

HER2 低発現乳癌に対するトラスツズマブ デルクステカン（商品名 エンハーツ）適応拡大についてのステートメント（患者負担または企業負担の場合）

2023年3月27日、トラスツズマブ デルクステカン（商品名 エンハーツ、以下 T-DXd）が「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」に適応追加となりました。

HER2 低発現乳癌に対して T-DXd を保険診療下で使用する場合に注意すべきポイントがあり、ここにお知らせいたします。

本ステートメントは①注意すべきポイント、②その解説、③解説を補填する資料、および④別紙（同意文書のひな形）の4部構成となっています。

注意すべきポイント

1) HER2 低発現乳癌とは：

HER2 IHC 法 1+、または、IHC 法 2+かつ ISH 法陰性の乳癌です。

2) T-DXd 使用のためには：

- a. HER2 低発現の確認が必要で、コンパニオン診断薬ベンタナ *ultraView* パスウエー HER2 (4B5)（以下 CDx）による検査が必要です。
- b. 2)の CDx による HER2 低発現の診断結果は 2023年3月27日（T-DXd 適応追加承認日）以降のものがが必要です（つまり、新たに CDx を用いた HER2 再検査が必要）。
- c. CDx を用いた HER2 再検査の医学的な対象は、過去の HER2 検査で陰性（IHC 0, 1+, 2+かつ ISH 陰性）で、かつ、今後 T-DXd の使用を考慮する場合です。
- d. T-DXd の適応は、従来の HER2 陽性（IHC 法 3+、または、IHC 法 2+かつ ISH 法陽性）と HER2 低発現の両者となるため、T-DXd 使用において ISH 法による確認は不要です。

3) 現状における問題：

CDx の薬事承認は得られていますが、現時点では保険償還の承認はされていません。

4) 現時点での対応（2023年3月27日（T-DXd 適応追加の承認日）から CDx 保険償還の承認日まで）：

- a. 保険償還が承認されるまでの期間は、保険外併用療養費制度の枠組みで CDx の検査を行うことができます。
- b. CDx の費用徴収の方法は患者負担または HER2 検査結果提供プログラム（第一三共社提供）を各医療機関で選択します。
  - ① 患者負担で CDx を行う場合は、各医療機関で患者からの徴収額を設定し、所定の書類を地方厚生局長に報告します。
  - ② 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で CDx を行う場合は、第一三共社からの情報提供に従い、各医療機関で実施してください。

IHC：免疫組織化学染色、ISH: *in situ* hybridization

（本ステートメントの有効期間は上記 CDx の保険償還が承認される日までです。また、このステートメントは状況の変化に応じて改訂します）

## HER2 低発現に対する T-DXd 適応追加について

### 1. HER2 低発現乳癌の定義

HER2 低発現乳癌とは、HER2 に対する免疫組織化学染色（以下 IHC）で 1+、または、IHC 2+かつ *in situ* hybridization(以下 ISH)で陰性と定義される乳癌です。

### 2. HER2 低発現転移乳癌に対する T-DXd のエビデンスと海外の承認状況

転移・再発病変に対して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（以下 PCC）を比較した第三相試験である DESTINY-Breast04 試験<sup>1)</sup>が実施されました。この試験において、T-DXd は PCC に比較し、無増悪生存期間ならびに全生存期間を統計学的に有意に延長しました（詳細は資料 1 を参照）。

この試験結果に基づき、2022 年 8 月に米国で HER2 低発現転移乳癌に対する T-DXd の適応追加が承認されました。また、米国腫瘍学会より ASCO Guideline Rapid Recommendation Update として化学療法歴のある HER2 低発現転移乳癌に対する T-DXd の使用が強く推奨されています<sup>2)</sup>。2023 年に入り欧州等で T-DXd の適応追加が認められています。本邦においても 2023 年 3 月 27 日、T-DXd が「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌」に適応追加となりました。

