

Part 3
CBP501の開発コンセプト

(参考資料)

主な肺癌治療薬の一般名及び製品名

一般名	製品名	会社名
ペメトレキセド(Pemetrexed)	アリムタ(ALIMTA)	Eli Lilly
ゲフィチニブ(Gefitinib)	イレッサ(IRESSA)	AstraZeneca
エルロチニブ(Erlotinib)	タルセバ(TARCEVA)	OSI Pharmaceuticals / Genentech / Roche
ベバシズマブ(Bevacizumab)	アバスチン(AVASTIN)	Genentech/Roche
ゲムシタビン(Gemcitabine)	ジェムザール(GEMZAR)	Eli Lilly
セツキシマブ(Cetuximab)	アービタックス(ERBITUX)	Imclone / Bristol-Myers Squibb / Merck Serono

(注) 記載されている会社名・製品名は、各社の商標または登録商標です。
本資料においては、これらの表記について、商標登録表示その他の商標表示を省略しております。

CBP501の開発

1. 経緯

- ✓ CBP501は、G2チェックポイントに着目した当社独自のスクリーニング方法により創製したペプチド型化合物であり、シスプラチンの副作用を増強せず効果を高める抗癌剤としての開発を目指しています。
- ✓ 第1相試験は、CBP501単剤(2005年5月開始)、CBP501・シスプラチン併用(2006年10月開始)、CBP501・シスプラチン・ペムトレキセド併用(2008年5月開始)を行い、CBP501の25mg/m²投与におけるの安全性を確認しました。
- ✓ また第1相試験における様々な癌種に対する反応性を検討した結果、第2相試験は、悪性胸膜中皮腫(2008年11月開始)、非小細胞肺癌(2009年6月開始)を対象として開始しました。

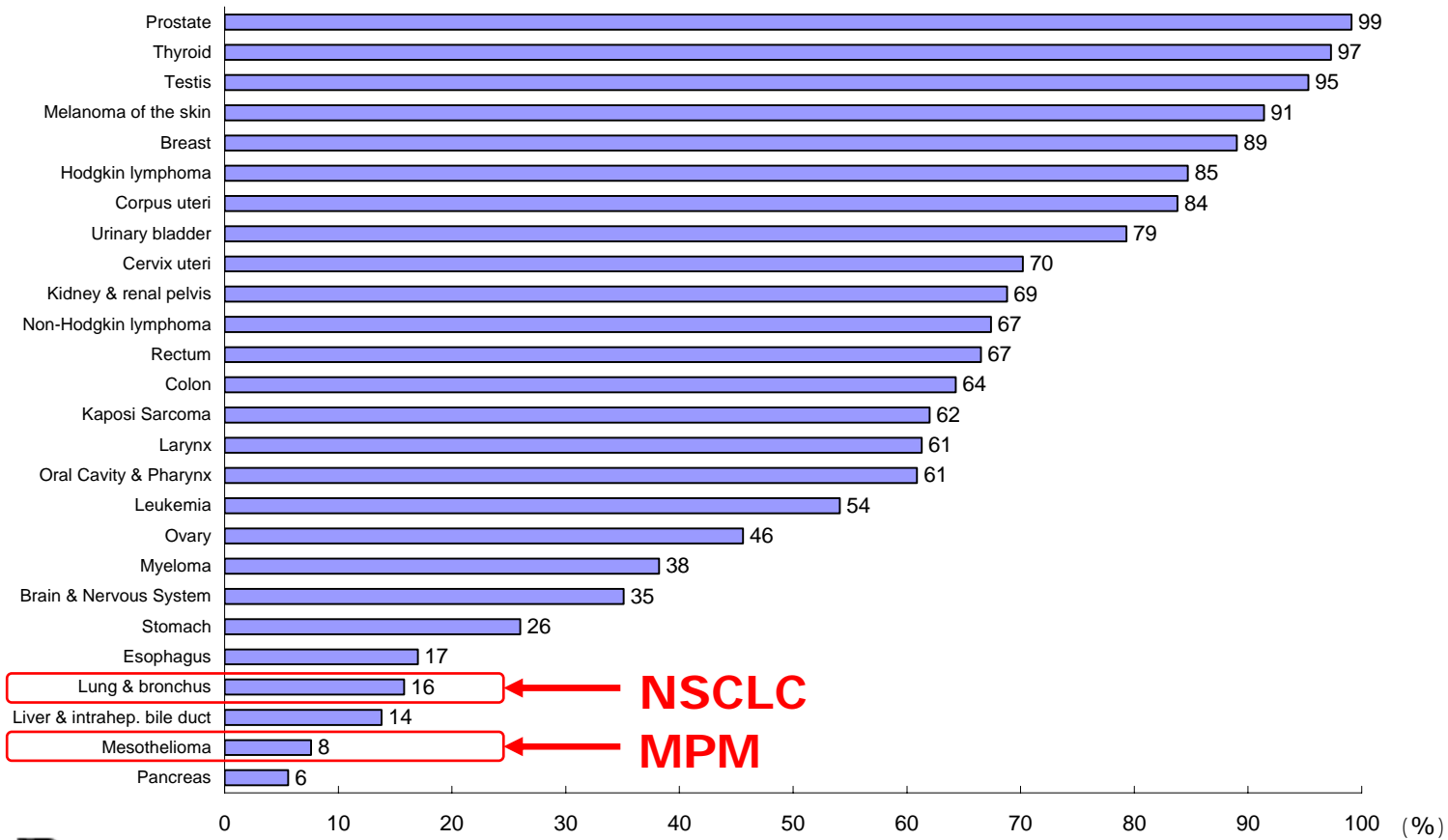
化合物名	単剤 / 併用	対象癌腫	臨床試験			提携企業
			第1相	第2相	第3相	
CBP501	シスプラチン・ペムトレキセド併用	悪性胸膜中皮腫				未定
		非小細胞肺癌				

