



# 日本のオンコロジー事業について

グローバルオンコロジービジネスユニット

日本オンコロジー事業部長

堀井 貴史

2021年2月25日



Better Health, Brighter Future

# 重要な注意事項



本注意事項において、「プレゼンテーション (presentation)」とは、本プレゼンテーションにおいて武田薬品工業株式会社（以下、「**武田薬品**」）によって説明又は配布された本書類、口頭のプレゼンテーション、質疑応答及び書面又は口頭の資料を意味します。本プレゼンテーション（それに関する口頭の説明及び質疑応答を含みます。）は、いかなる法域においても、いかなる有価証券の購入、取得、申込み、交換、売却その他の処分の提案、案内若しくは勧誘又はいかなる投票若しくは承認の勧誘のいずれの一部を構成、表明又は形成するものではなく、またこれを行うことを意図しておりません。本プレゼンテーションにより株式又は有価証券の募集を公に行うものではありません。米国 1933 年証券法に基づく登録又は登録免除の要件に従い行うものを除き、米国において有価証券の募集は行われません。本プレゼンテーションは、（投資、取得、処分その他の取引の検討のためではなく）情報提供のみを目的として受領者により使用されるという条件の下で（受領者に対して提供される追加情報と共に）提供されております。当該制限を遵守しなかった場合には、適用のある証券法違反となる可能性があります。

武田薬品が直接的に、又は間接的に投資している会社は別々の会社になります。本プレゼンテーションにおいて、「武田薬品」という用語は、武田薬品及びその子会社全般を参照するものとして便宜上使われていることがあります。同様に、「当社 (we, us 及び our)」という用語は、子会社全般又はそこで勤務する者を参照していることもあり得ます。これらの用語は、特定の会社を明らかにすることが有益な目的を与えない場合に用いられることもあり得ます。

## 将来に関する見通し情報

本プレゼンテーション及び本プレゼンテーションに関して配布された資料には、武田薬品の見積もり、予測、目標及び計画を含む当社の将来の事業、将来のポジション及び業績に関する将来見通し情報、理念又は見解が含まれています。将来見通し情報は、「目標にする (targets)」、「計画する (plans)」、「信じる (believes)」、「望む (hopes)」、「継続する (continues)」、「期待する (expects)」、「めざす (aims)」、「意図する (intends)」、「確実にする (ensures)」、「だろう (will)」、「かもしれない (may)」、「すべきであろう (should)」、「であろう (would)」、「することができた (could)」、「予想される (anticipates)」、「見込む (estimates)」、「予想する (projects)」などの用語若しくは同様の表現又はそれらの否定表現を含むことが多いですが、それに限られるものではありません。将来見通し情報は、多くの重要な要素に関する仮定に基づいており、実際の結果が将来見通し情報に明示又は暗示されたものと大きく異なることがあります。重要な要素には、日本及び米国の一般的な経済条件を含む当社のグローバルな事業を取り巻く経済状況、競合製品の出現と開発、関連法規の変更、製品開発計画の成功又は失敗、規制当局による判断とその時期、金利及び為替の変動、市場で販売された製品又は候補製品の安全性又は有効性に関するクレーム又は懸念等、当社、当社が事業を展開している国の政府を含む当社の顧客及びサプライヤー又は当社事業の他の側面に対する、新型コロナウイルスのパンデミックのような公衆衛生上のクライシスの影響、買収対象企業とのPMI（買収後の統合活動）の時期及び影響、武田薬品の事業にとっての非コア資産を売却する能力及びかかる資産売却のタイミング、その他米国証券取引委員会に提出したForm 20-Fによる最新の年次報告書及び他の報告書に記載された事項（<https://www.takeda.com/jp/investors/reports/sec-filings/>又は[www.sec.gov](http://www.sec.gov)において閲覧可能です。）が含まれます。武田薬品は、法律や証券取引所の規則により要請される場合を除き、本プレゼンテーションに含まれる、又は当社が提示するいかなる将来見通し情報を更新する義務を負うものではありません。過去の実績は将来の経営結果の指針とはならず、また、本プレゼンテーションにおける武田薬品の経営結果及び公表情報は武田薬品の将来の経営結果を示すものではなく、また、その予測、予想、保証又は見積もりではありません。

## 医療情報

本プレゼンテーションには、製品についての情報が含まれておりますが、それらの製品は、すべての国で発売されているものではありませんし、また国によって異なる商標、効能、用量等で販売されている場合もあります。ここに記載されている情報は、開発品を含むいかなる医療用医薬品の効能を勧誘、宣伝又は広告するものではありません。

# タケダオンコロジーのビジョン

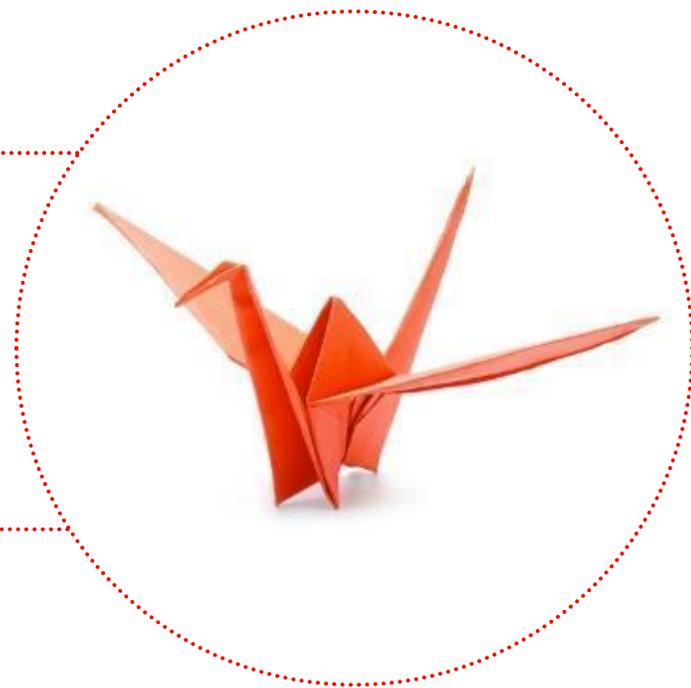


## VISION

“We aspire to cure cancer”

## AMBITION

Develop **transformative therapies**, built from **groundbreaking science**, accelerated by a **passionate team** united to **dramatically improve** the lives of people with cancer **around the globe**

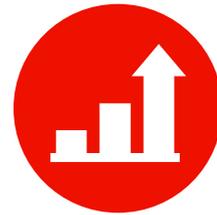


## 日本のがん患者さんの治癒を目指す



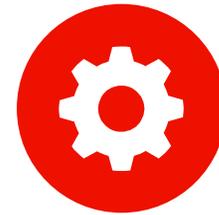
### 1. 多様性のある リーダーシップチーム

経験豊かで、多様性ある  
リーダーシップチームが  
イノベーションを通じて  
成長を促進



### 2. 将来の成長性

多様で強固な  
パイプラインによる  
さらなる成長の加速



### 3. 我々の強み

臨床開発、メディカル、  
コマーシャル、デジタル  
におけるトラックコード

# 1. 多様性あるリーダーシップチーム



イノベーション及び市場のダイナミズムに適応するべく機動性を重視した組織体制を構築、経験豊かなリーダーが将来の成長を推進



**Christophe Weber**  
President & CEO



**Teresa Bitetti**  
President GOBU



**Julie Dixon**  
Head, Global Regulatory Affairs, Oncology



**Rosa Notaroberto**  
Chief of Staff



**Cristin McArdle**  
Head, Global Oncology Legal Counsel



**Dion Warren**  
Head of US OBU



**Taka Horii**  
Head of Japan OBU



**Stefanie Granado**  
Head of EUCAN OBU



**Ana Paula Neves**  
Head, E&C, OBU



**Sophie Opdyke**  
Head of Global Commercial



**Liz Lewis**  
Head of Global Oncology Patient Value, Policy & Access



**Mauricio Silva de Lima**  
Head of Global Oncology Medical Affairs



**Heather Huet**  
Head of Oncology Strategic Operations



**Carrie Fernandez**  
Head of Global Oncology Comms



**Fabien Dubois**  
Head of Global Oncology Finance



**Ana Cardoso**  
Head of Global Oncology HR



**Samer Ansari**  
Head of IT & Digital

# 1. 多様性あるリーダーシップチーム



経験豊かで専門性の高いリーダーシップチームが  
将来の成長を牽引



**藤巻真弘**  
流通・地域アクセス統括部

**岩下圭二**  
医療政策・マーケットアクセス統括部

**岩本兼一**  
日本開発センター薬事部

**西方ゆかり**  
オンコロジー領域ユニット  
日本・アジア

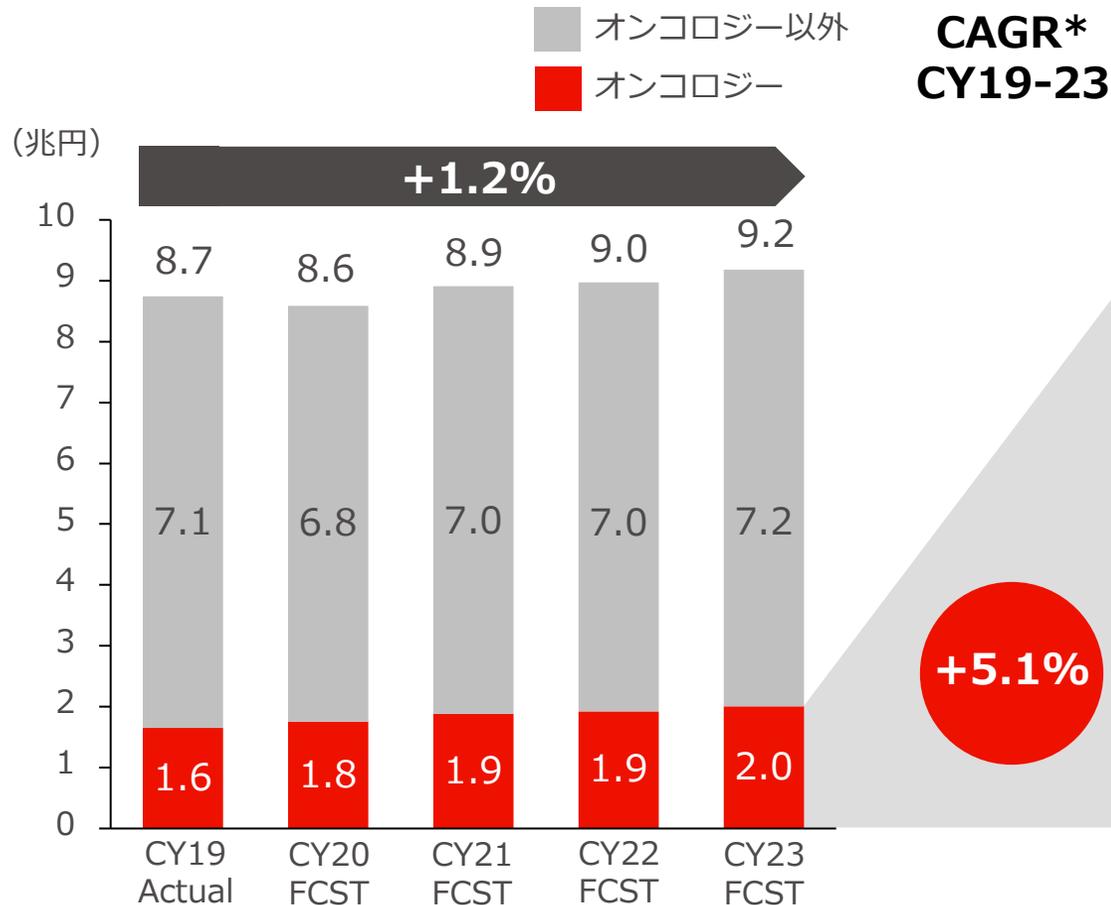
**藪花 大**  
IT & Digital  
ビジネスパートナー

**小木戸愛**  
エシックス&コンプライアンス

国際経験 複数の機能/企業における経験

## 2. 将来の成長性

日本の医薬品市場の成長はほぼ横ばいで推移する一方、がん領域の薬剤市場は+5%の成長を見込む



### 日本の領域別がん市場

がん種	CY23 (億円)	CAGR (18-23)
リンパ腫	773	6.4%
多発性骨髄腫	1,179	5.7%
白血病	1,146	9.2%
肺がん	3,422	3.6%
結腸直腸がん	1,285	-2.2%
腎細胞がん	699	3.9%
肝細胞がん	295	11.0%
婦人科がん (卵巣など)	289	10.5%
前立腺がん	1,693	0.3%

### (参考)武田関連製品

製品
ブレンツキシマブ ベドチン
イクサゾミブ
Pevonedistat
ブリグチニブ、Mobocertinib
パニツムマブ
カボザンチニブ
カボザンチニブ
ニラパリブ
(カボザンチニブ、ニラパリブ)

出典: Excerpt from Ethical drug data book, Fuji-Keizai; 2019

出典: IQVIA Analytics Link Japan market by ATC code 20200819  
Cancer Control and Information Service provided by National Cancer Center; 2019

\*CAGR: Compound Annual Growth Rate (年平均成長率)

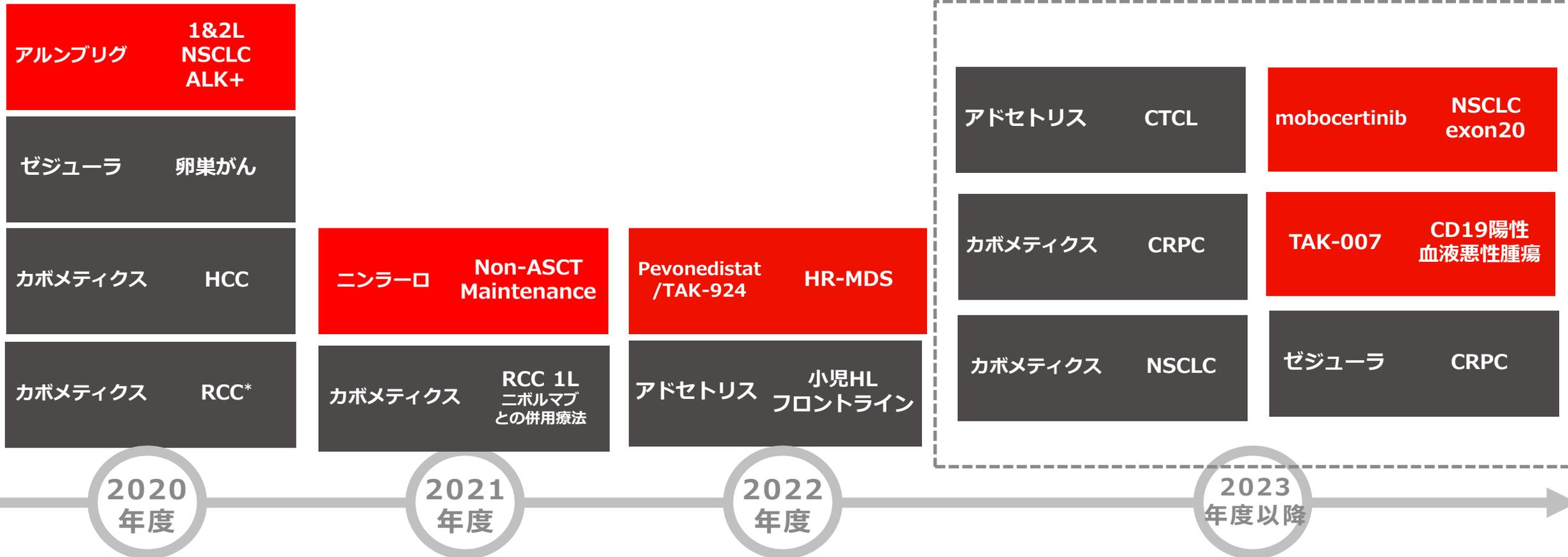
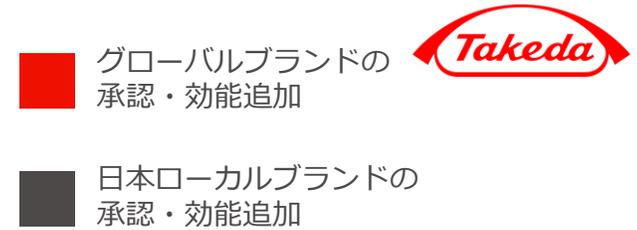
## 2. 将来の成長性

新製品の発売や適応拡大により患者さんに様々な治療選択肢を提供、  
将来成長を加速させる可能性



## 2. 将来の成長性

アンメット・メディカル・ニーズに貢献する  
多様で強固なパイプラインのモメンタム



# 3.日本のオンコロジー事業の強み

## 臨床開発およびメディカルアフェアーズにおけるトラックレコード



### 最先端の治療をより早く 提供するための革新的なアプローチ

- グローバルデータを活用し、国内で複数効能を同時申請
- 補完的な臨床データパッケージを特徴とする、革新性の高い前例ない開発戦略
- 当初の開発タイムラインからの開発加速



### 主要なステークホルダーとの 良好なパートナーシップ

- タケダ・政府・アカデミアの連携
  - 医師主導治験による承認取得
  - コンパニオン診断薬（CDx）開発
  - POC試験：医師主導
- 行政機関との人材交流\*
- 2015年より、国立がん研究センターと研究開発で戦略的提携