### 3. HER2 低発現乳癌に T-DXd を保険診療下で使用する上での考慮すべき事項

#### 1) T-DXd の適応決定のための HER2 低発現診断の CDx

HER2 低発現乳癌への T-DXd 投与の適応決定には、2023 年 3 月 3 日に薬事承認された CDx（ロシュ・ダイアグノスティックス社 組織検査用腫瘍マーカーキット ベンタナ *ultraView* パスウエーHER2 (4B5)）による検査が必要です（資料 2 参照）。

他の HER2 体外診断用医薬品（ダコ HercepTestII 等）は、「HER2 陽性」に対する T-DXd や他の抗 HER2 薬（ハーセプチン等）の適応決定のために用いることができます。一方、「HER2 低発現」に対する T-DXd の適応決定には用いることができません（資料 3 を参照）。

#### 2) T-DXd 使用のための CDx 実施時期および他の体外診断薬による HER2 診断

CDx による HER2 低発現の診断結果は、この T-DXd の適応追加された 2023 年 3 月 27 日以降のものがが必要です。また、CDx を用いた検査方法は 2021 年 10 月以降、本邦に提供されている新（グローバル）プロトコルによる免疫染色が行われたものに限られます（詳細は資料 4 を参照）。

過去の HER2 検査の結果や、また、過去にベンタナ *ultraView* パスウエーHER2 (4B5) や他の HER2 用体外診断用医薬品（ダコ HercepTestII 等）で実施された染色標本の再評価は、HER2 低発現乳癌に対する T-DXd の適応決定には用いることができません。

上記を考慮しますと、多くの HER2 陰性転移・再発乳癌症例において CDx を用いた HER2 再検査が必要となります。

### 3) CDx による HER2 再検査の医学的な対象

医学的には、過去の HER2 検査で陰性 (IHC 0, 1+, 2+かつ ISH 陰性) であり、今後 T-DXd の使用を考慮する場合に CDx による HER2 再検査の対象となります。

### 4) CDx による HER2 診断

病理専門医が、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) に基づく判定基準に従って、0, 1+, 2+, 3+ に分類し、1+, 2+ (ISH 法陰性) が HER2 低発現と診断され、今回の T-DXd の適応追加分となります (資料 5 を参照)。また、HER2 陽性 (IHC 法 3+, または、IHC 法 2+かつ ISH 法陽性) は、従来通り T-DXd の適応です。このため T-DXd の適応を決定するために ISH 法 2+ の場合に ISH 法による確認は不要です。

### 5) CDx の保険診療上の問題点と対応

3.2) に記載のように、T-DXd を HER2 低発現乳癌に使用するためには多くの転移・再発乳癌症例において CDx を用いた HER2 再検査が必要です。本 CDx は、現時点では薬事保険償還対象外となります。保険償還が承認されるまでの期間は、保険外併用療養費制度のもと、評価療養として製造販売承認以降で保険収載前の医薬品等の使用を認める制度を用いて行います (保医発 0304 第 5 号、[000233942.pdf \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2c942104-000233942.pdf))。

具体的には、T-DXd の適応追加が認められた 2023 年 3 月 27 日より本 CDx の保険償還が承認されるまでの期間の検査は、患者負担あるいは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を用いて CDx を行います。

患者負担の場合は、患者が受診している医療機関で本 CDx の内容および費用について院内掲示を行います。かつ、費用算定し、料金を定めたあるいは変更する場合は「医薬品医療機器等法に基づく承認または認証を受けた医療機器又は体外診断用医薬品の使用等の実施報告書」を地方厚生局長に提出します。本 CDx を実施する場合は患者へ説明し同意を得ます (詳細は資料 6、同意書ひな形は別紙を参照)。

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を用いて CDx を行う場合は、患者負担は生じません。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ください。

「患者負担」を選択し、自施設で CDx による検査が可能な場合は結果判明までの期間は「HER2 検査結果提供プログラム」よりも早く得られると思われます。このプログラムは無償ですが、同意書受理から結果報告までは 9 営業日から 17 営業日 (同意書受理～専用検査資材のお届け：依頼受領後 5～7 営業日・検体提出～検査結果報告：4～10 営業日) での報告が予定されています。

CDx が保険償還可能となりましたら別途アナウンスいたします。

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

<sup>2)</sup> Moy B et al J Clin Oncol 2022;40:3088-3090.