CBP501の開発

2. 対象疾患の予後

悪性胸膜中皮腫、非小細胞肺癌は、様々な癌腫の中でも5年生存率が低く、有効性を改善する画期的新薬の開発が切望されている疾患領域と考えています。

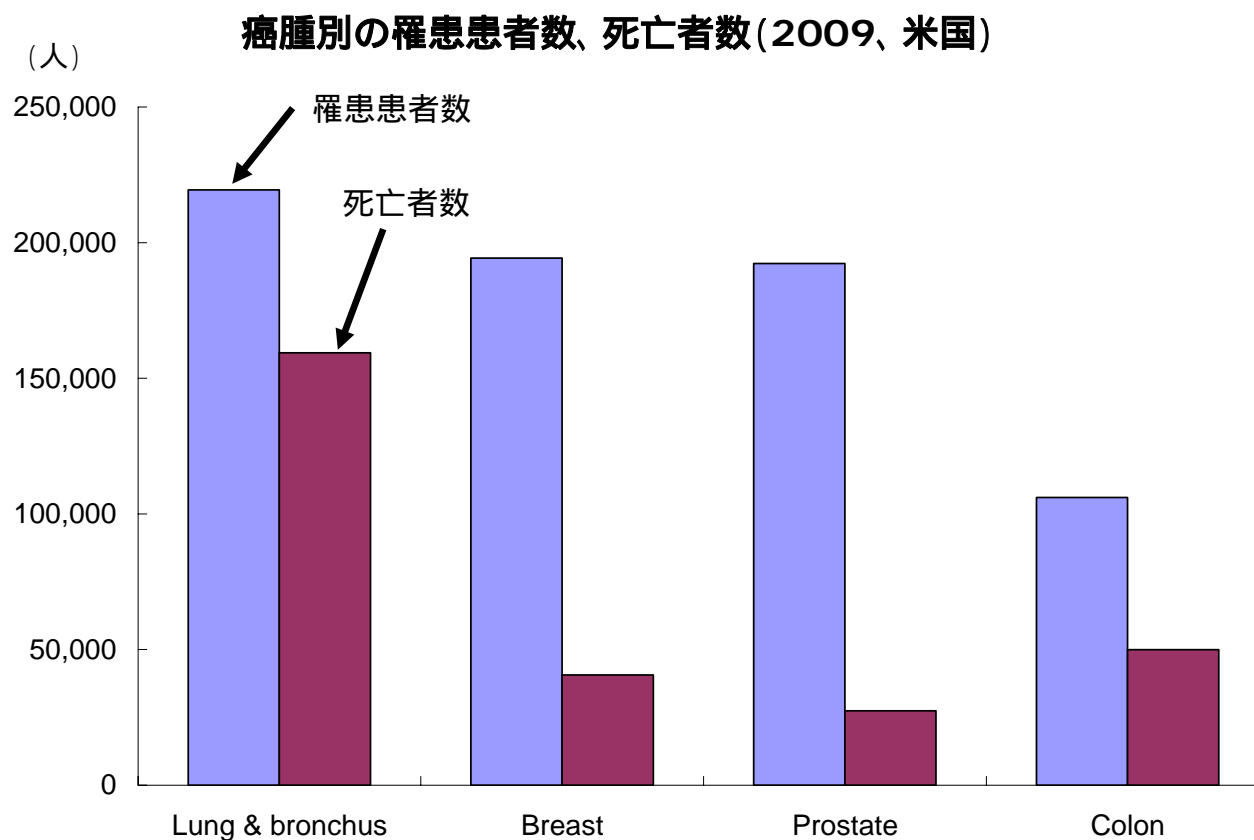
癌腫別の5年生存率(1999-2006, 米国)



CBP501の開発

3. 罹患患者数、死亡者数

非小細胞肺癌は、米国において罹患患者数及び死亡者数の第1位です。



(出所) American Cancer Society, Cancer Facts & Figures.

非小細胞肺癌(NSCLC)

1. 疾患概要

- 非小細胞肺癌(NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer)の概要
- ✓ 肺癌の罹患患者数は、米国22万人、欧州39万人、日本8万人です。
- ✓ 肺癌は予後が悪いため、癌種別の死亡者数は各地域において第1位です。
- ✓ 肺癌の原因は主に喫煙(受動喫煙を含む)であり、85%以上とされています(NCCN Practice Guideline)。
- ✓ 肺癌は主に非小細胞肺癌と小細胞癌に分類されますが、非小細胞肺癌が全体の85%を占めています(NCI SEER)。

肺癌の罹患患者数、死亡者数

	米国	欧州(40ヶ国)	日本
年間罹患患者数	219,440(2009)	391,000(2008)	80,106(2004)
年間死亡患者数	159,390(2009)	342,000(2008)	66,849(2008)

(出所) 米国: American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2009

欧州: Ferlay J et al.,(2010)

日本: 国立がん研究センターがん対策情報センター

非小細胞肺癌(NSCLC)

