

ERBB2(HER2) 遺伝子増幅を有する転移性大腸がんに対するペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法の血中循環腫瘍DNA(ctDNA)を指標とした治療:第II相試験

Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial

Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021;27(11):1899-1903.

著者にガーダントヘルス社の社員が含まれている。

著者の中にガーダントヘルス社から支援、報酬、助成金を受け取っている研究者が含まれる。

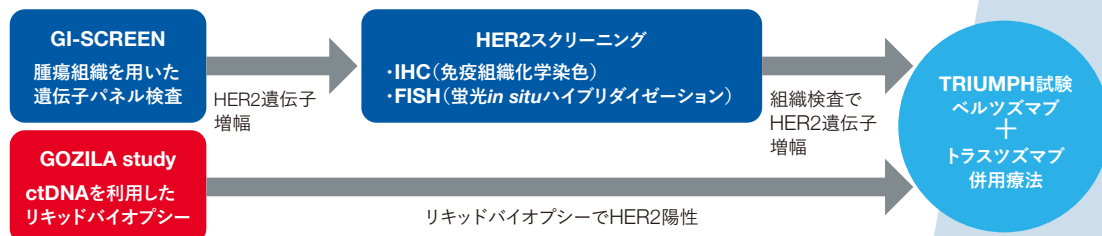
本試験は、リキッドバイオプシーが、組織検査と同様に抗HER2抗体併用療法でベネフィットが得られるHER2遺伝子増幅陽性の転移性大腸がん患者の選択に有用であることを示した最初の前向き試験です。

試験デザイン

リキッドバイオプシーのHER2陽性例は、Guardant360®によりHER2遺伝子増幅が検出された患者を対象としています。

【目的】 HER2陽性の転移性大腸がんに対するペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する。

【デザイン】 多施設共同、非盲検、単群国内第II相試験



【対象】 前治療に抵抗性を示す、または不耐容で組織検査またはリキッドバイオプシーによりHER2陽性と診断された転移性大腸がん患者30例

【方法】 ペルツズマブ420mg(初回のみ840mg)とトラスツズマブ6mg/kg(初回のみ8mg/kg)を3週間に1回、病勢進行、死亡または忍容できない毒性が認められるまで投与した。GI-SCREENでは、腫瘍組織を採取し、遺伝子パネル検査(LDT)を用いて、143もしくは161遺伝子異常の有無を評価した。組織検査によるHER2スクリーニングは、IHCとFISHでHER2遺伝子増幅の有無を確認した。GOZILA studyのctDNA解析は、Guardant360を用いて、74遺伝子の異常の有無とマイクロサテライト不安定性の有無を評価した。

【評価項目】 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RECIST ver. 1.1に基づく確定された客観的奏効割合(ORR)

副次評価項目: 無増悪生存期間(PFS)、全生存期間、有害事象など

【解析計画】 有効性の評価基準の閾値を25例中5例で部分奏効(PR)以上が得られることとした。PFS中央値はKaplan-Meier法で推定し、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)を算出した。ORRの検討では、SCRUM-Japanレジストリに登録されたHER2陽性の転移性大腸がん患者で、既存の治療薬を投与した患者を対照群に設定した。

