

第2回がん新薬開発合同シンポジウム：
「わが国からの新薬開発を目指して」

早期探索的臨床試験拠点整備事業での取り組み

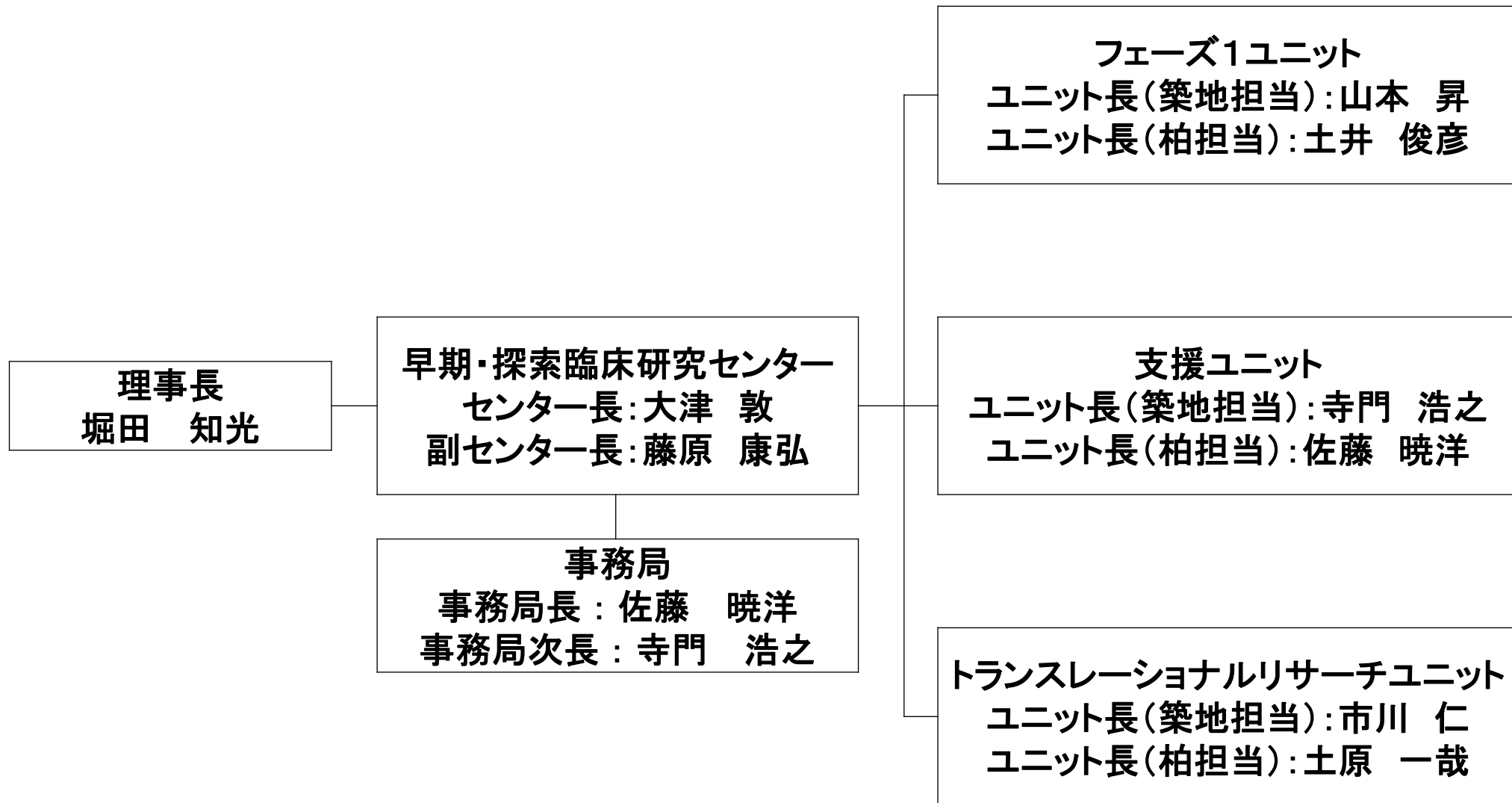


国立がん研究センター
早期探索臨床研究センター
東病院 臨床開発センター
大津 敦

2012/11/16 東京

早期・探索臨床研究センター組織図

平成24年9月1日発令



- 日本語正式名称

国立がん研究センター 「早期・探索臨床研究センター」

- 英語表記

Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center



NCC-EPOC

EPOCとは...

1. **英語表記** (Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center) の略
2. **Epoch**-makingとなるイノベーションを創出する

