

## 治験結果の要約

### 進行性固形がん患者における DS-8201a の安全性と効果に関する治験

ありがとうございます！



この度はトラスツズマブ デルクステカン (DS-8201a または T-DXd) の治験にご協力いただき、誠にありがとうございます。皆様には、進行性固形がん患者さんのための医学研究の発展にご協力していただきました。今後の治療薬や医療のために多大なる貢献をしてくださり、改めて感謝申し上げます。

治験実施計画書番号: DS8201-A-J101

**はじめにお読みください:** この資料には本治験の結果のみが記載されています。他の治験では異なる結果が得られる場合があります。研究者や規制当局は、どの治療が有効で、どのような効果が見られるかを理解するために、複数の治験の結果を確認します。医学と医療の進歩のためには、世界で実施される多くの治験に多数の人に参加していただく必要があります。

本治験の結果を健康上の判断に使用しないようお願いいたします。現在受けている治療を変更する前に、医師にご相談ください。治験結果についてご質問がある場合も、同様に医師にご相談ください。

## この治験の主な目的は？

### 進行性固形がん

腫瘍は、臓器、筋肉、または骨から始まる体内の細胞の異常増殖です。「進行性」固形がんとは、通常、体の他の部分に転移したものを意味します。「キナーゼ」と呼ばれるタンパク質の一種は、がん細胞の分裂と増殖を助けます。このタンパク質の働きを止めることで、がん細胞の増殖を抑制できると考えられています。

固形がん患者の中には、HER2と呼ばれるタンパク質が発現している場合があります、その場合細胞の成長と分裂が非常に速くなります。DS-8201a(トラスツズマブ デルクステカンまたはT-DXd)は、HER2発現細胞に特異的に結合して、標的とするがん細胞の増殖を抑制して死滅させます。

この治験に参加されたのは以下に該当する固形がんと診断された患者さんです。

- 乳がん
- 胃がん
- 胃食道接合部(GEJ)がん: 食道(口から食物を運ぶ管)が胃につながる領域のがん
- 非小細胞肺がん(NSCLC): 肺の組織に腫瘍細胞が形成されるがん
- 大腸がん: 消化器系の末端にある結腸または直腸のがん
- その他の固形がん

現時点で、上記のがん治療には以下の選択肢があります。

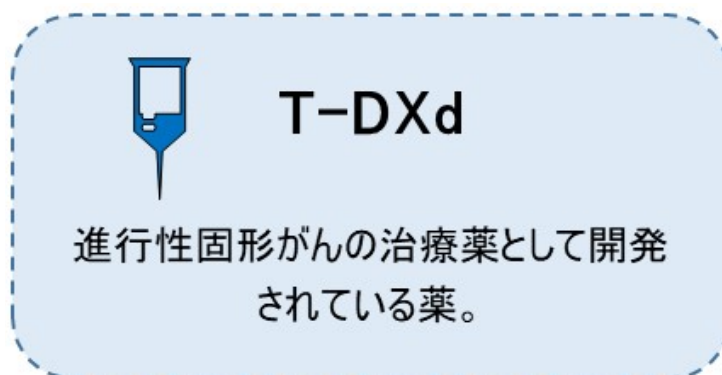
- 手術
- 放射線治療: X線をを使ってがん細胞を殺すがん治療
- 内分泌(ホルモン)療法: ホルモンを使ってがんの増殖を止める治療法。乳がんの治療で行われます。
- 化学療法: 薬を使ってがん細胞を殺したり、増殖や分裂を阻害したりする治療法

現在の治療選択肢は、必ずしもすべての患者で効果が見られるわけではなく、これらのがんの新しい治療法が必要となっています。

この治験で、研究者らは難治性のHER2発現固形がん患者におけるT-DXdの安全性と効果について情報を得たいと考えていました。難治性とは、がんが利用可能な治療選択肢に反応しない、または治療できないことを意味します。




