



2019年7月10日

各位

東京都港区海岸一丁目15番1
株式会社DNAチップ研究所
代表取締役社長 的場 亮
(コード番号 : 2397 東証第2部)
電話番号 : 03-5777-1700 (代表)

「EGFR リキッド薬事承認申請に関するお知らせ」
血液中の肺がん遺伝子異常を調べる高感度検査法を開発、承認申請へ
超高速の次世代遺伝子解析を使い微細な変化を検出
～患者に優しい遺伝子検査でがんの精密医療を推進する～

【概要】

株式会社DNAチップ研究所(社長 的場亮)は、血液中に存在する微量の肺がん遺伝子の異常(変異)を検出する高感度検査法EGFRリキッド(正式名称EGFRリキッド遺伝子解析ソフトウェア)を開発し、コンパニオン診断として、7月10日に厚生労働省への承認申請を行いました。承認されれば医療現場で使用することができます。

ゲフィチニブやアファチニブなどの上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼを阻害する薬剤は、進行性肺がん治療に広く使われています。しかし、その効果はEGFR遺伝子に特定の変異がある場合に限られるため、これらの変異の検出が、医療現場で薬剤を選択し、使用する際の条件になっています。日本ではEGFR変異陽性肺がんは、非小細胞肺がん患者の約半数と多く、年間約5万件以上のEGFR遺伝子検査が行われています。

一般にがんの遺伝子検査では生検(検査のためがん組織を採取する操作)でがん組織を取得する必要がありますが、この方法は患者の苦痛を伴い、また人体への侵襲が問題になるケースがあります。しかし、がん患者の血液中には肺がん細胞から放出されたEGFR遺伝子(ctDNA)があり、これを解析すれば、患者の負担を軽減したうえで変異を検出することが可能です。このような血液を用いたがん遺伝子検査はリキッドバイオプシーとよばれ、現在世界中で盛んに研究開発が行われています。

今回、開発した検査法は、次世代シーケンシング(強力な遺伝子解析技術で個人の全遺伝情報の取得も可能)の手法を用いて血液中のEGFR遺伝子を5万分子以上解析して変異を探索します。そのため、従来技術では検出できなかった微量変異でも検出可能です。

こうした“精密医療”は、遺伝子異常に基づいて治療法を個別に決定する新しい医療コンセプトとして、米国のオバマ前大統領によって一般教書演説(注)で取り上げられ、注目を浴びました。本技術は日本における精密医療を大幅に加速するものと考えております。なおこの検査法は奈良先端科学技術大学と大阪国際がんセンターの研究成果をもとに開発しました。今回薬事申請を行う技術は、国内研究に基づく国産技術の実用化として、リキッドバイオプシーとしては初めて、次世代シーケンシングを使う診断手法としてはがん遺伝子検査「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム (国立がん研究センター・シスメックス)」について2件目となります。

この承認申請は、2019年3月期決算説明会資料(2019年5月公表)の開発予定どおりになります。これによる当社業績への影響は、今後の承認及び保険収載の結論が出てから生じるものと考えます。したがって、現時点で今期の当社業績には影響はありません。

尚、承認の場合など、本承認申請に関する経過につきましては分かり次第お知らせ致します。

(注) 下記より抜粋

<https://obamawhitehouse.archives.gov/>

the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama's Precision Medicine Initiative

【解説】

1. 背景と目的

ゲフィチニブやアファチニブ等の上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) は、EGFR に活性化変異 (exon 19 deletion、L858R など) がある非小細胞肺癌 (肺癌患者の 90%以上を占める) 患者にのみ効果があります。そのため EGFR 変異検査は進行肺癌治療に必須であり、医療現場で薬剤を選択し、投与するために不可欠な遺伝子変異診断をコンパニオン診断と呼びます。検査のためには肺生検でがん組織を採取しますが、肺癌は他臓器のがんに比べて腫瘍組織の採取が難しく、高侵襲です。こうした高侵襲な検査を避けるため、血液を使ったコンパニオン診断技術の開発は世界中で進められてきております。

また、EGFR-TKI の投与を続けていくと、当初は薬が効いても、がんがその薬に対して耐性を持つようになり、最初に投与した薬が効かなくなってしまうことがあります。その際には、薬に対する耐性を持ったがん細胞は、その約半数において EGFR の別の変異 (T790M 耐性変異) を持つようになります。しかし、薬の耐性が発生した場合、再発巣や転移巣の生検は非常に困難を極めます。そのため、病態モニタリングを行ったり、耐性変異用 EGFR-TKI 選択のために、生検ではなく血液を用いた遺伝子変異のニーズは高く、リキッドバイオプシーを用いた検査技術の研究開発は 2005 年頃から広く行われてきました。本検査法の開発もその流れを汲んでいます。

