

報道関係各位

胃がんに対する二次治療としてのトラスツズマブ デルクステカンが 生存期間を有意に延長

2025 年 6 月 2 日

国立研究開発法人国立がん研究センター

発表のポイント

- 本研究では、HER2 陽性の切除不能または転移性胃・食道接合部腺がんに対し、トラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)が、これまでの二次治療の標準治療であるラムシルマブ+パクリタキセルと比較して生存期間を有意に延長させることを確認しました。
- 全生存期間の中央値は T-DXd 群で 14.7 カ月、ラムシルマブ+パクリタキセル群で 11.4 カ月であり、死亡リスクが 30%減少したことを確認しました。
- 無増悪生存期間の中央値は T-DXd 群で 6.7 カ月、ラムシルマブ+パクリタキセル群で 5.6 カ月であり、増悪もしくは死亡までのリスクは 25%軽減されました。
- 腫瘍縮小を示す奏効割合も T-DXd で有意に上回っていました。
- T-DXd 群で間質性肺疾患の頻度が高かったものの、大部分は管理可能であり、新たな安全性上の懸念は確認されませんでした。
- 本研究は、HER2 陽性胃がんに対する T-DXd の二次治療における有効性・安全性を比較試験で示した意義が評価され、2025 年 5 月 31 の米国臨床腫瘍学会(ASCO, American Society of Clinical Oncology)における学会発表と同時に科学雑誌「*The New England Journal of Medicine*」に掲載されました。

概要

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:間野 博行、東京都中央区)東病院(病院長:土井 俊彦、千葉県柏市)設楽 紘平消化管内科長らの研究グループは、HER2 陽性(IHC3+もしくは IHC2+かつ ISH 陽性)^{注1}の切除不能または転移性胃・食道接合部腺がん(以下胃がん)に対する抗 HER2 抗体薬物複合体「トラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)^{注2}」の有効性と安全性を検証するため、グローバル規模で実施された第 III 相無作為化比較試験「DESTINY-Gastric04 試験」を実施しました。

本試験では、トラスツズマブを含む前治療後に再生検^{注3}を行い、HER2 陽性が再確認された患者を対象に、T-DXd 単剤とこれまでの標準的な二次治療である血管新生^{注4}阻害剤ラムシルマブ+パクリタキセルを直接比較しました。その結果、T-DXd は主要評価項目である全生存期間を有意に延長し、副次評価項目である無増悪生存期間や奏効割合も有意に改善しました。安全性については、間質性肺疾患など既知の有害事象は認められたものの、大部分は低グレード^{注5}で管理可能であり、新たな安全性上の懸念は確認されませんでした。

本研究は、HER2 陽性胃がんに対する T-DXd の二次治療における有効性・安全性をグローバル規模で初めて示した意義が評価され、科学雑誌「*The New England Journal of Medicine*」(英国時間

