

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュグループ

テセントリク®点滴静注 1200mg 製品説明

中外製薬株式会社
テセントリク ライフサイクルリーダー
酒井 三木夫

 **TECENTRIQ®**
atezolizumab

将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来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。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、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。

製品概要

【製品名】

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1ヒト化モノクローナル抗体
テセントリク®点滴静注 1200mg

【一般名】(JAN)

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
(Atezolizumab (Genetical Recombination))

【包装】

テセントリク®点滴静注 1200mg : 20.0mL×1バイアル



TECENTRIQ®
atezolizumab

テセントリクの開発の経緯

2018年

1月：日本にて承認【切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）】

2017年

9月：EUにて承認（化学療法の治療歴がある局所進行又は転移性NSCLC）

2016年

10月：米国にて承認（化学療法進行中/後に増悪した転移後NSCLC）

2014年

3月：国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK）開始

2013年

8月：国内において初の臨床試験（第Ⅰ相）開始

2011年

6月：海外において初の臨床試験（第Ⅰ相）開始

2018

OAK試験

2017年

10月：JLCSにて、日本人集団の解析結果を報告²⁾

9月：ESMOにて、血液中のTMBとテセントリクの有効性の関連を検討した結果を報告³⁾

9月：ESMOにて、PD-L1発現とOSの関連をSP142及び22C3アッセイにより再評価した結果を報告⁴⁾

6月：ASCOにて、病勢増悪後のテセントリク継続投与（TBP）による臨床的ベネフィットを検討した結果を報告⁵⁾

2016年

10月：ESMOにて、OAK試験結果を報告¹⁾

TBP : treatment beyond disease progression

TMB : tumor mutational burden

1) Barlesi F, et al.: Ann Oncol 27(suppl 6): Abst. LBA44-PR

2) 久保 寿夫ほか：肺癌 57(5): O46-5

3) Gandara DR, et al.: Ann Oncol 28(suppl 5): Abst. 1295O

4) Gadgeel S, et al.: Ann Oncol 28(suppl 5): Abst. 1296O

5) Garandara DR, et al.: J Clin Oncol (suppl 15): Abst. 9001

効能・効果および用法用量

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、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分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。



テセントリクRMP概要

安全性検討事項

重要な特定されたリスク

- 間質性肺疾患
- 肝機能障害
- 大腸炎・重度の下痢
- 膵炎
- 1型糖尿病
- 内分泌障害（甲状腺機能障害，副腎機能障害，下垂体機能障害）
- 脳炎・髄膜炎
- 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）
- 重症筋無力症
- 重度の皮膚障害
- 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）
- 筋炎・横紋筋融解症
- Infusion reaction

重要な潜在的リスク

- 心筋炎
- 溶血性貧血
- 免疫性血小板減少性紫斑病
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用
- 胚・胎児毒性

添付文書に記載のないリスク

重要な不足情報
該当なし

発売から6ヶ月間
定期的な施設訪問

医薬品安全性監視計画

通常の活動

- 個別症例の収集及び評価
- 文献等の収集及び評価
- 海外における措置情報の収集及び評価
- 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価

追加の活動

- 市販直後調査
- 非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査
- 製造販売後臨床試験（OAK試験の継続試験、BIRCH試験の継続試験）

リスク最小化計画

通常の活動

- 添付文書の作成（改訂）
- 患者向医薬品ガイド

追加の活動

- 市販直後調査による情報提供
- 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
- 患者への情報提供（患者ハンドブック）

全例調査：1000例
発売より12ヶ月間の登録

肺がん領域で進行中のテセントリク臨床試験

NSCLC

分子標的薬併用

CBDCA + PTX ± BEV : IMpower150

1次治療
adjuvant

化学療法併用

CBDCA + nab-PTX : IMpower130

CBDCA + PTX / nab-PTX : IMpower131

CBDCA / CDDP + PEM : IMpower132

テセントリク単剤

IMpower110

IMpower010

B-FAST (TMB評価)

SCLC

化学療法併用

CBDCA + ETP : IMpower133

CBDCA : カルボプラチン; PTX : パクリタキセル; BEV : ベバシズマブ; CDDP : シスプラチン; nab-PTX : ナブパクリタキセル;
PEM : ペメトレキセド; ETP : エトポシド; SQ : 扁平上皮癌; NSCLC : 非小細胞肺癌; TMB (Tumor Mutation Burden) : 腫瘍組織中の遺伝子変異量

ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/>

 **TECENTRIQ**
atezolizumab

抗PD-L1抗体「テセントリク」 Mode of Action（作用機序）と 今後の展望

名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学
国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野/先端医療開発センター 免疫TR分野
西川 博嘉

利益相反状態の開示

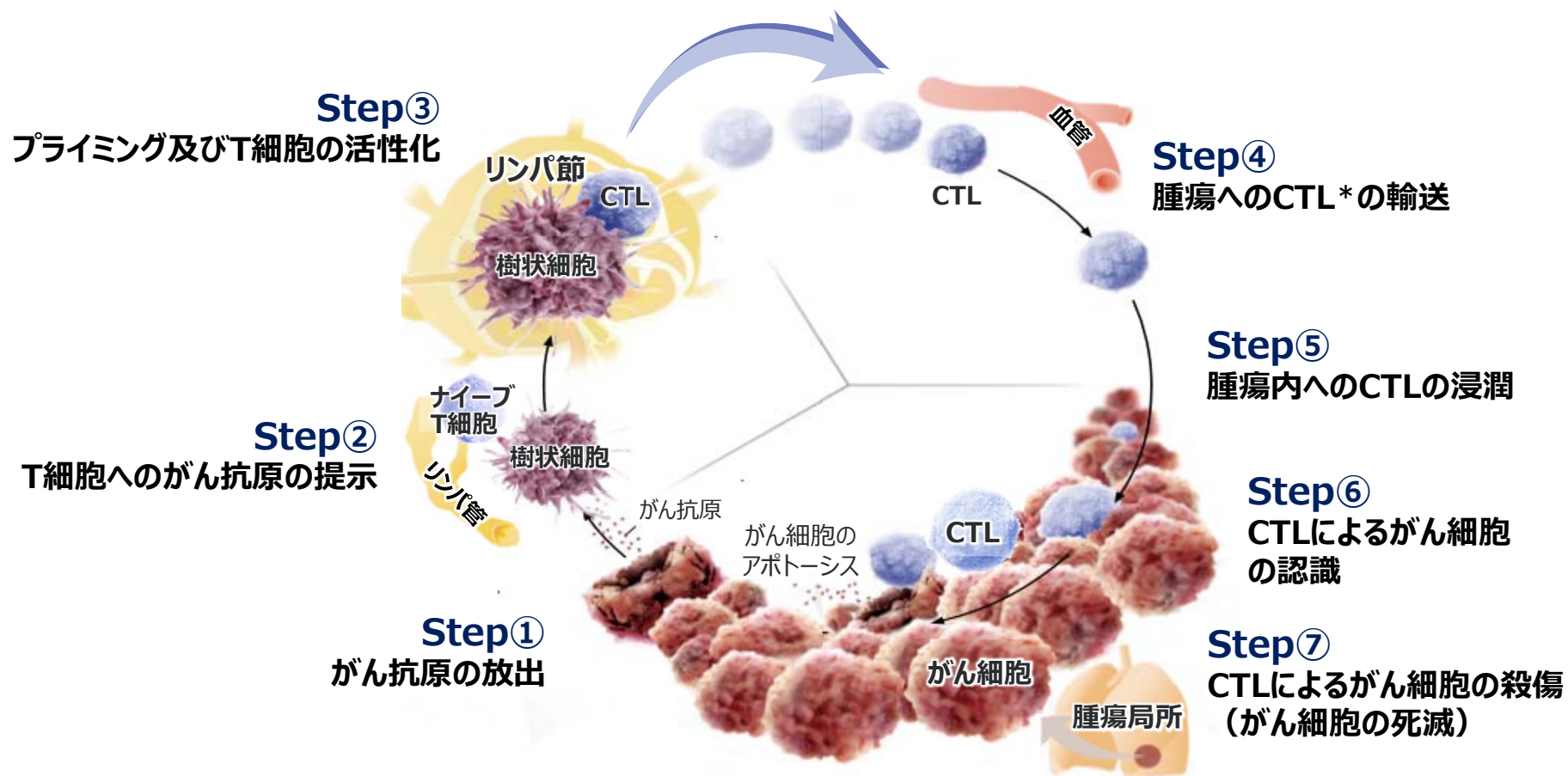
演者氏名：西川 博嘉

所属：名古屋大学・国立がん研究センター

私の今回の公演に関連して、開示すべき利益相反状態は以下の通りです。

- 講演料など
小野薬品工業、 Bristol Myers Squibb、中外製薬
- 研究費
小野薬品工業、 Bristol Myers Squibb、大鵬薬品、協和発酵キリン、第一三共、全薬工業、シスメックス、中外製薬、旭化成

がん免疫サイクル



(イメージ図)

*CTL (cytotoxic T lymphocyte) : 細胞傷害性T細胞 (CD8+T細胞)

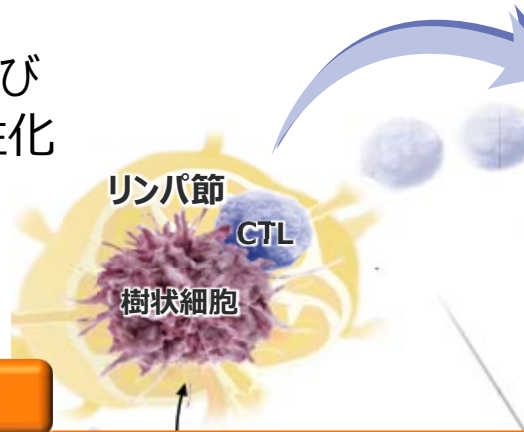
Chen DS, Mellman I.: Immunity. 2013; 39 (1) : 1-10より改変
[COI] 著者はジェネンテック社の社員である。

がん免疫サイクル

Step③

プライミング及び
T細胞の活性化

プライミング相



Step④

腫瘍へのCTLの輸送

Step⑤

腫瘍内へのCTLの浸潤

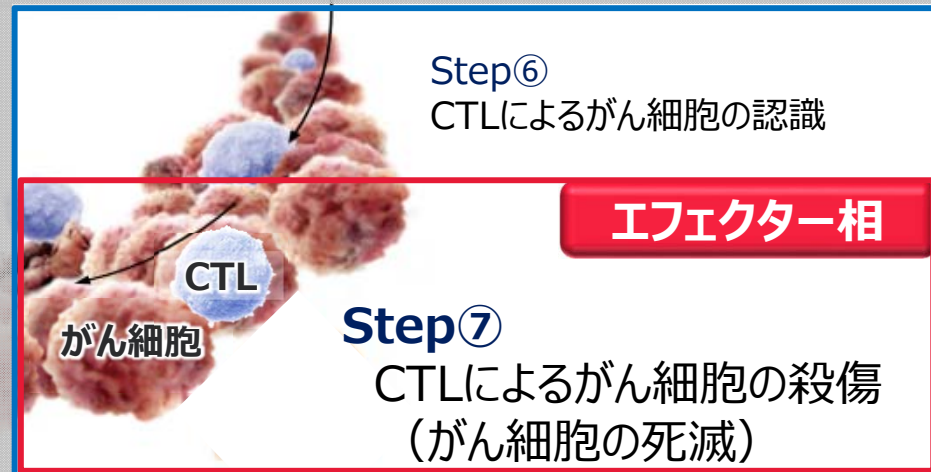
Step⑥

CTLによるがん細胞の認識

エフェクター相

Step⑦

CTLによるがん細胞の殺傷
(がん細胞の死滅)



プライミング：免疫を賦活するための初回刺激のこと

プライミング相：ナイーブT細胞が抗原により初回刺激を受ける段階

エフェクター相：プライミング相で記憶された情報に基づき、機能的な免疫応答が起こる段階

(イメージ図)

がん免疫サイクル

Step③
プライミング及び
T細胞の活性化

プライミング相

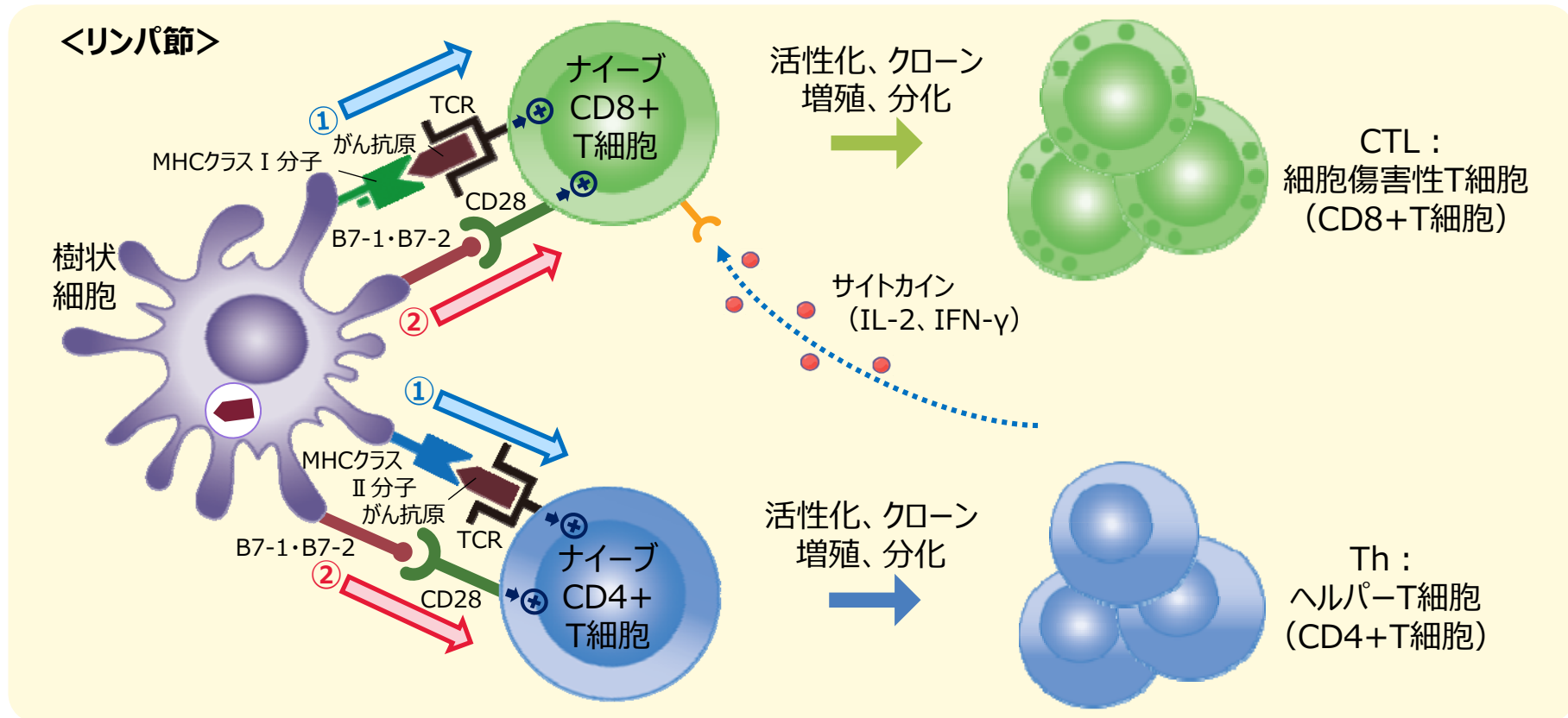


(イメージ図)

