

「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第 1.1 版

2024 年 4 月 「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第 1 版 日本胃癌学会理事会承認

2024 年 4 月 25 日 「同手引き」第 1 版 日本胃癌学会ホームページ発出

2024 年 8 月 「同手引き」第 1.1 版 日本胃癌学会理事会承認

2024 年 8 月 30 日 「同手引き」第 1.1 版 日本胃癌学会ホームページ発出

・検査の手引き第 1.1 版 発出にあたって

胃癌は、本邦での癌部位別罹患者数（2019 年）および死亡数（2022 年）とも男性 3 位、女性 4 位であり、ピロリ菌除菌の普及等によりその数は減少傾向にあるものの、依然として切除不能進行・再発胃癌（進行胃癌）の予後は不良である。

進行胃癌に対する分子標的治療薬は長らく抗 HER2 抗体薬（トラスツズマブ）のみであったが、米国 TCGA (The Cancer Genome Atlas) プロジェクトからの報告など、治療対象の候補となる複数の遺伝子変異が明らかになっている。本邦では、治療法選択においてバイオマーカーを参照する薬剤として、トラスツズマブ以外にも免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ）および抗 HER2 抗体薬複合体（トラスツズマブ デルクステカン）が承認されているが、本年には、抗 Claudin (CLDN)18.2 抗体薬（ゾルベツキシマブ）が本邦において世界に先駆け臨床応用され、また免疫チェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブ）が胃癌での適応を取得している。

これに伴い、胃癌における薬剤適応判定のためのバイオマーカーも HER2 タンパク過剰発現／遺伝子増幅のほか、PD-L1 発現（CPS; combined positive score）、マイクロサテライト不安定性(MSI-H; microsatellite instability-high)／DNA ミスマッチ修復酵素欠損（dMMR; deficient-MMR）、高腫瘍遺伝子変異量(TMB-H; tumor mutation burden-high)、CLDN18 発現が追加となっている。これらのバイオマーカー検査は、いずれも病理組織検体を利用するもので、胃癌患者が有効な分子標的治療薬による治療機会を逸することがないよう、多くは生検検体と予想される病理組織標本を効率的に利用するための検査実施アルゴリズムが必要と考えた。

このような背景を踏まえ、日本胃癌学会では胃癌を専門とする病理医、腫瘍内科医、消化管内視鏡医、バイオマーカーの専門家により本検査の手引きを策定した。本邦における胃癌診療の一助になれば幸いである。

日本胃癌学会理事長 掛地吉弘

・検査の手引き作成委員会

委員長	桑田 健	国立がん研究センター東病院遺伝子診療部門／病理・臨床検査科
副委員長	室 圭	愛知県がんセンター薬物療法部
委員	安藤 孝将	富山大学附属病院第三内科
	牛久 哲男	東京大学大学院人体病理学・病理診断学
	九嶋 亮治	滋賀医科大学医学部病理学講座
	高張 大亮	群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 腫瘍内科学分野
	畑中 豊	北海道大学病院先端診断技術開発センター
	山口 研成	がん研究会有明病院消化器化学療法科

・はじめに

胃癌の薬物療法では、2011年にHER2をターゲットとするトラスツズマブの胃癌適応拡大によりバイオマーカー／コンパニオン診断が必要な治療が始まった。その後、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Hを有する標準的な治療が困難な固形癌を対象とした免疫チェックポイント阻害薬ペムブロリズマブ、また化学療法後に増悪したHER2陽性胃癌に対するトラスツズマブ デルクステカン、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブのPD-L1発現状況(CPS)を指標とした一次治療への適応拡大、2024年5月同様の免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブの一次治療への適応拡大、また、同年6月にはCLDN18.2をターゲットとしたゾルベツキシマブが臨床応用開始となった。

これらの治療薬を選択するために、従来から使用されてきたHER2検査(HER2免疫染色[IHC]検査・HER2 *in situ* hybridization [ISH]検査)に加えて、PD-L1 IHC検査、MSI/MMR判定検査(MSI PCR検査およびMMR IHC検査)、CLDN18 IHC検査の計4つのバイオマーカー検査が進行胃癌の治療方針決定に必須な状況となっている。こうした状況を踏まえ、日本胃癌学会において、委員会を立ち上げ、各バイオマーカー検査が適切なタイミングで実施され、患者に適切な薬物治療がされるための検査の手引きを作成することとなった。

