

GIスライドデッキ2016

以下の会議で発表された**非結腸直腸癌**に関する特定の抄録:

米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次会議2016

2016年6月3～7日 米国シカゴ



ESDOからの書簡

親愛なる会員の皆様

今回、このESDOスライドセットをご紹介できることを大変光栄に思います。このスライドセットは、2016年に開催された主要学会で発表された、消化器癌に関する重要な所見を強調・要約することを企図したものです。このスライドは特に**米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次会議2016**に重点を置いており、英語および日本語でご利用いただけます。

腫瘍学における臨床研究の分野は、絶えず変化し続ける、厳しい環境下にあります。そうした環境下において、我々は皆、科学者、臨床医および教育者としての役割において、知識の深化を促進し、さらなる進歩の契機をもたらしてくれる、科学的なデータや研究所見の入手の機会を貴重なものであると考えています。消化器癌の領域における最新情報に関する今回のレビューが、皆さまの臨床診療にとって有益なものとなることを期待しています。本件につきましてご意見・ご感想などございましたら、是非お聞かせ下さい。お問い合わせはinfo@esdo.euまでお送りください。

最後に、このような活動の実現に際し、資金、運営管理および物流管理の面においてご支援いただいたLilly Oncology社様に心より御礼申し上げます。

敬具

Eric Van Cutsem
Wolff Schmiegel
Philippe Rougier
Thomas Seufferlein
(ESDO運営委員会)



european society of digestive oncology

ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2016年)

結腸直腸癌

Eric Van Cutsem教授

Wolff Schmiegel教授

Thomas Gruenberger教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

ドイツ、ボーフム、フール大学、医学部

オーストリア、ウィーン、ルドルフ財団クリニック、外科I



膵癌および肝胆道系腫瘍

Jean-Luc Van Laethem教授

Thomas Seufferlein教授

ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、消化器癌

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



胃食道・神経内分泌腫瘍

Philippe Rougier名誉教授

Côme Lepage教授

フランス、ナント、ナント大学病院

フランス、ディジョン、大学病院および国立衛生医学研究所



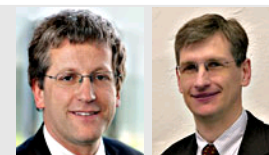
バイオマーカー

Eric Van Cutsem教授

Thomas Seufferlein教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



用語集

1L	第一選択	NET	神経内分泌腫瘍
2L	第二選択	OR	オッズ比
5FU	5-フルオロウラシル	ORR	全奏効率
AE	有害事象	(m)OS	全生存期間(中央値)
ADC	腺癌	PD	病勢進行
BSC	最善支持療法	PD-L1	プログラム死-リガンド1
CI	信頼区間	PEG	ポリ(エチレングリコール)
CIV	持続静注	PET-CT	陽電子放出コンピュータ断層撮影
CR	完全奏効	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
(m)CRC	(転移性)結腸直腸癌	PK	薬物動態
CT	化学療法	PO	経口投与
DCR	病勢コントロール率	PR	部分奏効
DFS	無病生存期間	PS	一般状態
(m)DOR	奏効持続期間(中央値)	q(1/2/3/4/5)w	(1/2/3/4/5)週間ごと
ESCC	食道扁平上皮癌	qd	1日1回
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	QoL	生活の質
EORTC QLQ	欧州がん研究・治療機構 QOL質問表	RCT	無作為化対照比較試験
EOX	エピルビシン、オキサリプラチン、カペシタビン	RECIST	固形癌の治療効果判定のためのガイドライン
ESCC	食道扁平上皮癌	RT	放射線療法
FDG	18F-2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース	S-1	テガフル/CDHP/オテラシル
GC	胃癌	SBRT	体幹部定位放射線療法
GEJ	胃食道接合部	SD	病勢安定
GEP-NET	胃腸膵神経内分泌腫瘍	SoC	標準的治療
GI	胃腸/消化器	SSA	ソマトスタチンアナログ
HCC	肝細胞癌	SSTR	ソマトスタチン受容体
HER2	ヒト上皮成長因子受容体2	TACE	肝動脈化学塞栓療法
HR	ハザード比	TRAE	治療関連有害事象
ITT	intent-to-treat	TTP	無増悪期間
IV	静脈内	(m)TTR	奏効到達期間(中央値)
LAR	長時間作用型徐放性製剤	(m)TUDD	明確な悪化までの時間(中央値)
Lu	ルテチウム	WBC	白血球
mAb	モノクローナル抗体	WHO	世界保健機関
MDCT	多列検出型コンピュータ断層撮影		
MMR	ミスマッチ修復		

目次

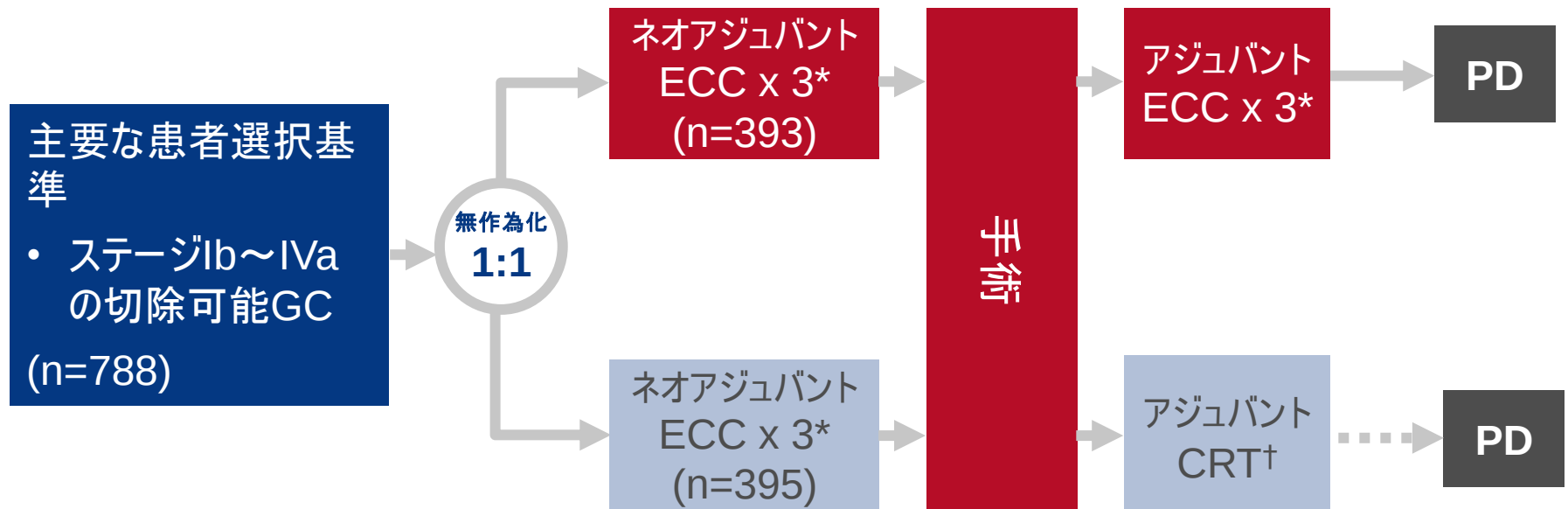
- 食道、食道胃接合部
腺癌および胃癌.....6
- 肝細胞癌.....38
- 膵癌.....54
- 神経内分泌腫瘍.....69

食道、食道胃接合部腺癌および胃癌

4000: 切除可能胃癌におけるネオアジュバント化学療法後の手術＋化学療法と手術＋化学放射線療法を検討する第III相多施設共同無作為化試験: CRITICS試験の一次結果 – Verheij M, et al

研究の目的

- 切除可能GC患者において、ネオアジュバントCTおよび手術を実施後にCRTまたはCTを施行した時の有効性と安全性を比較検討すること



主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

- DFS
- 安全性、QoL

*ECC (エピルビシン、シスプラチン/オキサリプラチン＋カペシタビン) 3サイクル、
†45Gy (25分割) ＋シスプラチンq1w＋カペシタビンqd。

注: 抄録からのデータのみに基づく

Verheij et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4000

4000: 切除可能胃癌におけるネオアジュバント化学療法後の手術＋化学療法と手術＋化学放射線療法を検討する第III相多施設共同無作為化試験: CRITICS試験の一次結果 – Verheij M, et al

主な結果

- 治療完了例: CT群46% vs CRT群55%
- 中央値で50ヶ月の追跡調査後、405例の死亡を認めた

	CT	CRT
5年OS、%	41.3	40.9
P値	0.99	

グレード3以上の有害事象 (AE)	CT	CRT
血液学的事象、%	44	34
P値	0.01	
胃腸事象、%	37	42
P値	0.14	

結論

- 治療完了例は最大でわずか50%であった
- 切除可能GC患者において術後のCTとCRTを比較した場合、OSに有意差を認めなかった

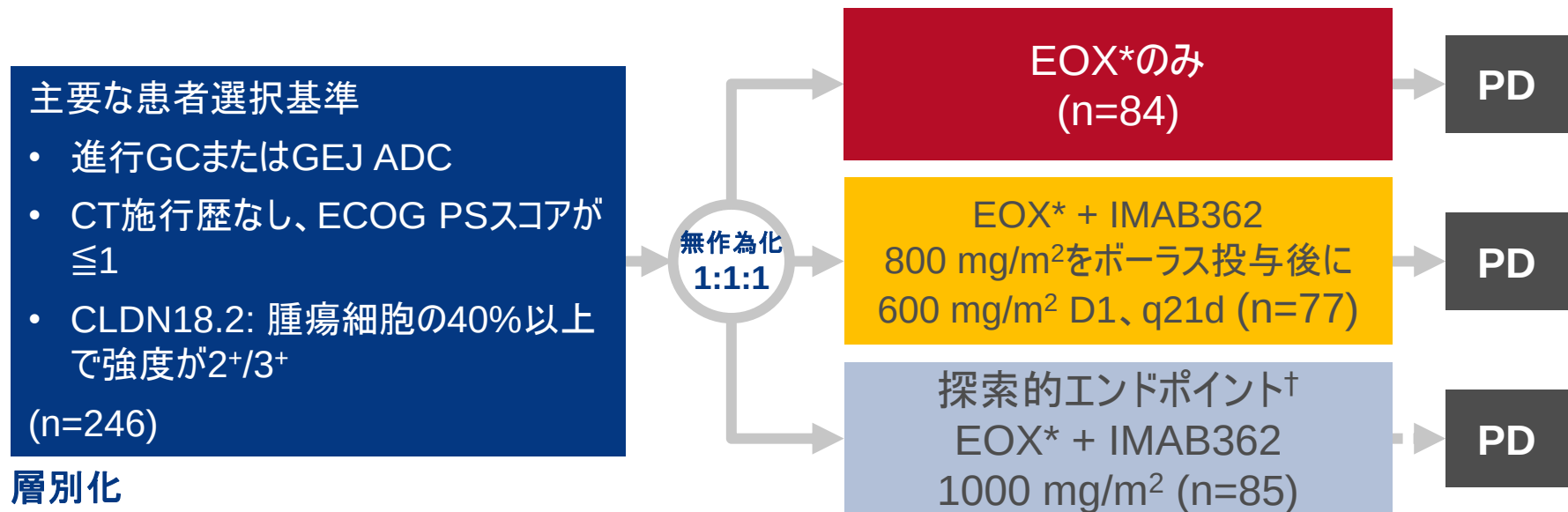
注: 抄録からのデータのみに基づく

Verheij et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4000

LBA4001: FAST試験: CLDN18.2陽性の進行胃腺癌および胃食道接合部(GEJ)腺癌患者における第一選択治療として、画期的新薬IMAB362(抗CLDN18.2抗体)の併用/非併用下でエピルビシン・オキサリプラチン・カペシタビン(EOX)併用療法を検討する第II相国際共同多施設共同無作為化試験 – Al-Batran SE, et al

研究の目的

- 進行GC患者を対象に、第一選択治療としてIMAB362(抗CLDN18.2 mAb 画期的新薬)の併用/非併用下でEOXを実施した時の有効性と安全性を評価すること



- CLDN18.2陽性
- 疾患の測定可能性

主要エンドポイント

- PFS

副次的エンドポイント

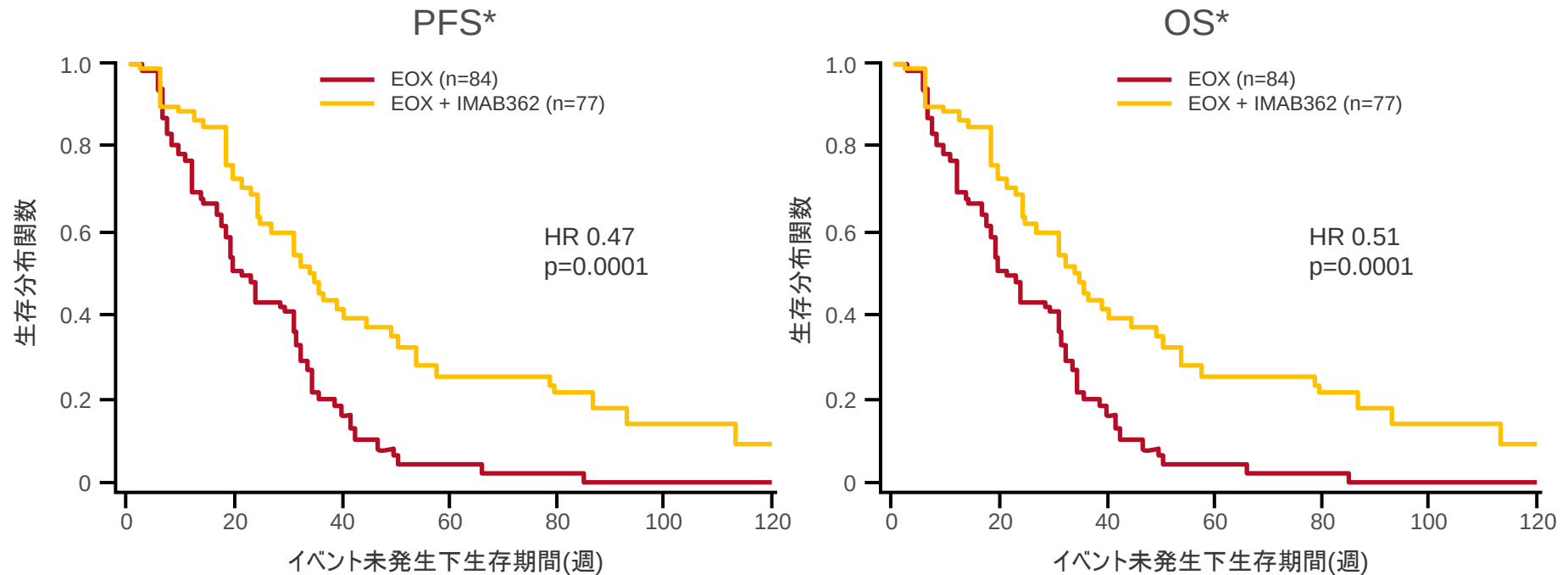
- OS、ORR、安全性

*エピルビシン50 mg/m² + オキサリプラチン130 mg/m² D1 + カペシタビン625 mg/m² bid D1~21、†ここでは報告されていない。

Al-Batran et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr LBA4001

LBA4001: FAST試験:CLDN18.2陽性の進行胃腺癌および胃食道接合部(GEJ)腺癌患者における第一選択治療として、画期的新薬IMAB362(抗CLDN18.2抗体)の併用/非併用下でエピルビシン・オキサリプラチン・カペシタビン(EOX)併用療法を検討する第II相国際共同多施設共同無作為化試験 – Al-Batran SE, et al

主な結果



	EOX (n=84)	EOX + IMAB362 (n=77)
mPFS、ヶ月間(95%CI)	4.8 (4.1, 7.2)	7.9 (5.7, 10.4)
HR	-	0.47 (0.31, 0.70)
P値	-	0.0001

	EOX (n=84)	EOX + IMAB362 (n=77)
mOS、ヶ月間 (95%CI)	8.4 (7.0, 10.3)	13.2 (9.7, 18.9)
HR	-	0.51 (0.36, 0.73)
P値	-	0.0001

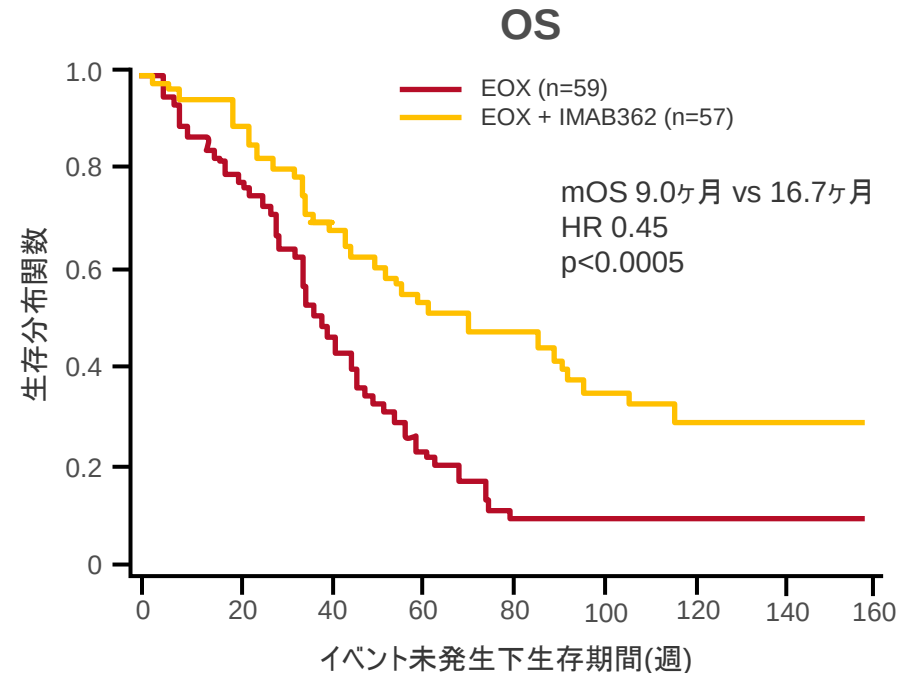
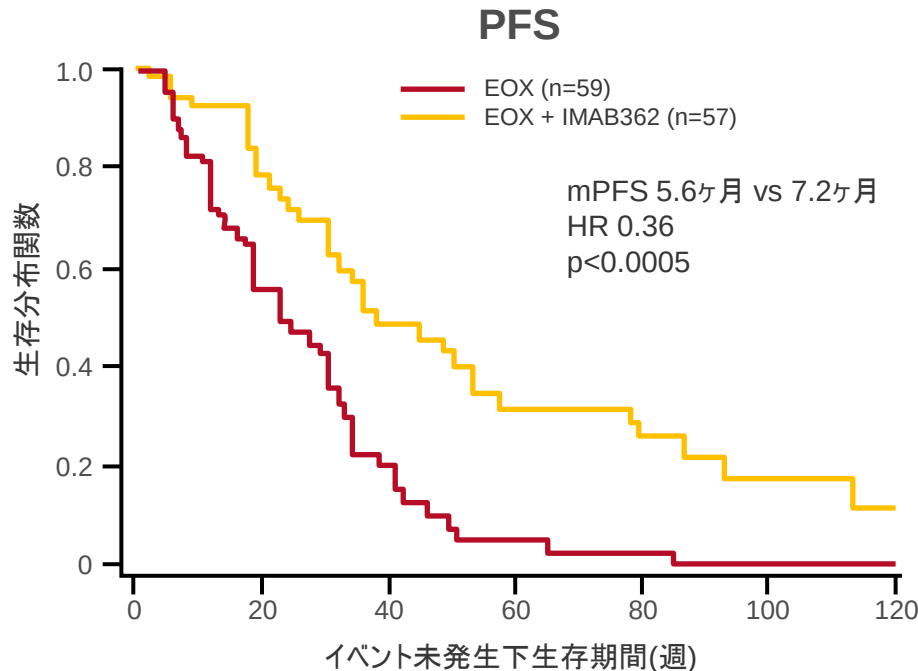
*腫瘍細胞の40%以上でCLDN18.2染色強度が2⁺/3⁺。