プライミング相におけるT細胞の活性化

Step③ ナイーブT細胞のプライミングと活性化

プライミング相



プライミング：免疫を賦活するための初回刺激のこと

MHC (major histocompatibility complex)：主要組織適合遺伝子複合体

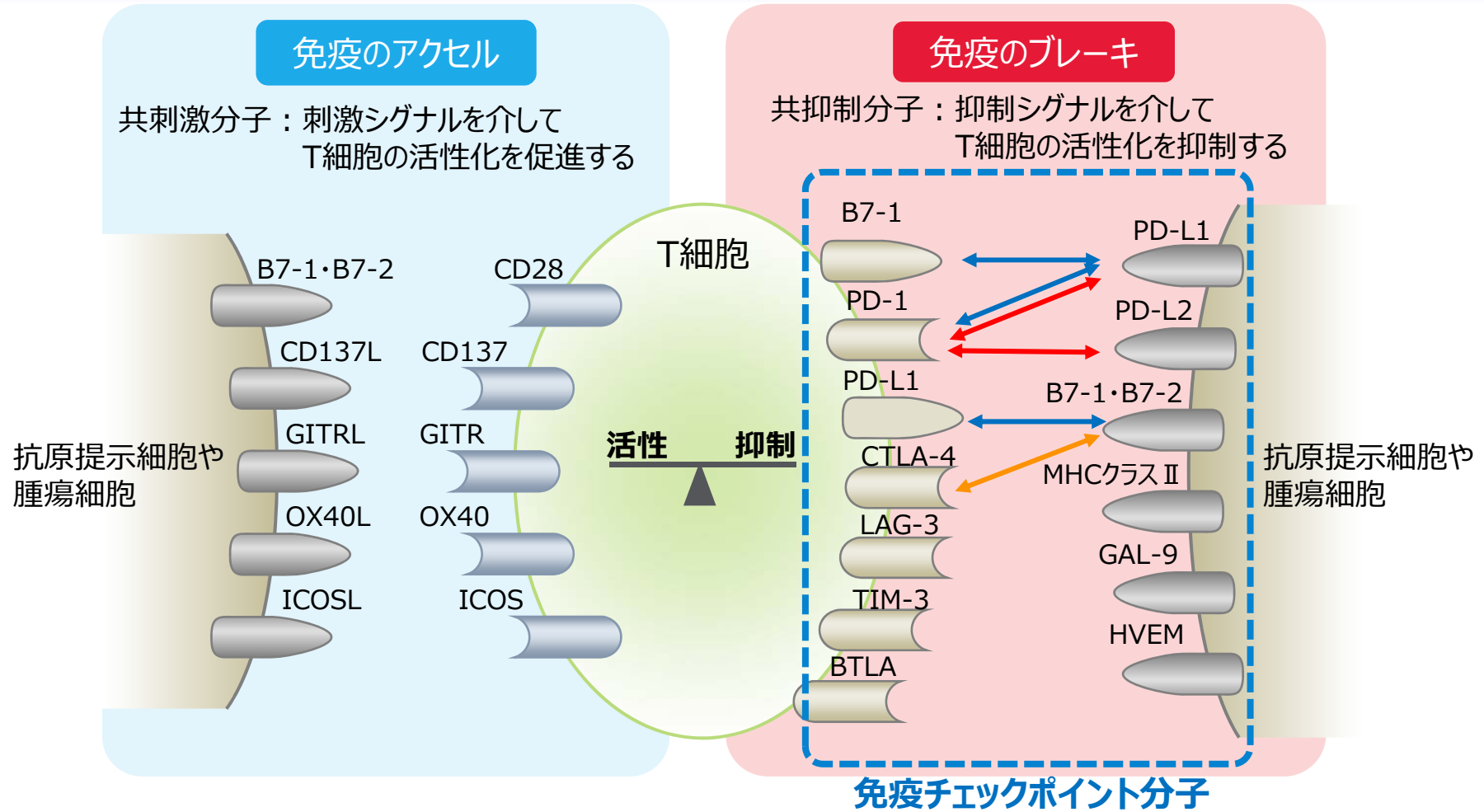
TCR (T cell receptor)：T細胞受容体

IFN：インターフェロン

IL-2：インターロイキン-2

(イメージ図)

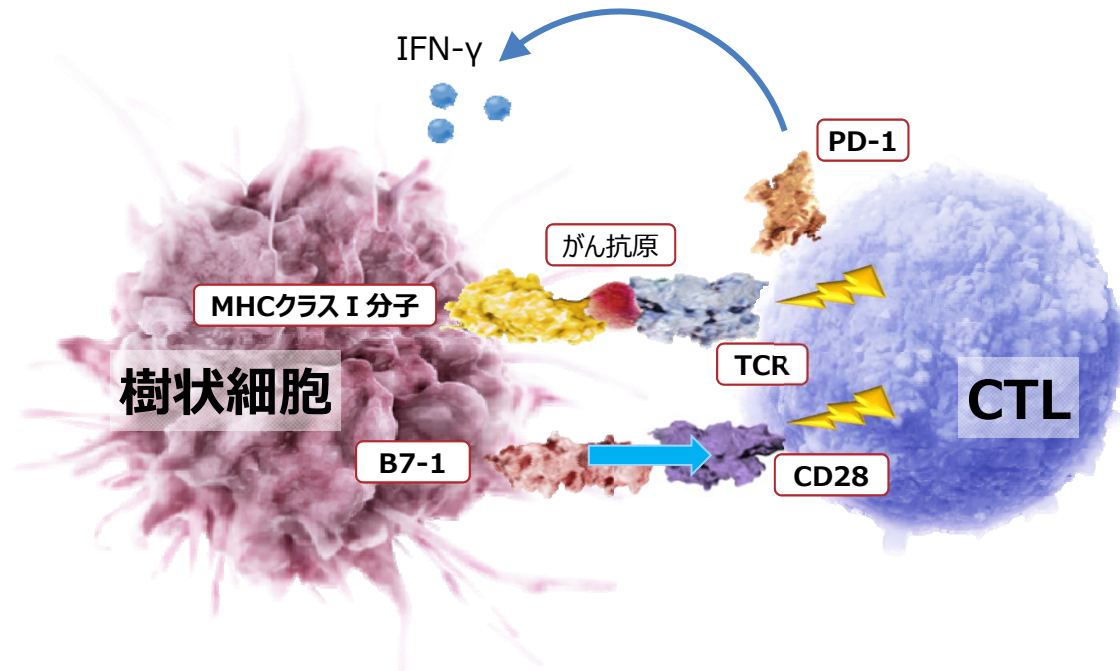
PD-1/PD-L1経路における 重要細胞表面因子と相互作用



PD-1 : programmed (cell) death-1
PD-L1 : programmed (cell) death-ligand 1

プライミング相におけるT細胞活性化 抑制機序とテセントリクの役割

プライミング相



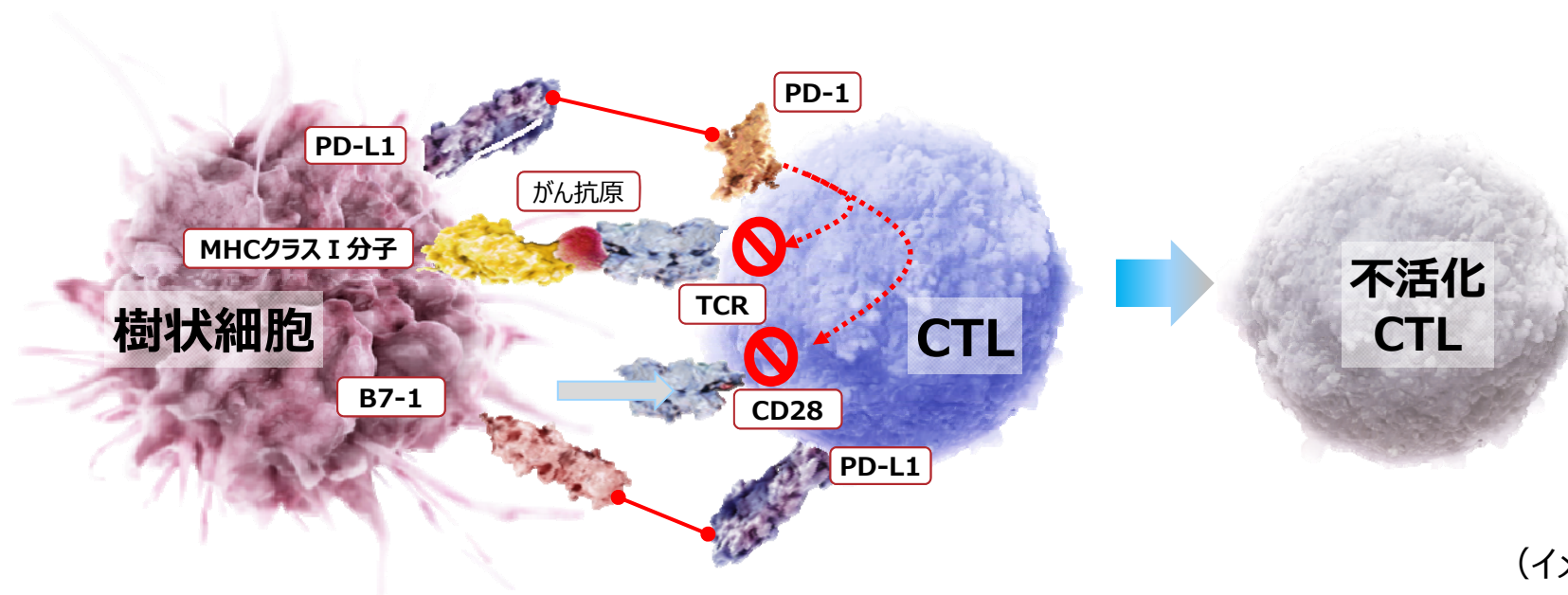
(イメージ図)

リンパ節において、抗原提示細胞からT細胞に対して
①がん抗原の提示 ②共刺激シグナル
が伝わることにより、T細胞が活性化される

TCR (T cell receptor) : T細胞受容体
CTL (cytotoxic T lymphocyte) : 細胞傷害性T細胞

プライミング相におけるT細胞活性化 抑制機序とテセントリクの役割

プライミング相



(イメージ図)

PD-L1とPD-1の結合により
①TCRシグナル伝達 ②共刺激シグナル
が抑制され、T細胞の活性化・増殖が抑制される

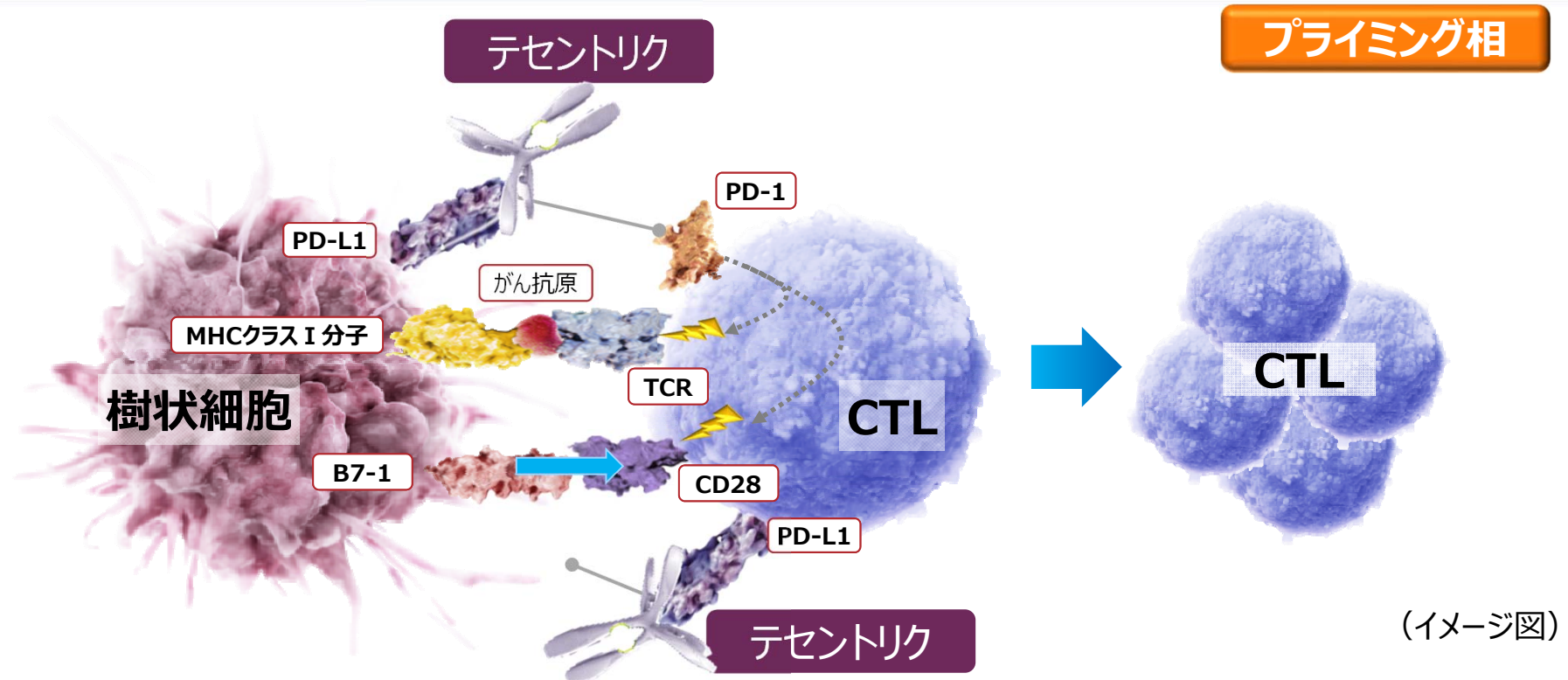
TCR (T cell receptor) : T細胞受容体

CTL (cytotoxic T lymphocyte) : 細胞傷害性T細胞

Hui et al.: Science 355, 1428-1433 (2017)

