



Roche Roche Group

第2回がん新薬開発合同シンポジウム

新薬開発に向けたわが国での産官学連携のあり方

— 企業の立場から —

2012年11月16日

中外製薬株式会社

プロジェクト推進部

大友 俊彦

当社の産学連携成功例



製品名	作用機序	適応	上市	産学連携
アルファロール	ビタミン D3 誘導体	骨粗鬆症	1981	ウィスコンシン大学
シグマート	NO ドナー/ K チャンネルオープナー	狭心症	1984	東京大学
ノイトロジン	rG-CSF	好中球減少症	1991	東京大学 実中研
アクテムラ	抗IL-6 受容体抗体	関節リウマチ	2005	大阪大学

成功例にみる産学連携のポイント

- 産学お互いの価値観を理解・尊重する
- 目的へ向けたベクトル・利害が一致
- 技術、ノウハウを補完(役割分担)できる

特徴ある技術・強い技術は産学連携を誘引できる

G-CSFの研究開発(産学研究協力体制による成功例)



Roche Roche Group

分担と連携

東大医科研

実中研

中外製薬



G-CSFの予測・現象の確認 (1974)

(東・実・中)

↓
産生細胞(CHU-2)の樹立 (1982)

(実)

↓
因子の純化 (1984)

(中)

↓
cDNAクローニング (1985)

(東・中)

↓
大量生産法確立 (1987)

臨床開発・申請 (1989)

販売 (1991)

これまでの多くの共同研究について

大学・研究機関から企業へライセンスするリニア型

大学
研究機関
個人

協働？

企業

発明・発見
アイデア

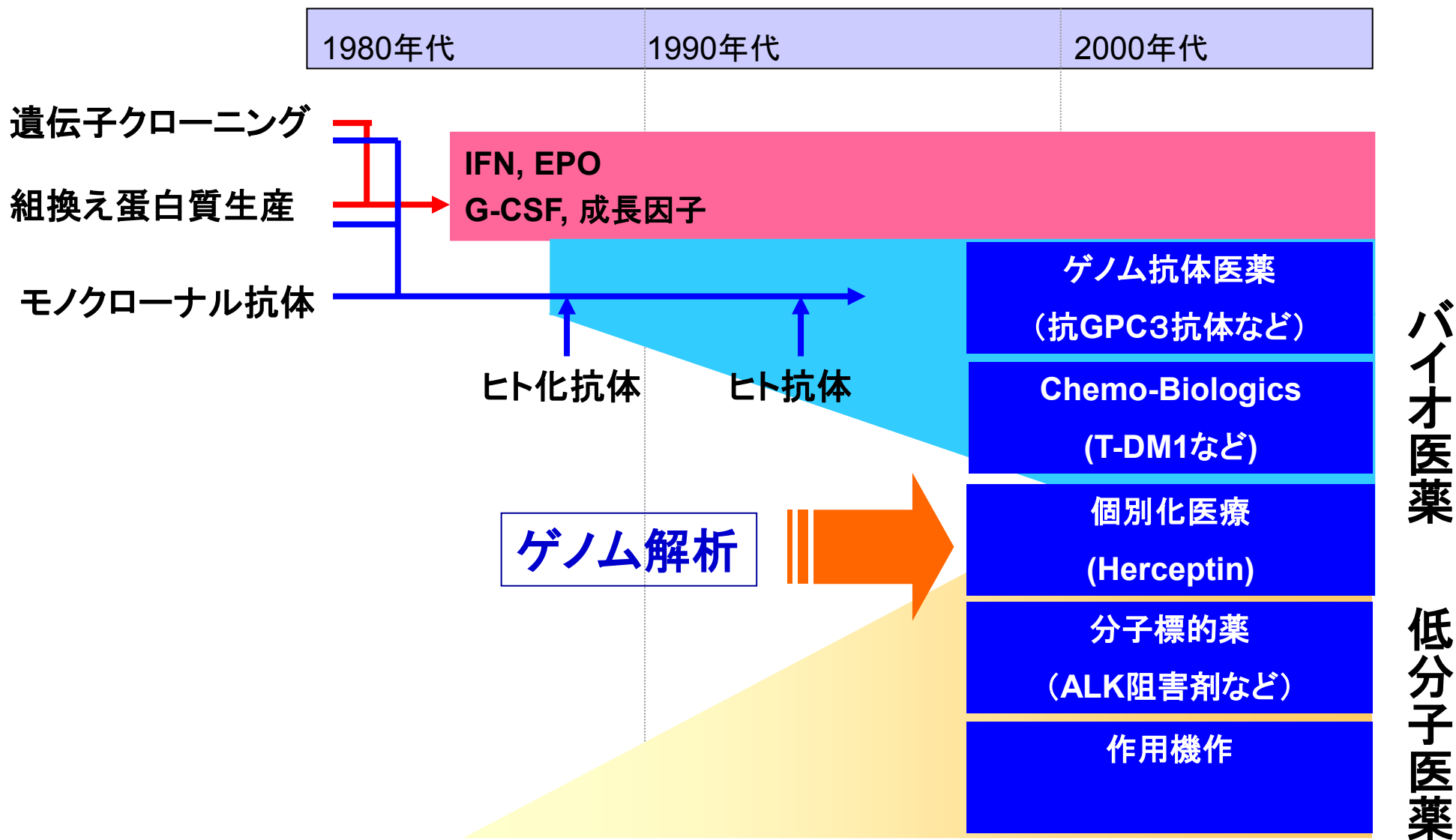
共同研究
ライセンス

応用
実用化
開発

製品

企業内での完結

創薬におけるゲノム情報の活用



求められる薬剤の変化



患者のQOL向上につながる治療に貢献する薬剤への期待

- 多くの細胞、多くの組織に作用してしまう抗生物質やがん化学療法薬から、
病変細胞や病変組織に特異的に作用する治療薬へ：分子標的薬
- 患者さんへの効果的な治療に貢献するバイオマーカーの活用へ：個別化医療



オミックス創薬研究・橋渡し研究

創薬の潮流と4つのハードル



Roche Roche Group

ハードルⅠ バイオ研究基盤

遺伝子工学

発生工学

細胞工学

創薬化学

新規遺伝子

機能解析
抗体調製

標的分子
の同定

分子生物学

ゲノム科学

タンパク科学

遺伝学

バイオインフォマティクス

医科学

ハードルⅡ 蛋白質大量生産

抗体ライブラリー

抗体工学

大量培養技術

商業生産

蛋白・抗体
の発現

蛋白・抗体
の調製

大量調製

製剤技術

薬効・薬理
安全性研究

前臨床開発

臨床開発

リード化合物
探索

最適化検討

開発候補品

商業生産

コンビナトリアルケミストリー

HTS

有機化学

SBDD

(Structure-Based Drug Design)

天然物ライブラリー、化合物バンク

ハードルⅢ 工業化学

低分子化合物
(標的分子アンタゴニスト等)

