

GIスライドデッキ2022

次から選択された要約：

2022年 ASCO® 消化器がんシンポジウム
2022年1月20日～22日



2022 ASCO® 年次総会
2022年6月3日～7日



欧州消化器腫瘍学会

Eli Lilly and Company (イーライリリー・アンド・カンパニー) の支援を受けています。
Eli Lilly and Companyは、この出版物の内容に影響を与えていません



ESDO (欧州消化器腫瘍学会) からの書簡

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、2022年に開催された主要な学会で発表された、消化器癌に関する重要な所見を強調し概要を示すことを目的としています。このスライドセットは、2022年の **ASCO**® 消化器癌シンポジウム と 2022年の **ASCO**® 年次総会 に焦点を当てており、英語と日本語で提供されています。

腫瘍学の臨床研究の分野は、挑戦的で常に変化する環境と言えるでしょう。このような環境の中で、私たちは、科学者、臨床医、教育者としての役割において、さらなる進歩を促す教育に役立つ科学的データや研究へのアクセスを貴重なものと考えています。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。連絡先は info@esdo.eu です。

最後に、本活動の実現に向けたLilly Oncology社様による資金、運営、物流の面におけるご支援に心よりお礼申し上げます。

敬具

Eric Van Cutsem
Thomas Seufferlein
Côme Lepage

(ESDO理事会)

Tamara Matysiak-Budnik
Jaroslav Regula
Thomas Gruenberger

Jean-Luc Van Laethem
Ana-Maria Bucalau (ヤンググループ)
Pieter-Jan Cuyle (ヤンググループ)



european society of digestive oncology

ESDO 内科的腫瘍学スライドデッキ

編集者 2022

結腸直腸癌

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーヴェン、大学病院、消化器腫瘍学

Thomas Gruenberger教授

オーストリア、ウィーン、カイザー・フランツ・ヨーゼフ病院、外科学

Jaroslav Regula教授

ポーランド、ワルシャワ、腫瘍学研究所、消化器科学および肝臓学



膵癌と肝胆道腫瘍

Jean-Luc Van Laethem教授

ベルギー、ブリュッセル、エラスメ大学病院、消化器腫瘍学

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科クリニックI

Ann-Maria Bucalau博士

ブリュッセル、ベルギー、エラスメ大学病院、消化器腫瘍学



胃食道および神経内分泌腫瘍

Côme Lepage教授

フランス、ディジョン、大学病院およびINSERM (フランス国立保健医学研究所)

Tamara Matysiak教授

フランス、ナント、消化器疾患研究所、肝臓・消化器病学および消化器腫瘍学

Pieter-Jan Cuyle博士

ベルギー、ボンヒーデン、イメルダ総合病院、消化器腫瘍学



バイオマーカー

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーヴェン、大学病院、消化器腫瘍学

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科クリニックI

Pieter-Jan Cuyle博士

ベルギー、ボンヒーデン、イメルダ総合病院、消化器腫瘍学



用語集

1L	第一選択	FLOT	ドセタキセル+オキサリプラチン+ロイコボリン+5-フルオラシ	(m)OS	(中央値) 全生存期間
2L	第二選択	FOLFIRI	イリノテカン+ 5-フルオロウラシル+フォリン酸	PBO	プラセボ
5FU	5フルオラシル	(m)FOLFIRINOX	(修飾) オキサリプラチン+イリノテカン+ロイコボリン+ [or mFFX] 5-フルオロウラシル	pCR	病理学的完全寛解率
ACT	アジュバント化学療法	(m)FOLFOX	(修飾) ロイコボリン+5-フルオロウラシル+オキサリプラチン	PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
AE	有害事象	(m)FOLFOXIRI	(修飾) オキサリプラチン+イリノテカン+ 5-フルオロウラシル+葉酸	PD	進行性疾患
ALT	アラニンアミノ基転移酵素	FU	フォローアップ	PDAC	膵臓腺がん
AST	アスパラギン酸アミノ基転移酵素	GEJ	胃食道接合部	PD-(L)1	プログラム死 (リガンド) 1
Atezo	アテゾリズマブ	GEM	ゲムシタピン	pembro	ペムブロリズマブ
Bev	ベバシズマブ	GGT	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ	(m)PFS	無増悪生存期間 (中央値)
bid	1日2回	GI	胃腸系	Pos	陽性
BCLC	バルセロナ臨床肝癌	Gy	グレイ	PR	部分奏効
BOR	最良総合効果	HBV	B型肝炎ウイルス	PS	パフォーマンスステータス
BSC	ベストサポーティブケア	HCC	肝細胞がん	PTR	原発腫瘍切除
CAPOX	カペシタピン+オキサリプラチン	HR	ハザード比	PVE	門脈塞栓術
Cetux	セツキシマブ	HRQoL	健康に関連するクオリティ・オブ・ライフ	q(2/3/4)w	(2/3/4) 週ごと
CBR	臨床的有用性	ID	特定	QoL	生活の質
CF	5-フルオロウラシル+シスプラチン	IP	イリノテカン+シスプラチン	R	無作為
Chemo	化学療法	ITT	治療する意図	R 0/1/x	切除0、1 x
CI	信頼区間	KRAS	カーステン・ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ	RAS	肉腫ウイルス
Cis	シスプラチン	LDH	-乳酸デヒドロゲナーゼニモニモツズマブ	RECIST	固形腫瘍における反応評価基準
CPS	併用陽性スコア	mAb	モノクローナル抗体	Ref	参照文献
CR	完全奏効	MAPK	活性化プロテインキナーゼ	RFS	無再発 生存期間
CRC	結腸直腸癌	mCRC	転移性大腸癌	RP2D	推奨第2相用量
CRM	周囲切除 マージン	mo	月	RR	奏効率
CRT	化学放射線療法	MRD	分子残留疾患	RT	放射線療法
CT	化学療法	MRI	磁気共鳴画像法	SAE	重篤な有害事象
ctDNA	血中循環腫瘍DNA	MSI(-H)	(高) マイクロサテライト不安定性	SD	安定している疾患
D	日	MSS	マイクロサテライト安定	SoC	標準治療
DCF	ドセタキセル+シスプラチン+ 5-フルオロウラシル	NA	該当なし	TACE	肝動脈化学塞栓法
DCR	病勢制御率	Nal - IRI	リポソームイリノテカン	TEAE	治療下で発現した有害事象
(m)DDC	疾病管理 (中央値) 期間	NE	評価不可能/推定不可能	TFS	無治療生存期間
DFS	無病生存期間	Neg	陰性	TRAE	治療関連有害事象
dMMR	欠損ミスマッチ修復機構	Neo	ネオアジュバント	TRG	腫瘍退縮グレード
(m)DoR	(中央値) 応答時間	NGS	世代シーケンシング	(m)TTP	(中央値) 進行までの期間
Durv	デュルヴァルマブ	NR	未到達	(m)TTR	(中央値) 応答までの時間
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	ORR	全体的/客観的奏効率	WBC	白血球
EFS	無再発生存期間	OR	オッズ比	WHO	世界保健機関
EGFR	上皮成長因子受容体			WT	野生型
EOD	早期オキサリプラチン中止			yr	年
EP	エトポシド+シスプラチン				
ETD	早期治療中止				

新分子の作用機序

分子		作用機序
エリスパーゼ	赤血球に封入されたアスパラギナーゼ	癌細胞の成長と生存に關与するアスパラギンとグルタミンの分解を誘導する
アダグラシブ	KRAS G 12 C阻害剤	KRASがRAS/MAPK シグナル伝達 の主要な媒介者である状態で、KRAS G12Cをその非活性状態でロックすることにより、不可逆的かつ選択的に結合する
シンチリマブ	ヒトIgG4モノクローナル抗体	プログラムされた細胞死受容体であるPD -1に結合し、PD -1/PD - L 1経路を遮断し、T細胞を再活性化して癌細胞を死滅させる。
ニモツズマブ	ヒト抗EGFRモノクローナル抗体	EGFR シグナル伝達経路を遮断するためにEGFRとそのリガンドとの相互作用を破壊し、抗体依存性細胞傷害性、補体依存性細胞傷害性、及び他の免疫効果を媒介し、EGFRエンドサイトーシス及び分解を誘導する。
ドスタリマブ	ヒトIgG4モノクローナル抗体	プログラムされた細胞死受容体であるPD -1に結合し、PD -1/PD - L 1経路を遮断し、T細胞を再活性化して癌細胞を死滅させる。

目次

• 食道・胃癌.....	7
• 膵臓・小腸・肝胆道癌.....	17
– 膵臓癌.....	18
– 肝細胞癌.....	34
– 胆道がん.....	44
– 神経内分泌腫瘍.....	48
• 結腸癌、直腸癌、肛門癌.....	55

食道・胃癌

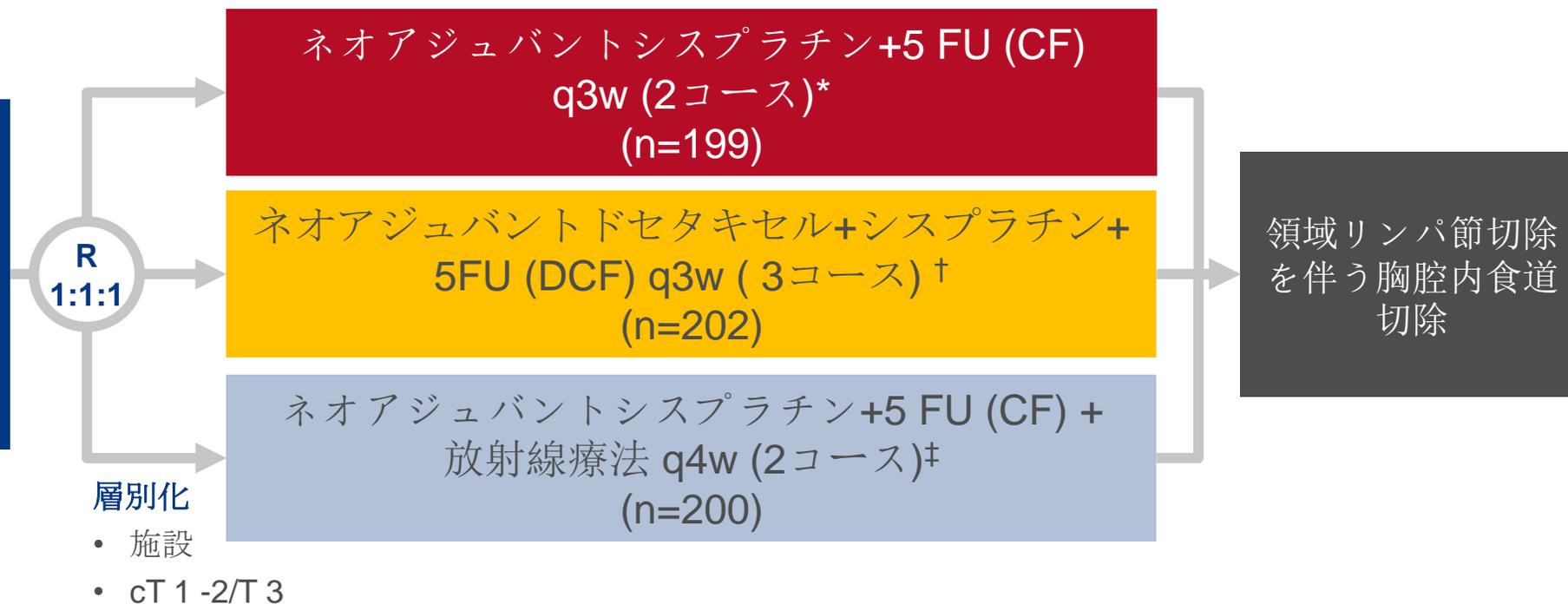
238 : 局所進行性食道癌のネオアジュバント治療として2つの化学療法レジメンと化学放射線療法レジメンを比較したランダム化比較第III相試験、JCOG 1109 NExT試験 – Kato K, et al

研究目的

- JCOG 1109 NExT試験において、日本のセンターにおける局所進行性食道扁平上皮癌患者におけるネオアジュバント化学療法または化学放射線療法レジメンの有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 局所進行性食道扁平上皮癌
 - cStage IB、II、III (非T 4)
 - R0食道切除が予想される
 - ECOG PS 0-1
- (n=601)



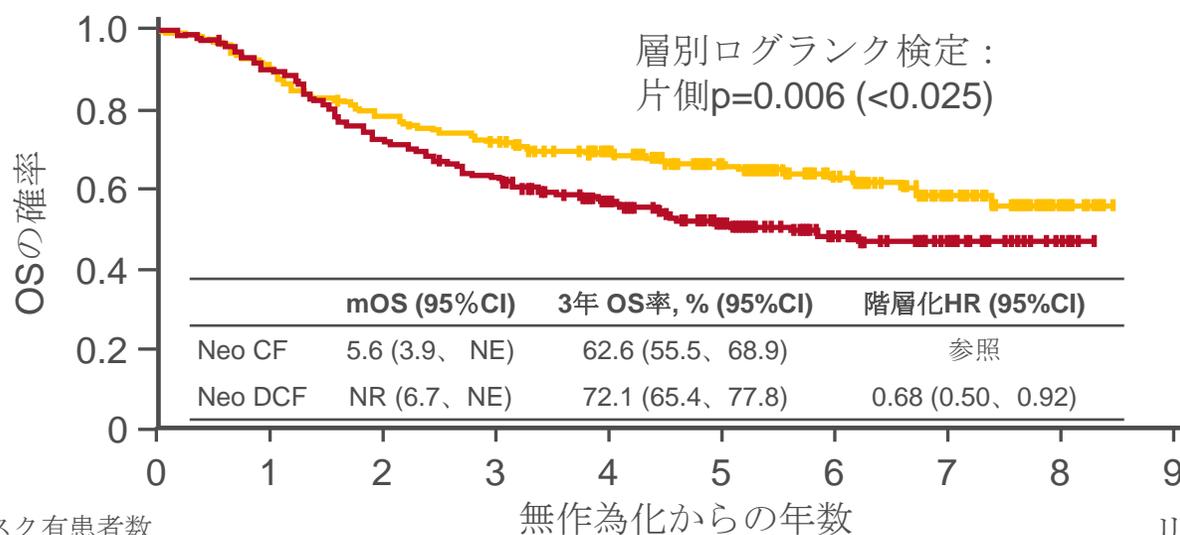
*シスプラチン80 mg/m² D1 + 5FU 800 mg/m² D1 -5; †ドセタキセル70 mg/m² D1 +シスプラチン70 mg/m² D1 + 5 FU 750 mg/m² D 1 -5; ‡シスプラチン75 mg/m² D 1 + 5 FU 1000 mg/m² D 1 -4 +放射線療法41.4Gy

238 : 局所進行性食道癌のネオアジュバント治療として2つの化学療法レジメンと化学放射線療法レジメンを比較したランダム化比較第III相試験、JCOG 1109 NExT試験 – Kato K, et al

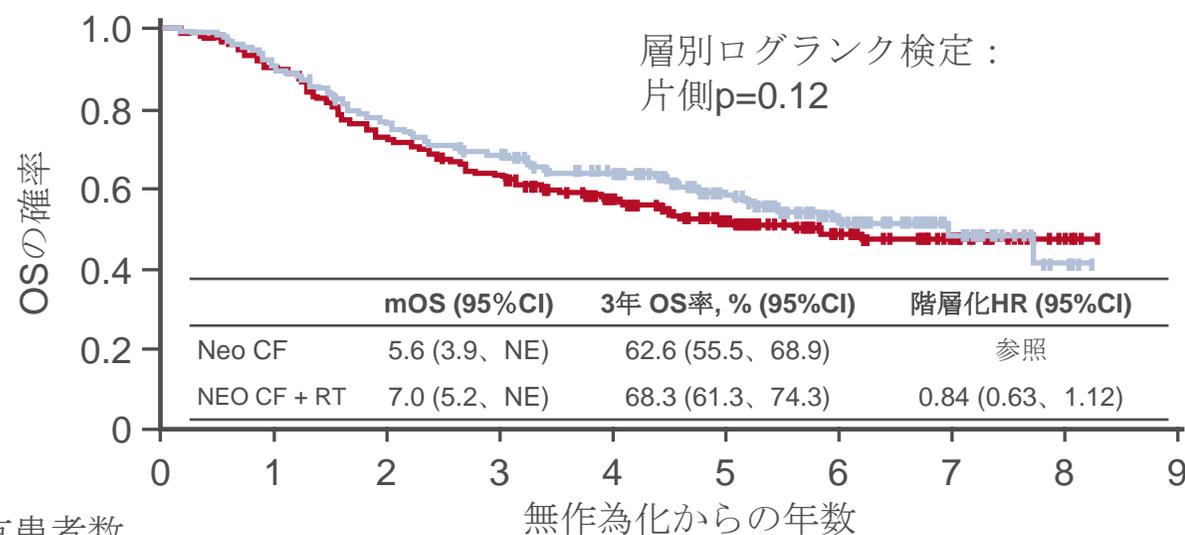
主要結果

全生存期間

ネオアジュバントCF対ネオアジュバントDCF



ネオアジュバントCFとネオアジュバントCF +放射線療法



リスク有患者数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Neo CF	199	178	143	123	98	66	38	19	4	0
Neo DCF	202	182	156	143	113	82	56	26	8	0

リスク有患者数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Neo CF	199	178	143	123	98	66	38	19	4	0
NEO CF + RT	200	182	151	133	111	79	47	19	4	0

238 : 局所進行性食道癌のネオアジュバント治療として2つの化学療法レジメンと化学放射線療法レジメンを比較したランダム化比較第III相試験、JCOG 1109 NExT試験 – Kato K, et al

主要結果 (続き)

	NEO CF (n=199)	NEO DCF (n=202)	NEO CF + RT (n=200)	ネオアジュバントで治療中、グレード3~4の有害事象は≥10%, %で発生	Neo CF (n=193)	Neo DCF (n=196)	Neo CF + RT (n=191)
mPFS, yr (95%CI)	2.7 (1.8, 4.8)	NR (5.2, NE)	5.3 (3.4, NE)				
HR (95%CI)	基準	0.67 (0.51, 0.88)	0.77 (0.59, 1.01)	白血球減少	6.7	63.8	53.9
外科的転帰、n (%)	188	185	178	好中球減少症	23.4	85.2	44.5
R0, n (%)	168 (90.3)	173 (94.5)	175 (98.9)	低ナトリウム血症	6.2	26.0	11.0
手術を受けた患者数、n	186	183	177	発熱性好中球減少症	1.0	16.3	4.7
pCR、n (%)	4 (2.2)	34 (18.6)	65 (36.7)	食欲不振	8.3	21.4	14.7
残存腫瘍なし、n (%)	4 (2.2)	40 (21.9)	77 (43.5)				

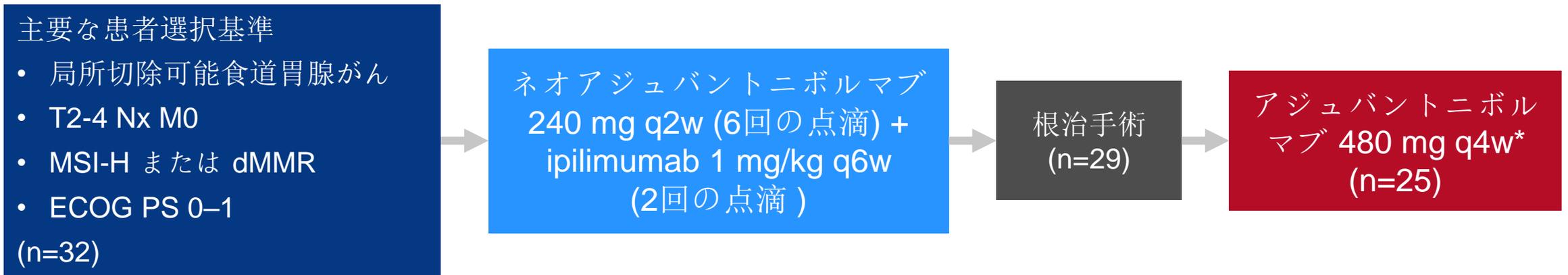
結論

- 局所進行性食道扁平上皮癌を有する患者では、ネオアジュバント**DCF** (ネオアジュバント**CF** +放射線療法ではない) は、ネオアジュバント**CF**と比較して、有意に**OS**が改善し、管理可能な安全性プロファイルを有していた。

244 : 局所マイクロサテライト不安定性/DNAミスマッチ修復機構(dMMR) 食道胃腺がん (OGA)を有する患者 (pts) における、ネオアジュバントニボルマブプラスイピリムマブおよびアジュバントニボルマブ: The GERCOR NEONIPIGA phase II study – André T, et al

研究目的

- 第II相 GERCOR NEONIPIGA 試験において、フランスの施設における局所MSI-HまたはdMMR食道胃腺がんを有する患者におけるネオアジュバントニボルマブ+イピリムマブおよびネオアジュバントニボルマブの有効性および安全性を評価する



主要評価項目

- pCR

副次的評価項目

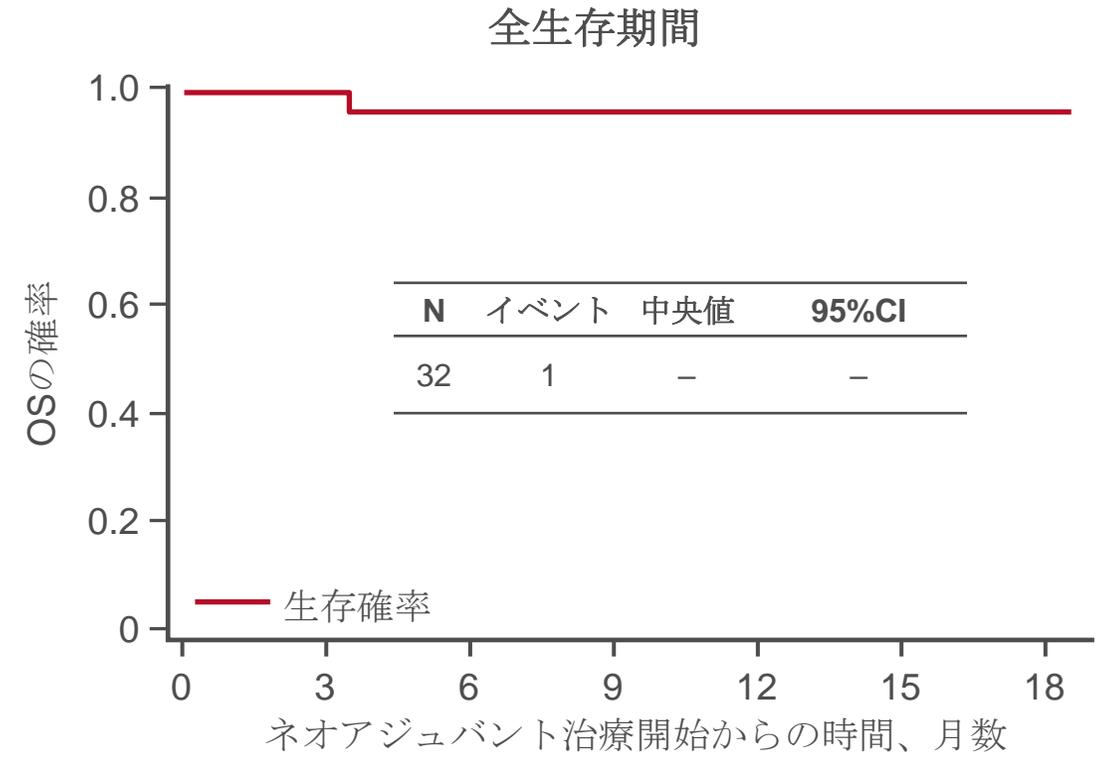
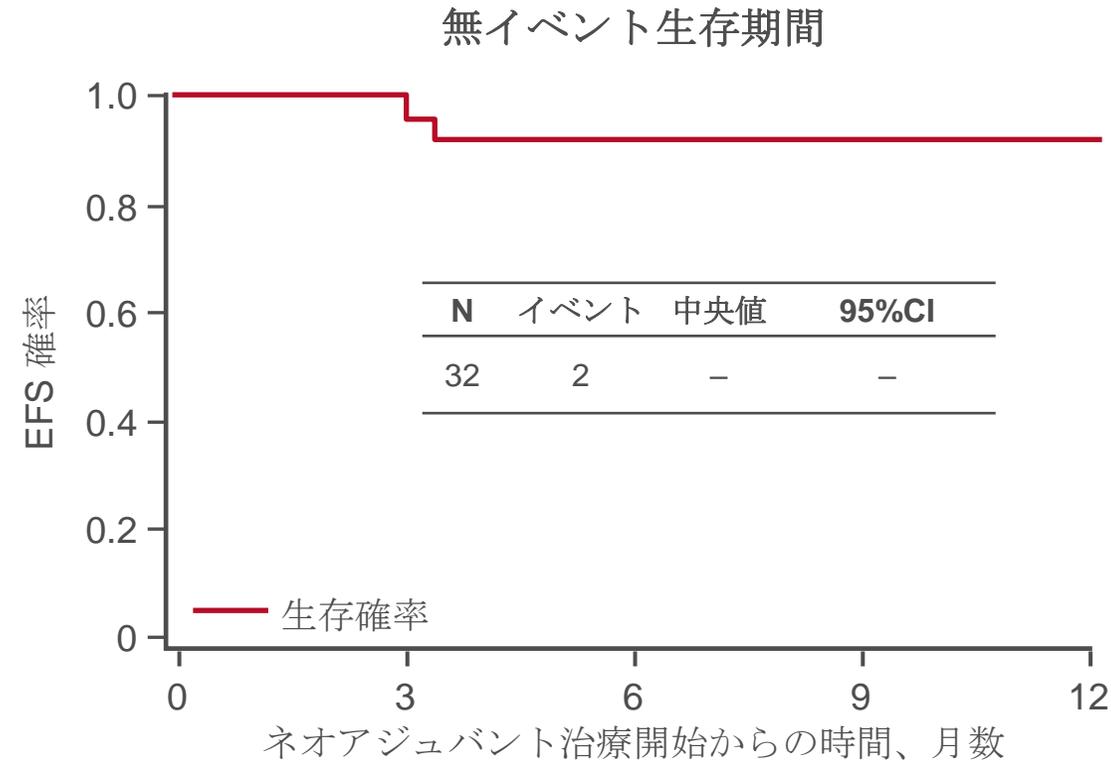
- EFS、OS、安全性

*ベッカー腫瘍退縮グレードが3未満の患者のみがアジュバントニボルマブを投与された

244 : 局所マイクロサテライト不安定性/DNAミスマッチ修復機構(dMMR) 食道胃腺がん (OGA)を有する患者 (pts) における、ネオアジュバントニボルマブプラスイピリムマブおよびアジュバントニボルマブ: The GERCOR NEONIPIGA phase II study – André T, et al

主要結果

- pCR 17/29 (58.6%) 人の患者が達成した



リスク有患者数 32 24 18 12 7

リスク有患者数 32 32 24 20 15 8 6

244 : 局所マイクロサテライト不安定性/DNAミスマッチ修復機構(dMMR) 食道胃腺がん (OGA)を有する患者 (pts) における、ネオアジュバントニボルマブプラスイピリムマブおよびアジュバントニボルマブ: The GERCOR NEONIPIGA phase II study – André T, et al

主要結果 (続き)

ネオアジュバント療法中のグレード3～4の有害事象、n (%)	n=32
任意のTRAE	8 (25)
中止に至った	5 (16)
大腸炎/回腸炎	2 (6)
肝炎	2 (6)
食欲減退	2 (6)
その他	2 (6)
下痢	1 (3)
副腎皮質機能不全/下垂体炎	1 (3)
嘔吐	1 (3)

術中および術後の合併症、n (%)	n=29
あり	17 (58.5)
瘻孔	6 (27)
膵炎	3 (14)
イレウス	2 (9)
肺炎	2 (9)
心房細動	2 (9)
死亡	1 (4.5)
その他	6 (27)

結論

- MSI-HまたはdMMR食道胃腺がんを有する患者では、ネオアジュバントニボルマブ+イピリムマブ、続いてアジュバントニボルマブは高いpCR率 (58.6%) と関連しており、新しい安全性の懸念はなかった

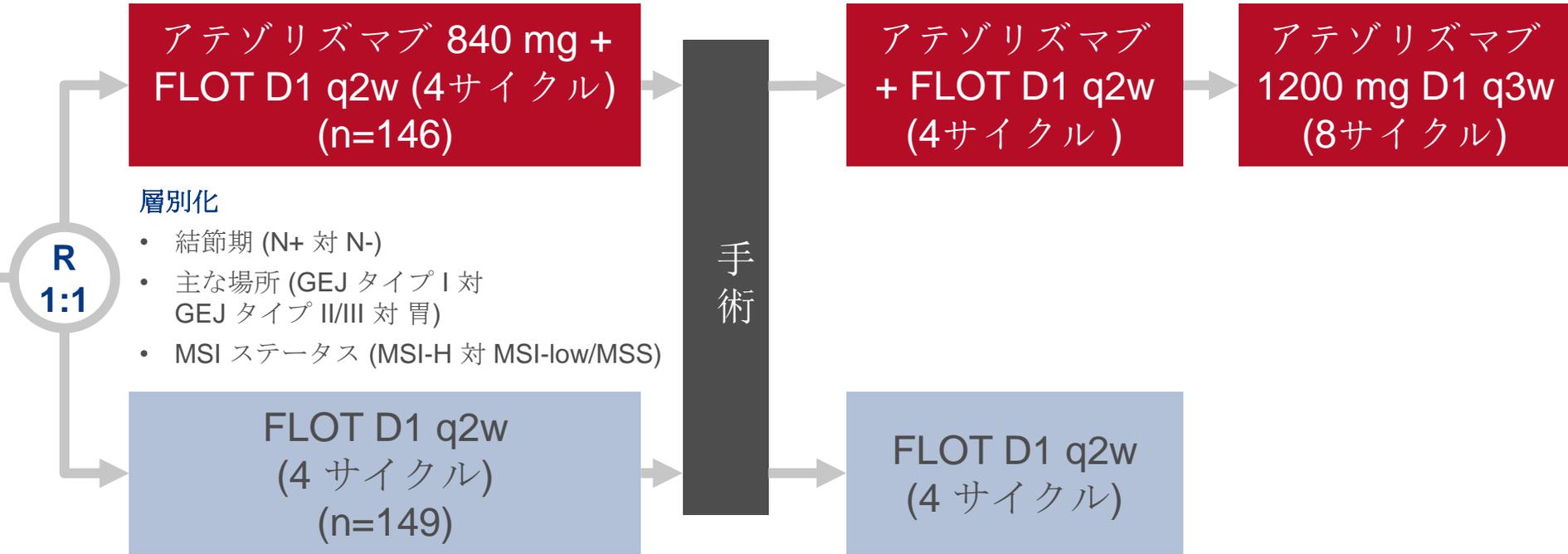
4003 : 切除可能な食道胃腺がんの周術期アテゾリズマブとFLOT化学療法を併用している患者とFLOT単独の患者の外科的および病理学的転帰および病理学的退縮 : FLOT-AIO German Gastric Cancer GroupとSwiss SAKKによる、無作為化他施設第IIb相試験、DANTEの中間結果 – Al-Batran S-E, et al

