



# 企業側からみた希少フラクションスクリーニング に関する考え方

都賀 稚香 / ノバルティス ファーマ株式会社 オンコロジー早期臨床開発部  
第3回 がん新薬開発合同シンポジウム



2013年11月29日

NOVARTIS

ONCOLOGY

人は自分自身については暗闇の中にもいるのも同然です。

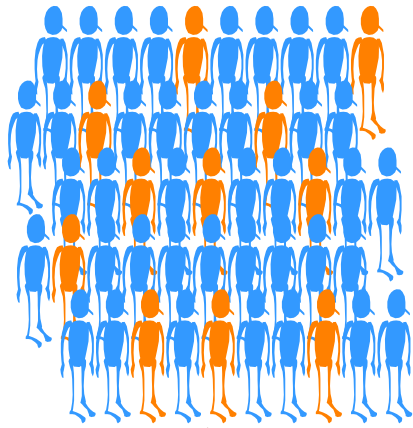
自分を知るには、他人の力が必要なのです。

カール・グスタフ・ユング

# がんをよく知ることが個別化医療への一歩

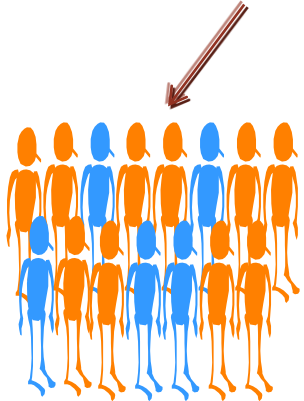
- がんは希少フラクシオンの集合体
- 患者ごとに分子背景が異なる
  - 同じがんのタイプにおいても、分子バリエーションは多種多様
  - 組織学的分類→分子学的分類(現状)→科学的知見・技術の発展に伴う更なる分類が必要
- 薬剤への反応性が異なる
  - 同じ患者のがん組織においても、特性が異なるがん細胞が存在する
  - 総合的なドライバー分子シグナル伝達系の阻害が必要
- 希少フラクシオンひとつひとつのメカニズムを詳細に解明することが治療薬開発の最大のヒント
- 患者個々への治療選択肢の提示が、最終的に多くの患者を救うことになる

# Response prediction biomarkers and targeted cancer drug development



## Drives:

- **Improved patient benefit** because tumors are uniquely dependent on the drug target
- **Increased probability of success** by enriching studies for likely responders and excluding non-responders
- **Maximal benefits to payers** with drugs used only in patients likely to benefit
- **Faster time to market with lower development cost** through smaller studies with stronger signals