ハードルⅣ 治験

ファルマコゲノミクス

トキシコゲノミクス

薬剤疫学

臨床薬理学

統計解析

Case 1: 抗Glypican-3 (GPC3) 抗体



東大先端研が主体となるNEDOプロジェクトにおいて、GeneChipを用いたヒト肝細胞癌の遺伝子発現プロファイリングから、HCC特異的に発現するグリピカン3(GPC3)を同定し、抗原依存的に効果を現す新規抗体医薬を創製

コンパニオン診断薬開発に向けたGPC3免疫組織染色法の確立、ならびに発現Prevalenceデータの取得、ターゲット分子(GPC3)の臨床病理的な意義を解析

薬剤標的分子、診断分子の同定



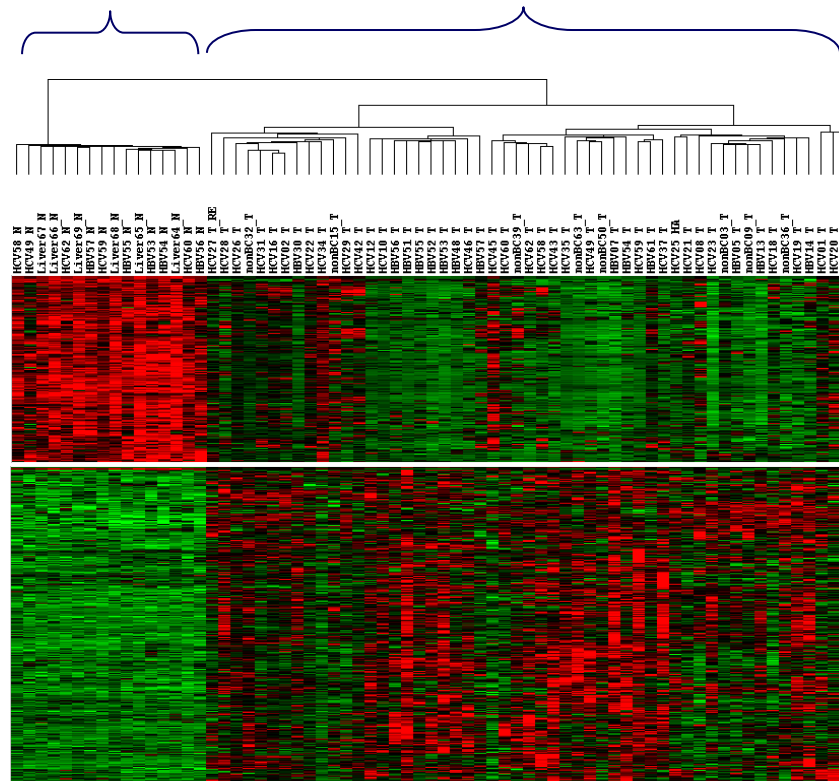
Roche Roche Group

肝癌(HCC)及び肝非癌部での遺伝子発現の比較

(Affymetrix GeneChip
(ver.3.3) for 6000 genes)

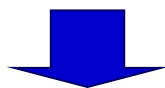
肝臓非癌部
(16名)

HCC
(53名)



約100遺伝子の発現
非癌部 > HCC

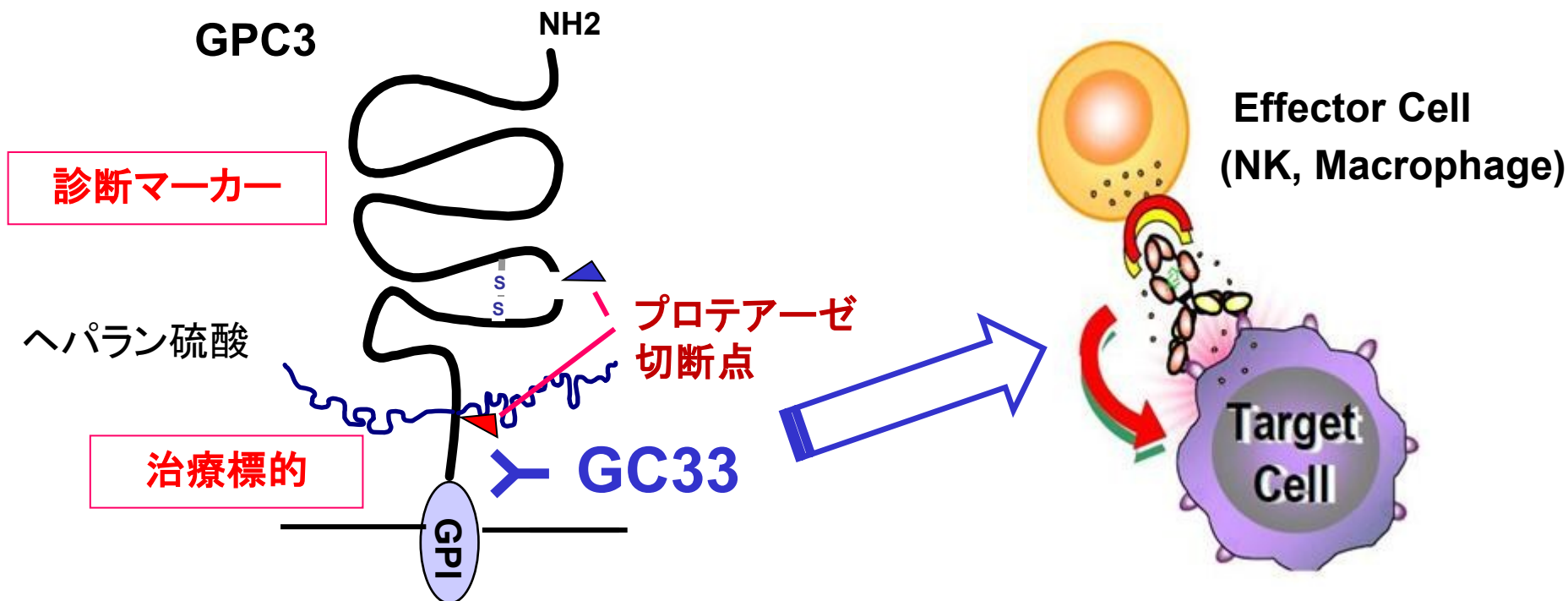
約200遺伝子の発現
非癌部 < HCC



表面蛋白質をcodeする遺伝子を選択 (GPC3, etc)

Glypican3 (GPC3)

- ヘパラン硫酸付加型プロテオグリカンファミリー、GPIアンカー型膜蛋白質
- 胎児期の肝臓に発現。ヘパラン硫酸が増殖因子と結合し、細胞の増殖、分化等に関与
- ヒト成人肝臓非癌部及び主要臓器では、GPC3の発現はほとんど認められない
- 70～85%の肝癌患者において、肝癌組織でGPC3が発現
- GPC3の発現量と肝細胞癌の予後不良とが相関

