

資料 1

国際共同第 III 相試験 (DESTINY-Breast04 試験¹⁾)

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¹⁾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ではなく、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。

¹⁾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* パスウェーHER2(4B5) ロッ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ス株式会社	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 パスウエー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 ¹⁾	HER2 スコア ¹⁾	HER2 ISH ¹⁾	以前の HER2 判定 ¹⁾	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

¹⁾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

T-DXdの適応範囲

転移・再発乳癌

