



TOP INNOVATOR  
**TOP i 2030**

# R & D 説明会

中外製薬株式会社

2024年12月17日



創造で、想像を超える。

# 重要な注意事項

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び将来に関する見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・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。

# Agenda



01

## オンコロジー領域におけるプレゼンス

上席執行役員  
プロジェクト・ライフサイクルマネジメントユニット長  
**草野 司**

02

## 血液がんパイプライン

血液がん領域リーダー  
**橋詰 美里**

03

## ギレデストラント酒石酸塩 inavolisib

giredestrant & inavolisib & HER2フランチャイズ  
ライフサイクルリーダー  
**羽原 裕二**

04

## divarasib (RG6330)

divarasib ライフサイクルリーダー

05

## avutometinib

avutometinib ライフサイクルリーダー  
**岩澤 俊一郎**

# オンコロジー領域におけるプレゼンス

上席執行役員 プロジェクト・ライフサイクルマネジメントユニット長

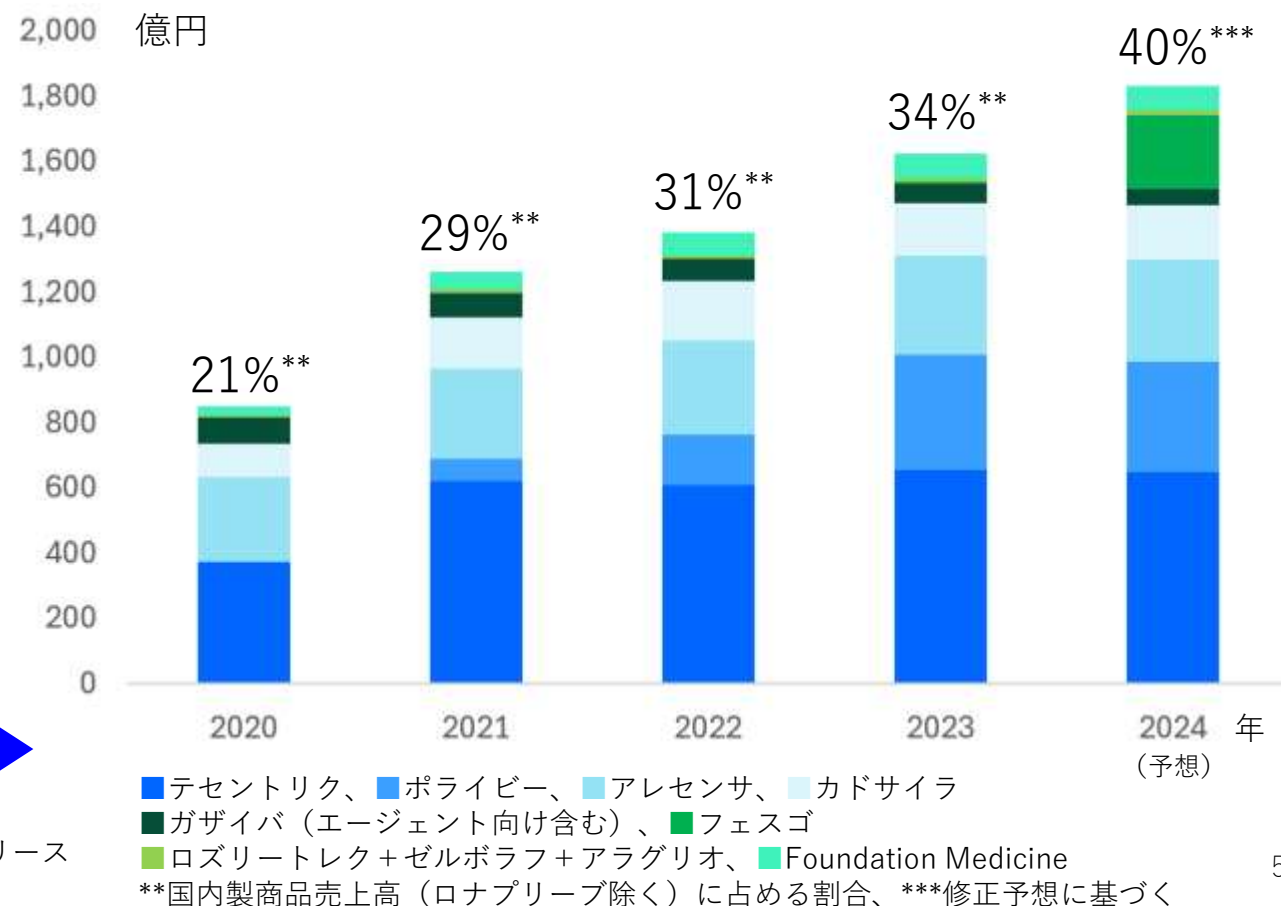
**草野 司**

# 短中期の成長をけん引する新製品・主力品群

- 過去10年で**8個の分子標的治療薬**を国内発売
- がんゲノムプロファイリング**と合わせて  
**個別化医療の高度化**を推進
- 自社創製品アレセンサ**は2020年よりブロックバスター、昨年は全世界で売上2,300億円以上



- オンコロジー領域で過去10年間で発売した製品群が、**継続的に成長**、2023年は**国内売上（ロナプリーブ除き）の3割超**まで拡大



\*2021年5月にライセンス契約およびこれに基づく中外製薬の販売活動を終了することをリリース  
([https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20210510113000\\_1109.html](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20210510113000_1109.html))

# 今後の成長を担うオンコロジー領域のポートフォリオ

多種多様な標的と技術を駆使したトップクラスのポートフォリオ

研究・早期/後期開発ともに充実。後期開発には、9品目23適応と豊富な開発パイプライン

## 開発候補品選抜（7品目）

■ 中分子（5品目）

■ 低分子（2品目）

## 前臨床開発（2品目）

■ 中分子（1品目）

■ 低分子（1品目）

## 開発開始前（導入済み）

■ inavolisib PI3K阻害剤

本日、ライフサイクルリーダーより発表  
（アレセンサ、テセントリク、フェスゴ、  
チラゴルマブはAppendix）

## Phase I（11品目）

■ GC33 抗GPC3抗体

■ ALPS12 DLL3×CD3×CD137

■ ERY974 GPC3×CD3

■ LUNA18 RAS阻害

■ STA551 CD137スイッチ抗体

■ SOF10 抗TGF-β1抗体

■ ROSE12

■ SAIL66 CLDN6×CD3×CD137

■ コビメチニブ MEK阻害

■ cevostamab FcRH5×CD3

■ runimotamab HER2×CD3

## Phase II（1品目）

■ avutometinib\*\* NSCLC/PDAC

## Phase III（8品目）

■ アレセンサ ALK+NSCLC（ステージ III）

■ ギレデストラント HR+BC\*

■ チラゴルマブ 複数がん腫

■ テセントリク 複数がん腫

■ ポライビー NHL

■ モスネツズマブ FL\*/NHL\*

■ divarasib KRAS-G12C+NSCLC

■ glofitamab 初発大細胞型B細胞リンパ

## Filed（3品目）

■ テセントリク ASPS/ENKL

■ モスネツズマブ FL

■ avutometinib\*\* LGSOC

■ モノクローナル抗体、■ スイッチ抗体、■ バイスペシフィック/トリスペシフィック抗体、■ 抗体薬物複合体、■ 中分子、■ 低分子

オレンジ：自社創製品、青字：ロシュ導入品、\*2025年リードアウト予定：ギレデストラント（persevERA試験、evERA試験）、モスネツズマブ（SUNMO試験、CELESTIMO試験）

開発候補品選抜：スクリーニングが完了し、複数から前臨床に進める開発候補品を選抜する段階、前臨床開発：開発候補品を選抜後、臨床開発前の動物実験の段階、\*\*導出先のVerastem社が開発中

研究：2024年2月1日時点

開発：2024年10月25日時点

オンコロジー領域におけるプレゼンス

# Appendix



# 国内市場売上：オンコロジー領域

2024年4月24日時点

- **テセントリク**  
(肺がん、乳がん、肝細胞がん、泌尿器がん他)  
**1,000億円超\***
- **ポライビー** (DLBCL、aNHL)  
**500億円超**
- **アレセンサ** (肺がん、ALCL)  
**300億円超**
- **フェスゴ** (乳がん、大腸がん)  
**200億円超**
- **モスネツズマブ** (FL、aNHL)  
**200億円超**
- **glofitamab** (LBCL)  
**200億円超**
- **チラゴルマブ** (NSCLC、食道がん)  
**150億円超\***
- **ギレデストラント酒石酸塩** (乳がん)  
**100億円超**

オレンジ：自社創製品、青字：ロシュ導入品

\*2024年4月24日以降に開発計画の変更があったプロジェクト：テセントリク（SKYSCRAPER-06試験・IMbrave050試験：開発中止）、チラゴルマブ（SKYSCRAPER-06試験：開発中止）、モスネツズマブ（国内第III相臨床試験：試験開始）



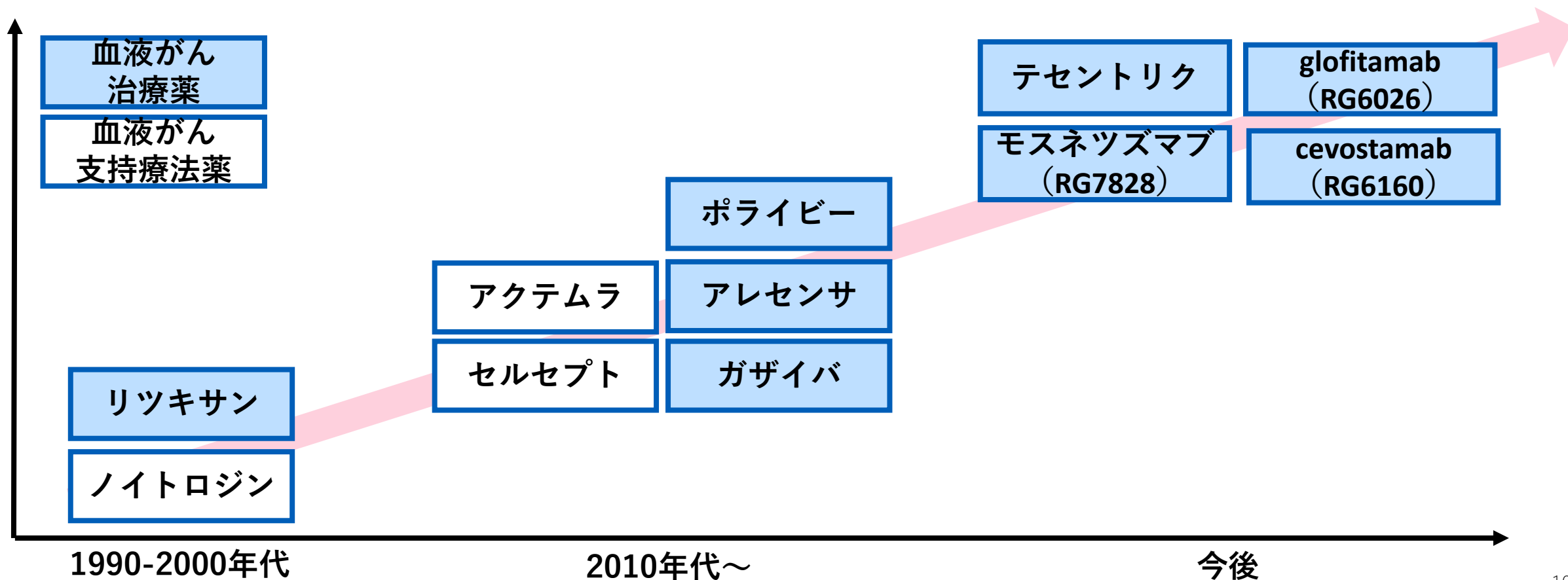
# 血液がんパイプライン

血液がん領域リーダー

**橋詰 美里**

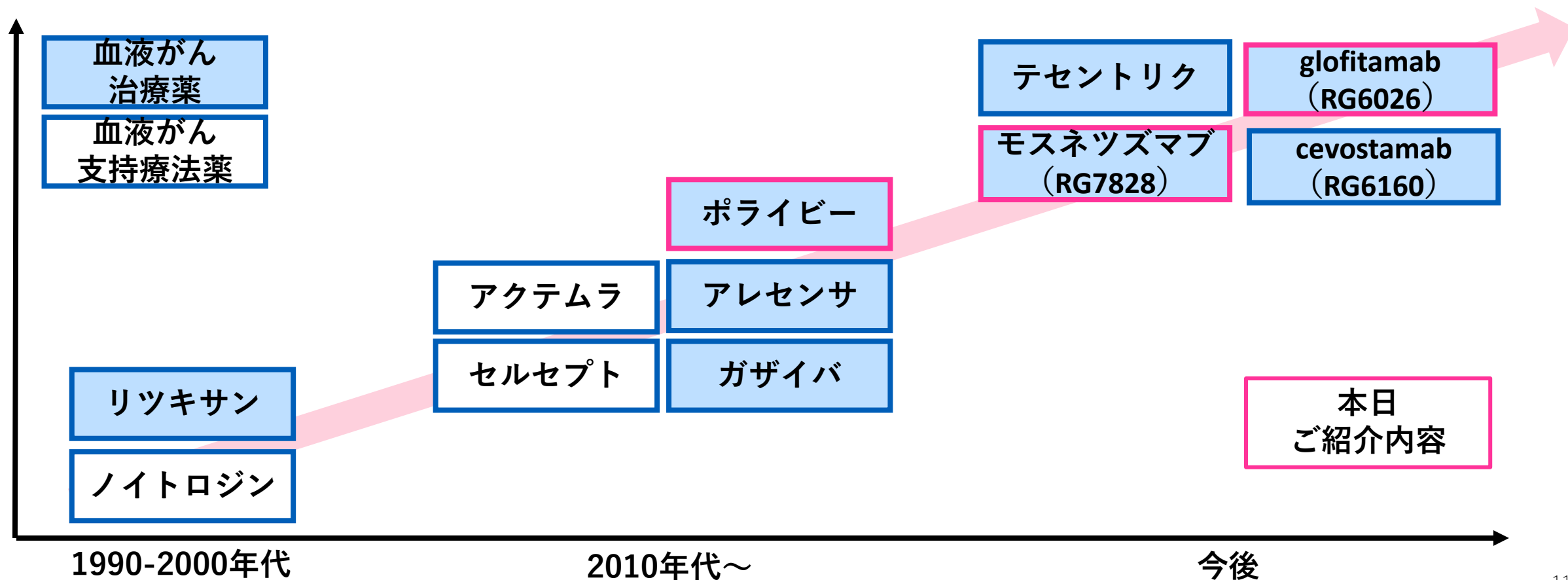
## 当社と血液がん領域の歴史

- 30年以上に亘り、血液がん領域における治療薬および支持療法薬を患者さんに届けてきた
- リンパ腫および骨髄腫で複数の候補品を開発中であり、今後更に血液がん領域に貢献する



# 当社と血液がん領域の歴史

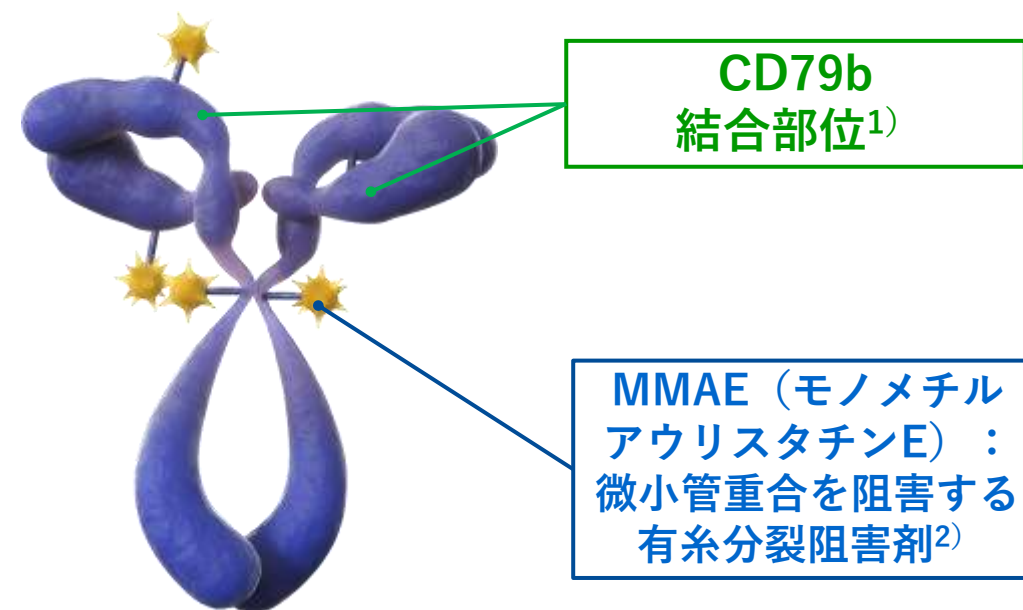
- 30年以上に亘り、血液がん領域における治療薬および支持療法薬を患者さんに届けてきた
- リンパ腫および骨髄腫で複数の候補品を開発中であり、今後更に血液がん領域に貢献する



# ポライビーの概要

- ポライビーはB細胞上に発現するCD79bを標的とした抗体薬物複合体（ADC）
- 2021年5月に再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫で発売、その後2022年8月に未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に適応追加

## ポライビーの構造（イメージ図）



|       |                                                               |
|-------|---------------------------------------------------------------|
| 販売名   | ポライビー <sup>®</sup> 点滴静注用30mg<br>ポライビー <sup>®</sup> 点滴静注用140mg |
| 一般名   | ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）                                           |
| 発売    | 初回: 2021年5月19日<br>適応追加: 2022年8月24日                            |
| 効能・効果 | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫                                               |

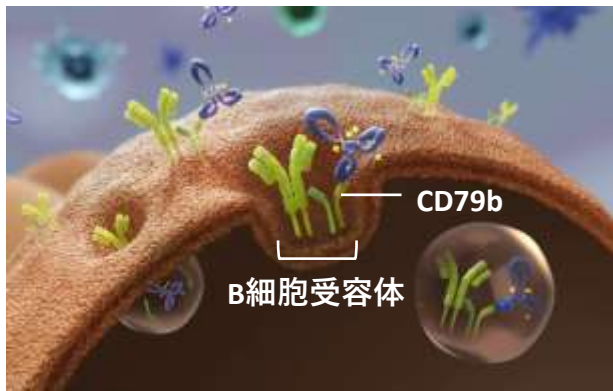
# ポライビーの作用機序

- CD79bは、形質細胞を除くすべての成熟B細胞に限定して発現する細胞表面抗原であり、ほぼすべてのB細胞リンパ腫に発現が認められる
- ポライビーは、腫瘍細胞上のCD79bに結合し、細胞内でMMAEを放出することで、腫瘍細胞の増殖の抑制およびアポトーシスを誘導すると考えられている

## ポライビーの作用機序（イメージ図）

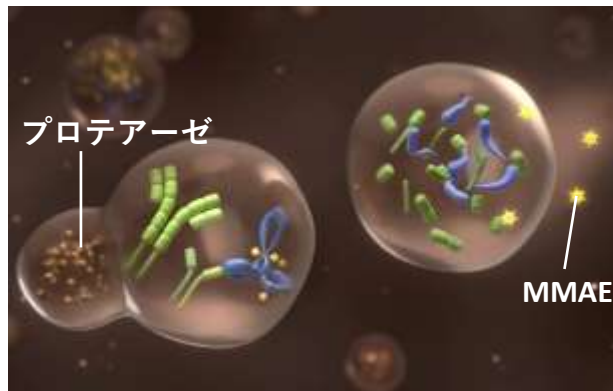
1

ポライビーと腫瘍細胞上CD79bの結合、B細胞内への移行



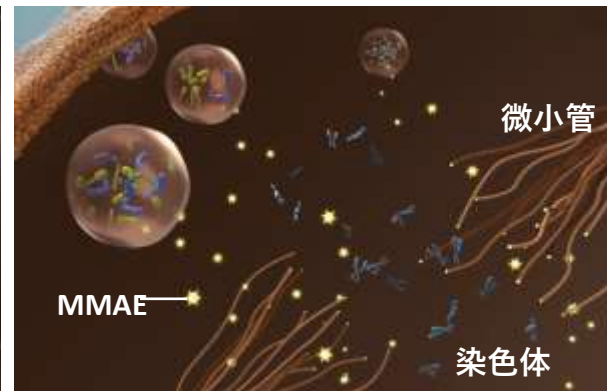
2

リソソームプロテアーゼによる分解、MMAEの放出



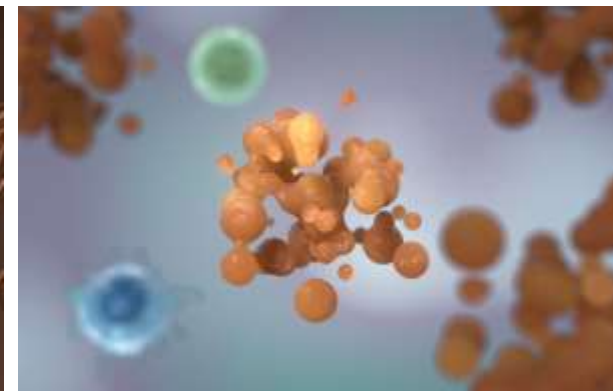
3

微小管重合の阻害



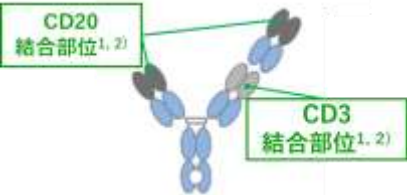
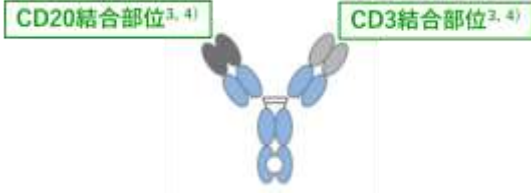
4

腫瘍細胞増殖抑制、アポトーシスの誘導



# 開発中のT細胞誘導バイスペシフィック抗体の概要

- glofitamabおよびモスネツズマブは、B細胞上のCD20とT細胞上のCD3を標的とするように設計されたCD20/CD3に対するT細胞誘導バイスペシフィック抗体
- 各薬剤の特性に応じて開発中適応症および開発中剤形が異なるため、両剤を並行して開発中

|               |                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般名           | glofitamab                                                                           | モスネツズマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                       |
| 開発コード         | RG6026                                                                               | RG7828                                                                                                                                                                                |
| 国内開発中<br>適応症  | 未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫<br>（ポライビー＋R-CHP併用）                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>・ 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（単剤）*</li><li>・ 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（レナリドミド併用）</li><li>・ 未治療の濾胞性リンパ腫（レナリドミド併用）</li><li>・ 再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫（ポライビー併用）</li></ul> |
| 国内開発中<br>剤型   | 静脈注射                                                                                 | 静脈注射、皮下注射                                                                                                                                                                             |
| 構造<br>（イメージ図） |  |                                                                                                  |

1) . Bacac M, et al. Oncoimmunol 2016;5:e1203498,（著者にRoche社の社員を含む） 2) Bacac M, et al. Clin Cancer Res 2018;24:4785–97（著者にRoche社の社員を含む）、3) Ferl GZ, et al. Clin Transl Sci 2018;11:296–304,（著者にGenentech社の社員を含む） 4) Sun LL, et al. Sci Transl Med 2015;7:287ra70（著者にGenentech社の社員を含む）、\*2024年3月国内で製造販売承認申請済み、R-CHP: リツキシマブ、シクロfosファミド、ドキシソルビン、ブレドニゾロン



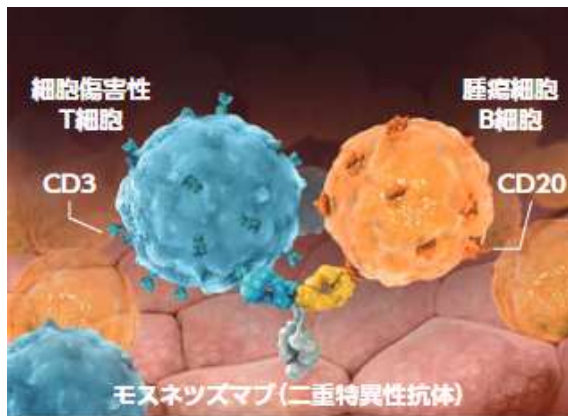
# glofitamabおよびモスネツズマブの作用機序

- CD20は、pro-B細胞、形質細胞を除くすべてのB細胞に限定して発現する細胞表面抗原であり、ほぼすべてのB細胞リンパ腫に発現が認められる
- glofitamabおよびモスネツズマブは、T細胞に発現するCD3及びB細胞性腫瘍に発現するCD20に結合することで、T細胞を活性化しCD20陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる<sup>1,2)</sup>

## glofitamabおよびモスネツズマブの作用機序（イメージ図）

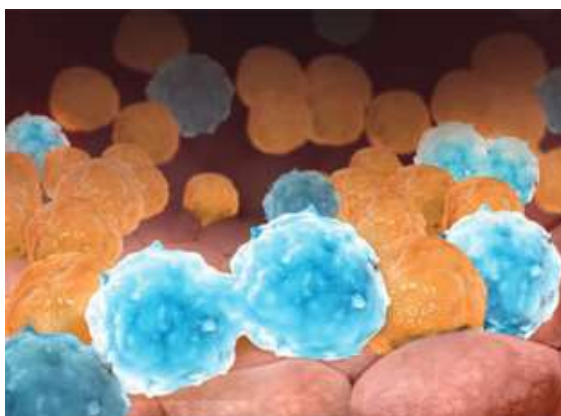
1

glofitamabおよびモスネツズマブが、CD3とCD20に結合



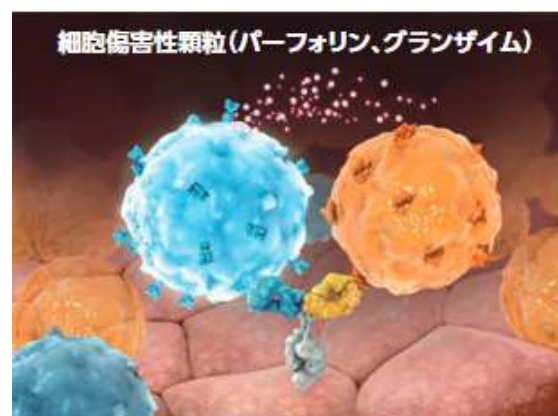
2

サイトカインを介して末梢からT細胞が動員され、T細胞が腫瘍部位で増殖



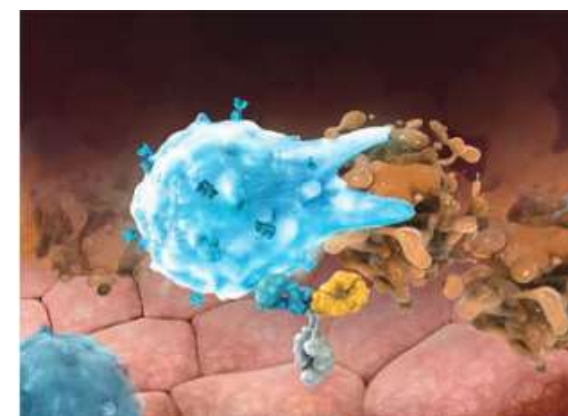
3

T細胞活性化により、細胞傷害活性物質がT細胞から放出



4

腫瘍細胞の崩壊、アポトーシスの誘導



# リンパ腫とは

- リンパ腫はリンパ球ががん化して増殖してしまう病気であり、70-80歳が発症のピーク<sup>1)</sup>
- 2019年に新たに診断されたリンパ腫の患者さんは36,638例<sup>2)</sup>。2000年以降、罹患数は増加傾向

## 日本におけるリンパ腫罹患数の推移（2005～2019年）<sup>3)</sup>



データの概要：国内・地域がん登録実施都道府県より提出・集計された全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ）より作成,

## リンパ腫の症状<sup>1)</sup>

- 痛みのないリンパ節のしこり
- 発熱
- 激しい寝汗
- 体重減少
- 疲労、倦怠感
- リンパ節以外の臓器における症状

## リンパ腫の検査・診断<sup>1)</sup>

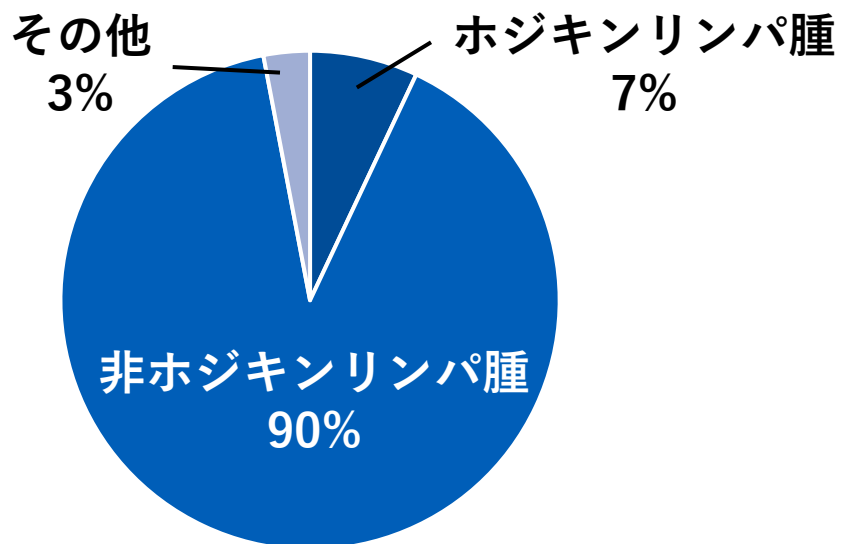
- 問診、血液検査
- 超音波検査、CT/MRI検査
- リンパ節生検による病理学的検査



# B細胞性非ホジキンリンパ腫とは

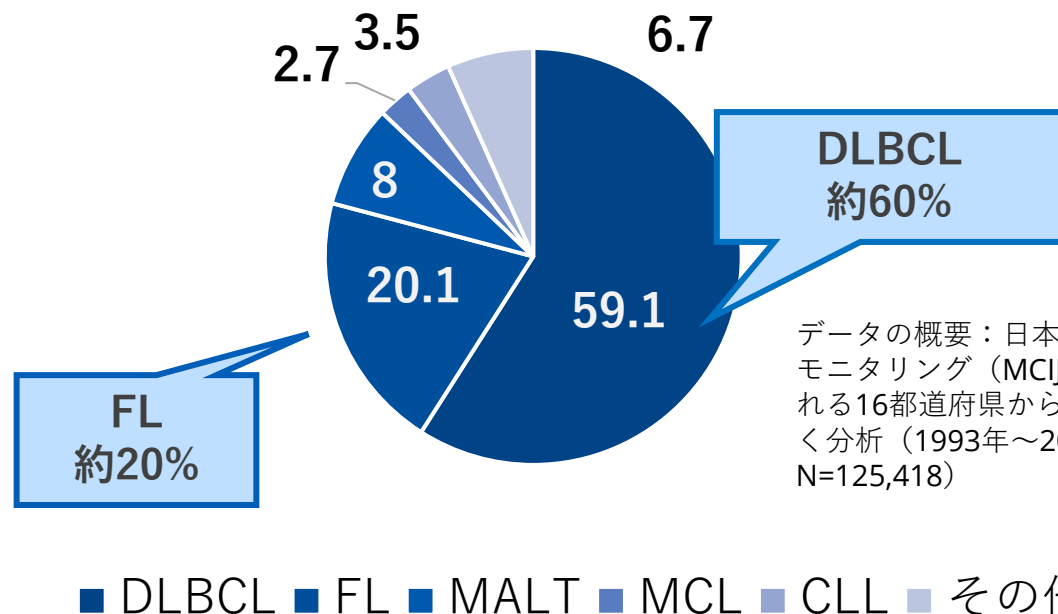
- リンパ腫の9割が非ホジキンリンパ腫、そのうち85-90%がB細胞由来の腫瘍<sup>1, 2)</sup>
- B細胞性非ホジキンリンパ腫のうち、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）は約60%、濾胞性リンパ腫（FL）は約20%<sup>3)</sup>、アグレッシブ非ホジキンリンパ腫（aNHL：DLBCL、FLグレード3B、形質転換FLおよび高悪性度B細胞リンパ腫を含む）は約61%<sup>3)</sup>

日本におけるリンパ腫の発症割合  
(2001～2006年)<sup>2)</sup>



データの概要：2001年から2006年に福岡大学と久留米大学に紹介されたリンパ系腫瘍患者2,260名に対する調査

日本におけるB細胞性  
非ホジキンリンパ腫の組織別割合<sup>3)</sup>

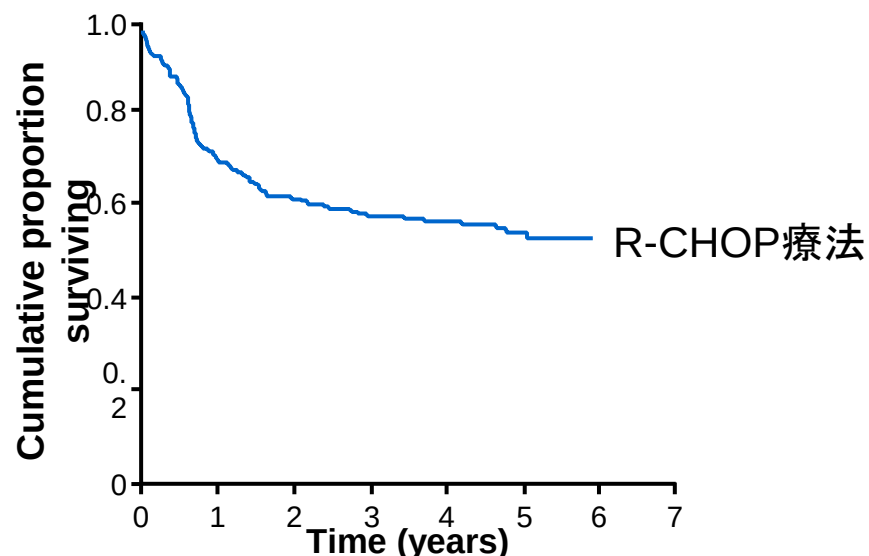


データの概要：日本におけるがん発生状況モニタリング（MCJJ）プロジェクトに含まれる16都道府県から取得したデータに基づく分析（1993年～2008年までのデータ、N=125,418）

# びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）とは

- DLBCLはアグレッシブリンパ腫に分類され、国内患者数は12,000～16,000人と推定される<sup>1-3)</sup>
- 初回治療および再発又は難治性治療、いずれもより有効性の高い治療が求められている

未治療のDLBCLに対するR-CHOP療法の治療効果無増悪生存期間（主要評価項目、海外データ）<sup>4)</sup>

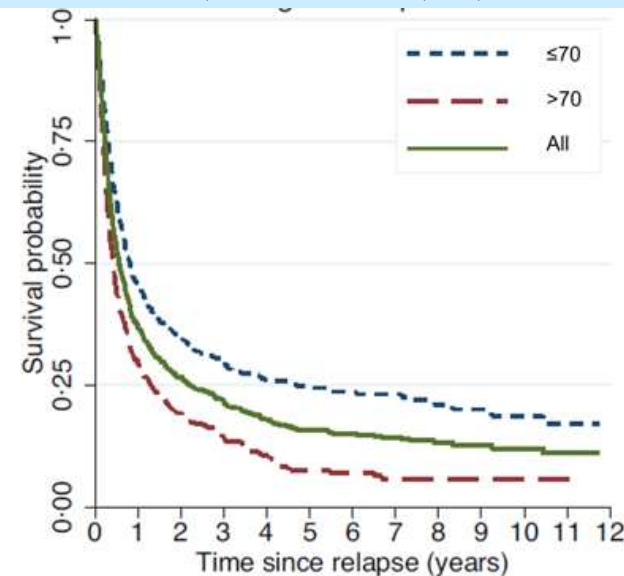


安全性：R-CHOP群では、CHOP群と比較し有害事象の増加は見られなかった。治療終了後、R-CHOP群で感染症の発生が増加する傾向があり、また病気の進行を伴わない死亡は、R-CHOP群で多かった

初回治療は寛解を目指して行うが、R-CHOP療法では、40%が再発又は難治性

データの概要：リンパ腫研究グループによる未治療DLBCL（N=399）に対するR-CHOP療法の海外臨床試験結果

再発又は難治性のDLBCLにおける全生存期間（2007-2018）（海外データ）<sup>5)</sup>



再発又は難治性における全生存期間中央値は6.6か月であり、極めて予後が悪い

データの概要：2007年から2014年にスウェーデンで治療を受けたDLBCL患者のうち、R/R DLBCL 736名に対する転記調査

1)公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計 '18., 2) Aoki R et al. Pathol Int. 2008; 58(3): 174-82. (Limitation: ほぼすべてのサンプルが血液専門医から送られてきていることから生じるバイアスがあること、特定の地域に専門医が存在することによるバイアス) 3) Chihara D, et al. Br J Haematol 2014; 164: 536-45. (Limitation: 診断精度の問題と新しい診断基準の導入がされていること、登録データにおける「特に指定なし」は日本が米国データに比し多いこと) 4) Feugier P, et al. J Clin Oncol 2005;23:4117-26, 5) Harrysson S, et al. Br J Haematol 2022;198:267-77. DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、R-CHOP: リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキシソルビン、ビンクリスチン、プレドニゾン

# 本邦のDLBCLに対する治療

## 未治療のDLBCL

- 未治療の治療アルゴリズムは、限局期と進行期に分類される
- 進行期の治療の標準療法は、R-CHOP療法とポライビー-R-CHP療法である\*

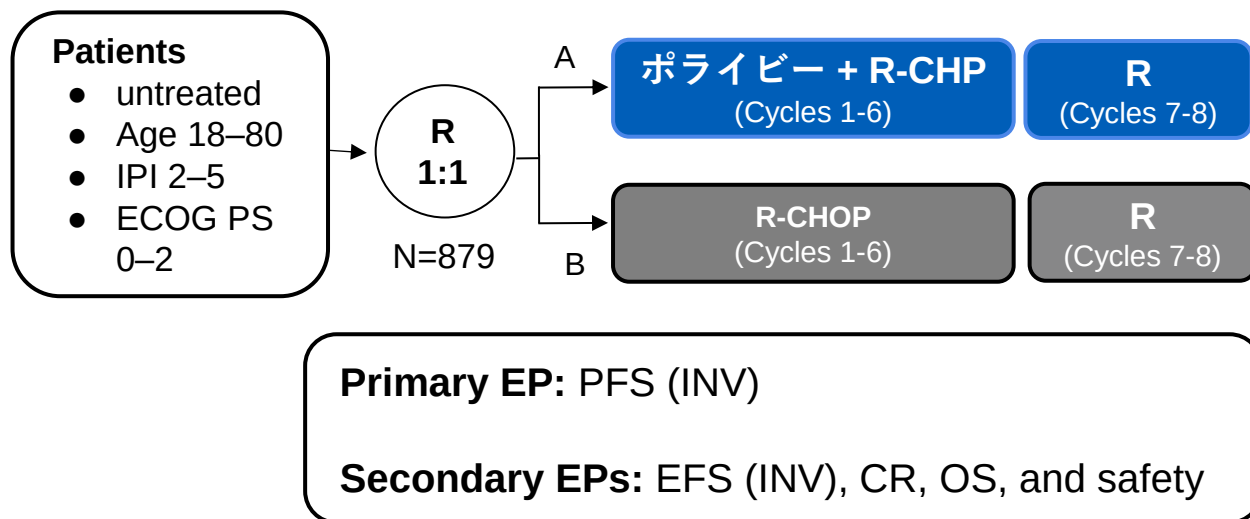
## 再発又は難治性のDLBCL

- 二次以降の治療として、自家移植、救援化学療法、CAR-T療法等がある
- 再発又は難治性のDLBCLに対する救援化学療法の優劣は明らかではない

# 未治療DLBCLにおけるポライビー+R-CHP療法の効果

- POLARIX試験は、未治療DLBCLにおけるPola + R-CHP療法の優越性を検証するグローバル試験
- 主要評価項目のR-CHOP群に対するPola + R-CHP群の層別ハザード比は0.73 (95%CI : 0.57-0.95)であり、両側有意水準0.05の下でPola + R-CHP群の優越性が検証された<sup>1)</sup>

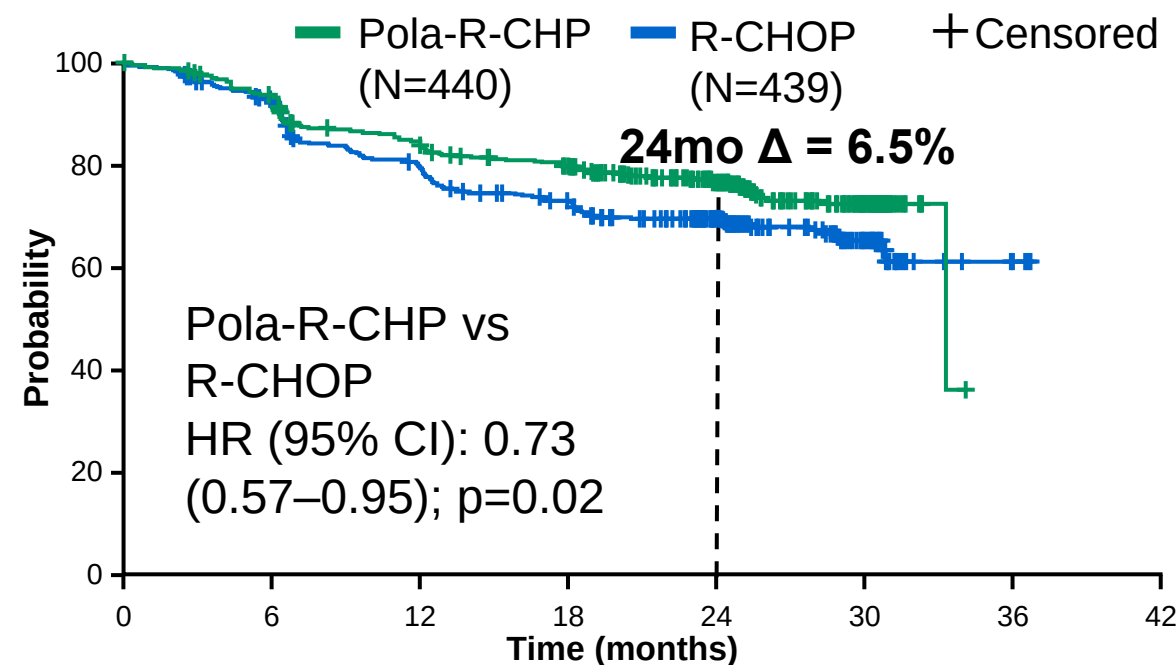
## POLARIX試験 NCT03274492<sup>1)</sup>



## 安全性

主な副作用は、悪心、好中球減少症、貧血、疲労、脱毛症、便秘、末梢性ニューロパチー、下痢

## 主要評価項目 無増悪生存期間<sup>1)</sup>



| Number at risk |     |     |     |     |     |    |    |    |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Pola-R-CHP     | 440 | 404 | 353 | 327 | 246 | 78 | NE | NE |
| R-CHOP         | 439 | 389 | 330 | 296 | 220 | 78 | 3  | NE |

1) Tilly H, et al. New Engl J Med 2022;386:351–63. (著者にGenentech社の社員を含む)

DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、IPI: 国際予後指標、Pola: ポライビー、R-CHOP: リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキシソルビン、ビンクリスチン、プレドニゾロン、R-CHP: リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキシソルビン、プレドニゾロン

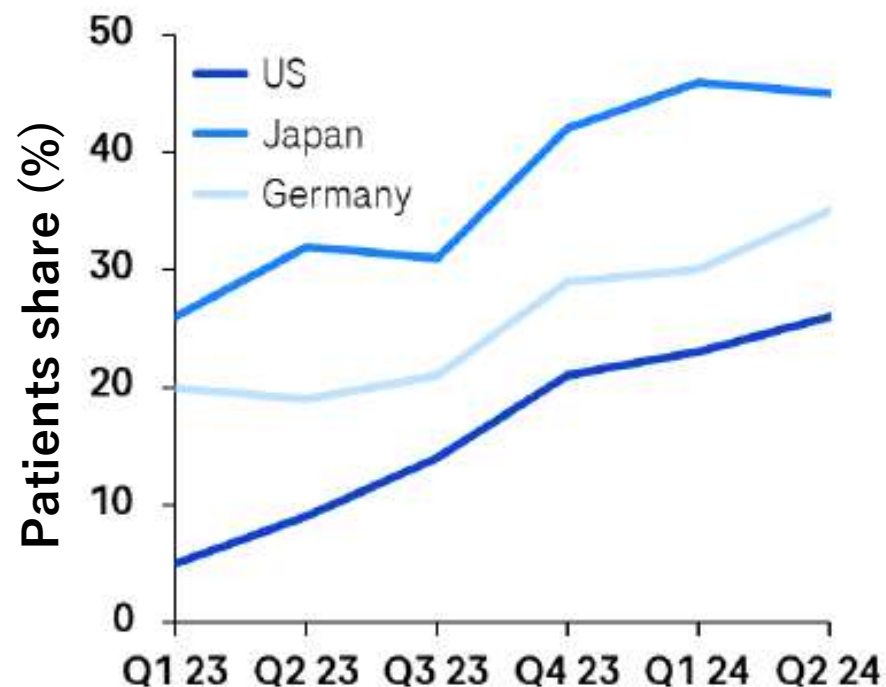
# 未治療DLBCLにおけるポライビー+R-CHP療法の浸透

- 未治療DLBCL\*において、ポライビー+R-CHP療法は本邦のガイドラインの標準療法のひとつであり浸透が進んでいる

## 未治療DLBCLにおける ポライビー+R-CHP療法の位置づけ

- 2022年8月国内適応拡大
- グローバルで33,000名以上の未治療DLBCLの患者さんに届けられる
- 日本を含む主要国の未治療DLBCLにおける患者シェアは上昇中。特に日本は45%強
- POLARIX試験の5年フォローアップデータがASH24で発表済み

## 1L DLBCL, IPI 0-5における患者シェア<sup>1)</sup>



1) Roche Pharma Day 2024

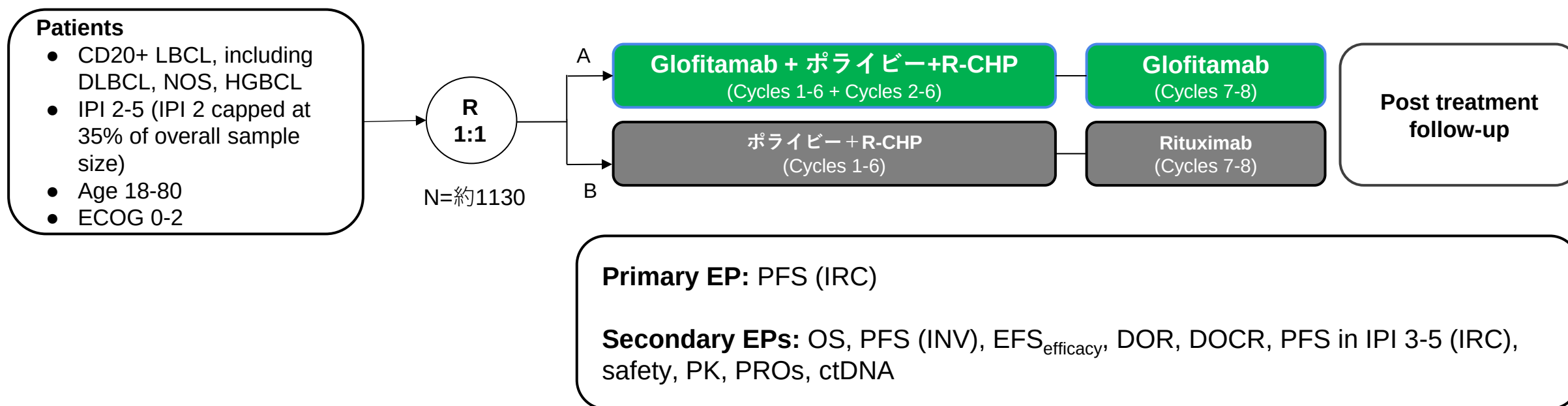
ASH24: 2024年アメリカ血液学会、DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、IPI: 国際予後指標、R-CHP: リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン、

