

**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 $\alpha$	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 $\alpha$	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 $\alpha$ , 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](mailto: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<sup>\*2</sup>

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<sup>\*3</sup>

翻訳：鳴澤 るみ子<sup>\*1</sup>, 池田 正行<sup>\*1</sup>

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)<sup>1)</sup> 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。

<sup>\*1</sup> 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

<sup>\*2</sup> 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。

<sup>\*3</sup> 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<sup>2)</sup>。

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ない。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)」<sup>3)</sup>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連する問題は、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<sup>3)</sup>。

### 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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。
- ・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、本ガイド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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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<sup>8)</sup>。

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、満足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。以下の一般の方針は、

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<sup>10)</sup>。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どうか判断される。
- ・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 項で明らかのように、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<sup>11)</sup>。

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\*<sup>2)</sup> <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 &lt;1&gt;

(9 June 2011, EMA/446337/2011)

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

翻訳：嶋澤 るみ子\*<sup>1.#</sup>, 池田 正行\*<sup>1</sup>

### 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<sup>1,2)</sup>。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](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>\*<sup>1</sup> 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

\*<sup>2</sup> 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<sup>3)</sup> が考慮すべき基本原則を取り上げることである。いくつか論争中の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の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<sup>4)</sup>、トラスツズマブ、HER2 に対するモノクローナル抗体の開発<sup>5)</sup> 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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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な関数であり、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<sup>9)</sup>、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<sup>9)</sup>、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<sup>10)</sup>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、常にそのようなものではない。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\*

9) EPAR\_-/WC500049823.pdf  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000278/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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf)

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<sup>11)</sup>。

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。

11) PEGINTF- EPAR\_PI -WC500039195.pdf  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/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)。HercepTest 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<sup>12)</sup>。

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<sup>13)</sup>。転帰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は、常に研究プロトコルに含まれる必要がある。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<sup>14), 15)</sup>。

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。被験者のごく一部で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さ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<sup>23), 24)</sup>、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) HercepTest 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ます。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<sup>16)</sup>。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



類似の状況、つまりエビデンスが主に後向きである場合、説得力のあるエビデンスの要件は想定可能である：i) 関連性が強い、ii) 相互作用の生物学的合理性が高い、iii) バイアスを避けるためにデータセット内の被験者の大部分のマーカー状態が判明している、iv) 測定されたアウトカムに対してマーカーの診断性能が許容水準である。時間的關係のような追加要素があるかもしれない。例えば直接トロンビン阻害剤であるキシメラガトランの場合、肝障害は薬剤曝露期間後に進行し、試験継続期間に限定された所定のモニタリングでは、肝障害リスクを検出あるいは軽減できなかった。よって被験者の適切なフォローアップにより、時間的關係を評価し明確にすることが重要である。この肝障害の遅発は、その後の前向き試験を不可能にしたが、事後（薬剤曝露期間後）の事例を再検討する機会を提供した。

### 3.4.3. バイアスの低減

バイアスや交絡因子は、GBM の選択と検証に大きな役割を担う可能性がある。これらは、特定の状況にのみ関連する可能性があり、一部が特定の試験デザインだけで注目される。様々な種類のバイアスの中で、選択バイアス及び測定バイアスは、GBM の開発では交絡因子に加えて重要である。バイアスは前向き研究でより最小化しやすく、適切な盲検化やランダム化を含めた試験の適切な設計と実行によって低減されやすい。選択バイアスは後向き解析に著しく影響を与える可能性があるが、特に、すべての関連する試験が利用可能ではなく（出版バイアス）、包括的に記載されない代わりに、試験結果のより都合の良い面に焦点を当てているかもしれないからである。より大きなサンプルサイズは精度を向上させる可能性があるが、バイアスを除去せず、後向き試験に限定されるものではない。後向き試験のための追加の考慮事項には、除外、脱落、及び/あるいは報告又は出版バイアスのどれによっても生じる不完全なアウトカムデータによるバイアスが含まれる。測定バイアスは後向き解析での GBM に関連した重要な考慮事項であり、異なる機器や方法が測定に使用されると、特に試験のメタアナリシスでは、共通要素の GBM で起きやすい。明確に定義された測定感度と特異度を有する GBM の集約型測定実験技術や検査は、後向きと前向きの両方で、この低減を助ける可能性がある。更にメタアナリシスと選択用の定義済み基準のある統合されたデータセットを含む試験の慎重な選択も、ある種のバイアスが入り込むのを避け

