

1 遺伝子配列の判定に基づくコンパニオン診断薬と同等のコンパニオン診断薬を開発する際の臨床性能の評価指標に関する考え方

1. はじめに

本考え方は、遺伝子配列の判定に基づく既に薬事承認されたコンパニオン診断薬（以下「既承認 CDx」という。）と同等の使用目的のコンパニオン診断薬（以下「申請 CDx」という）を開発するにあたり、同等性を評価するための手法を示す。同一バイオマーカーを検出する異なる既承認の2品目のCDxに関しては、個々のCDxに関して本評価指標を基に同等性評価を行うことにより、同等の使用目的での利用が可能となる。

2. 適用範囲

変異遺伝子の検出や、薬物代謝酵素遺伝子多型など特定の遺伝子の配列を判定する目的で用いられるコンパニオン診断薬を対象とする。DNA、RNA等の核酸を検査対象物質として、その配列情報を解析するもので、主に遺伝子配列の定性的な判定が目的とされるが、変異遺伝子の量など定量的な評価が必要とされる場合もある。ただし、メチル化などの遺伝子修飾の検出に関しては対象外とする。また細菌やウイルス感染の有無の診断に関しても検討に含めない。

想定される検査手法と試験の例としては、リアルタイムPCRなど特異的PCR反応を利用した核酸増幅法、DNAマイクロアレイ（チップ）を用いた遺伝子配列およびコピー数判定、DNAシーケンス法（次世代シーケンサーを含む）などが挙げられるが、今後検査技術の進歩により新たな手法が開発されることも予想される。申請CDxとは異なる測定原理に基づく診断法が申請CDxとして使用される場合は基本的に適用範囲に含めないが、遺伝子配列の判定としての同等性を評価することにより、本評価指標の考え方を参考とすることができる場合がある。また、複数の遺伝子を対象とするパネル間の同一の解析対象遺伝子の同等性の評価においても、参考とすることができる場合がある。なお、異なる種類の臨床検体（例えば腫瘍組織と血液など）での開発については、使用目的が異なることから適用範囲に含まれないが、検体間の同等性の評価において本考え方を参考とすることができる場合がある。

3. 評価指標に関する考え方の位置づけ

本考え方は、コンパニオン診断薬の臨床性能の同等性評価に関して現時点で重要と考えられる事項を示したものである。本考え方が対象とするコンパニオン診断薬の評価に当たっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。

4. 同等性評価の基本的な考え方

遺伝子配列を決定する診断法については、主に塩基配列情報に基づく定性的な判定が求められるが、直接塩基配列を決定することにより正答を得ることができる。このため、異なる検査手法間の乖離結果についてこの正答に基づく評価を加えることが可能である点において、同等性評価

37 は比較的容易であると考えられる。

38

39 5. 同等性評価において留意すべき事項

40 ここでは、まず遺伝子配列の判定に際して、一塩基変異 (SNV) や生殖細胞変異遺伝子の検出
41 など定性的な判定を求められる試験における同等性評価に関しての留意事項をまとめる。そして、
42 腫瘍組織における変異細胞の割合や遺伝子増幅等のコピー数変化など、判定に定量的な評価が求
43 められる場合における留意点を、別途まとめる。

44

45 (同等性評価の具体的方法)

46 同一臨床検体を用いて、既承認 CDx の判定結果と比較し一致率を調べる。同一臨床検体を使用
47 できる場合には、手法間の結果の一致率について、陽性例、陰性例各 50 検体以上をもって算出
48 し、結果が一致すれば、同等であると判断できる。なお、十分な検体数を得ることが難しい場合
49 や、統計学的に説明が可能な場合にはこの限りではない。結果の不一致例に関しては、DNA シー
50 クエンス法を用いて真の結果の判定を行い、両試験間の性能の差を明らかとし、その結果を同等
51 性評価に用いる。DNA シークエンス法を直接コンパニオン診断として用いる場合には、不一致例
52 の確認は異なる原理に基づく別の DNA シークエンス法を用いて行う。

53 なお、希少変異など臨床検体において評価に十分な数の症例が得られない場合も想定されるが、
54 可能な限り臨床検体を収集するとともに、希少変異を有する樹立細胞株や人工変異導入細胞株を
55 臨床検体の代用として、臨床性能評価の比較を行う。これらの利用が難しい場合においては、合
56 成核酸オリゴマーを用いたデータにより同等性の評価を行う。

57

58 (使用する臨床検体に関する要件)

59 同一臨床検体を使用し、乖離結果を DNA シークエンス法により確認する。

60 また、生殖細胞変異を対象とする遺伝子配列の判定においては、確定的な評価として正答を検
61 証することが可能であるため、同一検体を用いなくても評価が可能となる場合もある。この場合
62 は、解析したすべてのサンプルに対して DNA シークエンス法による真の配列情報を確認する。

63

64 (同等性評価のための要件)

