

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



中外製薬株式会社

抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗 CD79b モノクローナル抗体
「ポライビー点滴静注用」説明会

2021年6月3日

イベント概要

[企業名]	中外製薬株式会社
[企業 ID]	4519
[イベント言語]	JPN
[イベント種類]	その他の発表
[イベント名]	抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗 CD79b モノクローナル抗体 「ポライビー点滴静注用」説明会
[決算期]	
[日程]	2021 年 6 月 3 日
[ページ数]	55
[時間]	13:30 – 14:49 (合計：79 分、登壇：56 分、質疑応答：23 分)
[開催場所]	電話会議
[会場面積]	
[出席人数]	
[登壇者]	2 名 ポライビーライフサイクルリーダー 古賀 隆樹 (以下、古賀) 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com

伊豆津 宏二 (以下、伊豆津)

[アナリスト名]*	大和証券	橋口 和明
	モルガン・スタンレーMUFG 証券	村岡 真一郎
	シティグループ証券	山口 秀丸
	クレディ・スイス証券	酒井 文義
	ゴールドマン・サックス証券	周 智

*質疑応答の中で発言をしたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗CD79bモノクローナル抗体 「ポライビー点滴静注用」説明会



本日のプログラム

進行：中外製薬 広報IR部長 笹井 俊哉

1. ポライビー製品概要

中外製薬 ポライビーライフサイクルリーダー 古賀 隆樹

2. 再発・難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）に対する治療戦略

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 伊豆津 宏二先生

3. 質疑応答

1

笹井：本日はご多用の中、ご出席くださりありがとうございます。私は、本日の司会を務めます広報 IR 部の笹井でございます。よろしくお願い申し上げます。

抗悪性腫瘍剤であるポライビーは、本年 3 月 23 日に再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、DLBCL に対する新しい治療薬として、厚生労働省より承認を取得いたしました。

本剤は、多くの B 細胞で特異的に発現している CD79b タンパクをターゲットとし、ヒト化抗 CD79b モノクローナル抗体とチューブリン重合阻害剤をリンカーで結合させたファーストインクラスの抗体薬物複合体 ADC です。

本日は、新型コロナウイルス感染症拡大予防のため、電話会議形式にて実施いたします。

本日の会次第は、ウェブ画面及びプレゼン資料 1 ページ目にお示ししております。こちらの内容に沿ってご説明いたします。

本日は、特別講師として、国立がん研究センター中央病院、血液腫瘍科の伊豆津宏二先生をお招きしております。皆様には、本日のプレゼンテーション資料とともに、伊豆津先生のご略歴をお送りしておりますので、この場での先生のご略歴の紹介は割愛させていただきます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ご質問は、プレゼンテーションがすべて終了した後、まとめてお受けいたします。

それでは早速でございますが、最初に、古賀よりご説明申し上げます。

ポライビー概要

【販売名】

ポライビー®点滴静注用30 mg
ポライビー®点滴静注用140 mg

【一般名】

ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）

【効能又は効果】

再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞
リンパ腫（DLBCL）

PO **LIV** **Y**

For the strength of polatuzumab vedotin For the promise of life* For the antibody-drug conjugate

*As per G029365 efficacy data.



3

古賀：中外製薬、ポライビーライフサイクルリーダーの古賀です。よろしくお願いたします。

本日は、私のほうからは、ポライビーとは一体どういうものかといった概要をご説明いたします。その後、伊豆津先生にお話をいただきます。

ポライビーですけれども、販売名はポライビー点滴静注用 30 ミリグラムないし 140 ミリグラムです。一般名は、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）となっております。

効能又は効果は、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫ですが、少々長いので、英文の略称である DLBCL とおっしゃさせていただきます。

名前のポライビーですけれども、この由来は、PO の部分は、一般名であります Polatuzumab vedotin の PO から取っています。LIV は、ご承知のとおり、ライフというところですね。Y は、メカニズムが抗体薬物 conjugate、複合体でございますので、その抗体部分を取って Y となっております。POLIVY、英文ではポリビーですね、日本名はポライビーという呼び方になっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



4

開発の経緯

2011年3月	Roche社により海外第I相臨床試験開始
2014年7月	国内第I相臨床試験開始
2014年10月	再発又は難治性FL患者及びDLBCL患者対象海外第Ib/II相臨床試験（GO29365）開始
2017年6月	PRIME指定（欧州）
2017年9月	BT指定（米国）
2018年10月	再発又は難治性DLBCL患者対象国内第II相臨床試験（P-DRIVE）開始
2019年6月	米国迅速承認
2019年11月	国内希少疾病用医薬品指定
2020年1月	欧州承認
2020年6月	国内承認申請（再発又は難治性DLBCL）
2021年3月	国内承認（世界33番目）



FL: 濾胞性リンパ腫
DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
PRIME: Priority Medicines
BT: Breakthrough Therapy

ポリビ-点滴静注用30 mg/140 mgインジェクションフォーム [2021年5月作成 (第3版)] より引用

4

開発の経緯です。

海外では2011年、Rocheで開発が始まっております。日本では、2014年にフェーズ1を開始しております。そして同じ年の2014年、海外ではセカンドライン、再発・難治のリンパ腫ですね、その中にはDLBCLの患者さんを含みますけれども、それを対象としたIb/II試験が開始されております。

この試験は、GO29365試験と呼ばれまして、今回の申請に当たっては、主要試験の、一番重要な主要試験となっております。結果的に、この試験、後ほど伊豆津先生からお話ありますけれども、非常に高い薬効と安全性を示しておりますので、海外ではFDA、EUともにフェーズ2で申請になったというような次第でございます。

それ受けまして、日本では元々フェーズ3を予想していたのですが、海外でフェーズ2での申請をするということを聞きまして、直ちに日本のブリッジング試験を計画しました。それが2018年のことで、それがP-DRIVE試験となっており、今回の申請の二つ目の主要試験となっております。

その後、2019年にアメリカの承認。2020年1月には欧州の承認。昨年の6月に日本でも申請をしまして、オーファンドラッグ指定を受けておりますので、今年の3月、9カ月で承認を取得しました。結果的には、米国からは1年9カ月、欧州とは1年2カ月と、2年を下回るドラッグラグとなりまして、われわれも努力をしてきたということでございます。

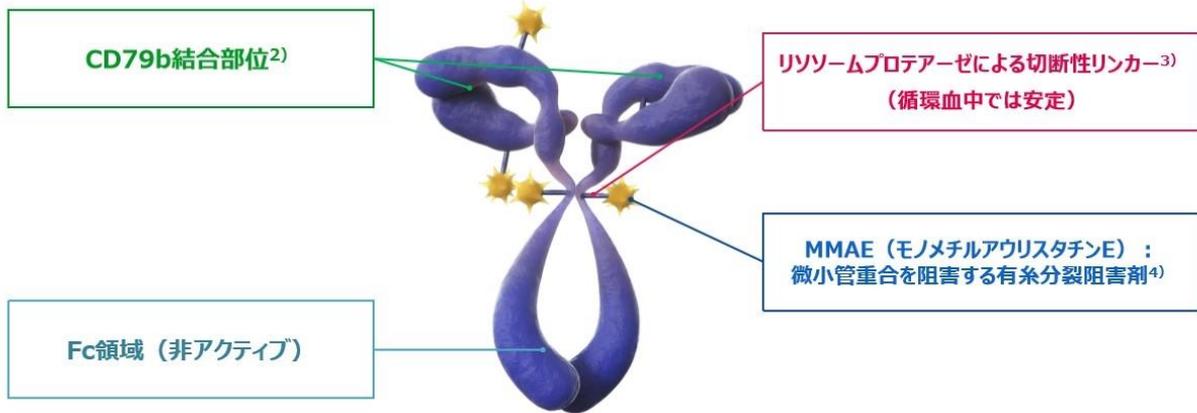
サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasia.com



ポリビーの構造（イメージ図）

ポリビーはCD79bを標的とした抗体薬物複合体（ADC）である¹⁾。



- 1) Li D, et al. Br J Pharmacol. 2019; 176(19): 3805-3818.
 2) Polson AG, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20(1): 75-85.
 3) Dorman D, et al. Blood. 2009; 114(13): 2721-2729.
 4) Doronina SO, et al. Nat Biotechnol. 2003; 21(7): 778-784.
 【利益相反：1, 2) の文獻はGenentech社の社員が含まれる。
 3) の文獻はGenentech社の社員、Genentech社から資金提供を受けた著者が含まれる。】

5

ポリビーの構造は、普通の抗体の構造よりは少し複雑です。

抗体部分はB細胞の表面にありますCD79bを認識するようになっています。その抗体には、血中で、安定で、細胞の中で分解するようなリンカーがくっ付いていて、その先に細胞死をもたらすようなMMAEという毒素がくっ付いています。この構造を抗体薬物複合体と呼びます。

ポリビーの作用機序（イメージ図）



- ポラズマブ ベドチンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するCD79bに結合し、細胞内に取り込まれる¹⁻³⁾。
- 細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され、MMAEが細胞内に遊離する⁴⁾。
- 遊離したMMAEは微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている⁵⁻⁷⁾。

MMAE：モノメチルアウリスチンE



- 1) Pfeifer M, et al. Leukemia. 2015; 29(7): 1578-1586.
 2) Polson AG, et al. Blood. 2007; 110(2): 616-623.
 3) Polson AG, et al. Cancer Res. 2009; 69(6): 2358-2364.
 4) Sutherland MSK, et al. J Biol Chem. 2006; 281(15): 10540-10547.
 5) Bai R, et al. J Biol Chem. 1990; 265(28): 17141-17149.
 6) Doronina SO, et al. Nat Biotechnol. 2003; 21(7): 778-784.
 7) Francisco JA, et al. Blood. 2003; 102(4): 1458-1465.
 【利益相反：3) の文獻はGenentech社の社員が含まれる。
 1, 2) の文獻はGenentech社の社員、Genentech社から資金提供を受けた著者が含まれる。】

6

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



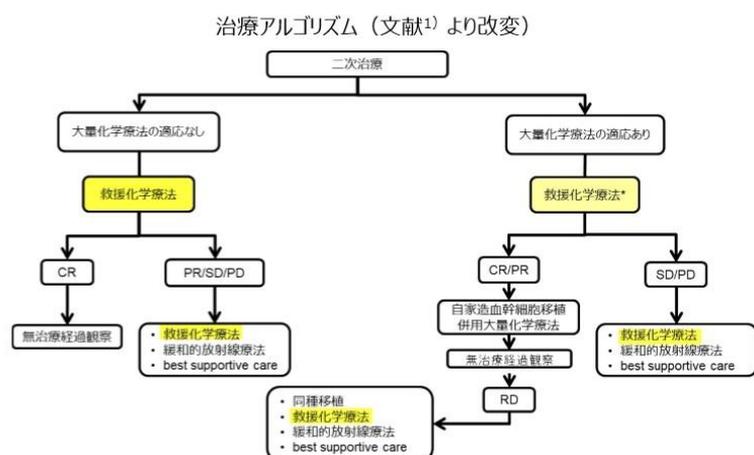
どのように実際に作用するかと言いますと、ここにお示ししております。

B細胞上の79bに結合したポリビーは、そのまま細胞内に移行し、細胞の中でリンカーがペプチダーゼによって外れて、MMAEという毒素が遊離されます。

MMAEは、細胞の分裂増殖に必要な微小管という細胞装置に付いて、その作用を阻害する働きがあります。そうしますと、がん細胞は分裂ができずに、そのままアポトーシスという細胞死を迎えることになります。

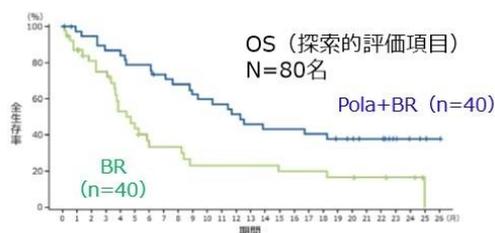
非常に一般の化学療法に比べて、ポリビー、ベンダムスチンとリツキサンの併用になりますけれども、細胞指向性というか、特異性が非常に高いので、必要な細胞に向かって入って、その中で内側から作用するという、非常に合理的なデザインになっております。

再発又は難治性DLBCL患者における治療への貢献



現ガイドライン¹⁾記載の救済化学療法に比較試験のエビデンスはない

Pola+BRは比較試験で有効性を示した



海外第1b/II相臨床試験 (GO29365 試験) (第II相ランダム化パート)²⁾

幹細胞移植以外に標準治療のない再発又は難治性DLBCLにおいて、Pola+BRは既存化学療法よりも生存期間を延長可能な治療選択肢となると考えられる



Pola: ポライビー
BR: ベンダムスチン+リツキシマブ

1) 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版
2) Pola + BR vs BR, 各群40例ランダム化比較試験, 大量化学療法適応なしの患者に対し各レジメンを3週間隔で6サイクル投与; Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2020; 38: 155-165
*: 大量化学療法適応ありの患者でのエビデンスはないため有効性・安全性は確立していない

