

GIスライドデッキ2019

以下の会議で発表された特定の抄録:



ESMO 第21回世界消化管癌会議
2019年7月3日～6日 | スペイン、バルセロナ

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、2019年に開催された主な学会で発表された、消化器癌に関する重要な所見に焦点を合わせて要約することを企図したものです。このスライドは特に**ESMO 第21回世界消化器癌会議**に焦点を当てており、英語、フランス語、中国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
Thomas Seufferlein
Côme Lepage
Wolff Schmiegel
Phillippe Rougier (hon.)

Ulrich Güller
Thomas Gruenberger
Tamara Matysiak-Budnik
Jaroslav Regula
Jean-Luc Van Laethem

(ESDO運営委員会)



ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2019年)

大腸癌

- Eric Van Cutsem教授** ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科
- Wolff Schmiegel教授** ドイツ、ボーフム、フル大学、医学部
- 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
- Jaroslav Regula教授** ポーランド、ワルシャワ、腫瘍学研究所、消化器病学・肝臓学



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
- Ulrich Güller教授** スイス、ザンクトガレン、ザンクトガレン州立病院、臨床腫瘍内科・血液科



胃食道・神経内分泌腫瘍

- Côme Lepage教授** フランス、ディジョン、大学病院および国立衛生医学研究所
- Tamara Matysiak教授** フランス、ナント、消化器系疾患研究所、肝胆膵・消化器病・消化器腫瘍学



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

1L	第一選択	FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体	ORR	全／客観的奏効率
5FU	5-フルオロウラシル	FOLFIRI	ロイコボリン＋5-フルオロウラシル＋イリノテカン	(m)OS	全生存期間(中央値)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	FOLFOX	ロイコボリン＋5-フルオロウラシル＋オキサリプラチン	pCR	病理学的完全奏効
ATP	アデノシン三リン酸	G	グレード	PD	病勢進行
BICR	盲検下独立中央判定	GEJ	胃食道接合部	PDAC	膵管腺癌
bid	1日2回	GGT	γグルタミルトランスフェラーゼ	PD-L1	プログラム死-リガンド1
BOR	最良総合効果	GI	胃腸／消化器	(m)PFS	無増悪生存期間
BSC	最善支持療法	Gy	グレイ	PR	(中央値)
BTK	ブルトン型チロシンキナーゼ	HER2	ヒト上皮成長 因子受容体2	PS	部分奏効
BTLC	標的病変の最良変化率	HR	ハザード比	q(2/3/4/5)w	一般状態
CA 19-9	炭水化物抗原19-9	HRc	ホルモン受容体	QLQ-C30	毎(2/3/4/5)週
CAR	キメラ抗原受容体	HRQoL	健康関連生活の質	QoL	生活の質
CBR	臨床ベネフィット率	IHC	免疫組織化学	R	無作為化
CI	信頼区間	(m)ITT	(修正)包括解析	R0/1	切除0/1
CR	完全奏効	IV	静脈内	RECIST	固形腫瘍の治療効果判定のためのガイドイラン
CRC	大腸癌	mCRC	転移性結腸直腸癌	SD	病勢安定
CRM	環状切除断端	mAb	モノクローナル抗体	TMB	腫瘍遺伝子変異量
CRP	C反応性蛋白	MASC	乳腺相似分泌癌	TGR	腫瘍増殖率
CT	化学療法	MSI-(H)	(高)マイクロサテライト不安定性	TRAE	治療関連有害事象
ctDNA	循環血中腫瘍DNA	MSS	マイクロサテライト安定性	TRG	腫瘍退縮グレード
D	日	nal-IRI	リボソーム型イリノテカン	TTF	治療成功期間
DCR	病勢コントロール率	NAR	直腸ネオアジュバント	Tx	治療
DFS	無病生存期間	NCI	米国国立癌研究所	WT	野生型
DLT	用量制限毒性	NE	評価不能		
DoR	奏効持続期間	NOS	特定不能		
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	NR	未到達		
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	13
– 膵癌	14
– 小腸癌	28
– 胆道癌	32
• 結腸・直腸・肛門癌	39
• 消化管癌	77

胃・食道癌

LBA-003: 進行胃癌患者における、第一選択化学療法としてのTAS-118+オキサリプラチン併用療法とS-1+シスプラチン併用療法を比較検討する第III相試験

- Kang Y-K, et al

試験の目的

- 進行胃癌または進行GEJ癌患者を対象にTAS-118+オキサリプラチン併用療法とS-1+シスプラチン併用療法の有効性及び安全性を検討

主要な患者選択基準

- 進行胃癌または進行GEJ癌
- 治療歴なし
- HER2陰性または不明
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=711)

主要エンドポイント

- OS

R
1:1

TAS-118 40~60 mg bid D1~7 +
オキサリプラチン 85 mg/m² D1、15 q2w
(n=347)

PD/
毒性

層別化

- ECOGのPSスコア(0または1)
- 測定可能病変(有りまたは無し)
- 国(日本または韓国)

S-1 40~60 mg bid D1~21 +
シスプラチン 60 mg/m² D1 または 8 q5w
(n=334)

PD/
毒性

副次的エンドポイント

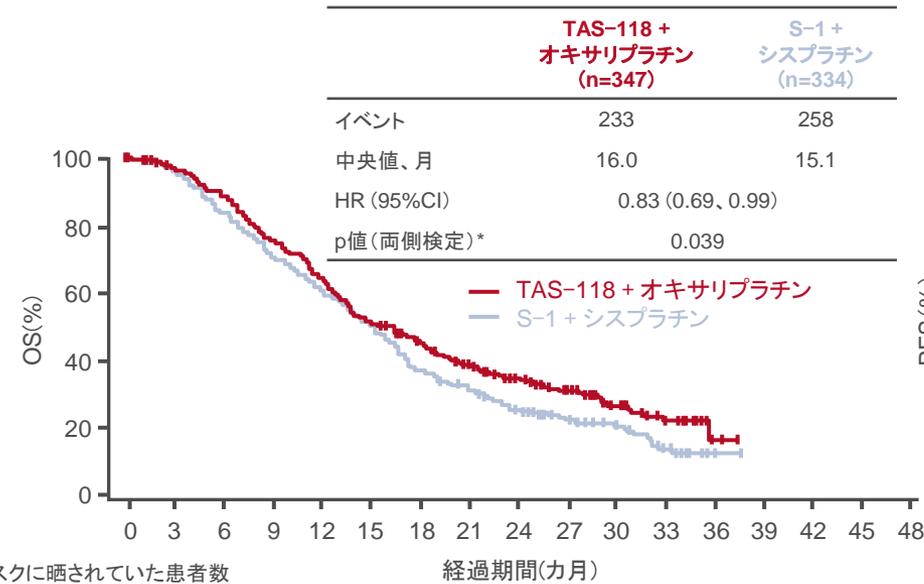
- PFS、TTF、ORR、DCR、安全性

LBA-003: 進行胃癌患者における、第一選択化学療法としてのTAS-118+オキサリプラチン併用療法とS-1+シスプラチン併用療法を比較検討する第III相試験

- Kang Y-K, et al

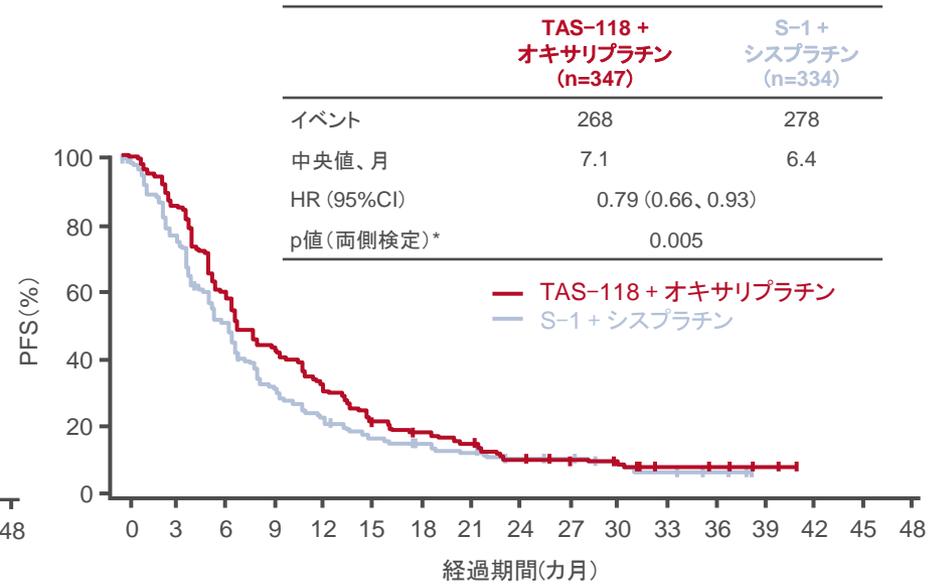
主な結果

OS



TAS-118	347	330	304	255	217	174	143	103	69	48	28	17	2	0	0	0	0
S-1	334	323	280	236	202	167	111	83	53	38	26	12	1	0	0	0	0

PFS



TAS-118	347	280	180	123	87	60	40	31	20	17	12	5	5	2	0	0	0
S-1	334	249	153	88	61	42	32	19	14	13	10	6	4	0	0	0	0

*ログランク検定

LBA-003: 進行胃癌患者における、第一選択化学療法としてのTAS-118+オキサリプラチン併用療法とS-1+シスプラチン併用療法を比較検討する第III相試験

- Kang Y-K, et al

主な結果(続き)

5%以上の患者に発生したグレード3以上のAE、%	TAS-118 + オキサリプラチン (n=352)	S-1 + シスプラチン (n=348)
貧血	15.9	18.4
好中球減少症	15.3	25.3
血小板減少症	2.0	5.7
下痢	9.4	4.3
食欲低下	15.1	13.2
末梢感覚性ニューロパチー	8.5	0.3
体重減少	5.4	2.9

結論

- 進行胃癌または進行GEJ癌患者の第一選択化学療法には、S-1+シスプラチン併用療法よりもTAS-118+オキサリプラチン併用療法の方が生存率に有意な改善が認められた
- S-1+シスプラチン併用療法よりもTAS-118+オキサリプラチン併用療法の方が、非血液学的AEを認めた患者の割合が高かった

SO-007: 進行大腸癌(CRC)または進行胃癌(GC)患者における、レゴラフェニブ+ニボルマブ併用療法を検討する非盲検用量探索用量拡大第Ib相試験(REGONIVO、EPOC1603) – Hara H、et al

試験の目的

- 進行胃癌または進行大腸癌患者を対象にレゴラフェニブ+ニボルマブ併用療法の有効性および安全性を検討

用量漸増

用量拡大

主要な患者選択基準

- 進行胃癌または進行大腸癌
 - 治療歴あり
- (n=50)

3+3デザイン
レゴラフェニブ
80~160 mg/日
(3週間投与/1週間休薬) +
ニボルマブ
3 mg/kg q2w

レゴラフェニブ 80 mg/日
(3週間投与/1週間休薬) +
ニボルマブ 3 mg/kg q2w

主要エンドポイント

- DLT

副次的エンドポイント

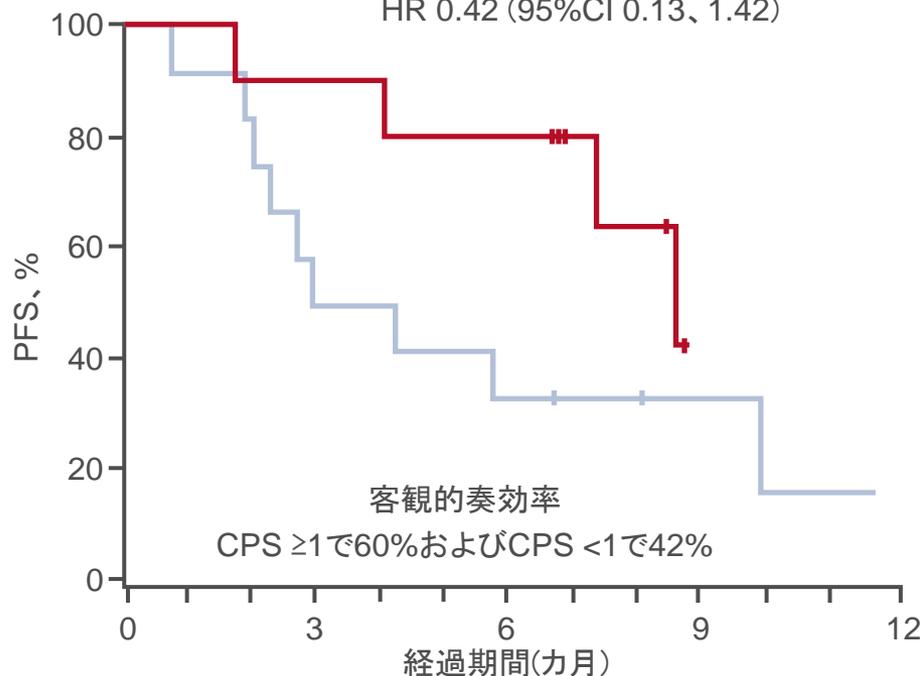
- PD-L1およびTMBに基づくPFS

SO-007: 進行大腸癌 (CRC) または進行胃癌 (GC) 患者における、レゴラフェニブ+ニボルマブ併用療法を検討する非盲検用量探索用量拡大第Ib相試験 (REGONIVO、EPOC1603) – Hara H, et al

主な結果

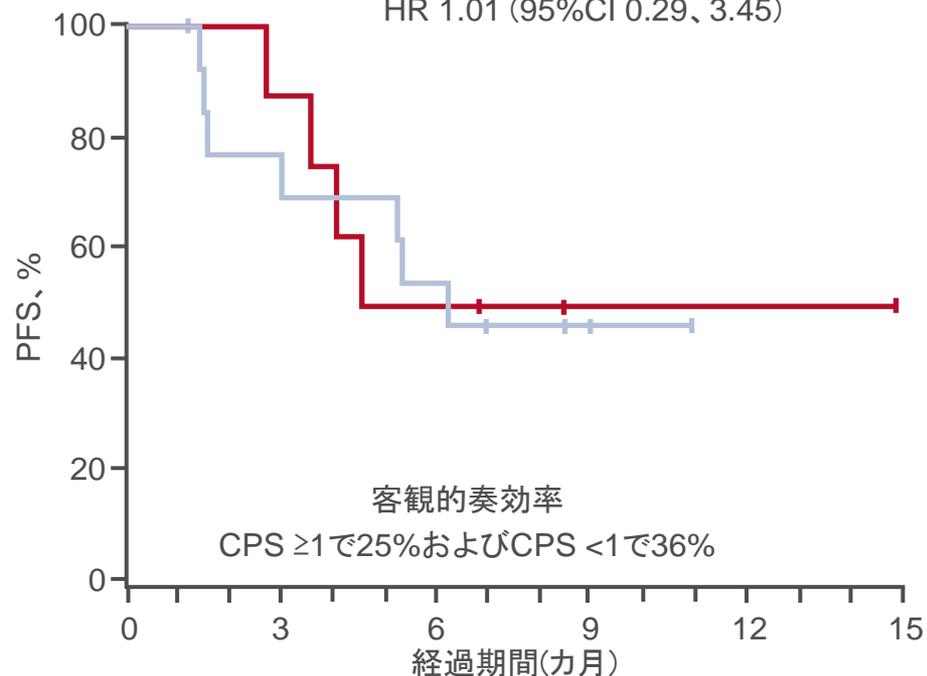
胃癌

— PD-L1 CPS ≥ 1 (n=10): mPFS 8.6カ月
— PD-L1 CPS < 1 (n=12): mPFS 2.9カ月
HR 0.42 (95%CI 0.13, 1.42)



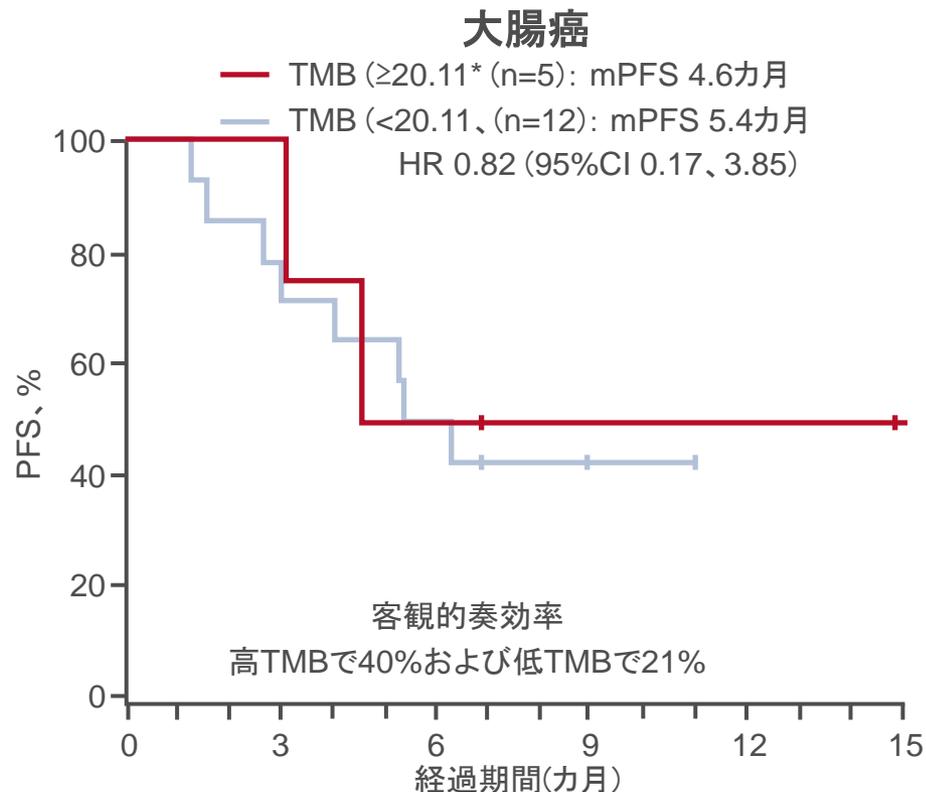
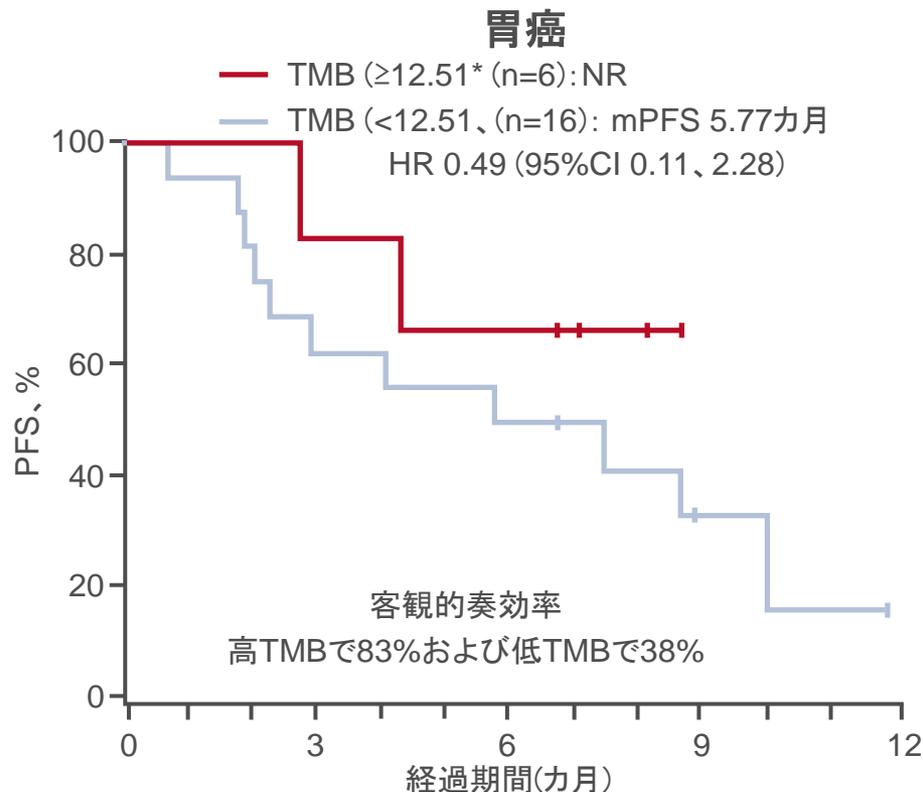
大腸癌

— PD-L1 CPS ≥ 1 (n=8): mPFS 4.6カ月
— PD-L1 CPS < 1 (n=14): mPFS 6.3カ月
HR 1.01 (95%CI 0.29, 3.45)



SO-007: 進行大腸癌 (CRC) または進行胃癌 (GC) 患者における、レゴラフェニブ+ニボルマブ併用療法を検討する非盲検用量探索用量拡大第Ib相試験 (REGONIVO、EPOC1603) – Hara H, et al

主な結果 (続き)



結論

- 進行CRCまたは進行胃癌患者において、レゴラフェニブ/ニボルマブ併用療法は、PD-L1の発現やTMBに関わらず有望な抗腫瘍活性を示した

脾・小腸・肝胆道癌

脾·小腸·肝胆道癌

脾癌

O-001: 膵管腺癌切除患者におけるアジュバント療法として、nab-パクリタキセル+ゲムシタビン(nab-P/Gem)併用療法とゲムシタビン(Gem)単剤療法を比較検討する国際多施設共同非盲検無作為化第III相試験(APACT): 主要解析および生活の質アウトカム - Reni M、et al