早期探索臨床研究センター(NCC-EPOC): 3つのmission



First in humanの医師主導治験・企業治験

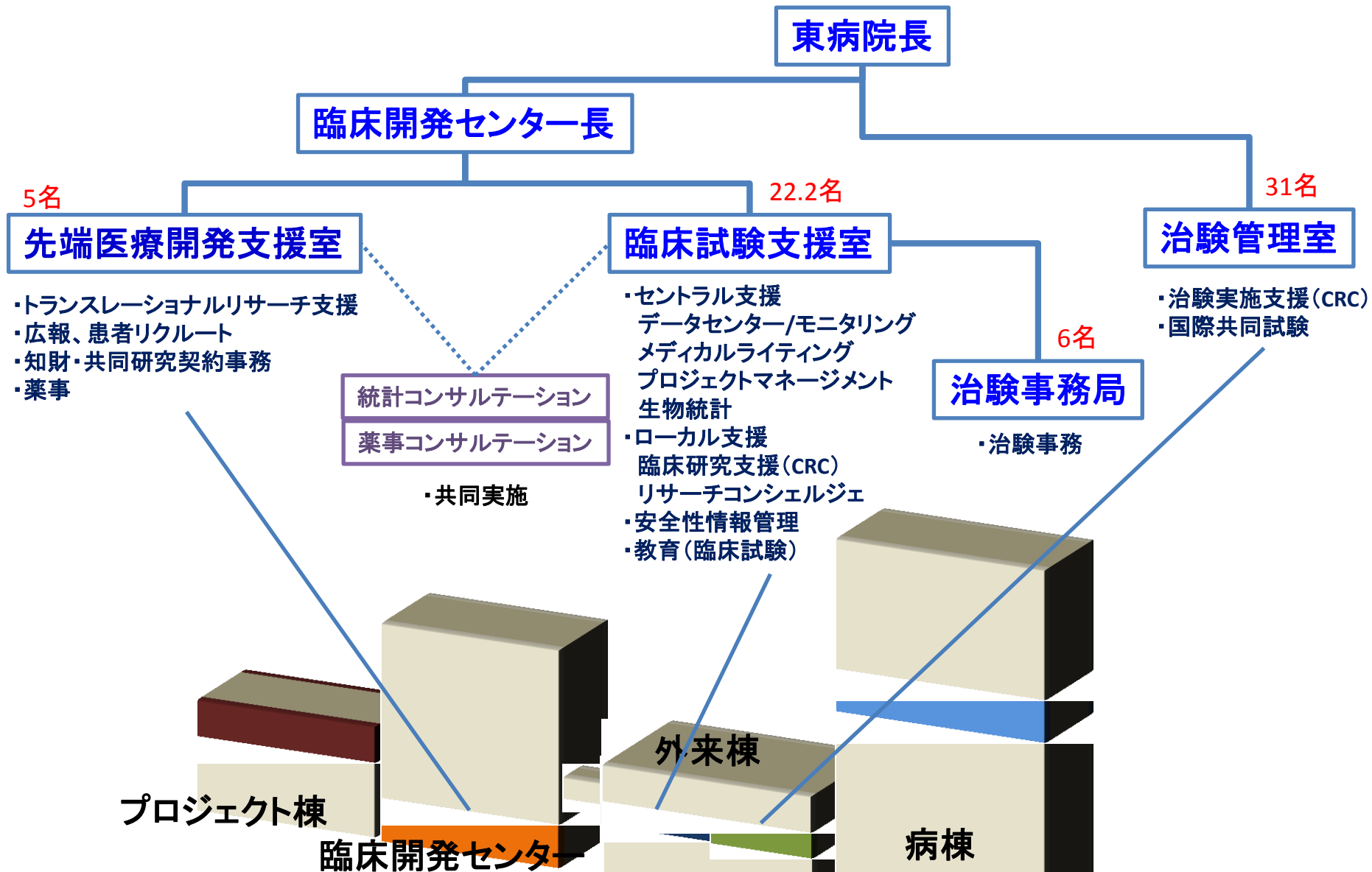


Phase I 終了後未承認薬での医師主導治験
(POC試験など)



付随するトランスレーショナルリサーチ

国立がん研究センター東病院の臨床研究支援体制



国立がん研究センター東病院

合計64.2名(9/1現在)
※事務員なども含む

国立がん研究センター東病院でのfirst-in-human試験

薬剤	First in Man試験の詳細	治験開始	ステータス
1.C-Met阻害剤(企業:外資)	日・英parallel Phase I(治験)	2008	登録終了
2.HER1/2阻害剤(企業:国内)	日・米parallel phase I(治験)	2009	登録終了
3.hsp90阻害剤(企業:外資)	日・韓・米parallel Phase I(治験)	2010	登録終了
4.PLK1阻害 (企業:外資)	日本単独のPhase I(治験)	2010	登録終了
5.抗Integrin抗体(企業:外資)	日・独のparallel phase I試験	2011	登録終了
6.C-MET阻害剤(企業:国内)	日本単独のPhase I(治験)	2011	登録中
7.抗HB-EGF抗体(企業・国内)	日・米のparallel phase I(治験) First-in-class	2012	登録中
8.FU modulator (企業・国内)	日本単独のphase I(治験) First-in-class	2012	登録中
9.がんペプチドワクチン (東病院)	東病院主導の単施設での臨床試験	2007	登録終了
10. GBS-01(東病院)	東病院主導の単施設での臨床試験	2011	登録中

実施・計画中の未承認薬を用いた医師主導治験 (IIT)

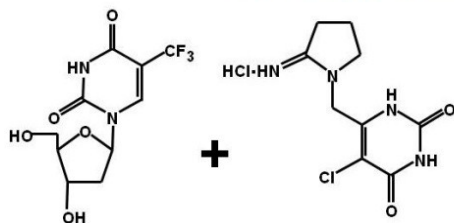
薬剤	対象	phase	IRB IND届け	登録開始 登録終了	経費
1.TAS102	胃癌	Phase IIa	2012/01 2012/02	2012/03 2012/12	科研費(取得済)
2.GBS-01	膵癌	Phase I/II	2012/12 2013/01	2013/02	科研費(取得済)
3. ペプチドワクチン (カクテル)	小児 固形癌	Phase IIa	2012/12 2013/01	2013/02	科研費(取得済)
4. olaparib+ eribrin	乳癌	Phase Ib	2012/12 2013/01	2013/02	医師会研究費 (取得済)
5. Vandetanib	肺癌(RET 陽性)	Phase IIa	2012/12 2013/01	2013/02	科研費(取得済)
6. regorafenib	胃癌	r-Phase II (国際共同)	2013/01 2013/02	2012/03	企業研究費
7.sulfasarazine	胃・大腸癌	Phase I	2013/01		本事業費
8. BKM102	食道癌	Phase IIa	2013/04		企業研究費(予定)

わが国初の本格的未承認薬医師主導治験

TAS102胃がんphase II

TAS-102 (oral combination drug)

α, α, α -trifluorothymidine 5-chloro-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl
-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione hydrochloride



FTD (Effector) **TPI** (Modulator)
[1] [Molar ratio] [0.5]

前治療で増悪した進行胃癌患者を対象とした

TAS-102 の第 II 相臨床試験

医師主導治験実施計画書

TAS-102 Phase II GC

研究代表者(治験調整医師): 土井 俊彦

独立行政法人国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 消化管内科副科長
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-1111 (内線 91690)

E-mail: tdoi@east.ncc.go.jp

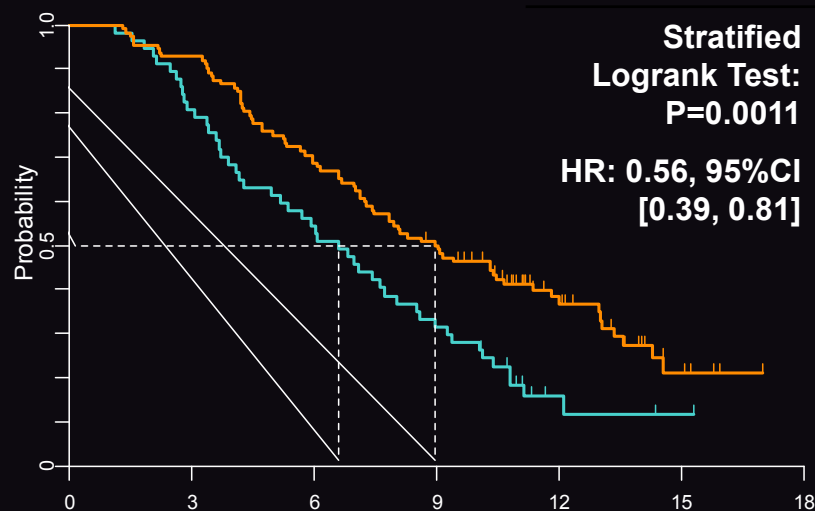
研究事務局(治験調整医師): 坂東 英明

独立行政法人国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 がん専門修練医
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-1111 (内線 91114)

E-mail: hbando@east.ncc.go.jp

大腸癌TAS102 r-phase II: OS



Yoshino T, et al. Lancet Oncol, 2012

治験届け: 2012年2月14日

First Patient In: 2012年3月14日

参加施設: 国がん東、愛知、四国、
静岡、埼玉がん、がん研

進捗: 1st step終了。2nd step 登録中

医師主導治験 (IIT) による早期開発型AROの構築

アカデミア施設

シーズ提供
開発支援
共同開発



埼玉県立がんセンター



四国がんセンター

以下の目的で構築中
・(早期開発)医師主導治験
・TRの実施・支援
※現時点では企業治験はスコープ外

国立がん研究センター東病院



コアセンター (国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター)

整備済み・整備中

- ・薬事/開発コンサルティング
- ・データセンター/モニタリング部門
- ・安全性情報管理
- ・治験調整事務局
- ・情報共有基盤(施設内+施設間)
- ・監査
- ・個別化医療(ターゲットシーケンス)