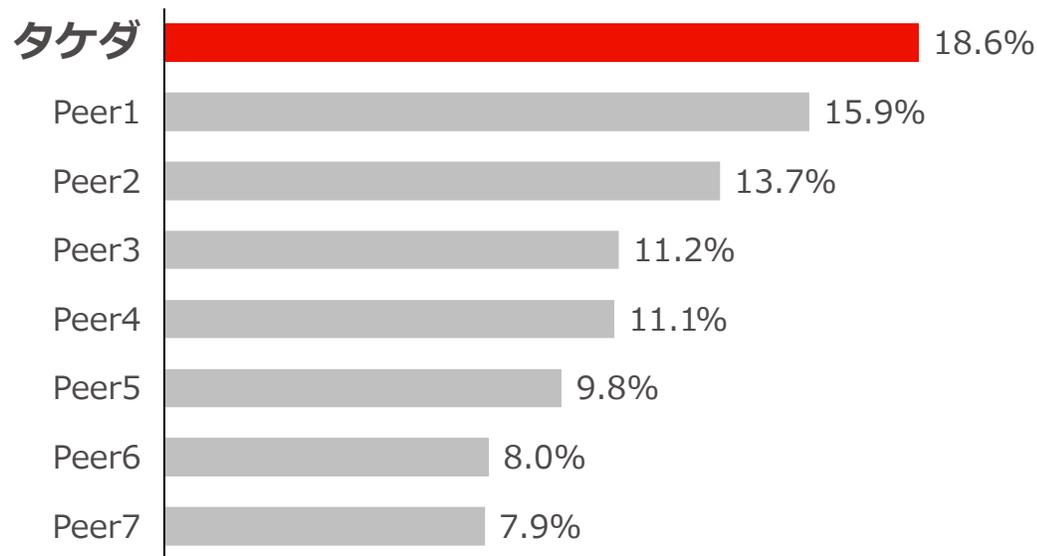
# 3.日本のオンコロジー事業の強み

## コマーシャルにおけるレピュテーション



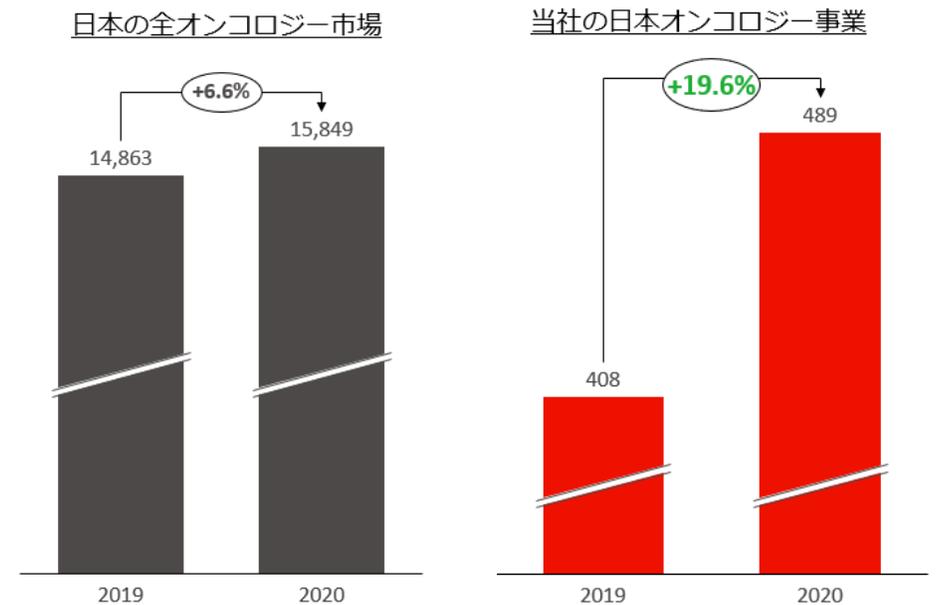
### 当社MRへの医師からの高い評価

MRのレピュテーション順位  
医師市場調査 (n=16,115)



### 日本のがん全体市場を上回る 日本オンコロジー事業部の成長率

市場成長率比較 (CY20 vs CY19) (売上高、億円)

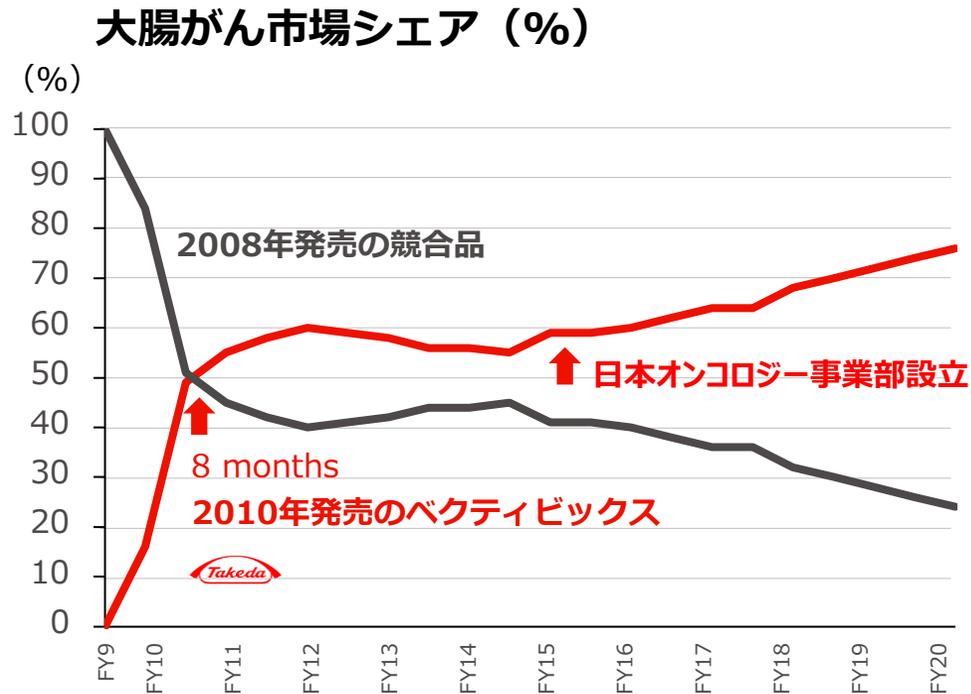


# 3.日本のオンコロジー事業の強み

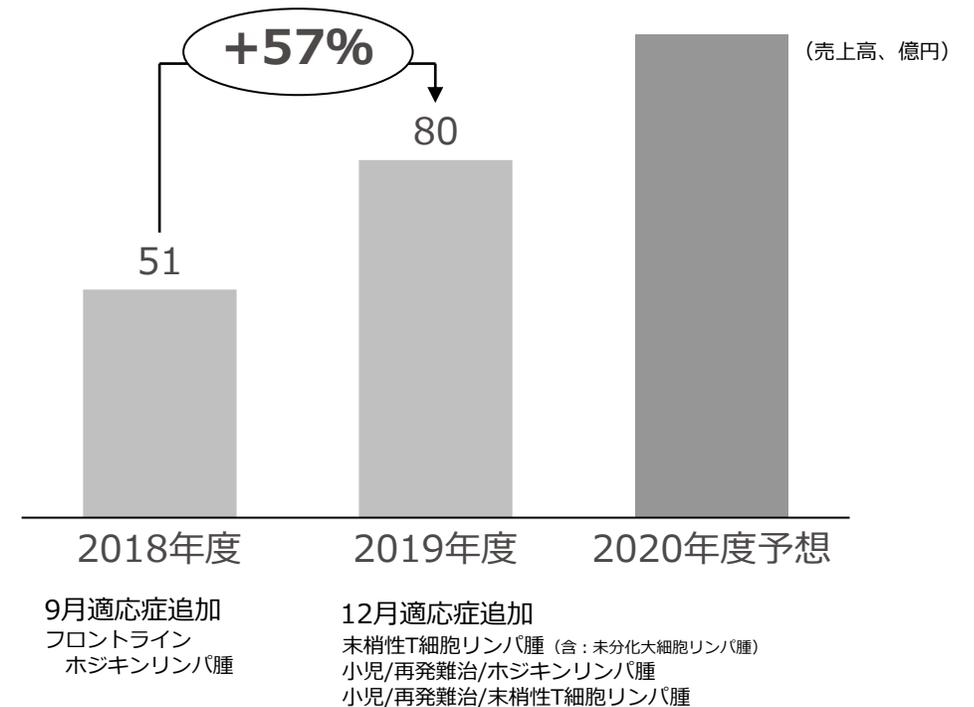
## コマーシャルにおけるレピュテーション



### 日本のベクティビックスのトラックレコード



### 日本のアドセトリスの持続的成長



# 3.日本のオンコロジー事業の強み

## デジタルを活用したトランスフォーメーション推進

### デジタル人材の育成



43

デジタルリード



78

ITパスポート\*  
(1月末時点)

### オムニチャネル戦略



AI導入  
CRMシステム



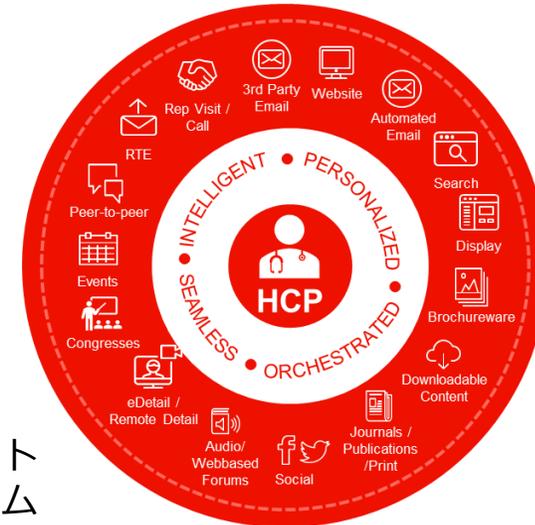
安全性  
ダッシュボード



Webセミナー



電子的ペイシエント  
レポートアウトカム



リアルワールド  
データ/エビデンス

### 3.日本のオンコロジー事業の強み

新製品・新規適応症を見据えた高い専門性を有する人材への投資、  
臨床研究の推進、組織変革を実施

人材への  
投資



メディカルアフェアーズ  
コマーシャル\*

2015年度

14  
151



2020年度

**42**  
**379**

従業員数

日本発の  
研究実績



メディカルアフェアーズ  
(日本) による臨床研究  
の実施・支援

6



**21**

臨床研究数

MRの専門性  
の強化



営業組織体制

エリア  
フォーカス



**治療領域  
フォーカス**

# バリュー（価値観）に基づいた グローバルな研究開発型のバイオ医薬品のリーディングカンパニー



## 私たちの 存在意義

世界中の人々の健康と、輝かしい未来に貢献する

## 私たちが 目指す未来

すべての患者さんのために、ともに働く仲間のために、いのちを育む地球のために。  
私たちはこの約束を胸に、革新的な医薬品を創出し続けます。

## 私たちの 価値観

タケダイズムとは、まず**誠実**であること。それは**公正・正直・不屈**の精神で支えられた、私たちが大切にしている価値観です。  
私たちはこれを道しるべとしながら、「1. 患者さんに寄り添い（**Patient**）  
2. 人々と信頼関係を築き（**Trust**） 3. 社会的評価を向上させ（**Reputation**）  
4. 事業を発展させる（**Business**）」を日々の行動指針とします。

## 私たちの約束

### PATIENT

すべての患者さんのために

• 私たちは、倫理観をもってサイエンスの革新性を追求します。そして、人々の暮らしを豊かにする医薬品の創出に取り組みます。

• 私たちの医薬品を、より多くの人々に迅速にお届けします。

### PEOPLE

ともに働く  
仲間のために

• 私たちは、理想的な働き方を実現します。

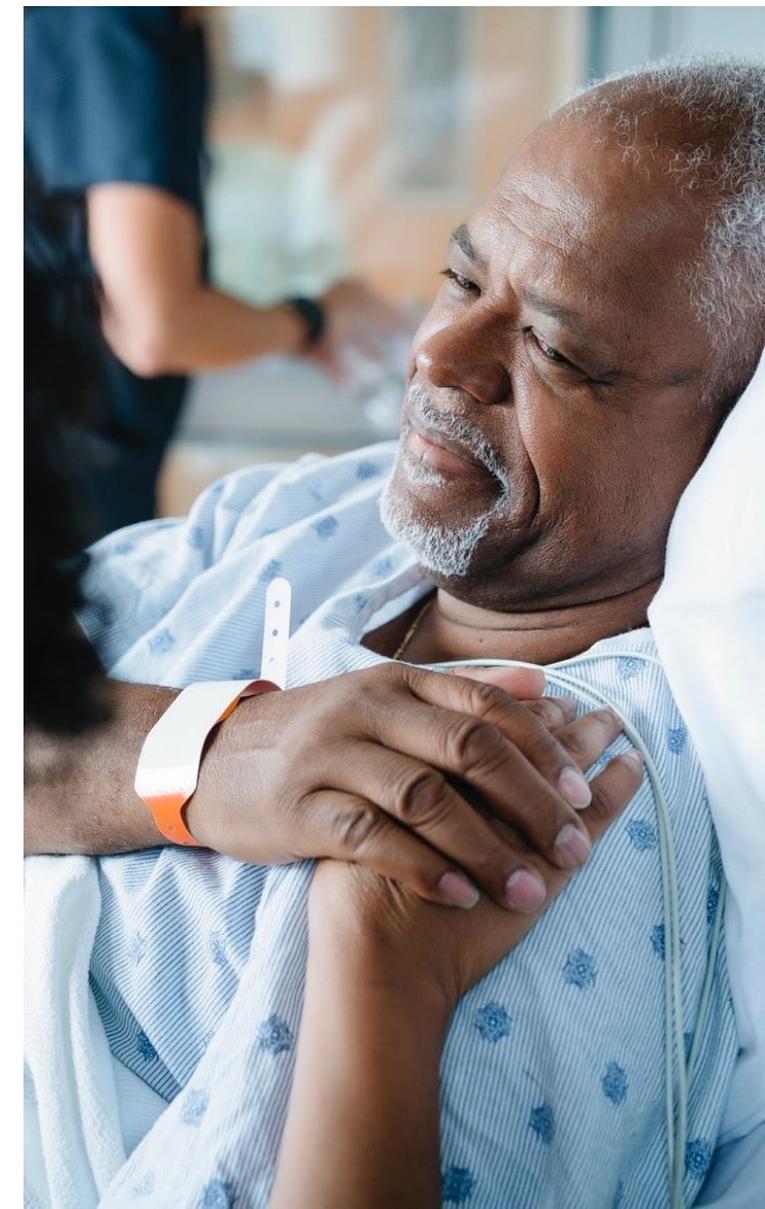
### PLANET

いのちを育む  
地球のために

• 私たちは、自然環境の保全に寄与します。

## データとデジタルの力で、イノベーションを起こします

• データを活用して導き出された成果をもとに、もっとも信頼されるバイオ医薬品企業として、これからも変革し続けます。





# ブリグチニブ

日本オンコロジー事業部

平岡 圭 (M.D., Ph.D., メディカルダイレクター)

2021年2月25日



Better Health, Brighter Future

## 今日の話題

1. 疾患の疫学情報
2. 概要および作用機序
3. 臨床試験およびデータ
4. 製品ポジショニング

# ALK陽性非小細胞肺がん(NSCLC)：疾患および疫学情報

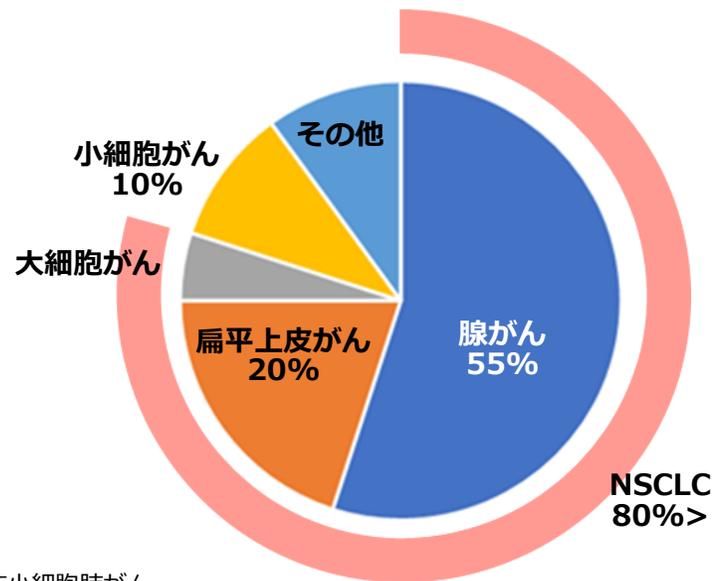


## ALK陽性 NSCLC 有病率



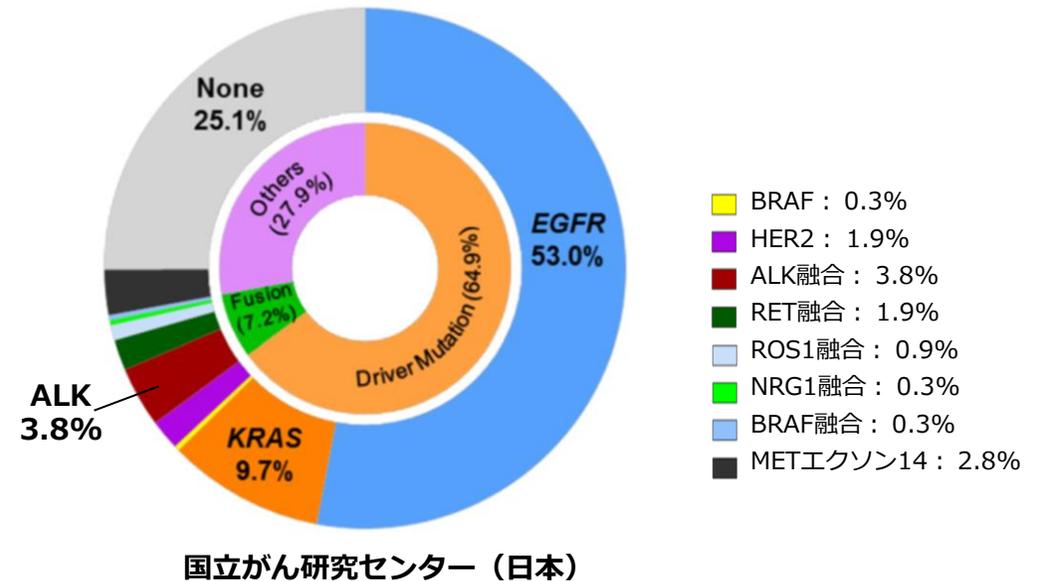
- 肺がんは、がん死因の第1位 (**77,500人**) であり、本邦でも増加傾向 (**125,100人**) (2018年)
- 非小細胞肺癌がん (NSCLC) は全体の約80~90%を占め、肺腺がんは約55%を占める
- 非小細胞肺がん患者さんの約2~5%にALK融合遺伝子が認められ、腺がんに特異的に同定される

### 肺がん



NSCLC：非小細胞肺がん

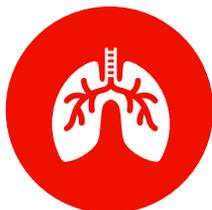
### 肺腺がん



国立がん研究センター（日本）

- BRAF：0.3%
- HER2：1.9%
- ALK融合：3.8%
- RET融合：1.9%
- ROS1融合：0.9%
- NRG1融合：0.3%
- BRAF融合：0.3%
- METエクソン14：2.8%