るのに役立つ。

### 3.4.4. 多重性

試験の前向きあるいは後向きに関係なく、多重性の問題（多重比較による偽陽性の誤判別率の増加）は、GBM 開発において対処する必要がある。この観点での多重性は2つの異なる面を含んでいる。1つはアウトカムと十分に強い関連性を持っていることを特定しようとする多重 GBM 又はパネルの使用である。潜在的な多重 GBM を開発プログラムで検討する場合、調べる GBM の数は、全ゲノムでの潜在的関連性を検討できるシグナル生成アプローチであるか、あるいは探索の根拠がより絞り込まれた場合のより少ない潜在性 GBM になるのかに依存している<sup>17, 18)</sup>。これらの問題は、単一 GBM では十分な予測ができず、多重検査 [multiplex testing] に利点があるかもしれない一般的な多因子遺伝病において、より重要と見ている。ここでの多重性制御の主な目的は、企業や研究者が信頼性の高い手がかりのみを追跡すること、企業と規制当局の双方による特定された関連性の強さのエビデンス評価である。

2つ目は臨床試験中の多重検定周辺の問題である。前向き研究で検討する GBM の場合、スポンサーは解析計画での多重検定周辺の問題の検討を望み、適切に遂行されていれば、多重検定による規制上のリスクを管理する必要がある。後向き評価では、形式上制御することができず、そのため推論は特に慎重にしなければならない。しかし、多数の可能な補正が、Bonferroni, Benjamini-Hochberg, Sime の論文を含む文献で提案されている。方法論的観点から、遺伝的相互作用に対する多重検定の相関的性質に対応しつつ、有意性の虚偽の主張から保護する統計手法は合理的である。Bonferroni の補正は保守的との批判があるが、規制の観点から、より厳格な補正法の下で統計的有意性を保持している関連性は、特にエビデンスが後向き試験から得られたものであるとき、より説得力があるかもしれない。多重性の問題に関する CHMP のガイドライン (CHMP/EWP/908/99) も参考になる。

17) Yang Q, Khoury MJ, Botto L *et al.*: *Am J Human Genet.* 72 : 636-649, 2003.

18) Janssens AC, Pardo MC *et al.*: *Am J Hum Genet.* 74:585-588, 2004

## 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) <2>

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 <2>  
(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

### 4. GBM の開発

#### 4.1. 探索的開発段階

##### 4.1.1. 非ランダム化[コホート, 症例対照又は単一群]試験

GBM は、非ランダム化コホート又は単一群試験の探索的パラメータとして、医薬品開発プログラムの内外で頻繁に用いられている。これら GBM は、疾患の重症度、転帰などに対する予後性のものかあるいは、単一又は組み合わせ療法に対する特定応答の予測性のものかもしれない。GBM の同定と開発のためのこのような研究は、特に初期の段階は試験デザインが大きく異なる可能性が高い。これら探索的研究は、選別が不完全で、サンプルサイズが限定された便宜的コホートの傾向があり、多くの場合、GBM の予測値を確立し、その感度と特異性を定量化する厳密さを欠いている。多くの研究が、明確に立証され事前定義されたバイオマーカーに関連するエンドポイントや解析計画を欠いている。一部の研究では、

適格基準が組み入れ時のバイオマーカーの状態と無関係な可能性がある。これは非選択 [unselected] 試験デザインに相当し、その長所があるかもしれないが、GBM に基づく治療割付けがないのが限界となり、マーカーの真の検証とはならない。