試験の目的

- 膵癌切除歴のある患者を対象に、nab-パクリタキセル+ゲムシタビン併用療法とゲムシタビン単剤療法の有効性と安全性を比較検討

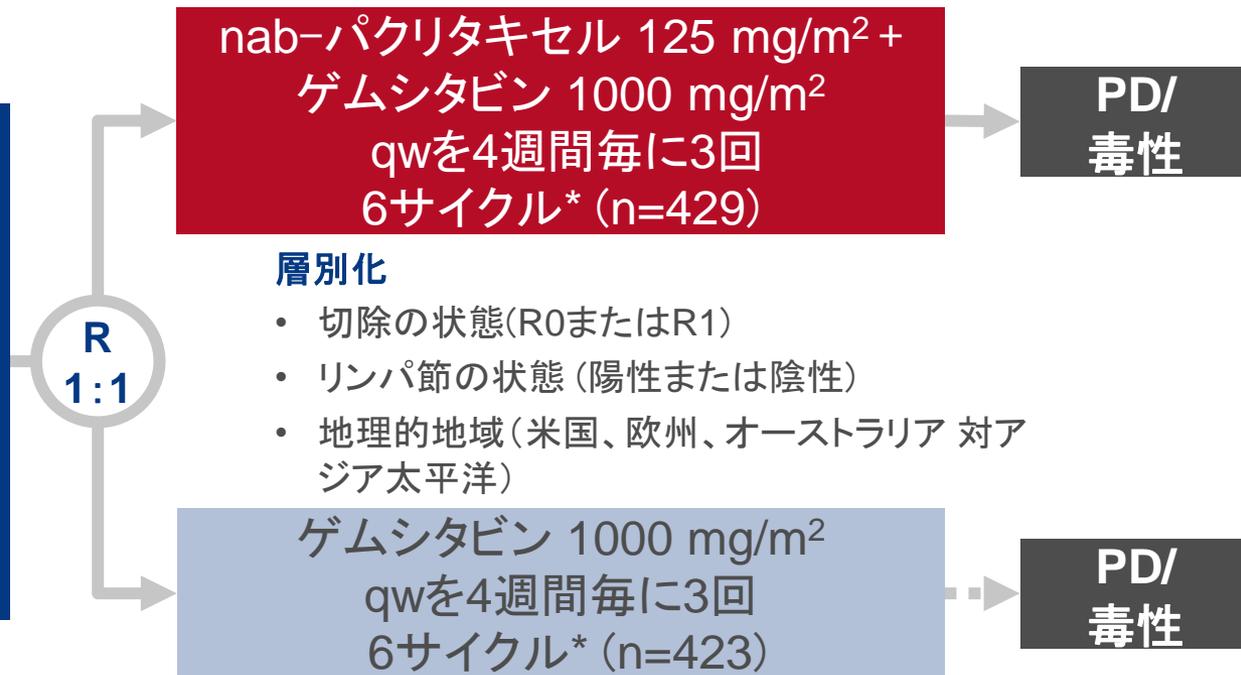
主要な患者選択基準

- 膵癌
- 肉眼的完全切除
- ネオアジュバント、放射線または全身療法歴なし
- CA19-9 <100 U/mL
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=866)

主要エンドポイント

- 独立評価によるDFS

*術後12週間以内に治療を開始



層別化

- 切除の状態(R0またはR1)
- リンパ節の状態(陽性または陰性)
- 地理的地域(米国、欧州、オーストラリア 対アジア太平洋)

副次的エンドポイント

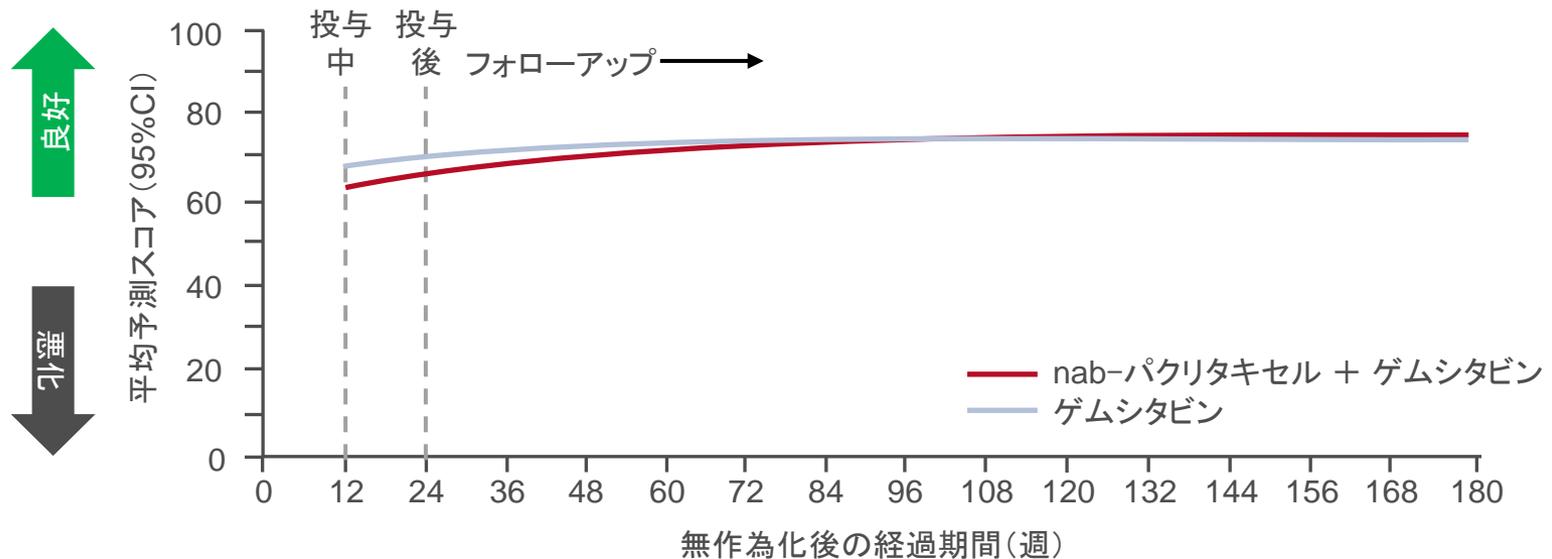
- OS、安全性、QoL

O-001: 膵管腺癌切除患者におけるアジュバント療法として、**nab-パクリタキセル+ゲムシタビン(nab-P/Gem)**併用療法と**ゲムシタビン(Gem)**単剤療法を比較検討する国際多施設共同非盲検無作為化第III相試験(APACT): 主要解析および生活の質アウトカム - Reni M、et al

主な結果

- 当初nab-パクリタキセル/ゲムシタビン併用療法のHRQoLは劣っていたものの、時間の経過とともに有意差はなくなり、両群のHRQoLはほぼ同じであることが認められた

全般的な健康状態/QoL (EORTC QLQ-C30)



結論

- 膵癌患者では、nab-パクリタキセル/ゲムシタビン併用療法はHRQoLに影響はなく、ゲムシタビン単剤療法と同等であった

O-002: 転移性膵管腺癌患者を対象に、第一選択療法として nab-パクリタキセル + ゲムシタビン にイブルチニブを併用した療法: 第III相 RESOLVE 試験の結果

- Tempero M, et al

試験の目的

- 転移性PDAC患者を対象に、nab-パクリタキセル + ゲムシタビンとの併用によるBTK阻害剤イブルチニブの有効性と安全性を検討

主要な患者選択基準

- ステージIV PDAC
- 治療歴なし
- カルノフスキー PS \geq 70 (n=424)

R
1:1

イブルチニブ 560 mg/日 +
nab-パクリタキセル + ゲムシタビン*
(n=211)

PD/
毒性

層別化

- カルノフスキー PS (70~80 または 90~100)
- 肝転移 (有りと無し)
- 年齢 (65歳以下と65歳超)

プラセボ +
nab-パクリタキセル + ゲムシタビン*
(n=213)

PD/
毒性

主要エンドポイント

- OS、PFS

副次的エンドポイント

- ORR、安全性

*nab-パクリタキセル 125 mg/m² + ゲムシタビン 1000 mg/m² D1、8、15 q4w

O-002: 転移性膵管腺癌患者を対象に、第一選択療法として nab-パクリタキセル + ゲムシタビン にイブルチニブを併用した療法: 第III相 RESOLVE 試験の結果

- Tempero M, et al

主な結果

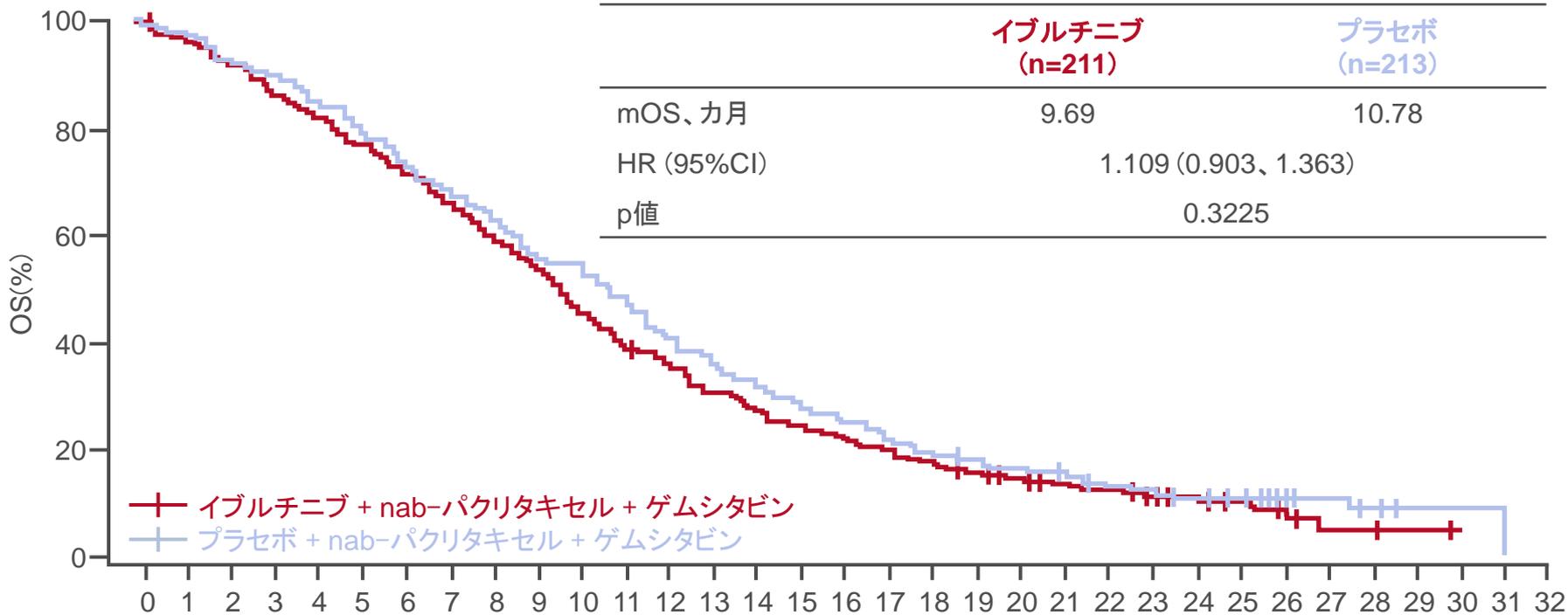
特性、n(%) [特に指定のない限り]	イブルチニブ + nab-パクリタキセル + ゲムシタビン (n=211)	プラセボ + nab-パクリタキセル + ゲムシタビン (n=213)
年齢中央値、歳(範囲)	64 (32~82)	64 (32~85)
男性	114 (54)	121 (57)
人種 白人	146 (69)	142 (67)
カルノフスキーPS (電子データ収集)		
100	39 (18)	46 (22)
90	108 (51)	101 (47)
80	54 (26)	53 (25)
≤70	10 (5)	13 (6)
ECOG PS		
0	99 (47)	88 (41)
≥1	112 (53)	125 (59)
転移部位数		
1	79 (37)	73 (34)
2	85 (40)	62 (29)
>2	47 (22)	78 (37)
肝転移		
有り	169 (80)	172 (81)
無し	42 (20)	41 (19)

O-002: 転移性膵管腺癌患者を対象に、第一選択療法として nab-パクリタキセル + ゲムシタビン に イブルチニブ を併用した療法: 第III相 RESOLVE 試験の結果

- Tempero M, et al

主な結果 (続き)

OS



リスクに晒されていた患者数

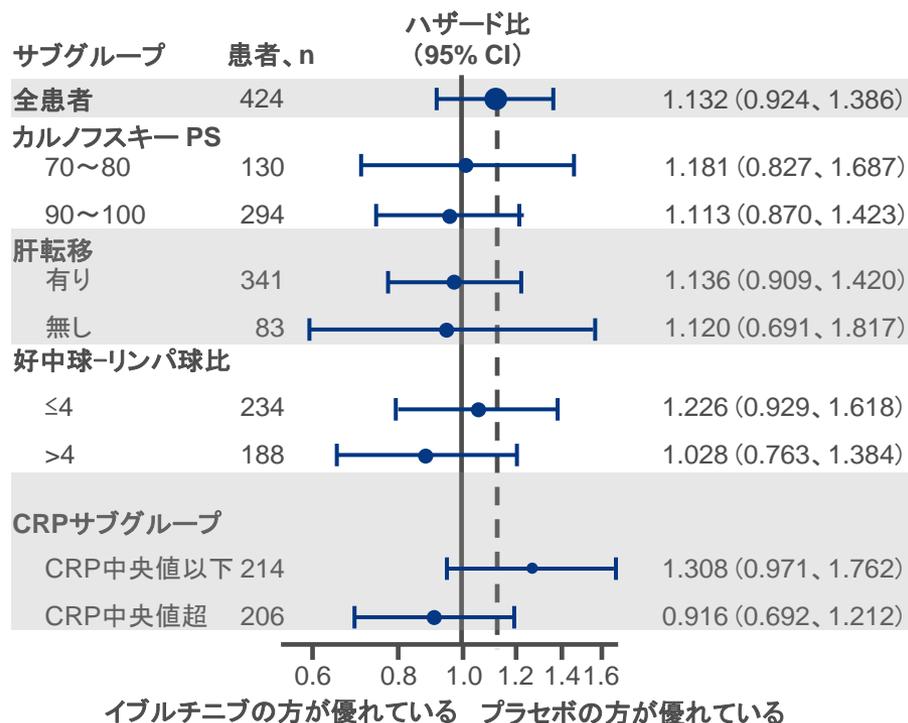
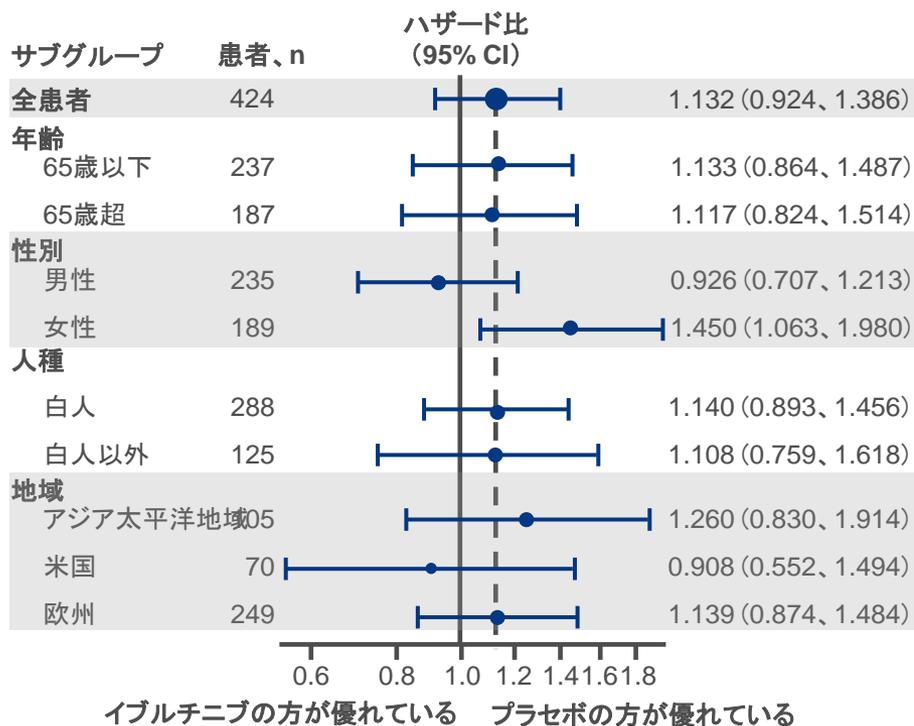
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
イブルチニブ	211	204	196	187	176	162	152	140	125	115	97	83	75	62	56	49	45	40	35	30	26	22	19	15	10	8	4	2	2	1	0		
プラセボ	213	208	197	191	181	169	157	144	135	118	114	101	88	79	68	60	55	48	40	35	32	32	23	21	15	12	8	6	4	1	1	1	0

O-002: 転移性膵管腺癌患者を対象に、第一選択療法として nab-パクリタキセル+ゲムシタビンにイブルチニブを併用した療法: 第III相RESOLVE試験の結果

- Tempero M、et al

主な結果(続き)

サブグループ別OS

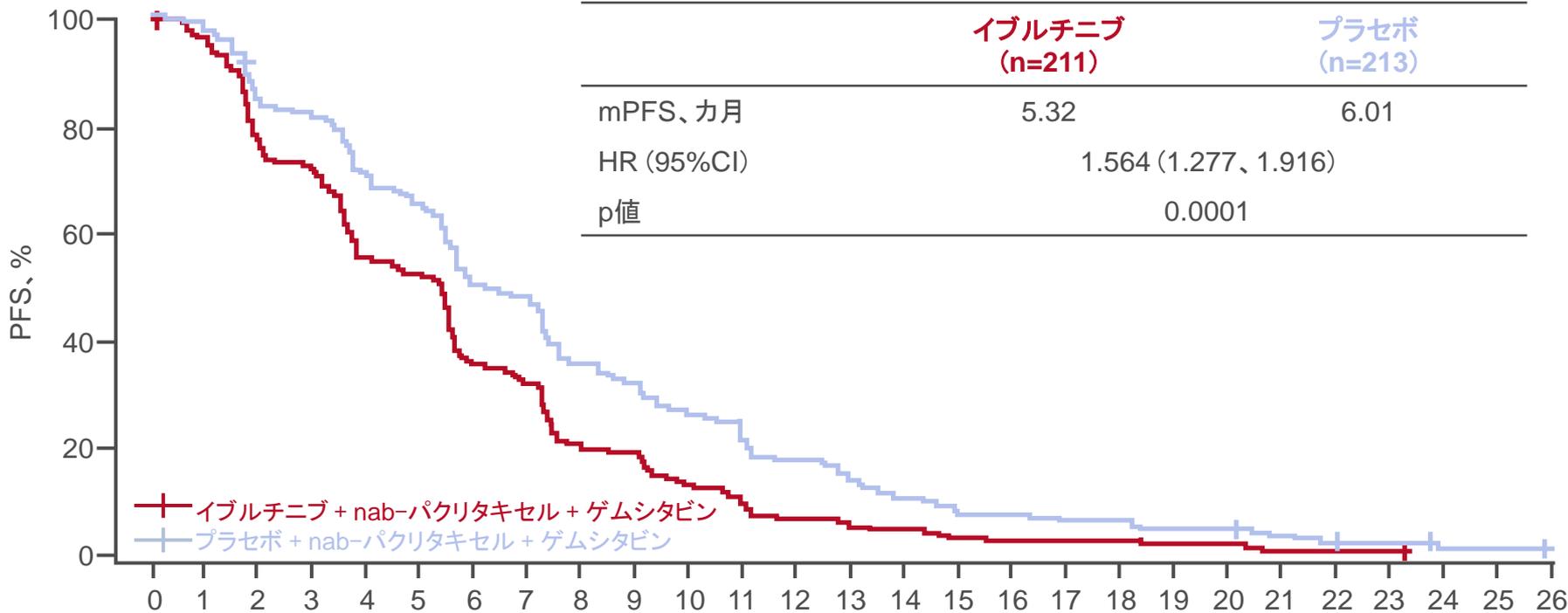


O-002: 転移性膵管腺癌患者を対象に、第一選択療法として nab-パクリタキセル + ゲムシタビン に イブルチニブ を併用した療法: 第III相 RESOLVE 試験の結果

- Tempero M, et al

主な結果 (続き)

PFS



リスクに晒されていた患者数

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
イブルチニブ	211	200	158	149	116	109	75	68	41	40	27	18	14	11	10	7	6	6	6	5	5	2	2	1	0		
プラセボ	213	206	175	171	146	135	106	98	75	66	54	43	37	29	22	16	15	13	13	10	10	7	4	3	1	1	0

O-002: 転移性膵管腺癌患者を対象に、第一選択療法として nab-パクリタキセル + ゲムシタビン に イブルチニブ を併用した療法: 第 III 相 RESOLVE 試験の結果

- Tempero M, et al

主な結果 (続き)

10%以上の患者に発生したグレード 3以上のAE、n (%)	イブルチニブ + nab-パクリタキセル + ゲムシタビン (n=208)	プラセボ + nab-パクリタキセル + ゲムシタビン (n=212)
全て	178 (86)	184 (87)
好中球減少症	50 (24)	74 (35)
末梢感覚性ニューロパチー	35 (17)	16 (8)
貧血	34 (16)	36 (17)
無力症	33 (16)	25 (12)
下痢	30 (14)	19 (9)
血小板減少症	20 (10)	21 (10)