治療上の位置づけです。

DLBCL、残念ながら再発、最初の治療で再発又は難治になられた患者さんは、もし年齢が若くて、ある程度の体力がある場合には、幹細胞移植に移ります。

そうでない場合には、一般には救済化学療法を施すことになります。移植がfailureされた患者さんでも、もう一度救済化学療法を施す場合があります。

この図の中で、黄色でお示しした部分が今回の再発又は難治性DLBCLの対象、ポリビーの、Pola-BRの対象となっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



一つ追加しておきますと、この部分ですね。移植対象の患者さんの救済化学療法は、今回の試験では、Pola-BR は移植不適合の患者さんを対象にした試験にありますので、こちらの部分は、インディケーションは取っていますけれども、有効性及び安全性のエビデンスは今のところありません。

一つ特徴的なのは、実はセカンドライン、再発・難治の DLBCL は、これまで国内外のガイドラインにおいても、決め手になる標準療法と呼ばれる、幹細胞移植以外の標準療法と呼ばれるものではなくて。

ガイドラインに載っている場合でも、われわれ、国内外のガイドラインすべて調べましたけれども、まともに比較試験されている療法はないのですね。

ですから、GO29365 試験は、比較試験で初めて明確な薬効を示したレジメンとすることができるかと思います。

ここにお示ししましたけれども、OS、生存率ですけれども、この Pola-BR のほうが、対照群に比べて有意な成績が得られていることがわかりかかと思えます。

製剤の性状

販売名	ポライビー点滴静注用30mg	ポライビー点滴静注用140mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色から灰白色の塊	
pH ^{注1)}	5.0～5.6	
浸透圧比 ^{注1)、注2)}	約0.5	

注1) 注射用水（点滴静注用 30mg：1.8mL、点滴静注用 140mg：7.2mL）にて溶解時
注2) 生理食塩液に対する比



ポライビー点滴静注用30 mg/140 mgインジェクションフォーム [2021年5月作成 (第3版)] より引用

8

性状ですけれども、これは凍乾品で販売されまして、用時に注射液で溶かす性状となっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



用法及び用量

ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回1.8mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注する。初回投与時は90分かけて投与し、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。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。



2021年5月改訂（第3版）添付文書より作成

9

用法及び用量です。

併用薬のリツキシマブ、それからベンダムスチンとともに、この3剤が1サイクルに投与されまして、その後、6サイクルまで投与されます。3週間間隔です。計18週間投与されることになります。

安全性の関係で、最初のサイクルだけリツキシマブを1日目に投与することになっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。



2021年5月改訂（第3版）添付文書より作成 10

承認条件です。

医薬品リスク管理計画、RMP ですね、策定の上、適切に実施すること。それから、国内の治験症例が極めて限られていると。

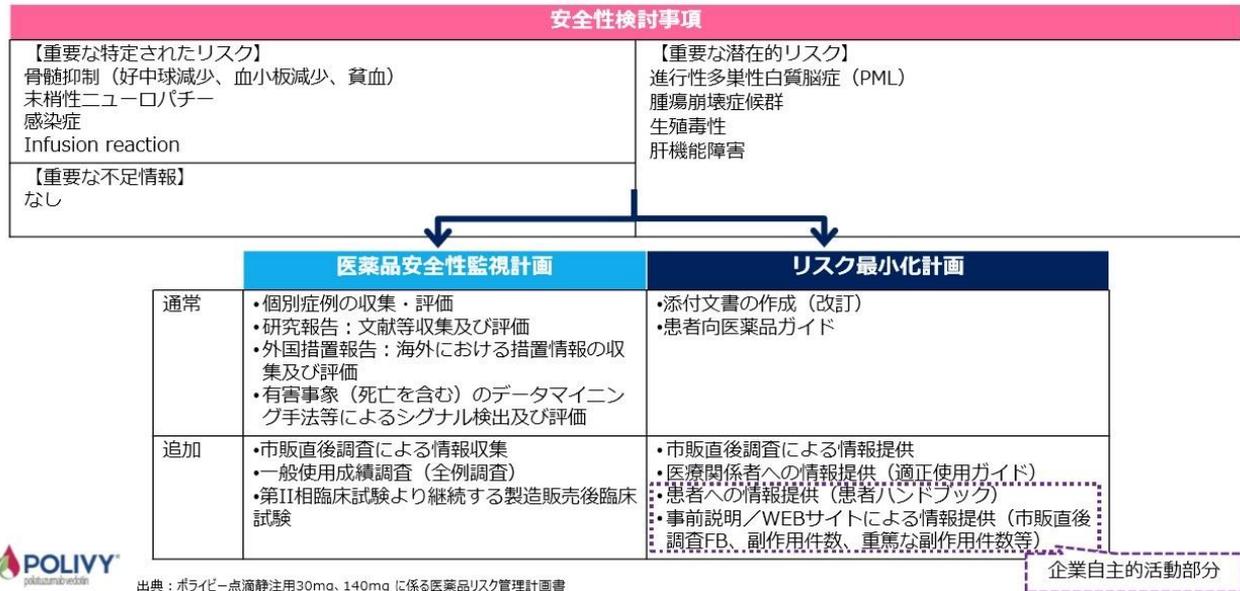
実際には、P-DRIVE 試験で 35 例という患者さんですので、さらにデータが集積されるまでは、全例対象の成績調査を実施すると。有効性、安全性のデータを早期に収集して、適正使用に役立てるといような条件がついております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



医薬品リスク管理計画 (RMP)



この医薬品リスク管理計画です。

安全性検討事項としては、重要な特定なリスクとして、骨髄抑制、末梢性ニューロパチー、感染症、Infusion reaction、重要な潜在的リスクとして、PML、腫瘍崩壊症候群、生殖毒性、肝機能障害、こういったものを医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画として作っております。

安全性監視計画は、通常のアクションに追加して、市販後調査による情報収集、全例調査、それから治験の延長というようなことで情報を収集してまいります。

リスク最小化計画では、添文の作成、あるいは医薬品のガイド作成、それから市販後調査の情報提供、それから適正使用ガイドを作ります。

そして、その四角の中は、企業の自主的活動部分ですけれども、患者ハンドブック、あるいはウェブサイト、事前説明、そういったもので情報を提供するというようなことで、医薬品リスク管理計画を立てております。

私の発表は、以上です。どうもありがとうございました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

再発・難治性DLBCLに対する 治療選択肢

伊豆津 宏二

国立がん研究センター中央病院

血液腫瘍科

kizutsu@ncc.go.jp



12

笹井：続きまして、国立がん研究センター中央病院、血液腫瘍科長の伊豆津先生のご講演に移ります。伊豆津先生、どうぞよろしくお願い申し上げます。

伊豆津：皆さん、こんにちは。国立がん研究センター中央病院、血液腫瘍科の伊豆津宏二です。血液腫瘍科で、血液内科医として、悪性リンパ腫の患者さんの治療を担当していて、ポラツズマブ、ベドチン、ポライビーの臨床開発の治験にも関わってきました。

再発・難治性 DLBCL に対する治療選択肢というタイトルでお話をさせていただきます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



COI 開示

発表者名： 伊豆津宏二

■ 発表者が開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------------------|---|
| ① 顧問（アドバイザーなど）： | なし |
| ② 株保有・利益： | なし |
| ③ 特許使用料： | なし |
| ④ 講演料： | ヤンセンファーマ、小野薬品 |
| ⑤ 原稿料： | なし |
| ⑥ 受託研究・共同研究費： | アツヴィ、インサイト、セルジーン、ノバルティス、中外製薬、ヤンセンファーマ、ヤクルト本社、第一三共、Beigene |
| ⑦ 奨学寄付金： | なし |
| ⑧ 寄付講座所属： | なし |
| ⑨ 贈答品などの報酬： | なし |
| ⑩ 企業や営利を目的とした団体の被雇用者である： | なし |
| ⑪ 試料・薬剤などの提供： | なし |
| ⑫ 適応外使用： | なし |

13

これは私の COI です。

再発・難治性DLBCLに対する治療戦略Contents

- DLBCLの疫学、治療
- 再発・難治性DLBCLとは？
- 自家移植適応例の二次治療(2nd-line treatment)
- Challenging Situations
 - 二次治療不応性
 - 自家移植後再発
 - 自家移植非適応の高齢者
 - Pola-BR

DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
BR: ベンダムスチン+リツキシマブ

14

今日、私の話は、次のような流れで進めていきたいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



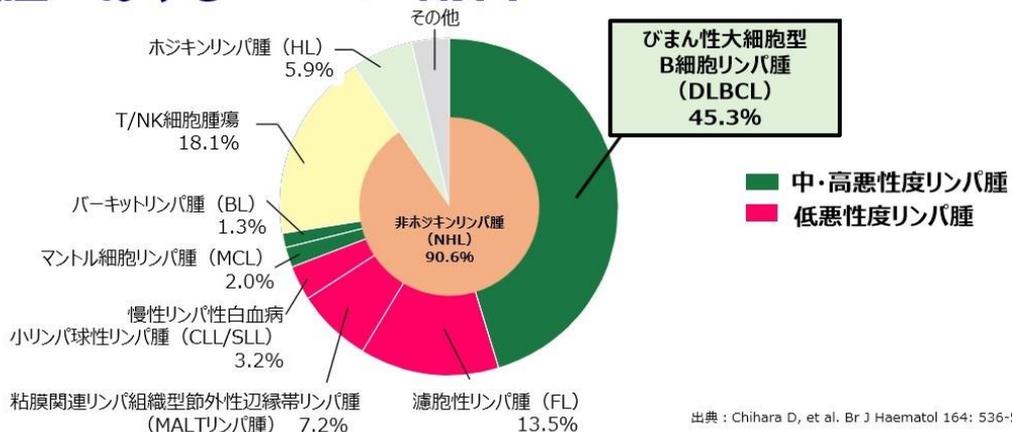
13

まず、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）とは、悪性リンパ腫の中でどのような位置づけの病気で、どのぐらいの患者さんがいるか。そして、再発・難治性の DLBCL とはどういった状況かということをお話します。

続いて、これまでの再発・難治性 DLBCL に対する治療の流れとして、自家移植適応の若い、臓器障害のない患者さんでの標準的な二次治療についてお話をした後、そういった標準的な二次治療がうまくいかない場合、どういう場面があるかということをお話していきます。

その中で、自家移植非適応の、主に高齢者になりますけれども、そういった方に対する二次治療以降の治療についてお話をし、その中でポラツズマブ ベドチンと BR 療法の併用療法、Pola-BR の臨床成績についてお話をしたいと思います。

リンパ腫におけるDLBCL割合



【調査方法】

日本および米国の人口に基づくがんレジストリーデータを利用（解析対象期間は1993～2008年）

日本人データ：N=125,148、米国人データ：N=172,925

【解析手法】性別特異的疾患発生率および95%信頼区間（CI）の割合を推定し、世界標準人口集団に従った年齢調整により標準化した。日本の発現率は1985年の日本人集団に追加的に年齢調整し、米国の発現率は2000年の米国人集団に年齢調整した。2008年の発現率比（IRR; US/Japan, 95%CI）を算出し、日米間の最新年の発現率を比較した。Joinpoint回帰分析を用いて年次変化率を算出し、年次変化率を推定するとともに、その傾向の有意性についても推定した。年齢標準化率の標準誤差を各年ごとに推定した。

Joinpoint回帰プログラムバージョン3.3(US National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA)を使用。Joinpoint回帰分析を除き、すべての計算はstataバージョン11(STATA Corporation, College Station, TX, USA)で行った。Joinpoint回帰分析では、両側P値<0.05を統計学的に有意とみなした。

15

まず、悪性リンパ腫とはどういう病気か。そして、その中で DLBCL の位置づけについてお話をします。

悪性リンパ腫とはリンパ球に由来する悪性腫瘍です。リンパ球から発生するがんです。1年間に悪性リンパ腫と診断される患者さんは、日本で、罹患数で3万人～3万5,000人程度と言われていて、DLBCL は、その中で一番多い病型ということになっています。これは、世界中どの国でも同じ傾向であります。

これは、がん登録をもとにしたデータですけれども、このように、DLBCL は、悪性リンパ腫と診断される患者さんの実に 45%とされています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

症状の進行速度による分類

【悪性度による非ホジキンリンパ腫（NHL）の分類】

悪性度	進行予測 (無治療の場合)	非ホジキンリンパ腫（NHL）の病型
低悪性度 (Indolent lymphoma、 インドレントリンパ腫)	年単位	濾胞性リンパ腫（FL）（グレード1、2） 粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 （MALTリンパ腫） リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL） 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 （CLL/SLL） 菌状息肉症（MF） セザリー症候群（SS） など
中悪性度 (Aggressive lymphoma、 アグレッシブリンパ腫)	月単位	濾胞性リンパ腫（FL）（グレード3） マンツル細胞リンパ腫（MCL） びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL） 末梢性T細胞リンパ腫（PTCL） 節外性鼻型NK/T細胞リンパ腫（ENKL） など
高悪性度 (Highly Aggressive lymphoma、 高度アグレッシブリンパ腫)	週単位	バーキットリンパ腫（BL） など

出典：国立がん研究センター「がん情報サービス」悪性リンパ腫
<https://ganjoho.jp/public/cancer/ML/index.html>（2021年5月アクセス）