stratification



personalization

# 臨床試験における個別腫瘍組織の理解



## 各時点での腫瘍組織から得られる情報

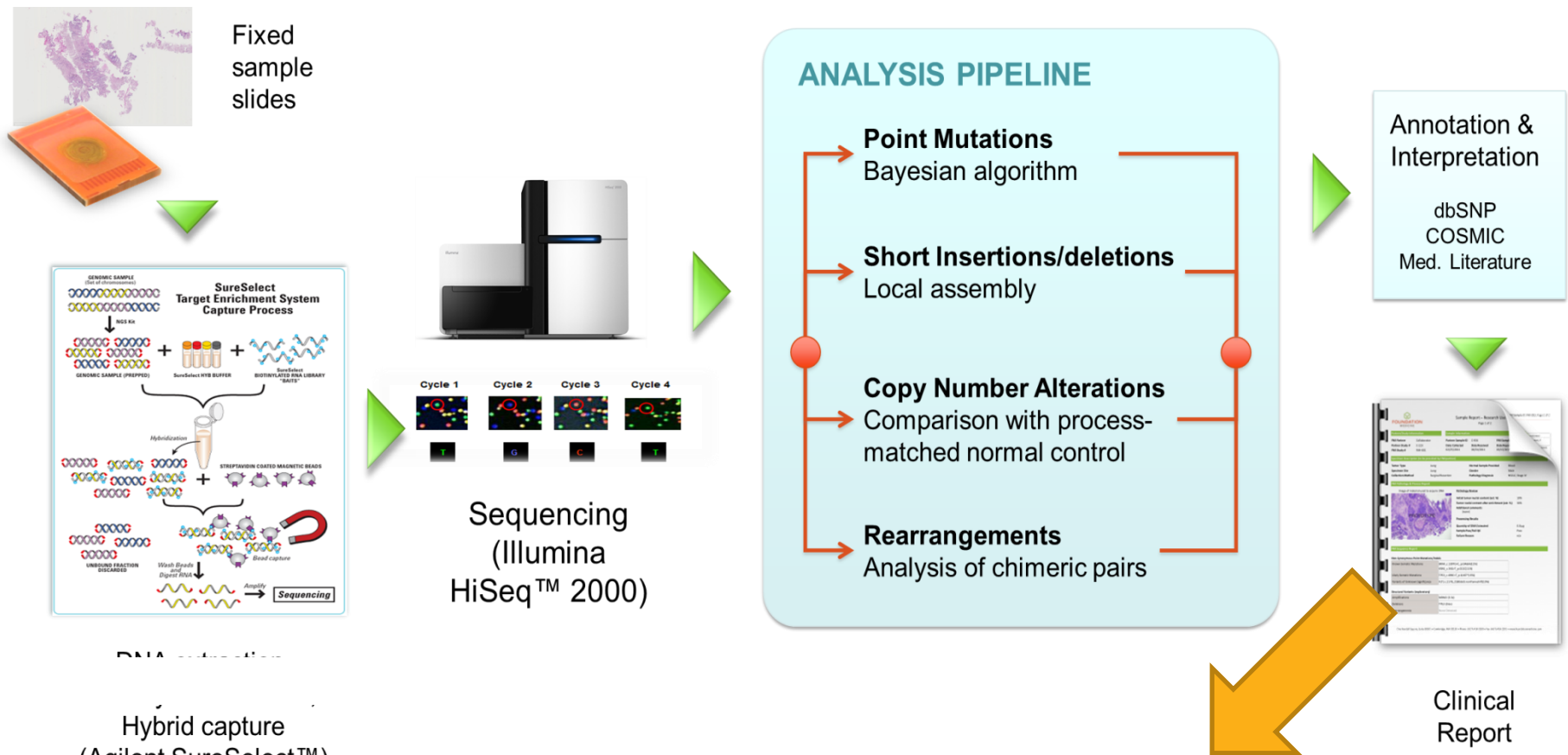
Sampling A: 患者選択のための標的分子の有無  
臨床アウトカムとの比較による効果予想因子  
(初期耐性の解明も含む)

