

テーマ： ゲノム解析による希少フラクション の新薬開発治験に対する企業における 開発担当者の考え方

グラクソ・スミスクライン株式会社
開発本部 オンコロジー開発部門
向山 亮平

2013年6月15日

第15回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

(公財)がん研究会がん研究所内 吉田富三記念講堂及びセミナー室A&B

はじめに

本発表内容は、

抗悪性腫瘍薬の開発担当者である演者個人の考えを

まとめたものである。

従って、発表内容は演者の所属するGSKの公式見解ではない。

Agenda

- 希少がん・希少フラクション開発の例
- 希少フラクションを対象とした開発の悩み
- 解決策（理想論）
- 本当の不安
- クリアすべき課題

希少がんの例

- 希少がん
 - フラクションせずとも希少な癌腫
 - GSKでの事例
 - 悪性軟部肉腫 パゾパニブ
 - 慢性リンパ性白血病 オファツムマブ
 - 希少な癌腫かつフラクション
 - GSKでの事例
 - メラノーマ BRAF変異陽性 Dabrafenib, Trametinib,
 - メラノーマ MAGE-A3陽性 MAGE-A3

BRAF V600E/K変異陽性メラノーマ

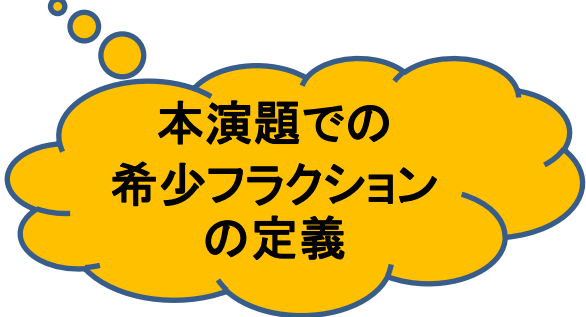


The screenshot shows the GSK website header with the logo and navigation links: Careers, Media, Investors, Consumers, and Home. Below the header is a navigation bar with links for Home, Explore GSK, Research, Partnerships, and Responsibility. A dropdown menu is open under 'Research', listing 'Press releases', 'From our CEO', 'Speeches & presentations', 'Social media', and 'Resource centre'. The 'Press releases' item is selected, displaying a news article titled 'Two new GSK oral oncology treatments, BRAF-inhibitor Tafinlar® (dabrafenib) capsules and the first MEK-inhibitor Mekinist™ (trametinib) tablets, approved by FDA as single-agent therapies'. The article text states: '- Both approved for unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation; Mekinist also approved for BRAF V600K mutation'. A light blue box at the bottom of the article indicates the issue date and location: 'Issued: 29 May 2013, London, UK and Philadelphia, U.S.'

2013年5月、米国においてBRAF 阻害剤とMEK阻害剤が承認されたが、承認された米国ではメラノーマは、希少癌ではなくBRAF変異率は約50 % 日本においては、メラノーマ自体が希少癌であり、BRAF変異率は約25 %

希少フラクション開発の例

- 希少フラクション
 - メジャーな癌腫であっても希少なフラクション
 - ALK, ROS1, RET融合遺伝子
 - アジア人NSCLCにおけるKRAS変異
 - 一部の癌腫におけるBRAF変異



本演題での
希少フラクション
の定義

GSKにおけるフラクシオン開発の実例

- HER2陽性胃癌
- 約20%の陽性率
- 5人に1人がコンスタントに陽性というわけではない
- 中には10回連続、20回連続陰性もあった
- 従って、数%の希少フラクシオンの開発を想像すると、



途方にくれます。。。。

希少フラクション開発の悩み

例えば、同一癌腫で
複数の希少フラクションを対象とした候補品
を持っている場合






候補品A for EGFR mutation

候補品B for KRAS mutation



候補品C for RET Fusion

⋮

大抵、開発ステージが異なる。

	2013	2014	2015	2016	2017
EGFR					
KRAS					
BRAF					
ALK					
RET					
ROS					

同時スクリーニングができない。。。。

	2013	2014	2015	2016	2017
EGFR	←→				
KRAS				←→	
BRAF	 <p>Cost × Efficiency × Patient ×</p> 				
ALK					
RET					
ROS					