研究目的

- 第2 b相DANTE試験 (中間解析) において、ドイツおよびスイスの施設における切除可能な食道胃腺がん患者におけるアテゾリズマブ+ FLOTの有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 切除可能な胃またはGEJ腺がん
 - ≥cT2 および/または N+
 - ECOG PS 0–1
- (n=295)



主要評価項目

- PFS、DFS

副次的評価項目

- 外科的転帰、OS、安全性

FLOT、ドセタキセル 50 mg/m² + オキサリプラチン 85 mg/m² + ロイコボリン 200 mg/m² + 5FU 2600 mg/m² D1 IV

4003 : 切除可能な食道胃腺がんの周術期アテゾリズマブとFLOT化学療法を併用している患者とFLOT単独の患者の外科的および病理学的転帰および病理学的退縮 : FLOT-AIO German Gastric Cancer GroupとSwiss SAKKによる、無作為化他施設第 IIb 相試験、 DANTE の中間結果 – Al-Batran S-E, et al

主要結果

AEs、 n (%)	アテゾリズマブ + FLOT (n=144)	FLOT (n=148)
任意のグレード 3-4	130 (90)	125 (85)
任意のグレード5	7 (5)	8 (5)
SAE	99 (69)	98 (66)
治療関連 SAE	60 (42)	46 (31)
治療関連グレード 3-4	51 (35)	31 (21)
治療関連 死亡に至った	1 (<1)	2 (1)

外科的罹患率/死亡率、 n (%)	アテゾリズマブ + FLOT (n=141)	FLOT (n=143)
入院日数の中央値、日	16	15
合併症	64 (45)	60 (42)
外科学	25 (18)	26 (18)
医療	35 (25)	27 (19)
両方	4 (3)	7 (5)
再手術	14 (10)	16 (11)
病院での死亡	4 (3)	3 (2)
60日後の死亡	4 (3)	3 (2)

外科的およびマージンなし の切除、 n (%)	アテゾリズマブ + FLOT (n=146)	FLOT (n=149)
腫瘍 切除手術	141 (97)	143 (96)
マージンなし (R0) の切除 手術を受けた者のうち	135 (96)	136 (95)
ITT	135 (93)	136 (91)
リンパ節切除、中央値 (25%, 75% 四分位)	30 (5-139)	29 (11-81)

4003 : 切除可能な食道胃腺がんの周術期アテゾリズマブとFLOT化学療法を併用している患者とFLOT単独の患者の外科的および病理学的転帰および病理学的退縮 : FLOT-AIO German Gastric Cancer GroupとSwiss SAKKによる、無作為化他施設第IIb相試験、DANTEの中間結果 – Al-Batran S-E, et al

主要結果

病理学的退縮*, n (%)	局所評価				中央評価			
	TRG1a		TRG1a/b		TRG1a		TRG1a/b	
	Atezo + FLOT	FLOT						
すべての患者 (n=295; 146/149)	35 (24)	23 (15)	71 (49)	58 (39)	37 (25)	36 (24)	72 (49)	66 (44)
PD-L1 CPS ≥1 (n=170; 82/88)	20 (24)	13 (15)	42 (51)	40 (46)	21 (26)	20 (23)	43 (52)	41 (47)
PD-L1 CPS ≥5 (n=81; 40/41)	11 (28)	8 (20)	22 (55)	18 (44)	13 (33)	9 (22)	21 (53)	19 (46)
PD-L1 CPS ≥10 (n=53; 27/26)	9 (33)	3 (12)	18 (67)	10 (39)	11 (41)	5 (19)	19 (70)	13 (50)
MSI-H (n=23; 8/15)	5 (63)	4 (27)	6 (75)	7 (47)	5 (63)	4 (27)	6 (75)	7 (47)

結論

- 切除可能な食道胃腺癌の患者では、周術期のアテゾリズマブ+ FLOTは、特により高いPD - L 1発現またはMSI - H腫瘍を有する患者でダウンステージおよび病理学的退縮を改善し、概して良好な忍容性を示した

* Becker基準による病理学的完全および小計退縮

脾臟・小腸・肝胆道癌

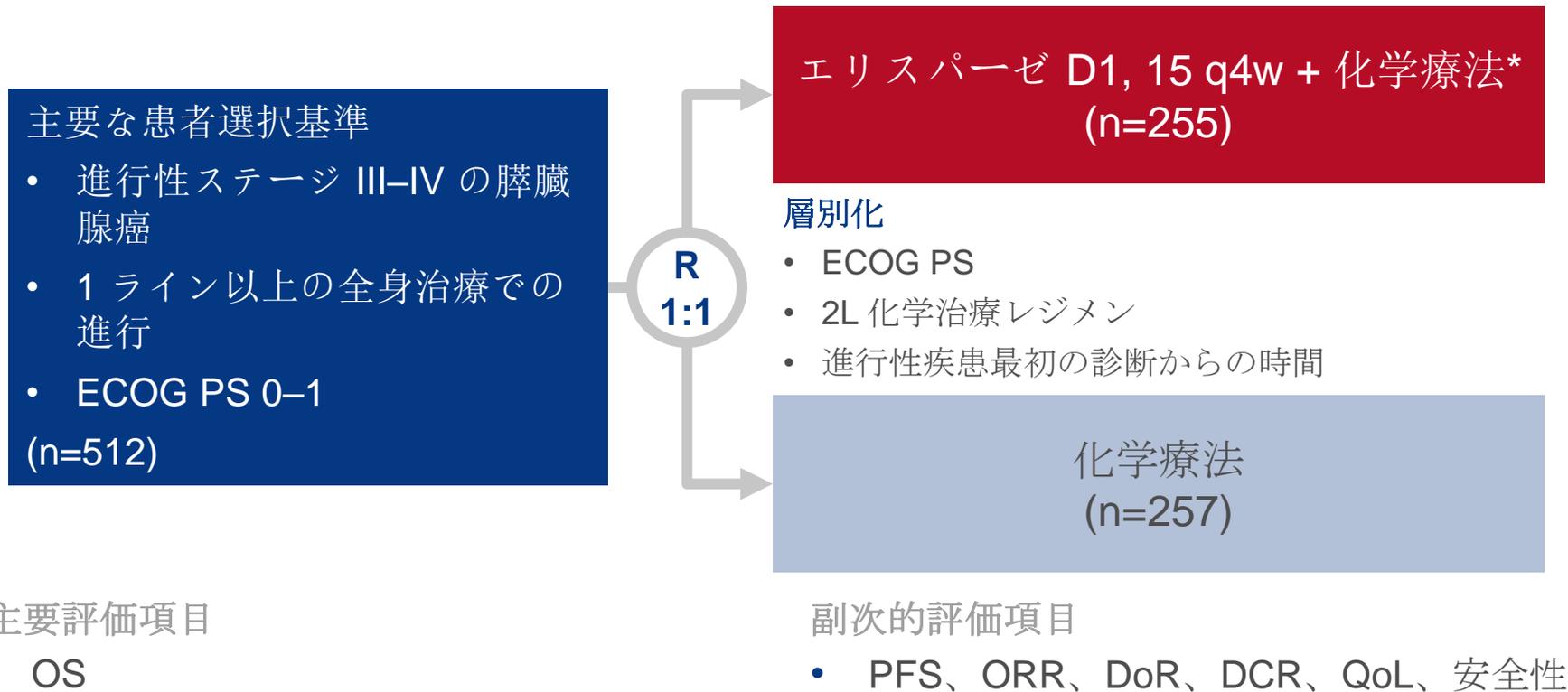
胰臟・小腸・肝胆道癌

胰臟癌

518: Trybeca-1: 進行性膵臓腺癌を有する患者における、化学療法と二次治療として化学療法のみを併用する、エリスパーゼの無作為化第III相試験 (NCT03665441) – Hammel P, et al

研究目的

- 以前に治療を受けた進行性膵臓腺癌患者における、化学療法と併用したエリスパーゼの有効性および安全性を評価する



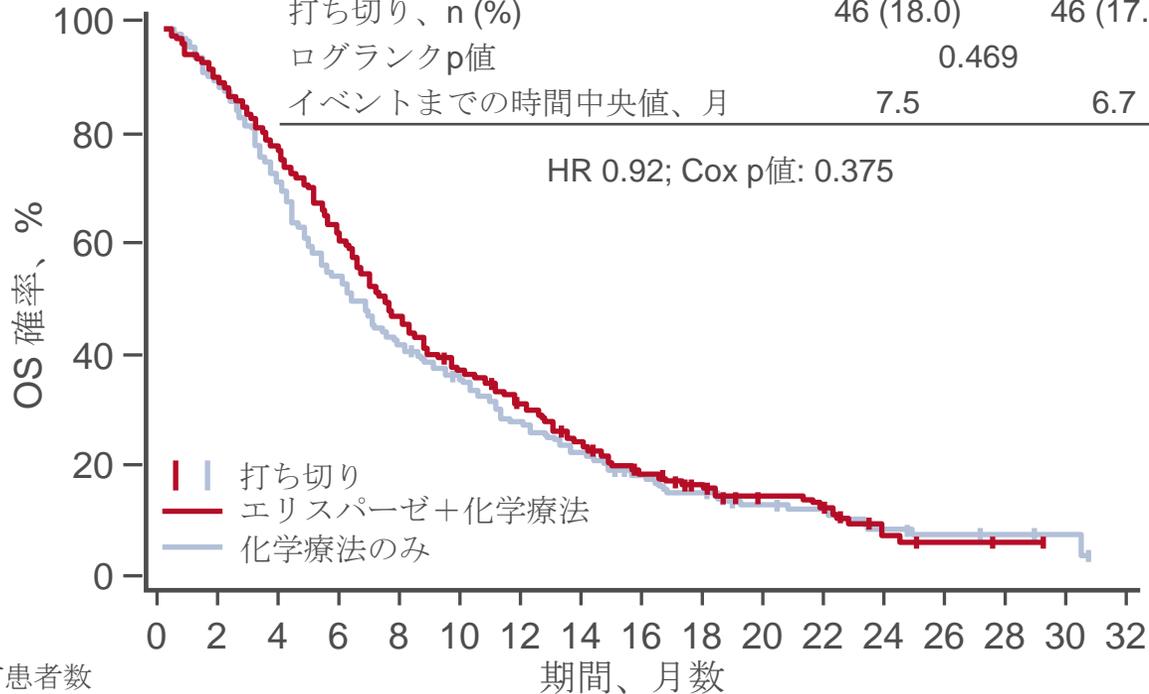
*ゲムシタビン/nab-パクリタキセルまたはイリノテカン/5 FUは、第一選択療法に依存する

518: Trybeca-1: 進行性膵臓腺癌を有する患者における、化学療法と二次治療として化学療法のみを併用する、エリスパーゼの無作為化第III相試験 (NCT03665441) – Hammel P, et al

主要結果

全生存期間

	エリスパーゼ + 化学療法 化学療法 (n=255)	化学療法 (n=257)
イベント、n (%)	209 (82.0)	211 (82.1)
打ち切り、n (%)	46 (18.0)	46 (17.9)
ログランクp値	0.469	
イベントまでの時間中央値、月	7.5	6.7

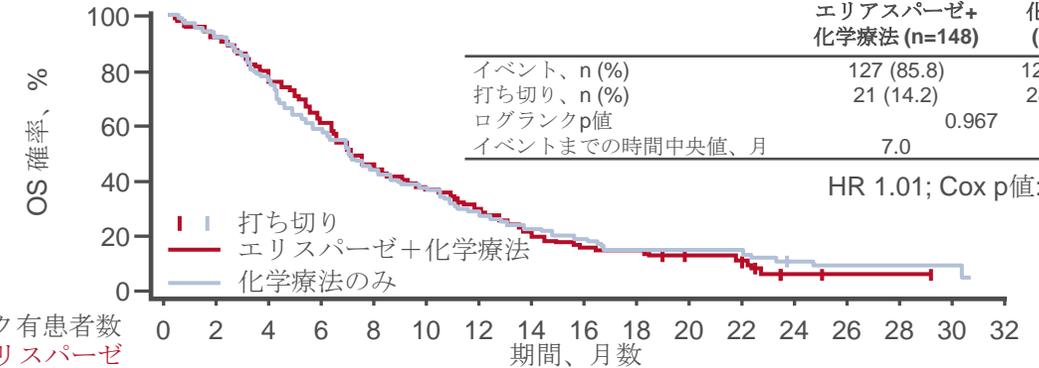


リスク有患者数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
エリスパーゼ + 化学療法	255	227	189	151	115	84	67	46	33	24	17	14	5	3	1	0	
化学療法 独り暮らし	257	224	177	132	101	82	58	42	28	22	15	13	8	5	3	2	0

ゲムシタビン/ナブパクリタキセル

	エリスパーゼ + 化学療法 (n=148)	化学療法 (n=148)
イベント、n (%)	127 (85.8)	120 (81.1)
打ち切り、n (%)	21 (14.2)	28 (18.9)
ログランクp値	0.967	
イベントまでの時間中央値、月	7.0	6.9

HR 1.01; Cox p値: 0.934

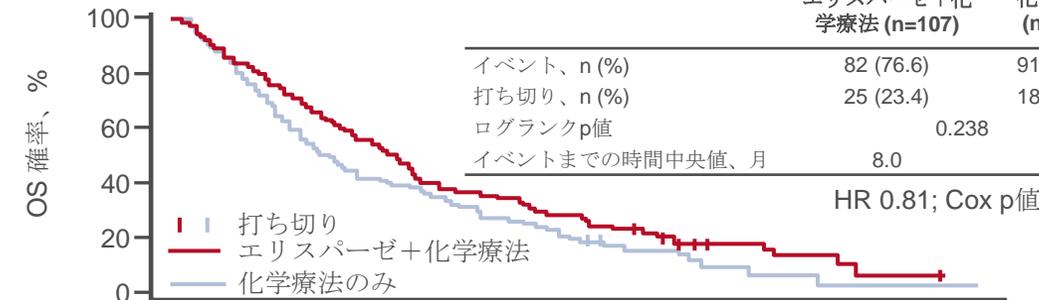


リスク有患者数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
エリスパーゼ + 化学療法	148	136	113	90	65	49	37	24	15	13	9	8	2	1	1	0	
化学療法 独り暮らし	148	132	108	81	59	47	34	25	17	13	11	11	7	4	2	2	0

フルオロピリミジン/イリノテカン

	エリスパーゼ + 化学療法 (n=107)	化学療法 (n=109)
イベント、n (%)	82 (76.6)	91 (83.5)
打ち切り、n (%)	25 (23.4)	18 (16.5)
ログランクp値	0.238	
イベントまでの時間中央値、月	8.0	5.7

HR 0.81; Cox p値: 0.168



リスク有患者数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
エリスパーゼ + 化学療法	107	91	76	61	50	35	30	22	18	11	8	6	3	2	0	
化学療法 独り暮らし	109	92	69	51	42	35	24	17	11	9	4	2	1	1	1	0

518: Trybeca-1: 進行性膵臓腺癌を有する患者における、化学療法と二次治療として化学療法のみを併用する、エリスパーゼの無作為化第III相試験 (NCT03665441) – Hammel P, et al

主要結果 (続き)

	エリスパーゼ + 化学療法 (n=255)	化学療法 (n=257)
BOR、n (%)		
CR	4 (1.6)	1 (0.4)
PR	37 (14.5)	31 (12.1)
SD	106 (41.6)	94 (36.6)
PD	77 (30.2)	89 (34.6)
NE	31 (12.2)	42 (16.3)
DCR、n (%)	147 (57.6)	126 (49.0)

グレード3~4のAE、n (%)	エリスパーゼ+化学療法 (n=248)	化学療法 (n=246)
好中球減少症	63 (25.4)	50 (20.3)
貧血	43 (17.3)	30 (12.2)
無力症	42 (16.9)	34 (13.8)
血小板減少症	28 (11.3)	24 (9.8)
下痢	19 (7.7)	17 (6.9)
白血球減少症	16 (6.5)	8 (3.3)
末梢ニューロパチー	14 (5.6)	10 (4.1)
腹痛	14 (5.6)	9 (3.7)
GGT上昇	12 (4.8)	8 (3.3)

結論

- 以前に治療を受けたことのある進行膵臓腺癌患者では、エリスパーゼ+フルオロピリミジン/イリノテカンを投与された患者では改善傾向が見られたものの、化学療法単独と比較してエリスパーゼ+化学療法はOSを有意に改善せず、概して良好な忍容性を示した。

519 : KRYSTAL -1: 切除不能または転移性膵臓癌 (PDAC)、およびKRASG12C変異のあるその他の消化器官(GI) 腫瘍を有する患者(Pts)におけるアダグラシブ (MRTX849) の最新の活性および安全性 – Bekaii-Saab TS, et al

研究目的

- KRYSTAL -1臨床試験の第II相部分において、米国の施設で膵臓癌ならびに他のGI癌 (CRCを除く)、およびKRAS G12C変異を含む切除不能または転移性固形腫瘍を有する既治療患者のコホートにおけるアダグラシブの有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 切除不能または転移性の膵臓癌またはその他の消化器癌 (CRCを除く)
- KRAS G12C変異
- 治療目的またはSoCによる利用可能な治療法なし

(n=565)

フェーズ1 用量漸増

アダグラシブ
150, 300,
600, 1200 mg/日

フェーズ1b 用量増加+組み合わせ

アダグラシブ 600 mg/日
(n=2)

アダグラシブ 600 mg/日 +
セツキシマブ
(n=32)

フェーズ2

アダグラシブ
600 mg/日
(n=42[†])

主要評価項目

- フェーズ1 : RP2D、安全性
- フェーズ2 : ORR (RECIST v1.1)

副次的評価項目

- フェーズ2 : DoR、PFS、OS、安全性

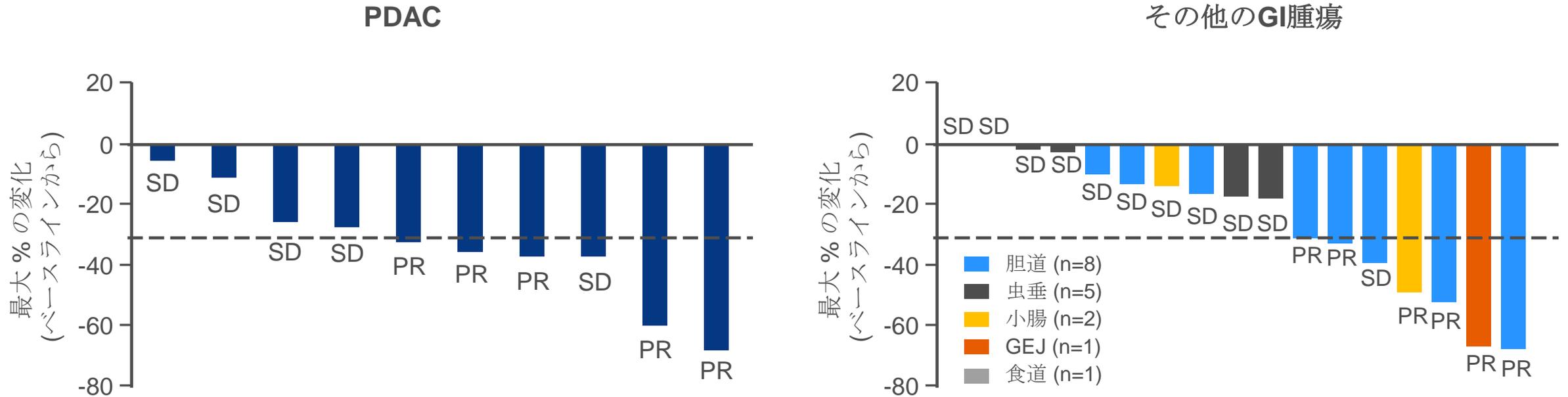
*KRAS変異は、膵臓癌の約90%で発生し、約2%がKRAS G 12 C変異である;

[†]PDAC, n=12 およびその他のGI癌、n=18

519 : KRYSTAL -1: 切除不能または転移性膵臓癌 (PDAC)、およびKRASG12C変異のあるその他の消化器官(GI) 腫瘍を有する患者(Pts)におけるアダグラシブ (MRTX849) の最新の活性および安全性 – Bekaii-Saab TS, et al

主要結果

ベースラインからの最良の腫瘍変化 (評価可能な患者)



519 : KRYSTAL -1: 切除不能または転移性膵臓癌 (PDAC)、およびKRASG12C変異のあるその他の消化器官(GI) 腫瘍を有する患者(Pts)におけるアダグラシブ (MRTX849) の最新の活性および安全性 – Bekaii-Saab TS, et al

主要結果 (続き)

	PDAC (n=10)	その他の消化管癌 (n=17)
ORR、 n (%)	5 (50)	6 (35)
BOR、 n (%)		
PR	5 (50)	6 (35)
SD	5 (50)	11 (65)
DCR、 n (%)	10 (100)	17 (100)
mTTR、 mo	2.8	1.3
mDoR、 mo	6.97	7.85
mPFS、 mo (95%CI)	6.6 (1.0, 9.7)	7.9 (6.9, 11.3)
治療継続中、 %	50	65

グレード 3 TRAEs, %	全体 (n=42)	全体の GI 癌 (n=30)
全体	21	27
疲労	7	10
QT延長	5	7
吐き気	2	3
AST上昇	2	3
貧血	2	3
ALT上昇	2	3

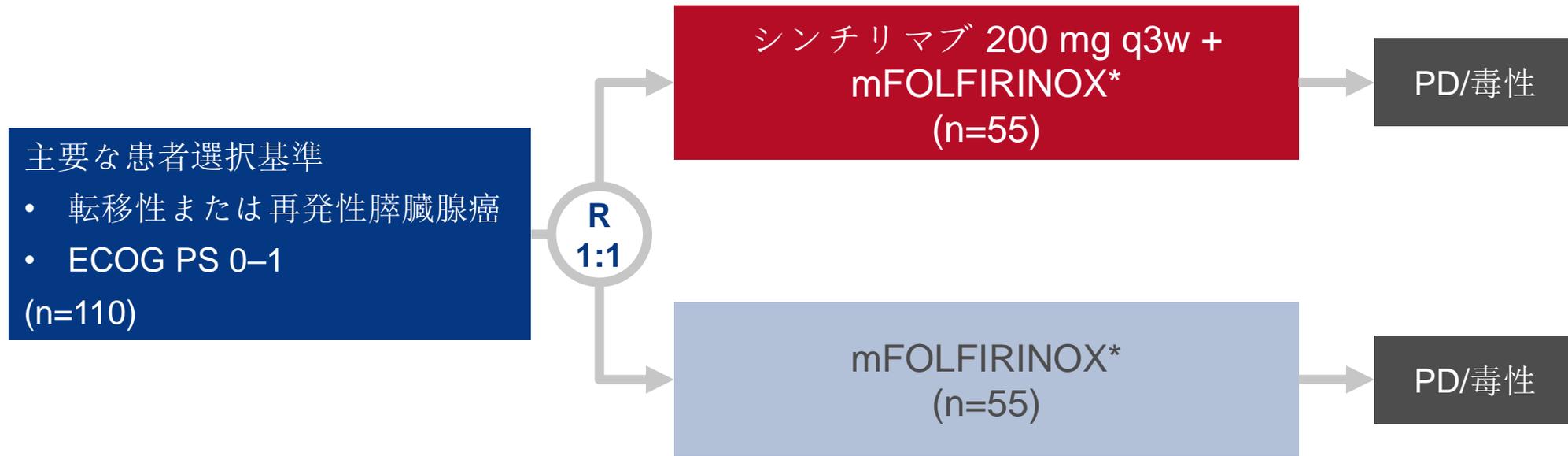
結論

- **KRAS G 12 C**変異を有する**PDAC**または他の**GI**癌を有する以前に治療された患者では、アダグラシブは有望な臨床活性を示し、概して良好な忍容性を示した

560 : 中国の転移性および再発性膵臓癌患者における、modified FOLFRINOXとFOLFRINOX単独併用のシンチリマブの無作為化第III相試験 : The CSIPD3 trial – Fu Q, et al

研究目的

- CSIPD 3臨床試験において、転移性および再発性膵臓癌患者におけるシンチリマブ併用mFOLFIRINOXの有効性および安全性を評価する



主要評価項目

- OS

副次的評価項目

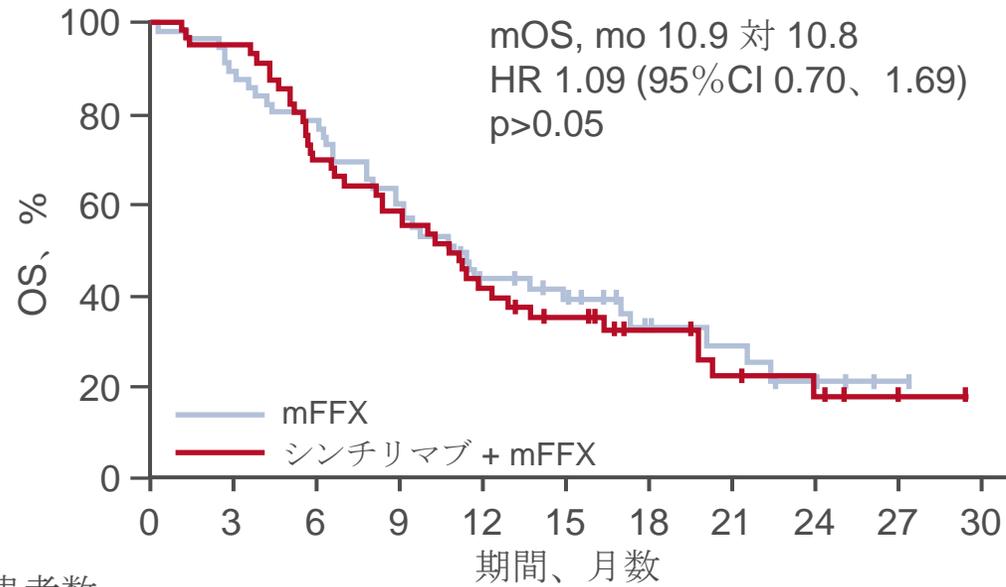
- PFS、ORR、DCR、安全性

*イリノテカン 85 mg/m² + オキサリプラチン 68 mg/m²、続いて5FU 2400 mg/m² q2w

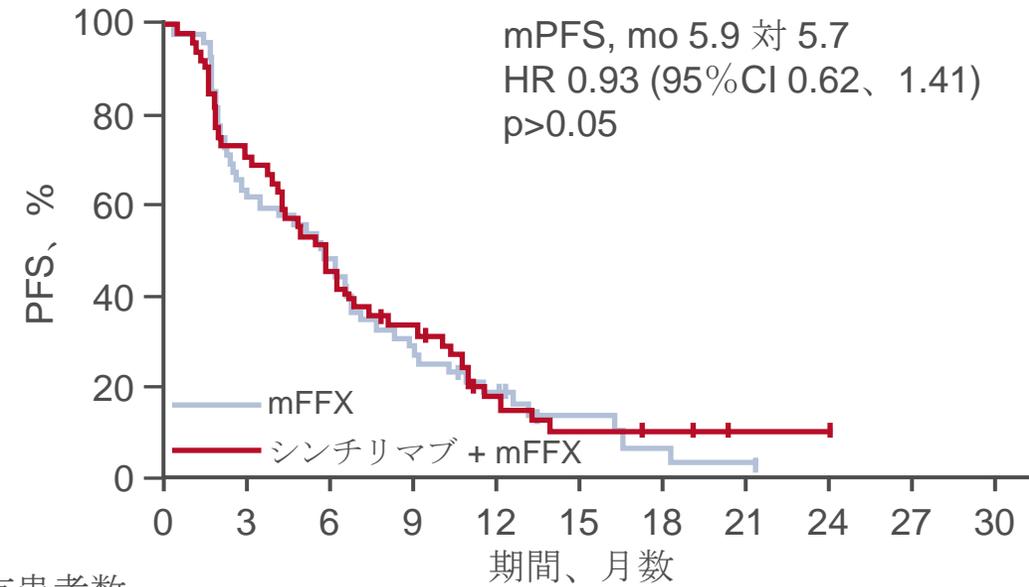
560 : 中国の転移性および再発性膵臓癌患者における、modified FOLFRINOXとFOLFRINOX単独併用のシンチリマブの無作為化第III相試験 : The CSIPD3 trial – Fu Q, et al

主要結果

全生存期間



無増悪生存期間



リスク有患者数

シンチリマブ + mFFX	55	53	39	32	22	16	11	7	5	2	0
mFFX	55	50	44	35	22	18	11	8	4	2	0

リスク有患者数

シンチリマブ + mFFX	52	38	26	17	8	5	4	2	2	0	0
mFFX	53	33	26	16	10	5	3	2	1	0	0

560：中国の転移性および再発性膵臓癌患者における、modified FOLFRINOXとFOLFRINOX単独併用のシンチリマブの無作為化第III相試験：The CSIPD3 trial – Fu Q, et al

主要結果 (続き)

	シンチリマブ + mFOLFIRINOX (n=55)	mFOLFIRINOX (n=55)	P値
ORR、%	50	23.9	<0.05
BOR、%			
CR	1	0	
PR	21	11	
SD	15	22	
PD	7	13	
NE	11	9	
DCR、%	84.0	71.7	>0.05
mDoR、mo	7.85	4.63	>0.05

AEs、n (%)	シンチリマブ + mFOLFIRINOX (n=53)	mFOLFIRINOX (n=54)
TEAE		
グレード ≥3	45 (84.9)	40 (74.1)
好中球減少症	31 (58.5)	24 (44.4)
血小板減少症	9 (17.0)	6 (11.1)
貧血	7 (13.2)	7 (13.0)
嘔吐	7 (13.2)	6 (11.1)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	6 (11.3)	3 (5.6)
免疫媒介		
グレード ≥3	3 (5.7)	-
肺	3 (5.7)	-