2. 組織型分類

■ 組織型分類

- ✓ NSCLCは、組織型によって、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌等に分類されます。
- ✓ ベバシズマブやペムトレキセドは、組織型によって有効性や安全性が異なることが判明し、適応症は扁平上皮癌を除いた“非扁平上皮癌”に限定されています。
- ✓ CBP501も、ペムトレキセドとの併用療法として開発を進めており、“非扁平上皮癌”に対象患者層を限定しています。

NSCLC(浸潤性)の組織型別構成比率(2003-2007,米国)

組織型	構成比率 (%)
扁平上皮癌(移行上皮癌含)	23
腺癌	44
大細胞癌	4
他	29
合計	100

“非扁平上皮癌”
(77%)

(出所) “NCI SEER”により当社作成。

非小細胞肺癌(NSCLC)

3. 診断時病期と予後

☒ 診断時病期と5年生存率

肺癌は病期が進展してから診断される傾向があり、5年生存率が低い背景になっています。

診断時病期と5年生存率(1996 2006,米国)

診断時病期	構成比率 (%)	5年生存率(%)
限局(原発部位に限定)	15	52.9
局所(所属リンパ節に転移)	22	24.0
遠隔転移	56	3.5
不明(未分類)	8	8.7
合計	100	15.8

(出所) NCI SEER.

非小細胞肺癌(NSCLC)

4. 病期と治療方法

📁 病期と治療方法

CBP501の開発対象は、遠隔転移など病期が進行したステージ b及び の化学療法を対象としています。
将来は、アジュバント療法(切除手術後に投与)や化学放射線療法を対象する開発も検討する予定です。

病期	TNM分類	主な治療方法
I	(T1-2a,N0)	切除手術
II	(T2b-3,N0) (T1-T2,N1)	
III (局所進行性)	(T4,N0) (T3-4,N1) (T1-4,N2-3)	化学放射線療法
IV (進行性)	M1	化学療法

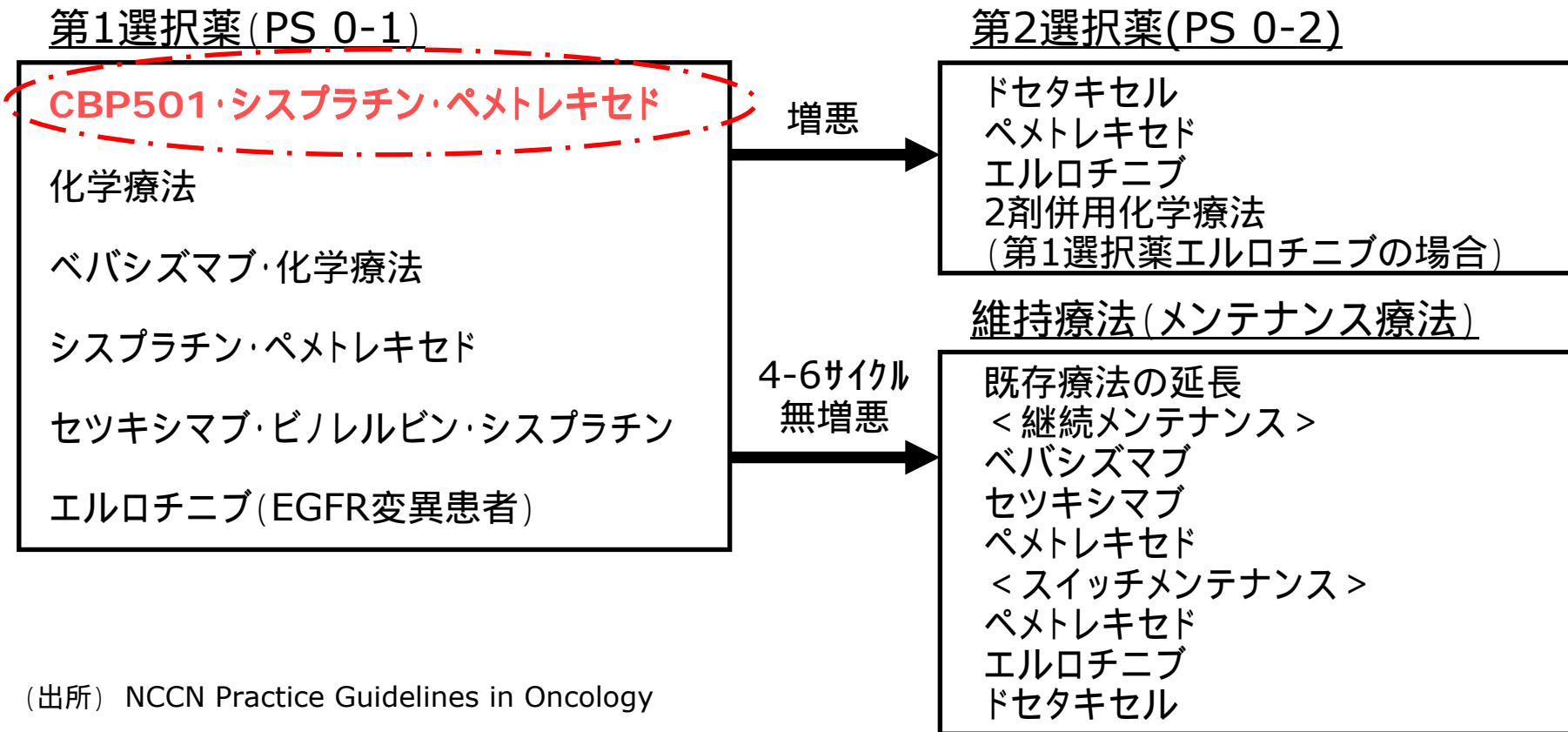
(注) 病期分類は、“the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition(2010)”に基づく。