Al-Batran et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr LBA4001

LBA4001: FAST試験: CLDN18.2陽性の進行胃腺癌および胃食道接合部(GEJ)腺癌患者における第一選択治療として、画期的新薬IMAB362(抗CLDN18.2抗体)の併用/非併用下でエピルビシン・オキサリプラチン・カペシタビン(EOX)併用療法を検討する第II相国際共同多施設共同無作為化試験 – Al-Batran SE, et al

主な結果(続き)

腫瘍細胞の70%以上でCLDN18.2染色強度が2+/3+



LBA4001: FAST試験: CLDN18.2陽性の進行胃腺癌および胃食道接合部(GEJ)腺癌患者における第一選択治療として、画期的新薬IMAB362(抗CLDN18.2抗体)の併用/非併用下でエピルビシン・オキサリプラチン・カペシタビン(EOX)併用療法を検討する第II相国際共同多施設共同無作為化試験 – Al-Batran SE, et al

主な結果(続き)

奏効率(RECIST規準 v1.1に基づく)、n (%)	EOX (n=84)	EOX + IMAB362 (n=77)
ORR	21 (25.0)	30 (39.0)
CR	3 (3.6)	8 (10.4)
PR	18 (21.4)	22 (28.6)
SD	43 (51.2)	34 (44.2)
PD	10 (11.9)	4 (5.2)
NE/欠測	10 (11.9)	9 (11.7)

LBA4001: FAST試験:CLDN18.2陽性の進行胃腺癌および胃食道接合部(GEJ)腺癌患者における第一選択治療として、画期的新薬IMAB362(抗CLDN18.2抗体)の併用/非併用下でエピルビシン・オキサリプラチン・カペシタビン(EOX)併用療法を検討する第II相国際共同多施設共同無作為化試験 – Al-Batran SE, et al

主な結果(続き)

グレード3～4の特定のAE、n (%)	EOX (n=84)	EOX + IMAB362 (n=77)
貧血	6 (7.1)	9 (11.7)
白血球減少症	5 (6.0)	6 (7.8)
好中球減少症	18 (21.4)	25 (32.5)
血小板減少症	3 (3.6)	0
下痢	3 (3.6)	3 (3.9)
悪心	3 (3.6)	5 (6.5)
嘔吐	3 (3.6)	8 (10.4)
無力症	2 (2.4)	2 (2.6)
疲労	3 (3.6)	5 (6.5)
感染症	2 (2.4)	0

結論

- IMAB362を投与した時にはPFSおよびOSが有意に改善し、本試験の主要エンドポイントが達成された
- IMAB362による治療は実施可能で、忍容性も良好であった
- 本試験の結果は、第III相検証的試験の実施根拠を強く示唆するものである

4002: 転移性食道扁平上皮癌(MSEC)患者における第一選択化学療法(CT)開始後6週間時点での中止: 第II相無作為化試験 – Adenis A, et al

研究の目的

- 転移性ESCC患者を対象に第一選択(1L)治療としてCTを開始後、6週間時点で継続または中止した時の有効性と安全性を比較評価すること

主要な患者選択基準

- 転移性ESCC
 - ECOG PSスコアが ≤ 2
 - 5FU/プラチナ製剤ベースの1L CT開始6週間後にPDを認めないこと
- (n=67)

主要エンドポイント

- 9ヶ月OS



層別化

- ネオアジュバントCT施行歴(あり vs なし)
- 嚥下障害スコア(1~2 vs 3~4)
- EQ-5Dビジュアル・アナログ・スケール(<40 vs ≥ 40)

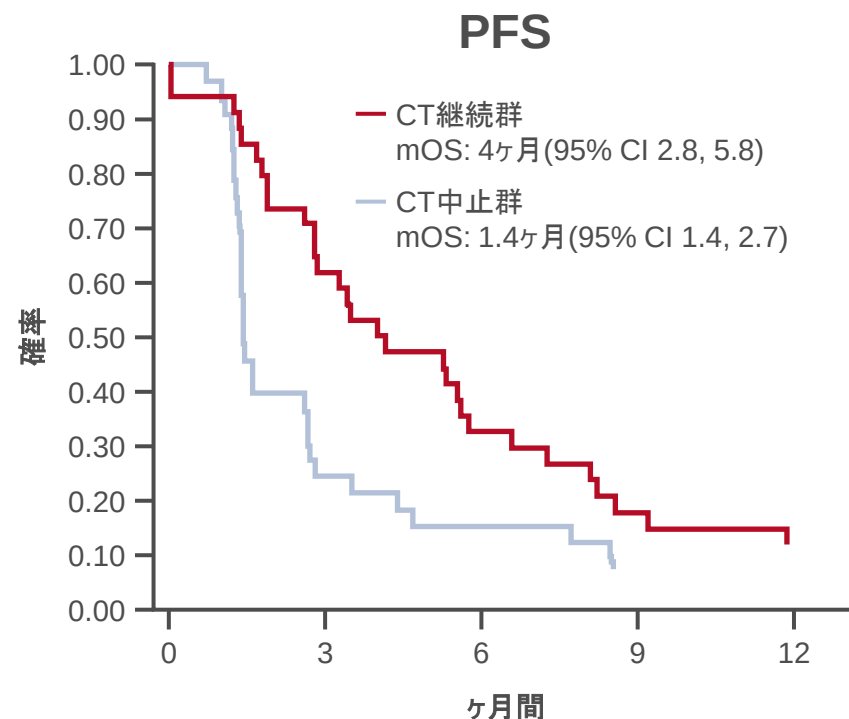
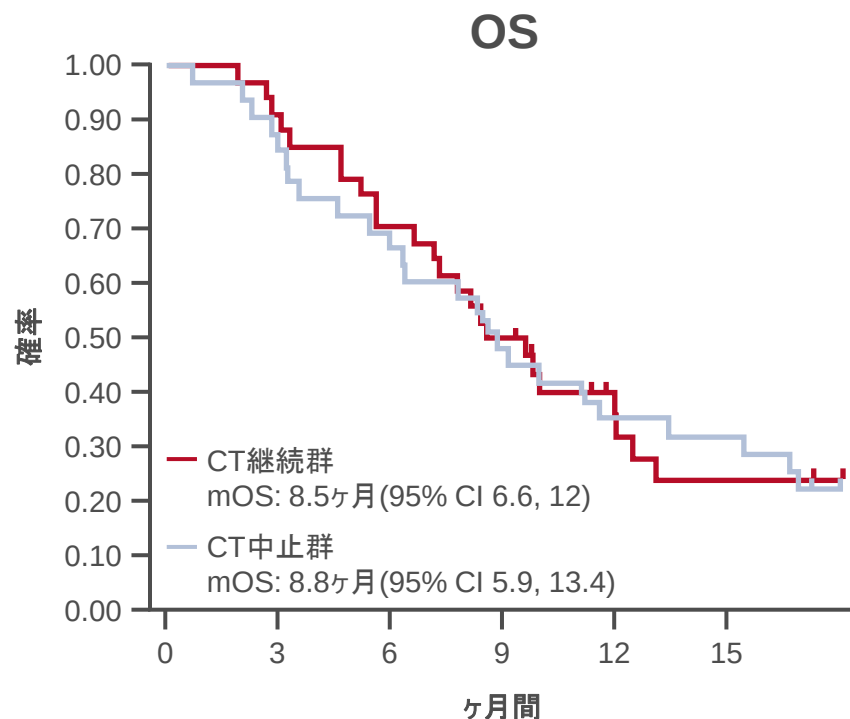
副次的エンドポイント

- OS、PFS
- 安全性、QoL、医療費

4002: 転移性食道扁平上皮癌(MSEC)患者における第一選択化学療法(CT)開始後6週間時点での中止: 第II相無作為化試験 – Adenis A, et al

主な結果

	CT継続群(n=34)	CT中止群(n=33)
9ヶ月OS、% (85% CI)	50 (37, 62)	48 (35, 60)



4002: 転移性食道扁平上皮癌(MSEC)患者における第一選択化学療法(CT)開始後6週間時点での中止: 第II相無作為化試験 – Adenis A, et al

主な結果(続き)

AE、%	グレード0	グレード1~2	グレード3	グレード4
CT継続群(n=31)	1	17	12	1
CT中止群(n=33)	18	12	3	0

全般的な健康状態*	CT継続群(n=31)	CT中止群(n=33)
mTUDD、ヶ月(95% CI)	6.7 (3.3, 11.9)	4.4 (2.9, 6.3)

結論

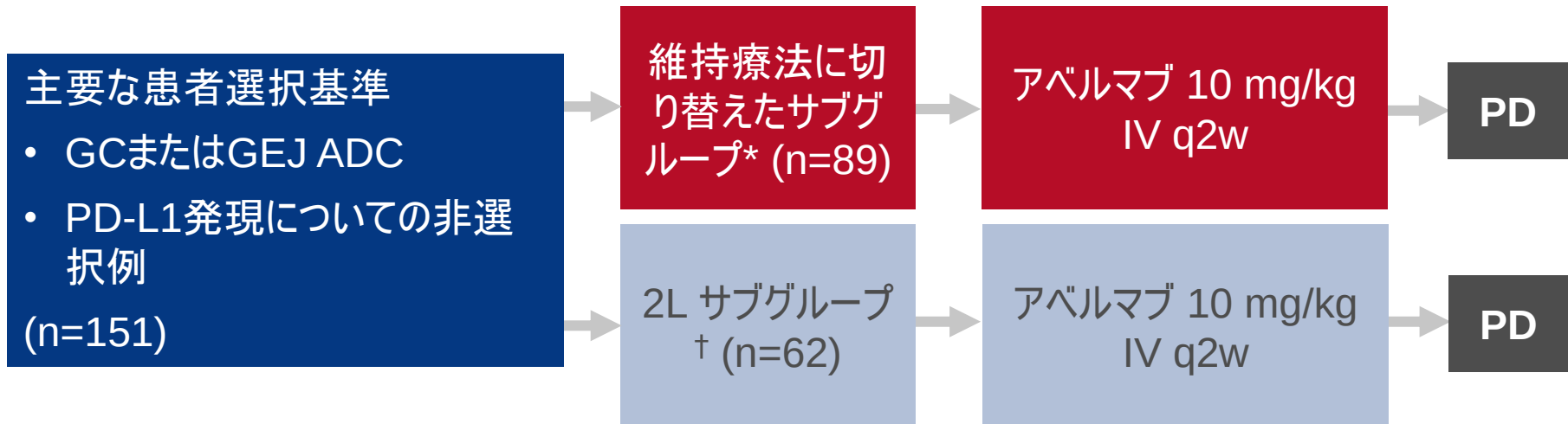
- 転移性ESCC患者において、PFSおよびQoLはCT継続群の方が優れていたものの、OSはCT継続群と中止群で同様であった
- 本患者集団では、CTを継続する場合も中止する場合も、適切な標準治療であると考えられる

*EORTC QLQ-C30による評価。

4009: 第Ib相JAVELIN solid tumor試験での進行胃/胃食道接合部癌患者におけるアベルマブ(MSB0010718C、抗PD-L1)投与: 安全性および臨床活性に関する解析 – Chung HC, et al

研究の目的

- 進行GC患者において、第一選択(1L)維持療法または第二選択(2L)治療としてアベルマブを投与した時の有効性と安全性を検討すること



エンドポイント

- 安全性
- PFS、ORR
- PD-L1発現

*1L治療中にPD認めず、†1L治療中にPD発生。

4009試験: 第Ib相JAVELIN solid tumor試験での進行胃/胃食道接合部癌患者におけるアベルマブ(MSB0010718C、抗PD-L1)投与: 安全性および臨床活性に関する解析 – Chung HC, et al

主な結果

最良総合効果率	維持療法サブグループ (n=89)	2L サブグループ (n=62)
ORR、%(95% CI)		
全体	9.0 (4.0, 16.9)	9.7 (3.6, 19.9)
*PD-L1陽性	10.0 (1.2, 31.7)	18.2 (2.3, 51.8)
*PD-L1陰性	3.1 (0.1, 16.2)	9.1 (0.2, 41.3)
全DCR、%	57.3	29.0

mPFS、週(95% CI)	維持療法サブグループ (n=89)	2L サブグループ (n=62)
全体	12.0 (9.9, 17.6)	6.0 (5.7, 6.4)
*PD-L1陽性	17.6 (6.0, 24.1)	6.3 (5.4, 18.0)
*PD-L1陰性	11.6 (5.7, 14.1)	10.4 (4.1, 21.9)

*染色腫瘍細胞≥1に基づき判定。

Chung et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4009

4009試験: 第Ib相JAVELIN solid tumor試験での進行胃/胃食道接合部癌患者におけるアベルマブ(MSB0010718C、抗PD-L1)投与: 安全性および臨床活性に関する解析 – Chung HC, et al

主な結果(続き)

患者の5%以上で発生したTRAE、n (%)	維持療法サブグループ(n=89) 全てのグレード	2L サブグループ(n=62) 全てのグレード	全体(n=151) グレード3以上
全てのTRAE	54 (60.7)	35 (56.5)	15 (9.9)
注入関連反応	14 (15.7)	5 (8.1)	1 (0.7)
疲労	9 (10.1)	7 (11.3)	2 (1.3)
悪心	5 (5.6)	5 (8.1)	0

結論

- アベルマブは容認可能な安全性プロファイルを示した
- 1L維持療法または2L治療としてアベルマブ投与した時には、進行GC、特にPD-L1陽性腫瘍を有する患者において、有望な臨床活性が示された
- これらのデータは、GC/GEJ患者において抗PD-L1剤を評価した最大規模の試験結果を代表するものである
 - GCにおいてアベルマブを評価する第III相RCT試験2件が現在進行中である

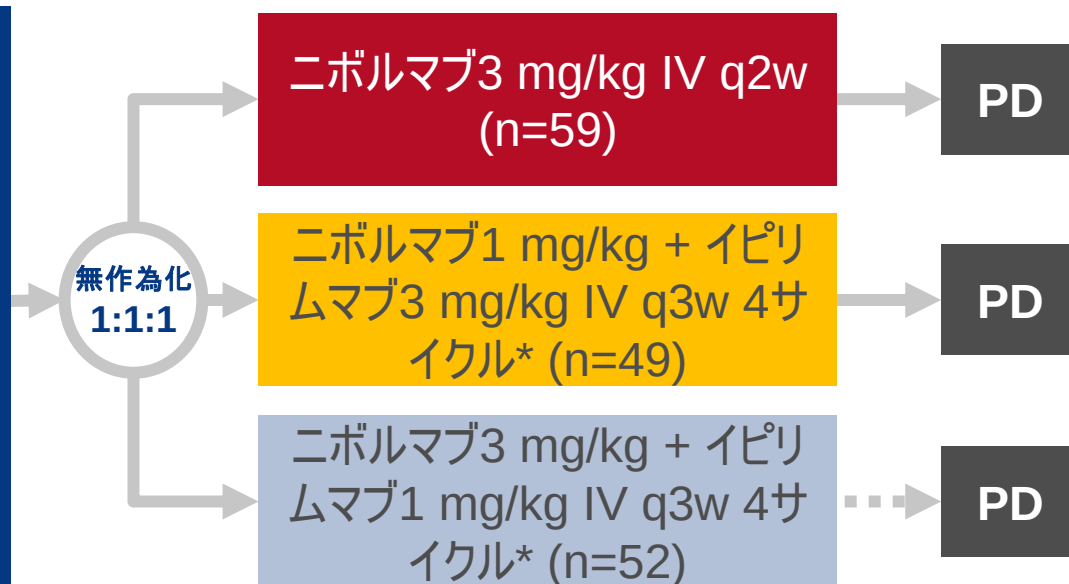
4010: CheckMate 032試験: 進行転移性(A/M)胃癌(GC)を対象に、ニボルマブ(nivo)を単剤投与した時とイピリムマブ(ipi)と併用投与した時の安全性と活性を比較評価する第III相非盲検試験 – Janjigian YY, et al

研究の目的

- 進行GC患者を対象に、イピリムマブの併用/非併用下でニボルマブを投与した時の有効性と安全性を比較評価すること

主要な患者選択基準

- GC: 食道/GEJ ADC
- ステージIV、RECIST基準 v1.1で評価可能疾患
- 1種以上のCT施行後のPD
- ECOG PSスコアが ≤ 1
- 自己免疫疾患/免疫療法歴なし (n=160)



主要エンドポイント

- ORR (RECIST基準 v1.1に基づく)

副次的エンドポイント

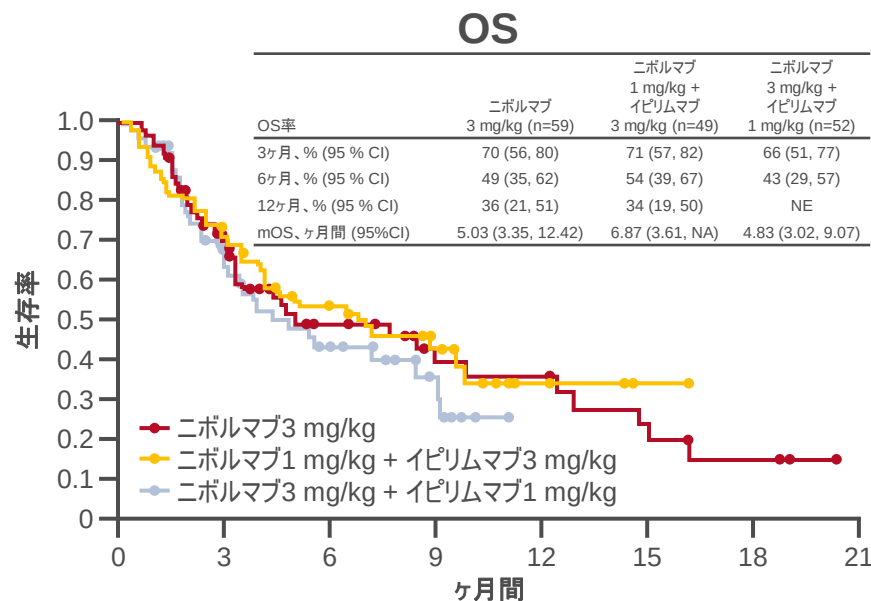
- OS、PFS、奏効持続期間
- 安全性

*続けてニボルマブ3 mg/kgをIV q2wで投与。

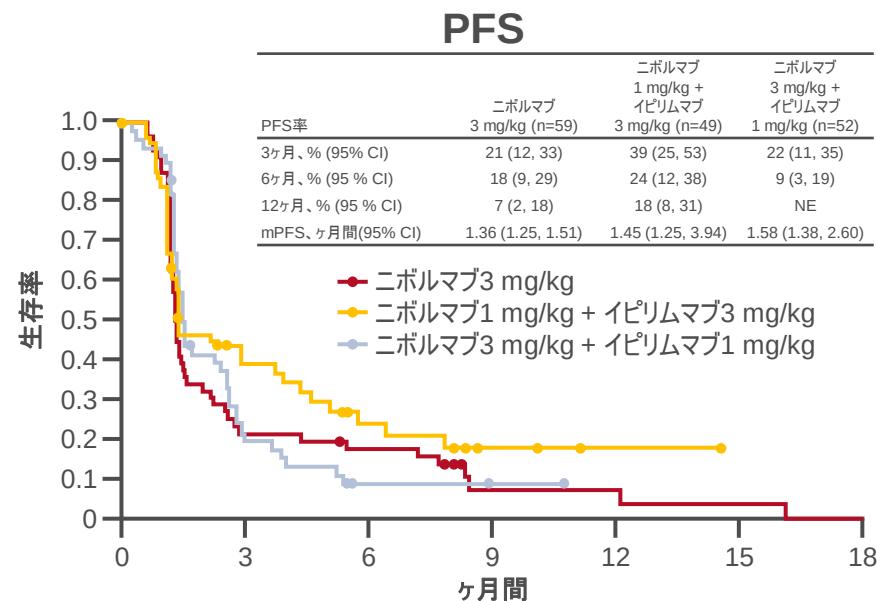
4010: CheckMate 032試験: 進行転移性(A/M)胃癌(GC)を対象に、ニボルマブ(nivo)を単剤投与した時とイピリムマブ(ipi)と併用投与した時の安全性と活性を比較評価する第III相非盲検試験 – Janjigian YY, et al