2025 年 5 月 31 日)に掲載されました。

背景

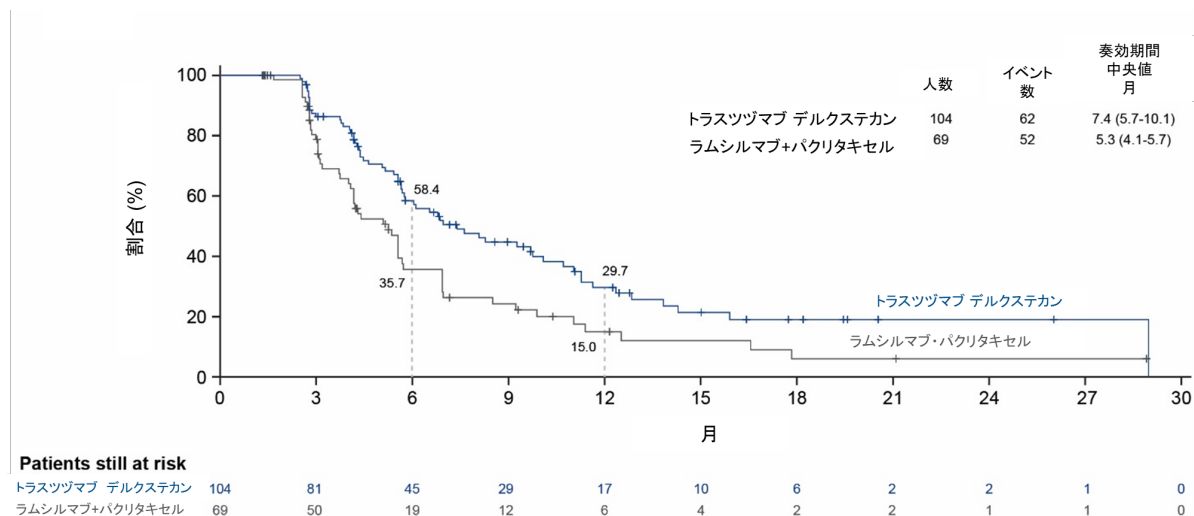
胃がんは世界的に依然として予後不良な疾患であり、HER2 陽性の胃がんは全体の 5-17%程度を占めます。一次治療では化学療法に抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを加えた療法が標準とされています。T-DXd は、トポイソメラーゼⅠ阻害薬を搭載した抗 HER2 抗体薬物複合体であり、第Ⅱ相 DESTINY-Gastric01 試験^{注6}や DESTINY-Gastric02 試験等により、HER2 陽性胃がんの後治療としての有効性が示されてきました。特に DESTINY-Gastric01 試験は、日本と韓国で実施された非盲検無作為化第Ⅱ相試験であり、主要コホートでは、HER2 陽性切除不能進行・再発胃がん患者さんを対象に、T-DXd と化学療法が比較されました。日本と韓国から 187 例が登録され、主要評価項目である奏効割合と副次的評価項目である全生存期間の有意な改善を認めました (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004413>)。また欧米で行われた DESTINY-Gastric02 試験は、トラスツズマブを含む化学療法後に進行し再生検により HER2 陽性であることを確認された胃がん患者さんが対象となった単群第Ⅱ相試験であり、二次治療である T-DXd の有効性が示唆されました。今回の DESTINY-Gastric04 試験は、トラスツズマブ治療歴があり、再検査で HER2 陽性が確認された切除不能または転移性胃がん患者さんを対象に、T-DXd とラムシルマブ＋パクリタキセルを直接比較した国際共同第Ⅲ相試験です。

研究成果(方法・結果)

DESTINY-Gastric04 試験では、2021 年 5 月から 2024 年 10 月までの期間にグローバル 152 施設より 1088 例がトラスツズマブを含む前治療後に HER2 検査が行われ、最終的に HER2 陽性かつ適格基準を満たす計 494 例の患者さんが T-DXd 群(246 例)とラムシルマブ＋パクリタキセル群(248 例)に 1:1 で無作為に割り付けられました。主要評価項目は全生存期間であり、副次評価項目として無増悪生存期間、奏効割合、奏効期間、安全性などが検討されました。

主要評価項目である全生存期間(図 1)において、T-DXd 群の中央値は 14.7 ヶ月(95%信頼区間: 12.1-16.6 ヶ月)であり、ラムシルマブ＋パクリタキセル群の 11.4 ヶ月(95%信頼区間:9.9-15.5 ヶ月)と比較して有意に延長していました。死亡リスクのハザード比は 0.70(95%信頼区間:0.55-0.90, $P=0.0044$)であり、事前に定められた O'Brien-Fleming 境界($P=0.022$)を越えて統計学的有意性が確認されました。死亡リスクが 30%減少したことを確認しました。

図 3. 奏効例における奏効持続期間の生存曲線



サブグループ解析では、大半のグループにおいて T-DXd の良好な生存延長効果が示唆されました。アジアにおいてはラムシルマブ+パクリタキセル群の後治療として 41.7%の患者さんに T-DXd が使用されましたが、死亡のハザード比は 0.82 と T-DXd 群に良好な傾向でした。

