

静岡がん会議

2006

新しい薬剤の開発とバイオマーカー

記 録 集

平成19年2月10日(土)

静岡県立静岡がんセンター研究所

主催：静岡県・静岡県立静岡がんセンター



開会挨拶

本日は「静岡がん会議 2006」に、このように大勢の皆様に御参加をいただき、誠にありがとうございます。

今回は、アメリカ国立がん研究所のトマシェフスキ先生をはじめ、韓国、中国からも、第一線で優れた研究活動を展開しておられる研究者の皆様に御参加いただき、その様子とともに、現在の研究成果を発表していただくという素晴らしい内容の会議を持つことができました。御参加の皆様並びに御講演をいただく皆様に心から感謝を申し上げます。

静岡がん会議は、アジアのがんの状況並び各地域での対応策に関する最新の情報を交換するという目的のもと、9年前に第1回が開かれ、以来、回を重ねてまいりました。5年前には、「県立静岡がんセンター」も開院いたしました。治療実績も着々と上がり、今やこの県立静岡がんセンターは、国内でも患者さんの満足度日本一、そして、治療実績から見てもその内容が我が国のトップランクにあるという評価をいただくまでになっております。

しかし、がんで亡くなる方の数は年々増えております。私の身近でも、がんで亡くなる人が増えているという実感も否めませんし、いろいろとお悩みの相談もあるような現状でございます。ますます長寿化が進行する一方で、我々は依然としてがんという病に直面しているのであります。この静岡がん会議が、今日を始めとして、これから我々人類にとって大変大きなテーマであるがんの克服に向けて、いささかなりとも貢献ができるということになりましたなら、これに勝る幸せはございません。

今日、現代社会が直面している様々な問題は、一つの専門分野だけでは解決し難い非常に複雑な要素・要因があり、それだけに、対応策も種々を組み合わせで立ち向かわなければいけないというテーマが多く出てきていると思います。がんも同様ではないかと思えます。今後、がんに対しましても、ただ単に医学の観点からではなく、その他の諸学問もいろいろ重ねまして、がんに対する様々な問題の克服が前進することを期待する次第です。

本日のがん会議が実り多いものであることを確信し、あいさつに代える次第でございます。本日はありがとうございました。

静岡県知事
石川嘉延

静岡がん会議 2006
「新しい薬剤の開発とバイオマーカー」
— Shizuoka Cancer Conference 2006 —
"New Drug Development and Biomarkers"

10:00	開会挨拶 Opening Address	静岡県知事 石川 嘉延 Yoshinobu Ishikawa (Governor of Shizuoka Prefecture)	1
10:10	実行委員長挨拶 Opening Address	静岡がんセンター総長 山口 建 Ken Yamaguchi (President of Shizuoka Cancer Center)	8
10:25	基調講演 Keynote Speech	「薬剤開発におけるバイオマーカーの意義」 米国国立がん研究所がん研究センター副所長 ジョセフ E. トマシェフスキ The Use of Biomarkers in Early Drug Development at the NCI Deputy Director, National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA Joseph E. Tomaszewski	16
11:55	講演 1 Lecture 1	「抗がん剤開発とバイオマーカー」 ファルマバレーセンター所長 井上 謙吾 Role of the Biomarkers in New Drug Development Pharma Valley Center, Japan Kengo Inoue	58
12:25	昼食 (50分)	Lunch (50 minutes)	
13:15	講演 2 Lecture 2	「韓国におけるバイオマーカー研究の現状」 ヨンセがんセンター、同大学医学部副教授 ラ ソンヨン Current Status of Biomarker Research in Korea Yonsei University College of Medicine, Korea Sun Young Rha	74
13:40	講演 3 Lecture 3	「韓国における抗がん剤治療の現状」 ヨンセがんセンター、同大学医学部教授 チャン ヒョンチョル Current Status of Cancer Chemotherapy in Korea Yonsei University College of Medicine, Korea Hyun Cheol Chung	90
14:05	講演 4 Lecture 4	「韓国国立がんセンターにおける腫瘍内科の活動」 韓国国立がんセンター主任研究員 ハン ジヨン Medical Oncology Groups in National Cancer Center National Cancer Center, Korea Ji-Youn Han	108
14:30	講演 5 Lecture 5	「サムソン医療センターにおける腫瘍内科の活動」 サムソン医療センター、ソングンガン大学医学部教授 アン ミョンジュ Medical Oncology Groups in Samsung Medical Center Samsung Medical Center, Korea Myung-Ju Ahn	122

14:55	講演 6	「アサン医療センターにおける腫瘍内科の活動」 アサン医療センター腫瘍内科副教授 キム ソンベ	136
	Lecture 6	Medical Oncology Groups in Asan Medical Center Asan Medical Center, Korea Sung-Bae Kim	
15:20	休憩 (15分)	Break (15 minutes)	
15:35	講演 7	「国立ソウル大学における腫瘍内科の活動」 ソウル大学医学部副教授 キム テユ	152
	Lecture 7	Medical Oncology Groups in Seoul National University Seoul National University, Korea Tae-You Kim	
16:00	講演 8	「JCOGにおける活動」 国立がんセンター研究所部長、JCOGデータセンター長 福田 治彦	166
	Lecture 8	Activities of Japan Clinical Oncology Group National Cancer Center, Japan Haruhiko Fukuda	
16:25	講演 9	「日本における消化器がんの抗がん剤治療の現況」 静岡県立静岡がんセンター消化器内科部長 朴 成和	176
	Lecture 9	Current Status of Cancer Chemotherapy for GI Cancers in Japan Shizuoka Cancer Center, Japan Narikazu Boku	
16:55	講演 10	「日本における肺がんの抗がん剤治療の現況」 静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科部長 山本 信之	194
	Lecture 10	Current Status of Cancer Chemotherapy for Lung Cancers in Japan Shizuoka Cancer Center, Japan Nobuyuki Yamamoto	
17:25	講演 11	「中国における新薬の申請のプロセスおよび臨床実験の要求」 浙江大学教授、第二付属病院臨床診断センター所長 陳 功祥	214
	Lecture 11	The process of Application for New Drug Registration a demand for a clinical trial in China 2nd Affiliated Hospital of Zhejiang University Gong Xiang Chen	
17:55	閉会挨拶 Closing Address		
18:30	交流会 Reception Party		

会場風景





会場風景





実行委員長挨拶 Introduction of the Conference

静岡がんセンター総長

山口 建



静岡がんセンター総長
President, Shizuoka Cancer Center

山口 建
Ken Yamaguchi

経歴 (Curriculum Vitae) :

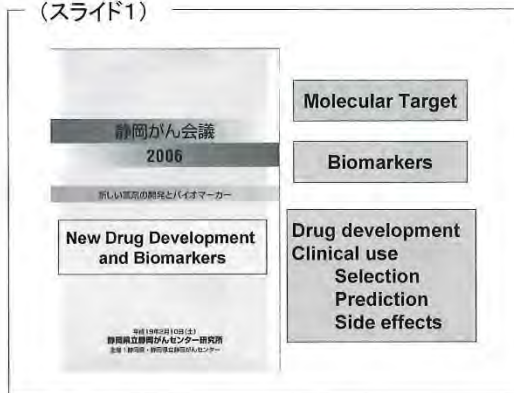
- 1974 慶應義塾大学医学部卒業
M.D. Keio University School of Medicine, Tokyo
- 1976 国立がんセンター研究所内分泌部研究員
Research Fellow, Endocrinology Division, National Cancer Center Research Institute
- 1986 国立がんセンター研究所内分泌部部長
Chief, Endocrinology Division, National Cancer Center Research Institute
- 1987 国立がんセンター研究所細胞増殖因子研究部部長
Chief, Growth Factor Division, National Cancer Center Research Institute
- 1999 国立がんセンター研究所副所長
Deputy Director, National Cancer Center Research Institute
- 2002 静岡がんセンター総長
President, Shizuoka Cancer Center

今回で第9回目になりますこのがん会議の概要につ
きまして、スライドを用いてお話をさせていただきます。

(英訳)

At the occasion of the 9th Shizuoka Cancer Conference I would like to give you the backdrop and outline of this conference by using some slides.

(スライド1)



今年度のテーマは、新しい薬剤の開発とバイオマ
ーカーということにさせていただきました。「New Drug
Development and Biomarkers」というテーマでありま
す。

(英訳)

The theme of this year is “New Drug Development and Biomarkers”.

近年、がんの領域、特に抗がん剤に関しましては、新
しい分子標的をターゲットとする薬剤の開発が進み、現
在、どんどん臨床に向けられております。先日、米国の
FDA の状況を伺ったところでは、最近承認された抗がん
剤 11 種のうちの 7 種までが、この標的薬剤に属するも
のであったと言われております。

(英訳)

Recently - in the field of cancer research,

anti-cancer agents have molecular targets and new agents are being developed and being applied clinically as well. The situation in the FDA, USA has been interesting for example, where amongst the eleven new cancer drugs recently approved included seven of the so-called molecular-target type.

その結果、これまで、抗がん剤は非常に毒性が強いという印象があったのに対して、副作用が非常に少なくなり、患者さんが非常に受け入れやすい抗がん剤が増えてきております。それに伴い、治療成績もあくまでも延命を主体として、かなり良い状況が生まれてきております。

(英訳)

As a result of this new trend, toxicity has been decreases. Now we have drugs with less side-effect. In other words the patient can tolerate well of such products. Accordingly, the clinical results have improved in terms of the prolongation of life.

もう一つの大きな変化は、術後の化学療法をしっかりとやることによって治癒率が向上するというデータが、日本人が罹患する主ながんについてもかなり出て参りました。ですから、これからはがんの手術を受けた方が治療後に抗がん剤治療を受けるということが、一般的な状況になりつつあります。この静岡がんセンター、そしてファルマバレープロジェクトも、こういう中で新しい薬剤の開発を進めるにあたっては、そういう新しい波を取り入れていく必要があります。

(英訳)

Another major change is that post-surgical adjuvant chemotherapy with aims to improve the cure rate is developed in the field of surgery for typical types of cancers for the Japanese. So many patients who were treated by surgery are frequently received post-surgical adjuvant chemotherapy. The Pharma Valley Initiatives at the Shizuoka Cancer Center wants to develop new kinds of products as well. These new waves and new innovations need to be taken into account.

本日は、そのような情報をしっかりと米国、韓国、中国の先生方から伺い、そして日本を代表する研究者からも日本の現状を伺うという、このような趣旨のもとに開催をさせていただきます。

(英訳)

Therefore today we would like to convey this message to our distinguished friends from Korea, China and the US, but also we would like to learn a great deal from these distinguished speakers and we would like to have a good mutual information exchange between those scientists and researchers concerned today, during the session.

バイオマーカーとは何か？ 現在では、非常に幅広く使われるようになっております。試験管内だけのお話ではなくて、画像診断のデータが全てバイオマーカーだというようなお話も最近よく聞くようになりました。この辺りは後ほど、今回の基調講演をお引き受けいただいたトマシェフスキ先生の方から伺えるものと思います。

(英訳)

So what are biomarkers? They entail in a broad sense; for example, not just limited to the in vitro research but also imaging diagnostic techniques are now is said to be biomarkers as well. On this matter, later we will hear a keynote lecture by Professor Tomaszewski as well.

その中で出てくると思いますが、バイオマーカーは、新しい薬剤の開発に非常に役立つ物質、或いはコンセプトであると同時に、臨床の分野でも患者さんの選択、つまり、その薬剤に非常によく効く患者さんと、多分効かないであろうという患者さんをしっかり前もって分けて、余計な副作用を患者さんに与えないようにすること。患者さんの選択に次いで、投与前に有効性のおおよその判断、或いは副作用がどの程度出るかということの予測。こういったことを通して、より効果的な、或いはより安全な抗がん剤の投与。これが多分、このバイオマーカーが進歩することによって進むであろうと考えられております。本日、この後の基調講演の中でトマシェフスキ先生にこの辺りをしっかりお話しいただけることになっております。

(英訳)

So we can look forward to Dr. Tomaszewski's lecture too. Before that, I would like to say that biomarkers are important for the development of new drugs. They are helpful and are very useful. Moreover, in the field of cancer clinics, a selection of patients treated with particular drugs became more logical. So unnecessary side-effects for patients who will not respond to the drug can be avoided. Biomarkers will make it possible to choose responders. Biomarkers also make it possible to predict the level of side-effects; a more safe and effective application of treatment can be carried out using these particular drugs and biomarkers. Advancement of biomarkers could bring such benefits.

(スライド2)



トマシェフスキ先生のご紹介は後ほどさせていただくことにいたしますが、日本の研究者、或いは製薬企業の方々に最もホットなこの抗がん剤開発、バイオマーカー、そして米国が新しく持ち出してきたフェイズ0とか、或いはクリティカルパスイニシアティブ、そういった概念をしっかりと教えていただこう、学ぼうと。それを我が国における、新しい薬剤、抗がん剤の開発には是非役立てていただきたいという思いを込めて、昨年、ご招待したウィルトロート先生とご相談をさせていただいたところ、トマシェフスキ先生が NCI で 20 年にわたり新薬開発の歴史を担ってきた先生であるということで、今日は大変お忙しい中をお招きした次第であります。先生のお話は、日本ではまだなかなか聞けないお話だと思います。

(英訳)

So we will hear the keynote lecture from

Professor Dr. Tomaszewski and we are really looking forward to his information. Of course I will give you the detailed introduction of Dr. Tomaszewski later on, but last year we hosted a Dr. Wiltrott, Director of Center for Cancer Research, NCI and I consulted with him as well. We took into account Japanese researchers as well as pharmaceutical company members - we wanted to give them hot-topics including information on biomarkers, Phase 0 clinical trials for cancer drugs, the new concept of the FDA, U.S. or critical path initiative. These new concepts could also be entertained and we could learn all these new findings from Dr. Tomaszewski. In Japan as well, new drugs are being developed, and I think these new findings and information could contribute to better development here as well. Dr. Tomaszewski has worked at the NCI for twenty years - he has been the leading figure in R&D at NCI and despite his very busy schedule he was kind enough to accept our invitation to come to talk to us.

(スライド3)



一方で今回は韓国のソウルを中心に五つの病院やメディカルセンター、或いは医学部を持ったメディカルセンターですが、そういうところから数名の研究者の方々に話をさせていただきます。韓国との連携も徐々に進みつつあります。静岡がんセンターは数年前からアサン・メディカルセンターとシンポジウムを行っております。昨年センターに伺いまして、いろいろ情報収集させていただきましたところ、この五つの病院だけで、おそらく韓国

全土のがん患者さんの半数を診ている、一つの病院がおおよそ 10%。5病院で 50%という、著しく集約と効率化が進んでいる状況が見て取れました。

(英訳)

And in Seoul, in Korea, there are distinguished hospitals, medical centers, universities and medical colleges. Today, we have distinguished speakers from Korea, mainly from the Seoul area. We are collaborating with Korea and enhancing our collaborative relationship with Korea. The Shizuoka Cancer Center, since several years ago, has had a tie with Asan Medical Center; we have co-arranged a symposium, and last year I visited and collected some information in the Republic of Korea. Those five hospitals in Korea actually take care of at almost 50% - half of the Korean cancer patients - 10% by each hospital - so 50% by those five distinguished hospitals. In other words, there is a high concentration as well as efficiency achieved in Korea by having that service.

静岡がんセンター、或いは国立がんセンターで診ている日本人の患者さんは大体何%になるか。よほど多く見積っても日本全国のがん患者さんの大体 0.5%ぐらいだと思うんですが、日本全国のがん患者さんの、国民の 10%を診ているというのは非常に大きな数字で、実数から言いますと、3~4倍の患者さんを多分診ておられると思います。この多くの病院が 2,000 床以上の巨大な病院です。

(英訳)

In Japan, at Shizuoka Cancer Center and National Cancer Center Tokyo, probably 0.5% of total Japanese cancer patients are taken care of. But in Korea, 10% of Koreans are seen, so three to four fold number of cancer patients are seen by these distinguished main hospitals, which have 2000 or more beds each.

ただ、今までがんセンターがなかったもので、そのがんセンターを参考にということで、この五つのうちの三つのトップが静岡がんセンターを訪問されておられます。やはりアメリカ流で進めようとしめると若干違和感があり、東洋風ながんセンターとはいかなるものかというところを

学びに来られました。そういうところからこういう連携が今、始まりつつあります。

(英訳)

But most of them haven't had a specifically cancer-dedicated center; so presidents of three out of five top hospitals visited here- Shizuoka Cancer Center with the aim to build a cancer center as well. If you try to do it the American way, it doesn't really sound familiar for Koreans. So they want to know Asian taste of cancer center by looking at Shizuoka Cancer Center. That is the reason why they visited us. So in that way we started our amicable relationship, collaboration between Japan and Korea.

今日は、この5病院の腫瘍内科医の先生方をお迎えいたしました。バイオマーカー、或いはそれぞれの施設における抗がん剤治療の現況、そういったものを学ばせていただこうと思っております。加えて、中国からは陳先生をお招きして、中国における新薬の開発のプロセス、或いは診断薬開発のプロセスについて現況のお話をいただこうと思っております。

(英訳)

From those five distinguished Korean hospitals we have invited distinguished medical oncologists, biomarker experts as well as the other experts who will tell us about the status quo of this treatment with those new drugs. From China we have invited Dr. Chen as well, and he will tell us about the situation in China - the process of application for new drug registration and the demand for clinical trials in China. So, the status quo situation in China that is something we would like to learn from Dr. Chen.

(スライド4)



簡単にこのがん会議の歴史をお話させていただこうと思います。この会議は1998年から始まり今回で9回目になりますが、2002年までの最初の5回はアジアがん会議という名称で進めて参りました。静岡がんセンターの設置に関して、アジアの知恵を集めるということを目的に、これまでに5回開かれております。

(英訳)

So let me touch upon, briefly, the historical background of this cancer conference. This is the 9th conference. The first five conferences starting from 1998 through 2002 are shown in this slide. These five were entitled: The Asian Cancer Conference.

この経験、ここでのカンファレンスの結果が、今、皆様がお集まりいただいている静岡がんセンターのコンセプトに大きな影響を与えました。例えば、心のケアを大事にするというコンセプトは、このうちの1回で古田看護部長が主催なさった、がんの看護師を集めた会議の中で、ネパールの看護師の方が、機械はないけれども、患者さんのそばに常に寄り添って、ずっと看護師がそばにいるという、ケアとはこういうものだという情報を提供いただきました。

(英訳)

The purpose of that conference was to prepare for the establishment of Shizuoka Cancer Center - we wanted to collect together the wisdom of Asia. That's how we held those five conferences, as a backdrop. Based upon those experiences the results of those conferences have manifested in a background concept for this Shizuoka Cancer

Center - where you are today. Namely, we would like to give due respect to spiritual care. At one of conference on Cancer Nursing, which was conducted by Ms. Koda, Chief of Nursing Division of Shizuoka Cancer Center, a Nepalese nurse came and spoke of oncological nursing in Nepal.

患者さんに寄り添う医療というところから、静岡がんセンターが大事にする心のケアというものが出来たという経緯がございます。このがん会議の成果が、そういう形で静岡がんセンターに表れているとご承知願えれば幸いです。

(英訳)

And what we in fact learn is that the tender health care being close to patients are a key message. That is what was emphasized by the Nepalese nurse. And that is a heartfelt - a core message we learnt. And that is became a key message, motto, for Shizuoka Cancer Center - that we like to be close to the patients. Then these concepts were taken into account in establishing our Shizuoka Cancer Center.

(スライド5)



(スライド6)



次の3年、これは 2003 年から始まった会議です。現在、2005 年と 2006 年は2月にやっておりますので、2007年ですが、今、一応 2006と呼んでおりますけれども、この後半は静岡がん会議と名前を変えまして、ファルマバレープロジェクトの推進のためにこの講座、がん会議を行っております。このファルマバレープロジェクトの中におきまして、新しい抗がん剤の開発は非常に大きなテーマになっております。よって今回、バイオマーカーがテーマとして取り上げられたという経緯でございます。

(英訳)

Now, the following three years after 2002, namely from 2003 to 2005, we continued our conference, with a change of the name of conference as "Shizuoka Cancer Conference". The aim of the conference is also changed to promote the Mount Fuji Pharma Valley Initiatives. In the Initiatives, one of the key-concept is the development of new anti-cancer drugs, and therefore this year we have chosen biomarkers as a key theme.

(スライド7)



このファルマバレープロジェクトは、「世界の寿命は静岡県が延ばします」という石川知事の主張のもと、このキャッチはマスメディアの方には非常に好評なようですが、学者である私共にとっては非常に重いテーマでございます。できるかなという気にいつもとられながらも、このような大きなテーマを掲げて、静岡県が患者さんのために、そして住民のために取り組んでいるプロジェクトです。常に患者さんや住民を念頭に置きながら、健康産業および医療産業の発展に様々な技術を開発していくこと。これが大きなテーマです。英語では「Shizuoka Prefecture contributes to health promotion in the world」です。

(英訳)

Pharma Valley Initiatives has been advocated by Mr. Ishikawa, the governor of Shizuoka Prefecture. He insisted that "Shizuoka Prefecture contributes to health Promotion in the world". People in the media love this word - but it is a heavy burden upon us, the experts. Can we really achieve this goal? Can we really be strong enough and be capable enough to face this challenge? This is nonetheless a very important grand theme for us. Shizuoka Prefecture is dedicated to our patients and residents. Always, we keep in mind the well-being of the patients and residents, developing R&D and technologies for the sake of better health care. And in that sense Shizuoka Prefecture will be able to contribute to the health promotion in the world, we believe.

最終的にはクラスターの形成を目指しているわけで

すが、現在の日本では、おそらく 40、50 のそういうプロジェクトが動いていると思います。その中で、私共は患者さん、住民を先ず念頭に置くということから、ベッドサイドクラスターというコンセプトを持っております。患者さんのニーズおよび住民のニーズに応じて様々な開発をしていこう。そのための専門家を養成し、テクノロジーを作り上げていこうというのが私達の目標です。

(英訳)

According to the concept, we are aiming to build a new type of industrial cluster, "Bedside Cluster". At present, there are 40 or 50 such industrial cluster projects being launched and promoted in Japan, across the country. In these, our key concept and priority is given to our patients and residents - in other words our concept focuses upon clinical application and bedside clusters. That is the needs of patients and residents, and then we develop different technologies for them and we nurture, train the experts and create technologies accordingly - that's our grand purpose.

世の中ではトランスレーショナルリサーチという言葉が非常に強く使われておりますが、私としては、むしろ逆トランスレーショナルリサーチで、現場から、そして患者さんの希望に基づく新たな製品開発に繋げていければと思っております。

(英訳)

Recently, the term "translational research" is frequently used in this field. We rather like to have the "reversed translational research" - in other words from the clinical field we learn wishes and hopes of the patients and medical staffs, and then develop the technology and products needed for them.

(スライド8)



そのような趣旨に多くの大学や企業にご賛同いただきました。一部はこの建物の中にも企業がお入りいただき、フェイス・トゥ・フェイスで共に研究を進める毎日でございます。

(英訳)

Many universities, academic institutes and companies supported this idea, and some invested in coming to operate in this research building - in other words face to face collaborative research activities are being carried out together, amongst all those parties concerned.

(スライド9)



いろいろな連携が、先ほどより申し上げたような形で生まれつつありますけれども、日本はこの分野においては非常に特殊な位置にあります。と申しますのは、韓国や中国では、特に製薬企業、医療機器企業というものがあまり発達しておりません。従って、日本がこの分野では中心にならざるを得ません。ただ、両国共にレベルは非常に高いですから、是非、一緒に手を携えてやっ

ていく必要があるかと思っております。

(英訳)

So different collaborations and co-operations are being born. In this area Japan is positioned in a unique way. The Republic of Korea and China, these countries do not have the same kind of new and advanced large pharmaceutical and medical equipment companies. So Japan will have to play an important role in this area. But these two countries have a high level of research potentials. So we need to work closely with Korea and China.

現在までにこのがん会議には、講演者だけに限って申しますと、韓国から10名、米国から6名、中国から6名、その他、インドネシア、シンガポール、タイ、台湾、マレーシア、オーストラリア、それからインド、スリランカ、フィリピン、ベトナム、カンボジア、ニュージーランド、デンマーク、それから先ほど申し上げたネパールといったところから、アジアの研究者を中心に、この9年間いろいろお話を伺ってきております。

(英訳)

We are here focused in Shizuoka Prefecture and we are working closely with Asian and US researchers involved in R&D and other activities, and we are beginning to play a role as a hub or center for this. And one of the typical examples is this Shizuoka Cancer Conference. So that is the backdrop of how we positioned this conference.

従って、静岡中心にアジア、或いは米国を中心とした様々な開発研究も含めたがん研究というハブの位置を徐々に占めつつあります。その一つの表れがこのがん会議であるというふうにご承知いただければ、大変幸いに存じます。

(英訳)

For this Shizuoka Cancer Conferences we invited many lecturers from these countries - 10 researchers from Korea, 6 from USA, and 6 from China, and also we had some other speakers from Indonesia, Singapore, Thailand, Taiwan, Malaysia, Australia, and one from India and Sri Lanka, The Philippines, Vietnam, Cambodia, New Zealand, and Denmark, and Nepal. As you can

see, we had distinguished speakers from all these Asian regions, and other parts of the world, who contributed to this fruitful session in the last 9 years of conferences.

以上で、今回の会議の趣旨・概要、同時にアジアがん会議、それから静岡がん会議の過去の実績等をご紹介します。実行委員長としての挨拶に代えさせていただきます。どうもご清聴ありがとうございました。

(英訳)

I gave you the background or purpose of this meeting, and the initial historical background and the performances of the Asian Cancer Conference as well as the Shizuoka Cancer Conference. With this I would like to conclude my speech as the chair of this executive committee. Thank you for your attention.

The Use of Biomarkers in Early Drug Development at the NCI

薬剤開発におけるバイオマーカーの意義

米国立衛生研究所国立がん研究所副所長
ジョセフ・E・トマシェフスキ



Deputy Director, National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA

米国立衛生研究所国立がん研究所副所長

Joseph E. Tomaszewski
ジョセフ・E・トマシェフスキ

Curriculum Vitae (経歴) :

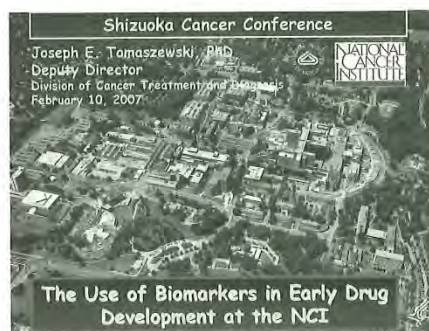
- 1970-1972 Captain, U.S. Army Chemical Corps; Biochemist & Security Control Officer, Division of Medicinal Chemistry, Walter Reed Army Institute of Research, Walter Reed Army Medical Center, Washington, D.C.
ワシントン市 ウォルター・リード陸軍病院 ウォルター・リード陸軍研究所 医化学部 生化学者/保安管理者 米陸軍化学部隊 キャプテン
- 1972-1975 Staff Fellow, Laboratory of Chemistry, National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
メリーランド州ベセスダ 米国立衛生研究所 (NIH) / 国立関節炎・代謝・消化器疾患研究所 化学研究所 特別研究員
- 1975-1979 Chemical Synthesis and Analysis Section, Chemical Carcinogenesis Program, Frederick Cancer Research Center, Frederick, MD.
メリーランド州フレデリック フレデリックがん研究センター 化学発癌プログラム 化学合成分析部
- 1981-1982 Senior Chemist, Sciences Division, Tracor Jitco, Inc., Rockville, MD.
メリーランド州ロックビル Tracor Jitco 社 科学部 化学部長
- 1984 Senior Project Officer/ Chemical Manager (Expert), Program Operations Branch, Toxicology Research and Testing Program, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
メリーランド州ベセスダ 米国立衛生研究所 国立環

- 1985 Associate Director, (Projects Manager), Toxicology Program Office, Battelle Columbus Laboratories, McLean, VA.
バージニア州マククリーン バッテル・コロムバス研究所 毒物学プログラム局 次長(プロジェクトマネージャー)
- 1985-1986 Vice President, Toxicological Sciences Division, Environmental Health Research and Testing, Inc., Alexandria, VA.
バージニア州アレクサンドリア Environmental Health Research and Testing 社 毒物科学部 副部長
- 1986-1988 - Project Officer, Chemist (Expert), Toxicology Branch, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
メリーランド州ベセスダ 米国立衛生研究所 国立がん研究所 (NCI) がん診断・治療科 治療開発プログラム 毒物科学部 化学(専門)プロジェクト主任
- 1988 - 1990 - Deputy Chief, Chemist, Toxicology Branch, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
メリーランド州ベセスダ 米国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療科 治療開発プログラム 毒物科学部 副化学部長
- 1990-1991 - Acting Chief, Chemist, Toxicology Branch, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
メリーランド州ベセスダ 米国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療科 治療開発プログラム 毒物科学部 化学部長代理
- 1991-1994 Chief, Supervisory Chemist, Toxicology Branch, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
メリーランド州ベセスダ 米国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療科 治療開発プログラム 毒物科学部 化学管理部長
- 1994 - Present Chief, Supervisory Chemist, Toxicology & Pharmacology Branch, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
メリーランド州ベセスダ 米国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療科 治療開発プログラム 毒物・薬理科学部 化学管理部長
- 2004-2005 Acting Associate Director, Developmental

Therapeutics Program, Division of Cancer
Treatment and Diagnosis, National Cancer
Institute, National Institutes of Health, Bethesda,
MD (Effective May 5, 2004 – September 3, 2005).
メリーランド州ベセスダ 米国国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療科 治療開発プログラム 学
部長代理 (2004/5/5-2005/9/3)

2005 – Present Deputy Director, Division of Cancer
Treatment and Diagnosis, National Cancer
Institute, National Institutes of Health, Bethesda,
MD (Effective June 26, 2005).
メリーランド州ベセスダ 米国国立衛生研究所 国立がん研究所 がん診断・治療科 副所長 (2005/6/26 より)

(Slide 1)



Over the last 20 years we've tried to develop a number of agents to try and alleviate the pain, death and suffering due to cancer. For those of you who are not familiar with the National Institute of Health in Bethesda, Maryland, this is actually a picture of the entire campus of NIH in Bethesda. We have a separate set of facilities up in Frederick, Maryland that I don't have pictured here.

(和訳)

この 20 年間、我々は多くの新薬の開発を通じて、がんによる苦しみと死を取り除く努力を続けてきました。これがメリーランド州のベセスダにある国立衛生研究所 (NIH) の全貌の写真です。メリーランド州のフレデリックにも別の施設がありますが、そちらは写っておりません。

What I want to talk about is the use of biomarkers in early drug development at the NCI. The rationale for this is that, when you look at the number of agents that are approved once they enter into clinical trials, only 2 out of 100 actually wind up being approved by the US FDA. There has to be a better way to try to bring new agents for therapy into the clinic. Over the last couple of years, we've been looking at ways to try to change how we're advancing new agents into the clinic.

(和訳)

それでは、NCI における薬剤開発初期段階でのバイオマーカーの使用についてお話したいと思います。臨床試験を始めても、最終的には 100 の薬剤のうち 2 件しか米国食品医薬品局 (FDA) から承認されていません。

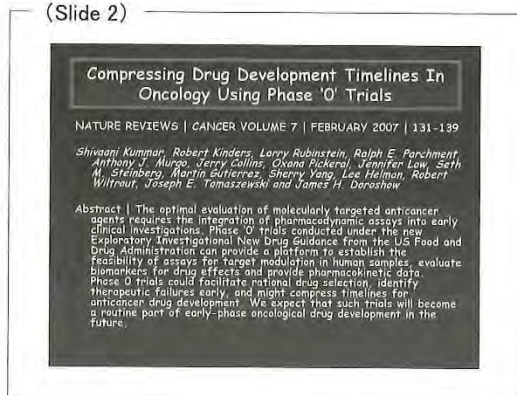
ならば、新薬を臨床段階へ進める上で、より良い方法があるのではないかと考え、ここ数年、新たな方法を検討してきました。

With the advent of molecular targets, especially new therapies, it's more important that we try to understand how these agents are actually working and to try to utilize biomarkers to assist us in trying to understand whether or not we should continue the development paradigm that we've decided on or whether or not we should stop development at that stage.

(和訳)

さらに分子標的療法という新しい治療が導入され、薬剤の作用機序を理解することがより重要になってきました。また、バイオマーカーの利用によって、既存の開発パラダイムを再検討し、早い段階で開発を断念すべきかどうかを知る必要性が高まったのです。

(Slide 2)



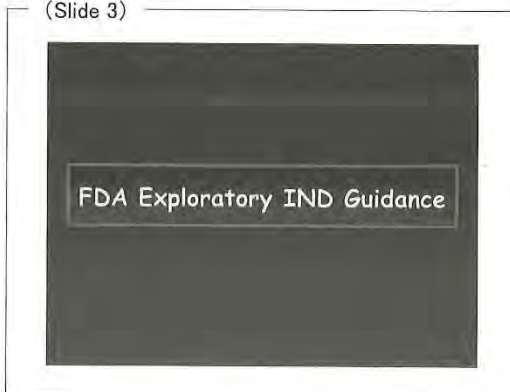
One of the things that have been happening over the last couple of years is that we've had a collaboration with the FDA on this issue. Before I get into that, what I'd like to bring to your attention is a paper that we just had published in the February 7th issue of Nature Reviews Cancer. Dr. Shivaani Kummar, the lead author, is our oncologist who is leading this particular effort. This is a description of how we're trying to compress drug development timelines in oncology using what we call phase 0 clinical trials. I'll get into exactly what that is. With this, if you look at

this paper, you'll find a lot of what I'm going to be speaking of today in general terms, but you won't see some of the specific examples that I'm going to bring forward.

(和訳)

この数年、我々は FDA と共同で、この問題に取り組んできました。それをお話する前に、2月7日号の『Nature Reviews Cancer』に発表した論文のことをお知らせしておきます。このプロジェクトのリーダーである Shivaani Kummar 博士が主執筆者で、抗がん剤の新薬開発を迅速化するために、フェーズ0試験を導入しようという我々の取り組みについて述べております。今日の話の概要は、それを読んでいただくとわかりますが、さらにいくつか具体的な例を挙げながら、ご説明したいと思います。

(Slide 3)



As I started to say previously, over the past 2 or 3 years we actually have been working with the FDA on developing what is called the Exploratory IND Guidance (X-IND) to try to assist us to move forward in the clinical setting in advanced compounds that have the best chance of being active once they move into phase III clinical trials.

(和訳)

先ほども申しましたように、過去2～3年の間、我々は FDA と共に探索的 IND 指針 (X-IND) の作成に取り組んできました。これは、第3相試験に進んだ段階で有望と考えられる化合物の臨床開発を促すことを目的としたものです。

(Slide 4)

Guidance for Industry,
Investigators, and Reviewers

Exploratory IND Studies

Drive for drugs leads to baby clinical trials. Nature 2006, 440:406-407.

Slow Start to Phase 0 as Researchers Debate Value. JNCI 2006 98: 804-806.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

January 2006
Pharmacology/Toxicology

(Slide 5)

Exploratory IND Guidance

Exploratory IND study is intended to describe a clinical trial that occurs very early in Phase 1, involves very limited human exposure, and has no therapeutic intent (e.g., screening studies, microdose studies). Such exploratory IND studies are conducted prior to the traditional dose escalation, safety, and tolerance studies that ordinarily initiate a clinical drug development program. The duration of dosing in an exploratory IND study is expected to be limited (e.g., 7 days).

In January of 2006 the FDA published a new guidance on exploratory IND studies. This guidance has actually generated a tremendous amount of interest in the media. The discussion has centered on whether or not we should try to adopt this new paradigm or continue with the old way of clinically evaluating drugs, which, in most cases, fails. The drive for drugs leads to baby clinical trials which can be more appropriately called phase 0 trials. A number of researchers who've actually advocated the use of the Exploratory IND, especially from the pharmaceutical industry, have actually been slow to start. I want you to keep in mind the particular date here for future purposes.

(和訳)

2006年1月にFDAが探索的IND試験に関する新たな指針を発表しました。ジャーナリズムも大きな関心を寄せ、この新たなパラダイムを採用すべきなのか、多くの薬剤が承認まで至らない今までのやり方を続けるべきなのか、意見が戦わされました。新たな方法とは、フェーズ0と呼ばれる小型の臨床試験をまず実施するというものです。多くの研究者がこの方法を支持しましたが、現実には、特に企業側の出足は鈍いものでした。今後の参考のために、この指針発表の時期を覚えておいていただければと思います。

What is an Exploratory IND? For those of you who are not familiar, an IND for the FDA in the United States is an Investigational New Drug application. Before we start phase I clinical trials, we need to do appropriate studies and file an IND. The Exploratory IND occurs very early in phase I. (和訳)

では、この探索的INDとはどんなものなのでしょうか。まずINDは、FDAに提出する治験開始許可申請のことです。米国では第1相臨床試験を始める前に、適切な研究を行ってこのINDを申請しなければなりません。探索的IND試験は、第1相の初期段階で行うものです。

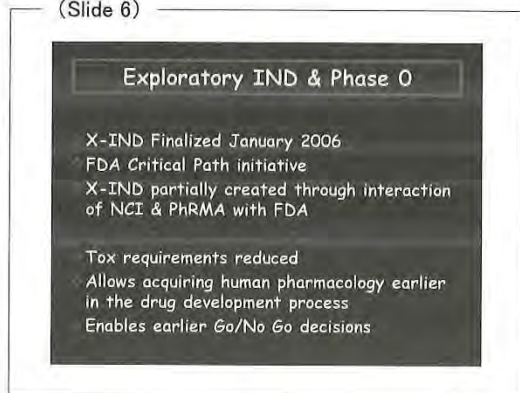
You'll notice that the FDA does not use the terminology 'phase 0'. It's something that we tend to use to try to denote something that comes before the traditional phase I clinical trial. It will involve very limited human exposure and most importantly, especially when you are dealing with cancer patients, this type of trial has absolutely no therapeutic intent. That is one thing that you have to be very clear about when you are discussing this type of a clinical trial with cancer patients because often times they are hoping that they will derive some therapeutic benefit from the agent. It is conducted prior to the traditional phase I safety studies. The duration of this trial is limited in terms of being allowed to administer drug for no more than 7 days.