主な結果

	NIVO 3 mg/kg (n=59)	NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg (n=46)	NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=49)
ORR、n (%)	8 (14)	12 (26)	5 (10)
DCR、n (%)	19 (32)	20 (43)	20 (41)
mTTR、ヶ月間(範囲)	1.6 (1.2–4.0)	2.6 (1.2–4.1)	2.6 (1.2–4.1)
mDOR、ヶ月間(95% CI)	7.1 (3.0, 13.2)	5.6 (2.8, NE)	NE (2.5, NE)



IPI: イピリムマブ、NE: 推定不可、NIVO: ニボルマブ。



Janjigian et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4010

4010: CheckMate 032試験: 進行転移性(A/M)胃癌(GC)を対象に、ニボルマブ(nivo)を単剤投与した時とイピリムマブ(ipi)と併用投与した時の安全性と活性を比較評価する第III相非盲検試験 – Janjigian YY, et al

主な結果(続き)

PD-L1の発現状況別 ORR、% (95% CI)	NIVO 3 mg/kg (n=59)	NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg (n=49)	NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=52)
≥1%	27 (8, 5)	44 (14, 79)	27 (6, 61)
<1%	12 (3, 31)	21 (8, 40)	0 (0, 13)
≥5%	33 (4, 78)	0 (0, 98)	25 (1, 81)
<5%	15 (5, 31)	27 (14, 44)	6 (1, 20)

TRAE、%	NIVO 3 mg/kg (n=59)	NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg (n=49)	NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=52)
全てのAE	70	84	75
グレード3~4	17	45	27
重篤	43	23	10

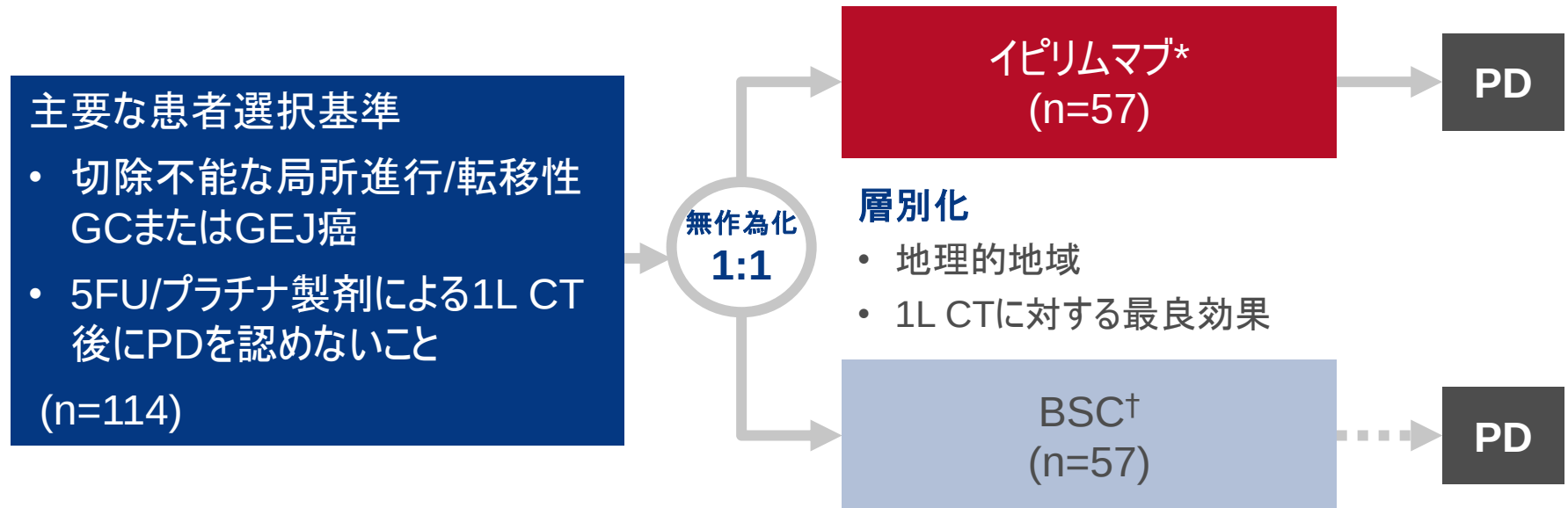
結論

- PD-L1陽性およびPD-L1陰性のCT無効進行GC患者におけるニボルマブ1 mg/kg＋イピリムマブ3 mg/kgの併用療法は、有望な臨床活性およびOSを示した
- ニボルマブ＋イピリムマブの併用療法によるTRAEは、先行試験で認められたものと一致していた
- 第III相試験において、進行GCを対象にニボルマブ1 mg/kg＋イピリムマブ3 mg/kgの併用投与を評価予定である

4011: 切除不能な局所進行/転移性(A/M)の胃癌または胃食道接合部(G/GEJ)癌患者における第一選択(1L)化学療法後のイピリムマブ(ipi)の継続投与と最善支持療法(BSC)の有効性を比較する第II相、無作為化、非盲検、二群試験 – Moehler MH, et al

研究の目的

- 切除不能な局所進行GC患者を対象に、1L CT後の継続/維持療法として、イピリムマブ(抗CTLA-4 mAb)またはBSCを実施した時の有効性と安全性を比較評価すること



主要エンドポイント

- 免疫関連(ir)PFS

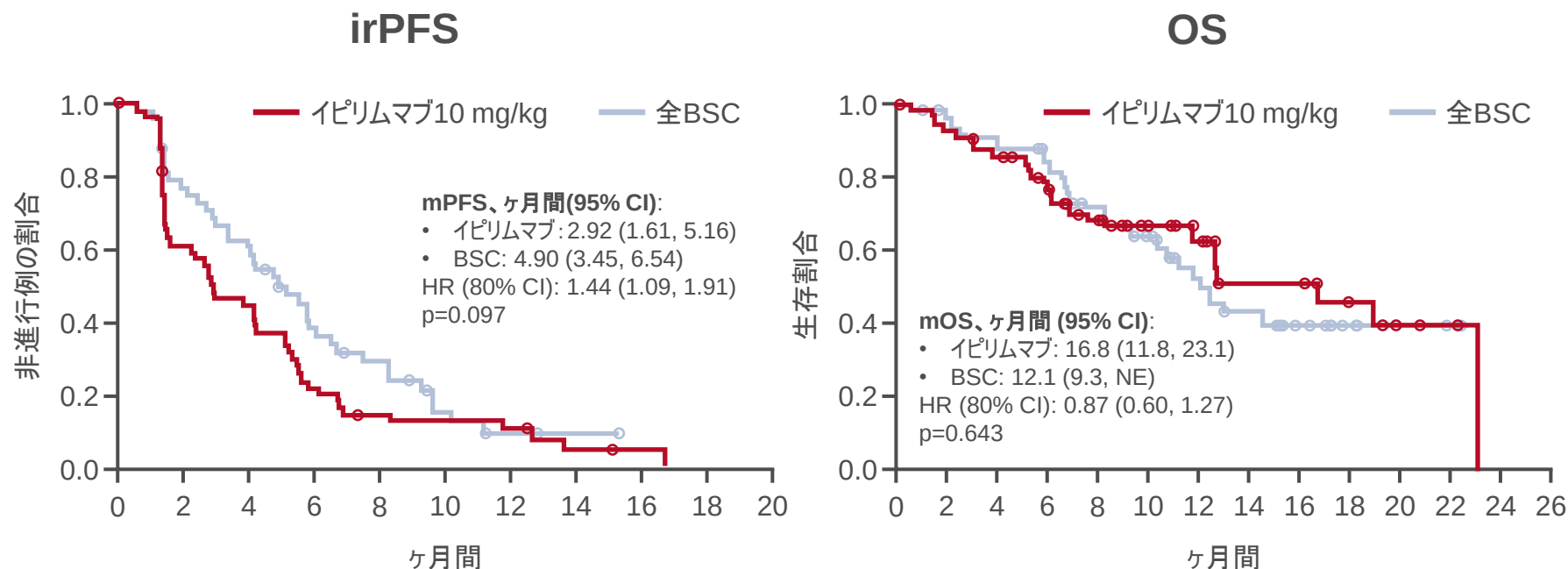
副次的エンドポイント

- OS、irORR、irTTP

*10 mg/kgをq3wで4回投与後、10 mg/kgをq12wで最長3年間投与、
†維持療法CT (5FU/プラチナ製剤) または積極的治療なし。

4011: 切除不能な局所進行/転移性(A/M)の胃癌または胃食道接合部(G/GEJ)癌患者における第一選択(1L)化学療法後のイピリムマブ(ipi)の継続投与と最善支持療法(BSC)の有効性を比較する第II相、無作為化、非盲検、二群試験 – Moehler MH, et al

主な結果



	イピリムマブ* (n=57)	全BSC (n=57)
irORR、% (95% CI)	1.8 (0.91, 1.00)	7.0 (0.83, 0.98)
irTTP、ヶ月間(中央値、95% CI)	2.86 (1.41, 4.24)	5.19 (4.07, 9.69)

NE: 推定不可、ir: 免疫関連。

Moehler et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4011

4011: 切除不能な局所進行/転移性(A/M)の胃癌または胃食道接合部(G/GEJ)癌患者における第一選択(1L)化学療法後のイピリムマブ(ipi)の継続投与と最善支持療法(BSC)の有効性を比較する第II相、無作為化、非盲検、二群試験 – Moehler MH, et al

主な結果(続き)

患者の12%以上で発生した TRAE、%	イピリムマブ(n=57)		積極的BSC* (n=45)	
	全てのグレード	グレード3~4	全てのグレード	グレード3~4
掻痒	31.6	0	2.2	0
下痢	24.6	8.8	6.7	0
疲労	22.8	5.3	6.7	0
発疹	17.5	0	4.4	0
悪心	12.3	0	17.8	0

結論

- 本試験はGC/GEJ患者において、イピリムマブを評価した初の臨床試験、また免疫チェックポイント阻害剤を評価した初のRCTである
- TRAEの発生頻度は、他の患者集団にイピリムマブを投与した試験で認められたものに一致していた
- 本試験では主要エンドポイントが達成されなかったものの、示された安全性プロファイルからは、GC患者におけるイピリムマブのさらなる研究が求められる

*維持療法としてCT(5FU/プラチナ製剤)実施。

4013: 臨床ステージの食道扁平上皮癌(ESCC)に対する内視鏡的切除と化学放射線療法の併用の有効性: 単一群検証的試験(JCOG0508)

– Muto M, et al

研究の目的

- 臨床ステージの粘膜下(cT1b)ESCC患者において、内視鏡的切除(ER) + CRT併用療法を実施した時の有効性と安全性を評価すること

主要な患者選択基準

- 組織学的検査により診断された胸部ESCC
 - T1b、cN0M0
 - 腫瘍のサイズ ≤ 5 cmかつ周径の $\leq 3/4$
- (n=176)



*A群: 切除断端陰性 + 血管浸潤のないpT1a

†B群: 切除断端陰性pT1b、および血管浸潤を認めるpT1a

#C群: 切除断端陽性pT1b、

‡5FU (700 mg/m²/日、D1~4 + D29~32, CIV) + シスプラチン (70 mg/m²/日、D1+29) + 局所リンパ節に41.4 Gy/23分割投与 [B群] または原発部位に対して50.4 Gy/28分割投与 + 9 Gyの追加照射 [C群]。

主要エンドポイント

- 3年OS (B群)

副次的エンドポイント

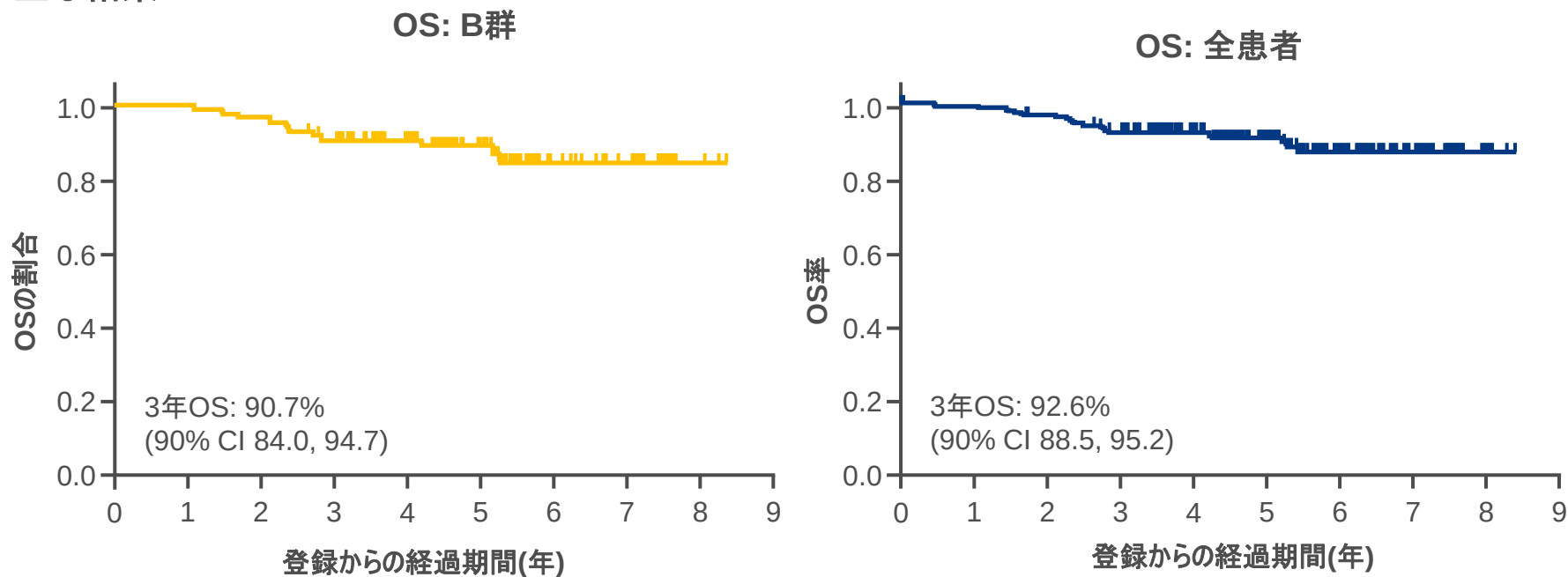
- 3年OS、PFS (全患者)
- 安全性

Muto et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4013

4013: 臨床ステージIの食道扁平上皮癌(ESCC)に対する内視鏡的切除と化学放射線療法の併用の有効性:単一群検証的試験(JCOG0508)

– Muto M, et al

主な結果



ERの合併症(n=176)	グレード3以上(%)
食道穿孔	0
食道出血	0
食道狭窄	0.6

ER:内視鏡的切除。

Muto et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4013

4013: 臨床ステージIの食道扁平上皮癌(ESCC)に対する内視鏡的切除と化学放射線療法の併用の有効性:単一群検証的試験(JCOG0508)

– Muto M, et al

主な結果(続き)

CRT毒性(n=96)	グレード3以上(%)
好中球	22.9
低ナトリウム血症	7.3
食欲不振	7.3
血小板	4.2
食道炎	4.2
嚥下障害	2.1
心虚血/心筋梗塞	2.1
肺臓炎	1
心外膜液	0
胸水	0

結論

- cT1bのESCC患者において、局所切除にER＋CRT併用療法を追加実施した時には、pT1a例において手術のみを実施した場合と同等の有効性を示し、cT1bのESCCに対する低侵襲治療として新たな選択肢となりうる

4014: 腹膜転移を有する胃癌患者を対象にパクリタキセル腹腔内投与+S-1/パクリタキセル療法と、S-1/シスプラチン療法を比較評価する第III相試験: PHOENIX-GC試験 – Ishigami H, et al

研究の目的

- 腹膜転移を有するGC患者において、パクリタキセルの腹腔内投与+S-1/パクリタキセルの併用療法とS-1/シスプラチン療法の有効性と安全性を比較検討すること

主要な患者選択基準

- 病理学的所見により確定診断されたGC
 - 腹膜転移(その他の遠隔転移なし)
 - CT施行歴なし、または2ヶ月未満
 - 胃切除歴なし
 - 腹水の頻発発生なし
- (n=183)

無作為化
2:1

パクリタキセル20 mg/m²腹腔
内投与+S-1/パクリタキセル*
(n=122)

PD

層別化

- 治験実施施設
- CT施行歴(あり/なし)
- 腹膜病変の範囲(P1/P2~3)

S-1/シスプラチン†
(n=61)

PD

主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

- ORR
- 安全性

*パクリタキセル50 mg/m² IV D1+8 + S-1 80 mg/m²/日 D1~14, q3w、

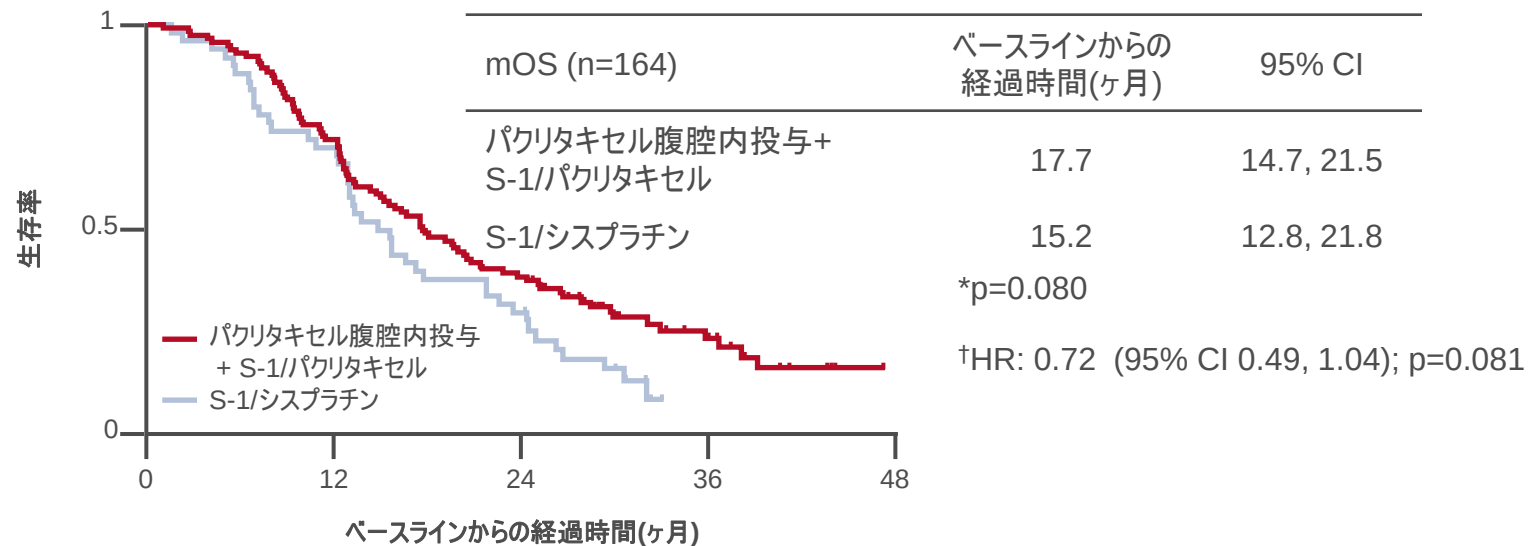
†シスプラチン60 mg/m² IV D8 + S-1 80 mg/m²/日 D1~21, q5w。

Ishigami et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4014

4014: 腹膜転移を有する胃癌患者を対象にパクリタキセル腹腔内投与+S-1/パクリタキセル療法と、S-1/シスプラチン療法を比較評価する第III相試験: PHOENIX-GC試験 – Ishigami H, et al

主な結果

OS



最良効果 (RECIST規準 v1.1) (標的病変を有する患者)

