



# 企業からみた ポストゲノム時代の開発治験の考え方

都賀 稚香

Head of Biomarker / Oncology Translational Medicine

Novartis Pharma K.K., Japan

Nov16, 2012



# Agenda

---

- ポストゲノム時代の抗悪性腫瘍薬開発における課題
- 個別化医療に向けたNovartisの取り組みおよび臨床試験におけるバイオマーカーの活用
- 個別化医療のために必要な産官学連携
- まとめ

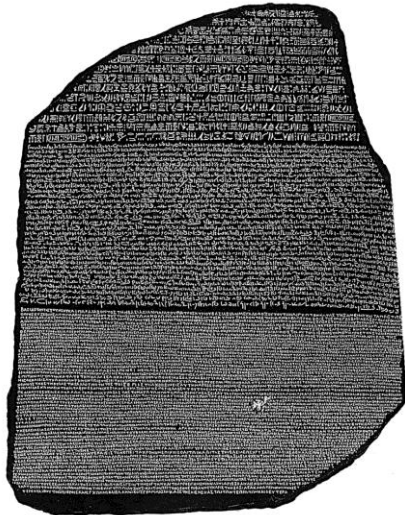
# Agenda

---

- **ポストゲノム時代の抗悪性腫瘍薬開発における課題**
- 個別化医療に向けたNovartisの取り組みおよび臨床試験におけるバイオマーカーの活用
- 個別化医療のために必要な産官学連携
- まとめ

# 暗号解読の歴史

ヒエログリフが解読されたことで古代エジプト文明を知ることができた

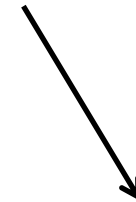
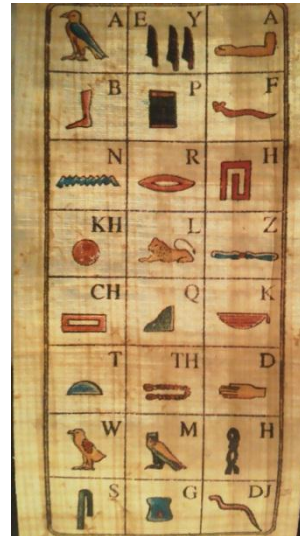


解析ツール；  
古代ギリシャ文字

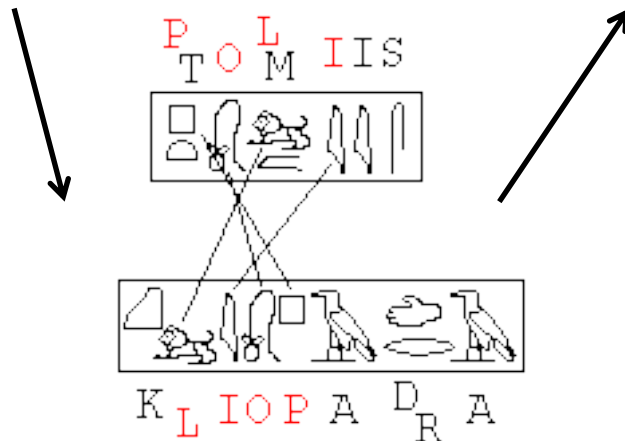
仮説；  
ヒエログリフは表音  
文字ではないか？

ロゼッタストーン

## ヒエログリフ解読



これで古代エジプト文明  
についてすべて学べる！



実際は詳細を知ったからと言って、すべてが知りたかった情報であるとは限らない



# Translational Research; 研究結果を臨床に

全ゲノムを解析したからといって、すべての患者にすぐに解決策を提示することは難しかった

いかに効率よく、的確にゲノム情報を臨床応用できるか？  
がポイント

- 膨大な情報量の中から、薬剤の作用（効果/毒性/抵抗性）を評価するために必要な、科学的あるいは臨床的に意義のある遺伝子（分子）をどのように見つけるか？
- そのためには、臨床効果と遺伝子/分子の変化をリンクさせる必要がある
- 特定された遺伝子の測定を臨床研究にて実施するために留意する点は何か？

ゲノム情報を活用することで  
患者のベネフィットを最大化し、リスクを最小限にするような臨床開発戦略を構築することが課題である。

# Agenda

---

- ポストゲノム時代の抗悪性腫瘍薬開発における課題
- 個別化医療に向けたNovartisの取り組みおよび臨床試験におけるバイオマーカーの活用
- 個別化医療のために必要な産官学連携
- まとめ

# Novartis Oncology is built on the concept of individualized medicine

## Targeted Research

*to accelerate development and improve results*



- **Enhanced screening and identification** of promising compounds and combinations
- **Improved selection strategies** for patients entering studies to increase likelihood of success
- Delivery of **targeted treatments with companion diagnostics** to optimize patient outcomes

## Open Partnership

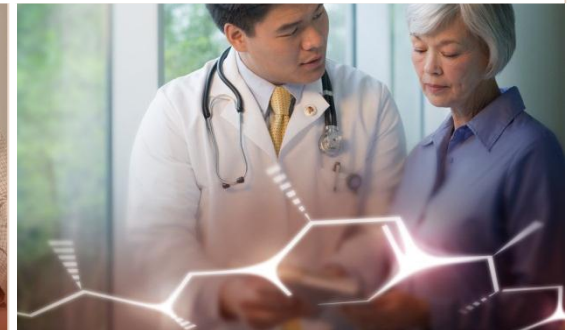
*to share insights, build knowledge and realize the full potential of working together*



- Key **partnerships with the oncology community** to conduct high-quality clinical trials with competitive timelines
- Vital **engagement with advocacy groups** to better understand patient needs and barriers to treatment success
- Collaborative **agreements with biotech partners** to complement R&D strategy

