

# 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:

## ESMO 2017年会議

2017年9月8日～12日

マドリード、スペイン



## 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。このスライドセットは、特に**ESMO 2017年会議**に焦点を合わせたものとなっており、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](mailto: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)



european society of digestive oncology

# 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、ポーフム、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



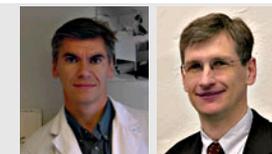
### 膵癌および肝胆道系腫瘍

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

1/2/3L	第一/第二/第三選択治療	FGF	線維芽細胞増殖因子	PD	病勢進行
5FU	5-フルオロウラシル	FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋	PD-L1	プログラム死-リガンド1
AE	有害事象	FLOT	ドセタキセル + 5FU + ロイコボリン + オキサリプラチン	PK	薬物動態
AFP	α-フェトプロテイン	FOLFIRI	5-フルオロウラシル + イリノテカン + フォリン酸	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
ALP	アルカリフォスファターゼ	mFOLFIRINOX	ロイコボリン + 5-フルオロウラシル + イリノテカン + オキサリプラチン	PPS	病勢進行後の生存期間
ANG	アンジオポエチン	mFOLFOX	ロイコボリン + 5-フルオロウラシ + オキサリプラチン	PR	部分奏効
ASNS	アスパラギンシンターゼ	FOLFOX	5-フルオロウラシ + オキサリプラチン	PS	一般状態
BEV	ベバシズマブ	FP	フルオロピリミジン	q(2/3/4)w	(2/3/4)週間ごと
bid	1日2回	GEJ	胃食道接合部	qd	1日1回
BOR	最良総合効果	GI	胃腸/消化器	QLQ-C30	生活の質質問票C30
BSC	最善支持療法	HCC	肝細胞癌	QLQ-HCC18	生活の質質問票18(肝細胞癌患者用)
CAPOX	カペシタビン-オキサリプラチン	HMIE	ハイブリッド低侵襲食道切除術	QoL	生活の質
CBR	臨床ベネフィット率	HR	ハザード比	R	無作為化
CD4/8/16	CD分類4/8/16	HV	肝炎ウイルス	RCT	無作為化対照比較試験
CI	信頼区間	IHC	免疫組織化学	RECIST	固形癌の治療効果判定のためのガイドイ
CIMP	CpGアイランドメチル化形質	IFN	インターフェロン	ラン	
CIV	持続静注	IHR	免疫組織化学	RFS	無再発生存期間
CMS	コンセンサス分子サブタイプ	IRI	イリノテカン	RT	放射線療法
CR	完全奏効	ITT	intent-to-treat	S-1	テガフル + ギメラシル + オテラシル
(m)CRC	(転移を有する)結腸直腸癌	IV	静脈内	SAR	再発後生存期間
CRT	化学放射線療法	mAb	モノクローナル抗体	SD	病勢安定
CT	化学療法	MSI-H	高マイクロサテライト不安定性	SIRT	選択的内部放射線療法
ctDNA	血中循環DNA	MUT	変異体	SoC	標準的治療
D	日	MVI	肉眼的血管浸潤	SUV <sub>max</sub>	最大標準化取込値
DCR	病勢コントロール率	nab	ナノ粒子アルブミン結合	TFS	治療ストラテジー失敗までの期間(中央値)
DFS	無病生存期間	NE	評価不能	TR(S)AE	治療関連の(重篤な)有害事象
DLL4	デルタ様リガンド4	NK	ナチュラルキラー	TRG	腫瘍縮小グレード
dMMR	DNAミスマッチ修復機構欠損	NYHA	ニューヨーク心臓協会	TTF	治療成功期間
DoR	奏効持続期間	OE	開胸食道切除術	TTR	奏効までの期間
dsRNA	二本鎖RNA	OR	オッズ比	VEGF	血管内皮増殖因子
ECF	エピルビシン + シスプラチン + 5FU	ORR	全/客観的奏効率	WHO	世界保健機関
ECX	エピルビシン + シスプラチン + カペシタビン	(m)OS	全生存期間(中央値)	wk	週
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	PCR	ポリメラーゼ連鎖反応	WT	野生型
EHS	肝外転移				
EORTC	欧州がん研究・治療機構				

# 目次

• 胃・食道癌	6
• 膵・小腸・肝胆道癌	27
– 膵癌	28
– 肝細胞癌	47
– 胆道癌	60
• 結腸・直腸・肛門癌	64
• 固形癌	127

注：特定のセクションにジャンプするには、番号を右クリックし、「ハイパーリンクを開く」を選択してください

# 胃・食道癌

# LBA27\_PR: 切除可能な胃癌または胃食道接合部腺癌に対するドセタキセル、オキサリプラチン、フルオロウラシル/ロイコポリン(FLOT); 多施設共同無作為化第III相FLOT4-AIO試験(ドイツAIO胃癌グループ)の最新結果 – Al-Batran S-E, et al

## 試験の目的

- 胃癌または胃食道接合部腺癌患者を対象とした第III相FLOT4-AIO試験から、最新の有効性および安全性データを提供すること。

## 主要な患者選択基準

- 胃癌、または胃食道接合部腺癌タイプIII
- 医学的・技術的に手術が可能
- cT2-4/cN-any/cM0またはcT-any/cN+/cM0 (n=716)

## 主要エンドポイント

- OS

\*ドセタキセル50 mg/m<sup>2</sup>、D1 + 5FU 2600 mg/m<sup>2</sup>、D1 + ロイコポリン200 mg/m<sup>2</sup>、D1 + オキサリプラチン85 mg/m<sup>2</sup>、D1 q2w;  
†エピルビシン50 mg/m<sup>2</sup>、D1 + シスプラチン60 mg/m<sup>2</sup>、D1 + 5FU 200 mg/m<sup>2</sup> (またはカペシタビン1250 mg/m<sup>2</sup>、2回に分経口投与、D121) q3w

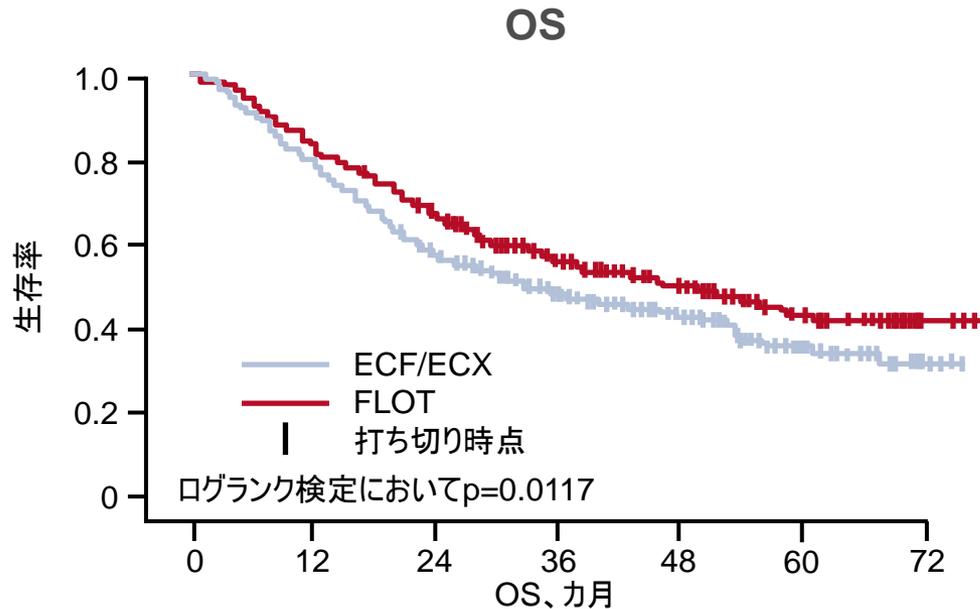


## 副次的エンドポイント

- PFS、安全性

# LBA27\_PR: 切除可能な胃癌または胃食道接合部腺癌に対するドセタキセル、オキサリプラチン、フルオロウラシル/ロイコボリン(FLOT); 多施設共同無作為化第III相FLOT4-AIO試験(ドイツAIO胃癌グループ)の最新結果 – Al-Batran S-E, et al

## 主な結果



ECF/ECX	360	287	202	126	83	33	9
FLOT	356	297	231	140	87	39	5

	ECF/ECX	FLOT
mOS、カ月 (95%CI)	35 (27, 46)	50 (38, NE)
HR (95%CI) ログランク p値	0.77 (0.63, 0.94) 0.012	

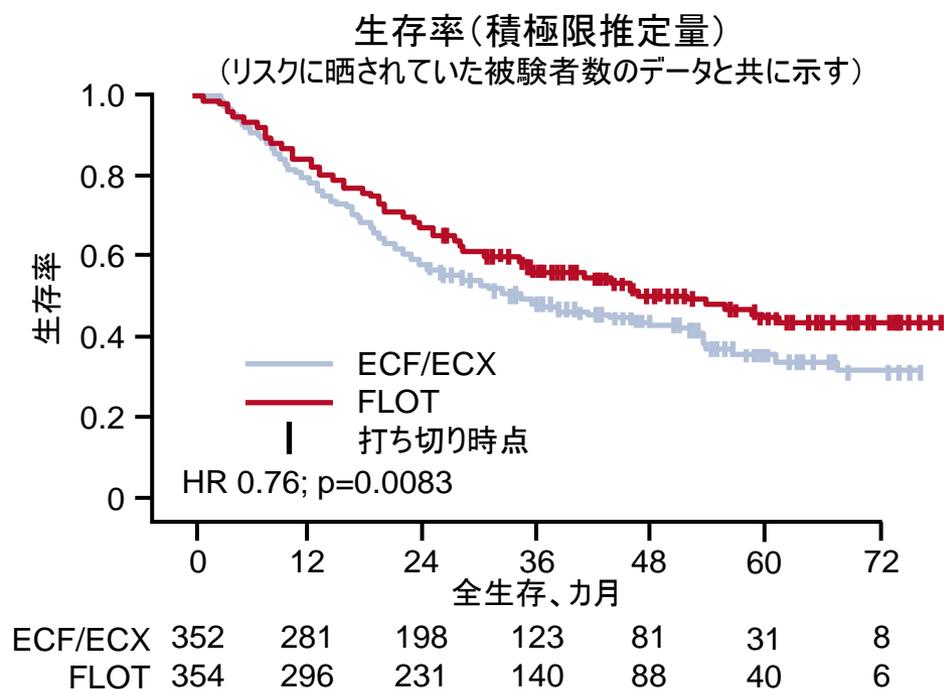
OS率*、%	ECF/ECX	FLOT
2年	59	68
3年	48	57
5年	36	45

生存患者における追跡調査期間の中央値: 43カ月(両群)

# LBA27\_PR: 切除可能な胃癌または胃食道接合部腺癌に対するドセタキセル、オキサリプラチン、フルオロウラシル/ロイコボリン(FLOT); 多施設共同無作為化第III相FLOT4-AIO試験(ドイツAIO胃癌グループ)の最新結果 – Al-Batran S-E, et al

## 主要な結果(続き)

### PP集団におけるOS\*(事前に定義された集団における解析)



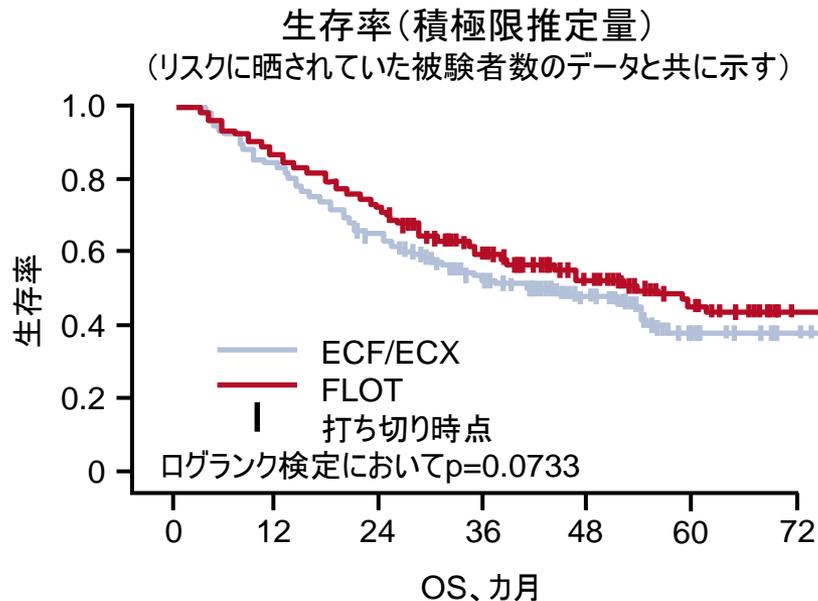
\*CTを1サイクル以上受けた適格患者は、治療を受けた患者として解析した。

# LBA27\_PR: 切除可能な胃癌または胃食道接合部腺癌に対するドセタキセル、オキサリプラチン、フルオロウラシル/ロイコポリン(FLOT); 多施設共同無作為化第III相FLOT4-AIO試験(ドイツAIO胃癌グループ)の最新結果 – Al-Batran S-E, et al

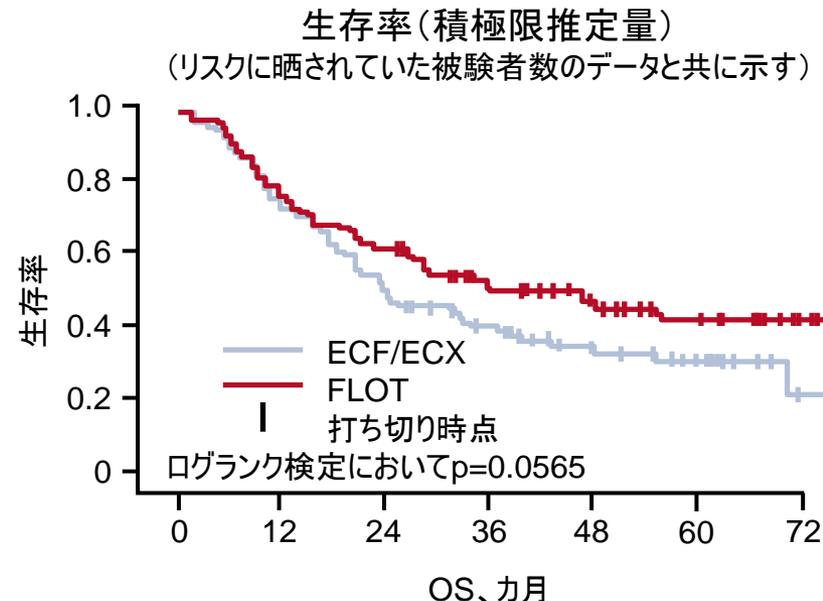
## 主要な結果(続き)

組織学から見た有効性: 印環細胞腫瘍を有する患者では、著明なベネフィットがもたらされる。

印環細胞を有さない患者でのOS  
(ECF/ECX 対 FLOT)



印環細胞を有する患者でのOS  
(ECF/ECX 対 FLOT)



## LBA27\_PR: 切除可能な胃癌または胃食道接合部腺癌に対するドセタキセル、オキサリプラチン、フルオロウラシル/ロイコボリン(FLOT); 多施設共同無作為化第III相FLOT4-AIO試験(ドイツAIO胃癌グループ)の最新結果 – Al-Batran S-E, et al

### 結論

- 胃癌またはGEJの腺癌患者において、ECF/ECXに比べ、FLOTは根治術の割合が上昇し、PFSとOSが延長した。
- FLOTでの相対的効果はサブグループ全体及び感度解析において一貫していた。
- 胃癌またはGEJの腺癌患者に対する周術期療法においてFLOTは新たな標準治療となる可能性がある。

# 615O\_PR: 食道癌患者におけるハイブリッド低侵襲食道切除術(HMIE)対 開胸食道切除術(OE): 多施設、非盲検、無作為化、第III相比較対照試験(MIRO試験)の長期アウトカム – Mariette C, et al

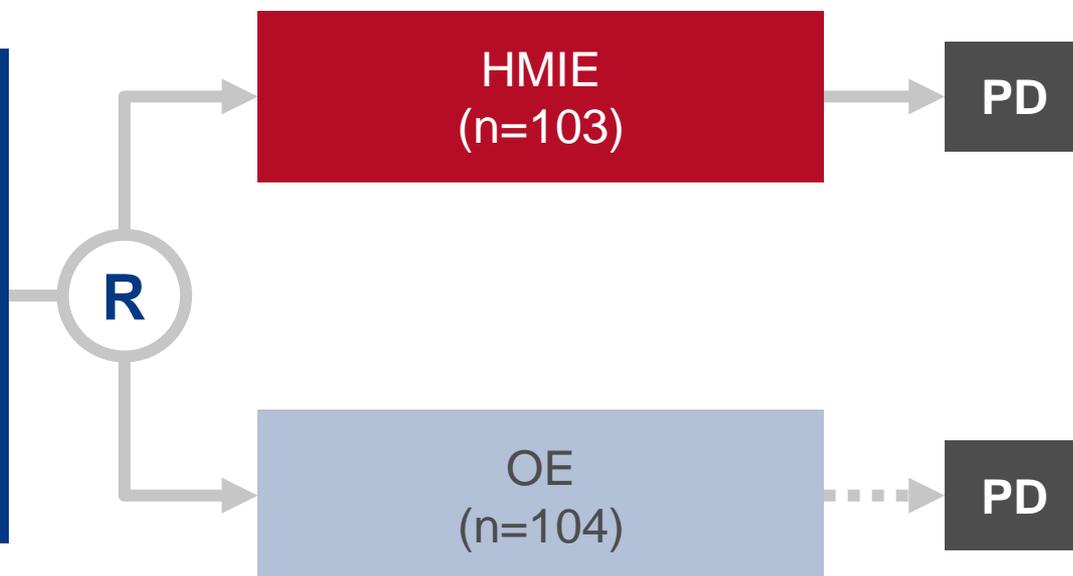
## 試験の目的

- 切除可能な食道癌患者に対するHMIEは、OEに比べ、合併症発生率を低下させるかどうか検討すること。

### 主要な患者選択基準

- 食道中部または下部3分の1の切除可能な食道癌患者
- 標準的な術前精密検査の結果、Ivor Lewis法が適格であった患者

(n=207)



### 主要エンドポイント

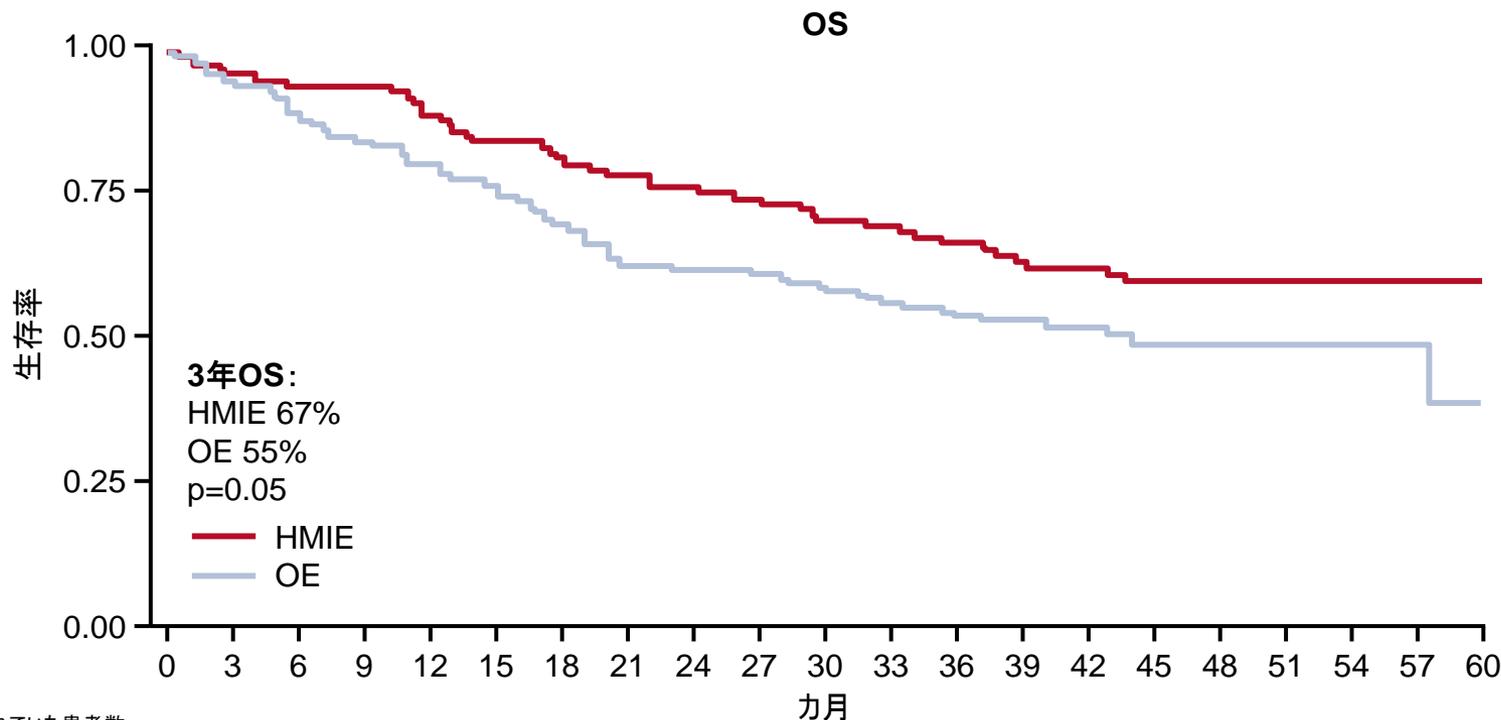
- 術後30日間におけるグレードII~IVの合併症発生率

### 副次的エンドポイント

- 術後30日以内の死亡率、OS、DFS

# 615O\_PR: 食道癌患者におけるハイブリッド低侵襲食道切除術(HMIE)対 開胸食道切除術(OE): 多施設、非盲検、無作為化、第III相比較対照試験(MIRO試験)の長期アウトカム – Mariette C, et al

## 主な結果



リスクに晒されていた患者数

HMIE	103	99	97	97	92	87	84	81	79	76	73	72	69	58	54	43	37	33	27	20	7
OE	104	98	93	87	84	79	73	66	65	64	61	59	57	48	40	33	22	17	13	5	1

	HMIO (n=103)	OE (n=104)	OR (95% CI); p値
周術期30日間におけるグレードII~IVの合併症発生率、n (%)	37 (35.9)	67 (64.4)	0.31 (0.18, 0.55); <0.0001

# 615O\_PR: 食道癌患者におけるハイブリッド低侵襲食道切除術(HMIE)対 開胸食道切除術(OE): 多施設、非盲検、無作為化、第III相比較対照試験(MIRO試験)の長期アウトカム – Mariette C, et al

## 主要な結果(続き)

30日間におけるグレードII~IVの合併症発生率	HMIE、n=102	OE、n=103
死亡率、n (%)	1 (1.0)	2 (1.9)
医学的な合併症、n (%)	20 (19.6)	41 (39.8)
<b>重大な肺合併症*、n (%)</b>	<b>18 (17.7)</b>	<b>31 (30.1)</b>
外科的な合併症	15 (14.7)	21 (20.4)
吻合部からの漏出	8 (7.8)	5 (4.9)
形成術施行部位の壊死	2 (2.0)	3 (2.9)
入院期間中央値、日数(範囲)	14 (7–95)	14 (3–218)

## 結論

- HMIEは腫瘍学的に適切な処置である。またOEに比べ、食道癌患者において術後の重篤な合併症、特に肺合併症の発生を減少させる。
- 術式の改善によって食道癌患者の予後が本質的に改善する可能性が示唆される。

\*p=0.037

# 6160: 転移を有するHER2陽性胃癌/胃食道接合部癌 (mGC/GEJC) に対するペルツズマブ (P) + トラスツズマブ (T) + 化学療法: 第III相試験 (JACOB試験) の最終解析

– Tabernero J, et al

## 試験の目的

- 転移を有するHER2陽性胃癌またはGEJ癌患者において、トラスツズマブ + 化学療法に対するペルツズマブの上乗せの有効性および安全性を評価すること。

### 主要な患者選択基準

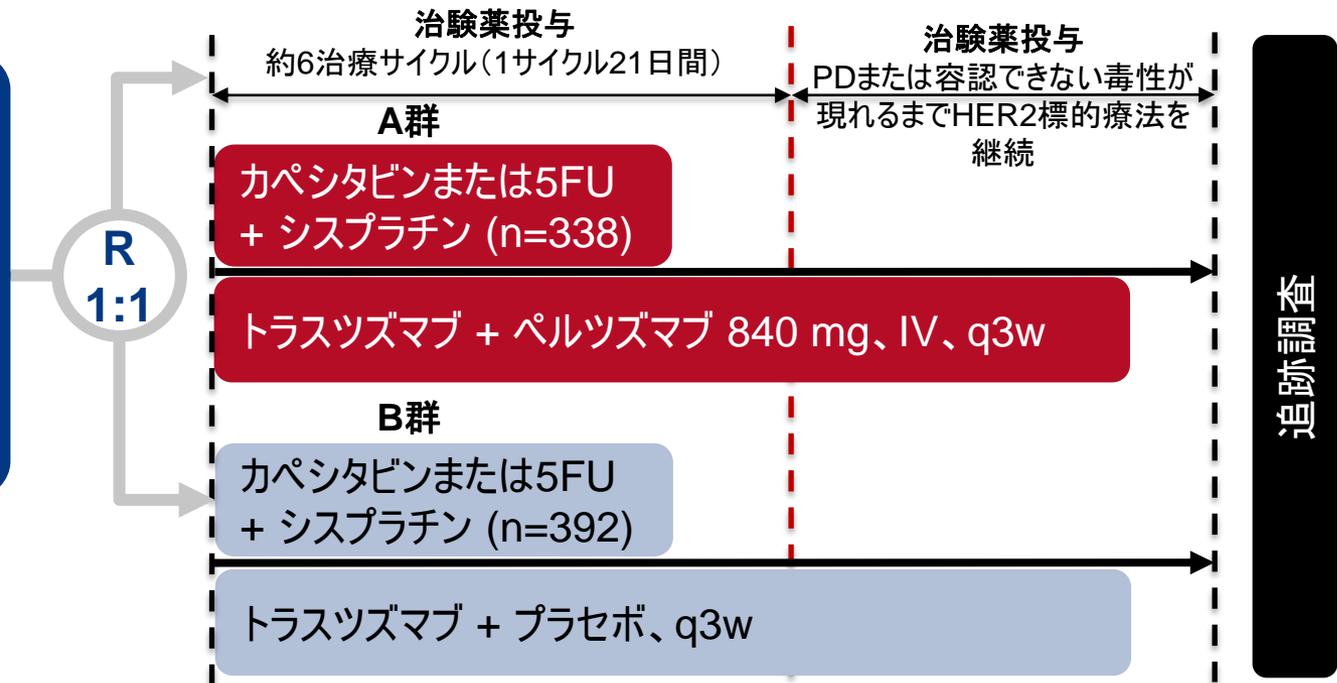
- 転移を有するHER2陽性胃癌またはGEJ癌 (第一選択治療)
  - ECOGのPSスコア (0 または1)
- (n=780)

### 層別化

- 地理的地域
- 胃切除歴 (有/無)
- IHC 3+ 対 IHC 2+ /ISH+

### 主要エンドポイント

- OS



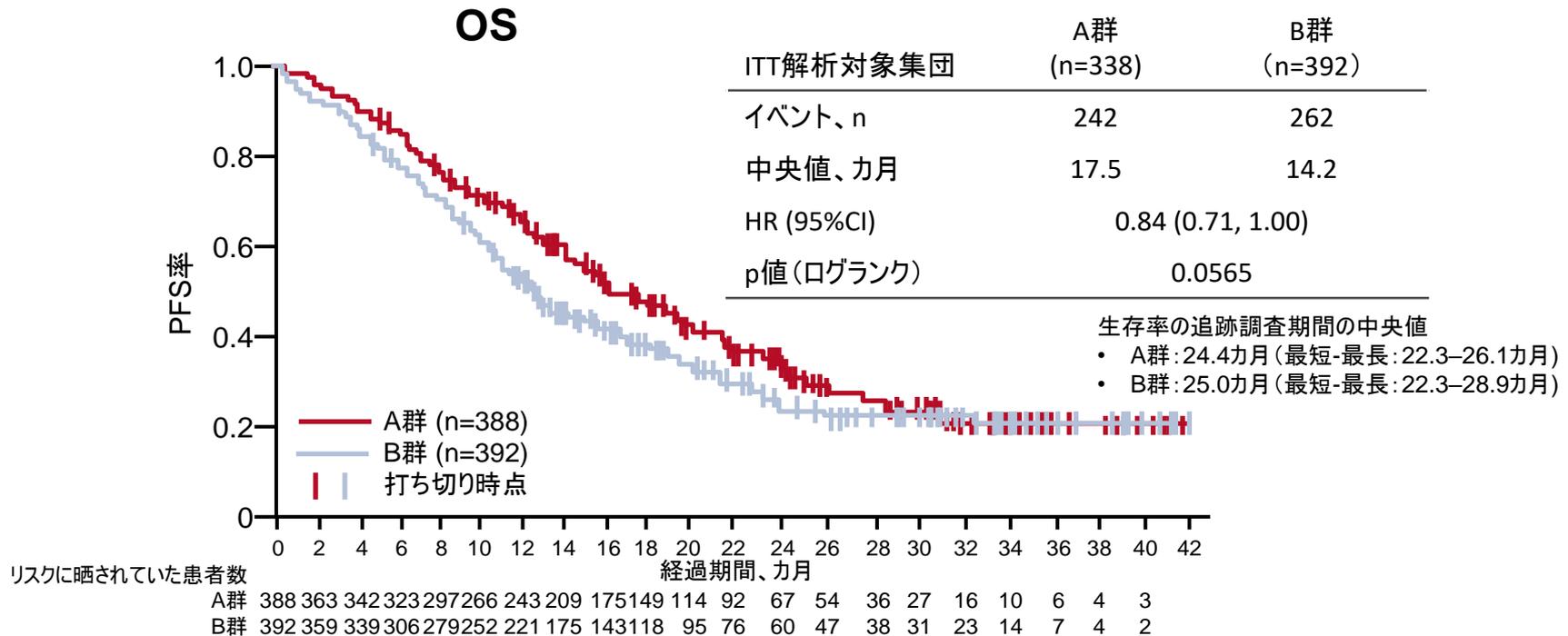
### 副次的エンドポイント

- PFS, ORR, DoR, CBR, 安全性, PK, QoL

# 616O: 転移を有するHER2陽性胃癌/胃食道接合部癌 (mGC/GEJC) に対するペルツズマブ (P) + トラスツズマブ (T) + 化学療法: 第III相試験 (JACOB試験) の最終解析 – Tabernero J, et al

## 主な結果

- OSは統計学的な有意差を示さなかった。死亡リスクが16%低下し、mOSが3.3カ月延長した。



	A群 (n=388)	B群 (n=392)	HR (95%CI)
mPFS、カ月	8.5	7.0	0.73 (0.62, 0.86)

# 6160: 転移を有するHER2陽性胃癌/胃食道接合部癌(mGC/GEJC)に対するペルツズマブ(P)+トラスツズマブ(T)+化学療法:第III相試験(JACOB試験)の最終解析

– Tabernero J, et al

## 主要な結果(続き)

ベースライン時に測定可能な病変を有していた患者におけるORR	A群 (n=351)	B群 (n=352)
客観的奏効率、%	56.7	48.3
差、% (95%CI)	8.4 (0.9, 15.9)	
客観的奏効期間の中央値、カ月 (95%CI)	10.2 (8.4, 10.7)	8.4 (6.8, 10.7)

## 結論

- JACOB試験では、主要エンドポイント(OS)が未到達であった。
  - ペルツズマブ(P)+トラスツズマブ(T)+化学療法による治療効果傾向は認められた。
- OSは全般的にサブグループでも同様の結果であった\*。
- 主要な副次的エンドポイントであるPFSおよびORRにおいても同様の傾向が見られた。しかし、階層検定を用いたため統計学的な有意差は示されなかった。
- 安全性に関しては、下痢を除き、治療群間で同程度であった\*。
  - ペルツズマブ投与によって下痢の発生が増加したものの、これが原因となりペルツズマブの投与中止に至った例はなかった。

\*データには示されていない。

# 6170: 既治療の進行胃および食道胃接合部 (G/GEJ) 癌に対するニボルマブ (Nivo) の第III相試験 (ATTRACTION-02試験): 最新結果とPD-L1発現の有無による解析

– Boku N, et al

## 試験の目的

- 既治療の進行胃癌およびGEJ癌患者において、ニボルマブをプラセボと比較し、その有効性および安全性を検討すること。

### 主要な患者選択基準

- 切除不能の進行または再発性胃癌またはGEJ癌
- 2レジメン以上の標準療法に不応または不耐
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=493)

R  
2:1

ニボルマブ 3mg/kg、IV、  
q2w  
(n=330)

PD

### 層別化

- 国 (日本 対 韓国 対 台湾)
- ECOGのPSスコア (0 vs. 1)
- 転移臓器個数 (2未満 対 2以上)

プラセボ、q2w  
(n=163)

PD

### 主要エンドポイント

- OS

### 副次的エンドポイント

- PFS, BOR, ORR, TTR, DoR, DCR, 安全性

# 6170: 既治療の進行胃および食道胃接合部(G/GEJ)癌に対するニボルマブ(Nivo)の第III相試験(ATTRACTION-02試験): 最新結果とPD-L1発現の有無による解析

– Boku N, et al

## 主な結果

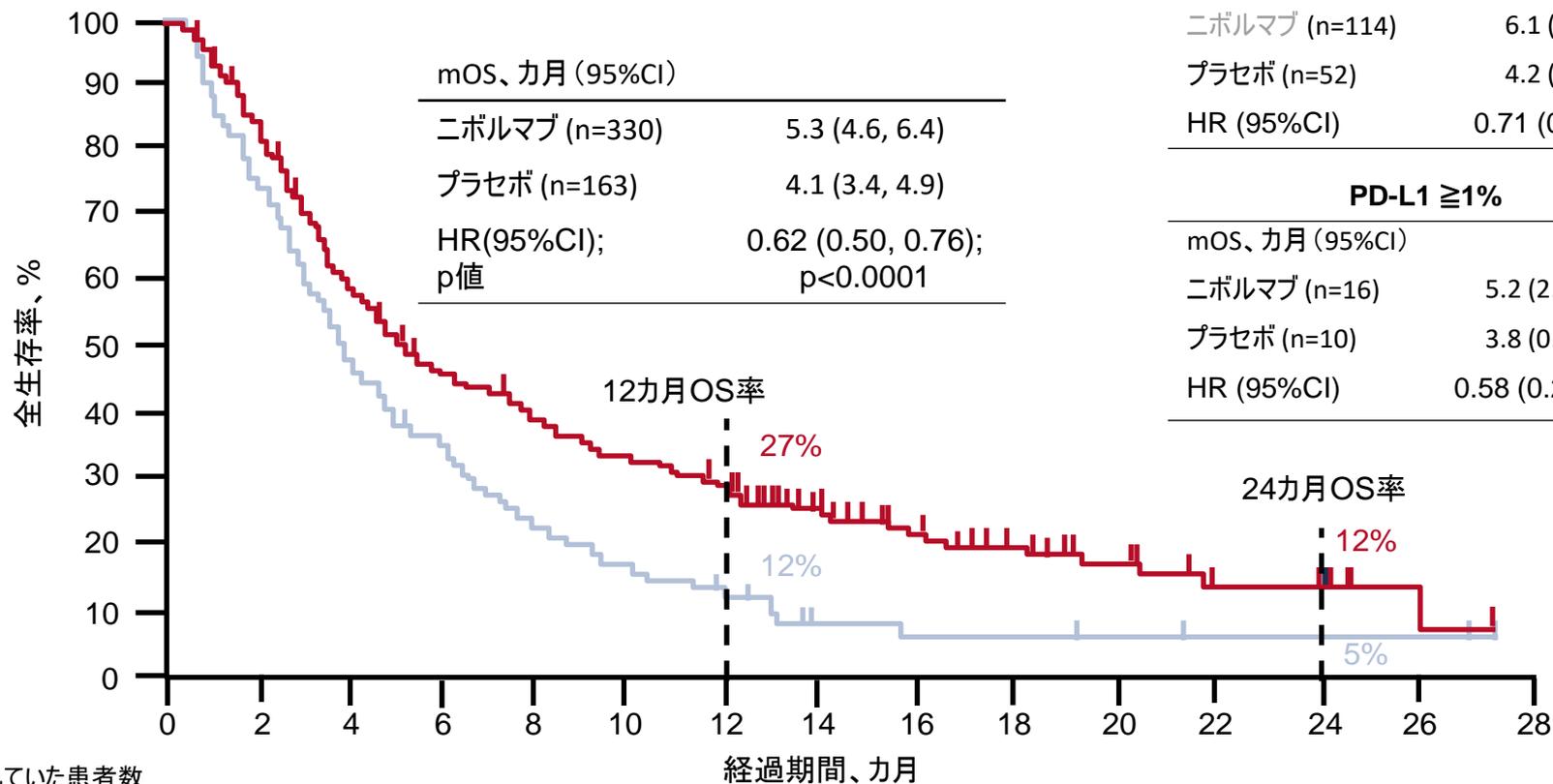
## OS

### PD-L1 <1%

mOS、カ月 (95%CI)	
ニボルマブ (n=114)	6.1 (4.8, 8.6)
プラセボ (n=52)	4.2 (3.0, 6.9)
HR (95%CI)	0.71 (0.50, 1.01)

### PD-L1 ≥1%

mOS、カ月 (95%CI)	
ニボルマブ (n=16)	5.2 (2.8, 9.4)
プラセボ (n=10)	3.8 (0.8, 5.0)
HR (95%CI)	0.58 (0.24, 1.38)