## 本治験で使われた薬

本治験には2つのパートがあります。パート1では、T-DXdの用量を増やしなが、今後の治験での推奨用量と最大用量を確立しました。パート2では、パート1で確立された推奨用量をさまざまながん患者に使用しました。



## 本治験の主な目的

本治験で主に調べたかったこと

-  **パート1: T-DXdの推奨用量と最大用量は？**
-  **パート1および2: 治療後、腫瘍が完全に消失するか、または腫瘍の大きさが少なくとも30%減少した患者は何名か？**  
*腫瘍の大きさは、CTまたはMRIの画像を用いて測定されます。*
-  **パート1および2: 何人の参加者に副作用が認められたか？**  
*副作用の概要は、「参加者にみられた医学的症候は何か」の項に記載されています。*

## 本治験のその他の目的

その他に調べたかったこと

- パート1 およびパート2: 患者の血液中の T-DXd\*、その分解産物 MAAA-1181a、および総抗 HER2 抗体の濃度はどのくらいか？

\*T-DXd は、リンカーを介して結合した 2 つの成分からなります。1 つの成分は、DXd または MAAA-1181a と呼ばれる細胞毒性のあるペイロードです。もう 1 つは、トラスツズマブと呼ばれる HER2 標的抗体です。T-DXd が HER2 マーカーを持つがん細胞に結合するまで、2 つの成分はリンカーを介して結合したままになるように設計されています。T-DXd は HER2 発現がん細胞に結合すると活性化されます。その後、2 つの成分が分離し、細胞傷害性ペイロード成分 (MAAA-1181a) が HER2 発現がん細胞を殺します。

## 本治験が実施された期間は？

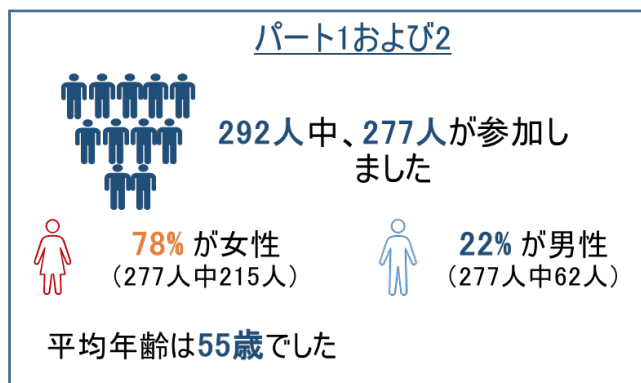
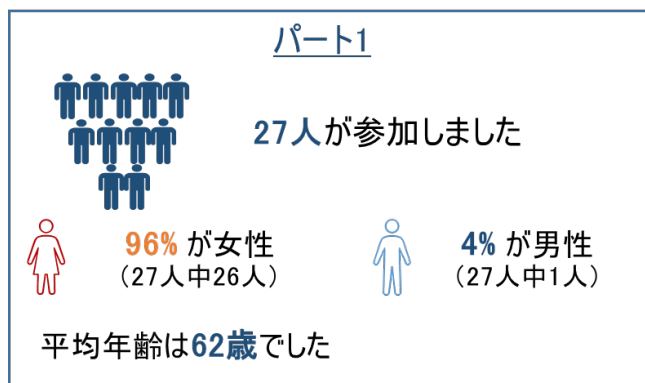


本治験は、腫瘍が悪化せず、重篤な副作用がない限り、治験に継続して参加できるように計画されていました。本治験は 2015 年 9 月に開始され、2022 年 9 月に終了する予定です。

2019 年 2 月までに収集されたデータをもとに、治験の中間報告書が作成されました。本治験が完了した時点で、最終報告書が作成されます。

## どのような方が本治験に参加したか？

本治験には、米国と日本から 289 人が参加しました。パート1 では、今後の治験の推奨用量を確立するために、用量を 0.8 mg/kg から 8.0 mg/kg まで段階的に増量しました。継続試験では、5.4 mg/kg と 6.4 mg/kg の 2 つの用量が選択されました。



