

# 第14回 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

## 個別化医療における薬剤と検査薬と開発に向けての課題

製薬企業より：

CoDx どのように開発を進めていくか ～自社開発の経験から～

アステラス製薬(株) 臨床薬理部

竹下 滋



1. 医薬品開発におけるバイオマーカーの臨床応用
2. 製薬会社における CoDx 開発の試み
  - 個別化医療の推進
  - CoDx 開発を推進する体制の構築
3. 製薬会社における CoDx 開発に向けての課題
4. まとめ

# 1. 医薬品開発におけるバイオマーカーの臨床応用: バイオマーカーの使用用途

## 【バイオマーカーの具体的な使用用途】

バイオマーカーは、以下を含む広範な目的で使用され得る

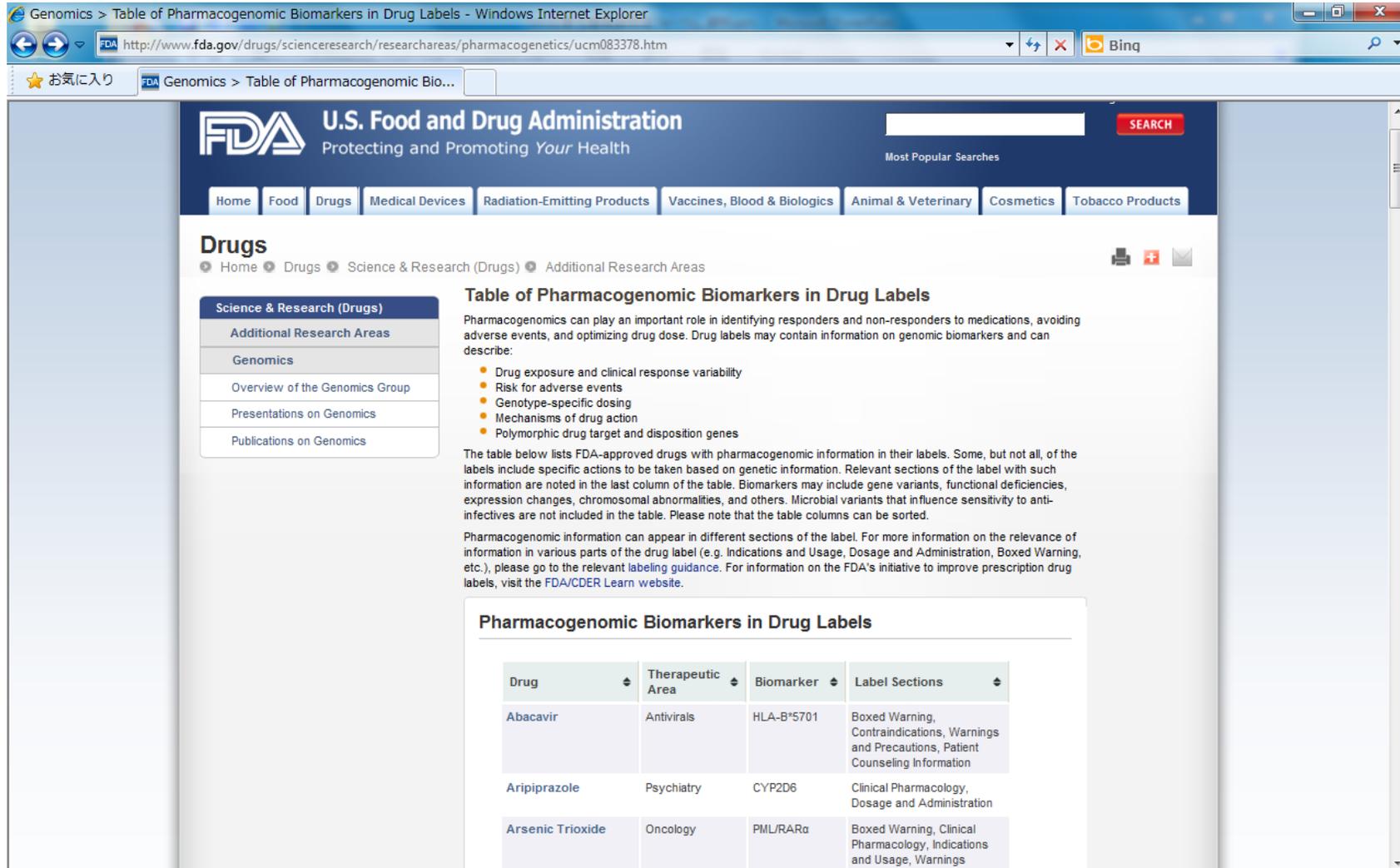
- **患者／被験者選択**
  - **選択／除外の基準**
  - **試験のエンリッチメント及び層別化**
- **疾患の病態及び／または予後の評価**
- **作用機序の評価**
- **用量最適化**
- **薬物応答のモニタリング**
- **有効性の最大化**
- **毒性／副作用の最小化**