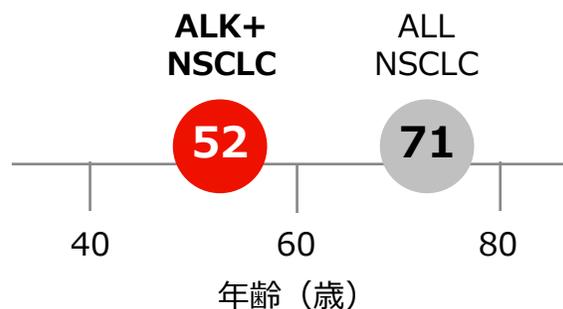
## ALK陽性 NSCLC 疾患概要



- ALK陽性非小細胞肺がんは、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子の突然変異によって引き起こされる肺がんの独特なサブセット
- 組織学的には腺がんが主体であり、ALK遺伝子転座は他の組織型では極めてまれ
- ALK陽性非小細胞肺がんは平均的に若年者に発症（診断時年齢の中央値52歳）し、喫煙歴とは関連しない

## 患者さんの特徴

EGFR遺伝子変異とは異なり、明らかな人種差はない

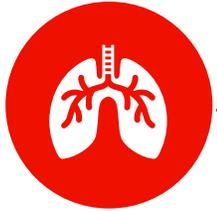


ALK陽性非小細胞肺がん患者さんは主に**現役世代で、社会に貢献していることが多い**

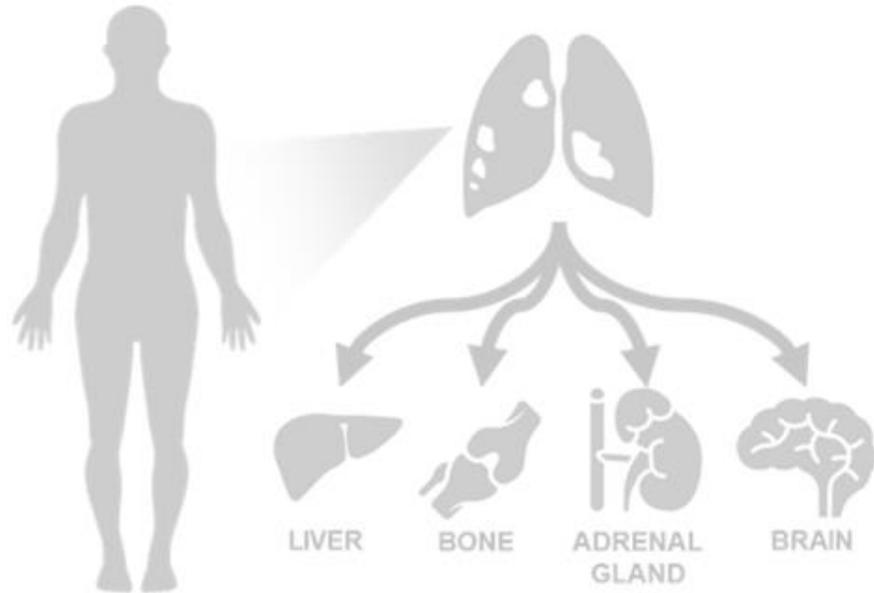


ALK陽性非小細胞肺がんは喫煙歴との**関連性はなく**、ほとんどの患者さんに喫煙歴がないか、喫煙歴は軽度（年間10パック未満）である

# ALK陽性非小細胞肺がん(NSCLC)：疾患および疫学情報



ALK陽性非小細胞肺がんは、全身を衰弱させる進行性の疾患であり、生存率は低い



- ALK陽性非小細胞肺がんは**予後不良**であり、ほぼ全例が**腫瘍の進行**を来し、その病態<sup>1,2</sup>により**最終的には死亡**に至る
- **全身に拡がっている症例**のほとんどは、**複数の臓器**<sup>3</sup>で進行
- ステージIV期のALK陽性非小細胞肺がん患者さんの**全生存期間中央値は米国で約6.8年**であり、これは**診断時に腫瘍が確認された臓器の数**<sup>4</sup>と関連している
- 非小細胞肺がんの最も一般的な**転移部位**は**脳、骨、肝臓、および副腎**であり、**ALK陽性非小細胞肺がん患者さんは特に脳転移を起こすリスクが高い**<sup>5,6</sup>

19 注：\*本研究の患者は初回のALK阻害薬としてクリゾチニブによる治療を受けていた 略語：ALK (anaplastic lymphoma kinase)

参考文献：1. Kayaniyl S. Current Oncology. 2016; 2. Du X. Thoracic Cancer. 2018; 3. Rothenstein J. Curr Onc. 2018; 4. Pacheco J. JTO. 2018; 5. West A. Case Rep Clin Pathol. 2014; 6. Petrelli F. PLoS One. 2018.

# ALK陽性非小細胞肺がん(NSCLC)：疾患および疫学情報



日本では、ALK陽性と診断された患者さんの一次治療では、ほぼALK阻害薬が投与されている

ドライバー  
遺伝子変異

EGFR変異  
陽性

ALK陽性

ROS1陽性

BRAF陽性

METエクソン14  
スキッピング変異  
陽性

チロシン  
キナーゼ  
阻害薬

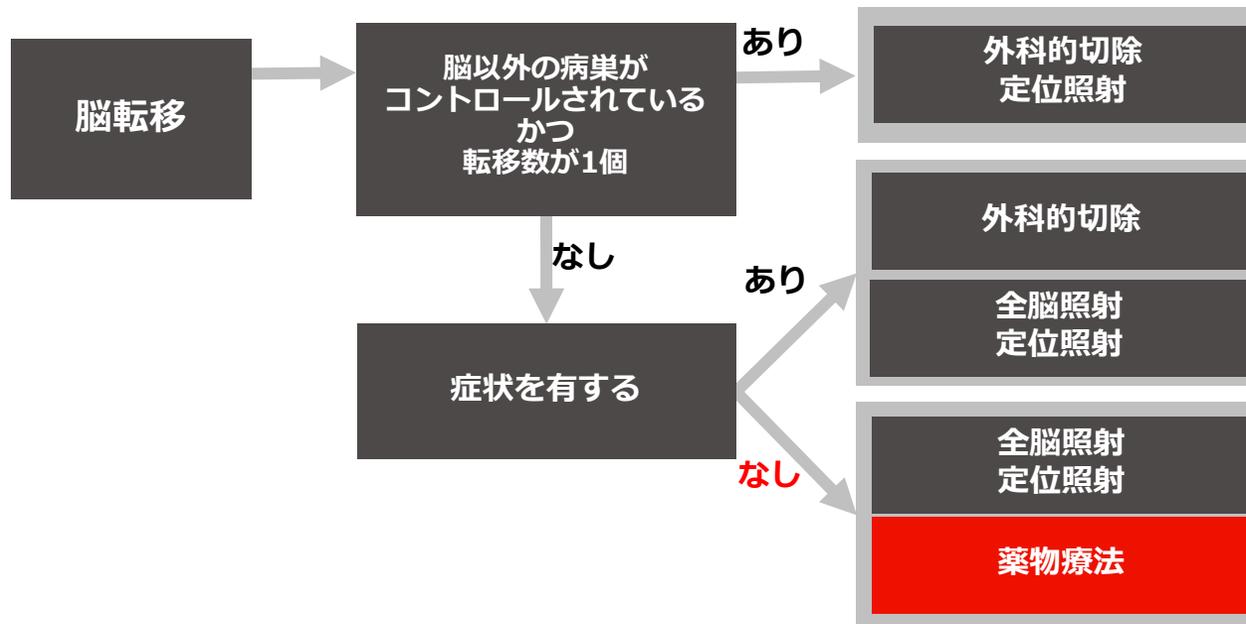
日本、米国および欧州において、ALK融合遺伝子の特異的な標的とする承認薬は以下の通り：

- クリゾチニブ
- セリチニブ
- アレクチニブ
- ロルラチニブ
- **ブリグチニブ**

# ALK陽性非小細胞肺がん(NSCLC)：疾患および疫学情報



現在の日本における脳転移に対する治療方針



**SRT：定位放射線療法**  
**WBRT：全脳照射療法**

EBM (evidence-based medicine) に基づく本邦の肺癌診療ガイドラインでは、無症候性脳転移に対しては薬物療法が推奨されている

## 今日の話題

1. 疾患の疫学情報
2. 概要および作用機序
3. 臨床試験およびデータ
4. 製品ポジショニング

# ブリグチニブのこれまでの開発概要



ブリグチニブは、成人ALK陽性の進行・転移性非小細胞肺癌を対象として一次治療および二次治療の適応で、本邦において2021年1月に承認された

EML4-ALKは  
NSCLCの  
ドライバー遺伝子  
として同定

  
欧州におけるマイルストーン

ブリグチニブ 承認  
(クリゾチニブ治療後)

ブリグチニブ  
1次治療 適応追加

2017年

2019年

2021年

2007年

2018年

2020年

  
米国におけるマイルストーン  
ブリグチニブ 承認  
(クリゾチニブ治療後)

ブリグチニブ  
1次治療 承認

  
日本におけるマイルストーン

ブリグチニブ 承認  
(治療ライン問わず)

白金製剤を含む併用療法

ALK標的治療薬



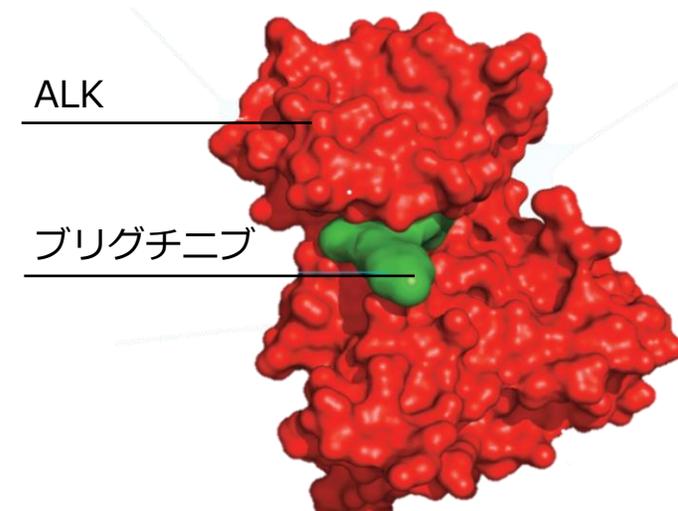
ブリグチニブは、非小細胞肺がんのALK分子の構造変化を標的とするようデザインされた低分子阻害薬<sup>1-3</sup>

## ブリグチニブの概要

### 作用機序

- ブリグチニブはALKのATP結合部位に結合する<sup>1,2</sup>
- ブリグチニブの重要な構造的な特徴は、その**効力**と**選択性**に寄与
- ブリグチニブは、細胞実験および 動物実験においてクリゾチニブよりも高いALK阻害効果を示した<sup>1</sup>
- ALK陽性脳腫瘍の同所性マウスモデルにおいて、ブリグチニブはクリゾチニブと比較してより強い中枢神経病変への阻害活性を示した<sup>1</sup>

### ブリグチニブ-ALK複合体



# ALKおよび他のキナーゼに対するブリグチニブの非臨床阻害活性



前臨床研究における289種のキナーゼに対するスクリーニングでは、ブリグチニブは強力な選択的な阻害活性を示した

- キナーゼアッセイ (IC<sub>50</sub> 値は0.6nmol/L)において通常のALK変異に対する強力な阻害作用を確認
- L1196M、C1156Y、F1174L、G1202Rを含む耐性ALK変異に対する活性を示した
- 検証した250種類以上のキナーゼのうち、8種のキナーゼのみに対し強い阻害作用を確認 (IC<sub>50</sub>値は10nmol/L)
  - ROS1、FLT3、FER、FES、FAK/PTK2、PTK6、TSSK1、およびCHEK2
- 細胞アッセイでも同様の結果

## 通常のALK、耐性ALK変異、および他のキナーゼに対するブリグチニブの非臨床阻害活性

キナーゼ	キナーゼアッセイ IC <sub>50</sub> (nmol/L)	細胞アッセイ IC <sub>50</sub> (nmol/L)
ALK	0.6	14
ALK (C1156Y)	0.6	45
ALK (F1174L)	1.4	55
ALK (L1196M)	1.7	41
ALK (G1202R)	4.9	184
ALK (R1275Q)	6.6	ND
ROS1	1.9	18
ROS1(L2026M)	—	17
ROS1 (G2032R)	—	1100
FLT3	2.1	158
FLT3 (D835Y)	1.5	211
上皮成長因子受容体	67	> 3000
EGFR (L858R)	1.5	397
EGFR (L858R/T790M)	29	489
IGF-1R	73	148
INSR	160	9331
MET	> 1000	ND

## 今日の話題

1. 疾患の疫学情報
2. 概要および作用機序
3. 臨床試験およびデータ
4. 製品ポジショニング

# ブリグチニブの臨床試験



## 一次治療

## 二次治療以降

### 日本における 臨床試験

#### 2001 試験 (J-ALTA)

ALK陽性非小細胞肺癌を対象とした  
日本における臨床第2相試験 (単群)  
主要評価項目を達成 (2020年6月)



### グローバル 試験

#### ALTA

クリゾチニブに不応の非小細胞肺癌を  
対象とした無作為化臨床第2相試験  
主要評価項目を達成 (2016年6月)



#### ALTA-1L

ALK陽性非小細胞肺癌を対象とした  
無作為化臨床第3相試験  
ALK阻害薬による前治療歴なし  
**主要評価項目を達成 (2018年7月)**



#### ALTA 2

アレクチニブまたはセリチニブ治療抵抗性の  
進行ALK陽性非小細胞肺癌を対象とした  
臨床第2相試験 (単群)  
データ読み出し予定 (2021年7月)



#### ALTA 3

クリゾチニブ治療抵抗性のALK陽性非小細胞肺癌  
を対象として、ブリグチニブとアレクチニブの  
有効性及び安全性を比較する無作為化臨床第3相試験  
データ読み出し予定 (2022年12月)



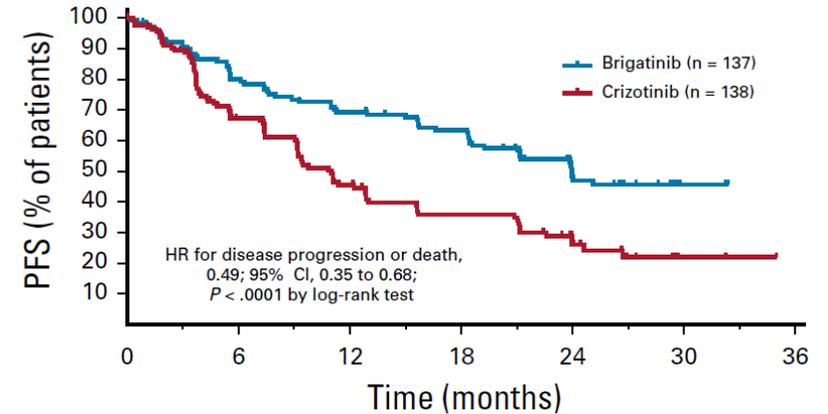
## ブリグチニブの概要

臨床第3相試験 (ALTA-1L) において、  
ブリグチニブは以下について実証\*:

- クリゾチニブと比較して、長期にわたり優れた有効性を示した。無増悪生存期間 (PFS) の中央値はクリゾチニブ11.0か月 (95% CI: 9.2-12.9) に対し、ブリグチニブは24.0か月 (95% CI: 18.5-NR)

\*主要評価項目は無増悪生存期間 (盲検独立判定委員会: BIRCの判定による)

## PFS



No. at risk:

Brigatinib	137	97	84	75	39	3	0
Crizotinib	138	80	49	37	17	2	0

IRCによる 無増悪生存期間	PFS中央値 (95% CI)	HR (95% CI)	2年無増悪生存率 (95% CI)
ブリグチニブ (n=137)	24.0か月 (18.5-NR)	<b>0.49</b> (0.35-0.68) P < .0001	48% (39-57)
クリゾチニブ (n=138)	11.0か月 (9.2-12.9)		26% (18-35)



ブリグチニブはクリゾチニブと比較して、脳転移を有する患者さんの無増悪生存期間を有意に改善



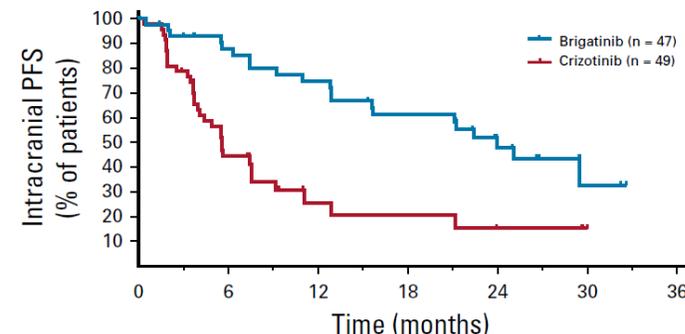
- 中枢神経病変は進行したALK陽性肺癌の特徴として知られており、他のドライバー変異を有する肺癌よりも脳転移率が高いことが報告<sup>1-5</sup>
- 脳転移例に対する治療選択肢には、外科的切除、放射線療法（SRSまたはWBRT）、およびALK阻害剤がある<sup>1</sup>

## ブリグチニブの概要

治療開始時に脳転移が認められた患者さんにおけるBIRC評価による頭蓋内無増悪生存率は試験開始2年時点で、ブリグチニブ群で48%でクリゾチニブ群は15%<sup>6</sup>

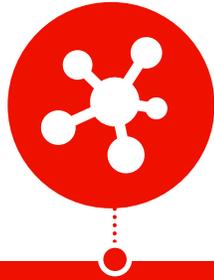
### 頭蓋内PFS

### 治療開始時に脳転移が認められた患者さん (ALTA-1L試験)



No. at risk:	0	6	12	18	24	30	36
Brigatinib (n=47)	47	34	29	22	12	3	0
Crizotinib (n=49)	49	17	5	4	2	0	0

BIRCによる無増悪生存期間	PFS中央値 (95% CI)	HR (95% CI)	2年無増悪生存率 (95% CI)
ブリグチニブ (n=47)	24.0カ月 (12.9-NR)	<b>0.31</b> (0.17-0.56) <i>P</i> < .0001	48% (30-63)
クリゾチニブ (n=49)	5.6カ月 (3.7-7.5)		15% (5-32)



- 治験実施計画書において臨床検査値異常を含むグレード3/4の非血液毒性については、ブリガチニブ群の用量変更が必要とされた
  - 臨床検査値異常に対するクリゾチニブの用量変更はそれほど厳密ではなかった
  - ブリグチニブ投与群の減量は、主に臨床検査値異常によるものであった
- ブリグチニブ投与群の12%およびクリゾチニブ投与群の患者さんの9%が有害事象のために投与を中止
- 治療に関連した死亡例は両群とも発生せず