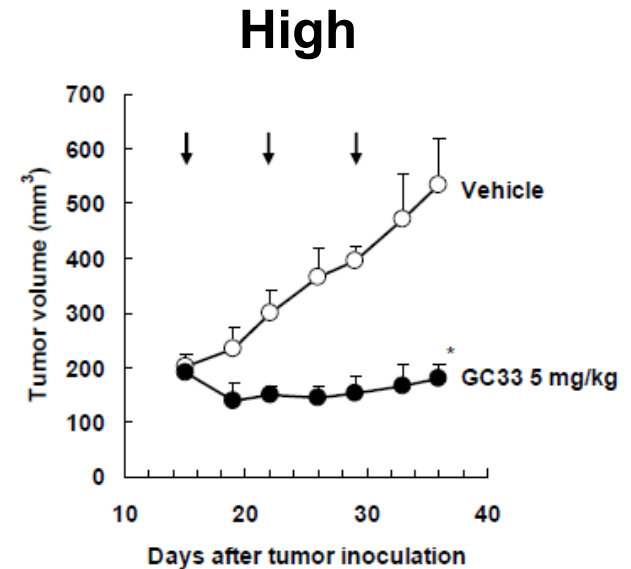
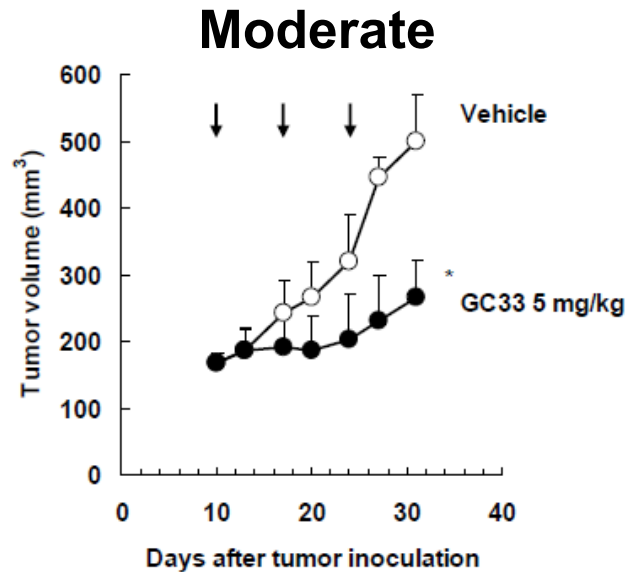
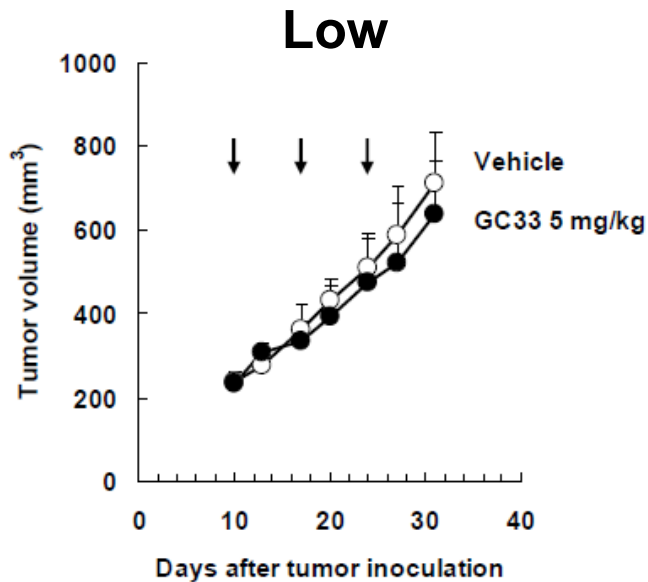
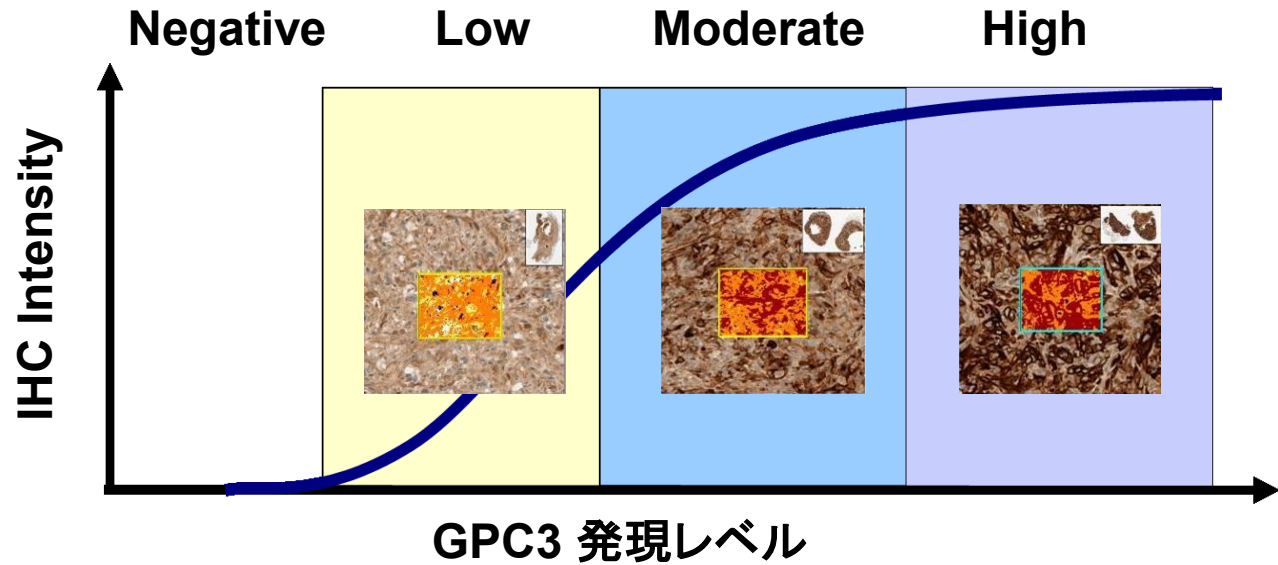


GC33: GPC3の発現レベルに依存した抗腫瘍効果

SK-HEP細胞
(GPC3-陰性)



GPC3 強制発現



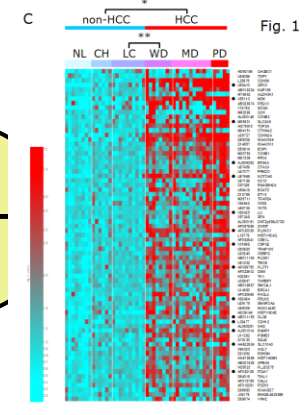
GC33 創薬・開発における産官学連携



Roche Roche Group

ターゲット分子同定

NEDOプロジェクト
東京大学先端科学研究センター
(児玉教授・油谷教授)



GC33 創薬・開発における産官学連携



Roche Roche Group

ターゲット分子同定

NEDOプロジェクト
東京大学先端科学研究センター
(児玉教授・油谷教授)



リード抗体
ヒト化抗体

ヒト化抗体
産生系樹立

非臨床試験

Ph1

Ph2

GC33 創薬・開発における産官学連携



Roche Roche Group

ターゲット分子同定

NEDOプロジェクト
東京大学先端科学研究センター
(児玉教授・油谷教授)



