

(案)

ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論

本成果物は、厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業に採択された研究に基づき作成されたものである。

本書は、この事業における人材交流の一環として、国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携の下、科学的知見に基づき、ゲノムバイオマーカーを臨床試験において利用する際の方法論及び留意すべき点について、国内外の指針等で提唱されている事項を整理し、紹介することを目的とするものである。

なお、本事業の一環として、NIHSの職員との連携により原案を作成し、さらにPMDAの職員が検討過程において助言等を行ったが、当該助言及び本成果物はNIHS及びPMDAの公式見解ではなく、本事業に採択された名古屋市立大学における研究班の責任においてまとめたものである。

平成 28 年 11 月 14 日

名古屋市立大学

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業研究班

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省）

課題名：バイオマーカーを活用した分子標的薬の有効性・安全性の効率的評価法の確立

【趣旨】

平成 24 年度から 5 カ年の計画で厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」が開始され、名古屋市立大学大学院薬学研究科では、国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との連携の下、「バイオマーカーを活用した分子標的薬の有効性・安全性の効率的評価法の確立」と題した研究課題を、名古屋市立大学病院等の共同研究者とともに実施してきた。

本書は、本事業の一環として連携各機関の協力を得て、科学的知見に基づき、医薬品の治療効果や副作用の予測の指標となるゲノムバイオマーカーを臨床試験において利用する方法論及び留意すべき点について、国内外の指針等で提唱されている事項を整理し、紹介することを目的としたものである。本書の考え方は、他のタンパク質や内在性代謝物を用いる場合にも参考となる場合がある。なお、個々の医薬品についての試験の実施や評価に際しては、その時点の学問や技術の進歩、経験の蓄積を反映した合理的根拠に基づき対応することが必要であり、今後の医薬品開発戦略が、本書に記された例に限定されるものではないことに留意する必要がある。また、医薬品開発を目的とした臨床試験の実施やコンパニオン診断に該当する診断薬、又は機器の開発にあたっては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談しながら進めることが重要である。

名古屋市立大学大学院薬学研究科は、取りまとめた科学的情報（本書）を広く公開することにより、今後のガイドライン策定を志向した検討に際しての規制当局、産業界、および医療関係者や研究者らによる議論の基盤となることを期待している。また、本書の作成にあたっては、日本製薬工業協会、日本臨床薬理学会、日本薬物動態学会から記載内容に関する意見聴取を行い、参考とした。

名古屋市立大学大学院薬学研究科
宮田直樹，頭金正博，長部誠
名古屋市立大学大学院医学研究科・名
古屋市立大学病院
飯田真介

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省）
課題名：バイオマーカーを活用した分子標的薬の有効性・安全性の効率的評価法の確立

【本書の作成に関与した国立医薬品食品衛生研究所の職員】

医薬安全科学部長 齋藤嘉朗

医薬安全科学部第二室長 前川京子

【本書の作成にあたって助言等を行った PMDA 職員】

新薬審査第四部 八木聡美

新薬審査第一部 浅野邦仁

【謝辞】

本書の作成にあたって、貴重な意見をお寄せ頂いた日本製薬工業協会，日本臨床薬理学会，日本薬物動態学会の関係者の皆様に，研究班として感謝申し上げます。

ゲノムバイオマーカーを用いた臨床試験と患者選択にかかる方法論(案)

目次

1. はじめに
 - 1.1 背景と目的
 - 1.2 適用範囲

2. 臨床試験デザイン
 - 2.1 バイオマーカーの探索
 - 2.1.1 バイオマーカーの探索方法
 - 2.1.2 観察研究によるバイオマーカーの探索的な臨床評価
 - 2.2 バイオマーカーの臨床的有用性の評価
 - 2.2.1 ターゲット型（エンリッチ型）ランダム化比較試験
 - 2.2.2 標準的なランダム化比較試験
 - 2.2.3 適応的ランダム化比較試験

3. 民族差を考慮した試験デザイン
 - 3.1 国際共同治験におけるゲノムバイオマーカーの民族差に関する基本的考え方
 - 3.2 民族間においてバイオマーカーの保有率に差がある場合の取り扱い

