



第23回『第一三共セミナー』

バイオマーカーによる創薬と医薬品開発の変革

バイオマーカー推進部 村上 雅人

2019年2月20日



- 村上 雅人 MD, PhD, MBA
- 臨床病理、アカデミアでの分子研究
日米欧企業におけるトランスレーショナル・メディスン、創薬、
開発経験
 - 2017 第一三共(株)バイオマーカー推進部長
 - 2016 第一三共(株)入社Exe Medical Director
Oncology Function
 - 2010 ノバルティス社 Oncology Basel Switzerland
Head Mol Pathology
 - 2007 イタリア、ミラノ
Institute of Molecular Oncology Foundation
 - 2000 東京大学医学部大学院
 - 1998 東海大学医学部卒

- u **バイオマーカーとバイオマーカーによる医薬品開発**
- u **バイオマーカーアッセイ、コンパニオン診断薬（CDx）の開発**
- u **DSパイプラインにおけるバイオマーカー**

バイオマーカーの定義

BEST efforts

FDA-NIHバイオマーカーワーキンググループの結果、「バイオマーカー」という用語の定義がどのように進化したかの例を以下に示す：

- 1 **バイオマーカーの初期定義**：正常な生物学的プロセス、病原性プロセス、または治療的介入に対する薬理学的反応の指標として客観的に測定および評価される特性。
- 2 **バイオマーカーのBEST定義**：正常な生物学的プロセス、病原性プロセス、または治療的介入を含む曝露もしくは介入に対する反応の指標として測定される、定義された特性。分子的、組織学的、X線学的、または生理学的特徴は、バイオマーカーのタイプである。バイオマーカーは、患者さんがどのように感じ、機能し、生存するかを評価するものではない。

NIHとFDAは、バイオマーカーとエンドポイントについて話す際に、誰もが同じ言葉で話せるように、ステークホルダーがBEST用語と定義を使うことを奨励する。

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES/U.S. FOOD
& DRUG ADMINISTRATION JUNE 2016より



「バイオマーカー」とは何か？ 定義とタイプ

カテゴリー

- **診断マーカー**(疾患バイオマーカー) – 病原性表現型の(ノンレスポonder/レスポonder)、
標的関与(分子標的)を測定
- **安全性/毒性バイオマーカー** – 毒性/有害事象の早期指標
- **PK/PDバイオマーカー** – 生体に対する薬物の影響(PK)
および薬物に対する生体の反応(PD)を測定
- **疾患進行度バイオマーカー**(代理エンドポイント) – アウトカムに関する臨床上の決断を促進
- **効果予測バイオマーカー** – 患者グループを層別化
- **予後マーカー**など

測定の対象は？

- 核酸(DNA、mRNA)
- タンパク質、ペプチド
- 画像診断(CT、MRI、PETなど)
- 生化学検査

臨床における現在のバイオマーカーの例

検査項目	参考値	空腹時	空腹時	空腹時
【肝機能】				
AST (GOT)	~40 IU/l	32	33	25
ALT (GPT)	~35 IU/l	34	44 *	28
ALP	110~350 IU/l	283	277	288
γ-GTP	~70 IU/l	168 *	169 *	148 *
【血中脂質】				
総コレステロール	130~219 mg/dl	154	164	174
中性脂肪	50~149 mg/dl	262 *	274 *	293 *
HDLコレステロール	40~90 mg/dl	44	44	46
LDLコレステロール	70~139 mg/dl	82	88	95
【腎機能】				
クレアチニン	0.40~1.09 mg/dl	0.82	0.90	0.91
【血糖】				
尿酸	2.0~7.0 mg/dl	5.1	5.2	4.8
【糖代謝】				
血糖	60~109 mg/dl	119 *	119 *	120 *
HbA1c (NGSP)	4.6~6.2 %	6.9 *	7.1 *	6.7 *
【白血球】				
白血球数	4000~9500 /mm ³	6400	8100	7700
【貧血検査】				
赤血球数	400~650 /mm ³	398 *	413	445
血色素	13.5~17.5 g/dl	13.0 *	13.6	14.9
ヘマトクリット	40.0~50.0 %	38.8 *	39.2 *	42.9
【血小板】				
血小板数	150~400 /mm ³	17.5	20.6	20.0
【その他血液】				
前立腺 (PSA)	~4.00 ng/ml	0.37	0.49	

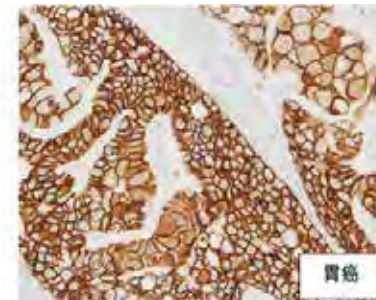
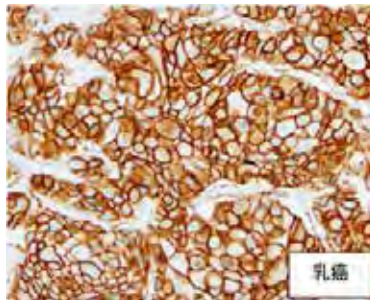
<http://www.rek.or.jp/personal/result/result02>

ベンタナ I-VIEW パスウェー HER2(4B5)

承認番号 22100AMX00667000

ベンタナ ultraView パスウェー HER2(4B5)

承認番号 22300AMX01167000



乳癌

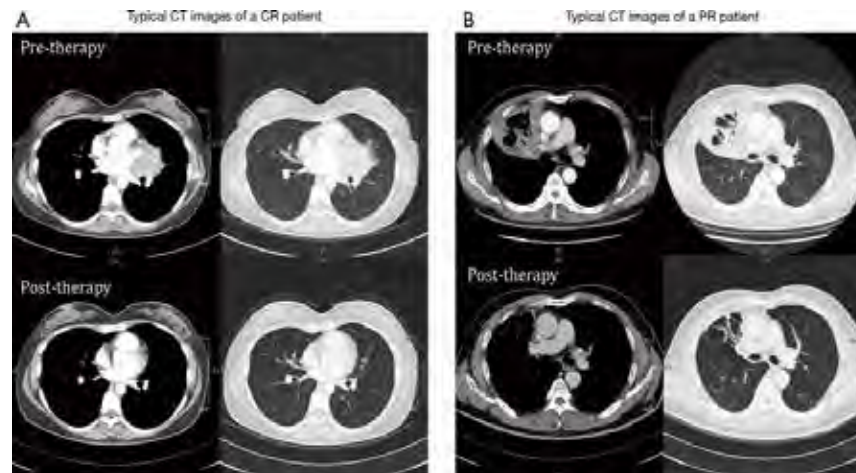
胃癌

<https://www.roche-td.jp/products/reagent/ihc/pages/her2.html>

cobas® EGFR Mutation Test v2 (US-IVD)



