

08.Mar.2019

がんゲノム医療 Young Summit

国立がん研究センター東病院
ななはちホール

がんゲノム医療各論 ～消化管領域～

小谷 大輔

国立がん研究センター東病院 消化管内科



Today's agenda

■ 胃癌

■ 大腸癌

■ 食道癌

胃癌に対する近年の第3相試験

Target	Trial/Author	Line	Screening	Agent	control	Endpoint	Result
HER2	ToGA	1 st	HER2	Trastuzumab	(+chemo)	OS	Positive
HER2	Logic	1 st	HER2 (FISH)	Lapatinib	PBO (+chemo)	OS	Negative
HER2	JACOB	1 st	HER2	Pertuzumab	PBO (+chemo+Tmab)	OS	Negative
HER2	TyTAN	2 nd	HER2 (FISH)	Lapatinib	(+chemo)	OS	Negative
HER2	GATSBY	2 nd	HER2	T-DM1	Taxanes	OS	Negative
EGFR	REAL-3	1 st	-	Panitumumab	(+chemo)	OS	Negative
EGFR	EXPAND	1 st	-	Cetuximab	PBO (+chemo)	PFS	Negative
EGFR	ENRICH	2 nd	EGFR (IHC)	Nimotuzumab	(+chemo)	OS	Negative
mTOR	GRANITE-1	2 nd /3 rd	-	Everolimus	PBO	OS	Negative
mTOR	GRANITE-2	2 nd	-	Everolimus	PBO (+chemo)	OS	Negative
HGF	RILOMET1	1 st	MET (IHC)	Rilotumumab	PBO (+chemo)	OS	Negative
MET	METgastric	1 st	MET (IHC)	Onartuzumab	PBO (+chemo)	OS	Negative
VEGF-A	AVAGAST	1 st	-	Bevacizumab	PBO (+chemo)	OS	Negative
VEGFR2	RAINFALL	1 st	-	Ramucirumab	PBO (+chemo)	OS	Negative
VEGFR2	REGARD	2 nd	-	Ramucirumab	PBO	OS	Positive
VEGFR2	RAINBOW	2 nd	-	Ramucirumab	PBO (+chemo)	OS	Positive
VEGFR2	Li, et al	3 rd	-	Apatinib	PBO	OS	Positive
PARP	GOLD	2 nd	ATM (IHC)	Olaparib	PBO (+chemo)	OS	Negative
STAT3	BRIGHTER	2 nd	-	Napabucasin	PBO (+chemo)	OS	Negative
PD1	Keynote061	2 nd	PD-L1 (IHC)	Pembrolizumab	Paclitaxel	OS	Negative
PD1	JAVELIN300	3 rd	-	Avelumab	Irinotecan/taxanes/BSC	OS	Negative
PD1	ATTRACTION-2	3 rd -	-	Nivolumab	PBO	OS	Positive

トラスツズマブ (ハーセプチン®)

ToGA試験

HER2陽性の定義：IHC法3+またはFISH法陽性（HER2:CEP17比2以上）
スクリーニング3,665例

HER2陽性の切除不能な
進行再発の胃癌・食道胃接合部癌
(初回治療例: 810例)

ランダム化

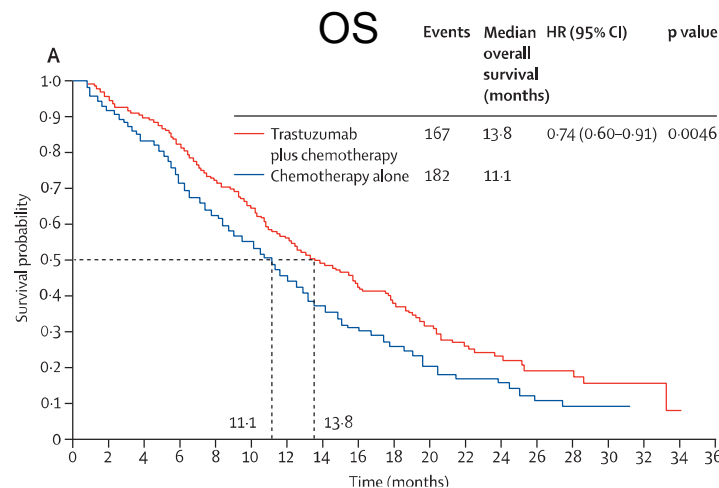
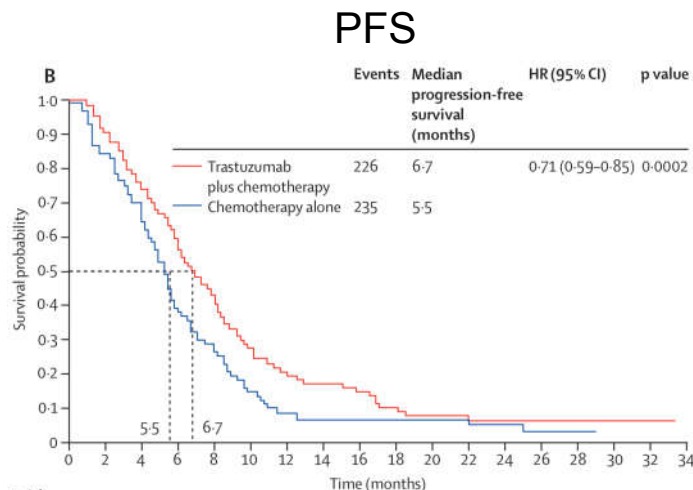
XP/FP群 (n=290)

- CDDP 80mg/m², 第1日目
- カペシタビン1,000mg/m² ×2回/日, 1-14日目
(または、5-FU 800mg/m²/日, 1-5日目)
- * 1サイクル：3週間

XP/FP+トラスツズマブ群 (n=294)

- トラスツズマブ
 - 初回: 8mg/kg, 1日目
 - 2回目以降: 6mg/kg, 1日目
- * 1サイクル：3週間

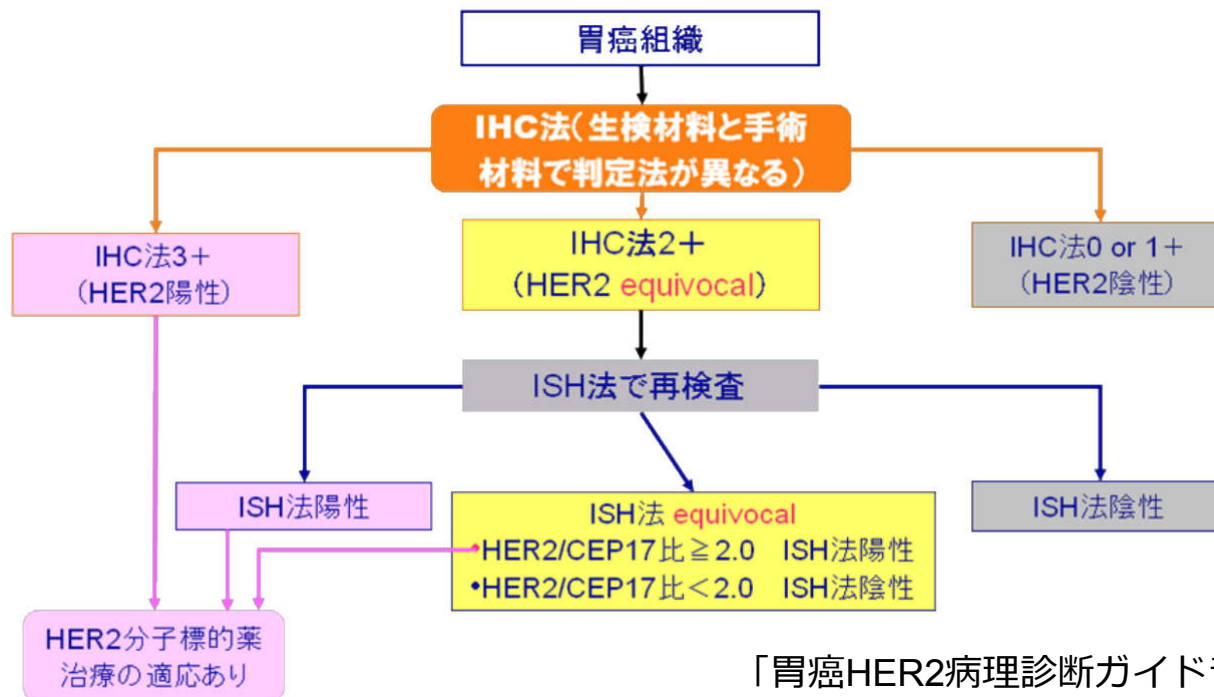
- 主要評価項目：OS
- 副次的評価項目：PFS、TTP、奏効期間、全奏効率
安全性、QOL、クリニカルベネフィット率



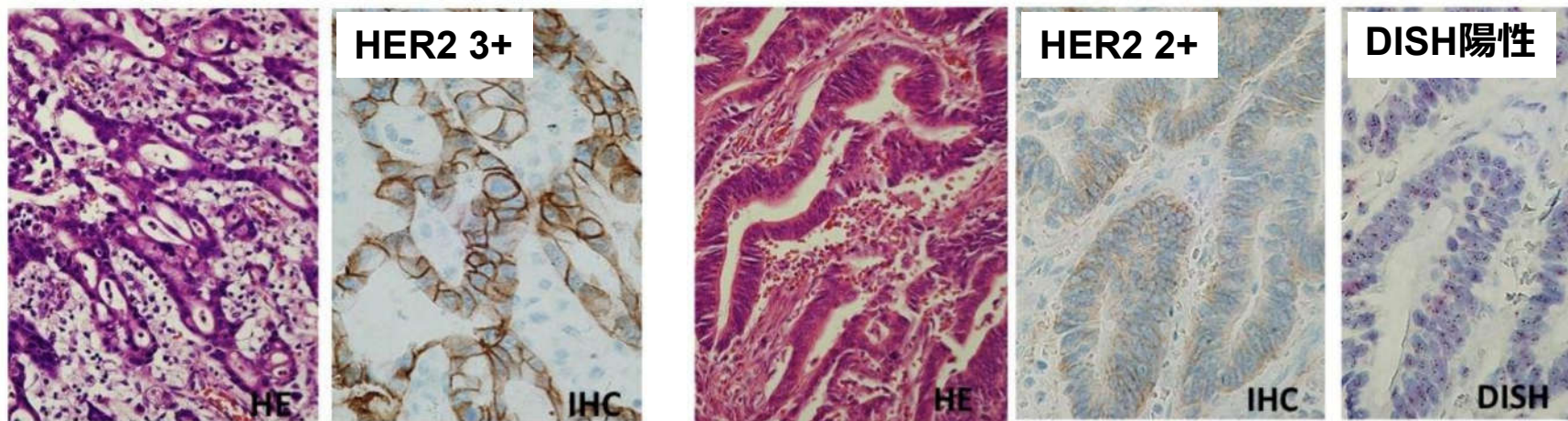
**HER2陽性胃癌に対する一次治療として
トラスツズマブ併用療法が有効**

Bang YJ, et al. Lancet 2010

HER2陽性胃癌



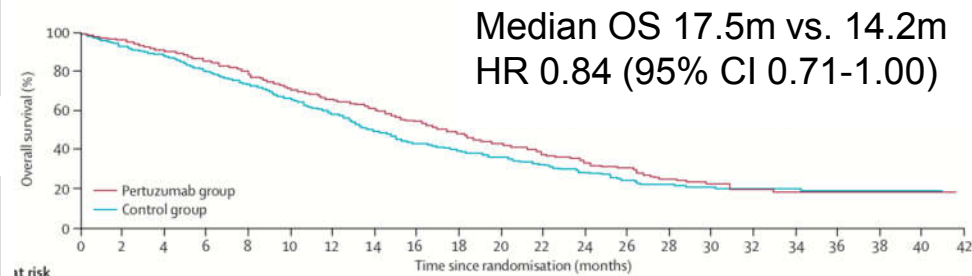
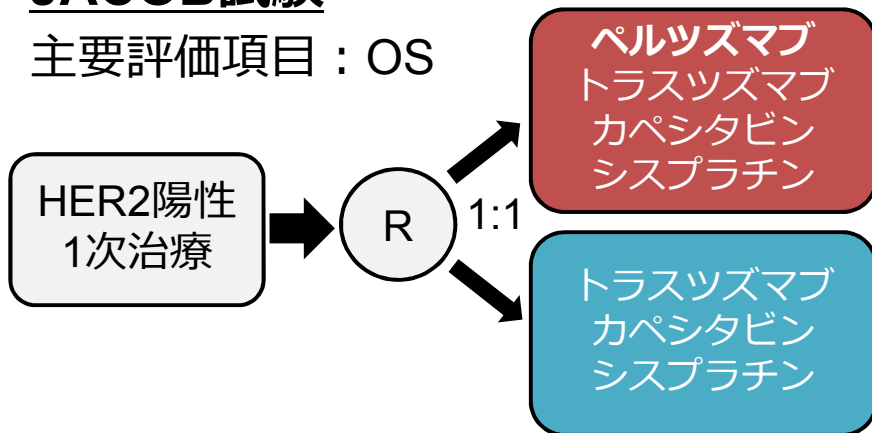
「胃癌HER2病理診断ガイドライン」より引用



その他のHER2標的薬

JACOB試験

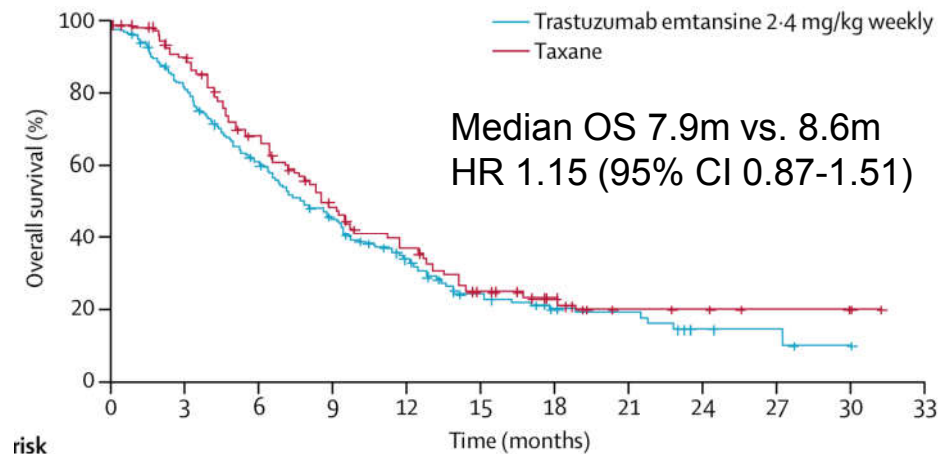
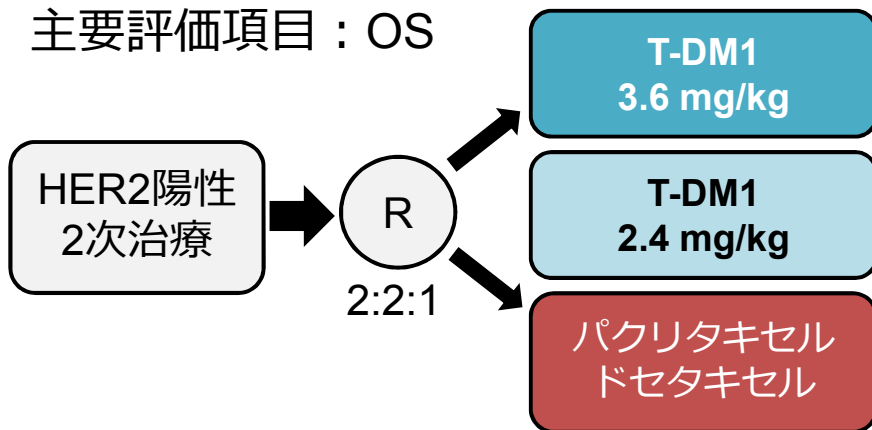
主要評価項目：OS



