

2023年5月1日

一般社団法人日本乳癌学会
理事長 戸井雅和

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 (2023年5月1日改定)

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) CDx は 2023年4月28日に保険償還の承認が得られました (別添1)。

5月1日より保険診療として CDx による HER2 の再検査が実施できます。

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¹⁾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²⁾。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、今回 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。

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

²⁾ Moy B et al J Clin Oncol 2022,40:3088-3090.