Abbas AK, et al.: Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. 4th edition; 2014より作図

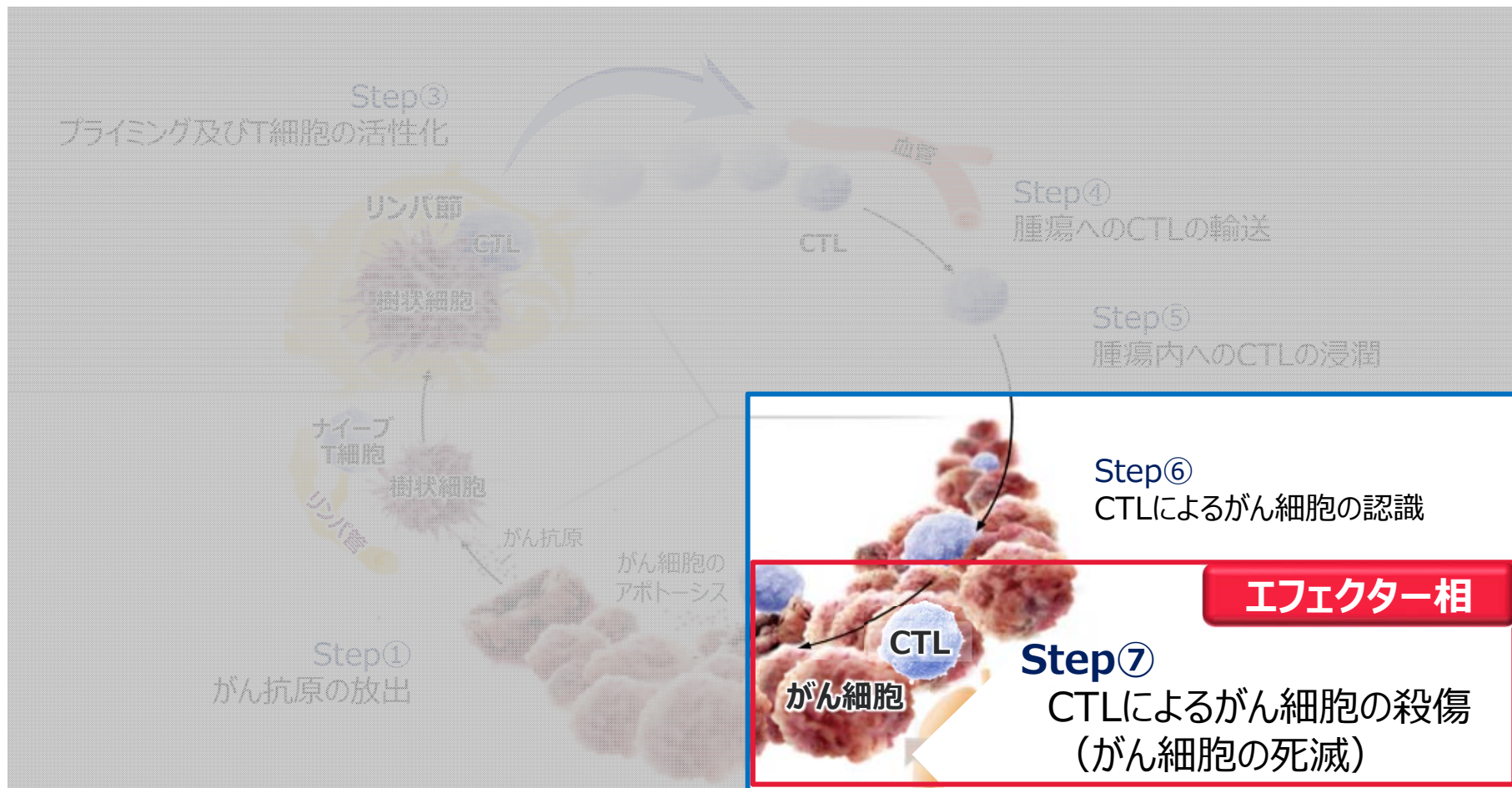
プライミング相におけるT細胞活性化 抑制機序とテセントリクの役割



テセントリクがPD-L1と結合することにより
①PD-L1とPD-1 ②PD-L1とB7-1 の結合が阻害され
TCRシグナルと共刺激シグナルが伝達され、T細胞の活性化が促される

がん免疫サイクル

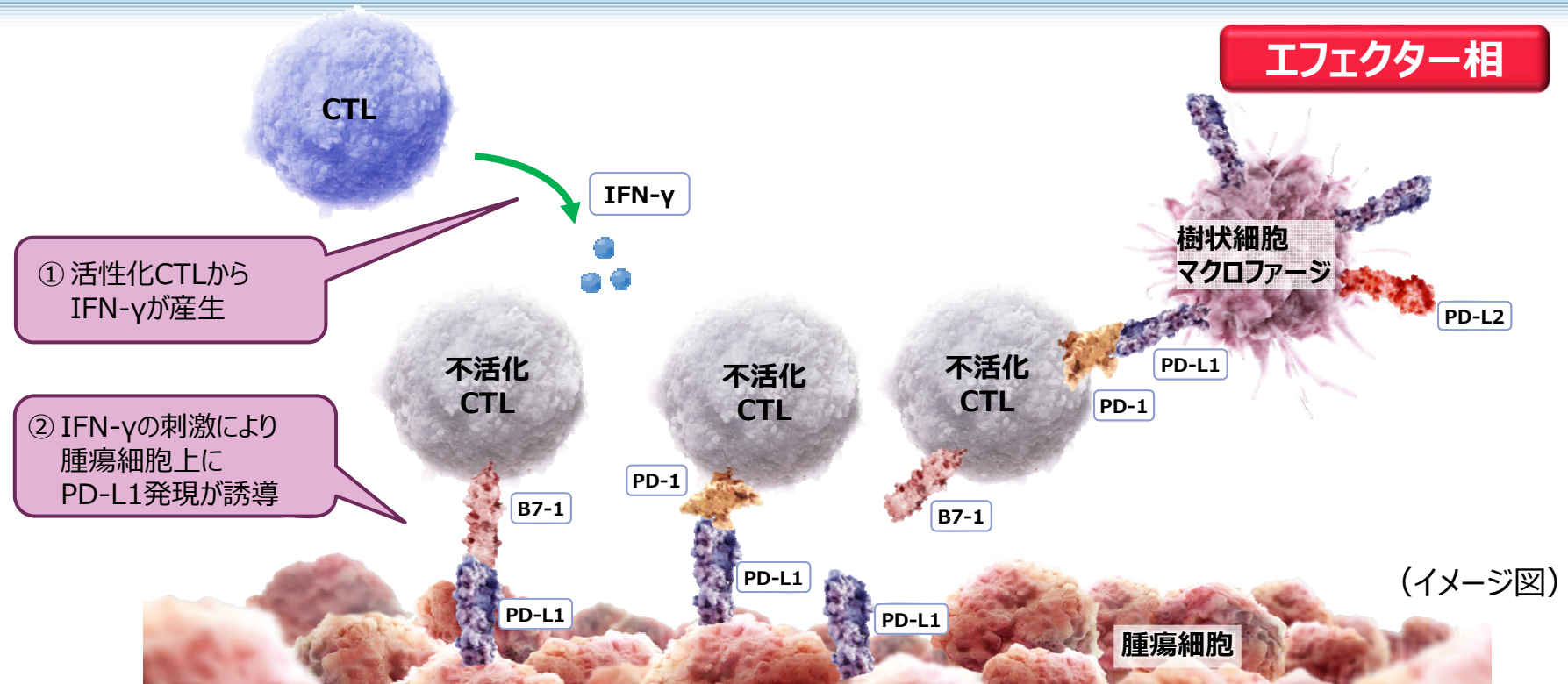
エフェクター相



エフェクター相：プライミング相で記憶された情報に基づき、機能的な免疫応答が起こる段階

(イメージ図)

エフェクター相におけるT細胞抑制機序と テセントリク的作用

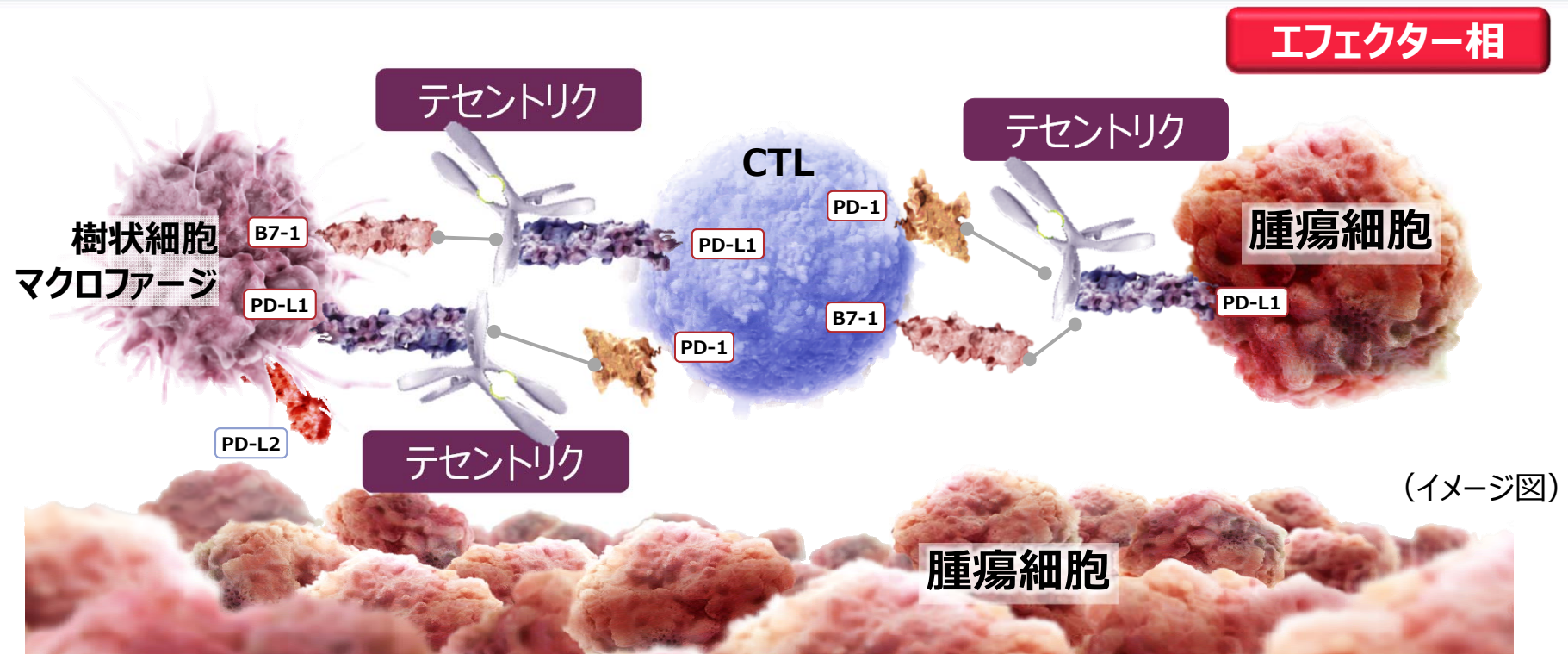


腫瘍細胞及び免疫細胞上のPD-L1が
T細胞上の①PD-1 ②B7-1と結合することにより、
抗腫瘍免疫反応が抑制される

CTL (cytotoxic T lymphocyte) : 細胞傷害性T細胞
IFN : インターフェロン
IL-2 : インターロイキン-2

Zou W, Chen L. Nat Rev Immunol. 2008; 8 (6) : 467-77.
Chen DS, Mellman I. Immunity. 2013; 39 (1) : 1-10.; Herbst RS, et al.: Nature. 2014; 515 (7528) : 563-7.

エフェクター相におけるT細胞抑制機序と テセントリクの役割



テセントリクが腫瘍細胞及び免疫細胞上のPD-L1に結合することにより
①PD-L1とPD-1 ②PD-L1とB7-1 の結合が阻害され、
T細胞を再活性化させ抗腫瘍免疫反応が促される

Chen DS, et al.: Clin Cancer Res 2012; 18 (24) : 6580-7.; Herbst RS, et al.: Nature. 2014; 515 (7528) : 563-7.;
Powles T, et al.: Nature. 2014; 515 (7528) : 558-62.; Hui E, et al.: Science. 2017; 355 (6332) : 1428-1433.;
Kamphorst AO, et al.: Science. 2017; 355 (6332) : 1423-1427.

