



Foundation for International
Cancer Research



2024年AACR年次総会

2024年4月5日～10日

イーライリリー・アンド・カンパニー、GSK、ジョンソン・エンド・ジョンソン、ロシュの後援。
これらの企業はいずれも本書の内容に影響を与えるものではありません



Johnson & Johnson



Rolf Stahel教授からのご挨拶



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、2024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**2024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であると考えています。胸部癌の最新の進展について、このレビューが皆さんの診療のお役に立つことを願っています。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イーライリリー・アンド・カンパニー、GSK、ジョンソン・エンド・ジョンソン、ロシュの各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

2024年 ETOP内科的腫瘍学スライドデッキ編集者



重点分野: 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) およびバイオマーカー (全ステージ)

Solange Peters博士

スイス、ローザンヌ、Multidisciplinary Oncology Center、Lausanne Cancer Center



重点分野: 早期および局所進行性NSCLC (ステージI~III) およびその他の悪性腫瘍、SCLC、中皮腫、まれな腫瘍

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

- 早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
 - 免疫療法
 - 標的療法
 - ADCおよびその他の治療法

本書で言及されている会議抄録の著作権は、以下の団体に帰属します
米国癌研究協会。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、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。

早期および局所進行NSCLC – ステージI、II、III

1211: PD-L1陽性IB-III A期肺がんに対するペムブロリズマブとラムシルマブの術前補助療法のバイオマーカー解析: EAST ENERGYの治験 - Nomura K、ら

• 治験の目的

- 第2相EAST ENERGYの治験において、PD-L1陽性のステージIB-III AのNSCLC患者における、術前補助療法に対する反応を予測するバイオマーカーと腫瘍微小環境（TME）への影響の同定

患者の主要組み入れ基準

- ステージIB~IIIBの切除可能なNSCLC
 - PD-L1 $\geq 1\%$
 - ECOG PS 0-1
- (n=24)

ラムシルマブ 10mg/kg D1 +
ペムブロリズマブ 200mg D1 q3w
(2サイクル)

手術*

医師による追加治療の
選択

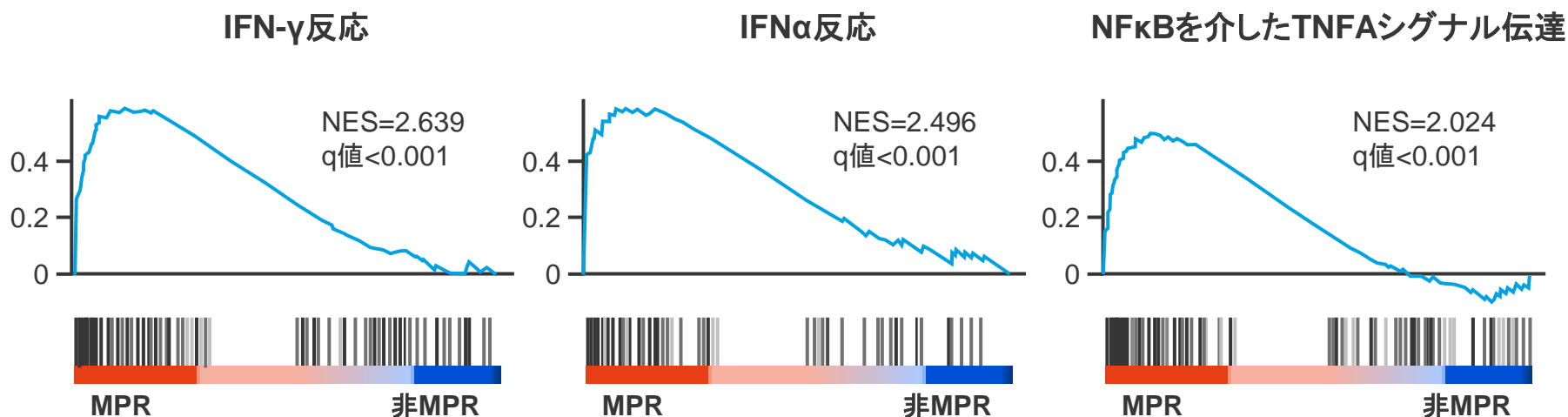
分析

- RNAシーケンシングとマルチプレックスIHCを用いたTME免疫表現型およびMPRでの関連性
- 治療前 (mIHC、n=20、RNA-seq、n=7) および治療後 (mIHC、n=20、RNA-seq、n=16) のTMEの変化

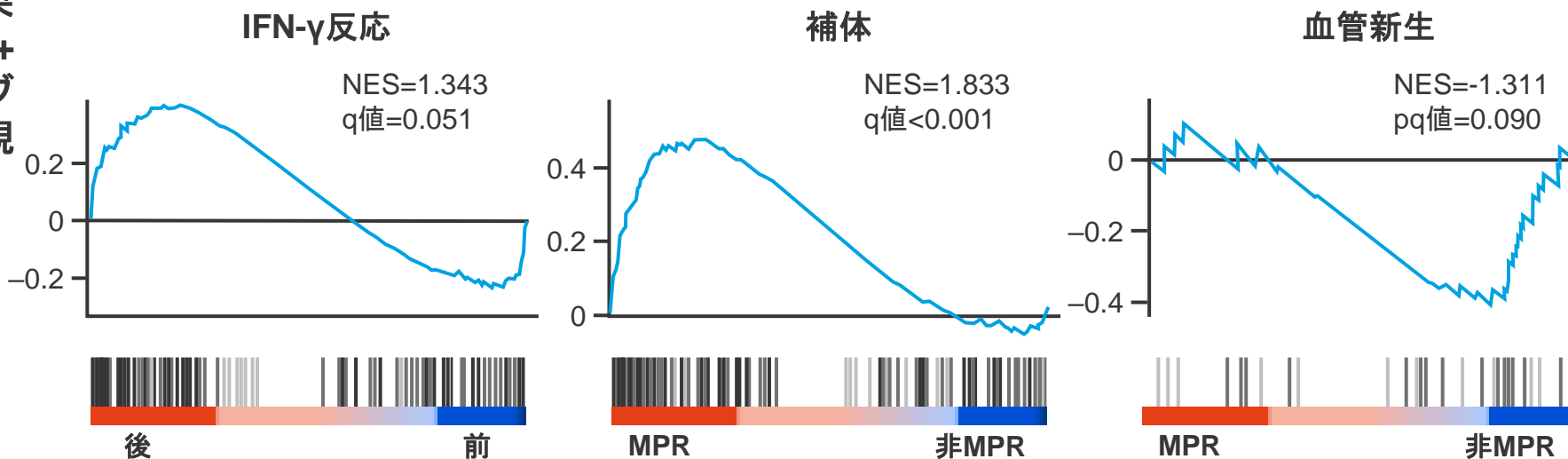
1211: PD-L1陽性IB-IIIA期肺癌に対するペムブロリズマブとラムシルマブの術前補助療法のバイオマーカー解析: EAST ENERGYの治験 - Nomura K、ら

• 主要結果

免疫関連
該当での遺伝子セット
治療前の腫瘍

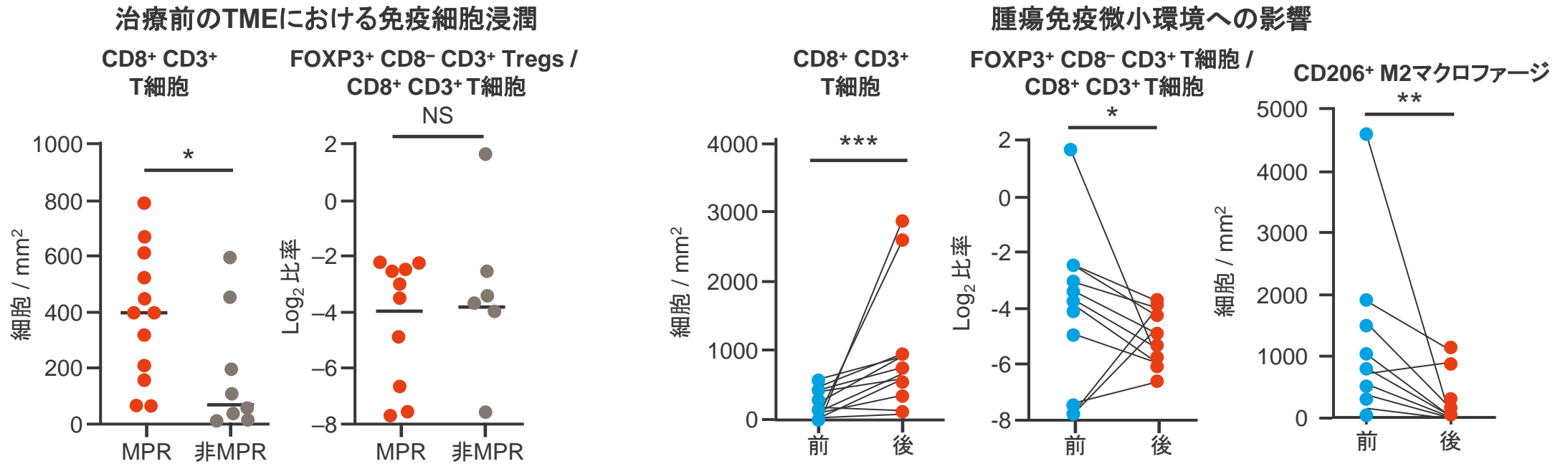


新補助療法の効果
ペムブロリズマブ +
ラムシルマブ
遺伝子発現



1211: PD-L1陽性IB-III A期肺癌に対するペムブロリズマブとラムシルマブの術前補助療法のバイオマーカー解析: EAST ENERGYの治験 - Nomura K、ら