## Patient-inspired Solutions

*to enhance the success and availability of treatment*



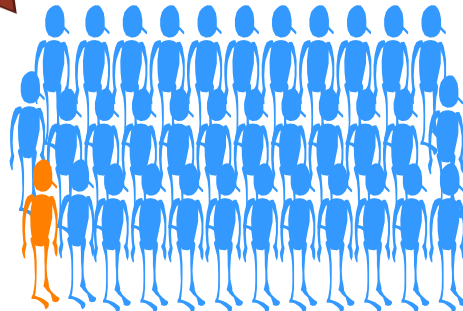
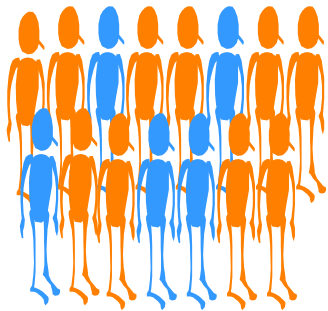
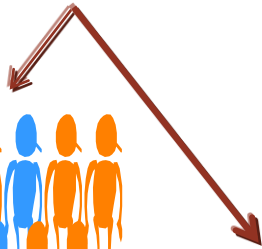
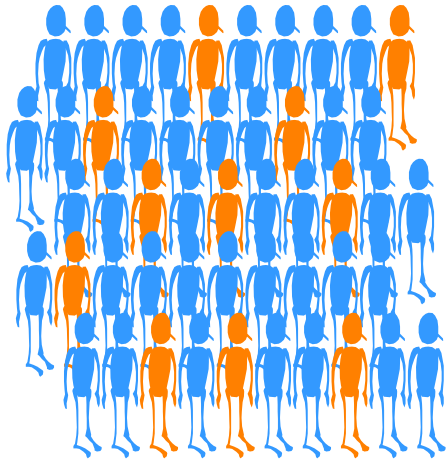
- **Disease-specific programs** provide **comprehensive support** to providers, payors and patients who have a vested interest in our products
- An **innovative portfolio of access projects** adapted to patient needs, products, partners and countries



# Response prediction biomarkers and targeted cancer drug development

## Drives:

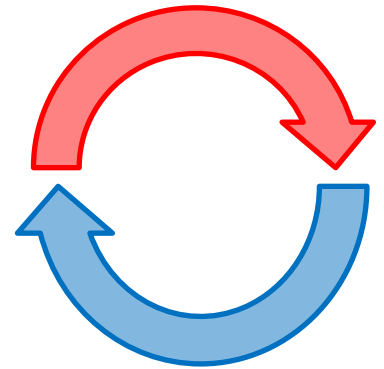
- **Improved patient benefit** because tumors are uniquely dependent on the drug target
- **Increased probability of success** by enriching studies for likely responders and excluding non-responders
- **Maximal benefits to payers** with drugs used only in patients likely to benefit
- **Faster time to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



# 個別化医療に近づくためには； 臨床試験におけるバイオマーカー戦略の変遷

## 薬剤プロファイルを理解するためのバイオマーカー戦略

- 薬剤の作用（抗腫瘍効果，毒性，抵抗性など）をモニターできる可能性のある分子を広範囲に検討
  - 標的シグナルの下流にある分子
  - 抗腫瘍効果のパラメーター（apoptosis, cell proliferationなど）
  - 血管新生パラメーター（VEGFR, FGFRなど）



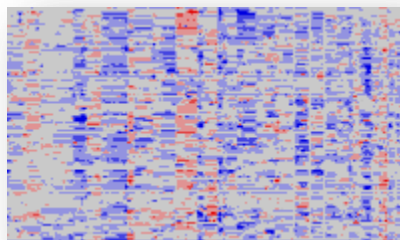
## 患者個々の腫瘍プロファイルを理解，活用するためのバイオマーカー戦略

- 研究データに基づいた適正な患者層の選択
  - Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) を用いた，薬効と遺伝子背景との関連性研究
- 個々腫瘍の特徴を理解し応用する
  - 標的分子に加えて，cancer driver geneの遺伝子背景を広範囲に解析し，薬剤感受性の個体差の要因を予見するマーカーを探索

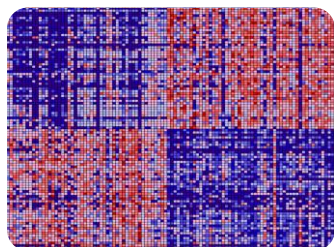
# 基礎研究からのアプローチ

## Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE)

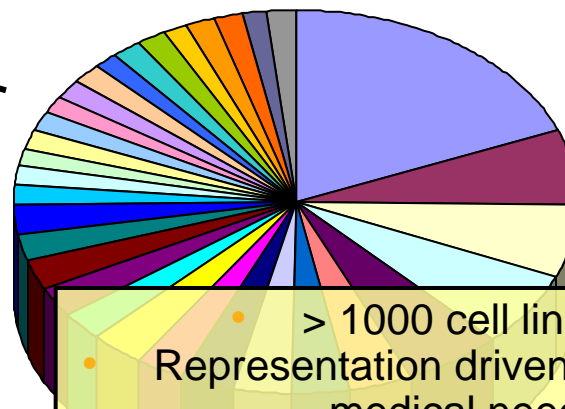
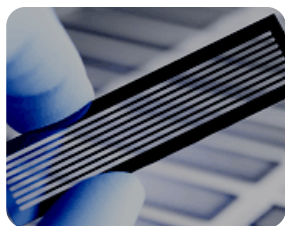
Gene Amplifications and Deletions



