

【投資家向け】
ASCO2020 解説資料
(2020年6月3日作成)

- ・ 本補足資料には、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、これらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。また、本邦では承認されていない情報が含まれている可能性があります。
- ・ 本資料は、海外の投資家が参照可能な米国臨床腫瘍学会（ASCO）年次総会の英語情報について、一部を和訳し、解説資料として日本語でご案内するものです。表現や内容は原本である英語が優先されることをご留意ください。

すべての革新は患者さんのために



中外製薬株式会社

Roche ロシュグループ

開発コード	発表日時	演題番号／発表形式
RG6058 (一般名: tiragolumab)	5月29日(金) 8:00 公開	9503／口演
表題		
Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE).		

【背景】

tiragolumab について : TIGIT は、NK 細胞及び T 細胞表面に発現する免疫チェックポイント受容体です。TIGIT は、がん細胞上に発現する PVR (CD155) と結合し、免疫細胞を不活性化します。tiragolumab は、TIGIT と PVR の結合を阻害することで、NK 細胞や T 細胞の免疫応答を回復・維持することが期待されます。

TIGIT: T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains

PVR: ポリオウイルス受容体

Phase II CITYSCAPE 試験について : 初回治療の PD-L1 陽性非小細胞肺癌患者さんを対象に、tiragolumab とアテゾリズマブとの併用による有効性と安全性をプラセボとアテゾリズマブとの併用と比較した、最初のランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験です。

今回の発表の位置づけ : 本試験結果は、tiragolumab による臨床試験としては、初めて発表されるものです。固形がんを対象とした Phase Ia/b 試験結果は、今夏開催予定の第 2 回 AACR バーチャルミーティングにて発表予定です。また、本試験結果を受けて、初回治療の PD-L1 陽性非小細胞肺癌患者さん(PD-L1 TPS \geq 50%)を対象に、tiragolumab とアテゾリズマブとの併用による有効性と安全性を検証する第Ⅲ相臨床試験 (SKYSCRAPER-01) が実施されています。

AACR: American Association for Cancer Research

【要旨】

ASCO サイト : <https://meetinglibrary.asco.org/record/184799/abstract>

ロシュリリース : <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-05-14.htm>

【発表資料】

ロシュサイト : <https://www.roche.com/dam/jcr:f5e7c03b-8c92-4c3d-9279-c966910df429/en/irp20200529.pdf#page=25>

【試験結果の概要】

Updated analysis (フォローアップ期間中央値 : 10.9 カ月)

• ORR

ITT (n=135)	PD-L1 TPS \geq 50% (n=58)	PD-L1 TPS 1-49% (n=77)
tira+atezo : 37% Placebo+atezo : 21%	tira+atezo : 66% Placebo+atezo : 24%	tira+atezo : 16% Placebo+atezo : 18%

• PFS

ITT (n=135)	PD-L1 TPS \geq 50% (n=58)	PD-L1 TPS 1-49% (n=77)
tira+atezo : 5.55 カ月 Placebo+atezo : 3.88 カ月 HR=0.58, 95% CI: 0.38-0.89	tira+atezo : NE Placebo+atezo : 4.11 カ月 HR=0.30, 95% CI: 0.15-0.61	tira+atezo : 4.04 カ月 Placebo+atezo : 3.58 カ月 HR=0.89, 95% CI: 0.53-1.49

• 安全性

- 安全性プロファイルは両群で大きな差はなかった。
- 免疫介在性の有害事象は、tira+atezo 群でより多く認められたが、主にグレード 1-2 の注射部位反応や発疹などで、いずれも管理可能であった。

安全性結果

	tira+atezo n=67	Placebo+atezo n=68
グレード 3-5 の全有害事象	41.8%	44.1%
試験に関連した有害事象 (TRAEs)	80.6%	72.0%
グレード 3 以上の TRAEs	14.9%	19.1%
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.5%	10.3%

【Discussant のコメント】

① CITYSCAPE のコントロール群に関して

以下は直接比較の試験ではなく、あくまでも参考ですが、Discussant より次のコメントがありました。

ペムブロリズマブ単剤およびアテゾリズマブ単剤による PD-L1 陽性 1L NSCLC を対象とした 3 つの P3 試験(1. KEYNOTE-024[TPS \geq 50%], 2. KEYNOTE-042[TPS \geq 1%], 3. IMpower110 [TC3/IC3])の結果を比べると、95%信頼区間で見ると ORR、PFS でデータに類似性がある。しかしながら、CITYSCAPE では、IMpower110 試験と比べると、アテゾリズマブによるコントロ

ール群が著しく悪い結果となった。tiragolumab とアテゾリズマブの併用の結果と比べた場合、アテゾリズマブによるコントロール群との差異は、より大きくなって見える。

② 安全性に関して

TIGIT の阻害による安全性プロファイルに問題はなかった。大半は、軽度の注射部位反応であった。なお、約 10%に胸水(大半が Grade3)が認められた。

③ tiragolumab とアテゾリズマブとの併用による抗腫瘍効果

PD-L1 強陽性のコホートでのみ ORR、PFS が増加する結果となった。PD-L1 強陽性とそうでないコホート間に望ましい変異、望ましくない変異が関与しているのかもしれない。

④ その他のバイオマーカー

TIGIT は、活性化レセプターである DNAM-1(CD226)と競合することにより免疫活性を調整する抑制性レセプターである。DNAM-1 は、PVR(CD155)と結合することで免疫活性を強めることから DNAM-1 の発現は重要である。DNAM-1 の発現量や、可溶性の PVR リガンドを測定することは有益と考えられる。