\*進行期、18~80歳以上でIPIスコアが2以上

# 未治療DLBCLにおけるglofitamab-ポライビー-R-CHP療法の検討

- SKYGLO試験は、未治療DLBCLにおけるglofitamab-ポライビー-R-CHP療法のポライビー-R-CHPに対する優越性を検証するグローバル試験
- 国内17施設において症例登録中

## SKYGLO試験 NCT06047080<sup>1)</sup>



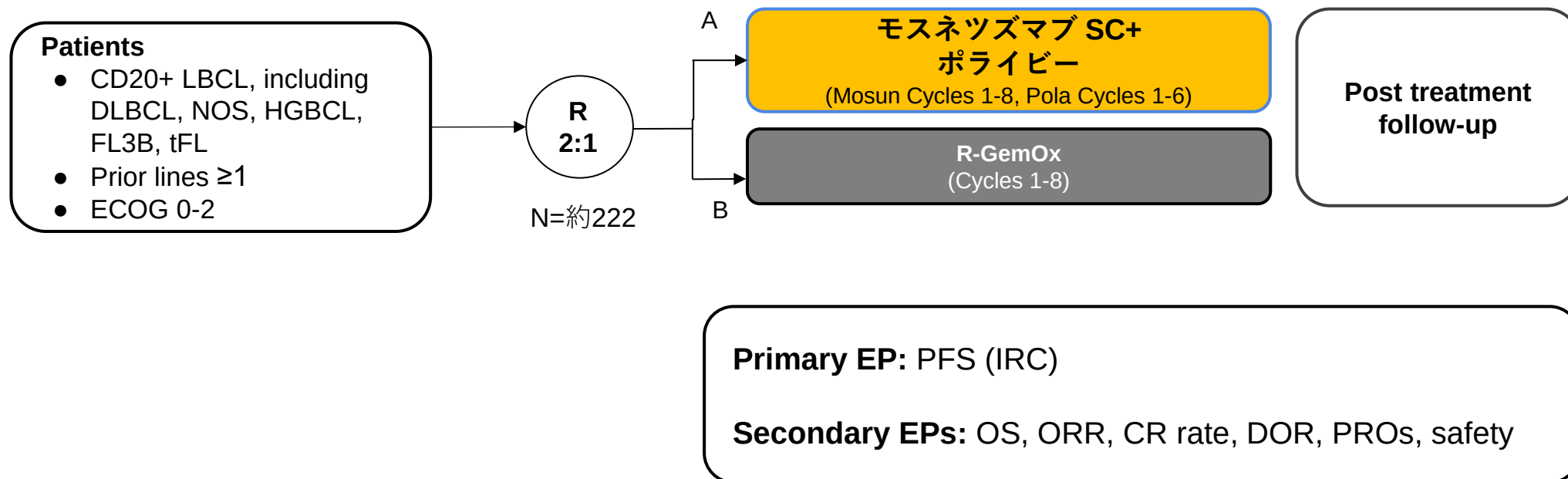
1) NCT06047080 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06047080?term=glofitamab&aggFilters=phase:3,status:rec&rank=2> (アクセス日: 2024年11月)

DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、Glo: glofitamab、IPI: 国際予後指標、Pola: ポライビーR、-CHP: リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキシソルビン、プレドニゾロン

# 2L+aNHLにおけるモスネツズマブ+ポライビー療法の検討

- SUNMO試験は、2L+アグレッシブ非ホジキンリンパ腫（aNHL）におけるモスネツズマブ+ポライビー療法の優越性を検証するグローバル試験
- 国内症例登録を完了し、2025年リードアウト予定

## SUNMO試験 NCT05171647<sup>1)</sup>



1) NCT05171647 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171647?term=mosunetuzumab&aggFilters=phase:3&rank=5> (アクセス日：2024年11月)

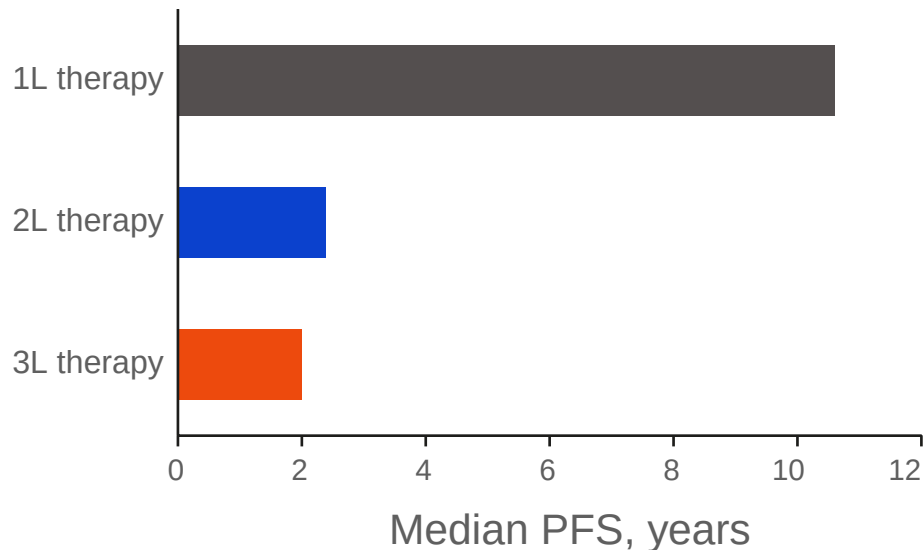
aNHL: アグレッシブ非ホジキンリンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、FL グレード3B、形質転換FL、高悪性度B細胞リンパ腫含む）、IRC: 独立評価委員会、Mosun: モスネツズマブ、SC: 皮下注製剤



# 濾胞性リンパ腫（FL）とは

- FLはインドレントリンパ腫に分類され、国内患者数は5,000～9,000人と推定される<sup>1-3)</sup>
- 進行は緩徐であるものの、再発を繰り返すのが一般的で、その傾向は進行期に顕著<sup>4)</sup>

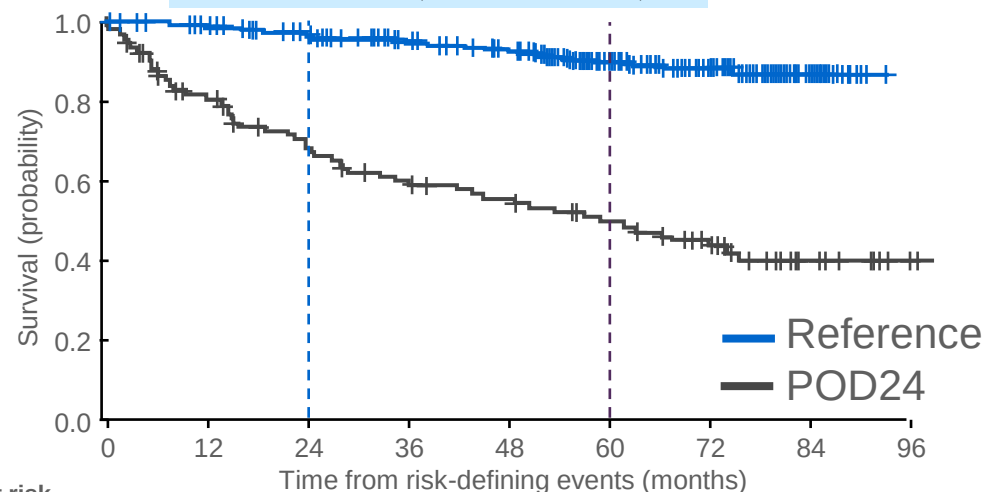
FLにおける、治療ライン別の  
無増悪生存期間（海外データ）<sup>5)</sup>



データ概要：スペインの2施設で2001～2014年にFLと診断され化学免疫療法を受けた患者348名に基づく分析

再発を繰り返すのが一般的で、治療ラインが進むほど、無増悪生存期間が短い

一次治療に対する反応性別の  
全生存期間（海外データ）<sup>6)</sup>



| No. at risk | 0   | 12  | 24  | 36  | 48  | 60  | 72  | 84 | 96 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Early POD   | 110 | 82  | 66  | 56  | 50  | 42  | 32  | 14 | 3  |
| Reference   | 420 | 408 | 387 | 363 | 344 | 253 | 145 | 34 | 0  |

データ概要：米国施設で2002001～2014年に診断され一次治療にR-CHOPが投与された患者588名を診断後2年以内に再発したグループと2年以内に再発しなかったグループに分け（非ランダム化）分析

一次治療における5年生存率は、2年以内に再発したグループ（POD24）は50%であったのに対し、2年以内に再発しなかったグループ（Reference）は90%であった

# 本邦のFLに対する治療

## 未治療のFL

- 未治療の治療アルゴリズムは、限局期と進行期に分類される
- 進行期高腫瘍量には、抗CD20抗体併用化学療法±維持療法が標準療法である

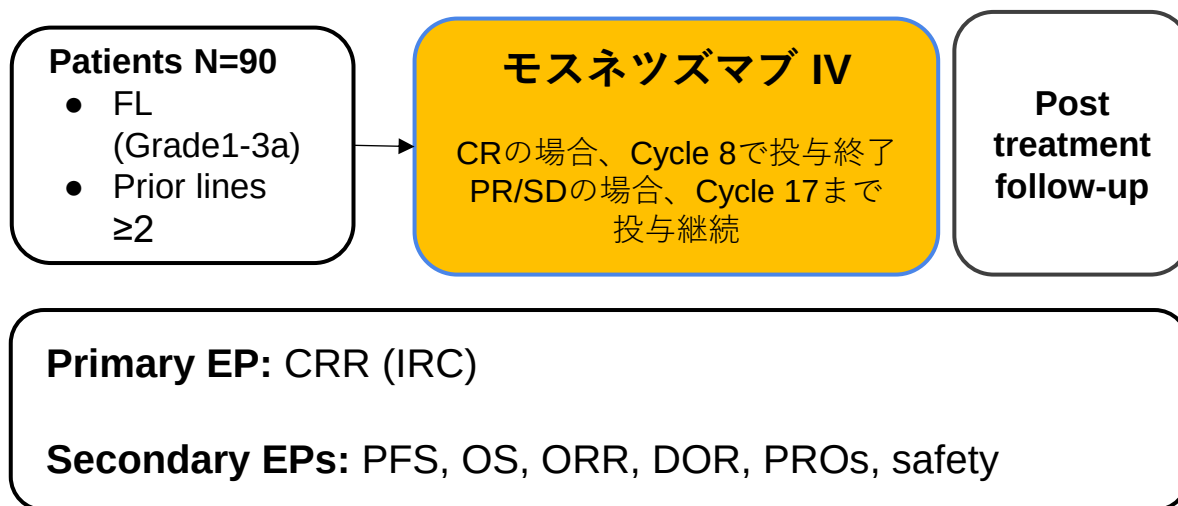
## 再発又は難治性のFL

- 二次以降の治療として、抗CD20抗体±併用化学療法、CAR-T療法、造血幹細胞移植等がある
- 再発又は難治性のFLに対する治療選択肢の優劣は明らかではなく、前治療の内容と再発までの期間、病変の広がり、組織学的形質転換の有無、患者の状態（臓器機能、身体活動度など）、患者の希望などを考慮して選択する

# 3L+FLにおけるモスネツズマブ単剤療法の開発

- モスネツズマブ単剤療法を評価する海外第I/II相臨床試験（単群）および国内第I相臨床試験（FLMOON-1）において、3L+FLにおける有効性・安全性を評価
- 海外第I/II相臨床試験（単剤）の4年データ、FLMOON-1データがそれぞれASH24で発表および論文掲載済み<sup>1)</sup>

## 海外第I/II相臨床試験（単群）<sup>2)</sup>



## 3L+FLにおけるモスネツズマブ単剤 3年フォローアップ結果（論文掲載済み）<sup>3)</sup>

### 安全性

主な有害事象

CRSが44.4%（40名、グレード1/2：38名、グレード3/4：2名）CRSは主にサイクル1で発生、好中球減少症が28.9%（26名）、発熱が28.9%（26名）

### 有効性

- CRR（IRC評価、主要評価項目）  
60.0%（95%信頼区間：49.1-70.2%）
- ORR（IRC評価、副次評価項目）  
77.8%（95%信頼区間：67.8-85.9%）
- CR期間中央値（副次評価項目）  
未達（95%信頼区間：33.0カ月-評価不能）

1) Hideki G. et al., Int J Clin Oncol. 2024 Dec 9. doi: 10.1007/s10147-024-02662-5.

2) NCT02500407 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02500407?term=GO29781&intr=mosunetuzumab&rank=1>（アクセス日：2024年11月）

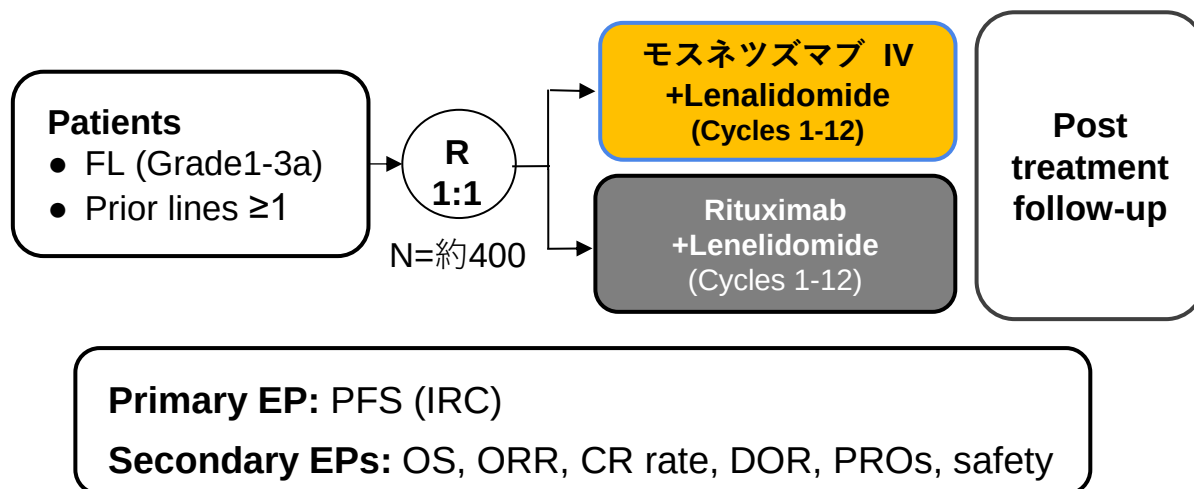
3) Sehn L, 2024; Blood 2024025454（著者にGenentech社の社員を含む）、ASH24: 2024年アメリカ血液学会、CR:完全奏効、CRS: サイトカイン放出症候群、FL: 濾胞性リンパ腫、JSH24: 2024年日本血液学会、IRC: 独立評価委員会、IV: 静注製剤、ORR: 奏効割合

# 2L+および未治療FLにおけるモスネツズマブ+Len療法を検討

## 2L+FL

- CELESTIMO試験は、2L+FLにおけるモスネツズマブ+レナリドミド療法のリツキシマブ+レナリドミドに対する優越性を検証するグローバル試験
- 国内症例登録を完了し、2025年リードアウト予定

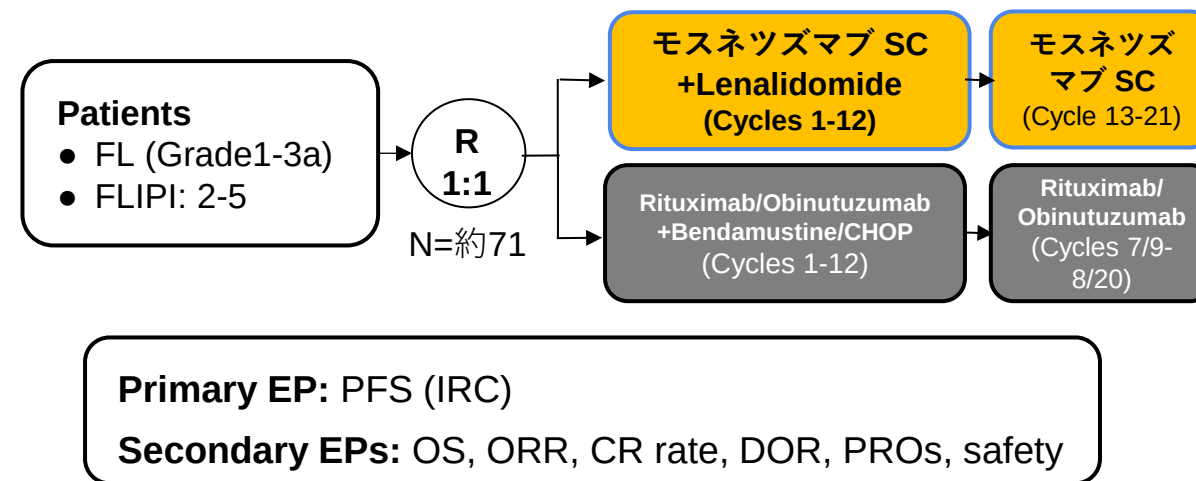
## CELESTIMO試験 NCT04712097<sup>1)</sup>



## 未治療FL

- 未治療FLにおけるモスネツズマブ+レナリドミド療法のリツキシマブ+レナリドミドに対する優越性を検証する国内第III相臨床試験<sup>2)</sup>を11月に開始
- 海外では、国内試験協働先であるフランスのThe Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC) がMorningLyte試験<sup>3)</sup>を実施中

## 国内第III相臨床試験 jRCT2011240017<sup>2)</sup>



1) NCT04712097 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04712097?term=mosunetuzumab&aggFilters=phase:3&rank=2> (アクセス日: 2024年11月)、2) jRCT2011240017 <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011240017> (アクセス日: 2024年11月)、3) NCT06284122 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06284122?term=mosunetuzumab&cond=follicular%20lymphoma&rank=7> (アクセス日: 2024年11月)、  
FL: 濾胞性リンパ腫、FLIPI: 濾胞性リンパ腫国際予後指標、IRC: 独立評価委員会、IV: 静注製剤、Len: レナリドミド、Mosun: モスネツズマブ、PFS: 無増悪生存期間、SC: 皮下注製剤

# 血液がんポートフォリオ

## ■ ポライビー、モスネツズマブ、glofitamabの開発を通じ、血液がん領域に貢献

|       |     |                                    |                   |
|-------|-----|------------------------------------|-------------------|
| DLBCL | 1L  | ポライビー+R-CHP<br>POLARIX試験           | 2022年8月<br>適応拡大   |
|       |     | glofitamab+ポライビー+R-CHP<br>SKYGLO試験 | 2027年以降<br>承認申請予定 |
| aNHL  | 2L+ | モスネツズマブ+ポライビー<br>SUNMO試験           | 2025年<br>承認申請予定   |
| FL    | 1L  | モスネツズマブ+Len<br>MorningLyte試験       | 2027年以降<br>承認申請予定 |
|       | 2L+ | モスネツズマブ+Len<br>CELESTIMO試験         | 2026年<br>承認申請予定   |
|       | 3L+ | モスネツズマブ単剤<br>海外第I/II相試験／FLMOON-1試験 | 2024年3月<br>承認申請   |

# ギレデストラント酒石酸塩 inavolisib

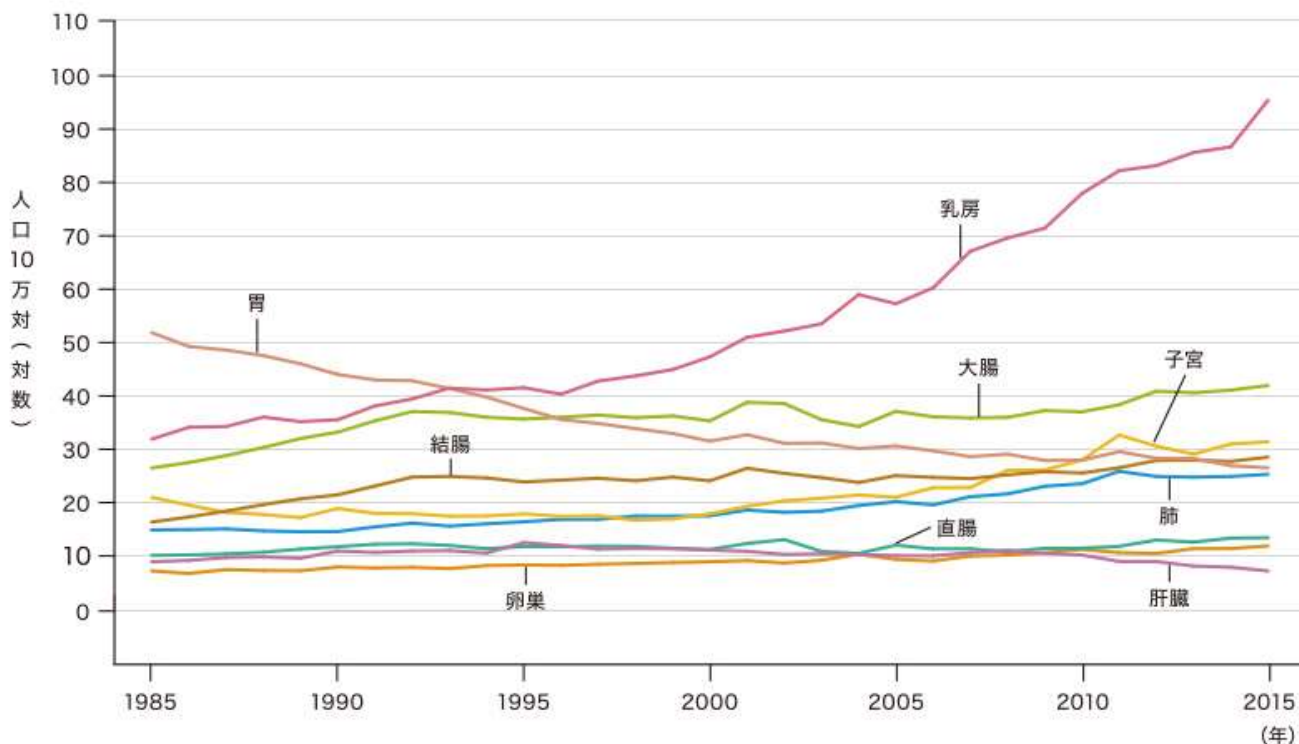
giredestrant & inavolisib & HER2フランチャイズ ライフサイクルリーダー

羽原 裕二

# 乳がんの疾患・疫学情報

- さまざまな部位のがん患者数と比較すると、乳がんの増加の幅は特に大きくなっており、女性の部位別がん罹患患者数の第1位（91,531人）となっている<sup>1)</sup>

部位別（主要部位）  
がん年齢調整罹患率年次推移：女性（1985～2015年）<sup>1)</sup>

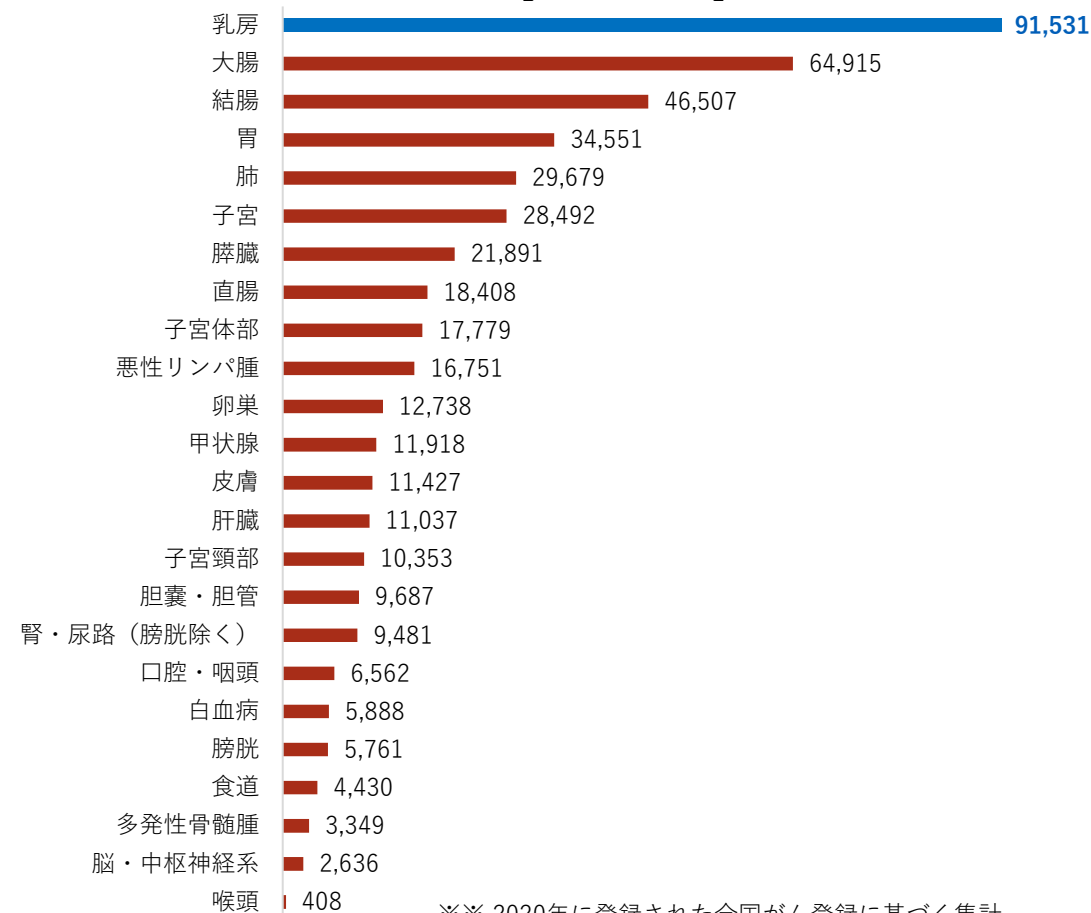


注）乳房の1975～2002年は上皮内がんを含む。

※2015 年版より 3 県地域がん登録のがん罹患データに基づき作成  
山形、福井および長崎の 3 県（長期的に精度が高く安定している地域がん登録）の罹患データ実測値

部位別がん罹患数

【女性 2020年】



※※ 2020年に登録された全国がん登録に基づく集計

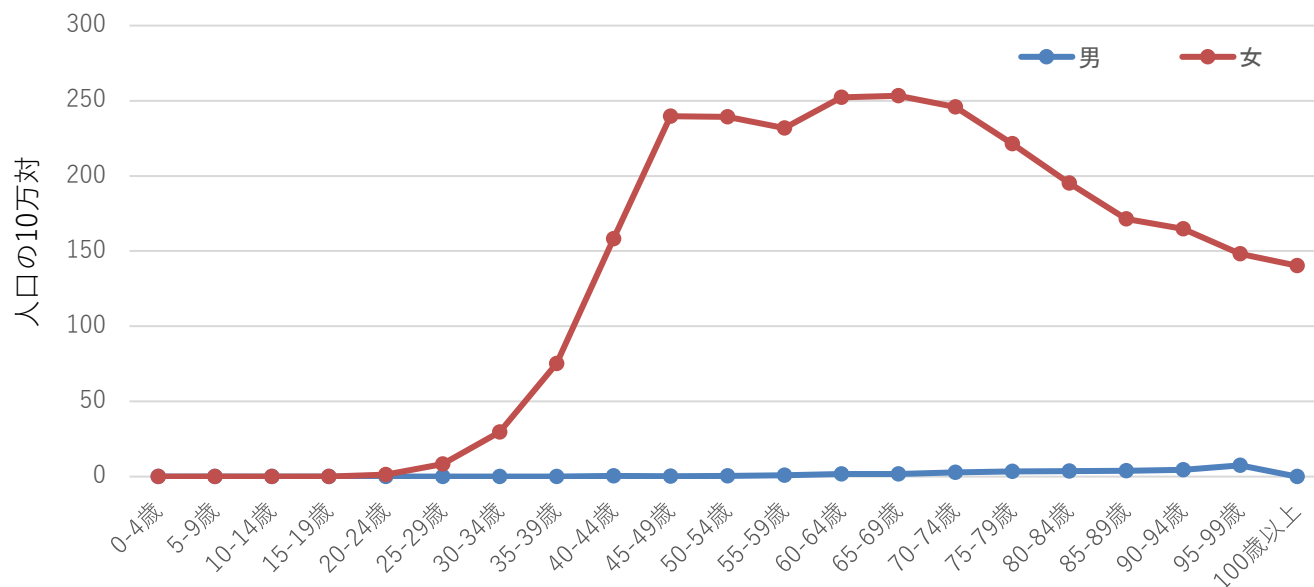


# 乳がんの疾患・疫学情報

- 乳がんは40代から50代の女性に多く発症する<sup>1)</sup>
- 乳がんは日本人女性がかかるがんで最も多いがんある一方、がんによる死亡数は4位<sup>1)</sup>であり、発症数は多いものの、乳がんを克服した女性が多くいる

年齢階級別罹患率<sup>1)</sup>

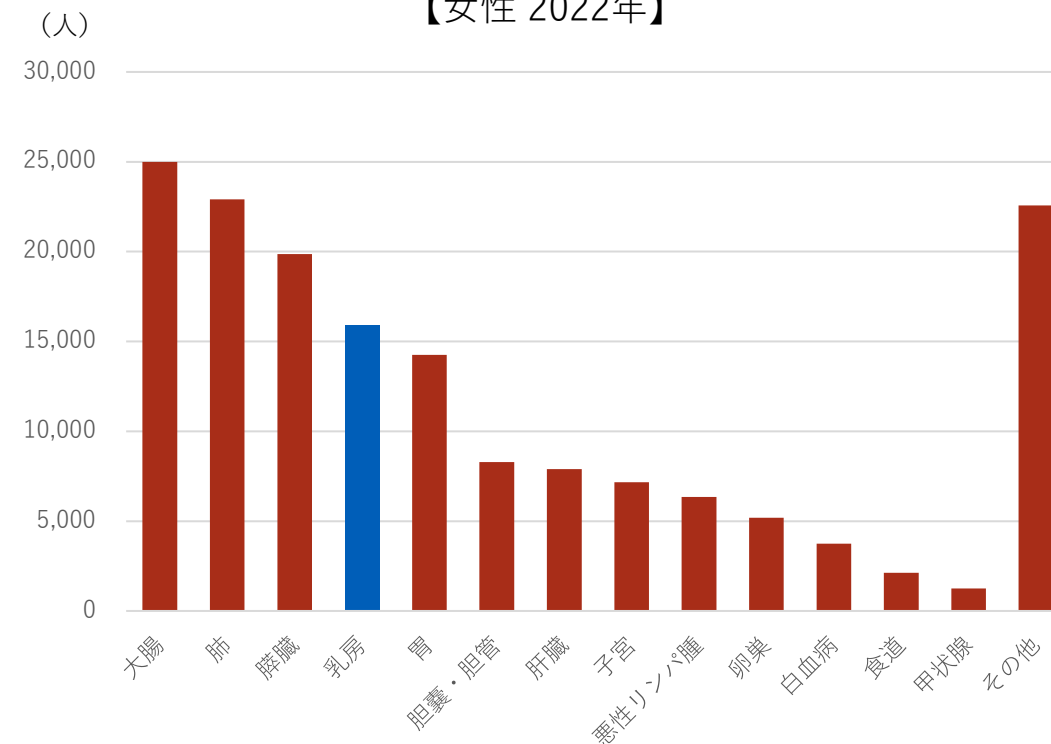
【乳房 2020年】



※2020年に登録された全国がん登録に基づく集計

部位別がん死亡数<sup>1)</sup>

【女性 2022年】



※※人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部）に基づき集計

1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」

# 乳がんの診療ガイドライン上の主な治療薬

■ 乳がんは主に4つのサブタイプに分類され、サブタイプごとに治療薬が選択される

|        | ホルモン受容体（HR）陽性                                                                                                                                  | ホルモン受容体（HR）陰性                                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HER2陽性 | <b>HR陽性／HER2陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>サブタイプ割合<sup>1)</sup>：7.3%</li> <li>主な治療薬<sup>2)</sup>：ホルモン療法薬＋抗HER2薬＋化学療法</li> </ul> | <b>HR陰性／HER2陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>8.2%</li> <li>抗HER2薬＋化学療法</li> </ul>       |
| HER2陰性 | <b>HR陽性／HER2陰性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>69%</li> <li>ホルモン療法薬（＋化学療法±分子標的薬）</li> </ul>                                         | <b>トリプルネガティブ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>15.5%</li> <li>化学療法±免疫チェックポイント阻害薬</li> </ul> |

BRCA1/2 遺伝子変異陽性にはPARP阻害剤も選択される

1) Iwase H, et al. Breast Cancer 2010; 17: 118-124

2) 国立がん研究センター内科レジデント編「がん診療レジデントマニュアル第6版」医学書院、2013年より一部改変

3) がん情報サービス 乳がん治療 4.薬物療法

# 中外製薬は乳がんの各サブタイプへの包括的な治療薬を提供

- アンメットニーズが高く、未充足であったサブタイプに対し、開発パイプラインの充実を図ることで乳がん領域戦略として製品間のシナジーを発揮し、患者さんのQoL向上に貢献

|        | ホルモン受容体（HR）陽性                                                                                                                                  | ホルモン受容体（HR）陰性                                                                                        |                                                                |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| HER2陽性 | <b>HR陽性／HER2陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>サブタイプ割合<sup>1)</sup>：7.3%</li> <li>主な治療薬<sup>2)</sup>：ホルモン療法薬＋抗HER2薬＋化学療法</li> </ul> | <b>HR陰性／HER2陽性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>8.2%</li> <li>抗HER2薬＋化学療法</li> </ul>       | <b>抗HER2抗体薬</b><br>ハーセプチン<br>パーージェタ<br>フェスゴ<br>カドサイラ           |
| HER2陰性 | <b>HR陽性／HER2陰性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>69%</li> <li>ホルモン療法薬（＋化学療法±分子標的薬）</li> </ul>                                         | <b>トリプルネガティブ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>15.5%</li> <li>化学療法±免疫チェックポイント阻害薬</li> </ul> | <b>免疫チェックポイント阻害剤</b><br>テセントリク<br><br><b>抗VEGF阻害剤</b><br>アバスチン |

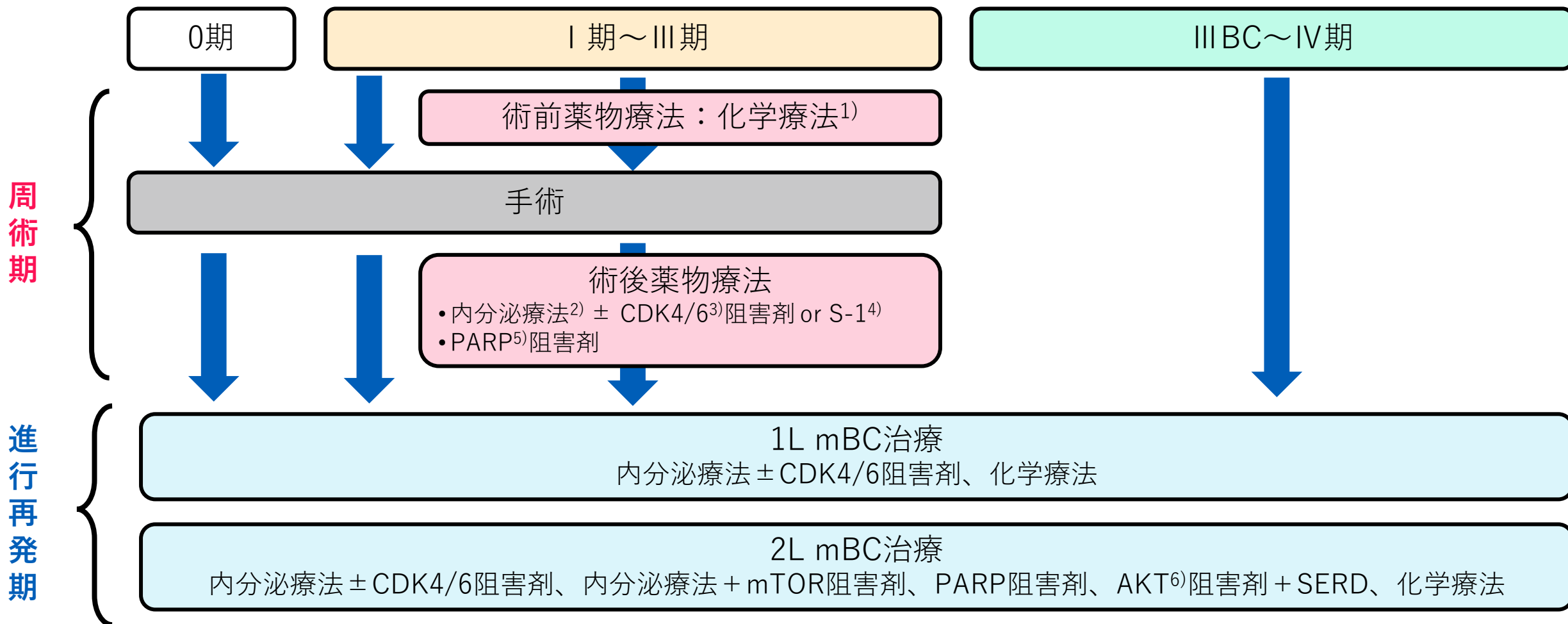
選択的エストロゲン受容体分解薬  
ギレデストラント

PI3K阻害剤  
Inavolisib

\* 上市済または開発後期品を表示

- 1) Iwase H, et al. Breast Cancer 2010; 17: 118-124
- 2) 国立がん研究センター内科レジデント編「がん診療レジデントマニュアル第6版」医学書院、2013年より一部改変
- 3) がん情報サービス 乳がん治療 4.薬物療法

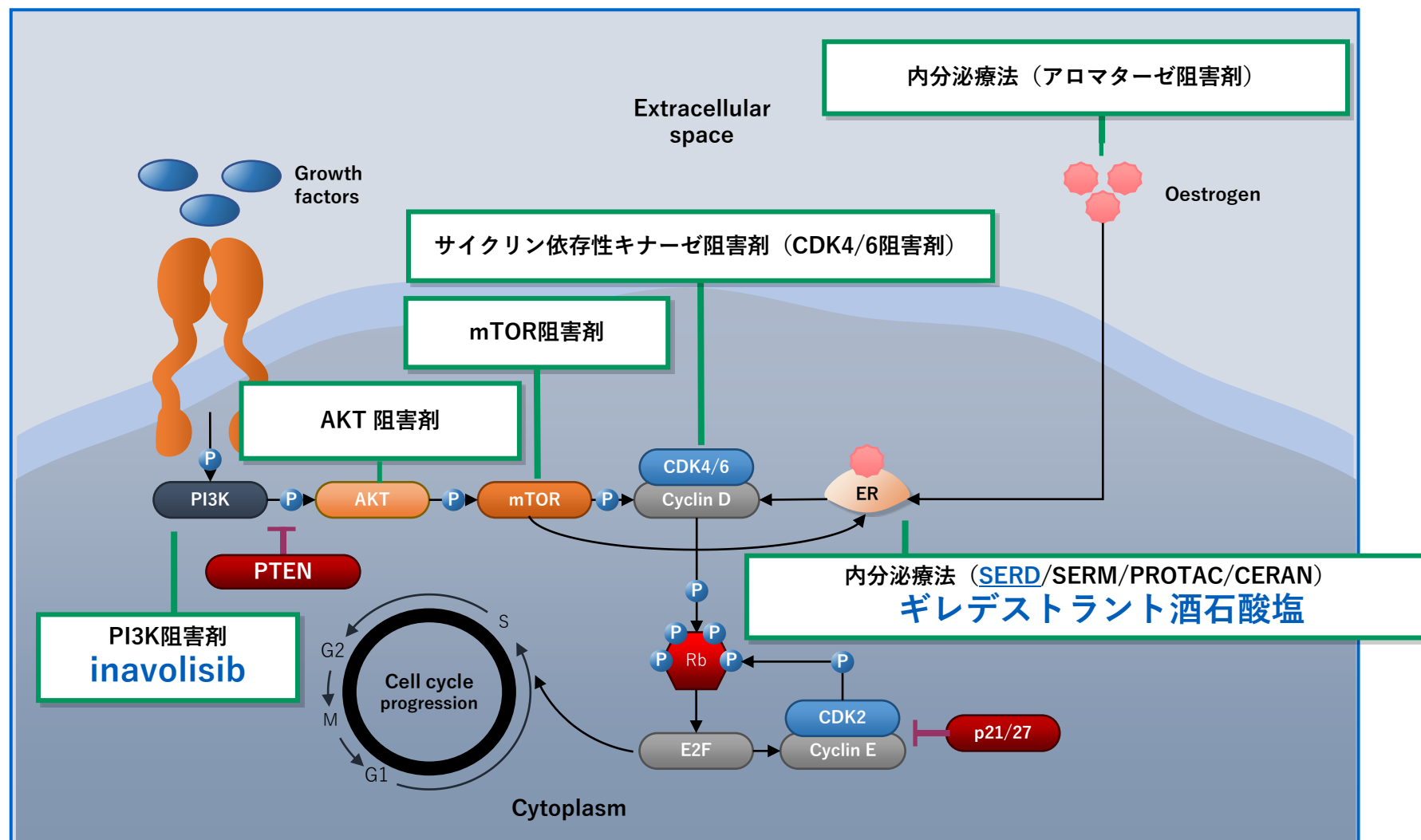
# HR陽性HER2陰性乳がんの薬物療法アルゴリズム



1) アンスラサイクリン系薬剤、アルキル化剤、タキサン系薬剤、フッ化ピリミジン系薬剤、2) LH-RHアゴニスト製剤、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤 (AI)、3) サイクリン依存性キナーゼ、4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、5) ポリADP-リボースポリメラーゼ、6) セリンスレオニンキナーゼAKT

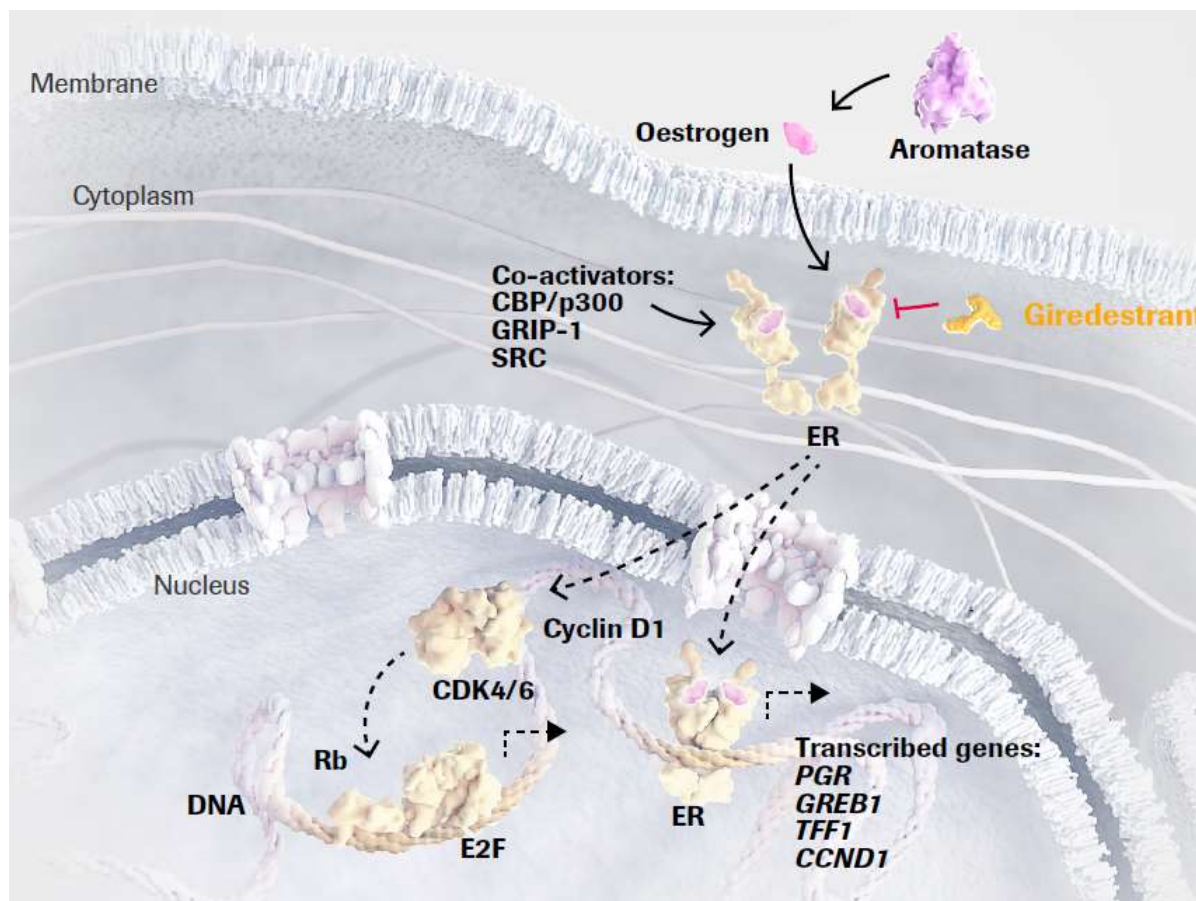
# HR陽性乳がんの薬物療法アプローチの概要

- ギレデストラントは選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD）、inavolisibはPI3K阻害剤として開発中



# ギレデストラント (SERD) の作用機序

- ギレデストラントは、選択的エストロゲン受容体分解薬 (Selective Estrogen Receptor Degradator : SERD)
- 乳がんの細胞表面のエストロゲン受容体 (ER) に結合し、エストロゲンの結合を阻害する。また、エストロゲン受容体の分解を促進し、細胞内のエストロゲン受容体を減少させる<sup>1)</sup>。これらの作用機序を通じてがんの増殖を抑制すると考えられる



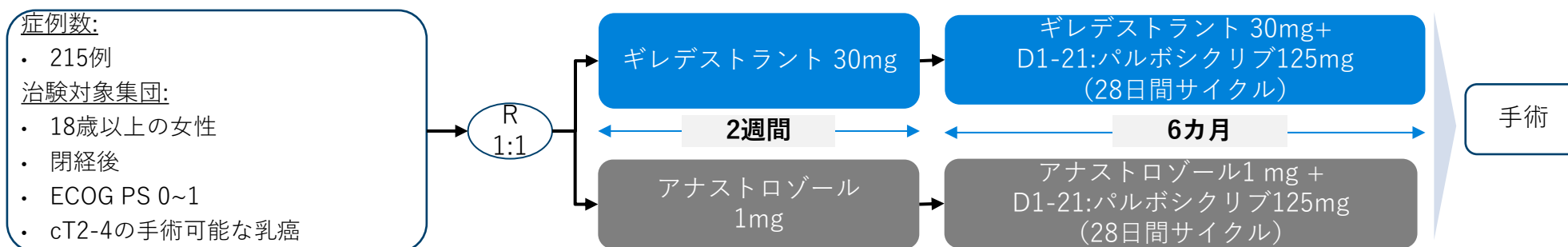
イメージ図

1) Metcalfe C. Presented at: Virtual Annual Meeting II of AACR. June 2020.