結論

- 転移性PDAC患者において nab-パクリタキセル + ゲムシタビン と イブルチニブ の併用療法は、生存期間に関して何ら便益は認められなかった
- 安全性プロファイルは、各薬剤の既知の安全性プロファイルと同等であった

O-008: MSS GI癌におけるアブスコパルの有効性の概念実証試験: 転移性膵管腺癌および結腸直腸腺癌に対するイピリムマブ+ニボルマブと放射線の併用療法を検討する第II相試験 - Parikh A, et al

試験の目的

- 転移性膵管腺癌および結腸直腸腺癌患者を対象に、イピリムマブ+ニボルマブと放射線の併用療法の有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- 転移性CRC (n=40)
 - 5FU、オキサリプラチンまたはイリノテカンで病勢進行
- 転移性膵管腺癌 (n=25)
 - 複数の治療歴あり
- IHCによるMSS
- ECOGのPSスコアが0~1



主要エンドポイント

- DCR (MSS 結腸)

副次的エンドポイント

- ORR、DCR (PDACおよびMSI)、PFS、OS、安全性

*ニボルマブ 240 mg q2w × 3、イピリムマブ 1 mg/kg q6w × 1;
†1つの病変に8Gy照射(肝臓、リンパ節、肺、軟組織)1日目に開始

O-008: MSS GI癌におけるアブスコパルの有効性の概念実証試験: 転移性膵管腺癌および結腸直腸腺癌に対するイピリムマブ+ニボルマブと放射線の併用療法を検討する第II相試験 – Parikh A, et al

主な結果

- MSS結腸群の13例およびPDAC群の8例は放射線療法前に投与を中止した

転帰	MSS 結腸		PDAC	
	ITT (n=40)	mITT (n=27)	ITT (n=25)	mITT (n=17)
ORR、n (%)	4 (10)	4 (15)	3 (12)	3 (18)
DCR、n (%)	10 (25)	10 (37)	5 (20)	5 (29)
毒性による投与中止、n (%)	4 (10)	1 (4)	1 (4)	1 (6)
DCR、カ月	2.4	2.5	2.5	2.7
CR/PR/SDの患者	5.2	5.2	5.4	5.4
CR/PR/SDではない患者	2.0	2.4	2.1	2.5
OS、カ月	7.6	13.3	4.2	6.1
CR/PR/SDの患者	15.8	15.8	12.4	12.4
CR/PR/SDではない患者	4.8	8.9	3.8	4.4

O-008: MSS GI癌におけるアブスコパルの有効性の概念実証試験: 転移性膵管腺癌および結腸直腸腺癌に対するイピリムマブ+ニボルマブと放射線の併用療法を検討する第II相試験 – Parikh A, et al

主な結果(続き)

グレード3以上の有害事象、n (%)			
MSS 結腸		PDAC	
リンパ球数減少	10 (25.0)	リンパ球数減少	5 (20.0)
貧血	5 (12.5)	疲労	2 (8.0)
低ナトリウム血症	4 (10.0)	高血糖症	2 (8.0)
疲労	4 (10.0)	粘膜炎	2 (8.0)

結論

- 転移性結腸直腸腺癌または膵管腺癌患者における、ニボルマブ+イピリムマブと放射線の併用療法は、特定の亜集団で一定の作用が認められた

SO-005: 治療歴のない転移性膵癌(mPAC)患者を対象に、リポソーム型イリノテカン(nal-IRI) + 5-フルオロウラシル+ロイコボリン(5-FU/LV)とオキサリプラチン(OX)の併用療法を検討する非盲検用量拡大第I/II相試験 - Wainberg Z, et al

試験の目的

- 治療歴のない転移性膵癌患者を対象に、リポソーム型イリノテカン(nal-IRI) + 5FU + ロイコボリン + オキサリプラチンの併用療法の有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

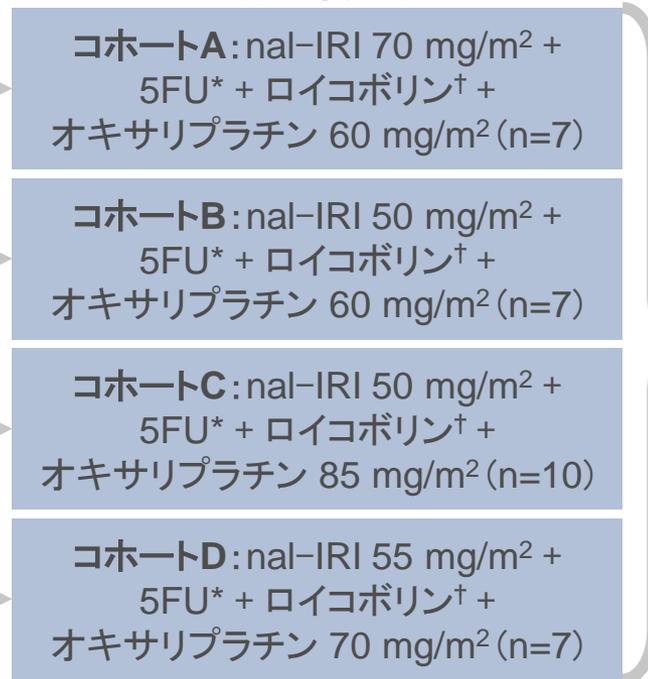
- 切除不能な局所進行または転移性膵癌
- 治療歴なし
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=32)

主要エンドポイント

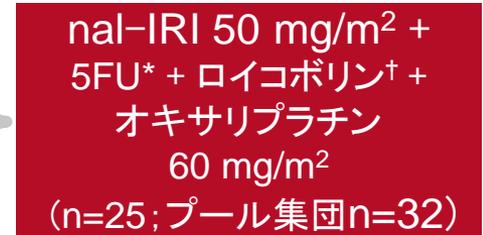
- 安全性

*2400 mg/m²; †400 mg/m²

用量探索



用量拡大

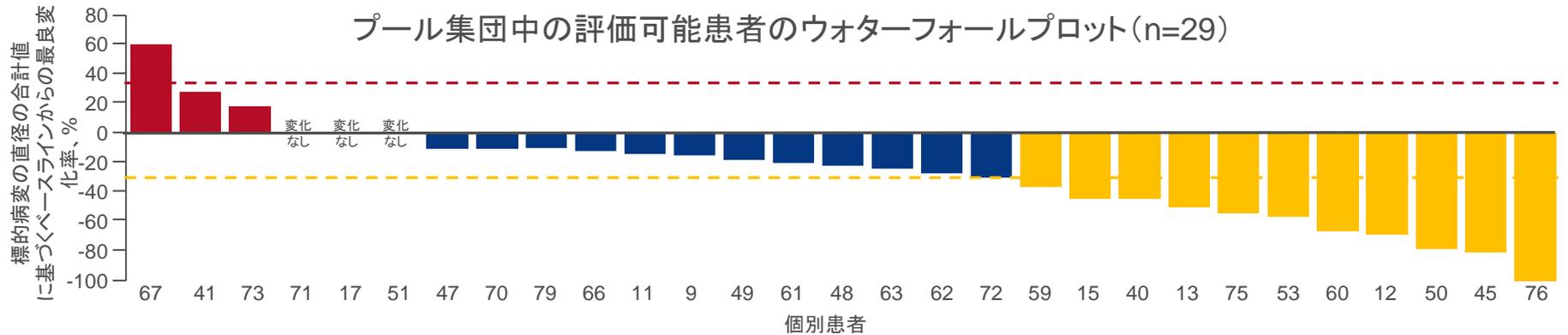


副次的エンドポイント

- ORR、DCR、BOR、PFS、OS

SO-005: 治療歴のない転移性膀胱癌(mPAC)患者を対象に、リポソーム型イリノテカン(nal-IRI) + 5-フルオロウラシル+ロイコボリン(5-FU/LV)とオキサリプラチン(OX)の併用療法を検討する非盲検用量拡大第I/II相試験 - Wainberg Z, et al

主な結果



奏効、n(%) [特に指定のない限り]	用量拡大(n=25)	プール集団(n=32)
全期間のBOR (CR+PR+SD)	20 (80.0)	26 (81.3)
CR	1 (4.0)	1 (3.1)
PR	7 (28.0)	10 (31.3)
SD	12 (48.0)	15 (46.9)
Week 16時のDCR、%(95%CI)	72.0 (50.6、87.9)	71.9 (53.3、86.3)
CR	1 (4.0)	1 (3.1)
PR	5 (20.0)	8 (25.0)
SD	12 (48.0)	14 (43.8)

SO-005: 治療歴のない転移性膵癌(mPAC)患者を対象に、リポソーム型イリノテカン(nal-IRI) + 5-フルオロウラシル+ロイコボリン(5-FU/LV)とオキサリプラチン(OX)の併用療法を検討する非盲検用量拡大第I/II相試験 – Wainberg Z, et al

主な結果(続き)

グレード3以上のTRAE、n(%)	用量拡大(n=25)	プール集団(n=32)
全て	16 (64.0)	20 (62.5)
好中球減少症	7 (28.0)	9 (28.1)
発熱性好中球減少症	3 (12.0)	4 (12.5)
貧血	1 (4.0)	2 (6.3)
下痢	2 (8.0)	3 (9.4)
嘔吐	2 (8.0)	2 (6.3)
悪心	3 (12.0)	3 (9.4)
大腸炎	1 (4.0)	1 (3.1)
低カリウム血症	2 (8.0)	4 (12.5)
食欲低下	1 (4.0)	1 (3.1)

結論

- 転移性膵癌患者において、第一選択療法としてのnal-IRI+5FU+ロイコボリン+オキサリプラチン併用療法は、有望な抗腫瘍作用および管理可能な安全性プロファイルを示した

膵・小腸・肝胆道癌

小腸

O-007: ZEBRA: 進行小腸腺癌(SBA)患者を対象にペムブロリズマブを検討する ACCRU/IRCI多施設共同第II相試験 – Pedersen K、et al

試験の目的

- 進行小腸腺癌患者を対象にペムブロリズマブの有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- 進行小腸腺癌(十二指腸、空腸、回腸)
- 化学療法の治療歴が複数ある
(n=40)



ペムブロリズマブ
200 mg IV q3w
(最大35サイクル)

主要エンドポイント

- ORR(RECIST規準 v1.1に基づく)

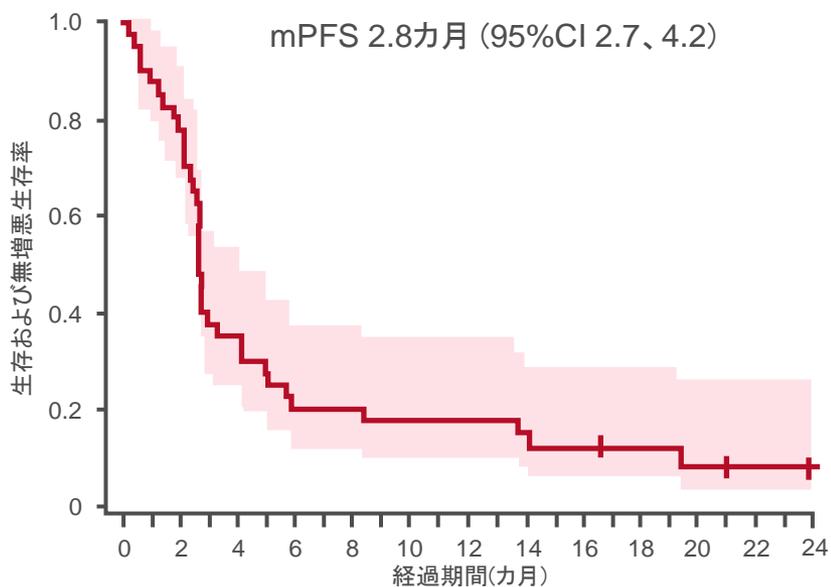
副次的エンドポイント

- PFS、OS、安全性

O-007: ZEBRA: 進行小腸腺癌(SBA)患者を対象にペムブロリズマブを検討する ACCRU/IRCI多施設共同第II相試験 – Pedersen K、et al

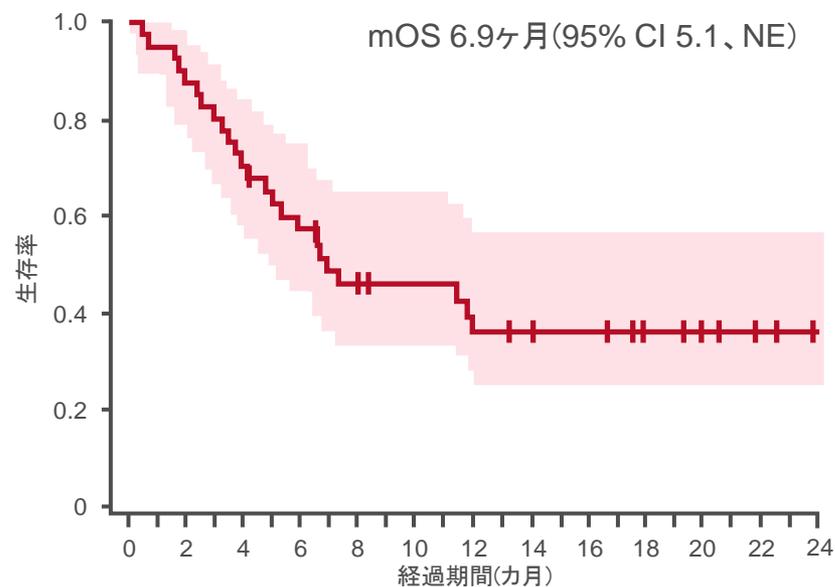
主な結果

PFS



リスクに晒されていた患者数

OS



リスクに晒されていた患者数

O-007: ZEBRA: 進行小腸腺癌(SBA)患者を対象にペムブロリズマブを検討する ACCRU/IRCI多施設共同第II相試験 – Pedersen K, et al

主な結果(続き)

奏効、n (%)	n=40
確定ORR、n (%) [95%CI]	3 (8) [2, 20]
未確定ORR	1 (3)
CR	0
PR	4 (10)
SD	11 (28)
PD	19 (48)
NE	5 (13)
DCR	15 (38)

患者の5%以上に発現したグレード3~5のAE、%	n=40
アルカリホスファターゼ上昇	13
AST増加	5
高ビリルビン血症	10
腹痛	8
敗血症	8
病勢進行	8
貧血	5

結論

- 進行小腸腺癌患者において、ペムブロリズマブ療法は事前に設定した主要エンドポイントであるORR20%を達成することができなかった

脾·小腸·肝胆道癌

胆道癌

O-003: REACHIN試験の腫瘍部位に基づく予備解析、ゲムシタビンおよびプラチナベースの化学療法無効後の進行/転移性胆道腫瘍に対するレゴラフェニブ療法を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照第II相試験 – Demols A, et al

試験の目的

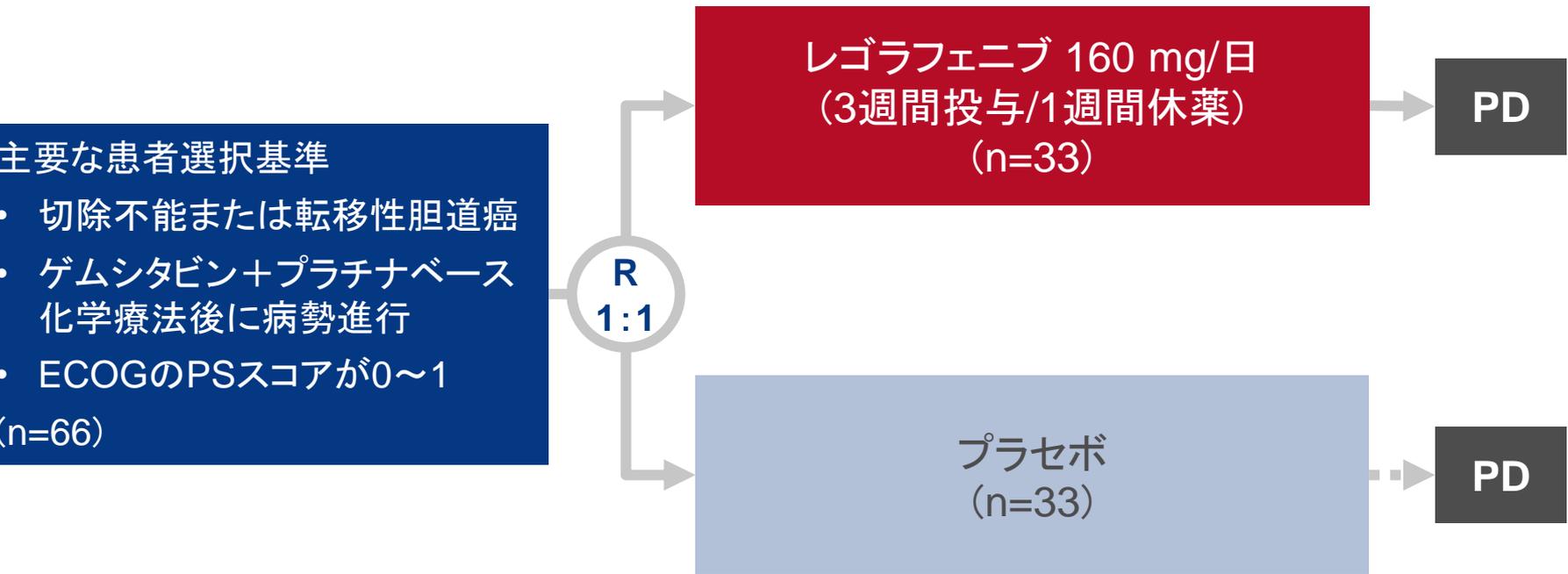
- ゲムシタビンおよびプラチナベースの化学療法無効後の胆道腫瘍患者を対象にレゴラフェニブ療法の有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- 切除不能または転移性胆道癌
 - ゲムシタビン+プラチナベース化学療法後に病勢進行
 - ECOGのPSスコアが0~1
- (n=66)

主要エンドポイント

- PFS



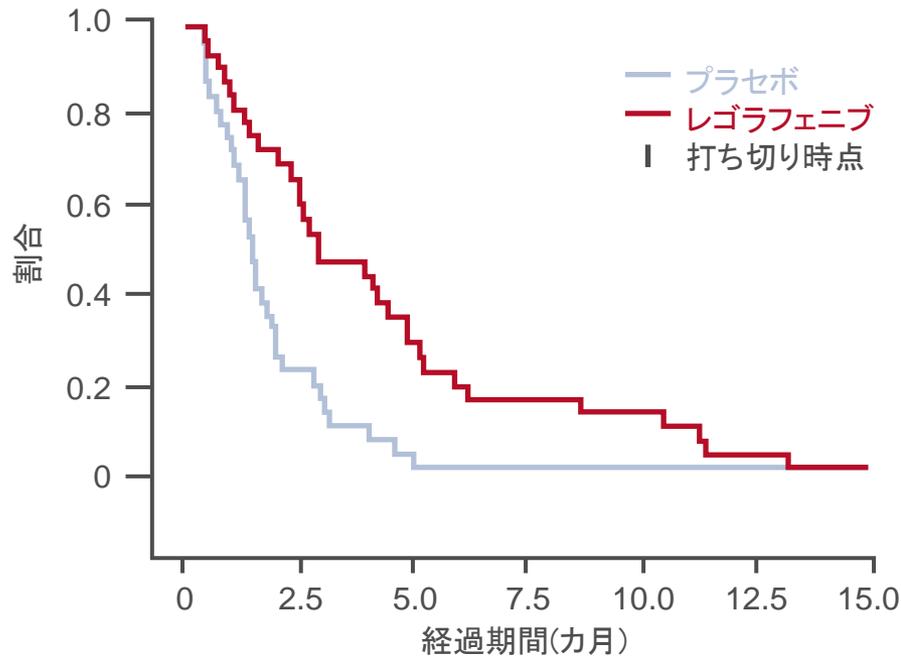
副次的エンドポイント

- 奏効率、OS、安全性

O-003: REACHIN試験の腫瘍部位に基づく予備解析、ゲムシタビンおよびプラチナベースの化学療法無効後の進行/転移性胆道腫瘍に対するレゴラフェニブ療法を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照第II相試験 – Demols A, et al

主な結果

PFS

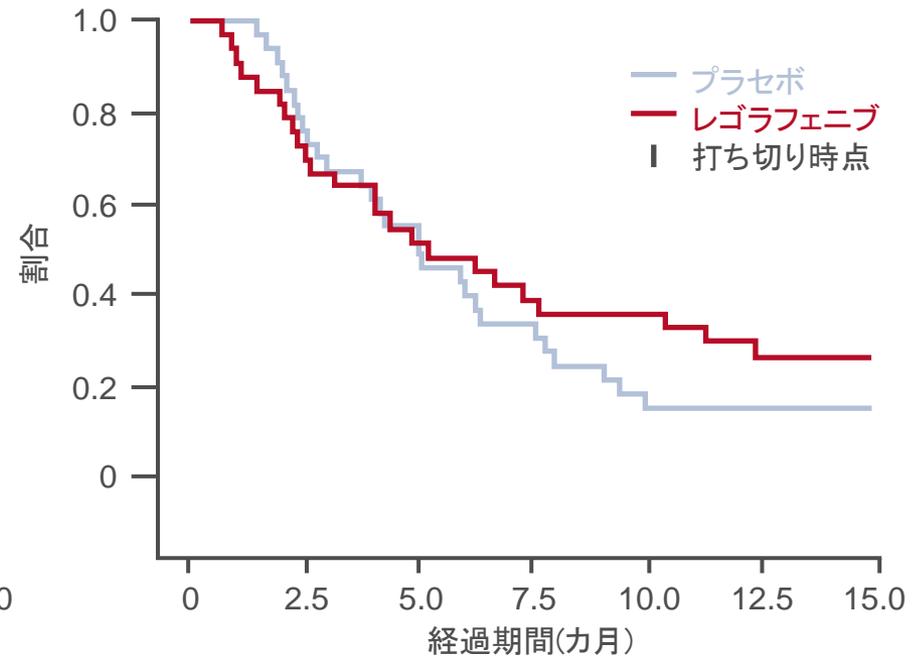


リスクに晒されていた患者数

プラセボ	33	8	2	1	1	1	1
レゴラフェニブ	33	22	10	6	5	2	1

mPFS 3.0カ月および1.5カ月
HR 0.49 (95%CI 0.29、0.81); p=0.004

OS



33	25	18	11	6	4	3
33	24	17	13	12	8	7

mOS 5.3カ月および5.1カ月
HR 0.77 (95%CI 0.45、1.31); p=0.28

O-003: REACHIN試験の腫瘍部位に基づく予備解析、ゲムシタビンおよびプラチナベースの化学療法無効後の進行/転移性胆道腫瘍に対するレゴラフェニブ療法を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照第II相試験 – Demols A, et al