減量に至った治療関連副作用 n (%)	ブリグチニブ (136例)	クリゾチニブ (137例)
TEAE発現数 (率)	39 (28.7)	29 (21.2)
血中CPK増加	14 (10.3)	2 (1.5)
ALT増加	1 (0.7)	8 (5.8)
AST増加	2 (1.5)	1 (0.7)
リパーゼ増加	7 (5.1)	1 (0.7)
アミラーゼ増加	4 (2.9)	0
悪心	1 (0.7)	6 (4.4)
下痢	0	3 (2.2)
食欲減退	1 (0.7)	2 (1.5)
嘔吐	0	2 (1.5)
末梢性浮腫	0	3 (2.2)
肺臓炎	2 (1.5)	1 (0.7)
高血圧	2 (1.5)	0
そう痒性皮疹	2 (1.5)	0

## ブリグチニブの概要

国内臨床第2相試験（J-ALTA試験）において、ブリグチニブは以下について実証\*:

- クリゾチニブによる前治療歴に関わらず、アレクチニブ治療で増悪した患者さんを対象とした主解析において、IRC判定による臨床的に意義のある有効性（ORR31%、DCR79%、PFS中央値7.3か月）を示した
- アレクチニブ抵抗性の脳転移例において、ブリグチニブは頭蓋内で奏効（頭蓋内奏効25%）を示した

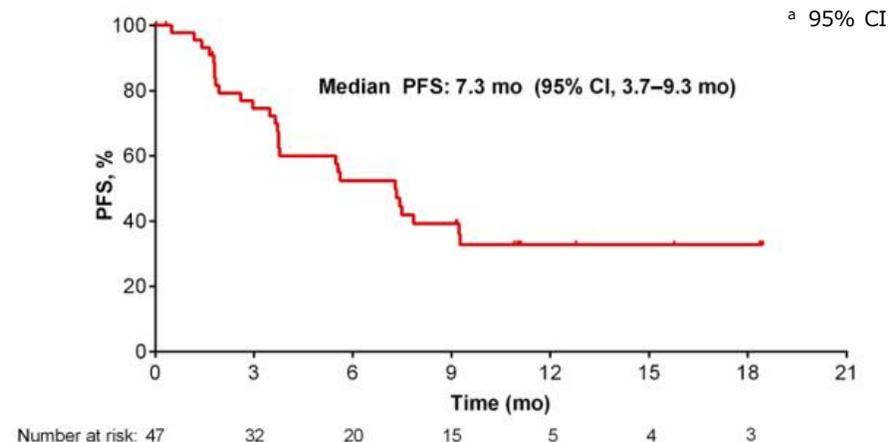
\* 主要評価項目は、奏効率（独立判定委員会：IRCの判定による）

## ORR

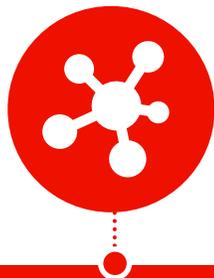
### IRCによる奏効率

	アレクチニブ治療後 ±クリゾチニブ (主要コホート) (47例)	すべての ALK阻害剤無効症例 (72例)
ORR % (n/N)	30 (14/47)	31 (20-43) <sup>a</sup>
CR %	0	0
PR %	30	31
DCR % (95%信頼区間)	79 (64-89)	74 (62-83)

## PFS



# J-ALTA : 主解析時に試験治療により発現した有害事象 (TEAE)



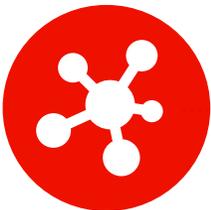
- 主解析時点でTEAEによる死亡が1例報告（病状進行による呼吸不全、試験薬との因果関係なし）
- TEAEによるブリグチニブの治療中止は、72例中4例（6%）で報告
- 用量強度の中央値は170mg/日（62-179 mg/日）
- 間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎
  - 6例にILD/肺臓炎事象が確認（1件以上）  
最も高い重症度：グレード1（1例）、グレード2（4例）、グレード3（1例）
  - 間質性肺疾患/肺臓炎を発症した患者さんのほとんどは、ステロイド治療の有無にかかわらずブリグチニブ治療中止後に改善

15%を超える患者さんで発現（すべての重症度）、もしくは、2例を超える患者さんで発現したグレード3以上のTEAE	ブリグチニブ（1日1回） 90mg → 180mg	
	すべての重症度（%）	グレード3以上（%）
血中CPK <sup>a</sup> 増加	75	18
下痢	43	0
高血圧	39	11
悪心	38	0
リパーゼ <sup>b</sup> 増加	33	14
アミラーゼ <sup>b</sup> 増加	31	4
AST増加	29	1
口内炎	26	1
頭痛	18	1
ALT増加	18	0
発疹	17	1
肺感染	8	4
呼吸困難	6	4



## 今日の話題

1. 疾患の疫学情報
2. 概要および作用機序
3. 臨床試験およびデータ
4. **製品ポジショニング**



- 日本においてALK陽性(非小細胞肺がん)NSCLC患者さんのアンメットニーズは高い
  - ALK陽性NSCLCは予後不良な進行性疾患
- ブリグチニブは独自の選択性プロファイルおよび安全性により新たな選択肢となる
  - 非臨床試験において、ブリグチニブは強力で選択的な阻害剤であることが示された
  - 減量の主な要因は、臨床検査値異常によるもの
  - ALTA-1LおよびJ-ALTAでは、本剤投与に関連した死亡例は認められず
- 脳転移例における確かな有効性
  - ブリグチニブは、クリゾチニブと比較してベースライン時に脳転移が認められた被験者の無増悪生存期間を有意に改善
- 日本でのブリグチニブ上市（2021年度第1四半期予定）に向けて準備中



# ニラパリーブ

日本オンコロジー事業部、日本メディカルアフェアーズ部長  
添田 純平 (M.D., Ph.D.)

2021年2月25日



Better Health, Brighter Future

## 今日の話題

1. 疾病の疫学情報
2. 概要および作用機序
3. 臨床試験およびデータ
4. 製品ポジショニング

# 9<sup>th</sup>

女性のがん死亡において9番目に多い要因<sup>1</sup>  
診断された大多数がステージIII～IV期

2020年時点で、約**13,400人**の女性が卵巣がんと診断<sup>1</sup>

- 診断時年齢中央値：**63歳<sup>1</sup>**

2020年時点で、卵巣がんでは約**4,700人**が死亡すると予測<sup>1,2</sup>

- 死亡時年齢中央値：**70歳<sup>1,2</sup>**



**卵巣がんは、  
すべての婦人科がん  
の中で、最も  
致死率が高い<sup>3,4</sup>**

# 臨床所見、精密検査および診断



## 本邦の疫学データ

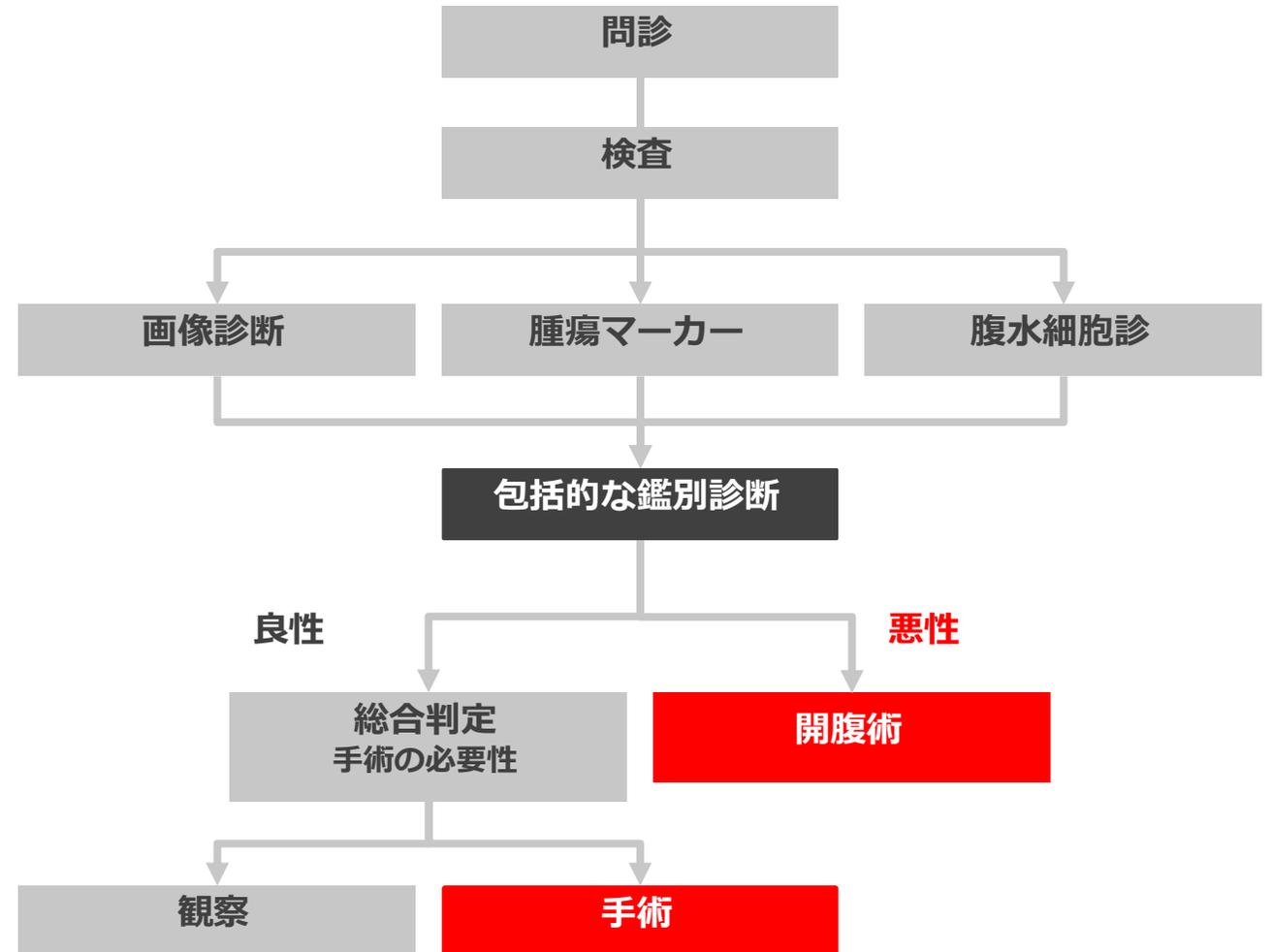
### スクリーニング：確立されていない

検証されたスクリーニング検査<sup>1,2</sup>はない

初期の段階ではしばしば無症候性であり  
検出が困難

### 最も一般的な症状

- 膨満
- 骨盤部または腹部  
痛みや圧迫感
- 尿路症状  
(尿意切迫または頻尿)



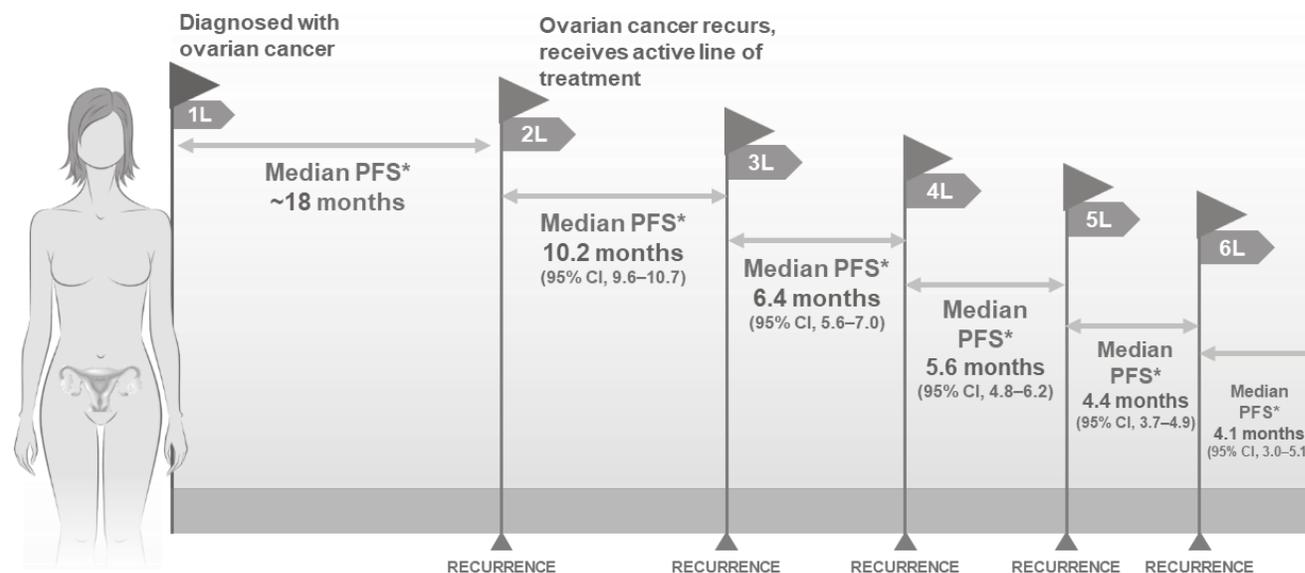
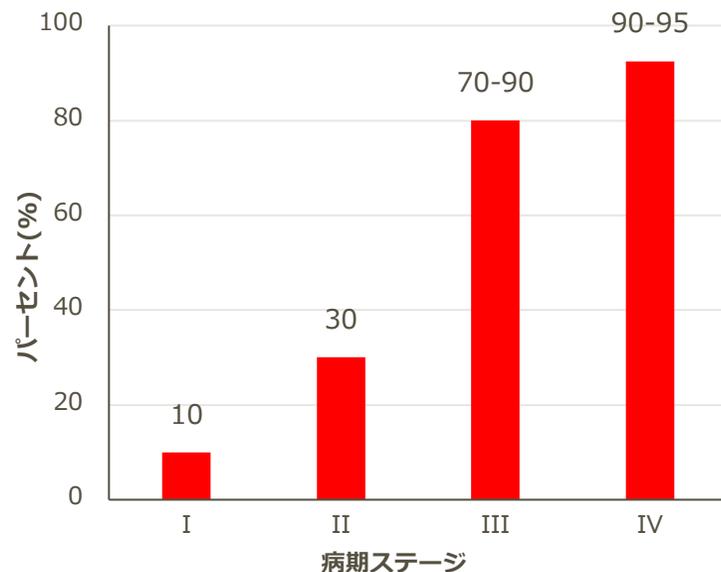
# 進行卵巣がんの生存率、診断時の病期ステージ、再発率