• 主要結果(続き)



• 結論

- ステージIB-III AのPD-L1陽性NSCLC患者において、治療前の遺伝子発現プロファイルおよびCD8+ T細胞量はMPRと関連していたが、免疫抑制細胞浸潤は治療抵抗性とは関連していなかった。ペムブロリズマブ+ラムシルマブの術前補助療法により、免疫関連遺伝子発現および腫瘍浸潤CD8+T細胞が増加し、血管新生関連遺伝子発現および免疫抑制細胞が減少した

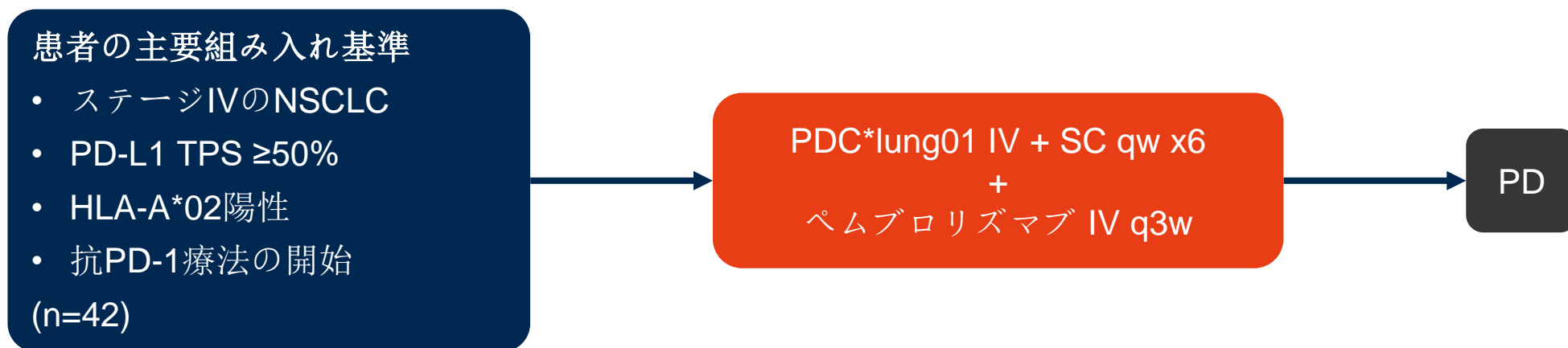
進行性NSCLC 根治的治療が不可能なステージIIIとステージIV

免疫療法

CT021:ステージIVのNSCLC患者 (pts) を対象とした治療用がんワクチンPDC*lung01と抗PD-1の組合せ療法の予備的臨床結果 - Theelan W、ら

• 治験の目的

- PDC-LUNG-101治験の第2相試験のコホートB2（高用量）において、ステージIVのNSCLC患者を対象に、治療用がんワクチンであるPDC*lung01とペムブロリズマブを組み合わせた場合の予備的な有効性および安全性の評価



評価項目*

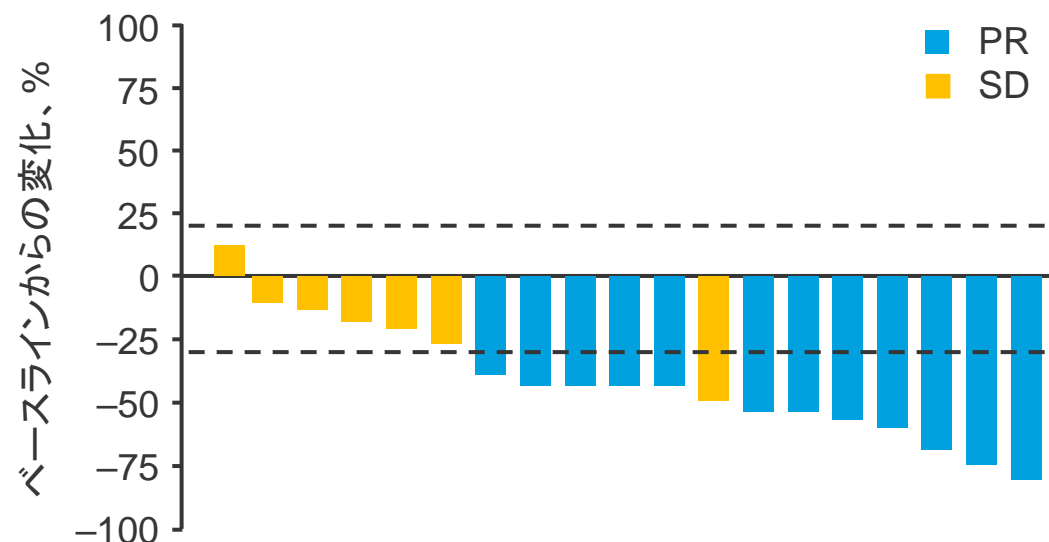
- 用量範囲、臨床活性 (ORR、PFS、DCR)

CT021:ステージIVのNSCLC患者 (pts) を対象とした治療用がんワクチンPDC*lung01と抗PD-1の組合せ療法の予備的臨床結果 - Theelan W、ら

• 主要結果

反応	PP人口 B2コホートでの投与 (n=19)	総人口 B2コホートでの治療 (n=21)
BOR、n (%)		
PR	12 (63.2)	12 (57.1)
SD	7 (36.8)	8 (38.1)
欠落	-	1 (4.8)
ORR、n (%) [80%CI]	12 (63.2) [45.9, 78.2]	12 (57.1) [41.0, 72.2]
経過観察期間中央値、月 (95%CI)	12.5 (9.9, 14.2)	-
mDoR、月 (95%CI)	9.5 (4.4, NR)	-
DCR、% (80%CI)	94.7 (81.0, 99.4)	-
PFSイベント、n (%)	11 (57.9)	13 (61.9)
9か月PFS率、% (80%CI)	52.1 (36.5, 65.6)	47.1 (32.7, 60.3)
mPFS、月 (95%CI)	10.9 (5.6, NR)	8.9 (5.6, NR)

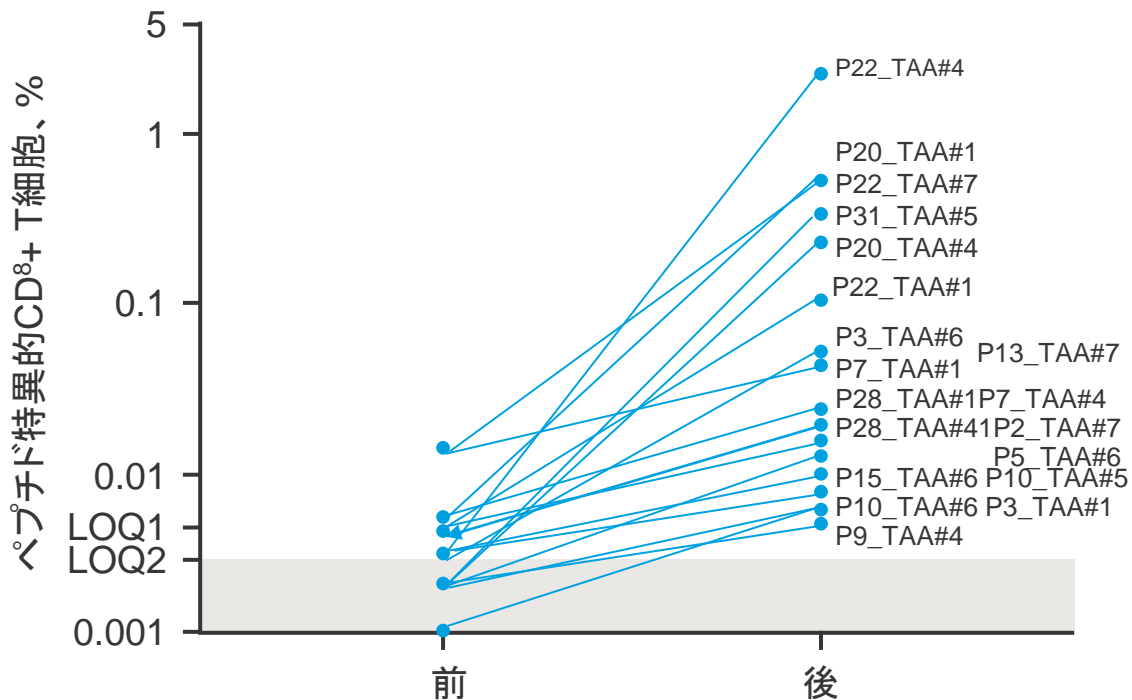
最良の総合反応を確認



PRを示した患者12人の症例中7例で、腫瘍縮小率は50%以上であった

CT021:ステージIVのNSCLC患者 (pts) を対象とした治療用がんワクチンPDC*lung01と抗PD-1の組合せ療法の予備的臨床結果 - Theelan W、ら