主な結果(続き)

グレード3以上の有害事象、n	レゴラフェニブ+BSC (n=33)	プラセボ+BSC (n=33)
悪心/嘔吐	2 (G4, n=1)	2
疲労	6	3
下痢/便秘	1	0
低リン酸血症	1	0
皮膚毒性/粘膜炎	2 (G4, n=1)	0
食欲不振	1	1

結論

- 治療歴のある切除不能または進行胆道癌患者において、レゴラフェニブ療法はPFSに有意な改善を示したが、OSには有意な改善はみられなかった
- レゴラフェニブには管理可能な安全性プロファイルがある

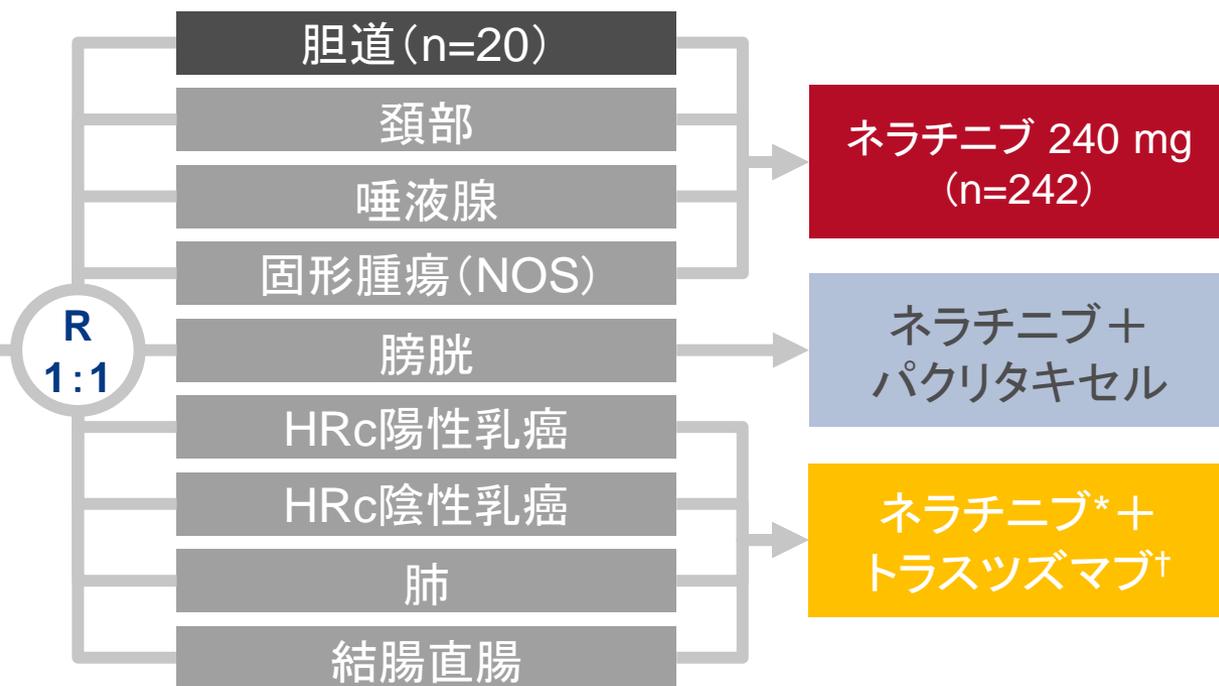
O-005: ネラチニブによるHER2変異を有する進行胆道癌の治療: 第II相SUMMIT「バスケット」試験においてHER2指向性標的療法の便益を検討 – Harding J, et al

試験の目的

- SUMMITバスケット試験において、胆道癌患者を対象にネラチニブ療法の有効性及び安全性を検討

主要な患者選択基準

- 治療不能な腫瘍
- HER2変異
- ECOGのPSスコアが0~2



主要エンドポイント

- ORR

副次的エンドポイント

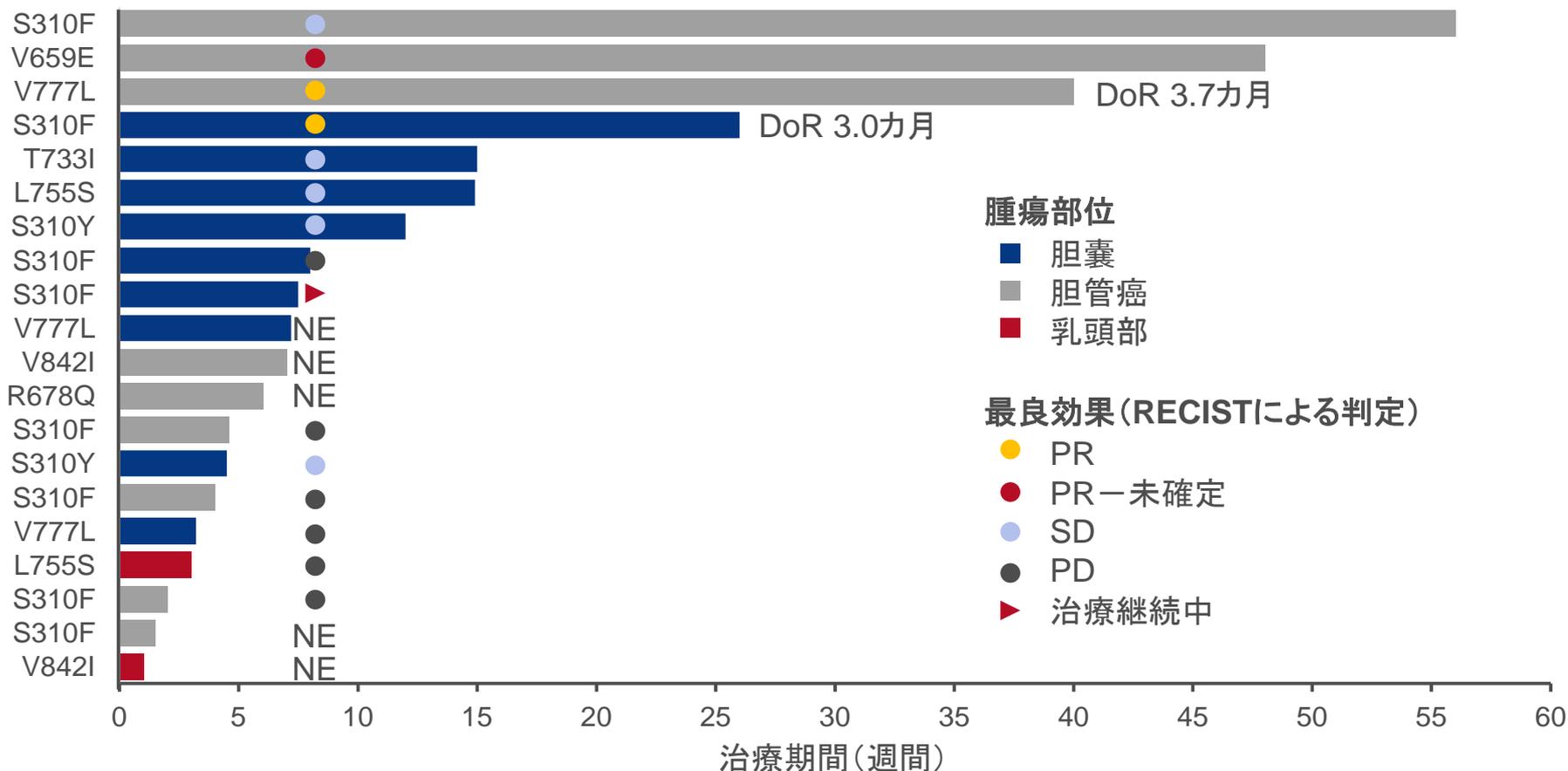
- CBR、PFS、安全性

*HRC +ve乳癌患者にはフルベストラントを併用; †バイオシミラーが利用可能な場合

O-005: ネラチニブによるHER2変異を有する進行胆道癌の治療: 第II相SUMMIT「バスケット」試験においてHER2指向性標的療法の便益を検討 - Harding J, et al

主な結果

治療期間および反応 (RECIST)



O-005: ネラチニブによるHER2変異を有する進行胆道癌の治療: 第II相SUMMIT「バスケット」試験においてHER2指向性標的療法の便益を検討 – Harding J、et al

主な結果(続き)

グレード3/4の有害事象、n(%)	HER2変異を有する胆道癌 (n=20)	HER2変異への単剤療法 (n=242)
嘔吐	1 (5.0)	7 (2.9)
下痢	4 (20.0)*	45 (18.6)
腹痛	2 (10.0)	10 (4.1)
腹水	1 (5.0)	2 (0.8)
無力症	1 (5.0)	2 (0.8)
脱水	2 (10.0)	10 (4.1)

結論

- HER2変異を有する胆道癌患者において、ネラチニブ療法は、特に胆管癌および胆嚢癌がある患者に抗腫瘍作用が認められ、忍容性はおおむね良好であった

*グレード4のイベントはなかった

結腸・直腸・肛門癌

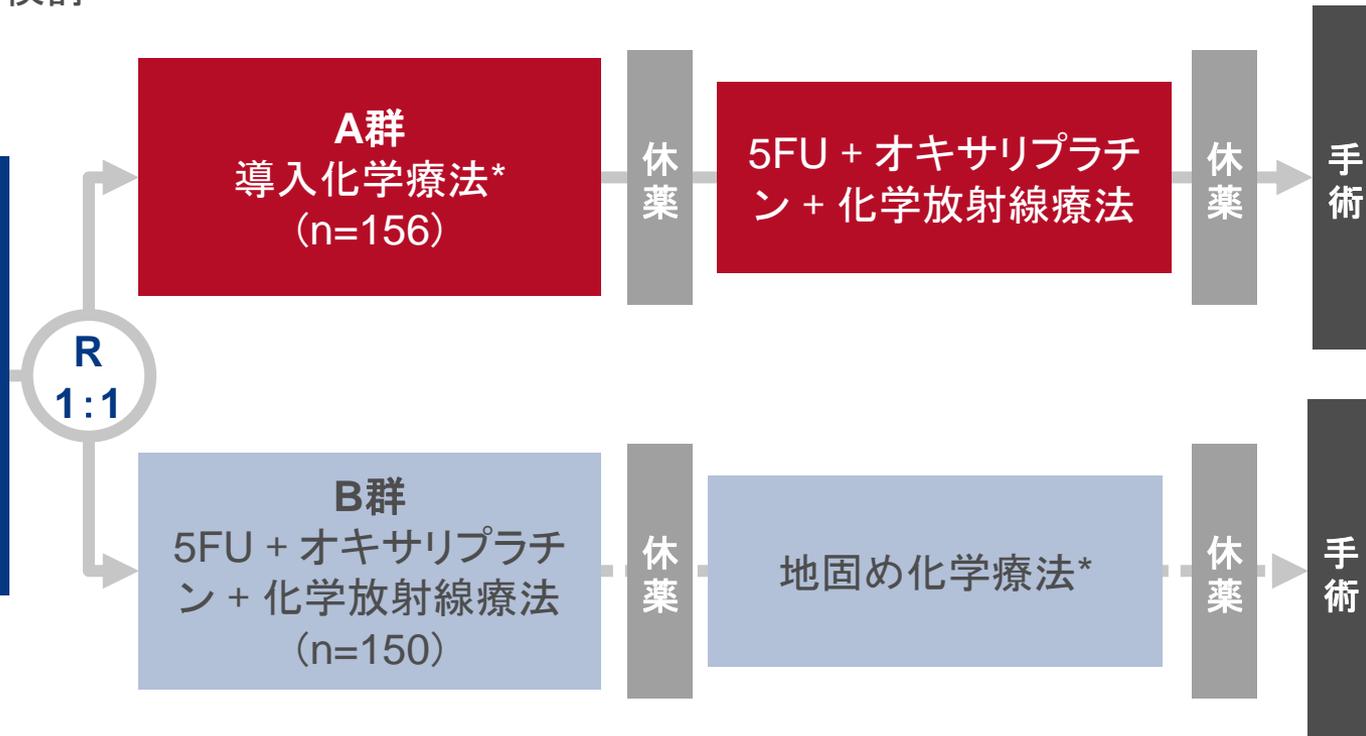
O-011: 局所進行直腸癌に対する総合ネオアジュバント療法として、化学放射線療法と導入または地固め化学療法の併用を検討する無作為化第II相試験: CAO/ARO/AIO-12 – Hofheinz R-D、et al

試験の目的

- 進行直腸癌患者を対象に、ネオアジュバント化学放射線療法と導入・地固め化学療法の併用の有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- 局所進行直腸腺癌
- 肛門縁から12cm未満 (硬性直腸鏡検査)
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=311)



主要エンドポイント

- pCR

副次的エンドポイント

- 病理学的ステージ、R0率、再発率、OS、安全性

*FOLFOX (3サイクル)

O-011: 局所進行直腸癌に対する総合ネオアジュバント療法として、化学放射線療法と導入または地固め化学療法の併用を検討する無作為化第II相試験: CAO/ARO/AIO-12 – Hofheinz R-D、et al

主な結果

病理学的所見、%	A群 (n=142)	B群 (n=142)
腹会陰式直腸切断術	28	23
R0切除	92	90
CRM ≤1 mm	10	7
pCR* (ITT、n=306)	17 p=0.210	25 p=0.0002
pCR + 確定CR	21	28
TRG4	20	27
NARスコア		
低	26	35
中	50	44
高	23	18

術後罹患率、%	A群 (n=142)	B群 (n=142)
Clavien-Dindo分類		
なし	54	66
グレード1~2	25	18
グレード3~5	17	16
欠測	4	1
NCI分類		
グレード1~2	38	32
グレード3~5	18	18
術後60日以内に死亡	1	1

*統計学的解析のため、各群と標準的放射線療法後の15%を比較

O-011: 局所進行直腸癌に対する総合ネオアジュバント療法として、化学放射線療法と導入または地固め化学療法の併用を検討する無作為化第II相試験: CAO/ARO/AIO-12 – Hofheinz R-D、et al

主な結果(続き)

毒性、%	A群 (n=156)				B群 (n=150)			
	G1-2	G3	G4	G5	G1-2	G3	G4	G5
化学放射線療法	62	34	3	1	72	24	3	1
化学療法	75	21	1	0	80	18	4	0

結論

- 局所進行直腸癌患者において、化学放射線療法後に地固め化学療法を実施することで、化学放射線療法の毒性を低下させ、術後合併症の発生率は増加しないことが認められた

LBA-004: 進行/転移性結腸直腸癌患者における、腫瘍関連マクロファージに作用し、抗ミューラー管ホルモンII型受容体 (AMHRII) を標的とするモノクローナル抗体、murlentamabの第II相試験の結果 – Van Cutsem E, et al

試験の目的

- 局所進行または転移性CRC患者を対象に、抗ミューラー管ホルモン受容体を標的とするモノクローナル抗体、murlentamabの有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- 局所進行または転移性CRC
 - これまでの治療が無効
 - PS ≤1
- (n=39)

murlentamab 7 mg/kg qw
(n=15)

PD/
毒性

murlentamab 7 mg/kg qw +
トリフルリジン/チピラシル
(n=15)

PD/
毒性

主要エンドポイント

- ORR

副次的エンドポイント

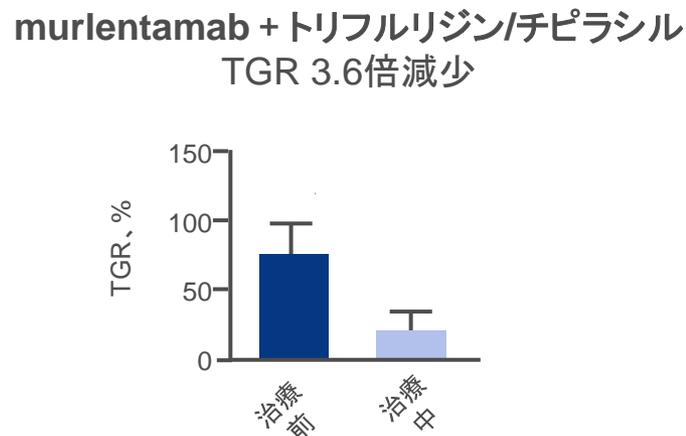
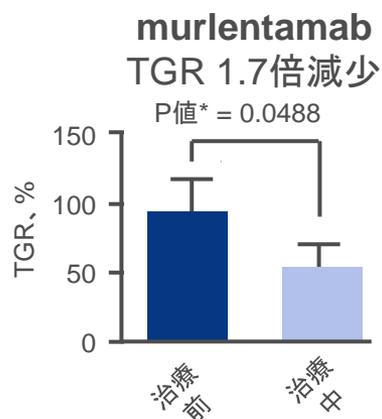
- PFS、薬力学、安全性

LBA-004: 進行/転移性結腸直腸癌患者における、腫瘍関連マクロファージに作用し、抗ミューラー管ホルモンII型受容体 (AMHRII) を標的とするモノクローナル抗体、murlentamabの第II相試験の結果 – Van Cutsem E、et al

主な結果

奏効率、%(n/N)	murlentamab	murlentamab + トリフルリジン/チピラシル
ORR	0	0
SD		
2カ月時	21.4 (3/14)	53.3 (8/15)
4カ月時	7.1 (1/14)	40.0 (6/15)
6カ月時		30.8 (4/13)
8カ月時		8.3 (1/12)

腫瘍増殖率 (TGR)



*Wilcoxon matched-pairsノンパラメトリック検定、片側検定、 $\alpha=5\%$

LBA-004: 進行/転移性結腸直腸癌患者における、腫瘍関連マクロファージに作用し、抗ミューラー管ホルモンII型受容体 (AMHRII) を標的とするモノクローナル抗体、murlentamabの第II相試験の結果 – Van Cutsem E, et al

主な結果(続き)

- 5/7および7/10のペア生検に、それぞれ、グランザイムB/CD16とCD86の増加がみられた
- 併用療法を4カ月以上実施した2例にCD86およびCD8の染色性の増加がみられ、それぞれ、早期のマクロファージの活性化、T細胞の活性化が示された
- このほかCD64+およびCD69+の増加がみられ、それぞれ、好中球の活性化、単核細胞の活性化が示された。一方、Treg集団では、NK細胞の関与を示すCD16 +受容体数の減少とCD69の長期的な減少がみられた。
- 最もよくみられたAEとして、食欲減退(9イベント)、嘔吐、悪心、便秘および無力症(各3イベント)があった

結論

- 局所進行または転移性CRC患者において、murlentamabおよびトリフルリジン/チピラシルの併用療法は、病勢の安定および腫瘍増殖率の低下に寄与することが認められた

O-014: 化学療法抵抗性の転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者において、ベバシズマブはトリフルリジン/チピラシル (TAS-102) の効果を高める。Danish 無作為化試験 - Pfeiffer P, et al

試験の目的

- 化学療法抵抗性の mCRC 患者において、トリフルリジン/チピラシルとベバシズマブの併用療法の有効性及び安全性を検討

主要な患者選択基準

- 切除不能 mCRC
 - 5FU、イリノテカン、オキサリプラチンが無効または不耐性
 - RAS WT の場合でセツキシマブまたはパニツムマブが無効
 - PS 0~1
- (n=93)