リード抗体
ヒト化抗体

ヒト化抗体
産生系樹立

非臨床試験

Ph1

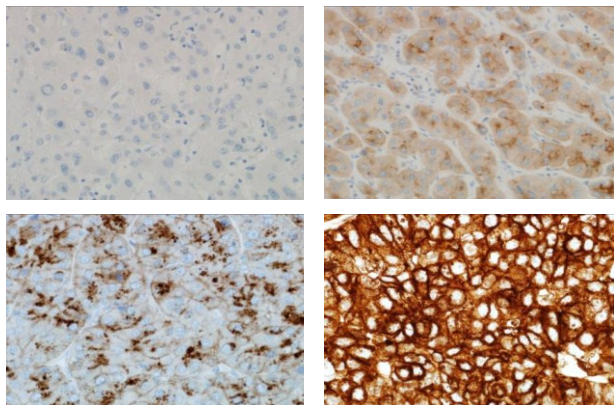
Ph2

GPC3免疫組織
染色法構築

宮崎大学病理教室
片岡教授

GPC3-IHCプロトタイプ
発現分布
予後解析

バイオマーカー探索
(GPC3-IHC)



GC33 創薬・開発における産官学連携



ターゲット分子同定

NEDOプロジェクト
 東京大学先端科学研究センター
 (児玉教授・油谷教授)



リード抗体
 ヒト化抗体

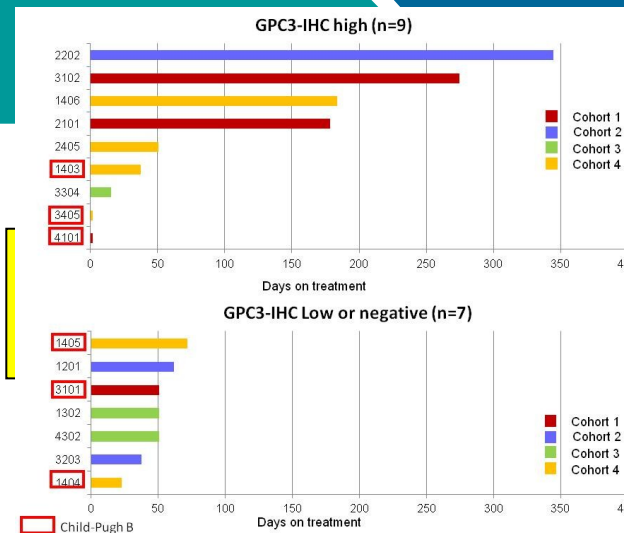
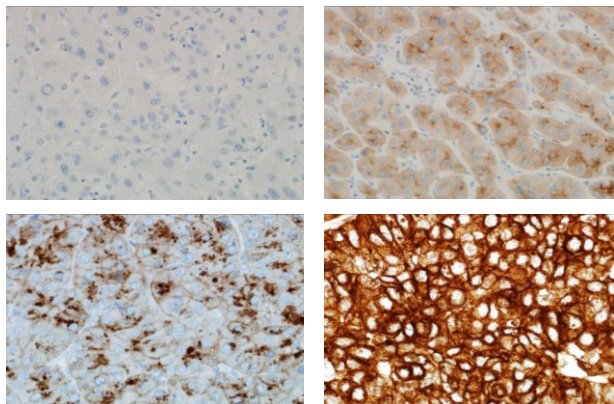
ヒト化抗体
 産生系樹立

Ph2

GPC3免疫組織
 染色法構築

宮崎大学病理教室
 片岡教授

探索



GC33 創薬・開発における産官学連携



Roche Roche Group

ターゲット分子同定

NEDOプロジェクト
東京大学先端科学研究センター
(児玉教授・油谷教授)



リード抗体
ヒト化抗体

ヒト化抗体
産生系樹立

非臨床試験

Ph1

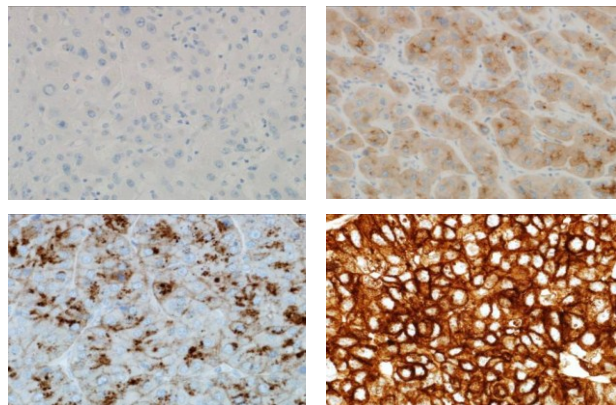
Ph2

GPC3免疫組織
染色法構築

宮崎大学病理教室
片岡教授

GPC3-IHCプロトタイプ
発現分布
予後解析

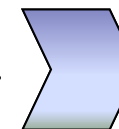
バイオマーカー探索
(GPC3-IHC)



GPC3-IHC
診断薬開発



Assay



Analytical
Validation



Clinical
Validation

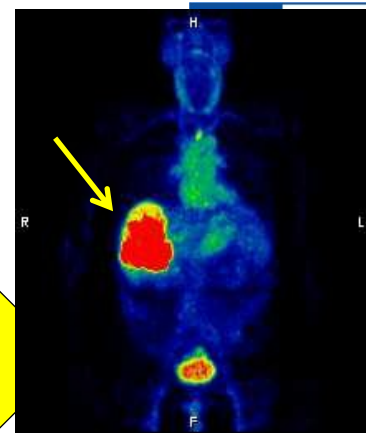
GC33 創薬・開発における産官学連携

ターゲット分子同定

NEDOプロジェクト
東京大学先端科学研究センター
(児玉教授・油谷教授)



Imaging study
(MSKCC)



リード抗体
ヒト化抗体

ヒト化抗体
産生系樹立

非臨床試験

Ph1

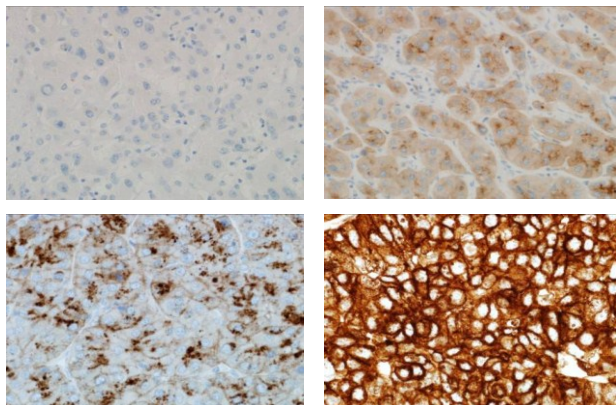
Ph2

GPC3免疫組織
染色法構築

宮崎大学病理教室
片岡教授

GPC3-IHCプロトタイプ
発現分布
予後解析

バイオマーカー探索
(GPC3-IHC)



