

【速報】

HERALD/EPOC1806 試験・DESTINY-PanTumor02 試験の概要ならびに進行食道癌治療における トラスツズマブ デルクステカンに関する日本食道学会ガイドライン委員会のコメント

2026年4月16日

【HERALD/EPOC1806 試験】

文献：Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Solid Tumors With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Amplification Identified by Plasma Cell-Free DNA Testing: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Basket Trial.

著者：Yagisawa M, Taniguchi H, Satoh T, Kadowaki S, Sunakawa Y, Nishina T, Komatsu Y, Esaki T, Sakai D, Doi A, Kajiwara T, Ono H, Asano M, Hirano N, Odegaard J, Fujii S, Nomura S, Bando H, Sato A, Yoshino T, Nakamura Y.

掲載雑誌：J Clin Oncol. 2024 Nov 10;42(32):3817-3825.

研究資金：第一三共株式会社

【DESTINY-PanTumor02 試験】

文献：Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial

著者：Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, Jung KH, Lugowska I, Manso L, Manzano A, Melichar B, Siena S, Stroyakovskiy D, Fielding A, Ma Y, Puvvada S, Shire N, Lee JY.

掲載雑誌：J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):47-58.

研究資金：第一三共株式会社、アストラゼネカ株式会社

HERALD/EPOC1806 試験のデザインと内容

本試験は、本邦の7施設で実施された多施設共同、非盲検、単群第II相試験である。本試験の対象は、20歳以上の進行または転移性固形がん患者のうち、血漿 cell-free DNA (cfDNA) の *HER2* 遺伝子増幅が確認された患者であった。*HER2* 遺伝子増幅は、Guardant Health 社（米国カリフォルニア州レッドウッドシティ）の74遺伝子を対象とした循環腫瘍 DNA パネル Guardant360 を用いた血漿次世代シーケンス解析により、スクリーニング試験である GOZILA 試験において判定された。

ECOG PS 0-1 で、RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有する患者が適格とされた。また、*HER2* を標的とした治療を含む過去の治療歴は許容されたが、トラスツズマブ デルクステカンまたはエキサテカン誘導体を含む他の抗体薬物複合体による治療歴のある患者は除外された。

登録患者には、トラスツズマブ デルクステカン（5.4 mg/kg、3週毎）が投与された。腫瘍評価は治療開始後6週毎（48週以降は9週毎）に実施された。主要評価項目は奏効割合、副次評価項目は無増悪生

存期間、全生存期間、奏効期間、有害事象発生割合などであった。

本論文における結果の要約

2019年12月から2022年1月までに4,734例がcfDNAスクリーニングを受け、そのうちHER2遺伝子増幅を認めた252例から最終的に16種類の固形がん、62例が登録された。前治療数中央値は3レジメンであった。主要評価項目である奏効割合は56.5% (95%信頼区間 43.3–69.0%) であり、事前に設定された閾値5%を統計学的に有意に上回った。食道がんは360例がスクリーニングされ、HER2遺伝子増幅は17例 (4.7%) にみられた。本試験にはそのうち12例 (扁平上皮癌10例・腺癌1例・その他の組織型1例) が登録され、全体の19%を占めた。食道がんにおける奏効割合は50.0%であった。

無増悪生存期間中央値は7.0か月 (95%信頼区間 4.9–9.7か月)、全生存期間中央値は14.6か月 (95%信頼区間 10.8–22.3か月)、奏効期間中央値は8.8か月 (95%信頼区間 5.8–11.2か月) であった。

治療関連有害事象は95%に認められ、主な事象は、悪心 (58%)、食欲低下 (53%)、倦怠感 (40%)、貧血 (39%) であった。Grade3以上の治療関連有害事象は52%に認められ、主に貧血 (21%) および好中球数減少 (19%) であった。間質性肺疾患 (ILD) は26%に認められたが、多くはGrade1–2であった。治療関連死亡は1例に認められ、好中球数減少を伴わない敗血症および播種性血管内凝固が原因であった。治療関連有害事象による投与中断・減量・中止はそれぞれ24例 (39%)、20例 (32%)、13例 (21%) に認められた。治療中止の主な原因はILDであり、11例 (18%) を占めた。

まとめ

cfDNA解析によりHER2遺伝子増幅が同定された、食道がんを含む進行固形がんに対するトラスツズマブ デルクステカン療法は、事前に設定した全奏効割合を統計学的有意に上回る効果を示した。安全性については悪心や倦怠感、骨髄抑制のほか、ILDに注意が必要である。

DESTINY-PanTumor02 試験のデザインと内容

本試験は、15か国120施設以上で実施された多施設共同、非盲検、第II相試験である。本試験の対象は、18歳以上の局所進行または転移性のHER2高発現固形がん患者で、少なくとも1レジメン以上の全身治療歴を有するか、他に有効な治療選択肢がない患者であった。

HER2タンパク質発現はIHC検査 (IHC3+または2+) により判定され、RECIST v1.1に基づく測定可能病変およびECOG PS 0–1が適格条件とされた。HER2標的治療歴は許容された。

登録患者にはトラスツズマブ デルクステカン (5.4 mg/kg、3週毎) が投与された。腫瘍評価は6週毎に実施され、主要評価項目は奏効割合、副次評価項目は無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、安全性などであった。

本論文における結果の要約

2020年10月から2022年7月までにHER2タンパク質高発現固形がん患者268例が登録され、そのうち267例が試験治療を受け解析対象となった。対象腫瘍は子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、胆道がん、膵がん、その他腫瘍であった。