次の条件を満たした場合、本治験に参加できることとしました。

- 日本では 20 歳以上、米国では 18 歳以上
- 全く問題なく活動できる、または激しい身体活動はできないが歩行可能で軽い家事や事務作業は行うことができる
- 標準治療後に再発した、または標準治療では治療できなかった、または標準治療が利用できなかった以下の進行性固形がんのいずれかに該当した
  - パート1:乳がん、胃がんまたは胃食道接合部がん
  - パート2a:T-DM1(トラスツズマブ エムタンシン)による治療歴のあるHER2発現乳がん
  - パート2b:トラスツズマブによる治療歴のあるHER2発現胃がんまたはHER2発現胃食道接合部がん
  - パート2c:HER2低発現乳がん
  - パート2d:体の他の部位に転移したその他のHER2発現固形がん
  - パート2e:標準治療のないHER2発現乳がん

## 治験はどのように行われたか？

本治験は第1相試験でした。第1相試験は、少数の患者を対象として、どのように新しい治療法が作用するかを調べるために行われます。この治験によって研究者は治験薬が体内でどのように作用するのか、また副作用が認められるのかどうかを知ることができます。

本治験は「非盲検」試験であり、研究者と患者の両方が、投与される T-DXd の用量を知っていました。

本治験では、2種類の製剤が使用されました。パート1、2a、2b、2c、2dの患者には、製剤1(50 mg/2.5 mL 注射)を投与しました。パート2eの患者には製剤2(100 mg/5 mL 注射)を投与しました。パート2eは、日本の治験実施施設のみで実施されました。

