

次世代シーケンサーを用いたコンパニオン診断システムの 評価方針について（案）

1) 臨床性能の評価

次世代シーケンサー（以下、「NGS」）を用いて遺伝子変異等の検出を行い、遺伝子変異等の分類基準に基づき投与対象患者を特定する医薬品については、当該分類基準に基づき特定された患者を対象とした臨床試験の成績を基に、有効性及び安全性を評価する必要がある。一方、NGSを用いた診断システムについては、提示された分類基準等に基づき患者を特定することの臨床的有用性を評価する必要がある。

この臨床的有用性の評価においては、医薬品の投与対象となる遺伝子変異等を網羅する被験者の臨床検体を用いることを原則とする。医薬品の投与対象となる遺伝子変異の種類が膨大で、臨床試験においてそれら全ての変異に対応する臨床検体を得ることが難しいために、上記原則に従い、臨床検体を用いた臨床的有用性の評価を行うことができない場合については、人工構築検体を用いた分析性能の評価結果も考慮した上で、NGSを用いた診断システムが適切な臨床的有用性を有すると考えられることを承認申請資料において説明する必要がある。

また、NGSを用いた診断システムにおいて検出される遺伝子変異の臨床的意義は、医薬品の検証的試験の結果に基づき説明することが基本であるが、医薬品の投与対象となる遺伝子変異の数が膨大な場合には個々の遺伝子変異に対して、臨床的意義を評価するために必要な症例を収集することが困難な場合も想定される。このような場合には、遺伝子変異の分類基準及び当該分類基準に基づき投与対象患者を特定すること（分類プロセス等）の科学的合理性等の評価が重要になると考えられる。

具体的には、①遺伝子変異の分類^{*1}の根拠として用いる科学的知見（遺伝子変異等の種類と疾患の発症機序との関連性^{*2}、非臨床試験成績等）の適切性、②遺伝子変異等の分類と薬剤の作用機序との関連性、③どのようなプロセス（手順、アルゴリズム等）に基づき投与対象患者を特定するか等の評価が考えられる。

*1:例えば、「病的変異」、「臨床的意義が不明の変異」「臨床的意義のない遺伝子多型」等の分類が考えられる。

*2:一例としては、特定のタンパク質の機能獲得、機能低下、欠損等により疾患の発症を生じる原因となる遺伝子変異と、その他の変異に分類すること等が考えられる。

2) 分析性能の評価

NGSを用いた診断システムを医薬品の投与可否判断に用いる場合であっても、従来のコンパニオン診断薬と同様に適切な分析性能を有していることを示す必要がある。さらに、単に特定の遺伝子変異等の有無を確認するのではなく、配列情報を正しく読み取った上で、検出した遺伝子変異が医薬品の投与対象となる変異であるかを判定するステップが必要とな

るという点を考慮して、診断システムとしての分析性能を評価する必要がある。原則として臨床検体を用いた評価が必要であるが、検出対象とする遺伝子変異等のパターンが膨大である等の理由により全ての遺伝子変異等について臨床検体を用いた評価が困難な場合には、当該遺伝子変異等を検査対象とすることの科学的合理性等が説明可能な前提において、以下の考え方を適用する。具体的な評価内容については、使用する NGS の特性や、検査対象とする遺伝子変異等を考慮した上で個別に検討する必要がある点に留意すること。

- 臨床検体が得られない遺伝子変異等については、人工構築検体を用いて分析性能の評価を行う。
- さらに、検査対象とする遺伝子変異等のうち、検出感度・特異度等の観点から検討すべき複数の配列セットを用いて分析性能の評価を行う。この際、選択した配列セットが診断システムの分析性能を評価する上で妥当であると考えた理由については、承認申請資料において説明する必要がある。また、塩基配列の解析時にエラーが生じやすいホモポリマーなどが検査対象とする DNA 領域に含まれる場合には、これらに対する分析性能についても評価を行なう。

3) 承認後に更新されるゲノムデータベースの取扱い

ゲノム情報等のデータベースについては、診断システムの承認後に新しい科学的知見に基づき更新されることも想定されるが、原則として、以下の内容等がコンパニオン診断システムの承認審査時に確認されることを前提として、承認後に得られた新たな知見に基づきデータベースが更新された場合にも、データベースの更新に関する薬事手続きを行うことなく、引き続きコンパニオン診断システムの一部として更新後のデータベースを利用することが許容される場合もあると考えている。なお、遺伝子変異等の分類や解釈を行なうための解析プログラムの変更にあたっての薬事手続きの必要性については個別に判断する必要がある点に留意すること。

- 医薬品の投与対象となる遺伝子変異等の分類^{*1} 基準の適切性^{*3}
- 遺伝子変異等の分類基準に基づき医薬品の投与対象患者を特定する方法（分類プロセス）の適切性^{*3,4}

なお、承認される医薬品の有効性及び安全性について十分な知識を持つ施設・医師のもとで、適切と判断される患者についてのみ当該医薬品が投与されるよう、関連学会の診療ガイドライン等の最新の情報を参考にする必要があること等について、添付文書や資材等を用いて十分に情報提供・注意喚起を行う必要がある。

*3：データベース更新時にインプットされる新たな科学的根拠等により、アウトプットとしての各変異の分類が変更される場合であっても、当該分類基準及び分類プロセスは極力固定されているべきであるため、それらの適切性が重要である。

*4：当該内容については、医薬品の承認申請者が説明する必要がある。

以上