

【重要】

大腸癌における抗 HER2 抗体療法（ペルツズマブ及びトラスツズマブ併用療法）のコンパニオン診断（HER2 病理診断）の実施に関する見解

はじめに

HER2 病理診断は乳癌、胃癌に対して行われているが、2021 年 11 月に唾液腺癌、2022 年 3 月には大腸癌に対して求められるようになった。HER2 病理診断には免疫組織化学染色（IHC; immunohistochemistry）法および *in situ* ハイブリダイゼーション（ISH; *in situ* hybridization）法が用いられる。抗 HER2 抗体薬投与の判定に関して、乳癌、胃癌では日本病理学会 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン（第 2 版）[1]の判定基準に基づいて行われる一方、唾液腺癌および大腸癌ではコンパニオン診断としての HER2 病理診断が必須であり、それぞれのコンパニオン診断薬（以下、CDx）承認検査キットの添付文書の判定基準に基づいて行われている。コンパニオン診断基準は IHC 法と ISH 法の双方を検査法として用いる臨床試験の結果に基づいて確立されており、その診断基準の成り立ちと背景を十分に理解して HER2 病理診断を担うことが求められる。具体的には IHC 法と ISH 法の相互補完関係を把握し、保険診療として行うコンパニオン診断として HER2 病理診断が的確に実施されなければならない。

抗 HER2 療法の大腸癌への承認とコンパニオン診断薬の承認

HER2 陽性大腸癌は希少な亜型のひとつであり、これまで国内外ともに承認された有効な治療法がない状況にあった。グローバルでの議論が先行し、大腸癌の HER2 病理診断に関して、日本国内での臨床試験に先立ち、日本主導の国際協調診断基準が策定された[2]。同内容は同時に国立がん研究センターホームページにて公開されている[3]。斯くもアンメットメディカルニーズとして認識されていた HER2 陽性大腸癌に対して、国内で実施した医師主導治験（TRIUMPH 試験、EPOC1602）の結果をもとに、世界で初めてとなる、HER2 陽性大腸癌患者に対するペルツズマブとトラスツズマブの併用療法が 2022 年 3 月 28 日に日本で薬事承認された。本治験は、5-FU、イリノテカン、オキサリプラチン、抗 EGFR 抗体薬を含む治療に不応性の *RAS*変異野生型の HER2 陽性大腸癌に対するペルツズマブとトラスツズマブ併用療法の有効性を検討する単群第 II 相試験である。組織検体を用いた IHC 法もしくは FISH（fluorescence *in situ* hybridization）法にて HER2 陽性（IHC 3+もしくは FISH 陽性; $2.0 \leq HER2^*/CEP17$ ）と診断された症例に加え、血漿検体（リキッドバイオプシ

*正式な遺伝子名は *ERBB2* であるが、日本病理学会 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン（第 2 版）[1]の記載を踏襲し、*HER2* と表記とした。

一) を用いた NGS (Next Generation Sequencing) 法において *HER2* 遺伝子増幅が認められた患者が適格患者として試験に組み入れられ、臨床試験が実施された[4]。同時並行で行われた TRIUMPH 試験のスクリーニング研究で行われた *HER2* 検査に基づき、ベンタナ ultraView 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、IHC 法) 及びパスビジョン *HER-2* DNA プローブキット (アボットジャパン合同会社、FISH 法) がそれぞれ CDx として 2022 年 3 月に薬事承認されている。

大腸癌における *HER2* 病理診断

大腸癌については、IHC 法および FISH 法による *HER2* 検査キットが本治療に対する CDx として承認されており、CDx 承認検査キットの添付文書の判定基準に沿って治療適格患者の選定が適切に行われなければならない。双方の検査法を用いるコンパニオン診断基準は臨床試験に先立ち、国際協調診断基準として確立されている[2, 3]。国際協調 *HER2* 陽性診断基準は米国の SWOG1613 試験の基準に協調して、*HER2* IHC 3+ または *HER2* IHC 2+ かつ FISH 陽性 *ERBB2/CEP17* ≥ 2.0 である。

一方 TRIUMPH 試験では、治験治療が有効な患者を偽陰性と判定する危険性を少なくするため、*HER2* 陽性判定基準を *HER2* 3+ または FISH *ERBB2/CEP17* ≥ 2.0 とした。TRIUMPH 試験のスクリーニング研究である *HER2* スクリーニング試験 ([2]とは別の患者集団である患者数 147 の試験である [5]) において、IHC 法で IHC 1+、IHC 0 と判定された患者の中で FISH 陽性となる患者は 0 例であり、実際に組織を用いた検査で *HER2* 陽性と判定され TRIUMPH 試験に組み込まれた症例 27 例のうち、IHC スコアの内訳は 3+ 23 例、2+ 4 例であった。以上より、コンパニオン診断では、臨床試験の適格基準がそのまま採用されるため、*HER2* 3+ or FISH *HER2/CEP17* ≥ 2.0 をコンパニオン診断基準としているが、その背景は上記の通りであり、FISH 法が IHC 法による *HER2* 判定を臨機応変に補完することを可能にしている。

