



Foundation for International Cancer Research



# AACR年次総会

2023年4月14日～19日

Eli Lilly and Companyの支援を受けています。  
Eli Lilly and Companyは、この出版物の内容に影響を与えることはありません



## Rolf Stahel教授からの書簡



親愛なる会員の皆様

今回、このETOP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、2023年に開催された主要な学会で発表された、胸部悪性腫瘍に関する重要な知見を取り上げ、概要を示すことを目的としています。このスライドセットは、特に**2023年AACR年次総会**に焦点を当てたものであり、英語、中国語、日本語の3つの言語でご利用いただけます。

腫瘍学の臨床研究の分野は、挑戦的で常に変化する環境と言えるでしょう。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。あなたの診療において有益な胸郭がんの最新動向について、このレビューをご覧いただければ幸いです。皆様のご意見をお聞かせいただければ幸いです。お問い合わせは[etop@etop.eu.org](mailto:etop@etop.eu.org)へお願いします。

ETOPのメンバーである Enriqueta Felip博士とSolange Peters博士には、抄録の優先順位付けやスライドの内容の確認など、編集者としての役割を担っていただき、感謝申し上げます。以前ご覧いただいたスライドセットは彼等の取り組みと努力なしには実現不可能でした。

最後に、この複雑かつやりがいのある活動の実現に際し、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、

*Rolf Stahel*

**ETOP財団評議会会長**

## 2023年 ETOP内科的腫瘍学スライドデッキ編集者



重点分野：進行したNSCLC（根本的に治療可能ではないステージIII  
およびステージIV）およびバイオマーカー（すべてのステージ）

**Solange Peters**博士

スイス、ローザンヌ、ローザンヌがんセンター



重点分野：初期段階および局所進行NSCLC(ステージI~III)  
および その他の悪性腫瘍、SCLC、中皮腫、希少腫瘍

**Enriqueta Felip**博士

スペイン、バルセロナ、Vall d'Hebron大学病院腫瘍学部

# 目次

- スクリーニング、バイオマーカーおよび予防
- 初期段階および局所進行NSCLC – ステージI、IIおよびIII
- 進行性NSCLC - 根治的治療が不可能なステージIIIおよびステージIV
  - 標的療法
- その他の悪性腫瘍
  - SCLC、中皮腫および胸腺上皮性腫瘍

この出版物で言及されている会議の抄録の著作権は、  
米国癌研究学会にあります。本書の内容の編纂には多大な注意が払われていますが、**Springer Healthcare**、米国癌研究学会、またその従業員または下請業者は、いかなる方法でも、情報の通貨に対して責任または責任を負わず、元の翻訳または後続の翻訳における誤り、脱落、不正確、またはそれに起因するあらゆる結果に対して責任を負わないものとします。承認された製品情報は使用前に確認する必要があります。

**スクリーニング、バイオマーカーおよび予防**

---

# 1144 : KRAS G12C変異性非小細胞肺がんのソトラシブ投与患者における循環腫瘍DNA(ctDNA)のダイナミック変化 – Murciano-Goroff YR, et al.

## • 治験の目的

- CodeBreak 100試験において、ソトラシブによる治療を受けたNSCLCおよびKRAS G12C変異患者において、特定の変異の存在やctDNAの動的変化が予後や予測に影響を与えるかどうかを調査する

### 患者の組み入れ基準

- 局所進行性または転移性NSCLC
  - KRAS p.G12C変異
  - 従来の治療法の進歩
- (n=179)

プールされたフェーズ1/2  
ソトラシブ  
ソトラシブ + ペムブロリズマブ

### 主要評価項目

- ORR(BICR、RECIST v1.1)、DoR、DCR、TTR、PFS、OS、安全性

### 探索的な評価項目

- ctDNAによるゲノム変化\*

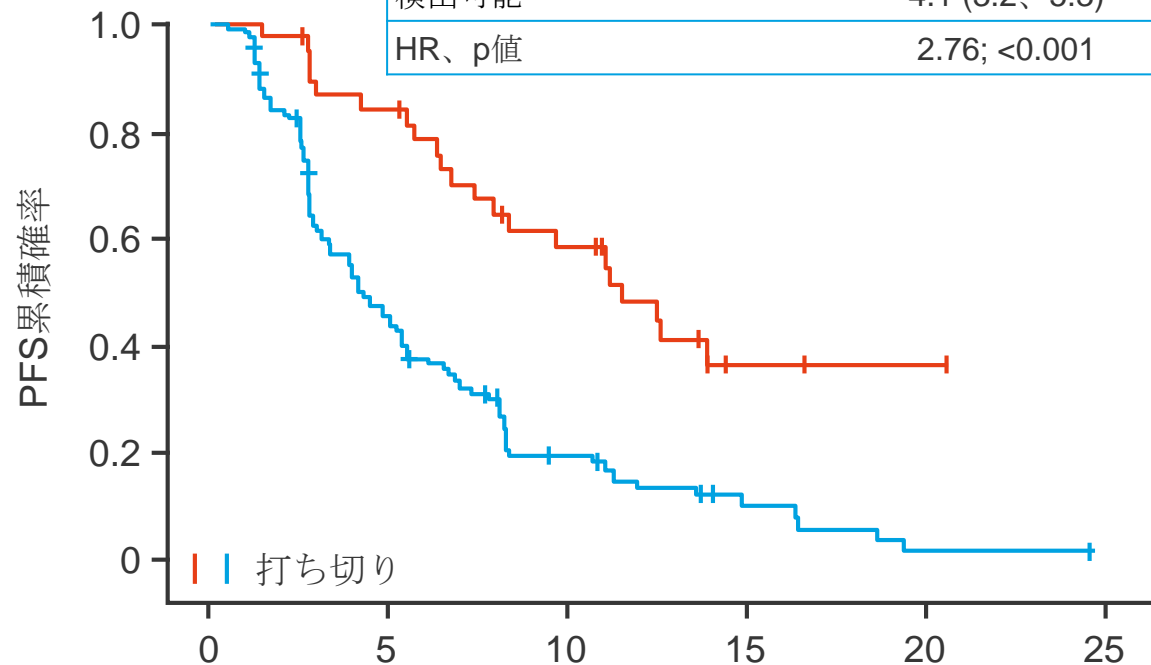
\*シリアルサンプル (n=624) は C1D1、C2D1、EOT で収集され、23遺伝子パネル (解像度 Bioscience ctDX Lung assay) を用いて分析されました

# 1144 : KRAS G12C変異性非小細胞肺がんのソトラシブ投与患者における循環腫瘍DNA(ctDNA)のダイナミック変化 – Murciano-Goroff YR, et al.

## • 主要結果

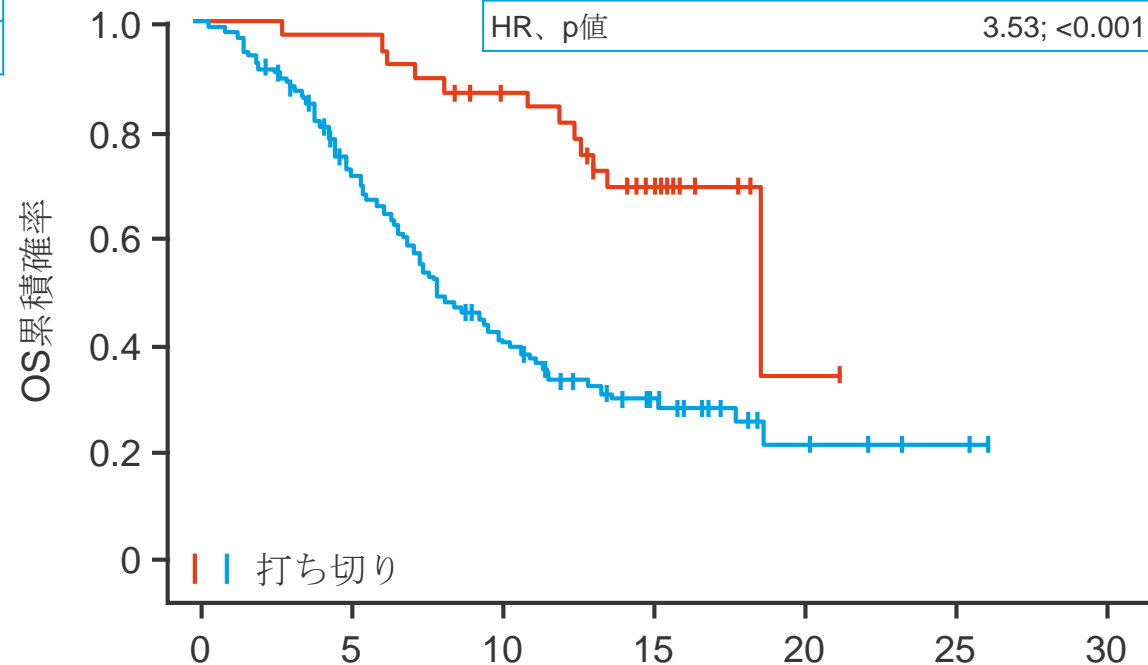
無増悪生存期間

ベースライン時のKRAS G12C	mPFS、mo(95%CI)
検出不可	11.5 (7.3、NE)
検出可能	4.1 (3.2、5.3)
HR、p値	2.76; <0.001



全生存期間

ベースライン時のKRAS G12C	mOS、mo(95%CI)
検出不可	18.6 (0、NE)
検出可能	8.1 (6.9、10.1)
HR、p値	3.53; <0.001



リスク有患者数

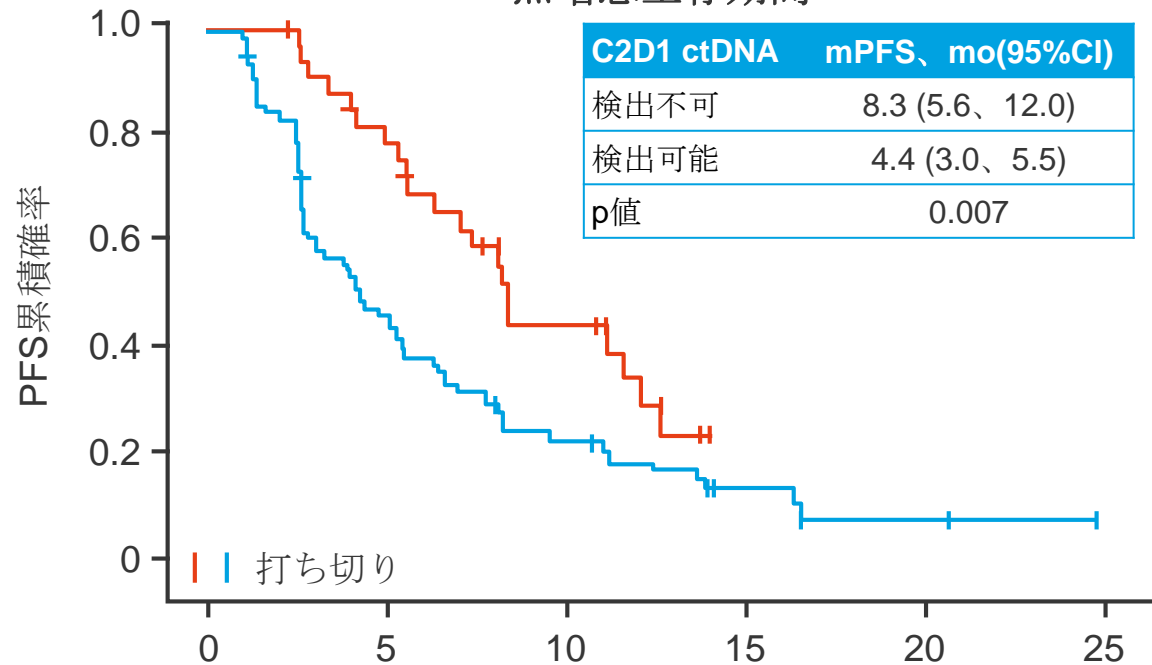
	検出不可	検出可能
0	39	127
5	31	51
10	19	17
15	2	5
20	1	1
25	0	0