エフェクター相におけるT細胞抑制機序と テセントリク的作用

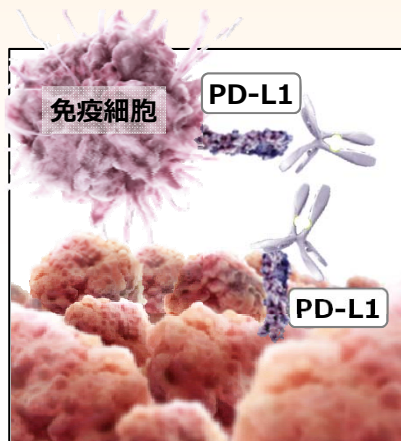


テセントリク：作用機序の3つの特徴

エフェクター相

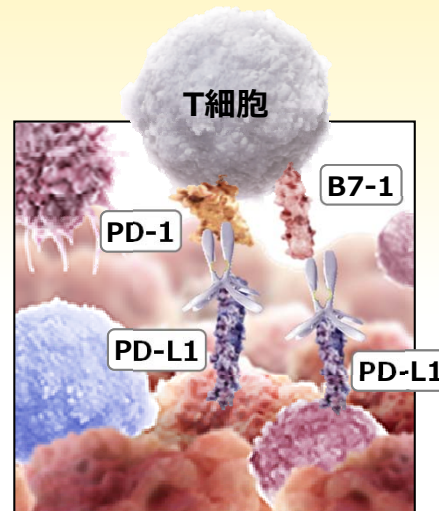
Direct

腫瘍細胞及び免疫細胞表面の
PD-L1を標的とし、
T細胞を再活性化する^{1,2}



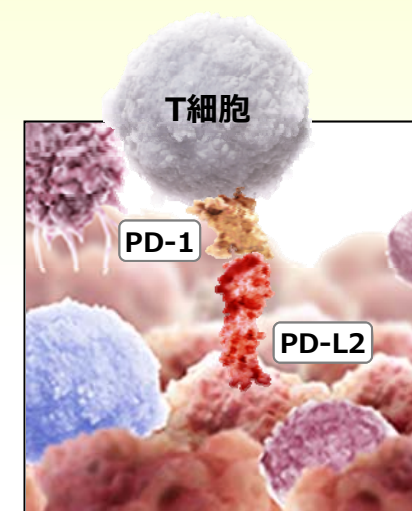
Complete

T細胞活性化のために必要な
PD-1/PD-L1経路阻害の他、
共刺激シグナルにかかわるB7-1と
PD-L1の経路阻害による
二重ブロックが期待される³



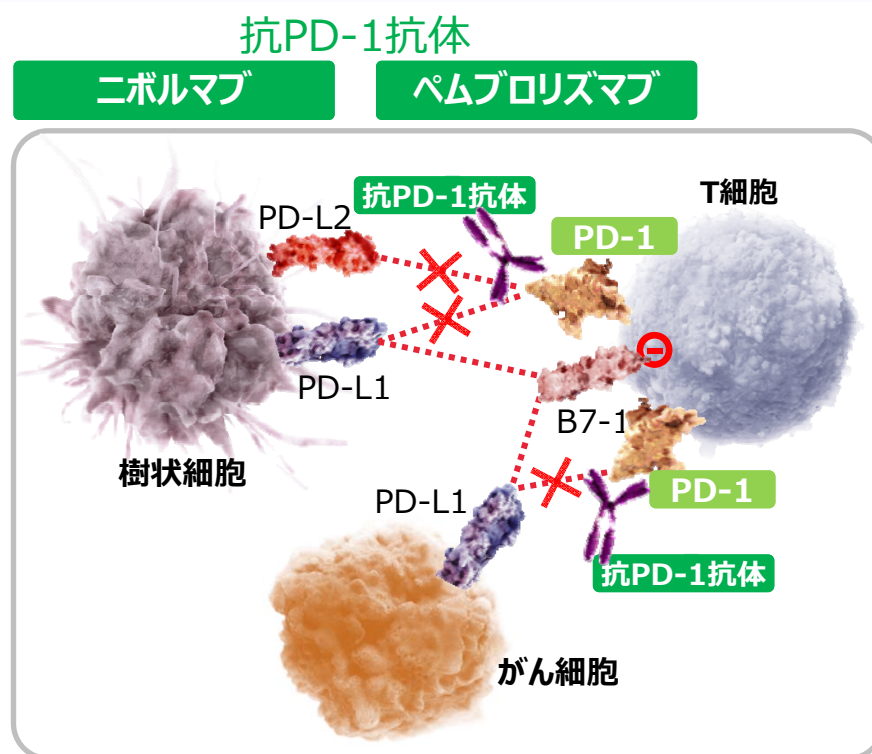
Selective

PD-L2/PD-1経路を妨げない
ため、免疫恒常性を潜在的に
維持する^{4,5,6,7,8}

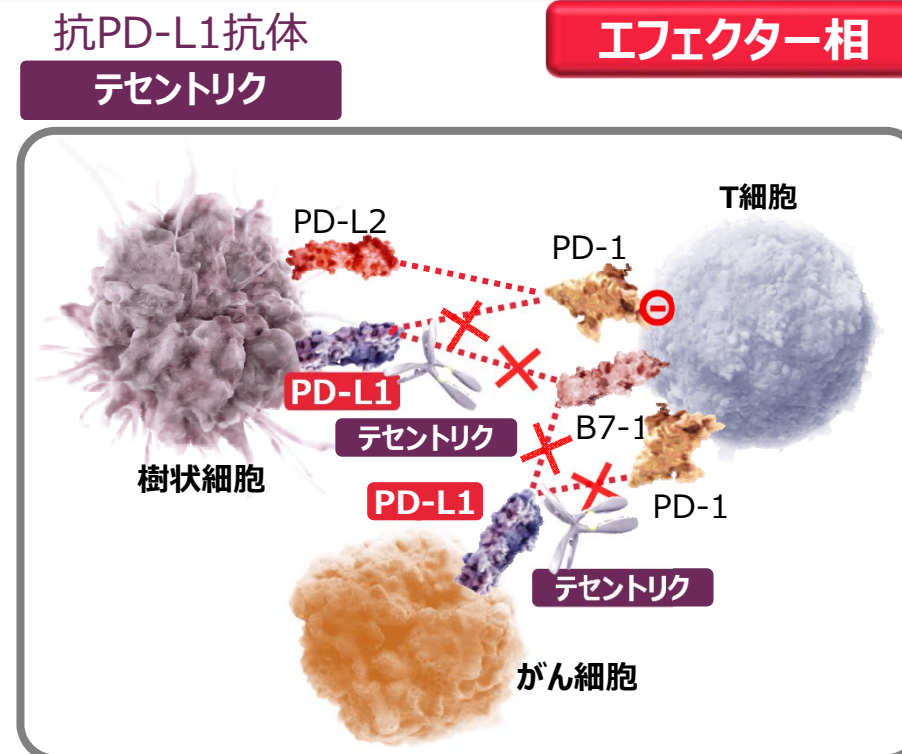


1. Chen DS, Mellman I. Immunity. 2013; 39 (1) : 1-10.; 2. Sznol M, Chen L. Clin Cancer Res 2013; 19 (5) : 1021-34.;
3. Paterson AM, et al.: J Immunol. 2011; 187 (3) : 1097-105.; 4. Chen DS, et al.: Clin Cancer Res. 2012; 18 (24) : 6580-7.;
5. Latchman Y. et al.: Nat Immunol. 2001; 2 (3) : 261-8.; 6. Akbari O, et al.: Mucosal Immunol 2010; 3 (1) : 81-91.;
7. Brown JA, et al.: J Immunol 2003; 170 (3) : 1257-66.; 8. Matsumoto K, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 365 (1) : 170-5.

抗PD-L1抗体と抗PD-1抗体の違い



- PD-1/PD-L1経路：遮断する
- B7-1/PD-L1経路：保たれる
- PD-1/PD-L2経路：遮断する



- PD-1/PD-L1経路：遮断する (イメージ図)
- B7-1/PD-L1経路：遮断する
- PD-1/PD-L2経路：保たれる

B7-1/PD-L1経路、PD-1/PD-L2経路の保持/遮断の違いに関して、この違いがどのような臨床的意義を持つかは今後の研究課題

テセントリクのMOAのまとめ

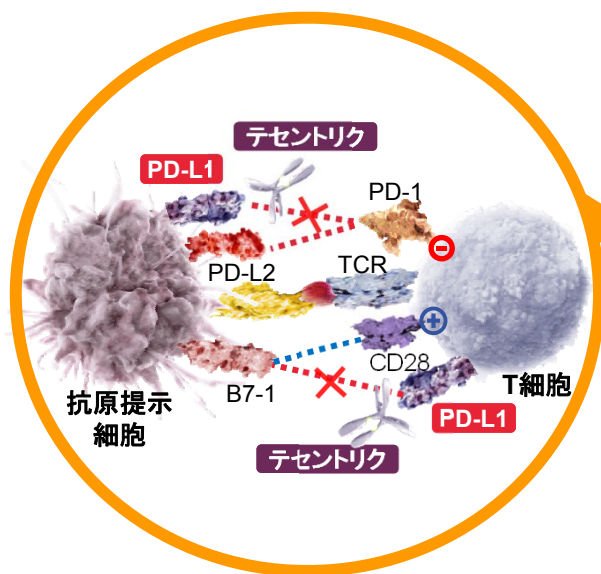
＜リンパ節における作用＞

テセントリクは、リンパ節における抗原提示細胞表面及びT細胞表面のPD-L1と結合し、T細胞の活性化を抑制するPD-L1/PD-1経路及びPD-L1/B7-1経路を阻害する。
さらに、共刺激シグナルを伝達するB7-1とCD28との結合の維持によって、T細胞のプライミング及び活性化を促進すると考えられる。

＜腫瘍微小環境の作用＞

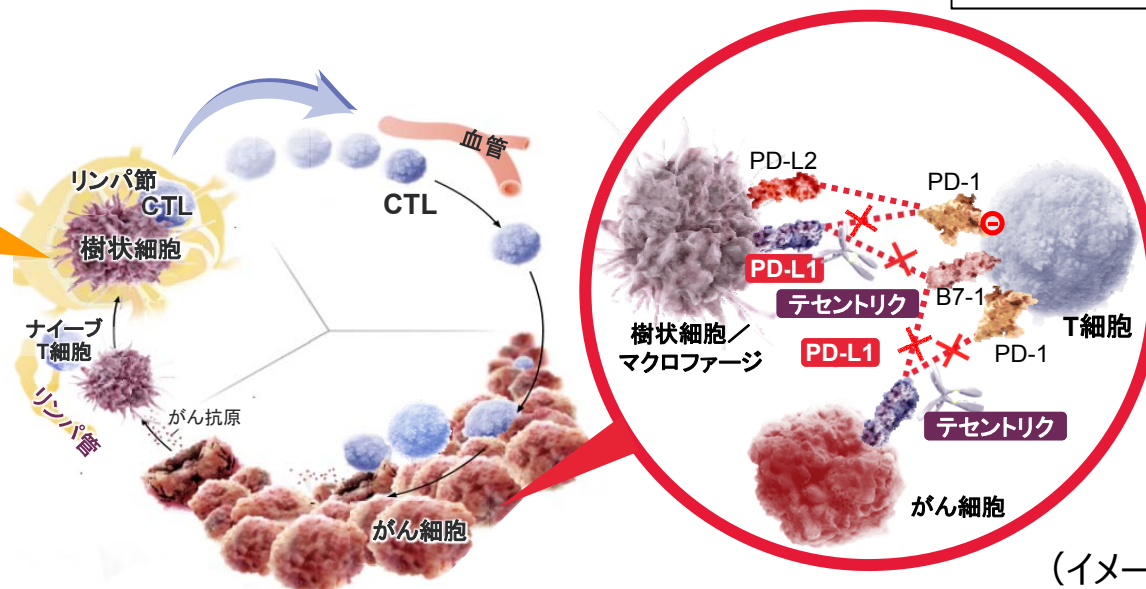
テセントリクは、腫瘍微小環境における腫瘍細胞及び免疫細胞表面のPD-L1に結合し、T細胞表面のPD-1及びB7-1との結合を阻害して、T細胞を再活性化させる。
一方で、PD-L2に結合しないため、PD-L2/PD-1経路は維持されると考えられる。

プライミング相



エフェクター相

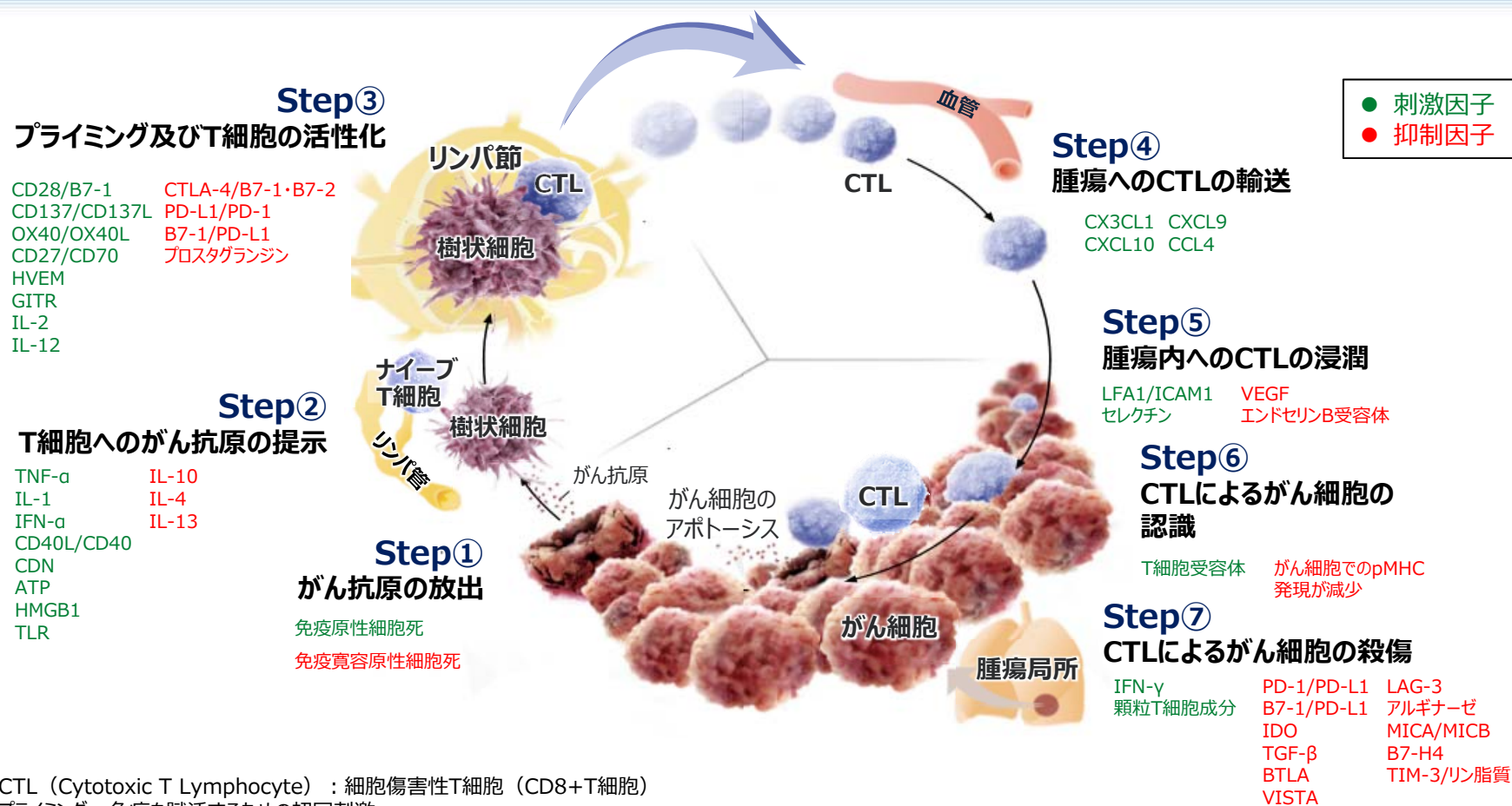
— 刺激性シグナル
- - 抑制性シグナル



(イメージ図)

Chen DS, Mellman I.: Immunity. 2013; 39 (1) : 1-10 (著者はGenentech社の社員である) ;
Abbas AK, et al.: Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. 4th edition; 2014;
Chen DS, et al.: Clin Cancer Res. 2012; 18 (24) : 6580-6587 (著者はGenentech社の社員である) ;
Herbst RS, et al.: Nature 2014; 515 (7528) : 563-567; Powels T, et al.: Nature. 2014; 515 (7528) : 558-562;
Hui E, et al.: Science 2017; 355 (6332) : 1428-1433; Kamphorst AO, et al.: Science 2017; 355 (6332) : 1423-1427より作図

