
臨床病理レビュー 特集第 154 号
コンパニオン診断の進展 2015-2016
－ 個別化医療を進めるために －

目 次

はじめに.....登 勉... 巻頭

I. 全自動遺伝子解析技術や NGS の展開と得られた情報の活用と課題

1. 次世代遺伝子検査の質保証.....宮地 勇人 1

I . 第一世代の遺伝子関連検査からマルチプレックス検査へ..... 1

II . 遺伝子関連検査サービスの質保証の取り組み：次世代システムに向けて..... 2

III . 分析的妥当性を左右する測定前プロセス..... 5

A. 次世代シーケンサーによる出生前遺伝学的検査..... 5

B. マルチプレックスの遺伝子検査用の核酸品質評価..... 6

2. 自動遺伝子解析装置の最新情報 2015.....糸賀 栄 8

I . 各装置の比較..... 9

A. 測定原理..... 9

B. 定性・定量解析..... 9

C. 遺伝子関連検査分類..... 9

D. 装置の大きさ..... 9

E. 対象検体..... 12

F. ランダムアクセスサンプリング..... 12

G. 測定数とマルチプレックス検出数..... 13

H. 測定時間..... 13

I. 結果報告..... 13

J. 測定項目..... 14

k. 医療機器届出..... 14

L. その他の利用..... 14

II . 各装置についてのまとめ..... 15

3. 家族性腫瘍分野における NGS の活用.....山口貴世志・他 .. 17

I . NGS による塩基配列解析のパラダイムシフト..... 17

II . NGS を用いた遺伝性腫瘍関連遺伝子の発見..... 18

| | |
|--|----|
| Ⅲ． 家族性腫瘍に対する NGS の臨床応用 | 18 |
| Ⅳ． 全ゲノム解析による家族性大腸腺腫症患者の遺伝子変異探索 | 20 |
| Ⅴ． NGS を用いた家族性腫瘍遺伝子解析の課題 | 20 |
| Ⅵ． 家族性腫瘍の治療とコンパニオン診断薬 | 21 |
| 4. NGS における Incidental findings の取り扱いについて小杉 真司 | 24 |
| Ⅰ． ACMG Recommendations 概要 | 25 |
| Ⅱ． ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針における incidental findings の記載 | 26 |
| Ⅲ． 2014 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting | 26 |
| Ⅳ． 米国の現状 | 28 |
| Ⅴ． わが国の遺伝医療専門家に対する調査 | 28 |
| Ⅵ． ACMG ガイドラインの改訂 | 29 |
| ＜資料 1＞ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2013 年 2 月改定、4 月 1 日施行) 抜粋 | 29 |
| ＜資料 2＞ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 Q&A 抜粋 | 30 |
| II. 新薬開発と臨床試験におけるコンパニオン診断薬の意義 | |
| 1. 医薬品開発におけるバイオマーカー探索から応用における課題末松 浩嗣 | 31 |
| 2. 製薬企業におけるコンパニオン診断薬開発の現状と課題竹下 滋 | 33 |
| Ⅰ． 個別化医療の推進 | 33 |
| Ⅱ． コンパニオン診断薬開発を推進する体制の構築 | 34 |
| Ⅲ． コンパニオン診断薬開発における現状の課題 | 36 |
| Ⅳ． 今後の展望 | 36 |
| 3. 分子標的薬剤の臨床開発と臨床試験における 製薬・診断薬企業コラボレーションの必要性と今後の展開香月 久和・他 | 38 |
| 4. 新薬及びそのコンパニオン診断薬の開発における審査課題と今後の方向性永井 純正 | 43 |
| Ⅰ． コンパニオン診断薬とは | 44 |
| Ⅱ． 臨床試験デザインに関する留意点 | 44 |
| Ⅲ． コンパニオン診断薬に関する情報提供 | 46 |
| Ⅳ． 今後の展開 | 46 |
| III. 新薬開発・CDx を促進するための基盤整備 | |
| 1. LC-SCRUM-Japan における遺伝子スクリーニングと治療開発後藤 功一 | 49 |
| Ⅰ． RET 融合遺伝子の発見 | 49 |
| Ⅱ． RET 融合遺伝子の頻度 | 50 |
| Ⅲ． 全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) の構築 | 50 |

| | |
|--|----|
| IV. LC-SCRUM-Japan における遺伝子スクリーニングの対象について | 51 |
| V. バンデタニブの医師主導治験 (LURET study) | 51 |
| VI. LC-SCRUM-Japan の成果 | 51 |
| VII. Multiplex 診断薬を導入した産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 「SCRUM-Japan」への発展 | 52 |

