

令和7年9月12日

乳癌患者における HER2 超低発現の保険収載に関する運用とお願い

日本病理学会 理事長 小田義直
同 医療業務委員長 佐々木毅

HER2 免疫組織標本作製に関して、2025 年 9 月 1 日にコンパニオン診断薬（ベンタナ ultraView パスウェーHER2(4B5)）による「トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）」[以下エンハーツ]の「超低発現」に関する保険収載がなされました。

患者に適切な治療が適切なタイミングで施されるために、各医療機関の病理診断医および乳癌診療を行う臨床医に、日本病理学会として以下をお願いいたします。

当面は、検査の遅延、病理医の負担等を考慮し、可能な限り「エンハーツの使用」を考慮する場合に限定して、HER2 超低発現の病理診断をご依頼ください。

なお、「第 13 部 病理診断 N002 免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製 3 HER2 タンパク」に関しては、HER2 低発現も含む告示が書き換えになっておりますため、この度保険収載されました HER2 超低発現のみならず、HER2 低発現に関しても言及いたしました。

1. コンパニオン診断薬について

エンハーツの投与適応決定目的で HER2 低発現および超低発現を確認するためには、ベンタナ ultraView パスウェーHER2(4B5) [以下ベンタナ 4B5] が唯一のコンパニオン診断薬として承認されています。他の体外診断用医薬品による診断はできません（表 1）。

（注）：従来の HER2 陽性／陰性（免疫組織標本作製による HER2 IHC スコア 3+, 2+, 1+, 0）の診断は表 1 に示した従来通りの体外診断用医薬品で可能です。

表 1. HER2 診断のための免疫抗体試薬の種類と使用可能な体外診断用医薬品 (○:使用可、
×使用不可)

体外診断用医薬品名	製造販売元	HER2 陰性/陽性 判定	HER2 低発現・ 超低発現判定
ダコ HercepTest II	アジレント・テクノロジー	○	×
ヒストファイン HER2 キット (POLY)	ニチレイバイオサイエンス	○	×
ヒストファイン HER2 キット (MONO)	ニチレイバイオサイエンス	○	×
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	○	×
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 クス	○	○

* 病理学会の調査では医療機関内で HER2 診断を行っている医療機関の約 20%強はベントナ 4B5 を実施するための染色機器を保有しておらず、ベントナ 4B5 以外の抗体で、HER2 免疫染色標本作製を行い、陽性／陰性を判定しています。

2. HER2 低発現、超低発現の基準

表 2. ASCO/CAP ガイドラインによる HER2 陰性乳癌のスコア分類と、エンハーツ適応決定のための HER2 低発現、超低発現基準との対応

IHC スコア	染色パターンに基づく判定基準	エンハーツ 適応決定の ための HER2 IHC カテゴリー
0	腫瘍細胞に膜染色が認められない	無発現 (null)
	腫瘍細胞の 10%以下にかすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色像が認められる	超低発現 (ultralow)
1+	腫瘍細胞の 10%超に、かすかな/かろうじて認識できる不完全な膜染色像が認められる	低発現 (low)
2+	腫瘍細胞の 10%超に、弱/中等度の全周性の膜染色像が認められる (IHC 2+) でかつ、ISH 陰性の場合	

(IHC : Immunohistochemistry, ISH : In situ hybridization)

注1：無発現 (null) は IHC 0 のなかで膜染色がない、超低発現 (ultralow) は IHC 0 の中で膜染色があるものである。

注2：ASCO/CAP ガイドラインの判定基準に準拠してすべての浸潤性乳癌の HER2 評価を行う。一方で、無発現と超低発現の評価は ASCO/CAP のアルゴリズムには記載されておらず、エンハーツ投与が考慮された際に新たに実施する。

なお「無発現」の用語に関しては、null の適切な日本語訳がないことから病理学会として仮に付与しました。「HER2 0 null：HER2 0 ultralow」の表記の他に「HER2 0 膜染色なし：HER2 0 膜染色あり」「HER2 0：HER2 0+」などの表記も見られますが、今後 ASCO/CAP ガイドラインが発刊され次第、その記載に従うものと致します。

3. 評価の対象となる免疫染色標本

HER2 超低発現の診断は、新規に原発巣あるいは転移・再発巣から採取されたホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから作製された組織での評価(3-1)、あるいは過去に採取された原発巣もしくは転移・再発巣のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから作製された組織の再評価(3-2)、のいずれかでを行います。

3-1. 新規に採取された組織の場合

通常の HER2 陽性／陰性の診断目的であれば表1のいずれの体外診断用医薬品も使用可能ですが、低発現、超低発現の診断目的ではペンタナ 4B5 での染色が必要です。

3-2. 過去に採取されたホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから作製された組織で再評価を行う場合

A：初回の HER2 免疫染色標本がペンタナ 4B5 以外で作製された場合

- ・低発現または超低発現の診断が必要な場合には、新たにペンタナ 4B5 で確認する必要があります（この場合、令和 8（2026）年 5 月 31 日までに行われたホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから再薄切により作製された標本による診断は、初回診断の時期にかかわらず、新たに HER2 免疫染色、病理診断料、病理診断管理加算、病理判断料の算定が可能です）