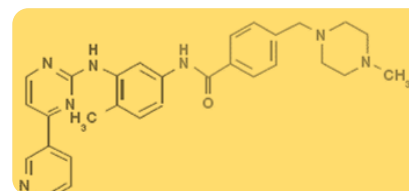
Gene Expression



Gene Sequence: Mutations and Translocations



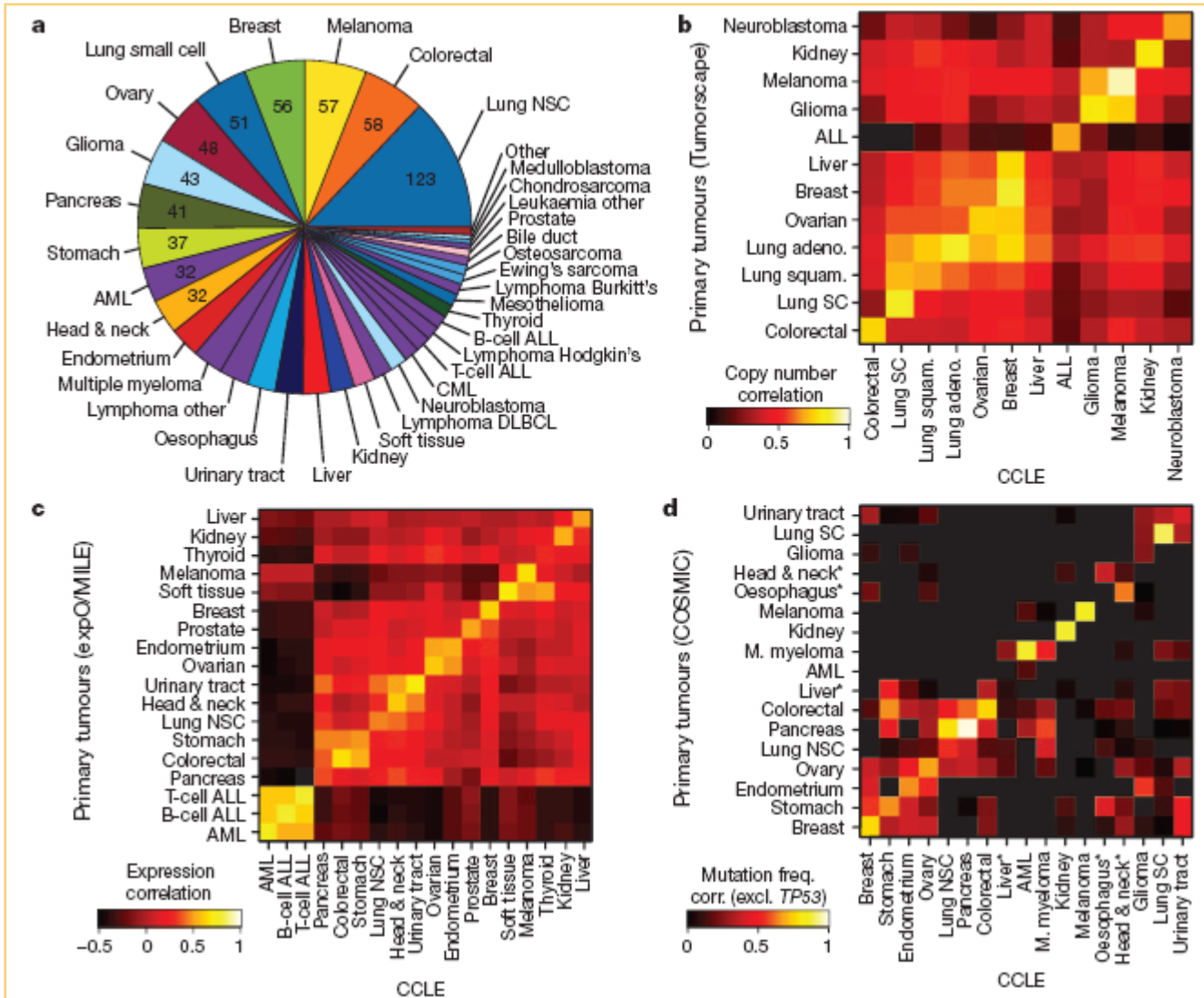
- > 1000 cell lines
- Representation driven by unmet medical need
- 1300 compounds profiled against 500 cell lines



薬剤の標的に  
応じた解析

# CCLE; 腫瘍の特徴を知るための教科書

*Nature*; 2012, 483: 603–607



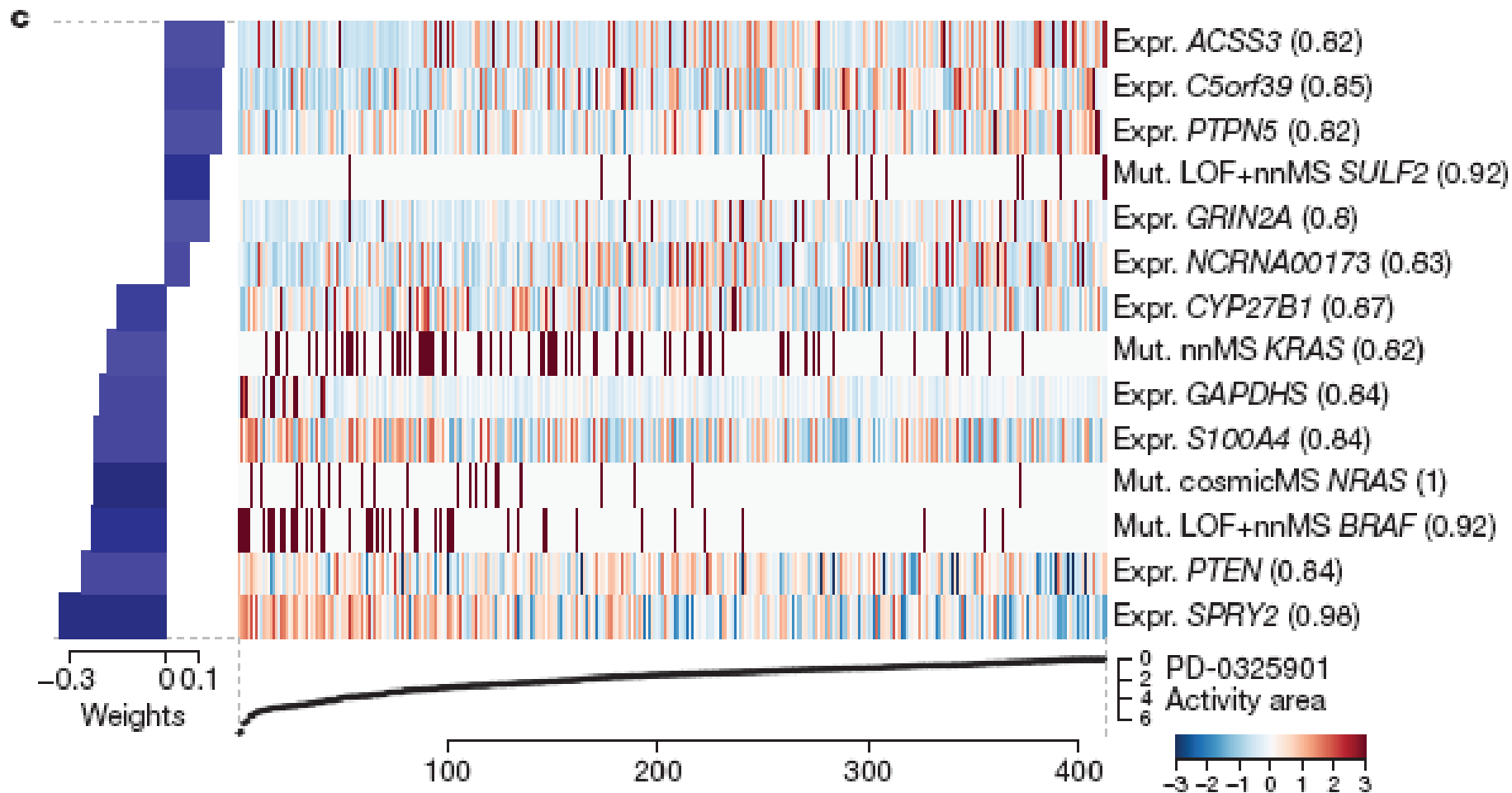
A compilation of gene expression, chromosomal copy number and massively parallel sequencing data from **947 human cancer cell lines**.