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 一関連性の横断的試験一は、表現型に大きな多様性が存在するが、興味深い共通の特徴がある場合、しばしばゲノムマーカー同定に有用な手段として機能する。これは特定の開発デザインとしてより、検索の戦略として機能する。後向き関連解析 (GWAS) が、GBM、疾患、薬物応答間の関係について初期エビデンスを提供するとき、しばしば上記・非選択試験デザインと同様に真の検証とされない制限を受ける。あらゆる後向き解析において、関連性が選択バイアスと、GBM で特定された集団の表現に影響する他の一般的な潜在バイアス回避のために、大部分の被験者からの生物学的サンプル (血液、組織他) が利用できることで主に成立する場合母集団 (サンプル) サイズを考慮す

\*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。) <1>: 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 43(11), 1010 ~ 1016.

# 責任著者 Corresponding author

ることが重要である (3.4.3 項及び 4.2.2 項参照)。

症例対照研究で症例数が限られている場合、有用な情報が提供されることがあるが、症例と対照群が由来する集団全体が十分に多数であっても、決定的エビデンスは得られないかもしれない。症例対照研究で考慮する主な点は、症例と対照群に適用する定義や知見を一般集団へ外挿できること、治療的介入を含む2つの集団の扱いに存在するすべての違いである。GBMを用いる疾患定義や特定の治療に伴うリスクには、選択バイアスの可能性がある (すべての後向き操作に当てはまる)。症例対照研究は、治療的介入又はその割り当ての有用性と、介入の自然経過への真の、バイアスのない影響を判断する能力を限定するかもしれない後向き評価である (例えば、乳がんにおけるタモキシフェンに関する議論、遺伝子型に基づくワルファリン投与)。症例対照研究とは対照的に、コホート研究は前向き又は後向きが可能であり、疾患の発生率と自然経過に関する情報を提供するが、同時対照群がないため薬物反応が乏しい可能性がある。このコホート研究の重要な一面は、患者の選択がマーカーではなく、他の臨床パラメータに基づいているかもしれないことである。薬物応答の予測性 GBM 開発では限られた価値しかないかもしれないが、定義されたアウトカムを伴う興味あるマーカーへの手がかりを提供するかもしれない。しかし、これは外的影響や交絡変数により制限される。ランダム化アウトカム試験を背景とした SLC01B1 多型、高用量スタチン使用とミオパシー間の関連を評価する GWAS (SEARCH 試験<sup>19)</sup>) は、興味深く、交絡因子のいくつかを強調している。

時々、GBMに関する予備的情報は、同じ種類の他の薬剤又は特性が共通な薬剤のそれまでの所見に起因する可能性がある (例えば、CYP2D6 低代謝群 (PM) における有害事象率の増加が、CYP2D6 基質の薬剤分類全体に及ぶ可能性がある)。したがって、新しい薬剤にとって、薬剤の登録又は承認に先立ち、ヒトでの特定の GBM の相対的な重要性の確認を、早期に得ることが適切である (例えば、新しい CYP2D6 基質薬剤の効果における CYP2D6 遺伝子多形の役割)。GBM に関するデータが、登録又は承認後、あるいは特許期間終了後に入手された場合、その後臨床試験が標的集団で計画、実行される必要があるかもしれない。このような開発プログラムは、コホート研究と前向き RCT の両方が関与する可能性が高い。この状況でのコホート研究は、マーカーの背景情報を提供する可能性があり、前向き RCT は、交絡変数

## 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すべき事項
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
—上記は本誌11月号掲載 (Vol.43, No.11)—	
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.	検証的開発段階
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

---

の影響を減らして真の効果を評価する。CYP2D6 遺伝子多型の役割とタモキシフェンの使用について進行中の議論は、データが市販後段階で利用可能になった場合の困難さを強調する事例である<sup>20)</sup>。Schroth らは、1325 患者

19) The SEARCH Collaborative Group—A Genomewide Study *NEJM*. 359 : 789-799; Aug 21, 2008.

