

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 産学連携全国がんゲノムスクリーニング (SCRUM-Japan) 患者レジストリを活用した HER2 陽性の切除不能または再発胆道癌に対する医師主導治験

(英語) An investigator-initiated trial for HER2-positive unresectable or recurrent biliary tract cancer based on data from the industrial-academia joint national genome screening project (SCRUM-Japan) patient registry.

研究開発実施期間: 平成29年5月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 森実 千種

(英語) Chigusa MORIZANE

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立がん研究センター中央病院・肝胆膵内科・医長

(英語) National Cancer Center Hospital, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Assistant Chief

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

【研究の背景】

切除不能または再発胆道癌に対する 1 次治療としては英国で行われた第 III 相試験 (ABC-02 試験) や国内で実施されたランダム化第 II 相試験 (BT22 試験) の結果から Gemcitabine+Cisplatin 療法 (GC 療法) が推奨されている。さらに、GC 療法と GEM+S-1 療法 (GS 療法) を比較する第 III 相試験 (JCOG1113 試験) が行われ、GS 療法の GC 療法に対する生存期間における非劣勢が示され、GC 療法と GEM+Cisplatin+S-1 療法 (GCS 療法) を比較する第 III 相試験 (KHBO1401 試験) により GCS 療法の GC 療法に対する生存期間における優越性が示されたことから、現在これら 3 レジメンが標準レジメンとして患者の全身状態や希望に応じて選択されている。切除不能または再発胆道癌患者に対する 2 次治療としては、海外から Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin (modified FOLFOX) 療法の延命効果が示されたが、本研究立案時点では報告されておらず、令和 4 年現在においても日本では保険適用とはなっていない。本邦では S-1 療法が日常診療として広く用いられているが、治療成績は満足できるものではない。

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) は上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor) family に属する細胞膜貫通型の受容体型チロシンキナーゼであり、過剰発現した場合、リガンド非依存的に恒常的に活性化が生じ癌化や腫瘍増殖に関与するため、治療ターゲットとして関心がもたれてきた。乳癌及び胃癌においては HER2 をターゲットとした治療で有効性が証明され、すでに標準治療として広く用いられている。胆道癌においても国内外から HER2 過剰発現が 10-30% で見られることが報告されていたため、このような患者集団に対して HER2 阻害薬の開発が期待されていた。第一三共株式会社によって開発された DS-8201a は HER2 に対する抗体薬物複合体 (ADC) で、トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のヒト免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体に、トポイソメラーゼ I 阻害薬であるエキサテカンの誘導体がリンカーを介して共有結合した薬剤である。我々は新規性の高い作用機序を有する本薬剤は HER2 陽性胆道癌において高い効果が期待できると考え、産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト「SCRUM-Japan」の基盤を活用した医師主導治験を計画し、その実施に向けて必要な各種研究を同基盤で統合的に計画し、本研究課題を立案した。

【研究計画】

本研究開発課題は、DS-8201a の治療効果を評価する医師主導治験を実施し、治療薬を患者に届けることを最終目標として実施した研究開発である。

上記目的のため我々は医師主導治験実施に向けた病理検体を用いた予備研究ののちに、(1) HER2 陽性切除不能または再発胆道癌を対象とした HER2 阻害薬 (DS-8201a) の医師主導治験の実施： HERB 試験 (NCCH1805, JMA-IIA00423) (2) HER2 陽性胆道癌患者の抽出 (医師主導治験のプレスクリーニング部分, HERB preSCR, UMIN000036697) (3) HER2 陽性・遺伝子増幅を有する切除不能または再発胆道癌患者のヒストリカルデータの作成 (承認申請に向けた外部対照データの作成, SCRUM-Japan registry study(UMIN000028058)基盤を活用) で構成される全 5 年間の研究を計画した。HER2 陽性切除不能または再発胆道癌を対象に DS-8201a の医師主導治験を行い、良好な結果が得られれば企業から承認申請を実施することを予定した。