リスクに晒されていた患者数

ニボルマブ	330	275	192	143	123	97	84	54	34	22	12	7	6	1	0
プラセボ	163	121	82	54	37	24	18	8	6	5	4	3	3	2	0

\*生存患者における初回投与からデータカットオフまでの期間

Boku N, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 6170

# 6170: 既治療の進行胃および食道胃接合部 (G/GEJ) 癌に対するニボルマブ (Nivo) の第 III 相試験 (ATTRACTION-02 試験): 最新結果と PD-L1 発現の有無による解析

– Boku N, et al

## 主要な結果 (続き)

	ニボルマブ (n=268)	プラセボ (n=131)	p 値
ORR, n (%) [95%CI]	31 (12) [8, 16]	0 (0) [0, 2.8]	<0.0001
BOR, n (%)			
CR	0	0	-
PR	31 (12)	0	-
SD	77 (29)	33 (25)	-
PD	124 (46)	79 (60)	-
NE	36 (13)	19 (15)	-
DCR, n (%) [95%CI]	108 (40) [34.4, 46.4]	33 (25) [18.0, 33.5]	0.0036

## 結論

- 既治療の進行胃癌および GEJ 癌患者におけるニボルマブ投与は、PD-L1 の発現の有無にかかわらず、プラセボに比べ有意な生存率の改善をもたらした。
- ニボルマブは管理可能な安全性プロファイルを示し、この結果はこれまでの報告と同様であった。\*
- 非アジア系患者において第一選択治療としてニボルマブを評価する追加の試験が現在進行中である。

\*データには示されていない。

# LBA28\_PR: KEYNOTE-059アップデート: 進行胃および食道胃接合部(G/GEJ)癌患者におけるペムブロリズマブ単剤療法または化学療法(CT)との併用療法の有効性および安全性 – Wainberg ZA, et al

## 試験の目的

- 進行胃癌およびGEJ癌患者において、ペムブロリズマブ単剤療法またはCTとの併用療法の有効性および安全性を検証すること。

## 主要な患者選択基準

- 再発/切除不能の胃癌またはGEJ腺癌
- コホート1: 2種類以上のCT歴、PD-L1陽性または陰性
- コホート2: 治療歴なし、PD-L1陽性または陰性
- コホート3: 治療歴なし、PD-L1陽性

(n=315)



## 主要エンドポイント

- 安全性(全コホート)、ORR(コホート1 + 3)

シスプラチン80 mg/m<sup>2</sup>、D1 + 5FU 800 mg/m<sup>2</sup>、D1~5、q3w、またはカペシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>(bid)

## 副次的エンドポイント

- ORR(コホート2)、DCR、PFS、OS

# LBA28\_PR: KEYNOTE-059アップデート: 進行胃および食道胃接合部(G/GEJ)癌患者におけるペムブロリズマブ単剤療法または化学療法(CT)との併用療法の有効性および安全性 – Wainberg ZA, et al

## 主な結果

コホート1	全グレード (n=259)	PD-L1陽性 (n=148)	PD-L1陰性 (n=109)
ORR、% (95%CI)	12 (8, 17)	16 (11, 23)	6 (3, 13)
DCR、% (95%CI)	27 (22, 33)	34 (26, 42)	19 (12, 28)
mPFS、カ月 (95%CI)	2.0 (2.0, 2.1)	2.1 (2.0, 2.1)	2.0 (1.9, 2.0)
mOS、カ月 (95%CI)	5.5 (4.2, 6.5)	5.8 (4.4, 7.8)	4.6 (3.2, 6.5)

コホート2	全グレード (n=25)	PD-L1陽性 (n=15)	PD-L1陰性 (n=8)
ORR、% (95%CI)	60 (39, 79)	73 (45, 92)	38 (9, 76)
DCR、% (95% CI)	80 (59, 93)	80 (52, 96)	75 (35, 97)
mPFS、カ月 (95%CI)	6.6 (5.9, 10.6)	-	-
mOS、カ月 (95%CI)	13.8 (8.6, NR)	-	-

コホート3	全例 (n=31)
ORR、% (95%CI)	26 (12, 45)
DCR、% (95% CI)	36 (19, 55)
mPFS、カ月 (95%CI)	3.3 (2.0, 6.0)
mOS、カ月 (95%CI)	20.7 (9.2, 20.7)

# LBA28\_PR: KEYNOTE-059アップデート: 進行胃および食道胃接合部(G/GEJ)癌患者におけるペムブロリズマブ単剤療法または化学療法(CT)との併用療法の有効性および安全性 – Wainberg ZA, et al

## 主要な結果(続き)

TRAE、n (%)	コホート1(n=259)	コホート2(n=25)	コホート3(n=31)
全てのAE	159 (61)	25 (100)	24 (77)
グレード≥3	46 (18)	19 (76)	7 (23)
貧血	7 (3) [グレード3]	2 (8)	-
疲労	6 (2) [グレード3]	2 (8)	-
脱水	3 (1) [グレード3]	-	-
好中球減少症	-	6 (24)	-
口内炎	-	5 (20)	-
血小板数減少	-	2 (8)	-
食欲低下	-	2 (8)	-
重篤	29 (11)	-	-
投与中止につながったAE	7 (3)	3 (12)	0 (0)
死亡につながったAE	2 (1)	0 (0)	1 (3)

## 結論

- 進行胃癌およびGEJ癌患者において、ペムブロリズマブは以下に示す療法で有望な抗腫瘍活性を継続して示している。
  - 2種類以上のCT後にPDが認められた患者における単剤療法
  - 治療歴のない患者におけるCTとの併用療法
  - PD-L1陽性腫瘍を有する治療歴のない患者における単剤療法
- 奏効は、コホート1および2において、PD-L1陽性腫瘍を有する患者の方が高かった。
- 管理可能な安全性が示され、この結果はこれまでの報告と同様であった。

# 626PD: ステージIIの胃癌に対する術後補助化学療法としてのS-1の投与期間4サイクルおよび8サイクルを比較する無作為化第III相試験: JCOG1104 (OPAS-1試験)

– Yoshikawa T, et al

## 試験の目的

- ステージIIの胃癌患者において、術後補助化学療法としてS-1の6カ月間投与を12カ月投与と比較し、その有効性を評価すること。

## 主要な患者選択基準

- 組織学的に確認されている胃の腺癌ステージII (T1N2-3およびT3N0を除く)
  - R0切除
  - 開腹術による手術 (ステージIの場合は腹腔鏡を用いるアプローチ)
  - ECOGのPSスコアが0~1
- (n=528)

R

## 層別化

- ステージ (IIA/IIB)
- 年齢 (<70歳/≥70歳)
- 術式 (開腹網嚢切除 対 開腹網嚢非切除 対 腹腔鏡切除)
- 治験実施施設

**A群: 8サイクル\* (1年間)**  
S-1 80 mg/m<sup>2</sup> (n=262)

**B群: 4サイクル\* (6カ月)**  
S-1 80 mg/m<sup>2</sup> (n=266)

## 主要エンドポイント

- RFS

## 副次的エンドポイント

- OS, TTF, 安全性, 各時点における治療継続患者の割合

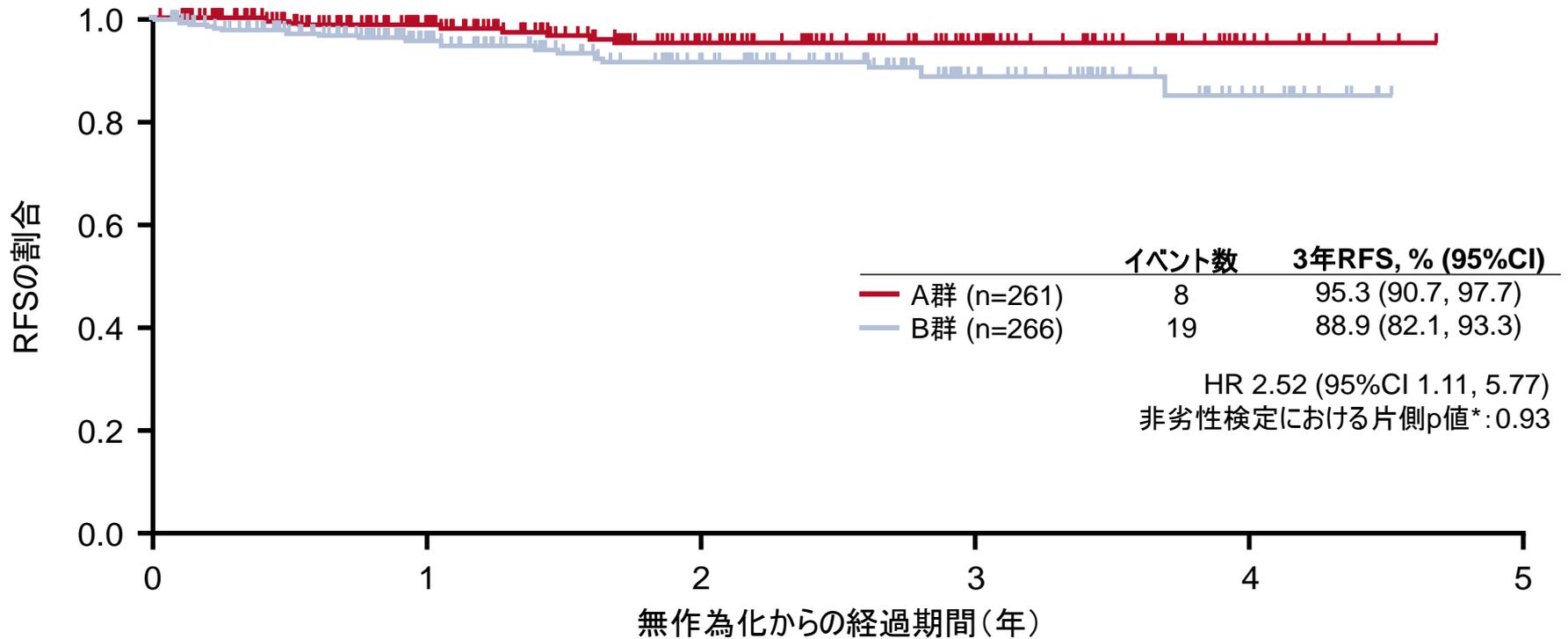
\*1サイクル = 4週投与2週休薬

# 626PD:ステージIIの胃癌に対する術後補助化学療法としてのS-1の投与期間4サイクルおよび8サイクルを比較する無作為化第III相試験: JCOG1104 (OPAS-1試験)

– Yoshikawa T, et al

## 主な結果

### RFS



リスクに晒されていた患者数

A群	261	181	104	56	13	0
B群	266	170	101	44	14	0

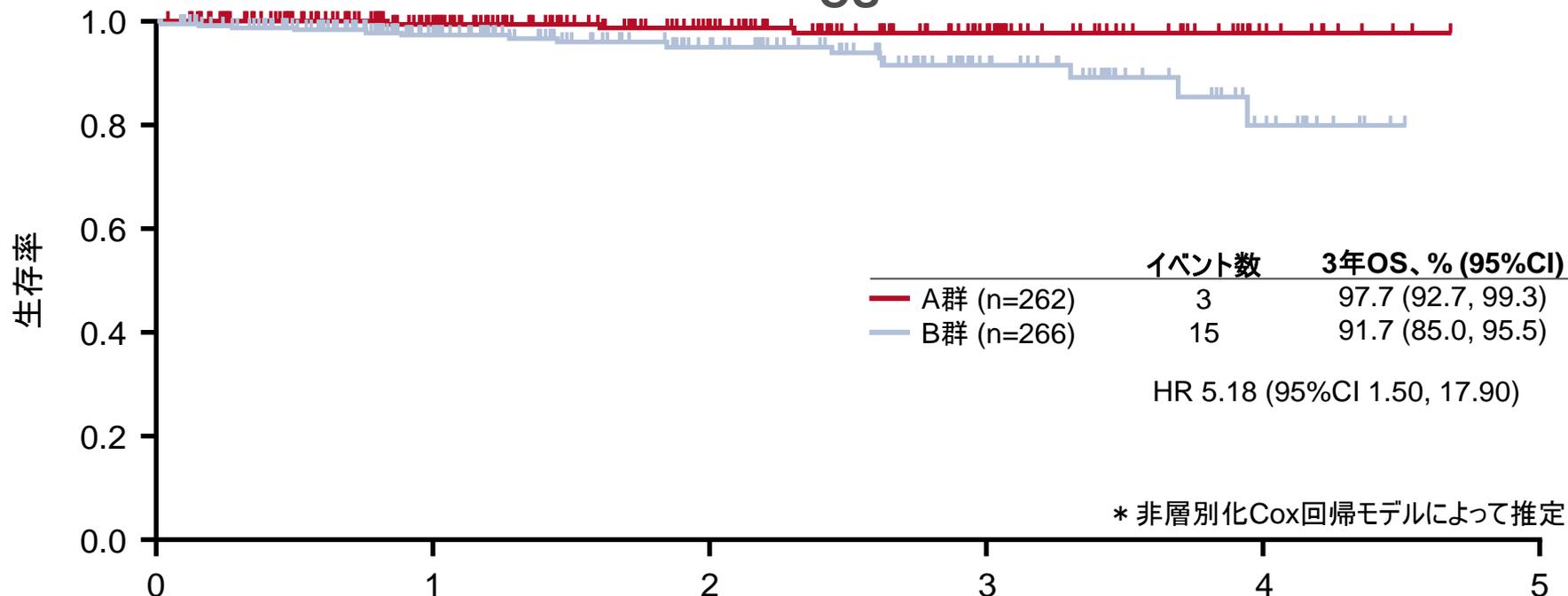
\* pステージに基づく層別化Cox回帰モデルによって推定した値

# 626PD:ステージIIの胃癌に対する術後補助化学療法としてのS-1の投与期間4サイクルおよび8サイクルを比較する無作為化第III相試験: JCOG1104 (OPAS-1試験)

– Yoshikawa T, et al

## 主要な結果(続き)

OS



\* 非層別化Cox回帰モデルによって推定

無作為化からの経過期間(年)

リスクに晒されていた患者数

A群	262	183	108	57	13	0
B群	266	173	106	47	14	0

## 結論

- 病理学的ステージII胃癌患者において、S-1の術後補助化学療法を最長1年まで継続することが可能である。

# 脾・小腸・肝胆道癌

膵・小腸・肝胆道癌

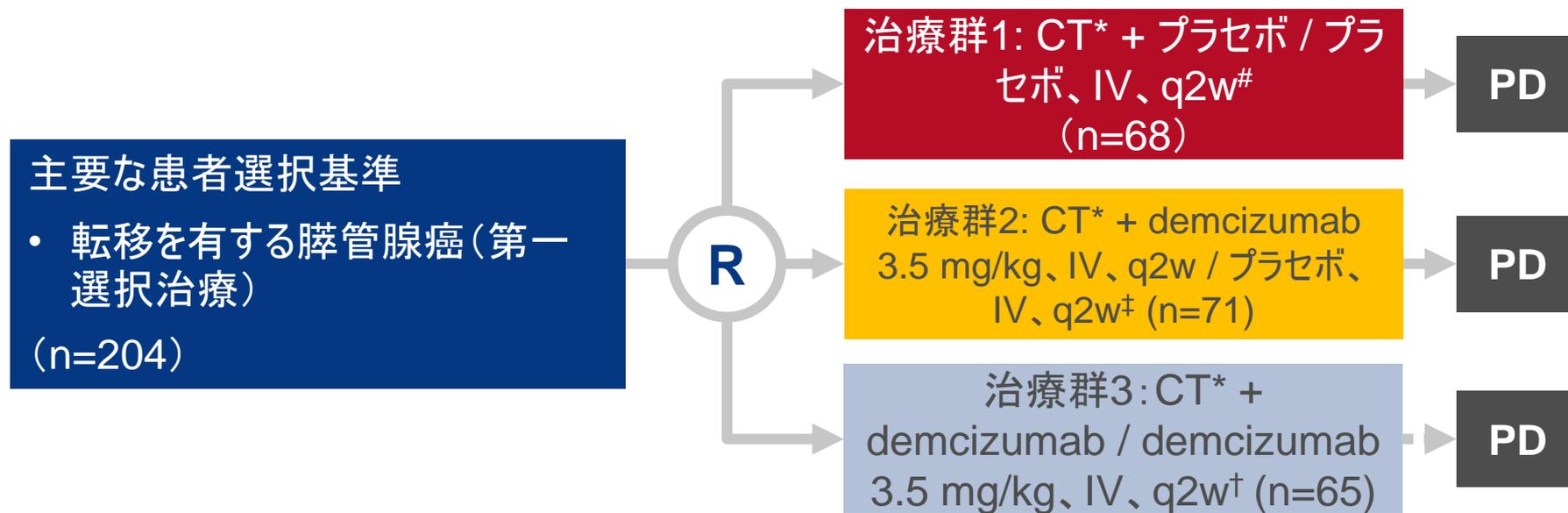
# 膵癌

# 620PD: YOSEMITE試験: ゲムシタビン+パクリタキセル(注射型懸濁液用タンパク結合粒子)+プラセボ(GAP)対 ゲムシタビン+パクリタキセル(注射型懸濁液用タンパク結合粒子)± demcizumab (GAD)の3群二重盲検無作為化第II相試験

– Cubillo Gracian A, et al

## 試験の目的

- 転移を有する膵癌患者における第一選択治療として、CT + demcizumab (ヒト化抗DLL4抗体)をプラセボと比較し、その有効性および安全性を評価すること。



\*Nab-パクリタキセル125 mg/m<sup>2</sup>、IV、28日サイクルの内D1、8、15 + ゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>、IV、28日サイクルの内D1、8、15;  
 †CT + プラセボ x 3, CT x 3, CT + プラセボ x 3, その後、CT;  
 ‡CT + demcizumab x 3, CT x 3, CT + プラセボ x 3, その後、CT;  
 #CT + demcizumab x 3, CT x 3, CT + demcizumab x3, その後、CT

## 主要エンドポイント

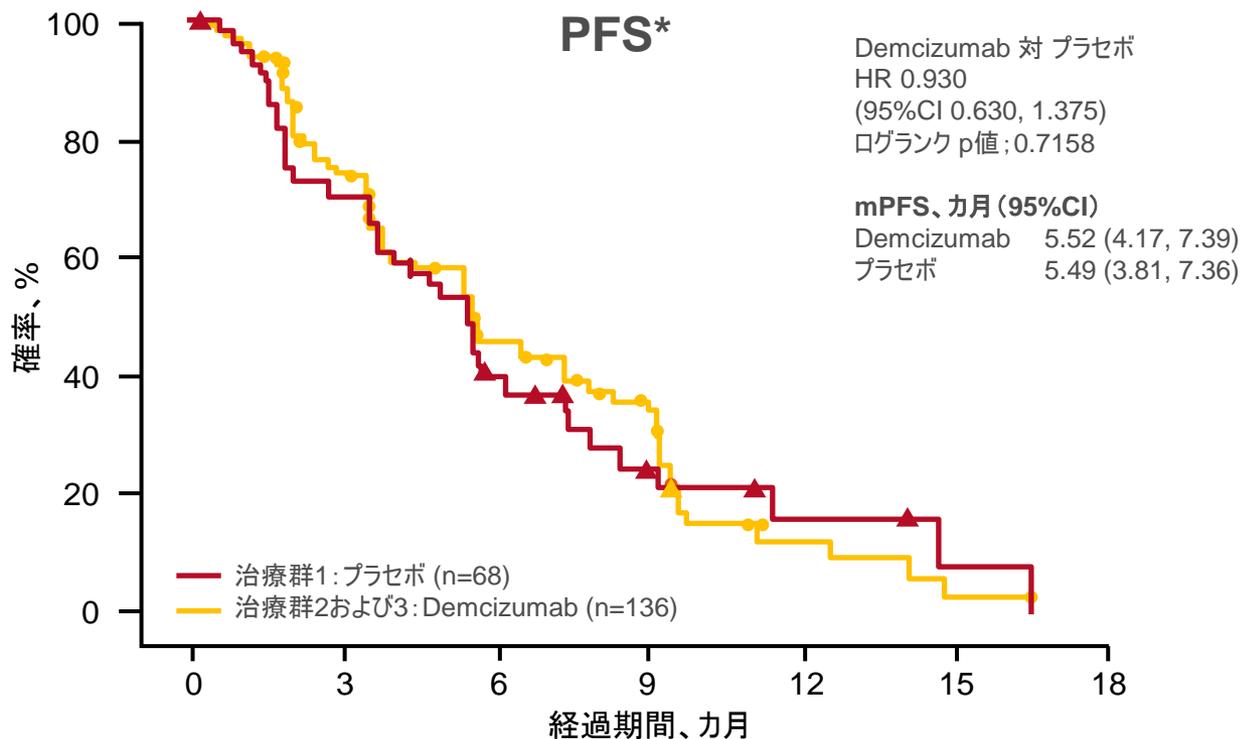
- PFS

## 副次的エンドポイント

- 奏効、OS、安全性

# 620PD:YOSEMITE試験:ゲムシタピン+パクリタキセル(注射型懸濁液用タンパク結合粒子)+プラセボ(GAP)対 ゲムシタピン+パクリタキセル(注射型懸濁液用タンパク結合粒子)± demcizumab (GAD)の3群二重盲検無作為化第II相試験 - Cubillo Gracian A, et al

## 主な結果



OS*	治療群1: プラセボ	治療群2および3: Demcizumab
中央値、カ月間(95%CI)	NR (8.97, NR)	13.2 (9.79, 16.53)
HR† (95%CI); p値	1.018 (0.616, 1.683); 0.9443	

\*主要有効性解析: 治療群1 対 治療群2+3; †Demcizumab 対 プラセボ

Cubillo Gracian A, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 620PD

# 620PD:YOSEMITE試験:ゲムシタピン+パクリタキセル(注射型懸濁液用タンパク結合粒子)+プラセボ(GAP)対ゲムシタピン+パクリタキセル(注射型懸濁液用タンパク結合粒子)± demcizumab (GAD)の3群二重盲検無作為化第II相試験 - Cubillo Gracian A, et al

## 主要な結果(続き)

BOR* (RECIST基準)	治療群1: プラセボ (n=68)	治療群2および3: Demcizumab (n=136)	p値
CR、n	0	1	-
PR、n	28	44	-
SD、n	20	56	-
PD、n	14	19	-
奏効率 <sup>†</sup> , n (%)	28 (41.2%)	45 (33.1%)	0.2815
臨床的ベネフィット <sup>‡</sup> , n (%)	48 (70.6%)	101 (74.3%)	0.5023

## 結論

- PFS、ORRおよびOSは、群間(治療群1 対 治療群2+3)で近似していた。
- PFS、ORRおよびOSは、各群間の比較でも近似していた。
- グレード3以上の心不全および肺高血圧の発生はいずれの群でも低率であった。
- グレード3以上の出血はdemcizumab群でより多く発生した#。

\*主要有効性解析(治療群1と治療群2 + 3との比較);

<sup>†</sup>CR + PR; <sup>‡</sup>CR + PR + SD; <sup>#</sup>データには示されていない。

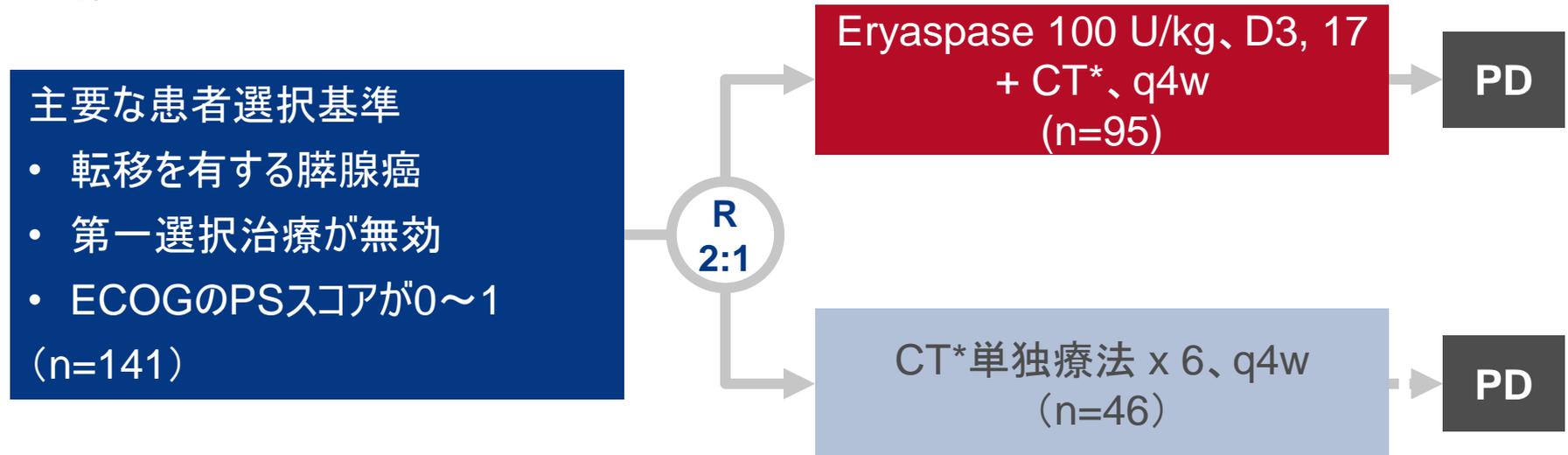
Cubillo Gracian A, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 620PD

# 621PD: 転移を有する膵腺癌患者において、第二選択治療としてeryaspaseとゲムシタビンまたはFOLFOXの併用療法を評価する第IIb相試験(NCT02195180)

– Hammel P, et al

## 試験の目的

- 転移を有する膵腺癌患者における第二選択治療として、EryaspaseとCTの併用療法を評価すること。



## 主要エンドポイント

- OS + PFS[アスパラギンシンターゼ(ASNS) 0/1+]: 有意性に関係なくHR <0.85の場合に、ポジティブ・スタディとなる。

## 副次的エンドポイント

- 主要治療集団におけるOS + PFS
- ORR, 安全性, QoL

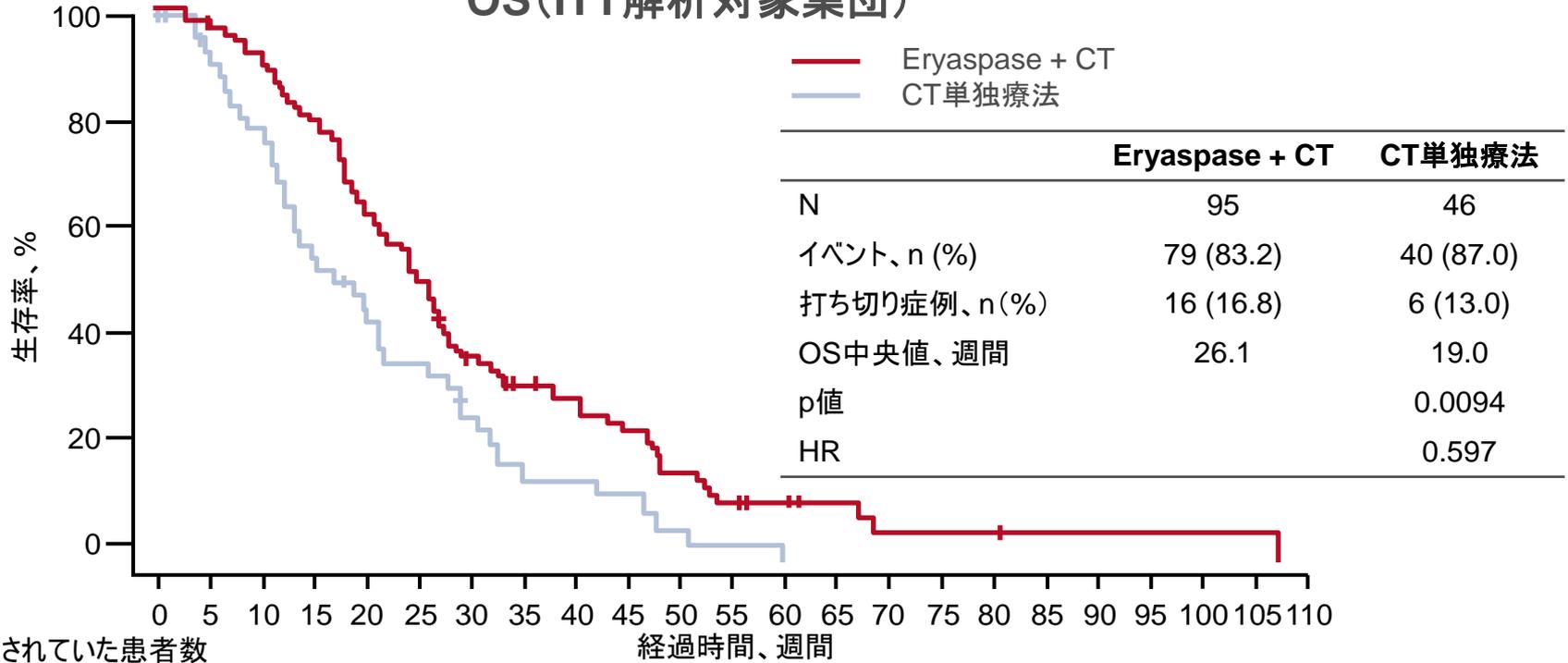
\*ゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>、30分IV、D1, 8, 15、またはmFOLFOX6 (オキサリプラチン85 mg/m<sup>2</sup>、IV、D1, 15 + ロイコポリン200 mg/m<sup>2</sup>、IV、D1, 15 + 5FU 400 mg/m<sup>2</sup>、IV + 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup>、D1, 15 CIV D1, 2 および D15, 16)

# 621PD: 転移を有する膵腺癌患者において、第二選択治療としてeryaspaseとゲムシタビンまたはFOLFOXの併用療法を評価する第IIb相試験(NCT02195180)

– Hammel P, et al

## 主な結果

### OS (ITT解析対象集団)



リスクに晒されていた患者数

経過時間、週間

Eryaspase + CT	95	89	82	71	58	46	32	25	22	19	12	8	6	4	2	2	2	1	1	1	1	0
CT単独療法	46	40	34	25	19	15	10	6	5	4	2	1	1									

mOS, 週間 (95%CI)	Eryaspase + CT	CT単独療法	HR; p値
ASNS 0/1+	27.0 (22.3, 31.1)	21.7 (13.0, 31.0)	0.65 (0.40, 1.05); 0.0766
ASNS 2+/3+	21.0 (14.9, 29.4)	11.9 (6.9, 19.7)	0.45 (0.22, 0.95); 0.0361

# 621PD: 転移を有する膵腺癌患者において、第二選択治療としてeryaspaseとゲムシタビンまたはFOLFOXの併用療法を評価する第IIb相試験 (NCT02195180)

– Hammel P, et al

## 主要な結果(続き)

	Eryaspase + CT (n=95)	CT単独療法 (n=46)	HR; p値
mPFS、週 (95%CI)	8.6 (7.6, 14.6)	7.0 (6.1, 7.6)	0.59 (0.40, 0.89); 0.011
24週PFS, %	16.9	5.8	-
ORR, n (%) [95%CI]	11 (11.6) [5.9, 19.8]	3 (6.5) [1.4, 17.9]	-
DCR, n (%) [95%CI]	45 (47.4) [37.0, 57.9]	11 (23.9) [12.6, 38.8]	-

## 結論

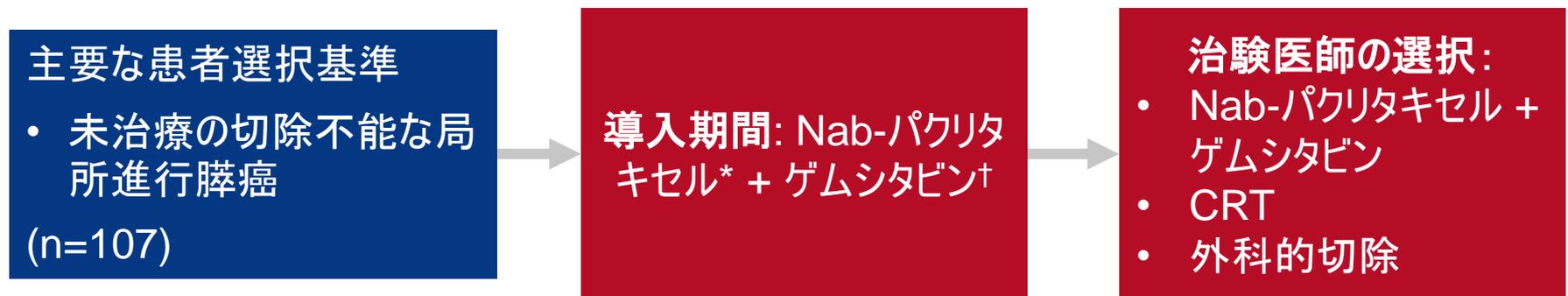
- 転移を有する膵腺癌患者の内、ASNSの発現が低い (ASNS 0/1+) 腫瘍を有する転患者において、eryaspaseとCTの併用療法はOS + PFS\*改善の傾向を示した。
- ITT解析対象集団では、eryaspaseとCTの併用療法により、OSおよびPFSが延長し、DCRの改善が見られた。
- EryaspaseとCTの併用療法における安全性\*プロファイルは、個々のCTにおいてこれまでに明らかとなっている安全性プロファイルと同様であった。
- グローバル第III相試験が現在計画されている。

\*データには示されていない。

# 622PD: 局所進行膵癌(LAPC)患者におけるnab-パクリタキセル(Nab-P) + ゲムシタビン(G): 第II相LAPACT試験の有効性および安全性中間結果 – Philip PA, et al

## 試験の目的

- 切除不能な局所進行膵癌患者における第一選択治療として、nab-パクリタキセル+ゲムシタビンの有効性と安全性を評価すること。



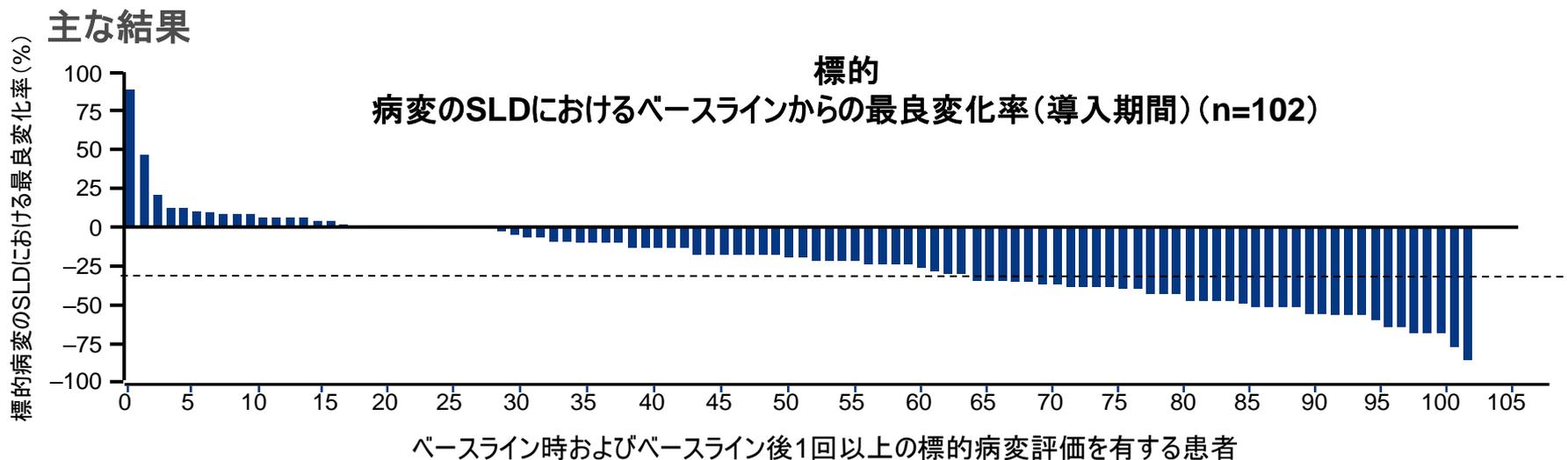
## 主要エンドポイント

- TTF

## 副次的エンドポイント

- DCR, ORR, PFS, OS, 安全性, QoL

# 622PD: 局所進行膵癌(LAPC)患者におけるnab-パクリタキセル(Nab-P) + ゲムシタビン(G): 第II相LAPACT試験の有効性および安全性中間結果 – Philip PA, et al



最良効果 (RECIST規準 v1.1) (導入期間)	Nab-パクリタキセル + ゲムシタビン(n=107)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	36 (33.6)
SD, n (%)	61 (57.0)
DCR, n [%、(95%CI)]	
SD ≥16週間 + CR + PR	83 (77.6 [70.3, 83.5])
SD ≥24週間 + CR + PR	71 (66.4 [58.5, 73.4])
PD	5 (4.7)
NEまたはベースライン後の評価なし	5 (4.7)

## 622PD: 局所進行膵癌(LAPC)患者におけるnab-パクリタキセル(Nab-P) + ゲムシタビン(G): 第II相LAPACT試験の有効性および安全性中間結果 – Philip PA, et al

### 主要な結果(続き)

5%以上の患者で発生したTRAE、 n (%)	Nab-パクリタキセル + ゲムシタビン、n=106	
	全てのグレード	グレード3以上
≥1件のAEを経験した患者数	105 (99.1)	85 (80.2)
好中球減少症	61 (57.5)	43 (40.6)
貧血	50 (47.2)	12 (11.3)
疲労	53 (50.0)	11 (10.4)
無力症	37 (34.9)	8 (7.5)
高血糖症	12 (11.3)	7 (6.6)
血小板減少症	44 (41.5)	7 (6.6)
ALT増加	20 (18.9)	6 (5.7)

