

【投資家向け】
ASCO2019 解説資料
(2019年6月7日作成)

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

すべての革新は患者さんのために



中外製薬株式会社

Roche ロシュグループ

開発コード	発表日時	演題番号／発表形式
RG7446 (一般名:アテゾリズマブ)	6月2日(日) 8:00-11:00	9012/ポスター (Discussionあり)
表題		
IMpower150: Analysis of efficacy in patients (pts) with liver metastases (mets).		

【背景】

アテゾリズマブについて：国内では、2018年1月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認を取得し、同年4月に発売しました。また、同年12月に一次治療の非小細胞肺癌（NSCLC）に対する適応拡大の承認を取得しています。現在、乳癌および小細胞肺癌に対する適応拡大を申請しています。

IMpower150 試験について：化学療法未施行のステージ IV 非扁平上皮 NSCLC 患者さんを対象に、Arm A もしくは Arm B の有効性と安全性を、Arm C と比較検討したオープンラベルランダム化多施設共同第 III 相臨床試験です。

- ・ Arm A：アテゾリズマブ+化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）
- ・ Arm B：アテゾリズマブ+ベバシズマブ+化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）
- ・ Arm C：ベバシズマブ+化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）

今回の発表データの位置づけ：IMpower150 試験において事前に規定された探索的な解析を実施し、本試験において投与開始時に肝転移を有する患者さんにおけるサブセット解析の結果を発表しました。

【要旨】

ASCO サイト：<https://meetinglibrary.asco.org/record/174234/abstract>

和訳リリース：<https://www.chugai-pharm.co.jp/news/index.html>

【発表資料】

ロシュサイト：<https://www.roche.com/dam/jcr:b8bc8bc9-e9cd-4548-8187-c94a3e3fc008/en/irp20190603.pdf#page=31>

【Discussant のコメント】

- ・ **試験成績について**：全生存期間（OS）をみてみると、Arm C に対して Arm A は、肝転移の有無に関わらず差はないが、Arm C に対してアテゾリズマブを上乗せした Arm B では、肝転移がある場合の OS カーブに乖離がみられる。しかしながら発表者によると、おそらく例数が少なかったことから、有意差がみられなかったとしている（ITT 集団は 1202 例、うち肝転移ありの Arm A は 53 例、Arm B は 52 例、Arm C は 57 例）。また、Arm B の肝転移ありの患者集団における安全性プロファイルは、ITT 集団と一致していたとしている。

- ・ **肝転移の予後について**：比較対照としている Arm C において、投与開始時に肝転移を有していた患者集団では OS 中央値が 9.4 カ月、肝転移がない場合は 17.0 カ月と乖離している。他の 2 種類の抗 PD-1 抗体やドセタキセルでも同様であり、NSCLC において肝転移は予後の悪さと関連があると考えられる。
- ・ **肝転移による層別について**：臨床試験において、肝転移の有無で層別することには意義があると考えられる。
- ・ **肝転移による治療の使い分けについて**：これまでのところ、ランダム化された試験において、肝転移の有る患者さんを肝転移のない患者さんと異なる治療法にすべきだという明確な根拠は示されていない。

【Q&A での演者コメント】

- ・ **ベバシズマブ併用の有用性について**：NSCLC に対してベバシズマブを化学療法と併用したピボタルな試験は 4 つあり、いずれも主要評価項目を達成している。IMpower150 試験では、Arm A はコントロールである Arm C に対して統計学的な有意差はなく、有効性において実質的に同様の推移を示した。ベバシズマブを併用する効果は、アテゾリズマブの効果と同程度ということを示唆しているのかもしれない。そして、Arm C にアテゾリズマブを上乗せした Arm B が、Arm C に対して主要評価項目を達成したことからも、抗血管新生薬と抗 PD-L1 抗体の組み合わせはさらなる有用性が生まれる可能性がある。
これらの臨床試験の成績は、患者さんが条件を満たすのであれば、臨床での治療方法を決定する際に考慮すべきである。実際に私が行っているのは、(EGFR や ALK などの) ドライバー遺伝子がない場合、まずその患者さんに免疫療法を使うことができるかを確認し、次に抗血管新生薬を使用できるかを検討すること。その上で、その時点で存在するピボタルな第Ⅲ相国際共同試験のデータに基づいて、どのように治療するかを決定する。
- ・ **最適な投与期間について**：(演者 A) 抗 PD-1/PD-L1 抗体を含む治療に使用する医薬品の価格は安くないことから、投与期間の問題は非常に重要だと思う。治療中の患者さんの腫瘍が縮小していて、毒性が認められない場合に、投与をいつまで継続すべきか。承認申請に使用した第Ⅲ相国際共同試験における抗 PD-1/PD-L1 抗体の最短の投与期間よりも短い治療で良いという患者集団を特定できれば、かなり有益だと思う。(演者 B) 私も同じ意見で、投与を止めるべきだというデータがない中で、患者さんに毒性が認められず良く効いている場合の投与中止には非常に消極的だ。

開発コード	発表日時	演題番号／発表形式
RG7446 (一般名:アテゾリズマブ)	6月4日(火) 10:45-10:57	1003/口演
表題		
IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC).		