予備研究

平成 29 年から 30 年にかけて医師主導治験実施に向けた予備研究として、国立がん研究センター中央病院の胆道癌 468 例の Immunohistochemistry (IHC) 法、in situ hybridization (ISH)法による HER2 発現・増幅の検討および next generation sequencing (NGS)による HER2 遺伝子増幅の有無との比較検討を行った。肝外胆管癌 (n=191)、肝内胆管癌 (n=110)、胆嚢癌 (n=80)、乳頭部癌 (n=87) で評価し、胆道癌の免疫組織化学染色

の染色パターンは、胃癌と同様に、側方・基底側の細胞膜陽性像を示すことが多くの標本で認められた。また、同検討では NGS と IHC 法/ISH 法の相関も解析しており、IHC 法/ISH 法で HER2 陽性 (IHC 法 2+以上かつ ISH 法陽性) と判定される患者に対する NGS の感度が低く、NGS で対象患者をスクリーニングすると、本薬剤による有効性が得られる可能性のある患者の多くを見落とすリスクが高いと判断した。以上から IHC 法と ISH 法により対象患者をスクリーニングする方針とした。

(1) HER2 陽性切除不能または再発胆道癌を対象とした HER2 阻害薬 (DS-8201a) の医師主導治験の計画
ゲムシタビンを含む治療に不応・不耐の HER2 陽性の切除不能または再発胆道癌を対象に DS-8201a の有効性および安全性を評価することを目的とし、HER2 陽性患者 (IHC 法 3+、または IHC 法 2+かつ ISH 法陽性) の画像中央判定による奏効割合をプライマリーエンドポイントとして多施設共同第 II 相試験を計画した。また、HER2 低発現患者 (IHC 法/ISH 法の各ステータスが、0/+、1+/-、1+/+、2+/-) の奏効割合もセカンダリーエンドポイントの一つとして評価する計画とした。主な適格規準は前述の HER2 発現・増幅条件に加え、ゲムシタビンを含む治療を無効のため中止もしくは毒性により中止した既往、組織診で腺癌または腺扁平上皮癌と診断、画像上切除不能胆道癌または再発胆道癌と診断された患者、等とした。5 施設による多施設共同研究で、予定登録数は試験全体で最大 32 人 (HER2 陽性患者 24 人、HER2 低発現患者 6-8 人)、登録期間 1.5 年、追跡期間登録終了後約 1 年と設定した。

(2) HER2 陽性胆道癌患者の抽出 (医師主導治験のプレスクリーニング部分)

予備研究の結果から、HER2 陽性 (IHC 法 2+以上かつ ISH 法陽性)、HER2 発現は、「IHC 法にて 1+以上または FISH 法で陽性」と定義し、国立がん研究センター中央病院の病理医による中央判定としてプロトコールを作成した。スクリーニング実施施設は SCRUM-Japan の参加施設とした。

(3) HER2 陽性・遺伝子増幅を有する切除不能または再発胆道癌患者のヒストリカルデータの作成 (承認申請に向けた外部対照データの作成)

すでに別プロジェクトとして実施されていた SCRUM-Japan 患者レジストリの基盤を活用する計画とした。HER2 発現もしくは ERBB2 遺伝子増幅を示す切除不能または再発胆道癌患者を SCRUM-Japan 患者レジストりに登録し、背景情報及び各治療のアウトカムをレジストりに格納することで、医師主導治験のアウトカムと比較可能な外部対照データを作成することを目的とした。

【研究進捗と結果】

(1) HER2 陽性切除不能または再発胆道癌を対象とした HER2 阻害薬 (DS-8201a) の医師主導治験の実施
令和元年 4 月 17 日に治験計画届を提出、6 月 21 日に 1 人目登録、令和 2 年 7 月 9 日に最終患者 (32 人目) を登録し、予定した 1.5 年よりも短い期間で登録を完了した。最終登録後 1 年間の追跡期間を経て、最終解析を実施した。結果は国際学会および論文で報告予定である。今後は計画当初の最終的な目標であった企業主導で承認申請の可否について当該企業と相談を進めている。

