

【速報】

DESTINY-Gastric04 試験の概要ならびに HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌／胃食道接合部癌の二次治療におけるトラスツズマブデルクステカンに関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

2026年3月24日

試験名：DESTINY-Gastric04 試験¹⁾

文献：Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer.

著者：Kohei Shitara, Eric Van Cutsem, Mahmut Gümüş, Sara Lonardi, Christelle de la Fouchardière, Clélia Coutzac, Jeroen Dekervel, Daniel Hochhauser, Lin Shen, Wasat Mansoor, Bo Liu, Lorenzo Fornaro, Min-Hee Ryu, Jeeyun Lee, Cátia Faustino, Jean-Philippe Metges, Josep Tabernero, Fábio André Franke, Yelena Y. Janjigian, Fabricio Souza, Lori Jukofsky, Yumin Zhao, Takahiro Kamio, Aziz Zaanan, Filippo Pietrantonio (for the DESTINY-Gastric04 Trial Investigators)

掲載雑誌：The New England Journal of Medicine 2025;393(4):336-348.

研究資金：第一三共株式会社／アストラゼネカ

DESTINY-Gastric04 試験のデザイン

DESTINY-Gastric04 (DG-04) 試験は、日本を含む全世界で実施された国際共同、無作為化第 III 相試験である。HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌に対する二次治療において、ラムシルマブ+パクリタキセル (RAM+PTX) 療法をコントロールとして、トラスツズマブデルクステカン (T-DXd) の優越性が検討された (層別因子：HER2 status[IHC 3+ vs IHC 2+/ISH+]、地域[中国本土除くアジア/西欧/中国本土・その他]、一次治療での増悪までの期間 [6 か月未満 vs 6 か月以上])。HER2 陽性の判定は、トラスツズマブ併用一次治療中または治療後の病勢進行時に採取された生検検体を用いて治験参加施設または中央にて行われた。判定基準は、現在一次治療の際に行っているものと同様であり、免疫組織化学染色 (IHC) にて 3+、または IHC2+かつ in situ ハイブリダイゼーション (ISH) 陽性と定義された。

主要評価項目は全生存期間 (OS) であり、副次評価項目は無増悪生存期間 (PFS)、奏効率 (ORR)、病勢制御、奏効期間、安全性などであった。治療は病勢進行または許容できない毒性が認められるまで継続された。

本論文における結果の要約

2021年5月から2024年10月の登録期間において、494例が登録され、246例がT-DXd群、248例がRAM+PTX群に割り付けられた。主要評価項目であるOSは、RAM+PTX群と比べてT-DXd群が有意に長かった (中央値 14.7 か月 vs 11.4 か月、HR 0.70 [95%CI 0.55-0.90]、P=0.0044)。中間解析において、事前に設定されたOSに関する有効中止基準 (両側P値<0.0228) を満たしたため、中間解析結果が最終報告とされた。副次評価項目であるPFSも、RAM+PTX群と比べてT-DXd群が有意に長く (HR 0.74 [95%CI 0.59-0.92] ; 中央値 6.7 か月 vs 5.6 か月)、ORRも高かった (44.3% vs 29.1%)。

T-DXd群とRAM+PTX群における全グレードの薬剤関連有害事象の頻度は93.0% vs 91.4%、Grade 3以上の有害事象の頻度は50.0% vs 54.1%であった。独立判定委員会により薬剤関連と判定

された間質性肺炎は、T-DXd 群で 13.9% (Grade1-2, 33 例、Grade3, 1 例)、RAM+PTX 群で 1.3% (Grade3, 2 例、Grade5, 1 例) に認められ、既知のリスクとして早期発見・早期介入の重要性が示唆された。

本論文における結語

トラスツズマブ併用一次化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌における二次治療において、T-DXd は RAM+PTX と比較して OS、PFS および ORR が有意に良好であり、管理可能な毒性であった。T-DXd では間質性肺炎が安全性上の課題であり、適切なモニタリングと早期介入が重要である。

DG-04 バイオマーカー解析²⁾ について

DG-04 試験の探索的バイオマーカー解析が報告されており、無作為化割付された 494 例のうち、HER2 の中央判定後に登録された症例が 361 例、治験参加施設判定で登録された症例が 133 例であった。中央判定された 833 例中 HER2 陽性は 564 例 (67.7%) であった。生検部位の内訳は原発巣/転移巣が 66%/34%であり、陽性率は原発巣が 66.5%、転移巣が 70.0%と、生検部位による差はみられなかった。施設判定で登録された症例においても登録後に中央判定が行われたが、中央判定結果が得られた 122 例における陽性一致率は 79.5% (97/122) であった。陽性一致率は、IHC3+では 91.3%と高い一方、IHC2+/ISH+では 43.3%と低く、治験施設判定と中央判定の乖離がみられた。

日本人サブセット³⁾ について

DG-04 の日本人サブセット (50 例、T-DXd 群 26 例) では、T-DXd は RAM+PTX に対し、有効性は全体集団と概ね整合する結果が示された (OS の HR 0.79、PFS の HR 0.45)。安全性として、T-DXd 群で薬剤性間質性肺炎は 8 例 (Grade1 3 例、Grade2 5 例) に認められ、うち 5 例はデータカットオフまでに回復した。対照群でも薬剤性間質性肺炎が 2 例報告され、うち 1 例は Grade5 であった。