65 検査対象配列及び検出可能配列が同一であることを前提とするが、同一でない場合には、相違
66 点を明確にする。特に、複数の変異を検出する場合や、転座融合遺伝子の検出等において、検出
67 可能な配列の差が結果に与える影響については事前に検討しておく必要がある。既承認 CDx
68 の測定対象となる全ての遺伝子変異等を申請 CDx の測定対象としない場合にも、医薬品の適応判
69 定を行う上で同等の性能を有すると考えられるか事前に十分検討しておく必要がある。

70 同一臨床検体を使用できない場合には、用いた集団等による遺伝子多型の影響など両者の相違
71 点を考察し、それが判定結果に影響を与えないことを確認する。

72

73

74 **(判定不能例の取り扱い)**

75 同一臨床検体を用いた解析において、いずれかの試験において判定不能となった検体について
76 は、判定が得られた試験結果を DNA シークエンス法にて確認するとともに、判定不能となった理
77 由を考察し、同等性の評価を行う。

78

79 **(周辺配列の影響)**

80 結果の不一致例の DNA シークエンス法による配列確認の際には、目的の変異または多型の位
81 置のみでなく、プライマー領域を含む周辺の配列情報も併せて検討し、2 次的な変異が結果に与
82 える影響についても考察する。

83

84 **(融合遺伝子の検出の際の留意点)**

85 PCR 法により転座融合遺伝子を検出する手法においては、未知の転座遺伝子の存在や、切断点
86 の位置が広範囲に及ぶ場合など、DNA シークエンス法による配列確認が困難な場合がある。この
87 場合、陽性例については DNA シークエンス法により目的配列の確認を行うとともに、陰性例につ
88 いては FISH 法など他の原理に基づく検出法を使って確認を行う。

89

90 **(RNA を検体として用いる際の留意点)**

91 解析対象物質として RNA を用いる場合には特にその安定性に注意し、サンプルが分解していな
92 いかをチェックするとともに、サンプルの質が結果に与える影響に関して考察する。

93 ゲノム上常染色体ではアレルが二つ存在するが、RNA では片方のアレルのみが発現する場合が
94 ある点で、注意が必要である。RNA を解析対象として異なる結果が得られた際には、ゲノム DNA
95 を用いて配列情報を確認することにより、同等性評価が可能となる。ただし、DNA 配列に依存し
96 ないスプライシング異常や、RNA 発現の有無が診断結果に影響を与える場合には、RNA を対象と
97 した解析結果を優先する。

98

99 **(サンプル調製に関する留意点)**

100 サンプルの調製法が異なる場合においても同等性評価は可能であるが、あらかじめサンプル
101 調製法の差異が結果に与える影響に関して考察を行う。サンプル調製法が試験結果に影響すると
102 考えられ得る場合には、サンプル調製法をできる範囲で同一化して評価を行う。

103

104 **(腫瘍組織などで一部の細胞集団のみが変異配列を持つ場合)**

105 生殖細胞変異の場合とは異なり、95%以上の全体一致率があれば同等であると評価できる。一
106 致率が 95%に満たない場合においても、不一致例の検討により同等と判断できる場合もある。
107 体細胞変異の検出においては、用いる臨床検体中の腫瘍細胞の割合について検討し、既承認 CDx
108 及び申請 CDx が十分な感度を持つことを確認するとともに、変異アレルの存在割合が 2 割以下と

109 なることが予想される場合には、前処理により腫瘍細胞の割合を高めるべきである。また、腫瘍
110 細胞の割合が低い場合には、DNA シークエンス法による確認におけるサンガー法の利用が適さな
111 い場合もあると考えられるため、前処理により腫瘍細胞の割合を高める、もしくは次世代シークエ
112 ンス法などの感度の高い塩基配列解析法を用いて変異配列の存在を確認する。この際、バックグ
113 ランドでのエラー率に注意し、必要に応じてより高感度な判定法を利用する。体細胞変異検出の
114 際には、同一の臨床検体を用いて既承認 CDx との結果を直接比較することが望ましい。全体一致
115 率が高くない場合に、それぞれの検体について対象医薬品を投与した臨床試験成績が存在する場
116 合には、これらの情報を利用して同等性を評価することも可能である。

117

118 *** 定量的な評価が必要な場合の留意点**

119 腫瘍における変異細胞の割合や遺伝子増幅の度合いなど、定量的な判定が必要な診断法に関
120 しては、定量値の比較による同等性評価の必要がある。この場合は、必ず同一検体を用いた定量
121 値の比較により、変換係数、カットオフ値の設定を行う。正確な定量値の算出においては、定量
122 的 PCR 法及び次世代シーケンサーを用いたディープシーケンシング法が有用となるが、低頻度の
123 変異の検出においては試験系のエラー率に留意して、適切な方法を選択する必要がある。特にリ
124 キッドバイオプシーなど変異細胞の存在量が低い場合には、試料中の変異細胞量および検出感度
125 に注意する。定量的評価が必要な場合においては、検査値の比較だけでなく、対象医薬品の臨床
126 性能データの利用により総合的に同等性の評価を行うことが望ましい。