

【投資家向け】

2021 年米国臨床腫瘍学会

年次総会解説資料

(2021 年 6 月 11 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。

開発コード	発表日時	演題番号／発表区分
テセントリク (一般名: アテゾリズマブ)	6月6日 8:00-11:00	8500/ Oral abstract session
表題		
IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC).		

【背景】

今回の発表の位置づけ：過去 15 年以上にわたり早期肺癌患者さんにプラチナベースの術後補助化学療法が用いられていますが、5 年生存率は 4-5%の改善¹とされています。再発抑制による治癒率向上を目指し、免疫チェックポイント阻害剤であるテセントリク（TEC）を術後補助化学療法のレジメンに加える IMpower010 試験が行われています。今回の発表は、その中間解析の結果となります。なお、テセントリクの国内開発は中外製薬が実施しており、日本からも IMpower010 試験に参加しています。

¹ Artal Cortés Á et al. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(2):191-7

IMpower010 試験について：IMpower010 試験は、IB～III A 期の非小細胞肺癌（NSCLC）で、手術後に最大 4 サイクルのシスプラチンを含む術後補助化学療法を受けた患者さんを対象に、支持療法（BSC: best supportive care）と比較してテセントリクの有効性と安全性を評価する多施設共同非盲検無作為化グローバル第 III 相臨床試験です。本試験では、1,005 名の患者さんをテセントリク群（最大 16 サイクル投与）と BSC 群に 1:1 で割り付けました。主要評価項目は、II～III A 期の PD-L1 陽性集団、II～III A 期の全集団および IB～III A 期の ITT 集団それぞれにおける主治医判定による無病生存期間（DFS）です。主要な副次評価項目には、IB～III A 期の ITT 集団全体における全生存期間（OS）が含まれています。

【要旨】

ASCO サイト：<https://meetinglibrary.asco.org/record/195950/abstract>

ASCO リリース：<https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/immunotherapy-delays-disease-recurrence-patients-early-stage>

ロシュリリース：<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-05-20.htm>

中外リリース：https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20210524150000_1111.html

【発表資料】

ロシュサイト：<https://www.roche.com/dam/jcr:abb117c0-b9aa-48a5-8d41-6d20002849b5/en/asco-annual-meeting-2021-presentation.pdf#page=54>

【試験結果の概要】

- 有効性 (DFS / OS)
 - 腫瘍細胞で PD-L1 が 1%以上発現している II~IIIA 期の NSCLC に対して TEC 群は BSC 群と比較して、再発または死亡のリスク (DFS) を 34%低下 (層別 HR: 0.66, 95%CI: 0.50-0.88)
 - 無作為化された II~IIIA 期の全患者に対して、追跡期間 (中央値) 32.2 カ月の時点で、TEC 群は BSC 群と比較して、再発または死亡のリスク (DFS) を 21%低下 (層別 HR: 0.79, 95%CI: 0.64-0.96)
 - ITT 集団の DFS は本解析時点では統計学的に優越性が検証されず、また OS についても解析に必要なイベント数に到達せず
 - 上記評価項目については、計画されている次回の解析時までフォローアップを継続

主要評価項目	PD-L1 ≥1% ² II~IIIA期		無作為化 II~IIIA期		ITT	
	TEC (n=248)	BSC (n=228)	TEC(n=442)	BSC (n=440)	TEC(n=507)	BSC (n=498)
DFS中央値 (月)	NE	35.3	42.3	35.3	NE	37.2
層別HR (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)		0.79 (0.64, 0.96)		0.81 (0.67, 0.99)	
層別log-rank P値 (両側)	0.004		0.02		0.04 ³	

²SP263 によるアッセイ ³ 閾値に到達せず

- 有効性 (DFS : II-III A 期の NSCLC 患者集団のサブグループ解析)
 - TC≥1%の患者集団で TEC 群が BSC 群に対して統計学的に有意に再発または死亡のリスクを低下した (HR: 0.66, 95%CI: 0.49-0.87)
 - TC≥50%の患者集団で TC≥1%の患者集団よりも再発または死亡のリスクが低下した (HR: 0.43, 95%CI: 0.27-0.68)
 - TC<1%の患者集団では、TEC 群の BSC 群に対する統計学的な有意差を認めなかった

PD-L1 発現状況	<u>n</u> (TEC+BSC)	HR (95% CI)
TC≥50%	229	0.43 (0.27, 0.68)
TC≥1%	476	0.66 (0.49, 0.87)
TC<1%	383	0.97 (0.72, 1.31)

- 安全性
 - テセントリクの安全性は、これまでに認められている安全性プロファイルと同様であった

	TEC	BSC
全有害事象	92.7%	70.7%
グレード3または4の有害事象	21.8%	11.5%
治療関連のグレード5の有害事象	0.8%	該当せず
治療中止に至った有害事象	18.2%	該当せず