	検出不可	検出可能
0	39	127
5	38	87
10	32	44
15	18	21
20	1	5
25	0	2
30	0	0

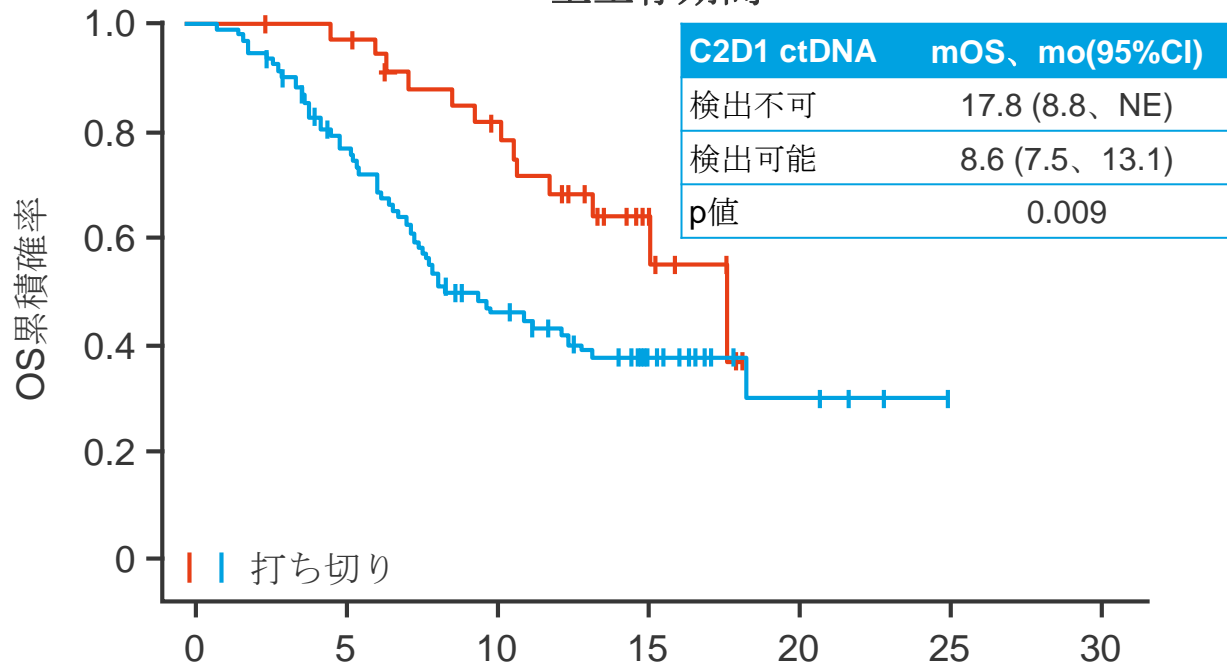
# 1144 : KRAS G12C変異性非小細胞肺がんのソトラシブ投与患者における循環腫瘍DNA(ctDNA)のダイナミック変化 – Murciano-Goroff YR, et al.

## • 主要結果 (続き)

無増悪生存期間



全生存期間



リスク有患者数

	0	5	10	15	20	25
検出不可	35	25	11	0	0	0
検出可能	93	40	17	5	2	0

	0	5	10	15	20	25	30
検出不可	35	33	25	11	0	0	0
検出可能	93	68	37	22	4	1	0

## • 結論

- NSCLCおよびKRAS G12C変異の患者でソトロシブを投与した患者では、C2D1でベースラインバリエーションの対立周波数または検出不可能なctDNAが低かった患者において、より良い結果が認められた。



## 3431 : 進行NSCLCにおけるKRAS p.G12C阻害薬の分子的決定因子 – Negrao MV, et al.

- 治験の目的
  - 進行性NSCLCおよびKRAS G12C変異を有する患者におけるKRAS G12C阻害薬、ソトラシブおよびアダグラシブの臨床活性に対する主要なKRAS G12C共変異と、より頻度の低い共変異の影響を調べる
- 方法
  - サンプルは、ECOG PS 0~2を発現し、米国および欧州の21の医療機関でソトラシブ(n=353)またはアダグラシブ(n=71)で治療を受けたステージIVのNSCLCおよびKRAS G12C変異(n=424)の患者から採取した。
  - ベースライン時のゲノムプロファイリング(腫瘍及び/又は血漿)、体細胞変異、ニ-アレル性削除(TSG)及び増幅(腫瘍遺伝子)の評価に使用される。

# 3431 : 進行NSCLCにおけるKRAS p.G12C阻害薬の分子的決定因子 – Negro MV, et al.

## • 主要結果

転帰	n	mPFS、mo(95%CI)	n	mOS、mo(95%CI)	ORR、n/N (%)
全人口	413	5.2 (4.7、 5.6)	424	10.7 (8.8、 12.6)	34.0

キーによる結果 コーディネート		n	mPFS、 mo(95%CI)	HR (95%CI); p値	n	mOS、 mo(95%CI)	HR (95%CI); p値	ORR、n/N (%)	p値
KEAP1	WT	209	5.4 (4.6、 6.1)	2.26 (1.60、 3.19); <0.001	212	11.1 (8.9、 13.3)	2.03 (1.38、 2.99); <0.001	71/204 (34.8)	0.093
	変異	50	2.8 (2.4、 3.1)		51	6.3 (3.0、 9.7)		11/50 (22.0)	
SMARCA4	WT	213	5.4 (4.8、 6.0)	3.04 (1.80、 5.15); <0.001	214	11.8 (9.3、 14.3)	3.07 (1.69、 5.60); <0.001	72/209 (34.3)	1.000
	変異	18	1.6 (1.3、 2.0)		20	4.9 (1.5、 8.3)		5/16 (31.3)	
CDKN2A	WT	304	5.3 (4.7、 5.9)	1.98 (1.32、 2.97); <0.001	309	10.7 (8.5、 12.9)	1.66 (1.03、 2.68)、 0.009	99/299 (33.1)	0.679
	変異	31	3.4 (1.9、 4.8)		32	6.4 (2.8、 9.9)		8/29 (27.6)	

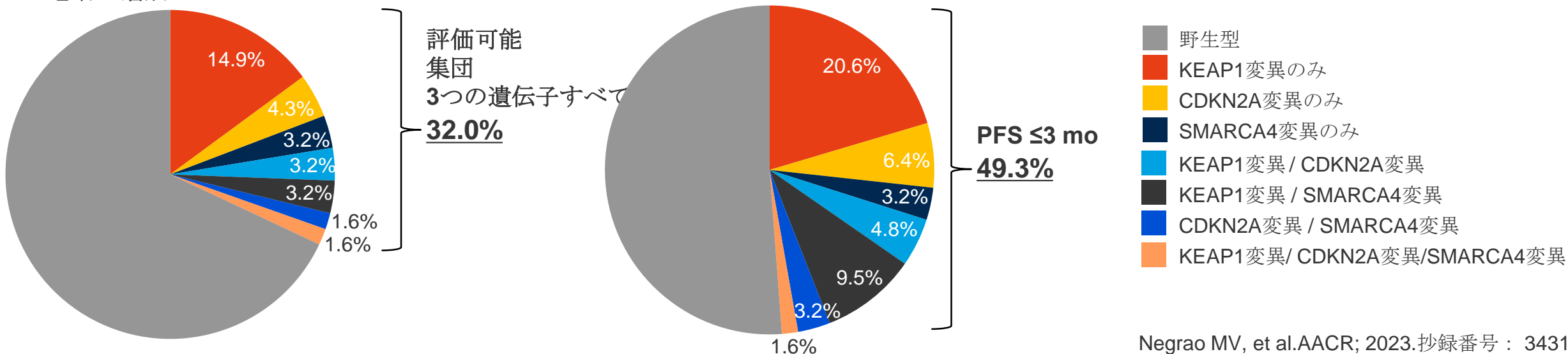
KEAP1とSTK11による調整の結果		n	mPFS、 mo(95%CI)	HR (95%CI); p値	n	mOS、 mo(95%CI)	HR (95%CI); p値	ORR、n/N (%)	p値
KEAP1 WT	STK11 WT	154	5.3 (4.3、 6.2)		156	10.7 (6.8、 14.7)		53/152 (34.9)	0.098
KEAP1 WT	STK11変異	74	5.6 (3.7、 7.4)	1.03 (0.74、 1.46)、 0.848	77	12.3 (8.6、 16.1)	1.05 (0.69、 1.61)、 0.810	28/69 (40.6)	
KEAP1変異	STK11WT/変異	50	2.8 (2.5、 3.1)	2.30 (1.60、 3.30); <0.001	51	6.3 (3.0、 9.7)	2.13 (1.41、 3.20); <0.001	11/50 (22.0)	

# 3431 : 進行NSCLCにおけるKRAS p.G12C阻害薬の分子的決定因子 – Negrao MV, et al.

## • 主要結果 (続き)

その他の調整の結果		n	mPFS、mo(95%CI)	HR (95%CI); p値	n	mOS、mo(95%CI)	HR (95%CI); p値
KRAS/NRAS/HRAS	WT	204	4.9 (4.2、 5.7)	3.62 (1.93、 6.78); <0.001	206	9.9 (7.9、 12.0)	3.20 (1.61、 6.37); <0.001
	変異	11	2.2 (1.1、 3.3)		11	2.2 (1.6、 2.8)	
AKT1/PIK3CA/MTOR/TSC1/2/PTEN	WT	107	7.5 (5.4、 9.6)	1.88 (0.99、 3.59)、 0.025	107	14.6 (11.0、 18.2)	2.00 (0.94、 4.28)、 0.066
	変異	13	3.4 (2.0、 4.8)		13	8.3 (1.4、 15.3)	
ALK/ROS1/NTRK1-3	WT	96	7.5 (5.3、 9.7)	3.04 (1.66、 5.57); <0.001	96	14.7 (10.8、 18.7)	2.66 (1.34、 5.26)、 0.004
	変異	17	3.0 (1.5、 4.5)		17	7.1 (2.3、 11.9)	
DNA損傷修復(DDR)	WT	149	4.6 (3.8、 5.5)	0.68 (0.48、 0.97); 0.030	150	8.4 (6.2、 10.5)	0.69 (0.46、 1.04); 0.075
	変異	70	5.9 (4.0、 7.7)		71	13.0 (7.6、 18.3)	
ATRX/DAXX	WT	185	4.8 (3.9、 5.7)	0.29 (0.09、 0.92)、 0.025	187	NE (NE、 NE)	0.05 (0.01、 1.30)、 0.005
	変異	10	NE (NE、 NE)		10	NE (NE、 NE)	

