

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュ グループ

中外製薬株式会社

R&D 説明会

2024 年 12 月 17 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] アナリスト説明会

[イベント名] R&D 説明会

[決算期]

[日程] 2024 年 12 月 17 日

[ページ数] 72

[時間] 15:00 – 16:54
(合計：114 分、登壇：75 分、質疑応答：39 分)

[開催場所] インターネット配信

[会場面積]

[出席人数]

[登壇者] 6 名
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 (以下、草野)
血液がん領域リーダー 橋詰 美里 (以下、橋詰)

サポート

日本 050-5212-7790 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



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 (以下、羽原)

divarasilb ライフサイクルリーダー

avutemetinib ライフサイクルリーダー 岩澤 俊一郎 (以下、岩澤)

広報 IR 部長 宮田 香絵 (以下、宮田)

[アナリスト名]*

大和証券	橋口 和明
JP モルガン証券	若尾 正示
BofA 証券	豆ヶ野 剛一
SMBC 日興証券	和田 浩志
サンフォード・C・バーンスタイン	曾木 美希
UBS 証券	酒井 文義
東京海上アセットマネジメント	水野 要

*質疑応答の中で発言をしたアナリスト、または質問が代読され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	050-5212-7790	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



登壇

宮田：本日はご多用の中、中外製薬 R&D 説明会へご出席いただき、誠にありがとうございます。
私は本日の進行を担当します、広報 IR 部の宮田です。よろしくお願いいたします。

本日は会場講演、および Zoom ウェビナーの併用にて実施いたします。本日の会次第は、会場スクリーン、ウェブ画面、およびプレゼン資料 3 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申し上げます。なお、各講演前に画面キャプチャーの時間をもうけますので、ご希望の方はご対応ください。

ご質問はプレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。Q&A は 30 分を想定しておりますので、ぜひ積極的にご質問を頂戴できればと思います。なお、プレゼンテーション中は皆様の音声はミュートとなっておりますので、ご了承ください。

それでは草野より、オンコロジー領域のプレゼンスについてご説明申し上げます。

それでは、ご説明を始めさせていただきます。

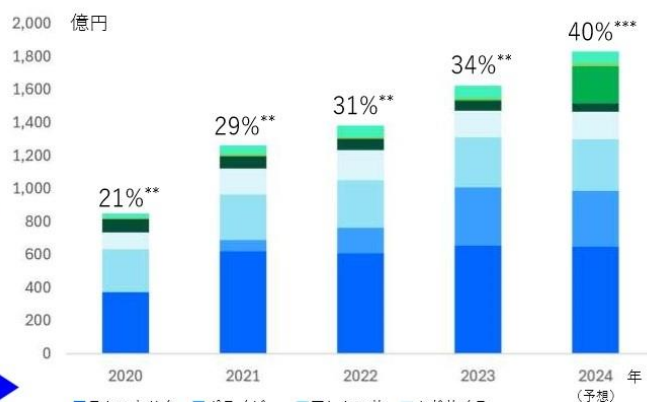
オンコロジー領域におけるプレゼンス

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)

国内製商品売上高（ロナプリーブ除く）に占める割合、*修正予想に基づく

草野：中外製薬の草野でございます。私からは、中外製薬のオンコロジー領域におけるプレゼンスについてお話し申し上げます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



中外製薬は、これまでがん治療におけるイノベーションの創発と個別化医療の推進により、患者様への治療貢献と当社の成長を遂げてまいりました。

過去 10 年間を振り返りますとこちらにお示しのとおり、八つの分子標的治療薬を国内で販売してまいりました。低分子、抗体、ADC と、複数のモダリティにより、ALKをはじめ、CD79b、HER2、PD-L1 などの多様な標的に対し、肺がん、乳がん、肝がん、大腸がん、固形がん、ならびに血液がん患者様に対し、新たな治療薬による貢献を果たしてまいりました。

また、がんゲノムプロファイリング検査により、がんゲノム医療の普及をけん引し、患者さんごとの遺伝子プロファイルによる、治療方針の決定支援へ貢献してまいりました。

自社創製品のアレセンサ、2020 年よりブロックバスターとなっており、昨年は全世界で売上 2,300 億円を超える成長を遂げてございます。

右側のグラフ、オンコロジー領域で過去 10 年間に発売した製品の、国内売上に占める割合を示してございます。これらの製品は継続的に成長を続け、2022 年には国内売上の 3 割を超え、当社の成長をしっかりとけん引し、オンコロジー領域は業界トップシェアを誇ってございます。

またチーム医療、地域連携のサポートや医療ニーズに即した臨床、非臨床データの創出、安全性情報の迅速な共有と活用を、弊社のバリューデリバリー3本部、すなわち営業本部、メディカルアフェアーズ本部、さらには医薬安全性本部にて連携して行い、顧客からも高くご評価をいただいております。

ONCOLOGY領域におけるプレゼンス

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

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

■ コピメチニブ 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DESTロント HR+BC*

■ チラゴルマブ 複数がん腫

■ テセントリク 複数がん腫

■ ボライビー 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

研究：2024年2月1日時点
開発：2024年10月25日時点

6

■モノクローナル抗体、■スイッチ抗体、■バイスベシフィック/トリスベシフィック抗体、■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DESTロント (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

サポート

日本 050-5212-7790 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

4

しかしながら、オンコロジー領域にはまだまだ解決すべきアンメットニーズが多くございます。中外製薬は引き続き、当社の技術でアプローチできるアンメットメディカルニーズの解決を目指してまいります。その際、疾患領域やマーケットサイズではなく、あくまでも技術を起点とする技術ドリブン創薬で、課題解決を追求してまいります。

T細胞、免疫の強力な誘導をねらったトリスペシフィック抗体や、腫瘍でのみ効果を発揮するスイッチ抗体、さらには細胞内のタフターゲットをねらえる中分子などに加え、さらなる技術開発も進めてございます。

また弊社の戦略的パートナーでございますロシュ社は、オンコロジー領域を重点領域に位置づけ、バイスペシフィック抗体や CAR-T、がん免疫ワクチンなど、新たなモダリティにも挑戦を続けてございます。

今後も中外製薬はロシュ社と共同し、グローバル全体で価値最大化を目指すとともに、日本、アジア、グローバルと、地域に合わせた開発や、ロシュグループのポートフォリオを生かした開発も進めてまいります。

スライドにお示ししてありますとおり、現在われわれの今後の成長を担うオンコロジー領域のポートフォリオは、研究・早期・後期開発とも、いずれも大変充実してございます。本日ご紹介いたします後期開発には、9品目23適応と大変豊富なプロジェクトがございまして、中外製薬は引き続き、多くの革新的な新薬を患者さんにお届けできますよう、開発を全力で進めてまいります。

以上で、私からの説明は終わらせていただきます。

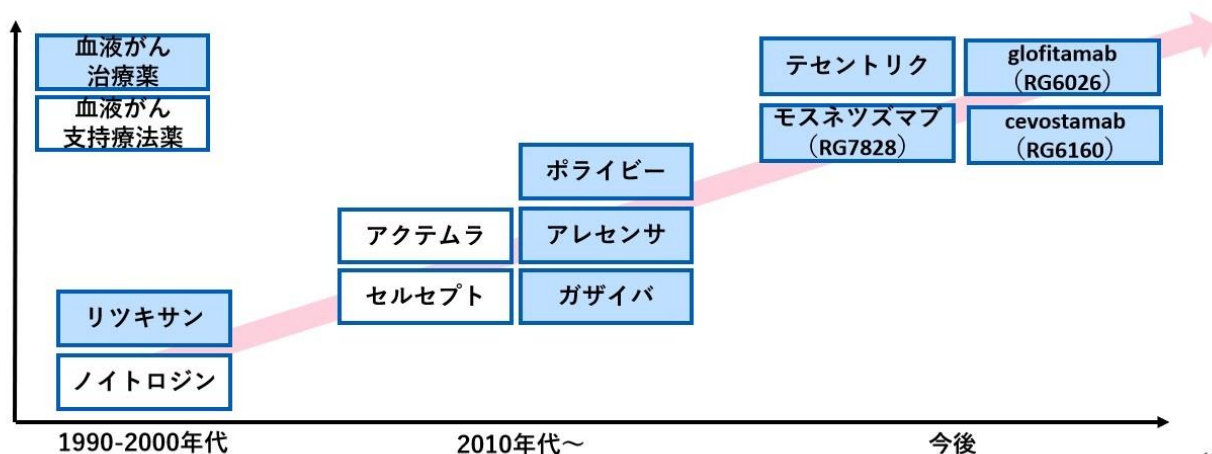
サポート

日本	050-5212-7790	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



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



10

橋詰：血液がん領域リーダーをしております、橋詰でございます。私からは血液がん領域のポートフォリオと、そのうち三つの抗体の概要についてお話し申し上げます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

当社と血液がん領域の歴史は、実に30年以上にもわたります。1990年初頭に、血液がん治療の支持療法として、造血幹細胞移植、がん化学療法に伴う好中球減少症に対して、G-CSF製剤であるノイトロジンが発売されたのを皮切りに、B細胞腫瘍治療のベース薬となっている抗CD20抗体、リツキサン、ガザイバなどの治療薬とともに、アクトテムラやセルセプトなど、支持療法薬を血液がんの患者さんに届けてまいりました。

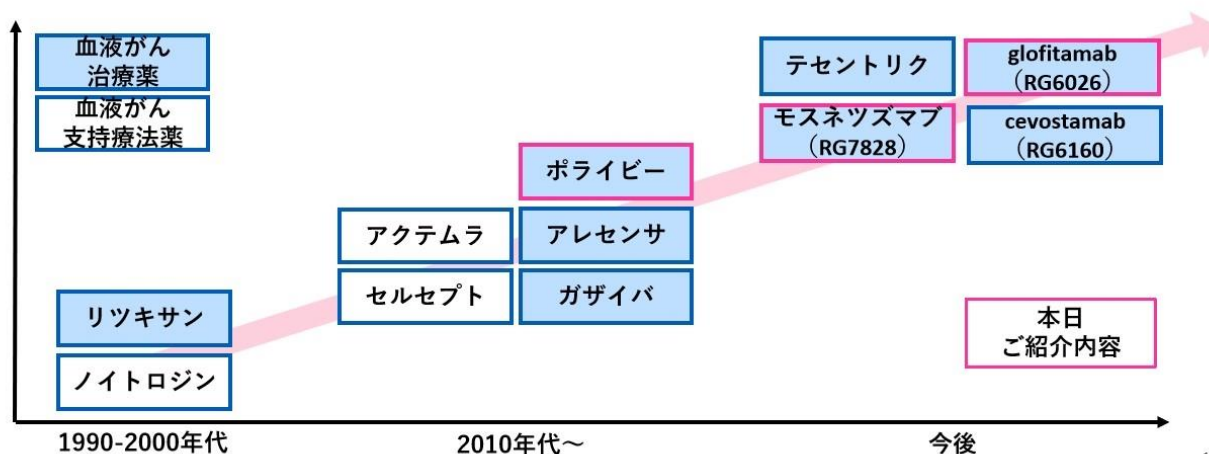
当社は今年3月、再発または難治性の濾胞性リンパ腫に対して承認申請を行いましたモスネツズマブや、今年10月に再発または難治性NK/T細胞リンパ腫鼻型に対しまして承認申請を行いましたテセントリク、B細胞リンパ腫で開発中のglofitamab、多発性骨髄腫で開発中のcevastamab等、複数の後期開発品を有しておりまして、今後も血液がんの患者さんに新しい治療を届けてまいりたいと考えております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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



11

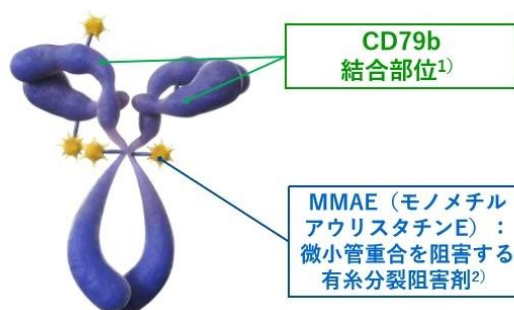
本日はこちらにあります薬剤候補品の中から、新規 B 細胞リンパ腫治療薬として期待されるポライビー、モスネツズマブ、glofitamab に対してご紹介申し上げたいと思います。

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

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
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 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

ポライビーの構造（イメージ図）



¹⁾ Polson AG, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20(1): 75-85. (著者にGenentech社の社員を含む) , ²⁾ Doronina SO, et al. Nat Biotechnol. 2003; 21(7): 778-784. (著者にGenentech社の社員を含む)
ADC : anti-drug conjugate

12

まずはじめに、ポライビーについてご説明させていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

ポライビーは広く B 細胞表面に発現します CD79b 分子を標的とした抗体に、モノメチルアウリス タチン E という細胞分裂阻害剤が結合しました、抗体薬物複合体 ADC です。

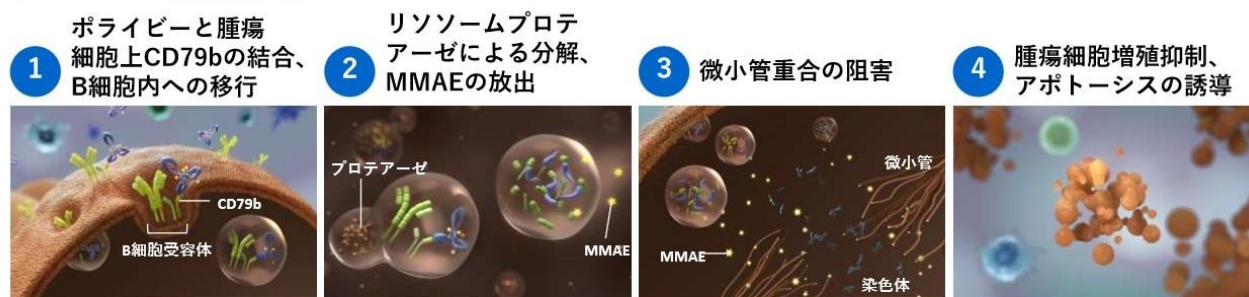
2021 年に再発または難治性のセカンドライン以降の、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の患者さ んに対して初回の発売後、2022 年に未治療、ファーストラインのびまん性大細胞型 B 細胞リンパ 腫に対して適応追加を行いまして、現在ではライン関係なく、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 の治療薬として使われております。

血液がんパイプライン 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) Polson AG, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20(1): 75-85. (著者にGenentech社の社員を含む) , 2) Doronina SO, et al. Nat Biotechnol. 2003; 21(7): 778-784. (著者にGenentech社の社員を含む)

13

こちらのスライドで、ポライビーの詳細な作用機序についてご説明いたします。

ポライビーが認識します抗原である CD79b は、形質細胞を除く全ての成熟 B 細胞に限定して発現しておりまして、B 細胞選択性が高いと考えられております。

CD79b は、ほぼ全ての B 細胞リンパ腫に発現が認められていますため、治療前の検査でその発現を確認することなく治療が開始できます。ポライビーは B 細胞上の CD79b に結合し、細胞内に移行。細胞内のプロテアーゼによってリンカーが切断されることによって、モノメチルアウリス タチン E を放出いたします。細胞分裂の際の重要なステップである微小管の重合を、モノメチルアウリス タチン E が阻害することにより、腫瘍細胞の増殖抑制やアポトーシスの誘導をもたらすと考えられております。

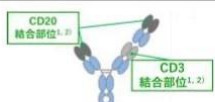
サポート

日本 050-5212-7790 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



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 適応症	未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 （ポライビー＋R-CHP併用）	・ 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（単剤）* ・ 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（レナリドミド併用） ・ 未治療の濾胞性リンパ腫（レナリドミド併用） ・ 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）
国内開発中 剤型	静脈注射	静脈注射、皮下注射
構造 （イメージ図）		

1) Bacac M, et al. Oncoimmunol 2016;5:e1203496. (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) Feri 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 2016;7:267ra70 (著者にGenentech社の社員を含む) 5) 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、シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾロン

次に、B細胞リンパ腫に対して開発中の、二つのT細胞誘導バイスペシフィック抗体についてご説明させていただきます。

glofitamab、およびモスネツズマブは、いずれも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です。それぞれ抗体の構造には違いがあることとともに、開発の適応症や開発中の剤形が異なります。

左側にお示ししています glofitamab は、未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対して、ポライビーとリツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾロンと glofitamab を併用した試験を実施中です。

一方、右側のモスネツズマブは、申請中の再発または難治性の濾胞リンパ腫に対するモスネツズマブ単剤とともに、再発または難治性、および未治療の濾胞性リンパ腫に対して、レナリドミド併用を行っております。さらに再発または難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫に対して、モスネツズマブ、ポライビー併用の開発も実施中です。

glofitamab は静注製剤を開発している一方、モスネツズマブは静注製剤と併せて皮下注製剤を開発しております。各薬剤の特性、開発中の適応症や開発中の剤形が異なりますため、それぞれの適応症に対するアンメットニーズに応じて、両剤を並行して開発しております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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^{1,2)}

glofitamabおよびモスネツズマブの作用機序（イメージ図）



1) . Bacao M, et al. Oncoimmunol 2016;5:e1203498. (著者にRoche社の社員をきむ) 2) Bacao M, et al. Clin Cancer Res 2018;24:4785-97 (著者にRoche社の社員をきむ)