(出所) “NCCN Practice Guidelines in Oncology”により当社作成。

非小細胞肺癌(NSCLC)

5. 現在の化学療法

CBP501は、第1選択薬として使用されることを目指しています。



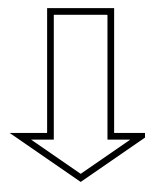
(出所) NCCN Practice Guidelines in Oncology

非小細胞肺癌(NSCLC)

5. 第一選択薬の処方動向

< 処方内容の特徴 >

- ✓ シスプラチンもしくはカルボプラチン(プラチナ製剤)に他剤を併用する2剤併用療法がベースになっています。
- ✓ しかしながら、処方内容には国・地域毎に大きなバラツキがみられます。



これは、それぞれの処方の中に決定的な差が無いことを表しています。

非小細胞肺癌(NSCLC)

6. 2剤併用化学療法の臨床成績

- < プラチナ製剤(シスプラチン or カルボプラチン)を含む2剤併用化学療法間の比較 >
- ✓ 有効性には明確な差はありません(シスプラチン併用療法に若干高い傾向があり)。
(有効性: 奏効率17~32%、全生存期間中央値7~10ヶ月、1年生存率30~45%)
 - ✓ 副作用は、各併用療法毎に特徴があります。

	症例数	群分け	奏効率 (%)	全生存期間 中央値(月)	1年生存率 (%)
Belani, et al.	369	シスプラチン+エトポシド	15	9.5	37
		カルボプラチン+パクリタキセル	23	7.8	32
Schiller, et al. (ECOG 1594)	1155	シスプラチン+パクリタキセル	21	7.8	31
		シスプラチン+ゲムシタビン	21	8.1	36
		シスプラチン+ドセタキセル	17	7.4	31
		カルボプラチン+パクリタキセル	16	8.1	34
Fossella, et al. (TAX326)	1218	シスプラチン+ビンレルビン	25	10.1	41
		シスプラチン+ドセタキセル	32	11.3	46
		カルボプラチン+ドセタキセル	24	9.4	38
Kelly, et al. (SWOG 9509)	408	シスプラチン+ビンレルビン	28	8.1	36
		カルボプラチン+パクリタキセル	24	8.6	38

(出所) Ramalingam S et al.,2008

非小細胞肺癌(NSCLC)

7. 単剤 vs 2併用療法の臨床成績

< 単剤と2剤併用化学療法の比較 >

✓ 2剤併用療法には、単剤と比較し有効性の改善がみられました。

(有効性: 奏効率11-17% 26-30%、全生存期間中央値6-8ヶ月 8-9ヶ月)

	症例数	群分け	奏効率 (%)	全生存期間中央値(月)	P値
Le Chevalier, et al.	412	ビノレルピン	14	7.2	0.01
		シスプラチン+ビノレルピン	30	9.2	
Wozniak, et al.	415	シスプラチン	12	6	< 0.01
		シスプラチン+ビノレルピン	26	8	
Gatzemeier, et al.	408	シスプラチン	17	8.1	NS
		シスプラチン+パクリタキセル	26	8.6	
Sandler, et al.	522	シスプラチン	11	7.6	< 0.01
		シスプラチン+ゲムシタビン	30	9.1	
Lilenbaum, et al.	586	パクリタキセル	16	6.5	0.023
		カルボプラチン+パクリタキセル	30	8.5	

(出所) Daniel T. et al.,2005

非小細胞肺癌(NSCLC)

8. 3剤併用療法の臨床成績

< 2剤併用と3剤併用化学療法の比較 >

✓ 3剤併用化学療法は、全般的に2剤併用療法と比較し副作用を増加させる傾向にあり、奏効率の改善がみられることもありましたが、生存期間の延長は示せませんでした。

	症例数	群分け	奏効率 (%)	全生存期間 中央値(月)	P値
Alberola, et al.	370	シスプラチン+ゲムシタビン	42	9.3	NS
		シスプラチン+ゲムシタビン+ ビノレルビン	41	8.2	
Laack, et al.	287	ゲムシタビン+ビノレルビン	13	8.3	NS
		ゲムシタビン+ビノレルビン+シスプラチン	28	7.5	
Crino, et al.	307	シスプラチン+ゲムシタビン	38	8.6	NS
		マイトマイシン+イフォスファミド+シスプラチン	26	9.6	
Rudd, et al.	422	カルボプラチン+ゲムシタビン	37	10	<0.01
		マイトマイシン+イフォスファミド+シスプラチン	40	6.5	
Danson, et al.	372	カルボプラチン+ゲムシタビン	30	8.5	NS
		マイトマイシン+イフォスファミド+シスプラチン	33	8.7	
		Or マイトマイシン+ ヴィンブラスチン+シスプラチン			

(出所) Daniel T. et al.,2005

非小細胞肺癌(NSCLC)