がん免疫療法の今後の可能性

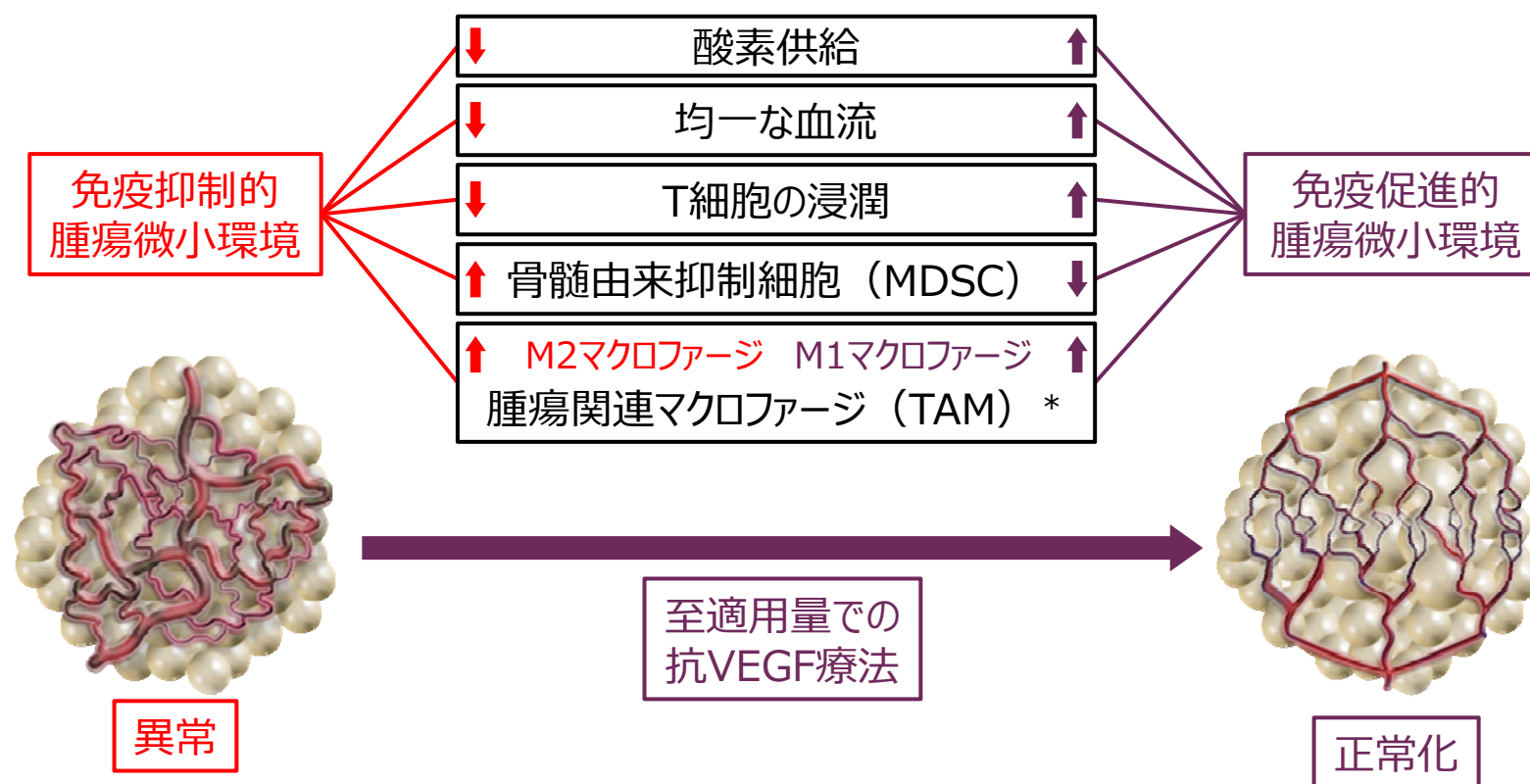


CTL (Cytotoxic T Lymphocyte) : 細胞傷害性T細胞 (CD8+T細胞)
プライミング: 免疫を賦活するための初回刺激

(イメージ図)

がん免疫セットポイントにはがん由来の因子、薬剤、環境因子、微生物叢由来の因子、遺伝子などのさまざまな因子が関わっている
⇒化学療法剤、分子標的治療薬、他のがん免疫療法剤との併用療法での検討が進められている

抗VEGF療法による腫瘍微小環境への影響



(イメージ図)

* 腫瘍関連マクロファージ (TAM) は機能的にM1マクロファージ、M2マクロファージの2種類のサブセットに分かれる。M1マクロファージは抗腫瘍免疫応答を促進し、M2マクロファージは抗腫瘍免疫応答を抑制すると考えられている。

現在進行中の臨床試験一覧

RG7446 (MPDL3280A)	非小細胞肺癌 [二次治療]	承認 (18/01)	アテゾリズマブ テセントリク 注射	□シユ Tecentriq	改変型 抗PD-L1 モノクローナル抗体
	非小細胞肺癌 [一次治療] (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	非小細胞肺癌 (アジュバント) (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	小細胞肺癌 (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	尿路上皮がん (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	筋層浸潤尿路上皮がん (アジュバント) (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	腎細胞がん (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	腎細胞がん (アジュバント) (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	乳がん (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	卵巣がん (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			
	前立腺がん (適応拡大)	第Ⅲ相 国際共同治験			

他剤との併用による臨床試験が既に進行中



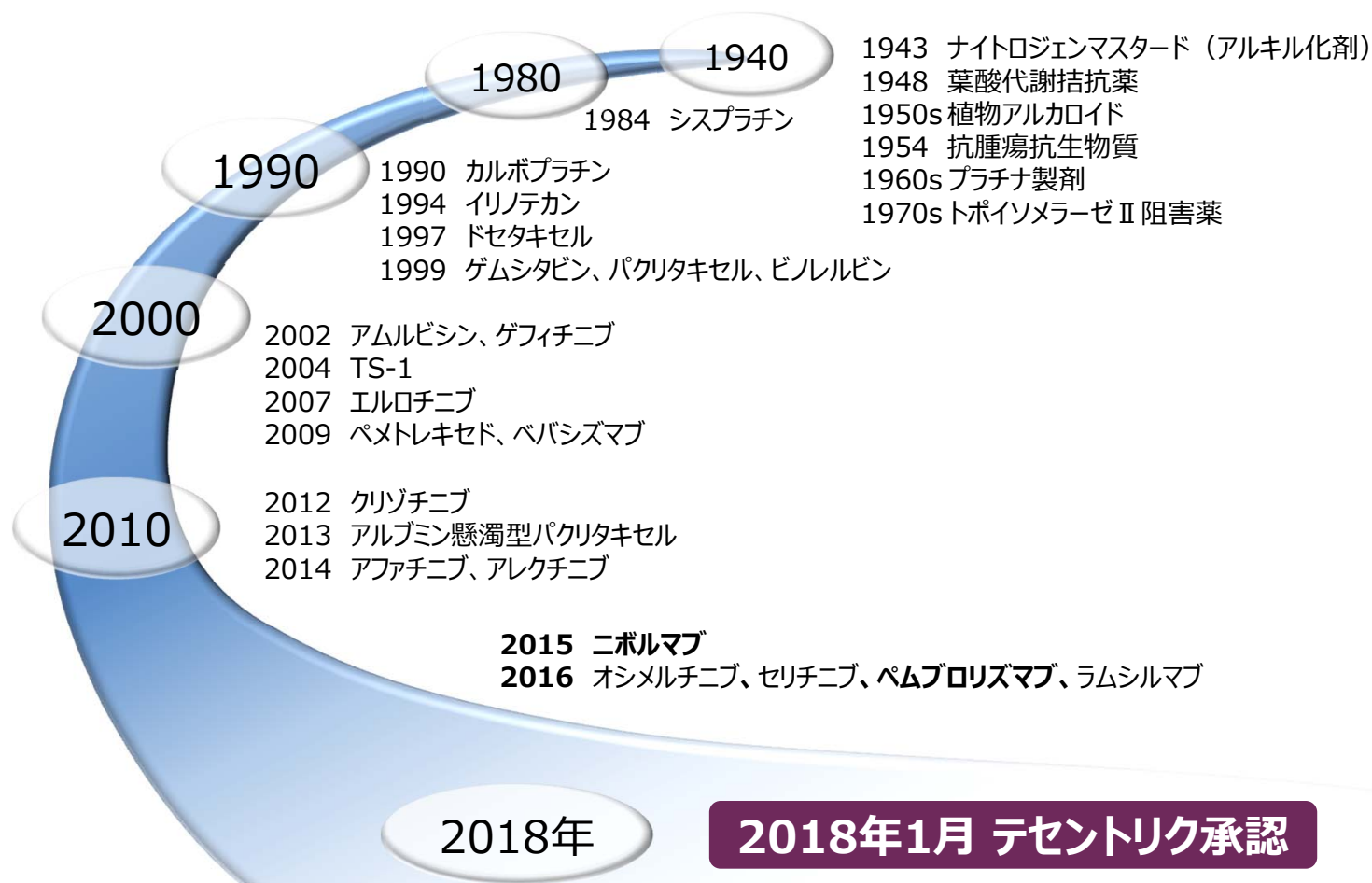
非小細胞肺癌の治療概要と テセントリク臨床試験

国立がん研究センター 中央病院
呼吸器内科 呼吸器内科長 副院長
大江 裕一郎

COI Disclosure

Name of lead presenter	Yuichiro Ohe		Institution or company/position	Deputy-director National Cancer Center Hospital
	No	If yes, please specify the name of company and/or organization, your status.		
employee of company and/or profit-making organization	☒			
adviser of company and/or profit-making organization	☒			
profit of stock	☒			
lecturer fees	☐	AstraZeneca, Chugai, Lilly, ONO, BMS, Daiichi-Sankyo, Nipponkayaku, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, MSD, Taiho		
manuscript fees	☒			
research expenses	☐	AstraZeneca, Chugai, Lilly, ONO, BMS, Kyorin, Dainippon-Sumitomo, Pfizer, Taiho, Novartis, Kissei, Ignyta		
contributions	☒			
fees of testimony, judgment, comment, etc.	☐	AstraZeneca, ONO, BMS		
representative of organization for clinical study receiving research expenses from company	☒			
presents or any payment	☒			

日本における非小細胞肺癌治療薬の変遷



殺細胞性抗がん剤、分子標的薬、がん免疫療法（免疫チェックポイント阻害剤）の開発に伴い、非小細胞肺癌治療薬の選択肢は増えてきた

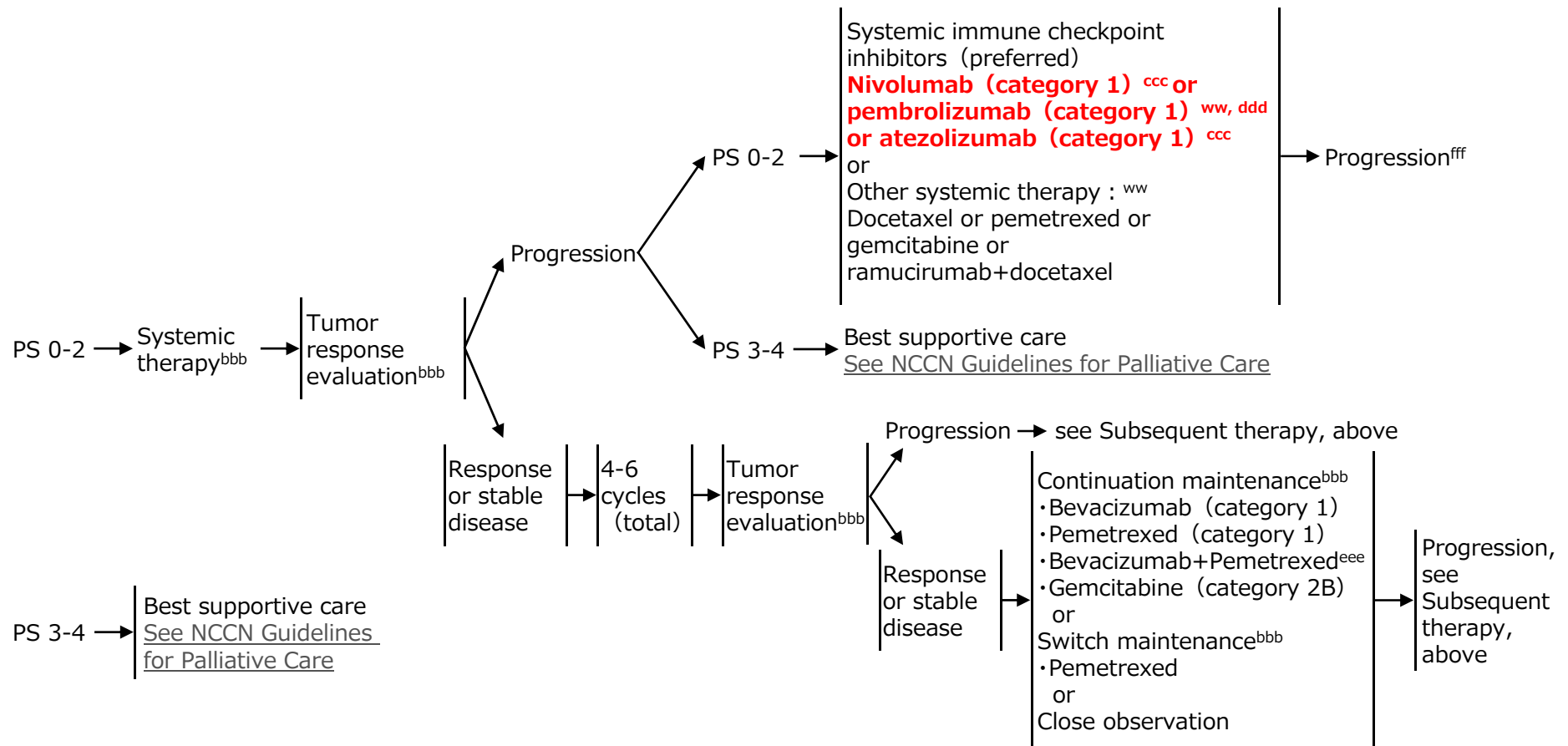
※ 年数は日本における非小細胞肺癌に対する承認（適応拡大）年を示す

工藤 健一郎、木浦 勝行著：日呼吸誌 2014；3（1）：35-42より改変〔COI〕著者に中外製薬より講演料を受領している者が含まれる。

NCCNガイドライン (Version 2. 2018)

