

も成さない文章

次に、自動分類した結果と、事前に専門家に上記の 189 文章を同様の4種類に分類してもらい、その一致数(一致率)を比較した。結果を[表 4]に示す。

3.4 頻度分析

ここでは、「機構」が主語となる 189 文章が、該当の医薬品に対して「肯定的」な文章か「否定的」な文章かを、事前に専門家によって分類してもらい、各々の形態素の出現頻度と出現割合を算出した。

「肯定的」はプラス、「否定的」はマイナスとして、その差分から形態素を重み付けし、それぞれに特異的な形態素を抽出した。その結果を、[表 5]に示す。

4 考察とまとめ

前回の研究では、アンケートやブログ・ツイッターの分析といった、マーケティングの分野で定評のあるテキストマイニングツール「なづき」を採用し分析を進めていたが、今回のように領域の異なる行政文書を対象とした分析には不向きな面があった。⁴⁾

一方で、今回用いた TMS は、辞書の追加登録や、各種パラメータの変更が容易であり、テキストマイニングの対象に合わせて、比較的簡単にツールのカスタマイズが行えると言った特徴を備えており、様々な分析ツールや結果も可視化表示される。さらに、原文検索機能も充実しており、これらの機能は分析を進めていく上で大いに役立った。

今回の解析では、審査報告書の形態素解析の際に、専門用語に対応するため医学領域の用語を中心に扱っている「MEID 辞書」と「ライフサイエンス辞書」からおよそ 22 万語を新たに

追加登録し、形態素解析を行った。

その解析結果を見ると、追加登録した辞書には存在していない、薬事独特の用語や表現が使われていることが分かった。そのような薬事独特の用語については、対象となる審査報告書から出現頻度を算出し、約 100 語の薬事独特の専門用語を新たに追加登録した。

具体的には、「一次治療」「二次治療」「適合性書面調査」「多変量ロジスティック回帰分析」(出現頻度順)といった用語を追加した。

今回のように、専門性の高い文書を対象とした形態素解析を行う際は、専門用語辞書を追加するだけでは不十分なであり、それに加えて、解析対象から、新たに用語を抽出し、より特化した専門用語辞書を作成して解析することで、形態素解析の精度はさらに高くなると思われた。

また、前回の「なづき」の感性分析同様に、TMS の評判分析を用いて、審査報告書の文章の内容が「肯定的」なのか「否定的」なのかを自動分類する実験を行ったが、専門家の判定と評判分析の判定一致率は低率であった。唯一、「肯定的でも否定的でも無い文章」の自動判定と、専門家の判定との一致率が、50%を超えており、審査報告書の中で、あまり重要でない文章を削ぎ落とすという点では、この結果は役に立つかも知れない。しかし、全体的な評判分析の結果を見ると、審査報告書を対象に、市販のテキストマイニングツールに付属されている、文章判定分析機能をそのまま用いても、精度が高い結果を得られる可能性は低い。

判定分析の今後の課題として、形態素解析に用いる辞書同様、文章判定分析に関するアルゴリズムについても、カスタマイズする必要があると思われた。

一方、頻度分析の結果をみてみると、前回の研究結果[4]と比較して、ベバシズマブの特徴的な用語が抽出されていた。

これは、解析対象を文書全体ではなく、「機構」を主語とする文章でかつ専門家が「肯定的」「否定的」と分類した文章に絞ったためとおもわれる。

[表 5]の形態素のランキングを見てみると、特に Negative な形態素において、ベバシズマブに特徴的な用語が抽出されている。具体的には、「高血圧」「消化管穿孔」「塞栓症」といった用語である。これらの用語は、ベバシズマブの添付文書の「警告」欄に含まれている用語である。

今回の実験では、ベバシズマブのみを対象として、形態素を抽出したが、解析の対象を増やすことで、審査報告書における形態素の「肯定的」「否定的」の重み付けが、より一般化出来るかも知れない。そして、文章判定分析のカスタマイズをする際に、これらの形態素を「肯定的」なのか「否定的」なのかを自動判定する時の評価語に加えることで、判定分析の精度より向上するかもしれない。

本研究では、分子標的薬の一つであるベバシズマブの審査報告書を対象に、審査のポイント抽出に向けたテキストマイニングを試みた。

G. 研究発表

1. 学会発表

1-1.小野大樹, 尾崎哲夫, 池田正行, 横井英人, CoDx の承認審査に関するナレッジベースの構築に向けたテキストマイニング技術活用の検討, 第 31 回医療情報学連合大会/第 12 回日本医療情報学会学術大会, 2011

1-2.小野大樹, 池田正行, 上村幸司, 長井美

和, 横井英人, 分子標的薬の承認審査報告書における審査のポイント抽出とその解析の試み, 第 32 回医療情報学連合大会/第 13 回日本医療情報学会学術大会, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

[1] 鳥山裕司. 医薬関連バイオマーカーの特許出願動向にみる日本の課題. 政策研ニュース 2008;26:22-26.

[2] JAPIC 日本の新薬審査報告書 DB. http://www.shinsahoukokusho.jp/dar_us/dar/search/usDarSearch.jsp.

[3] 豊田 裕貴, 菰田 文男. 特許情報のテキストマイニング, ミネルヴァ書房, 2011

[4] 小野大樹, 尾崎哲夫, 池田正行, 横井英人. CoDx の承認審査に関するナレッジベースの構築に向けたテキストマイニング技術活用の検討. 医療情報学連合大会論文集 2011;31:525-528

表 1:対象とした 10 種類の分子標的薬

一般名	商品名	剤形	効能効果	標的	主な副作用(上位3つ)	重大な副作用(上位3つ)
セシキシマブ(遺伝子組換え)	アービタックス	注射液	EGFR陽性の活癌切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	EGFR	吐瀉(87.2%)、発疹(61.5%)、食欲不振(56.4%)	重症の infusion reaction、重症の皮膚症状、閉塞性肺疾患
リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン	注射液	1 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 2 インフリム(111β)イブリクモマブ、チルクセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y)イブリクモマブチルクセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前後も	CD20	発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)	アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害
メタルニイマチニブ	グレベック	錠剤	1 慢性骨髄性白血病 2 KIT (CD117)陽性消化管間質腫瘍 3 F247、ラチルフィア染色体陽性慢性リンパ性白血病	Bcr-Abl-TKI	嘔気(45.7%)、好中球減少症(42.9%)、血小板減少症(40.0%)	骨髄抑制、出血、消化管穿孔
ボルネゾミブ	ベルグアイド	注射液	再発又は難治性の多発性骨髄腫	プロテアソーム	貧血(73.5%)、リンパ球数減少(64.7%)、白血球数減少	肺障害、心障害、末梢性ニューロパシー
ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスタチン	注射液	1 活癌切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 2 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	VEGF	好中球減少症(18.9%)、白血球数減少(18.5%)、高血圧(14.6%)	ショック、アナフィラキシー様症状、消化管穿孔、潰瘍
トラスツマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン	注射液	1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌 2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法 3 HER2過剰発現が確認された活癌切除不能な進行・再発の胃癌	HER2	乳癌:悪寒(4.5%)、頭痛(3.6%)、発熱(3.5%) 胃癌:悪心(63.3%)、好中球減少症(53.4%)、嘔吐(43.9%)	心障害、アナフィラキシー様症状、閉塞性肺炎、肺障害
シタフェニトシル酸塩	ネクサバル	錠剤	1 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2 切除不能な肝細胞癌	VEGFR-TKI	リンパ球減少(59.6%)、手足症候群(55.2%)、アザトーゼ上昇(40.7%)	手足症候群、剥脱性皮膚炎、皮膚粘膜炎様候群(Steven-Johnson症候群)
スニチニブリン酸塩	スニチン	錠剤	1 イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 2 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	VEGFR-TKI	血小板減少(91.4%)、白血球減少(85.2%)、皮膚発赤(87.1%)	骨髄抑制、感染症、高血圧
ゲムツマブ/オノズマブ(遺伝子組換え)	マイロターグ	注射液	再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病	CD33	発熱(85.0%)、血小板減少(85.0%)、白血球減少(82.5%)	infusion reaction、重篤な過敏症、血液障害(骨髄抑制等)
グフィチニブ	イレック	錠剤	手術不能又は再発非小細胞肺癌	EGFR-Ti	発疹(62.7%)、下痢(49.0%)、そう痒症(49.0%)	急性肺障害、閉塞性肺炎、重症の下痢、脱力

表 2: ベバシズマブの審査報告書の概要

項目	値	品詞	出現回数
延べ単語数	40081	名詞	31205
総行数	2172	記号	3919
総文数	8960	動詞	2537
単語種別数	7466	接続詞	1486
平均行長(文字数)	63.4	副詞	402
平均文長(文字数)	15.4	形容詞	300
		連体詞	204
		感動詞	8
		分かち書きエラー	7
		接頭詞	6

表 3:辞書の違いによる正答率の比較

デフォルト辞書			カスタマイズ辞書		
評価	形態素数	割合	評価	形態素数	割合
正解	1573	88%	正解	1731	97%
誤り	192	11%	誤り	34	2%