When coupled with pharmacological profiles for **24 anticancer drugs** across **479 of the cell lines**, this collection allowed identification of genetic, lineage, and gene-expression-based predictors of drug sensitivity.

# 薬剤に対する感受性の背景を探索

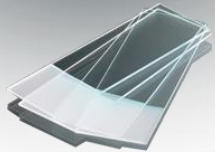
*Nature*; 2012, 483: 603–607

MEK inhibitor (PD-0325901)



# 次世代シーケンス技術を用いて薬剤感受性の個体差の背景を知る; Foundation Medicine等との連携

Adjunct to Clinical Trials  
Ordered by Oncologist  
Sent by Pathologist



100's of genes sequenced for alterations, indels, CNAs, rearrangements, base substitutions

**CLIA certified**

Requires small amount of routine tissue

>99% sensitivity and specificity to call mutant alleles at 5% frequency

<21 day turn-around from receipt of tissue

Results delivered via interactive web-based interface

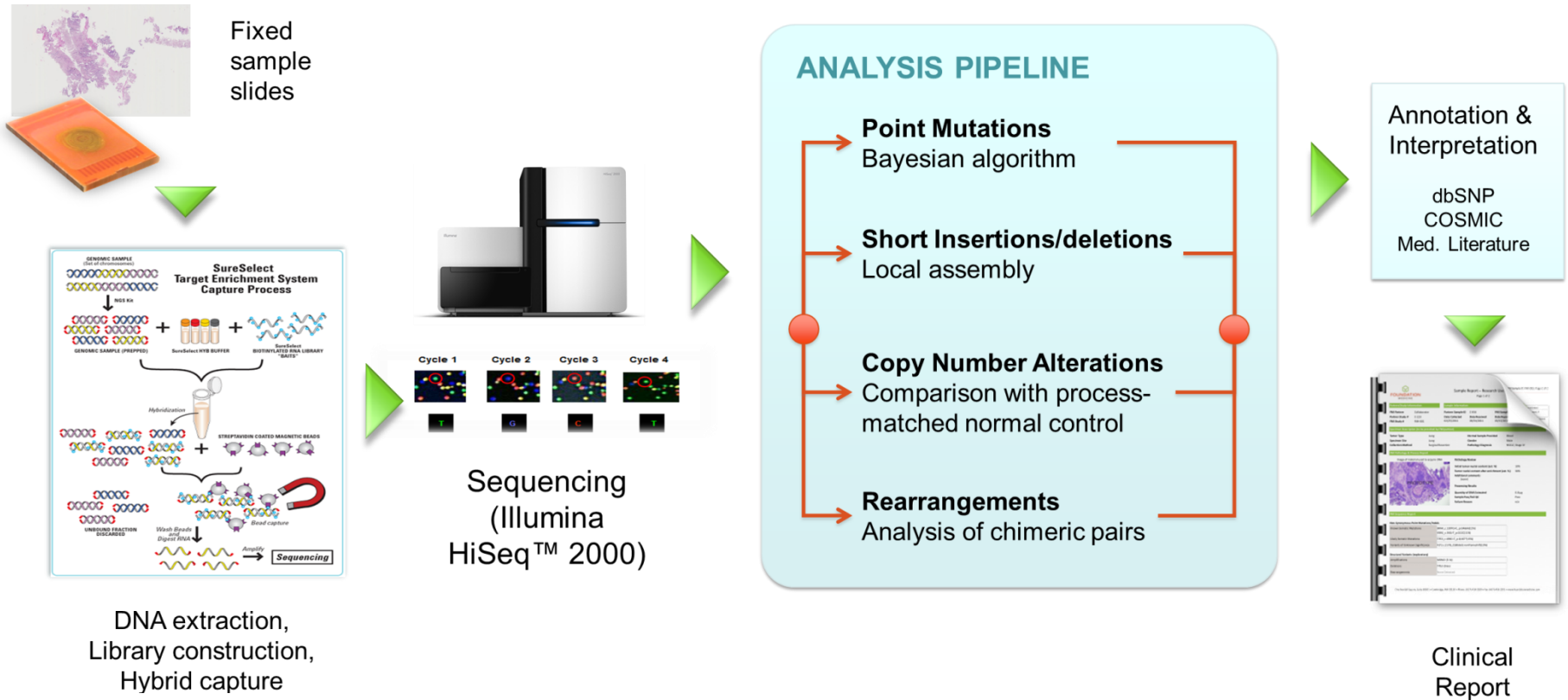
Predictors of response or resistance to therapy				
ABL1 <sup>+</sup>	EGFR <sup>+</sup>	KRAS	RARA <sup>+</sup>	KIT
ESR1 <sup>+</sup>	ERBB2	MPL	PDGFRA <sup>+</sup>	RRM1 <sup>+</sup>
CEBPA	JAK2	NMP1		
ALK <sup>+</sup>	FGFR3	MAP2K2	PTEN	NRAS
BRAF <sup>+</sup>	FGFR4	MAP2K4	RET <sup>+</sup>	HRAS
FGFR1	FLT3	MET	SRC	AR
FGFR2	MAP2K1	PIK3CA	MCL1	ERBB3
AKT1	AKT2	AKT3	ERCC1 <sup>+</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			