<https://molecular.roche.com/>



<http://jtd.amegroups.com/article/view/12725/html>

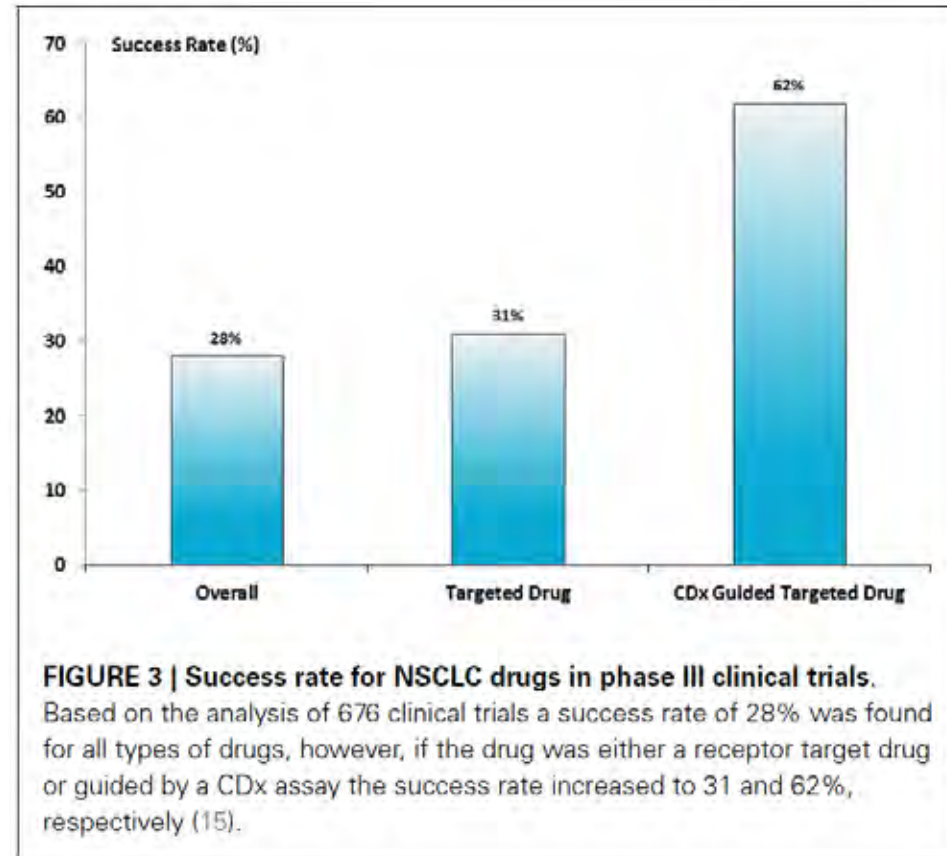
目的に合わせて開発・使用
間違いは許されない

なぜバイオマーカーが重要であるのか？

医薬品開発に向けて

- **正しい適応症・正しい患者の把握**
適応症の選択;患者選択/層別化するCDxの開発
- **医薬品の薬効の確認**
標的関与、薬力学、代理（サロゲート）エンドポイント
- **医薬品の生物学的作用の理解**
作用メカニズム、耐性獲得メカニズム併用の根拠、次世代医薬品

CDxを用いた臨床試験では、成功確率が大幅に上昇



Dana Olsen and JanTrøst Jørgensen. Companion diagnostics for targeted cancer drugs – clinical and regulatory aspects. *Frontiers in Oncology | Pharmacology of Anti-Cancer Drugs*. May 2014 Volume 4 Article 105.

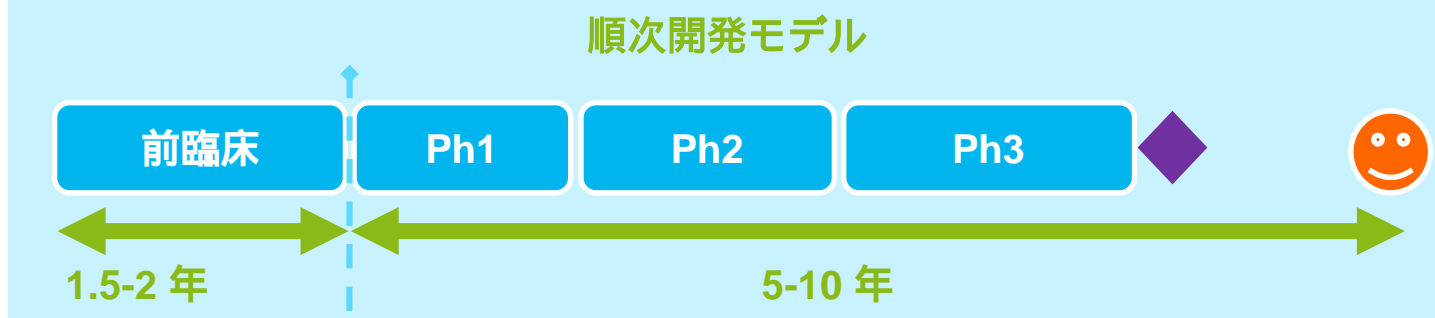
バイオマーカーは臨床試験で有用か？

バイオマーカー無しの試験	バイオマーカー有りの試験
標的への関与が不明	標的へ関与したのかがわかる
薬物がMOAに従って作用したかどうか理解できない	MOA PDレスポンスが観察できる
薬物反応が不明	PK/PDパラメータが定義できる
用量の選択/予測が不能	用量が選択できる
疾患を記述的にしか分類できない	疾患を分子的に分類できる
経験則的な医薬品開発となる	バイオマーカーによる医薬品開発が可能
患者の選択ができない	患者選択が可能
POCは一般的に後期開発まで不明	POCの早期実証の可能性はある

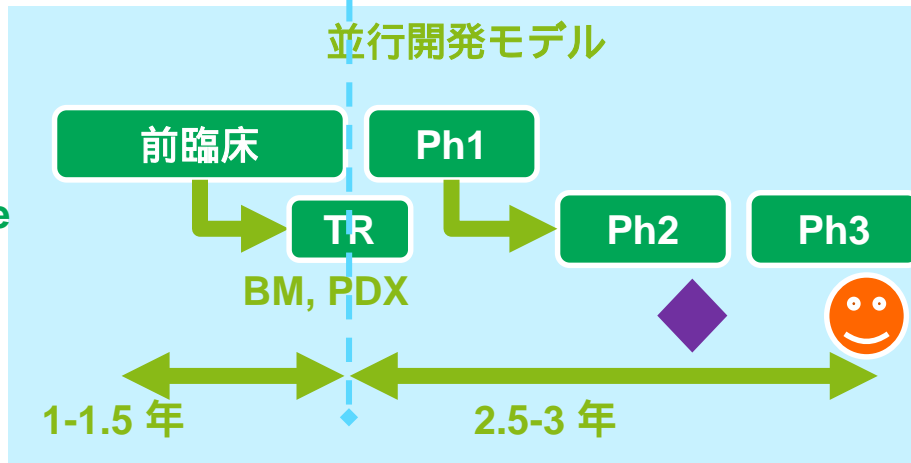
バイオマーカーによる試験デザインが臨床開発を加速

競争力の高いオンコロジーのためR&Dプロセスを変更

現在のプロセス



Cancer Enterprise
における開発



最近の例

§ オシメルチニブ (米日)

§ アレクチニブ (日)