Tabernero J, et al. Lancet Oncol 2018

GATSBY試験

主要評価項目：OS

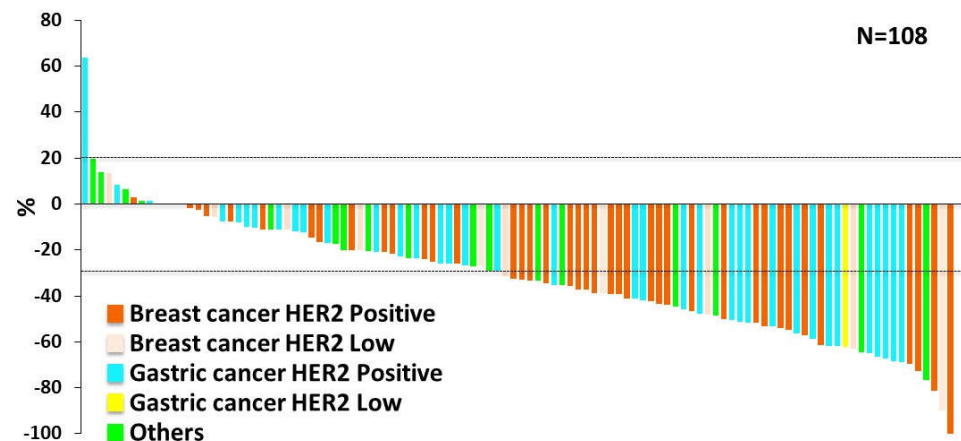
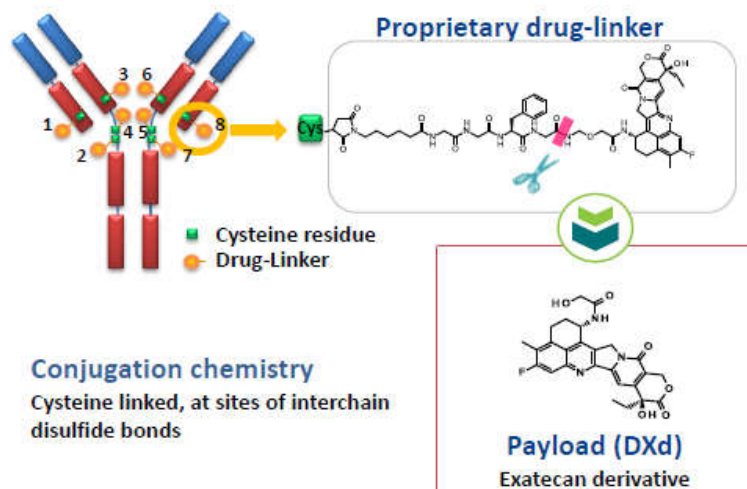


Patience PCT, et al. Lancet Oncol 2017

トラスツズマブ以外のHER2標的薬はうまくいかず

HER2を標的とした抗体薬物複合体

DS-8201a



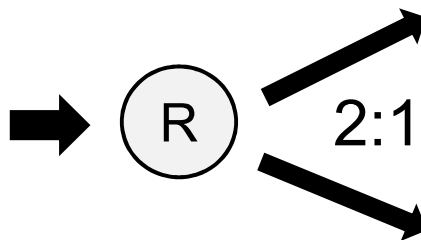
Analysis set: Efficacy evaluable patients with at least one scan
Data cutoff on 11-May-2017

Doi T, et al. #108 ASCO 2017

DESTINY-Gastric01試験

ランダム化第2相試験

HER2陽性
3次治療以降



DS-8201a

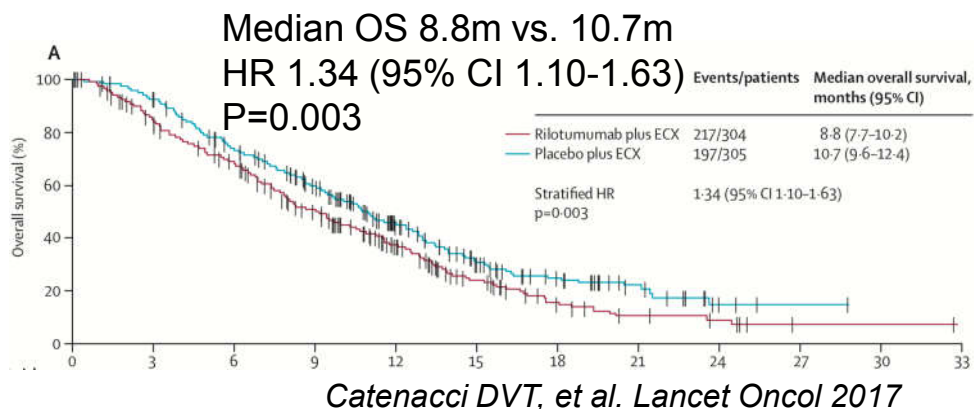
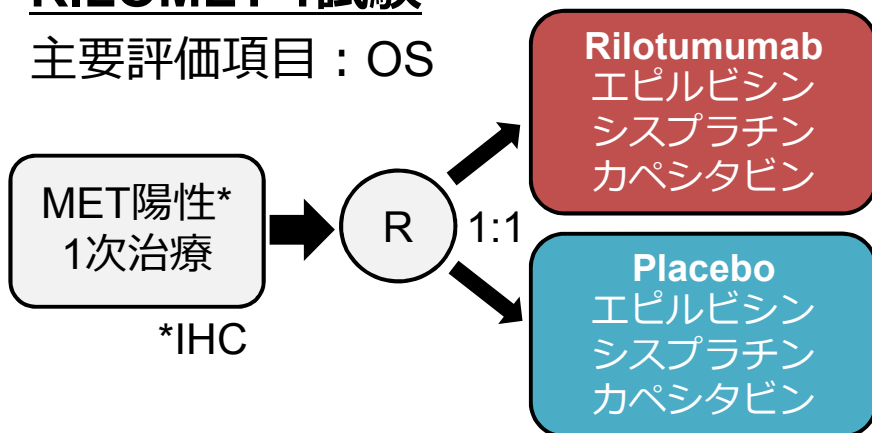
イリノテカン or
パクリタキセル

主要評価項目：客観的奏効割合

MET陽性胃癌

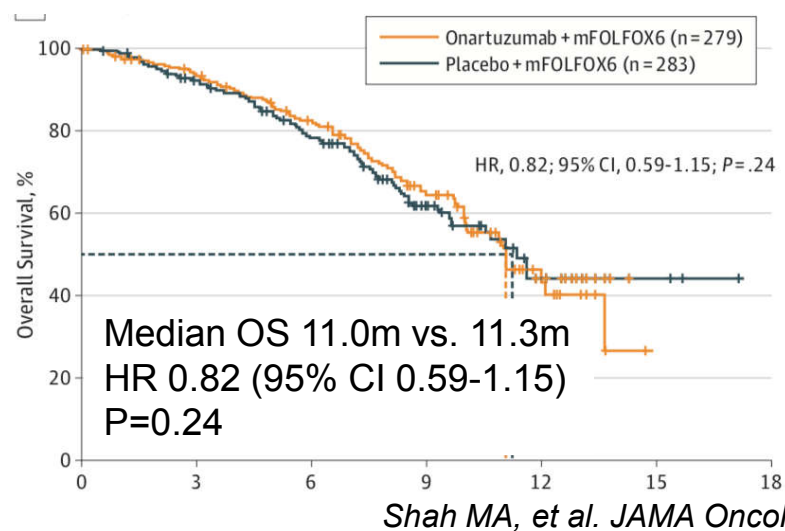
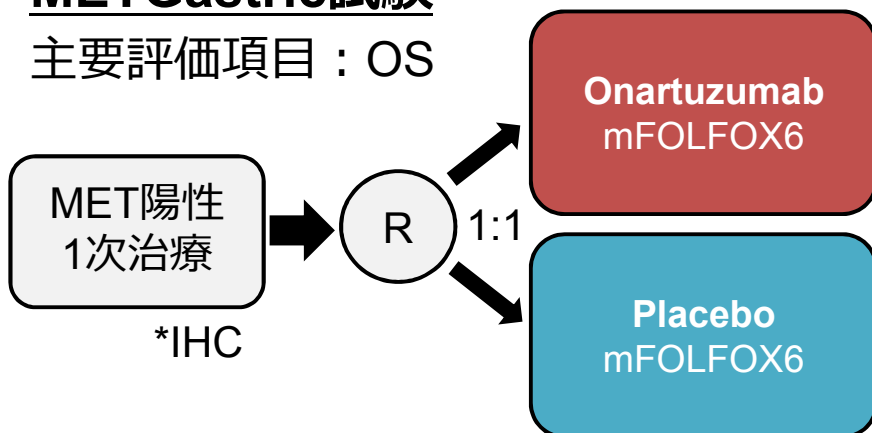
RILOMET-1試験