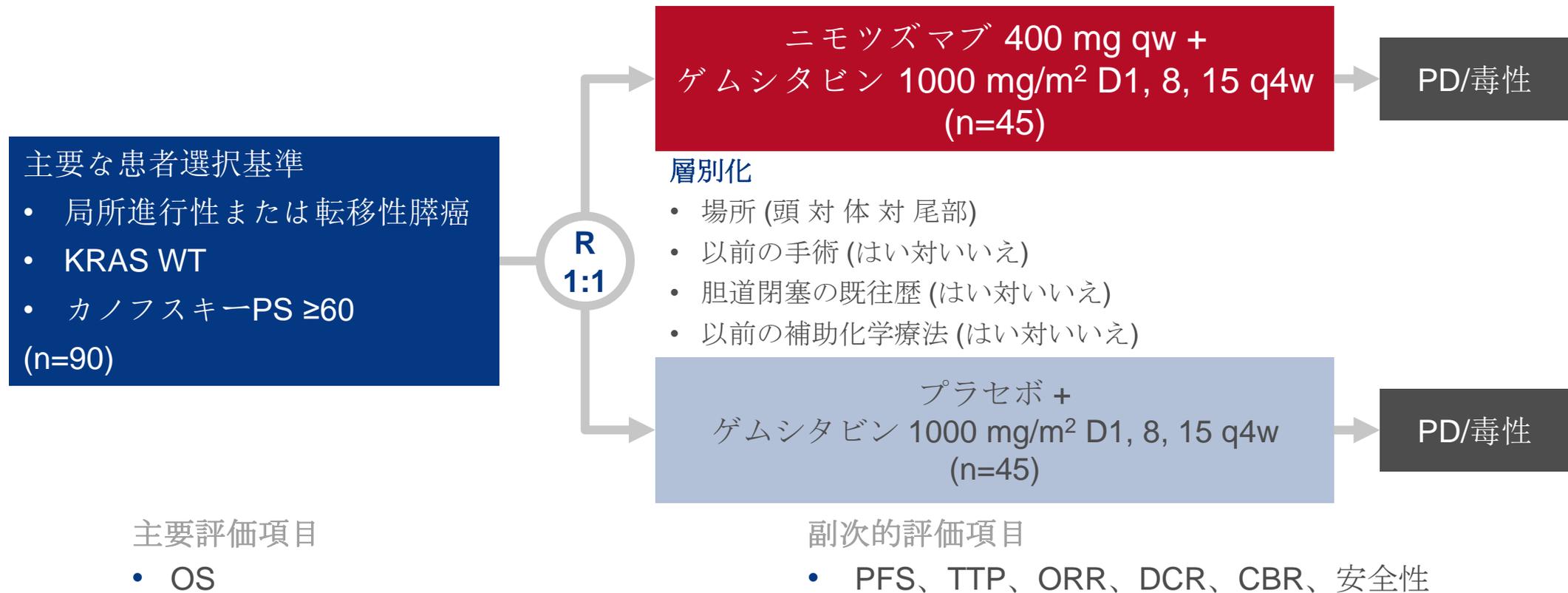
結論

- 転移性および再発性膵臓癌の患者では、シンチリマブとmFOLFIRINOXとの併用は、ORRの有意な改善を示したが、OSまたはPFSは示さず、管理可能な安全性プロファイルを有していた

LBA4011: K-RAS 野生型局所進行性または転移性膵癌におけるゲムシタビン対ゲムシタビンと組み合わせたニモツズマブ：前向き、ランダム化比較、二重盲検、多施設、および第III相臨床試験 – Qin S, et al

研究目的

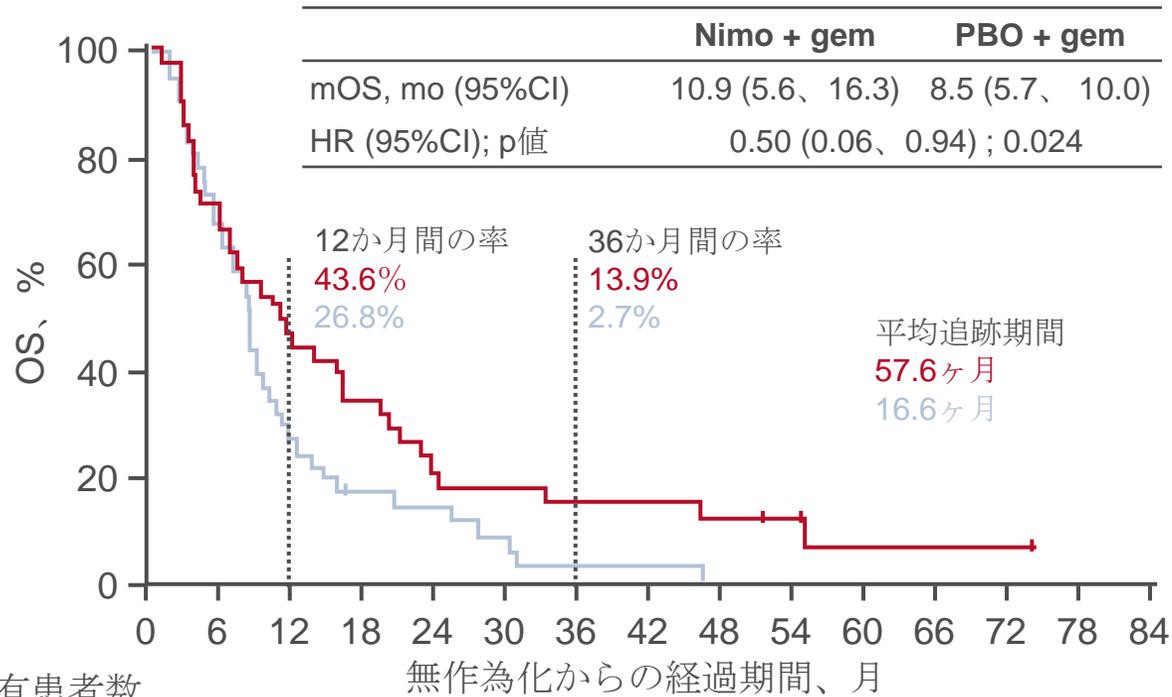
- 第3相NOTABLE試験において、中国の施設におけるKRAS WT局所進行性または転移性膵癌患者におけるニモツズマブ+ゲムシタビンの有効性および安全性を評価する



LBA4011: K-RAS 野生型局所進行性または転移性膵癌におけるゲムシタビン対ゲムシタビンと組み合わせたニモツズマブ：前向き、ランダム化比較、二重盲検、多施設、および第III相臨床試験 – Qin S, et al

主要結果

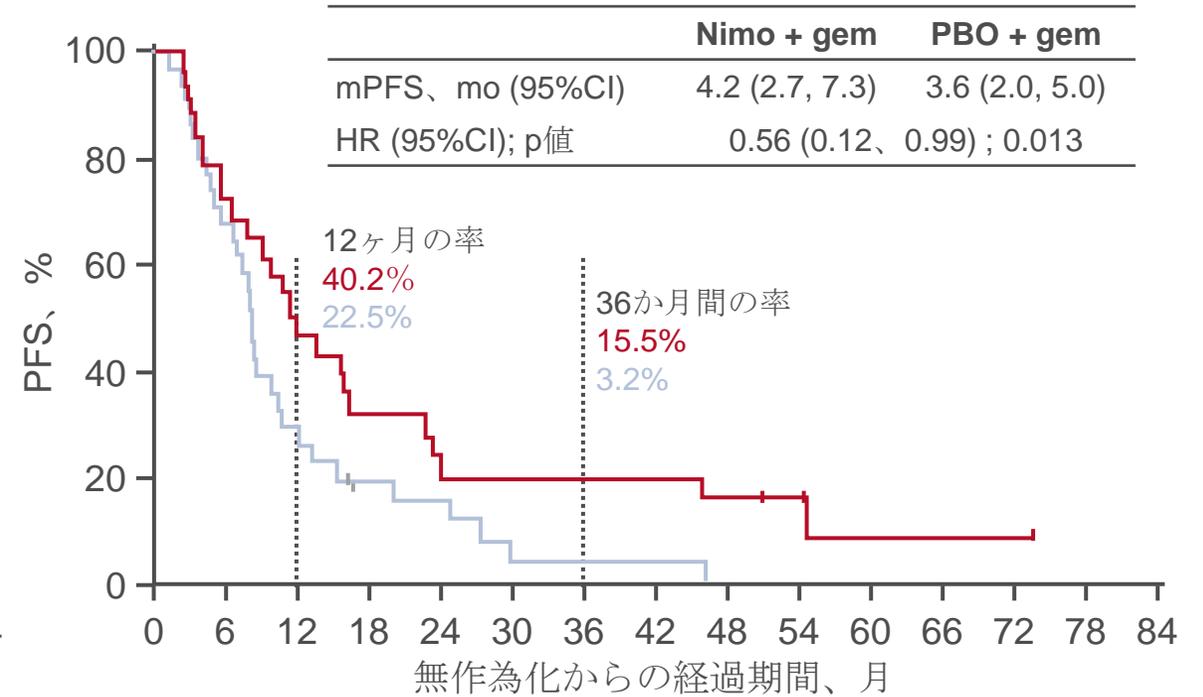
全生存期間



リスク有患者数

Nimo + gem	41	27	17	13	7	6	5	5	4	3	1	1	1	0
PBO + gem	41	27	11	6	5	3	1	1	0					

無増悪生存期間



Nimo + gem	28	20	12	8	6	5	5	5	4	3	1	1	1	0
PBO + gem	31	21	9	5	4	2	1	1	0					

LBA4011: K-RAS 野生型局所進行性または転移性膵癌におけるゲムシタビン対ゲムシタビンと組み合わせたニモツズマブ：前向き、ランダム化比較、二重盲検、多施設、および第III相臨床試験 – Qin S, et al

主要結果

	ニモツズマブ+ ゲムシタビン	プラセボ+ ゲムシタビン	P値
ORR、%	7.3	9.8	>0.05
BOR、%			
CR	0	0	
PR	3	4	
SD	26	22	
PD	9	14	
NE	3	1	
DCR、%	68.3	63.4	0.641
CBR、%	39.3	32.3	0.573
mTTP、mo (95%CI)	4.7 (2.7, 9.0)	3.7 (2.0, 5.4)	>0.05
HR (95%CI); p値	0.67 (0.39, 1.15); 0.137		

AEs、n (%)	ニモツズマブ+ ゲムシタビン (n=45)	プラセボ+ ゲムシタビン (n=45)	P値
全体	31 (68.9)	29 (64.4)	0.655
重篤	1 (2.2)	2 (4.4)	>0.999
用量減少または中止に至った	4 (8.9)	6 (13.3)	0.502
中止に至った	2 (4.4)	2 (4.4)	>0.999
死亡に至った	0	1 (2.2)	>0.999
中断に至った	2 (4.4)	1 (2.2)	>0.999

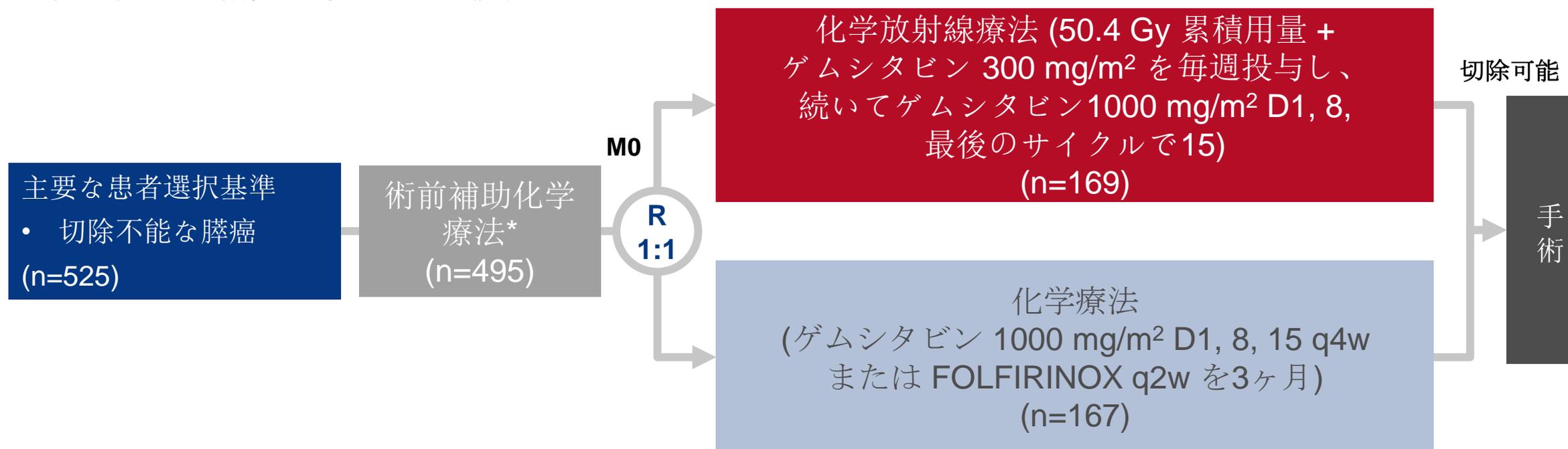
結論

- 局所進行性または転移性**KRAS WT**膵癌の患者では、ニモツズマブ+ゲムシタビンは、ゲムシタビン単独と比較して有意に生存率を向上させ、概して良好な忍容性を示した

4008 : 切除不能な局所進行膵癌に対する術前補助化学療法に続く化学放射線療法または化学療法単独の無作為化第III相試験 : First results of the CONKO-007 trial – Fietkau R, et al

研究目的

- CONKO -007臨床試験において、ドイツの施設で切除不能な局所進行膵癌患者における術前補助化学療法とその後の化学放射線療法の有効性と安全性を評価する



主要評価項目

- R0切除率

副次的評価項目

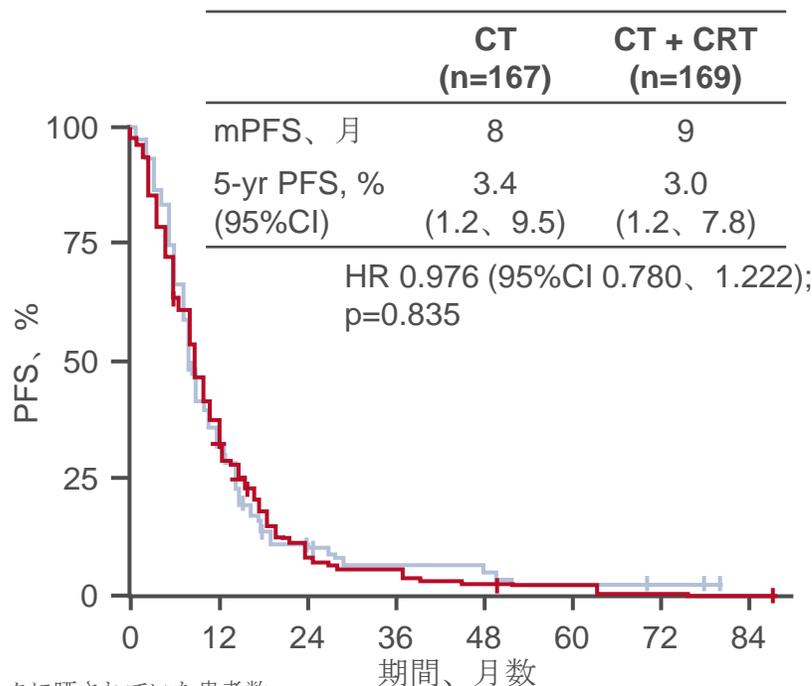
- OS、DFS、安全性

*ゲムシタビン 1000 mg/m² D1, 8, 15 q4w (3サイクル) または FOLFIRINOX q2w (6サイクル)

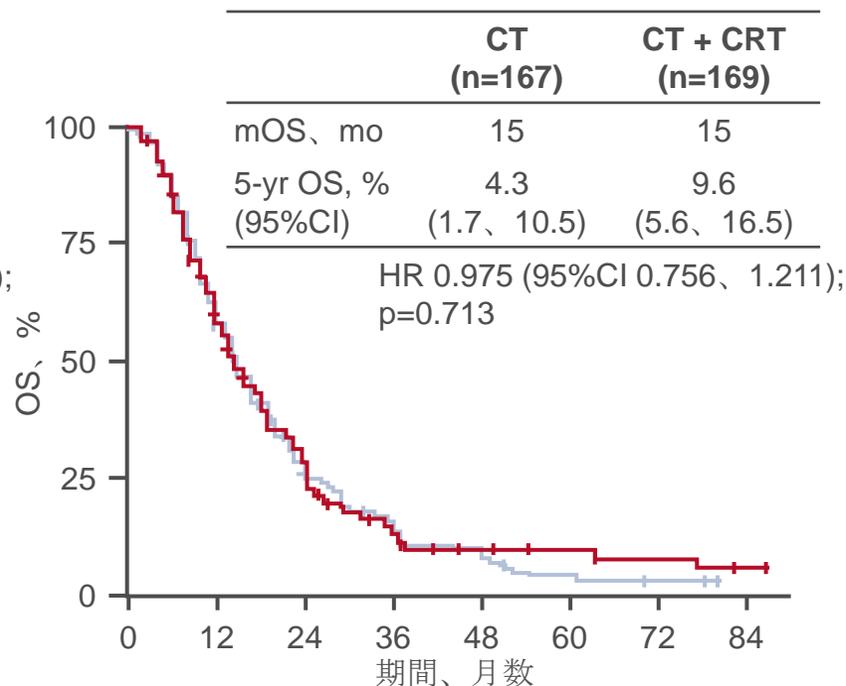
4008 : 切除不能な局所進行膵癌に対する術前補助化学療法に続く化学放射線療法または化学療法単独の無作為化第III相試験 : First results of the CONKO-007 trial – Fietkau R, et al

主要結果

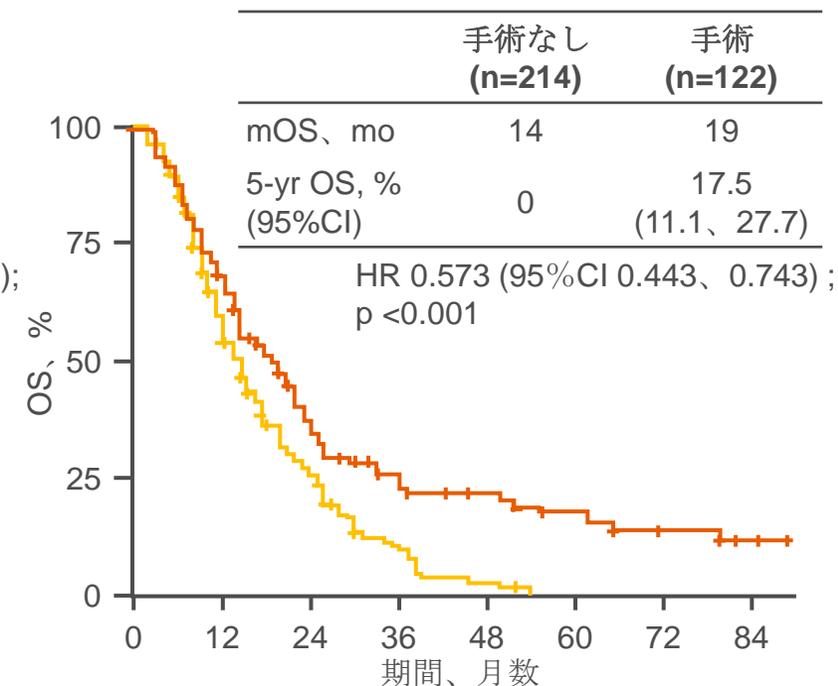
無増悪生存期間



全生存期間



手術による全生存期間



リスクに晒されていた患者数
(打ち切り数)

CT	167	57	16	6	6	3	2	0
	(2)	(7)	(11)	(14)	(14)	(14)	(15)	(17)
CT + CRT	169	63	15	9	5	3	2	1
	(0)	(4)	(10)	(10)	(10)	(11)	(11)	(11)

CT	167	96	38	17	11	4	2	0
	(2)	(11)	(20)	(24)	(24)	(25)	(26)	(28)
CT + CRT	169	105	42	18	8	6	4	2
	(0)	(7)	(18)	(22)	(25)	(27)	(28)	(29)

なし	214	117	44	14	4	0	0	0
	(2)	(16)	(24)	(28)	(28)	(29)	(29)	(29)
手術	122	86	36	21	15	10	6	2
	(0)	(2)	(14)	(18)	(21)	(23)	(25)	(28)

4008 : 切除不能な局所進行膵癌に対する術前補助化学療法に続く化学放射線療法または化学療法単独の無作為化第III相試験 : First results of the CONKO-007 trial – Fietkau R, et al

主要結果

	CRM- (n=44)	CRM+ (n=38)	R0 (n=73)	R1 (n=21)	Rx (n=242)	無作為化されていない (n=159)
mOS, mo	36	18	26	17	16	9
5-yr OS, % (95%CI)	35.9 (22.6, 57.0)	9.0 (2.6, 31.7)	27.3 (17.4, 42.8)	8.0 (1.4, 45.0)	0	0
HR (95%CI); p値						
対 CRM+ または R1	2.29 (1.36, 3.88); 0.002		2.16 (1.25, 3.72); 0.006			
対 Rx	3.12 (2.03, 4.77); <0.001	1.36 (0.93, 1.99); 0.117	2.49 (1.79, 3.46); <0.001	1.15 (0.71, 1.87); 0.563		
対 無作為化されていない	5.20 (3.35, 8.06); <0.001		4.16 (2.94, 5.89); <0.001			

結論

- 切除不能な局所進行膵癌の患者では、術前補助化学療法後の化学放射線療法は、化学療法と比較して、外科的治療群ではR0切除率の有意な改善を示したが、すべての無作為化患者ではなかった

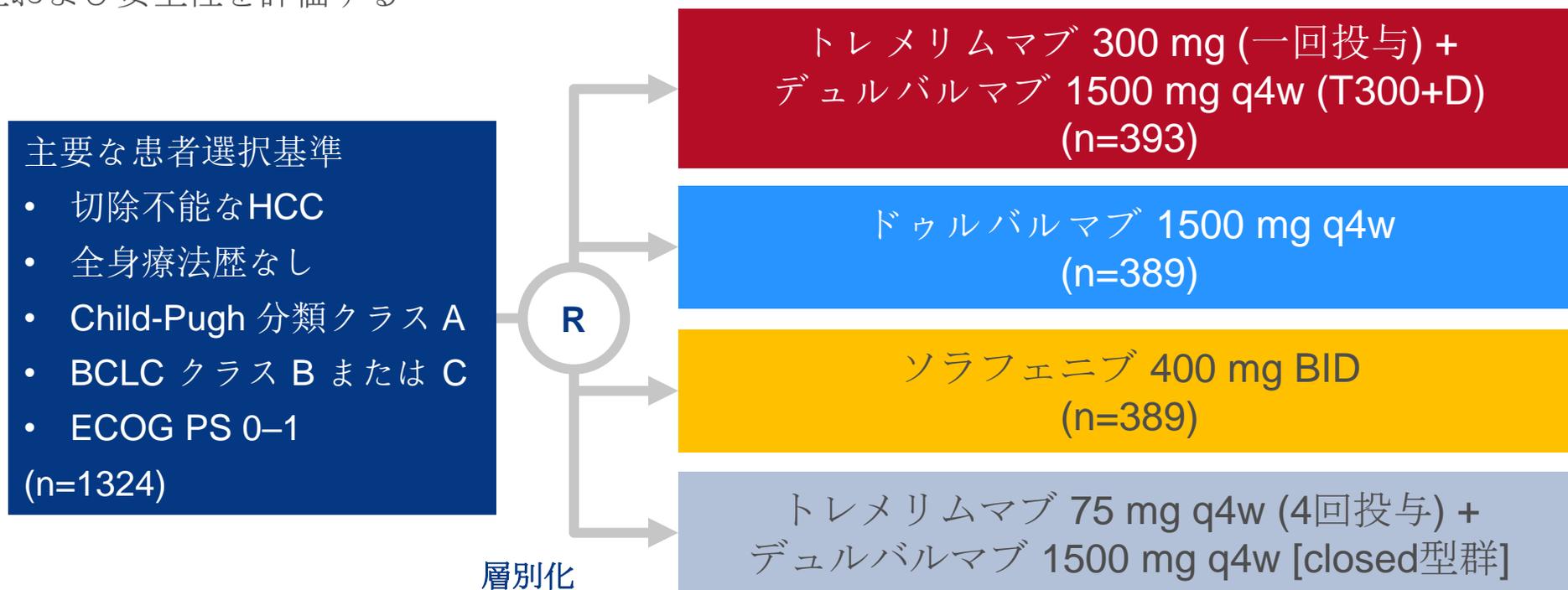
胰臟・小腸・肝胆道癌

肝細胞癌

379 : 切除不能な肝細胞癌 (uHCC)患者 (pts) における第一選択療法としてのトレメリムマブ(T) およびデュルバルマブ(D) の第3相無作為化、非盲検、多施設試験 : HIMALAYA – Abou-Alfa GK, et al

研究目的

- HIMALAYA試験における切除不能なHCC患者における1 Lトレメリムマブ+デュルバルマブまたはデュルバルマブ単独の有効性および安全性を評価する

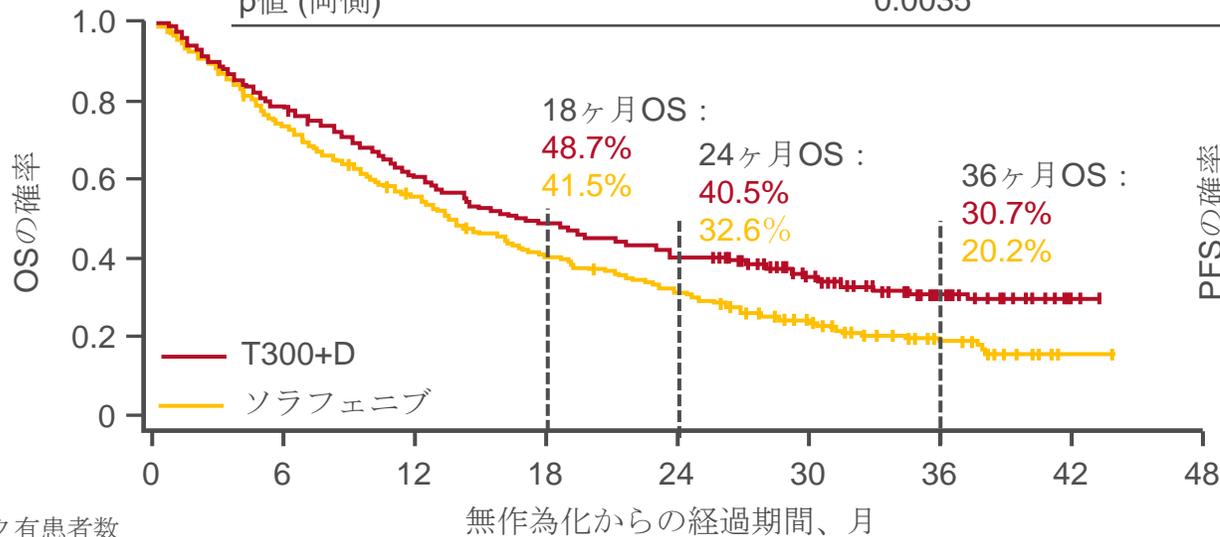


379 : 切除不能な肝細胞癌 (uHCC)患者 (pts) における第一選択療法としてのトレメリムマブ(T) およびデュルバルマブ(D) の第3相無作為化、非盲検、多施設試験 : HIMALAYA - Abou-Alfa GK, et al

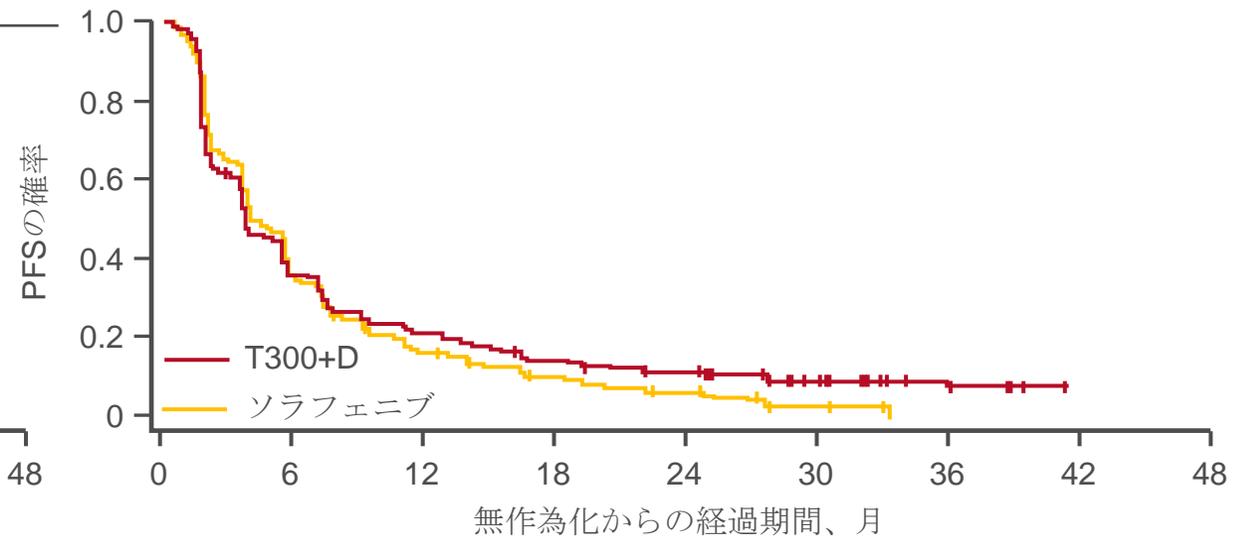
主要結果

T300+D 対 ソラフェニブのOS

	T300+D (n=393)	ソラフェニブ (n=389)
CNS OSイベント、n (%)	262 (66.7)	293 (75.3)
mOS, mo (95%CI)	16.4 (14.2, 19.6)	13.8 (12.3, 16.1)
HR (96.02%CI)	0.78 (0.65, 0.92)	
p値 (両側)	0.0035	



T300+D 対 ソラフェニブのPFS



リスク有患者数

T300+D	393	308	235	190	158	98	32	1	0	393	135	81	55	43	26	7	0	0
ソラフェニブ	389	283	211	155	121	62	21	1	0	389	118	53	31	18	6	0	0	0

379 : 切除不能な肝細胞癌 (uHCC)患者 (pts) における第一選択療法としてのトレメリムマブ(T) およびデュルバルマブ(D) の第3相無作為化、非盲検、多施設試験 : HIMALAYA – Abou-Alfa GK, et al

主要結果 (続き)

	T300+D (n=393)	デュルバルマブ (n=389)	ソラフェニブ (n=389)
ORR、n (%)	79 (20.1)	66 (17.0)	20 (5.1)
BOR、n (%)			
CR	12 (3.1)	6 (1.5)	0
PR	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
SD	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
PD	157 (39.9)	176 (45.2)	153 (39.3)
DCR、%	60.1	54.8	60.7
mDoR, mo (25、75パーセンタイル)	22.34 (8.54、NR)	16.82 (7.43、NR)	18.43 (6.51、25.99)
mTTR、月 (95%CI)	2.17 (1.84, 3.98)	2.09 (1.87, 3.98)	3.78 (1.89, 8.44)
mOS, mo (95%CI)		16.6 (14.1, 19.1)	13.8 (12.3, 16.1)
HR (95.67%CI)		0.86 (0.73、1.03)	