整備計画中

- ・細胞性免疫反応検査(検体処理/保管)
- ・CRC等の教育プログラム
- ・(企業などからの)資金配分体制

整備予定なし/検討中

- ・セントラルIRB/治験事務局
- ・セントラルラボ
- ・CRC派遣体制



がん研有明病院

製薬会社

治験薬提供
資金提供
共同開発



愛知県がんセンター



静岡県がんセンター

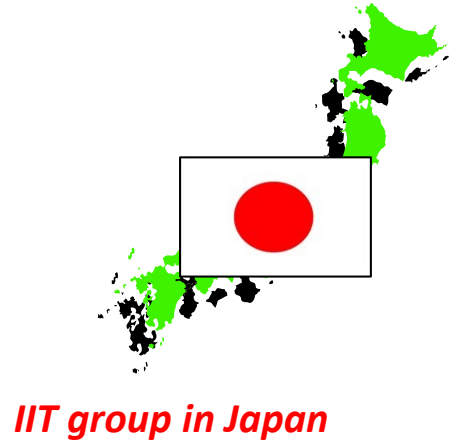
参加施設は以下を元に選定
・治験臨床研究の豊富な経験
・国際共同治験への参加経験
・施設全体での協力体制
・KOLの存在

今後参加予定
・国がん中央、九州がんなど

未承認薬国際共同医師主導治験

胃癌を対象としたレゴラフェニブ医師主導治験

(年度内開始予定)



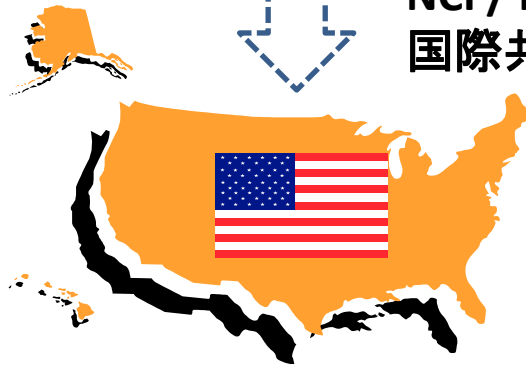
研究者主導の
国際共同IIT



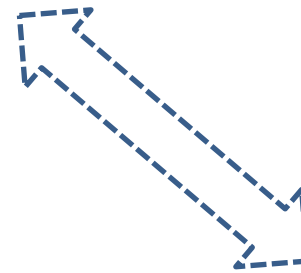
Australasian Gastro-Intestinal
Trial Group (AGITG)



NCI / NCICとの
国際共同試験を検討中



National Cancer Institute (NCI)

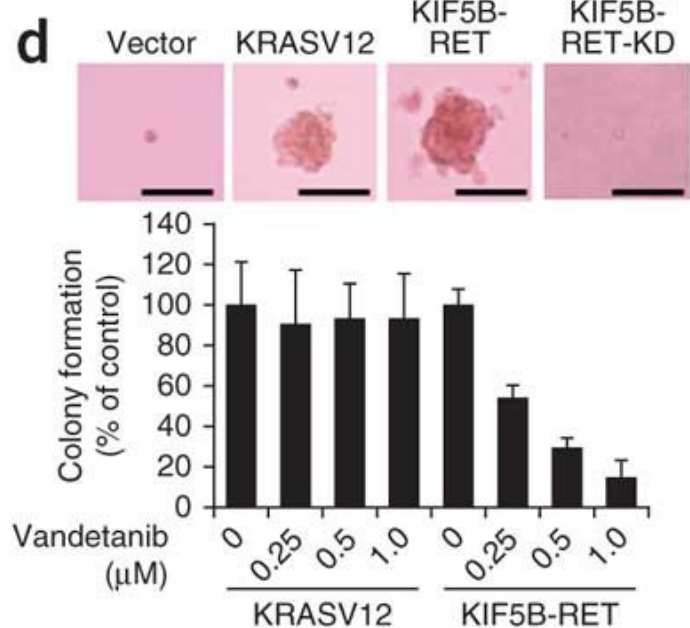
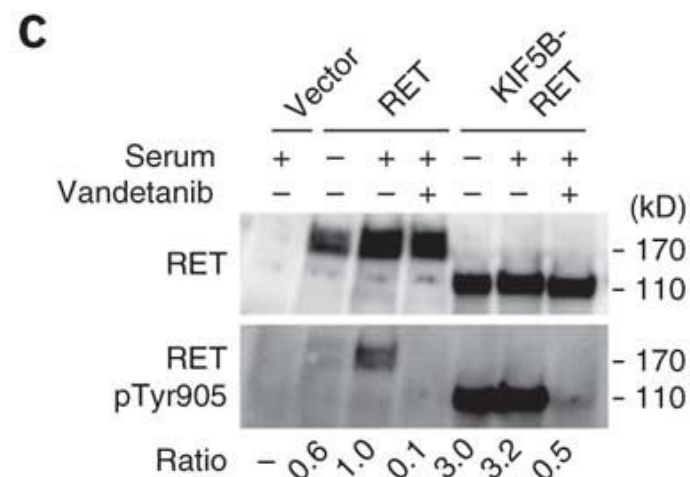
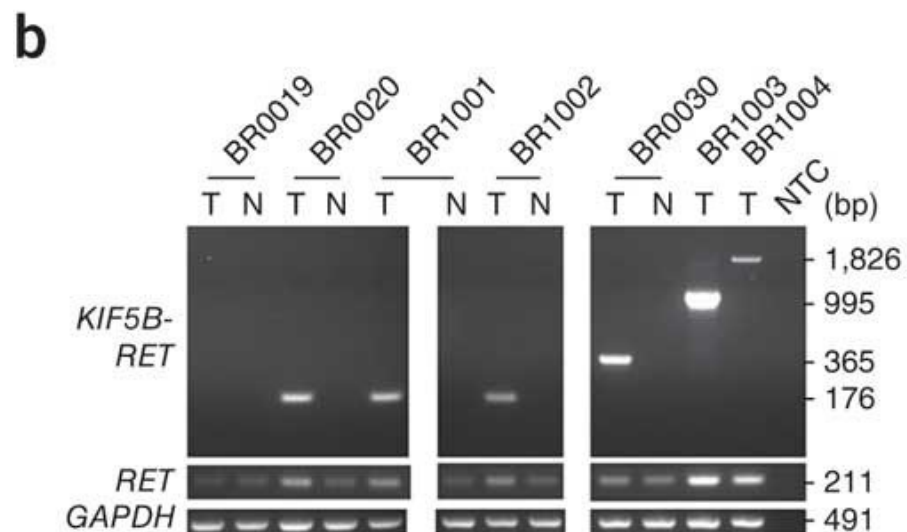
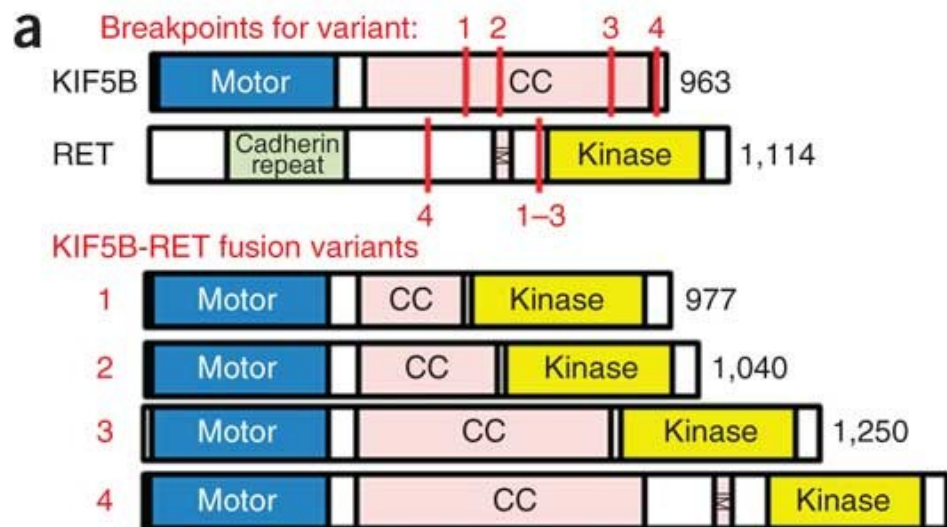