Sampling A vs B: 薬動力学のモニタリング

Sampling C: 治験終了時の患者の腫瘍特性  
獲得耐性因子の同定

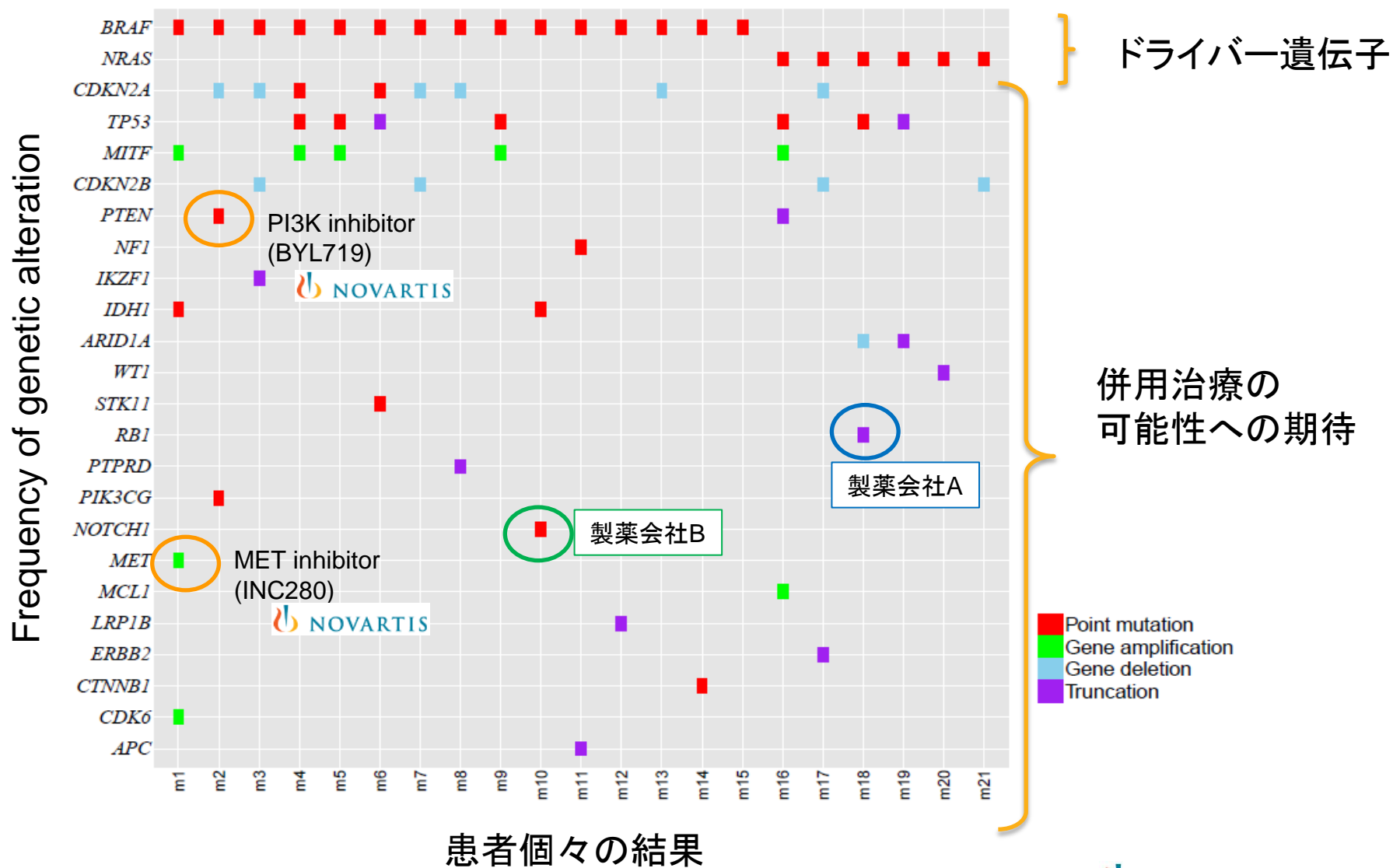
# 次世代シーケンス技術による がんドライバー遺伝子研究のワークフロー

## Foundation Medicine solution:



遺伝子解析結果をサイトに報告

# 患者個々の腫瘍を詳しくプロファイリング (melanomaの例)



# Many a little makes a mickle できることから着実に / 弊社の取り組み



**Predictors of response or resistance to therapy**

ABL1 <sup>T</sup>	EGFR <sup>T</sup>	KRAS	RARA <sup>T</sup>	KIT
ESR1 <sup>T</sup>	ERBB2	MPL	PDGFR <sup>A</sup>	RRM1 <sup>T</sup>
CEBPA	JAK2	NMP1		
ALK <sup>T</sup>	FGFR3	MAP2K2	PTEN	NRAS
BRAF <sup>T</sup>	FGFR4	MAP2K4	RET <sup>T</sup>	HRAS
FGFR1	FLT3	MET	SRC	AR
FGFR2	MAP2K1	PIK3CA	MCL1	ERBB3
AKT1	AKT2	AKT3	ERCC1 <sup>T</sup>	ERBB4

**Markers of PK or Toxicity**

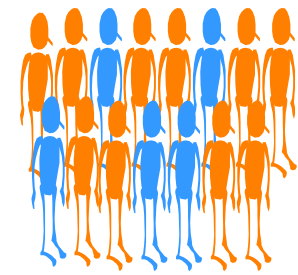
CYP2D6	UGT1A1	TMPT	DPYD
CYP1B1	ESR2	MTHFR	SOD2
CYP2C19	FGFR3A	NQO1	SULT1A1
CYP2C8	GSTP1	NRP2	TYMS
CYP3A4	ITPA	SLC19A1	UMPS
CYP3A5	LRP2	SLC22A2	
ERCC2	MAN1B1	SLC01B3	

**Additional Genes**

- Diagnostic indicators
- Indicators of germline risk
- Highly recurrent genes

**Indicators of Prognosis**

APC	CCND1	MLH1	MSH2
MSH6	MVC <sup>T</sup>	TP53	MCL1
SMAD4 <sup>T</sup>	CDKN2A	CTNNB1	MGMT1 <sup>T</sup>



