GIスライドデッキ2017

以下の会議で発表された特定の抄録:







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、2017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2017年消化器癌シンポジウムに重点を置いており、英語、フランス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 Phillippe Rougier Thomas Seufferlein (ESDO運営委員会)



欧州消化器腫瘍学会

ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2017年)

結腸直腸癌

Eric Van Cutsem教授 ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

Wolff Schmiegel教授 ドイツ、ボーフム、フール大学、医学部

Thomas Gruenberger教授 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 ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、消化器癌

Thomas Seufferlein教授 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 フランス、ナント、ナント大学病院

Côme Lepage教授 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 ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

Thomas Seufferlein教授 ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科 I







用語集

GBC

胆囊癌

1L 2L AE AJCC ALT AST BICR bid BMI BOR BSC CA 19-9 CI CISH CR CRC CT DCR DFS dMMR DOR ECC ECOG ENETS EQ-5D ERUS ESMO	第第年前の対対のでは、1950年のでは	GEJ GEP GEMOX GGT GI Gy HBV HCC HCV HER2 HR ICC IHC IR ITT iv mCRC MMR-P MRI MSI-H NA NCI NCCN NE NET NR	胃胃がアープラーゼ 胃腸シタビンルトランエラーゼ 胃腸シタミルトランスフェラーゼ 月間の アーグルクミルと の力の の力の の力の の力の の力の の力の の力の の力	pCR PD PD-L1 PET (m)PFS po PR PRO PS q(2/3/4) w QLQ-C30 QoL R R0/1 (m)RECIST ための RT SAE SBRT SD SF-36 SUV TACE TML TRAE TTR VAS	病理学的完全奏効 病勢進行 プログラムア・リガンド1 陽中央値) 展増ロ分素を表している。 一位の大力を表する。 一位の一位の一位の一位の一位の一位の一位の一位の一位の一位の一位の一位の一位の一
	欧州臨床腫瘍 学会	NS	有意差なし	VAS	ビジュアル・アナログ・スケール
	(修正)ロイコボリン+	od	1日1回	VEGF	血管内皮 増殖因子
	5-フルオロウラシル+オキサリプラチン	ORR	全/客観的奏効率		

全生存期間(中央値)

(m)OS

目次

•	胃•食道癌	6
•	膵・小腸・肝胆道癌	<u> 26</u>
	- 膵癌	<u>27</u>
	- 肝細胞癌	<u>34</u>
	- 胆道癌	<u>46</u>
	- 神経内分泌腫瘍	<u>51</u>
•	結腸•直腸•肛門癌	<u>57</u>
	- 結腸直腸癌	<u>58</u>
		81

胃·食道癌

研究の目的

• 食道およびGEJ癌患者において、後続治療の方向性を決定するための、PET画像を用いた化学療法 に対する早期奏効の判定の実施について評価すること

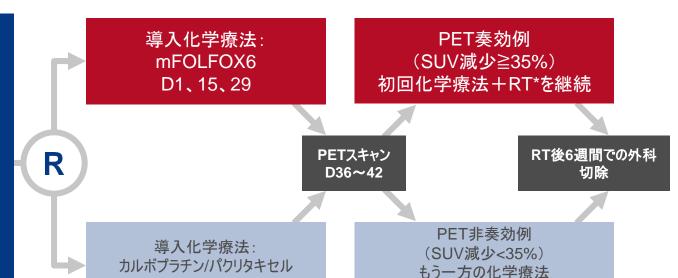
主要な患者選択基準

- 細胞学的検査で確定診断された食道癌
- 第7版AJCC分類: T1N1~3またはT2~4 Any N
- ベースラインPET/CTで腫瘍の SUV max値が≥5
- 切除可能、かつRT照射野内 に包含可能な腫瘍
- ECOGのPSスコアが0~1

(n = 257)

主要エンドポイント

PET非奏効例のpCR率



副次的エンドポイント

PET非奏効例における8ヶ月PFS

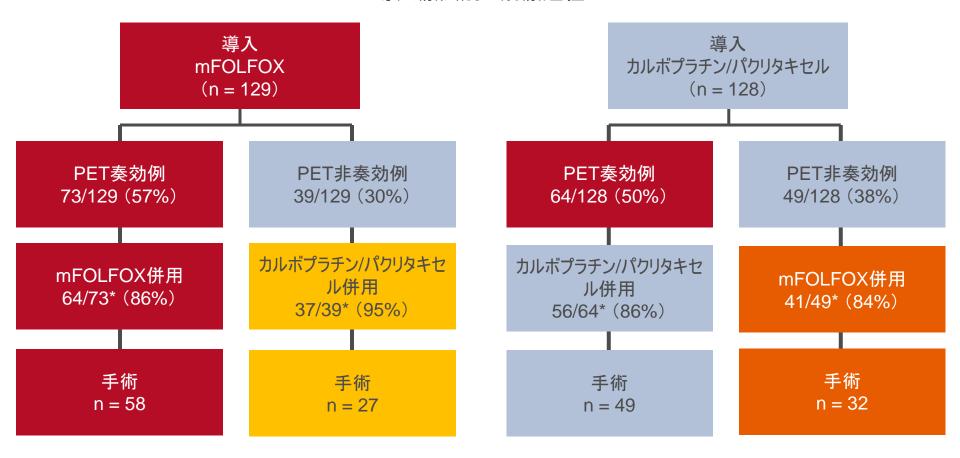
D1, 8, 22, 29

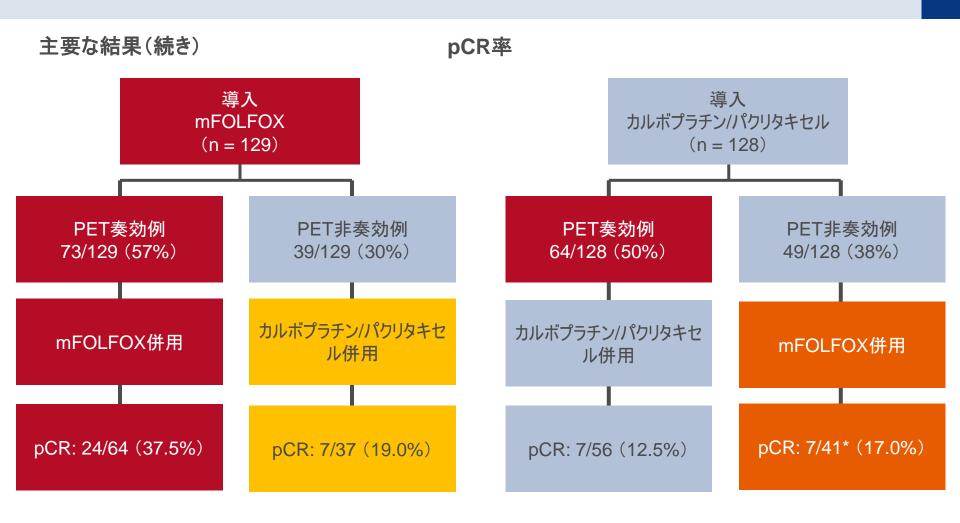
- 導入療法群間でのPET奏効の比較
- 導入療法群間、PET奏効例群・非奏効例群間でのpCR、PFS、OSの比較

+ RT*に移行

主な結果

導入療法別の治療過程





サブグループ	n/N	pCR率、%(95%CI)
PET非奏効例	14/78	18.0 (10, 28)
PET奏効例	31/120	26.0 (18, 35)
mFOLFOX6導入	31/101	31.0 (22, 41)
カルボプラチン/パクリタキセル導入	14/97	14.4 (8, 23)
全患者	45/198	22.7 (17, 29)

主要な結果(続き)

治療と少なくとも関連している可能性のあるグレード3以上のAE

いずれかの群で5%を 上回って発生した AE、%	導入 mFOLFOX (n = 118)	導入カルボプラチン/パクリタ キセル (n = 119)	全体 (n = 237)
貧血	5	7	6
好中球減少症	11	14	13
血小板減少症	5	8	7
嚥下障害	5	6	6
悪心	8	9	8
疲労	9	3	6
食欲不振	6	3	4
脱水	4	5	5

結論

- 食道およびGEJ癌患者においては、短期間の導入化学療法の施行後にPET画像を利用することで、 術前化学放射線療法の施行中に奏効不良例を特定し、代替化学療法に切り替えるという方法が実 行可能である。
- 本治療計画によるpCRは、PET非奏効例として特定された患者では18%、mFOLFOXによる導入療法および併用RTを受けた患者では38%であった。
- PET画像を利用することで、集学的治療を個別化できるようになる。また予後の改善にもつながる可能性がある

研究の目的

• 第III相ONO 12試験において、進行胃癌を対象に、標準化学療法無効後のサルベージ治療としてニボルマブを投与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 ニボルマブ3 mg/kg iv g2w* PD/毒性 (n = 330)切除不能な進行または再発性の胃 またはGEJ癌 層別化 組織学的検査による確定診断 国(日本 vs. 韓国 vs. 台湾) R 標準的治療による2種以上のレジメ ECOGのPSスコア(0 vs. 1) 2:1 ンに対する無効/忍容性不良歴 転移臓器数(<2 vs. ≥2) • 年齢 ≥20歳 ECOGのPSスコアが0~1 プラセボ PD/毒件 (n = 163)(n = 493)

主要エンドポイント

OS(ITT解析対象集団)