◆ 申請

😊 上市

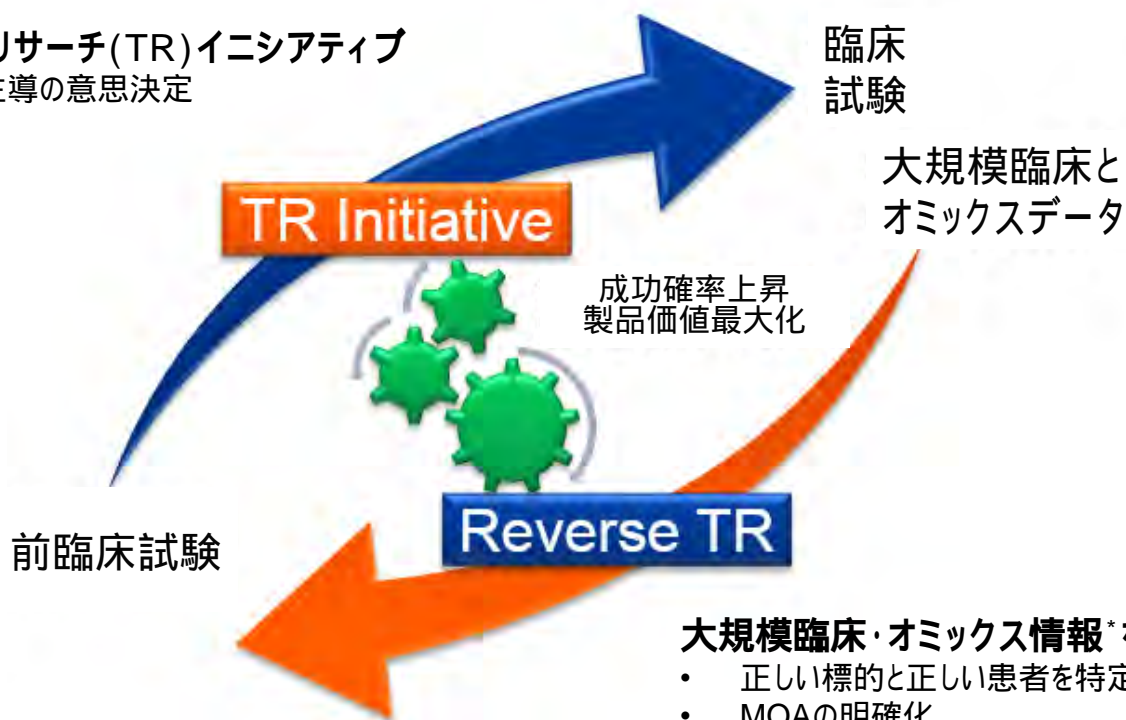
- § 患者ニーズを明確化
- § 選択された患者によるP1試験、P2試験結果でのNDA提出
- § シンプルなプロセスと迅速な意思決定
- § 創薬、開発、CMC、マーケティング、事業開発との早期からの協働

フォワード&リバーストランスレーショナルリサーチ プレジジョンメディシンに向けて

バイオマーカーによるアプローチはTRサイクルを推進し、
成功確率（POS）を高め、製品価値を最大化する

トランスレーショナルリサーチ(TR)イニシアティブ

- 科学主導、データ主導の意思決定



大規模臨床・オミックス情報^{*}を用いたリバースTR

- 正しい標的と正しい患者を特定する
- MOAの明確化
- 適応の拡大
- 有効な併用療法の同定

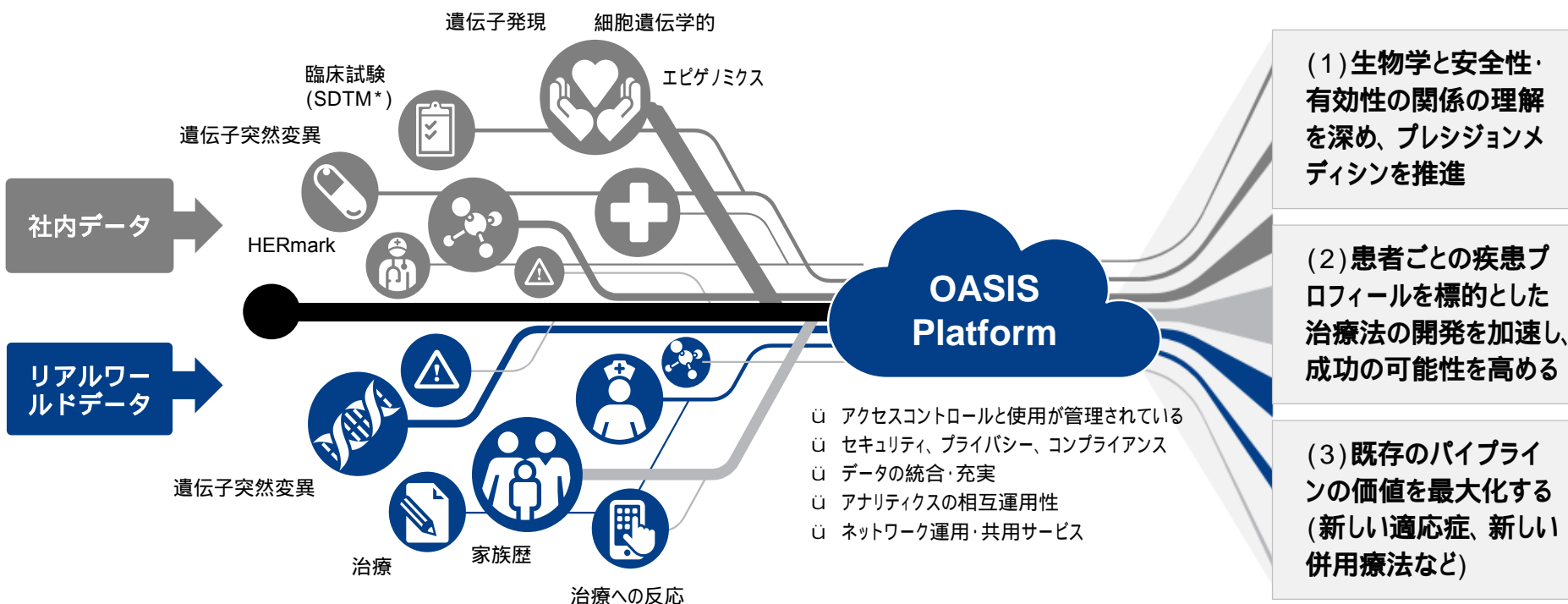
^{*}網羅的な生体分子についての情報であり、具体的にはゲノム（Genome）やトランスクリプトーム（Transcriptome）、プロテオーム（Proteome）、メタボローム（Metabolome）、インタラクトーム（Interactome）、セローム（Cellome）と呼ばれる、様々な網羅的な分子情報をまとめた情報、知識、集合のことを指す。日本オミックス医学会HPより

最先端のバイオIT オミックスプラットフォームの確立

(OASIS: Oncology Analysis Scientific Information System)



第一三共の腫瘍分析科学情報システム(OASIS)は、腫瘍学における精密医学の開発に必要な深い分析を支援するグローバルで拡張可能な臨床/マルチオミックス/リアルワールドのデータプラットフォームである。



* Study Data Tabulation Model : 治験計画時に考慮する基準の1つ

- u バイオマーカーとバイオマーカーによる医薬品開発
- u バイオマーカーアッセイ、コンパニオン診断薬（CDx）の開発**
- u DSパイプラインにおけるバイオマーカー

U 仮説設定

- 創薬・開発を支援するバイオマーカーをどう見つけるか

U 臨床アッセイ開発

- 非臨床から臨床へのバイオマーカーアッセイの移行を成功させるために、何が必要か

U コンパニオン診断薬(CDx)開発

- 日本でのCDx
- CDxは単なるバイオマーカーアッセイではない
- CDx開発のためのレギュラトリーおよびビジネス要件の理解

- U 仮説ベースのディスカバリー
 - 標的分子の発現、例えば抗HER2抗体の細胞表面でのHER2発現

- U 無仮説のディスカバリー
 - 「オミクックス」技術を用いた新しいバイオマーカーの同定
 - 細胞株パネル、例えばCCLE*のような多数のモデルを使用

- U フォワード&リバース トランスレーショナルリサーチ
 - フォワード: 確立された非臨床モデルで仮説を立て、バイオマーカーを用いて臨床試験/患者で確認する
 - リバース: 臨床試験、病院、コンソーシアムでの臨床サンプル/データを利用して仮説を立て、それを「コントロール可能な」非臨床研究で確認する