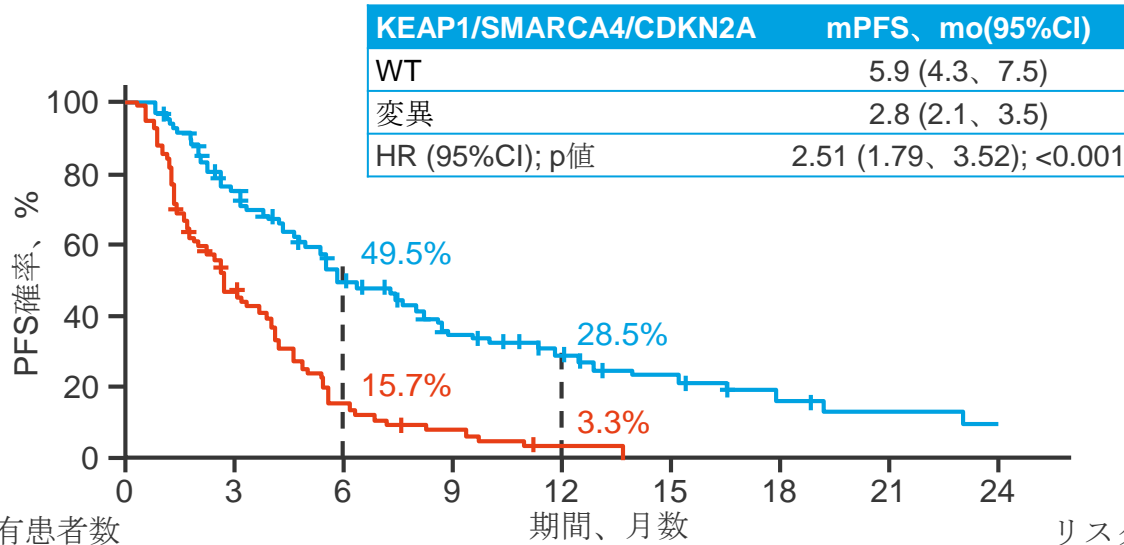
患者の層別



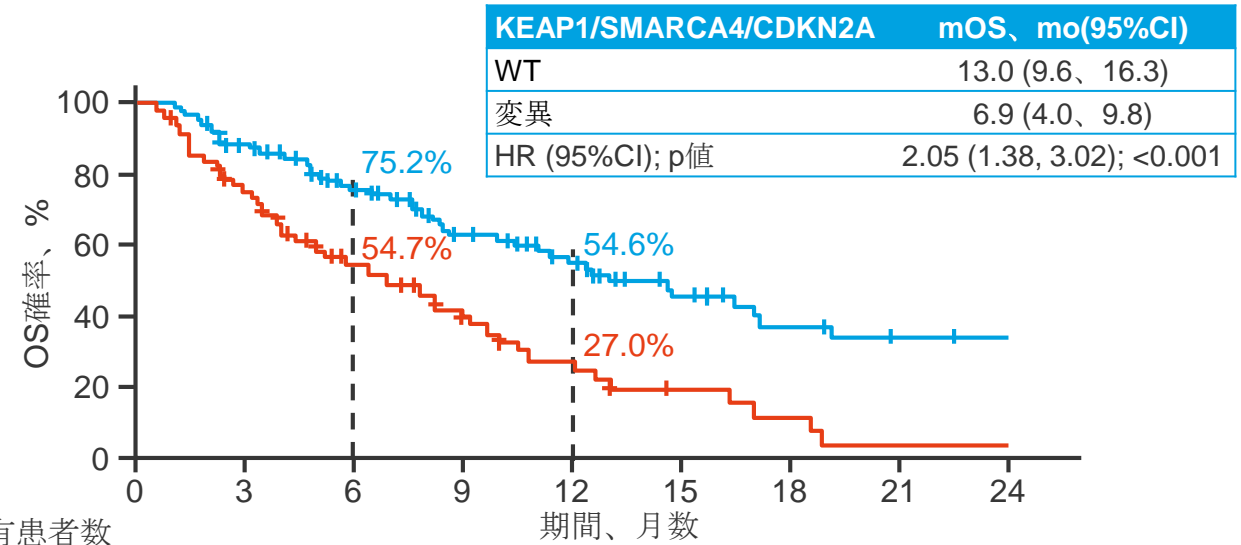
# 3431 : 進行NSCLCにおけるKRAS p.G12C阻害薬の分子的決定因子 – Negrao MV, et al.

## • 主要結果 (続き)

無増悪生存期間



全生存期間



## • 結論

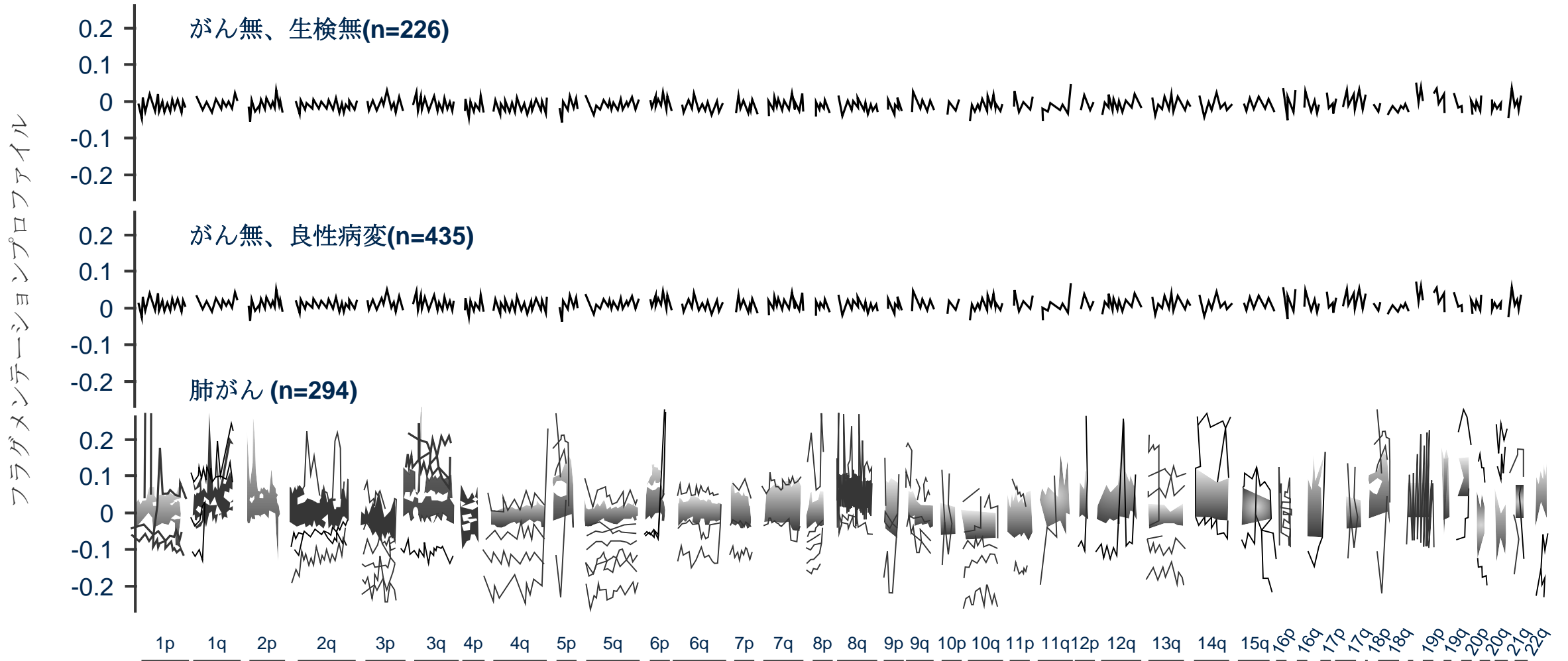
- 進行性NSCLC及びKRAS G12C変異を有する患者において、KEAP1、SMARCA4及びCDKN2Aの併用療法は、ソトラシブ及びアダグラシブともに臨床予後不良および早期の進行との独立した関連性があり、臨床結果の予測因子として使用できる可能性がある

## 5766: 肺癌の検出を目的とした無細胞DNA断片腫の予想評価 – Mazzone PJ, et al.

- 治験の目的
  - DELFI-L101症例対照試験のcfDNA解析で肺がんを検出するDELFI(早期発見のための断片のDNA評価)技術の使用を検討する
- 方法
  - DELFI技術は、全ゲノム解読と機械学習を通じてがんを示すcfDNA断片化のパターンを識別し、肺がんスクリーニングのための代替的かつ低コストな選択肢を提供することを目的としています
  - 肺がんを検出するための DELFI 分類器の訓練および試験のため、胸郭CT画像の撮影を最近した、もしくは予定している現在または過去に20箱以上の喫煙歴がある50歳以上の成人(n=2500)の血液サンプルを採取しました。
  - 肺がんを検出する分類器は、10倍クロスバリデーション繰り返して開発されました。

# 5766: 肺癌の検出を目的とした無細胞DNA断片腫の予想評価 – Mazzone PJ, et al.

- 主要結果



## 5766: 肺癌の検出を目的とした無細胞DNA断片腫の予想評価 – Mazzone PJ, et al.

- 結論
  - ゲノムワイドcfDNAフラグメントームを用いたDELFI技術は、早期疾患を含むがんを高感度で検出し、フラグメンテーションプロファイルは、がんの指標となるゲノムとクロマチンの変異を捉えることができた

# 初期段階および局所進行NSCLC – ステージI、II、およびIII

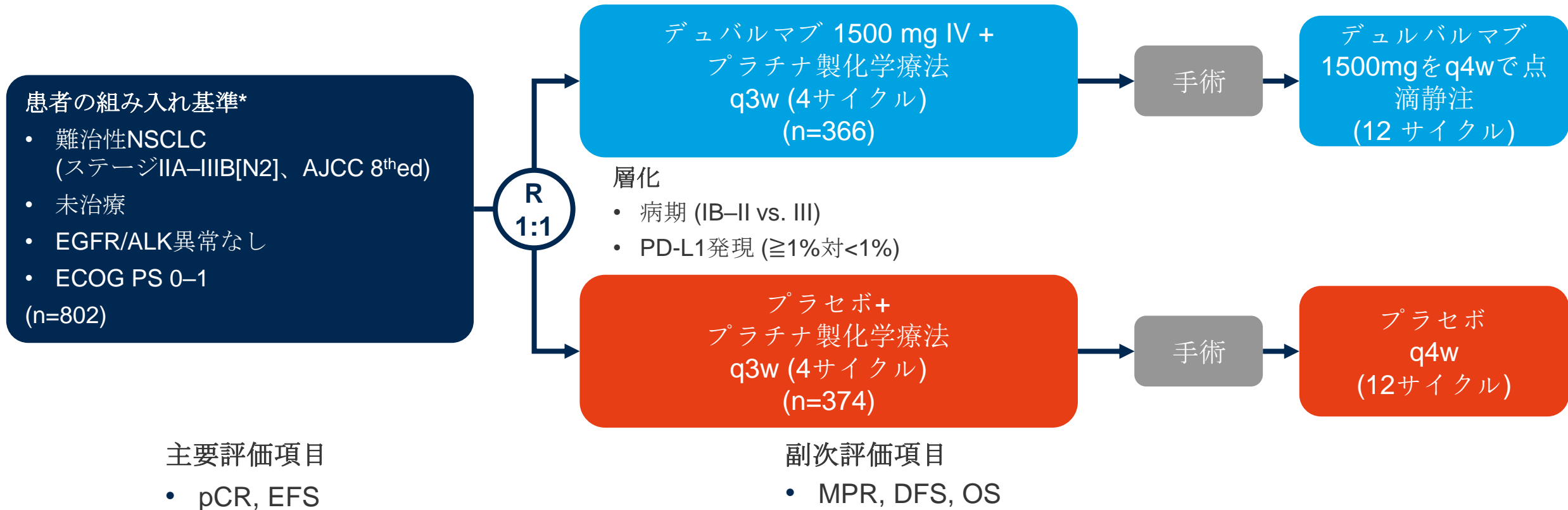
---



# CT005 : AEGEAN: 切除可能なNSCLC患者を対象としたネオアジュバント・デュルバルマブ + 化学療法に続いてアジュバント・デュルバルマブを投与する第3相試験 – Heymach JV, et al.

## 治験の目的

- 第3相AEGEAN試験の最初の中間解析において、切除可能なNSCLC患者を対象に、ネオアジュバント・デュルバルマブ+化学療法に続いてアジュバント・デュルバルマブを投与した場合の有効性及び安全性を検討する