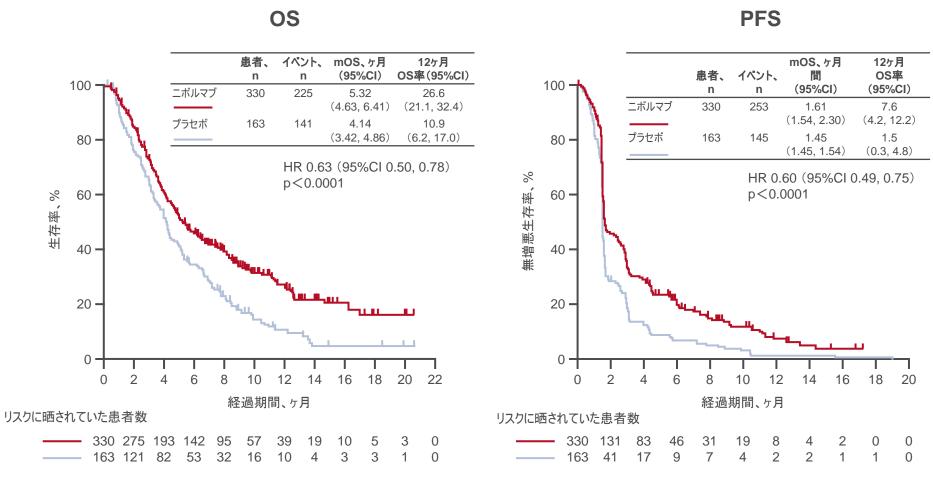
*臨床的恩恵があり、かつ治験薬への忍容性がみられる場合には、 RECIST v1.1の定める初回PDの判定後にも投与の継続が認められた

副次的エンドポイント

PFS、BOR、ORR、TTR、DoR、DCR、安全性、バイオマーカー

Kang Y-K, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 2

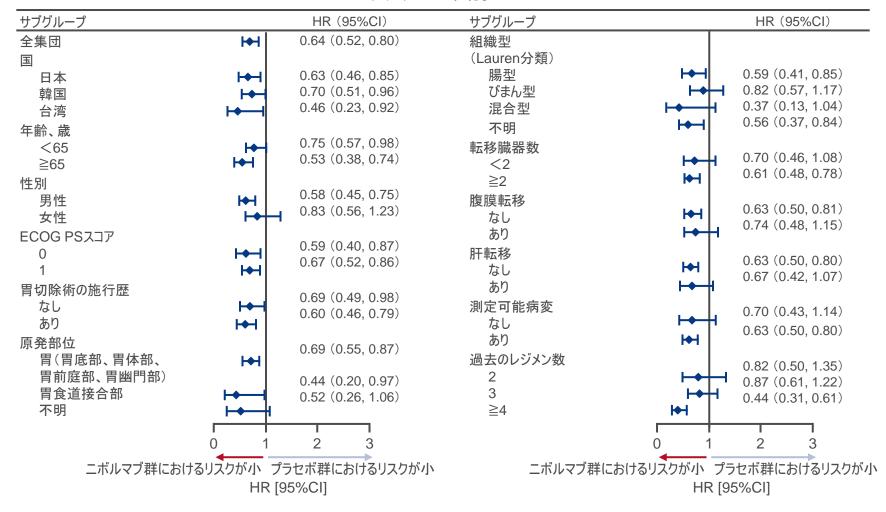
主な結果



Kang Y-K, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 2

主要な結果(続き)

サブグループ別OS



Kang Y-K, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 2

指標	ニボルマブ 3 mg/kg(n = 268)	プラセボ (n = 131)
ORR、n(%) 95% CI P値	30 (11.2) 7.7, 15.6 <0.0001	0 0, 2.8 —
BOR, n (%) CR PR SD PD	0 30 (11.2) 78 (29.1) 124 (46.3)	0 0 33 (25.2) 79 (60.3)
DCR、n(%) 95% CI P値	108 (40.3) 34.4, 46.4 0.0036	33 (25.2) 18.0, 33.5 —
TTR中央値、ヶ月(範囲)	1.61 (1.4–7.0)	_
DoR中央値、ヶ月(95%CI)	9.53 (6.14, 9.82)	_
腫瘍縮小率、%	37.3	12.4

患者、n (%)	ニボルマブ 3 mg/kg(n = 330)		プラセボ (n = 161)	
	全てのAE	グレード3/4	全てのAE	グレード3/4
AE SAE 投与中止につながったAE 投与延期につながったAE	300 (90.9) 131 (39.7) 23 (7.0) 63 (19.1)	137 (41.5) 91 (27.6) 13 (3.9) 40 (12.1)	135 (83.9) 75 (46.6) 12 (7.5) 27 (16.8)	63 (39.1) 47 (29.2) 9 (5.6) 17 (10.6)
致死的AE	35 (10.6)	25 (1	5.5)
全てのTRAE 重篤なTRAE 投与中止につながったTRAE 投与延期につながったTRAE	141 (42.7) 33 (10.0) 9 (2.7) 25 (7.6)	34 (10.3) 21 (6.4) 4 (1.2) 14 (4.2)	43 (26.7) 8 (5.0) 4 (2.5) 2 (1.2)	7 (4.3) 4(2.5) 3 (1.9) 1 (0.6)
致死的TRAE	5 (1.5)	2 (1	.2)

ニボルマブを投与した患者の2%超で	ニボルマブ 3 mg/kg(n = 330)		プラセボ (n = 161)	
発生したTRAE、n(%)	全てのAE	グレード3/4	全てのAE	グレード3/4
掻痒	30 (9.1)	0	9 (5.6)	0
下痢	23 (7.0)	2 (0.6)	3 (1.9)	0
発疹	19 (5.8)	0	5 (3.1)	0
疲労	18 (5.5)	2 (0.6)	9 (5.6)	2 (1.2)
食欲低下	16 (4.8)	4 (1.2)	7 (4.3)	1 (0.6)
悪心	14 (4.2)	0	4 (2.5)	0
倦怠感	13 (3.9)	0	6 (3.7)	0
AST増加	11 (3.3)	2 (0.6)	3 (1.9)	0
甲状腺機能低下症	10 (3.0)	0	1 (0.6)	0
発熱	8 (2.4)	1 (0.3)	3 (1.9)	0
ALT增加	7 (2.1)	1 (0.3)	1 (0.6)	0

結論

- ニボルマブは進行胃癌患者における第三選択以降の治療として、有効性と安全性を示した
- プラセボと比較して、ニボルマブは優れたOSおよび奏効率を示し、忍容性も良好であった

3: 胃/胃食道接合部(GEJ)腺癌に対するラムシルマブの有効性と安全性についての第Ⅲ相国際試験2件における年齢サブグループ間での評価 – Muro K, et al

研究の目的

• ラムシルマブの有効性と安全性について、REGARD試験およびRAINBOW試験の年齢サブグループ間で評価すること

R

R

主要な患者選択基準 (REGARD)

• 進行胃癌

ラムシルマブ 8 mg/kg q2w + BSC (n = 238)

プラセボ q2w + BSC (n = 117)

ラムシルマブ 8 mg/kg D1、15 + パクリタ キセル 80 mg/m² D1、8、15 (n = 330)

プラセボ D1、15 + パクリタキセル 80 mg/m² D1、8、15 (n = 335)

主要な患者選択基準 (RAINBOW)

• 進行胃癌

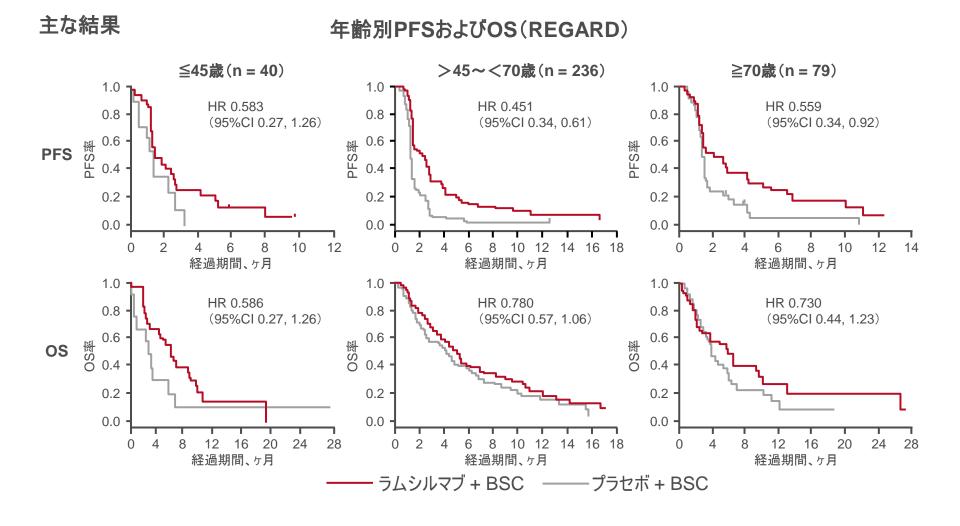
エンドポイント

年齢サブグループ (≦45歳、>45~<70歳、≧70歳、≧75歳 [≧70歳のサブグループ])別OS、PFS、安全性 PD/毒性

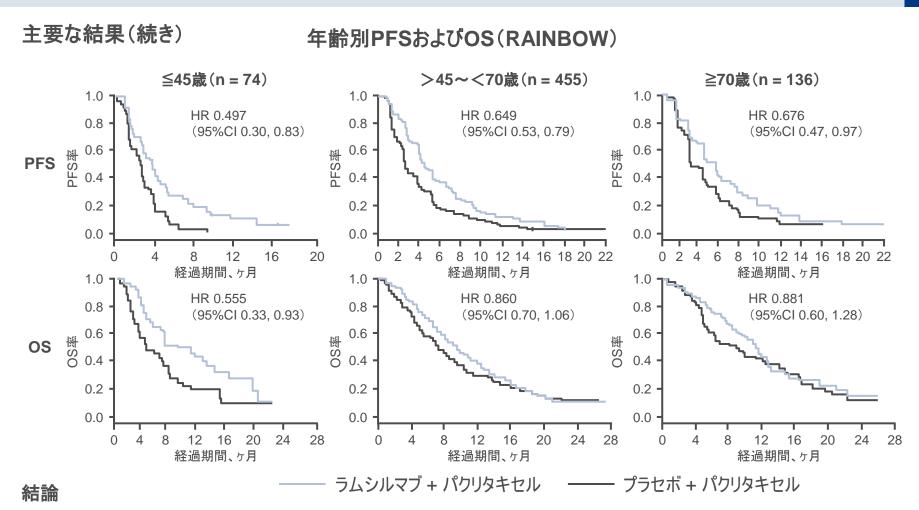
PD/毒性

Muro K, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 3

3: 胃/胃食道接合部(GEJ)腺癌に対するラムシルマブの有効性と安全性についての第III 相国際試験2件における年齢サブグループ間での評価 – Muro K, et al