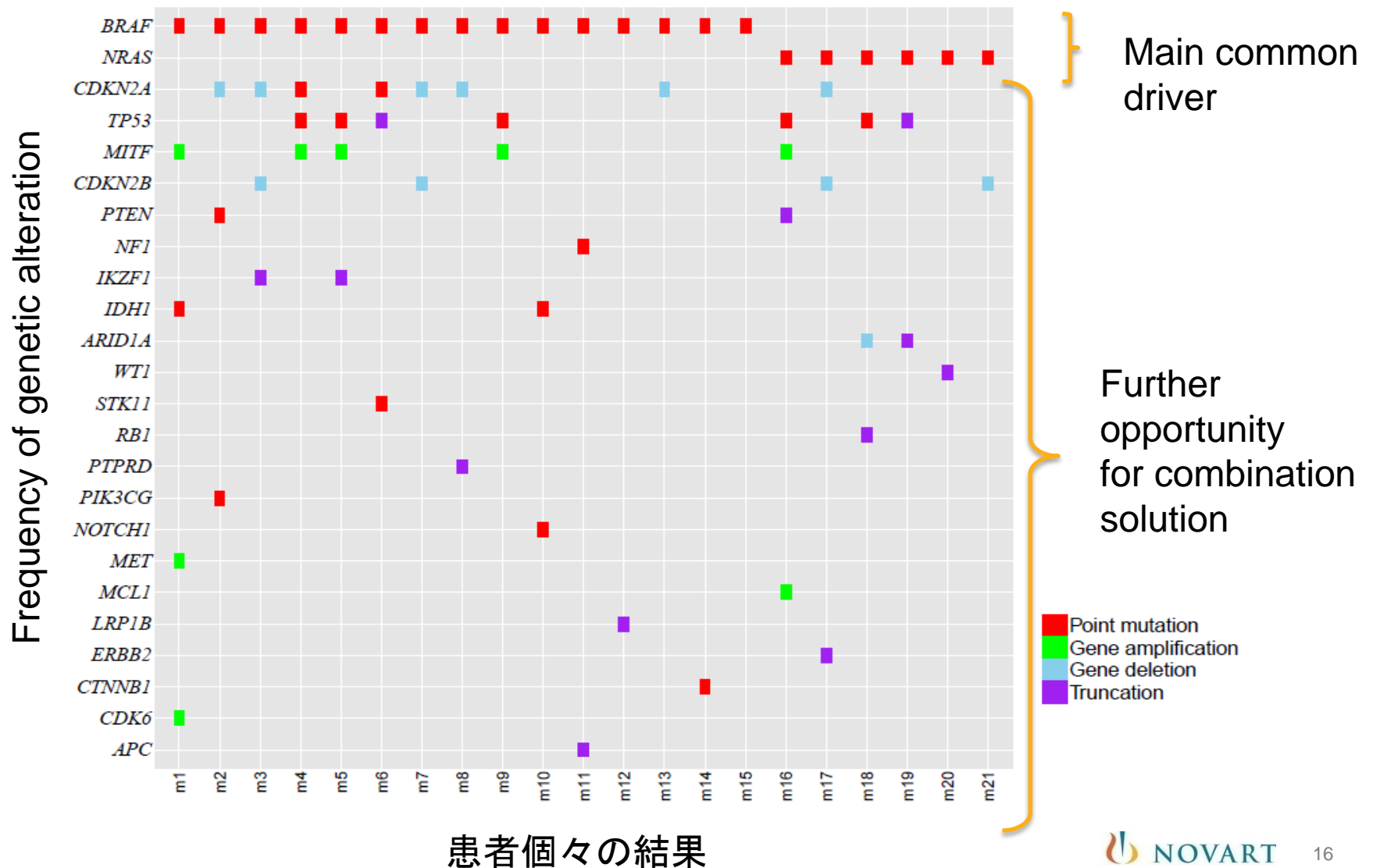
Indicators of Prognosis			
APC	CCND1	MLH1	MSH2
MSH6	MYC <sup>+</sup>	TP53	MCL1
SMAD4 <sup>+</sup>	CDKN2A	CTNNB1	MGMT1 <sup>+</sup>