20) Schroth W, *et al.* : *JAMA*, 2009, 302 (13) : 1429-36.

21) Wegman P, *et al.* : *Br Cancer Res*, 2005, 7 (3) : R 284-90.

の後向きコホート研究で CYP2D6 遺伝子多型の影響を検討し、Wegman らは<sup>21)</sup>、680 患者の集団の約 220 被験者でこれを評価した。これらの研究は、組入患者の状況、検討された治療法、遺伝子型解析のための腫瘍組織入手の可能性が異なっている。他の研究<sup>22)</sup>では、追加の GBM を評価し、マーカー間の相互作用と後向きにマーカーの重要性を評価する複雑さを強調している。

#### 4.1.2. ランダム化比較試験 (RCT-前向き又は後向き評価)

ランダム化臨床試験による GBM の探索的研究 (仮説生成) は、公表された文献や開発プログラム内の初期試験に基づく予測性 GBM の値に関する予備的情報から得られることが多い。これらは、新たな前向き RCT、あるいは完了した臨床試験からのデータの後向き解析の可能性がある。GBM の同定と検証のための前向き RCT の活用は、理想的だがいくらか制約がある；高価で、時間又は労力集中的であり、多くの場合 RCT に先だち関連性又は生物学的な合理性のどちらかを実証する十分な予備的エビデンスを必要とする。この場合に適用されるデザインは、検証のためのピボタル試験と同様であり、本文書の 4.2 項で議論されている。あるいは完了した 2 つの異なる薬剤又は治療戦略を比較している RCT の後向き解析は、仮説生成の機能を果すかもしれない。

そのような後向き探索や検証のために、以下の一定の要素が必須である：データは適切に実施された RCT から入手できる必要があり、選択バイアスを避けるために、臨床試験に十分な多数の被験者からの GBM データが入手できる必要があり、解析計画は事前に規定する必要がある。パニツムマブでの経験は代表例である。ピボタル第 III 相試験では、EGFR の状態が選択基準であり、したがって、GBM データはすべてのランダム化被験者で利用可能であり、選択バイアスの可能性は減少し、探索的検討としてではあるが、KRAS 変異による解析が事前規定されていた。2 つ以上の独立し、適切に実施された RCT から得られたデータの解析は、最強のエビデンスをもたらす。ほとんどの場合、1 つのピボタル RCT から補強エビデンスが得られることが予測される。

## 4.2. 検証的開発段階

GBM の役割を確立するための検証的段階は、単一 GBM や GBM 識別特性 (GBM のパネル) が、開発の初期段階で臨床的妥当性の取得へ進むのに十分な厳密さで有望であることを前提とする。探索研究での高い正負の予測値を伴う GBM は関心の 1 つだが、選択に適用する

厳密性の水準はその都度決定する必要がある、ここで特定することはできない。

### 4.2.1. 前向き検証のための試験デザイン

検証的開発で使用される試験デザインは、マーカー間の異なる要因によって影響される可能性が高い。例えば、関与する経路又はマーカー；マーカー、疾患及び計画された介入間のメカニズム又は生物学的関係；集団でのマーカー出現率と遺伝パターン；仮定された効果の大きさ；民族、性別の影響；利用する層別化を含む計画された解析などである。試験開始時に、GBM の使用可能な分析的妥当性も重要な要素になる可能性が高い。

RCT は前述したように、バイオマーカー (特に予測性マーカー、本文書の主な焦点) の前向き検証としてのピボタル/検証的試験の推奨デザインである。数種の RCT—非選択、強化 [enriched] 又は標的 [targeted]、ハイブリッド [hybrid] とアダプティブ (適応的) デザイン—が可能であり、後者 3 つは組み入れ集団と最終的な解析に関してより具体的である。以下に、デザインのいくつかの側面を説明している。マーカー出現率が稀な場合、後述のシナリオはどれも最適ではないかもしれないので、追加の助言を得るのが最善である。