(引用: ICH-E16, 薬食安発0120第1号 医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー: 適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式)

# 1. 医薬品開発におけるバイオマーカーの臨床応用: Pharmacogenomic (PGx) Biomarkers

ゲノムバイオマーカーの臨床応用:

遺伝子背景の違いによって薬剤の応答性(薬物動態, 安全性, 有効性)が異なることがあり, 臨床でのPGx解析から得られた結果が添付文書に反映されている



The screenshot shows the FDA website page titled "Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels". The page includes a navigation menu with categories like Home, Food, Drugs, Medical Devices, etc. The main content area features a sidebar with "Science & Research (Drugs)" and "Additional Research Areas" sections. The main text explains the importance of pharmacogenomics in drug labeling and lists key points such as drug exposure variability, risk for adverse events, and genotype-specific dosing. Below the text is a table listing specific drugs and their associated biomarkers and label sections.

Drug	Therapeutic Area	Biomarker	Label Sections
Abacavir	Antivirals	HLA-B*5701	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
Aripiprazole	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology, Dosage and Administration
Arsenic Trioxide	Oncology	PLMRARα	Boxed Warning, Clinical Pharmacology, Indications and Usage, Warnings

# 1. 医薬品開発におけるバイオマーカーの臨床応用: 抗癌剤における患者層別バイオマーカーの応用

抗癌剤の開発でもバイオマーカーの活用されており, その多くは患者層別バイオマーカーとして利用され, 結果として添付文書(効能・効果, 適応症)欄に反映されている

**Table 1** | Examples of predictive biomarkers for drug response

Blomarker	Cancer type	Drug therapy	Drug target
<i>HER2</i> (gene amplification)	Breast	Trastuzumab	HER2
Estrogen receptor (protein expression)	Breast	Tamoxifen	Estrogen receptor
<i>BCR-ABL</i> (gene translocation)	CML	Imatinib, dasatinib, nilotinib	<i>BCR-ABL</i>
<i>EGFR</i> ± <i>KRAS</i> ( <i>KRAS</i> mutation)	CRC	Cetuximab, panitumumab	<i>EGFR</i>
<i>EGFR</i> (kinase domain mutation)	NSCLC	Erlotinib, gefitinib	<i>EGFR</i>
<i>PML-RAR</i> (gene translocation)	APL	<i>All trans</i> retinoic acid	<i>PML-RAR</i>
<i>BRCA1/2</i> (mutation)	Breast	Olaparib, veliparib	PARP
<i>BRAF</i> V600E (mutation)	Melanoma	Vemurafenib	<i>BRAF</i>
<i>ALK</i> (rearrangements)	NSCLC	Crizotinib	<i>ALK</i>

Abbreviations: APL, acute promyelocytic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; CRC, colorectal cancer; NSCLC, non-small-cell lung cancer.

[引用] La Thangue, N. B. & Kerr, D. J., Nat. Rev. Clin. Oncol. 8, 587–596 (2011)

## 2. 製薬会社における CoDx 開発の試み

## 2. CoDx 開発の試み:

### Definition of “Precision Medicine” in Astellas

これまでの新薬開発

Mass Medicine

同じ診断名の病気に対して  
同一の薬剤を提供

これからの新薬開発

Precision Medicine

厳密に定義された患者セグメントに  
高い効果の薬剤を提供

#### Precision Medicine:

「分子標的と精密診断に基づき、厳密に定義された患者セグメントに対して、高い効果を示す治療薬」

- 高い有効率, 低減された副作用
- 特定の患者集団を対象とする, 効率的な臨床試験  
→ 適切な患者集団に対してより早く新薬を提供できる
- レスポンダーにのみ投与することによる医療経済上のメリット