*Guardant360® CDxの保険適用: 算定要件をご参照の上、ご使用を判断してください。

高度管理医療機器

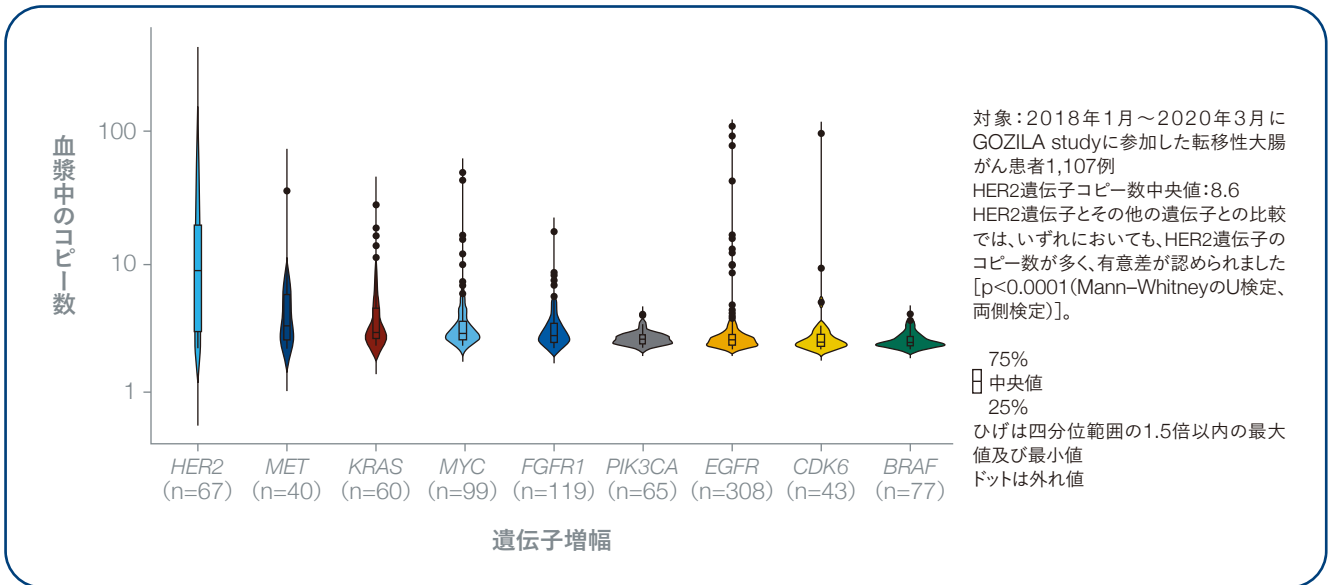
販売名: Guardant360 CDx がん遺伝子パネル
 一般的名称: 遺伝子変異解析プログラム(がんゲノムプロファイリング検査用)
 体細胞遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)
 承認番号: 30300BZX00345000

GUARDANT360[®] CDx
 がん遺伝子パネル

リキッドバイオプシーで検出された主な遺伝子増幅

転移性大腸がんでは、HER2遺伝子のコピー数が最も多く認められました。

HER2、MET、KRAS、MYCなどの遺伝子増幅が認められました。HER2遺伝子増幅は転移性大腸がんにおいても治療標的になり得る主要なドライバー遺伝子異常であると考えられました。