3: 胃/胃食道接合部(GEJ)腺癌に対するラムシルマブの有効性と安全性についての第III 相国際試験2件における年齢サブグループ間での評価 – Muro K, et al



 REGARDおよびRAINBOWの両試験において、若年および高齢集団ではラムシルマブ投与の恩恵を明確に認め、 毒性プロファイルについてはどの年齢層でも同様であった 4: フルオロピリミジン/プラチナ製剤を含むレジメン(RADPAC)施行後の進行歴を有する胃癌患者においてパクリタキセルの投与をRAD001の併用下/非併用下で比較検討する第 III相多施設共同二重盲検無作為化試験 – AI-Batran S-E, et al

研究の目的

• RADPAC試験においてフルオロピリミジン/プラチナ製剤を含むレジメン施行後の進行歴を有する胃癌患者において、RAD001とパクリタキセルの併用投与を評価すること

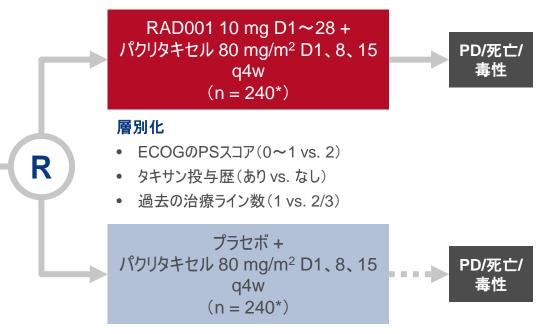
主要な患者選択基準

- 手術不能な再発性または転移性の 胃またはGEJの腺癌
- フルオロピリミジン/プラチナ製剤による レジメンが無効
- 1~3ラインの治療歴
- ECOGのPSスコアが0~2

 $(n = 480^*)$

主要エンドポイント

OS



副次的エンドポイント

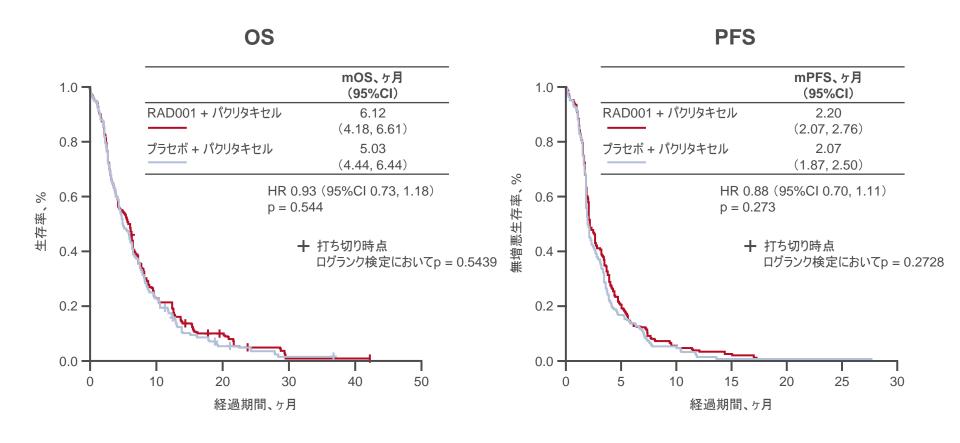
PFS、ORR、安全性

Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 4

^{*}登録症例数の少なさにより、早期に募集中止

4: フルオロピリミジン/プラチナ製剤を含むレジメン(RADPAC)施行後の進行歴を有する胃癌患者においてパクリタキセルの投与をRAD001の併用下/非併用下で比較検討する第 III相多施設共同二重盲検無作為化試験 – AI-Batran S-E, et al

主な結果



4: フルオロピリミジン/プラチナ製剤を含むレジメン(RADPAC)施行後の進行歴を有する胃癌患者においてパクリタキセルの投与をRAD001の併用下/非併用下で比較検討する第 III相多施設共同二重盲検無作為化試験 – AI-Batran S-E, et al

主要な結果(続き)

患者の5%以上で発生したグレード3~5のAE、n(%)	RAD001 + パクリタキセル (n = 143)	プラセボ + パクリタキセル (n = 147)
貧血	18 (13)	18 (12)
好中球減少症	10 (7)	10 (7)
口腔粘膜炎	19 (13)	1 (1)
下痢	9 (6)	5 (4)
呼吸困難	9 (6)	5 (4)
疲労	10 (7)	14 (10)
全般的な健康状態の悪化	15 (11)	12 (8)
感染症	10 (7)	11 (8)
悪心	7 (5)	10 (7)
疼痛	10 (7)	13 (9)

結論

- パクリタキセルの単剤投与と比較して、RAD001とパクリタキセルを併用投与することによる転帰の改善はみられなかった
- タキサン治療歴を有する患者のサブグループでは、RAD001の追加投与による活性がいくらか認められた

Al-Batran S-E, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 4

膵•小腸•肝胆道癌

膵•小腸•肝胆道癌

膵癌

227: 局所進行転移性膵癌(LAMPC)における治験薬(IA)を用いた第Ⅱ相試験(Ph2t)の結果と第Ⅲ相試験(Ph3t)の結果の相関性に関する検討 – Tang M, et al

研究の目的

進行転移性膵癌における第Ⅱ相試験を再評価することにより、第Ⅱ相から第Ⅲ相への試験の進行に関連する指標を特定するとともに、第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の結果の相関性について判断すること

方法

 MedlineおよびClinicalTrials.govを利用して、進行転移性膵癌における1L全身治療を評価した第II 相試験について検索した

243件が第11相試験の記録として特定された

199件の文献にアクセスした

148件の試験が対象 となった <u>(患者数75</u>05例)

44件の抄録は除外された

51件の文献は除外された

- 23件は1Lではなかった
- 13件はデータが不十分であった
- 5件は膵癌ではなかった
- 5件は第II相ではなかった
- 4件は報告が重複していた
- 1件は全身療法ではなかった

227: 局所進行転移性膵癌(LAMPC)における治験薬(IA)を用いた第Ⅱ相試験(Ph2t)の結果と第Ⅲ相試験(Ph3t)の結果の相関性に関する検討 – Tang M, et al

主な結果

- 1978~2015年までの第Ⅱ相試験148件が特定された
 - 180群7505例
 - 25件(16.9%)が多群試験
 - 18件(12.2%)が無作為化比較対照試験
 - 37件(25%)が生物学的製剤を評価
 - 予後因子に関する報告は限定的
- 68.9%の試験で主要エンドポイントを定義
 - 41.2%がORR
 - 15.5%がPFS
 - 10.1%がOS
 - 2.0%が臨床的恩恵
- 第II相試験の結果
 - 55.4%が治験責任医師によって成功したと報告されていた
 - 26.4%が目標とする効果量を規定、達成していた
 - 14.9%が第Ⅲ相試験に進んでいた

227: 局所進行転移性膵癌(LAMPC)における治験薬(IA)を用いた第II相試験(Ph2t)の結果と第III相試験(Ph3t)の結果の相関性に関する検討 – Tang M, et al

主要な結果(続き)

目標とする効果量の達成、および第Ⅱ相試験の結果と第Ⅲ相試験の関連性

第Ⅱ相試験で事前規定された	治験責任医師によって判定された第Ⅱ相試験 の結果		第Ⅲ相試験の実施	
目標とする効果量、n(%)	否定的 (n = 66)	肯定的 (n = 82)	なし (n = 126)	あり (n = 22)
目標とする効果量達成	6 (9.1)	33 (40.2)	30 (23.8)	9 (40.9)
目標とする効果量未達成	36 (54.6)	19 (23.2)	51 (40.5)	4 (18.2)
目標とする効果量の規定なし	21 (31.8)	27 (32.9)	40 (31.8)	8 (36.4)
目標とする効果量が不明瞭	3 (4.6)	3 (3.7)	5 (4.0)	1 (4.6)

Tang M, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 227

227: 局所進行転移性膵癌(LAMPC)における治験薬(IA)を用いた第II相試験(Ph2t)の結果と第III相試験(Ph3t)の結果の相関性に関する検討 – Tang M, et al

主要な結果(続き)

第Ⅲ相試験への進行と関連する指標

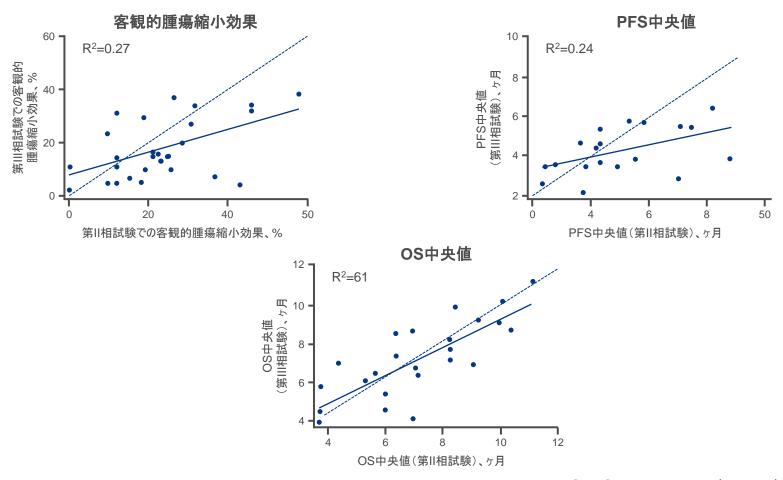
指標、n (%)	第Ⅲ相試験の 実施なし	第Ⅲ相試験 実施	P値
ECOGのPSスコアが0~1の患者	114 (78.9)	19 (84.7)	0.26
局所進行癌のみの患者	119 (16.2)	20 (22.0)	0.14
第川相試験の平均症例数	126 (49.0)	22 (60.5)	0.19
客観的腫瘍縮小効果の平均	126 (17.6)	22 (23.7)	0.05
平均患者募集期間、ヶ月	101 (25.3)	19 (17.3)	0.03
非無作為化試験	111 (88.1)	19 (86.4)	0.82
無作為化試験	15 (11.9)	3 (13.6)	0.02
目標とする効果量未達成/規定なし	96 (76.2)	13 (59.1)	0.10
目標とする効果量達成	30 (23.8)	9 (40.9)	0.10