主要評価項目：OS



METGastric試験

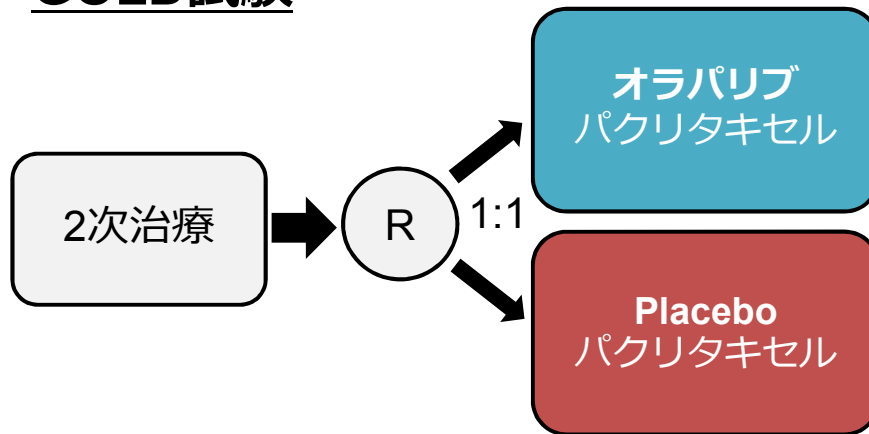
主要評価項目：OS



METを標的とした抗体薬はいずれもnegative

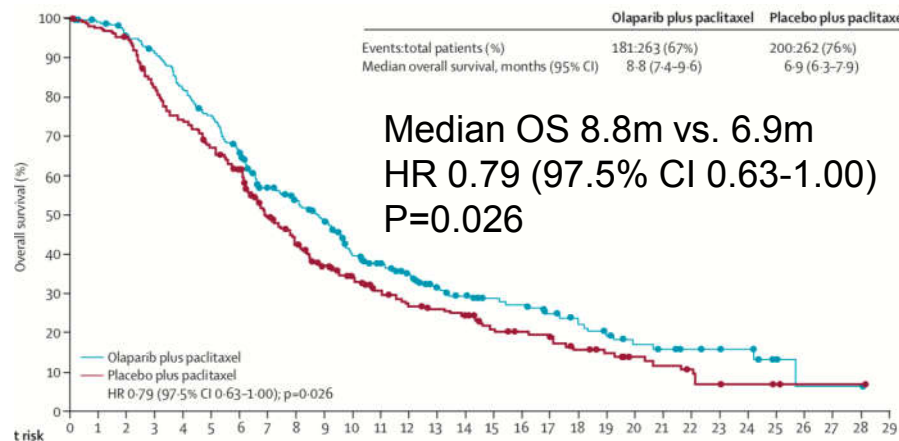
PARP阻害薬

GOLD試験

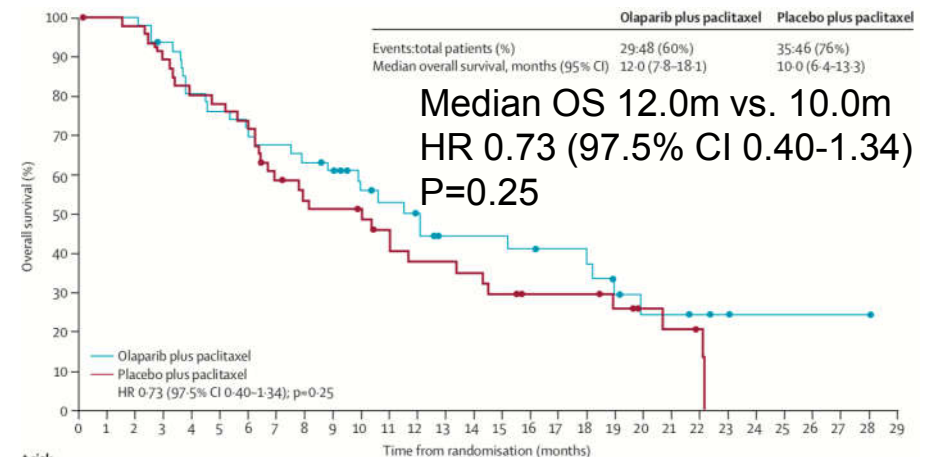


Co-primary endpoint

- OS in all patients
 - OS in ATM-negative patients
- いずれも **p<0.025** と設定



All patients



ATM-negative patients

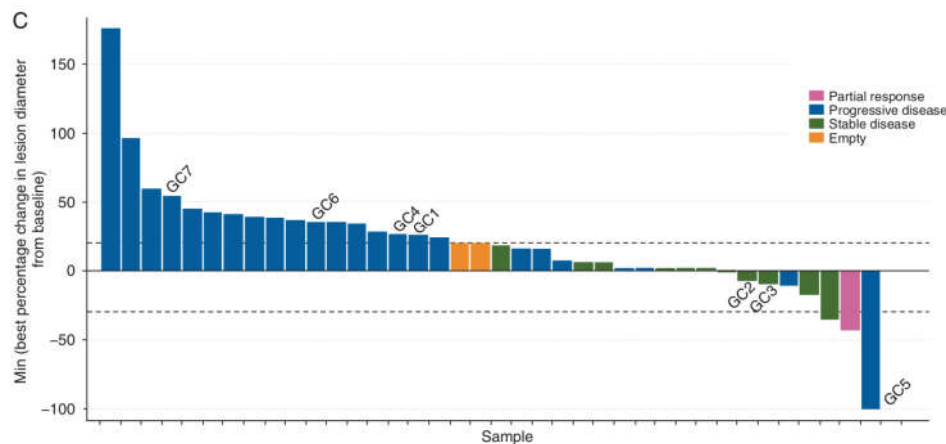
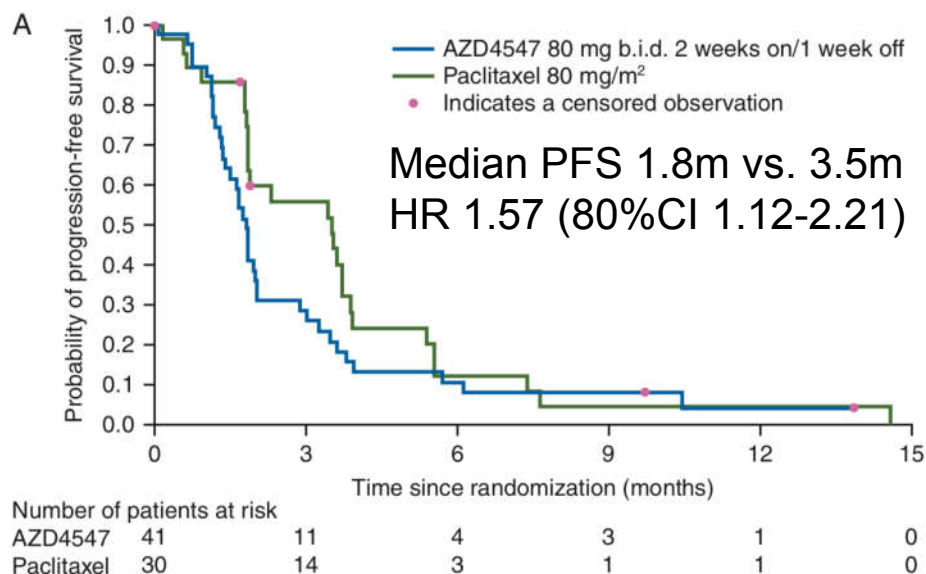
PARP阻害薬はnegative

Bang YJ, et al. Lancet Oncol 2017

FGFR阻害薬

SHINE試験

- ランダム化第2相試験
- **FGFR2 polysomy or amplification (腫瘍組織)**
- AZD4547 : 選択的FGFR-1, 2, 3阻害薬

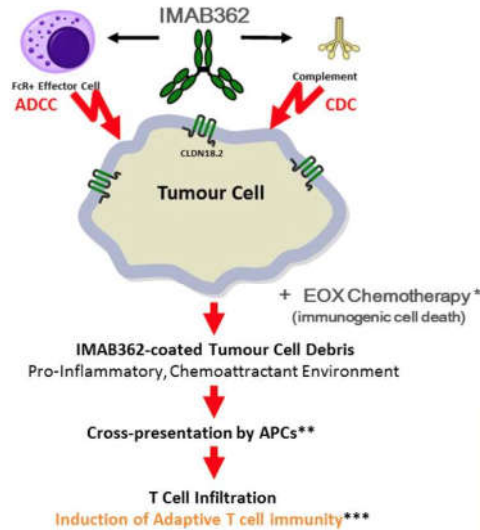


奏効率 2.6%

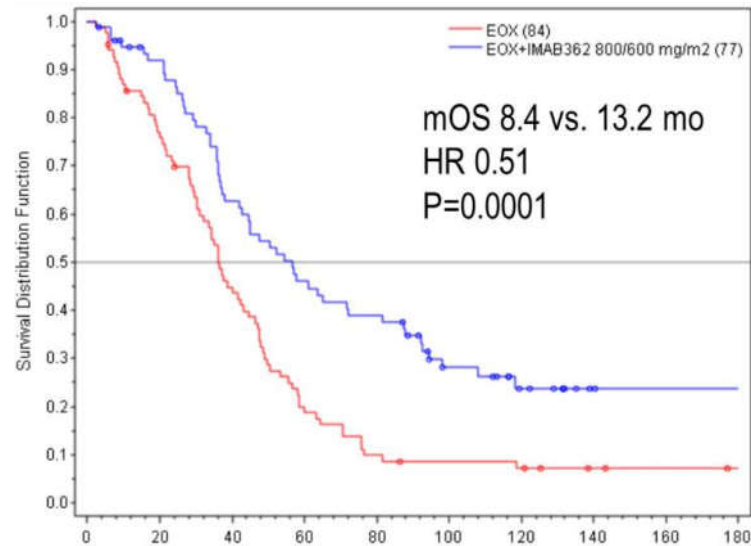
今のところFGFR阻害薬の開発もうまくいっていない

その他の治療標的 : Claudin 18.2

IMAB362



FAST試験



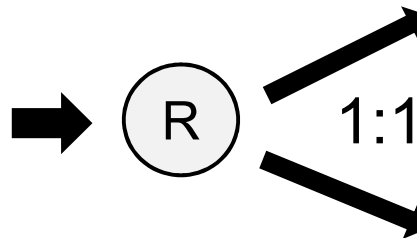
Al-Batran S, et al. ASCO 2016

SPOTLIGHT試験

ランダム化第3相試験

Claudin18.2陽性
HER2陰性
1次治療

主要評価項目 : PFS



IMAB362
mFOLFOX6

Placebo
mFOLFOX6

Today's agenda

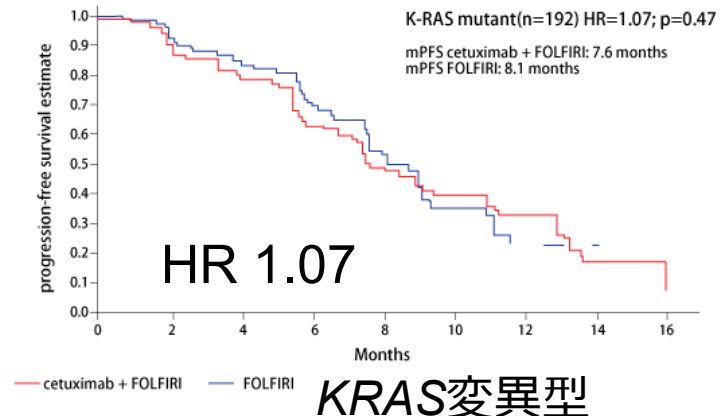
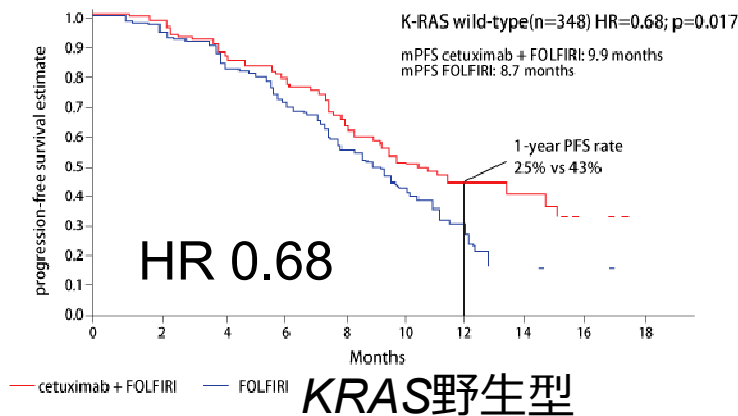
■ 胃癌

■ 大腸癌

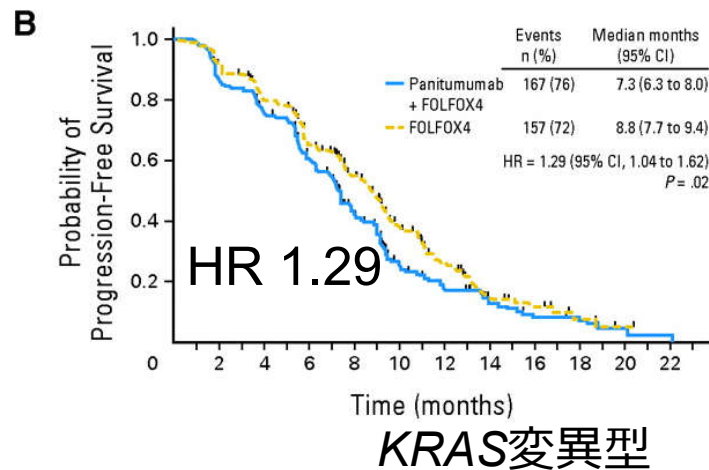
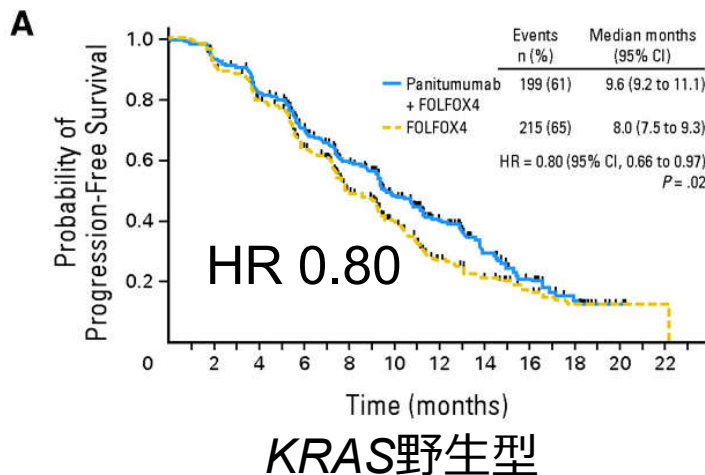
■ 食道癌

