

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

膵癌高精度判定血液RNA測定診断薬の臨床性能試験

担当責任者：金子 周一 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

**研究要旨：**本研究は、血液において消化器癌の有無により発現が変動する遺伝子群のメッセンジャーRNAを測定し消化器癌を診断する既開発済の「消化器がんマイクロアレイ血液検査」を、膵癌を高精度に診断する「膵癌血液 mRNA 測定検査」に改良し、実用化することを目的とする。本業務項目では、「膵癌血液 mRNA 測定検査」の臨床性能試験案策定、医薬品・医療機器総合機構の体外診断用医薬品対面助言の実施、臨床性能試験実施、体外診断用医薬品承認申請を実施する。診断薬の開発、実用化工程のジェネラルプロジェクトマネジメントについて、中部先端医療開発円環コンソーシアムの支援が承認された。平成26年11月18日に開催した「膵臓癌診断キットの研究開発に関する全体会議」において、RNA測定診断薬「消化器がんマイクロアレイ血液検査」から膵癌高精度判定血液RNA測定診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」への改良開発進捗を確認した。体外診断薬臨床性能試験計画案についての医薬品・医療器総合機構の体外診断用医薬品対面助言、臨床性能試験実施、承認申請の工程を策定した。

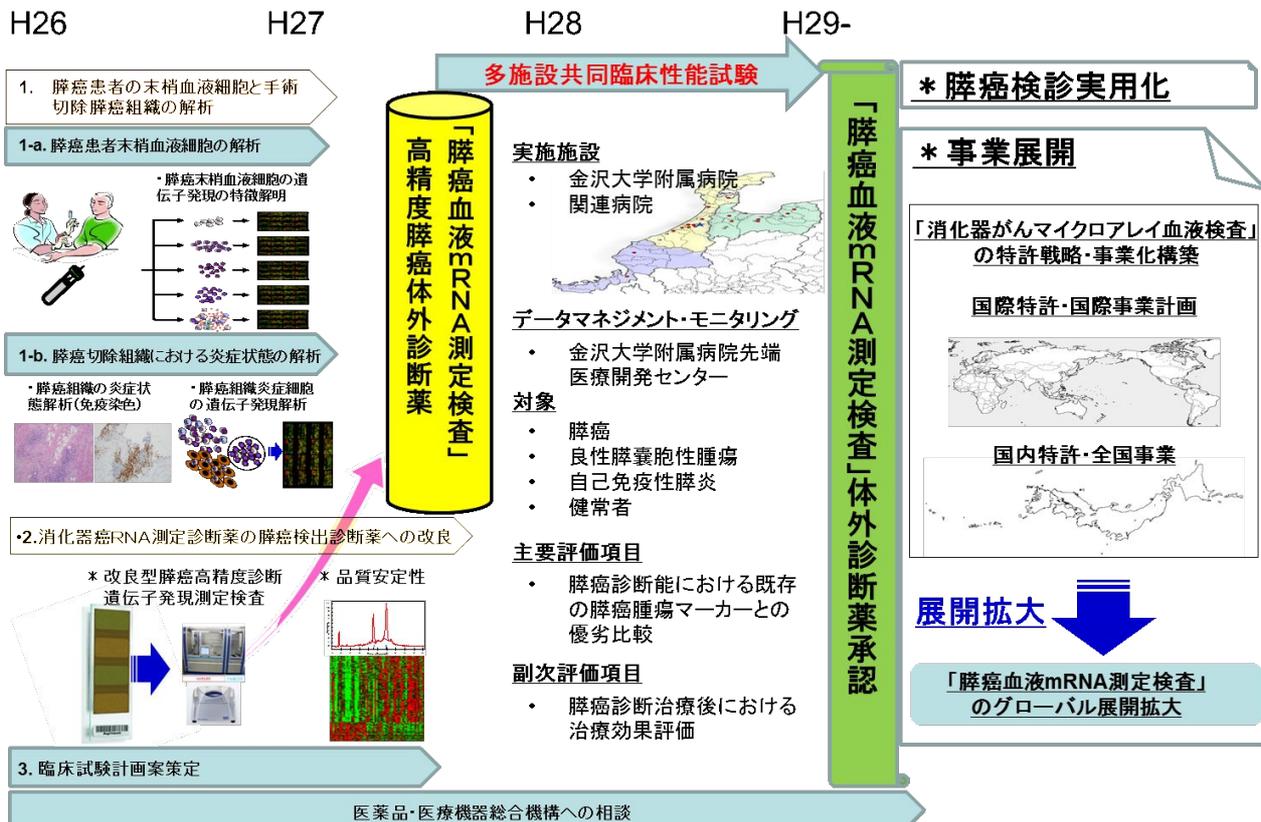
#### A. 研究目的

膵癌は、我が国で約2万9千人が年間死亡し、部位別癌死亡数の第5位を占める重要な悪性腫瘍である。膵癌の5年生存率は約10%と極めて予後不良であり、その原因には、多くが進行状態で診断される、外科的根治術以外に予後を著しく改善する治療法がない、ことがある。有症状を契機に診断される膵癌は殆どが進行状態である。膵癌特異的なリスク因子もなく、ハイリスク対象の囲い込みも困難である。そのため、簡便で普及性のある膵癌診断法の開発が極めて重要である。