本検査の手引きが、胃癌の病理診断に従事する病理医ならびに胃癌の薬物療法に関わる医療従事者に用いられ、各バイオマーカー検査の臨床導入・普及、またその検査の実施タイミングの参考に資することを期待する。

なお、各治療法についての詳細、ならびに治療選択については、胃癌治療ガイドラインを参考にされたい。

・各バイオマーカーの臨床的意義

1) HER2

HER2タンパク過剰発現／遺伝子増幅は、乳癌では予後因子であるとともに、分子標的治療薬の特異的治療ターゲットとして判定方法が国際的にも重要であるとされ、その検査フローも確立されている。一方、胃癌においては、予後因子としての意義は現段階では明確でないが、HER2陽性進行・再発胃癌を対象に実施された国際共同第III相試験であるToGA試験でHER2タンパク過剰発現／遺伝子増幅を認める胃癌症例に対する一次治療として、抗HER2抗体薬トラスツズマブによる全生存期間(OS)延長効果が示された、また、抗HER2抗体薬複合体トラスツズマブ デルクステカンにおいてはHER2陽性進行性胃癌の三次治療以降において奏効割合と全生存期間を有意に改善したことから、治療に先立ちその発現を確認することは必須である。

ToGA試験症例でのHER2陽性胃癌(IHC Score 3+もしくはIHC Score 2+/FISH Positive)頻度は17.8%であった(引用; ToGA試験 Van Cutsem E, et al. Gastric Cancer 18: 476-484, 2015)。本邦胃癌におけるHER2陽性率は、15.6%との報告(引用; JFMC44-1101試験 Matsusaka S, et al. Gastric Cancer 19: 839-851, 2016)、また、17%との報告がある。(引用; Oono Y, et al. Surgical Endoscopy 32: 3964-3971, 2018)

トラスツズマブ デルクステカンにおいては、日本と韓国で実施された非盲検無作為化第

II 相試験である DESTINY-Gastric01 試験で、トラスツズマブを含む 2 レジメン以上の前治療中に増悪した HER2 陽性胃癌において、主治医選択による化学療法（イリノテカンもしくはパクリタキセル）と比較して有意に高い奏効割合と延命効果が示された。（引用； Shitara K, et al. N Engl J Med 382: 2419-2430, 2020）

2) PD-L1

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌／食道胃接合部癌の一次治療として、化学療法とニボルマブ併用（CheckMate-649 試験、ATTRACTION-4 試験）により、化学療法単独と比較して、OS と無増悪生存期間（PFS）を延長し、許容できる安全性プロファイルを示した。CPS によりニボルマブの上乗せ効果について異なる傾向が示唆されていることから、可能な限り PD-L1 検査を実施することが望ましい。ただし、三次治療以降におけるニボルマブ単剤療法においては PD-L1 の発現は問わない。

HER2 陰性の局所進行性切除不能または転移性胃腺癌／食道胃接合部腺癌の一次治療として、化学療法とペムブロリズマブ併用（KEYNOTE-859 試験）を検討した第 III 相試験結果が報告された。本試験より、化学療法とペムブロリズマブの併用療法は化学療法単独と比較して、OS および PFS を有意に改善し、安全性プロファイルは既報と同様であった。

（引用； KEYNOTE-859 試験 Rha SY, et al. Lancet Oncol 24: 1181-1195, 2023）

なお、PD-L1 IHC 検査として、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx と PD-L1 IHC 22C3 pharmDx の 2 つの診断薬があることに留意されたい。

胃癌における CPS \geq 1 の割合は、全体の約 40～60%との報告があり、さまざまな要因で異なることが知られている。ニボルマブの Checkmate-649 試験（PD-L1 IHC 28-8 pharmDx）においては、CPS \geq 1：82.0%、CPS \geq 5：60.4%、CPS \geq 10：48.5%、ペムブロリズマブの KEYNOTE-859 試験（PD-L1 IHC 22C3 pharmDx）では CPS \geq 1：78.2%、CPS \geq 5：48.5%、CPS \geq 10：34.9%と報告されている。（引用；Checkmate-649 試験 Janjigian YY, et al.: Lancet. 398(10294): 27-40, 2021, KEYNOTE-859 試験 Rha SY, et al. Lancet Oncol 24: 1181-1195, 2023）