KRAS遺伝子変異

CRYSTAL試験 FOLFIRI+Cetuximab vs. FOLFIRI

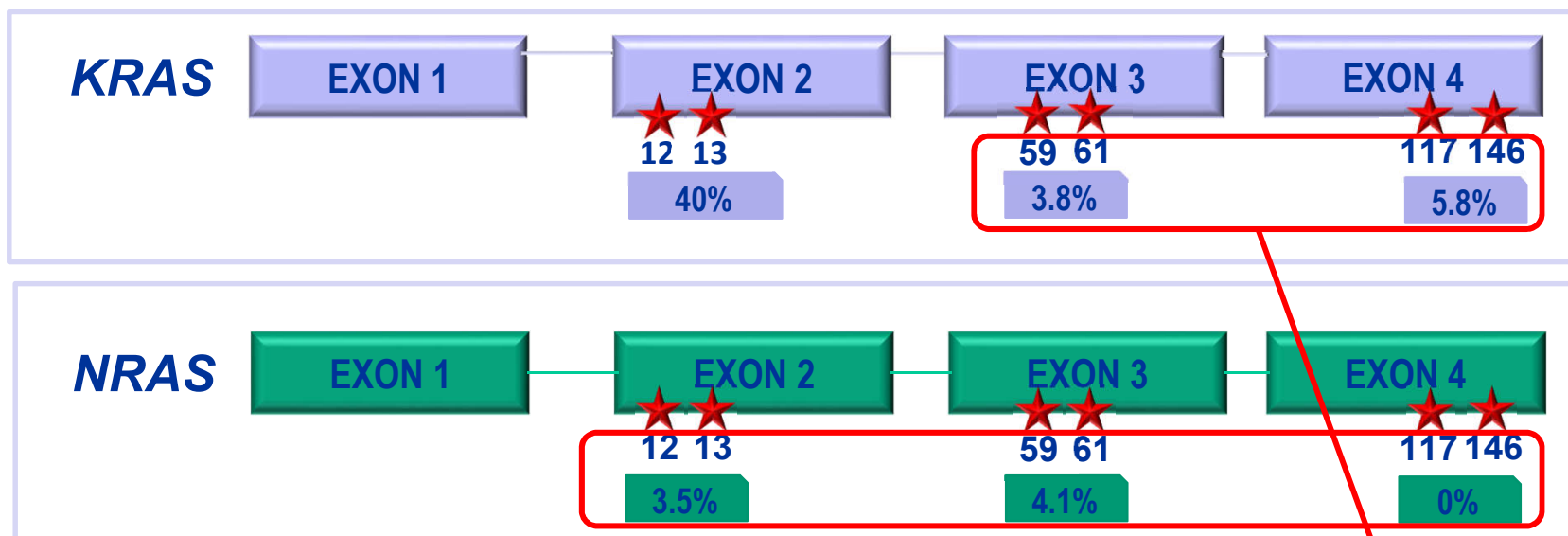


PRIME試験 FOLFOX+Panitumumab vs. FOLFOX



KRAS変異は抗EGFR抗体薬の負の効果予測因子

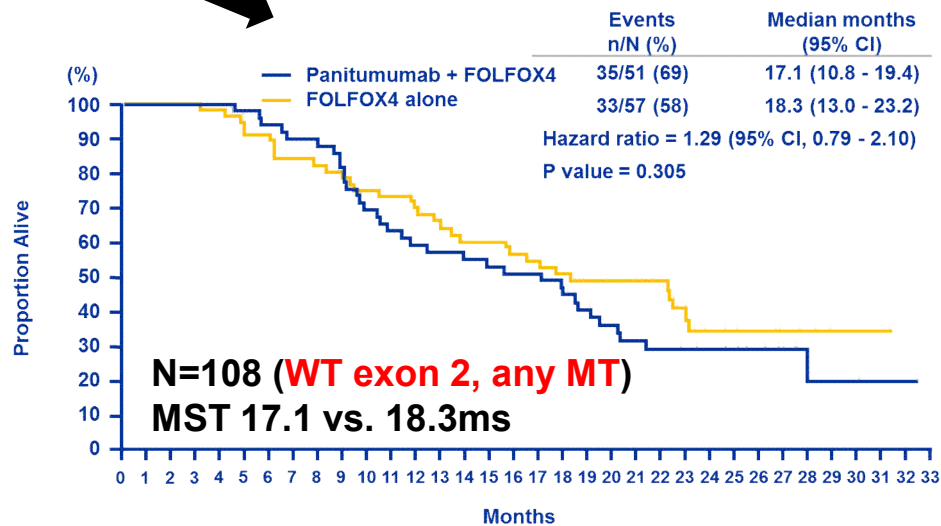
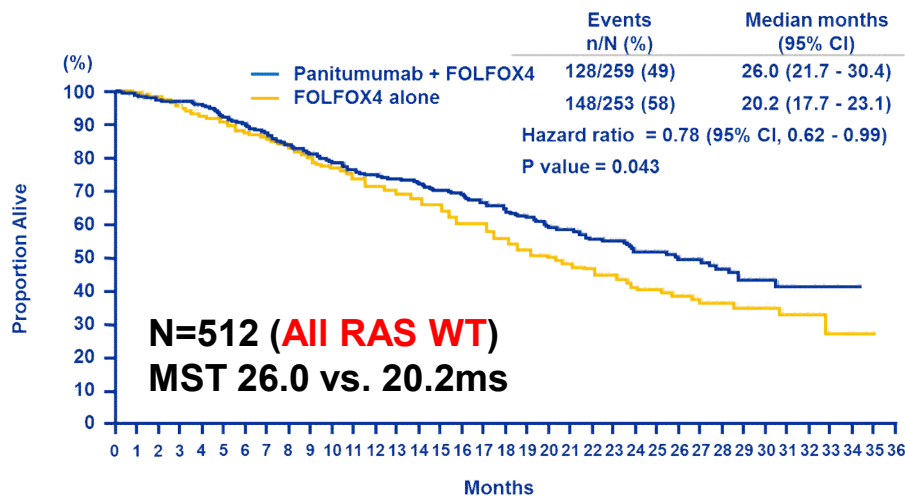
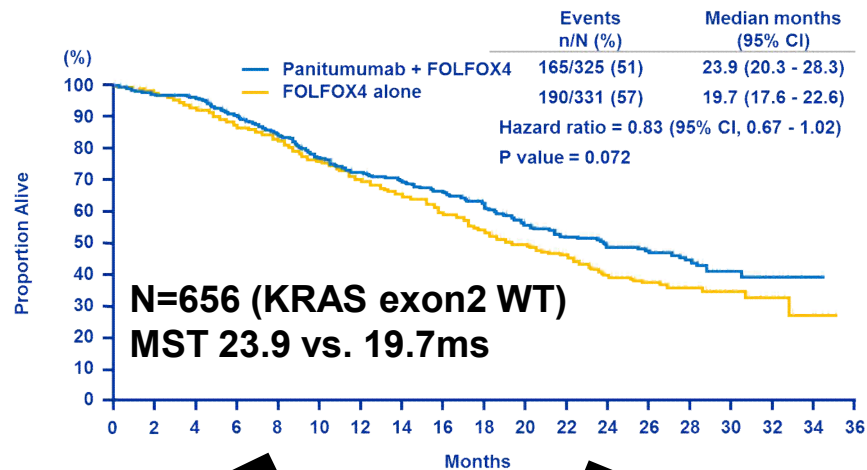
RAS遺伝子検査



Expanded RAS

Expanded RAS変異

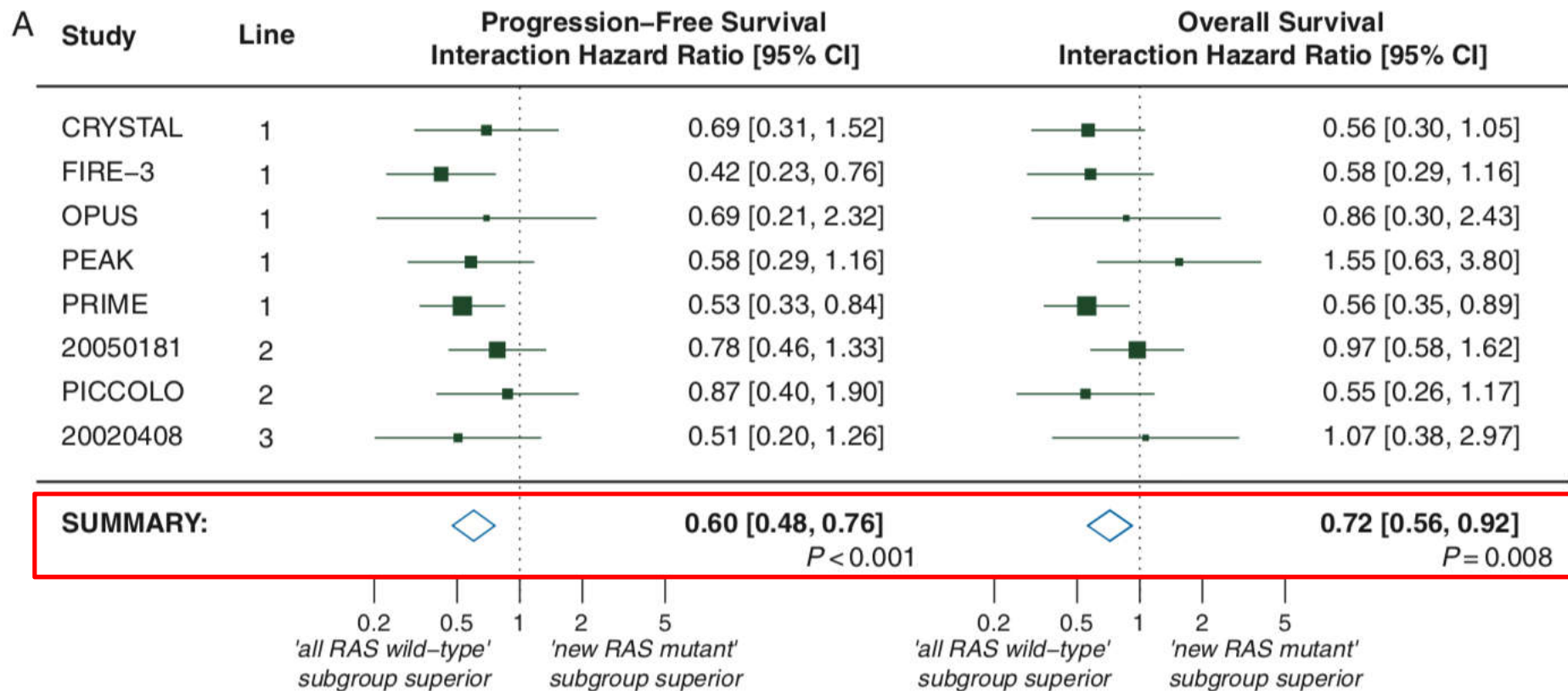
PRIME試験



Expanded RAS変異も抗EGFR抗体薬は効かない

All RAS : メタアナリシス

抗EGFR抗体薬を用いた8つのランダム化比較試験を対象



PFS, OSともにAll RAS野生型が有意に良好

大腸癌における遺伝子変異検査の変遷

KRAS検査

Cmab承認時、日本では標準的な手法が確立していなかった

- **Luminex法**
 - MEBGEN™ KRAS 遺伝子変異検出キット
 - Mu-Pack
測定感度の低さ、検出できる遺伝子変異の少なさが課題
- **ダイレクトシークエンス法**
- **Scorpion-ARMS法**
 - Therascreen® KRAS 診断キット
- **F-PHFA法**
 - OncoGuide KRAS 遺伝子変異検出キット

RAS (NRAS/KRAS) 検査

日本独自の検査手法が開発される

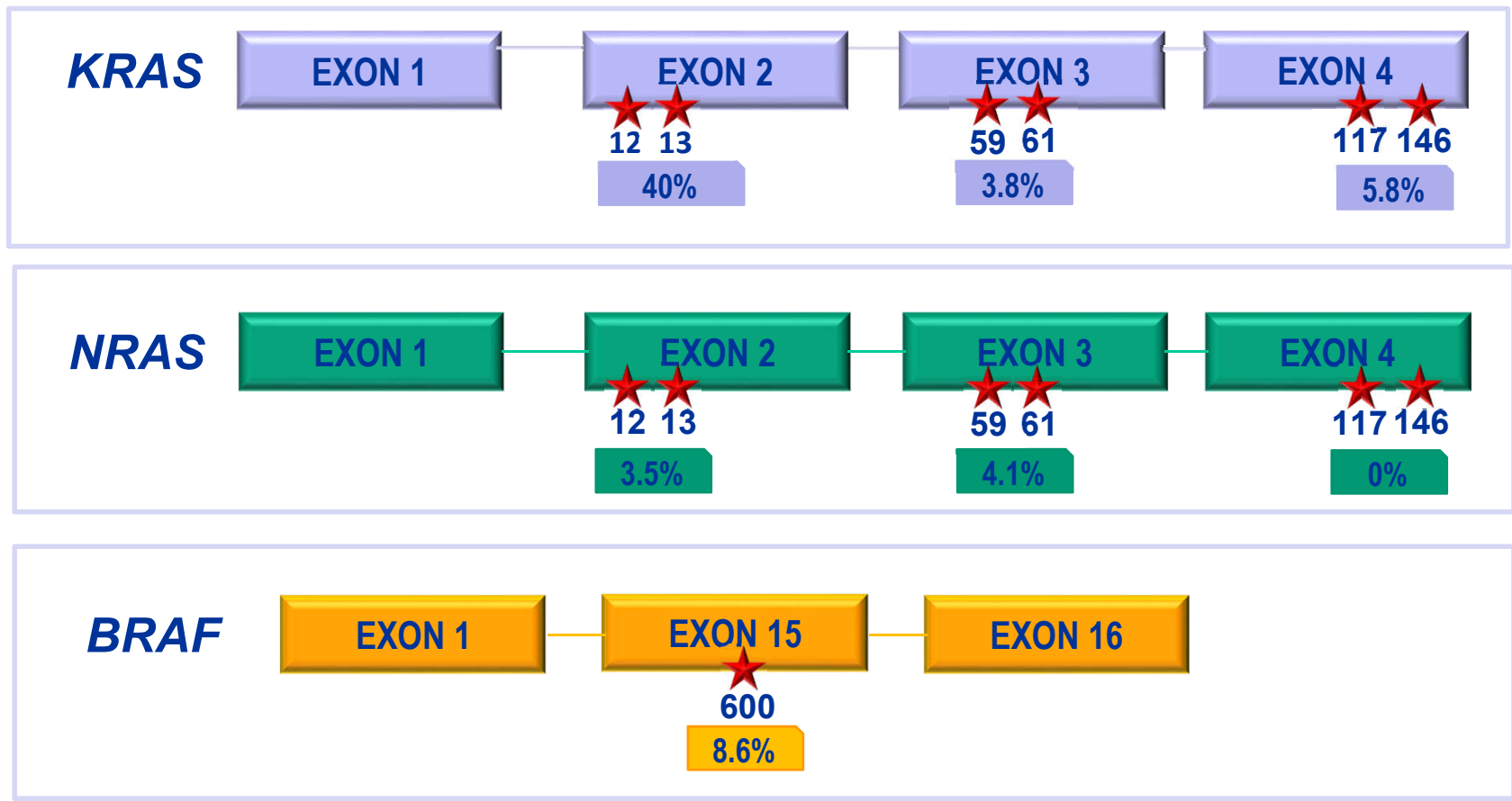
- **Luminex法**
 - **RASKET**
臨床性能試験にて既存手法との一致率を検討し、保険適応

BRAF検査

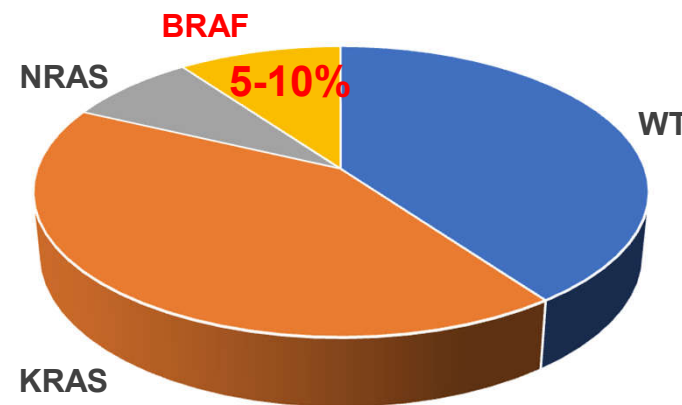
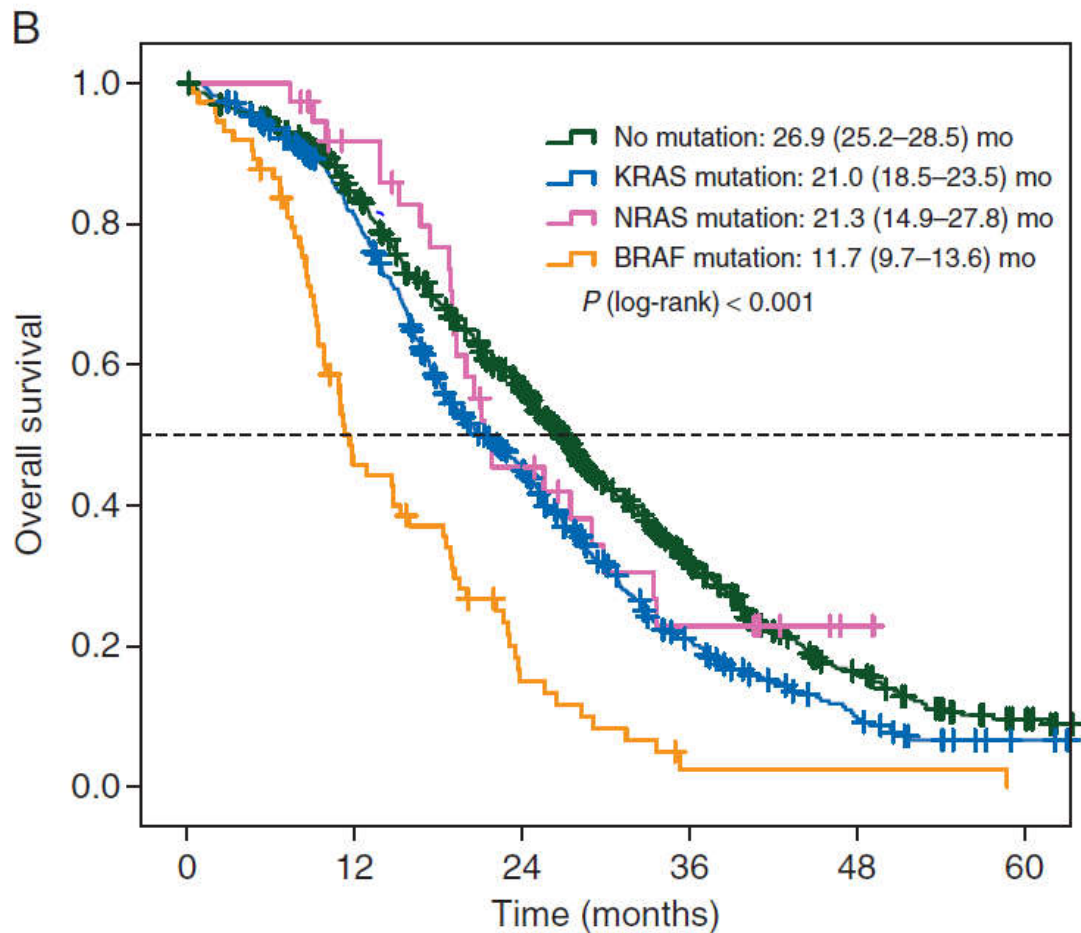
RASに続き、日本独自の検査手法が開発される

