

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) SCRUM-Japan GI-SCREEN 基盤を活用した血液循環腫瘍 DNA ゲノムスクリーニングに基づく HER2 遺伝子異常を有する固形癌に対する DS8201a の医師主導治験

(英語) Investigator-initiated clinical trial of DS-8201a for patients with HER2-amplified advanced solid tumors by utilizing the Nationwide Cancer Genome Screening Project for Precision Medicine in Japan (SCRUM-Japan GI-SCREEN)

研究開発実施期間: 平成 30 年 10 月 1 日～令和 5 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 谷口 浩也

(英語) Hiroya TANIGUCHI

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 愛知県がんセンター 薬物療法部 医長

(英語) Aichi Cancer Center Hospital, Department of Clinical Oncology, Head Physician

## II 研究開発の概要

### 【研究背景】

HER2 は細胞表面に存在する約 185kDa の受容体型チロシンキナーゼであり、様々な固形がんで遺伝子増幅や遺伝子変異による異常活性化が認められる。遺伝子異常の頻度として、遺伝子増幅は胃がん (12.2%)、乳がん (9.0%)、食道がん (5.5%)、大腸がん (2.2%) など報告が多い。胃がん・乳がんでは、抗 HER2 療法は実地診療で使用可能であるものの、それ以外の HER2 陽性がんに対し適応症を有する薬剤はなく、治療開発のニーズがある。DS-8201a (トラスツズマブデルクステカン、T-DXd) は抗 HER2 抗体にトポイソメラーゼ阻害剤であるエキサテカン誘導体を結合した抗体薬物複合体であり、HER2 陽性胃がん、乳がんを対象に治療開発が進行中であり、それ以外の HER2 異常をもつ固形がんでも有効性が期待される。

一方、抗 HER2 療法の最適な患者選択のために、がんの腫瘍内不均質を考慮すれば、既存腫瘍組織を用いた遺伝子異常の評価には限界があると考えられ、この問題を克服する検査法の開発ニーズがある。リキッドバイオプシーはその不均一性を克服できる可能性があり、特に血液中の circulating tumor DNA (ctDNA) を対象とした解析は、不均質を考慮した腫瘍全体の snapshot となっている点で、真に治療対象とすべき腫瘍を観察している可能性が高い。

我々は、治療開発対象となる複数の希少フラクションを効率的に同定するため、2015 年 2 月より産学連携全国がんゲノムスクリーニングコンソーシアム (SCRUM-Japan) を設立し、その中で Guardant360 を用いた新たなゲノムスクリーニングプロジェクト GOZILA 試験を開始した。本スクリーニング基盤を用いて、血中循環腫瘍 DNA で HER2 遺伝子増幅が検出された切除不能固形がん患者を対象とする DS-8201a 療法の多施設共同臨床第 II 相試験 (HERALD 試験/ jRCT2080224635) を実施し、有効であれば承認申請に向けて企業への導出を目的として本研究課題を立案した。

### 【研究計画】

#### (1) 固形がんにおけるリキッドバイオプシーによる HER2 異常判定基準の確立

医師主導治験の被験者選択基準を決定するため、固形がんにおける Guardant360 による HER2 遺伝子異常の評価方法を決定する。まず、固形がんにおける腫瘍組織の HER2 発現 (高発現・低発現) の頻度を明らかにする。また、海外での知見を参考に Guardant360 における HER2 異常の診断基準を定め、それに従って治験被験者選択基準を決定する。基準決定後は、治験患者のスクリーニング脱落率をモニタリングしながら、基準の妥当性について評価する。治験終了後は、有効性との相関を検討し、HER2 異常の基準が適切かを評価することとした。

#### (2) ctDNA で HER2 異常が認められる固形がんを対象とした DS-8201a の医師主導治験の実施

Guardant360 による HER2 遺伝子異常を有する固形がん (HER2 陽性乳がん、胃がんを除く) を対象に、T-DXd の有効性と安全性を評価するための医師主導第 II 相治験を実施する。治験の実施、モニタリング、監査等の治験関連業務は、国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門で行う。候補患者の同定は、リキッドバイオプシーのスクリーニング基盤である GOZILA 試験 (UMIN000029315) を活用する。主要評価項目は客観的奏効割合として、55 例 (最大 65 例) を目標症例数とする。良好な結果が得られれば企業に導出する。また、SCRUM-Japan 患者レジストリ (UMIN000028058) を用いたヒストリカルデータを対照群に利用し、Guardant360 をコンパニオン診断薬とした DS8201a の承認申請に活用する。