16

悪性リンパ腫は、進行速度によって、低悪性度から中悪性度、高悪性度と、3段階の悪性度に分類をされています。

この中で、DLBCLは、治療しないで、治療前の状況で、病変が月単位で大きくなる中悪性度、またはアグレッシブリンパ腫と言われる範疇に属します。

DLBCLの臨床的特徴

DLBCLの臨床的特徴	
臨床分類	「月単位」で進行する「中悪性度（アグレッシブ）」B細胞リンパ腫
発症割合	悪性リンパ腫に占める割合は約45%で、最も頻度が高い病型
発症年齢	60～70歳代を中心とした中高齢者に多い
症状	リンパ節腫脹が多いが、発生部位・臓器に応じた症状も
病変	節性、節外性いずれも。全身のあらゆる臓器から発症（特に消化管、皮膚、中枢神経、骨、精巣など）
予後予測モデル	国際予後指標（IPI）、年齢調整IPI、NCCI-IPI

出典：レベルアップのためのリンパ腫セミナー、南江堂、p140-141、2014
すぐわかるリンパ腫のやさしい講義、メジカルビュー社、p76、2015より作表

17

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

この DLBCL の特徴ですけれども、繰り返しになりますけれども、アグレッシブな B 細胞リンパ腫の代表的な病型で、悪性リンパ腫の中で 45% を占めます。発症年齢の中央値ですけれども、60 歳から 70 歳代で、男性にやや多い傾向があります。

病変部位としては、リンパ節、体の表面に出てくる表在のリンパ節であるだけでなく、縦隔とかお腹、腹部のリンパ節が腫れることもありますし、そのほか様々なリンパ節以外の臓器、具体的には胃であるとか、大腸であるとか、様々なほかのリンパ節以外の臓器に生じることがあります。

予後予測モデルとしては、ここにある国際予後指標、IPI と言われるようなものや、それに類似した予後予測モデルがいくつか知られています。

DLBCLの治療選択肢

薬物療法	放射線治療
<p>対象 ほとんどのDLBCL</p> <p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> DLBCL治療の中心であり、通常は多剤併用療法を行う 抗体薬の登場により、寛解率は向上してきている 	<p>対象 限局期DLBCL（化学療法後） 進行期DLBCL（化学療法終了時PRであった場合）</p> <p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> 高い局所制御効果を有する
造血細胞移植	CAR-T
<p>対象 再発・難治性DLBCL （若年者・臓器障害がない患者）</p> <p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> 大量化学療法の支持療法としての自家移植（auto） 同種免疫効果に期待した同種移植（allo） 	<p>対象 三次治療以降のDLBCL</p> <p>特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者さんのT細胞にキメラ抗原受容体（CAR）をコードした遺伝子を導入し、製造されたCAR発現T細胞（CAR-T細胞）を投与する

出典：悪性リンパ腫治療マニュアル，南江堂，p119-124,p174-182 2020 18

DLBCL に対して、様々な治療選択肢が使われています。

一つ一つ挙げると、薬物療法、放射線治療、造血幹細胞移植、そして最近登場した CAR-T 細胞療法です。

この中で治療の基本になるのは薬物治療です。薬物治療は DLBCL の治療の中心であって、通常は初回治療においても、再発後の治療においても、多剤併用化学療法が用いられます。

後ほど紹介しますが、DLBCL に対する初回治療として、R-CHOP 療法というのが用いられるのですが、R、すなわち抗 CD20 抗体のリツキシマブが登場する前より、DLBCL の患者さんの寛解率も生存率も向上してきています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

放射線治療は、化学療法、薬物療法に併用して使われたり、あとは症状緩和の目的として使われることがあります。

造血幹細胞移植は、薬物療法に対して十分な効果が得られない患者で、治癒を期待して行われる治療ですし、CAR-T 細胞療法も同様の位置づけがあります。これらの治療については、後ほどもう少し詳しくお話をします。

R-CHOP療法

リツキシマブ	375 mg/m ²	1日目	CHOPとは別の日のことも
シクロホスファミド	750 mg/m ²	1日目	21日周期で繰り返す 6(~8)コース 外来治療
ドキシソルビン	50 mg/m ²	1日目	
ビンクリスチン	1.4 mg/m ² (max 2)	1日目	
プレドニゾン	100 mg (or 40 mg/m ²)	1-5日目	

出典：悪性リンパ腫治療マニュアル，南江堂，p249-253 2020 19

DLBCL に対する代表的な初回治療です。

この R-CHOP 療法という多剤併用化学療法が用いられます。シクロホスファミド、ドキシソルビン、ビンクリスチン、プレドニゾン、この 4 剤を用いた治療が CHOP 療法として、もう 40 年前から長らく使われていました。

20 年ぐらい前から、このリツキシマブが開発をされて、このリツキシマブを併用した CHOP 療法、R-CHOP 療法が DLBCL に対する標準治療となりました。

具体的には、この治療は、この 5 種類の薬剤を 3 週ごとに点滴をして用いるという治療で、一番下のプレドニゾンだけが経口薬で、その他は点滴薬なのですが、3 週に 1 回病院の外来で点滴治療することによってできる治療です。

治療導入で入院することはありますが、基本外来通院で行うことができる治療で、6 コース、又は 8 コース繰り返すものなので、約 5 カ月、6 カ月の治療で完了をします。

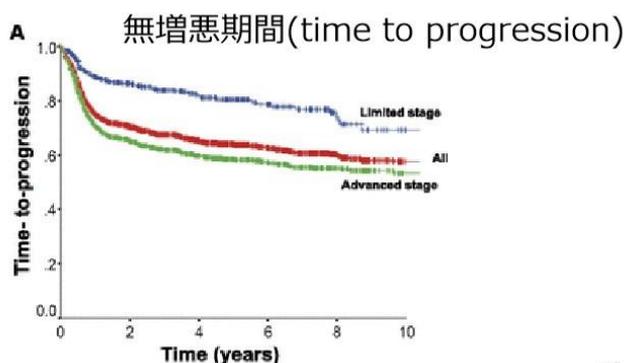
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

未治療DLBCL R-CHOP療法による予後

□カナダブリティッシュコロンビア州

- N=1660, 診断年：2001-2013
- 限局期 n=433, 進行期 n=1227

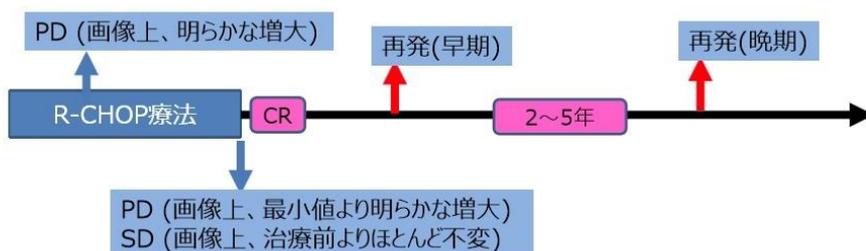


出典：Sehn L et al. Blood 2015; 125:22 20

こういった治療を行うことによって、DLBCL の患者さん全体で、約 6 割程度、又は 6 割強の方が治癒できると言われていて、これは R-CHOP 療法を中心とした治療が行われたカナダのデータなのです。このように無増悪期間の曲線が大体 60%のところで平坦化していますので、この病気は化学療法によって治癒が期待できるということがわかります。

再発・難治（治療抵抗）性とは？

(例) 1ライン目の治療後、再発・難治



CR: 完全寛解 (complete response)
 PR: 部分寛解 (partial response)
 SD: 安定 (stable disease)
 PD: 進行 (progressive disease)
 R-CHOP: リツキシマブ+シクロホスファミド、ドキシゾリン、ビンクリスチン、プレドニゾン
 出典: 一般社団法人日本血液学会、造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版。

21

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

ただ、残念ながら、一部の方は R-CHOP 療法が効かなかったり、R-CHOP 療法でいったん完全奏効し、病変が消えた後、また再発を起こしてきます。

R-CHOP 療法で、まず目指すところは完全奏効、CR といって、今の基準ですと、画像検査、特に PET-CT で陽性病変がなくなるというところをまず目指すのですが。

いったん CR となった患者さんでは、多くの場合、そのまま無再発で治癒が期待できるのですが、治療終了後早期であったり、2 年から 5 年経った後、晩期に再発を起こしてしまうことがあります。

そして、一部の患者さんは、R-CHOP 療法中、又は R-CHOP 療法終了後に疾患進行をしてしまったり、治療効果が十分ではなくて、画像上、治療前よりもほとんど腫瘍が小さくならないということがあります。

こういった治療中、治療直後の SD 又は PD と、治療後 CR となった後の再発を再発・難治性と言っていて、こういった患者さんでは二次治療の適応となります。

再発・難治性DLBCL 二次治療の考え方

□ 自家移植可能 (年齢・臓器障害)

- 多剤併用化学療法(主にanthracyclineと非交差耐性薬剤)
 - anthracycline総投与量(R-CHOPx6 → DXR 300 mg/m²)
 - anthracycline治療抵抗性
- 化学療法感受性→自家移植を地固め療法として行う

□ 自家移植非適応

- 減量した多剤併用化学療法
- 単剤化学療法
- 放射線治療
- BSC (ベストサポートケア)

DXR: ドキソルビシン
出典: 造血器腫瘍診療ガイドライン (2018年補訂版) 22

再発・難治性の DLBCL の二次治療の選び方、考え方です。

まず、年齢とか、臓器障害、併存疾患の有無によって、自家移植が可能かどうかという観点で治療の方向が変わります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

自家移植が可能な患者さんでは、強力な多剤併用化学療法を行って、それが奏効した場合、それによって腫瘍が縮小した場合、引き続き、自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法に進むというのが一般的な治療の流れです。

ここで行われる多剤併用化学療法としては、R-CHOP 療法に対して不応性ということで、主に R-CHOP 療法のキードラッグであるドキシソルビシンなどの anthracycline を使わない、anthracycline とは交差耐性のない、少ない薬剤を選ぶということになります。

一般的に、この自家移植可能とされるのは、年齢で言うと、65 歳から 70 歳までが上限と言われていて、施設とか国とか、血液内科医によって、その上限の考え方は違うのですが、高齢の方は、なかなか自家移植の対象としてはしにくいということになります。

では、自家移植非適応の患者さんでの二次治療をどう選ぶかなのですが、今のところ、ここに挙げるような選択肢が用いられています。

自家移植非適応な方では、自家移植ができませんので、強力な治療が可能な方では多剤併用化学療法を行うのですが、多剤併用化学療法は自家移植が困難な方では、毒性が非常に強いため、若い患者さんで用いる場合よりも少し減量して行うとか、そういう工夫が必要な場合があります。

残念ながら、自家移植を用いない場合には、再発後の治癒が目指せないなので、なるべく患者さんの QOL も維持しながら治療していくということで。単剤の化学療法とか、放射線治療などで、外来で行える治療を選んだり、あとはがんに対する直接の治療は行わず、ベストサポर्टィブケアを行うということも一般的なことです。

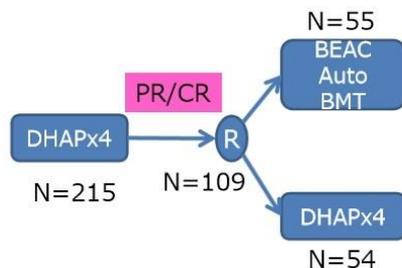
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

再発アグレッシブリンパ腫に対する 自家移植併用大量化学療法

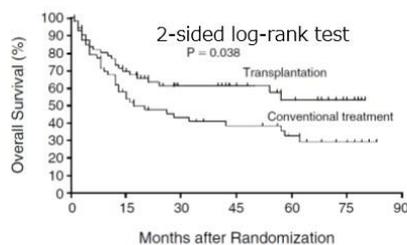
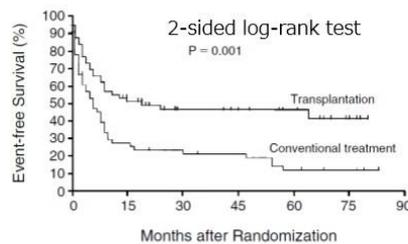
□ Parma試験

- Intermediate/High-grade lymphoma
- Relapse



DHAP : デキサメタゾン+シスプラチン+シタラビン
BEAC : カルムスチン+エトポシド+シタラビン+シクロホスファミド
Auto BMT : 自家骨髄移植
出典 : Philip T et al. N Engl J Med 1995; 333:1540

注：BEAC療法に含まれるカルムスチンは、国内では悪性リンパ腫に対して承認されていません。



23

自家移植適応の方では、再発後の二次治療として、自家移植を含む治療を行ったほうが良いということは、非常に昔なのですけれども、1995年に発表されたこの第3相試験の結果を根拠とされています。

これは再発・難治のリンパ腫、中悪性度、高悪性度のリンパ腫の再発例、いったんCRとなった後、再発をした患者さんを対象とした臨床試験です。まだリツキシマブが登場する前に行われた試験です。

二次治療として、DHAP療法という、サルベージ化学療法を行って、奏効が得られた患者さんで、BEACという、日本では、このカルムスチンという薬剤がないのですけれども。