- **Luminex法**
 - **RASKET-B**
臨床性能試験にて既存手法との一致率を検討し、保険適応

BRAF遺伝子



BRAF V600E変異

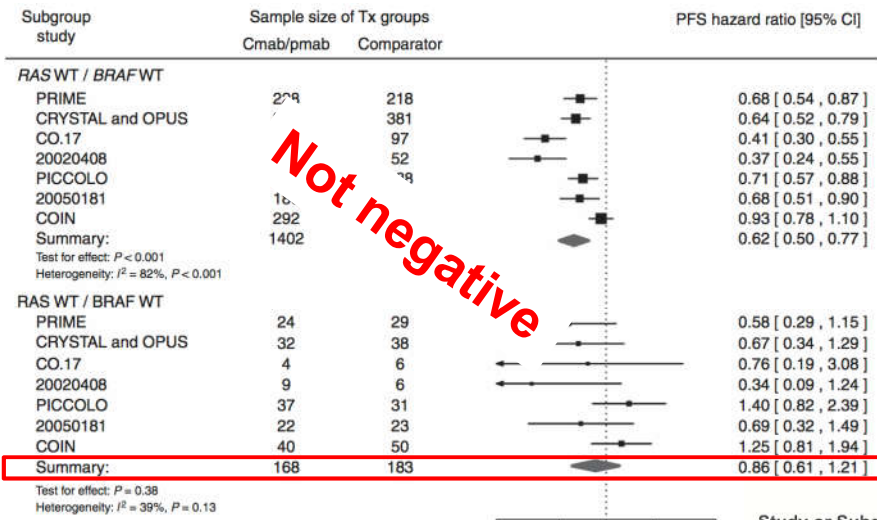


生存期間中央値
■ **BRAF変異型: 11.7 months**
■ **RAS/BRAF野生型: 26.9 months**

Modest DP, et al. Ann Oncol 2016

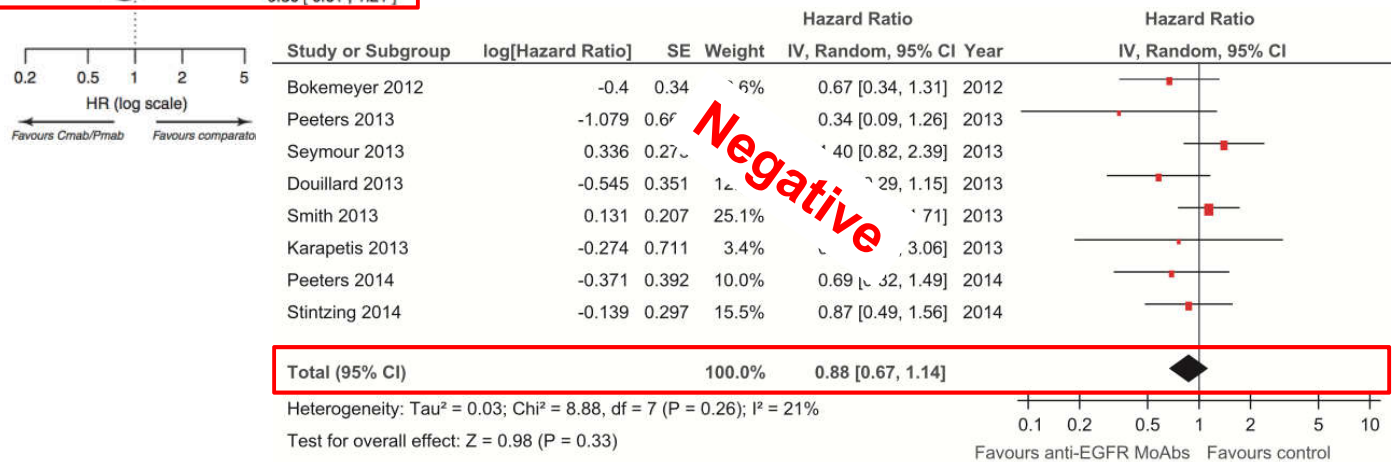
2018年8月よりRASKET-Bで測定可能
強力な**予後不良因子**

BRAF V600E変異：抗EGFR抗体薬の有効性



同様のメタアナリシス
で異なる解釈

Rowland A, et al. BJC 2015



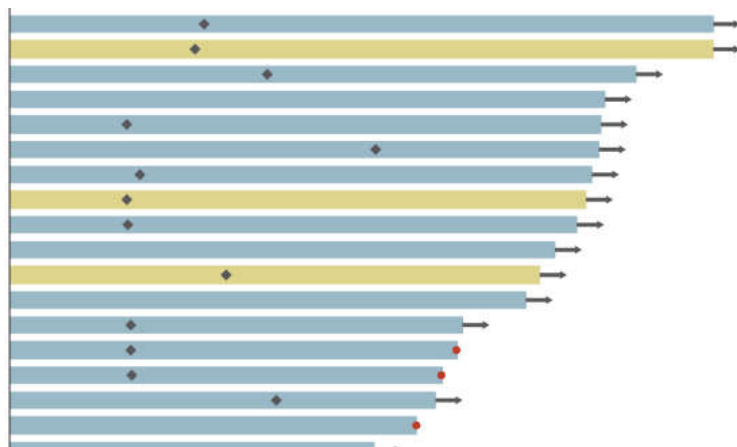
Pietrantonio F, et al. EJC 2015

RAS/ BRAF野生型よりも抗EGFR抗体薬が効かない

BRAF変異大腸癌に対するBRAF阻害薬

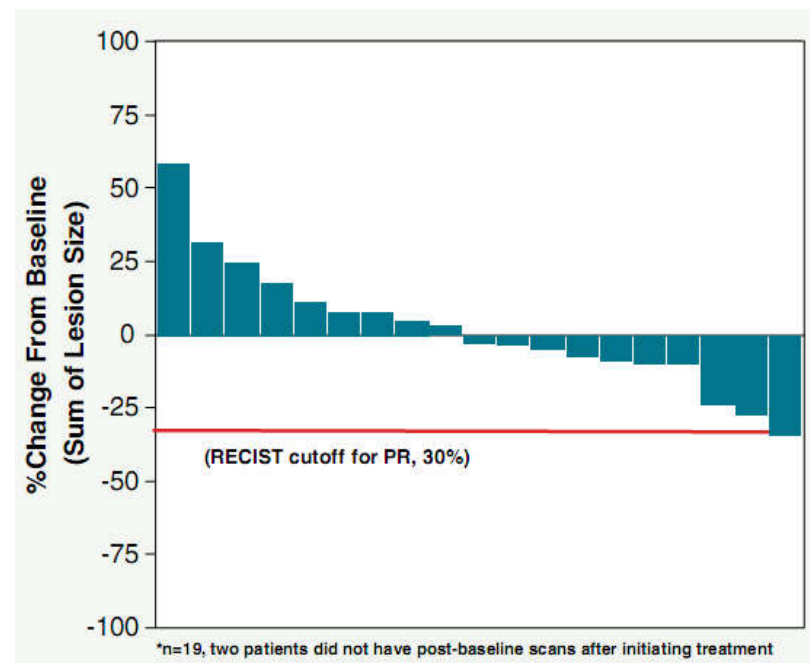
ベムラフェニブ

悪性黒色腫



奏効率 70%

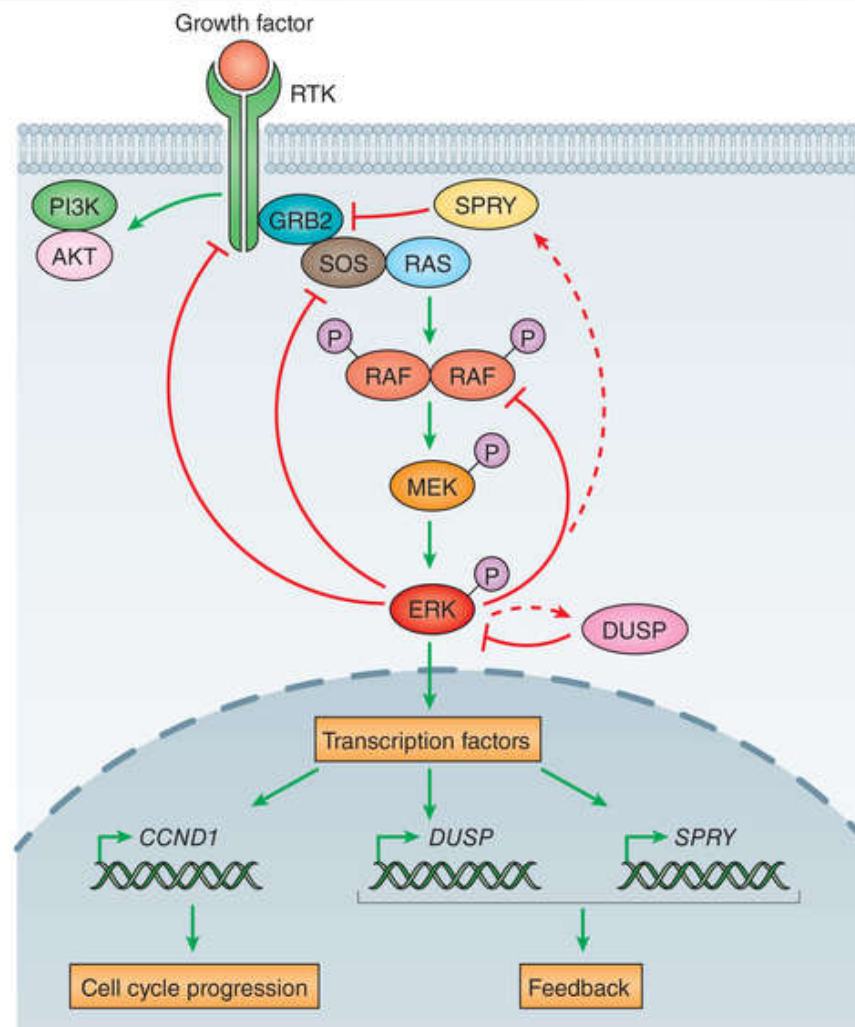
大腸がん



奏効率 5%

BRAF阻害薬単剤では効果が乏しい

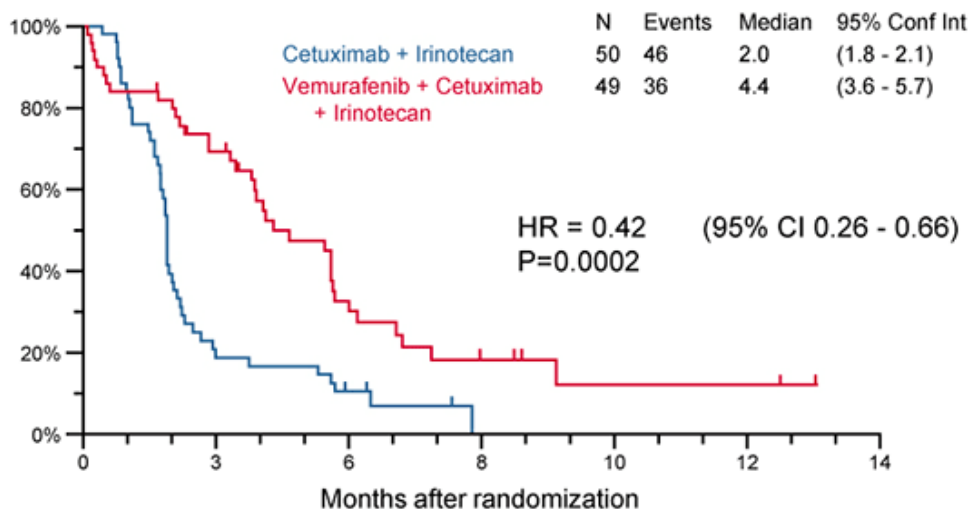
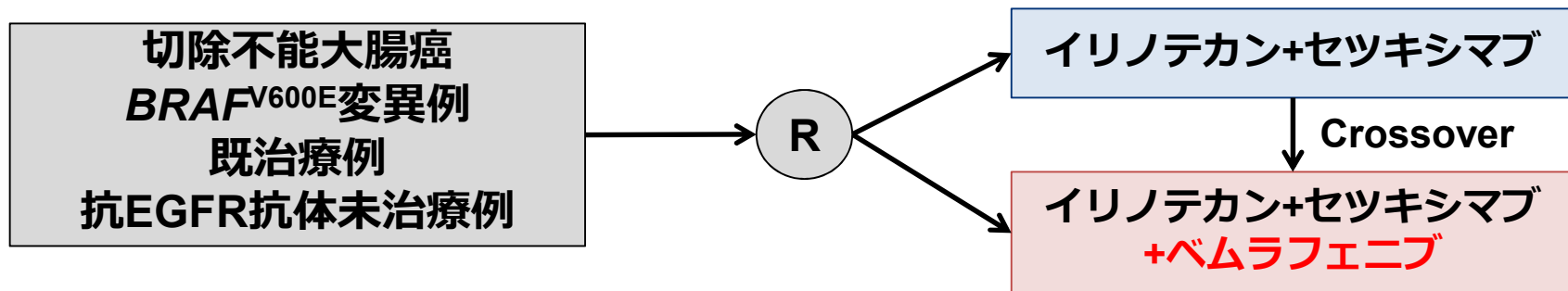
BRAF阻害薬単剤では効かない理由



