HER2標的療法に関連する有害事象への対応の手引き（高度実践医療従事者向けの手引き）

この臨床支援用の簡易マニュアルは、非小細胞肺がん（NSCLC）におけるヒト上皮成長因子受容体2（HER2）標的療法に関連する有害事象（AE）をモニタリングし管理するための、高度実践医療従事者（APP）を対象とした手引きです。

HER2標的療法に関連するAEの概要

トラスツズマブデルクステカン（T-DXd）：抗体－薬物コンジュゲート（ADC）

第II相試験DESTINY-Lung01およびDESTINY-Lung02において、T-DXdの安全性プロファイルは、血液、胃腸、および肺に対する毒性を特徴とし、間質性肺疾患（ILD）が臨床的に最も懸念される毒性であった。[1,2]

- **DESTINY-Lung01：**最も一般的な治療関連AEは、悪心（73%）、疲労（53%）、脱毛症（46%）、嘔吐（40%）、好中球減少症（35%）、および貧血（33%）であった。グレード3以上の有害事象は、患者の約46%に認められ、特に多かったのは好中球減少症（19%）と貧血（10%）であった。
- **ILDが重要な安全性シグナルである：**ILDが、患者全体の約26%で認められた。これらの患者の多く（約20%）がグレード1～2のILDを発症し、約4%がグレード3以上のILD、約2%が致死的（グレード5）ILDを発症した。患者の25%が治療を中止し、ILDまたは肺臓炎がその主な原因であった。
- **DESTINY-Lung02：**本試験では5.4 mg/kg投与群と6.4 mg/kg投与群を比較し、毒性が用量依存性であることを確認した。
  - **5.4 mg/kg群：**悪心（67%）、疲労（45%）、好中球減少症（43%）、およびILD（約15%；薬剤関連と判定されたILDは13%であり、大部分はグレード1～2）が患者に認められた。
  - **6.4 mg/kg群：**悪心（82%）、好中球減少症（56%）、疲労（50%）、およびILD（薬剤関連と判定されたILDは28%であり、大部分はグレード1～2）が患者に認められ、まれに致死的症例もあった。グレード3以上の治療関連AEは、患者の39%（5.4 mg/kg群）および58%（6.4 mg/kg群）で発生した。
  - **臨床における重要なポイント：**承認された用量5.4 mg/kgの方が用量6.4 mg/kgよりも優れた利益-リスクプロファイルを示す。ただし、用量にかかわらず、各来院時にILDを監視することは依然として必須である。

この独立した医学教育プログラムは、Bayer HealthCare Pharmaceuticals社の教育助成金による支援を受けています。この臨床支援用の手引きは、教育を目的として専門家が作成しました。これは、施設の方針や臨床判断の代わりにはなりません。学習者は、地域・施設のガイドライン、承認、プロトコルに従わなければなりません。管理方法の決定については、常に指導臨床医に確認し、所属施設の現行の基準に従ってください。

セバベルチニブ：経口HER2/上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）

第I/II相SOHO-01試験において、セバベルチニブの安全性プロファイルは、胃腸および皮膚に対する毒性を特徴とし、肺に関しては良好であった。[3]

- **下痢が最も多かったAEである：**患者の約82～84%（既治療例81例、一次治療例39例）で下痢が認められ、患者の3～24%はグレード3以上の下痢を発症した。
- **皮膚関連の影響：**発疹が患者の49～56%に発生し、爪囲炎または口内炎が18～25%に認められた。グレード3以上の治療関連AEは、コホートに応じて患者の20～38%で発生した。
- **ILDの症例なし：**この試験対象集団ではILDの症例は報告されなかった。

ゾンゲルチニブ：経口HER2選択的TKI

Beamion LUNG-1試験において、ゾンゲルチニブの毒性は軽度～中等度であることが一般的であり、HER2を標的とした阻害と一致している。[4]

- **下痢が最も一般的なAEである：**用量120 mgのゾンゲルチニブで治療された患者に多く認められるAEは、下痢（56%）、発疹（33%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加（24%）、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加（21%）、悪心（15%）等であった。
  - **グレード3以上の治療関連AE：**患者の約20～25%に発生した。AEに起因する治療中止は比較的まれであった（約6%）。
  - **ILDを示す顕著な徴候**はこれまで観察され**ていない**。