*Cancer Cell Line Encyclopedia

臨床段階に入る前のBMディスクバリーと評価

BM陽性モデル vs BM
陰性モデルにおける薬効



標的疾患の適切な
モデルは？



適切なモデルをどのよう
に見つけ/確立するか？

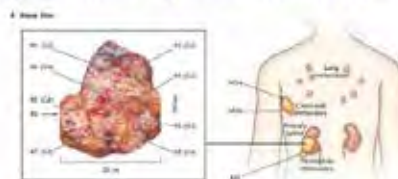
BMの選択

既存の生物学
より

無仮説発見

標的疾患のサンプル
は？

Intra-tumour genetic heterogeneity



Gerlinger et al. NEJM 2012

適切なサンプルをどのよ
うに取得するか？

- 病院？
- コンソーシアム？
- バイオバンク？
- 独自の試験？

ヒトのサンプルで確認

- 頻度
- 疾患
- 集団



品質は？

ヒトのサンプルで正しく
機能するアッセイか？

信頼できるアッセイを
どのように開発するか？

- U 非臨床段階と比べ多くの不確実な要因がある
 - 実際の患者、サンプルの品質、ハンドリング、加工、技能、物流、ヒューマンエラーなど

- U 必要要件として求められるレベルが高くなる
 - レギュラトリー要件
分析妥当性、GLP、CAP/CLIA認証*
 - 臨床的要件
臨床的妥当性、試験デザイン
 - 実際の運用可能性
必ずしも熟練した技能者、研究者が扱うとは限らない

*CAP (College of American Pathologists) は米国病理学会のことで、グルコース検査の標準化を目的に 1946 年に設立。
CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) は 1988 年に米国連邦政府が法律として制定した臨床検査室改善法 (CLIA法)。
米国内の全ての臨床検査室は法に基づきCLIA認定を受ける必要がある。

PMDA: **in vitroコンパニオン診断薬および関連する治療製品の承認申請に関する届出**

CDxは、当該治療薬の使用に必須であり、以下のいずれかに相当する:

- 特定の治療薬により良好に反応すると期待される患者を特定するために使用される
- 特定の治療薬に関連する有害事象の発現リスクが高いと思われる患者を特定するために使用される
- 特定の治療薬の用量、スケジュール、および投与中止を含む**治療を最適化**するために必要である

米国FDAより引用:

「バイオマーカーとは、新しい生物医学的発見のペース（速い）と、これらの発見が治療へと開発されるペース（遅い）との間のギャップを埋める機会である」



FDA U.S. Food and Drug Administration U. S. Department of Health and Human Services

バイオマーカーの分析 = 研究開発の Value Proposition



その他の考慮事項

U 開発プログラムでの必要性

- 患者の層別化は、臨床試験のコストおよび期間をコントロールする手段である

U コマーシャルでの必要性

- 競合品との差別化
- より早い上市

U 医療経済

- 患者の治療に価値をもたらす薬剤に対し、ペイヤーの関心が高まりつつある

診断薬は単なるアッセイではない



サンプル採取



出荷



受入



サンプル処理



検体抽出



医師の解釈



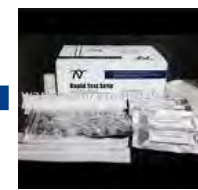
データのアーカイブ



データの解析



マーカー検出



アッセイの調製

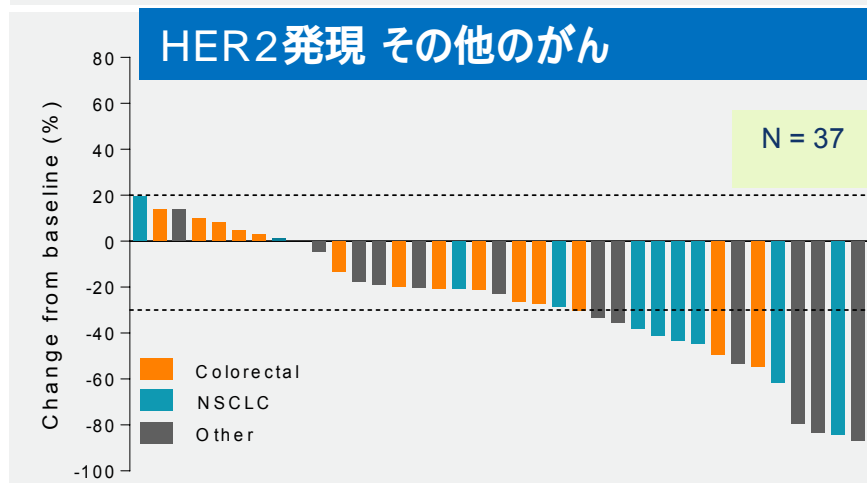
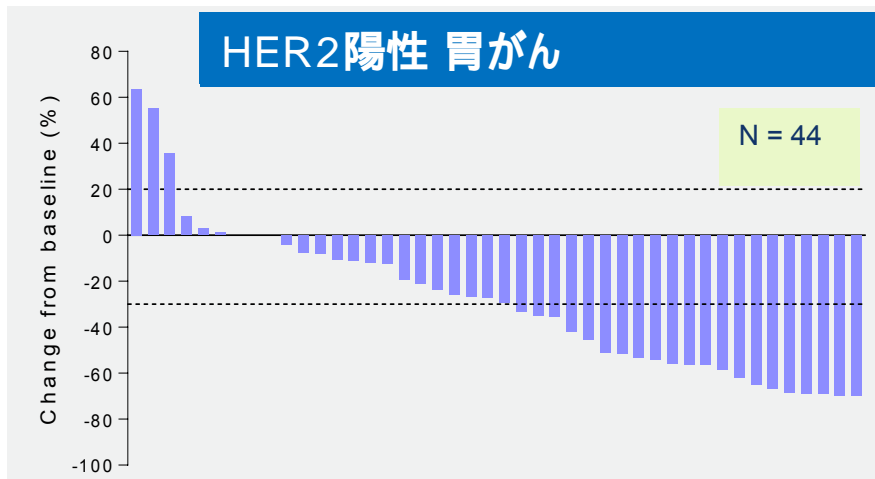
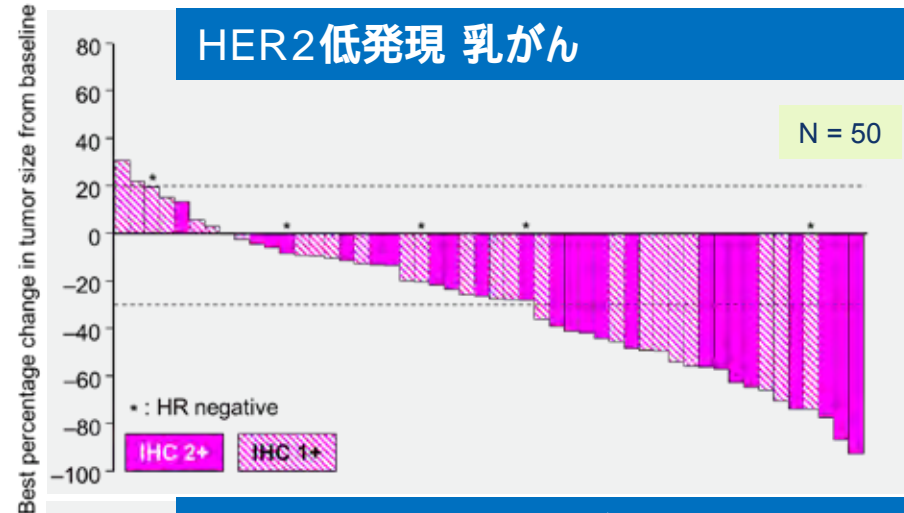
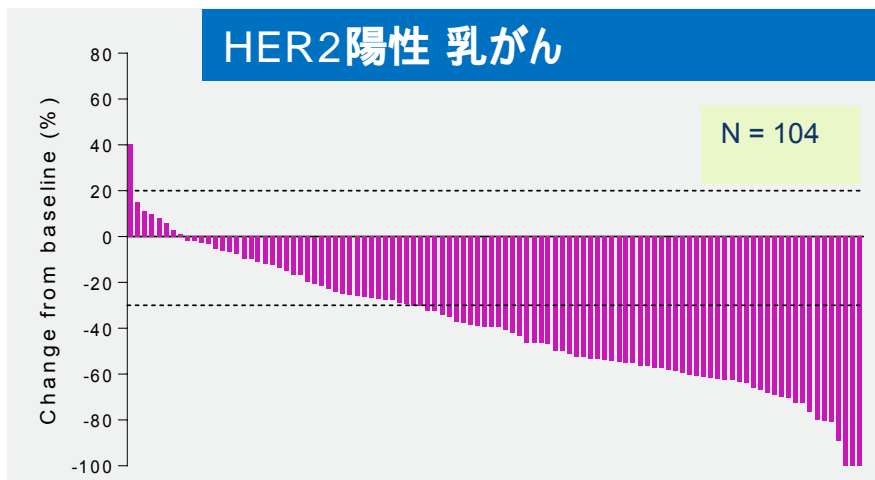
診断薬製品は、レギュレーションの対象となる最終製品を構成している、試薬、機器、ソフトウェア、アルゴリズム、手順を含む複雑なシステムである