進行がんの女性の85%が1次治療後に再発

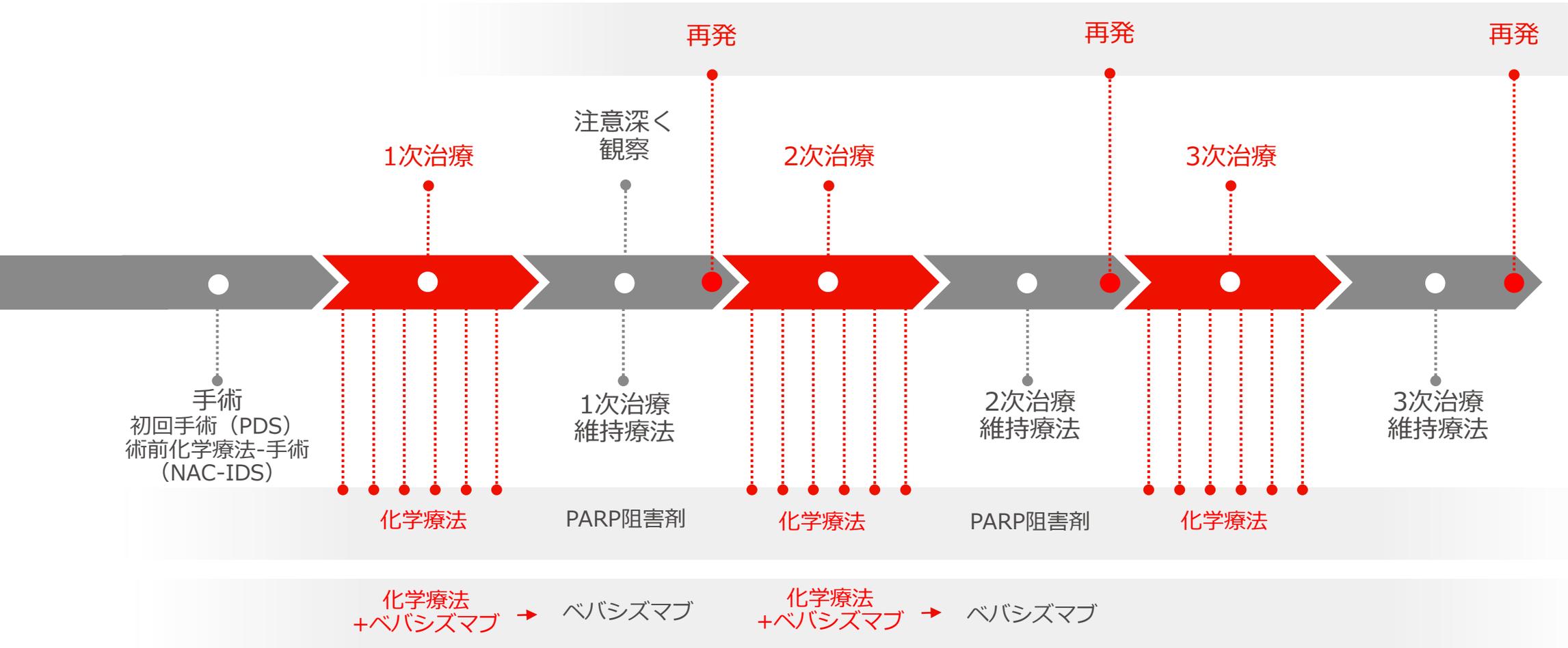
各治療の後、維持療法なしでPFS中央値は短縮

診断時の病期ステージ別再発率<sup>1</sup>



再発卵巣がんは、  
治療可能ではあるが治癒は困難である

# 卵巣がんの治療



## 今日の話題

1. 疾病の疫学情報
2. 概要および作用機序
3. 臨床試験およびデータ
4. 製品ポジショニング

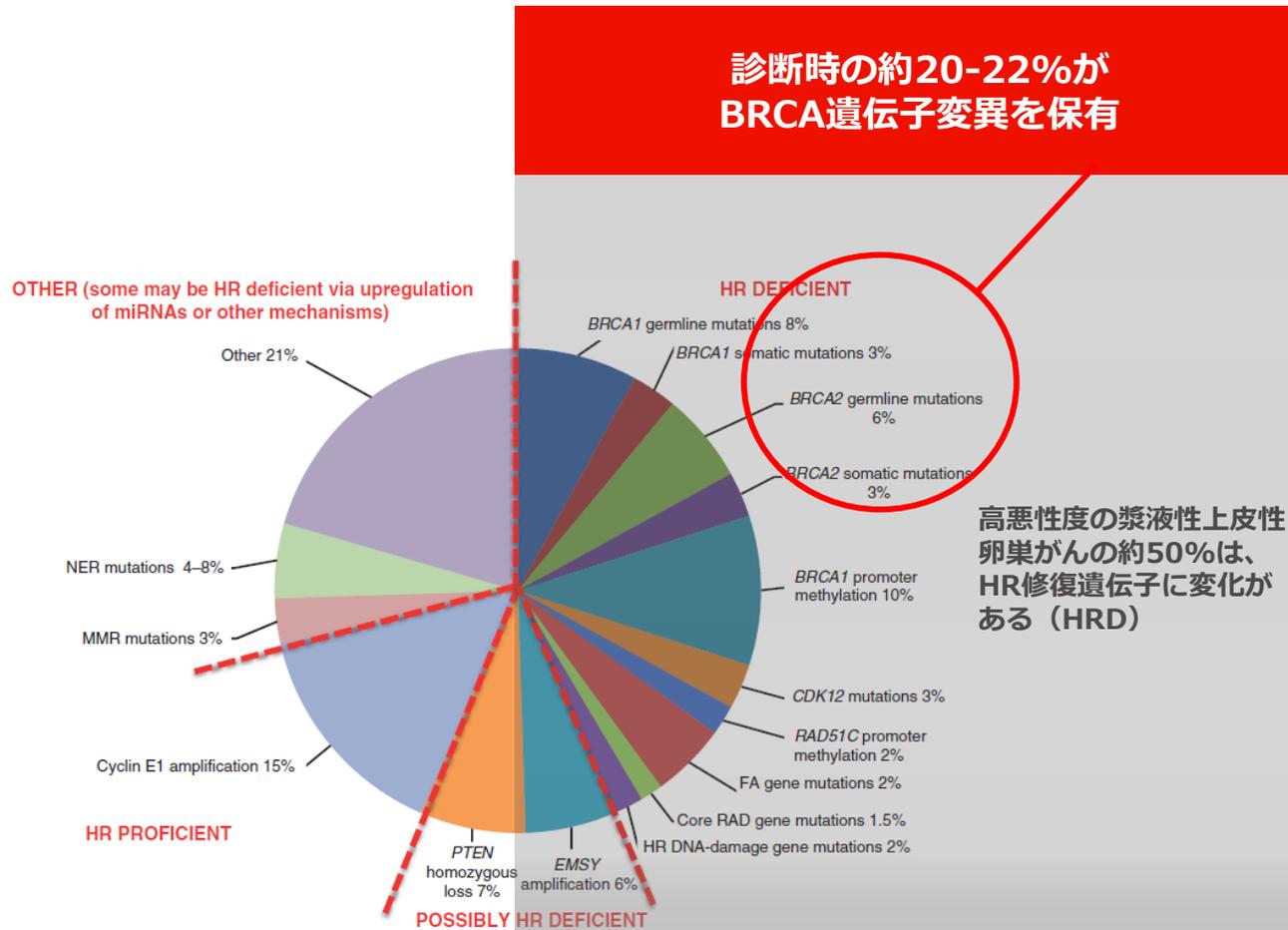
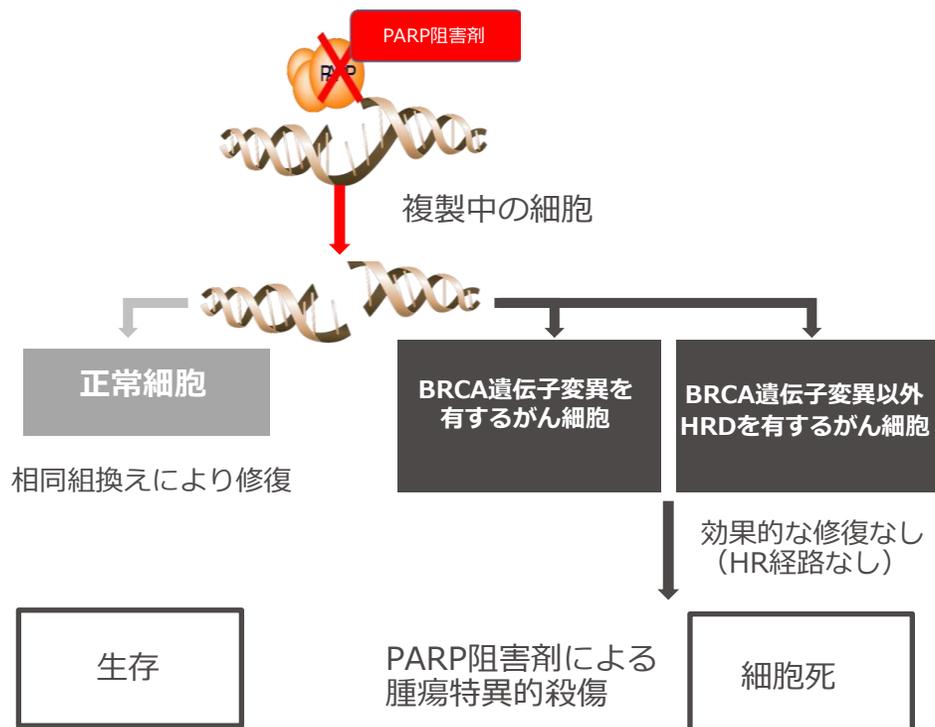


卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌の治療薬として、2020年9月25日に日本で承認取得

## ニラパリブの概要

<b>作用機序</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>ニラパリブはPARP1/2に高い選択性を有する阻害薬であり、DNA修復経路に欠損のあるがん細胞を選択的に殺傷する</li></ul>
<b>効能または効果</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>卵巣癌における初回化学療法後の白金製剤感受性再発卵巣がんの維持療法</li><li>白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法</li><li>白金系抗悪性腫瘍剤感受性の相同組換え修復欠損を有する再発卵巣癌</li></ul>
<b>用法および用量</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>1日1回、経口投与</li><li>体重および血小板数による用量調整</li></ul>

# 作用機序：BRCA遺伝子変異にとどまらない有効性



Adopted from Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discovery* 2015;5(11):3570-3576. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2997

# PARP阻害薬：ニラパリブに特徴的な薬剤特性



	吸収	分布		代謝	消失
	F (%)	P <sub>app</sub> (10 <sup>-6</sup> cm/s)	Vd/F (L)	主要な酵素	t <sub>1/2</sub> (h)
ニラパリブ	73 <sup>1</sup>	12-18 <sup>2</sup>	1,074 <sup>1</sup>	CE <sup>1</sup>	48-51 <sup>1</sup>
オラパリブ	NA <sup>3</sup>	46-4 <sup>4</sup>	167 <sup>5</sup>	CYP3A4 <sup>5</sup>	11.9 <sup>5</sup>
Rucaparib	36 <sup>6</sup>	6-8 <sup>7</sup>	113-262 <sup>6</sup>	CYP2D6 <sup>6</sup>	17-19 <sup>6</sup>

ニラパリブは以下の特徴を有する：

- 高い腫瘍浸透性、大きい分布容積
- 薬物間相互作用なし
- 食事<sup>1</sup>の有無に関わらず1日1回投与

NAD <sup>+</sup> 部位への競合的結合			
	触媒阻害 (IC <sub>50</sub> nM)	細胞毒性 (IC <sub>90</sub> ÅμM)	PARP捕捉能 (オラパリブを1とした相対値)
オラパリブ	6	4.5	1
Rucaparib	21	3	1
ニラパリブ	60	2.3	~2
Talazoparib	4	0.04	~100

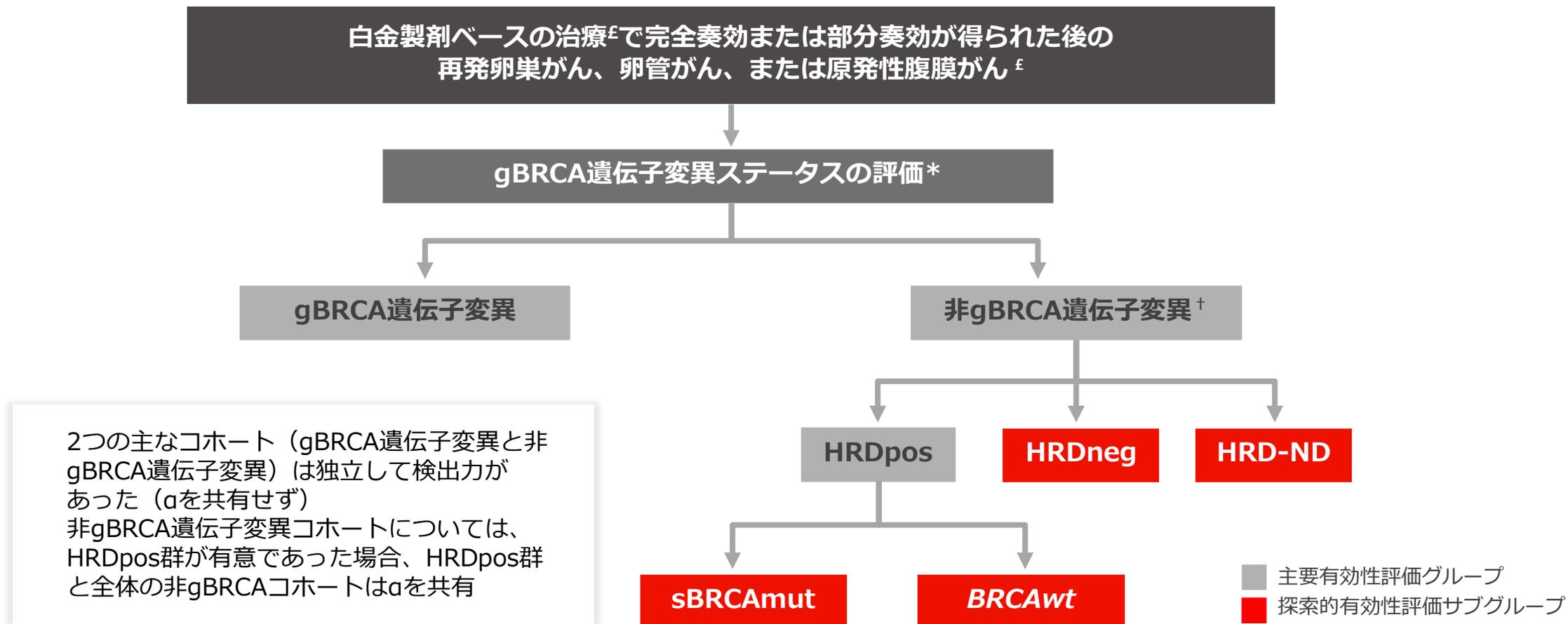
+

1. ZEJULA® Summary of Product Characteristics, Nov 2017; 2. TESARO Inc., Data on File; 3. CHMP Assessment Report: Lynparza (EMA/CHMP/789139/2014). Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003726/WC500180154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf). Accessed Jan 2018. 4. Clinical and biopharmaceutics review: Lynparza. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/206162Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206162Orig1s000ClinPharmR.pdf). Accessed Jan 2018; 5. Lynparza Summary of Product Characteristics, July 2017; 6. Rubraca package leaflet, Dec 2016; 7. Durmus S, et al. Pharm Res 2015;32(1):37-46. Zhang ZY, et al. Oral presentation at ISSX 2015, Oct 18-22, 2015, Orlando, USA. Murai J, et al. Mol Cancer Ther 2014;13(2):433-443.

## 今日の話題

1. 疾病の疫学情報
2. 概要および作用機序
3. 臨床試験およびデータ
4. 製品ポジショニング

# NOVA試験：試験デザイン



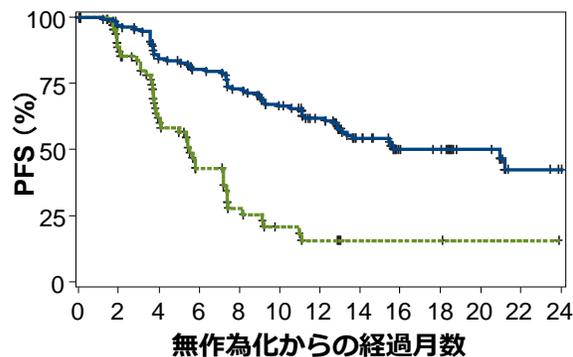
47 <sup>£</sup> 6カ月以上継続する最終的な白金製剤ベースの治療に対して完全奏効または部分奏効を示した患者、  
\*gBRCA遺伝子変異ステータスはBRACAnalysis®（Myriad Genetics社）により定義、非gBRCA遺伝子変異コホート<sup>†</sup>において、腫瘍はmyChoice® HRD検査（Myriad Genetics社）によりレトロスペクティブにHRDと定義  
HRD：相同組換え欠損症、HRDpos：HRD陽性、HRDneg：HRD陰性、HRD-ND：HRD状態未確定、sBRCAmut：体細胞BRCA遺伝子変異；wt：野生型 Mirza MR et al. N Engl J Med. 2016;375:2154-2164.

# NOVA試験：ニラパリブはすべての患者集団において 無増悪生存期間（PFS）を有意に改善



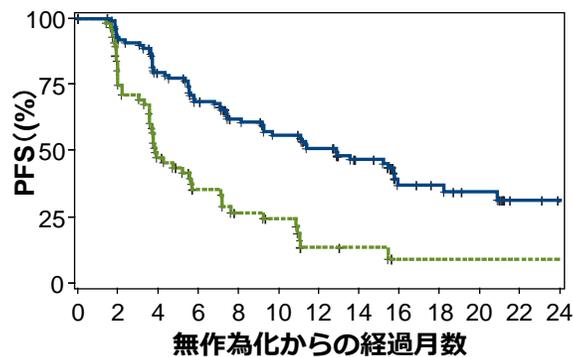
## 主要有効性解析対象集団

### gBRCA遺伝子変異



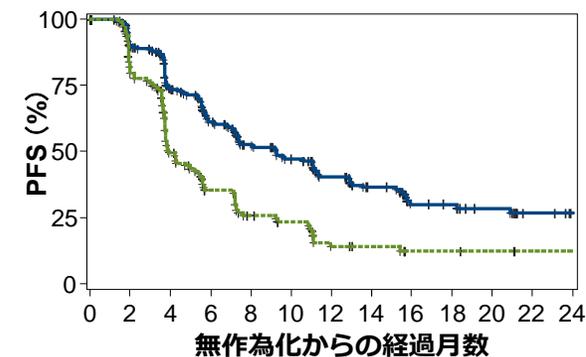
	HR=0.27 $p < 0.0001$
PFS中央値 (カ月)	ニラパリブ : 21.0 プラセボ : 5.5

### 非gBRCA遺伝子変異 HRD陽性



	HR=0.38 $p < 0.0001$
	ニラパリブ : 12.9 プラセボ : 3.8

### 非gBRCA遺伝子変異全体



	HR=0.45 $p < 0.0001$
	ニラパリブ : 9.3 プラセボ : 3.9

# NOVA試験：有害事象のまとめ



有害事象 (%)	ニラパリブ (367例)	プラセボ (179例)
すべてのTEAE	367 (100.0)	171 (95.5)
関連するすべてのTEAE	358 (97.5)	127 (70.9)
グレード3以上のTEAE	272 (74.1)	41 (22.9)
関連するグレード3以上のTEAE	237 (64.6)	8 (4.5)
重篤なTEAE	110 (30.0)	27 (15.1)
関連するすべての重篤なTEAE	62 (16.9)	2 (1.1)
投与中断に至ったTEAE	253 (68.9)	9 (5.0)
減量に至ったTEAE	244 (66.5)	26 (14.5)
投与中止に至ったTEAE	54 (14.7)	4 (2.2)

- TEAEによりニラパリブ投与を中止した患者は15%未満

**NOVA試験治療下で発現した有害事象：**  
5%以上の患者さんに発現したグレード3/4の有害事象  
(Mirza MR et al. N Engl J Med 掲載)

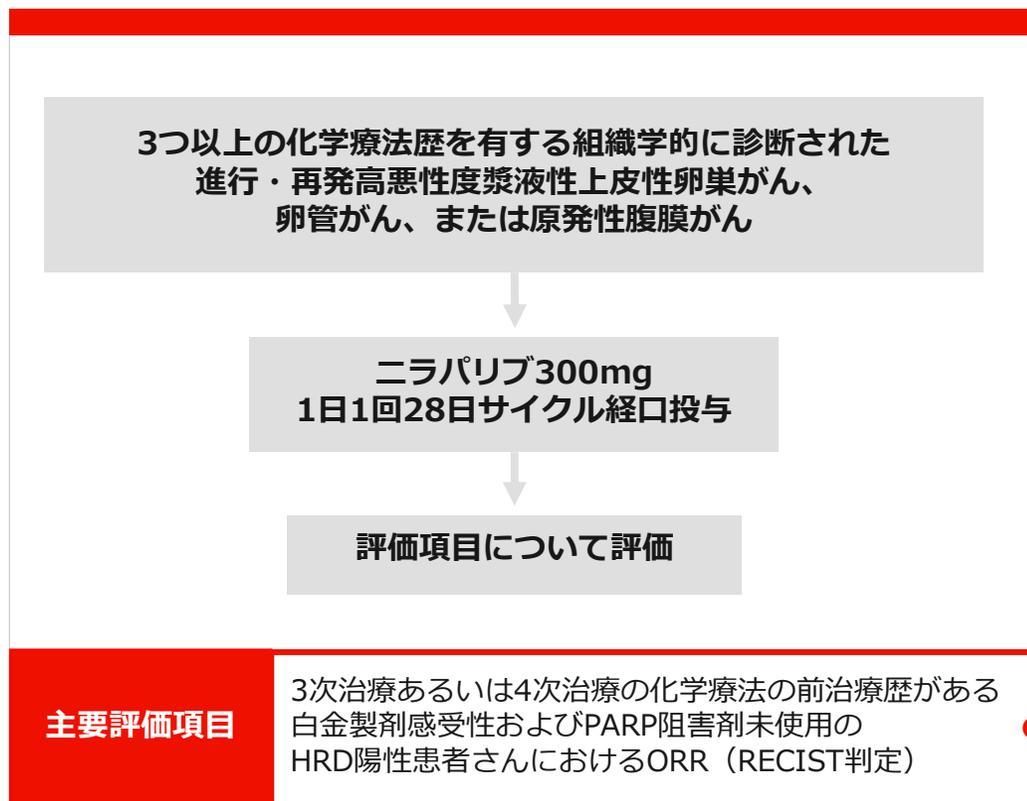
イベント (%)	ニラパリブ (367例)	プラセボ (179例)
血小板減少症 <sup>a</sup>	124 (33.8)	1 (0.6)
貧血 <sup>b</sup>	93 (25.3)	0
好中球減少 <sup>c</sup>	72 (19.6)	3 (1.7)
倦怠感 <sup>d</sup>	30 (8.2)	1 (0.6)
高血圧	30 (8.2)	4 (2.2)