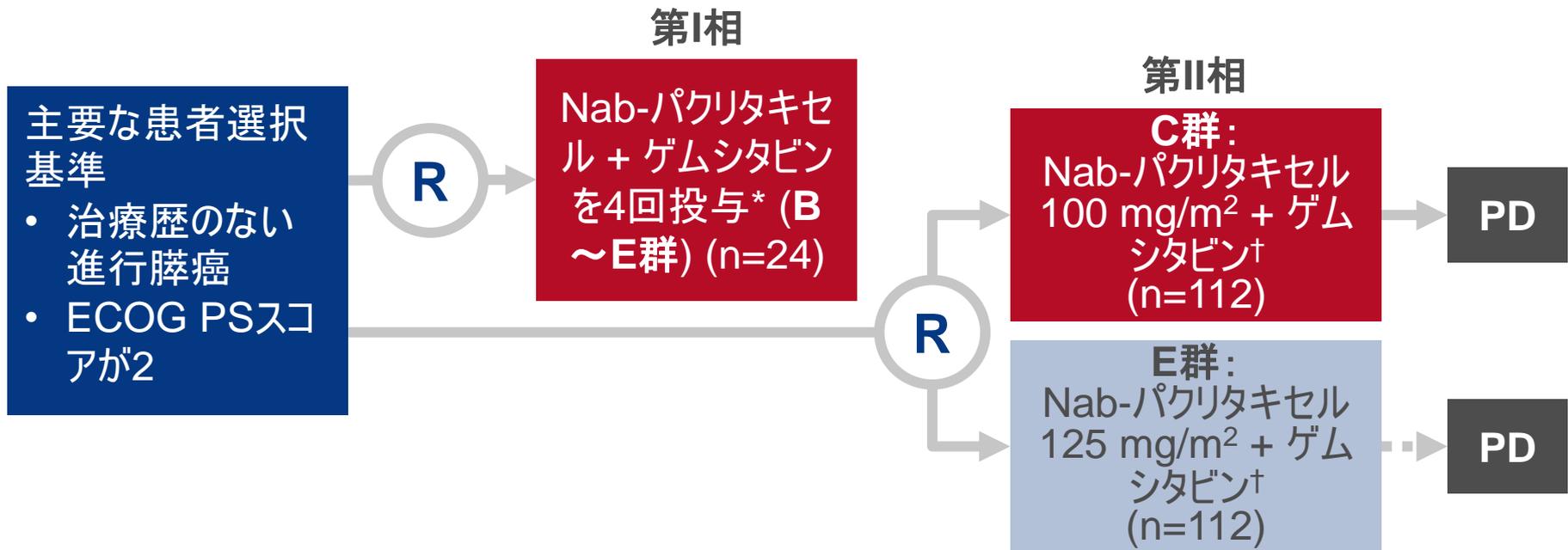
### 結論

- Nab-パクリタキセル+ゲムシタビンによる治療を受けた限局進行膵癌患者ではDCRが有望であり、抗腫瘍活性が示された。
- すべての患者がベースライン時点で切除不能な腫瘍を有していたが、導入期間後に15%で切除可能となり、そのすべてに対しR0またはR1切除を行った。
- Nab-パクリタキセル+ゲムシタビンは、良好な忍容性と安全性プロファイルを示した。

# 623PD: 進行膵癌( ECOGのPSスコア: 2、PDAC)患者における、ゲムシタビン(G)併用下でのnab-パクリタキセル(nab-P)の有効性および安全性を評価することを目的とした第I相および無作為化第II相試験 – Hidalgo M, et al

## 試験の目的

- 第一選択治療としてnab-パクリタキセル+ゲムシタビンの忍容できる用量を選択すること(第I相)。進行膵癌患者においてその有効性を評価すること(第II相)。



## 主要エンドポイント

- OS

\*ゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup> + Nab-パクリタキセル150 mg/m<sup>2</sup> (B群) または125 mg/m<sup>2</sup> (D群)、1, 3/4週、またはゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup> + Nab-パクリタキセル100 mg/m<sup>2</sup> (C群) または125 mg/m<sup>2</sup> (E群)、1, 2, 3/4週; <sup>†</sup>1000 mg/m<sup>2</sup>、IV、1, 2, 3/4週

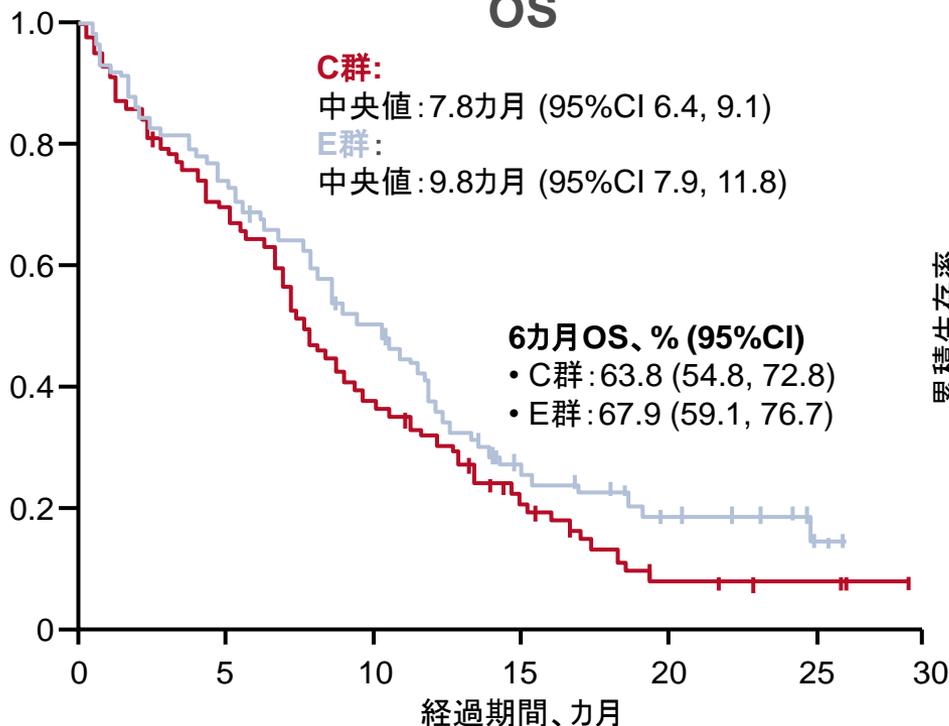
## 副次的エンドポイント

- PFS、ORR、安全性

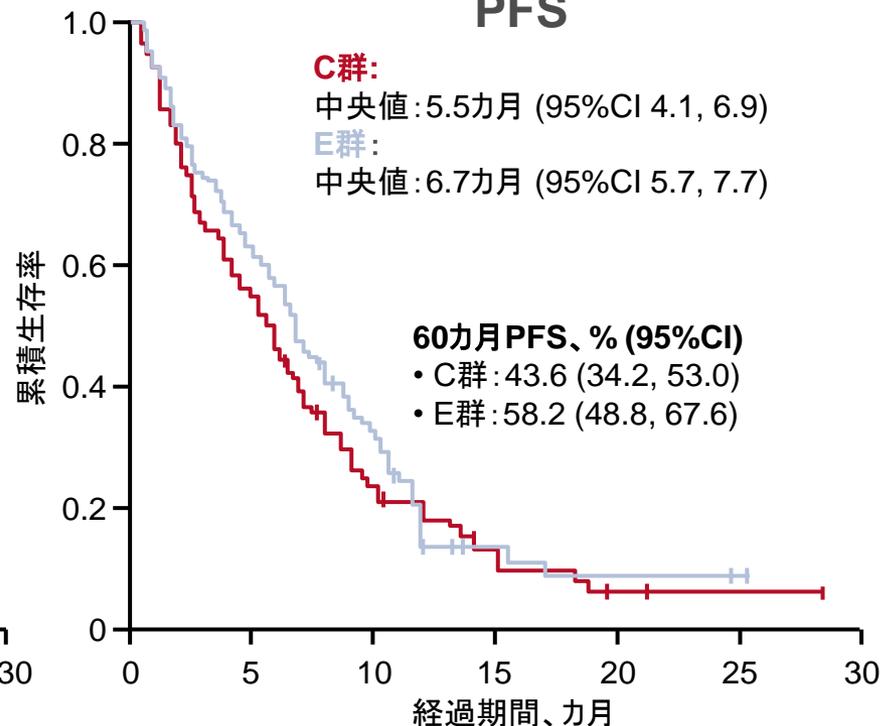
# 623PD: 進行膵癌 (ECOGのPSスコア:2、PDAC) 患者における、ゲムシタビン(G)併用下でのnab-パクリタキセル(nab-P)の有効性および安全性を評価することを目的とした第I相および無作為化第II相試験 – Hidalgo M, et al

## 主な結果

### OS



### PFS



% (95% CI)	C群	E群
ORR	20.7 (13.2, 28.3)	22.7 (14.9, 30.6)
臨床ベネフィット率	64.9 (56.0, 73.7)	71.8 (63.4, 80.2)

# 623PD: 進行膵癌( ECOGのPSスコア: 2、PDAC)患者における、ゲムシタビン(G)併用下でのnab-パクリタキセル(nab-P)の有効性および安全性を評価することを目的とした第I相および無作為化第II相試験 – Hidalgo M, et al

## 主要な結果(続き)

最も良く見られたグレード3以上のTRAE、n (%)	C群 (n=111)	E群 (n=110)
好中球減少症	36 (32.4)	33 (30.0)
無力症	16 (14.4)	17 (15.5)
白血球減少症	14 (12.6)	8 (7.3)
貧血	13 (11.7)	8 (7.3)
神経毒性	13 (11.7)	20 (18.2)
血小板減少症	8 (7.2)	12 (10.9)
トランスアミナーゼ上昇	7 (6.3)	5 (4.5)
発熱性好中球減少症	4 (3.6)	4 (3.6)
下痢	2 (1.8)	7 (6.4)

## 結論

- Nab-パクリタキセル+ゲムシタビンの投与を受けた進行膵癌患者では、容認可能なOS、PFS、奏効率が示された。
- Nab-パクリタキセルの両方の用量で良好な忍容性が示された。

# 1733PD: 膵癌に対して有望なミトコンドリア代謝阻害剤とmFOLFIRINOXの新たな併用療法 – Alistar AT, et al

## 試験の目的

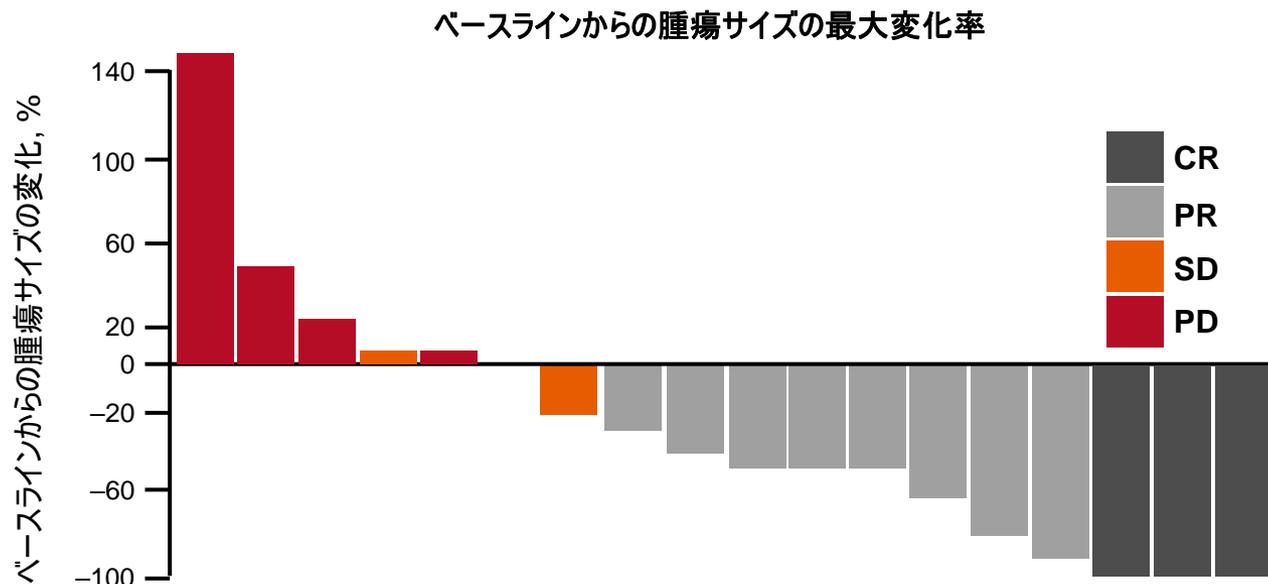
- 膵癌患者において、mFOLFIRINOX併用下でのCPI-613\*の有効性、安全性および最大耐用量を検討すること。



# 1733PD: 膵癌に対して有望なミトコンドリア代謝阻害剤とmFOLFIRINOXの新たな併用療法 – Alistar AT, et al

## 主な結果

- 最大耐用量は500 mg/m<sup>2</sup>であり、18名の患者がこの用量で治療を受けた。



CPI-613 + mFOLFIRINOX	
mOS、カ月	20.1
mPFS、カ月	10.4
ORR、%	61

# 1733PD: 膵癌に対して有望なミトコンドリア代謝阻害剤とmFOLFIRINOXの新たな併用療法 – Alistar AT, et al

## 主要な結果(続き)

5人以上の患者で発生したAE、n	グレード3	グレード4	グレード5
下痢	5	0	0
高血糖症	9	1	0
低カリウム血症	5	1	0
リンパ球数減少	5	0	0
末梢感覚性ニューロパチー	5	0	0

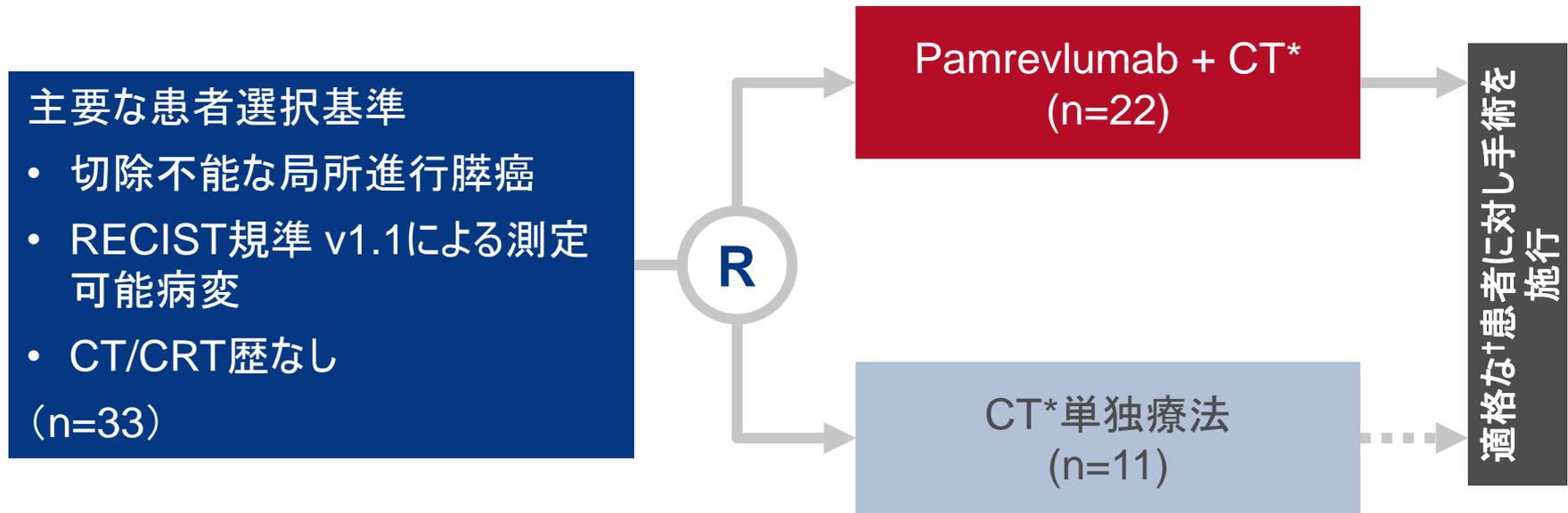
## 結論

- ステージ4の膵癌患者において、CPI-613 + mFOLFIRINOXの併用療法は実現可能であり、良好な忍容性が示された。
- CPI613 + FOLFIRINOXの無作為化第III相試験が2018年に開始される。

# 1734PD: 抗CTGFモノクローナル抗体(ヒト型組換え)であるpamrevlumabは、局所進行膵癌の治療においてゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルの併用下で、切除の可能性および切除率を上昇させる – Carrier E, et al

## 試験の目的

- 局所進行膵癌患者における第一選択治療のネオアジュバント療法として、pamrevlumab(抗結合組織成長因子抗体) + CTの有効性および安全性を評価すること。



## 主要エンドポイント

- 安全性

\*ゲムシタビン + Nab-パクリタキセル、q4w x 6サイクル; <sup>†</sup>CA19.9  $\geq 50\%$ の減少, PET SUV<sub>max</sub>  $\geq 30\%$ の減少, RECIST (PRあるいはCR), またはNCCN切除可能/切除限界基準

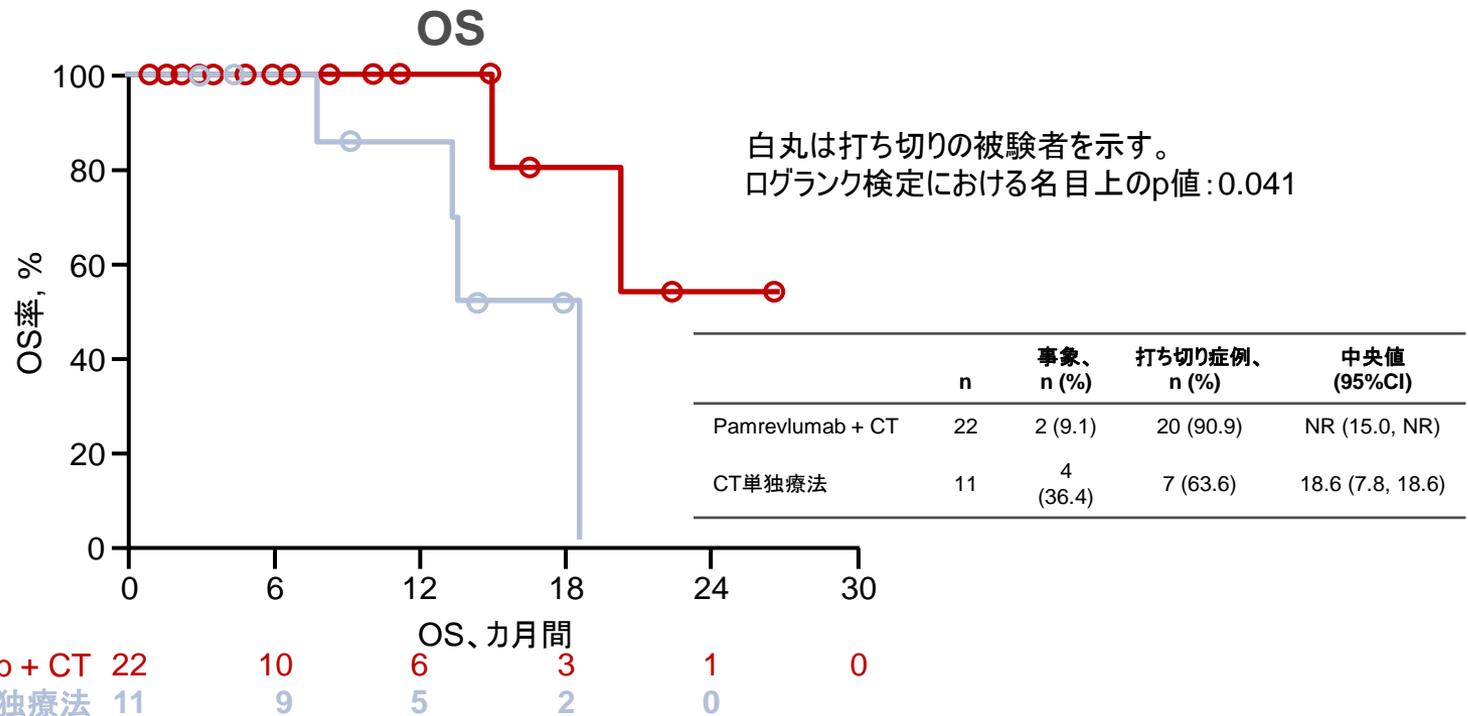
## 副次的エンドポイント

- 切除、PFS、OSおよび腫瘍縮小効果に対する患者の割合

# 1734PD: 抗CTGFモノクローナル抗体(ヒト型組換え)であるpamrevlumabは、局所進行膵癌の治療においてゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルの併用下で、切除の可能性および切除率を上昇させる – Carrier E, et al

## 主な結果

	外科的診査に適格	R0切除	R1切除	切除未達成
Pamrevlumab + CT	7	3	1	3
CT単独療法	1	1	0	0



# 1734PD: 抗CTGFモノクローナル抗体(ヒト型組換え)であるpamrevlumabは、局所進行膵癌の治療においてゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルの併用下で、切除の可能性および切除率を上昇させる – Carrier E, et al

## 主要な結果(続き)

患者に発生した治療下発現SAE、n (%)	Pamrevlumab + CT (n=22)	CT単独療法 (n=11)
全てのAE	7 (31.8)	4 (36.4)
血液学的		
溶血性尿毒症症候群	1 (4.5)	0
リンパ節障害	1 (4.5)	0
GI/肝胆		
胆管炎	0	2 (18.2)
高ビリルビン血症	0	1 (9.1)
悪心	1 (4.5)	0
膵炎	1 (4.5)	0
嘔吐	1 (4.5)	0

## 結論

- 局所進行膵癌患者におけるpamrevlumab + CTは、CT単独療法に比べ、手術適格患者数の増加、切除率の増加およびOSの改善傾向と相関していた。
- 新たな安全性シグナルは特定されなかった

膵・小腸・肝胆道癌

# 肝細胞癌

# LBA30: 切除不能な肝細胞癌 (uHCC) 患者に対する第一選択治療としてのレンバチニブ (LEN) 対 ソラフェニブ (SOR) の無作為化第III相試験における血清バイオマーカー (BM) 解析 – Finn RS, et al

## 試験の目的

- 第一選択治療としてソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を受けた切除不能なHCC患者において、バイオマーカー\*への影響を評価すること。

### 主要な患者選択基準†

- 切除不能なHCCのための全身治療歴なし
- 1個以上の測定可能な標的病変 (mRECISTに基づく)
- HCC ステージBまたはC
- Child-Pugh分類A
- ECOG PSスコアが1以下 (n=954)

### 主要エンドポイント

- OS

\*血清検体はVEGF, FGF + ANG2についてELISAを用いて解析した。組織検体は遺伝子発現解析を行った; †肝臓支配が50%以上、胆管浸潤が明白、門脈本幹での門脈浸潤が見られる患者は除外した。



### 層別化

- 地域 (アジア太平洋または欧米)
- MVIおよび/またはEHS (有/無)
- ECOGのPSスコア (0または1)
- 体重 (<60 kg または ≥60 kg)

### 副次的エンドポイント

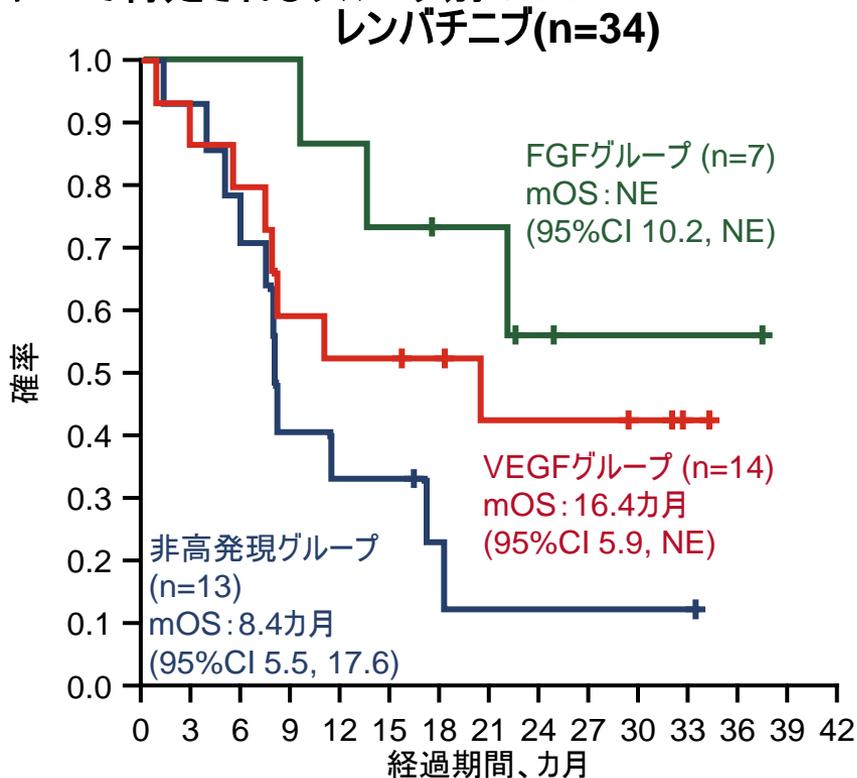
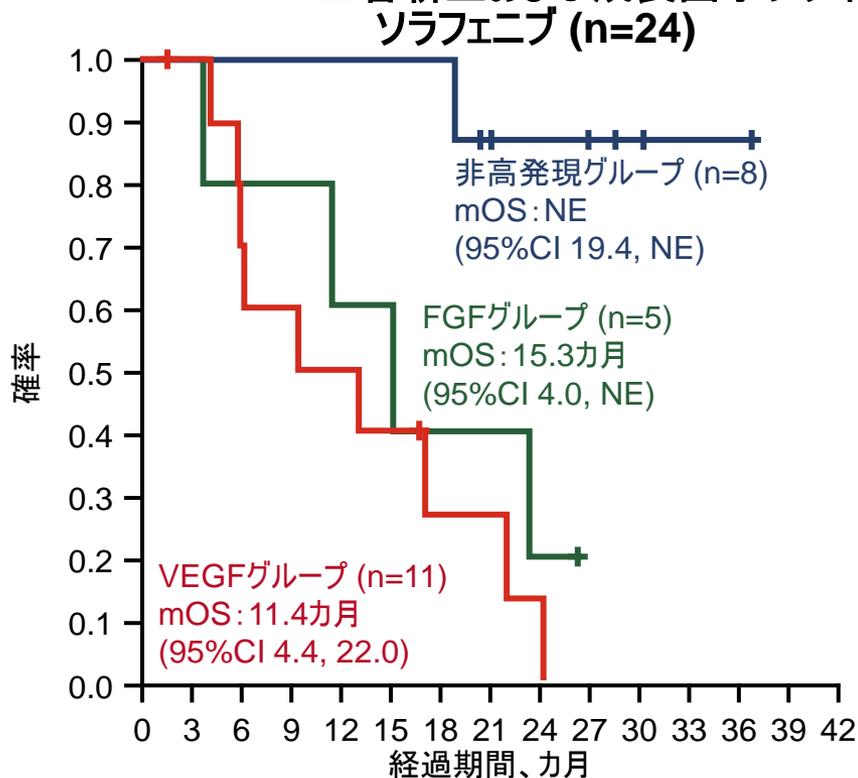
- PFS, TTP, ORR

# LBA30: 切除不能な肝細胞癌 (uHCC) 患者に対する第一選択治療としてのレンバチニブ (LEN) 対 ソラフェニブ (SOR) の無作為化第III相試験における血清バイオマーカー (BM) 解析 – Finn RS, et al

## 主な結果

ITT解析対象集団	レンバチニブ	ソラフェニブ	HR (95%CI)
mOS、カ月 (95%CI)	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)	0.92 (0.79, 1.06)

### 血管新生および成長因子シグネチャー\*で特定されるグループ別のOS



\*VEGF、FGF、アンジオポエチンシグナルに参与する36遺伝子の発現レベルを用いたクラスター解析によって、以下の3つのグループが特定された:(1) VEGF高発現, (2) FGF高発現, (3) FGF/VEGF非高発現

# LBA30: 切除不能な肝細胞癌 (uHCC) 患者に対する第一選択治療としてのレンバチニブ (LEN) 対 ソラフェニブ (SOR) の無作為化第III相試験における血清バイオマーカー (BM) 解析 – Finn RS, et al

## 結論

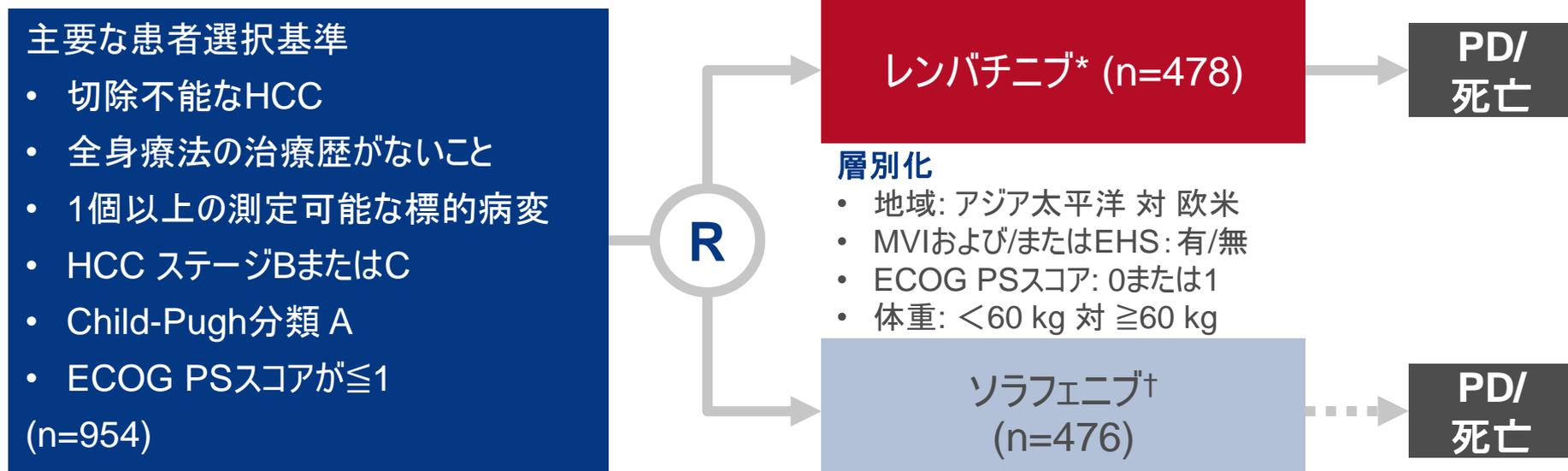
- 本試験は、切除不能なHCC患者における第一選択治療として、過去10年間でその主要評価項目を達成した初めての第III相試験である。
- 血清バイオマーカー解析では、レンバチニブおよびソラフェニブ間で標的結合に重要な違いが見られた。
- VEGF、ANG2\*およびFGF21はレンバチニブおよびソラフェニブ両方の予後因子である可能性が示唆された。
- レンバチニブ群では、VEGFおよびFGF遺伝子の高発現グループにおいてOSの改善が見られた。
- 解析用サンプルを入手できた患者数が少なかったため、レンバチニブおよびソラフェニブを比較することは不可能であった。そのため、この結果は、今後の研究で検討すべき仮説を生み出すものとして位置づけるべきである。

\*データには示されていない。

# 6180: レンバチニブ (LEN) またはソラフェニブ (SOR) の治療を受けている切除不能な肝細胞癌 (HCC) 患者における健康関連生活の質 (HRQoL) および疾患症状 – Vogel A

## 試験の目的

- 切除不能なHCC患者において、レンバチニブまたはソラフェニブの治療によるHRQoLを比較すること。



## 主要エンドポイント

- OS

## 副次的エンドポイント

- PFS, TTP, ORR, HRQoL, PK

\*8 mg/日 (体重<60 kg) または12 mg/日 (体重 $\geq 60$  kg);

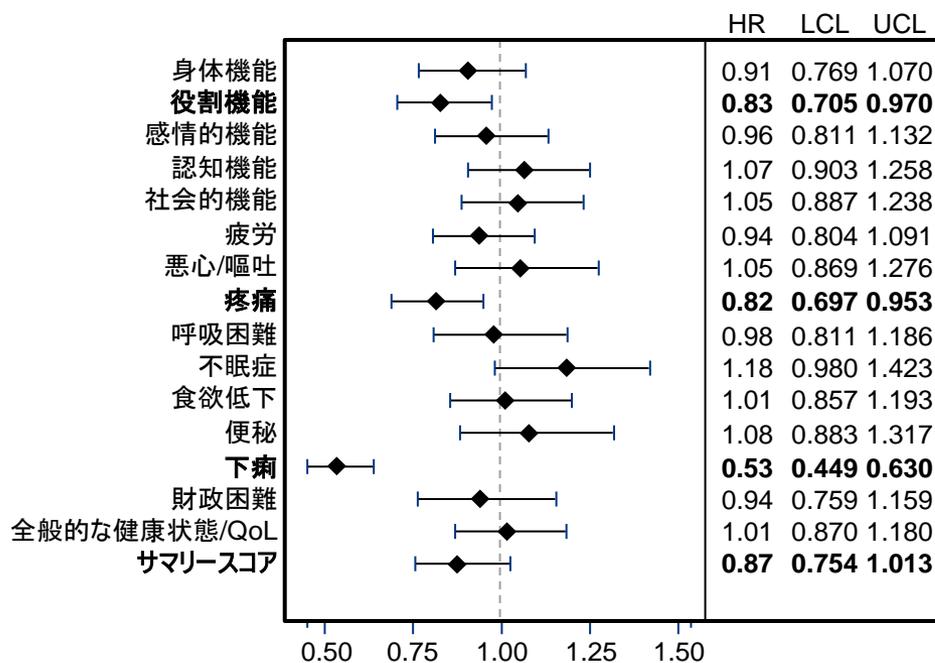
†400 mg bid

Vogel A, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 6180

# 6180: レンバチニブ (LEN) またはソラフェニブ (SOR) の治療を受けている切除不能な肝細胞癌 (HCC) 患者における健康関連生活の質 (HRQoL) および疾患症状 – Vogel A

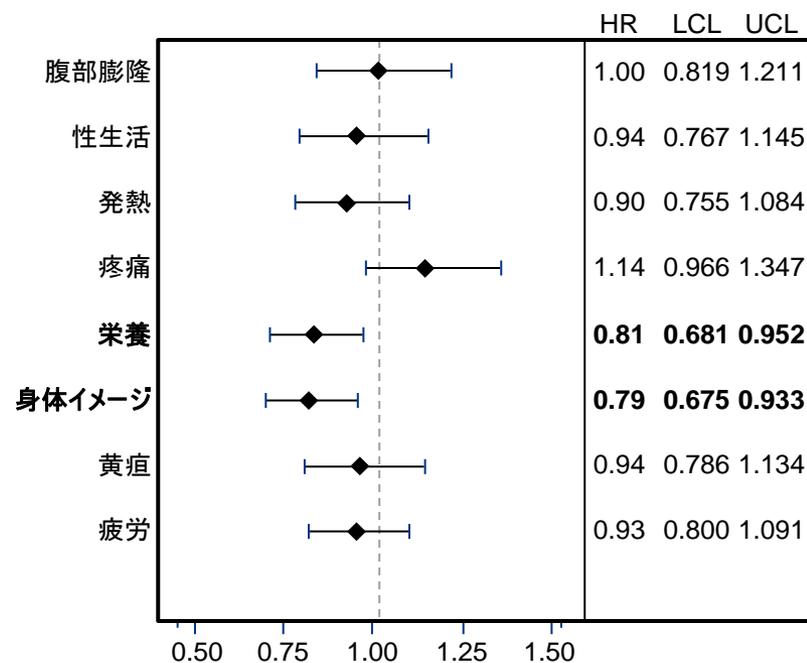
## 主な結果

EORTC QLQ-C30



レンバチニブの方がリスクが小      ソラフェニブの方がリスクが小

EORTC QLQ-HCC18



レンバチニブの方がリスクが小      ソラフェニブの方がリスクが小

## 6180: レンバチニブ (LEN) またはソラフェニブ (SOR) の治療を受けている切除不能な肝細胞癌 (HCC) 患者における健康関連生活の質 (HRQoL) および疾患症状 – Vogel A

### 結論

- 切除不能なHCC患者のHRQoLは、レンバチニブまたはソラフェニブのいずれの治療期間中にも低下し、全般的に群間差は見られなかった。
- 役割機能の低下、一般的な癌疼痛、下痢、栄養、身体イメージに関しては、ソラフェニブに比べ、レンバチニブの投与を受けている患者で臨床的意義のある遅延が認められた。
  - レンバチニブまたはソラフェニブのいずれの治療においてもHRQoLに有意な改善は見られなかった。
- ソラフェニブに比べ、レンバチニブの有効性に関するベネフィットは、その代償としてのQoLの低下を伴っていなかった。

# 6190: JET-HCC: c-Metの発現レベルが高い肝細胞癌患者における第二選択治療としてのチバンチニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験 – Kobayashi I, et al

## 試験の目的

- c-Metの発現レベルが高いHCC日本人患者において、第二選択治療としてプラセボと比較したチバンチニブ\*の有効性および安全性を評価すること。

### 主要な患者選択基準

- c-Metの発現レベルが高い†HCC
  - ソラフェニブを含む1種類以上の全身療法に対し治療抵抗性または不耐性
  - Child-Pugh分類A
  - 1個以上の測定可能病変
  - ECOGのPSスコアが $\leq 1$
- (n=195)

### 主要エンドポイント

- PFS

\*c-Metに対する低分子阻害剤; †腫瘍細胞の $\geq 50\%$ において $\geq 2+$ であることと定義 (IHCによる評価)