(和訳)

FDAは「フェーズ0」という言葉は使っていませんが、

従来の第1相(フェーズ I)の前に行うので、フェーズ0と呼ばれています。この試験ではヒトの被験者の数が限定されます。また、特にがんの患者に対しては、治療目的で行うものではありません。この試験についてがん患者に説明する際には、そこをはっきり伝える必要があります。何らかの治療効果を期待されては困るからです。この試験は、従来の第1相安全性試験の前に行います。試験期間は短く、7日以内の投与に限定されます。

(Slide 6)



As I indicated earlier, the Exploratory IND was finalized in January of 2006. Why is that date important? Our first X-IND for a phase 0 trial was actually filed in April of 2006. While the discussions were taking place with the FDA and the design of the guidance was being finalized, we actually made plans to try and capitalize on this new paradigm as early as possible. This is part of the FDA's critical path initiative. It was partially created through the interaction, as I said, of the NCI and pharmaceutical companies with the FDA.

(和訳)

2006年の1月に探索的INDの指針が完成しました。そして、我々が最初のフェーズ0の申請を行ったのが、2006年の4月。FDAとの話し合いが行われ、指針がまとめられている間に、我々ではできるだけ早くこの新しい方法を利用すべく、計画を進めていたのです。探索的INDは、FDAのクリティカルパスイニシアティブと呼ばれる取り組みの一環であり、NCIと製薬業界もある程度協力して生み出されたものでした。

What does it do? It allows us to reduce the toxicology requirements that are necessary for moving an agent into the clinic because we are not going to be escalating to a maximum tolerated doses which produces dose limiting toxicity. Most importantly, it allows us to acquire human pharmacology earlier in the drug development process. In reality, that's a goal we all have within a clinical trial. We want to have some indication as to whether or not the agent that we're administering has a degree of activity. In terms of molecular targets, is it actually hitting that pathway that we've hypothesized is responsible for tumor growth? Or do we want to wait until we are in phase III where we are now involving thousands of patients and spending millions of dollars on such trials? Or do we want to enable earlier Go / No Go decisions about whether we should continue to move forward and which agents should die at an earlier step? So what are some of the differences between a conventional IND and an Exploratory IND? I want to thank David Jacobson-Kram from the FDA who provided me with some of this information.

(和訳)

フェーズ0では、臨床に入る前に必要とされる毒性のデータを削減することができます。用量制限毒性を生じる最大耐用量(MTD)まで使用してみる必要がないのです。さらに、ヒトでの薬理薬効をより早い段階で知ることが可能になります。実際問題、それこそが臨床試験を行う目的なわけで、我々はその薬が果たして効果があるかどうか、早く手掛かりを得たいでしょう。例えば、分子標的薬剤が仮説どおり腫瘍成長の原因に作用しているかどうか、第3相まで待たずに知りたいわけです。第3相まで行くと、何千人もの患者を巻き込み、大変なお金を使うことになります。それよりもっと早い段階で、続行するか断念するか(Go/No Go)の決断を下したいというのが、我々の考えです。

次にご説明する従来のINDと探索的INDの違いについては、FDAのDavid Jacobson-Kram氏から情報をいただきました。感謝したいと思います。

(Slide 7)

The X-IND Will Accelerate Discovery and Development of New Pharmaceutical Agents*		
	Conventional IND	X-IND
API	1 - 3 Kg	10 - 300 g
Preclinical Resources	9 - 12 studies	5 - 6 studies
	220 rodent and 38 NR	170 rodent and 6 NR
	9 - 18 months	3 - 6 months
Benefits	Full toxicology profile	Predictable API requirement
	Escalation to MTD in clinical trials	Faster progression to clinical trials
	Progression directly to Ph 2	Capability to evaluate candidates based on target activity
		Better development decisions made more quickly
		Early and less costly attrition
*PhRMA presentation to FDA January 2004		
Courtesy of: David Jacobson-Kram, Ph.D., DABT, OND, CDER, FDA		

On this slide, API is the active pharmaceutical ingredient. For a conventional IND you need as much as 3 kilograms of material depending on the doses that you're going to utilize. For an Exploratory IND you may be able to get by with as little as 10 grams. In terms of production of material, this can shorten what you have to do considerably.

(和訳)

スライドの API は、医薬品有効成分(原薬)の略です。従来の IND では、場合によっては 3kg もの API が必要でした。それに対して探索的 IND は、わずか 10g ぐらいで済みます。原薬の製造がかなり少なくて済むわけです。

In terms of preclinical resources, we essentially cut in half the number of studies that are required because you're not as interested in looking for maximum tolerated doses as you are in looking for pharmacodynamic effects. The number of animals can be reduced and more importantly, the animals in terms of the non-rodents, which are the NR on the slide, can be reduced dramatically from as much as 38 down to 6. When you're looking at the cost of either beagles or non-human primates, we're talking about a very substantial amount of money. Really, what's important is that you can reduce this time that it can take from 9 to 18 months for a conventional IND and reduce it to as little as 3 to 6 months. We've show that that actually is

possible.

(和訳)

次に、前臨床に使う資源を比較してみましょう。まず、試験数が半減します。調べたいのは薬力学的効果なので、MTD を決める必要がないからです。使用する動物の数も減ります。特にスライドの NR、非齧歯動物の数は、38 から6へと大きく減らすことができます。ビーグル犬やヒト以外の霊長類を減らすことで、費用をかなり節約できるでしょう。さらに重要なのは、時間的な短縮が可能なこと。従来なら9〜18 カ月かかるものが、3〜6 カ月に短縮できます。我々の経験から、これは実際可能だということがわかっています。

What are some of the benefits? On the conventional IND side, you have a full toxicology profile, so you clearly know what your maximum tolerated doses are and you clearly know what dose limiting toxicities are anticipated to occur in a clinical trial. You can actually escalate to that maximum tolerated dose in the clinical trial and progress directly to phase II. With the Exploratory IND you have a more predictable requirement for GMP drug and faster progression into clinical trials. You are able to learn more rapidly in the drug development scheme whether your agent is actually working or not. You have the ability to evaluate candidates based on target activity and not whether tumors are regressing, which generally does not occur in early clinical trials. You obtain data that enables you to determine if the hypothesis you have generated is actually working. You can make better development decisions more quickly and there is earlier and less costly attrition. As I indicated earlier, we are not dealing with phase III clinical trials where you are talking about thousands of patients and millions of dollars.

(和訳)

そして、どういうメリットがあるか。従来の IND では、毒性の全貌がわかります。MTD がはっきりわかり、臨床試験で起こる用量制限毒性が予測できます。第1相で MTD まで使用量を上げていき、すぐに第2相に進めるわけです。探索的 IND の場合は、GMP の要件が予測

しやすくなり、より速く試験を進めることができます。つまり、薬剤の開発計画において、その薬が本当に有効かどうか、より迅速にわかるということです。ターゲットに対する作用を見て評価できるため、通常初期段階では起こらない腫瘍の寛解の有無を調べるまで待つ必要はありません。仮説が正しいかどうかを判断するデータが得られるため、開発に関する判断を早い時期に行うことができるわけです。早く断念すればそれだけ費用を使わなくて済みます。先ほど指摘したように、多くの患者と多くの費用を要する第3相まで進む必要がなくなるのです。

(Slide 8)

The X-IND Will Accelerate Discovery and Development of New Pharmaceutical Agents*		
	Conventional IND	X-IND
Disadvantages	Larger quantity of API Slower decisions Late and costly attrition	Potential delayed progression to Phase 2 MTD not established
*PhRMA presentation to FDA January 2004		
Courtesy of: David Jacobson-Kram, Ph.D., DABT, CND, CDER, FDA		

What are some of the disadvantages? For a conventional IND you need a large amount of material. If you are a small academic center or an investigator in a small pharmaceutical company, this may be an insurmountable road-block in terms of trying to move forward. The costs for agents can range, especially for some biologics, up to 5 million dollars just to support a phase I clinical trial. You obviously have some slower decisions because it takes much longer to recruit the number of patients you require and in general you have late and costly attrition. For the Exploratory IND, one of the greatest disadvantages that many see is that there could potentially be a delayed progression to phase II. If your phase 0 is working the way you intended it to work you should have a clear idea very early about whether or not you are hitting the target.

(和訳)

では、デメリットはどうでしょうか。従来のINDは多くの資源を必要とし、小さな研究施設や会社では、時にそれが開発を進める上での大きな障害になります。コストは莫大で、特に生物製剤では、第1相試験だけで500万ドルもの費用がかかることもあります。また、多くの患者を集めるのに時間がかかるため、判断を下すのも遅れます。遅くなってから断念すると、それだけ費用を使ってしまうことになります。探索的INDの大きなデメリットの1つは、第2相の開始が遅れる可能性があるということです。ただし、フェーズ0が意図したとおりに進めば、その薬剤がターゲットに作用するかどうか、早い段階ではっきりわかります。

I'll describe what happened in our first phase 0 clinical trial. If your trial is proceeding as planned, you can do the additional studies that are needed to support a phase I or phase II clinical trial. The maximum tolerated dose will not be established in this type of a study (Phase 0) because you need to avoid producing any toxicity. If you produce toxicity in a phase 0 setting, that will be the end of that trial.

(和訳)

我々が行った最初のフェーズ0の結果を、後でご紹介しましょう。フェーズ0試験が計画どおり進めば、さらに第1相、第2相試験を裏付ける研究を行うことも可能です。また、フェーズ0ではMTDの決定は行いません。毒性を出すことは避ける必要があるからです。フェーズ0で毒性が出てしまったら、そこでストップということになるのです。

(Slide 9)

Types of Exploratory Clinical Trials
PK or Imaging - Microdose
Multiple Products at Pharmacologically Active Doses
Mechanism of Action

What are the types of exploratory clinical trials that are supported by this guidance? When most people hear about this paradigm, they usually think about microdosing to determine human kinetics. That obviously is not the only end-point that is supported by an X-IND. One advantage is you can look at multiple products at pharmacologically active doses. Most importantly, and the most flexible mechanism is looking at mechanism of action (Example 3 in the guidance). This is the one that the NCI will probably utilize the most, although we are planning to utilize imaging as a biomarker, but not in a micro-dose setting.

(和訳)

では、指針に沿った探索的臨床試験には、どのようなものがあるでしょうか。まず多くの方が、ヒトの薬物動態を見るためのマイクロドーズ試験を考えるかと思います。もちろん、探索的 IND のエンドポイントは、薬物動態だけではありません。この試験のメリットの1つは、複数の薬剤について、薬理活性のある量を調べられることです。さらに重要で柔軟性のある機能は、作用機作を調べられることです(指針の例3を参照)。NCIではこれを一番利用することになると考えております。また、バイオマーカーとして画像(イメージング)も使う予定ですが、マイクロドーズによるものではありません。

(Slide 10)

1. Clinical Studies of PK or Imaging

- Generally Microdose studies
 - 1/100 of animal pharmacologic dose
 - ≤ 100 micrograms (esp. imaging agents)
 - ≤ 30 nmoles for protein products
- Extended single dose tox, pos 1 species
- Scale SD by BSA or PK/PD models
- Genetic tox - not necessary
- Safety pharmacology - not necessary

• Similar to EMEA CPMP 2003 Position Paper

If you are going to plan to do clinical studies using pharmacokinetics (PK) or imaging, as I indicated these are generally micro-dose settings. As you can see in this example, the dose is

relatively small and it may have no relationship to a pharmacologically active dose. That's one of the distinct disadvantages of this type of trial even though it may be easier to get in to the clinic and derive this data. In most case, you are far away from where your intended target. To support this trial, you might be able to do a single dose toxicity study in one species. The abbreviation SD is not stable disease, but refers to the clinical starting dose. You can scale your starting dose by body surface area or if you have PK/PD models you can utilize that information. Neither genetic toxicity nor safety pharmacology studies are necessary. In oncology neither one of these studies are necessary in the first place even if we're going into a phase I clinical trial. This design is similar to a Position Paper that was published by the European Medical Evaluation Group in 2003 for micro-dose studies.

(和訳)

薬物動態(PK)や画像を利用した臨床試験を行う場合、通常はマイクロドーズ試験を行うことになります。この例からわかるように、用量が比較的小さく、薬理活性のある量とは直接結びつかない可能性があります。臨床試験は始めやすいかもしれませんが、それがこのタイプの試験のデメリットの1つと言えます。多くの場合、目標にはほど遠い量になるでしょう。この試験を裏付けるために、単回投与の毒性試験を動物1種で行ってもかまいません。SD は開始用量の略です。SD は BSA(体表面積)か PK/PD モデルを使って見積もることができます。遺伝毒性も安全性薬理試験も必要ありません。がんの領域では、第1相に進む場合でも、最初の段階ではどちらも必要ありません。この考え方は、欧州薬品審査庁(EMEA)などが 2003 年に発表したマイクロドーズ試験に対する方針に似ています。

(Slide 11)

2. Clinical Trials of Pharmacologically Relevant Doses

RD ($\leq 7d$) clinical trials - 2-week RD Tox in sensitive species + TK
 Repeated administration of rat NOAEL, or exploratory, dose-escalating study
 If rodent is not the most sensitive, 2 week study in non-rodent for SD selection
 Safety pharmacology as part of tox studies
 Genotoxicity unless terminal patients
 See Flow Chart in guidance for dose selection

The second type of study concerns clinical trials at pharmacologically relevant doses. It can be a repeated dose study in which the clinical trial will be 7 days or less. It will require a 2 week repeated dose toxicity study in a sensitive species along with toxicokinetics. The repeated administration will not be at a maximum tolerated dose. It will be at the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL). Which means that your dose, based on this schematic, will probably be relatively low. If the rodent is not the most sensitive species then it will be necessary to perform a 2 week study on a non-rodent. Again, in terms of looking at safety pharmacology and genotoxicity, these are not required for terminal cancer patients, so we wouldn't be doing these studies in the first place. If you look in the guidance there is a very complicated flow chart that describes how you would define the starting dose in relation to the animal studies.

(和訳)

2番目のタイプは、薬理作用のある用量を使う臨床試験です。これは反復投与で、7日以内の臨床試験になります。2週間の反復投与毒性試験を感受性の高い動物種で行う必要があり、さらにトキシコキネティクスも評価します。反復投与はMTDではなく、無毒性量で行います。したがって、比較的少ない量になるでしょう。もし齧歯動物の感受性が高くなければ、非齧歯動物で2週間の試験を行う必要があるでしょう。また、安全性薬理試験と遺伝毒性試験は、末期がんの場合には必要とされないため、最初の段階では行いません。指針には非常に複雑

なフローチャートがあり、動物実験との関係で臨床試験の開始用量をどのようにして決めるかが示されています。

(Slide 12)

3. Clinical Studies of Mechanism of Action (MOA) Related to Efficacy

- FDA will accept alternative, or modified, pharmacologic and toxicological studies
- Short-term modified toxicity or safety studies in 2 species to achieve a clinical PD endpoint
- Incorporate PD endpoints in toxicity studies
- Possible use of single, relevant species
- Doses based on efficacy, MED and safe BEDs, not MTDs

The third mechanism supported under the X-IND is to look at the mechanism of action and has the most flexibility. There are a lot of generalities in this example, so the best way to approach this particular paradigm would be to sit down and talk with the FDA to get their input. They will accept alternative or modified pharmacologic and toxicological studies.

(和訳)

探索的INDに沿った3番目の方法は、作用機序を見もので、最も柔軟性のある試験です。ここではごく一般的な例を示しますが、一番良い方法は、FDAに相談に行き、話を聞くことでしょう。FDAは薬理試験や毒性試験に関して、新たな案や修正案も認めてくれるからです。

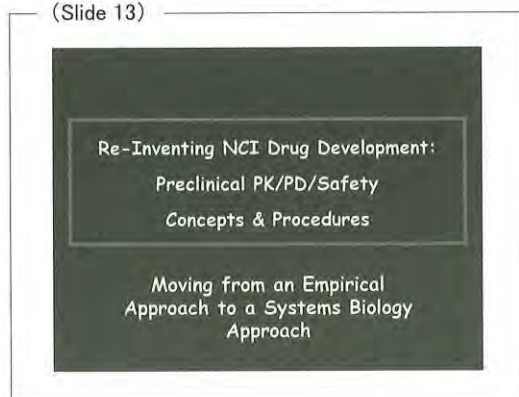
The short term toxicology study is going to be conducted in 2 species. If possible, the pharmacodynamic (PD) endpoints should be incorporated into the toxicology study designs. In some cases, that will be a real problem because for some of the markers of interest in oncology they will only be present in the tumor. In a normal animal you may not be able to evaluate those endpoints. It is possible to use a single species. The doses for this study are going to be based on doses used in efficacy studies. Either a

minimally effective dose (MED) or a safe biologically effective dose (BED), not a maximum tolerated dose. You are actually in a better range in terms of the dose because now you are in a range where you can see some pharmacological action, which is what you are looking for anyway. You are not hampered by the micro-dose requirements where you are looking at incredibly low doses.

(和訳)

一般的な例では、動物2種を使った短期の毒性試験を行います。可能であれば、薬力学(PD)的エンドポイントを毒性試験に組み入れるとよいでしょう。ただ時には、これが大きな問題となることもあります。というのは、腫瘍を検討するための一部のマーカーは腫瘍にのみ存在するため、正常な動物ではそのエンドポイントを評価できない場合もあるからです。単一の動物種で行ってもかまいません。用量は有効性試験に基づいて決定します。MED、あるいは安全な生物学的有効薬量(BED)を使用し、MTD は使いません。ここでは薬理作用を見たいわけなので、使用する用量の範囲も広がります。非常に小さな用量で行うマイクロドーズとは異なります。

(Slide 13)



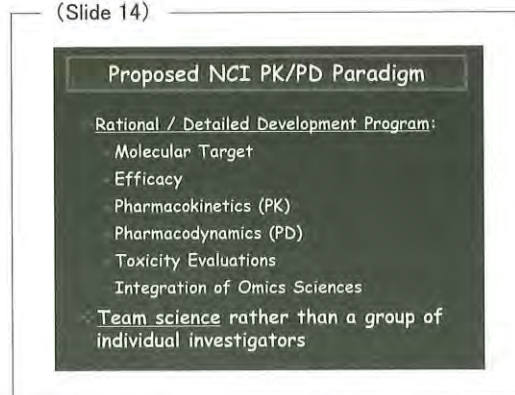
What we did over the last 2 years is try to evaluate all of this information and how we normally develop drugs so that we could re-invent the drug discovery and development programs at the NCI. In a paper that I published in the European Journal of Cancer a couple of years ago, I delineated a number of concepts and procedures for doing so. This new procedures will help us to

move away from an empirical approach that has been the common place for most cancer drug development for decades and move more to a systems biology approach.

(和訳)

この2年、こういった情報を全て総合し、通常の薬剤開発の方法を検討して、NCI で新たな薬剤発見・開発プログラムを作ろうと努力してきました。2年ほど前に『European Journal of Cancer』に発表した論文の中で、そのコンセプトと手順を詳しく述べています。その新たな手順を用いることで、数十年間抗がん剤の開発では一般的だった経験学的なアプローチから脱し、組織的な生物学的アプローチへ移行できると考えます。

(Slide 14)



What is this new PK/PD paradigm that we envision for the NCI? It's a rational and detailed development program. It is going to involve molecular targets, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicity evaluations and integration of omics sciences into all of these studies. What is most important is that all of this has to be integrated into one process. We will not have individual investigators off working by themselves on a molecular target or doing efficacy studies. The types of efficacy studies that we defined actually include all of these endpoints in a larger comprehensive study. Now these are far more complex than what we are trying to achieve in a clinical trial due to the size of the animals used for these studies.

(和訳)

では、我々が構想する新たな PK/PD パラダイムについてご説明しましょう。これは合理的で詳細な開発プログラムです。その試験には、分子標的、有効性、PK と PD、毒性の評価、そしてあらゆるオミクスが含まれます。最も重要なことは、その全てが1つのプロセスに統合されることです。研究者がそれぞれ個々に分子標的だけを見るとか、有効性試験のみを行うことにはなりません。我々が定義する有効性試験では、全てのエンドポイントを網羅し、より包括的な検討を行うことになります。使用する動物の大きさによっては、臨床試験が目指すものよりかはるかに複雑になるでしょう。

What really is more important, Dr. Yamaguchi touched on this yesterday, in terms of the clinical evaluation of helping cancer patients, team science has to be the norm here. You have to have a group of investigators that are really integrated into one team designing and executing these studies rather than a group of individual investigators doing their own thing. In a lot of organizations, pharmacology may be done in one department and they really don't talk to the people in toxicology or efficacy departments. They are not talking to the people in diagnostics that develop and evaluate the molecular effects.

(和訳)

もう1つ重要な点として、山口博士も昨日おっしゃったように、がん患者の治療を目的とする臨床的な評価を下すには、チームで研究を行うことが当たり前でなくてはなりません。つまり、みんなが分かれて仕事をするのではなく、いろいろな研究者が1つのチームを形成して、試験を計画し実行しなければならないのです。多くの組織では、薬理学の担当者は1つの部署で仕事をし、毒性や有効性の担当者とは話をしません。また、分子効果の開発と評価を行う診断学の担当者とも話さないでしょう。

When we have our pharmacodynamic project team meetings on Fridays, we actually have everyone sitting down at multiple sites and participate by video conference. We have everyone who is involved from doing some early molecular target studies or efficacy studies, out to the clinicians that are actually going to be putting

these agents into clinical trials, so that we can discuss all aspects of what we are doing and make sure that we've covered all of the questions prior to actually embarking on a phase 0 study.

(和訳)

我々は毎週金曜日に薬力学プロジェクトチームの会議を行います。メンバーは複数の場所でビデオカンファレンスの形で出席しています。チームには、初期の分子標的研究や有効性研究の担当者から、実際に臨床試験を行う臨床医まで含まれます。全員で今後のいろいろな局面について話し合い、実際にフェーズ0を始める前に全ての問題をカバーしておくのです。

(Slide 15)

Why Is This Any Different From Drug Development Paradigms Used In The Past?

Why is this any different from drug development paradigms that have been used in the past?

(和訳)

我々の手法は、過去に使われた開発パラダイムとどこが違うのでしょうか。

(Slide 16)

Why Did PK/PD Fail in the Past?

- PK analysis was not performed in real time (RT).
- PK was not used to guide dose escalation as proposed by Collins and coworkers in the 1980s.
- PD was rarely evaluated in real time, if at all.
- Typical PD correlations:
 - C_p or AUC versus Toxicity (eg, WBC or Neutropenia)
 - C_p or AUC versus Tumor Response
- PD assays were not validated
- Uncertainty about defining BED/OBD vs. MTD

But more importantly is, why did PK and PD fail in the past? Because it's been tried before and a lot of people have discarded this approach for a lot of reasons and some of those reasons are listed here. In many cases PK analysis was not performed in real time (RT). Remember RT because it's going to come up time and time again. (和訳)

まず、過去に行われたPK/PDはなぜ失敗したのかを考えてみましょう。以前、PK/PDのアプローチが放棄された理由は様々ですが、そのいくつかをここに挙げました。多くの場合、PK解析はリアルタイム(RT)で行われませんでした。何度も出てきますので、このリアルタイムという言葉覚えておいてください。

PK was not used to guide dose escalation as originally proposed by Jerry Collins and co-workers in the 1980's. Dr. Collins had been at the NCI for an extended period of time, went off to the FDA for about 17 years then about a year and a half ago actually came back to the NCI and took over one of the jobs that I had in an acting capacity which was as the Associate Director for the Developmental Therapeutic Program, DCTD, NCI. Pharmacodynamics was rarely evaluated in real time, if at all. It was very difficult to make any correlations if you didn't actually do the studies. Typical PD correlations would look at either peak plasma concentrations or area-under-the curve and evaluate one or both of those parameters versus toxicity. It would either be neutropenia or we could evaluate it in relation to the tumor response. The PD assays that were utilized in the studies, if they were looking at markers, were never validated or qualified for use in the clinical trials. They were typically assays that an investigator generated in his laboratory and used when he performed an *in vitro* experiment. It was used to measure either up-regulation or down-regulation of a protein when drug was added to the culture. In general, the result was never really tied to tumor regression or tumor stasis when tested in animal

efficacy models. That concept is very important in terms of trying to link markers to a therapeutic outcome.

(和訳)

また、増量の計画に PK が利用されませんでした。これは、ジェリー・コリンズ博士らが1980年代に提案しています。コリンズ博士は長くNCIに在籍し、その後約17年間FDAで働いた後、1年半ほど前にNCIに戻り、私の仕事を引き継いで、がん診断・治療科、治療開発プログラムの次長になりました。PDはリアルタイムで評価が行われることはめったにありませんでした。実際に試験を行わなければ、その相関を見ることは非常に困難でした。典型的なPDの相関は、ピーク血漿濃度またはAUCと好中球減少などの毒性との相関を評価しました。あるいは腫瘍反応との関連で評価することもありました。使用されたPDのアッセイは、臨床試験用に検証されたものではありませんでした。多くは、研究者がラボで生み出し、*in vitro* 実験で使用したアッセイで、薬剤を培養物に加えた時のタンパク質の上方調節/下方調節を測るものです。通常、その結果は、動物実験での腫瘍の寛解や停滞と関連するものではありませんでした。マーカーを治療結果と関連づけるという概念は、非常に重要なものです。

In addition, there was a lot of uncertainty about defining either the biologically effective dose (BED) or the optimal biological dose (OBD) versus the maximum tolerated dose (MTD).

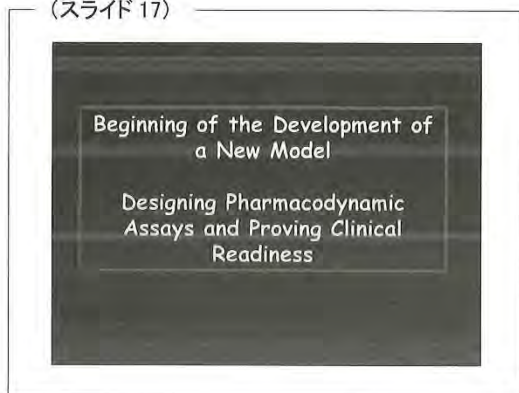
A lot of investigators felt that it wasn't necessary; it wasn't something they wanted to deal with. In the earlier days, over the last 5 to 8 years, during the development of targeted agents, clinicians have simply escalated to maximum tolerated doses in the phase I clinical trial in much the same manner as they have done for the last 40 years for cytotoxic agents.

(和訳)

さらに、MTDに対するBEDや最適生物学的用量(OBD)の規定も非常に不確実でした。多くの研究者が、それは必要ない、扱いたくないと考えていたからです。過去5〜8年の間、分子標的薬剤開発の第1相試験で、臨床研究者は単純にMTDまで増量する方法をとっていました。この40年来、殺細胞性薬剤開発で使われて

いたのとはほぼ同じ方法です。

(スライド 17)

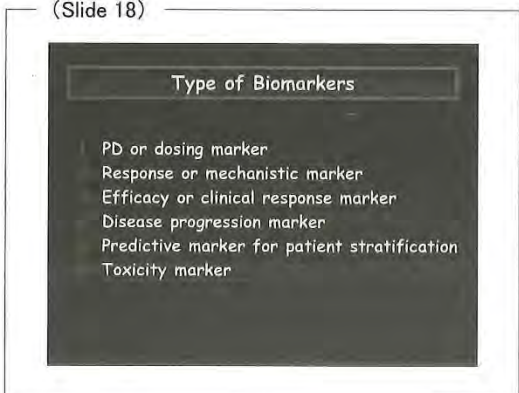


All of this leads us to the beginning of the development of a new model. Part of that model is designing pharmacodynamic assays and then proving clinical readiness of not only the assay itself, but also the procedures that are used to obtain the clinical specimens.

(和訳)

そこで我々は、新しいモデルの開発に着手することになりました。その一環として、まず薬力学的アッセイを立案し、そのアッセイおよび臨床材料を得るための手順が、臨床に利用できることを実証しようと考えました。

(Slide 18)



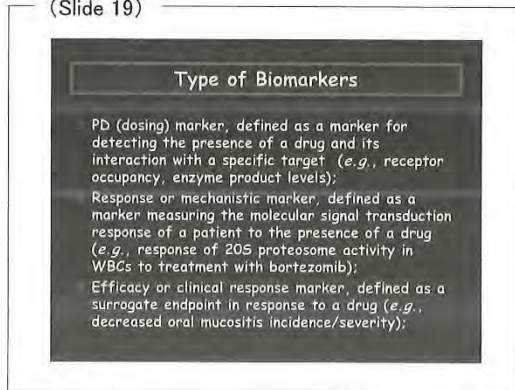
First, what types of markers are there? I'll get into each one of these in the next two slides, so I'm not going to describe what they are right now.

(和訳)

では、どのようなバイオマーカーがあるでしょうか。そ

れぞれについて、2枚のスライドを見ながら、ご説明したいと思います。

(Slide 19)



We can look at a PD or dosing marker, which can be defined as a marker used for detecting the presence of a drug and its interaction with a specific target. In this case, a receptor or a particular enzyme level can be measured.

(和訳)

PD マーカー(ドージングマーカー)は、薬剤の有無を検出し、その薬剤が特定のターゲットに対して作用があるか否かを調べるものです。この場合、レセプター、あるいは特定の酵素の値を測定することが考えられます。

A response or a mechanistic marker measures the signal transduction response of a patient to the presence of a drug. In the case of Velcade (Bortezomib), what was utilized in the clinical trial, was an evaluation of the 20S proteasome activity in white blood cells one hour after administration of drug. That assay was utilized in that clinical trial to define the endpoint for dosing because once you exceeded that 80% level in inhibition of 20S in the animal studies at least, many of the animals wound up dying from undetermined causes. That level had to be used as a stopping point for those clinical trials and it worked very effectively. An efficacy or clinical response marker is defined as a surrogate endpoint in response to a drug. In this case, if you had an agent that produced severe oral mucositis

and you wanted to look for an agent to replace it, you can determine if there is any decrease in mucositis with the new agent.

(和訳)

レスポンスマーカー(メカニスティックマーカー)は、薬剤に対して患者の信号伝達メカニズムがどう反応するかを測定します。ベルケード(ボルテゾミブ)の臨床試験では、投与1時間後の白血球中の 20S プロテアソームの反応を評価し、それによって用量を決定しました。なぜなら、動物実験では、20S の抑制が 80%レベルを超えると、多くの動物が原因不明の死を遂げたからです。臨床試験もそのレベルで止めるべきと判断され、その指標は効果的に働きました。有効性マーカー(臨床反応マーカー)は、代理エンドポイントとして使用されます。例えば、ある薬剤で重篤な口内炎が起り、それに代わる新たな薬剤を探す場合、新たな薬剤を使って、口内炎の症状が軽減するかどうかを判断します。

(Slide 20)

Type of Biomarkers (cont)

- Disease progression marker, defined as a marker measuring the stage of disease progression (often the reciprocal of the efficacy marker [e.g., increased urine protein-to-creatinine ratios in nephropathy]);
- Predictive marker for patient stratification, defined as a marker that allows the prospective selection of potential responders from non-responders in a seemingly uniform patient population (e.g., trastuzumab and the Herceptest®); and
- Toxicity marker, defined as a marker measuring the toxic side effects of a drug (e.g., liver function tests such as ALT and AST).

A disease progression marker looks at the stage of the disease progression, which is often the reciprocal of the efficacy marker. If you are looking at something as simple as nephropathy, it can be an increased urine protein-to-creatinine ratio. A predictive marker can be used for patient stratification. I know that most clinicians are really interested in this aspect because you want to be able to tell the potential responders from non-responders to determine who will benefit from therapy. A lot of effort has been expended in this particular area. In the case of herceptin and the utilization of the Herceptest®, our second

phase 0 trial is actually going to be taking trastuzumab, putting a linker on it, labeling it and then using it for defining response for imaging capability in breast tumors. This will be compared to the data that is generated by the Herceptest® to see whether or not an agent such as this can be utilized to more fully define who may respond to Herceptin and who may not respond.

(和訳)

疾患の進行段階を調べる疾患進行マーカーは、しばしば有効性マーカーと相対するものです。例えば、ネフロパシーでは、尿中の蛋白/クレアチニン比の増加がこれに当たります。患者の層別化に利用する予想マーカーには、多くの臨床医が関心を寄せているでしょう。これによって、その治療に対して応答がある患者を選別することができるからです。これまで大きな努力がなされてきた分野です。例えば、ハーセプチンと Herceptest®。我々の2度目のフェーズ0試験ではハーセプチンを取り上げ、まずリンカーを加えてラベリングを行い、それを利用して乳がんにおける応答を判断します。そして、それを Herceptest®によるデータと比較し、このような薬剤を使って、ハーセプチンに対する患者の応答の有無を完全に決定できるのかどうかを検討しようと考えています。

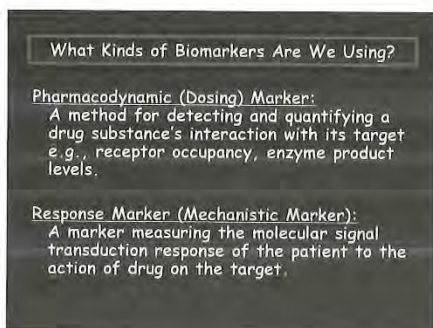
Finally, one thing that I particularly have a great interest in, because of the fact that I've been the Chief of the Toxicology and Pharmacology Branch within the NCI for the last 16 years, is a marker that is going to help us define what the toxicity is produced by each drug. Some obvious markers are clinical pathology parameters that we routinely look at, such as ALT or AST, as a measure of liver function. A lot of these toxicity markers have not changed over the last 30 years. We really need to develop and define a number of new markers that are going to help us to measure toxicity before it becomes clinically manifest in patients.

(和訳)

最後は毒性マーカー。私は16年に渡って NCI の毒物・薬理学部の部長をしているため、これには特に関心

をもっています。薬剤が生む毒性を規定する手助けとなるマーカーです。そのいくつかは、肝機能を測る ALT や AST のように、臨床病理のパラメーターとして、我々が日常的に使っているものです。しかし、この毒性マーカーの多くは、この 30 年変化がありません。臨床において毒性を明らかにするためには、数多くの新しいマーカーを開発する必要があるでしょう。

(Slide 21)



So the question is, what type of biomarkers are we using in our studies? If I haven't picked your favorite one right now, I apologize for that.

(和訳)

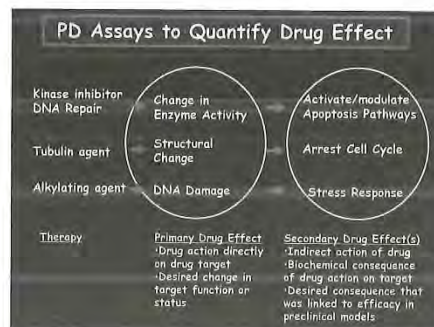
では、現在我々がどんなバイオマーカーを使用しているか、ご紹介しましょう。ここに選んだものの中に、ご希望のものがいない場合は、どうかご容赦ください。

We are going to be primarily concentrating on pharmacodynamic or dosing markers or response and mechanistic markers.

(和訳)

我々は、主として PD マーカー(ドーシングマーカー)、あるいはレスポンスマーカー(メカニスティックマーカー)に焦点を合わせようと考えています。

(Slide 22)



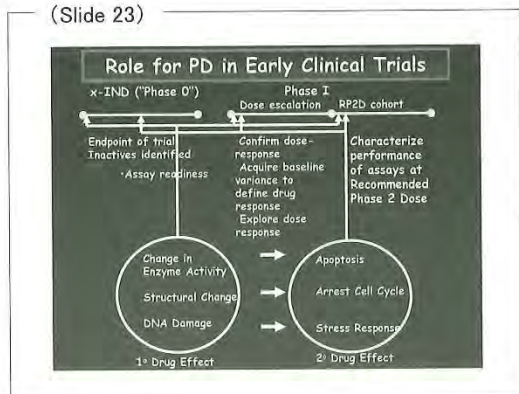
How do we utilize those particular markers in our studies? As depicted on this slide, this column defines the therapy that we plan to use in a clinical trial. This column indicates what the primary drug effect that can occur from administration of those drugs. The third column defines the secondary drug effects. If we are looking at a kinase inhibitor or a DNA repair inhibitor, we could be looking at change in enzyme activity. The phase 0 trial that I am going to describe actually is a DNA repair inhibitor. In that study, we are looking at PAR levels to see whether or not it is correlated with response and tumor. A secondary event may be to look at activation or modulation of apoptosis pathways. You could use a TUNEL assay or a caspase assay for evaluating those effects. The same thing would occur for a tubulin agent or an alkylating agent looking at different responses.

(和訳)

このマーカーをどのように利用しているか。スライドの左の列は、臨床試験で使用する治療を示しています。中央の列は、その薬剤による主たる効果、1次効果です。そして右の列は、2次的な効果を示しています。まず、キナーゼ阻害剤、あるいは DNA 修復阻害剤では、酵素活性の変化を調査します。後でご説明するフェーズ0は、DNA 修復阻害剤によるものです。その試験では、PAR の値を見て、薬剤が腫瘍反応と関連しているかどうかを判断します。2次効果としては、アポトーシス経路の活性化や調整を調べることになるでしょう。TUNEL アッセイ、あるいはカスパーゼアッセイを使って、この効果を

評価することができます。チューブリンに作用する薬剤、アルキル化剤に関しても同様に、それぞれの効果を検討します。

(Slide 23)



Where do you plug this into the discovery/development continuum? I realize this is a busy slide and it's going to be somewhat difficult to interpret. I've color coded each, and tried to overlay the utilization of either the primary effect or the secondary effect. The items in yellow define the secondary effects and the white defines the endpoints that we're going to be looking at. I've overlaid where the Exploratory IND or phase 0 coincides with the phase I and where you would implement the various types of assays.