大量化学療法を行って、自家造血幹細胞移植を行うか、そのまま奏効したDHAP療法を合計8サイクルまで続けるかをランダム化して、PFSとかOSを比べた試験です。

このようにEvent-free Survivalだけではなくて、Overall Survivalも自家移植をしたほうがよいということがわかって、自家移植が可能な患者さんでは、サルベージ化学療法が奏効した場合、部分奏効以上が得られた場合には、自家移植を進めたほうが良いということをサポートするデータとなっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 サルベージ化学療法（二次治療）

日本で使われている代表的なレジメン

	Rit	araC 大量	GEM	白金製剤	ETP	アルキル 化薬	ステロイド	その他
R-ESHAP	○	○	-	CDDP	○	-	mPSL	-
R-DHAP	○	○	-	CDDP	-	-	Dexa	-
CHASER	○	○	-	-	○	CY	Dexa	-
R-ICE	○	-	-	CBDCA	○	IFM	-	-
R-DeVIC	○	-	-	CBDCA	○	IFM	Dexa	-
R-GDP	○	-	○	CDDP	-	-	Dexa	-
R-GCD	○	-	○	CBDCA	-	-	Dexa	-
DA-EPOCH-R	○	-	-	-	○	CY	PSL	DXR

R-ESHAP：メチルpredニソロン、エトボシド、シタラビン、シスプラチン+リツキシマブ
R-DHAP：シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトボシド+リツキシマブ
CHASER：シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトボシド+リツキシマブ
R-ICE：イボスファミド、カルボプラチン、エトボシド、リツキシマブ
R-DeVIC：デキサメタゾン、エトボシド、イフォスマイド、カルボプラチン+リツキシマブ
R-GDP：ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン+リツキシマブ
R-GCD：ゲムシタビン、デキサメタゾン、シスプラチン+リツキシマブ
DA-EPOCH-R：Dose adjusted EPOCH-R (エトボシド、フルドニソロン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシルビシン+リツキシマブ)
CDDP：シスプラチン
CBDCA：カルボプラチン
CY：シクロホスファミド
IFM：イフォスマイド
mPSL：メチルpredニソロン
Dexa：デキサメタゾン
Rit：リツキシマブ
araC：シタラビン
GEM：ゲムシタビン
ETP：エトボシド

*ほとんどはplatinum-based regimen

表：演者オリジナル作成

*cytarabine (araC)-containing vs non-cytarabine

持続点滴

24

この自家移植可能な患者さんで進められている二次治療ですけど、様々なものがあります。これは日本で使われている、これまで使われてきた代表的なレジメンを挙げます。

二次治療でも、R-CHOP 療法と同様に、抗 CD20 抗体のリツキシマブが併用されることが多いです。R-ESHAP、R-DHAP、CHASER、R-ICE、R-DeVIC、R-GDP、R-GCD など、様々なレジメンがあって、ここに日の丸のマークが付いているものは日本で開発をされた多剤併用化学療法です。

いずれのレジメンでも、多くのレジメンは、シスプラチンやカルボプラチンなどの白金製剤を用いています。この分類ですけど、シタラビン大量療法を含むレジメン、それから含まないレジメン、それからシタラビン大量療法を含まないレジメンの中では、ゲムシタビンという薬剤を使うレジメンとそうでないものというふうに大別できます。

ただ、いずれのレジメンも、多剤を併用しているため、1 サイクル当たり、R-CHOP 療法のように1 日だけ点滴ということではなくて。

数日、連日続けて点滴が必要で、かつ一部の薬剤は持続点滴といって、24 時間、寝ている間も連続して点滴が必要であることや、抗がん剤の副作用の代表的なものである骨髄抑制が強いために、入院で治療を行うということが多いレジメンがほとんどです。

こういったレジメンを用いるしかなかったというのがこれまでの現状で、高齢者でもこういったレジメンを減量しながら用いていました。

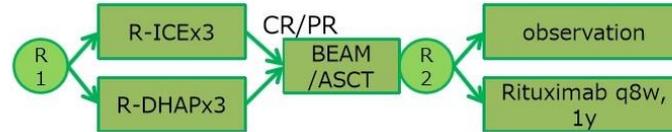
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

再発・治療抵抗性DLBCLに対する R-ICE vs R-DHAP

□ CORAL試験 N=396

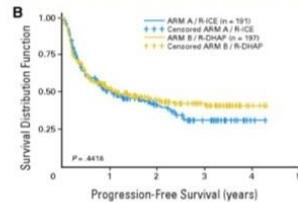
■ 再発・治療抵抗性DLBCL



□ 奏効率: R-ICE 63.5% vs R-DHAP 62.8%

□ 幹細胞採取成功率を補正した奏効率: R-ICE 52.3% vs R-DHAP 54.5%

□ 自家移植実施率: R-ICE 51% vs R-DHAP 55%



AEs
Plt transfusion
Infection with neutropenia (G3/4)
Renal (G3/4)

R-ICE vs R-DHAP
35% vs 54%
17% vs 16%
1% vs 6%

Plt: 血小板
ASCT: 自己造血幹細胞移植
出典: Gisselbrecht C et al. J Clin Oncol 2010; 28:4184

25

この二次治療、様々ある二次治療の中で、どういう治療がいいのかということで、いくつか比較試験がされたのですが、この中で比較する試験で、どれが優れているという結果は得られていません。

代表的な試験ですけれども、これは再発・難治の DLBCL の患者さんで、R-ICE というシタラビン大量を含まないレジメンと、R-DHAP というシタラビン大量療法を含むレジメンとを比べた試験です。

この試験は、再発・難治の DLBCL を対象としていて、これらのサルベージ化学療法をやって、部分奏効以上が得られた場合に、自家移植に進むという設定で行っていました。これらのサルベージ化学療法の奏効割合として 60% ぐらい、自家移植には概ね 50% ぐらいが進めていました。

ただ、残念なのは、このサルベージ化学療法を始めるところを起点として、Event-free Survival を見ると、R-ICE 療法でも、R-DHAP 療法を選んでも、いずれもあまり成績が変わりないのですが。

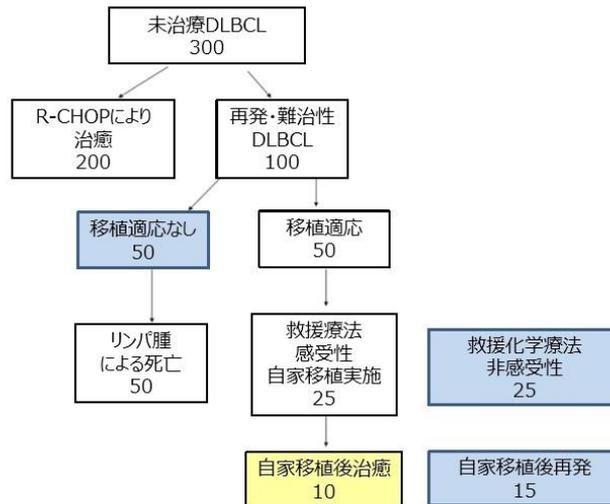
最終的に、長期生存、治癒が期待できるような患者さん、すなわち 2 年、3 年を超えて再発なしでいられる患者さんの割合というのは 30% 程度に留まって、再発・難治の DLBCL の患者さんで、サルベージ化学療法、二次治療から自家移植という流れで治癒が得られる患者さんというのは、残念ながら一部に留まります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

こういった自家移植可能な年齢の、又は臓器機能の患者さんでも、骨髄抑制というのはそれなりに強くて、3割から5割の患者さんでは血小板輸血が必要であったり、化学療法後に発熱性好中球減少症など、感染症を起こしたり、そういった有害事象があります。

再発・難治性DLBCLのうち 自家移植で治癒する患者は限定的



出典：Friedberg JW et al. ASH Education Book 2011; 498-505

26

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の患者さんが 100 人、未治療の患者さんがいたとして、幸い 60%近くの方は、R-CHOP 療法によって治癒します。

再発・難治の DLBCL の患者さんが 100 人いたとして、年齢等の理由で、この半分は自家移植適応なしとされます。自家移植適応ありと判断された方でも、二次治療を行って、それが奏効しない場合には自家移植に進むことができません。

自家移植に進めた患者さんでも、自家移植の後、再発なしで長期生存が維持できる方というのは半分弱に留まり、再発・難治の DLBCL の患者さんが 100 人いたとして、サルベージ化学療法、自家移植という流れで治癒が期待できるのは、そのうち 10 分の 1 に留まります。

ということは、その残りの 90%は、この青で括られるところで、自家移植では治せない、うまくいかないケースと考えられます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

再発・難治性DLBCLに対する治療 Challenging situations

- 二次治療不応性 (refractory to 2nd-line salvage chemo)
- 自家移植後再発 (ASCT failure)

- 自家移植非適応の高齢者

27

こういった場合を Challenging Situations というふうにとりまとめるとして、もう一度言いますが、自家移植適応なのだけれども、若い患者さんなのだけれども、二次治療が奏効しないために自家移植に進めない。それから、自家移植を行ったけれどもその後再発をしてしまう場合というのがあります。

もう一つは、高齢等の理由で、自家移植に進めない、自家移植非適応とされる患者さん、こういう患者さんでは、これまでいい治療選択肢というのがありませんでした。

まず、若年の患者さんなのですけれども、二次治療が効かなかった場合、二次治療の選択肢として使われている多剤併用化学療法の中からどれか選んで、三次治療として行くと。それが効いたら、造血幹細胞移植に進むというのは、これまで行われていた一つのアプローチです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

SCT after 3rd-line salvage chemo

□ CORAL study

- BEAM+ASCTに移行できなかった症例 (n=203)
- 三次治療の奏効率 (ITT): 39%
- 31.5% で移植が実施された (ASCT 56, allo SCT 8)

Allo SCT: 同種造血幹細胞移植
 BEAM: カルムスチン【国内未承認薬】、エトポシド、シタラビン、メルファラン
 出典: Van Den Neste, E et al. Bone Marrow Transplant 2016; 51:51

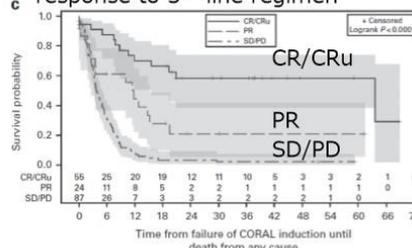
2 nd line (CORAL)	3 rd line	ORR to 3 rd line
R-DHAP (n=94)	ICE-like (n=23)	45.3%
R-ICE (n=109)	DHAP (n=26)	42.3%

Table 2. Breakdown of response to third-line regimen according to disease status at CORAL removal

Response to third-line regimen	Response to second-line regimen				Overall (N=203)
	CR/CRu (N=26)	PR (N=30)	SD/PD (N=135)	UNKN (N=12)	
CR/CRu	14	11	27	3	55
PR	1	5	16	2	24
SD/PD	7	11	69	0	87
NE/NA	4	3	23	7	37

2nd-line: SD/PD
 → 3rd-line CR/PR 32% (43/135)

OS from failure of CORAL according to response to 3rd-line regimen



29

先ほど紹介をした DLBCL の二次治療を比べる第 3 相試験の CORAL 試験で、二次治療が奏効しなかった場合。

例えば、R-DHAP 療法が奏効しなかった患者さんでは、化学療法の種類を変えて、シタラビン大量を含まない ICE 療法。

R-ICE 療法が奏効しなかった患者さんでは、シタラビン大量療法を含む DHAP 療法など、サルベージ化学療法の種類を変えて、三次治療として行ってみると、それに対して一部の患者さんは奏効をします。

二次治療が奏効しなかった患者さんで、三次治療が奏効する割合というのは、ここにあるように 30% ぐらいあって、PR では十分じゃないけれども、三次治療がよく効いて。

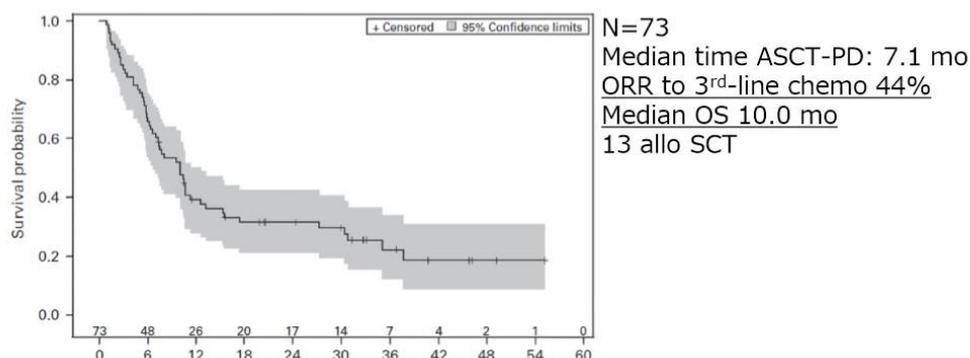
三次治療で CR が得られた患者さんでは、三次治療とその後に行う造血幹細胞移植、具体的には自家移植の患者さんが多いですけれども、それによって長期生存が一部の患者さんで期待できます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