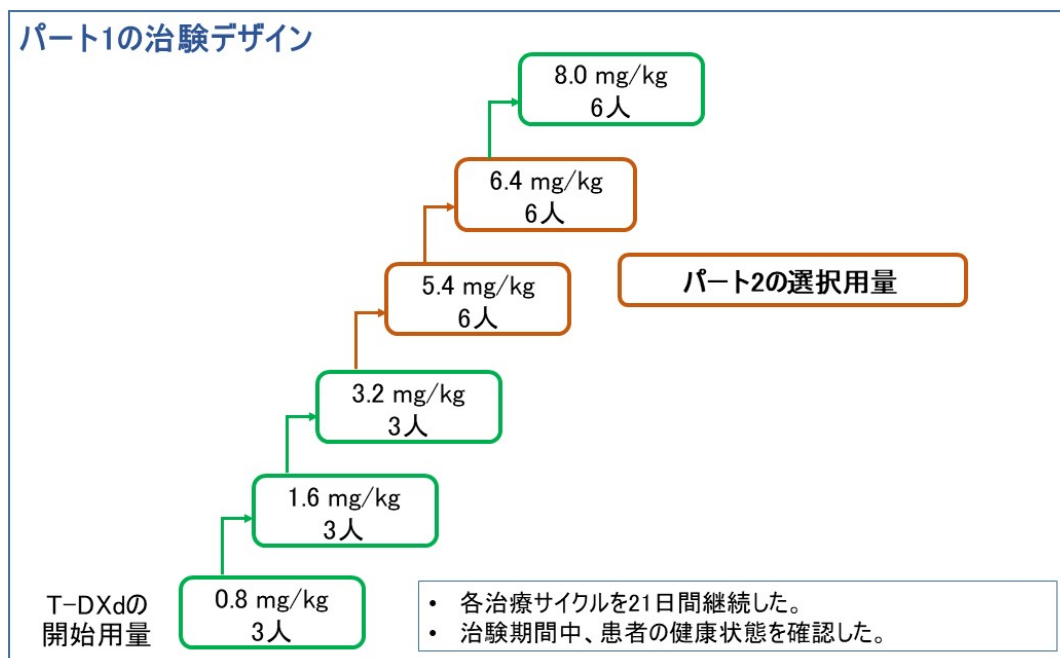
## パート1

本治験のパート1は「用量漸増試験」と呼ばれます。用量漸増試験は、患者に安全に投与できる薬物の最大用量と、以後の治験の推奨用量を見つけるために行われます。

パート1では、27人の進行性固形がん患者が6つのグループに割り当てられました。研究者らは、最初のグループに0.8ミリグラム(mg)のT-DXdを投与しました。この用量が研究者により安全であると確認されたので、この次のグループには、より高い用量のT-DXdを投与しました。以下の治験デザインの図に示す通り、安全に投与できる最高用量が特定されるまで、用量を徐々に増やしました。

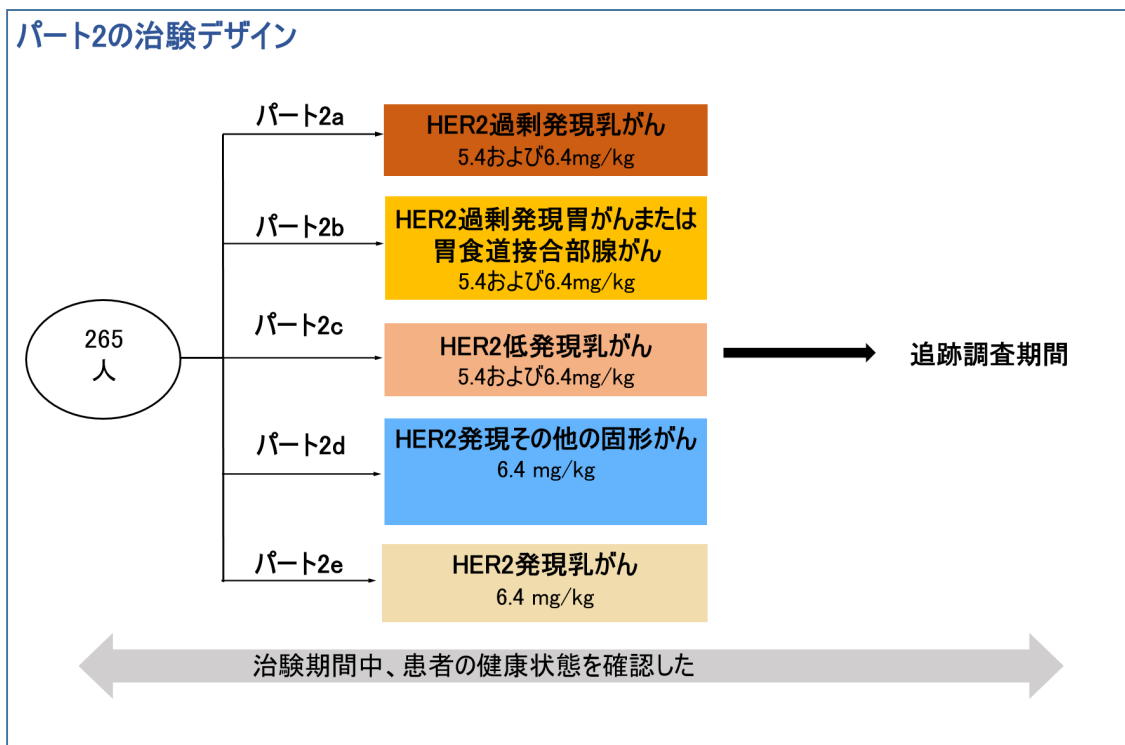
すべてのグループで、T-DXdを3週間ごとに注射で投与しました。参加者は、がんが悪化していない、重篤な副作用がない、または治験参加の終了を求められていない限り、継続して治験薬の投与を受けました。

T-DXdの最大耐用量は、パート1では達成されませんでした。研究者らは、パート2の参加者に5.4 mg/kg および6.4 mg/kgのT-DXdを投与することを確認しました。