• 主要結果(続き)



AE、n (%)	B2コホートでの投与 (n=38)
DLT	1 (3)
すべてのTEAE	36 (95)
すべてのTRAE	28 (74)
グレード3以上のTRAE	2 (5)
SAE	13 (34)
死亡に致った	3 (8)
TEAEがIMPの遅れにつながった	7 (18)
TEAEによりIMPは中止となった	2 (5)

• 結論

- ステージIVのNSCLC患者において、PDC*lung01+ペムブロリズマブは穏やかな安全性プロファイルで有望な臨床活性を示した

CT032: PD-L1発現50%以上の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第II相試験(K-TAIL-202)におけるペムブロリズマブとネシツムマブの組合せによる臨床効果促進効果 - Horiike A、ら

• 治験の目的

- PD-L1陽性の進行NSCLC患者を対象とした第2相K-TAIL-202試験における、1Lペムブロリズマブ+ネシツムマブの有効性および安全性の評価

患者の主要組み入れ基準

- 進行性 NSCLC
- PD-L1発現率50%以上(IHC)
- EGFRまたはALKの変異なし
- 進行性疾患に対する全身療法歴なし
- ECOG PS 0-1

(n=50)

ネシツムマブ800mg D1、8+
ペムブロリズマブ200mg D1 q3w
(最長2年/35サイクル)

主要評価項目

- ORR

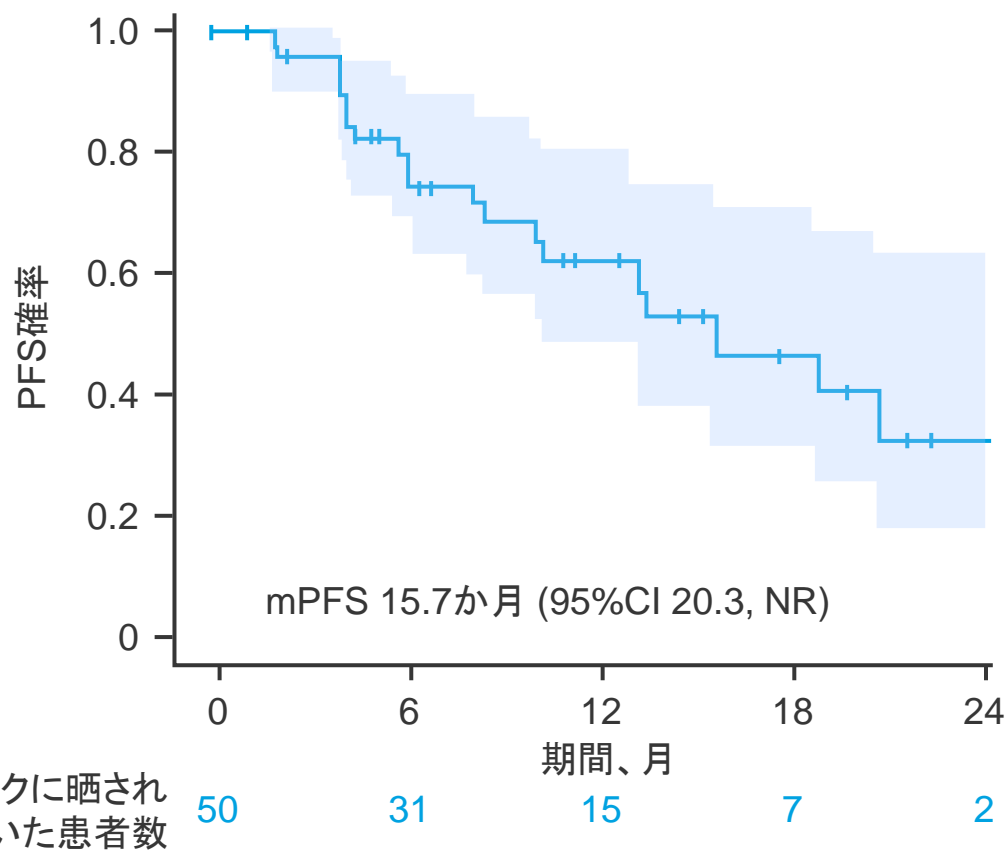
副次評価項目

- PFS、OS、安全性

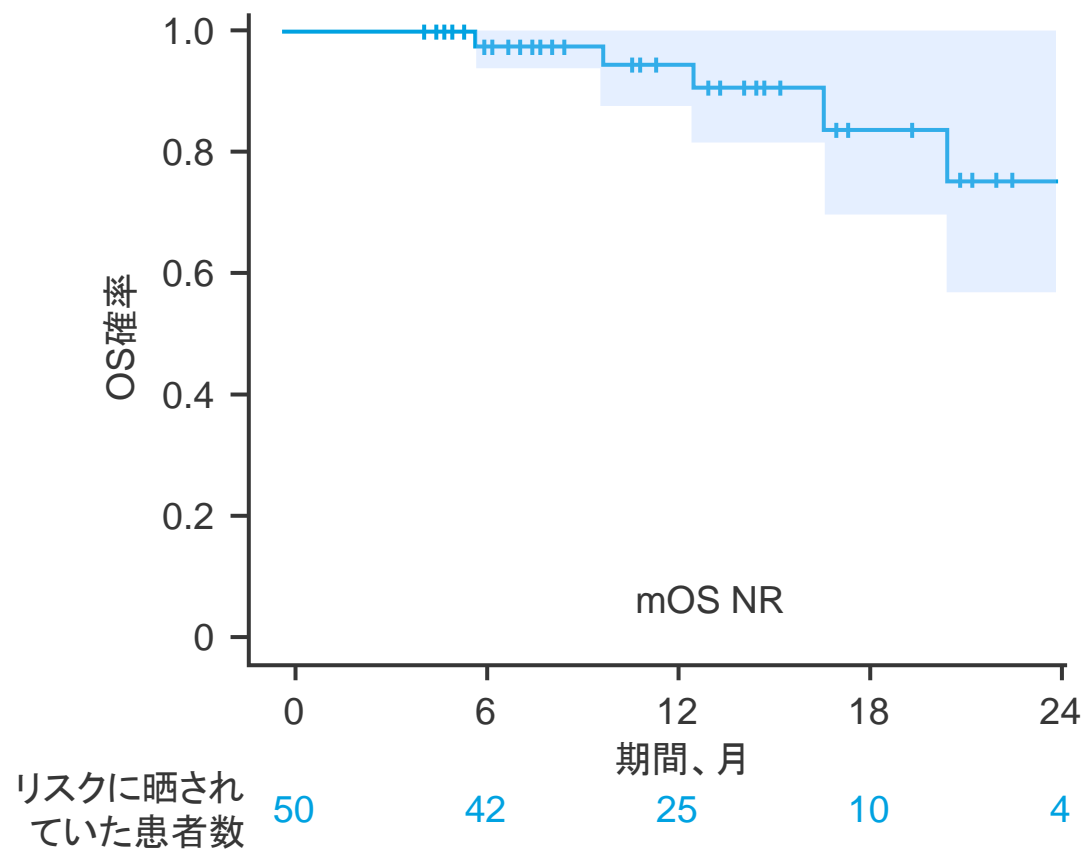
CT032: PD-L1発現50%以上の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第II相試験(K-TAIL-202)におけるペムブロリズマブとネシツムマブの組合せによる臨床効果促進効果 - Horiike A、ら

• 主要結果

無増悪生存期間



全生存率



CT032: PD-L1発現50%以上の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第II相試験(K-TAIL-202)におけるペムブロリズマブとネシツムマブの組合せによる臨床効果促進効果 - Horiike A、ら

• 主要結果(続き)