15

こちらのスライドで、glofitamab、およびモスネツズマブの詳細な作用機序をご説明いたします。

CD20 は pro-B 細胞、形質細胞を除く全ての B 細胞に発現している細胞表面抗原でありまして、ほぼ全ての B 細胞リンパ腫に発現が認められます。また CD3 は、全ての T 細胞に発現する細胞表面抗原です。

glofitamab、モスネツズマブが T 細胞表面の CD3 と B 細胞表面の CD20 に結合すると、CD3 を介した T 細胞シグナルによって、T 細胞が活性化し、T 細胞からのサイトカイン放出を介して、末梢から T 細胞が腫瘍部位に導引されまして、さらに T 細胞が刺激されることによって、腫瘍部位で T 細胞の増殖が認められます。

T 細胞の活性化によって、細胞傷害活性物質でありますパーフォリンや、グランザイム B といった物質が T 細胞から放出され、近くにありますが腫瘍細胞が崩壊。アポトーシスを誘導すると考えられております。

このようにポライビー、glofitamab、モスネツズマブは、それぞれ B 細胞腫瘍に特異的な抗原をターゲットにした抗体でして、ユニークな作用機序をそれぞれ持っていることがお分かりいただけるかと思います。

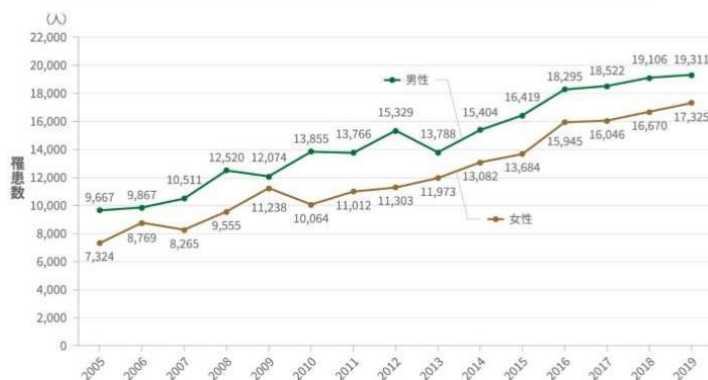
サポート

日本 050-5212-7790 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

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¹⁾
- 2019年に新たに診断されたリンパ腫の患者さんは36,638例²⁾。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）³⁾



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（MCJ）より作成。

1) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版。2) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録）。3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん罹患モニタリング集計（MCJ））より作成。

16

リンパ腫の症状¹⁾

- 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¹⁾

- 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

ここからは、ポライビー、glofitamab、モスネツズマブが開発を行っております、B細胞リンパ腫についてご説明させていただきます。

リンパ腫とは、リンパ球ががん化して増殖する疾患でして、70歳から80歳が発症のピークといわれています。国立がん研究センターの調査によりますと、2019年に新たにリンパ腫と診断された患者さんは3万6,368名。2000年以降、罹患者数は増加傾向といわれています。

右側に示していますように、リンパ腫の症状といたしましては痛みのないリンパ節のしこり、またB症状といわれます発熱、寝汗、体重減少等があります。しかし、この症状がリンパ腫が単一の病気ではないために、さまざま発現してくるのが病気を発見するきっかけとなります。

リンパ腫は単一の病気ではなく、多くの種類、病型があり、病型によっては経過や治療法が異なります。このため診断に際しては、画像の検査やリンパ節生検による病理学検査も行われます。

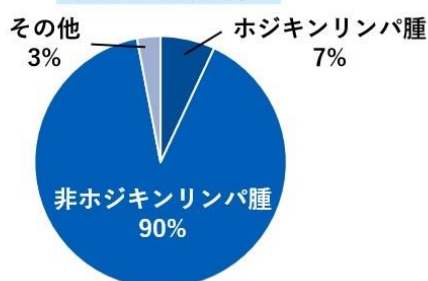
サポート

日本 050-5212-7790 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

B細胞性非ホジキンリンパ腫とは

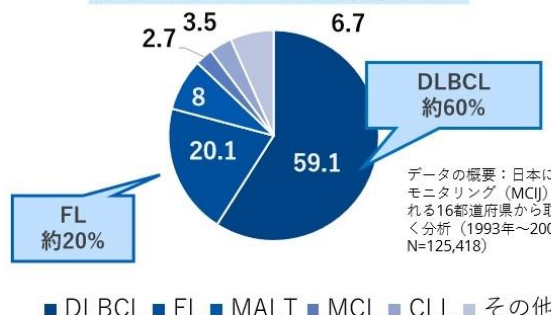
- リンパ腫の9割が非ホジキンリンパ腫、そのうち85-90%がB細胞由来の腫瘍^{1, 2)}
- B細胞性非ホジキンリンパ腫のうち、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）は約60%、濾胞性リンパ腫（FL）は約20%³⁾、アグレッシブ非ホジキンリンパ腫（aNHL：DLBCL、FLグレード3B、形質転換FLおよび高悪性度B細胞リンパ腫を含む）は約61%³⁾

日本におけるリンパ腫の発症割合
(2001~2006年)²⁾



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³⁾



データの概要：日本におけるがん発生状況モニタリング（MCIJ）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）

1) Elisabeth S et al. Lancet 2024; 403:1791-807. (Limitation: 後ろ向き研究であること、サンプル収集期間が長いこと、特定のケースにおけるデータ取得に課題があること、新標記CD20モノクローナル抗体の使用頻度が知られており、サンプルサイズが小さいこと)。2) Aoki R et al. Pathol Int. 2008; 58(5): 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) より作成
CLL: 慢性リンパ球性白血病、DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、FL: 濾胞性リンパ腫、MALT: 粘膜関連リンパ組織リンパ腫、MCL: マントル細胞リンパ腫

リンパ腫のうち9割が非ホジキンリンパ腫と分類され、そのうち85%から90%がB細胞由来と知られております。つまりリンパ腫の8割程度がB細胞の腫瘍となりまして、年間の罹患者数は2万9,000人ほどです。

B細胞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、右側にお示ししておりますように全体の60%ほど。濾胞性リンパ腫FLは、全体の20%ほど。DLBCLとFLのうち、進行の速いFLグレード3Bや形質転換FLを含みます、アグレッシブ非ホジキンリンパ腫は、全体の61%ということが知られております。

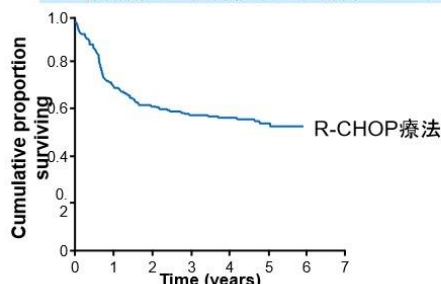
サポート

日本 050-5212-7790 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

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¹⁻³⁾
- 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）⁴⁾



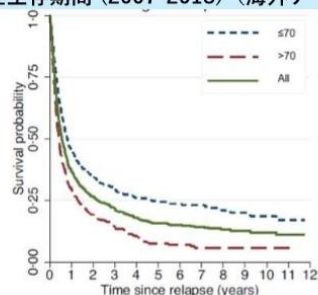
安全性：R-CHOP群では、CHOP群と比較し有害事象の増加は見られなかった。治療終了後、R-CHOP群で感染症の発生が増加する傾向があり、また病気の進行を伴わない死亡は、R-CHOP群で多かった

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

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(5): 174-82. (Limitation: ほぼすべてのサンプルが血液専門医から選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: 536-42. (Limitation: 診断標準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「検定指定なし」は日本が登録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; 196: 261-77. 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fosファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾロン

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）⁵⁾



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

B細胞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、リンパ腫の中でアグレッシブなリンパ腫と分類されており、患者数は1万2,000人から1万6,000人と推定されています。

未治療のDLBCLに対する初回治療は寛解を目指して行いますが、標準治療の一つでありますリツキシマブ、シクロfosファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾロン、R-CHOP治療であっても、左側でお示ししますように40%が初回の治療後に再発、または初回の治療に対して抵抗性を示してしまいます。

また右側、スウェーデンでの調査によりますと、初回治療後に再発、または初回治療に対して抵抗性を示した場合、その後の全生存期間は6.6カ月と、きわめて予後が悪いといわれております。

このようなことから、標準療法よりも多くの患者さんが寛解を目指せるような初回治療、ならびに初回治療で再発、または抵抗性になった場合でも、より長い無増悪生存期間を期待できる、セカンドライン以降の新たな治療が求められております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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

引用：造血腫瘍診療ガイドライン2023年版 (<http://www.jshem.or.jp/gai-henrei/table.htm>) (アクセス日：2024年11月)
DLBCL：弥漫性大細胞性B細胞リンパ腫、R-CHOP：リツキシマブ、シタロフオスファミド、ドキシゾリン、ビンクリスチン、プレドニゾン、R-CHP：リツキシマブ、シタロフオスファミド、ドキシゾリン、プレドニゾン、
*18～80歳以上でIPIスコアが2以上

19

ここで、本邦の現在のガイドラインに記載されております、DLBCL 治療についてご紹介申し上げます。

未治療の DLBCL の診断時の検査に応じて、リンパ節病変が一つ、または部位が隣接している限局期と呼ばれるリンパ腫と、複数のリンパ節の部位に病変がある進行期に分類されまして、治療が二手に分かれてまいります。

進行期の標準療法は、R-CHOP 療法とポライビー-R-CHP 療法が並列で記載されております。一方、再発または難治性の DLBCL に対しては、自家移植、リツキサンと化学療法の併用をする救援化学療法、CAR-T 療法などが記載されております。

救援化学療法は、化学療法の組合せで複数のレジメンがありますが、その優劣を検証したデータはなく、優劣は明らかではないとガイドラインに記載されております。また CAR-T 療法は全国で 60 施設ほど、血液がん治療を行う病院の 10%強でしか CAR-T 療法を受けることができず、医療アクセスの観点で限界があることが知られております。

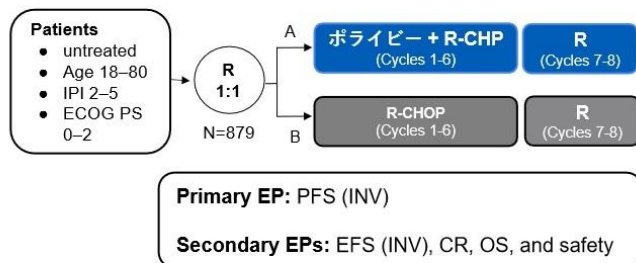
サポート

日本 050-5212-7790 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¹⁾

POLARIX試験 NCT03274492¹⁾



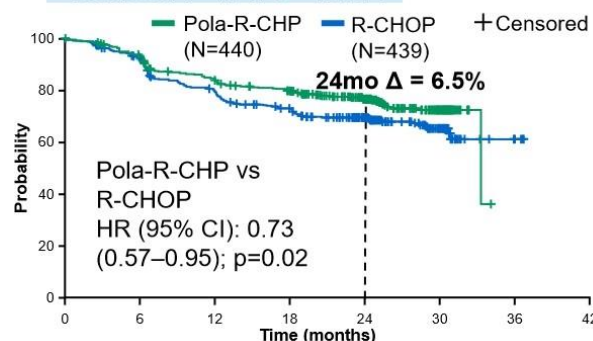
安全性

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

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、シクロホスファミド、ドキシゾリン、ビンクリスチン、ブレドニゾロン, R-CHP: リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシゾリン、ブレドニゾロン

主要評価項目 無増悪生存期間¹⁾



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36
Pola-R-CHP	440	404	353	327	246	78	NE
R-CHOP	439	389	330	296	220	78	NE

20

ここで、POLARIX 試験を紹介させていただきます。POLARIX 試験は、国内のガイドラインに未治療 DLBCL に対して標準療法となった、ポライビー-R-CHP が記載される根拠となった試験です。

POLARIX 試験は、未治療 DLBCL に対する Pola+R-CHP 療法の、R-CHOP 療法に対する優越性を検証するグローバル試験でして、日本も参画し、日本から 85 名の患者さんがエントリーされました。

観察期間の中央値は 28.2 カ月、この時点での主要評価項目である R-CHOP 療法に対するポライビー-R-CHP 群の層別ハザード値は 0.73 で、ポライビー-R-CHP 群の優越性が検証されました。

2 年時点での無増悪生存期間の患者さんの割合は、R-CHOP 群で 70.2%、ポライビー-R-CHP 群では 76.7% となりまして、2 年間の無増悪生存の患者さんの割合が、ポライビー-R-CHP 群で 6.5% 増えました。安全性については、ポライビー-R-CHP の副作用は悪心、好中球減少症等でした。

サポート

日本 050-5212-7790 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

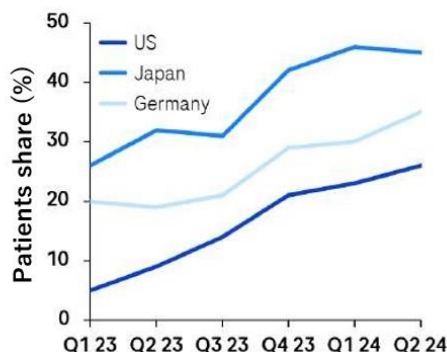
未治療DLBCLにおけるポライビー+R-CHP療法の浸透

- 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¹⁾



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、シクロホスファミド、ドキシゾリン、プレドニゾン、
*進行期、18〜80歳以上でIPIスコアが2以上

21

POLARIX 試験に基づきまして、2022年8月に未治療DLBCL患者さんに対して、国内でポライビーの適応拡大をしましたが、その後グローバルで3万3,000人以上の未治療のDLBCLの患者さんに、ポライビーが届けられております。

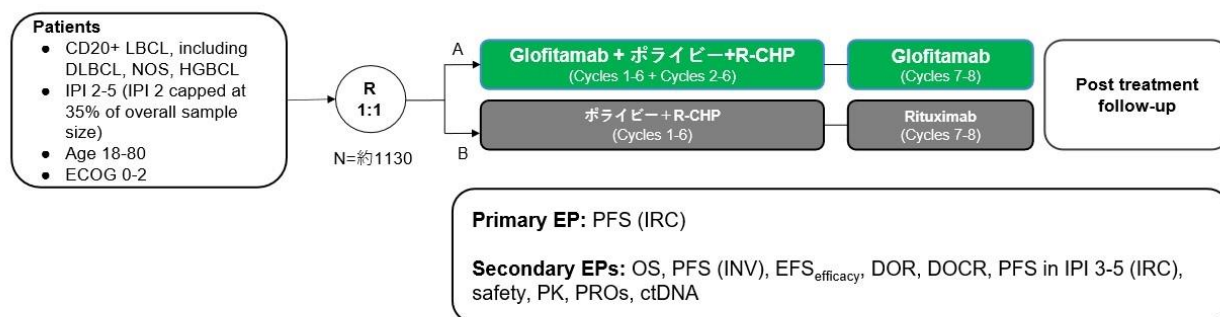
日本を含む主要国におけるポライビーの浸透は、右側の図にありますように順調でして、特に日本ではこちらにありますように、今年上半期終了時点で45%強のDLBCL患者さんに対して、ポライビーが届けられております。

先ほど紹介しましたPOLARIX試験のデータより、さらに長い5年フォローアップのデータが今月行われましたアメリカ血液学会で発表されまして、無増悪生存期間についても主要解析時と同様に、ポライビー-R-CHPに有効であることが確認されまして、さらに生存期間についてもポライビー-R-CHPにポジティブな傾向が認められております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

- 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 NCT06047080¹⁾

1) NCT06047080 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06047080?term=glofitamab&aggFilters=phase:3&status:recr&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、シクロホスファミド、ドキシゾリン、プレドニゾン

22

未治療の DLBCL の標準治療として、ポライビー-R-CHP が浸透しているのですが、私たちはさらに有効性の高い治療の開発というビジョンを持ちまして、ポライビー-R-CHP 療法に glofitamab を併用する、glofitamab-ポライビー-R-CHP 療法の検討を行っております。

こちらの SKYGLO 試験では、未治療の DLBCL における glofitamab-ポライビー-R-CHP 療法の、ポライビー-R-CHP 療法に対する優越性を検証するグローバル試験として、今年から国内 17 施設において症例登録を進めております。

ポライビー-R-CHP 療法であっても、2 年以内の再発が 25%弱起こる状況ですので、さらに寛解を目指す患者さんを増やすために、T 細胞誘導バイスペシフィック抗体であります glofitamab を併用しまして、その有効性を SKYGLO 試験にて検証しております。

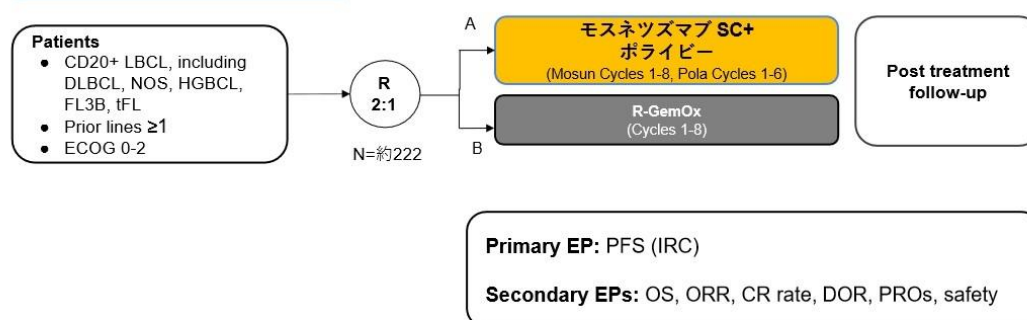
サポート

日本 050-5212-7790 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

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 NCT05171647¹⁾



1) NCT05171647 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171647?term=sunmo&rank=1&filter=phase%3A%5B%5D> (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、グレートB、形質転換FL、高悪性度B細胞リンパ腫を含む)、IRC: 独立評価委員会、Mosun: モスネツズマブ、SC: 皮下注射剤