## 2. CoDx 開発の試み: “Precision Medicine” development in Astellas

Right drug  
for  
right patient

=

Drug targeting causal  
molecule for disease

X

Companion diagnostic  
to  
identify right patients

Partnering with  
diagnostics company

Project	Target cancer	Companion Diagnostics Development ongoing	Mechanism of action	Remarks
Enzalutamide MDV3100	Breast cancer	✓	Androgen receptor inhibitor	
Quizartinib AC220	Acute myeloid leukemia	✓	FLT3 kinase inhibitor	
ASP3026	Cancer	✓	ALK tyrosine kinase inhibitor	
Erlotinib (Tarceva)	NSCLC (1st line for patients with EGFR mutation, adjuvant), : HCC, Colorectal cancer, Pediatric ependymoma	✓	HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitor	A companion diagnostic, the cobas® EGFR Mutation Test currently under review
AGS-16M8F/ AGS -16C3F	Renal cancer	✓	Antibody utilizing ADC (Target: ENPP3)	
ASG-5ME	Prostate cancer, Pancreatic cancer	✓	Antibody utilizing ADC (Target: SLC44A4)	
ASG-22ME	Solid tumors	✓	Antibody utilizing ADC (Target: Nectin-4)	

## 2. CoDx 開発の試み: 欧米の規制当局から発令されている CoDx 関連ガイダンス

### FDA

#### Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

#### In Vitro Companion Diagnostic Devices

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.  
Document issued on: July 14, 2011

You should submit comments and suggestions regarding this draft document within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this document that relate to CDRH contact Elizabeth Mansfield, at 301-796-4664, or [elizabeth.mansfield@fda.hhs.gov](mailto:elizabeth.mansfield@fda.hhs.gov); for questions for CBER contact Office of Communication, Outreach and Development (OCOD) at 301-827-1800 or 1-800-835-4709, or [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov); for questions for CDER, contact Christopher Leptak at 301-796-0017, or [christopher.leptak@fda.hhs.gov](mailto:christopher.leptak@fda.hhs.gov).



**April, 2005**

**Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper**

**July, 2011**

**In Vitro Companion Diagnostic Devices Draft Guidance**

### EMA



1 24 June 2010  
2 EMA/CHMP/641298/2008  
3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

- 4 Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and Assays in the context of drug
- 5 development
- 6
- 7 Draft

Draft Agreed by Pharmacogenomics Working Party	June 2010
Adoption by CHMP for release for consultation	24 June 2010
End of consultation (deadline for comments)	30 November 2010

8  
9  
10 Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to [PGWPsecretariat@ema.europa.eu](mailto:PGWPsecretariat@ema.europa.eu)

Keywords *Genomic biomarkers, Pharmacogenetics, pharmacogenomics, assays, platforms, genetic testing, drug development*

- 4 Reflection paper on methodological issues associated with
- 5 pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical
- 6 development and patient selection
- 7 Draft

Draft Agreed by Pharmacogenomics Working Party (PGWP)	March 2011
Adoption by CHMP for release for consultation	9 June 2011
End of consultation (deadline for comments)	25 November 2011

8

Precision Medicine の承認申請に向けて、製薬会社で、各規制当局の CoDx 審査にも対応できる新薬開発体制を早急に整備する必要がある

## 2. CoDx 開発の試み: CoDx 開発を推進する際に考慮すべき点

### 【自社開発での経験】

Precision Medicineの開発にあたっては、これまでの一般的な新薬の開発とは異なり、患者の層別のために適切な診断薬／診断法が必要となるため、新薬開発ストラテジーやスキームが複雑になっている

### 新薬／診断薬同時開発における CoDx 開発パートナーとの連携

- 製薬会社での診断薬開発に要する費用負担
- 製薬会社の新薬開発における意思決定と、CoDx 開発の時間軸とのギャップ
- 新薬と同時に診断薬の薬事承認を見据えた承認申請要件  
(例: FDAとのpre-IND meeting, pre-IDE meeting)
- 製薬会社内で診断薬開発の専門家及び経験の不足