主要エンドポイント

- PFS



層別化

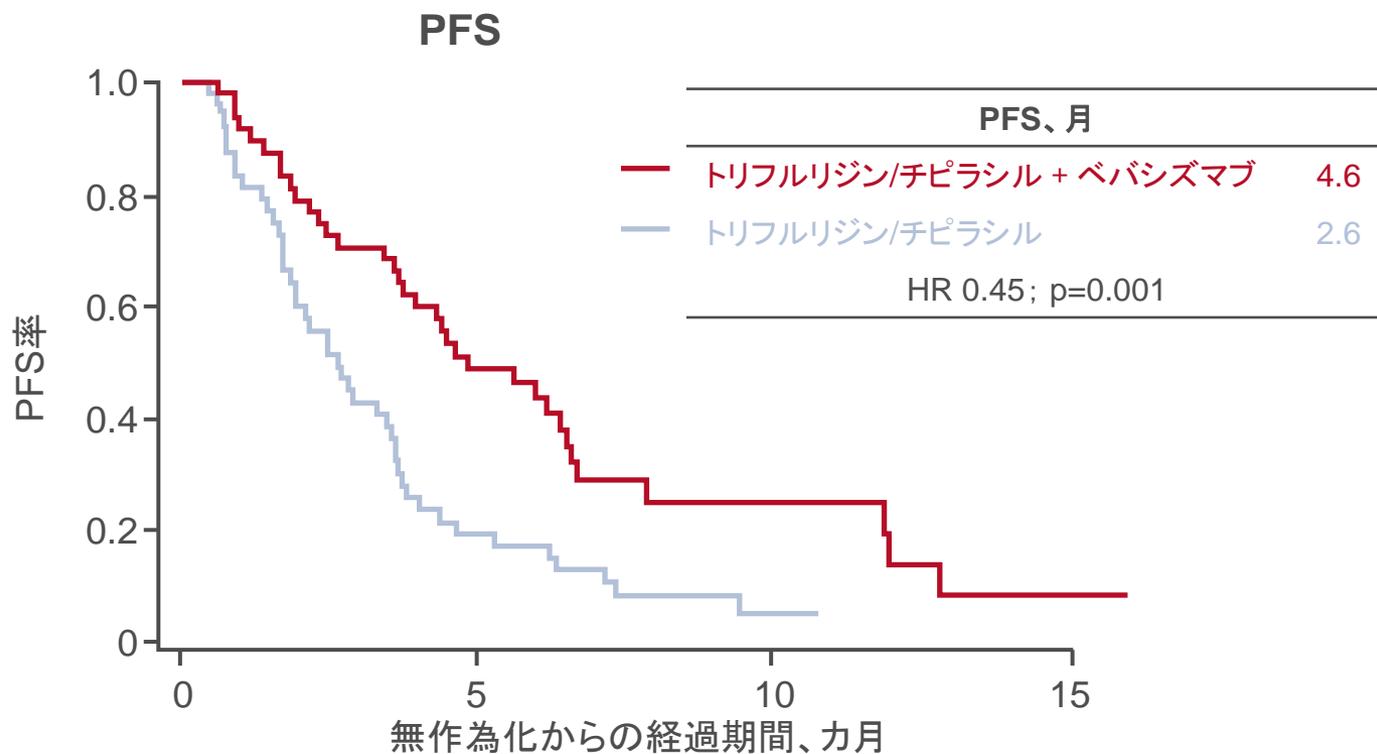
- 部位
- RAS の状態

副次的エンドポイント

- OS、安全性

O-014: 化学療法抵抗性の転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者において、ベバシズマブはトリフルリジン/チピラシル (TAS-102) の効果を高める。Danish 無作為化試験 - Pfeiffer P, et al

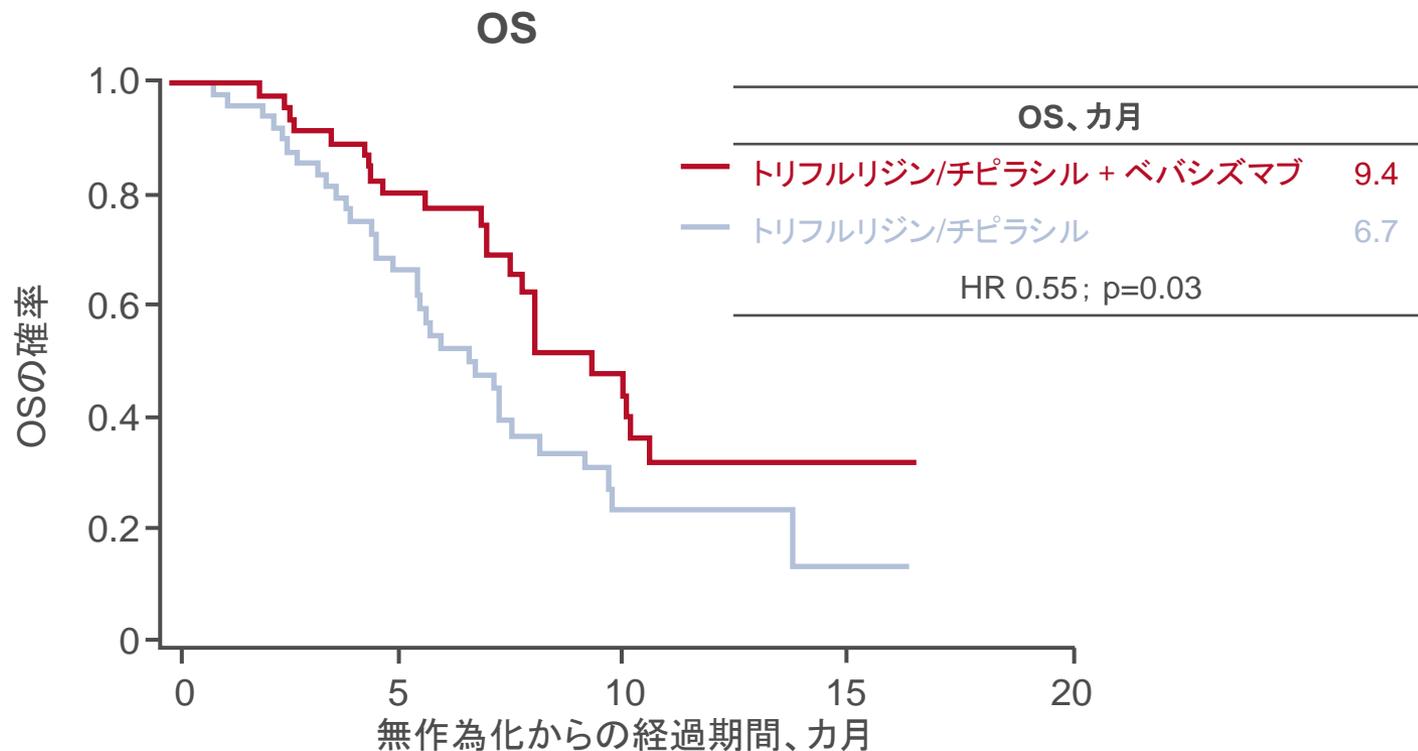
主な結果



リスクに晒されていた患者数							
トリフルリジン/チピラシル	47	(38)	8	(6)	1	(0)	0
トリフルリジン/チピラシル + ベバシズマブ	46	(24)	20	(8)	5	(3)	1

O-014: 化学療法抵抗性の転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者において、ベバシズマブはトリフルリジン/チピラシル (TAS-102) の効果を高める。Danish 無作為化試験 - Pfeiffer P, et al

主な結果 (続き)



リスクに晒されていた患者数									
トリフルリジン/チピラシル	47	(16)	29	(16)	6	(1)	1	(0)	0
トリフルリジン/チピラシル + ベバシズマブ	46	(9)	34	(10)	12	(4)	2	(0)	0

O-014: 化学療法抵抗性の転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者において、ベバシズマブはトリフルリジン/チピラシル (TAS-102) の効果を高める。Danish 無作為化試験 – Pfeiffer P, et al

主な結果 (続き)

患者の5%以上に発現したグレード3~4の有害事象、n (%)	トリフルリジン/チピラシル + ベバシズマブ	トリフルリジン/チピラシル
好中球減少症	31 (67)	18 (38)
貧血	2 (4)	8 (17)
悪心	1 (2)	3 (6)
下痢	4 (9)	0 (0)
疲労	3 (7)	5 (11)
発熱性好中球減少症	3 (7)	1 (2)

結論

- mCRC患者において、ベバシズマブによる治療歴に関わらず、トリフルリジン/チピラシルにベバシズマブを併用することで、患者の生存率に有意な改善が認められた

O-015: RASおよびBRAF野生型転移性結腸直腸癌患者を対象に、セツキシマブ隔週投与+FOLFIRIまたはセツキシマブ隔週投与+FOLFIRI/FOLFOXの交互投与併用を検討する無作為化試験: Nordic 8つの結果 - Pfeiffer P, et al

試験の目的

- 切除不能mCRC患者を対象に、セツキシマブ+FOLFIRIまたはセツキシマブ+FOLFIRIの次にFOLFOXを交互投与した場合の有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- 切除不能mCRC
- RASおよびBRAF WT
- 治療歴なし
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=173)

R
1:1

セツキシマブ 500 mg/m² q2w +
FOLFIRI*
(n=86)

PD/
毒性

層別化

- 試験実施施設
- 肝臓のみ

セツキシマブ 500 mg/m² q2w +
FOLFIRI*その後 FOLFOX[†]を交互投与
(n=87)

PD/
毒性

主要エンドポイント

- 奏効率

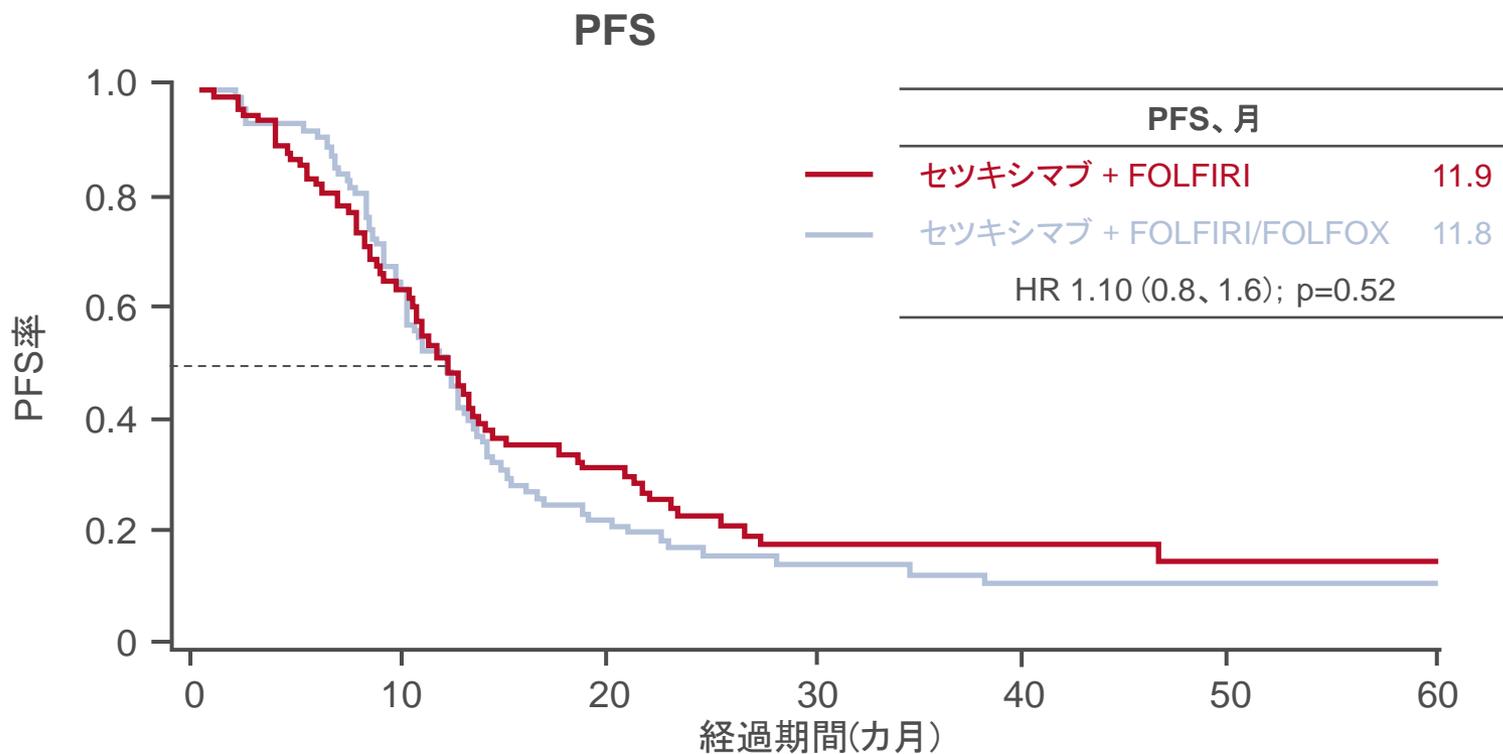
*フォリン酸 400 mg/m²、5FU 400 mg/m²のポーラス投与後に2400 mg/m²、イリノテカン 180 mg/m²; †フォリン酸 400 mg/m²、5FU 400 mg/m²をポーラス投与後に2400 mg/m²、オキサリプラチン 85 mg/m²

副次的エンドポイント

- PFS、OS、安全性

O-015: RASおよびBRAF野生型転移性結腸直腸癌患者を対象に、セツキシマブ隔週投与+FOLFIRIまたはセツキシマブ隔週投与+FOLFIRI/FOLFOXの交互投与併用を検討する無作為化試験: Nordic 8つの結果 - Pfeiffer P、et al

主な結果

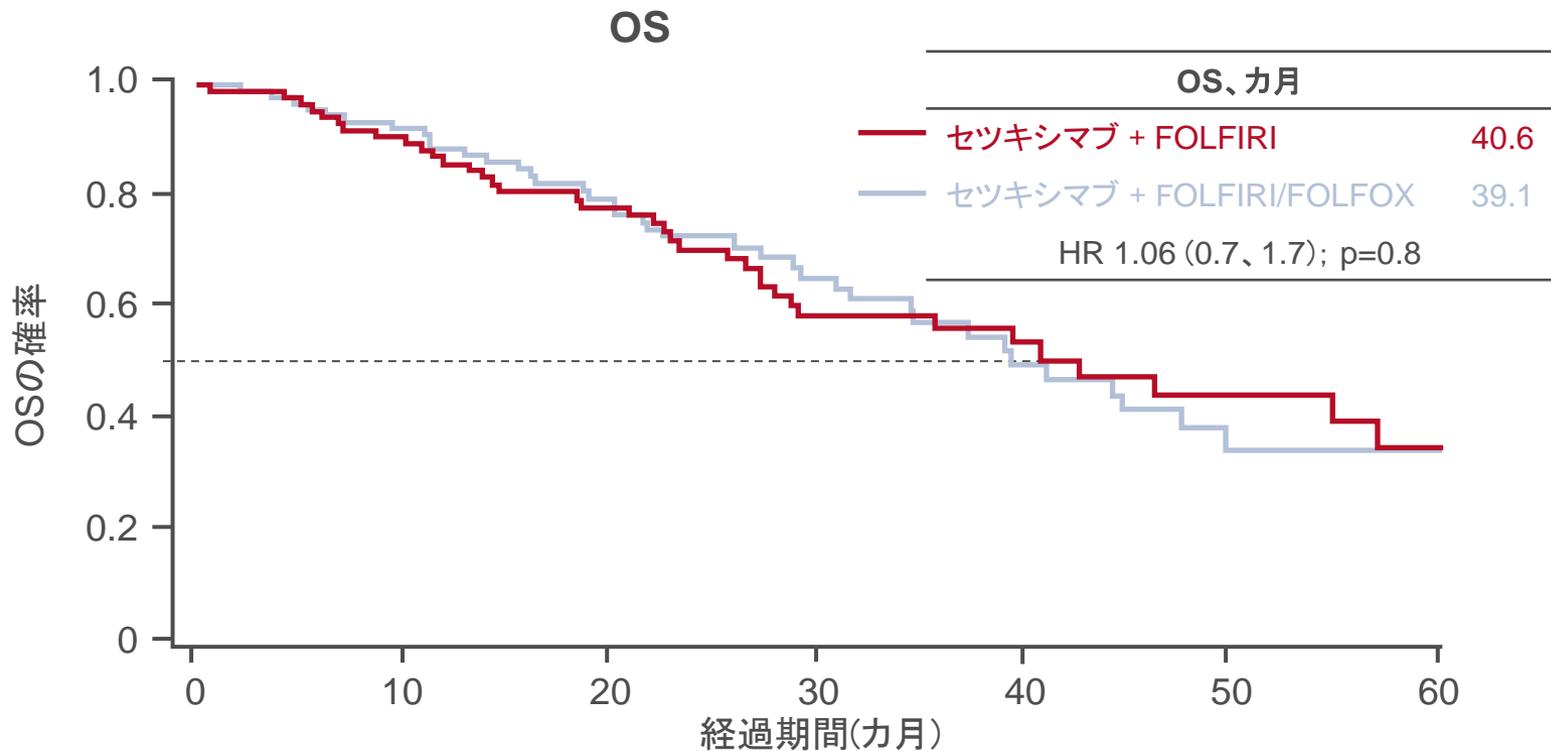


リスクに晒されていた患者数

セツキシマブ + FOLFIRI	86	22	7	3
セツキシマブ + FOLFIRI/FOLFOX	87	16	6	3

O-015: RASおよびBRAF野生型転移性結腸直腸癌患者を対象に、セツキシマブ隔週投与+FOLFIRIまたはセツキシマブ隔週投与+FOLFIRI/FOLFOXの交互投与併用を検討する無作為化試験: Nordic 8つの結果 - Pfeiffer P、et al

主な結果(続き)



リスクに晒されていた患者数

セツキシマブ + FOLFIRI 86

22

18

6

セツキシマブ + FOLFIRI/FOLFOX 87

55

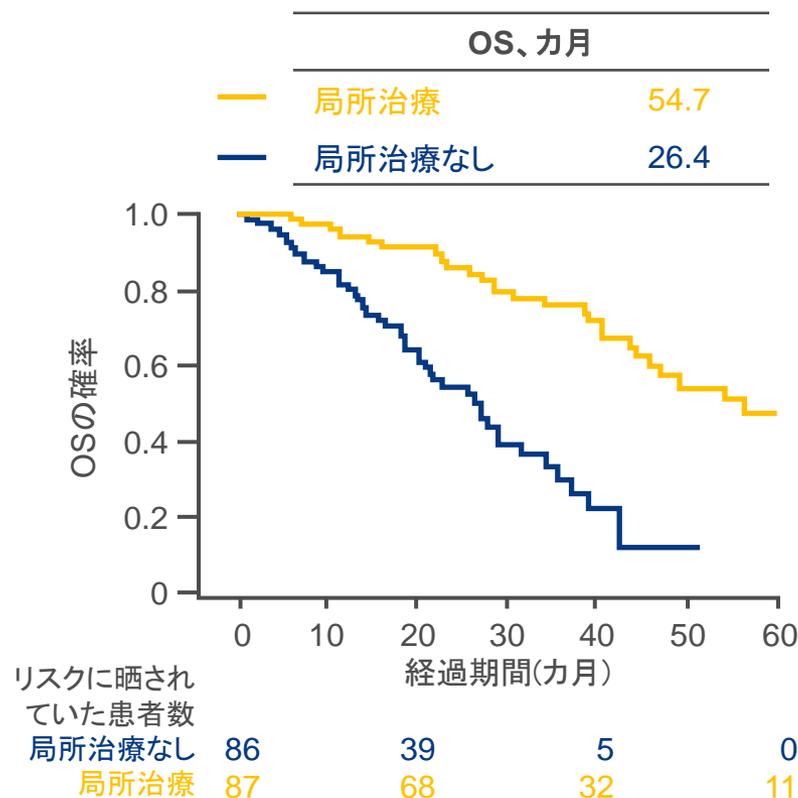
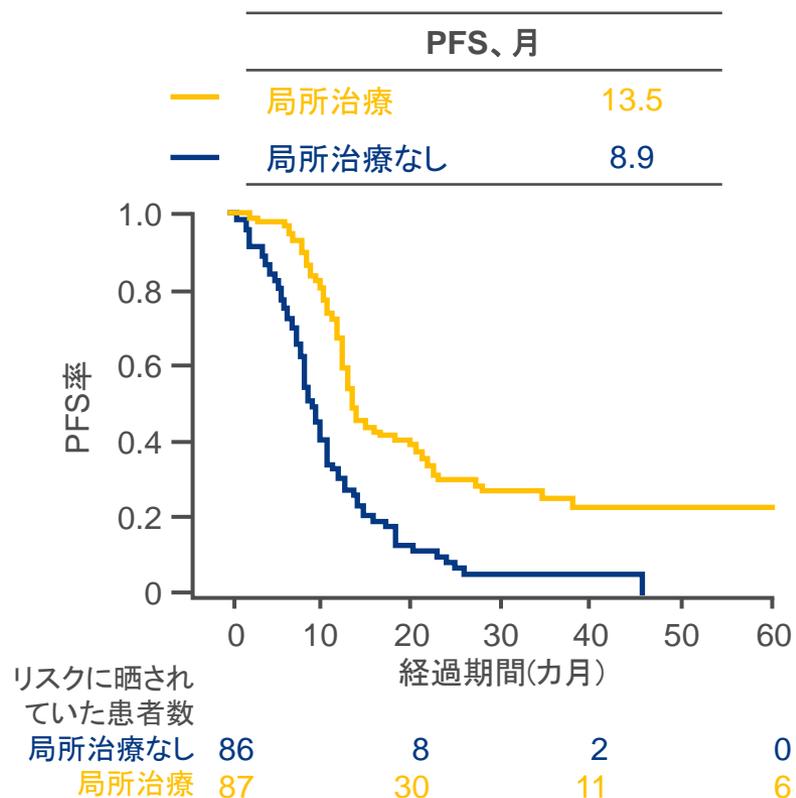
19

5

O-015: RASおよびBRAF野生型転移性結腸直腸癌患者を対象に、セツキシマブ隔週投与+FOLFIRIまたはセツキシマブ隔週投与+FOLFIRI/FOLFOXの交互投与併用を検討する無作為化試験: Nordic 8つの結果 - Pfeiffer P, et al

主な結果(続き)

局所治療、PFSおよびOS



O-015: RASおよびBRAF野生型転移性結腸直腸癌患者を対象に、セツキシマブ隔週投与+FOLFIRIまたはセツキシマブ隔週投与+FOLFIRI/FOLFOXの交互投与併用を検討する無作為化試験: Nordic 8つの結果 - Pfeiffer P、et al