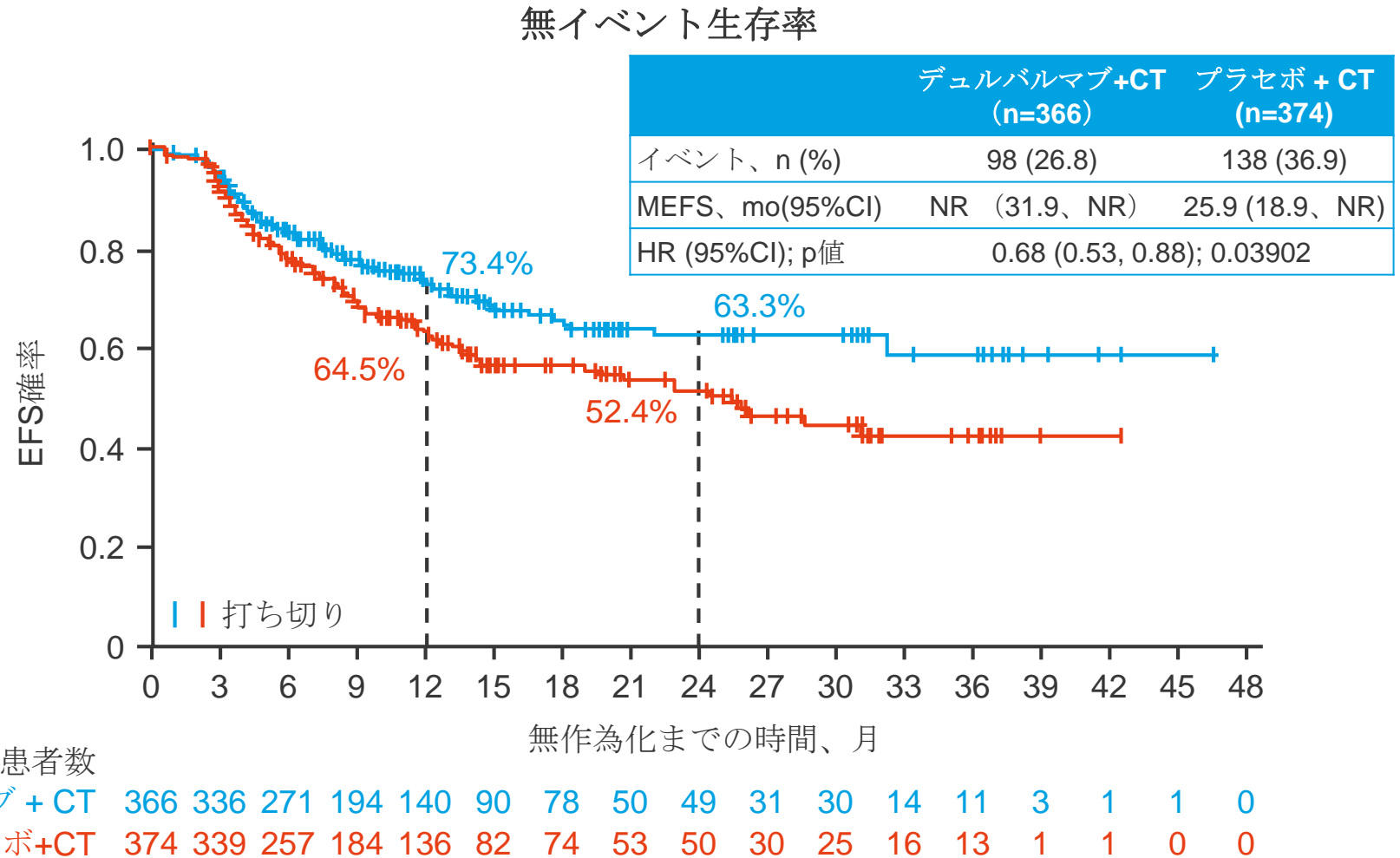


\*腫瘍の大きさ以外の理由でT4に分類された患者、肺切除を予定している患者、EGFR/ALK異常が記録されている患者を除外するため、登録継続中にプロトコルが修正されました

# CT005 : AEGEAN: 切除可能なNSCLC患者を対象としたネオアジュバント・デュルバルマブ + 化学療法に続いてアジュバント・デュルバルマブを投与する第3相試験 – Heymach JV, et al.

## • 主要結果

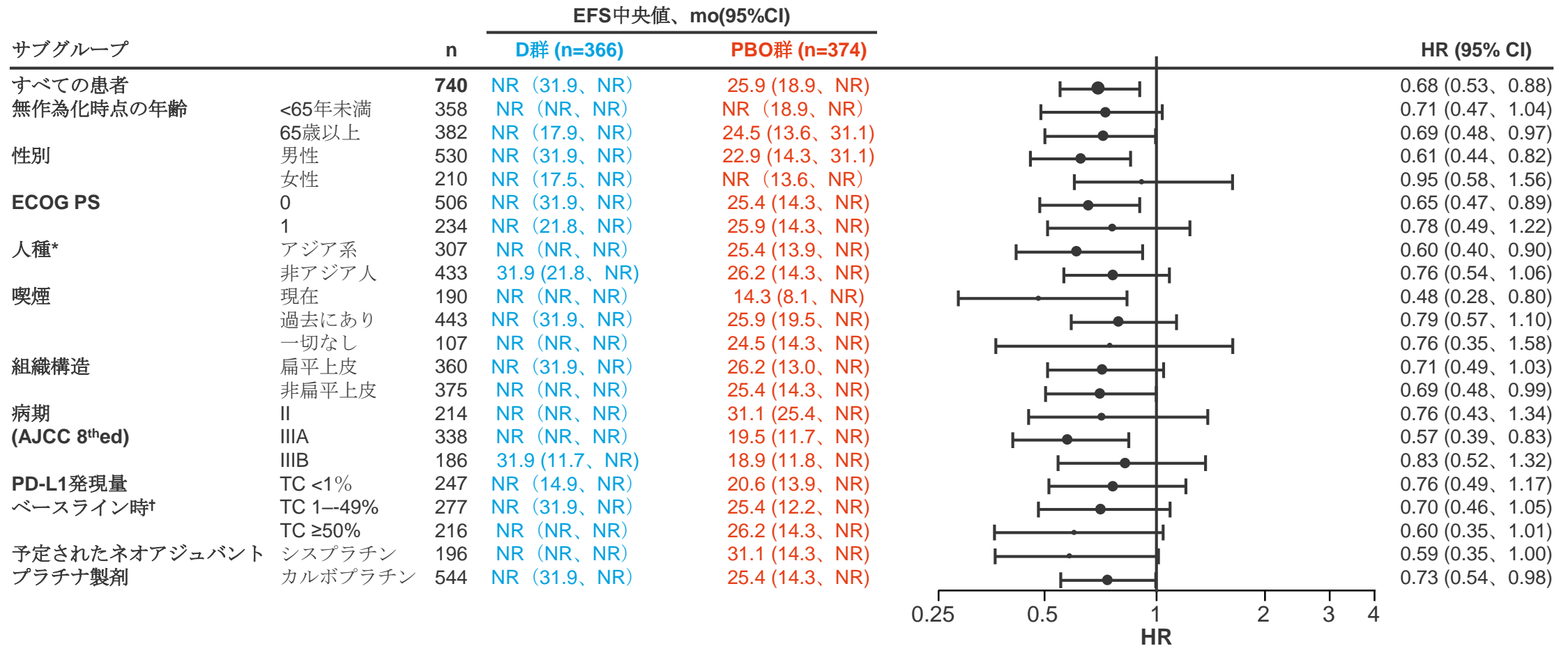
	デュルバルマブ (n=366)	プラセボ (n=374)
pCR率, %	17.2	4.3
差 (95%CI) ; p値	13.0 (8.7, 17.6)、 0.000036*	
MPR率, %	33.3	12.3
差 (95%CI) ; p値	21.0 (15.1, 26.9)、 0.000002*	



打ち切られた患者のフォローアップの中央値 : 11.7 mo (0~46.1); EFSの成熟度: 31.9%  
中間解析に基づく (n=402)

# CT005 : AEGEAN: 切除可能なNSCLC患者を対象としたネオアジュバント・デュルバルマブ + 化学療法に続いてアジュバント・デュルバルマブを投与する第3相試験 – Heymach JV, et al.

## • 主要結果 (続き)



\*人種は、電子症例報告書による自己申告。  
 †Ventana SP263 IHCアッセイを使用して決定

# CT005 : AEGEAN: 切除可能なNSCLC患者を対象としたネオアジュバント・デュルバルマブ + 化学療法に続いてアジュバント・デュルバルマブを投与する第3相試験 – Heymach JV, et al.

## • 主要結果 (続き)

AES, n (%)	デュルバルマブ (n=400)	プラセボ (n=399)
グレード3/4 TRAE	129 (32.3)	132 (33.1)
TRAEは死を招いた	7 (1.8)	2 (0.5)
グレード3/4の免疫介在性有害事象	16 (4.0)	10 (2.5)
肺炎(全グレード)	15 (3.8)	7 (1.8)

1%以上の患者に発生するグレード3/4の有害事象、%	デュルバルマブ	プラセボ
好中球数の減少	9.8	10.8
好中球減少症	9.0	9.5
貧血	6.5	6.5
COVID-19	1.5	1.0
嘔吐	0.8	1.0
無力症	0	1.3

## • 結論

- 切除可能なNSCLC患者において、ネオアジュバント・デュルバルマブ、アジュバント・デュルバルマブ+プラチナベース化学療法は、ネオアジュバント化学療法単独と比較してpCRおよびEFSで有意な改善を示し、今回の中間解析では管理可能な安全性プロファイル得られた

# 高度なNSCLC

## 根治的治療が不可能なステージIIIとステージIV

標的療法

# CT028 : KRAS G12C変異型進行固形腫瘍患者を対象とした、選択性が高く強力なKRAS G12C阻害薬であるLY3537982の第1相試験 – Murciano-Goroff YR, et al

## 治験の目的

- 第1相試験においてNSCLCを含む進行固形腫瘍およびKRAS G12C変異を有する患者を対象としてKRAS G12C阻害薬であるLY3537982の有効性及び安全性を検討する

第1相a  
単剤投与の増量  
(n=84)

第1相b  
組み合わせの拡大  
(n=36)

### 患者の組み入れ基準

- 局所進行性または転移性固形腫瘍
- KRAS G12C変異
- ECOG PS 0-1

パートA : 進行した固形腫瘍  
LY3537982

50、100、150、200 mg 1日2回

パートB4: NSCLC\*  
LY3537982 50、100、150 mg/日 +  
ペムブロリズマブ 200 mg q3w

パートC2: CRC†  
LY3537982 100、150 mg/日 + セツ  
キシマブ 400 mgm<sup>2</sup> C1D1 その後  
250 mg/m<sup>2</sup> qw