4. ゲノムバイオマーカーの臨床的有用性を評価する際の留意点

5. 関連するガイドライン等

1. はじめに

1.1 背景と目的

近年、疾病の状態、進行度や予後の診断、治療効果や医薬品による副作用の予測の指標となるゲノムバイオマーカーの臨床応用が進んでいる。ゲノムバイオマーカーの診断結果に基づき、治療応答性が期待される患者集団又は治療抵抗性が想定される患者集団を予測する例としては、EGF 受容体の変異や RAS 変異の診断結果に基づき、有効性が期待される患者へ医薬品を投与する事例等が挙げられる^{1, 2)}。また、特定の患者集団において重篤な副作用が想定される場合には、当該患者集団を投与対象集団から除外する、若しくは当該患者集団への投与時には注意喚起することにより、重篤な副作用の早期発見、発現回避につなげることが可能になる。例えば、抗悪性腫瘍剤の代謝・排泄に関する抱合酵素の欠損を生じる遺伝子多型の保有者では、その抗悪性腫瘍剤に起因する重篤な副作用の発現リスクが高まることが報告されている^{3, 4)}。

本書は、科学的知見に基づき、ゲノムバイオマーカーを臨床試験において利用する方法論及び留意すべき点について、国内外の指針等で提唱されている事項を整理し、紹介することを目的とするものである。なお、個々の医薬品についての試験の実施や評価に際しては、その時点の学問や技術の進歩、経験の蓄積を反映した合理的根拠に基づき対応することが必要であり、医薬品開発を目的とした臨床試験の実施やコンパニオン診断に該当する診断薬、又は機器の開発にあたっては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談しながら進めることが重要である。

1.2 適用範囲

本書におけるゲノムバイオマーカーの範囲は、「ゲノム薬理学における用語集について」（平成 20 年 1 月 9 日付薬食審発第 0109013 号、薬食安発第 0109002 号）（ICH E15 ガイドライン）で規定されるとおり¹⁾とするが、本書の考え方は、他のタンパク質や内在性代謝物を用いる場合にも参考となる場合がある。なお、本書で紹介する方法論はあくまでも現時点までに国内外の指針等で提唱されている事項に基づくものであり、今後の医薬品開発戦略が、これらに限定されるものではないことに留意する必要がある。

2. 臨床試験デザイン

2.1 バイオマーカーの探索

2.1.1 バイオマーカーの探索方法

バイオマーカーの探索方法としては、候補マーカー解析と網羅的な解析に大別される。候補マーカー解析は、これまでの知見から関与が知られている又は推定される特定の分子に関してゲノムバイオマーカーの探索を行うもので、医薬品の解毒代謝酵素やトラン

¹⁾ ゲノムバイオマーカーの定義：正常な生物学的過程、発病過程、及び/又は治療的介入等への反応を示す指標となる、DNA 若しくは RNA の測定可能な特性。

スポーツターの遺伝子多型や標的分子の発現等が該当する。特にシトクロム P450 分子種や一部の抱合酵素，一部のトランスポーターに関しては，機能変化をもたらす遺伝子多型が既に数多く報告されており，解析対象とする遺伝子やその多型の選択において参考にするべきである。網羅的な解析手法としては，例えばマイクロアレイ等を利用し，遺伝子多型，DNA のメチル化，mRNA 又はマイクロ RNA の量の変化などのバイオマーカーの情報を網羅的に取得する方法が挙げられる。網羅的な解析は，機序が不明な疾患や薬物応答性に関連する分子を含めたマーカー探索が可能であるが，一方では，多くの遺伝子多型等を統計学的に群間比較するために多重性の補正が必要となる。

2.1.2 観察研究によるバイオマーカーの探索的な臨床評価

コホート研究やケース・コントロール研究等の観察研究において，疾患の病態，予後の評価，治療効果及び副作用発現等，目的とするアウトカムとバイオマーカーの関連性について探索的な評価が行われることがある。