3) MSI/MMR 判定検査（MSI 検査および MMR IHC 検査）

胃癌を含む固形癌を対象とした KEYNOTE-158 試験の解析により、良好な奏効率と PFS が得られている。また、日本人を含む第 III 相試験（KEYNOTE-061 試験）の MSI-H 集団のサブセット解析で、ペムブロリズマブ単剤療法においてパクリタキセル単剤療法を上回る治療成績が示唆された。また、CheckMate-649 試験・KEYNOTE-859 試験においても MSI-H 集団で免疫チェックポイント阻害薬＋化学療法により、極めて良好な試験成績が示されていることから、MSI/MMR 症例には免疫チェックポイント阻害薬を使用することが推奨され、一次治療の時点で MSI/MMR を測定する意義が示唆されている。

胃癌における MSI-H の頻度は The Cancer Genome Atlas 研究では 22%と報告されているが、胃癌の二次治療患者を対象とした KEYNOTE-061 試験における MSI-H 症例の頻度は約 5%であった。また、ステージ IV、再発進行胃癌の日本人 930 例のスクリーニング研究の結果から、5.6%と報告されている。

なお、IHC 法による MMR 検査と PCR 法による MSI 検査の判定結果一致率は 96.6～98.7%であることが報告されている。

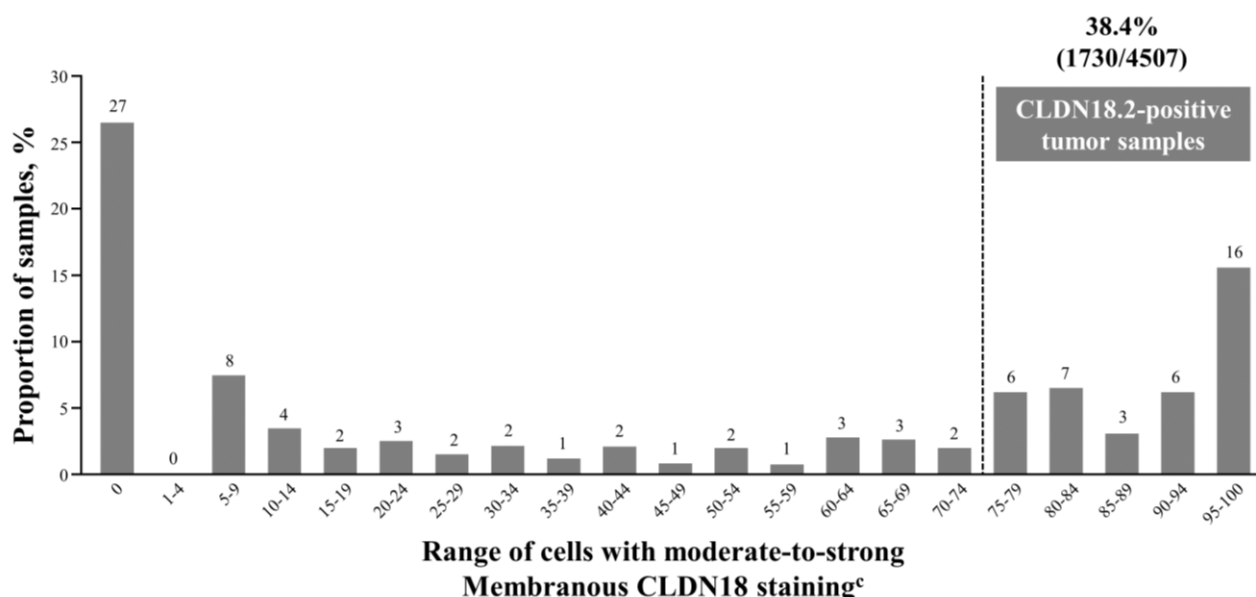
（引用； Lindor NM, et al. J Clin Oncol 20: 1043-1048, 2002, Bertagnolli MM, et al. J Clin Oncol 27: 1814-

1821, 2009, Ferguson SE, et al. Cancer 120: 3932-3939, 2014, Wang Y, et al. J Mol Diagn 19: 57-64, 2017, Muro K, et al. Abstr 1513MO ESMO 2023., Smyth EC, et al. JAMA Oncol 3: 1197-1203, 2017)