TRAE、n (%)	T300+D (n=388)	デュルバルマブ (n=388)	ソラフェニブ (n=374)
全体	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)
グレード 3-4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)
重篤	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)
中止に至った	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)
死亡に至った	9 (2.3)	0	3 (0.8)

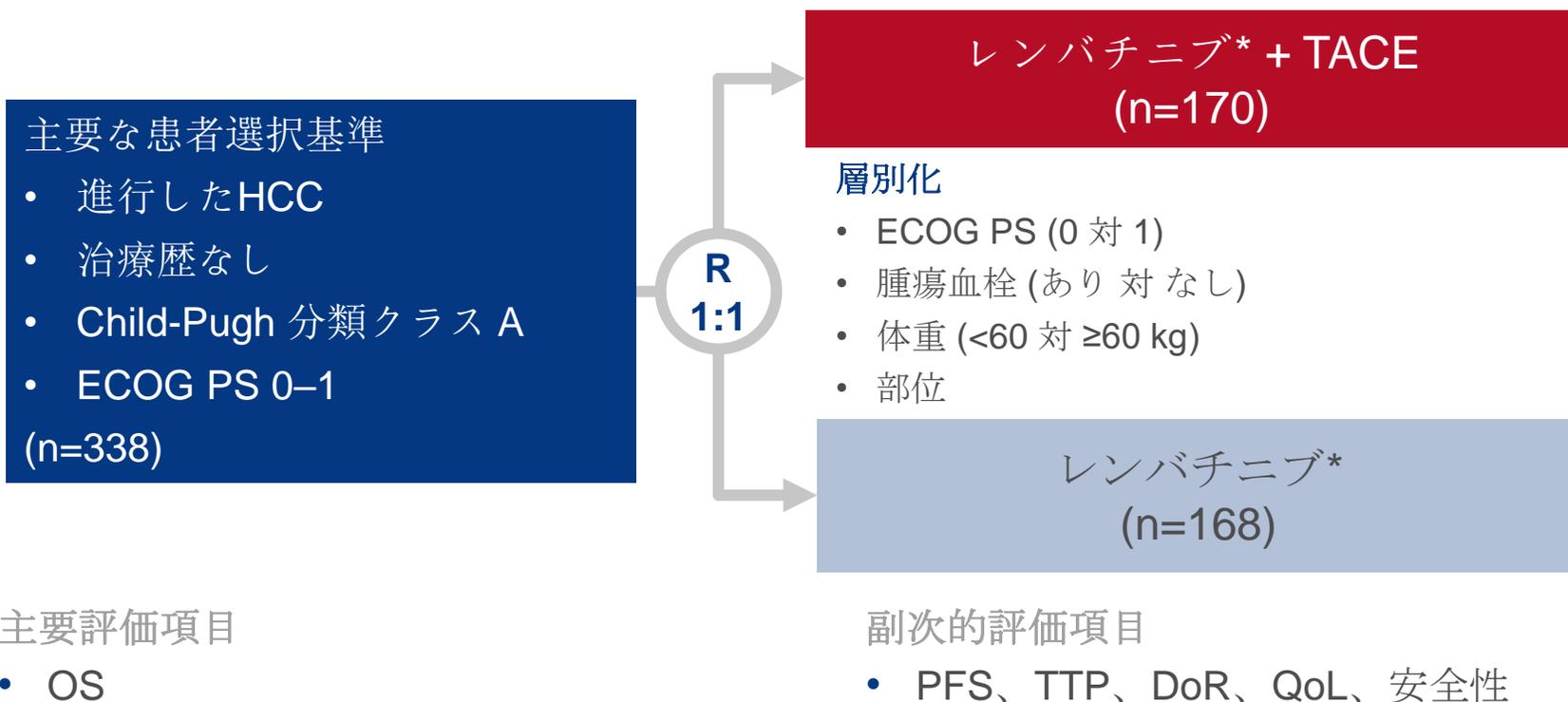
結論

- 切除不能なHCCを有する治療未経験患者において、トレメリムマブ (プライミング用量) +デュルバルマブは、ソラフェニブと比較してOSに有意な改善を示し、管理可能な安全性プロファイルを有していた

380 : 進行性肝細胞癌の第一選択治療として、経動脈化学塞栓術と併用されるレンバチニブ : 第III相多施設無作為化比較試験 – Peng Z, et al

研究目的

- LAUNCH研究における進行性HCC患者における1 LレンバチニブとTACEとの併用の有効性および安全性を評価する

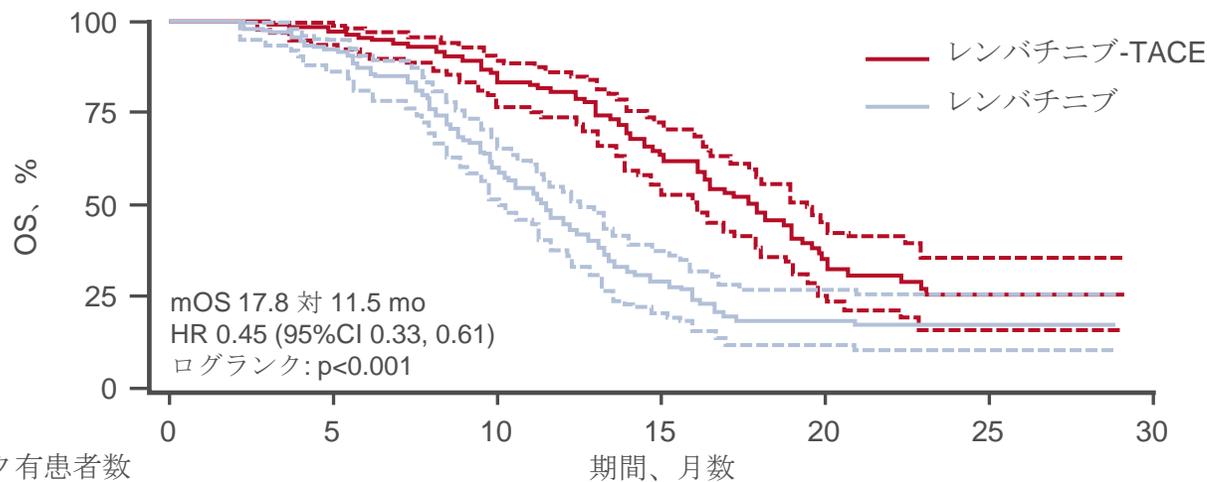


*初回投与量は、60kg以上の体重の患者では12 mg/日、60 kg未満の患者では8 mg/日

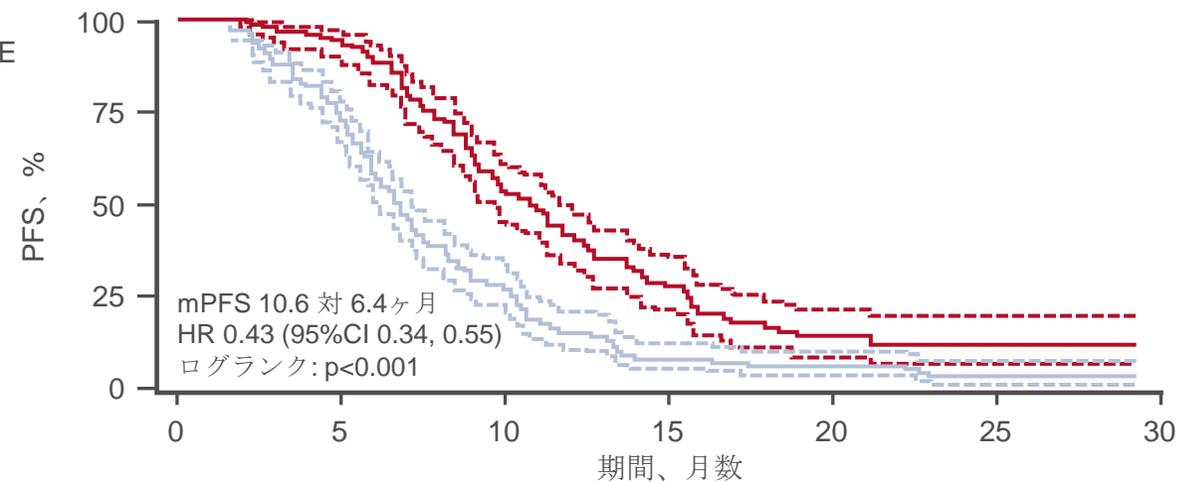
380 : 進行性肝細胞癌の第一選択治療として、経動脈化学塞栓術と併用されるレンバチニブ : 第III相多施設無作為化比較試験 – Peng Z, et al

主要結果

全生存期間



無増悪生存期間



リスク有患者数	0	5	10	15	20	25	30
LEN-TACE	170	166	112	65	25	8	0
LEN	168	153	78	28	15	3	0

リスク有患者数	0	5	10	15	20	25	30
LEN-TACE	170	160	73	32	7	3	0
LEN	168	117	33	8	6	3	0

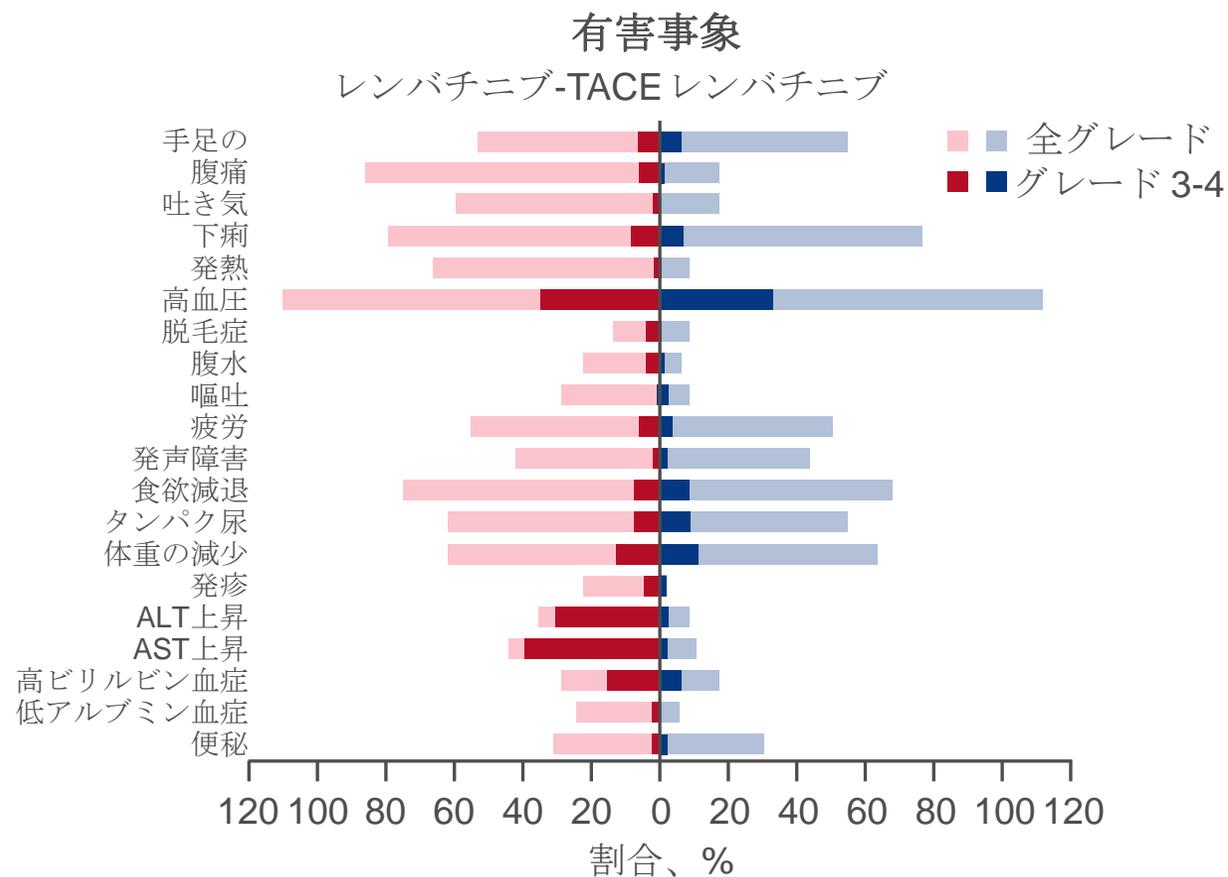
	イベント数/ 患者数 (%)	mOS, mo (95%CI)	6か月 OS 率, % (95%CI)	12か月 OS 率, % (95%CI)	24か月 OS 率, % (95%CI)
LEN-TACE	75/170 (44.1)	17.8 (16.1, 19.5)	95.9 (91.5, 98.0)	81.5 (74.0, 87.0)	26.1 (16.8, 36.4)
LEN	104/168 (61.9)	11.5 (10.3, 12.7)	87.4 (81.3, 91.6)	46.9 (38.2, 55.0)	17.8 (11.0, 26.0)

	イベント数/ 患者数 (%)	mPFS, mo (95%CI)	6-mo PFS, % (95%CI)	12-mo PFS, % (95%CI)
LEN-TACE	122/170 (71.8)	10.6 (9.5, 11.7)	88.2 (82.3, 92.2)	39.2 (31.2, 47.0)
LEN	149/168 (88.7)	6.4 (5.8, 7.0)	54.8 (46.9, 61.9)	14.3 (9.1, 20.6)

380 : 進行性肝細胞癌の第一選択治療として、経動脈化学塞栓術と併用されるレンバチニブ : 第III相多施設無作為化比較試験 – Peng Z, et al

主要結果 (続き)

	レンバチニブ + TACE (n=170)	レンバチニブ (n=168)	P値
ORR、n (%)	78 (45.9)	35 (20.8)	<0.001
BOR、n (%)			
CR	1 (0.6)	1 (0.6)	0.993
PR	77 (45.3)	34 (20.2)	<0.001
SD	79 (46.5)	87 (51.8)	0.328
PD	13 (7.6)	46 (27.4)	<0.001
DCR、n (%)	157 (92.4)	122 (72.6)	<0.001



結論

- 進行HCCを有する未治療患者では、レンバチニブ+ TACEは実現可能であり、転帰の改善と許容可能な安全性プロファイルが実証された

383 : アジアの進行性肝細胞癌 (HCC) 患者における第二選択療法として、ペムブロリズマブ+最良のサポートケアとプラセボ+最良のサポートケアの比較 : 第III相KEYNOTE-394試験 - Qin S, et al

研究目的

- KEYNOTE -394臨床試験において、アジアの施設における進行性HCC患者におけるペムブロリズマブ+ BSCの有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 進行したHCC
 - ソラフェニブまたはオキサリプラチン系化学療法に対する進行または不耐性
 - Child-Pugh 分類クラス A
 - BCLC ステージ C または B 局所/治療措置に適用がないか難治性である
 - ECOG PS 0-1
- (n=453)

R
2:1

ペムブロリズマブ 200 mg q3w (≤35サイクル) +
現地のガイドラインに従ったBSC
(n=300)

層別化

- 前治療 (ソラフェニブ対化学療法)
- 大血管の浸潤(あり 対 なし)
- HCC 病因 (HBV 対 その他)

プラセボ +
BSC (現地のガイドラインに従って)
(n=153)

主要評価項目

- OS

副次的評価項目

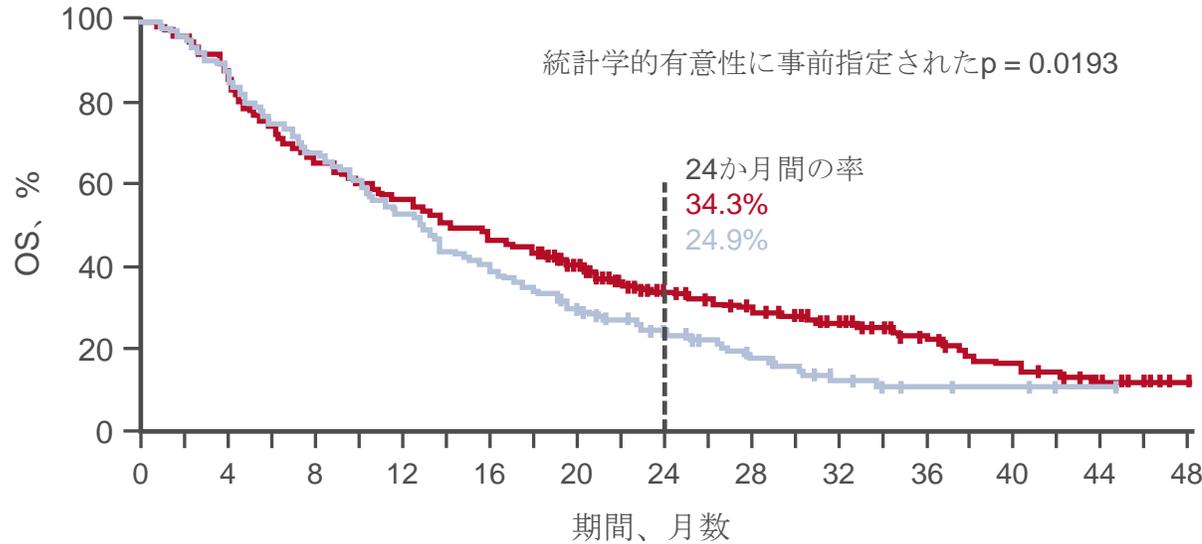
- PFS、ORR、DoR、DCR、TTP、安全性

383 : アジアの進行性肝細胞癌 (HCC) 患者における第二選択療法として、ペムブロリズマブ+最良のサポートケアとプラセボ+最良のサポートケアの比較 : 第III相KEYNOTE-394試験 - Qin S, et al

主要結果

全生存期間

	事象、n (%)	mOS、mo (95%CI)	HR (95%CI)	P値
— ペンブロ リズマブ	222 (74.0)	14.6 (12.6, 18.0)	0.79 (0.63, 0.99)	0.0180
— プラセボ	128 (83.7)	13.0 (10.5, 15.1)		

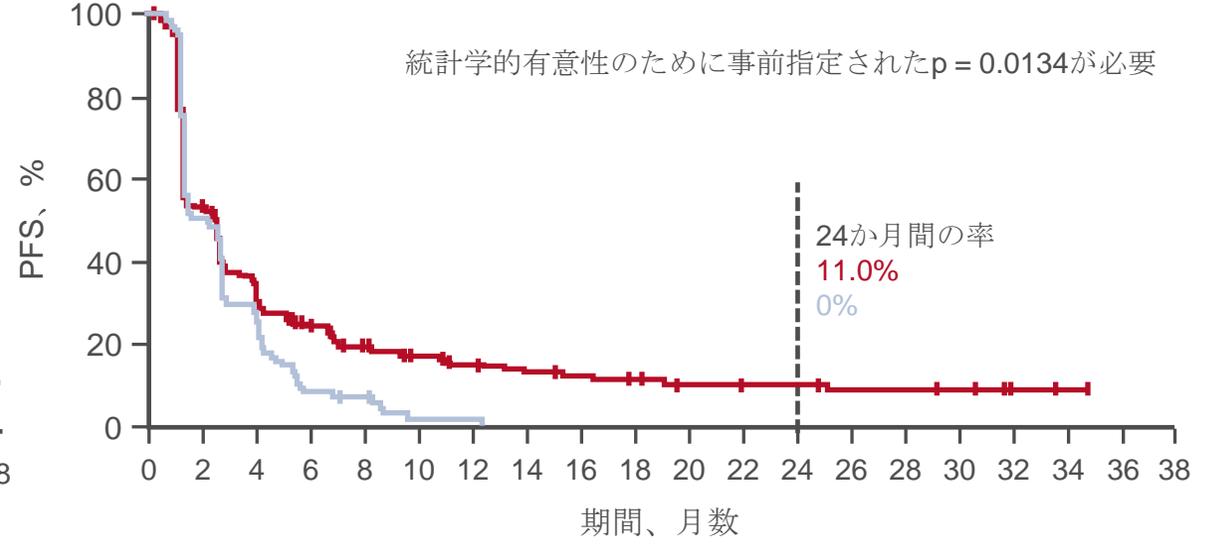


リスク有患者数

ペンブロリズマブ	300	290	260	225	199	185	171	154	143	134	115	90	78	69	61	53	39	32	24	16	14	11	7	4	0
プラセボ	153	148	135	116	104	94	81	67	62	54	44	37	31	25	19	16	9	6	5	3	3	1	1	0	0

無増悪生存期間

	事象、n (%)	mPFS、mo (95%CI)	HR (95%CI)	P値
— ペンブロ リズマブ	237 (79.0)	2.6 (1.5, 2.8)	0.74 (0.60, 0.92)	0.0032
— プラセボ	134 (87.6)	2.3 (1.4, 2.8)		



ペンブロリズマブ	300	149	97	62	44	31	26	21	19	16	12	11	11	7	7	6	3	1	0	0
プラセボ	153	72	35	8	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

383 : アジアの進行性肝細胞癌 (HCC) 患者における第二選択療法として、ペムブロリズマブ+最良のサポートケアとプラセボ+最良のサポートケアの比較 : 第III相KEYNOTE-394試験 - Qin S, et al

主要結果 (続き)

	ペムブロリズマブ (n=300)	プラセボ (n=153)
ORR、% (95%CI)	12.7 (9.1、17.0)	1.3 (0.2、4.6)
BOR、n (%)		
CR	6 (2.0)	1 (0.7)
PR	32 (10.7)	1 (0.7)
SD	115 (38.3)	70 (45.8)
Sustained SD	26 (8.7)	8 (5.2)
PD	129 (43.0)	72 (47.1)
NE	10 (3.3)	1 (0.7)
NA	8 (2.7)	8 (5.2)
mDoR、	23.9 (2.8–32.0+)	5.6 (3.0+–5.6)

AEs、n (%)	ペムブロリズマブ (n=299)	プラセボ (n=153)
TRAE	200 (66.9)	76 (49.7)
グレード 3-5	43 (14.4)	9 (5.9)
中止に至った	12 (4.0)	1 (0.7)
死亡に至った	3 (1.0)	0
免疫媒介	54 (18.1)	16 (10.5)
グレード 3-5	9 (3.0)	0
中止に至った	5 (1.7)	0
死亡に至った	1 (0.3)	0
肝炎	5 (1.7)	0

結論

- 以前に治療を受けた進行性HCC患者では、ペムブロリズマブ+ BSCは転帰の有意な改善を示し、管理可能な安全性プロファイルを有していた

胰臟・小腸・肝胆道癌

胆道癌

378 : 進行胆道癌r (BTC)患者 (pts) における、ゲムシタビン+シスプラチン(GemCis)と併用したデュルバルマブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第III相試験 : TOPAZ-1 – Oh D-Y, et al

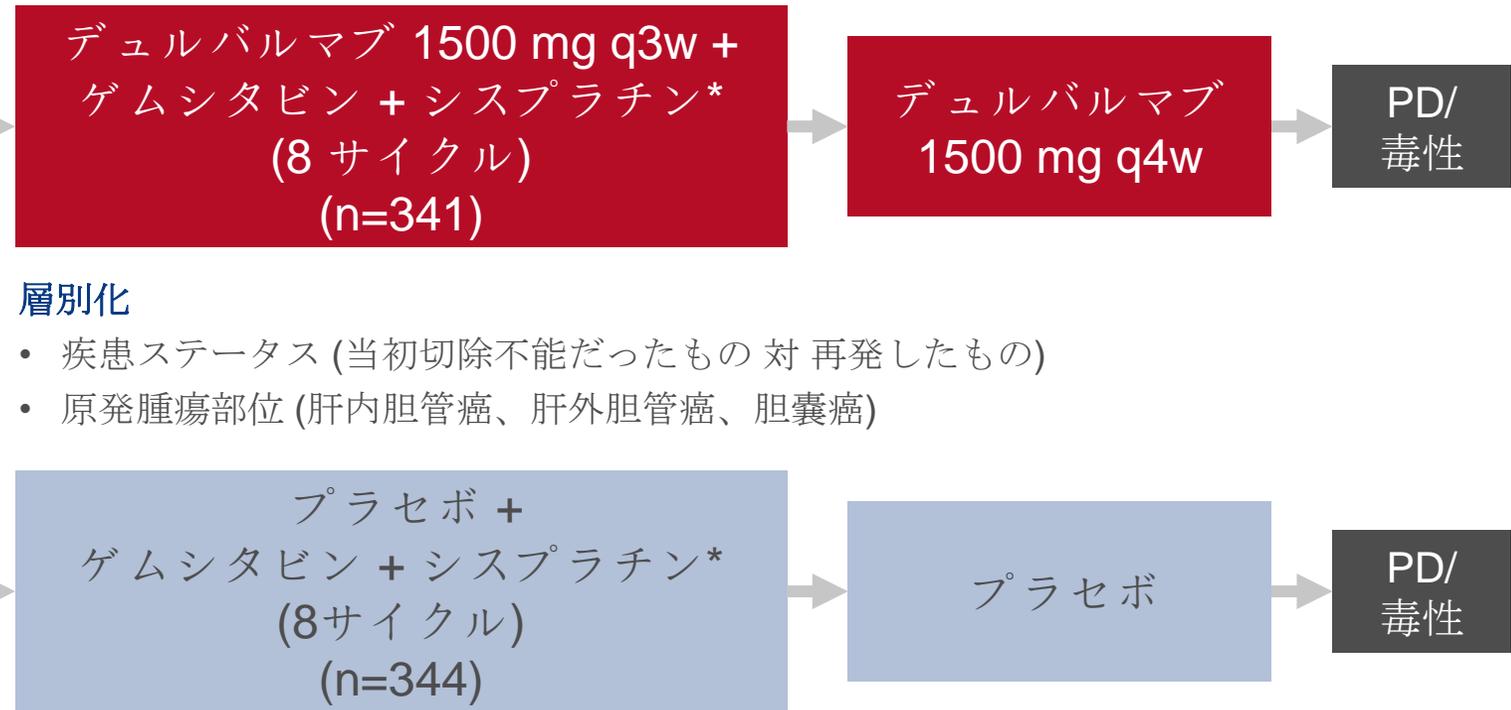
研究目的

- TOPAZ -1試験における進行胆道癌患者におけるデュルバルマブ+ゲムシタビン+シスプラチンの有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 局所進行性または転移性胆道癌
 - 初回診察時に切除不能または転移性の場合には未治療
 - ECOG PS 0-1
- (n=685)

R
1:1



層別化

- 疾患ステータス (当初切除不能だったもの 対 再発したもの)
- 原発腫瘍部位 (肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌)

主要評価項目

- OS

副次的評価項目

- PFS、ORR、DoR、安全性

*ゲムシタビン 1000 mg/m² + シスプラチン 25 mg/m² D1, 8 q3w

378 : 進行胆道癌r (BTC)患者 (pts) における、ゲムシタビン+シスプラチン(GemCis)と併用したデュルバルマブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第III相試験 : TOPAZ-1 – Oh D-Y, et al

主要結果

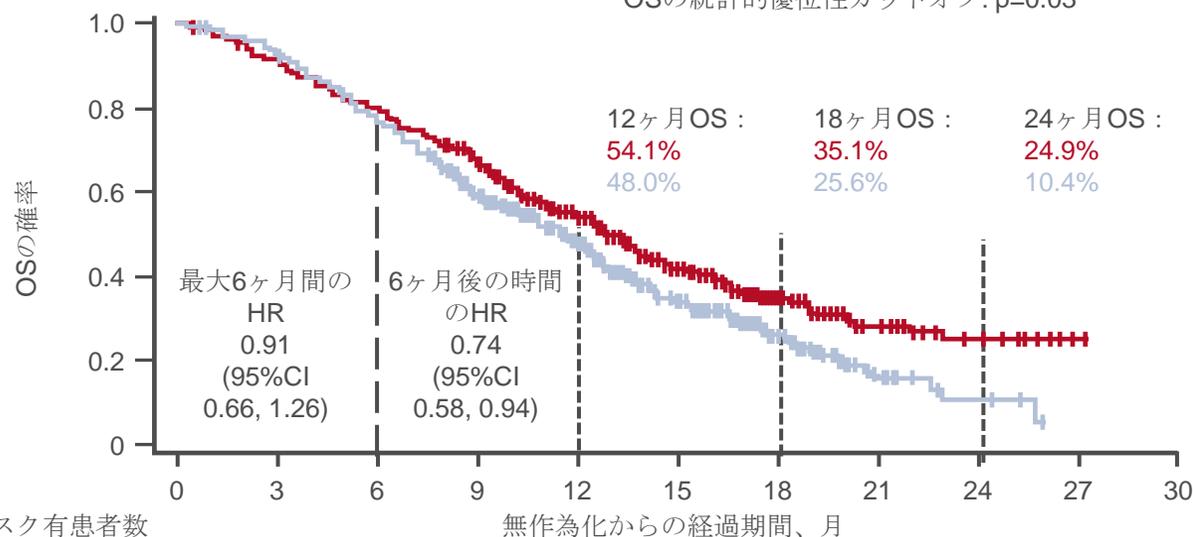
全生存期間

	mOS, mo (95%CI)	HR (95%CI)	P値
デュルバルマブ + シスプラチン (n=341)	12.8 (11.1, 14.0)	0.80 (0.66, 0.97)	0.021
プラセボ + シスプラチン (n=344)	11.5 (10.1, 12.5)		

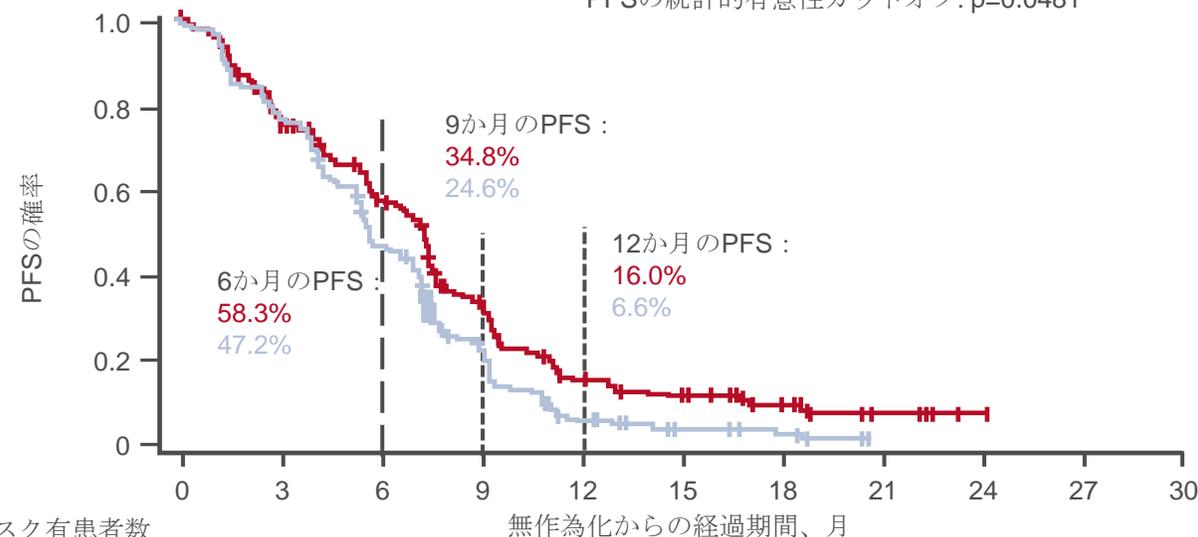
無増悪生存期間

	mPFS, mo (95%CI)	HR (95%CI)	P値
デュルバルマブ + シスプラチン (n=341)	7.2 (6.7, 7.4)	0.75 (0.63, 0.89)	0.001
プラセボ + シスプラチン (n=344)	5.7 (5.6, 6.7)		