反応	ペムブロリズマブ+ ネシツムマブ (n=50)
ORR、% (95%CI)	76.0 (61.9, 86.9)
BOR、%	
CR	2
PR	74
SD	10
PD	8
DCR、% (95%CI)	86.0 (73.3, 94.2)

AE、n (%)	ペムブロリズマブ+ ネシツムマブ (n=50)
すべてのTEAE	50 (100)
グレード3以上	24 (48)
中止に至った	13 (26)
死亡に致った	1 (2)
ネシツムマブによるすべてのTRAE	49 (98)
グレード3以上	20 (40)

TEAE、n(%)	ペムブロリズマブ+ネシツムマブ (n=50)	
	グレード3	グレード4
痤瘡様発疹	5 (10)	0
間質性肺疾患	5 (10)	0
低カリウム血症	4 (8)	0
肺感染症	3 (6)	1 (2)
低マグネシウム血症	2 (4)	2 (4)
乾燥肌	1 (2)	0
口腔粘膜炎	1 (2)	0
食欲不振	1 (2)	0
湿疹	1 (2)	0
斑点状丘疹	1 (2)	0
そう痒	1 (2)	0

• 結論

- PD-L1陽性（50%以上）の進行NSCLC患者において、ペムブロリズマブ+ネシツムマブの1L投与は、予期せぬ安全性所見を伴わず、有望な臨床活性を予備的に示した

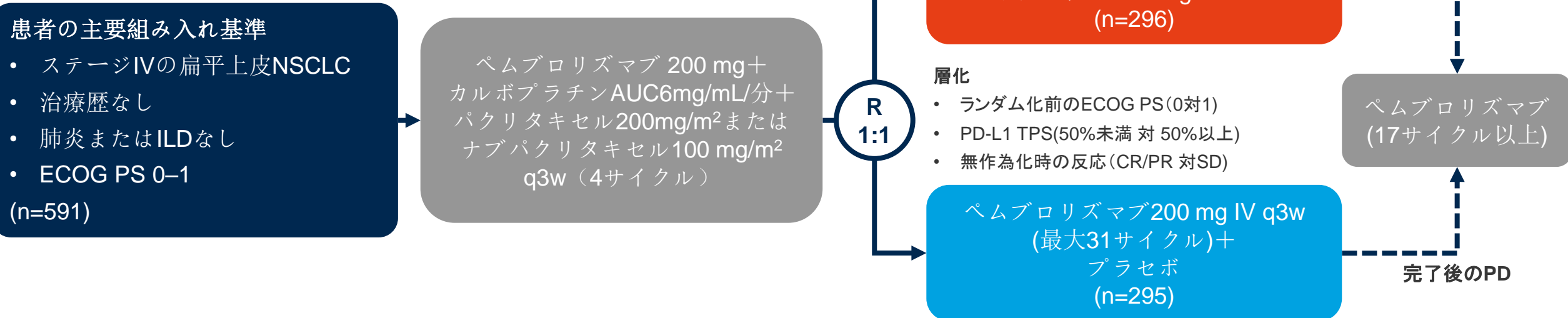
CT034: 第3相KEYLYNK-008の結果: 転移性扁平上皮非小細胞肺癌 (sqNSCLC) に対する、一次治療(1L)のペムブロ+化学療法(キモ)後のペムブロリズマブ(ペムブロ)と維持療法オラパリブ(オラ)併用群および非併用群 - Hochmair M、他

治験の目的

- 第3相KEYLYNK試験において、転移性扁平上皮NSCLC患者を対象に、1Lペムブロリズマブ+化学療法後のペムブロリズマブ+オラパリブの有効性および安全性の評価

導入

維持療法



主要評価項目

- PFS (RECIST v1.1、BICR)、OS

副次評価項目

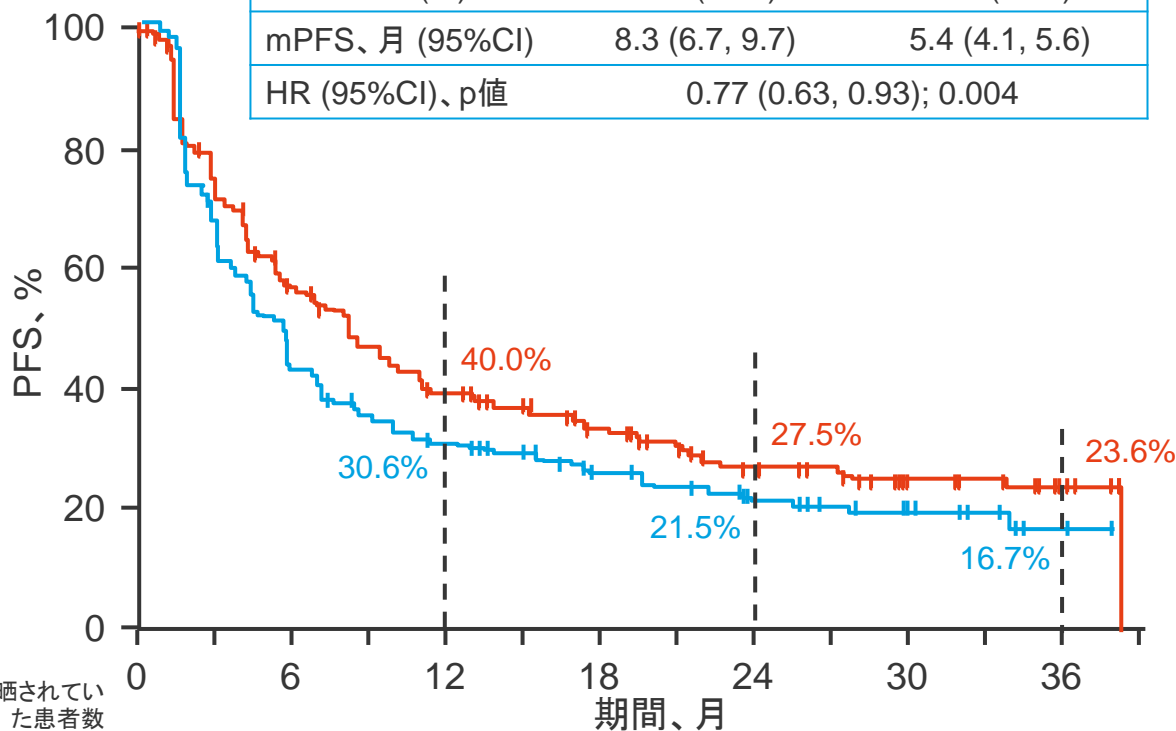
- ORR、DoR、安全性

CT034: 第3相KEYLYNK-008の結果: 転移性扁平上皮非小細胞肺癌 (sqNSCLC) に対する、一次治療(1L)のペムブロ+化学療法(キモ)後のペムブロリズマブ(ペムブロ)と維持療法オラパリブ(オラ)併用群および非併用群 - Hochmair M、他