9. 3剤併用療法(分子標的薬)の臨床成績

< 分子標的薬を利用した3剤併用療法の試み >

- ✓ 化学療法2剤に分子標的薬を加える3剤併用療法は全て失敗しました。
- ✓ 有効性改善の限界は、NSCLCの組織型等の多様性が要因？

代表的なEGFRチロシンキナーゼ阻害剤

開発コード(製品名)	標的分子	併用薬剤	開発会社	結果
ゲフィチニブ(イレッサ)	EGFR	シスプラチン+ゲムシタピン	AstraZeneca	No benefit
ゲフィチニブ(イレッサ)	EGFR	カルボプラチン+パクリタキセル	AstraZeneca	No benefit
エルロチニブ(タルセバ)	EGFR	カルボプラチン+パクリタキセル	Genentech/OSI	No benefit
エルロチニブ(タルセバ)	EGFR	シスプラチン+ゲムシタピン	Genentech/OSI	No benefit
パニツムマブ(ベクティビックス)	EGFR	カルボプラチン+パクリタキセル	Amgen	No benefit
AG3340(プリノマスタット)	MMP	カルボプラチン+パクリタキセル	Agouron	No benefit
AG3340(プリノマスタット)	MMP	シスプラチン+ゲムシタピン	Agouron	No benefit
BMS275291	MMP	カルボプラチン+パクリタキセル	BMS	No benefit
Lonafamib	FT(ras)	カルボプラチン+パクリタキセル	Schering	No benefit
ISIS3521	PKCα	カルボプラチン+パクリタキセル	ISIS	No benefit
Bexarotene(Targretin)	RXR	シスプラチン+ゲムシタピン	Ligand	No benefit
Bexarotene(Targretin)	RXR	カルボプラチン+パクリタキセル	Ligand	No benefit
ソラフェニブ(ネクサパール)	VEGFR,RAF	カルボプラチン+パクリタキセル	Bayer	No benefit
ソラフェニブ(ネクサパール)	VEGFR,RAF	シスプラチン+ゲムシタピン	Bayer	No benefit
セレコキシブ(セレプレックス)	COX-2	シスプラチン+ビノレルピン	Pfizer	No benefit
Figitumimab	IGF-1R	カルボプラチン+パクリタキセル	Pfizer	No benefit

非小細胞肺癌(NSCLC)

10. EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の臨床成績

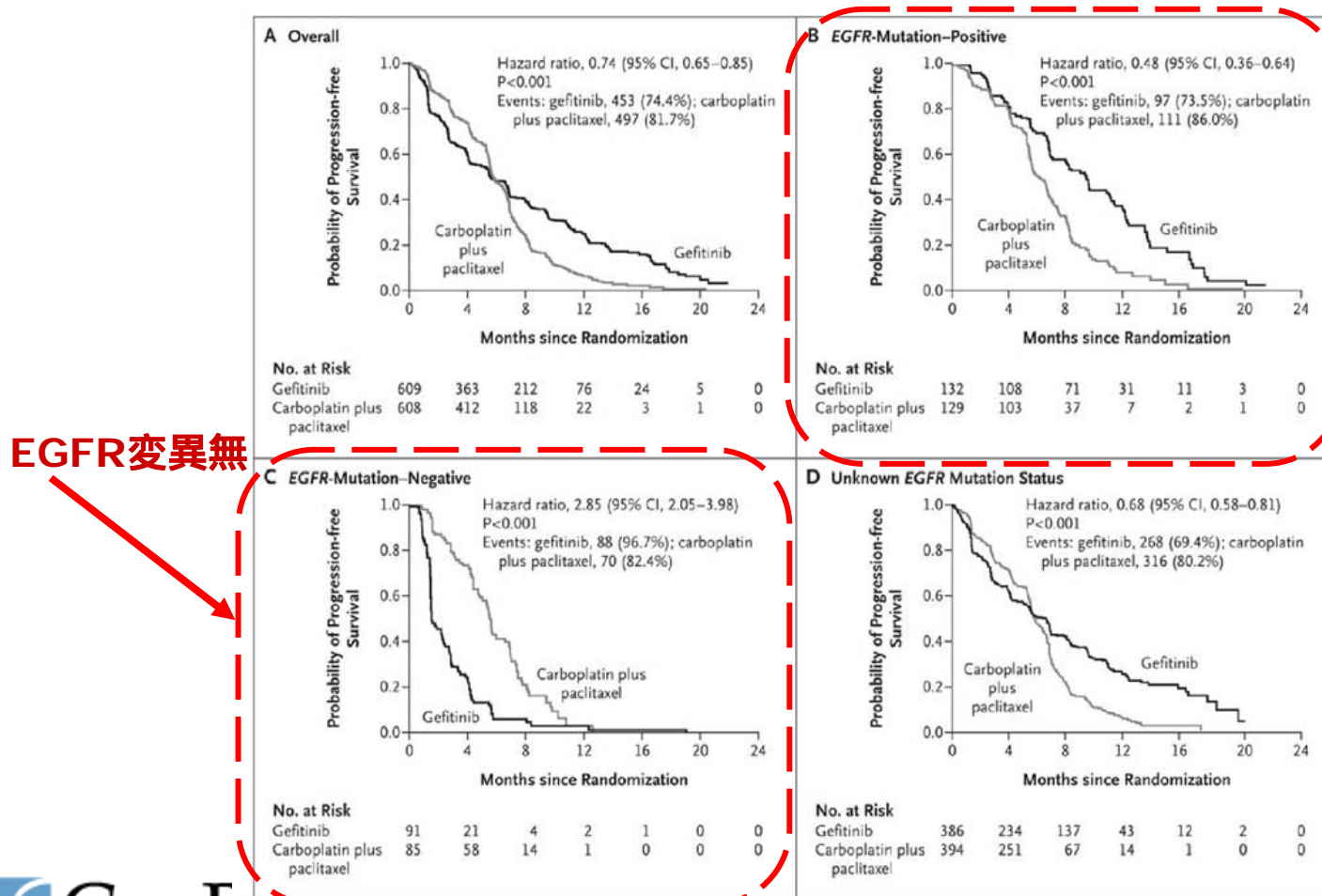
< EGFR遺伝子変異とEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の効果 > “投与患者を遺伝子変異の有無で選別へ”