OSの統計的優位性カットオフ: p=0.03



PFSの統計的有意性カットオフ: p=0.0481



リスク有患者数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Durv + GemCis	341	309	268	208	135	79	49	24	9	1
プラセボ + GemCis	344	317	261	183	125	65	29	10	4	0

リスク有患者数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Durv + GemCis	341	258	189	100	38	25	15	5	0
プラセボ + GemCis	344	255	149	71	17	7	4	0	0

378 : 進行胆道癌r (BTC)患者 (pts) における、ゲムシタビン+シスプラチン(GemCis)と併用したデュルバルマブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第III相試験 : TOPAZ-1 – Oh D-Y, et al

主要結果 (続き)

	デュルバルマブ + シスプラチン (n=341)	プラセボ + シスプラチン (n=343)
ORR、 n (%)	91 (26.7)	64 (18.7)
または (95%CI)、 p値	1.60 (1.11, 2.31); 0.011	
BOR、 n (%)		
CR	7 (2.1)	2 (0.6)
PR	84 (24.6)	62 (18.1)
DCR、 n (%)	291 (85.3)	274 (82.6)
	n=91	n=64
mDoR, mo (1, 3 quartile)	6.4 (4.6、 17.2)	6.2 (3.8、 9.0)
mTTR, mo (1, 3 四分位)	1.6 (1.3、 3.0)	2.7 (1.4、 4.1)

TRAE、 n (%)	デュルバルマブ + シスプラチン (n=338)	プラセボ + シスプラチン (n=342)
全体	314 (92.9)	308 (90.1)
グレード 3-4	212 (62.7)	222 (64.9)
重篤	53 (15.7)	59 (17.3)
中止に至った	30 (8.9)	39 (11.4)
死亡に至った	2 (0.6)	1 (0.3)

結論

- 進行性胆道癌の患者では、1 Lデュルバルマブ+ゲムシタビン+シスプラチンは、安全性プロファイルが許容可能なゲムシタビン+シスプラチンと比較して生存率が有意に改善した

膵臟・小腸・肝胆道癌

神經內分泌腫瘍

501：消化器系の進行性神経内分泌癌におけるエトポシド+シスプラチン対イリノテカン+シスプラチンの無作為化第III相試験：日本臨床腫瘍研究グループ研究 (JCOG1213) – Morizane C, et al

研究目的

- JCOG 1213試験において、日本の消化器系の神経内分泌癌患者におけるエトポシド+シスプラチン対イリノテカン+シスプラチンの有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- GI、肝胆、または膵臓由来の切除不能または再発性神経内分泌癌
 - 化学療法未実施
 - 放射線療法なし
 - ECOG PS 0-1
- (n=170)

主要評価項目

- OS

R

エトポシド 100 mg/m² D1-3 +
シスプラチン 80 mg/m² D1 q3w
(n=84)

層別化

- 原発部位 (GI 対 肝胆)
- 施設

イリノテカン 60 mg/m² D1, 8, 15 +
シスプラチン 80 mg/m² D1 q4w
(n=86)

副次的評価項目

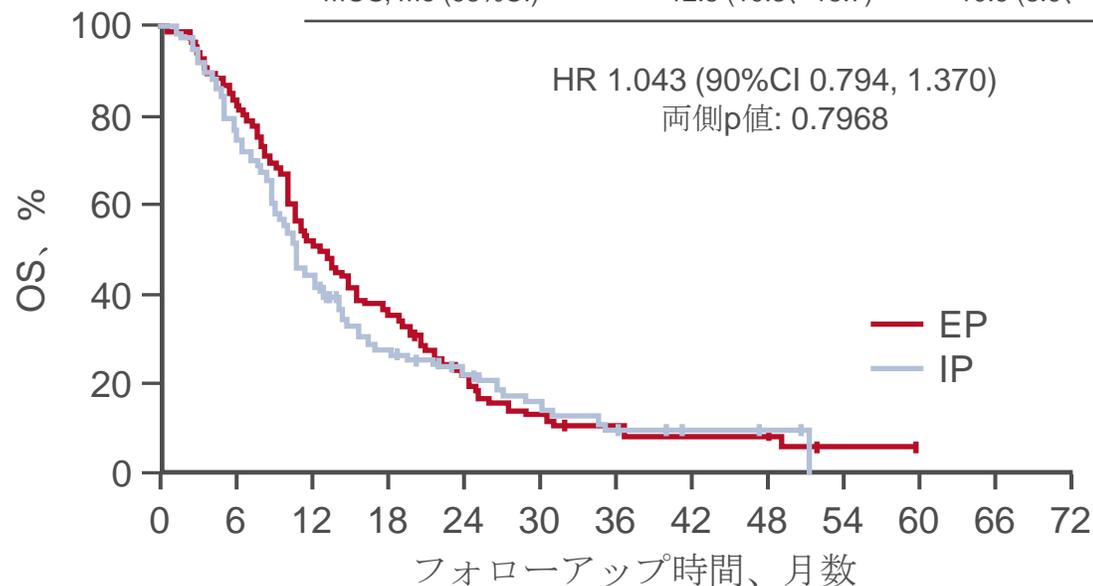
- PFS、RR、安全性

501：消化器系の進行性神経内分泌癌におけるエトポシド+シスプラチン対イリノテカン+シスプラチンの無作為化第III相試験：日本臨床腫瘍研究グループ研究 (JCOG1213) – Morizane C, et al

主要結果

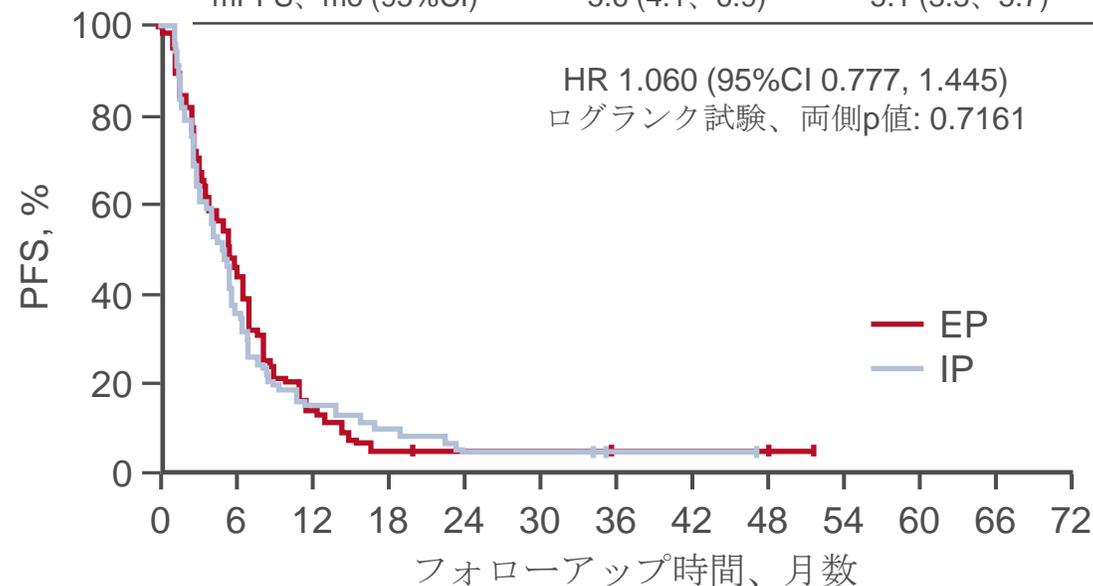
全生存期間

	EP (n=84)	IP (n=86)
1-yr OS, % (95%CI)	52.1 (40.1, 62.8)	41.8 (30.8, 52.3)
mOS, mo (95%CI)	12.5 (10.3, 15.7)	10.9 (8.9, 13.1)



無増悪生存期間

	EP (n=84)	IP (n=86)
1-yr PFS, % (95%CI)	14.3 (7.8, 22.6)	15.1 (8.5, 23.5)
mPFS, mo (95%CI)	5.6 (4.1, 6.9)	5.1 (3.3, 5.7)



501：消化器系の進行性神経内分泌癌におけるエトポシド+シスプラチン対イリノテカン+シスプラチンの無作為化第III相試験：日本臨床腫瘍研究グループ研究 (JCOG1213) – Morizane C, et al

主要結果 (続き)

	エトポシド+ シスプラチン (n=77)	イリノテカン+ シスプラチン (n=80)
ORR、% (95%CI)	54.5 (42.8、65.9)	52.5 (41.0、63.8)
BOR、n (%)		
CR	0	1 (1.3)
PR	42 (54.5)	41 (51.3)
SD	24 (31.2)	25 (31.3)
PD	10 (13.0)	12 (15.0)
NE	1 (1.3)	1 (1.3)

グレード3~4の有害事象が 10%以上、%	エトポシド+ シスプラチン (n=82)	イリノテカン+ シスプラチン (n=82)
好中球数減少	91.5	53.7
白血球数の減少	61.0	30.5
発熱性好中球減少症	26.8	12.2
貧血	25.6	17.1
食欲不振	13.4	15.9
ALT上昇	13.4	9.8
低ナトリウム血症	13.4	8.5
血小板数の減少	12.2	3.7
疲労	11.0	8.5

結論

- 消化器系の進行性神経内分泌癌の患者では、いずれのレジメンも優位性を証明することはできなかった。シスプラチン-エトポシドまたはシスプラチン-イリノテカンの両方の組み合わせは、標準的な1 L化学療法オプションのままである

4005 : NET-02: リポソームイリノテカン(nal-IRI)、および5-フルオロウラシル (5-FU)/葉酸またはドセタキセルの、進行性分化不良な肺外神経内分泌癌 (PD-EP-NEC)を有する患者 (pts) の第二選択療法としての多施設、無作為化、第II相試験 – McNamara MG, et al

研究目的

- 第II相NET-02研究における、英国施設での進行性の分化不良な肺外神経内分泌癌患者における2Lリポソームイリノテカン (nal-IRI) + 5FU またはドセタキセルの有効性を安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 分化が不十分な肺外神経内分泌癌
 - 以前の 1L プラチナベースの化学療法の不耐性に起因する疾患の進行と中止
 - Ki67 >20%
 - ECOG PS 0-2
- (n=58)

R
1:1

A群
nal-IRI 70 mg/m² + 5FU 2400 mg/m² + フォリン酸 q2w
(n=29)

層別化

- 部位
- Ki67 (<55% 対 ≥55%)
- ECOG PS (0/1対2)
- 肝臓転移の有無 (はい対いいえ)
- 以前のプラチナベース療法に対する反応

PD/
毒性

B群
ドセタキセル 75 mg/m² q3w
(n=29)

PD/
毒性

主要評価項目

- 6ヶ月のPFS率

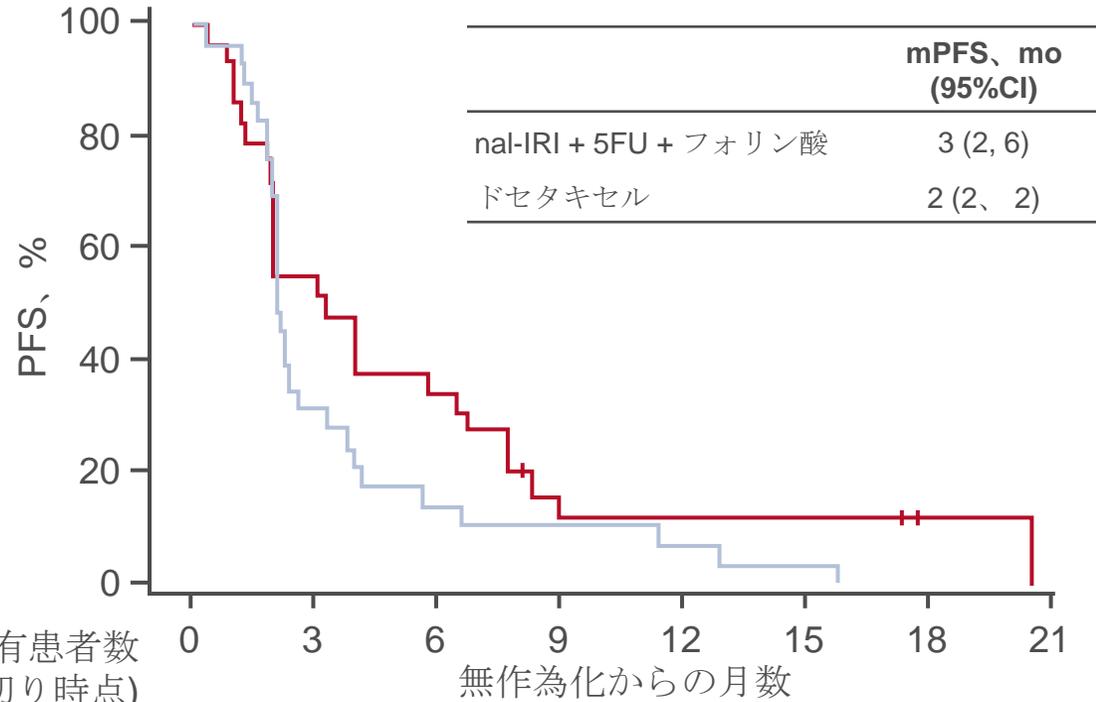
副次的評価項目

- ORR、PFS、OS、QOL、安全性

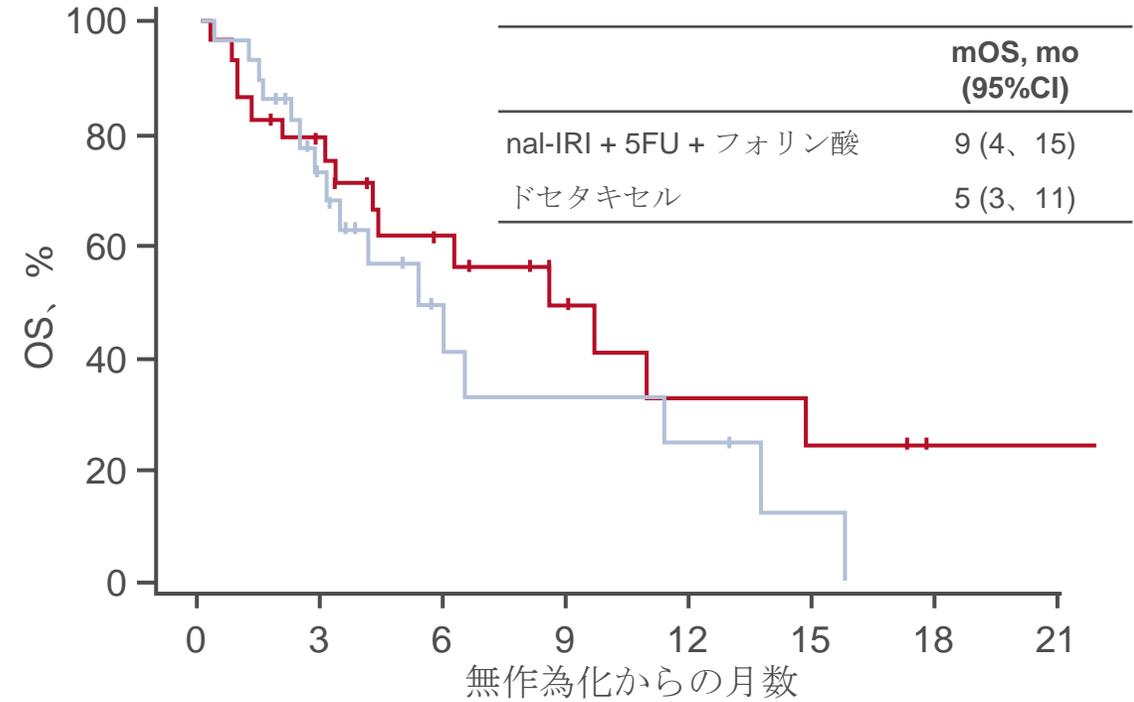
4005 : NET-02: リポソームイリノテカン(nal-IRI)、および5-フルオロウラシル (5-FU)/葉酸またはドセタキセルの、進行性分化不良な肺外神経内分泌癌 (PD-EP-NEC)を有する患者 (pts) の第二選択療法としての多施設、無作為化、第II相試験 – McNamara MG, et al

主要結果

無増悪生存期間



全生存期間



リスク有患者数 (打ち切り時点)	0	3	6	9	12	15	18	21
nal-IRI + 5FU + フォリン酸	29 (0)	16 (0)	10 (0)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	1 (3)	0 (3)
ドセタキセル	29 (0)	9 (0)	4 (0)	3 (0)	2 (0)	1 (0)	0 (0)	

リスク有患者数 (打ち切り時点)	0	3	6	9	12	15	18	21
nal-IRI + 5FU + フォリン酸	29 (0)	20 (3)	12 (7)	7 (10)	4 (11)	3 (11)	1 (13)	1 (13)
ドセタキセル	29 (0)	15 (7)	5 (12)	4 (12)	3 (12)	1 (13)	0 (13)	

4005 : NET-02: リポソームイリノテカン(nal-IRI)、および5-フルオロウラシル (5-FU)/葉酸またはドセタキセルの、進行性分化不良な肺外神経内分泌癌 (PD-EP-NEC)を有する患者 (pts) の第二選択療法としての多施設、無作為化、第II相試験 – McNamara MG, et al

主要結果 (続き)

転帰	nal-IRI + 5FU + フォリン酸	ドセタキセル
6か月のPFS率、%	31	13.8
ORR、% (95%CI)	10.3 (2.2、27.4)	10.3 (2.2、27.4)

AEs、n (%)	nal-IRI + 5FU + フォリン酸 (n=29)	ドセタキセル (n=29)
全体	27 (93.1)	28 (96.6)
グレード ≥3	16 (55.2)	17 (58.6)
重篤	10 (34.5)	7 (24.1)
減量に至った	8 (28)	8 (28)

結論

- 進行性の分化不良な肺外神経内分泌癌の患者では、リポソームイリノテカン+ 5FU + フォリン酸が6ヵ月PFS率の改善の主要評価項目を満たし、新たな安全性シグナルは報告されなかった

結腸癌、直腸癌
および肛門癌

9: CIRCULATE - Japan における GALAXY の観察研究からの、大腸がん患者のアジュバント環境における循環腫瘍DNA動態と臨床転帰の関連性 – Kotaka M, et al

研究目的

- 日本の施設で実施された GALAXY 試験の分析である SoC アジュバント化学療法 (ACT) の恩恵を受ける CRC 患者の選択に ctDNA ベースの微小残存病変 (MRD) を使用できるかどうかを評価する

方法

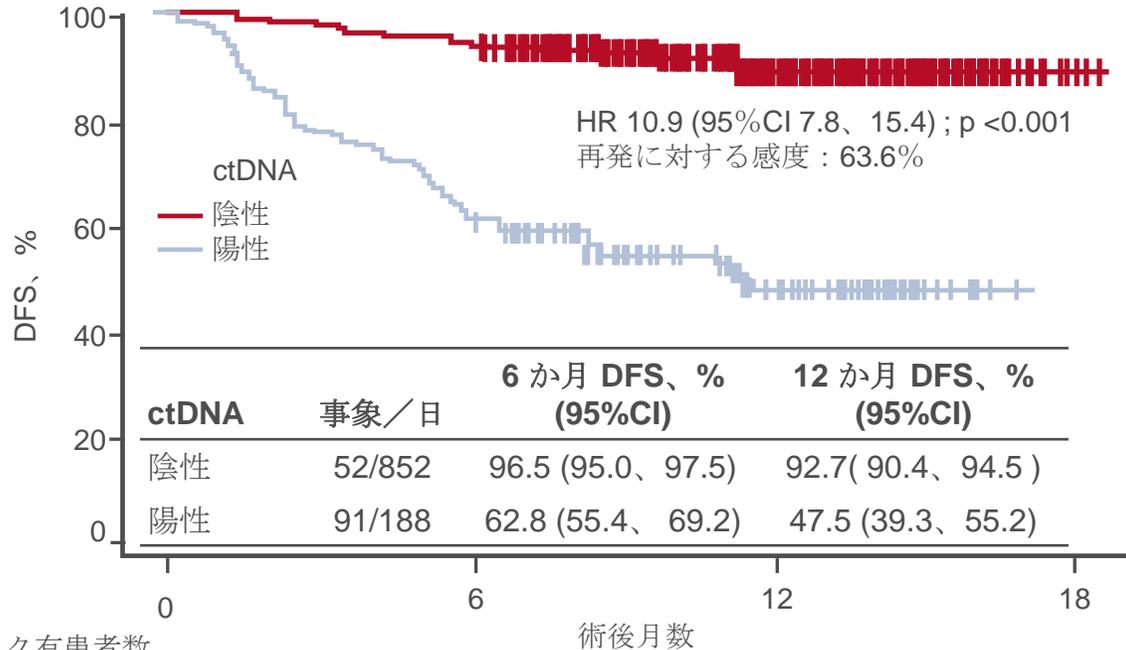
- CRC 患者 (n= 1040) は、個別化された腫瘍情報アッセイ (Signatera オーダーメイドマルチプレックス PCR NGS) を使用して術後 MRD を測定した。
- 術前に採血し、術後 4、12、24、36、48、72、96 週目に採血した。
- MRD および 6 ヶ月 DFS との関連性を評価した。
- 以下のコホートを調べた：動態分析、n= 838、クリアランス分析 (すべての転帰)、n= 183 (術後-4 w ctDNA 陽性) および ctDNA 陰性、n = 521 (術後-4 w ctDNA 陰性)

9: CIRCULATE - Japan における GALAXY の観察研究からの、大腸がん患者のアジュバント環境における循環腫瘍DNA動態と臨床転帰の関連性 – Kotaka M, et al

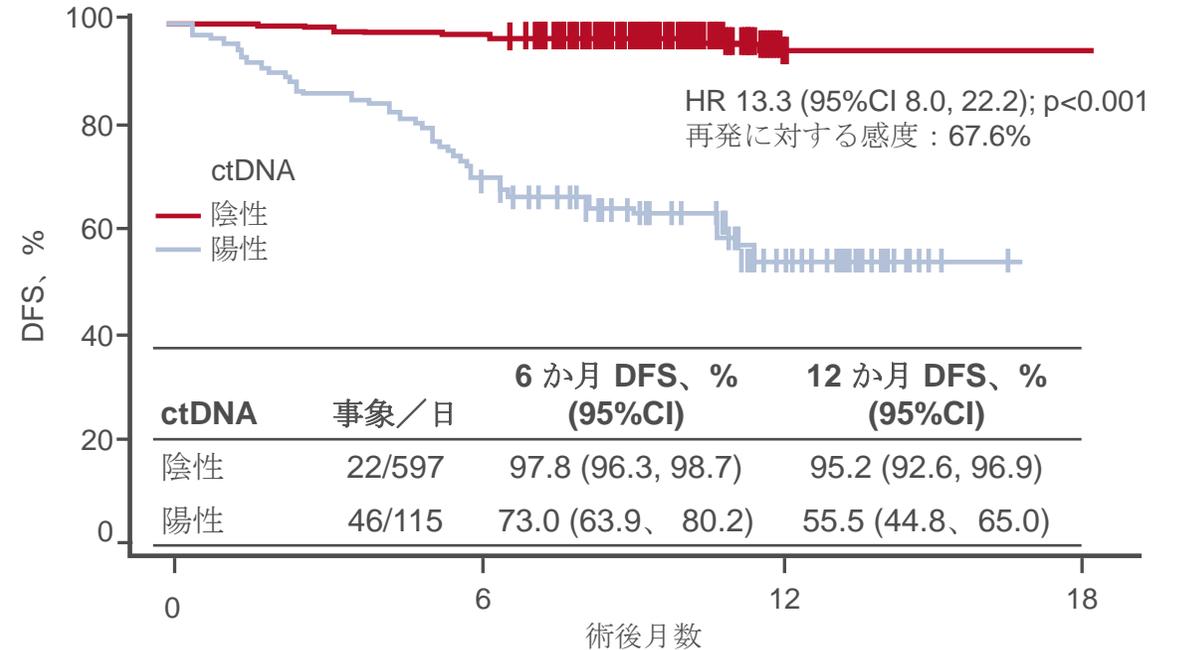
主要結果

術後4w ctDNAステータスによる無病生存率

pStage I-IV



pStage II-III



リスク有患者数

陰性	852	822	310	1
陽性	188	118	38	0

陰性	597	584	223	0
陽性	115	84	31	0

9: CIRCULATE - Japan における GALAXY の観察研究からの、大腸がん患者のアジュバント環境における循環腫瘍DNA動態と臨床転帰の関連性 – Kotaka M, et al

主要結果 (続き)

術後4 w ~ 12 wのctDNAダイナミクス	陰性>陰性	陰性>陽性	陽性>陰性	Pos > Pos
事象/日	31/660	13/32	4/62	50/84
6-mo DFS rate, %	98.0	62.5	100	58.3
HR (95%CI); p値	0.8 (0.27, 2.15); 0.60	9.2 (3.0, 28.4); <0.001	参照	15.8 (5.7, 44.2); <0.001

DFS	ctDNA陽性集団						ctDNA陰性集団	
	高リスク pStage II		pStage III		pStage IV		高リスク pStage II-III	
	ACTあり	ACTなし	ACTあり	ACTなし	ACTあり	ACTなし	ACTあり	ACTなし
事象/日	1/9	7/13	17/65	19/25	9/22	35/46	7/214	12/317
12-mo DFS 率, %	88.9 (43.3, 98.4)	46.2 (19.2, 69.6)	68.3 (53.4, 79.2)	24.0 (9.8, 41.7)	53.7 (28.4, 73.6)	22.3 (11.2, 35.7)	96.2 (92.1, 98.2)	94.7 (90.5, 97.1)
HR (95%CI); p値	9.4 (1.1, 79.1); 0.04		8.8 (3.9, 19.5); <0.001		2.4 (1.1, 5.2); 0.02		1.3 (0.5, 3.6); 0.63	

結論

- **CRC患者では、個別化された腫瘍情報に基づいたアッセイを使用して、術後の決定を層別化することで、すべてのステージでアジュバント化学療法の恩恵を受ける可能性が高い患者を特定することができた**

10 : 転移性大腸癌の高齢患者における初期療法として、mFOLFOX 7またはCapeOX +ベバシズマブ対5-FU/I-LVまたはカペシタビン+ベバシズマブの無作為化第III相試験：JCOG1018 study (RESPECT) – Hamaguchi T, et al

研究目的

- PERCESS試験において、日本の施設におけるmCRCを有する高齢患者におけるフルオロピリミジン+ベバシズマブへのオキサリプラチンの添加の有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 切除不能なmCRC
 - 75歳以上の患者のECOG PS 0-2
70~74歳の患者のECOG PS 2
- (n=251*)

R
1:1

Oxaliplatin群

mFOLFOX7 または CAPOX + ベバシズマブ
(n=126)

層別化

- ECOG PS (0-1 または 2)
- 年齢 (85歳以上、80-84歳、75-79歳または70-74歳)
- 転移部位の数 (1 or ≥2)
- 研究所

オキサリプラチンなし群

5FU/レボロイコボリンまたはカペシタビン+ベバシズマブ
(n=125)

主要評価項目

- PFS

副次的評価項目

- OS、ORR、QoL、安全性

* 380名の患者ではなく、250名の患者に発生不良と遅延があったため、プロトコルが修正された

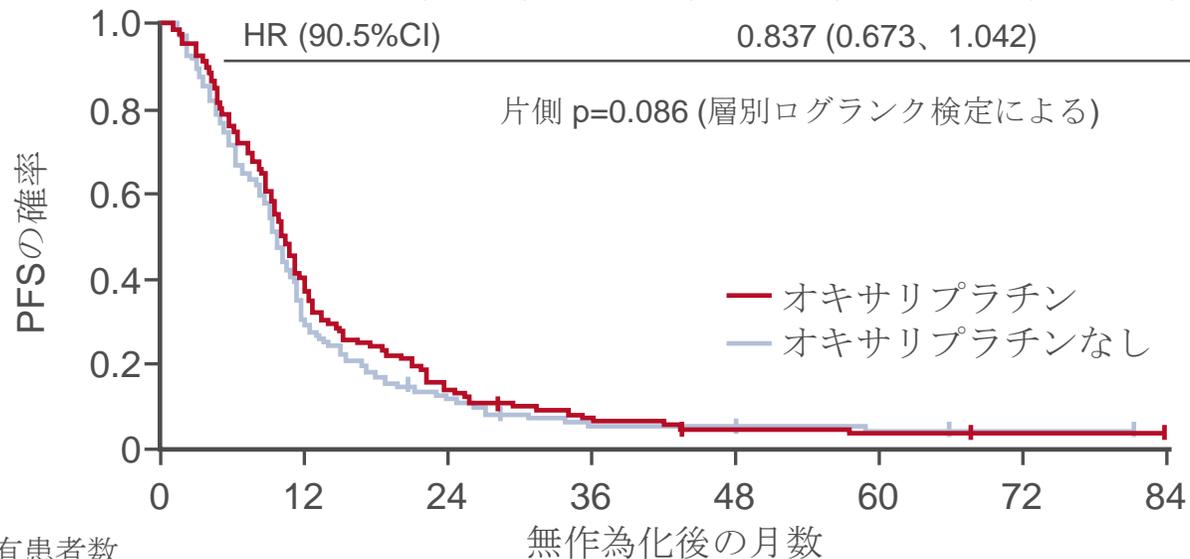
10：転移性大腸癌の高齢患者における初期療法として、mFOLFOX 7またはCapeOX +ベバシズマブ対5-FU/I-LVまたはカペシタビン+ベバシズマブの無作為化第III相試験：JCOG1018 study (RESPECT) – Hamaguchi T, et al

