

## 資料 1

国際共同第 III 相試験 (DESTINY-Breast04 試験<sup>1)</sup>)

転移・再発病変に対して 1 ないし 2 レジメンの化学療法歴を有する HER2 低発現転移乳癌を対象として T-DXd と主治医選択の化学療法 (カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセルまたはアルブミン懸濁パクリタキセル、以下 PCC) を比較したオープンラベル、多施設共同、第三相試験である DESTINY-Breast04 試験<sup>1)</sup>が実施されました。

577 人 (494 人がホルモン受容体陽性、63 人がホルモン受容体陰性) が 2 対 1 で割付けられました。観察期間中央値 18.4 ヶ月時点において T-DXd は PCC に比較し、主要評価項目であるホルモン受容体陽性例の PFS (T-DXd 群 10.1 ヶ月、PCC 群 5.4 ヶ月、ハザード比 (HR) 0.51、95%信頼区間 (CI) 0.40-0.64,  $p < 0.00001$ ) を統計学的に有意に延長しました。また重要な副次評価項目であるホルモン受容体陽性例の OS (T-DXd 群 23.9 ヶ月、PCC 群 17.5 ヶ月、ハザード比 (HR) 0.64、95%信頼区間 (CI) 0.48-0.86,  $p = 0.0028$ )、全例の PFS (T-DXd 群 9.9 ヶ月、PCC 群 5.1 ヶ月、ハザード比 (HR) 0.50、95%信頼区間 (CI) 0.40-0.63,  $p < 0.00001$ ) および OS (T-DXd 群 23.4 ヶ月、PCC 群 16.8 ヶ月、ハザード比 (HR) 0.64、95%信頼区間 (CI) 0.49-0.84,  $p = 0.0010$ ) を統計学的に有意に延長しました。

ホルモン受容体陽性例の奏効率は、T-DXd 52.6%、PCC 16.3%であり、PD 率は、T-DXd 7.8%、PCC 21.1%でした。全例の奏効率は、T-DXd 52.6%、PCC 16.3%であり、PD 率は、T-DXd 8.3%、PCC 22.3%でした。

有害事象は新規のものはなく、グレード 3 以上が T-DXd 52.6%、PCC 64.7%でした。T-DXd による間質性肺炎は、全グレード 12.1%、グレード 5 が 0.8%でした。また、T-DXd による悪心/嘔吐は、全グレード 73.0%/34.0%、グレード 3 以上が 4.6%/1.3%でした。

<sup>1)</sup>Modi S et al New Engl J Med 2022,387:9-20.

## 資料 2

化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌に対するエンハーツ (一般名: トラスツズマブ デルクステカン) の単剤療法のコンパニオン診断薬 (ベンタナ *ultraView* パスウエー HER2(4B5) ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) の概要

### 【使用目的】

1. 生体由来の組織又は細胞中の HER2 タンパク (HER2) の検出 (悪性腫瘍の診断補助等)
2. がん組織又は細胞中の HER2 タンパク (HER2) の検出 (トラスツズマブ (遺伝子組換え) の唾液腺癌患者への適応を判定するための補助に用いる)
3. がん組織又は細胞中の HER2 タンパク (HER2) の検出 (トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びペルツズマブ (遺伝子組換え) の併用療法の結腸・直腸癌患者への適応を判定するための補助に用いる)
4. がん組織又は細胞中の HER2 タンパク (HER2) の検出 (トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組み換え) の乳癌患者への適応を判定するための補助に用いる)

上記【使用目的】の 4 が今回適応追加され、本診断薬が T-DXd の適応決定のための HER2 低発現のコンパニオン診断薬となりました。

### 資料 3

CDx と体外診断用医薬品 (IHC 法)

製品名	会社	抗 HER2 薬の適応決定
ベントナ <i>ultraView</i> パスウェーHER2(4B5)	ロシュ・ダイアグノスティック株式会社	T-DXd を含む抗 HER2 療法薬使用のための HER2 陽性/陰性の判定 (体外診断用医薬品) T-DXd 使用のための HER2 低発現/陰性の判定 (CDx)
ダコ Hercep Test II	アジレント・テクノロジー株式会社	T-DXd を含む抗 HER2 療法薬使用のための HER2 陽性/陰性の判定 (体外診断用医薬品)
ヒストファイン HER2 キット (MONO)	株式会社ニチレイバイオサイエンス	
ヒストファイン HER2 キット (POLY)		
Bond ポリマーシステム HER2 テスト	ライカマイクロシステムズ株式会社	