希少フラクション開発の悩み2

優れた候補品をもっているが、
希少癌での単独開発に躊躇。



候補品A for ○○mutation

傍から見ると

A社



B社



C社



D社



E社



F社



G社






H社









各社、別々に悩んでいるように見えるだろう・・・











見方を変えると。。。

	2013	2014	2015	2016	2017
EGFR					
KRAS					
BRAF					
ALK					
RET					
ROS					















実は、各社同じように試験をやろうとしていますよね？

	2013	2014	2015	2016	2017
EGFR					
KRAS					
BRAF					
ALK					
RET					
ROS					

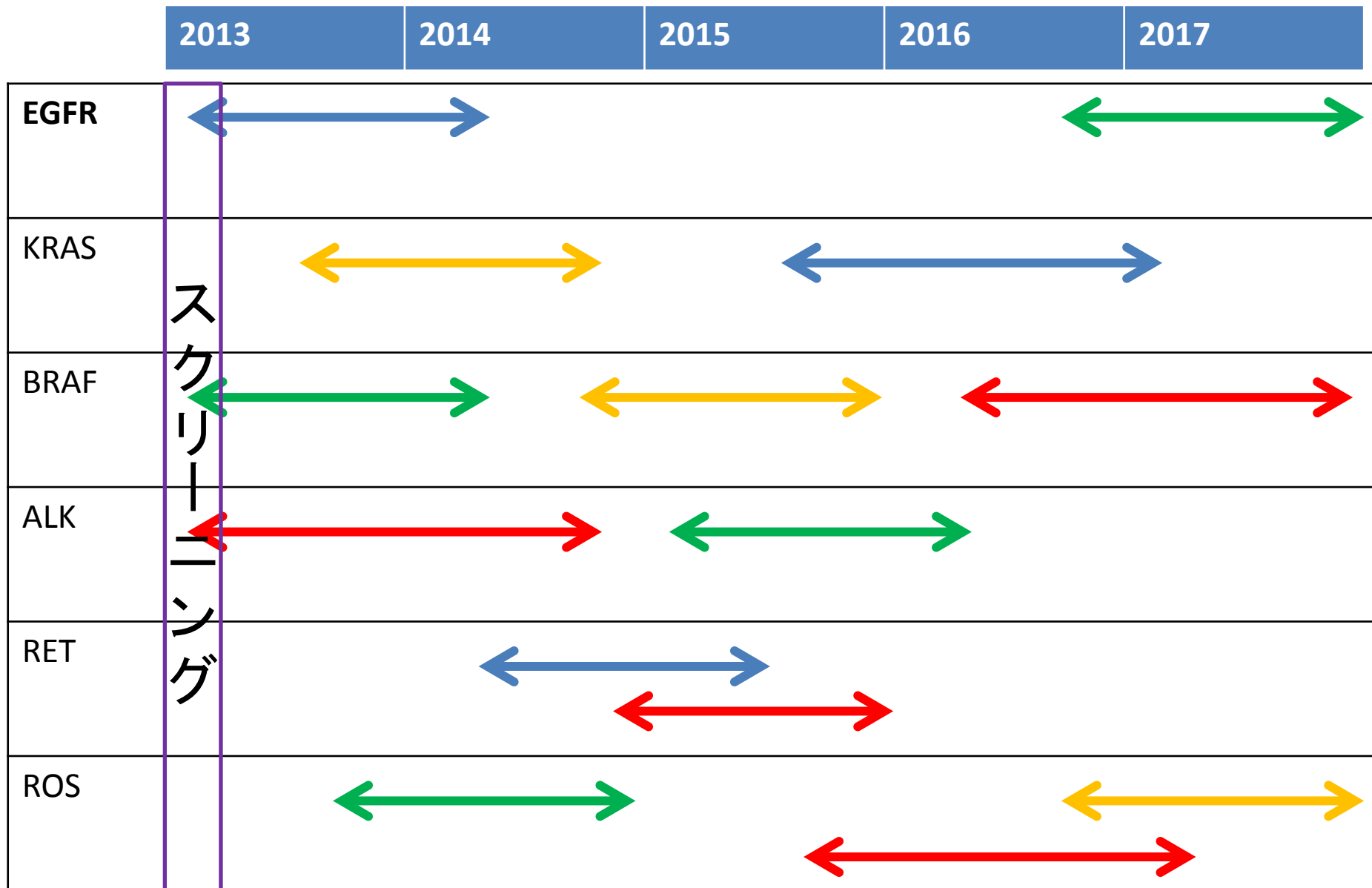
実は、各社同じように試験をやろうとしていますよね？