RAS-RAF-ERK signalingの再活性化

BRAF阻害薬+抗EGFR抗体薬

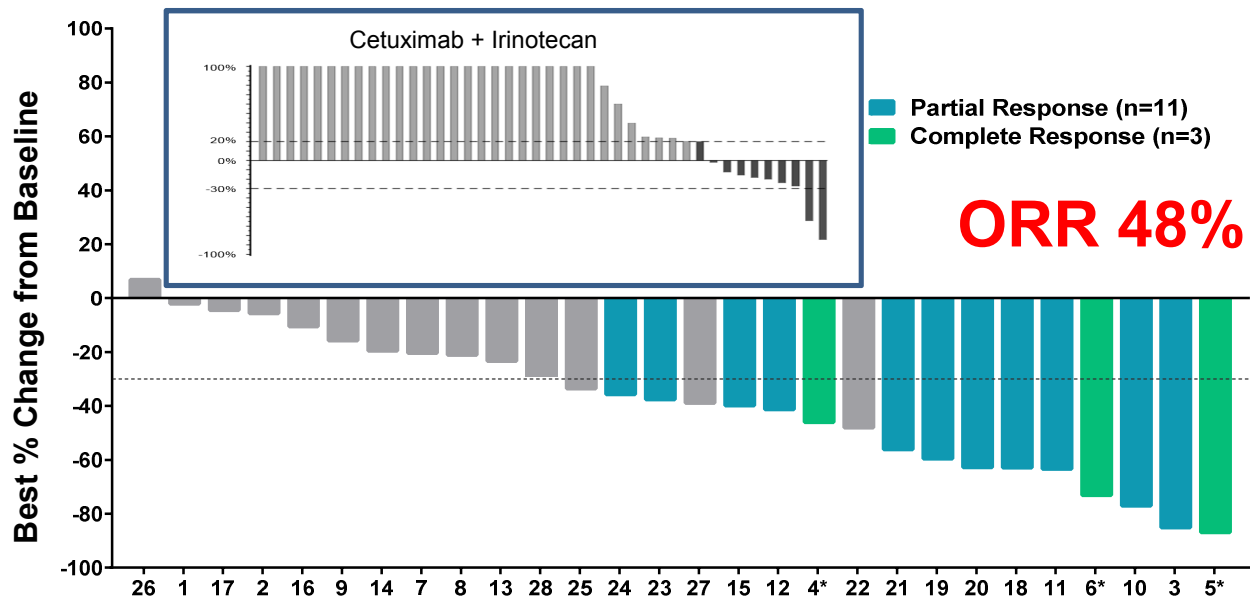
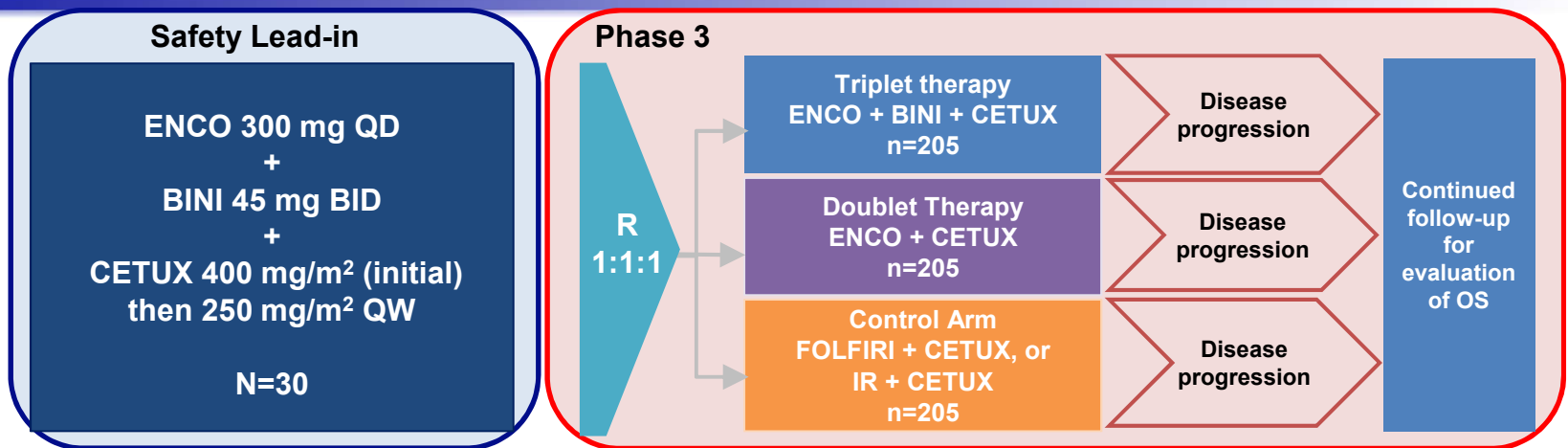
SWOG 1406試験



	N	RR (%)	DCR (%)	mPFS (m)
IRI+Cmab	50	4	22	2.0
IRI+Cmab+Vemurafenib	49	16	67	4.4

- イリノテカン+セツキシマブでは効かない
- BRAF阻害薬併用が有効な可能性

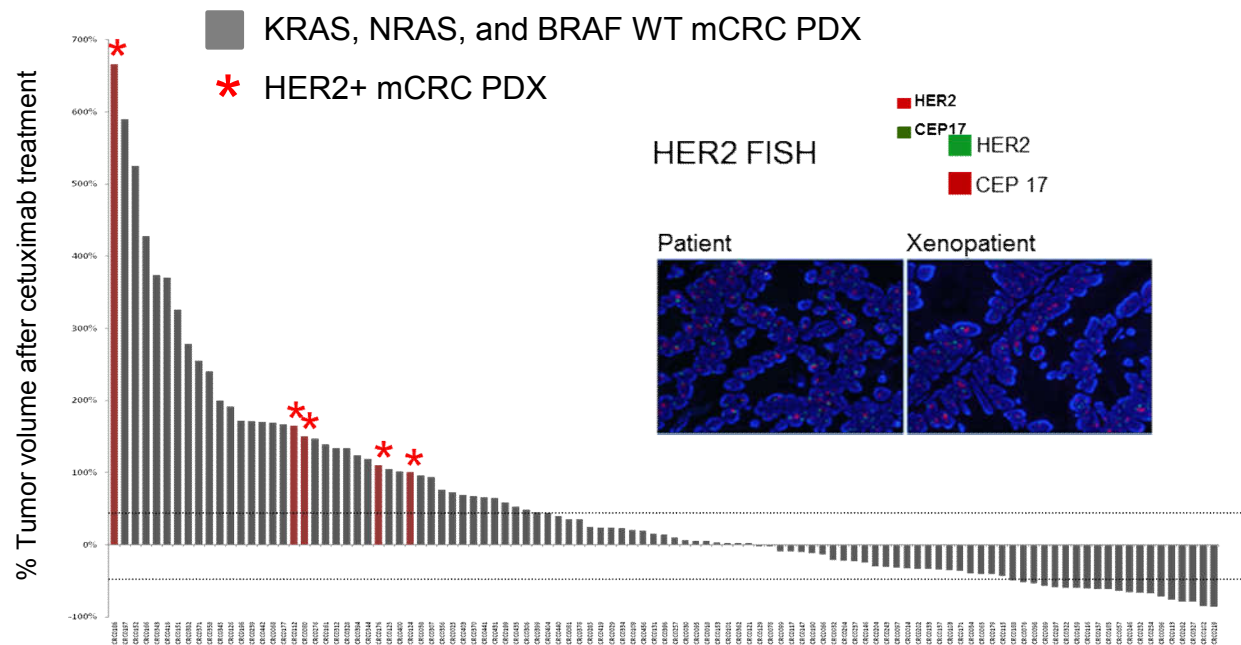
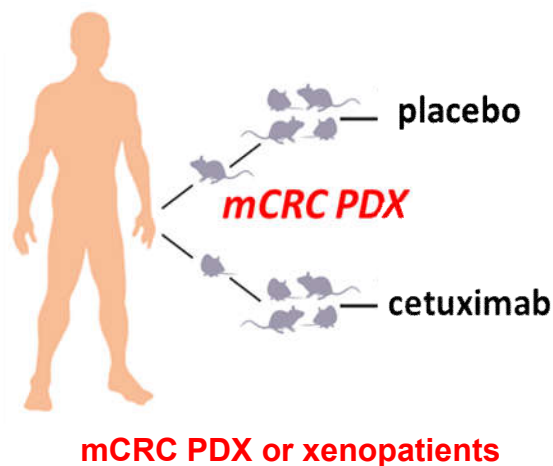
BEACON CRC試験



セツキシマブ+BRAF阻害薬+MEK阻害薬は非常に有望

Van Cutsem E, et al. ESMO-GI 2018

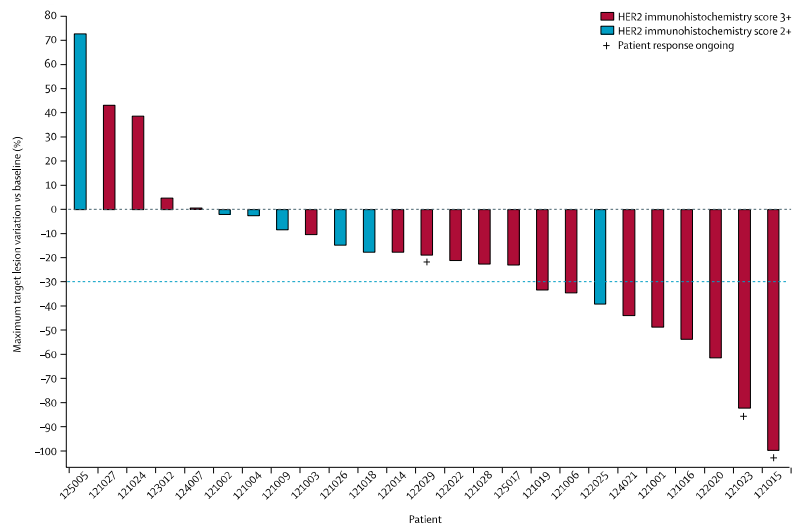
抗EGFR抗体薬の耐性機序：HER2増幅



HER2増幅大腸癌には抗EGFR抗体薬が効かない

抗EGFR抗体薬の耐性機序：HER2増幅

トラスツズマブ + ラパチニブ

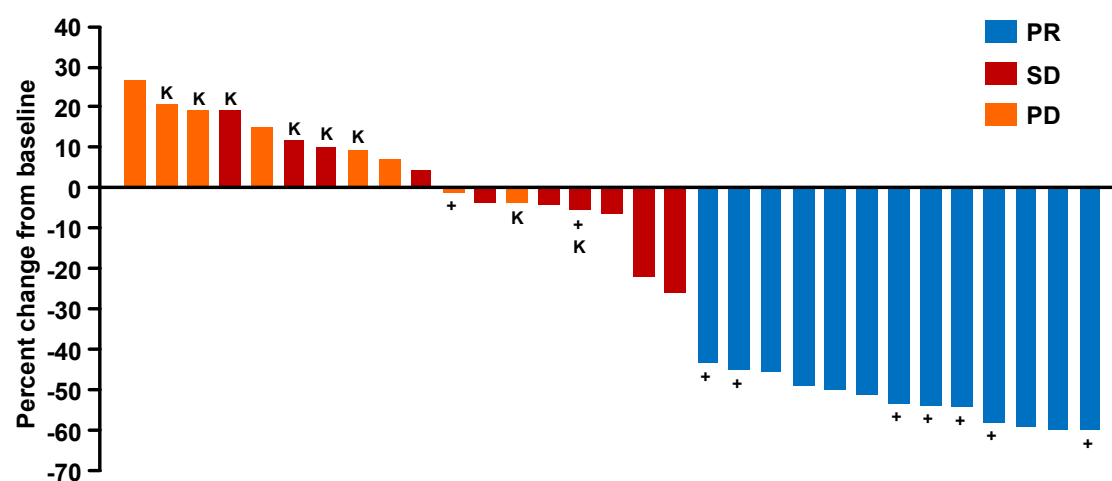


Sartore-Bianchi A, et al. Lancet Oncol 2016

HERACLES試験

奏効率 30%

トラスツズマブ + ペルツズマブ



Hurwitz H, et al. ASCO-GI 2017.

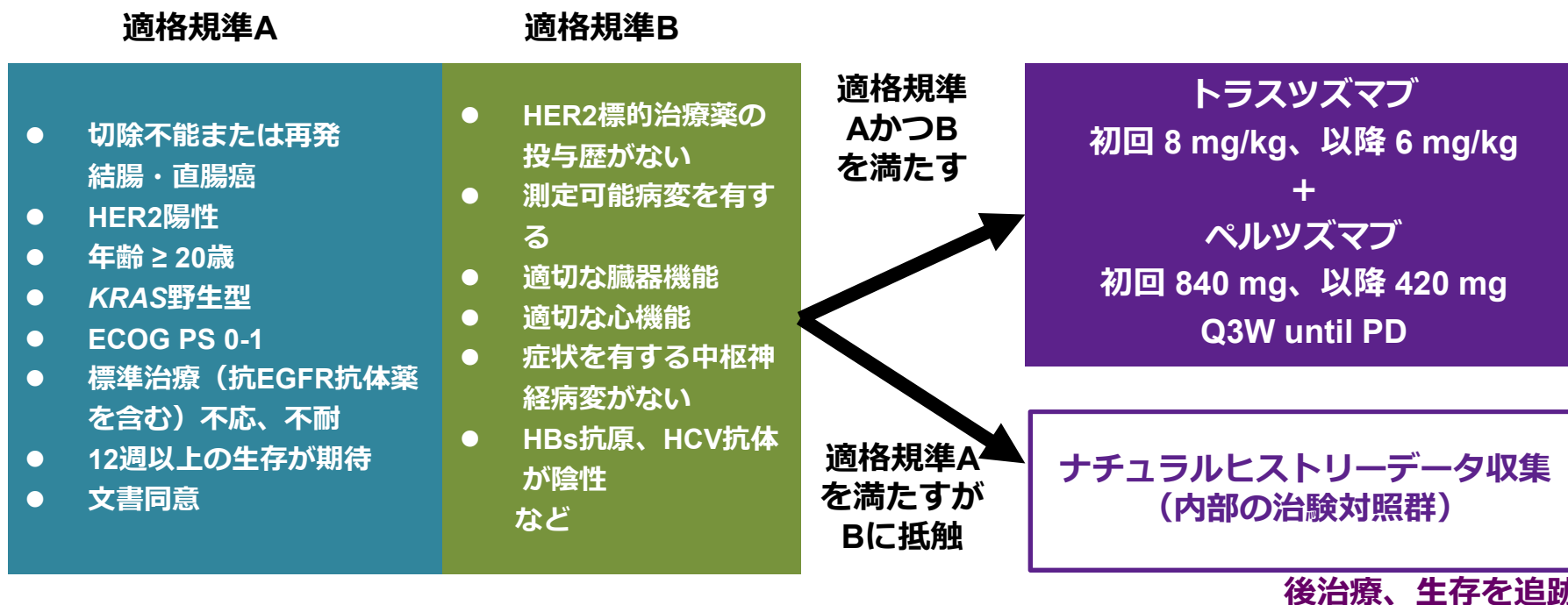
MyPathway試験

奏効率 52.0% (KRAS野生型)