GPC3-IHC
診断薬開発

Assay

Analytical
Validation

Clinical
Validation

Case 2: ALK阻害剤

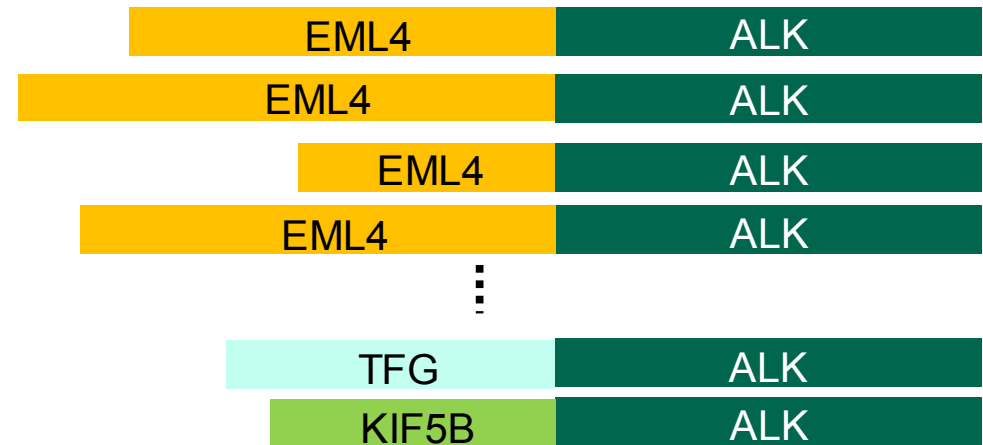
自治医大・間野教授らにより発見された肺がんにおける
ALK遺伝子の転座・活性化報告をもとに速やかに特異的
な阻害剤を創出

ALK融合遺伝子陽性患者を選別するための方法への早
期アクセスによるFirst-in human試験の速やかな実施

肺癌におけるALK遺伝子の活性化

■ 非小細胞肺癌の約5%でALK遺伝子の rearrangement

- ALKの活性化
- EGFR、KRAS 変異とは独立



Soda et al., Nature, 448, 561-6 (2007)

■ ALK陽性の肺癌はEGFR-TKIに耐性

	EML4-ALK (n=15)	EGFR mt (n=25)	WT/WT (n=49)
Response rate			
Platinum doublet	25%	50%	35%
EGFR-TKI	0%	70%	13%

Shaw, T., J. Clin. Oncol., 2009: 27, 4247-53

ALCAS (ALK-Lung Cancer Study Group)



■ 目的

- 日本国内の全国的なALK診断システムの確立
- 日本国内の早急なALK阻害剤の臨床試験の実現

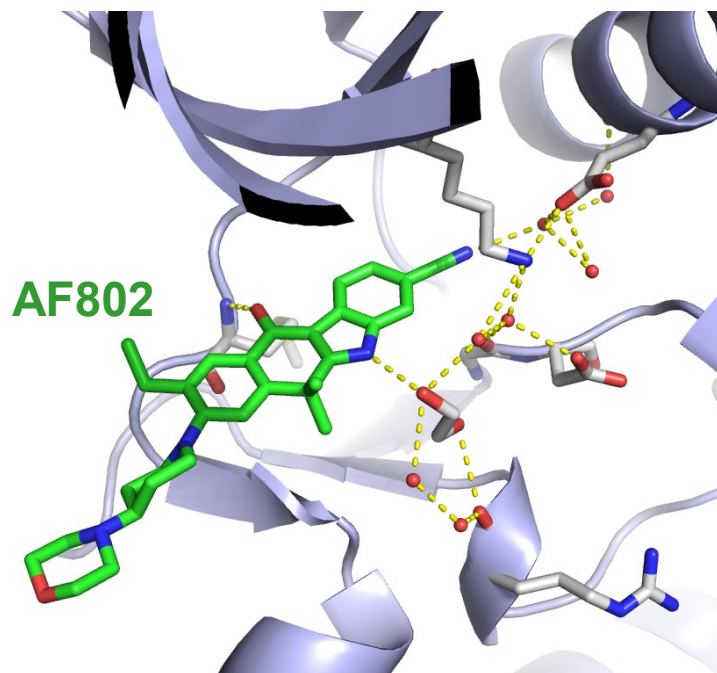
■ 運営

- 2009年3月に間野博行先生らによって設立
- 2009年8月までの中間データを報告(2010/4 第50回日本呼吸器学会)

AF802/ CH5424802 : ALK選択的なkinase阻害剤



Crystal structure of AF802 in complex with ALK

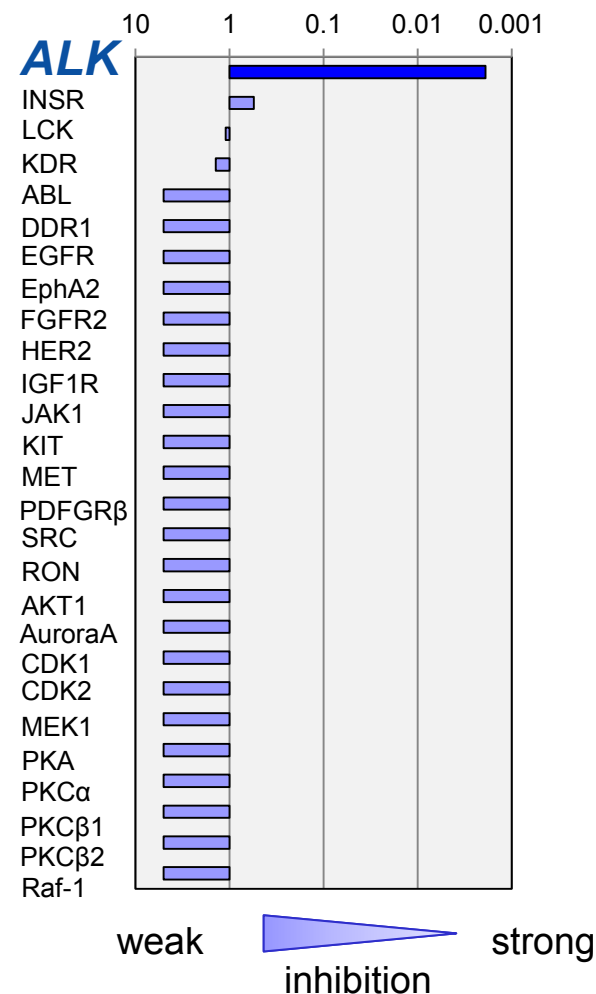


- ATP-competitive inhibitor
- Enzyme: $IC_{50} = 1.9 \text{ nM}$
- Binding affinity: $K_d = 2.4 \text{ nM}$

Kinase selectivity

AF802

IC_{50} (μM)



AF802: 国内Ph1/2試験でのALK診断法

- Subject
 - NSCLC patients with ALK fusion gene
- ALK diagnosis tests for patients screening in Japanese clinical trial