## パート2

本治験のパート2は「用量拡大試験」と呼ばれます。用量拡大試験は、用量漸増試験で選択された用量で、より多くの参加者グループにおける治験薬の安全性と効果を確認するために行われます。パート2では、連続する21日サイクルの初日に、5.4 mg/kg または 6.4 mg/kg のT-DXdを、さまざまな種類の固形がん患者に投与しました。すべてのグループで、T-DXdを静脈内に直接投与しました。



## どのような結果が得られたか？

本治験の主な結果は、T-DXdの開始用量ごとにまとめて示されています。この資料は個々の参加者の結果は示していません。個々の参加者の結果は、参加者全体の結果と違う場合があります。本治験の研究者が調べた全ての調査項目と治験結果の詳細は、この資料の最後に記載するウェブサイトに掲載されています。

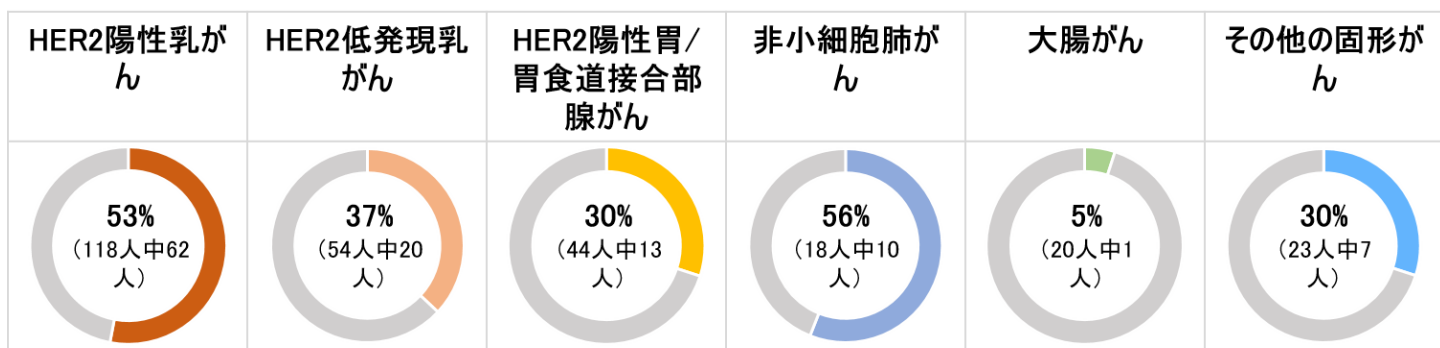
### パート 1: T-DXdの推奨用量と最大用量は？

本治験では、5.4 mg/kg および 6.4 mg/kg を以後の治験の推奨用量としました。T-DXdは患者が耐えられる最大用量には到達しませんでした。

### パート 1 および 2: 治療後、何名の参加者の腫瘍が完全に消失するか、または腫瘍の大きさが少なくとも 30%減少したか？

これは、CT または MRI の測定結果に基づくものでした。T-DXd の 5.4 mg/kg または 6.4 mg/kg のいずれかに登録された 277 人の患者の結果が公表されました。これには、T-DXd 5.4 mg/kg または 6.4 mg/kg を投与した用量漸増フェーズの患者 12 人と用量拡大フェーズの 265 人の患者のデータが含まれていました。





HER2: ヒト上皮成長因子受容体2大腸がん: 消化器系の末端にある結腸または直腸のがん。

## パート1 および 2: 治験中何人の参加者に副作用が認められたか?

副作用とは、治験中にみられた医学的な症状(疲れを感じるなど)のことです。

副作用の概要は、「参加者にみられた医学的症候は何か」の項に記載されています。

## 他にどのような結果が得られたか?

### パート1 および 2: 参加者の血液中の T-DXd、その分解生成物 MAAA-1181a、および総抗 HER2 抗体の曝露量はどのくらいか?

この質問に答えるため、研究者らは、さまざまな用量の初回投与後に、T-DXd、MAAA-1181a、および抗 HER2 抗体の血中濃度を測定しました。

これらの測定の平均値を以下に示します。なお、T-DXd、MAAA-1181a および抗 HER2 抗体の血中濃度を、T-DXd と抗 HER2 抗体は  $\mu\text{g}$ (マイクログラム) \* d/mL にて、MAAA-1181a は  $\text{ng}$ (ナノグラム) \* d/mL にて測定しました。