Relapse after ASCT

■ CORAL study



出典 : Van Den Neste, E et al. Bone Marrow Transplant 2017; 52:216 30

自家移植の後、再発をしてしまうことがあります。この同じ第3相試験で自家移植が行われた後、再発をしてしまった患者さんの生存曲線をお見せしています。

このように自家移植後再発をしてしまった患者さんでは、三次治療に対する奏効割合は40%以上あるのですが、生存期間の中央値というのは10カ月に留まっています。

なので、こういった患者さんで治癒が期待できる治療、または長期に病気をコントロールできる治療というのが求められているということになります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

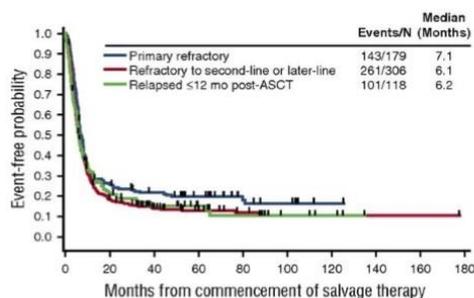
難治性DLBCLの予後

□SCHOLAR-1研究（後方視研究）

■「難治性」DLBCL

- 初回治療R-CHOPx4 → SD/PD
- 二次治療以降→SD/PD
- 自家移植後12ヶ月以内の再発

■次ラインの治療の効果：全奏効割合26%、CR割合7%



出典：Epperla N et al. Blood Adv2019; 3:1661 31

再発・難治性の DLBCL の中でも、特に R-CHOP 療法をやりながら、SD とか PD、疾患進行してしまうような患者さんや、二次治療が奏効せず、SD、PD だった患者さん。あと、自家移植を行ったけれども、早期再発をしてしまった患者さんは、特に予後は不良であるということがわかっています。

こういう患者さんでの、こういう難治性 DLBCL と判断された後、その次のラインの治療効果やその後の Event-free Survival を見たデータがあつて。

これは、この後方視研究では、次ラインの治療効果は、奏効割合 26%、CR になる可能性というのは 7%で、極めて治療反応性が悪くて、予後も極めて悪いと。

長期生存できる人というのは 10%から 20%に留まるといことがわかっています。

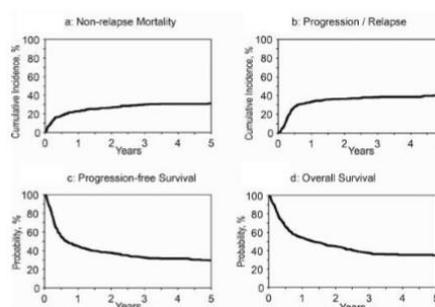
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

Allo SCT after failing ASCT

□ CIBMTR retrospective

- N=503
- Status at allo SCT
 - Chemosensitive 74% (CR 35%, PR 39%)
 - Chemorefractory 21%
- 幹細胞採取
 - 骨髄 9%, 末梢血 91%
- ドナー
 - 血縁者 50%
 - HLA適合ドナー 23%
 - HLA半合致ドナー 26%



出典 : Fenske TS et al. Br J Haematol 2016; 174:235 32

こういう患者さんに対して、これまで、自家移植とは違う、もう一つの造血幹細胞移植が行われることがありました。これは同種造血幹細胞移植です。

同種造血幹細胞移植は、本人の造血幹細胞を用いるのではなくて、HLA が合っているご兄弟であるとか、骨髄バンクのドナーさん、又は臍帯血バンクのドナーさんから造血幹細胞をもらって行う治療で、一種の免疫治療です。

同種免疫効果によって、悪性リンパ腫の細胞を攻撃すると、そういう考え方の治療で、自家移植後の再発など、化学療法に対して効いていない方に対しても、一定の効果があります。

これは、アメリカを中心として、国際的に造血幹細胞移植のレジストリーのデータがあるのですが、それをもとに自家移植後再発の患者さんに対する同種移植のデータをまとめたものです。

自家移植後の再発に対して同種移植を行った場合、再発率というのは1年で30~40%の方が再発をするのですが。その後、1年、2年を超えて再発をする人は非常に少なく、無増悪生存期間曲線も2年あたりのところから平坦化していて、自家移植後再発の方に対しても同種移植は有効で、長期生存、治癒が期待できる治療であると言えます。

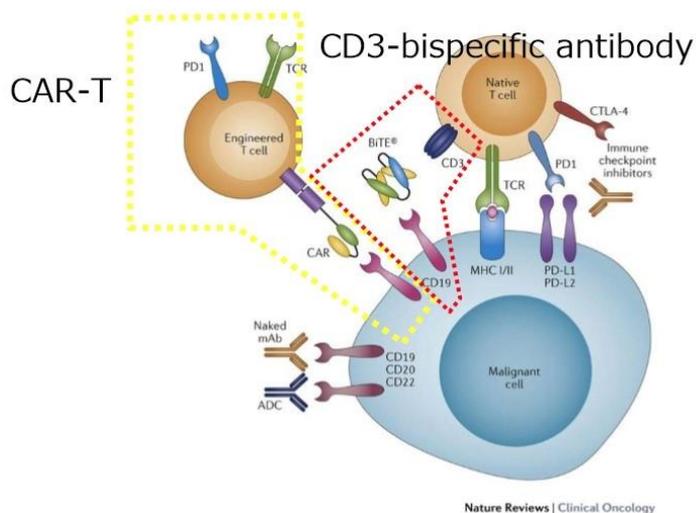
ただ、一方で問題なのは、無再発死亡、治療関連死亡が少なく見積もっても20%ぐらいあるということ。それから、これは同種移植まで進めた患者さんについてまとめたデータで、実際、同種移植の前に化学療法感受性の方が4分の3、大多数を占めていますので、自家移植後再発で、化学療法

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

法が効くということがむしろ少ないので、かなり選択された患者さんを対象としたデータと言えます。

Immunotherapy targeting CD19

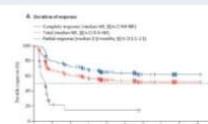
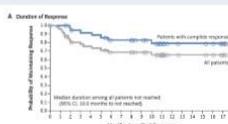


出典 : Batlevi CL et al. Nat Rev Clin Oncol 2016; 13:25-40 33

なので、こういった患者さんに対するいい治療選択肢というのがこれまでありませんでした。最近登場した CAR-T 細胞療法というのは、こういった患者さんを対象とした治療として治療開発が行われてきました。

再発・難治性DLBCLに対する CD19標的CAR-T細胞療法

	Tisagenlecleucel (Tisa-cel)	Axicabtagen ciloucel (Axi-cel)	Lisocabtagene maralucel (Liso-cel)
Pivotal study	JULIET	ZUMA-1	TRANSCEND
Age	56 (range 22-76)	58 (IQR 51-64)	63 (range 54-70)
ORR	52%	83% (84/101)	73% (186/256)
CR rate	40%	58% (59/101)	53% (136/256)
Median follow-up	12 mo	11.1 mo	18.8 mo (apheresis)
Duration of response		11.1 mo (median)	54.7% @ 12 mo
PFS	65% @ 12 mo	44% @ 12 mo 5.9 mo (median)	44.1% @ 12 mo 6.8 mo (median)
CRS (any grade/grade ≥3)	58% / 22% (Penn scale)	93%(NEJM) / 11%	42% / 2%
Neurological events (any grade/grade ≥3)	21% / 12%	64%(NEJM) / 32%	30% / 10%



mo: month 出典 : Schuster S et al. N Engl J Med 2019; 380:45-56
Locke FL et al. Lancet Oncol 2019; 20:31-42
Abramson JS et al. Lancet 2020; 396:839-852

34

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

日本でも 2019 年に、Tisagenleclucel という CAR-T 細胞療法が承認されて、これはすでに臨床で使われています。2021 年に、Axi-cel、Liso-cel が承認されて、これはこれから医療機関で利用されようとしています。

これらの CAR-T 細胞療法の再発・難治の DLBCL に対する臨床試験では、年齢中央値は 50 歳代後半から 60 歳代前半ですけれども、70 代前半ぐらいまでの患者さんは対象としてなっていました。かつ、この再発・難治の DLBCL の患者さんで、長期の無増悪生存が期待できるということがわかっています。

高齢者の再発・難治性DLBCL

□ 多剤併用サルベージ化学療法（+/-減量）

- ICE-like, Gem-containing > HDAC+CDDP

・前向き試験がないが、経験的に選択されてきた
・治癒は困難
・毒性が強い：骨髄抑制、腎障害…
・入院が必要なものが多い（連日（持続）点滴、高度の骨髄抑制）

□ 単剤化学療法

- Gem
- 経口

□ 放射線治療

□ Best supportive care

36

では、こういった患者さんはいいのですけれども、高齢で自家移植非適応の患者さんに対して、どのような選択肢があるかということなのですけれども。

高齢の再発・難治性 DLBCL では、これまで行われていた治療は、先ほどお話したような自家移植適応の患者さんで使われていたような他剤併用サルベージ化学療法を、多くの場合は減量して用いるということが多かったです。

なぜ減量しなくてはいけないかというと、高齢者では代謝が悪いために、化学療法の副作用、主に骨髄抑制が強く出やすかったり、元々腎障害、腎機能障害があって、さらにその腎機能障害が悪くなったりすることが多いということなどで、減量されることが多かったです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

こういった高齢者の再発・難治の DLBCL に対して、ICE 療法とか、DHAP 療法などの若年者で行われるような多剤併用化学療法を減量して行うというような前向き試験というのは、実はしっかりと記載されたものが、文献として報告されているものはありません。

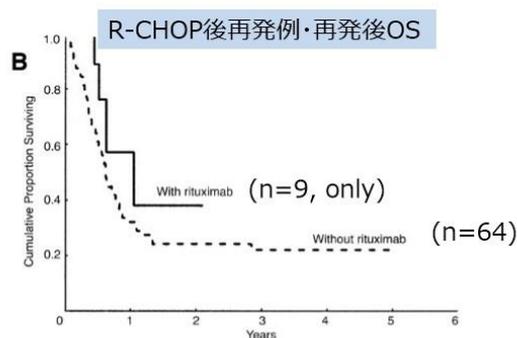
実際、それで治癒が可能かという点、自家移植なしでは治癒に至る患者さんは極めて稀であります。かつ、こういった治療は、先ほど来、お話しているように、入院が必要なものが多くて、連日点滴が必要で、高度の骨髄抑制があるということで。治癒が難しい高齢の患者さんで、長期の入院治療を要するということは、QOL を考える上でもあまり有利なものとは考えられません。

ただ一方で、単剤の化学療法として、いくつかの抗がん剤が使われていますけど、そういったものでは、十分な効果は期待できないということも事実で、こういった再発・難治の DLBCL を持った高齢者に対するいい治療選択肢がなかったというのが、これまでの現状です。

高齢者の再発・難治性DLBCL R-CHOP後再発患者の予後

□ GELA LNH98-5 study (R-CHOP vs CHOP)

- DLBCL, 60-80 歳
- Progression after R-CHOP 77
- Salvage chemo: DHAP, ESHAP, ICE (+ASCT, n=1)



出典: Feugier P et al. J Clin Oncol 2005; 23:4117

37

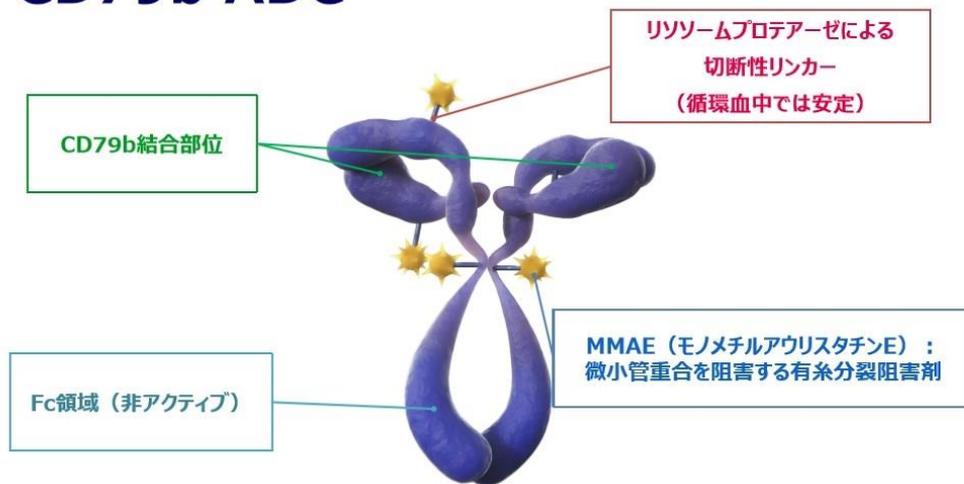
実際これはフランスで行われた DLBCL の初発例に対して、R-CHOP 療法と CHOP を比べた試験です。

R-CHOP とか、CHOP の後に再発をした患者さん、特にこの生存曲線は R-CHOP 療法が行われた後再発をした患者さんでのサバイバルカーブを見たものですが、このように 1 年で半分以上の方が亡くなってしまいうことで、非常に予後不良です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

Polatumab vedotin (PV, Pola) anti-CD79b ADC



出典 : Burke JM et al. Exp Rev Clin Pharmacol 2020; 13:1073-83
Shingeleton JR et al. J Clin oncol 2020;38:166-168 38