医薬品とCDxの上市計画に必要な考慮事項

- U 製品流通-上市時のサプライチェーンの確保
- U 機器ベースおよび試験へのアクセスの提供
 - グローバルでの開発・マーケティングへの対応
 - ターンアラウンドタイム
- U 営業、医師、サポートスタッフなどへの研修プログラム
- U 製品問題報告を含む顧客サポート
- U 現場の技術支援

- u バイオマーカーとバイオマーカーによる医薬品開発
- u バイオマーカーアッセイ、コンパニオン診断薬（CDx）の開発
- u DSパイプラインにおけるバイオマーカー**

腫瘍タイプによる腫瘍縮小: (5.4 or 6.4 mg/kg)



HER2-Positive Breast Cancer, Gastric Cancer, HER2-Expressing Other cancers: ASCO 2018 Presentation

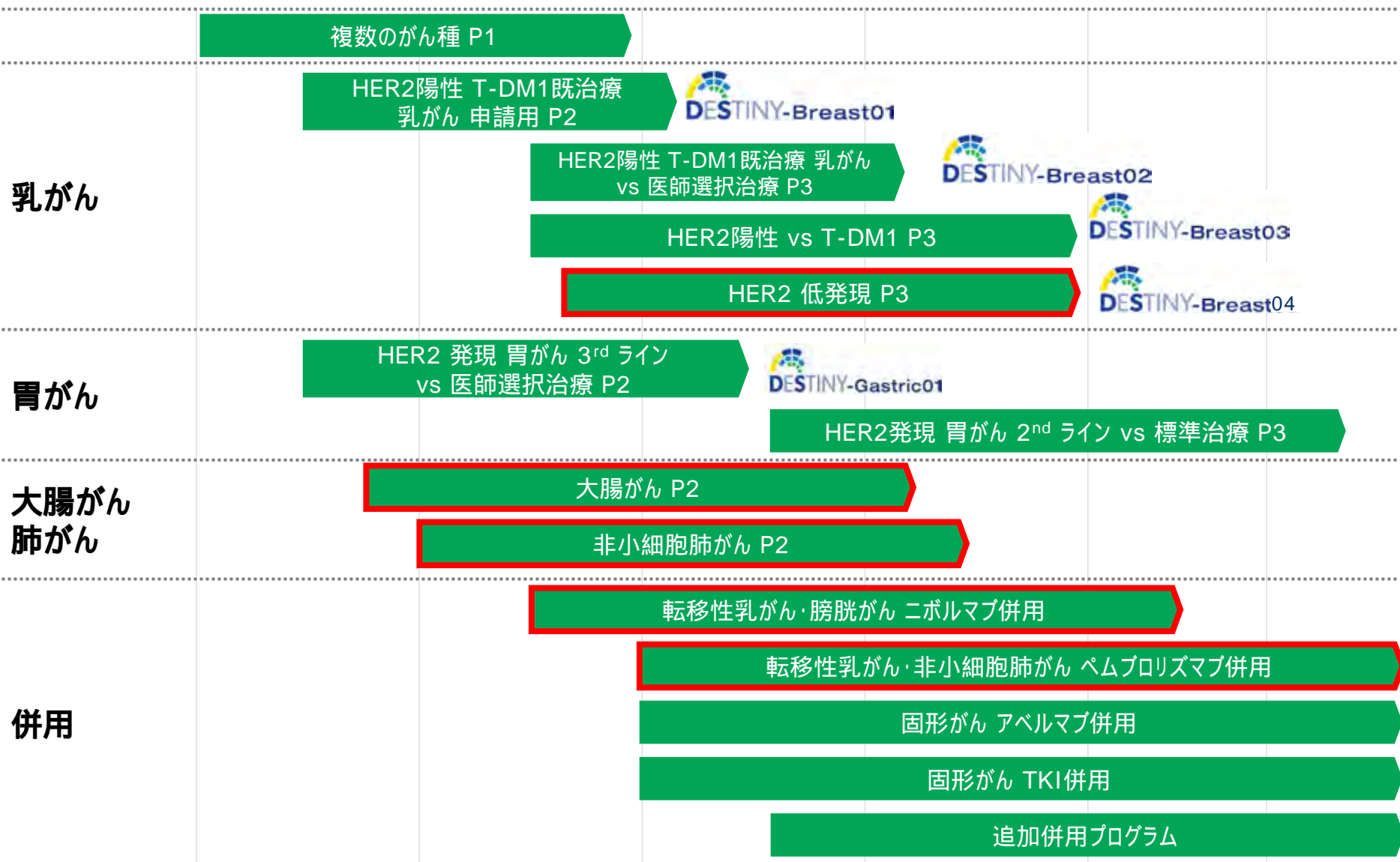
Includes subjects who had ≥ 1 postbaseline scan. Dotted lines denote 20% increase and 30% reduction in tumor size, respectively.