National Cancer Institute Canada (NCIC)

国際共同IITの構築に向けて

- 国際基準にあった施設内IIT実施体制整備
- 日本参加施設全体の調整部門の整備
- 参加施設の英語対応への協力
- NCIとの人事交流開始

新規融合遺伝子の発見: KIF5B-RET



RET融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌に対する Vandetanibの第II相試験(医師主導治験)

- 進行非小細胞肺癌
- **RET融合遺伝子陽性***
凍結組織、液性検体: RT-PCR
FFPE: FISH、DNAシーケンス
- 20歳以上
- ECOG PS 0-2
- 1レジメン以上の化学療法歴

登録

Vandetanib 300 mg/day
1日1回経口投与、28日を1コース
肺癌の増悪または、毒性のため継続
困難と考えられるまで投与

* **コンパニオン診断法を研究所・臨床開発センターで共同開発し企業へ譲渡**

Primary endpoint : 奏効割合

Secondary endpoints : PFS、OS、有害事象、治療完遂割合

予定登録数: 15名(奏効割合期待値70%、閾値40%、検出力80%を想定)

登録期間: 2年、追跡期間: 1年

治験実施施設: 5施設

国立がん研究センター東・中央病院

静岡がんセンター、九州がんセンター、がん研有明病院

研究資金: 平成24年度厚生労働科学研究費取得

RET+ NSCLCに対するIITを通して

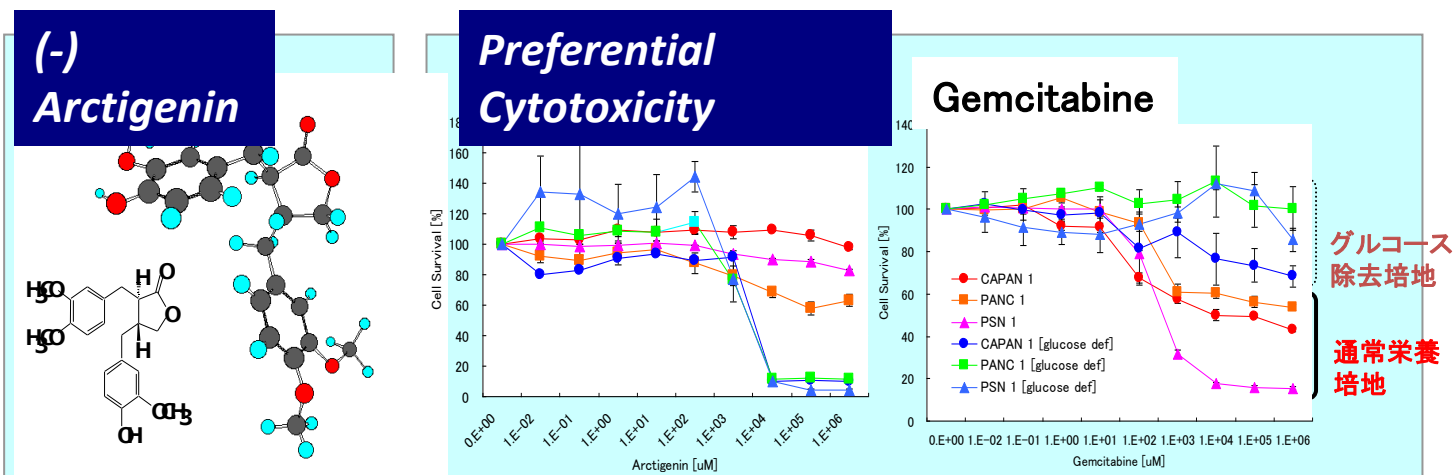
- Driver geneの発見 (2012/02, NCC, CIH etc)
- 企業グローバルチームとの交渉とプロトコール審査承認
- コンパニオン診断薬の開発(NCC)と企業への譲渡
- 医師主導治験枠組みの構築と治験デザインのPMDA相談
- スクリーニングのための全国的ネットワークの構築
- 他のdriver gene (ROS1)試験の同時展開を計画

Driver gene の発見から約1年でIIT(第Ⅱ相試験)開始へ

NCC-EPOCでのアカデミア発シーズの開発状況

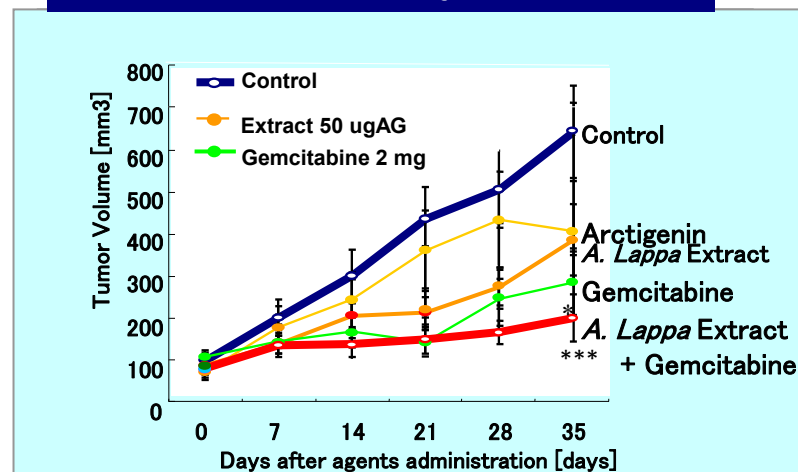
シーズ	機関	現状	今後の予定
GBS-01(牛蒡子) (First in Class抗がん剤)	国がん東	First in Human (PI) 中	PIIを医師主導治験で実施予定(2012 4Q)
新規抗がん剤	がん研	Phase I 登録開始	Phase II
新規抗がん剤 (胃がん幹細胞標的)	慶應大	前臨床試験中	POC試験を医師主導治験で実施予定(今年度)
抗体付加DDS製剤 (First in class)	国がん東	前臨床試験中	FIHは企業治験、PIIaを医師主導治験予定
新規核酸製剤 (First in class)	国がん中央	前臨床試験中	FIH(2-3年内)
新規遺伝子治療剤 (First in class)	医薬基盤研	前臨床試験中	POC試験を臨床試験(来年度)
新規大腸がん抗体 (First in class)	国がん東	前臨床試験中	企業 or 医師主導治験(2-3年以内)
新規抗がん剤DDS製剤 (First in Class抗がん剤)	東京理大	前臨床試験中	測定法確立後に企業とのマッチングを予定