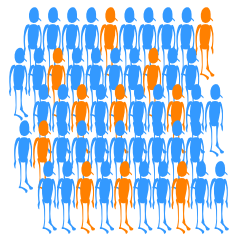
**2013**

標的分子による患者選  
択を用いた臨床試験数↑

病勢進行時を含む、新鮮  
腫瘍生検数↑

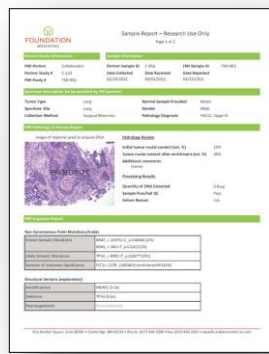
サイトへの遺伝子解析結  
果報告数↑

一つの臨床試験だけでは  
ない患者ベネフィット↑



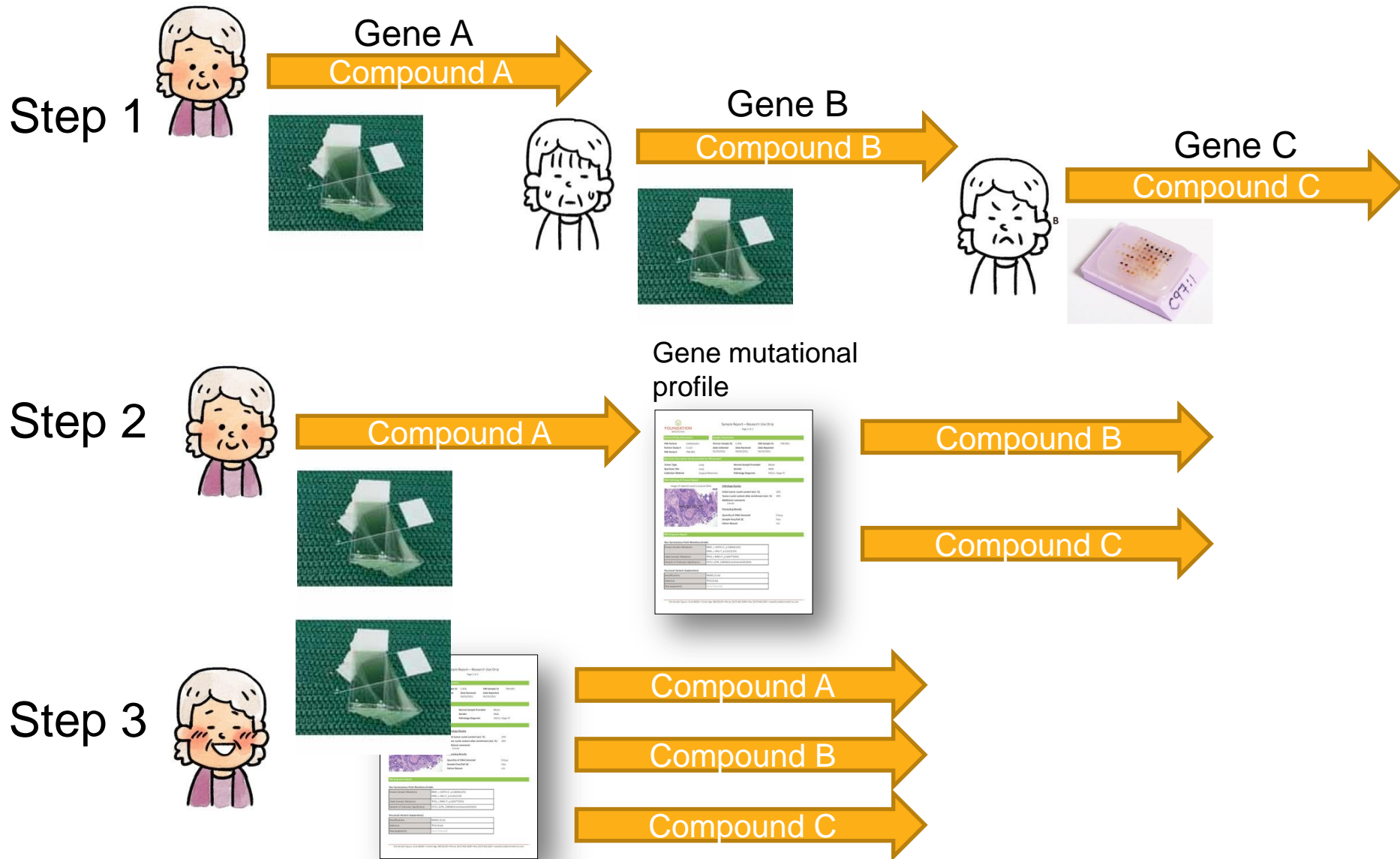
標的分子による患者  
選択なし

**2008**

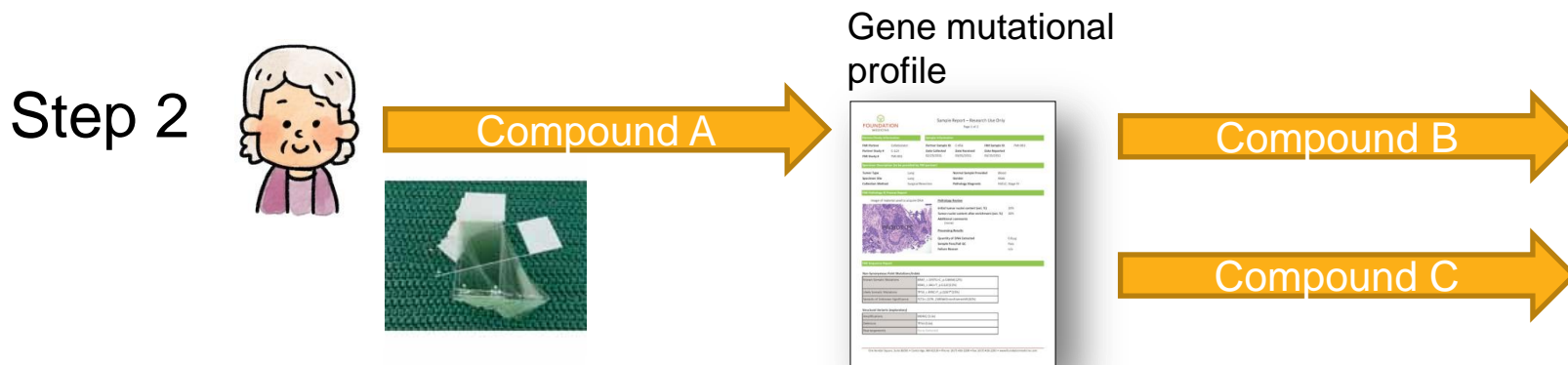
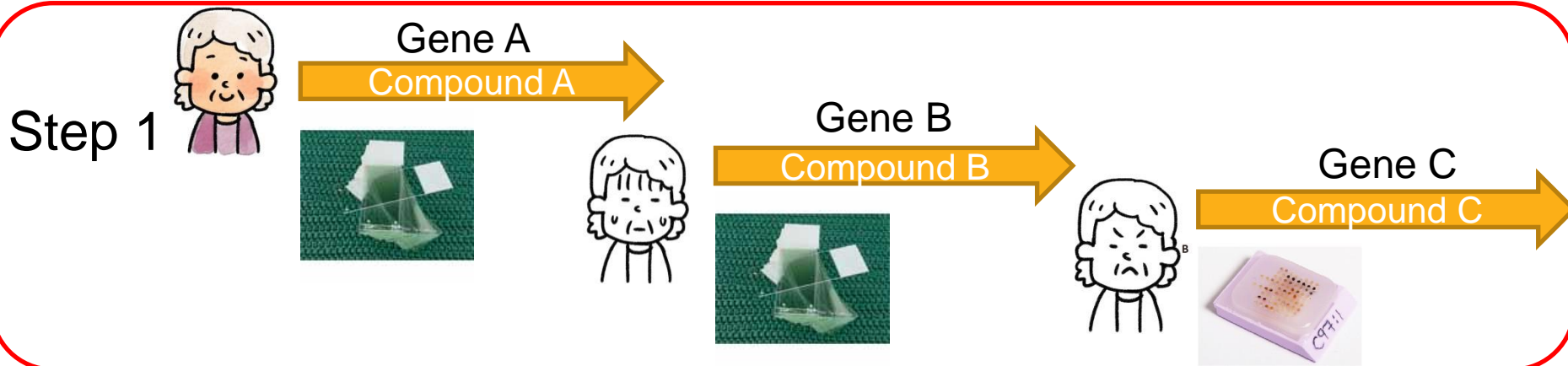