- ✓ EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(ゲフィチニブ、エルロチニブ)は、東洋人、女性、非喫煙者、腺癌に効果を示す割合が高いことが分かってきました。特にEGFR遺伝子変異を有する患者層には効果が高い傾向にあります。
- ✓ NSCLC患者において、EGFR変異患者は白人では10-15%、アジア人では30-40%と推測されています(NCCN Practice Guidelines)。

非小細胞肺癌(NSCLC)

11. EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の臨床成績

- ゲフィチニブ: 化学療法歴のないアジア人患者(腺癌、非喫煙 or 軽喫煙、ステージ IIIb, IV) 対象の第3相試験 (IPASS試験: ゲフィチニブとCP療法の無作為化比較試験)



EGFR変異有

EGFR変異無

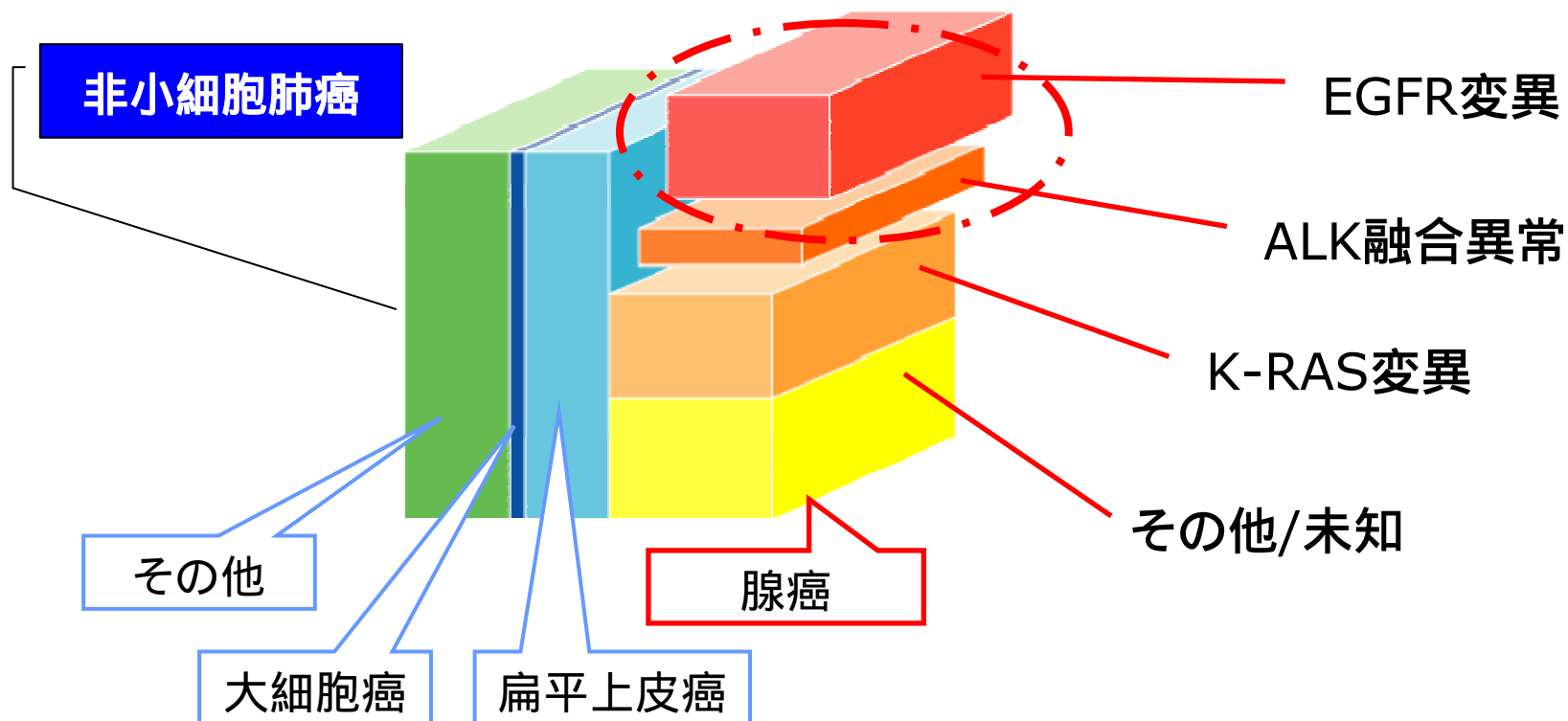
(出所) Mok, et al., 2009

非小細胞肺癌(NSCLC)

12. 癌関連因子と標的分子

< 癌関連因子 >

- ✓ EGFR遺伝子変異に続き、EML4-ALK融合遺伝子を有する患者層をターゲットとする薬剤開発が進行し、臨床試験で良好な結果を示しています。



非小細胞肺癌(NSCLC)

13. ベバシズマブ併用療法の臨床成績

< 試験成績の概要 > ~ 非扁平上皮癌に絞り、3剤併用療法を実現 ~

- ✓ 血管新生阻害剤ベバシズマブ(抗VEGF抗体)を含む3剤併用療法は、既存の2剤併用療法と比較し、有効性(全生存期間、無増悪生存期間、奏功率)を改善しました。
- ✓ 安全性は、出血リスク等が高い傾向にありました(第3相試験は非扁平上皮癌等に対象患者層を限定したため、第2相試験と比べ頻度は低下しました)。

