



## TAK-788 : EGFR EXON20挿入変異を有する 非小細胞肺癌患者へのFAST-TO-PATIENT戦略の遂行



レイチェル・ブレイク, PhD  
グローバルプログラムリード、オンコロジー  
武田薬品工業株式会社  
東京  
2019年11月21日

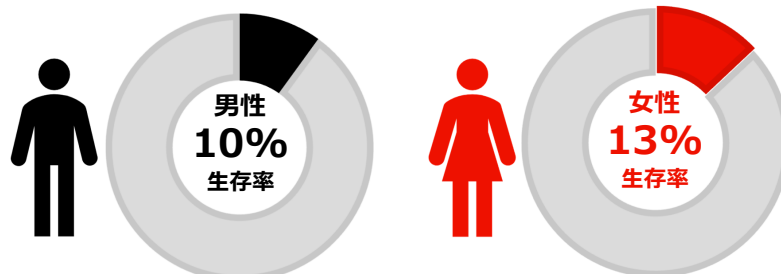
## 肺がんの罹患率は大きな脅威となっている



**228,000<sup>1</sup>**  
肺がん新規症例/年

肺がんの生存率は  
すべてのがんの中で最も低い

**143,000<sup>1</sup>**  
肺がんによる年間死亡者は、  
乳がん、結腸がん、前立腺がんの  
合計よりも多い



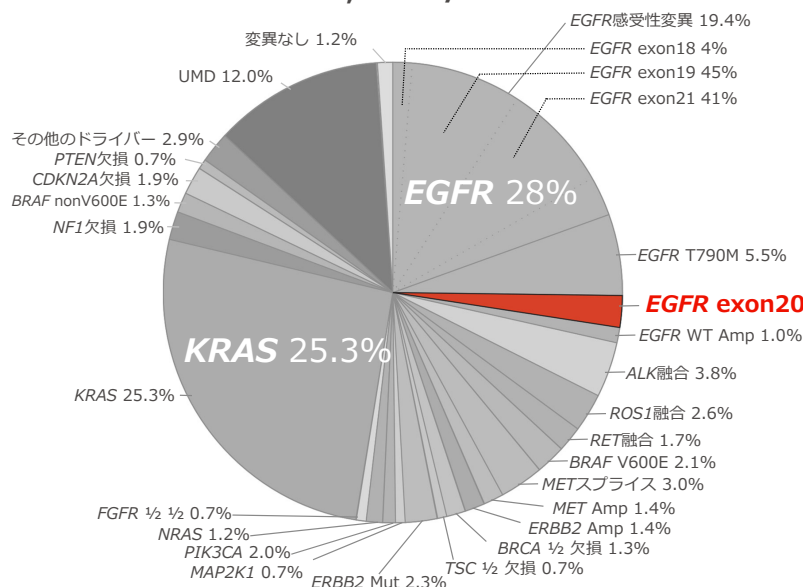
2007年～2011年の間に肺がんと診断された  
成人の5年生存率<sup>2</sup>

1. American Cancer Society; Cancer facts and figures 2014-2019  
2. Office for National Statistics UK (www.ons.gov.uk)

# EXON20挿入変異はEGFR変異非小細胞肺癌の中の希少なサブグループ<sup>1</sup>



非扁平上皮非小細胞肺癌  
200,000例/年<sup>1</sup>



EXON20挿入変異  
2,000例/年<sup>2</sup>

挿入変異	
1. V769_D770insASV	(≈20%)
2. D770_N771insSVD	(≈19%)
3. H773_V774insH	(≈8%)
4. A763_Y764insFQEA	(≈7%)
5. H773_v774insPH	(≈5%)
6. H773_V774insNPH	(≈4%)
7. N771_P772insN	(≈3%)
8. H773_V774insAH	(≈3%)
9. Other	(≈31%)

1. 米国における非扁平上皮NSCLCの罹患患者数の推定  
2. 米国におけるaddressable patient populationの罹患患者数

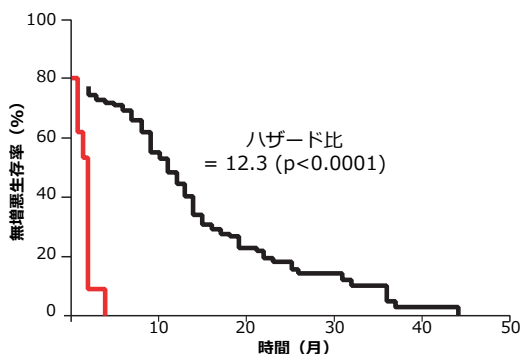
Sources: Leduc C et al., Ann Oncol 2017; Jorge S et al. Braz J Med Biol Res 2014; Kobayashi Y & Mitsudomi T. Cancer Sci 2016; Arcila M et al. Mol Cancer Ther 2013; Oxnard G et al. J Thorac Oncol 2013