### 非選択デザイン RCT

一般に、非選択デザインを用いる試験は、試験の組み入れ適格性がバイオマーカーの状態に基づかない場合に最も有用である可能性が高い。非選択 RCT は、a) 逐次検定戦略 [sequential testing strategy] デザイン、b) マーカーベース [marker-based] デザイン、又は c) ハイブリッドデザインに大きく分類でき、プロトコルに記述された手段によって互いに区別される。主要解析は採択された戦略に依存する。例えば、逐次戦略デザインでは、集団全体での治療への応答が主要解析で、副次解析がマーカー依存性応答かもしれないが、この解析計画は変更、つまり主要解析としてのマーカー依存性応答と、副次解析としての全体集団の応答が可能である。このようなデザインのサンプルサイズ要求は、他のデザインよりも大きくなる可能性があり、事前に定めた GBM に基づく解析で、ベネフィットを明確に実証することが期待される。これは、試験全体では明確なベネフィットが示されていないが、GBM に基づく解析で示している場合に、意思決定に困難をもたらす。これは、GBM に基づく解析を事前に定めることで克服可能かもしれない。このような状況では、1 つのピボタル試験に基づく申請要件を考慮することが重要である。しばしば副次的な GBM ベース解析の結果は、十分な検出力のある他のデザインを使える 2 度目の試験で、更に確認を必要とする可能性

22) Kiyatoni K, et al. : *J Clin Oncol*, 2010, 28 (8) : 1287-93.

が高い。転移性結腸直腸癌のサードラインにおけるパニツムマブ使用を評価する 20020408 試験では、主要選択基準であるすべての EGFR 陽性腫瘍を有する被験者を募集するのに、このデザインを使用していた。野生型 KRAS 又は変異型 KRAS に対する応答は、事前に計画された副次又は探索的解析であった。試験への被験者選択は KRAS 変異の状況に関連しておらず、この野生型対変異型 KRAS の解析のためであり、試験は非選択デザイン試験として機能した。

**強化デザイン RCT (標的デザイン)**

強化又は標的デザイン (Fig. 1) では、マーカーの状態が重要な適格基準、つまり被験者はマーカーの有無に基づいて組み入れられる。強化又は標的デザイン RCT を用いるには、GBM と疾患を結ぶ強力な生物学的合理性と、GBM と薬物応答間の関連性に説得力のある予備的エビデンスが必要である。これは GBM が試験集団を定義するので、GBM 定義集団以外の被験者の除外理由は、明確に定義する必要がある。GBM が直接治療(薬物)標的を構成するか、影響を与える場合、標的強化デザインが最も適切である。強化デザイン試験で最も評判の良く成功した例は、ドキシソルピシンとシクロホスファミド併用療法後の HER2 陽性術後患者におけるパクリタキセル併用のトラスツズマブへの応答を評価する試験であり、トラスツズマブは、DFS (無病生存) ハザード比を約 25% 減少させた。

強化デザインは、分析の正確度と再現性が非常に良く確立され、臨床試験の完全性と問題となっている実際のベネフィットを損なうおそれがある被験者の GBM 陽性又は GBM 陰性の誤分類の機会、あるいは可能性がほとんどないことを前提としている (3.4.1 項を参照)<sup>23,24)</sup>。このデザインは、その多くの型で、マーカーで定義された治療へのランダム割付け群でのアウトカム差の検出力が低く、疾病集団の残りの部分に関する情報は何も得られない。したがって、マーカーに基づき選択された集団での治療のベネフィットリスク比のみを検証する。このデザインは、集団全体での治療効果は中程度だが、GBM 陽性又は GBM 陰性のマーカーで定義された集団において許容できない水準のリスクを伴う場合に、最も価値のある可能性が高い。被験薬とプラセボ間の奏効率の差が、プラセボ群の GBM 陽性と GBM 陰性の被験者間の奏効率の差と同様である場合、別に評価されていた場合でも、強化デザイン試験の予測値は、役に立たない

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.