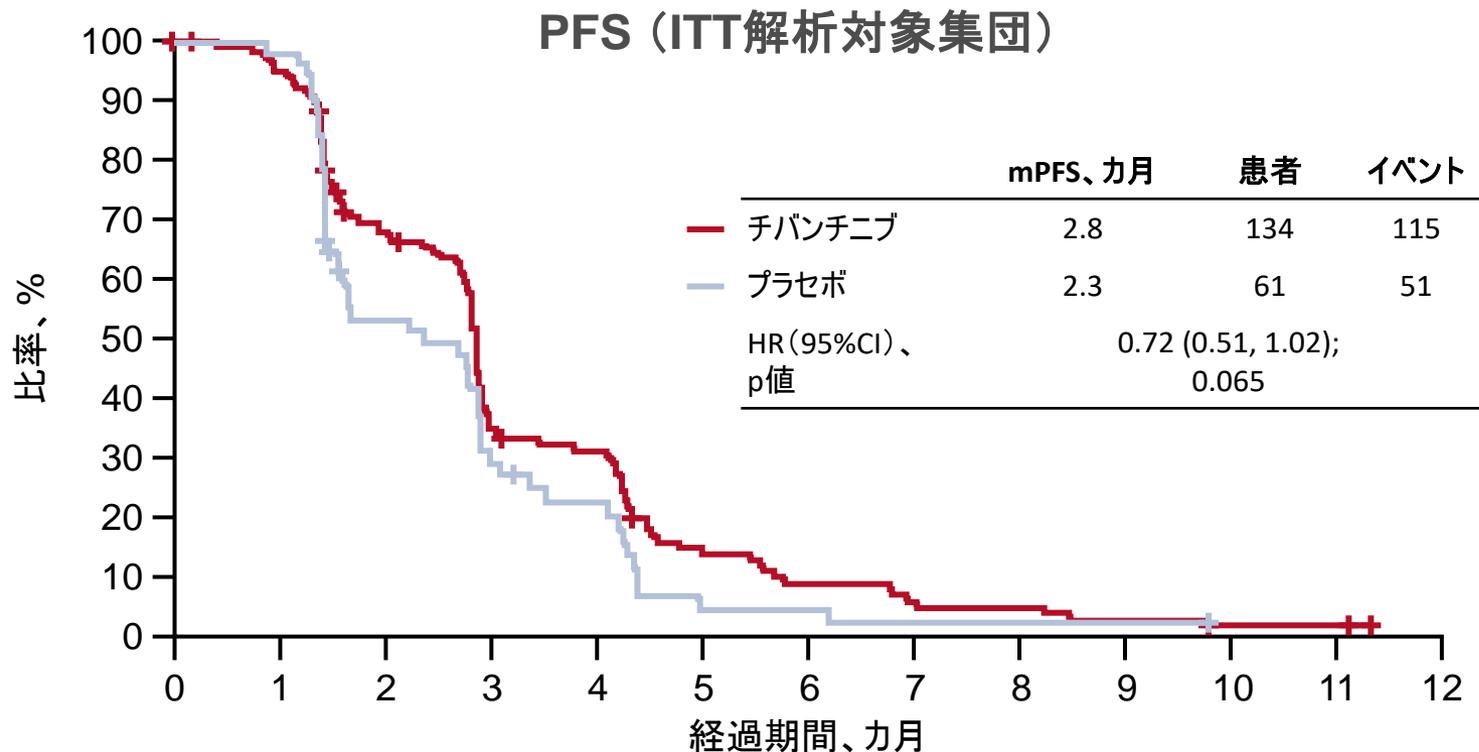


### 副次的エンドポイント

- OS、ORR、DCR、安全性

# 6190: JET-HCC: c-Metの発現レベルが高い肝細胞癌患者における第二選択治療としてのチバンチニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験 – Kobayashi I, et al

## 主な結果



n (%) [95%CI]	チバンチニブ (n=134)	プラセボ (n=61)	差、% (95%CI)
ORR	1 (0.7) [0.0, 4.1]	1 (1.6) [0.0, 8.8]	-0.9 (-4.4, 2.6)
DCR	83 (61.9) [53.2, 70.2]	34 (55.7) [42.4, 68.5]	6.2 (-8.7, 21.1)

# 6190: JET-HCC: c-Metの発現レベルが高い肝細胞癌患者における第二選択治療としてのチバンチニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験 – Kobayashi I, et al

## 主要な結果(続き)

最も頻繁に見られたTEAE, n (%)	チバンチニブ (n=133)		プラセボ (n=61)	
	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
好中球減少症	59 (44.4)	42 (31.6)	4(6.6)	1 (1.6)
発熱性好中球減少症	8* (6.0)	8* (6.0)	0 (0)	0 (0)
WBC数減少	50 (37.6)	33 (24.8)	0 (0)	0 (0)
貧血	45 (33.8)	19(14.3)	5 (8.2)	1 (1.6)
脱毛症	23 (17.3)	0 (0)	2 (3.3)	0 (0)
食欲低下	23 (17.3)	3 (2.3)	9 (14.8)	2 (3.3)
発熱	22 (16.5)	1 (0.8)	5 (8.2)	0 (0)
倦怠感	20 (15.0)	0 (0)	7 (11.5)	0 (0)
リンパ球数減少	18 (13.5)	10 (7.5)	1 (1.6)	0 (0)

## 結論

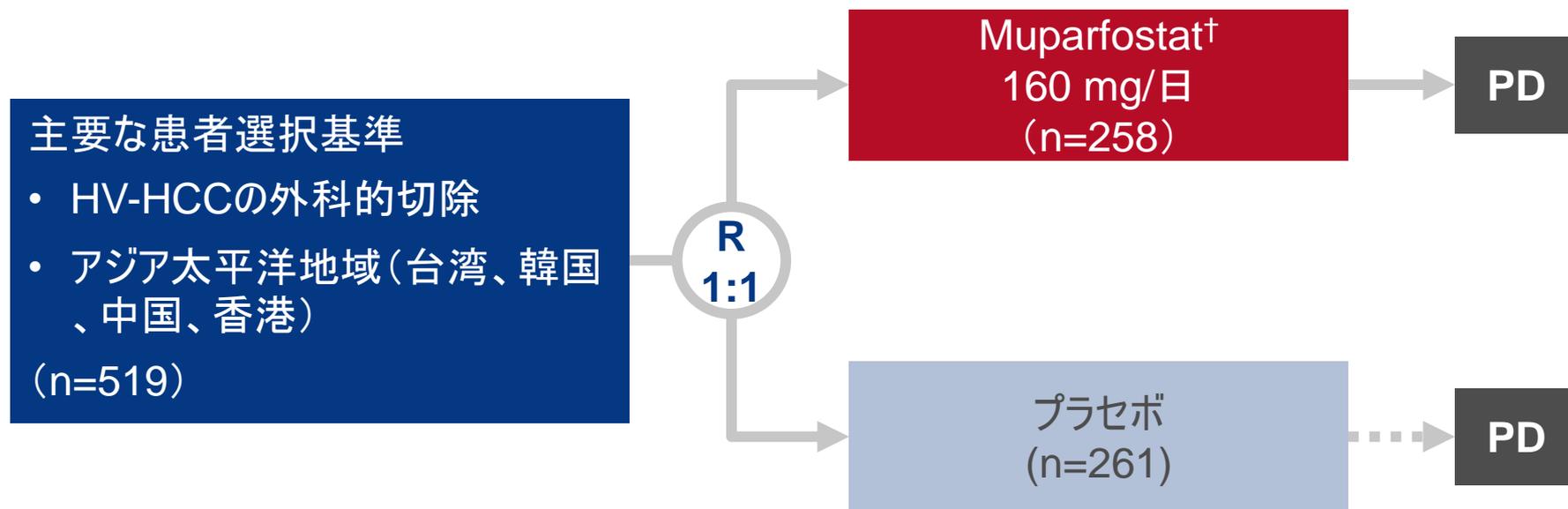
- c-Metの発現レベルが高い日本人HCC患者における第二選択治療として、チバンチニブ120 mgの1日2回投与は有意な有益性を示さなかった。
- 好中球減少症は最も頻繁に見られたTEAEであったが、多くの症例で管理可能であった。
- 全体的な忍容性は、これまでの安全性に関する所見と同様であった。

\*発熱性好中球減少症後の敗血症による死亡が1例で見られた。

# 624PD: 肝炎ウイルス関連肝細胞癌(HV-HCC)患者における、切除後のアジュバント療法としてのmuparfostat(PI-88)第III相試験 – Chen P, et al

## 試験の目的

- 外科的切除後のHV-HCC患者におけるアジュバント療法として、muparfostat\*の有効性及び安全性を検討すること。



## 主要エンドポイント

- DFS

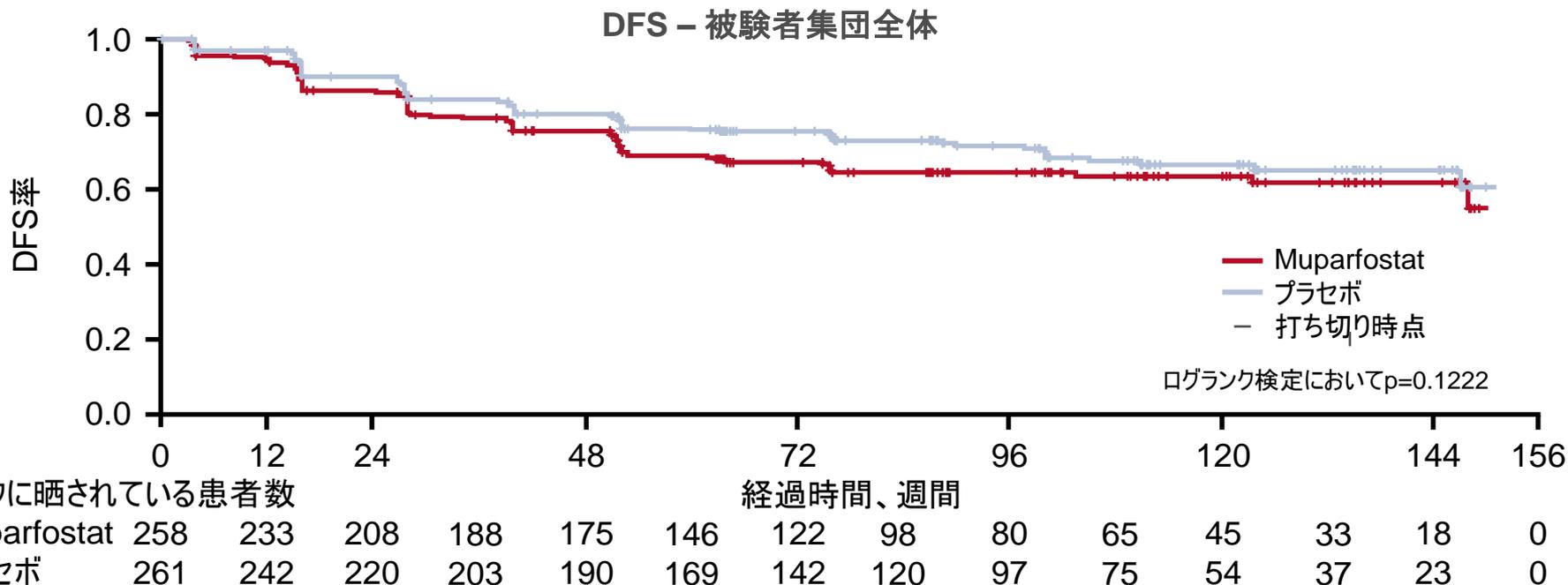
## 副次的エンドポイント

- OS, TTR, 安全性

\*血管新生増殖因子に拮抗し、ヘパラーゼを阻害するオリゴ糖模倣のヘパラン硫酸; †4日間投与/3日間休薬、3週間投与/1週間休薬

# 624PD: 肝炎ウイルス関連肝細胞癌(HV-HCC)患者における、切除後のアジュバント療法としてのmuparfostat(PI-88)第III相試験 – Chen P, et al

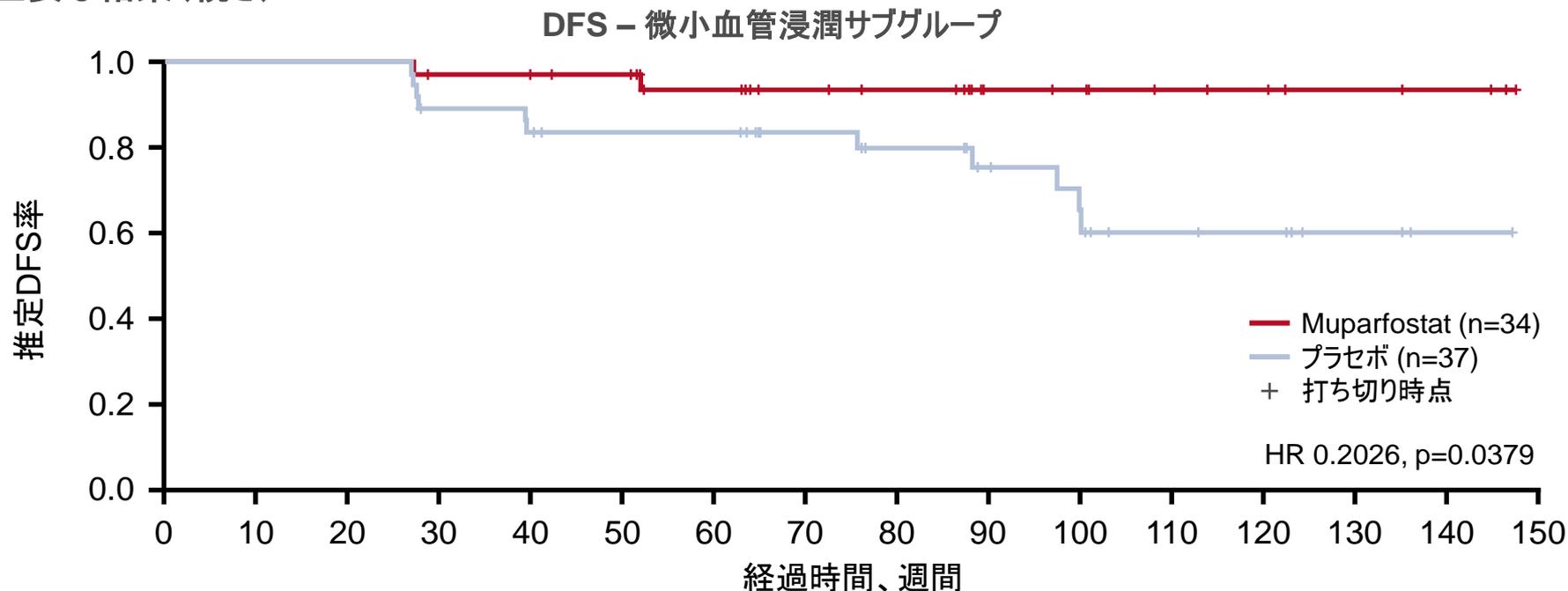
## 主な結果



HCC腫瘍における血管浸潤のサブタイプ	Muparfostat (n=261)	プラセボ (n=258)	合計 (n=519)
大血管, n (%)	22 (8.4)	18 (7.0)	40 (7.7)
微小血管, n (%)	<b>105 (40.2)</b>	<b>106 (41.1)</b>	<b>211 (40.7)</b>
なし, n (%)	134 (51.3)	134 (51.9)	268 (51.6)

# 624PD: 肝炎ウイルス関連肝細胞癌(HV-HCC)患者における、切除後のアジュバント療法としてのmuparfostat(PI-88)第III相試験 – Chen P, et al

## 主要な結果(続き)



## 結論

- Muparfostatによるアジュバント療法を行っても、外科手術後のHV-HCC患者全体のDFSは延長しなかった。しかし、微小血管浸潤のサブグループではDFSの延長が見られた。
- Muparfostatが単剤療法もしくは他の抗癌剤との併用療法として、今後のHCCのアジュバント療法に関する臨床試験で評価され得ることがこの結果から示唆される。

膾·小腸·肝胆道癌

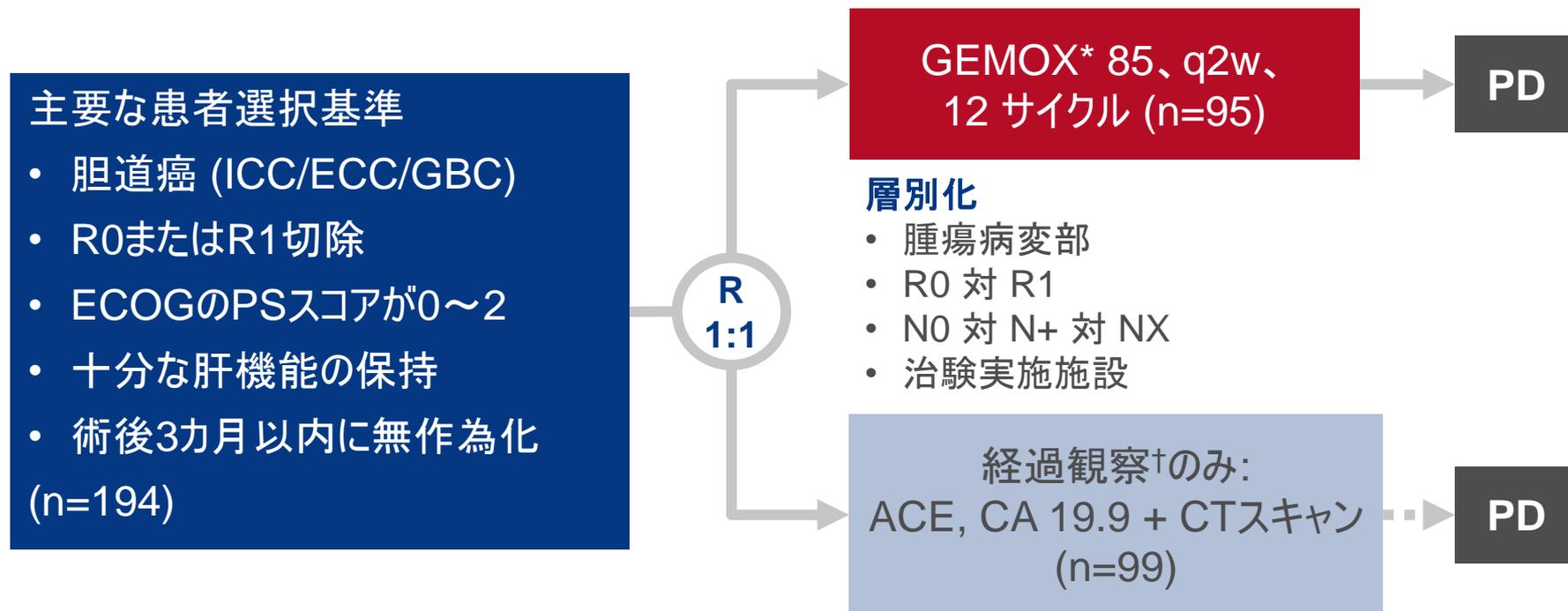
# 胆道癌

# LBA29: 胆道癌に対する補助化学療法としてのGEMOX:無作為化PRODIGE 12- ACCORD 18 (UNICANCER GI) 第III相試験のRFSアップデートと初回OS結果

– Edeline J, et al

## 試験の目的

- 胆道癌に対する術後補助化学療法としてのGEMOXの有効性及び安全性を評価すること。



## 主要エンドポイント

- RFS, QoL

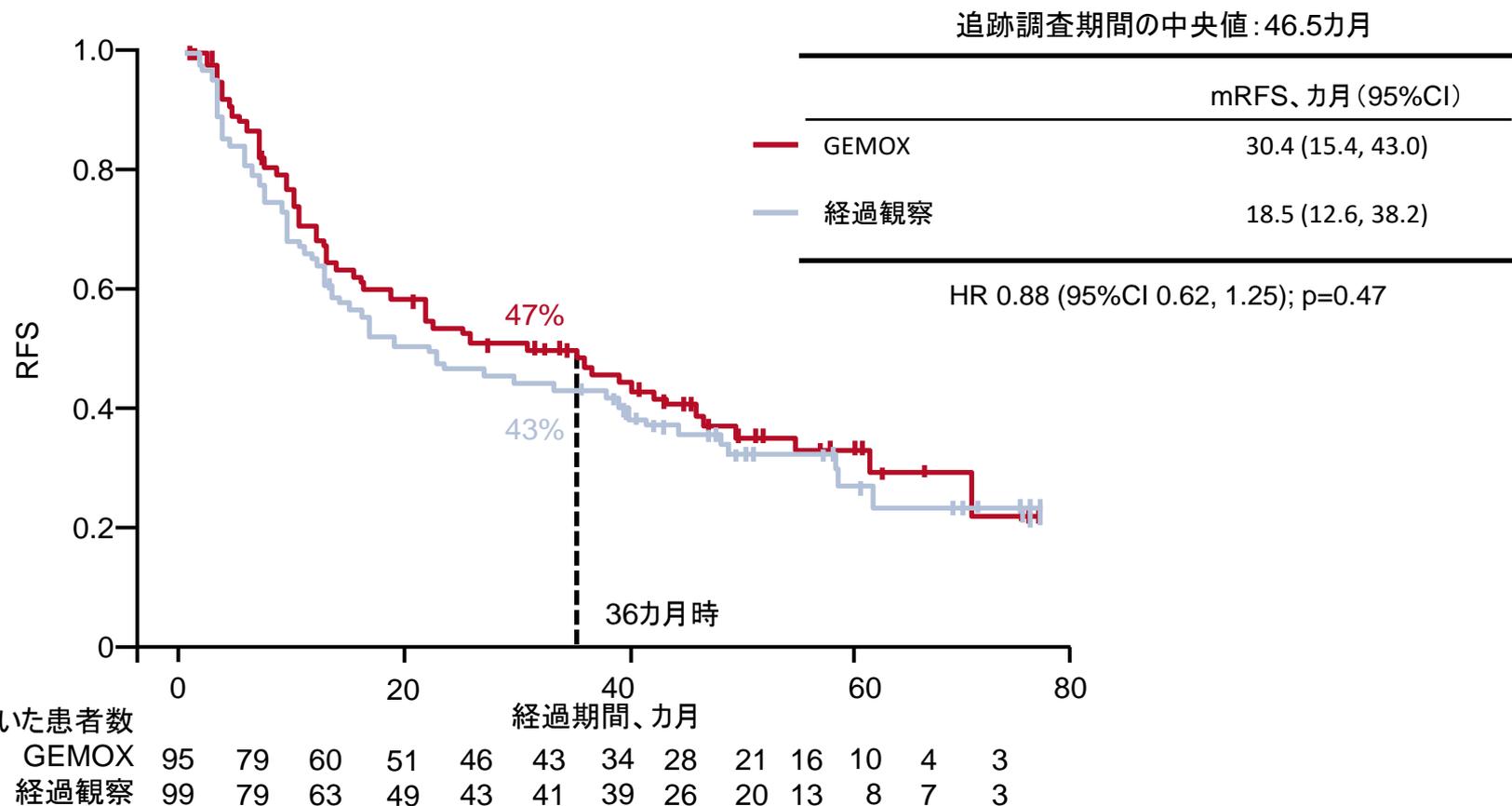
## 副次的エンドポイント

- OS, DFS, 毒性, トランスレーショナルリサーチ

\*ゲムシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>, D1; オキサリプラチン85 mg/m<sup>2</sup>, D2;  
<sup>†</sup>3カ月ごとに2年間実施後、6カ月ごとに3年間実施

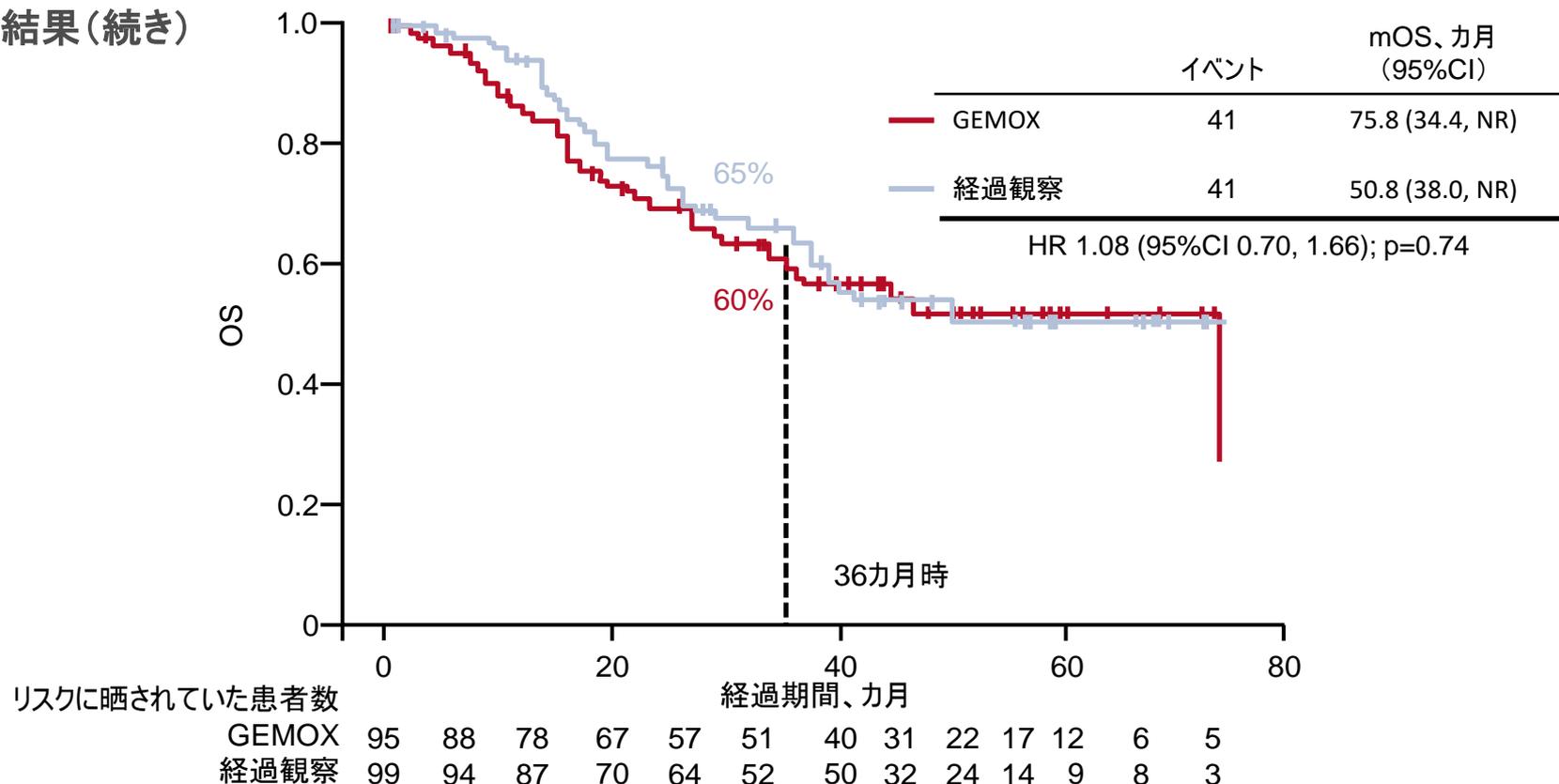
# LBA29: 胆道癌に対する補助化学療法としてのGEMOX:無作為化PRODIGE 12- ACCORD 18 (UNICANCER GI) 第III相試験のRFSアップデートと初回OS結果 – Edeline J, et al

## 主な結果



# LBA29: 胆道癌に対する補助化学療法としてのGEMOX:無作為化PRODIGE 12- ACCORD 18 (UNICANCER GI) 第III相試験のRFSアップデートと初回OS結果 – Edeline J, et al

## 主要な結果(続き)



## 結論

- 胆道癌患者においてGEMOXは経過観察に比べ有益性が示されなかった。そのためGEMOXは術後補助化学療法として推奨されない。

# 結腸・直腸・肛門癌

# 4760: 高リスクのステージII/III結腸癌に対する即時手術 vs. 術前FOLFOX4療法 vs. 術前FOLFOX4+セツキシマブ療法: 多施設共同無作為化第II相試験 (PRODIGE 22試験) – Karoui M, et al

## 試験の目的

- 高リスク結腸癌患者において、術前FOLFOX4療法または術前FOLFOX4+セツキシマブ療法を結腸切除術後の術後補助FOLFOX4療法と比較し、その有効性および安全性を評価すること。

## 主要な患者選択基準

- 切除可能CC
- 高リスクT3, T4および/またはN2

(n=104)



## 主要エンドポイント

- 腫瘍縮小グレード(TRG)

## 副次的エンドポイント

- 毒性、主要腫瘍合併症、術後合併症発生率、手術の質、放射線学的ステージ、3年DFS、QoL

†RAS WT型の患者のみ

Karoui M, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 4760

# 4760: 高リスクのステージII/III結腸癌に対する即時手術 vs. 術前FOLFOX4療法 vs. 術前FOLFOX4+セツキシマブ療法: 多施設共同無作為化第II相試験 (PRODIGE 22試験) – Karoui M, et al

## 主な結果

腫瘍縮小率, n (%)	FOLFOX (n=52)	手術 (n=52)	p値
TRG 1	4 (8)	0	0.118
TRG 2	19 (36)	4 (8)	-
TRG 3	25 (48)	45 (86)	-
N/A	4 (8)	3 (6)	-
有意な腫瘍縮小 (TRG 1 + 2)	23 (44)	4 (8)	<0.001

TRG 1: 生存する癌細胞なし/単独の癌細胞または癌細胞の小集団なし、TRG2: 残存癌よりも広範な線維化あり、TRG 3: 著明な線維化よりも広範な残存癌あり/線維化を伴わない、広範な残存癌あり。

# 4760: 高リスクのステージII/III結腸癌に対する即時手術 vs. 術前FOLFOX4療法 vs. 術前FOLFOX4+セツキシマブ療法: 多施設共同無作為化第II相試験 (PRODIGE 22試験) – Karoui M, et al

## 主要な結果(続き)

放射線学的ステージ	FOLFOX (n=48)	手術 (n=51)	p値
ステージ, n (%)			0.019
I	4 (8)	0	
II	25 (52)	20 (39)	
III	19 (40)	31 (61)	
pT4 および/または N2, n (%)	18 (38)	30 (59)	0.033
血管塞栓、リンパ節および/または神経周囲の浸潤, n (%)	9 (19)	25 (49)	0.001
郭清リンパ節数、平均 (±SD)	26.6 (11.3)	25.2 (11.2)	0.529
転移陽性リンパ節数、平均 (±SD)	1.65 (2.9)	2.5 (3.9)	0.215

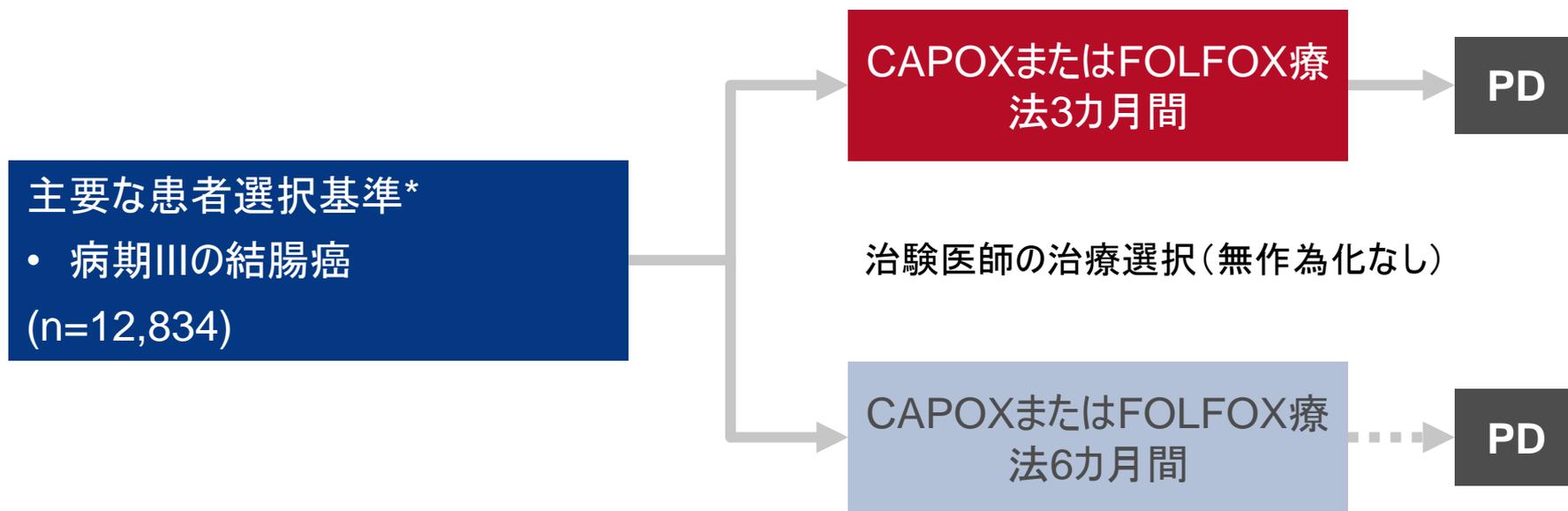
## 結論

- 局所進行結腸癌患者に対する術前FOLFOX療法は周術期において良好な忍容性を示した。
- 即時手術に比べ、術前FOLFOX療法では術後合併症の増加が見られなかった。また、術前FOLFOX療法はTRG1と関連していなかったものの、有意な腫瘍縮小と関連していた。
- 3年DFSおよび5年OSは第III相試験で評価されている。

# LBA21\_PR: ステージIII結腸癌に対するオキサリプラチン併用術後補助化学療法の投与期間(3カ月 vs. 6カ月)に関する6件の第III相試験の前向き統合解析:IDEA(術後補助化学療法期間の国際評価)の結果アップデート – Grothey A, et al

## 試験の目的

- ステージIII結腸癌患者において、FOLFOX療法またはCAPOX療法の6カ月間投与に対する3カ月間投与の有効性および安全性を評価すること。



## 主要エンドポイント

- DFS

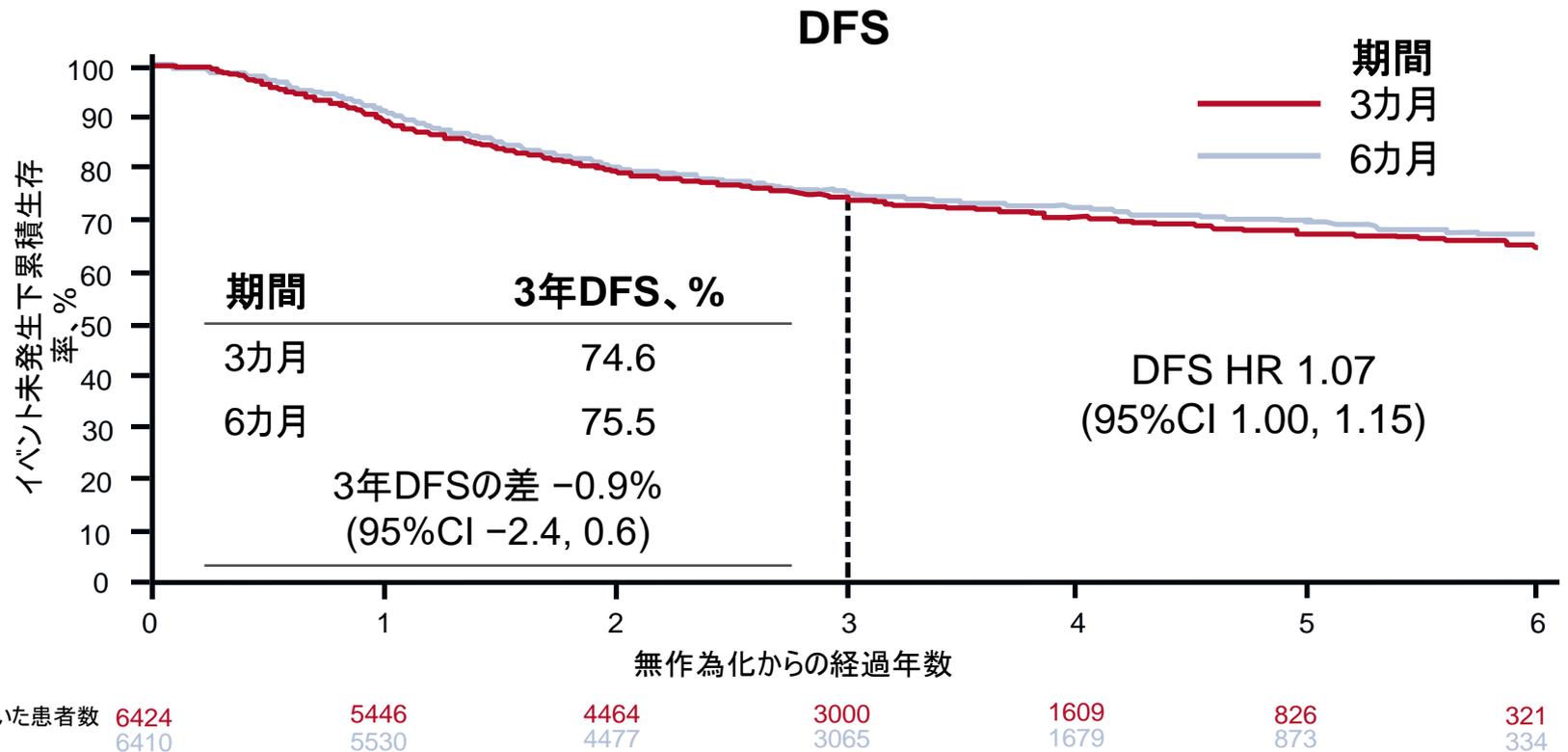
## 副次的エンドポイント

- 安全性

\*以下の6件の第III相試験からのデータを含む。SCOT、TOSCA、Alliance/SWOG 80702、IDEA France、ACHIEVE、HORG

# LBA21\_PR: ステージIII結腸癌に対するオキサリプラチン併用術後補助化学療法の投与期間(3カ月 vs. 6カ月)に関する6件の第III相試験の前向き統合解析: IDEA (術後補助化学療法期間の国際評価) の結果アップデート – Grothey A, et al