主要結果

無増悪生存期間

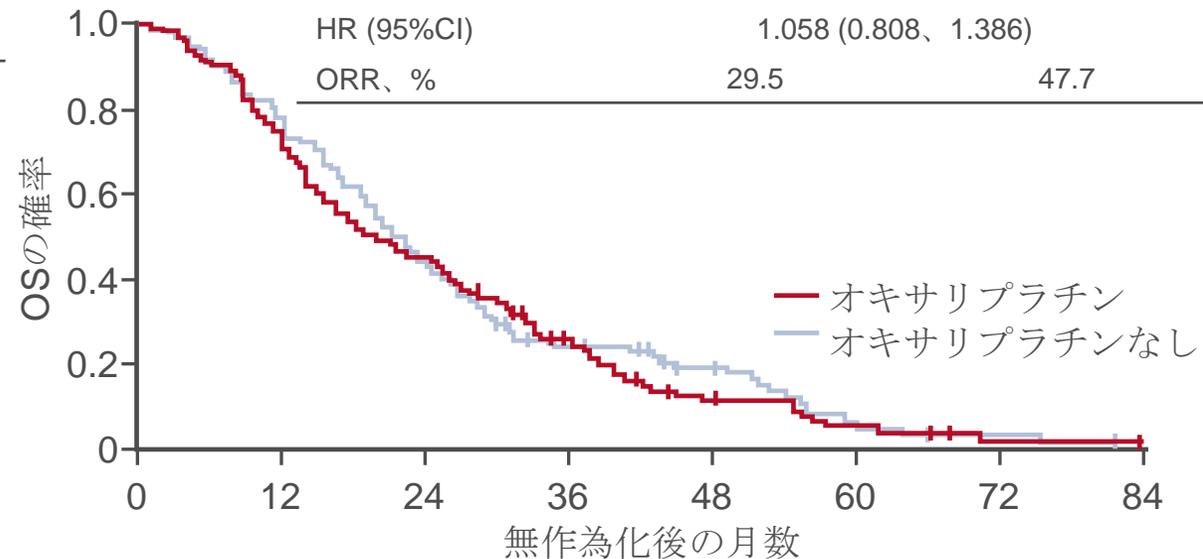
	オキサリプラチンなし (n=125)	オキサリプラチン (n=126)
イベント、n	119	122
mPFS、mo (95%CI)	9.4 (8.33, 10.3)	10.0 (9.0, 11.2)
HR (90.5%CI)	0.837 (0.673, 1.042)	

片側 p=0.086 (層別ログランク検定による)



全生存期間

	オキサリプラチンなし (n=125)	オキサリプラチン (n=126)
イベント、n	109	114
mOS、mo (95%CI)	21.3 (18.7, 24.3)	19.7 (15.5, 25.5)
HR (95%CI)	1.058 (0.808, 1.386)	
ORR、%	29.5	47.7



リスク有患者数	0	12	24	36	48	60	72	84
オキサリプラチンなし	125	35	12	4	4	2	1	0
オキサリプラチン	126	46	16	7	3	2	1	0

10：転移性大腸癌の高齢患者における初期療法として、mFOLFOX 7またはCapeOX +ベバシズマブ対5-FU/I-LVまたはカペシタビン+ベバシズマブの無作為化第III相試験：JCOG1018 study (RESPECT) – Hamaguchi T, et al

主要結果 (続き)

AEs、n (%)		オキサリプラチン群 (n=123)	オキサリプラチンアームなし群 (n=124)
グレード3-4 血液学的	好中球減少症	29 (24)	18 (15)
グレード2-4 非血液学的	感覚	70 (57)	19 (15)
	疲労	39 (32)	26 (21)
	吐き気	27 (22)	12 (10)
	下痢	20 (16)	9 (7)
	口内炎	14 (11)	14 (11)
グレード3 ~ 4ベバシズマブ関連	高血圧	24 (20)	19 (15)
	血栓塞栓症	3 (2)	3 (2)
	出血	3 (2)	1 (0.8)
治療関連死		3 (2)	1 (0.8)

結論

- **MCRC**の高齢患者では、オキサリプラチンとフルオロピリミジン+ベバシズマブを併用すると、フルオロピリミジン+ベバシズマブ単独よりも追加の**PFS**の利点が得られず、より頻度の高い重篤な**AE**と関連付けられた

11：ステージIII結腸癌に対する6ヶ月間のオキサリプラチンベースのアジュバント化学療法で治療した患者における早期治療中止および早期オキサリプラチン中止の予後影響：11の治験のアクセント/アイデアプール分析 – Gallois C, et al

研究目的

- ステージIII結腸癌患者における治療 (ETD) またはオキサリプラチン (EOD) の早期中止の予後影響を評価する

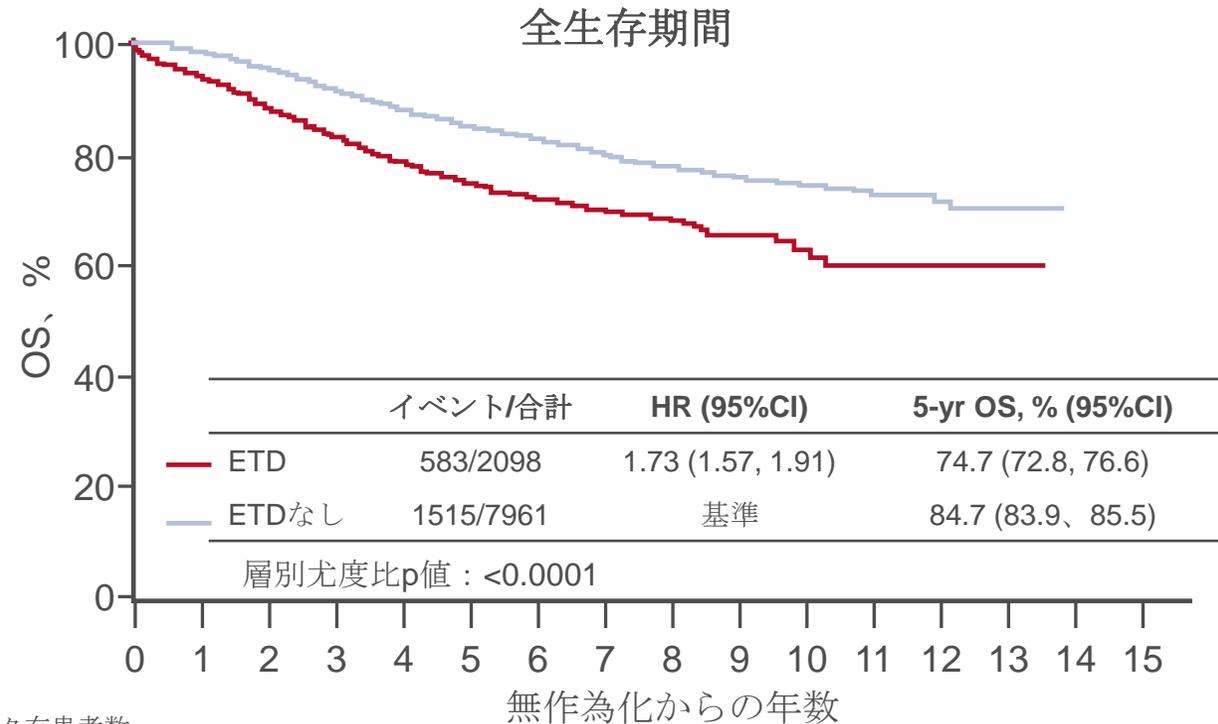
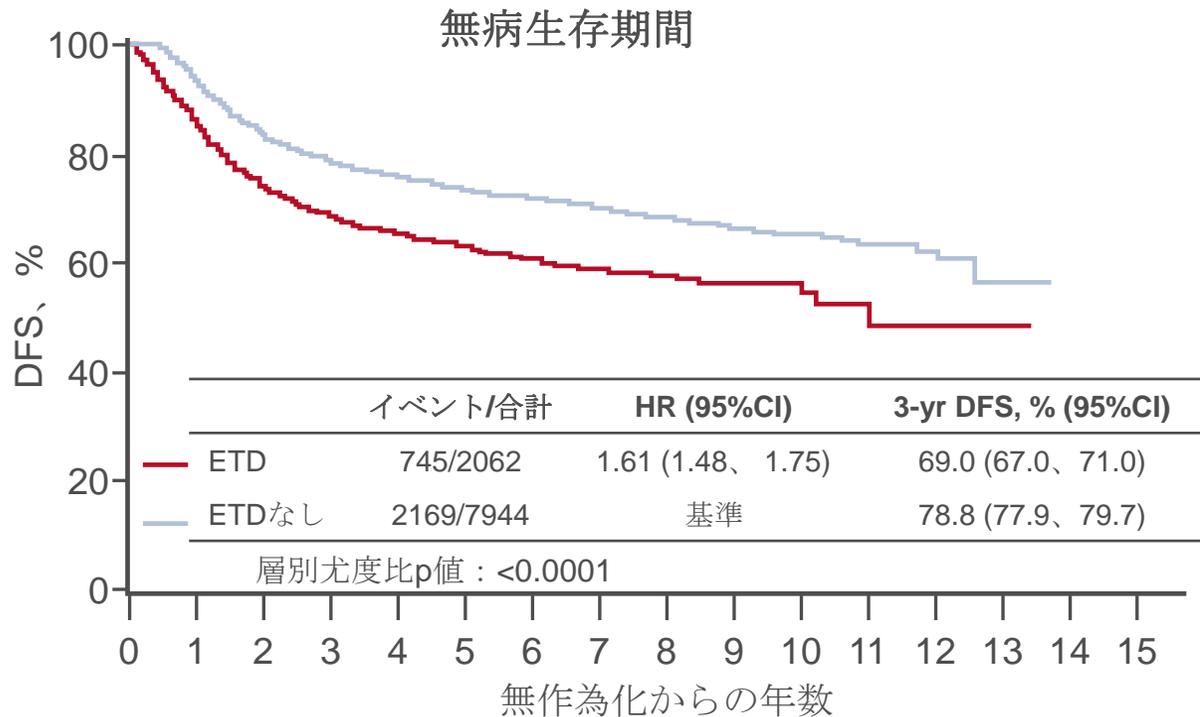
方法

- 6ヶ月間のアジュバントフルオロピリミジン+オキサリプラチン (FOLFOX、n=7033またはCAPOX、n = 3411) を投与される予定のステージIII結腸癌患者 (n = 10,444) について、アクセントおよびIDEAデータベースにおける11の臨床試験のデータを収集した。
- ETDは、予定された化学療法サイクルの75%前に治療を中止したものと定義され、EODは、予定されたサイクルの75%前にオキサリプラチンを中止したものと定義された (フルオロピリミジンは継続)
- 予後因子を調整したCOXモデルを使用して、ETDとEODとOSおよびDFSとの関連性を評価した。

11：ステージIII結腸癌に対する6ヶ月間のオキサリプラチンベースのアジュバント化学療法で治療した患者における早期治療中止および早期オキサリプラチン中止の予後影響：11の治験のアクセント/アイデアプール分析 – Gallois C, et al

主要結果

- ETDおよびEODは、高齢者、女性の性別、ECOG PS ≥ 1およびCAPOXレジメン、およびETDのみの栄養不良と関連していた



リスク有患者数

ETD	2062	1657	1405	1169	976	778	542	328	163	72	33	13	7	1	0
なし	7944	7359	6467	5652	4883	3867	2795	1742	896	407	182	87	28	4	0

リスク有患者数

ETD	2098	1871	1725	1564	1391	1201	862	465	226	94	40	16	7	1	0
なし	7961	7818	7481	6974	6420	5617	4265	2414	1181	559	247	103	33	5	0

11：ステージIII結腸癌に対する6ヶ月間のオキサリプラチンベースのアジュバント化学療法で治療した患者における早期治療中止および早期オキサリプラチン中止の予後影響：11の治験のアクセント/アイデアプール分析 – Gallois C, et al

主要結果 (続き)

多変量解析 ETD 対 no ETD		DFS		OS	
		HR	P値	HR	P値
全集団	低リスク群	1.50	<0.001	1.72	<0.001
	高リスク群	1.34	<0.001	1.38	<0.001
FOLFOX	低リスク群	1.63	<0.001	1.96	<0.001
	高リスク群	1.28	0.01	1.30	0.02
CAPOX	低リスク群	1.03	0.9	1.02	0.9
	高リスク群	1.72	0.005	1.84	0.009

多変量解析 EOD 対 no EOD		DFS		OS	
		HR	P値	HR	P値
FOLFOX	低リスク群	0.91	0.3	0.95	0.7
	高リスク群	1.10	0.6	0.97	0.9
CAPOX	低リスク群	0.99	1.0	1.03	0.8
	高リスク群	0.93	0.5	0.91	0.5

結論

- 6ヶ月間のアジュバントレジメンを受ける予定のステージIII結腸癌患者では、計画された治療サイクル数を維持することが重要であると思われる。グレード ≥ 2 の神経毒性が任意の時点で発生した場合は、オキサリプラチンを中止する必要がある。グレード1～2の神経毒性を有する患者では、3ヶ月の治療後にオキサリプラチンを中止しても、臨床転帰を損なうことはないようであり、有効な選択肢である可能性がある

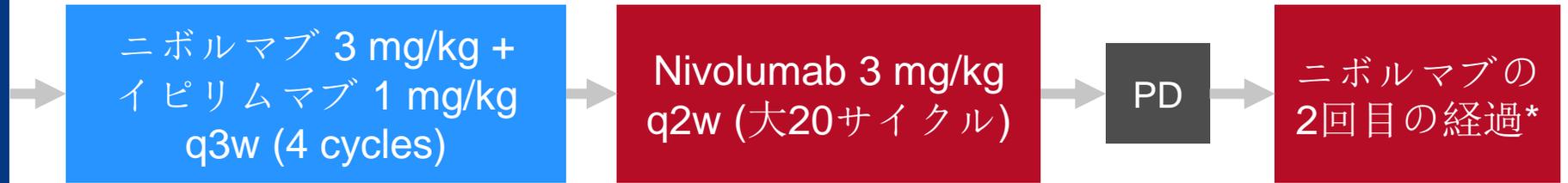
13 : マイクロサテライト不安定性-高/ミスマッチ修復欠損 (MSI/dMMR) 転移性大腸癌 (mCRC) 患者 (PTS) におけるニボルマブ+イピリムマブの1年間の持続期間 : GERCOR NIPICOL第II相試験の長期フォローアップ- Cohen R, et al

研究目的

- GERCOR NIPICOL第2相試験において、フランスの施設におけるMSI - HまたはdMMR mCRC患者におけるニボルマブ+イピリムマブの長期的な有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- MSI-H または dMMR mCRC
- 耐薬品性



主要評価項目

- 12週間DCR (RECIST v1.1)

副次的評価項目

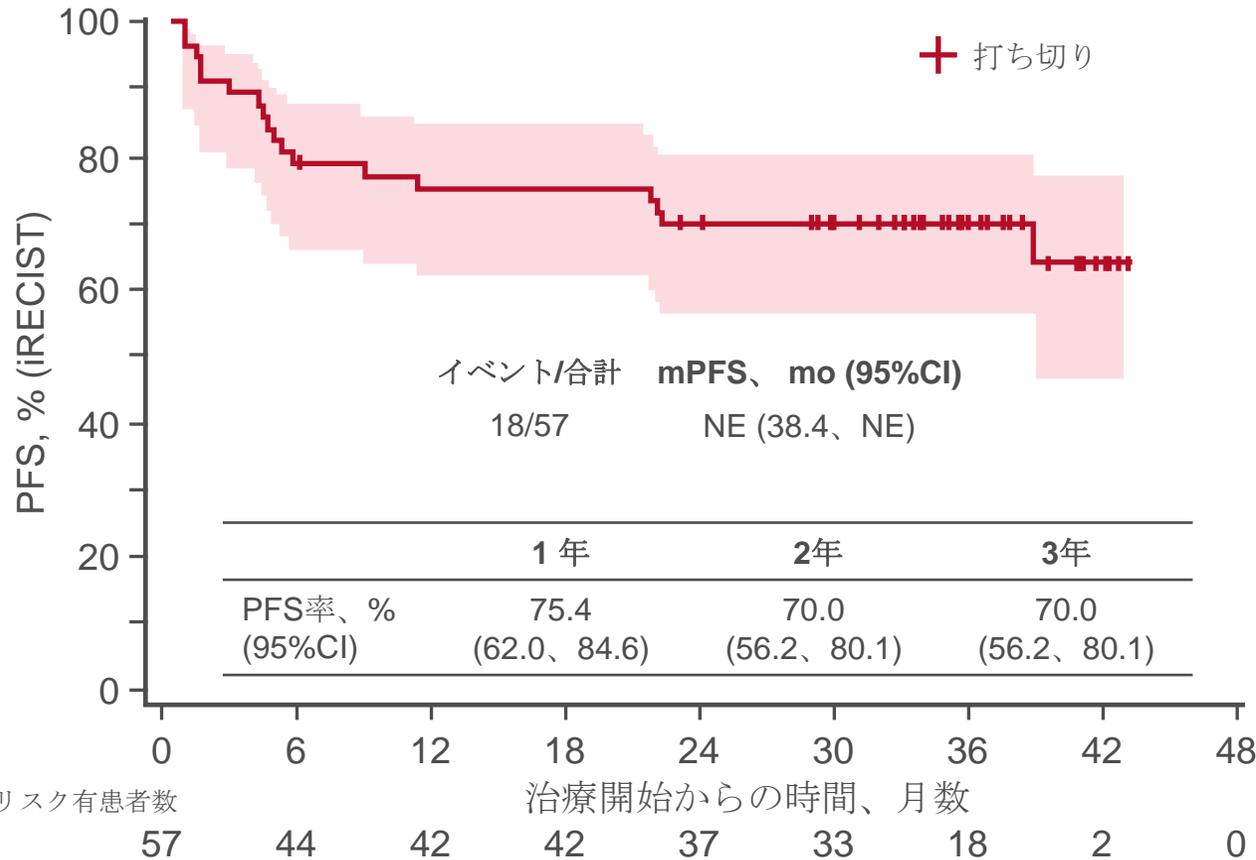
- DoR、PFS[†]、安全性

* 1年間の治療を終え、後に進行性疾患を有する患者の場合、[†]1年間に進行がなく、生存している患者の目印分析 (n = 42)

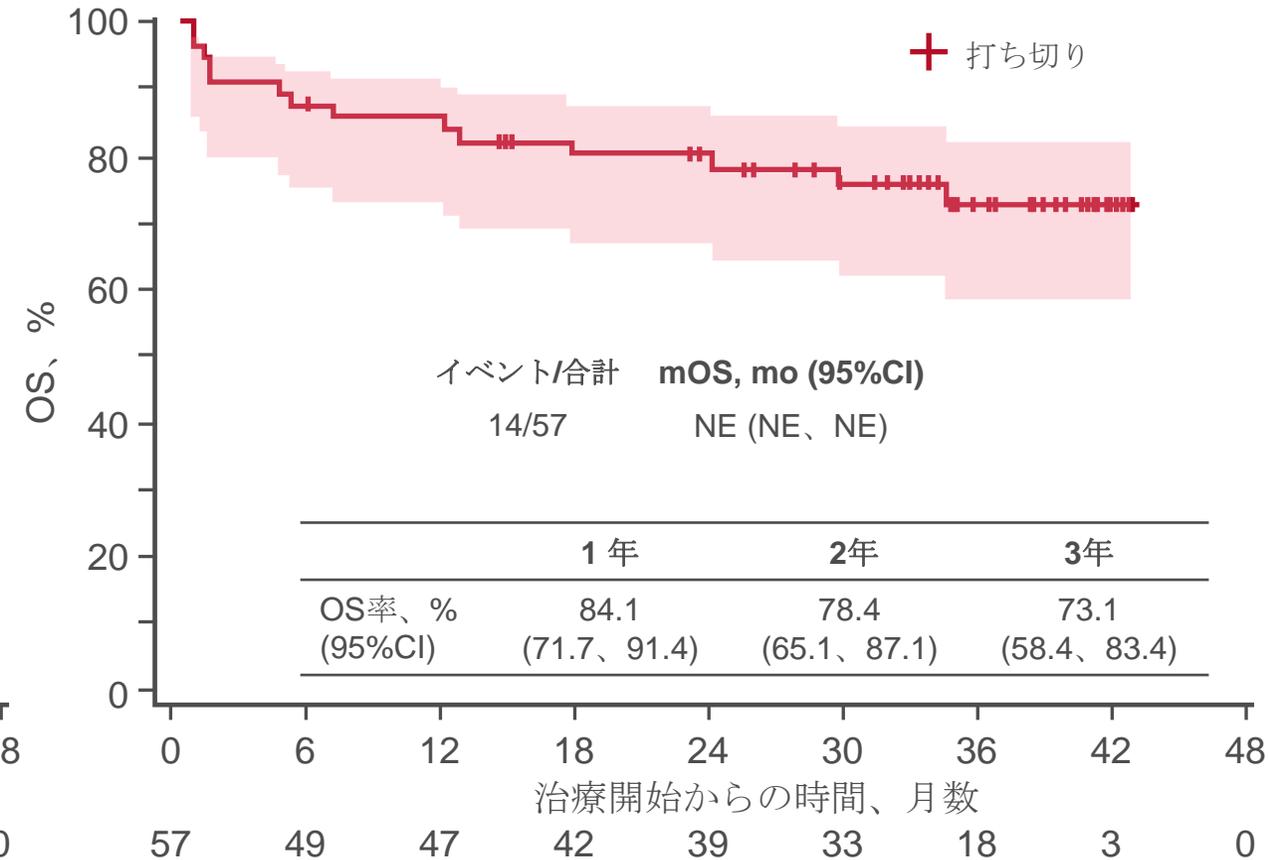
13 : マイクロサテライト不安定性-高/ミスマッチ修復欠損 (MSI/dMMR) 転移性大腸癌 (mCRC) 患者 (PTS) におけるニボルマブ+イピリムマブの1年間の持続期間 : GERCOR NIPICOL第II相試験の長期フォローアップ- Cohen R, et al

主要結果

無増悪生存期間



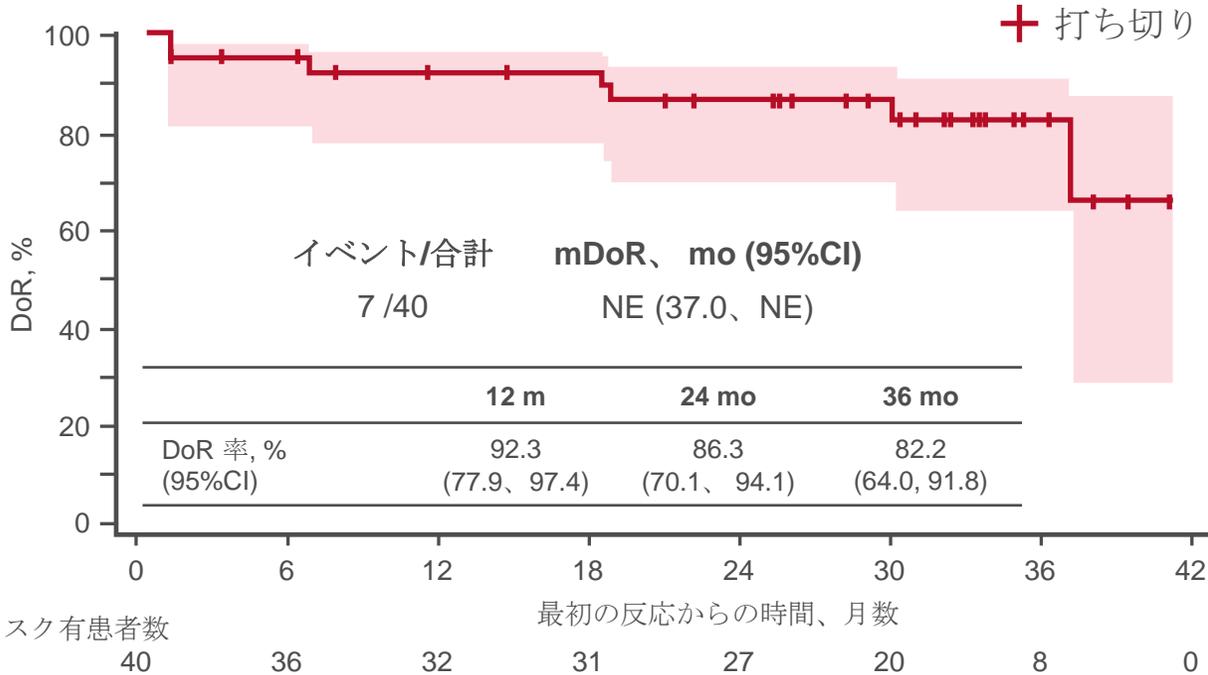
全生存期間



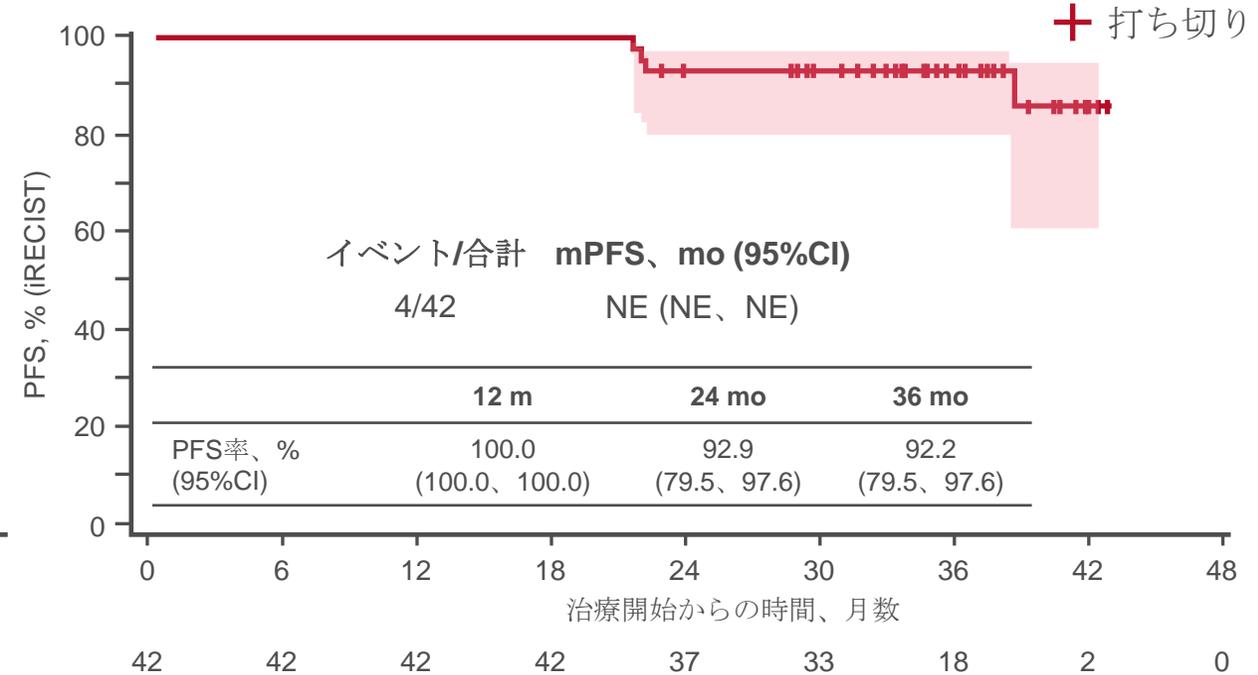
13 : マイクロサテライト不安定性-高/ミスマッチ修復欠損 (MSI/dMMR) 転移性大腸癌 (mCRC) 患者 (PTS) におけるニボルマブ+イピリムマブの1年間の持続期間 : GERCOR NIPICOL 第II相試験の長期フォローアップ- Cohen R, et al

主要結果 (続き)

奏効期間



ランダムマーク分析*



結論

- MSI - HまたはdMMR mCRCの患者では、ニボルマブ+イピリムマブによる誘導後1年間のニボルマブ維持は、この患者集団における他の研究と同等の所見を示し、すべての患者で2年間の治療が必要かどうかの問題を提起した

* 1年間の治療を終え、後に進行性疾患を有する患者の場合、†1年間に進行がなく、生存している患者の目印分析 (n=42)

LBA100: ステージII結腸癌における循環腫瘍DNA解析によって誘導されるアジュバント化学療法 : The randomized DYNAMIC trial – Tie J, et al

研究目的

- 動的試験において、オーストラリアの施設におけるステージII結腸癌患者におけるctDNA分析によるアジュバント化学療法の有効性と安全性を評価する



主要評価項目

- 2年 RFS率

副次的評価項目

- アジュバント化学療法を受ける割合、TTR、OS、安全性

*オキサリプラチン系または単剤フルオロピリミジン ;

†従来の臨床病理学的基準に基づく

LBA100: ステージII結腸癌における循環腫瘍DNA解析によって誘導されるアジュバント化学療法 : The randomized DYNAMIC trial – Tie J, et al