## 2. CoDx 開発の試み: CoDx 開発を推進する際に考慮すべき点

**Precision Medicineの開発にあたって、複雑化した新薬開発の申請要件にも対応できるような社内インフラ整備が必須となる**

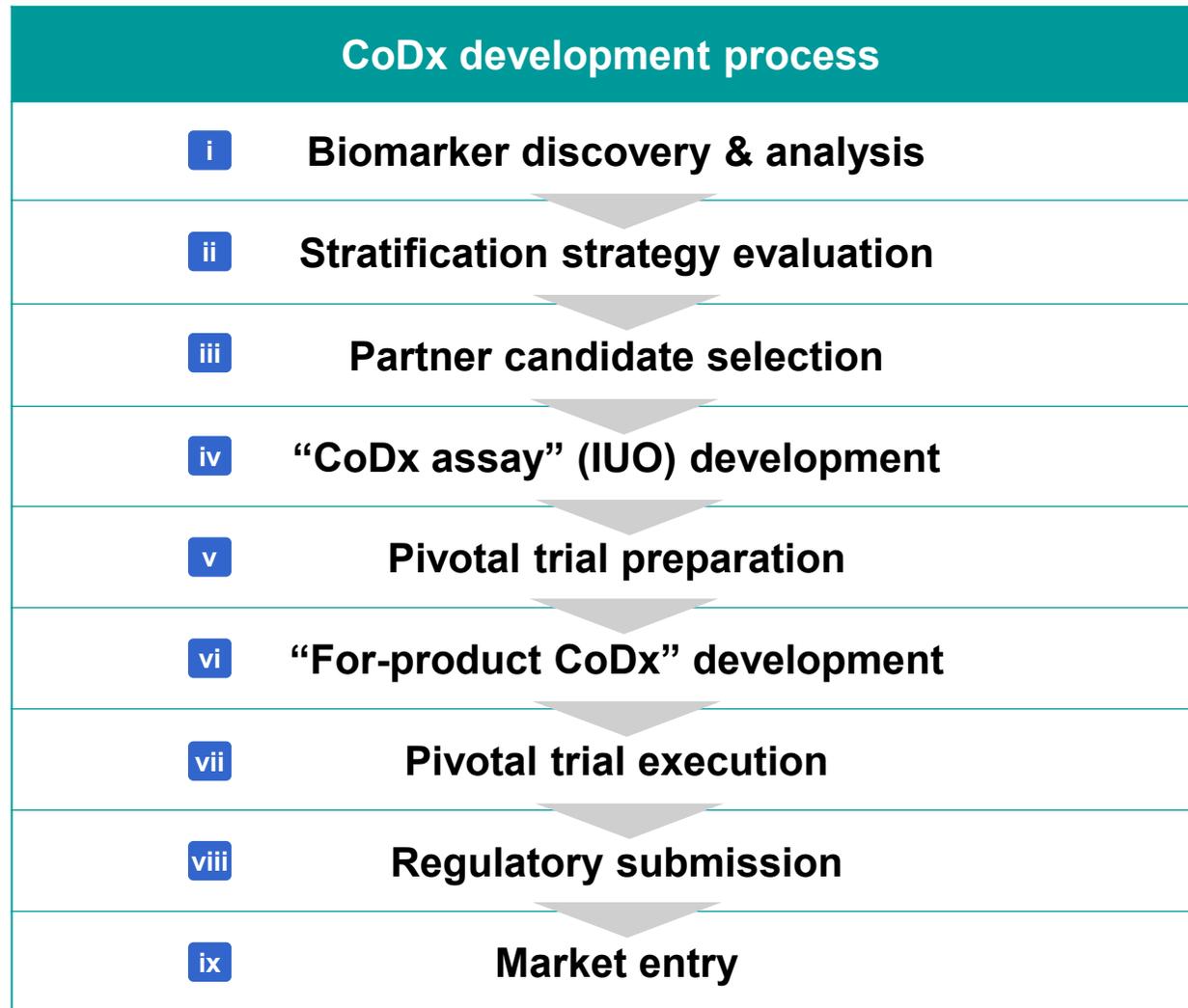


### **【弊社における対応】**

- 1. CoDx 開発に必要なプロセスをリスト化し、各プロセスにおける役割や責任所在を明確化**
- 2. CoDx 開発のシナリオを設定し、各シナリオに応じた CoDx 開発タイムラインを明確化**
- 3. 部門横断型の CoDx 推進ワーキングチームを発足**