【Discussant のコメント】

① DFS について

- ・ 歴史的に OS はアジュバント試験における最も優れた評価項目と考えられてきたが、現在実施中の多くの試験で DFS を評価項目としている
- ・ OS は、評価可能なデータを取得するまでに時間がかかるため、臨床医は入手可能なデータに基づいて判断しなければならない
- ・ 患者および介助者にとって、DFS の改善は、OS の改善の有無にかかわらず、有益と考えられる
- ・ 近年、オシメルチニブなどのいくつかのアジュバント試験で米国 FDA が DFS に基づき承認していることから、DFS が臨床的に意義のある評価項目とみなされていることを示している

② IMpower010 試験に対する見解

- ・ PD-L1 陽性の II~III A 期の NSCLC 患者集団でテセントリクによるアジュバント療法に統計学的に有意で臨床的に意義のある DFS の改善が認められた
- ・ テセントリクのさらなる価値評価には、OS の結果を含む長期のフォローアップに加えて生活の質の評価も求められる

【ロシュアナリストイベント】

① 米国 FDA への承認申請について

- ・ RTOR (リアルタイムオンコロジーレビュー) *で申請済みであり、早期の市場導入を図る
- ・ 現時点のデータを踏まえ、PD-L1 陽性の II~III A 期の NSCLC に対する術後補助療法の適応取得を目指している

* 利用可能な治療法よりも実質的な改善を示す可能性が高いなど、一定の条件をクリアした抗がん剤について、データが出揃う前に審査を開始し、審査を迅速化する制度

② テセントリクによるアジュバント治療後の再発について (IMpower010 試験 演者 Dr. Heather A. Wakelee による回答)

- ・ テセントリクによるアジュバント治療後に再発した場合、様々な要因を考慮しなければならないが、多くのケースで化学療法とテセントリクの併用になると考える
- ・ テセントリクを他の免疫チェックポイント阻害剤に変更することを必ずしも行わないと思う。どのような化学療法と組み合わせるかが重要と考える

開発コード	発表日時	演題番号／発表区分
アレセンサ (一般名: アレクチニブ)	6月4日 9:00 公開	9022／Poster Discussion Session
表題		
Final OS analysis from the phase III j-alex study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in Japanese ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC).		

【背景】

今回の発表データの位置づけ：J-ALEX 試験における最終的な PFS および OS の第 2 回中間解析結果は、ASCO2019 にて以下の通り公表されています。

- 最終 PFS (中央値)
 - ALC 群：34.1 カ月 (95% CI: 22.1–NE)
 - CRZ 群：10.2 カ月 (95% CI: 8.3–12.0)
 - 層別 HR：0.37 (95% CI: 0.26–0.52)
- 第 2 回 OS 中間解析結果
 - 層別 HR=0.80 (95% CI: 0.35–1.82)

今回、少なくとも 5 年以上フォローアップを行った最終 OS 解析結果が発表されました。

注：国内で実施された上記試験はアレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与しており、海外の用法及び用量(1 回 600mg を 1 日 2 回経口投与)とは異なります。

J-ALEX 試験について：J-ALEX 試験は、中外製薬が実施したアレセンサとクリゾチニブの有効性および安全性を比較した国内第 III 相非盲検ランダム化比較試験です。J-ALEX 試験には 207 名の ALK 阻害剤未投与で化学療法未施行もしくは化学療法が 1 レジメン施行された ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発非小細胞肺癌患者さんが登録されました。J-ALEX 試験の主要評価項目は、独立効果判定委員会の判定による PFS、副次評価項目は OS、脳転移が認められた患者さんでの脳転移病変増悪までの期間、および安全性等でした。

【要旨】

<https://meetinglibrary.asco.org/record/198351/abstract>

【試験結果の概要】

- 最終 OS 解析結果
 - ALC 群 (n=103) の CRZ 群 (n=104) に対する OS の優越性を検証できなかった
 - ◇ 層別 HR=1.03 (95%CI: 0.67-1.58)
 - OS 中央値はともに未達
 - ◇ ALC 群 NE (95%CI: 70.6-NE)
 - ◇ CRZ 群 NE (95%CI: 68.3-NE)

【発表者の考察】

- 最終 OS 結果について
 - この OS の結果は、CRZ 群の大部分の患者 (78.8%) が、その後の最初の治療として ALC を選択することによる実質的なクロスオーバーによってもたらされた可能性がある
- グローバル P3 ALEX 試験*との比較
 - ALEX 試験では、J-ALEX 試験と異なり、CRZ 群 (n=151) の後続治療でクロスオーバーを含む特定の ALK TKI での治療が大部分を占めることがなく**、ALC 群 (n=152) が臨床的に意義のある OS の改善を示した
 - ◇ 5 年生存率: ALC 群 62.5% vs CRZ 群 45.5%
 - ◇ OS データは immature (層別 HR 0.67, 95% CI 0.46-0.98)

* ALEX 試験の主要評価項目は、治験参加医師の判定による無増悪生存期間であり、副次的評価項目は独立効果判定委員会の判定による無増悪生存期間、全生存期間、奏効率、奏効期間および安全性等

** セリチニブ (21.1%), アレクチニブ (21.1%), ロルラチニブ (8.8%), クリゾチニブ (7.9%), ブリガチニブ (9.6%)

<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

DFS (Disease Free Survival) : 無病生存期間

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