23

続きましてセカンドライン以降の、アグレッシブ非ホジキンリンパ腫に対する新規治療の開発について、ご紹介申し上げます。

先ほど疾患特性やガイドラインの紹介にもありましたように、再発または難治性の DLBCL は非常に予後が悪く、有効な治療へのアクセスが限られているのが現状です。

こちらの SUNMO 試験におきましては、セカンドライン以降のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫において、救済化学療法の一つであるリツキサン、ゲムシタビン、オキサリプラチン療法に対する、モスネツズマブとポライビーの併用療法の優越性を検証するグローバル試験です。日本もこちらの試験に参加しておりまして、国内必要症例数を満たしたために、現在症例の登録が完了しているような状況です。

SUNMO 試験では、有効性は無増悪生存期間を主要評価項目として、モスネツズマブとポライビーの併用療法の優越性を検証しております。また安全性は、T細胞誘導バイスペシフィック抗体とADCという新たな併用療法でして、これまでの化学療法で認められているような悪心や血球減少の遷延が少ないこと、またアクセス面では薬剤棚から取り出してすぐ取り扱える薬剤、オフザシェルフの薬剤ということで、全国の病院で使っていただけることが期待されます。

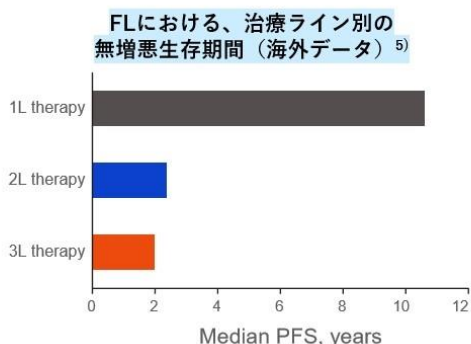
来年、この SUNMO 試験についてはリードアウトを予定しております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

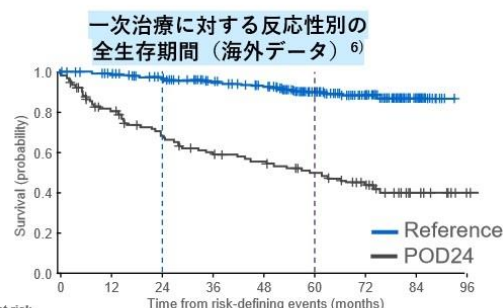
濾胞性リンパ腫（FL）とは

- 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¹⁻³⁾
- 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⁴⁾



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



No. at risk
Early POD Reference
110 82 66 56 50 42 32 14 3
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

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: 診断標準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「特定指定なし」は日本が米国データに比し多いこと) 4) 濾胞性リンパ腫診療ガイドライン2023年版, 5) Rivas-Delgado A, et al. Br J Haematol 2019; 184(753-59), 6) Casulo C, et al. J Clin Oncol 2019; 33(23):2016-22. FL: 濾胞性リンパ腫、POD24: 24か月以内の再発

続きまして、濾胞性リンパ腫の病態と当社の開発パイプラインについてご紹介させていただきます。

FLはDLBCLと異なりまして、インドレントのリンパ腫に分類されます。国内の患者数は5,000人から9,000人と推定されます。インドレントという分類のように、進行が緩徐なリンパ腫です。一方で寛解が続くのではなく再発を繰り返すのが一般的で、その傾向は、複数のリンパ節に病態がまたがっている進行期では顕著であることがいわれております。

こちら左側のスペインのデータで示されていますように、初回治療では無増悪生存期間が10年強というのに対して、セカンドラインやサードラインでは2年ほどで、再発によって予後が悪くなっていることが分かります。

また右側に示しておりますように、初回治療に対して24カ月以内に再発する方は、初回治療全体の2割ぐらいいらっしゃるんですけれども、2年以内に再発したグループの5年生存率は50%と、そうでないグループよりも短いことが示されております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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

引用：造血幹細胞移植ガイドライン2023年版 (<http://www.jshem.or.jp/gui-hemall/table.html>) (アクセス日：2024年11月)
CAR-Tキメラ抗原受容体T細胞

25

こちら、本邦の濾胞性リンパ腫の現在のガイドラインについてご紹介申し上げます。

DLBCL 同様、未治療の治療のアルゴリズムは限局期と進行期に分かれております。進行期、かつ高腫瘍量の患者さんでは、抗 CD20 抗体でありますリツキサンやガザイバと化学療法の併用、ならびに抗体 CD20 抗体維持療法が標準治療です。

一方、再発または難治性の FL では、もう一度抗 CD20 抗体であるリツキサン、ガザイバ、化学療法の併用を行うか、CAR-T 療法または造血幹細胞移植等の選択肢もございます。再発または難治性の濾胞性リンパ腫に対する治療選択肢も、その優劣は明らかではないといわれておりまして、前治療の内容、再発までの期間、病変の広がり、組織学的な形質転換の有無、また大事にしていられるのが患者さんの状態、特に臓器の機能ですとか身体活動度など、またご希望も考慮しまして、この濾胞性リンパ腫の治療は選択されるとガイドラインでは記載されております。

高齢発症の患者さんが多く、治療が 5 年、10 年と長きにわたるのが濾胞性リンパ腫の特徴です。有効性の高さのみならず、安全性や患者さんやその家族の方々の生活に配慮する薬剤の、新たな開発が求められております。

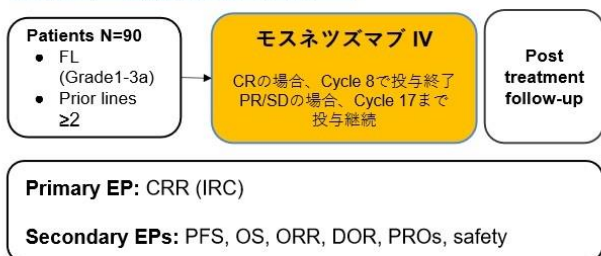
サポート

日本 050-5212-7790 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

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¹⁾

海外第I/II相臨床試験（単群）²⁾



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）³⁾

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/s10147-024-02652-5.

²⁾ NCT02690407 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02690407?term=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: 濾過性リンパ腫、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

FLについては、モスネツズマブが開発を行っております。サードライン以降のFLに関しましては、モスネツズマブ単剤の開発が海外 P1/2 の試験、ならびに国内 P1、FLMOON 試験において、モスネツズマブ単剤療法の評価をいたしております。

モスネツズマブは 8 サイクル、または 17 サイクルの固定投与期間でありまして、完全奏効が得られた場合は 8 サイクル、約半年の投与で完了。8 サイクル時点で部分奏効、あるいは病勢安定の場合は 17 サイクル、約 1 年投与して完了ということになります。

右側に海外試験の結果をお示しさせていただいております。まず安全性面ですけれども、主に有害事象といたしましては、CD3 バイスペシフィック抗体に特徴的であるサイトカイン放出症候群が 44%、多くが管理可能なグレード 1、2 でして、サイクル 1 に多く発現しておりました。

有効性の面では、完全奏効が 60%、奏効率が 78%、完全奏効の期間は中央値未達でした。

こちらに記載しておりますデータは、既に Blood に掲載されている 3 年時のフォローアップデータですけれども、さらに長い 4 年のフォローアップデータが、今月行われましたアメリカ血液学会で公表されております。4 年のフォローアップにおいても、投与完了後も有効性の持続が認められております。

また国内の FLMOON-1 試験のデータについても、海外のデータと同様、有効性、安全性が認められており、今月 International Journal of Clinical Oncology、IJCO に公表されております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

これら二つの試験の結果をもとに、今年3月、再発または難治性の濾胞性リンパ腫に対する、モスネツズマブ単剤の承認申請を行っております。

血液がんパイプライン

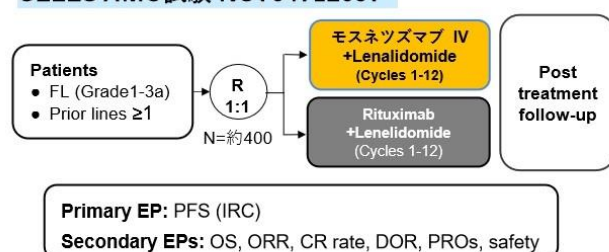
2L+および未治療FLにおけるモスネツズマブ+Len療法¹⁾の検討



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

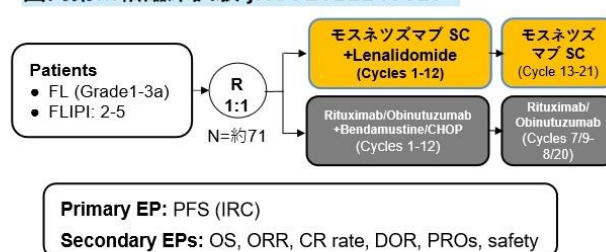
CELESTIMO試験 NCT04712097¹⁾



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²⁾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³⁾を実施中

国内第III相臨床試験 jRCT2011240017²⁾



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://jrcr.nih.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

セカンドラインおよび未治療の濾胞性リンパ腫に対しては、モスネツズマブとレナリドミドの併用療法を検討しておりまして、それぞれ試験を行っております。

左側、セカンドライン follicular lymphoma に対する試験は、CELESTIMO 試験と申しまして、CELESTIMO 試験はセカンドライン FL の治療選択肢の一つである、リツキシマブ、レナリドミド併用に対して、モスネツズマブ、レナリドミドが12サイクル治療で、無増悪生存期間で優越性を示すかどうかを検証しております。

こちら CELESTIMO 試験、グローバル試験でして、国内の症例登録を今完了しております。来年、リードアウトを予定しております。

右側、未治療の濾胞性リンパ腫に対する試験は、国内の MorningLyte 試験でして、標準療法である抗 CD20 抗体であるリツキシマブ、またはガザイバと化学療法の併用、プラス維持療法に対して、モスネツズマブ、レナリドミド12サイクル、プラス維持療法が無増悪生存期間で優越性を示すかどうかを検証しております。

国内の症例登録は11月にスタートしまして、今症例登録中です。海外におきましては、この試験の共同先でありますフランスの医師グループである LYSARC が、ヨーロッパにおいて同じプロトコルで MorningLyte 試験を実施しております。

サポート

日本 050-5212-7790 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



濾胞性リンパ腫は高齢の患者さんが多く、治療が5年、10年と長く続くのが特徴です。これらの試験によって、無増悪生存期間の長い、つまり次の治療まで期間が長く、有効性の高い治療。そして固定投与期間で通院の負担も少なく、皮下注で、病院の滞在期間も短くできる期待のある治療が開発できればいいと考えております。

血液がんパイプライン

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

aNHL: アダマキシマブ非依存性リンパ腫、DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、FL: 濾胞性リンパ腫、Len: レナリドミド、R-CHP: リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシゾリン、プレドニゾン

28

本日、私からご紹介差し上げた試験を、こちらのスライドでまとめております。

リンパ腫において、これら多くの承認申請に資する試験が実施中です。今後、毎年のようにデータリードアウトや承認申請が予定されておりますが、ポライビー、モスネツズマブ、glofitamabによって、さらに有効性の高い治療の開発というビジョンを持って、今後も血液がん領域に貢献していきたいと考えております。以上になります。

宮田: 続きまして、ギレデストラント、および inavolisib について、羽原よりご説明申し上げます。

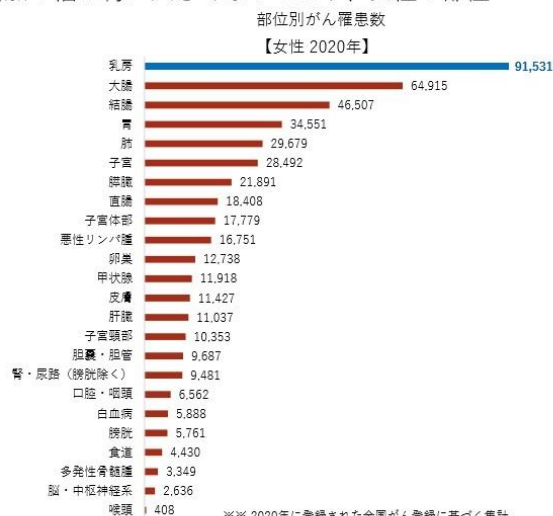
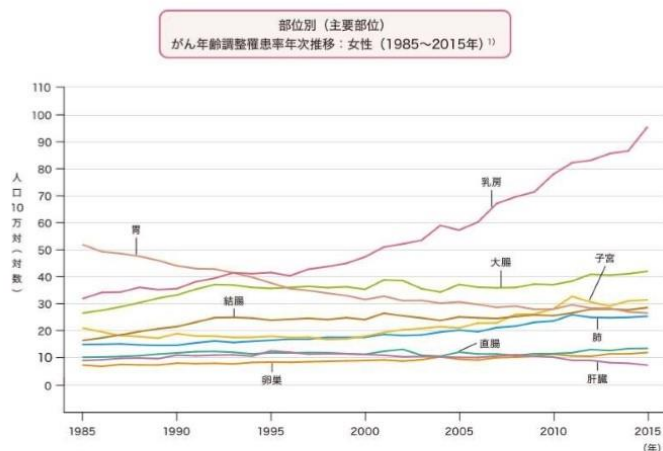
サポート

日本 050-5212-7790 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



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¹⁾



1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」 30

羽原：ギレドストラント、inavolisib、製品責任者をしております、羽原と申します。今日はこの二つ、2剤のホルモン受容体陽性乳がんを中心に開発をしているパイプラインについて、ご紹介をさせていただきます。

まず、乳がんの疾患、および疫学情報でございます。さまざまな部位のがんの患者数と比較すると、この乳がんにおきましては増加の幅が特に大きくなっている。左側のスライドを見ていただきますと、こちら1985年から2015年までのがん罹患率の推移となっておりますが、ご覧いただきますように右肩上がり、乳がんが突出して高くなっている。

一方で右側を見ていただきますと、女性の部位別のがん罹患患者数が第1位で、9万1,000人を超えている状況でございます。右側青字で示させていただきました、こちら2020年のデータとなっております。

サポート

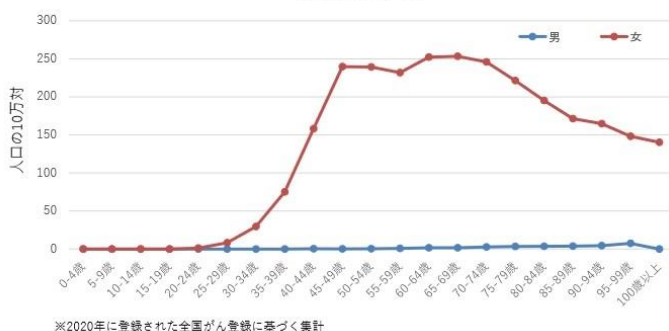
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasia.com

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¹⁾
- 乳がんは日本人女性がかかるがんで最も多いがんである一方、がんによる死亡数は4位¹⁾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

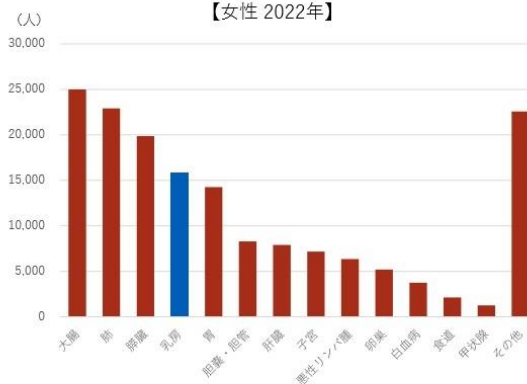
年齢階級別罹患率¹⁾

【乳房 2020年】



部位別がん死亡数¹⁾

【女性 2022年】



1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」

31

もう1枚、疫学の情報でございます。乳がんは40代から50代の女性に多く発症するということが、いわゆる現役世代、お仕事をされている方、育児、介護との両立が大変重要になっているということでございます。

右側をご覧くださいますと、乳がんは日本人の女性でかかるがんで最も多いがんである一方で、がんによる死亡数は第4位で、発症数は多いものの、乳がんを克服した女性が多くいることが示されてございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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	HR陽性／HER2陽性 - サブタイプ割合¹⁾：7.3% - 主な治療薬²⁾：ホルモン療法薬＋抗HER2薬＋化学療法	HR陰性／HER2陽性 8.2% - 抗HER2薬＋化学療法
HER2陰性	HR陽性／HER2陰性 69% - ホルモン療法薬（＋化学療法 ± 分子標的薬）	トリプルネガティブ 15.5% - 化学療法 ± 免疫チェックポイント阻害薬

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

こちらのスライドでは、乳がん診療ガイドライン上の主な治療薬としてお示しをさせていただいております。

乳がん、主に四つのサブタイプで分けることが一般的にいわれておりまして、ホルモン受容体の陽性、陰性、左側縦軸については HER2 の陽性、陰性という四つの軸で分けてございます。