(和訳)

次に、これを開発計画全体のどこに組み入れるか。少々わかりにくいスライドですが、色分けし、重ね合わせて、1次効果、2次効果をどこで利用するかわかるようにしました。黄色は2次効果、白は我々が調査する予定のエンドポイントです。探索的 IND、いわゆるフェーズ0が第1相とどこで重なるか、どこで様々なアッセイを実施するかを表しました。

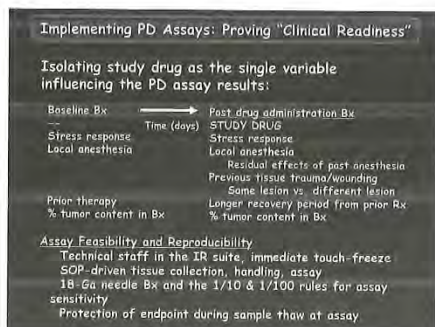
To look at a primary drug effect, we would look at that very early in the clinical development scheme because it's going to be a primary endpoint in our clinical trial. Those agents that are inactive, we're going to identify those and probably drop them at that early stage. If we move forward into the earlier parts of a

traditional phase I or a phase I/phase II clinical trial, we are going to confirm dose response and acquire a baseline variance of the drug response. In the new scheme, we have taken this and moved this back into our phase 0 studies. For our first phase 0, we're actually looking at that variance to see what impact it has on prediction of a response. This is what I had on the previous slide, in terms of looking at the primary effects and the ultimate secondary effects and whether or not you would utilize one either in one setting or the other. The RP2D is the recommended phase II dose. At this point in time we really want to characterize performance of these assays because we want to be able to define whether or not we're seeing an impact on what happens in tumor in relation to marker.

(和訳)

まず、1次効果は、臨床開発のかなり初期の段階で調査します。それが我々の臨床試験のプライマリーエンドポイントになるからです。初期の段階で、活性がない薬剤を同定し、落とすことになるでしょう。従来の臨床試験では第1相か第1相/第2相に進んだ段階で、用量反応を確認し、薬剤反応のベースラインのばらつきを調べます。新しい計画では、それをフェーズ0に移しました。我々の最初のフェーズ0では、ベースラインのばらつきを調べ、それが反応の予測にどう影響するかを判断します。前のスライドでも示しましたが、このような形で、1次効果と2次効果をそれぞれの状況で利用するのです。RP2D は第2相における推奨用量です。この段階(第1相の後期)では、その用量を使って、アッセイのパフォーマンスの特性を明らかにします。マーカーと関連づけて、腫瘍に対する影響が判断できるかどうかを知りたいからです。

(Slide 24)



In terms of trying to move forward and prove that these assays are clinically ready, you need to perform a variety of studies that you typically do not, when you write up a paper, publish in either *Nature* or *The Journal of Clinical Medicine* or something like that, because a lot of people think that what is happening here in the investigation here, is relatively tedious and boring.

(和訳)

さらに、このようなアッセイに関して、臨床準備が整ったことを実証するには、様々な研究を行う必要があります。これは、論文を書き上げて、『*Nature*』や『*New England Journal of Medicine*』などに発表する際にはたいいてい行われません。多くの研究者が、この段階でのそういった作業を遅々として進まない退屈なものだと思っているからです。

Unfortunately if you don't take all of this into consideration, the assay that you are going to take into a clinical trial, whether it be a phase 0 or a phase I or a phase II, may produce a data-set or the interpretation of that data-set that may be flawed. Phase 0, in reality, if we're not looking at imaging, is going to require tumor biopsies both at baseline and post drug administration. These are some of the parameters that could have an impact on this baseline biopsy. The stress response; when a doctor walks in the room and the patient looks at him with that white coat on, all of a sudden his heart rate goes up and his blood pressure changes. You have got to take that

into consideration. If we are performing a biopsy under local anesthesia, does that have an impact on your marker in the biopsy, or does it effect what happens post drug administration? Has the patient received any prior therapy? How much tumor content is in the actual biopsy? There are a lot of biopsies we get, in fact, that turn out to have very little tumor associated with them. They are not really useful for evaluation.

(和訳)

しかし、それを考慮しないでアッセイを臨床試験に利用すれば、フェーズ0であれ、第1相・第2相であれ、データセットやその解釈に欠陥が生じるかもしれません。実際、フェーズ0では、画像を検討しないなら、ベースラインと投与後に腫瘍生検が必要になります。ベースラインの生検に影響を与え得るパラメーターとしては、ストレス応答が考えられます。例えば、白衣を着た医者が入ってくると、突如として患者の心拍数と血圧が上がるといったようなことです。これも考慮に入れなければなりません。また、局所麻酔をして生検を行う場合は、その生検でマーカーに影響が出たり、投与後の状況に変化が現れる可能性があるでしょう。すでに治療を受けている患者の場合は、その影響が出るかもしれません。さらに、生検で、どの程度腫瘍内容物が採れるかが問題になります。実際、多くの生検で、標本に腫瘍がほとんど入っていないことがあります。そうするとあまり評価には役立ちません。

On the post drug side, even though you would like to isolate the study drug as the single variable, you are still going to have some of these other ones because now, in terms of local anesthesia, you not only have what you are going to do to the patient on that particular day, but has he had any residual effects from past anesthesia? Have you timed your biopsies far enough apart so that there is no effect? What happens if you go into the same lesion? Are you going to have changes due to the trauma you induced earlier or is the response due to that trauma and its repair? Or should we pick a different lesion at this point in time? If you pick a different lesion, are the levels then going to be so different from the

original lesion that you are not going to be able to compare what you did at the baseline versus what you did post drug?

(和訳)

投与後に関しては、何とか単独の変数として投与された薬剤を単離したわけですが、他の変数が出てくる場合があります。例えば、局部麻酔をする場合、その日の麻酔だけでなく、十分に時間が空いてなければその前の麻酔の残留効果が出るのではないのでしょうか。また、同じ病変を対象とするなら、前に引き起こされた外傷による変化、あるいはその外傷に対する修復反応が起こっているかもしれません。では、今回は違った病変部を対象にするべきなのか。もし、違う病変部を対象するのであれば、前の病変部とあまりにもレベルが違って、ベースラインと投与後の比較ができなくなるかもしれません。これらを全て考慮に入れて、前に行った生検や治療からさらに長い回復期間を置くべきかどうか判断しなければなりません。

You have to take all of these factors into consideration to determine whether or not you need a longer recovery period from that prior biopsy or therapy. Again, we perform those type of studies in our preclinical models. In terms of the assay feasibility and reproducibility, it is very important to get your interventional radiation staff, who will be taking the biopsies, involved very early in the process. They have to know that what they are doing is extremely important to help to stabilize the sample and potential analytes, to take that tissue properly and to take it in a uniform manner each time. You immediately have to touch freeze the preparation so that you do not lose the activity that you want to measure.

(和訳)

以上のような研究を前臨床モデルで行うわけです。アッセイの実行可能性と再現性を考えるなら、かなり初期段階から関わって生検を行うインターベンショナルラジエーション (IR) のスタッフを確保することが非常に大切です。彼らの協力で、毎回一定の方法で正しく組織を採取し、標本と検体を一定に保つことが、極めて重要になるのです。標本を瞬間凍結をすることで、測定の対象となる活性を失わないようにしなければなりません。

Throughout the whole process it will be

necessary to develop standard operational procedure (SOPs) for the assays under development. For those of you that don't know what an SOP is, those are standard operating procedures and those tend to be labeled as dull and boring to have to write up. However, they are key to defining exactly what we need to do in terms of tissue collection; how to handle that sample and then how to assay it. I'll get into this a little later in my talk. What's really important is that we need to protect the endpoint during sample thaw at the time of assay.

(和訳)

また、開発中のアッセイのプロセス全体に関して、SOP (標準作業手順書) を作成する必要があるでしょう。SOP を書き上げるのは大変な作業と思われがちです。しかし、これこそが組織採取でやるべきことと標本の取り扱い方、そして分析の方法を規定するカギになるのです。これは後でお話します。そして、分析を行う上で非常に重要なのは、標本を解凍している時にエンドポイントをきちんと守るということです。

(Slide 25)

Future of PD Assays Will Depend on Specimen Stabilization

Tremendous effort to rapidly stabilize Bx tissue indicates an R&D need for new biopsy technologies -

- ◆ Why not stabilize biochemistry *in situ* before tissue is cut?
- ◆ Sanarus has developed a cryobiopsy device named the Cassi system
 - 10-Ga needle only useful for breast Bx
 - Adapt this to smaller needle sizes for expanded Bx uses

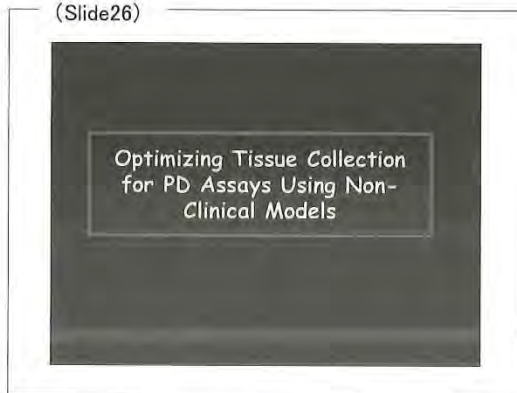
You have to do a number of studies in order to define how stable the analyte is. In order to stabilize a particular tissue, you really need to do some research and development to determine whether or not there are newer technologies that can be used, other than a fine needle aspirate or a typical needle biopsy. One of the obvious questions is 'Why not stabilize the biochemistry of the lesion *in situ* before the tissue was actually

cut from the tumor? What we have been doing recently, we've taken a cryobiopsy device that was developed by a company called Sanarus that's named the Cassi System and I'll show you a picture of that a little later. It is currently approved for use in breast cancer biopsies using a 10 gauge needle. What we are trying to do is adapt this to smaller needle sizes so that we can expand the utilization of this device. I'm sure, when you see the data I'm going to present it will clarify why we would like to do that.

(和訳)

検体の安定度を明確にするには、多くの研究が必要になります。特定の組織を安定化させるには、細針吸引生検以外の新しい技術が利用できないか、研究開発を行う必要があるでしょう。1つ考えられるのは、腫瘍から組織を採取する前に、*in situ* で病変の生化学的組成を安定させられないかということです。最近、我々は、Sanarus 社が開発した Cassi System というクライオバイオプシーの装置を入手しました。後ほどその写真をお見せしましょう。現在、乳がんの生検においては、10 ゲージニードルの使用が認められています。我々は、ニードルサイズをより小さくして、この装置の利用をさらに拡大したいと考えています。後でデータをお見せすれば、なぜそうしたいか、理由がおわかりいただけると思います。

(Slide26)



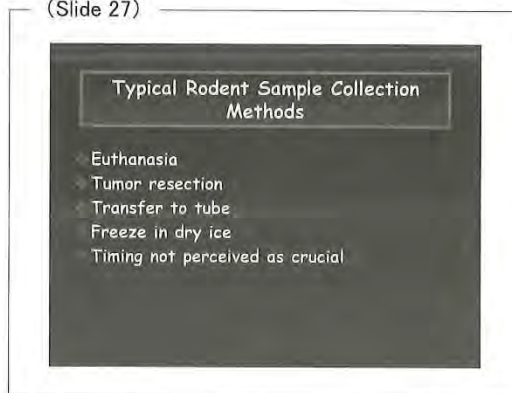
Prior to using a new procedure in the clinic, we obviously need to optimize tissue collection in non-clinical models. We can't wait to do that in the clinical setting because we can't waste

precious patient samples since it is going to be more difficult to recruit patients for a phase 0 trial than it is for a phase I. We need to optimize these tissue collection procedures in non-clinical models.

(和訳)

臨床で新たな手順を使用する前に、まず非臨床モデルで組織採取を最適化しておく必要があります。その作業を臨床で行うわけにはいきません。フェーズ0では、第1相よりも患者を集めるのが難しくなるので、貴重な患者の標本を無駄にはできないからです。したがって、組織採取の手順を非臨床モデルの段階で最適化しておかなければなりません。

(Slide 27)

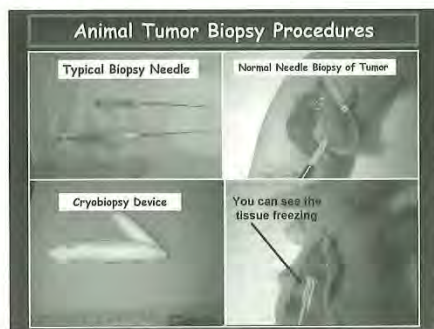


If you look at a typical mouse efficacy study that is designed to have tumor samples collected the animal is generally euthanized, the tumor is resected transferred to a tube and frozen in dry-ice. Most importantly, most scientists did not perceive that timing was crucial in this process. Hopefully, on the next few slides, I'll show you that, in fact, this is one of the most crucial steps there is.

(和訳)

腫瘍の標本採取のためのマウスを使った有効性研究では、通常、まず動物を安楽死させ、腫瘍を切除し、試験管に移してドライアイスで凍結します。これまで大部分の科学者が、ここではタイミングが重要だと気づいていませんでした。いくつかのスライドをお見せして、この作業が非常に重要だということを示したいと思います。

(Slide 28)

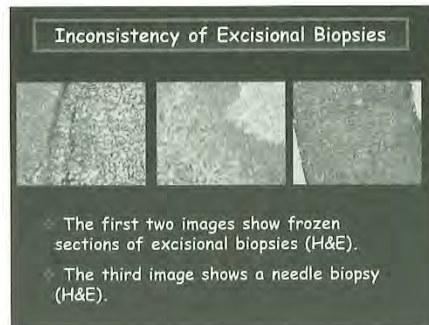


This slide depicts a typical biopsy needle in the upper left, and a human tumor biopsy in a mouse xenograft on the right. This is using a normal biopsy needle to sample the tumor and illustrates what the needle looks like in place before removal of the biopsy. The bottom left shows you what the cryobiopsy device that I just talked about looks like. It has a CO₂ cartridge that is used to freeze the tissue in place. When you place it in the tumor and then you hit the activator button, it freezes the tissue. The white surrounding the needle illustrates that the device is actually freezing the tissue in place in the tumor rather before the needle is removed from the animal. The question is, does that really matter?

(和訳)

スライドの左上は典型的な生検針です。その右は、ヒトの腫瘍生検標本をマウスに移植したものです。普通の生検針を使って組織を採取しようとしているところです。左下が、先ほどお話したクライオバイオプシー、凍結生検の装置。CO₂ のカートリッジがついており、それを使って *in situ* で組織を凍結させます。腫瘍に当ててボタンを押せば、組織が凍結します。右下の写真で、針の周囲が白くなっていますが、これは腫瘍の組織を体内で凍結しているところ。針を体内から出す前に凍結するので。果たして、それが重要な違いを生むのでしょうか。

(Slide 29)



Well, we will look at a few slides to see if this is the case.

(和訳)

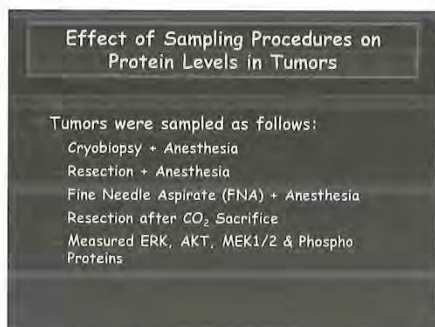
次のスライドで、それを検討しましょう。

This is an example of an excisional biopsy and you can see there is quite a bit of degradation, so the utility of this is questionable. The image on the right is an example of a tissue from a needle biopsy and it appears to produce a much better sample. You certainly wouldn't want to judge whether or not you having an effect of a molecular target in tumor utilizing these degraded samples. We can probably take this a step further by using the cryobiopsy device.

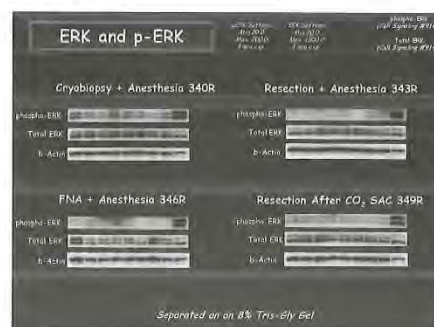
(和訳)

これは切除生検の例です。ご覧のように、かなりの劣化が認められ、実用性には疑問を感じます。右端の写真は針生検で採取した組織で、こちらの方が検体としては良いようです。もちろん、こういう劣化した標本を使って、分子標的の効果を判断したくはないでしょう。我々は、クライオバイオプシー装置を使えば、もっと良い標本が作れるのではないかと考えました。

(Slide 30)



(Slide 31)



So what did we do to test this hypothesis? We designed a study in which tumors were sampled as follows: We established a large bank of animals with the same tumor and staged them appropriately to eliminate size as a variable. On some of the samples, we then performed cryobiopsy with anesthesia, resection with anesthesia or a fine-needle aspirate with anesthesia. In all cases anesthesia was the same, to eliminate another possible variable. Finally, we performed a typical resection after sacrifice with carbon dioxide. After obtaining these samples, we measured levels of ERK, AKT, MEK1/2, and the phospho-proteins for all three.

(和訳)

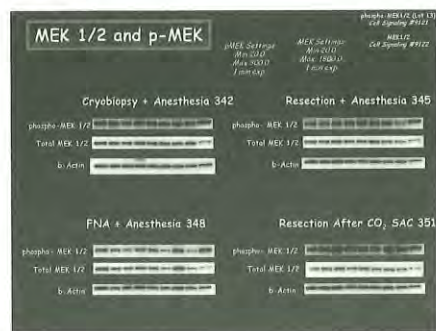
それを証明するために、以下のような腫瘍の標本採取の研究を計画しました。まず、同じ腫瘍を持つ大きな動物群を作り、サイズが変数とならないように、適切に分類しました。それから、麻酔を用いたクライオバイオプシー、麻酔を用いた切除、麻酔を用いた細針吸引(FNA)の3つの方法で標本を採取しました。これも変数とならないように、全て同じ麻酔を使いました。最後に、CO₂を使って屠殺した後に、典型的な切除を行いました。標本を採取した後、ERK、AKT、MEK1/2と、それぞれについてリン酸化タンパク質を測定しました。

So what happened in each of these procedures? If we look at the cryobiopsy and anesthesia procedure, especially phospho-ERK we can see that there is a slight difference between the various. If we examine the resection/anesthesia samples, there is almost no phospho-ERK on the western blots. Samples obtained by fine needle aspirate/anesthesia produced a more heterogeneous response. The response may be due to heterogeneity of the tumors or instability. The resection after the CO₂ and sacrifice actually appears to help stabilize the protein because you halt enzyme production/degradation at the same time in each animal. The total ERK levels are generally not affected to a great degree in each case.

(和訳)

各手法の標本で、何が起こったでしょうか。まず、クライオバイオプシー＋麻酔では、特にリン酸化 ERK にわずかな違いが見られます。切除＋麻酔の標本では、ウェスタンブロットでほとんどリン酸化 ERK は検出されません。細針吸引＋麻酔で採取した標本は、より不均一な反応を示しました。これは腫瘍の不均一性、あるいは不安定性によるものかもしれません。CO₂による屠殺後の切除は、タンパク質の安定化を助けているようです。各動物で同時に、酵素の生成／劣化を停止させるからです。トータルの ERK の値は、手法によってそれほど影響を受けていません。

(Slide 32)

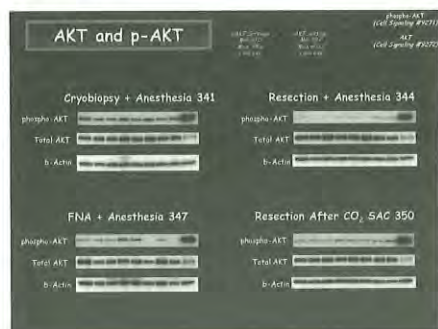


Looking at MEK1/2 and phospho-MEK, there does not appear to be a great difference in the different procedures, especially with the phospho-protein as was evident with ERK. There is some degree of heterogeneity here. The most consistent is probably the cryobiopsy procedure, although the resection procedure compares to that very favorably.

(和訳)

次に MEK1/2 とリン酸化 MEK ですが、これは手法によってそれほど差がないようです。特にリン酸化 MEK は、リン酸化 ERK ほどの違いは見られません。少しばらつきはあります。最も一貫性があるのはクライオバイオプシーのようですが、切除もほぼそれに匹敵しています。

(Slide 33)



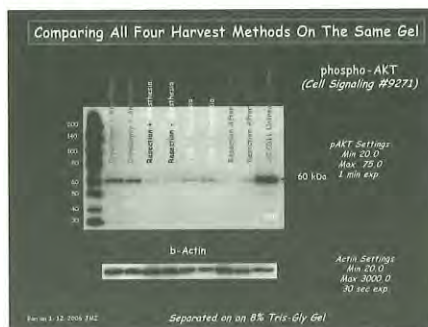
Finally, when we looked at AKT and phospho-AKT in the cryobiopsy samples, we see very consistent results. When the samples from resection with anesthesia is examined, we see

almost no evidence of phospho-AKT. If you sampled the tumors in this manner, the conclusion that you would make from that sample set would be considerably different from the endpoint that you would get from the cryobiopsy samples. The fine needle aspirate again was very heterogeneous in its response. Some samples were very high, but others showed no evidence of the phospho-AKT. The samples obtained from resection after CO₂ sacrifice were fairly consistent as well.

(和訳)

最後に AKT とリン酸化 AKT です。クライオバイオプシーでは、非常に一貫性のある結果が得られています。切除+麻酔の標本では、リン酸化 AKT はほとんど検出されていません。この手法で腫瘍の標本を採取した場合、得られる結論は、クライオバイオプシーの標本を使用した場合とはかなり違ってきます。細針吸引は、やはりかなりばらつきがあります。非常に高い反応を示す標本もあれば、リン酸化 AKT が全く検出されない場合もあります。CO₂ による屠殺後の切除の場合は、かなり一貫しています。

(Slide 34)



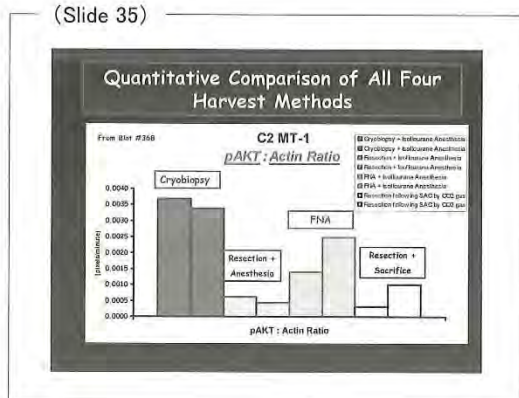
For ease of comparison, of the different procedures, we evaluated two samples from each procedure on the same Western blot. This slide shows the results for phospho-AKT. The two samples on the left are from the cryobiopsy animals. The next two are from the resection with anesthesia animals; followed by the fine-needle aspirate/anesthesia animals; and the, resection

after sacrifice animals are on the right. It's obvious from this slide that the cryobiopsy device, at least for phospho AKT is the superior methodology.

(和訳)

各手法を容易に比較できるよう、それぞれ2つのサンプルを同じウェスタンブロット上で評価してみました。これはリン酸化 AKT の結果を示したものです。左端の2つがクライオバイオプシーによるもので、次の2つが切除+麻酔、次が細針吸引+麻酔、右端の2つが屠殺後の切除によるものです。このスライドを見る限り、少なくともリン酸化 AKT に関しては、明らかにクライオバイオプシーが一番良い方法であることがわかります。

(Slide 35)



To complete the analysis of these samples, we quantitated the protein levels from the Western blots. This slide shows the results for the phospho-AKT/actin ratios. The first two on the left are from the cryobiopsy procedure, followed by the resection/anesthesia samples, the fine-needle aspirate, and on the right are the resection/sacrifice samples. Obviously we've stabilized phospho-AKT in the cryobiopsy samples to a very significant degree. The result for this procedure is considerably different from the other three procedures. The cryobiopsy procedure produced the highest and most consistent p-AKT levels.

(和訳)

この分析の締めくくりとして、ウェスタンブロットのタンパク質の値を定量してみました。スライドは、リン酸化

AKT のアクチンに対する比率を示したものです。左端の2つがクライオバイオプシー、次が切除+麻酔、細針吸引、そして右端の2つが屠殺後の切除です。クライオバイオプシーの標本では、非常に高水準でリン酸化 AKT を安定化できたことがわかります。この手法による結果は、他の3つとは明らかに異なります。クライオバイオプシーが、最も高く、最も一貫性のあるリン酸化 AKT の値を示しました。

Studies such as this must be taken into consideration when you are going to be utilizing markers to measure a pharmacodynamic or a PD response.

(和訳)

薬力学的反応(PD 反応)を測るためにマーカーを利用する場合は、このような研究を考慮に入れなければなりません。

(Slide 36)

Tissue Collection Summary

- Choice of collection methods can profoundly affect target analysis outcomes
- Mouse xenografts help optimize sample collection & handling protocols
- Comparisons of experimental variables should aid in determining optimum sample handling
- Xenografts provide samples that simulate clinical material during assay development
- Preclinical models can be designed to use/test clinically relevant methods

What do we summarize from this? That the choice of collection methods can profoundly effect the analysis outcomes. Mouse xenografts can help optimize sample collection and handling protocols. When we actually do our studies, before we define what we are going to do in the human setting, we try those in our xenograft models. The NCI also has a large animal program where they look at spontaneous tumors in dogs and have a number of centers setup across the country that are associated with veterinary schools. We are trying to tap into that program as well because in some cases, what you can do in a mouse may not be

exactly the same as what you would like to do in a patient; and the large animal, the dog, might be more meaningful model to conduct those studies.

(和訳)

組織採取の研究結果をまとめましょう。採取方法が分析結果に大きく影響する可能性があります。マウスの異種移植実験は、標本採取と処理手順の最適化に役立つでしょう。実際、我々の研究では、臨床での方法を決定する前に、異種移植モデルで試しております。またNCIでは、現在、大動物のプログラムを行っています。これは犬の自然発生の腫瘍を調査するもので、全国に多くのセンターを設け、獣医科大学とも連携しています。このプログラムも活用していくつもりです。なぜなら、マウスで実験できることと臨床でやりたいことが、全く同じではない場合もあるからです。犬のような大動物のほうが、研究を行う上で有意義なモデルになることもあるのです。

Comparison of the experimental variables should aid in determining the optimal sample handling procedure. Xenografts provide samples that simulate clinical material during assay development. As I said, when you look at the team approach that we are taking at this point in time, the efficacy study becomes a much more important study than what most investigators tend to use it for. Most investigators tend to use efficacy studies to determine if the growth of the tumor was impacted. What's the tumor weight from the treated animals in comparison to the untreated controls? Do we have inhibition of tumor growth? Do we have regression? Do we have stasis?

(和訳)

また、実験変数の比較は、最適な標本の処理手順を決める手助けとなるでしょう。異種移植実験は、アッセイの開発において、臨床材料をシミュレートするサンプルを提供してくれます。先ほど申しましたように、我々はチームアプローチを用いて前臨床研究を行っています、何よりも有効性の検討が重視されがちです。大部分の研究者が、(前臨床モデルの)有効性研究によって腫瘍成長に影響があるかどうかを知ろうとします。無治療対照群と比較して、処理動物の腫瘍はどうなるか。腫瘍成

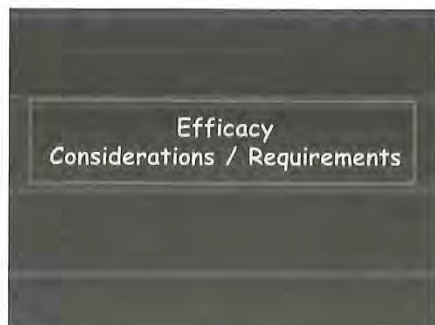
長が抑制されたか、寛解や停滞が見られるか。それを知らたがるのです。

That is obviously very important, but it's also obvious that you can use pre-clinical models to evaluate clinically relevant assays. That's why, when we have our PD meetings on Friday mornings, we want the clinicians in those meetings as well because when we describe what we are planning to do preclinically and recommend those procedures for the clinical setting. On hearing this, the clinicians can say 'Oh, you're crazy. That's just not going to work because I can't get a sample 2 minutes after drug administration.' As a result, you need to re-think what you are planning to do preclinically so that it is relevant to the clinical setting. We want to be able to directly compare preclinical results with those obtained in the clinic to determine if our preclinical methodologies are useful.

(和訳)

もちろん、それは非常に重要なことです。しかし同様に、臨床に適切なアッセイを評価するために、前臨床モデルを利用することも可能なのです。我々が毎週金曜の朝のPDのミーティングに、臨床医を出席させたいのはそのためです。そこで我々は、前臨床での計画を説明し、臨床にもその手順を推奨します。それを聞いて臨床医が「それは無理だよ。投与後2分で標本は採れない」などという場合もあるでしょう。それによって、臨床で適切な手順になるように、前臨床での計画を再考する必要があります。我々は、前臨床での結果と臨床から得られる情報を直接比較して、前臨床の方法論が有益なものかどうかを判断したいのです。

(Slide 37)

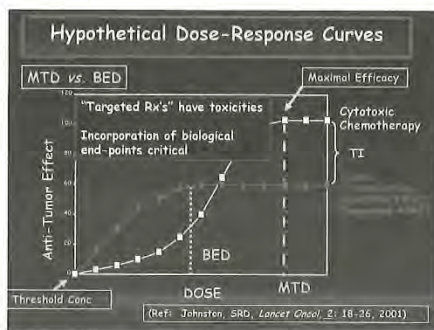


Now I would like to define what are some of the efficacy considerations or requirements That are necessary under this new paradigm. I'm sure many of you have seen this type of dose curve response. We have a threshold concentration that can produce a PD response; another that produces an anti-tumor effect; and another that produces a maximal efficacy effect.

(和訳)

では、新たなパラダイムで求められる有効性に関する検討材料／要件を明らかにしたいと思います。このような用量反応曲線はご存じだと思います。PD反応を生む閾値濃度、抗腫瘍効果を生む閾値濃度、最大効果を生む閾値濃度が示されます。

(Slide 38)



This graph was adapted from a paper by Johnston in Lancet. I'm going to be concentrating on the maximum tolerated dose versus the biologically effected dose. Typically for older

cytotoxic chemotherapeutic agents used to treat cancer, maximal efficacy typically occurs in the range of the maximum tolerated dose, although there have not been a lot of studies that have actually shown that to be the case. At any point, when you determine the level where you produce an optimal biological effect in your tumor, you assume it is at the maximum tolerated dose. You expose the patients to severe toxicities as a result. (和訳)

このグラフは、『Lancet』に掲載されたジョンストンの論文に基づいたものです。MTDとBEDを検討しましょう。がん治療に使用される従来の殺細胞性薬剤では、最大効果の得られる量は大体 MTD の近辺です。ただし、実際にそれを証明した研究は、それほど多くはありません。いずれにしても、腫瘍に対する最適な生物学的効果を得るには、MTD が必要と考えられており、患者はかなりの毒性に曝されることになります。

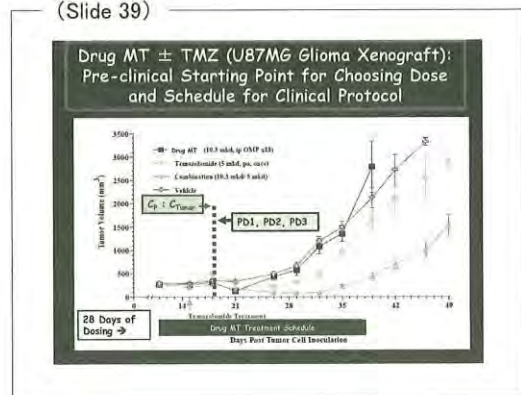
For newer molecularly targeted agents, signal transduction inhibitors, we anticipate that there is a biologically effective dose. Hopefully that is going to be at a level that is considerably lower than at the maximum tolerated dose. Now we have a real therapeutic index in this situation. As opposed to the cytotoxic chemotherapy where we usually have a ratio of 1:1 between what is effective and what is toxic. The one thing that I want to remind everyone is that even though everyone would like to believe that targeted therapies are non-toxic, they do have a variety of toxicities. It is really important to incorporate the various biological endpoints that you're going to be evaluating at in all of the studies that you plan to perform throughout this discovery/development process.

(和訳)

新しい分子標的薬剤、シグナル伝達阻害剤では、MTD よりかなり低いレベルの BED が存在するのではと予測されます。そうすると、概して薬効と毒性の比率が1対1であった殺細胞性薬剤とは対照的に、真の治療係数が得られることになります。忘れないでいただきたいのは、誰もが分子標的療法には毒性がないと思いたい

けれども、実際は様々な毒性があるということです。したがって、開発計画全体を通して、各研究で評価される様々な生物学的エンドポイントを組み合わせて考えていくことが、非常に重要になるのです。

(Slide 39)



When we were moving forward with our first phase 0, we started out with a series of initial experiments that were similar to glioma xenograft study shown here. I've hidden the compound at this point since these studies have not been published yet, but the study was conducted in combination with temozolomide.

(和訳)

我々の最初のフェーズ0は、ここでご紹介するグリオーマの移植実験に類似したものから始まりました。未発表の研究なので、化合物の名前は隠しておりますが、テモゾロマイドとの併用で実験を行いました。

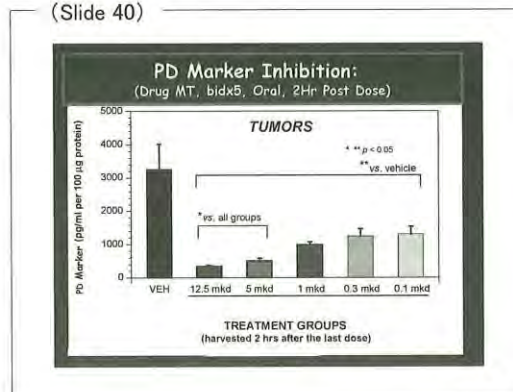
This is where you start to link the marker to an efficacy endpoint. Obviously, where you are looking at the Drug only line (blue line with the blue markers), there's no impact on tumors. This should be quite different from the results with either temozolomide alone or with the combination of both drugs. What do we want to define in this particular study other than the fact that the combination was more efficacious than temozolomide alone. We want to know in each group what the drug plasma concentration is that we can associate with the concentration in the tumor that is responsible for efficacy seen. We

want to take a variety of relevant PD markers and measure those at the same time as the drug concentrations so that we can link what occurs in these various markers to what's happening in the tumor. We have a tumor regression in this situation and the initial studies required 28 days of dosing. Obviously for a phase 0 trial, this schedule is totally out of the question because based on the guidance, we can only dose for 7 days or less. As a result, you need to start moving backwards in terms of what is the minimal amount of that dosing that I need to produce the desired effect that we are looking for.

(和訳)

ここからは、有効性のエンドポイントとリンクしたマーカーを使います。薬剤単独のグラフ(ブルーの線)を見ると、腫瘍に影響がないことがわかります。テモゾロマイド単独、あるいは2つの薬剤の併用の結果とは、かなり異なります。この試験では、併用の方がテモゾロマイド単独よりも効果が高いということ以外に、明らかにしたいことがありました。それは、各グループで、有効性が認められた時の腫瘍内濃度に対応する血漿薬物濃度です。それと同時に様々なPDマーカーを測定し、マーカーと腫瘍の状態の関連を検討します。腫瘍の緩解は見られましたが、28日間の投与が必要でした。このスケジュールは、フェーズ0としては問題外です。指針では、投与は7日以内となっているからです。結果として、目的とする効果を生じる最小限用量を調べるべく、後ろ向きの検討をする(投与期間を縮めていく)必要ができました。

(Slide 40)



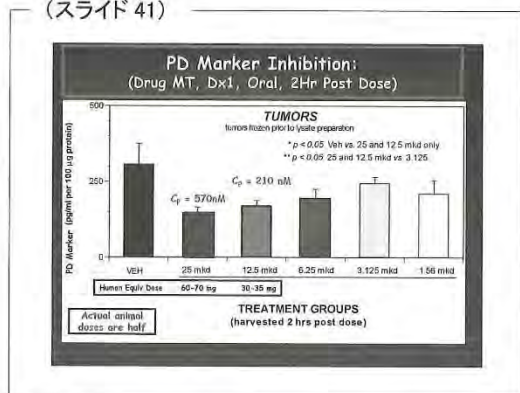
This slide depicts another study that used the

same drug. It was administered on a daily times five schedule in which drug was given twice a day by the oral route. What is depicted here are measurements of the marker 2 hours post dose. You can see that there's a very nice dose response curve for this particular agent. This was the point that we were at in December of 2005 when we were designing our first phase 0 trial. We wanted to be able to administer a single dose, but we didn't have a data set in that point in time that indicated that the single dose would produce the same effect that we observed in the Dx5, *bid* study.