### 主要評価項目

- 安全性、MTD、RP2D、PK、ORR、DoR

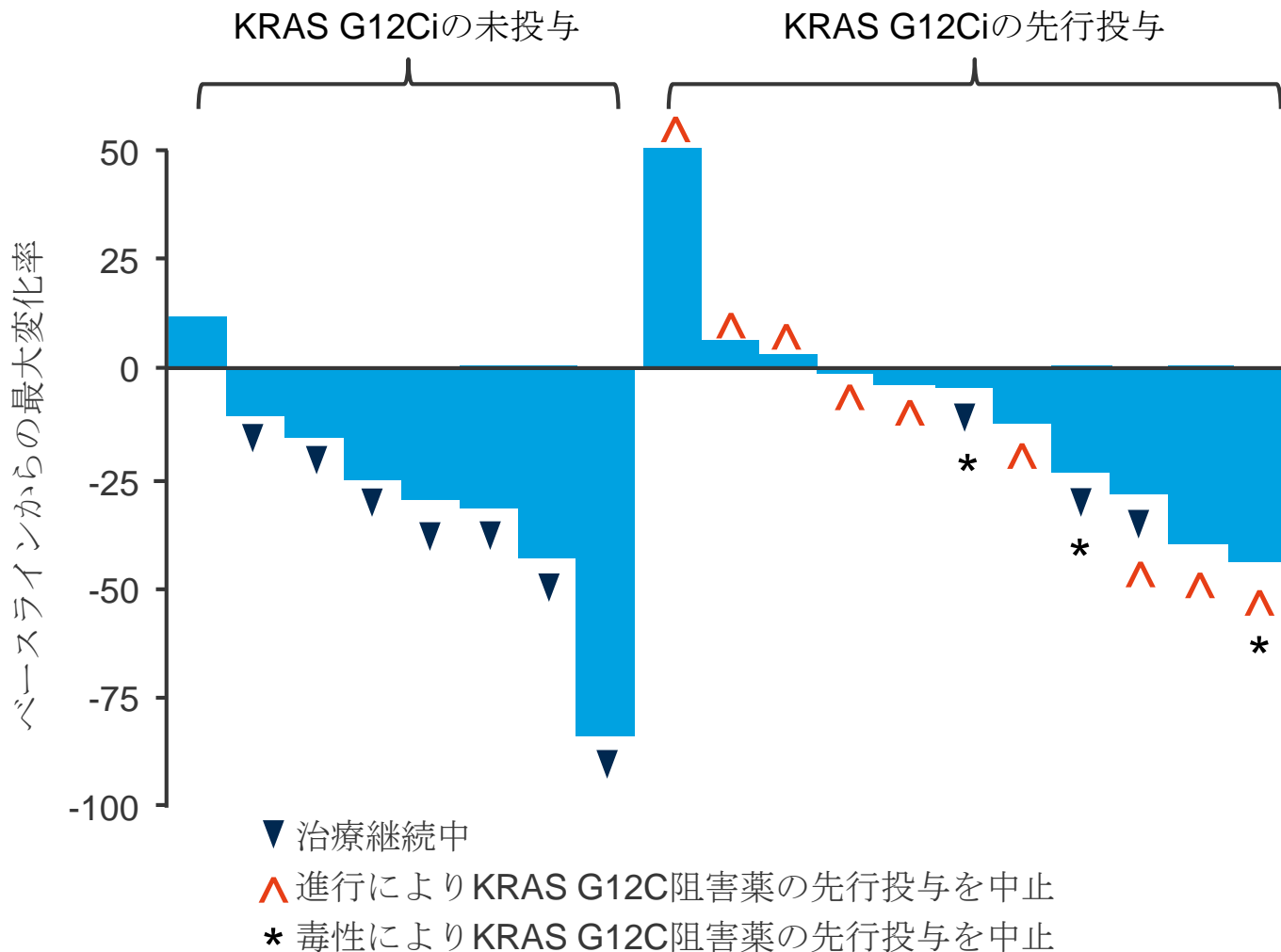
\*化学療法、抗PD-(L)1またはKRAS G12C阻害薬が認められる。

†、フルオロピリミジン、オキサリプラチンまたはイリノテカンが必要

# CT028 : KRAS G12C変異型進行固形腫瘍患者を対象とした、選択性が高く強力なKRAS G12C阻害薬であるLY3537982の第1相試験 – Murciano-Goroff YR, et al

## • 主要結果

### NSCLC患者の単剤療法における反応

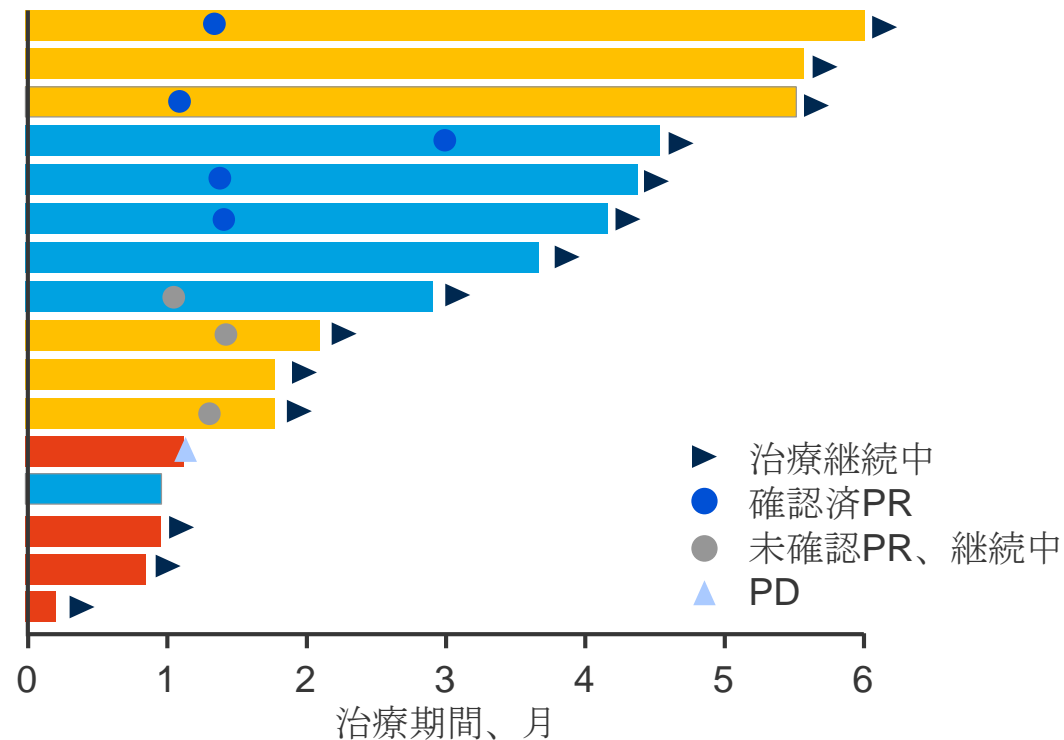
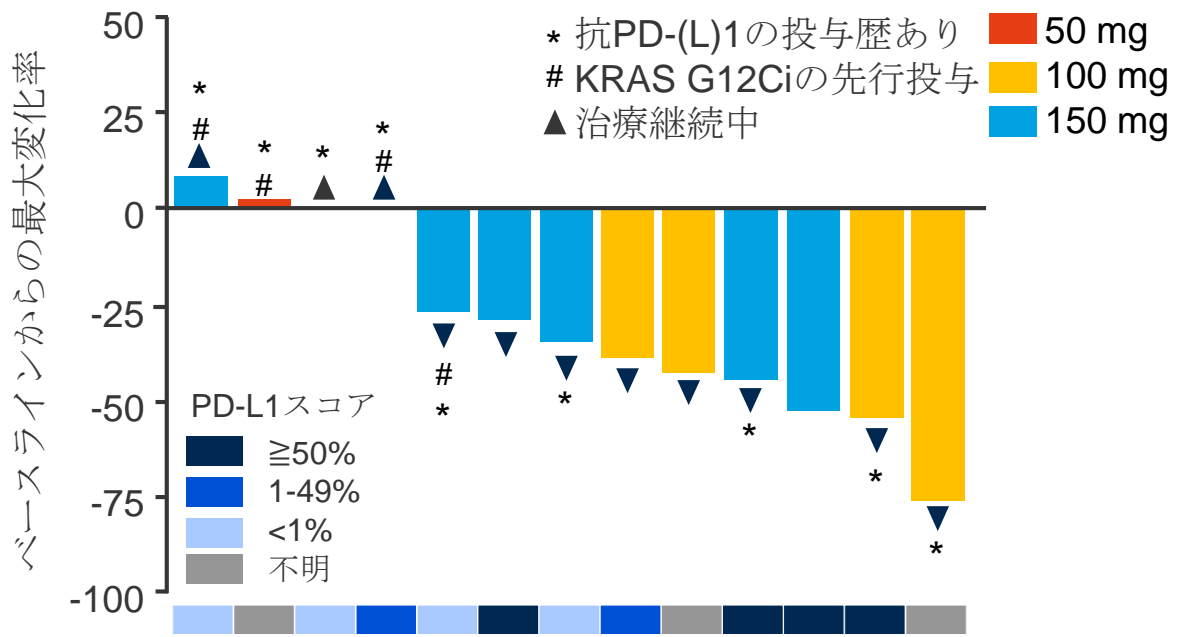


有効性の評価可能	ORR、n/N (%)	DCR、%
G12C阻害薬の未投与	3/8 (38)	7/8 (88)
G12C阻害薬の先行投与	1/14 (7)	9/14 (64)

# CT028 : KRAS G12C変異型進行固形腫瘍患者を対象とした、選択性が高く強力なKRAS G12C阻害薬であるLY3537982の第1相試験 – Murciano-Goroff YR, et al

## 主要結果 (続き)

### Cohort B4に対するNSCLC患者の反応: LY3537982 + ペンブロリズマブ



有効性評価が可能な患者	KRAS G12Ci阻害薬未使用 (n=9)	KRAS G12Ciの先行投与 (n=4)
ORR, n (%)	7 (78)	1 (25)
BOR, n (%)		
CR	-	-
PR	7 (78)	1 (25)
SD	2 (22)	2 (50)
PD	-	1 (25)
DCR, n (%)	9 (100)	3 (75)

- 回答した患者の100% (8/8) が継続中
- 反応までの期間中央値は1.4ヶ月
- 7つのKRAS G12C阻害薬の未投与患者のうち、3名のPD-L1スコアが50%以上であった



# CT028 : KRAS G12C変異型進行固形腫瘍患者を対象とした、選択性が高く強力なKRAS G12C阻害薬であるLY3537982の第1相試験 – Murciano-Goroff YR, et al

- 主要結果 (続き)

グレード3以上のTRAE、%	コホートB4: NSCLC LY3537982 + ペムブロリズマブ	
	50 mg 1日2回 (n=4) + 100 mg 1日2回(n=6)	150 mg 1日2回(n=6)
下痢	10	0
ALT増加	-	33
AST増加	-	33

- 結論
  - 進行NSCLCおよびKRAS G12C変異を有する患者において、LY3537982 + ペムブロリズマブは、特にKRAS G12C阻害薬未投与の患者において、良好な安全性プロファイルと有望な抗腫瘍活性を示した。

# CT033 : 進行または難治性の固形腫瘍を有する患者におけるRAFジマー阻害薬リフィラフェニブとMEK阻害薬ミダメチニブとの併用を検討する第1相、非盲検、用量漸増および拡大試験からの安全性、薬物動態、および抗腫瘍活性所見 – Solomon B, et al.