## 主な結果



# LBA21\_PR: ステージIII結腸癌に対するオキサリプラチン併用術後補助化学療法の投与期間(3カ月 vs. 6カ月)に関する6件の第III相試験の前向き統合解析:IDEA(術後補助化学療法期間の国際評価)の結果アップデート – Grothey A, et al

## 主要な結果(続き)

3年DFS率(%)およびHR (レジメンおよびリスク群別)		レジメン						CAPOX/FOLFOX療法の統合		
		CAPOX			FOLFOX			3年DFS、%(95%CI)		
		3年DFS、%(95%CI)		HR (95% CI)	3年DFS、%(95%CI)		HR (95% CI)	3年DFS、%(95%CI)	HR (95% CI)	
		3カ月	6カ月		3カ月	6カ月			3カ月	6カ月
リスク群	低リスク(T13 N1) 約60%	85.0 (83.1, 86.9)	83.1 (81.1, 85.2)	0.85 (0.71, 1.01)	81.9 (80.2, 83.6)	83.5 (81.9, 85.1)	1.10 (0.96, 1.26)	83.1 (81.8, 84.4)	83.3 (82.1, 84.6)	1.01 (0.90, 1.12)
	高リスク(T4 および/ またはN2) 約40%	64.1 (61.3, 67.1)	64.0 (61.2, 67.0)	1.02 (0.89, 1.17)	61.5 (58.9, 64.1)	64.7 (62.2, 67.3)	1.20 (1.07, 1.35)	62.7 (60.8, 64.4)	64.4 (62.6, 66.4)	1.12 (1.03, 1.23)
	リスク群統合	75.9 (74.2, 77.6)	74.8 (73.1, 76.6)	0.95 (0.85, 1.06)	73.6 (72.2, 75.1)	76.0 (74.6, 77.5)	1.16 (1.06, 1.26)	相互作用検定におけるp値: レジメン:0.0061 リスク群: 0.11		

非劣性

証明されず

劣性

# LBA21\_PR: ステージIII結腸癌に対するオキサリプラチン併用術後補助化学療法の投与期間(3カ月 vs. 6カ月)に関する6件の第III相試験の前向き統合解析:IDEA(術後補助化学療法期間の国際評価)の結果アップデート – Grothey A, et al

## 主要な結果(続き)

### IDEA推奨:

		レジメン	
		CAPOX	FOLFOX
リスク群	低リスク (T1-3 N1) 約60%	3カ月	(3)~6カ月
	高リスク (T4および/またはN2) 約40%	(3)~6カ月	6カ月

# LBA21\_PR: ステージIII結腸癌に対するオキサリプラチン併用術後補助化学療法の投与期間(3か月 vs. 6か月)に関する6件の第III相試験の前向き統合解析: IDEA (術後補助化学療法期間の国際評価) の結果アップデート – Grothey A, et al

## 結果(続き)

AE、%	FOLFOX			CAPOX		
	3か月群	6か月群	p値*	3か月群	6か月群	p値*
全体						
グレード2	32	32	<0.0001	41	48	<0.0001
グレード3/4	38	57		24	37	
神経毒性						
グレード2	14	32	<0.0001	12	36	<0.0001
グレード3/4	3	16		3	9	
下痢						
グレード2	11	13	<0.0001	10	13	0.0117
グレード3/4	5	7		7	9	

## 結論

- IDEAの結果は、個別化された術後補助療法アプローチのリスクおよび利益に関してディスカッションする上でフレームワークとして使用することができる。
- (神経)毒性に関してはより短期間の療法において著明な低下が記された。
- CAPOX療法による3か月間の治療では、特に低リスク集団において、6か月の治療と同程度の結果が得られた。
- FOLFOX療法による6か月間の治療では、特に高リスク集団のDFSでより多くの利益がもたらされた。

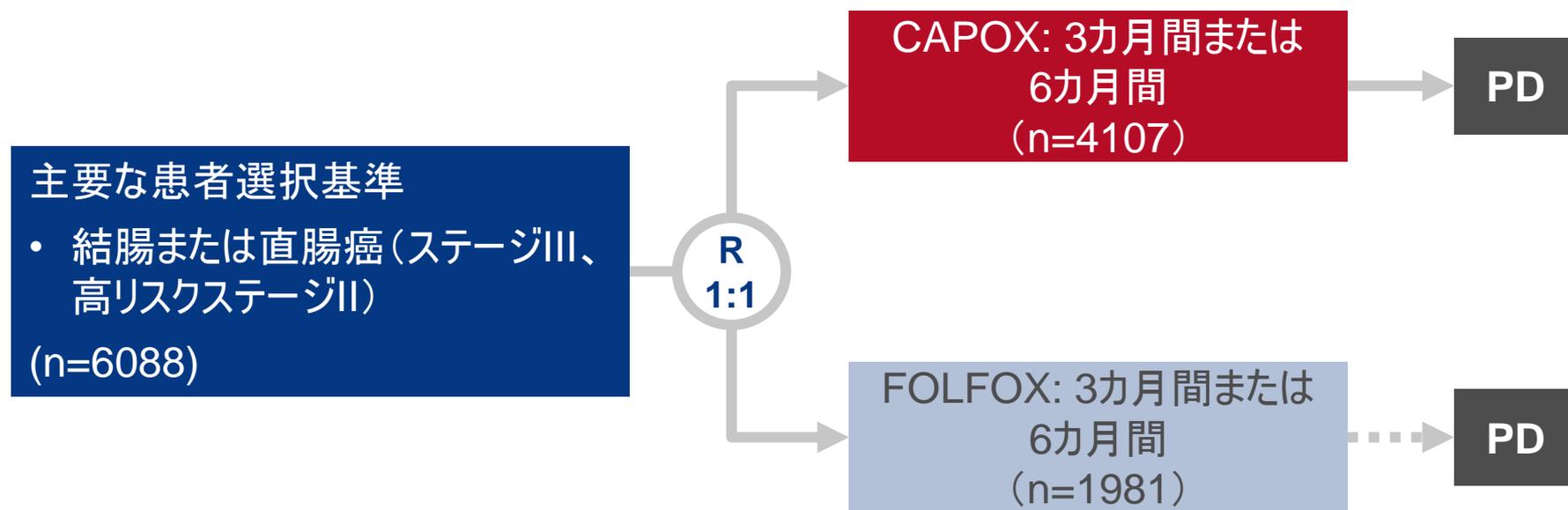
\*SCOT試験に登録された最初の患者(617名)のみで収集されたAE。  
傾向に対するカイニ乗検定、合計19グレード、5イベント

Grothey A, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr LBA21\_PR

# LBA22: SCOT試験の結果アップデート: 結腸直腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法の治療期間(3カ月間 対 6カ月間)を比較する国際第III相無作為化(1:1)非劣性試験 – Iveson T, et al

## 試験の目的

- 結腸/直腸癌患者において、CTレジメン(CAPOXまたはFOLFOX)およびリスク群ごとのDFSに関する治療期間の効果を評価すること。



## 主要エンドポイント

- DFS

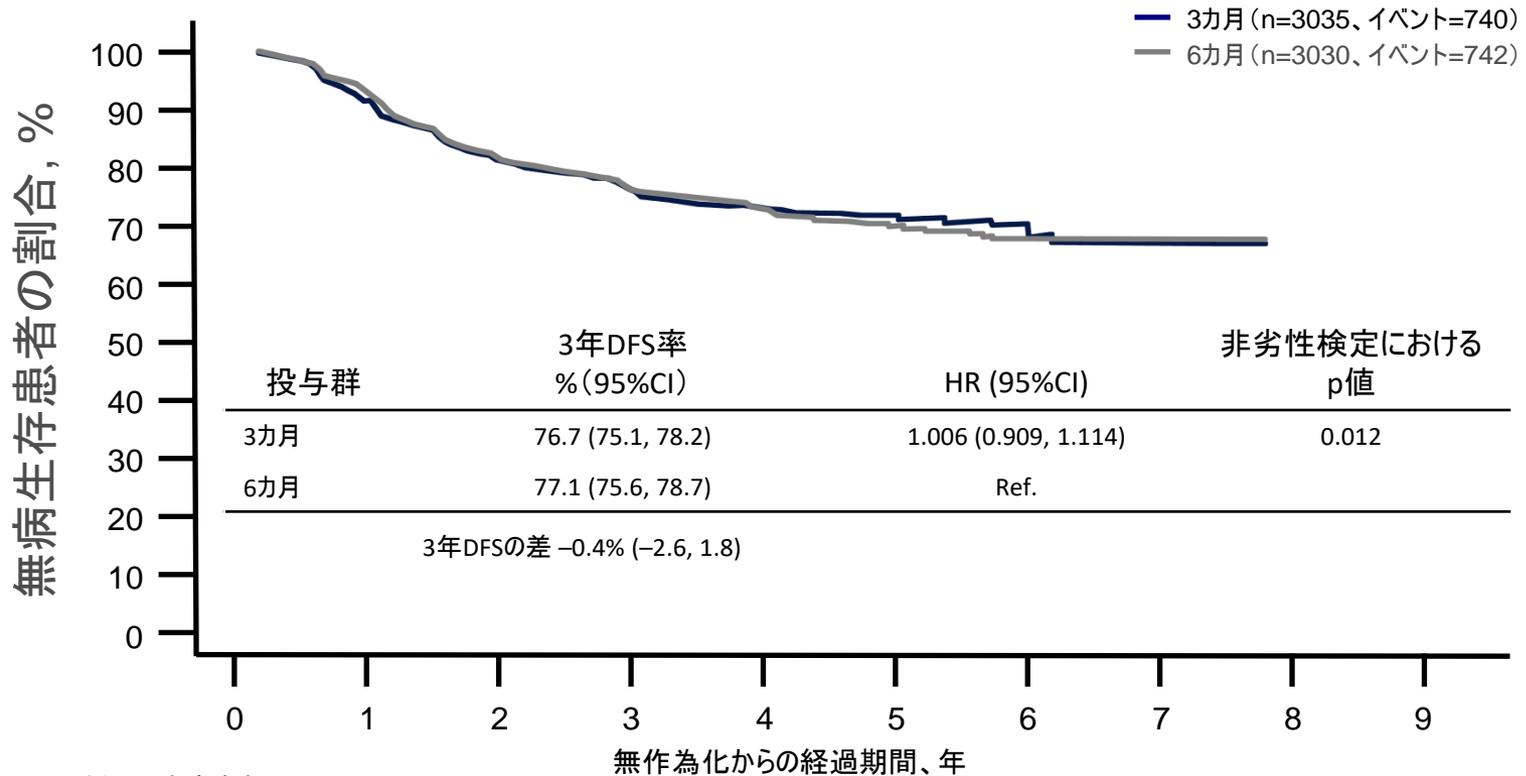
## 副次的エンドポイント

- 疾患リスク群およびレジメン期間別のDFS

# LBA22: SCOT試験の結果アップデート: 結腸直腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法の治療期間(3カ月間 対 6カ月間)を比較する国際第III相無作為化(1:1)非劣性試験 – Iveson T, et al

## 主な結果

### DFS(被験者集団全体)



リスクに晒されていた患者数

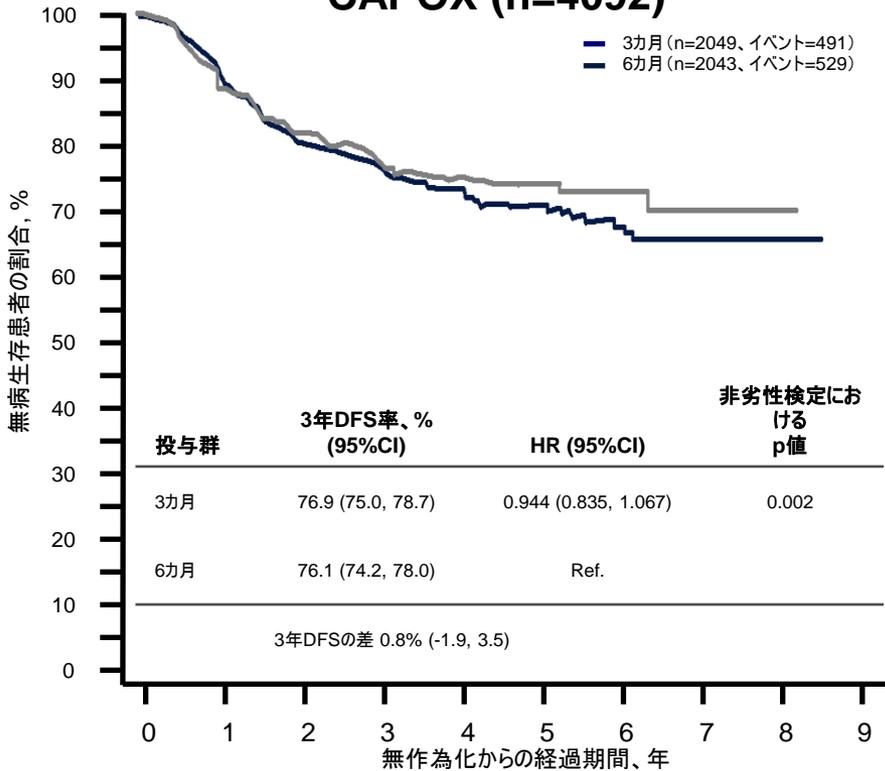
3カ月:	3035	2661	2329	1500	705	339	102	24	3	0
6カ月:	3030	2697	2317	1540	757	346	113	28	4	0

# LBA22: SCOT試験の結果アップデート: 結腸直腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法の治療期間(3カ月間 対 6カ月間)を比較する国際第III相無作為化(1:1)非劣性試験 – Iveson T, et al

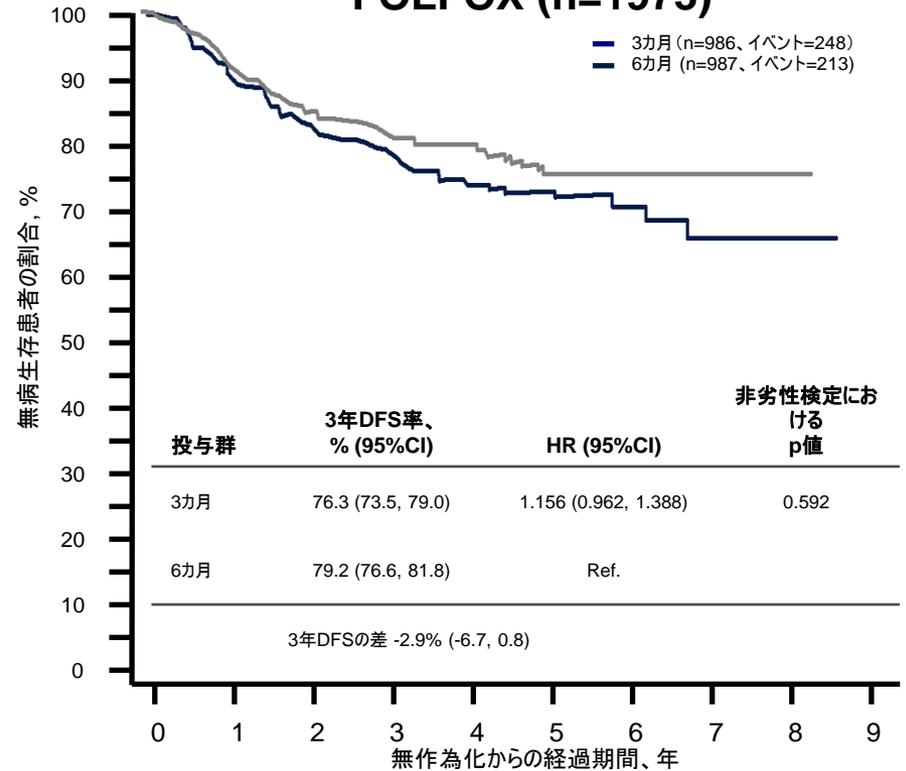
## 主要な結果(続き)

### レジメン別DFS

#### CAPOX (n=4092)



#### FOLFOX (n=1973)



リスクに晒されていた患者数

3カ月:	2049	1795	1578	1014	482	236	66	14	1	0
6カ月:	2043	1810	1544	1024	517	238	71	18	3	0

リスクに晒されていた患者数

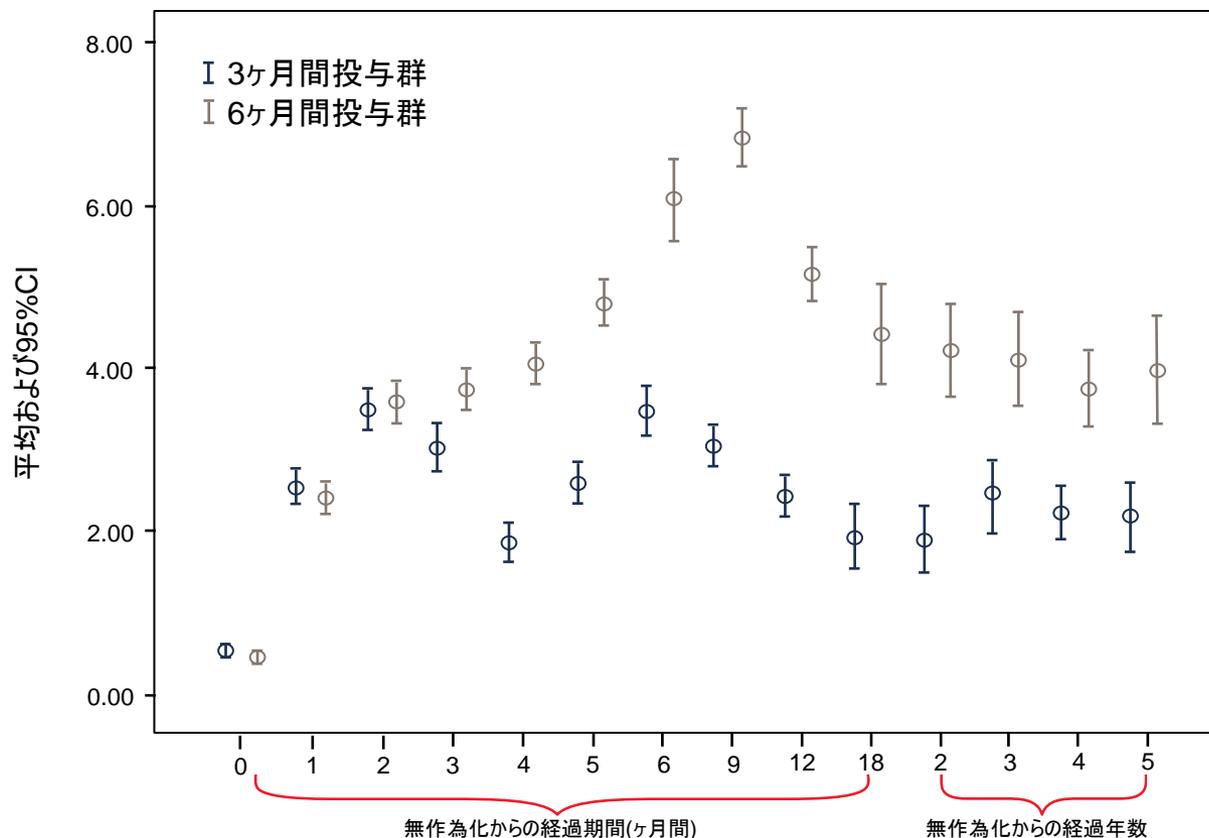
3カ月:	986	886	751	486	223	103	36	10	2	0
6カ月:	987	887	773	516	240	108	42	10	1	0

# LBA22: SCOT試験の結果アップデート: 結腸直腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法の治療期間(3カ月間 対 6カ月間)を比較する国際第III相無作為化(1:1)非劣性試験 – Iveson T, et al

## 主要な結果(続き)

### 時間の経過とともに測定された神経障害(治療期間別)

#### GOG NTX4による神経障害スコア



## LBA22: SCOT試験の結果アップデート: 結腸直腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法の治療期間(3カ月間 対 6カ月間)を比較する国際第III相無作為化(1:1)非劣性試験 – Iveson T, et al

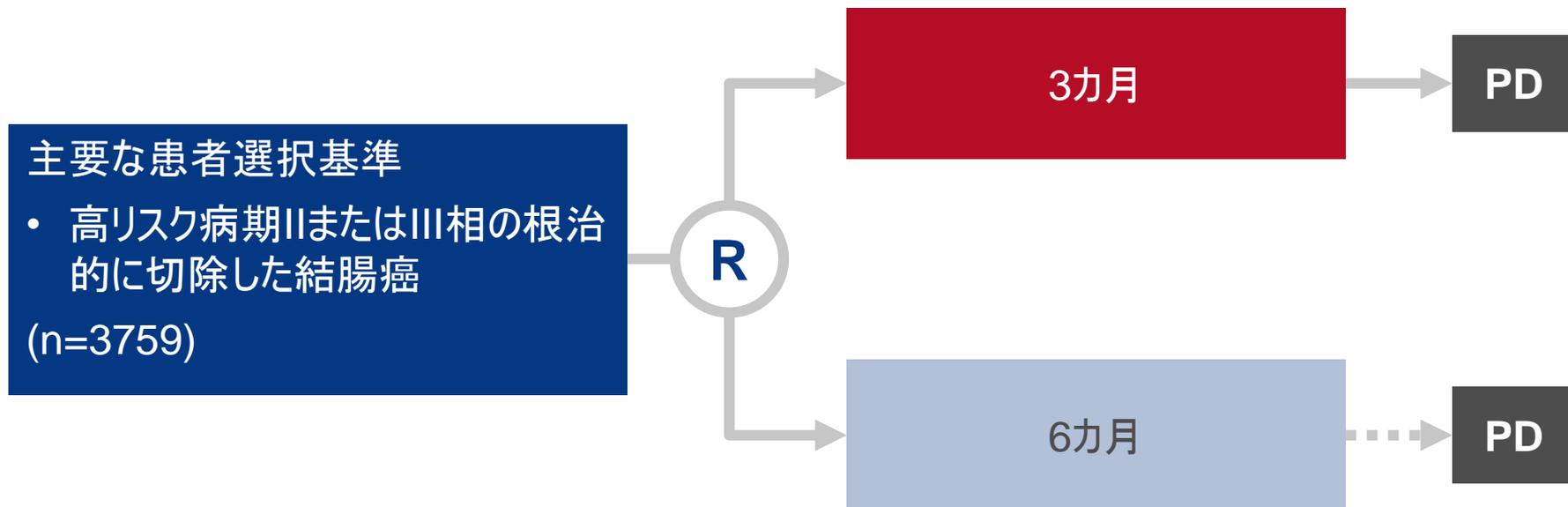
### 結論

- SCOT試験は3カ月間の術後補助化学療法に対する非劣性を満たした。
- 術後化学療法における治療期間はレジメンによって異なる。CAPOX療法は3カ月で十分であるが、
- FOLFOX療法の場合、患者のDFFに関して僅かではあるが追加のベネフィットが示されたため6カ月の治療を要する場合もある。しかし、長期間にわたる考慮すべき毒性も伴った。
- 患者の選択肢を考慮することが重要である。

# LBA23: 病期II～IIIの結腸癌におけるFOLFOX4/XELOX イタリアで実施された結腸癌に対する術後補助化学療法の治療期間(3カ月または6カ月)に関する試験(TOSCA試験)の有効性および安全性の結果 – Labianca R, et al

## 試験の目的

- FOLFOX4またはCAPOXの投与を受けている高リスクステージIIまたはIIIの結腸癌患者において、治療期間(3カ月 対 6カ月)を比較すること。



## 主要エンドポイント

- RFS

## 副次的エンドポイント

- OS、安全性

# LBA23: 病期II～IIIの結腸癌におけるFOLFOX4/XELOX イタリアで実施された結腸癌に対する術後補助化学療法の治療期間(3カ月または6カ月)に関する試験(TOSCA試験)の有効性および安全性の結果 – Labianca R, et al

## 主な結果

3年RFS	3カ月、%	6カ月、%	HR* (95%CI)	差* (95%CI)
被験者集団全体	81.1	83.0	1.14 (0.99, 1.32)	-1.9 (-4.8, 1.0)
ステージII	85.5	91.2	1.41 (1.05, 1.89)	-5.7 (-9.7, -1.7)
ステージIII	78.8	78.7	1.07 (0.91, 1.26)	0.1 (-3.4, 3.6)
FOLFOX	80.4	83.3	1.23 (1.03, 1.46)	-2.9 (-6.2, 0.4)
CAPOX	82.5	82.5	0.98 (0.77, 1.26)	0.0 (-4.5, 4.5)

\*3カ月対 6カ月

# LBA23: 病期II～IIIの結腸癌におけるFOLFOX4/XELOX イタリアで実施された結腸癌に対する術後補助化学療法の治療期間(3カ月または6カ月)に関する試験(TOSCA試験)の有効性および安全性の結果 – Labianca R, et al

## 主要な結果(続き)

AE	グレード1～2、%		グレード2～3、%		p値*
	3カ月	6カ月	3カ月	6カ月	
神経学的	37.0	41.0	9.0 <sup>†</sup>	31.0 <sup>†</sup>	<0.0001
発熱性好中球減少症	1.7	3.5	1.4	2.7	<0.0001
血小板減少症	33.0	47.0	1.6	2.1	<0.0001
下痢	29.0	35.0	5.1	6.4	<0.0001
アレルギー反応	3.4	6.4	0.5	2.0	<0.0001

## 結論

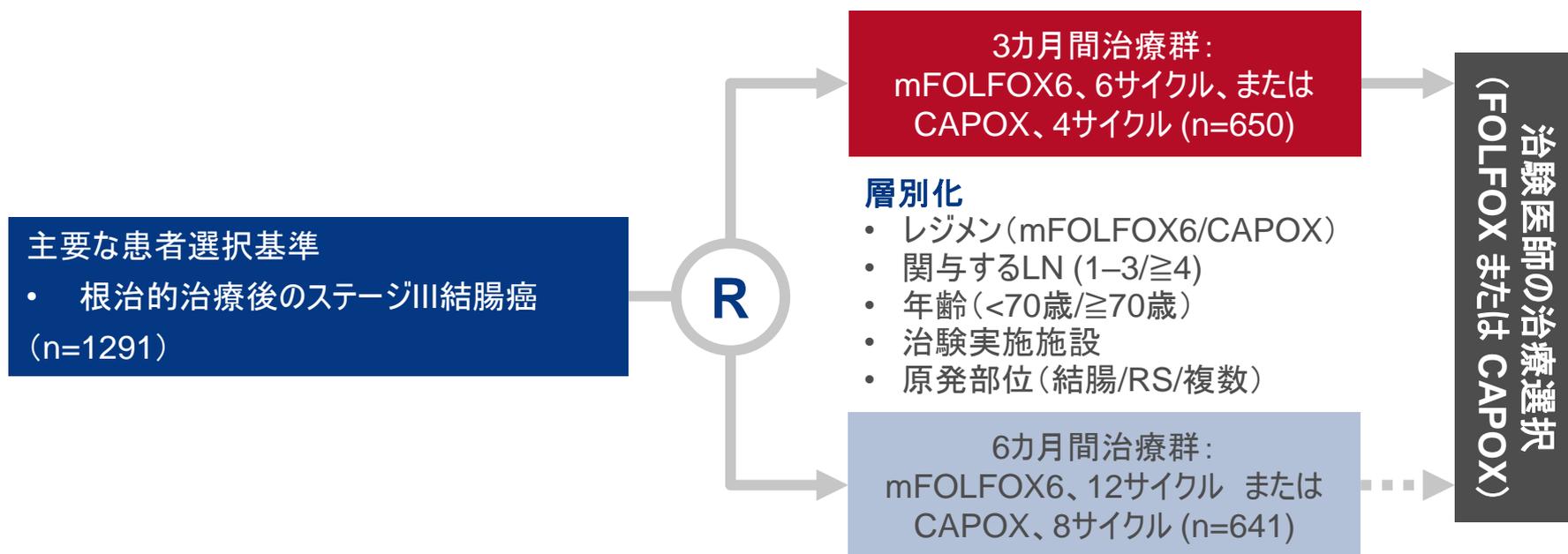
- 高リスクステージIIまたはIIIの結腸癌患者におけるオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法は、治療期間を3カ月にしても6カ月間の治療と同等の効果は示されなかった。
- しかし、これら2つの治療期間におけるRFSの絶対差は小さく臨床的意義もないため、6カ月間のプログラム全体を完了するかどうかの決定については、毒性および患者の姿勢に基づいて個別化される必要がある。

\*傾向に対するカイ二乗検定; †臨床的意義のある神経学的毒性(グレード2、3、および4)

# LBA24: ステージIIIの結腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法における治療期間(3カ月間 対 6カ月間)の有効性: 術後補助化学療法期間の国際評価 (IDEA)の1つである第III相ACHIEVE試験結果 – Yoshino T, et al

## 試験の目的

- ステージIIIの結腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法について、3カ月間の治療期間を6カ月間の治療期間と比較し、その有効性を評価すること。



## 主要エンドポイント

- DFS

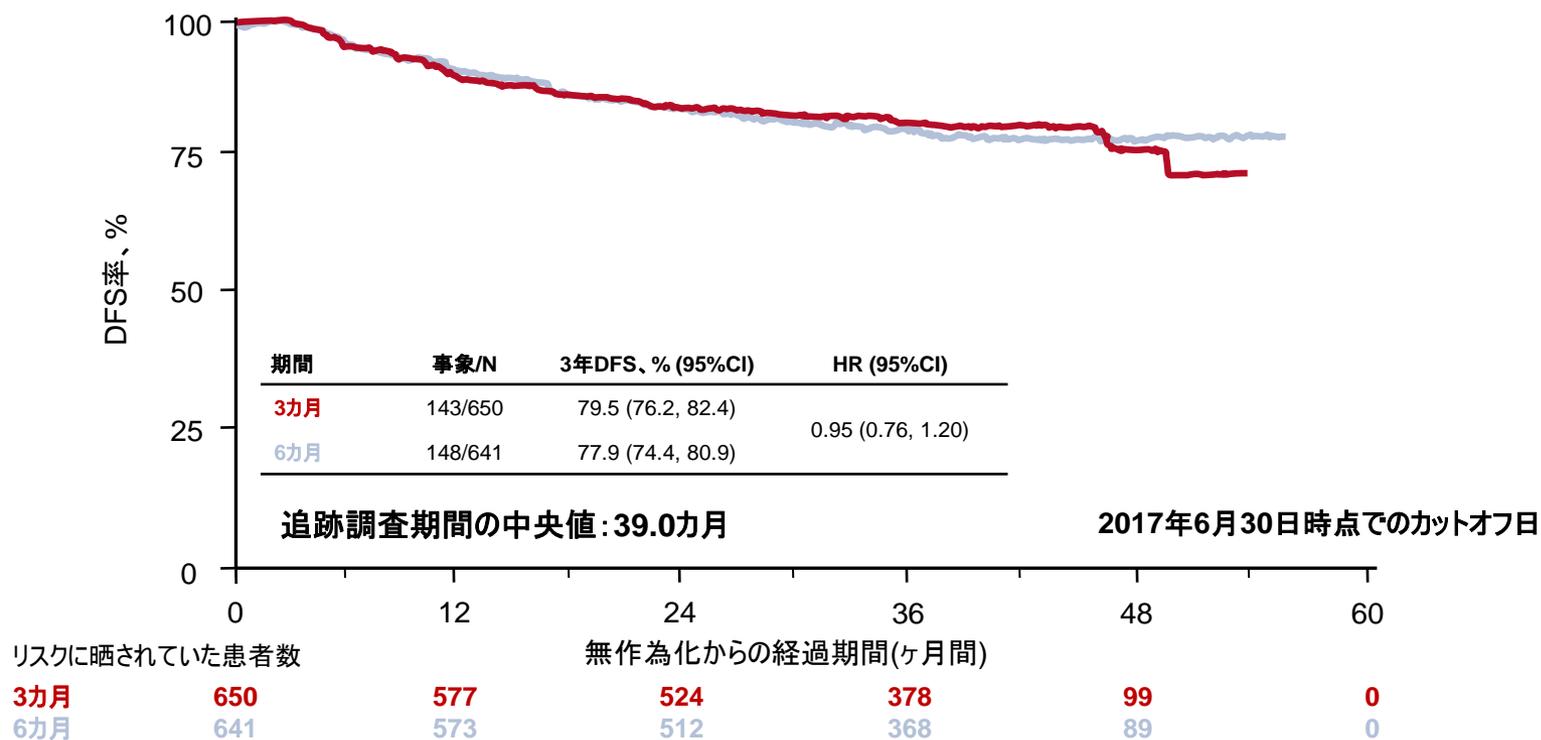
## 副次的エンドポイント

- OS、TTF、コンプライアンス、毒性

# LBA24: ステージIIIの結腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法における治療期間(3カ月間 対 6カ月間)の有効性: 術後補助化学療法期間の国際評価(IDEA)の1つである第III相ACHIEVE試験結果 – Yoshino T, et al

## 主な結果

### 全体のDFS (mITT, N=1291)



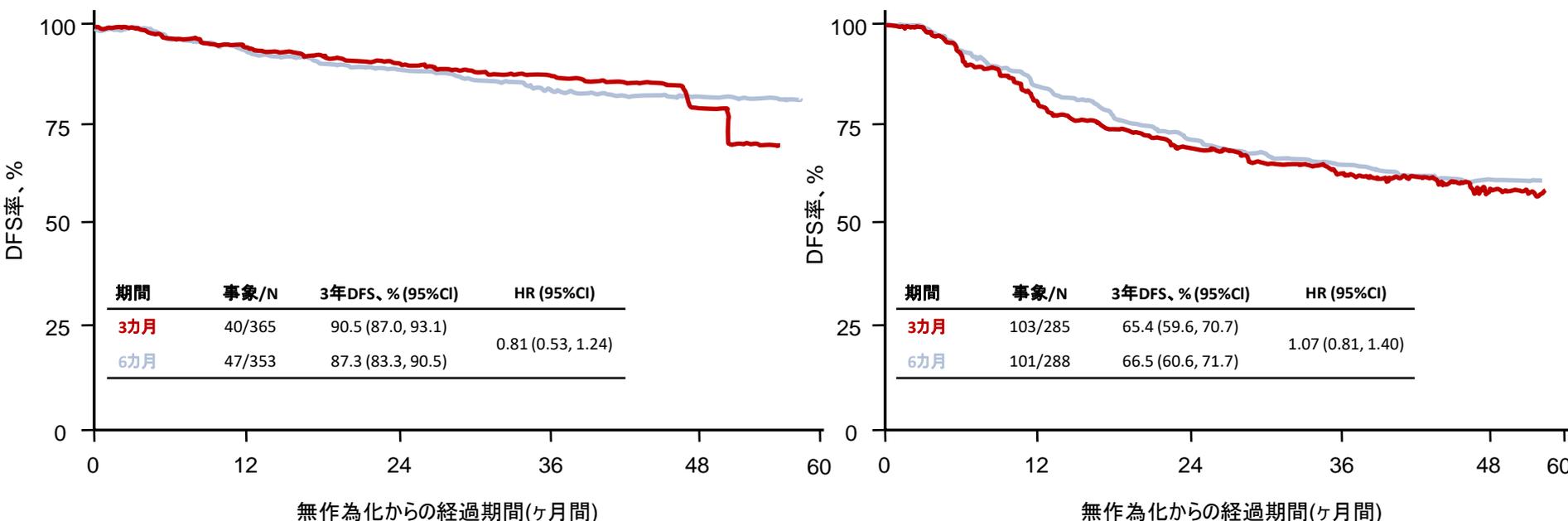
# LBA24: ステージIIIの結腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法における治療期間(3カ月間 対 6カ月間)の有効性: 術後補助化学療法期間の国際評価 (IDEA) の1つである第III相ACHIEVE試験結果 – Yoshino T, et al

## 主要な結果(続き)

### DFS (TおよびNステージ)(リスク別)

低リスク (T13 および N1)  
n=718 (56%)

高リスク (T4 または N2)  
n=573 (44%)



期間	事象/N	3年DFS、% (95%CI)	HR (95%CI)
3カ月	40/365	90.5 (87.0, 93.1)	0.81 (0.53, 1.24)
6カ月	47/353	87.3 (83.3, 90.5)	

期間	事象/N	3年DFS、% (95%CI)	HR (95%CI)
3カ月	103/285	65.4 (59.6, 70.7)	1.07 (0.81, 1.40)
6カ月	101/288	66.5 (60.6, 71.7)	

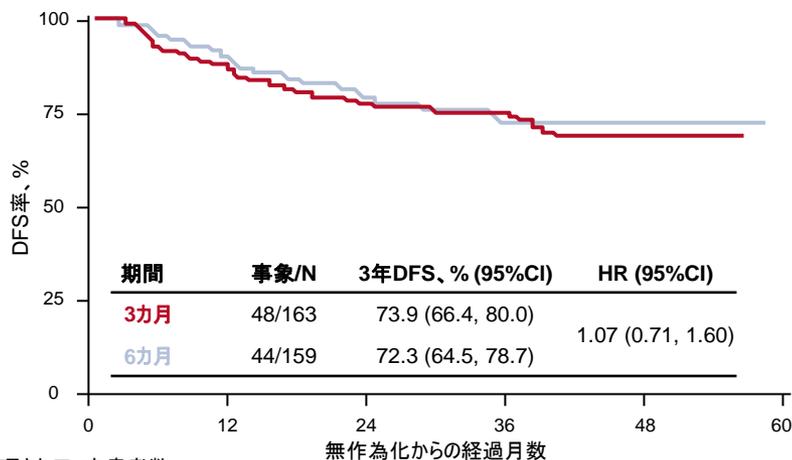
リスクに晒されていた患者数						無作為化からの経過期間(ヶ月間)					
0	12	24	36	48	60	0	12	24	36	48	60
365	346	328	235	63	0	285	231	196	143	36	0
353	328	307	222	52	0	288	245	205	146	37	0