(和訳)

このスライドは、同じ薬剤を使った別の実験を示したものです。1日2回、経口投与で5日間毎日投与しました。ここに示されているのは、投与2時間後のマーカーの測定結果です。この薬剤については、非常にきれいな用量相関が認められます。これは2005年の12月、最初のフェーズ0の計画中に行った試験です。単回投与で行いたかったのですが、この時点では、単回投与でこれと同じ効果が得られるというデータがありませんでした。

(スライド 41)



The single dose study was performed in January 2006. Obviously you can see that there's not as dramatic a response as was observed with the Dx5, *bid* schedule. Inhibition tended to level out perhaps around 40 to 50%. These are the same doses levels that were used in the previous study. Again, we were measuring the PD

biomarker levels 2 hours post dose. This is the plasma concentration (570 nM) that's related to the PD effect at the highest dose level (12.5 mg/kg). The plasma concentration that's related to the 6.25 mg/kg dose level is 210 nM. These doses were used to define the target plasma concentration because these 2 levels were the only ones that were statistically significant in comparison to the vehicle level. The 210 nM was established as our threshold for the plasma level in the patients of our phase 0 trials that would trigger tumor biopsies. What I haven't shown you was any work that was performed on peripheral blood monocytes (PBMCs), because the plan was to use PBMCs as a surrogate for this clinical trial. (和訳)

単回投与の試験は、2006年1月に行いました。ご覧のように、1日2回5日間投与で認められたほど劇的な反応はありません。大体40~50%のところで、抑制は横ばい状態になりました。投与量は先ほどの試験と同じで、やはり投与2時間後にPDマーカーを測定しています。最大投与量12.5mg/kgでのPD効果に結びつく血漿濃度は570nM。投与量6.25mg/kgに結びつく血漿濃度は210nMです。基剤(賦形剤)との比較で統計学的に有意なものはこの2つだけだったので、この2つの投与量を用いて、目標血漿濃度を定めました。210nMをフェーズ0試験で腫瘍生検を行う際の、患者の血漿濃度の閾値としました。また、臨床試験では、末梢血単核球細胞(PBMC)を代理マーカーとして使うことになりましたが、それに関する研究はここでは示しておりません。

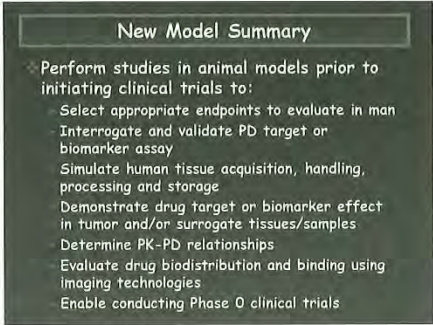
Thus, we had 2 trigger points for taking tumor biopsies. When we achieved the 210 nM concentration in a patient, that would trigger tumor biopsies; or if we actually produced $\geq 50\%$ inhibition of the marker in the PBMCs in a single cohort, then that would trigger tumor biopsies as well. We didn't want to have each and every patient undergo tumor biopsies without knowing exactly what the patient level was in relation to our target levels. The human equivalent doses for the threshold dose level is 30 to 35 milligrams/patient. Keep that number in mind

when you look at the design of the study.

(和訳)

結果として、我々は以下の2つを基準として、生検を実施することにしました。1つは、1人の患者で血漿濃度が210nM となった場合。もう1つは、1つのコホートでPBMCのマーカーに50%以上の抑制が見られた場合です。我々の目標値に対して患者の数値がどの程度かを見ずに、全ての患者に腫瘍生検を行うことは避けたいと考えました。ヒトの場合の閾値用量は、30~35mg です。それを頭に入れて、この後の研究計画を見ていただければと思います。

(Slide 42)



New Model Summary

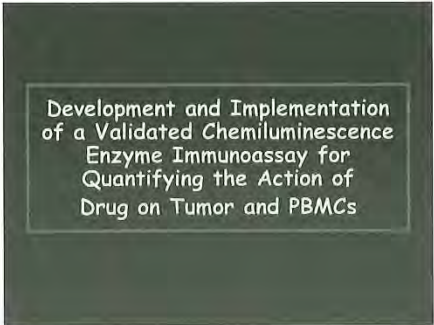
- Perform studies in animal models prior to initiating clinical trials to:
 - Select appropriate endpoints to evaluate in man
 - Interrogate and validate PD target or biomarker assay
 - Simulate human tissue acquisition, handling, processing and storage
 - Demonstrate drug target or biomarker effect in tumor and/or surrogate tissues/samples
 - Determine PK-PD relationships
 - Evaluate drug biodistribution and binding using imaging technologies
 - Enable conducting Phase 0 clinical trials

Our new model requires that we perform a variety of studies on animal models, prior to initiating clinical trials so that we can select the appropriate endpoints to evaluate in man. We need to interrogate and validate or qualify that PD target or biomarker in a preclinical setting before we can move into a clinical setting. We need to simulate human tissue acquisition, handling, processing and storage. We can demonstrate that there is an effect in tumor and/or surrogate tissue samples that is linked to tumor response. We need to define what those PK/PD relationships are, which is what I illustrated in the previous slide. As an alternative, we need to evaluate drug biodistribution and binding in other studies using imaging technologies which is what we plan to do in our second phase 0. All of this is necessary to enable us to conduct phase 0 clinical trials.

(和訳)

我々の新しい研究/開発モデルでは、臨床に進む前に、動物モデルを使って様々な研究を実施することが求められます。それによって、ヒトでの評価に使う適切なエンドポイントを選択します。PDの目標値とバイオマーカーについても、前臨床段階で詳しく検討し、適切なものにします。臨床での組織採取、および処理・保存をシミュレートしておく必要もあります。また実際、腫瘍および代理組織において効果があることを証明します。先ほどのスライドで示したように、PK/PDの関連も明らかにしなければなりません。あるいは、薬剤の生体内分布や結合を画像技術を使って評価してもよいでしょう。我々は2度目のフェーズ0でそれを行う予定です。フェーズ0臨床試験を実施するためには、以上のような準備が必要となるのです。

(Slide 43)



Development and Implementation of a Validated Chemiluminescence Enzyme Immunoassay for Quantifying the Action of Drug on Tumor and PBMCs

For this first Phase 0, we attempted to develop and implement a validated ELISA assay for quantitating the effect of the drug in both tumor and PBMCs.

(和訳)

最初のフェーズ0のために、我々は有効なアッセイ、エライザ法を開発・実施し、腫瘍およびPBMCにおける薬効の定量化を試みました。

(Slide 44)

Assay Performance Requirements

Accuracy: Ratio of the observed assay readout to the actual quantity of bona fide analyte present at any point within the dynamic range of the assay. Ideally, this is determined without back-calculation, which can add systematic variability due to the multiplication factors present when assaying a highly diluted sample.

Precision: Variability of results for a specimen must be (much) better than the clinical effect selected as endpoint (e.g., 50% inhibition of target).

Dynamic Range: Capable of measuring analyte at concentrations present in both treated and untreated specimens.

(Slide 45)

Assay Performance Requirements

Sensitivity: Analytically this is the slope of the standard curve; what is useful however is that the assay is sensitive enough to allow repeat determinations of the same specimen - e.g., it can be run 10 times on a single specimen collection (3 reps, 3 times).

Reproducibility: The total imprecision of the assay from all sources, measured at several points within the dynamic range of the assay. This imprecision must be much less than the clinical endpoint selected; i.e., original PARP assay had a total imprecision of about 40%, which would have made measurement of a 50% effect impossible.

Robustness: Must be transferable to other laboratories.

I'm not going to go through all of the assay performance requirements in detail, but these are what need to be taken into consideration when you are trying to define the methodology in relation to accuracy and precision. Precision was very important in our trial because we were looking for 50% inhibition of the target. If the variability of the results from your specimens is greater than that, then there is no way you can make a decision as to whether or not you had an impact or did not have an impact. You want to look at the dynamic range. You want to be able to measure the analyte both in the treated and untreated specimens. This was especially true when comparing tumor versus PBMCs where there could be quite a differential between the enzyme levels. You need to be able to look at sensitivity.

(和訳)

アッセイの要求性能について詳しくは述べませんが、正確度と精度を要する方法論を決める場合は、これらのことを考慮しなくてはなりません。我々の臨床試験では、ターゲットの 50% の抑制を調べるわけなので、精度は非常に重要でした。標本から得られる結果のばらつきがそれより大きければ、影響があったのかどうか判断できません。ダイナミックレンジも見たいでしょう。治療群、無治療群の両方で、検体を測定できることが望まれます。腫瘍と PBMC を比較して、酵素の値にかなり差が出そうな時に、特にそれが言えました。それから、感度も要求されます。

You want to have an assay that's sensitive enough that allows you to run 3 replicates at 3 different times based on what our thinking is. Your thinking may be a little different. In terms of reproducibility, when we are looking at the original assay that was developed for this endpoint, there was a total imprecision of about 40%. That would have made a measurement of 50% inhibition totally impossible. With the way the assay was originally developed when we started to standardize it, we would not have been able to conduct a phase 0 trial and draw any kind of conclusions. Obviously an assay needs to be robust and must be transferable to other laboratories. We actually have 2 laboratories in our program. This is part of what I have had responsibility for over the last year while we were planning for our trials, that is, to establish 2 new laboratories for development of PD assays and analysis of patient samples.

(和訳)

我々としては、3度の異なる時期に3回ずつ実行できるだけの感度を持ったアッセイが望ましいと思います。違う意見の方もいらっしゃるかもしれませんが、次に再現性。今回のエンドポイントのために開発したアッセイは、元はトータルの不正確度が約 40% でした。それでは、50% の抑制を測定するのは全く無理だったでしょう。アッセイが最初の状態だったら、おそらくフェーズ0は実行できず、いかなる結論も得られなかったと思います。もちろん、アッセイは堅牢性を備え、他のラボでも実行できてはいけません。我々は実際、2つのラボでこのプロ

グラムを行っています。我々はこの1年の間に、臨床試験の計画を立てながら、PD 的アッセイの開発と患者試料の分析のために、新たに2つのラボを設立したのです。

Instead of reorganizing older laboratories, we decided to create new laboratories with new staff who were motivated to move in the same direction that we were planning at that point in time. We did not want scientists who looked at an assay as a lab assay with a yes or no answer. We wanted scientists who had expertise in creating diagnostics assays. The first person that we hired to head up one of these laboratories was hired in November of 2005, 1 month before we made the decision to conduct this phase 0 trial and 5 months before we actually filed the IND. It was very important to get staff who had the proper mindset and were used to creating diagnostics assays that the FDA would evaluate. We did not want staff who created lab assays that would simply measure an 'up or down' response or provide a 'yes or no' answer. We wanted quantitative analyses.

(和訳)

我々は既存のラボを再編するのではなく、新しいラボを作り、我々の目指す方向に共に前進しようという意欲を持つ新しい人材を集めました。求める人材は、アッセイをイエス／ノーの答えを出すラボアッセイと考える科学者ではなく、診断アッセイを作るための専門知識を持った科学者でした。一方のラボのリーダーとして、最初の人物を雇ったのが2005年11月。その1カ月後に、我々はフェーズ0試験を実施する決断を下し、そしてその5カ月後には実際に IND を申請したわけです。正しい理念を持ち、FDA が評価するような診断アッセイの作成に慣れているスタッフを確保することが非常に重要でした。単に「上がったか下がったか」を測り、「陽性か陰性か」を見るラボアッセイを作るスタッフは必要なかったのです。我々が求めたのは、定量的な分析でした。

(Slide 46)

Completion of a Validated Assay Format

- Selection of assay format
- Production of assay Controls (QC Samples)
- Adequate instrumentation
- Selection of Standards and the Standards Matrix
 - > will the Standards Matrix be a cell extract
 - > how will that affect stability of the Standards
- Adequate assay sensitivity for multiple determinations on the same clinical specimen
- Specific optimization of handling by specimen type
- Validation Issues:
 - Use common reagents (Master Lot)
 - Precision Validation (Operator, Day, Instrument)
 - Accuracy Validation (Dilution Linearity, Spike Recovery)
 - Assay Transfer between sites

NOW WE CAN START!

In order to develop a validated assay, you must proceed through all of the steps shown in this slide. Validation issues obviously require common reagents so you've got to think forward. If you are performing assays with antibody, you need to make sure that you can get an appropriate batch of antibody that's going to last throughout your pre-clinical and your clinical studies. You do not want to have to change lots or sources in mid-stream. Precision validation, whether it's by operator day or by instrument is absolutely necessary. We have performed this ELISA with multiple operators, on multiple days, and on multiple instruments in different laboratories. Accuracy validation is also necessary so that you can have dilution linearity and know what the recovery is using spiked samples. A robust assay is one that can be transferred between sites. This is when we can actually start the preclinical studies to qualify the assay.

(和訳)

有効なアッセイを開発するには、このスライドに示した全ての段階を踏まなければなりません。バリデーションの問題に関しては、共通の試薬を使わなくてはならないので、先のことを考えておく必要があります。抗体を使ったアッセイを行うつもりなら、前臨床、臨床を通じて供給できるだけの抗体を確保しておかなければなりません。途中でロットや供給源を変えるのは避けたいところです。また、オペレーター、実施日、機器に関する精度のバリデーションも絶対に必要です。我々は複数のオペレーターと複数の機器を使い、複数の日に、異なるラボで、

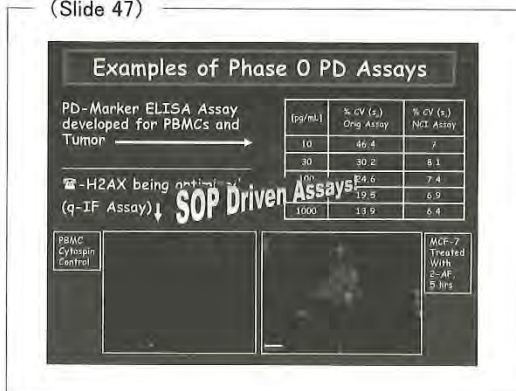
このエライザ法を実施しました。希釈直線性と添加回収率を確認するために、正確度のバリデーションも必要です。また、別のラボに移管できる堅牢なアッセイでなくてはなりません。ここまで終えてやっと、実際に前臨床試験をスタートし、アッセイを適格化できるのです。

For the first study, we accomplished all of this in five months and spent a lot of time and effort to create a robust ELISA for the clinic. And one of the questions that many of you will ask 'Is it worth all this time and effort?' Hopefully, the results that I am going to show you from our first phase 0 trial will convince you that 'Yes that is true.'

(和訳)

最初の試験のために、5カ月かかって以上のような作業を終え、多くの時間と労力をかけて臨床で使用できる堅牢なエライザ法を作り上げました。「それだけの労力と時間を費やす価値があったのか」と、多くの方が疑問に思うでしょう。これからご紹介する最初のフェーズ0の結果を見ていただければ、「確かにその価値はあった」と思っていたかかと思えます。

(Slide 47)



This slide shows a few examples of the assays that we're working on at this point in time. This PD marker actually is PAR and we've developed an ELISA assay for both at the evaluation of PBMCs and tumors, as I indicated previously. For this assay, the middle column in the table on the slide shows the characteristics in terms of coefficient of variation (CV). If we are in a very

low concentration range, our LOQ is 13 picograms per milliliter. Thus we have a very sensitive assay with a CV in the 30 to 40% range. This huge variation would make it difficult to make a decision on whether the drug inhibited the enzyme or did not. Once we finished working on the standardization of the assay, the CV for the assay over the range is 10% or less. We were able to tweak this assay and modify it, standardize processes, procedures and reagents so that instead of having a CV with a range from 14 to 46%, we now have one from about 6.4 to about 10%. At this point, we had an assay that we could actually trust so that if we got a negative result, it was negative because the enzyme was not present in the specimen. It was not because the assay was not sensitive enough or reproducible enough.

(和訳)

我々が取り組んでいるアッセイのいくつかをスライドに示しました。1つ目の PD マーカーは PAR で、エライザ法を使って PBMC と腫瘍の評価を行います。表の中央の列は、変動係数(CV)です。濃度の LOQ は 13pg/ml で、かなり感受性の高いアッセイですが、CV が 30～40%。これだけばらつきが大きいと、薬剤が酵素を抑制したのかどうか、判断は難しいと思われます。しかし、アッセイの標準化に取り組んだ結果、CV は 10%以下になりました。アッセイの修正とプロセス・手順・試薬の標準化に成功し、14～46%あった CV が約 6.4～10%になったわけです。これで信頼できるアッセイになりました。もし陰性という結果が出たなら、それはアッセイの感度や再現性が不十分だからではなく、試料に酵素がないからだと判断できるようになりました。

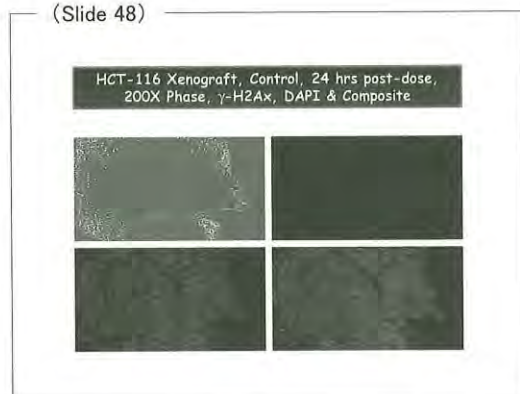
In the second example, gamma-H2AX is a measurement of DNA repair and indicative of the amount of DNA damage that was caused by your drug. We are using a quantitative immunofluorescence assay here. In this case, we are performing a PBMC cytospin control. You can see that there are obviously a number of active spots. The blue on the slide is the DAPI stain. This study was conducted with MCF-7 cells that had been treated with the compound,

2-aminoflavone (2-AF) for 5 hours. In both examples, we have created SOPs for these assays so that we have a lot of confidence in how we are handling and analyzing our tumor samples that we received from our patients.

(和訳)

2番目のアッセイは γ -H2AX によるもので、DNA 修復を測定し、薬剤による DNA 損傷量の指標となります。ここでは定量的免疫蛍光測定 (qIF) 法を使っています。左は PBMC を用いて、サイトスピンの対照実験を行った例です。アクティブなスポットがいくつも見られます。ブルーは DAPI で染色したものです。右は MCF-7 細胞を用いた試験で、2-AF で5時間処理したものです。いずれの例でも、我々はアッセイに関して SOP を作成し、患者から得た腫瘍標本を信頼できる方法で処理・分析しています。

(Slide 48)



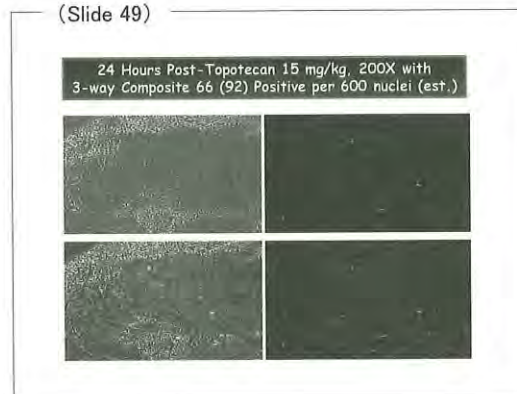
This next set of slides is an extension of some of the work that we are doing on the gamma-H2AX assay. This first slide in the shows the results for the untreated HCT-116 xenograft control. These results are 24 hours post-dose at a 200 magnification. On the upper left of the slide is phase contrast; the upper right shows the qIF for gamma-H2Ax. We can see one hot spot here. The lower left is DAPI alone and the lower right is composite of DAPI and the immunofluorescence. Again, one hot spot is observed here.

(和訳)

次の一連のスライドは、 γ -H2AX のアッセイによる研究をさらに進めたものです。最初のスライドは HCT-116

移植片の無治療対照で、投与 24 時間後、200 倍に拡大しています。左上がフェーズコントラストによるもので、右上が定量的免疫蛍光測定法で γ -H2AX を検出したもの。ここに1つホットスポットが見えます。左下は DAPI 単独で、右下は DAPI と免疫蛍光測定を合成したものです。やはり、ここに1つホットスポットが認められます。

(Slide 49)



If you then take the same tumor and treat it with Topotecan (TPT), the results of that study are shown in this slide. The reason we are evaluating TPT is because we are going to be evaluating some Topo I inhibitors in the clinic that are non-camptothecin derivatives. We also want to be able to compare the effects from the cancer patients with the other cytotoxic agents that we are studying in the clinic.

(和訳)

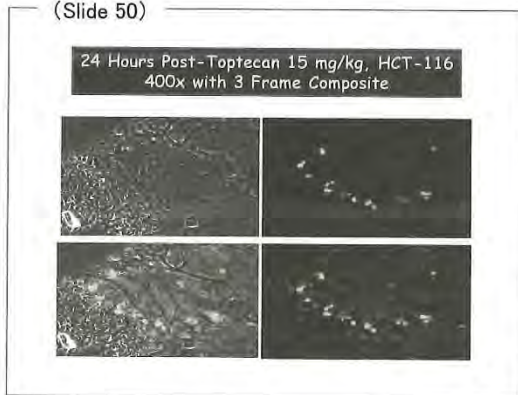
次のスライドは、同じ腫瘍サンプルをトポテカン (TPT) で処理したものです。TPT を評価した理由は、臨床で非カンプトテシン系のトポI阻害剤を評価する予定だからです。また、臨床で研究する他の殺細胞性薬剤とも効果を比較したいと考えました。

From the upper left of the slide in a clockwise fashion, we have phase contrast, immunofluorescence, DAPI and immunofluorescence colocalized, and a 3 frame composite of the phase contrast with DAPI and the immunofluorescence. What we're trying to look at here is whether or not we can see whether some of the qIF activity may be associated with either blood vessels or

other particular regions of the tumor. You can see, based on this photomicrographs versus those on the previous slide that Topotecan really produces a significant amount of DNA damage as measured by gamma-H2AX.
(和訳)

スライドは左上から時計回りに、フェーズコントラスト、免疫蛍光測定法、DAPI+免疫蛍光測定法、フェーズコントラスト・DAPI+免疫蛍光測定法の3つを合成したものです。ここでは、定量的免疫蛍光測定法で検出された部分が腫瘍の血管や他の病変部と関連しているのかどうかを調べようと考えました。前のスライドと比較すると、γ-DNA が示すように、トポテカンがかなりの量の DNA 損傷を引き起こしていることがわかります。

(Slide 50)

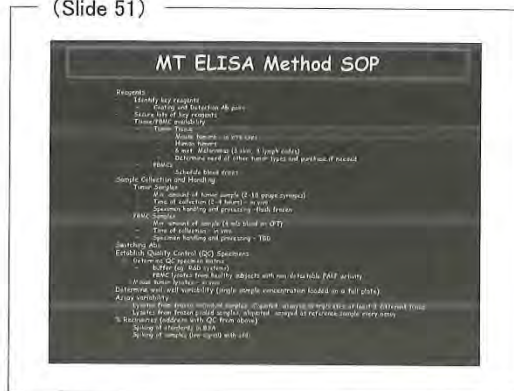


This slide is just a higher magnification of the previous slide at 400X. From the upper left clockwise is the phase contrast, immunofluorescence, the co-localization of DAPI and immunofluorescence and the 3 frame composite

(和訳)

このスライドは、先ほどの写真を 400 倍まで拡大したものです。左上から時計回りに、フェーズコントラスト、免疫蛍光測定法、DAPI+免疫蛍光測定法、そして3つを合成したものです。

(Slide 51)



Now I'd like to describe what it takes to put an SOP together and this is depicted on this slide.

(和訳)

では、SOP を作成するのに、どれだけの時間と労力を要するか。このスライドを見ていただきましょう。

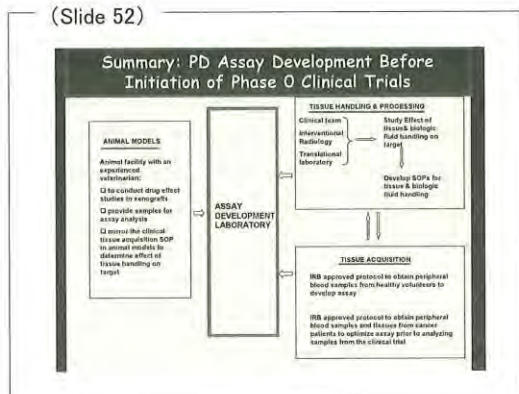
Most speakers, when they put a slide up like this, apologize because the type is so small that the audience cannot read it. I'm not going to apologize because what I want to emphasize is that this is what it takes to really put an assay together and strictly control all parameters that you need to control. From reagents to sample collection and handling, looking at different antibodies, creating QC specimens, something as mundane as determining well to well variability, do you have an edge effect versus an inner effect on the plates that you're using, what the assay variability is and what kind of recoveries are you getting? This is all that is necessary to finalize the assay and the SOP.

(和訳)

講演でこういうスライドを出した場合、文字が小さくて読めないの、「ごめんなさい」と謝るのが普通です。しかし、私はそうは申しません。ここで言いたいのは、アッセイを作成し、必要な要素を全て厳密にコントロールしようと思ったら、どれだけ大変かということだからです。試薬、サンプルの採集と処理、様々な抗体の検討、品質管理例の作成。ウェル間差の測定のような面白みのない作業。プレートの周辺と中心部での効果の違いの調査。アッセイのばらつきはどうか、回収率はどうか。アッ

セイとその SOP を仕上げるには、そういう作業が全て必要なのです。

(Slide 52)



Now, if you read the paper that I mentioned earlier in Nature Reviews Cancer, this is one of the figures from that paper.

(和訳)

これは、最初にお話した『Nature Reviews Cancer』の論文に掲載した図で、プログラム全体の構想を示したものです。

This is how we envision putting the program together so that before you get ready to move into clinic, you must conduct all these various studies in your animal models and create an integrated team. You really need to have an experienced and dedicated veterinary staff that not only conduct the studies in xenografts, but that can uniformly provide samples for assay so that they can mirror the clinical tissue acquisition SOP in the animal model as closely as possible. Samples obviously go into the assay development laboratory during this whole process. For our first phase 0, in our pre-clinical stage, we actually had about 2000 samples that we generated in this process that went into this laboratory to help define all of the variables that needed to be examined.

(和訳)

臨床試験に入る前に、動物モデルでこういった様々な研究を行い、総合的なチームを作ります。まず経験を積んだ熱心な獣医師が必要になります。彼らが異種移

植実験を行い、臨床での手順をできる限り反映する方法で、アッセイに使用する標本を動物モデルから均一に採取するのです。採取した標本は、アッセイ開発を行うラボに送られます。我々の最初のフェーズ0では、前臨床の段階で2,000の標本を作り、それを利用してあらゆる変数の決定を行いました。

In terms of tissue handling and processing, you really need to sit and talk with the clinical team. Interventional radiology is a very key part of the group. You've got to have them onboard. They have to be enthusiastic about what you're doing. It is absolutely necessary to have a translational laboratory. You must study the effects of handling tissue and biologic fluid on the target. You need to develop those SOPs. Whatever you do here, goes back to the assay development laboratory. The same thing with tissue acquisition. Obviously, the IRB has to be involved to approve the final protocol. What we did as a prelude to evaluating samples from our cancer patients, we obtained PBMC samples from healthy volunteers to use those samples for development of the assay. In other clinical trials that were not directly related to this set of studies, we were actually able to modify some of those trials so that we were able to get some PBMCs and tissues from cancer patients to help optimize those assays before we conducted our phase 0.

(和訳)

組織の処理に関しては、臨床チームとじっくり話し合う必要があります。そこで重要な役割を果たすのがインターベンショナルラジオロジー。熱意を持ったIRのスタッフを確保しなければなりません。また、トランスレーショナルラボラトリーの参加も必要です。そのグループで、組織と生体液の処理がターゲットに与える影響を検討し、処理に関するSOPを作成するのです。そしてその結果が、再びアッセイ開発のラボに伝えられます。組織採取に関しても同様です。もちろん、最終的な手順の承認にはIRBが関わることになります。我々はがん患者標本を評価する前に、まず健康人のボランティアからPBMCのサンプルを採取し、それを使ってアッセイの開発を行いました。また、この研究とは直接関係のない別の臨床

試験でがん患者の組織とPMBCを採取し、それを利用してフェーズ0の実施前にアッセイの最適化を図ることができました。

(Slide 53)



For those of you who have been to the NIH or the NCI in Bethesda, MD, this is the NIH clinical center. The front is the new part of the facility where we conduct our Phase 0 clinical trials. The rear of the building is the old part of the facility and the rest is part of the NIH campus.

(和訳)

これがメリーランド州ベセスダにある NIH 臨床センターです。前方に見えるのが新しくできた施設で、ここでフェーズ0試験を行っています。その後ろには、古くからある施設と NIH のキャンパス全体が写っております。

(Slide 54)

Difference Between Phase 0 & Phase 1 Trials		
Variable	Phase I Trial	Phase 0 Trial
Primary Endpoint	Establish MTD	Target modulation or ability to image target
Dose Escalation	Determine safety/toxicity	Achieve desired exposure or target modulation, enable dose selection for future studies
Preclinical Biomarker Studies	Not consistently performed before trial	Required to have pre-clinical PK and PD assay development and qualification before initiation of trial
Biomarker Assays	Not consistently performed. Most Phase 1 trials do not emphasize PD markers	Biomarker assays and/or imaging studies are integrated to establish MOA in patient samples

The next slide shows the differences between phase 0 and phase I clinical trials. The primary endpoint, as I indicated, in a phase I trial is to

establish an MTD. In a phase 0, it is target modulation or the ability to image that target in the tumor. In phase I, we are going to dose escalate to determine safety and toxicity. In phase 0, we are going to do dose escalate to achieve the desired drug exposure or target modulation and that enables us to then design, not simply a phase I, but perhaps a combination phase I/phase II that could run much more rapidly than a traditional phase I setting.

(和訳)

このスライドは、フェーズ0と第1相試験の違いを示したものです。1次評価項目、プライマリーエンドポイントは、第1相においては MTD の決定。フェーズ0においては、ターゲットモデュレーション、あるいはそのターゲットの画像診断ができることです。それから、第1相では増量を行って安全性・毒性を決定しますが、フェーズ0では、望ましい使用量に達するためやターゲットモデュレーションのために増量を行います。またそれによって、従来よりも迅速に実施できる第1相あるいは第1相／第2相試験を計画することも可能になるでしょう。

Preclinical biomarker studies are not consistently performed in phase Is, but they are required in phase 0, so we must have both qualified PK and PD assays. They have to be developed and qualified before they are used in the trial. The biomarker assay, again, is not consistently performed in phase Is. Most phase I trials don't emphasis PD markers.

(和訳)

前臨床でのバイオマーカーの研究は、第1相では必ずしも一貫して行われてはいません。しかし、フェーズ0では、臨床に入る前に適切な PK 的アッセイと PD 的アッセイの開発が要求されます。バイオマーカーのアッセイも第1相では必ずしも実施されず、おおむね PD マーカーは重要視されていません。

It's absolutely integrated into what we are doing in a phase 0 setting because it is the endpoint that we want to determine.

(和訳)

しかし、フェーズ0においては、バイオマーカーアッセ

イは完全にその一部に組み込まれています。なぜなら、それこそが判断したいエンドポイントだからです。

(Slide 55)

Difference Between Phase 0 and Phase 1 Trials (Continued)		
Variable	Phase I Trial	Phase 0 Trial
Patient Numbers	Usually > 20	10-15
Dosing	Multiple	Limited
Therapeutic Benefits	None expected, tumor response is evaluated	None
Tumor Biopsies	Optional	Serial tumor biopsies required to evaluate the effect of drug on its target(s)
PK/PD Analysis	Batch/analyze later	Real Time

What patient numbers are we talking about? Usually somewhere between 20 and 30 in a phase I trial. When we first talked to the statisticians about phase 0 designs, and yes you must have statisticians as part of the group, they said 10 or 15. We said 'Oh God. What does that get us? That doesn't get us a lot.' There's not a tremendous amount of reduction there. There's not a lot of saving in comparison to phase I. What I would like to emphasize is that may not be necessary. In our first phase 0, we were able to define both endpoints, plasma drug target levels and inhibition of PAR in PBMCs, with as few as 6 patients. The 10 to 15 illustrated here is a maximum number. Dosing for phase I can be multiple doses out to 28 days, while it is going to be limited to seven days in the phase 0 setting.

(和訳)

患者数はどうでしょうか。第1相ですと、通常 20～30 名。フェーズ0の計画には統計の専門家も参加してもらう必要があるのですが、最初に彼らと話をした時、10～15 人必要と言われました。我々としては、そんなに大勢必要なのか、あまり節約にならないかと思いました。それでは、第1相とあまり変わりません。ただ、それほど必要ないかもしれないということを、ここで強調しておきたいと思います。我々の最初のフェーズ0では、わずか6名の患者で、目標血漿薬物濃度と PMBC における PAR の抑制という2つのエンドポイントを明らかにできました。し

たがって、この 10～15 名というのは最大値になります。投与条件については、第1相では複数回投与で28日に及ぶこともありますが、フェーズ0では7日間に限定されます。

With regard to therapeutic benefits, none are expected in phase I, but tumor response is generally evaluated. There is absolutely no therapeutic intent in a phase 0 trial. Tumor biopsies are optional in most phase Is, but are required in phase 0. You must have serial tumor biopsies to evaluate the PD effects. For PK and PD analyses in a traditional phase I, most groups tend to batch the samples and analyze them later. Everything is stored in the freezer while the trial is on-going. In the phase 0, these samples are analyzed in real time and I will illustrate this later.

(和訳)

次に治療効果。第1相においては効果は期待されていませんが、通常、腫瘍反応が評価されます。しかし、フェーズ0には治療意図は全くありません。腫瘍生検は、第1相試験では通例、任意のものですが、フェーズ0では、PD 効果を評価するために一連の腫瘍生検を行わなければなりません。PK/PD 解析に関しては、第1相ではバッチの形で、後で解析を行う傾向にあります。標本は全て凍結しておいて、試験を進めるのです。フェーズ0では、標本はリアルタイムで分析します。それについては、後ほどご説明しましょう。

(Slide 56)

First Phase 0 - How Did We Get There?	
◆ Efficacy - Work backward	
■ Schedule: 28 Day, ip, combination. MT inhibition related to tumor regression, stasis	
■ Reduced schedule to Dx5, po, b.i.d; MT inhibition at p <0.05 level for 5 dose levels	
■ Reduced schedule to Dx1, po; MT inhibition at p <0.05 level for 2 top dose levels	
■ Determined C ₅₀ and C ₇ in all studies to establish target levels for clinical study	
◆ Pharmacology	
■ Developed and validated PK assay	
■ Developed and validated PD assay(s)	

How did we get to our first phase 0? I originally

alluded to this already. From an efficacy point of view, we decided to work backward. That first study was a 28-day study in which molecular target inhibition was related to both tumor regression and stasis. The schedule was then reduced down to DailyX5 and it was determined that inhibition was significant at all 5 dose levels that were used in that study. The schedule was then further reduced down to a single dose because we wanted to make things as simple as possible for the phase 0 setting. The molecular target inhibition was significant at the 2 top dose levels in that study. In our pre-clinical work we defined not only plasma drug levels, but also tumor levels to establish target levels for the clinical study.

(和訳)

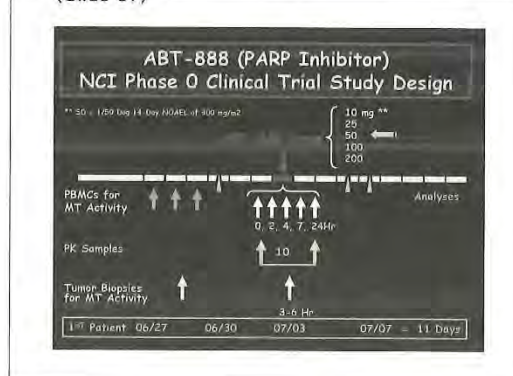
では、我々はいかにして最初のフェーズ0に到達したか。すでにお話しましたが、有効性に関しては後ろ向きの検討を行うことになりました。最初の試験では、28日間の投与で分子標的の抑制が腫瘍の寛解と停滞に結びつきました。次に投与期間を5日間まで減らした結果、5つの用量レベル全てにおいて有意な抑制が認められました。フェーズ0の試験はできる限り単純化したかったので、さらに減らして単回投与で実験しました。この場合、最高用量の2段階で、有意な抑制が認められました。このようにして、前臨床研究で血漿薬物濃度と腫瘍内濃度を明らかにし、臨床での目標値を設定することができたのです。

In our first phase 0 we're not looking at tumor levels but we anticipate in future phase 0's, trying to do that as well. Obviously, in terms of pharmacology, you need to develop and validate a PK assay. You need to do the same thing for pharmacodynamics, not only for one PD endpoint, but we would prefer to have more than one assay, whether or not it is measuring a primary or a secondary effect. In our first phase 0, we did not have the opportunity to develop multiple assays since we filed the IND five months after we decided to perform the phase 0 and did not have sufficient time to develop more than one assay.

(和訳)

最初のフェーズ0では、腫瘍内濃度は調べていませんが、将来的にはそれも調査しようと考えております。もちろん、フェーズ0に着手するには、PK 的アッセイの開発と検証も必要です。PD に関しては、単独のエンドポイントよりも、1次効果および2次効果を測定する複数のアッセイを用意することが望ましいでしょう。しかし、我々の最初のフェーズ0では、実施を決めてから5カ月後に IND を申請したため、十分な時間がなく、複数のアッセイは開発できませんでした。

(Slide 57)



The first phase 0 trial was with a compound called ABT-888. It is a PARP inhibitor from Abbott Laboratories. These are the different dose levels (10-200 mg) projected for the trial. I told you before that 30 to 35 that was associated with the 210 nM drug plasma level in animals. That dose falls at the arrow on the slide to illustrate what was active in the mouse versus what we anticipated dosing in our clinical trial. These are not at micro doses. We are at pharmacologically active doses that can be achieved.

(和訳)

最初のフェーズ0試験は、ABT-888 という化合物についてのものでした。これはAbbott Laboratories 社が開発した PARP の阻害剤です。このように、10〜200mg の異なる用量で試験を行いました。既にご説明したように、動物実験では、30〜35mg の用量で210nMの血漿薬物濃度に結び付けました。その用量が矢印で示した辺りで、ここでマウスでは活性が認められたわけです。マイクロドーズ試験ではなく、薬理活性の

ある用量を調査します。

We gave a single dose of ABT-888 at the red arrow on the slide. Prior to treatment, the patient came into the clinic the week before on 3 separate occasions to provide blood samples for isolation of PBMCs. These samples were actually used to qualify the patient for the clinical trial. If the amount of PAR in the PBMCs was too low that we couldn't measure it accurately, the patient would be excluded from the trial. On the day of dosing, we took a baseline blood sample and then 2, 4, 7 and 24 hour samples for isolation of PBMCs. Ten different blood samples were taken over the same time period on the day of dosing for the measurement of drug plasma concentrations.