Tang M, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 227

227: 局所進行転移性膵癌(LAMPC)における治験薬(IA)を用いた第II相試験(Ph2t)の結果と第III相試験(Ph3t)の結果の相関性に関する検討 – Tang M, et al

主要な結果(続き)

● 第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験において、27種の治験薬が評価されていた



Tang M, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 227

227: 局所進行転移性膵癌(LAMPC)における治験薬(IA)を用いた第Ⅱ相試験(Ph2t)の結果と第Ⅲ相試験(Ph3t)の結果の相関性に関する検討 – Tang M, et al

結論

- 第II相での進行転移性膵癌に関する試験は、NCIの勧告に適合しなかった
 - 予後因子の報告に一貫性がない
 - ベースライン時の予後因子の不均一性
 - バイオマーカーの標的が十分な試験はわずか
 - 早期試験での統計報告が不十分
 - 一 治験責任医師による成功の報告または第Ⅲ相試験への進行は、統計的に目標とする効果量の達成とは相関しない
- 進行転移性膵癌を対象とした試験の成功例が限られていることは、これらの結果によって説明できると 考えられる

膵•小腸•肝胆道癌

肝細胞癌

223: 肝細胞癌(HCC)における移植への橋渡しとして、個別化された体幹部定位放射線療法(SBRT)とDEBDOXビーズを用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)を比較検討する第II相無作為化試験 – Nugent FW, et al

研究の目的

 肝細胞癌における移植への橋渡しとして、体幹部定位放射線療法(SBRT)と肝動脈化学塞栓療法 (TACE)を比較評価すること

主要な患者選択基準

- 肝移植の適応
- ミラノ基準を満たす
- 腫瘍が2個以下
- Child-Pugh分類A/B(<9)
- ビリルビン<3.0mg/dL
- 血液学的パラメータが十分である

(n = 30)

主要エンドポイント

• 残存/再発疾患を認めるまでの期間



SBRT

IRによる基準マーカーの設置、5種の治療を外来で隔日に実施、治療対象肝体積および合併症のリスクを限定的にするよう線量を決定、計40~50Gyを5分割照射(n = 13)

TACE

2つの治療は1ヶ月空けて実施された DEBDOX®ビーズ:各回2バイアル、最大ドキソル ビシン量100 mg/回 (n = 17)

副次的エンドポイント

毒性、QoL、放射線学的および 病理学的奏効

Nugent FW, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 223

223: 肝細胞癌(HCC)における移植への橋渡しとして、個別化された体幹部定位放射線療法(SBRT)とDEBDOXビーズを用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)を比較検討する第II相無作為化試験 – Nugent FW, et al

主な結果

グレード2以上の毒性、n	SBRT SBRT後2週間で追跡調査 (n = 13)	TACE TACEを2回実施後追跡調査 (n = 17)
食欲不振	0	5
疲労	0	6
悪心	3	5
疼痛	0	5
門脈本幹塞栓	0	1*
肝梗塞	0	1*

223: 肝細胞癌(HCC)における移植への橋渡しとして、個別化された体幹部定位放射線療法(SBRT)とDEBDOXビーズを用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)を比較検討する第II相無作為化試験 – Nugent FW, et al

主要な結果(続き)

生活の質

SF-36質問票、 ベースラインからの変化	SBRT (n = 12)	TACE (n = 17)
身体的健康の領域	$-0.7\pm7.4 \text{ (n = 12)}$ (95%CI -5.4, 4.1)	$-2.7\pm4.3 \text{ (n = 15)}$ (95%CI -5.1, -0.3)
メンタルヘルスの領域	$-0.6\pm9.0 (n = 12)$ (95%CI -6.3, 5.1)	$-2.6\pm4.6 \text{ (n = 15)}$ (95%CI -5.1, -0.0)

223: 肝細胞癌(HCC)における移植への橋渡しとして、個別化された体幹部定位放射線療法(SBRT)とDEBDOXビーズを用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)を比較検討する第II相無作為化試験 – Nugent FW, et al

主要な結果(続き)

残存/再発疾患を認めるまでの期間

	SBRT (n = 13)	TACE (n = 17)
残存疾患を認めた患者、n(%)	0	2 (24)
最終治療日から残存疾患を認めた日まで の期間、日	N/A	中央値:83 範囲:50~141

移植データ

TACE: 移植6件、3件に残存疾患

- SBRT: 移植5件、2件に残存疾患

223: 肝細胞癌(HCC)における移植への橋渡しとして、個別化された体幹部定位放射線療法(SBRT)とDEBDOXビーズを用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)を比較検討する第II相無作為化試験 – Nugent FW, et al

結論

- Child-Pugh分類A/Bの患者に移植への橋渡しとして実施した場合、治療対象病変のコントロールの点では、SBRTおよびTACEは同等である
- SBRTの方が急性毒性が少なく、良好なQoLが得られる可能性がある

研究の目的

• ニボルマブを投与した進行HCC患者における安全性、有効性、探索的バイオマーカーについて検討する こと - CheckMate 040試験に関する最新の中間結果

主要な患者選択基準

- 治癒的切除不能な進行HCC
- Child-Pughのスコアが≦7(漸増) または≦6(拡大)
- 過去に1種の全身療法で進行、またはソラフェニブに忍容性不良/拒絶
- HCVまたはHBVを有する/有さない (n = 262)

主要エンドポイント

- 安全性および忍容性(用量漸増)
- RECIST v1.1によるORR(用量拡大)

用量漸増期間

ニボルマブ 0.1~10 mg/kg q2w (n = 48)

未感染者(n = 23) HCV感染者(n = 10) HBV感染者(n = 15) ソラフェニブ投与歴あり(2L) (n = 37) ソラフェニブ投与歴なし(1L) (n = 11)

用量拡大期間

ニボルマブ 3 mg/kg q2w (n = 214)

未感染者(n = 113) HCV感染者(n = 50) HBV感染者(n = 51) ソラフェニブ投与歴あり(2L) (n = 145) ソラフェニブ投与歴なし(1L) (n = 69)

副次的エンドポイント

ORR、DCR、TTR、DoR、OS、 バイオマーカー、PRO

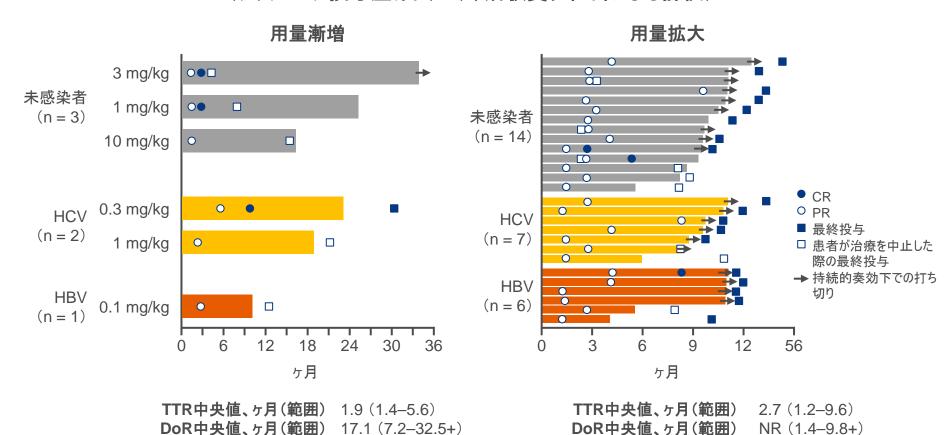
主な結果

BOR(ソラフェニブ投与歴あり(2L))、n(%) -	治験責任医	師による評価	BICR	
BUR(グラブエニブ投与産のリ(ZL))、II(物)	漸増(n = 37)	拡大(n = 145)	漸増(n = 37)	拡大(n = 145)
RECIST v1.1による客観的奏効 CR PR SD PD 評価不能	6 (16.2) 3 (8.1) 3 (8.1) 16 (43.2) 12 (32.4) 3 (8.1)	27 (18.6) 3 (2.1) 24 (16.6) 66 (45.5) 46 (31.7) 6 (4.1)	7 (18.9) 1 (2.7) 6 (16.2) 12 (32.4) 13 (35.1) 4 (10.8)	21 (14.5) 1 (0.7) 20 (13.8) 59 (40.7) 56 (38.6) 9 (6.2)
mRECISTによる客観的奏効	-	-	8 (21.6)	27 (18.6)

BOR(ソラフェニブ投与歴なし(1L))、n(%)	拡大(n = 69)
客観的奏効率	15 (21.7)
CR	0
PR	15 (21.7)
SD	30 (43.5)
PD	22 (31.9)
評価不能	2 (2.9)

主要な結果(続き)

奏効までの期間および奏効持続期間 (ソラフェニブ投与歴あり(2L)、治験責任医師による評価)



主要な結果(続き)



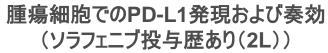
24 27 30 33 36 39

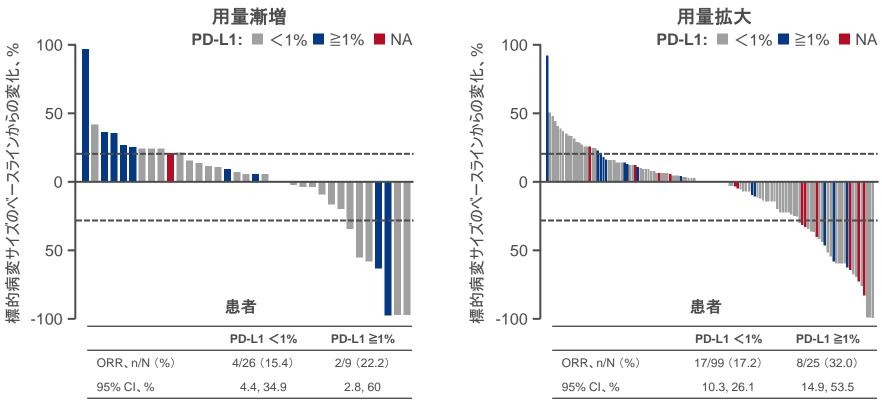
OS率、%(95%CI)	用量漸増(n = 37)	用量拡大(n = 145)
6ヶ月	67 (49, 80)	82 (74, 87)
9ヶ月間	67 (49, 80)	71 (63, 78)a
12ヶ月間	58 (40, 72)	NC
18ヶ月間	46 (29, 62)	NC