4) Claudin (CLDN) 18.2

CLDN18.2 はタイトジャンクションの形成にかかわるタンパク質で、正常胃粘膜に選択的に発現している。CLDN18.2 を標的としたゾルベツキシマブは、2 つの第 III 相試験 (SPOTLIGHT 試験、GLOW 試験) で、フッ化ピリミジンとプラチナ製剤の併用療法をベースとした化学療法に上乗せすることで有意に PFS および OS が延長することが示され、本邦において 2024 年 3 月承認された。CLDN18.2 は胃癌における有用な新規バイオマーカーであり、治療に先立ちその発現を確認することが必須である。

SPOTLIGHT 試験および GLOW 試験では、IHC 法で腫瘍細胞の 75%以上で中等度から強い染色強度を示すものが CLDN18 陽性とされ、スクリーニングされた患者の約 38%が陽性であった。また、下記図に示すように、CLDN18 の発現程度別の頻度は双極性を示す。



引用 ; Shitara K, et al. J Clin Oncol 41: suppl16; abstr4035, 2023

・各バイオマーカーの検査方法

各検査の代表的な手法・フローチャートを下記に記す。
判定基準等は、「乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン第 2 版」または各診断薬メーカーが作成した検査ガイドを参照されたい。

胃癌バイオマーカー検査で用いられる体外診断用医薬品・医療機器

バイオマーカー	HER2	PD-L1	MSI/MMR	CLDN18
薬事上の位置付け	当該医薬品の適用の判断に必須(体外診断用医薬品*)	当該医薬品の適用の判断に考慮することが望ましい(体外診断用医薬品**)	当該医薬品の適用の判断に必須(コンパニオン診断薬<二次治療以降>)	当該医薬品の適用の判断に必須(コンパニオン診断薬)
検体	FFPE 組織	FFPE 組織	FFPE 組織 [MSI/MMR] (または血漿 [MSI])	FFPE 組織
キット	IHC : ・ダコ HercepTest II ・ベンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5) ・ヒストファイン HER2 キット (MONO) ・ヒストファイン HER2 キット (POLY) ・Bond ポリマーシステム HER2 テスト ISH : ・パスビジョン HER-2 DNA プローブキット ・ヒストラ HER2 FISH キット ・ヒストラ HER2 CISH キット ・ベンタナ DISH HER2 キット	IHC : ・PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」 ・PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」	IHC (dMMR) : ・ベンタナ OptiView PMS2 (A16-4) ・ベンタナ OptiView MSH2 (G219-1129) ・ベンタナ OptiView MSH6 (SP93) ・ベンタナ OptiView MLH1 (M1) PCR (MSI-H) : ・MSI 検査キット (FALCO) NGS (MSI-H) : ・FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル ・Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	IHC : ・ベンタナ OptiView CLDN18 (43-14A)
薬剤	・トラスツズマブ ・トラスツズマブ デルクステカン	・ニボルマブ ・ペムブロリズマブ	・ペムブロリズマブ ***	・ゾルベツキシマブ

*胃癌 HER2 検査キットは、2013 年 7 月 1 日付のコンパニオン診断薬に関する厚生労働省課長通知以前に最初に承認されたため、薬事上の位置づけは、体外診断用医薬品となっているが、“みなしコンパニオン診断薬”として使用

