

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： コンパニオン診断薬の臨床性能のブリッジングのための評価手法に関する研究
2. 研究開発代表者： 鈴木 孝昌（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）
3. 研究開発の成果

産官学の専門家からなる検討委員会にて、コンパニオン診断薬（CDx）の臨床性能のブリッジングに向けた具体的な評価指標の作成に向けた議論を行った。

第一回目の検討委員会を8月に開催し、遺伝子型の判定法に関して臨床性能のブリッジングに関する具体的な指針の草案を提出した。また、委員から CDx をめぐる最新の情報提供を受けるとともに、医薬品医療機器総合機構（PMDA）にて作成中の「コンパニオン診断薬の同等性評価に関する検討事項案」の内容について議論を行った。PMDA 案では、後発品を含めたコンパニオン診断薬の同等性に関する検討事項が大枠としてまとめられており、本研究班にて作成中の具体的な評価指標案は、PMDA 案に対して科学的な側面からより詳細な解説を加えるという位置づけで、相互に連携を取りながら作成を進めていくという方針が確認された。

次に、二回目の検討委員会を11月に開催し、「遺伝子型（配列）の判定に基づくコンパニオン診断薬の臨床性能のブリッジングに関する評価指標（案）」を提出、その内容に関して議論を行った。また、次の課題として、ブリッジングが難しいと考えられる IHC などの病理検査に関して、データの信頼性確保に向けたサンプル調製に関する要点をまとめ、具体的指標の作成に向けて優先的に取り組む方針が確認された。さらに、PMDA によるコンパニオン診断薬の同等性に関する検討事項案に関しては、本検討委員会を通じて PMDA より関連業界団体に向け意見募集を行うとともに、検討委員会としての意見を取りまとめた。また、米国 FDA での CDx 規制に関する最新動向に関する情報提供があり、後発品の承認に加え、新たに提案された“complementary diagnostics”の取り扱いに関して、日本での規制状況との比較において議論が行われた。

そして、1月に開催された第三回の検討委員会では、製薬協、欧州製薬団体連合会、米国研究製薬工業協会からの代表者にも検討委員として議論に加わっていただき、PMDA によるコンパニオン診断薬の同等性に関する検討事項案の最終文書化に協力した。また、遺伝子型（配列）の判定に基づくコンパニオン診断薬の臨床性能のブリッジングに関する評価指標についても、修正案に関する議論を行い、最終案をまとめた。

一方、具体的なブリッジング手法を支援する科学的な基礎検討として、今年度は、遺伝子型の判定の際に、絶対的な判定を支援するための利用が見込まれる次世代型シーケンサー（NGS）のデータの信頼性に関する検討を行ない、エラー率の低減化に向けたデータ解析手法の開発を行った。イルミナ社の NGS データについて検討を行ったところ、標準的な解析におけるエラー率は塩基対あたり約1%程度であった。癌組織など一部の細胞のみが変異を持った状態においても信頼性のある判定を得るためには、さらにエラー率を低減することが望ましいため、新たな手法として“ペアーエンドコンセンサス”法を考案した。この手法は、ペアーエンドリードのコンセンサス配列を用いることにより、エラー率の低減化を図るもので、ヒト細胞のミトコンドリア DNA を使った解析から、塩基対あたりのエラー率を 10^{-4} レベルに抑えることができた。これにより、より信頼性のあるシーケンス情報の取得が可能となるとともに、超低頻度の体細胞突然変異の検出が可能となることがわかった。

さらに、稀少遺伝子型を有するモデル細胞の作製に向け、昨年度 BRAF 遺伝子変異に関するゲノム編集用のベクター及び変異導入用のプライマーを用いて、正常ヒト B 細胞由来 EB ウイルス不死化細胞へのゲノム編集による導入を行い、目的変異を導入した細胞株の樹立を行った。