# Foundation Medicine solution; がんドライバー遺伝子研究のワークフロー



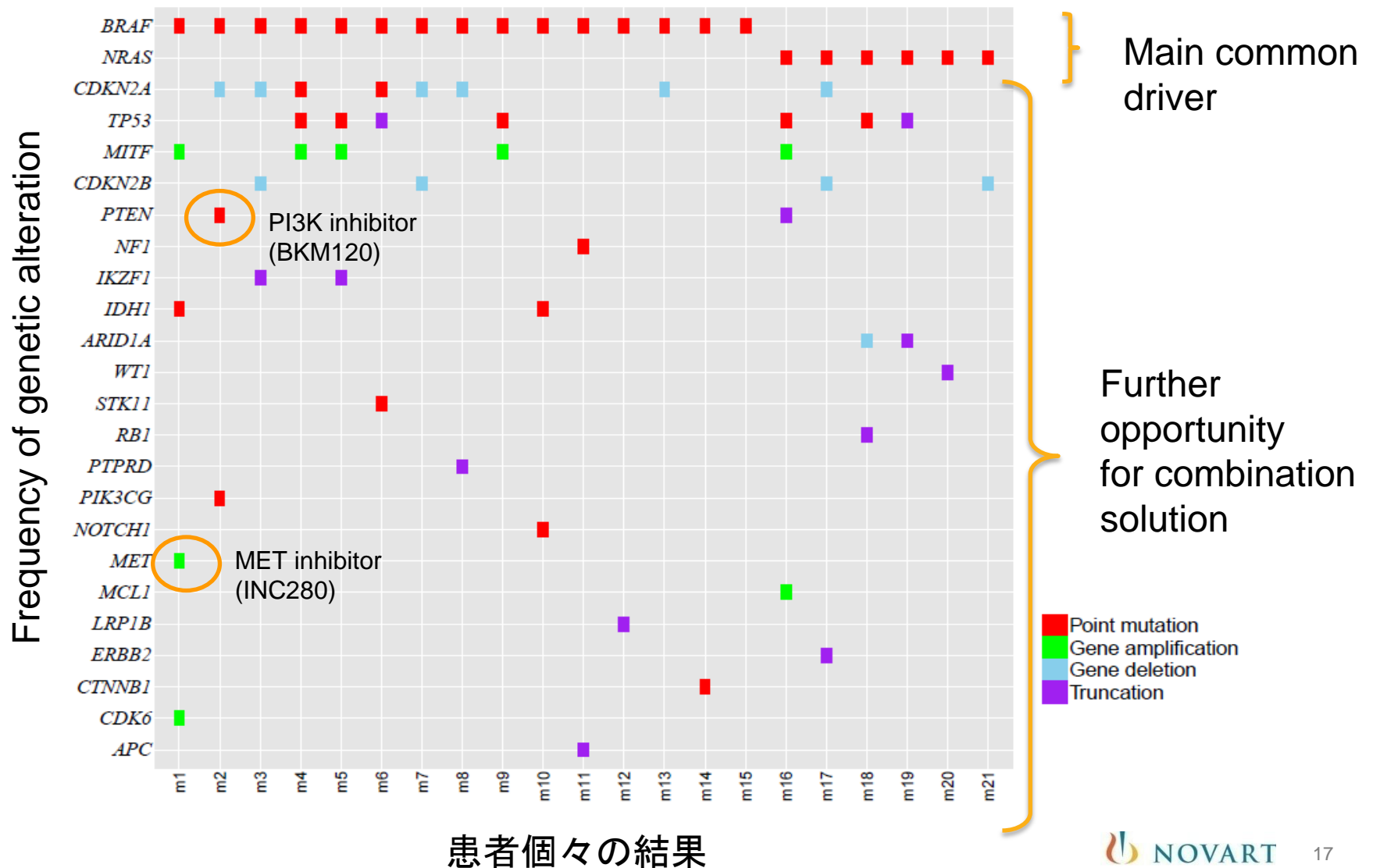
<21 days

# 患者個々の腫瘍を詳しくプロファイリング (melanomaの例)

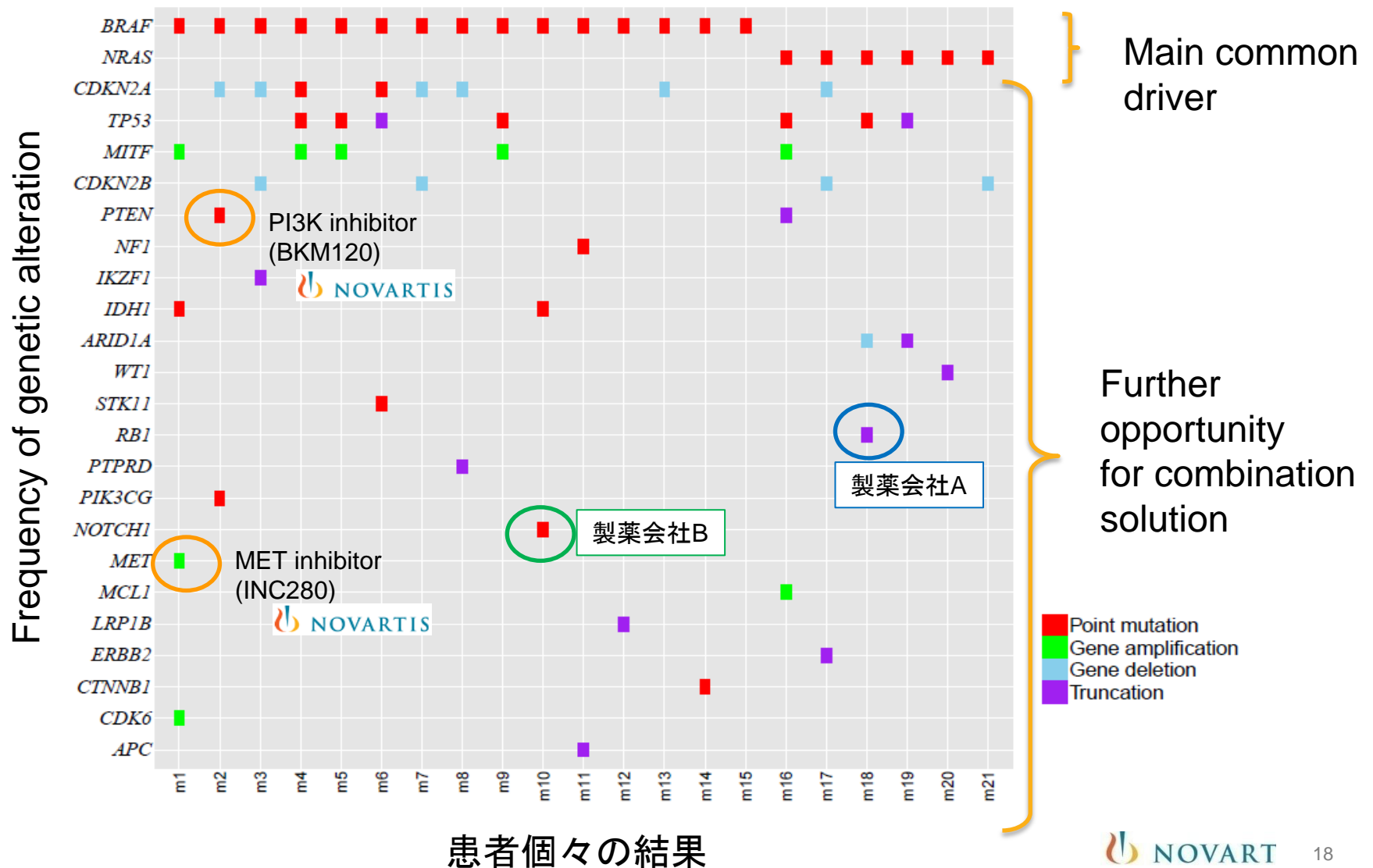




# 患者個々の腫瘍を詳しくプロファイリング (melanomaの例)



# 患者個々の腫瘍を詳しくプロファイリング (melanomaの例)



# 遺伝子背景の finger print analysis (例)

*Which genes are important to understand sensitivity/resistance to drugs?*

Subject ID	Dose levels mg/day	Best response	Target	MAPK				PI3K/mTOR			Cell cycle/apoptosis				.....	gene ZZZ
			gene A	gene B	gene C	gene D	gene E	gene F	gene G	gene H	gene I	gene J	gene K	.....		
1010001	300	PD	■				■							.....		
1010002	300	PD	■					■			■			.....		
1010003	300	PD	■	■		■						■		.....		
1010004	300	PD	■			■	■							.....		
1010005	300	PD	■			■	■	■					■	.....		
1010006	450	PD	■		■		■	■	■					.....		
1010007	450	PD	■				■							.....		
1010008	450	PD	■	■						■				.....	■	
1010009	600	PD	■				■	■						.....		
1010010	600	PD	■				■	■						.....		
1010011	600	PD	■	■				■						.....		
1010012	600	PD	■			■	■							.....		
1010013	600	PD	■			■						■		.....		
1010014	600	PD	■					■						.....		
1010015	600	PD	■				■							.....		
1010016	600	SD	■				■							.....		
1010017	750	SD	■					■						.....		
1010018	750	SD	■					■						.....		
1010019	750	SD	■		■		■			■				.....		
1010020	750	SD	■				■							.....		
1010021	750	SD	■					■						.....		
1010022	450	PR	■											.....	■	
1010023	600	PR	■					■						.....		
1010024	600	PR	■	■								■		.....		
1010025	600	PR	■					■		■				.....		
1010026	750	PR	■						■					.....		
1010027	750	PR	■			■								.....		
1010028	750	PR	■	■					■				■	.....		
1010029	750	PR	■		■						■			.....		
1010030	750	PR	■				■							.....		
Statistical significance (p <)						0.01	0.005	0.005	0.10							