【ロシユアナリストイベントでのコメント】

① バイオマーカーについて

PD-L1 がバイオマーカーになる理由は、腫瘍を調べた際、PD-L1 の発現の有無が、T 細胞による抗腫瘍効果と関係している点である。

一方、PVR(CD155)は、幅広い種類の細胞に広く分布しており、最初の印象としては、抗腫瘍効果と関係していない。他のバイオマーカーも検討しているが、現段階では、PD-L1 が適切と考えている。

② CITYSCAPE のコントロール群について

コントロール群のパフォーマンスが、IMpower110(Total n=572、TC3/IC3 n= 107)よりも低く見えているが、本試験は P2 試験であり、組み入れ患者数が合計 135 名(コントロール群 n=68 名)とより小規模である。現在行っている P3 では、患者を組み入れる基準を CITYSCAPE から変更する予定はない。

開発コード	発表日時	演題番号／発表形式
アレセンサ (一般名:アレクチニブ塩酸塩)	5月29日(金) 8:00 公開	9518／ポスター (Discussionあり)
表題		
Updated overall survival (OS) and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced <i>ALK+</i> NSCLC.		

【背景】

ALEX 試験について : ALEX 試験は、一次治療におけるアレクチニブとクリゾチニブの有効性および安全性を比較する国際共同第 III 相ランダム化非盲検比較試験です。

今回の発表データの位置づけ : ALEX 試験における最終的な PFS は、ESMO2019 にて以下の通り公表されています。

- ・ 治験参加医師判定による PFS 中央値 (ITT 集団)
 - ALC 群 : 34.8 カ月 (95% CI: 17.7-未到達)
 - CRZ 群 : 10.9 カ月 (95% CI: 9.1-12.9)
 - 層別 HR : 0.43 (95% CI: 0.32-0.58)

今回は、2019 年 11 月 29 日時点のカットオフデータとして、5 年経過時の OS が発表されました。

注 : 上記試験はいずれもアレクチニブとして 1 回 600 mg を 1 日 2 回経口投与しており、国内用法及び用量(1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与)とは異なります。

【要旨】

ASCO サイト : <https://meetinglibrary.asco.org/record/190248/abstract>

当社リリース : https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20200529150000_984.html

【発表資料】

ロシュサイト : <https://www.roche.com/dam/jcr:f5e7c03b-8c92-4c3d-9279-c966910df429/en/irp20200529.pdf#page=35>

【試験結果の概要】

- ・ OS (ITT 集団、5 年経過時) ※Total n=303、ALC 群 n=152、CRZ 群 n=151
 - OS は、イベント発生数が 37%と immature
 - ◇ ALC 群(中央値) : 未到達

- ◇ CRZ 群(中央値) : 57.4 カ月 (95% CI: 34.6-未到達)
- ◇ 層別 HR : 0.67 (95% CI: 0.46 -0.98)
- 5年生存率
 - ALC 群 : 62.5%
 - CRZ 群 : 45.5%
 - ◇ ALC 群の 34.9%、CRZ 群の 8.6%が試験継続中
- 安全性
 - 新たな安全性シグナルは認められなかった。

【Discussant のコメント】

アレクチニブの 5 年生存率 62.5%は、印象的である。転移性非小細胞肺癌(ステージIV)を対象に実施された臨床試験として優れた 5 年生存率を達成することができたと考える。(これは、より早期でステージ II の非小細胞肺癌の外科的手術後の生存率と同水準である)

アレクチニブは、ALK 陽性非小細胞肺癌の一次治療の標準治療薬として使用され続けている。

開発コード	発表日時	演題番号／発表形式
ガザイバ (一般名:オビヌツズマブ)	5月29日(金) 8:00 公開	8023/ポスター (Discussion なし)
表題		
Comparison of efficacy and safety with obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: Updated results from the phase III Gallium Study.		

【背景】

ガザイバについて : 国内では、2018年7月に「CD20陽性の濾胞性リンパ腫」を効能又は効果として承認を取得し、同年8月に発売しました。

Gallium 試験について : Gallium 試験は、未治療の濾胞性リンパ腫を対象として、オビヌツズマブと化学療法(G-chemo)の併用による有効性と安全性を、リツキシマブと化学療法(R-chemo)の併用と比較したオープンラベルランダム化第III相国際共同試験です。

今回の発表の位置づけ : 今回は、2019年10月31日時点のカットオフとして、5年経過時の有効性、安全性データが発表されました。(フォローアップ期間中央値 : 76.5 カ月)

【要旨】

ASCO サイト : <https://meetinglibrary.asco.org/record/186028/abstract>

【試験結果の概要】

- 5年PFS率 ※Total n=1202、G-chemo 群 n=601、R-chemo 群 n=601
 - G-chemo 群 : 70.5% (95%CI : 66.4-74.1)
 - R-chemo 群 : 63.2% (95%CI : 59.0-67.1)
 - HR : 0.76 (95%CI : 0.62.-0.92, p=0.0043)
- 5年OS率
 - G-chemo 群 : 90.2% (95%CI : 87.5-92.4)
 - R-chemo 群 : 89.4% (95%CI : 86.6-91.6)
 - HR : 0.87 (95%CI : 0.62.-1.22, p=0.41)
- 予後の悪い24カ月以内の病勢進行を認める割合
 - G-chemo 群 9.2% vs. R-chemo 群 16.3%
- 安全性
 - 安全性プロファイルはこれまでと同様で、新たな安全性シグナルは認められなかった。

<本文中の略称>

NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) : 非小細胞肺癌

OS (Overall Survival) : 全生存期間

PFS (Progression Free Survival) : 無増悪生存期間

ORR (Overall Response Rate) : 奏効率

HR (Hazard Ratio) : ハザード比

CI (Confidence Interval) : 信頼区間

ITT (Intent to treat) : 一般に、試験に参加したすべての患者さんを含む

NE (Not Estimable) : 推定不能