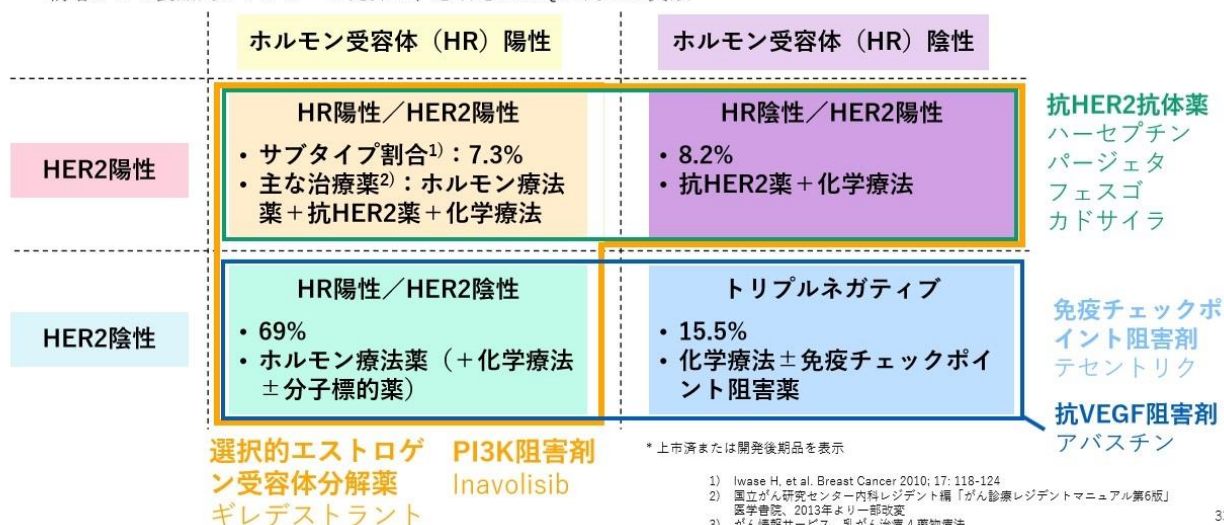
それぞれサブタイプの割合で書かせていただいておりますが、ホルモン陽性のところを見ていただきますと、HER2 の陽性、陰性を合わせますと 70%を超えてくる場合がございます、この乳がんの中でも、ホルモン陽性の患者さんが非常に多いことが見てとれるかと考えております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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



33

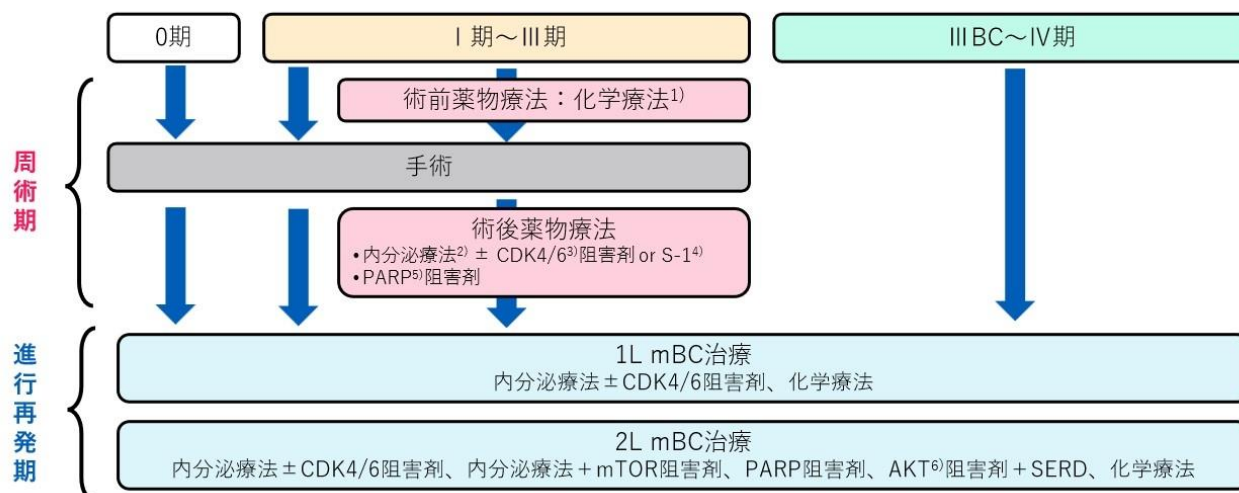
この中、弊社中外製薬は各サブタイプへの、包括的な治療薬の提供をこれからしていく状況にあります。緑のところを見ていただきますと、こちらは抗 HER2 薬ということで、ハーセプチン、パージェタ、カドサイラ、フェスゴがございます。その下を見ていただきますと、トリプルネガティブ乳がん中心にテセントリク、あとは抗 VEGF 阻害剤ということでアバスチン。

今回ご紹介させていただきますのが、このオレンジでお示しさせていただきました選択的エストロゲン受容体分解薬として、ギレデストラント。PI3K 阻害薬として inavolisib という二つでございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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、キメラシル・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

出典：日本乳癌学会編、乳癌診療ガイドライン①治療編2022年版、日本乳癌学会編、患者さんのための乳がん診療ガイドライン2023年版

34

このホルモン受容体陽性 HER2 陰性の乳がんの薬物の、現在の治療アルゴリズムを見ていただきますと、1 期から 3 期については手術が可能ということで、術前もしくは術後でこの治療を投与していくことになっております。

右側、進行しますとこの手術期の薬物治療はカットしまして、そのまま進行再発期ということで、ファーストラインメタスタティック、進行再発の治療に進んでいくことになってございます。

まず手術期、ピンクでお示しさせていただきました術前には現在、化学療法がメインに使われておりまして、手術した後ホルモン剤、いわゆる内分泌療法を、ものによっては5年から10年、長期的に投与いただくような状況になってございます。

進行再発期、こちら青いところを見ていただきますと、現在のファーストライン内分泌療法と、CDK4/6 阻害剤との併用が標準治療の一つとして使われておりまして、そのほかにも化学療法があると。

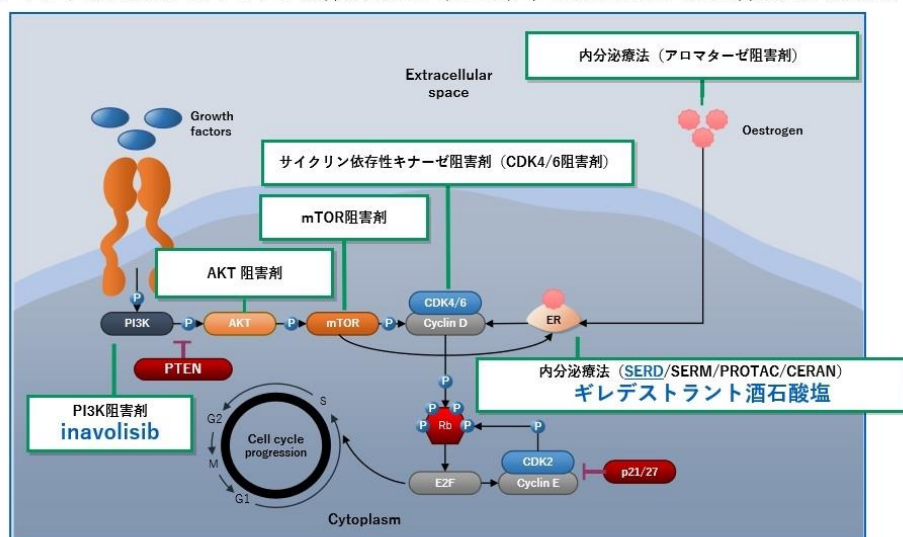
そのセカンドライン以降を見ていただきますと、近年、分子標的薬の開発が非常に進んでおりまして、今申し上げた内分泌療法プラスマイナス CDK4/6 阻害薬、あとは化学療法に加えて、mTOR 阻害剤であったり、PARP 阻害剤、AKT 阻害剤が、オプションとしては増えてきている状況になってございます。

サポート

日本	050-5212-7790	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

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



参考文献より作図：Brufsky AM & Dickler MN. Oncologist2018; 23:528-539.

35

この HR 陽性乳がんの薬物療法のアプローチの概要ということで、こちら 3 方向からアプローチするのが今知られているところでございます。

左側を見ていただきますと、こちらが PI3K、AKT、mTOR を PAM パスウェイと呼んでおりますけれども、シグナル伝達作用ということがございます。こちらの一番上段をとらえております PI3K 阻害剤の inavolisib、今日ご紹介する一つ目の薬剤となっております。

一方で右側を見ていただきますと、こちらは内分泌療法、いわゆるホルモン剤となりますが、アロマターゼ阻害剤から始まり、その先、エストロゲン受容体に直接作用する意味では、SERD、SERM、あとはいくつかの薬剤が開発されておりますが、今回はこちら、ギレデストラントについてご紹介させていただきます。

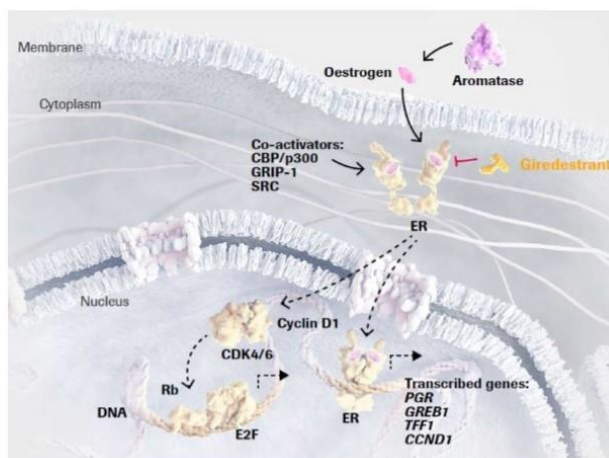
さらには真ん中を見ていただきますと、先ほどファーストラインで標準治療の一つと説明させていただきました、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、CDK4/6 阻害剤がございまして、

サポート

日本 050-5212-7790 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

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¹⁾。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.

36

それでは、まずギレデストラントについてご紹介させていただきます。

この図が作用機序の説明になっておりますが、選択的エストロゲン受容体分解薬ということで、一般的には SERD と呼んでございます。乳がんの細胞表面のエストロゲン受容体に結合して、エストロゲンの結合を阻害すると。また加えまして、エストロゲン受容体の分解を促進して、細胞内のエストロゲン受容体を減少させる。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てございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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

Ki67: 増殖中のがん細胞に存在する核タンパクで細胞増殖の程度を表す指標、CCCA:完全細胞周期停止、EOT:治療終了、PK:薬物動態、PRO:患者報告アウトカム、RNAseq:RNAシーケンス、ER:エストロゲン受容体、PR:プロゲステロン受容体、IHC:免疫組織化学染色

結果（主要評価項目）



安全性

ジレデストラントは、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*

Hurvitz SA, et al. Lancet Oncol 2023; 24:1029-1041

37

海外の第2相試験、ここから二つご紹介をさせていただきます。

一つ目、coopERA 試験と呼んでいるものでございます。

ハイライトとしては、ギレデストラントは内分泌療法のアナストロゾールと比較して、ベースラインから2週目以降の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ています。こちらのKi67につきましては、増殖中のがん細胞に存在する核タンパクで、細胞増殖の程度を示す指標ということでいわれております。この減少幅が大きいほうが、抗腫瘍効果が期待できると考えております。

こちら対象にした患者さんとしましては、術前の患者さん、いわゆる手術が可能な乳がんの患者さんを対象にして、有意に大きかったことが示されてございます。

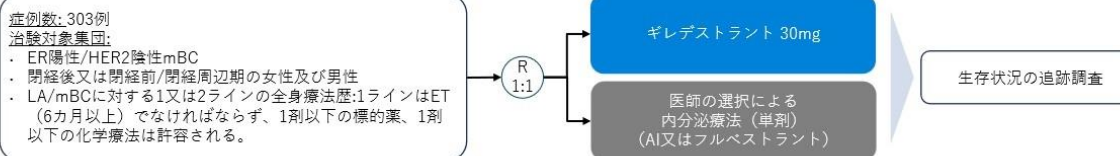
サポート

日本 050-5212-7790 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

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らなかったが、ギレDEST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

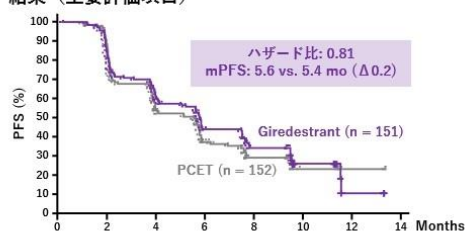
試験デザインの概要



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）

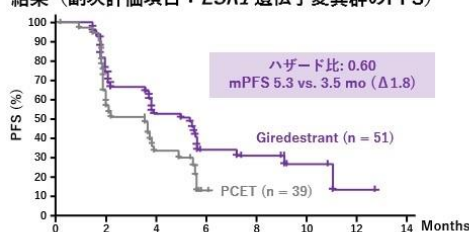


ESR1: エストロゲンレzeptor-1, ER: エストロゲン受容体, HER2: ヒト上皮増殖性受容体2, mBC: 手術不能又は再発乳がん, LA: レミナル, ET: 内分泌療法, PFS: 増進生存期間, OS: 全生存期間, CBR: 臨床的有用率, ORR: 有効率, DoR: 有効持続期間, ctDNA: 血液中に検出されるがん由来のDNA, PRO: 患者報告アウトカム

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DEST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 Martin, et al. J Clin Oncol. 2024;42:2149-2160.

38

もう一つ、aceI ERA 試験でございます。

こちらは一方で進行再発、メタの患者さんで、少なくとも1治療、もしくは2治療行った患者さんを対象にしているということでございます。主要評価項目、左側の結果でございますが、ハザードレシオが0.81ということで、こちらは統計学的には有意にならなかったことがございます。

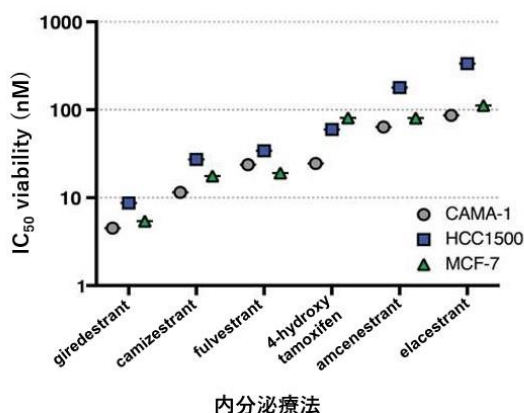
ただ一方で、内分泌療法と比較して数値的に上回っていることと、特にアナストロゾールを投与した後に変異が見られる*ESR1* ミューテーション、遺伝子変異の患者さんでは、特に有効な可能性が示された状況でございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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¹⁾



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 ₅₀) ¹⁾
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

ER: エストロゲン受容体、IC₅₀: half maximal inhibitory concentration、SERD: 選択的エストロゲン受容体分解薬
 1) Liang J, et al. J Med Chem 2021; 64:11841–11856 (Incl. suppl.)

39

もう一つギレデストラントの特徴としましては、非臨床のデータでございますが、高い力価を有する経口のSERDということで、われわれとしてはベスト・イン・クラスを目指しているところでございます。

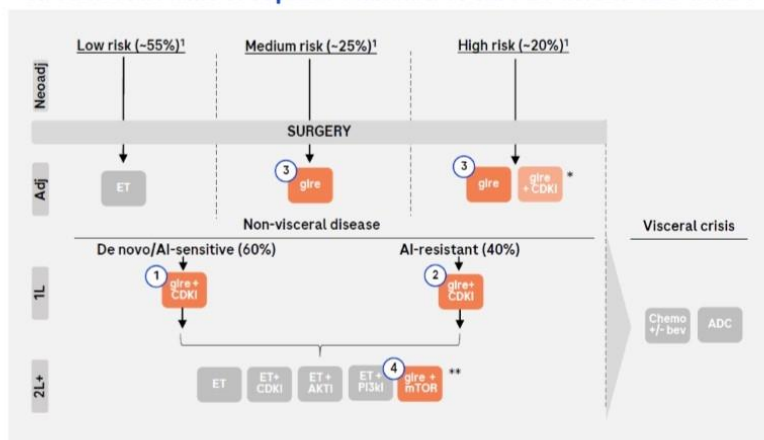
左側の図と右側の表が相関しておりますが、3種のER、エストロゲン受容体陽性細胞株における、エストロゲン受容体拮抗薬の力価をお示しさせていただいております。この数値が低ければ低いほど選択的に効果を示すと、力価が高いと期待されておまして、非臨床の結果ながら、ほかのSERDの薬剤と比べまして、ギレデストラントが一番力価が高いだろうと示されているものでございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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

Roche Pharma day 2024のプレゼンテーションスライドから引用 40

今の臨床試験と治療ライン、全体像をお示しさせていただいております。

左側を見ていただきますと、まず手術期につきましてはハイリスク、ミディアムリスク、ローリスクとそれぞれこの括弧にお示ししているのが、おおむねグローバル全体での患者さんの内訳、患者さんの数のシェアとなっております。その後、進行再発のほうでもございますが、順に沿ってお示しさせていただきます。

まず①のところ、こちらはファーストラインのエストロゲン受容体陽性、HER2 陰性の進行再発の乳がんにおいて、こちらは内分泌療法の感受性の患者さんを対象にしております。ギレデストラントとパルボシクリブの併用、persevERA 試験がございます。

その反対側、②を見ていただきますと、これは一方で AI-resistant ということで内分泌療法抵抗性の患者さんを対象にして、ギレデストラントと CDK4/6 阻害剤ということで、パルボシクリブ以外の薬剤との併用ということも今、進行している状況でございます。