パクリタキセル腹腔内投与+ S-1/パクリタキセル(n=17)

S-1 + シスプラチン(n=5)

CR

PR

SD

PD

NE

奏効率

フィッシャー
検定

0

9

4

4

0

53%

0

3

1

0

1

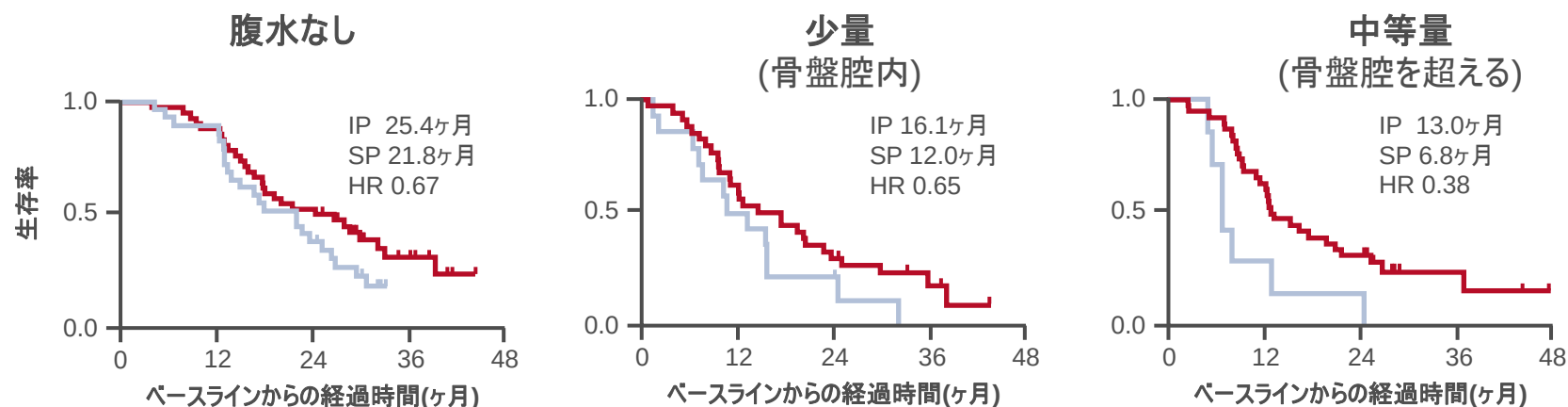
60%

p=0.001

4014: 腹膜転移を有する胃癌患者を対象にパクリタキセル腹腔内投与+S-1/パクリタキセル療法と、S-1/シスプラチン療法を比較評価する第III相試験: PHOENIX-GC試験 – Ishigami H, et al

主な結果

腹水量別OS (感度解析)



*HR: 0.59 (95% CI 0.39, 0.87); p=0.0079

- AE: 両レジメンとも忍容性を示し、治療関連死はみられなかった

結論

- 主要解析では、腹膜転移を有するGC患者において、パクリタキセルの腹腔内投与+S-1/パクリタキセルの併用療法を実施した時には、S-1/シスプラチンのみと比較して、統計的優位性を示さなかった
- ただし、腹水の不均衡を考慮した感度解析では、パクリタキセルの腹腔内投与+S-1/パクリタキセルの併用療法の臨床的有効性が示唆された

4015: 進行胃癌(AGC)に対する第一選択治療の併用化学療法として、s-1+オキサリプラチン(SOX)とs-1+シスプラチン(SP)を比較検討する第III相試験: SOPP試験 – Ryu M-H, et al

研究の目的

- 治療歴のない進行GC患者を対象に、S-1+オキサリプラチンまたはS-1+シスプラチン併用療法の有効性と安全性を比較評価すること

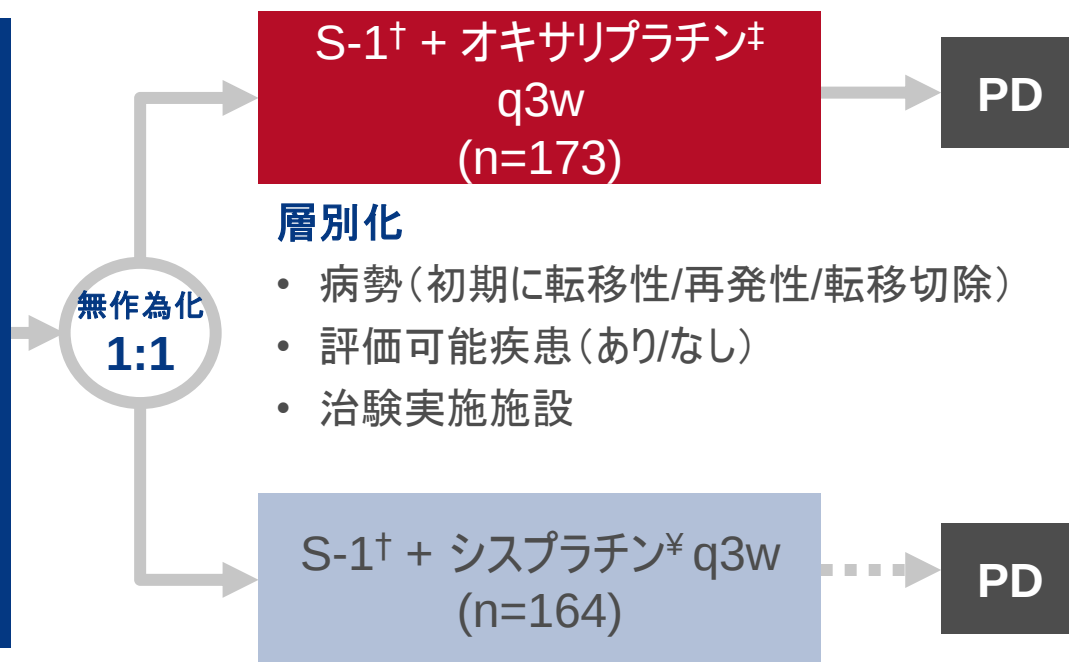
主要な患者選択基準

- 組織学的に証明された転移性/再発性のGC/GEJ ADC成人患者
 - ECOG PSスコアが ≤ 2
 - RECIST規準 v1.1による測定可能病変が1つ以上
 - CT施行歴なし*
- (n=338)

主要エンドポイント

- PFS (RECIST規準 v1.1に基づく)

*6ヶ月以上の5FU/シスプラチンの治験治療は除く、
†80 mg/m²/日 D1–14 PO、‡130 mg/m² D1 IV、¥60 mg/m² D1 IV。



層別化

- 病勢 (初期に転移性/再発性/転移切除)
- 評価可能疾患 (あり/なし)
- 治験実施施設

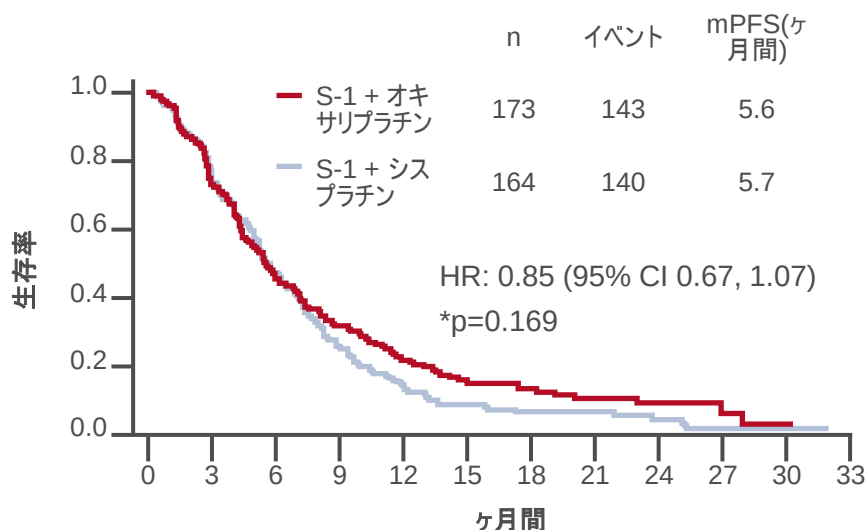
副次的エンドポイント

- OSおよびORR
- 安全性

4015: 進行胃癌(AGC)に対する第一選択治療の併用化学療法として、s-1+オキサリプラチン(SOX)とs-1+シスプラチン(SP)を比較検討する第III相試験: SOPP試験 – Ryu M-H, et al

主な結果

PFS



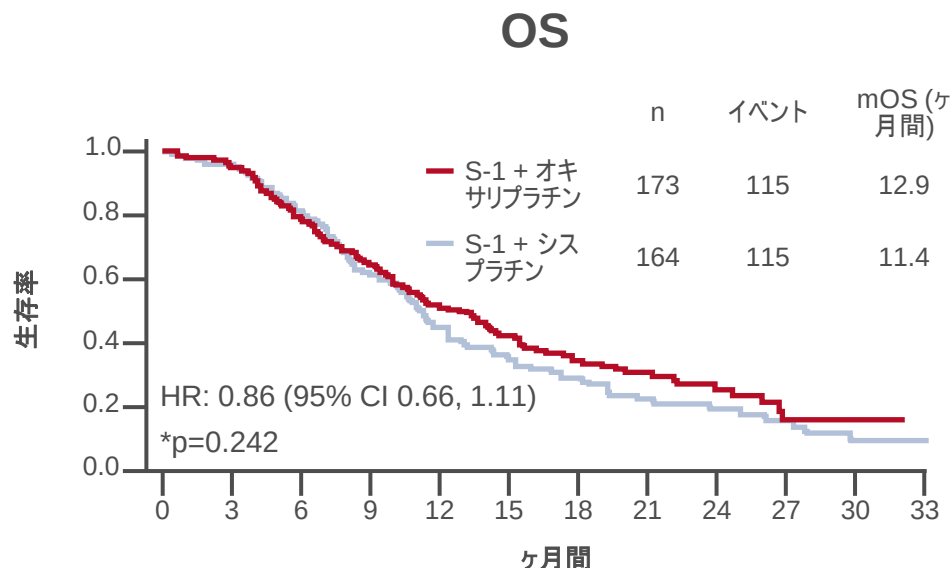
AE、n (%)	S-1 + オキサリプラチン	S-1 + シスプラチン
WBC減少	4 (2.3)	17 (10.42)
好中球減少症	28 (16.2)	65 (35.6)
血小板減少症	13 (7.5)	8 (4.9)
貧血	9 (5.2)	18 (11)
好中球減少症(発熱性)	7 (8)	7 (9)
食欲不振	15 (8.7)	11 (6.7)
悪心	6 (3.5)	4 (2.4)
嘔吐	2 (1.2)	3 (1.8)
下痢	7 (4.0)	6 (3.7)
疲労	11 (6.4)	14 (8.5)
末梢神経障害	15 (8.7)	6 (3.7)
腹痛	4 (2.3)	3 (1.8)
血栓塞栓症	3 (1.8)	4 (2.3)
クレアチニン上昇	0 (0)	0 (0)

*ログランク検定。

Ryu et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4015

4015: 進行胃癌(AGC)に対する第一選択治療の併用化学療法として、s-1+オキサリプラチン(SOX)とs-1+シスプラチン(SP)を比較検討する第III相試験: SOPP試験 – Ryu M-H, et al

主な結果(続き)



奏効率、n (%)	S-1 + オキサリプラチン (n=92)	S-1 + シスプラチン (n=81)
CR	5 (5)	2 (2)
PR	48 (52)	47 (58)
SD	20 (22)	17 (21)
PD	12 (13)	8 (10)
NE	7 (8)	7 (9)
ORRに対してp=0.700		

結論

- 治療歴のない進行GC患者におけるS-1+オキサリプラチン併用療法は、PFS、ORR、OSの点で、S-1+シスプラチン併用療法に対して非劣性を示した
- 2つのレジメンは異なる毒性プロファイルを示し、ともに忍容性良好であった
- S-1+オキサリプラチン併用療法は、進行GCに対する1L治療として推奨できる

*ログランク検定。NE: 推定不可。

Ryu et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4015

4016: DREAM試験からの有効性・安全性所見: 第一選択化学療法無効後の胃癌患者におけるDHP107(経口パクリタキセル)とIVパクリタキセルを比較評価する第III相試験 – Kang Y-K, et al

研究の目的

- 第一選択CT無効後の進行GC患者において、パクリタキセル(DHP107)の経口投与とパクリタキセルのIV投与の有効性と安全性を比較評価すること

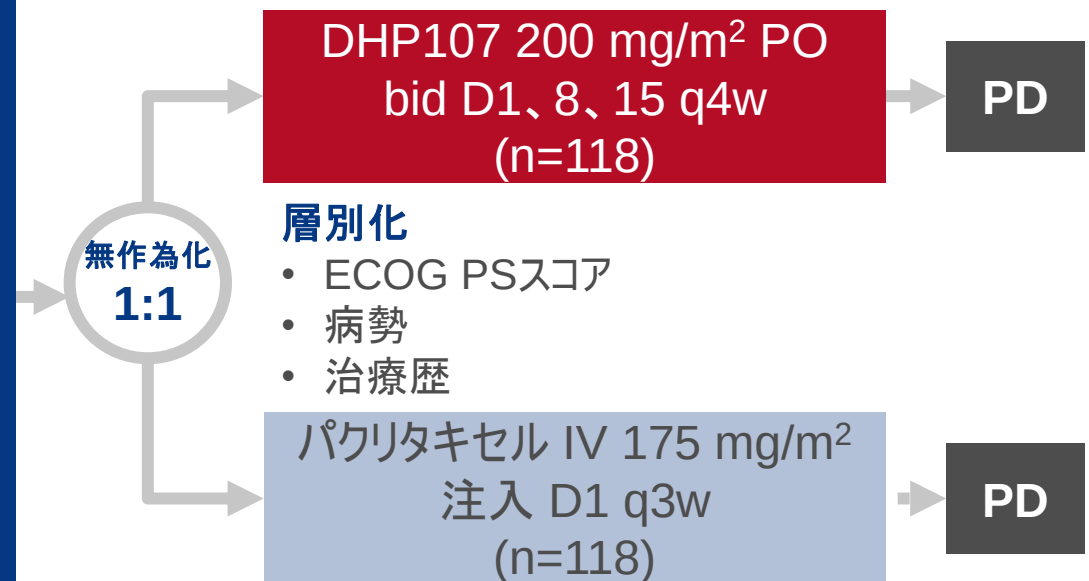
主要な患者選択基準

- 組織学的または細胞学的に確定診断された切除不能な再発性/進行GC
 - 1L CT無効*
 - ECOG PSスコアが ≤ 2
 - RECIST規準v1.1による測定可能病変
- (n=236)

主要エンドポイント

- 非劣性PFS

*転移性/再発性疾患に対するフルオロピリミジン ± プラチナ製剤投与。

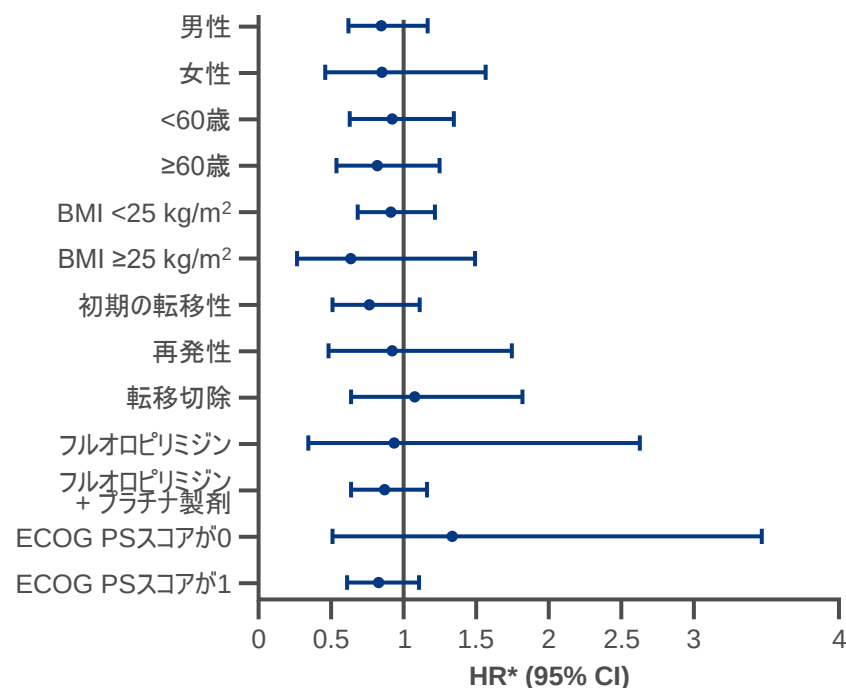
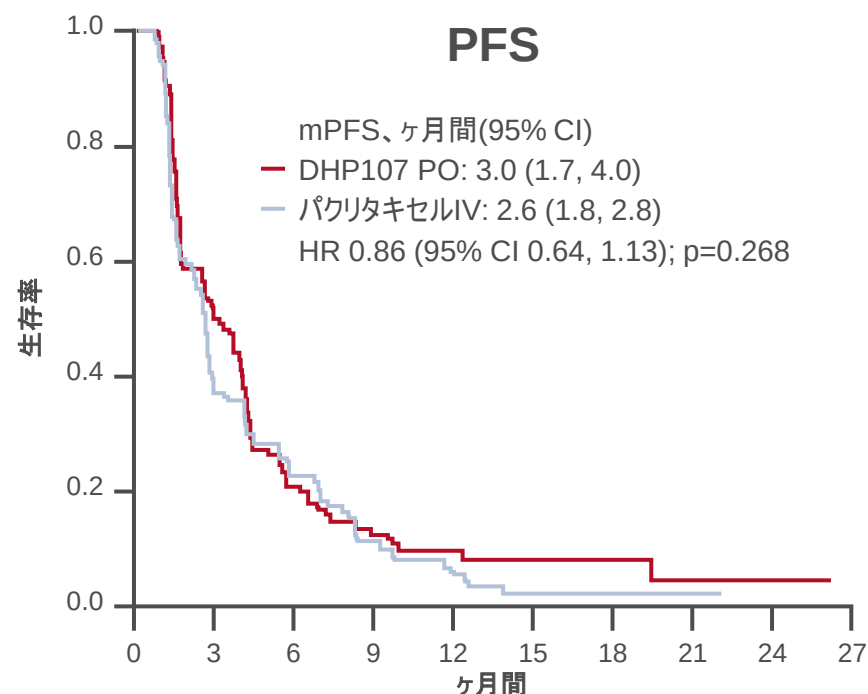


副次的エンドポイント

- OS、ORR
- 安全性

4016: DREAM試験からの有効性・安全性所見: 第一選択化学療法無効後の胃癌患者におけるDHP107(経口パクリタキセル)とIVパクリタキセルを比較評価する第III相試験 – Kang Y-K, et al

主な結果



	DHP107 PO (n=118)	パクリタキセル IV (n=118)
mOS、ヶ月間 (95%CI)	9.7 (7.1, 11.5)	8.9 (7.1, 12.2)
HR (95% CI)	1.04 (0.76, 1.41)	
P値	0.824	

*基準: パクリタキセルIV。

Kang et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4016

4016: DREAM試験からの有効性・安全性所見: 第一選択化学療法無効後の胃癌患者におけるDHP107(経口パクリタキセル)とIVパクリタキセルを比較評価する第III相試験 – Kang Y-K, et al

主な結果(続き)

	DHP107 PO (n=118)	パクリタキセル IV (n=118)	P値
ORR、%	17.8	25.4	0.155
CR	4.2	3.4	-
PR	13.6	22.0	-

患者の8%以上で発生したグレード3以上のAE、n %	DHP107 PO (n=118)	パクリタキセル IV (n=118)	P値
好中球減少症	50 (42.4)	63 (53.4)	0.185
発熱	7 (5.9)	3 (2.5)	0.333
白血球減少症	22 (18.6)	20 (16.9)	0.103
貧血	17 (14.4)	18 (15.3)	0.268
末梢感覚性ニューロパシー	3 (2.5)	10 (8.5)	<0.001