トラスツズマブを含む併用療法が有効な可能性

HER2増幅大腸癌に対する医師主導治験

TRIUMPH試験



治験デザイン：非盲検、単アーム、多施設共同第II相臨床試験

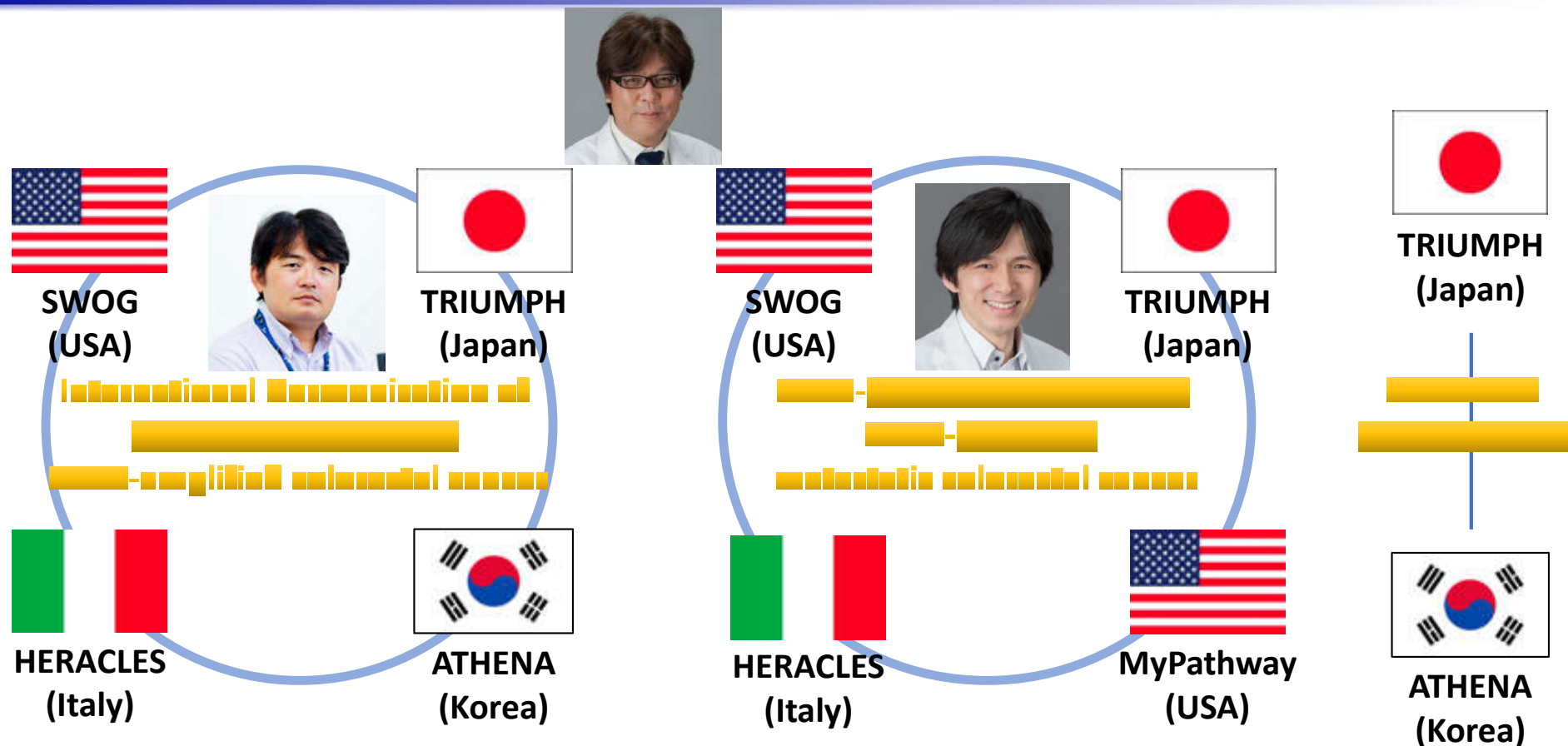
主要評価項目：治験責任医師または分担医師の判定による客観的奏効割合

副次評価項目：無増悪生存期間、奏効期間、治療成功期間、病勢制御割合、全生存期間、中央判定による客観的奏効割合、有害事象発生割合、前化学療法におけるEGFR抗体薬の有効性

サンプルサイズ：18例（症例集積が良好な場合は25例）

登録予定期間：2017年7月—2019年7月 全治験期間：最終症例登録日より2年6ヶ月

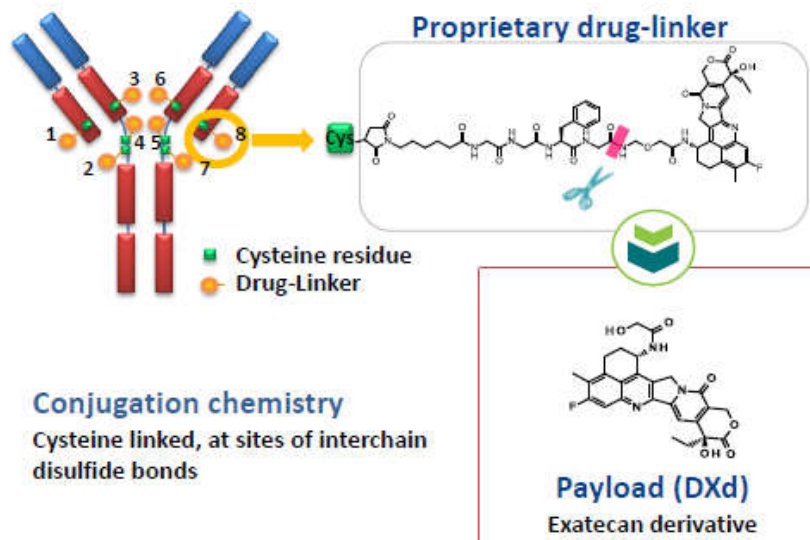
HER2陽性大腸癌：国際共同研究



- 診断基準の作成
- メタアナリシス
- 自然歴の統合

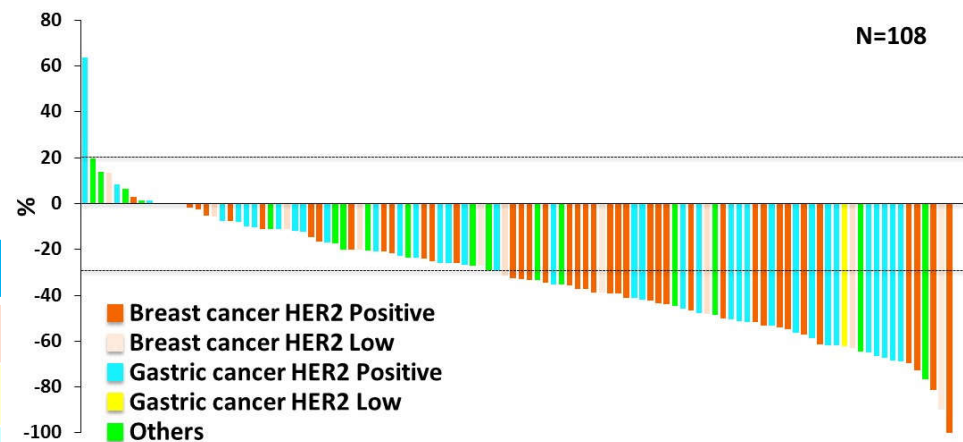
DS-8201a

HER2を標的とした抗体薬物複合体



	DS-8201a	T-DM1
Antibody	Anti-HER2 Ab	Trastuzumab
MOA	Topoisomerase I Bystander effect	Tubulin
Drug-to-antibody ratio	7-8	3.5**

	ORR n (%)
Total	39/97 (40.2)
Breast Cancer	19/45 (42.2)
Gastric Cancer	16/36 (44.4)

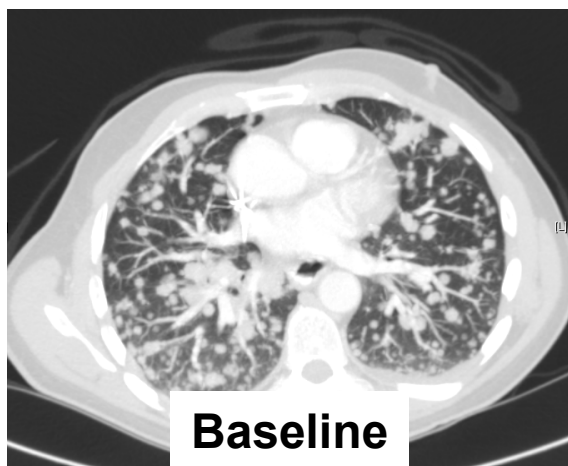
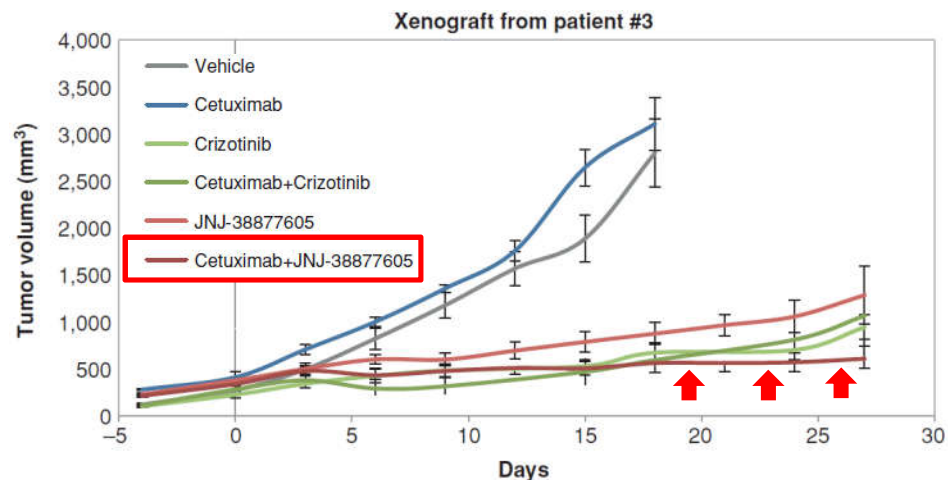
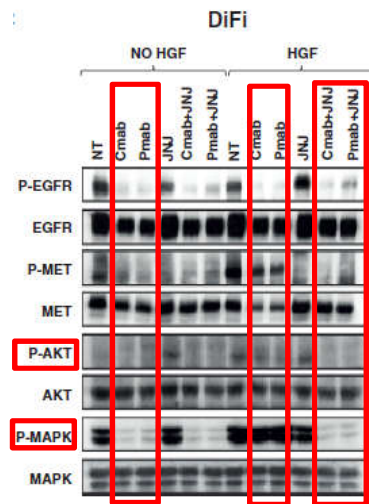
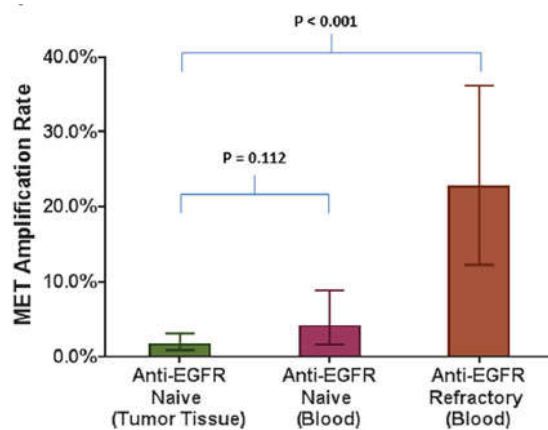


Analysis set: Efficacy evaluable patients with at least one scan
Data cutoff on 11-May-2017