# coopERA試験（海外第II相臨床試験）

- ギレデストラントはアナストロゾールと比較して、ベースラインから2週目のKi67の相対幾何平均減少が有意に大きかったことが示された

## 試験デザインの概要



## 主要評価項目

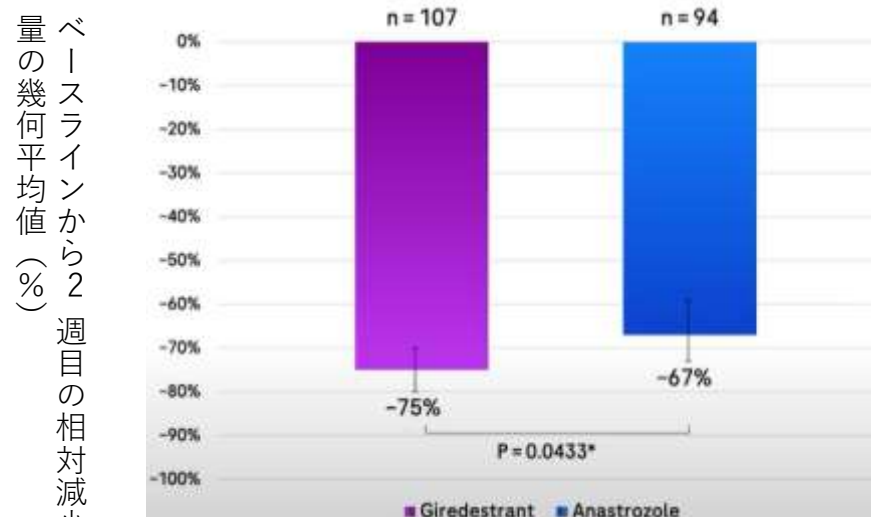
- ・ 2週間目のKi-67減少率
- ・ バリデートされたKi-67臨床試験アッセイを用いた中央検査機関による評価

## 副次評価項目

- ・ 2週間後及びEOT時のKi-67 CCCA、EOT時のORR、安全性、PK及びPRO
- ・ RNAseq ER経路活性、並びにER及びPR IHC Hスコアの変化

## 結果（主要評価項目）

Ki67のベースラインからの相対的減少率



## 安全性

ギレデストラントは、単剤およびパルボシクリブとの併用において忍容性が良好。主な副作用は、好中球減少症、好中球数減少、無力症、ほてり、吐き気

- ・ ギレデストラント：-75%
- ・ アナストロゾール：-67%
- ・ P-value: 0.0433\*



# aceI ERA試験（海外第II相臨床試験）

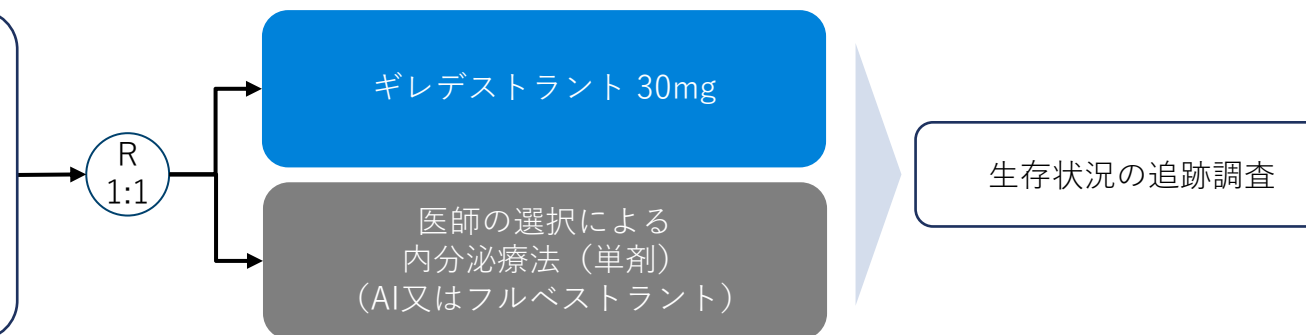
- 主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの中央値が統計学的に有意とはなかったが、ギレデストラントは医師の選択による内分泌療法と比較して数値的に上回り、*ESR1* 遺伝子変異患者では有効である可能性が示唆された

## 試験デザインの概要

症例数: 303例

治験対象集団:

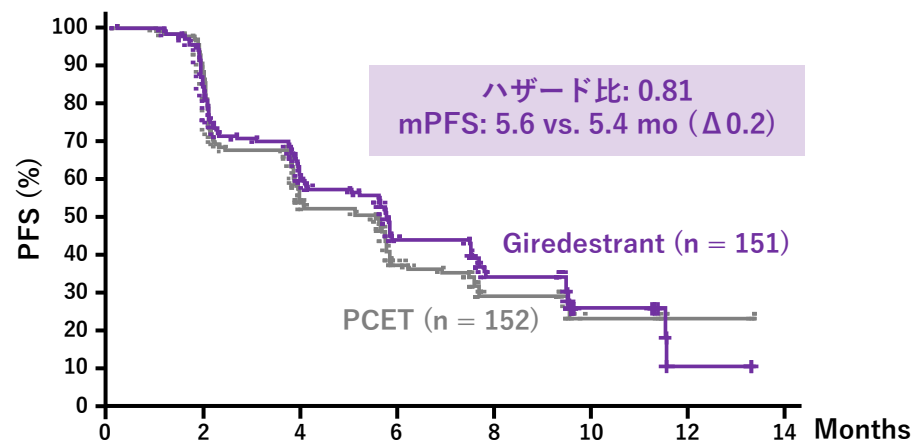
- ・ ER陽性/HER2陰性mBC
- ・ 閉経後又は閉経前/閉経周辺期の女性及び男性
- ・ LA/mBCに対する1又は2ラインの全身療法歴:1ラインはET（6カ月以上）でなければならず、1剤以下の標的薬、1剤以下の化学療法は許容される。



## 主要評価項目

- ・ 治験責任医師判定によるPFS（RECIST v1.1）

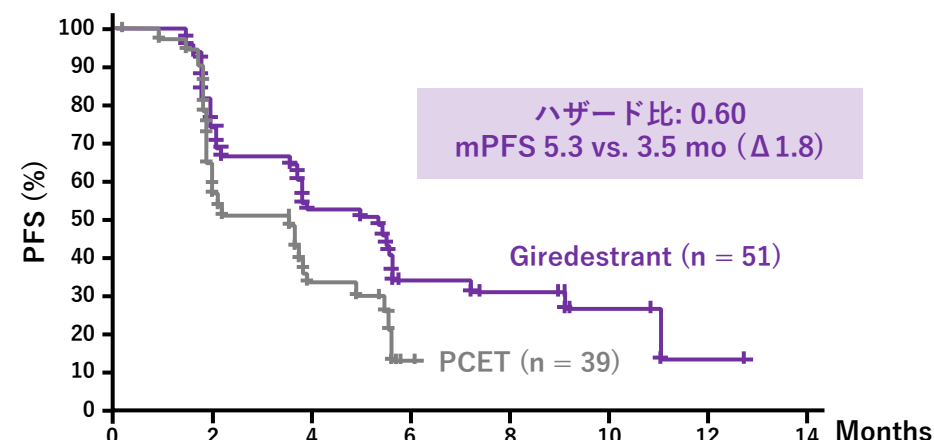
## 結果（主要評価項目）



## 副次評価項目

- ・ OS, CBR, ORR, DoR, ctDNAによる*ESR1* 遺伝子変異群のPFS, 安全性, PROs

## 結果（副次評価項目：*ESR1* 遺伝子変異群のPFS）



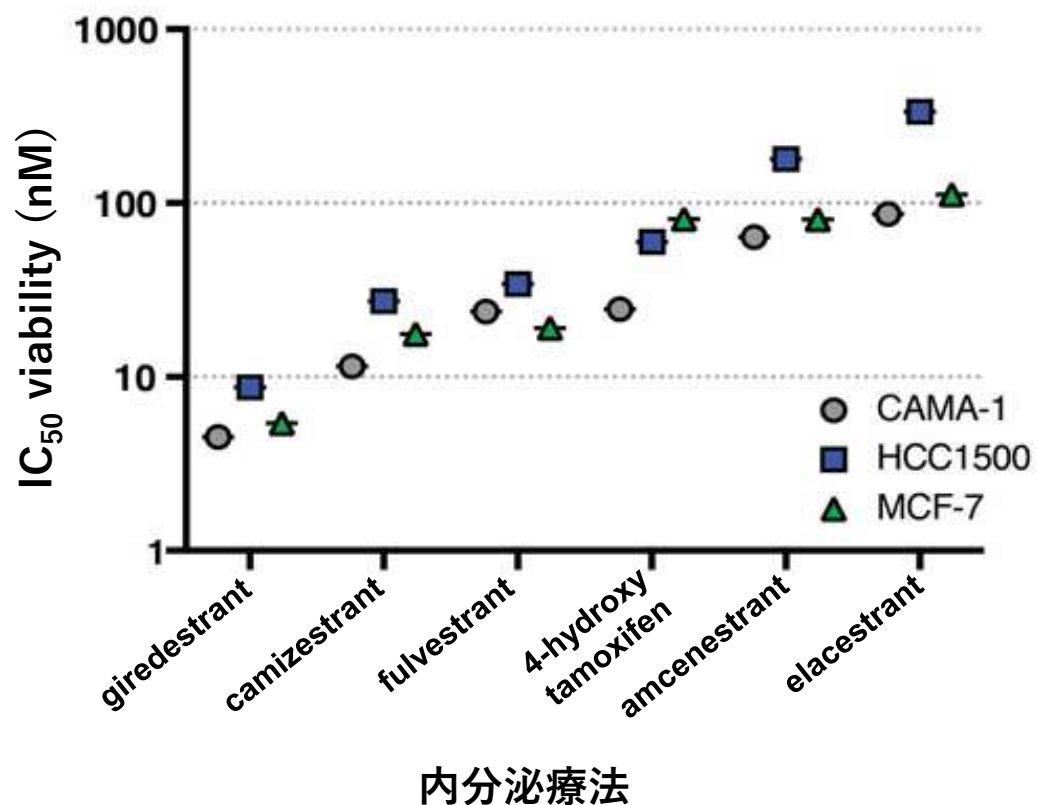
## 安全性

ギレデストラントは忍容性が良好。主な副作用は、AST 増加、関節痛、ALT 増加、貧血、および吐き気

Miguel Martín, et al. J Clin Oncol. 2024;42:2149-2160.

# ギレデストラントは高い力価を有する経口SERDであり、ベスト・イン・クラスを目指す

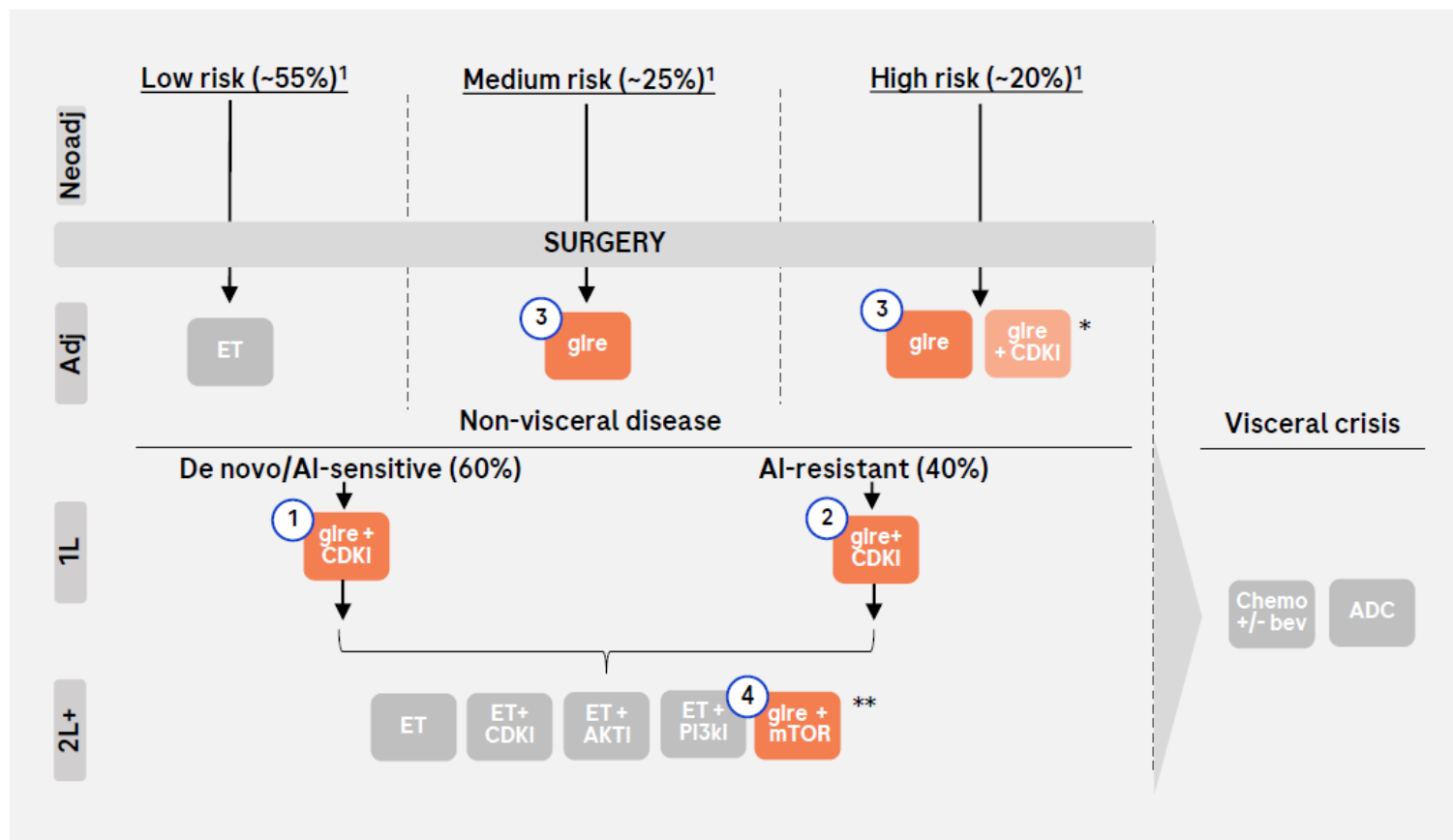
**Viability assay:** 3種類のER陽性細胞株におけるER拮抗薬の力価<sup>1)</sup>



| 内分泌療法               | 3種類のER陽性細胞株におけるER拮抗薬の力価(IC <sub>50</sub> ) <sup>1)</sup> |
|---------------------|----------------------------------------------------------|
| giredestrant        | 4.5–8.7 nM                                               |
| camizestrant        | 11.5–27.2 nM                                             |
| fulvestrant         | 19.1–34.1 nM                                             |
| 4-hydroxy tamoxifen | 24.5–80.7 nM                                             |
| amcenestrant        | 63.7–179 nM                                              |
| elacestrant         | 86.3–334.8 nM                                            |

# ギレデストラントの臨床試験と治療ライン等の概要

Giredestrant aims to replace standard of care ET across eBC & mBC



gire ギレデストラント

|   |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|
| ① | gire + パルボシクリブ (persevERA) | 1L ER+/HER2-mBC (内分泌療法感受性) |
| ② | gire + CDK4/6阻害剤 (pionERA) | 1L ER+/HER2-mBC (内分泌療法抵抗性) |
| ③ | ギレデストラント (lidERA)          | 術後 ER+/HER2-eBC            |
| ④ | gire + エベロリムス (evERA)      | 2L ER+/HER2-mBC            |
|   | gire + フェスゴ (heredERA)     | 1L ER+/HER2+mBC            |

① ④ 2025年に試験結果が得られる予定

① ③ ④ 日本が参加している試験

1 Risk definitions vary according to guidelines and tools used: stage at diagnosis based on internal estimates using SEER data \*giredestrant + CDK4/6i in adjuvant HR+ BC being evaluated as single arm substudy as part of Ph 3 lidERA \*\*giredestrant + everolimus in 2L+ HR+ BC is being investigated as Medical Affairs study; AI=aromatase inhibitor, ET=endocrine therapy, eBC=early breast cancer, mBC=metastatic breast cancer, neoadj=neoadjuvant, adj=adjuvant, SERD=selective estrogen receptor degrader

# 内分泌療法の主な現状認識

## 【利便性の向上】

- 既存のSERDは筋肉内注射製剤であり、投与に伴う疼痛<sup>1)</sup>や医療機関で投与するための患者負担が考えられる

## 【耐性・再発への新たな治療選択肢】

- 転移性乳がんにおいて、アロマターゼ阻害薬に対し耐性を示す症例がある<sup>2-4)</sup>。*ESR1* 遺伝子変異はその耐性獲得の機序のひとつと考えられており<sup>5-7)</sup>、アロマターゼ阻害薬投与後の*ESR1* 遺伝子変異の保有率は～40%と考えられている<sup>6)</sup>
- 術後補助療法としてタモキシフェンを投与した患者の～1/3が15年以内に再発する<sup>8)</sup>

## 【アドヒアランスの向上】

- 有害事象、臨床的ベネフィットがリスクを上回らないとの考え等により、アドヒアランスが遵守されない場合が少なくない<sup>9-13)</sup>

1) フルベストラント筋注250mg添付文書、2) Miller WR & Larionov AA. Breast Cancer Res 2012; 14:201、3) Lopez-Knowles E, et al. Br J Cancer 2019; 120:247–255、4) Arnedos M, et al. Ann Oncol 2014; 25:605–610、5) Schiavon G, et al. Sci Transl Med 2015; 7:313ra182、6) Chandarlapaty S, et al. JAMA Oncol 2016; 2:1310–1315、7) Fribbens C, et al. J Clin Oncol 2016; 34:2961–2968、8) Musgrove EA & Sutherland RL. Nat Rev Cancer 2009; 9:631–643、9) Partridge A, et al. J Clin Oncol 2008; 6:556–562、10) Sawesi S, et al. Clin J Oncol Nursing 2014; 18:E50–57、11) Schulz M, et al. Can Pharm J (Ott) 2019; 152:28–34、12) Moon Z, et al. Br J Health Psychol 2017; 22:978–997、13) Lin JH, Zhang SM, Manson JE. Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4:1360–1365;

# ギレデストラントの期待される臨床上の位置づけ

## ■ HR陽性乳がんの内分泌療法におけるバックボーンとなる

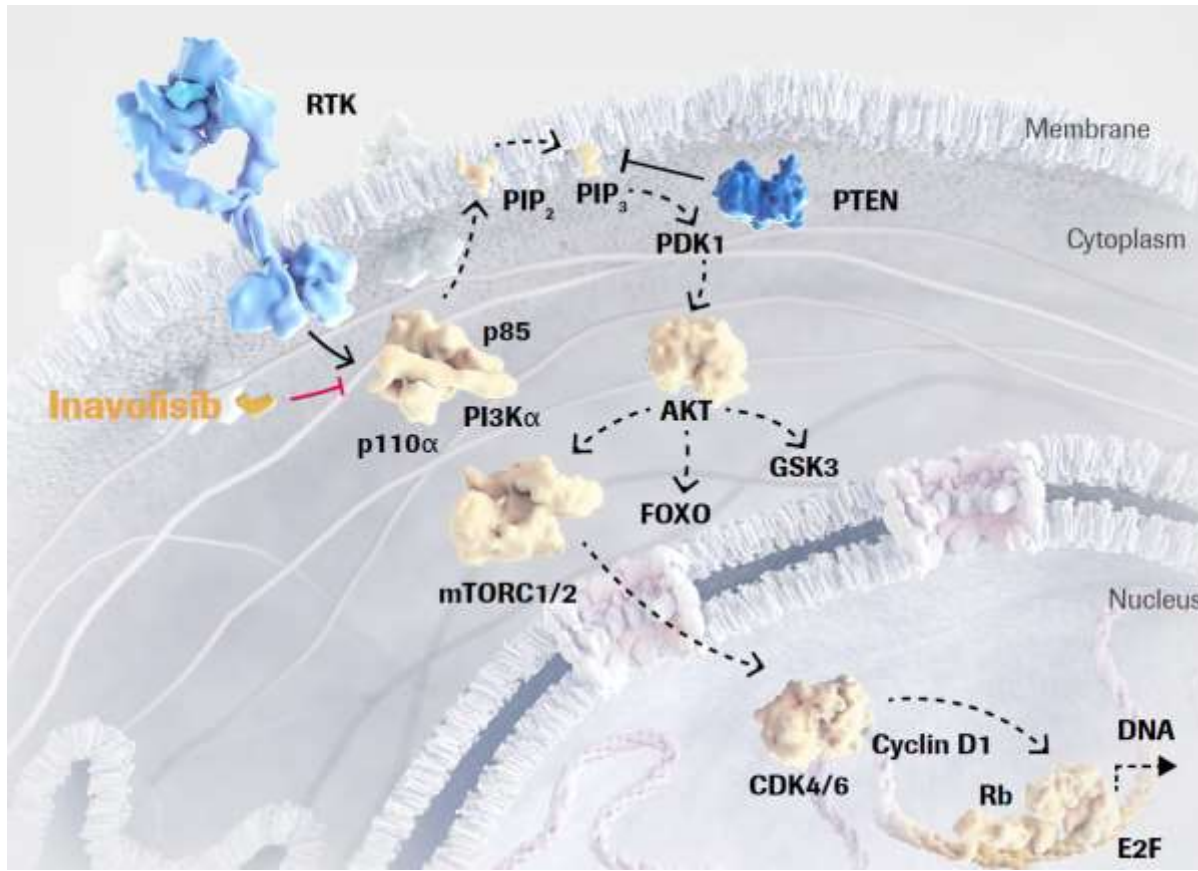
- エストロゲン受容体へのエストロゲンの結合の阻害と、エストロゲン受容体の分解を促進する選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD）であり、従来の抗エストロゲン薬より強力にエストロゲン受容体を不活性化できる
- アロマターゼ阻害薬投与後の耐性機序として *ESR1* 遺伝子変異の症例に対しても有効性を示すと考えられる
- 臨床的ベネフィットがリスクを上回ることが期待され、かつ既存のSERDは筋肉内注射製剤である一方、ギレデストラントは経口薬であることから患者の服用アドヒアランスや利便性が向上する

## ■ SERDとしてベスト・イン・クラスを目指す

- エストロゲン受容体陽性細胞株におけるエストロゲン受容体拮抗薬の力価( $IC_{50}$ )がSERD含む他の内分泌療法よりも高いことが示されている

# inavolisib (PI3K阻害剤) の作用機序について

- PI3K  $\alpha$  の触媒サブユニットであるp110  $\alpha$  キナーゼ活性を選択的に阻害し、かつp110  $\alpha$  変異タンパクの分解を促進する



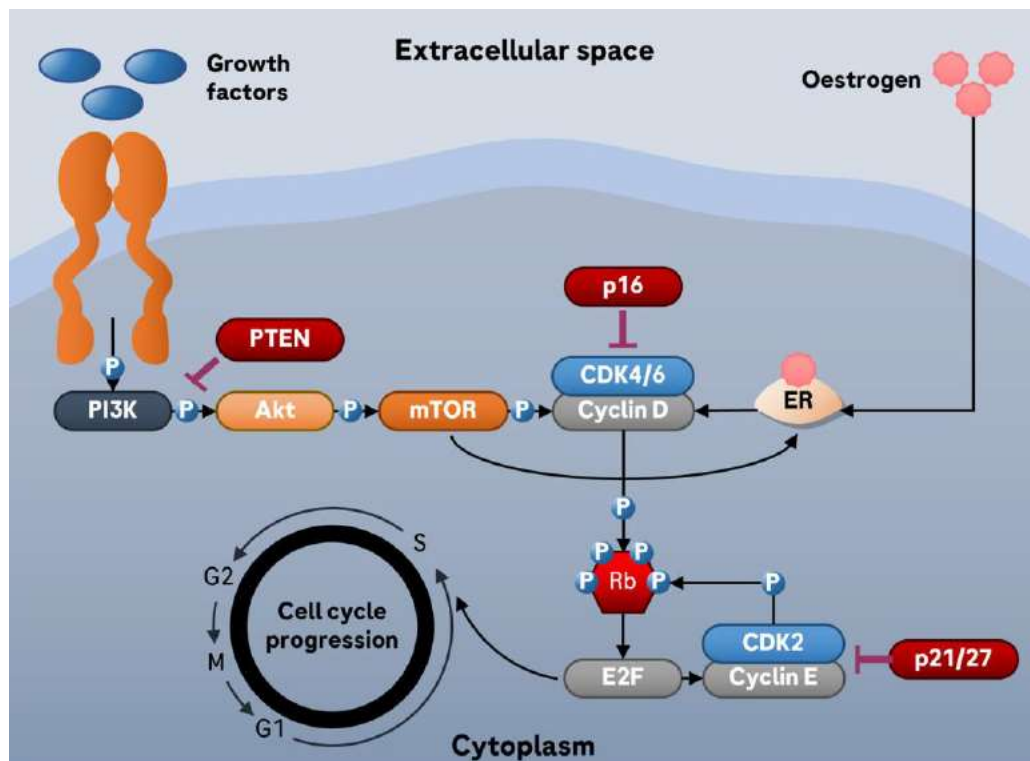
- inavolisibは、がん細胞の増殖や生存に関わるPI3K  $\alpha$ <sup>1)</sup>という重要な分子を選択的に阻害する新しい分子標的治療薬
- PI3K  $\alpha$  は、p110  $\alpha$  とp85という2つのサブユニットから構成されており、p110  $\alpha$  は触媒サブユニットと呼ばれ、PI3K  $\alpha$  の本体機能を担う。一方p85は調節サブユニットと呼ばれ、p110  $\alpha$  の活性を制御する役割を果たしている
- inavolisibの主な特徴は、PI3K  $\alpha$  機能に対する二重のMOAである。PI3K  $\alpha$  /p110  $\alpha$  キナーゼ活性を阻害し、変異p110  $\alpha$  (変異分解酵素) の分解を促進する作用。これらの作用により、PI3K  $\alpha$  経路が強力かつ持続的に阻害される
- また、inavolisibはPI3K  $\alpha$  を選択的に阻害するため、他のPI3Kアイソフォームへの影響が少なく、副作用リスクが低減されることが期待される

1) PI3Kには複数のアイソフォーム( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ )が存在し、PI3K  $\alpha$  は特に細胞増殖や生存に深く関与しており、がん化の初期段階から重要な働きをしている。一方、他のアイソフォームは免疫機能や代謝調節など、がん化とは異なる生理機能に関与している。そのため、PI3K  $\alpha$  のみを選択的に阻害できれば、がん細胞の増殖は抑制できる一方で、正常な生理機能への影響は最小限に抑えられると考えられている。



# 乳がんにおける *PIK3CA* 遺伝子変異の状況

- CDK4/6阻害薬に対する抵抗性をもたらす機序として、PI3K/AKT/哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）経路などの増殖因子シグナル伝達経路のアップレギュレーション等が挙げられる<sup>1-2)</sup>
- HR陽性乳がん患者の約40%は、PI3K経路のアップレギュレーションをもたらす *PIK3CA* 遺伝子変異陽性の腫瘍を有していることが報告されている<sup>3-4)</sup>
- PI3K経路の活性化は、術後補助内分泌療法後の予後不良を予測することが示されている<sup>5)</sup>



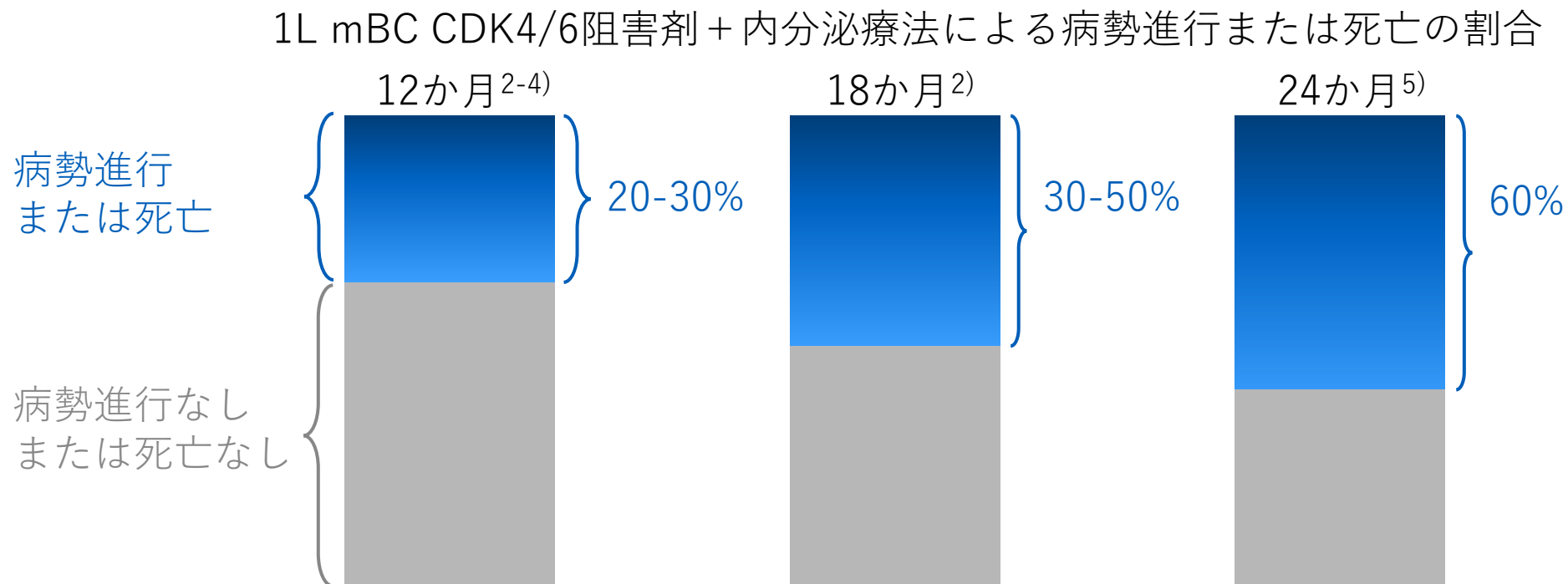
| 乳がんサブタイプ <sup>6-8)</sup> | <i>PIK3CA</i> 遺伝子変異率 |
|--------------------------|----------------------|
| HR+                      | 約35-40%              |
| HER2+                    | 約23-31%              |
| トリプルネガティブ                | <16%                 |

1) O'Leary B, et al. Cancer Discov. 2018;8(11):1390-403, 2) Portman N, et al. Endocr Relat Cancer. 2019;26(1):R15-R30. 3) Saal LH, Holm K, Maurer M, et al. Cancer Res 2005;65:2554-9., 4) Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, et al. Cancer Res 2008;68:6084-91., 5) Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al. J Clin Invest 2010;120:2406-13., 6) Anderson EJ, et al. Int J Breast Cancer 2020; 2020:3759179, 7) LoRusso PM, et al. J Clin Oncol 2016; 34:3803-3815, 8) Martínez-Sáez O, et al. Breast Cancer Res 2020; 22:45.



# CDK4/6阻害剤＋内分泌療法による病勢進行等の割合

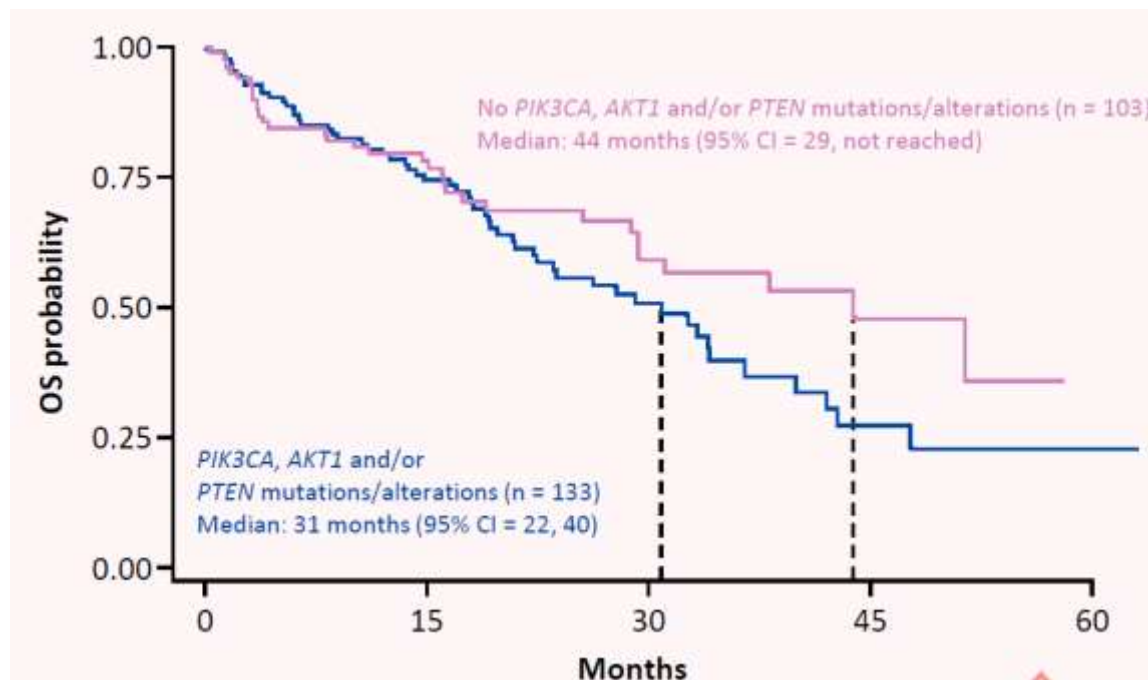
- CDK4/6阻害剤＋内分泌療法は、HR陽性HER2陰性mBCの1Lの標準治療の1つである<sup>1)</sup>
- 1L mBCにおいてCDK4/6阻害剤＋内分泌療法による治療を受けた患者の約20%～30%で12か月後に病勢進行または死亡が認められることが示されており<sup>2-4)</sup>、18か月後には約30%～50%に上昇する<sup>2)</sup>



1) 乳がん診療ガイドライン2022年版, 2) De Laurentiis M, et al. SABCS 2019 (Poster P3-11-25), 3) Suzuki DA, et al. JCO Glob Oncol 2024; 10:e2300484, 4) Nozawa K, et al. Breast Cancer 2023; 30:657-665, 5) Brufsky A, et al. Clin Breast Cancer 2019; 19:317-325.

# *PIK3CA* 遺伝子変異陽性乳がんは、より予後が悪い

- HR陽性、HER2陰性mBCを対象とした11の臨床試験のメタ解析によると、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性の患者は変異のない患者に比べて、全生存期間（OS）が- 8.4か月（95% CI: -13.4, -3.5）と短い<sup>1)\*</sup>
- HR陽性、HER2陰性mBCにおいて、*PIK3CA*/*AKT*/*PTEN* 遺伝子変異ありの患者は変異のない患者に比べて1L治療開始からのOSの中央値が短い（31か月 vs. 44か月）ことが示唆された（米国）<sup>2)</sup>



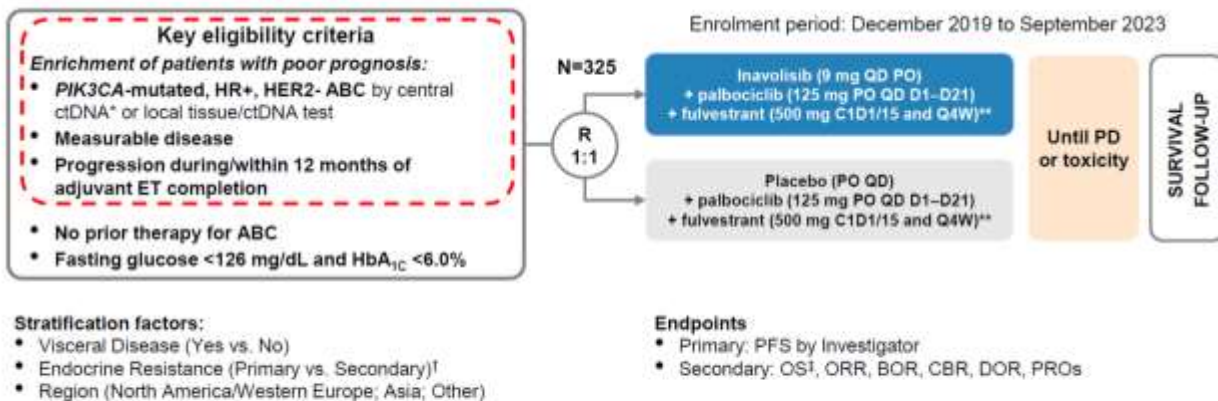
\* Unadjusted meta-regression model、HR: ホルモン受容体、HER2: ヒト上皮細胞増殖因子受容体2、mBC: 手術不能又は再発乳がん、OS: 全生存期間

1) Fillbrunn M, et al. BMC Cancer 2022; 22:1002、2) Park L, et al. ASCO 2024 (Poster 1041).

# inavolisibの海外第III相臨床試験 (INAVO120)

- PIK3CA 遺伝子変異陽性のHR+HER2- 再発乳がんにおいて、CDK4/6阻害剤と抗エストロゲン受容体作用薬との併用による新たな標準分子標的薬になることが期待される

## 【試験デザイン】



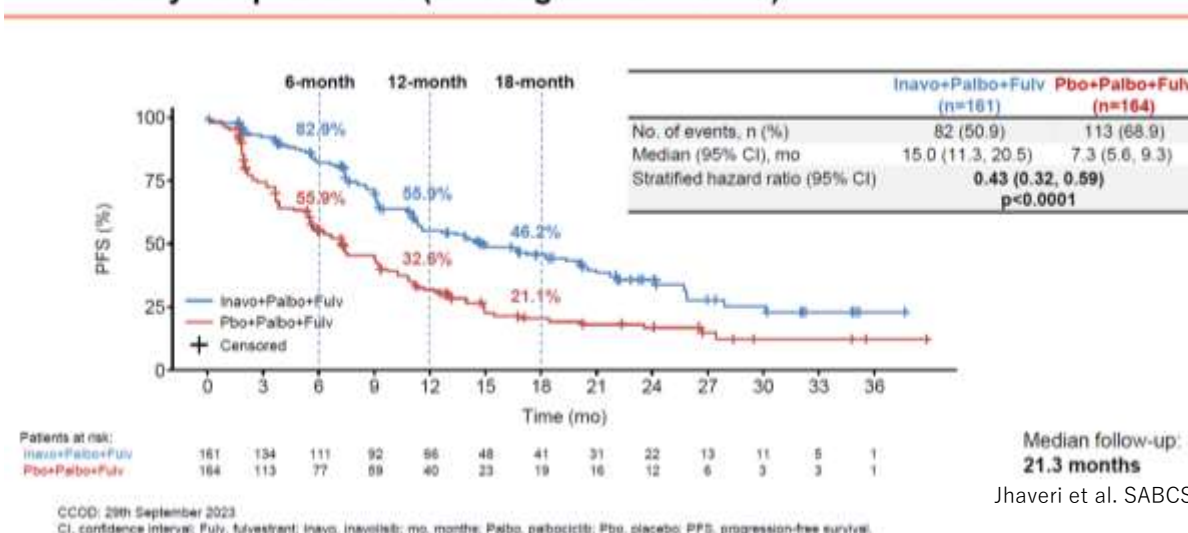
\* Central testing for PIK3CA mutations was done on ctDNA using FoundationOne®Liquid (Foundation Medicine). In China, the central ctDNA test was the PredictiveCARE NGS assay (Huida). † Defined per 4th European Society of Oncology (ESO)-European Society for Medical Oncology (ESMO) International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. ‡ Primary: relapse while on the first 2 years of adjuvant ET; Secondary: relapse while on adjuvant ET after at least 2 years or relapse within 12 months of completing adjuvant ET. † OS testing only if PFS is positive; interim OS analysis at primary PFS analysis.

\*\* Pre-menopausal women received ovarian suppression. ctDNA, circulating tumor DNA; R, randomized; †, Cardozo F, et al. *Ann Oncol* 2018;29:1634-1657.

- PIK3CA 遺伝子変異陽性のHR+HER2- 再発乳がんが対象
  - ✓ 1Lのうち術後内分泌療法実施中／完了後12カ月以内に再発した予後の悪いセグメント
- 上記セグメントに対するSoCの1つであるパルボシクリブ+フルベストラントに対するInavolisibの上乗せレジメンを比較評価

## 【試験結果】

### Primary endpoint: PFS (investigator-assessed)

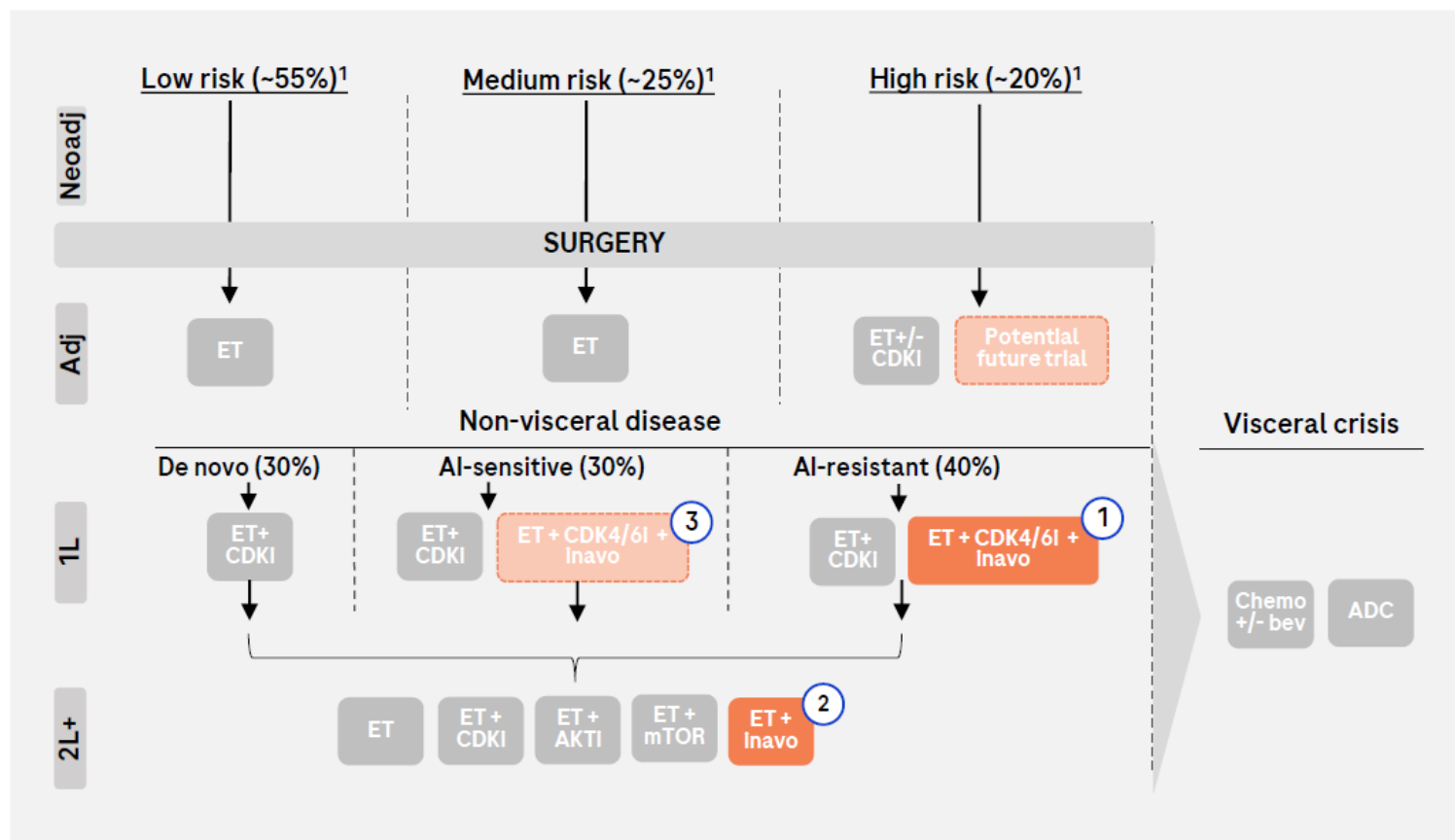


Jhaveri et al. SABCS 2023

- 主要評価項目を達成し、統計的に有意かつ臨床的に意味のあるPFSの改善が認められた（15.0カ月vs 7.3カ月、ハザード比 0.43 [95%信頼区間:0.32, 0.59] ; p<0.0001)
- 全生存期間は未成熟であったが、明らかな傾向が認められた（ハザード比 0.64、 [95%信頼区間:0.43, 0.97] ;p=0.0338)
- Inavolisib+パルボシクリブ+フルベストラントの安全性及び忍容性プロファイルが管理可能であることが確認。主な副作用は好中球減少症、口内炎または粘膜炎、高血糖、下痢、発疹

# inavolisibの臨床試験と治療ライン等の概要

## Potential for inavolisib based regimen in *PIK3CA*m HR+ BC



inavo inavolisib

|   |                       |                                             |
|---|-----------------------|---------------------------------------------|
| ① | inavolisib (INAVO120) | 1L <i>PIK3CA</i> m HR+/HER2- mBC (内分泌療法抵抗性) |
| ② | inavolisib (INAVO121) | CDK4/6阻害剤既治療 <i>PIK3CA</i> m HR+/HER2- BC   |
| ③ | inavolisib (INAVO123) | 1L <i>PIK3CA</i> m HR+/HER2- mBC (内分泌療法感受性) |
|   | inavolisib (INAVO122) | 1L <i>PIK3CA</i> m HER2+ mBC                |

① 米国承認済／欧州申請済

1 Risk definitions vary according to guidelines and tools used: stage at diagnosis based on internal estimates using SEER data; AI=aromatase inhibitor, ET=endocrine therapy, eBC=early breast cancer, mBC=metastatic breast cancer, neoadj=neoadjuvant, adj=adjuvant

# inavolisibの期待される臨床上の位置づけ

- ***PIK3CA* 遺伝子変異陽性のHR陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳がんにおいて、CDK4/6阻害剤とSERDとの併用による新たな標準分子標的薬になり得る**
  - 海外第Ⅲ相臨床試験（WO41554）において、標準治療と比較して2倍を超えるPFSの改善が認められるとともに、パルボシクリブ及びフルベストラントとの3剤併用療法は管理可能な安全性プロファイルを有しており、inavolisibの優れたリスクベネフィットバランスが示された<sup>1)</sup>
- ***PIK3CA* 遺伝子変異陽性乳がんの新たな治療選択肢となり得る**
  - *PIK3CA/AKT/PTEN* 遺伝子変異ありの患者は変異のない患者に比べて予後が悪く新たな治療選択肢のニーズがある<sup>2-3)</sup>
  - PI3KはPI3K/AKT/mTORシグナル伝達経路において最も高頻度に変化するたんぱく質であり、より上流に位置するPI3Kを阻害することは、腫瘍の増殖にかかわるAKT/mTORやその他複数の下流シグナル伝達を抑制し抗腫瘍効果が期待される<sup>4-9)</sup>
  - 海外第Ⅲ相臨床試験（WO41554）の他、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性乳がんを対象とした複数の海外第Ⅲ相臨床試験が進行中であり、新たな治療選択肢となることが期待される
  - PI3K  $\alpha$  の触媒サブユニットであるp110  $\alpha$  キナーゼ活性を選択的に阻害し、かつp110  $\alpha$  変異タンパクの分解を促進するふたつの作用機序を有するため、*PIK3CA* 遺伝子変異がんにおいて他のPI3K阻害剤よりも効果的と期待される