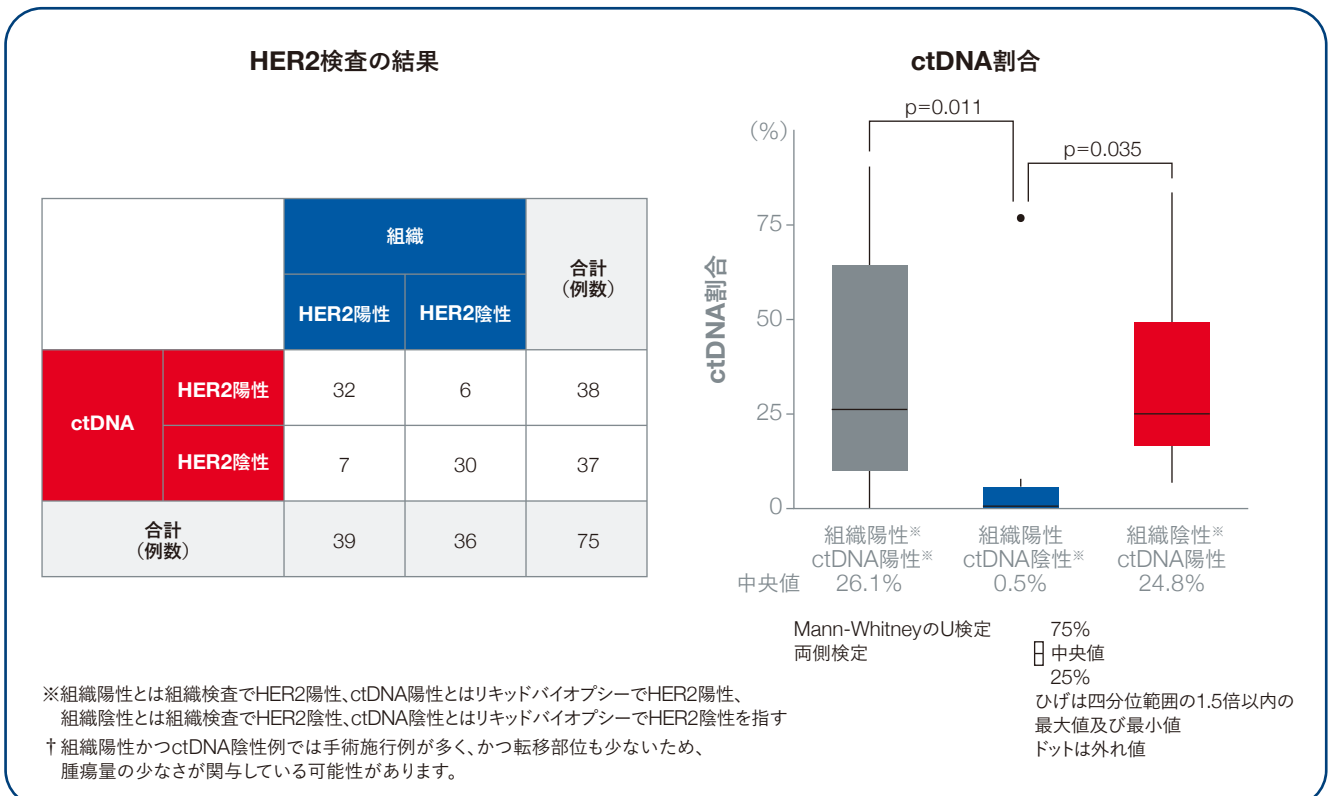


Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021;27(11):1899-1903.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

組織検査とリキッドバイオプシーにおけるHER2検査結果

両検査を実施した75例では、陽性一致率が82%、陰性一致率が83%でした。

組織のみHER2陽性が7例、ctDNAのみHER2陽性が6例が含まれていました。組織陽性*かつctDNA陰性例†では、他の例と比べてctDNA割合が有意に低値でした。

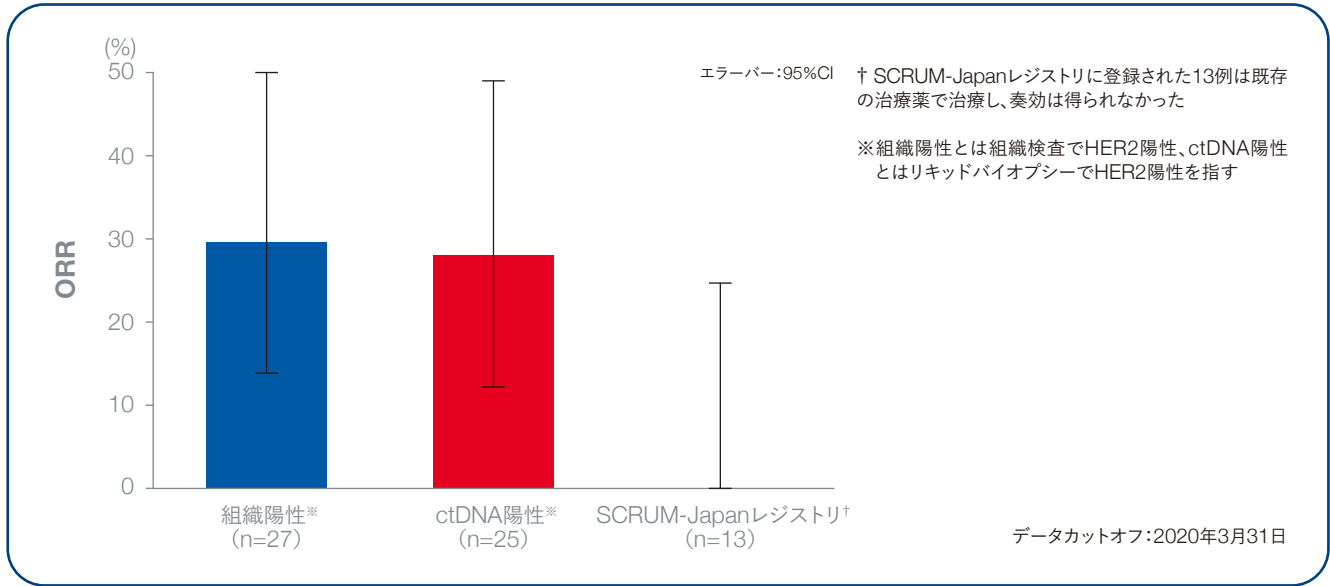


Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021;27(11):1899-1903.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

客観的奏効割合 (ORR、主要評価項目)