# LBA24: ステージIIIの結腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法における治療期間(3カ月間 対 6カ月間)の有効性: 術後補助化学療法期間の国際評価 (IDEA) の1つである第III相ACHIEVE試験結果 – Yoshino T, et al

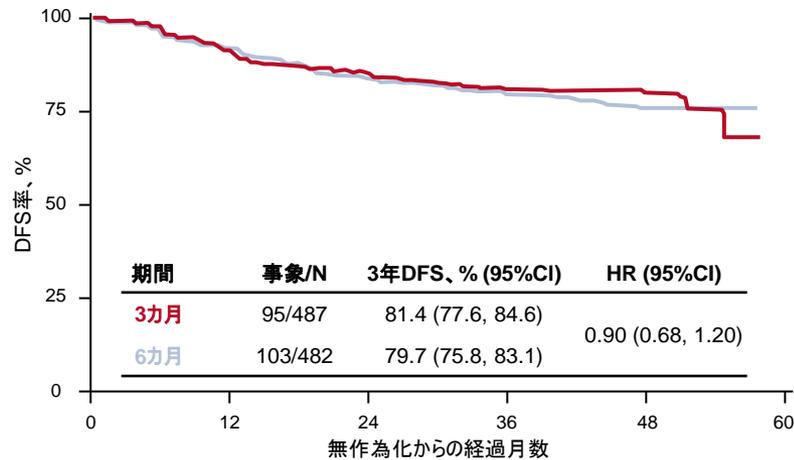
## 主要な結果(続き)

### レジメン別DFS

**mFOLFOX6**  
n=322 (25%)



**CAPOX**  
n=969 (75%)



リスクに晒されていた患者数

163	140	123	95	22	0	487	437	401	283	77	0
159	139	122	83	20	0	482	434	390	285	69	0

## LBA24: ステージIIIの結腸癌に対するオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法における治療期間(3カ月間 対 6カ月間)の有効性: 術後補助化学療法期間の国際評価 (IDEA)の1つである第III相ACHIEVE試験結果 – Yoshino T, et al

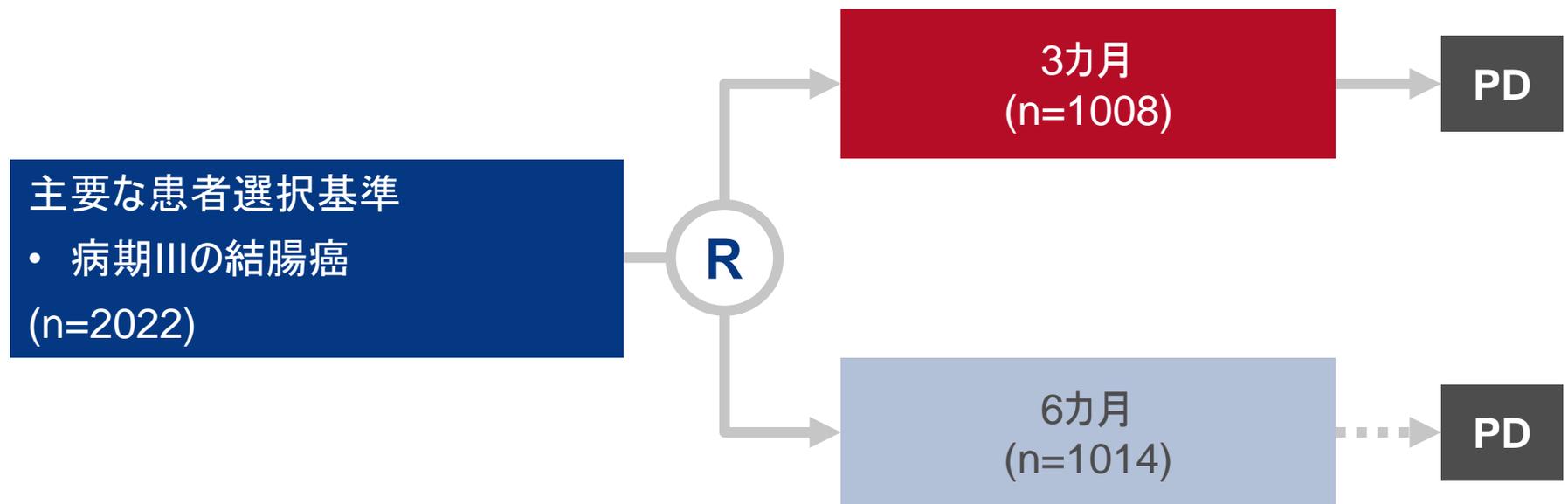
### 結論

- ACHIEVE試験はIDEA collaborationの6試験の1つであり、アジアでは唯一の試験である。
- リスクおよびレジメン別の6カ月間治療を上回る3カ月間治療の相対的利益に関するデータは、その他のIDEA試験と一致していた。
- 低リスクの患者では3カ月間のCAPOX投与による治療で十分であるが、高リスク患者では6カ月間の治療が必要となる可能性がある。

# 4730: ステージIIIの結腸癌患者におけるオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法の治療期間(3カ月間 対 6カ月間): Per-protocol、サブグループおよび長期間にわたり継続する神経障害の結果 – Taieb J, et al

## 試験の目的

- ステージIIIの結腸癌患者において、FOLFOXまたはCAPOX投与による治療期間3カ月および6カ月のDFSを比較すること。



## 主要エンドポイント

- DFS

## 副次的エンドポイント

- 安全性

# 4730: ステージIIIの結腸癌患者におけるオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法の治療期間(3カ月間 対 6カ月間): Per-protocol、サブグループおよび長期間にわたり継続する神経障害の結果 – Taieb J, et al

## 主な結果

DFS	3カ月群, % (95%CI)	6カ月群, % (95%CI)	HR (95%CI)	p値
mITT*集団	72 (69, 75)	76 (73, 78)	1.24 (1.05, 1.46)	0.01
mPP†集団	72 (69, 75)	78 (75, 80)	1.36 (1.14, 1.63)	0.0007
T1-3, N1	80 (76, 83)	83 (79, 85)	1.15 (0.91, 1.47)	-
T4および/またはN2	59 (54, 64)	65 (60, 70)	1.38 (1.10, 1.73)	-
FOLFOX (90%の患者)	72 (69, 75)	76 (73, 78)	1.24 (1.05, 1.46)	-
CAPOX (10%の患者)	72 (63, 80)	71 (60, 79)	0.97 (0.59, 1.59)	-

\*実施した治療; † $\geq 2.5$ カ月 (3カ月群) または  $\geq 5$ カ月 (6カ月群)

## 4730: ステージIIIの結腸癌患者におけるオキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法の治療期間(3カ月間 対 6カ月間): Per-protocol、サブグループおよび長期間にわたり継続する神経障害の結果 – Taieb J, et al

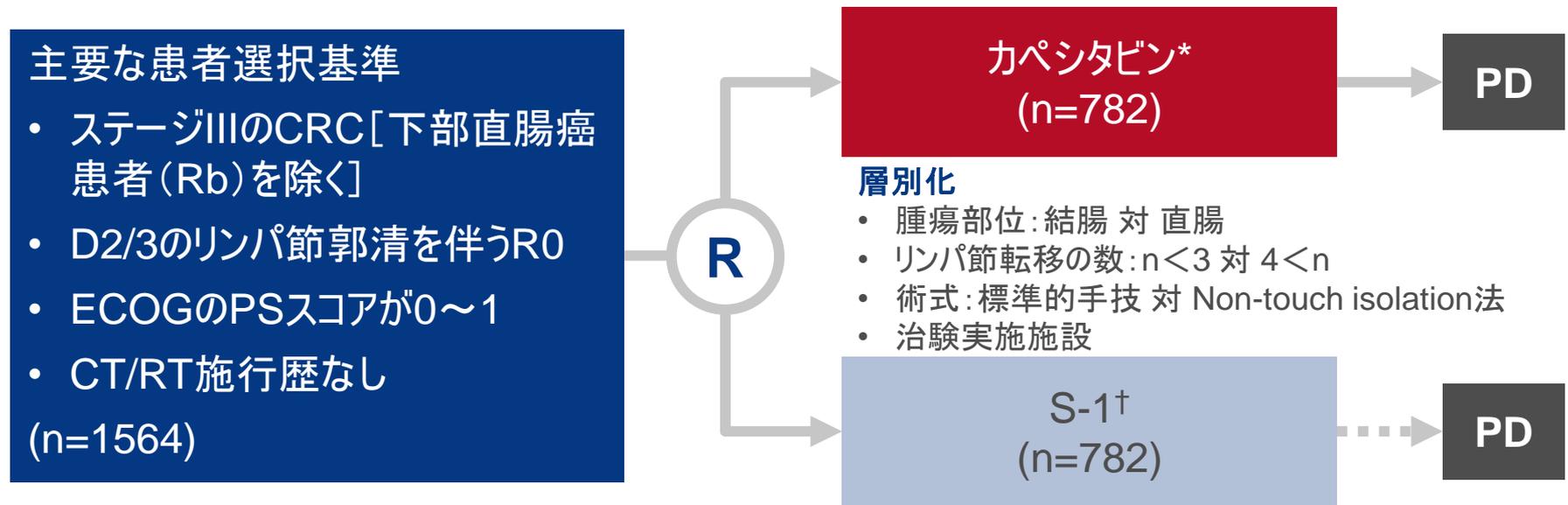
### 結論

- ステージIIIの結腸癌患者では、6カ月間の術後補助化学療法は、3カ月間の術後補助化学療法に対して優越性を示した。
- FOLFOX投与による治療を受けた患者:
  - T4および/またはN2: 6カ月間の術後補助化学療法は3カ月間の術後補助化学療法よりも優れている
    - mFOLFOX6を選択する場合、患者は6カ月間の治療を受ける必要がある。
  - T1-3 N1: 3カ月間の治療と6カ月間の治療では有意差なし。
    - 治療期間は毒性によって調整する必要があり、3カ月間の治療も可能である。
- 患者数が少数のため、CAPOXのデータは限られている。

# 485PD: ステージIIIの結腸癌(CC)患者における術後補助化学療法(S-1 対 カペシタビン)の無作為化第III相試験: 日本臨床腫瘍グループ試験(JCOG0910)の最新結果 – Hamaguchi T, et al

## 試験の目的

- ステージIIIのCRC患者に対する術後補助療法として、DFSの観点から、S-1がカペシタビンに対して優越性を示すかどうかを検討すること。



## 主要エンドポイント

- DFS

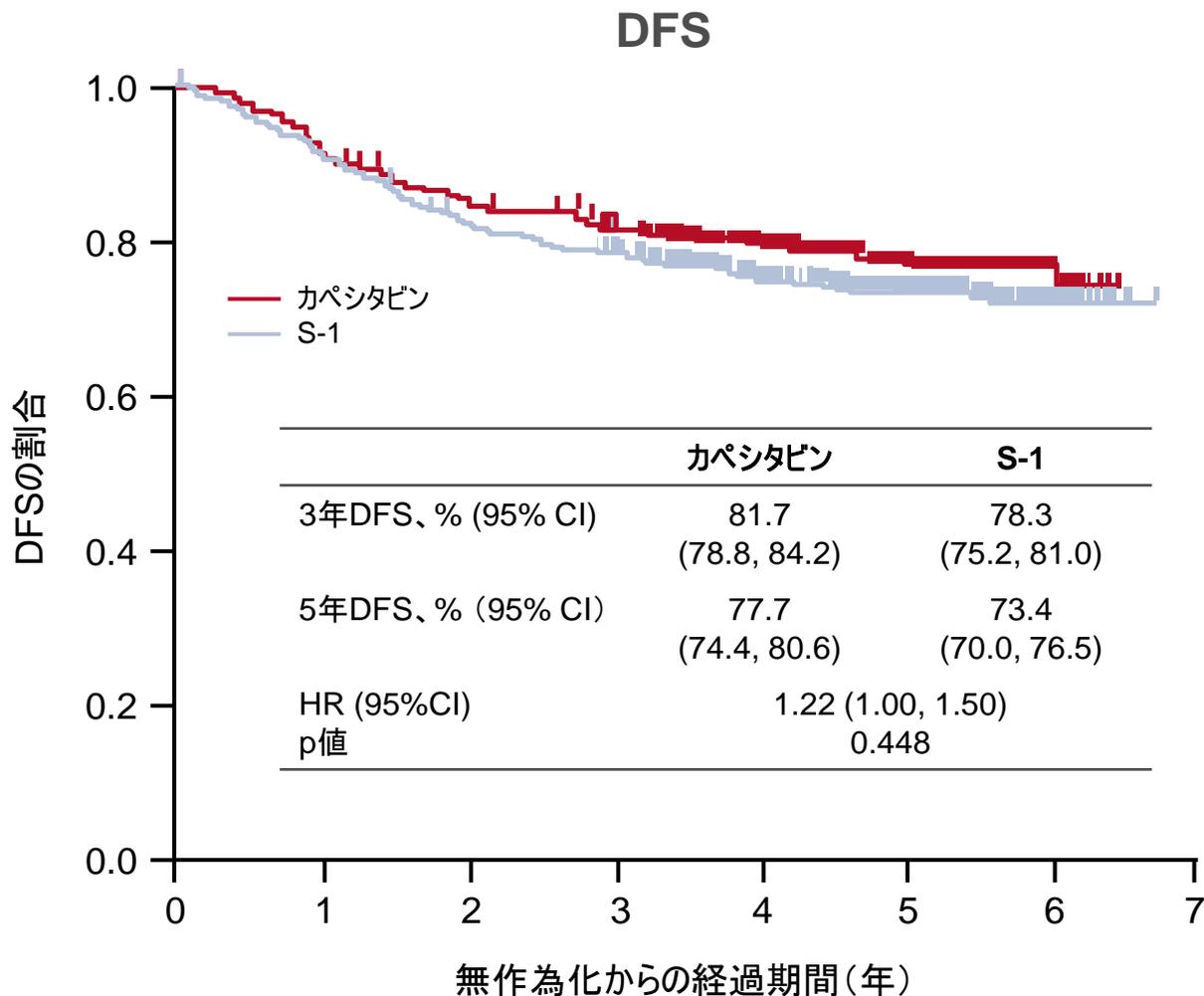
## 副次的エンドポイント

- OS, RFS, 安全性

\*1,250 mg/m<sup>2</sup>, bid, D1-14, q3w;  
†40 mg/m<sup>2</sup>, bid, D1-28, q6w

# 485PD: ステージIIIの結腸癌(CC)患者における術後補助化学療法(S-1 対 カペシタビン)の無作為化第III相試験: 日本臨床腫瘍グループ試験(JCOG0910)の最新結果 – Hamaguchi T, et al

## 主な結果



# 485PD: ステージIIIの結腸癌(CC)患者における術後補助化学療法(S-1 対 カペシタビン)の無作為化第III相試験: 日本臨床腫瘍グループ試験(JCOG0910)の最新結果 – Hamaguchi T, et al

## 主要な結果(続き)

	カペシタビン (n=782)	S1 (n=782)
3年RFS, % (95%CI)	84.6 (81.9, 87.0)	81.5 (78.6, 84.1)
5年RFS, % (95% CI)	81.9 (78.9, 84.6)	78.9 (75.8, 81.6)
HR (95%CI)	1.21 (0.96, 1.53)	
3年OS, % (95%CI)	96.3 (94.7, 97.4)	95.4 (93.6, 96.6)
5年OS, % (95%CI)	92.4 (90.0, 94.2)	90.9 (88.3, 92.9)
HR (95%CI)	1.18 (0.83, 1.68)	

## 結論

- ステージIIIのCRC患者では、DFSの観点から、S-1のカペシタビンに対する非劣性は証明されなかった。
- ステージIIIのCRC患者に対する術後補助療法は、カペシタビンが依然として標準的治療であり、S-1による術後補助療法は考慮すべきでない。

## 480O: オキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法を行うステージIIIの結腸癌でのメチル化形質の予後値 – Gallois C, et al

### 試験の目的

- ステージIIIの結腸癌におけるメチル化形質(CIMP+)およびその予後値ならびにセツキシマブの有効性に関する予測能を評価すること。

### データソース

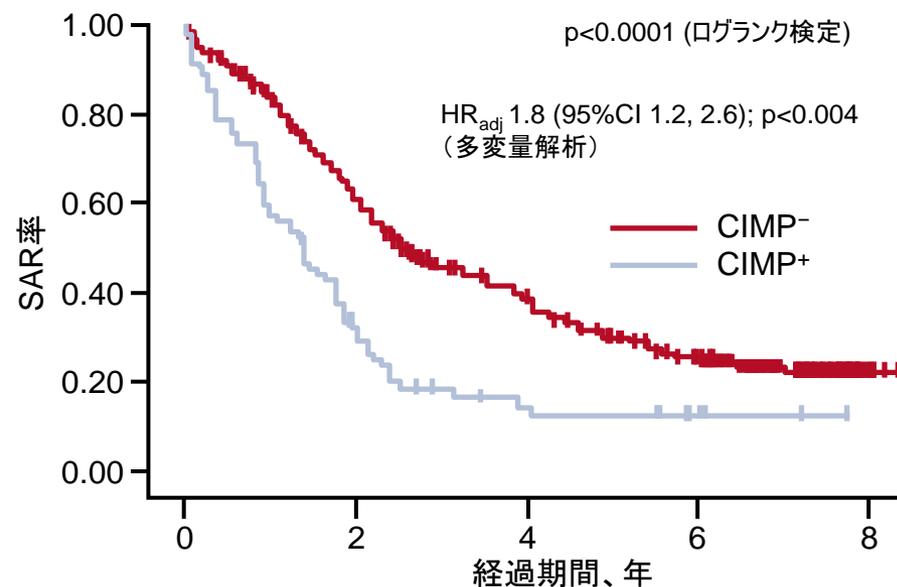
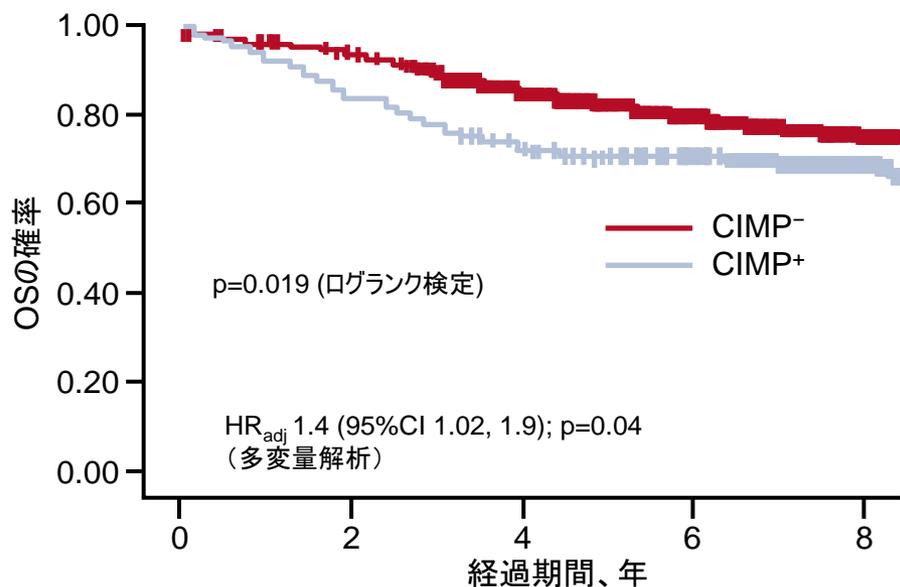
- PETACC-8試験に含まれる患者から採取した腫瘍DNA1,907検体(FFPE)から収集したデータ

### DNAメチル化の解析

- 5種類の遺伝子パネル: *IGF2*, *CACNA1G*, *RUNX3*, *NEUROG1*および*SOCS1*
  - CIMP+ = 5種類の標識遺伝子の内、3種類以上のメチル化
- ステップ1: *IGF2/CACNA1G/NEUROG1*のマルチプレックスPCR
- ステップ2(ステップ1で半数の遺伝子が検出された場合) – *RUNX3*および*SOCS1*の解析

# 480O: オキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法を行うステージIIIの結腸癌でのメチル化形質の予後値 – Gallois C, et al

## 主な結果



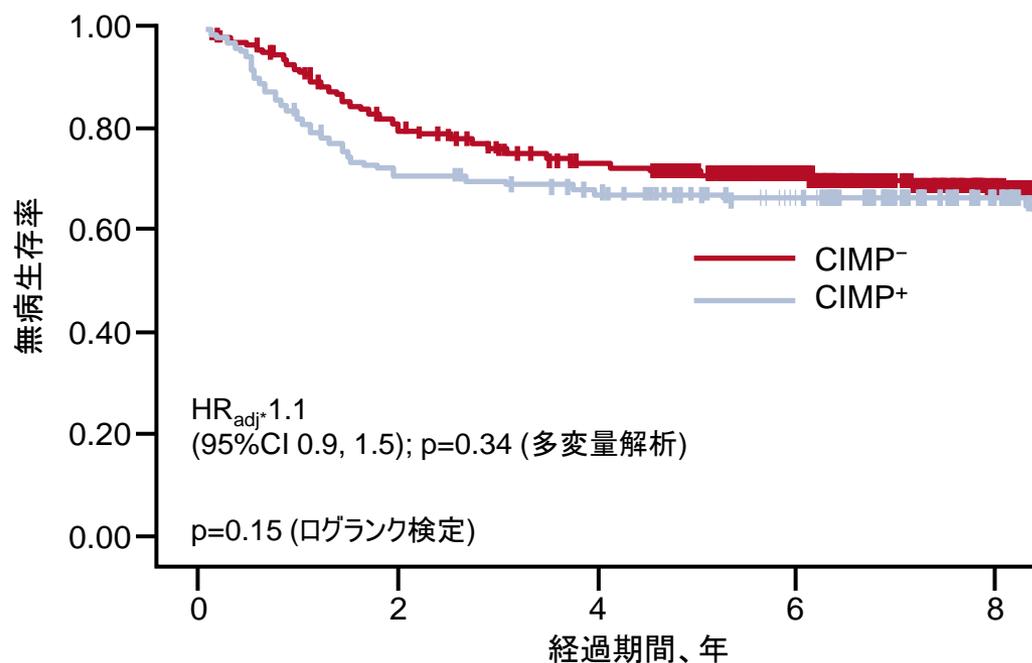
CIMP <sup>-</sup> 対 CIMP <sup>+</sup>		MSS腫瘍 (n=1560)	MSI腫瘍 (n=172)
OS	HR <sub>adj</sub>	1.4	2.8
	95% CI	1.0, 2.0	0.9, 8.2
	p値 (多変量解析)	0.049	0.06
	p値 (ログランク)	<0.0001	0.85
SAR	HR <sub>adj</sub>	2	2.3
	95% CI	1.3, 2.9	0.5, 9.7
	p値 (多変量解析)	<0.001	0.26
	p値 (ログランク)	<0.0001	0.91

SAR: 再発後の生存期間

Gallois C, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 480O

## 480O: オキサリプラチンをベースとした術後補助化学療法を行うステージIIIの結腸癌でのメチル化形質の予後値 – Gallois C, et al

### 主要な結果(続き)



### 結論

- メチル化の解析方法は、速く、解釈も簡便で、効率的かつ信頼できるものである。
- メチル化形質 (CIMP<sup>+</sup>) は予後不良と相関している。これは、ステージIIIの結腸癌におけるSARおよびOSの新たな予後マーカーである可能性がある。

# 481PD: 術後補助療法を受けているステージIII(ステージIIはあてはまらない)の結腸癌患者における病変側性の予後への影響: 患者5234名を対象とした3つの無作為化試験結果に基づくGISCAD解析 – Cascinu S, et al

## 試験の目的

- 3つの大規模RCT\*のデータを使用し、術後補助療法を受けているステージII/IIIの結腸癌患者において、病変の側性が予後へ及ぼす影響を評価すること。

ステージII/III結腸癌患者を対象とした3つのRCT\*からのデータ:

- 5FU 対 対照群 (n=821)
  - 5FU 対 5FU全身化学療法 (n=990)
  - FOLFOX 対 XELOX (n=3513)
- (n=5324)

データは腫瘍の側性に基づいて解析した。†:

- 右側
- 横行
- 左側

## エンドポイント

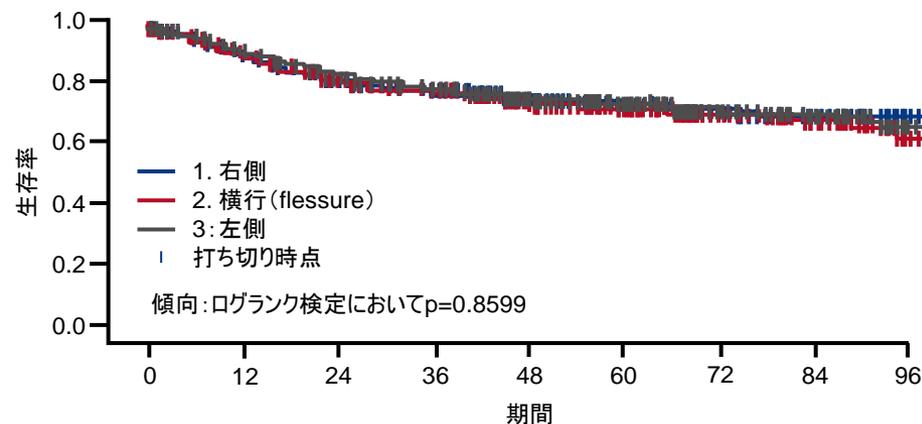
- DFS, 進行後の生存期間 (PPS), OS (全体および各試験ごと)

\*SITAC-1, SMAC and TOSCA; †右側性の場合、盲腸から肝湾曲部。左側性の場合、脾湾曲部から直腸。横行の場合、肝湾曲部から脾湾曲部とした。

# 481PD: 術後補助療法を受けているステージIII(ステージIIはあてはまらない)の結腸癌患者における病変側性の予後への影響: 患者5234名を対象とした3つの無作為化試験結果に基づくGISCAD解析 – Cascinu S, et al

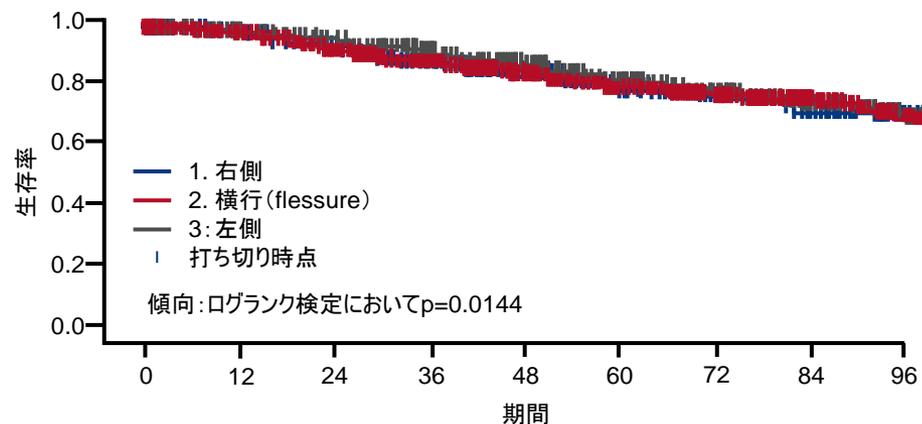
## 主な結果

### DFS(部位別)



1	1573	1340	1182	1027	810	512	285	114	24
2	821	708	616	544	427	294	149	56	12
3	2929	2532	2228	1924	1508	1000	552	248	49

### OS(部位別)

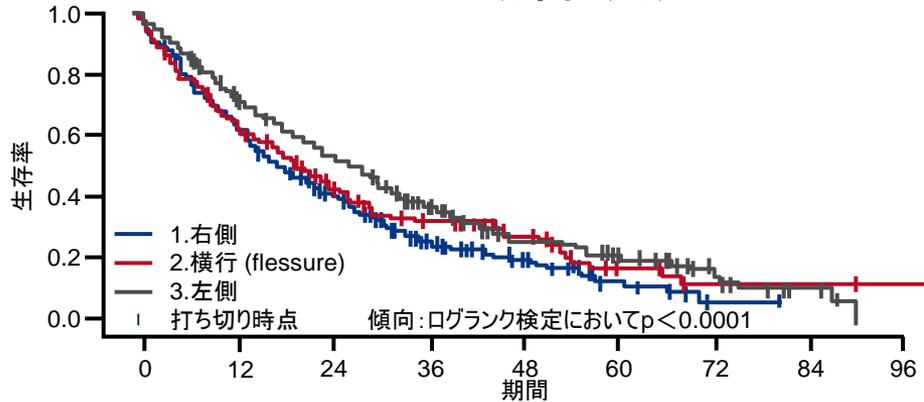


1	1573	1454	1324	1142	876	549	299	119	26
2	822	764	689	607	475	326	164	62	14
3	2929	2709	2513	2216	1718	1129	613	278	53

# 481PD: 術後補助療法を受けているステージIII(ステージIIはあてはまらない)の結腸癌患者における病変側性の予後への影響: 患者5234名を対象とした3つの無作為化試験結果に基づくGISCAD解析 – Cascinu S, et al

## 主要な結果(続き)

### PPS(部位別)



	0	12	24	36	48	60	72	84	96
1	306	177	101	48	26	8	1	0	0
2	165	93	56	37	24	7	2	2	1
3	607	394	259	142	64	33	16	4	0

	DFS	PPS	OS
全グレード	左=右	左>右*	左>右*
ステージIII	左>右*	左>右*	左>右*
ステージII	左<右*	左≧右†	左=右

## 結論

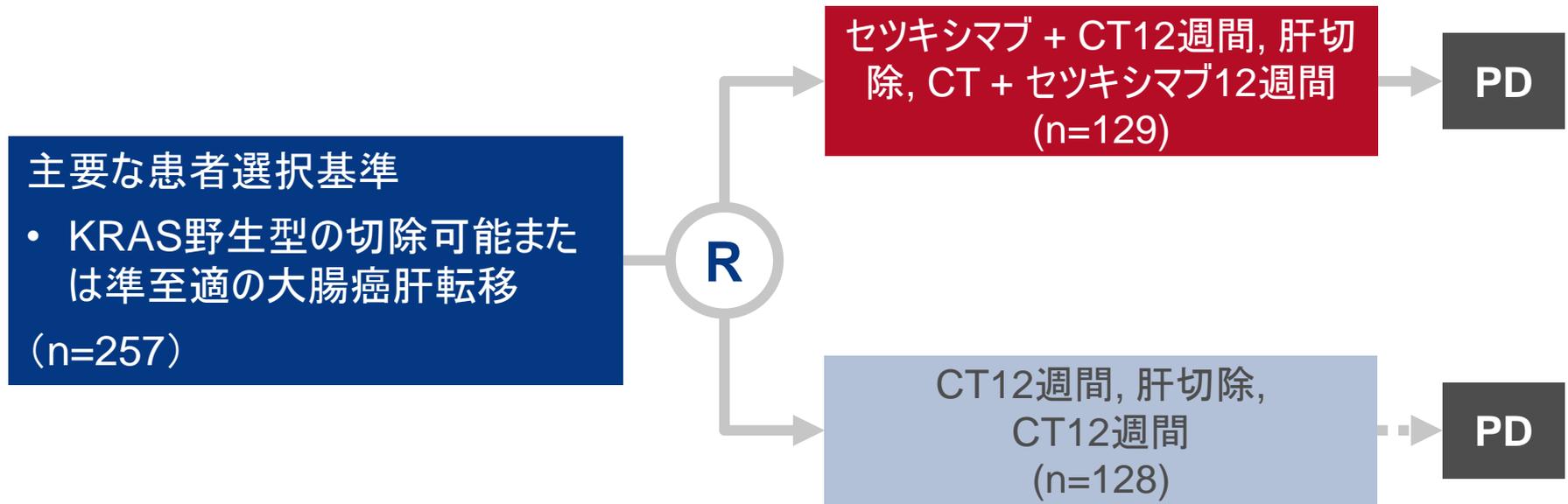
- ステージII/IIIの結腸癌患者において、腫瘍が右側性腫瘍よりも左側性腫瘍の場合に、PPSおよびOSでより大きな改善が見られた。
  - これは、左側性腫瘍ではKRAS/BRAFの変異が少なく、抗EGFR剤によるより多くの治療が可能であることが要因である可能性がある。
- 原発腫瘍側性が横行の場合には、原発腫瘍が右側性または左側性の場合に見られた予後の中間が示された。しかし、臨床的に左側性腫瘍よりも右側性腫瘍により近似していた。

\*統計学的に有意: †利益をもたらす傾向

# 483PD: 切除可能な大腸癌肝転移(CRLM)を有する患者におけるセツキシマブ併用/非併用下での周術期化学療法:新EPOC無作為化比較対照試験における全生存率(OS)の完全解析 – Bridgewater J, et al

## 試験の目的

- 切除可能な大腸癌肝転移を有する患者において、周術期CT+セツキシマブおよび周術期CT単独療法の生存率を比較すること。



## 主要エンドポイント

- PFS

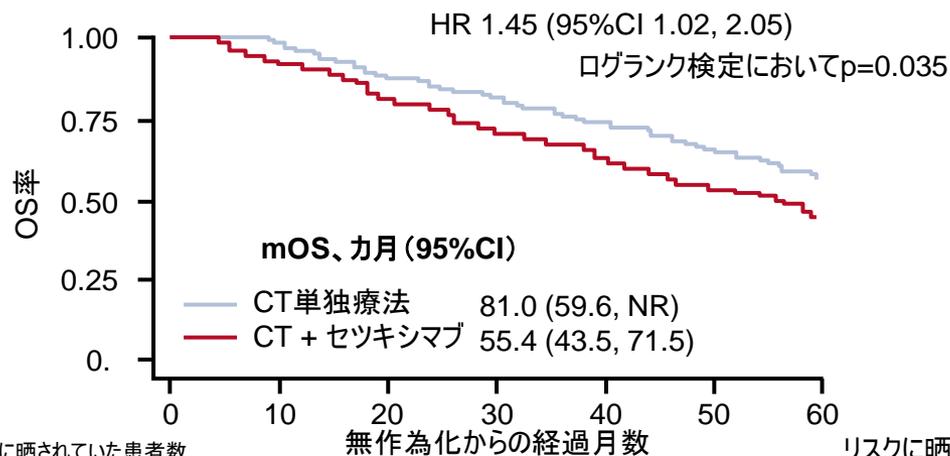
## 副次的エンドポイント

- OS、毒性

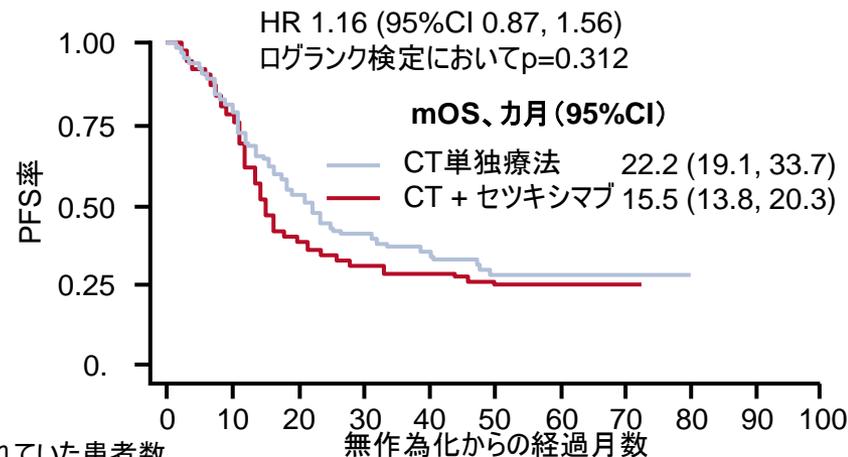
# 483PD: 切除可能な大腸癌肝転移(CRLM)を有する患者におけるセツキシマブ併用/非併用下での周術期化学療法:新EPOC無作為化比較対照試験における全生存率(OS)の完全解析 – Bridgewater J, et al

## 主な結果

### OS



### PFS



リスクに晒されていた患者数	0	10	20	30	40	50	60
CT	128	125	112	104	95	85	55
CT + セツキシマブ	128	117	103	90	80	65	40

リスクに晒されていた患者数	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
CT	126	102	69	50	44	34	20	6	1	0	0
CT + セツキシマブ	127	98	52	40	36	30	14	2	0	0	0

### 進行後生存期間

### CT + セツキシマブ

### CT単独療法

中央値、カ月間(95%CI)

23.5 (15.9, 22.1)

35.4 (25.0, 44.8)

HR (95%CI)、P値

1.60 (1.10, 2.33); 0.014

# 483PD: 切除可能な大腸癌肝転移(CRLM)を有する患者におけるセツキシマブ併用/非併用下での周術期化学療法:新EPOC無作為化比較対照試験における全生存率(OS)の完全解析 – Bridgewater J, et al

## 主要な結果(続き)

OS、ヵ月間 (95%CI)	CT + セツキシマブ	CT単独療法
<b>OS(予後マーカーの有無別)*</b>		
なし	45.8 (28.2, 71.5)	NR (78.9, NR)
あり	58.3 (45.0, NR)	59.2 (44.4, NR)
<b>OS(術前奏効)</b>		
CR/PR	60.7 (48.0, NR)	81.1 (65.7, NR)
SD/PD	34.5 (19.4, 58.2)	79.9 (50.2, NR)