# divarasib (RG6330)

divarasib ライフサイクルリーダー



# *KRAS G12C* 変異陽性がんの疫学情報

## ■ *KRAS G12C* 変異陽性がんは希少なドライバー遺伝子変異集団である

### 罹患・死亡等に係る情報

- 肺がんは世界で最も罹患数の多いがんの一つであり、日本国内の総患者数は約16.9万人<sup>1</sup>、年間の死亡者数は約7.6万人と推計される<sup>2</sup>。肺がんの患者さんのうち、約85～90%はNSCLCに分類される<sup>3</sup>。NSCLCは生命を脅かす重篤な疾患であり、日本におけるステージⅣのNSCLC患者さんの5年生存率は腺がんで8.0%、扁平上皮がんで3.5%と予後不良の疾患である<sup>4</sup>。
- KRAS G12C* 変異はNSCLC、消化器がんにおいて認められるドライバー変異のひとつである。海外と比較して日本人では発現頻度が低下することが示唆されており、NSCLC 非扁平上皮がんの4%程度、結腸直腸がんの3%程度の集団が*KRAS G12C* 変異を有すると推定される<sup>5,6</sup>。

### 疾患の特徴

- KRAS G12C* 変異陽性NSCLCの予後や化学療法の感受性については、悪いとするもの、変異の有無によって差がないとするものがあり見解は一貫しておらず、サブタイプにより異なるとの報告もある<sup>7,8,9</sup>
- KRAS G12C* 変異陽性NSCLCではPD-L1 発現が変異陰性と比較して高い傾向にあり<sup>10</sup>、免疫チェックポイント阻害薬の有効性も示されている<sup>11</sup>。



# ガイドライン上の位置づけ

- 国内の肺癌診療ガイドラインにおいては、IV期非小細胞肺がんの2次治療以降でKRAS G12C阻害剤ソトラシブ（2022年承認）が推奨されている。1次治療では承認されている阻害薬は無く、ドライバー遺伝子変異/転座陰性の初回治療に準ずることとされている

引用：肺癌診療ガイドライン2024年版

- 大腸がんにおいて国内で承認されているKRAS G12C阻害剤は無く、国内の大腸癌治療ガイドラインにおいても *KRAS G12C* 変異の有無に基づく治療の区別はない

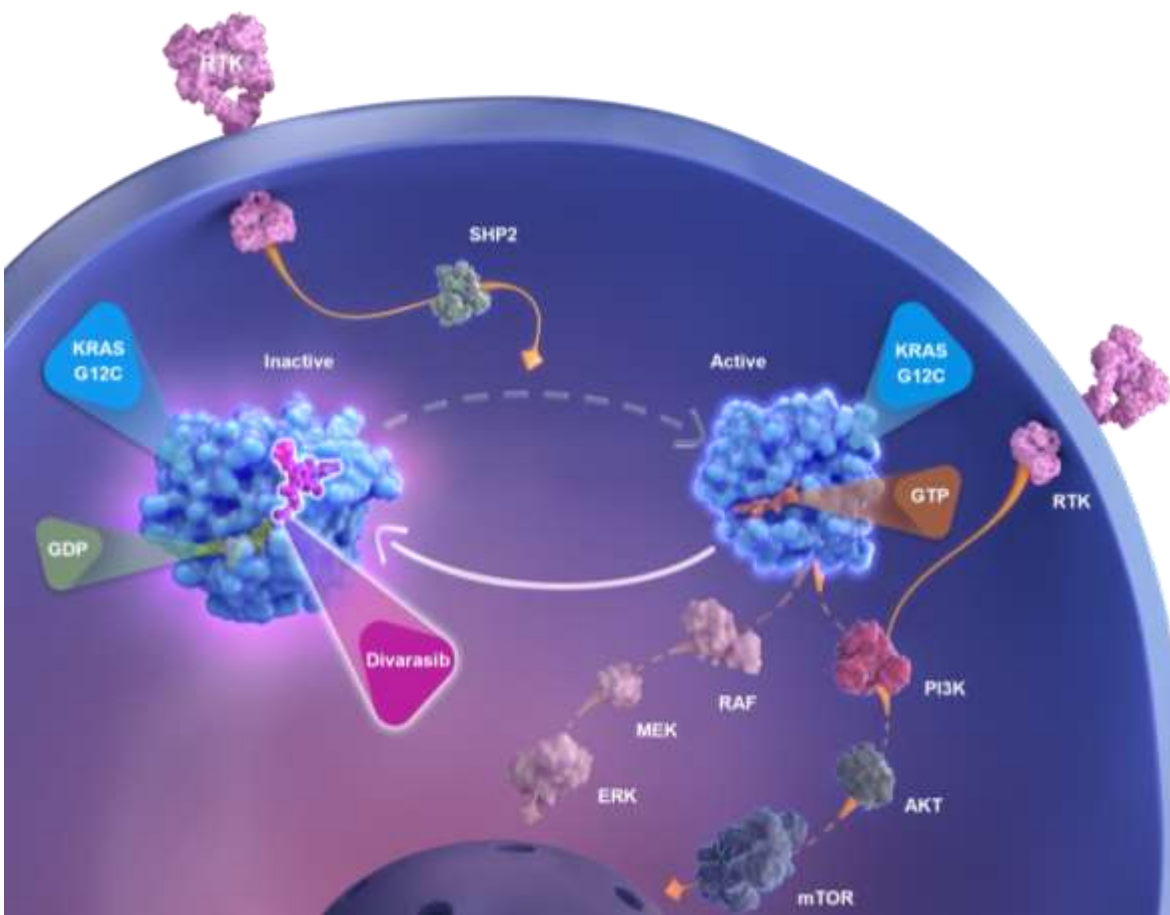
引用：大腸癌治療ガイドライン医師用 2024年版

# KRAS G12C阻害剤divarasisbの概要・作用機序

開発中の適応症

*KRAS G12C* 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん

イメージ図



- GTP結合型KRASは、MAPK及びPI3K経路を含む、細胞増殖、遊走及び生存に関わる下流のシグナル伝達経路を活性化する。KRAS G12C変異蛋白質は恒常的に活性化しており、発がんシグナルを増強することにより、制御不能ながん細胞増殖及び腫瘍形成が生じる
- divarasisbは経口投与可能なKRAS G12C選択的低分子化合物である。非臨床モデルにおいてKRAS G12C蛋白質に不可逆的に結合し不活性化状態に固定することによって、選択的にその機能を阻害する
- 非臨床モデルにおいて、ソトラシブ及びadagrasibよりも、強い細胞増殖阻害活性及び高い*KRAS G12C*変異細胞選択性を有することが示唆される

# 海外第I相臨床試験（G042144）結果

## ■ divarasib の忍容性と、良好な有効性が示唆されている

### 【試験の概要】

*KRAS G12C* 変異陽性の進行/転移性固形癌患者を対象に、divarasibの単独及び他の抗癌療法との併用投与における安全性、薬物動態及び有効性を評価する海外第Ia/Ib相臨床試験。主要評価項目は安全性、副次的評価項目は薬物動態と有効性。当該試験は用量漸増パート（50mg～400mg）および拡大コホートパートよりなり、全体で137例（非小細胞肺癌：60例、結腸直腸がん：55例、他固形がん：22例）が登録。

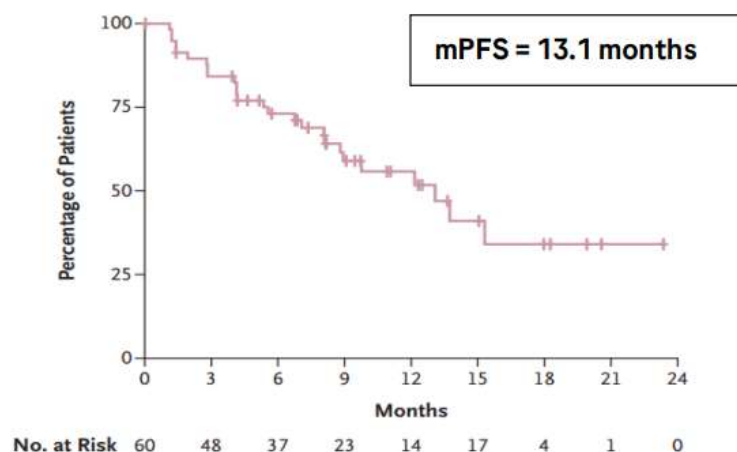
### 【試験結果】

#### 有効性

##### Overall response rates

| Indication<br>Regimen            | Confirmed ORR                       |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| 2L+ NSCLC<br>Monotherapy         | 53% (all doses)<br>56% (400mg dose) |
| 2L+ CRC<br>Monotherapy           | 29% (all doses)<br>36% (400mg dose) |
| 2L+ CRC<br>Divarasib + cetuximab | 62%                                 |

##### PFS (all doses) in 2L+ NSCLC monotherapy



#### 安全性

用量制限毒性は認められなかった。副作用は93%（127例）で認められ、主な副作用は、悪心（74%）、下痢（61%）、嘔吐（58%）、疲労（22%）、食欲減退（13%）であった。

# Krascendo 1試験デザイン

- 優れた抗腫瘍効果への期待を背景に、2 L mNSCLCを対象に、divarasibのソトラシブ/adagrasibに対する有効性の優越性を検証する第III相臨床試験を2024年10月より国内で開始

## Phase III Study

- 2L/3L/4L転移性NSCLC
- *KRAS G12C* 陽性
- PD-L1 All Comers
- ECOG PS 0-1
- プラチナ製剤併用化学療法及びIOによる治療歴を有する
- RECIST v1.1に基づく測定可能病変を有する

N~ 320

1:1

divarasib

層別因子：CNS転移の既往、*KEAP1*の有無、  
予定されている対照薬の選択肢

ソトラシブまたはadagrasib (各国の承認状況に応じる)

追跡調査

Primary endpoint: PFS

# 開発中の試験一覧

| 試験名           | 対象                                      | 申請予定年   |
|---------------|-----------------------------------------|---------|
| Krascendo 1試験 | <i>KRAS G12C</i> 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 | 2027年以降 |
| —             | 固形がん                                    | —       |

# avutometinib

avutometinib ライフサイクルリーダー

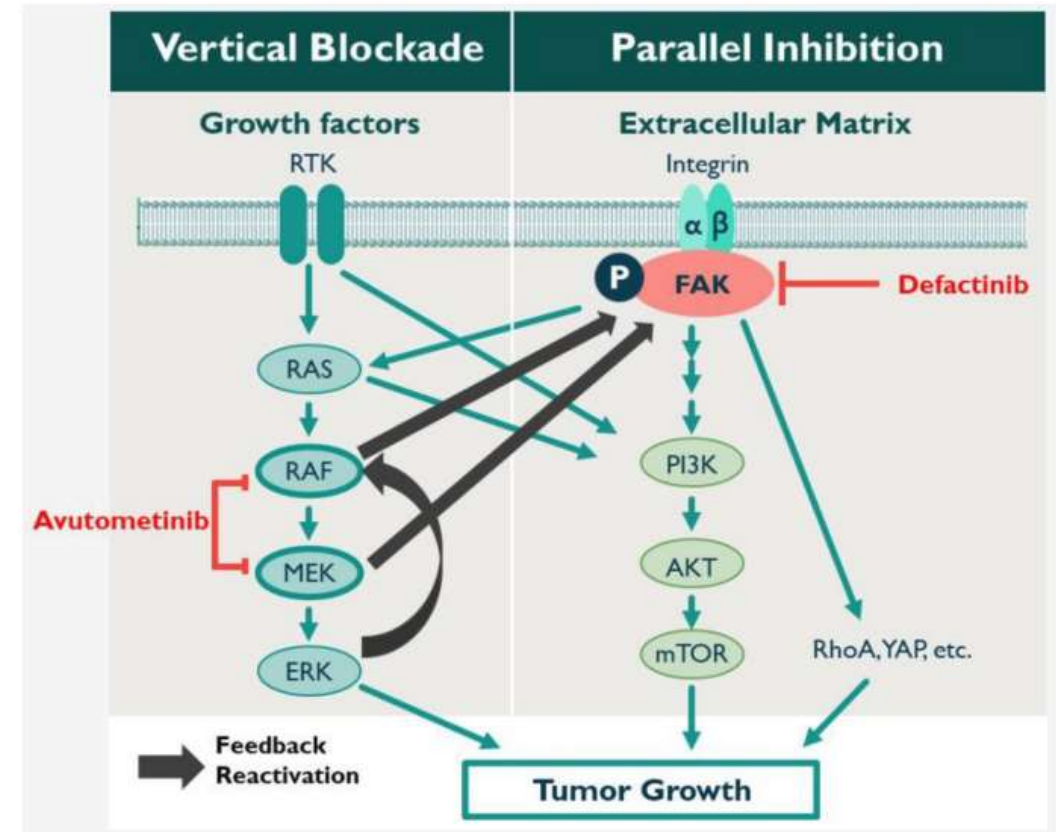
**岩澤 俊一郎**



# avutometinibによるRAS/MAPK経路阻害

## ■ avutometinibおよびdefactinibの併用により、RAS/MAPK経路における複数の耐性機序の抑制を期待

- 経口RAF/MEK clamp であるavutometinibは、MEKキナーゼ活性を効果的に阻害することに加え、上流にあるRAFによるフィードバック機構によるMEKの再活性化も阻害する<sup>1-3</sup>
- FAKは、MAPK経路の阻害に反応し活性化され、avutometinibのほか、RAF阻害剤及びMEK阻害剤によっても活性化される<sup>4,5</sup>
- 並行するシグナル伝達を阻害する経口選択的FAK阻害剤defactinibは、FAK阻害によりavutometinibの抗腫瘍効果を向上することが示されている<sup>6-8</sup>
- avutometinibおよびdefactinibの併用により、RAS/MAPK経路に依存する腫瘍の増殖を引き起こすシグナル伝達を効果的に阻害できる可能性があり、持続的な効果が期待される



1. Coma et al., AACR 2022; 2. Ishii et al., Cancer Res, 2013; 3. Lito et al., Cancer Cell, 2014; 4. Lubrano et al., AACR 2024; 5. Banerjee et al., AACR 2020; 6. Jones et al., Invest New Drugs 2015; 7. McNamara et al., Gynecol Oncol 2024; 8. Banerjee et al., ASCO 2023 (1,4,5,8 includes employees of Verastem oncology; 2,3 includes employees of Chugai Pharmaceutical)

ERK, extracellular signal-regulated kinase; FAK, focal adhesion kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; P, phosphate; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; RAS, rat sarcoma virus; RhoA, Ras homolog family member A; RTK, receptor tyrosine kinase; YAP, Yes-associated protein.

Grisham R, et al. Int J Gynecol Cancer 2024;0:1-7.

# 臨床試験一覧

試験/レジメン

Phase I

Phase II

Phase III

進捗状況

## 低悪性度漿液性卵巣がん

### RAMP 301

avutometinib + defactinib vs ICT

登録中

### RAMP 201

avutometinib + defactinib

2024/10に米国FDAへの承認申請  
提出完了、FDA申請受理は2024  
年末までを予定、FDA承認は  
2025年半ばの可能性

### RAMP 201J（日本国内で実施）

avutometinib + defactinib

登録中

## 非小細胞肺がん

### RAMP 203

avutometinib ± defactinib  
+ sotorasib（KRAS G12C阻害剤）

avutometinib + sotorasibの中間  
解析の更新データ: 2024/下期

## 膵管腺がん

### RAMP 205

avutometinib + defactinib +  
ゲムシタビン+nab-パクリタキセル

安全性・有効性の更新データ：  
2025/1Q

# 低悪性度漿液性卵巣がんについて

- 低悪性度漿液性卵巣がんは、高悪性度と二分される漿液性卵巣がんの一つで、高悪性度に比較して、希少で（10%未満）、進行例が少なくない
- 毎年1,000～2,000人（米国）、15,000～30,000人（全世界）が診断され、有病者数は6,000～8,000人（米国）、80,000人（全世界）と推計されている
- 増殖活性が低いため、比較的生存期間は長くなる一方、化学療法抵抗性が高い。多くが二次治療以降に移行するものの、治療薬は限られ、新規の薬剤が望まれている
- 現在は、主に高悪性度漿液性卵巣がん治療に基づく治療がされ、化学療法、抗血管新生薬などが挙げられる。低悪性度漿液性卵巣がんに対してはMEK阻害剤も考慮されるが、有害事象中止によりその効果は限定的である（海外データ）
- 再発症例では化学療法に対し抵抗性であり、米国で承認されている薬剤はない

# 海外第II相臨床試験（RAMP 201試験）の成績

## RAMP 201試験デザイン

再発低悪性度漿液性卵巣がんに対する経口RAF/MEK clampであるavutometinibと経口選択的FAK阻害剤であるdefactinibの併用による安全性と有効性を評価する、米国、欧州、イギリス、カナダで実施中の多施設共同第II相臨床試験。試験の第1部（パートA）では、全奏効率に基づき、avutometinibとdefactinibの併用またはavutometinib単剤による今後の開発レジメンを決定し、拡大相（パートBおよびC）では、推奨用量であるavutometinib（3.2 mgを週2回投与）とdefactinib（200 mgを1日2回投与）との併用による安全性および有効性を評価。

主要評価項目：盲検独立中央判定による奏効率

### 【パートA～Cの推奨用量投与例における成績】

#### 有効性

| 評価項目                   | 全体（109例）               | KRAS変異陽性（57例）          | KRAS変異陰性（52例）         |
|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| 主要評価項目                 |                        |                        |                       |
| 奏効率（95%CI）             | 31%<br>(23, 41)        | 44%<br>(31, 58)        | 17%<br>(8, 30)        |
| 副次的評価項目                |                        |                        |                       |
| 奏効期間<br>（中央値、95%CI）    | 31.1カ月<br>(14.8, 31.1) | 31.1カ月<br>(14.8, 31.1) | 9.2カ月<br>(5.5, 評価不能)  |
| 無増悪生存期間<br>（中央値、95%CI） | 12.9カ月<br>(10.9, 20.2) | 22カ月<br>(11.1, 36.6)   | 12.8カ月<br>(7.4, 18.4) |

CI：信頼区間、対象：RECISTv1.1で評価可能病変を有する患者

#### 安全性

| 主な副作用（115例） | 全体         | グレード3以上    |
|-------------|------------|------------|
| 悪心          | 77例（67.0%） | 3例（2.6%）   |
| CPK上昇       | 69例（60.0%） | 28例（24.3%） |
| 下痢          | 67例（58.3%） | 9例（7.8%）   |
| 末梢性浮腫       | 61例（53.0%） | 1例（0.9%）   |
| 疲労          | 50例（43.5%） | 3例（2.6%）   |
| 嘔吐          | 49例（42.6%） | 3例（2.6%）   |
| 霧視          | 47例（40.9%） | 0例         |

- 有害事象による中止率は12例（10%）
- 重篤な有害事象は通常投与中断により対処された
- 併用による投与は忍容だった

# 海外第III相臨床試験（RAMP 301試験）デザイン

## 適格基準

- ・ 確定されたLGSOC（低悪性度漿液性卵巣癌）
- ・ プラチナ併用療法後の再発症例
- ・ KRAS変異検査実施例（野生型 もしくは 変異型）
- ・ RECIST v1.1による測定可能病変を有する
- ・ MEK阻害薬による治療歴は許容
- ・ bevacizumabによる治療歴は許容

※実施国または地域：米国、欧州、イギリス、オーストラリア、カナダ、韓国

## ランダム化 1:1 n = ~270

### 層別化因子

- ・ KRAS変異の有無（野生型 vs. 変異型）
- ・ 前治療ライン数（1-3 vs.  $\geq 4$ ）
- ・ 地域（米国/欧州 vs. その他）

avutometinib + defactinib  
n = ~135

avutometinib 3.2 mg PO BIW  
defactinib 200 mg BID  
3weeks on, 1 week off

盲検下独立中央判定による  
病勢増悪後の  
クロスオーバーを許容

治験担当医師が選択した治療  
n = ~135

pegylated liposomal doxorubicin  
paclitaxel  
letrozole  
anastrozole

主要評価項目: 無増悪生存期間  
(RECIST v1.1による  
盲検下独立中央判定)

無増悪生存期間の逐次評価:

- 1) KRAS変異LGSOC
- 2) すべての再発低悪性度漿液性卵巣癌

### 副次評価項目:

全生存期間, 治験医師評価による  
無増悪生存期間, 客観的奏効率,  
奏効期間, 病勢コントロール率,  
安全性, 薬物動態,  
患者報告アウトカム

特に明記しない限り、腫瘍縮小効果に基づくすべての評価項目は、盲検下独立中央判定評価と治験医師評価の両方を用いて解析する。



# 低悪性度漿液性卵巣がんに対する開発状況

- 導出先のVerastem Oncology社より、KRAS変異陽性再発低悪性度漿液性卵巣がんに対するavutometinibおよびdefactinibのローリングサブミッションによる米国FDAへの新薬承認申請が完了。優先審査指定を希望。
  - FDA申請受理は2024年末までを予定、FDA承認は2025年半ばの可能性
  - RAMP 201試験の1年時データに基づく承認申請
  - FDAは、プラチナベースの化学療法を含む 1剤以上の前治療のある再発性低悪性度漿液性卵巣がんの治療薬として、avutometinibおよびdefactinibの併用に対し、Breakthrough Therapy指定。また同併用は、FDAより希少疾病用医薬品の指定済み
- 再発低悪性度漿液性卵巣がん（KRAS変異陽性・陰性含む）に対し実施中のRAMP 301試験は、初回適応の確認試験の位置づけであり、KRAS変異の有無によらず低悪性度漿液性卵巣がんに対し適応拡大を目指している。
- 低悪性度漿液性卵巣がんに対する併用投与を評価するため、日本でRAMP201J試験を開始。

# Appendix



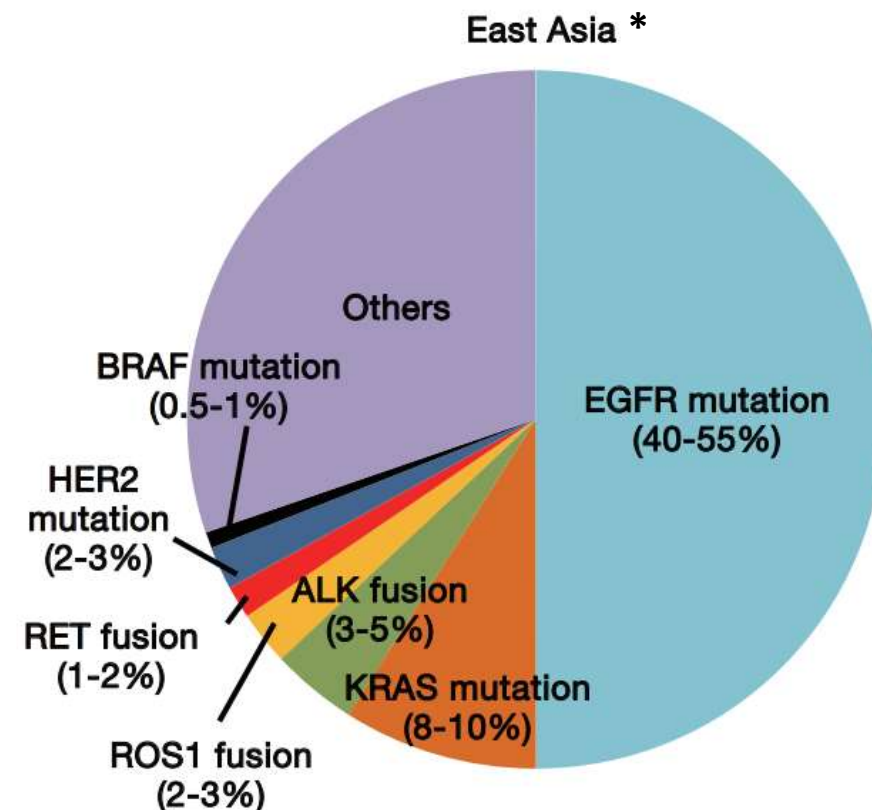
# アレセンサ

# 疾患情報

## 非小細胞肺癌における 手術検体のALK融合遺伝子の発現頻度

|             |                                                                                                                               |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肺がん<br>診断数  | <b>【国内】 120,759例 (2020年)</b><br>(男性 81,080例、女性 39,679例)<br><b>【Global*】 2,480,675例 (2022年)</b><br>(男性 1,572,045例、女性 908,630例) |
| 肺がん<br>死亡数  | <b>【国内】 76,663人 (2022年)</b><br>(男性 53,750人、女性 22,913人)<br><b>【Global*】 1,817,469例 (2022年)</b><br>(男性 1,233,241例、女性 584,228例)  |
| 5年相対<br>生存率 | <b>【国内】 34.9 % (2009 - 2011年)</b><br>(男性 29.5 %、女性 46.8 %)                                                                    |

\*Globalは日本含む



\* Pie charts showing the proportion of lung adenocarcinoma harboring aberrations in driver oncogenes. Data from patients in East Asia (Japan, Korea, and China) were generated by summarizing the results from previous reports (1-3).

1. Kohno T, et al.: Cancer Sci 2013;104:1396-400.
2. Pao W, et al.: Nat Med 2012;18:349-51.
3. Li T, et al.: J Clin Oncol 2013;31:1039-49.

Kohno T, et al.: Transl Lung Cancer Res. 2015; 4(2): 156-164.

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録) Available from: [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/cancer/12\\_lung.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/12_lung.html) (アクセス日: 2024年11月)

World Cancer Research Fund International, Lung cancer statistics <https://www.wcrf.org/cancer-trends/lung-cancer-statistics/> (アクセス日: 2024年11月)

# ガイドライン上の位置づけ

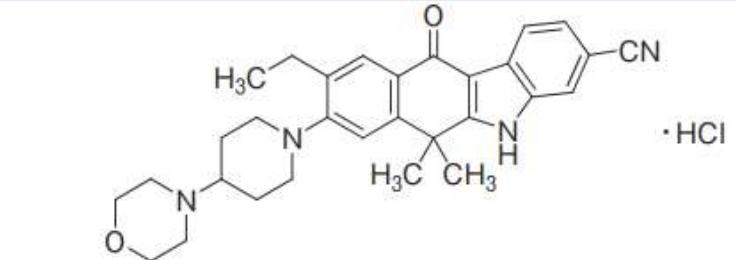
- アレセンサは国内の肺癌診療ガイドラインにおいて、以下の通り記載されている

## 【Ⅳ期 非小細胞肺癌】一次治療において強く推奨

引用：肺癌診療ガイドライン2024 Ⅳ期非小細胞肺癌 7-1-2. ALK融合遺伝子陽性

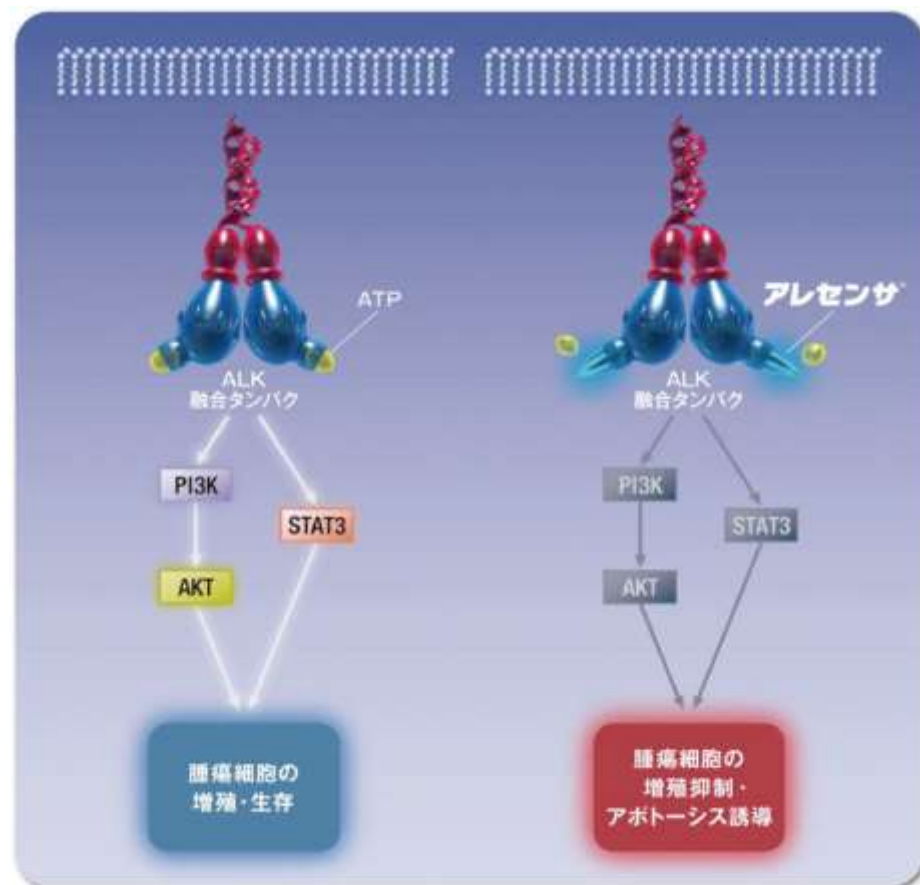
## 【周術期 非小細胞肺癌】Ⅱ-ⅢB期における術後補助療法において弱く推奨

引用：肺癌診療ガイドライン2024 周術期 4-2. 術後補助薬物療法

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 一般的名称：アレクチニブ塩酸塩 (Alectinib hydrochloride) (JAN)</li> <li>■ 化学名：9-Ethyl-6, 6-dimethyl-8-[4- (morpholin-4-yl) piperidin-1-yl]-11-oxo-6, 11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3carbonitrile Hydrochloride</li> <li>■ 分子式：C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCl</li> <li>■ 分子量：519.08</li> <li>■ 構造：ベンゾ[b]カルバゾール骨格を有する選択的ALK阻害剤</li> </ul>                                                           |
| 製剤           | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 150mgカプセル (1号カプセル)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 効能効果<br>用法用量 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌           <ul style="list-style-type: none"> <li>□ 通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。</li> </ul> </li> <li>■ ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法           <ul style="list-style-type: none"> <li>□ 通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</li> </ul> </li> <li>■ 再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫           <ul style="list-style-type: none"> <li>□ 通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。</li> </ul> </li> </ul> |

# 作用機序

- アレセンサは中外製薬が創製したALK（Anaplastic Lymphoma Kinase）チロシンキナーゼ阻害剤であり、選択的EML4-ALK 融合キナーゼを高選択的に阻害して腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスに導くことが期待される



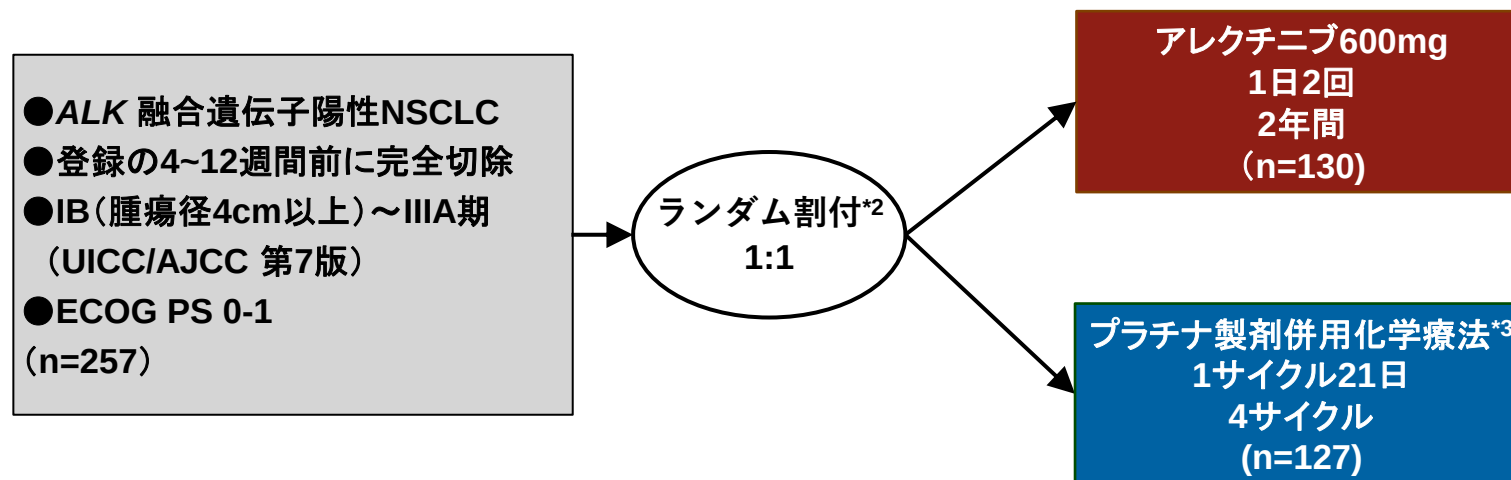
イメージ図

# 非小細胞肺癌を対象とした主な臨床試験

|                          | 術後補助療法                                       | 局所進行切除不能III期                              | 切除不能な進行・再発                                                                                         |
|--------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| グローバル試験<br>(日本含む) / 国内試験 | ALINA<br>・ グローバル第III相試験<br>・ 主要評価項目 (無病生存期間) | HORIZON-01<br>・ グローバル第I-III相試験<br>・ 試験実施中 | J-ALEX<br>・ 国内第III相試験<br>・ 主要評価項目 (無増悪生存期間)                                                        |
| グローバル試験<br>(日本以外)        | —                                            |                                           | ALEX<br>・ グローバル第III相試験<br>・ 主要評価項目 (無増悪生存期間)<br><br>ALESIA<br>・ グローバル第III相試験<br>・ 主要評価項目 (無増悪生存期間) |

## ALINA (1/4)

- IB（腫瘍径4cm以上）～IIIA期（UICC/AJCC 第7版）の*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）を完全切除した患者さんを対象として、術後補助療法としてアレクチニブとプラチナ製剤併用化学療法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、実薬対照、多施設共同、非盲検臨床試験



\*1 II-III期（N3を除く）（第9版）に相当

\*2 層別因子：病期分類（IB期〔腫瘍径4cm以上〕 vs. II期 vs. IIIA期），人種（アジア人 vs. 非アジア人）

\*3 治験責任（分担）医師より，以下のプラチナ製剤併用化学療法レジメンのいずれかが選択された

- ・ シスプラチン75mg/m<sup>2</sup> (Day 1) + ビノレルビン25mg/m<sup>2</sup> (Day 1, 8)
- ・ シスプラチン75mg/m<sup>2</sup> (Day 1) + ゲムシタビン1,250mg/m<sup>2</sup> (Day 1, 8)
- ・ シスプラチン75mg/m<sup>2</sup> (Day 1) + ペメトレキセド500mg/m<sup>2</sup> (Day 1)

シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には，シスプラチンをカルボプラチン AUC5  
又は6 mg・min/mL 相当量に変更可能とされた

※本試験を受けて国内で承認された効能・効果および用法用量

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

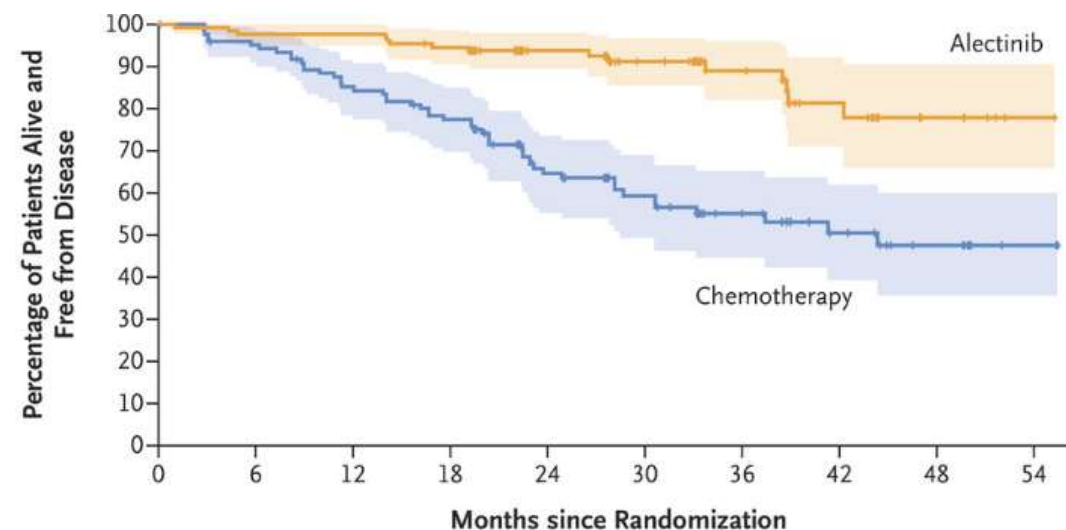
通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。  
ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する



# ALINA (2/4)

- 主要評価項目（無病生存期間 DFS）：中間解析時点（2023年6月26日データカットオフ）で、IB（腫瘍径4cm以上）～IIIA期（UICC/AJCC 第7版）のランダム化したすべての被験者（ITT集団）において、アレクチニブはプラチナ製剤ベースの化学療法と比較して、再発または死亡のリスクを76%低下させることを示し、化学療法に対するアレクチニブの優越性が検証された。

|                       | アレクチニブ群<br>(n=130) | 化学療法群<br>(n=127) |
|-----------------------|--------------------|------------------|
| イベントが認められた被験者数, n (%) | 15 (11.5%)         | 50 (39.4%)       |
| 死亡                    | 0                  | 1                |
| 再発                    | 15                 | 49               |
| DFS中央値 (月) (95%CI)    | NE (NE, NE)        | 41.3 (28.5, NE)  |
| 層別*1HR (95%CI)        | 0.24 (0.13, 0.43)  |                  |
| p値 (層別*2log-rank検定)   | p<0.0001           |                  |



|              |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |
|--------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|
| No. at Risk  |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |
| Alectinib    | 130 | 123 | 123 | 118 | 74 | 55 | 39 | 22 | 10 | 3 |
| Chemotherapy | 127 | 112 | 98  | 89  | 55 | 41 | 27 | 18 | 11 | 2 |

\*1 層別Cox回帰モデルによる推定値

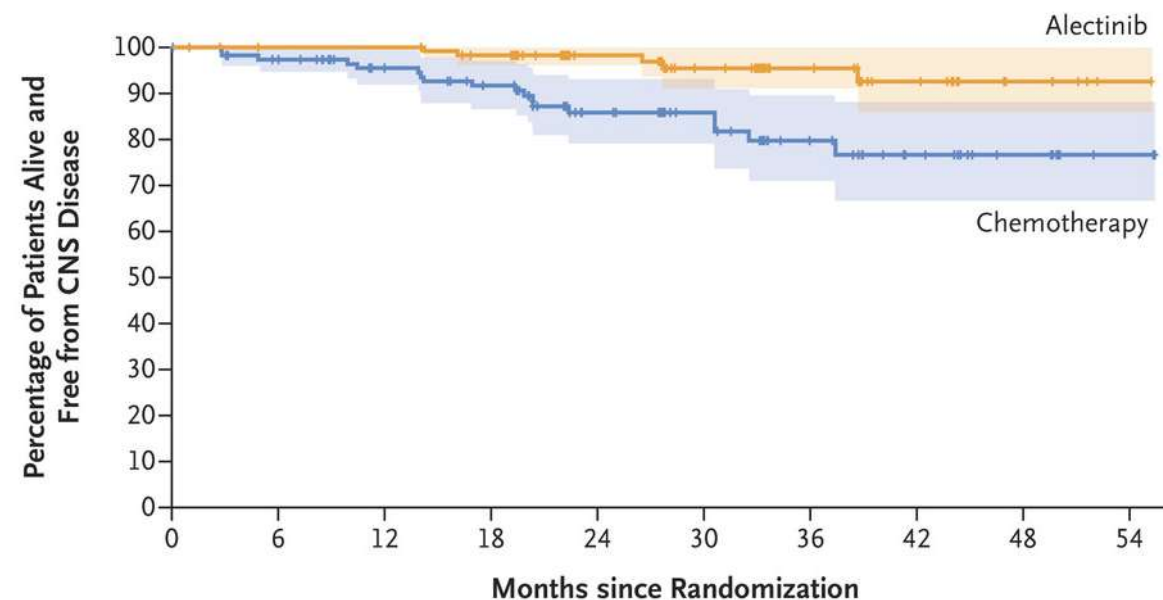
[層別因子：病期分類（IB期 [腫瘍径4cm以上] vs. II期 vs. IIIA期），人種（アジア人 vs. 非アジア人）]

\*2 両側有意水準：0.0077

## ALINA (3/4)

- 探索的評価項目（中枢神経系の無病生存期間 CNS-DFS）：中間解析時点で、IB（腫瘍径4cm以上）～IIIA期（UICC/AJCC 第7版）のITT集団におけるCNS-DFSについて、化学療法に対するアレクチニブのCNS-DFSのハザード比は0.22（95%CI：0.08-0.58）であった。

|                        | アレクチニブ群<br>(n=130) | 化学療法群<br>(n=127) |
|------------------------|--------------------|------------------|
| イベントが認められた被験者数, n (%)  | 5 (3.8%)           | 18 (14.2%)       |
| 死亡                     | 1                  | 4                |
| CNS再発                  | 4                  | 14               |
| CNS-DFS中央値 (月) (95%CI) | NE (NE, NE)        | NE (NE, NE)      |
| 層別*1HR (95%CI)         | 0.22 (0.08, 0.58)  |                  |



## No. at Risk

|              |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |
|--------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|
| Alectinib    | 130 | 124 | 124 | 118 | 74 | 55 | 39 | 22 | 10 | 3 |
| Chemotherapy | 127 | 113 | 98  | 90  | 57 | 43 | 27 | 18 | 11 | 2 |

\*1 層別Cox回帰モデルによる推定値

[層別因子：病期分類（IB期 [腫瘍径4cm以上] vs. II期 vs. IIIA期），人種（アジア人 vs. 非アジア人）]

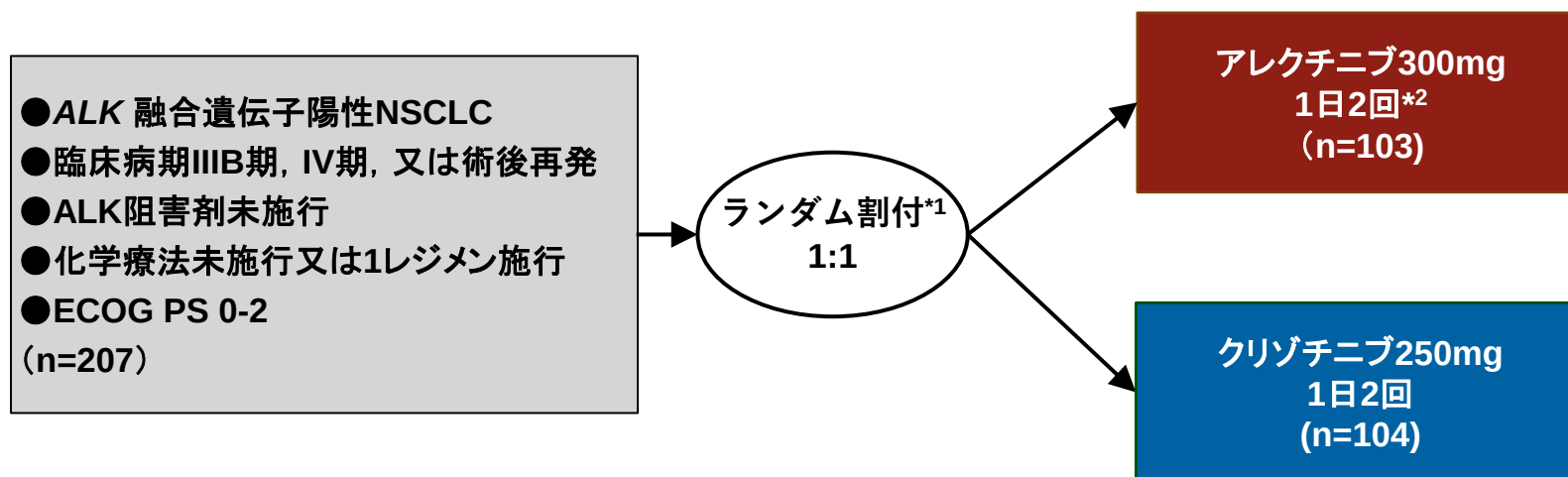
## ALINA (4/4)

- 治験薬投与期間の差を反映して、安全性解析対象集団のフォローアップ期間の中央値は、アレクチニブ群24.84カ月（範囲：1.1～26.2カ月）、化学療法群3.71カ月（範囲：1.6～5.3カ月）。有害事象が1件以上発現した被験者の割合は、化学療法群と同程度であった。
- 主な有害事象は、アレクチニブ群ではクレアチンキナーゼ値の上昇（43.0%）と便秘（42.2%）、化学療法群では吐き気（72.5%）と食欲減退（29.2%）であった。

|               | アレクチニブ群<br>(n=128) | 化学療法群<br>(n=120) |
|---------------|--------------------|------------------|
| 例数 (%)        |                    |                  |
| 全有害事象         | 126 (98.4%)        | 112 (93.3%)      |
| Grade3以上の有害事象 | 38 (29.7%)         | 37 (30.8%)       |
| 死亡に至った有害事象    | 0                  | 0                |
| 重篤な有害事象       | 17 (13.3%)         | 10 (8.3%)        |
| 投与中止に至った有害事象  | 7 (5.5%)           | 15 (12.5%)       |
| 休薬に至った有害事象    | 35 (27.3%)         | 22 (18.3%)       |
| 減量に至った有害事象    | 33 (25.8%)         | 12 (10.0%)       |

# J-ALEX (1/4)

- **ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象として、クリゾチニブに対するアレクチニブの有効性及び安全性を比較する多施設共同非盲検ランダム化国内第III相試験**



\*1 層別因子：ECOG PS (0/1 vs. 2) , 化学療法施行歴 (0 vs. 1) , 臨床病期 (IIIB期/IV期 vs. 術後再発)

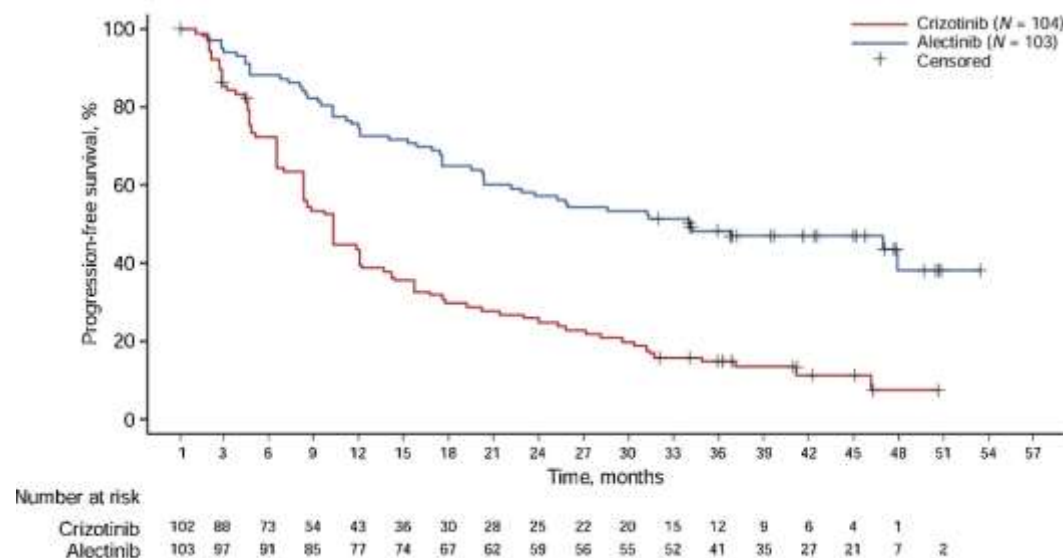
\*2 ALEX試験の投与量は、アレクチニブ600mg1日2回

※本試験を受けて国内で承認された効能・効果および用法用量

〈ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉  
通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する

## J-ALEX (2/4)

- 無増悪生存期間（PFS）の最終解析時点（2018年6月30日データカットオフ）で、フォローアップ期間中央値はアレクチニブ群で42.4カ月、クリゾチニブ群で42.2カ月であった（主要評価項目）。
- 増悪又は死亡のイベントはアレクチニブ群で56件、クリゾチニブ群で89件認められ、クリゾチニブに対するアレクチニブのPFSのハザード比\*1は0.37（95%CI：0.26-0.52）であった。
- PFS中央値はアレクチニブ群で34.1カ月（95%CI：22.1カ月-推定不能）、クリゾチニブ群で10.2カ月（95%CI：8.3-12.0カ月）であった。

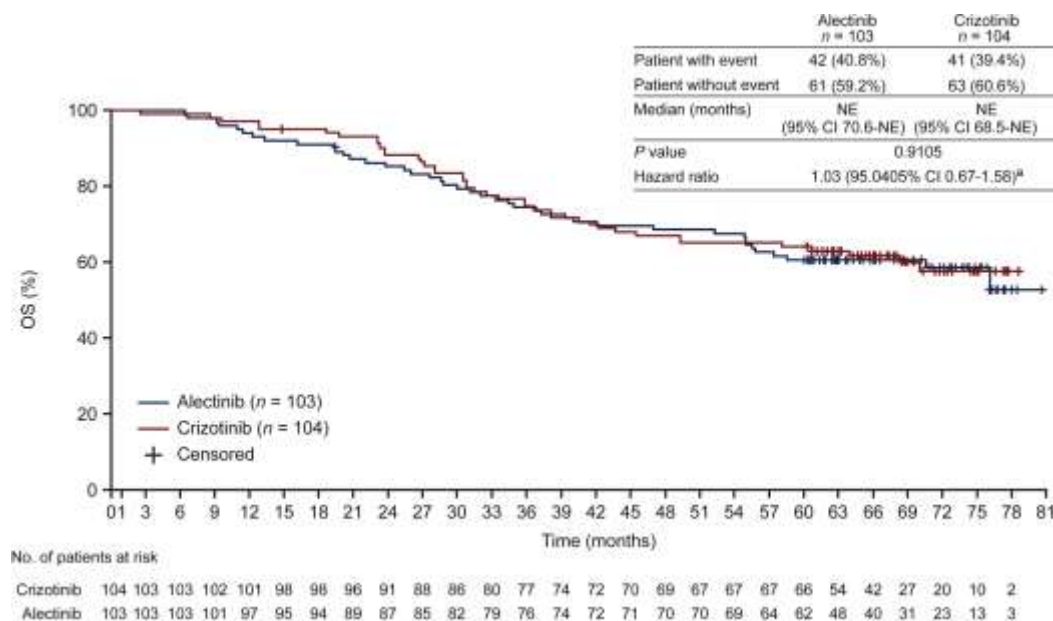


\*1 層別Cox比例ハザードモデルによる推定値

[層別因子： ECOG PS（0/1 vs. 2）， 化学療法施行歴（0 vs. 1）， 臨床病期（IIIB期/IV期 vs. 術後再発）]

# J-ALEX (3/4)

- 全生存期間（OS）の最終解析時点で、フォローアップ期間中央値はアレクチニブ群で68.6カ月、クリゾチニブ群で68.0カ月であった。（副次的評価項目）
- 死亡のイベントはアレクチニブ群で42件、クリゾチニブ群で41件認められ、クリゾチニブに対するアレクチニブのOSのハザード比\*<sup>1</sup>は1.03（95.0405%CI：0.67-1.58）であり、統計学的な有意差を認めなかった。（検定の手順終了）
- OS中央値はアレクチニブ群で未達（95%CI：70.6カ月-推定不能）、クリゾチニブ群で未達（95%CI：68.5カ月-推定不能）であった。



\*1 O'Brien-Flemingの棄却限界値：P<0.049595

Hotta K, et al. ESMO Open. 2022 Aug;7(4):100527.