# 一つの臨床試験だけではない患者ベネフィットの最大化(バイオマーカーの実用化)



# 一つの臨床試験だけではない患者ベネフィットの最大化(バイオマーカーの実用化)



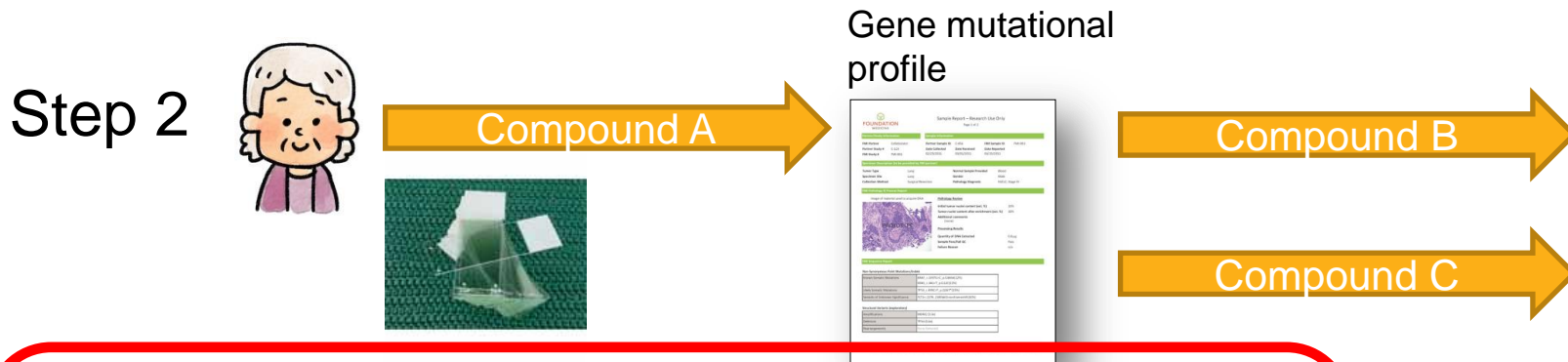
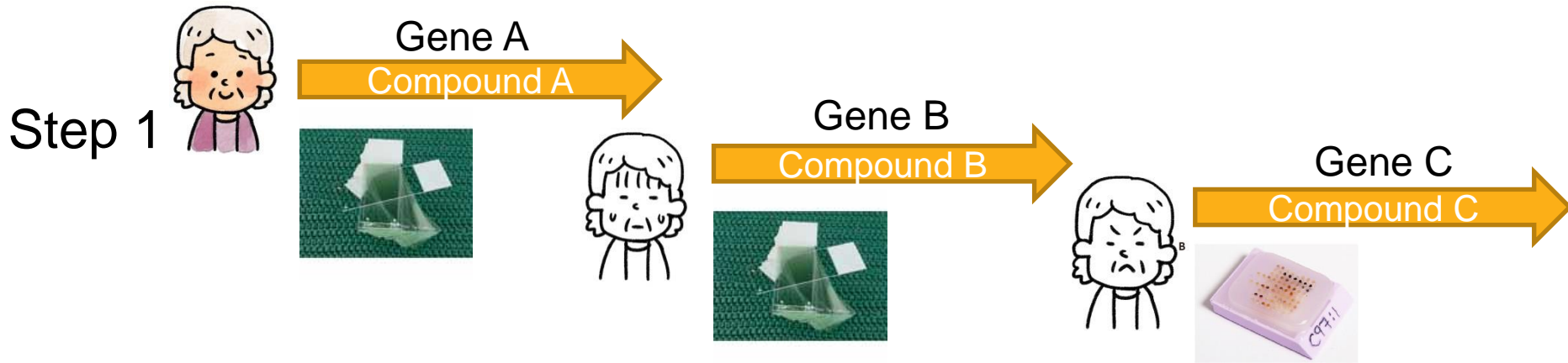
# 現状：一つの標的分子に対して、一つのコンパニオン診断薬を同時申請

コンパニオン診断薬等とは、特定の医薬品の有効性又は安全性の向上等の目的で使用する次のいずれかに該当するものであって、当該医薬品の使用に不可欠な体外診断用医薬品又は医療機器（単に疾病の診断等を目的とする体外診断用医薬品又は医療機器を除く。）であること。

- (1) 特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器
- (2) 特定の医薬品による特定の副作用について、それが発現するおそれの高い患者を特定するための体外診断用医薬品又は医療機器
- (3) 特定の医薬品の用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するために必要な体外診断用医薬品又は医療機器

(厚生労働省通知 July 1, 2013)

# 一つの臨床試験だけではない患者ベネフィットの最大化(バイオマーカーの実用化)



# 今後の期待:

## 次世代シーケンス技術による診断確立

- イルミナ社の次世代シーケンサーMiSeqDxシステム及び、MiSeqDx嚢胞性線維症139変異解析、MiSeqDx嚢胞性線維症臨床シーケンス解析、およびMiSeqDxユニバーサルキットについて、FDA市販前認可を受けた。
- MiSeqDx嚢胞性線維症139変異解析は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)遺伝子における139の臨床的に意味のある病因性突然変異および多様体変異の同時検出ができる。