腫瘍の微小環境の特異性に着目した新規抗がん物質アルクチゲニン: NCCE original



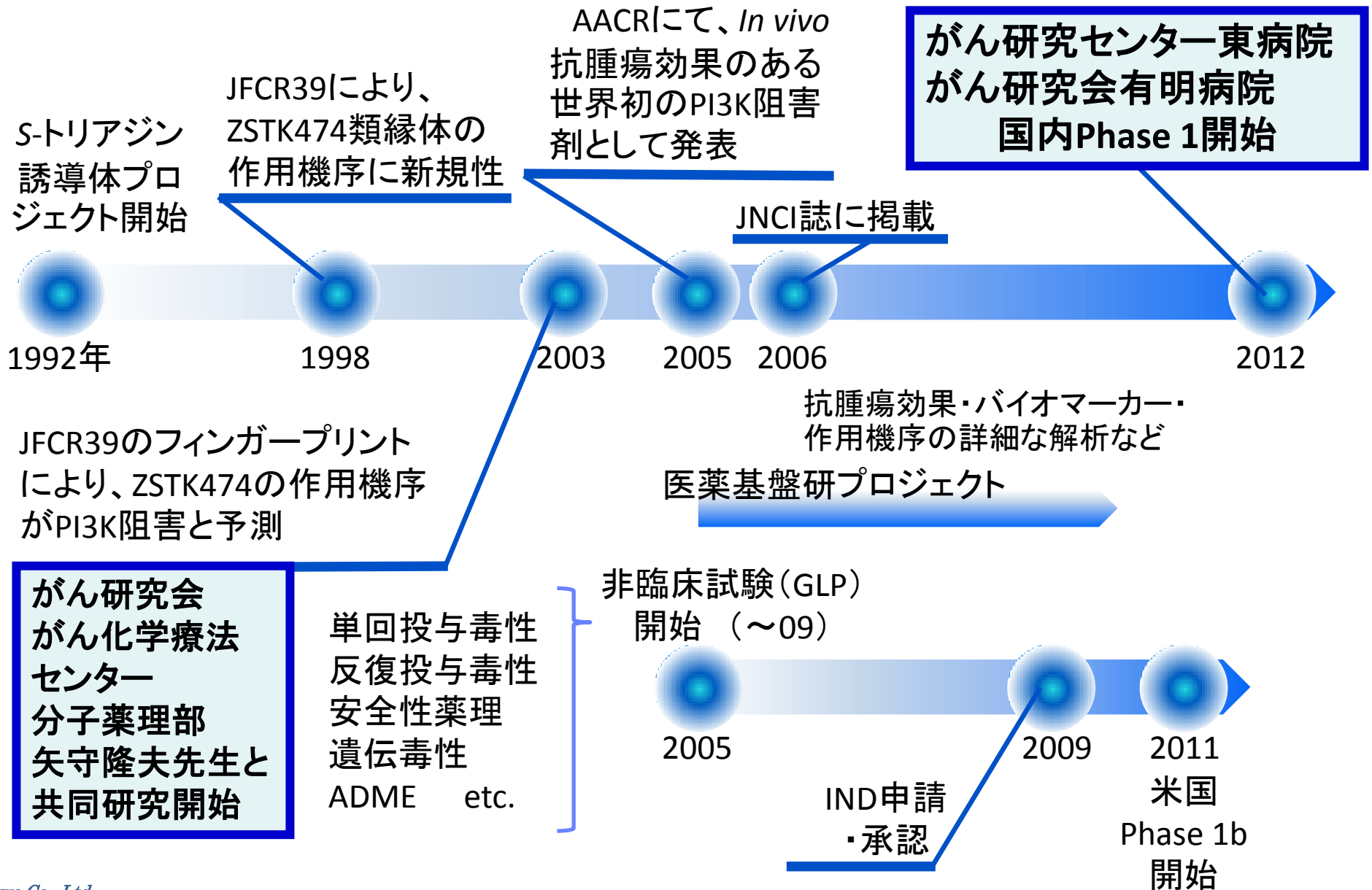
ゴボウシ Burdock Fruit			
基原	<i>Arctium lappa</i> ゴボウ ゴボウ属 牛蒡、牛蒡		
薬局方	日局 15-p1212		
効能	解熱、解毒、去痰、消炎、子宮筋収縮、抗腫瘍		
成分	アルクチン、アルクチゲニン、パルミチン酸、ネオアルクチン、ラップオール、ダウコステロール、イヌリン		
用途	感冒、咳嗽、咽喉痛、痰吐不利、麻疹、瘡毒など		
処方	駆風解毒散 柴胡清肝湯 消風散		