結論

- 進行GC患者においてDHP107を経口投与した時のPFSは、パクリタキセルのIV投与時に対して非劣性を示した
- OS、奏効率、DCR*は治療群間で類似していた
- 両群ともに良好な忍容性を示した
- DHP107は、進行GCにおける有効性と安全性が証明された初のパクリタキセル経口製剤である

*ASCOではデータは提示されず。

肝細胞癌

4003: 進行肝細胞癌(HCC)患者におけるソラフェニブ+ドキソルビシン併用療法とソラフェニブ単独療法を比較する無作為化第III相試験: CALGB 80802 (Alliance) 試験– Abou-Alfa GK, et al

研究の目的

- 進行HCC患者において、ソラフェニブ+ドキソルビシン併用療法がソラフェニブ単独療法との比較で生存を改善するかどうかを検討すること

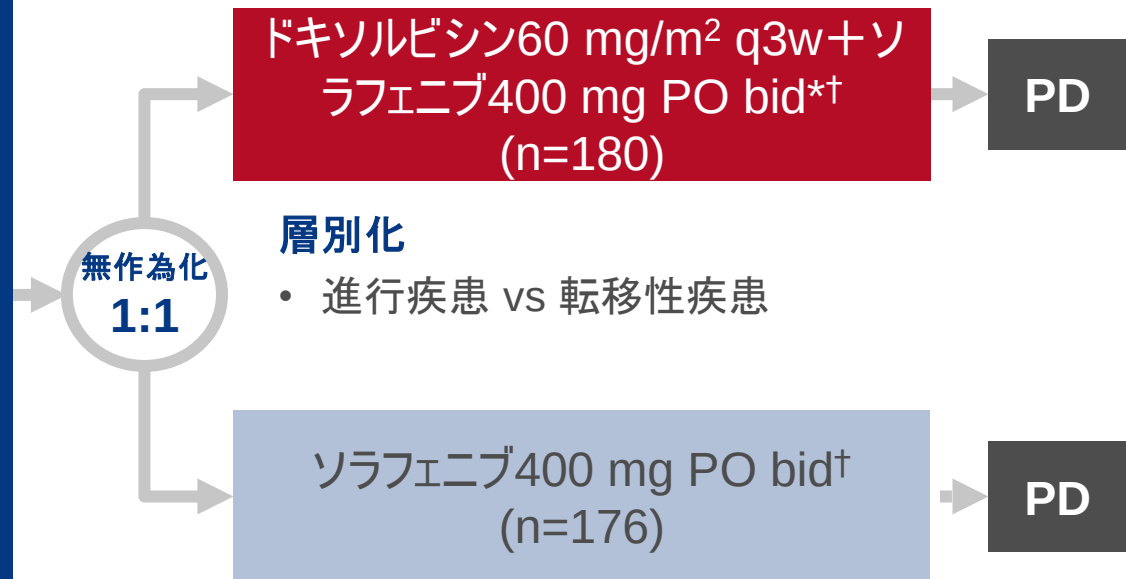
主要な患者選択基準

- 組織学的に証明された進行HCC
- 全身療法の治療歴がないこと
- Child-Pugh分類A
- ECOG PSスコアが ≤ 2
- 十分な臓器機能の保持 (n=356)

主要エンドポイント

- OS

*単独療法としてのソラフェニブ400 mg PO bidを6サイクル実施後、
†ベースライン時のビリルビン値が1.2を上回る例には半量を投与。



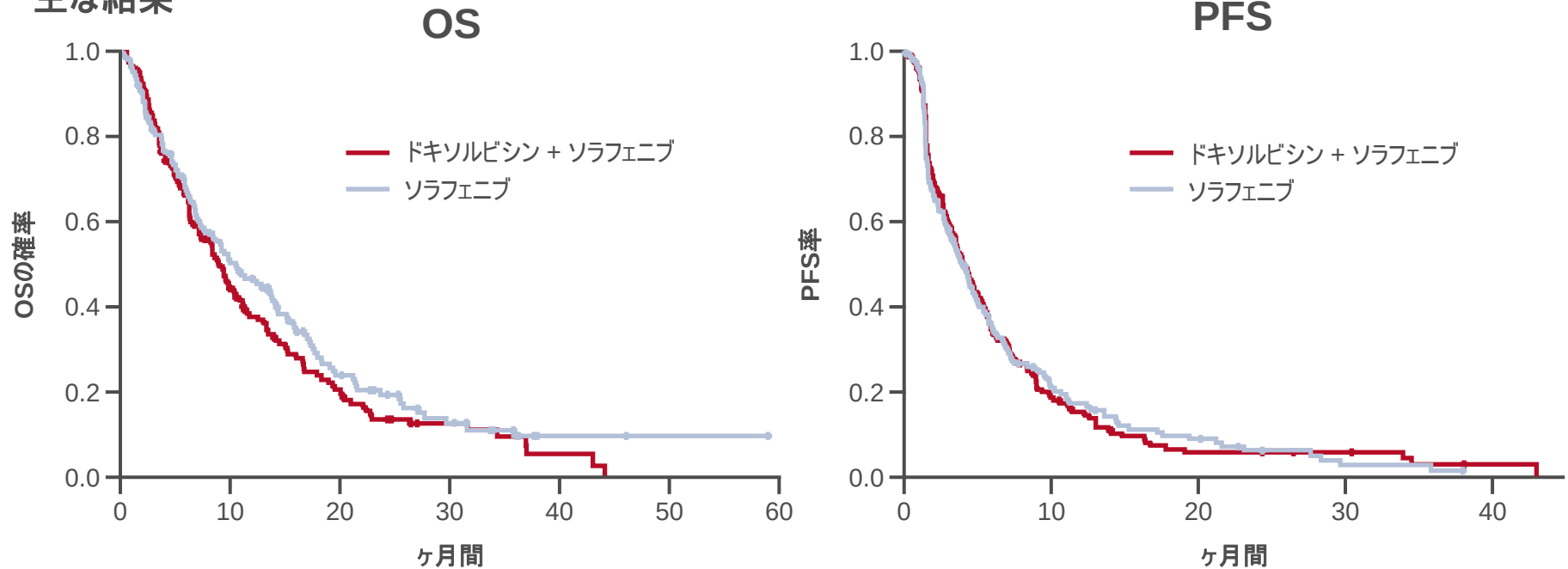
副次的エンドポイント

- PFS、TTP、腫瘍縮小効果 (RECIST基準 v1.1に基づく)
- 安全性

Abou-Alfa et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4003

4003: 進行肝細胞癌(HCC)患者におけるソラフェニブ+ドキソルビシン併用療法とソラフェニブ単独療法を比較する無作為化第III相試験: CALGB 80802 (Alliance) 試験– Abou-Alfa GK, et al

主な結果



	ドキソルビシン + ソラフェニブ (n=180)	ソラフェニブ (n=176)	HR (95% CI); p値
mOS、ヶ月間	8.9	10.5	1.1 (0.8, 1.4); 0.24
mPFS、ヶ月間	4.0	3.9	0.9 (0.7, 1.2); 0.98

4003: 進行肝細胞癌(HCC)患者におけるソラフェニブ+ドキソルビシン併用療法とソラフェニブ単独療法を比較する無作為化第III相試験: CALGB 80802 (Alliance) 試験– Abou-Alfa GK, et al

主な結果(結果)

患者の10%以上で発生したグレード3～4のAE、%	ドキソルビシン + ソラフェニブ (n=180)	ソラフェニブ (n=176)
疲労	10	7
高血圧	3	13
WBC	11	0
好中球	33	0
血小板	14	1
手足症候群	10	14

結論

- 進行HCC患者における1Lとしてのドキソルビシン+ソラフェニブ併用療法では、ソラフェニブ単独療法と比較して生存は改善しなかった
- ドキソルビシン+ソラフェニブ併用群ではさらなる毒性が認められた
- 予定されていた相関研究の結果を現在待機中である

4017: 進行肝細胞癌(HCC)患者における第二選択治療としてのADI-PEG 20 (A) + 最善支持療法とプラセボ(P) + 最善支持療法を比較評価する第III相無作為化試験 – Abou-Alfa G, et al

研究の目的

- 難治性の進行HCC患者において、アルギニン脱イミノ酵素ADI-PEG 20 + BSC併用療法とプラセボ + BSC併用療法の有効性と安全性を比較評価すること

主要な患者選択基準

- 組織学的に証明された進行HCC
- Child-Pugh分類 $\leq$ B7
- ECOG PSスコアが $\leq$ 2
- 過去の全身療法が無効／忍容性不良

(n=635)

主要エンドポイント

- OS

無作為化
2:1

ADI-PEG 20 (18 mg/m² IM
q1w) + BSC
(n=424)

PD

層別化

- 地理的位置 (アジア vs アジア以外)
- ソラフェニブ投与歴 (あり vs なし)

プラセボ(IM q1w) + BSC
(n=211)

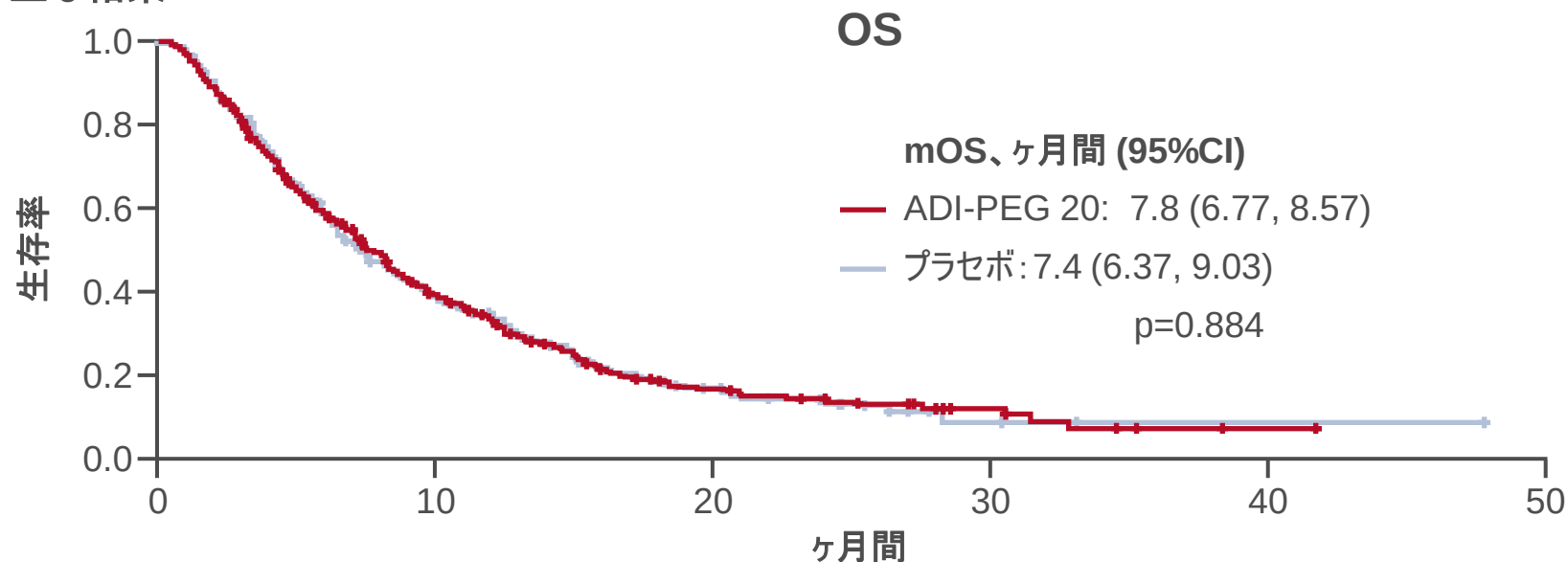
PD

副次的エンドポイント

- 奏効率
- 安全性

4017: 進行肝細胞癌(HCC)患者における第二選択治療としてのADI-PEG 20 (A) + 最善支持療法とプラセボ(P) + 最善支持療法を比較評価する第III相無作為化試験 – Abou-Alfa G, et al

主な結果



n (%)	ADI-PEG 20 + BSC (n=424)	プラセボ + BSC (n=211)
CR	0	0
PR	3 (1)	6 (3)
SD	102 (24)	60 (28)
PD	227 (53)	100 (47)
欠測	92 (22)	45 (21)

4017: 進行肝細胞癌(HCC)患者における第二選択治療としてのADI-PEG 20 (A) + 最善支持療法とプラセボ(P) + 最善支持療法を比較評価する第III相無作為化試験 – Abou-Alfa G, et al

主な結果(続き)

mOS、ヶ月間 (95%CI)	>7週間	≤7週間	P値
アルギニン欠乏	12.5 (10, 16.3)	6.3 (5.3, 7.4)	<0.0001
シトルリン上昇	13 (10.9, 16.1)	5.6 (4.7, 7.1)	<0.0001

AE、n (%)	ADI-PEG 20 + BSC (n=424)	プラセボ + BSC (n=211)
患者の5%以上で発生したグレード3～4のAE		
血液学的: 貧血	19 (4)	12 (6)
肝臓: AST	42 (10)	18 (9)
皮膚: 掻痒および発疹		
グレード1～2	142 (34)	52 (25)
グレード3	5 (1)	2 (1)
試験中の死亡	68 (16)	36 (17)

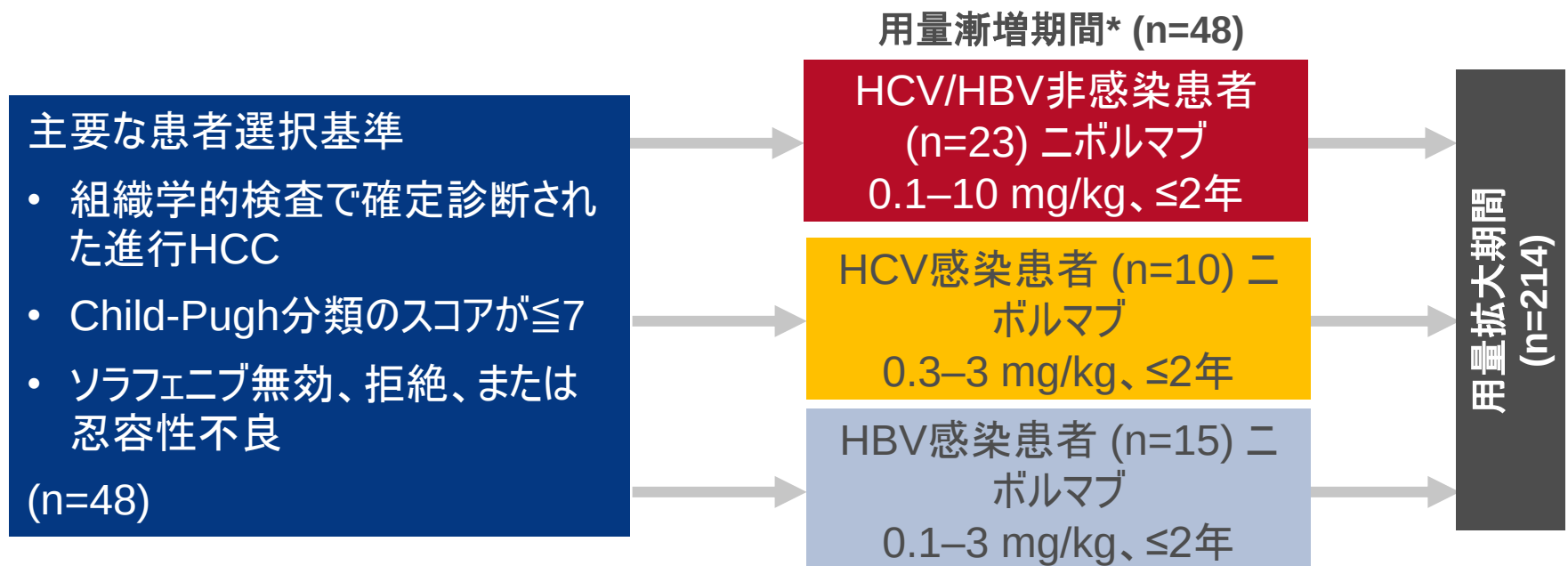
結論

- 過去に全身療法が無効または不耐性であった進行HCC患者において、ADI-PEG単独療法を実施した時には、プラセボと比較して生存を改善しなかった
- ADI-PEGは、良好な忍容性を示した

4012: 進行肝細胞癌(HCC)患者におけるニボルマブ(nivo)の安全性および抗腫瘍作用を評価する第I/II相試験: CheckMate-040用量漸増試験の中間解析 – El-Khoueiry AB, et al

研究の目的

- 進行HCC患者において、ニボルマブの用量を漸増した時の有効性と安全性を検討すること



主要エンドポイント

- 安全性

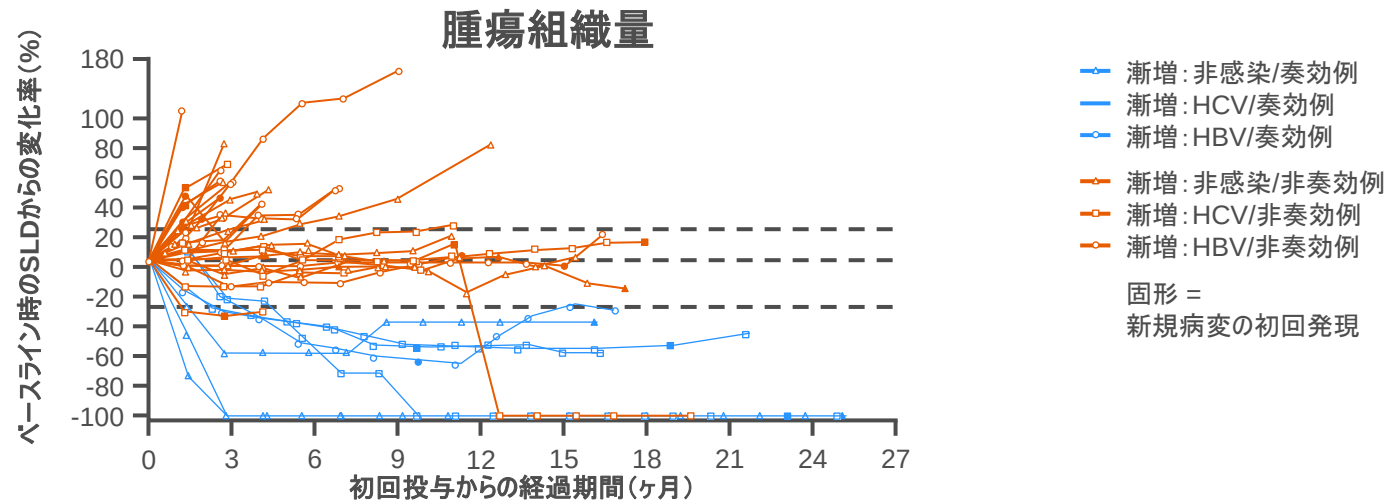
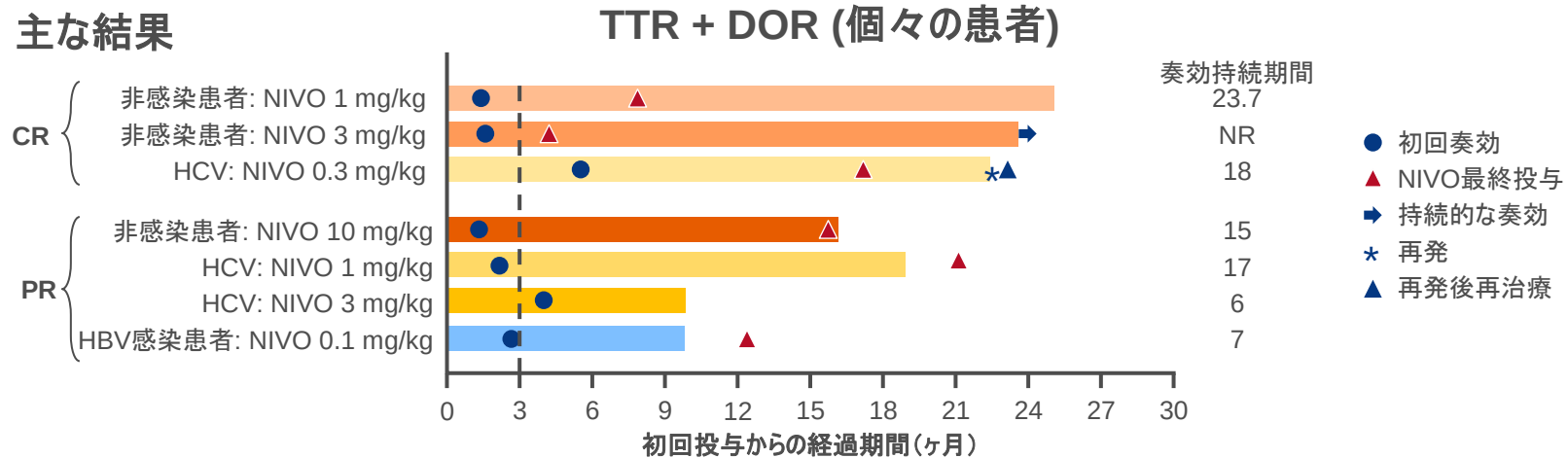
副次的エンドポイント