**コンプリメンタリー診断薬として使用

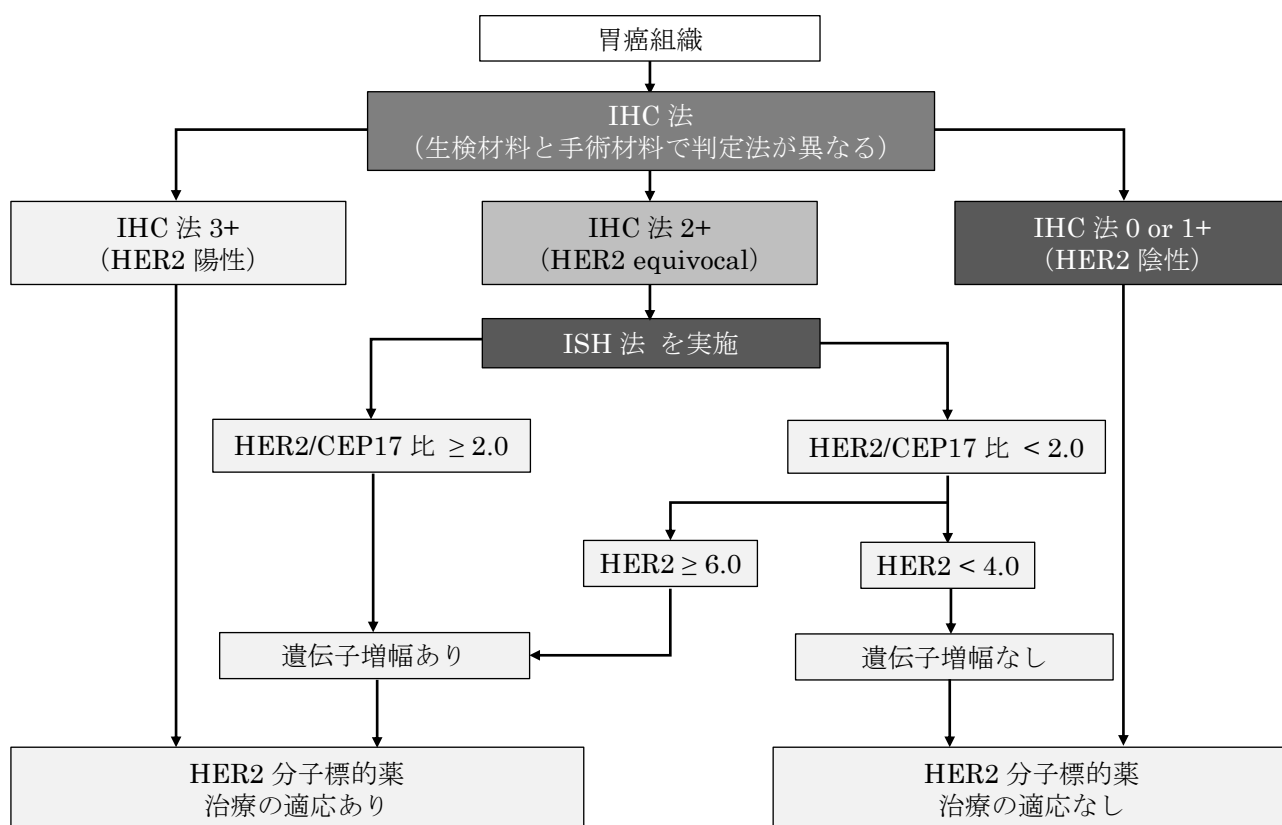
***がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-H を有する標準的な治療が困難な固形癌が対象

胃癌バイオマーカー検査で推奨される検体固定条件

バイオマーカー	HER2		PD-L1		MSI/MMR		CLDN
検査	乳癌・胃癌 HER2 病理診断ガイドライン(第2版)	胃癌取り扱い規約(第15版)	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」	ベンタナ MMR IHC ※1	MSI 検査 (FALCO)	ベンタナ OptiView CLDN18 (43-14A)
固定液	10%中性緩衝ホルマリン						
固定時間	6-48 時間	6-72 時間	24-48 時間	12-72 時間	6-72 時間	6-48 時間	6-48 時間

※1. ベンタナ OptiView PMS2 (A16-4)、ベンタナ OptiView MSH2 (G219-1129)、ベンタナ OptiView MSH6 (SP93)、ベンタナ OptiView MLH1 (M1)

HER2



胃癌 HER2 診断のフローチャート

引用；胃癌 HER2 病理診断ガイドラインより作図

PD-L1

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」は、ニボルマブと化学療法の併用療法を行う胃癌患者の特定のための補助に用いる。

$$\text{CPS} = \frac{\text{PD-L1 陽性細胞数 (腫瘍細胞、リンパ球、マクロファージ*)}}{\text{全腫瘍細胞数}} \times 100^{**}$$

*注：マクロファージと組織球は同じ細胞と判断する。

**注：計算結果が CPS100 を超えた場合でも、最大 CPS は 100 とする。

生存腫瘍細胞の存在： 100 細胞以上 不適正

CPS<1 1≤CPS<5 5≤CPS

病理医のコメント：

引用；PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」 染色結果判定マニュアル：胃癌

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」は、ペムブロリズマブを用いる胃癌および食道胃接合部癌患者の特定のための補助のために用いる。

$$\text{CPS} = \frac{\text{PD-L1 陽性細胞数 (腫瘍細胞、リンパ球、マクロファージ)}}{\text{生存腫瘍細胞の総数}} \times 100$$