主要結果

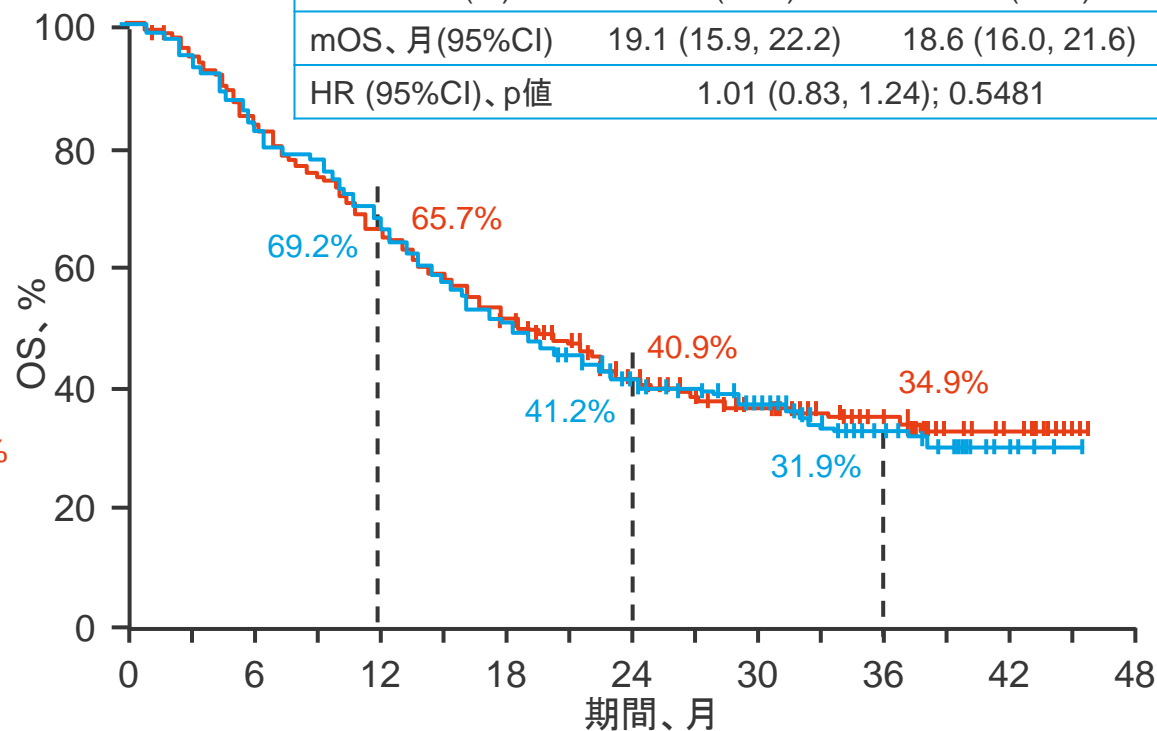
IA2での無増悪生存期間

	ペムブロリズマブ +オラパリブ	ペムブロリズマブ +プラセボ
イベント、n (%)	197 (66.6)	217 (73.6)
mPFS、月 (95%CI)	8.3 (6.7, 9.7)	5.4 (4.1, 5.6)
HR (95%CI)、p値	0.77 (0.63, 0.93); 0.004	



IA3での全生存率

	ペムブロリズマブ +オラパリブ	ペムブロリズマブ +プラセボ
イベント、n (%)	188 (63.5)	191 (64.7)
mOS、月(95%CI)	19.1 (15.9, 22.2)	18.6 (16.0, 21.6)
HR (95%CI)、p値	1.01 (0.83, 1.24); 0.5481	



CT034: 第3相KEYLYNK-008の結果: 転移性扁平上皮非小細胞肺癌 (sqNSCLC) に対する、一次治療(1L)のペムブロ+化学療法(キモ)後のペムブロリズマブ(ペムブロ)と維持療法オラパリブ(オラ)併用群および非併用群 - Hochmair M、他

• 主要結果(続き)

IA3での導入療法後にCR/PR/SDとなった患者での反応	ペムブロリズマブ+オラパリブ	ペムブロリズマブ+プラセボ
ORR、% (95%CI)	25.0 (20.2, 30.3)	15.3 (11.3, 19.9)
BOR、%		
CR	3.7	1.7
PR	21.3	13.6
SD	51.7	52.9
PD	20.3	28.8
NE	0.7	1.7
NA	2.4	1.4
mDoR、月(範囲)	21.0 (2.1, 42.8+)	26.0 (1.2+, 39.6+)

AE、n (%)	ペムブロリズマブ+オラパリブ (n=294)	ペムブロリズマブ+プラセボ (n=292)
すべてのTEAE	281 (95.6)	269 (92.1)
グレード3~5	160 (54.4)	112 (38.4)
死亡に致った	30 (10.2)	18 (6.2)
すべてのTRAE	225 (76.5)	190 (65.1)
グレード3~5	87 (29.6)	37 (12.7)
中止に至った		
すべての薬物	38 (12.9)	19 (6.5)
ペムブロリズマブ	20 (6.8)	16 (5.5)
オラパリブまたはプラセボ	34 (11.6)	15 (5.1)
死亡に致った	2 (0.7)	1 (0.3)

• 結論

- ステージIVの扁平上皮NSCLC患者において、1Lペムブロリズマブ+化学療法導入後のペムブロリズマブ+オラパリブ維持療法は、ペムブロリズマブ単独療法と比較して、PFSまたはOSを有意に改善しなかった。組合せ療法による予期せぬ安全性所見はなかった

進行性NSCLC 根治的治療が不可能なステージIIIとステージIV

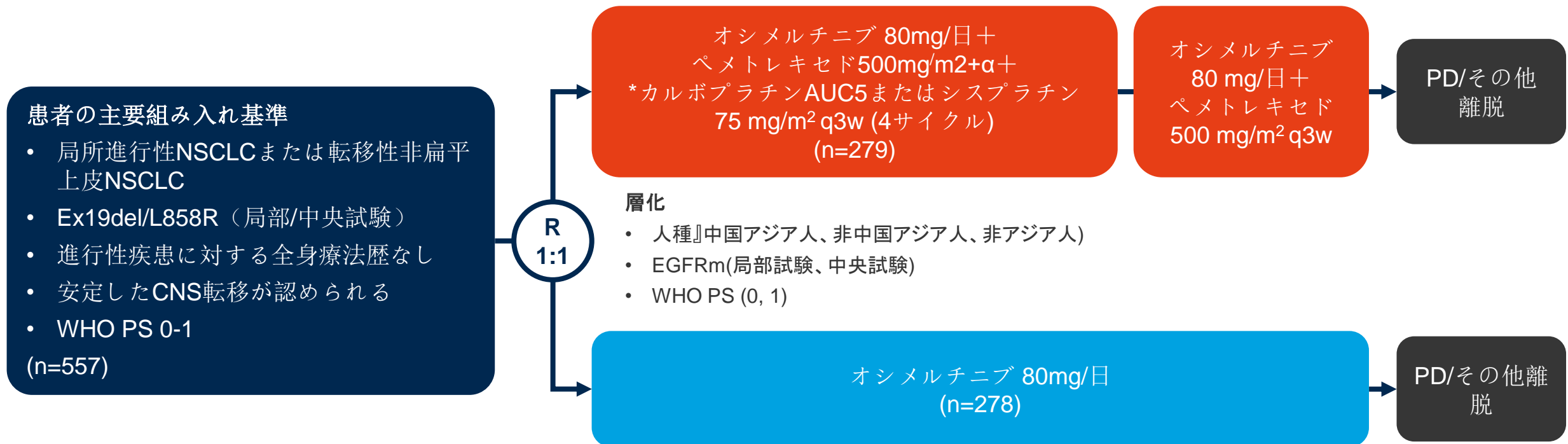
標的療法

CT017:FLAURA2:オシメルチニブ (osi) ± プラチナ-ペメトレキセドによる一次治療 (1L) を受けたEGFRm進行性NSCLC患者 (pts) におけるベースライン (BL) および治療中の血漿中EGFRm動態の探索的解析

- Jänne PA、ら

治験の目的

- 第3相FLAURA2試験の探索的解析において、1Lオシメルチニブ±プラチナペメトレキセドによる治療を受けたEGFRm進行性NSCLC患者での血漿中EGFRm動態の評価



主要評価項目

- PFS

副次評価項目

- OS、ORR、DoR、DCR、PFS2、安全性

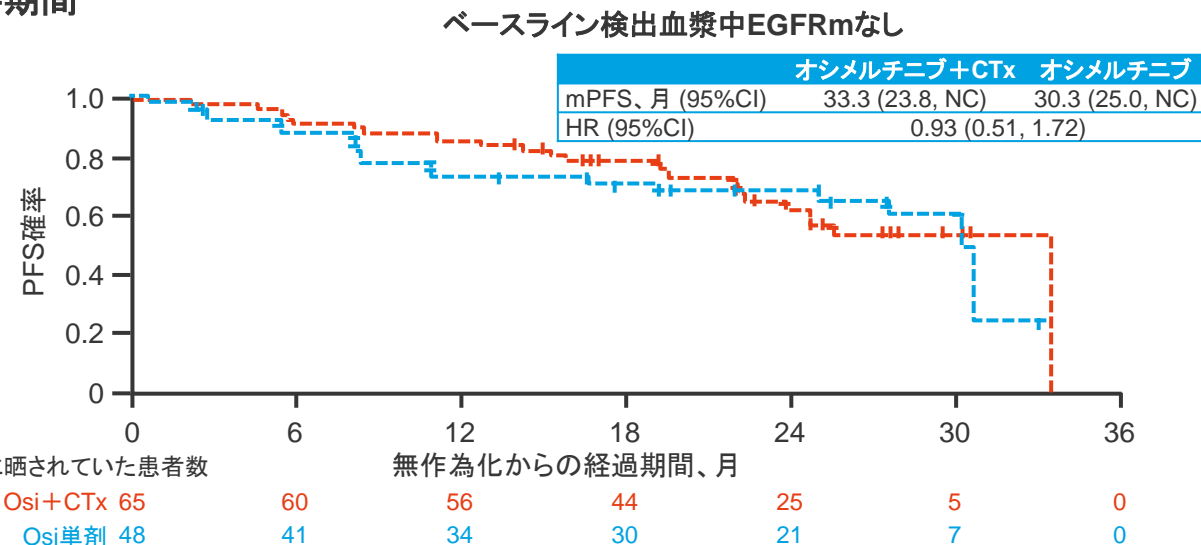
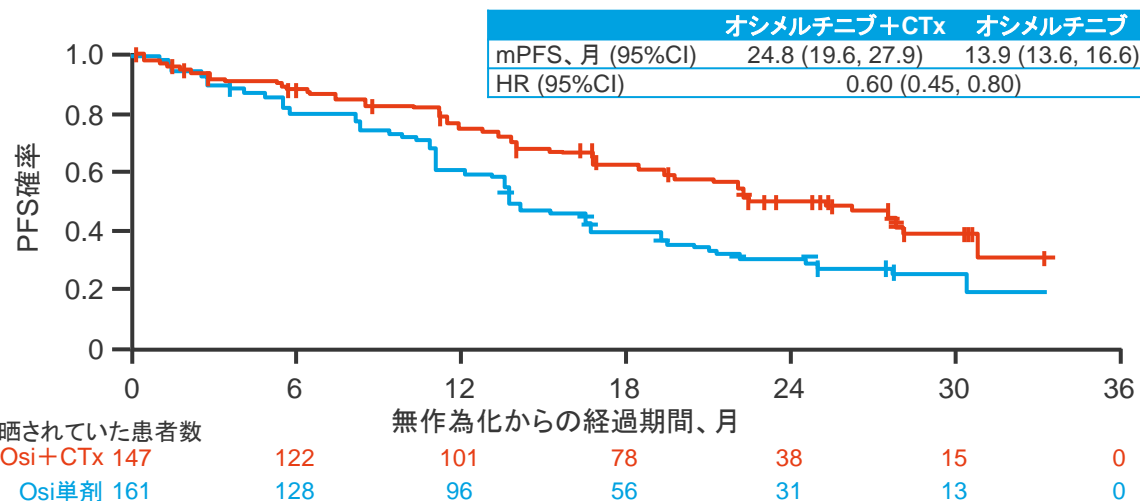
探索的評価項目