## 結論

- 切除可能な大腸癌肝転移を有する患者のOSおよびPFSは、周術期CT単独療法に比べ、周術期CT+セツキシマブでより短かった。
- これらの改善は、従来から良好な予後特性を有する患者において主に見られた。
- OSは、CTが奏効した(RECIST基準に基づく)患者であっても、奏効が見られなかった患者と比べ、改善が見られなかった。このことから、全身療法から得られる利益が、放射線学的に評価可能な病変の縮小ではなく、微小転移病変の除去であったことが示唆される。

\*転移: ≥4、原発腫瘍: N2, 低分化型

# LBA26: 肝転移を有する大腸癌患者における第一選択治療としての選択的内部放射線療法(SIRT)に関する無作為化前向き試験(FOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル試験):RAS変異および腫瘍部位に関する解析 – Wasan H, et al

## 試験の目的

- 3つのRCT\*のデータを活用し、第一選択治療としてCT ± SIRTの治療を受けているCRLM患者においてKRASの変異状態および原発腫瘍部位がOSに及ぼす影響を評価すること。

## 主要な患者選択基準

- 肝転移を伴うmCRC; 切除または摘出不能
- 第一選択治療として全身CTに適格
- WHO PSスコア 0~1
- 原発腫瘍がその場にとどまっている および/または限定された肝外転移 (n=1103)



## 主要エンドポイント

- OS

## 副次的エンドポイント

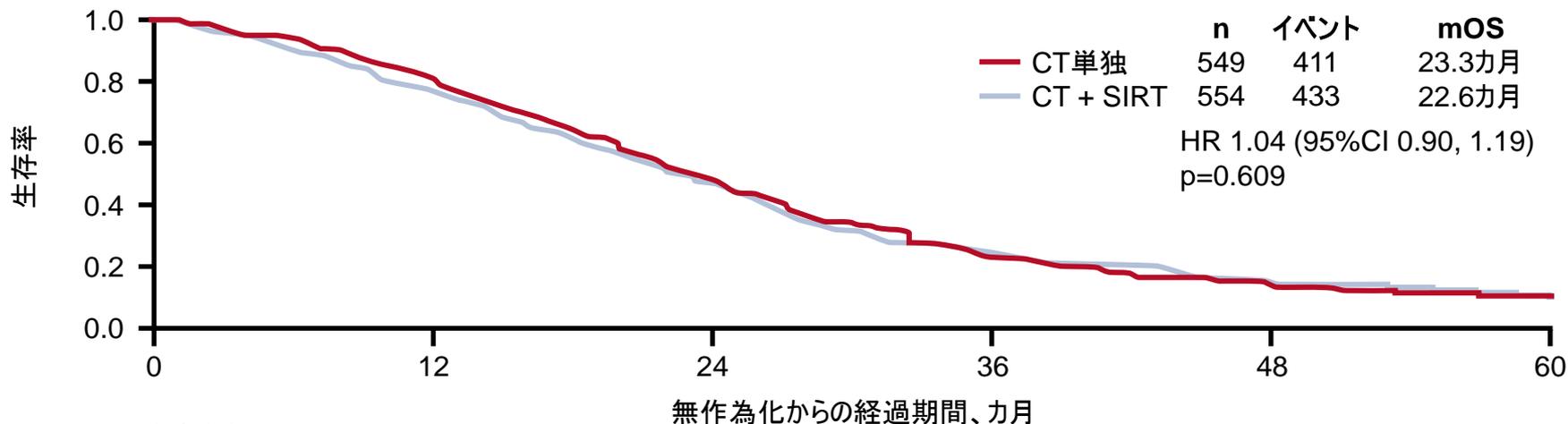
- ORR, PFS, 肝臓PFS, 安全性

\*FOXFIRE, SIRFLOXおよびFOXFIREグローバル試験; †mFOLFOX6 またはOxMdG ± ベバシズマブまたはセツキシマブ(治験医師の裁量による); ‡サイクル1または2でCT併用下でのSIRT単回治療

# LBA26: 肝転移を有する大腸癌患者における第一選択治療としての選択的内部放射線療法(SIRT)に関する無作為化前向き試験(FOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル試験): RAS変異および腫瘍部位に関する解析 – Wasan H, et al

## 主な結果

### OS



リスクに晒されていた患者数	無作為化からの経過期間、力月				
CT単独 549	419	242	88	33	12
CT + SIRT 554	417	247	91	35	17

### 試験

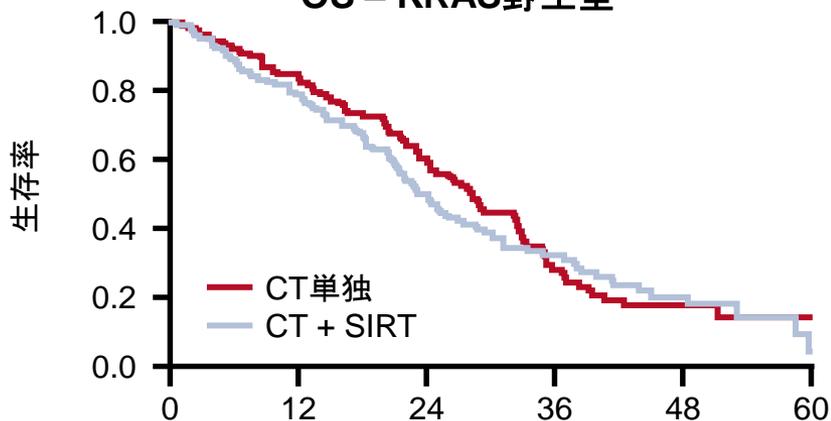
試験	HR (95%CI)	重み, %
FOXFIRE	1.04 (0.83, 1.31)	35.18
SIRFLOX	1.06 (0.87, 1.28)	50.20
FOXFIRE-グローバル	0.95 (0.67, 1.36)	14.62
全体 (I-squared=0.0%, p=0.880)	1.04 (0.90, 1.19)	100.00

CT + SIRTの方がリスクが小      CT単独の方がリスクが小

# LBA26: 肝転移を有する大腸癌患者における第一選択治療としての選択的内部放射線療法(SIRT)に関する無作為化前向き試験(FOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル試験):RAS変異および腫瘍部位に関する解析 – Wasan H, et al

## 主要な結果(続き)

OS – KRAS野生型

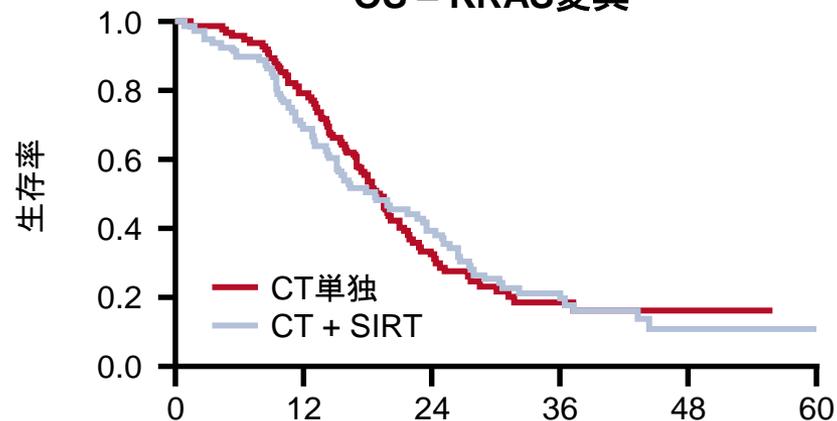


無作為化からの経過期間、カ月

リスクに晒されていた患者数

	0	12	24	36	48	60
CT単独	142	112	76	24	7	1
CT + SIRT	137	106	65	29	10	1

OS – KRAS変異



無作為化からの経過期間、カ月

リスクに晒されていた患者数

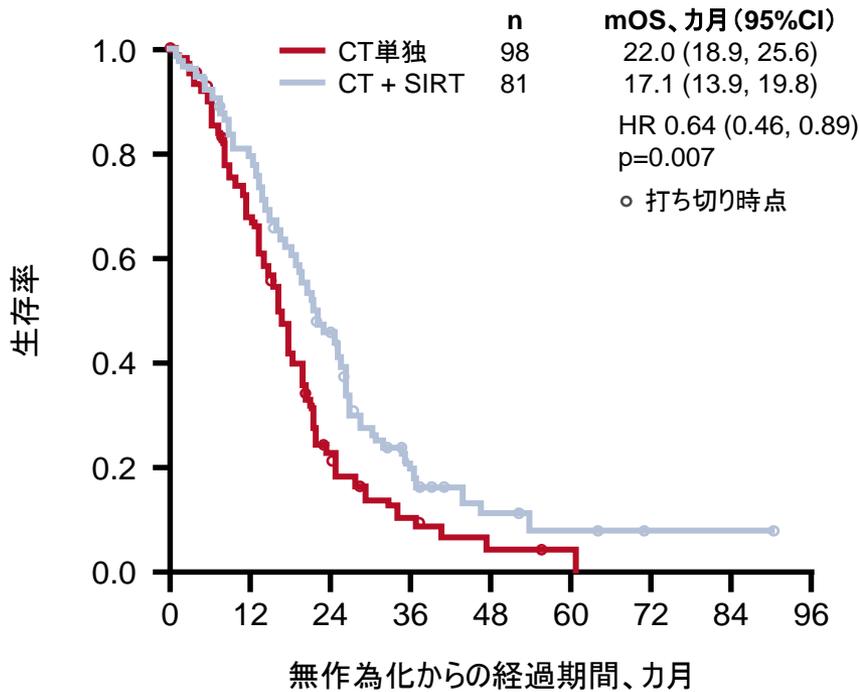
	0	12	24	36	48	60
CT単独	100	75	29	10	4	0
CT + SIRT	82	56	32	12	3	1

	KRAS WT		KRAS変異		KRAS変異の有無不明	
	CT (n=142)	CT + SIRT (n=137)	CT (n=100)	CT + SIRT (n=82)	CT (n=307)	CT + SIRT (n=335)
mOS (95%CI)	28.3 (24.3, 32.5)	24.2 (21.0, 27.5)	19.1 (16.9, 21.3)	18.7 (14.4, 23.4)	23.1 (21.0, 25.0)	22.6 (20.2, 25.1)

# LBA26: 肝転移を有する大腸癌患者における第一選択治療としての選択的内部放射線療法(SIRT)に関する無作為化前向き試験(FOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル試験):RAS変異および腫瘍部位に関する解析 – Wasan H, et al

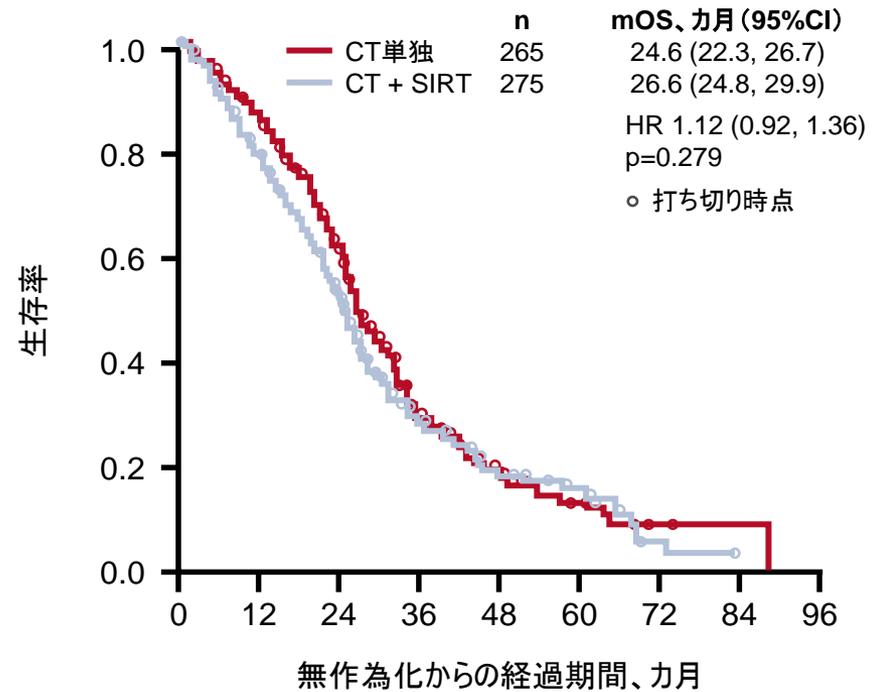
## 主要な結果(続き)

### OS\* – 右側性原発腫瘍



リスクに晒されていた患者数	0	12	24	36	48	60	72	84	96
CT単独	80	50	15	6	2	1	0		
CT + SIRT	98	78	43	14	5	3	1	1	0

### OS\* – 左側性原発腫瘍



リスクに晒されていた患者数	0	12	24	36	48	60	72	84	96
CT単独	275	222	150	54	22	7	2	1	0
CT + SIRT	265	199	130	47	20	12	2	0	

# LBA26: 肝転移を有する大腸癌患者における第一選択治療としての選択的内部放射線療法(SIRT)に関する無作為化前向き試験(FOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル試験): RAS変異および腫瘍部位に関する解析 – Wasan H, et al

## 主要な結果(続き)

グレード3以上のAE、%	CT	CT + SIRT	p値
全てのAE	66.5	74.0	0.009
血液学的	28.9	45.6	-
好中球減少症	24.2	36.7	-

## 結論

- KRAS変異の有無に関わらず、第一選択治療としてのCTにSIRTを追加で行っても、CT単独療法に比べ、CRLM患者のOSは改善しなかった。
- しかし、SIRTの施行により有意に高い腫瘍縮小率が達成された。
- 第一選択治療としてのCTにSIRTを追加することは、CT単独療法に比べ、右側性原発腫瘍を有する患者において有意なOSの改善と相関していたが、同様の傾向は左側性原発腫瘍を有する患者では見られなかった。
  - これらのデータから、KRAS変異の有無ではなく、原発腫瘍部位によってSIRTによる潜在的な治療への影響を予測でき得ることが示唆される。
  - この解析結果は、SIRTを実施する患者選択への側性に基づいたアプローチをサポートする可能性がある。

# 367PD: マイクロサテライト安定性(MSS)のmCRC患者に対するCEA-CD3 T細胞二重特異性抗体+アテゾリズマブにおいて、早期FDG-PETでの反応は、用量および臨床的有効性と相関する – Sandoval F, et al

## 試験の目的

- マイクロサテライト安定性(MSS)のmCRC患者において、FDG-PET検査を使用し、アテゾリズマブ併用下でのCEA-TCB\*の早期薬力学的反応を検証すること。

## 主要な患者選択基準

- CEA+固形腫瘍を有するmCRC
- 生検が可能な1つ以上の腫瘍病変
- PDまたは標準CTに不耐
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=25)

CEA-TCB  
5–300 mg、IV、qw +  
アテゾリズマブ1200 mg、  
q3w

PD

## 主要エンドポイント

- 安全性/忍容性

## 副次的エンドポイント

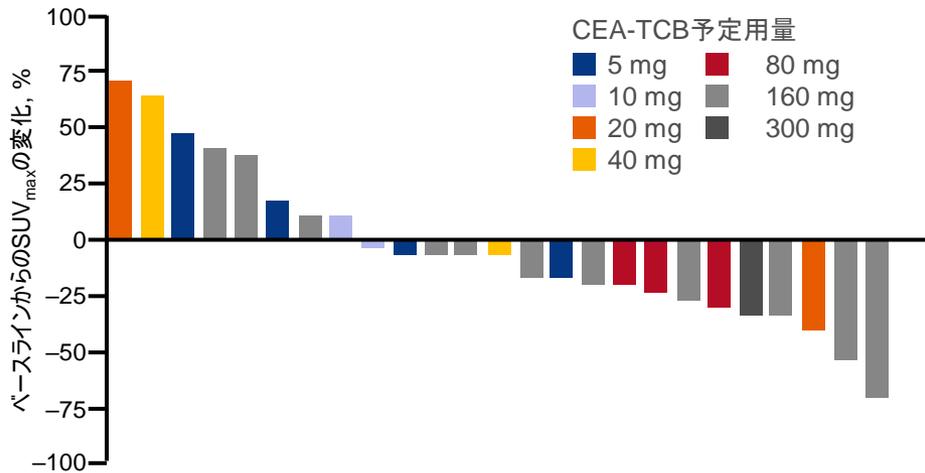
- 抗腫瘍活性、ORR, DoR, DCR, PFS, 薬物動態

\*腫瘍細胞のCEAおよびT細胞のCD3を標的とした新規のT細胞二重特異性抗体

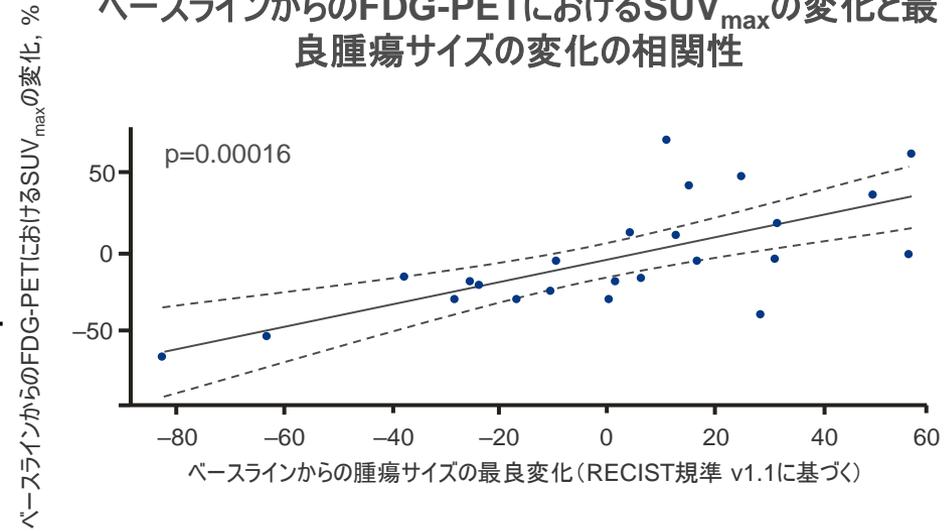
# 367PD: マイクロサテライト安定性(MSS)のmCRC患者に対するCEA-CD3 T細胞二重特異性抗体+アテゾリズマブにおいて、早期FDG-PETでの反応は、用量および臨床的有効性と相関する – Sandoval F, et al

## 主な結果

ベースラインからのFDG-PETにおけるSUV<sub>max</sub>の変化(CEA-TCBの用量別)



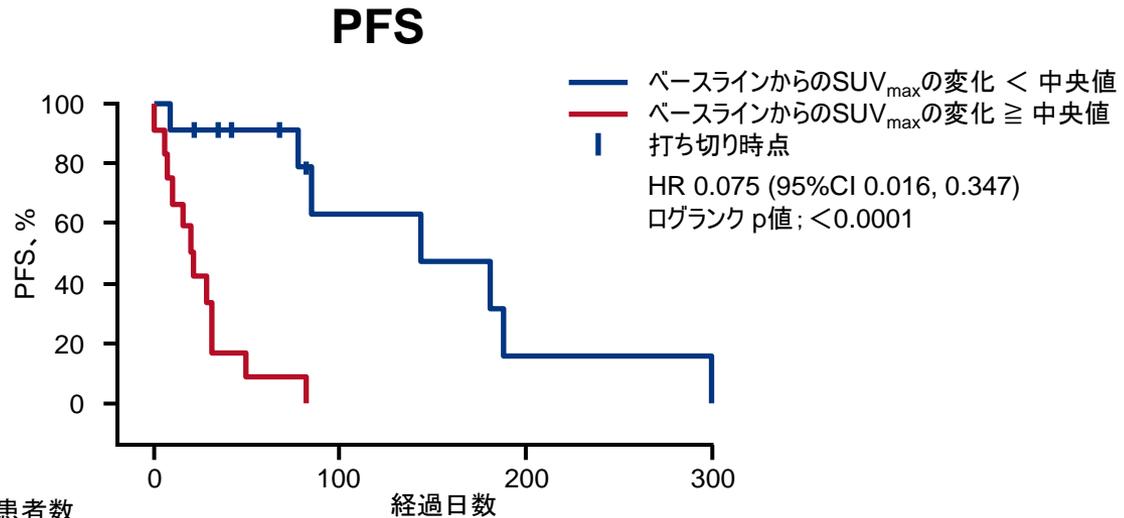
ベースラインからのFDG-PETにおけるSUV<sub>max</sub>の変化と最良腫瘍サイズの変化の相関性



FDG-PETでの反応	全患者 (n=25)	CEA-TCB (<80 mg、qw) による治療を受けた患者 (n=10)	CEA-TCB (≥80 mg、qw) による治療を受けた患者 (n=15)
PD	15	9	6
PR	9	1	8
SD	1	-	1

# 367PD: マイクロサテライト安定性(MSS)のmCRC患者に対するCEA-CD3 T細胞二重特異性抗体+アテゾリズマブにおいて、早期FDG-PETでの反応は、用量および臨床的有効性と相関する – Sandoval F, et al

## 主要な結果(続き)



## 結論

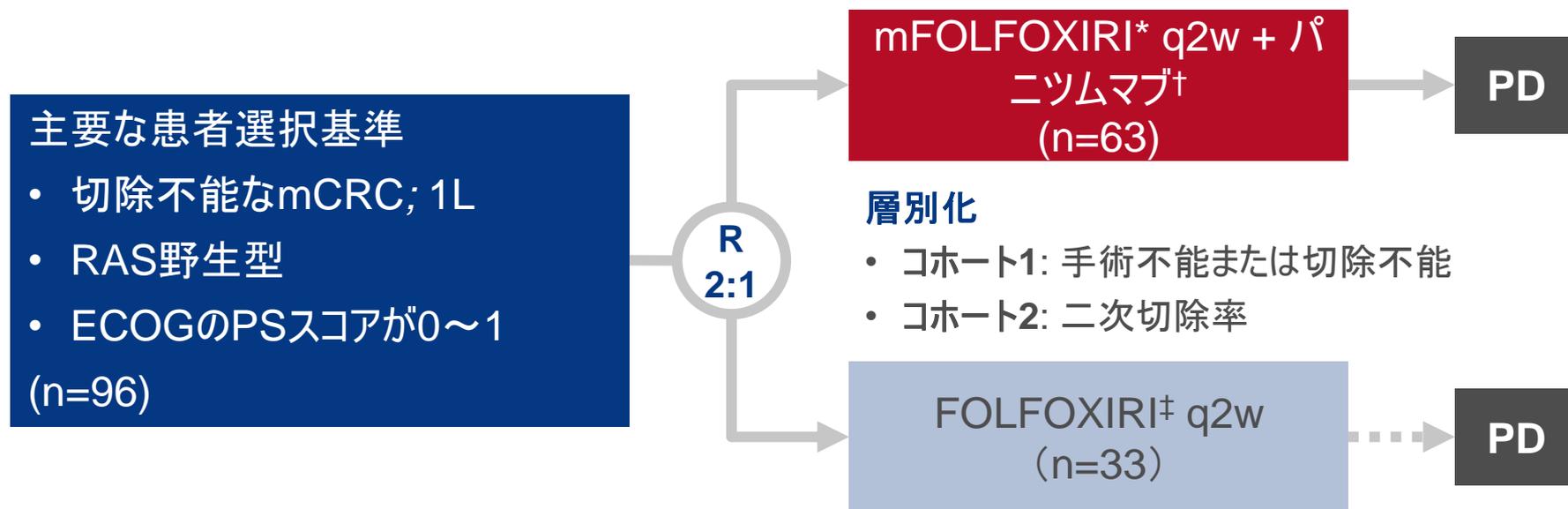
- MSSのmCRC患者において、CEA-TCB+アテゾリズマブによる治療後のSUV<sub>max</sub>の減少は、CEA-TCBの用量の増加と相関していた。
- SUV<sub>max</sub>の減少は、腫瘍縮小およびPFSの改善と相関していると考えられた。
- FDG-PETにおける治療中の早期変化は、治療の有効性に関連する薬力学的バイオマーカーの役割を持つ可能性があり、適切な用量選択に導く可能性を持っている。

# 4750: RAS野生型mCRC患者における第一選択治療としてのmFOLFOXIRI + パニツムマブ 対 FOLFOXIRI: 無作為化第Ⅱ相試験 (AIO-KRK-0109/VOLFI試験)

– Geissler M, et al

## 試験の目的

- RAS野生型のmCRC患者における第一選択治療として、mFOLFOXIRI + パニツムマブの有効性および安全性をFOLFOXIRI単独療法と比較すること。



## 主要エンドポイント

- ORR

\*IRI 150 mg/m<sup>2</sup>, オキサリプラチン85 mg/m<sup>2</sup> + LV 200 mg/m<sup>2</sup> + 5FU 3000 mg/m<sup>2</sup>, CIV; †6 mg/kg, q2w; ‡オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> + IRI 165 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 3200mg/m<sup>2</sup> 48時間持続静注, LV 200 mg/m<sup>2</sup>

## 副次的エンドポイント

- 二次切除率、再発までの期間、PFS、OS; 病理学的奏効、毒性、QoL

# 4750: RAS野生型mCRC患者における第一選択治療としてのmFOLFOXIRI + パニツムマブ 対 FOLFOXIRI: 無作為化第Ⅱ相試験 (AIO-KRK-0109/VOLFI試験)

– Geissler M, et al

## 主な結果

	mFOLFOXIRI + パニツムマブ	FOLFOXIRI
<b>ORR, % (95%CI)</b>	85.7 (74.6, 93.3)	60.6 (42.1, 77.1)
OR (95% CI); p値	3.90 (1.44, 10.52); 0.0096	
<b>ORR、左側性, %</b>	90.6	68.0
OR (95% CI); p値	4.518 (1.29, 15.71); 0.0210	
<b>ORR、右側性</b>	60.0	37.5
OR (95% CI); p値	2.500 (0.37, 16.88); 0.6372	
<b>ORR、スーパー野生型*, %</b>	86.0	64.7
OR (95% CI); p値	3.364 (0.90, 12.54); 0.0806	
<b>ORR、BRAF変異, %</b>	71.4	22.2
OR (95% CI); p値	8.750 (0.9, 84.80) 0.1262	
<b>mPFS, カ月 (95%CI)</b>	10.5 (8.7, 12.5)	10.8 (8.7, 11.5)
HR (95%CI)、P値	1.107 (0.69, 1.75); 0.6634	

\*RAS + 全BRAF

# 4750: RAS野生型mCRC患者における第一選択治療としてのmFOLFOXIRI + パニツムマブ 対 FOLFOXIRI: 無作為化第Ⅱ相試験 (AIO-KRK-0109/VOLFI試験)

– Geissler M, et al

## 主要な結果(続き)

患者のSAE, n (%)	mFOLFOXIRI + パニツムマブ	FOLFOXIRI	p値
治療関連SAE (≥1件)	26 (40.6)	6 (18.2)	0.0393
グレード3~5の治療関連SAE (≥1件)	21 (32.8)	4 (12.1)	0.0297
グレード3~5の血液学的AE	1 (1.6)	2 (6.1)	0.2662
グレード3~5のGI系のAE	16 (25)	1 (3)	0.0093

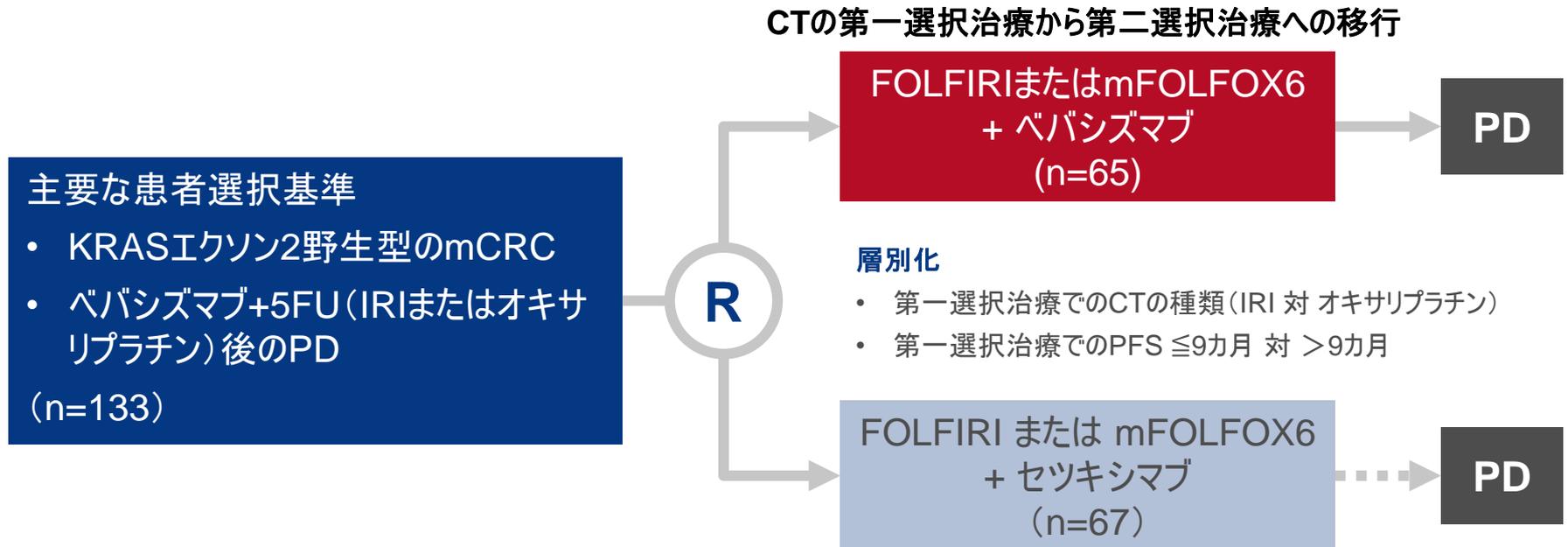
## 結論

- RAS野生型のmCRC患者では、FOLFOXIRIに比べ、mFOLFOXIRI + パニツムマブによる第一選択治療でORRの有意な改善が達成された。
- 高い奏効率は、mFOLFOXIRI + パニツムマブの治療対象の、原発腫瘍が左側性/右側性、BRAF変異を有するmCRCで観察された。
- PFSに治療群間差は見られなかった。
- mFOLFOXIRI + パニツムマブによる治療では関連する血液学的およびGI毒性が発生した。管理可能であったが、mFOLFOXIRI + パニツムマブによる治療は、ECOGのPSスコアが0~1のみの患者に推奨される。

# 4770: KRAS野生型(WT)のmCRC患者におけるベバシズマブ+化学療法でのPD後のベバシズマブ(Bev)またはセツキシマブ(Cet)+化学療法:フランスでの無作為化多施設共同第II相試験(PRODIGE18試験)の最終解析 – Bennouna J, et al

## 試験の目的

- KRAS野生型のmCRC患者において、BEV + 5FUの治療でPDが認められた後にベバシズマブ+CTまたはセツキシマブ+CTによる治療を行った場合の4カ月時点でのPFSを評価すること。



## 主要エンドポイント

- 4カ月PFS率

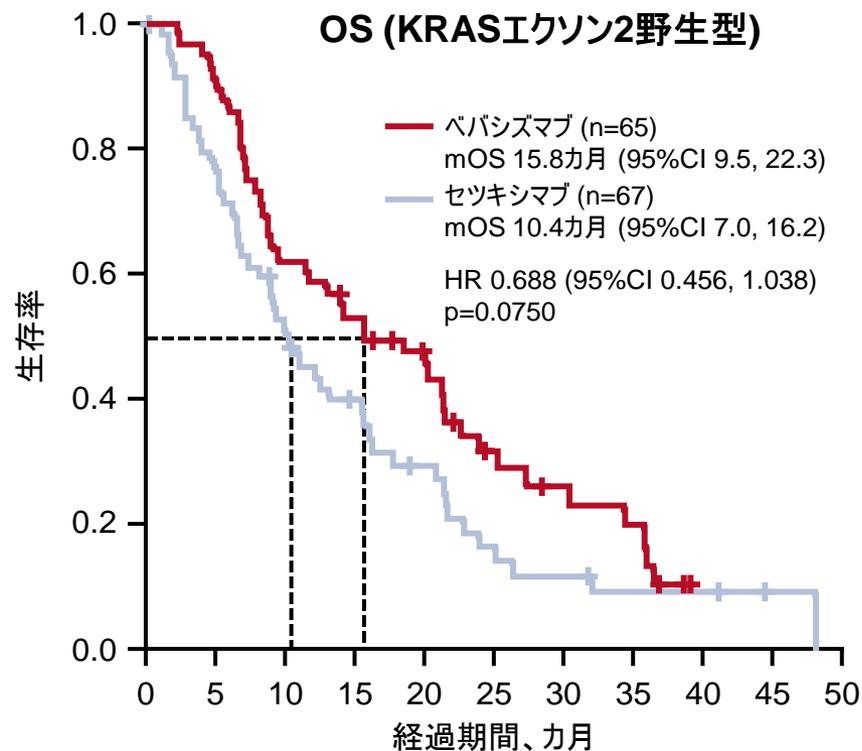
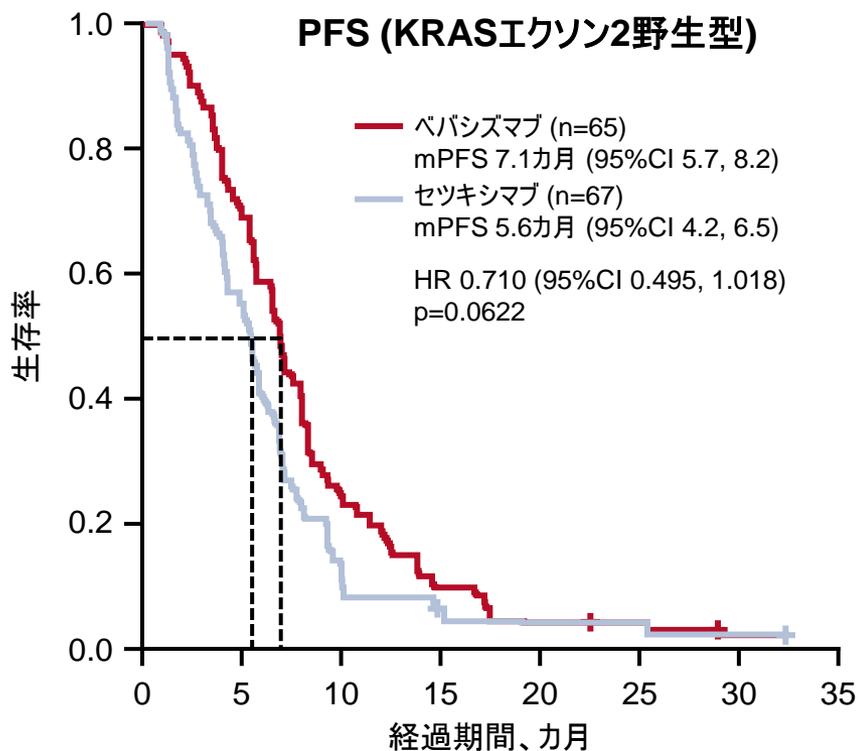
## 副次的エンドポイント

- ORR、OS、PFS、第一選択治療開始からのOS、安全性、QoL

# 4770: KRAS野生型 (WT)のmCRC患者におけるベバシズマブ+化学療法でのPD後のベバシズマブ (Bev) またはセツキシマブ (Cet)+化学療法: フランスでの無作為化多施設共同第II相試験 (PRODIGE18試験)の最終解析 – Bennouna J, et al

## 主な結果

4か月PFS率、% (95%CI)	ベバシズマブ + CT	セツキシマブ + CT
KRASエクソン2野生型	80.3 (68.0, 88.3)	66.6 (53.6, 76.8)
KRAS野生型 + NRASエクソン2,3,4	88.8 (71.2, 94.3)	65.7 (48.5, 78.5)
KRAS野生型 + NRASエクソン2,3,4 + BRAF野生型	90.9 (74.4, 97.0)	68.6 (50.5, 81.2)



# 4770: KRAS野生型(WT)のmCRC患者におけるベバシズマブ+化学療法でのPD後のベバシズマブ(Bev)またはセツキシマブ(Cet)+化学療法:フランスでの無作為化多施設共同第II相試験(PRODIGE18試験)の最終解析 – Bennouna J, et al

## 主要な結果(続き)

患者の60%以上に発生したAE、%	ベバシズマブ + CT		セツキシマブ + CT	
	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
貧血	66.1	4.6	68.6	13.4
好中球減少症	61.5	18.4	52.2	14.9
血小板減少症	61.5	18.4	52.2	14.9
疲労	83.1	10.8	74.6	10.4
下痢	64.6	7.7	37.3	8.9
皮膚障害	38.4	-	85.1	19.4

## 結論

- PRODIGE18試験では、FIRE-3, SPIRITTおよびCOMETS試験のサブグループ解析で示された結果に沿った有効性に関するデータ示された。
- これらの試験から得た結果により、抗EGFR抗体のみによる治療はベバシズマブによる治療後の第二選択治療において中程度の活性を示すことが示された。
- FIRE-3試験のデータから、抗EGFR抗体+CTは、ベバシズマブ+CTへの移行においてPDが確認された後の治療として、最初の選択肢となり得ることが示唆される。
- 抗EGFR抗体、パニツムマブまたはセツキシマブは、ベバシズマブが第一選択治療で使用されている場合、TMLストラテジーに基づいて、初回進行、ベバシズマブ後の第三治療選択として考慮すべきであることを示すエビデンスが増加している。

# 484PD: ニボルマブ(NIVO) + イピリムマブ(IPI)による治療下のDNAミスマッチ修復機構欠損(dMMR)/マイクロサテライトの高い不安定性(MSI-H)を有するmCRC患者における、臨床活性に関連した腫瘍PD-L1発現およびバイオマーカーの解析: CheckMate142試験 – André T, et al