- ☒ 化学療法歴のないNSCLC患者(扁平上皮癌を除く、ステージIIIb,IV,再発)対象の第3相試験(E4599試験:CP療法とCP療法・ベバシズマブ併用群との無作為化比較試験)
<主な有効性評価項目>

		合計	カルボプラチン・パクリタキセル	カルボプラチン・パクリタキセル ・ベバシズマブ(15mg/kg)
対象症例数		850	433	417
奏功率			15%	35%
	P		-	<0.001
無増悪生存期間(月)	中央値		4.5	6.2
	P		-	<0.001
	HR		-	0.66
全生存期間(月)	中央値		10.3	12.3
	P		-	0.003
	HR		-	0.79

非小細胞肺癌(NSCLC)

14. ベバシズマブ併用療法の臨床成績

<主な安全性評価項目 グレード3 / 4 / 5>

		カルボプラチン・パクリタキセル	カルボプラチン・パクリタキセル・ ベバシズマブ(15mg/kg)	P
評価対象症例数	827	440	427	
<評価項目>				
好中球減少	183	74(16.9%)	109(25.5%)	0.002
発熱性好中球減少	31	9(2.1%)	22(5.2%)	0.02
低ナトリウム血	20	5(1.1%)	15(3.5%)	0.02
高血圧	33	3(0.7%)	30(7.0%)	<0.001
タンパク尿	13	0(0.0%)	13(3.0%)	<0.001
頭痛	15	2(0.5%)	13(3.0%)	0.003
出血	22	3(0.7%)	19(4.5%)	<0.001
毒性関連死亡件数		2(0.5%)	15(3.5%)	0.001

(注) 血液学的有害事象は、グレード4、5のみが報告された。
いずれかの群において少なくとも3%の患者に副作用が報告された項目を記載。

非小細胞肺癌(NSCLC)

15. ペムトレキセド併用療法の臨床成績

< 試験成績の概要 > ~ 非扁平上皮癌において有効性改善 ~

- ✓ シスプラチン・ペムトレキセド併用群は、シスプラチン・ゲムシタビン併用群と比較し、有効性(全生存期間等)では非劣性を示し、副作用(血液毒性)を低減しました。
- ✓ 組織型別の層別解析の結果、シスプラチン・ペムトレキセド併用群は、扁平上皮癌では有効性が劣りますが、非扁平上皮癌では改善することが判明しました。

❏ 化学療法歴のないNSCLC患者(ステージIIIb,IV)を対象とする第3相試験
(シスプラチン・ペムトレキセド併用群のシスプラチン・ゲムシタビン群に対する非劣性試験)

< 主な有効性評価項目 >

		合計	シスプラチン・ゲムシタビン	シスプラチン・ペムトレキセド
対象症例数		1725	863	862
奏効率			24.68%	27.15%
無増悪生存期間(月)	中央値		5.1	4.8
	HR		-	1.04(<1.176)
全生存期間(月)	中央値		10.3	10.3
	HR		-	0.94(<1.176)

非小細胞肺癌(NSCLC)

16. ペムトレキセド併用療法の臨床成績

<主な安全性評価項目 グレード3/4>

		シスプラチン・ゲムシタビン	シスプラチン・ペムトレキセド	P
評価対象症例数	1669	830	839	
血液学的項目				
好中球減少		222(26.7%)	127(15.1%)	<0.001
発熱性好中球減少		31(3.7%)	11(1.3%)	0.002
貧血		82(9.9%)	47(5.6%)	0.001
血小板減少		105(12.7%)	34(4.1%)	<0.001
白血球減少		63(7.6%)	40(4.8%)	0.019
非血液学的項目				
脱毛		178(21.4%)	100(11.9%)	<0.001
嘔気		32(3.9%)	60(7.2%)	0.004
嘔吐		51(6.1%)	51(6.1%)	1.000
脱水		17(2.0%)	30(3.6%)	0.075
疲労		41(4.9%)	56(6.7%)	0.143

(注) いずれかの群において少なくとも3%の患者に副作用が報告された項目を記載。

非小細胞肺癌(NSCLC)