主要結果

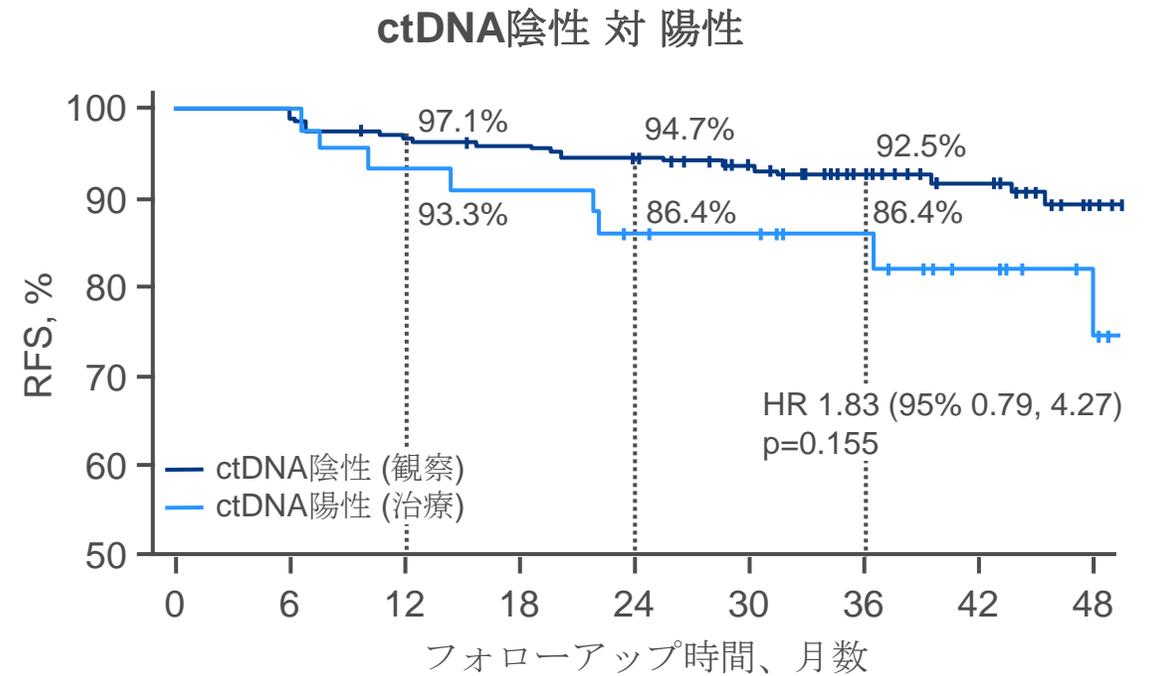
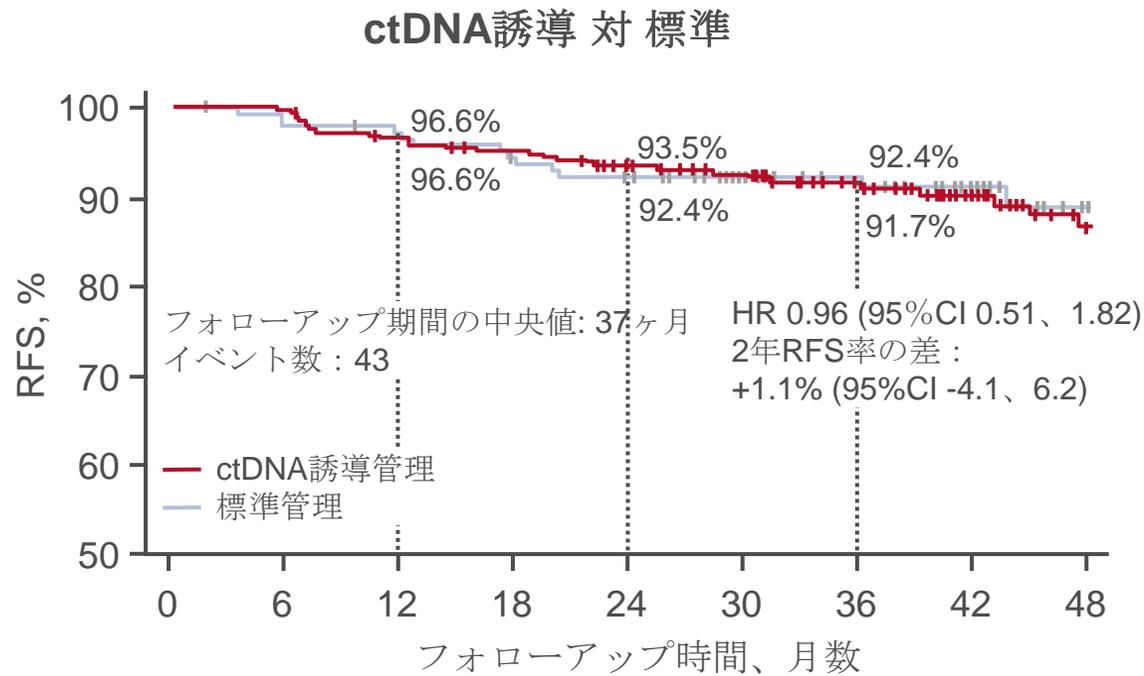
治療情報	ctDNA誘導* (n=294)	標準管理 (n=147)	P値
アジュバント化学療法、n (%)	45 (15)	41 (28)	0.0017
化学療法レジメンを受けた、n (%)			
Oxaliplatin系doublet	28/45 (62)	4/41 (10)	<0.0001
単剤フルオロピリミジン	17/45 (38)	37/41 (90)	
手術から化学療法開始までの期間の中央値、日数 (範囲)	83 (76-89)	53 (49-61)	<0.0001
治療期間の中央値、週 (範囲)	24 (19-24)	24 (21-24)	0.9318
計画された治療を完了した、n (%)	38 (85)	32 (78)	0.7036
送達された全用量の中央値、% (IQR)	78 (56-100)	84 (64-100)	0.6194

*術後4週目および7週目に血漿試料を収集し、Safe - SeqS腫瘍情報に基づいた個別化ctDNAアッセイを使用した。

LBA100: ステージII結腸癌における循環腫瘍DNA解析によって誘導されるアジュバント化学療法 : The randomized DYNAMIC trial – Tie J, et al

主要結果

無再発生存率



リスク有患者数

ctDNA誘導	294	292	281	273	259	207	155	109	64
標準	147	144	142	136	128	97	78	57	33

リスク有患者数

ctDNA-	246	244	236	231	220	160	131	93	55
ctDNA+	45	45	42	39	36	36	22	16	9

LBA100: ステージII結腸癌における循環腫瘍DNA解析によって誘導されるアジュバント化学療法 : The randomized DYNAMIC trial – Tie J, et al

主要結果

グループ	RFS rate, %		HR (95%CI)	
	24か月	36か月		
ctDNA陰性	低リスク	97.4	96.7	1
	高リスク	89.7	86.4	3.04 (1.26、 7.34)
ctDNA陽性		86.4	85.1	3.69 (1.39、 9.87)
ctDNA陰性	T3	96.7	94.2	1
	T4	81.3	81.3	2.60 (1.91、 6.71)
ctDNA陽性		86.4	86.4	2.62 (1.11、 6.20)

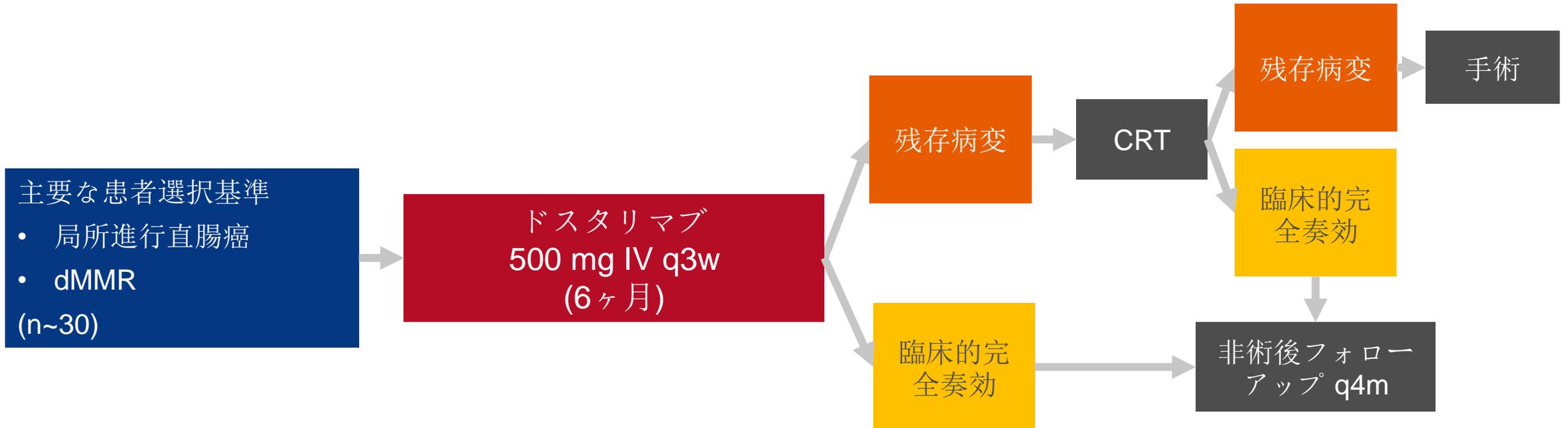
結論

- ステージIIの結腸癌患者において、**ctDNA**誘導管理は、標準管理と比較して**RFS**を損なうことなくアジュバント化学療法を必要とする患者数の大幅な減少を示したが、術後に**ctDNA**陽性であった患者はアジュバント化学療法の恩恵を受けた

LBA5 : ミスマッチ修復欠損局所進行直腸癌における治癒意図的治療としての単剤PD -1遮断 – Cercek A, et al

研究目的

- dMMR局所進行直腸癌患者におけるPD -1阻害剤であるドスタリマブの有効性および安全性を評価する



主要評価項目

- ORR, pCR

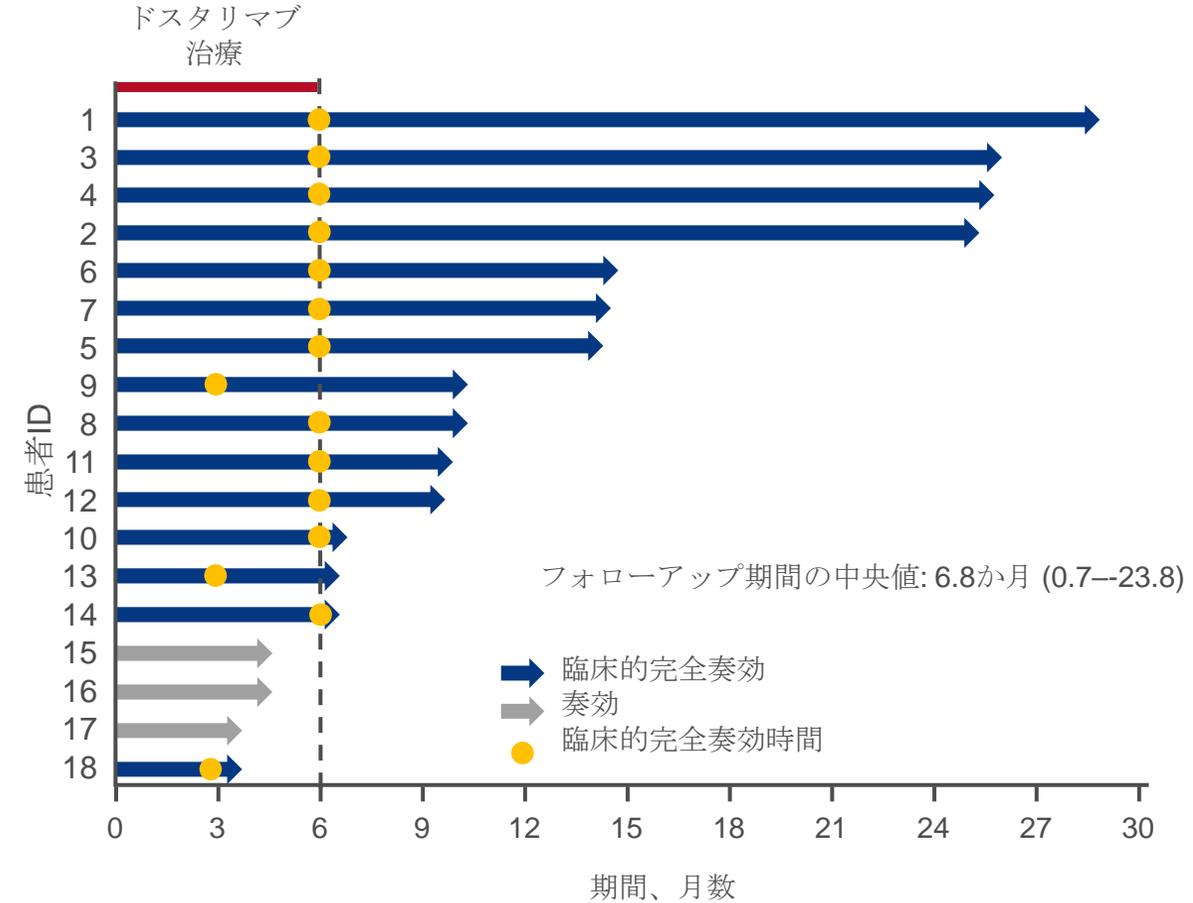
副次的評価項目

- 安全性

LBA5 : ミスマッチ修復欠損局所進行直腸癌における治癒意図的治療としての単剤PD -1遮断 – Cercek A, et al

主要結果

ID	年齢	Tステージ	Nステージ	FU, mo	デジタル腸内指診奏功	内視鏡的最良奏功	直腸MRI最良奏功	全体的な奏功
1	38	T4	N+	23.8	CR	CR	CR	cCR
2	30	T3	N+	20.5	CR	CR	CR	cCR
3	61	T1/2	N+	20.6	CR	CR	CR	cCR
4	28	T4	N+	20.5	CR	CR	CR	cCR
5	53	T1/2	N+	9.1	CR	CR	CR	cCR
6	77	T1/2	N+	11.0	CR	CR	CR	cCR
7	77	T1/2	N+	8.7	CR	CR	CR	cCR
8	55	T3	N+	5.0	CR	CR	CR	cCR
9	68	T3	N+	4.9	CR	CR	CR	cCR
10	78	T3	N-	1.7	CR	CR	CR	cCR
11	55	T3	N+	4.7	CR	CR	CR	cCR
12	27	T3	N+	4.4	CR	CR	CR	cCR
13	26	T3	N+	0.8	CR	CR	CR	cCR
14	43	T3	N+	0.7	CR	CR	CR	cCR



LBA5 : ミスマッチ修復欠損局所進行直腸癌における治癒意図的治療としての単剤PD -1遮断 – Cercek A, et al

主要結果 (続き)

- グレード3～4の有害事象は報告されなかった
- 化学療法、放射線療法、手術を必要とする患者はなく、フォローアップ期間中に疾患の再発はなかった

結論

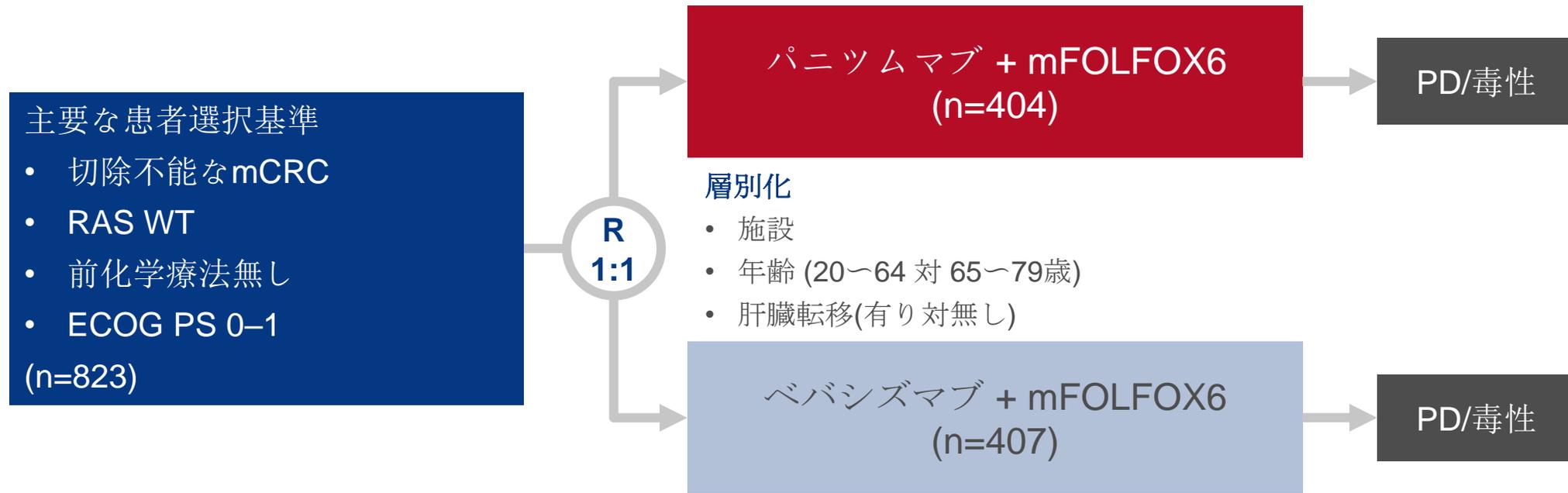
- 局所進行性直腸癌の患者では、ドスタリマブは最初に治療した14人の連続した患者のすべてで臨床的に完全な奏効を示し、早期疾患を有するtumor agnostic dMMR集団において化学療法、放射線療法、および手術を排除することが可能であるが、長期的なフォローアップの結果が必要である

LBA1: RAS野生型(WT) 転移性大腸癌 (mCRC)患者における第一選択治療としてのパニツムマブ (PAN) + mFOLFOX6 対 ベバシズマブ (BEV) + mFOLFOX6 : 第III相PARADIGM試験の結果

– Yoshino T, et al

研究目的

- 第III相PARADIGM試験において、日本の施設でのRAS WT mCRC患者における1 Lパニツムマブ+ mFOLFOX 6の有効性および安全性を評価する



主要評価項目

- OS (左側母集団)

副次的評価項目

- PFS、奏効率、DoR、R0切除、安全性

LBA1: RAS野生型(WT) 転移性大腸癌 (mCRC)患者における第一選択治療としてのパニツムマブ (PAN) + mFOLFOX6 対 ベバシズマブ (BEV) + mFOLFOX6 : 第III相PARADIGM試験の結果

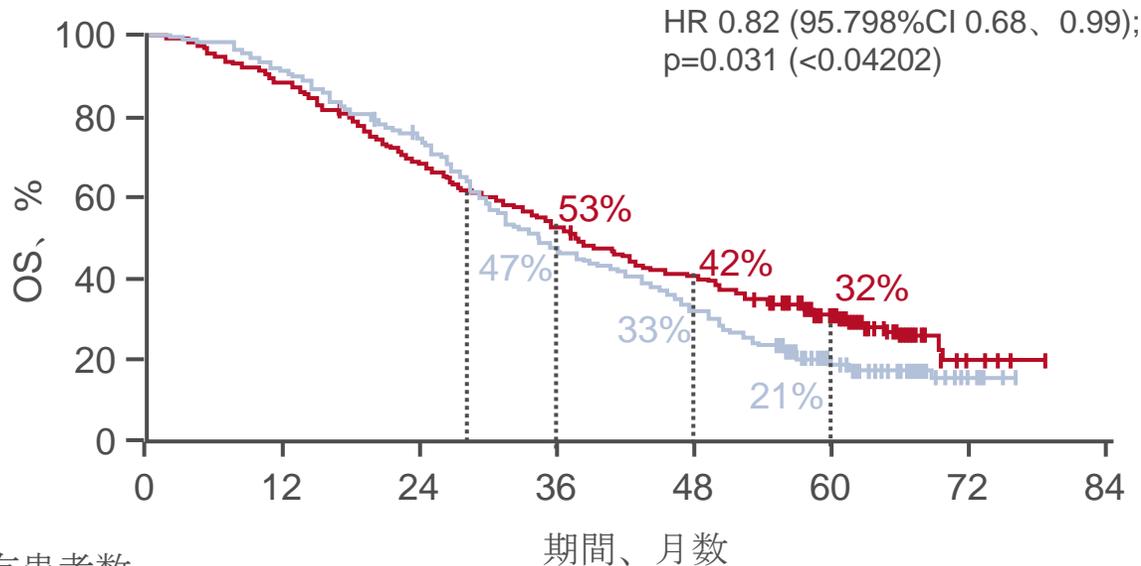
– Yoshino T, et al

主要結果

全生存期間

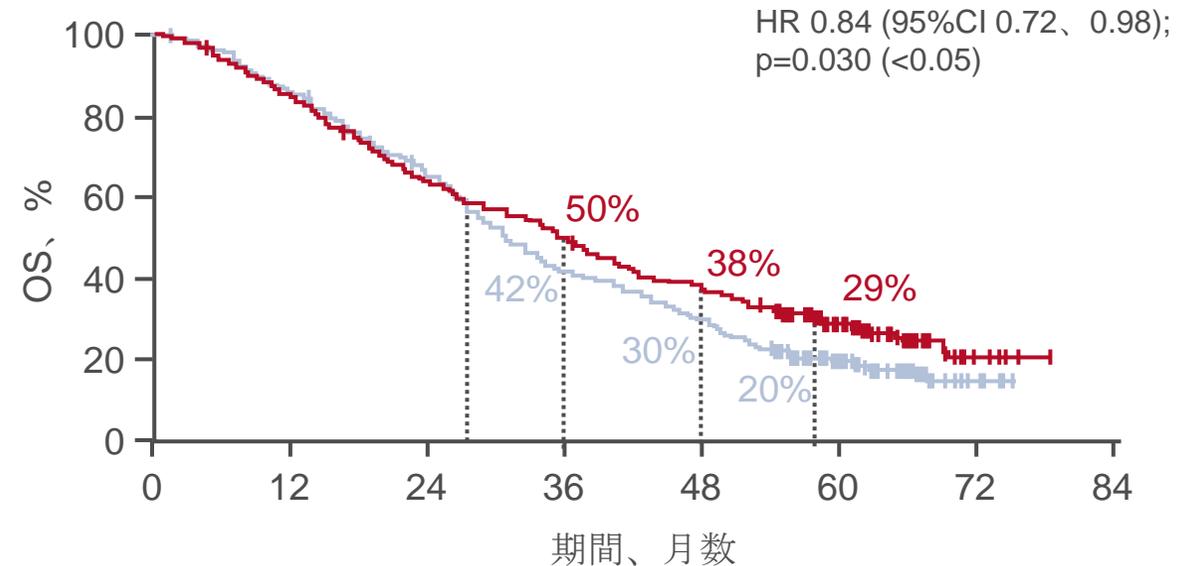
左側母集団

	事象、n (%)	mOS、mo (95.798%CI)
パニツムマブ + mFOLFOX6 (n=312)	218 (69.9)	37.9 (34.1, 42.6)
ベバシズマブ + mFOLFOX6 (n=292)	230 (78.7)	34.3 (30.9, 40.3)



全集団

	事象、n (%)	mOS、mo (95%CI)
パニツムマブ + mFOLFOX6 (n=400)	291 (72.8)	36.2 (32.0, 39.0)
ベバシズマブ + mFOLFOX6 (n=402)	322 (80.1)	31.3 (29.3, 34.1)



リスク有患者数

	0	12	24	36	48	60	72	84
パニツムマブ	312	276	213	166	129	68	5	0
ベバシズマブ	292	266	212	136	96	40	5	0

	0	12	24	36	48	60	72	84
パニツムマブ	400	338	253	199	150	80	6	0
ベバシズマブ	402	348	265	166	119	54	5	0

LBA1 : RAS野生型(WT) 転移性大腸癌 (mCRC)患者における第一選択治療としてのパニツムマブ (PAN) + mFOLFOX6 対 ベバシズマブ (BEV) + mFOLFOX6 : 第III相PARADIGM試験の結果 – Yoshino T, et al

主要結果

転帰	左側母集団		全集団	
	パニツムマブ	ベバシズマブ	パニツムマブ	ベバシズマブ
mPFS, mo (95%CI)	13.7 (12.7, 15.3)	13.2 (11.4, 14.5)	12.9 (11.3, 13.6)	12.0 (11.3, 13.5)
HR (95%CI)	0.98 (0.82, 1.17)		1.01 (0.87, 1.18)	
RR, % (95%CI)	80.2 (75.3, 84.5)	68.6 (62.9, 74.0)	74.9 (70.3, 79.1)	67.3 (62.4, 71.9)
Difference, % (95%CI)	11.2 (4.4, 17.9)		7.7 (1.5, 13.8)	
DCR, % (95%CI)	97.4 (94.9, 98.9)	96.5 (93.7, 98.3)	94.9 (92.3, 96.9)	95.5 (92.9, 97.3)
mDoR, mo (95%CI)	13.1 (11.1, 14.8)	11.2 (9.6, 13.1)	11.9 (10.5, 13.4)	10.7 (9.5, 12.2)
R0 率, % (95%CI)	18.3 (14.1, 23.0)	11.6 (8.2, 15.9)	16.5 (13.0, 20.5)	10.9 (8.1, 17.1)

AEs, n (%)	パニツムマブ (n=404)	ベバシズマブ (n=407)
全体	402 (99.5)	399 (98.0)
グレード ≥3	290 (71.8)	264 (64.9)
重篤な治療関連	72 (17.8)	44 (10.8)
中止に至った	96 (23.8)	75 (18.4)

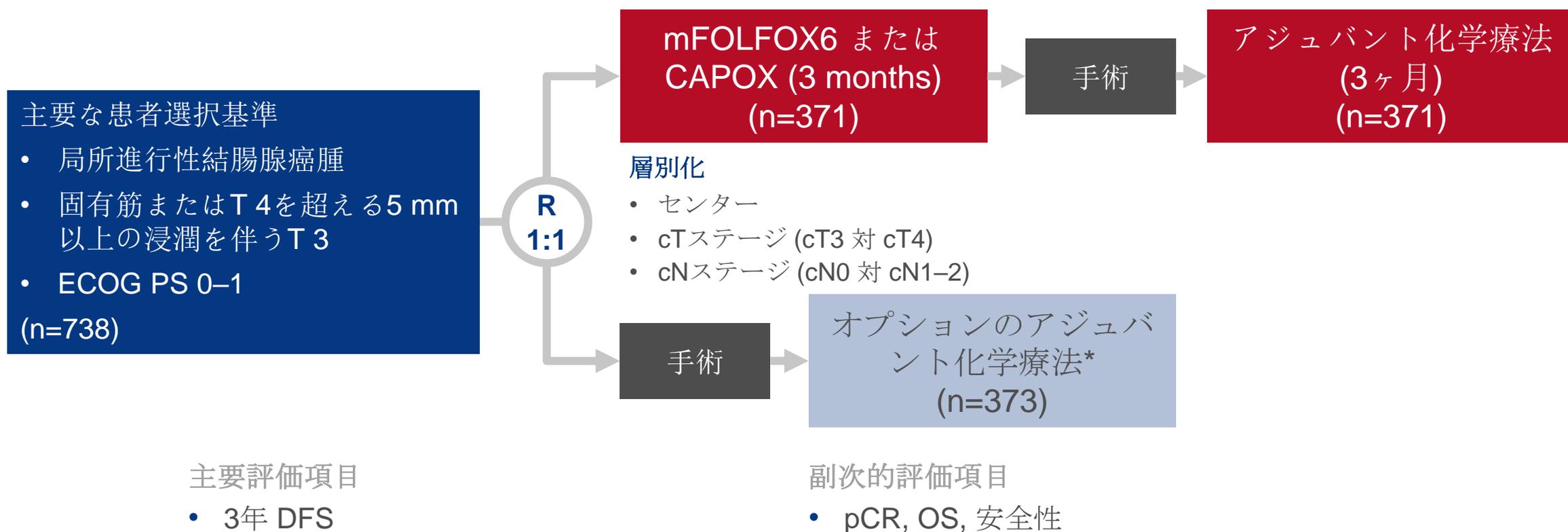
結論

- RAS WT mCRC患者において、**ILパニツムマブ+ mFOLFOX 6**は、主要評価項目 (左側集団のOS) についてベバシズマブ+ mFOLFOX 6よりも優れており、管理可能な安全性プロファイルを有していることが判明した

3500 : 局所進行性結腸癌 (光学) 患者に対するmFOLFOX 6またはCAPOXを用いた周術期化学療法 : 他施設無作為化第III相試験 – Hu H, et al

研究目的

- 第III相OPTICAL試験において、中国の施設で局所進行性結腸癌を有する患者における周術期化学療法、mFOLFOX 6またはCAPOXの有効性および安全性を評価する

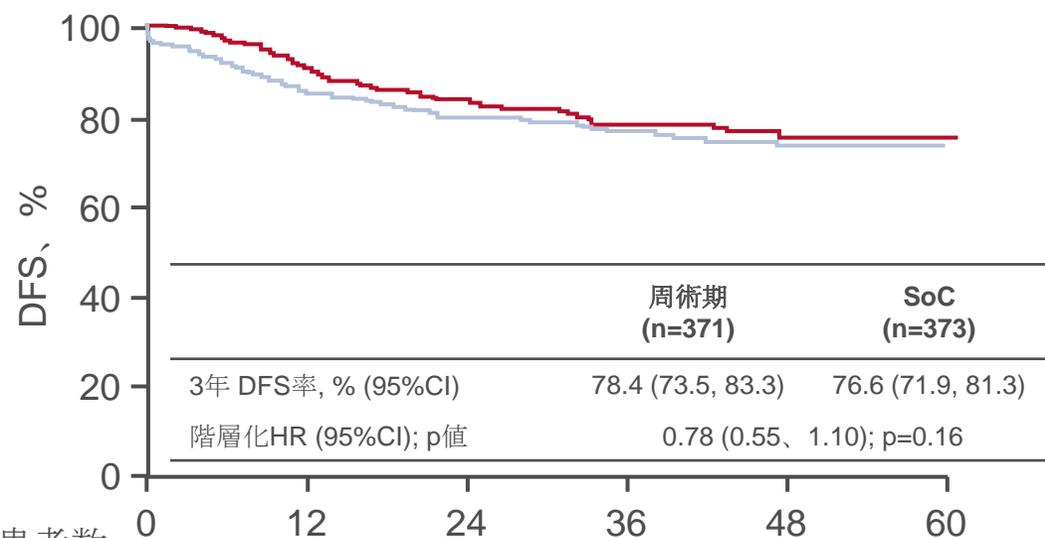


*病期に応じた医師の裁量

3500 : 局所進行性結腸癌 (光学) 患者に対するmFOLFOX 6またはCAPOXを用いた周術期化学療法 : 他施設無作為化第III相試験 – Hu H, et al

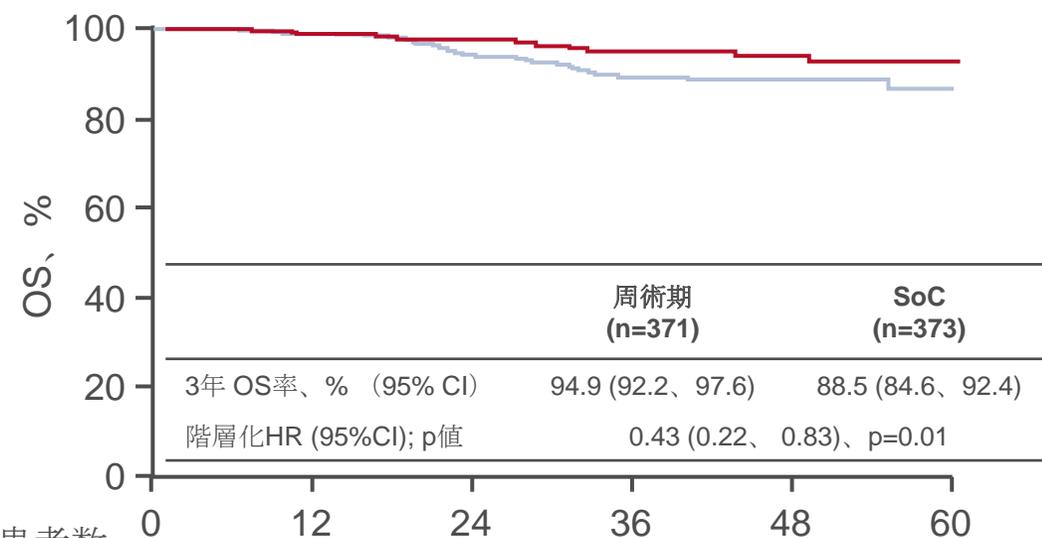
主要結果

無病生存期間



リスク有患者数 (打ち切り数)	0	12	24	36	48	60
— 周術期群	371 (0)	299 (39)	205 (111)	117 (190)	60 (244)	15 (288)
— SoC群	373 (0)	278 (44)	214 (90)	134 (165)	69 (225)	11 (284)

全生存期間



リスク有患者数 (打ち切り数)	0	12	24	36	48	60
— 周術期群	371 (0)	319 (49)	233 (130)	132 (227)	71 (287)	16 (340)
— SoC群	373 (0)	321 (50)	251 (103)	155 (189)	80 (262)	15 (327)

3500 : 局所進行性結腸癌 (光学) 患者に対するmFOLFOX 6またはCAPOXを用いた周術期化学療法 : 他施設無作為化第III相試験 – Hu H, et al