研究者らは、用量増量とともに参加者の血液中の T-DXd、MAAA-1181a、および総抗 HER2 抗体の総曝露量が増大することを発見しました。

### パート1 - 総曝露量

用量漸増	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg	3.2 mg/kg	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg	8.0 mg/kg
T-DXd	52	116	325	544	901	996
抗 HER2 抗体	84	200	302	609	878	1120
MAAA-1181a	5	9	24	41	31	40



パート1 および 2 の用量 5.4 mg/kg および 6.4 mg/kg での T-DXd、MAAA-1181a、および総抗 HER2 抗体の総曝露量を、以下にがんの種類別に示します。研究者らは、5.4 mg/kg と比較して 6.4 mg/kg の方が、血液中の T-DXd の総曝露量が高いことを発見しました。これは総抗 HER2 抗体の総曝露量についても同様でした。MAAA-1181a の曝露量は、T-DXd または総抗 HER2 抗体よりも低くなりました。しかし、T-DXd および総抗 HER2 抗体の血中曝露量は、HER2 過剰発現胃がんが他の癌腫より低くなりました。

### パート1 および 2 – 用量 5.4 mg/kg による総曝露量

全参加者	BC 過剰発現 5.4 mg/kg	GC 過剰発現 5.4 mg/kg	BC 低発現 5.4 mg/kg
T-DXd	564	524	582
抗 HER2 抗体	771	683	659
MAAA-1181a	36	43	42

### パート1 および 2 – 用量 6.4 mg/kg による総曝露量

全参加者	BC 過剰発現 6.4 mg/kg	GC 過剰発現 6.4 mg/kg	BC 低発現 6.4 mg/kg	その他 6.4 mg/kg
T-DXd	788	520	685	631
抗 HER2 抗体	1020	609	761	688
MAAA-1181a	42	43	44	49

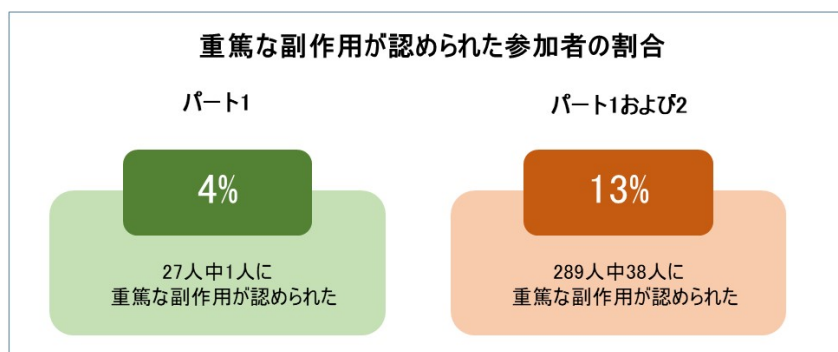
BC 過剰発現: HER2 過剰発現乳がん、GC 過剰発現: HER2 過剰発現胃または胃食道接合部がん、  
BC 低発現: HER2 低発現乳がん

## 参加者にみられた医学的症候は何か？

副作用とは、治験中にみられた医学的な症候(疲れを感じるなど)のうち、T-DXd に関連する可能性があるとして治験担当医師が判断したものです。ここでは、副作用の概要について説明します。これらの結果は、T-DXd の投与を受けた 289 人の参加者が確認することができました。医学的な症候の詳細については、この資料の最後に記載されているウェブサイトをご覧ください。