17. ペムトレキセド併用療法の臨床成績

CBP501は、非扁平上皮癌を対象とし、シスプラチン・ペムトレキセドとの併用療法として開発を進めています。

<組織型別の層別解析：全生存期間>

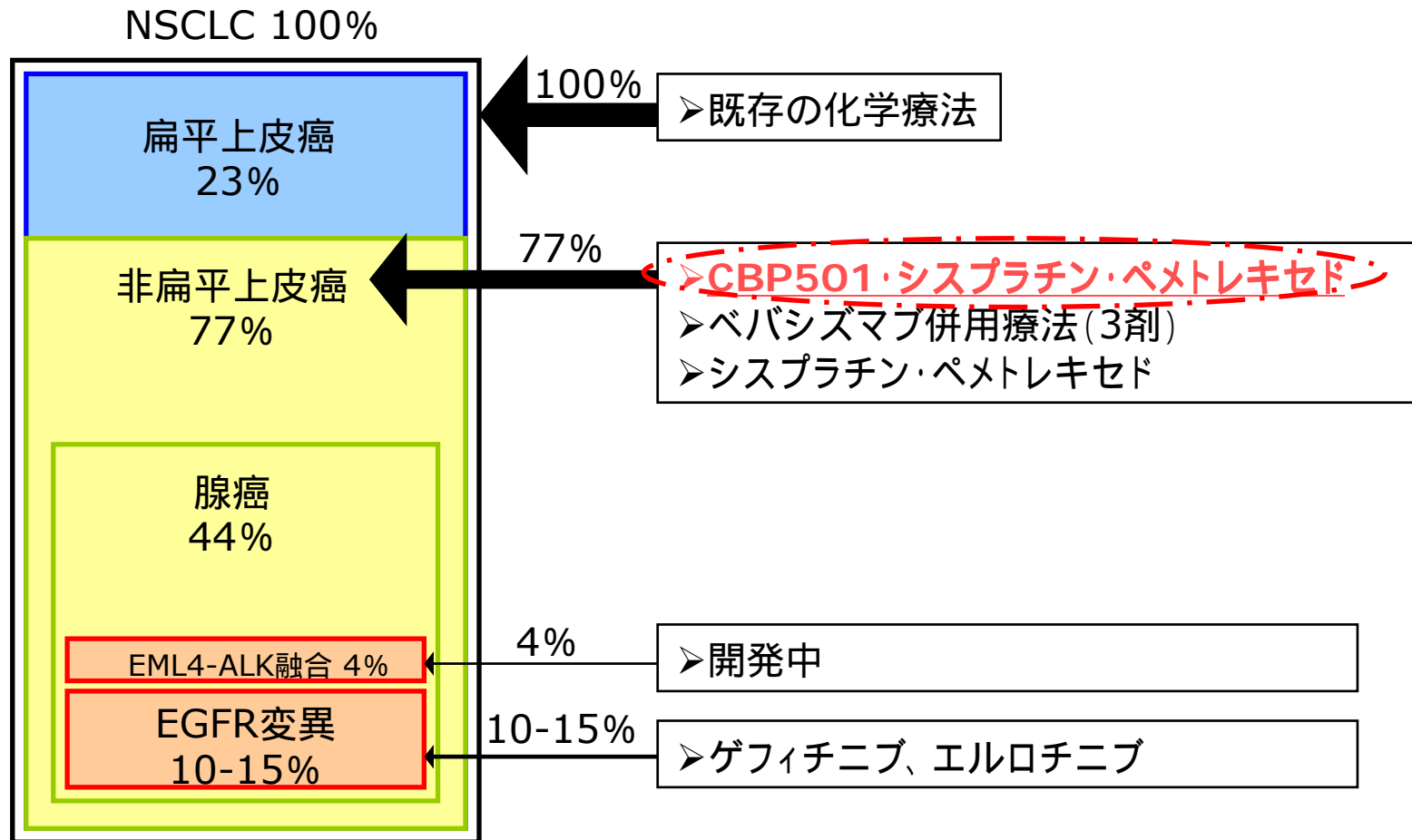
		合計	シスプラチン・ゲムシタビン	シスプラチン・ペムトレキセド
非扁平上皮癌	N	1252	634	618
	中央値		10.1	11.0
	P		-	0.011
	HR		-	0.84
扁平上皮癌	N	473	229	244
	中央値		10.8	9.4
	P		-	0.05
	HR		-	1.23

改善

非小細胞肺癌(NSCLC)

18. CBP501のターゲット患者層

- 組織型 (EGFR遺伝子変異型) によるターゲット患者層の違い(白人)



非小細胞肺癌(NSCLC)

19. CBP501の開発コンセプト

< CBP501・シスプラチン・ペムトレキセドのコンセプト >

- ✓ 有効性は、シスプラチン・ペムトレキセド併用療法を上回る効果を示すこと
- ✓ 安全性は、シスプラチン・ペムトレキセド併用療法の副作用を増加させないこと

< 主な有効性評価項目 >

	シスプラチン ・ペムトレキセド ・CBP501	シスプラチン ・ペムトレキセド	カルボプラチン ・パクリタキセル ・ベバシズマブ
奏効率	?	29% (27%)	35%
無増悪生存期間中央値(月)	?	5.3(4.8)	6.2
全生存期間中央値(月)	?	11.0(10.3)	12.3

(注) シスプラチン・ペムトレキセド群は、第3相試験の層別解析(非扁平上皮癌)のデータ(括弧内は全体解析のデータ)。
カルボプラチン・パクリタキセル・ベバシズマブ併用群は、第3相試験(E4599)におけるデータ。

CBP501の第2相試験

1. 第2相試験の概要

第2相試験では、主要な標準療法であるシスプラチン・ペメトレキセド併用療法にCBP501を加えた3剤併用療法の有効性及び安全性を検討しています。

☒ 悪性胸膜中皮腫(MPM)

試験デザイン	無作為化第2相試験
対象	根治手術の適応がなく化学療法歴のないMPM患者
群分け (63症例、A:B = 2:1)	A群(42症例): シスプラチン・ペメトレキセド・CBP501 B群(21症例): シスプラチン・ペメトレキセド
主要評価項目	無増悪生存期間

☒ 非小細胞肺癌(NSCLC)

試験デザイン	無作為化第2相試験
対象	化学療法歴のないNSCLC患者(ステージIIIb,IV)
群分け (192症例、A:B = 1:1)	A群(96症例): シスプラチン・ペメトレキセド・CBP501 B群(96症例): シスプラチン・ペメトレキセド
主要評価項目	無増悪生存期間