ベントナ *ultraView* パスウェーHER2(4B5)以外の体外診断用医薬品を用いて HER2 低発現を判定しても T-DXd の使用根拠とはならないことに注意が必要

### 資料 4

ベントナ *ultraView* パスウェーHER2 (4B5) の染色推奨条件(グローバルプロトコール)

染色工程/染色装置	ベンチマーク ULTRA/ULTRA PLUS	ベンチマーク XT/GX
Baking	None	None
Deparaffinization	Selected	Selected
Cell Conditioning	CC1 mild	CC1 mild
Enzyme	None required	Non required
Antibody	36°C, 12 min	37°C, 16 min
ultraWash	Selected	Selected
Counterstain	Hematoxylin II, 4 min	Hematoxylin II, 4 min
Post Counterstain	Bluing, 4min	Bluing, 4min

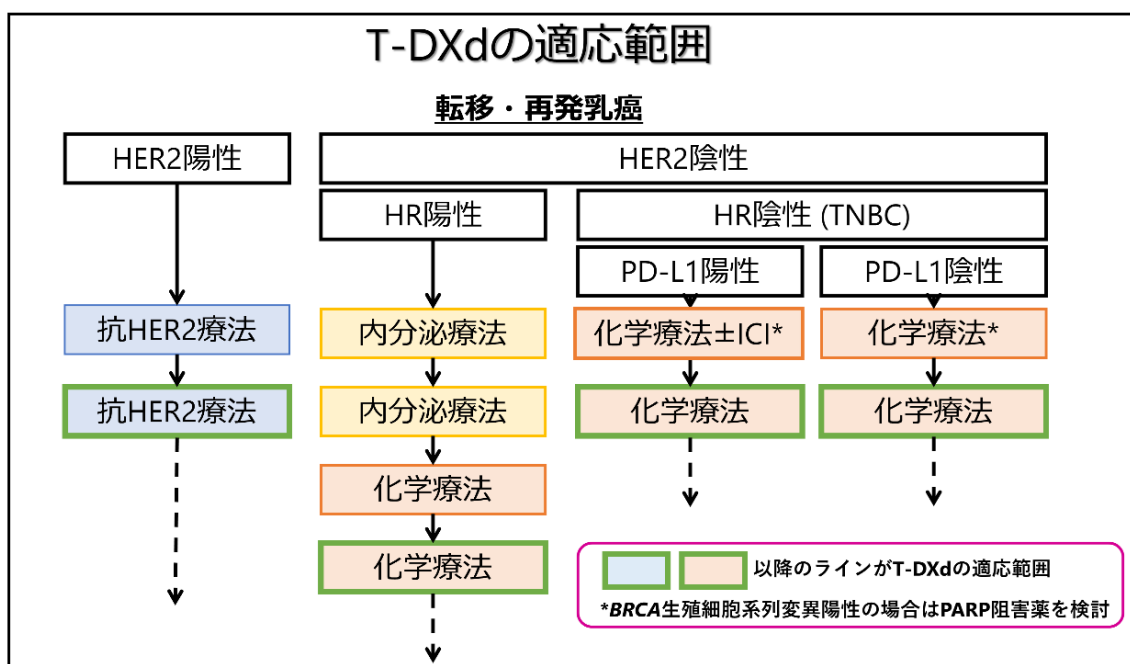
2021 年 10 月より推奨プロトコールが変更になっています。

## 資料 5

HER2 判定基準と CDx による再検査の対象および T-DXd の投与対象

IHC 法染色パターン <sup>1)</sup>	HER2 スコア <sup>1)</sup>	HER2 ISH <sup>1)</sup>	以前の HER2 判定 <sup>1)</sup>	医学的な CDx の再検 査の対象	CDx の判定	T-DXd 投与対象
>10%の腫瘍細胞に強い完全な全周性の膜染色が認められる	3+		陽性	対象でない		<u>対象</u>
>10%の腫瘍細胞に弱/中等度の全周性の膜染色が認められる	2+	増幅あり	陽性	対象でない		<u>対象</u>
		増幅なし	陰性	<u>対象</u>	<u>低発現</u>	<u>新たに対象</u>
>10%の腫瘍細胞にかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる	1+		陰性	<u>対象</u>	<u>低発現</u>	<u>新たに対象</u>
染色像が認められない、または、≤10%の腫瘍細胞にかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる	0		陰性	<u>対象</u>	陰性	対象でない