③については、単剤での臨床試験になってございます。術後、アジュバントのところに対して、単剤で試験をしているものになっております。

さらに④につきましては、evERA スタディといっているものですが、セカンドライン以降のホルモン陽性 HER2 陰性のメタスタティックのブレストキャンサーで、エベロリムスとの併用がございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

さらにこの枠外にはなりますけれども、HER2 陽性の乳がんの患者さんに対して、ギレデストラントとフェスゴ、ペルツズマブ、トラストズマブのフィックスドーズコンビネーション、配合皮下注製剤になりますが、これとの試験が進んでいる状況でございます。

現在、①と④につきましては 2025 年中に試験の結果が得られる予定となっております。加えて①、③、④については、日本でもこのグローバル第 3 相試験に参加しているものになってございます。

ギレデストラント酒石酸塩

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¹⁾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²⁻⁴⁾。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⁵⁻⁷⁾、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⁶⁾
- ・ 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⁸⁾

【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⁹⁻¹³⁾

1) フルベストラント 50mg 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) Chandaripaty S, et al. JAMA Oncol 2016; 2:1310-1315、7) Friibens 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) Saweei 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; 4:1350-1365

内分泌療法の主な現状認識ということで、大きく三つに分けてお話をさせていただきます。

まず利便性の向上ということで、現在の SERD については臀部への筋肉注射ということで、投与に伴う疼痛であったり、患者さんが医療機関に通う負担が考えられてございます。

二つ目は耐性機序、あとは再発への新たな治療選択肢の提供ですが、特に転移性乳がんにおいて、アロマターゼ阻害薬に対して耐性を示す症例がございます。これは一ついわれているのが、ESR1 の遺伝子変異ということで、その耐性獲得の機序の一つとして考えられていて、アロマターゼ阻害薬投与後の ESR1 遺伝子変異の保有率が、最大で 40%程度と考えられています。

さらにアジュバント、術後の補助療法として、タモキシフェンを投与した患者さんのおおむね 3 分の 1 弱が 15 年以内に再発するというので、長く術後に投与いただきますけれども、残念ながらそのまま進行して、また治療を開始する患者さんが一定程度いらっしゃると思っております。

サポート

日本 050-5212-7790 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



さらに利便性の向上とつながるところです。アドヒアランスの向上ということで、有害事象、あとは臨床的ベネフィットのリスクが上回らない考え方から、なかなか投与が継続されない場面が少なくないと認識しているところです。

ギレデストラント酒石酸塩

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

42

こういった背景から、ギレデストラント、臨床上の位置づけということでわれわれが期待しているところは、HR 陽性乳がんの内分泌療法におけるバックボーンになると考えております。エストロゲン受容体へのエストロゲンの結合阻害、エストロゲン受容体の分解促進する選択的エストロゲン受容体分解薬であり、従来の抗エストロゲン薬より強力なエストロゲン受容体を不活性化できること。

アロマターゼ阻害剤投与後の耐性機序に対しても、有効性を示すことが期待されていること。臨床的ベネフィットがリスクを上回ること、さらにアドヒアランス等が向上し、利便性も向上していくことを期待しています。

あとは先ほど非臨床のデータでお示しさせていただきましたが、SERD として経口、注射、両方含めて、われわれとしてはベスト・イン・クラスを目指しているところでございます。

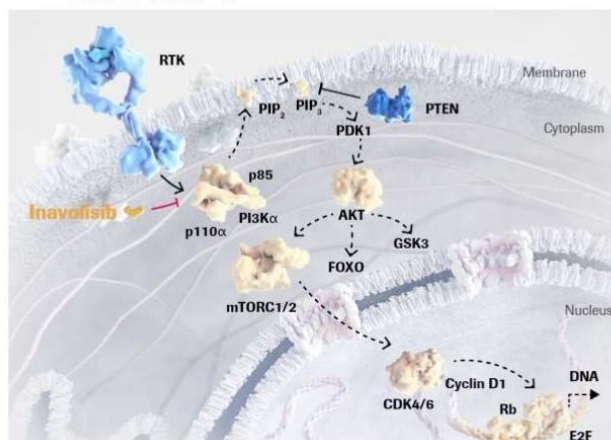
サポート

日本 050-5212-7790 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



inavolisib (PI3K阻害剤) の作用機序について

- PI3K α の触媒サブユニットであるp110 α キナーゼ活性を選択的に阻害し、かつp110 α 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 α ¹⁾ 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 α は、p110 α とp85という2つのサブユニットから構成されており、p110 α は触媒サブユニットと呼ばれ、PI3K α 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 α 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 α 機能に対する二重のMOAである。PI3K α /p110 α キナーゼ活性を阻害し、変異p110 α (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 α 経路が強力かつ持続的に阻害される
- また、inavolisibはPI3K α 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(α 、 β 、 γ 、 δ)が存在し、PI3K α 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 α 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。

続いて、inavolisib へ移ってまいります。

inavolisib は、本年7月にロシュからライセンスを導入したです。

PI3K には複数のアイソフォームが存在しておりますが、その中の一つである PI3K α は、特にがん細胞増殖や生存に深く関与していることがいわれています。PI3K α の触媒ユニットである p110 α キナーゼ活性を選択的に阻害し、かつ p110 α 変異タンパクの分解を促進するという二つの作用を持っています。

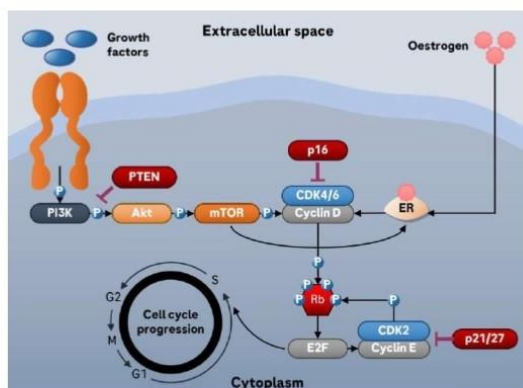
inavolisib は PI3K α を選択的に阻害するため、がん化とは異なる生理機能に関与する、他の PI3K α アイソフォームへの影響が少ないと考えられておりまして、副作用リスクの低減が期待されているところでございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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¹⁻²⁾
- 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³⁻⁴⁾
- 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⁵⁾



参考文献より作図：Brufsky AM & Dickler MN. Oncologist 2018; 23:528–539.

乳がんサブタイプ ⁶⁻⁸⁾	<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%

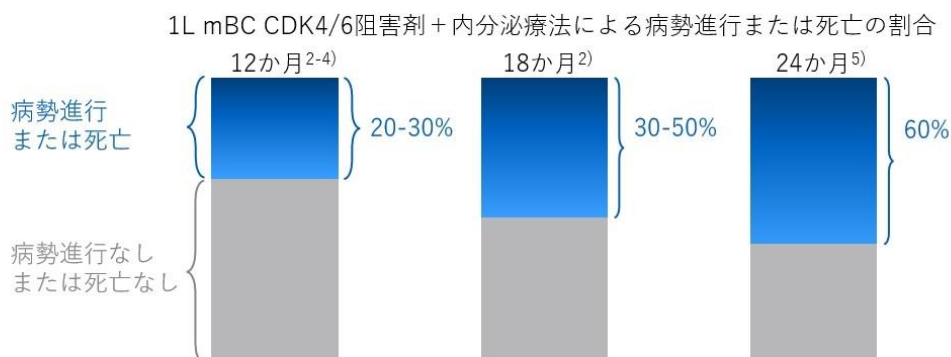
1) O'Leary B, et al. Cancer Discov. 2018;8(11):1390-403. 2) Portman N, et al. Endocr Relat Cancer. 2019;26(1):R15-R30. 3) Saal LH, Holm K, Maurer M, et al. Cancer Res 2005;65:2554–9. 4) Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, et al. Cancer Res 2008;68:6084–91. 5) Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo 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.

44

さらに HR 陽性乳がんの患者さん、約 40%は PI3K 経路のアップレギュレーションをもたらす、*PIK3CA* ミューテーション、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て、この PI3K 経路の活性については、術後補助内分泌療法後の予後不良を予測することがいわれております。

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¹⁾
- 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²⁻⁴⁾、18か月後には約30%~50%に上昇する²⁾



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.

45

サポート

日本 050-5212-7790 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

現在この HR 陽性乳がん、ファーストラインで主に標準治療のひとつとして使われているのが、CDK4/6 阻害剤阻害薬と内分泌療法による併用療法となっております。

しかしながら、この併用療法を受けたファーストラインの患者さんについては、12 カ月後におおむね 20～30%の患者さんで病勢進行、または死亡が認められることが示されておりまして、さらに倍の 2 年、24 カ月になりますとこれが 60%に達するというデータがございます。

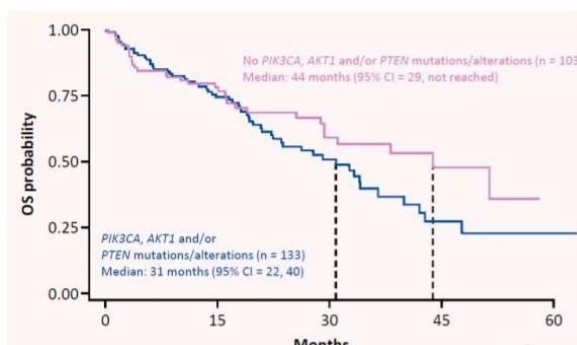
加えまして PIK3CA、遺伝子変異陽性の乳がんの患者さんは、より予後が悪いことがいわれています。11 の臨床試験のメタ解析によりますと、PIK3CA ミューテーション、遺伝子変異陽性の患者さんは、変異のない患者さんに比べて全生存期間が 8 カ月以上短いことが示されています。

inavolisib

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¹⁾*
- 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）²⁾





* 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).

46

加えてこちら、米国のデータにはなりますが、PIK3CA/AKT/PTEN 遺伝子変異ありの患者さんは、ない患者さんに比べて、ファーストライン治療開始から全生存期間の中央値が短いことが示唆されています。

そういった観点から、このセグメントについてはアンメットニーズが高いとわれわれは考えているところでございます。

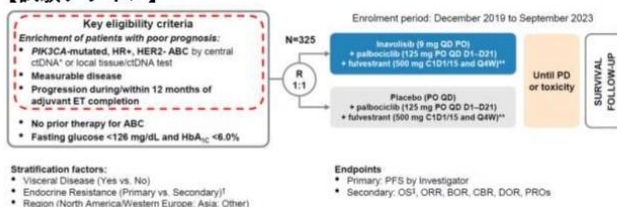
サポート

日本 050-5212-7790 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

inavolisibの海外第III相臨床試験 (INAVO120)

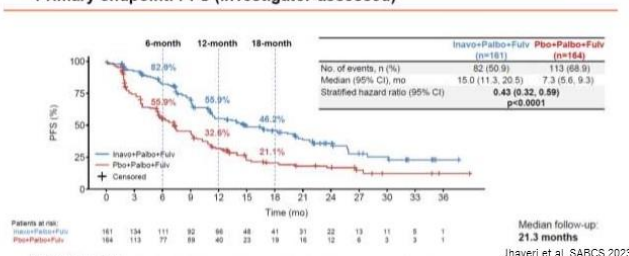
- PIK3CA 遺伝子変異陽性のHR+HER2- 再発乳がんにおいて、CDK4/6阻害剤と抗エストロゲン受容体作用薬との併用による新たな標準分子標的薬になることが期待される

【試験デザイン】



【試験結果】

Primary endpoint: PFS (investigator-assessed)



- 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

- 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、または粘膜炎症、高血糖、下痢、発疹

Turner N., et al. N Engl J Med 2024;391:1584-1596

47

こちら INAVO120、海外の第3相試験をご紹介します。

この試験に基づいて、FDA から本年 10 月に承認を受けまして、米国では既に発売している状況になっています。

左側、デザインですけれども、PIK3CA ミューテーション変異陽性の HR 陽性、HER2 陰性再発乳がんを対象として、より予後の悪いセグメントを対象にしているということでございます。先ほど申し上げましたとおり、CDK4/6 阻害剤と内分泌療法が標準治療の一つといわれていますが、ここではパルボシクリブとフルベストラントとの併用に対して、さらに inavolisib を上乗せする試験デザインでございました。

右側を見ていただきますと、主要評価項目は PFS であり、統計的に有意、かつ臨床的に意味のある改善が認められたということで、ハザード比が 0.43 というデータが出てございます。

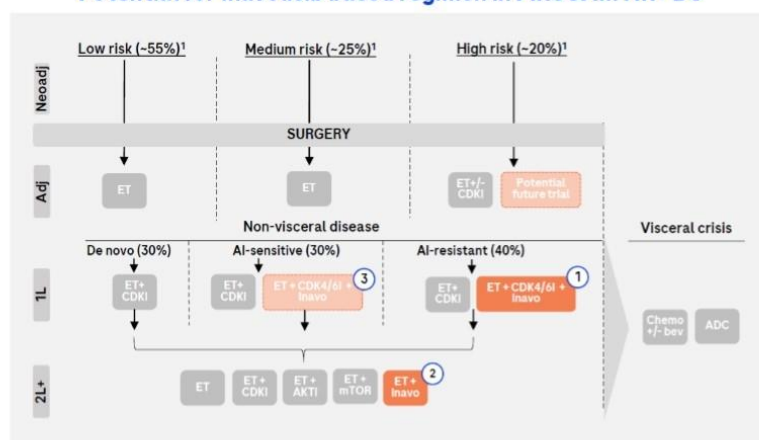
全生存期間はまだインマチュアということで、未成熟ですけれども、明らかな、ポジティブな傾向が見られているということでございます。さらに安全性につきましては、忍容性プロファイル、管理可能ということが確認されております。主な副作用につきましては好中球減少症、口内炎、または粘膜炎症、高血糖、下痢、発疹ということがいわれてございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

inavolisibの臨床試験と治療ライン等の概要

Potential for inavolisib based regimen in PIK3CAm HR+ BC



■ 実施中の臨床試験 ■ 開発検討

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

inavo inavolisib

①	inavolisib (INAVO120)	1L PIK3CAm HR+/HER2- mBC (内分泌療法抵抗性)
②	inavolisib (INAVO121)	CDK4/6阻害剤既治療 PIK3CAm HR+/HER2- BC
③	inavolisib (INAVO123)	1L PIK3CAm HR+/HER2- mBC (内分泌療法感受性)
	inavolisib (INAVO122)	1L PIK3CAm HER2+ mBC

① 米国承認済/欧州申請済

Roche Pharma day 2024のプレゼンテーションスライドから引用 48

この INAVO120 に加えまして今現在、グローバルで開発を進めております inavolisib プログラム全体像をお示しさせていただいております。

先ほどの図のとおり、まずは術前術後につきましてはリスク分類をさせていただき、さらにファーストライン等につきましては、内分泌療法に感受性か抵抗性かという視点で分けさせていただいております。

また上から順に沿って説明をさせていただきますと、先ほど結果が既に出ていますということでお示しさせていただきました、INAVO120 につきましては、ファーストラインの PIK3CA ミューテーション、変異がある患者さんに対して、さらに HR ポジティブ、HER2 ネガティブの患者さんを対象としていて、こちらは内分泌療法抵抗性の患者さんとなっております。

その下、121 試験につきましては段が一つ下がっておりまして、セカンドライン以降ということで、CDK4/6 阻害剤の既治療の患者さんを対象にした内分泌療法、フルベストラントとの併用となっております。

③につきましては 120、①との違いとしましては、内分泌療法感受性の患者さんを対象にしているということで、ファーストライン、かなりの患者さんのシェアを占めるところでございますけれども、ここに対して抵抗性、感受性両方の患者さんを対象にして、試験が進行しているところでございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

さらにこれも枠外になります、HER2 陽性のところにつきましては先ほど申し上げたとおり、フェスゴとの併用で、こちらも試験が進行している状況でございます。

inavolisib



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、パルボシクリプ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¹⁾

■ *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²⁻³⁾
- 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タンパク質であり、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⁴⁻⁹⁾
- 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 α の触媒サブユニットであるp110 α キナーゼ活性を選択的に阻害し、かつp110 α 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

1) Turner N, et al. N Engl J Med 2024;391:1584-1596. 2) Fillbrunn M, et al. BMC Cancer 2022; 22:1002. 3) Park L, et al. ASCO 2024 (Poster 1041). 4) Burke JE, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109:15259-15264. 5) Wang N, et al. Cancers 2022; 14:811. 6) Gasser JA, et al. Mol Cell 2014; 56:595-607. 7) Wang W, et al. Curr Med Chem 2015; 22:264-269. 8) Xu J, et al. Genes Cancer 2010; 1:629-640. 9) Vasudevan KM, et al. Cancer Cell 2009; 16:21-32.

