



事例紹介

抗悪性腫瘍フォーラム

2011年6月18日

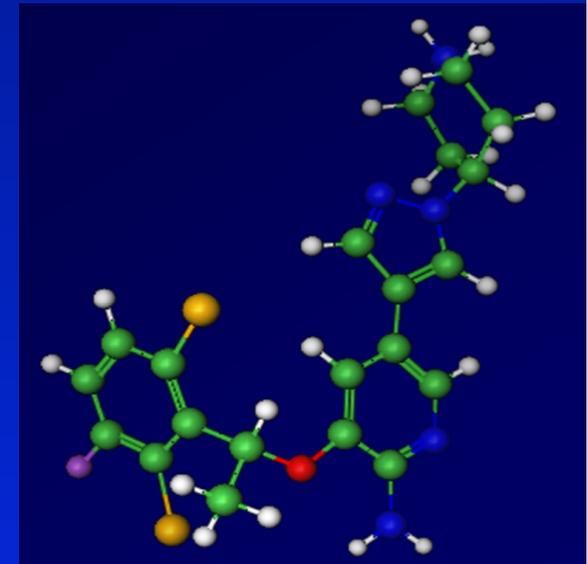
ファイザー株式会社

高槻 勉/橋本順一

PF-02341066 (クリゾチニブ)

- ◆ 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 受容体チロシンキナーゼおよび c-Met/肝細胞増殖因子受容体 (HGFR) とその発がん性変異体 (例えば c-Met/HGFR 変異体または ALK 融合遺伝子) を阻害する低分子化合物
- ◆ *in vitro* および *in vivo* において c-Met/HGFR, ALK およびその変異体のリン酸化活性を用量依存的に阻害する
- ◆ ALK 陽性 NSCLC 患者で高い臨床的有用性がみられている¹

¹Kwak et al. NEJM 2010;363:1693-703



ALK融合遺伝子陽性NSCLC

- ◆ EML4-ALK融合遺伝子 の発見 (Nature 448:561-566,2007)
- ◆ EML4以外の融合パートナーの報告 (KIF5B, TFG)
- ◆ 発症率: NSCLCの約3-5%
- ◆ 分子生物学的特徴
 - 肺腺癌に多い
 - 非喫煙者, 前喫煙者に多い
 - EGFRやKras変異とは排他的に起こる

開発経緯



国際共同第1相試験 (A8081001)

Crizotinib: First-in-Human/Patient Trial

1. Dose-Escalation cohort

- クリゾチニブの安全性プロファイルを検討する
- クリゾチニブの第2相試験での推奨用量（RP2D）および投与方法について検討する
- 対象：固形癌患者

2. RP2D enriched population cohort

- ALK 融合遺伝子陽性またはc-METに変異もしくは増幅がある患者集団群（enriched population cohort）において抗腫瘍効果を検討する
- 対象：c-met増殖/変異， NPM-ALK変異， （ALK陽性NSCLC） など

Eligibility criteria 1 (RP2D コホート開始時)

RP2D enriched population cohort:

- Evidence of *Met* activation
- NPM-ALK positive anaplastic large cell lymphoma

Eligibility criteria 2 (EML4-ALK融合遺伝子発見後)

RP2D enriched population cohort:

- Evidence of *Met* activation
- NPM-ALK positive anaplastic large cell lymphoma
- Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-ALK positive non-small cell lung cancer

Eligibility criteria 3 (NSCLC P3試験開始後)

RP2D enriched population cohort:

- Evidence of *Met* activation
- NPM-ALK positive anaplastic large cell lymphoma
- NSCLC patients with ALK translocations will no longer be allowed to enroll in this study