## 2. CoDx 開発の試み:

### 弊社における CoDx 推進体制整備 – CoDx 開発プロセスの明確化 –



※ IUO: Investigational Use Only

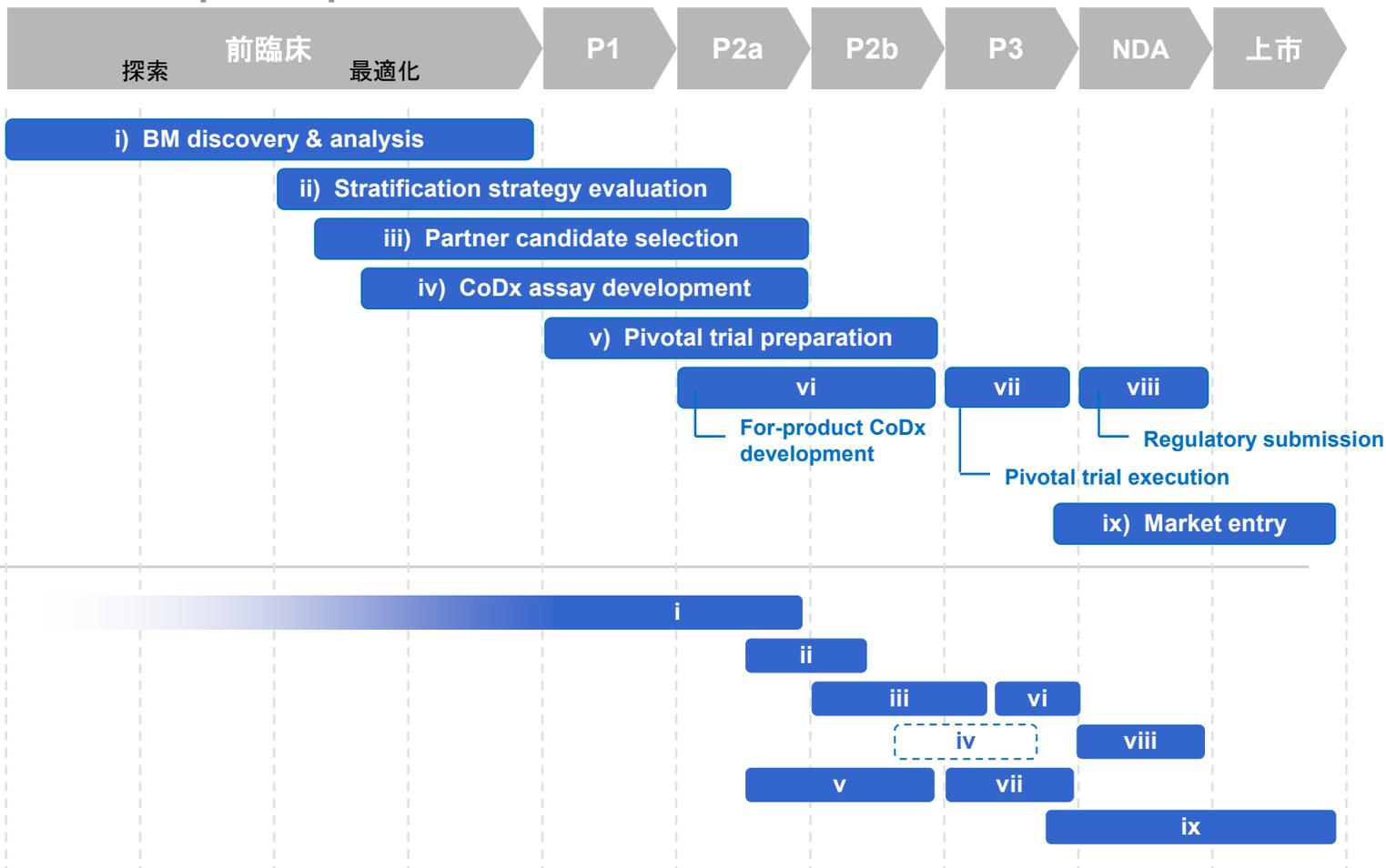
製薬会社における CoDx 開発タスクを9段階のプロセスに分類すると共に、役割や責任の所在を明確化した。