(2) HER2 陽性胆道癌患者の抽出 (医師主導治験のプレスクリーニング部分)

令和元年 5 月 9 日から令和 2 年 5 月 29 日の約 1 年間で予定した 300 人 (進捗良好のため 200 人から上方修正) の登録を完了した。

(3) HER2 陽性・遺伝子増幅を有する切除不能または再発胆道癌患者のヒストリカルデータの作成 (承認申請に向けた外部対照データの作成)

SCRUM レジストリの基盤を用いて SCRUM-Japan において胆道癌患者の登録を継続して行い、患者レジストリの中から HER2 遺伝子増幅を有する切除不能または再発胆道癌患者 47 人分のデータを抽出し、解析を実施した。結果は国際学会及び論文にて公表予定である。この解析結果は単群試験である本医師主導治験の結果解釈において外部対照として重要なサポート情報となり、承認申請に活用されることを期待する。

An investigator-initiated trial for HER2-positive unresectable or recurrent biliary tract cancer based on data from the industrial-academia joint national genome screening project (SCRUM-Japan) patient registry.

For advanced or recurrent biliary tract cancers (BTC), chemotherapy is the standard of care. Gemcitabine plus cisplatin (GC) is the standard first-line regimen. Gemcitabine plus cisplatin plus S-1 and gemcitabine plus S-1 are also considered standard regimens in Japan. The modified FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) regimen demonstrated a survival benefit, but the efficacy of second-line chemotherapy after progression following the first-line chemotherapy is limited. Since the modified FOLFOX regimen is not covered by insurance in Japan, S-1 (an oral fluoropyrimidine) is often used as a community standard regimen. The human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), a transmembrane tyrosine kinase receptor protein, is a member of the HER (HER/EGFR/ERBB) family. The amplification of HER2 has been shown to play an important role in the development and progression of cancers and is considered a promising therapeutic target. In BTC, the proportion of HER2-positive cases was reported to be 10–30% and is considered a promising target. DS-8201 is a novel HER2-targeting antibody-drug conjugate composed of a humanized monoclonal anti-HER2 antibody with the same amino acid sequence as trastuzumab. Further, DS-8201 contains a cleavable tetrapeptide-based linker and a potent topoisomerase I inhibitor cytotoxic drug (drug payload). Based on the preclinical and clinical studies, DS-8201 has been expected to be effective as a HER2 targeting therapy.

Investigator-initiated trial

Utilizing the SCRUM-Japan project platform, a nationwide cancer genome screening project in Japan, we conducted an investigator-initiated trial of DS-8201 for HER2-positive BTC patients (HERB trial (NCCH1805, JMA-IIA00423)). The trial's objective was the efficacy and safety of DS-8201 in HER2-positive BTC patients. HER2-positive was defined as IHC 3+, or IHC 2+/ISH +. The primary endpoint was an objective response (central review) in HER2-positive patients. We also assessed the objective response in HER2-low-expressing patients (defined as IHC/ISH status of 0/+, 1+/-, 1+/, or 2+/-) as one of the secondary endpoints.

HER2 screening

A screening study of HER2 expression for BTC (HERB preSCR, UMIN000036697) was conducted to detect HER2-expressing BTC in institutions that participated in SCRUM-Japan. Through the study, confirmation of HER2-expressing status was obtained by central pathological examination using IHC and ISH on archival tissues.

Registry as an external control group

During the research period, HER2-positive patients not referred to the trial sites or were ineligible to register in the SCRUM-Japan registry study (UMIN000028058) prospective multicenter disease registry as an external control group for marketing authorization for pharmaceuticals, as an external control data.

Progress and results

During the five-year period of this AMED project (May 2017 to March 2022), 300 patients were enrolled in the HERB preSCR, 32 in the HERB trial, and 47 patients with HER2-positive or low-expressing BTCs were

enrolled in the SCRUM-Japan registry study (UMIN000028058).

The HERB preSCR and HERB trial enrollments were completed before the planned period. The results of this study will be published in international scientific meetings and papers.