コホート研究とは，コホートと呼ばれる集団を，ある一定期間追跡する研究の総称であり，複数の研究デザインが考えられる。ランダム化による介入を行わないコホート研究の一例として，ある薬剤の曝露を受けた患者からなる曝露コホートと，薬剤の曝露を受けていない患者からなる非曝露コホートを設定して追跡し，ある時点において，各バイオマーカー，薬剤の使用状況及びアウトカムの関連性を評価する方法が挙げられる。また，バイオマーカーの探索に関連したケース・コントロール研究の一例として，治療効果の有無等，目的とするアウトカムを明確に定義した上で，対象疾患に対する薬剤の使用状況及びバイオマーカーの情報を持つ集団からケース群とコントロール群を抽出し，各バイオマーカー，薬剤の使用状況及びアウトカムの関連性を評価する方法が挙げられる。

コホート研究は，選択バイアス（偏り）が生じにくく，ある程度治療法等を一定に限定することが可能であるが，追跡に長い時間がかかる場合は費用及び脱落頻度が増加する可能性がある。また，発現頻度が比較的低いバイオマーカーを探索する目的で実施する場合には，多くの症例数が必要となる可能性がある。ケース・コントロール研究は，頻度の低いバイオマーカーの探索において利用できる可能性があり，また比較的少数の患者でも解析可能である。ただし，集団からの症例抽出にバイアスが生じやすいことから，選択バイアスの発生を防ぐために，ケース群とコントロール群間で患者背景要因，併用薬等のアウトカムとの関連性を評価する要因以外の要因をできるだけ統一すること等が必要である。

2.2 バイオマーカーの臨床的有用性の評価

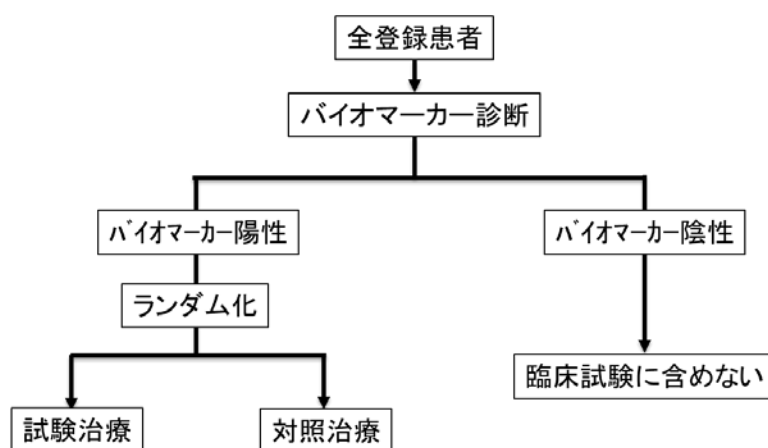
バイオマーカーの臨床的有用性の評価に際しては，その時点までに得られているバイオマーカーに関する最新のエビデンスを基に，適切な試験デザインを選択することが重

要である。以下にバイオマーカーを利用した主な臨床試験のデザインを示し、適切な試験デザインを選択する上での留意すべき点等について記述する。

なお、バイオマーカーの評価の目的に応じて、必要とされる分析法バリデーションや患者の特定に利用するバイオマーカーの臨床的カットオフ値等の臨床的バリデーションを実施することも重要である。

2.2.1 エンリッチ型（ターゲット型）ランダム化比較試験

エンリッチ型（ターゲット型）ランダム化比較試験は、バイオマーカー診断結果により、陽性例のみエントリーし、対照薬群と試験薬群を比較する試験デザインである²。この試験デザインは、全患者集団を対象とした臨床試験と比較して、有効性に関する統計学的な評価に必要な症例数が少なくなる可能性があるが、陽性例と陰性例でのベネフィット・リスクバランスの違いについて比較検討することができない。そのため、非臨床試験又は臨床試験データ等から、陰性例に対して安全性に関する懸念が強く示唆される場合等、陰性例を臨床試験に組み込むべきでない相当の理由がある場合に、本試験デザインでの試験遂行を考慮されるべきである⁵⁾。