こういった患者さんを主な対象として開発をされたのが、このポラツズマブ ベドチンであります。

ポラツズマブ ベドチンは、CD79b に対する抗体に、ペイロード、抗がん剤として、モノメチルアウリスチン E、MMAE という微小管重合阻害薬を結合させた抗体薬物複合体です。

CD79b というのは、B 細胞、正常な B 細胞と B 細胞系腫瘍の多くに、またはほとんどに発現している細胞膜抗原です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

MoA

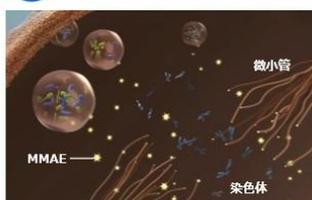
1 ポライマーとCD79bの結合、
細胞内への移行



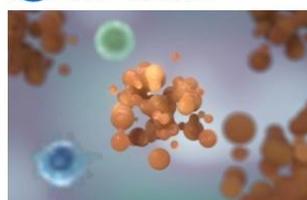
2 リソソームプロテアーゼによる分解、
MMAEの放出



3 微小管重合の阻害



4 細胞増殖抑制、
アポトーシスの誘導



出典：Burke JM et al. Exp Rev Clin Pharmacol 2020; 13:1073-83
Shingleton JR et al. J Clin oncol 2020;38:166-168

39

静注で用いられて、患者さんの血中を通して、患者さんの腫瘍にある CD79b にポラツズマブ ベドチンが結合して、その CD79b の抗原もろとも細胞内に内在化されて、ライソソームで、プロテアーゼによって、抗体とペイロードである MMAE の結合が切れて、この MMAE が活性化されます。MMAE は微小管重合阻害なので、細胞増殖を抑制することができて、腫瘍細胞がアポトーシスに至るといふことであります。

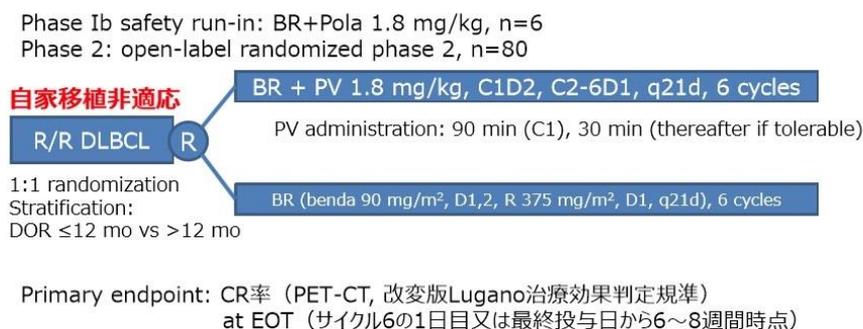
MMAE は、すでに CD30 を対象とした抗体薬物複合体、ブレンツキシマブベドチンに対して使われていて、この微小管重合阻害を持つため、有害事象としては、末梢神経障害が代表的なものとして、すでに使われているペイロードです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

Pola-BR vs BR in R/R-DLBCL Randomized phase 1b/2 study (G029365)

□試験デザイン



DOR: 奏功期間
EOT: 治療終了
出典: Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; 38:155-165

40

このポラツズマブ ベドチンの臨床試験、海外で行われたランダム化第2相試験ですけれども、Pola-BR と BR を比較したランダム化第2相試験が開発されて、これがピボタル試験となりました。

BR は、ベンダムスチンで、ベンダムスチン、リツキシマブ併用療法です。この試験では、自家移植非適応の患者さんで、再発・難治の DLBCL の患者さんが対象となっています。

1対1に割り付けをされていて、対照群では、ベンダムスチン、リツキシマブ併用療法、ベンダムスチンは90ミリグラムを2日連続で投与をします。リツキシマブは、Day1に通常量を投与します。これを3週間隔で6回繰り返すというものです。

ベンダムスチンは、これまでDLBCLに対しての適応はありませんでしたが、低悪性度B細胞リンパ腫やマントル細胞リンパ腫に対して、90ミリグラムを、リツキシマブ併用で用いるということ。

それらの疾患に対しては、4週間隔で行うというのが一般的ですけれども、すでに使われている薬剤で、Pola-BRでは、そのBRに、ポラツズマブ ベドチンを、サイクル1はDay2、サイクル2以降サイクル6までDay1に用いて、3週に1回投与するというデザインであります。

ポラツズマブ ベドチンは、1回目は90分、2回目以降は30分で点滴が行われます。この試験は、プライマリーエンドポイントは、PET、PET-CR、PETの基準で見るところのCR率でありました。治療終了時のPET-CR率です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

Pola-BR vs BR in R/R DLBCL

□ベースライン時の患者背景

	Pola-BR (n=40)	BR (n=40)
年齢中央値	67 (33-86)	71 (30-84)
ECOG PS 2	15%	20%
ABC-DLBCL	47.5%	47.5%
GCB-DLBCL	37.5%	42.5%
移植不適合の主な理由		
年齢	32.5%	47.5%
合併症	2.5%	2.5%
サルベージ治療の有効性不十分	30.0%	22.5%
移植後の再発	25.0%	15.0%
Bulky disease (>7.5 cm)	25.0%	37.5%
前治療のDOR ≤ 12 mo	80%	82.5%
前治療歴 (median)	2 (1-7)	2 (1-5)
Bendamustine治療歴	2.5%	0%

出典 : Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; 38:155-165

41

これは登録された患者さんの背景です。

両群とも 40 人で、年来中央値としては 67 歳から 71 歳、高齢の方が大部分です。

DLBCL は、遺伝子発現プロファイルで、ABC 型、GCB 型に分類されるのですが、大体半分ずつ入っています。

定義として、移植不適合、移植非適応の患者さんが対象で、年齢であるとか、サルベージ治療の効果が不十分、二次治療が奏効しない、又は自家移植後の再発ということが、自家移植不適応の理由となっていました。

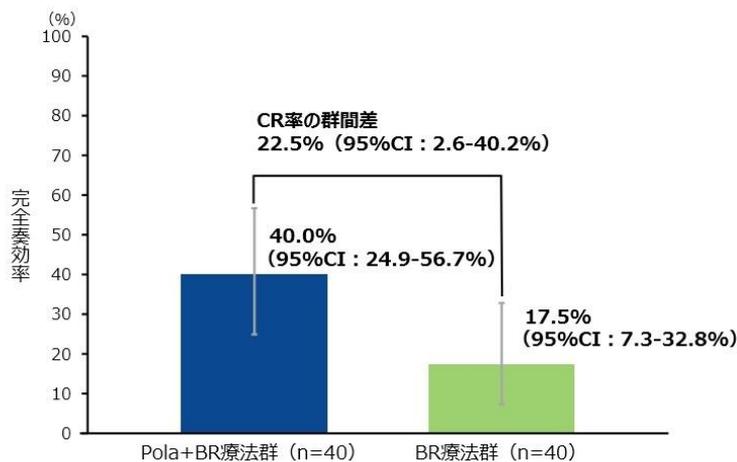
前治療の治療歴ですけれども、いずれの群でも、2 ラインの前治療が入っている患者さんが中央値であります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

Pola-BR vs BR in R/R DLBCL

□ Efficacy (CR率 : Primary endpoint)



出典 : Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; 38:155-165

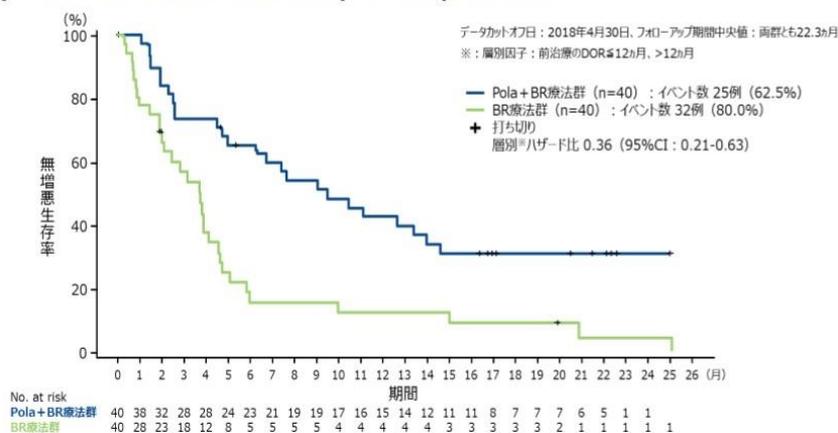
42

これがプライマリーエンドポイントの治療終了時の PET-CR 率です。

ここに示すように、Pola-BR では 40%、BR 療法では 17.5%と、有意に CR 率が Pola-BR のほうが優れているということがわかりました。

Pola-BR vs BR in R/R DLBCL

□ Efficacy (PFS : Secondary endpoint)



出典 : Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; 38:155-165

43

セカンダリーエンドポイントの無増悪生存期間です。

サポート

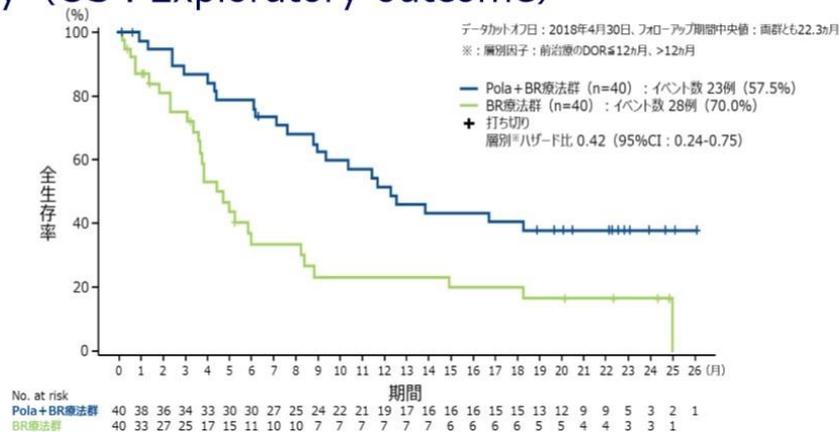
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



このように、Pola-BR のほうが優れているということがわかっていて、Pola-BR 群では、メディア
ンで1年近くの PFS が期待できます。

Pola-BR vs BR in R/R DLBCL

□ Efficacy (OS : Exploratory outcome)



出典: Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; 38:155-165

44

全生存期間についても、ここに示すように、Pola-BR のほうが優れているという結果でした。

Pola-BR vs BR in R/R DLBCL

出典: Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; 38:155-165

□ Safety

No, (%)	Pola+BR (n=39)		BR (n=39)	
	ALL Grades	Grades 3-4	ALL Grades	Grades 3-4
貧血	21 (53.8)	11 (28.2)	10 (25.6)	7 (17.9)
好中球減少	21 (53.8)	18 (46.2)	15 (38.5)	13 (33.3)
血小板減少症	19 (48.7)	16 (41.0)	11 (28.2)	9 (23.1)
リンパ球減少症	5 (12.8)	5 (12.8)	0	0
発熱性好中球減少	4 (10.3)	4 (10.3)	5 (12.8)	5 (12.8)
下痢	15 (38.5)	1 (2.6)	11 (28.2)	1 (2.6)
悪心	12 (30.8)	0	16 (41.0)	0
便秘	7 (17.9)	0	8 (20.5)	1 (2.6)
倦怠感	14 (35.9)	1 (2.6)	14 (35.9)	1 (2.6)
発熱	13 (33.3)	1 (2.6)	9 (23.1)	0
末梢性ニューロパシー	17 (43.6)	0	3 (7.7)	0

赤血球輸血	25.6%	20.5%
血小板輸血	15.4%	15.4%
G3-4 感染症	23.1%	20.5%
G-CSF	71.8%	61.5%

重篤な副作用は、28.2% (11/39例) に認められ、認められた事象は、発熱性好中球減少症 7.7% (3/39例)、肺炎及び発熱が各 5.1% (2/39例)、血小板減少症、下痢、骨髄異形成症候群、ヘルペスウイルス感染、ヘルペス性髄膜炎、ライノウイルス感染、食欲減退、深部静脈血栓症、肺水腫及び嘔吐が各 2.6% (1/39例) であった。いずれかの薬剤の投与中止に至った副作用は、28.2% (11/39例) に認められ、血小板減少症及び好中球減少症が各 10.3% (4/39例)、肺炎、血小板減少、好中球減少、肺水腫、肺腫瘍及び汎血球減少症が各 2.6% (1/39例) であった。なお、死亡例は 7.7% (3/39例) に認められた。認められた事象は、肺炎、ヘルペス性髄膜炎及び肺水腫が各 2.6% (1/39例) であった。

45

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



有害事象、安全性のデータですけれども、Pola-BR と Pola を含まない BR で見られた有害事象を全グレードとグレード 3、4 のもので見っていきます。

グレード 3、いずれのグレードも含めて、血液毒性がまず Pola を併用することによって増加するということがおわかりいただけだと思います。好中球減少症は 38.5%から 53.8%です。その結果、赤血球や血小板の輸血が必要な患者さんが一部います。