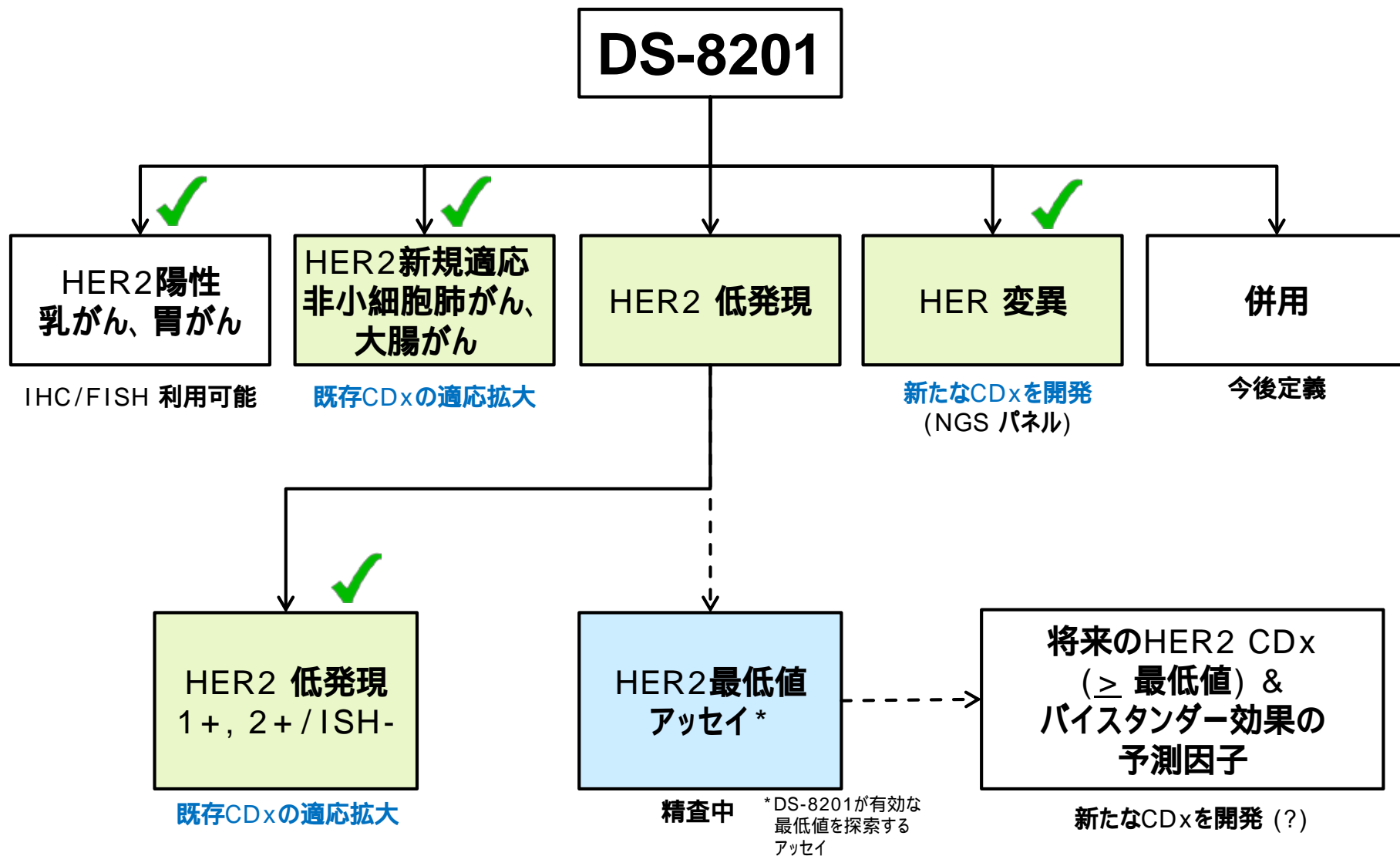
*Confirmed response includes subjects who had ≥ 2 postbaseline scans, progressive disease, or discontinued treatment for any reason prior to second postbaseline scan.

Data cutoff is April 18, 2018.

HER2-Low Breast Cancer: Modi et al, SABCS, 2018; Poster # P6-17-02, Abstract #486

DS-8201 : CDx 開発を検討中の臨床試験

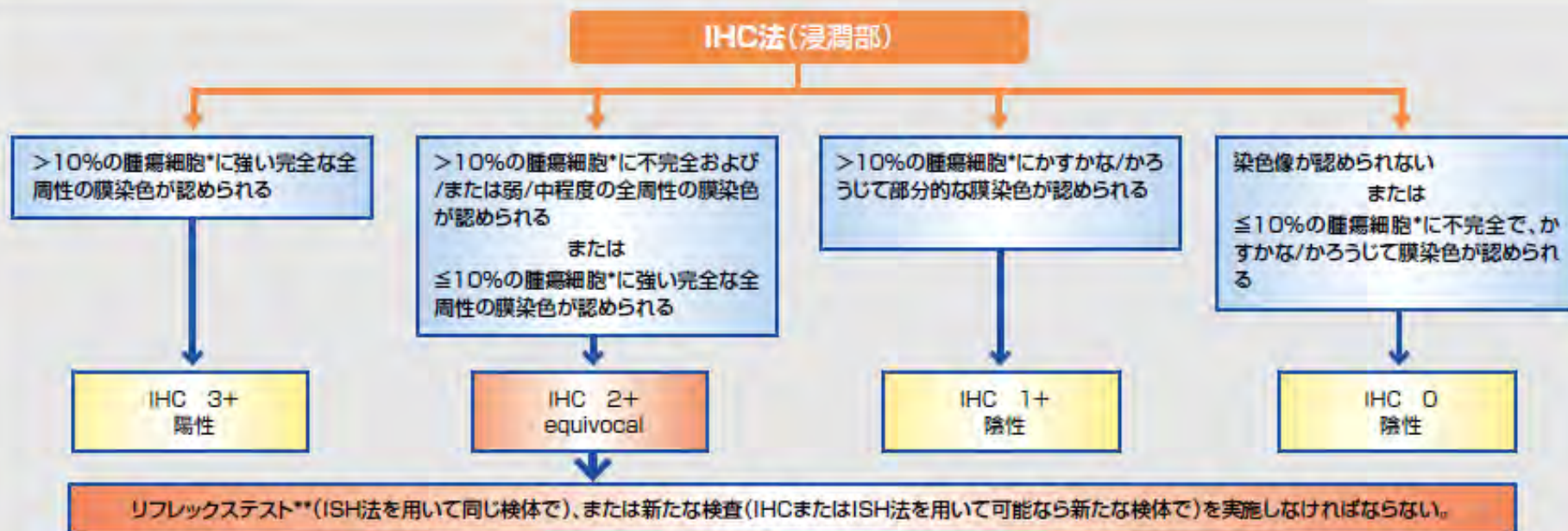




HER2 IHC (タンパク質)とISH (遺伝子)

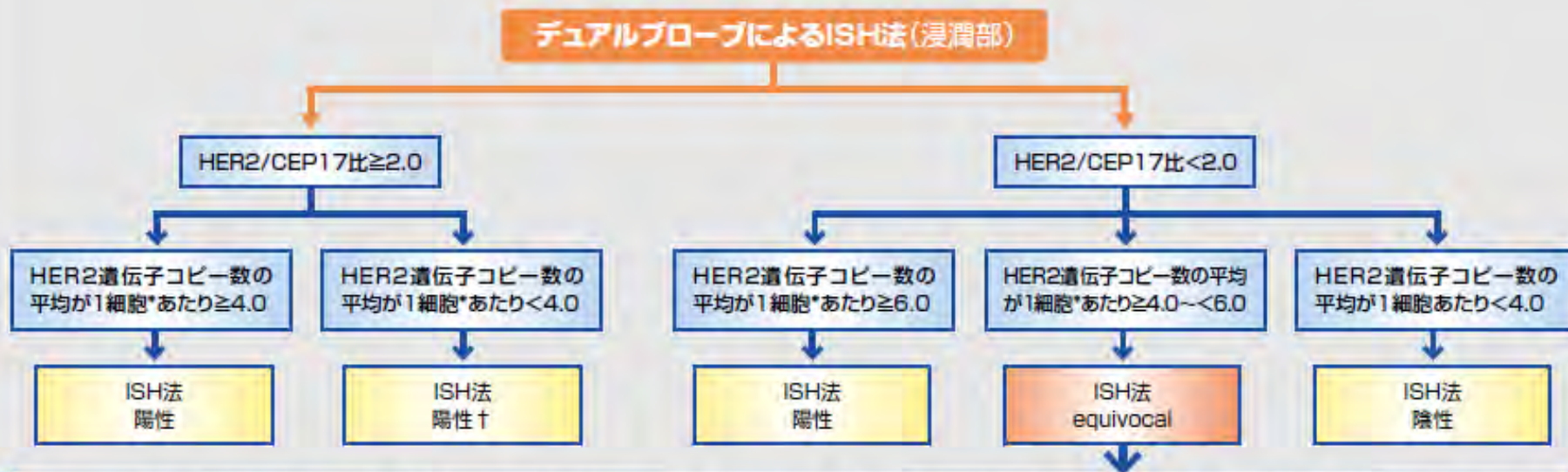
メソッド	標的	アッセイのスキーム	例
IHC	HER2 タンパク質	<p>茶色に発色</p> <p>抗HER2抗体</p> <p>HER2たん白</p> <p>二次抗体</p> <p>酵素</p> <p>組織切片</p>	<p>HER2 (3+)</p> <p>HER2 (-)</p> <p>陽性: HER2 3+ 50 μm</p>
FISH	HER2 遺伝子	<p>赤く発色 (Texas Red)</p> <p>緑に発色! (FITC)</p> <p>プローブ</p> <p>プローブ</p> <p>17番染色体</p> <p>HER2領域 (17q11.2-q2)</p> <p>セントロメア領域 (CEN)</p>	<p>Amp (+)</p> <p>Amp (-)</p> <p>陽性: 赤(HER2)/緑(CEN) 2.0</p> <p>https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29037_her2fish_interpretation_guide_breast_us.pdf</p>
DISH	HER2 遺伝子	<p>黒く発色</p> <p>赤く発色</p> <p>酵素</p> <p>酵素</p> <p>DNP</p> <p>DIG</p> <p>プローブ</p> <p>プローブ</p> <p>17番染色体</p> <p>HER2領域 (17q11.2-q2)</p> <p>セントロメア領域 (CEN)</p>	<p>Amp (+)</p> <p>Amp (-)</p> <p>Black : cluster</p> <p>Red/Black : 1.0</p> <p>陽性: 黒 (HER2)/赤 (CEN) 2.0</p> <p>http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/tissue_diagnostics/Parameter/breast-pathology/06989217001_EN_EA_Interpretation-Guide-HER2-Dual-ISH-EN.pdf</p>