- RECIST規準 v1.1による抗腫瘍活性評価
- DOR

*最新の解析で報告されている。

4012: 進行肝細胞癌(HCC)患者におけるニボルマブ(nivo)の安全性および抗腫瘍作用を評価する第I/II相試験: CheckMate-040用量漸増試験の中間解析 – El-Khoueiry AB, et al

主な結果



- mOS: 15.1ヶ月間(95% CI 9.6, 28.6)

NIVO: ニボルマブ。

El-Khoueiry et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4012

4012: 進行肝細胞癌(HCC)患者におけるニボルマブ(nivo)の安全性および抗腫瘍作用を評価する第I/II相試験: CheckMate-040用量漸増試験の中間解析 – El-Khoueiry AB, et al

主な結果(続き)

患者の10%以上で発生したTRAE	全患者 (n=48)	
	全てのグレード	グレード3~4
発疹	11 (23)	0
掻痒	7 (15)	0
AST増加	10 (21)	5 (10)
リパーゼ増加	10 (21)	6 (13)
アミラーゼ増加	9 (19)	1(2)
ALT増加	7 (15)	3 (6)

結論

- HCC患者におけるmOSに対し、ニボルマブは非常に有望な結果を示した
- ニボルマブは、HBVまたはHCV感染患者を含め、管理可能な安全性プロファイルを有する
 - AST/ALTの頻度が上昇したことを除き、安全性プロファイルは他の腫瘍で認められたものと近似していた
- 本研究の用量漸増試験は、延長投与試験期間中にHCC患者においてニボルマブ3 mg/kgの評価検討を継続することの妥当性を示唆するものである

4018: TACE 2試験: 切除不能肝細胞癌(HCC)患者における肝動脈化学塞栓療法(TACE)併用下でのソラフェニブ投与を評価する第III相無作為化プラセボ対照二重盲検試験 – Meyer T, et al

研究の目的

- 切除不能HCC患者において、TACE＋ソラフェニブ併用療法とTACE＋プラセボ併用療法の有効性と安全性を評価すること

主要な患者選択基準

- 切除不能な肝限局性HCC(米国肝臓病学会(AASLD)または放射線学的基準による診断)
- ECOG PSスコアが ≤ 1 、Child-Pugh分類A
- 左室駆出分画 $\geq 45\%$ (n=294)



主要エンドポイント

- PFS

副次的エンドポイント

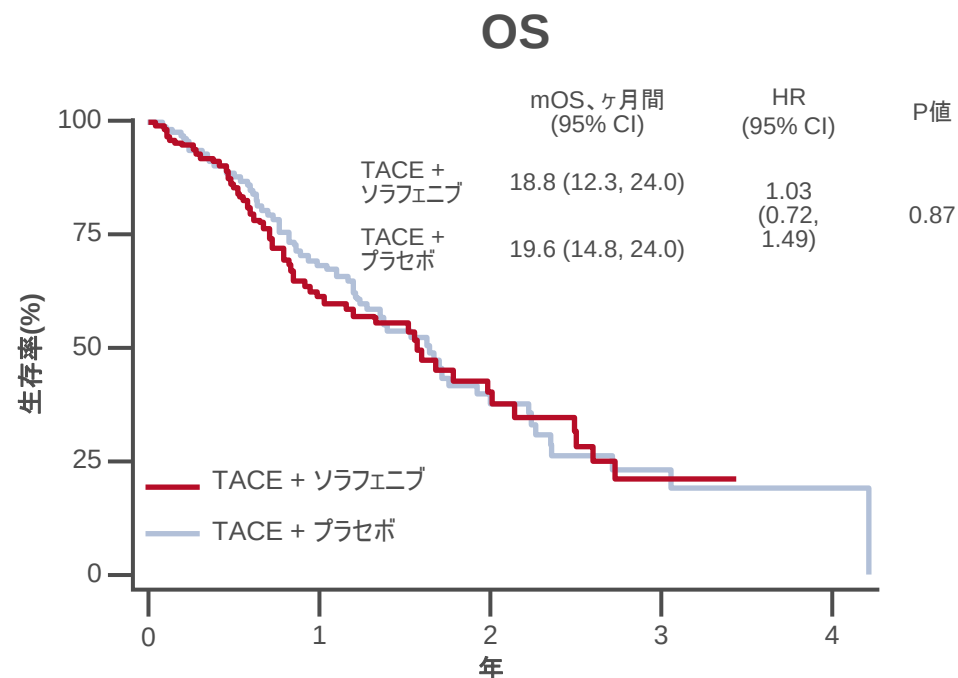
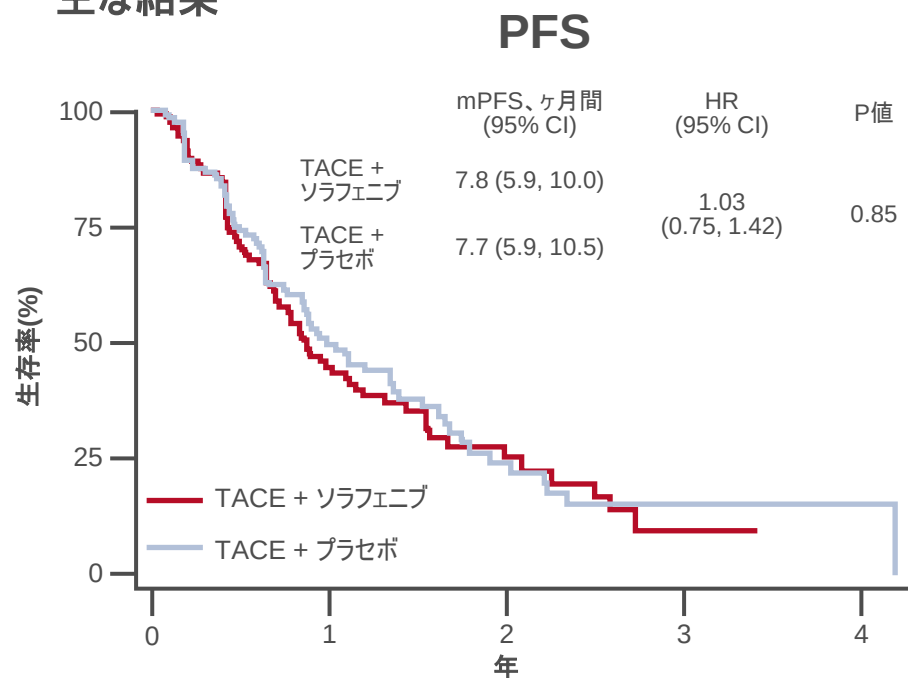
- OS、TCC、病勢コントロール
- 安全性、QoL

*ドキシソルビシン150 mgで負荷した薬剤溶出性ビーズを用いて2～5週時点で実施後、放射線学的反応および患者の忍容性に従って実施。

Meyer et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4018

4018: TACE 2試験: 切除不能肝細胞癌(HCC)患者における肝動脈化学塞栓療法(TACE)併用下でのソラフェニブ投与を評価する第III相無作為化プラセボ対照二重盲検試験 – Meyer T, et al

主な結果



最良効果(RECISTによる判定)	TACE + ソラフェニブ (n=147)	TACE + プラセボ (n=147)	全体(n=294)
CR、n (%)	5 (3.4)	5 (3.4)	10 (3.4)
PR、n (%)	46 (31.3)	41 (27.9)	87 (29.6)
SD、n (%)	76 (51.7)	77 (52.4)	153(52.0)
PD、n (%)	10 (6.8)	12 (8.2)	22 (7.5)

4018: TACE 2試験: 切除不能肝細胞癌(HCC)患者における肝動脈化学塞栓療法(TACE)併用下でのソラフェニブ投与を評価する第III相無作為化プラセボ対照二重盲検試験 – Meyer T, et al

主な結果(続き)

	TACE + ソラフェニブ (n=77)	TACE + プラセボ (n=78)	全体(n=155)
投与関連でないSAE、n (%)	50 (64.9)	66 (84.6)	116 (74.8)
SAR、n (%)	22 (28.6)	10 (12.8)	32 (20.6)
SUSAR、n (%)	5 (6.5)	2 (2.6)	7 (4.5)
合計、n (%)	77 (100.0)	78 (100.0)	155 (100.0)

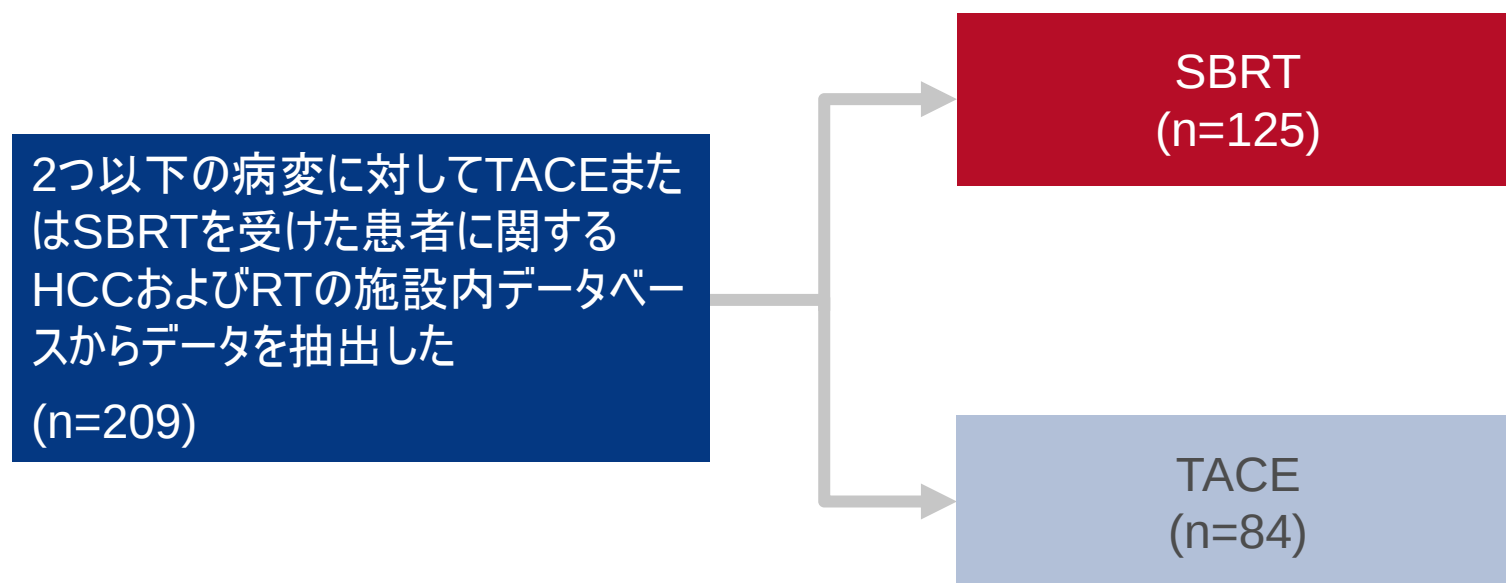
結論

- 中等度のHCC患者において、ソラフェニブに薬剤溶出性ビーズTACEを追加した時に、PFSおよびOSの改善は認められなかった
- 全身療法の代替選択肢として、本患者集団を対象に、TACEとの併用下での転帰の改善に関する評価が必要である

4087: 肝細胞癌(HCC)に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の代替選択肢としての体幹部定位放射線療法(SBRT) – Sapir E, et al

研究の目的

- HCC患者において、SBRTとTACEの有効性と安全性を比較検討すること



エンドポイント

- 局所コントロール*
- OS
- 安全性

抄録からのデータのみに基づく

*TACEの内腔/原発巣の内部または直接隣接する腫瘍増殖なし。

4087: 肝細胞癌(HCC)に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の代替選択肢としての体幹部定位放射線療法(SBRT) – Sapir E, et al

主な結果

	SBRT (n=125)	TACE (n=84)	HR (95% CI); p値
局所コントロール、%			
1年目	97	41	18.8 (6.7, 52.7); <0.001
2年目	91	18	
局所コントロール悪化の予測因子*			
腫瘍サイズ増大	-	-	1.2 [†] (1.05, 1.23); <0.001
部分門脈腫瘍塞栓	-	-	7.0 (2.73, 15.2); <0.001

	SBRT (n=125)	TACE (n=84)	P値
グレード3以上のAE、%	14	7	0.05

*SBRTではなくTACEによる局所コントロールの悪化予測、
†cmごと。

抄録からのデータのみに基づく

Sapir et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4087

4087: 肝細胞癌(HCC)に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の代替選択肢としての体幹部定位放射線療法(SBRT) – Sapir E, et al

主な結果(続き)

- SBRTはTACE開始後9ヶ月(平均)で開始された。 $p < 0.001$
- 肝移植: SBRT群8% vs TACE群18%、 $p = 0.01$
- OS: HR* 0.73 (95% CI 0.48, 1.12)、 $p = 0.15$

結論

- HCC患者においては、1～2個の腫瘍に対し、SBRTはTACEの代替選択肢として容認できる
 - SBRTは局所コントロールに優れ、OSに差異を認めなかった
- TACE、SBRTおよびその他の切除治療を評価する前向き比較対照試験の実施が求められる

抄録からのデータのみに基づく

ベースライン時の肝機能および移植の影響について調整。

Sapir et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4087

脾癌

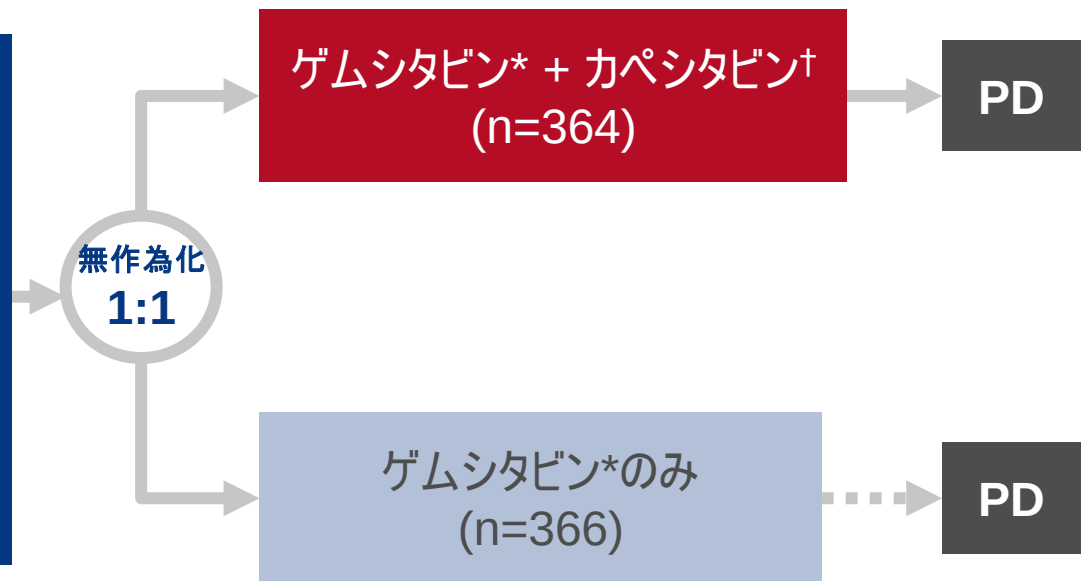
LBA4006: ESPAC-4試験: 膵管腺癌切除患者におけるアジュバント化学療法として、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法を比較評価する第III相多施設共同、国際的、非盲検、無作為化、対照比較試験 – Neoptolemos J, et al

研究の目的

- 膵癌切除歴のある患者におけるアジュバント療法としてのゲムシタビン+カペシタビン併用療法とゲムシタビン単剤投与の有効性と安全性を比較評価すること

主要な患者選択基準

- 膵管ADC
 - R0/R1切除
 - 腹水なし、肝/腹膜転移なし
 - WHO PS ≤ 2
 - 悪性腫瘍の診断なし
- (n=730)



主要エンドポイント

- OS

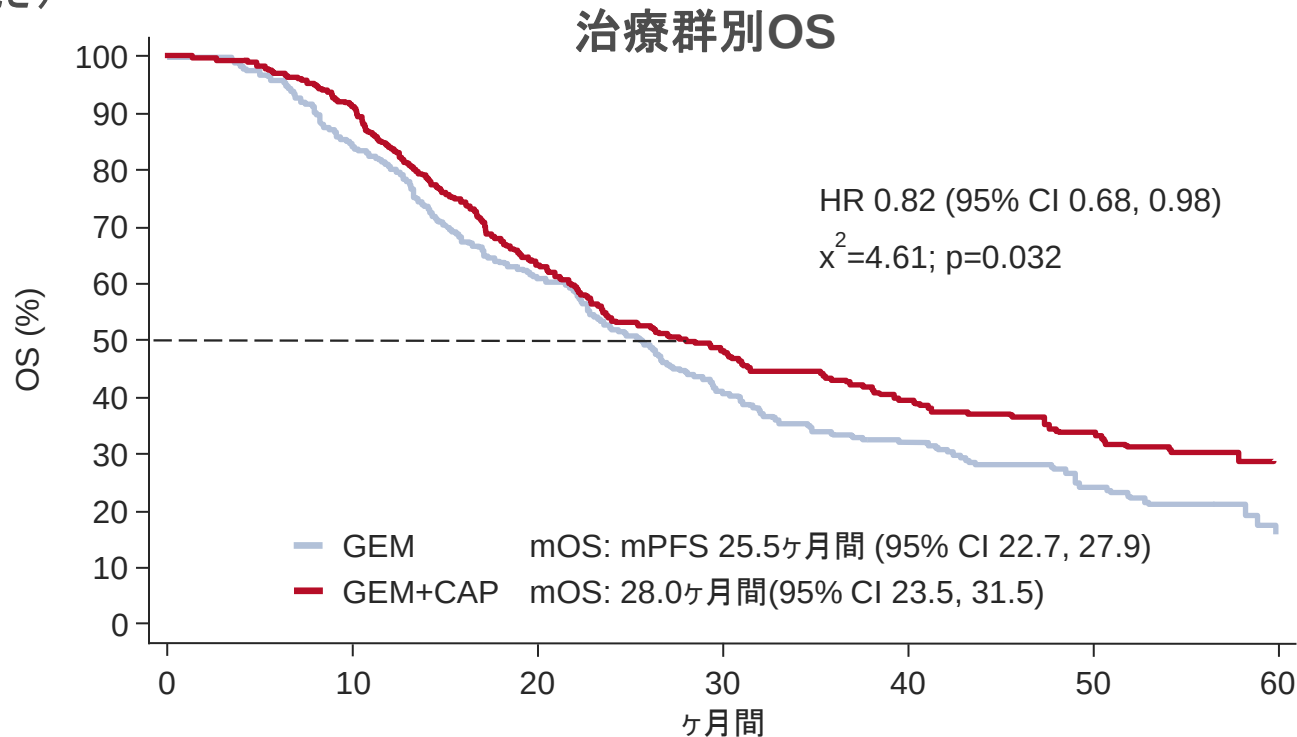
副次的エンドポイント

- 安全性

*1000 mg/m² D1,8,16 (6サイクル)、†1660 mg/m² D21/28。

LBA4006: ESPAC-4試験: 膵管腺癌切除患者におけるアジュバント化学療法として、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法を比較評価する第III相多施設共同、国際的、非盲検、無作為化、対照比較試験 – Neoptolemos J, et al

