

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：次世代型コンパニオン診断薬の創出に向けた橋渡し研究
2. 研究開発代表者：西尾 和人（近畿大学 医学部）
3. 研究開発の成果

近年、*RET* 等の希少体細胞遺伝子変異を標的集団とした薬剤開発が加速化しつつあり、今後はコンパニオン診断薬の同時開発の成否が薬剤承認の鍵を握る。我が国でも非小細胞肺癌を対象に分子標的薬の開発が進み、附随するコンパニオン診断薬の開発が必須の状況である。一方で、今後ターゲットとなる遺伝子異常が増えるほど、複数の体細胞変異を個別に順次検査する必要に迫られる。限られた検体量、測定費用、時間面を考えると、複数の遺伝子異常を同時に測定可能な Multiplex 体細胞変異診断薬（以下、マルチ診断薬）の体外診断用医薬品の実用化が喫緊の課題である。本研究では、体外診断薬の申請実績がある国内有力施設（近大、国立がん研究センター）が連携し、*RET*、*ROS1*、*EGFR T790M* の他、すでに日常臨床に組み込まれている *EGFR exon 19*、*exon 21* の遺伝子変異や *ALK* 遺伝子を搭載したマルチ診断薬の開発を行い、世界初のマルチ診断薬の創出を試みることを目的とした。本研究によりゲノム診断薬開発の先鞭がつけられれば、そのノウハウを活かして国内診断薬企業の参入を促すことができ、我が国における診断薬開発の技術水準の向上を図ることが可能となるため、本研究の成果物の医療経済的効果は極めて高いと考えられる。マルチ診断薬の開発として、近大および国立がん研究センターの両施設で、マスアレイシステムおよび次世代シーケンサーによるマルチプレックス測定による遺伝子変異・融合遺伝子を検出する IVD キットの開発に着手した。キット開発は、マスアレイシステムを用いる LungFusion /LungCarta の開発、次世代シーケンサーを用いた PGM Fusion Panel および NCCE Panel の開発を同時に進めた。いずれのキットにおいても、Feasibility 試験、キットデザインの確定、基本性能試験の実施から GMP 製造移管、SOP 整備を進め、臨床検査薬企業による体外診断薬の承認申請を目指すことを目的とした。初年度は、各キットについて、基本パネルの構築、Feasibility 試験による検出系の確認を実施した。細胞株およびホルマリン固定パラフィン包埋検体を用いた Feasibility 試験の結果は、いずれのキットにおいても良好な結果を得た。また、遺伝子変異検出キットの IVD キット開発のため、それぞれの検出機器メーカーと共同して研究開発を進めた。次年度には、PMDA との薬事戦略相談事前面談での助言を踏まえて、キットの全体構成の確認、基本性能試験の実施、SOP の整備、GMP 製造移管の検討を行った。キット開発の過程において、融合遺伝子を迅速に検出するコンピュータープログラムの開発と知財化に成功した。体外診断薬の承認申請に向けて、最終年度は、キットの基本性能情報の取得、GMP 製造移管の検討、検出機器の医療機器化を各企業と共同で行った。企業との連携により承認プロセスに関するデータ整備、資料整備を進め、臨床性能試験の実施計画を立案し、臨床性能試験開始への道筋を付けた。