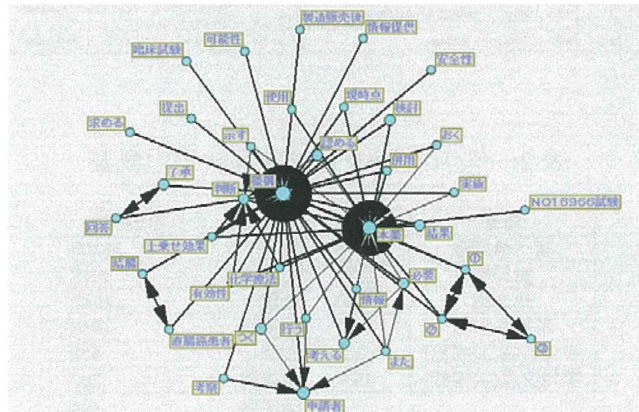
表 4:評判判定と専門家の判定の一致数(一致率)

TMSIによる判定	専門家による判定と一致した数(一致率)	
結果	判定数	
Positive	49(25%)	16(35%)
Negative	17(8%)	3(17%)
Positive & Negative	13(7%)	0
Blank	110(58%)	60(54%)
合計	189	79(42%)

表 5:形態素の重み付けランキング(左:上位 15 位、右:下位 15 位までそれぞれ抜粋)

形態素	品類	品類詳細	positive 出現割合	negative 出現割合	positive 出現割合	negative 出現割合	出現割合 差*1000	形態素	品類	品類詳細	positive 出現割合	negative 出現割合	positive 出現割合	negative 出現割合	出現割合 差*1000
1 判断	名詞	一般	35	14	0.321	-0.010	11.88	高血圧	名詞	一般	1	14	0.001	-0.010	-8.96
2 有効性	名詞	一般	16	3	0.310	-0.002	7.75	抗ペブシズマブ抗体	名詞	一般	0	9	0.000	-0.006	-6.15
3 伴同	名詞	一般	18	5	0.311	-0.003	7.61	養える	名詞	一般	29	34	0.018	-0.023	-5.47
4 化学療法	名詞	一般	20	7	0.312	-0.005	7.47	危険因子	名詞	一般	0	8	0.000	-0.005	-5.47
5 二次治療以降	名詞	一般	12	0	0.307	0.000	7.35	高い	名詞	一般	3	9	0.002	-0.006	-4.31
6 了承	名詞	サ変接続	18	6	0.311	-0.004	6.93	影響	動詞	自立	1	7	0.001	-0.005	-4.17
7 示す	動詞	自立	16	5	0.310	-0.003	6.39	消化管穿孔	名詞	サ変接続	1	7	0.001	-0.005	-4.17
8 上乗せ効果	名詞	一般	18	8	0.311	-0.005	5.56	申請書	名詞	一般	28	31	0.017	-0.021	-4.03
9 進行	名詞	サ変接続	9	0	0.305	0.000	5.51	再発	名詞	サ変接続	7	12	0.004	-0.008	-3.91
10 本薬	名詞	一般	71	56	0.344	-0.038	5.23	可能性	名詞	一般	5	10	0.003	-0.007	-3.77
11 求める	動詞	自立	18	9	0.311	-0.006	4.88	求める	動詞	自立	4	9	0.002	-0.006	-3.70
12 一次治療例	名詞	一般	10	2	0.308	-0.001	4.76	今後	名詞	一般	6	10	0.004	-0.007	-3.16
13 回答	名詞	サ変接続	14	6	0.309	-0.004	4.48	必要	名詞	サ変接続	15	18	0.008	-0.012	-3.11
14 治療効果不能	名詞	一般	7	0	0.304	0.000	4.29	右室事象	名詞	一般	4	8	0.002	-0.005	-3.02
15 妥当	名詞	一般	8	1	0.305	-0.001	4.22	重症症	名詞	一般	3	7	0.002	-0.005	-2.95

図 1:TMS の分析機能の例(対象文書内の形態素の共起関係をグラフ構造で表現している)



Ⅲ. 発表論文

Letter to the Editors

Are there any differences in the regulations of personalized medicine among the USA, EU and Japan?

Rumiko Shimazawa & Masayuki Ikeda

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

In their cautious review, Shah and Shah [1] emphasized differences in regulations of personalized medicine (PM) among the three major authorities, the US Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Agency (EMA) and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) in Japan. Specific points regarding the differences, however, were not raised for the drugs they selected for discussion in their review. Given that the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) brings together the regulatory authorities and pharmaceutical industries of the USA, Europe and Japan, scientific and technical aspects of drug registration should be harmonized. To identify differences, if any, in regulations of PM, we investigated approvals of PM drugs in the three regions.

As a typical example of PM, we focused on PM [2] drugs whose pharmacogenomic biomarker is required on the label. We also studied ivacaftor and pertuzumab, which were omitted in the list [2] simply because they were approved after publication of the list. The US, European and Japanese approval data on these drugs were obtained from Drugs@FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/>), European public assessment reports (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125) and the PMDA website (<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInIt/>), respectively. We defined submission/approval delay as the difference between the date of submission/approval in the USA and that in the EU or in Japan.

Of 17 FDA-approved drugs and 18 indications whose biomarker is labelled as required, 13 drugs and 14 indications were approved in the EU, whereas 12 drugs and 12

indications were approved in Japan (Table 1). The median submission delay from the submission in the USA was 0 months in the EU and 21 months in Japan. The median approval delay from the approval in the USA was 6 months in the EU and 28 months in Japan.

One would expect that labels would not differ significantly among countries, given that regulatory authorities evaluate the same scientific data. Both biological and non-biological factors, however, can affect regulatory decisions. For example, a much lower incidence of cystic fibrosis [3] and melanoma [4] in Japan compared with the West could discourage the makers of ivacaftor and vemurafenib to file an application to the PMDA. Denileukin diftitox and tositumomab, which were approved for lymphoma by the FDA in 1999 and 2003, respectively, remain unavailable in both the EU and Japan, probably because better treatment modalities are available now.

The approval delay in Japan was observed in other therapeutic areas [5]. The present study shows that three-quarters of the approval delay consisted of delays in submission. The approval delay without submission delay in the EU indicates that the reviews took longer for the EMA than for the FDA. The cross-sectional design of our study makes causal inference of these delays difficult.

Our results show some similarities and differences in the approvals of PM drugs among the three regions of the ICH. Further studies are needed to investigate differences in postmarketing regulations of PM drugs, because such regulations are important for risk-benefit assessment of PM and are greatly affected by local factors, such as health policies, culture and financial settings.

Competing Interests

There are no competing interests to declare.

To be published with LET-00549-12.

Table 1

US, EU and Japanese data on the approval of personalized medicine drugs whose pharmacogenomic biomarker is required on the label

Generic name	US trade name	Indication	Biomarker	Submission date			Approval date			Submission delay (months)		Approval delay (months)	
				USA	EU	Japan	USA	EU	Japan	USA-EU	USA-Japan	USA-EU	USA-Japan
Arsenic trioxide	Trisenox	APL	PML/RAR α	March 2000	December 2000	June 2003	September 2000	March 2002	October 2004	8	38	17	49
Cetuximab	Erbix	Colon cancer	EGFR, KRAS	August 2003	July 2003	January 2007	February 2004	June 2004	July 2008	-1	42	5	53
Crizotinib	Xalkori	Lung cancer	ALK	March 2011	NA	March 2011	August 2011	Unapproved	March 2012	—	0	—	7
Dasatinib	Sprycel	CML/Ph1+ ALL	Ph1/BCR-ABL	December 2005	January 2006	August 2007	June 2006	November 2006	January 2009	0	20	5	31
Denileukin diftitox	Ontak	Lymphoma	CD25	December 1997	NA	NA	February 1999	Unapproved	Unapproved	—	—	—	—
Imatinib (1)	Gleevec	CML	Ph1/BCR-ABL	February 2001	March 2001	April 2001	May 2001	November 2001	November 2001	0	2	6	6
Imatinib (2)	Gleevec	MDS/MPD	PDGFR	December 2005	NA	NA	October 2006	November 2006	Unapproved	—	—	1	—
Ivacaftor	Kalydeco	Cystic fibrosis	CFTR (G551D)	October 2011	October 2011	NA	January 2012	July 2012	Unapproved	0	—	6	—
Lapatinib	Tykerb	Breast cancer	Her2/neu	September 2006	October 2006	March 2007	March 2007	June 2008	April 2009	1	7	15	25
Lenalidomide	Revlimid	Multiple myeloma	Chromosome 5q	April 2005	February 2006	June 2009	December 2005	June 2007	August 2010	11	51	18	56
Maraviroc	Selzentry	HIV	CCR5	December 2006	December 2006	October 2008	August 2007	September 2007	December 2008	0	22	1	17
Nilotinib	Tasigna	CML/Ph1+ ALL	Ph1/BCR-ABL	September 2006	October 2006	June 2007	October 2007	November 2007	January 2009	0	9	1	15
Panitumumab	Vectibix	Colon cancer	EGFR, KRAS	December 2005	April 2006	June 2008	September 2006	December 2007	April 2010	4	30	14	43
Pertuzumab	Perjeta	Breast cancer	Her2/neu	December 2011	NA	NA	June 2012	Unapproved	Unapproved	—	—	—	—
Tositumomab	Bexxar	Lymphoma	CD20 antigen	June 1999	NA	NA	June 2003	Unapproved	Unapproved	—	—	—	—
Trastuzumab	Herceptin	Breast cancer	Her2/neu	May 1998	February 1999	January 2000	September 1998	August 2000	April 2001	9	21	23	30
Tretinoin	Vesanoid	APL	PML/RAR α	NA	NA	NA	November 1995	December 1996	January 1995	—	—	13	-10
Vemurafenib	Zelboraf	Melanoma	BRAF	April 2011	May 2011	NA	August 2011	February 2012	Unapproved	0	—	6	—

Abbreviations are as follows: ALK, anaplastic lymphoma kinase; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; APL, acute promyelocytic leukaemia; BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CCR5, chemokine receptor type 5; CD, cluster of differentiation; CEL, chronic eosinophilic leukaemia; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; CML, chronic myelogenous leukaemia; EGFR, epidermal growth factor receptor; GIST, malignant gastrointestinal stromal tumours; Her2/neu, human epidermal growth factor receptor 2; HES, hypereosinophilic syndrome; KRAS, Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog; MDS/MPD, myelodysplastic syndrome/myeloproliferative diseases; NA, not available; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; Ph1/BCR-ABL, Philadelphia chromosome/breakpoint cluster region-Abelson tyrosine kinase; PML/RAR α , promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha.