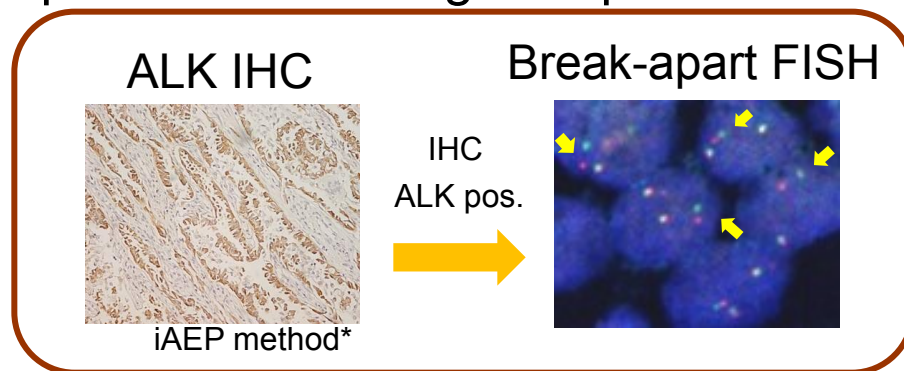
FFPE (Formalin-fixed, paraffin-embedded) tissue sample



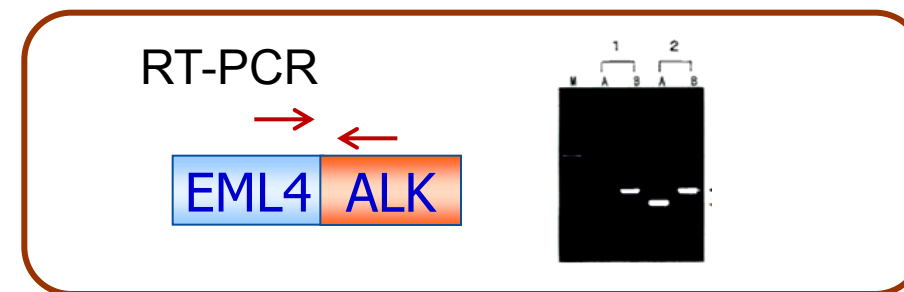
or

Other fresh sample

- ✓ Pleural effusion
- ✓ Bronchial wash
- ✓ Sputum



* Takeuchi et al., Clin. Cancer Res.15, 3143-3149 (2009)



ALK-fusion Positive

AF802/CH5424802: 国内Ph1成績 (ASCO2012)

Abstract No. 7902

A first-in-human phase I/II study of ALK inhibitor CH5424802 in patients with ALK-positive NSCLC

Katsuyuki KURA, Takashi Seto, Nobuyuki Yamamoto, Makoto Kubota, Kazuhiko Nakazawa, Tomohiko Yamazaki

Osakayama University Hospital, Osaka, Japan; National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; Rikkyo University Cancer Center, Saitama, Japan;

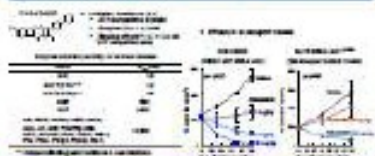
Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan; Keio University School of Medicine, Osaka, Japan; National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan



BACKGROUND

- Anaplastic lymphoma kinase (ALK) is a tyrosine kinase constitutively activated in a subset of non-small cell lung cancer (NSCLC) through chromosomal rearrangement.
- CH5424802 was identified as a potent inhibitor, and pre-clinically ALK inhibitor with a unique structure exhibits potent antitumor activity against NSCLC cells expressing EML4-ALK fusion in vivo and in vitro. CH5424802 binds to the ATP-binding pocket of ALK, and inhibits ALK-mediated tyrosine phosphorylation, and blocks the activation of downstream signaling molecules.
- In the phase I portion of this 2-phase study, we investigated the safety, tolerability and pharmacokinetics of CH5424802 under fasting conditions and non-fasting conditions and determined the recommended dose (RD) to use in the phase II portion.

CH5424802, ALK inhibitor



METHODS

- **Study design and objectives**
 - Objective: To use an open-label, sequential cohort, pharmacokinetic study of CH5424802 administered orally daily.
 - Phase I: To investigate the safety, tolerability and PK parameters of CH5424802 in patients (pts) with ALK-positive NSCLC and to determine the RD in the phase I portion.
 - Phase II: To investigate the efficacy and safety of CH5424802 in the RD determined in the phase I portion in pts with ALK-positive NSCLC.

Phase I population

- The eligibility criteria
 - Histologically or cytologically confirmed advanced/metastatic NSCLC
 - ALK fusion gene expression confirmed from tissue (IHC4+) or cell lines (PCR)
 - ECOG performance status 0-1
 - No of prior systemic chemotherapy and/or targeted therapy limited to 2 cycles
 - No prior treatment of ALK inhibitor

DTI definition

- A DTI was defined as follows
 - Grade 4 thrombocytopenia
 - Grade 4 neutropenia/leukopenia for 4 consecutive days
 - Hemodynamic instability of Grade 3 or higher including bradycardia, hypotension. Also existing clinical causes and/or underlying drug toxicity should be ruled out with appropriate treatment
 - Grade 3 or higher acute respiratory distress syndrome

RESULTS

- A total of 24 pts were treated in the phase I portion.
- Phase I: 16 pts were treated with CH5424802 under fasting conditions in 6 cohorts (20 mg bid to 200 mg bid) and 8 pts (8/8 = 100%) were treated under non-fasting conditions in 2 cohorts (200 mg bid and 300 mg bid). No grade 4 or higher DTI was observed.

Baseline demographics

Demographic	All cohorts (N=24)
Male (%)	100 (100%)
Age (yr)	61 (25%)
Performance status ECOG, n (%)	
0	1 (4%)
1	23 (96%)
Smoking history, n (%)	
Never smoker	11 (46%)
Current smoker	5 (21%)
Passive smoker	8 (33%)

Baseline NSCLC characteristics

Characteristic	All cohorts (N=24)
History, n (%)	
Adenocarcinoma	22 (92%)
Squamous cell	1 (4%)
Large cell	1 (4%)
Unknown stage, n (%)	
Stage IV	11 (46%)
Stage III	11 (46%)
ECOG performance, n (%)	
0	1 (4%)
1	23 (96%)
ECOG performance, n (%)	
0	11 (46%)
1	13 (54%)
2	1 (4%)
3	1 (4%)
4	1 (4%)
5	1 (4%)

Dose description



Safety

- The highest dose administered under either the fasting or non-fasting conditions (RD of 200 mg bid) was well tolerated and no DTIs were observed. Toxicity was not related.
- The severity of adverse events (AEs) was mild to moderate. The most frequent AE was constipation.
- No deaths or life-threatening or lifethreatening (LTL) grade 3 or higher adverse events (AEs) were observed. The most frequent LTL and lifethreatening (LTL) AE was pneumonia (n=3) due to pneumonia of hospitalization.
- No cases of drug-induced liver injury (DILI) or other laboratory abnormalities were observed. Only 1 grade 3 case (total bilirubin) was observed.