CPS<1 1≤CPS<10 10≤CPS

引用；PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の胃癌染色結果判定マニュアル

【コメント】ニボルマブとペムブロリズマブに対する PD-L1 検査について

胃癌および食道胃接合部癌の PD-L1 検査キットとしては、ニボルマブに対して PD-L1 IHC 28-8 pharmDx、ペムブロリズマブに対して PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」がそれぞれ承認されている。PD-L1 発現に応じてニボルマブまたはペムブロリズマブの使用を検討する場合に、それぞれに対応する PD-L1 検査キットを用いて PD-L1 発現を検討することが厳密にエビデンスに基づくといえるが、日常臨床において両検査を実施することは難しいと想定される。このことは、先行して免疫チェックポイント阻害薬を臨床応用している肺癌領域でも「肺癌 PD-L1 検査の手引き 第 1.0 版」において、それぞれ対応する抗体を用いて PD-L1 発現を検討することは現実的でないと記載されていた。これからも、胃癌の実地診療として 2 つの PD-L1 検査キットを用いて両抗体で PD-L1 発現を評価する意義は乏しいと考える。

両 PD-L1 検査キットについては、「ニボルマブ～非小細胞肺癌～ 最適使用推進ガイドライン」にお

いて、非小細胞肺癌における、28-8（コンプリメンタリーDx）の代わりに22C3（CDx）の互換使用が可能（読み替え可能であること）に関して記載されていた経緯もあり、28-8と22C3抗体間での染色性の一致はある程度認められていると考えられる。胃癌においても28-8と22C3抗体の染色性（TPSでの判定）に一致が認められたという国内外（日本、韓国、米国）の3つの報告がある一方で、一致しないという報告もあることに留意する必要がある。現時点においては、胃癌ではコンプリメンタリー検査であることから、両PD-L1検査キットを用いた結果は、いずれの薬剤（ニボルマブ・ペムブロリズマブ）の投与を考慮する上でも参考になり得ると考えられる。つまり、IHC検査と薬剤は必ずしも紐付ける必要は無い。

ただし、それぞれのPD-L1検査キットのカットオフが違う点には留意が必要である。

（引用；一致の論文：Narita Y, et al. *J Gastrointest Oncol* 12: 2696-2705, 2021, Ahn S, et al. *Mod Pathol* 34: 1719-1727, 2021, Klempner SJ, et al. *JCO Precis Oncol* 8: e2400230, 2024, 不一致の論文：Kim HD, et al. *Gastric Cancer* <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01500-x>, 2024）

MSI/MMR

MMR検査は細胞分裂の過程でDNAが複製される時に一定の確率で生じる複製エラーを修復するMMR機能に関わる4つのタンパク質の発現、MSI検査はその結果として生じるゲノムDNAでのマイクロサテライト反復配列回数、を測る検査である。MMR検査ではタンパク質の発現消失パターンから原因遺伝子の推定が可能で、リンチ症候群の診断の補助として使用する場合に参考情報となりえる。一方、胃癌に対する抗PD-1抗体薬の適応判定では原因遺伝子と治療効果の関連は明らかでなく、MSI検査とMMR検査は同等と考えてよい。

（引用；Bartley AN, et al. *Arch Pathol Lab Med* 146:1194, 2022）

ペムブロリズマブは「がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Hを有する標準的な治療が困難な固形癌」が対象となっているが、MSI検査については「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（令和4年3月4日付け 保医発0304 第1号）が発出され、「マイクロサテライト不安定性検査については、リンチ症候群の診断の補助を目的とする場合又は固形癌の抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的とする場合に、当該検査を実施した後に、もう一方の目的で当該検査を実施した場合にあっても、別に1回に限り算定できる。」と改正された。またMMR検査の算定についても、「検査料の点数の取扱いについて」（令和4年9月30日付け 保医発0930第9号）が発出され、「抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤又は抗PD-L1抗体抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断することを目的として、免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製を行った場合に、当該抗悪性腫瘍剤の投与方針の決定までの間に1回を限度として算定する。」、さらに、「固形癌におけるマイクロサテライト不安定性検査若しくはリンチ症候群におけるマイクロサテライト不安定性検査を併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する。なお、いずれか1つの目的で当該検査を実施した後に、別の目的で当該検査を実施する場合は、診療報酬明細書の摘要欄にその理由を詳細に記載すること。」との記載がある。