18

ヶ月

主要な結果(続き)





● 腫瘍細胞でのPD-L1の発現状況に関係なく、奏効が認められた

主要な結果(続き)

患者、n (%)	未感 (n =	染者 113)		CV 50)	HE (n =		合 (n = :	
/an (/ 0 /	全ての AE	グレード 3/4	全ての AE	グレード 3/4	全ての AE	グレード 3/4	全てのAE	グレード 3/4
全てのTRAE	84 (74)	22 (19)	40 (80)	15 (30)	35 (69)	3 (6)	159 (74)	40 (19)
患者の5%以上で発生したTRAE 疲労 掻痒 発疹 下痢 悪心 口内乾燥 食欲低下	34 (30) 18 (16) 16 (14) 19 (17) 10 (9) 9 (8) 6 (5)	2 (2) 0 2 (2) 2 (2) 0 0 0	8 (16) 14 (28) 9 (18) 5 (10) 6 (12) 2 (4) 2 (4)	1(2) 1(2) 0 0 0 0 0 1(2)	7 (14) 13 (25) 8 (16) 3 (6) 1(2) 2 (4) 3 (6)	0 0 0 1(2) 0 0	49 (23) 45 (21) 33 (15) 27 (13) 17 (8) 13 (6) 11 (5)	3 (1) 1 (<1) 2 (1) 3 (1) 0 0 1 (<1)
患者の5%以上で発生した臨床検 査値のTRAE AST増加 ALT増加	9 (8) 7 (6)	4 (4) 2 (2)	6 (12) 7 (14)	5 (10) 3 (6)	1(2) 3(6)	0	16 (7) 17 (8)	9 (4) 5 (2)

結論

• ソラフェニブ投与歴のある/ない進行HCC患者においてニボルマブ単剤療法を実施した時には、新たな安全性シグナルを伴わず、客観的奏効が確認された

膵•小腸•肝胆道癌

胆道癌

研究の目的

● 胆道癌患者において、アジュバントGEMOXと監視療法の有効性と安全性を比較評価すること

R

主要な患者選択基準

- 胆道癌(ICC/ECC/GBC)
- R0/R1手術
- ECOGのPSスコアが0~2
- 十分な肝機能の保持
- 術後3ヶ月以内の無作為化

GEMOX

ゲムシタビン 1000 mg/m² D1 + オキサリプラチン 85 mg/m² D2(12サイクル) (n = 94)

層別化

- 腫瘍部位(ICC vs. ECC/肺門 vs. GBC)
- R0 vs. R1
- N0 vs. N+ vs. Nx
- 治験実施施設

監視のみ

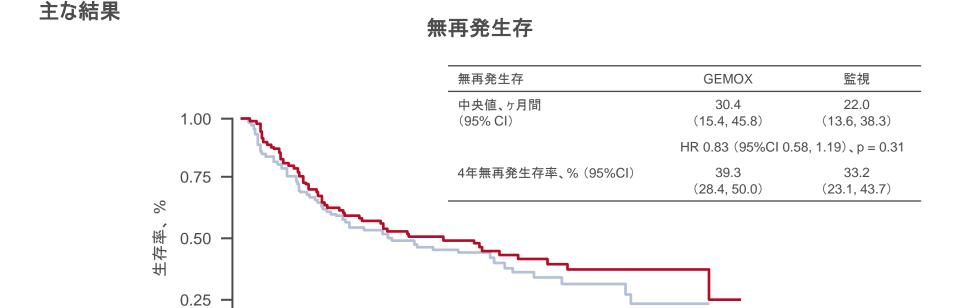
ACE、CA19-9、CTスキャンを、2年間にわたり3ヶ月ごとに実施後、 3年間にわたり6ヶ月ごとに実施 (n = 99)

副次的エンドポイント

OS、DFS、毒性

主要エンドポイント

無再発生存、QoL



経過期間、ヶ月

ログランク検定においてp = 0.3130

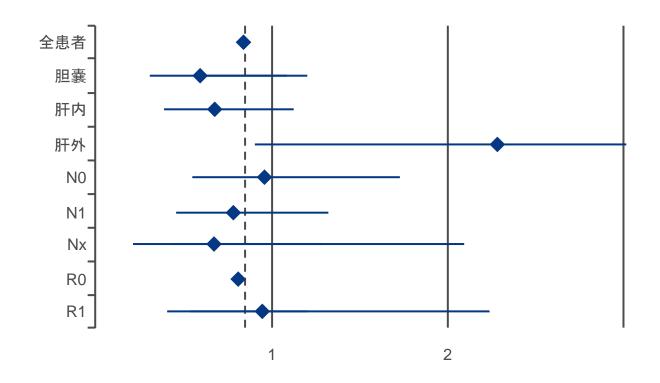
リスクに晒されていた患者数

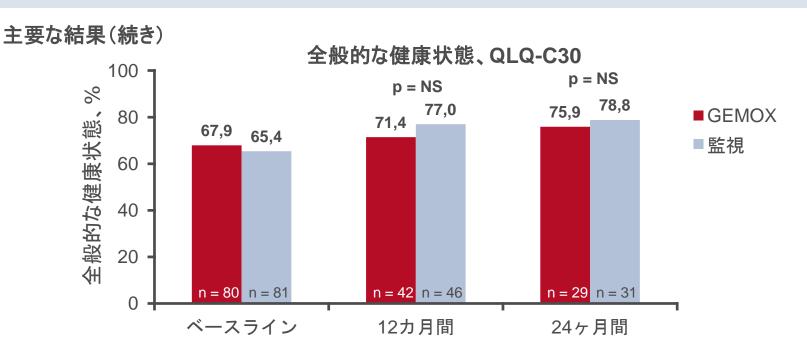
GEMOX

監視

主要な結果(続き)

事前に規定された因子に基づくサブグループ別無再発生存





• 主なグレード3/4の毒性としては、GGT上昇、アルカリホスファターゼ上昇、末梢知覚神経障害、好中球がみられた

結論

- GEMOXと監視療法では、無再発生存に差異を認めなかった
- アジュバントGEMOXによるQoLへの有害な影響はない。毒性は予期されたものであり、管理可能であった

膵•小腸•肝胆道癌

神経内分泌腫瘍

228: カルチノイドおよび膵神経内分泌腫瘍(pNET)を有する患者におけるカボザンチニブの投与を評価する第II相試験 – Chan JA, et al

研究の目的

• 進行カルチノイドまたは膵NETを有する患者において、カボザンチニブを投与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

- 高分化型、切除不能、または転移性の グレード1~2NET
- 登録後12ヶ月以内の 放射線学的進行
- カボザンチニブまたはその他の抗VEGFによる治療歴なし
- 投与が2ヶ月間継続された場合、ソマトスタチンの併用投与を可能とした
- ECOGのPSスコアが0~1

(n = 61)

主要エンドポイント

RECISTによる奏効率

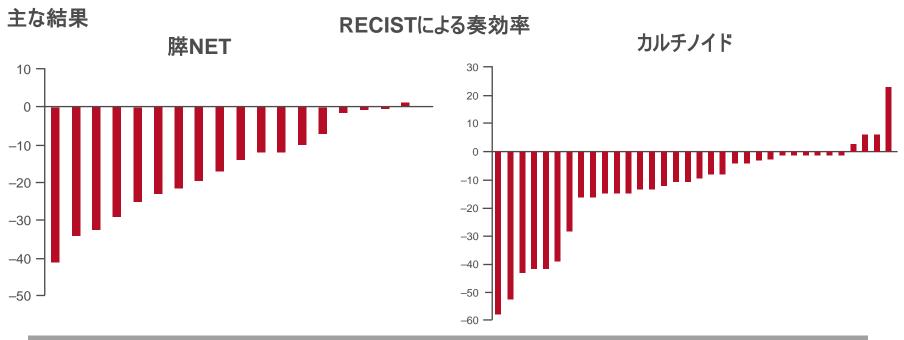


副次的エンドポイント

• PFS、OS、安全性、忍容性

*28日サイクル、最初の6サイクルの間は2サイクルごとに、その後は3サイクルごとに病期を再分類

228: カルチノイドおよび膵神経内分泌腫瘍(pNET)を有する患者におけるカボザンチニブの投与を評価する第II相試験 – Chan JA, et al



治療効果、n (% [95%CI])	膵NET (n = 20)	カルチノイド (n = 41)
PR	3 (15 [5, 36])	6 (15 [7, 28])
SD	15 (75 [53, 89])	26 (63 [48, 76])
PD		2 (5 [1, 16])
不明	2 (10 [3, 30])	7* (17 [9, 31])

^{*}再分類前に治療が中止された

228: カルチノイドおよび膵神経内分泌腫瘍(pNET)を有する患者におけるカボザンチニブの投与を評価する第II相試験 – Chan JA, et al

主要な結果(続き)

グレード3/4のTRAE

患者の5%以上で発生したイベント、n(%)	グレード3/4
高血圧	8 (13)
低リン酸血症	7 (11)
下痢	6 (10)
リパーゼ/アミラーゼ増加	4 (7)
リンパ球減少	4 (7)
疲労	3 (5)
血小板減少症	3 (5)

結論

- カルチノイドおよび膵NETに対してカボザンチニブを投与した結果、PRは両群ともに15%で、mPFSは 31ヶ月(カルチノイド)と22ヶ月(膵NET)であった
- 毒性は他の試験で認められたものに一致していた