有害事象については、T-DXd 群での治療関連有害事象(全グレード)は 93.0%、グレード 3 以上は 50.0%でした。ラムシルマブ+パクリタキセル群ではそれぞれ 91.4%, 54.1%であり、両群に大きな差を認めませんでした。T-DXd 群で多くみられたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少(28.7%)、貧血(13.9%)でした。ラムシルマブ+パクリタキセル群では好中球減少(35.6%)、貧血(13.7%)、白血球減少(12.4%)が主でした。治療中止に繋がった治療関連有害事象は T-DXd 群で 11.5%, ラムシルマブ+パクリタキセル群で 13.3%と確認されました。T-DXd 群では間質性肺疾患が 13.9%と認められましたが 1 例のグレード 3 を除き、他はグレード 1-2 であり、致死的な症例は報告されませんでした。ラムシルマブ+パクリタキセル群では間質性肺疾患は 1.3%と頻度は少なかったものの、3 例がグレード 3 以上であり、うち 1 例がグレード 5(死亡)でした。

患者さんから報告された健康状態／生活の質の全般的なスコアの経時的変化については、両群でほぼ同様の傾向がみられ、T-DXd がラムシルマブ+パクリタキセルと比較して全般的な健康状態や生活の質を損ねないことが示唆されました。

展望

本研究の結果により、T-DXd は HER2 陽性胃・食道接合部腺がんにおける二次治療として新たな標準治療となる可能性が示され、さらに多くの患者さんに T-DXd が全世界で使用可能となることが期待されます。今後は一次治療への応用やバイオマーカー^{注 7}を活用した個別化医療の推進、さらには治療抵抗性克服を目指した新規治療戦略の開発が期待されます。

論文情報

雑誌名: *The New England Journal of Medicine*

タイトル: 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, MWasat Mansoor, Bo Liu, Lorenzo Fornaro, Min-Hee Ryu, Jeeyun Lee, Cátia Faustino, Jean-Philippe Metges, Josep Tabernero, Fábio Franke, Yelena Y. Janjigian, Fabricio Souza, Lori Jukofsky, Yumin Zhao, Takahiro Kamio, Aziz Zaanani, Filippo Pietrantonio

DOI: 10.1056/NEJMoa2503119

掲載日: 2025 年 5 月 31 日

URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2503119>

研究費

研究費名(支援先): 第一三共株式会社、アストラゼネカ株式会社

研究課題名: トラスツズマブを含むレジメンの治療中又は治療後に増悪が認められた HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象としたトラスツズマブデルクステカンの多施設共同 2 群無作為化非盲検第 III 相試験 (DESTINY-Gastric04)

研究代表者名: 第一三共株式会社、国立がん研究センター東病院 設楽 紘平

用語解説

注 1 HER2 陽性胃がん

HER2 発現を認める胃がんのこと。免疫染色で蛋白発現を分類し強陽性(3+)の場合か、中等度陽性(2+)かつ遺伝子増幅(ISH 法による)を認める場合のこと。

注 2 トラスツズマブ デルクステカン(T-DXd)

ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブとトポイソメラーゼⅠ阻害剤であるデルクステカンとを共有結合させた抗体薬物複合体の一種。

注 3 生検

がん組織の一部を採取し、病理検査・HER2 検査などを実施すること。胃がんの場合には、内視鏡下で胃がんから生検を採取する・転移巣から針生検を行うなどの方法がある。

注 4 血管新生因子

がん細胞や正常組織における血管の新生・増殖を促進する因子のこと。

注 5 グレード

副作用は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) の規準に従って判断される。これは、がん治療や薬剤使用による有害事象の重症度を評価するための国際的に用いられる基準である。グレード 1 から 5 までの 5 段階で分類され、グレードが高いほど重症度が高いことを示す。

注 6 DESTINY-Gastric01 試験

日本と韓国で実施された非盲検無作為化第 II 相試験。主要コホートでは HER2 陽性(IHC3+もしくは I

HC2+かつ ISH 陽性)切除不能進行・再発胃がん、または胃食道接合部腺がん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、奏効割合と生存期間の改善を認めた。

(<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004413>)

注 7 バイオマーカー

ある疾患の有無や、病状の変化・進行・治療効果などで指標となる項目(血圧、心拍数、心電図、認知機能テストなど)及び生体内の物質(タンパク質、代謝物や遺伝子など)を指す。

お問い合わせ先

- 研究に関するお問い合わせ

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院

消化管内科 設楽 紘平

電話番号:04-7133-1111(代表)

E メール:kshitara@east.ncc.go.jp

- 広報窓口

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室(柏キャンパス)

電話番号:04-7133-1111(代表)

E メール:ncc-admin@ncc.go.jp