Anti-tumor Activity in Vivo



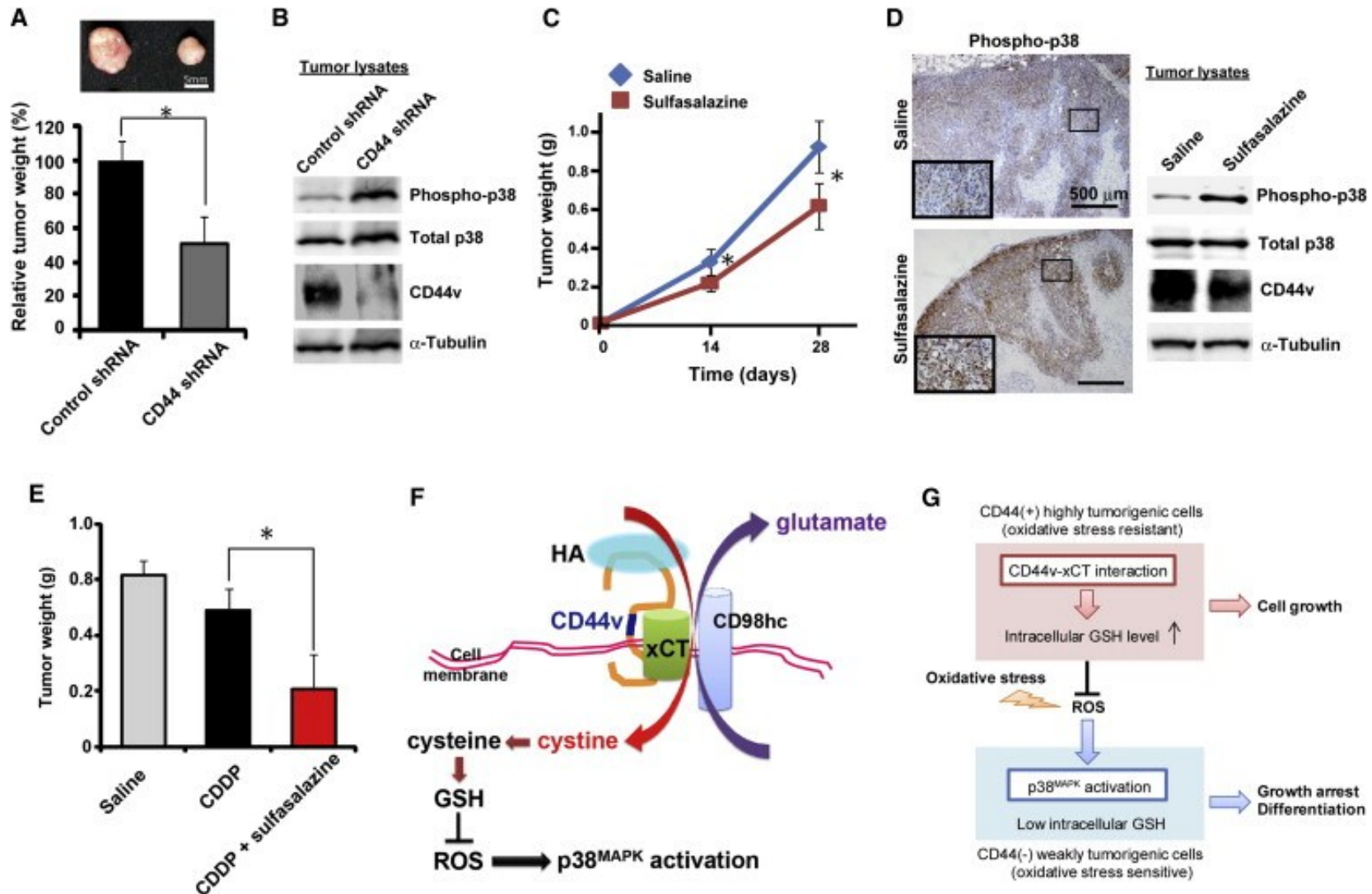
P-Iで奏効例あり、P-IIを医師主導治験として計画中

JFCR & NCC-EPOC collaboration



Keio & NCC-EPOC collaboration

胃がん幹細胞を標的とした治療薬開発



Phase I study まもなく開始予定

Ishimoto et al., *Cancer Cell* 19, 2011

“Post-genome era”

Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition

Matthew J. Ellis^{1,2,3*}, Li Ding^{4,5*}, Dong Shen^{4,5*}, Jingqin Luo^{3,6}, Vera J. Suman⁷, John W. Wallis^{4,5}, Brian A. Van Tine¹, Jeremy Hoog¹, Reece J. Goiffon^{8,9,10}, Theodore C. Goldstein¹¹, Sam Ng¹¹, Li Lin¹, Robert Crowder¹, Jacqueline Snider¹, Karla Ballman⁷, Jason Weber^{1,8,12}, Ken Chen¹³, Daniel C. Koboldt^{4,5}, Cyriac Kandoth^{4,5}, William S. Schierding^{4,5}, Joshua F. McMichael^{4,5}, Christopher A. Miller^{4,5}, Charles Lu^{4,5}, Christopher C. Harris^{4,5}, Michael D. McLellan^{4,5}, Michael C. Wendl^{4,5}, Katherine DeSchryver¹, D. Craig Allred^{3,14}, Laura Esserman¹⁵, Gary Unzeitig¹⁶, Julie Margenthaler², G. V. Babiera¹³, P. Kelly Marcom¹⁷, J. M. Guenther¹⁸, Marilyn Leitch¹⁹, Kelly Hunt¹³, John Olson¹⁷, Yu Tao⁶, Christopher A. Maher^{1,4}, Lucinda L. Fulton^{4,5}, Robert S. Fulton^{4,5}, Michelle Harrison^{4,5}, Ben Oberkfell^{4,5}, Feiyu Du^{4,5}, Ryan Demeter^{4,5}, Tammi L. Vickery^{4,5}, Adnan Elhammali^{8,9,10}, Helen Piwnica-Worms^{8,12,20,21}, Sandra McDonald^{2,22}, Mark Watson^{6,14,22}, David J. Dooling^{4,5}, David Ota²³, Li-Wei Chang^{3,14}, Ron Bose^{2,3}, Timothy J. Ley^{1,2,4}, David Piwnica-Worms^{8,9,10,12,24}, Joshua M. Stuart¹¹, Richard K. Wilson^{2,4,5} & Elaine R. Mardis^{2,4,5}

To correlate the variable clinical features of oestrogen-receptor-positive breast cancer with somatic alterations, we studied pretreatment tumour biopsies accrued from patients in two studies of neoadjuvant aromatase inhibitor therapy by massively parallel sequencing and analysis. Eighteen significantly mutated genes were identified, including five genes (*RUNX1*, *CBFB*, *MYH9*, *MLL3* and *SF3B1*) previously linked to haematopoietic disorders. Mutant MAP3K1 was associated with luminal A status, low-grade histology and low proliferation rates, whereas mutant TP53 was associated with the opposite pattern. Moreover, mutant *GATA3* correlated with suppression of proliferation upon aromatase inhibitor treatment. Pathway analysis demonstrated that mutations in *MAP2K4*, a MAP3K1 substrate, produced similar perturbations as MAP3K1 loss. Distinct phenotypes in oestrogen-receptor-positive breast cancer are associated with specific patterns of somatic mutations that map into cellular pathways linked to tumour biology, but most recurrent mutations are relatively infrequent. Prospective clinical trials based on these findings will require comprehensive genome sequencing.

\$ 1,000 genome coming soon !

個別化医療の基盤整備: NCCE-ABC study

Reporting

Target sequence

~400 genes, ~10,000 amplicons, one day

ABL1	ATM	BRD3	CD74	CIITA	DICER1	ETV4	
ABL2	NBN	NRAS	PCSK7	PRDM16	SDHD	SSX1	TFPT
ACSL3	NCKIPSD	NSD1	PDE4DIP	PRF1	SEPT5	SSX2	TFRC
ACSL6	NCOA1	FANCC	FNBP1	HIP1	IKZF1	KLF6	MDM4
AFF1	NCOA2	FANCD2	FOXL2	HIST1H4I	IL2	KLK2	MECOM
AFF3	NCOA4	FANCE	FOXO1	HLF	IL21R	KRAS	MEN1
AFF4	NDE1	FANCF	FOXO3	HMGAI	IL6ST	KTN1	MET
AKAP9	NEK9	FANCG	FOXO4	HMGAI	IRF4	LASP1	MITF
AKT1	NF1	FAS	FOXP1	HNF1A	ITGA10	LCK	MKL1
AKT2	NF2	FBXW7	FSTL3	NRNPA2E	ITGA9	LCP1	MLF1
ALK	NFE2L2	FCGR2B	FUS	HOOK3	ITK	LHFP	MLH1
APC	NFIB	FCRL4	GAS7	HOXA11	JAK1	LIFR	MLL
ARHGAP2	NFKB2	FEV	GATA1	HOXA13	JAK2	LMO1	MLL1
ARHGAP3	NIN	FGFR1	GATA2	HOXA9	JAK3	LMO2	MLL10
ARID1A	NKX2-1	FGFR1OP	GATA3	HOXC11	JAZF1	LPP	MLL11
ARNT	NLRP1	FGFR2	GMPS	HOXC13	JUN	LYL1	MLL3
ASPCR	NONO	FGFR3	GNAQ	HOXD11	KDMSA	MAF	MLL4
ASXL1	NOTCH1	FH	GNAS	HOXD13	KDMSB	MAFB	MLL6
ATF1	NOTCH2	FIP1L1	GOPC	HRAS	KDMGA	MALT1	MN1
ATIC	NPM1	FLCN	GPC3	HSP90AA1	KDR	MAML2	MX1
	NR4A3	FLI1	GPHN	HSP90AB1	KDSR	MAP2K1	MPL
		FLT1	GPR124	IDH1	KIAA1549	MAP2K4	MRE11A
		FLT3	HERPUD1	IDH2	KIT	MDM2	MSH2