主な結果(続き)



	ゲムシタビン + カペシタビン (n=366)	ゲムシタビン(n=364)
5年OS、% (95% CI)	28.8 (22.9, 35.2)	16.3 (10.2, 23.7)
χ^2 、p値*	4.61、0.032	

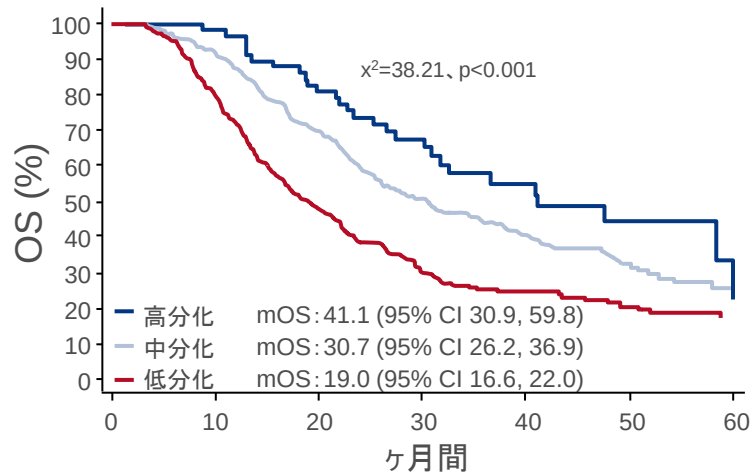
*切除断端の状態および国による層別化。
CAP: カペシタビン、GEM: ゲムシタビン。

Neoptolemos et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr LBA4006

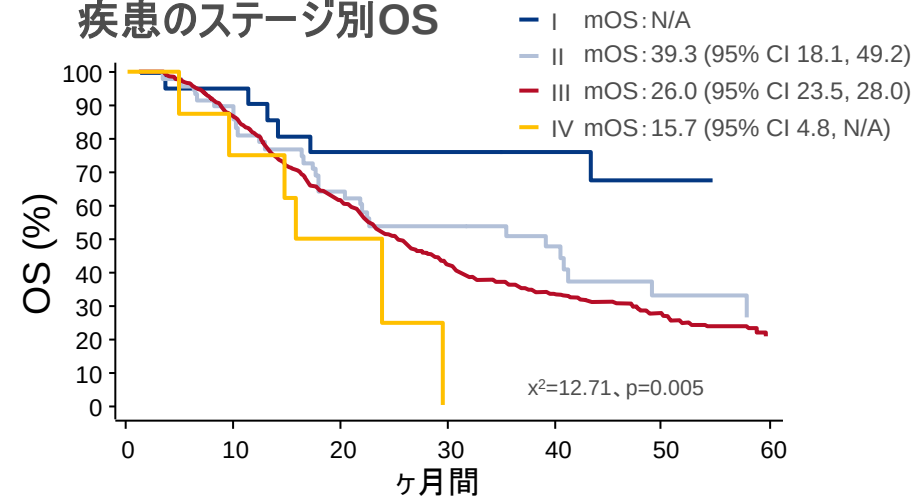
LBA4006: ESPAC-4試験: 膵管腺癌切除患者におけるアジュバント化学療法として、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法を比較評価する第III相多施設共同、国際共同、非盲検、無作為化比較対照試験 – Neoptolemos J, et al

主な結果

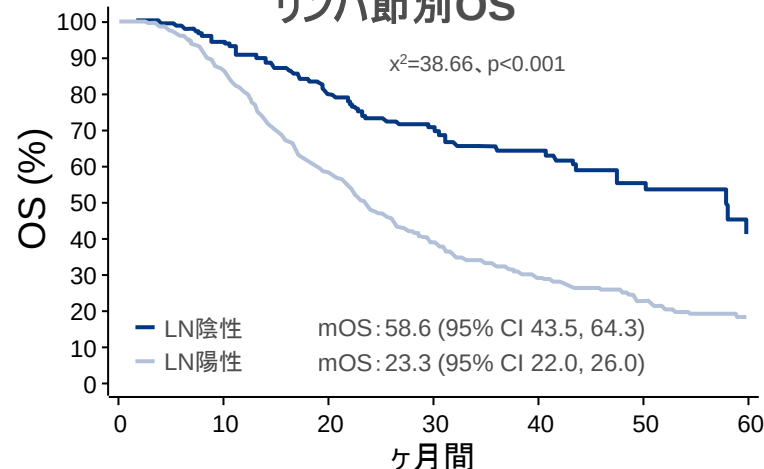
疾患のグレード別OS



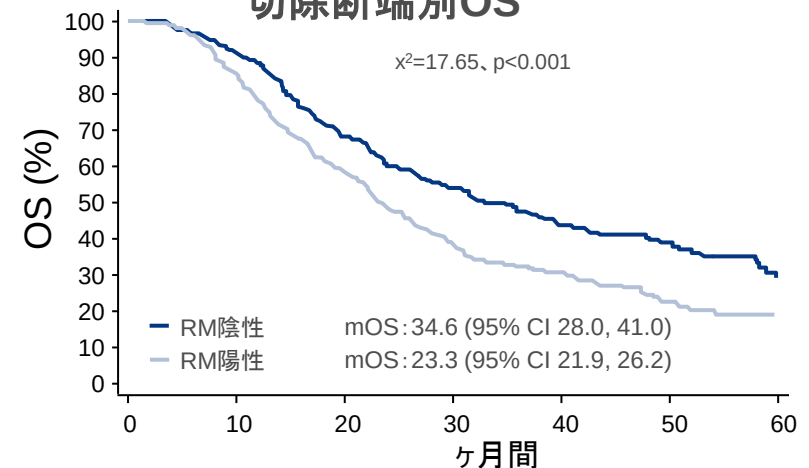
疾患のステージ別OS



リンパ節別OS

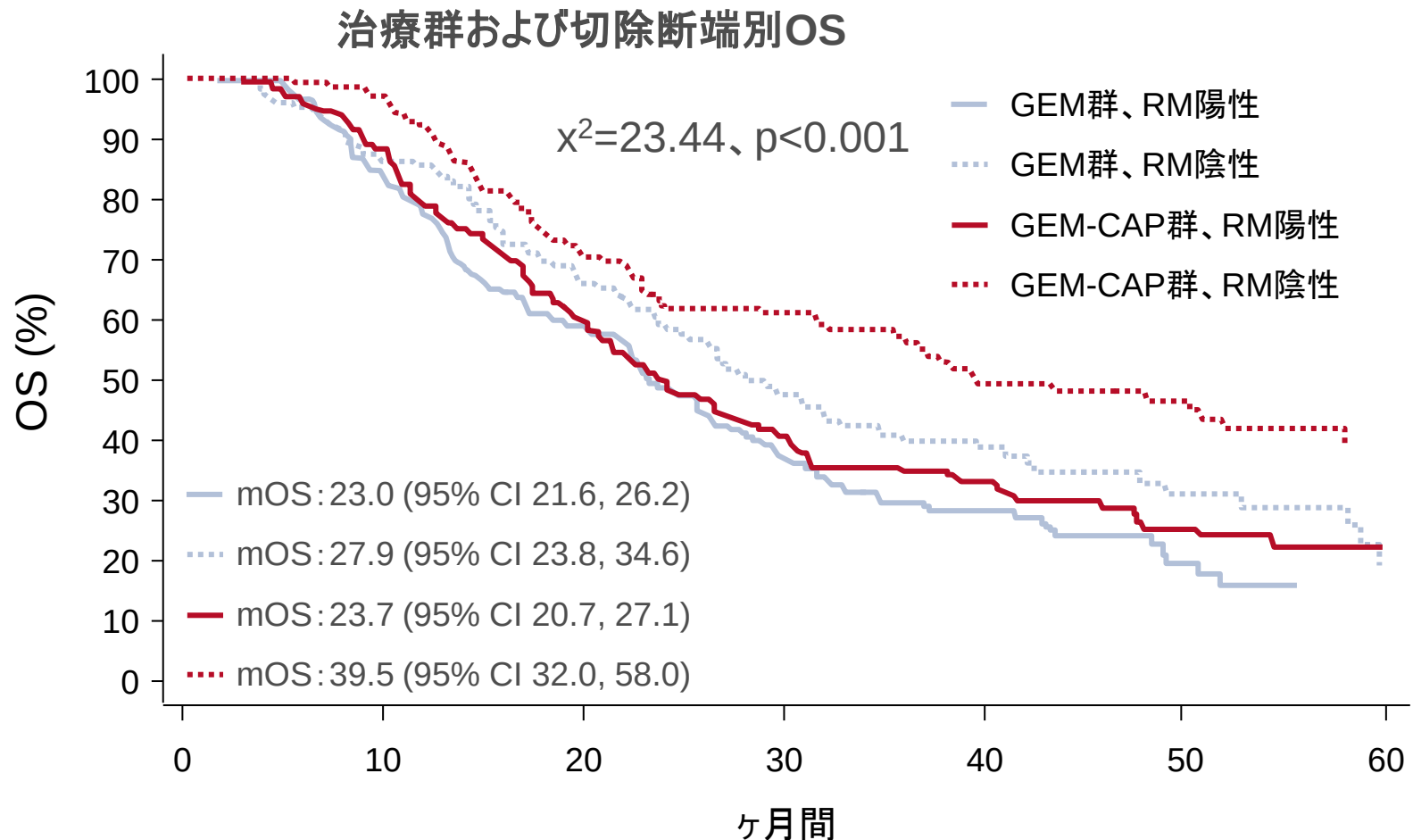


切除断端別OS



LBA4006: ESPAC-4試験: 膵管腺癌切除患者におけるアジュバント化学療法として、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法を比較評価する第III相多施設共同、国際的、非盲検、無作為化、対照比較試験 – Neoptolemos J, et al

主な結果(続き)



CAP: カペシタビン、GEM: ゲムシタビン、
RM: 切除断端。

LBA4006: ESPAC-4試験: 膵管腺癌切除患者におけるアジュバント化学療法として、ゲムシタビン+カペシタビン併用療法とゲムシタビン単独療法を比較評価する第III相多施設共同、国際的、非盲検、無作為化、対照比較試験 – Neoptolemos J, et al

主な結果(続き)

患者の5%以上で発生した グレード3~4のAE、n (%)	ゲムシタビン + カペシタビン (n=359)	ゲムシタビン (n=366)	P値*
下痢	19 (5)	6 (2)	0.008
疲労	20 (6)	19 (5)	0.870
感染症/寄生虫症	9 (3)	24 (7)	0.012
好中球	137 (38)	89 (24)	<0.001
手足症候群	26 (7)	0	<0.001
WBC	37 (10)	28 (8)	0.242

- 治療関連SAE: ゲムシタビン + カペシタビン併用群 24% vs ゲムシタビン単剤群 26%

結論

- 膵癌切除歴のある患者におけるアジュバント療法としてのゲムシタビン+カペシタビン併用療法は、ゲムシタビン単剤投与と比較してOSの有意な改善を示した
- 毒性はゲムシタビン単独群よりもゲムシタビン+カペシタビン併用群で発現頻度がやや高かったものの、全体的に管理可能であった
- 5年OS率は先行のESPAC試験よりも優れていた
- アジュバント療法としてのゲムシタビン+カペシタビン併用療法は、本患者集団での新たな標準的治療である

*予備解析: フィッシャーの直接確率検定。

4007: MAESTRO試験: 治療歴のない切除不能な転移性/局所進行膵管腺癌患者におけるゲムシタビン併用下でのエボホスファミド投与を評価する第III相無作為化二重盲検試験 – Van Cutsem E, et al

研究の目的

- 進行膵癌患者において、第一選択(1L)治療としてのエボホスファミド+ゲムシタビン併用療法の有効性と安全性を評価すること

主要な患者選択基準

- 切除不能な局所進行/転移性膵管ADC
- ECOG PSスコアが ≤ 1
- CT/全身療法の施行歴がないこと*
- 6ヶ月以内にネオアジュバント/アジュバントCT施行歴なし

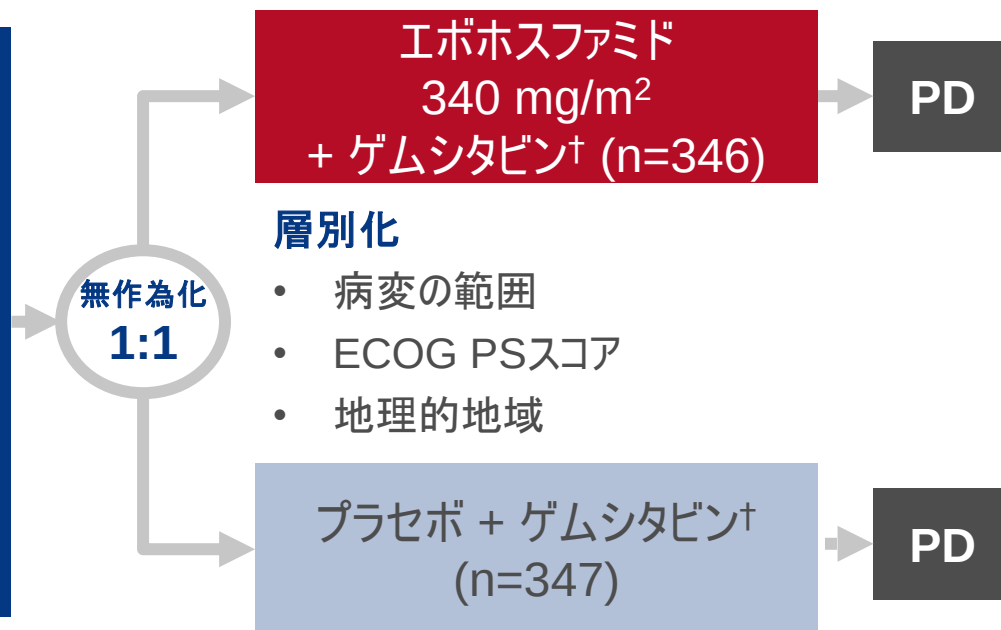
(n=693)

主要エンドポイント

- 全生存

*5FUまたはゲムシタビンの放射線増感投与は除く(ゲムシタビン治療終了後6ヵ月以上経過後の再発の場合)、

†1000 mg/m² D1、8、15 q28d。

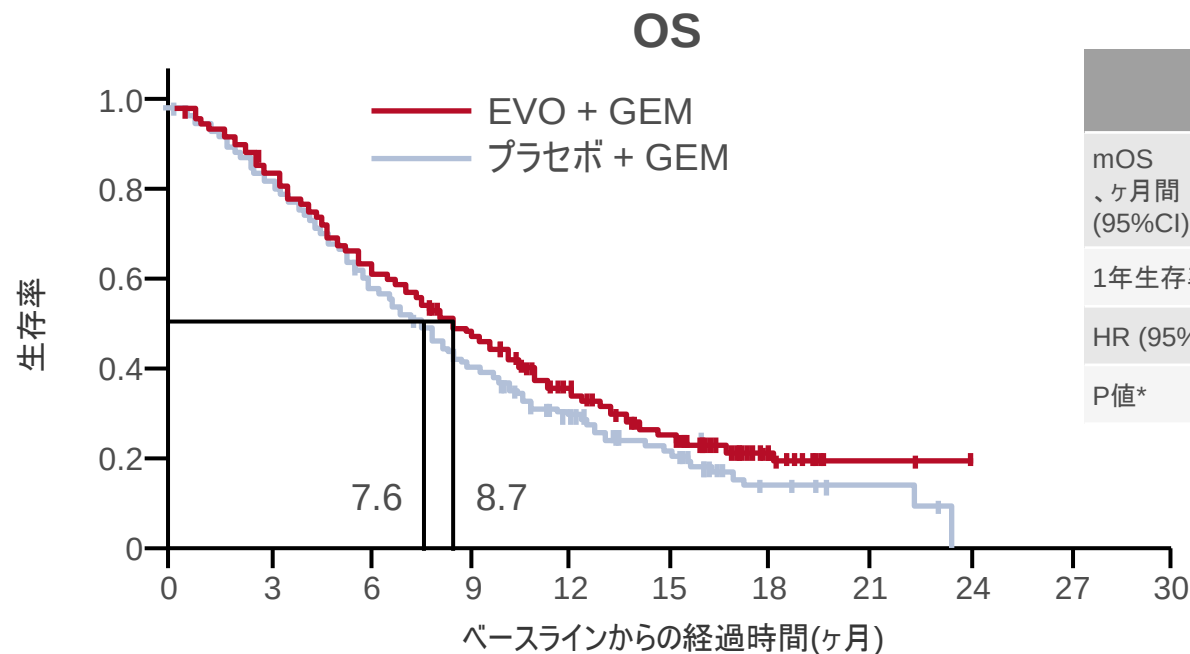


副次的エンドポイント

- PFS、ORR
- 安全性、QoL

4007: MAESTRO試験: 治療歴のない切除不能な転移性/局所進行膵管腺癌患者におけるゲムシタビン併用下でのエボホスファミド投与を評価する第III相無作為化二重盲検試験 – Van Cutsem E, et al

主な結果



	EVO + GEM (n=346)	プラセボ + GEM (n=347)
mOS 、ヶ月間 (95%CI)	8.7 (7.6, 9.9)	7.6 (6.7, 8.3)
1年生存率、%	34.2	29.8
HR (95% CI)	0.84 (0.71, 1.01)	
P値*	0.059	

	プラセボ + GEM vs EVO + GEM	P値*
PFS, HR (95%CI)	0.75 (0.63, 0.90)	0.002
最良効果、OR (95% CI)	1.26 (0.83, 1.90)	0.227
奏効を確認、OR (95% CI)	1.79 (1.09, 2.96)	0.009

*ログラंक検定(層別化)。

Evo: エボホスファミド、Gem: ゲムシタビン。

Van Cutsem et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4007

4007: MAESTRO試験: 治療歴のない切除不能な転移性/局所進行膵管腺癌患者におけるゲムシタビン併用下でのエボホスファミド投与を評価する第III相無作為化二重盲検試験 – Van Cutsem E, et al

主な結果(続き)

グレード3～4の血液学的AE、n (%)	エボホスファミド+ゲムシタビン (n=338)	プラセボ+ゲムシタビン (n=341)
好中球減少症	152 (45.0)	88 (25.8)
好中球減少症(発熱性)	7 (2.1)	2 (0.6)
血小板減少症	160 (47.3)	26 (7.6)
貧血	75 (22.2)	41 (12.0)

結論

- 本試験では主要エンドポイントを達成しなかった
- 進行膵癌患者におけるエボホスファミド+ゲムシタビン併用療法では、プラセボ+ゲムシタビン併用療法と比較して、抗腫瘍活性(OS、PFS、ORR)の兆候が示された
- 血液学的AEはエボホスファミド+ゲムシタビン併用群でやや多く発生した
 - 新たな安全性シグナルは特定されなかった
- さらなる解析が継続中である

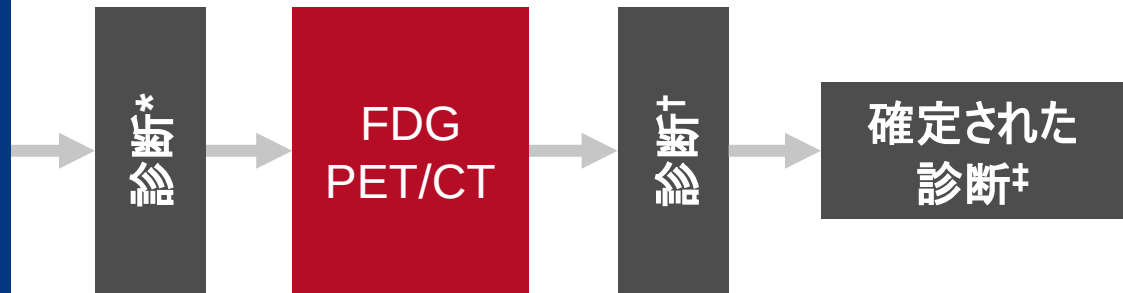
4008: PET-PANC試験: 膵癌が疑われる患者の診断および管理におけるFDG PET/CTの診断精度および臨床的価値を評価する多施設共同前向き試験 – Ghaneh P, et al