REFERENCES

- 1 Shah RR, Shah DR. Personalised medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 698–721.
- 2 The Personalized Medicine Coalition. The case for personalized medicine. Washington, DC, 2011. Available at <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/about/about-personalized-medicine/the-case-for-personalized-medicine> (last accessed 17 August 2012).
- 3 Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 544–7.
- 4 Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002; 97: 72–81.
- 5 Shimazawa R, Ikeda M. Japan lags behind the UK in neurological drug approvals. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 473–5.

RECEIVED

24 August 2012

ACCEPTED

29 August 2012

ACCEPTED ARTICLE PUBLISHED ONLINE

14 September 2012

CORRESPONDENCE

Masayuki Ikeda, MD, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Sakamoto 1-12-4, Nagasaki 852-8523, Japan.

Tel.: +81 95 819 7045

Fax: +81 95 819 7048

E-mail: massie.ikeda@gmail.com

産業界及び FDA スタッフ向けガイダンス草案 体外コンパニオン診断機器ガイダンス草案*²

米国保健省食品医薬品局 (FDA) 医療機器・放射線保健センター (CDRH)
生物製剤評価研究センター (CBER) 医薬品評価研究センター (CDER)

Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff In Vitro Companion Diagnostic Devices Draft Guidance*³

翻訳：嶋澤 るみ子*¹, 池田 正行*¹

本ガイダンス草案は、最終決定された段階で、本トピックにおける FDA の現在の考え方を示すものになる。これは、誰に対しても、何らかの権利を約束する、又は、付与するものではなく、FDA 又は公的に制約を及ぼすものではない。該当する法規及び規則の要件を満たせば、他の方法を用いることも可能である。他の方法について協議したい場合、本ガイダンスの実行を担当する FDA 職員へ問い合わせ下さい。もし適切な FDA 職員が分からない場合は、本ガイダンス表題頁に記載された電話番号へ問い合わせ下さい。

I. 序論

本ガイダンスは、(1) その安全かつ効果的な使用が、体外コンパニオン診断機器 (又は検査) の利用依存する治療用製品 (therapeutic product)¹⁾ の開発を計画してい

るスポンサー、及び (2) 対応する治療用製品との併用を目的とした体外コンパニオン診断機器の開発を計画しているスポンサーを支援することを目的とする。

具体的には、ガイダンスでは、以下の達成を目的とする。

- ・体外コンパニオン診断機器 (IVD コンパニオン診断機器 (IVD companion diagnostic device)) を定義する。
- ・IVD コンパニオン診断機器の FDA による監督の必要性を説明する。
- ・IVD コンパニオン診断機器の使用が、治療用製品の安全かつ効果的な使用のために不可欠であるならば、ほ

1) 本ガイダンスで使用されている治療用製品とは、治療及び予防を目的とした医薬品 (therapeutic, preventive, and prophylactic drugs) と生物学的製剤 (biological products) が含まれる。本ガイダンスは、明示的に体外診断薬を併用する治療機器に言及してはいないが、本ガイダンスで議論している原則は、そのような機器の市販前審査の参考になるかもしれない。

*¹ 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 生命医科学講座 創薬科学 長崎市阪本 1-12-4 (〒 852-8523)

Nagasaki University, Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4, Sakamoto, Nagasaki 852-8526, Japan

*² 本翻訳は厚生労働科学研究費 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究) 「コンパニオン体外診断用医薬品の臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究」として、他国のコンパニオン診断薬の規制要件状況調査を目的としたものである。

*³ 本ガイダンスはコメントを求めることのみを目的として配布している。発行日：2011年7月14日 (コメントの提出方法、問い合わせ先、序文等の部分は省略している。)

とんどの場合、IVD コンパニオン診断機器と治療用製品は、治療用製品のラベリングで示された使用に対して FDA の承認又は許可を同時期に受けるべきであることを明確にする。

- ・産業界及び FDA スタッフに対し、予定される市販前の規制上の方針と FDA の規制執行の指針を提供する。
- ・治療用製品の安全性と有効性を確保するために、IVD コンパニオン診断機器の併用を明記した治療用製品のラベリングに関連する特定の法令及び規制上の承認要件について説明する。

FDA は、本ガイダンスで論じられる治療用製品あるいは IVD コンパニオン診断機器の開発を検討しているスポンサーに対し、製品開発計画が IVD コンパニオン診断機器／治療用製品の対での安全性と有効性を確立するのに十分なデータをもたらすことを確実にするために、関連する医療機器と治療用製品の両方の審査部門との協議を求めることを奨励する。

本ガイダンスを含む FDA のガイダンス文書は、法的強制力のある義務を定めるものではない。ガイダンスは、トピックに関する FDA の現在の考え方を説明するものであって、特定の規制や法的要件が引用されていない限り、単なる推奨事項と見なすべきである。FDA ガイダンスにおいて使用される「すべきである (should)」の言葉は、提案又は推奨を意味し、必須事項を意味するものではない。

II. 背景

診断用検査は、治療用製品の使用効果を向上させるために長年用いられている。検査は治療用製品の開発中にも、FDA が規制上の決定に使用するデータ取得のために使用される。治療用製品の市販後、医療従事者は、例えば特定の治療に対する適切な患者の選択や、投与計画の最適化のために、関連する診断用検査を利用できる。

最近、表示された安全性と有効性の主張を満たすために、診断用検査の利用に依存する治療用製品の開発がより一般的になってきた。例えば、そのような検査は、治療に適切な集団、あるいは重篤な副作用のリスクが高くなるため特定の治療を受けるべきではない集団を識別できる。関心の高まった理由の一つは、治療に異なる反応を示す部分集団を識別できる新しい技術の出現にある。これらの技術は、治療に反応する可能性がより高い、又は特定の副作用のリスクがより低いあるいは高い患者を識別することにより、より個別化、又は個人化した医療の可能性を高めている。

適切な科学的根拠がその手法を支持している場合、

目次

- I. 序論
- II. 背景
- III. IVD コンパニオン診断機器の定義と用途
- IV. IVD コンパニオン診断機器と治療用製品の審査と承認
 - A. 新規治療用製品
 - B. 承認済 IVD コンパニオン診断機器を伴わない治療用製品の承認
 1. 重篤又は生命を脅かす状態に対する新規治療用製品
 2. 既承認の治療用製品
 - C. 一般的指針
- V. ラベリング
 - A. 治療用製品のラベリング
 - B. IVD コンパニオン診断機器のラベリング
- VI. 研究使用

FDA は承認又は許可された IVD コンパニオン診断機器の利用に依存する治療用製品の開発を奨励する—そのような対応する治療用製品と併用する IVD コンパニオン診断機器は、既にいくつか承認又は許可されている²⁾。

診断機器からの結果が、患者治療の決定要因になる場合、医療従事者が、それらの結果を信頼できなければならぬ。IVD コンパニオン診断機器の不十分な性能が、深刻な治療結果をもたらすかもしれない。そのような機器は、分析的（例えば、正確に目的タンパク質の発現量を測定しない）、又は臨床的（例えば、重篤な副作用のリスクが増加する患者を識別しない）に機能していないかもしれない。誤った IVD コンパニオン診断機器の結果は、適切な治療の保留、又は不適切な治療の実施につながる可能性がある。したがって FDA は、IVD コンパニオン診断機器と治療用製品の併用が、IVD コンパニオン診断機器と治療用製品の両方の安全性と有効性に関する重大な懸念をもたらすと考えている。不十分な「性能特性 (performance characteristics)」³⁾ を有する IVD

- 2) 治療用製品と IVD コンパニオン診断機器の両方で確立された性能指標の重要性を示している。現在承認されている IVD コンパニオン診断機器の例としては、ハーセプチン（トラスツズマブ）による転移性乳がんと胃がんの治療を判断する FDA 承認 HER-2 検査がある。ハーセプチンは、HER-2 マーカー陰性集団に対し無効であり、重篤な副作用を引き起こす可能性がある。したがって、治療の恩恵を受けることができる患者のみを識別する IVD コンパニオン診断機器を使用することが重要である。

コンパニオン診断機器、あるいはその他の安全性と有効性に関する問題は、患者を回避可能な治療リスクにさらす可能性があるため、FDA は、治療用製品の安全かつ効果的な使用が IVD コンパニオン診断機器に依存する場合、IVD コンパニオン診断機器の安全性と有効性を評価する予定である。