	2013	2014	2015	2016	2017
EGFR					
KRAS					
BRAF					
ALK					
RET					
ROS					

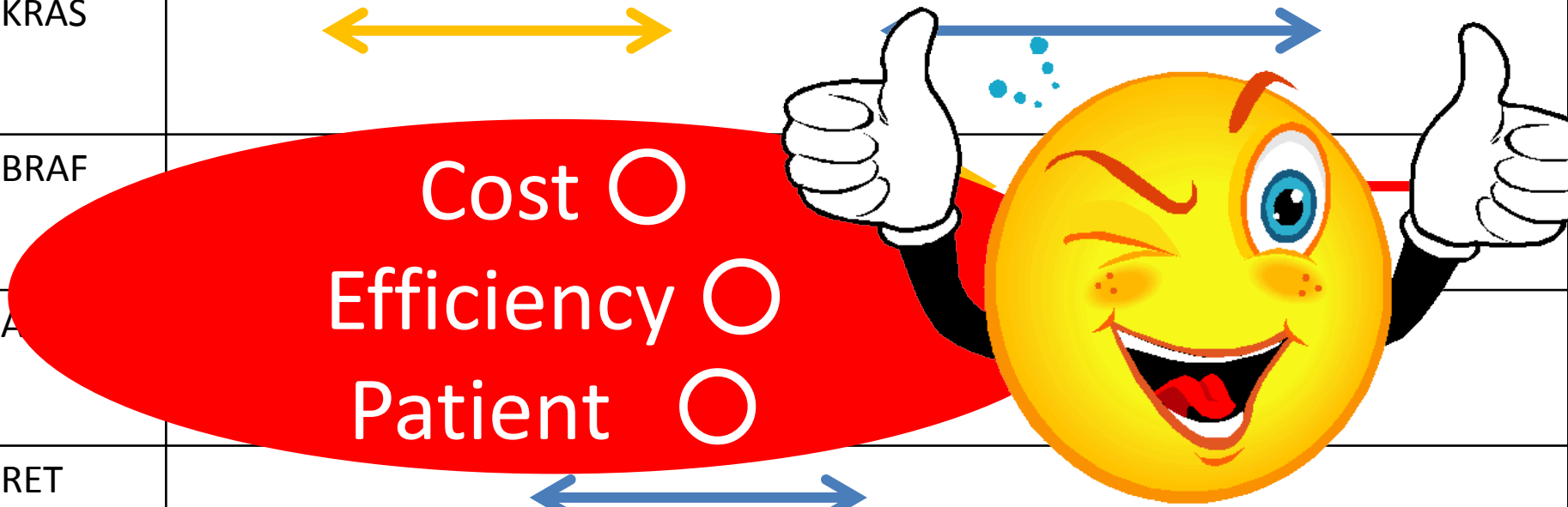
実は、各社同じように試験をやろうとしていますよね？

	2013	2014	2015	2016	2017
EGFR					
KRAS					
BRAF					
ALK					
RET					
ROS					 

一緒にスクリーニングすることができれば？



	2013	2014	2015	2016	2017
--	------	------	------	------	------

EGFR	←→			←→	
KRAS	←→			←→	
BRAF	 <p>Cost ○ Efficiency ○ Patient ○</p>				
A					
RET		←→		←→	
ROS	←→			←→	