ORRは、組織陽性※例30%(8/27例)、ctDNA陽性※例28%(7/25例)でした。

ctDNA陽性例の28%(7/25例)は、事前に規定した有効性の閾値(25例中5例でPR以上が得られること)を上回る結果でした。

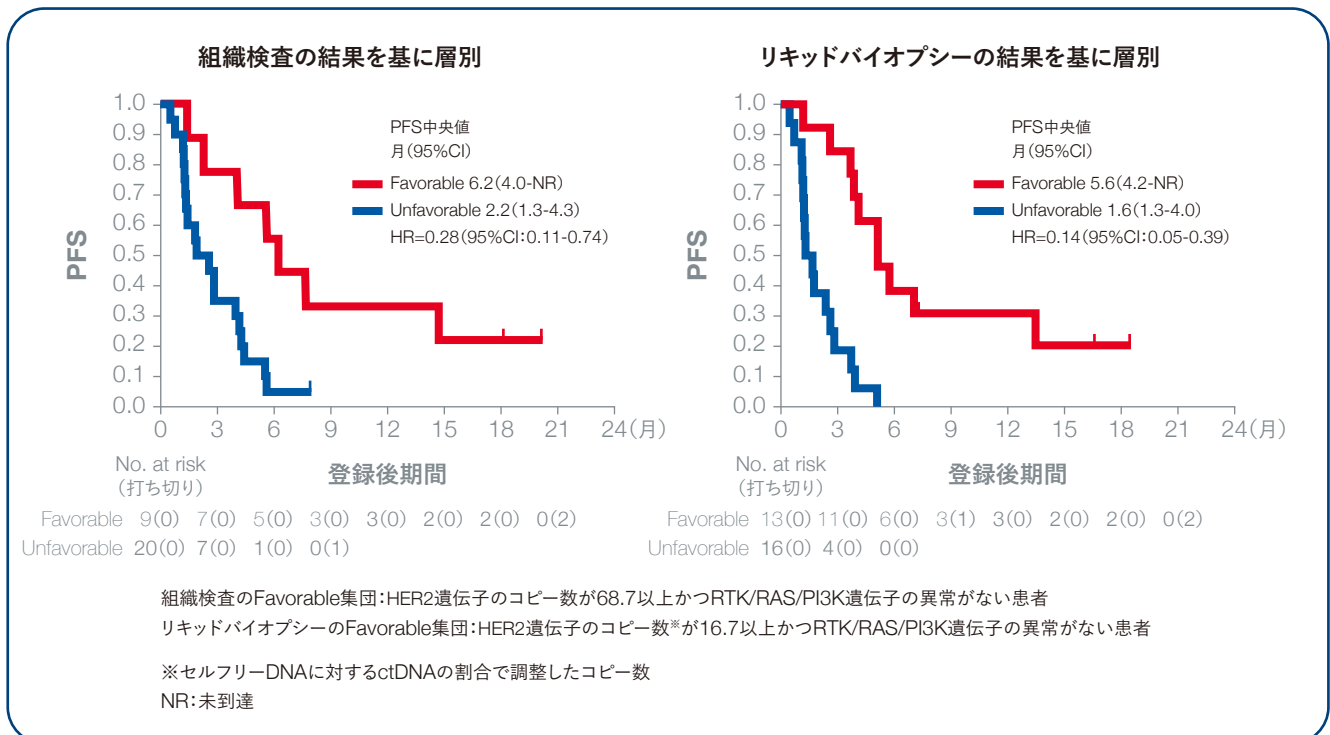


Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021;27(11):1899-1903.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

HER2遺伝子コピー数を含むバイオマーカーで層別した無増悪生存期間 (PFS、探索的事後評価)

組織検査、リキッドバイオプシーともPFS中央値は、Favorable集団で良好でした。

リキッドバイオプシーでは、HER2遺伝子コピー数が16.7以上、かつRTK/RAS/PI3K遺伝子の異常がないFavorable集団のPFS中央値は5.6ヵ月であり、Unfavorable集団では1.6ヵ月でした。