副作用のうち、死亡の原因となったもの、生命を脅かすもの、永続的又は障害の原因になるもの、入院が必要なものについては、重篤と見なされます。副作用のために治験薬投与を中止する場合があります。

## 何人の参加者に重篤な副作用が認められたか？



全体として、パート1および2の投与群で観察された重篤な副作用を以下に示します。

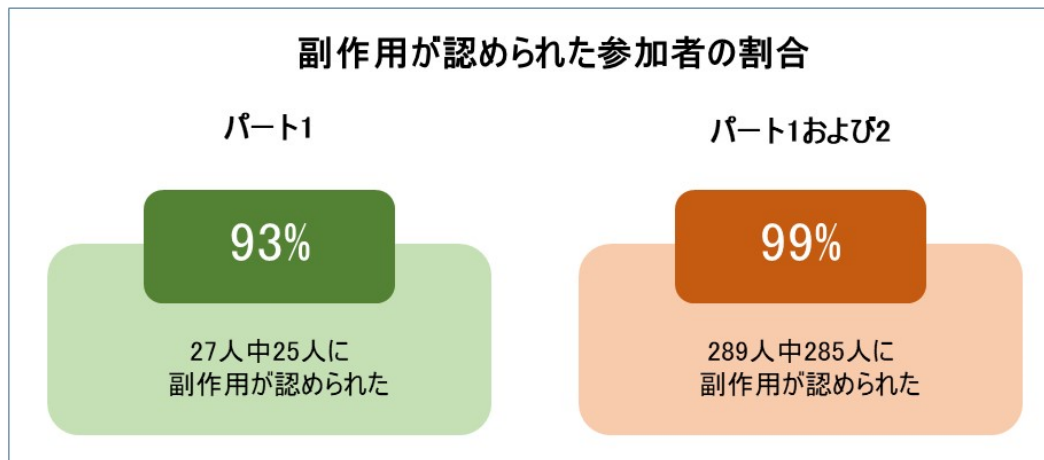
用量別投与群 (参加者の合計)	5.4 mg/kg (91人)	6.4 mg/kg (183人)
発熱を伴う好中球*数の異常な減少	1 (1%)	3 (2%)
血小板**数の異常な減少	0	8 (4%)
食欲不振	0	5 (3%)
肺組織の炎症	3 (3%)	7 (4%)
肺の酸素不足	1 (1%)	1 (1%)
赤血球数の減少	1 (1%)	2 (1%)
肺の損傷	0	3 (2%)

\*好中球: 好中球は感染と戦う白血球の一種

\*\*血小板: 血小板は、出血の予防や止血に役立つ血球の一種

T-DXdを投与した6人の参加者(2%)が、治験期間中に副作用が原因で死亡しました。死因には、肺の損傷または肺組織の炎症、肺の酸素不足、発熱を伴う好中球の異常な減少、肝臓の損傷、および血管内の異常な血液凝固が含まれていました。

## 何人の参加者に副作用が認められたか？



パート1 および 2 のいずれかの投与グループの少なくとも 20% (100 人に 20 人) に特によく見られた副作用を以下に示します。

用量別投与群  
(参加者の合計)

5.4 mg/kg  
(91人)