IVD コンパニオン診断機器自身の開発だけでなく、IVD コンパニオン診断機器の併用を意図した治療用製品の開発と承認を促進するために、FDA は、これらの機器及び製品に関連する指針の明確化を進めている。FDA はまた、関連する部局間の効果的なコミュニケーションを確保し、一貫性のある効率的な製品の審査を促進するため、適切な内部方針と手順を作成中である³⁾。

Ⅲ. IVD コンパニオン診断機器の定義と用途

IVD コンパニオン診断機器とは、対応する治療用製品の安全かつ効果的な使用のために不可欠な情報を提供する体外診断機器のことである⁵⁾。特定の治療用製品と IVD コンパニオン診断機器の使用法は、診断機器及び対応する治療用製品の両方のラベリング、並びに当該治療用製品のジェネリック同等品のラベリングに明記される。

IVD コンパニオン診断機器は、対応する治療用製品の安全かつ効果的な使用において、下記の目的のために、不可欠である場合がある。

- ・特定の治療用製品から利益を受ける可能性が最も高い患者を識別する⁶⁾。
- ・特定の治療用製品による治療の結果として、重篤な副作用のリスクが高くなる可能性が高い患者を識別する。

3) 21 CFR809.10(b)(12) を参照。

4) 一部の例では、治療用製品との併用を意図した IVD コンパニオン診断機器とその治療用製品は、共に「組合せ製品(combination product)」を構成する可能性がある。21 CFR32(e)(3)及び(4)を参照のこと。IVD コンパニオン診断機器と治療用製品が共に、実際、組合せ製品を構成するか否かは、個別に決定されるべきである。また、組合せ製品の状態は、本ガイダンスの範囲を超えて規制要件に影響を及ぼす可能性がある。詳細については、Office of Combination Products へ問い合わせるか、FDA ウェブサイトの該当ページ <http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm> を参照のこと。

5) 通常、治療用製品と IVD コンパニオン診断機器の併用により、治療用製品の利益がそのリスクを超えることを意味する。

6) これは、他の集団における治療用製品の安全性と有効性に関する情報が不足しているため、治療が適応される特定集団の患者を識別するものも含めることができる。例として、腫瘍細胞におけるマーカーの存在から、他の治療法に反応する可能性が低いと考えられている患者にのみ適応となる治療が挙げられる。

- ・安全性の向上や効果を達成するために治療を調整（例えば、スケジュール、用量、中止）する目的で治療に対する反応をモニターする。

FDA はこの定義に、治療用製品の使用に関して医師に有用な情報を提供するのが目的ではあるが、治療用製品の安全かつ効果的な使用における決定要因ではない臨床検査は含めない⁷⁾。

理想的には、治療用製品とそれに対応する IVD コンパニオン診断機器は同時に開発され、対応する治療用製品の臨床開発プログラムからのデータを使用して、IVD コンパニオン診断機器の臨床性能と臨床的意義を確立するのが望ましい。——ただし、FDA は同時開発が不可能な場合があることを認識している。特定の治療用製品の安全かつ効果的な使用を支える IVD コンパニオン診断機器は、新規 IVD 機器（すなわち、新しい検体に対する新たな検査）、異なる製造業者が開発した既存機器の新バージョン、又は別の目的のために承認又は許可されている既存の機器、に当たる場合がある。

次項では、対応する IVD コンパニオン診断機器と併用する治療用製品の承認に関する FDA の方針を概説する。

Ⅳ. IVD コンパニオン診断機器と治療用製品の審査と承認

IVD コンパニオン診断機器及びそれに対応する治療用製品の申請は、適用される規制要件に応じて審査、承認される。IVD コンパニオン診断機器の申請は、連邦食品医薬品化粧品法（連邦法）と関連する医療機器規制に基づき、医療機器規制当局により審査され、承認又は許可される。治療用製品の申請は、連邦法 505 条（すなわち、医薬品）あるいは公衆衛生法 351 条（すなわち、生物学的製剤）と、関連する医薬品及び生物学的製剤の規制のもとで、審査、承認される⁸⁾。FDA は、各 IVD コンパニオン診断機器の申請を、対応する治療用製品の一環、又は同時に審査する意向であり、検査／治療用製品の対での FDA 審査は、関連する FDA 部局間の共同で実施される予定である。

7) そのような検査の例はなじみ深く、十分理解された生化学的分析（例えば、血清クレアチニン又はトランスアミナーゼ）であり、臓器機能のモニター使われている。ただし、治療用製品との関連で、このような検査に使用する場合、IVD コンパニオン診断機器で要求される水準及びその使用に対する承認又は許可が必要になる可能性があることに留意する。新しい体外診断機器が有用な情報を提供するが、治療用製品の安全かつ効果的な使用における決定要因ではない場合、IVD コンパニオン診断機器とは見なされないことにも留意する。

A. 新規治療用製品

新規治療用製品の場合は、IVD コンパニオン診断機器は、治療用製品の安全かつ効果的な使用を支えるために、同時期に開発、承認又は許可されるべきである（例えば、共同開発）。IVD コンパニオン診断機器の結果は、治療用製品の安全かつ効果的な使用のために不可欠になり、その使用は治療用製品のラベリングに明記される（すなわち、治療用製品はIVD コンパニオン診断機器と併用する場合にのみ、安全かつ効果的と見なされる）。治療用製品を承認する前に、FDA は、IVD コンパニオン診断機器が適切に検証され、適切な安全性と有効性の基準、又は治療用製品のラベリングに示されている使用法と実質的同等性を満たしていることを判断する。IVD コンパニオン診断機器は治療用製品の安全かつ効果的な使用に不可欠であるため、いくつかの例外を除いて（B 項を参照）、FDA は、IVD コンパニオン診断機器がその効能に対して承認又は許可されていない場合、IVD コンパニオン診断機器と併用する新規治療用製品、又は新たな治療用製品の効能を承認できないと考えている。IVD コンパニオン診断機器の承認や許可は、機器の適切な評価と、対象集団に対する十分な性能特性を持っていることを保証することになる。

B. 承認済 IVD コンパニオン診断機器を伴わない治療用製品の承認

FDA は、使用が表示されている IVD コンパニオン診断機器が同時期に承認又は許可されていないにもかかわらず、治療用製品を承認するのが適切であると判断することがある。その2つのシナリオについて、以下に説明する。通常、治療用製品が、その IVD コンパニオン診断機器の承認、又は許可なしで承認された場合、FDA は、治療用製品との併用を目的とした IVD コンパニオン診断機器が、適切な IVD 機器の申請によって、その後承認又は許可され、治療用製品のラベリングが、IVD コンパニオン診断機器を含めた形に改訂されることを期待する。更に FDA は、承認又は許可された IVD コンパニオン診断機器がない治療用製品の使用による安全上の問題に対処するために、追加的保護が必要かどうか検討する⁸⁾。

8) IVD コンパニオン診断機器と治療用製品が、一緒に組合せ製品の定義の範囲にある場合、単一の組合せ製品の申請にできる場合もあるが、適切な場合には、当局は組合せ製品の構成部分ごとに個別の申請を要求する場合がある。21 CFR34(c)を参照のこと。

1. 重篤又は生命を脅かす状態に対する新規治療用製品

FDA は、治療用製品が、十分な代替治療法が存在しない重篤又は生命にかかわる状態の治療を目的として、未承認又は未許可の IVD コンパニオン診断機器と併用する治療用製品の使用による利益が、承認又は許可された IVD コンパニオン診断機器がないリスクを上回ることが明白な場合、IVD コンパニオン診断機器が承認又は許可されていない場合であっても、治療用製品の承認を決定することがある。

2. 既承認の治療用製品

FDA は、通常、IVD コンパニオン診断機器が承認又は許可されるまで、IVD コンパニオン診断機器の使用を規定する製品ラベリングの更新目的である既承認治療用製品の一部変更申請を承認しない。それでも FDA は既承認の治療用製品のラベリングが、重大な安全性問題への対処のために改訂の必要が生じる場合があり、この問題に対処するために加えた変更が、まだ承認又は許可されていない診断用検査の利用を必要とするかもしれないことを認識している。このような状況下で、治療用製品と未承認又は未許可 IVD コンパニオン診断機器の併用による利益が、承認又は許可された IVD コンパニオン診断機器がないリスクを上回ることが明白な場合、FDA は、治療用製品のラベリング変更の承認を、IVD コンパニオン診断機器が承認又は許可されるまで、遅延させるつもりはない。

C. 一般的指針

治療用製品の安全かつ効果的な使用が IVD コンパニオン診断機器の使用に依存している場合は、治療用製品が承認された時点で、承認又は許可された IVD コンパニオン診断機器が使用可能であるべきである。FDA は、治療用製品のスポンサーがその治療用製品の開発計画において、承認又は許可された IVD コンパニオン診断機器の必要性に対処することを期待している。治療用製品のスポンサーは、独自の IVD コンパニオン診断機器の開発を決定すること、適切な IVD コンパニオン診断機器を開発するために診断機器のスポンサーと提携すること、又は既存 IVD 診断機器（自身、又は他のスポンサーのもの）を、適切な使用目的に対応するための変更をすることを検討することができる。以下の一般的方針は、