<ガイドライン委員からのコメント>

・以下の観点から、ガイドライン委員会は、トラスツズマブ併用一次化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌における二次治療として、T-DXd 療法を推奨する。

①日本人を含む DESTINY-Gastric04 試験において、RAM+PTX 療法と比較して T-DXd 療法が有意に長い OS および PFS が示されたこと。

②DESTINY-Gastric04 試験だけでなく、すでに国内では T-DXd 療法の使用経験が多く、安全性が確認されていること。

・DG-04 試験は、トラスツズマブ併用一次治療後に病勢進行を認めた時点で採取した腫瘍検体により HER2 陽性を確認した集団を対象として、二次治療としての T-DXd の有効性を示した。一方、HER2 陽性胃癌では抗 HER2 療法後に HER2 発現が低下し、陽性から陰性へ転じること (HER2 陰性化) が報告されており、HER2 療法後の陽性率は概ね約 3 割から 7 割程度とされている⁴⁻⁶⁾。二次治療前に HER2 status を確認しない場合には、HER2 陰性化した症例における抗 HER2 療法による

治療効果の減弱が危惧されるため、可能であれば一次治療の増悪時点で腫瘍検体を採取し、HER2を再評価したうえで治療選択を行うことが望ましい。

・再生検で HER2 陰性または判定不能となった集団における二次治療としての T-DXd の有効性は確立していないため、投与は慎重に考慮すべきである。

・ただし、原発巣がない場合には再生検は侵襲を伴い、原発巣があっても検査に要する時間や病理体制の制約により治療導入が遅れる場合があるため、採取の難易度、病勢の切迫度、一次治療前の HER2 所見等を総合して、再生検実施の適否を個別に判断することが求められる。

・再生検が困難な症例では、一次治療前の HER2 所見、患者背景と病勢、三次治療での T-DXd 使用の可能性、ならびに間質性肺炎等の T-DXd の毒性リスクを踏まえ、T-DXd 投与の適応を総合的に検討する。

・また、HER2 は腫瘍内で発現のばらつき（腫瘍内不均一性）があり、採取部位や採取量によって HER2 判定結果が異なる可能性がある。DG-04 バイオマーカー解析における中央判定と施設判定の乖離、ならびに中央判定で HER2 陰性となる症例が一定数認められた点は、こうした生物学的要因に加えて、検査手技や判定者の違いが判定結果に影響することも示唆しており、二次治療において T-DXd の適応の決定に際して、再生検の位置づけや検査・判定の標準化は今後の重要な検討課題である。

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) Shitara K, Van Cutsem E, Gümüş M, Lonardi S, de la Fouchardière C, Coutzac C, Dekervel J, Hochhauser D, Shen L, Mansoor W, Liu B, Fornaro L, Ryu MH, Lee J, Faustino C, Metges JP, Taberero J, Franke F, Janjigian YY, Souza F, Jukofsky L, Zhao Y, Kamio T, Zaanan A, Pietrantonio F; DESTINY-Gastric04 Trial Investigators.
Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer.
N Engl J Med. 2025 Jul 24;393(4):336-348.
- 2) Kohei Shitara, Eric Van Cutsem, Lin Shen, Filippo Pietrantonio, Sara Lonardi, Mike R. Zou, Jennifer Lin, John Allard, Holly Hilton, Sutan Wu, Xiaoyang Ma, Fabricio Souza, Yoshihiko Yamasaki, Victor Gazdciu, Aziz Zaanani, Mahmut Gumus.
Exploratory analysis of HER2 status based on central and local testing results from the DESTINY-Gastric04 study.
J Clin Oncol. 2026;44(2_suppl):434. (ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2026 : Abstract 434)
- 3) Shitara K.

Trastuzumab Deruxtecan in Gastric Cancer. Reply.

N Engl J Med. 2025 Oct 2;393(13):1347-1348.

- 4) Saeki H, Oki E, Kashiwada T, Arigami T, Makiyama A, Iwatsuki M, Narita Y, Satake H, Matsuda Y, Sonoda H, Shimokawa M, Maehara Y.

Re-evaluation of HER2 status in patients with HER2-positive advanced or recurrent gastric cancer refractory to trastuzumab (KSCC1604)

Eur J Cancer. 2018 Dec;105:41-49.

- 5) Seo S, Ryu M.H, Park Y.S, Ahn J.Y, Park Y, Park S.R, Ryoo B.Y, Lee G.H, Jung H.Y, Kang Y.K.

Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3).

Gastric Cancer. 2019 May;22(3):527-535.

- 6) Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, Tsuji A, Moriwaki T, Tanioka H, Shinozaki K, Uchino K, Yasui H, Tsukuda H, Nishikawa K, Ishida H, Yamanaka T, Yamazaki K, Hironaka S, Esaki T, Boku N, Hyodo I, Muro K.

Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study).

J Clin Oncol. 2020 Jun 10;38(17):1919-1927.