モニタリングおよび早期発見のためのチェックリスト

早期発見と先を見越したモニタリングが、すべてのHER2標的療法に対して不可欠です。以下のチェックリストでは、高度実践医療従事者（APP）が評価すべき重要な領域を取り上げます。

領域	モニタリング時の考慮事項 （すべてのHER2標的療法に共通）	T-DXd群に特有のモニタリング時の考慮事項	HER2 TKI（セバベルチニブまたはゾンゲルチニブ）群に特有のモニタリング時の考慮事項
全身状態	▪ 各来院時に体重、意図していない体重減少、ECOGパフォーマンスステータス、疲労、水分補給状態、栄養摂取状態を評価する	▪ 疲労の背景に貧血またはILDがあるかどうかを評価する	▪ 下痢、経口摂取不良、または蓄積毒性に起因する可能性がある疲労を評価する
呼吸器系	▪ 咳および呼吸困難がないかを評価する ▪ 症状がある場合は酸素飽和度を検査する	▪ 最優先事項：ILDまたは肺臓炎 ▪ 各来院時に、新規または悪化した咳、呼吸困難、発熱、または酸素飽和度低下についてスクリーニングする ▪ ILDまたは肺臓炎が疑われる場合は治療を中断し、評価を至急に行う	▪ 通常の呼吸器系モニタリングを行う（ILDの顕著な徴候はこれまで確認されていない）

この独立した医学教育プログラムは、Bayer HealthCare Pharmaceuticals社の教育助成金による支援を受けています。この臨床支援用の手引きは、教育を目的として専門家が作成しました。これは、施設の方針や臨床判断の代わりにはなりません。学習者は、地域・施設のガイドライン、承認、プロトコルに従わなければなりません。管理方法の決定については、常に指導臨床医に確認し、所属施設の現行の基準に従ってください。

領域	モニタリング時の考慮事項 （すべてのHER2標的療法に共通）	T-DXd群に特有のモニタリング時の考慮事項	HER2 TKI（セバベルチニブまたはゾンゲルチニブ）群に特有のモニタリング時の考慮事項
下部消化管	▪ 排便回数、腹痛、および水分補給状態をモニタリングする	▪ 必要に応じてモニタリングする（通常、下痢は軽度～中等度）	▪ 下痢が、この薬剤クラスで主要な毒性である。 ▪ 排便回数、夜間の下痢、脱水、および電解質を綿密にモニタリングする ▪ 必要に応じて早期の下痢治療を開始する
上部消化管	▪ 悪心、嘔吐、および食欲不振をモニタリングする	▪ 悪心、嘔吐、および食欲不振をモニタリングする ▪ 先を見越した（予防的）な制吐管理を勧める	▪ 悪心、嘔吐、および食欲不振をモニタリングする ▪ 先を見越した（予防的）な制吐管理を必要に応じて行う
体重/栄養状態	▪ 各来院時に体重を記録する ▪ 食欲および栄養状態を評価する	▪ 悪心または嘔吐に起因する体重減少をモニタリングする	▪ 下痢、口内炎、または経口摂取量の減少に起因する体重減少をモニタリングする
皮膚	▪ 発疹およびそう痒症に関する皮膚検査を行う	▪ 皮膚毒性はあまり一般的ではない。症状が現れた場合には評価を行う	▪ 皮膚毒性の発現頻度が高いため、定期的な皮膚検査が推奨される ▪ 発疹、皮膚乾燥、およびそう痒症をモニタリングする
爪	▪ 爪周囲の疼痛または炎症がないかを評価する	▪ 爪関連AEはまれである。症状が現れた場合には評価を行う	▪ 長期投与時には特に、爪の障害または爪囲炎をモニタリングする
口腔粘膜	▪ 口腔検査を実施する ▪ 口の疼痛または潰瘍を評価する	▪ 各来院時に口内炎または口腔粘膜炎がないかを積極的に評価する	▪ 各来院時に口内炎または口腔粘膜炎がないかを積極的に評価する
血液学検査	▪ 定期的にCBC測定（全血球計算）を行う	▪ 好中球減少症、貧血、および血小板減少症を綿密にモニタリングする	▪ 重度の血液毒性はまれである。通常のモニタリングで十分である
肝機能	▪ AST、ALT、およびビリルビンのレベルを検査する	▪ 通常のモニタリングで十分である	▪ 強化されたまたはより頻繁なモニタリングが推奨される
感染症の監視	▪ 発熱および感染症の徴候をモニタリングする	▪ 患者に好中球減少症が認められる場合には特に、感染症の徴候を綿密にモニタリングする	▪ 重度の皮膚毒性または粘膜毒性が認められる場合には、二次感染症を警戒する
胸部画像検査	▪ 病状および呼吸器症状に応じて画像検査を行う	▪ 新たな呼吸器症状が生じた場合は、迅速に胸部CTを行う	▪ 治療に応じた追加の画像検査は必要ではない ▪ 標準的な疾患経過観察および臨床適用に従って画像検査を行う