224: 完全切除された胃腸膵神経内分泌腫瘍(GEP-NETS)の追跡調査に関する勧告の策定:連邦神経内分泌腫瘍共同研究(CommNETS)および北米神経内分泌腫瘍学会(NANETS)の協力による実態調査 – Singh S, et al

研究の目的

• 胃腸膵神経内分泌腫瘍(GEP-NET)を有する患者における追跡調査に関し、臨床現場でのパターンについて、公表されているガイドラインと比較評価すること

方法

- 電子的横断調査を開発し、連邦神経内分泌腫瘍共同研究(CommNETS)および北米神経内分泌腫瘍学会(NANETS)の委員に配布した
- 以下に関して質問を行った:
 - 人口統計学的特性
 - 知識およびガイドラインの利用
 - 様々な予後因子に応じた追跡調査の実施手法
- 記述統計量を報告し、また結果を国、症例数、専門領域別に層別化した

主な結果

- 163件の回答を得た:
 - オーストラリア59件、ニュージーランド25件、カナダ46件、米国33件
 - 50%が腫瘍内科医、23%が外科医で、13%が核医学を、また14%はその他を専門としていた

注: 抄録からのデータのみに基づく

Singh S, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 224

224: 完全切除された胃腸膵神経内分泌腫瘍(GEP-NETS)の追跡調査に関する勧告の策定:連邦神経内分泌腫瘍共同研究(CommNETS)および北米神経内分泌腫瘍学会(NANETS)の協力による実態調査 – Singh S, et al

主要な結果(続き)

- 38%がNCCNのNETガイドラインに、33%がENETSガイドラインに、17%がESMOガイドラインに「非常に精通している」と回答した
 - NCCN、ENETS、ESMOのガイドラインに対し、それぞれ15%、27%、10%が「非常に有用」と回答した
- 63%が所属施設内ではガイドラインの利用がないと回答した
- グレードおよびKi67/腫瘍細胞分裂像数が、最も重要な予後因子であると考えられていた
- 追跡調査の頻度については、最初の2年間は6ヶ月ごと(62%)が、3~5年目には12ヶ月ごと(59%)が最も一般的であり、5年を超える場合には12ヶ月ごと(41%)が最も一般的であった
- 検査については、CTスキャン(66%)およびCgA(86%)が最も一般的に実施されていた
- 予後因子が不良であったと考える場合には、来院および検査回数の増加が推奨された

結論

本調査の結果は、臨床現場での追跡調査の実施内容にはばらつきがあることを浮彫りにする ものである

注: 抄録からのデータのみに基づく

Singh S, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 224

結腸・直腸・肛門癌

結腸・直腸・肛門癌

結腸直腸癌

研究の目的

CheckMate 142試験における転移性/再発性CRC患者を対象に、ニボルマブ単剤療法の有効性と安全性を評価すること
 ステージ2^b

主要な患者選択基準

- 組織学的検査で確定診断 された転移性/再発性CRC
- 現地での臨床検査による dMMR/MSI-H
- 1ライン以上の治療歴

ステージ1a

ニボルマブ 3 mg/kg q2w ニボルマブ 3 mg/kg q2w (n = 74)

ステージ1°、その後ステージ2d

ニボルマブ3 mg/kg + イピリムマブ1 mg/kg q3w 登録 継続中

主要エンドポイント

• 治験責任医師の評価によるORR

^a登録完了、^bステージ1での投与に対し十分なORR(CR + PR)が 得られたことに基づき開始、^cステージ1で十分なORRが得られたことに 基づき開始、^dステージ1cで十分なORRが得られたことに基づき開始

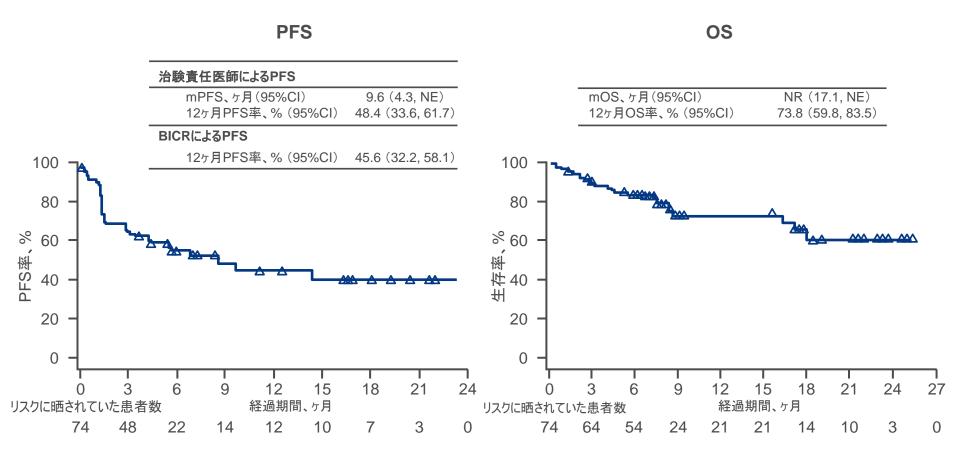
副次的エンドポイント

- BICRによるORR
- PFS、OS、バイオマーカー、安全性、PRO

主な結果

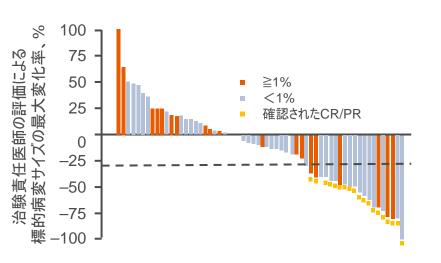
患者、n (%)	現地での臨り dMMR/MSI-		中央での臨床検査による dMMR/MSI-H(n = 53)	
	治験責任医師	BICR	治験責任医師	BICR
ORR	23 (31.1)	20 (27.0)	19 (35.8)	17 (32.1)
95% CI	20.8, 42.9	17.4, 38.6	23.1, 50.2	19.9, 46.3
最良総合効果率				
CR	0	2 (2.7)	0	1 (1.9)
PR	23 (31.1)	18 (24.3)	19 (35.8)	16 (30.2)
SD	29 (39.2)	28 (37.8)	21 (39.6)	21 (39.6)
PD	18 (24.3)	20 (27.0)	10 (18.9)	12 (22.6)
判定不能	4 (5.4)	6 (11.1)	3 (5.7)	3 (5.7)
12週間以上にわたる病勢コントロール	51 (68.9)	46 (62.2)	39 (73.6)	37 (69.8)

主要な結果(続き)



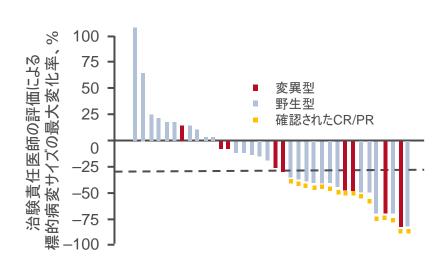
主要な結果(続き)

腫瘍内PD-L1発現



ORR, n/N (%)	治験責任医師	BICR
腫瘍内PD-L1発現 ≧1% <1%	6/21 (28.6) 13/45 (28.9)	7/20 (35.0) 11/45 (24.4)

BRAF変異状態



ORR, n/N (%)	治験責任医師	BICR
BRAF変異状態 変異型 野生型	3/12 (25.0) 12/28 (42.9)	2/12 (16.7) 9/27 (33.3)
KRAS変異状態 変異型 野生型	7/26 (26.9) 12/28 (42.9)	6/26 (23.1) 9/27 (33.3)

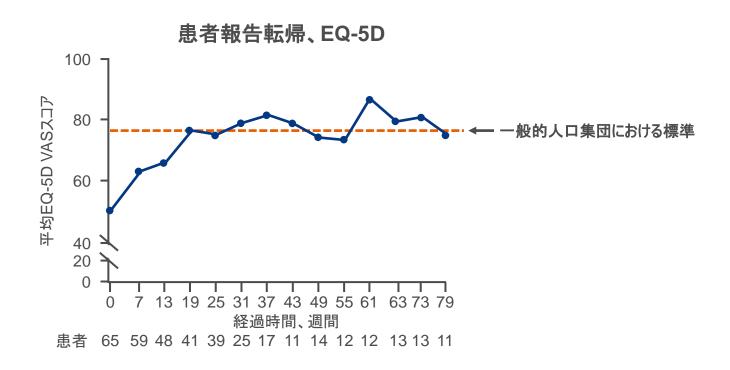
主要な結果(続き)

	全患者 (n = 74)		
患者、n (%)	全てのグレード	グレード3~4	
全てのTRAE	51* (68.9)	15 (20.3)	
患者の10%以上で報告されたTRAE			
疲労	17 (23.0)	1 (1.4)	
下痢	16 (21.6)	1 (1.4)	
掻痒	10 (13.5)	0	
リパーゼ増加	9 (12.2)	6(8.1)	
発疹	8 (10.8)	0	

- 5例(6.8%)が有害事象を理由に治療を中止した
- 治験薬の毒性による死亡例は報告されていない

^{*}グレード5の突然死が1件報告されているが、治験薬の毒性によるものではない

主要な結果(続き)



結論

dMMR/MSI-HのmCRC患者においてニボルマブ単剤療法を実施した時には持続的奏効および長期生存が得られ、QoLに臨床的に意義のある改善がみられるとともに、安全性プロファイルは過去に報告されたものと一致していた

研究の目的

• BRAF変異型mCRC患者において、セツキシマブ・イリノテカン・ベムラフェニブを併用投与した時の有効性と安全性を評価すること

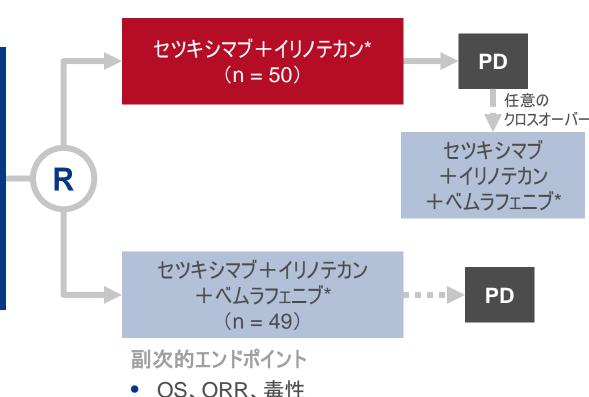
主要な患者選択基準

- 結腸または直腸の転移性腺癌
- BRAF V600E変異型
- 広範なRAS野生型
- PS 0~1
- 転移性または局所進行性疾患に対する1~2種の全身療法歴