ニラパリブ群の1.4%、プラセボ群の1.1%で骨髄異形成症候 (MDS) / 急性骨髄性白血病 (AML) が発生

# QUADRA試験：試験デザインおよび試験対象患者



## 後期治療ライン再発卵巣がんにおいてニラパリブの有効性を広範に評価



### 主な適格基準

- 漿液性上皮性卵巣がん、卵管がんまたは原発性腹膜がん
- 腫瘍HRD検査および血中gBRCA遺伝子変異検査
- 3レジメンを超える化学療法を完了
- 292例の患者が登録された後、試験の修正：
  - 3~4レジメンの化学療法歴に限定
  - 白金製剤をベースにした1次治療に対して、6カ月以上続く反応を経験していること



# QUADRA試験： 奏効率（ORR）28%で主要評価項目を達成



白金製剤感受性、HRD陽性、PARP阻害剤未治療患者さんにおける検定（ $p=0.0005$ ）

## 主要評価項目解析集団における奏効率（47例）

奏効率	28%	<ul style="list-style-type: none"><li>• 主要評価項目解析対象は、3つもしくは4つの化学療法歴を有した患者集団</li><li>• 直近に投与された白金製剤療法に対しても感受性を示した患者集団</li><li>• すべての症例はPARP阻害剤未投与</li><li>• 主要評価項目解析対象の集団として選択されたこの集団は、NOVA試験結果に続きgBRCA遺伝子変異コホートにとどまらないニラパリブの有用性を実証した</li></ul>
95%信頼区間	15.6 - 42.6	
*片側P値	$P=0.00053$	

## 主要評価項目解析集団における追加評価

- PFS中央値：5.5カ月
- 奏効期間中央値：9.2カ月



# QUADRA試験：試験治療下で発現した有害事象の発現状況は これまでに得られた臨床データと一致

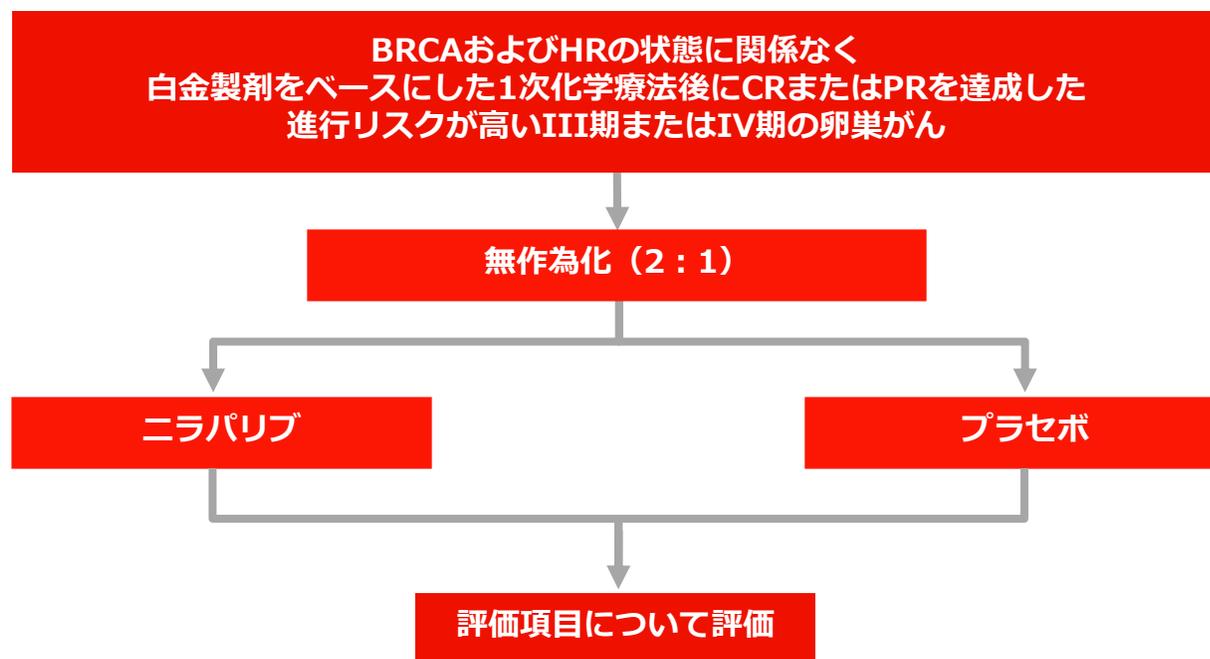


因果関係の否定できない すべての有害事象 (≥30%) :	症例数 (%)		
	グレード1-2	グレード3	グレード4
因果関係が否定できない有害事象	416 (90)	257 (56)	93 (20)
悪心	261 (56)	20 (4)	0
疲労	185 (40)	20 (4)	1 (<1)
貧血	176 (38)	112 (24)	1 (<1)
嘔吐	139 (30)	19 (4)	0
血小板減少症	136 (29)	76 (16)	58 (13)
血小板数減少*	91 (20)	35 (8)	22 (5)
食欲減退	85 (18)	4 (1)	0
便秘	76 (16)	5 (1)	0
不眠症	55 (12)	3 (1)	0
頭痛	52 (11)	1 (<1)	0
白血球数の減少	48 (10)	17 (4)	2 (<1)

## KEY TAKEAWAYS

- 患者の56%でグレード3の因果関係が否定できない有害事象 (TEAE)  
(安全性解析対象集団、463例)
- グレード3以上を含むTEAEは過去の臨床経験と一致
- TEAEを経験した患者の割合：
  - 休薬 (62%)
  - 減量 (47%)
  - 試験中止 (21%)
- 死亡に至ったTEAEは9例 (1.9%) に認められ、うち1例は治験薬投与との因果関係ありと判定

## 進行卵巣がんと診断された新規患者さんにおいて1日1回の経口維持療法を評価



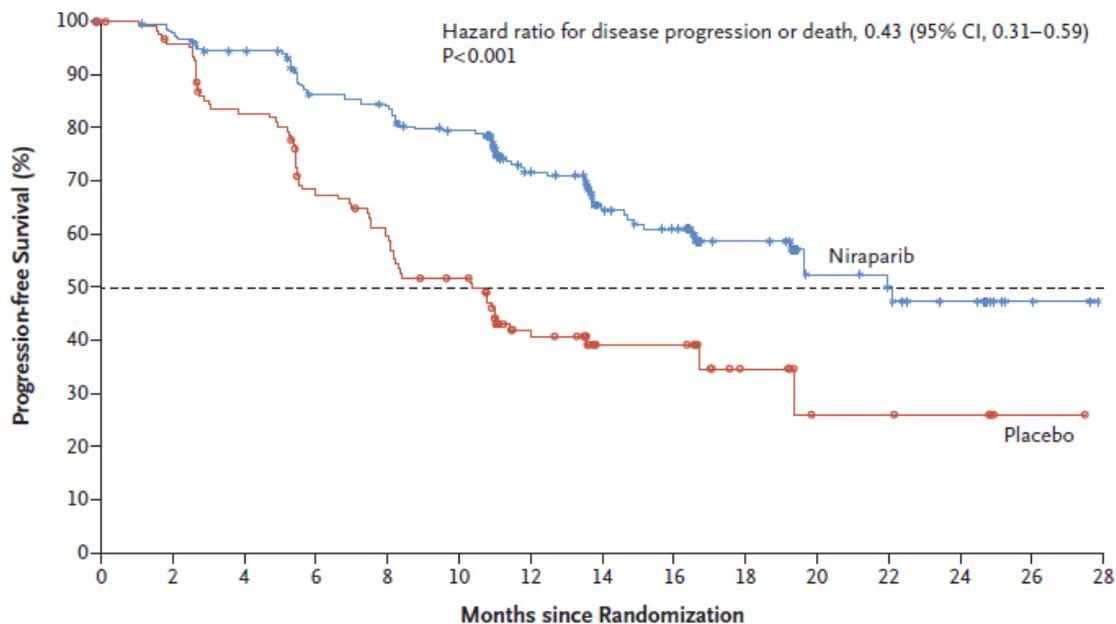
主要評価項目	PFSについて階層的検定（放射線学的な中央判定） <ul style="list-style-type: none"> <li>HR欠損集団におけるPFS</li> <li>ITT集団におけるPFS</li> </ul>
主な二次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>全生存期間</li> <li>安全性および忍容性</li> <li>患者報告アウトカム（FOSI、EQ-5D-5L、EORTC-QLQ-30および-OV28）</li> <li>PFS2・CA-125増悪までの期間</li> </ul>
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>母集団PK</li> <li>ニラパリブおよび主要代謝物のPKパラメータ</li> <li>HR診断検査</li> </ul>

ベースラインの体重および血小板数に基づいて、ニラパリブ（またはプラセボ）300mgあるいは200mgの開始用量（個別の開始用量）を前向きに検討するために、PRIMA試験の試験実施計画書を修正

# PRIMA試験：HR欠損におけるPFS（主要評価項目）



PRIMA試験において、ニラパリブはHR欠損を有する進行卵巣がんの疾患増悪または死亡のリスクを57%有意に低下



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Niraparib	247	231	215	189	184	168	111	76	66	42	22	19	13	4	0
Placebo	126	117	99	79	70	57	34	21	21	11	5	5	4	1	0

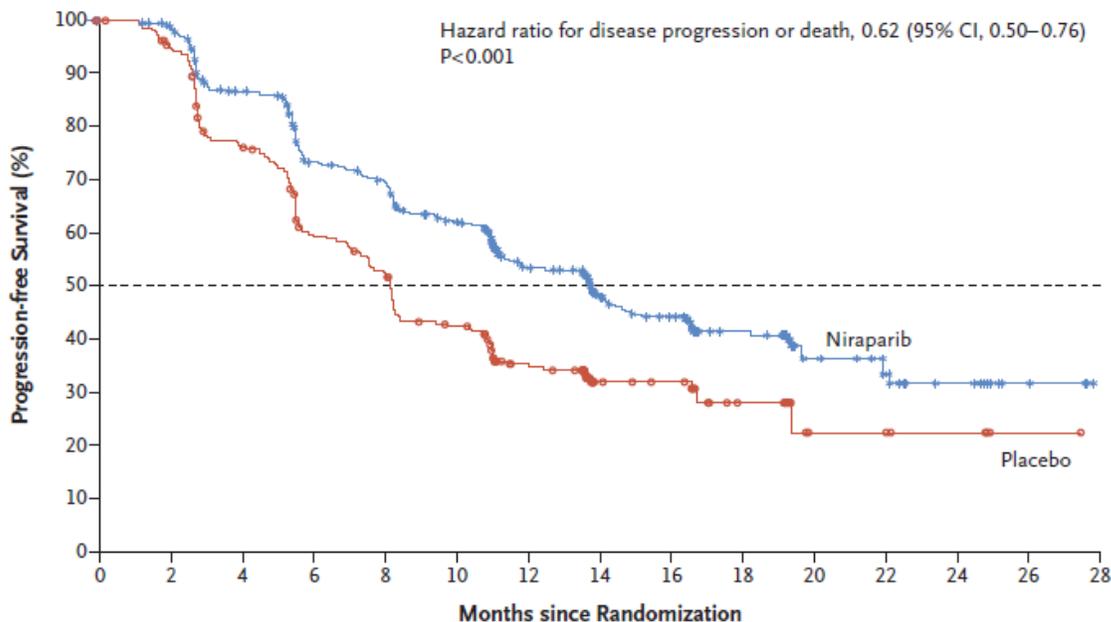
疾患増悪または死亡  
HR (95% CI) :  
0.43 (0.31-0.59 ; P<0.0001)

	ニラパリブ (247例)	プラセボ (126例)
<b>PFS中央値</b>		
カ月 (95%信頼区間)	21.9 カ月 (19.3 - NE)	10.4 ヶ月 (8.1 - 12.1)
<b>PDまたは死亡のない患者 (%)</b>		
6カ月	86%	68%
12カ月	72%	42%
18カ月	59%	35%

# PRIMA試験：全集団におけるPFS（主要評価項目）



PRIMA試験において、  
ニラパリブは進行性卵巣がんの全集団において疾患増悪または死亡のリスクを38%有意に低下



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Niraparib	487	454	385	312	295	253	167	111	94	58	29	21	13	4	0
Placebo	246	226	177	133	117	90	60	32	29	17	6	6	4	1	0

疾患増悪または死亡  
HR (95% CI) :  
0.62 (0.50-0.76 ; P<0.001)

	ニラパリブ (487例)	プラセボ (246例)
<b>PFS中央値</b>		
カ月 (95%信頼区間)	13.8 カ月 (11.5 - 14.9)	8.2 ヶ月 (7.3 - 8.5)
<b>PDまたは死亡のない患者 (%)</b>		
6カ月	73%	60%
12カ月	53%	35%
18カ月	42%	28%

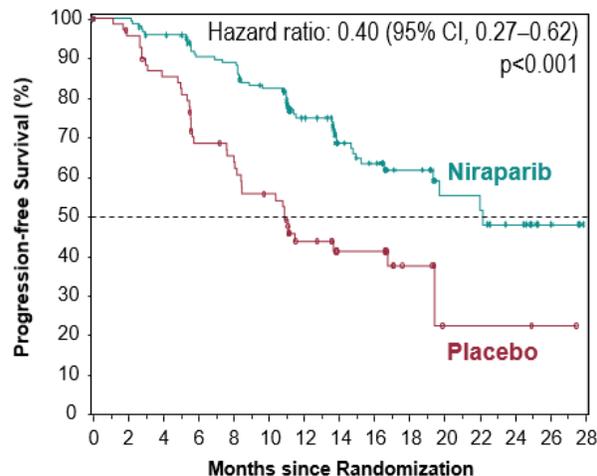
# PRIMA試験：各バイオマーカーによる集団のPFS



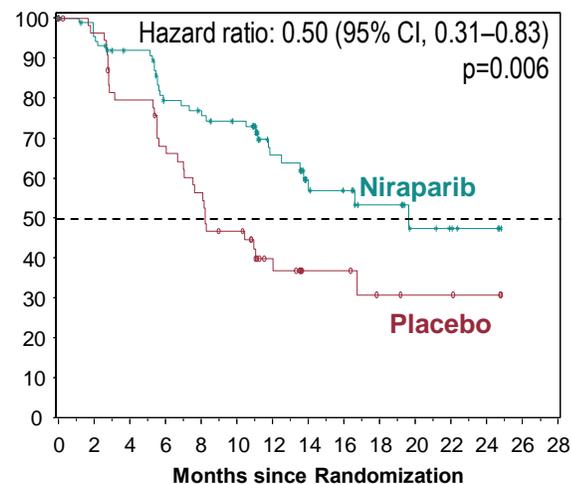
ニラパリブはBRCAステータスおよびHR欠損/正常に関わらず、疾患増悪または死亡のリスクを低下させた

## 相同組換え欠損 (HRd)

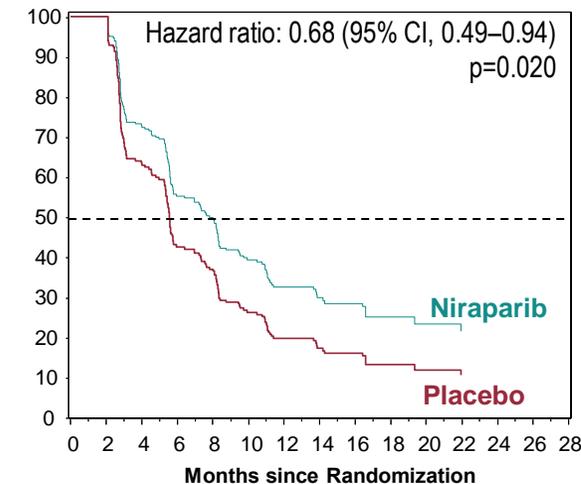
### 相同組み換え修復欠損 /BRCA遺伝子変異



### 相同組み換え修復欠損 /BRCA遺伝子野生型 HRD陽性



### 相同組み換え修復正常\*



PRIMA試験ではHR検査が実施されたが、相同組み換え修復欠損のステータスに関わらずすべてのサブグループで有益性あり

# PRIMA試験：安全性の概要



有害事象、n (%)	ニラパリブ (484例)	プラセボ (244例)
すべてのTEAEs	478 (98.8)	224 (91.8)
グレード3以上	341 (70.5)	46 (18.9)
治療中止に至ったTEAEs	58 (12.0)	6 (2.5)
減量に至ったTEAEs	343 (70.9)	20 (8.2)
休薬に至ったTEAEs	385 (79.5)	44 (18.0)
死亡に至ったTEAEs	2 (0.4)	1 (0.4)



TEAEは、  
PARP阻害剤クラス  
全般と変わらず



投与中断は、  
以前のニラパリブ  
の臨床試験と同様



血小板減少症  
による治療中止は  
4.3%



死亡に至った  
TEAEsは、  
治療との関連性は  
ないと判定

## 今日の話題

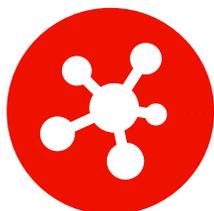
1. 疾病の疫学情報
2. 概要および作用機序
3. 臨床試験およびデータ
4. **製品ポジショニング**



- NOVA試験において、白金製剤感受性再発卵巣がんの維持療法においてBRCA遺伝子変異の有無にかかわらず有意な臨床的有用性が示された



- QUADRA試験では、4次治療以降の白金製剤感受性卵巣がん患者さんに対し、BRCA遺伝子変異だけでなく相同組換え修復欠損（HRD）陽性集団において、臨床的に意味のある有益性を示した



- PRIMA試験では、すべてのバイオマーカー集団における、1次化学療法後の経口維持療法で臨床的に意味のある有益性を示した
  - 現在、ニラパリブは相同組換え修復正常（HR-Proficient）な卵巣がんにおいて有益性を示すデータを持つ唯一のPARP阻害剤（探索的解析）



# カボザンチニブ



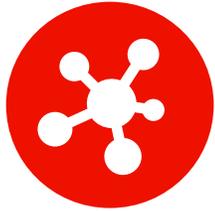
オンコロジークリニカルサイエンス部、オンコロジー領域ユニット日本・アジア  
木村 丹香子 (M.D., Ph.D., シニアメディカルダイレクター)  
2021年2月25日