# EGFR EXON20挿入変異を有する患者には有効な治療法がない



## 既存のTKIによる治療効果は限定的<sup>1</sup>

EGFR exon20挿入変異には第1世代及び第2世代EGFR TKIによるPFSの有意味なベネフィットが示されていない

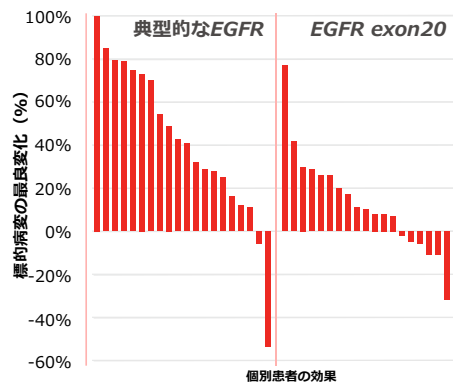


群	PFS中央値 (月)
EGFR exon20挿入変異 (n=9)	2.0
典型的なEGFR変異 (n=129)	12.0



## 抗PD-1/PDL-1療法による治療効果は限定的<sup>2</sup>

EGFR exon20挿入変異を有する患者では、抗PD-1療法によるベネフィットは限定的である



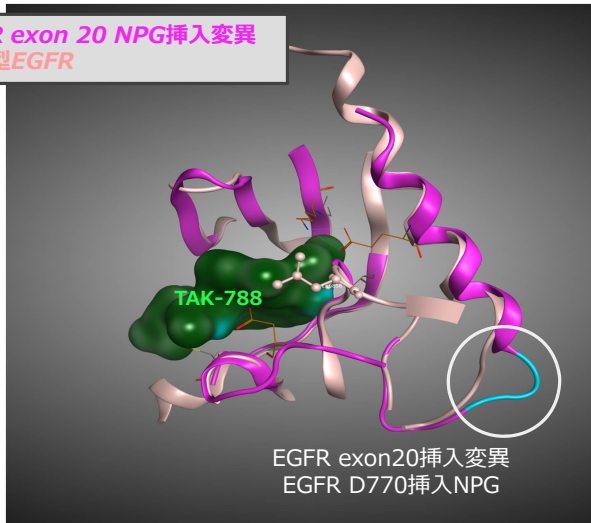
群	PFS中央値 (月)	PDL-1発現 ≥1%
EGFR exon20挿入変異 (n=20)	2.7 (1.7-3.8)	40%
典型的なEGFR変異 (n=22)	1.8 (1.2-2.4)	25%

1. Robichaux et al WCLC 2016  
2. Adapted from Negrao et al., WCLC 2019

# EXON20挿入変異における医薬品開発の課題を克服する



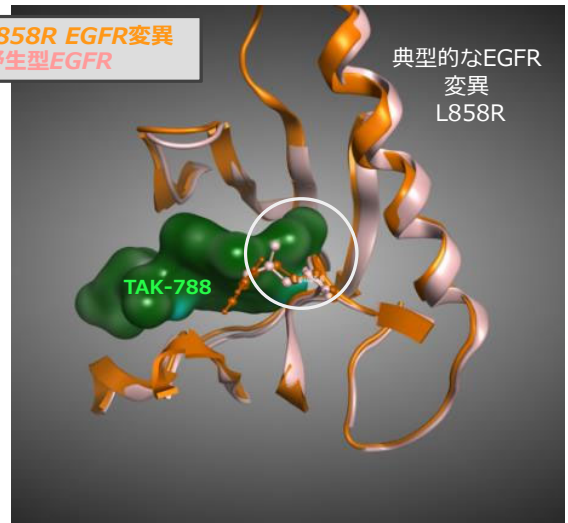
EGFR exon 20 NPG挿入変異  
野生型EGFR



EGFR exon20挿入変異  
EGFR D770挿入NPG

EGFR exon20挿入変異は  
野生型EGFRと同様の構造及び同様の  
ATP親和性を有する

L858R EGFR変異  
野生型EGFR



典型的なEGFR  
変異  
L858R

典型的なEGFR変異は  
野生型EGFRと比較して、  
構造及びATP親和性を著しく変化させる

出典： TAK-788 bound to EGFR kinase domain containing D770 ins NPG, crystal structure

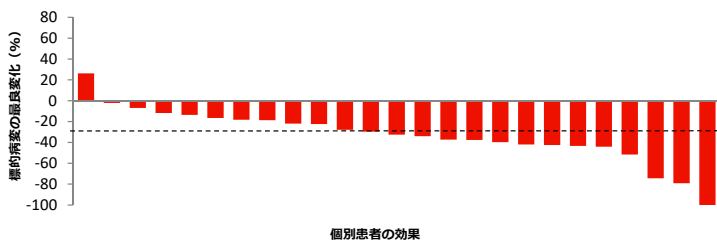
# EGFR EXON20挿入変異における TAK-788 の PROOF OF CONCEPTデータ



2019 ASCO  
ANNUAL MEETING

- 確定したORR: 12/28例 43% (24.5~62.8%)
- PFS中央値: 7.3カ月 (4.4カ月 - NR)

EGFR EXON20挿入変異における抗腫瘍効果 (用量160 MG/日)