【背景】

IMpassion130 試験について : IMpassion130 試験は、転移性または切除不能な局所進行乳癌に対して全身薬物療法を受けていない TNBC 患者さんを対象とし、アテゾリズマブとパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用とパクリタキセル（アルブミン懸濁型）単独を比較し、有効性ならびに安全性、薬物動態を検討した多施設共同無作為化プラセボ対照の二重盲検国際共同第 III 相臨床試験です。

今回の発表データの位置づけ : 2018 年 10 月の欧州臨床腫瘍学会での報告以来の 2 回目の OS 中間解析データが発表されました。

【要旨】 ASCO サイト : <https://meetinglibrary.asco.org/record/170934/abstract>

【発表資料】 ロシュサイト : <https://www.roche.com/dam/jcr:b8bc8bc9-e9cd-4548-8187-c94a3e3fc008/en/irp20190603.pdf#page=19>

【試験結果の概要】

- ITT 集団における OS（主要評価項目）の結果は、統計学的な有意差を認めなかった。
OS 中央値=21.0 vs 18.7 カ月; HR=0.86, 95% CI: 0.72-1.02, p=0.078
- PD-L1+集団における OS（主要評価項目）*は、下記の通り。
OS 中央値=25.0 vs 18.0 カ月; HR=0.71, 95% CI: 0.54-0.93
- テセントリクとパクリタキセル（アルブミン懸濁型）併用群の安全性は、これまでに各薬剤で認められている安全性プロファイルと一致しており、本併用療法による新たな安全性のシグナルは認められませんでした。

*階層構造に基づいて統計解析を行う試験デザインであることから、今回の PD-L1+集団における全生存期間の解析は検証的な位置づけではありません。

【Discussant コメント】

免疫細胞(IC)上に発現する PD-L1 評価の課題：

- ・ PD-L1(IC)検査の感度：IMpassion130 試験で PD-L1 試験に用いられた SP142 抗体は、他の抗体（22c3、28-8）と比べて感度が低い。
- ・ PD-L1 検査の再現性：病理医によって検査結果のばらつきがある。

【Q&A での演者コメント】

- ・ **PD-L1 の発現状況について**：乳癌からの生検サンプルには 3 種類あった（投与前の原発巣、投与開始後 3 カ月の転移巣と原発巣）。それぞれのサブグループ間で PD-L1 の発現状況に差異はなかった。
- ・ **BRCA 変異陽性かつ PD-L1 陽性の治療方針について**：PARP 阻害剤は、BRCA 変異陽性の場合の奏効率が 2 次治療以降も高く維持されるというデータがある。一方、TNBC で免疫チェックポイント阻害剤を単剤で使用した場合、1 次治療の奏効率は 25%、2 次治療以降では 5% と、奏効率が異なるという報告がある。免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の併用後に PARP 阻害剤を使用するという方針が考えられるが、両者の比較データがないため、この逆も検討可能である。
- ・ **SP142 以外の PD-L1 検査の使用について**：検査の目的は、免疫チェックポイント阻害剤が効果のある患者集団を特定することにある。異なる検査で得られる PD-L1 発現率には 5-10% から 70-80% と大きな隔りがある。このため、異なる臨床試験で得られた結果を相互に外挿するのは適切ではなく、臨床試験で使用された PD-L1 検査を実臨床でも使用すべきである。

開発コード	発表日時	演題番号／発表形式
RG1273 (一般名:ペルツズマブ)	6月2日(日) 8:00-11:00	1020/ポスター (Discussionあり)
表題		
End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC).		