主な結果(続き)

奏効、n (%)	セツキシマブ + FOLFIRI (n=86)	セツキシマブ + FOLFIRI/FOLFOX (n=87)	5%を超える患者に発生するグレード3以上のAE、n (%)	セツキシマブ + FOLFIRI (n=86)	セツキシマブ + FOLFIRI/FOLFOX (n=87)
奏効率	59 (68)	68 (78)	好中球数↓	13 (15)	15 (17)
CR	2 (2)	2 (2)	悪心	1 (1)	5 (6)
PR	57 (66)	66 (76)	下痢	6 (7)	10 (11)
SD	21 (25)	12 (14)	疲労	6 (7)	6 (7)
PD	4 (5)	3 (3)	皮膚の発疹	8 (9)	13 (15)
NE	2 (2)	4 (5)			

結論

- RASおよびBRAF WT mCRC患者において、セツキシマブ+FOLFIRIの投与とセツキシマブ+FOLFIRI/FOLFOXの交互投与に生存率の差はみられなかった
- 両治療レジメンとも忍容性は良好であった
- 臨床では、セツキシマブ+FOLFIRI/FOLFOX 交互投与の併用療法は推奨されない

O-016: 結腸直腸癌に対するネオアジュバントおよびアジュバント療法中の治療効果および微小残存病変を評価するための無細胞循環腫瘍DNA(ctDNA)の連続評価

– Parikh A, et al

試験の目的

- ネオアジュバントおよびアジュバント療法を実施する結腸直腸癌患者の転帰の評価にctDNAを用いることができるかを検討

方法

- 術前にネオアジュバント療法を実施し(n=42)、その後アジュバント療法を実施した(n=16)切除可能な結腸癌(n=43)患者を対象に、各治療完了の約1カ月後に、ctDNAを分析するため連続的に血漿のサンプルを採取した
- 持続するctDNA(治療終了後に検出されるctDNAと定義)、消失ctDNA(検出されていたctDNAのうち治療終了後検出されなくなったctDNAと定義)、陰性ctDNA(どの時点でも検出されなかったctDNAと定義)に患者を分類した

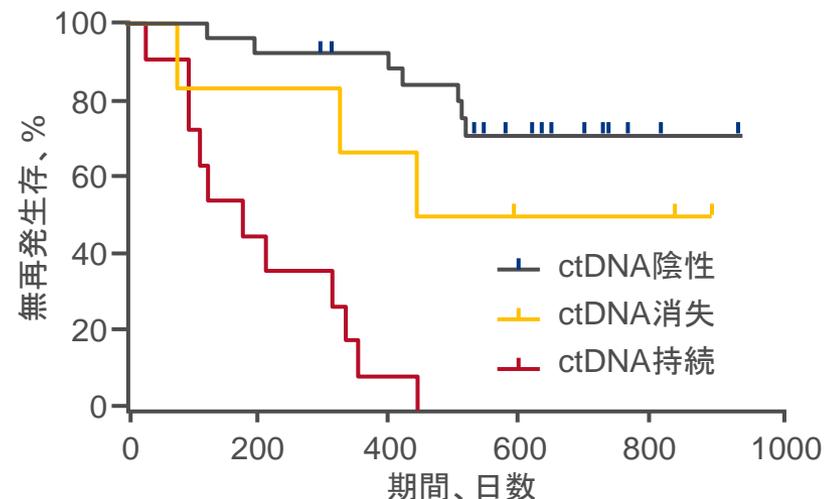
O-016: 結腸直腸癌に対するネオアジュバントおよびアジュバント療法中の治療効果および微小残存病変を評価するための無細胞循環腫瘍DNA(ctDNA)の連続評価 - Parikh A, et al

主な結果

治療的介入後のctDNAの持続

	再発	再発なし	再発までの期間の中央値、日
ctDNA持続	11	0	182
ctDNA消失	3	3	333
ctDNA陰性	7	19	NR*

*フォローアップ中央値: 580日



結論

- CRC患者において、治療後に持続してctDNAが検出された患者は早期に疾患を再発する傾向がある
- ctDNAの状態を把握することで、どの患者に追加治療が必要かを判断できる可能性がある

O-018:ステージIIおよびステージIIIの結腸癌患者における、アジュバント化学療法後のマイクロサテライト不安定性と生存率: 集団ベース試験の結果 – Alwers E, et al

試験の目的

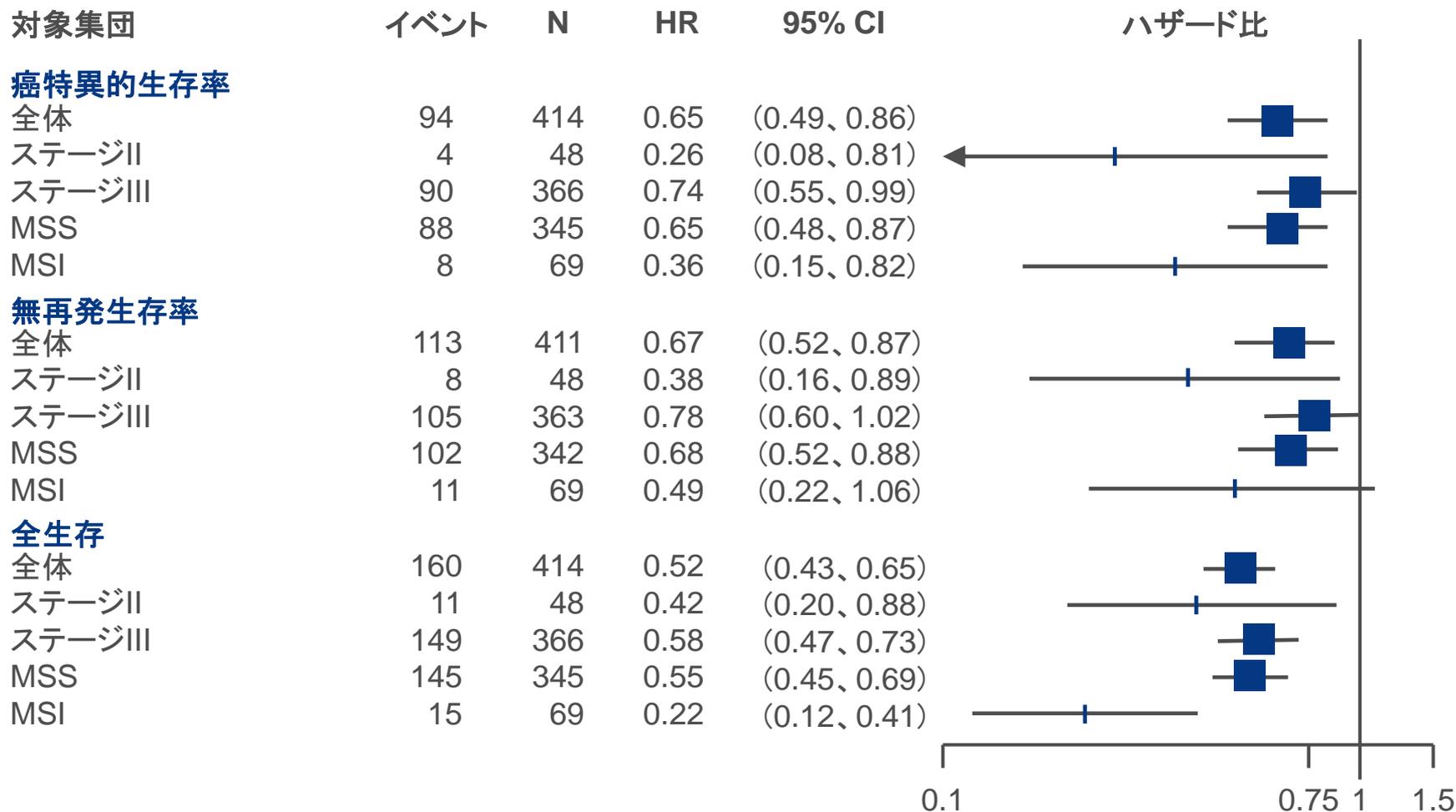
- アジュバント化学療法後のステージIIおよびステージIIIの結腸癌患者を対象に、MSIおよび生存率の関連性を検討

方法

- 本集団ベースのコホート試験では、2003～2010年の間に登録された切除済みのステージIIまたはステージIIIの結腸癌患者を対象にデータを収集した
- MSIを評価するために、モノヌクレオチドマーカークのパネルを用いて腫瘍細胞を調査した (BAT25、BAT26、CAT25)
- 癌特異的、無再発および全生存率に、傾向スコア重み付けCoxモデルを用いた

O-018:ステージIIおよびステージIIIの結腸癌患者における、アジュバント化学療法後のマイクロサテライト不安定性と生存率: 集団ベース試験の結果 - Alwers E, et al

主な結果



O-018:ステージIIおよびステージIIIの結腸癌患者における、アジュバント化学療法後のマイクロサテライト不安定性と生存率: 集団ベース試験の結果 - Alwers E, et al

主な結果(続き)

	N	癌特異的死亡		再発イベント		その他の原因による死亡	
		n (%)	5年生存率	n (%)	5年生存率	n (%)	5年生存率
ステージII MSS	416						
CT非施行	381	53 (13.9)	89.1	69 (18.3)	83.6	153 (40.2)	77.6
アジュバントCT	35	4 (11.4)	91.3	6 (17.1)	82.7	10 (28.6)	85.5
ステージII MSI-H	133						
CT非施行	120	7 (5.8)	94.6	12 (10.0)	90.2	43 (35.8)	79.6
アジュバントCT	13	0 (0)	100	2 (15.4)	92.3	1 (7.7)	100
ステージIII MSS	388						
CT非施行	78	25 (32.1)	68.0	32 (41.0)	55.6	59 (75.6)	42.9
アジュバントCT	310	82 (26.5)	80.7	96 (31.3)	70.0	135 (43.5)	74.4
ステージIII MSI-H	73						
CT非施行	17	4 (23.5)	76.5	3 (18.8)	81.3	14 (82.4)	37.8
アジュバントCT	56	8 (14.3)	85.3	9 (16.1)	85.5	14 (25.0)	80.4

結論

- ステージIIの結腸癌およびMSIを有する患者には、アジュバント療法は一定の便益があると考えられる
- ステージIIのハイリスク結腸癌患者において、MSI-Hが存在してもCT使用の判断に明確なデータを示すわけではない

O-023:ステージの結腸癌患者において、免疫スコア分類間で転帰に有意な差がみられた – Galon J、et al

試験の目的

- ステージIの結腸癌患者を対象に免疫スコア(I)と転帰との相関を検討

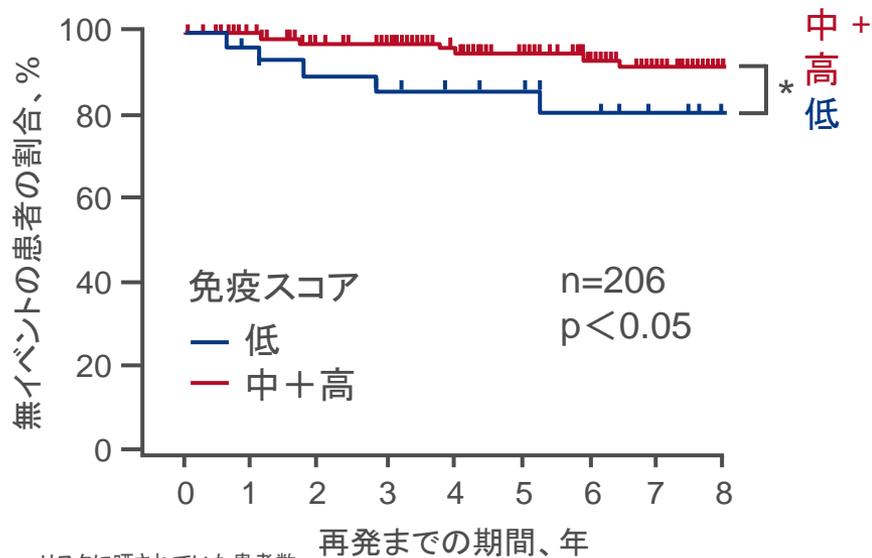
方法

- 全17カ国、世界規模のコンソーシアムから得られたステージIの結腸癌患者のデータを収集
- デジタル病理学を用いて、コア腫瘍および浸潤性辺縁部におけるCD3 +および細胞傷害性CD8 + T細胞の密度を定量化し、事前定義のカットオフに変換し、低、中または高、または低または中+高または連続スコアとしてグループ化する

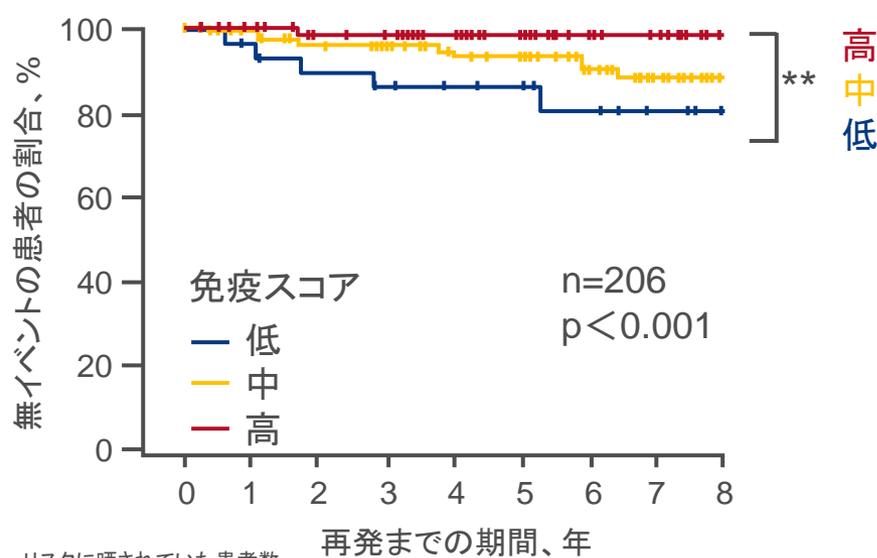
O-023:ステージの結腸癌患者において、免疫スコア分類間で転帰に有意な差がみられた – Galon J、et al

主な結果

- MSSステージの結腸癌患者では、免疫スコアが低い程、再発リスクが上昇する



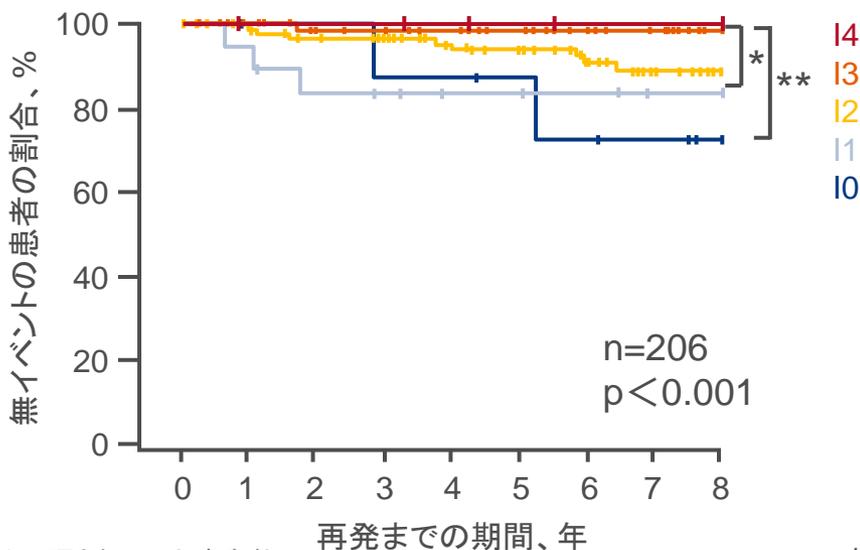
低	30	25	21	16	10
中+高	176	146	124	89	57



低	30	25	21	16	10
中	107	90	76	58	39
高	69	56	48	31	18

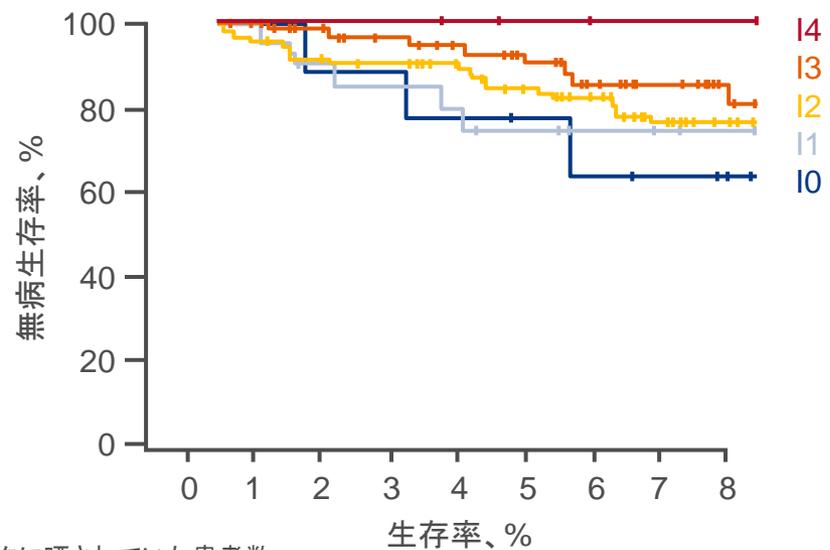
O-023:ステージIの結腸癌患者において、免疫スコア分類間で転帰に有意な差がみられた - Galon J, et al

主な結果(続き)



リスクに晒されていた患者数

- I0	9	8	7	5	1
- I1	21	17	14	11	9
- I2	107	90	76	58	39
- I3	63	50	43	28	15
- I4	6	6	5	3	3



リスクに晒されていた患者数

- I0	9	8	7	5	1
- I1	21	17	14	11	9
- I2	107	90	77	58	39
- I3	63	50	44	28	16
- I4	6	6	5	3	3

結論

- ステージIの結腸癌患者において、免疫スコアは再発リスクの予後指標として信頼でき、再発リスク上昇のため術後、さらに集中的なフォローアップを要する患者を特定することができる

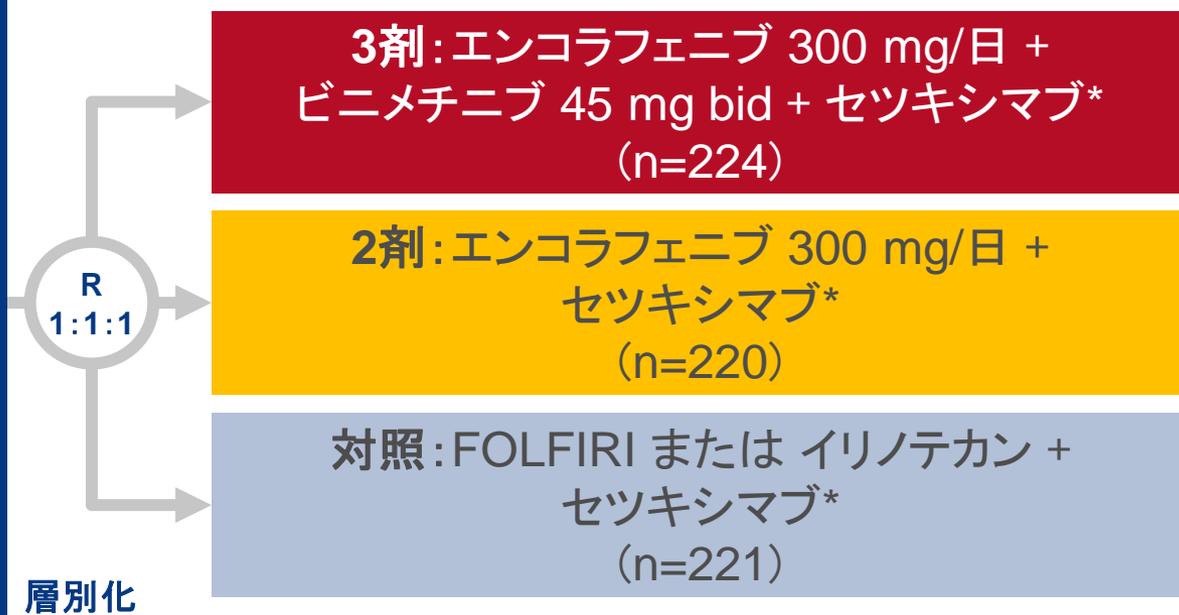
LBA-006: BEACON CRC: BRAF V600E変異型転移性結腸直腸癌に対するエンコラフェニブ+セツキシマブとビニメチニブとの併用または併用なし、とイリノテカンまたはFOLFIRIのいずれかと+セツキシマブを投与した場合を比較検討する無作為化3群第III相試験 - Kopetz S, et al

試験の目的

- BRAF V600E変異型mCRC患者を対象に、セツキシマブ+エンコラフェニブ±ビニメチニブ、とセツキシマブ+イリノテカンまたはFOLFIRIの有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- mCRC
- BRAF V600E 変異型
- 過去1または2種類のレジメンで治療後病勢進行
- RAF、MEK、EGFR阻害剤による治療歴なし
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=665)



- ECOG PS(0または1)、イリノテカンの治療歴(有りまたは無し)、セツキシマブ供給元(米国認可品とEU承認品)

主要エンドポイント

- 3剤投与群と対照群のOS、ORR (BICR)