[COI] 本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。



## J-ALEX (4/4)

- Grade3以上の主な有害事象は、アレクチニブ群ではクレアチンホスホキナーゼ増加及び間質性肺疾患〔各5例（4.9%）〕であり、クリゾチニブ群では好中球数減少〔20例（19.2%）〕及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔14例（13.5%）〕であった。

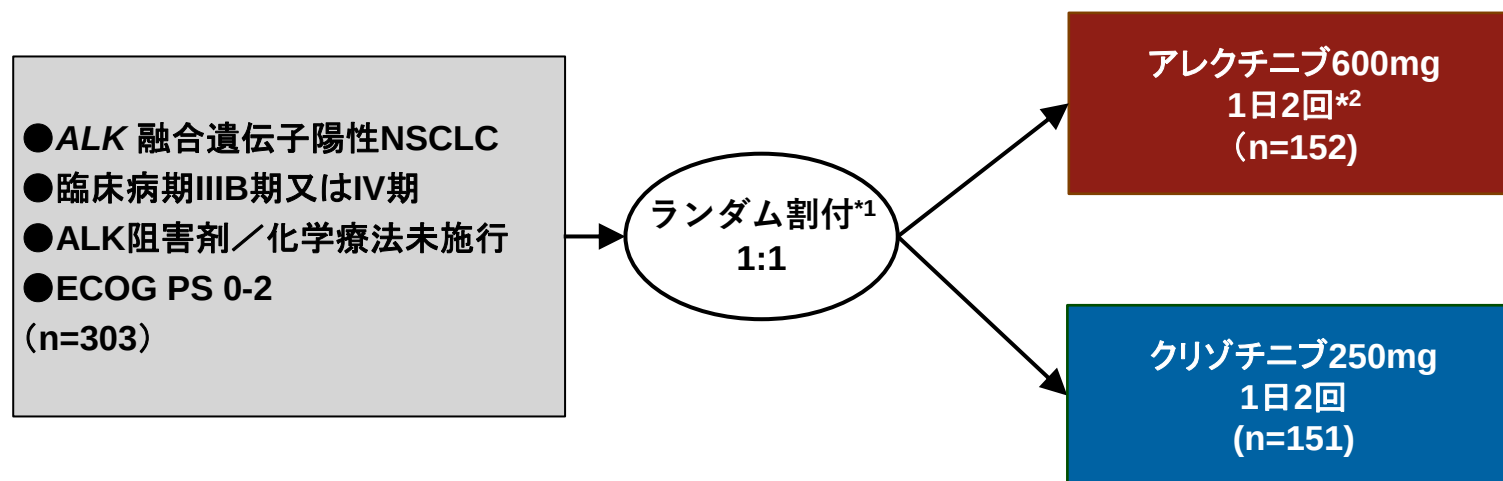
## PFSの最終解析時点の安全性概要

|               | アレクチニブ群<br>(n=103) | クリゾチニブ群<br>(n=104) |
|---------------|--------------------|--------------------|
| 例数 (%)        |                    |                    |
| 全有害事象         | 101 (98.1%)        | 104 (100.0%)       |
| Grade3以上の有害事象 | 38 (36.9%)         | 63 (60.6%)         |
| 死亡に至った有害事象    | 0                  | 0                  |
| 重篤な有害事象       | 28 (27.2%)         | 30 (28.8%)         |
| 投与中止に至った有害事象  | 12 (11.7%)         | 24 (23.1%)         |
| 休薬に至った有害事象    | 35 (34.0%)         | 70 (67.3%)         |



## ALEX (1/4)

- *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象として、クリゾチニブに対するアレクチニブの有効性及び安全性を比較する多施設共同非盲検ランダム化海外第III相試験

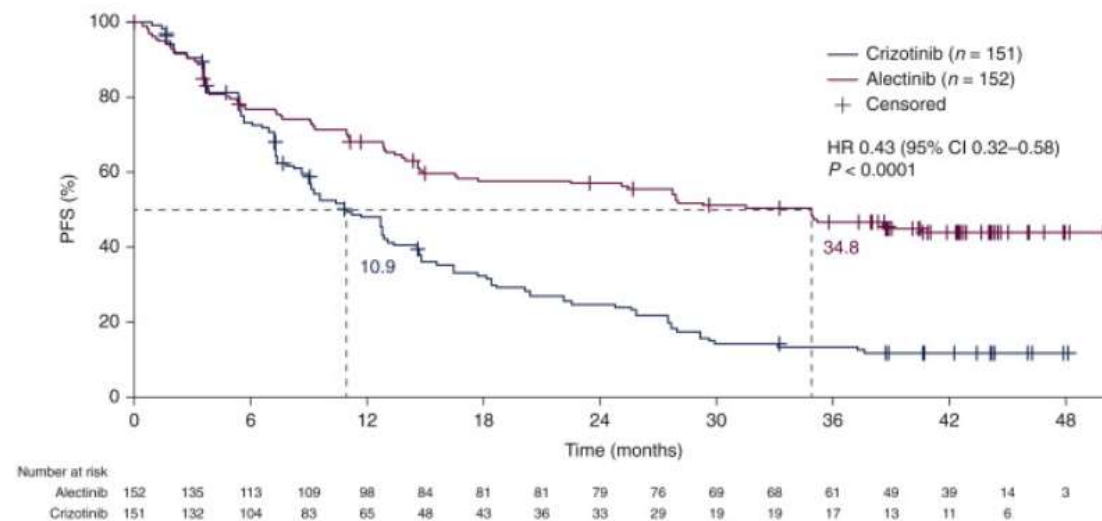


\*1 層別因子：ベースライン時における中枢神経系転移（有 vs. 無），人種（アジア人 vs. 非アジア人），ECOG PS（0/1 vs. 2）

\*2 本試験に基づき海外で承認された用量は、国内で承認されていない

## ALEX (2/4)

- 無増悪生存期間（PFS）の最終解析時点（2018年11月30日データカットオフ）で、フォローアップ期間中央値はアレクチニブ群で37.8カ月、クリゾチニブ群で23.0カ月であった。（主要評価項目）
- 増悪又は死亡のイベントはアレクチニブ群で81件、クリゾチニブ群で122件認められ、クリゾチニブに対するアレクチニブのPFSのハザード比は0.43（95%CI：0.32-0.58）であった。
- PFS中央値はアレクチニブ群で34.8カ月（95%CI：17.7カ月-推定不能）、クリゾチニブ群で10.9カ月（95%CI：9.1-12.9カ月）であった。

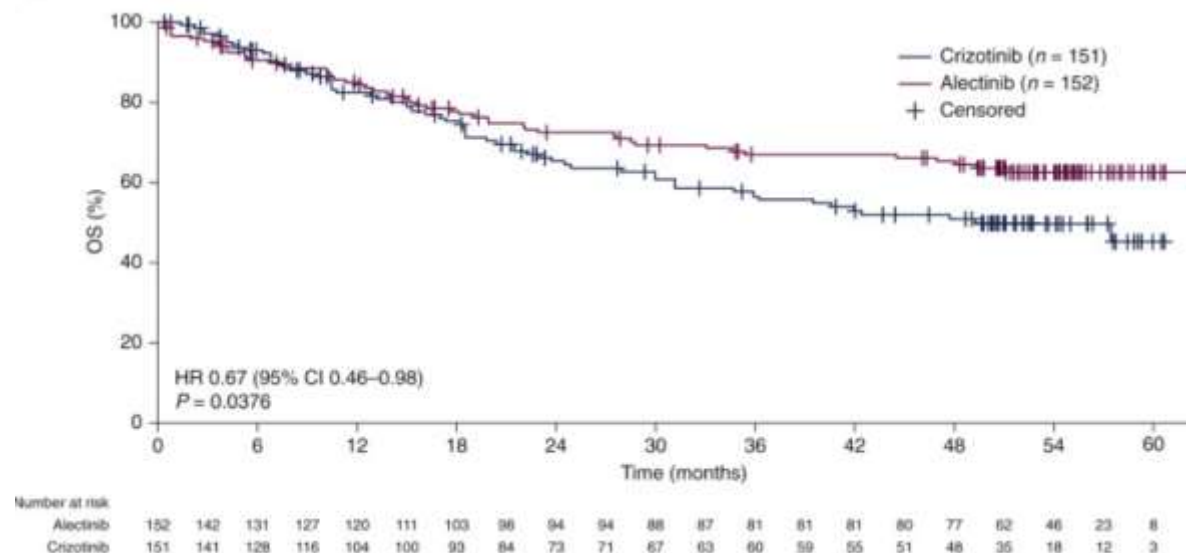


Mok T, et al. Ann Oncol. 2020 Aug;31(8):1056-1064.

〔COI〕本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援により行われた。著者には F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社より資金提供を受けた者が含まれる。著者のうち、5名はF. Hoffmann-La Roche社の社員である。

## ALEX (3/4)

- 全生存期間（OS）のアップデート解析時点（2019年11月29日データカットオフ）で、フォローアップ期間中央値はアレクチニブ群で48.2カ月、クリゾチニブ群で23.3カ月であった。（副次的評価項目）
- 死亡のイベントはアレクチニブ群で51件、クリゾチニブ群で62件認められ、クリゾチニブに対するアレクチニブのOSのハザード比は0.67（95%CI：0.46-0.98）であった。
- OS中央値はアレクチニブ群で未達、クリゾチニブ群で57.4カ月（95%CI：34.6カ月-推定不能）であった。



Mok T, et al. Ann Oncol. 2020 Aug;31(8):1056-1064.

〔COI〕本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援により行われた。著者には F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社より資金提供を受けた者が含まれる。著者のうち、5名はF. Hoffmann-La Roche社の社員である。

## ALEX (4/4)

- Grade3以上の有害事象、投与中止／休薬／減量に至った有害事象を発現した患者の割合は、各群で同程度であった。
- Grade3以上の主な有害事象は、アレクチニブ群では貧血（5.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.6%）、及び肺炎（4.6%）であり、クリゾチニブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10.6%）、好中球減少症（5.3%）、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.0%）であった。

## OSのアップデート解析時点の安全性概要

|               | アレクチニブ群<br>(n=103) | クリゾチニブ群<br>(n=104) |
|---------------|--------------------|--------------------|
| 例数 (%)        |                    |                    |
| 全有害事象         | 147 (96.7%)        | 147 (97.4%)        |
| Grade3以上の有害事象 | 79 (52.0%)         | 85 (56.3%)         |
| 死亡に至った有害事象    | 7 (4.6%)           | 7 (4.6%)           |
| 重篤な有害事象       | 59 (38.8%)         | 48 (31.8%)         |
| 投与中止に至った有害事象  | 22 (14.5%)         | 22 (14.6%)         |
| 休薬に至った有害事象    | 40 (26.3%)         | 40 (26.5%)         |
| 減量に至った有害事象    | 31 (20.4%)         | 30 (19.9%)         |

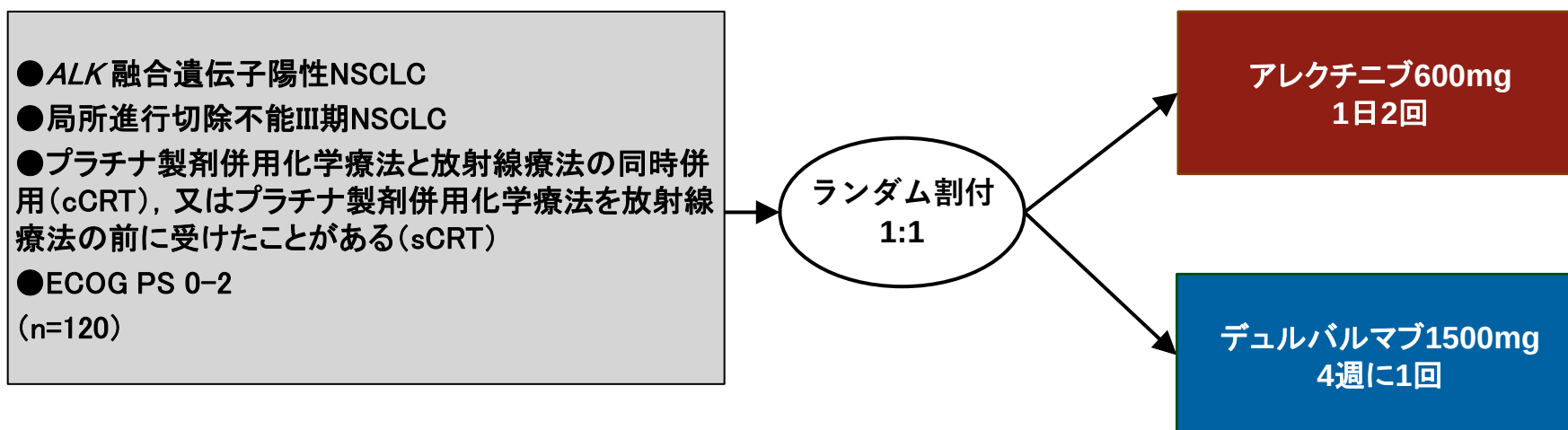
Mok T, et al. Ann Oncol. 2020 Aug;31(8):1056-1064.

〔COI〕本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援により行われた。著者には F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社、中外製薬株式会社より資金提供を受けた者が含まれる。著者のうち、5名はF. Hoffmann-La Roche社の社員である。

# HORIZON-01

- 局所進行切除不能III期NSCLC患者を対象とした各コホートにおける複数の治療の有効性及び安全性を評価する試験

## A1コホート



# 臨床上的位置付け

## ■ *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

- J-ALEX試験の結果、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対するアレクチニブの臨床的有用性が示され、アレクチニブは当該患者に対する治療選択肢の1つとして考えられる

## ■ *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

- ALINA 試験の結果、IB（腫瘍径4cm以上）～IIIA期の*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLCの術後患者に対するアレクチニブの臨床的有用性が示され、アレクチニブは当該患者に対する治療選択肢の1つとして考えられる

# テセントリク



## 製品概要

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1ヒト化モノクローナル抗体アテゾリズマブ（遺伝子組換え） 注

テセントリク点滴静注840mg／テセントリク点滴静注1200mg

### 効能又は効果

〈テセントリク点滴静注1200mg〉

- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
- 進展型小細胞肺癌
- 切除不能な肝細胞癌

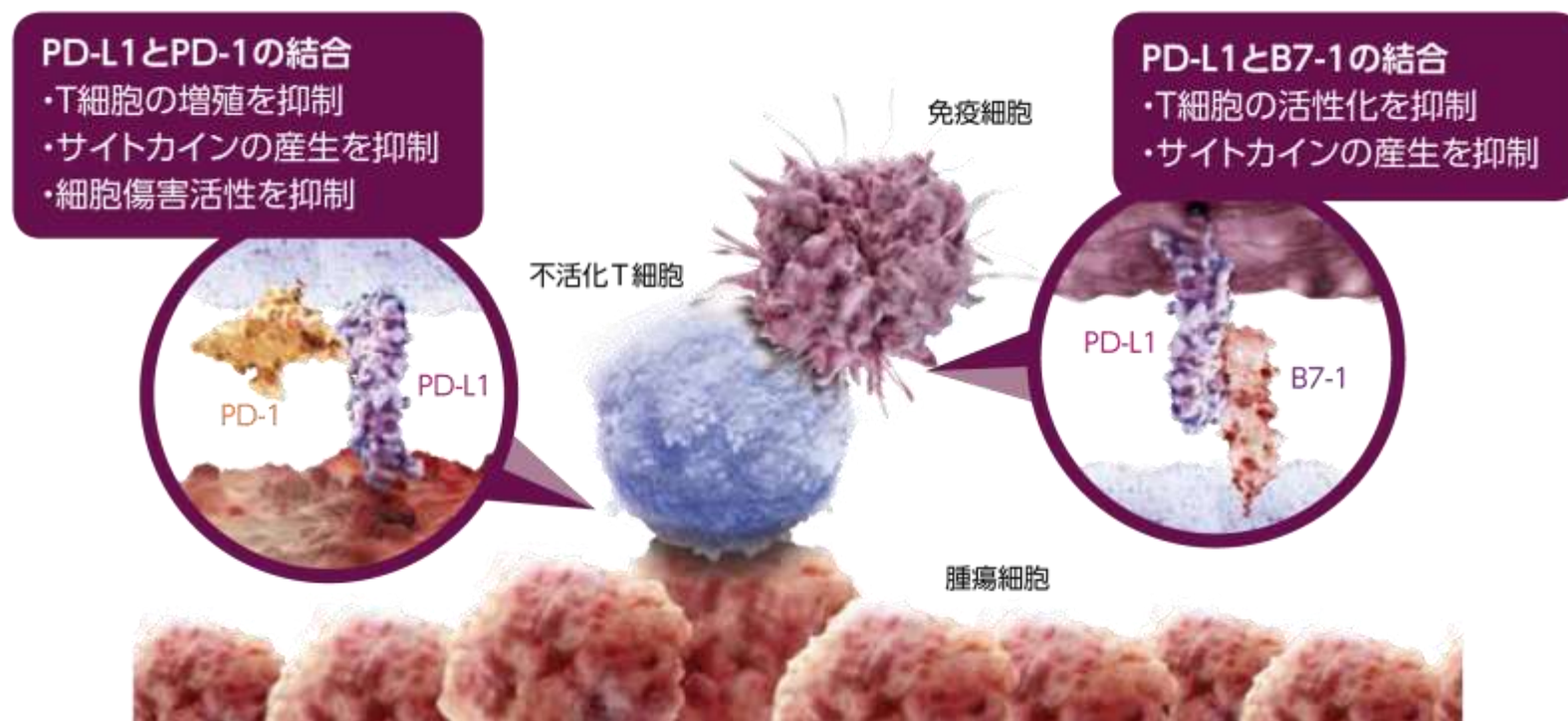
〈テセントリク点滴静注840mg〉

- PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌



# 作用機序 (1/2)

PD-L1は、主に腫瘍細胞又は免疫細胞に発現し、T細胞上のPD-1又はB7-1と結合することで、抑制性シグナルを伝達し、T細胞の活性化を制御する。腫瘍細胞は、PD-L1を発現することでT細胞の活性化を抑制し、免疫系からの攻撃を回避していると報告されている<sup>1,2)</sup>。



イメージ図

Blank C, et al.: Cancer Immunol Immunother, 2007; 56 (5) : 739-45. より作図  
Chen DS, et al.: Clin Cancer Res, 2012; 18 (24) : 6580-7. より作図

1) Blank C, et al.: Cancer Immunol Immunother, 2007; 56 (5) : 739-45.

2) Chen DS, et al.: Clin Cancer Res, 2012; 18 (24) : 6580-7.

【COI】著者にF. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にGenentech社の社員が含まれる。

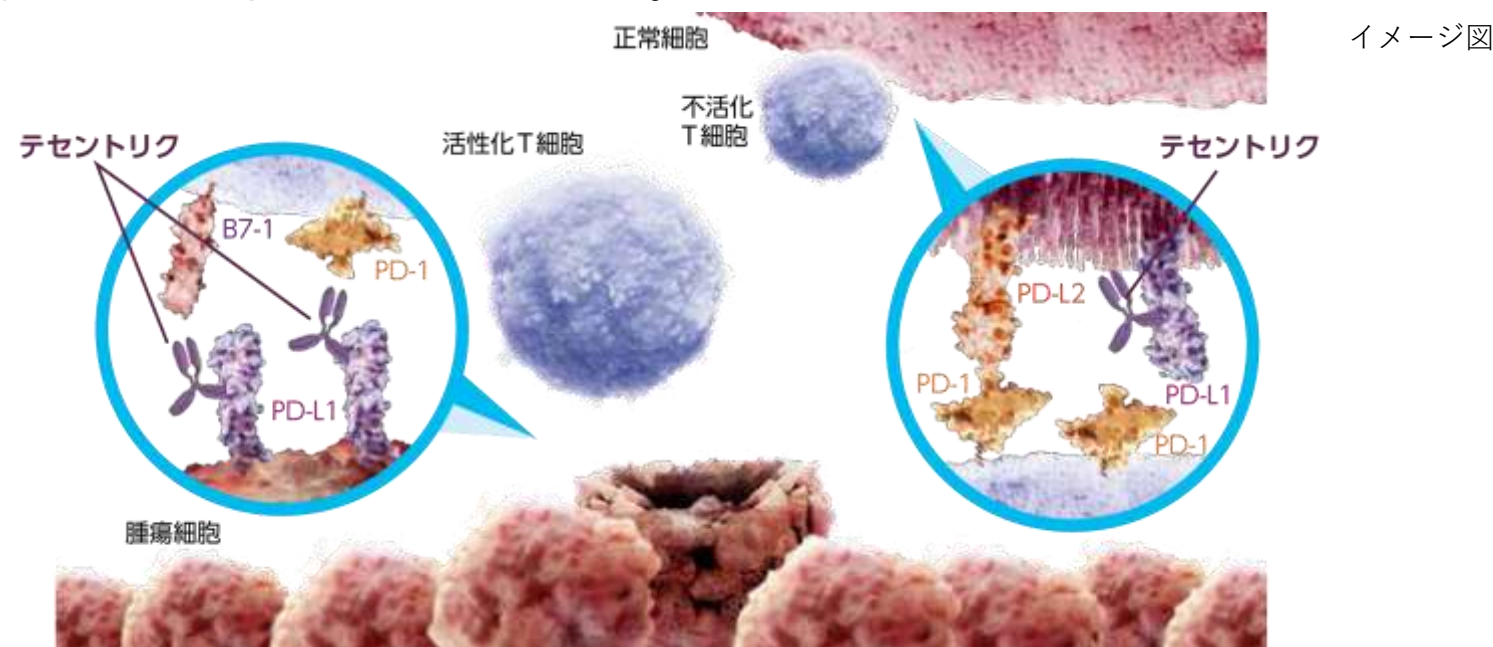
3) Cha E, et al.: Semin Oncol, 2015; 42 (3) : 484-7.

【COI】本研究はGenentech社の支援のもと実施された。また、著者にGenentech社の社員が含まれる。

## 作用機序 (2/2)

テセントリクは、このPD-L1を標的とするヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、PD-L1と結合することで、PD-L1/PD-1経路、PD-L1/B7-1経路に由来する抑制性シグナルを遮断し、T細胞の再活性化とそれに伴う抗腫瘍免疫応答を誘導し、T細胞による腫瘍細胞への攻撃を促進すると考えられる<sup>2)</sup>。

PD-1のもう1つのリガンドであるPD-L2には結合しないため、PD-L2/PD-1経路に由来するTh2型の免疫応答の抑制は維持できると考えられている<sup>2,3)</sup>。



Chen DS, et al.: Clin Cancer Res, 2012; 18 (24) : 6580-7. より作図  
Cha E, et al.: Semin Oncol, 2015; 42 (3) : 484-7. より作図

1) Blank C, et al.: Cancer Immunol Immunother, 2007; 56 (5) : 739-45.

2) Chen DS, et al.: Clin Cancer Res, 2012; 18 (24) : 6580-7.

[COI] 著者にF. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にGenentech社の社員が含まれる。

3) Cha E, et al.: Semin Oncol, 2015; 42 (3) : 484-7.

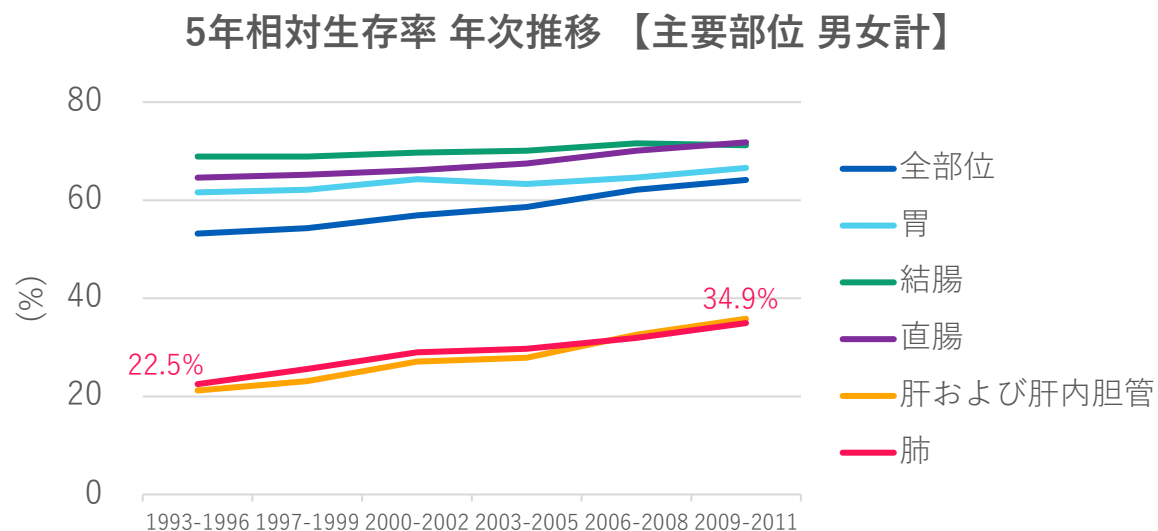
[COI] 本研究はGenentech社の支援のもと実施された。また、著者にGenentech社の社員が含まれる。

## 臨床試験一覧

| 上市済み            |                                      | 上市年         |
|-----------------|--------------------------------------|-------------|
| OAK             | 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌            | 2018年       |
| IMpower150      | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌                    | 2018年       |
| IMpower133      | 進展型小細胞肺癌                             | 2019年       |
| IMpower130/132  | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌                    | 2019年       |
| IMpower110      | PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌            | 2020年       |
| IMpower010      | PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法             | 2022年       |
| IMpassion130    | PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 | 2019年       |
| IMbrave150      | 切除不能な肝細胞癌                            | 2020年       |
| 開発中             |                                      | 申請予定        |
| 医師主導治験（ALBERT）等 | 胞巣状軟部肉腫                              | 2024年3月14日  |
| 医師主導治験（ATTACK）  | 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型                     | 2024年10月31日 |
| IMpower030      | 周術期非小細胞肺癌                            | 2026年       |
| IMvigor011      | 筋層浸潤膀胱癌における手術後ctDNA陽性の補助療法           | 2025年       |

# 非小細胞肺がん (NSCLC) : 疾患及び疫学情報

- 肺がんはがん死亡数順位の第1位 (2022年、約77,000人) であり、1年間で約120,000人以上が診断される
- 治療法の進歩により肺がんの生存率は上昇傾向にあるが、他のがん種に比べて依然として低い
- 組織型分類において、非小細胞肺がんは肺がん全体の約80%を占める



全国がん罹患モニタリング集計 2009-2011年生存率報告 (国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、2020)  
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成22年度報告書



# 非小細胞肺がん (NSCLC) : 主な治療法

- 肺がんの治療には、外科治療、放射線療法、薬物療法が含まれ、これら治療法はがんの進行度や患者の年齢や全身状態に応じて選択される
- IV期肺がんでは主に選択される薬物療法には細胞障害性抗がん剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤が含まれる
- 病期が進むと生存率も低くなる傾向が見られ、進行期における治療法の進展が期待されている

|       | I期                  | II期 | III期                       | IV期  |
|-------|---------------------|-----|----------------------------|------|
| 主な治療法 | ± 術前補助療法 (IIB-III期) |     |                            | 薬物療法 |
|       | 手術 (外科治療)           |     |                            |      |
|       | ± 術後補助療法 (IB期-III期) |     |                            |      |
|       | 放射線療法               |     | 放射線療法<br>± 薬物療法<br>± 地固め療法 |      |

病期別の非小細胞肺がん5年生存率 (2014-2015年診断)

| 病期    | 実測生存率 |
|-------|-------|
| 全体    | 43.2% |
| I 期   | 74.6% |
| II 期  | 47.7% |
| III 期 | 28.2% |
| IV 期  | 8.4%  |

※実測生存率 死因に関係なく、すべての死亡を計算に含めた生存率

データ概要：がん診療連携拠点病院をはじめ全国555施設よりデータを収集  
(対象数：106,783名)

院内がん登録 2014-2015年5年生存率集計 (令和5年3月、国立研究開発法人 国立がん研究センター がん対策研究所 がん登録センター)

# 小細胞肺がん (SCLC) : 疾患及び疫学情報

- 小細胞肺がん (Small Cell Lung Cancer: SCLC) は肺がん全体の10-15%を占め、肺がんの組織型としては3番目に多いタイプである
- 喫煙との関連が大きいがんのひとつである
- 増殖速度が速く早期にリンパ節転移や遠隔転移を認める悪性度の高い腫瘍である
- 放射線治療や薬物療法に対する感受性が高いが、再発率が高く、治療により治癒に至る症例は全体で10%前後とされている

病期別的小細胞肺がん5年生存率 (2014-2015年診断)

| 病期    | 実測生存率 |
|-------|-------|
| 全体    | 10.6% |
| I 期   | 38.9% |
| II 期  | 26.1% |
| III 期 | 16.3% |
| IV 期  | 2.0%  |

院内がん登録 2014-2015年5年生存率集計 (令和5年3月、国立研究開発法人 国立がん研究センター がん対策研究所 がん登録センター)

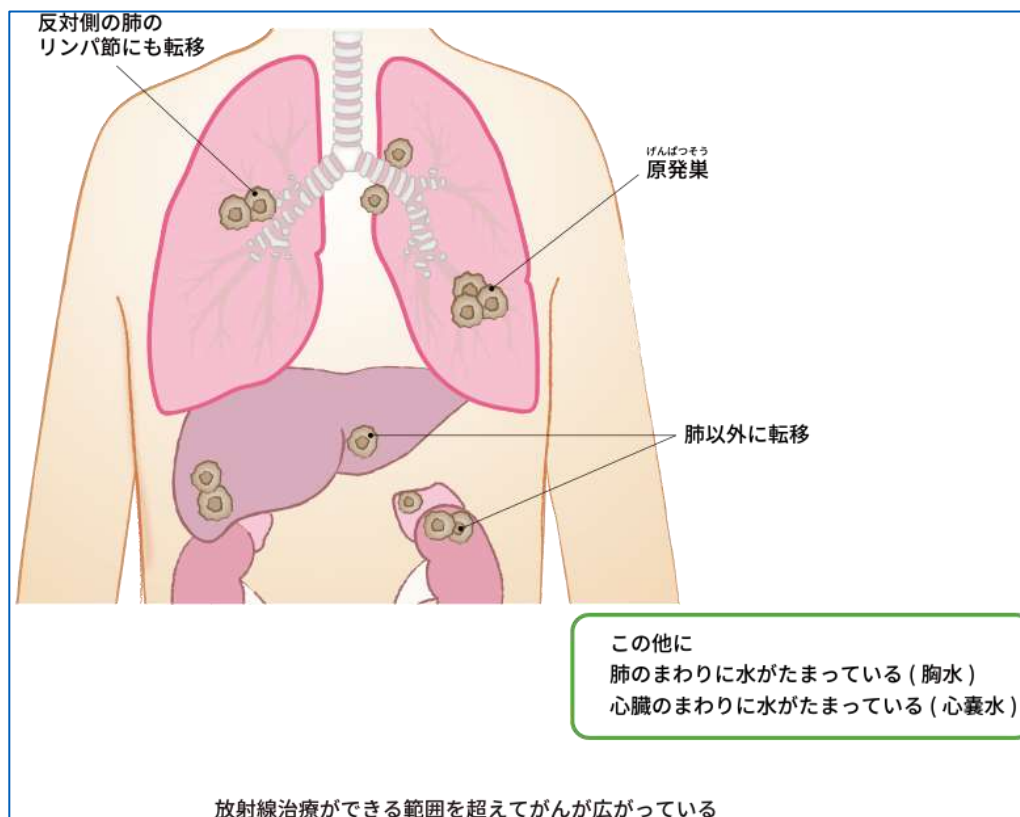
※実測生存率 死因に関係なく、すべての死亡を計算に含めた生存率  
 データ概要：がん診療連携拠点病院をはじめ全国555施設よりデータを収集  
 (対象数：9,937名)



# 小細胞肺がん (SCLC) : 主な治療法

- 小細胞肺がんにおいても外科切除の適応にあたってはUICC-TNM分類が重要視されているが、内科治療（化学放射線療法もしくは薬物療法）の選択の面からは、限局型（limited disease ; LD）と進展型（extensive disease ; ED）の分類が汎用されている。
- 限局型小細胞肺がんの治療の主体は薬物療法と放射線治療の併用療法であるが、臨床病期I/IIA期（第8版）においては外科治療を含む集学的治療も用いられる。
- 進展型小細胞肺がんは約70-80%を占めており、脳転移などの遠隔転移を伴うことも多く、その予後は不良である。
- 進展型小細胞肺がんの治療の主体は薬物療法であり、初回治療ではプラチナ併用化学療法および免疫チェックポイント阻害剤の併用療法などが用いられている。

## 【進展型小細胞肺がんの概略】



# 肺がんの適応取得に関わる試験一覧

| NSCLC<br>周術期                                   | NSCLC<br>1次治療                                   |                |                          |                | NSCLC<br>2次治療以降                                         | SCLC<br>1次治療                                  |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| PD-L1陽性の<br>非小細胞肺癌における<br>術後補助療法で<br>使用可能なレジメン | 扁平上皮癌を除く切除不能な<br>進行・再発の非小細胞肺癌<br>1次治療で使用可能なレジメン |                |                          |                | PD-L1陽性の<br>切除不能な進行・<br>再発の非小細胞肺癌<br>1次治療で<br>使用可能なレジメン | 切除不能な進行・<br>再発の非小細胞肺癌<br>2次治療以降で<br>使用可能なレジメン |
| IMpower<br>010                                 | IMpower<br>150                                  | IMpower<br>130 | IMpower<br>132           | IMpower<br>110 | OAK                                                     | IMpower<br>133                                |
| テセントリク                                         | テセントリク                                          | テセントリク         | テセントリク                   | テセントリク         | テセントリク                                                  | テセントリク                                        |
|                                                | アバスチン                                           | nab-パクリタキセル    | ペメトレキセド                  |                |                                                         | カルボプラチン                                       |
|                                                | パクリタキセル                                         | カルボプラチン        | カルボプラチン<br>または<br>シスプラチン |                |                                                         | エトポシド                                         |

Felip E, et al.; Lancet, 2021; 398 (10308) : 1344-57. [COI] 本試験は、F. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社の支援のもと実施された。著者にF. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にRoche (China) 社及びGenentech社の社員が含まれる。

承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験 (IMpower010試験)

Socinski MA, et al.; N Engl J Med, 2018; 378 (24) : 2288-301. [COI] 本試験は、F. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社の支援のもと実施された。著者にF. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にGenentech社の社員が含まれる。

承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験 (IMpower150試験)

West H, et al.; Lancet Oncol, 2019; 20 (7) : 924-37. [COI] 本試験は、F. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社の支援のもと実施された。著者にF. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にF. Hoffmann-La Roche社の社員が含まれる。

承認時評価資料：海外第III相臨床試験 (IMpower132試験)

Herbst RS, et al.; N Engl J Med, 2020; 383 (14) : 1328-39. [COI] 本試験は、F. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社の支援のもと実施された。著者にF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社及び中外製薬株式会社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社及び中外製薬株式会社の社員が含まれる。

承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験 (IMpower110試験)

Rittmeyer A, et al.; Lancet, 2017; 389 (10066) : 255-65. [COI] 本試験は、F. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社の支援のもと実施された。著者にF. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にGenentech社の社員が含まれる。

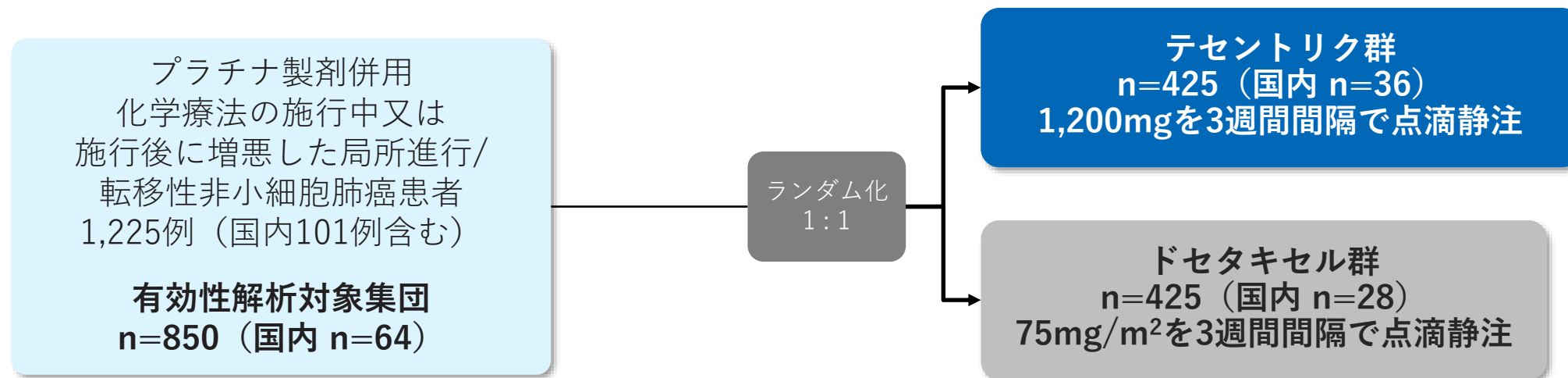
承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験 (OAK試験)

Horn L, et al.; N Engl J Med, 2018; 379 (23) : 2220-9. [COI] 本試験は、F. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社の支援のもと実施された。著者にF. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にGenentech社の社員が含まれる。

承認時評価資料：国際共同第I/III相臨床試験 (IMpower133試験)

# 非小細胞肺がん 2次治療以降：OAK試験

- 抗PD-L1抗体テセントリクでは初のポジティブな第III相臨床試験結果



層別因子：

- PD-L1発現（IC0、IC1、IC2、IC3）
- 前化学療法のレジメン数（1又は2）
- 組織型（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）

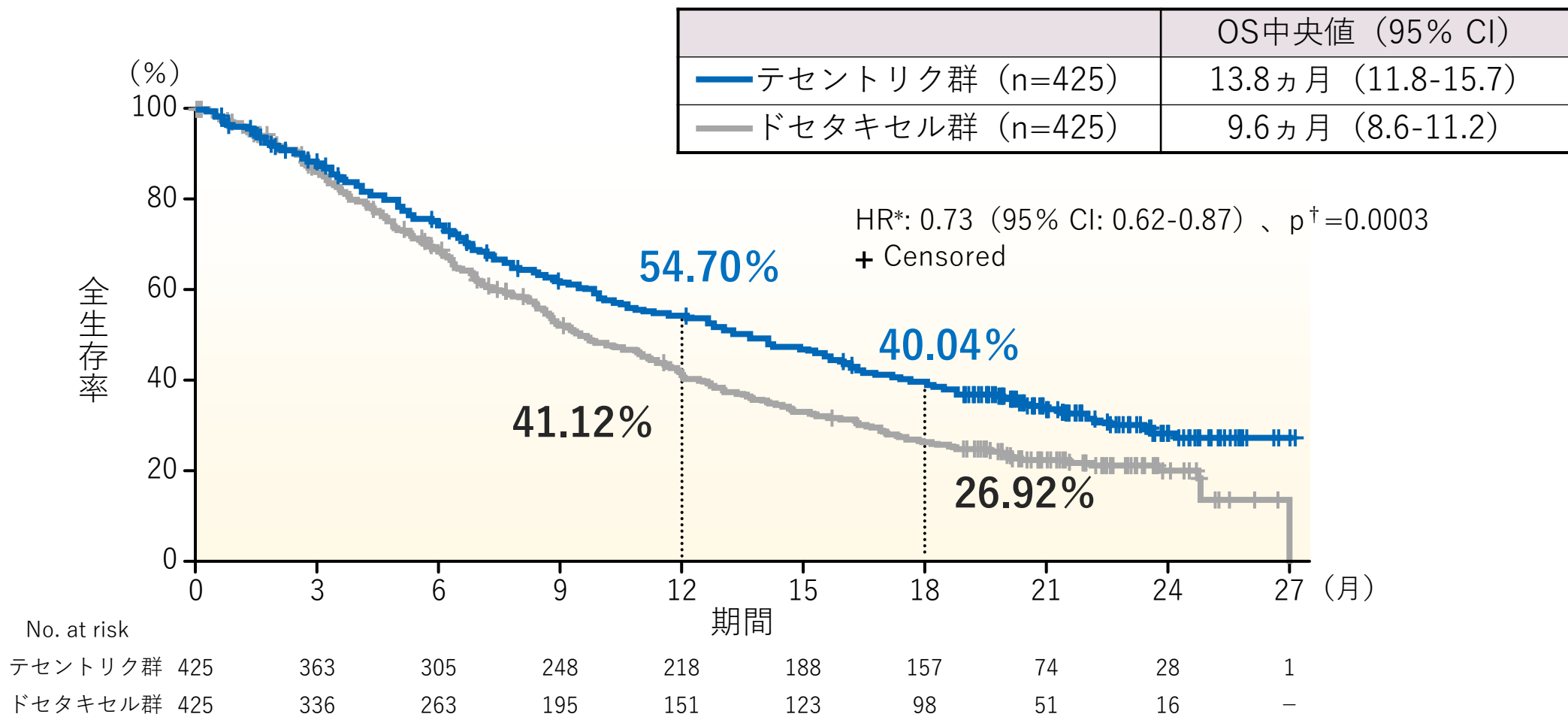
**主要評価項目：**全生存期間（OS）（PD-L1発現を問わない有効性解析対象集団、PD-L1を発現した有効性解析対象集団）

**副次評価項目：**無増悪生存期間（PFS）、奏効率、奏効期間（いずれもRECIST v1.1、主治医評価）

**解析計画：**最初に割り付けられた患者850例を主要評価解析時の有効性解析対象集団とした。  
事前計画に基づきIHC法によるPD-L1発現状況、組織型別の部分集団解析を行った

# OAK試験：NSCLC 2次治療以降

PD-L1発現を問わない有効性解析対象集団のOS（主要評価項目）



\* 層別HR

† 層別Log-rank検定

Rittmeyer A, et al.: Lancet 2017; 389 (10066) : 255-65. (著者にGenentech社の社員が含まれる)

# OAK試験：NSCLC 2次治療以降

## 安全性の概要

|                    | テセントリク群<br>(n=609) | ドセタキセル群<br>(n=578) |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| 全ての有害事象            | 573 (94.1%)        | 555 (96.0%)        |
| 治療関連有害事象           | 390 (64.0%)        | 496 (85.8%)        |
| Grade 3-4の有害事象     | 227 (37.3%)        | 310 (53.6%)        |
| Grade 3-4の治療関連有害事象 | 90 (14.8%)         | 247 (42.7%)        |
| 全ての死亡              | 10 (1.6%)          | 14 (2.4%)          |
| 治療関連死              | 0                  | 1 (0.2%)           |
| 重篤な有害事象            | 194 (31.9%)        | 181 (31.3%)        |
| 治療中止に至った有害事象       | 46 (7.6%)          | 108 (18.7%)        |
| 投与量の変更、投与の延期、中断    | 152 (25.0%)        | 210 (36.3%)        |

## 免疫関連の有害事象

|          | テセントリク群<br>(n=609) |           |
|----------|--------------------|-----------|
|          | 全Grade             | Grade 3以上 |
| 間質性肺疾患   | 14 (2.3%)          | 5 (0.8%)  |
| 肝機能障害、肝炎 | 67 (11.0%)         | 18 (3.0%) |
| 大腸炎      | 2 (0.3%)           | 0         |
| 下痢       | 94 (15.4%)         | 4 (0.7%)  |
| 膵炎       | 1 (0.2%)           | 1 (0.2%)  |
| 1型糖尿病    | 1 (0.2%)           | 0         |
| 甲状腺機能障害  | 34 (5.6%)          | 0         |
| 副腎機能障害   | 3 (0.5%)           | 0         |
| 下垂体障害    | 1 (0.2%)           | 0         |
| 脳炎、髄膜炎   | 5 (0.8%)           | 3 (0.5%)  |
| 神経障害     | 39 (6.4%)          | 5 (0.8%)  |
| 重症筋無力症   | 0                  | 0         |