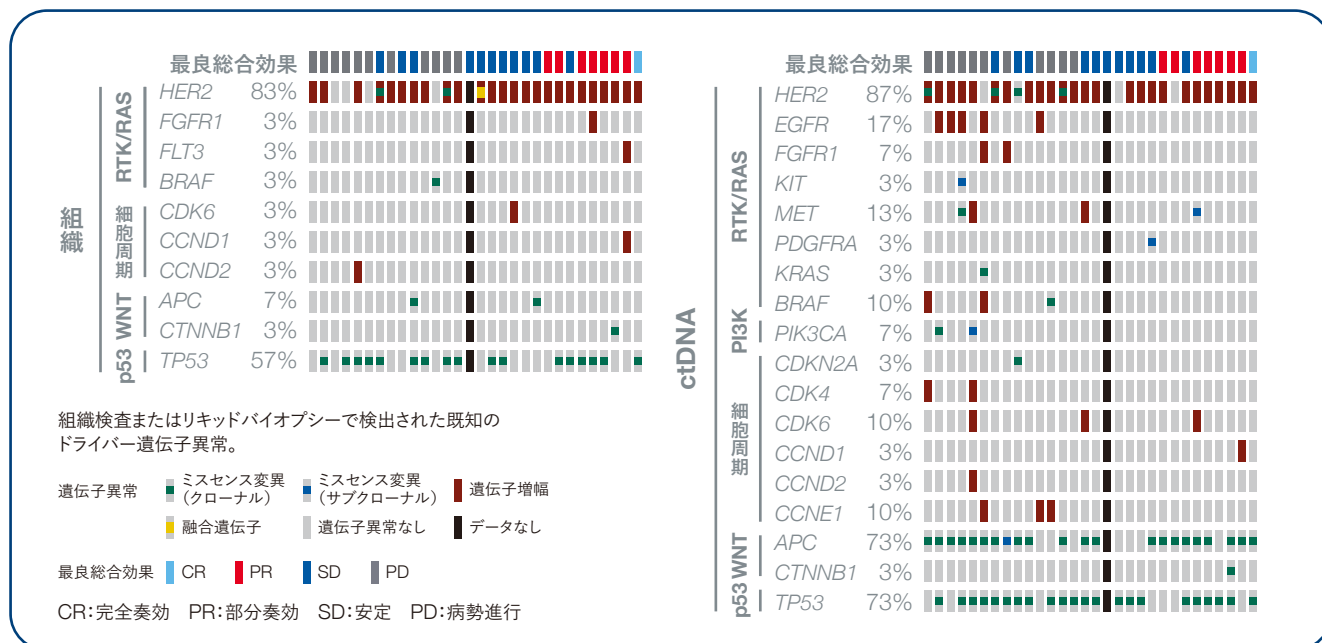


Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021;27(11):1899-1903.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

組織検査とリキッドバイオプシーで検出された遺伝子異常と抗腫瘍効果の関係(探索的事後評価)

リキッドバイオプシーでは、奏効が得られなかった患者の多くで、抗HER2抗体に対する初期耐性機序のRTK/RAS、PI3K関連遺伝子の異常が認められました。

RTK/RAS、PI3K関連遺伝子の異常の検出頻度は、組織検査が19%(4/21例)に対して、リキッドバイオプシーでは67%(14/21例)でした(p=0.004)。



Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021;27(11):1899-1903.より改変 (筆頭著者に確認し、凡例の誤りを修正)
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

まとめと考察

- 本試験は、リキッドバイオプシーが、組織検査と同様に抗HER2抗体併用療法で対象となるHER2陽性の転移性大腸がん患者の選択に有用であることを示した最初の前向き試験である。
- 主要評価項目のORRは、組織にてHER2遺伝子増幅陽性群*で30%、ctDNAにてHER2遺伝子増幅陽性群*で28%であり、いずれの検査を用いた場合でもペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法の有効性が示された。
- 探索的事後評価では、リキッドバイオプシーでHER2遺伝子コピー数とその他の遺伝子異常を評価することで、組織検査と同様に抗HER2抗体併用療法でベネフィットの得られる集団が層別可能であることが示された。
- HER2検査について、一部の患者で組織検査とリキッドバイオプシーの結果に不一致が認められた。その理由として、組織陰性*かつctDNA陽性*例においては、全例が抗EGFR抗体投与前に腫瘍組織を採取し、投与後に全血検体を採取されており、HER2遺伝子増幅が抗EGFR抗体に耐性を獲得した患者で検出された報告があることから^{1,2)}、試験デザインによるものと考えられた。一方、組織陽性*かつctDNA陰性*例においては、ctDNA滲出が少なかったことから、少ない腫瘍量に起因する真の不一致であると考えられた。

*組織陽性とは組織検査でHER2陽性、ctDNA陽性とはリキッドバイオプシーでHER2陽性、組織陰性とは組織検査でHER2陰性、ctDNA陰性とはリキッドバイオプシーでHER2陰性を指す
 1) Bertotti A, et al. Cancer Discov. 2011;1(6):508-523. 2) Takegawa N, et al. Oncotarget. 2016;7(3):3453-3460.

薬剤の安全性(治療関連有害事象)については原著をご参照ください。

*Guardant360® CDxの保険適用:算定要件をご参照の上、ご使用を判断してください。

ガードントヘルスジャパン株式会社 〒105-7590 東京都港区海岸1-7-1 東京ポートシティ竹芝オフィスタワー10F

ウェブサイト: <https://www.guardanthealthjapan.com>

クライアントサービス: 0120-545-041

お問い合わせ: japan.clientservices-amea@guardanthealth.com