49

inavolisib の期待される臨床上の位置づけということで、われわれの期待ということでご説明申し上げます。

PIK3CA ミューテーション、遺伝子変異陽性の HR 陽性、かつ HER2 陰性の手術不能、または再発乳がんにおいて、CDK4/6 阻害剤阻害剤と SERD との併用による新たな標準治療薬になりうると考えてございます。

根拠としましては先ほど申し上げたとおり、INAVO120 試験に基づくものでございます。この試験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ことと、安全性、有効性のリスクベネフィットのところ、バランスが示されたところがございます。

二つ目、PIK3CA ミューテーション、遺伝子変異陽性の乳がんの新たな治療選択肢になりうるということでございます。このセグメント、特に予後が悪いといわれていますけれども、そこに対する新たな治療ということ。二つ目についてはAKT阻害剤、mTOR阻害剤等がございますが、このシグナル伝達で最も高頻度に、より上流に位置しているPI3Kを阻害することによって、腫瘍の増殖にかかわるAKT、mTORやその他の複数の下流シグナルの伝達を抑制することから、より高い抗腫瘍効果が期待されているところでございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



さらに先ほどご紹介いたしました乳がんに対して、いくつかグローバル試験が動いている状況をお示しさせていただきました。こういった包括的に PIK3CA ミューテーション、変異のある患者さんに治療薬をお届けすることで、より新たな治療選択肢になることを期待しているということでございます。

最後は二つの効果を持っているということで、p110 α キナーゼ活性を選択的に阻害することと、分解を促進するという機能を有して、さらに他のがん種についても開発を進めていきたいと考えているところです。

説明は以上になります。

宮田：続きまして divarasib について、ライフサイクルリーダーよりご説明申し上げます。

divarasib **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¹、年間の死亡者数は約7.6万人と推計される²。肺がんの患者さんのうち、約85～90%はNSCLCに分類される³。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年生存率は腺がんが8.0%、扁平上皮がんが3.5%と予後不良の疾患である⁴。
- 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^{5,6}。

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^{7,8,9}。
- 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¹⁰、免疫チェックポイント阻害薬の有効性も示されている¹¹。

1. 厚生労働省 がん登録統計 平成29年 (2017) がん登録の現状 <https://www.mhlw.go.jp/tokai/saohin/kenkyu/17/di/kourei.pdf> (アクセス日: 2024年11月) 2. 国立がん研究センターがん対策情報センター, 2020 3. 日本臨床腫瘍学会, 2018 4. 全国がんセンター協議会, 2020 5. Tamiya Y, et al. J Clin Oncol. 2020; 6. Chida K, et al. Oncologist. 2021; 7. Ghimessy A, et al. Cancer Metastasis Rev. 2020;39(4):1159-1177; 8. Izar B, Zhou H, et al. J Thorac Oncol. 2014;9(9):1363-1369; 9. Mellemme WW, et al. Lung Cancer. 2015;90(2):249-254 10. Schoenfeld AJ, et al. Ann Oncol. 2020;31(5):699-698; 11. Borghaei H, et al. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-1639.

話者：よろしくお願いいたします。私のほうから現在、KRAS G12C 阻害剤として臨床開発中でございます、divarasib、RG6330 について簡単にご紹介申し上げます。

まず最初に、divarasib がターゲットにしております KRAS G12C 陽性がんについて、疫学的情報をこちらに掲載してございます。

現在、KRAS G12C 陽性がんの新規治療開発で注目されているのは、肺がんとなります。肺がんはご承知のとおり、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も約 16.9 万人

サポート

日本 050-5212-7790 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



と非常に多いがんとしてされておりまして、そのうち約 85～90%が非小細胞肺癌、こちらに示します NSCLC に分類されています。

こちらの非小細胞肺癌につきましては、生命をおびやかす重篤な疾患であり、日本においても新たな治療開発が非常に望まれる領域であると認識しております。

特に中でも KRAS G12C 陽性変異を持つ非小細胞肺癌、または消化器がんにおいて、こちらの KRAS G12C 変異というドライバー変異の一つが認められていることがございますが、海外と比較して特に非小細胞肺癌においては、発現頻度が低下することが示唆されております。非小細胞肺癌のうち非扁平上皮がんの約 4%程度、直腸、結腸がんのうち約 3%程度が KRAS G12C 変異を有すると推定されている状況です。

疾患の特徴としては右側に示しております、KRAS G12C 陽性の非小細胞肺癌の予後や化学療法の感受性については、悪いとするものがあったり、変異の有無によって差がないとするものがあったりと、報告によっては見解が一致していないものもあり、サブタイプにより異なるとの報告も認められております。

2 点目といたしましては、KRAS G12C 陽性非小細胞肺癌においては、PD-L1 発現が変異陰性と比較して高い傾向にあるという報告もありまして、免疫チェックポイント阻害剤の有効性も示唆されているといえます。

divarasib 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期非小細胞肺癌の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

52

こちらに現在の国内のガイドライン上の位置づけを、簡単にご紹介しております。

サポート

日本 050-5212-7790 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



まず上のほうにつきまして、国内の肺癌診療ガイドラインにおいては、IV期非小細胞肺癌の2次治療以降で、KRAS G12C 阻害剤のソトラシブ、こちら2022年に承認されておりますが、推奨されております。

1次治療では、残念ながら承認されている阻害剤はございませんので、ドライバー遺伝子変異/転座陰性の初回治療に準ずる治療をすることとされている現状でございます。

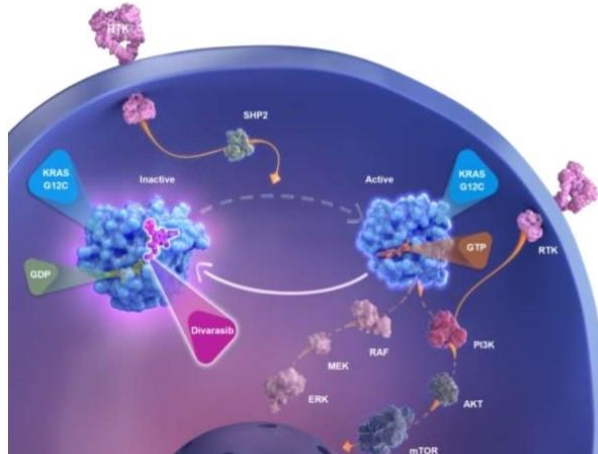
また大腸がんにおいては、国内で承認されている KRAS G12C 阻害剤はありませんので、国内の大腸癌治療ガイドラインにおいても、KRAS G12C 変異の有無に基づく治療の区別は現在ございません。

divarasib KRAS G12C阻害剤divarasib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・再発の非小細胞肺癌

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
- divarasib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

Purkey, H., AACR, 2022, ND11
GTP: guanosine triphosphate, KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, MAPK: mitogen-activated protein kinase, PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase, G12C: glycine 12 to cysteine

53

続いて現在、臨床開発中の KRAS G12C 阻害剤の divarasib の概要、作用機序について簡単にお示ししてございます。

現在開発中の適応症といたしましては、KRAS G12C 変異陽性の、切除不能な進行再発の非小細胞肺癌をターゲットとして、開発を進めております。

左側に作用機序含め、簡単なイメージ図をお示ししております。GTP 結合型の KRAS は MAPK、および PI3K 経路を含む細胞増殖、もしくは生存にかかわる下流シグナル伝達の活性化をしております。KRAS G12C 変異タンパク質は恒常的に活性化しております、発がんシグナル増強をすることにより、制御不能ながん増殖、および腫瘍形成を生じると考えられております。

サポート

日本 050-5212-7790 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



今回の divarasib は経口投与可能な KRAS G12C 選択的な低分子化合物でございます。非臨床モデルにおいて、KRAS G12C タンパク質の GTP 型、いわゆる不活性型に不可逆的に結合し、不活性状態化に固定することによって、選択的にその機能を阻害することで抗腫瘍効果を発揮すると考えられております。

また非臨床モデルにおいて、ソトラシブ、および adagrasib よりも強い細胞増殖阻害活性や、高い KRAS G12C 変異への選択性を有することが示唆されております。

divarasib

海外第I相臨床試験（GO42144）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】

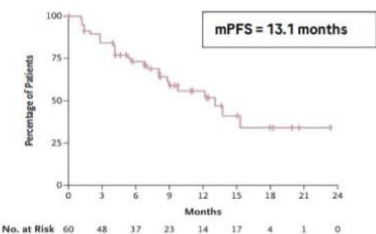


有効性

Overall response rates

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

PFS (all doses) in 2L+ NSCLC monotherapy



Sacher A. et al., NEJM Aug 2023

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。

こちらに現在実施中の、海外第 1 相臨床試験の結果の概要をお示ししております。

こちらの第 1 相試験の結果より、divarasib の忍容性と良好な有効性が示唆されている状況です。

簡単な概要になりますが、KRAS G12C 変異陽性の進行/転移固形がん患者さんを対象に、divarasib の単独、もしくは他の抗がん剤との併用投与における、安全性、薬物動態、および有効性を評価する、海外第 1a、1b 相臨床試験になります。主要評価項目に関しましては安全性の評価、副次的評価項目は薬物動態と有効性を評価しております。

当該試験は用量漸増パート、50 ミリグラムから 400 ミリグラムまでの用量調整と、および拡大コホートパートとなり、全体で 137 例の被験者様、非小細胞肺癌 60 例、結腸、直腸がん 55 例、ほかの固形がんの患者さん 22 名が登録されている状況です。

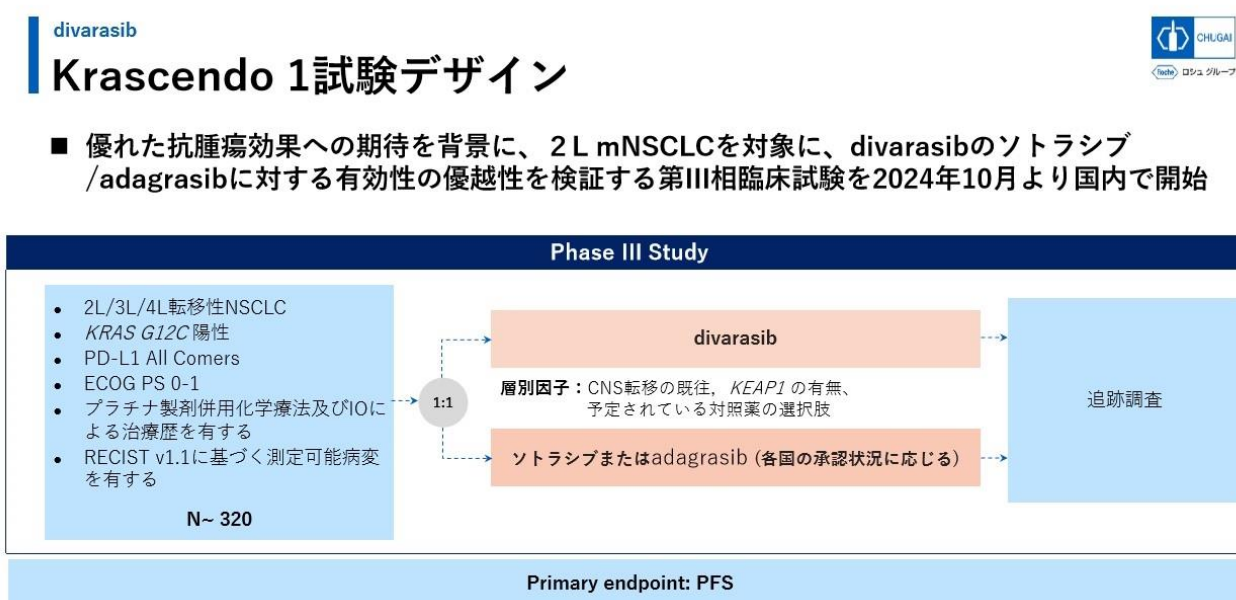
サポート

日本 050-5212-7790 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

下の左側をご覧くださいと、簡単に左側から有効性についてご説明申し上げます。左側の上より、セカンドラインの非小細胞肺がんの単剤療法においては、ORR、抗腫瘍効果の割合でございますが、53%。もしくは400ミリグラムドーズにおきましては56%。2列目、セカンドライン以降の大腸がんの患者さんにおきましては、単剤で29～36%の抗腫瘍効果を発揮しております。

真ん中の図になりますと、セカンドラインの非小細胞肺がんの単剤の無増悪生存期間、PFSを示しておりますが、中央値で13.1カ月と報告されています。

一番右、安全性ですが、こちら簡単なサマリーになりますが、用量制限毒性が認められておらず、副作用は93%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%であります。主には消化管毒性が、本薬剤の副作用と考えられております。



55

最後にこちら、現在進行中のグローバル第3相臨床試験について、簡単にご説明いたします。

先ほどの海外の試験から得られた結果をもとに、divarasibの優れた抗腫瘍効果への期待を背景に、セカンドライン以降の転移性非小細胞肺がんの患者さんを対象に、divarasibのソトラシブ、もしくはadagrasibに対する有効性の優越性を検証する、第3相臨床試験を本年の10月より国内でも開始しております。

下に簡単な試験スキームを示しておりますが、左側のようにセカンドライン以降の転移性非小細胞肺がん、KRAS G12C陽性の変異を持つ患者さん320名を対象に、divarasib群ともしくはソトラシブ、またはadagrasib、1対1のランダム割付けをして、治験プロトコルに従い病勢進行まで

サポート

日本 050-5212-7790 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

患者さんが投与を受けるという試験を現在、進行中でございまして、主要評価項目は無増悪生存期間となっております。

divarasib 開発中の試験一覧



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

56

こちらは現在、開発中の試験の一覧でございます。今ご紹介させていただいた KRAS G12C 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がんの患者さんを対象にしたフェーズ 3 試験と、固形がんを対象にした試験を現在、進行中でございます。

私からの紹介は以上になります。

宮田：続きまして、avutometinib について、岩澤よりご説明申し上げます。

サポート

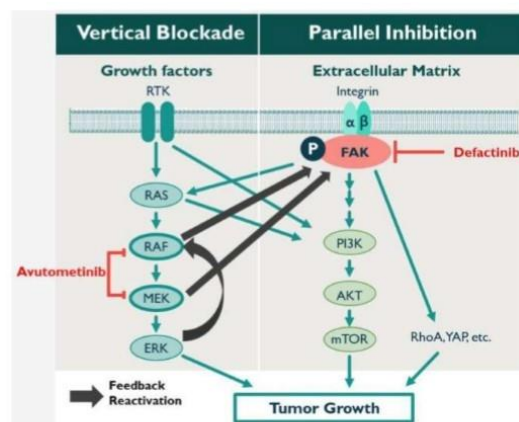
日本 050-5212-7790 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



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¹⁻³
- 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^{4,5}
- 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⁶⁻⁸
- 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.

58

岩澤：avutometinib の製品責任者、ライフサイクルリーダーを務めさせていただいております、岩澤俊一郎と申します。本日はよろしくお願いいたします。

こちらの avutometinib ですが、弊社で創製いたしまして、現在米国のボストンに本社があります Verastem Oncology 社のほうで開発が実施されております。こちらの製品について、ご説明を差し上げたいと思います。よろしくお願いいたします。

こちら、avutometinib の作用機序ですが、右側に腫瘍増殖経路を阻害するメカニズムを記載させていただいております。それぞれについて説明させていただきますが、この avutometinib ですが、RAF/MEK の clamp と書いてありますけれども、これは Verastem 社が伝えている概念でございまして、日本語に訳しますと万力であったりとか、締め金といった、ぎゅっと締める意味合いで使われております。

こちらの左側の図にあります MAPK 経路というところの RAF/MEK、真ん中の部分にございまして、この二つの因子を阻害するのが avutometinib ということになります。ここを強力に clamp することによって、腫瘍の増殖を阻害する機序になっております。

さらにこの MAP キナーゼ経路ですけれども、阻害されますと右側にございまして PI3K、AKT、mTOR 経路をフィードバックで活性化させる作用がございまして、ですので、こちらに関しましては右側にあります FAK の因子を、こちら Verastem 社が保有しております defactinib という薬剤で、同時に阻害することによって抗腫瘍効果を強力に発揮する機序を示しております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

こちらの並行するシグナル伝達を阻害することによって、avutometinib と defactinib が抗腫瘍効果を示すことが、こちらの経路のまとめになっております。

avutometinib

臨床試験一覧


ロシュグループ

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

続きまして現在、Verastem 社で実施されております臨床試験、一覧についてお示しさせていただきます。

主にがん種としましては、三つございます。本日ご紹介させていただきますのは、低悪性度漿液性卵巣がん、LGSOC と申しますが、こちらに関しましては後ほど詳細に説明させていただきます。

次に肺がんのうちの 6～7 割を占める主な腫瘍でございます、非小細胞肺がん。こちらに関しても第 2 相試験が実施されております。もう一つが膵がんの中で 8 割以上を占めます、膵管腺がんに対する第 2 相試験。こちらの三つのがん種に対して、avutometinib の開発が進められている状況にございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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

Reference: Monk, Randall, Grisham, The Evolving Landscape of Chemotherapy in Newly Diagnosed Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Am Soc Clin Oncol Educ Book; 2019; Slomovitz, Gourley, Carey, Malpica, Shih, Huntsman, Fader., Grisham et al, Low-Grade serous ovarian cancer: State of the Science; Gynecol Oncol; 2020. Grisham, Iyer, Low-Grade Serous Ovarian Cancer: Current Treatment Paradigms and Future Directions; Curr Treat Options Oncology; 2018.