IHC と FISH いずれの CDx を先に用いても診断上は差し支えない。しかし、実態として、大腸癌における *HER2* 増幅割合は 2-4% と低いことから[6]、最初に行う検査としては安価で簡便である IHC 法がより望ましいと考えられる (*HER2* タンパク病理組織標本作製 = 690 点、*HER2* 遺伝子標本作製 = 2700 点)。しかしながら、IHC 3+ 以外の症例においても *HER2* 遺伝子増幅を認める症例が実際に存在する。TRIUMPH 試験において、組織検体にて *HER2* 陽性と判定された症例 (n=27) には IHC 2+ かつ FISH 陽性の症例が 4 例含まれたことから、*HER2* 検査として IHC 法を最初に行った場合、少なくとも IHC 2+ の症例については ISH 法による *HER2* 遺伝子増幅を確認することが望ましいと判断するのが妥当である。

以上、コンパニオン診断基準の成り立ちと背景から、IHC 法と ISH 法の相互補完関係を踏まえ、まずは IHC 法にて *HER2* 判定を試み、IHC 2+ と判定した場合には FISH にて確認を得る道筋を本コンパニオン診断基準は包含していると捉えることができる。

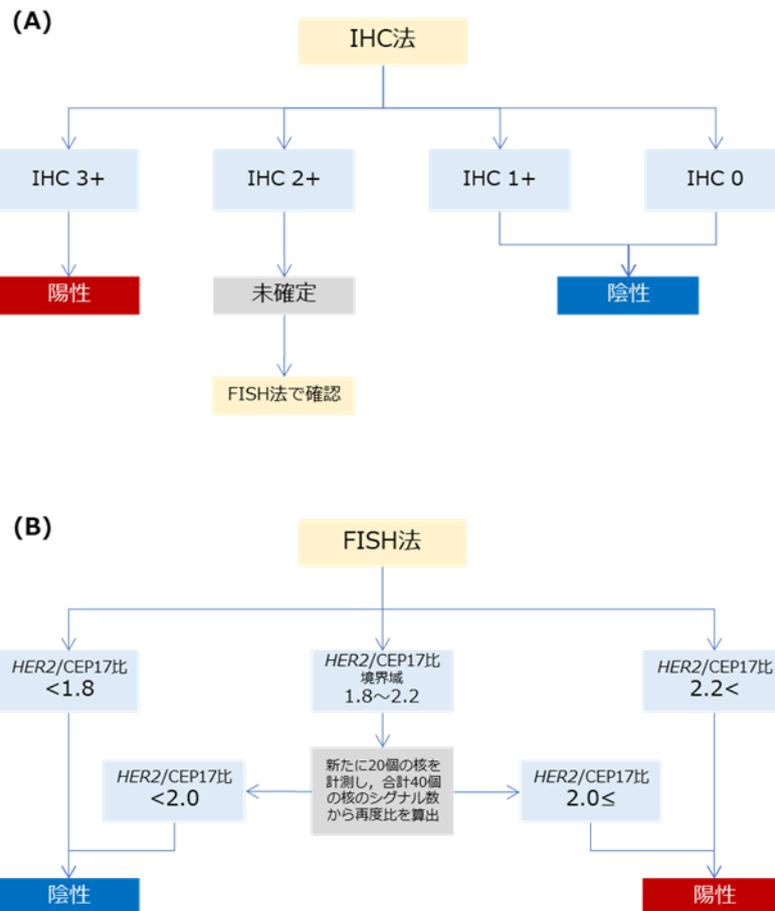


図 大腸癌 HER2 診断アルゴリズム
(A) IHC 法, (B) FISH 法

おわりに

日本病理学会は、大腸癌の HER2 病理診断を行う際には、先ず IHC 法にて HER2 判定を試み、IHC 2+と判定した場合には FISH にて検証するという診断法がコンパニオン診断基準に沿った診断法と捉える。なお本見解は、現在作成中の「固形癌 HER2 病理診断ガイドランス 補遺版」へ記載される予定である。

参考文献

1. 日本病理学会 (編集). 乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン 第 2 版 (2021 年 4 月)
2. Fujii S, Magliocco AM, Kim J, Okamoto W, Kim JE, Sawada K, Nakamura Y, Kopetz S, Park WY, Tsuchihara K, Kim TW, Raghav K, Yoshino T. International Harmonization of Provisional Diagnostic Criteria for ERBB2-Amplified Metastatic Colorectal Cancer Allowing for Screening by Next-Generation Sequencing Panel. *JCO Precis Oncol*. 2020

4: 6-19.

3. 国立がん研究センタープレスリリース 2020年2月28日.
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/0228/index.html
4. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, Yuki S, Masuishi T, Nishina T, Ebi H, Sawada K, Taniguchi H, Fuse N, Nomura S, Fukui M, Matsuda S, Sakamoto Y, Uchigata H, Kitajima K, Kuramoto N, Asakawa T, Olsen S, Odegaard JI, Sato A, Fujii S, Ohtsu A, Yoshino T. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2021; 27: 1899-1903.
5. 国立がん研究センター 非公開資料
6. Sawada K, Nakamura Y, Yamanaka T, Kuboki Y, Yamaguchi D, Yuki S, Yoshino T, Komatsu Y, Sakamoto N, Okamoto W, Fujii S. Prognostic and Predictive Value of HER2 Amplification in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17:198-205.

2022年9月22日

固形癌 HER2 検査ガイドンス

策定ワーキンググループ

委員長 金井 弥栄

大腸癌 SWG 長 藤井 誠志

(以下五十音順) 九嶋 亮治

佐々木 毅

津田 均

長尾 俊孝

畑中 豊

羽場 礼次