AEs according to > 20% of pts

AE	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
Constipation	12 (50%)	1 (4%)	0	0	0	13 (54%)
Diarrhea	10 (42%)	1 (4%)	0	0	0	11 (46%)
Nausea	10 (42%)	0	0	0	0	10 (42%)
Headache	10 (42%)	0	0	0	0	10 (42%)
Upper respiratory tract infection	9 (38%)	0	0	0	0	9 (38%)
Decreased appetite	9 (38%)	0	0	0	0	9 (38%)
Weight decrease	9 (38%)	0	0	0	0	9 (38%)
Abnormal laboratory test	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased hemoglobin	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased neutrophils	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased platelets	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased lymphocytes	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased eosinophils	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased monocytes	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased total protein	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased albumin	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased total bilirubin	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased aspartate aminotransferase	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased alanine aminotransferase	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased creatinine	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased creatinine clearance	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased prothrombin time	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased international normalized ratio	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased hemoglobin A1c	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting)	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased hemoglobin A1c (non-fasting)	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting and non-fasting)	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting)	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting)	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting)	8 (33%)	0	0	0	0	8 (33%)

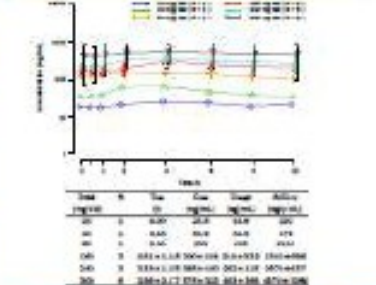
Grade 3 AEs

AE	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
Constipation	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Diarrhea	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Nausea	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Headache	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Upper respiratory tract infection	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased appetite	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Weight decrease	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Abnormal laboratory test	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased hemoglobin	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased neutrophils	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased platelets	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased lymphocytes	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased eosinophils	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased monocytes	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased total protein	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased albumin	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased total bilirubin	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased aspartate aminotransferase	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased alanine aminotransferase	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased creatinine	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased creatinine clearance	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased prothrombin time	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased international normalized ratio	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased hemoglobin A1c	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting)	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased hemoglobin A1c (non-fasting)	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting and non-fasting)	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting)	1 (4%)	0	0	1 (4%)
Decreased hemoglobin A1c (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting) (fasting and non-fasting)	1 (4%)	0	0	1 (4%)

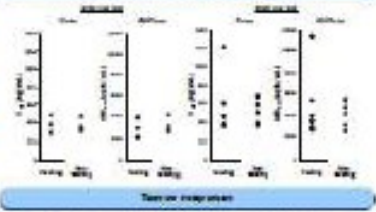
Pharmacokinetics

- The plasma exposure (C_{max} and AUC₀₋₂₄) of CH5424802 increased approximately dose-proportionally in the range of 20 to 200 mg bid morning dose.
- Food effect on PK was observed in doses 100 mg bid and 200 mg bid.
- The plasma exposure of CH5424802 was similar under fasting and non-fasting conditions.

PK profile of CH5424802 at steady state under fasting conditions



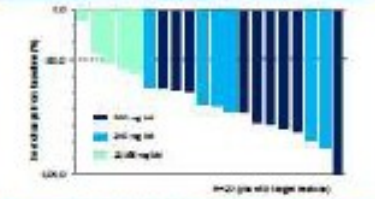
Food effect on the PK of CH5424802 at steady state



Tumor response

- Under the RD (200 mg bid), 100% of pts were evaluable for response based on RECIST v1.1. 100% of pts had a partial response (PR) or better.
- Among the 20 pts with measurable disease, objective response rate (ORR) was 85% and disease control rate (DCR) was 100%.
- At dose levels 200 mg bid or more, all 16 pts (100%) with measurable lesions achieved a partial response.
- Median pts were currently on study treatment as of Oct 14, 2012.

Tumor shrinkage



Summary of objective overall response

	Total (N=24)	20-100 mg bid (N=12)	100 mg bid (N=6)	100 mg bid (N=6)	200 mg bid (N=6)
ORR	1	1	1	0	0
DCR	21	21	21	21	21
SD	3	2	1	0	0
PR/CR/SD/PPR	2	0	0	0	2
NR	0	0	0	0	0

CONCLUSIONS

- Twenty-four pts with ALK-positive NSCLC were treated with CH5424802 at a dose level.
- No DTIs were observed at any dose level under fasting or non-fasting conditions. The severity of AEs was mild to moderate.
- PK data from the testing cohorts showed dose-dependent increases of C_{max} and AUC.
- The plasma exposure at steady state was similar under fasting and non-fasting conditions.
- At dose levels 200 mg bid or more, all 16 pts (100%) with measurable lesions achieved a partial response.

ACKNOWLEDGEMENTS

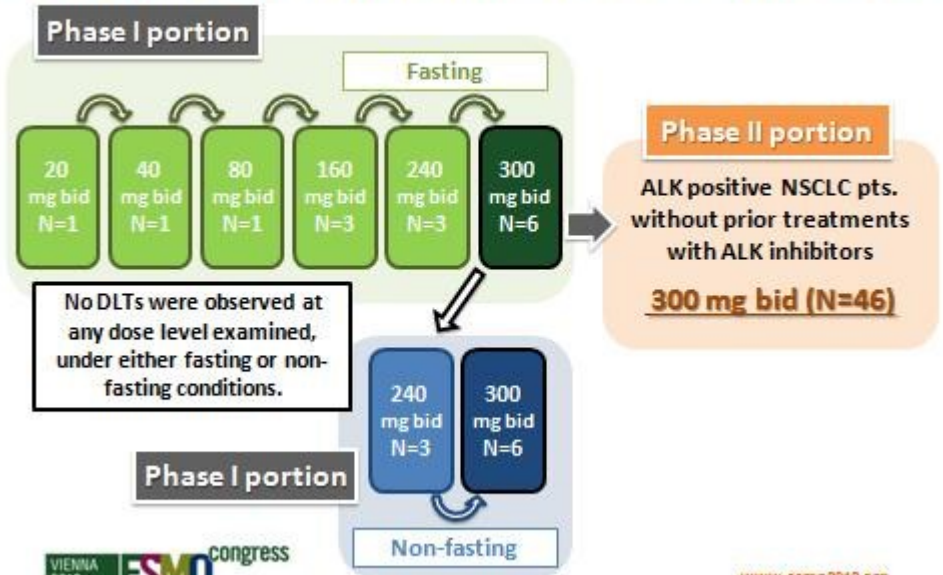
- The study was supported by funding from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. and Roche Group.
- The study was supported by funding from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. and Roche Group.
- The study was supported by funding from Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. and Roche Group.