60

こちら現在、米国において承認申請がされております、LGSOC、低悪性度漿液性卵巣がんについてご説明させていただきます。

低悪性度漿液性卵巣がんは、一般的に卵巣がんとして申し上げますと、メジャーなものは高悪性度といわれるものになりますけれども、こちらの低悪性度漿液性卵巣、LGSOC は希少で、主に 10%未満といった報告がなされております。発見されたときには進行例が少ない腫瘍になります。

米国においては毎年 1,000 人から 2,000 人が罹患し、全世界では 1 万 5,000 人から 3 万人の方が罹患されてしまっている状況になっております。有病者に関しましては米国で 6,000 から 8,000 人、全世界では 8 万人と推定されてございます。

こちらの腫瘍ですが、高悪性度の卵巣がんと比較しまして増殖活性が低い、つまり細胞分裂がゆっくりである特性を持っております。そのため比較的生存期間としては長くなるのですが、細胞分裂を邪魔するような、従来の細胞傷害性抗がん薬、化学療法抵抗性のものが多いことがいわれています。

そのため 2 次治療のほうに移行するのですが、治療薬は非常に限られておりまして、新規の薬剤が望まれている、つまりアンメットメディカルニーズ、満たされていない医療に対する必要性が高い腫瘍とされております。

現在は主に、先ほど申し上げました高悪性度のほうの卵巣がんに対する治療が適用されておりますが、やはりそちらの効果は不十分といえる状況にございまして、こちらを満たすためにさまざまな

サポート

日本 050-5212-7790 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

開発が行われている状況でございます。現在、再発症例では LGSOC、低悪性度漿液性卵巣がんに対して、米国で承認されている薬剤はない状況になっております。

avutometinib



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% (23, 41)	44% (31, 58)	17% (8, 30)
副次的評価項目			
奏効期間 （中央値、95%CI）	31.1カ月 (14.8, 31.1)	31.1カ月 (14.8, 31.1)	9.2カ月 (5.5, 評価不能)
無増悪生存期間 （中央値、95%CI）	12.9カ月 (10.9, 20.2)	22カ月 (11.1, 36.6)	12.8カ月 (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

Susana Banerjee etc., IGSC 2024 (LB007 / #1548) 〈著者にVerastem Oncology社の社員含む〉

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

61

こちらが低悪性度漿液性卵巣がんに対する主要な第2相試験、海外で実施されておりますが、RAMP201試験の成績となっております。こちら米国、欧州、イギリス、カナダで実施されました、多施設共同第2相試験となっております。

左側の下の表が有効性になりますけれども、全体では109例で評価されまして、KRAS変異、先ほど最初のスライドでお示しましたRAS/MAPK経路の主要な因子であります、KRASといった増殖因子に変異がある症例で57例では、奏効率が44%。KRAS変異がなかった症例、陰性の症例におきましては17%という結果が示されております。

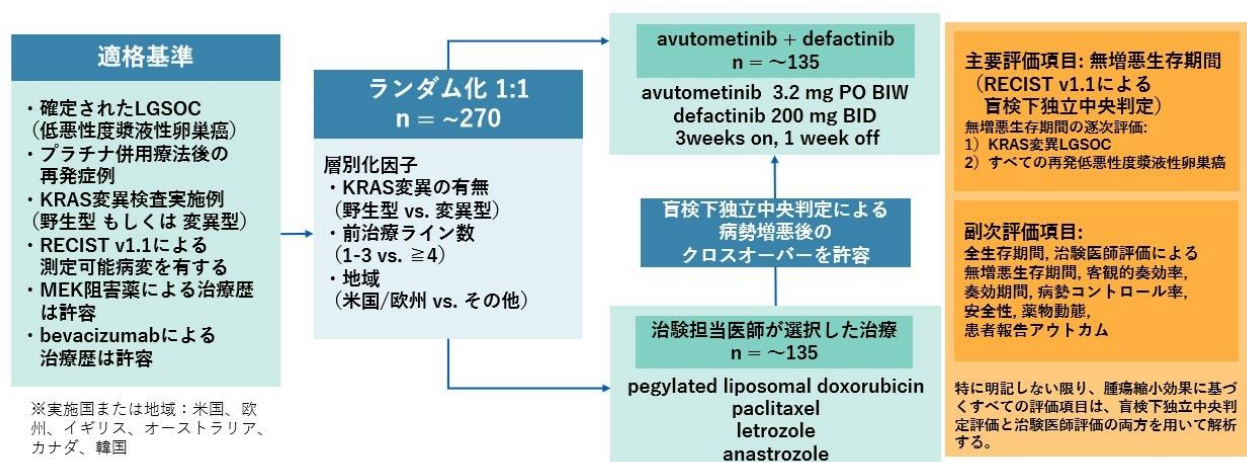
安全性に関しましては、悪心、CPK、これは血液検査になりますけれども、下痢、浮腫といったものが報告されてございます。忍容性に関しては、こちらは許容できるものであったと評価されております。

サポート

日本 050-5212-7790 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



海外第III相臨床試験（RAMP 301試験）デザイン



BID, twice daily; BIW, twice a week; IV, intravenous; PO, oral administration

Grisham R, et al. Int J Gynecol Cancer 2024;0:1-7. (著者に Verastem Oncology社の社員含む) より作図

62

こちら、この第2相試験の結果を受けまして、現在実施中の比較第3相試験になります。

こちらは RAMP301 試験となりますが、こちらはランダム化試験となっております。確定された低悪性度漿液性卵巣がんの患者さんに対して、1対1の割付けで、avutometinib と defactinib の併用群、それと治験担当医師が選択した治療を比較する第3相試験となっております。

こちらは中央判定による無増悪生存期間で主要評価項目として評価されることになっており、現在実施中となっております。

サポート

日本 050-5212-7790 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

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。

63

こちら、低悪性度漿液性卵巣がんに対する開発状況のまとめになりますが、導出先のVerastem Oncology社より、KRAS変異陽性の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が、米国のFDAへ新薬承認申請が10月31日をもって完了しております。そして優先審査指定を希望している状況になっております。

FDAのほうでこちらの申請の受理に対しては、本年内に受理の可否について予定しております。FDA承認は来年半ばの可能性を見込んでいますと伺っております。

RAMP201試験、先ほどお示しましたが、こちらの1年時データに基づいて今回の承認申請が実施されております。

そして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併用に対して、ブレイクスルーセラピーの指定を既に行っておりますので、こちらに対して今、審査が行われている状況になってございます。

現在、第3相試験として先ほどお示しました、再発低悪性度漿液性卵巣がん、こちらはKRAS変異陽性、陰性とも含んでおりますけれども、実施中のRAMP301試験、初回適用の確認試験の位置づけでございまして、KRAS変異の有無によらず、こちらのLGSOCに対して適応拡大を目指している状況です。

サポート

日本 050-5212-7790 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

さらにですが、こちら今まで示した RAMP201、301 試験、いずれも海外のみで実施された試験でございまして、日本での導入にあたりまして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に現在、RAMP201J 試験が国内でも実施されておりますので、こちらの結果に基づいて、日本でも開発を進めると Verastem 社からは情報を得ている状況になります。

私からは以上になります。

宮田：ご清聴、ありがとうございました。

サポート

日本	050-5212-7790	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



質疑応答

宮田 [M]：これより、質疑応答に移らせていただきます。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、ご質問はお一人2問までとさせていただきたく、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。

橋口 [Q]：大和証券の橋口と申します。一つ目の質問が inavolisib の今後の日本での開発の方針についてです。既に INAVO120 試験は終わっている、それから 121 や 123 試験は既に始まってしまっている状況の中で、今後日本でこういった臨床試験を実施して、いつぐらいのタイミングでそれぞれの適応症で、承認を取ることを目指していけると現状お考えなのかについて、お教えいただけますでしょうか。

羽原 [A]：橋口さん、ご質問ありがとうございます。inavolisib については現在、機構当局と開発についての相談を進めさせていただいておりまして、その結果に応じてこの後、今グローバルで進んでおります国際共同第3相試験に途中から参加できるもの、参加できないものが現時点ではございますので、その機構当局との相談を踏まえて、国内での開発を今精査している途中でございます。

したがって今詳細はまだ申し上げることができないのですが、そういったかたちでなるべくグローバル試験に参加できるものは積極的に参加し、また内外の市場環境、あとは競合品の関係も含めて、やはり投資すべきところには投資していく。そんな考えでおります。

橋口 [Q]：どの試験が途中からでも参加可能になりそうかは、ここでコメントいただくことは可能でしょうか。

羽原 [A]：今 123 試験については、まだこれからサイトアクティベーションが始まる段階でございますので、こちらについてはまだ十分乗れるかなと思っております。121 試験、122 試験についてはある程度進捗している状況もございますので、こちらはまた精査が必要かなとは考えているところです。

橋口 [Q]：ありがとうございます。2 点目の質問はそれに関連するんですけれども、ロシュ品の導入の是非について、どのように判断していくべきかについての考え方です。

サポート

日本 050-5212-7790 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



結果論ばかりで議論するのもあまり良くないと思うんですけども、結果的にもう少し早くこの薬剤、inavolisib に関しては導入を決断できていればよかった部分もあったと思います。でも一方で早過ぎると失敗も当然増えてしまう可能性もあるわけで。現状御社としてはこういった基準で、どういう議論を経て決められているのかと。

昨今、日本のほうでもドラッグラグロスを解消していくために、日本人でのフェーズ 1 試験は必ずしも求めないとか、さまざまな規制環境の変化もあると思います。そうしたことでこれまでの戦略が今後、変わる可能性があるのかどうなのかについても、併せてコメントをいただければと思います。

羽原 [A] : ありがとうございます。inavolisib の導入については先ほども触れたとおり、内部環境、外部環境の変化をとりながら、われわれとして事業が成り立つかどうかという評価を社内ですせていただいて、そのクライテリアにヒットしたものについては導入を提案していく状況にございます。

当時を振り返りますと、やはりそのときにはわれわれ、AKT インヒビターの開発もございましたし、そういったかたちで市場でのカニバリゼーションであったり、市場の機会、限られたデータの中で評価してまいりましたが、その中でもどういうポイントがマイルストーンとしてクリアできれば前に進めるかというところは、常にアップデートしながら、その機会を伺ってきたところが現状でございます。

今後、P1 スキップという考え方もございますけれども、これもやはり、特に抗がん剤についてはケースバイケースと捉えておりまして、われわれの考え方と審査当局の考え方をすり合わせながら、常に機会を伺って相談しながら、その辺は早く患者さんに届けられるように精査していく必要があるかなと考えておりますが。

そういった考え方が行政のほうから示されておりますので、業界全体としてはポジティブな方向には間違いないのかなと考えているところです。

橋口 [M] : ありがとうございます。

若尾 [Q] : JP モルガンの若尾です。ご説明ありがとうございます。

まずお伺いしたいのが、ギレデストラントがなぜベスト・イン・クラスになるのかというところなんです。ギレデストラントに関しては今回ご説明いただいた、aceI ERA 試験は確か主要評価項目は、統計学的な有意差は得られていなかったと思います。一方でアストラゼネカの camizestrant はフェーズ 2 試験で、きちんとデータが出ていたと思うんですね。

サポート

日本 050-5212-7790 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



それを踏まえますと、高い力価、ポテンシャルがあったとしても、臨床上は camizestrant のほうが今時点では良く見えるんですけれども、それでもベスト・イン・クラスになると想定していらっしゃるポイントがあれば、教えていただけないでしょうか。

羽原 [A]：ご質問いただきまして、ありがとうございます。ベスト・イン・クラス、期待しているところをご指摘いただいたとおり、非臨床試験で、力価が高いところからきてございます。

加えて先ほどもご指摘いただいたとおり、海外第2相試験の中で camizestrant とギレデストラントを比べたときには、現時点では camizestrant のほうが良さそうに見えるところは、そういったお考えも十分あるかなと考えているところです。最終的にはグローバル第3相試験の結果を見てからというところはございますが、現時点ではそういう意味では非臨床のデータに基づいて、われわれはベスト・イン・クラスとは考えてございます。

また camizestrant につきまして、第2相試験で結果がと。aceLERA 試験についても、そういった意味では統計的な有意差が示されなかったところはございますが、少なくとも ESR1 ミューテーションのところでもしっかりとそういった傾向が見られることもございましたので、現時点では非臨床のデータと aceLERA 試験でオールカマーITT のところではメットしていなかったものの、シグナルが示されていることから、いまだにわれわれとしては期待を持っているところでございます。

若尾 [Q]：ありがとうございます。このフェーズ2でプライマリーエンドポイント、統計学的にはメットしなかった要因はどのように解釈されていますか。

羽原 [A]：要因については camizestrant と少し、患者さんの対象の範囲が細かく見ていきますと違うところがございまして、そういった登録されている患者さんの背景もあるのかなとは考えてございますけれども、まだそれ以上はなかなか分析が難しいところで、グローバル P3 の試験を見ても、なかなか申し上げられないというのが、今の現状の印象でございます。

若尾 [Q]：分かりました、ありがとうございます。もう一つだけ簡単に教えていただきたいのですが、KRAS G12C のインヒビターなんですけれども、こちらが順調に開発が進んでいると思うんです。

知りたいこととしては、御社の LUNA18 は RAS インヒビターなので、重なるところも一部あるような気がするんですけれども、考え方として独立して考えておいてもいいのか。オーバーラップする部分があるので、何かしら御社内でも先行するものがあると、LUNA18 の開発プランに影響し得る点があるのかどうか。その点について教えてください。

草野 [A]：若尾さん、質問ありがとうございます。草野のほうからお答えさせていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



弊社 LUNA18、pan-RAS 阻害剤の薬剤を開発してございます。今ご指摘いただきましたように、まずは別途それぞれの薬剤で開発を進めていこうとは思ってございますが、やはり今回お示しさせていただきましたのが KRAS G12C、またもう一つの薬剤が pan-RAS でございますので、ある意味併用療法も可能なのかなとは思っています。

例えば KRAS G12C で耐性ができてしまった後に、一緒に pan-RAS のほうを投与すれば効果が上がるかもしれませんし、併用することによって、さらなる有効性がインプルーブする可能性もあるのかなとは思っております。いろいろなオプションを考えて、進めていきたいと考えてございます。

若尾 [M]：二つ持っていることに関して、ネガティブではないと理解しました。ありがとうございます。以上です。

宮田 [M]：ありがとうございます。続きまして、BofA 証券、豆ヶ野様。よろしく願います。

豆ヶ野 [Q]：BofA 証券の豆ヶ野でございます。ご質問の機会をいただきまして、ありがとうございます。私も今、若尾さんが質問したところと重なるかもしれないんですけれども、divarasib に関してはこれまでのデータから、かなり期待できるという気はしますし、御社も自信があるので、おそらくセカンドラインで優越性試験をやられていると思うんですけれども。ほかの化合物はファーストラインでもいろいろな検討はされているかと思うんですけれども。

その検討は当然されていると思うんですが、LUNA18 とかの辺り等も含めたかたちでの検討になるのか、それとも今すぐこのセカンドラインと併せて検討されているのか。その辺りについて教えてください。お願いします。

話者 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。divarasib についてですがご質問のとおり、ご指摘のとおり、ファーストラインにおいてもほか競合品含めて、現在 KRAS G12C 変異陽性の非小細胞肺がんのファーストラインで開発しておりますので、われわれに関してもそのオプションも含めて、先ほど草野が申したとおり、いろんなオプションも含めて開発を検討している段階でございます。

特に詳細については今回の回答は控えさせていただきたいと思いますが、検討中ということで回答させていただきます。お答えになっていますでしょうか。

豆ヶ野 [Q]：はい、ありがとうございます。私からあと 2 点あるんですけれども、大丈夫ですか。質問させていただきます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



まず次の質問として血液がんのところ、glofitamab とモスネツズマブ、二つバイスペシフィック抗体を開発されていると思うんですけども、この2剤を持っていることによって、その戦略、使い分けというか、どのようなかたちで開発方針を決められたのか。

モスネツズマブに関してはセカンドライン以降で結構、たくさん試験をやられていると思うんですけども、この2剤の最適な治療ラインの振り分けというか、御社が考えた、結果を見ればこんな感じでやられているというのは分かるんですけども、どういう特徴があってこういうかたちで開発をされているのか。教えていただけますでしょうか。お願いします。

橋詰 [A] : 橋詰からご回答させていただきます。ご質問ありがとうございます。まず glofitamab についてですけれども、glofitamab は既に欧米ではサードラインの DLBCL で、単剤で承認、発売されております。glofitamab は単剤で有効性が高いと開発の当初から分かっておりまして、よりアグレッシブな DLBCL というところで、まずは開発を進めたいと思っておりました。

こちら静注製剤なんですけれども、ファーストラインの治療はほかの薬剤も静注製剤ですので、皮下と静注を比べた場合の静注のデメリットはあまり感じないだろうということで、やはりより強い glofitamab を未治療の DLBCL で開発をしていく決断をいたしております。

一方、モスネツズマブですけれども、モスネツズマブは静注と皮下注の開発が同時期に始まっておりまして。ですので先ほど申し上げたように、濾胞性リンパ腫のような5年、10年と治療が長く続くような患者さんにとっては、皮下注製剤のメリットが大きいだろうということで、主に濾胞性リンパ腫で治療開発をしております。

また再発または難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫ですけれども、こちらポライビーとの併用というユニークな併用としておりまして、かなり有効性も高いことをこれまでの学会でも発表させていただいております。有効性の高さのみならず利便性といったところで、モスネツズマブは価値があるということで、モスネツズマブの開発をこのように考えさせていただいております。以上になります。

豆ヶ野 [Q] : 非常に分かりやすく、ありがとうございます。あとごめんなさい、最後なんですけれども、inavolisib に関して質問です。

併用薬として使われているのはパルボシクリブとフルベストラントになっていて、レーベルも一応そういうかたちで併用薬の縛りがあると思います。

サポート

日本 050-5212-7790 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 CDK4/6 阻害剤の強さを見ますと、やっぱりベージニオとかキスカリというほかの CDK4/6 阻害剤のほうが、OS を改善していたりとかして、これから使われていくのかなと理解しているんですけども。