## 2. CoDx 開発の試み:

### 弊社における CoDx 推進体制整備 – CoDx 開発シナリオの明確化 –

CDx development scenarios

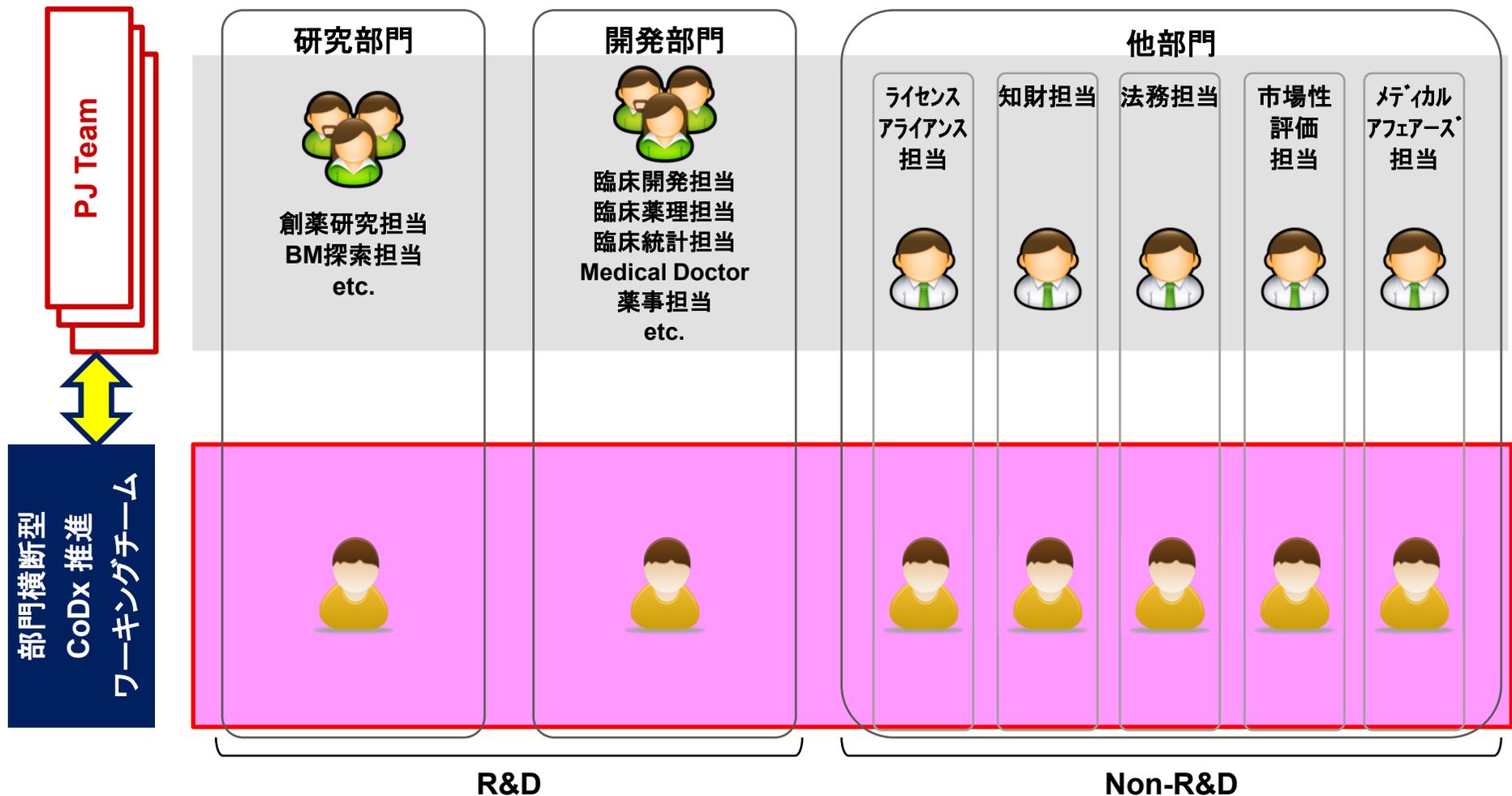
#### Rx development process



検討する患者層別 BM のアッセイ法に依存して、数種の CoDx 開発シナリオが想定される。それにより、各々の CoDx 開発プロセスの実施時期が異なる。

## 2. CoDx 開発の試み:

### 弊社における CoDx 推進体制整備 – CoDx 推進ワーキングチーム設立



- CoDx 推進ワーキングチームは、R&D及びNon-R&Dの関連部門メンバーで構成され、CoDx 開発の専門家集団としてknowledgeの蓄積を進める
- Dx パートナーとの連携など、個々のCoDx 開発をサポートする