Better Health, Brighter Future

## 今日の話題

1. 作用機序および製品情報
2. 疾病の疫学情報
3. 臨床試験およびデータ、ライフサイクルマネジメント
4. 製品ポジショニング

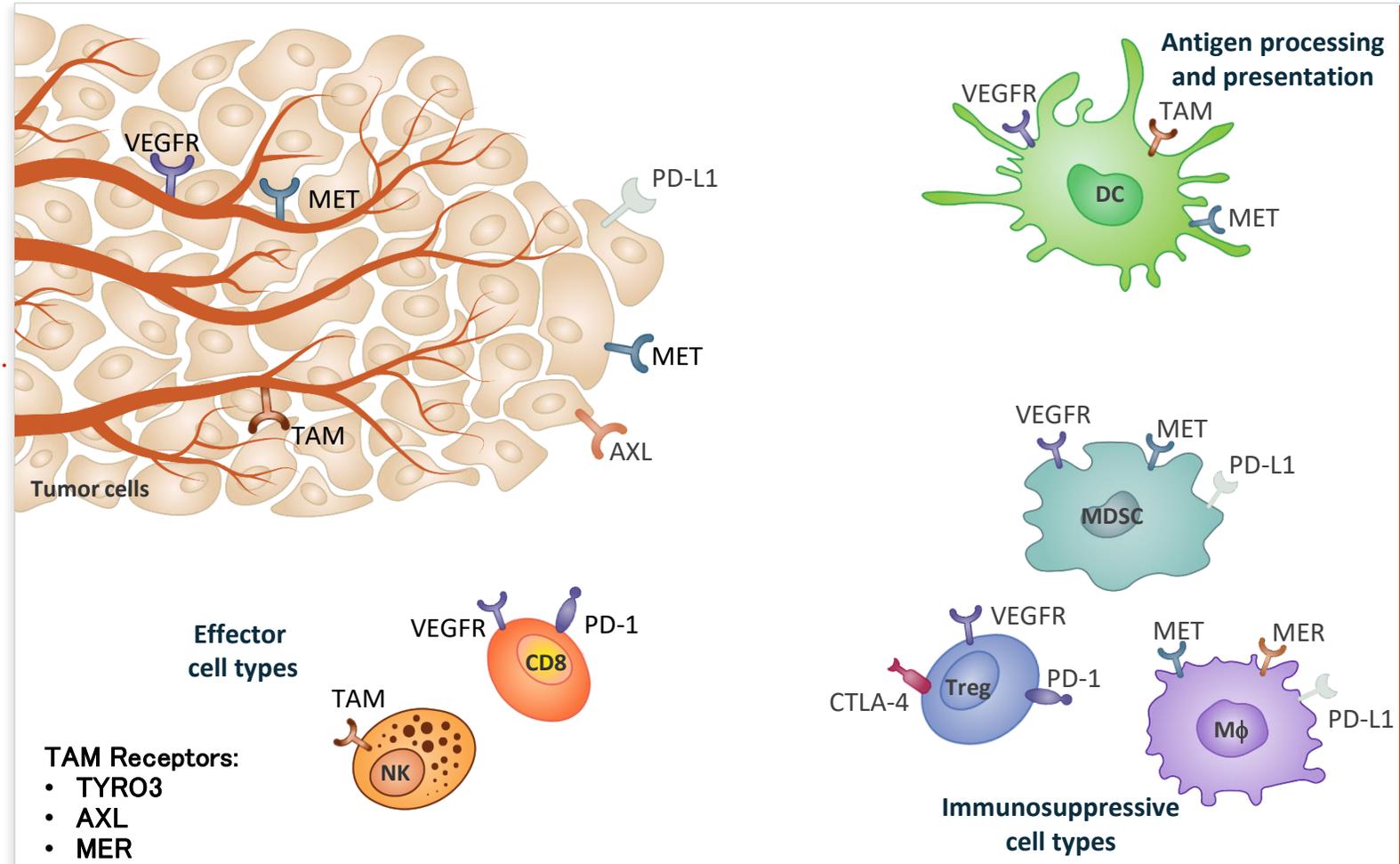
# カボザンチニブは、腫瘍細胞の増殖・生存・転移に関わる複数の受容体を標的とする



## カボザンチニブの標的となる受容体の機能：

- 血管新生
- 腫瘍細胞の増殖
- 腫瘍細胞の生存
- 腫瘍細胞の浸潤・転移
- VEGFR阻害に対する耐性

- カボザンチニブと免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブ、アテゾリズマブ等）との併用により抗腫瘍免疫反応の増強が期待される



# カボザンチニブの臨床開発



- ▶ カボザンチニブは、米国Exelixis社が創薬した複数の受容体（VEGFR、MET、AXL等）を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤である

- **3月**：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌について製造販売承認
- アテゾリズマブ（ロシュ・中外製薬）との併用療法を検証する国際共同第3相臨床試験を複数開始  
（治験届提出 **非小細胞肺癌**：7月、**去勢抵抗性前立腺癌**：8月）
- **10月**：根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対するニボルマブとの併用療法を申請
- **11月**：癌化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌について適応追加承認



## 今日の話題

1. 作用機序および製品情報
2. 疾病の疫学情報
3. 臨床試験およびデータ、ライフサイクルマネジメント
4. 製品ポジショニング

- 腎がん：腎実質に発生する悪性腫瘍（上皮系由来腫瘍の“癌”と間葉系由来腫瘍の“肉腫”や“リンパ腫”を含む）
  - 本邦における腎がんの推定症例数：29,572例（2017年）
  - 本邦における腎がんの推定死亡数：4,531例（2018年）
- 腎がんの約90%は腎細胞癌<sup>1</sup>である
- 腎細胞癌の罹患率および死亡率は世界的に増加傾向
- 腎細胞癌<sup>2</sup>の組織型：
  - **淡明細胞型腎細胞癌（約65%～75%）**
  - 1型および2型乳頭状腎細胞癌（約15%～20%）
  - 嫌色素性腎細胞癌（約5%～7%）
  - その他、集合管癌、腎髓様癌および転座型腎癌等がある各組織型は異なる遺伝子異常と関連しており、異なる臨床経過をたどる



# 腎細胞癌とは？



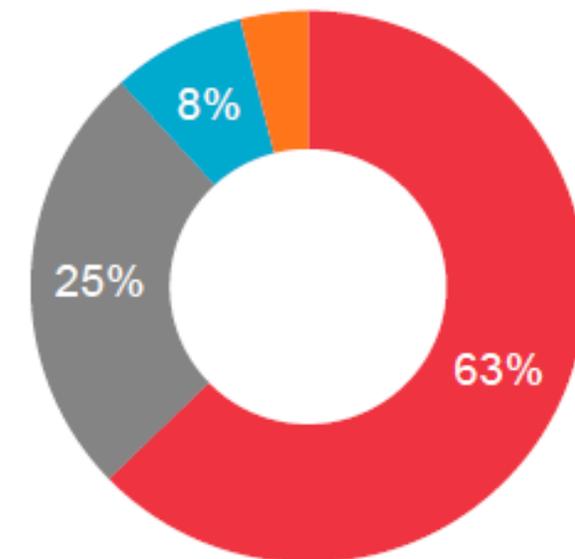
## ➤ 腎細胞癌の主症状

- 腎細胞癌自体は**無症状**である
- **転移による症状**により偶然発見されることがある：骨痛、リンパ節腫大や腫瘤、呼吸器症状、腫瘍随伴症候群（不明熱、寝汗、食思不振、体重減少等）
- 臨床所見：肉眼的または顕微鏡的血尿、高血圧、貧血、赤血球増多、高カルシウム血症等

## ➤ 腎細胞癌の診断および治療

- 画像診断：原発巣の大きさ、解剖学的位置、リンパ節転移の有無と個数、遠隔転移の有無により**臨床病期（I期～IV期）**を判定
- 生検：**組織型**診断のために実施
- **組織型、臨床病期、リスク分類**および**全身状態**に応じて治療方針を決定
- 多くの他の悪性疾患と異なり、転移があっても外科的切除が推奨される
- 完全切除不能の場合、**抗がん剤の全身投与**が治療選択肢となる

腎細胞癌治療法の決定に影響する因子  
（日本、2020年）

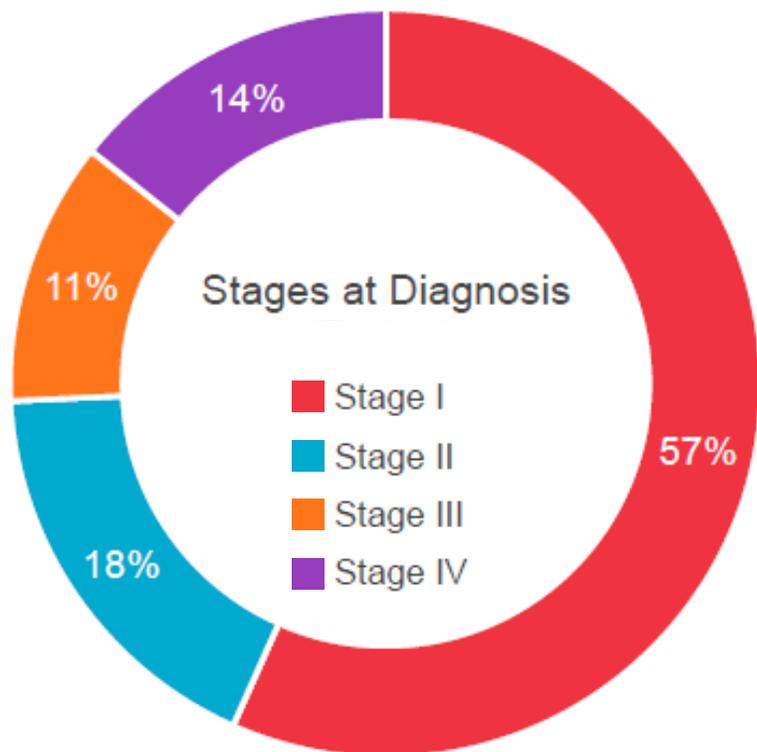


- パフォーマンスステータス (PS)
- リスク分類
- 年齢
- 組織型 (淡明細胞型/ 非淡明細胞型)

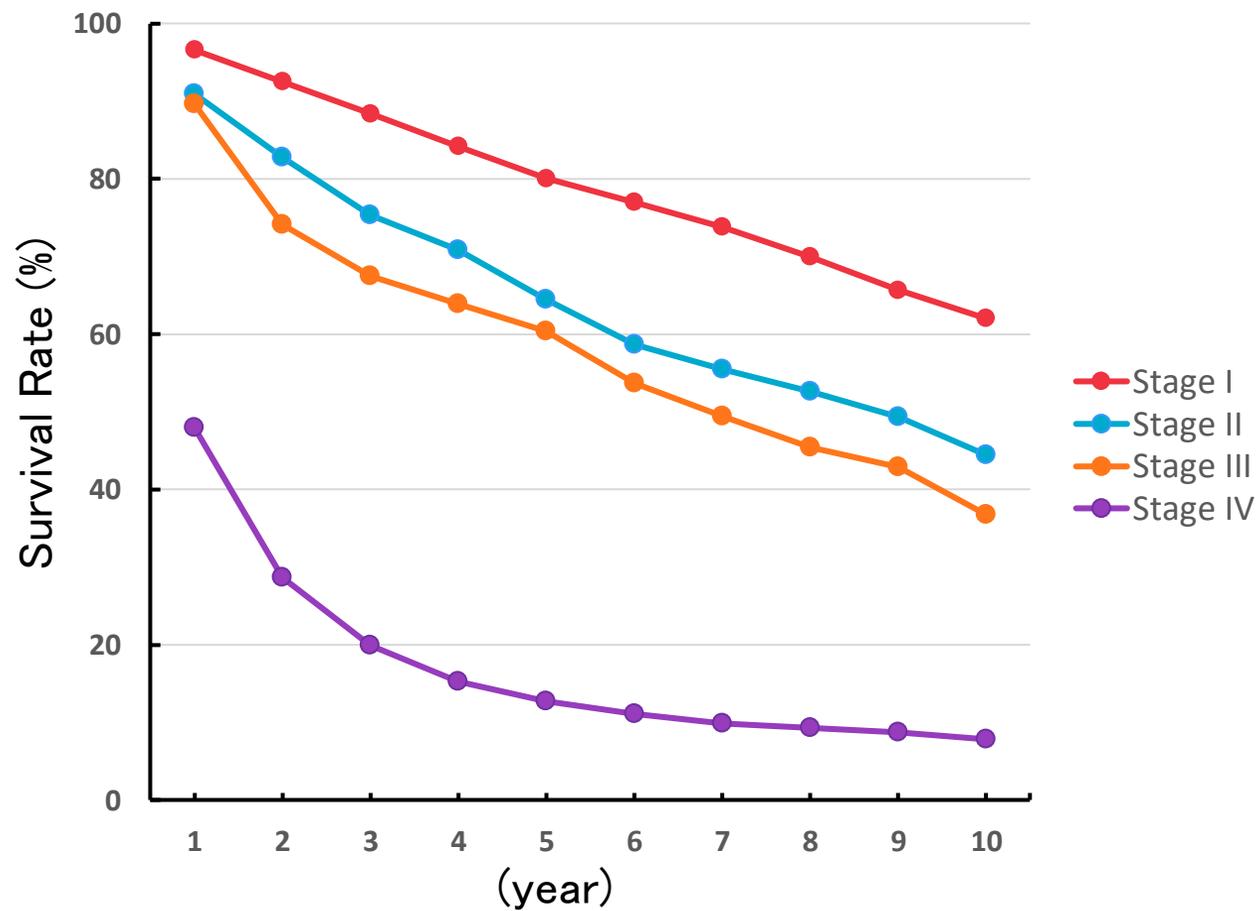
# 本邦における腎細胞癌の臨床病期（2020年）



## 腎細胞癌の臨床病期分布



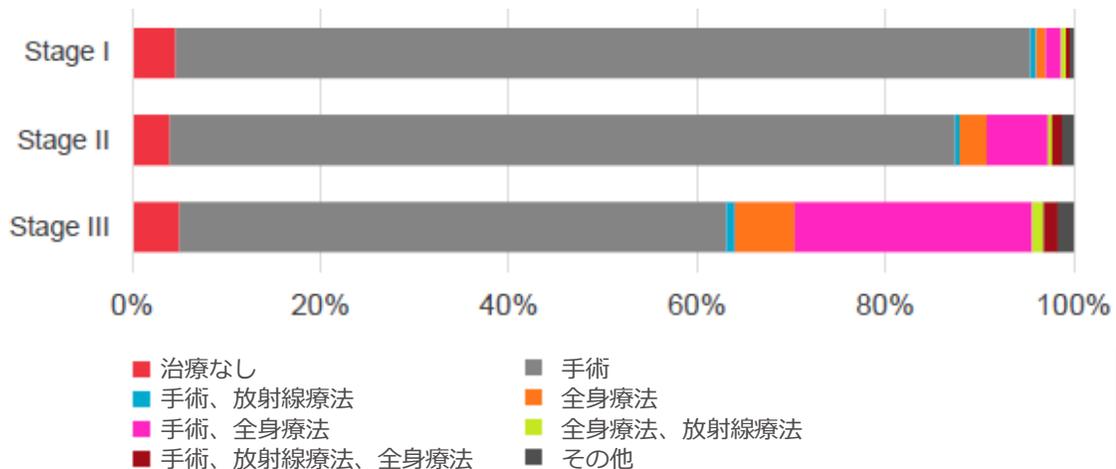
## 腎がんの臨床病期別生存割合



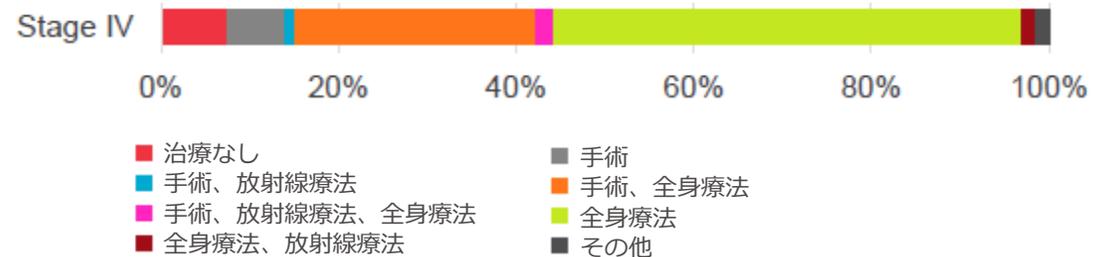
# 本邦における腎細胞癌に対する治療法（2020年）



## 初回治療の治療法（%）



## 転移を有する場合の治療法（%）



## 患者のリスク分類



## 初回全身療法の上位3レジメン

術前補助療法	術後補助療法
スニチニブ パゾパニブ	スニチニブ パゾパニブ

## 転移を有する場合の全身療法の上位3レジメン

	低リスク	中/高リスク
一次治療	スニチニブ パゾパニブ ペムブロリズマブ/アキシチニブ	ニボルマブ/イピリムマブ スニチニブ
二次治療		アキシチニブ ニボルマブ スニチニブ
三次治療		ニボルマブ アキシチニブ パゾパニブ

## 今日の話題

1. 作用機序および製品情報

---

2. 疾病の疫学情報

---

3. 臨床試験およびデータ、ライフサイクルマネジメント

---

4. 製品ポジショニング

---

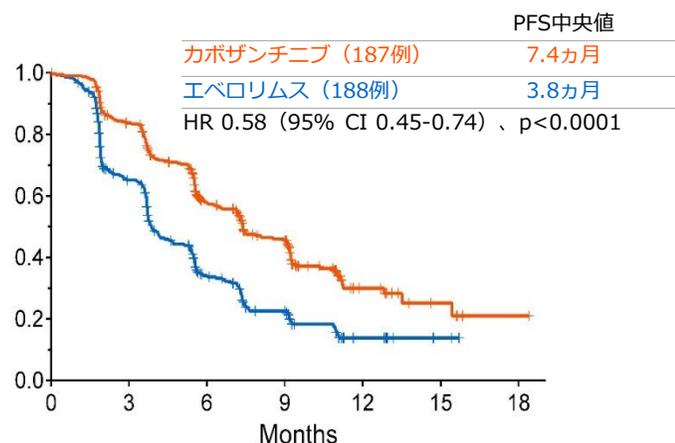
# METEOR試験：臨床第3相（単独療法・二次治療以降） 有効性



- カボザンチニブは無増悪生存期間、全生存期間および客観的奏効率のすべてを有意に改善
- リスク分類および骨/肝転移によるサブグループを含め、評価したすべてのサブグループでカボザンチニブの臨床的ベネフィットが確認された
- カボザンチニブは血管新生阻害剤による治療後の進行性腎細胞癌に対する標準治療である