Crizotinib: First-in-Human/Patient Trial

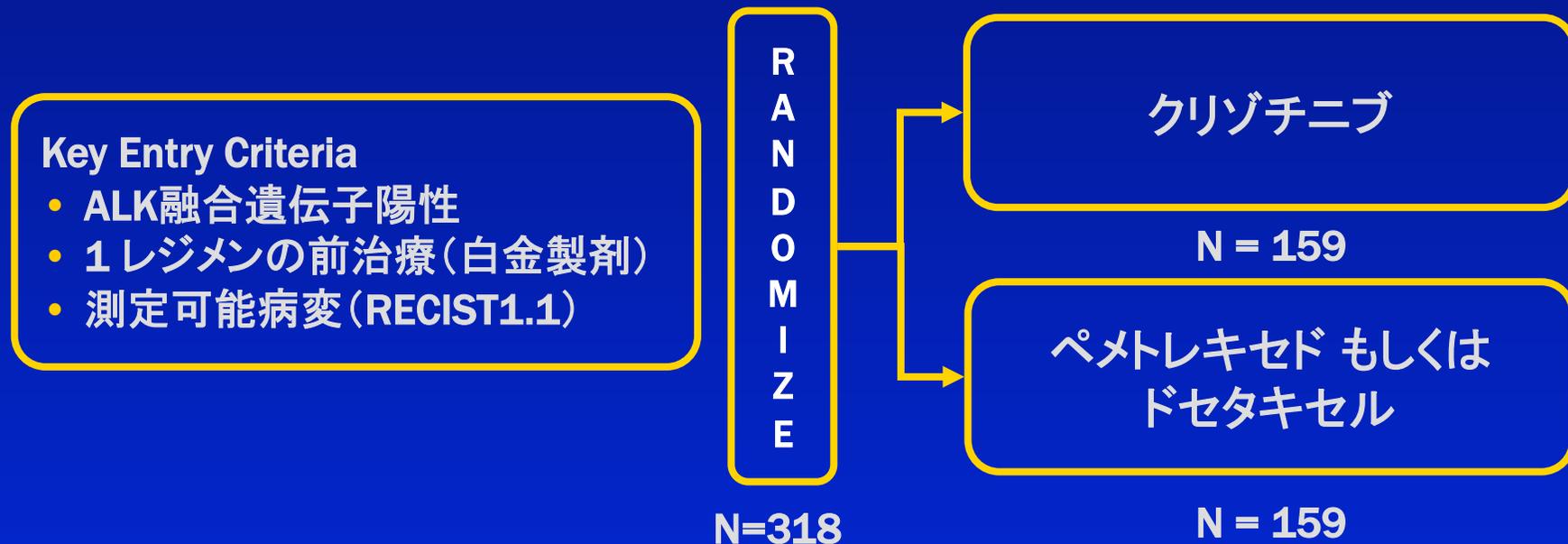
- ◆ 開発の早期段階に、新たに肺癌患者におけるEML4-ALK融合遺伝子が発見されたことにより、対象患者を拡大
- ◆ (Enriched population cohort) ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者で高い臨床的有用性が確認
- ◆ 第3相比較試験 (PROFILE 1007), 第2相試験 (PROFILE 1005)を開始
- ◆ 第1相試験でのALK融合遺伝子陽性NSCLC患者の登録中止

国際共同第3相試験 (A8081007)

国際共同第2相試験 (A8081005)

国際共同第3相試験 (A8081007)

デザイン	エンドポイント	実施施設
多施設共同,ランダム化, オープン試験	1°: PFS 2°: OS, ORR, DR, DCR	国際共同



国際共同第2相試験 (A8081005)

デザイン

エンドポイント

実施施設

多施設共同, 単群,
オープン試験

1°: ORR
2°: PFS, DR, DCR, OS

国際共同

Key Entry Criteria

- ALK融合遺伝子陽性
- 1007試験の対照群に割付けられ, PDと判定された
- 1007試験の不適合症例であった
 - 2レジメン以上の前治療
 - 前治療が白金製剤ベースでなかった
 - ドセタキセルの投与基準に合致しない
 - ペメトレキセドの効果が期待できない
- 測定可能病変がある

クリゾチニブ

日米同時申請を推進した要因

- ◆ 日本人の基礎研究による臨床応用
 - アカデミア, 企業における本剤開発への高いモチベーション
 - 肺癌におけるALK融合遺伝子の認知度向上
- ◆ 開発初期段階における日本人データ
 - 日本人患者が韓国で治験に参加（日韓施設間のコミュニケーション）
 - 国際共同第3相試験, 第2相試験に参加することが可能
- ◆ PMDA相談の積極的活用
- ◆ 会社を挙げてのサポート体制(シニアマネジメント含む)

“High Compression Work” and “Team Work”

分子標的薬開発の課題

◆ 薬剤の開発方法のイノベーション

- 癌腫：臓器別 vs 遺伝子型
 - Enriched populationを対象とした第3相試験
 - エンドポイント：PFS or OS
 - Historical controlの充実？
 - Adaptive designの導入？
 - 臨床試験グループの活用
 - P3試験の必要性
- “The Phase 3 trial may lack equipoise in the eyes of both physicians and patients” (Bruce Chabner, NEJM, 2011;364(12):1087-1089)

分子標的薬開発の課題

◆ 治験薬, 診断薬の共同開発

- Companion diagnostics の同時開発
- 一度に多くの遺伝子変異を測定するmultiplexの普及
- 新薬上市と同時にPGx検査の保険適用

◆ 早期段階の臨床試験の実施

- アジア試験, データの利用