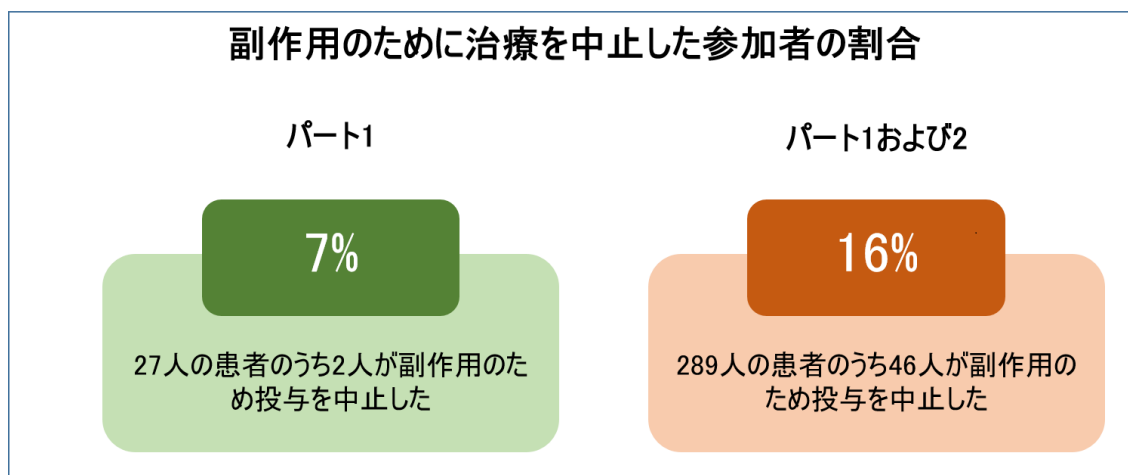
6.4 mg/kg  
(183人)

血小板数*の異常な減少	24 (26%)	71 (39%)
好中球**数の異常な減少	16 (18%)	71 (39%)
便秘	19 (21%)	47 (26%)
食欲不振	34 (37%)	120 (66%)
下痢	22 (24%)	55 (30%)
不快感	10 (11%)	48 (26%)
疲労感	37 (41%)	60 (33%)
脱毛	28 (31%)	86 (47%)
肝機能検査での血中アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ値の増加	12 (13%)	43 (24%)
口と唇の炎症	11 (12%)	43 (24%)
赤血球数の減少	31 (34%)	71 (39%)
白血球数の減少	16 (18%)	63 (34%)
吐き気	66 (73%)	138 (75%)
嘔吐	31 (34%)	83 (45%)

\*血小板: 血小板は、出血の予防や止血に役立つ血球の一種

\*\*好中球: 好中球は感染と戦うの白血球の一種

## 何人の参加者が副作用により治験薬投与を中止したか？



## 患者さんと本治験の研究者にとって、この試験はどのように役立ったか？

これはヒトに初めて投与する試験でした。研究者らが進行性固形がんの参加者における T-DXd の安全性と効果について情報を得るのに役立ちました。

本治験で得られた知見は、この治療法が進行性固形がんの患者さんに役立つかどうかを調べる他の治験で使用される可能性があります。T-DXd に関する他の治験が現在も行われています。

この資料には本治験の結果のみが記載されています。他の治験では異なる結果が得られる場合があります。現在受けている治療を変更する前に、医師にご相談ください。治験結果についてご質問がある場合も、同様に医師にご相談ください。

## 📄 本治験のさらに詳しい情報はどこで見ることができるか？

本治験の詳細情報については以下のウェブサイトでご確認ください。

👉 [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT 番号の検索欄に NCT02564900 と入力してください。

👉 [JapicCTI](https://www.japic-cti.com): JapicCTI の検索欄に JapicCTI-152978 と入力してください。

これらのウェブサイトでは本資料とは異なる形式で結果がまとめられる場合があることにご留意ください。あなたが治験参加者で、本治験の結果についてご質問がある場合は、治験実施医療機関の担当医師またはスタッフにお問い合わせください。

**治験の名称:** 進行性固形がんの被験者を対象とした DS-8201a の第 1 相、2 パート、多施設、非無作為化、非盲検、複数回投与、First-in-human 試験

**治験依頼者:** Daiichi Sankyo, Inc.

**治験依頼者へのお問い合わせ:**

211 Mount Airy Road, Basking Ridge, NJ 07920

**Email:** [CTRInfo@dsi.com](mailto:CTRInfo@dsi.com)

**Phone number:** 1-908-992-6640

**本資料の作成日:** 2022 年 6 月 28 日

この資料は、Syneos Health®によって作成されました。