■ Point mutation

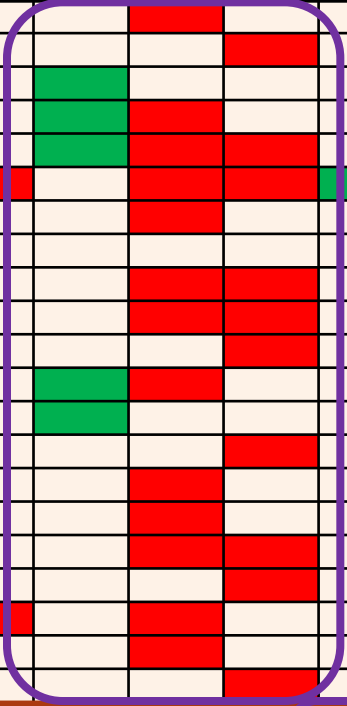
■ Gene amplification

# 遺伝子背景の finger print analysis (例)


*Which genes are important to understand sensitivity/resistance to drugs?*

Subject ID	Dose levels mg/day	Best response	Target	MAPK				PI3K/mTOR			Cell cycle/apoptosis				.....	gene ZZZ		
			gene A	gene B	gene C	gene D	gene E	gene F	gene G	gene H	gene I	gene J	gene K	gene L	gene M		gene N	gene O
1010001	300	PD	■					■										
1010002	300	PD	■						■				■					
1010003	300	PD	■	■			■								■			
1010004	300	PD	■				■											
1010005	300	PD	■				■										■	
1010006	450	PD	■			■			■		■							
1010007	450	PD	■						■									
1010008	450	PD	■	■							■							■
1010009	600	PD	■						■		■							
1010010	600	PD	■						■		■							
1010011	600	PD	■	■					■		■							
1010012	600	PD	■				■											
1010013	600	PD	■				■								■			
1010014	600	PD	■								■							
1010015	600	PD	■						■		■							
1010016	600	SD	■						■		■							
1010017	750	SD	■						■		■							
1010018	750	SD	■						■		■							
1010019	750	SD	■			■			■		■							
1010020	750	SD	■						■		■							
1010021	750	SD	■						■		■							
1010022	450	PR	■															■
1010023	600	PR	■								■							
1010024	600	PR	■	■											■			
1010025	600	PR	■						■		■							
1010026	750	PR	■								■							
1010027	750	PR	■				■				■							
1010028	750	PR	■	■							■						■	
1010029	750	PR	■			■						■						
1010030	750	PR	■						■									
Statistical significance (p <)							0.01	0.005	0.005	0.10								

■ Point mutation  
■ Gene amplification



# 信頼性のあるデータを, Investigatorと共有することで 広がる可能性 (CLIA基準、benefit for patient)



Sample Report – Research Use Only

Page 1 of 2

---

**Partner/Study Information**

<b>FMI Partner</b>	Collaborator	<b>Partner Sample ID</b>	C-456	<b>FMI Sample ID</b>	FMI-003
<b>Partner Study #</b>	C-123	<b>Date Collected</b>	02/25/2011	<b>Date Received</b>	03/01/2011
<b>FMI Study #</b>	FMI-001	<b>Date Reported</b>	03/15/2011		

**Sample Information**

<b>Partner Sample ID</b>	C-456	<b>FMI Sample ID</b>	FMI-003
<b>Date Collected</b>	02/25/2011	<b>Date Received</b>	03/01/2011
<b>Date Reported</b>	03/15/2011		

---

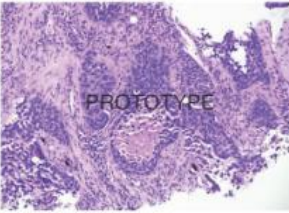
**Specimen Description (to be provided by FMI partner)**

<b>Tumor Type</b>	Lung	<b>Normal Sample Provided</b>	Blood
<b>Specimen Site</b>	Lung	<b>Gender</b>	Male
<b>Collection Method</b>	Surgical Resection	<b>Pathology Diagnosis</b>	NSCLC, Stage IV

---

**FMI Pathology & Process Report**

Image of material used to acquire DNA



**Pathology Review**

<b>Initial tumor nuclei content (est. %)</b>	10%
<b>Tumor nuclei content after enrichment (est. %)</b>	30%
<b>Additional comments</b>	(none)

**Processing Results**

<b>Quantity of DNA Extracted</b>	0.8 µg
<b>Sample Pass/Fail QC</b>	Pass
<b>Failure Reason</b>	n/a

---


**FMI Sequence Report**

**Non-Synonymous Point Mutations/Indels**

<b>Known Somatic Mutations</b>	BRAF_c.1397G>C_p.G466A(12%) KRAS_c.34G>T_p.G12C(11%)
<b>Likely Somatic Mutations</b>	TP53_c.499C>T_p.Q167*(15%)
<b>Variants of Unknown Significance</b>	FLT1:c.2178_2180del3:nonframeshift(10%)

**Structural Variants (exploratory)**

<b>Amplifications</b>	MDM2 (3.3x)
<b>Deletions</b>	TP53 (0.6x)
<b>Rearrangements</b>	None Detected



Research Report, FMI Sample ID FMI-003, Page 2 of 2

---

**Glossary for the FMI Process and Sequence Report**

**Pathology & Process Report**

<b>Initial tumor nuclei content (est. %)</b>	An image-based, expert estimate of the % tumor of total nuclei present in the sample before enrichment.
<b>Tumor nuclei content after enrichment (est. %)</b>	An image-based, expert estimate of the % tumor of total nuclei present in the sample after enrichment, if enrichment is performed.
<b>Sample Pass/Fail QC</b>	An indication whether the sample passed or failed the overall FMI process. Possible values: Pass/Fail/Provisional. Provisional status indicates that the sample did not meet strict Pass criteria, but allowed for some sequence information to be acquired and is being reported on a provisional basis.

**Sequence Report**

**Status of Genes of Interest**

If the overall mutation status for a particular gene (or genes) is of primary interest, the mutation status for the gene is indicated in this section. Possible values are Mutated, No Variant Detected, or Indeterminate.

<b>Mutated</b>	A known or likely somatic non-synonymous point mutation/indel (defined below) or large structural variant (copy number alteration or translocation) was observed in the gene of interest.
<b>No Variant Detected</b>	No non-synonymous point mutations/indels or structural variants were observed in the gene of interest.
<b>Indeterminate</b>	A non-synonymous point mutation or indel of unknown significance (defined below) was observed in the gene of interest.

**Non-Synonymous Point Mutations/Indels**

In the absence of an individual-matched normal control, a definitive determination of somatic status for all variants observed in the sample cannot be made in general. After removal of known germ-line variation using dbSNP, remaining variants are therefore interpreted in light of cancer databases and literature to arrive at an assessment of somatic status.