# 非小細胞肺がん 1次治療：4つのグローバル臨床試験

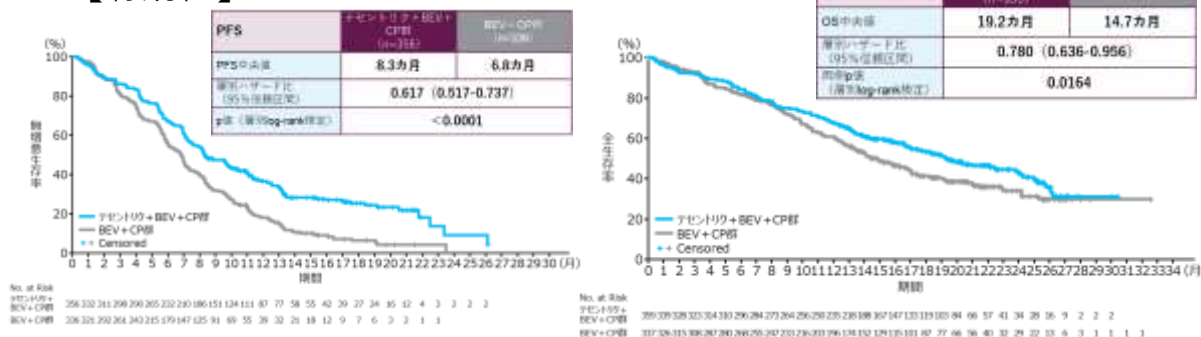
- 化学療法未治療の非小細胞肺がんにおいて、3つの併用療法と1つの単剤療法により、患者さんへの治療貢献

## アバスチン・パクリタキセル・カルボプラチン併用

化学療法未治療の非扁平上皮非小細胞肺癌患者さんを対象に、テセントリク±アバスチンおよび化学療法（パクリタキセルおよびカルボプラチン）の併用と化学療法単独を比較する多施設共同ランダム化非盲検海外第III相臨床試験（IMpower150試験）

主要評価項目：無増悪生存期間、全生存期間

### 【有効性】



### 【安全性】

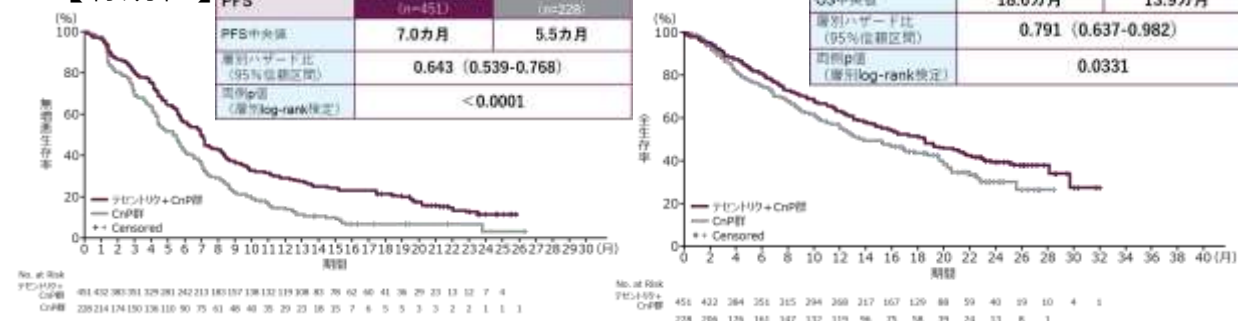
併用群での主な副作用は、脱毛症、悪心、疲労、貧血、食欲減退、末梢性ニューロパシー、下痢でした

## nab-パクリタキセル・カルボプラチン併用

化学療法未治療の非扁平上皮非小細胞肺癌患者さんを対象に、テセントリクとカルボプラチン+nab-パクリタキセルの併用とカルボプラチン+nab-パクリタキセルの併用を比較する多施設共同ランダム化非盲検海外第III相臨床試験（IMpower130試験）

主要評価項目：無増悪生存期間、全生存期間

### 【有効性】



### 【安全性】

併用群での主な副作用は、貧血、好中球減少症、悪心、疲労、下痢、脱毛症、血小板減少症、食欲減退、血小板数減少、嘔吐でした

# 非小細胞肺がん 1次治療：4つのグローバル臨床試験

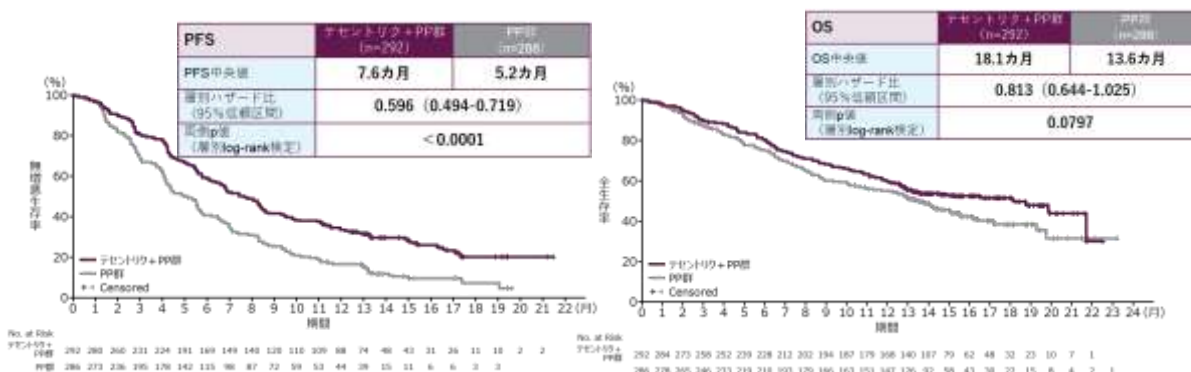
- 化学療法未治療の非小細胞肺がんにおいて、3つの併用療法と1つの単剤療法により、患者さんへの治療貢献

## ペメトレキセド・プラチナ製剤併用

化学療法未治療の非扁平上皮非小細胞肺癌患者さんを対象に、テセントリクと化学療法（カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセド）の併用と化学療法単独を比較する多施設共同ランダム化非盲検グローバル第III相臨床試験（IMpower132試験）

主要評価項目：無増悪生存期間、全生存期間

### 【有効性】



### 【安全性】

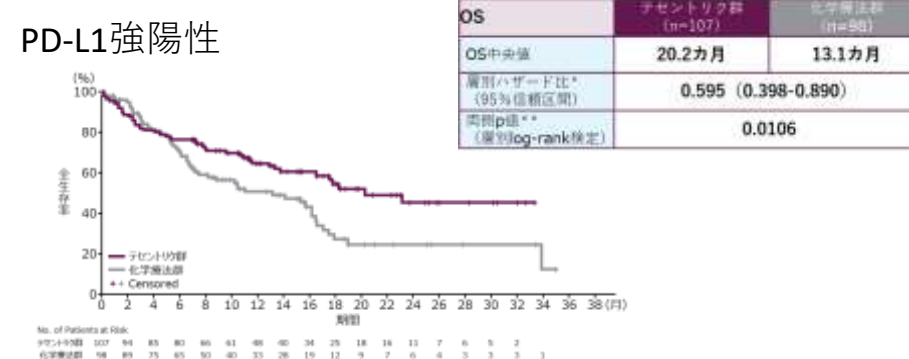
併用群の主な副作用は、貧血、悪心、無力症でした。

## テセントリク単剤（PD-L1強陽性）

化学療法未治療のPD-L1陽性非小細胞肺がん患者さんを対象に、テセントリクと化学療法（シスプラチンまたカルボプラチンおよびペメトレキセドまたはゲムシタビン）を比較する多施設共同ランダム化非盲検グローバル第III相臨床試験（IMpower110試験）

主要評価項目：全生存期間（PD-L1強陽性、PD-L1陽性）

### 【有効性】



### 【安全性】

併用群の主な副作用は、疲労、無力症、悪心、食欲減退、甲状腺機能低下症、発疹、ALT増加、下痢でした。



# 非小細胞肺がん 術後補助療法：IMpower010試験

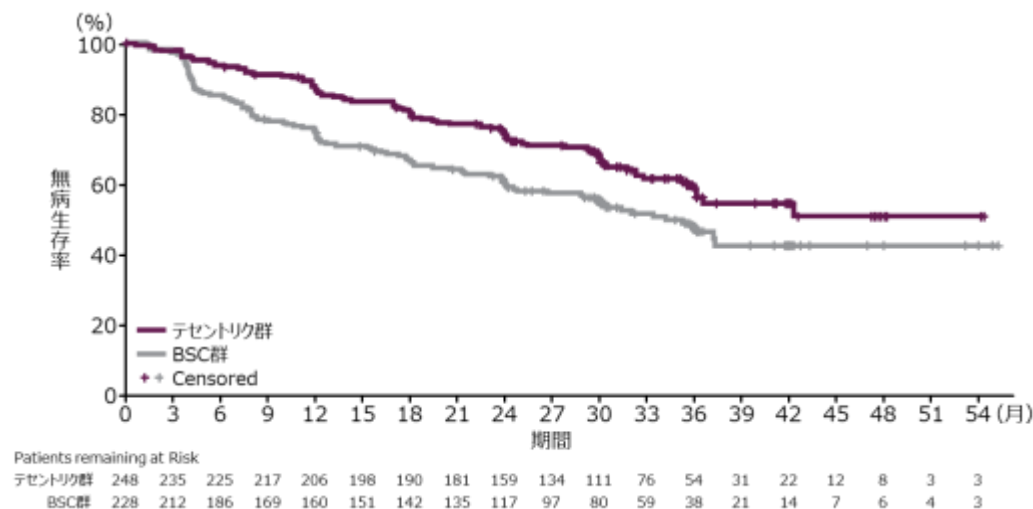
- PD-L1陽性の早期非小細胞肺がんにおいて初めて有効性を示した免疫チェックポイント阻害剤

完全切除を受けたIB期～IIIA期（UICC分類）の非小細胞肺がん患者さんを対象に、テセントリクと支持療法を比較する多施設共同ランダム化非盲検グローバル第III相臨床試験（IMpower010試験）

主要評価項目：無病生存期間（①II～IIIA期のPD-L1陽性集団、②II～IIIA期の全集団、③IB～IIIA期のITT集団；主治医評価）

## 【有効性】

DFS：PD-L1陽性



| DFS                    | テセントリク群<br>(n=248)      | BSC群<br>(n=228)         |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| DFS中央値                 | 未達                      | 35.3カ月                  |
| 層別ハザード比<br>(95%信頼区間)   | 0.659 (0.495-0.877)     |                         |
| 両側p値<br>(層別log-rank検定) | 0.0039                  |                         |
| 3年DFS割合<br>(95%信頼区間)   | 59.96%<br>(52.82-67.10) | 48.22%<br>(40.73-55.71) |

## 【安全性】

併用群の主な副作用は、甲状腺機能低下症、そう痒症、発疹、AST増加、ALT増加、甲状腺機能亢進症、発熱、関節痛でした。

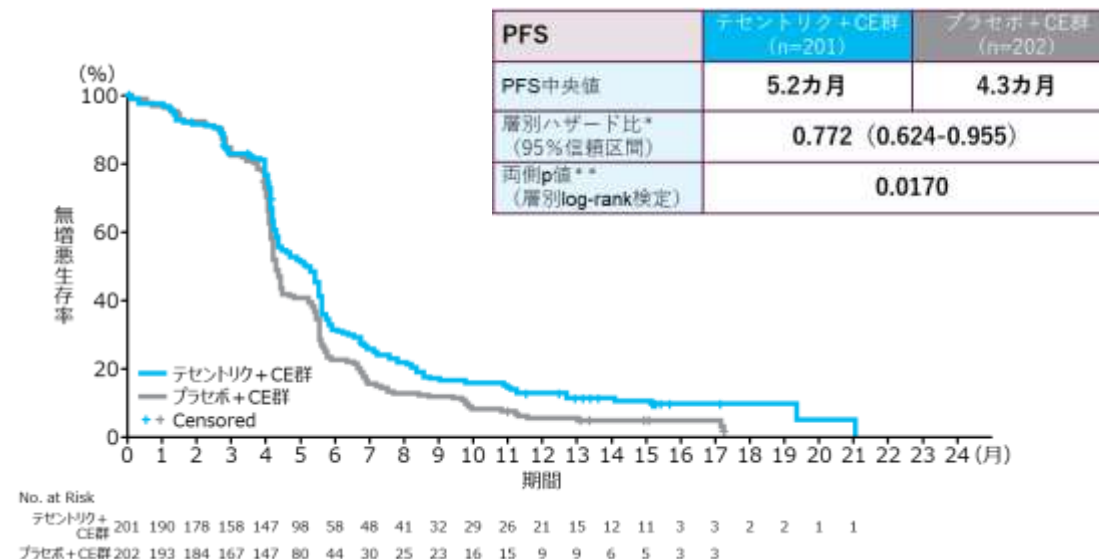
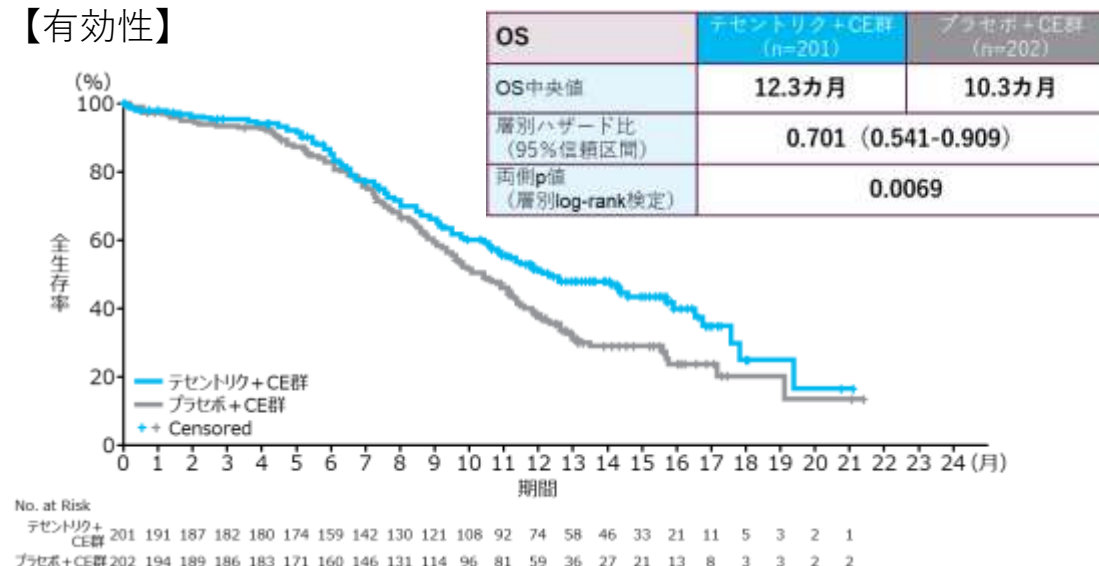
# 進展型小細胞肺がん 1次治療：IMpower133試験

- 進展型小細胞肺がんにおいて初めて有効性を示した免疫チェックポイント阻害剤。17年ぶりに承認された治療薬

化学療法未治療の進展型小細胞肺がん患者さんを対象に、テセントリクと化学療法（カルボプラチンおよびエトポシド）の併用を化学療法単独と比較する多施設共同ランダム化非盲検グローバル第III相臨床試験（IMpower133試験）

主要評価項目：全生存期間、無増悪生存期間

## 【有効性】



## 【安全性】

併用群の主な副作用は、貧血77例、好中球減少症、脱毛症、悪心、疲労、食欲減退でした

# 肺がんの診療ガイドライン上の位置づけ

## 臨床病期IIB-IIIB期 非小細胞肺がん術後補助療法

- 腫瘍細胞におけるPD-L1発現50%以上例に対して、シスプラチン併用化学療法後にアテゾリズマブ単剤療法の追加が弱く推奨（PD-L1発現1%以上50%未満では、推奨する根拠が明確ではない）

## 非小細胞肺がん 1次治療

- 単剤療法：PD-L1 高発現例において一次治療の一つとして推奨
- 各併用療法：PD-L1発現レベルによらず非扁平上皮がんに対する一次治療の一つとして推奨

## 非小細胞肺がん 2次治療以降

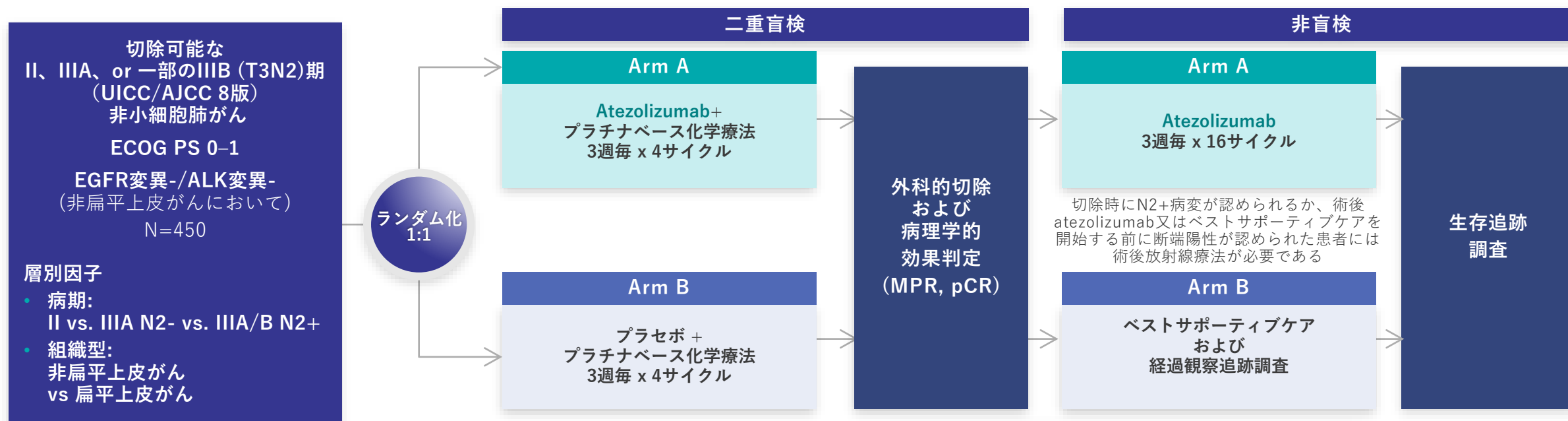
- 単剤療法は、二次治療以降において免疫チェックポイント阻害薬の一つとして推奨

## 進展型小細胞肺がん

- プラチナ製剤/エトポシドとの併用療法は、PD-L1阻害薬の一つとして一次治療において推奨

# 実施中の臨床試験：IMpower030試験デザイン

- 切除可能なII、IIIA、又は一部のIIIB期の非小細胞肺がん患者を対象にした化学療法との併用におけるアテゾリズマブ術前補助療法の有効性及び安全性を評価する第III相国際共同試験



## 主要評価項目:

- 中央判定による無イベント生存率  
Investigator-assessed Event Free Survival (EFS)

## 主要な副次評価項目:

- 中央判定による著明な病理学的奏効 (MPR)
- 全生存期間 (OS)
- 客観的奏効割合 (ORR)
- 病理学的完全奏効率 (pCR)
- 無病生存期間 (DFS)
- 健康関連の生活の質 (HRQOL)
- 安全性

# 実施中の臨床試験BEAT-SC試験デザイン

- 進展型小細胞肺がんの未治療患者を対象としたプラチナ併用療法+アテゾリズマブ±ベバシズマブの第III相 日中共同試験

## 選択基準:

- ES-SCLC診断の確定
- ECOG PS 0-1
- 20歳以上
- ES-SCLCに対する全身投与による治療歴なし

N=330

## 層別因子

- 性別
- ECOG PS (0 vs 1)
- 白金製剤  
(シスプラチンvsカルボプラチン)

R  
1:1

導入療法期  
4 x 21 日サイクル

## A群

ベバシズマブ 15 mg/kg  
アテゾリズマブ 1200 mg  
カルボプラチン AUC5 または シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> (中国では75-80 mg/m<sup>2</sup>)  
エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup>

## B群

プラセボ  
アテゾリズマブ 1200 mg  
カルボプラチン AUC5 または シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> (中国では75-80 mg/m<sup>2</sup>)  
エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup>

エトポシドは1、2、3日目に投与

維持療法期

ベバシズマブ  
アテゾリズマブ

プラセボ  
アテゾリズマブ

病状進行または  
臨床的利益の喪失まで治療

生存フォローアップ

## 主要評価項目:

- 治験責任（分担）医師の判定による無増悪生存期間（INV-PFS）

## 主な副次的評価項目:

- 独立評価機関の判定によるPFS（IRC-PFS）
- 全生存期間（OS）
- 治験責任（分担）医師の判定による全奏効率（ORR）、奏効期間（DoR）、安全性、患者報告アウトカム（PRO）、等
- 層別解析

※最新の進捗状況は以下をご参照ください  
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)03399-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)03399-4/fulltext)（アクセス日：2024年11月）

# 乳がんのサブタイプ分類と日本における割合

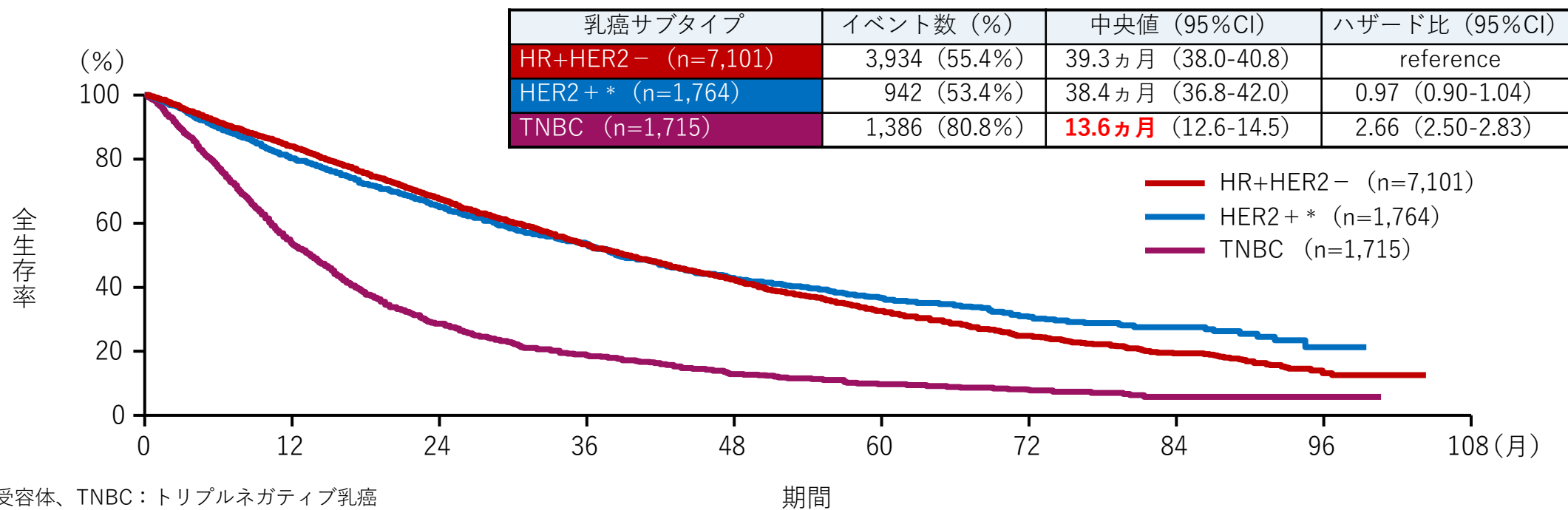
乳がんは、ホルモン受容体(陽性/陰性)とHER2(陽性/陰性)によってサブタイプが分類される。

|      |    |      | ホルモン受容体                       |                               |
|------|----|------|-------------------------------|-------------------------------|
|      |    |      | 陽性                            | 陰性                            |
| HER2 | 陽性 |      | ホルモン受容体(+)<br>HER2(+)<br>7.3% | ホルモン受容体(-)<br>HER2(+)<br>8.2% |
|      | 陰性 | 増殖能高 | Luminal B-like<br>69%         | トリプルネガティブ<br>15.5%            |
|      |    | 増殖能低 | Luminal A-like                |                               |

# 転移性乳がん患者における全生存期間

## 【乳がんサブタイプ別：サブグループ解析】（ESME MBCデータベース、海外データ）

予後は、トリプルネガティブ乳がんでは13.6カ月に対し、他のサブタイプの乳がん（ホルモン陽性、HER2陽性）ではそれぞれ39.3カ月、38.4カ月であった



HR：ホルモン受容体、TNBC：トリプルネガティブ乳癌

\*：ホルモン受容体（HR）陽性または陰性を含む。

### 概要

フランスのEpidémio-Stratégie Médico-Economique (ESME) metastatic breast cancer (MBC) のデータベースを用いて、2008～2014年に転移性乳癌に対する一次治療を受けた患者16,702例のうち、ホルモン受容体およびHER2発現状況が既知である10,595例を抽出し、乳癌サブタイプ、転移再発までの期間、転移再発時の年齢などが予後におよぼす影響について検討した。Gougis P, et al. Breast. 2019; 49: 17-24 (COI：ESME MBCデータベースはRoche社の支援を受けている)106 (Limitation：後ろ向き研究であること。50%の患者で疾患発症時の病期データが欠損していること)



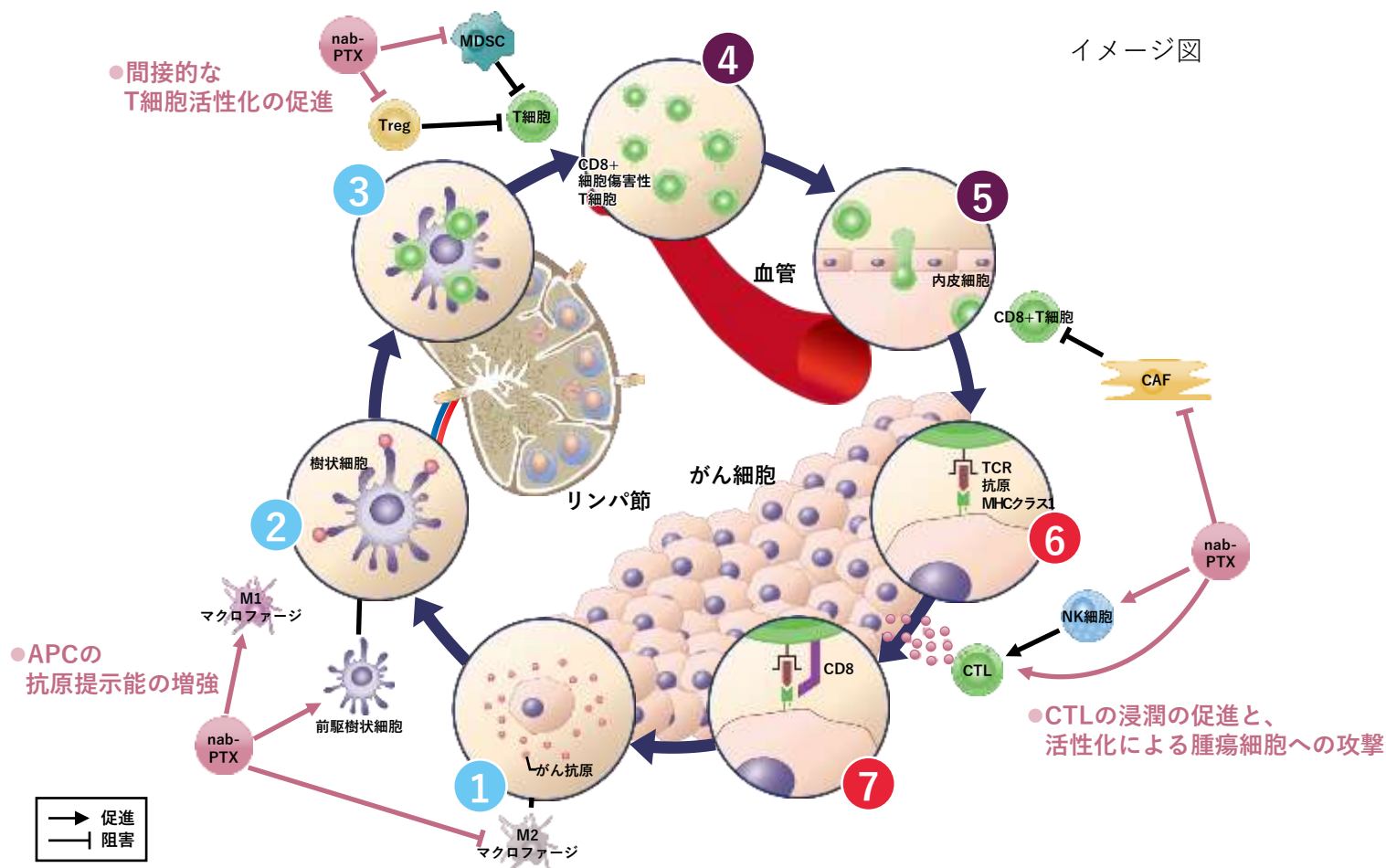
# テセントリク＋ナブパクリタキセル 診療GLの位置づけ



- PD-L1陽性トリプルネガティブ転移・再発乳癌に対し、アルブミン懸濁型パクリタキセルにアテゾリズマブを併用が強く推奨されている。

# ナブパクリタキセルのCancer-Immunity Cycleへの関与

ナブパクリタキセルは、がん免疫サイクルにおいて、免疫調節を行うことで抗腫瘍免疫を促進する可能性が示されています。



## 抗原提示細胞（APC）の抗原提示能の増強：

APCの主役である樹状細胞の成熟やマクロファージのM1極性化を促進することで抗腫瘍作用を刺激すると考えられます。

## 間接的なT細胞活性化の促進：

制御性T細胞（Treg）や骨髄由来抑制細胞（MDSC）はいずれも腫瘍の進行を促進させますが、これらに阻害的に作用することで抗腫瘍的なT細胞の活性化を間接的に促進すると考えられます。

## 細胞傷害性T細胞（CTL）の浸潤の促進と、活性化による腫瘍細胞への攻撃：

腫瘍の免疫回避を促進する間質細胞であるがん関連線維芽細胞（CAF）の増殖を阻害することで免疫細胞及び薬剤の腫瘍微小環境への侵入を促進すると考えられます。

また、ナチュラルキラー（NK）細胞を活性化することで腫瘍細胞を殺傷し、がん抗原を放出させる役割も考えられます。

# IMpassion130試験：デザイン

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発または局所進行性の  
ホルモン受容体陰性かつHER2陰性乳癌患者

有効性解析対象集団  
n=902

- ECOG PS : 0~1
- 測定可能病変のある患者 (RECIST v1.1)
- PD-L1発現状況が既知

割付因子：

- 肝転移（あり、なし）
- タキサン系薬剤による前治療歴（あり、なし）
- PD-L1発現状況（IC0またはIC1/2/3）

ランダム化  
1 : 1

テセントリク + nab-PTX群  
n=451（国内：n=34）

テセントリク840mg : Day1, 15  
nab-PTX100mg/m<sup>2</sup> : Day1, 8, 15

プラセボ + nab-PTX群  
n=451（国内：n=31）

プラセボ : Day1, 15  
nab-PTX100mg/m<sup>2</sup> : Day1, 8, 15

1サイクル28日とした

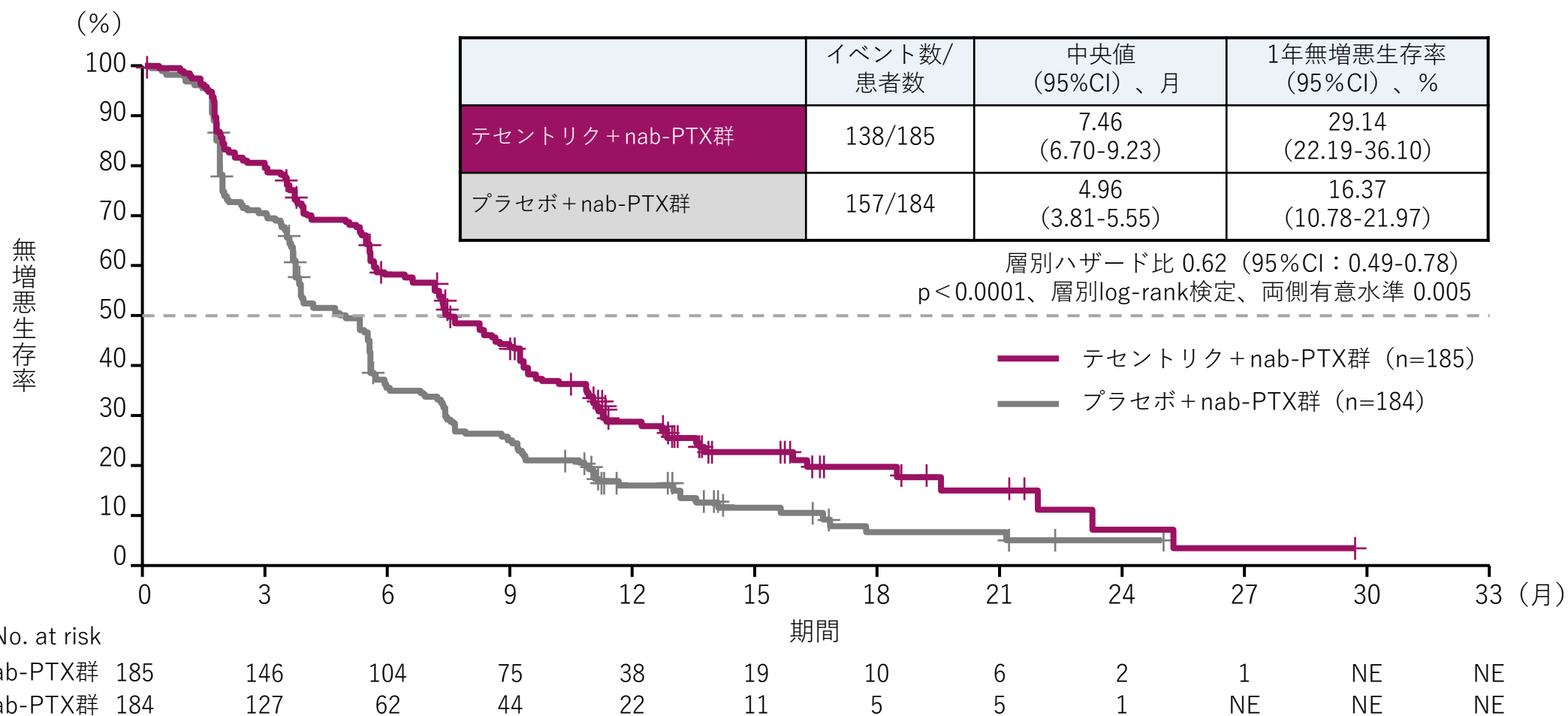
## 【目的】

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発または局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性乳癌患者を対象に、テセントリク+nab-PTX併用療法の有効性および安全性をプラセボ+nab-PTX併用療法と比較する。

## 【主要評価項目】 治験責任（分担）医師がRECIST v1.1に基づき判定した下記項目

- ITT集団およびPD-L1陽性集団の無増悪生存期間
- ITT集団およびPD-L1陽性集団の全生存期間

# Primary PFS analysis: PD-L1+ population (主要評価項目)

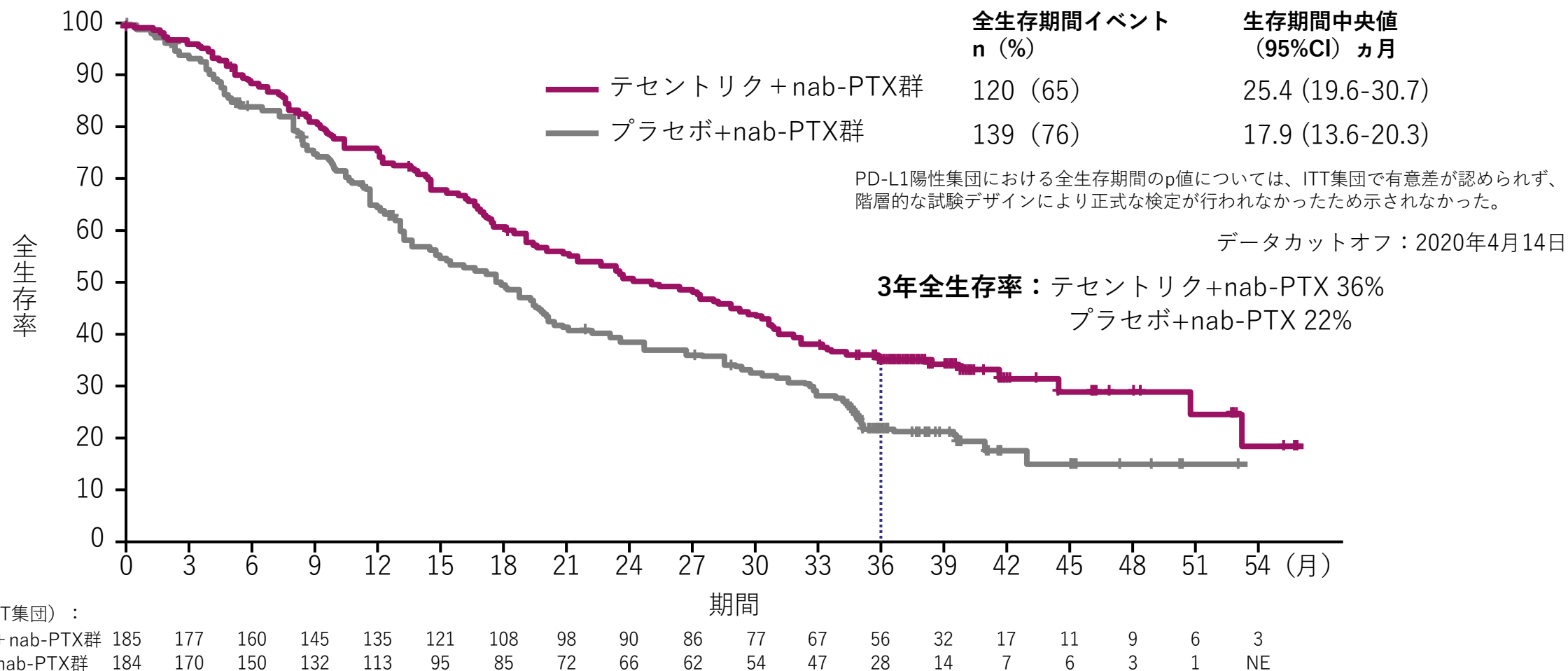


治験責任医師評価 (RECIST v1.1)

層別因子：肝転移（あり、なし）、タキサン系薬剤による前治療歴（あり、なし）、NE：推定不能

追跡期間中央値：12.9ヵ月  
データカットオフ：2018年4月17日

# Final OS analysis: PD-L1+ population (主要評価項目)



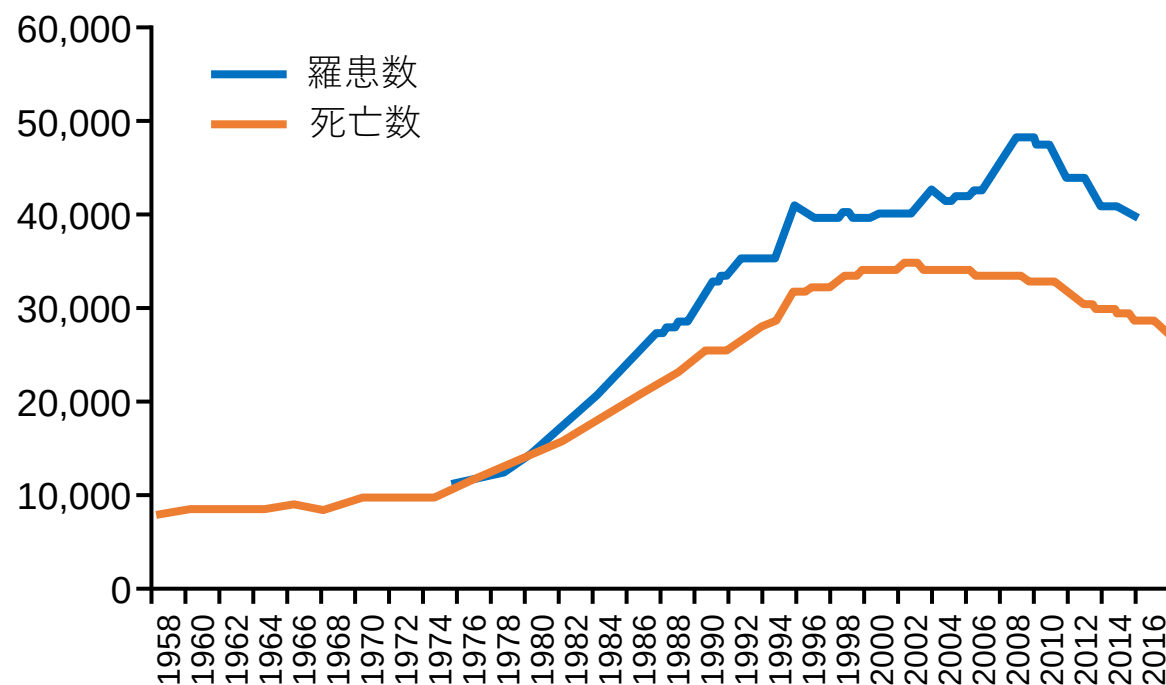
## 安全性評価

- PD-L1陽性患者集団でテセントリクとパクリタキセル（アルブミン懸濁型）が投与された集団における、主な副作用は、脱毛症、疲労、悪心、貧血、下痢、好中球減少症、末梢性ニューロパチーでした。

# 日本における肝細胞がんの動向

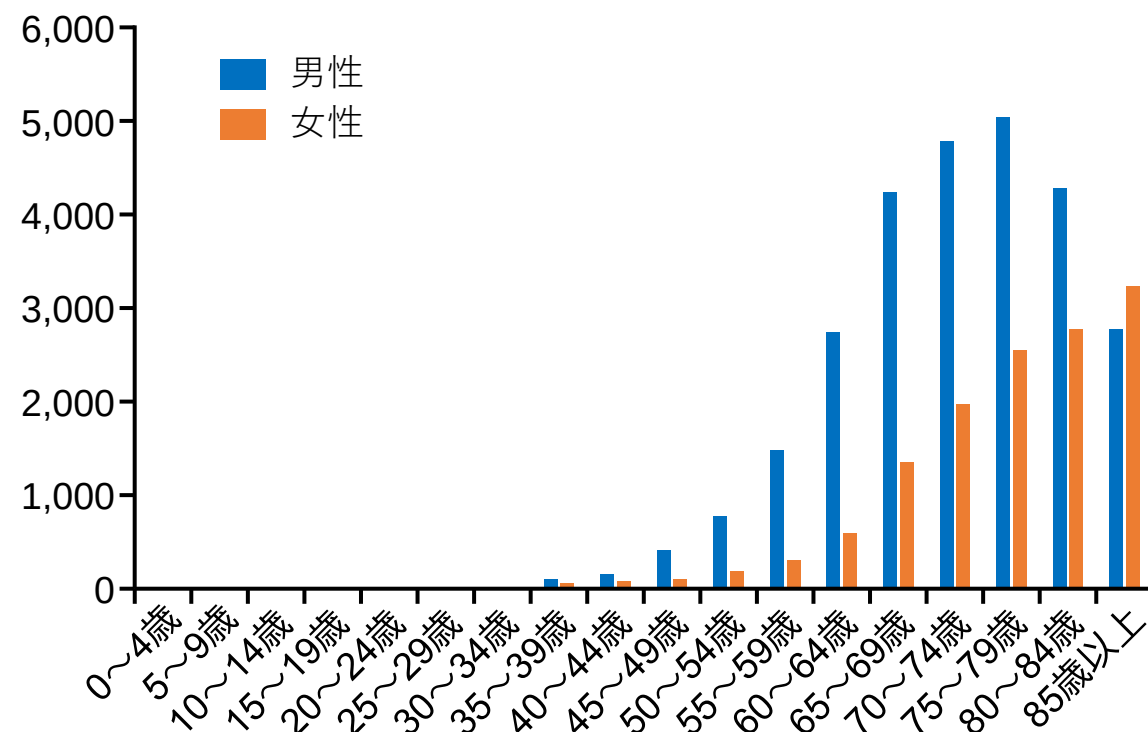
- 年次推移では、依然として死亡実数は、約3万人（男性：約2万人、女性：約1万人）を超えている
- 性別では、死亡数は男性が女性の約2倍、罹患数では女性が高齢になるにつれ増加している
- 治療法の進歩による予後向上、肝癌発症リスク集団の減少などにより、死亡率や罹患率は減少傾向にある