- ベースライン検出血漿中EGFRmおよびそのクリアランスとPFSとの相関

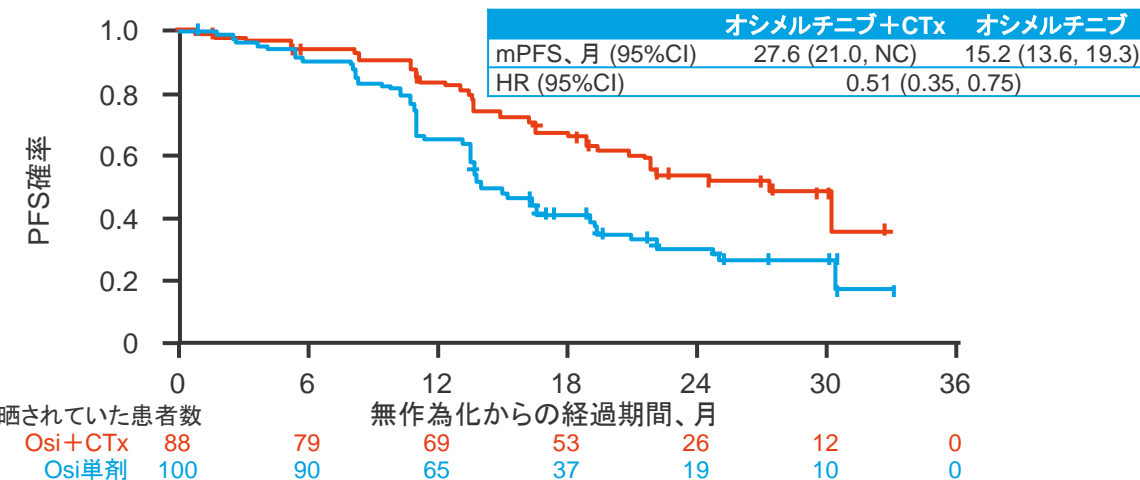
CT017:FLAURA2:オシメルチニブ (osi) ± プラチナ-ペムトレキセドによる一次治療 (1L) を受けたEGFRm進行性NSCLC患者 (pts) におけるベースライン (BL) および治療中の血漿中EGFRm動態の探索的解析 - Jänne PA、ら

主要結果

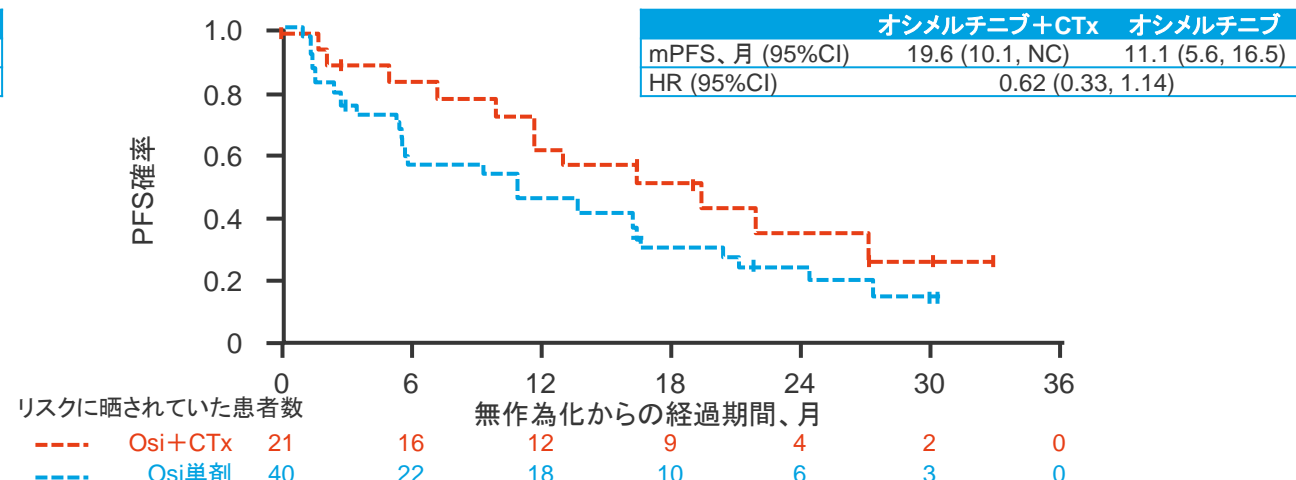
ベースライン検出血漿中EGFRm 無増悪生存期間



3週目の血漿中EGFRmクリアランス



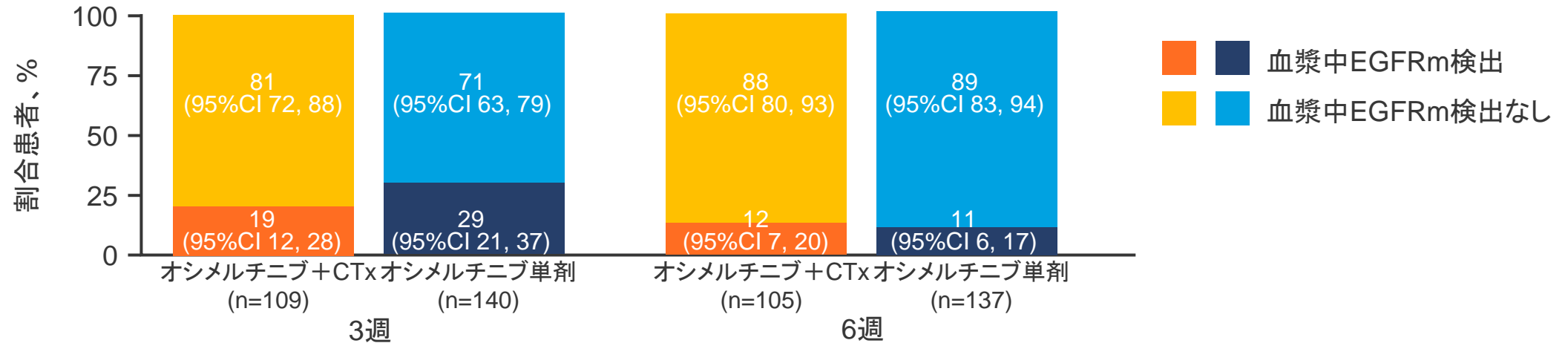
3週目の血漿中EGFRmクリアランスなし



CT017:FLAURA2:オシメルチニブ (osi) ± プラチナ-ペメトレキセドによる一次治療 (1L) を受けたEGFRm進行性NSCLC患者 (pts) におけるベースライン (BL) および治療中の血漿中EGFRm動態の探索的解析 - Jänne PA、ら

• 主要結果

ベースライン検出血漿中EGFRmのクリアランス



• 結論

- 進行性EGFRm NSCLC患者において、血漿中EGFRmのベースライン検出は、オシメルチニブ単独療法よりも1Lオシメルチニブ+プラチナペメトレキセド化学療法が、最も有益な患者を同定するのに役立つ可能性があるが、この仮説にはさらなる正式な前向き検証が必要である。