EGFR 検査を非侵襲性の血液検査で代替できれば、この領域の実地臨床に大きな進歩をもたらすことになります。がん患者血液中にはがん細胞から遊離した DNA (血中腫瘍 DNA ; circulating tumor DNA ; ctDNA) が極少量存在し、EGFR の変異検出が理論的には可能です。但し ctDNA は極微量しか含まれていないため、既存の手法に基づく遺伝子変異の検出は非常に困難で、微量変異を検出する技術の開発が必須でした。

2. 研究開発と申請までの経緯

次世代シーケンシング技術 (NGS) は遺伝情報を解析する強力な技術で、個人の全ゲノム配列 (全遺伝情報) でも低コストで得ることができます。個人の全ゲノムを解析する代わりに肺癌患者血液中の EGFR 遺伝子断片のみを多数 (実際には 5 万分子以上) 解析して変異を探索すれば、変異が低頻度でも検出することが可能です。従来の検査技術では 5% の変異がないと検出できませんが、例えば 1 万分子解析すれば 0.01% の変異でも検出できます。加藤菊也奈良先端科学技術大学院大学特任教授—当時大阪府立成人病センター (現大阪国際がんセンター) 研究所長—は 2013 年にこの検出技術を開発しました。

新しい技術を開発しても実際に使えるかどうか肺癌患者で試験を行わなければわかりません。加藤特任教授と今村文生大阪国際がんセンター副院長 (当時大阪府立成人

病センター呼吸器内科主任部長)は288名の肺がん患者について従来の検査法(肺がん組織の生検)と新しい技術(血液を使用)を比較し、「十分実地臨床で使用可能」との成績を得ました。この試験は2013年から2015年にかけて行われました。また2018年には大阪国際がんセンター呼吸器外科(岡見次郎主任部長、東山聖彦副院長)の156検体による比較試験を追加しています。

以上の研究成果を踏まえて、上記検出技術の薬事承認申請をするために厚生労働省傘下の独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)と協議を始めました。当時次世代シーケンサーの薬事行政上の取扱いが定まっておらず時間がかかりましたが、PMDAの助言のもと開発を続け、PMDAの了解を得て、今回の承認申請に至りました。正式な製品名称は以下のとおりです。

販売名：EGFR リキッド遺伝子解析ソフトウェア

3. 今後の展開

現在非小細胞肺がんではEGFR以外にALK ROS1 BRAFの3つの遺伝子に対応した薬剤があり、EGFR-TKI同様、それぞれの遺伝子の変異検出が薬剤選択の条件になっています。現在これらの遺伝子検査は個別に行われていますが、次世代シーケンサーを用いれば、複数の遺伝子変異の診断を同時に行うことができます。このような検査を一般に遺伝子検査パネルと呼び、この検査法が開発された米国では、すでに広く遺伝子パネル検査が用いられています。しかしながら従来の遺伝子パネル検査は日本の肺がん医療現場での使用には問題があります。米国と異なり日本では気管支鏡による生検が中心で、採取するがん組織の量が少ないため、変異検出感度が重要になります。しかし、既存の遺伝子パネル技術は検出感度が不十分であり、高感度に遺伝子変異を検出することができません。高感度な検出ができなければ、肺がん患者に対する薬剤投与が遅れることになるため、医療現場で実用化されることは難しくなります。また日本の保険制度下では遺伝子検査は米国よりも遥かに低い価格水準に抑えられており、米国製の直接導入の事業化には問題が多いことも事実です。

これらの問題を解決するために弊社は奈良先端科学技術大学院大学、大阪国際がんセンターと共同で、肺がんに特化した高感度の遺伝子検査パネル(仮称：肺がんコンパクトパネル)を開発中です。従来のパネルは多数の遺伝子を一括処理して解析するために無駄が多いのですが、コンパクトパネルは遺伝子を小グループに分け、分割処理することにより無駄を省き、低コストと高感度を実現しています。コンパクトパネルはEGFR ALK ROS1 BRAFの4つのコンパニオン診断が可能な遺伝子が対象です。

今後も遺伝子解析(DNA、RNA)を中心とした診断技術を通じて、世界に貢献できるよう、様々な病気の判定や、薬剤効果判定、さらには予防医療等のサービスの開発に努めてまいります。