### 【研究結果】

#### (1) 固形がんにおけるリキッドバイオプシーによる HER2 異常判定基準の確立

「固形がんに対する新規治療・診断法開発のための分子生物学的ランドスケープ解明研究 (国立がん研究センター研究倫理審査委員会 2018-313)」として検討を行った。大腸がん 359 例の検討では、腫瘍組織で IHC, ISH, NGS 解析を実施し、HER2 弱陽性 6%、HER2 強陽性 4%であった。HER2 強陽性例は予後不良で他の遺伝子異常

との併存が少ない一方、HER2 弱陽性例は、KRAS 変異の併存例が多かった。(Yagisawa M, Taniguchi H, et al. Clin Colorectal Cancer 2021 Jun;20(2):113-120)。また Guardant360 との関連の検討では、HER2 弱陽性例では ERBB2 のコピーナンバー増加は検出されなかったことから、IHC での弱陽性例は含まれない可能性が示唆された。一方、HER2 コピー数 2.14 をカットオフ値とした Guardant360 によるスクリーニング（症例数 1687 例時点）においても、HER2 増幅例が食道扁平上皮がん、胆道がん、膵がん等でも検出され、既報の腫瘍組織での HER2 増幅割合と遜色ない頻度であった (Nakamura Y, Taniguchi H, et al. Nat Med 2020 Dec;26(12):1859-1864)。以上から、本基準を妥当と判断し、以下にしめす HERALD 試験の適格基準として採用した。実際、HERALD 試験実施期間中に、4734 例がスクリーニングされ、HER2 増幅例は 252 例 (5.3%) であり、既報と同程度であった。うち、62 例が HERALD 試験に登録され、以下に示す有効性が示された。また、登録 62 例の有効性について検討したところ、治療前の HER2 コピー数の高値群と低値群で差を認めなかった。このことから、本カットオフ値は妥当であると結論づけた。本アッセイは、米国の品質の担保された施設での中央検査が行われており、コンパニオン診断薬として申請可能なアッセイであると考えている。

## (2) ctDNA で HER2 異常が認められる固形がんを対象とした DS-8201a の医師主導治験の実施

企業との相談を行いながら、2018 年 12 月に PMDA RS 戦略相談事前面談を実施、2019 年 3 月に同じく対面助言を実施した。2019 年 9 月に国立がん研究センター治験倫理審査委員会の承認を得て、治験届を提出した。2019 年 10 月に登録を開始、12 月に第 1 例目の登録を行った。2022 年 1 月 17 日に登録を完遂し、2022 年 7 月 17 日をカットオフ日として主たる解析を行った。治験実施医療機関 7 施設から 16 癌種 62 例の患者が登録され、年齢中央値 63 歳、Guardant 360 における治療前 HER2 コピー数は 8.55 (2.40-73.91) であった。主要評価項目である担当医判定の奏効率は 56.5% (95%信頼区間 43.3%-69.0%) であり、事前に設定した閾値を上回り主要評価項目を達成した。奏効例には 13 癌種が含まれ、KRAS 変異型大腸がん、PIK3CA 変異陽性子宮体がん、腫瘍組織 HER2 陰性胃がんなども含まれた。副次評価項目として、治療奏効期間中央値 8.8 か月、無増悪生存期間中央値 7.0 か月、全生存期間中央値 14.6 か月、独立した中央判定における奏効率 58.1% であった。安全性に関しては、治療期間中央値 181.5 日、全例に何らかの有害事象を認め、39 例 (62.9%) にグレード 3 以上の有害事象を認めた。頻度の高い有害事象として、嘔気 (59.7%)、食欲不振 (54.8%)、倦怠感 (41.9%)、貧血 (40.3%)、好中球減少 (32.3%)、間質性肺障害 (25.8%) を認めたが、グレード 3 以上のものは血液毒性を除き少なかった。以上より、Guardant360 で HER2 増幅を認めた固形癌に対する DS-8201a (T-DXd) は有効であり安全性は既報と同程度であると結論された。本結果は、2023 年度の国際学会で発表される予定である。