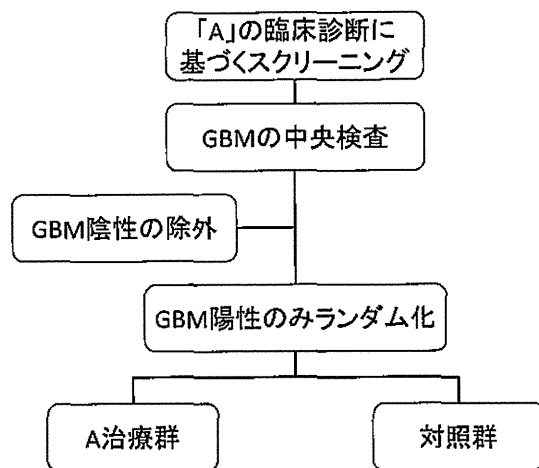


Fig.1 強化/標的デザイン

可能性があることに注意することが重要である。

一般に強化デザインは、非選択集団では、治療のベネフィットが中程度で重篤な毒性が伴う場合や、非選択デザインが倫理的に不可能かもしれないときに最も有用である。

**マーカーベースデザイン**

マーカーベースデザインは、2値マーカーとの関連で医薬品開発や検証のために採用された例が数多くある。これらの例は、マーカー・治療交互作用 [marker by treatment interaction] デザイン、あるいはマーカーベース戦略デザインである可能性があるマーカー・治療交互作用デザインでは、層別化の手段としてマーカーを用い、患者は各部分集団内での治療に割り付けられる (Fig. 2a)。これの主な利点は、サンプルサイズが各部分集団内で事前に定義され、2つの RCT と同等になることである。

マーカーベース戦略デザインでは、患者がマーカーの状態に基づきあるいは無関係にいずれかにランダムに割

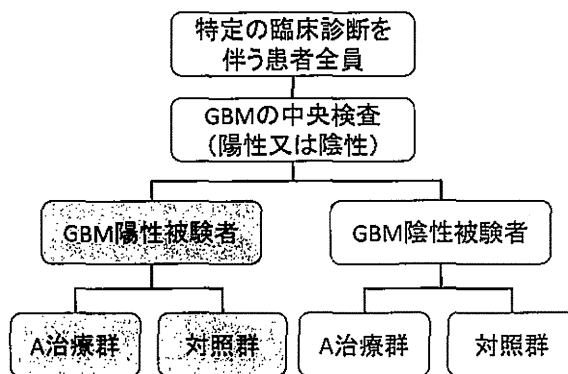


Fig.2a マーカー・治療交互作用デザイン

り付けられる。Fig. 2aには示されていない後者の場合は、全体の検出可能なアウトカムの差が減少し、サンプルサイズがより大きくなる。

### ハイブリッドデザインのRCT

ハイブリッドデザインでは、GBM定義された被験者の部分集団のみランダムに、マーカーの状態に基づいた試験対象の治療に割り付けられるが、他のGBM定義された被験者は標準治療に割り付けられる (Fig. 2b)。この試験は強化デザインに似た検出力があるが、この戦略は付加価値を加えているかもしれない。このデザインは治療が複数の薬剤、あるいはある治療法での有効性の有力なエビデンスがある戦略の場合に最も有用である。標準治療は、それゆえ事前に定義されている治療法が含まれ、実験群と全体的な試験は、GBM定義された被験者に、その後の又は追加治療の選択肢に関する追加情報を提供するだろう。