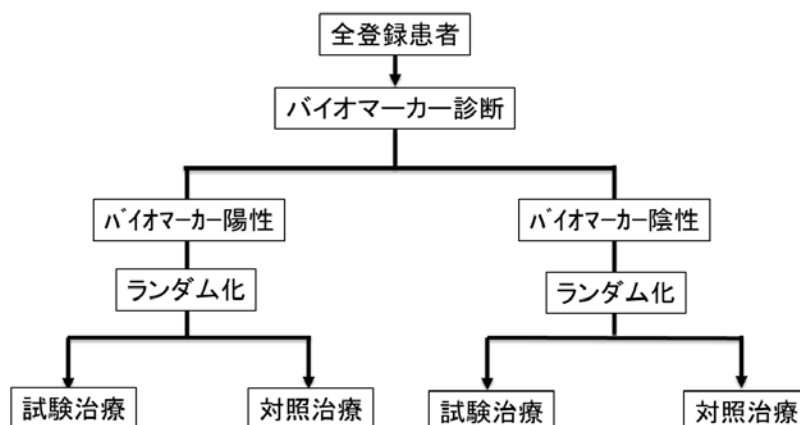


2.2.2 標準的なランダム化比較試験

バイオマーカーの陽性・陰性にかかわらず、患者をエントリーする試験デザインであり、一般的には、バイオマーカーの陽性・陰性を割付因子として、それぞれの部分集団においてランダム化が行われる。本試験デザインでは、複数の解析計画が考えられるが、バイオマーカーによって定義される各部分集団における解析について、試験全体の第一種の過誤確率を制御できるように予め計画する必要がある。例えば、まず陽性集団において統計解析を実施し、統計学的な有意差が認められた場合に、陰性集団において統計解析を実施するといった解析計画が考えられる。試験デザインを選択する場合と同様に、

² バイオマーカーの測定結果に基づき、陽性例を対象患者とすることを前提として記載しているが、陰性例を対象とする場合は逆に読み替える必要がある。

解析計画を選択する場合も、各解析計画の特徴及びバイオマーカーに関するエビデンスを考慮すべきである⁶⁾。なお、第一種の過誤確率を制御することを前提として、各部分集団（特に陰性集団）に対する解析に対して十分な検出力を担保するような必要症例数を設定するかどうかは一つの課題である。



2.2.3 適応的ランダム化比較試験

患者集団を特定するためのバイオマーカー及びその臨床的カットオフ値等は、原則として、検証的試験の実施前に特定されるべきであるが、近年では、試験実施中にそれらを特定する適応的試験デザイン（例えば、Adaptive Signature Design⁷⁾、Biomarker-Adaptive Threshold Design⁸⁾等）の利用に関心が持たれている。これらの適応的試験デザインは、検証的試験の実施前までに得られたバイオマーカーに関するエビデンスが十分ではない場合を想定し、検証的試験で得られるデータに基づきバイオマーカー又はその臨床的カットオフ値等を同定した上で、統計学的に適切な評価（第一種の過誤確率の制御等）が可能な試験デザインとして提案されているが、実際の使用経験は少ない。

3. 民族差を考慮した試験デザイン

3.1 国際共同治験におけるゲノムバイオマーカーの民族差に関する基本的考え方

一部のゲノムバイオマーカーに関しては、その頻度に民族差が知られている。ゲノムバイオマーカーが、開発中の医薬品の薬物動態や有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる場合には、その各民族における出現率等も考慮し、臨床試験において遺伝子検査を実施し、各遺伝型での集計等も行った上で、評価することが重要である。

一般に、薬物代謝酵素やトランスポーターに関しては、ヨーロッパ地域や東アジア地域等、近隣国間の民族の頻度差はそれほど大きくないとされている⁹⁾。しかし、ヒト白血球抗原（HLA）のタイプ等、一部のゲノムバイオマーカーに関しては、日本人と韓国