## 【結論と今後の展開】

以上より、Guardant360 による ctDNA を用いた判定基準による HER2 増幅のある固形がん患者を対象とした T-DXd は有効であったことから、本基準は妥当なものと考えられた。本基準で判定された固形がん患者に対する T-DXd は有効で安全性も既報と同程度であった。希少フラクションである本対象に対する第Ⅲ相試験の実施は困難であると考えており、HERALD 試験の結果を用いた本邦における臓器横断的な薬事承認に期待する。本研究の最終目標である企業への導出についてコンパニオン診断薬企業、および治験薬提供の製薬企業と前向きに議論を進めている。今後、PMDA 対面助言等を踏まえて、将来的に薬事承認が得られれば、希少フラクションである HER2 遺伝子増幅固形がん患者に対する標的治療を世界で初めて届けることができ、日本国民の医療の向上に貢献できると期待している。

## 【Research summary】

HER2 is a receptor-type tyrosine kinase of approximately 185 kDa that is present on the cell surface. Abnormal activation due to gene amplification or gene mutations is observed in various solid tumors; however, its distribution is extremely rare. Although anti-HER2 therapy is available in practice for gastric and breast cancers, there are no drugs with indications for other HER2-positive cancers. In this project, we aimed to establish criteria for determining abnormal HER2 by a circulating tumor DNA assay Guardant360 in solid tumors, and to investigate the efficacy and safety of an HER2 antibody drug conjugate trastuzumab deruxtecan (DS-8201a, T-DXd) for the tumors using an industry-academia nationwide cancer genome screening consortium (SCRUM-Japan GOZILA) (HERALD study/ jRCT2080224635)

To determine the patient selection criteria for the HERALD study, we determined the cut-off value for HER2 gene amplification using Guardant360. In a study of 359 colorectal cancer cases, IHC, ISH, and NGS analyses were performed on tumor tissues, and 6% were weakly HER2 positive and 4% were strongly HER2 positive; strongly HER2 positive cases had poor prognoses and few comorbidities with other genetic abnormalities. (Yagisawa M, Taniguchi H, et al. Clin Colorectal Cancer 2021 Jun;20(2):113-120). In addition, HER2 amplification has been detected in various GI cancers (Nakamura Y, Taniguchi H, et al. Nat Med 2020 Dec;26(12):1859-1864.). On the basis of the above, we decided that these criteria would be appropriate for the HERALD study. In fact, during the HERALD study period, 4734 patients were screened, and 252 (5.3%) had HER2 amplification, which is similar to previously reported results.

In parallel, we planned and conducted an investigator-initiated Phase II study of T-DXd in solid tumors with HER2 gene amplification using Guardant360. From December 2019 to January 2022, 4,734 patients were screened by the Guardant360 in the GOZILA study. Among 252 patients with HER2 amps, 62 with 16 cancer types were enrolled in the HERALD study. Median baseline plasma HER2 copy number (CN) was 8.55 (range, 2.4-73.9). All patients but 3 (all with salivary gland cancer) received prior anti-cancer therapy (median, 3 lines; range, 0-8). At a median follow-up of 8.9 months (data cut-off: July 17, 2022), the confirmed ORR was 56.5% (95% CI, 43.3-69.0%), which was statistically higher than the threshold value of 5%. Responses were observed in 13 cancer types, including KRAS-mutant colorectal (1/3), PIK3CA-mutant endometrial (5/6), and tissue HER2-negative gastric cancers (1/2). Plasma HER2 CN above vs. below the baseline median value did not impact response (ORR: 58.1% vs. 54.8%). The ORR by independent review was 58.1% (95% CI, 44.8-70.5%), and the disease control rate was 90.3% (95% CI, 80.1-96.4%). The median progression-free survival was 7.0 (95% CI, 4.9-9.7) months, and the median duration of response was 8.8 months (95% CI, 5.8-11.2). Most adverse events were mild-to-moderate. Interstitial lung disease occurred in 16 patients (25.8%; G1/G2/G3: 14/1/1).

In conclusion, T-DXd was effective in patients with solid tumors with HER2 amplification using the Guardant360 ctDNA-based criteria for HER2 amplification, and this criterion was also considered valid. We are in positive discussions with the companion diagnostic company and the pharmaceutical company providing the investigational drug for approval, which is the ultimate goal of this study. If that dream comes true, we will be able to bring new treatments to very rare and poor prognosis patients and contribute to the improvement of medical care for Japanese cancer patients.