

【速報】

HER2 陽性の進行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対する三次治療以降としての Trastuzumab deruxtecan (トラスツズマブ デルクステカン) のランダム化第 II 相試験 (DESTINY-Gastric01) に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

試験名 : DESTINY-Gastric01 試験

文献 : Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer

著者 : Kohei Shitara, Yung-Jue Bang, Satoru Iwasa, Naotoshi Sugimoto, Min-Hee Ryu, Daisuke Sakai, Hyun Cheol Chung, Hisato Kawakami, Hiroshi Yabusaki, Jeeyun Lee, Kaku Saito, Yoshinori Kawaguchi, Takahiro Kamio, Akihito Kojima, Masahiro Sugihara, Kensei Yamaguchi

掲載雑誌 : N Engl J Med. 2020;382: 2419-2430.

研究資金 : Daiichi Sankyo, Co., Ltd

DESTINY-Gastric01 試験のデザイン

DESTINY-Gastric01 試験¹⁾は、日本と韓国で実施された非盲検無作為化第 II 相試験であり、HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌または胃食道接合部腺癌 (以下胃癌) 患者を対象にトラスツズマブ デルクステカンと化学療法が比較された。HER2 陽性が中央検査機関で確認され、トラスツズマブを含む 2 レジメン以上の前治療中に増悪した胃癌の患者が、トラスツズマブ デルクステカン (6.4 mg/kg を 3 週ごと) 群と、医師が選択した化学療法 (イリノテカンもしくはパクリタキセル) 群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。主要評価項目 (プライマリーエンドポイント) は独立した中央判定による奏効割合であり、副次的評価項目 (セカンダリーエンドポイント) は、全生存期間、奏効期間、無増悪生存期間、確定された奏効 (4 週間以上持続する奏効) 割合、安全性であった。

本論文における結果の要約

DESTINY-Gastric01 試験にて治療された 187 例のうち、125 例がトラスツズマブ デルクステカンによる化学療法を受け、62 例が主治医選択による化学療法 (イリノテカン 55 例、パクリタキセル 7 例) を受けた。プライマリーエンドポイントである奏効割合はトラスツズマブ デルクステカン群で 51% であったのに対し、主治医選択による化学療法群では 14% であった ($P < 0.001$)。全生存期間はトラスツズマブ デルクステカン群のほうが化学療法群よりも統計学的に有意に長かった (中央値 12.5 ヶ月 対 8.4 ヶ月、ハザード比 0.59、95% 信頼区間 0.39~0.88、 $P = 0.01$ [事前に設定された中間解析の有意水準は 0.0202])。頻度の高いグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (トラスツズマブ デルクステカン群 51%、

主治医選択による化学療法群 24%)、貧血 (38%と 23%)、白血球数減少 (21%と 11%) であった。トラスツズマブ デルクステカンに関連する間質性肺疾患または肺臓炎が 12 例 (10%)に認められた (グレード 1 または 2 が 9 例、グレード 3 または 4 が 3 例、独立判定委員会により判定)。トラスツズマブ デルクステカン群では薬剤に関連する死亡 (肺炎による) が 1 例あり、主治医選択による化学療法群では薬剤に関連する死亡はなかった。

本論文における結語

トラスツズマブ デルクステカンによる治療は、標準治療(主治医選択による化学療法)と比較して HER2 陽性胃癌患者の奏効割合が有意に高く、全生存期間を有意に改善した。骨髄抑制と間質性肺疾患が注意すべき毒性であった。

<ガイドライン委員会のコメント>

以下の観点から、ガイドライン委員会は HER2 陽性例に対する三次治療としてトラスツズマブ デルクステカンを推奨する (エビデンスレベル A)。

- ① DESTINY-Gastric01 試験において、主治医選択による化学療法 (イリノテカンもしくはパクリタキセル) と比較してトラスツズマブ デルクステカンの有意に高い奏効割合と延命効果が示されたこと。
- ② DESTINY-Gastric01 試験は、対象の約 80%が日本人であり、日本人患者に対するトラスツズマブ デルクステカンの有効性および安全性が確認されていること。

これまで胃癌の三次治療以降の化学療法として、HER2 の発現によらずニボルマブ、トリフルリジン・チピラシル (FTD/TPI)、イリノテカンの 3 つの薬剤が推奨されていた。ニボルマブと FTD/TPI はいずれもプラセボと比較して生存を延長したことが確認されているが^{2,3)}、イリノテカンを含むこれら 3 剤の有効性における優劣は明らかではなかった。また、探索的サブグループ解析において、ニボルマブの有効性は HER2 発現の代替指標としてのトラスツズマブの使用歴の有無で大きな差がなく⁴⁾、FTD/TPI も HER2 発現の有無によって生存延長効果に大きな差がないことが報告されている³⁾。

DESTINY-Gastric01 試験の結果、HER2 陽性胃癌患者に対する三次以降の治療として、トラスツズマブ デルクステカンは主治医選択の化学療法と比較して、セカンダリーエンドポイントの全生存期間において、有意な延命効果が示された¹⁾。奏効割合と生存期間の比較において、これらを合わせた α エラーが 0.05 未満になるように設定されており、さらに中間解析での優位水準を下回っているため、症例数は少ないものの、統計学的には"検定ベース"で延命効果が検証されたといえる。また、本試験の対象は日本人が約 80%であり、本邦への一般化可能性が高いと考えられる。トラスツズマブ デルクステカンは、HER2 陽性例に限定してではあるが、胃癌の三次治療以降において化学療法と比較して生存延長が確認

