

マルチ診断薬の臨床開発

Clinical development of multiplexed diagnostics

西尾 和人

Kazuto Nishio

近畿大学医学部ゲノム生物学教室教授

| | | | |
|-----------|----------------------|---------------------------|-----------------------|
| KEY WORDS | ◆最適化医療 | ◆次世代シーケンサー | ◆クリニカルシーケンス |
| | precision medicine | next generation sequencer | clinical sequencing |
| | ◆体外診断薬 | ◆コンパニオン診断薬 | ◆molecular oncologist |
| | in vitro diagnostics | companion diagnostics | molecular oncologist |

SUMMARY | 次世代シーケンサー(NGS)などを用いたがんの体細胞遺伝子変異検査によるクリニカルシーケンスの実用化に向かって、体制が整えられている。マルチプレックス体細胞変異診断薬(マルチ診断薬)の臨床開発においても、臨床性能試験、臨床的意義を

示す臨床研究が重要である。同時に、マルチ診断薬で解析される多数の遺伝子解析データから、適切に個々の患者の治療方針に寄与する情報を選択し、適切に医療現場に還元するには、エキスパートパネルにおいて molecular oncologist が中心的な役割を果たす必要がある。

The system for precision medicine was rapidly established. Next generation sequencers are a major medical device for multi-gene testing. Test of clinical performance and clinical studies to prove the clinical significance of the tests are important. For the post-analytical process, the clinical sequencing team directed by molecular oncologists plays a critical role.

はじめに

ゲノム解析技術の発展により、各種のがんにおける希少体細胞遺伝子変異を標的とした薬剤とそのコンパニオン診断薬によるゲノム最適化医療が進んでいる。

肺がん、大腸がんなどに対するがん薬物療法では、バイオマーカーが医薬品の投与患者を特定したり、治療法の選択の目的で用いられる。たとえば肺がんでは、希少体細胞遺伝子変異を標的とした薬剤開発が行われ、複数のコンパニオン診断薬も承認されるに至っている。これらの体細胞遺伝子診断の推進は個別化医療の実現に重要な役割を担っている。一方で、標的遺伝子の異常が増えるほど、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マルチプレックス体細胞変異診断薬(マルチ診断薬)の実用化が求められている。

現在、日本においてもゲノム医療の推進を旗印に、医療機器または体外診断薬の実用化に向けてマルチ診断薬の開発、臨床への応用が進められている。たとえば次世代シーケンサー(next generation sequencer; NGS)などを用いたゲノム解析結果などの薬事規制上の取り扱いについては、「遺伝子検査システムに用いるDNAシークエンサー等を製造販売する際の取扱いについて」が通知されるなど、本格的にマルチ診断が臨床の場に登場するための体制が整えられつつある。

マルチ診断薬の必要性

肺がんにおいては、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異、ALK融合遺伝子に加えてRET融合遺伝子、ROSI融合遺伝子、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)遺伝子変異などドライバー遺伝子の異常があることが示されてきた。非常に稀ではあるが、NTRK融合遺伝子が肺がんにおいても報告されている。それらの遺伝子変異産物に対応する分子標的薬が上市もしくは臨床試験の段階にある。したがって、EGFR遺伝子変異検査、ALK融合遺伝子検査、さらにはRET融合遺伝子、ROSI融合遺伝子など稀な変異を含む遺伝子の検索が治療方針の決定に重要となってきた。

しかし、生検サンプルなどの微量サンプルを対象にこれら複数の遺伝子検査を適宜実施していくには、技術的困難を伴い、さらに時間、費用がかさむ。このような背景のもと、NGSなどの技術を用いたマルチ診断薬の開発が進んでいる。“1対1対応”が原則のコンパニオン診断薬とマルチ診断薬を含む先進的検査では、課題や求められる施策が必ずしも一致しないことから、それぞれを分けて検証することが妥当であるとの議論もなされてきた。

国内クリニカルシーケンスの状況と molecular oncologist の必要性

近畿大学ではNGSを用いたマルチ診断薬の後発コンパニオン診断薬としての開発研究と並行して、個々の患者のクリニカルシーケンスをhomebrew臨床研究として試行して