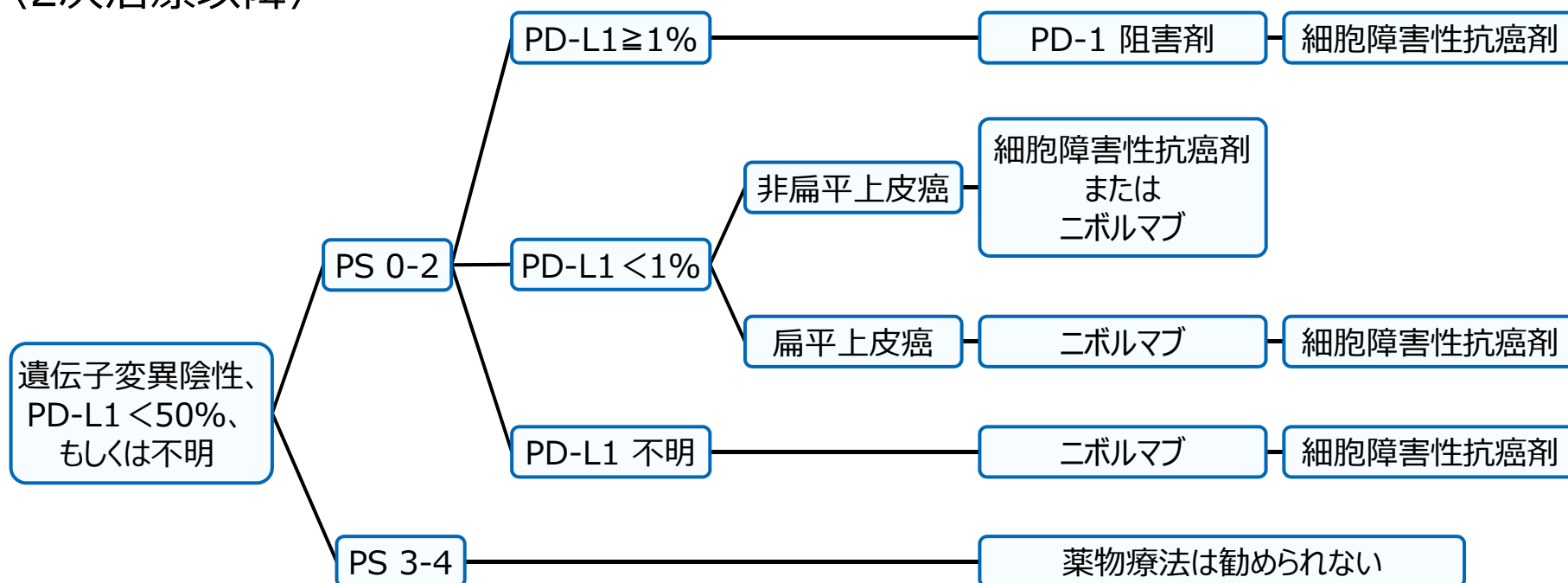
Non-Small Cell Lung Cancer
INITIAL CYTOTOXIC THERAPY

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS
SUBSEQUENT THERAPY^{mm, bbb}



肺癌診療ガイドライン2017年版

IV期非小細胞肺癌：遺伝子変異陰性、PD-L1 <50%、もしくは不明
〈2次治療以降〉



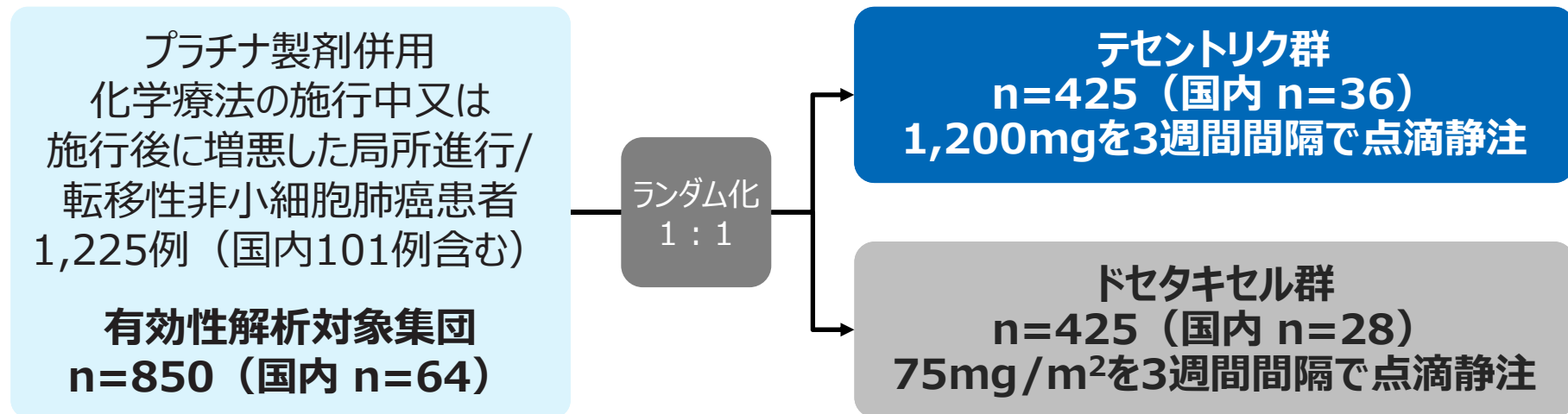
* 遺伝子変異陽性でキナーゼ阻害剤使用後の増悪例、PD-L1 ≥50%でペムブロリズマブ使用後の増悪例も、本項の樹形図に沿って治療方針を検討する（ただしペムブロリズマブ既治療例の場合、2次治療以降でPD-1阻害剤投与を行う有効性・安全性ははっきりしていない）。

テセントリク 主要臨床試験一覧

日本から治験に参加



OAK試験：試験デザイン



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）

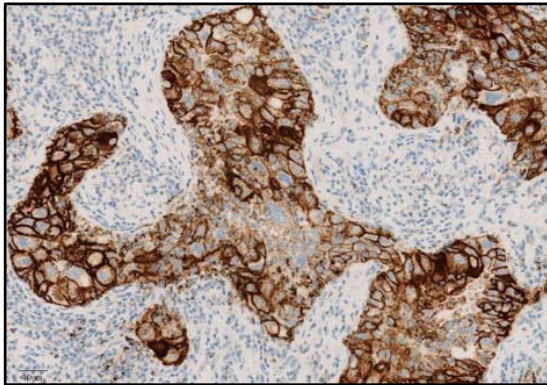
主要評価項目：全生存期間（OS）（PD-L1発現を問わない有効性解析対象集団、PD-L1を発現した有効性解析対象集団）

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）

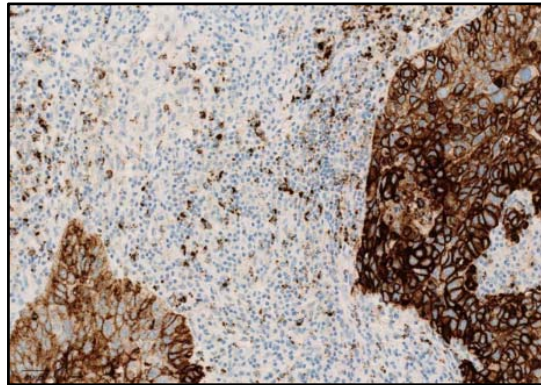
解析計画：最初に割り付けられた患者850例を主要評価解析時の有効性解析対象集団とした。事前計画に基づきIHC法によるPD-L1発現状況、組織型別の部分集団解析を行った。

PD-L1発現のIHCスコアリングの基準

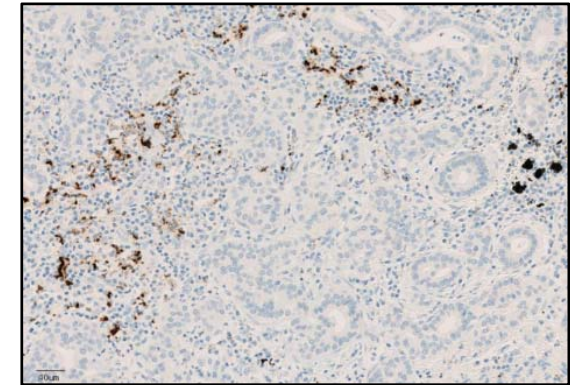
SP142抗体（Ventana）を用いた免疫組織化学（IHC）法により算出



Staining in TC



Staining in TC and IC



Staining in IC

腫瘍細胞（TC）のPD-L1発現		腫瘍浸潤免疫細胞（IC）のPD-L1発現	
TCスコア	PD-L1発現細胞の割合	ICスコア	PD-L1発現細胞の割合
TC3	50%以上	IC3	10%以上
TC2	5%以上50%未満	IC2	5%以上10%未満
TC1	1%以上5%未満	IC1	1%以上5%未満
TC0	1%未満	IC0	1%未満

患者背景（OAK試験）

		テセントリク群 (n=425)	ドセタキセル群 (n=425)
年齢（歳）	中央値（範囲）	63.0（33-82）	64.0（34-85）
	65歳以上	190（45%）	207（49%）
性別	男性	261（61%）	259（61%）
	女性	164（39%）	166（39%）
人種	白人	302（71%）	296（70%）
	アジア人	85（20%）	95（22%）
	黒人	5（1%）	11（3%）
	その他*	13（3%）	9（2%）
	不明	20（5%）	14（3%）
ECOG PS	0	155（36%）	160（38%）
	1	270（64%）	265（62%）
喫煙歴	なし	84（20%）	72（17%）
	喫煙中	59（14%）	67（16%）
	過去にあり	282（66%）	286（67%）

* アメリカ先住民、アラスカ先住民、ハワイ先住民、太平洋諸島民など

患者背景（OAK試験）

		テセントリク群 (n=425)	ドセタキセル群 (n=425)
EGFR遺伝子変異	陽性	42 (10%)	43 (10%)
	陰性	318 (75%)	310 (73%)
	不明	65 (15%)	72 (17%)
EML4-ALK融合 遺伝子転座	陽性	2 (<1%)	0
	陰性	223 (52%)	201 (47%)
	不明	200 (47%)	224 (53%)
組織型	非扁平上皮癌	313 (74%)	315 (74%)
	扁平上皮癌	112 (26%)	110 (26%)
PD-L1発現	TC3又はIC3	72 (17%)	65 (15%)
	TC2/3又はIC2/3	129 (30%)	136 (32%)
	TC1/2/3又はIC1/2/3	241 (57%)	222 (52%)
	TC0かつIC0	180 (42%)	199 (47%)
	不明	4 (1%)	4 (1%)
局所進行/転移性 非小細胞肺癌に対する 前治療レジメン数	1	320 (75%)	320 (75%)
	2	105 (25%)	105 (25%)

OAK試験において有効性が検討された部分集団

PD-L1発現レベル

PD-L1発現状況別

強陽性集団 : 16%
(TC3 or IC3)

有効性解析対象集団 (ITT)

強陽性を除いた集団 : 84%
(TC0/1/2 and IC0/1/2)

PD-L1を発現した有効性解析対象集団 : 54%
(TC1/2/3 or IC1/2/3)

陰性集団 : 45%
(TC0 and IC0)

組織型別

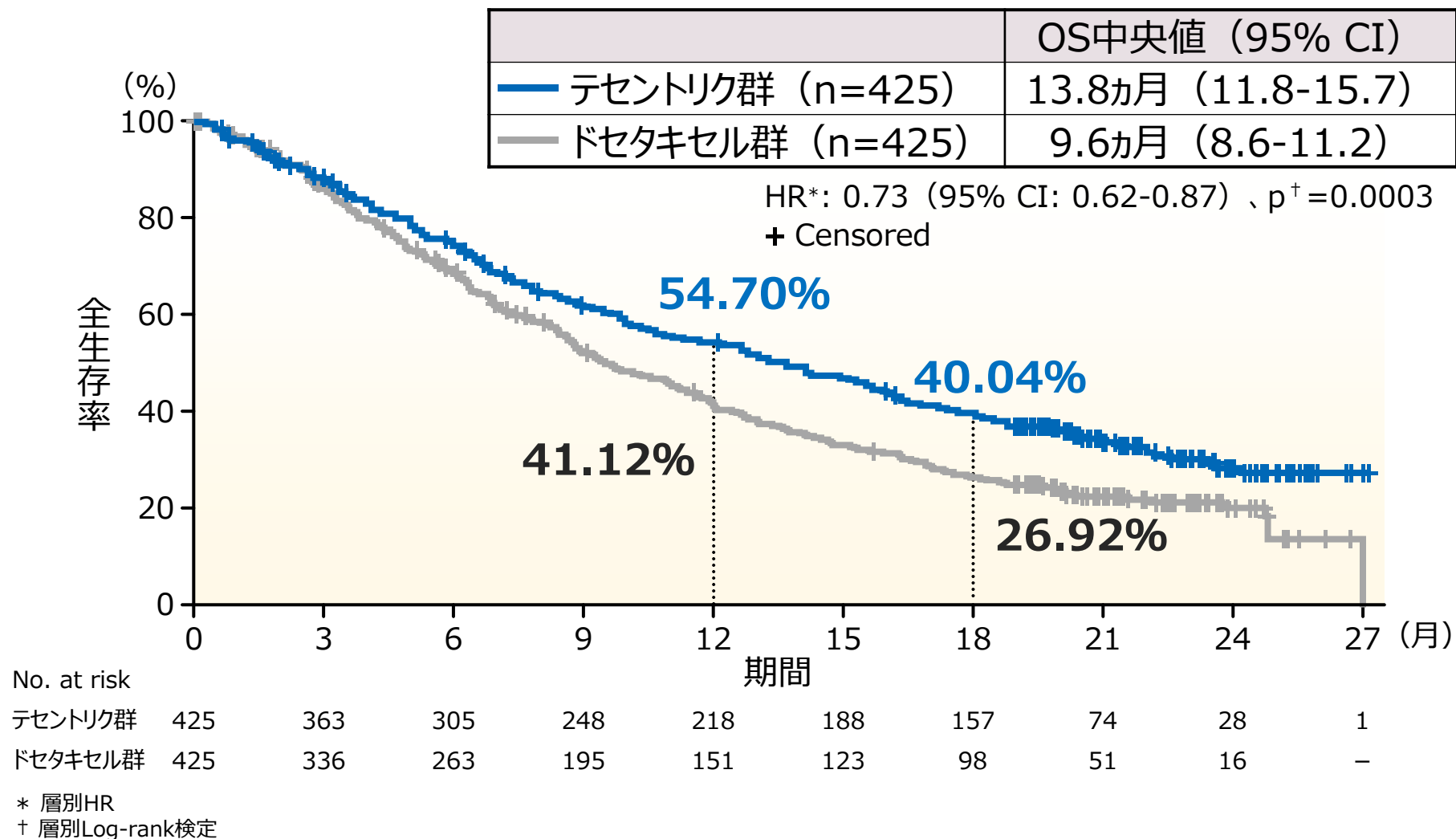
有効性解析対象集団 (ITT)