2. 個別化医療及び先進的医療において体外診断用医薬品 / 臨床検査機器が

| | | |
|--|-------|----|
| 抱える課題とその対策に関する提言 | 田澤 義明 | 55 |
| I. 検証すべき課題と要素 | | 55 |
| II. 既存の CDx における課題と施策案 | | 56 |
| A. CDx の後発品 (me-too) に関する考え方と対策 (短期での改善課題) | | 56 |
| B. 複数の同種同効の薬剤に対して複数の CDx が存在する場合の ハーモナイゼーションと標準化 | | 57 |
| C. PMDA での薬剤と CDx の審査体制の適正化 — チーム審査体制の導入 — (短期での改善課題) | | 57 |
| D. CDx の保険償還の適正化に関する対策 | | 58 |
| III. 次世代の高度技術を用いた臨床検査での課題と施策案 | | 58 |
| A. マルチマーカー検査の分類カテゴリーの新設 | | 59 |
| B. 抗がん剤選択のためのマルチマーカー検査と薬剤ごとに開発された CDx を併用した臨床運用に関する提案 | | 60 |
| C. 従来型及び次世代型の臨床検査を総括した、 わが国における臨床検査のカテゴリーと規制監視のあるべき姿 | | 61 |
| D. 日本人での標準ゲノムパネルの開発と利活用 | | 61 |
| E. 日本人における疾病関連ゲノムデータベースの確立と利活用 | | 62 |

IV. 個別化医療研究に関する倫理・規制の動向

ゲノム研究からみた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の意義

| | | |
|----------------------|-------|----|
| — 「包括同意」の許容条件をめぐって — | 田代 志門 | 65 |
| I. ゲノム指針と統合指針の適用範囲 | | 66 |
| A. 指針の適用範囲をめぐる問題 | | 66 |
| B. ゲノム指針と統合指針の関係 | | 66 |
| II. 包括同意の許容条件 | | 67 |
| A. 倫理指針のなかの「包括同意」 | | 67 |
| B. 統合指針における「包括同意」 | | 69 |
| III. 今後の課題 | | 70 |

V. トピックス

| | | |
|----------------------------------|-------|----|
| 臨床に役立つ次世代シーケンサーの活用法 | 松本 直通 | 73 |
| I. 低いカバレッジの WGS データを用いた染色体構造異常解析 | | 73 |

| | |
|---|----|
| II. 読み取り深度を活用する CNV 解析 (WES データを用いて)..... | 74 |
| III. WES の多型情報を利用したマッピング..... | 75 |
| IV. 深い読み取り深度を活用する低頻度体細胞モザイク変異の検出..... | 75 |

VI. 解説

医学研究におけるバイオバンク・データベース構築に関する

| | |
|--|----|
| 世界医師会の新宣言をめぐる議論.....井上 悠輔..... | 79 |
| I. 新宣言案の背景..... | 79 |
| A. ヘルシンキ宣言とゲノム医学..... | 79 |
| B. 既存試料等の利用..... | 80 |
| II. 新宣言案の解説..... | 80 |
| III. 宣言案のの方針と課題..... | 82 |
| A. 宣言案の考え方..... | 82 |
| B. 宣言案の課題、主な反応..... | 83 |
| IV. 展 望..... | 84 |
| 付：ヘルスデータベースとバイオバンクにおける倫理的考察に関する世界医師会宣言 2015 年 3 月 18 日案 (世界医師会理事会の承認を経て公開)..... | 85 |

| | |
|---------------------|----|
| おわりに.....前川 真人..... | 89 |
|---------------------|----|

参考資料

| | |
|---|----|
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日)..... | 巻末 |
|---|----|

| | |
|---------|----|
| 索引..... | 巻末 |
|---------|----|