### 3. CoDx 開発に向けての課題

### 3. CoDx 開発に向けての課題: 製薬会社の視点からの課題

- **CoDx 推進のための複雑な臨床開発・承認申請要件の対応**
  - ✓ **患者層別 BM の陽性陰性判定(カットオフ値設定)の難しさ**
    - 早期臨床試験の段階から臨床効果と BM 判定結果の相関比較が重要となる
    - Multiple な患者層別 BM 等, 複雑な BM では陽性陰性判定が困難となる
  - ✓ **新薬開発と診断薬開発のタイムラインの違い**
  - ✓ **患者層別 BM 特定のタイミングに応じた戦略立案**
    - 後期臨床試験でレトロスペクティブ BM 特定された場合の同時申請が難しい
- **開発コスト**
  - ✓ **新薬とともに診断薬の開発に要するコスト負担増 (開発費, ライセンス料)**
  - ✓ **より希少な疾患治療薬・診断薬の市場性**
- **医療経済上の視点での患者への負担**

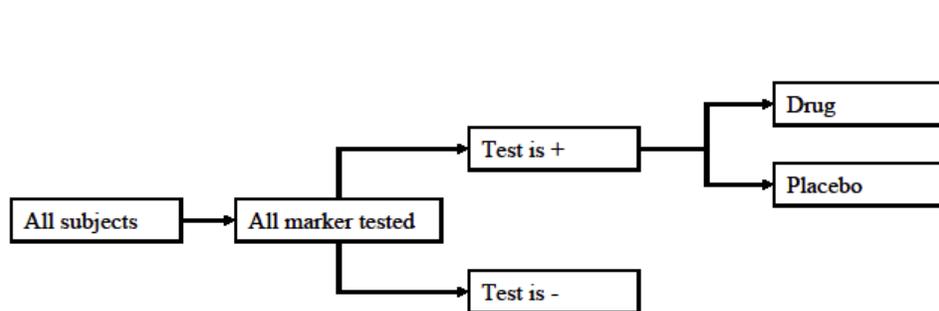
- ◆ **現状の課題を解決するために, CoDx を推進する体制・ガイダンスの整備が必要である**
- ◆ **既存の枠組みを超えた仕組みの構築が必要かもしれない**

### 3. CoDx 開発に向けての課題: 課題解決に向けた対応案

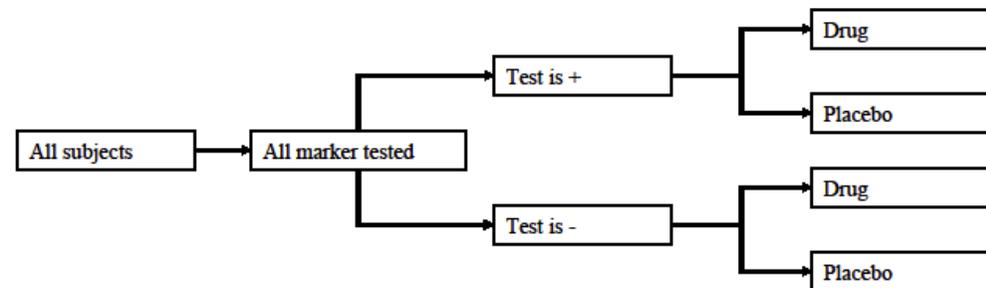
## 臨床試験計画における工夫

- 患者層別の陽性/陰性判断となるカットオフ値設定が難しい場合
- BM 陰性患者も組み入れるエンリッチメント・ストラテジー
  - 早期臨床試験から得られた暫定カットオフ値を用いた後期検証試験を設計し、陽性・陰性それぞれの検討から適切なカットオフを検証できることを期待
- 検証試験として有意性を示せる例数設計には注意が必要

Prospective, Screened - no possible effect in the marker-negative group



Patients Prospectively Screened and Stratified - where there is possible effect in the marker-negative group



(引用: FDA Draft Guidance “Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products”)

- 個別化医薬の推進のためには CoDx 同時開発は必須
- Precision Medicine開発成功のために、患者層別バイオマーカーの早期発見と診断薬パートナーとの早期連携が重要
- 様々なタイプの臨床開発に応じた、CoDx 開発を推進する体制・ガイドランスの整備が重要
  - ✓ 承認申請要件の対応
  - ✓ 診断パートナーとの連携
  - ✓ 現状の枠組みを超えた仕組みの構築
- 医療経済上の観点での適切な個別化医療推進体制構築



**Thank you for your kind attention !**

