

---

**臨床病理レビュー 特集第 153 号**  
**コンパニオン診断の進展 2014-2015**  
**－ 個別化医療を進めるために －**

---

目 次

はじめに.....	登 勉... 巻頭
<b>I. ゲノム情報を臨床へ (ゲノム指針改正と偶発的所見への対応)</b>	
1. がんを対象とした大規模ゲノム解析の実用化に向けて.....	土原 一哉 ..... 1
I. 網羅的解析が明らかにしたがんゲノムの多様性.....	1
II. ゲノムバイオマーカーに基づく新規抗がん剤開発.....	3
III. 大規模シーケンス技術を応用したがんゲノム診断開発.....	6
2. がんを対象としたエクソーム解析の実用化と倫理的課題.....	渡邊 淳 ..... 8
I. 次世代シーケンサーの実用化 － 研究から診断へ.....	8
II. がん細胞に含まれている遺伝情報 － 倫理的課題も.....	9
III. がん診療の対象の 1 つである家族性腫瘍.....	9
IV. がんを対象とした解析に対する倫理的課題の対応に向けて.....	11
3. NGS により明らかになる偶発的所見とは－ゲノム情報を臨床へ－.....	小崎健次郎 ..... 12
I. 次世代シーケンサーの実用化と偶発的所見.....	12
II. Actionable items.....	13
III. オプトインかオプトアウトか.....	13
4. 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の改正と卒業に向けて.....	武藤 香織 ..... 16
I. これまでの改正の経緯.....	16
II. 現在のゲノム指針の特徴.....	17
A. 既存試料等の利用.....	17
B. 試料等の収集・分譲の在り方.....	17
C. インフォームド・コンセント.....	18
D. 遺伝情報の開示原則.....	19
E. 倫理審査委員会.....	19
III. 今後の課題.....	20

## II. 個別化医療の実現に向けて

1. 分子標的治療の実用化とコンパニオン診断	西尾 和人・他	23
I. 次世代シークエンサー		23
II. 次世代シークエンサーの特徴と医学的インパクト		24
III. 肺がんに対する分子標的治療とコンパニオン診断		25
IV. マルチ診断の現況と問題点		26
2. 製薬会社の取り組み		
－ 個別化医療に向けた新薬開発および CDx 開発の挑戦と展望 －	都賀 稚香	28
I. 分子標的薬開発からの学び		28
II. バイオマーカーデータの信頼性		30
III. 分子標的薬およびコンパニオン診断薬との同時開発		31
3. 診断薬メーカーの取り組み		
－ コンパニオン診断薬 (CDx) の開発と適正運用に向けた取り組みと提言 －	田澤 義明	33
I. 本邦における CDx に関する通知およびガイダンスの概要		33
II. がん治療領域で求められる CDx の多様性と薬事承認審査要件・基準の課題		34
III. Laboratory Developed Test (LDT) の必要性和レギュラトリー・サイエンス上の課題		35
A. LDT の定義		35
B. 米国における LDT の臨床使用の実態と規制		36
1. CLIA 法による臨床検査の運用規制		36
2. LDT の保険償還の実態と FDA の規制強化		37
C. 本邦における LDT の臨床使用の現状と品質・性能上の課題		38
IV. シークエンシング検査の臨床運用に向けた取り組み		38
A. 米国 FDA の 510K クリアランスの意味と意義		38
B. 本邦におけるレギュラトリー・サイエンスの改善に向けた展望		39
V. 今後の個別化医療を推進するための様々な考えと提言		40

## III. バイオマーカーの臨床応用に向けた探索から開発までの課題

1. 医薬品開発におけるバイオマーカー探索から検証に至るまでの課題	未松 浩嗣・他	43
I. 医薬品評価とバイオマーカー評価の方法論の違い		44
II. 医薬品開発担当者の立場から考えるバイオマーカー評価		44
III. 複数のバイオマーカーの適切な応用をどう考えるか		45
IV. IOM レポート : Evolution of Translational Omics の概要		46
A. Omics-based Clinical Discovery: Science, Technology and Applications の概要		47
B. Best Practices for Omics-based Test Validation prior to Use for Patient Management Decisions in a Clinical Setting の概要		48
C. Evaluation of Omics based Tests for Clinical Utility and Use の概要		49