(n = 106)

主要エンドポイント

PFS

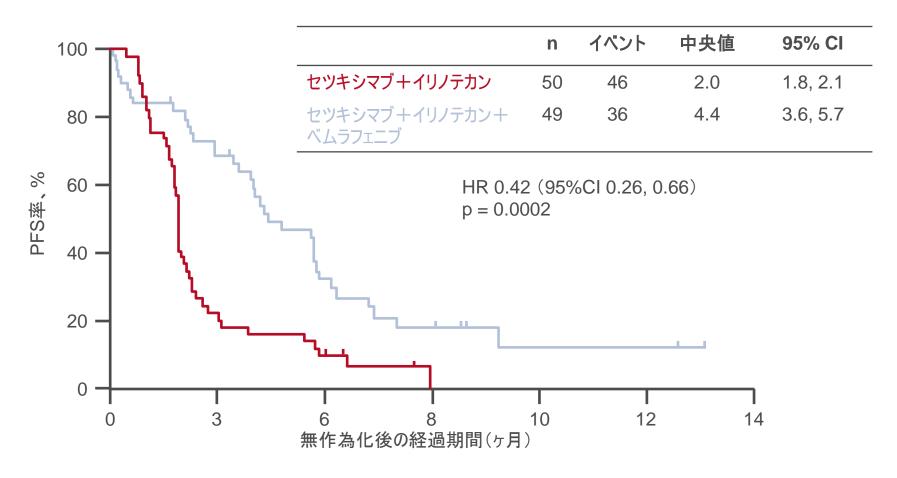


*セツキシマブ500 mg/m² iv q2w、イリノテカン180 mg/m² iv q2w、ベムラフェニブ960 mg po bid

Kopetz S, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 520

主な結果

PFS



Kopetz S, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 520

主要な結果(続き)

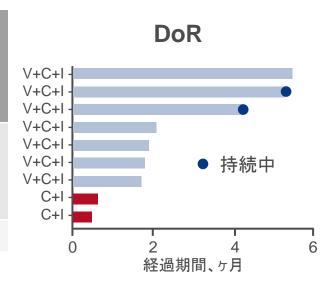
グレード3/4のAE

患者、n (%)	セツキシマブ+イリノテカン (n = 46)	セツキシマブ+イリノテカン+ベムラフェニブ (n = 46)
貧血	0 (0)	6 (13)
脱水	2 (4)	5 (11)
下痢	5 (11)	10 (22)
好中球減少症(発熱性)	2 (4)	5 (11)
疲労	7 (15)	7 (15)
好中球減少症	3 (7)	13 (28)
発疹	3 (7)	2 (4)
低マグネシウム血症	2 (4)	0 (0)
悪心	0 (0)	7 (15)
関節痛	0 (0)	3 (7)
AEによる投与中止	4/50 (8)	9/49 (18)

Kopetz S, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 520

主要な結果(続き)

患者、%	セツキシマブ+ イリノテカン (n = 46)	セツキシマブ+ イリノテカン+ ベムラフェニブ (n = 46)	P値
PR	4	16	
SD	17	48	0.001
PD	56	12	
DCR	22	67	

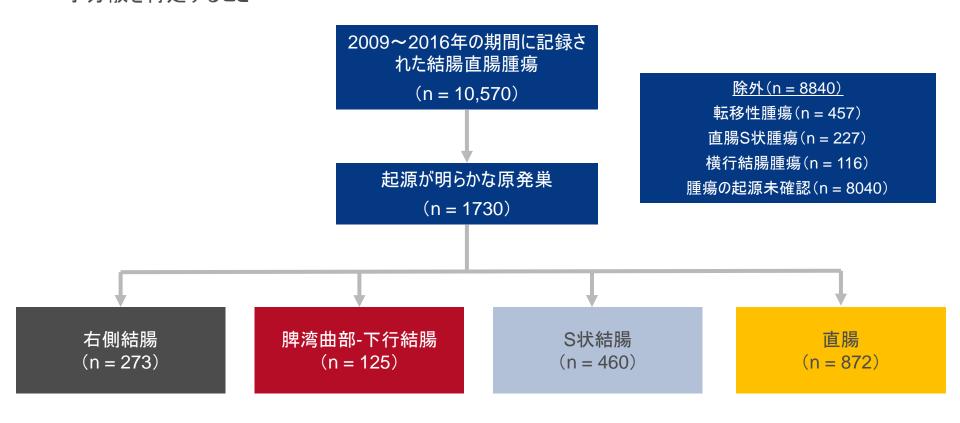


結論

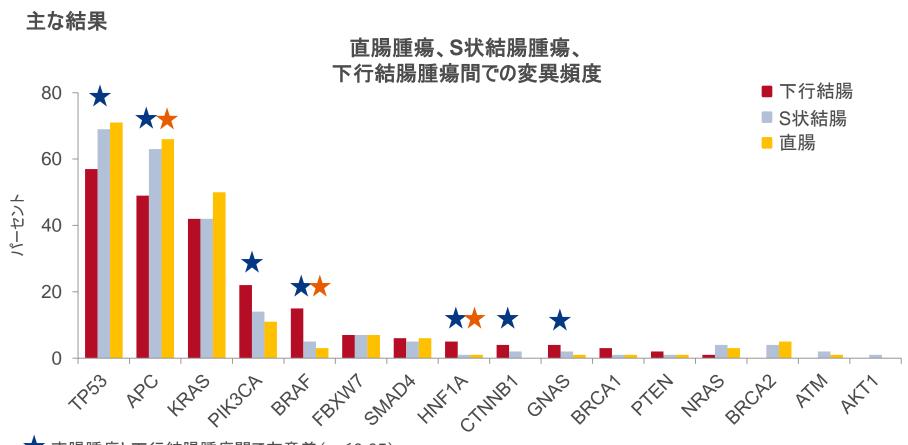
- BRAF変異型CRC患者において、セツキシマブ・イリノテカン・ベムラフェニブを併用投与した時にはPFSが改善された
- 毒性は好中球減少症、貧血、悪心が顕著にみられ、これらは先行試験でみられたものと同様であった

研究の目的

左側CRC腫瘍(直腸、S状結腸、脾湾曲部を含む下行結腸)において、後ろ向き解析を実施し、分子分散を特定すること



Marshall J, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 522

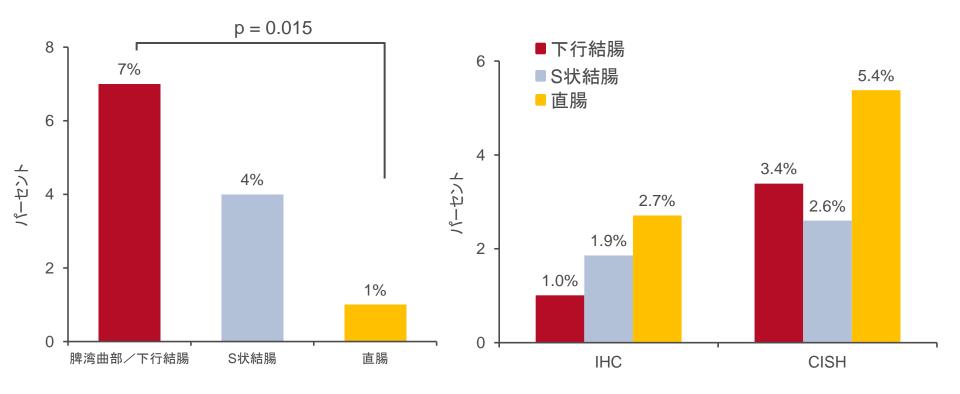


★ 直腸腫瘍と下行結腸腫瘍間で有意差(p<0.05)★ S状結腸腫瘍と下行結腸腫瘍間で有意差(p<0.05)直腸腫瘍とS状結腸腫瘍間での有意差なし

主要な結果(続き)

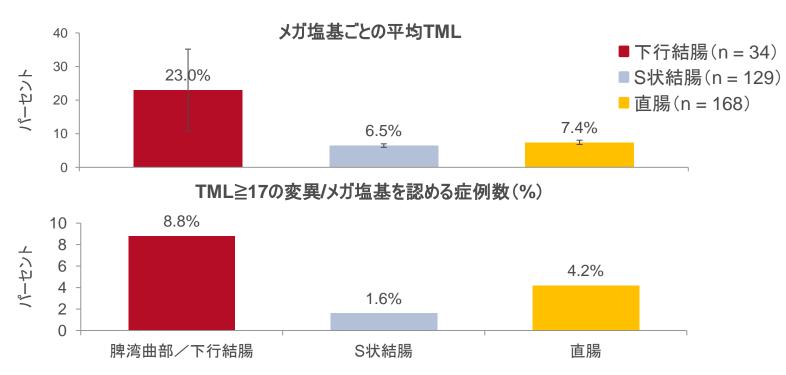
マイクロサテライト不安定性の頻度

HER2/Neu: 過剰発現 および増幅



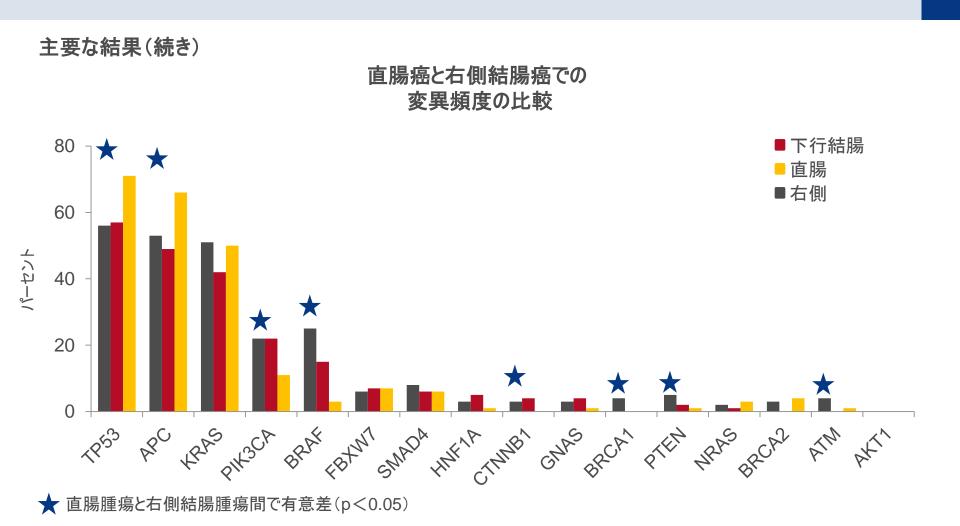
Marshall J, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 522