非扁平上皮癌集団 (Non-Sq)

扁平上皮癌集団 (Sq)

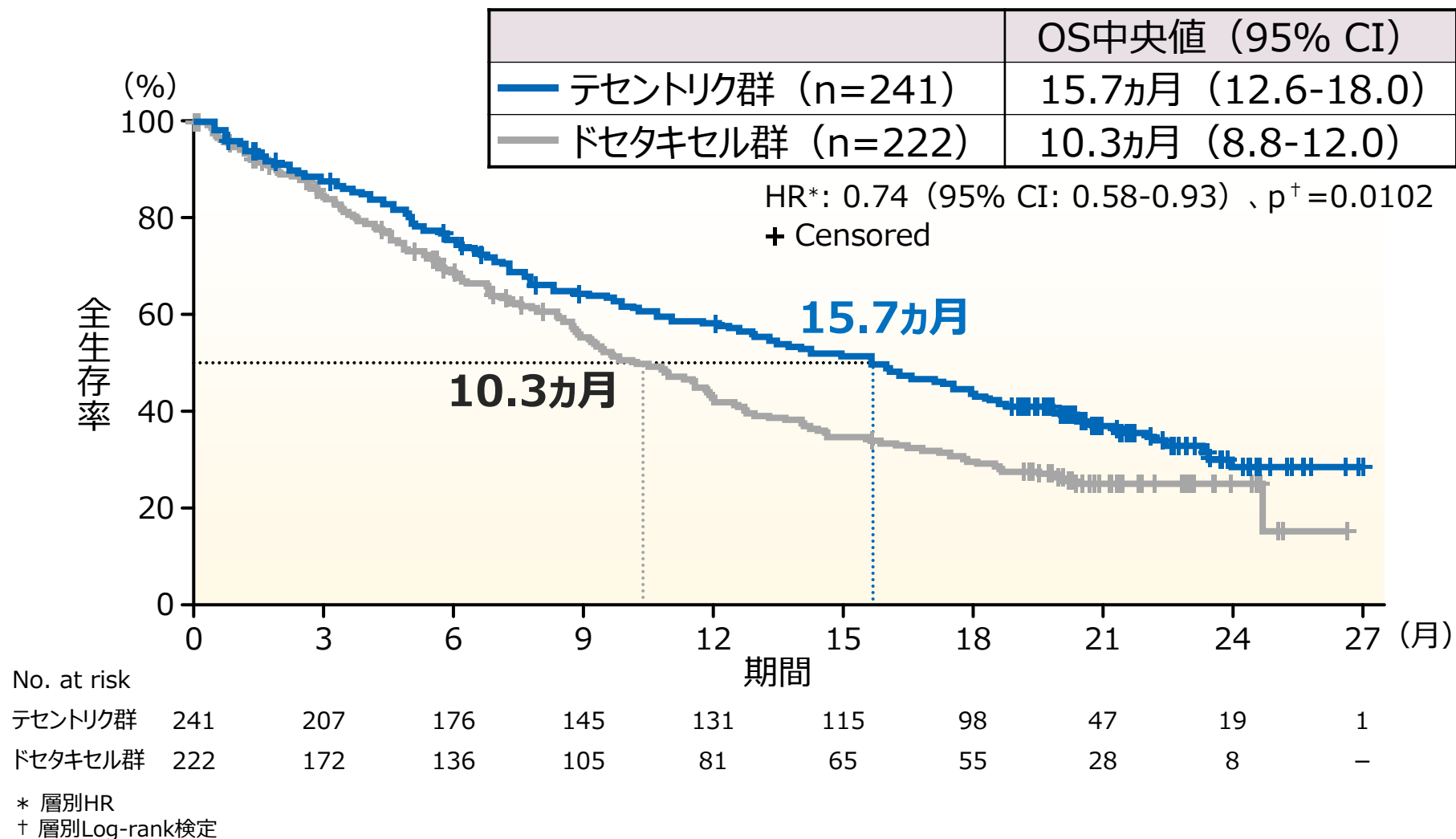
PD-L1発現を問わない有効性解析対象集団のOS (OAK試験)

主要評価項目



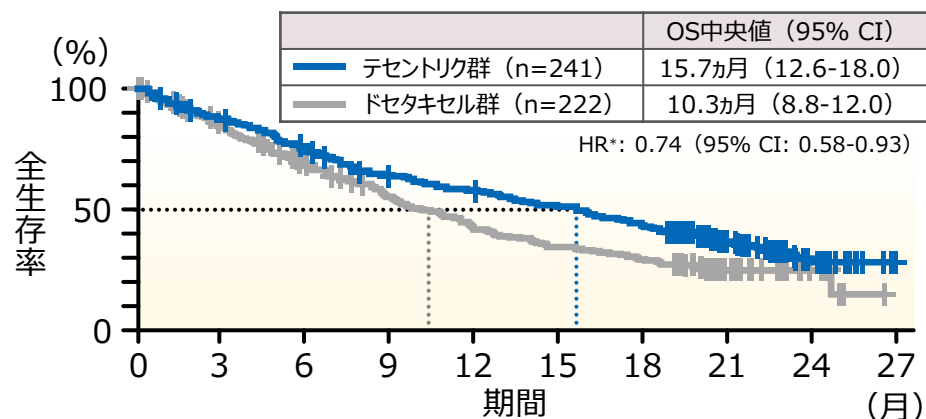
PD-L1を発現した有効性解析対象集団のOS (OAK試験)

主要評価項目

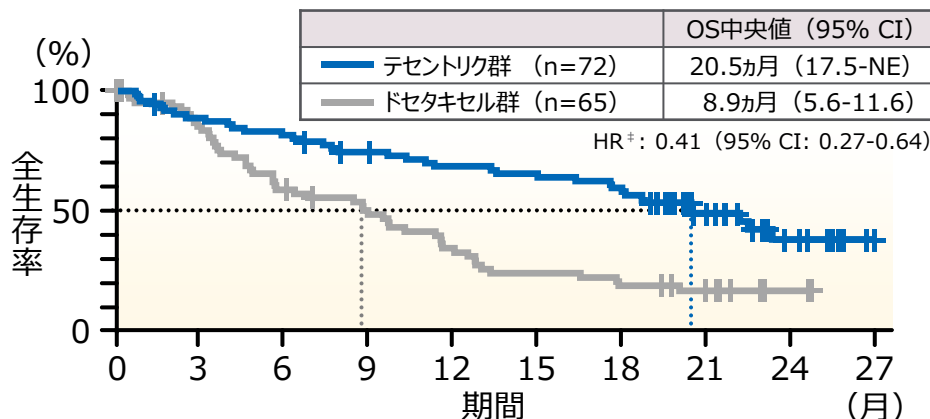


OS : PD-L1発現状況別サブグループ解析 (OAK試験)

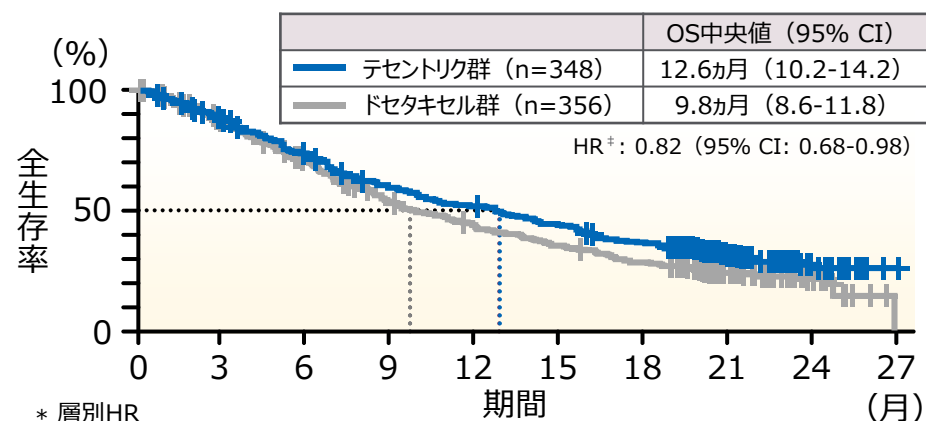
TC1/2/3又はIC1/2/3



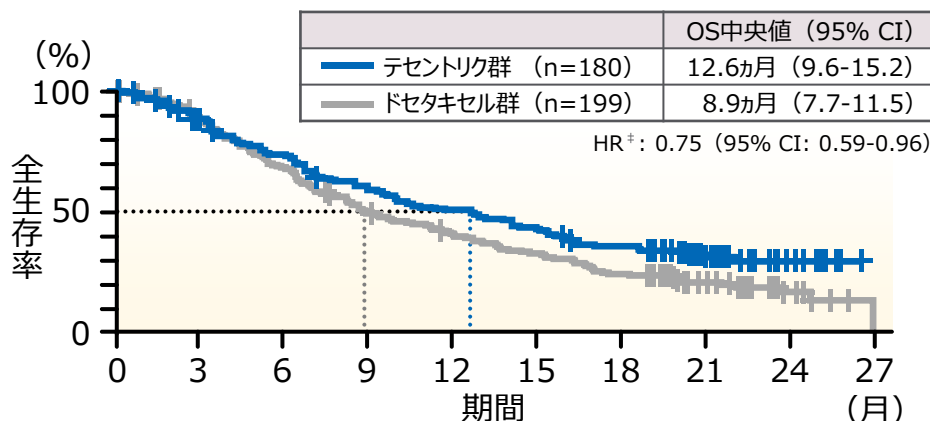
TC3又はIC3



TC0/1/2かつIC0/1/2



TC0かつIC0



* 層別HR
 † 非層別HR
 NE:推定不能

OS : PD-L1発現状況別サブグループ解析 (OAK試験)

主要評価項目

部分集団解析

	n (%)	OS中央値 (月)			HR* (95% CI)
		テセントリク群	ドセタキセル群		
有効性解析対象集団 [†]	850 (100)	13.8	9.6		0.73 (0.62-0.87)
TC3又はIC3 [‡]	137 (16)	20.5	8.9		0.41 (0.27-0.64)
TC2/3 又はIC2/3 [‡]	265 (31)	16.3	10.8		0.67 (0.49-0.90)
TC1/2/3 又はIC1/2/3 [†]	463 (54)	15.7	10.3		0.74 (0.58-0.93)
TC0/1/2 かつIC0/1/2 [‡]	704 (83)	12.6	9.8		0.82 (0.68-0.98)
TC0かつIC0 [‡]	379 (45)	12.6	8.9		0.75 (0.59-0.96)

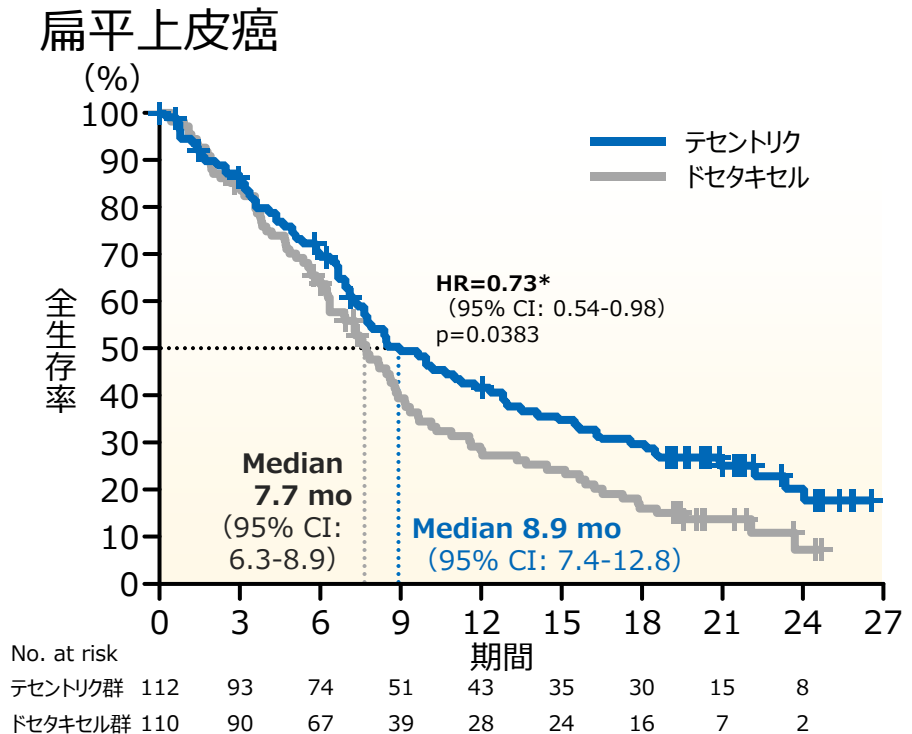
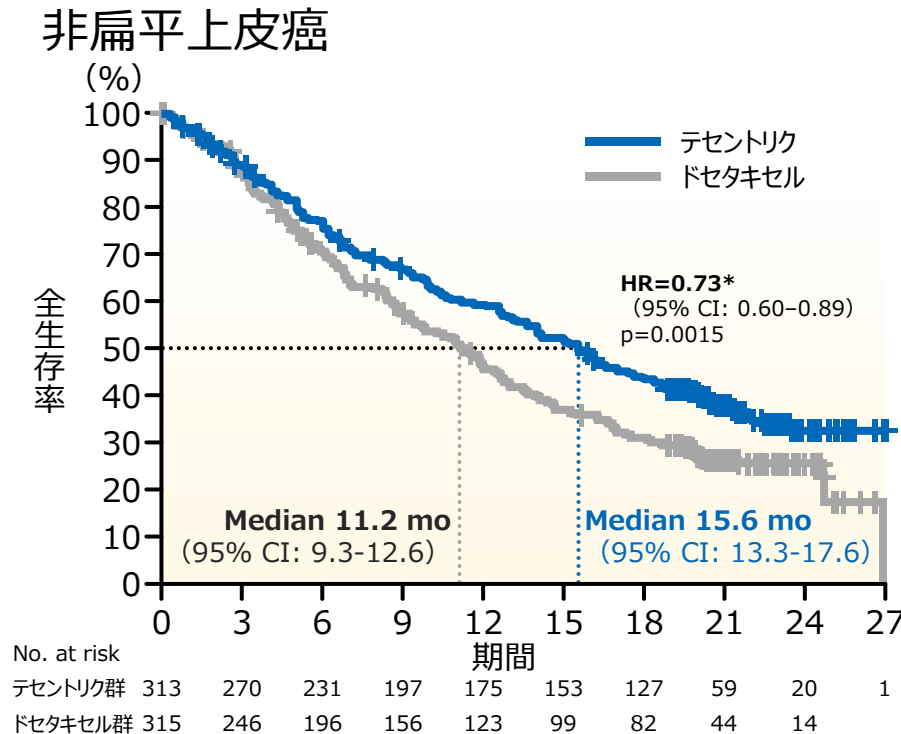
* 有効性解析対象集団及びTC1/2/3又はIC1/2/3 : 層別HR、
その他の部分集団 : 非層別HR