## ▼ 肝がんの罹患数と死亡数の推移



データ概要：人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部）および全国がん登録に基づく

## ▼ 男女別肝がんと診断された年齢分布（2015年）



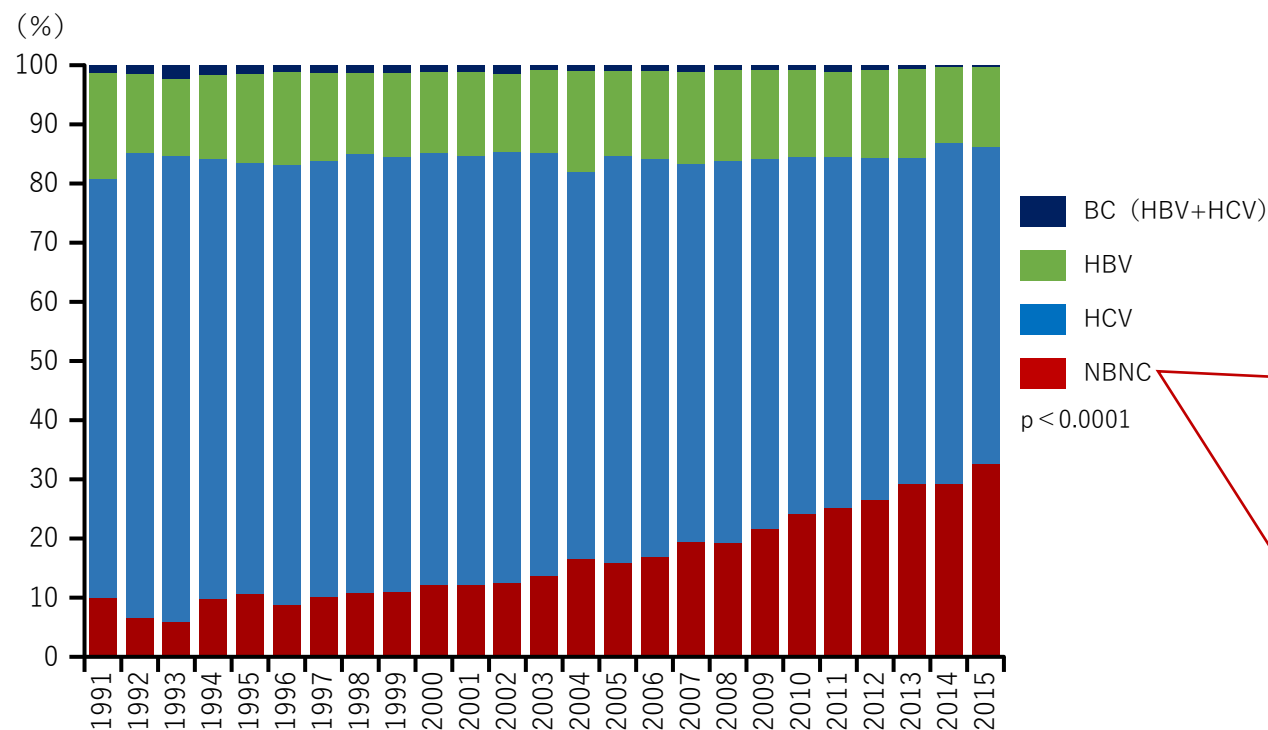
データ概要：全国がん登録に基づく



# 日本における肝がんの成因

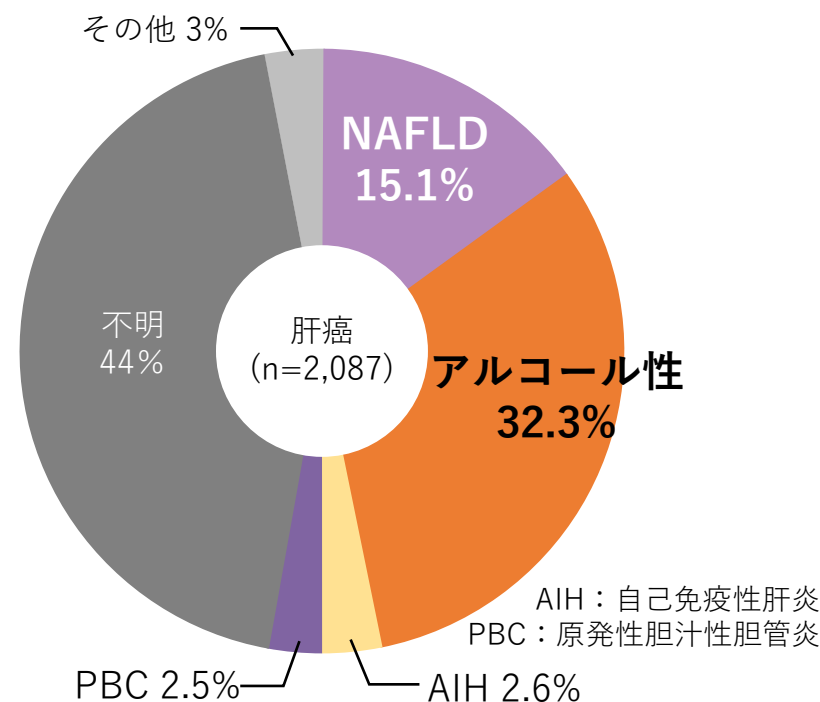
- 1991年はHCV感染が肝がんの主要因であり、約70%を占めていたが、その比率は漸減
- HBV感染によるものも一定割合で推移しているが、非B型非C型ウイルスの肝がんが漸増
- 日本における非B型非C型肝がんの成因は、NAFLDが約15%、アルコール性は約32%である

## ▼ 国内の肝がん患者の背景疾患の経時的推移



NBNC-HCC：非B型非C型肝細胞がん  
NAFLD：非アルコール性脂肪性肝疾患

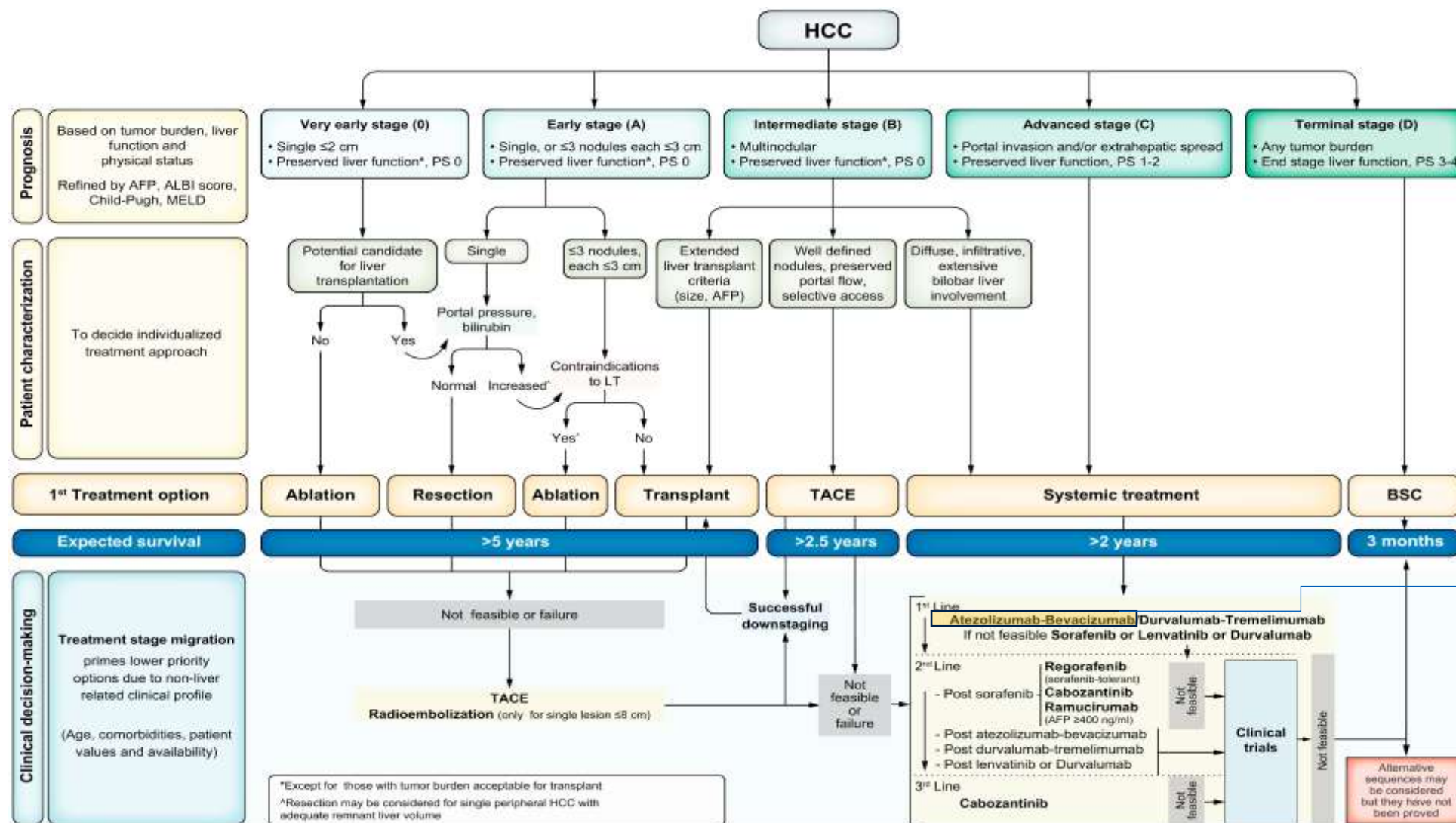
## ▼ 非B型非C型肝細胞がんの成因



データ概要：国内34病院で実施された2011年から2015年の間に非B非C型HCCと診断された患者のデータに基づく研究

Tateishi R, et al. J Gastroenterol 2019, 54(4): 367-376. (Limitation：ウイルス性肝炎患者を対象とした対照群を設定していないため、生活習慣に関連したリスク因子の影推定することができないこと。観察研究であるため、非ウイルス性肝細胞癌の割合の増加と日本での肥満の有病率の増加との因果関係を証明することはできないこと)

# 肝細胞がん 治療アルゴリズム



1<sup>st</sup> Line にて  
Atezo + Bev が  
推奨されている

# 腫瘍微小環境から考えるテセントリク+アバスチン併用療法の意義

VEGFを阻害し、免疫抑制状態の腫瘍環境を改善することで、細胞が本来持つ抗腫瘍免疫が作用すると考えられる

(イメージ図) 2)

## STEP③

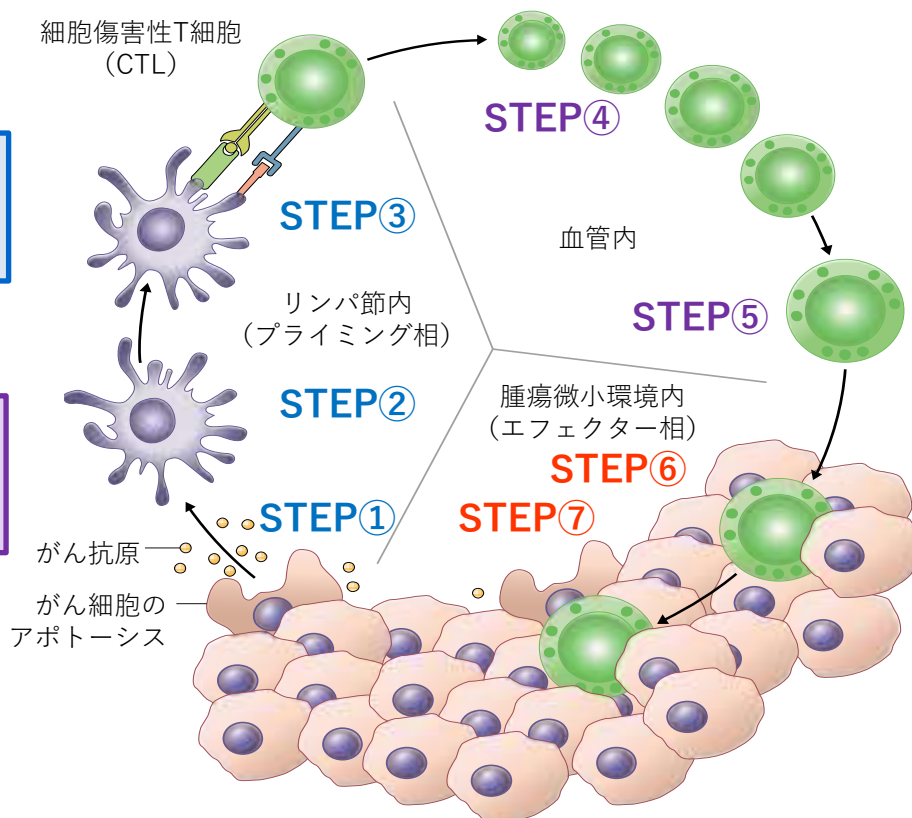
テセントリクは、PD-L1/PD-1経路による抑制シグナルを遮断し、T細胞のプライミングを促進すると考えられる (マウス、*in vitro*)<sup>3-5)</sup>。

## STEP②

抗VEGF薬は、樹状細胞の成熟を促し、T細胞のプライミングを促進すると考えられる (*in vitro*)<sup>6-8)</sup>。

## STEP①

免疫細胞などによってがん細胞が破壊され、がん抗原が放出される。



## STEP④⑤

抗VEGF薬は、腫瘍脈管構造を正常化し腫瘍への細胞傷害性T細胞 (CTL) の浸潤を増加させると考えられる (マウス、外国人)<sup>6,9-12)</sup>。

## STEP⑥

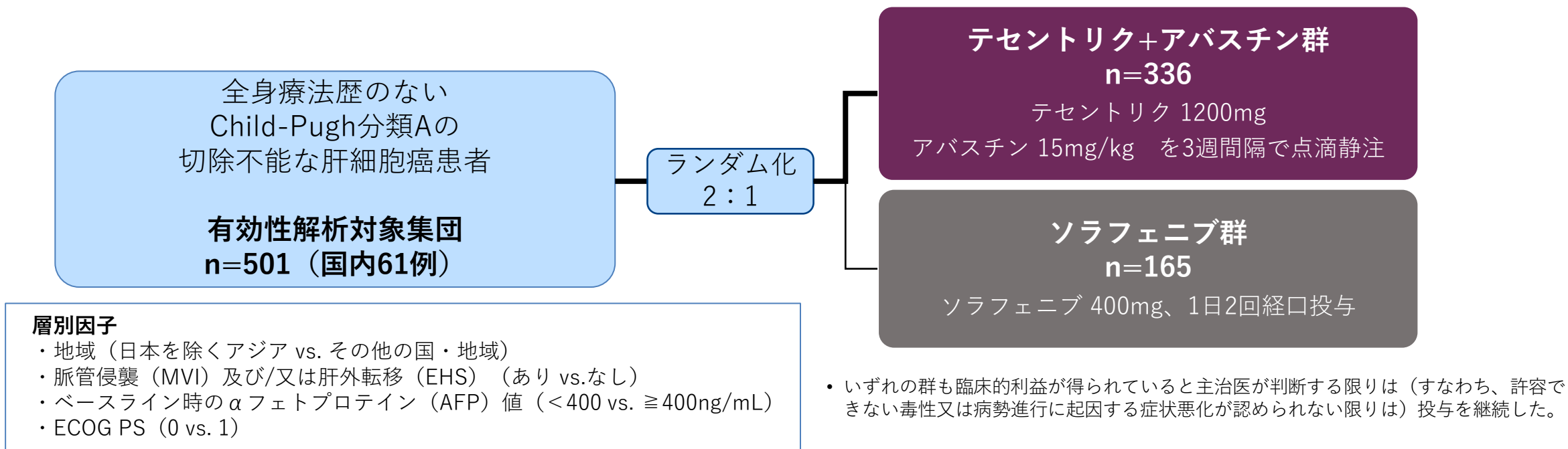
抗VEGF薬は、MDSC及びTregを減少させ、腫瘍微小環境の免疫抑制を解除すると考えられる (*in vitro*、マウス、外国人)<sup>6,12,13-16)</sup>。

## STEP⑦

テセントリクは、PD-L1/PD-1経路による抑制シグナルを遮断し、T細胞を再活性化させると考えられる (マウス、*in vitro*)<sup>3-5)</sup>。

1) Voron T, et al.: Front Oncol 2014; 4: 70. (本研究はロシュ社の支援のもと実施された。著者にロシュ社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる) 2) Chen DS, Mellman I: Immunity 2013; 39 (1) : 1-10. より作図 (著者はジェネンテック社の社員である) 3) 承認時評価資料: 作用機序 (社内資料) 4) Blank C, et al.: Cancer Immunol Immunother 2007; 56 (5) : 739-745. 5) Chen DS, et al.: Clin Cancer Res 2012; 18 (24) : 6580-6587. (著者にロシュ社及びジェネンテック社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。また、著者にジェネンテック社の社員が含まれる) 6) Hegde PS, et al.: Semin Cancer Biol 2018; 52 (Pt 2) : 117-124. (著者はジェネンテック社の社員である) 7) Gaborilovich DI, et al.: Nat Med 1996; 2 (10) : 1096-1103 8) Oyama T, et al.: J Immunol 1998; 160 (3) : 1224-1232. 9) Goel S, et al.: Physiol Rev 2011; 91 (3) : 1071-1121. (著者にロシュ社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる) 10) Motz GT, et al.: Nat Med 2014; 20 (6) : 607-615. 11) Hodi FS, et al.: Cancer Immunol Res 2014; 2 (7) : 632-642. (著者にロシュ社及びジェネンテック社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる) 12) Wallin JJ, et al.: Nat Commun 2016; 7: 12624. (著者はジェネンテック社の社員である) 13) Gaborilovich DI, Nagaraj S: Nat Rev Immunol 2009; 9 (3) : 162-174. 14) Roland CL, et al.: PLoS One 2009; 4 (11) : e7669. 15) Facciabene A, et al.: Nature 2011; 475 (7355) : 226-230. 16) Voron T, et al.: J Exp Med 2015; 212 (2) : 139-148. 監修 久留米大学医学部内科学講座消化器内科 消化器先端医療研究部門 教授 古賀 浩徳 先生

# 国際共同第III相臨床試験（IMbrave150）試験概要

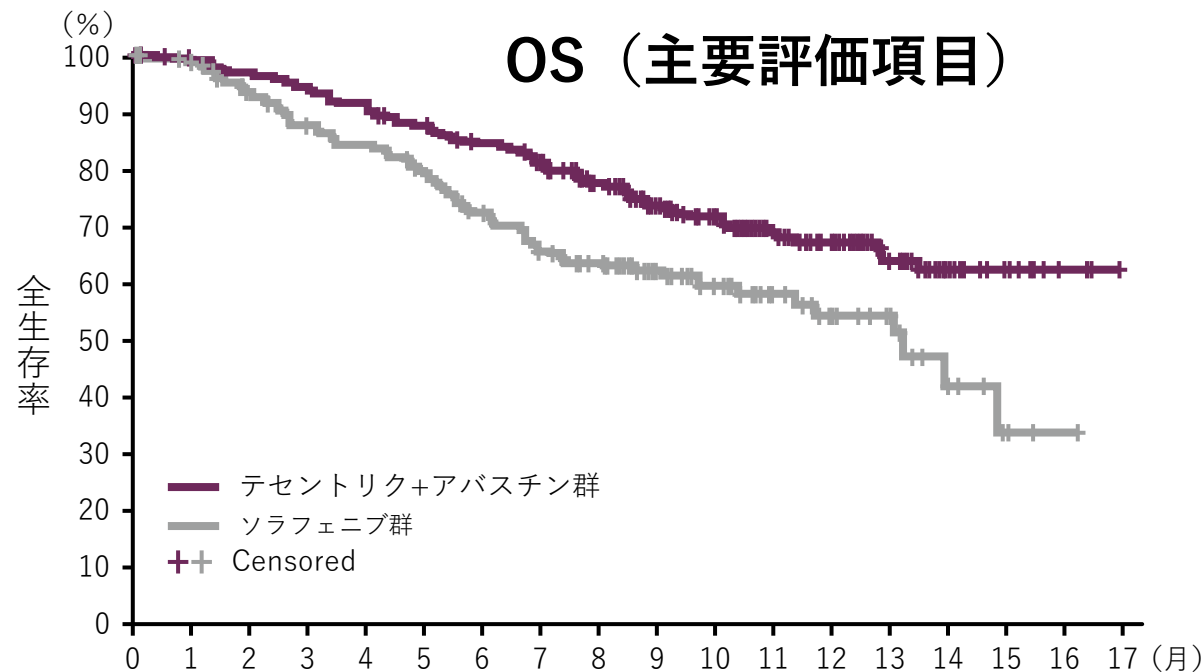


|      |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解析対象 | 有効性解析対象 (ITT集団) : 501例 (国内61例)<br>安全性解析対象 (少なくとも1回治療薬を投与された被験者) : 485例 (国内58例) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 評価項目 | 有効性評価項目                                                                        | 主要評価項目: 全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) [RECIST v1.1 独立評価機関 (IRF) 評価]<br>副次的評価項目: PFS (HCCmRECIST IRF評価及びRECIST v1.1 主治医評価)、奏効率 (RECIST v1.1/HCCmRECIST IRF評価及びRECIST v1.1 主治医評価)、無増悪期間 (TTP) 等<br>PFS、奏効率、TTPは、それぞれRECIST v1.1 IRF評価及び主治医評価、HCCmRECIST IRF評価の3つの基準に基づき評価された。<br>探索的評価項目: 食欲不振、疲労などに関わるスケールを用いて評価した各症状スコア低下までの期間 等 |
|      | 安全性評価項目                                                                        | 有害事象 等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



# 試験結果：OS/ PFS（RECIST v1.1 IRF評価） ITT集団

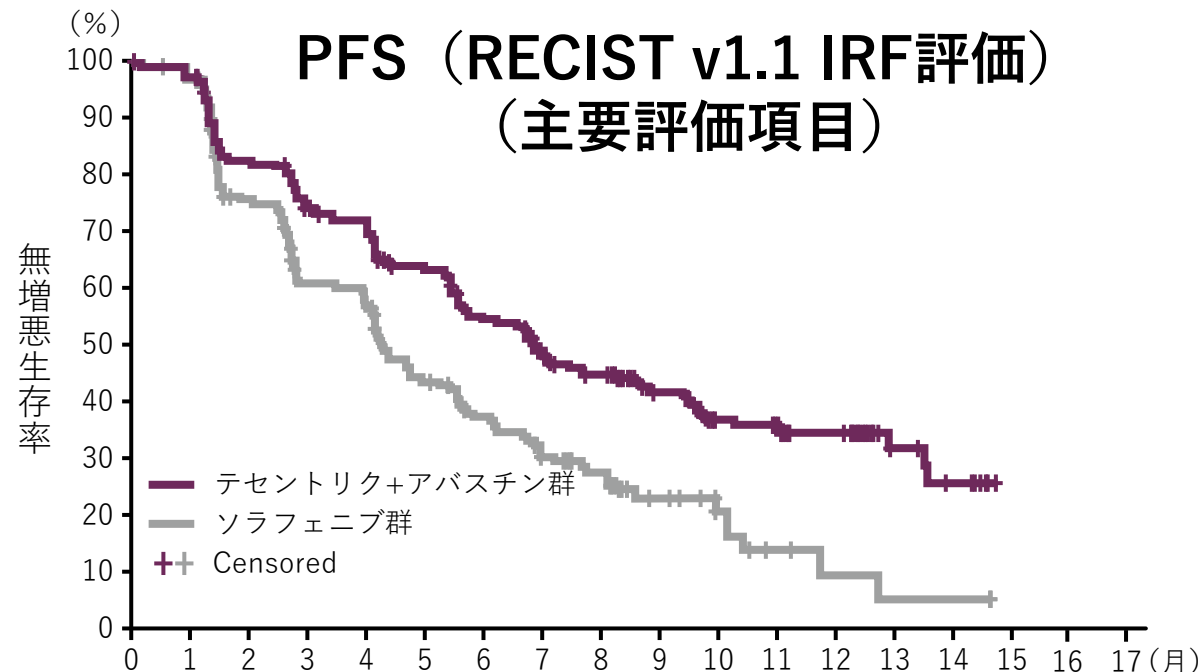
OS（主要評価項目）



| No. at risk  | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| テセントリク+アパチン群 | 336 | 329 | 320 | 312 | 302 | 288 | 275 | 255 | 222 | 165 | 118 | 87 | 64 | 40 | 20 | 11 | 3  | NE |
| ソラフェニブ群      | 165 | 157 | 143 | 132 | 127 | 118 | 105 | 94  | 86  | 60  | 45  | 33 | 24 | 16 | 7  | 3  | 1  | NE |

|                     | テセントリク+アパチン群<br>(n=336) | ソラフェニブ群<br>(n=165) |
|---------------------|-------------------------|--------------------|
| イベント数 (%)           | 96 (28.6)               | 65 (39.4)          |
| OS中央値 (95% CI)      | 未達 (NE)                 | 13.2カ月 (10.4-NE)   |
| 層別ハザード比 (95% CI)    | 0.58 (0.42-0.79)        |                    |
| 両側 p 値、層別log-rank検定 | 0.0006                  |                    |

PFS（RECIST v1.1 IRF評価）  
（主要評価項目）



| No. at risk  | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| テセントリク+アパチン群 | 336 | 322 | 270 | 243 | 232 | 201 | 169 | 137 | 120 | 74 | 50 | 46 | 34 | 11 | 7  | NE |    |    |
| ソラフェニブ群      | 165 | 148 | 109 | 84  | 80  | 57  | 44  | 34  | 27  | 15 | 9  | 4  | 2  | 1  | 1  | NE |    |    |

|                     | テセントリク+アパチン群<br>(n=336) | ソラフェニブ群<br>(n=165) |
|---------------------|-------------------------|--------------------|
| イベント数 (%)           | 197 (58.6)              | 109 (66.1)         |
| PFS中央値 (95% CI)     | 6.8カ月 (5.7-8.3)         | 4.3カ月 (4.0-5.6)    |
| 層別ハザード比 (95% CI)    | 0.59 (0.47-0.76)        |                    |
| 両側 p 値、層別log-rank検定 | < 0.0001                |                    |

2019年8月29日データカットオフ時点、フォローアップ期間中央値：テセントリク+アパチン群8.9カ月、ソラフェニブ群8.1カ月

NE：推定不能

Finn RS, et al.: N Engl J Med. 2020;382(20): 1894-1905, 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（IMbrave150試験）

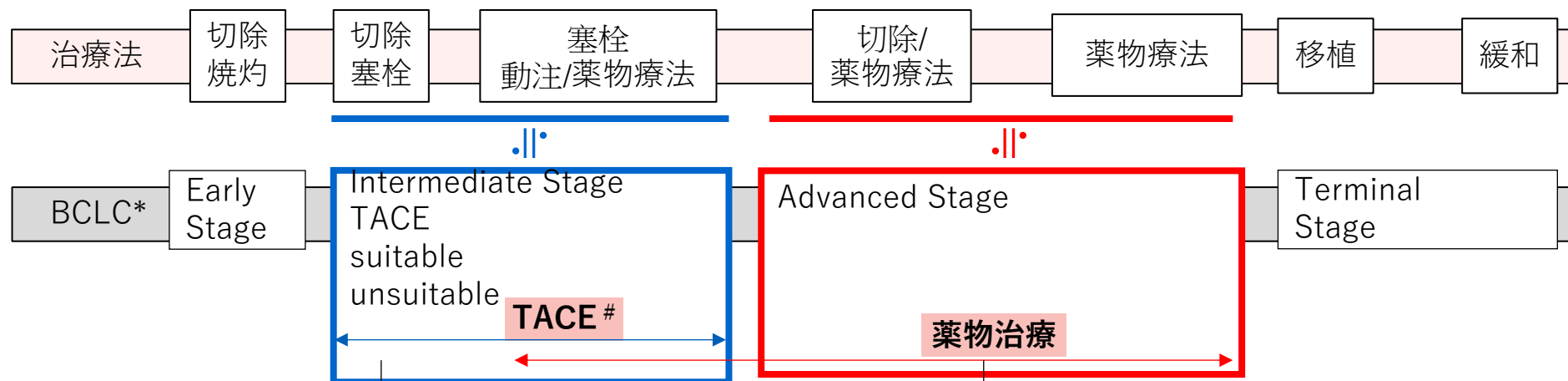
[COI] 本試験はF. Hoffmann-La Roche社及びGenentech社の支援により実施された。著者にF. Hoffmann-La Roche社又はGenentech社よりコンサルタント料、謝礼金を受領している者が含まれる。

# 安全性評価



- 主な副作用は、高血圧、蛋白尿、疲労、**AST**増加、そう痒症、注入に伴う反応、下痢、**ALT**増加、食欲減退でした。

# 肝細胞がん 上市・開発状況一覧



**TACE + テセントリク + アバスチン**  
→ 臨床試験中 (TALENTACE)

**1次治療：テセントリク + アバスチン**  
→ 上市済み (IMbrave150)

**1次治療：テセントリク + アバスチン + チラゴルマブ**  
→ 臨床試験中 (IMbrave152)

**2次治療：テセントリク + レンバチニブ・ソラフェニブ**  
→ 臨床試験中 (IMbrave251)

# TACE 肝動脈化学塞栓療法

\* BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) 分類

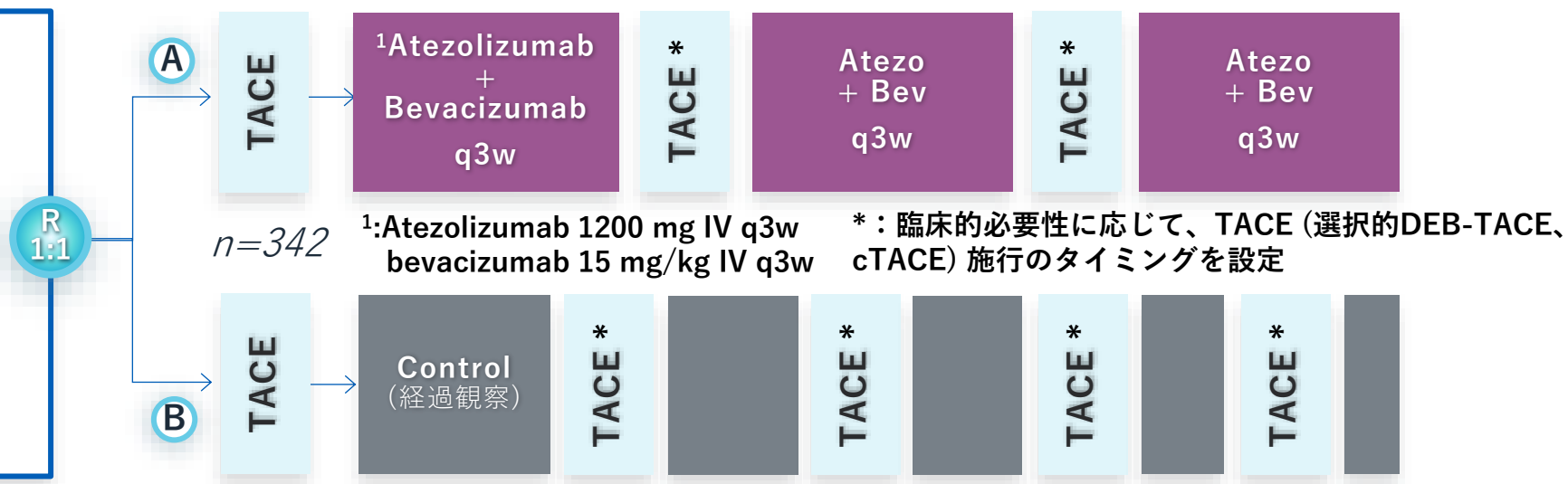


# 国際共同第III相臨床試験（TALENTACE）試験概要

■ 未治療の肝細胞がんを対象としたアテゾリズマブ及びベバシズマブとON-DEMAND TACE の併用療法又はON-DEMAND TACE 単独療法を比較する非盲検ランダム化第III相臨床試験

■ 参加国：中国・日本

- > HCC の確定診断
- > 以下を含むTACE 治療に適格  
切除不能なBCLC-A、BCLC-B、及びBCLC-C（ECOG PS1かつVP1-2のみ）
- > 腫瘍最大径 + 腫瘍数の合計が6以上
- > 標的病変に対する全身療法又は局所療法の治療歴がない
- > Child-Pugh 分類 A
- > 肝外転移なし
- > VP3,4なし
- > ECOG 0～1



## 層別化因子:

- > ベースライン時のα-フェトプロテイン（AFP 400 ng/mL 未満 vs 400 ng/mL 以上）
- > HCCに対する局所療法（根治的切除及びRFAを除く）の治療歴[あり（TACE）vs あり（ほかの局所療法）vs なし]
- > 脈管侵襲（Vp1/2あり vs なし）

| 主要評価項目 | TACE PFS (Inv)、OS                                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副次評価項目 | Time to unTACEable progression (TTUP) (Inv)、Time to progression (TTP) (Inv)、Time to EHS (Inv)、ORR (Inv)、DOR (Inv) |

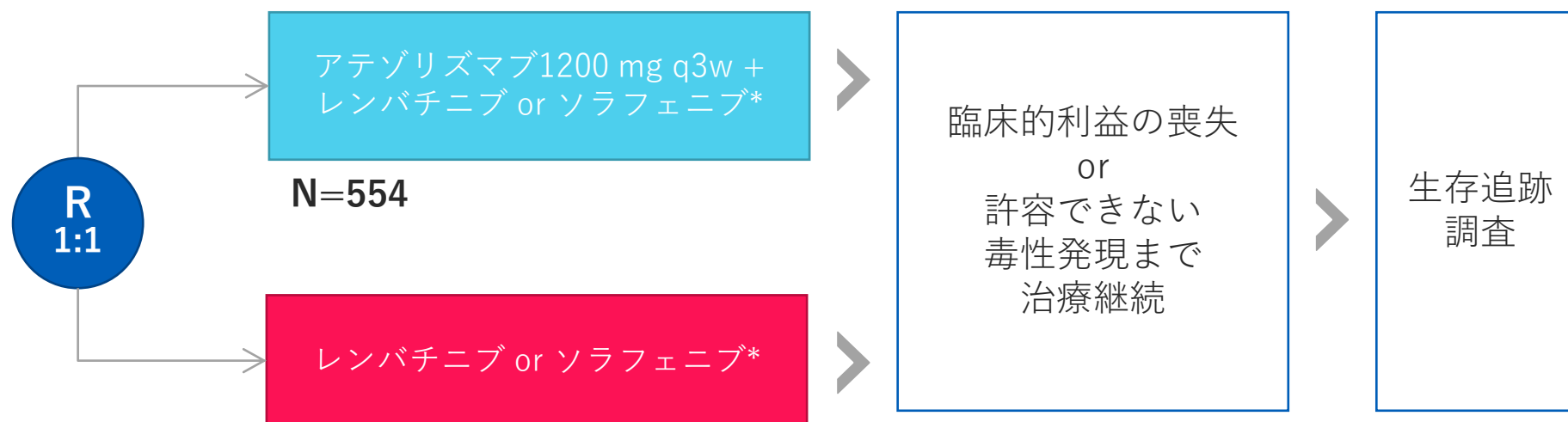
- ・ アテゾリズマブ／ベバシズマブの投与は、治験責任医師、治験分担医師が臨床的利益を得られないと判断するまで、若しくは許容できない毒性が発現するまで又は同意が撤回されるまで、継続する。
- ・ TACE 施行から**2-8週間後**にアテゾリズマブ／ベバシズマブを投与する。

# 国際共同第III相臨床試験（IMbrave251）試験概要

- アテゾリズマブとベバシズマブで治療されたHCC患者を対象に、アテゾリズマブとレンバチニブまたはソラフェニブの併用とレンバチニブまたはソラフェニブ単独治療の有効性、安全性を比較し評価する。

## 患者集団:

- 切除不能HCC
- アテゾリズマブ + ベバシズマブによる併用療法後に病勢進行



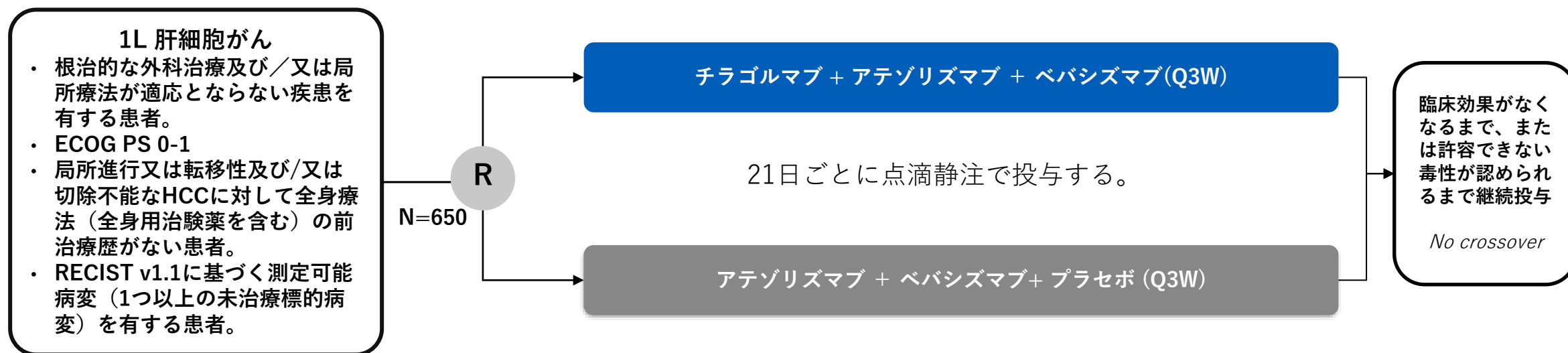
\*: 実施医療機関によるレンバチニブ又はソラフェニブの選択

## 層別因子:

- 選択された TKI (レンバチニブvsソラフェニブ)
- AFP (< 400 ng/mL vs ≥ 400 ng/mL)
- 病因(HBV/HCV 感染 vs ウイルス感染以外)
- ベースラインのALBI スコア(Grade 1 vs Grade 2 及び Grade 3)

# 国際共同第III相臨床試験 (IMbrave152) 試験デザイン

- 未治療の局所進行又は転移性肝細胞癌患者を対象とした、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ＋チラゴルマブ併用投与及びアテゾリズマブ＋ベバシズマブ＋プラセボ併用投与を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照第III相臨床試験



## Stratification Factors:

- Geographic region (Asia, excl Japan vs. RoW)
- MVI and/or EHS (presence vs. absence)
- Baseline AFP (<400 vs. ≥400 ng/mL)
- Etiology (viral vs. non viral)

## Primary Endpoints:

- PFS (investigator)
- Overall survival

## Other Key Endpoints:

### Secondary endpoints

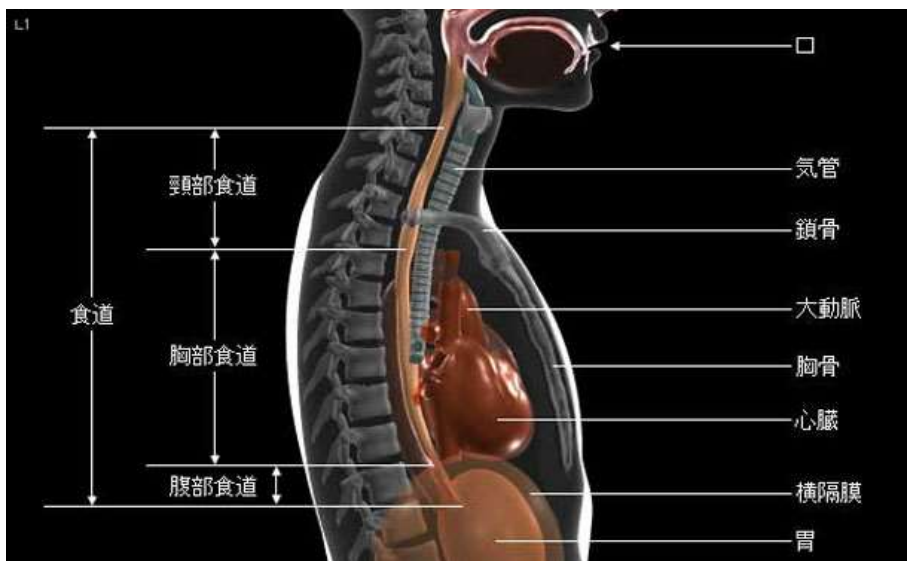
- ORR, DoR, landmark PFS/OS, Safety, QoL/PRO

### Exploratory endpoints

- Biomarkers, PD-L1, others TBD

# 食道がん：概要

- 食道は、咽頭と胃の間をつなぐ管状の臓器で、体の中心部にあり気管、心臓、大動脈、肺などの重要臓器が取り囲む。
- 食道がんは、日本で11番目に罹患数が多い癌種であり、男性に多く、罹患年齢は70歳前後が多い。年間約11,000人が、食道癌が原因にて、死亡している。



国立がん研究センターHPより引用

| 順位 | 部位          | 罹患数 (2019年) |
|----|-------------|-------------|
| 1  | 大腸          | 155,625     |
| 2  | 肺           | 126,548     |
| 3  | 胃           | 124,319     |
| 4  | 乳房          | 97,812      |
| 5  | 前立腺         | 94,749      |
| 6  | 膵臓          | 43,865      |
| 7  | 肝臓          | 37,296      |
| 8  | 悪性リンパ腫      | 36,638      |
| 9  | 腎・尿路 (膀胱除く) | 30,458      |
| 10 | 子宮          | 29,136      |
| 11 | 食道          | 26,382      |
| 12 | 皮膚          | 25,247      |
| 13 | 口腔・咽頭       | 23,671      |
| 14 | 膀胱          | 23,383      |
| 15 | 胆嚢・胆管       | 22,159      |
| 16 | 甲状腺         | 18,780      |
| 17 | 子宮体部        | 17,880      |
| 18 | 白血病         | 14,318      |
| 19 | 卵巣          | 13,388      |
| 20 | 子宮頸部        | 10,879      |
| 21 | 多発性骨髄腫      | 7,591       |

| 年度   | 罹患数    |       | 年度   | 死亡    |       |
|------|--------|-------|------|-------|-------|
|      | 男性     | 女性    |      | 男性    | 女性    |
| 2010 | 18,145 | 3,282 | 2010 | 9,992 | 1,875 |
| 2015 | 19,305 | 3,838 | 2015 | 9,774 | 1,965 |
| 2019 | 21,719 | 4,663 | 2019 | 9,571 | 2,048 |

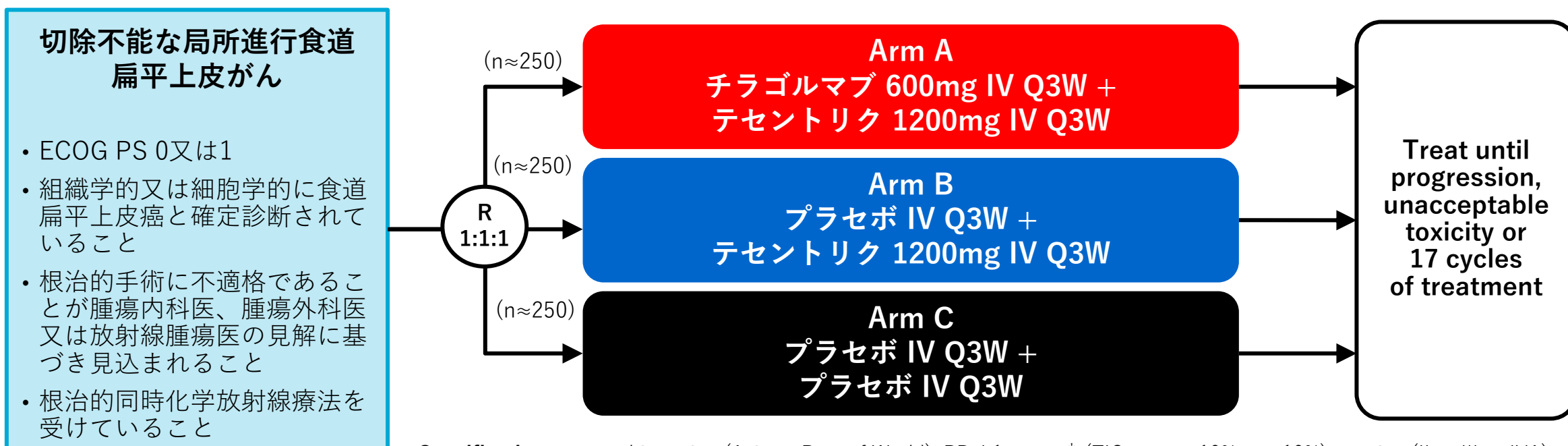
データ概要：人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部）および全国がん登録に基づく

## 食道がん：概要

- 食道がんは、世界的に見て、東アジアにおける罹患率が高い傾向を示している
- 日本を含めた東アジアの食道がんにおける組織系は、約**90%**が扁平上皮がんである
- **Ⅱ期・Ⅲ期**の標準治療は、治療前に体の状態を調べて手術ができる体の状態である場合には手術が第一選択
- 一方、体力的に手術はできないが、化学放射線療法はできる体の状態であると判断された場合や、本人が手術を希望しない場合には、完治を目指した治療として根治的**化学放射線療法**を行う

# SKYSCRAPER-07/YO42137

- 根治的同時化学放射線療法後に進行していない切除不能食道扁平上皮癌患者を対象に、テセントリク＋チラゴルマブ（抗TIGIT抗体）併用投与とテセントリク単剤投与を検討するランダム化二重盲検プラセボ対照第III相臨床試験



**N≈750**

**Stratification:** geographic region (Asia vs Rest of World); PD-L1 status<sup>‡</sup> (TIC score <10% vs ≥10%); staging (II vs III vs IVA)

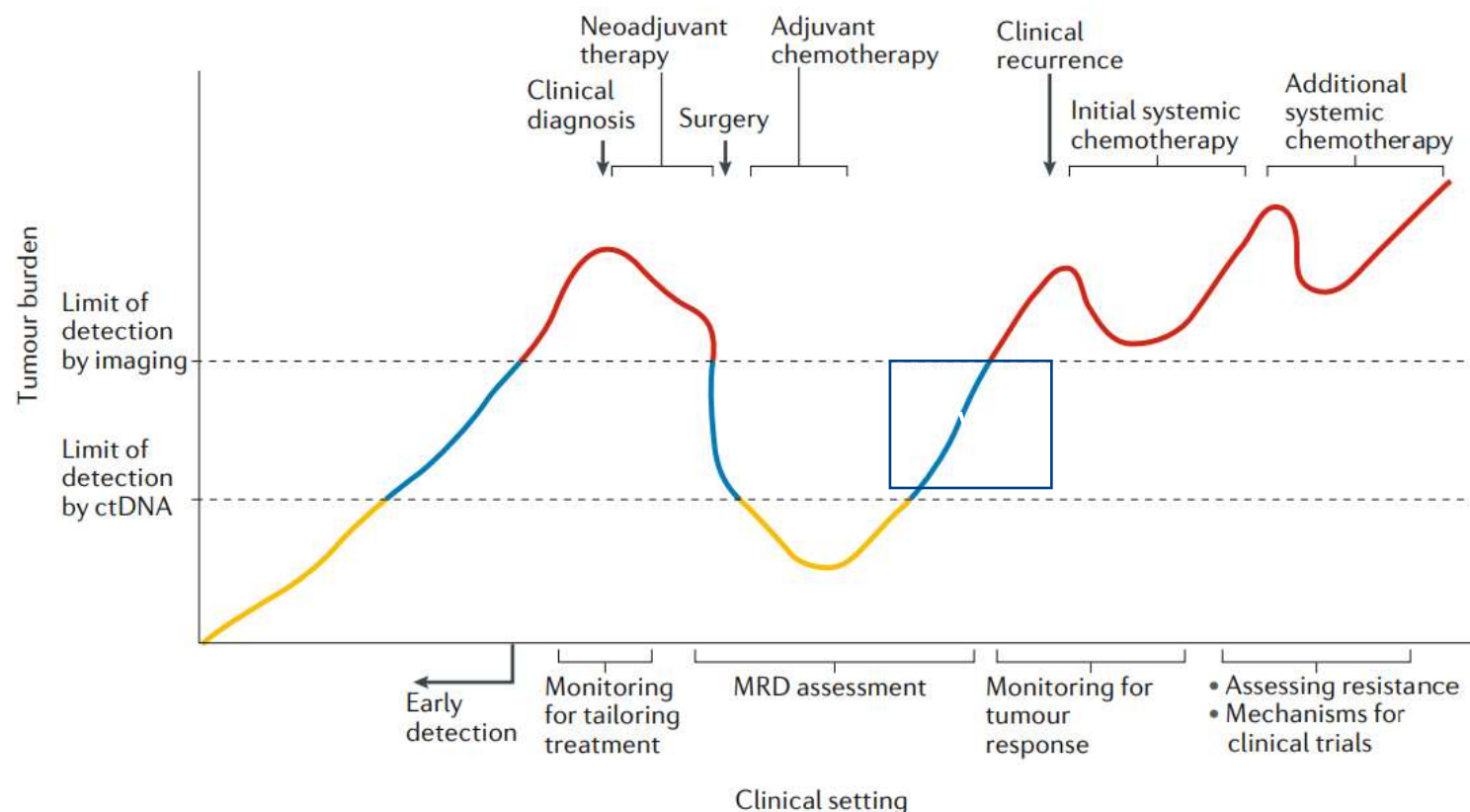
## Co-primary endpoints

- Arm A vs Arm C: PFS by INV assessment; OS
- Arm B vs Arm C: OS



## 筋層浸潤性膀胱がんの術後補助療法前のctDNA検査

- 血中に流出した腫瘍由来のDNAの検出は血液から低侵襲で腫瘍のDNA情報を入手できる。
- 検出感度が高く、がんの早期診断、予後予測および再発予測の検査としての臨床導入が期待されている。

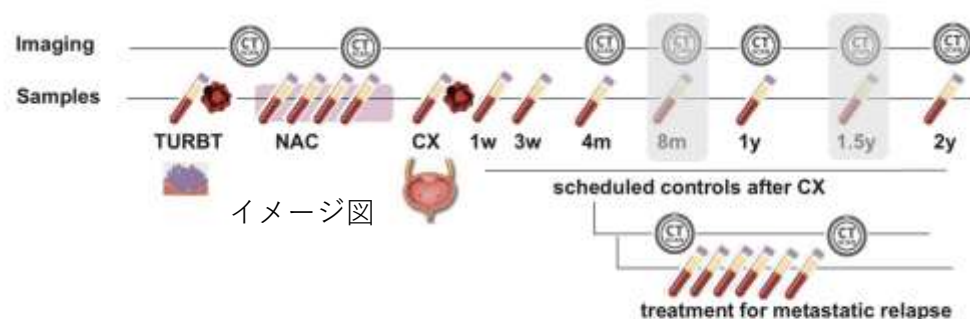


ctDNAは、画像診断上の再発より前に上昇することが知られており、再発の早期検出への応用が期待される。

### Clinical applications of ctDNA

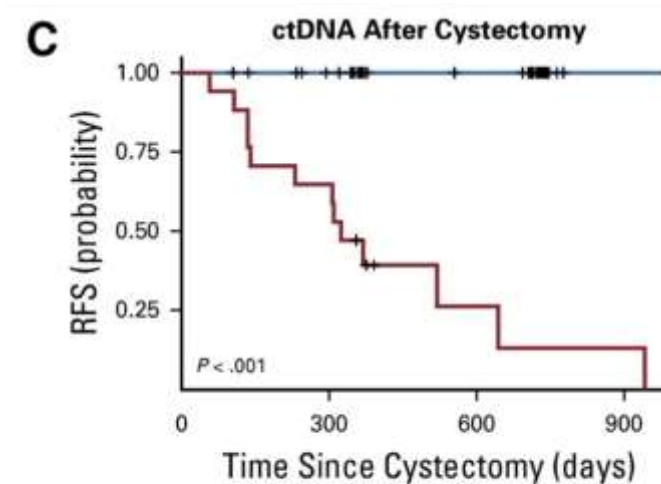
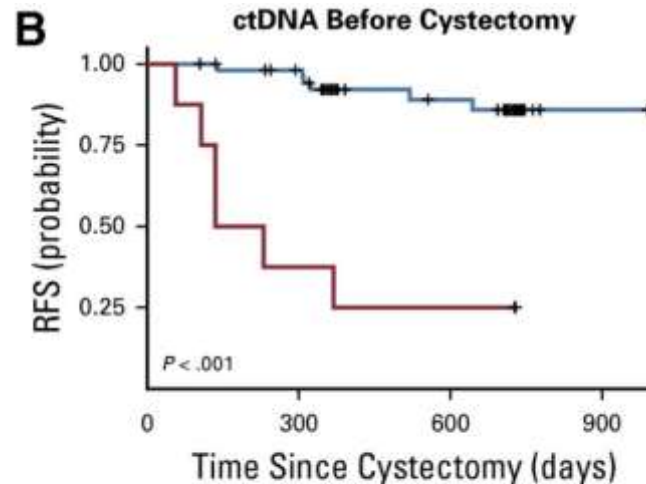
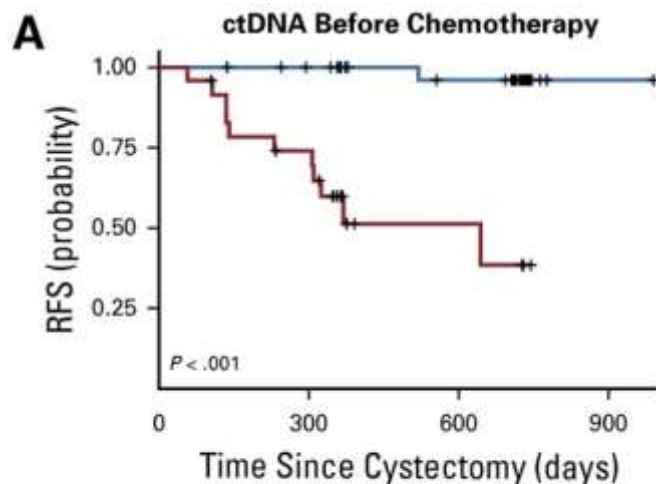
# 膀胱全摘後のctDNAと予後

- 膀胱全摘後にctDNA+の患者は再発率が高く、ctDNAが予後予測因子になり得ると考えられている（海外データ）



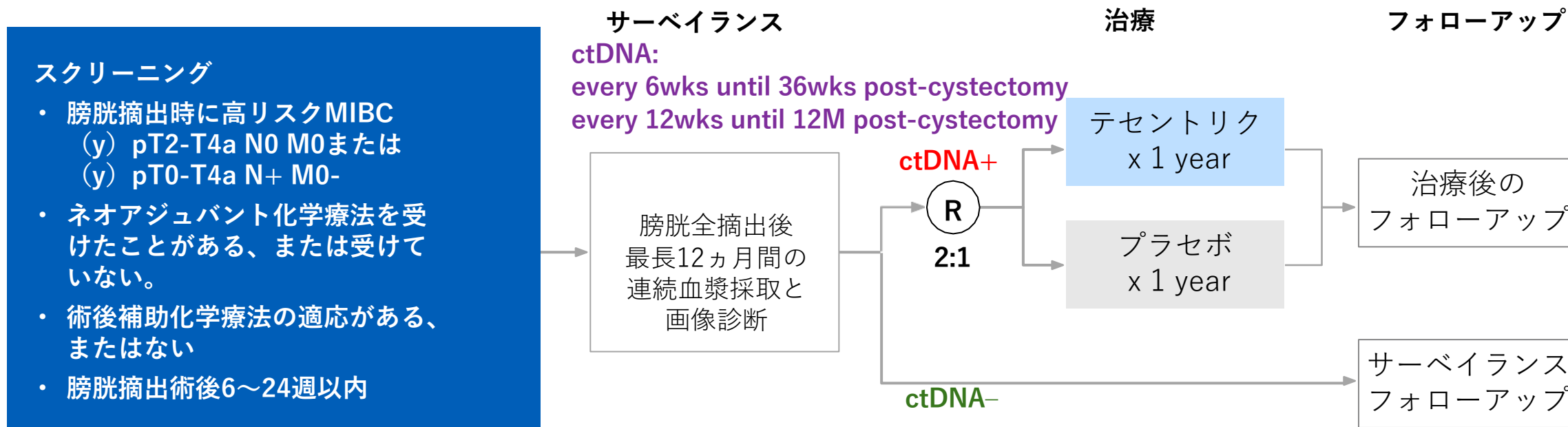
データ概要：局所進行膀胱がん患者 68 名を対象に、診断時、化学療法中、膀胱摘出術前、および監視中に採取した血液により、循環腫瘍 DNA (ctDNA) を評価

Fig A1. Protocols for treatment, surveillance and blood sampling. Detailed overview of time points for CT scans, treatment and blood sample procurement for patients with localized MIBC. Grey shaded areas indicate extraordinary CT scans offered to high-risk patients (pT>2 and/or N+ at diagnosis).