## 治験の目的

- 第1相b試験でNSCLCを含む進行または難治性の固形腫瘍を有する患者を対象とし、RAF二量体阻害薬であるリフィラフェニブとMEK阻害薬であるミダメチニブを併用するリフィラフェニブの有効性および安全性を検討する

### 用量漸増

ミルダメチニブ2 mg/日 + リフィラフェニブ15 mg/日または20 mg/日連続投与

ミルダメチニブ3または4 mg/日 + リフィラフェニブ 20 mg/日 5日間、2日間の断続的投与

### 患者の組み入れ基準

- 進行した固形腫瘍
  - MAPK経路変異\*
- (n=71)

### (14日間のリードイン)

(ミルダメチニブ3 mg/日 + リフィラフェニブ 10 mg/日) → ミルダメチニブ 3 mg/日 + リフィラフェニブ 20 mg/日  
(ミルダメチニブ 2 mg/日 + リフィラフェニブ 10 mg/日) → ミルダメチニブ 2 mg/日 + リフィラフェニブ 15 mg/日  
(ミルダメチニブ 2 mg/日 + リフィラフェニブ 10 mg/日) → ミルダメチニブ 2 mg/日 + リフィラフェニブ 20 mg/日  
(ミルダメチニブ 3 mg/日 + リフィラフェニブ 10 mg/日) → ミルダメチニブ 3 mg/日 + リフィラフェニブ 15 mg/日  
(ミルダメチニブ 4 mg/日 + リフィラフェニブ 10 mg/日) → ミルダメチニブ 4 mg/日 + リフィラフェニブ 15 mg/日  
2日目に5日間、断続的に投与

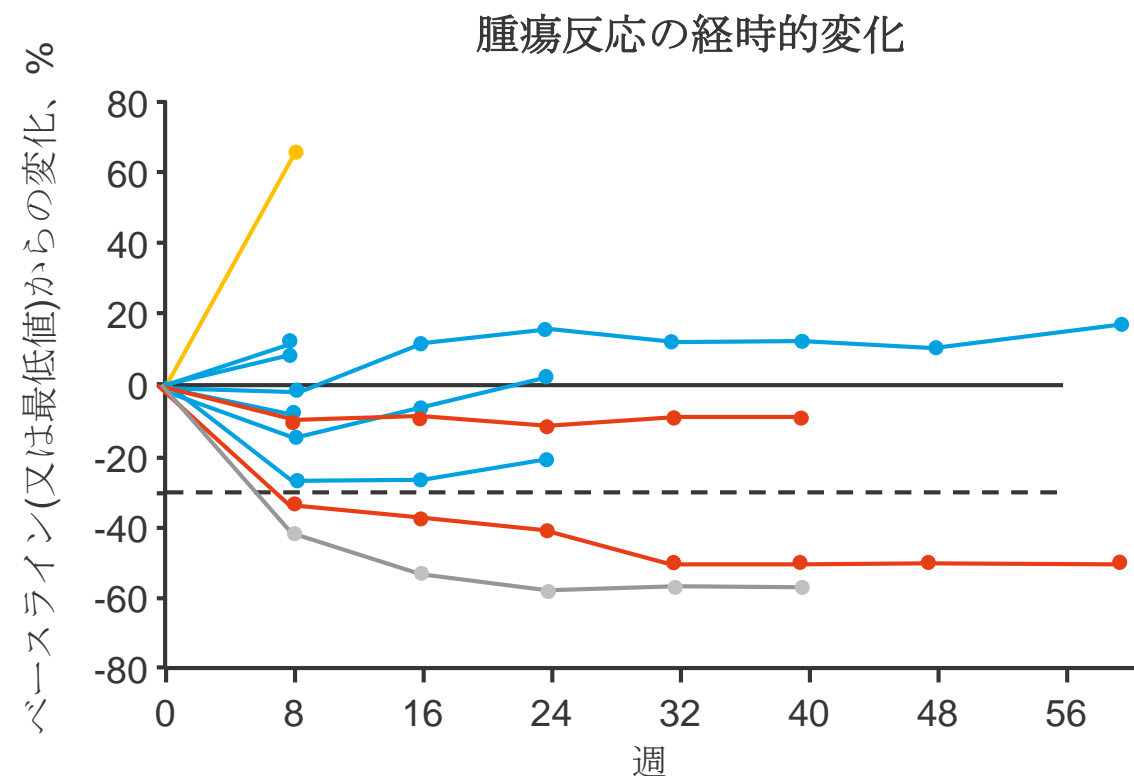
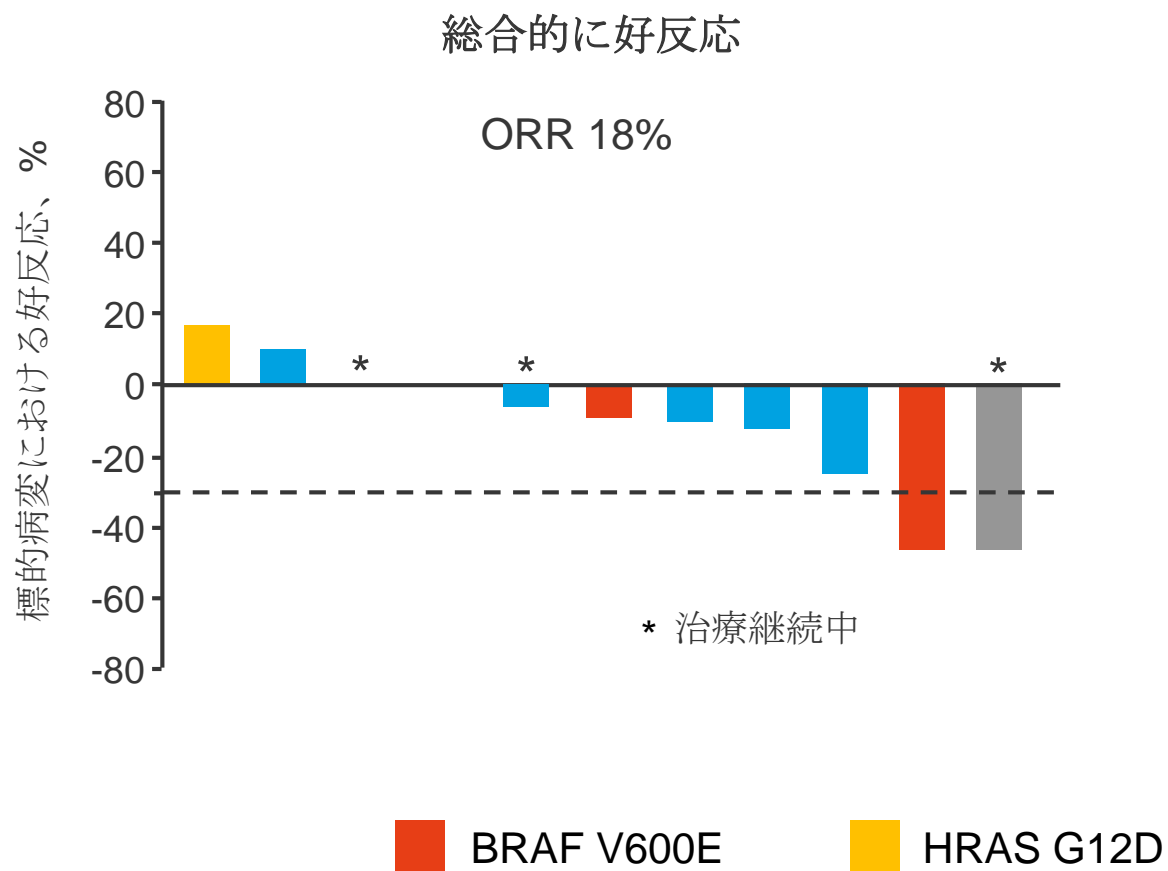
### 主要評価項目

- 安全性、MTD、RP2D、PK

# CT033：進行または難治性の固形腫瘍を有する患者におけるRAFジマー阻害薬リフィラフェニブとMEK阻害薬ミダメチニブとの併用を検討する第1相、非盲検、用量漸増および拡大試験からの安全性、薬物動態、および抗腫瘍活性所見 – Solomon B, et al.

## • 主要結果

評価可能なNSCLC患者の反応(n=11)



# CT033：進行または難治性の固形腫瘍を有する患者におけるRAFジマー阻害薬リフィラフェニブとMEK阻害薬ミダメチニブとの併用を検討する第1相、非盲検、用量漸増および拡大試験からの安全性、薬物動態、および抗腫瘍活性所見 – Solomon B, et al.

## • 主要結果（続き）

グレード3以上のTRAE、%	リフィラフェニブ + ミダメチニブ
血小板減少症／血小板数減少	5.6
下痢	1.4
ALT増加	1.4
AST増加	1.4
マカロパプル発疹	1.4
駆出率が低下	1.4

全患者の有害事象、(n (%))	なし リードイン投与 (n=31)	あり リードイン投与 (n=40)
治療中の患者	31 (100)	40 (100)
リフィラフェニブとの関連性	28 (90.3)	34 (85.0)
メダメチニブとの関連性	28 (90.3)	35 (87.5)
重篤	17 (54.8)	13 (32.5)
リフィラフェニブとの関連性	7 (22.6)	3 (7.5)
メダメチニブとの関連性	4 (12.9)	4 (10.0)
DLT	6 (19.4)	1 (2.5)
用量変更に至った	22 (71.0)	19 (47.5)
治療中止に至った	2 (6.5)	2 (5.0)
死亡に至った	1 (3.2)	3 (7.5)

## • 結論

- 進行NSCLC患者において、リフィラフェニブ+ミダメチニブは抗腫瘍活性の可能性を示し、特にNRASおよびBRAF変異を有する患者では、安全性プロファイルが良好であった

# 3461 : KRAS変異性非小細胞肺癌の治療のためのmTOR阻害薬エボリマスと組み合わせたRAF/MEKクランプアブトメチニブ(VS-6766)の臨床的および臨床的評価 – Rodney S, et al.

## • 治験の目的

- NSCLCおよびKRAS変異患者を対象にavutometinib、エベロリムスと組み合わせたRAF/MEK阻害薬の有効性と安全性を調査する

### 患者の組み入れ基準

- 局所進行性または転移性固形腫瘍
- KRAS変異 (n=17)

### 用量漸増

Avutometinib 4mg + エボリス 5mgを週1回投与  
3週間投与/1週間投与中止(n=3)

Avutometinib 4mg + エボリス 5mgを週2回投与  
3週間投与/1週間投与中止(n=7)

Avutometinib 3.2mg + エボリス 5mgを週2回投与  
3週間投与/1週間投与中止(n=7)

### 用量拡大

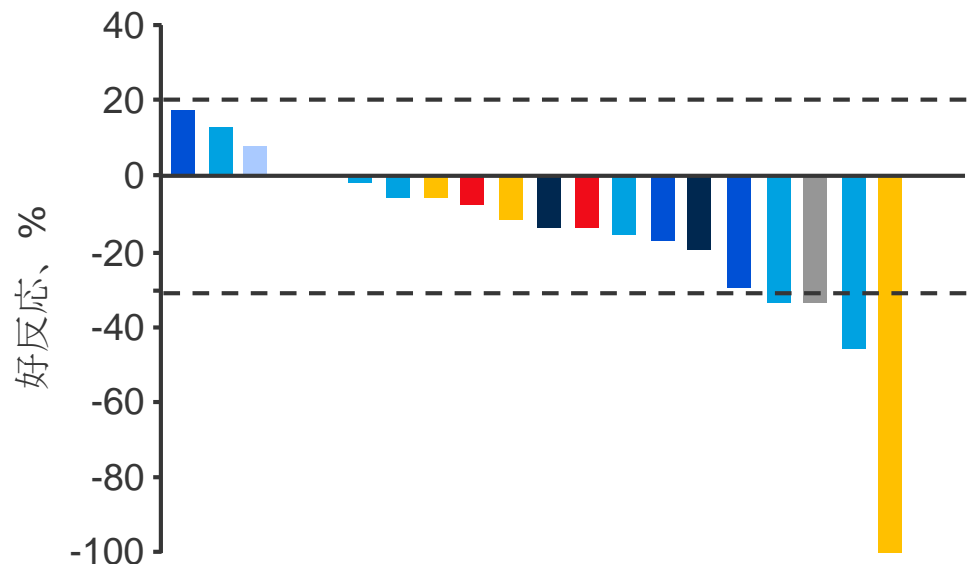
Avutometinib 3.2mg +  
エボリス 5mg  
2週間に1回  
3週間投与/1週間投与中止  
(n=19; NSCLC)