現在の乳がん診療におけるHER2 IHCスコアリング



*低倍率の対物レンズで容易に評価でき、均一および近接する浸潤細胞集団 **病理医が主治医の判断を得ることなく行うテスト

現在の乳がん診療におけるHER2 ISHスコアリング



*均一および近接する浸潤細胞集団 **病理医が主治医の判断を得ることなく行うテスト²⁾

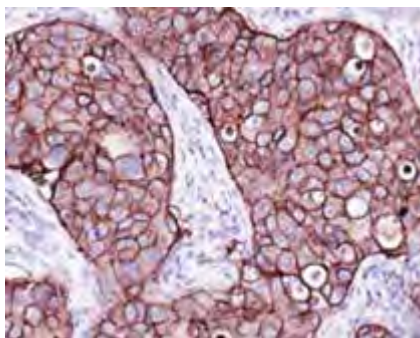
†この場合、Ch17モノソミーの可能性がある

HER2の再定義

HER2は、1998年9月にIHC (細胞表面上のタンパク質の過剰発現)
(ハーセプチンの承認)によって定義された。

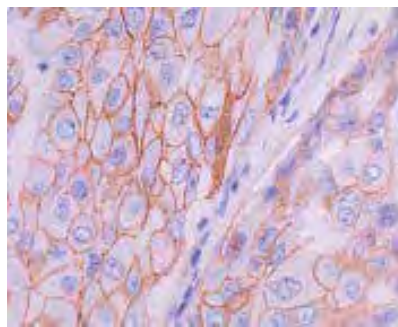
HER2は、HER2経路に「依存」していると認識される腫瘍においてHER2の
過剰活性化を遮断するように特別に設計されたHER2修飾薬(トラスツズマブ、
ペルツズマブ、アフアチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ)によって同定されていた。