副次的エンドポイント

- 2剤投与群と対照群のOS、ORR、また、PFS、安全性

*標準的な毎週投与

Kopetz S, et al. Ann Oncol 2019; 30(suppl): abstr LBA-006

LBA-006: BEACON CRC: BRAF V600E変異型転移性結腸直腸癌に対するエンコラフェニブ+セツキシマブとビニメチニブとの併用または併用なし、とイリノテカンまたはFOLFIRIのいずれかと+セツキシマブを投与した場合を比較検討する無作為化3群第III相試験 - Kopetz S, et al

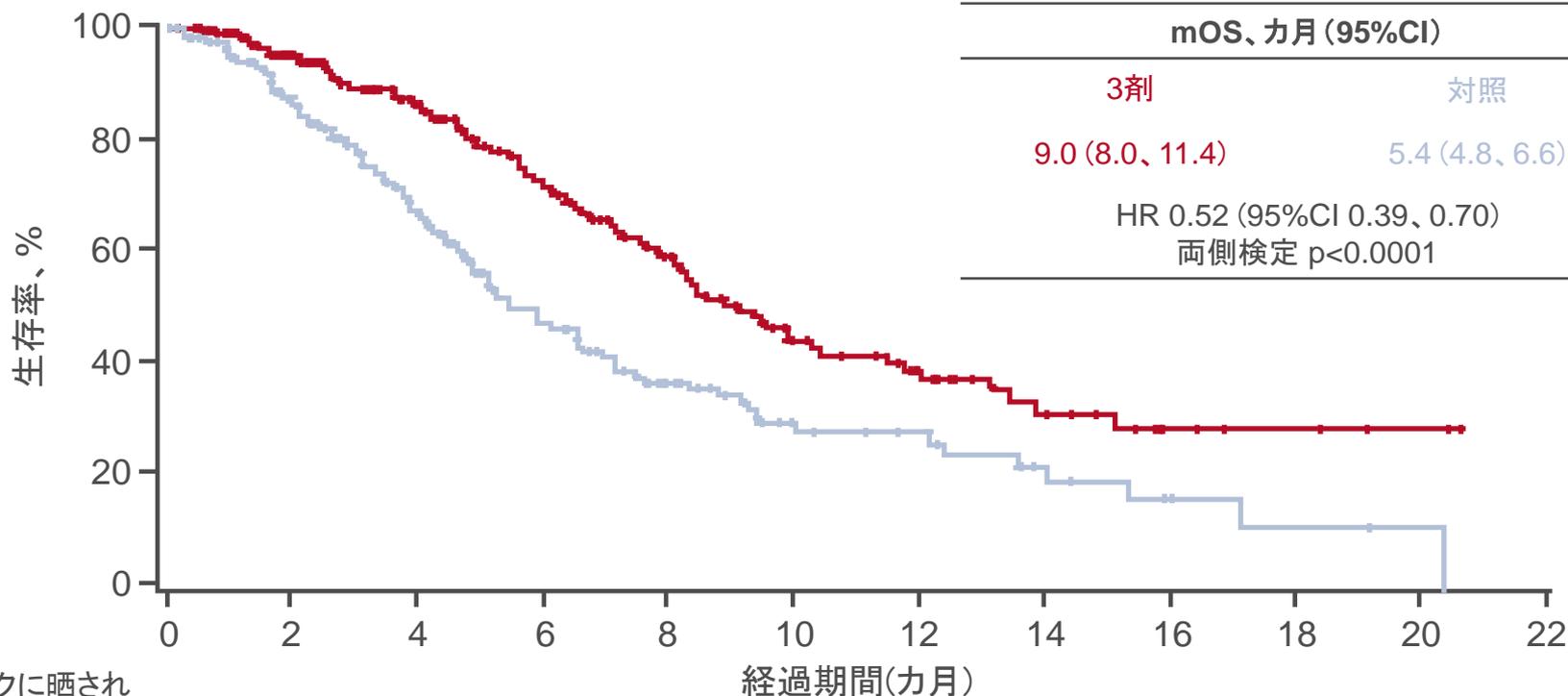
主な結果

特性、% [特に指定のない限り]	3剤 (n=224)	2剤 (n=220)	対照 (n=221)
年齢中央値、歳(範囲)	62 (26~85)	61 (30~91)	60 (27~91)
女性	53	48	57
ECOG PSスコアが0	52	51	49
原発腫瘍部位			
左側結腸(直腸含む)	35	38	31
右側結腸	56	50	54
関与する臓器が3以上	49	47	44
肝転移あり	64	61	58
過去の治療歴			
1	65	66	66
>1	35	34	34
MSI-H	10	9	5
ベースラインCEAが5 µg/L超	80	70	81
ベースラインCRPが10 mg/L超	42	37	41

LBA-006: BEACON CRC: BRAF V600E変異型転移性結腸直腸癌に対するエンコラフェニブ+セツキシマブとビニメチニブとの併用または併用なし、とイリノテカンまたはFOLFIRIのいずれかと+セツキシマブを投与した場合を比較検討する無作為化3群第III相試験 - Kopetz S, et al

主な結果(続き)

3剤投与群と対照群のOS



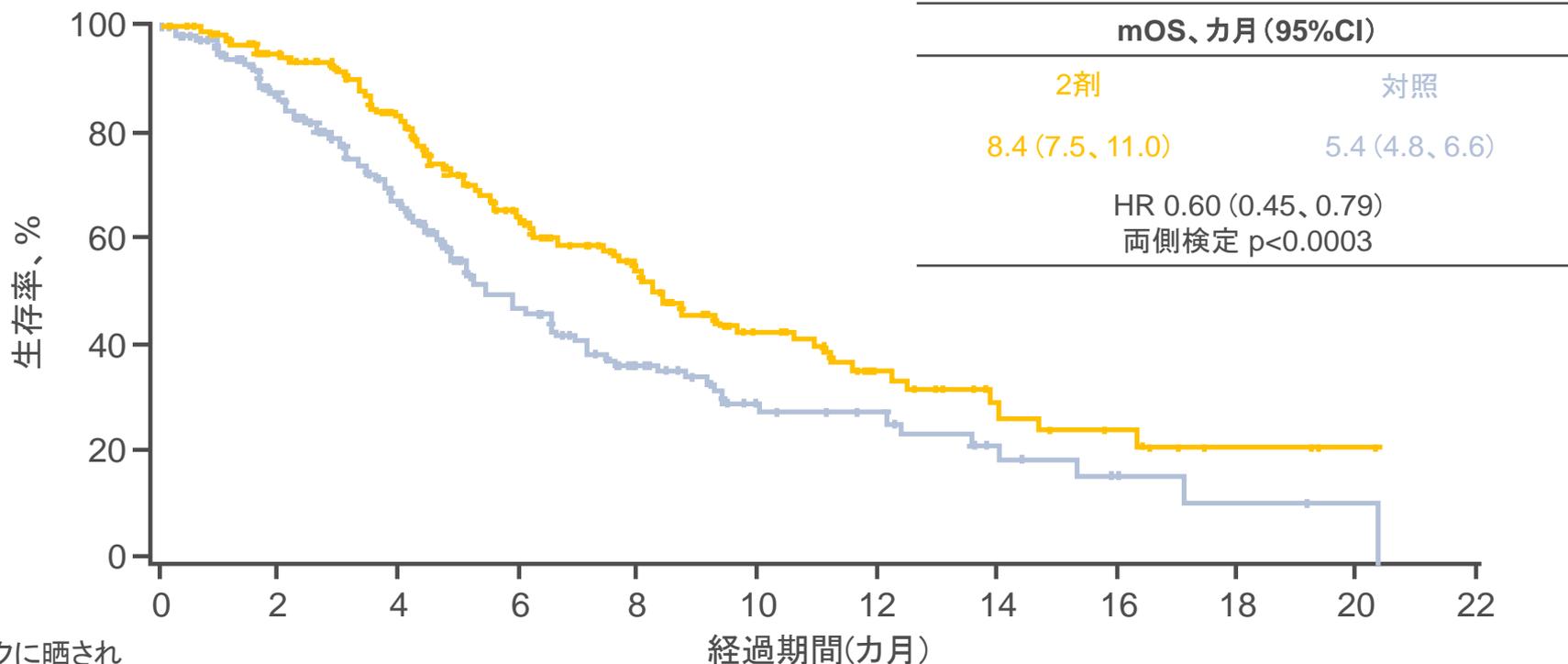
リスクに晒されていた患者数

3剤	224	186	141	103	69	37	24	14	6	4	2	0
対照	221	158	102	60	34	18	15	7	4	2	1	1

LBA-006: BEACON CRC: BRAF V600E変異型転移性結腸直腸癌に対するエンコラフェニブ+セツキシマブとビニメチニブとの併用または併用なし、とイリノテカンまたはFOLFIRIのいずれかと+セツキシマブを投与した場合を比較検討する無作為化3群第III相試験 - Kopetz S, et al

主な結果(続き)

2剤投与群と対照群のOS



リスクに晒されていた患者数

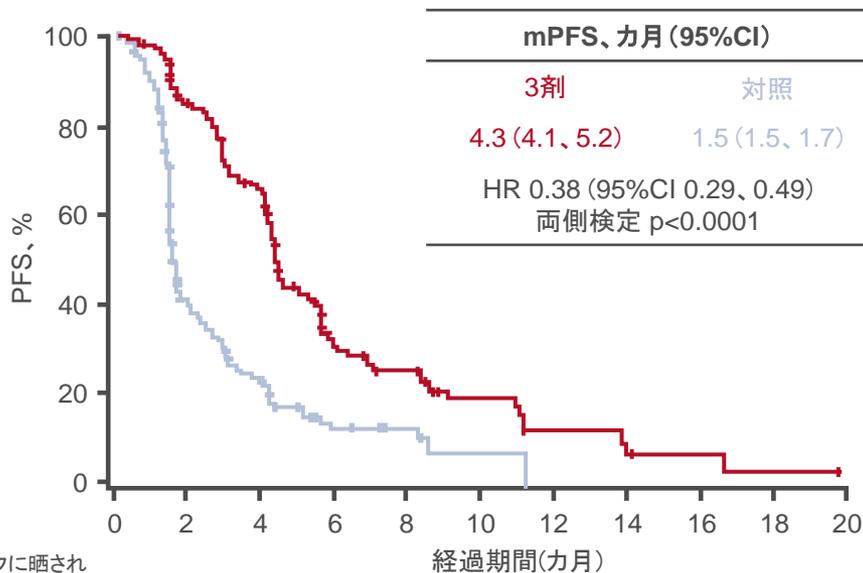
2剤	220	184	133	87	57	33	21	12	8	3	1	0
対照	221	158	102	60	34	18	15	7	4	2	1	1

LBA-006: BEACON CRC: BRAF V600E変異型転移性結腸直腸癌に対するエンコラフェニブ+セツキシマブとビニメチニブとの併用または併用なし、とイリノテカンまたはFOLFIRIのいずれかと+セツキシマブを投与した場合を比較検討する無作為化3群第III相試験 - Kopetz S, et al

主な結果(続き)

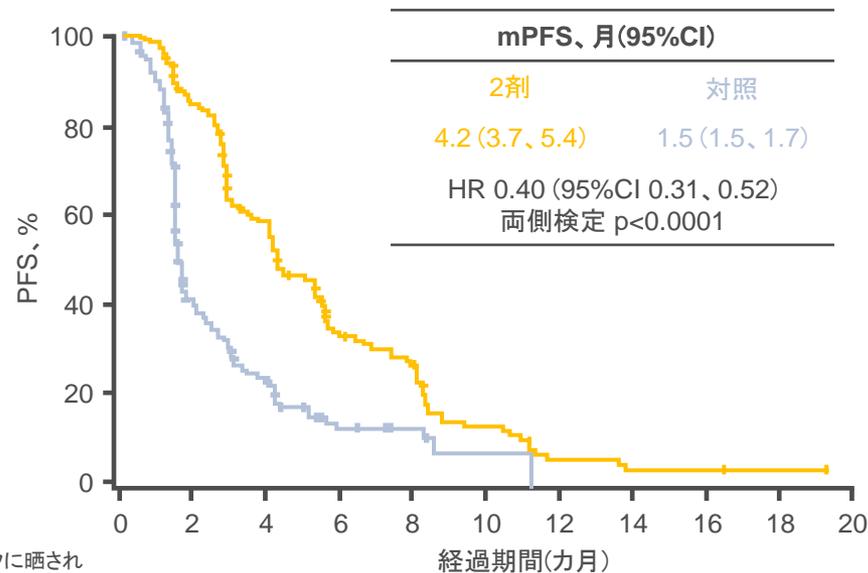
PFS

3剤と対照



経過期間(カ月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
3剤	224	141	90	30	22	11	5	2	2	1	0
対照	221	50	26	9	6	2	0	0	0	0	0

2剤と対照



経過期間(カ月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
2剤	220	143	80	37	27	12	4	2	2	1	0
対照	221	50	26	9	6	2	0	0	0	0	0

LBA-006: BEACON CRC: BRAF V600E変異型転移性結腸直腸癌に対するエンコラフェニブ+セツキシマブとビニメチニブとの併用または併用なし、とイリノテカンまたはFOLFIRIのいずれかと+セツキシマブを投与した場合を比較検討する無作為化3群第III相試験 - Kopetz S, et al

主な結果(続き)

奏効率	3剤 (n=111)	2剤 (n=113)	対照 (n=107)
ORR、% (95% CI)	26 (18、35)	20 (13、29)	2 (<1、7)
p値	<0.0001	<0.0001	-
1次治療歴あり、%	34	22	2
複数の治療歴あり、%	14	16	2
BOR、%			
CR	4	5	0
PR	23	15	2
SD	42	54	29
PD	10	7	34
NE	22	17	36

3%以上の患者に発生したグレード3以上のAE、%	3剤 (n=222)	2剤 (n=216)	対照 (n=193)
下痢	10	2	10
腹痛	6	2	5
悪心	5	<1	1
嘔吐	4	1	3
肺塞栓	4	1	4
腸閉塞	3	4	3
無力症	3	3	5
急性腎障害	3	2	<1
疲労	2	4	4
ざ瘡様皮膚炎	2	<1	3

結論

- BRAF V600E変異型mCRC患者において、エンコラフェニブ + ビニメチニブ + セツキシマブ3剤併用療法、またはエンコラフェニブ + セツキシマブ2剤併用療法は、FOLFIRIまたはイリノテカン+セツキシマブ(対照)と比較して、生存率および奏効率に有意な改善がみられ、両レジメンとも忍容性はおおむね良好であった

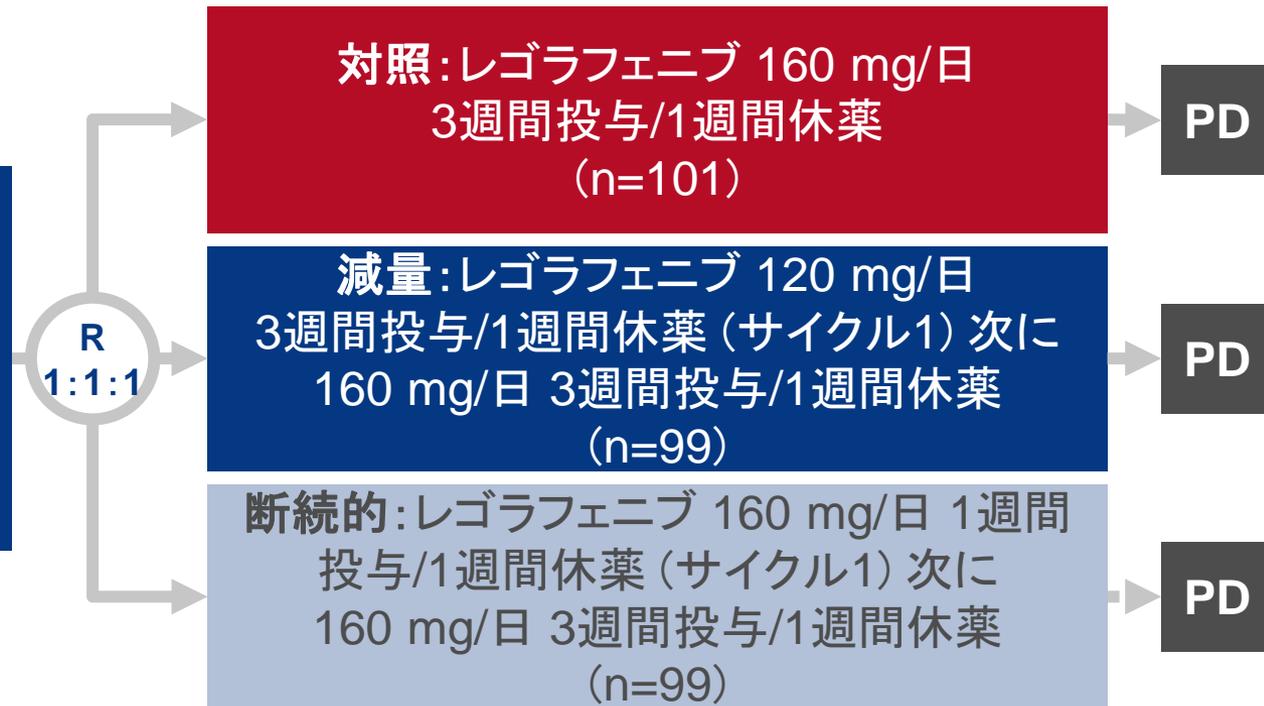
O-026: REARRANGE試験の結果: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における、治療初回サイクル中のレゴラフェニブ複数用量投与を比較検討する無作為化第II相試験 - Argiles G、 et al

試験の目的

- mCRC患者を対象にレゴラフェニブを複数の用量で投与した場合の有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- mCRC
- 標準的な治療後病勢進行
- ECOG PSスコアが1以下 (n=299)



主要エンドポイント

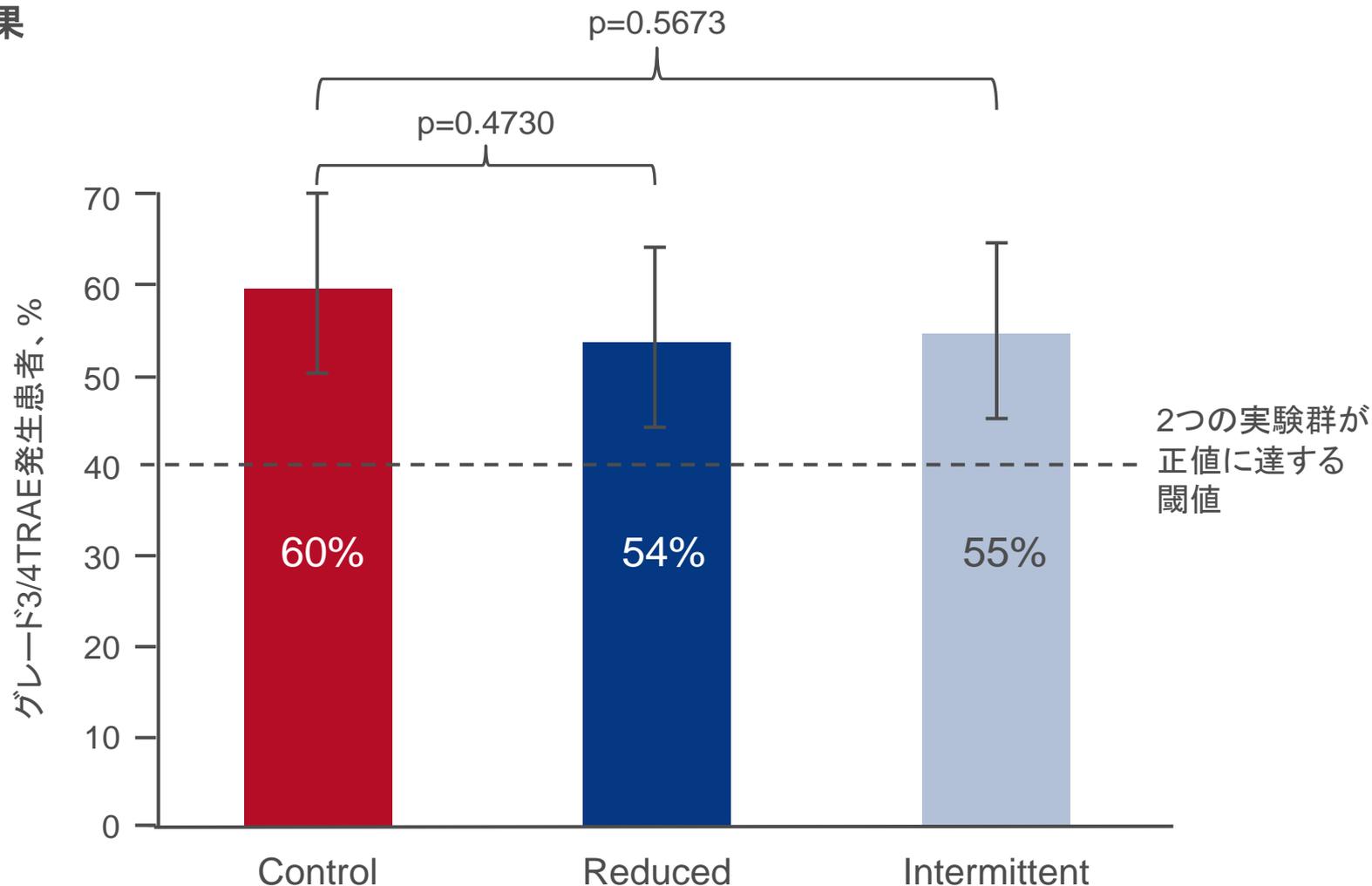
- 安全性ーグレード3/4のTRAEが発生した患者の割合

副次的エンドポイント

- OS、PFS、DCR

O-026: REARRANGE試験の結果: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における、治療初回サイクル中のレゴラフェニブ複数用量投与を比較検討する無作為化第II相試験 - Argiles G、 et al