【用語解説】

① 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) :

EGFR-TKI は進行性非小細胞肺癌の治療に広く使われている薬剤である。治療効果が EGFR 遺伝子に特定の変異 (エクソン 19 欠失、L858R など) がある場合に限られるため、これらの変異の検出が薬剤選択の条件になっている。日本では EGFR 変異陽性の比率が 50%以上で、年間 5 万件以上の EGFR 遺伝子検査が行われている。

② 非小細胞肺癌 :

最も多い肺癌で全肺癌の 90%以上を占める。肺癌には非小細胞肺癌以外に小細胞肺癌や大細胞肺癌がある。

③ リキッドバイオプシー :

がん患者の血液中にはがん細胞から放出された遊離 DNA があり、高感度な検出技術を用いれば、この遊離 DNA を用いて遺伝子検査をすることができる。血液を用いたがん遺伝子検査はリキッドバイオプシー (体液を用いた生検) とよばれ、生検の侵襲を回避するほか、がんの早期発見にも役立つ可能性があるため、現在世界中で盛んに研究開発が行われている。

④ 次世代シーケンシング・次世代シーケンサー :

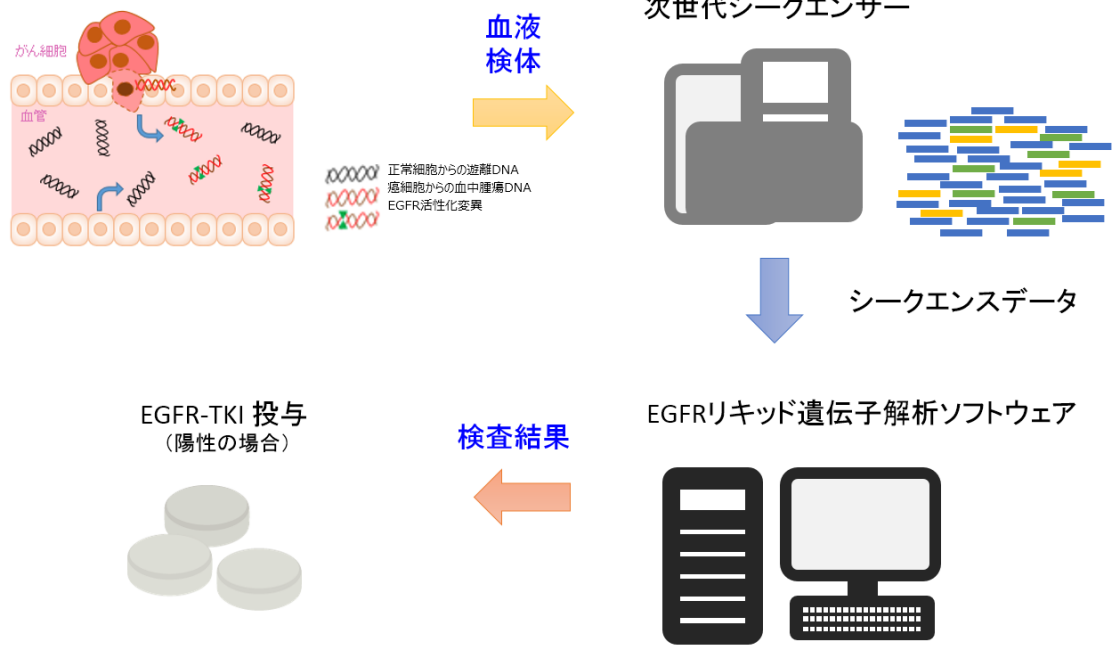
遺伝情報を解析する強力な技術で、個人の全ゲノム配列 (全遺伝情報) でも低コストで得ることができる (現在一人当たり 10 万円)。EGFR リキッドでは全ゲノムを一回解析するかわりに、EGFR 遺伝子のみを 5 万分子以上解析して変異を探索する。そのため目的の遺伝子変異が低頻度でも検出することが可能である。

⑤ コンパニオン診断 :

EGFR-TKI に対応する EGFR 遺伝子検査のように、特定薬剤選択の条件になっている遺伝子変異を検出する検査。

⑥ 遺伝子検査パネル :

多数の遺伝子の異常を次世代シーケンサーで同時検出する検査。使用用途はコンパニオン診断とゲノムプロファイリングに大別される。ゲノムプロファイリングは標準治療の効かなくなった患者の治療方針決定の補助に用いられる。なお、国立がん研究センター・シスメックスの「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」はゲノムプロファイリング専用。



以上