

がん腫	消化器癌 胃癌				
レジメン	Trastuzumab Deruxtecan ( T-DXd ) 療法				
レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	…	21
	Trastuzumab	6.4mg/kg	初回 90 分	↓	
	Deruxtecan	(以降 30 分まで短縮可)			
1 クールの期間	3 週間				
レジメンについて	<p>HER2 は、胃癌患者の約 10～16%に過剰発現しており、腫瘍増殖の一因であるため重要な治療標的の 1 つとされている。胃癌における HER2 発現には、転移臓器間及び腫瘍内での不均一性が認められている。また、HER2 陽性胃癌患者で HER2 治療後に HER2 発現の低下が起こる割合は約 30～60%であると報告されている。HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、一次治療が無効となった後に、二次治療以降の HER2 特異的な治療選択肢が存在せず、高いアンメートニーズが存在していた。</p> <p>エンハーツ®は HER2 を標的とした抗体薬物複合体であり、トラスツズマブとアミノ酸配列が同一のモノクローナル抗体にトポイソメラーゼ I 阻害活性を有するカンプトテシン誘導体がリンカーを介して結合しており、これが腫瘍細胞内で切断されるよう設計された薬剤である。日韓国際共同第 II 相試験 (DESTINY-Gastric01/J202 試験) では、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌または胃食道接合部腺癌に対する三次治療以降において、奏成功率はエンハーツ®群 51.3% (95%CI : 41.9～60.5)、医師選択治療群 (イリノテカン or パクリタキセル) 14.3% (95%CI : 6.4～26.2) であり、エンハーツ®群の方が有意に高かった (p&lt;0.0001)。また OS 中央値についてもエンハーツ®群 12.5 ヶ月 (95%CI : 9.6～14.3)、医師選択治療群 8.4 ヶ月 (95%CI : 6.9～10.7) でありエンハーツ®群で OS は有意に延長されていた (HR=0.59 [ 95%CI : 4.3～6.9 ], p=0.0097)。</p> <p>従来、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌に対して、三次化学療法以降はトリフルリジン/チピラシル療法、ニボルマブ単剤療法、イリノテカン単剤療法が推奨されていたが、各レジメンの優劣は明らかではなかった。そうした中、上記臨床試験での結果が公表され、「胃癌治療ガイドライン 2021 年版 (第 6 版)」において、HER2 陽性患者の三次治療としてはエンハーツ®が推奨されるに至った。</p>				
主なエビデンス	N Engl J Med 2020 ; 382 : 2419-30. (DESTINY-Gastric01/J202 試験) Supplementary Appendix				
開始基準	<p>臨床試験における選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ HER2 陽性が確認された患者 (IHC 法 3+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陽性)</li> <li>・ LVEF 50%以上</li> <li>・ ECOG PS 0 or 1</li> <li>・ 好中球数 1500 /<math>\mu</math>L 以上、血小板数 10 万/<math>\mu</math>L 以上、Hb 9.0 /<math>\mu</math>L 以上</li> <li>・ CG 式による Ccr <math>\geq</math> 30mL/min</li> <li>・ T.Bill が基準値上限の 1.5 倍以下 (肝転移がある、もしくはジルベール症候群を</li> </ul>				

合併している場合：3倍未満)

・AST/ALTがULNの5倍以下

**減量基準**

添付文書内「7.用法及び用量に関連する注意」を参照

**主な副作用 (%)**

- ✓ All Grade  
悪心 (63.2%)、好中球減少 (63.2%)、食欲不振 (60.0%)、貧血 (57.6%)、血小板減少 (39.2%)、白血球減少 (37.6%)、倦怠感 (34.4%)、下痢 (32.0%)、嘔吐 (26.4%)、間質性肺疾患 (9.6%)、infusion reaction (2.6%)
- ✓ Grade3以上  
好中球数減少 (51.2%)、貧血 (37.6%)、白血球数減少 (20.8%)、食欲減退 (16.8%)、血小板数減少 (11.2%)、リンパ球数減少 (11.2%)

**当院レジメンについて**

- ✓ 催吐性リスクは中等度とされている。制吐薬適正使用ガイドラインにおいて、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬とデキサメタゾンでの予防法が標準とされており、オプシオンとしてアプレピタントの併用が挙げられている。当院では、治療対象となるのが胃癌患者であることや、本療法が後方治療（三次治療以降）で用いられるものであることから悪心のリスクが高いと考え、アプレピタントの併用を推奨することとした。臨床試験においても、悪心・嘔吐のため治療継続が不可能となった症例があるとのことであり、慎重な対応が望ましいと考えられる。
- ✓ 間質性肺疾患の副作用に注意を要する。  
本剤の投与により間質性肺疾患が発現し、死亡に至った症例が報告されている。投与中は初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）検査、胸部 X 線検査および胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと（添付文書）。  
エンハーツ投与中に間質性肺炎が発現した際は、Grade1 の場合でも投与中止とし、回復後の再投与も不可とされている。ステロイド治療については症状がない場合でも両側に陰影があれば、プレドニゾン換算で 0.5mg/kg/日以上での開始を考慮し、改善するまで継続する。陰影が広範な場合や SpO<sub>2</sub> の低下があれば、ステロイドパルス療法を速やかに実施する。
- ✓ 左室駆出率（LVEF）が低下することがあるため、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること（添付文書）。
- ✓ 初回は 90 分かけて点滴。初回投与の忍容性が良好であれば（infusion reaction 等の発現がなければ）、投与は 2 回目以降 30 分まで短縮して実施可能。
- ✓ 薬剤は光の影響を受けやすいため、調製後は速やかに遮光カバーをかける。また調製後は速やかに使用することとし、やむを得ず保存する場合は 2~8℃で保管し 24 時間以内に使用する。
- ✓ 0.2 μm のインラインフィルターを通して投与する。
- ✓ 生理食塩液との混合を避ける。同ルートでの同時投与も不可。また、他剤と混

注しないこと。

- ✓ 血管外漏出に注意する。薬液が血管外に漏出した場合、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがある。

**患者への注意事項**

- ✓ 初回は特に **infusion reaction** に注意する。
- ✓ 間質性肺疾患の臨床症状（咳嗽・息切れ・呼吸困難、発熱等）が認められたら速やかに連絡するよう指導する。  
呼吸器症状が認められた場合は、COVID-19 感染症との鑑別も必要である。
- ✓ 悪心・嘔吐や下痢が認められた場合は、我慢せずに伝えてもらう。

**参考資料**

- ✓ 上記文献
  - ✓ エンハーツ®適正使用ガイド（第一三共株式会社）
  - ✓ ～HER2 陽性胃癌に対する新たな選択肢～エンハーツの位置付けと適正使用について（第一三共株式会社）
-