[†] 主要評価項目

[‡] 部分集団解析



OS:組織型別のサブグループ解析 (OAK試験)



Minimum follow up=19 months

	n (%)	OS中央値 (月)		HR* (95% CI)	
		テセントリク群	ドセタキセル群		
有効性解析対象集団	850 (100)	13.8	9.6		0.73 (0.62-0.87)
非扁平上皮癌	628 (74)	15.6	11.2		0.73 (0.60-0.89)
扁平上皮癌	222 (26)	8.9	7.7		0.73 (0.54-0.98)

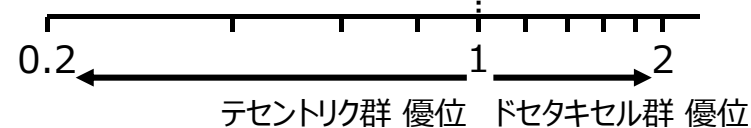
* 有効性解析対象集団: 層別HR、部分集団: 非層別HR



OS : 背景因子別サブグループ解析 (OAK試験)

	n (%)	OS中央値 (月)			HR* (95% CI)
		テセントリク群	ドセタキセル群		
女性	330 (39)	16.2	11.2		0.64 (0.49-0.85)
男性	520 (61)	12.6	9.2		0.79 (0.64-0.97)
65歳未満	453 (53)	13.2	10.5		0.80 (0.64-1.00)
65歳以上	397 (47)	14.1	9.2		0.66 (0.52-0.83)
ECOG PS 0	315 (37)	17.6	15.2		0.78 (0.58-1.04)
ECOG PS 1	535 (63)	10.6	7.6		0.68 (0.56-0.84)
前治療レジメン数 1	640 (75)	12.8	9.1		0.71 (0.59-0.86)
前治療レジメン数 2	210 (25)	15.2	12.0		0.80 (0.57-1.12)
非扁平上皮癌	628 (74)	15.6	11.2		0.73 (0.60-0.89)
扁平上皮癌	222 (26)	8.9	7.7		0.73 (0.54-0.98)
喫煙歴なし	156 (18)	16.3	12.6		0.71 (0.47-1.08)
喫煙中または喫煙歴あり	694 (82)	13.2	9.3		0.74 (0.61-0.88)
中枢神経系転移あり	85 (10)	20.1	11.9		0.54 (0.31-0.94)
中枢神経系転移なし	765 (90)	13.0	9.4		0.75 (0.63-0.89)
KRAS変異陽性	59 (7)	17.2	10.5		0.71 (0.38-1.35)
KRAS変異陰性	203 (24)	13.8	11.3		0.83 (0.58-1.18)
EGFR変異陽性	85 (10)	10.5	16.2		1.24 (0.71-2.18)
EGFR変異陰性	628 (74)	15.3	9.5		0.69 (0.57-0.83)
ITT集団	850 (100)	13.8	9.6		0.73 (0.62-0.87)

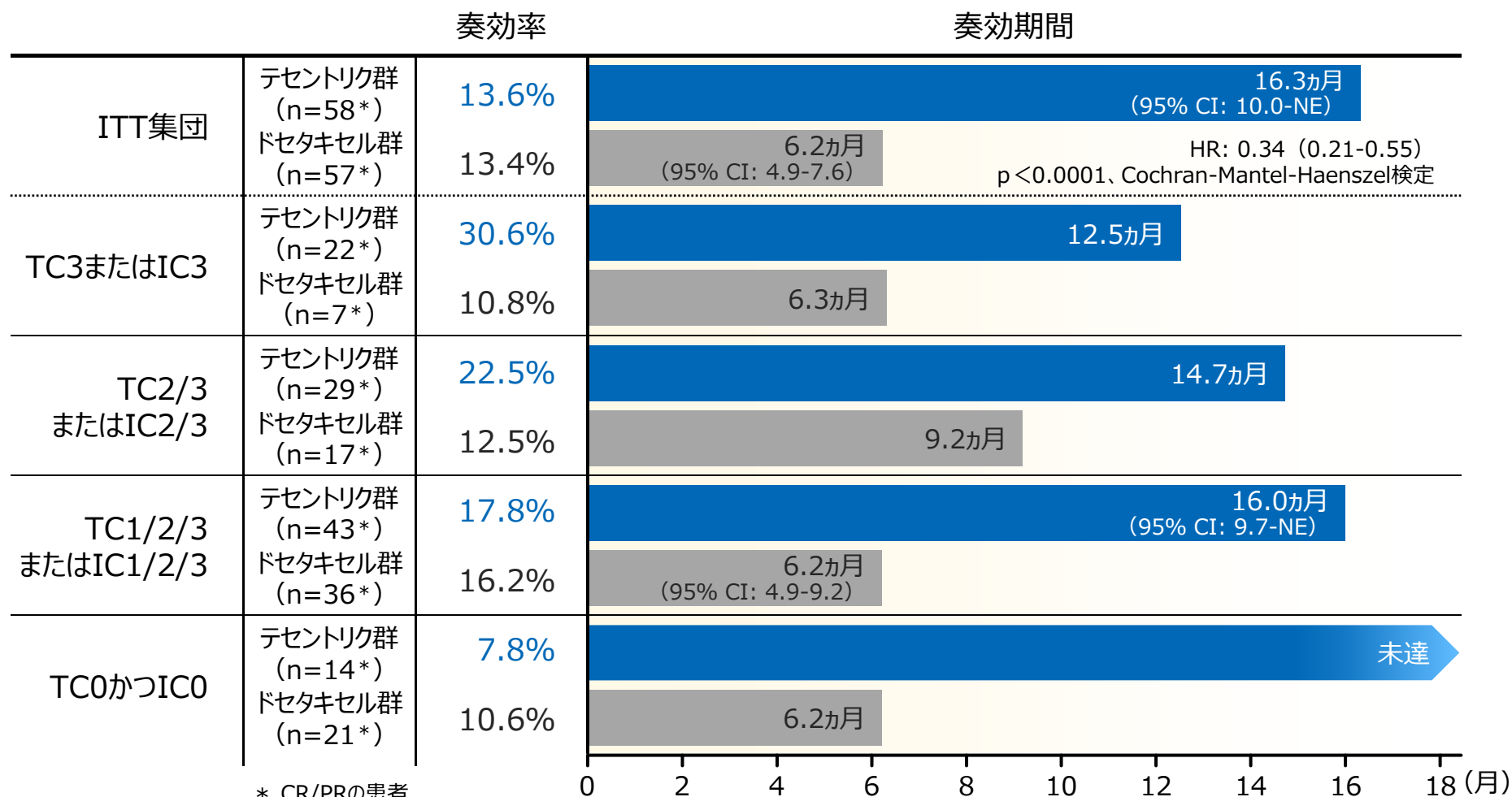
* ITT集団 : 層別HR、サブグループ : 非層別HR



PD-L1発現強度別奏効率・奏効期間（OAK試験）

（サブグループ解析）

副次的評価項目



* CR/PRの患者
NE: 判定不能

治療中止後の肺癌に対する後治療：ITT集団

治療法	テセントリク群 (n=425)	ドセタキセル群 (n=425)
免疫療法	19 (4.5%)	73 (17.2%)
ニボルマブ	16 (3.8%)	58 (13.6%)
MEDI4736 (抗PD-L1モノクローナル抗体) ※2	0	7 (1.6%)
L-DOS47 (抗CEACAM6 AFAIKL2イムノコンジュゲート) ※2	2 (0.5%)	3 (0.7%)
Lambrolizumab※2	0	4 (0.9%)
イピリムマブ※1	0	2 (0.5%)
Durvalumab※2	0	1 (0.2%)
RO6958688 (T細胞bispecific モノクローナル抗体) ※2	1 (0.2%)	0
Tremelimumab※2	0	1 (0.2%)

※1 本邦においてNSCLCに対して未承認

※2 本邦において未承認

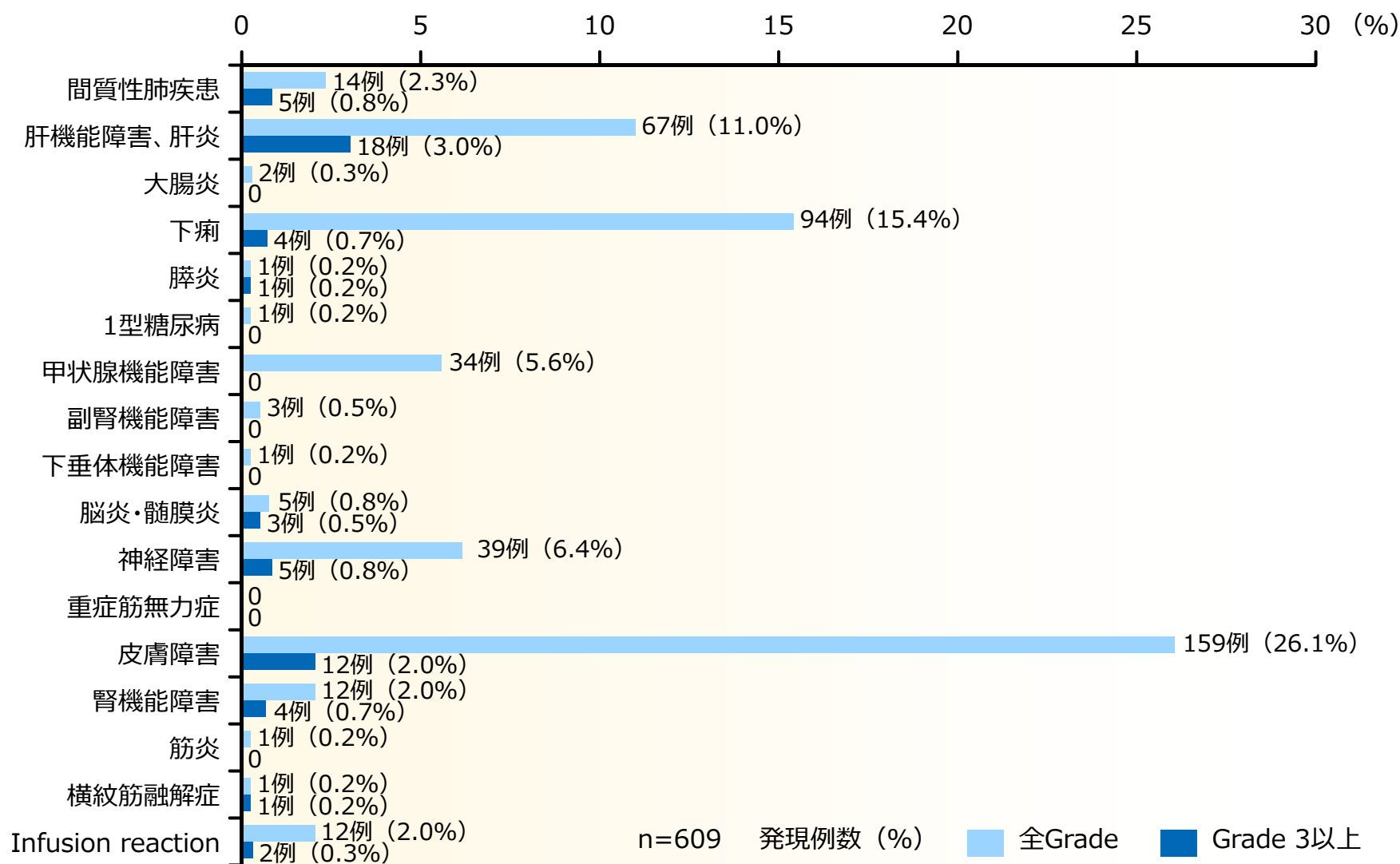
プロトコル治療薬以外で治療薬が同じタイプであれば1回とみなし、異なるタイプであれば別の治療薬としてカウントした。

CEACAM6=carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6

安全性の概要

	テセントリク群 (n=609)	ドセタキセル群 (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%)

副作用の概要（テセントリク群）



注) 本集計には因果関係が否定された症例も含まれております。また、本集計に示した間質性肺疾患等の副作用は複数の事象によって一つの副作用が定義されております。

承認時評価資料：Rittmeyer A, et al.: Lancet, 2017; 389 (10066) : 255-65.

本試験はF. Hoff mann-La Roche社及びGenentech社の支援により実施されました。

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験） 46

免疫関連の有害事象

免疫関連の有害事象（安全性解析対象集団）

	テセントリク群			
	全症例（n=609）		国内症例（n=56）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患	14（2.3%）	5（0.8%）	5（8.9%）	1（1.8%）
肝機能障害、肝炎	67（11.0%）	18（3.0%）	10（17.9%）	2（3.6%）
大腸炎	2（0.3%）	0	0	0
下痢	94（15.4%）	4（0.7%）	8（14.3%）	0
膵炎	1（0.2%）	1（0.2%）	0	0
1型糖尿病	1（0.2%）	0	0	0
甲状腺機能障害	34（5.6%）	0	3（5.4%）	0
副腎機能障害	3（0.5%）	0	0	0
下垂体障害	1（0.2%）	0	1（1.8%）	0
脳炎、髄膜炎	5（0.8%）	3（0.5%）	4（7.1%）	3（5.4%）
神経障害	39（6.4%）	5（0.8%）	1（1.8%）	1（1.8%）
重症筋無力症	0	0	0	0

承認時評価資料：Rittmeyer A, et al.: Lancet, 2017; 389（10066）：255-65.

本試験はF. Hoff mann-La Roche社及びGenentech社の支援により実施されました。

承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）

OAK試験まとめ

- 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）において、テセントリクはドセタキセルに対し、PD-L1発現や組織型（非扁平上皮癌・扁平上皮癌）を問わず、全生存期間（OS）を有意に延長した。
- 有害事象は、テセントリク群94%、ドセタキセル群96%にみられ、そのうちGrade3-4の有害事象はそれぞれ37%、54%だった。
- Grade5の治療関連有害事象は、テセントリク群では認められなかった。

テセントリクの適応症

【効能・効果】

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

テセントリクの投与方法



3週間に1回投与



1回1,200mgの
固定用量



初回投与は
60分間



忍容性が
良好の場合



2回目以降の
投与時間は
30分間まで
短縮できる

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

2. 投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添付し、点滴静注する。

お問い合わせ先：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

担当：清水、荒木、三義、山田

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

担当：笹井、櫻井、吉村、島村