1229: BDTX-1535: 変異するEGFR変異型NSCLCの分子状況に対処するため、古典的および非古典的がん原性ドライバー変異とC797S獲得耐性変異を標的とするMasterKey EGFR阻害剤 - Dardenne E、ら

- 治験の目的

- C797S後天性耐性を含む古典的および非古典的ドライバー変異を標的とする第4世代EGFR TKIであるBDTX-1535の、EGFRm NSCLC患者を対象とした第1相試験での評価

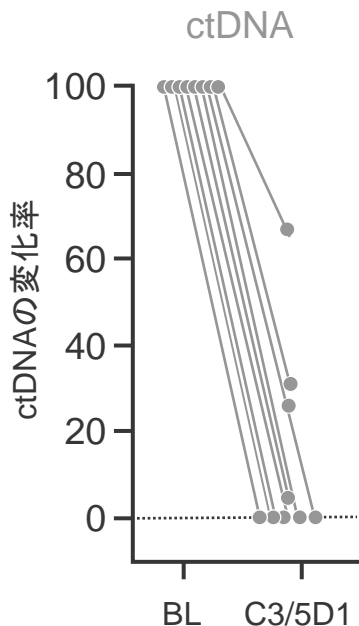
- 方法

- NSCLC235,761例の変異シーケンス
- 第3世代EGFR TKI（オシメルチニブ、フルモナルチニブ、ラザルチニブ）投与後の古典的、非古典的、後天性耐性変異に対するBDTX-1535（100および200mg/日）の効力を検討する第1相試験

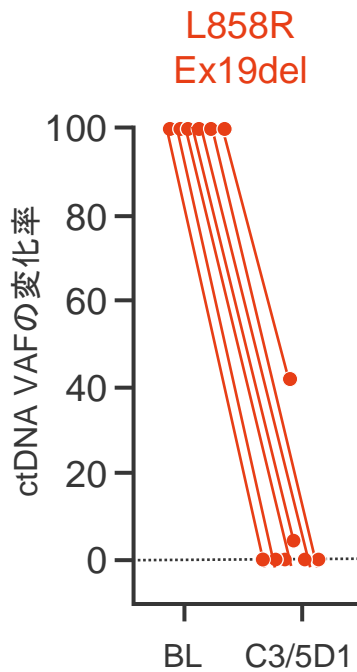
1229: BDTX-1535: 変異するEGFR変異型NSCLCの分子状況に対処するため、古典的および非古典的がん原性ドライバー変異とC797S獲得耐性変異を標的とするMasterKey EGFR阻害剤 - Dardenne E、ら

主要結果

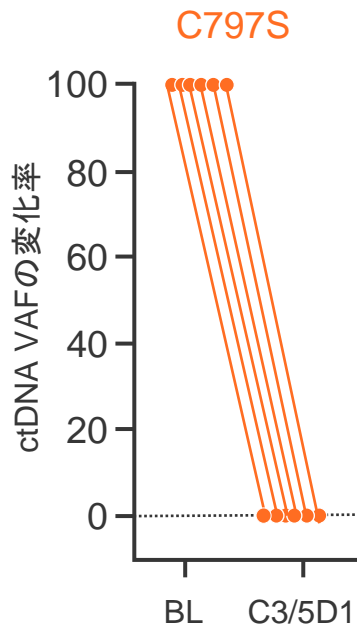
クリアランス
血漿中ctDNA
(9/9患者)



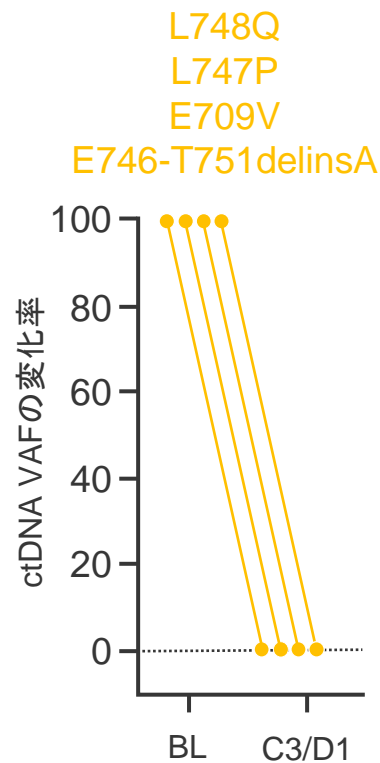
クリアランス
古典的変異
(7/7患者)



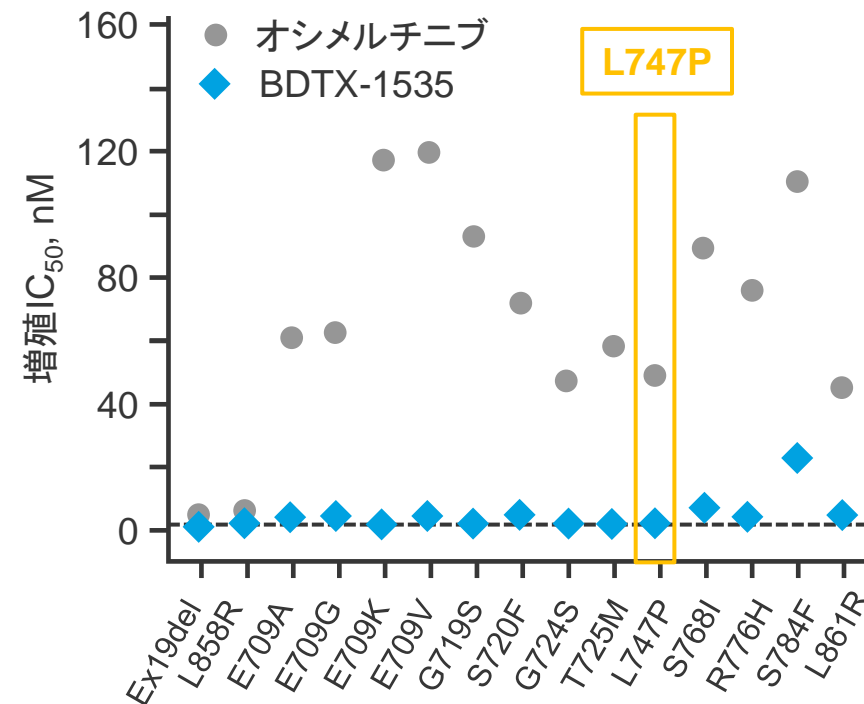
クリアランス
C797S
(6/6患者)



クリアランス
非古典的変異
(4/4患者)



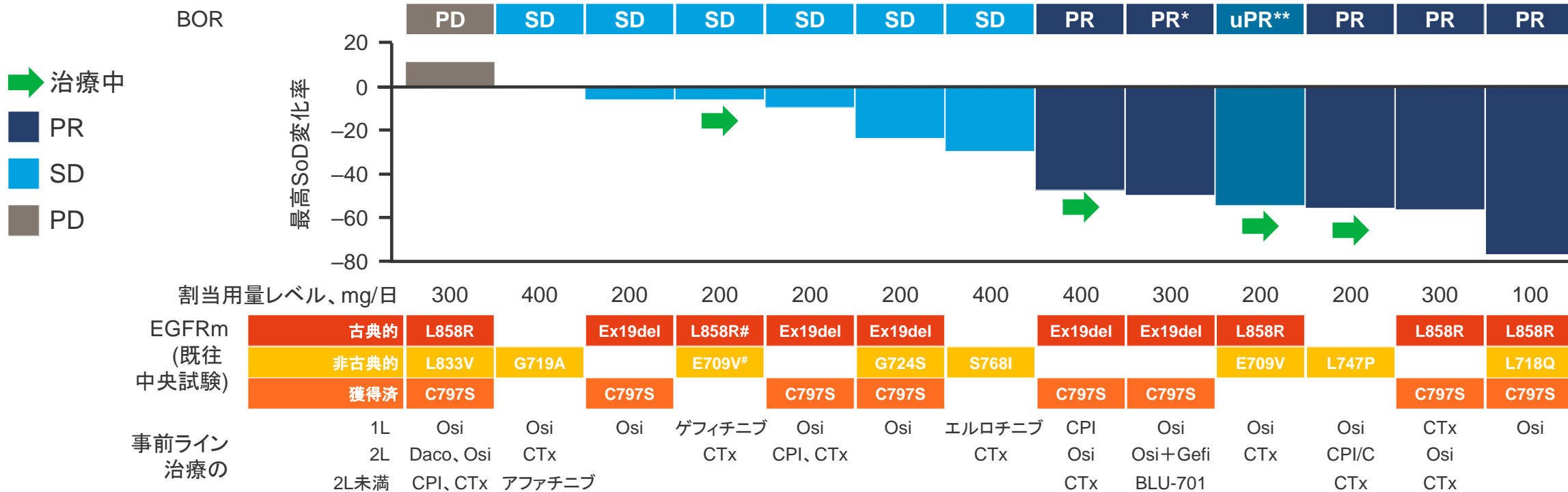
BDTX-1535: 阻害作用
オシメルチニブに非感受性の非古典的
変異



1229:BDTX-1535:変異するEGFR変異型NSCLCの分子状況に対処するため、古典的および非古典的がん原性ドライバー変異とC797S獲得耐性変異を標的とするMasterKey EGFR阻害剤 - Dardenne E、ら