研究の目的

- 膵癌が疑われる患者を対象に、標準的診断検査に加えてFDG PET-CTを実施した時の影響を検討すること

主要な患者選択基準

- 膵癌の疑い
 - PET-CT + MDCTスキャンが実施可能
- (n=550)



主要エンドポイント

- 多列検出型コンピュータ断層撮影(MDCT)に追加実施するFDG PET-CTの診断的増分価値

副次的エンドポイント

- 診断、ステージ、患者管理の変更
- 費用

*初回MDTの帰結に基づき非盲検化、†二次MDTの帰結に基づきPET/CTスキャンについて非盲検化後、実診断および管理、‡参照標準: 診断/スキャン歴について盲検下に置かれた独立委員会による診断。

4008: PET-PANC試験: 膵癌が疑われる患者の診断および管理におけるFDG PET/CTの診断精度および臨床的価値を評価する多施設共同前向き試験 – Ghaneh P, et al

主な結果

診断正確性	MDCT、% (95% CI)	PET-CT、% (95% CI)	相対値	P値
感度	88.5 (84.6, 92.4)	92.7 (89.6, 95.9)	1.05 (1.01, 1.09)	0.010
特異度	70.6 (65.3, 75.8)	75.8 (70.8, 80.7)	1.07 (1.01, 1.14)	0.023
陽性適中率	73.1 (68.2, 78.0)	77.6 (72.9, 82.2)	1.06 (1.00, 1.13)	0.062
陰性適中率	87.1 (82.9, 91.5)	92.0 (88.6, 95.5)	1.06 (1.00, 1.11)	0.031

患者管理における変更			
PET-CT前	PET-CT後	患者数、n (%)	PET-CTによる患者数、n (%)
切除*	切除なし	61 (21)	58 (20) [†]
切除なし	切除	34 (13)	19 (7)
CT	CT非施行	8 (10)	1 (1)
CT非施行	CT	41 (9)	24 (5)
追加検査なし	追加検査	58 (13)	31 (7)
PET-CTにより特定された二次性原発腫瘍	—	5 (NA)	5 (NA)

- PET-CTの実施後、56例(14%)で診断が不適切なものから適切なものへと変更された

*切除予定290例、[†]転移41例、良性17例。

Ghaneh et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4008

4008: PET-PANC試験: 膵癌が疑われる患者の診断および管理におけるFDG PET/CTの診断精度および臨床的価値を評価する多施設共同前向き試験 – Ghaneh P, et al

主な結果(続き)

	全患者		PDAC		PDAC + 切除	
	核医学	臨床腫瘍学	核医学	臨床腫瘍学	核医学	臨床腫瘍学
増分費用、£	-645	-912	-639	-906	-1275	-1542
増分QALY	0.0157		0.0119		0.0175	
得られた増分費用効果費(ICER)(費用/QALY)	PET-CT優位					

結論

- FDG PET/CTの実施は膵癌の診断において有意な有益性を示す
- FDG PET/CTは患者の病期分類および管理に影響し、手術予定済みの患者の切除を阻止した
- FDG PET/CTは英国国民保健サービス(NHS)に対する現在の償還率で費用効率が高かった

4019: 切除不能膵癌(PC)患者におけるガリニセルチブ+ゲムシタビン(GG)とゲムシタビン+プラセボ(GP)を比較評価する第II相二重盲検試験

– Melisi D, et al

研究の目的

- 切除不能膵癌患者において、ガリニセルチブ+ゲムシタビン併用療法またはプラセボ+ゲムシタビン併用療法を実施した時の有効性と安全性を比較評価すること

主要な患者選択基準

- 評価可能な膵ADC(RECIST基準 v1.1に基づく)、ECOG PSスコアが ≤ 2
- 局所進行(ステージII~III)または転移性(ステージIV)
- 根治的切除不可
(n=156)

無作為化
2:1

ガリニセルチブ* PO 150 mg
bid + ゲムシタビン†
(n=104)

PD

層別化

- ECOGのPSスコア(0 vs 1 vs 2)
- 診断ステージ(II~III vs IV)
- ゲムシタビン投与歴(アジュバント/ネオアジュバント vs 未治療)
- 試験実施施設

プラセボ + ゲムシタビン†
(n=52)

PD

主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

- PFS、ORR、PK
- 安全性、バイオマーカー

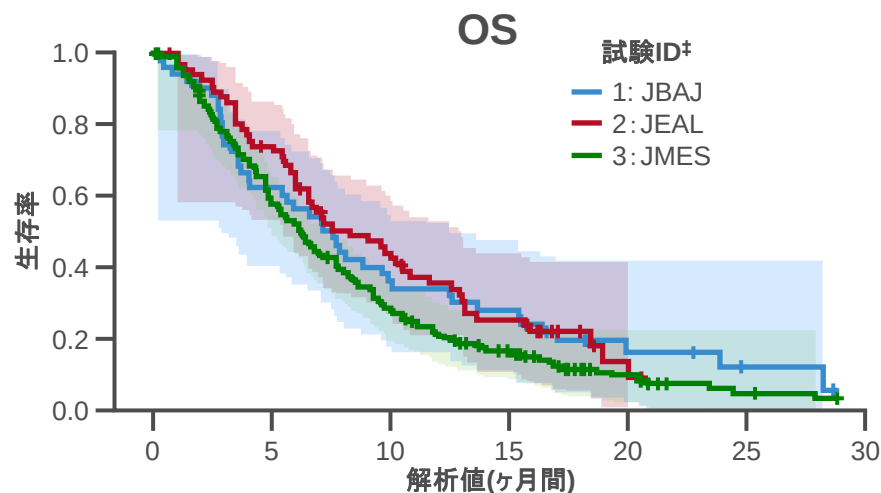
*1サイクル=14日間投与/14日間休薬で計3サイクル、
↑ラベルに従って投与。

Melisi et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4019

4019: 切除不能膵癌(PC)患者におけるガリニセルチブ+ゲムシタビン(GG)とゲムシタビン+プラセボ(GP)を比較評価する第II相二重盲検試験 – Melisi D, et al

主な結果

STRONG、病歴データから借用*	ITT患者	死亡	HR	生存期間中央値、(ヶ月)	HR (95% CI)	(HR <1の) 確率†
ガリニセルチブ + ゲムシタビン	104	78	0.018	8.9	0.80 (0.60, 1.09)	0.92
ゲムシタビン + プラセボ	52	43	0.023	7.1	-	-



試験ID‡	N	イベント	打ち切り時点	mOS (95% CI)
JBAJ	52	43	9	7.6 (4.0, 9.9)
JEAL	67	52	15	8.3 (6.1, 10.8)
JMES	282	245	37	6.3 (5.4, 7.0)

*病歴データから借用した事象発生件数は最大50件、

†HR <1の確率が≥0.85であれば、結果が良好と認められる、

‡対照群はこれら病歴研究からのデータで補完した。

Melisi et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4019

4019: 切除不能膵癌(PC)患者におけるガリニセルチブ+ゲムシタビン(GG)とゲムシタビン+プラセボ(GP)を比較評価する第II相二重盲検試験

– Melisi D, et al

主な結果(続き)

- 調整済みPFSのHR (95% CI) は0.78 (0.54, 1.13)であった。
- 治験薬投与(ガリニセルチブ+ゲムシタビン vs ゲムシタビン+プラセボ)との関連があったかもしれない最も頻発したグレード3/4のAEは、貧血(7.8 vs 13.5%)、好中球減少症(32.0 vs 26.9%)、血小板減少症(7.8 vs 9.6%)であった
- CA19-9の減少が50%を上回ったのはガリニセルチブ+ゲムシタビン群では46%、これに比してゲムシタビン+プラセボ群では43%であった
 - TGF β 1の減少が50%を上回ったのは43%と41%であった
- TGF β 1およびCA19-9の減少は、OSの改善と関連していた

結論

- 膵癌患者においてガリニセルチブ+ゲムシタビンを併用投与した時には、ゲムシタビン+プラセボの併用投与と比較してOSおよびPFSの改善を認め、管理可能な毒性プロファイルが示された
- この試験は、過去のデータで補強された、最新の対照群の生存データの拡大に基づく、per-protocol解析対象集団における前向き試験である
- TGF β 1値が低下した患者には、ガリニセルチブを用いた治療による恩恵がさらに高まる可能性がある

神經內分泌腫瘤

4005: 第III相試験 (NETTER-1) : ^{177}Lu -DOTATATE

治療を受けた中腸神経内分泌腫瘍患者における有効性と安全性の結果

– Strosberg J, et al

研究の目的

- 進行中腸NET患者において、 ^{177}Lu -Dotatate + オクトレオチドLAR 30 mgの併用投与と、オクトレオチドLAR 60 mgの単独投与の有効性と安全性を比較評価すること

主要な患者選択基準

- 転移性/局所進行、手術不能、組織学的に証明された、SSTR⁺の中腸NET
- Ki67インデックス $\leq 20\%$ (グレード1~2)
- オクトレオチドLAR 20–30mg q3–4w*投与中のPD
- カルノフスキー PSが ≥ 60 (n=230)

主要エンドポイント

- PFS (RECIST規準 v1.1に基づく)

*承認適応内使用、†高用量 (承認適応症外使用)。



副次的エンドポイント

- ORR、OS、TTP
- 安全性、QoL

Strosberg et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4005

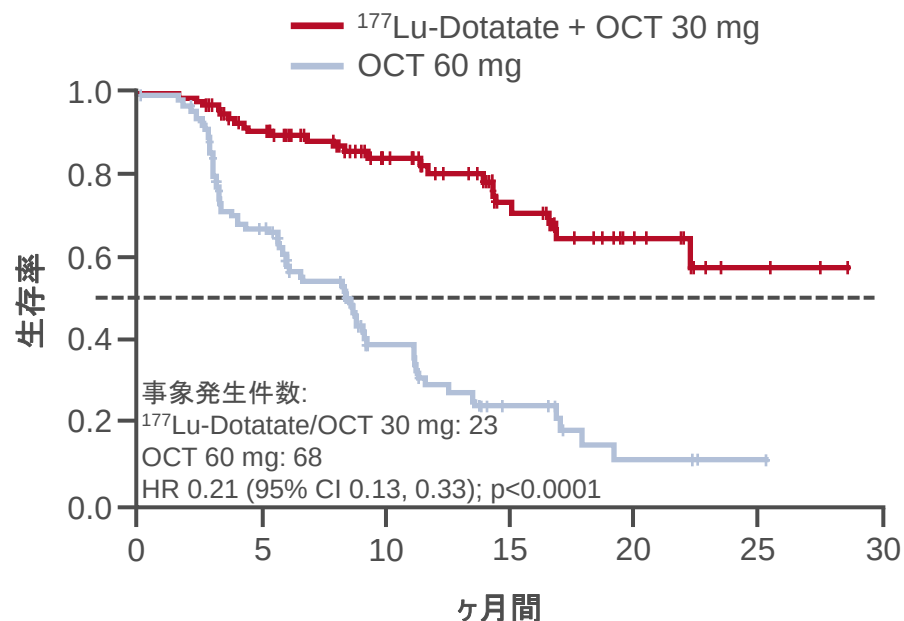
4005: 第III相試験 (NETTER-1) : ^{177}Lu -DOTATATE

治療を受けた中腸神経内分泌腫瘍患者における有効性と安全性の結果

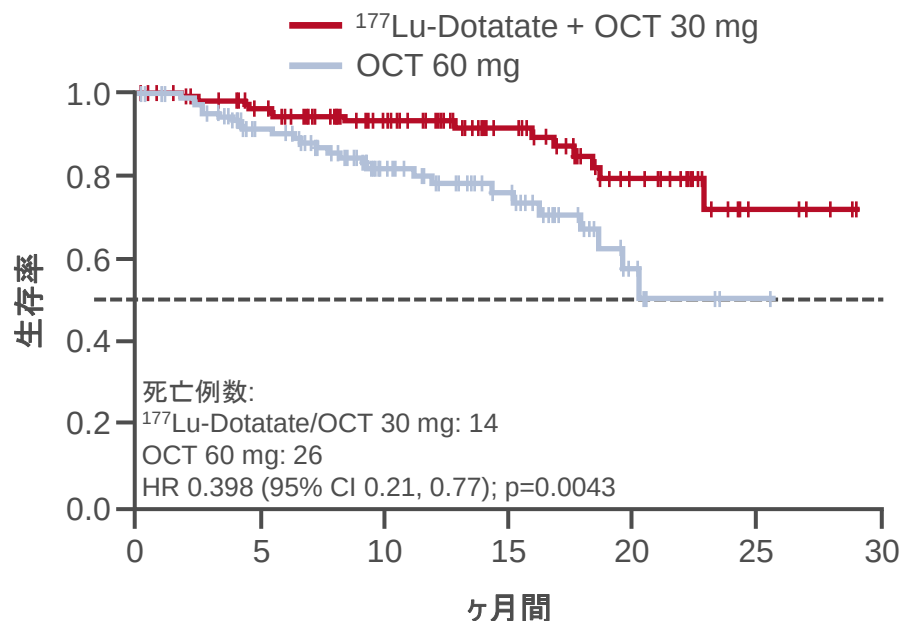
– Strosberg J, et al

主な結果

PFS



OS



	177-Lu-Dotatate + OCT 30 mg (n=101)	OCT 60 mg (n=100)
ORR、%(95% CI)	18 (10, 25)	3 (0, 6)
P値	0.0008	

OCT: オクトレオチドLAR。

Strosberg et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4005

4005: 第III相試験 (NETTER-1) : ^{177}Lu -DOTATATE

治療を受けた中腸神経内分泌腫瘍患者における有効性と安全性の結果

– Strosberg J, et al

主な結果 (続き)

非血液学的AE、%	^{177}Lu -Dotatate + OCT 30 mg (n=111)		OCT 60 mg (n=110)	
	全てのグレード	グレード3~4	全てのグレード	グレード3~4
血小板減少症	25	2	1	0
リンパ球減少症	18	9	2	0
貧血	14	0	5	0
白血球減少症	10	1	1	0
好中球減少症	5	1	1	0

結論

- 進行中腸NET患者において ^{177}Lu -Dotatate＋オクトレオチドLAR 30 mgを併用投与した時には、オクトレオチドLAR 60 mgを単剤投与した時よりも、PFSおよびORRが有意に改善した
- ^{177}Lu -Dotatateは良好な安全性プロファイルを示し、臨床的な重要な所見は報告されなかった
- ^{177}Lu -Dotatateは、治療選択肢の少ない、SSA中に進行を認めた患者に対し、重要な治療的有用性を示す

4020: 異なる部位に発生した低分化型神経内分泌癌を区別するためのゲノムプロファイリング – Bergsland EK, et al

研究の目的

- 異なる部位に発生した肺外低分化型NET (GEP-NET)におけるゲノム変化について、SCLCと比較評価すること。

試験デザイン

- Foundation Medicineのデータベース(2012年2月～2011年11月)で特定されたNET患者976例のゲノムプロファイリング
- ハイブリダイゼーションでキャプチャされ、アダプターをライゲーションしたライブラリーを用いて、2つの異なるアッセイ間で92個の癌関連遺伝子に対して平均で600Xをカバーした
- 全種類のゲノム変化が特定された
- グループ1 (n=274): 病理学者(1)がGEP-NET患者368例中274例のデータを解析した:
 - 膵123例、結腸92例、「その他のGI」(食道、胃、小腸)59例。さらにSCLC患者593例と比較した
- グループ2 (n=159): 病理学者(2)が次に159個の標本について検討した
 - 膵91例、直腸結腸51例、「その他のGI」17例
 - より厳しい基準を用いて、NECについて大細胞と小細胞を区別した
- 解析はn>30に限定された

4020: 異なる部位に発生した低分化型神経内分泌癌を区別するためのゲノムプロファイリング – Bergsland EK, et al

主な結果

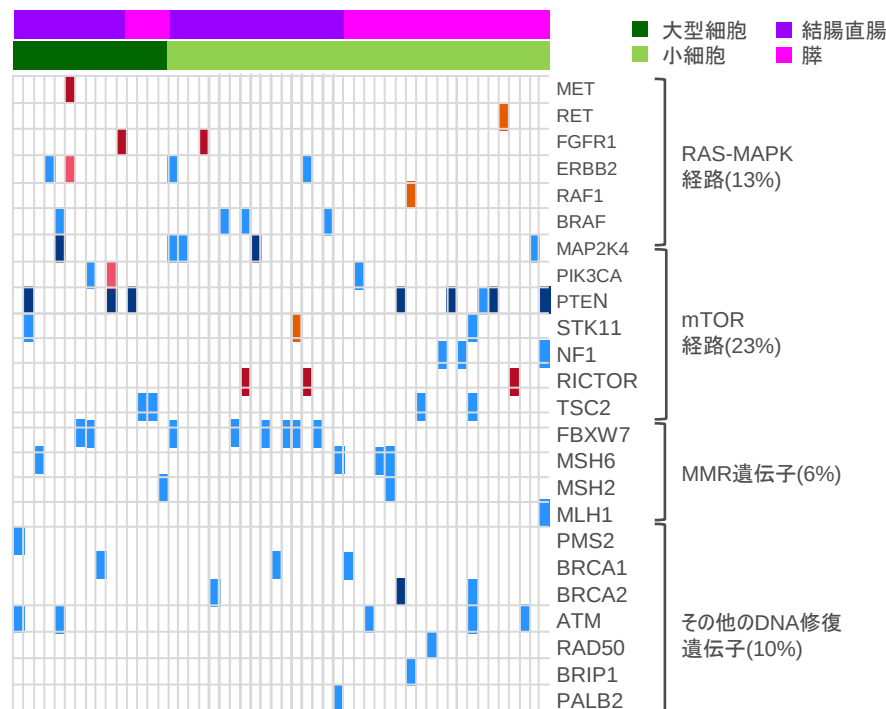
%	SCLC	膵		CRC		その他のGI
	(n=593)	グループ 1(n=123)	グループ 2(n=91)	グループ 1(n=92)	グループ 2(n=51)	グループ 1(n=59)
TP53	90	18 S*, C*, O*	15 S*, C*	59 S*, P*	67 S*, P*	49 S*, P*
RB1	67	10 S*, C*	11 S*, C*	34 S*, P*	47 P*	29 S*
APC	2	3 C*	2 C*	47 S*, P*, O*	45 S*, P*	8 C*
CDKN2A	3	21 S, C*	22 S*, C*	5 P*, O*	2 P*	25 S*, C*
KRAS	4	7 C*	7 C*	37 S*, P*, O*	39 S*, P*	3 C*
MEN1	1	33 S*, C*, O*	29 S*, C*	3 P*	0 P*	2 P*
CDKN2B	1	16 S*, C*	18 S*	1 P*, O*	2	19 S*, C*
CCNE1	4	2 O*	2	1 O*	2	17 S*, P*, C*
DAXX	0	20 S*, C*, O*	14 S*	0 P*	0	0 P*
FBXW7	3	1 C*	0 C*	14 S*, P*	16 S*, P*	5

*SCLC(S)、膵(P)、結腸直腸(C)およびその他のGI(O)との比較で統計学的に有意。

Bergsland et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 4020

4020: 異なる部位に発生した低分化型神経内分泌癌を区別するためのゲノムプロファイリング – Bergsland EK, et al

主な結果(続き)



結論

- GEP-NETにおいては、SCLCおよびその他の場合と遺伝子変化が異なる
 - GEP-NET治療は部位特異的なものであり、SCLCに対する治療とは異なるものと考えられる
- 「すぐに活性を示す可能性がある」変異をかなり多くのGEP-NET患者に認め、生殖細胞系列検査の可能性を有する