主要評価項目である奏効割合は 37.1% (95%信頼区間 31.3–43.2%) であり、複数のがん種で奏効が確認された。特に IHC3+集団では 61.3%と高い奏効割合を示した。奏効期間中央値は 11.3 か月 (95%信頼区間 9.6–17.8 か月)、無増悪生存期間中央値は 6.9 か月 (95%信頼区間 5.6–8.0 か月)、全生存期間中央値は 13.4 か月 (95%信頼区間 11.9–15.5 か月) であった。IHC3+群では PFS 中央値 11.9 か月、OS 中央値 21.1 か月と、より良好な結果が示された。

治療関連有害事象は 84.6%に認められ、主な事象は悪心 (55.1%)、貧血 (27.7%)、下痢 (25.8%)、嘔吐 (24.7%)、倦怠感 (24.7%) であった。Grade3 以上は 40.8%で、主に好中球数減少および貧血 (各 10.9%) であった。ILD は 28 例 (10.5%) に認められ、多くは Grade1–2 であったが、死亡例も 3 例報告された。

食道がんは腺癌 1 例および扁平上皮癌 1 例の計 2 例であり、全体の約 0.7%を占めるのみであった。食道がんの 2 症例では本療法の奏効はみられなかった。無増悪生存期間は、腺癌の 1 例で 6.3 か月、扁平上皮癌の 1 例では 0.7 か月であった。

まとめ

HER2 タンパク質発現固形がんに対するトラスツズマブ デルクステカンは、複数のがん種において持続的な奏効および臨床的に意義のある生存期間延長を示した。特に IHC3+症例においてより高い有効性が示された。食道がんにおける奏効例はなかったが、症例数の少なさから本試験のみで有効性を評価することは難しい。安全性プロファイルは既知のものと一致しており、死亡例もみられた ILD への注意が必要である。

<ガイドライン委員会のコメント>

HERALD 試験において、cfDNA 解析により *HER2* 増幅が同定された進行固形がんに対して、トラスツズマブ デルクステカン療法は奏効割合 56.5%を示した。なお、食道がんにおける奏効割合は 50.0%であった。

【トラスツズマブ デルクステカン療法】

これまで本邦では食道がんにおいて、バイオマーカーに基づく治療は確立されていなかった。トラスツズマブ デルクステカンは *HER2* タンパクを標的とした抗体薬物複合体であり、標準的な治療が困難な *HER2* 陽性の進行・再発固形がんに対して、2026 年 3 月に本邦で承認を獲得した。

HERALD 試験では、16 がん種 62 例を対象に、奏効割合が事前に設定された閾値を統計学的有意に上回り、忍容可能な安全性が示された。また、探索的ではあるが対象の 19%を占める食道がん（扁平上皮癌 10 例・腺癌 1 例・その他 1 例）においても奏効割合が 50.0%と一定の効果を示した。

本療法を実施するにあたり、現時点ではコンパニオン診断薬*による *HER2* 遺伝子増幅を確認する必要がある。*HER2* 遺伝子増幅の診断については、cfDNA 解析により認められた場合のほか、組織検体を用いた遺伝子パネル検査において、*HER2* 遺伝子増幅が認められ、かつエキスパートパネルにて治療が推奨された場合に使用可能となる。今後、*HER2* タンパク質過剰発現（*ICH* 3+）に対するコンパニオン診断薬の承認申請が予定されている（2026 年 4 月時点）。

安全性については、HERALD 試験において治療関連有害事象は 95%に認められ、Grade3 以上の有害事象は 52%であった。主な Grade3 以上の有害事象は貧血および好中球減少であった。また間質性肺疾患（ILD）は全グレードで 26%（グレード 3 以上は 2%）に認められ、治療中止の主な原因となったことから、本薬投与時には ILD 発症に十分注意する必要がある。添付文書においても ILD は重要な注意喚起事項とされており、日本呼吸器学会“エンハーツの適正使用のお願い—間質性肺疾患に関する留意事項”も参考の上、早期診断および適切な対応が求められる。

以上より、*HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発固形がんに対するトラスツズマブ デルクステカン療法は一定の有効性と忍容性のある安全性が示されているが、適応患者の選択にあたっては他の治療選択肢も含め慎重な検討が必要である。

標準的な治療が困難な場合の推奨レジメン

HER2 遺伝子増幅を有する切除不能進行・再発食道癌に対するトラスツズマブ デルクステカン療法について、食道がんを含んだ上記試験において一定の有効性と忍容可能な安全性が示された。*HER2* 遺伝子増幅を有する切除不能進行・再発食道癌（標準的な治療が困難な場合に限る）に対し、トラスツズマブ デルクステカン療法を行うことを弱く推奨する。ただし、間質性肺疾患などの毒性には十分注意を要する。（合意率 75.0% [21/28]、エビデンスの強さ B）

*コンパニオン診断薬：コンパニオン診断薬とは、特定の医薬品を使用する前に実施が必須とされる検査であり、その結果に基づいて当該薬剤の適応となる患者を選択するための診断検査である。

参考資料

「抗悪性腫瘍剤「エンハーツ®」の日本における HER2 陽性の複数の固形がんに係る一部変更承認取得のお知らせ」

https://www.daiichisankyo.co.jp/files/news/pressrelease/pdf/202603/20260323_J2.pdf

「日本呼吸器学会：エンハーツの適正使用のお願い-間質性肺疾患に関する留意事項-」

<https://www.jrs.or.jp/information/other/20260325114400.html>