主要な結果(続き)



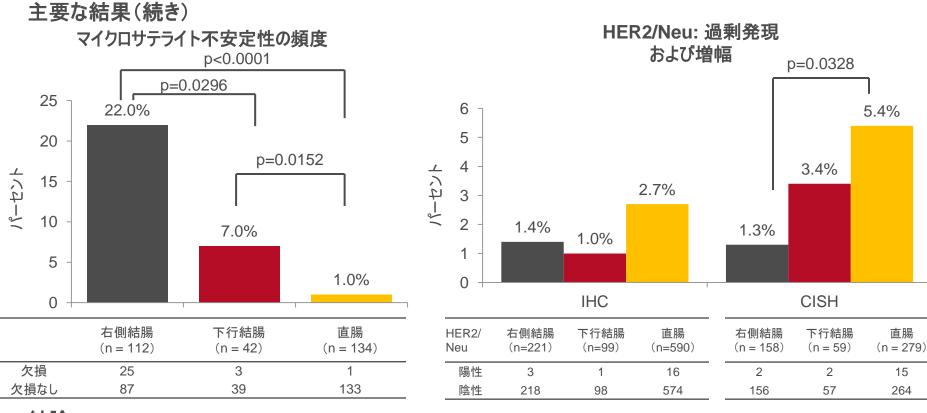
- TMLは592遺伝子パネルで配列が解析された体細胞非同義ミスセンス変異のみを用いて算出した
- 3コホート間での有意差は認められなかった

522: 直腸癌と左側結腸癌での分子分散 – Marshall J, et al



Marshall J, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 522

522: 直腸癌と左側結腸癌での分子分散 – Marshall J, et al



結論

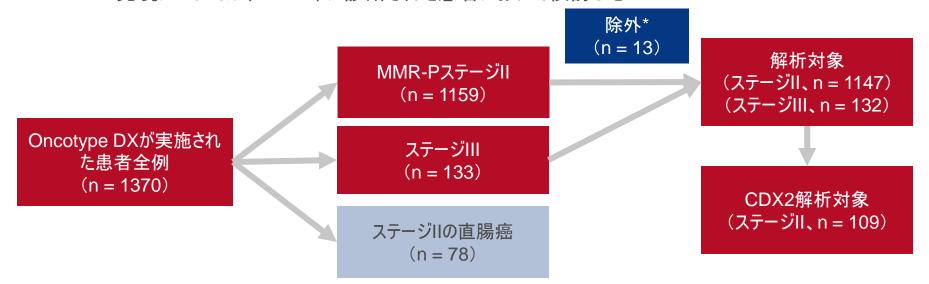
- CRCにおいては、左側から右側へと続く分子改変が認められる
- 直腸癌の分子的特徴は左側結腸癌の場合と異なる

研究の目的

• ステージIIおよびステージIIIのCRCにおいて、12個の遺伝子を用いたOncotype DXのスコアおよび/またはCDX2の状態が原発巣の部位と相関するかどうか、ならびに部位が予後の差異を反映するかどうかを評価すること

方法

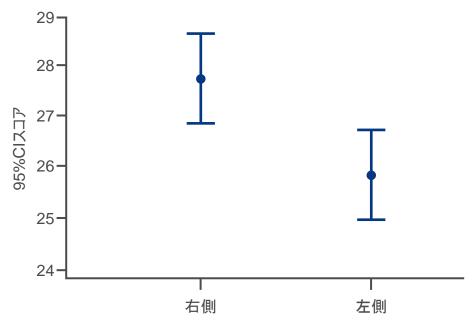
- 12遺伝子解析が実施されたT3 MMR-PのステージII CRC患者、およびステージIII CRC患者のサブグループを対象とした後ろ向き解析
- CDX2の発現については、2016年に診断された患者において検討した



主な結果

• ステージII腫瘍においては、再発スコアが右側に腫瘍を認める場合に高かった

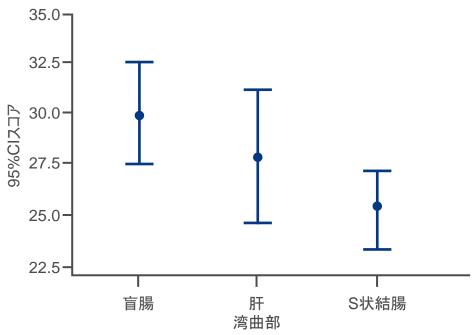
	n (%)	平均スコア(範囲)
右側	551 (48.03)	27.72 (6–71)
左側	596 (51.97)	25.79 (6–54)
合計	1147 (100)	p = 0.002



主要な結果(続き)

• 結腸全体で再発スコアは徐々に減少した

	n	平均スコア(範囲)
盲腸	95	29.75 (8–71)
肝湾曲部	38	27.76 (7–57)
S状結腸	306	24.49 (0–52)
		p = 0.014



主要な結果(続き)

- 右側に腫瘍を認める場合には、左側に腫瘍を認める場合よりも多くのCDX2陰性腫瘍がみられた
- 腫瘍がCDX2陰性の場合には、Oncotype DXのスコアがより高かった

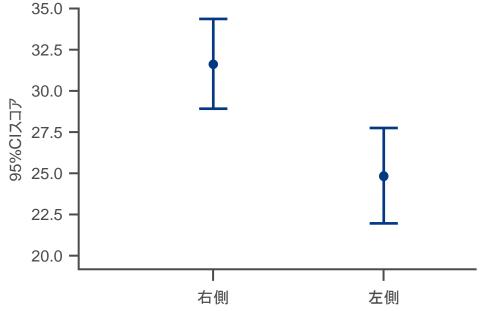
	右側、n(%)	左側、 n (%)
CDX2陽性	34 (64.2)	47 (83.9)
CDX2陰性	19 (35.8)	9 (16.1)
合計(n = 109)	53	56
		p = 0.029

	平均 Oncotype スコア	標準偏差
CDX2陽性	24.42	10.30
CDX2陰性	32.00	12.686
		p = 0.020

主要な結果(続き)

• ステージIIIの腫瘍においては、再発スコアが左側に腫瘍を認める場合よりも右側に腫瘍を認める場合に 高く、またステージIIの腫瘍よりも高かった

	n (%)	平均スコア(範囲)
右側	60 (45.4)	31.15 (3–63)
左側	72 (54.6)	24.6 (7–52)
合計	132 (100)	p = 0.001



主要な結果(続き)

ステージIIおよびステージIII直腸癌の再発スコアは、左側に腫瘍を認める場合よりも高かった。

	n	平均スコア
ステージII左側結腸	596	25.79
ステージII直腸	78	27.06*
ステージIII左側結腸	72	24.6
ステージIII直腸	14	27.15**

$$p = 0.04$$
, $p = 0.05$

結論

• これらの結果から、MMR-PステージIIのCRCにおいては、これら予後ツールを用いることにより、右側に腫瘍を認める場合には、左側に腫瘍を認める場合と比較して予後が不良であると示される可能性があることが示唆される

Ben-Aharon I, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 523

結腸・直腸・肛門癌

直腸癌

521: 直腸癌に関する国際無治療経過観察データベース(IWWD): 最新報告

- van der Valk M, et al

研究の目的

• 国際無治療経過観察データベース(IWWD)に登録されている直腸癌症例の患者背景について評価 すること

方法

- 国際多施設共同観察研究
- 2016年8月時点で、データベースには11カ国の775例が登録されている。
 - 679例(90%)が臨床的完全奏効を理由に本解析の対象となり、その他の全例は除外された

注: 抄録からのデータのみに基づく

van der Valk M, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 521

521: 直腸癌に関する国際無治療経過観察データベース(IWWD): 最新報告 – van der Valk M, et al

主な結果

患者背景、n	(%)	患者 (n = 679)
性別、男性		449 (66)
平均年齡、歳		63.6
平均BMI、kg	/m²	26.7
画像	内視鏡/直腸鏡検査 MRI ERUS 骨盤CT	598 (87) 434 (64) 42 (6) 172 (25)
T分類	cT1 cT2 cT3 cT4	13 (2) 146 (28) 335 (64) 27 (5)
N分類	cN0 cN1 cN2	208 (40) 185 (35) 132 (25)
M分類	M0 M+	635 (99) 8 (1)

注:抄録からのデータのみに基づく

van der Valk M, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 521

521: 直腸癌に関する国際無治療経過観察データベース(IWWD): 最新報告

- van der Valk M, et al

主要な結果(続き)

- 90%の例において、導入治療には化学放射線療法が実施されていた
- 追跡調査期間の中央値は2.6年(範囲0~24)であった
- 167例(25%)において局所での再増殖を認めた
 - うち84%を追跡調査の最初の2年間に認めた
 - 局所での再増殖は管腔内が161例(96%)、局所リンパ節が7例(4%)であった
- 遠隔転移を49例(7%)に認めた
- 3年OS率は91%であった
 - 局所での再増殖例は87%であった

結論

• 本データベースは、導入療法後の手術を含めないものとして直腸癌患者では最大のものであり、画像診断と導入療法の差異を明らかに示すものである

注: 抄録からのデータのみに基づく

van der Valk M, et al. J Clin Oncol 2017; 35 (suppl 4): abstr 521