【背景】

ペルツズマブについて：国内では、2013年6月にHER2陽性の手術不能または再発乳癌を適応症として承認を取得し、同年9月に発売しました。また、2018年にはHER2陽性の乳癌における術前・術後補助療法に対して追加承認を取得しています。

CLEOPATRA 試験について：未治療または術前／術後補助化学療法後に再発が認められたHER2陽性の転移性乳癌(mBC)患者さんを対象に、トラスツズマブ+化学療法(ドセタキセル)の併用群に対して、ペルツズマブ上乗せによる有効性と安全性を比較検討したプラセボ対照二重盲検ランダム化多施設共同第Ⅲ相臨床試験です。

今回の発表データの位置づけ：2014年9月に最終成績として、以下のOS中央値を公表しています。

- ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル：56.5カ月
- トラスツズマブ+ドセタキセル：40.8カ月
- ◇ HR 0.68; 95% CI 0.56, 0.84; p < 0.001

前回はフォローアップ期間中央値が50カ月のデータでしたが、今回はend-of-study analysisとしてフォローアップ期間中央値が99カ月(最大120カ月)のデータが発表されました。

【要旨】

ASCO サイト：<https://meetinglibrary.asco.org/record/171868/abstract>

【発表資料】

ロシュサイト：<https://www.roche.com/dam/jcr:b8bc8bc9-e9cd-4548-8187-c94a3e3fc008/en/irp20190603.pdf#page=23>

【Discussant のコメント】

- ・ **試験成績について** : OS 中央値は約 4 年前の数値を維持した。
 - ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル : 57.1 カ月 (n=402)
 - トラスツズマブ+ドセタキセル : 40.8 カ月 (n=406)
 - ◇ HR 0.69; 95% CI 0.58, 0.82

また、8 年時点の OS (%) は、前者が 37% で、後者が 23% であった。

(OS was compared between arms using the log-rank test, stratified by prior treatment status and geographic region. The Kaplan–Meier approach was used to estimate median OS, and a stratified Cox proportional hazards model was used to estimate the HR and 95% CIs. Subgroup analyses are unstratified.)

長期投与による新たな毒性は認められなかった。

(前回の解析以降、ペルツズマブ併用群でうっ血性心不全を示唆する新たな重篤有害事象が 1 例、クロスオーバー後のペルツズマブ併用群で症候性の左室機能不全が 1 例認められている)

- ・ **標準治療について** : CLEOPATRA 試験の投与レジメン (ペルツズマブ併用) は、引き続き未治療の HER2 陽性 mBC 患者さんに対する標準治療である。
- ・ **最適な投与期間について** : 無増悪生存期間 (PFS) が延長した患者集団に対して、ペルツズマブとトラスツズマブをいつまで併用すべきかは疑問である。

【Q&A での演者コメント】

最適な投与期間について : ポスターの前でも最もよく質問され、返答に困った点である。投与を継続することで、長期間に亘って効果を示す患者さんもいる。明確な回答はないが、重要な臨床上の課題と認識している。投与を中止すべきかの判断の助けになるランダム化された試験成績は今後も出ないであろう。なんらかのバイオマーカーを用いて、長期間に亘って効果を示す患者集団や投与を中止すべき患者集団の予測ができるかもしれない。

開発コード	発表日時	演題番号／発表形式
RG6268 (一般名:エヌトレクチニブ)	6月1日(土) 8:00-11:00	3017/ポスター (Discussionあり)
表題		
Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from three clinical trials.		

【背景】

エヌトレクチニブについて：本剤は、ROS1 および TRK ファミリーを選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)です。現在、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌、および *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC を対象に開発が進められています。*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人および小児固形癌に対し、米国で画期的治療薬指定、欧州で PRIME 指定、日本では先駆け審査指定を取得しています。日本では2018年12月にがん種を問わない*NTRK*融合遺伝子陽性の固形癌、2019年3月に *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC で承認申請済みです。また、遺伝子変異解析プログラム「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」について2019年1月に *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対するエヌトレクチニブのコンパニオン診断機能追加に関する一部変更承認申請を実施しました。

今回の発表データの位置づけ：*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌、および *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC を対象とした3本のP1/P2試験¹⁾の統合解析結果です。

¹⁾ Phase II STARTRK-2, Phase I STARTRK-1, Phase I ALKA-372-001

【要旨】

ASCO サイト：<https://meetinglibrary.asco.org/record/174204/abstract>

【試験結果の概要】

主要評価項目の一つである奏効率 (ORR) は、投与開始時での中枢神経系 (CNS) への転移の有無で目立った差異を認めていません。また、頭蓋内腫瘍の ORR は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌および *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC のいずれも 55%でした。また、エヌトレクチニブの投与による忍容性が認められています。(最も頻度の高い有害事象はグレード 1-2)

主要評価項目の CNS への転移有無による比較

主要評価項目	NTRK+ 固形癌 (N=54)		ROS1+ NSCLC (N=53)	
	投与開始時での CNS への転移			
	No (N=42)	Yes (N=12)	No (N=30)	Yes (N=23)
ORR, % (95% CI)	59.5 (43.3-74.4)	50.0 (21.1-78.8)	80.0 (61.4-92.3)	73.9 (51.6-89.8)
DoR 中央値 months (95% CI)	12.9 (7.1-NE)	NE (4.2-NE)	24.6 (11.4-34.8)	12.6 (6.5-NE)
頭蓋内 ORR, % (95% CI)	-	55.0 (31.5-76.9)	-	54.5 (23.4-83.3)