(和訳)

スライドの赤い矢印のところで、ABT-888を単回投与しました。治療の1週間前に患者に3回来てもらい、採血を行ってPBMCを分離しました。その標本を利用して、臨床に参加してもらう患者を選別しました。PBMCのPARの量が少なすぎて正確に測定できない患者は、試験から除外したのです。投与の当日には、まず投与前にベースラインとなる血液サンプルを採った後、投与の2、4、7、24時間後に採血してPBMCを分離しました。また、その日の同じ時間内に、血漿薬物濃度を測定するために血液サンプルを10回採取しています。

If tumor biopsies were taken, one was taken pre-treatment and then the other one was taken 3 to 6 hours after administration of drug. The first green arrow on the left depicts when the actual analysis occurred for the three pretreatment PBMC samples. The 3 sets of PBMCs that were taken were actually analyzed and we had the results here a couple of days before the patient was actually scheduled to be dosed. The second green arrow depicts when the PD assay results for the PBMCs and the tumor biopsies, if they were taken, were available. The third green arrow on the right depicts when the PK analysis results were available. Our first patient, who was entered the trial on June 27th: the first set of

analysis came back on the 30th. The patient was then treated on July 3rd (happy 4th of July for Independence Day in the United States, which was the next day, so the patient was somewhat dedicated to come in to the clinic). Our staff, who over 4th of July analyzed all of these samples so by July 7th, for a total of 11 days from entry, we had all of the data in hand, from all 18 of the samples that we took in the study. We could then make a rational decision as to whether or not we would continue in that cohort or dose escalate upwards.

(和訳)

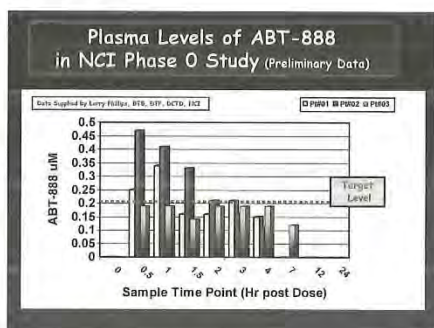
腫瘍生検を行う場合は、治療前と投与の3～6時間後に採取しました。一番左の緑の矢印が、治療前に採取したPBMCの分析を行った時点を示しています。投与日の数日前には、3セットのPBMCを実際に分析し、その結果を得ていたわけです。2つ目の緑の矢印の時点で、PBMCと腫瘍生検におけるPD的アッセイの結果が判明しました。そして一番右の緑の矢印の時点で、PK解析の結果がわかりました。最初の患者が臨床試験に入ったのは6月27日。30日に最初の分析結果が出て、7月3日に投与を行いました。アメリカ独立記念日の7月4日を翌日に控えて、患者さんは臨床試験に身を捧げてくださったわけです。我々のスタッフは7月7日までに、全ての標本を分析しました。つまり、試験開始から11日で、採取した18の標本の全てのデータが揃ったわけです。それをもとに、このコホートで試験を続けるべきか、さらに増量すべきかについて、合理的な決定が行うことができました。

Again, I remind you as to where that 30 to 35 mg dose that was effective in the mouse study is in the dose escalation scheme.

(和訳)

ここでもう1度、マウス実験で効果が認められた用量30～35mgが増量計画の中でどこに位置するか、ご確認ください。

(Slide 58)

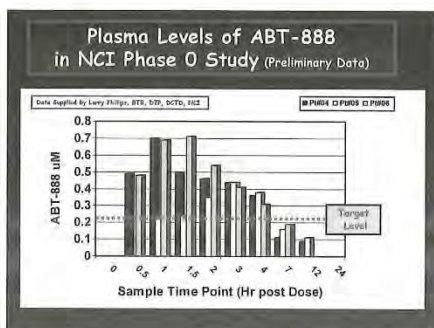


This slide shows the drug plasma levels from the first 3 patients. The key point is illustrated by the red line, which is 210 nM, our target level. The first and second patient, actually exceeded this target. The study could not have been planned better because the first 2 patients actually exceeded our target levels which meant that the next cohort of patients would automatically have tumor biopsies taken.

(和訳)

このスライドは、最初の患者3例から得た血漿薬物濃度です。重要なのは、赤いラインで示した目標濃度の210nMです。1例目と2例目の患者が、この目標値を超えました。まさに計画どおりです。最初の2例で目標濃度を超えたので、次のコホートでは自動的に腫瘍生検を行うことになりました。

(Slide 59)



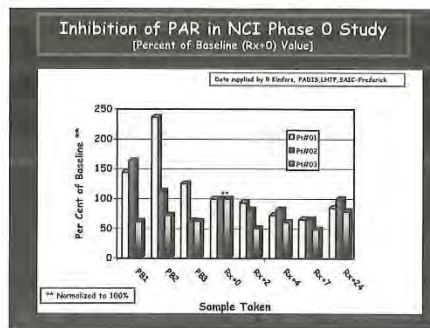
This slide illustrates the drug plasma levels for the second cohort of patients. In this cohort, all 3

patients, exceeded the target level. The second level that was important from the mouse study was 570nM. Two of the 3 patients in this cohort exceeded that level as well.

(和訳)

これは、次のコホートの患者の血漿薬物濃度を示したグラフです。3例全てが目標濃度を超えています。また、マウス実験で得られたもう1つの重要な濃度が 570nM でしたが、3例中2例でその値を超えました。

(Slide 60)



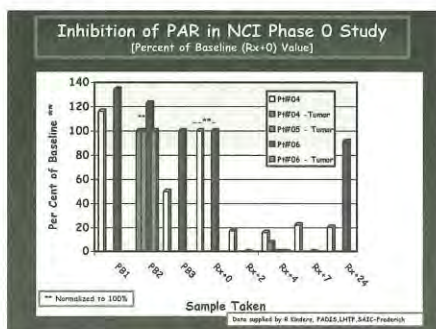
This slide illustrates, and this is a little more complicated, so I'll slow down a little bit to try and describe, these inhibitions of PAR in PBMCs. To more easily compare the results from the different patients, I've normalized everything to baseline. I've used baseline as the zero hour time point on the day of dosing. Since we want to be able to depict it readily if there is a response after administration of drug. You can see that there's a high degree of variability in what happens prior to treatment. In all 3 patients after drug treatment, you can see that there was a definite decrease in PAR levels over the course of 2 to 4 to 7 hours with almost complete recovery by the 24 hour time point. In our first cohort of patients, even though we didn't meet our 50% inhibition criteria, we actually had an indication that we were having an inhibitory effect at the initial dose level.

(和訳)

次のスライドはちょっと複雑なので、じっくりご説明しま

しょう。これはPBMCにおけるPARの抑制を示したグラフです。患者間の比較を容易にするために、ここでは全てをベースラインで標準化しています。投与開始時のサンプルをベースラインとしました。投与後に反応があったかどうかを簡便に示したいからです。ご覧のように、治療前の状態にはかなりのばらつきがありました。投与後には3例全てで、明らかにPARが減っています。2、4、7時間と減って、24時間後の時点ではほぼ完全に回復しています。最初のコホートでは50%の抑制という基準は満たしませんでした。初回の用量で抑制効果があったことが明らかになりました。

(Slide 61)

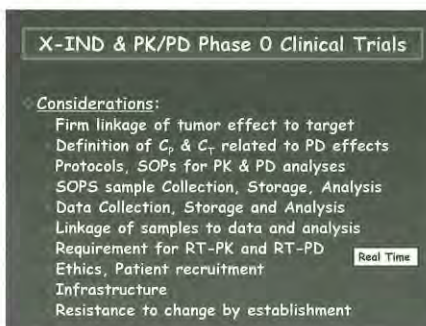


This slide shows the data for the second cohort of patients where we now have, not only PBMCs, but also tumor biopsies. Tumors are shown as the hash bars. They were normalized at PB2 as 100%. Once again, the PBMCs at the time 0 normalized as 100% at Rx+0. One of the patients PAR levels decreased about 80% in the PBMCs, but did not recover by 24 hours. Whereas the other patient was completely inhibited over the time course, but recovered fully at by the 24 hour timepoint. When we look at the 3 hash mark bars for the tumor samples, we had from 98 to 99 to complete an inhibition in those samples. Those were measure at approximately 3-6 hours after dosing. In our 6 patients, we actually exceeded our target concentration that we were shooting for and we exceeded 50% percent inhibition in our molecular target.

(和訳)

これは2番目のコホートのデータです。このグループではPBMCの採取に加えて、腫瘍生検を行いました。腫瘍は斜線の棒で示し、PB2の値を100%としています。PBMCは前のグラフと同様に、RX+0、開始時の値を100%としました。1例では、PBMCのPARの値が約80%減少し、24時間後の時点でも回復しませんでした。別の患者では、時間経過とともにPARが完全に抑制されましたが、24時間後には完全に回復しています。腫瘍標本を示す3つの斜線の棒を見ると、98-99%の抑制が達成できています。これは投与の約3-6時間後での測定です。以上の6例で、我々は目標血漿濃度を超え、標的分子の50%以上の抑制に成功しました。

(Slide 62)



Finally, I'd like to summarize what are some of the considerations for doing exploratory IND's and incorporating real time PK and PD into phase 0 clinical trials? My belief, and it's not necessarily the belief of everyone in our group, is that there has to be a firm linkage between tumor effect to the target. You have heard me emphasize this in terms of plasma levels and PD levels. SOPs are needed for all of the analyses and all of the collection and storage procedures/conditions. With regard to data collection, Dr Yamaguchi mentioned about the importance of data collection yesterday; quality data is incredibly important in this situation because while the number of patients and samples is relatively small, this data set is planned to support 6 different combination phase I clinical trials. Requirements for real time PK and real time PD is a necessity.

(和訳)

最後に、探索的 IND の実施とリアルタイムの PK/PD を組み入れたフェーズ0試験についての考察をまとめます。これは必ずしもチーム全員の一致した意見ではありませんが、私個人は血漿濃度と PD マーカーの値に関して強調したように、腫瘍効果と達成目標の間には確固たる関連があるべきだと考えます。それから、全ての分析について、データ収集と保存のあらゆる手順/条件について、SOPが必要になります。データ収集に関しては、昨日、山口博士もその重要性を述べられましたが、フェーズ0では質の高いデータが極めて重要になります。というのも、患者数とサンプル数は比較的小さいですが、今回のデータによって、組み合わせの異なる6つの第1相試験を裏付けるつもりなのです。リアルタイムの PK および PD に関する要求事項も避けては通れません。

The ethics and patient recruitment issues should not be taken very lightly because those are some of the issues that can really slow down or detrimentally impact your ability to conduct the trial. You need to have the necessary infrastructure in place to be able to do all of the necessary studies. We created new laboratories as opposed to reorganizing. We found that there is actually a certain degree of resistance to change by the establishment and this is one of the reasons why a new group was necessary.

(和訳)

また、倫理問題・患者募集の問題は軽く考えてはいけません。そういう問題が試験の実施を遅らせたり、悪影響を与えることもあるからです。必要な研究を全て行えるだけのインフラを整えることも求められます。そのために、我々は既存の組織を再編成するのではなく、新しいラボを造りました。それに対してはある程度反対もありましたが、だからこそ新たなチームを作る必要があったのです。

I can't emphasize enough, if you want a successful phase 0, you've got to do real time PK and PD so the results can be used to make real time decisions in the conduct of the study and to determine when you have achieved your objectives.

(和訳)

再度強調しておきたいのは、もしフェーズ0を成功させたいなら、リアルタイムの PK/PD が絶対に必要だということ。その結果を使うことによって、試験を進めながらリアルタイムで判断を下し、目標を達成した時にそれを見極めることが可能になるのです。

(Slide 63)

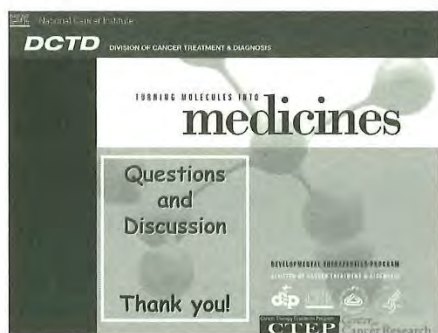
Growing NCI Phase 0 Team	
DCTD	CCR
Clin-James H. Doroshow	Clin-Shivaani Kummar
TP-Joseph E. Tomaszewski	Clin-Martin Gutierrez
PK-Jerry Collins	Mgmt-Robert Wiltrout
Clin-Tony Murgu	Clin-Lee Helman
Clin-Jennifer Low	Imaging-Peter Choyke
Mgmt-Oxana Pickeral	Imaging-Martin Breichbel
Eff-Melinda Hollingshead	
PD-Gurmeet Kaur	SAIC
PD-Sherry Yang	PD-Ralph Parchment
PK-Larry Phillips	PD-Robert Kinders
Stat-Larry Rubinstein	PD-Jay Ji
Stat-Seth Steinberg	PD-Yiping Zhang
Imaging-Dan Sullivan	PM-Tiziano DiPaolo
Imaging-Jim Tatum	PM-William Jacob
FDA	SW-Vall Sevastita
PK-Roy Klecker	SW-Melanie Simpson

Finally, I'd like to acknowledge our current phase 0 team. Dr. James Doroshow is my boss and is head of the division. I'm the deputy director and my responsibility was to put this effort together, including pharmacology whether it's pharmacokinetics or pharmacodynamics and toxicology. As you can see we have a variety of people that are involved in either imaging, statistics, PK, PD and clinical. As I indicated Dr. Shivaani Kummar was our principal investigator for our first phase 0 clinical trial. I can't thank the staff at SAIC enough since they actually perform much of the hard work that is necessary to put this all together.

(和訳)

これが現在のフェーズ0のチームです。James Doroshow 博士が、私の上司で組織のリーダー。私はサブで、PK/PD、毒性を含めて、今回の取り組みをまとめました。ご覧のように、画像から統計、PK、PD、そして臨床まで、いろいろな人が関与しています。最初に申しましたように、Shivaani Kummar 博士が最初のフェーズ0の研究責任者でした。SAIC のスタッフにも心から感謝したいと思います。今回の取り組みに要する多くの困難な作業を、彼らが担当してくれました。

(Slide 64)



Thank concludes my presentation.

(和訳)

それでは、これで私の発表を終わります。

抗がん剤開発とバイオマーカー

Role of the Biomarkers in New Drug Development

財団法人しずおか産業創造機構
ファルマバレーセンター 所長
井上 謙吾



ファルマバレーセンター 所長
Director, Pharma Valley Center,
Shizuoka Organization for Creation of Industries

井上 謙吾
Kengo Inoue

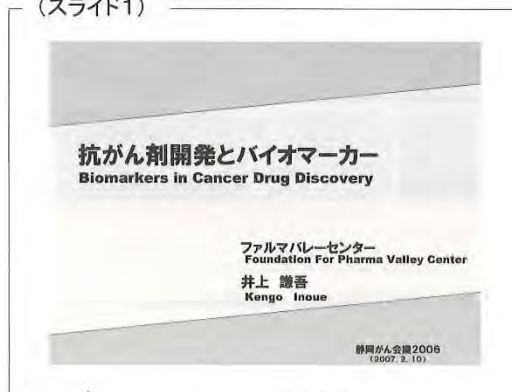
経歴 (Curriculum Vitae) :

1966 熊本大学薬学部卒業
School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

1966 - 2001 協和発酵工業(株)入社
Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd

2003-現在 ファルマバレーセンター所長
Director, Pharma Valley Center

(スライド1)



Dr.Tomaszewski とはすこし違った立場からバイオマーカーのお話をしたいと思います。バイオマーカーを創薬という視点で見た場合、バイオマーカーをどのように創薬に活用できるかということを論じてみたいと思います。

(英訳)

After Dr. Tomaszewski I would like to speech biomarkers different point of view. As a new drug discovery researcher, let me introduce to you current situation of biomarkers in Japan.

(スライド2)

Pharmaceutical Company Top 15 (2005)	Rank	Company	Sales (Millions of US Dollars)
	1	Pfizer	50275
	2	Glaxo SmithKline	36557
	3	Sanofi-Aventis	32620
	4	Novartis	31400
	5	AstraZeneca	23550
	6	Johnson & Johnson	20540
	7	Merck	21660
	8	Roshe	20100
	9	Wyeth	18580
	10	Bristol-Myers Squibb	18920
	11	Eli Lilly	14355
	12	Abbott	21720
	13	Amgen	12210
	14	Takeda	10575
	15	Boehringer Ingelheim	10870
	17	Astellas	7830
	18	Daiichi Sankyo	7965
	21	Eisai	5180

本論に入る前に、本題から少し外れると思いますが、日本発の創薬を担っている日本の製薬企業の規模を

世界の製薬企業と比較してみたいと思います。企業の規模が大きければ大きいほど、それだけ多くの研究開発費を創薬のための研究費に割ける余裕があるとされています。

(英訳)

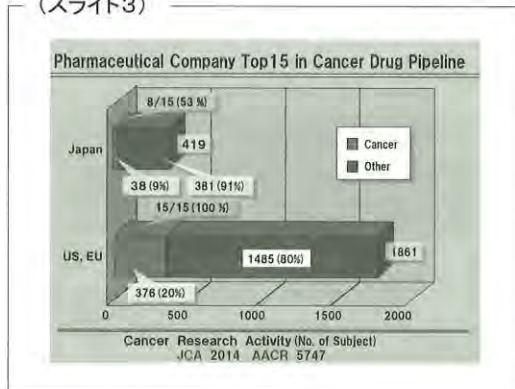
Let me give you some of the background information. First of all, the pharmaceutical companies of the world against the global companies. Japanese pharmaceutical companies:

日本でトップの製薬企業はご存じのように武田薬品ですが、世界第一位企業と比べると小さく、5分の1ぐらいの規模です。世界のトップ15の中に日本の企業も何社か入っています。これまで日本の企業は、高血圧薬などの成人病薬等などの分野で多くの画期的新薬を生み出し、世界の患者に大いに貢献しています。

(英訳)

Takeda is number one among the Japanese pharmaceutical companies. Compared to the global giants, it's a much smaller scale company. There are some other companies in comparison. The Japanese companies are small in scale but they have made innovative development to contribute to patients of the world in terms of metabolic syndrome related disease.

(スライド3)



この図は日本の企業と世界の企業の抗がん剤の研究開発への取り組み方の違いを示したものです。

(英訳)

Let me talk about the top 15 companies in this cancer drug profile here. The 15 top companies of

the world versus Japan's 15 top companies, half were enthusiastic about the development of oncological drugs. Japanese companies were so small in that entity.

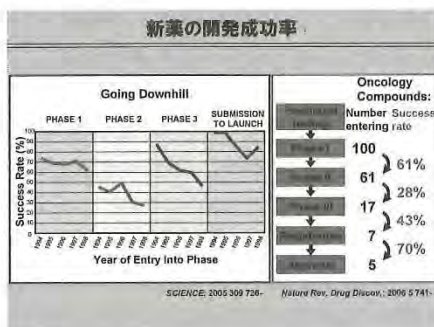
世界のトップ15社のパイプラインの数は1,861、日本のパイプラインの数は419。世界のトップ15社では抗がん剤分野のパイプラインはパイプラインの数の20%を占めており、376化合物の新規抗がん剤が開発されている。日本企業の場合は9%であり、外国の製薬企業と比べ抗がん剤開発に熱心でないことが伺われます。さらに、世界のトップ15社中15社がすべて抗がん剤開発に取り組んでいる。10年前はこういうことはありませんでしたが、現在では世界の製薬企業トップ15すべてが抗がん剤の研究開発を主な領域と捕らえていることが良くわかります。ところが日本の企業の場合は15社中の半分が抗がん剤開発に取り組んでいる。日本企業が抗がん剤の研究開発を手がけにくい理由は抗がん剤の研究は開発途中でのDrop Outが多いこと、がん一般に関する専門的知識を必要とすることなどと思われる。医薬品産業は今、大変な変革期にあり、①医薬品の市場が従来の日欧米などの先進国からBRICs(ブラジル、ロシア、インド、中後)にシフトしつつあること②低分子化合物より生物製剤が主流になりつつあること③新薬開発がますます困難になってきていること、などである。このような事情を背景として、がんは医療ニーズが高いこと、がんの原因となる分子標的抗がん剤研究が盛んになり、抗がん剤開発も理論的アプローチが可能となったので、開発リスクが減少してきたことなどの理由から抗がん剤開発環境が変化すると判断し、外国の製薬企業では、抗がん剤開発を主な開発領域として捕らえている。日本の場合でも、優れたがんの基礎研究が行われていますので、日本の製薬企業がその気になれば、日本発抗がん剤を世界に向けて発信できると思います。すぐれた研究を実施する素地は十分ありますので、このことを上手くアカデミアのソースを研究開発に引き継げば、日本も抗がん剤開発が非常に活発な国になっていくと思われます。

(英訳)

The top 15 Big Pharma have 1861 new drug pipelines, out of 376 drugs (20%) are oncological drugs. In Japan, 38(only 9%) out of 419 total

pipelines are oncological drugs. 8(53%) out of top 15 Pharma were developing oncological drug in Japanese companies. On the other hand all of foreign top 15 Big Pharma were developing oncological. They weren't engaging in oncologic R&D 10 years before, but now all of the global companies involved in this area. But only half of the Japanese top companies are engaged in oncological drug development. The reason is that it's quite risky. It requires a high level of expertise and sophistication. Not all the Japanese pharmaceutical companies could be engaged in such an R&D. Global pharmaceutical companies are on the verge of this change, turning point. They are shifting their operation to BRICs and developing countries of the world. The market will be growing more in the emerging markets of the developing world. Biologics have become more important. It has become more difficult to launch new products. This molecular targeted drug is a new trend driving force in big global companies. All of them are now engaged in R&D of oncological drugs.

(スライド4)



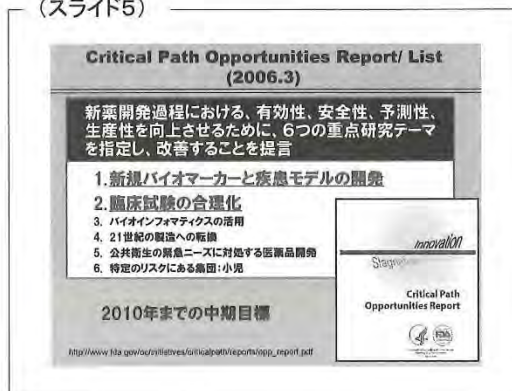
先ほども、抗がん剤の開発は非常にリスクであるとお話しましたが、これは年度毎のフェーズスタディの成功率を述べているものですが、各年度においてすべて成功率が下がってきています。特に抗がん剤の場合は、他の薬に比べて、100 化合物の新薬のフェーズ I スタディが行われると、そのうちの5剤、たったの5%しか開発成功しないというくらい、非常に成功率の低いと言

われております。他の薬の場合はこの3倍以上の開発成功率が得られています。特に、フェーズ I からフェーズ II、フェーズ II からフェーズ III に移行することが難しいようです。特にフェーズ I の場合は副作用で Drop Out することが多く、フェーズ II の場合は、有効性とか副作用などで落ちる可能性があります。特に膨大な研究開発費を必要とする、フェーズ III での Drop Out は企業にとって致命的であります。

(英訳)

As to this oncological drug development, it is quite a risky business. This is a yearly breakdown. The phase study and success rate are shown in this chart in each year. It's going down every year. Especially in cases of oncological drugs compared to other drugs. 100 go into phase I, only 5% succeeds to the market. It's a low success rate compared to other pharmacological area drugs. The other drugs have a 3 times higher success rate. The oncological products are still a risky business for companies. Especially for phase II, phase III; there are major barriers to go there. In phase I, adverse events cause the drop out. In phase II to III the efficacy might be the cause. Phase III is so costly and such a drop out rate which is such a failure rate. They would like to really stop this development at an early stage rather than having to wait until phase III.

(スライド5)



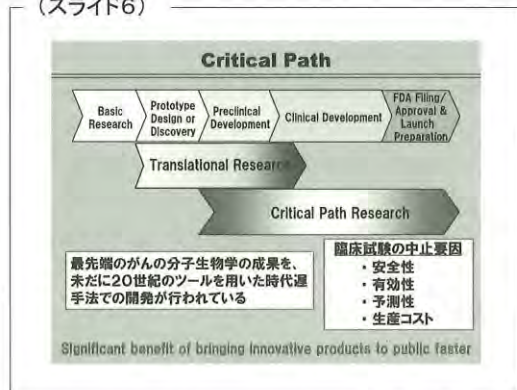
新薬の開発成功率を改善する目的で、2006 年にFDAから Critical Path Opportunities が提言されましたが、このプログラムの中心がこの新薬の研究開発へのバ

バイオマーカー利用であります。これからお話しいたしますバイオマーカーの創薬への利用は、抗がん剤開発の成功率ならびに開発スピードを改善することが期待されています。

(英訳)

Let me go back to this original talk. There is room for improvement in near 2006 Critical Path Opportunities report (C-Path) report compiled by the FDA. One of C-Path essential proposal is efficient use of biomarker in new drug discovery. The biomarker which I will touch upon today is so important in order to improve the success rate of this development and expedite the speed of development which is very good and effective for discovery so we have great expectations on this biomarker.

(スライド6)



クリティカルパスは、いわゆるトランスレーショナルリサーチにオーバーラップするもので、創薬の基礎研究から新薬許可承認を得るまでのすべてのプロセスに関わっています。最先端のがんの分子生物学の成果を基にして創薬シーズが数多く発見されているものの、それ以降の開発のプロセスは相変わらず旧態依然とした、20世紀の遺物のような、進歩のないツール、手法での研究開発が行われているので、開発スピードも遅く、成功率も低い。クリティカルパス基本的なコンセプトは成功確率を高める革新的なツールを生み出して、もっと早く患者さんに良薬を届けるようにしたいというところにあります。

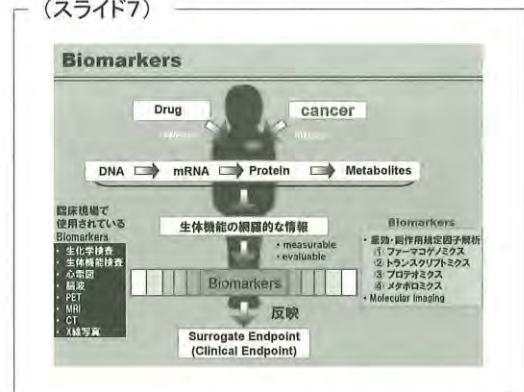
(英訳)

Turning to this critical path, there is a translational research and there's a certain

overlap between that and critical path research. The molecular biology study results should be the basis and the new seeds for development were discovered.

The development process itself is still sort of outdated. In other words the 20th century legacy tool is still utilized for actual R&D procedure. In order to aim at a higher success rate, a more innovative tool needs to be created so that more expeditiously and more quickly we need to provide good products, good drugs to patients.

(スライド7)



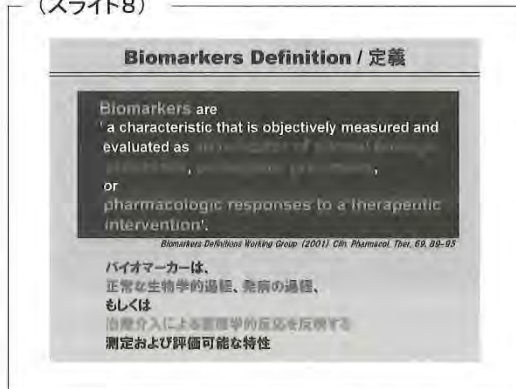
この図はバイオマーカーの種類を示したものであり、種々のタイプのバイオマーカーがあります。従来から臨床の現場では、すでにこの図に示したようなバイオマーカーが使われており、いづれも同じようにバイオマーカーと言われております。重要なことは、このバイオマーカーの中で早期臨床診断、臨床効果や副作用を予測できるようなものが重要であるとされています。最近のバイオマーカーはポストゲノムの進歩を捉えて、ファーマコゲノミクスやトランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなどの、イメージングも含めて、網羅的に疾患の進行および、薬剤の影響を捉えて、エンドポイントに繋がるようなバイオマーカーを発見していこうという多くの研究が行われております。

(英訳)

However, when we talk about biomarkers there are many type and applications and it's so difficult to understand it in a simplistic manner. However, conventionally this is a clinical stage and biomarkers have already been used. For

example, these are so called biomarkers. Unfortunately, could we really foresee a predicted clinical effect or the efficacy or the side-effects prediction was lacking in other high accuracy in prediction. In post-genetics other development has taken place recently, in the pharmacogenetics, as well as pharmacogenomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics, more comprehensive studies are needed to see the progression of the disease and efficacy as well. We have to really use this information to identify the end point or surrogate end point or clinical end point.

(スライド8)



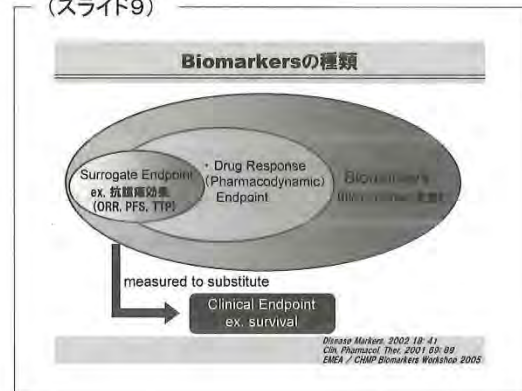
バイオマーカーはこれまで、いろいろな定義が使われている為に、混乱状況にあります。この図は FDA によるバイオマーカーの定義を示したものです。バイオマーカーは、正常な生物学的な過程や病気の発症の過程、進行、治療学的介入による薬理学的反応を反映して、測定、および評価可能な特性を持ったものであるとされています。

(英訳)

There are different definitions which cause confusion but the FDA suggests this kind of a clear cut definition of biomarkers. The world depends upon this FDA definition in a way, generally. Biomarkers are defined by the characteristics that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathological processes or pharmacological responses to a therapeutic

intervention.

(スライド9)



一言でいえば、バイオマーカーは病気やその病気の進行、治療薬により生体の反応であるわけですが、がんについて言うなら、臨床的エンドポイントに近いものをサロゲイトエンドポイントとして捕らえられるものがバイオマーカーとして考えられているものです。例えば、新薬の治療早期にその薬剤の効や副作用が予測できるようなものが、優れたバイオマーカーということになります。逆に、エンドポイントに関わらない、混然一体としたような病気の進行とか発症に関わるものもバイオマーカーですが、従来の腫瘍マーカー等はこのタイプのものになります。

(英訳)

This biological reaction might have a different impact upon biomarkers. After the drugs are administered there is a response. You can see, in the case of cancer we have to find the surrogate end point which is the closest possible to the clinical end point. If we can that out, I think it could better predict. In other words, at an early stage we know we can predict the efficacy of the drug. The excellent markers are searched for. In the drug response, all kinds of responses are likely and then that entails different adverse events and side-effects as well. It is a sort of mixture. There is also the progression of disease, symptoms and so on. This is the conventional tumor marker.

(スライド 10)

Classification of Biomarkers (FDA)	
□ Known Valid Biomarkers	Accepted by scientific community at large to predict clinical outcome
□ Probable Valid Biomarkers	Appears to have predictive value but not yet replicated or widely accepted
□ Exploratory Biomarkers (Valid, non Valid)	Supported by initial identification data

From CDER / FDA
18th DIA meeting France 2006

バイオマーカーのエンドポイントとの関係において研究段階で、その検証度の確かさの違いにより、様々なバイオマーカーのグレードがあります。先ほど Dr. Tomaszewski もこのことを触れていましたが、non-Valid、Probably、Valid の3つのタイプのバイオマーカーがあります。non-Valid バイオマーカーというのは、エンドポイントとの関係が十分検証されていないがバイオマーカーの assay 方法が確立されている段階のもの、Probably バイオマーカーは Predictive バイオマーカーとしてかなり評価されているが、まだ一般化されていないもの、Valid バイオマーカーは Predictive バイオマーカーとして信頼性が高く、検証されたバイオマーカーとして完成した状態のものです。

(英訳)

This shows the different grades of the biomarkers. As the earlier speaker mentioned, focus upon these areas I think. This is perfected here at this stage and it might be kind of difficult to see but in the search type biomarkers. The discovery process we have to go through, and then it has to be perfected as a good marker. Of that, the valid versus non-valid is observed. What is a valid marker? The assays have to be well established first. Then, after different processes, the specificity and all these are known and this kit is reliable then that so called valid biomarkers. What about non-valid? They are still in the process to become valid. Probable valid biomarkers which is a bit different. After this processes, a clinical trial is done. Then, there is a certain predicted value for sure but it's not yet

widely accepted. That's the probable type.

例えば、新薬として評価に用いたバイオマーカーは、新薬 FDA の許可が得られればこのとき用いたバイオマーカーは Probable Valid マーカーになる。さらにその後様々な検証段階を経て、FDAから Valid されたバイオマーカーとなる。この Valid されたバイオマーカーを指標に抗がん剤の適応・使用手順をFDAが公表したものが下記の表です。

(英訳)

As a new drug, it's evaluated and reviewed by the FDA and that is the so called probably valid biomarkers. On top of that, there are non-valid biomarkers. That is to say, by the people at large, it's accepted by the scientific community and so forth. By showing as non-valid biomarkers, this oncological drug treatment is approved by the FDA and so on.

(スライド 11)

Valid Genomic Biomarkers Approved Drug Labels (2006.10)			
① required		③ information only	
Drug	Biomarker	Drug	Biomarker
Cetuximab	EGFR expression with alternate Context	Voriconazole	CYP2C19 Variants
		Celecoxib	CYP2C9 Variants
		Atomoxetine	CYP2D6 Variants
Trastuzumab	HER2/neu Over-expression	Fluoxetine	CYP2D6 with alternate Context
		Capecitabine	DPD Deficiency
		Erlotinib	EGFR expression
		Rasburicase	GP6D Deficiency
		Primaquine	GP6D Deficiency with alternate Context
Warfarin	Protein C deficiencies (hereditary or acquired)	Rifampin, Isoniazid, and pyrazinamide	NAT Variants
Azathioprine	TPMT Variants	Tretinoin	Pharmacokinetic Chromosome deficiency
Irinotecan	UGT1A1 Variants		PML/RAR alpha gene expression (Retinoic acid receptor responder and non-responders)

その最新のものをこの表に示した。約 20 の薬剤に関するバイオマーカーが示されています。

抗がん剤の治療を始める前に、バイオマーカーを用い、三つのグレードのカテゴリーの要求に分かれている。Required は抗がん剤で治療する前に必ずバイオマーカーを検査してその条件を満たさないとその抗がん剤による治療を行うことができない。HER2 の抗体で治療を行う場合は、HER2 が Over expression されていることを確認して抗がん剤の使用することが要求されています。

(英訳)

You see about 20 drugs are shown on this list.

Lecture(講演) 1

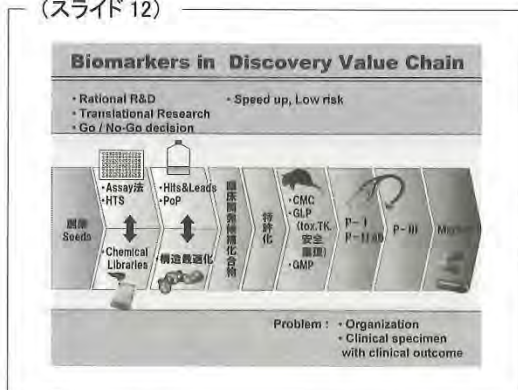
For each biomarker there is in this list there are 3 categories. The first is required, that is before the treatment, like as HER-2 antibody. Before HER-2 antibody is used, the kit has been used and the over-expression has to be confirmed before the use. This is required and it is written as well.

例えば CPT11 の場合は UGT の 1A1 の Variants によっては好中球減少症が強く起こる為、投与量を調節しなさいという recommend がされています。information only というのがあります。この抗がん剤ではこのような問題があるので、バイオマーカーの変化を十分参考にしながら治療を行ってください、ということです。

(英訳)

For example in this CPT 11, this UGT1A1 variant. Depending upon that variant as in the neutrophilia and other might occur. The dose must be adjusted that is recommended. On the right-hand side, category 3 is so called information only. There are certain kinds of problems so they have to be taken into account fully before the treatment is launched. So, there are 3 kinds.

(スライド 12)



創薬的な立場からバイオマーカーを考えると、創薬全体のプロセスにいかにより有効に利用することができるかということがきわめて重要になります。

(英訳)

From a drug discovery standpoint you can really think of the biomarker in this way. This is a

biomarker in discovery value chain. How to use it is a very important issue. From a discovery standpoint, what do we expect?

まず、創薬シーズの発見、そしてアッセイを確立してスクリーニング、ヒットした化合物の適正化後に、臨床のリード化合物を見つけ、非臨床を経て、臨床のフェーズ I、フェーズ II、フェーズ III を行うことになります。有効性が認められれば上市されます。

(英訳)

This process is in R&D for pharmaceutical products. This is a normal process that we go through. First, we discovery the seeds for the new drug and assay are developed and screening is done, after the hitting and the optimization of the structure is done we find a candidate molecule. Then the non-clinical and clinical phase I to phase III. Then, eventually, it's launched in the market.

こういう各相の異なった様々なものが積み重なった研究がおこなわれてはじめて薬の開発が完成するわけです。このプロセスの中で臨床試験がもっとも重要な部分となるわけですが、結果を予測することは困難であり、臨床試験を実施してはじめて薬剤の臨床評価が可能となる。非常な労力とコストとリスクをかけて臨床試験が行われているわけです。このプロセスをもし有効性、副作用が予測可能なバイオマーカーを利用できれば、医薬品開発をもっと Rational に行うことができるようになるわけです。

(英訳)

At different phases, this accumulation of activities. Then finally the drug is complete as a product. Conventionally, you have to play it by ear by clinical trials. You don't know about the exact success rate, you cannot predict 100% lots of money and labor is put in. You go into the clinical trial phase and quite a few drop out even at this latter phase. At different earlier phases, maybe more effective biomarkers should be utilized so that judgment can be done at an earlier phase. Then you can have a more rationalized development rather than waiting until the late stage. This could be used in that purpose, that's

why we can have a great hope. More rational development processes can be achieved and improved, thanks to these biomarkers.