REFERENCES

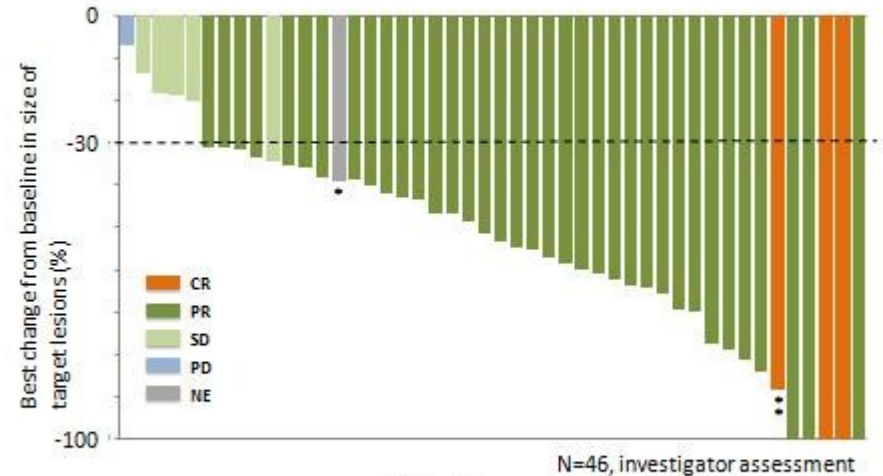
1. Kura K, et al. Cancer Cell 2012; 22: 473-480
2. Choueiri M, et al. The New England Journal of Medicine 2012; 366: 2429-2439
3. Takeda M, et al. Clin Cancer Res 2008; 14: 3633-3640
4. Kura K, et al. Journal of the National Cancer Institute 2012; 104: 1228-1237

AF802/CH5424802: 国内Ph2成績 (ESMO2012)

Overviews of a phase I/II study for CH5424802



A waterfall plot of tumor shrinkage



*Indeterminate response by early stopping due to safety reasons
 **Per RECIST 1.1, percent change from baseline for subjects with response of CR can be less than 100% when lymph nodes are identified as target lesions

がん新薬開発における今後の展望と課題



■ 新たなアンメット・メディカルニーズに対する治療薬の開発

- 患者層別化の進展
 - ✓ 層別化がさらに細分され、あらたなニーズに対する治療薬開発
 - ✓ 新たなニーズに対する治療薬開発を可能にする技術(DDS)の開発

■ コンパニオン診断薬の重要性

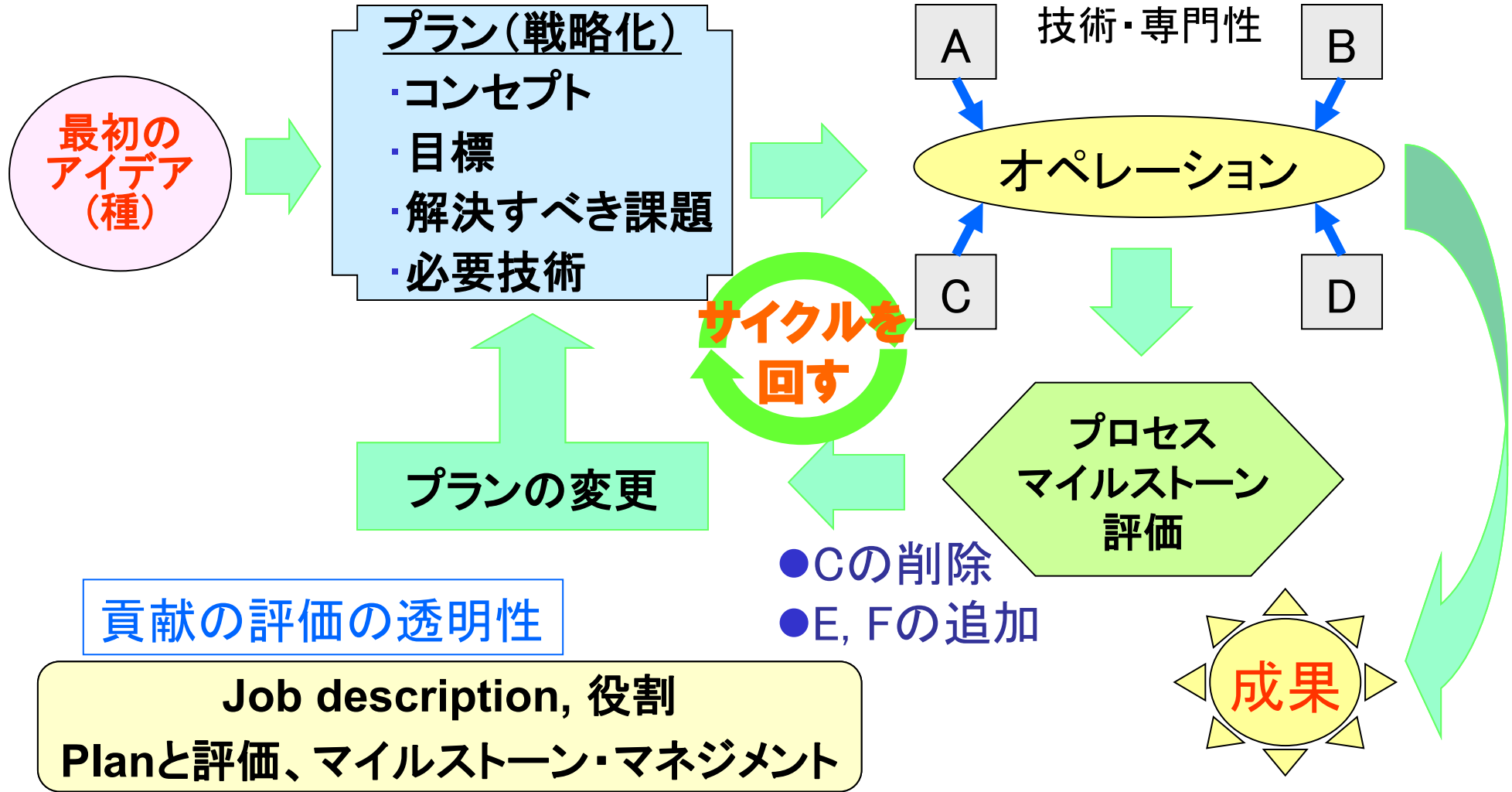
- 個別化医療を実現するためのバイオマーカー、診断薬の研究開発の進展
 - ✓ 治療薬とコンパニオン診断薬の同時承認にむけた審査体制の整備、ガイダンスの策定

■ 橋渡し研究・コホート研究の重要性

- 橋渡し研究・コホート研究を支えるオミックス研究の進展
 - ✓ 個人情報保護に関する課題
 - ✓ 規模の拡大に伴う解析の低コスト化の実現

これからのオープンイノベーション型産学連携のあり方

早期の実用化のため、プロジェクト・マネジメントの視点が重要に



日本のアカデミアへの期待



- 基礎: シーズ探索
 - 総合優位性につながる新規性のあるシーズ
 - 新規技術へのアクセス

- 臨床: Clinical Science力の更なる向上
 - Clinical PoC (Proof of Concept) をいち早く達成するための臨床試験オプションの提示・実施
 - 各種疾患領域における全国doctorの実質的な連携

- 一方で、企業側も、
 - 独自の強み、特徴ある創薬技術を持たないと、、、

産官学連携は競争に勝つための手段



- 人財の重点的投入 — 企業では不可能な選択と集中
- トップクラスの科学水準
- 国際的ネットワーク(共同研究・情報入手)

- 利益を独り占めできない
 - しかし、競争に負けては何も得られない