主要結果

外科的切除、n (%)	周術期 (n=366)	SoC (n=373)	P値
外科的アプローチ			
内視鏡下手術-腹腔	295 (81)	308 (83)	0.610
オープン	67 (18)	63 (17)	
腹腔鏡で開腹に変換	4 (1)	2 (1)	
切除限界			
R0	357 (97)	356 (95)	0.121
R1	2 (1)	2 (1)	
R2	2 (1)	6 (2)	
Rx	2 (1)	9 (2)	
非切除手術	3 (1)	0	

外科的切除、n (%)		周術期 (n=366)	SoC (n=373)	P値
pT ステージ	pT0	29 (8)	0	<0.001
	pTis	1 (1)	0	
	pT1	7 (2)	0	
	pT2	45 (12)	22 (6)	
	pT3	243 (66)	276 (74)	
	pT4	38 (10)	75 (20)	
pN ステージ	pN0	249 (69)	200 (54)	<0.001
	pN1	88 (24)	129 (35)	
	pN2	26 (7)	44 (12)	
進行度	TONOM0	27 (7)	0	<0.001
	TisNOM0	1 (1)	0	
	I	42 (12)	16 (4)	
	II	179 (48)	180 (48)	
	高リスク II	59 (16)	82 (22)	
	III	110 (30)	164 (44)	
	IV	4 (1)	13 (3)	

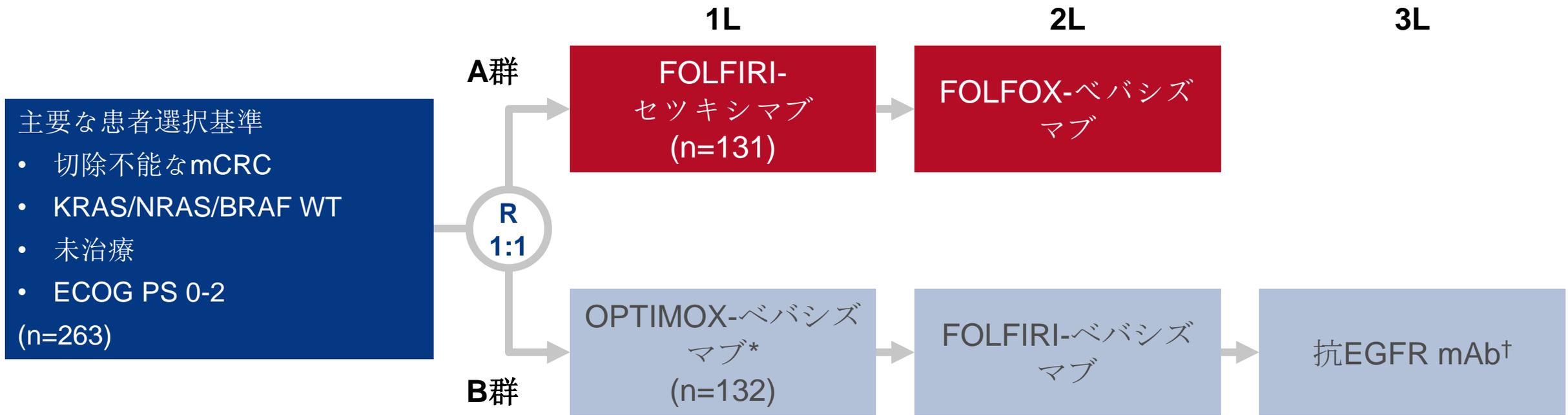
結論

- 局所進行性結腸癌の患者では、術中の合併症や術中死亡率を増加させることなく、術中化学療法の投与が実現可能であった。周術期の化学療法は、**pCR率7%、ダウンステージ率20%**を示したが、主要評価項目である**3年DFSは、SoCと比較して有意に改善しなかった**

3504 : STRATEGIC-1: 切除不能な野生型KRAS/NRAS/BRAF転移性結腸直腸がんにおける多ライン療法試験 – GERCOR-PRODIGE無作為化非盲検第III相試験 – Chibaudel B, et al

研究目的

- 第3相STRATEGIC -1臨床試験において、切除不能なKRAS/NRAS/BRAF WT mCRC患者における複数の治療ラインの有効性と安全性を評価する



主要評価項目

- 疾患制御期間 (DDC)

副次的評価項目

- OS、TFS、PFS、RR、HRQoL、安全性

*Oxaliplatin stop-and-go; †セツキシマブ ± イリノテカンまたはパニツムマブ

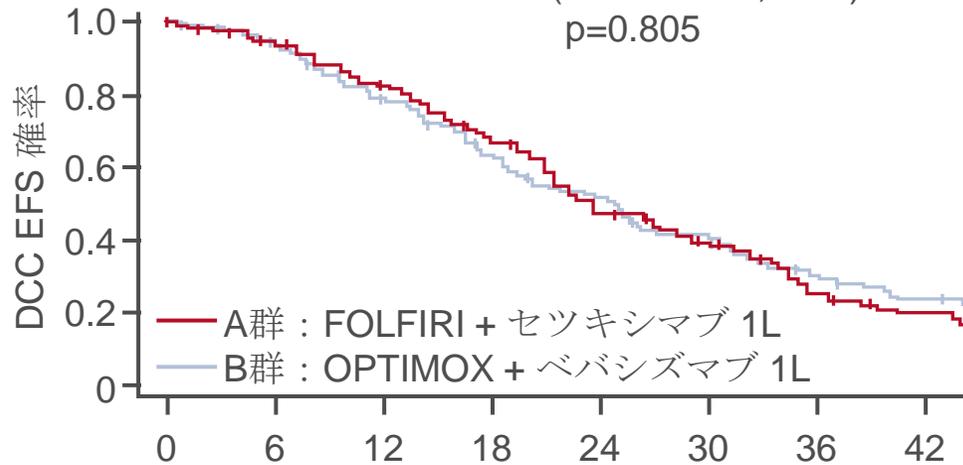
3504 : STRATEGIC-1: 切除不能な野生型KRAS/NRAS/BRAF転移性結腸直腸がんにおける多ライン療法試験 – GERCOR-PRODIGE無作為化非盲検第III相試験 – Chibaudel B, et al

主要結果

疾患制御期間

	N	イベント	mDCC, mo (95%CI)
A群	131	94	22.5 (20.1、 27.1)
B群	132	94	23.5 (17.9、 22.2)

HR 0.97 (95%CI 0.72, 1.29)
p=0.805

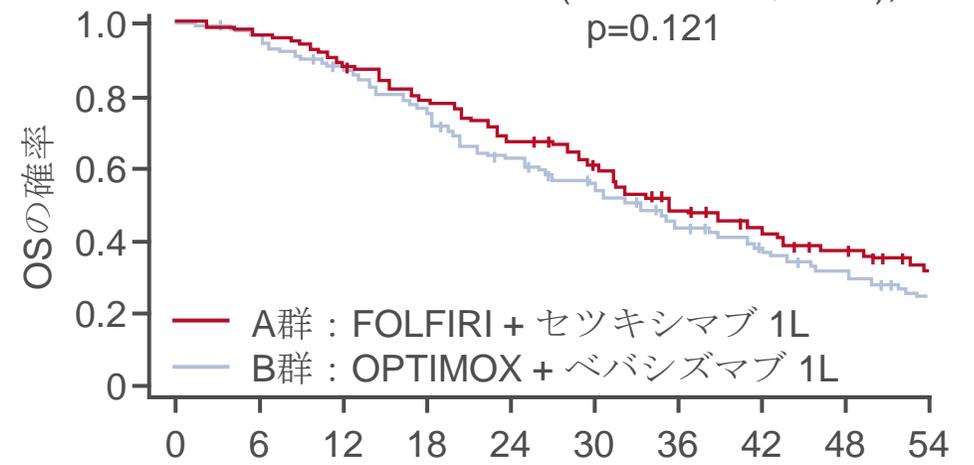


リスク有患者数	0	6	12	18	24	30	36	42
A群	131	113	94	72	40	35	20	16
B群	132	115	89	63	50	38	24	19

全生存期間

	N	イベント	mOS, mo (95%CI)
A群	131	82	37.8 (32.2、 47.7)
B群	132	95	34.4 (27.6、 42.2)

HR 1.26 (95%CI 0.94、 1.70);
p=0.121



リスク有患者数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
A群	131	126	116	102	90	79	59	47	36	26
B群	132	126	113	99	80	69	49	39	29	22

3504 : STRATEGIC-1: 切除不能な野生型KRAS/NRAS/BRAF転移性結腸直腸がんにおける多ライン療法試験 – GERCOR-PRODIGE無作為化非盲検第III相試験 – Chibaudel B, et al

主要結果

奏功、%	A群	B群	P値
1L	FOLFOX-cetux	mFOLFOX7-bev	
導入	82.4	69.7	<0.001
再導入	59.1	32.8	0.046
2L	mFOLFOX6-bev	FOLFIRI-bev	
	21.2	18.3	0.734
3L		セタックスエイリノテ カン またはパニツムマ ブ	NA
		14.6	

AEs、%	A群	B群	P値
全体	99.1	97.7	0.622
グレード 3-4	72.7	72.0	0.902
重篤	46.9	53.8	0.266

結論

- **KRAS/NRAS/BRAF WT mCRC**を有する患者では、**2つの治療群の間で、疾患制御期間に有意差はなかったが、FOLFIRI セツキシマブ、続いてmFOLFOX6-ベバシズマブを投与した患者では、より高い奏効率及び潜在的により良好なOSが観察された**

LBA3505: 切除不能なRAS及びBRAF野生型転移性大腸癌 (mCRC) 患者の初期処置としての Modified FOLFOXIRI + パニツムマブ (mFOLFOXIRI/PAN) 対 mFOLFOX6/PAN : GONOによる第III相無作為化TRIplete試験の結果 – Cremolini C, et al

研究目的

- 第3相TRIplete試験でイタリアの施設で切除不能なRAS/BRAF WT mCRC患者における1L mFOLFOXIRI + パニツムマブの有効性と安全性を評価する



主要評価項目

- ORR

副次的評価項目

- 奏効、PFS、R0率、OS、安全性

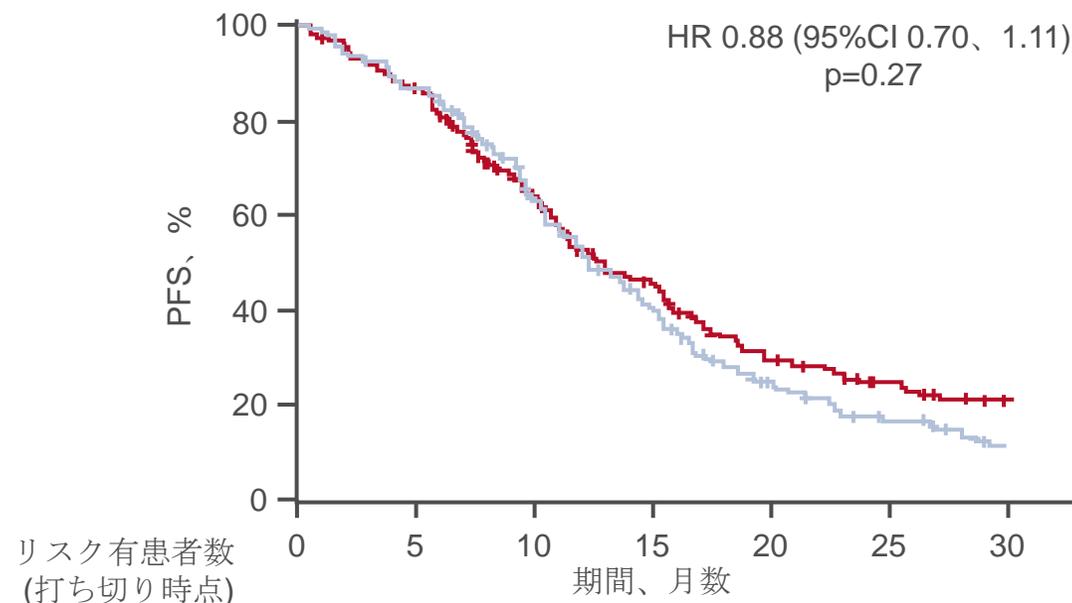
LBA3505: 切除不能なRAS及びBRAF野生型転移性大腸癌 (mCRC) 患者の初期処置としての Modified FOLFOXIRI + パニツムマブ (mFOLFOXIRI/PAN) 対 mFOLFOX6/PAN : GONOによる第III相無作為化TRILETE試験の結果 – Cremolini C, et al

主要結果

転帰, %	mFOLFOX6 + パニツムマブ (n=213)	mFOLFOXIRI + パニツムマブ (n=218)	または (95%CI)、 p値
CR	7	7	
PR	69	66	
SD	17	18	
PD	5	5	
NA	2	4	
ORR	76	73	0.87 (0.56、 1.34); 0.526
R0切除率	29	25	0.81 (0.53、 1.23); 0.317

無増悪生存期間

フォローアップ期間 の中央値 26.5ヶ月	mFOLFOX6 + パニツムマブ (n = 217)	mFOLFOXIRI + パニツムマブ (n=218)
事象、n (%)	157 (72)	148 (68)
mPFS, mos	12.3	12.7



— mFOLFOX6 + パニツムマブ 217(0) 183(5) 117(24) 67(34) 31(45) 18(48) 8(53)
 — mFOLFOXIRI + パニツムマブ 218(0) 181(7) 114(28) 73(38) 43(43) 30(49) 20(55)

LBA3505: 切除不能なRAS及びBRAF野生型転移性大腸癌 (mCRC) 患者の初期処置としての Modified FOLFOXIRI + パニツムマブ (mFOLFOXIRI/PAN) 対 mFOLFOX6/PAN : GONOによる 第III相無作為化TRILETE試験の結果 – Cremolini C, et al

主要結果

グレード 3-4 AE、%	FOLFOX + パニツムマブ (n=213)	mFOLFOXIRI + パニツムマブ (n=218)
吐き気	2	5
嘔吐	1	2
下痢	7	23
口内炎	7	7
好中球減少症	20	32
発熱性好中球減少症	3	5
神経毒性	4	2
疲労	2	7
皮膚の発疹	29	19
低マグネシウム血症	1	1

結論

- 切除不能なRAS/BRAF WT mCRC患者では、mFOLFOXIRI + パニツムマブは、mFOLFOX 6 + パニツムマブと比較して有意にORRを改善しなかった

LBA3506: 当初切除不能な結腸直腸肝転移 (CRLM) および右側および/またはRAS/BRAF V 600 E変異原発腫瘍を有する患者におけるFOLFOXIRI +ベバシズマブ 対 FOLFOX/FOLFIRI +ベバシズマブ : オランダの結腸直腸癌グループの第III相CAIRO 5試験 – Punt CJA, et al

研究目的

- 第3相CAIRO 5試験において、切除不能な結腸直腸肝転移および/またはRAS/BRAF V 600 E変異原発腫瘍を有する患者におけるFOLFOXIRI +ベバシズマブの有効性および安全性を評価する



主要評価項目

- PFS

副次的評価項目

- OS, ORR, R0/1率、術後罹患率、安全性

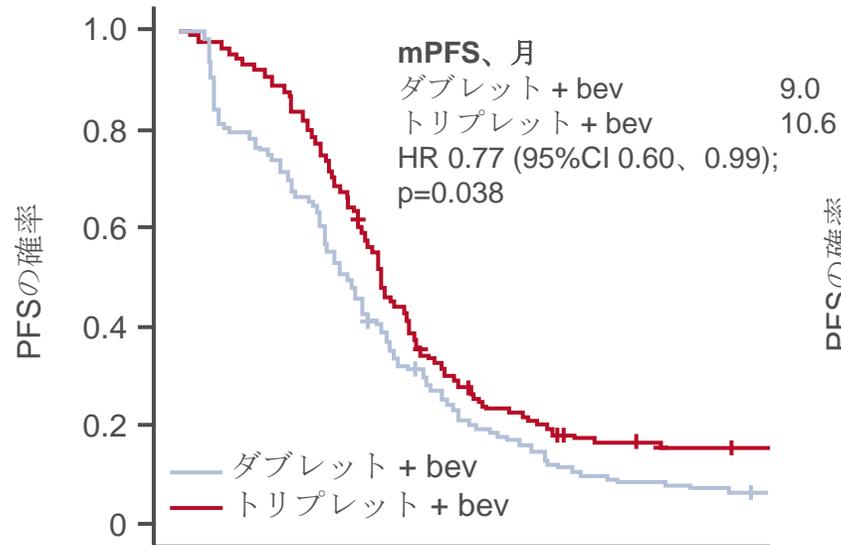
*オキサリプラチン85 mg/m² +イリノテカン165 mg/m² +ロイコボリン400 mg/m² + 5 FU 3200 mg/m² †オキサリプラチン85 mg/m² またはイリノテカン180 mg/m² (患者の選択) +ロイコボリン400 mg/m² + 5 FU 400 mg/m² ボーラス投与、次に2400 mg/m²

LBA3506: 当初切除不能な結腸直腸肝転移 (CRLM) および右側および/またはRAS/BRAFV 600 E変異原発腫瘍を有する患者におけるFOLFOXIRI +ベバシズマブ 対 FOLFOX/FOLFIRI +ベバシズマブ : オランダの結腸直腸癌グループの第III相CAIRO 5試験 – Punt CJA, et al

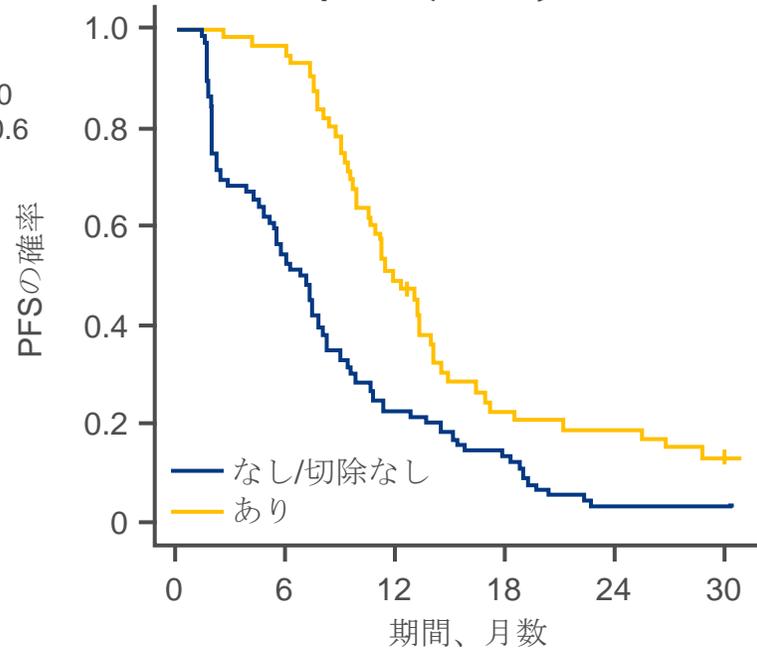
主要結果

無増悪生存期間

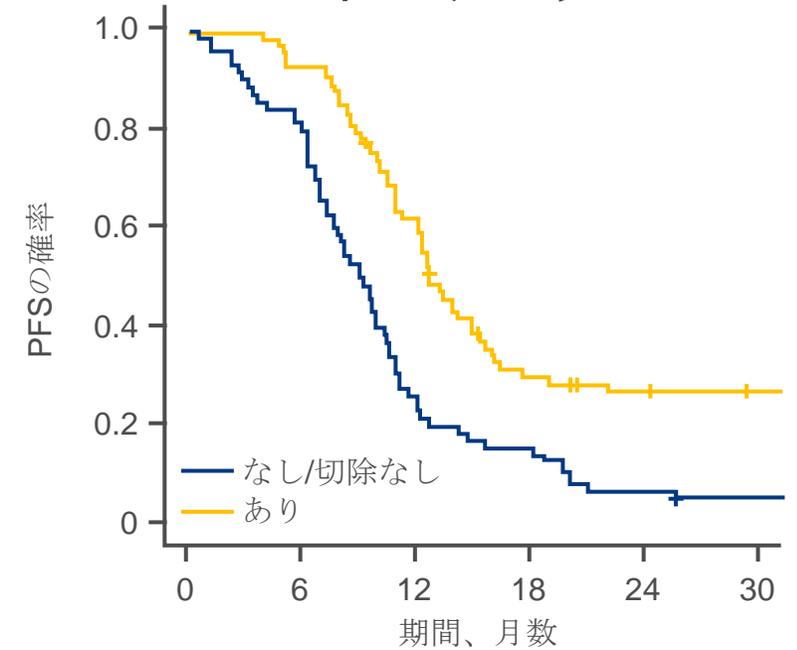
トリプレット対ダブルット+
ベバシズマブ



FOLFOX/FOLFIRI
+ ベバシズマブ



FOLFOXIRI
+ ベバシズマブ



リスク有患者数 (打ち切り時点)	0	6	12	18	24	30
ダブルット + bev	147	101 (0)	47 (0)	25 (1)	13 (2)	10 (2)
トリプレット + bev	144	122 (0)	60 (0)	31 (1)	21 (3)	17 (5)

期間、月数	0	6	12	18	24	30
なし/なし 切除	92	49 (0)	20 (0)	13 (1)	3 (1)	3 (1)
あり	55	52 (0)	27 (0)	12 (0)	10 (1)	7 (1)

期間、月数	0	6	12	18	24	30
なし/なし 切除	70	53 (0)	15 (0)	11 (0)	5 (0)	3 (0)
あり	74	69 (0)	45 (0)	20 (1)	16 (3)	14 (5)

LBA3506: 当初切除不能な結腸直腸肝転移 (CRLM) および右側および/またはRAS/BRAFV 600 E変異原発腫瘍を有する患者におけるFOLFOXIRI +ベバシズマブ 対 FOLFOX/FOLFIRI +ベバシズマブ : オランダの結腸直腸癌グループの第III相CAIRO 5試験 – Punt CJA, et al

主要結果

	FOLFOXIRI + ベバシズマブ	FOLFOX/ FOLFIRI + ベバシズマブ	P値
切除可能性、HR (95% CI)			0.98
潜在的に切除可能	0.74 (0.53、1.05)		
切除不能	0.67 (0.28、1.58)		
突然変異状態、HR (95% CI)			0.83
RAS変異	0.76 (0.54、1.07)		
BRAF V600E	0.72 (0.21、2.48)		
WT + 右側	0.54 (0.13、2.26)		
mPFS、月			
局所療法が成功していない場合	9.0	7.0	<0.0001
局所療法に成功している場合	12.7	11.9	<0.0001

	FOLFOXIRI + ベバシズマブ	FOLFOX/FOLFIRI + ベバシズマブ	P値
切除±アブレーション率、%	57	46	0.08
手術後合併症 Clavien-Dindo	51	40	0.19
グレード≥3	27	15	0.08
グレード5	2	0	
R0/1 切除 ± アブレーション 率、%	51	37	0.02
2ステージ手術 ± PVE	32	16	0.04
グレード3以上のAE、%			
全体	75.7	59.2	<0.001
好中球減少症	38.2	12.9	0.003
下痢	19.4	3.4	<0.001
死亡	1.4	0	<0.001

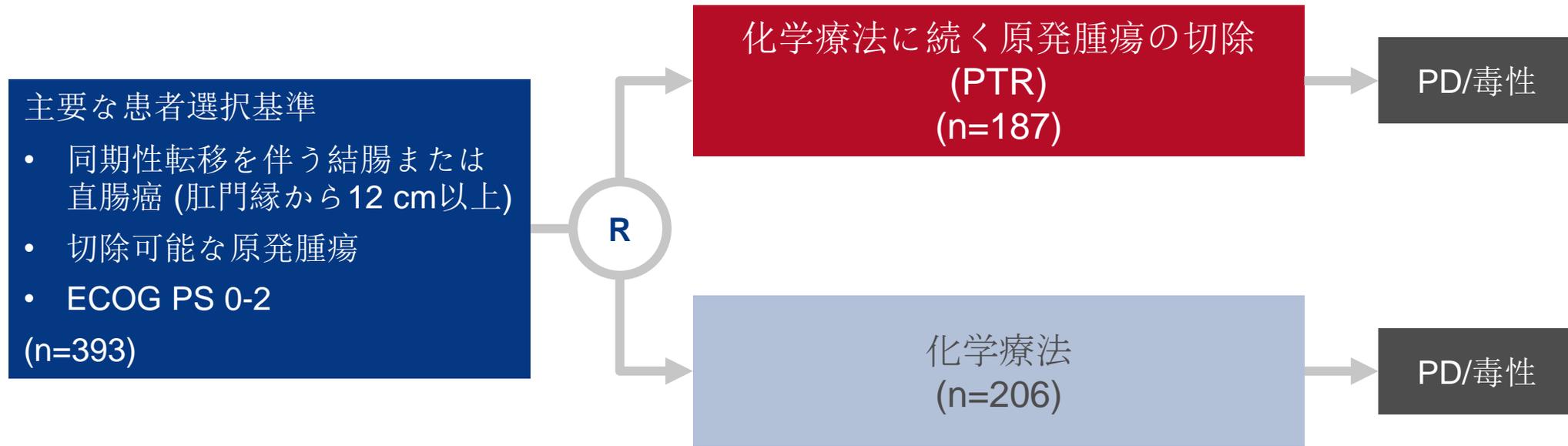
結論

- RAS/BRAF V 600 E変異または右側原発腫瘍、および当初切除不能な肝転移を有する患者では、トリプレット化学療法はダブルット化学療法と比較して転帰の有意な改善を示したが、有害事象の増加と関連していた

LBA3507: 結腸癌および同時に切除不能な転移を有する患者における全身療法前の原発腫瘍の切除と切除なしの無作為化臨床試験 – Rahbari NN, et al

研究目的

- ドイツおよびスペインの施設における結腸癌および同時に切除不能な転移を有する患者における全身療法前の切除の有効性および安全性を評価する



主要評価項目

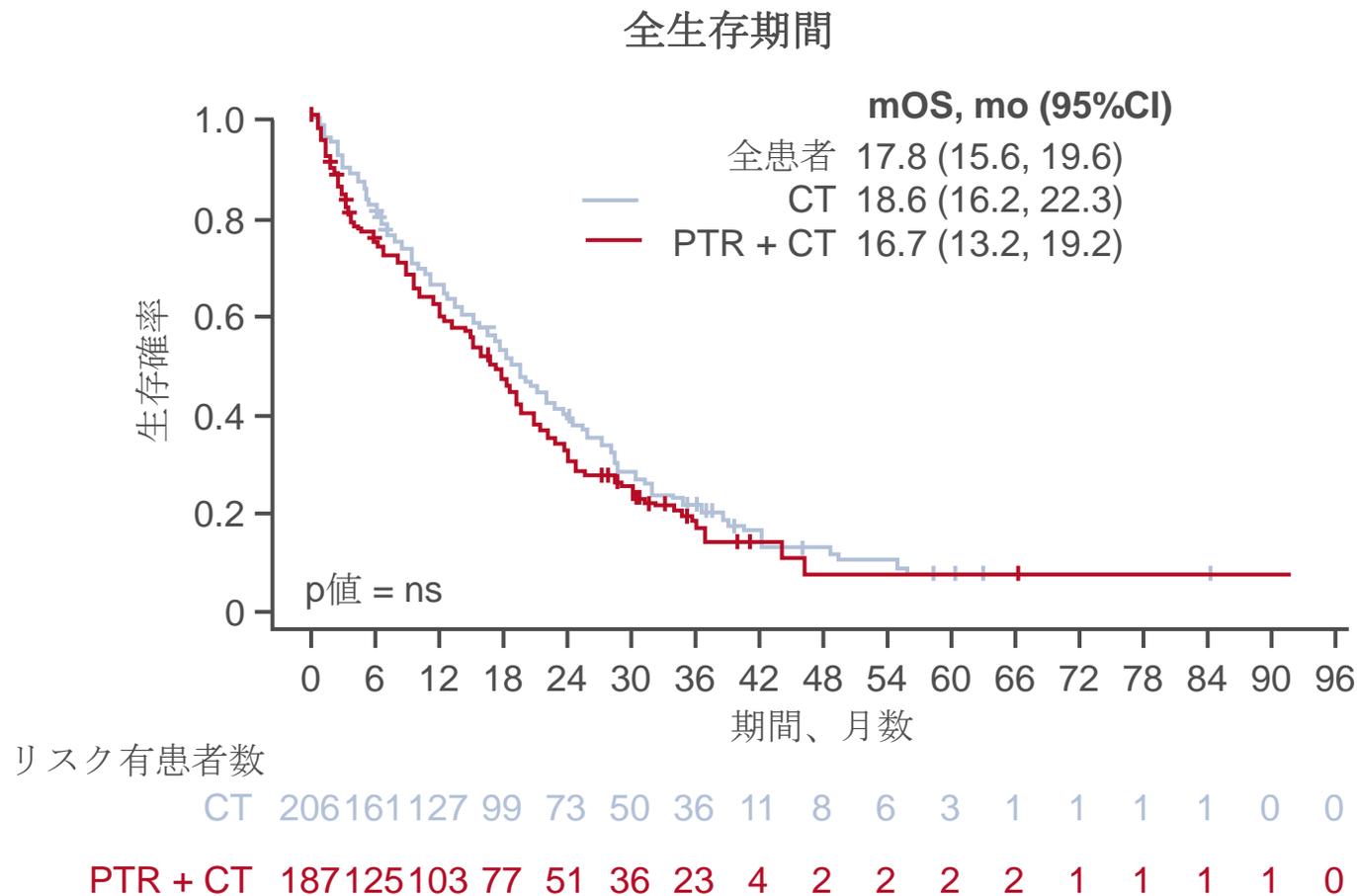
- OS

副次的評価項目

- 術中の罹患率/死亡率、QOL、安全性

LBA3507: 結腸癌および同時に切除不能な転移を有する患者における全身療法前の原発腫瘍の切除と切除なしの無作為化臨床試験 – Rahbari NN, et al

主要結果



LBA3507: 結腸癌および同時に切除不能な転移を有する患者における全身療法前の原発腫瘍の切除と切除なしの無作為化臨床試験 – Rahbari NN, et al

主要結果

SAEs, n (%)	CT (n=206)	PTR + CT (n=187)
全体	37 (18.0)	19 (10.2)
消化管 関連	22 (10.7)	8 (4.8)
SAEs, n	43	22
消化管関連	24 (55.8)	8 (36.4)
下痢	1 (2.3)	0
嘔吐	2 (4.7)	1 (4.5)
腸閉塞	18 (41.9)	2 (9.1)
イレウス/腸管穿孔	3 (7.0)	3 (13.6)
結腸瘻	0	2 (9.1)
その他	19 (44.2)	14 (4.8)

結論

- 結腸癌または上部直腸癌と同時に切除不能な転移を有する患者では、化学療法前の原発腫瘍の切除は、化学療法単独と比較してOSを改善しなかった