ただ、輸血が必要な患者さんの割合は、Pola を併用することによって、必ずしも増えていません。感染症の頻度も、同様に、Pola を併用することで増えていません。

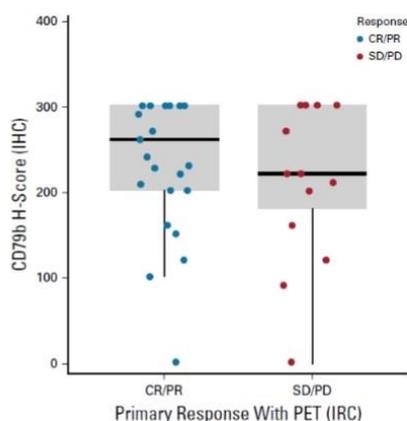
ちなみに、この薬剤では、この試験では、G-CSF の使用は必須とはなっていませんでしたけれども、70%の患者さんで G-CSF が用いられていました。

非血液毒性で代表的なものとしては、末梢性ニューロパチーがあります。全グレードで見ると、BR では 7%、Pola-BR では 43%と、明らかに Pola を併用することによって、ニューロパチーの頻度が高まります。

ただ、グレード 3 以上のニューロパチーの頻度は、いずれも 0%でありました。

Pola-BR vs BR in R/R DLBCL

□CD79bタンパク発現と有効性の相関



出典 : Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; 38:155-165

46

CD79b を標的とした薬剤なので、CD79b の発現と効果の関係というのは興味のあるところなのですが、免疫染色で CD79b のタンパク発現と効果の相関を見てみたところ、あまり関係がないということがわかっています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

なので、CD79b を標的とした薬剤ですけれども、この試験では、CD79b の発現の有無というのは、試験の選択基準に入っていませんでしたし、これから診療で使われる時も、CD79b の発現を確認するという事は、特に必要はないことになっています。

Pola-BR vs BR in R/R DLBCL

□ Treatment exposure

治療による曝露	Pola-BR (n=39)	BR (n=39)
治療終了の中央値 (範囲)	5 (1-6)	3 (1-6)
6サイクル終了時	18 (46.2)	9 (23.1)
投与中止		
PD	6 (15.4)	21 (53.8)
有効性の欠如	1 (2.6)	1 (2.6)
有害事象	13 (33.3)	4 (10.3)
その他	1 (2.6)	4 (10.3)
ポライピーの減量	2 (5.1)	—
ベンダムスチンの減量	5 (12.8)	4 (10.3)
治療の遅延	21 (53.8)	15 (38.5)
投与量の中央値		
ポライピー	93 (58-109)	—
ベンダムスチン	91 (84-98)	93 (63-102)
リツキシマブもしくはオビヌズマブ	91 (70-103)	93 (45-101)

出典: Sehn LH et al. J Clin Oncol 2019; 38:155-165

47

何コース、この治療ができるかについてですけれども。

中央値で、最大 6 サイクルですけれども、Pola-BR では 5 サイクルが中央値でした。

BR 群、Pola を含まないグループでは、途中の疾患進行を主な理由として、6 サイクル完遂できない、中央値で 3 サイクルで止まってしまう人が多かったです。

6 サイクル完遂できる方は、Pola-BR 群では 46%でした。

末梢神経障害や血液毒性など、様々な理由によって、一定の減量とか、投与の遅延はあったわけですが、概して有害事象は管理可能であると考えられます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

Pola-BR in Japanese patients with R/R DLBCL, phase 2 study (P-DRIVE)

Study Design

再発又は難治性のDLBCL

- ・ 同意取得時20歳以上
- ・ CD20陽性のDLBCL
- ・ 自家造血幹細胞移植に不適格
- ・ ECOG PS 0-2

Pola+BR療法群 35例 (3週間×6サイクル)

- ・ ポライピー 1.8mg/kg
- ・ ベンダムスチン 90mg/m²
- ・ リツキシマブ 375mg/m²

Primary endpoint: CR率 (PET-CT)

期待CR割合: 40.0%, 閾値CR割合: 17.5%

(Pola-BR vs BR, RP2のpola-BR群、BR群のCR割合)

出典: 承認時評価資料 国内第II相臨床試験 (JO40762試験 [P-DRIVE試験]) 48

ここまでは、日本を含まない海外で行われたランダム化第2相試験ですけれども、日本人での安全性、有効性を確認するために、日本でP-DRIVEという第2相試験が行われました。

この試験でも、先ほどのランダム化第2相試験と同様に、再発・難治のDLBCLの患者さんが対象で、自家移植不適格の患者さんを対象としていました。

この試験は、単アームの試験で、先ほどのランダム化第2相試験で行われたPola-BR群と同じ用法・用量が行われて、プライマリーエンドポイントも、治療終了時のPET-CR率で同様でした。期待CR割合40%、閾値CR割合17.5%という統計的仮説をもって行われた試験です。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

Pola-BR in Japanese patients with R/R DLBCL, phase 2 study (P-DRIVE)

□ ベースライン患者背景

	Pola-BR (n=35)	Pola-BR (海外) (n=40)	BR (海外) (n=40)
年齢中央値	71 (46-86)	67 (33-86)	71 (30-84)
ECOG PS 2	8.6%	15%	20%
ABC-DLBCL	40.6%	47.5%	47.5%
GCB-DLBCL	43.8%	37.5%	42.5%
移植不適合の主な理由			
年齢	65.7%	32.5%	47.5%
合併症	-	2.5%	2.5%
サルベージ治療の有効性不十分	17.1%	30.0%	22.5%
移植後の再発	8.6%	25.0%	15.0%
Bulky disease (>7.5 cm)		25.0%	37.5%
前治療のDOR ≤ 12 mo	74.3%	80%	82.5%
前治療歴 (median)	3L+ 42.9%	2 (1-7)	2 (1-5)
Bendamustine治療歴	?	2.5%	0%

出典：承認時評価資料
国内第Ⅱ相臨床試験 (JO40762試験 [P-DRIVE試験])

49

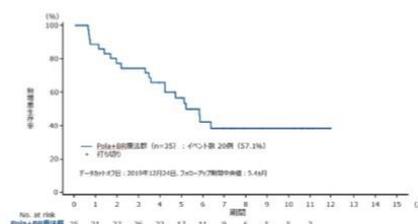
ベースラインの患者背景です。

年齢中央値は 71 歳。定義として、自家移植不適合、不適格の患者さんが対象でしたので、それは同様で、前治療歴は、3 ライン以上の患者さんが 42% ということなので、海外での試験と同様に、治療歴の長い患者さんが主な対象となっていました。

Pola-BR in Japanese patients with R/R DLBCL, phase 2 study (P-DRIVE)

□ P-DRIVE試験：Efficacy

- CR率 (INV): 34.3% (95% CI: 19.1-52.2%)
- 奏効率 (INV): 42.9%
- 最良奏効率: 71.4%
- DOR中央値: 6.6 mo
- PFS中央値: 5.2 mo



□ P-DRIVE試験：Safety

- Grade 3以上有害事象, 5%以上

□ P-DRIVE試験：Exposure

- Pola: 5 cycle (median)
- Benda: 5 cycle (median)
- R: 5 cycle (median)

	Pola+BR 治療群 (n=35)
発現例数	31 (88.6%)
貧血	13 (37.1%)
好中球減少症	11 (31.4%)
白血球数減少	8 (22.9%)
血小板減少症	7 (20.0%)
血小板数減少	7 (20.0%)
好中球数減少	7 (20.0%)
発熱性好中球減少症	4 (11.4%)
低カルシウム血症	2 (5.7%)

G-CSF予防投与97.1%

出典：承認時評価資料 国内第Ⅱ相臨床試験 (JO40762試験 [P-DRIVE試験])

50

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

効果なのですが、プライマリーエンドポイントの CR 率は 34.3%で、これはプライマリーエンドポイントをメットしていました。

経過観察期間がまだそれほど長くないのですが、奏効期間、無増悪生存期間はこのようなことで報告をされています。

安全性ですが、血液毒性が同等に認められたということと、末梢神経障害も同等に見られているということ。この試験では、G-CSF の予防投与が必須というふうになっていました。

日本での試験でも、Pola-BR は中央値で 5 サイクル行うことができ、海外と同様のデータでありました。

ポライビーへの期待

- 再発・難治性DLBCLに対してリツキサン以来18年ぶりに登場した抗体製剤であり、新たな治療選択肢が加わった
- DLBCLでは初めてのADC（抗体薬物複合体）である
- Pola-BRは外来投与が可能なレジメンであり、患者の希望に合わせた治療が可能となる

51

海外で行われた試験と日本で行われた第 2 相試験の結果から、ポラツズマブ ベドチン、ポライビーというのが再発・難治の DLBCL に対する適応、承認を得て、臨床で使うことができるようになったわけなのですが、この薬剤に対しては、私は次のような期待を持っています。

まず一つは、再発・難治性の DLBCL に対する薬剤として、長く抗体薬剤としていろいろなものが開発されてきたのですが、実際に臨床に用いることができるようになった薬剤としては、リツキサン以来、実に 18 年ぶりであるということ。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

抗体薬剤というのは、純粋な細胞障害性薬剤に比べると、毒性、特に血液毒性の点で有利であるということ。あとは用いる必要がある時にすぐ使える治療であるということは、有利な点であります。

リンパ腫に対して、先ほどお話したように、ブレンツキシマブベドチンという抗体薬物複合体がすでに承認されて、使われていますけれども、DLBCL に対して承認された抗体薬物複合体としては初めての薬剤です。

残念ながら、自家移植非適応の DLBCL の患者さんでは、治癒を目指す治療というのは難しいので、なるべく QOL を維持しながら長生きできるという治療戦略というのがとても有用なのですが。

残念ながら、今ある治療の中では、入院治療が必要であったり、有害事象が非常に強いものがあったりと、そういう問題が多かったのですけれども、特に外来で管理可能というのは、非常に有利な点かなというふうに思います。

再発・難治性DLBCLに対する治療戦略 まとめ

- 自家移植適応 vs 非適応を判断して、二次治療を開始する
 - ・ 救済化学療法感受性であれば、自家移植併用大量化学療法を行う
 - ・ CAR-T細胞療法は、主に三次治療の選択肢
- 自家移植非適応の患者さんでは、治癒は困難であり、長期の疾患コントロールが目標
 - ・ Pola-BRは、ランダム化第II相試験においてBRに対する有効性が認められた
 - ・ Pola-BRは、外来治療が可能な選択肢
 - ・ Pola-BRでは、リンパ球減少症を含む血球減少症、末梢神経障害に注意が必要

52

以上、私、再発・難治の DLBCL に対する治療選択肢として、主に再発・難治の DLBCL では自家移植適応か移植非適応かに分けて、二次治療が考えられるということ。

自家移植適応の患者さんでは、救済化学療法、強力な多剤併用化学療法を行って、自家移植に進むというのが今でも治療選択肢で、そういった若い患者さんでは、CAR-T 細胞療法などが選択肢として最近出てきていると。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

ただ、残念ながら CAR-T 細胞療法は、まだできる枠というか、実施できる件数というのは十分限
りがありますので、それが今のところはまだ問題であると。

自家移植非適応の患者さんに対しては、先ほど申しましたように、いい治療選択肢がこれまでなく
て、入院を余儀なくされることが多かったのですけれども。

Pola-BR というのは、投与レジメンというか、用法・用量の点で外来治療が可能な治療で、血液毒
性とか一定の有害事象はあるので、十分注意は必要なのですけれども。

外来管理が可能なレジメンとして大変期待できる治療選択肢で、それに沿った臨床試験の結果が得
られているということについて、お話をさせていただきました。

以上です。ご清聴、どうもありがとうございました。

笹井：伊豆津先生、どうもありがとうございました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

質疑応答

笹井： それでは、これより質疑応答に移りたいと思います。大変恐れ入りますが、より多くの方にご質問いただくため、ご質問は1人2問までとさせていただきます。ご協力をお願いいたします。

なお、ご質問内容の音声はプレゼンテーションとともに後日、当社のウェブサイトに掲載させていただきますので、あらかじめご了承ください。

ご質問のある方は、ご質問の順番が来ましたらお名前をお呼びします。なお、ご質問される際は会社名、お名前をお伝えくださいますようお願いいたします。それでは、ご質問のある方、よろしくをお願いいたします。

まず、一つ目の質問です。大和証券の橋口様、お願いいたします。

橋口： 大和証券の橋口です。ご説明、ありがとうございました。

一つ目の質問が26ページなのですが、この表の見方を最初に確認させていただければと思いますが。

今回の承認された適応症での対象患者さんというのは、50と25と15を足した90の患者さんで、今実施されているファーストラインのPOLARIX試験は、この一番上の300の患者さんを対象として実施されているという理解でいいのかということと。

伊豆津先生の感触として、ファーストラインでももし承認が取れば、多くの患者さんであまり迷うことなく、この300の患者さんに選択されるような薬剤になるとお感じなのか。

それとも、ファーストラインについては、試験結果を見てみないとまだ分からないなというようなお感じでしょうか。

古賀： 最初の質問は私がお答えして、二つ目は伊豆津先生にお答えしていただきます。

26ページの図なのですが、まず先に、現在実施中のファーストラインのフェーズ3、POLARIXは未治療の患者さんを対象にしておりますので、この一番最初の300が対象になります。