主要結果(続き)

X線撮影の反応



結論

- EGFRm NSCLC患者において、BDTX-1535は古典的、非古典的、後天性C797S耐性変異に対して予備的な活性を示した

*%SoD は以前のデータリリースから-50% に更新された。 **1 患者は基線後スキャンで PR を受けたが、放射線科医はその後のスキャンで反応を確認できなかった。 #確認試験では変異は認められなかった

進行性NSCLC 根治的治療が不可能なステージIIIとステージIV

ADCおよびその他の治療法

6580: 新規EGFR × cMET二重特異性ADC PRO1286が、前臨床モデルにおいて幅広い抗腫瘍活性と有望な忍容性を示した - Xiao Y、ら

- 治験の目的

- マウス異種移植モデルにおける、EGFRとcMETの二重特異性ADCであるPRO1286の抗腫瘍活性の評価

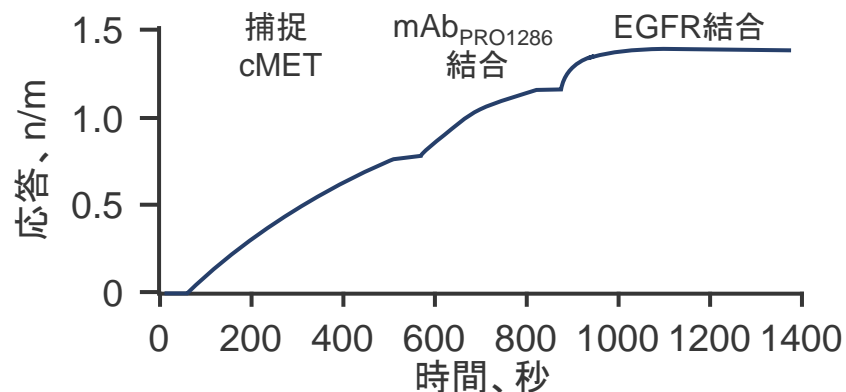
- 方法

- PRO1286の抗腫瘍活性は、頭部および頸部、肺、食道、胃および大腸腫瘍型のマウス異種移植モデルで評価された
- カニクイザルを用いてPRO1286の毒性およびPKを評価した

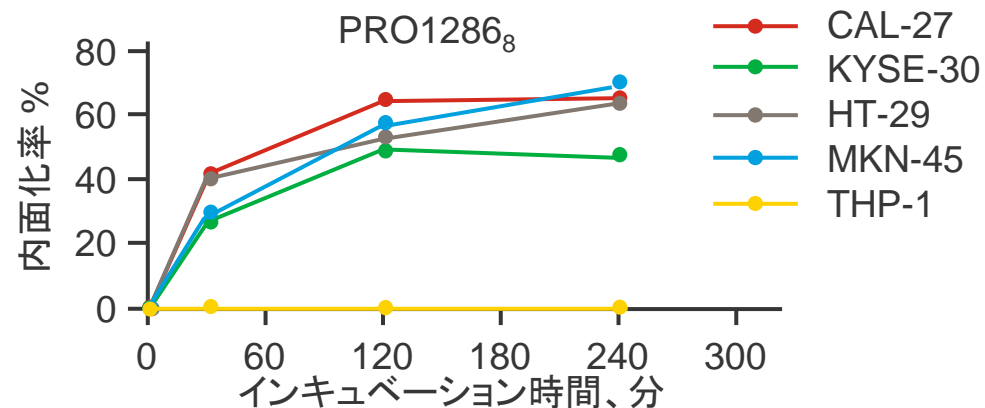
6580: 新規EGFR × cMET二重特異性ADC PRO1286が、前臨床モデルにおいて幅広い抗腫瘍活性と有望な忍容性を示した - Xiao Y、ら

主要結果

抗原の同時結合



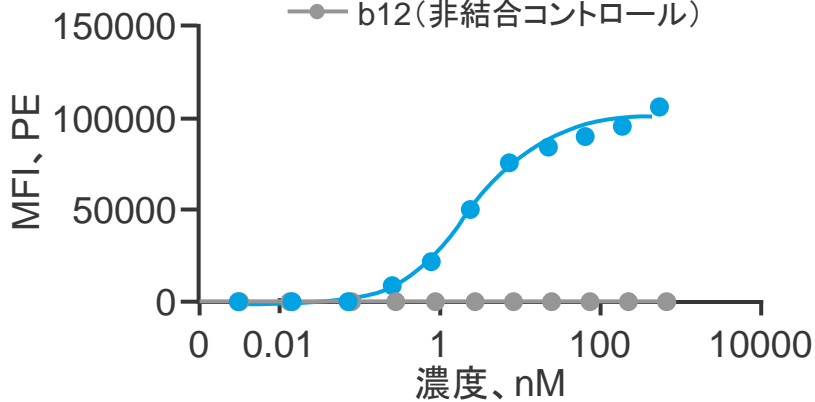
内面化



腫瘍細胞への結合

NCI-H292 (NSCLC)

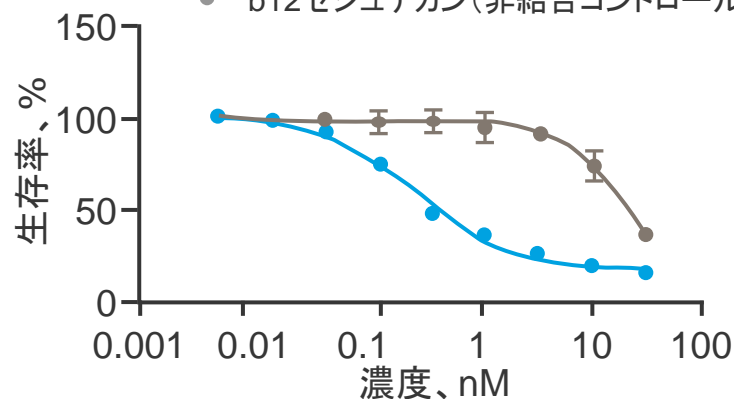
● mAb_{PRO1286}
● b12(非結合コントロール)



細胞毒性

NCI-H292 (NSCLC)

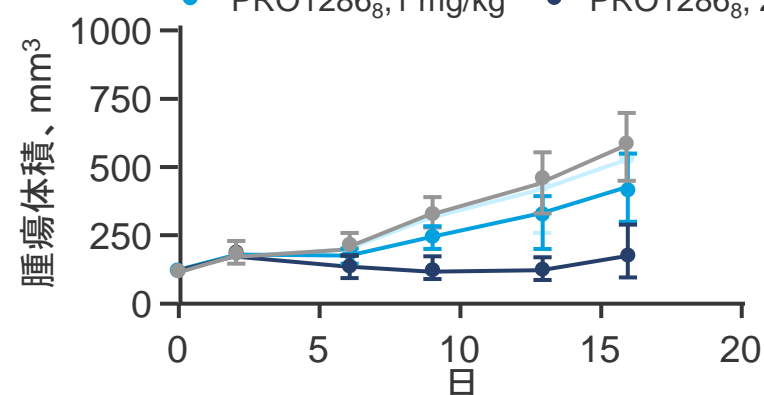
● PRO1286₈
● b12セシュテカン(非結合コントロール)



抗腫瘍活性

NCI-H1975 (NSCLC, EGFR T790M/L858R)

● PBS
● PRO1286₈, 0.5 mg/kg
● PRO1286₈, 1 mg/kg
● PRO1286₈, 2 mg/kg



6580: 新規EGFR × cMET二重特異性ADC PRO1286が、前臨床モデルにおいて幅広い抗腫瘍活性と有望な忍容性を示した - Xiao Y、ら

- 主要結果(続き)

- カニクイザルにPRO1286₈ 30 mg/kg IVを3回/週 (x2) を投与したところ、赤血球造血能と白血球が低下し、主要な毒性は骨髄に発現した

- 結論

- PRO1286の前臨床試験において、抗腫瘍活性、PKおよび忍容性プロファイルが示された