人間でも頻度差が 10 倍以上存在する事例が報告されている⁹⁾。下記に民族差を示す遺伝子多型の例を表として示す。CYP2C9 はワルファリンやトルブタミド，CYP2C19 はオメプラゾールやランソプラゾール，CYP2D6 はタモキシフェンやメトプロロール等を代謝する。また，HLA-B*58:01 はアロプリノールによる重症薬疹発症と，HLA-A*31:01 はカルバマゼピンによる重症薬疹発症と，それぞれ有意な関連が報告されている^{10,11)}。

各民族における機能的遺伝子多型頻度の民族差の例

	日本人	韓国人	中国人	白人(米国)
CYP2C9*2	<0.001	<0.001	0.001	0.140
CYP2C19*3	0.124	0.088	0.042	<0.001
CYP2D6*10	0.379	0.455	0.526	0.018
HLA-B*58:01	0.004	0.061	0.074	0.005
HLA-A*31:01	0.087	0.050	0.022	0.024

3.2 民族間においてバイオマーカーの保有率に差がある場合の取り扱い

民族間でゲノムバイオマーカーの保有率が大きく異なる場合には，臨床試験デザインに関しても考慮することが重要であり，バイオマーカーの陽性・陰性又は特定の遺伝子多型の発現を割付因子としてランダム化を行う等の対応を考慮する必要がある。

4. ゲノムバイオマーカーの臨床的有用性を評価する際の留意点

- ・併用治療の安全性に関するバイオマーカーについては，特定の医薬品に対する解毒代謝酵素の遺伝子多型等の特定の医薬品のみに関与するマーカーであっても，用法・用量により，バイオマーカーの種類，効果サイズ等が異なる事例があるので注意する必要がある¹²⁾。
- ・ゲノム DNA 抽出用試料として，腫瘍組織を用いる場合は，がん化による遺伝子変異や脱落等の可能性が報告されているため注意する必要がある¹³⁾。
- ・腫瘍病変の場合には，癌腫やバイオマーカーの種類により，tumor heterogeneity が報告されているので，mutation の測定感度によって，採取部位により結果の差異が生じる可能性があるため，検体組織の選択，採取方法について配慮する必要がある¹⁴⁾。

5. 関連するガイドライン等

【ICH ガイドライン】

- ① 平成 8 年 5 月 1 日付 薬審第 335 号 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイ

ドライン（ICHE3 ガイドライン）、平成 24 年 10 月 18 日付 事務連絡 同質疑応答集

- ② 平成 6 年 7 月 25 日付 薬審第 494 号 新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討（ICHE4 ガイドライン）
- ③ 平成 10 年 8 月 11 日付 医薬発第 739 号 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱い、同付 医薬審第 672 号 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（ICHE5 ガイドライン）、平成 16 年 2 月 25 日及び平成 18 年 10 月 5 日付 事務連絡 同質疑応答集及び同質疑応答集（その 2）
- ④ 平成 9 年 3 月 27 日付 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、同付 薬発第 430 号 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行（ICHE6 ガイドライン）
- ⑤ 平成 5 年 12 月 2 日付 薬新薬第 104 号 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン（ICHE7 ガイドライン）、平成 22 年 9 月 17 日付 事務連絡 同質疑応答集
- ⑥ 平成 10 年 4 月 21 日付 医薬審第 380 号 臨床試験の一般指針（ICHE8 ガイドライン）
- ⑦ 平成 10 年 11 月 30 日付 医薬審第 1047 号 臨床試験のための統計的原則（ICHE9 ガイドライン）
- ⑧ 平成 13 年 2 月 27 日付 医薬審発第 136 号 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題（ICHE10 ガイドライン）
- ⑨ 平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（ICHE11 ガイドライン）、平成 13 年 6 月 22 日付 事務連絡 同質疑応答集
- ⑩ 平成 20 年 1 月 9 日付 薬食審査発第 0109013 号、薬食安発第 0109002 号 ゲノム薬理学における用語集（ICHE15 ガイドライン）
- ⑪ 平成 23 年 1 月 20 日付 薬食審査発第 0120 第 1 号、薬食安発第 0120 第 1 号 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式（ICHE16 ガイドライン）
- ⑫ 平成 26 年 3 月 5 日付 Genomic Sampling Methodologies for Future Use (final concept paper) (ICH E18)