### 主要評価項目

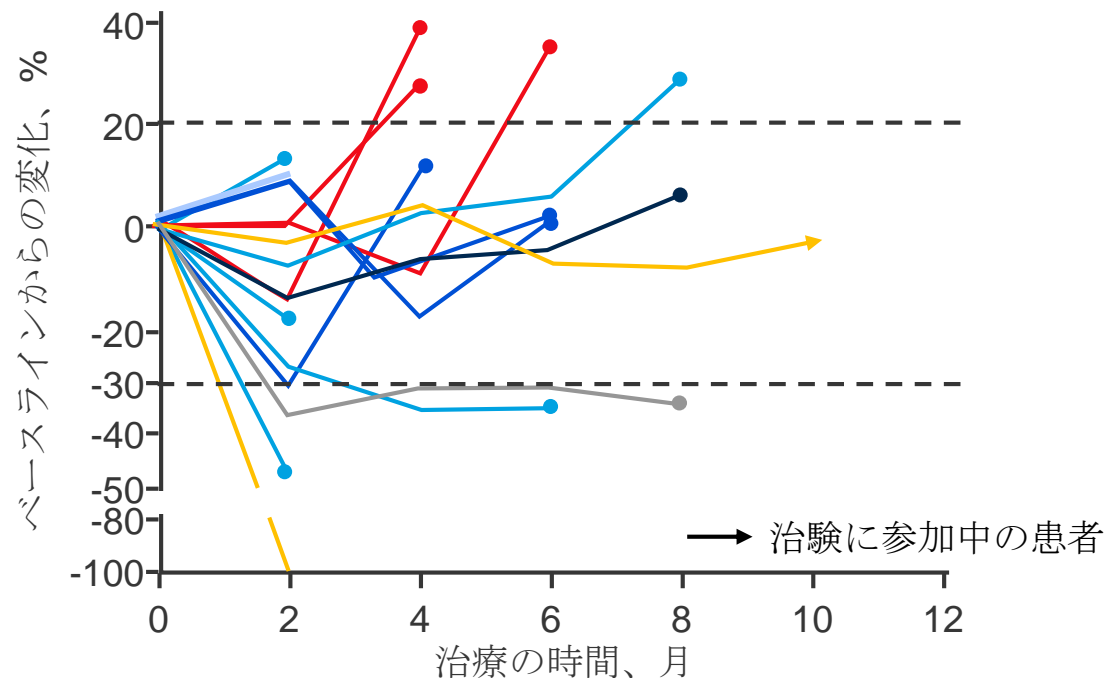
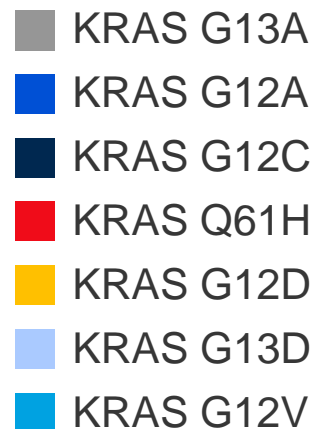
- 安全性、MTD、RP2D、PK、ORR、DoR

# 3461 : KRAS変異性非小細胞肺癌の治療のためのmTOR阻害薬エボリマスと組み合わせたRAF/MEKクランプアブトメチニブ(VS-6766)の臨床的および臨床的評価 – Rodney S, et al.

## • 主要結果



## NSCLC患者の反応



- mPFS 3.7 mo (95%CI 2.8, 7.2)
- 19人の患者が治療後スキャンを少なくとも1回受けた
- 9/19 (47%) が臨床的有効性を示した(すなわち、6 x 28日サイクルの投与を完了)
- KRAS変異(非G12C変異体を含む)患者における臨床的に有意なORR及びPFSのデータ

# 3461 : KRAS変異性非小細胞肺癌の治療のためのmTOR阻害薬エボリマスと組み合わせたRAF/MEKクランプアブトメチニブ(VS-6766)の臨床的および臨床的評価 – Rodney S, et al.

- 主要結果 (続き)

用量漸増時のDLT	n/N
Avutometinib 4mg + エボリス 5mg を週1回、3週間投与/1週間投与中止	0/3
Avutometinib 4mg + エボリス 5mg を週2回、3週間投与/1週間投与中止	2/7
Avutometinib 3.2mg + エボリス 5mg を週2回、3週間投与/1週間投与中止	1/7

- 結論

- NSCLCとKRASの変異を有する前治療患者では、アボトメチニブ+エボリスの初期データから、管理可能な安全性プロファイルを有する興味深い抗腫瘍活性が示唆された。

# その他の悪性腫瘍

---

SCLC、中皮腫および胸腺上皮性腫瘍



# CT006：悪性中皮腫および神経線維腫2 (NF2) 変異を有する他の腫瘍に濃縮された進行固形腫瘍を有する患者(pts)において、Yeassociated protein (YAP)/transcriptional enhancer activator domain (TEAD)の阻害薬であるVT3989の第1相試験 – Yap TA, et al.

## 治験の目的

- 第1相試験における悪性胸膜中皮腫を含む進行性固形腫瘍患者におけるYAP/TEAD阻害薬VT3989の有効性および安全性を調べる

### 患者の組み入れ基準

- MPMおよびNF2変異を有する他の腫瘍のために濃縮された高度な難治性固形腫瘍
- ECOG PS 0-1  
(n=69)

### 用量漸増

#### VT3989

25, 50, 100, 150, 200 mgを連続投与 または  
50, 100 mgを15日間連続して投与  
その後、週D1、8、15  
または  
断続的に投与\*

### 用量拡大† (n=10-27)

コホート1  
VT3989 100 mg/日  
(2週間投与/2週間投与中止) q4w

コホート2  
VT6989 50 mg/日  
15日間、100 mg qwを投与

コホート3  
TBD

### 主要評価項目

- 安全性、MTD、RP2D

### 副次評価項目

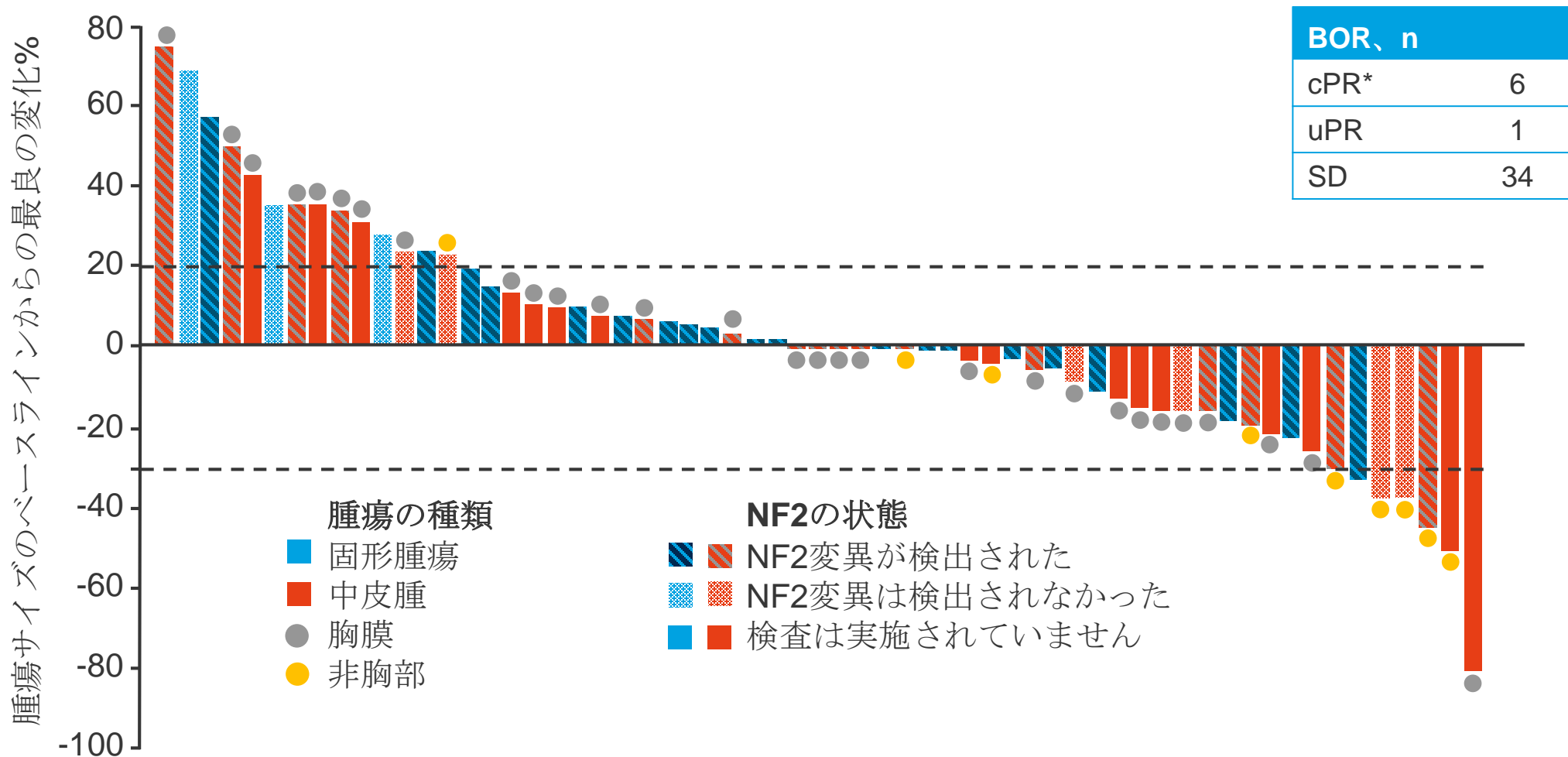
- PK、抗腫瘍活性、TTR、DoR

\*200 mg 2週間投与/1週間投与中止、200 mg 1週間投与/2週間投与中止、200 mg 2週間投与/2週間投与中止、100 mg 2週間投与/2週間投与中止、150 mg 1週間投与/3週間投与中止、†NF2変異の有無にかかわらず中皮腫患者

# CT006：悪性中皮腫および神経線維腫2 (NF2) 変異を有する他の腫瘍に濃縮された進行固形腫瘍を有する患者(pts)において、Yes-associated protein (YAP)/transcriptional enhancer activator domain (TEAD)の阻害薬であるVT3989の第1相試験 – Yap TA, et al.

## • 主要結果

NF2変異による腫瘍活性



\*5に中皮腫、1にNF2スピンドル細胞肉腫

# CT006：悪性中皮腫および神経線維腫2 (NF2) 変異を有する他の腫瘍に濃縮された進行固形腫瘍を有する患者(pts)において、Yeassociated protein (YAP)/transcriptional enhancer activator domain (TEAD)の阻害薬であるVT3989の第1相試験 – Yap TA, et al.