Translational Research 実施時にバイオマーカー利用は必須です。基礎で発見されたことを臨床で PoP できれば開発のプロセスはこれまでよりもっと理論的になる。先ほど申しましたように、このようなことが可能となれば、見込みのない薬は開発早期の段階で開発中止することができる。このような開発途上における Go/No-Go decision がバイオマーカー利用により容易にできるようになります。特にフェーズⅢの段階は最も開発費がかかる部分ですので効かない薬はこの前、フェーズⅠ・Ⅱで開発中止にした方がいいわけです。

(英訳)

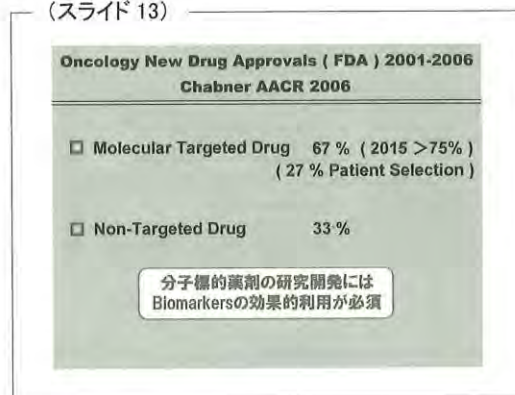
The other one is a translation research you find through the basic research and PoP might be taken in the clinical phase at each process at an earlier phase. Then some, the non-successful ones, can be stopped. In other words, a go or no go decision can be made at an earlier phase thanks to the use of biomarkers. More expedited decision making, especially in phase III, that's most costly. Then, according to the statistics I have shown you earlier, with a high probability, there were drop outs. In the worst case, they may issue drop outs in the first phase, phase I.

そういうことで、バイオマーカーの創薬プロセスにおける利用は非常に期待されていますが、現実を見た場合、先ほどの Dr. Tomaszewski のお話にありましたように、バイオマーカーをバリデーションして確立し、キットをつくり上げていくというプロセスが非常に大変なんですけれども、日本の場合はさらに大変なことがありまして、そういう研究をやりたいくてもなかなかできない状態にあるのではないかと思います。何故かと言いますと、nude mouse ヒト腫瘍株系、ヒト株化 cell line とかは自由に使えますが臨床履歴の明らかな臨床サンプルでバイオマーカーの発見、同定、検証研究を行わないと臨床試験の前に Predictive バイオマーカーを見出すことは困難であると思われます。そのような研究を行うための施設が日本では不足しているように思います。

(英訳)

In this discovery phase, biomarkers can have a great hope for us but what about reality? As Dr. Tomaszewski mentioned earlier, the biomarkers and then you validate and then you make a kit but the kit making is a difficult process. In the case of experiment procedure, there are other challenges as well. You want to do this kind of research but you are not allowed to do that. There are lots of difficulties. Established human tumor cell lines, You might find that you have access to animals but here you go to this phase you have to have a good sample. But the organization, the institutions are not well established in Japan to allow good efficient research, good quality clinical specimen, good hard clinical data. Maybe that kind of good specimen can not be accessed easily. In other words, effective assay kits might not be created here or biomarkers can not be easily discovered here in Japan because of all these institutional organizational problems and so on.

(スライド 13)



近年の創薬は様々な困難な問題を抱えており、これまでの創薬の歴史からみて様々な Innovative New Drug が発見されてきたほど容易には、今後は新薬開発ができなくなってきた。最近の創薬のトレンドは分子標的薬 Molecular Targeted Drug にシフトしています。ますますバイオマーカー研究が必要となってきました。

(英訳)

However, as I said earlier, the drug discovery

Lecture (講演) 1

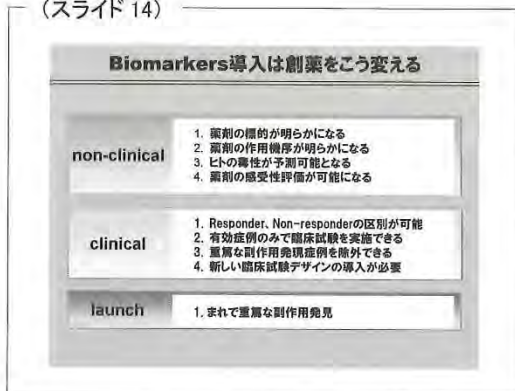
has many kinds of problems and challenges but when blockbuster drug discovery that no longer is so easy. And also today, new drug discovery trend shift from cytotoxic drug to molecular targeted drug. It has clearly shows to be more important biomarkers in drug discovery step.

最近許可承認されている新薬は 67%が Molecular Targeted Drugで占めているが、今後 10 年間もその傾向は変わらず、近々 75%以上が Molecular Targeted Drug になると予想されています。分子標的薬剤の開発に効果的に開発をやるにはバイオマーカーの確立が必要であります。

(英訳)

67% of recent approval new oncological drug belong to molecular targeted drug. Next ten years, it is to be 75%. I think biomarkers need to more and more.

(スライド 14)



バイオマーカーが新薬研究の場に導入された場合、どのような変革がおきるかということをこの表に示しました。非臨床から臨床にいたるまで幅広く創薬が大きく変貌することがわかります。

(英訳)

When the biomarkers are introduced to new drug discovery process, what will happen? Even from the beginning drug discovery step, we can clearly identify what the targets of the drugs are. Mechanism actions become more elucidated toxicity in humans will be more predictable, safer clinical trials can be carried out.

さらに重要なのは、既存薬および新薬のいずれの場合にも当てはまりますが、投与前から、その薬が効きそうなのか、もしくはその患者さんにはこの薬が効きそうなのか、というような臨床効果の予測が可能となります。投与する前に Responder、Non-responder がわかるようになりますので、有効性期待できる症例のみで臨床試験を実施できるようになれば、非常に効率的な創薬が可能になります。

(英訳)

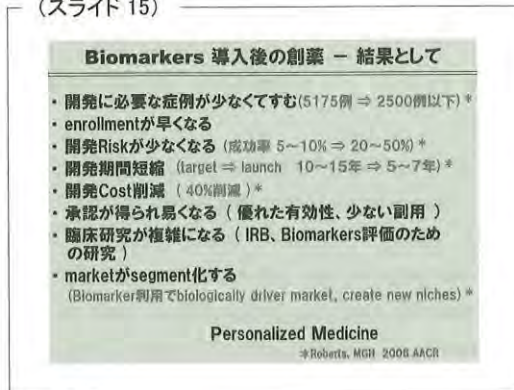
Another important merit is that the existing drugs, the new drugs, we can apply this concept. Even before the administration of the new drug, you can get a good feeling of whether the drug is effective or not. The sensitivity evaluation can become more feasible and possible. Beforehand, even before the administration, you can predict responders versus non-responders, so you can have a more efficient conduction of the implementation of the clinical trials.

また、発売後に稀に重篤な副作用が見つかって発売中止になることがあります。これも予測可能となるかも知れません。ただ、このような予測をするためには臨床試験の新しいデザインが必要であると考えられます。今後、ますます、このようなことが、検討されていくのではないかと思います。

(英訳)

There might be some rare side-effects which are detected after the launch into the market, could become minimized. New type of clinical trials could be designed thanks to this introduction of biomarkers. There will be new improvements which will be considered thanks to the biomarkers.

(スライド 15)



バイオマーカー導入後の創薬は著しく変貌すると思われれます。例えば、その予測をこの図に示しました。例えば、開発に対する症例が少なくて済む、症例のエンロールが早くなる、開発リスクが少なくなる、開発期間が短縮される、コストが削減される、承認が得られ易くなるとかですが、ただ、臨床試験の方法は非常に複雑になります。

(英訳)

What are the specific results? What will happen? As I said earlier, you can have fewer cases enrolled in the development, fewer risks, shortened lead time for development, more expedited development, cost reduction, easy to get approval. Clinical research will become more complicated but the market might become more segmented.

企業にとって問題なのは症例がセグメント化されるとMarket が小さくなるという心配もあります。今年のアメリカ学会ASCOの発表で、MGHから、バイオマーカーの治験に対する影響として、症例数が大体半分ぐらいで済むのではないかと、成功確率も倍以上に上がるのではないかと、開発期間も半分ぐらいで済み、コストも40%ぐらい削減できるという具体的な報告がありました。

(英訳)

At the ASCO meeting there was an announcement and presentation on that as well, about segmentation. Specifically, MGH made a presentation on this kind of segment. Maybe we only need half the number of cases. The success rate might improve more than double. The lead

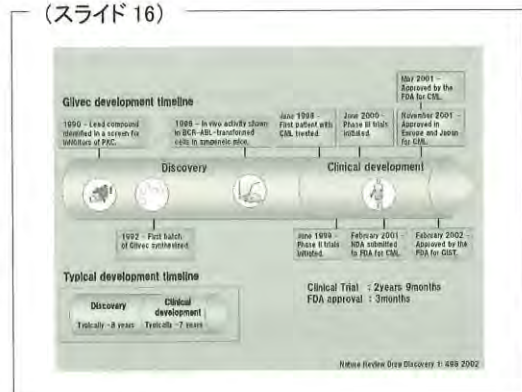
time for development could be halved. Cost might be reduced by 40%.

セグメント化されることについては、今までは効く患者に長く投与されるようになるので、大きなマーケットが維持されるものと期待されています。効く患者だけに使われるようになると、その薬が非常に長く使われるようになり、バイオマーカーの研究によって、もっと患者のポピュレーションが広がってくるということで、それほど心配に及ばないのではないかと思います。

(英訳)

Segmentation in the market in the past, only responders were used and applied with these drugs. Only the responders used the same drug for a long time. Thanks to the research of biomarkers, the population of the subject patients will be expanded so you don't really have to worry about the market segmentation.

(スライド 16)



グリベックという骨髄性白血病を事例のとして挙げますと、これは1990年に発見され、in vivoのヌードマウスのPoPが何故こんなに時間がかかったのかよくわからないのですが、6年かかり、フェーズIスタディに入ると極めて順調で、1年毎にフェーズI、フェーズII、フェーズIIIとStep Upして、僅か2年9カ月で臨床トライアルが終了して申請が終った。アプルーバルが出るまで3カ月しか要さなかった。つまり、良いバイオマーカーを見つければ、極めて臨床が短くなるということです。

(英訳)

Let me site an example. Gilevec development time line, which is for CML. You can see the

example of Glivec. In 1990 this was discovered. *In vivo* nude mouse POP. I don't know why it took so much time for this mouse test, but 6 years later this was discovered and phase I was launched. It became quite smooth every year. Phase II; phase III they got this advanced. Within 2 years and 9 months clinical trial was completed. Approval was filed. It took only 3 months before the approval was given. When you find a good quality biomarker, the clinical development phase can be shortened.

この薬の場合は、バイオマーカー利用により基礎研究は効果的・効率的には行われなかったのですが、多分、それは分子標的薬が黎明期であったためです。今後はかなり速やかに進むであろうと思われます。この事例を見ても、臨床試験はバイオマーカーを利用して半分で済んでいるのです。

(英訳)

Time is shortened thanks to biomarkers. Initially the basic research was not done effectively. Still, in the future they can expedite this procedure as well. When you look at this clinical trial, clinical trials only take half the time of a conventional case.

(スライド 17)

Herceptinの事例

Trial Design	With HER2 neu	Without
# of patients	470	2200
Response rate	50 %	10 %
Years of follow-up	1.6	10

- Saving in clinical trial cost ~ \$35 million (total sale 1200 million/06)
- Income from 8 year acceleration of product ~ \$2.5 billion
- Access to drug from acceleration ~ 120,000 patients
- Recent success in adjuvant therapy ~ Value extension

From Press and Seelig, Targeted Medicine 2004, New York, November 2004
Dr. Freese: CDRI/Lizard Assay Society 32nd International Meeting, 2006, 3 NY

次の事例は有名なハーセプチンの例ですが、もしハーセプテストがなかったら without の欄で示したようにしたようなことになるはずでしたが、Her2 抗体を利用することで半分の症例ですんだということです。開発のスピードを上げて、なお且つ、発売と同時にハーセプ

トテストが使われるようになったわけですが、さらに最近、アジュバントでも有効だということがわかって、ますますバイオマーカーの重要性が注目されています。

(英訳)

This other one if also a famous case of Herceptin. If the test was not required with HER-2, they would have recovered more patients. The response rate would have been more difficult. Only the effective responders were chosen so only half the cases were needed. In other words, the response rate was almost 50%. Development speed was expedited. This product was launched immediately. An adjuvant was also found to be effective. This Herceptin was known to become so important.

このような二つの事例から見ても、良いバイオマーカーを見つければ、創薬にすばらしい威力を発揮するということがおわかりいただけたと思います。

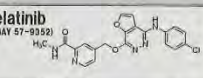
(英訳)

Looking at those 2 cases, if you find good biomarkers it is so useful for the discovery of drugs.

(スライド 18)

Recent Multikinase inhibitor

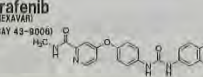
telatinib
(BAY 67-9352)



Geldmacher H, et al. EORTC-NCI-AACR 2006 (poster)

Rat-1 6 nM
VEGFR2 6 nM
VEGFR3 4 nM
PDGFR-β 4 nM
c-KIT

sorafenib
(BAY 43-9006)



Kryzhanov B, et al. H. Biol. J. Med. 255:125-134, 2007

Rat-1 6 nM
VEGFR2 90 nM
VEGFR3 20 nM
PDGFR-β 57 nM
c-KIT 68 nM
P-III RCC 903 pts
OS, PFS

	CR 1	PR 43	SD 335	PD 58
sorafenib	0	8	230	167
placebo	0	0	230	167

ところが、最近の事例を見ても現実には甘くなく、最近、欧米で許可になってた Sorafenib の腎臓がんの臨床試験結果が公表された。これまでの分子標的薬は見られないほどの有効性が見られましたが、バイオマーカーが効果的に用いられてはいません。相別化や、エンリッチメント可能な有効なバイオマーカーの発見に成功して

いません。

(英訳)

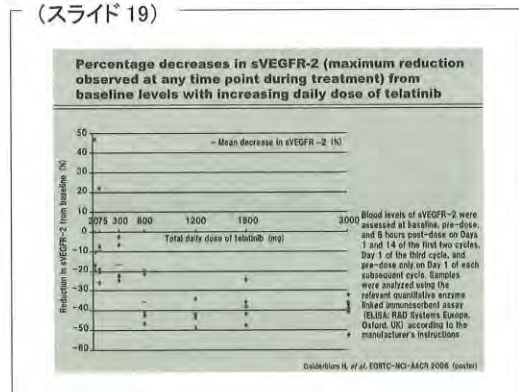
However, another example of a recent case is not as easy. In Europe and America this was always proof. The New England Journal of Medicine, 900 controlled cases were published. Enrichment methods were not applied in this case. Kidney cancer patients were joined in a placebo versus randomized. In other words, just a normal study.

ご存じの方も多いと思うんですけども、この薬の開発は、NCI の 60 の cell line を使って mutatinon Raf-1 に特異的に有効であるということから、mutatinon Raf-1 が癌化の原因とされてるメラノーマでの評価が行われたが有効性が認められず、mutatinon Raf-1 とは関係ない、腎臓がんで著効が認められました。

(英訳)

The development of this product is well known to all of you. The NCI 60 cell line was used in Raf-1. Specifically, it is effective. Melanoma and other ones were used in this clinical trial. Unfortunately, it was only effected to RCC.

(スライド 19)



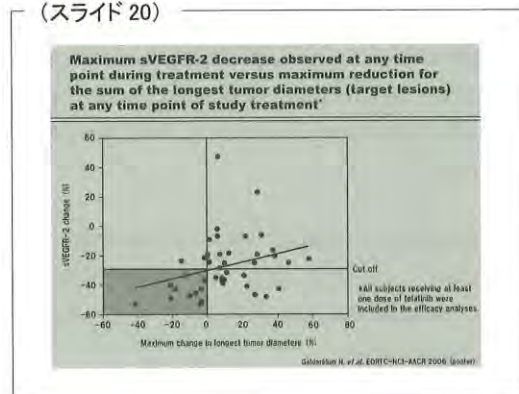
ところが、この前の EORTC で同じバイエルから酷似した化合物が発表されましたのでこれを見てみますと、Raf-1 の活性は同様に強力であると思われますが、それ以上に血管新生阻害作用が作用の中心であるように思えました。フェーズ I スタディのデータの血中の sVEGFR-2 の推移が投与量が明らかに投与量と相関

しており、非常に良いバイオマーカーになりそうだと思いますが、結果としてエンドポイントにつながるバイオマーカーに連動したものではありません。しかし、投与量とは関連しており、900mg に有効例が集中しており、この量が P-2 の RDR2 になっています。

(英訳)

However, at the EORTC, Bayer launched a new kind of compound. I don't know about the Raf-1 activity but the antigenesis inhibition function is very strong. Phase I data study was announced. The serum soluble VEGFR-2 trend is observed. Clearly there is a correlation so it's a promising biomarker. Moreover, look at this plateau area at about 900mg. There you could see good responders. This is now the recommended dose for phase II. After the identification of the biomarker they can also define the dose.

(スライド 20)



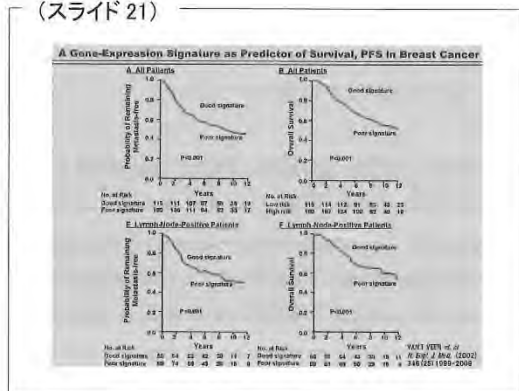
ところがその VEGFR-2 の減少と臨床効果の関連性を見てみると、この赤のところがそのマーカーが減少と腫瘍の大きさとの関係を見るとマーカーが減少しても腫瘍が全然減少せず、むしろ増加しているもののがかなりあり、本当のバイオマーカーではないことがわかります。

(英訳)

However, VEGFR-2 inhibition versus the anti-tumor effect was studied. Here, in this red area, inhibition of the markers versus tumor regression. In this comparison there is a dichotomy, a contradiction between the two. Maybe, in this case, the enrichment approach is not possible. In other words, it's very difficult to

find a good biomarker.

(スライド 21)



ところが最近、ここに出ていますけれども、gene-expression の signature という報告がたくさん出てきておりまして、これはひょっとしたら有力なバイオマーカーになりそうな感じがしております。

(英訳)

As shown here, the approach code multiple gene expression profiling is suggested, a so called molecular signature. It can be a good biomarker approach.

普通、がんの prognosis(予後)は今まで TNM で決定されますが、これとはことなり、がんの生物学的特性を 70 から 80 の遺伝子でがんの予後を評価しようという研究が始まっています。

(英訳)

Cancer can also be classified by the size of the tumor with or without metastasis and a node, either positive or negative, TMN classification. Here you look at the 70-80 different genes to divide the subjects into those with good signatures and those without.

あるグループの肺がんの報告では、ステージ1の肺がんは非常に予後は良く、ほとんど治療しなくても良いのですが、このような患者でも、がんの gene-expression で分析するとこの様な図に分かれてきます。

(英訳)

Here, this group is known to have a good prognosis with this approaching using the

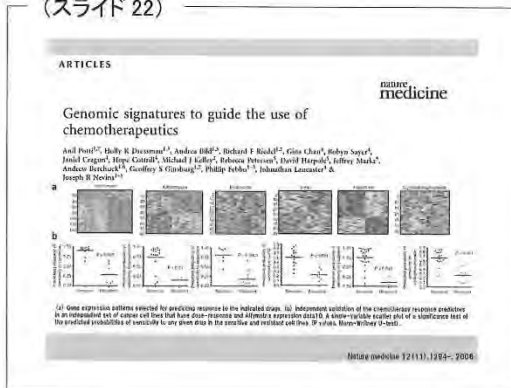
molecular signature. You can have a dividing line here.

従って、従来の TNM ではなくて、がんの生物学的特性で新たな予後に分けることができます。多分、そのことは単なる生物学的な予後にとどまるだけでなく、予後の良くない症例では新たな治療の可能性に繋がってくるのではないかと期待されるわけです。つまり、今までは、一つのバイオマーカーについてお話をしたのですが、このような複数のバイオマーカーとも言うべき gene-expression の signature が、新しいバイオマーカーとなる。例えば現在、最も少ないもの遺伝子を利用した signature は5つの gene の例がある。最も多いので 90 ぐらいのジーンのプロファイルがあります。

(英訳)

In other words, not by TMN classification. You can look at the biological features of the tumor cell to tell the prognosis and then maybe predict the response to the treatment also. I was talking about a single biomarker's value but here is the value of the combination of different genes. At least 5 different genes or 90 different genes at maximum. By looking at the profile you can have a very good predictive biomarker which can be very close to an end point.

(スライド 22)

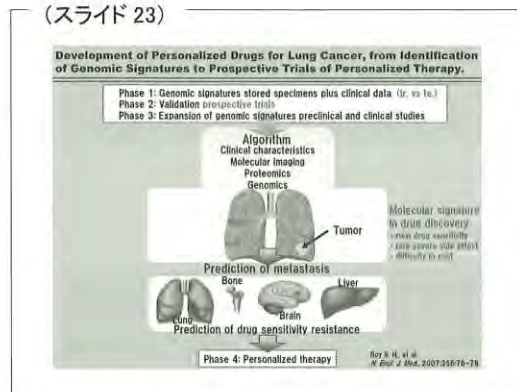


その一つの例として、NCI60 の cell line を用いて、遺伝子が抗がん剤 Taxol に対して感受性のあったものと感受性なかったもの gene profiling を見ると明らかにその molecular signature は異なり、これは薬剤の感受性等評価に有効であると思われます。

(英訳)

Here, by looking at this gene, to compare this expression from responders and non-responders in a retrospective study. You could prove that the molecular signature approach is very effective in terms of predicting the response to the drug. Platform is not clearly identified, lineated yet with this kind of approach because we need more standardization.

(スライド 23)



このような研究はまだ始まったばかりであり、またプラットフォームがはつきりせず、標準化されていないのが問題です。研究グループによって評価するための候補遺伝子が同じ肺がんでも、異なっているも似たようなパターンが出ています。その辺のスタンダード化は必要です。(英訳)

The research approach is very similar. You can do training analysis by using archived samples, establish the approach, then the validation and then you can use it. In a confirmatory study, which is to be a clinical study, with that kind of approach you will be able to identify some biomarkers which will tell us the prognosis at the time of initial diagnosis. This is useful also for the drug discovery research. For drug development you can do predictive studies by using these markers.

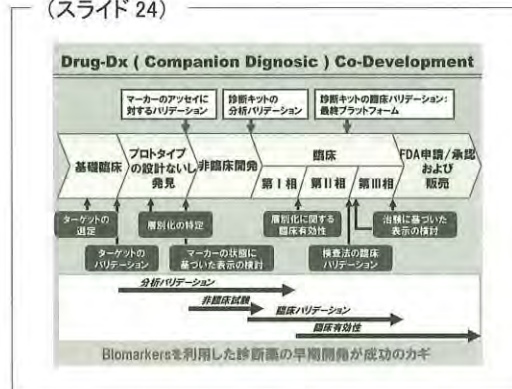
これは例えば医薬品開発において、ヌードマウスで有効例の signature を取っておき、臨床に入った時に似たような signature をする患者が出てくるかどうかの判断で薬剤の効果の予測をするとか、様々な使い道が

あると思いますが、残念ながら、大体1検体やるのに3,000 ドルぐらいと非常にコストがかかり、なかなか急速な広がりは難しいかもしれませんが、かなり有力な方法だと思います。

(英訳)

For example, you can establish the signature associated with the 'good' response drug, establish this in animals and later confirm it in humans at the time of the clinical study. The problem here is that the price of the test is inhibitingly expensive.

(スライド 24)



C-Path では、診断薬と診断キットと薬剤開発を同時に研究することを推奨されていますが、バイオマーカー研究がうまくいかないとこのような研究シナリオをうまく進めるのはとても難しいことです。例えば、日本でこのような研究を実施することは大変困難であると思います。フェーズ I スタディを始めるまでに、この診断薬のバリデーションは多分終わらないでしょうし、診断キットも間に合わないと思います。そういう時にはバンキングされた血液を使って、フェーズⅢが終った後に検査しなくてはならないということになりますが、そうなった場合にはやはり GCP 上の問題や ethical の問題などのいろいろと越えなくてはならない問題が山積みではないかと思います。

(英訳)

We have to have real-time processes that have to do with the development of reagents as well. However, as the previous speaker said, before the initiation of the phase I study, maybe we are not yet done with the validation of the diagnostic reagents and not with the diagnostic devices. In

such cases, you have to do the test at the end of phase III. There, you have several other problems to overcome like the ones related to ethical aspects.

(スライド 25)

Companion Diagnostics							
<<< 3-Years >>>				<<< 3-Years >>>			
Discover Biomarker	Proof of Principle For Test	Validate Biomarker (in vitro)	Home Brew Test	Human Test (Small)	Human Test (Large)	Regulatory Approval For IVD	Market IVD Product
Disease Gene Disease SNP Disease Protein	Assay Development Technical Validation Clinical Validation	Technical Clinical Business	Market to Clinical Labs, Doctors Reimbursement	Pharma Trial	Pharma Trial	Automation Validation Regulators	Marketing Sales

Source: Bioethics Pharmaceuticals, Tokyo Pacific

インベティブな新薬を診断薬と同時に発売して患者に貢献していくには、先ほどの話を聞いてだけでも、製薬企業だけではとても無理でしょう。医薬品の開発とバイオマーカーの研究開発を同時に実施することは無理がありますので、企業がサイエンティストや病院としっかり組んでディスカバリーをやり、なお且つ、それが将来使われるところと開発段階からうまく調整しながら世の中に出していく必要があるのではないかと思います。かなり進んでるアメリカでさえも、最近の JOC に、HER2 キットの 20% において、精度が正しく使われていないということが出ていますので、この辺は慎重に、開発段階からマーケットのところまで考えながら組んでいく必要があるのではないかと思います。

(英訳)

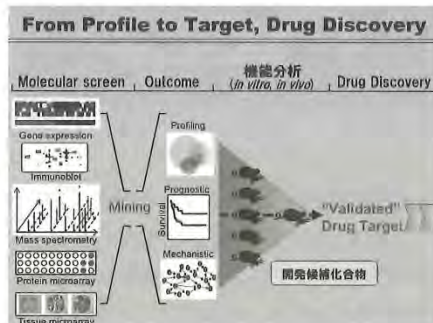
In order to launch innovative molecular targeting agents together with the biomarker diagnostic kit, the pharmaceutical company alone can not do the whole job. Pharmaceutical companies must work with basic scientists as well as the clinicians, investigators so that the necessary adjustments can be made during the development phase. In the United States, where things are more advanced, recently in the January issue of JCO there was an article saying that 20% of the HER-2 kits are incorrectly used which compromises the precision of the results.

This has to be looked after already before the launch.

(スライド 26)

創薬のSeedsとしてのBiomarkers

(スライド 27)



創薬シーズとしてのバイオマーカーについては、残念ながら、今のところは候補遺伝子がたくさん出てきても、それを全て機能解析をしなければ薬剤のターゲットになりません。例えばアレイで 100 も 200 も候補遺伝子が出たものを全て機能解析をしてターゲットをつかんでいくというのは、今の技術ではなかなか難しいですから、やはり新しい技術の進歩が必要だと考えられます。

(英訳)

What about biomarkers the seeds of drug discovery? Unfortunately, when several genes are proposed as targets, we have to study the function of each gene in order to develop drugs for them. With the current technology it is difficult. We have to develop new technology.

(スライド 28)

Two Type Biomarkers

- Prognostic Biomarkers
 - Biological progression biomarkers
 - Risk biomarkers
- Predictive Biomarkers
 - Drug effect biomarkers
 - Valid surrogate markers of clinical benefit

don't cure the pneumonia.

得られたバイオマーカーの機能をよく調べて、本当に腫瘍の悪性度、増殖、進展に関わりを持っているかを明確にして、創薬のターゲットにしていくことが必要ではないかと思います。その解析はまだ容易ではなく、依然と難しい部分が多いのでバイオマーカーから創薬のターゲットを見つけるにはもう少し時間がかかるのではないかと思います。

(英訳)

You have to know the function of the biomarker to see if it is directly related to the advancement or progression of the tumor. In other words, there is step between the identification of the biomarker and the identification of the drug target. Thank you for your kind attention.

(スライド 29)

BiomarkersからDrug Discovery

- Biomarkersが創薬候補となるには、基礎研究において、がん治療のTrue Endpointに密接に関連しているという証拠が必要
- Profiling DataからのDrug Discoveryは期待される

Biomarkersの機能解析は重要

The Risks of Reliance on Surrogate (Biomarkers)
- A simple illustration is that an elevated white blood cell count accompanies pneumonia, but treated it with cytotoxic agent would not improve the condition of the patient with pneumonia. -

Temple JAMA (1999) 791

すべてのバイオマーカーは生体の反応として現れるものがほとんどであるため、その中から疾患の原因に関係すると思われるバイオマーカーを知ることがきわめて重要です。例えば、*JAMA* で報告された例ですが、肺炎になった時にバイオマーカーの一つとして、白血球増加が見られますが、その白血球数をバイオマーカーとして肺炎の治療薬の開発はできません。抗がん剤などの骨髄機能抑制作用を持つ薬剤で容易に白血球数を減らすことは可能ですが、肺炎は症状悪化させるのか山積済みです。バイオマーカーが疾患の機能に関連していなかったからです。バイオマーカー機能を十分解析して、そのバイオマーカーを抑えれば肺炎が治るという創薬の標的であることを明らかにして治療薬開発の標的にする必要があります。

(英訳)

One example is here, which was in *JAMA*. We know that there is a rise in the leukocytes count at the time of pneumonia. It is a good enough biomarker but by inhibiting the biomarker you

Current Status of Biomarker Research in Korea 韓国におけるバイオマーカー研究の現状

ヨンセがんセンター、同大学医学部副教授

ラ ソンヨン



1.

Associate Professor, Cancer Metastasis Research Center, Yonsei University Medical College of Medicine
ヨンセがんセンター、同大学医学部副教授

Sun Young Rha
ラ ソンヨン

Curriculum Vitae(経歴):

- 1995-1998 Clinical and research fellow, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Medical College of Medicine, Seoul, Korea
韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 臨床調査特別研究員
- 1998-2000 Clinical and research fellow, The Cancer Therapy and Research Center/Institute for Drug Development, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, USA.
テキサス大学 サンアントニオ健康科学センターがん療法研究センター 薬物開発部 臨床調査特別研究員
- 2001-2006 Assistant Professor,
Chief, Division of Genomics and Translational Research, Cancer Metastasis Research Center, Yonsei University Medical College of Medicine, Seoul, Korea
韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 がん転移研究センター 助教授
- 2006-2007 Associate Professor, Cancer Metastasis Research Center, Yonsei University Yonsei University Medical College of Medicine, Seoul, Korea
韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 准教授
- 2007-Present Associate Professor, Internal Medicine, Yonsei University Medical College of Medicine, Seoul, Korea
韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 内科准教授
- 2006-Present Head, Division of Clinical Trial Support, Education and Training, Clinical Trials Center, Yonsei University college of Medicine, Seoul,

KOREA

韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 がん転移研究センター 副教授

(Slide 1)

Current Status of Biomarker Research in Korea



Sun Young Rha, M.D., Ph.D.
Yonsei Cancer Center, Yonsei University
Cancer Metastasis Research Center
National Biochip Research Center

(Slide 2)

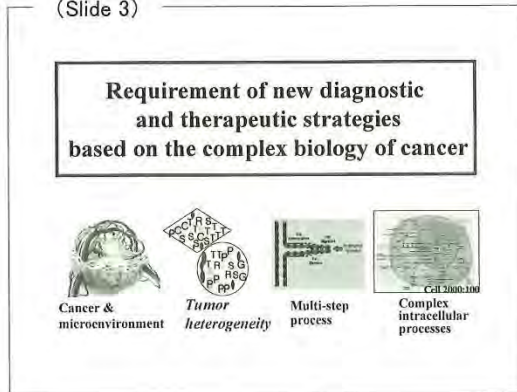


This slide is introducing the history of our center starting from 1885. Now we have a new building from 2005.

(和訳)

1885 年設立以来の当センターの歩みです。2005 年には新しい建物ができました。

(Slide 3)

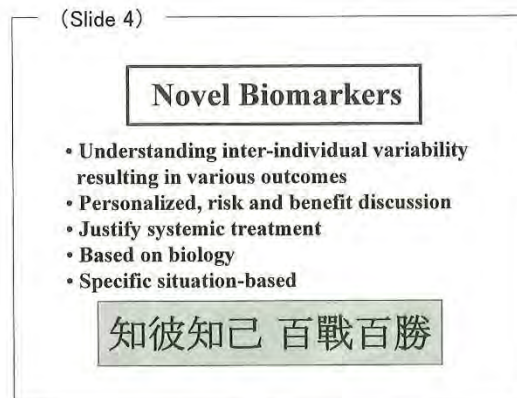


We definitely need new diagnostic and therapeutic strategies based on the complex biology of cancer. Especially, among them the tumor heterogeneity is the main hurdle to solve.

(和訳)

複雑ながんの仕組みを踏まえた新しい診断法や治療戦略などが大いに求められています。中でも腫瘍の多様性が難題です。

(Slide 4)



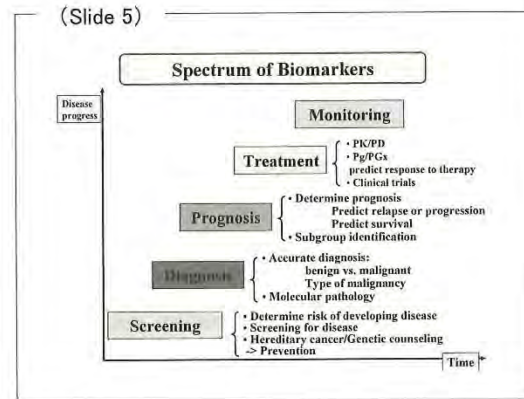
The novel biomarkers are helping us to understand the inter-individual variability which results in various outcomes and helps us discuss with patients personalized risk and benefit discussion and the justified system treatment. It should be based on the biology and also the specific situation based decision making.

(和訳)

新しいバイオマーカーを使うことによって、転帰のばらつきの原因となる患者個々の多様性を理解し、さらに各

患者に対応する(治療の)リスクとメリットや正当なシステム治療に関して患者と話し合うことが容易になります。また新たなバイオマーカーは生物学的な特徴に基づくものであり、特定の状況に基づく意志決定です。

(Slide 5)

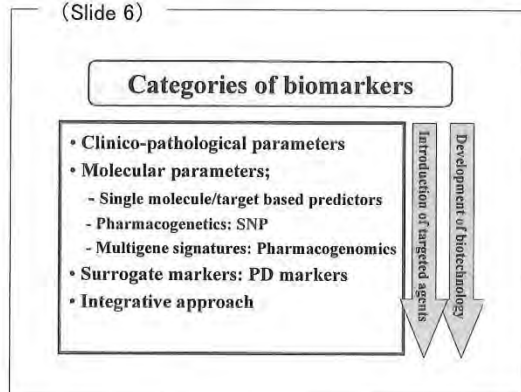


As an academic facility translation researcher, I will talk about this in the spectrum of biomarkers in our situation. In seeing the patient we can have a screening phase and diagnosis, prognosis, treatment and monitoring different biomarkers can be used. Determining the risk of disease and also an accurate diagnosis and the molecular pathology helps us to understand the exact diagnosis of the patient. And also to determine the prognosis, predict the relapse or progression, or to predict the survival helps to identify the sub-groups. In the treatment phase it's very important to identify the patients treated occasion who can get the benefit or toxicity.

(和訳)

大学内でトランスレーショナル・リサーチに携わるものとして、私どものバイオマーカーの領域についてお話いたします。患者を診る際に、スクリーニング段階、診断、予後、治療、モニタリングなどの段階で異なるバイオマーカーが使用されます。病気のリスク判断、正確な診断、分子病理学によって患者の確実な診断をおこなうことができます。さらには予後判断、再発や進行の予測、あるいは生存期間を予測することで患者のサブグループを同定することができます。治療の段階において重要なのは、患者を分類し、各患者における効果や毒性の有無を知ることです。

(Slide 6)

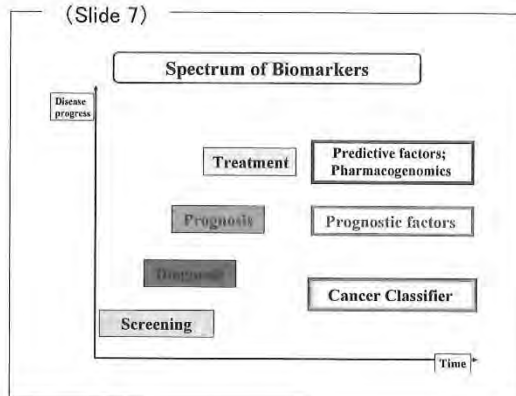


These are the categories of the biomarkers. As you know, until now many clinical pathological parameters have been used, but it's not enough. The introduction of targeted agents and the development bio-technologies lead us to more diverse biomarkers. The molecular parameters are very helpful currently. The examples are small molecule targeted based predictors in the pharmacogenomics and the pharmacogenetics and the multi-signatures using the genomics currently have a lot of interesting fields. Also, the pharmacodynamic markers are 1 part. Finally, the integration of all these parts is helping us to improve the biomarker efficacy.

(和訳)

こちらはバイオマーカーのカテゴリーです。ご存知のように、これまで様々な臨床病理学的なパラメータが使われたものの不十分で、分子標的薬剤の導入とバイオテクノロジーの進歩によって、より多様なバイオマーカーが利用可能となりました。分子パラメータは現在非常に有効です。例としては、薬理遺伝学やファーマコゲノミクスにおける小分子パラメータ予測因子であり、ゲノミクスを使った複数遺伝子のシグニチャーには現在多くの分野があります。また、PD のマーカーも重要で、そういったものを統合することにより、バイオマーカーの効果は著しく高まります。

(Slide 7)

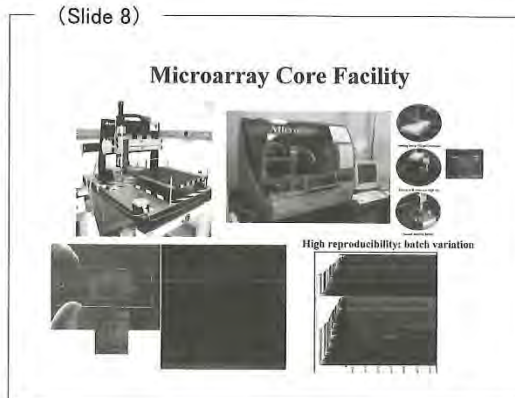


Based on our data, I will show you the 3 biomarker spectrums. Screening and diagnostic fields there's a cancer classifier biomarkers, and some prognostic factors, and the predictive factors to predict the response of the treatment based on the genomics, which means pharmacogenomics.