複数の標的分子に対して、網羅的なコンパニオン診断薬を提供できれば、患者ベネフィットの最大化に繋がるのではないだろうか？

# 次世代シーケンス技術による患者及び医療ステークホルダーへのベネフィット

患者：  
適切な治療の選択  
それによる副作用の軽減

臨床医：  
患者個々の適正な治療プランの選択のためのデータを手

NGS comprehensive  
gene profiling

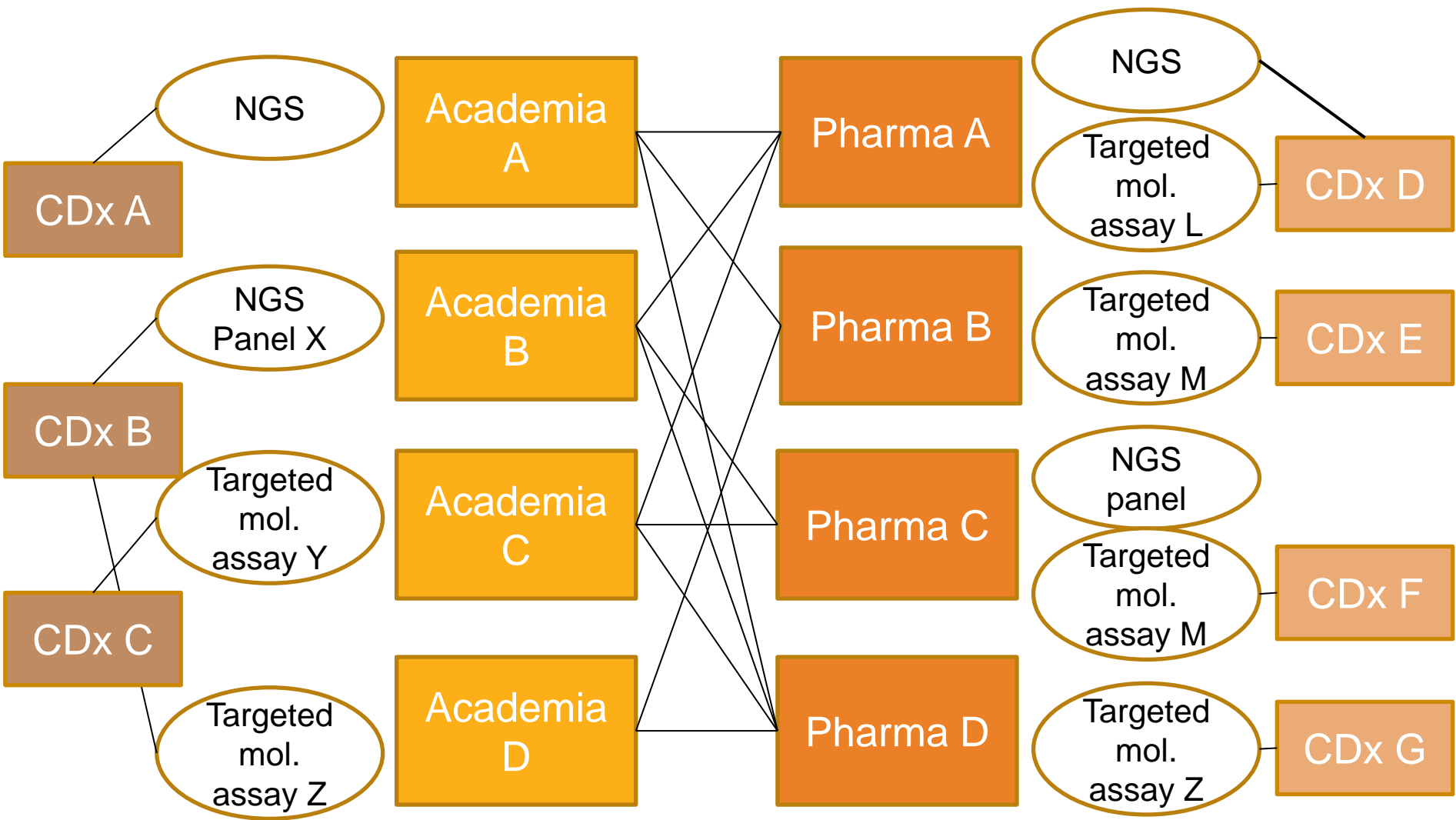
行政：  
国民の健康（効果の得られない患者への投与回避）  
日本におけるがん患者の背景把握  
医療費の軽減

- 治療薬開発・承認の効率化
- 診断薬の保険償還

製薬会社：  
データに基づいた適切な患者のための適正な薬剤の効率的な開発

アカデミア：網羅的な疫学データによる新たなシーズの発見

# 現状：産学共同のモデル



# 現状：産学共同のモデル（弊社臨床試験の一例）

## Case 1

### Gene profiling at site

- NGS home brew assay
- Research use assay
- Commercial available companion diagnostics