この独立した医学教育プログラムは、Bayer HealthCare Pharmaceuticals社の教育助成金による支援を受けています。この臨床支援用の手引きは、教育を目的として専門家が作成しました。これは、施設の方針や臨床判断の代わりにはなりません。学習者は、地域・施設のガイドライン、承認、プロトコルに従わなければなりません。管理方法の決定については、常に指導臨床医に確認し、所属施設の現行の基準に従ってください。

AE管理、支持療法、およびエスカレーション

このセクションでは、HER2標的療法におけるAEへの適時介入に役立つ、主要な管理手段とエスカレーションの手順を概説します。

すべてのHER2標的薬に共通する警戒信号

以下のいずれかが該当する場合は、患者が受けている治療に関係なく、**直ちに**エスカレーションしてください。

- 新規または悪化した呼吸困難や咳
- 重度の下痢
- 38°C以上の熱
- 飲食ができない
- 臨床状態の急速な悪化
- 黄疸または濃色尿

呼吸器系（T-DXdに伴う重大なILDリスク）	徴候および症状	対応
緑色：治療を継続	▪ 咳も呼吸困難もなし ▪ SpO_2が安定	▪ 治療および通常のモニタリングを継続する
オレンジ色：至急の評価（24～48時間以内）	▪ 新たな軽度の咳 ▪ 軽度の労作性呼吸困難 ▪ 微熱 ▪ ベースラインからのSpO_2の軽微な減少	▪ **評価を行うまでT-DXdを中断する** ▪ 腫瘍専門医に報告する ▪ 胸部CTを検討する
赤色：緊急対応	▪ 新規または悪化した安静時呼吸困難 ▪ SpO_2が90%以下 ▪ 持続性の咳と発熱 ▪ 画像診断においてILDまたは肺臓炎の疑いあり	▪ **T-DXdを直ちに中止する** ▪ 緊急CTおよび入院が必要 ▪ 治療担当医の指示下でコルチコステロイドを開始する ▪ 腫瘍科および呼吸器科への即時紹介が必要とされる

下痢（TKIに伴う主な毒性）	徴候および症状	対応
緑色：治療を継続	▪ ベースラインからの1日の排便回数の増加が3回以下	▪ 水分補給に関するアドバイス ▪ 治療を継続する
オレンジ色：至急の評価（24～48時間以内）	▪ ベースラインからの1日の排便回数の増加が4回以上 ▪ 夜間の下痢 ▪ 軽度の脱水	▪ ロペラミドを直ちに開始する ▪ 経口的水分補給を開始する ▪ TKIの一時休薬を検討する ▪ 24時間以内に看護師が経過観察する
赤色：緊急対応	▪ ベースラインからの1日の排便回数の増加が7回以上（グレード3以上） ▪ 脱水の徴候（血圧低下、錯乱、失神、めまい） ▪ 摂取を維持することができない ▪ 電解質平衡異常が疑われる	▪ **HER2 TKIを直ちに中止する** ▪ 静注輸液および電解質を投与する ▪ その日のうちの診察・医学的評価が必要とされる ▪ 難治性の場合は胃腸科への紹介を検討する