<sup>1)</sup>乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン第2版 (ASCO/CAP HER2 検査ガイドライン 2018 年版) に基づく判定基準



## 資料 6

### 保険外併用療養費制度

保医発 0304 第 5 号 令和 4 年 3 月 4 日

厚生労働省保健局医療課長、厚生労働省保健局歯科医療管理官通知

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「保険外併用療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の実施上の留意事項について」の一部改正について ([000233942.pdf \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp/content/000233942.pdf))

上記 ([000233942.pdf \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp/content/000233942.pdf)) をダウンロードしてください。

第 3 章 保険外併用療養費に係る厚生労働大臣が定める基準等（揭示事項等告知第 2、第 2 の 2 及び第 3 並びに医薬品等告知関係）の 6 医薬品医療機器等に基づく承認等を受けた医療機器又は体外診断医薬品の使用等に関する事項（p8-9）の部分が該当します。

費用負担は患者負担の場合と第一三共株式会社が提供する HER2 検査結果提供プログラムの場合の 2 つのパターンがあります。

### 患者負担の場合

この制度下では各医療機関が準備をして対応します。貴施設の医事課など保険外併用療養費の制度を担当される部署とご相談ください。

本 CDx の費用は患者負担で行います。

6（3）の施設要件をご確認ください。

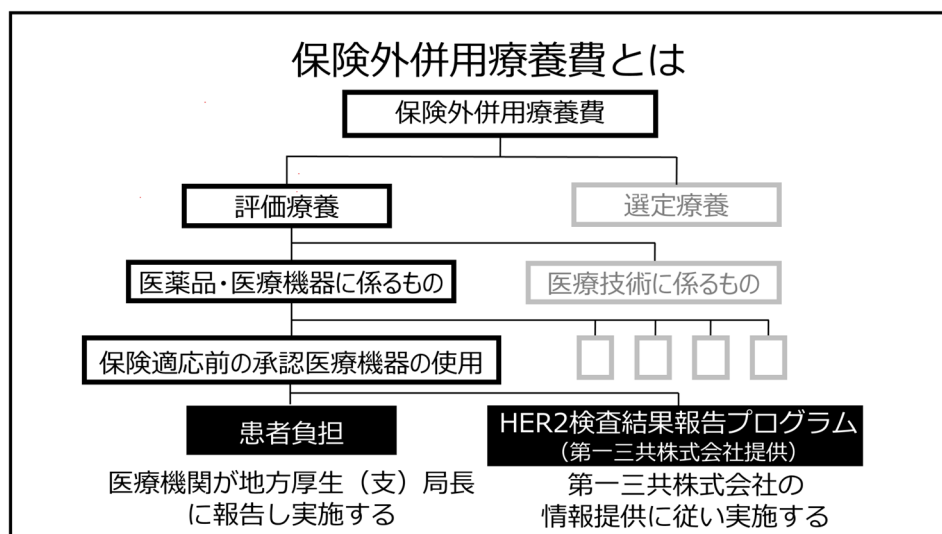
6（6）患者への文書による説明と同意が必要です（同意文書のひな形は別紙を参照）。

6（8）費用設定については、社会的にみて妥当、適切な範囲の額となっています。各施設で費用設定してください。参考までにロシュ・ダイアグノスティクス株式会社の本 CDx の製品紹介ページに試薬の費用の記載があります (<https://rocheacademy.jp/pathology/e-book/ventana/?pNo=50>)。この記載からは 1 テストあたり約 2,900 円になります。また、保険診療下での保険点数は 690 点です。

6（9）別紙様式 12 に必要事項を記載して地方厚生（支）局長に報告します。費用改訂された場合はその都度報告します。

### 第一三共株式会社が提供する HER2 検査結果提供プログラムの場合

このプログラムの詳細については第一三共株式会社の各医療機関担当者から情報提供を受けて実施してください。



保医発0304第5号令和4年3月4日「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「保険外併用療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の実施上の留意事項について」の一部改正についてより作成