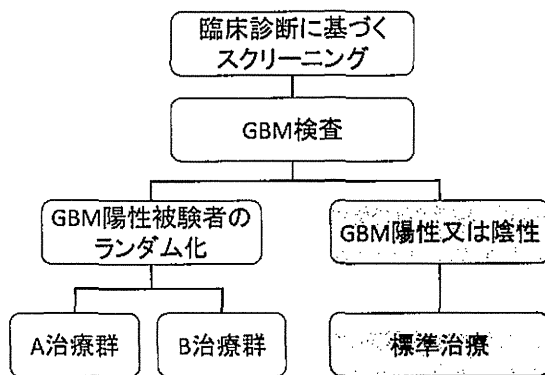


Fig. 2b ハイブリッドデザインの一例

ハイブリッドデザインの利点として認識されているのは、標準治療が終わってからの増分効果と事後の比較の可能性であることだが、スクリーニングで得られたGBM検査用サンプルが、他の予後性マーカーの将来の検査のために保存されている必要がある。ハイブリッドデザインの変更版は、アバカビル過敏症を評価する Predict-1 試験で使用されていた、HIV の臨床診断を受けた被験者は、遺伝子検査群と標準治療群にランダムに割り付けられた。前者の群では、HLA-B\* 5701 陽性患者を除き、検査陰性のみアバカビルが投与され、標準治療群は、アバカビル投与前には HLA-B\* 5701 検査は行われなかった。両群の過敏反応がモニターされた。これは安全性相互作用の古典的事例だが、HLA-B\* 5701 マーカーの有用性の評価試験と解釈される可能性もある。

### アダプティブ (適応的) デザイン

近年アダプティブデザインへの関心が高まっている。これらは、適応的閾値 [adaptive threshold] (統計解析) デザイン、適応的増加 [adaptive accrual] デザイン、あるいはアウトカムに基づく適応的ランダム化 [adaptive randomisation] の可能性がある。これらの組み合わせも可能である。適応的閾値デザインは2つの解析法が可能である；第1は $\alpha$ 消費に依存する事後比較のための異なる有意水準と、事前に閾値を決定した有意水準の全体比較であり、第2はGBM陽性被験者と検査についてのみ有効性を仮定した解析である。このようなデザインは、治療効果の検定と選択したマーカーのカットオフ点の前向き検証が必要なきも有用である。適応的ランダム化の計画は、無益性の中間検定に基づき、特定の治療群への修正増加を可能にする。現時点で入手可能な成功したアダプティブデザインの例は規制上の意味ではほとんどなく、実際にこのようなデザインは臨床試験でほとんど試されていないが、可能性はある。

#### 4.2.2. 異なるデザインの比較 (長所と短所)

GBMの検証に使用する臨床試験の異なるデザインを比較する豊富な文献がある。入手可能なエビデンスと科学的背景に基づいて、高い生物学的合理性を伴う真の予測マーカーがある場合には、強化デザインが最も効率的である可能性が高いが、2つの要件を満たす必要がある。第1は、マーカーの状態を決定するためのカットオフ点があること、第2は、臨床試験の価値がなくなるのを避けるために、誤分類が起きない保証の必要があることである。マーカーのカットオフ点が確立していないが、マーカー出現率が高い場合には、非選択デザイン又はその改変が最適な選択肢になるが、より大きなサンプルサイズの必要性に悩まされるかもしれない。それに引き換え、分析の正確度、再現性及びマーカー出現率に依存しているとはいえ、標的デザインは非選択デザインと比較して、より少ないランダム割付患者、そして実際より少ないスクリーニング患者で済む。臨床試験からGBM陰性患者を除外することが規制上許容されるか否かは、これらの患者での効果の欠如を示す証拠の強さ (妥当性、科学的根拠、臨床データ) に依存する。

強化デザインの限界：強化デザインはGBM自体ではなく、特定の集団で問題となっている治療の利点のみを検証する。GBMに基づく強化デザイン試験で示された実薬・プラセボの差が、プラセボ治療を受けたGBM陽性とGBM陰性被験者の差と同じであるかは、結果とは無関係かもしれない。GBM陽性又はGBM陰性被験者の分類に使用される分析正確度は非選択デザインと標的デザインでは異なる影響を与える。誤分類がある場合は、