9) 安全対策は、必要に応じて、リスク評価・軽減戦略 (risk evaluation and mitigation strategy: REMS)、又は市販後要件を含めることができる。

治療用製品とその IVD コンパニオン診断機器が、同一又は異なる組織により、開発、製造されているかどうかに関わらず適用される。

- ・FDA はすべての医療機器と同様、IVD コンパニオン診断機器に対する規制方針の決定に、リスクに基づくアプローチを適用する。これは、規制方針が IVD コンパニオン診断機器の使用目的と、安全性と有効性の合理的な保証を提供するために必要な管理に基づいて、患者へのリスクレベルに依存することを意味する。したがって、リスクレベルは、リスク軽減に利用可能な管理とともに、IVD コンパニオン診断機器が市販前承認申請 (premarket application: PMA) 又は、510(k) を必要とするかどうかを明確にする¹⁰⁾。FDA はスポンサーに、IVD コンパニオン診断機器に見込まれる規制方針について、FDA と早期に相談することを推奨する。FDA による市販前審査では、IVD コンパニオン診断機器がその使用目的に適した性能特性を有するか否かが判断される。
- ・上記 B 項で説明した状況を除いて、治療用製品と IVD コンパニオン診断機器の申請の審査終了後及び両製品が承認又は許可の準備が整っていると判断された後、FDA は同時に両製品の承認、又は承認及び許可を交付する予定である。FDA は、同時承認を容易にするために、スポンサーに臨床開発と市販前申請の時期を選ぶことを強く奨める。
- ・IVD 診断機器が既に合法的に販売され、その IVD 診断機器製造業者が、新規治療用製品用の IVD コンパニオン診断機器としての新しい使用法で、その機器の販売を意図している場合、FDA は新規治療用製品と併用する IVD 診断機器の新たな使用法を、安全性と有効性の新規又は追加の問題を提起する機器の使用目的の重要な変更と考える (21 CFR807.81(a)(3)(ii), 814.39(a) を参照)。したがって、新規使用法に対する適切な市販前申請 (PMA 又は 510(k)) により、新規治療用製品との併用の承認又は許可を受けなければならない。
- ・既に承認又は許可済みの IVD コンパニオン診断機器と同じように使われる新規 IVD コンパニオン診断機器 (例、異なる製造業者、異なる技術特性) は、必要に応じて PMA 又は従来の 510(k) の下で審査される。

10) 経験によれば、市販前届出 (premarket notification) を伴うクラス II の分類 (510(k))、又は他の種類の届出が適切な場合もあるが、ほとんどの IVD コンパニオン診断機器は、クラス III 機器となることを示唆している。

V. ラベリング

A. 治療用製品のラベリング

連邦法は、処方薬及び医療機器のラベリングに、医療従事者が製品を使用するときに必要な情報を含むことを要求している (21 U.S.C.352(f), 21 CFR201.100(c)(1), Part 801.109(c), (d))。ラベリングは、多くの場合、治療用製品をどのようにいつ使用するか、あるいは使用すべきか否かを決定する診断用検査についての情報を含んでいる。医薬品と生物学的製剤のラベリング規則は、これらの治療用製品の安全かつ効果的な使用に対する診断用検査の重要性を明確に認めている。医薬品と生物学的製剤のラベリング規則 (21 CFR201.56 及び 57) によると、製品のラベリングは (1) 薬剤を必要とする患者の選択又はモニタリングに必要な具体的な検査、(2) 特定の患者集団 (例えば、遺伝的特性により定義されたグループ) における投与量の変更、(3) 患者の反応の追跡、又は予測される副作用の識別に役立つあらゆる臨床検査の特定、に関する情報が含まれている必要がある。ラベリング規則は、そのような考察に適切なラベリングの項目 (例：効能・効果、用法・用量、禁忌、警告及び使用上の注意、特定集団への使用) を定めている。以下に例を示す。

- ・医薬品又は生物学的製剤が、診断用検査によって識別される特定の患者集団のみに安全かつ有効であることが示されている場合、効能・効果の項目で医薬品が承認されている患者集団を明確に定義しなければならない (21 CFR201.57(c)(2)(i)(B) 及び (C))。
- ・診断用検査が、治療効果又は毒性作用のモニタリングのために不可欠である場合は、検査の種類を警告及び使用上の注意で特定しなければならない (21 CFR201.57(c)(6)(iii))。

IVD コンパニオン診断機器とそれに対応する治療用製品の承認されたラベリングは、完全かつ一貫していることが重要であるため、FDA は以下の点を明確にする。

- ・通常、IVD コンパニオン診断機器の使用に関する情報は、機器が IVD コンパニオン診断機器の定義を満たす場合 (III 項を参照)、対応する治療用製品のラベリングに含まれる。既に IV. B 項で明らかなように、未承認又は未許可の IVD 診断機器に関する情報が治療用製品のラベリングに含まれている場合がある。
- ・適切な場合、治療用製品のラベリングでは、特定製造業者の IVD コンパニオン診断機器ではなく、FDA が承認又は許可した IVD コンパニオン診断機器の種類 (すなわち、その機器の使用目的) を特定するべきである。これにより治療用製品のラベリングに記載され

た種類の承認又は許可された複数の IVD コンパニオン診断機器の開発と使用が促進される。

- ・治療用製品が承認された後に IVD コンパニオン診断機器が承認又は許可され、販売される場合は、治療用製品のラベリングは、IVD コンパニオン診断機器の使用法、あるいは IVD コンパニオン診断機器の種類に言及するために更新されるべきである (21CFR201.56 (a) (2))。

B. IVD コンパニオン診断機器のラベリング

IVD コンパニオン診断機器のラベリングは、診断機器の使用目的を特定することが要求される (21 CFR809.10 (a) (2))。したがって、治療用製品との併用を目的とする IVD コンパニオン診断機器は、使用が承認又は許可された治療用製品を特定しなければならない。場合によっては、IVD コンパニオン診断機器が、治療用製品のある薬効の分類との併用が適切であるとの結論に証拠が十分であれば、使用目的/使用効能は、分類内の各特定の製品ではなく、薬効の分類を使うべきである。

IVD コンパニオン診断機器が1つの疾患又は症状での治療用製品との併用が承認又は許可されている場合で、特定の IVD コンパニオン診断機器あるいは IVD コンパニオン診断機器の種類の使用が、他の疾患又は症状における治療用製品の安全かつ効果的な使用に不可欠であることを明記する新規、又は改訂された治療用製品のラベリングが使用可能になる場合、IVD コンパニオン診断機器のラベリングは、新規市販前申請（必要に応じて、PMA 又は 510(k)）又は PMA の一部変更申請の承認あるいは許可によって拡大すべきである。

IVD コンパニオン診断機器が1つの治療用製品との併用で承認又は許可されており、異なる治療用製品の安全かつ効果的な使用に同機器の使用が不可欠である証拠が得られている場合、IVD コンパニオン診断機器のラベリングは、新規市販前申請（必要に応じて、PMA 又は 510(k)）、又は PMA の一部変更申請（上記IV項に従って）の承認又は許可を通じて、新しい治療用製品を含むように拡大すべきである。治療用製品のラベリングも一部変更申請を提出し、改めるべきである。

VI. 研究使用

治療用製品の臨床試験で治療の決定に使用されるすべての診断機器は、機器が既に承認又は許可されている使用目的で用いられる場合を除き、研究用機器と見なされる。患者選択、治療の割付、又は治療群のような重要な治療上の決定を行うために使用する場合は、診断機器は、

被験者の健康、安全、又は福利に対して、潜在的に深刻なリスクの可能性があり、一般的に 21CFR812.38(m) (3) の下で、重大なリスクを伴う医療機器とみなされる。そして診断機器のスポンサーは、重大なリスクを伴う医療機器に対応する研究用機器に対する適用免除 (investigational device exemption: IDE) 規則を遵守する必要がある。このような場合、FDA はスポンサーが完全な IDE 規則下で試験を実施することを期待する¹¹⁾。

診断機器と治療用製品が、それぞれの承認（又は診断機器に応じた許可）を裏付けるために一緒に検討される場合、IDE 規則と研究用新薬 (investigational new drug: IND) 規則 (21 CFR 312) の両方の要件を満たしている方法で試験が行われれば、両製品は、同一の臨床試験で検討できる。

IVD コンパニオン診断機器の計画された使用方法と、臨床試験でのその使用に関する情報は、臨床試験申請に含まれるべきである。この情報は、FDA が、IVD 機器が臨床試験に被験者を登録するためにどのように使用され、検査の用途がどのように検証されるのかを理解し、助言するのに役立つであろう。治療用製品の IND に対しては、治療用製品の審査機関 (医薬品評価研究センター又は生物製剤評価研究センター (CBER)) が、診断用製品の審査機関 (医療機器・放射線保健センター又は CBER) から適切な専門的見解を取り入れて、統合した助言をスポンサーに提供することになる。

更に、IVD コンパニオン診断機器製品のスポンサーと治療用製品のスポンサー両方が、IVD コンパニオン診断機器の案に関する情報を、preIDE (適切な検証試験の計画、実行の確保を意図した協議の申請) で、診断用製品審査機関に提出することは有用である。これにより、IVD コンパニオン診断機器の検証の詳細に焦点を当てた深い議論が可能になり、医療機器の PMA 又は 510(k) に関して完全かつ適時に計画する助けになる。適切な場合、関連する治療用製品の審査機関からの専門的見解は、診断用製品審査機関の協議でも盛り込まれている。