これまでに我々は、癌局所炎症細胞の遺伝子発現プロファイルにみられる生体反応

が、末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイルにも反映されていることを発見した(Cancer Res 2008)。多施設臨床研究にて消化器癌患者の血液中のRNA発現を網羅的に解析し、消化器癌患者の末梢血液細胞の遺伝子発現プロファイルの特徴が健常者と異なることを見出した(BBRC 2010)。この研究をもとに、世界で初めて消化器癌の有無により変動する血液中の遺伝子群を同定し、血液を検体とする消化器癌の有無を判別する遺伝子群として特許を取得（特許番号4953334号(2011年)）、8カ国においてPCT出願している。この技術は、大学発ベンチャー企業によるRNA測定診断薬「消化器がんマイクロアレイ血液検査」の作製、

# ロードマップ



事業化に至り、現在までに 230 施設以上で 4,300 例を超える健康診断を実施、無症状の膵癌 4 例を診断した。この血液診断法の開発により、公益財団法人発明協会の平成 25 年度発明賞を受賞、また、この産業技術にて H25 年の中日産業技術賞を得た。本研究では、膵癌組織の炎症細胞、末梢血液細胞の遺伝子発現解析を行い、膵癌の生体反応の特徴を解析し、開発済の RNA 測定診断薬「消化器がんマイクロアレイ血液検査」を、膵癌を高精度に診断する「膵癌血液 mRNA 測定検査」に改良、実用化を目標とする。

本業務項目では、改良開発する mRNA 測定体外診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」について、臨床性能試験案、試験薬概要書を策定し、医薬品・医療機器総合機構の体

外診断用医薬品対面助言を実施し、治験に準じた臨床性能試験により、体外診断用医薬品承認申請を行う。また、プロジェクトの総合推進、膵癌高精度判定血液 mRNA 測定診断薬開発検討会を実施する。

## B. 研究方法

改良開発する高精度膵癌体外診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」について、多施設臨床性能試験を計画する。膵癌、良性膵嚢胞性腫瘍、自己免疫性膵炎、健常者を対象とし、主要評価項目として、「膵癌血液 mRNA 測定検査」の感度、特異度を、副次評価項目として、「膵癌血液 mRNA 測定検査」と既存の膵癌腫瘍マーカーの性能を比較する臨床性能試験計画案を策定する。体外診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」およ

び臨床性能試験計画案について、医薬品・医療器総合機構の医療機器・体外診断用医薬品対面助言を実施し、試験を行う。データマネージャー、モニタリングを附属病院先端医療開発センターにより実施する。(株)キュービクスは、改良型高精度膵癌 RNA 測定診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」の体外診断用医薬品に必要な安定性や品質などを保証し、体外診断用医薬品の承認をめざす。これまでの臨床研究で既に整備されている金沢大学を含む北陸地方の関連施設による多施設共同臨床性能試験を実施する。

(倫理面への配慮)

臨床性能試験では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律及び GCP、試験実施計画書を遵守して実施する計画書を作成する。被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定は、被験者識別コードで行うとともに、試験の実施に係わる原資料の直接閲覧、医学雑誌への発表、規制当局等への資料提出等において、本試験に係わる者は被験者の秘密を保全する。実施前に、治験に準じ院内受託研究審査委員会に計画についての審査を受け、承認を得て実施する。

#### C. 研究結果

平成 26 年 11 月 18 日に、「膵臓癌診断キットの研究開発に関する全体会議」において、RNA 測定診断薬「消化器がんマイクロアレイ血液検査」から膵癌高精度判定血液 RNA 測定診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」への改良開発、体外診断薬と実施すべ

き臨床性能試験計画案についての医薬品・医療器総合機構の医療機器・体外診断用医薬品対面助言面談、臨床性能試験実施、承認申請の工程を策定した。工程に従い、医薬品・医療器総合機構の医療機器・体外診断用医薬品に関する対面助言準備面談を平成 27 年 3 月 19 日に実施予定である。

体外診断薬の臨床性能試験実施、体外診断用医薬品承認のため必要な、プロジェクトマネジメント、生物統計、データマネジメントについて、名古屋大学医学部附属病院の先端医療・臨床研究支援センターが運営する中部先端医療開発円環コンソーシアムの支援が、同理事会にて承認された。また、医薬品開発業務受託機関を選定した。

#### D. 考察

開発する「膵癌血液 mRNA 測定検査」の体外診断用医薬品薬「承認を目的とする臨床性能試験への準備が予定どおり進捗した。

#### E. 結論

開発中の「膵癌血液 mRNA 測定検査」の臨床性能試験へのプロジェクトマネジメントを含め、試験実施体制を整備し、開発工程を策定した。次年度に、体外診断薬「膵癌血液 mRNA 測定検査」、臨床性能試験計画案について医薬品・医療器総合機構の対面助言を実施し、試験開始予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

本業務項目関連にはなし。

##### 2. 学会発表

1) 酒井佳夫、金子周一、和田隆志. 消化

器癌における末梢血液細胞の遺伝子発現変化に反映される生体のがん反応解析と癌診断法開発. 一般演題「最新検査・毒性検査・その他」第61回日本臨床検査医学会学術集会. 平成26年11月25日 福岡国際会議場、福岡.

## G. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

「遺伝子発現プロファイルによる消化器癌、胃癌、大腸癌、膵臓がんおよび胆道癌の検出」(特許第 4953334 号)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特記事項なし