## 試験の目的

- ニボルマブ+イピリムマブによる治療下のdMMR/MSI-Hを有するmCRC患者において、PD-L1発現およびバイオマーカーを評価すること。

### 主要な患者選択基準

- 組織学的検査で確定された転移性/再発性CRC
- dMMR/MSI-H
- 1ライン以上の治療歴  
(n=158)

\*ニボルマブ 3 mg/kg  
+ イピリムマブ 1 mg/kg  
(n=84)

PD

### 主要エンドポイント

- ORR(治験医師の評価)

### 副次的エンドポイント

- ORR(盲検化された独立中央レビュー), PFS, OS, 安全性

\*ニボルマブ + イピリムマブ、q3w × 4回投与、その後ニボルマブ、q2w

André T, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 848PD

# 484PD: ニボルマブ(NIVO) + イピリムマブ(IPI)による治療下のDNAミスマッチ修復機構欠損(dMMR)/マイクロサテライトの高い不安定性(MSI-H)を有するmCRC患者における、臨床活性に関連した腫瘍PD-L1発現およびバイオマーカーの解析: CheckMate142試験 – André T, et al

## 主な結果

患者, n (%) [95%CI]	ニボルマブ + イピリムマブ (n=84)	
	ORR	DCR
<b>腫瘍PD-L1発現</b>		
≥1% (n=16)	9 (56) [29.9, 80.3]	12 (75) [47.6, 92.7]
<1% (n=50)	27 (54) [39.3, 68.2]	39 (78) [64.0, 88.5]
不明 (n=18)	10 (56) [30.8, 78.5]	15 (83) [58.6, 96.4]
<b>変異の状態</b>		
<i>BRAF</i> 変異 (n=21)	10 (48) [25.7, 70.2]	16 (76) [52.8, 91.8]
<i>KRAS</i> 変異 (n=30)	19 (63) [43.9, 80.1]	26 (87) [69.3, 96.3]
<i>BRAF/KRAS</i> 野生型 (n=22)	13 (59) [36.4, 79.3]	17 (77) [54.6, 92.2]
不明 (n=11)	4 (36) [10.9, 69.2]	7 (64) [30.8, 89.1]
<b>リンチ症候群の既往歴</b>		
あり (n=27)	20 (74) [53.7, 88.9]	22 (81) [61.9, 93.7]
なし (n=25)	12 (48) [27.8, 68.7]	19 (76) [54.9, 90.6]
不明 (n=32)	14 (44) [26.4, 62.3]	25 (78) [60.0, 90.7]

# 484PD: ニボルマブ(NIVO) + イピリムマブ(IPI)による治療下のDNAミスマッチ修復機構欠損(dMMR)/マイクロサテライトの高い不安定性(MSI-H)を有するmCRC患者における、臨床活性に関連した腫瘍PD-L1発現およびバイオマーカーの解析: CheckMate142試験 – André T, et al

## 主要な結果(続き)

患者の15%以上で報告された TRAE, n (%)	ニボルマブ + イピリムマブ (n=84)	
	全てのグレード	グレード3~4
下痢	20 (24)	1 (1)
疲労	14 (17)	1 (1)
ALT上昇	14 (17)	8 (10)
発熱	13 (15)	0
掻痒	13 (15)	2 (2)

## 結論

- dMMR/MSI-Hを有するmCRC患者において、ニボルマブ + イピリムマブは評価したすべてのバイオマーカー群を通して臨床反応が示された。これは、腫瘍のPD-L1発現、BRAFまたはKRASの変異、リンチ症候群の既往歴の有無を問わなかった。
- ニボルマブ + イピリムマブは管理可能な安全性プロファイルを示した。
- これらの結果は、ニボルマブをベースとした治療に反応し得る患者の特定においてdMMR/MSI-H状態の使用を支持するものである。

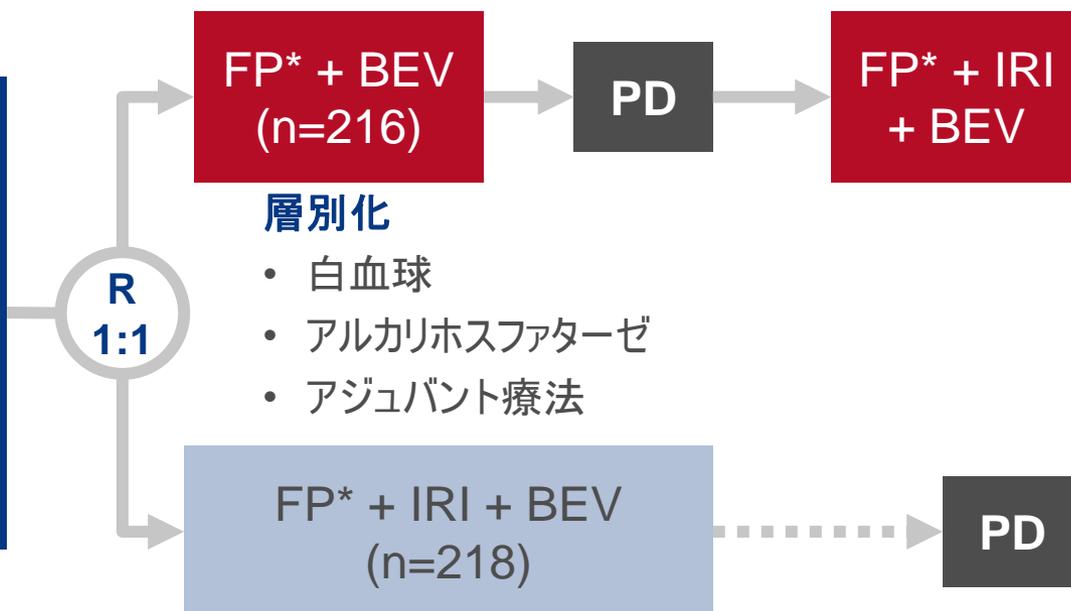
# 4860: mCRCにおける第一選択治療としての逐次投与方法 [フッ化ピリミジン系製剤 (FP) + ベバシズマブ (BEV)] 対 多剤併用療法 [FP + イリノテカン (IRI) + BEV]: AIO KRK-0110 (ML22011) 試験 (ドイツ) – Modest DP, et al

## 試験の目的

- mCRC患者における第一選択治療 (FP + BEVより開始 対 FP + IRI + BEVより開始) の有効性および安全性を評価すること。

### 主要な患者選択基準

- 未治療のmCRC
  - 切除不能/外科的手術なし
  - ECOGのPSスコアが0~1
  - NYHA分類 ≤ II
- (n=434)



## 主要エンドポイント

- TFS

## 副次的エンドポイント

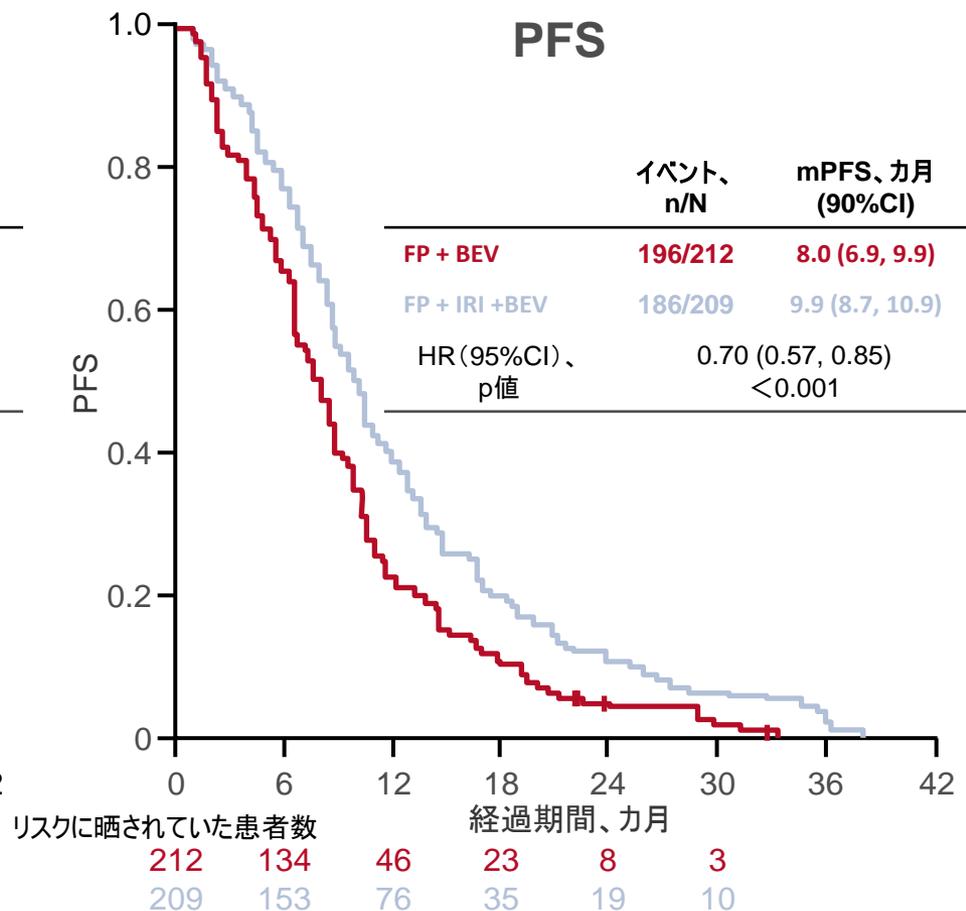
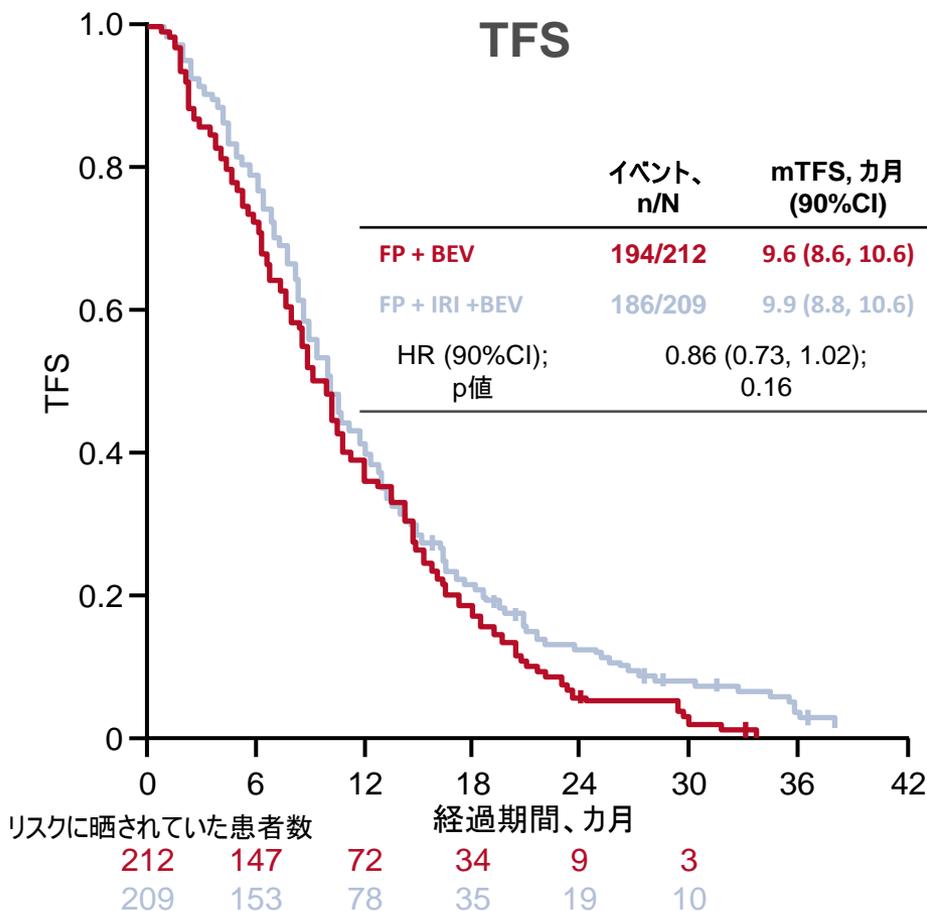
- ORR, PFS-1, OS, 分子サブグループ別の有効性, QoL, 安全性

\*2010年~2013年はカペシタビンに制限、2013年~2016年は治験医師の選択によるものとした。

Modest DP, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 4860

# 4860: mCRCにおける第一選択治療としての逐次投与方法[フッ化ピリミジン系製剤(FP) + ベバシズマブ(BEV)] 対 多剤併用療法[FP + イリノテカン(IRI) + BEV]: AIO KRK-0110 (ML22011) 試験(ドイツ) – Modest DP, et al

## 主な結果



# 486O: mCRCにおける第一選択治療としての逐次投与方法 [フツ化ピリミジン系製剤 (FP) + ベバシズマブ (BEV)] 対 多剤併用療法 [FP + イリノテカン (IRI) + BEV]: AIO KRK-0110 (ML22011) 試験 (ドイツ) – Modest DP, et al

## 主要な結果 (続き)

		FP + BEV (n=212)	FP + IRI + BEV (n=209)	p値
奏効率, %	FAS*	36.8	53.6	0.005
	RAS/BRAF野生型	44.3	65.8	0.01
	RAS変異型	33.0	46.4	0.08
	BRAF変異型	25.0	30.0	0.79
TFS, HR (90%CI)	FAS	0.86 (0.73, 1.02)		
	RAS/BRAF野生型	0.61 (0.46, 0.82)		
	RAS変異型	1.09 (0.81, 1.46)		
	BRAF変異型	1.62 (0.76, 3.47)		
OS, カ月	中央値 (95% CI)	21.9 (20.2, 25.0)	23.5 (20.9, 27.9)	
	HR (95%CI)	0.84 (0.66, 1.06)		0.14

## 結論

- mCRC患者において、逐次投与方法は少数の患者のみで実現可能であり、RAS変異型患者に適合する場合においてのみ検討すべきである。
- RAS/BRAF野生型のmCRC患者における第一選択治療は、FP + BEVより開始するインテンシブ併用療法レジメンは考慮すべきでない。
- RAS変異型のmCRC患者においては、第一選択治療としての併用化学療法で実質的な改善は得られなかった。また症例数が限られていたため、BRAF変異型のmCRC患者では何かしらの結論を導き出すことができなかった。

\*アポトーシスを媒介するFas受容体 (腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属するデス受容体) の活性化

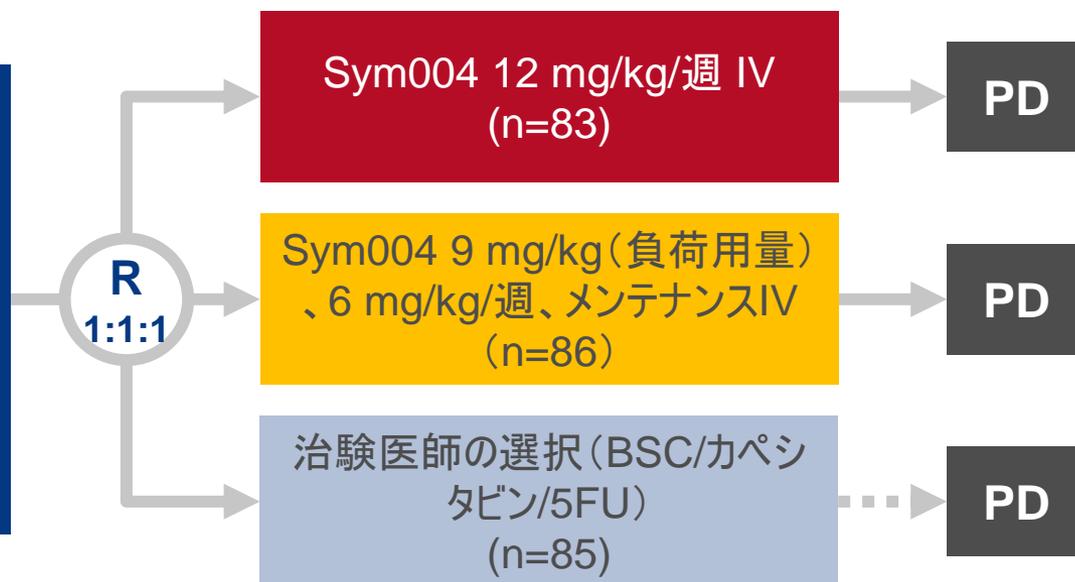
# 478O: 抗EGFR療法に対し治療抵抗性を獲得したmCRC患者におけるSym004の有効性および安全性: 無作為化第II相試験(RP2S)の結果 – Taberno J, et al

## 試験の目的

- 抗EGFR療法に対し治療抵抗性を獲得したmCRC患者におけるSym004\*の有効性および安全性を評価すること。

### 主要な患者選択基準

- KRASエクソン2野生型のmCRC
  - CT抵抗性
  - 抗EGFRモノクローナル抗体に関して奏効後のPD
  - ECOGのPSスコア(0 または1)
- (n=254)



### 主要エンドポイント

- OS

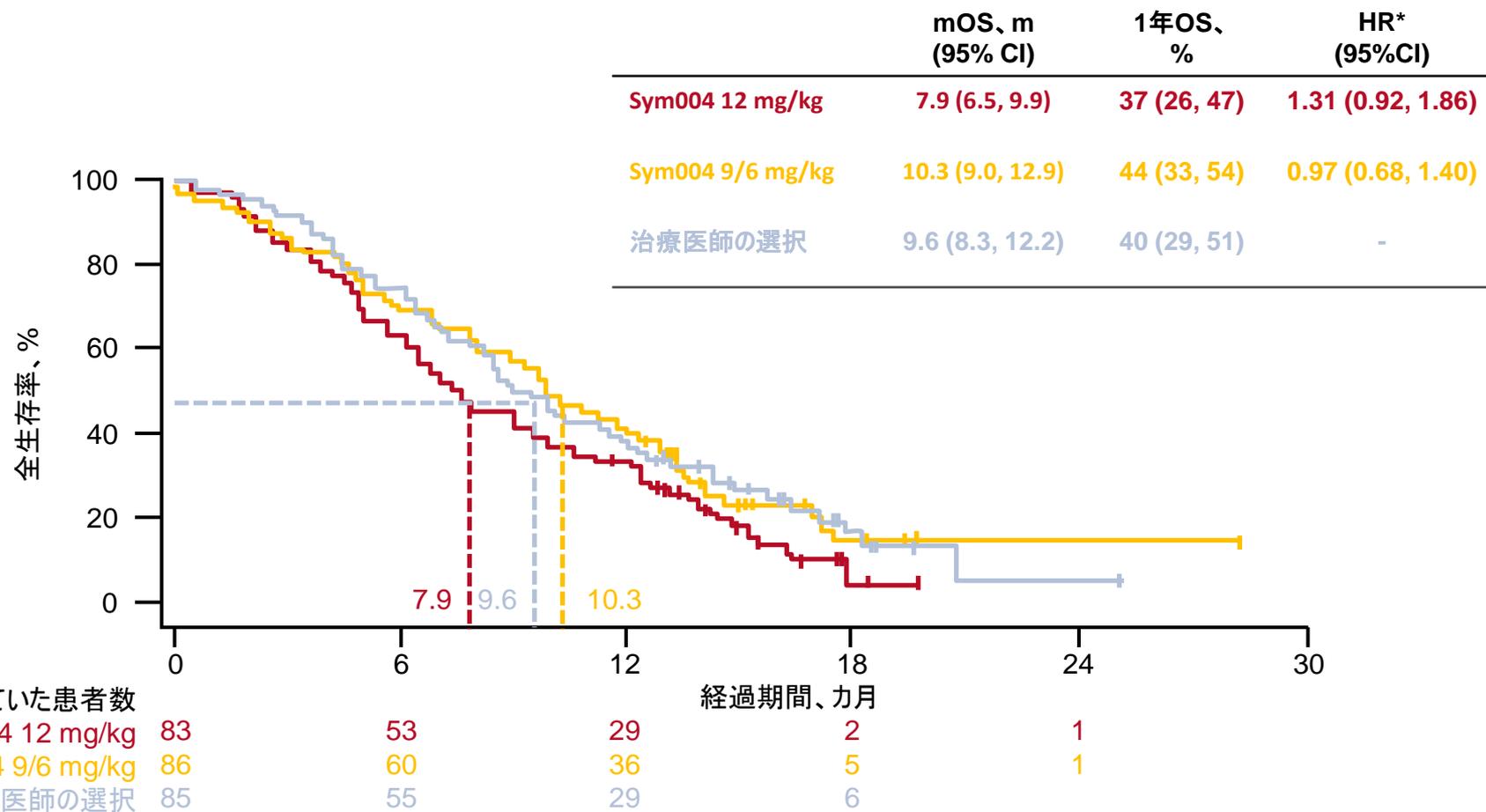
### 副次的エンドポイント

- PFS, ORR, DCR, 安全性

\*2種類の重複しない抗EGFRモノクローナル抗体の混合

# 478O: 抗EGFR療法に対し治療抵抗性を獲得したmCRC患者におけるSym004の有効性および安全性: 無作為化第II相試験(RP2S)の結果 – Taberno J, et al

## 主な結果



\*対 治験医師の選択

# 478O: 抗EGFR療法に対し治療抵抗性を獲得したmCRC患者におけるSym004の有効性および安全性: 無作為化第II相試験(RP2S)の結果 – Taberno J, et al

## 主要な結果(続き)

	Sym004 12 mg/kg (n=83)	Sym004 9/6 mg/kg (n=86)	治療医師の選択 (n=85)
奏効率、n(%)			
CR	-	-	1 (1.4)
PR	11 (14.1)	8 (9.6)	1 (1.4)
SD	40 (51.3)	47 (56.6)	37 (52.9)
PD	27 (34.6)	28 (33.7)	31 (44.3)
NE	5	3	15
mPFS, カ月 (95%CI)	2.8 (1.8, 3.2)	2.7 (2.6, 3.3)	2.6 (1.4, 3.1)
HR (対 治療医師の選択) (95%CI)	1.08 (0.77, 1.50)	0.98 (0.71, 1.35)	
第6カ月における PFS、%(95%CI)	14 (7, 22)	21 (13, 31)	23 (14, 33)
DCR, % (n/N 評価可能)	65.4 (51/78)	66.2 (55/83)	55.7 (39/70)

## 結論

- KRASエクソン2野生型のmCRC患者集団(現在SoCの対象となっている患者は含まれない)で実施した本試験では、主要評価項目は達成されなかった。
- 安全性に関しては管理可能な安全性プロファイルが示されたものの、TRAE(特に皮膚に関する毒性および注射部位反応\*)は、Sym004投与を受けている患者でより頻繁に発生した。
- OSの改善は、ダブルネガティブまたはトリプルネガティブのサブグループ集団で観察された。†

\*データには示されていない; †RAS変異アレルなしの頻度 > 20%、  
BRAFのV600Eなし、ctDNAにおけるEGFRのECDなし(トリプルのみ)

# 4790: mCRCに対する第一選択治療においてベバシズマブから得られるベネフィットの予測因子としてのコンセンサスを得た分子サブタイプ(CMS): MAX試験の後ろ向き解析

– Mooi J, et al

## 試験の目的

- CT±ベバシズマブによる治療下のステージIVのmCRC患者における生存アウトカムとCMS分類の関連性を示すこと。

## データソース

- 患者237名(原発腫瘍ブロックは利用可能)から得たデータを使用したMAX試験のサブ解析

## 方法

- FFPE腫瘍セクションから抽出したRNA
- アルマック社のXcelマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイリング(> 97,000 転写)
- CMS分類
  - CMS1 (18%)
  - CMS2 (47%)
  - CMS3 (12%)
  - CMS4 (23%)

# 4790: mCRCに対する第一選択治療においてベバシズマブから得られるベネフィットの予測因子としてのコンセンサスを得た分子サブタイプ(CMS): MAX試験の後ろ向き解析

– Mooi J, et al

## 主な結果

		OS解析	
変数		HR (95%CI)	p値
CMS1		1.00	
CMS2		0.44 (0.27, 0.72)	0.01
CMS3		0.55 (0.30, 1.01)	
CMS4		0.57 (0.33, 0.96)	
腫瘍原発の側性	左側 対 右側	0.95 (0.64, 1.39)	
治療	CBM 対 C	0.87 (0.62, 1.22)	0.42
ECOG	1 対 0	1.88 (1.36, 2.59)	<0.001
好中球 $\geq 8$	あり 対 なし	2.17 (1.38, 3.43)	0.001
ALP (U/L) $\geq 140$	あり 対 なし	1.70 (1.21, 2.40)	0.002
放射線療法歴	あり 対 なし	1.71 (1.04, 2.80)	0.03
原発腫瘍切除	あり 対 なし	0.48 (0.22, 1.07)	0.07

# 4790: mCRCに対する第一選択治療においてペバシズマブから得られるベネフィットの予測因子としてのコンセンサスを得た分子サブタイプ(CMS): MAX試験の後ろ向き解析

– Mooi J, et al

## 結論

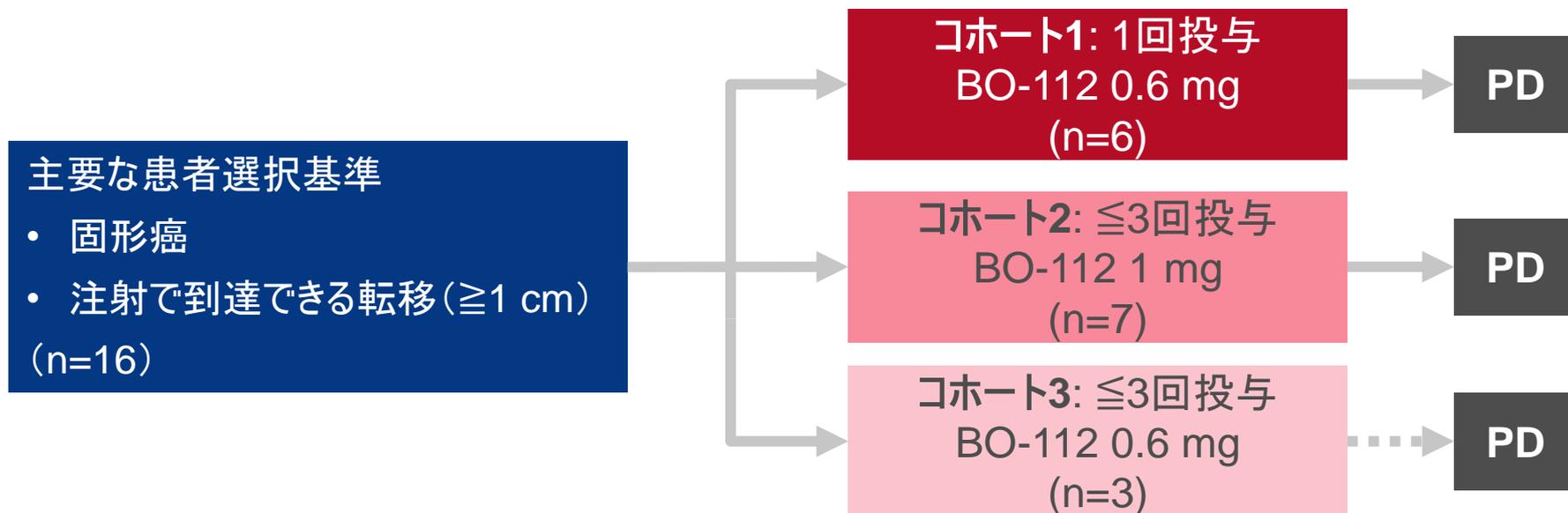
- 本試験はmCRC患者におけるCMSの予後値の確認を行うものである。
- 原発腫瘍の側性(左側性 対 右側性)に関する予後の違いは、生物学的な要因で生じる。
- CMS1および4に比べ、CMS2および3の場合、mCRCに対する第一選択治療としてカペシタビンのCTにペバシズマブを追加することで優先的にベネフィットが得られる。
- しかし、CMSの関連性予測に関して独立コホートで検証を行う必要がある。

# 固形癌

# LBA20: 固形悪性腫瘍に対する腫瘍内 (IT) 二本鎖RNA (dsRNA) BO-112の安全性および免疫生物学的活性: ヒトを対象とした最初の臨床試験 – Márquez Rodas I, et al

## 試験の目的

- 悪性腫瘍における腫瘍内のBO-112\*の安全性および免疫生物学的効果を調査すること。



## 主要エンドポイント

- 安全性

## 副次的エンドポイント

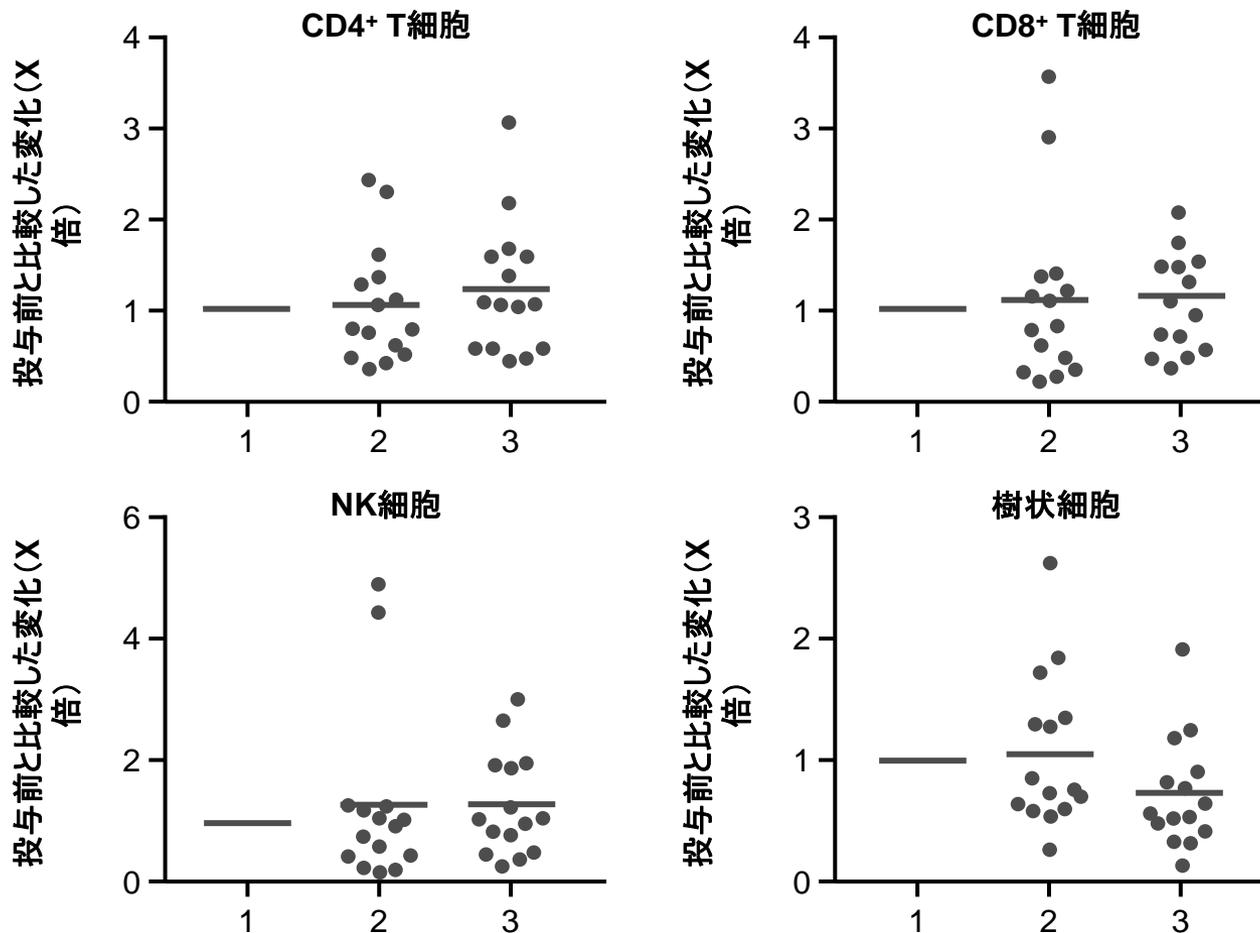
- PK, 血清中サイトカインおよび循環血中の免疫細胞 (免疫応答)

\*局所および全身の抗腫瘍活性の可能性を持つ合成dsRNA

# LBA20: 固形悪性腫瘍に対する腫瘍内(IT)二本鎖RNA(dsRNA)BO-112の安全性および免疫生物学的活性:ヒトを対象とした最初の臨床試験 – Márquez Rodas I, et al

## 主な結果

循環血中の免疫細胞の変化



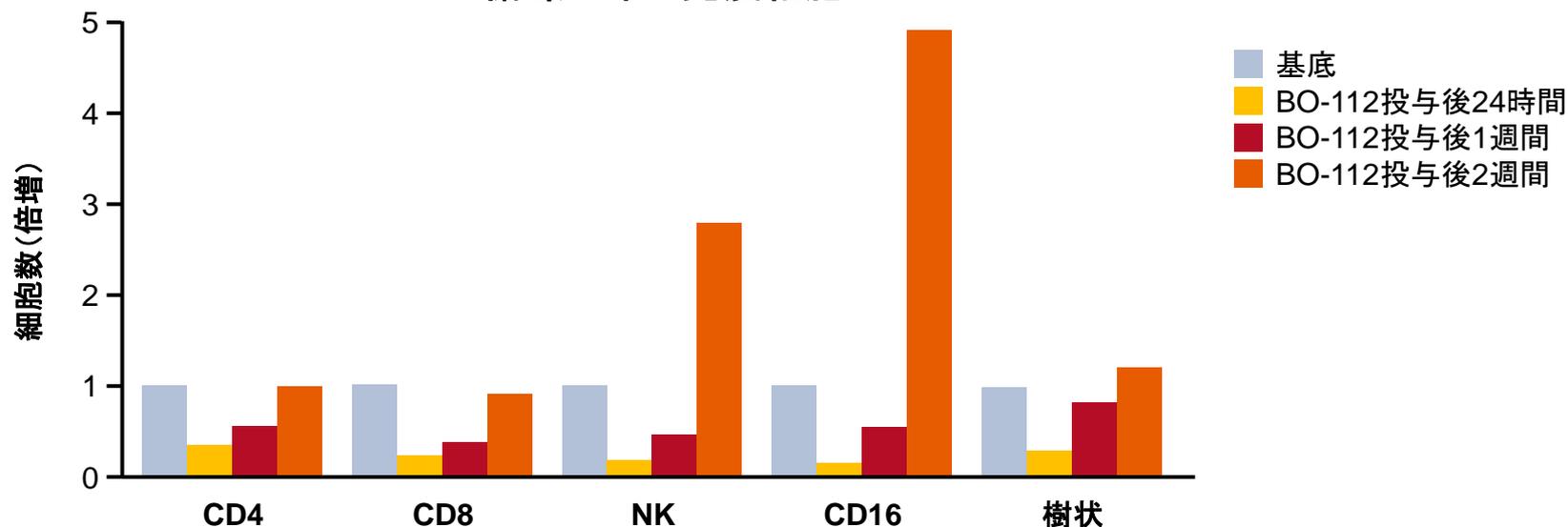
1. 基底
2. BO-112投与後24時間
3. BO-112投与後1週間

# LBA20: 固形悪性腫瘍に対する腫瘍内(IT)二本鎖RNA(dsRNA)BO-112の安全性および免疫生物学的活性:ヒトを対象とした最初の臨床試験 – Márquez Rodas I, et al

## 主要な結果(続き)

評価可能, n/N (%)		コホート1 (n=6)	コホート2 (n=7)	コホート3 (n=3)
腫瘍細胞内	壊死-アポトーシス	4/5 (80)	4/5 (80)	3/3 (100)
	ΔCD8+	2/5 (40)	2/5 (40)	0/3 (0)
	ΔCD4+	4/5 (80)	4/5 (80)	0/3 (0)
	ΔIFN-γ	3/5 (60)	1/1 (100)	N/A
血液	Δ循環血中の免疫細胞	6/6 (100)	6/6 (100)	2/3 (67)

### 循環血中の免疫細胞



# LBA20: 固形悪性腫瘍に対する腫瘍内(IT)二本鎖RNA(dsRNA)BO-112の安全性および免疫生物学的活性:ヒトを対象とした最初の臨床試験 – Márquez Rodas I, et al

## 主要な結果(続き)

コホート	患者ID	腫瘍細胞内	TRAE(グレード1~2)	TRAE(グレード3~4)
1	101	子宮内膜の神経内分泌癌	-	-
	102	黒色腫	-	-
	202	黒色腫	-	血小板減少症(G4)
	203	乳癌	筋肉痛	-
	204	黒色腫	悪寒、注射部位紅斑	-
	206	黒色腫	穿刺部位疼痛	-
2	103	結腸直腸	-	-
	104	卵巣癌	-	-
	105	中皮腫	-	-
	207	乳癌	好中球減少症、穿刺部位疼痛、生検部位の炎症	血小板減少症(G3)
	208	平滑筋肉腫	-	-
	209	黒色腫	-	-
	210	平滑筋肉腫	全身倦怠感、発熱、注射部位不快感	-
3	106	頭部・頸部癌	-	-
	211	平滑筋肉腫	発熱、疲労感	-
	212	腺様嚢胞癌	悪寒、激しい頭痛、嘔吐、血小板減少症(G1)、リンパ球減少症(G1)	-

## LBA20: 固形悪性腫瘍に対する腫瘍内(IT)二本鎖RNA(dsRNA)BO-112の安全性および免疫生物学的活性:ヒトを対象とした最初の臨床試験 – Márquez Rodas I, et al

### 結論

- BO-112は、直接的な抗腫瘍効果および腫瘍内および全身の腫瘍活性の両方と一致する活性を示した。
- BO-112は管理可能な安全性プロファイルを示し、グレード3~4の毒性が2例のみで検出された。
- 抗PD-1療法に治療抵抗性を示す患者において、抗PD-1療法の併用下でBO-112 1mg (qw x 2-3)を投与する拡大コホートを検証する予定である。