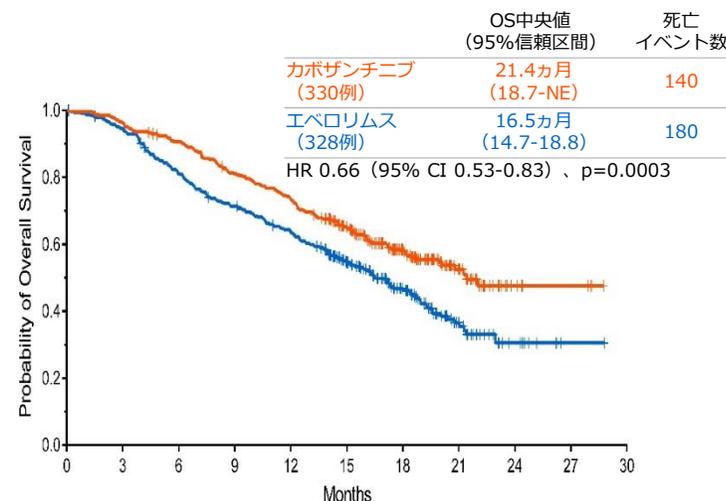


## 無増悪生存期間（PFS）<sup>1</sup>



データカットオフ：2015年5月22日

## 全生存期間（OS）



データカットオフ：2015年12月31日

## 客観的奏効率（ORR）<sup>1</sup>

	カボザンチニブ (330例)	エベロリムス (328例)
客観的奏効率、% (95%信頼区間)	17 (13, 22)	3 (2, 6)
層別CMH検定 p値 <sup>2</sup>		<0.001
未層別CMH検定 p値		<0.001
<b>最良総合効果、N (%)</b>		
完全奏効	0	0
部分奏効	57 (17)	11 (3)
安定	216 (65)	203 (62)
進行	41 (12)	88 (27)
判定不能	16 (5)	26 (8)

データカットオフ：2015年5月22日

# METEOR試験：臨床第3相（単独療法・二次治療）以降 安全性



- 因果関係の否定できないすべての有害事象について全体集団での発現率は、カボザンチニブ群100%、エベロリムス群99.7%と両群で同程度
- 治験治療下で発現した有害事象は、支持療法あるいは用量調節により効果的に管理された
- 有害事象による治験薬の投与中止は、カボザンチニブ群12%、エベロリムス群11%

## 因果関係の否定できないすべての有害事象（ $\geq 30\%$ ）

カボザンチニブ群	エベロリムス群
<ul style="list-style-type: none"><li>• 下痢（75%）</li><li>• 疲労（60%）</li><li>• 悪心（53%）</li><li>• 食欲減退（49%）</li><li>• 手掌・足底発赤知覚不全症候群（44%）</li><li>• 高血圧（37%）</li><li>• 体重減少（35%）</li><li>• 嘔吐（35%）</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 疲労（48%）</li><li>• 貧血（40%）</li><li>• 食欲減退（36%）</li><li>• 咳嗽（35%）</li><li>• 呼吸困難（30%）</li></ul>

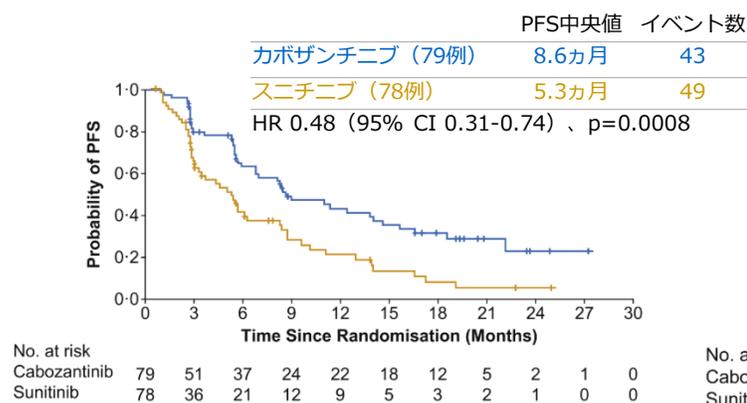
# CABOSUN試験：臨床第2相（単独療法・一次治療） 有効性



- 中/高リスク群において、カボザンチニブはスニチニブに対してPFSおよびORRを改善
- リスク分類および骨転移によるサブグループを含め、サブグループ（各治療群20例以上）においてカボザンチニブは良好なPFSおよびORRを示した
- カボザンチニブは腎細胞癌の一次治療における治療選択肢のひとつ
- 米国：カボザンチニブは腎細胞癌を適応症として承認されているが、治療ラインは限定されていない（METEOR試験・CABOSUN試験結果による）

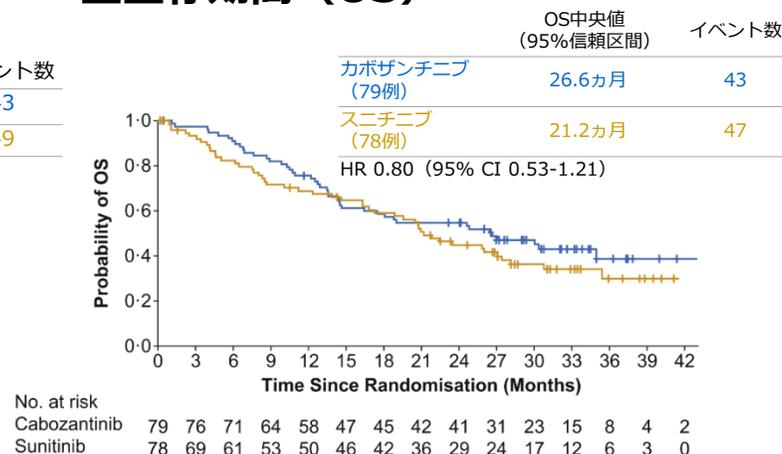


## 無増悪生存期間（PFS）<sup>1</sup>



データカットオフ：2016年9月15日

## 全生存期間（OS）



データカットオフ：2017年7月01日

## IRCによる客観的奏効率（ORR）<sup>1</sup>

	カボザンチニブ (79例)	スニチニブ (78例)
客観的奏効率、% (95%信頼区間)	20 (12, 31)	9 (4, 18)
層別CMH検定p値 <sup>2</sup>	0.0406	
最良総合効果、N (%)	16 (20)	7 (9)
完全奏効	0	0
部分奏効	16 (20)	7 (9)
安定	43 (54)	30 (38)
進行	14 (18)	23 (29)
評価不能または欠測 <sup>2</sup>	6 (8)	18 (23)

データカットオフ：2016年9月15日

# CABOSUN試験：臨床第2相（単独療法・一次治療）

## 安全性



- 全因果関係の否定できないすべての有害事象について全体の発現率は、カボザンチニブ群96.2%、スニチニブ群98.6%と両群間で同程度
- カボザンチニブの安全性プロファイルは、METEOR試験の結果と類似
- 試験治療下で発現した有害事象は、支持療法あるいは用量調節により効果的に管理された
- 有害事象による中止は、カボザンチニブ群21%、スニチニブ群22%

### 因果関係の否定できないすべての有害事象（≥30%）

カボザンチニブ群	スニチニブ群
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 下痢（73%）</li> <li>• 高血圧（67%）</li> <li>• 疲労（64%）</li> <li>• AST上昇（60%）</li> <li>• ALT上昇（55%）</li> <li>• 食欲減退（47%）</li> <li>• 手掌・足底発赤知覚不全症候群（42%）</li> <li>• 味覚異常（41%）</li> <li>• 血小板数減少（38%）</li> <li>• 口内炎（37%）</li> <li>• 貧血（33%）</li> <li>• 悪心（32%）</li> <li>• 体重減少（32%）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 疲労（68%）</li> <li>• 血小板数減少（61%）</li> <li>• 下痢（54%）</li> <li>• 貧血（46%）</li> <li>• 高血圧（44%）</li> <li>• 悪心（39%）</li> <li>• 好中球数減少（35%）</li> <li>• 白血球数減少（35%）</li> <li>• 手掌・足底発赤知覚不全症候群（33%）</li> <li>• 食欲減退（32%）</li> <li>• AST上昇（31%）</li> </ul>

# C2001試験：臨床第2相（単独療法・二次治療以降） 有効性



- METEOR試験・C2001試験：  
カボザンチニブは日本人においても非日本人と同等のORRを示した
- リスク分類、前治療レジメンの種類や数、肺転移等によるサブグループ（10例以上）において、カボザンチニブは全体集団と同等のORRを示した
- METEOR試験・CABOSUN試験・C2001試験：  
日本人腎細胞癌患者さんにおいても、カボザンチニブは治療ラインに関係なく有効であると考えられる



## METEOR試験のブリッジング： METEOR試験と同様の対象集団

客観的奏効率<sup>1</sup>（35例）

客観的奏効率、% （95%信頼区間）	20 （10, 34）
<b>最良総合効果（%）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 完全奏効（CR）</li> <li>• 部分奏効（PR）</li> <li>• 安定（SD）</li> <li>• 進行（PD）</li> <li>• 評価不能</li> <li>• 欠損</li> </ul>	0 7 (20) 23 (66) 4 (11) 0 1 (3)



IRCによる  
6ヶ月時点の  
無増悪生存率は  
72.3%（95%CI：  
53.3～84）

METEOR試験におけるカ  
ボザンチニブのデータ  
よりも優れていた

データカットオフ：2018年10月23日

# C2001試験：臨床第2相（単独療法・二次治療以降）

## 安全性



- 因果関係が否定できないすべての有害事象について全体集団における発現率は、カボザンチニブ群で100%、スニチニブ群で99.7%
- カボザンチニブの安全性プロファイルは、METEOR試験と比較して日本人患者さんで同様であることが示された
- すべての患者さんが有害事象を経験したが、いずれも支持療法あるいは用量調節により効果的に管理された
- 有害事象による中止は5.7%であり、METEOR試験のカボザンチニブ群（13.0%）よりも低かった

### 因果関係の否定できない すべての有害事象（ $\geq 30\%$ ）

#### カボザンチニブ群

- 手掌・足底発赤知覚不全症候群（63%）
- 下痢（60%）
- 高血圧、蛋白尿、口内炎（各々40%）
- 味覚異常、肝機能異常（各々34%）

# CHECKMATE-9ER試験：臨床第3相（ニボルマブ併用・一次治療）

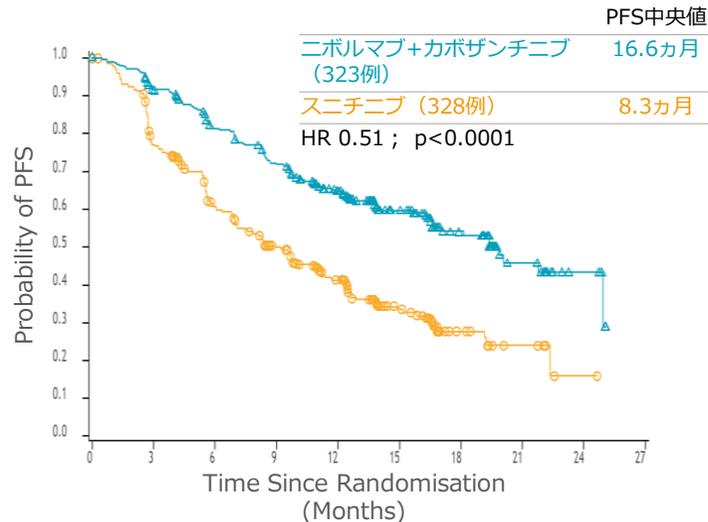


## 有効性

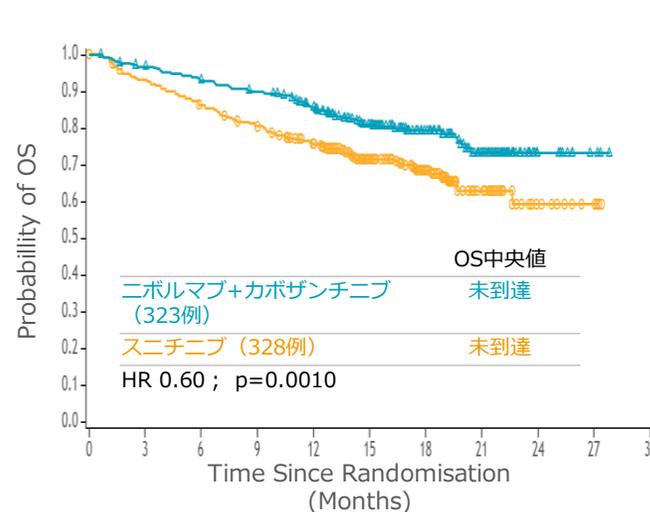
- 未治療の進行性または転移性の腎細胞癌に対して、ニボルマブ/カボザンチニブ併用療法は、PFS、OSおよびORRのすべてを有意に改善
- ベースライン時のPD-L1の発現レベル、リスク分類、骨転移によるサブグループを含め、評価されたほとんどのサブグループにおいて併用療法の臨床的ベネフィットが示された
- 進行性または転移性の未治療腎細胞癌に対して、ニボルマブ/カボザンチニブは標準治療となり得る



### 無増悪生存期間（PFS）<sup>1</sup>



### 全生存期間（OS）



### 客観的奏効率（ORR）<sup>1</sup>

	ニボルマブ+カボザンチニブ (323例)	スニチニブ (328例)
客観的奏効率、% (95%信頼区間)	55.7 (51,61)	27.1 (22, 32)
P < 0.0001		
最良総合効果、N (%)	180 (55.7)	89 (27.1)
完全奏効	26 (8.0)	15 (4.6)
部分奏効	154 (47.7)	74 (22.6)
安定	104 (32.2)	138 (42.1)
進行	18 (5.6)	45 (13.7)
評価不能/未評価 <sup>2</sup>	21 (6.5)	56 (17.1)

データカットオフ：2020年2月12日

76 出典：ESMO presentation #6960、2020、<sup>1</sup> IRCによる評価（RECIST version 1.1に準拠）、<sup>2</sup> 未治療例、病勢評価前に中止・死亡した症例、盲検化された独立中央判定によるベースライン時に測定可能な病勢が認められなかった症例、またはその他の理由が報告・特定されていない症例を含む、IRC：独立画像評価委員会、RECIST：固形がんに対する治療効果判定基準

## 安全性



- 因果関係が否定できないすべての有害事象について全体集団での発現率は、ニボルマブ/カボザンチニブ併用群99.7%、スニチニブ群99.1%と両群間で同程度
- ほとんどの有害事象は、支持療法や用量調節により回復し、概ね管理可能であった
- 有害事象による治験薬の投与中止<sup>1</sup>は、ニボルマブ/カボザンチニブ併用群で19.7%、スニチニブ群で16.9%

### 因果関係の否定できないすべての治療関連有害事象（≥30%）

ニボルマブ/カボザンチニブ群	スニチニブ群
<ul style="list-style-type: none"><li>• 下痢（63.8%）</li><li>• 手掌・足底発赤知覚不全症候群（40.0%）</li><li>• 高血圧（34.7%）</li><li>• 甲状腺機能低下症（34.1%）</li><li>• 疲労（32.2%）</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 下痢（47.2%）</li><li>• 手掌・足底発赤知覚不全症候（40.6%）</li><li>• 高血圧（37.2%）</li><li>• 疲労（34.7%）</li><li>• 悪心（30.6%）</li></ul>

# ライフサイクルマネジメント



## ➤ 単独療法



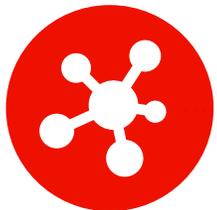
## ➤ アテゾリズマブとの併用（日本：CONTACT-01、-02および-03試験）

試験名	対象	進捗状況	次のマイルストーン
<b>COSMIC 311</b> カボザンチニブ	分化型甲状腺癌 治療抵抗性 VEGFR TKIの前治療歴2つまで	2020年第4四半期の解析結果：主要評価項目であるPFSを達成、カボザンチニブは死亡あるいは病勢進行のリスクを78%低下させた（HR 0.22, p<0.0001）	2021年度承認申請、詳細を学会発表
<b>COSMIC 312</b> カボザンチニブ+アテゾリズマブ	進行肝細胞癌：一次治療	登録完了（グローバル）	2021年度上期：イベント主導型、PFS及びOSのトップライン分析、データ次第で2021年度承認申請
<b>COSMIC 313</b> カボザンチニブ+ニボルマブ+イピリムマブ	進行腎細胞癌：一次治療 IMDC分類による中・高リスク群	副次評価項目であるOSの検出力を上げるため被験者数を840例に拡大	2022年度：イベント主導型分析
<b>COSMIC 021</b> カボザンチニブ+アテゾリズマブ	複数の悪性疾患	転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（コホート6）及びICI後非小細胞肺癌（コホート7）における拡大コホートは登録完了	コホート6のORR（IRC判定）最終解析結果：2021年度半ば、データ次第で2021年度承認申請
<b>CONTACT-01</b> カボザンチニブ+アテゾリズマブ	転移性非小細胞肺癌 ICIおよび白金製剤の化学療法後	被験者登録中（グローバル）	被験者登録中
<b>CONTACT-02</b> カボザンチニブ+アテゾリズマブ	転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 1つの新規ホルモン療法1回施行後	被験者登録中（グローバル）	被験者登録中
<b>CONTACT-03</b> カボザンチニブ+アテゾリズマブ	進行腎細胞癌 ICI治療中または治療後の進行	被験者登録中（グローバル） （日本：中外製薬）	被験者登録中

## 今日の話題

1. 作用機序および製品情報
2. 疾病の疫学情報
3. 臨床試験およびデータ、ライフサイクルマネジメント
4. **製品ポジショニング**

# 日本におけるカボザンチニブの位置付け



- 日本において、**腎細胞癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌および去勢抵抗性前立腺癌**に対する治療法は限られており、アンメットニーズは高い
  - 限られた治療選択肢
  - 限定的な有効性
- カボザンチニブは、**VEGFR、MET、AXL**を同時に阻害する他薬剤にはないプロファイルを有しており、新たな治療選択肢となり得る
- カボザンチニブの単独療法に加えて**免疫チェックポイント阻害剤との併用**により、適応症および治療対象が拡大
  - 腎細胞癌の一次治療：ニボルマブとの併用は単独療法より高い有効性が期待されるが、**自己免疫疾患がある場合**など一部の患者さんでは選択肢とならない可能性がある
  - アテゾリズマブ併用により、適応症が拡大する可能性
- 上市見込み時期
  - 腎細胞癌に対するニボルマブ併用一次治療： **2021年12月**
  - アテゾリズマブ併用
    - NSCLC： **2024年度第1四半期**
    - CRPC： **2024年度第1四半期**
    - RCC： **2024年度第2四半期**（日本：中外製薬）



**Takeda Pharmaceutical Company Limited**