FDA は、本ガイダンスで論じたいずれかの製品の開発を考慮しているスポンサーに対して、開発のできるだけ初期段階に、関連する医療機器と治療用製品の両方の審査部門との協議を持つことを、強く奨励する。

11) あるいは、IVD コンパニオン診断機器と治療用製品が組合せ製品と見なされている場合、FDA は研究用機器が治療用製品のための IND の下で検討されることを期待する。

臨床開発と患者選択に関連した ゲノム薬理学バイオマーカーに伴う方法論的問題への考察書 草案^{*2)} <1>

EMA ヒト用医薬品委員会

Reflection Paper on Methodological Issues Associated with Pharmacogenomic Biomarkers in
Relation to Clinical Development and Patient Selection ; Draft <1>

(9 June 2011, EMA/446337/2011)

European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

翻訳：嶋澤 るみ子^{*1, #}, 池田 正行^{*1}

1. 序論

ヒトゲノム研究の支援技術の利用により、治療の反応、又は予後のマーカーとして、特定の疾患に対する診断用ゲノムバイオマーカー (GBM) 研究の急増している。理論的に GBM は、高い特異性と表現型集団を分類から不可分の (遺伝的) 異質性の削減をもたらす。この利点は、医薬品開発時の脱落を減らし、全体的な開発費を低減する可能性があるため、医薬品開発にとっては非常に魅力的であり、それは薬物作用機序に関する理解を高め、個々の医薬品あるいは集団効果 (例えば、CYP 低代謝群) での有害事象の予測、そして前臨床及び臨床段階での新たな開発戦略に利用される。

ヒト用医薬品開発において、GBM は幅広い領域—患者選択、治療戦略や患者集団の層別化、副作用を含めた治療効果の早期評価及び予後—に、支援と影響を与える可能性がある。GBM は、事前に定義した部分集団の解析やあるいは臨床的特徴が不均一なため困難な新規試験デザインを可能にする機会をもたらしている^{1, 2)}。また GBM

は重篤な副作用を発現しやすい患者を事前に識別 (例えば、HLA-B*5701 とアバカビルの使用) し、リスク最小化を含むリスク管理戦略において重要な役割を果たすことができる。

近年、これら GBM のもつ数多くの側面が、多数の出版物で論じられているが、医薬品開発と規制において考慮される事項の議論の面では後れている。本文書の目的は、規制の観点から、GBM 関連の問題に、エビデンスに基づく考察を提供することである。また、医薬品と併用する GBM 診断用検査方法の共同開発についても言及する。

本文書で示している原則は、CHMP による販売承認申請の審査、科学的助言の文書、更に過去数年間にわた

- 1) EPAR_WC500049823.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000278/WC500049823.pdf
- 2) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2383915/pdf/14777800-5-9.pdf>

^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命医科学講座創薬科学 長崎市坂本 1-12-4 (〒 852-8523)

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan

^{*2} 本翻訳は厚生労働科学研究費 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究) 「コンパニオン体外診断用医薬品の臨床性能試験の在り方に関する再帰的研究」として、他国のコンパニオン診断薬の規制要件状況調査を目的としたものである。(※コメントの提出方法等の部分は省略している。また出典の更新と訂正を行っている。)

[#] 責任著者 Corresponding author

るゲノム薬理学作業部会 [Pharmacogenomic Working Party:PGWP] での自主的ゲノムデータ提出の会合 (状況説明会合) を含む, EU 規制プロセス内での関連書類の評価から得られた経験に基づいている。この原則が, 産業界と評価者の双方にとって, 臨床開発状況での適格性確認プロセス [EU における BM 適格性確認 (Qualification of Novel Methodologies for Drug Development: Guidance to Applicants)], 医薬品のベネフィットリスクバランスの評価, あるいは関連する目標集団の選択に関するバイオマーカー評価の指針となることが期待されている。本文書はまた「8. 他の側面」の項に記載された関連ガイドラインと併せて読まれるべきである。

GBM と診断用検査方法の開発は, GBM の有無を検出するための検査方法 (コンパニオン診断薬), 又は特定のキット (プラットフォーム) の追加開発を伴うことがある。これらに関連する問題は, 本文書の範囲外だが, 簡潔な考察を行っている。詳細は, 適切なガイドライン/論文を参照のこと (「8. 他の側面」項を参照)。

2. 範囲と目的

本文書の目的は, 患者選択と試験の方法論に付随する問題に関する GBM の使用に注目して, 関係者³⁾ が考慮すべき基本原則を取り上げることであり, いくつか論争中に分かれる問題が取り上げられている。この原則は, 医薬品のライフサイクル, つまり事前承認と市販後段階を通して, GBM の開発と検証に適用できると考えられる。主な考察は, 医薬品開発と薬物応答を予測する GBM の利用に関するものであるが, 多くの原則が同様に予後に関しても GBM の適用が可能である。本文書は, CHMP の経験に基づいて, GBM 使用に関する主な考慮すべき事項を明確にすることを目指している。

これらの原則の一部は, 医薬品開発の過程で非 GBM に適用可能であると認識されているが, ここでは言及しない。同様に, 代理バイオマーカー (GBM) については, 本文書では扱わない。

3. ゲノムバイオマーカー (GBM) の特徴

3.1. GBM の分類

GBM は, 疾患の多くの側面を理解するのに利用できるが, 2つの重要な役割が認識されている。本文書内で話題にする GBM は, 特定の治療的介入, 特に薬物療法

3) 関係者とは, バイオマーカーと医薬品開発に関わる製薬企業, 官民連携, 学術研究機関, 患者, 医療従事者などの参加者を含む。

目次

1. 序論	
2. 範囲と目的	
3. ゲノムバイオマーカー (GBM) の特徴	
3.1. GBM の分類	
3.1.1. 予測性GBM	
3.1.2. 予後性GBM	
3.2. GBM の選択	
3.3. GBM の目的	
3.3.1. 患者選択	
3.3.2. 治療アルゴリズムの割付	
3.4. GBM 特有の考慮事項	
3.4.1. 特定種類のGBM に対する技術的考慮事項	
3.4.2. シグナル出現のタイミングと臨床開発に対する影響	
3.4.3. バイアスの低減	
3.4.4. 多重性	
—以降は, 12月号掲載予定—	
4. GBM の開発	
4.1. 探索的开发	
4.1.1. 非ランダム化 [コホート, 症例対照又は単一群]試験	
4.1.2. ランダム化対照試験 (RCT-前向き又は後向き評価)	
4.2. 検証的開発	
4.2.1. 前向き検証のための試験デザイン	
4.2.2. 異なるデザインの比較 (長所と短所) 後向き検証は可能か? (確認)	
5. マーカーの診断性能	
5.1. 感度, 特異度, NPV (陰性適中率), PPV (陽性適中率)	
6. GBM 評価のための機器/診断キット	
7. GBM 評価に関する潜在的な外部からの影響	
8. 他の側面	
9. 用語集	

での反応 (安全性, 又は有効性, 又は代謝) に対する手がかりを与えるもの (予測性マーカー), あるいは薬物療法又はその他の方法による特定の介入には本来関係ないかもしれない疾患の予後を示すもの (予後性マーカー) である。一部のマーカーは, 両方の役割を果たす可能性がある。

上記のように本文書では, 臨床転帰の代理 (ゲノム薬理学) マーカーは取り上げない。

GBMに関連する知見は、単一マーカーあるいは多重マーカー識別特性の一部としての両方の役割を展開させる可能性がある。これらの扱いは状況に依存するので、現時点では本文書の範囲外と考えている。これは検査に関する知見を増やすことにも該当する。上記の2つの場合とも、規制上の判断/見解は、利用可能な最新の科学的知識に基づいて行われる。

3.1.1 予測性 GBM

医薬品開発において、予測性 GBM は高い関心をあつめる領域である。予測性 GBM は、特定の被験者が、被験薬による治療に適しているかどうかを判断可能な治療前の特性を有していなければならない。通常、予測性 GBM は2値であるか分類指標に依存する(3.2項を参照)。特にこれら GBM は、最も単純な形態では、遺伝子すなわち点突然変異の可能性がある。あるいは、遺伝子発現プロファイルを組み合わせて事前の定義方法で評価された、多数の遺伝子発現レベルに基づいているかもしれない。異なる遺伝子間の関係やその発現レベルが事前定義されていなくても、1つの試験から受信者操作特性(ROC)を利用して導き出されるカットオフ点は、2番目の試験での確認が期待される。このような予測性マーカーの臨床的有用性の評価は、マーカーに基づいて選択、グループ化された明確な患者集団で実施されたピボタル試験によって促進される。

3.1.2 予後性 GBM

予後性 GBM (又はマーカー) は、未治療又は性質の異なる治療を受けた患者のどちらかで疾患の転帰と相関するものである。このような GBM の開発と評価は、GBM 分析のための生物学的サンプル(血液又は組織)が入手が可能なことから、大抵患者又は被験者から簡単に手に入る標本に基づく。したがって予後性 GBM は、臨床的判断の根拠を提供するか、又は治療や介入の決定アルゴリズムに影響を与えるかどうか分からない。しかし予後性 GBM を評価する研究は、疾患の自然経過に科学的背景を提供し、更なる他のバイオマーカー(ゲノム又は非ゲノム)の開発を促進し、間接的に新薬開発に貢献するかもしれない。