(和訳)

これからお見せしたいのは、我々のデータに基づくこの三つのバイオマーカー・スペクトラムです。スクリーニングと診断段階には、一つ目である「がん分類子」があります。それから「予後因子」、そして治療効果の「予測因子」、これはファーマコゲノミクスに基づいていますが、それらについてお話をしたいと思います。

(Slide 8)



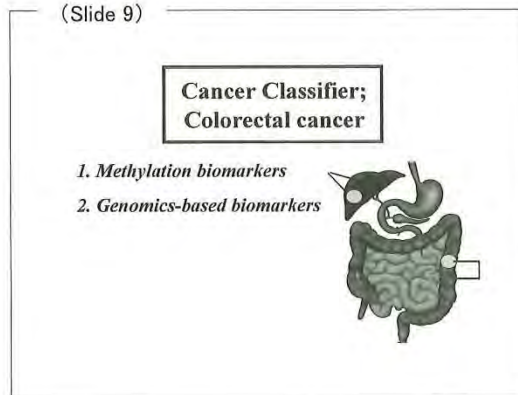
For our studies, we are using the microarray and based on our chip system we are using cDNA microarray with various numbers. Mainly, we are using 17 K's cDNA microarray. As you know, the assay needs to be very valid. We are keeping the

high reproducibility and the quality control of these chips.

(和訳)

先ず、我々の研究で用いたこのマイクロアレイです。これは我々のチップシステム、cDNA のマイクロアレイを多種類使用しております。主には 17K の cDNA マイクロアレイを使っています。ご存知のように、実験には高い有効性が求められますが、我々は高い再現性を維持しチップの品質管理に努めています。

(Slide 9)

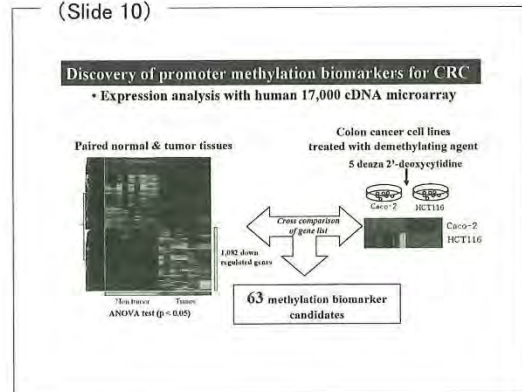


The first part of cancer classifier, I will show you the example with the colorectal cancer classifier in 2 parts. One is the methylation biomarker and the second one is genomics based biomarkers.

(和訳)

先ず、がんの分類子ですが、結腸直腸がんの分類子の例を2ヶ所お見せします。一つはメチル化バイオマーカー、もう一つはゲノムに基づいたバイオマーカーです。

(Slide 10)

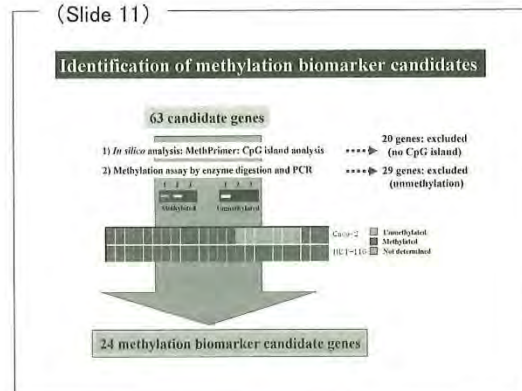


At first, to identify the promoting methylation biomarkers for colorectal cancer, we used a 17K cDNA microarray in the paired normal array and tumor colorectal cancer tissues and identified differentially expressed genes. The colorectal cancer cell lines were treated with a demethylating agent and identify the genes changed with a demethylating agent and then compared to sets and then identify 63 methylation biomarker candidates.

(和訳)

まず、直腸結腸がんの促進メチル化バイオマーカーを見つけるために、17k cDNA マイクロアレイを正常なアレイと直腸結腸がん組織を1対にして使用し、遺伝子発現の違いを見ました。また、細胞株を脱メチル化物質で処理することによりまして、変化した遺伝子を比較し、63 のメチル化バイオマーカーの候補が同定されました。

(Slide 11)

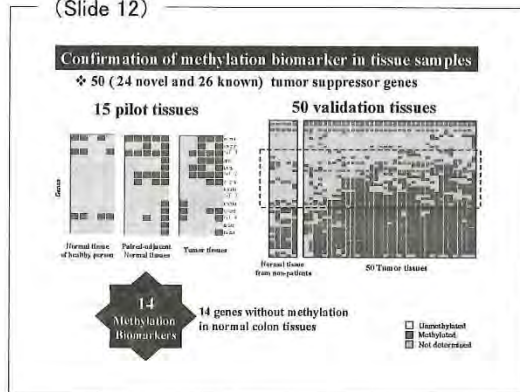


With these 63 candidate genes, we did an *in silico* analysis and identified that 20 genes didn't have CpG island are excluded. Methylation specific PCR were done and 29 genes were excluded even though the genes were screen from the cDNA microarray. It doesn't show each gene specific methylation. 24 methylation biomarkers candidate genes are left.

(和訳)

この63の候補遺伝子を用いて *in silico* 解析をして、20 遺伝子には CpG アイランドがないことを発見し、これを除外しました。cDNA ミクロアレイ法で遺伝子を選別し、メチル化に限定したPCR法を使い 29 の遺伝子を排除しました。そして24のメチル化バイオマーカーの候補遺伝子が残りました。

(Slide 12)



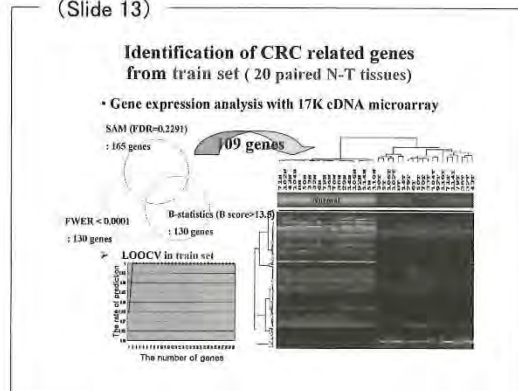
Then, it was confirmed in the 15 pilot tissue samples, with the novel 24 genes and 26 known tumor suppressed genes. Healthy normal tissues and tumor tissues with a paired-adjacent to normal tissue are showing that no methylation in the normal tissues. Tumor tissues show more methylation. Compared with 50 more tumor tissues show that among these 50 genes, these 14 genes show tumor specific methylation. These are the 14 genes methylation specific in the tumor tissues. These have potential as 14 methylation biomarkers.

(和訳)

さらにこれを新しい24の遺伝子と26の既知のがん抑制遺伝子を使って15の組織サンプルで確認を行いました。

た。それによりますと、正常組織及び正常組織の隣接組織、そしてがん組織の中で正常組織にはメチル化はなく、腫瘍組織には高いメチル化が見られます。続いて、さらに50の腫瘍組織を用いることにより、この50のうち14に腫瘍特異的なメチル化があるということがわかりました。それがこの腫瘍組織で特異的にメチル化が起きている14の遺伝子で、14のメチル化バイオマーカーになる可能性があります。

(Slide 13)



The next part is genomic based colorectal cancer classifier. We did a cDNA microarray gene expression analysis. At first, in a training set of 20 paired normal tumor tissues we identified 109 genes based on the various surviving matched tools and leave-one-out cross-validation in the train set. They show a very good prediction rate. This confirmed that the normal and tumor genes were separated correctly.

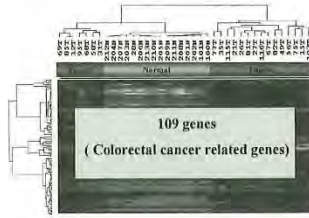
(和訳)

次に、こちらはゲノミクスによる結腸直腸がん分類子です。cDNA マイクロアレイ遺伝子の発現解析を行いました。まず、20ペアの正常腫瘍組織のトレインセットを用い、続いてクロスバリデーション法により、109遺伝子を確定しました。非常に高い予測率が得られました。これによって正常と腫瘍組織がきれいに分かれていることが確認されました。

(Slide 14)

Validation of CRC related genes in test set

- Hierarchical clustering of test set (T=22, N=16) with 109 genes



These genes were tested in 22 different tumors and 16 normal tests that showing normal and tumors were separated with these 109 genes. These genes might be the colorectal cancer related genes.

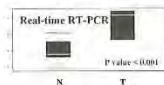
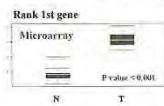
(和訳)

そして、異なる22の腫瘍と16の正常組織を用いてテストをしましたところ、良悪がきれいに分かれることが認められた為、これは大腸がん関連遺伝子ということです。

(Slide 15)

Validation of selected 5 CRC classifier genes

- Real-time RT-PCR of top 5 genes in independent validation set



Gene	P-value	
	Microarray (N=20)	Real-time RT-PCR (N=7)
Rank 1	< 0.05	< 0.05
Rank 2	< 0.05	0.052
Rank 3	< 0.05	< 0.05
Rank 4	< 0.05	< 0.05
Rank 5	< 0.05	< 0.05

Among those genes we identified the top 5 genes showing real-time RT-PCR of each top genes were correlated with the microarray and showing a good differentiation between normal and tumors in the 7 independent validation set. These experiments that I am showing you are exploratory biomarker stages. Identify the candidate biomarkers. Those are still in the

process of validation. The results that I am showing you are how we can use the different sets of validation during the exploration and how we are using the different clinical situations in the various markers.

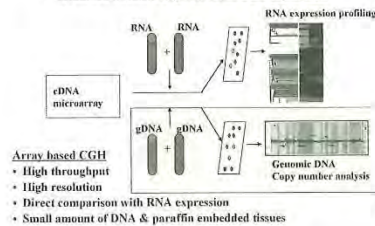
(和訳)

そのうち上位の 5 つの遺伝子、これをリアルタイム RT-PCR を行ってマイクロアレイでそれぞれの相関を見ますと、正常と腫瘍が 7 つのバリデーションセットできれいに分かれました。今お見せしているこれらの実験は、予備バイオマーカーの段階であります。つまり、候補のバイオマーカーということで、今のところはまだ検証の段階にあります。ここでお見せしている方法は、いろいろなバリデーションを検索の段階でどのように使うか、また、臨床でどのように使うかです。

(Slide 16)

Prognostic factors (gastric cancer)

- cDNA microarray-based CGH analysis



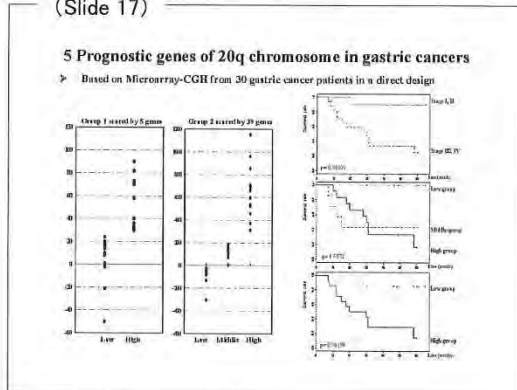
The next part is the prognostic factors of gastric cancer. For this part we have been used these cDNA microarray-based CGH analysis. As you know CGH is a conventional method to identify the chromosome aberration. For the multi-gene analysis we used the same cDNA microarray. If we use the cDNA microarray with the RNA expression, its RNA profiling is coming. When we use genomic DNA in the same chips, we can identify genomic DNA copy number analysis. These helped us high-throughput and high resolution and direct comparison without any expression is possible. We tested 30 pairs of normal and tumor gastric tissues with this cDNA microarray based CGH and identify the cancer

specific chromosome variations throughout the chromosomes.

(和訳)

次いでお話ししたいのが、胃がんの予後因子です。この場合、cDNA のマイクロアレイを使った CGH 解析を行いました。この CGH というのは染色体異常を発見するための従来の方法ですが、ここでは多重遺伝子解析のために、先ほどと同じ cDNA マイクロアレイを用いました。RNA の発現ならびにそのプロファイルを見て、ゲノム DNA を同じチップで見ることでゲノム DNA のコピー数の解析を行うことができます。ハイスループット、そしてハイレプリケーション、無発現の直接比較が可能でありました。30 の腫瘍の胃組織と正常組織のペアを cDNA マイクロアレイに基づく CGH を使って検査し、がんの特異的な染色体変異を確認しました。

(Slide 17)



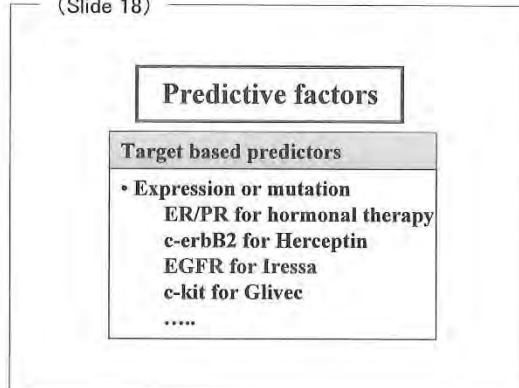
Among them, especially, we identified 5 prognostic genes from 20q chromosomes. At first we identified 39 genes then we reduced the number to 5 genes and showed that the low groups and high groups of these 5 genes showing that survival was different. The low group was favorable and the high group were worse in the recurrence. These genes are also the candidate genes for the prognosis of gastric cancer, which are the genetic aberrations based on the cDNA microarray.

(和訳)

そしてがんの特異的な染色体異常が認められたもののうち、特に我々は5つの予後遺伝子を染色体20の長腕で発見しました。最初は39遺伝子を発見し、さらにそ

の数を5つに絞り込みました。そしてロー(low)とハイ(high)。これを5つ遺伝子で見ることにより生存の違い、つまり低い方が生存が長く、高い方が生存が悪い、さらに再発も多いということが認められたので、これらの遺伝子が胃がんの予後因子の候補遺伝子であるということがわかりました。これがcDNAのマイクロアレイで見た染色体異常です。

(Slide 18)



The third part is predictive factors. These predictive factors, as you know, the most common the tumor or the target based predictors. Especially the expression or the mutation was studied a lot. Some of them are already included in the clinic. As you know, the estrogen receptor or the progesterone receptors are good predictive factors for hormonal therapy but it's qualitative. Regardless of the amount of estrogen receptors, if there is receptor positive it will be responsible. It's changing a little now. Until now it's qualitative.

(和訳)

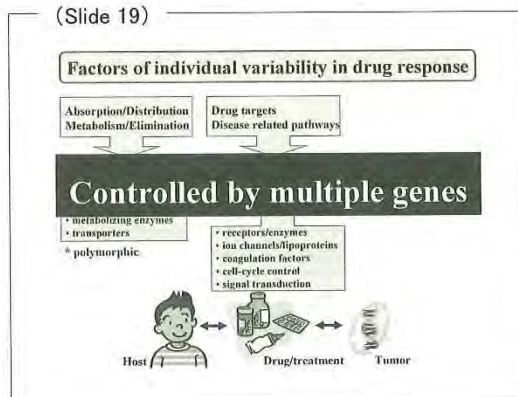
3番目、これが予測因子ということです。予測因子というのはご存じだと思いますけれども、一番一般的な腫瘍またはターゲットをベースとした予測因子です。特に発現あるいは変異はよく研究されています。一部予測因子はすでに臨床段階に進んでいます。ご存じのように、エストロゲンそしてプロゲステロンの受容体は、ホルモン療法において良い予測因子ですが、これは定性的であります。エストロゲン受容体の量にかかわらず陽性ですと定性的な予後的価値はあるということです。これについては少し変わりつつあります。現在までのところは定性的です。

The next part, evidence of c-erbB2 expression for herceptin it's quantitative. With more expression of the erbB2 shows better efficacy for the herceptin, suggesting the quantitative marker. For the EGFR TKI, EGFR expression was thought to be the predictive marker but we know it's a mutation not an expression itself for the efficacy of Iressa or other agents. That will be covered by Dr. Ahn in the next presentation and also c-kit for Glivec.

(和訳)

次ですが、c-erbB2。これはハーセプチンの効果を見る場合に関しましては定量的であります。erbB2 の発現が多いほどハーセプチンの有効性が高く、定量的マーカーであることを示唆しています。EGFR TKI に関しては、EGFR の発現が予測因子と考えられましたが、今ではこれは変異であってイレッサなどの有効性を示す発現ではないとわかっています。発現自体ではなく変異があるか否かということがわかりました。それが効果を予測するということがわかりましたが、これについてはアン先生がこの後にお話くださいます。そしてグリベックの c-kit についても後ほどです。

(Slide 19)



But these expressions or mutations in the tumor are not enough, because you know that the factors of individual variability and drug response are not that simple. As you know, the pharmacokinetics parameters like absorption, distribution, metabolism, elimination in the host with various metabolizing enzymes and transporters. All these are working in the

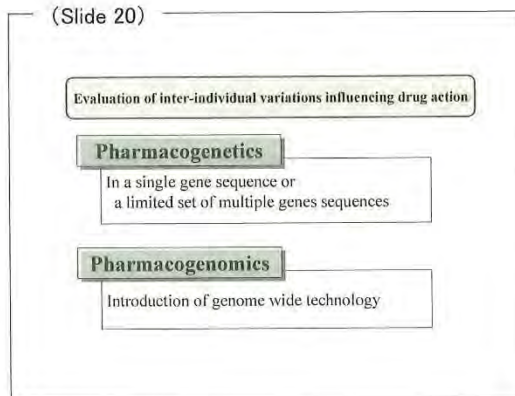
pharmacokinetics of the drug. When the drug goes to the drug target it should be the disease related pathways. Those enzymes should be there with the activity of that drug. These pharmacodynamics are important. The drug response is the combination of the pharmacokinetics and pharmacodynamics, not in a simple way but a complex way. These are controlled by multiple genes. That's why we need a genomic approach.

(和訳)

けれども、発現または変異を腫瘍で見るだけでは十分ではありません。と言いますのも、患者の個人差や、個々の患者の反応は単純ではないからです。

例えば薬物動態的パラメータ、つまり様々な酵素、トランスポーターのある宿主内における吸収、分布、代謝、消失。これらすべてが PK において作用します。薬剤がターゲットに行く場合には病体に関与したパスウェイであるべきで、これら酵素はその薬剤が活動している状態でそこにあるべきです。つまり PD が重要です。ですから、薬剤の作用を決定する因子は PK と PD が影響いたしますので、非常に複雑であって、シンプルではありません。これは複数の遺伝子によってコントロールされています。ですからゲノミクス的アプローチが必要なのです。

(Slide 20)



The interindividual variations influencing drug action can be evaluated in 2 ways. The convention of pharmacogenetics which is a single gene sequence or a limited set of multiple gene sequence variations are used as a predictive factor.

With genome technology, if we can introduce all the genome wide genes to understand the pharmacological predictions, it's pharmacogenomics.

(和訳)

薬剤の作用に影響する個人差を評価する場合に、2つの方法があります。従来の薬剤遺伝子学では、一つの遺伝子、または複数の遺伝子とその変異などを予測因子として用います。一方、網羅的にゲノム全体にわたって広く見る予測方法というのが薬剤ゲノム学です。

(Slide 21)

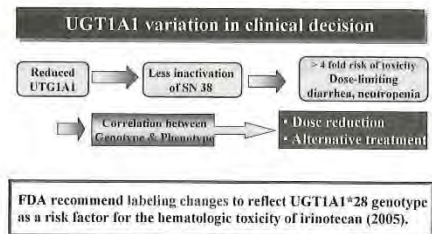
Pharmacogenetic based predictors (Germ-line polymorphism)		
Target	Regimen	Side effects
Methylene tetrahydrofolate Reductase (C677T)	CMF	myelotoxicity
Dihydropyrimidine dehydrogenase	5-FU	myelosuppression diarrhea neurological symptoms
UDP-glucuronosyl transferase (UGT1A1*28)	CPT-11	neutropenia diarrhea
Rapid N-acetyltransferase 2 metabolizer	amonafile	myelosuppression

Pharmacogenetic based predictors are well known that draw metabolism enzyme variations, especially that is SNPs. For example DPD insufficiency in 5-FU and the most well known thing is the UDP-glucuronosyl transferase activity for the CPT-11 toxicity.

(和訳)

遺伝子学の場合には、予測因子は代謝酵素変異、特に一塩基多型を引き起こすことが知られています。例えば 5-FU での DPD 欠乏や、最もよく知られているのが CPT-11 毒性の UDP-glucuronosyl transferase 作用です。

(Slide 22)



The example of this, UGT1A1 variation will be discussed by Dr. Han from NCC Korea. Because of this reduced UGT1A1 the SN38 less inactivated and the toxicity increases. The FDA recommended labeling changes the year 2005. However, Korea is different. Dr. Han will explain that results.

(和訳)

この例として UGT1A1 変異に関しましては韓国 NCC のハン先生からお話がありますが、この UGT 1A1 が減少するために、SN38 の活性化が減り、毒性が増加いたします。2005 年に FDA がラベリングの変更を推奨しましたが、韓国では違います。それについてはハン先生の方から説明があります。

(Slide 23)

Multi-gene signatures/Pharmacogenomics

1) OncoType Dx

2) Microarray based approach Expression analysis Micro-array CGH Epigenetics

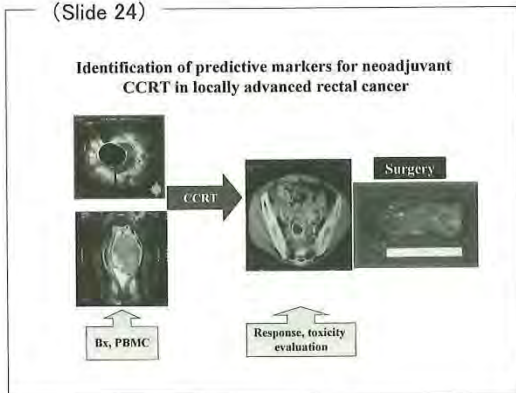
Without the genetic variations and the gene targets, it's not enough. Now it goes to the multi-gene signatures, in other words pharmacogenomics. As all of you know, Onco Type

Dx is already well-known for breast cancer and now it's in the study of phase III trials to compare whether the outcome is really based on that, the expression of those 21 genes. The other part is DNA expression analysis based 17 genes profiles from the Netherland group that is still doing under the MINDACT trials in breast cancer. I will show you some experiments of our own with the microarray based approaches in the expression analysis and microarray CGH in our team.

(和訳)

そのような遺伝子の変異とか遺伝子のターゲットでは十分ではなく、複数遺伝子のシグニチャーを見るという、網羅的な検討が必要であります。Onco Type Dx はすでに乳がんではよく知られており、現在はフェーズⅢ試験で転帰との比較をする段階ですが、この 21 の遺伝子の発現に関して、これが基になっています。もう一つは DNA 発現解析に基づく 17 遺伝子のプロファイルをオランダのグループが行っており、そちらも今、乳がんの MINDACT 試験が使われています。これからお話ししたいものは、マイクロアレイを使ったアプローチ、ならびにその発現解析とマイクロアレイ CGH の我々自身の実験についてです。

(Slide 24)



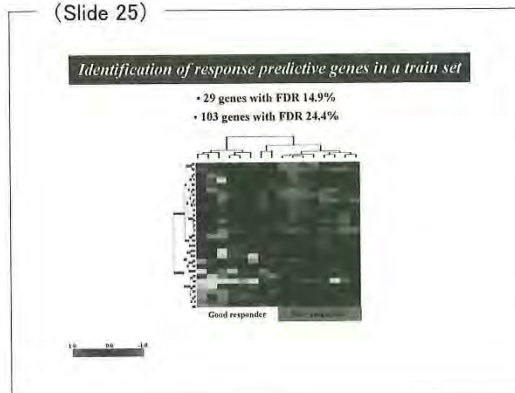
First, we identified several predictive biomarkers for neoadjuvant to concurrent chemoradiation in locally advanced rectal cancer. Before treatment, we did a biopsy of the tumor tissues and gathered the PBMC and then did the treatment of CCRT and then the evaluation of response and toxicity were done. With these

biopsy tissues and PBMC tissues we did the cDNA microarray CGH genetic aberration studies.

(和訳)

局所進行した直腸がんで、幾つかの予測因子がネオアジュバントの同時ケモラジ (CCRT) で認められました治療に先立ち生検、PBMCを集めて、その後 CCRT 治療を施しこの効果と毒性の評価を行ないました。そこで PBMC と生検を使って cDNA マイクロアレイによる CGH 解析で変異を調べました。

(Slide 25)



Then identified response predictive genes in a train set that showed good responders poor responders with those 29 genes or the 1 or 3 genes with the different error ratios.

(和訳)

そして効果の高いトレインセットから予測因子となる遺伝子と、効果の低い 29 遺伝子、あるいは誤差率の異なる 1 ないしは 3 遺伝子を確定しました。

Then in test sets of 11 more independent patients we identified these 100 different genes could identify the new test patients, whether those will be the responding or not. We validated these genes, the predictive markers for the CCRT in advanced rectal cancer.

(和訳)

11 例加えて検討いたしましたところ、これらの約 100 の遺伝子が、新しい患者に効くか効かないかを予測することができるということがわかり、これらの遺伝子を検証して、予測因子として進行直腸がんに応用されるという

Lecture(講演)2

ことを知りました。

球を使ったファーマコゲノミクス研究を行いました。

(Slide 26)

(Slide 26)

A multi-institutional phase II and Pharmacogenomic study of TS-1 monotherapy in advanced gastric cancer in Korea

Prof. Hyun Chul Chung
Yonsei Cancer Center, Yonsei Univ.

Prof. Sun-Jong Gong, Eulji Univ.

Prof. Su Young Kim
Kangbuk Samsung Hosp.

Prof. Hee Young Lim, Ajou Univ.

Prof. Hoon Young Kim
Chung Nam Univ.

Prof. Hoon Kim, Catholic Univ.

(Slide 28)

RESULTS

	70 mg/m ²		80 mg/m ²		Total	
No. of total patients	31		31		62	
No. of evaluable patients	28		29		57	
	N	ITI(%) PP(%)	N	ITI(%) PP(%)	N	ITI(%) PP(%)
CR	5	-	4	-	9	-
PR (confinued)	5	16.1 17.9	7	22.6 20.7	12	16.1 17.5
PR (noncontinued)	5	16.1 17.9	7	22.6 20.2	12	16.0 22.8
SD	11	35.5 39.3	11	35.5 37.9	22	35.5 38.6
PD	7	22.6 25.0	4	12.9 13.8	11	17.7 19.3
Response rate (continued)	10.1	17.9	22.6	20.7	19.3	21.1
(95% CI)	(4.2 - 29.8)		(7.0 - 28.2)		(3.1 - 29.5)	
Observed rate	67.7	75.0	86.0	86.2	74.2	80.7

ITI, intent-to-treat; PP, post protocol

- No grade IV toxicity
- More anemia compared to Japan data
- Similar pharmacokinetic profiles with Japanese

The other evidence is the clinical trial correlative studies. We did the multi-institutional phase II and pharmacogenomics studies of TS1 monotherapy and advance gastric cancer in Korea.

(和訳)

もう一つは臨床試験の相関検討を行いました。多施設参加の第Ⅱ相試験、及び TS1 の単剤療法と進行胃がんのファーマコゲノミクス研究を韓国で行いました。

The efficacy was similar to the Japanese data but the toxicity was very mild and there was no grade IV toxicity in our Korean trial. The other different toxicity was more anemia was observed compared to the Japan data. However, the pharmacokinetic profiles were similar to the Japanese. We want to know what the factor is in more anemia in Korean cancer patients.

(和訳)

有効性は日本のデータと類似しています。しかし、韓国の試験では毒性は非常に軽度でグレード4は出ていません。それ以外の毒性の違いとしては日本のデータに比べて貧血が多いということです。しかし、PKのプロフィールは日本と大変よく似ております。そこで我々は、なぜ韓国で貧血が多かったかについての検討を行いました。

(Slide 27)

STUDY DESIGN

Schedule

- 70mg/m², PO daily
- 4 weeks treatment, 2 weeks rest

PK study

1st and 3rd cycle

Plasma/Concentrations study

cDNA microarray-based CGH
- 17K human cDNA chip
- gDNA from PBMC

Schedule

- 80mg/m², PO daily
- 4 weeks treatment, 2 weeks rest

Plasma/Concentrations study

Here, we tested 70mg and 80mg of 4 weeks, 2 weeks off schedule. With this clinical trial we did PK studies and also the pharmacogenomics studies with the peripheral mononuclear cells.

(和訳)

70mg それから 80mg を4週間投与して、2週間休薬しました。この治験ではPK研究と、そしてまた抹消単核

(Slide 29)

(Slide 29)

18 anemia related genes from 36 PBMC before TS-1

Copy number changes more than 30 % frequency

Enj. ratio
-4.00 0 4.00

SRG MRG MRG

GDB7
TUBB3
CEB3445
ISY1
ZNF102
D161919.1
C10A13.7
EGR2
H193512
H193512
C11
B1961492
LAC11957
ZAR
H193512
C10A13.7
C10A13.7
ZNF102

MRG: mild hemoglobin reduction group (below 1.0 ΔHb/cycle, n=22)
SRG: severe hemoglobin reduction group (over 1.0 ΔHb/cycle, n=14)

We did 36 patients of PBMC with array-CGH. We identified 18 anemia related genes from this array based CGH showing that severe anemia and mild to moderate grade anemia. As seen here, it doesn't clearly separate 2 groups.

(和訳)

36 の患者の末血単核球を使い、CGH 解析を行いました。重篤、それから中度、軽症の貧血を示す 18 の遺伝子を同定しました。ご覧のように重度と中軽度の 2 つのグループにきれいに分かれるというわけにはいきませんでした。

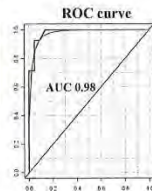
(Slide 30)

Establishment of logistic regression model

$$\begin{aligned} \text{Logit(LN)} = & -18.767 + (1.658 \times \text{initial Hb level}) \\ & + (-10.466 \times \text{HIST1H2BL}) \\ & + (10.57 \times \text{C10orf127}) \\ & + (-8.67 \times \text{XPNPEP2}) \end{aligned}$$

Observed	MRG SRG	Predicted	
		MRG	SRG
	21	21	1
	2	2	12

- Prediction accuracy: 91.7%
- Sensitivity: 92.9%
- Specificity: 95.5%

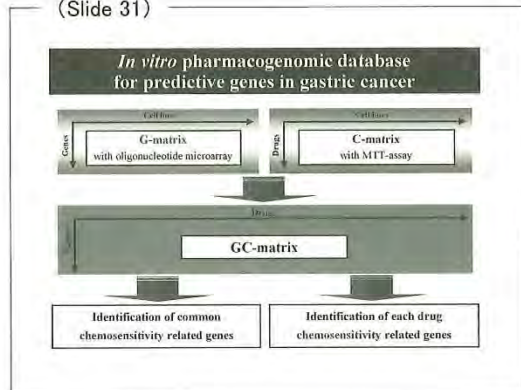


We integrated some of the clinical pathological parameters and we identified that when we combine 3 genes with 1 initial hemoglobin level with this logistic regression model, it goes up to 92% prediction accuracy with more than 90% sensitivity, specificity. This is the evidence that we can use the genomic data in combining with the clinical pathological parameters with improved efficacy.

(和訳)

そこでここに臨床、病理学的なパラメータを組み合わせることにしました。三つの遺伝子、最初のヘモグロビンの値、このロジスティック回帰モデルを使うことによりまして、92%を超える感度と予測正確度、そして特異性が得られています。ゲノムデータ、プラス臨床病理学的なパラメータを加えることで、その効果がより高まることがわかりました。

(Slide 31)

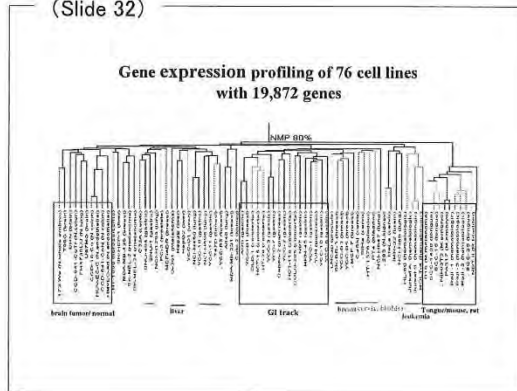


The other part I'd like to say is to understand the chemosensitivity or the chemoresistance mechanism and also to identify the target genes to modulate the drug resistance we use the in vitro system; in vitro pharmacogenomic database for predictive chemo-sensitive genes in gastric cancer. First, we did cell line gene expression profiling with 22K oligonucleotides microarray and all the cell lines were treated with 16 commonly used chemotherapy drugs with MTT assay giving us a chemosensitivity result. Combining these 2 G-matrix and C-matrix data combining and there we can identify common chemo-sensitivity related genes or each drugs specific chemosensitivity related genes.

(和訳)

また、化学療法の効果およびその耐性の機序を理解する為に、さらにターゲット遺伝子として薬剤耐性を決定するものは何かを見る為に、*in vitro* システムを用いたこともお話しておきたいと思います。胃がんの化学感受性予測遺伝子のためのインビトロ・ファーマコゲノミクスのデータベースです。まず、22Kオリゴヌクレオチドマイクロアレイを使って遺伝子の発現のプロフィールを見ました。そして、広く使われている 16 の化学療法薬剤を使用して MTT アッセイ法で、全ての細胞株を処理し、化学療法に対する感受性を見ました。G、C-matrix データをあわせることによりまして、一般的な化学療法に対する感受性に関連した遺伝子、そして各薬剤に関してのそれを同定いたしました。

(Slide 32)

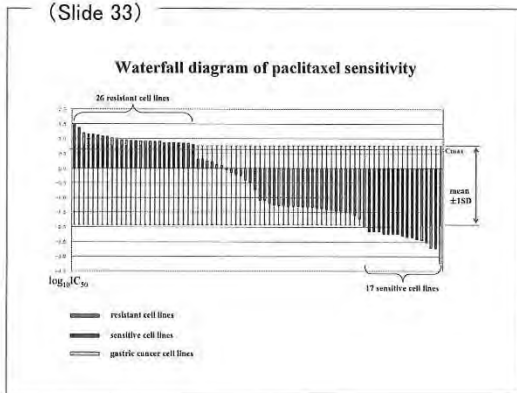


This is the profiling of 76 cell lines. Among 16 chemotherapy agents we are focused on the Paclitaxel.

(和訳)

これが 76 の細胞株です。16 剤のうち、パクリタキセルを中心に検討いたしました。

(Slide 33)



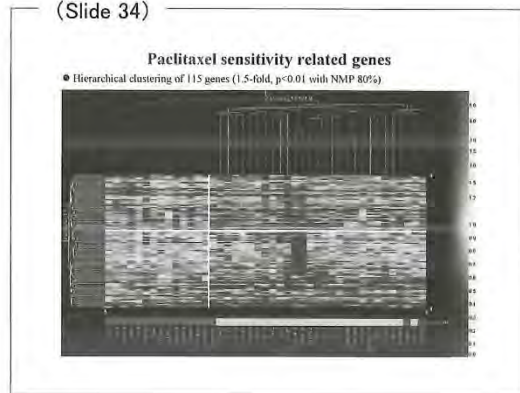
This is a waterfall diagram of the Paclitaxel sensitivity, showing that 26 resistant cell lines and 17 sensitive cell lines. As you can see here, gastric cancer cells are located in various ways. To identify the Paclitaxel sensitivity genes we use these 2 groups of 26 versus 17.

(和訳)

ここに示したウォーターフォールダイアグラム、パクリタキセルに対する感受性を見ますと、26 の耐性株、それから 17 の感受性株があります。ご覧のように、胃がんの細胞はいろいろなところに入ってきますが、我々は、パクリタキセルの感受性遺伝子を調べる為に二つのグル

ープを用いました。26 対 17 です。

(Slide 34)

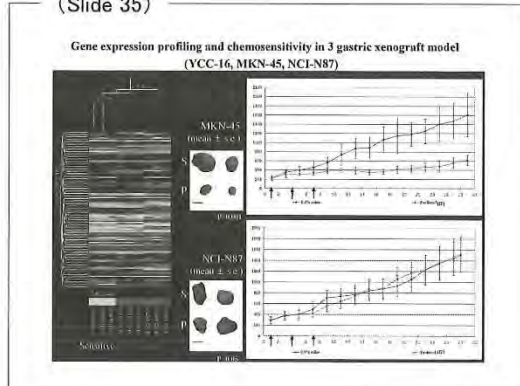


And identified 115 genes showing the Paclitaxel sensitivity. These are sensitive and these are resistant genes and identified genes for the Paclitaxel sensitivity.

(和訳)

そういたしますとパクリタキセルに感受性を示す 115 の遺伝子が認められました。こちらが感受性あり、こちらが耐性の遺伝子。パクリタキセルの感受性に関して同定されています。

(Slide 35)



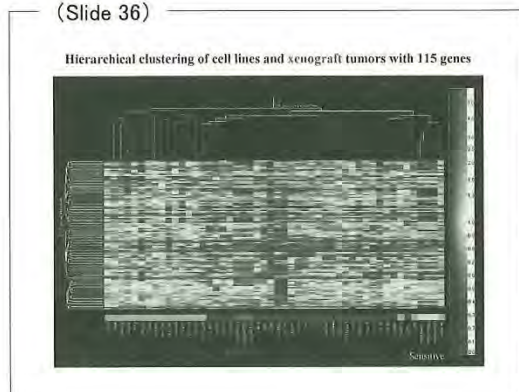
It showed here that the sensitive cell line MK45 showed good response to the Paclitaxel. Meanwhile, the NCI-N87 showed no response to the Paclitaxel. It's comparable to the in vitro to in vivo studies.