Re-analyzed under  
clinical qualification

Clinical trial

## Case 2

### Gene profiling at site

Same assay qualified for  
clinical grade

Clinical trial





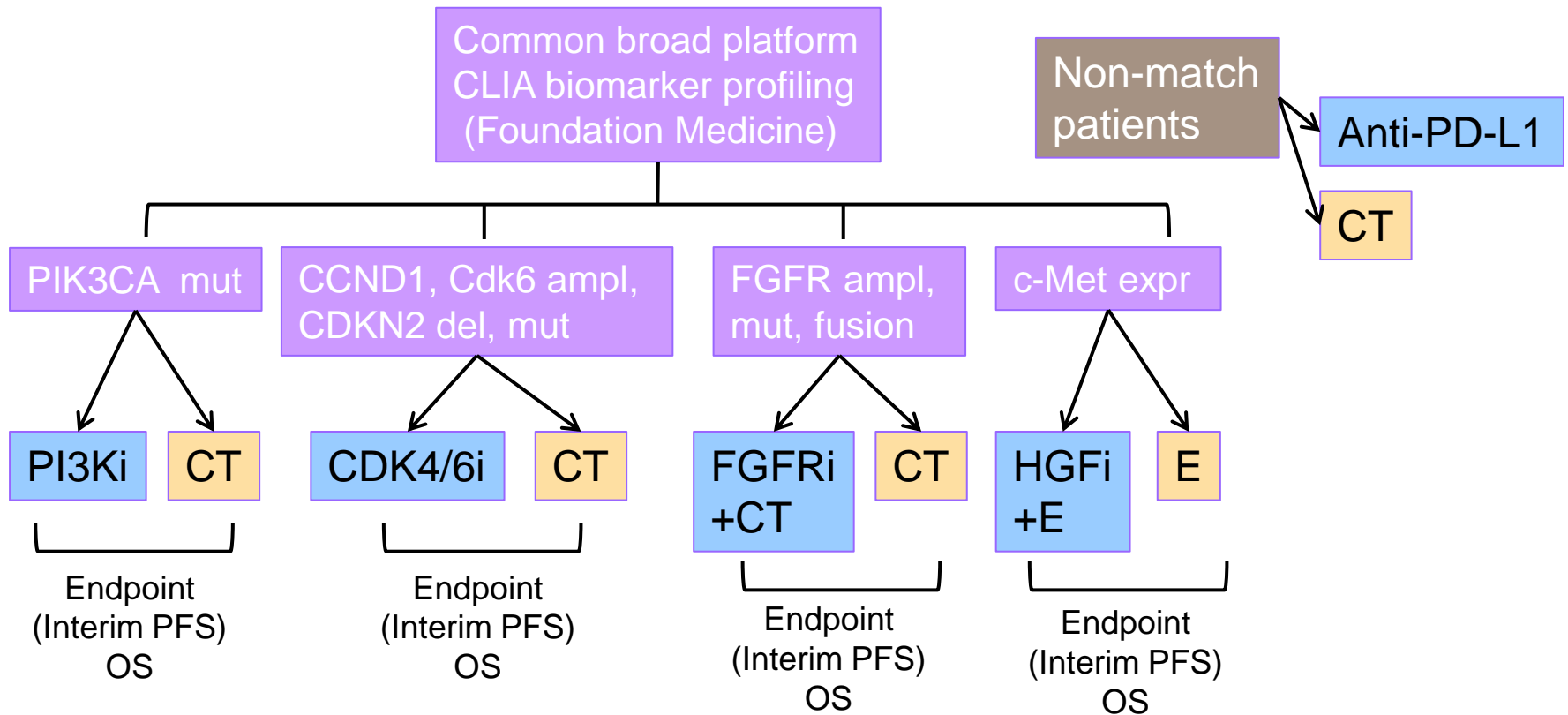
Cancer Research UK Stratified Medicine Programも  
ありますので、それを基に新たな連携臨床試験の提案  
を用意していましたところ・・・

# Lung Cancer “Master Protocol” driven by FOCR (Friends Of Cancer Research)

Nov 21, 2013

FOCR announcementより改変

## Master Protocol



CT=chemotherapy (docetaxel or gemcitabine), E=erlotinib

**FDA/NCI, 医療機関, 製薬会社5社 (5薬剤)との連携Phase II/III試験**



人は自分自身については暗闇の中にいるのも同然です。

患者が自分の病態を知るには、私たちの結束と貢献が必要なのです。