3.2. GBM の選択

予測性 GBM は、有効性(例えば、EGFR 変異状態とゲフィチニブの使用)、あるいは安全性(例えば、HLA-B*5701 とアバカビル過敏性)の指標になる可能性がある。この判断はある状況では曖昧であり、データからは別の解釈をすることもできる。例えば、転移性結腸直腸癌のサードラインのパニツムマブ(Vectibix)単剤療法での役割は、有効性マーカーとして解釈される傾向があるが、セカンドラインのFOLFOX化学療法との併用

では、変異 KRAS の状態が安全性マーカーとして役立つことを示唆している(変異 KRAS 患者での Vectibix + FOLFOX 併用による有害事象の可能性)。GBM は、薬物療法の標的分子としての役割を果たすこともある(HER2 受容体とトラスツズマブ)。したがって、必要な試験の設計を含むあらゆる開発プログラムにおいて、GBM の選定と評価は、検討中の GBM に想定される主な役割、疾患に対するマーカーの関係の複雑さと薬物作用機構に依存することになる。例えば、HER2 受容体の過剰発現は、乳癌の予後指標である一方⁴⁾、トラスツズマブ、HER2 に対するモノクローナル抗体の開発⁵⁾は、この介入の評価を可能にする試験デザインの修正が必須となる。複数のマーカーが特定の疾患に関係し、単独あるいは同時に薬物応答の予測の可能性に影響しうることを考慮するのが重要である(例えば、乳癌⁶⁾での ER 及び HER2、HER2 及び EGFR)。そのため探索的研究では、多数のマーカー(又は GBM)の評価が可能であり、その中の1つ又は複数が、状況、対象となっている薬物、作用機構又は作用経路に応じて、更なる評価のために最終的に選択されるかもしれない。このような場合は、それぞれのマーカーと関連する臨床エンドポイント間の関連性の強さが、その後の開発、マーカーの臨床的有用性⁷⁾と、GBM が臨床及び規制上採用されるために必要なエビデンス基準に影響を与えるであろう。GBM 又は GBM パネル(多重マーカーの識別特性/遺伝子の識別特性)が、1つ又は複数の探索的研究で検討されている場合、このような研究は仮説を生み出し、バイオマーカー又はそのパネルを臨床転帰の予測マーカーのセットに変換する分類指標⁸⁾のセットを含んでいるはずであることを認識する必要がある。

多重 GBM (同時又は連続的なセット)の開発と評価は、各要素(GBM)が全パネルの臨床的影響に対して異なる重みを持っている可能性があるように、単一 GBM とは異なるレベルの複雑さを示す。ワルファリンゲノミクスは、CYP2C19、VKORC1 の遺伝子多型、より少ない頻度の CYP4F2 遺伝子、あるいはそれらの種々の組み合わせからの様々な影響を受けるため、典型的な複雑さを示す。多重 GBM あるいはパネルが評価される場合、後

4) Slamon DJ, *et al*: Science. 1987; 235: 177-182.

5) Pegram M, Slamon D: *Semin Oncol*. 2000; 27 (suppl9) : 13-19.

6) Daling JR *et al*: *Cancer*. 2001 Aug 15; 92 (4) :720-9.

7) Baulida J *et al*: *J Biol Chem* 1996, 271:5251-5257.

8) Simon R: *J Stat Plan Inference*. 2008 February 1; 138 (2) : 308-320. (分類指標は、バイオマーカーの値を予後カテゴリーのセットに変換する数学的関数であり、患者分類を可能にするマーカーとして定義することもできる。)

期臨床試験が補強エビデンスを提供するように、開発過程のかなり早い時期に⁹⁾、パネルの構成要素間の関係が確立されていると本来予想されている。理想的には、それぞれのGBMの相対的な関与が独立して評価され、その後、独立した介入への応答、あるいはマーカーと介入間の複雑な相互作用に影響するかもしれない各マーカーとしての組み合わせの寄与が評価される。ER陽性患者のホルモン治療に対する反応は、同時にHER2陽性の受容体の状態に依存しており⁹⁾、乳癌におけるHER2及びホルモン受容体間の複雑な関係は、多重マーカーの一例である。同様にアロマターゼ阻害剤（レトロゾール）への応答は、転移性乳癌におけるHER2/EGFRの状態¹⁰⁾に影響を受けていた。

上記の詳細な考慮すべき事項（分類と選択）は、医薬品を用いた承認前及び承認後の両方のどの試験にも適用される。承認後に特定されたGBMに関わる知見の大半は、安全性に関連するGBMであるが、常にそのようになるものではない。例えば、HLA対立遺伝子とアバカビル又はカルバマゼピンの過敏性反応は、安全性の問題であるが、タモキシフェンとCYP2D6遺伝子多型に関する最近の議論は、名目上は有効性（又はその欠如）に関連している。GBM出現のタイミングは、続いて説明する。

3.3. GBMの目的

3.3.1. 患者選択

あらゆる医薬品開発プログラムにおいて、GBMを利用する多くの目的のうち、患者選択が最大目的の一つである。GBMの利用による次の方法で、患者選択基準の質を上げることができる。

- ・疾患及び/又はその予後のより良い定義：標的となる特定の疾患サブタイプ又は疾患重症度による患者の識別（例えば、HER2と乳癌、あるいは慢性骨髄性白血病のフィラデルフィア染色体）。
- ・リスクが増加する患者の除外：重篤な副作用の発症リスクが高い患者を、特定の薬物の追加の臨床試験や治療から除外する目的での同定（例えば、HLA-B* 5701とアバカビル使用あるいはカルバマゼピンとHLA-B*

1502)

- ・薬物応答の予測：ほぼ又は全く安全性の問題/有害事象を伴わずに、特定の医薬品からベネフィットを享受する可能性が高い患者の同定（HER2過剰発現を伴う乳癌でのトラスツズマブ）

上記の見解は、通常、特定の医薬品に適用可能であると同時に、治療法の組合せ、又は連続的治療のアルゴリズム（例えば、腫瘍やHIV感染症の分野）の患者選択に適用可能であり、有用である可能性がある。これらについて以下で説明する。

3.3.2. 治療アルゴリズムの割付

GBMはまた、臨床試験と診療のどちらでも、治療順序の選択に使用できる。臨床試験の状況では、治療アルゴリズムは、標準治療（又は必要に応じてプラセボ）とのランダム化比較を維持しながら、単独又はセットのマーカーの存在に基づいている可能性がある。例えば転移性乳癌において、トラスツズマブはHER2過剰発現に基づいて、アントラサイクリン系薬剤前治療被験者（アントラサイクリン+パクリタキセルに続いてトラスツズマブ）、又はアントラサイクリン系薬剤未治療被験者におけるドセタキセルとの併用のいずれかで使用できる。同様に、乳癌患者の治療戦略は、腫瘍のエストロゲン受容体及びHER2受容体の発現によって異なる可能性がある（ER陽性及びHER2陽性の閉経後女性におけるトラスツズマブ+アナストロゾールの使用）。マーカーが治療の選択肢や治療期間に影響を与える戦略を決定した更なる例は、ウイルス遺伝子型を腫瘍マーカーと同様にGBMと考慮すれば、ウイルスゲノムが関係するHCV感染症（PEG-IFN+リバビリン）であり、その治療期間が遺伝子型1と4では48週間、遺伝子型2と3では24週間となる¹¹⁾。

このような状況での治療の割付は、GBMが治療アルゴリズム全体への応答を予測することになるが、そのスキーム内の個々の薬剤への応答を予測するとは限らないことを前提とする。GBM（単独又は組合せ）を治療戦略の選択に使用する場合、治療アルゴリズム、層別化及びこのような研究への組入れ被験者の適格性基準を明確に定義することが必要となる。医薬品開発プログラムの中で、あらかじめ陽性反応の定義に用いる基準を含めた解析計画を定めて、詳述することが非常に重要になる。

9) EPAR_-/WC500049823.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000278/WC500049823.pdf

10) EPAR-PI-Tyverb-WC500044957.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000795/WC500044957.pdf

11) PEGINTF- EPAR-PI -WC500039195.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000395/WC500039195.pdf

3.4. GBM 特有の考慮事項

GBM のシグナル生成は、他の種類の BM より少し複雑であり、必要な検体の種類 (DNA, RNA, タンパク質など) に依存するかもしれない。特有の問題とは、サンプル採取の一貫性、サンプル処理、分析の方法論と誤分類の可能性を含む。バイオマーカーの状態の評価は、異なる検査室間 (中央検査室と各機関) で異なる可能性がある。そのような検査室間の違いと被験者の誤分類は、マーカーの状態を研究、臨床試験あるいは治療割付けの組入基準に使う場合、試験結果に意味がなくなり、無効となることもある。当然のことながら、そのような検査室間の違いも、有用性の評価を含む GBM の定量と適格性確認に影響を与える可能性がある。1つの (中央) 検査室での使用は、異なる誤分類リスクを軽減するかもしれないが、必ずしも完全に誤分類を避けることを保証できない (同じ誤分類が繰り返し発生する可能性がある)。HerceptTest の場合、1つの手法と臨床試験で使用された試験法との一致の側面が強調されている¹²⁾。