- Developer Access Q1
- Commercial Launch Q2
- Detection of somatic variants to ~10% allele frequency
- Use with Ion 318™ Chip

ABC study ターゲットシーケンス レポート

Registration ID:
Biopsy Site: Liver
Biopsy Complications: None
Disease: Hepatocellular carcinoma
Pathological Diagnosis: Hepatocellular carcinoma, Edmondson's grade II

レポート

Variant:
1.CTNNB1
COSMIC id : 5664
genome_mut_syntax : g.3:41266124A>G
cds_mut_syntax : c.121A>G
aa_mut_syntax : p.T41A (Substitution-Missense)
2.GNAS
COSMIC id : 27887
genome_mut_syntax : g.20:57484420C>T
cds_mut_syntax : c.601C>T
aa_mut_syntax : p.R201C (Substitution-Missense)

#mut

75957
56

2811581

レポート

ous tumor
arcinomas,

; also in a
gradation;
enhances

n. It gives
transcripts
ons. Some
at their 5'
genes and
instruct is
One of the
script, are
printing in
a second
protein -
red, which
subunit,
ay linking
yclase and
encoding

[308/509],

species of

ively with
rombi, and

type 1a,
hereditary
e-Albright
ic fibrous

ched in S3
3 tumors⁵.
n SNU398

レポート

isoforms
ne and

;; somatic

25% (1/4),
rodigestive
(12/193),
iver 1.5%

atocellular

species of

intestinal
f Wnt and

matory

AS#mut
16

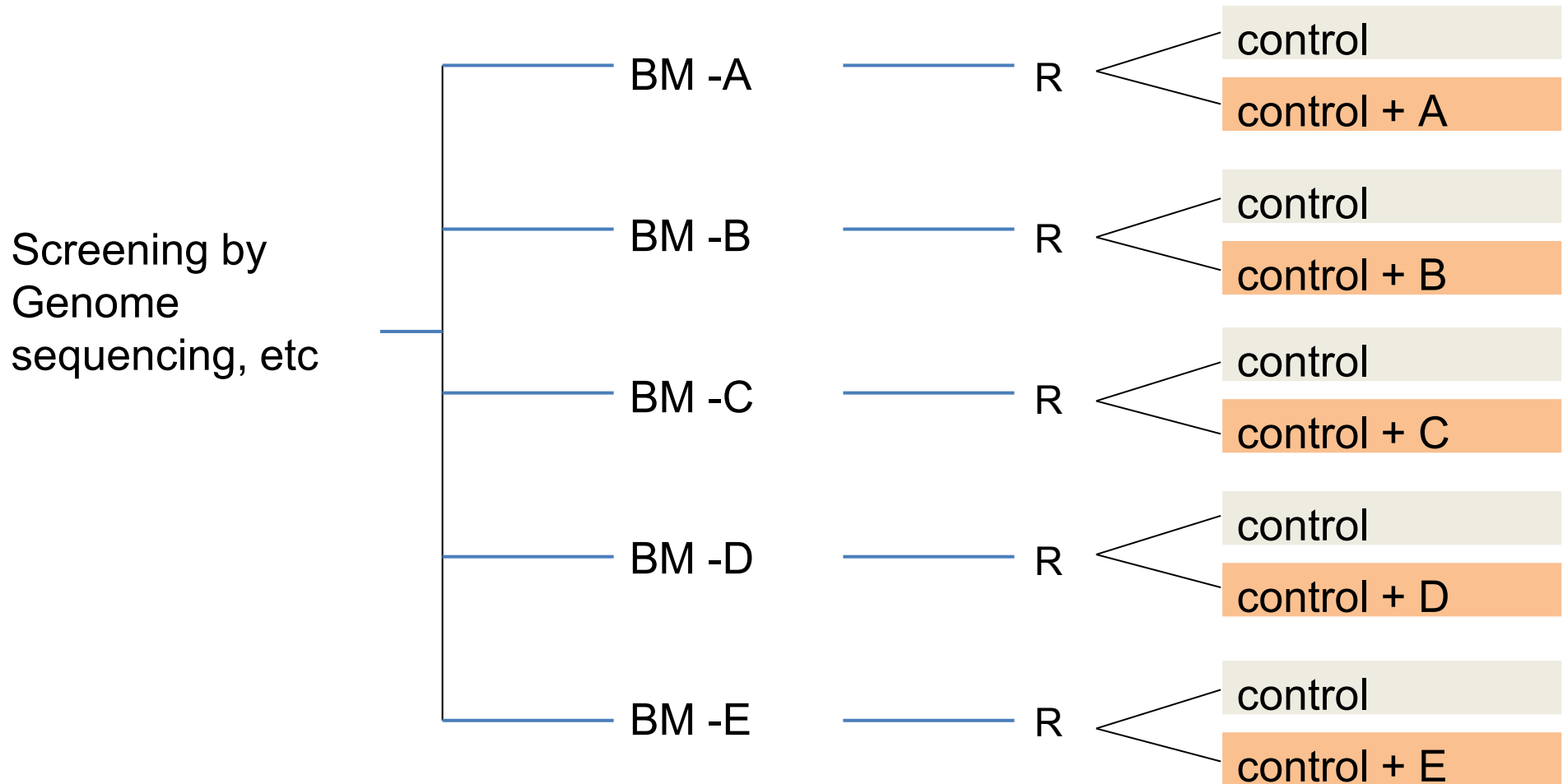
1. CTNNB1
Summary¹
 Key downstream component of the canonical Wnt signaling pathway. In the absence of Wnt, forms a complex with AXIN1, AXIN2, APC, CSNK1A1 and GSK3B that promotes phosphorylation on N-terminal Ser and Thr residues and ubiquitination of CTNNB1 via BTRC and its subsequent degradation by the proteasome. In the presence of Wnt ligand, CTNNB1 is not ubiquitinated and accumulates in the nucleus, where it acts as a coactivator for transcription factors of the TCF/LEF family, leading to activate Wnt responsive genes. Involved in the regulation of cell adhesion. Activating mutations in CTNNB1 have oncogenic activity resulting in dysplasia of bone, and some pituitary tumors.

(CTNNB1-mutation) cell lines⁶.
ref.