(和訳)

これを見ますと、細胞株MK45はパクリタキセルによく

効いております。一方で NCI-N87 は効き目が認められません。ビトロ (in vitro) とビボ (in vivo) がここで一致いたしました。

(Slide 36)



These microarray data were integrated with in vitro gene expression analysis in showing that resistant cell lines and the resistant tumors are grouped together. The sensitive, especially the MK45 were clustered. Actually, it's a little bit near. It's not incorporated into those in branch but its cluster with the sensitive cells together. Currently we are focusing several of these genes out of these 115 genes and doing in option of those genes to recover Paclitaxel resistance.

(和訳)

ここに示したマイクロアレイのデータですが、これを in vitro のデータと統合し、遺伝子の解析を行いました。発現の解析ですが、耐性の細胞株と耐性のある腫瘍は同じグループになっています。感受性のある MK45 は一クラスターになっています。実際にはこちらの方が少し近く、同じ枝には出ておりませんが、感受性のところと一緒にクラスターを成しております。現在、我々は、この 115 のうちから幾つかの遺伝子を選んでパクリタクセルの耐性を回復する遺伝子の選択を行っています。

(Slide 37)

Potential surrogate biomarkers

- Circulating tumor cells
- Circulating endothelial cells (EPCs)
- Micrometastasis in BM
- Ex vivo test
- Skin lesion
- Molecular imaging
-

Until now, I have showed that genetic molecular markers, we can use for several categories of biomarkers but not only for that. There are other potential surrogate biomarkers using the cell biology or the other tissues or imagine such as circulating tumor cells, circulating endothelial cells, or endothelial progeny cells. Micrometastasis in bone marrow and also the other ex-vivo tests, skin lesions, molecular imaging. A lot of biomarkers are coming up.

(和訳)

これまでに、遺伝子学的な分子マーカーが、いくつかのカテゴリーのバイオマーカーとして使えることを説明してきましたが、それだけではありません。それ以外にも細胞生物学やその他の組織を利用して代理マーカーとして使用できる可能性もあります。循環腫瘍細胞、循環内皮細胞、内皮子孫細胞などです。また、骨髄の微小転移巣もまた別の体外試験であり、皮膚病変や分子画像などたくさんのバイオマーカーが出て参りました。

(Slide 38)

Essential Requirements for Biomarkers

- Determine utility of marker
- Evaluate magnitude of effect (none, weak, moderate, strong)
- Analyze reliability of marker
- Technical issues (assay validity): standardization
- Analytical issues: cut-off, test/validation set, multivariate analysis
- Trial design issues

For the biomarkers in practical use, there are several essential requirements. Surely we should determine the utility of the marker, and evaluate the magnitude of the effect and analyze the reliability of the marker. The assay validity is very important. One of our hurdles is using our cDNA microarray or the expression profiling to preclinical practices. The most common hurdle is this standardization. It is not easy to test the same reproducible tests in the oral round or the lab. That's the main concern of using multi-gene analysis. Still, we are trying to identify a better way to the assay validity.

(和訳)

しかし、バイオマーカーの実用に関しては幾つかの重要な要件があります。有用性は無論検討しなくてはなりませんし、効果の程度評価や信頼性分析も必要です。アッセイの検証も非常に重要です。我々の一つのハードルは cDNA マイクロアレイ、または発現プロファイルを前臨床段階で実行することです。最も一般的なハードルはこれの標準化であります。同じ再現性試験をラボで行うことは容易ではありません。その点が多重遺伝子の分析で主に懸念される点です。それでもやはり、これからより優れた方法を用いることによりアッセイの妥当性を高めていきたいと考えています。

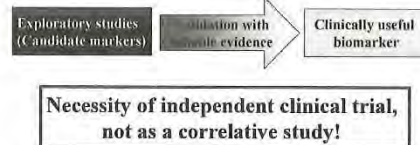
Also, the analytical issues of how to determine the cut-off or how we can use the tests or the validation set or a much better analysis with other parameters. To identify the real clinical outcome we need better clinical trials to confirm

these clinical trials. We need a trial designed optimized for those proposals.

(和訳)

解析的な問題としては、どのような方法でカットオフを決めるか、またいかにして試験やバリデーションセット、またはより優れた分析を他のパラメータと組み合わせて行うべきかなどがあります。実際の臨床試験結果を同定するためにはこれらの治験を確認するためのより良い治験が必要です。それらの課題に対処するために最適な治験計画を立てることが必要です。

(Slide 39)

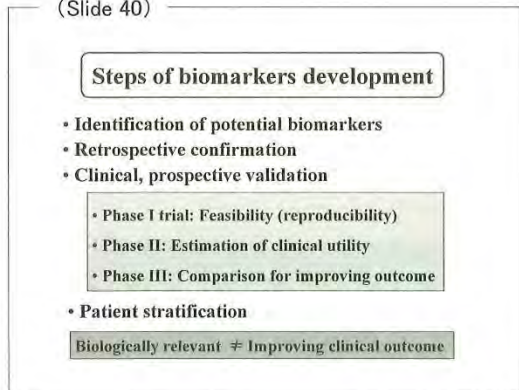
Strength of evidence for the clinical usage

All these biomarkers to do the clinical usage exploratory study should be validated with reliable evidence before clinical use for biomarkers. Until now, what I've shown you with the various topics is up to this. Exploration and now and phase II validation which markers or in other clinical settings. Most importantly, we need independent clinical trials, not as correlative studies.

(和訳)

これらのバイオマーカーはいずれも臨床的予備調査を行って臨床実用前に信頼できる証拠を挙げて証明する必要があります。これまでさまざまなトピックでご覧いただいたものはこの点を踏まえたものです。生検や第Ⅱ相バリデーション、マーカーやその他の臨床設定などです。ここで一番重要なことは、やはり相關研究ではなく、独立した治験が必要です。

(Slide 40)

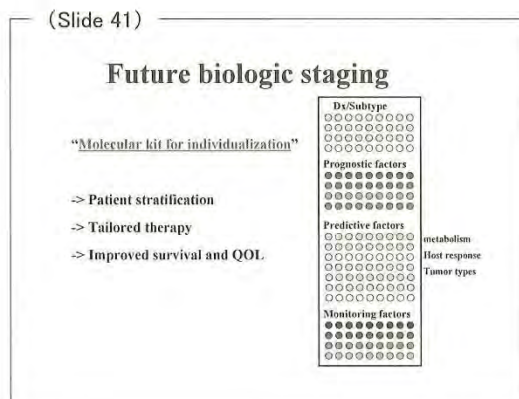


In summary, steps of biomarker development is identification of potential biomarkers and the retrospective confirmation with archived tissues. We need clinical and prospective validation still with the same 3 phases of clinical trials. Feasibility, estimation of clinical utility and the comparison for really the improving outcome based on the biomarker usage. These will help patient stratification. These are the real issues we should solve in the near future to use our biomarkers to the clinic.

(和訳)

まとめますと、バイオマーカー開発のステップにはマーカーになり得るものを同定し、次にアーカイブした組織を使って遡及確認を行います。そこで第Ⅲ相試験にあわせて臨床的な予測的バリデーションが必要です。そして実用性と臨床的な有用性の評価、さらにバイオマーカーを使って患者転帰が改善するかどうかの検討が必要です。

(Slide 41)



Future biological staging might be like this. If the patient is coming, we can test the molecular kit for individualization. Diagnosis, prognosis and predictive factors based on various markers and the monitoring factors. We can stratify the patient and we can approach with a tailored therapy for the patient. Hopefully, we can improve the survival and the quality of life. I think this is why we are using all our efforts.

(和訳)

今後の病期診断はどうかと言いますと、患者が来たところで、まず、個々の患者さんを個別化するために分子キットを試験する。診断、予後、さまざまなマーカーに基づく予測因子、そしてモニタリングファクター。それにより患者を階層化し、患者に合った治療を行うことが可能です。おそらくはQOLの改善、延命効果が確保できると考えており、そのために我々は大いに努力しているところです。

(Slide 42)



This is our team with the director Dr. Roh. All our team members are gathered together for this research proposals.

(和訳)

これがうちのチームのメンバー全員とディレクターのRoh先生です。全員がこの研究プロジェクトのために集まっています。

Current Status of Cancer Chemotherapy in Korea 韓国における抗がん剤治療の現状

ヨンセがんセンター・同大学医学部教授

チャン ヒョンチョル



Professor, Medical Oncology, Department of Medicine, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine
ヨンセがんセンター、同大学医学部内科腫瘍学科教授

Hyun Cheol Chung

チャン ヒョンチョル

Curriculum Vitae (経歴) :

- 1989-1991 Clinical Fellow in Medical Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, KOREA
韓国 ソウル ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学 臨床治療特別研究員
- 1992-1993 Post-Doctoral Fellow, Department of Medicine/Clinical Pharmacology, Lombardi Cancer Center
Georgetown University, School of Medicine, Washington, D.C. 20007
ワシントン市 ジョージタウン大学 医学部 ロンバルディ癌センター 内科 臨床薬理学科 博士号特別研究員
- 1994-1998 Assistant Professor in Medical Oncology, Department of Medicine, Yonsei Cancer Center
ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学科 助教授
- 1999-2003 Associate Professor in Medical Oncology, Department of Medicine, Yonsei Cancer Center
ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学科 副教授
- 2004- Present Professor in Medical Oncology, Department of Medicine, Yonsei Cancer Center
ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学科 教授
- 2005-Present Director, National Biochip Research Center
国立バイオチップ研究所 所長
- 2005-Present Chairman in Medical Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine
ヨンセ大学医学部 ヨンセがんセンター 内科腫瘍学科 学科長

(Slide 1)

Current Status of Cancer Chemotherapy in Korea

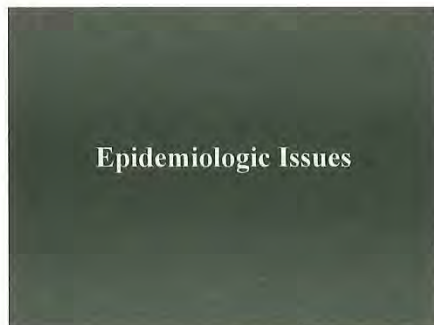
Hyun Cheol Chung, M.D., Ph.D.
Yonsei Cancer Center
Yonsei University College of Medicine

Today my title of the talk is very broad - the situation of cancer chemotherapy in Korea, so I am going to introduce the Korean chemotherapy situation which is developing very rapidly in the past three years and introduce one more institutional or multi-institutional team. If there is enough time then maybe I could introduce one example of biomarkers in clinical trial.

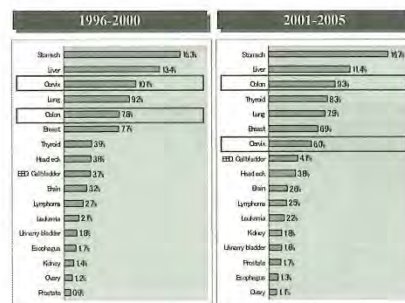
(和訳)

がんの化学療法という、かなり広範なテーマとなっておりますので、今韓国において、この3年間で急速な展開を見せている化学療法の状況紹介や、複数施設が参加しているチームについてお話をさせていただき、時間があれば、臨床治験におけるバイオマーカーの一例をご紹介しますと思います。

(Slide 2)



(Slide 4)

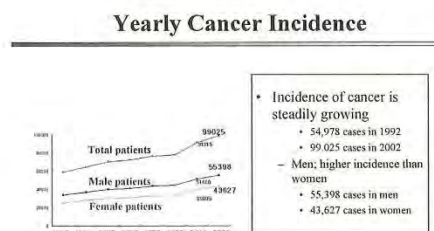


So let me start with epidemiological issues in Korea.

(和訳)

まず最初に、韓国における疫学的な状況です。

(Slide 3)



The cancer incidences have been increasing very rapidly in the past 10 years - it has almost doubled in the last 10 years. Around 50000 - 100000 so, it's increasing very rapidly. And the tendency is that the more cancer is in men rather than in women, which is very similar to Japan.

(和訳)

韓国においてもこの10年間、がんの有病率は急速に増えており、過去10年間で倍ほど、つまり、5万例ほどであったのが10万例ほどになって急速に増えています。また、男性の方が女性よりも多いことも日本の状況と似ています。

And these are the top cancers in Korea during the last 10 years: firstly we have stomach cancer and liver cancer still top cancer in Korea, but the cervix which was 3rd ranking in the first half of the last decade was decreased to the 7th ranking - which shows we have good general hygiene and general environment for this health care system. Colon cancer, which was 5th ranking, has moved to the third ranking which means we have more Westernized cancer in Korea. So right now we have to fight against Asian type cancer like gastric cancer, hepatoma and Westernized cancer like breast cancer, and colorectal cancer.

(和訳)

ご覧いただいている発症率はこの10年間の状況を示しています。胃がん、肝がんが上位2位を占めております一方で、この10年間の前半で3位を占めていた子宮頸部がんの順位が7位に下がっているのは、保健衛生が改善されたということによります。しかし以前5位だった大腸がんが第3位に入ってきました。韓国では以前に比べて西洋型のがんのケースが増えているということで、今や消化器がん、肝細胞がんのようなアジア型のがんに加えて乳がん、直腸がんといった西洋型のがんと戦っていかなくてはなりません。

Lecture(講演)3

(Slide 5)

Cancer death in 2004		
	Expired Number	(%)
Lung	13,325	(20.6%)
Stomach	11,255	(17.4%)
Liver	10,962	(16.9%)
CRC	5,090	(9.1%)
GB	3,700	(5.6%)
Pancreas	3,052	(4.7%)
Breast	1,510	(2.3%)
Esophagus	1,508	(2.3%)
Leukemia	1,483	(2.3%)
NHL	1,219	(1.9%)

2004: 64,731 died from cancer (26.3% of total death)

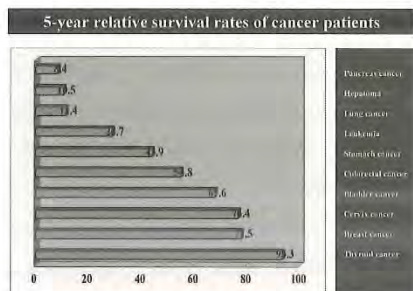
This is the cancer test in 2004 in Korea and the major cancer death comes from lung cancer, gastric cancer, liver cancer.

These are the main numbers of death and the reason of the high numbers is that there are so many patients in gastric cancer, not from the failure of treatment result. So these are the major cause of death in Korea, which is quite similar in Japan.

(和訳)

2004年の韓国でのがんテスト状況では、死亡数が高いのは主に肺がん、消化器がん、肝臓がんとなっております。しかし、死亡数が高いのはそれだけ消化器がんの患者が多いことが原因で、治療が失敗していると言うわけではありません。これらが韓国での死亡率の上位を占めているという日本と同じような状況です。

(Slide 6)



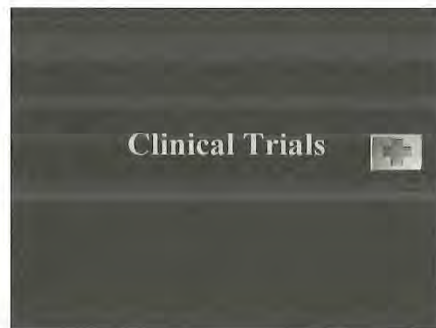
And the relative survival rate is the best in thyroid cancer and breast cancer, cervix cancer,

bladder cancer, colorectal cancer and stomach cancer so these are the top 6 cancers which are treated well in our country.

(和訳)

相対生存率は、ご覧のように甲状腺がん、乳がん、頸部がん、また胃がん、直腸がん、膀胱がん等に関しては良好で、我が国ではこれら6つのがん治療がよく進んでいます。

(Slide 7)



(Slide 8)

Challenges facing drug development

- Globally: more than 30 blockbusters will run out of patent between 2003 and 2005
- Pressure on health care costs continues to increase
- Treatments for disease subtypes will become available and will replace blockbusters
- Side effects will not be accepted anymore
- Speed to market matters
- "R&D productivity must be increased"
- "More and safer drugs will have to be developed for smaller patient populations in less time !"

And for the clinical trials - there are so many challenges right now in the clinical trial field, but the most important thing is here. Right now we have more safe drugs and more specific drugs, which target for the subsets of specific cancer. And the drugs are being developed very rapidly so in the future we guess that both safe and effective drugs will be developed for a small subset of patient in a very short time. This is the very rapidly changing environment of clinical trials

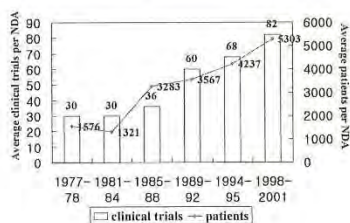
and new drug development in Korea and worldwide.

(和訳)

臨床治験の状況ですが、今多くの臨床治験が行われており、重要なのは安全性の高い薬剤が増えているということ、そして特に特定のがんのサブセットを対象とした治療薬が増えているということです。薬剤はとても速いペースで開発が進んでいるので、より安全且つ効果的で、少数の患者のサブセットを対象とした薬剤が短期間で開発されると思います。韓国および世界における臨床治験と創薬の状況もめまぐるしく変わってきました。

(Slide 9)

More trials and patients are required



And these are the clinical trials which were being done worldwide and a number of patients which have joined the clinical trials. During the past 15 years the number of clinical trials increased very rapidly, and the number of patients increased very rapidly. And for this reason we have many chances to enroll patients in clinical trials in Korea.

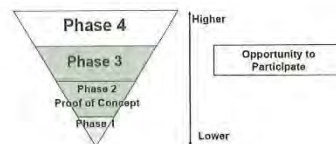
(和訳)

臨床治験、世界全体における状況を示しておりますが、患者の組入れ数と共に示しております。過去15年間、このように臨床治験も、そしてそれに患者の数も急増しています。そういった理由から、韓国では臨床治験に患者を組み入れる機会も増えているのです。

(Slide 10)

Global Clinical Trials

• Global is looking for partners in development...
But, the door is not open equally for everyone.



But even if there are so many clinical trials in Korea right now, there are some differences compared to the global clinical trials. This means, for all the clinical trials, the door is not open equally to the institutions in Asian countries, which means more numbers of phase IV trials and phase III trials, and less numbers of phase I trials in Korea.

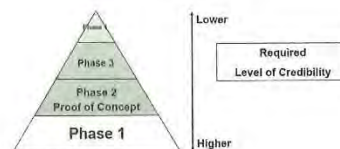
(和訳)

韓国でも多くの臨床治験が行われておりますけれども、しかしグローバルなクリニカルトライアルと比べますと違いがあります。つまり、アジアの国々ではあらゆる臨床治験に対して、治験を行う機関や施設に対して平等に門戸が開かれているということではなく、韓国では第4相、第3相は多いのですが、第1相は少なくなっています。

(Slide 11)

Global Clinical Trials

Opportunity depends on: Credibility on Performance



And for the qualified institutions, more institutions can be involved in the phase I trial and the phase II proof concept trial which has a

Lecture (講演) 3

higher level of credibility on performance capacity. Which means, if we have more credibility, we can join to the early clinical trials. If we do not have credibility, we just end up in the phase IV trials. So this is the difference in global trends compared with Asian countries.

(和訳)

そして一方、質の高い施設の場合、第1相、第2相ブルーフォブコンセプト試験に参加できる施設も増えています。そういう施設は能力に高い信頼性を有する、質の高い施設です。つまり、信頼性が高ければ早期の臨床試験に参加できるが、十分な信頼性がない施設は、第4相に参加することになってしまうのです。これがアジアの国々と世界のトレンドの違いです。

(Slide 12)

Late Starter, Korea:

- is now a count of New Drug Development
- has potential as a key player in drug develop.
- has success stories in other industries : automobile, IT
- has a strong drive and ambition to be R&D Hub

And in Korea, we accept the situation that we are late in starting compared with Japan and Australia - almost more than 15 years. But right now Korea has a big interest in new drug development we think, and we have strong potential as a key player in drug development field, as we have success stories in automobile and IT companies. So we have a very strong desire in both PIs and the Korean government to be the R&D Center as a hub of Asia.

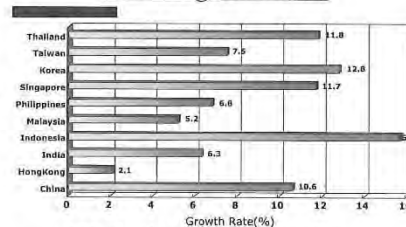
(和訳)

韓国は日本やオーストラリアと比べますと15年ぐらい遅れています。しかし、今は韓国におきましても新薬の開発が重要視されており、創薬の分野でも重要な国になる可能性を秘めています。韓国は自動車やITで成功してきたわけですから、PIにも韓国政府にも、この研究

開発のアジアのハブになって欲しいと考えています。

(Slide 13)

Market growth rate



● 1.2% of world market (global 13th, 2002)

● 1.54% of GDP

(Slide 14)

Top anticancer agents
-2004

1. 6 Taxanes
2. 5 Fluoropyrimidine
3. 2 targeted agents

1	TAXOL
2	GLIVEC
3	TAXOTERE
4	ELOXATIN
5	GEMZAR
6	BRESSA
7	IRIDOTA
8	CAMPID
9	PIRUTOLON
10	IRIDON
11	GENEXOL
12	UFT-E
13	NAVILBINE
14	HYCAMIN
15	TS-1
16	SURPLA
17	PARICEL
18	IMITANIL
19	PACCEL

This is the market growth rate in Korea, so in 2004, we have 12.8% increments in market development in drugs. These are the top 20 anti-cancer agents that were sold in 2004 in Korea. The top TAXOL, GLIVEC, TAXOTERE, ELOXATIN, GEMZAR, and so on. To make a summary - among the 20 drugs, 6 are taxans, so many Korean doctors use taxans as the first line treatment and the other 5 are fluoropyrimidine mainly developed from Japan as an oral agent. Korean PIs try to use oral agents more frequently compared to the previous times. And already two targeted agents are sold in high portions - which means we are very eager to do some clinical trials and practice with targeted agents.

(和訳)

韓国での市場の成長率はご覧の通りで、2004年には

薬剤の市場開発は12.8%増となっております。またこれは2004年に韓国で販売された抗がん剤の上位20位がありますが、タキソール、グリベック、タキソテル、エロキサチン、ジェムザール等となっています。そのうち6種類がタキサン系であるということで、タキサン系がファーストライン治療で多く使われていることがわかります。それから、5つはフロロピリミジンで、主に日本で開発された経口剤です。韓国のPIは以前と比べて経口剤を多く使用するようになってきています。また、分子標的薬も2つありますが、これがかなり上の方を占めている、ということは、臨床治験にも熱心であることが読み取れます。そして、分子標的薬の使用にも積極的です。

(Slide 15)

Infrastructure of Korea

	~ 2004, 12.	2005, 8. ~	
CTC	3 private	6 National 9 Private	15 National by 2014
Number of trials	~ 2002: < 60 2003-2004: 140	first half of 2005: 89	Yearly 500 by 2010
Manpower	-	600	5000 by 2015
Quality	15-20% of Western countries	80% of Western countries	
Outsourcing rate	80%		Less than 20%
Company Investment	Passive	Strong interests	

This is the infrastructure of Korea for the clinical trials. Before 2004, we only have 3 private clinical trial centers and we only did 100 clinical trials nationally and our level was just 20% of western countries. And our company has very passive will to do the drug development project. But right now we have 6 national clinical trial center, and 9 private clinical trial centers. And we have more than 600 manpower which will be expanded to 5000 during the coming 10 years. As we need more statisticians and some clinical support teams, so it will be expanded by 2015. And right now we can evaluate ourselves as we have 80% of the capacity compared to of the western countries. But we have very strong interest in clinical trial from drug companies and government.

(和訳)

臨床治験を行う為のインフラとしては、2004年以前にはこうしたことができる民間の施設は3つだけでしたし、全国でも100件ほどしか行われていませんでした。西洋諸国を比べるとたった20%ほどのレベルでした。製薬会社におきましても、こういった創薬に関しては余り熱心ではありませんでした。しかし、今では国立の施設が6つ、民間の施設が9つあります。600人以上の人員が配置されており、これを10年後には5,000人までに持っていく、そして、統計の専門家や臨床のサポートチーム等も備えて、2015年にはもっとこの人員をさらに増強していきたいと考えています。西洋諸国と比べて今のところは品質的、レベル的に80%と自己評価していますけれども、製薬会社も政府も大きな関心をもっており、これをさらに高めていきたいと考えています。

(Slide 16)



like Shizuoka cancer center, we have multi beds that we can separate the space or we have some private rooms. As a total in our hospital, we have 51 chemotherapy outpatient units and we do outpatient chemotherapy even with more than 8 hour infusion.

(和訳)

例えば、我々の病院では大きな外来化学療法ユニットを有しています。これは外来の化学療法を行うユニットのスライドです。

静岡がんセンターのようにこういった病床をかなり備え、スペースを区切ったものも個室もあります。現在51の病床を持っておりまして、8時間以上の投与治療ができるようになっています。

(Slide 18)

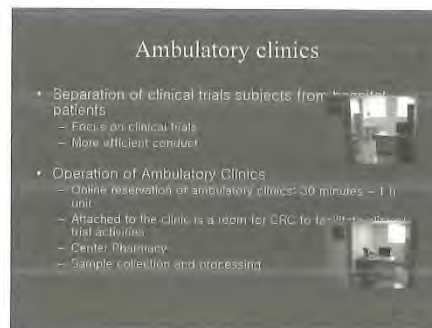


This is our hospital and our cancer center is here. Most of the big hospitals in Korea are going to build cancer centers in 3 or 4 years. In our hospital, we are going to make this big cancer center in 3 years. Right now we have 3000 beds in our university Health System, and by 2009, we are going to expand to 3500 beds with this system.

(和訳)

これが我々の病院で、がんセンターはここにあります。韓国のほとんどの大病院では、今から3, 4年のうちにがんセンターを導入するようになっています。3年以内にはこちらの大きな新しい施設ができることになっています。大学には3,000床ありますけれども、2009年にはベッド数も3,500床まで増えることになっています。

(Slide 19)

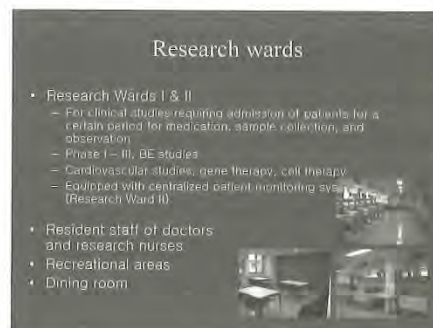


And besides this ambulatory chemotherapy unit, we also have a clinical trial center which is designated and supported by government. At this ambulatory clinic, we have 5 exam rooms and we have a separate outpatient care unit.

(和訳)

外来化学療法ユニットに加え、外来クリニックもあります。臨床治験のユニットとして政府から指定を受け、支援を受けています。この外来クリニックには五つの検査室と患者の治療室があります。

(Slide 20)



With this system we have separate outpatient beds which are 100 beds, and with this system, we can do some PK or PD study which is being done in both patient and health volunteers. And they can spend up to one week in this outpatient beds during some PK study.

(和訳)

ここには外来患者用に100床備えられており、この中

でPK/PDの研究も行うことができるようになっていきます。患者および健常な被験者を対象とした治験を行うことができるようになっており、場合によってはこの外来患者用病床に一週間ほど滞在しPKの研究を行います。

(Slide 21)



Also in the CTC, we have also some analytical lab and pharmacogenomics lab and PK, PD labs here.

(和訳)

またCTCには、ラボもいろいろ備えられています。化学的な解析ラボ、ファーマコゲノミックスラボ、PK/PDラボを備えております。

(Slide 22)

Duration of R&D

Stage	1960's	1970's	1980's	1990-1996
Preclinical	3.2	5.1	5.9	6.0
Clinical	2.5	4.4	5.5	6.7
Approval	2.4	2.1	2.8	2.2
Total (years)	8.1	11.6	14.2	14.9

For the traditional R&D the required period expanded from 8 years to 15 years in last 3 decades, which means we needed more document activity for this approval process.

(和訳)

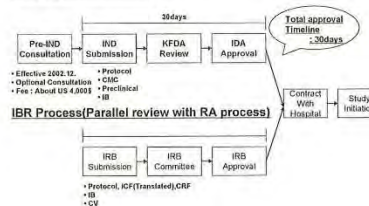
ここ30年間で行われた従来型の研究開発は8年から

15年と、長い期間が必要でした。つまり、承認を受ける為には多くの書類の作成も求められておりました。

(Slide 23)

IND Protocol Approval Process

KFEA Approval Process



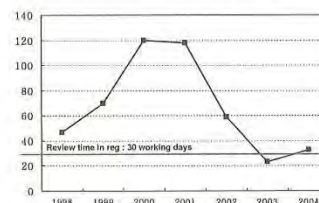
So with this kind of hard system, many companies and PIs complained the situation to the government. Right now, the government tries to approve IND protocol within 30 working days. So this was a big change for the PIs to make good protocol to apply to the FDA of Korea.

(和訳)

こういった厳しいシステムであったので、多くの製薬会社やPIが政府に対していろいろと問題提起をするようになりました。そこで現在、政府はINDプロトコルの承認のを就業日で30日以内に行う事を目標にしています。これは各PIにとっては大きな変化で、韓国のFDAへ申請するプロトコル作成にとって大きな環境の改善でした。

(Slide 24)

IND review period by KFDA



So this is the change of IND period of KFDA. In

the 1998, it was 40 days and in 2000 it increased to 3 months. And with the development of the new Korean FDA system, it has decreased to 30 working days right now. It was a big change and booster for the Korean PIs to do clinical trials.

(和訳)

こちらのスライドは韓国のFDAにおけるINDの検討状況の変遷を示しています。98年には40日間であったものが2000年には3カ月にもなってしまいました。そこで新しい韓国FDAシステムにより、今は30日間に短縮されました。韓国における臨床治験をとりまく環境は大きな良い変化を見せてきています。

(Slide 25)

Regulatory Timelines

- Significant reduction in IND timelines in many Asian countries over the past 5 yrs :

• Hong Kong :	4-6 weeks
• Korea :	30 working days
• Singapore :	30 working days
• Taiwan :	18 working days
• Thailand :	2 months

* NDA : 85 days (Korea), 12 months (Japan), 15 months (USA)

Compared to other Asian countries, Korea and Singapore requires 30 working days and Taiwan 18 working days. And for the NDA, Korean government maximum limitation is 85 days, which is twelve months in Japan and 15 months in USA. A good example is Sutent developed from Pfizer. It was approved and reimbursed since last month in renal cell cancer. Korea was the second country to do this following the United States. So the Korean government is trying to do hardworks to approve new drugs ASAP

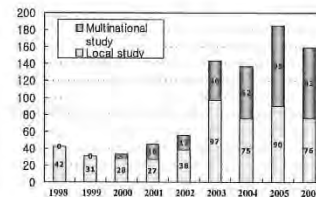
(和訳)

アジアの他の国々と比べますと、韓国、シンガポールは就業日で30日間、台湾は就業日で18日間となっています。NDAに関しては、韓国では最長85日、日本では12ヶ月、アメリカでは15ヶ月です。良い一例を挙げると、ファイザー社が開発したスーテントです。これは進行性腎細胞がんに対して認可され先月から償還が始まって

おります。アメリカについて韓国は2番目の国で、このように韓国政府は新薬の認可を迅速に行う努力をしています。

(Slide 26)

Increased number of clinical trials



With this Korean government system, the number of clinical trials has expanded very rapidly since 2003. This has almost doubled, and this is the only first half of the 2006 which has increased from here 1998.

(和訳)

新システムの下、我が国における臨床治験の数は2003年以来急速に増えて倍近くにもなっており、2006年の状況はこのように急速に増えています。この2006年の数字は上半期だけの数字ですが、それでも1998年から比べての増加状況をご覧ください。

(Slide 27)

Government-designated Clinical Trial Center

Class	Total	2004. 12. 31		
		Phase I	Phase II	Phase III
General Medicine	183	22	68	93
Dental Medicine	13	1	6	6
Total	196	23	74	99

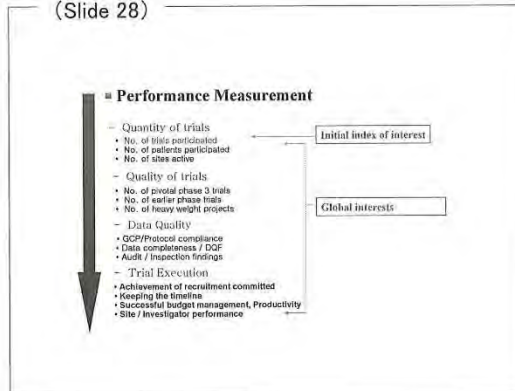
And also Korean government designated a clinical trial center about 200 centers nationwide. At these clinical trial centers, we did the many

clinical trials in phase I, II, III.

(和訳)

また、韓国政府は全国で200ほどの臨床治験施設を指定しました。臨床治験を行う多くの施設、これは1相、2相、3相まで行っていくものです。

(Slide 28)



This is our infrastructure for The Korean Cancer Society during the last 3 years and we increased the trial number, patient enrollment, site activities. But right now we are moving to the quality control of the clinical trials, as we want to conduct more pivotal phase three trials and early phase I or II trials, or phase 0. We want to do many high quality projects. We just started here, now, quantity of the trials, and now moving to the quality of trials since 2006.

(和訳)

臨床治験を行う環境は以上ですが、この3年間でこのように発展し、治験数も増えました。組み入れる患者の数も増えてきて、施設での業務も増えてきました。今はこの臨床治験の品質管理に取り組んでおります。またピボタルフェーズⅢ、またこの早期の1相、2相、或いはフェーズゼロというような治験等も増やしていこうと考えております。多くの質の高いプロジェクトを行うつもりです。つまり、今までは数を増やすことに注力してきましたが、2006年以来、質の充実に努めようとしております。

(Slide 29)

Asian Clinical Trial Market

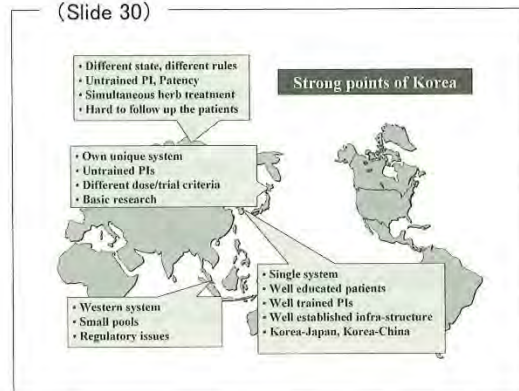
- A large potential market
- Low trial cost : 1/4 of USA, Europe
- Centralized big hospital system: rapid enroll
- Qualified PIs
- Government's support (Infrastructure)

For clinical trial market, we are a very large potential market including China and India, and the cost is very low, as one forth cost of US and Europe. But in Korea we have very centralized big hospital system which means we have very rapid enroll system in clinical trials, and the PIs are very qualified because most PIs are trained in United States and are very knowledgeable about the global trials. Also we have very strong government support.

(和訳)

アジアの臨床治験の市場は大きなポテンシャルを持っていると思います。中国、インドもあります。コストも大変低く、米国、ヨーロッパと比べて4分の1です。韓国におきましては、大病院の中央集中システムがありますので、急速に組入れができるという状況があります。また、ほとんどのPIはアメリカでトレーニングを受けており、グローバルな治験に深い知識を兼ね備えているので、資質が十分であり、加えて、政府の支援が整っています。

(Slide 30)



What is the strong-point in Korea? This is Japan's characteristic we think, that Japan has its very own system, but they are not good at to the United States system or global system. And Japan is very different clinical trial validation systems, which is unique to Japan. Japan has a very strong basic research power.

(和訳)

韓国の強みはどこにあるかについてお話ししたいと思います。その前にまず、日本の特徴はどうかと言えば、日本は独自のシステムを備えていますが、アメリカや世界的なシステムとは少々異なります。日本の治験の検証システムは他と異なり独特です。しかし、基礎研究については日本はとても強力です。

Think about China. China is a very big country with different states and different rules. They are not good at to the western type clinical trials and many patients in China have simultaneous herb treatment with clinical trials of new drugs. PIs struggle to follow up patients because the country is too big, so the patients struggle to come to the hospital on a weekly basis.

(和訳)

一方中国とは言いますと、中国は大きな国で、省によってルールや規則も違います。欧米型の臨床治験には余り向いていませんし、多くの中国の患者は、新薬の治験と同時に漢方薬での治療等も受けています。さらに、フォローアップが難しいです。余りにも国土が大きいので、例えば患者さんに毎週病院に通院してもらうことができません。

For Singapore they are very good at the western style but they has a very small population and small patient pool. They have very special regulatory issues. For Korea we have a very single system - we have only one single medical oncology society and well educated patient and well-trained PI. We have well-established infrastructure and very strong desire to collaborate with China and Japan.

(和訳)

シンガポールは欧米型で大変進んでおりますが、患

者数が少ない、人口が少ないということに加えて厳格な規制の問題があります。韓国はシステムが統一的で、メディカルオンコロジー学会は一つしかありません。そして知識のある患者、十分に訓練を受けたPIがいます。また、インフラも整っていることから、韓国としては日本や中国と協力したいと考えております。

(Slide 31)



One example is CTRG, which is a multinational trial group compose of six institutions from four countries. It is National University of Singapore, John's Hopkins of Singapore, Chinese University of Hong Kong, National Cancer Center of Singapore, Sydney Cancer Center, and Yonsei Cancer Center in Korea. These 6 teams are doing clinical trials as one team.

(和訳)

CTRGは複数の国々に跨るトライアルであり、4カ国の六つの施設が参加しています。シンガポールの国立大学病院、ジョンズ・ホプキンス大学病院、香港中文大学、シンガポール国立がんセンター、シドニーのがんセンター、そして韓国のヨンセがんセンターが加わったものであります。これら6施設からのチームが協力し、ひとつのチームとして治験に参加しています。