# IMvigor011試験デザイン

- 膀胱切除術後の血中循環腫瘍DNA (ctDNA) 陽性の高リスク筋層浸潤性膀胱癌患者を対象とした、術後補助療法としてのATEZOLIZUMAB (抗PD-L1抗体) とプラセボを比較する第III相二重盲検多施設共同ランダム化試験



## Stratification factors

Nodal status  
(positive vs negative)

Tumour stage after cystectomy  
(≤(y)pT2 vs (y)pT3/(y)pT4)

PD-L1 IHC status  
(IHC score of IC0/1 vs IC2/3)

Time from cystectomy to first  
ctDNA(+) sample  
(≤20 weeks vs >20 weeks)

- ・ 主要評価項目：DFS (全集団)
- ・ 副次評価項目：OS、疾患特異的生存期間、無遠隔転移生存期間 (全集団) 等

# 胞巣状軟部肉腫（ASPS）疾患概要

## ■ ASPSの疫学

- 悪性軟部腫瘍の1%前後を占める極めて稀な軟部肉腫
- 日本：全国軟部腫瘍登録一覧表（2015年）では2006~2015年に登録されたASPS患者は128例
- 米国：SEERデータベースでは1973-2012年に登録されたASPS患者は251例
- 若年（中央値：28歳）いわゆるAYA（Adolescent and Young Adult）世代に生じ、好発部位は四肢

## ■ ASPSの治療

- ASPSは一般的に殺細胞性抗がん薬に反応せず、切除不能となった場合、確立された標準治療は存在しない
- 米国NCCNガイドラインでは血管新生阻害薬のスニチニブが選択肢として挙げられているが、国内では適応を取得しておらず、肉腫への適応がある類薬のパゾパニブが用いられることがある
- 米国ではASPSに対してテセントリクが承認されているが、国内ではASPSに対して適応のある免疫チェックポイント阻害剤はない

## 胞巣状軟部肉腫（ASPS）の開発状況

- 2024年3月14日、ASPSに対する適応拡大申請を実施
- 切除不能な胞巣状軟部肉腫に対するテセントリクの有効性および安全性を評価した国立がん研究センター中央病院をはじめとする医師主導の国内第II相臨床試験であるALBERT試験、および米国国立がん研究所（National Cancer Institute：NCI）主導の海外第II相臨床試験の成績に基づく申請
  - ALBERT試験は、国立がん研究センター中央病院が産学共同で希少がんの治療開発を推進するMASTER KEYプロジェクトの副試験として実施
- 承認されれば、テセントリクはASPSに対する国内初の免疫チェックポイント阻害剤となる見込み

# 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型（ENKL）疾患概要

## ■ ENKLの疫学

- Epstein-Barr Virus (EBV) 関連腫瘍のひとつ
- 東アジアの国々での頻度が高く、欧米白人での発症はまれ
- 日本では悪性リンパ腫の0.68%を占めるとされ、比較的若年発症で患者年齢中央値は50代
- 進行例では多剤併用化学療法が実施されるが、その予後は不良である

## ■ ENKLの治療

- 治療体系は、限局型と進行型で異なっている
- 限局型では、国内ガイドラインにおいて、同時化学放射線療法として、RT-2/3 DeVIC療法（デキサメタゾン、エトポシド、イホスファミド、カルボプラチン）が推奨されている。ただし最良の治療法についてはコンセンサスがなく、臨床試験への参加も推奨されている
- 進展型では、初回治療としてSMILE療法あるいはL-アスパラギナーゼを含む化学療法が推奨されており、寛解が得られなかった場合には救援療法やその後の自家または同種移植などが選択肢として挙げられているが、その予後は不良であり、標準治療は確立されていない



## 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型（ENKL）の開発状況

- 2024年10月31日、再発または難治性のENKLに対する適応拡大申請を実施
- 再発又は難治性のENKLに対するテセントリクの有効性および安全性を評価した国立がん研究センター中央病院をはじめとする医師主導の国内第II相臨床試験であるATTACK試験の成績に基づく申請
  - ATTACK試験は、国立がん研究センター中央病院が産学共同で希少がんの治療開発を推進するMASTER KEYプロジェクトの副試験として実施
- 承認されれば、テセントリクはENKLに対する国内初の免疫チェックポイント阻害剤となる見込み

# Flexible Dosingの開発状況

- 2024年10月31日、4週間隔投与を可能とする用法及び用量追加の申請を実施
- 国内第I/II相臨床試験の成績および海外臨床試験の成績に基づく申請
- 承認されれば、患者さん、医療者に新たに利便性の高い投与間隔を提供することとなる
- 米国・欧州では単剤投与は2019年に、併用投与は2021年に承認済み

# フェスゴ配合皮下注MA、IN

ペルツズマブ（遺伝子組換え）・トラスツズマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ  
アルファ（遺伝子組換え）注

# フェスゴ開発の経緯

## 【従来の治療】

- ペルツズマブ及びトラスツズマブの併用療法はHER2陽性乳癌の標準治療
- 投与に要する時間は、初回が約150分、2回目以降が60～150分\*

\* 初回投与の忍容性が良好な場合、両剤とも30分まで短縮可能

## 【患者視点（ニーズ）】

- 乳がんは現役世代の女性に多く、仕事と育児や介護等との両立が重要<sup>1)</sup>

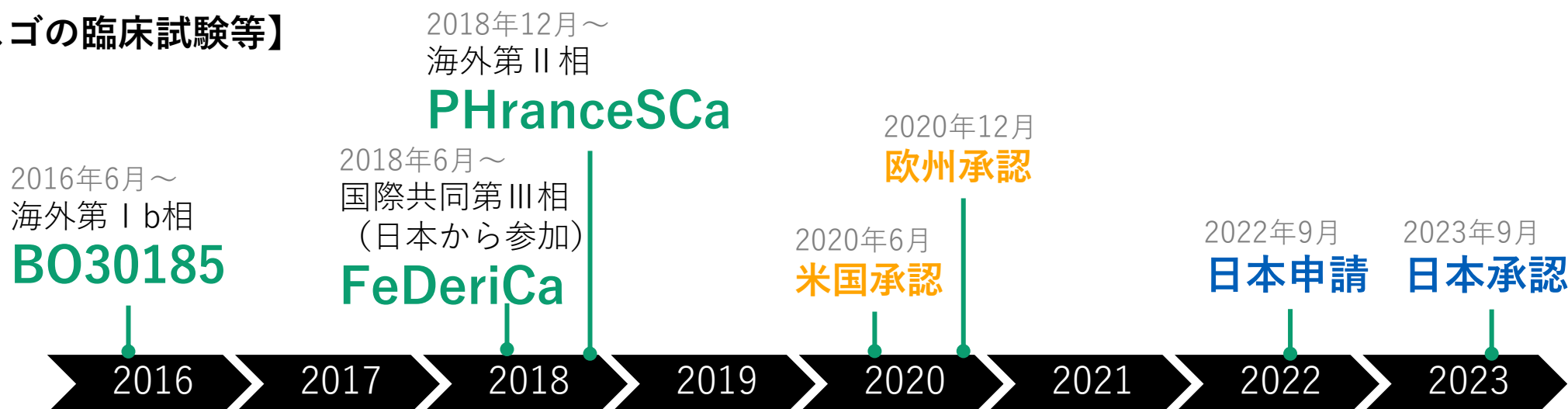
## 【医療機関視点（ニーズ）】

- 新薬の登場や治療レジメンが増加し化学療法室等が混雑する中、時間の効率的な管理が重要

フェスゴが  
患者の利便性向上と  
医療資源の効率化に貢献

1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）（閲覧：2024年11月）

## 【フェスゴの臨床試験等】



# フェスゴの有効成分

HER2シグナル伝達抑制作用  
ADCC（抗体依存性細胞傷害作用）



ペルツズマブ<sup>®</sup>  
（遺伝子組換え）



トラスツズマブ<sup>®</sup>  
（遺伝子組換え）

組織浸透性増加作用



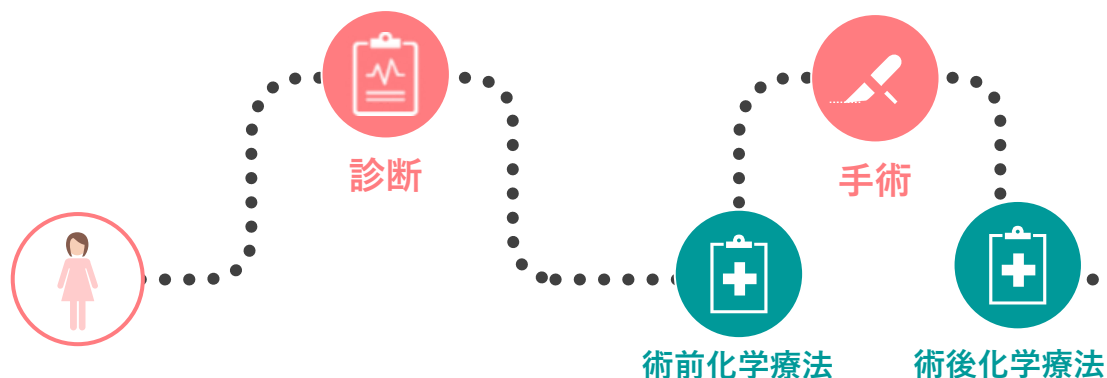
ボルヒアルロニダーゼ アルファ<sup>®</sup>  
（遺伝子組換え）

※イメージ図

# HER2陽性乳がん治療の全体像（フェスゴ処方セグメント）

国内ガイドライン上でハーセプチン＋パージェタ併用療法が推奨されているセグメントは術前、術後療法と進行・再発乳がんの1次治療である。これらがフェスゴに置き換わることが期待される

## 早期乳がん



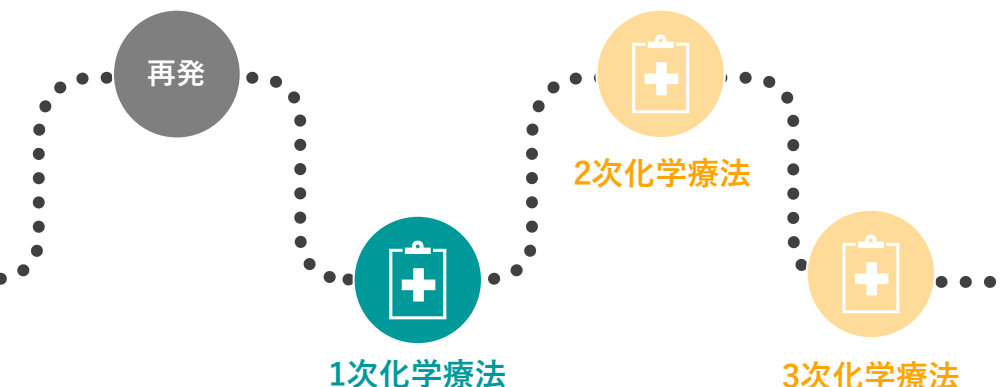
### （術前化学療法）

トラスツズマブとペルツズマブの併用が強く推奨されている

### （術後化学療法）

再発リスクが高い場合には、トラスツズマブとペルツズマブの併用が強く推奨されている

## 進行・再発乳がん



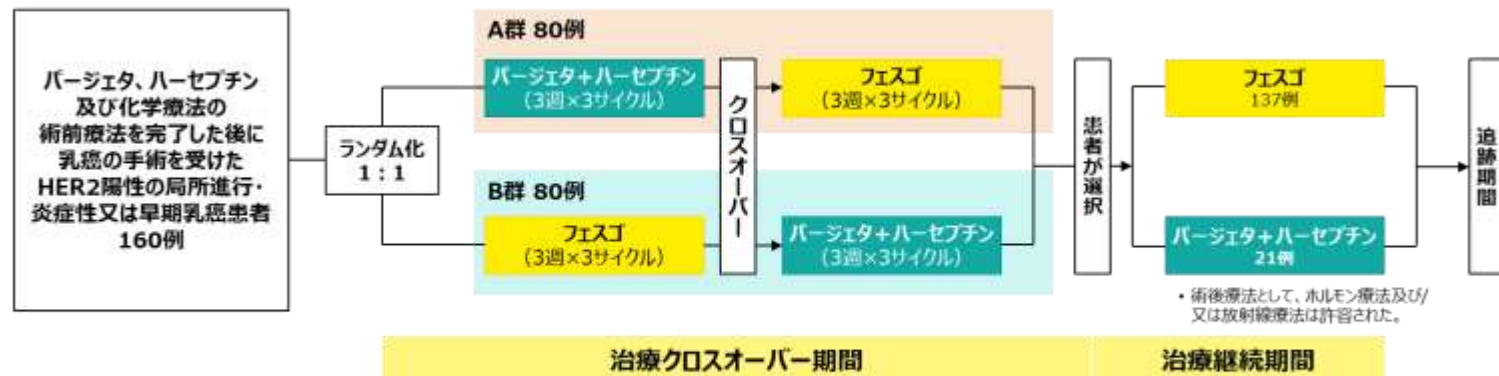
### （一次化学療法）

トラスツズマブ＋ペルツズマブ＋ドセタキセルの併用療法が強く推奨されている。また、トラスツズマブ＋ペルツズマブ＋パクリタキセルの併用療法が弱く推奨されている



# 海外第II相臨床試験 (PHranceSCa試験)

【目的】 HER2陽性早期乳癌患者の術後療法として、フェスゴ又はパージェタとハーセプチンの静脈内投与〔パージェタ＋ハーセプチン（IV）〕を実施し、治療に対する患者選好度及び満足度を評価する。



## 層別因子

- 術前化学療法の種類（アントラサイクリン系薬剤＋タキサン系薬剤、カルボプラチン＋タキサン系薬剤又はタキサン系薬剤のみ）
- 術前療法に対する反応：pCR又はnon-pCR
- ホルモン受容体発現状況（ER and/or PgR陽性又はER and PgR陰性）

pCR：病理学的完全奏効

ER：エストロゲン受容体、PgR：プロゲステロン受容体

## 【評価項目】

**主要評価項目：** フェスゴに対する患者選好度（PPQ質問1の回答に基づく）【参考情報】

**副次的評価項目：** PPQ質問1で選好した投与方法に対する選好の強さ及び主な選好理由（PPQ質問2、3）【参考情報】、フェスゴ及びパージェタ＋ハーセプチン（IV）に対する患者満足度（TASQ-SC及びTASQ-IV質問1の回答に基づく）【参考情報】、治療継続期間におけるフェスゴの選択率【参考情報】、フェスゴによる時間/資源利用と利便性に関する医療従事者の認識（HCPQに対する医療従事者の回答に基づく）【参考情報】等

### ■ フェスゴに対する患者選好度（PPQ質問1の回答に基づく）【参考情報】

フェスゴを選好した患者は85.0%（95%CI：78.5～90.2）、パージェタ＋ハーセプチン（IV）を選好した患者は13.8%でした。

| 例数 (%)            | A群 (n=80)<br>パージェタ＋ハーセプチン (IV) →<br>フェスゴ | B群 (n=80)<br>フェスゴ →<br>パージェタ＋ハーセプチン (IV) | 全患者<br>(n=160) |
|-------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|----------------|
| フェスゴ              | 70 (87.5%)                               | 66 (82.5%)                               | 136 (85.0%)    |
| パージェタ＋ハーセプチン (IV) | 10 (12.5%)                               | 12 (15.0%)                               | 22 (13.8%)     |
| 特に選好なし            | 0                                        | 2 (2.5%)                                 | 2 (1.3%)       |

主要解析時データカットオフ日：2020年2月24日

## 海外第II相臨床試験（PHranceSCa試験）治療クロスオーバー期間の主な有害事象

- 治療クロスオーバー期間における主な有害事象は、放射線皮膚損傷〔A群：パージェタ+ハーセプチン（IV）投与時（サイクル1-3） 21.3%、A群：フェスゴ投与時（サイクル4-6） 8.8%、B群：フェスゴ投与時（サイクル1-3） 12.5%、B群：パージェタ+ハーセプチン（IV）投与時（サイクル4-6） 12.5%、以下同順〕、注射部位反応（A群 0%、15.0%、B群 30.0%、0%）、下痢（A群 15.0%、8.8%、B群 7.5%、5.0%）等であった。

| 例数（%）             | A群（n=80）パージェタ+ハーセプチン（IV）→フェスゴ  |                    | B群（n=80）フェスゴ→パージェタ+ハーセプチン（IV） |                                |
|-------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                   | パージェタ+ハーセプチン（IV）投与時<br>サイクル1-3 | フェスゴ投与時<br>サイクル4-6 | フェスゴ投与時<br>サイクル1-3            | パージェタ+ハーセプチン（IV）投与時<br>サイクル4-6 |
| 全有害事象             | 62（77.5%）                      | 58（72.5%）          | 62（77.5%）                     | 51（63.8%）                      |
| 放射線皮膚損傷*          | 17（21.3%）                      | 7（ 8.8%）           | 10（12.5%）                     | 10（12.5%）                      |
| 注射部位反応            | 0                              | 12（15.0%）          | 24（30.0%）                     | 0                              |
| 下痢                | 12（15.0%）                      | 7（ 8.8%）           | 6（ 7.5%）                      | 4（ 5.0%）                       |
| ほてり               | 6（ 7.5%）                       | 4（ 5.0%）           | 5（ 6.3%）                      | 0                              |
| そう痒症              | 6（ 7.5%）                       | 3（ 3.8%）           | 0                             | 1（ 1.3%）                       |
| 紅斑                | 6（ 7.5%）                       | 1（ 1.3%）           | 1（ 1.3%）                      | 1（ 1.3%）                       |
| 疲労                | 5（ 6.3%）                       | 4（ 5.0%）           | 5（ 6.3%）                      | 4（ 5.0%）                       |
| Infusion reaction | 5（ 6.3%）                       | 0                  | 0                             | 1（ 1.3%）                       |
| 関節痛               | 4（ 5.0%）                       | 3（ 3.8%）           | 5（ 6.3%）                      | 2（ 2.5%）                       |
| 上気道感染             | 1（ 1.3%）                       | 2（ 2.5%）           | 5（ 6.3%）                      | 4（ 5.0%）                       |

\* 本試験の治療クロスオーバー期間において放射線療法を併用した患者は、A群23例（28.8%）、B群21例（26.3%）であった。

MedDRA ver.22.1

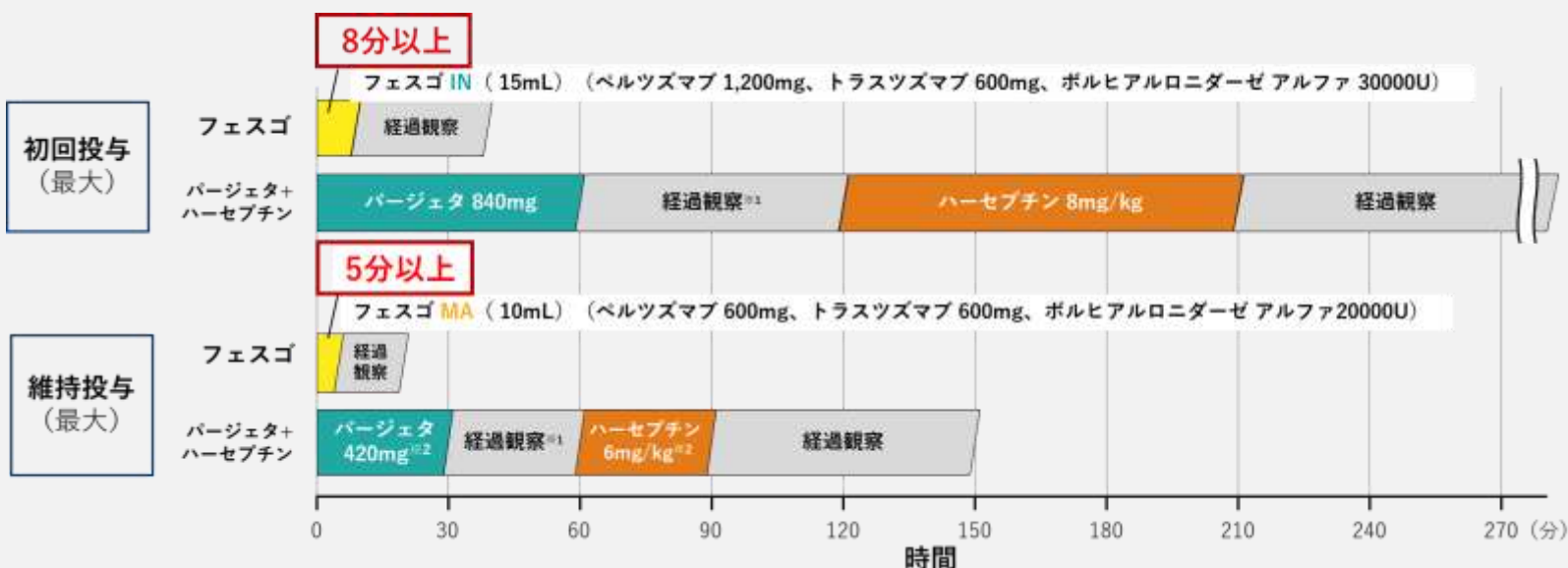
承認時評価資料：海外第II相臨床試験（PHranceSCa試験）、O'Shaughnessy J, et al. Eur J Cancer. 2021; 152: 223-232.

本文献はF. Hoffmann-La Roche社、Genentech社の社員、F. Hoffmann-La Roche社、Genentech社から資金提供を受けた著者が含まれる。

# フェスゴは23年11月発売から順調に市場浸透

- 従来の点滴静注に比して投与時間の短縮による利便性の向上等により、早期に市場浸透

フェスゴは従来の点滴静注に比して投与時間を短縮し利便性が向上

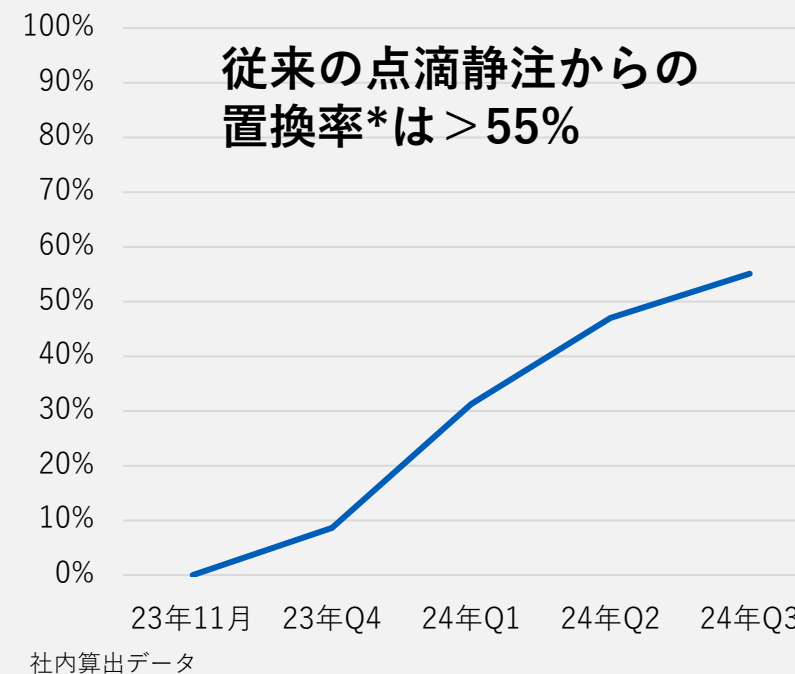


※1：投与終了後には経過観察の時間をもち、infusion reaction症状があらわれていないことを確認し、次の薬剤を投与する。  
臨床試験では、初回投与時に60分の経過観察を行い、infusion reactionなどの問題がなく、2サイクル以降は忍容性が良好であれば、観察時間は30分まで短縮可能とした。

※2：初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮可能

- パージェタとハーセプチンの静注製剤を続けて投与する場合、初回は約150分、2回目以降は60～150分<sup>1)</sup> に対して、フェスゴの投与時間は、初回は8分以上、2回目以降は5分以上<sup>2)</sup>

- 発売から約10か月で従来の点滴静注からの置換率は50%を超えた

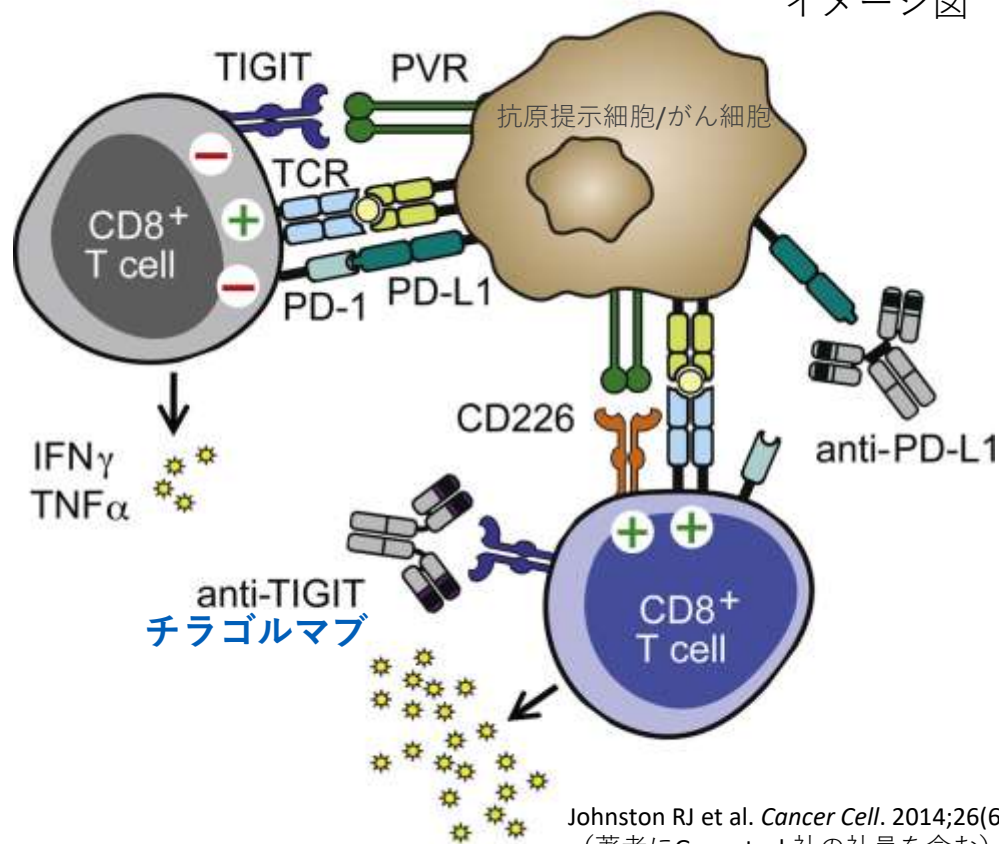


\*置換率は、中外製薬の四半期ごとのパージェタの販売数量について、フェスゴの発売前からの減少率を置換率として表示

# チラゴルマブ (RG6058)

# 抗TIGIT完全ヒトモノクローナル抗体

イメージ図



- 新規作用メカニズムの免疫チェックポイント阻害薬
- 他の免疫チェックポイント阻害薬と併用することで抗腫瘍効果の向上を期待
- 非小細胞肺癌など、4つの国際共同第III相臨床試験が進行中

予定適応症

SKYSCRAPER-01

PD-L1陽性の局所進行または転移性非小細胞肺癌（1次治療）

SKYSCRAPER-03

切除不能局所進行III期非小細胞肺癌

SKYSCRAPER-07

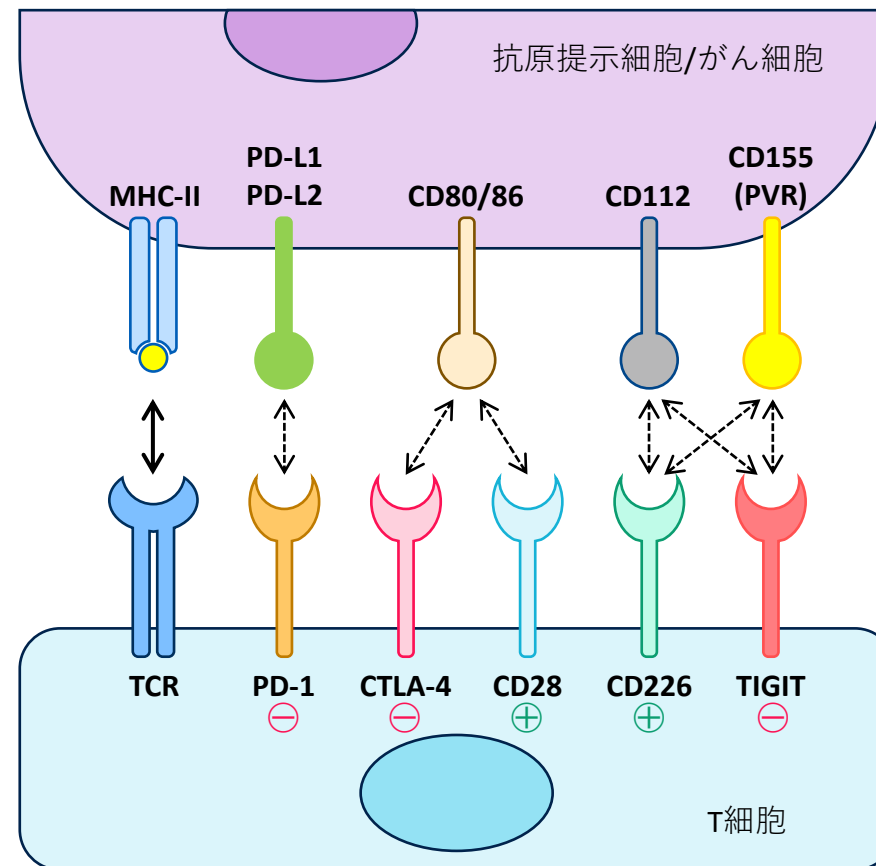
局所進行食道扁平上皮がん

IMbrave152/SKYSCRAPER-14

局所進行又は転移性肝細胞がん（1次治療）

# 免疫チェックポイント分子

- 免疫系で重要な細胞の一つであるT細胞の活性化は、主刺激と副刺激の2つの異なるシグナルで制御されている
- 副刺激シグナルには抑制型（ブレーキ）と刺激型（アクセル）の2種類があり、共抑制型に係るのが免疫チェックポイント分子
- 免疫チェックポイント分子にはPD-1、CTLA-4、TIGITなどがある
- これら免疫チェックポイント分子に生理的なリガンドが結合すると、T細胞の増殖や機能が抑制される
- がん細胞はこの抑制機構を利用して、免疫系からの攻撃を回避している



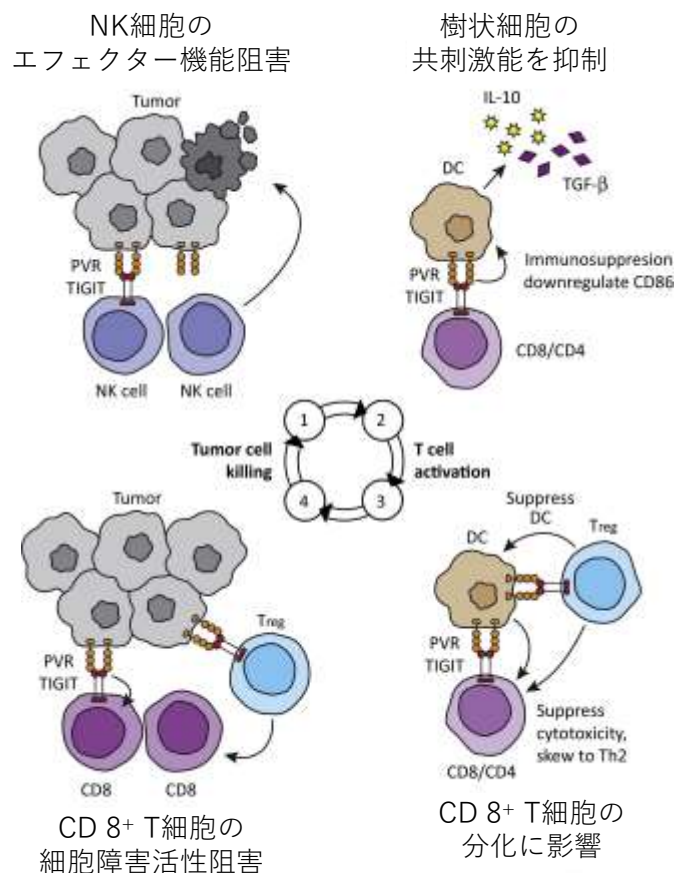
↔ 主刺激シグナル: MHC-抗原ペプチド複合体とTCR  
 <---> 副刺激シグナル: 抗原非依存性の共シグナル伝達分子  
 ⊖ 抑制型  
 ⊕ 刺激型

CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4、MHC: Major histocompatibility complex、  
 PD-1: Programmed cell death protein-1、PD-L1: Programmed cell death ligand 1、  
 TCR: T cell receptor、TIGIT: T cell immunoglobulin and ITIM domain



# 新規免疫チェックポイント阻害薬：抗TIGIT抗体 チラゴルマブ

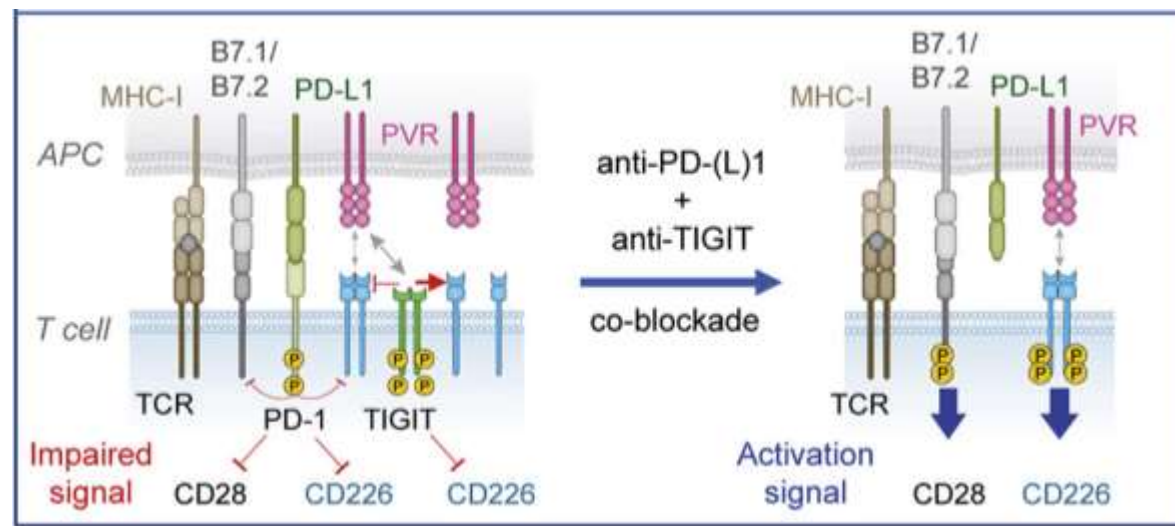
## ■ TIGITは複数の段階で免疫細胞を阻害



## ■ TIGIT経路とPD-L1/PD-1経路は相補的な関係

TIGIT経路とPD-1/PD-L1経路は異なる機序により共刺激分子CD226を阻害する

チラゴルマブとアテゾリズマブの併用療法は、抑制解除によるCD28、CD226両共刺激分子の活性化を介した抗腫瘍免疫の亢進に有用な可能性がある



Manieri NA, et al. *Trends Immunol.* 2017;38(1):20-28 を元に作図 (著者にGenentech社の社員が含まれる)  
Banta KL, Xu X, Chitre AS, et al. *Immunity.* 2022;55(3):512-526.e9. (著者にGenentech社の社員が含まれる)



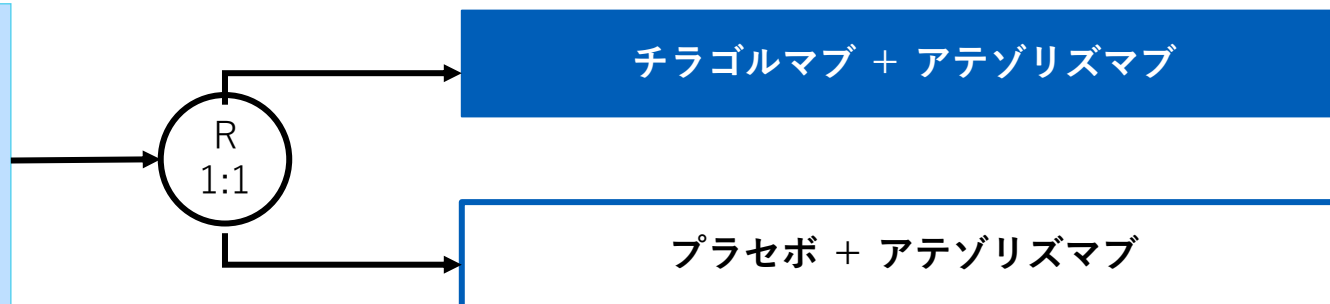
# 試験デザイン：非小細胞肺がん

## SKYSCRAPER-01<sup>1</sup>

- 未治療の局所進行切除不能又は転移性非小細胞肺がん
- *EGFR* 遺伝子変異/*ALK* 融合遺伝子陰性 ECOG PS 0-1
- PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (22C3 assay) or TC  $\geq 50\%$  (SP263 assay) or TC3 or IC3 (SP142 assay)

主要評価項目

- 全生存期間
- 無増悪生存期間 (Investigator-assessed)

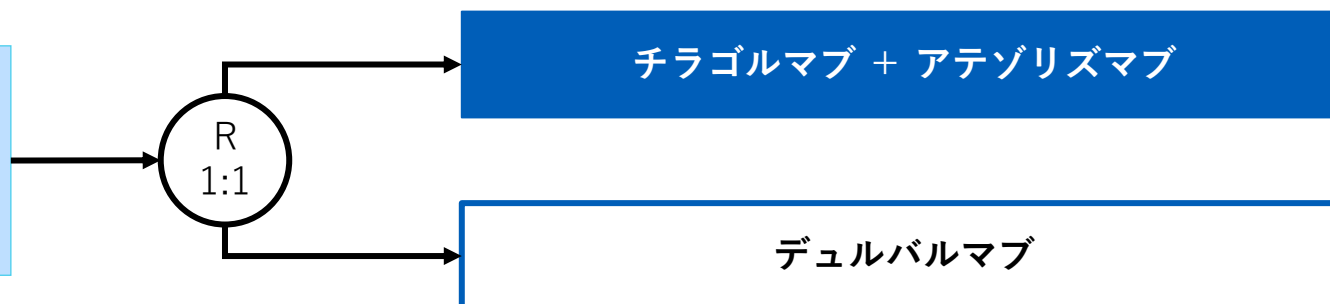


## SKYSCRAPER-03<sup>2</sup>

- cCRT後に病勢進行が認められない切除不能局所進行III期非小細胞肺がん
- *EGFR* 遺伝子変異/*ALK* 融合遺伝子陰性 ECOG PS 0-1
- PD-L1 status 既知

主要評価項目

- 無増悪生存期間 (Independent review facility-assessed)



1. [NCT04294810](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04294810), 2. [NCT04543617](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04543617)

TPS: Tumor Proportion Score, TC: Tumor Cells, IC: Immune Cells, *EGFR*: Epidermal Growth Factor Receptor, *ALK*: Anaplastic Lymphoma Kinase  
 ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, cCRT: Concurrent Chemoradiotherapy

# 試験デザイン：食道がん、肝臓がん

## SKYSCRAPER-07<sup>1</sup>

- dCRT後に病勢進行が認められない切除不能局所進行食道扁平上皮がん
- ECOG PS 0-1
- PD-L1 all-comer

主要評価項目

- 無増悪生存期間 (Investigator-assessed)
- 全生存期間

R  
1:1:1

チラゴルマブ + アテゾリズマブ

プラセボ + アテゾリズマブ

プラセボ + プラセボ

## IMbrave152/SKYSCRAPER-14<sup>2</sup>

- 局所進行又は転移及び/又は切除不能な肝細胞がん
- ECOG PS 0-1

主要評価項目

- 無増悪生存期間 (Investigator-assessed)
- 全生存期間

R  
1:1

チラゴルマブ + アテゾリズマブ + ベバシズマブ

アテゾリズマブ + ベバシズマブ + プラセボ

# お問い合わせ先

本資料のコピー・転載および本説明会以外の目的でのご使用はお控えください。

## 広報IR部

### 報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

E-mail : [pr@chugai-pharm.co.jp](mailto:pr@chugai-pharm.co.jp)

担当 : 佐藤、横山、香西、宮澤、大塚

### 投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

E-mail : [ir@chugai-pharm.co.jp](mailto:ir@chugai-pharm.co.jp)

担当 : 櫻井、島村、横山、吉村、山田、池ヶ谷

創造で、想像を超える。