Drug
1.CTNNB1

- ターゲットシーケンス解析により phase I 試験への効率的な患者振り分けを図る
- 治療前後の生検により薬剤耐性機構の解明と次の創薬への展開を図る

開発治験デザインが大きく変わる？



How do we overcome:

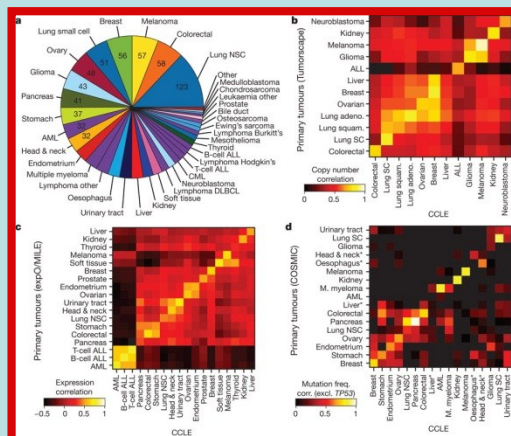
- designing protocol, regulatory guideline, cost limitation, etc?

次のステップ: “Cancer Encyclopedia” の構築

Best target selection

Cancer epidemiology
:Cancer cell profiling for Atlas
Protein(IHC) & genomic data

- Cell line
 - ✓ Primary culture
 - ✓ Established cell line
- Clinical sample
 - ✓ Archival tissue
 - ✓ Clinical trial sample
- Selected archival data



Barretina J et al. Nature 2012

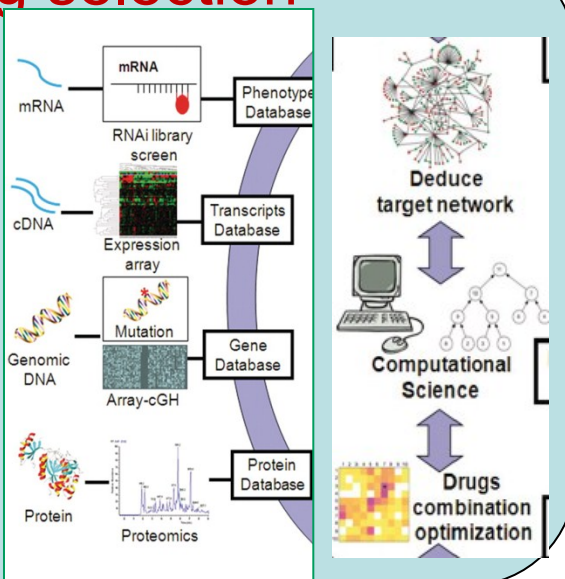
まずは胃がんで構築

- 世界から日本への期待
- 肺がんとは異なるアプローチ必要

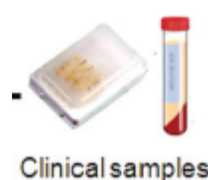
Best drug selection

Drug profiling
:Drug screening for encyclopedia

- Cell line
 - ✓ Primary culture
 - ✓ Established cell line
 - ✓ 3D model
 - ✓ Bio-science
 - ✓ IPS
- Xenograft model
- Clinical trial sample



Validation/matching
Pt Individual target profile

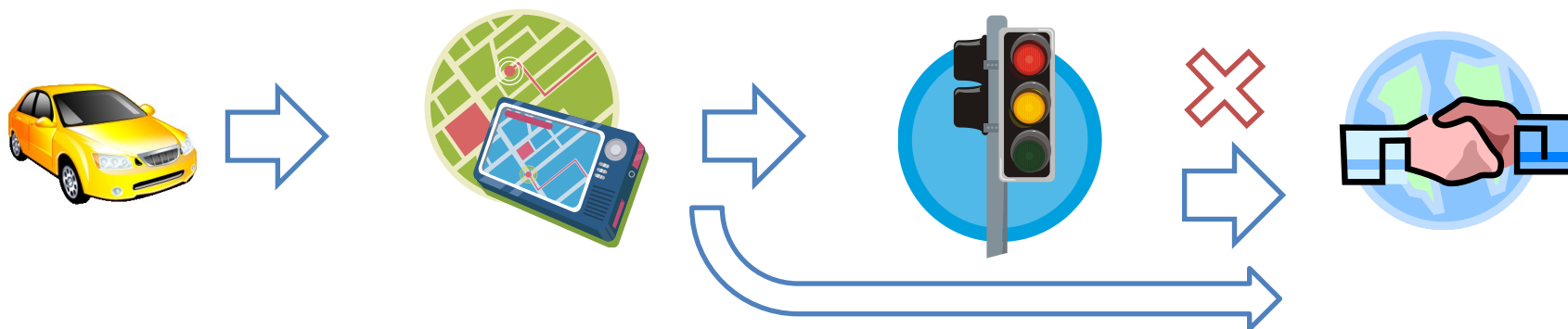


Clinical samples



Population response

次のステップ： シーズ受入/評価体制構築



シーズ

開発コンサルテーション

評価会議

導出

内容

大学・ベンチャー・企業(IIT)などからシーズを**公募**

シーズ評価(随時)にて
 ・**開発・薬事戦略立案支援**
 ・開発支援の可否判断
 ・企業とのマッチング

など

(開発のナビゲーション/
 交通整理を行う)

中間評価(1/年)にて
 ・**Go or no-go decision**
 ・開発アドバイス

(開発計画・進捗に関して第三者的に評価する。)

製薬企業などへ

今後の計画

早期探索臨床研究センターHP上等にシーズ**受付窓口**を設置

臨床・基礎研究者・薬事専門家などからなる**コンサルテーションチーム**を構成

外部有識者(規制当局、製薬会社OB)含む
 専門家による評価会議を設置

NCC-EPOC: 今後の計画

- 新規IITの立ち上げと臓器別研究者グループの構築
- IITの国際展開と世界最先端施設との共同研究体制構築
- 経済的自立に向けたデータセンターのNPO化
- TR研究の拡張: 個別化治療体制とcancer encyclopediaの構築
- 非臨床試験実施企業・アカデミア施設とのネットワーク構築
- 外部アカデミア・ベンチャー企業からのコンサルテーション受付
- シーズ評価委員会と事後評価委員会の立ち上げ

日本の基礎研究をベースに世界をリードする開発グループの構築へ

Acknowledgement

NCCE&RCIO

Phase I team

T Doi, T Yoshino, N Fuse,
T Kojima, K Shitara, M Ikeda,
I Ohno, Y Naito, N Matsubara,
Y Ohe, K Goto, K Yo

TR team

K Tsuchihara, Y Matsumura,
T Yoshino, Y Naito,
H Takahashi, S Umemura,
S Matsumoto, T Kuwata,
A Ochiai, H Esumi

Support team

A Sato, T Yamanaka,
Y Iki, Y Nishikubo,
M Fukutani, N Suzuki,
H Hasegawa, I Miki,
Y Kineri, R Kojima

NCCH&RI

Phase I team:

N Yamamoto, K Tamura,
Y Yamada, Y Fujiwara

TR team

T Kohno, K Ushijima,
T Yoshida, H Hamada,
T Yamada, H Nakagama

Support team:

H Terakado, S Ao, A Yoda

Keio Univ

H Saya, C Imamura

NIBIO

T Naka

CIH

T Yamori, S Takahashi, K Chin

Aichi CC

K Muro, D Takahari,
N Kadowaki, H Taniguchi

Shizuoka CC

H Yasui, K Yamazaki

Shikoku CC

T Nishina, Y Kajiwara

Saitama CC

K Yamaguchi, H Hara,
M Asayama

Toward the goal:

New agent development from Japan !