## 2. バイオマーカーから診断薬の開発における

<b>Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility</b> .....	米川 俊広・他 ..	54
I. コンパニオン診断薬開発の現状と課題.....		54
A. バイオマーカーとコンパニオン診断薬.....		54
B. コンパニオン診断薬開発の現状.....		54
C. コンパニオン診断薬開発の課題.....		55
II. CDx 開発における ACCE.....		56
A. 分析的妥当性 (Analytic validity).....		56
B. 臨床的妥当性 (Clinical validity).....		56
C. 臨床的有用性 (Clinical utility).....		56
III. 各国の CDx 規制.....		57
A. 日本におけるコンパニオン診断薬に関するガイダンス.....		57
B. FDA ガイダンス.....		58
C. EMA 考察書.....		58
D. その他の規制.....		58
1. 診断薬に関する規制 (EC : 欧州委員会).....		58
2. バイオマーカー適格性確認に関するガイダンス.....		58
IV. 米国における臨床的有用性.....		59
V. 感染症と個別化医療.....		60
VI. まとめ.....		60

## 3. 臨床検査としてのバイオマーカー検査

<b>a. がんの個別化医療における分子病理診断とバイオマーカー検査</b> .....	甲斐田信嗣 .....	62
I. 分子病理診断とは.....		63
A. 分子病理診断の流れ.....		63
B. 検査に用いる材料.....		63
C. 主な検査技術.....		63
II. 分子病理診断に用いられるバイオマーカー検査の現状－検査技術の視点から－.....		64
A. Immunohistochemistry (IHC).....		64
B. <i>in situ</i> hybridization (ISH).....		64
C. 体細胞遺伝子検査.....		66
D. 遺伝子発現プロファイルを用いた遺伝子検査.....		66
III. 分子病理診断のさらなる発展を目指して－課題と展望－.....		66
A. プレアナリシスの重要性.....		66
B. 検査工程の自動化.....		67
C. 検査精度と質的保証.....		67
D. 検査の Multiplex 化と臨床応用.....		69

<b>b. アカデミアにおけるバイオマーカー検査</b> .....	中谷 中	71
I. アカデミアにおけるバイオマーカー検査の実施.....		71
II. 検査担当者の質の保証.....		73
III. アカデミアにおけるバイオマーカーの開発.....		74
IV. 個別化医療におけるバイオマーカーの今後.....		75
<b>4. ケーススタディ：バイオマーカー検査の開発事例</b> .....	篠田 達也	76
I. 「ポテリジオ®」と「ポテリジオ®テスト」.....		76
II. コンパニオン診断薬の薬事承認申請.....		77
III. コンパニオン診断薬の同等性試験.....		78
IV. コンパニオン診断薬の添付文書.....		79
A. 使用目的.....		79
B. 重要な基本的注意事項.....		80
C. 臨床的意義.....		80
D. 性能.....		80
E. 留意すべき情報.....		81
V. コンパニオン診断薬の開発・申請において残された課題.....		81
A. 後発品の開発・申請における技術的要求事項の課題.....		81
B. コンパニオン診断薬と関連する医薬品の組み合わせに関連した課題.....		82
<b>IV. トピックス</b>		
<b>1. CDx としての BRCA1/2</b> .....	中村 清吾	85
I. BRCA1 陽性乳がんを含む Triple Negative 乳がんに対する薬物療法.....		85
II. BRCA 変異陽性を対象とした PARP 阻害剤の治験.....		87
<b>2. 遺伝子特許の現状と今後</b> .....	隅藏 康一	89
I. 米国における裁判例.....		90
A. ミリアド社の特許.....		90
B. 米国におけるミリアド事件の判決.....		90
II. 米国特許庁における審査基準.....		91
III. 今後の展望.....		92
A. 遺伝子や蛋白質の特許.....		92
B. 遺伝子診断方法の特許.....		93
<b>3. 認定制度ジェネティックエキスパートの立ち上げ</b> .....	中山 智祥	95
I. 次世代シーケンサーが普及する時代で必要とされる資格.....		95
II. ジェネティックエキスパート認定制度の立ち上げ.....		96

<b>4. 無侵襲的出生前遺伝学的検査－NIPTの最近の動向－</b> .....	平原 史樹 .....	99
Ⅰ. 出生前診断の種類.....		99
Ⅱ. 近年における出生前診断法の発展.....		100
Ⅲ. 新たに誕生した母体血による“無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)”.....		100
Ⅳ. 出生前診断の適応疾患とは.....		101
Ⅴ. 出生前診断と遺伝カウンセリング.....		101
Ⅵ. ゲノム分析法の進歩と新しい出生前遺伝学的検査.....		103

<b>おわりに</b> .....	前川 真人 .....	104
-------------------	-------------	-----

### 参考資料

1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針.....		1
2. 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.....		44
3. 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.....		49
4. 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.....		53
5. 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.....		66
6. 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に際し 留意すべき事項についての質疑応答集.....		69
7. 治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について.....		73
8. 遺伝子関連検査の質保証体制についての見解.....		77

<b>索引</b> .....		巻末
-----------------	--	----