個別患者の効果

TKI投与歴:	N	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	N
IO投与歴:	N	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	

TAK-788投与患者の安全性に関する要約

N (%)	全患者 160 mg qd (n=72)
治験薬に関連する有害事象	
全グレード	68 (94)
グレード3以上	29 (40)
有害事象による減量	18 (25)
有害事象による投与中断	36 (50)
治験薬に関連する有害事象による中止	10 (14)

TAK-788は、臨床試験中であるため、使用又は効能・効果については未承認である（また、この使用又は効能・効果について承認されることは保証されていない）。  
規制当局による承認後でない、安全性及び有効性について断言できない。  
規制当局によるデータレビュー及び表示内容の承認後でない、安全性及び有効性について断言できない。  
出典： 1. Riley et al. ASCO. 2019

# TAK-788投与について有望な有効性および安全性が認められている

有効性を示すデータ (抜粋)				
臨床上的特徴	TAK-788 <sup>1</sup> n=28	Poziotinib <sup>2</sup> n=50	Afatinib <sup>3</sup> n=23	Osimertinib <sup>4</sup> n=15
ITTでの確定したORR (%)	43%	NR	8.7%	0%
評価可能な確認したORR (%)	NR	43%	NR	NR
ITTでのPFS中央値 (月)	7.3	5.5	2.7	3.5

野生型EGFR阻害に起因する治験薬に関連する有害事象を示すデータ (抜粋)				
グレード3以上の有害事象	TAK-788 <sup>1</sup> n=72	Poziotinib <sup>2</sup> n=63	Afatinib <sup>5</sup> n=229	Osimertinib <sup>6</sup> n=279
下痢 ≥ Gr3	18%	17.5%	14%	1%
発疹 ≥ Gr3	1%	35%	16%	1%
爪囲炎 ≥ Gr3	0%	9.5%	11%	0%

総減量率				
有害事象に伴う減量 (%)	TAK-788 <sup>1</sup> n=72	Poziotinib <sup>2</sup> n=63	Afatinib <sup>5</sup> n=229	Osimertinib <sup>6</sup> n=279
有害事象に伴う減量 (%)	25%	60%	52%	2.9%

試験デザインが異なるため、TAK-788と他の治療との直接比較は実施できない  
 ITT : Intention to treat, ORR : 全奏効率、PFS : 無増悪生存期間、NR : 報告なし  
 出典 : 1.Riley et al. ASCO.2019.Haymach et al WCLC 2018. 3.Yang et al., Lancet.2016. 4.Kim et al., ESMO 2019. 5.Yang et al., Lancet.2012. 6.Mok et at., NEJM 2017

## 下痢に対して十分対応=有効性が高まる



**有効性を高めるために、消化管有害事象マネジメントのアプローチを修正**

## 2021年： EGFR EXON20挿入変異を対象とした初めての承認が期待



臨床第2相試験（単群）  
治療抵抗性EGFR Exon20挿入変異を有する患者

- 2レジメン以下の全身化学療法歴を有する
- 局所進行又は転移性
- EGFR exon20挿入の非小細胞肺癌



TAK-788 160 mg 1日1回

1. 全奏効率
2. 奏効期間
3. 無増悪生存期間中央値
4. 全生存期間

米国、EUおよびアジアでの積極的組入れ  
2021年度承認予定

サポーターデータ生成  
リアルワールドエビデンス（RWE）データの収集

EXON20挿入変異を有する患者において  
従来の標準治療（SOC）のベネフィットを  
評価するためにRWEを使用

電子カルテ、レセプトデータベース、およびカルテレビュー

化学療法 +/-  
VEGFR      免疫療法      Other

1. 全奏効率
2. 治療成功期間
3. 無増悪生存期間中央値
4. 奏効期間
5. 全生存期間

米国（FLATIRON HEALTH）  
日本（SCRUM-JAPAN）  
EU、および中国 カルテレビュー

出典：<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02716116>, <https://www.exclaimstudy.com/>

8

## 新規開始：新規診断患者に関する治験



ランダム化比較臨床第3相試験  
未治療のEGFR Exon20挿入変異を有する患者

- 進行又は転移性
- EGFR Exon20挿入変異の非小細胞肺癌と診断された未治療の患者



2年間組入れ  
2023年に承認予定

TAK-788 160 mg 1日1回

プラチナ製剤を含む  
2剤併用

1. 無増悪生存期間中央値
2. 全奏効率
3. 奏効期間
4. 全生存期間

電子的な患者報告アウトカム

積極的組入れ  
・米国、EU、ラテンアメリカ、およびアジアパシフィック

出典：<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129502>

9

# 1

EGFR exon20挿入変異の非小細胞肺がんは、既存の治療薬による効果は限定的である

# 2

TAK-788は意図的にデザインされた初めての阻害剤であり、proof-of-concept臨床試験では有効性が示されている

# 3

難治性患者を対象としたEXCAIM試験により、2021年までにTAK-788が初めて承認される可能性がある