HER2 High

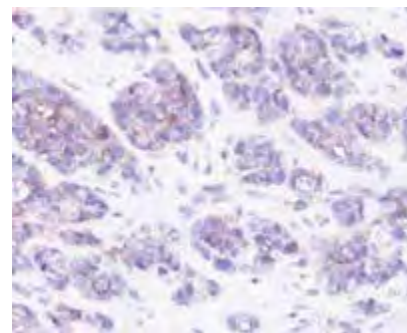


3+

HER2 Low

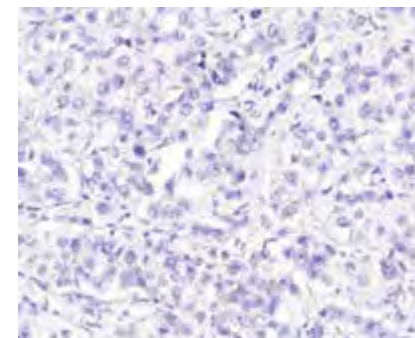


2+

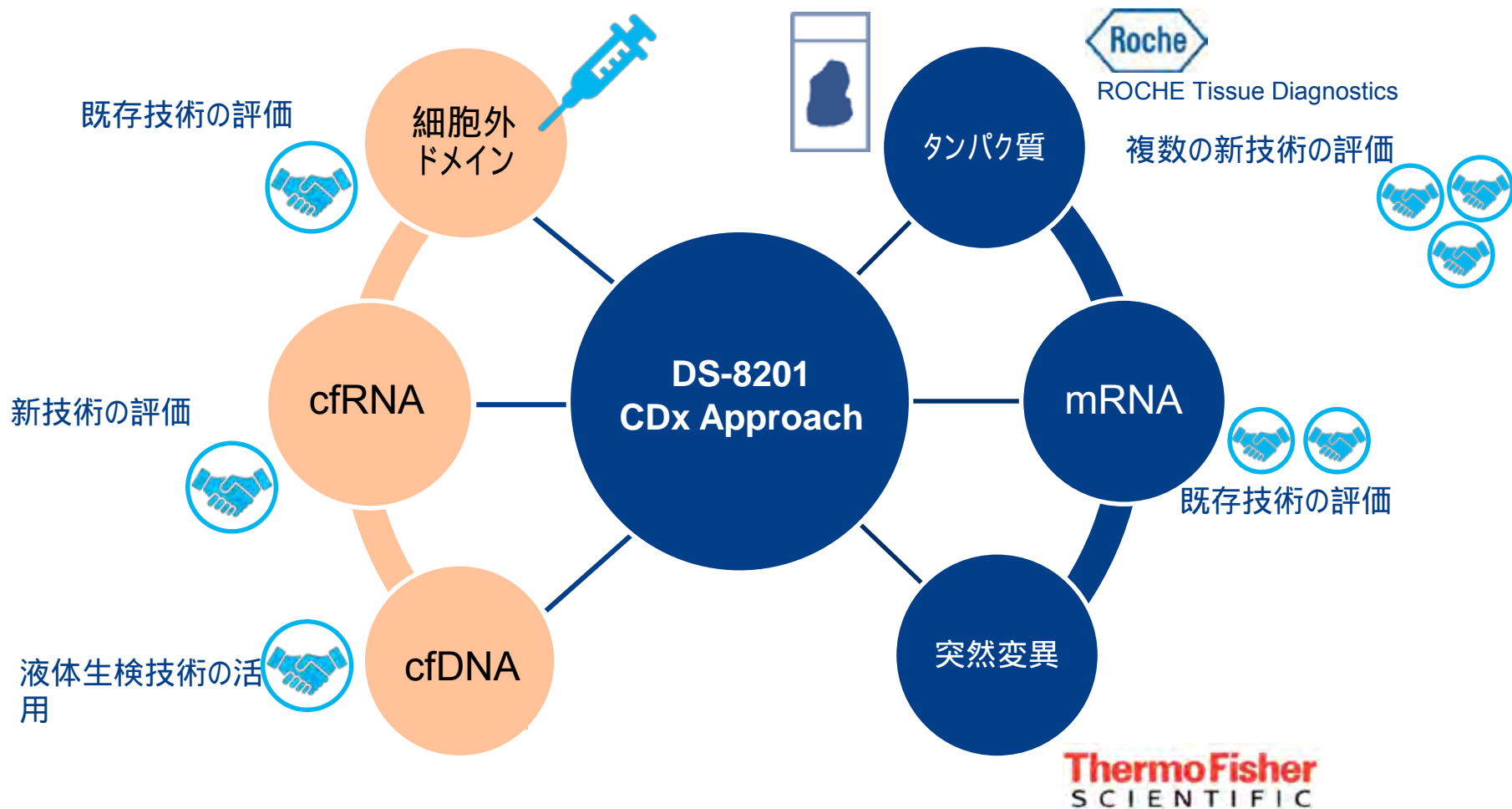


1+

HER2 Neg

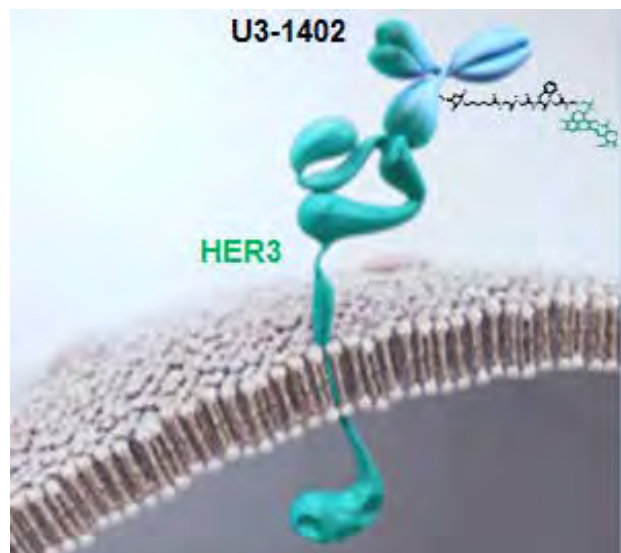


-



DSは多くのテクノロジー・リーダーと提携

HER3はADC スマートChemoの重要なターゲット

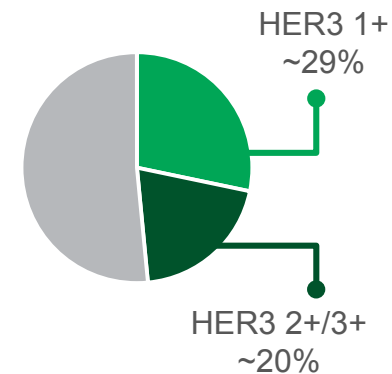


同じADC技術
DAR8



パトリツマブ
臨床で300例以上の
安全性と忍容性を確認
済みのモノクローナル抗体

HER3発現
乳がん試験でスクリーニン
グされた188人の患者

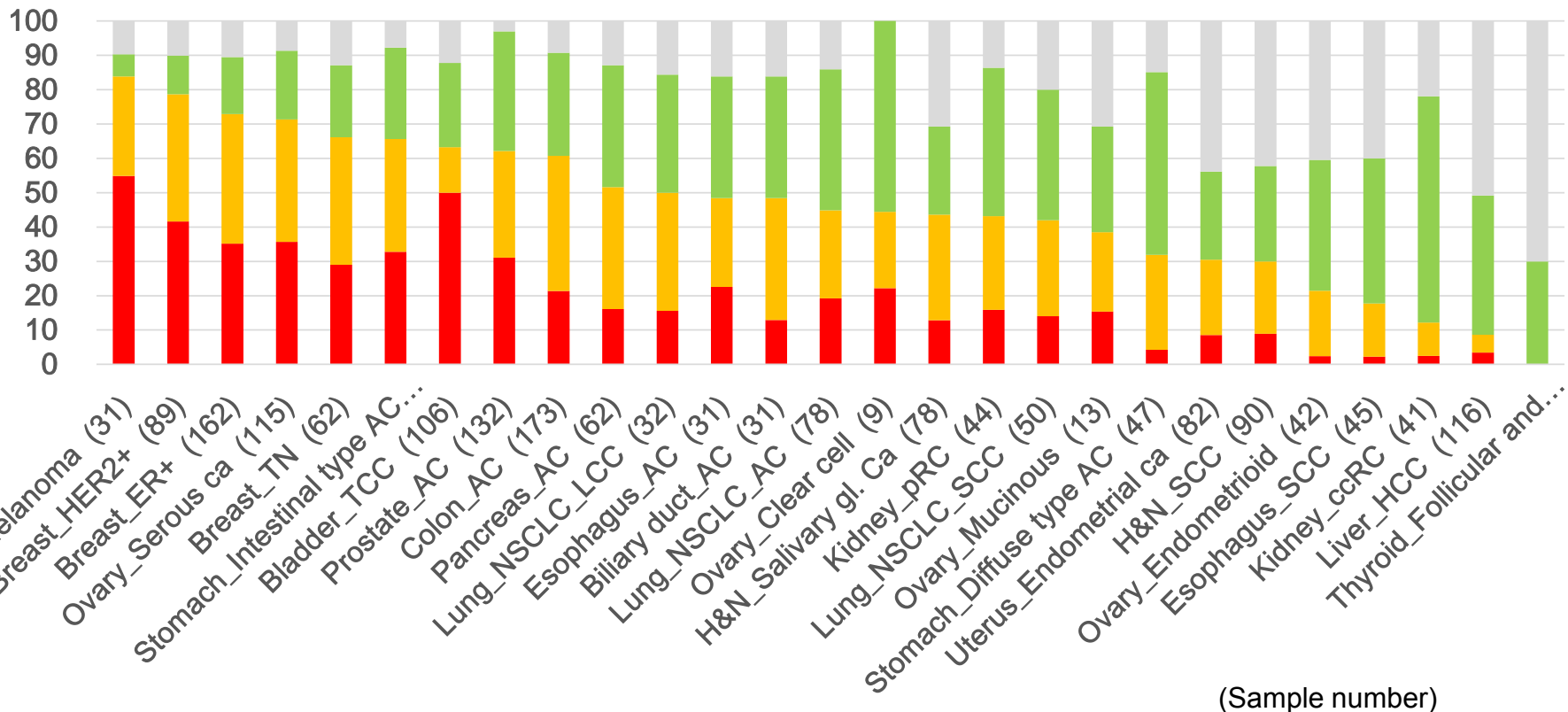


Source: *Clin Cancer Res* 2013 Jun 1;19(11):3078-87; *Cancer Chemother Pharmacol* 2014 Mar;73(3):511-6.

U3-1402 : がん種によるHER3の発現

HER3 Expression in Cancer

3+ 2+ 1+ 0



(Sample number)

Data from internal analysis using in-house IHC assay of cancer tissue samples (purchased TMA samples). Majority of tissue from primary tumor. Internal pathologist scored following HER3 scoring criteria.

HER3の発現は以下の多くのがん種で観察された。
 乳がん、肺がん、前立腺がん、大腸がん
 卵巣がん、膀胱がん、メラノーマなど

- バイオマーカーは効率的かつ生産的な開発において必須である
- バイオマーカーによって、正しい適応と正しい患者を見つけ、薬剤の効果を確かめ、薬剤の生物学的効果を理解することができる
- 第一三共は、バイオマーカー/データによる開発アプローチによって臨床開発を加速していく
- バイオマーカーは、フォワード&リバース トランスレーショナルリサーチのサイクルを推進する
- バイオマーカーの開発は、仮説の設定に始まり、臨床アッセイの開発、CDxの開発までを含む
- 第一三共は、DS-8201のHER2診断薬を開発しており、HER2診断の再定義を行っている
- 第一三共は、U3-1402などの他のADCパイプラインにおけるCDxの必要性を検討している



Daiichi-Sankyo
cancerenterprise

Care. Compassion. Science.
It's Our Obligation.