この inavolisib に関しては、その他の CDK4/6 阻害剤との併用に関しては、検討される可能性があるのか。それともそのセッティングに関しては、パルボシクリブだけでやっていけるのか。その辺りについて教えていただけますでしょうか。お願いします。

羽原 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。羽原から回答させていただきます。ご指摘のとおり、CDK4/6 阻害剤につきましては、日本ではアベマシクリブのほうがシェアが大きい。こちらのほうがより OS のデータが出ている背景があると認識しております。

また海外では、日本では未承認ですが、リボシクリブがかなり市場での存在感を示してきておりまして、ご指摘のとおり、医療現場を考えますと CDK4/6 インヒビターの中でも、パルボシクリブだけではなかなか使いにくい状況が生じると考えてございまして。そういった意味では現在の 120 試験についてはパルボシクリブとの併用となっていますが、他の試験でまだプロトコル改定とか、これからサイトアクティベーション、患者登録が始まるものについては、ほかの any CDK 阻害薬ということで検討は進めている状況でございます。

豆ヶ野 [M]：ありがとうございました。

宮田 [M]：ありがとうございました。続きまして、SMBC 日興証券、和田様。お願いいたします。

和田 [Q]：SMBC 日興証券、和田です。ありがとうございます。58 ページ目の RAF/MEK と FAK 阻害薬の絵のところ、耐性機序が FAK のところで起こるのでという話を受けてちょっと疑問に思ったのが、KRAS も同じようなフィードバック機構で耐性が起こることは考えられていないんでしょうか。

というのは KRAS って基本的には今、単剤で使われていると思うんですけども、併用薬の候補として考えられているシグナル経路があれば教えていただきたいのですが、いかがでしょうか。

岩澤 [A]：岩澤から回答させていただきます。おっしゃられますとおり、KRAS も RAS/MAPK 経路の主要な因子でございまして、主に RAS の主要な因子となりますので、こちらに図示しておりますような耐性機序と同じことは想定されております。

ですので、こちら少し分かりにくいかもしれませんが、RAS のところを阻害しますと、こちらの下流のところは確かに阻害はされるんですけども、そこにフィードバック機構がいくつか作用し

サポート

日本 050-5212-7790 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



ますので、こういった耐性機序が同様に作用することは想定されております。ですので、ご認識のとおりで間違いはないかと思っております。

和田 [Q]：あとはレセプターキナーゼとかもアクティベートされて、そっちもフィードバック機構がかかるみたいな話もあるかと思うんですけれども、そこの併用であるとか、RAF/MEK 阻害剤も含めてお考えかどうかをお伺いしたかったのですが、いかがでしょうか。

岩澤 [A]：ありがとうございます。厳密に申し上げますと、KRAS の阻害剤とはターゲットは違まして、その他剤との併用というところでは、先ほど臨床試験一覧のところでお示しました資料の 59 ページになりますけれども、真ん中にあります非小細胞肺癌を対象とします RAMP203 試験に関しましては、KRAS 変異を伴う非小細胞肺癌を対象としておりまして、ソトラシブ、こちら既に日本で承認されておりますけれども、KRAS G12C 阻害剤との併用も実施されております。

ただ、ほかの薬剤に関しましては現在情報は持っていない状況になります。ご回答になっておりますでしょうか。

和田 [Q]：はい、分かりました。以上です、ありがとうございます。

宮田 [M]：ありがとうございます。続きまして日経 BP、横山様。よろしくお願いします。

横山 [Q]：二つほど、お伺いしたいなと思います。まず最初にお聞きしたいのが経口 SERD の件です。先日のサンアントニオ乳がんシンポジウムで EMBER-3 の結果が出て、Imlunestrant がフェーズ 3 でメットしていて、これには日本の施設も参加しているわけですが、御社の製品はこれにどのようにして対抗していくのか。それを教えてください。

羽原 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。ご指摘のとおり、先日のサンアントニオ乳がんシンポジウムの中で、EMBER-3 の結果が示された状況でございますが、今後審査当局とのディスカッションが始まると認識しておりますので、その結果次第かなと考えております。

そういった観点でどういうラベルになるのかは、まだわれわれとしても興味深いところなのですが、なかなかそこで、今の時点で弊社のギレデストラントがどういう戦略というところが申し上げにくいところはございます。

ただ一方であの結果を見て、われわれとして自信を持てたところについては、特にモノセラピーでの ESR1 ミューテーションに対する効果が、しっかりとハザードレシオが出ておりましたので、そういった意味ではわれわれも試験をしております evERA スタディと同じようなデザインと認識しておりまして、われわれの成功確率も現時点では自信が持てたところになってございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



戦略については今、申し上げることができないところをご理解いただきたいと考えております。

横山 [Q]：分かりました。次に inavolisib 関連にもなると思うのですが、inavolisib、PIK3CA 遺伝子変異を検査することが条件になるかと思うのですが、あと今の経口 SERD についても ESR1 変異陽性のみということになると、その検査が必要になると思うのですが、その場合、コンパニオン診断薬は FoundationOne になるのでしょうか。

羽原 [A]：ご質問いただき、ありがとうございます。inavolisib につきまして、PIK3CA ミューテーションを検査する INAVO120 の試験の中でのプライマリーCDx としては、FoundationOne Liquid CDx となっております。もう一つ、ギレDESTラント、ESR1 ミューテーションについても、こちらも ctDNA、FoundationOne Liquid CDx がプライマリーCDx として準備がされている状況でございます。

そういった観点でご存じのとおり、現在がん遺伝子パネル検査の保険償還のいろいろな制限を踏まえて、特に inavolisib、ファーストラインからこの検査をしていくことになりますので、そういった観点も含めて CDx の開発、そこで患者さんがアクセスできないことが生じないように準備をしてまいりたいと考えてございます。

横山 [M]：分かりました。どうもありがとうございました。

曾木 [Q]：ありがとうございます。avutometinib に関して質問があります。こちらなんですけれども、基本的にはこちらで導出されているということで、御社は実際にこの製品の開発には携わっていらっしゃるという理解でよろしいでしょうか。

岩澤 [A]：ご認識のとおりでございます。Verastem Oncology 社が開発を実施しておりまして、弊社は開発にはかかわっていないことになります。

曾木 [Q]：分かりました。そうするとご開示はいただけないかもしれませんが、レギュラトリーマイルストーン、それからコマーシャルマイルストーン、それからロイヤリティが今後、御社のファイナンスに乘ってくるという理解でよろしいでしょうか。

岩澤 [A]：おっしゃるとおり、基本的にわれわれの契約上、ライセンスアウトというかたちになっておりまして、ロイヤリティの契約もございますので、そういったかたちになっております。

マイルストーン等に関しては、開示は申し上げられないことになります。

曾木 [Q]：この製品は、御社はマニファクチャーしないという理解でよろしいでしょうか。

岩澤 [A]：はい。こちらに関しましてもおっしゃるとおりです。

サポート

日本 050-5212-7790 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



曾木 [Q]：分かりました。それから皆さん開発の方で、この質問が適切かどうかは分からないんですが。御社のモノクローナルアンチボディ、それから中分子に関してはモダリティ、テクノロジーベースのドラッグディスカバリーエンジンということで理解しておりますけれども、御社の小分子に対するドラッグディスカバリーは、こういったストラテジーで行われているのでしょうか。

草野 [A]：曾木さん、ご質問ありがとうございます。弊社ご存じのように、抗体、中分子、さらに低分子と三つの大きな柱を持っているわけですがございますけれども、いずれにおきましてもアンメットニーズの高い疾患、ならびにトランスフォーマティブな薬剤の開発に焦点を当ててございます。

依然として低分子に関しましては研究、創薬を続けている状況でございます。

曾木 [M]：分かりました。ありがとうございました。

酒井 [Q]：UBS 証券、酒井といいます。質問のレベルをいきなり落として恐縮なのですが、多分草野さんにお聞きしたほうがいいと思います。今日のこのアジェンダのポートフォリオですけれども、これはどういう趣旨で選ばれたんですか。

つまりアンメットがこれだけあるよということを訴えたいのか、それとも中外の、これはロシュのものもいくつか入っていますけれども、ロシュの抗がん剤、オンコロジー戦略の中で、これだけ中外が貢献できるんだよということを示されたいのか。

その根本のところを教えていただかないと、このポートフォリオを僕らは会社に持ち帰って、どう咀嚼して投資家さんに伝えていいかがよく分からないので。これは私のレベルが低いのかもかもしれません。ぜひ、その辺をご示唆いただければと思います。

草野 [A]：酒井さん、ありがとうございます。もちろんわれわれ、どれが良いのかというものを、なかなかどちらが良いとはいえないんですけれども、できましたら全てご紹介させていただきたいんですけれども、限られた時間でございますので、非常に興味がおありになるのかなというところと、なかなかもうすぐ結果も出てきそうなものに関しまして、少しご紹介をさせていただければと。

あまり早過ぎて、ちょっと時間がかかるものでありますと、またの機会もございますので、なるべく、おそらくお聞きになられる方々が興味を持たれる、ならびに承認申請が結構近いんじゃないかなというところに焦点を当てて、今回はご紹介をさせていただいた次第でございます。

酒井 [Q]：分かりました、あと一つだけいいですか。avutometinib です。これは今、高悪性のものには効いているけれども、低悪性のものに効かないからこれをやっているというお話だと思うので

サポート

日本 050-5212-7790 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



すけれども、その辺はどういう理由で、低悪性のものに効果があまり出ないんだろかということをお聞きしたいのと。

それから、これは非小細胞肺がんのほうまでいくと、結構市場性は大きくなると思うんですけれども、これはあくまでも御社は国内だけなんですか。権利関係ってどうなっているのか、それを教えてください。

岩澤 [A]：岩澤のほうから回答させていただきます。まず最初に卵巣がんに関しましては、低悪性度、ローグレードのほうを対象としております。

理由の一つとしましては、低悪性度のほう、アンメットメディカルニーズが高い点と、あと KRAS 変異の頻度が高いことが分かっております。高悪性度に比べての話なんですけれども。それと高悪性度に関しましては、細胞傷害性抗がん剤、いわゆる従来の化学療法が奏効することがございますので、低悪性度を焦点として開発が進められていることになります。

おっしゃられた高悪性度、低悪性度、逆ではありましたが、高悪性度を開発の対象にしていないのはおっしゃるとおりになります。

それともう 1 点、非小細胞肺がんに関しましてですが、こちらでも KRAS 変異を対象とした開発となっております。ですのである程度、非小細胞肺がんの中でも対象は限られてはくるのですが、こちらに関しましては現在開発中ということもありまして、効果のほうも有効性、安全性に関してはこれからのところになってきますので、現時点では詳細に申し上げることはできないんです。ロイヤリティ等の契約に関しましては、今回に関してはお答えできないかたちになっております。

酒井 [M]：分かりました。ありがとうございました。

宮田 [M]：ありがとうございました。

吉水 [Q]：医薬経済の吉水と申します。草野さんにお伺いします。冒頭の方の質問でもあったんですけれども、一連の医薬事規制、P1 省略とかいろいろありますけれども、あれによって開発、導入戦略の変更を、全体を見る立場から何かコメントがあればお願いします。

草野 [A]：ご質問ありがとうございます。羽原からも既にお答えさせていただきましたが、当局がかなりフェーズ 1 の取扱いに関しましては、いろいろと先進的な意見等を含め、レギュレーションを変えてきているのが現状だと思います。一方、抗がん剤に関しまして、あるいは新しいモダリティに関しましては、なかなかまだまだ日本人での安全性をしっかりと確認してからという意見も聞いてございます。

サポート

日本 050-5212-7790 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



実はこの動きがある前から、中外製薬はかなり当局と話をしてございまして、フェーズ 1、日本人、飛ばせるものは省略して、フェーズ 2 からいくという経験もしてございます。

引き続き 1 剤 1 剤、こういったキャラクターを持った薬剤なのか、こういったデータが今現在あるのかというものを当局と相談しながら、もしフェーズ 1 がスキップできるものに関してはスキップしていくような戦略には、変わりはないだろうなとは思っています。

ただ昨今の当局の動きを見ていますと、われわれ開発のしやすさは少しランクが上がってきたのかなとは捉えてございます。

吉水 [M]：よく分かりました、ありがとうございます。以上です。

宮田 [M]：ありがとうございました。続きまして、Zoom でお入りの東京海上アセットマネジメント、水野様。お願いいたします。

水野 [Q]：ありがとうございます。2 点あるんですけれども。T セルエンゲージャーについてのプレゼンテーションをいただきまして、そこでもちょっと触れられていたと思うんですけれども、現在日本で CAR-T 療法が可能な医療機関においてでも、この T セルエンゲージャー二つが期待どおりのプロファイルで承認されたとした場合に、それでも CAR-T が選ばれる場面はどういうところが考えられるのか。

要は T セルエンゲージャーじゃ、ちょっと CAR-T には敵わないと思われる側面があるのだとすれば、教えていただけますでしょうか。

橋詰 [A]：橋詰からご回答させていただきます。CAR-T は現在、全国の血液治療を行っている約 10% 弱の施設で治療がなされる、そういったアクセスの課題がございます。そういった CAR-T 施設でこの T 細胞誘導性の T セルバイスペシフィック抗体が使われるか、その場合はどういう場合かですけれども。

CAR-T のほうが早く開発はされていますので、長期のフォローアップデータがあるのは、やはり私たちの T セルバイスペシフィック抗体の弱点ではあるかと思います。でもこういった長期のフォローアップのデータは、今の時点では私たちのほうがディスアドバンテージはありますけれども、今後この薬剤が上市され、世に出ていく、使われていく中では、そのデータギャップは埋まってくるように思っておりますので、そういった観点では長期的に見ますと、CAR-T 施設でも T セルエンゲージャーは広く使われるかなということが、まず有効性の面で一つ。

また安全性の面ですけれども、CAR-T と T セルエンゲージャーですと、サイトカインリリースシンドロームですとか、ICANS といった免疫学的な神経障害はどちらの薬剤にも出ますが、CAR-T

サポート

日本 050-5212-7790 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

についてはその頻度と重症度が、Tセルエンゲージャーより高いといわれています。そういった観点でも、より安全に使う。オフザシェルフで使う観点で、Tセルエンゲージャーに分があるのではないかと考えております。

以上になります。

水野 [Q]：大変よく分かりました。ありがとうございます。もう一つは 44 枚目のスライド、乳がんにおける PIK3CA 遺伝子変異の状況のスライドと、あと先ほど確か若尾さんだったと思うんですけれども、質問にあった、パルボシクリブ、もしくはその他の CDK4/6 との併用試験等々についてのことです。

これはコメントいただけるのかどうか分かりませんが、このスライドの下の方に CDK2 がこの図式の中に入っていますが、ロシュが先日 CDK4、CDK2 阻害剤が次世代の CDK4/6 になるというかたちで導入していたと理解しております。これが将来、併用試験の対象になるとお考えなのかどうか。これはコメントいただけるか分かりませんが。

あともう一つ、この化合物に限らずなんですけれども一般論として、御社がロシュから導入する段階は、特にフェーズ 1 が終わっているとかフェーズ 2 が終わっているとか、そういう決まったマイルストーンがあるわけではなくて、いろいろと総合的に市場性ですとか、臨床試験の有望性などを考えた上で判断されていると理解しているんですけれども、それでよろしいでしょうか。以上です。

羽原 [A]：ご質問ありがとうございます。羽原から回答させていただきます。CDK2 のところについては、先日ロシュが導入したところがございます。またそれだけではなくて、ほかにも CDK 阻害薬については開発がいくつか進んでいると認識しております。

そういった観点から、これはあくまでも私見になりますが、将来のアルゴリズムを見据えながら、こういった薬剤との併用をしていくべきか。今市場にあるのは先ほど申し上げたとおり、パルボシクリブ、アベマシクリブ、海外ではリボシクリブという薬剤ですけれども、そういった観点から製品のプロファイルをわれわれとして見られる範囲で見た上で評価して、こういった薬剤との併用をするのか。もしくは将来的にアルゴリズムが変わったときにどう対応できるのかを、開発を担当する者としては考えていくと、一般的には考えてございます。

2 点目について、導入のタイミングについては冒頭申し上げたとおりです。どこのステージというところは、特に弊社としては決めていないところになっております。内部環境、外部環境を見据えながら、それがアンメットニーズが高い領域なのかに加えて、事業として成り立つのかという総合

サポート

日本 050-5212-7790 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



的な、複合的な観点をもって、しかるべきタイミングでの導入提案、導入評価をしていく姿勢でございます。以上です。

水野 [M]：大変よく分かりました。ありがとうございます。

宮田 [M]：ありがとうございました。予定しておりました時間になりましたので、これにて質疑応答セッションを終了とさせていただきます。

以上をもちまして中外製薬、R&D 説明会を終了いたします。追加でご質問がございます場合は別途、広報 IR 部までお問合せください。電話番号、およびメールアドレスは、プレゼンテーション資料の最後のページに記載されております。

なお会場の皆様には机の上に、Zoom からご参加の皆様には Zoom 上にアンケートを準備してございます。次回以降の参考とさせていただきたく、ご協力をお願い申し上げます。

本日はお忙しいところご参加くださいまして、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]

脚注

1. 音声不明瞭な箇所に付いては[音声不明瞭]と記載
2. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す

サポート

日本	050-5212-7790	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

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、SCRIPTS Asia 株式会社（以下、「当社」という）は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。

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、すべて利用者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利用者が被った損害、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	050-5212-7790	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