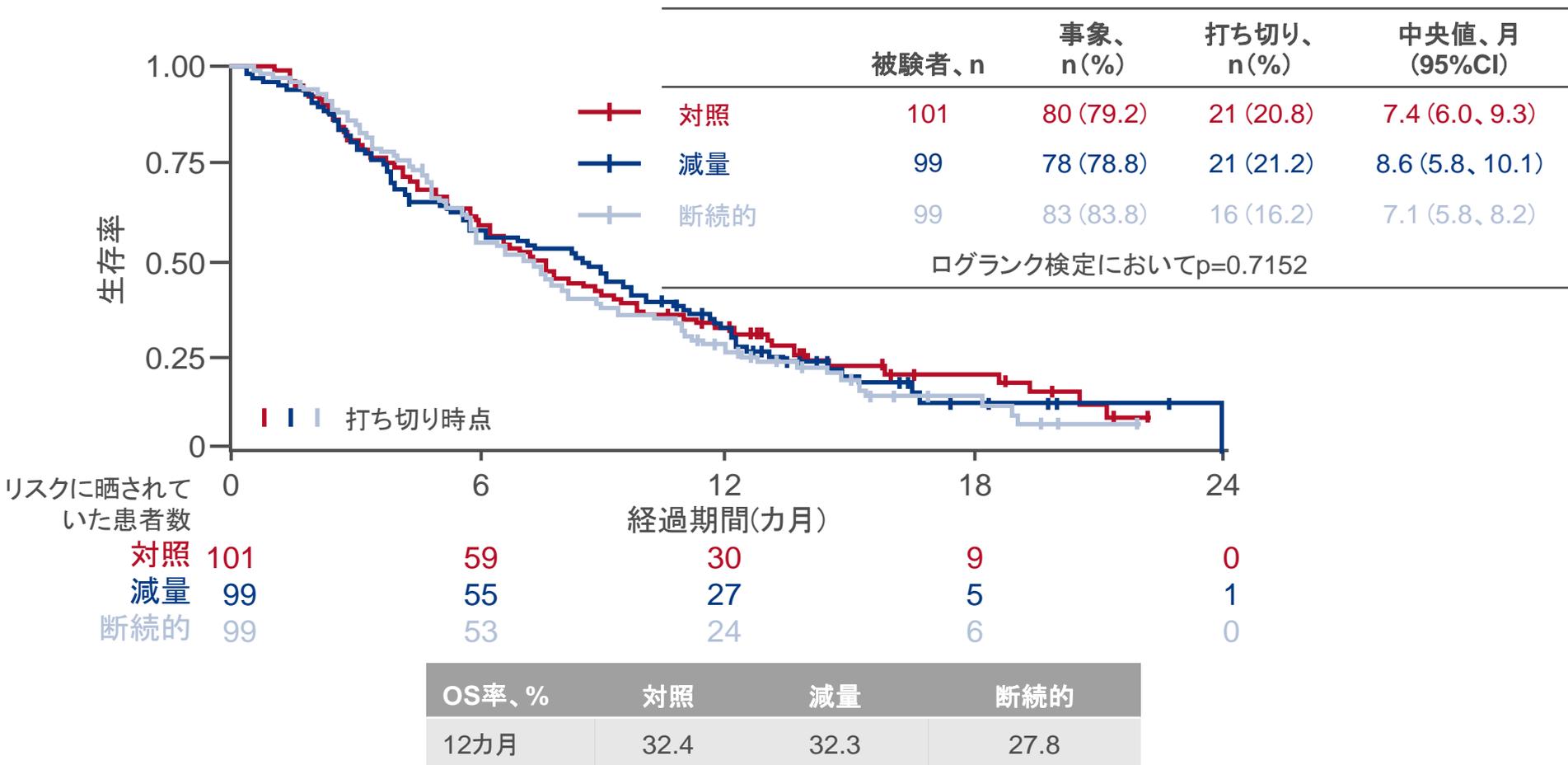
主な結果



O-026: REARRANGE試験の結果: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における、治療初回サイクル中のレゴラフェニブ複数用量投与を比較検討する無作為化第II相試験 - Argiles G、et al

主な結果(続き)

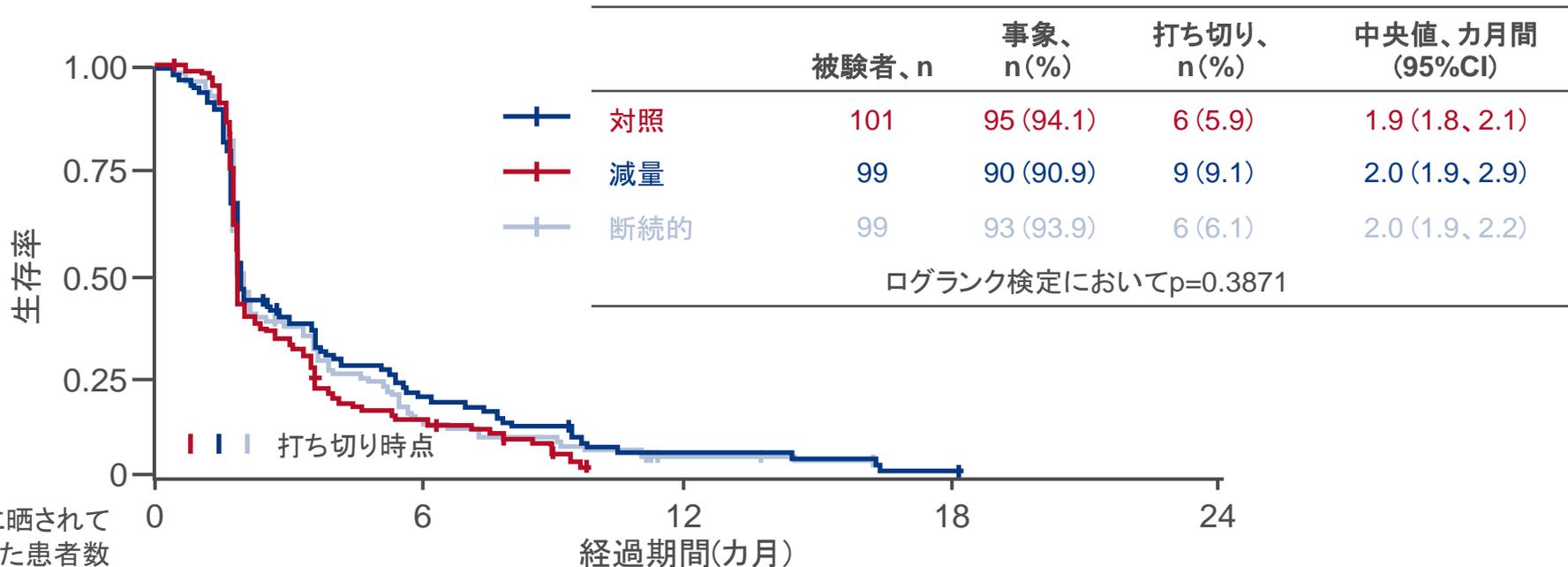
治療群別OS



O-026: REARRANGE試験の結果: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における、治療初回サイクル中のレゴラフェニブ複数用量投与を比較検討する無作為化第II相試験 - Argiles G、et al

主な結果(続き)

治療群別PFS



	0	6	12	18	24
対照	101	13	0	0	0
減量	99	17	4	1	0
断続的	99	14	2	0	0

PFS率、%	対照	減量	断続的
6カ月	13.6	20.5	14.5

O-026: REARRANGE試験の結果: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における、治療初回サイクル中のレゴラフェニブ複数用量投与を比較検討する無作為化第II相試験 - Argiles G、et al

主な結果(続き)

4%を超える患者に発生したグレード3/4のAE、%	対照	減量	断続的
合計	61	57	55
無力症+疲労	20	14	15
高血圧	19	12	20
低カリウム血症	11	7	10
手足の皮膚反応	8	7	3
GGT	2	7	2
蛋白尿	6	3	1
発疹	1	4	2
AST増加	1	4	1
食欲低下	2	4	2

結論

- mCRC患者において、レゴラフェニブの減量または断続的レジメンは、標準用量と比較して忍容性に何ら有意な改善はみられなかった

SO-009: 転移性結腸直腸癌に対する自家および同種NKG2DベースCAR-T細胞療法の安全性および臨床作用を評価する第I相試験 – Van Cutsem E, et al

試験の目的

- mCRC患者を対象に、自家(CYAD-01)および同種(CYAD-101)NKG2D-CD3ζCAR-T細胞療法の有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準 (SHRINK試験)

- 切除不能mCRC
 - 1回以上の治療歴後に再発/病勢進行
 - FOLFOX再開のため
- 切除可能な肝転移があるmCRC
 - 1LのFOLFOXネオアジュバント療法を受けるため

CAR-T細胞生産のため、21日目に
アフェレーシス
FOLFOX併用(6サイクル)
3XCYAD-01投与* FOLFOXサイクル2、3+
4のD3でq2w
潜在的に地固めサイクル3×CYAD-01投与
±FOLFOX併用
(サイクル1後PDがない場合) (n=9)

主要な患者選択基準 (ALLOSHRINK試験)

- 切除不能mCRC
 - 1回以上の治療歴後に再発/病勢進行
 - FOLFOX再開のため

アフェレーシスなし
FOLFOX併用(6サイクル)
3XCYAD-101投与* FOLFOXサイクル1、2
+3のD3でq2w (n=6)

主要エンドポイント

- 安全性

副次的エンドポイント

- BOR

*3+3デザイン、用量漸増 1x10⁸、3x10⁸ および 1x10⁹

SO-009: 転移性結腸直腸癌に対する自家および同種NKG2DベースCAR-T細胞療法の安全性および臨床作用を評価する第I相試験 – Van Cutsem E, et al

主な結果

SHRINK (n=9) – 36回投与

AEs, n	G1	G2	G3
サイトカイン放出症候群	2	–	–
貧血	–	–	1
注射部位反応	1	–	–
発熱	3	–	–
INR上昇	–	1	–
疲労	1	–	–
心房性頻脈	1	–	–

BOR, n	1x10 ⁸ /投与 (n=3)	3x10 ⁸ /投与 (n=3)	1x10 ⁹ /投与 (n=3)
CR	0	0	0
PR	1*	0	0
SD ≥3カ月間	2*	2	2
PD	0	1	1*

ALLOSHRINK (n=6) – 17回投与

AEs, n	G1	G2	G3
腹痛	1	–	–
下痢	1	–	–
食欲低下	1	–	–

BOR, n	1x10 ⁸ /投与 (n=3)	3x10 ⁸ /投与 (n=3)
CR	0	0
PR	1	0
SD ≥3カ月間	0	3
PD	2	0

*ネオアジュバント

SO-009: 転移性結腸直腸癌に対する自家および同種NKG2DベースCAR-T細胞療法の安全性および臨床作用を評価する第I相試験 – Van Cutsem E, et al

結論

- mCRC患者における自家および同種NKG2D-CD3ζCAR-T細胞療法とFOLFOXとの併用療法では、抗腫瘍作用と管理可能な安全性プロファイルについて一定のエビデンスが得られた

消化管癌

SO-003: FGFR遺伝子融合を有する消化管癌患者におけるDebio 1347: 予備解析の結果 – Matos I, et al

試験の目的

- FGFR融合遺伝子変異を有するGI癌患者を対象に、FGFR1~3のATP競合阻害剤、Debio 1347の有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- GI癌(肝内胆管癌、結腸癌、胃癌、または胆嚢癌)
- FGFR 1、2または3の変異、融合/再構成および増幅
(n=58)

用量漸増

3+3デザイン
Debio 1347
10 mg~150 mg
(n=13)

用量拡大*

Debio 1347
80 mg

主要エンドポイント

- 安全性、推奨用量

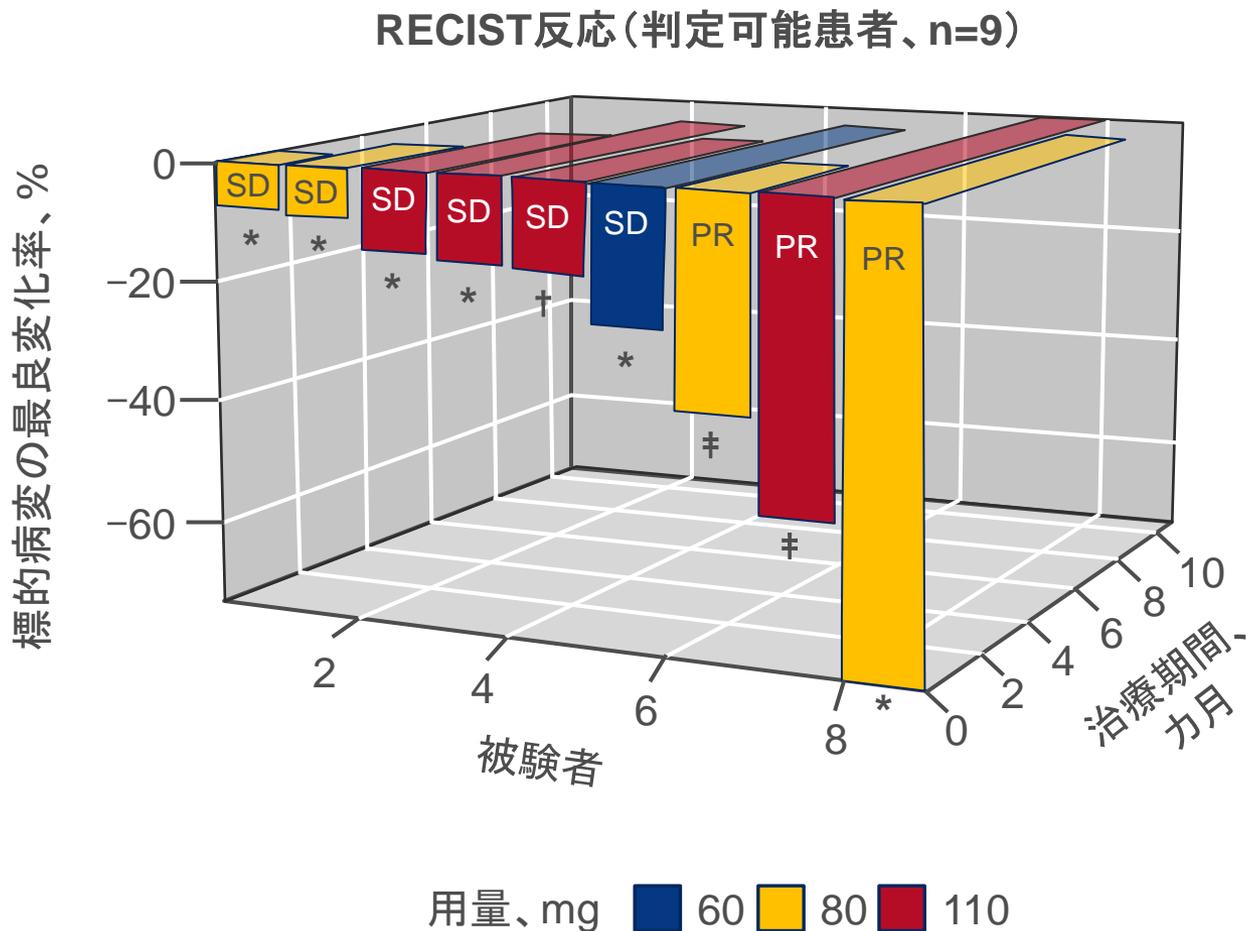
副次的エンドポイント

- 臨床作用

*このパートは募集による

SO-003: FGFR遺伝子融合を有する消化管癌患者におけるDebio 1347: 予備解析の結果 - Matos I, et al

主な結果



カットオフ: 2019年4月18日
 *肝内胆管癌、†胆嚢癌、‡結腸癌

SO-003: FGFR遺伝子融合を有する消化管癌患者におけるDebio 1347: 予備解析の結果 – Matos I, et al

主な結果(続き)

患者の40%以上に発生したAE、%	全てのグレード	グレード3~4
高リン酸塩血症	69	31
悪心	61	
便秘	54	
疲労	54	
脱毛症	46	
爪の変化	46	

結論

- FGFR1~3融合遺伝子を有するGI癌患者において、Debio 1347は有望な抗腫瘍作用と管理可能な初期安全性プロファイルを示した

O-024: NTRK融合遺伝子陽性消化管癌に対するエヌトレクチニブ: 3件の試験 (STARTRK-2、STARTRK-1、ALKA-372-001) に登録された患者の総合解析 – Siena S、et al

試験の目的

- NTRK融合遺伝子陽性消化管癌患者を対象にエヌトレクチニブの有効性および安全性を検討

主要な患者選択基準

- GI癌を含む固形癌*
- NTRK融合遺伝子陽性
- 3件の試験からデータを収集: ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2
(n=54)

エヌトレクチニブ用量漸増 (n=4) または
エヌトレクチニブ 600 mg/日 q4w (n=51)

主要エンドポイント

- ORR、DoR

副次的エンドポイント

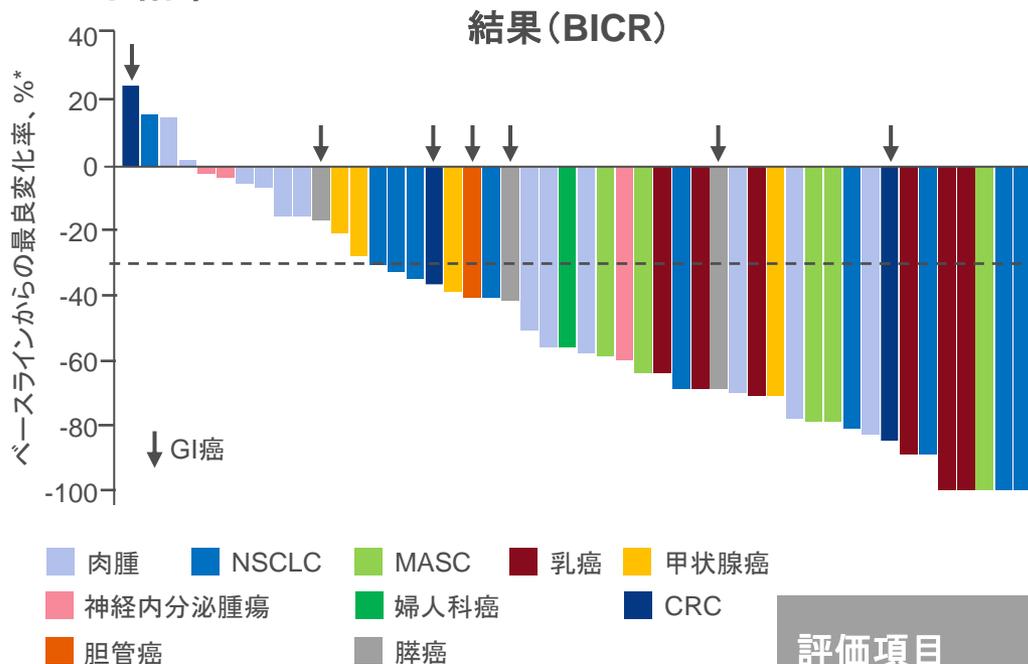
- PFS、OS、頭蓋内ORRおよびDoR、安全性

*CRC (n=4)、膵癌 (n=3)、または胆管癌 (n=1)

O-024: NTRK融合遺伝子陽性消化管癌に対するエヌトレクチニブ: 3件の試験 (STARTRK-2、STARTRK-1、ALKA-372-001) に登録された患者の総合解析

- Siena S, et al

主な結果



注: 治療前/後の適合スキャンがない患者 (n=6) はプロットから除外

*あらゆる時点での最良変化率;
†奏効が確認されたもののみ

有効性の結果 (BICR)	NTRK+ 患者 (n=54)
ORR、†% (95%CI)	57.4 (43.2、70.8)
CR、n (%)	4 (7.4)
mDOR、カ月 (95% CI)	10.4 (7.1、NR)
mPFS、カ月 (95%CI)	11.2 (8.0、14.9)
mOS、カ月 (95%CI)	20.9 (14.9、NR)

NTRK+ CNS達成患者 (n=11)	
頭蓋内ORR、%	54.5
CR、%	27.3
頭蓋内mPFS、カ月	14.3

評価項目	CRC (n=4)	膵癌 (n=3)	胆管癌 (n=1)
ORR、%	25.0	66.7	100
PR、n	1	2	1
DoR、カ月	4.8	7.1、12.9	9.3
PFS、月	0.6~5.7	6.2~17.5	12.0
OS、カ月	0.6~23.4	9.1~20.3	17.1

O-024: NTRK融合遺伝子陽性消化管癌に対するエヌトレクチニブ: 3件の試験 (STARTRK-2、STARTRK-1、ALKA-372-001) に登録された患者の総合解析 - Siena S、et al

主な結果(続き)

グレード3のAE、n(%)	NTRK融合遺伝子陽性 (n=68)
疲労	5 (7.4)
下痢	1 (1.5)
末梢性浮腫	1 (1.5)
めまい	1 (1.5)
血中クレアチニン上昇	1 (1.5)
AST増加	7 (10.3)
貧血	8 (11.8)

結論

- NTRK融合遺伝子陽性GI癌患者において、エヌトレクチニブはNTRK融合遺伝子陽性集団全体と同等に臨床的に意義のある奏効を示し、忍容性はおおむね良好であった