## • 主要結果（続き）

全患者のTRAE (n=69) 、 n (%)	全グレード	グレード3
アルブミン尿	37 (53.5)	3 (4.3)
末梢浮腫	25 (36.2)	1 (1.4)
疲労	17 (24.6)	1 (1.4)
吐き気	14 (20.3)	0
ALT増加	8 (11.6)	1 (1.4)
AST増加	8 (11.6)	1 (1.4)
コレステロール上昇	5 (7.2)	0
食欲不振	5 (7.2)	0
脂質異常症	5 (7.2)	0
軌道浮腫	5 (7.2)	0

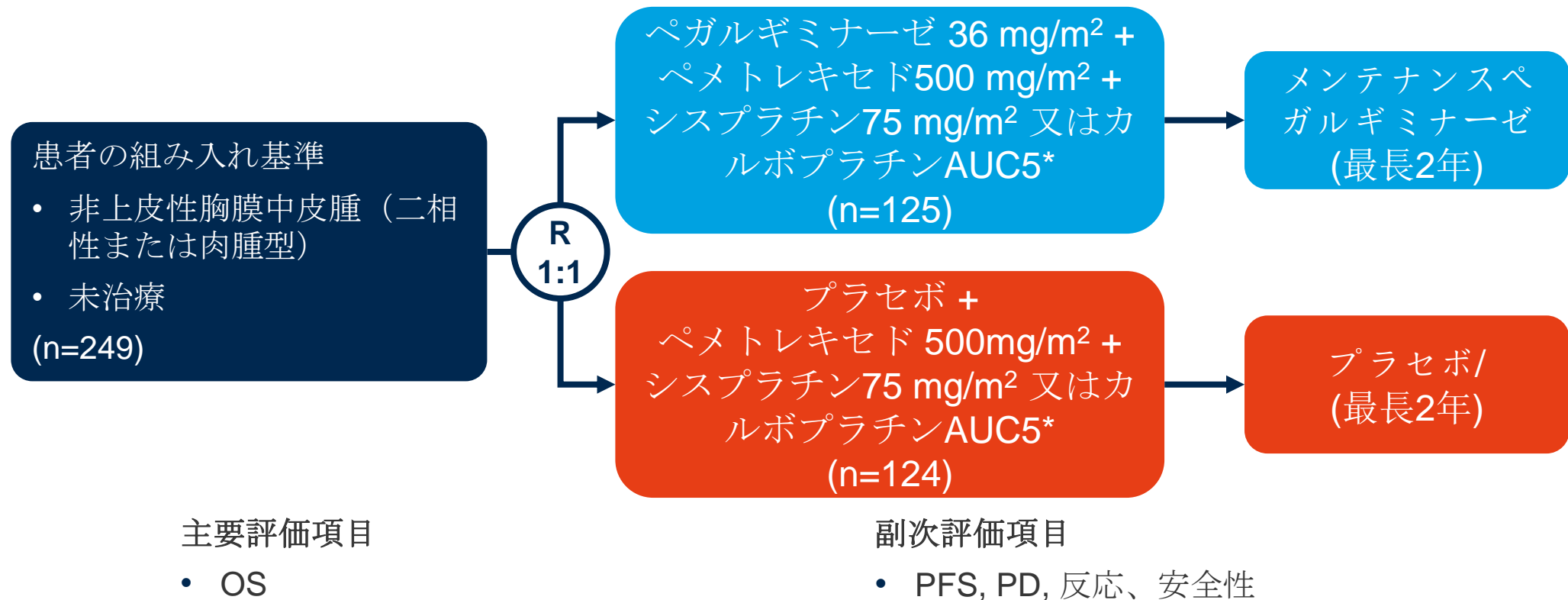
## • 結論

- NF2変異の有無にかかわらず進行性中皮腫患者において、VT6989は有望な抗腫瘍活性を示し、それぞれアルブミン尿を逆転または回避するために投与の中断/減量または断続的な低用量を使用する場合、一般に忍容性が良好であった。

# CT007：非上皮性胸膜中皮腫患者を対象としたペルガギミナーゼ＋化学療法とプラセボ＋化学療法の第2-3相試験 – Szlosarek PW, et al

## 治験の目的

- 非上皮性胸膜中皮腫患者を対象とした第2/3相ATOMIC-Meso試験において、アルギニン分解酵素ペガルギミナーゼと化学療法の有効性と安全性を調べる

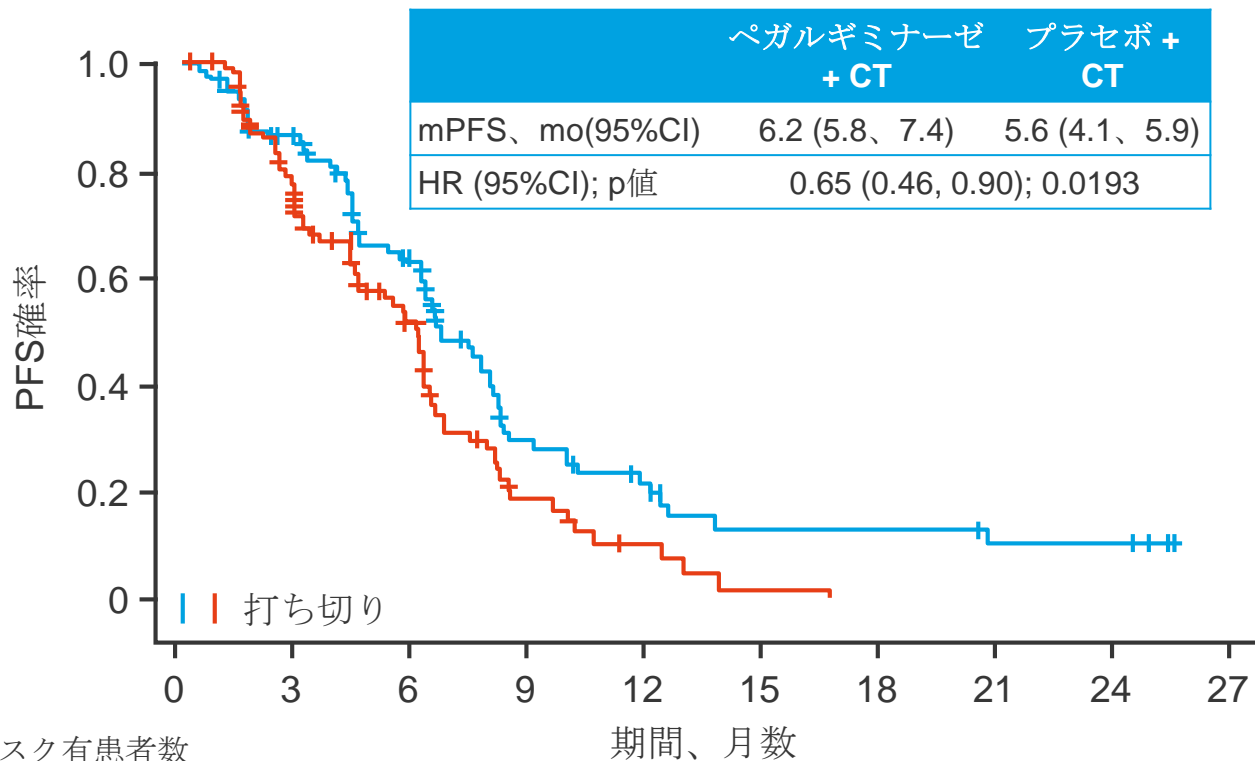


\*ペガギミナーゼまたはプラセボを毎週IM投与（1～18週目）、48時間前に投与する第1サイクルを除く化学療法とペメトレキセドおよびプラチナ製剤をq3w（第1、4、7、10、13および16週）で最大6サイクルまで静注

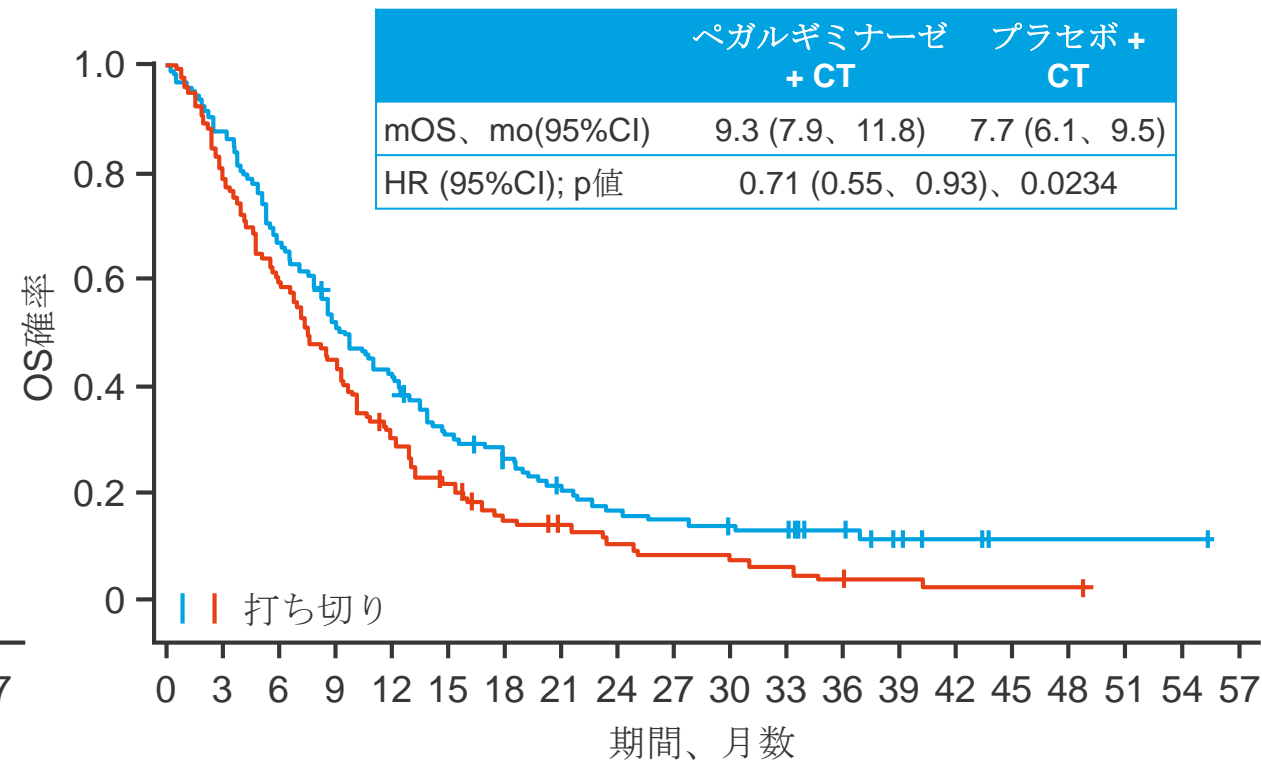
# CT007：非上皮性胸膜中皮腫患者を対象としたペルガギミナーゼ+化学療法とプラセボ+化学療法の第2-3相試験 – Szlosarek PW, et al

- 主要結果

無増悪生存期間



全生存期間



リスク有患者数

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
— PEG 125	125	76	42	19	7	6	6	4	2	0
— PBO 124	124	62	23	10	3	1	0			

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
— PEG 125	125	109	83	63	51	36	31	22	17	15	14	12	9	5	3	1	1	1	1	0
— PBO 124	124	102	75	55	38	25	16	12	9	7	7	5	3	2	1	1	1	0		

# CT007：非上皮性胸膜中皮腫患者を対象としたペルガギミナーゼ＋化学療法とプラセボ＋化学療法の第2-3相試験 – Szlosarek PW, et al

## • 主要結果（続き）

反応、n (%)	ペガルギミナーゼ (n=87)	プラセボ (n=89)	p値
ORR、n (%)	12 (13.8)	12 (13.5)	0.95
BOR、n (%)			
CR	0	1 (1.1)	
PR	12 (13.8)	11 (12.4)	
SD	62 (71.3)	56 (62.9)	
PD	6 (6.9)	10 (11.2)	
NE / 欠落	7 (8.0)	11 (12.4)	
DCR、% (95%CI)	85.1 (75.8、91.8)	76.4 (66.2、87.4)	0.15

グレード3以上のTEAE、n (%)	ペガルギミナーゼ (n=125)	プラセボ (n=124)
すべて	36 (28.8)	21 (16.9)
好中球数の減少	7 (5.6)	2 (1.6)
貧血	6 (4.8)	3 (2.4)
好中球減少症	6 (4.8)	2 (1.6)
血小板数の減少	4 (3.2)	2 (1.6)
白血球数の減少	3 (2.4)	0
アナフィラキシー反応	3 (2.4)	0
吐き気	2 (1.6)	1 (0.8)
疲労	2 (1.6)	2 (1.6)
好中球減少性敗血症	2 (1.6)	1 (0.8)
低ナトリウム血症	2 (1.6)	0

## • 結論

- 非エピセロイド胸膜中皮腫患者において、ペガギミナーゼ＋化学療法は、標準化学療法と比較してOSとPFSの改善で良好な活性を示し、全般的に忍容性が良好であった。