<b>Known somatic mutations</b>	Non-synonymous variants observed in the sample that are highly likely to be somatic mutations. These include confirmed somatic mutations listed in (an FMI-curated version of) the COSMIC database and variants in known mutations hot spots.
<b>Likely somatic mutations</b>	Non-synonymous variants observed in the sample that are likely to be somatic mutations. These include novel variants that result in the truncation of known tumor suppressor genes.
<b>Variants of unknown significance</b>	Non-synonymous variants observed in the sample where somatic status cannot be determined. These include all variants that cannot be assigned as either known or likely somatic mutations or known germ-line variation. This group may include both novel somatic mutations and novel germ-line variation.

**Structural Variants**

Structural variation (re-arrangement/translocation and copy number alteration) information is provided in three components:

<b>Amplifications</b>	Genes where all or a subset of exons are observed present in the sample at greater than normal levels. The factor of copy number elevation (e.g., 3.0x) relative to a process-matched normal DNA control is provided.
<b>Deletions</b>	Genes where all or a subset of exons are observed present in the sample at lower than normal levels. The factor of copy number reduction (e.g., 0.5x) relative to a process-matched normal DNA control is provided.
<b>Rearrangements</b>	Genes for which a genomic re-arrangement (e.g., a fusion gene) event was observed. A description of the re-arrangement event is provided.

---

One Kendall Square, Suite B3501 • Cambridge, MA 02139 • Phone: (617) 418-2200 • Fax: (617) 418-2201 • www.foundationmedicine.com

# バイオマーカーの実質的な応用のために求められるデータの信頼性



## バイオマーカーベンダー選定の際の留意点

- アッセイプラットフォームの実施可能性
- 臨床検体の取扱い経験
- 臨床試験の専門性
- 試験実施の持続性

## 臨床試験においてバイオマーカーアッセイをベンダーに依頼する場合の留意点

- ビジネスアセスメント
- 信頼性確認
- アッセイのテクニカルアセスメント

## サンプルの信頼性確保

- 試験内、試験間の差異を少なくする
- Sample proceeding and management (例 ; ホルマリン濃度や固定時間)

バイオマーカーの実質的な応用の最終イメージは  
コンパニオン診断薬の同時申請

# Agenda

---

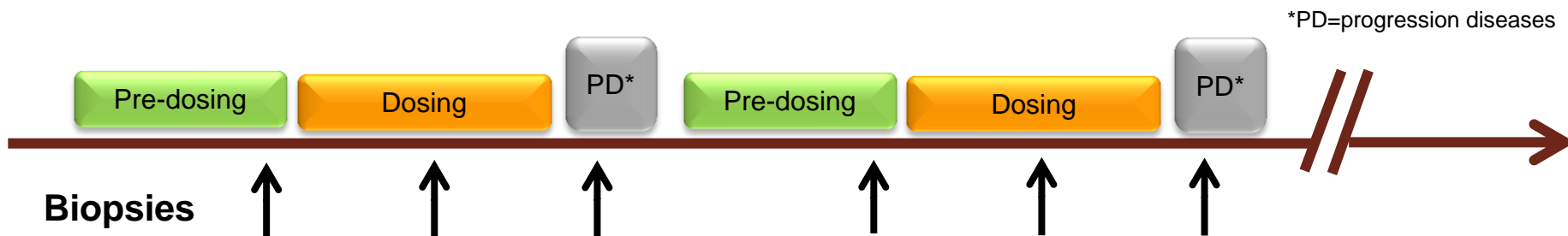
- ポストゲノム時代の抗悪性腫瘍薬開発における課題
- 個別化医療に向けたNovartisの取り組みおよび臨床試験におけるバイオマーカーの活用
- **個別化医療のために必要な産官学連携**
- まとめ

# 日本において個別化医療を進めるために必要な産官学連携の形（1/2）

患者一人ひとりが、その腫瘍特性に合致するそれぞれに応じた適切な医療を受けられるようになることが個別化医療の目標である

## ■ 現状での懸念事項

1. 腫瘍組織サンプルの運用；現状では各社試験それぞれに組織検体の提出を依頼しているために（とくに保存検体），十分なサンプルを得られない場合がある。
2. 現存データの有効活用；ラボに求められる信頼性基準の情報共有がないために，サイトに既存データがある場合でも，臨床試験に活用することが難しい場合がある。
3. 海外との比較において，投与前後のバイオプシー，あるいは病態進行時のバイオプシーなどの許容が少なく，研究に制限がかかる場合がある。





# 日本において個別化医療を進めるために必要な 産官学連携の形 (2/2)

患者一人ひとりが、その腫瘍特性に合致するそれぞれに応じた適切な医療を受けられるようになることが個別化医療の目標である

## ■ 解決策の可能性

### 企業からの可能性

- 製薬企業が協働して、貴重なサンプルから得られた情報を共有するシステムを構築することで、患者ベネフィットを第一に考える。
- 企業内での信頼性ガイダンスなど、サイト/ラボと積極的に共有する。
- Biomarker samplingの重要性や、その意義など、Biomarker Visionについて、より透明性のある情報共有を心掛ける。

### アカデミアからの可能性

- 研究結果の臨床使用に必須な基準について、専門家などを置く。
- 学会などを通じて、sample processingの学術的なstandardizeなどを目指す。  
(どの大学、サイト、センターにおいても同じqualityのsampleが得られる)

### 当局からの可能性

- 遺伝子解析について、海外動向あるいは研究進展に応じた、規制の定期的な見直し・明確化を行う。(特にPGxなど遺伝子解析・プライバシー保護関連の規制)
- コンパニオン診断薬に関する実質的な方針の提案

# Agenda

---

- **ポストゲノム時代の抗悪性腫瘍薬開発における課題**
- 個別化医療に向けたNovartisの取り組みおよび臨床試験におけるバイオマーカーの活用
- 個別化医療のために必要な産官学連携
- **まとめ**

# Summary

- ゲノム解析がもたらした恩恵を迅速に患者に還元することが、個別化医療の実現にはかせない
- 科学・技術の進歩に加えて、臨床開発戦略も常に見直し、新たな挑戦をすることで、患者ベネフィットを最大化することができる
- 基礎研究、臨床開発、臨床経験など、薬剤開発すべてのフェーズにおいて、ビジョンと基準の共有が必要
- 産官学が共通の最終目標（個別化医療の推進）に向けて情報交換、協働することが、患者へのベストアプローチである