腫瘍学分野における GBM には、1つ付加的な考慮事項がある。ある腫瘍では、GBM の発現が、治療への応答と同様に原発部位と転移部位間で異なる場合がある¹³⁾。転移に影響する可能性がある外的影響を避けるために、サンプルの収集、保管、評価の一貫したパターンを確立する取り組みがなされるべきである。可能であれば、原発性と転移性両方の腫瘍 GBM の状態を、GBM 開発初期に評価すべきである。初期研究で原発と転移部位間でマーカーの状態の違いが指摘された場合、後期又はピボタル試験中に、より明確に関連性を定義する必要があるかもしれない。可能であれば、腫瘍の種類 (組織型、BM の状態、他の要因を含む) による被験者の層別化が、検証的試験中に考慮されるべきである。

3.4.1. 特定種類の GBM に対して技術的に考慮すべき事項

ゲノム DNA の変異は、血液や組織サンプルを用い、技術的に通常容易に検出できる頑健な分子マーカーである。遺伝子型解析の正確性は一般的に高くなってきているが、偽陽性又は偽陰性の結果も存在し、その可能性は大量サンプルで、遺伝子多型ごとに数%に達する (サンプル、試験及びデータ処理に関する EU 考察書)。これは研究対象の遺伝子と、使用する遺伝子型解析方法に依存する。集団レベルでの遺伝子型解析の誤りを検出する

方法を記載し、どの開発プログラムでも再確認のために活用されるべきである。遺伝子型解析データの品質評価は、常に研究プロトコルに含まれる必要がある。

一方、トランスクリプトーム研究に基づく mRNA のバイオマーカーでは、生物学的及び実験的なばらつきの両方の量的な変動が関連している。再現性は対になった組織サンプルで試験する必要がある。トランスクリプトーム解析の結果を常に確認し、mRNA の定量及び又はタンパク質の定量に他の独立した方法を用いて選択された遺伝子に拡張する必要がある。生理的重要性と臨床的関連性の主張は、厳格な統計学的手法に基づいている必要がある。トランスクリプトームデータの創出と解釈のための推奨事項が利用可能であり、これに従う必要がある^{14, 15)}。

腫瘍ゲノムに関連する GBM は、*in vitro* 及び *in vivo* 両方の安定性を更に考慮しなければならないかもしれない。被験者のごく一部のマーカーの状態は、臨床状態の変化あるいは GBM を含む腫瘍ゲノムの不安定性を含めた様々な理由により、変動する可能性がある。

しかし、これらはどちらかと言えば例外的と思われる。この問題は、BM の適格性確認で対処することが期待される。長時間にわたる粗悪な保存状態が、安定性に影響しないことを確認すべきである。腫瘍学におけるマーカー及び又は臨床試験に関連して、考慮すべきもう1つの側面は、原発腫瘍と転移性病変間の腫瘍ゲノムにおけるマーカー発現の一貫性である。

ゲノムマーカーが治療集団の定義に使用されている場合、被験者の誤分類はリスクであり^{23, 24)}、結果とその解釈に影響を与える可能性がある。被験者の誤分類を避けるために、使用する検査の再現性を評価すべきである。

3.4.2. シグナル出現のタイミングと臨床開発に対する影響

GBM のシグナルは、理論的な妥当性、あるいは予備試験で判明した関連性によって出現し、その後 GBM 開発の探索段階で実験的に確認できる可能性がある。あるいは、医薬品の臨床開発プログラムの途中、直後、あるいは長期間後に、仮説が生まれる可能性もある。場合によっては、候補となるバイオマーカーは、既存の知識のなかにあるかもしれないが (CYP450 多型又は他の薬物代謝酵素)、新規の GBM が医薬品開発プログラムの内

12) HerceptTest IFU, - <http://www.dako.com/uk/download.pdf?objectid=120856004>, p24, Performance Characteristics

13) Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C et al.: *J Neurooncol*. 2008 Nov; 90 (2) : 223-8

14) Villeneuve DJ, Parissenti AM.: *Curr Top Med Chem*. 2004;4 (13) :1329-45

15) Georgitsi M, Zukic B, Pavlovic S, Patrinos GP.: *Pharmacogenomics*, 2011 May;12 (5) :655-73.

23) Perez EA, et al.: *J Clin Oncol* 2006, 24: 3032-3038

24) Paik S et al.: *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:852-854

外で検討される、又は出現してくる場合もある。エビデンスの負担は状況によって異なるが、すべての状況で確実な臨床的及び統計的原則に従うことが求められる。通例、初期のシグナル出現の研究から得られた知見は前向きピボタル臨床試験での確認が求められ、これは有効性マーカーでより期待される可能性が高い。前向き臨床試験は、関連性する基礎的で詳細な解析、当該治療的介入との相互作用、マーカー予測値とその臨床的有用性を提供する必要があり、時折、GBMは、ピボタル臨床試験中又は後に特定され、第III相試験の後付、あるいは探索的解析を行うことで成立することがあるが、それはピボタル試験でのより大きなサンプルサイズが、ベネフィットのより明確な特徴づけ、あるいは探索的臨床試験では明らかにならない低頻度の副作用の識別（例えばパニツムマブとKRAS）の両方に、より多くの機会を提供するためである。第2のシナリオは、安全性に関連するGBMにとってより頻繁に起こりうる。実際、医薬品の市販後に、安全性に関連するマーカー（GBM）が特定され、製品資料の更新が必要となることがあるかもしれない。これは時々「retrofit」といわれ、つまり市販後臨床試験や調査からGBMに関連するデータが利用可能になった後、製品資料と臨床使用が元の承認内容から修正される可能性があることを指す。この種の救済的戦略は最適ではない。アバカビルに対する過敏反応の評価は、このような状況の見本である。「retrofit」は、必ず後向き解析を意味するわけではないが、そのような評価が含まれる場合がある。

医薬品市販後の一定期間後にGBMが特定された場合、GBMの開発と評価で重視される特定の側面がある。これらは市販後（承認後）の時期に、厳密なエビデンス要件の達成にも影響を与える可能性があり、安全性事象の頻度と重症度、薬剤と事象の相互関係の評価に対するスポンサーの関心、補強エビデンスを得るための前向きランダム化試験の実施可能性、重篤又は生命を脅かす事象の場合には倫理的な問題を含んでいる。しばしば、このような開発を進める企業/スポンサーの関心が薄い可能性があり、他の資金源を模索する必要が出てくる。アバカビルとカルバマゼピンの比較は、この点を明らかにしている。アバカビルは、安全性事象が市販後早期に特定され、スポンサーは関心を保持し特許期間内であり、リスク評価計画（リスク管理計画）は比較的容易に作成できた。PREDICT-1試験は、HLA-B*5701対立遺伝子の事前検査の有無でアバカビル使用の治療に割り当てるランダム化二重盲検デザインを用いたが、その他の場合、後向き解析や症例対照試験からデータが提供される可能性がある。カルバマゼピンとHLA-B*1502のス

ティーブンジョンソン症候群との関係は、症例対照デザインに基づき、製品ライフサイクルの後半で特定され、イベント発生率は一桁低く（稀）、市場には多数の後発品があり、主に学術/臨床施設から得られたデータは民族的多様性（特異性）がある点で対照的である。この進展へのスポンサーの関与はほとんどなかった。

GBMがピボタル試験の完了後、同定される又はその予測能力が後付けで示される場合（パニツムマブとKRAS野生型など）、理想的にはその知見は、前述のように前向き試験での確認が期待されている。しかし前述のように、前向き試験は大規模な試験集団あるいはサンプルサイズの必要性を含む多くの理由により、依然として必ずしも実現可能ではないかもしれない（例えばSLCO1B1多型とスタチン使用による横紋筋融解症など）。適切に実施された症例対照研究、観察的・疫学的研究からの補強エビデンスでも目的にかなわない、独立した検証の中心になるかもしれない。

前向き研究が、事象の希少性、生命を脅かす事象の場合の倫理的ジレンマ、あるいは商業的無関心を含む資金支援の欠如により不可能な場合、GBM開発の進行に2つの可能な代替シナリオ又は選択肢がある。第1は事前の科学的知識からの外挿であり、第2は後向きのサンプルや解析からのデータ取得である。どちらの方法も著しい制限と新規GBMには不可能かもしれない事前の科学的知識からの外挿を有している。独立した母集団あるいはサンプルで再現された後向き解析からの知見（GBMと薬剤応答間で示された関連性）は、裏付けのエビデンスを提供し、特定の状況によっては十分説得力をもつ可能性が認識されている。このような方法は、2つの完了し適切に実施された独立したRCT（ランダム化比較試験）が利用できる場合は、考慮される可能性がある。代わりに事後解析では、データベース又は試験で十分な数の事象が記録され、集団内のマーカー出現率が利用可能であると仮定すると、GBMと事象間の関連性を検討するために、同じ試験又は統合されたデータセット内で、ランダムに検査用サンプルと検証用サンプルを定義できるようになる。既存データベースの後向き解析が、特定の毒性リスクに関係する場合の予測性GBMを特定する望ましい選択肢と仮定可能になる（例えば、HLA-DRB1*07又はDQA1*02、キシメラガトラン、肝障害とEXTEND試験¹⁶⁾。キシメラガトランの承認申請は、EXTEND試験の結果に基づいて、2006年にEU及び世界的に撤回された。

16) Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT et al. *Thromb Res* 2009; 123 (3) 488-97