各社・各開発品を共同でスクリーニングできないか？

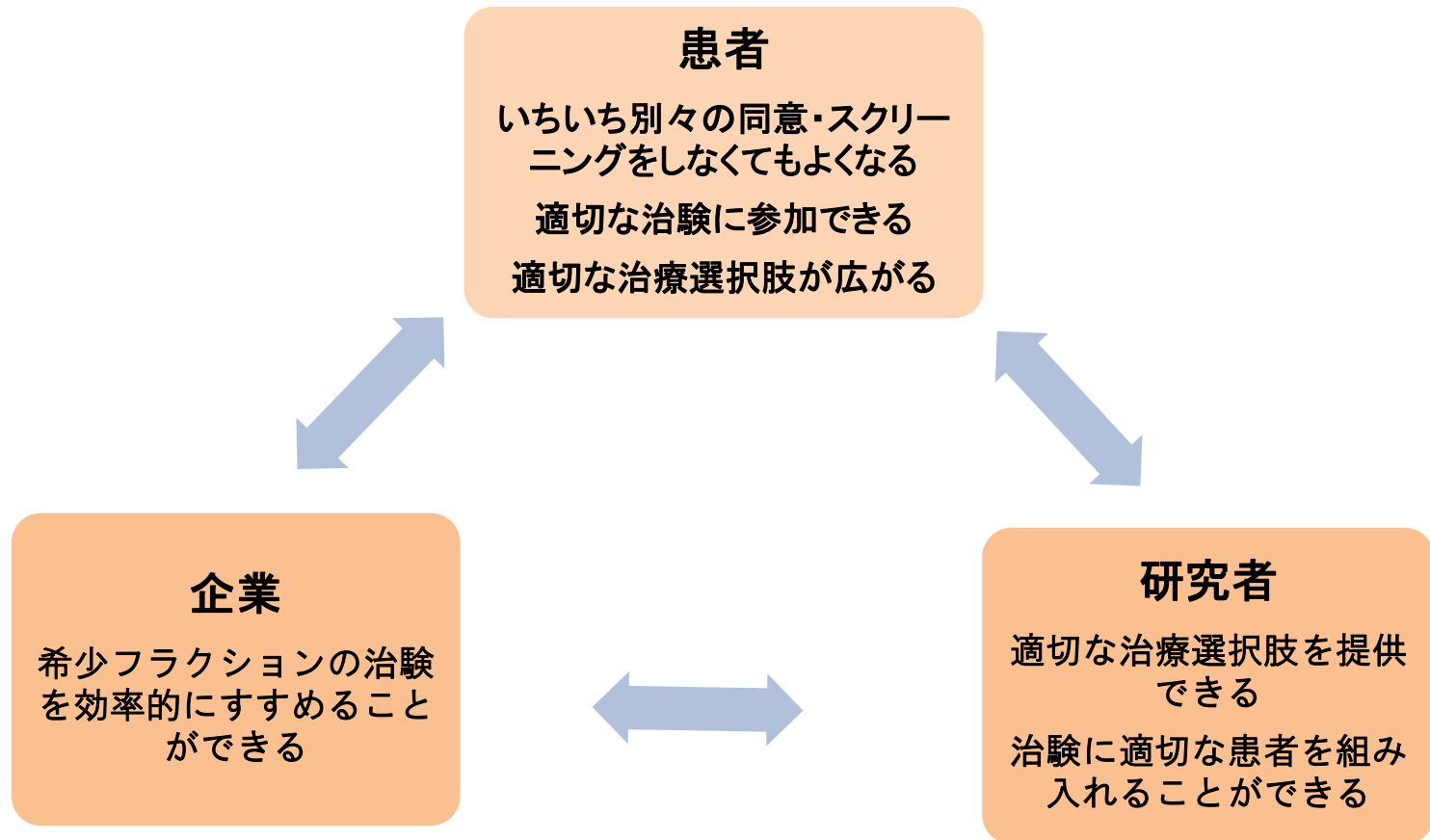
競合関係

会社	開発品	ターゲット											
		EGFR	KRAS	BRAF	ALK	RET	ROS	XXX	XXX	XXX	XXX	...	
A社	A		✓										
	B	✓											
	C			✓						✓			
B社	D				✓								
	E					✓							
C社	F						✓						
	G		✓					✓					
	H										✓		
D社	I								✓				✓
	J			✓									
	K										✓		

これらをすべて網羅したスクリーニング (NGS etc)