それから、ポライビーの対象、セカンドラインの患者さんですが、移植なしの場合はそのまま対象です。移植適応の場合は標準治療、移植ですので、まず移植していただいて、そのあと残念ながら再発してしまった患者さん、あるいは移植前の化学療法で可能にならなかった患者さん。そ

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



れを足すと大体 50、25、15 で 90 名ということになりますか。ざくっと言うとそういうイメージです。

伊豆津：初発に関するご質問、最初の質問に対しても併せて私の観点でお話をします。

ご指摘のように 100 のうち、100 から 10 を引いた、青くマーカーで塗ってあるところがポテンシャルとして Pola-BR の治療対象になり得る患者さんだと思います。

ただ、この中で CAR-T 療法に直接進む方については、ここから差し引かれる可能性があります。ただ、CAR-T 細胞療法の対象と今、なっている人っていうのはかなり限定的ですので、それを含んで考える必要があります。

初発については、未治療 DLBCL のうち、IPI が 2～5 といって国際予後指標で限定があるのですが、逆に言うと 0 と 1 の人だけが対象外になっていますので、この 300 のうちかなりの部分が POLARIX 試験の対象となっていると理解しています。

なので、POLARIX 試験のプライマリーエンドポイントでメットして承認につながった場合には、未治療 DLBCL の初回治療のほとんどが Pola 併用の治療になる、POLA-R-CHP っていう併用の治療になるのではないかなと考えています。

橋口：ありがとうございます。2 点目が CAR-T 療法について教えていただければと思うのですが、あれども。

先生が先ほど、できる枠というか件数に限りがあるとおっしゃったかと思うのですが、それがどういう意味なのかということと。

それが解消されるとすれば、どのようなことが必要なのか。それが、もし解消されたとしても有効性や安全性を考えたときに、より早期の患者さんも含めて、幅広い患者さんに使われるポテンシャルというのは、CAR-T 療法にお感じでしょうか。

伊豆津：難しい質問ですね。まず一つ、枠と言ったのですが、ちょっとそれは語弊がある言い方だったかもしれません。

まず、CAR-T 細胞療法というのは、CAR-T 細胞の原料になるリンパ球を患者さんから採取をして 2 週間以上、CAR-T の種類によって違うのですが、製造施設で CAR-T の製造を行ってまた返ってくるという流れになるので。原材料になるリンパ球がまず採取できるか、それからリンパ球の原材料が採取された後、CAR-T 細胞の製品になって返ってくるまでの数週間、患者さんが現病のコントロールができるかというところが大きく問題になってきます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

これまでの難治性の患者さんでは、なかなかそれが難しく、CAR-T 細胞療法の適応を検討するけれども、そこに至らないという方が、しばしばいました。そこが一つ大きなボトルネックです。

あとは、実際 CAR-T 細胞療法は白血球アフェレーシスであるとか細胞の投与であるとか、限られた施設でしかまだ認められていないので、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は患者さんの数の多い病気ですので、多くの施設で診療していて二次治療、三次治療行っているわけなのですが。

今、二次治療、三次治療を行っている施設のごく一部が CAR-T 細胞療法を行っていて、治療の性質上、どこの医療機関でもできる治療にはなり得ないのではないかなと考えます。実際に再発・難治の患者さんの中で、CAR-T 細胞療法の対象となる患者さんが一部に限られる状況というのは、病気の勢いの点と、あとは治療の性質の観点から、変わらないのではないかなと考えています。

橋口：ありがとうございました。以上です。

笹井：ありがとうございました。それでは、次の質問に移りたいと思います。モルガン・スタンレー証券、村岡様、お願いいたします。

村岡：こんにちは、モルガン・スタンレーの村岡と申します。

伊豆津先生に教えていただきたいのですが、アメリカの話なのですが、最近、CD19 の ADC も DLBCL で認可されたと思うのですが、確かサードラインだったような気がするのですが。

この薬剤とポライビーとの位置づけって、今後この薬剤が日本でも使われるようになったときにどう考えればよいのか。

サードラインとセカンドラインって言ってしまうとそれまでかもしれないのですが、ちょっとその辺りを教えてください。

伊豆津：使われる患者層としてはかなり近いところなのじゃないかなと思います。ただ、CD19 に対する ADC は、あれは確か多剤併用じゃなくて単剤で用いられているので、どちらかというところ、より合併症が多かったり、年齢が高かったりってところまで対象になる可能性があるかと。

ただ、臨床試験の成績を比較することってというのは、なかなか難しいので、お答えは難しいのですが、多剤併用化学療法として Pola-BR があって、CD19、ADC というのはそれと同じ患者層を対象としたレジメンという位置づけなのではないかなと思います。

村岡：ありがとうございます。ちょっと、これは自分の勉強不足なのですが、DLBCL の今後の新しい治療として、先生がご注目されているような、まだ初期の段階だけれども、これに期待が持てそうだなというものはあるのでしょうか。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

伊豆津：ご質問ありがとうございます。今ちょうどこの画面に出ているのは CD19 を標的とした免疫治療ということなのですから。

やはり免疫治療で、CAR-T 細胞療法っていうのは、細胞に遺伝子操作をする治療で時間がかかるという難点があるのですけれども。

同様に免疫を使った治療として二重特異性抗体といって、腫瘍細胞と免疫を担当する T 細胞とを結合する能力を持った抗体が開発中で、悪性リンパ腫に対しても CD20 を標的とした二重特異性抗体というのが複数開発をされていて。

それらは CAR-T 細胞療法とは違って、オフザシェルフですぐ投与できる、使える治療として有利な点があるので、その開発の進捗を注目しています。

村岡：ありがとうございます。すみません、これ、僕もちょっと追えてないのですが、CD19、CD3 のバイスペシフィック、先日、副作用か何かでアメリカでクリニカルホールドになったものではないのでしたっけ。違いましたっけ。

伊豆津：ちょっとそれは、私は存じ上げていません。私が話したのは CD20 と CD3 の二重特異性抗体で、少なくとも今、開発が進んでいる代表的な三つの薬剤については、特にそういったことはないと思います。

村岡：分かりました、大変勉強になりました。ありがとうございます。以上です。

笹井：ありがとうございました。続きまして、シティグループ証券、山口様、お願いいたします。

山口：シティグループの山口と申します。今日はどうもありがとうございます。

一つだけ、素人質問で大変恐縮なのですから、お示しいただいた試験の海外の試験と国内の試験、いろいろ背景等々違うかと思うのですけれども。

国内の試験のほうが、生存がプラトーに達するまでの期間がすごく短いように、パッと図表だけ見ると違うのですけれども、CR 等々とかは同じレンジなのですが。こういう違いっていうのは何か背景があるのでしょうか、それとも、たまたまということなのでしょうか。

伊豆津：この解釈が正解か分からないのですが、P-DRIVE、国内の試験は経過観察期間が非常に短くて、プライマリーエンドポイントがメットしてデータカットオフがすごく早い時期に起こっているんで、PFS カーブでの見方にはちょっと注意が必要なんじゃないかなと思います。

山口：なるほど。観察期間の設定によって違うっていうところですかね。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



伊豆津：はい。

山口：恐らく。はい、分かりました、ありがとうございます。

笹井：それでは、続きまして、ゴールドマン・サックス証券の周様、よろしくお願いします。

周：ゴールドマン・サックス証券の周と申します。よろしくお願いします。私も海外治験と国内治験のデータの解釈について、お伺いしたいと思います。

先ほどの、適応となる患者層の部分でかなり年齢というファクターも重要な因子かなという印象を持っております。

その中で、海外と国内で年齢の中央値もかなり違うかなと思いますし、PFSのカーブについても期間としては、海外のほうが10カ月程度、国内が5カ月程度というところで、だいぶ開きがあるようにも思います。

この辺り、年齢というファクターの関与というのはどれぐらいあるものなのでしょうか。よろしくお願いします。

伊豆津：まず、年齢のファクターというのは、年齢中央値について見ると、国内試験では71歳、海外の試験のPola-BR群は67歳ということで4歳違うのですけれども。対象群の海外のBR療法群は71歳なので、年齢中央値はあまり大きく違わないのではないかと私は見えています。

移植不適合の主な理由として、年齢を挙げたのが国内では65%と高く、移植後再発の患者さんの割合が国内では低くて、そこは移植不適合とされた理由の、海外試験と日本の試験のデータの相違点かなと思うのですが、ちょっとそれはうまく説明ができないかなと思います。

海外では、移植不適合の理由として年齢を挙げるというのは避ける傾向にあって、一方、日本では例えば65歳以上は移植不適合、または70歳以上は移植非適合と判断していることが多くて、それは自家移植に対する考え方の違いが、若干あるのかもしれませんが。

周：分かりました、ありがとうございました。

笹井：ありがとうございます。続いてのご質問です。クレディ・スイス証券の酒井様、お願いいたします。

酒井：クレディ・スイスの酒井といたします。本日はどうもありがとうございました。

私も国内と海外というところで、49ページの表で、今、年齢のファクターとか移植後の要因とかをご説明いただいたとおりで理解はできたのですけれども。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



一つは先生、この病気に向かい合っていて、患者さんが予後も悪いということもあると思うのですけれども。

治療に、セカンドライン、サードラインに入ってこようという意欲って言うのでしょうか。そういう、治療をどんどん積極的に受けたいという患者さんのニーズというのは、非常に高いのかどうか、まず、この点を1点、確認させてください。

伊豆津：ご質問ありがとうございます。造血器腫瘍で再発難治となった場合、二次治療、三次治療って前向きな治療を続けていくか、ベストサポーターケアに進むか。そういった、どっちに進みやすいかということなのですけども。

造血器腫瘍に関しては、あまりベストサポーターケアとか緩和ケアに行くよりも、何らかの化学療法を、かなり状態が悪くなるまで、または全く効かなくなるまで、固形がんより、より積極的に治療を進めていく傾向にあります。

それは、一つには化学療法が一時的な患者さんの症状緩和にも割と直接つながるからであって、その患者さんの考え方でもあるし。治療を担当している医者側から見ても、化学療法を行うことによって患者さんの症状が一時改善するというのも期待して、化学療法を続けていくということが多いと思います。

酒井：分かりました。ありがとうございます。

あと、もう一つなのですが、ベンダムスチンなのですけども、国内の株式市場ではベンダムスチンのほうが注目されている部分が多くなってしまったのですけれども。

これ、国内試験でベンダムスチンの治療歴、クエスチョンマークになっていますが、これは何か要因があるのでしょうか。

それから、やはりベンダムスチンはベースとして使われて、将来的に、例えば減量していくようなことが考えられるのか。逆に言うと、増量も考えられるのかどうか。この点についてはいかがでしょうか。

伊豆津：質問、ありがとうございます。まずこの試験、Pola-BRの国内試験が行われたときは、ベンダムスチンのDLBCLに対する適応というのがなかったので、それでハテナということだったと思います。

あと、ベンダムスチンはDLBCLに対して適応承認を取っていて、Polaを併用しないBR療法というのも治療選択肢の一つです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



Pola を併用しない BR 療法の場合は、ベンダムスチン 120 ミリということで投与していくのですが、日本でも第 2 相試験と単群の第 3 相試験というのが行われていて、後者もすでに学会で発表されて承認の根拠となっているものなのですけれども。

ベンダムスチン 120 ミリを 3 週ごとに行っていく場合、血液毒性が比較的強く出やすく、少なくとも開発の臨床試験に入った患者さんでは、投与できるサイクル数が中央値で 4 サイクルで、この Pola-BR の試験より 1 サイクル少ないのが結果となっています。

なので、まず一つは Pola の観点からいうと、Pola-BR で併用するときベンダムスチンを 90 ではなくて、さらに増量することが可能かという点で、血液毒性の点でちょっと難しいと思います。

酒井：分かりました。どうもありがとうございます。

伊豆津：ちょっと今の、追加してお話しすると、ポラツズマブ ベドチンは、例えば前治療に対して末梢神経障害が強く出てしまっている患者さんに対しては、さらにそれを増悪させる可能性があるので選びにくいということがあります。

なので、そういう場合には 120 を使った BR 療法というのは、いい選択肢になるのではないかなと考えます。

酒井：いずれにしても外来での治療が可能だということは、Pola も Pola 抜きでも大丈夫だということですね。

伊豆津：血液毒性に気をつけながらやっていくことは可能だと思います。

酒井：はい、大変ありがとうございました。

笹井：ありがとうございました。追加でのご質問、ないようでございますので、これにて中外製薬ポライビー説明会を終了させていただきます。

追加でご質問ある方いらっしゃいましたら、広報 IR 部にて対応いたしますので、お手数ですがプレゼン資料の最後に記載してございます電話番号、あるいはメールまでお問い合わせくださいますようお願い申し上げます。

本日は、お忙しい中、ご参加くださりまして、誠にありがとうございました。これにて、失礼いたします。

[了]

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



脚注

1. 音声不明瞭な箇所に付いては[音声不明瞭]と記載

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptasia.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com