【Discussant コメント】

Discussant が ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC を対象とした各種 TKI の臨床試験データ（下表）をまとめました。これらは直接比較データではなく、あくまで参考ですが、以下のコメントがありました。

- ◇ 1 次治療は、FDA 承認済みのクリゾチニブまたはエヌトレクチニブの可能性はある。
- ◇ 2 次治療は、repotrectinib の可能性はある。現時点では Best in Class の可能性もあり、TKI 未治療では頭蓋内の奏効率は 100%、TKI 既治療の奏効率は 39%である。一方、安全性ではめまいや呼吸困難など他の TKI とは異なる有害事象を認めており、今後データを注視する必要がある。

ROS1 融合遺伝子陽性患者を対象とした各種 TKI 試験結果（Discussant 作成資料、一部改変）

	TKI 未治療				TKI 既治療
	ORR (%)	PFS (month)	OS (months)	CNS 奏効率 (%)	有効性 (ORR %)
クリゾチニブ	72	19.2	51.4	-	-
セリチニブ	62	19.3	24.0	25	No
ロルラチニブ	62	21.0	NR	67	Yes (27)
エヌトレクチニブ	77	19.0	NR	55	No
エヌトレクチニブ (脳転移なし)	80	26.3	NR	-	
Repotrectinib	82	NR	NR	100	Yes (39)

Shaw et al NEJM 2016; Besse et al ESMO 2017; Ou et al WCLC 2018; Solomon et al ESMO 2018; Lim et al JCO 2017; Barlesi et al ELCC 2019; Shaw et al ELCC2019; Cho et al ASCO 2019; Besse et al ASCO 2019

開発コード	発表日時	演題番号／発表形式
RG6268 (一般名:エヌトレクチニブ)	6月2日(火) 8:00-8:12	10009／口演
表題		
Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors.		

【背景】

STARTRK-NG 試験：エヌトレクチニブの子供と青年の患者に対する有効性と安全性を評価するオープンラベル Phase I/II 用量漸増・拡大試験です。治癒可能な1次治療がなく、*NTRK*、*ROS1*、あるいは *ALK* 融合遺伝子変異を有する/有さない、再発または難治性の頭蓋外固形癌または原発性脳腫瘍を有する患者が組み入れられています。

今回の発表データの位置づけ：STARTRK-NG 試験に関するデータが今回初めて発表されました。

【要旨】

ASCO サイト：<https://meetinglibrary.asco.org/record/170962/abstract>

ロシュリリース：<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-05-16.htm>

【発表資料】

ロシュサイト：<https://www.roche.com/dam/jcr:b8bc8bc9-e9cd-4548-8187-c94a3e3fc008/en/irp20190603.pdf#page=38>

【試験結果の概要】

11名の患者に対して、エヌトレクチニブの投与により腫瘍の縮小を認めたことが報告されています。

- 5名は CNS を原発とする高悪性度の腫瘍を有していたが、1名の完全奏効を含む全員で奏効
- 残りの6名中、2名の完全奏効を含む全員で奏効

【Discussant コメント】

TRK 阻害剤の CNS への効果について：

- ・ エヌトレクチニブは、非臨床モデルで CNS への薬剤の透過が確認されている。
- ・ 同剤は今回の試験にて、CNS の腫瘍に対する奏効が確認されている。
- ・ ラロトレクチニブとの使い分けに関して今後検討する必要がある。

【Q&A での演者コメント】

- ・ エヌトレクチニブの使用について
 - エヌトレクチニブは *NTRK* はじめ *ROS1* など複数の変異が対象となる。
 - ラロトレクチニブは *NTRK* にターゲットが絞られている。
 - エヌトレクチニブは、CNS の腫瘍に対して効果を示す。今後、ラロトレクチニブとデータを比較して検証する必要がある。

【ロシュ社アナリスト向けイベントでのコメント】

エヌトレクチニブは血液脳関門を通過することで CNS にも効果を発揮できるようデザインされている。今回の試験では、CNS に転移性もしくは原発性の病変のあった患者さんが 5 例含まれているが、その全例で効果が認められている。

<本文中の略称>

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

TNBC (Triple Negative Breast Cancer) : トリプルネガティブ乳癌

OS (Overall Survival) : 全生存期間

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

DOR (Duration of Response) : 奏効期間

ORR (Overall Response Rate) : 奏効率

HR (Hazard Ratio) : ハザード比

CI (Confidence Interval) : 信頼区間

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

DLT (Dose Limiting Toxicity) : 用量制限毒性