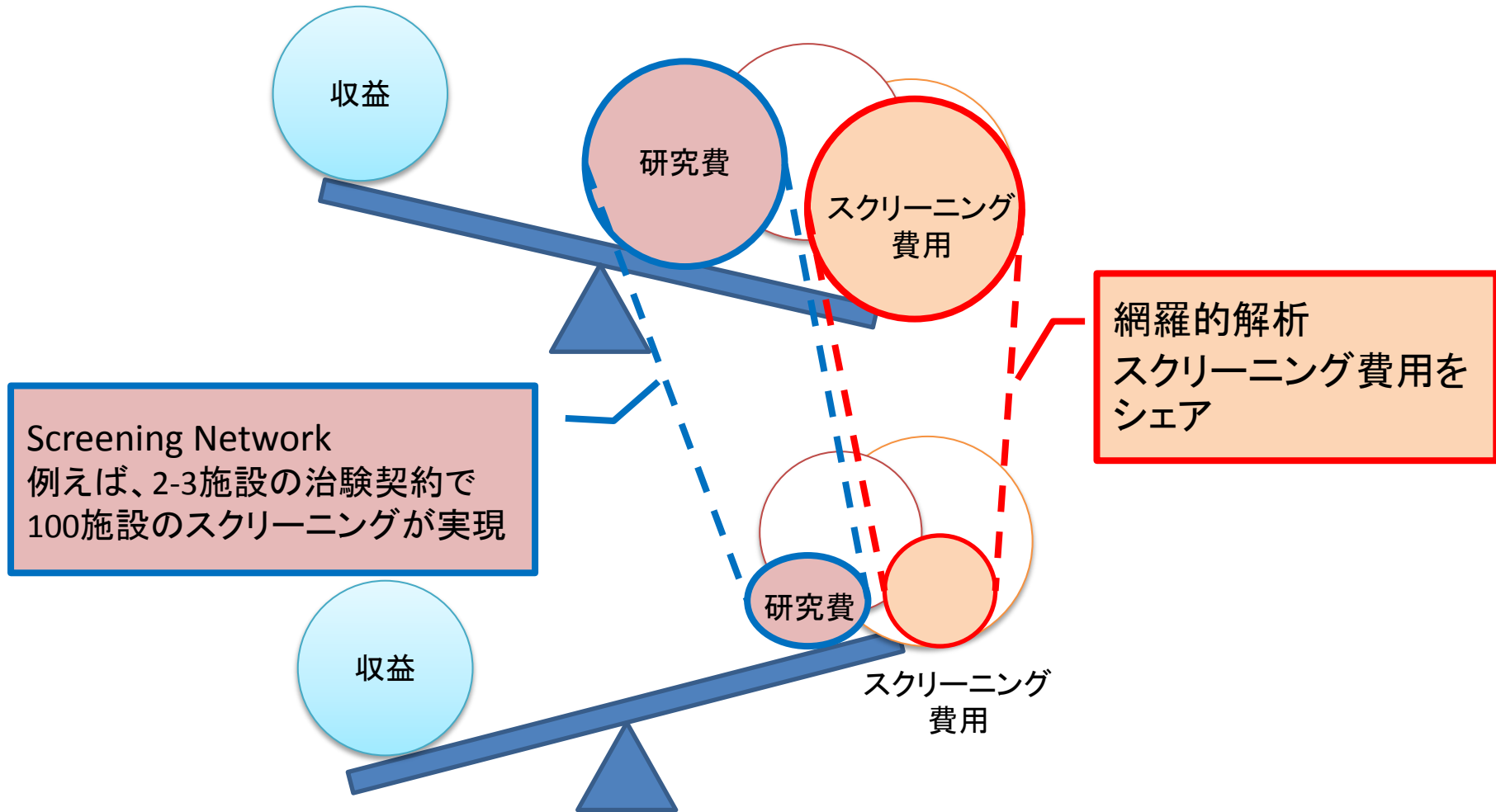
互恵関係

共同スクリーニングが実現し、 企業の希少フラクシオン治験が盛んになればなるほど



- 副産物として、
 - 疫学情報が得られる！？（例：日本人における〇〇変異率）
 - 複数回のSingle plex検査の実施をさけることができる！？

投資と収益



投資効率の改善

つまり、、、

投資効率の改善

- 企業の投資が活発になり、
- この共同スクリーニングを支える企業数が増え、
- 一層のコスト減効果を生みだし、
- さらに企業の希少フラクションに対する投資意欲が高まる
- 患者さんのメリットが高まる

好循環が生まれる

希少フラクション開発に対する企業の不安

- 本当の不安は、開発段階ではなく**市販後**では！？
- Single plexのコンパニオン診断薬(cDx)が乱立した場合
 - 数%の希少フラクションに期待して検査してくれるだろうか？
- 実質の治療機会提供は、検査率に依存し極めて限定されると予想



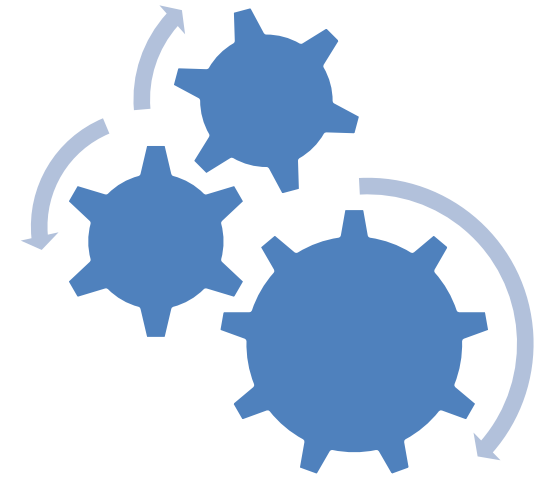
- 前述の共同スクリーニングがある程度全国患者をカバーできる規模になれば、Single plexのcDx検査率の向上が期待される！



- ただし、共同スクリーニングが**永続的**に持続する仕組みがないと企業は安心して投資できない。

つまり、、、

- この共同スクリーニングの永続性を担保すると宣言できれば、
- 企業は**安心して投資が可能**となり、
 - 結果、**希少フラクシオン開発が活性化**
 - 共同スクリーニングを**支える企業が増える**
 - **患者さんのメリットが高まる**



好循環

しかし、、、

- Targetが出しつくされ治験が衰退する時期が来るかもしれない。
- この共同スクリーニングを支える方法は？

クリアすべき課題

- 技術的問題
- 各社の費用負担
- 秘密保持
- 特許の問題

などなど

- オープンな議論の場がほしい