B：初回の HER2 免疫染色標本がペンタナ 4B5 で作製された場合

- ・エンハーツの適応判断のための「低発現」および「超低発現」の病理診断に関しては以下を参照してください。

【HER2 低発現に関して】

- ・令和 5（2023）年 3 月 26 日以前に作製された HER2 免疫染色標本（ペンタナ 4B5）に関しては、「低発現」を確認するためには再度、免疫染色標本を作製する必要があります。

- ・令和 5（2023）年 3 月 27 日（HER2 低発現においてエンハーツが保険償還された日）以降に作製された HER2 免疫染色標本（ベンタナ 4B5）に対して行われた HER2 低発現の診断に関しては使用することが可能です。

【HER2 超低発現の評価に関して】

	HER2 免疫染色 標本作製日	超 低 発 現 の診断	HER2 保険 請求	保険外併用療 養費制度
①	2025 年 8 月 24 日以前	X	X	X
②	2025 年 8 月 25 日～8 月 31 日	○	X	○
③	2025 年 9 月 1 日以降	○	○	X

（注）①の場合：新たに HER2 免疫染色標本作製（ベンタナ 4B5）を行う必要があります。なお、令和 7（2025）年 8 月 24 日以前に作製した HER2 免疫染色標本（ベンタナ 4B5）を再評価することはできません。新たに免疫染色標本の作製ができない場合には、検体の再採取等が必要となります。

（注）②の場合：この期間に作製された HER2 免疫染色標本（ベンタナ 4B5）で超低発現を評価する場合は「保険外併用療養費制度」を活用する必要があります。ただし、レセプト上で算定する日付を、この期間ではなく、診断日を令和 7（2025）年 9 月 1 日以降として請求する場合には、通常の保険請求が可能であり、いずれで算定を行うかについては、各医療機関の判断に委ねられています。

（注）③の場合：エンハーツの適応を考慮して、ベンタナ 4B5 による HER2 免疫染色標本作製し、超低発現の診断を行った場合には、免疫染色標本作製料、組織診断料と病理診断管理加算、または病理判断料の算定が可能です。

【補足】

1. HER2 低発現及び HER2 超低発現の有無を確認できる患者には条件があります。

以下の表をご参照ください。○=対象患者 X=対象外患者

表 3. 令和 7（2025）年 9 月 1 日以降の HER2 低発現・超低発現の病理診断対象患者

	手術不能または再発乳癌			
化学療法歴	あり		なし	
ホルモン受容体 *	陽性	陰性	陽性	陰性
HER2 低発現	○ ^a	○ ^a	○ ^b	X
HER2 超低発現	○ ^b	X	○ ^b	X

- a 前回（令和 5（2023）年 5 月 1 日）より保険適用となった検査対象患者（「化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能または再発乳癌患者」を対象とした国際第 3 相臨床試験（DESTINY-Breast04）の結果に基づくもの）

- b 国際第3相臨床試験（DESTINY-Breast06）では「内分泌療法歴があり化学療法未治療のホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者」を対象としています。一方で、令和7（2025）年9月1日より保険適用となった「HER2低発現および超低発現の病理診断対象患者」は、診療報酬上で「（化学療法歴の有無を問わず）ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌患者」となっています。そのため、表3に示すような患者もHER2低発現および超低発現の病理診断対象患者となります。
- * HER2低発現・超低発現におけるホルモン受容体陽性患者とは、IHCでER又はPgRが1%以上の陽性率を示す患者です。ホルモン受容体の陽性／陰性の診断には、過去の診断結果を参考してください。

2. 令和7（2025）年9月1日に、コンパニオン診断薬として薬事承認されたペンタナ4B5での確認が必要となるHER2免疫染色標本による低発現または超低発現の診断目的に関しては、以下のとおりが保険算定における留意事項が改定されました。

（イ）化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者に対して、HER2低発現の確認により当該抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断する目的

（ロ）ホルモン受容体陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、HER2低発現又は超低発現の確認により当該抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断する目的

（ハ）過去にHER2低発現を確認する目的で本標本作製を実施しHER2陰性が確認されている、化学療法歴がありホルモン受容体陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して HER2超低発現の確認により当該抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断する目的

3. HER2免疫染色は時限措置により、令和8（2026）年5月31日までは目的別に、免疫染色標本作製料、組織診断料と病理診断管理加算または病理判断料が複数回、算定できます（ただし、組織診断料と病理診断管理加算又は病理判断料は同月内では1回のみの算定となります）

【お願い】

HER2超低発現の病理診断依頼は、可能な限り「超低発現の確認によりエンハーツの適応」を考慮した際をお願いいたします。それ以外の通常のHER2病理診断の場合は、病理診断医の負担、診断遅延による患者不利益等を鑑み、これまでのHER2病理診断と同様に、原則として従来通りの0、1+、2+、3+の診断を推奨いたします（HER2超低発現の病理診断は難易度が高い上、評価に時間がかかる可能性等が示唆されています）。