この独立した医学教育プログラムは、Bayer HealthCare Pharmaceuticals社の教育助成金による支援を受けています。この臨床支援用の手引きは、教育を目的として専門家が作成しました。これは、施設の方針や臨床判断の代わりにはなりません。学習者は、地域・施設のガイドライン、承認、プロトコルに従わなければなりません。管理方法の決定については、常に指導臨床医に確認し、所属施設の現行の基準に従ってください。

悪心/嘔吐

	徴候および症状	対応
緑色：治療を継続	▪ 軽度の悪心のみ	▪ 通常のモニタリングを行う
オレンジ色：至急の評価（24～48時間以内）	▪ 嘔吐を伴うまたは伴わない持続性の悪心 ▪ 摂取量の減少	▪ 制吐療法を強化する ▪ 水分補給をモニタリングする
赤色：緊急対応	▪ 持続性の嘔吐 ▪ 水分を保持できず嘔吐してしまう	▪ **必要であれば治療を中断または中止する** ▪ 静注輸液を投与する ▪ 至急の診察・医学的評価が必要とされる

皮膚

	徴候および症状	対応
緑色：治療を継続	• 軽度の乾燥	• 皮膚軟化薬を勧める
オレンジ色：至急の評価（24～48時間以内）	• 発疹またはそう痒症 • 中等度の不快感	• ステロイド外用薬、またはステロイド外用薬と抗ヒスタミン薬を使用する
赤色：緊急対応	• 重度の発疹 • 感染症または機能への影響	• **治療を中断する** • 皮膚科への紹介が必要とされる

口腔毒性

	徴候および症状	対応
緑色：治療を継続	• 無症状	• 口腔衛生について指導する
オレンジ色：至急の評価（24～48時間以内）	• 軽度の口内炎	• 洗口剤および鎮痛剤の使用を勧める
赤色：緊急対応	• 飲食ができない	• **治療を中断する** • 栄養補給を行う

肝臓

	徴候および症状	対応
緑色：治療を継続	▪ 肝機能検査（LFT）結果が正常	▪ 通常のモニタリングを行う
オレンジ色：至急の評価（24～48時間以内）	▪ ASTまたはALTの軽度の上昇(基準値上限（ULN）の3倍未満)	▪ 再検査する ▪ 傾向をモニタリングする
赤色：緊急対応	▪ ASTまたはALTがULNの3倍以上～5倍 ▪ ビリルビンの上昇 ▪ 黄疸 ▪ 濃色尿	▪ **治療を直ちに中止する** ▪ 至急の肝臓精査が必要とされる ▪ 重症または原因不明の場合は肝臓科に紹介する

この独立した医学教育プログラムは、Bayer HealthCare Pharmaceuticals社の教育助成金による支援を受けています。この臨床支援用の手引きは、教育を目的として専門家が作成しました。これは、施設の方針や臨床判断の代わりにはなりません。学習者は、地域・施設のガイドライン、承認、プロトコルに従わなければなりません。管理方法の決定については、常に指導臨床医に確認し、所属施設の現行の基準に従ってください。

血液学検査	徴候および症状	対応
緑色：治療を継続	▪ 安定なCBC	▪ 通常のモニタリングを行う
オレンジ色：至急の評価（24～48時間以内）	▪ 軽度の血球減少症 ▪ 重度の無症候性血球減少症（発熱も出血もなし）	▪ モニタリングする、または必要な場合はT-DXdの治療サイクルを遅らせる ▪ 血球減少症の迅速な評価とモニタリングを行う
赤色：緊急対応	▪ 発熱性好中球減少症 ▪ 発熱または活動性の出血を伴う重度の血球減少症	▪ **即時入院が必要とされる** ▪ 発熱性好中球減少症の場合、至急の評価が必要とされる。大半の患者は入院する必要があり、外来管理は低リスク患者のみとする ▪ 発熱性の場合は抗生物質を静脈内（IV）投与する ▪ G-CSF投与と輸血に関して血液科の意見を聞く必要がある