【国内の指針等】

- ① 平成 13 年 6 月 1 日付 医薬審発第 796 号 医薬品の臨床薬物動態試験について
- ② 平成 19 年 9 月 28 日付 薬食審査発第 0928010 号 国際共同治験に関する基本的考え方について

- ③ 平成 20 年 9 月 30 日付 薬食審査発第 093007 号 ゲノム薬理学を利用した治験について
- ④ 平成 24 年 9 月 5 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について
- ⑤ 平成 25 年 2 月 8 日付 文部科学省，厚生労働省，経済産業省 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ⑥ 平成 25 年 7 月 1 日付 薬食審査発 0701 第 10 号 コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について．同厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡 コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品に関する質疑応答集(Q&A)について
- ⑦ 平成 25 年 12 月 26 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡 コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について
- ⑧ 平成 26 年 2 月 19 日付 薬食機発 0219 第 4 号 コンパニオン診断薬等に該当する体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について
- ⑨ 平成 26 年 3 月 28 日付 薬食機発 0328 第 7 号 コンパニオン診断薬等に該当する体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項についての質疑応答集
- ⑩ 平成 26 年 10 月 27 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡 国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について

【海外の指針等】

- ① 2011 年 6 月 9 日 EMA/446337/2011 Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection. Draft
- ② 2011 年 12 月 12 日 EMA/CHMP/37646/2009 Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products.
- ③ 2012 年 12 月 FDA Guidance for Industry Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products. Draft
- ④ 2013 年 1 月 FDA Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Pre-market Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling.
- ⑤ 2014 年 8 月 6 日 FDA Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff In Vitro Companion Diagnostic Devices.

【参考文献】

- 1) Irmer D, Funk JO, Blaukat A.: EGFR kinase domain mutations - functional impact and relevance for lung cancer therapy. *Oncogene*. 2007;26(39):5693-701.

- 2) Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA.: Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):37-49.
- 3) Hazama S, Mishima H, Tsunedomi R, Okuyama Y, Kato T, Takahashi K, Nozawa H, Ando H, Kobayashi M, Takemoto H, Nagata N, Kanekiyo S, Inoue Y, Hamamoto Y, Fujita Y, Hinoda Y, Okayama N, Oba K, Sakamoto J, Oka M.: UGT1A1*6, 1A7*3, and 1A9*22 genotypes predict severe neutropenia in FOLFIRI-treated metastatic colorectal cancer in two prospective studies in Japan. *Cancer Sci.* 2013;104(12):1662-9.
- 4) Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H, Kobayashi M, Takahashi K, Fujikawa K, Kato T, Nagata N, Kimura H, Oba K, Sakamoto J, Mishima H.: Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1 28/6 polymorphisms. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(4):477-82.
- 5) コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について，平成 25 年 12 月 26 日付 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡。
- 6) Freidlin B, Korn EL. : Biomarker enrichment strategies: matching trial design to biomarker credentials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014 Feb;11(2):81-90.
- 7) Freidlin, B.; Simon, R. Adaptive signature design: An adaptive clinical trial design for generating and prospectively testing a gene expression signature for sensitive patients. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11:7872–78.
- 8) Jiang, W.; Freidlin, B.; Simon, R. Biomarker adaptive threshold design: A procedure for evaluating treatment with possible biomarker-defined subset effect. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99:1036–43.
- 9) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y: Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(1):9-54
- 10) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium.: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(1):60-9.
- 11) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, Hashimoto K, Kamatani N, Nakamura Y.: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20(5):1034-41.

- 12) Palomaki GE, Bradley LA, Douglas MP, Kolor K, Dotson WD.: Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review. *Genet Med.* 2009;11(1):21-34.
- 13) Nakamura Y, Ratain MJ, Cox NJ, McLeod HL, Kroetz DL, Flockhart DA.: Re: CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(16):1264.
- 14) Marco Gerlinger, M.D. et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366(10):883-892.