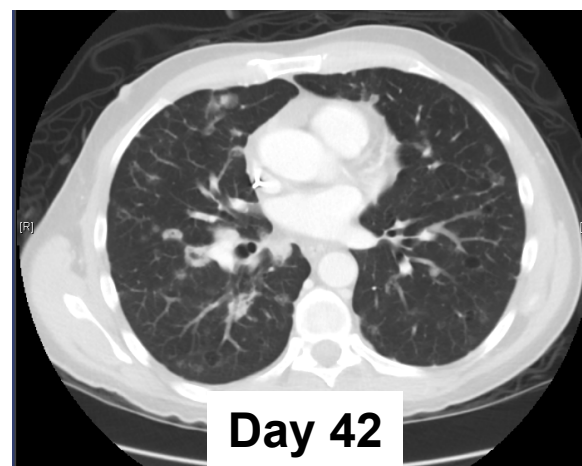
Doi T, et al. #108 ASCO 2017

DS-8201はHER2陽性大腸癌の治療選択肢となる可能性

抗EGFR抗体薬の耐性機序：MET増幅



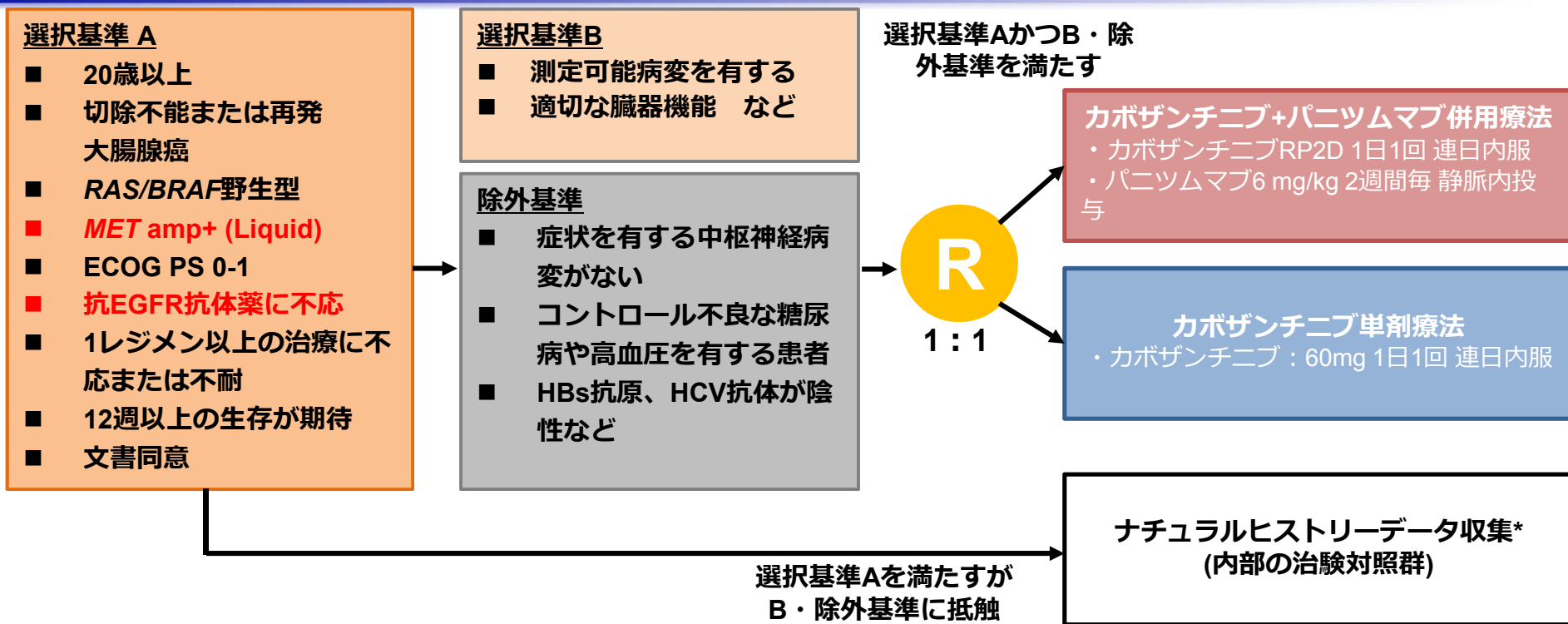
MET阻害薬+
抗EGFR抗体薬



MET阻害薬+抗EGFR抗体薬が有効な可能性

MET増幅大腸癌に対する医師主導治験

METBEIGE試験

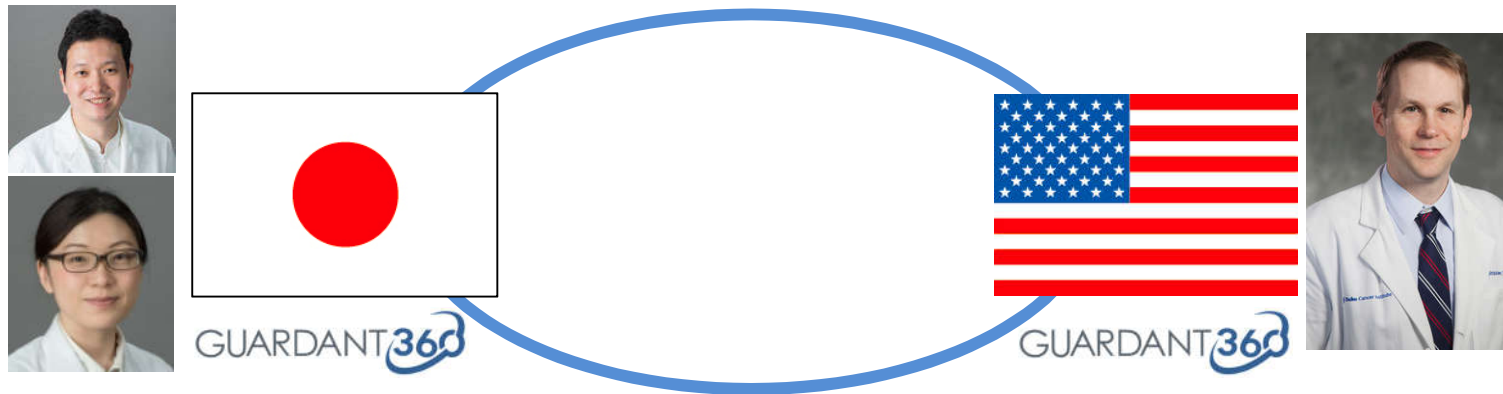


*CTを8週毎、抗がん治療に関する情報、生存の追跡を、3ヵ月毎を目処に行う

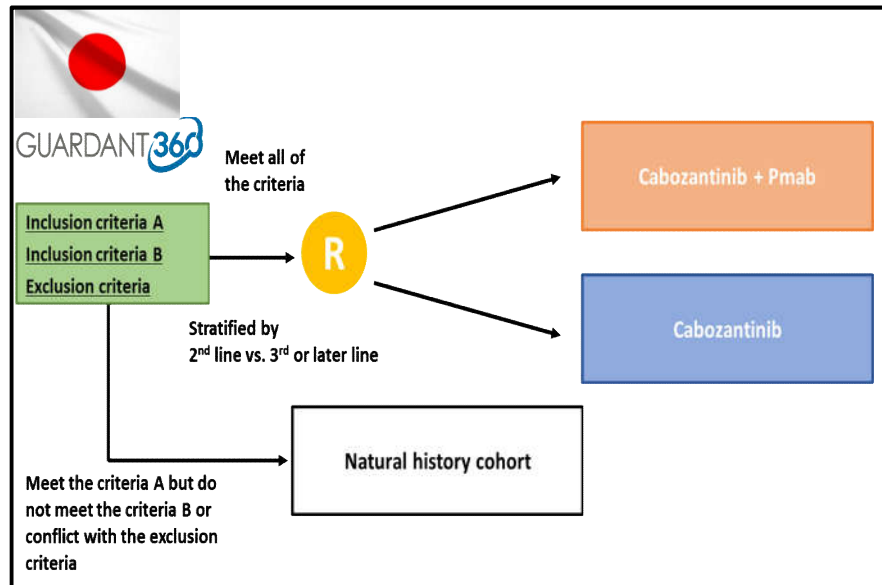
- 治験実施施設：国立がん研究センター東病院、北海道大学病院、がん研究会有明病院、愛知県がんセンター中央病院、関西労災病院、大阪医療センター、九州がんセンター
- 主解析パート(3次治療以降の患者)
 - ・ 各治療群14例
 - ・ 14例のうち少なくとも3例以上のCR or PRでpositive
- 2次治療パート
 - ・ 2次治療パートは最大14例(各治療群最大7例)とし、14例に満たない場合でも登録中止とする可能性がある。

MET增幅大腸癌：國際共同研究

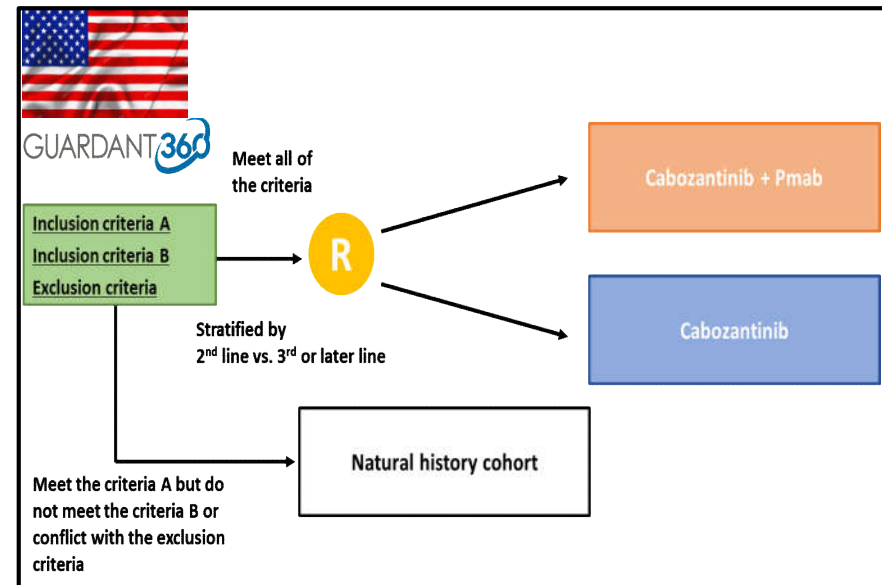
Definition of MET amplification using liquid biopsy



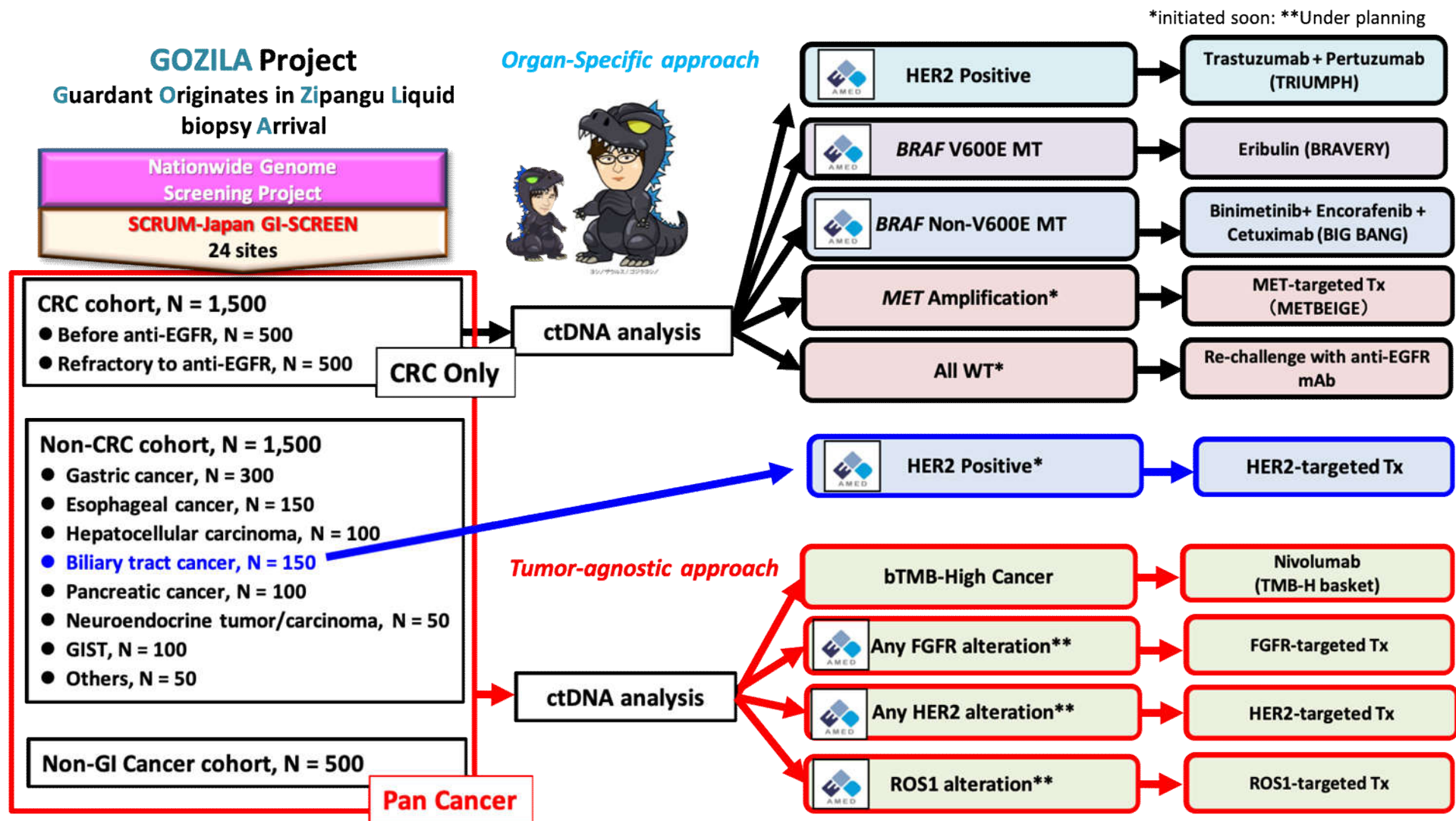
GOZILA



COLOMATE



Umbrella & Basket Clinical Trials (IIT Only) based on NGS-Based Liquid Screening



Global Collaboration for ctDNA Analysis

COLOMATE

COlorectal and Liquid biOpsy Molecularly Assigned ThErapy

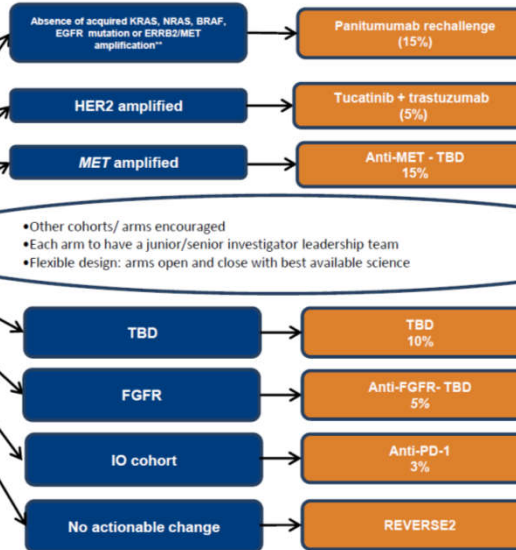
Screening

Treatment

Note: this is a preliminary list of targets
 > Targets to change based on available science and drug development opportunities

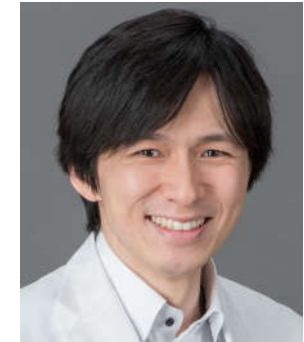
Metastatic CRC
 Prior fluoropyrimidine,
 oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF and anti-EGFR if RAS WT

ctDNA/ tissue screening* (n~ 1000)



• Other cohorts/ arms encouraged
 • Each arm to have a junior/senior investigator leadership team
 • Flexible design: arms open and close with best available science

Endpoints dependent on mechanism of action of investigational agent (RR vs PFS/OS)



Yoshiaki Nakamura



Opportunities for collaboration

- Pooling and comparing cfDNA profiling results
- Pooling efficacy results (of similar trials)
- Develop novel concepts utilizing blood-based biomarkers
- International multi-site trials for extremely rare targets (FGFR, RET, NTRK1/2/3)
- Pool data for establishing cutoffs (copy number corrected, etc)

Next steps

- Follow up at GI ASCO, potentially ESMO – update progress on treatment arms, collaborative data sharing
- Proposal: COLOMATE-GOZILA investigator summit at Mayo CME conference (San Diego, CA) in March 2019
 - Will include pharma collaborators

本日のまとめ

■ 胃癌

- IHCをベースに開発が進んでいる
- HER2に対するDS-8201aが有望

■ 大腸癌

- 遺伝子異常をベースに開発が進んでいる
- BRAF V600E変異に対する分子標的3剤併用療法が有望
- 希少フラクションに対する治療開発が医師主導で進められている

■ 食道癌

- 個別化医療という意味では未開の地
-

国立がん研究センター東病院 消化管内科

- スタッフ（6名）
吉野・小島・設楽・谷口・久保木・川添
- シニアレジデント（3名）
小谷・中村・八木澤
- レジデント（7名）
三島・佐々木・石井・江頭・久保田・中島・城後



興味のある方は気軽にご連絡下さい！

Email: dkotani@east.ncc.go.jp