患者へのカウンセリングと指導のポイント

HER2標的療法を安全かつ安定的に使用するためには、患者に対して効果的なカウンセリングを行うことが極めて重要です。以下のポイントは、高度実践医療従事者（APP）が重要な自己管理行動を患者に促すために役立ちます。

- **治療目標の理解：**治療の目的、予想されるベネフィット、処方されたとおりに治療薬を服用することや予定された静注投与の予約日に来院することの重要性を説明します。
- **医療チームとのコミュニケーション：**新たな症状が生じた場合は、次回の予定された来院まで待たずに早めに連絡してもらうことを患者に勧めます。早期に介入することにより、合併症を防ぎ、治療の中断を回避することができます。
- **症状日誌：**症状、便通、食欲、体重変化、体温、新たに服用し始めた薬剤を毎日記録し続けることを勧めます。
- **服薬遵守：**経口HER2 TKIの場合は、毎日同じ時間に、処方されたとおり正確に薬剤を服用し、医療チームに相談せずに用量を変えないことが大切であることを強調します。
- **服用忘れ（経口薬の場合）：**医療チームによって提供された治療別のガイダンスに従い、服用を忘れても用量を2倍にしないように患者に伝えます。
- **水分補給：**下痢、嘔吐、または経口摂取量の減少が起こった場合は特に、十分に水分を摂取することを勧めます。
- **栄養：**少量の食事を頻繁に摂り、カロリーとタンパク質の十分な摂取を維持するように患者にアドバイスします。食欲不振や体重減少が生じた場合には、栄養士に紹介することが有益である場合があります。
- **疲労の管理：**可能な範囲で定期的に軽い身体活動を行い、十分な休養をとり、日常活動を妨げる疲労を報告することを勧めます。

この独立した医学教育プログラムは、Bayer HealthCare Pharmaceuticals社の教育助成金による支援を受けています。この臨床支援用の手引きは、教育を目的として専門家が作成しました。これは、施設の方針や臨床判断の代わりにはなりません。学習者は、地域・施設のガイドライン、承認、プロトコルに従わなければなりません。管理方法の決定については、常に指導臨床医に確認し、所属施設の現行の基準に従ってください。

以下のいずれか起こった場合は、直ちに医療チームに連絡するように患者に伝えます

- 新規または悪化した息切れ
- 新規または悪化した咳
- 38°C以上の熱
- 重度または持続性の下痢
- 十分な飲食ができない
- 持続性の嘔吐
- 著しい体重減少
- 重度の発疹または痛みを伴う爪の変化
- 飲食に影響を及ぼす口内炎
- 目・皮膚の黄変または濃色尿

参考文献

1. Li BT, Smit EF, et al Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241–251.
2. Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non–small-cell lung cancer: Primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial. J Clin Oncol 2023;41(31):4852–4863.
3. Loong HH, et al. Safety and antitumor activity of BAY 2927088 (sevabertinib), a HER2/EGFR tyrosine kinase inhibitor, in HER2-mutant NSCLC: the SOHO-01 trial. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):8504).
4. Heymach JV, et al. Zongertinib in previously treated HER2-mutant non-small cell lung cancer. N Engl J Med. 2025;392(23):2321–2333.

略語

ADC：抗体－薬物コンジュゲート
AE：有害事象
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APP：高度実践医療従事者、
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CBC：全血球計算
CT：コンピューター断層撮影
ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR：上皮成長因子受容体
G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子
HER2：ヒト上皮成長因子受容体2
ILD：間質性肺疾患
IV：静脈内
LFT：肝機能検査
NSCLC：非小細胞肺がん
SpO_2：末梢血酸素飽和度
T-DXd：トラスツズマブデルクステカン
TKI：チロシンキナーゼ阻害薬
ULN：基準値上限

この独立した医学教育プログラムは、Bayer HealthCare Pharmaceuticals社の教育助成金による支援を受けています。この臨床支援用の手引きは、教育を目的として専門家が作成しました。これは、施設の方針や臨床判断の代わりにはなりません。学習者は、地域・施設のガイドライン、承認、プロトコルに従わなければなりません。管理方法の決定については、常に指導臨床医に確認し、所属施設の現行の基準に従ってください。