された唯一の薬剤である。間接比較ではあるがトラスツズマブ デルクステカンが他の薬剤よりも延命効果が高いことが推察できる。

DESTINY-Gastric01 試験のプライマリーエンドポイントである奏効割合は、51% vs 14% (4 週以上の確定を伴う奏効割合 43% vs 12%) と、主治医選択の化学療法群よりもトラスツズマブ デルクステカン群で有意に高かった。これは、ニボルマブ (ATTRACTION-2 試験における奏効割合 11%) や FTD/TPI (TAGS 試験における奏効割合 4%) と比較しても良好であると考えられる。さらに、無増悪生存期間の中央値はトラスツズマブ デルクステカン群 5.6 か月 vs 化学療法群 3.5 か月であった¹⁾。ATTRACTION-2 試験におけるニボルマブと TAGS 試験における FTD/TPI の病態制御割合はそれぞれ 40%、44%にとどまり、無増悪生存期間中央値はそれぞれ 1.6 か月、2 か月と短いことに比べて、トラスツズマブ デルクステカンの病態制御割合は高く (86%)、無増悪生存期間も長い (中央値 5.6 ヶ月)。

DESTINY-Gastric01 試験においてトラスツズマブ デルクステカンに伴う頻度の高いグレード 3 以上の有害事象は好中球減少などの骨髄抑制に起因する事象や食欲不振であったが、延期や減量によってコントロール可能であると報告されている¹⁾。トラスツズマブ デルクステカンの特筆すべき有害事象として間質性肺炎または肺臓炎が 12 例 (10%) に報告されている (独立判定委員会)。間質性肺炎または肺臓炎による死亡は認められなかったが、これまでのトラスツズマブ デルクステカンの臨床試験においては死亡例が報告されており⁵⁾、注意深い観察と適切な対処が必要である。早期発見のためには咳・発熱・呼吸苦といった初期症状の確認や定期的な SpO₂ 検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を実施し、その診断および治療においては、呼吸器疾患に精通した専門医師との連携も重要である。

以上より、第 5 版のガイドライン作成時にも二次化学療法においてイリノテカンとの直接比較のないパクリタキセルとラムシルマブ併用療法を推奨されるレジメンとしたが、同様にトラスツズマブ デルクステカンは、ニボルマブや FTD/TPI との直接比較はないものの、HER2 陽性胃癌に対する三次治療において優先的に推奨されるレジメンであると考えられる。

本速報は、胃癌診療に影響を与える新たな臨床試験結果の論文の解説を基本としているため、該当する新たな診断・治療法の推奨度はガイドライン (冊子体) 改訂までの暫定的なものとして記載した。

文 献

1. Kohei Shitara, Yung-Jue Bang, Satoru Iwasa, Naotoshi Sugimoto, Min-Hee Ryu, Daisuke Sakai, Hyun Cheol Chung, Hisato Kawakami, Hiroshi Yabusaki, Jeeyun Lee, Kaku Saito, Yoshinori Kawaguchi, Takahiro Kamio, Akihito Kojima, Masahiro Sugihara, Kensei Yamaguchi. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:2419-2430.
2. Yoon-Koo Kang, Narikazu Boku, Taroh Satoh, Min-Hee Ryu, Yee Chao, Ken Kato,

- Hyun Cheol Chung, Jen-Shi Chen, Kei Muro, Won Ki Kang, Kun-Huei Yeh, Takaki Yoshikawa, Sang Cheul Oh, Li-Yuan Bai, Takao Tamura, Keun-Wook Lee, Yasuo Hamamoto, Jong Gwang Kim, Keisho Chin, Do-Youn Oh, Keiko Minashi, Jae Yong Cho, Masahiro Tsuda, Li-Tzong Chen. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-71.
3. Kohei Shitara, Toshihiko Doi, Mikhail Dvorkin, Wasat Mansoor, Hendrik-Tobias Arkenau, Aliaksandr Prokharau, Maria Alsina, Michele Ghidini, Catia Faustino, Vera Gorbunova, Edvard Zhavrid, Kazuhiro Nishikawa, Ayumu Hosokawa, Şuayib Yalcin, Kazumasa Fujitani, Giordano D Beretta, Eric Van Cutsem, Robert E Winkler, Lukas Makris, David H Ilson, Josep Taberner. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.
 4. Taroh Satoh, Yoon-Koo Kang, Yee Chao, Min-Hee Ryu, Ken Kato, Hyun Cheol Chung, Jen-Shi Chen, Kei Muro, Won Ki Kang, Kun-Huei Yeh, Takaki Yoshikawa, Sang Cheul Oh, Li-Yuan Bai, Takao Tamura, Keun-Wook Lee, Yasuo Hamamoto, Jong Gwang Kim, Keisho Chin, Do-Youn Oh, Keiko Minashi, Jae Yong Cho, Masahiro Tsuda, Mitsunobu Tanimoto, Li-Tzong Chen, Narikazu Boku. Exploratory subgroup analysis of patients with prior trastuzumab use in the ATTRACTION-2 trial: a randomized phase III clinical trial investigating the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2020;23:143-153.
 5. Shanu Modi, Cristina Saura, Toshinari Yamashita, Yeon Hee Park, Sung-Bae Kim, Kenji Tamura, Fabrice Andre, Hiroji Iwata, Yoshinori Ito, Junji Tsurutani, Joohyuk Sohn, Neelima Denduluri, Christophe Perrin , Kenjiro Aogi, Eriko Tokunaga, Seock-Ah Im, Keun Seok Lee, Sara A Hurvitz, Javier Cortes, Caleb Lee, Shuquan Chen, Lin Zhang, Javad Shahid, Antoine Yver, Ian Krop, DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:610-621