以上のことから、一次治療前においてMSI/MMR検査は実施可能である。先述したように胃癌ではMSI検査とMMR検査の一致率は高く、どちらか一方の検査を行うことで良いと考える。ただし、MSI検査とMMR検査の両検査を実施する場合には、この通知を参考にし

て算定に留意されたい。

MSI/MMR 検査判定基準

MSI マーカーの結果表示	判定結果	判定	測定結果
MSI+が 2 つ以上	陽性 (MSI-H)	dMMR	MLH1、PMS2、MSH2 及び MSH6 タンパク質が 1 つ以上消失している
MSI+が 1 つ	陰性	pMMR*	MLH1、PMS2、MSH2 及び MSH6 タンパク質がすべて発現している
MSI+がない			

pMMR : ミスマッチ修復機能保持

引用 ; MSD 社 MSD Connect 「MSI 検査/MMR IHC 検査とは」

免疫染色結果から予想される機能欠損遺伝子

原因遺伝子	免疫染色結果			
	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
MLH1	-	+	+	-
MSH2	+	-	-	+
MSH6	+	+	-	+
PMS2	+	+	+	-

+ : 発現保持

- : 発現消失

Claudin 18

判定	染色結果
CLDN18 陽性	75%以上の腫瘍細胞において、細胞膜に中等度～強い染色が認められる
CLDN18 陰性	75%未満の腫瘍細胞において、細胞膜に中等度～強い染色が認められる

引用 ; ベンタナ OptiView CLDN18 (43-14A) 添付文書

SPOTLIGHT, GLOW 試験で使用され本邦でのコンパニオン診断薬であるベンタナ

OptiView CLDN18 [43-14A]は CLDN18.1 と 18.2 の共通部分である細胞内領域に結合し両アイソフォームを共に認識する。正常胃粘膜や胃癌においては 18.1 の発現は極めて低いため、CLDN18 の発現が 18.2 とほぼ同一とみなして良い。

・バイオマーカー検査の実施タイミング

一部のバイオマーカー検査の結果に基づいて治療方針が決定された場合、患者への適切な治療が提供できない可能性があるため、バイオマーカー検査の実施のタイミングは、当該バイオマーカーの位置づけ（コンパニオン診断か否か）や薬物療法による治療方針の決定への影響度等を考慮し検討する必要がある。適切なタイミングで各バイオマーカー検査を実施することにより、治療方針が決定されるべきである。特に、治療方針の決定において、HER2 検査では、IHC 検査スコア 2+となった場合には、別途 HER2 ISH 検査で遺伝子増幅を確認する必要があるため、結果返却までに時間を要することが想定されるため、治療開始までの時間を短縮し最適な治療薬の投与機会を逸しないために、HER2 検査に加えて、必要な検査を平行して実施すべきである。

また、適切にバイオマーカー検査を実施するためには、検体のロスや不足を防ぐ、また検体の適切な作製・保管・管理も重要になることに留意されたい。

なお、複数のバイオマーカーが陽性だった場合、どのバイオマーカー検査に基づいた薬剤選択をすべきかなどの **Clinical Question** については胃癌治療ガイドライン、今後の臨床試験データ等をもとに決定されたい。

1) 4 検査同時実施する場合（本手引きにおいてもっとも推奨される検査タイミング）

4 検査が確実に実施できる環境が必要である。個別の検査を順次実施する場合と比較し、薄切などの工程が省けることで微小な生検検体でも効率的に検査が実施でき、検体の採取、保管、管理の観点からも望ましいと考えられる。また各検査結果が出るまでの時間（TAT; turn-around-time）短縮が期待できる。これにより、予後不良な進行胃癌患者に早期から最適な治療が開始でき、加えて、4 検査の結果を考慮した適切な治療方針が決定できることから、検査項目については優先順位をつけず、4 検査を同時に行うことが推奨される。

2) 4 検査を同時に実施しない場合（4 検査同時検査が不可の場合）

① 一次治療の開始に不可欠な HER2 検査と CLDN18 検査を実施する

トラスツズマブの HER2 検査ならびにゾルベツキシマブの CLDN18 検査は、いずれもみなしコンパニオン診断・コンパニオン診断であり、この 2 検査は常に一次治療開始前に行うことが推奨される。このことは、以下②③の場合も同様である。ニボルマブやペムブロリズマブに対する PD-L1 および MSI/MMR 検査結果に基づく治療選択については、胃癌治療ガイドラインおよび各種適正使用ガイド、最適使用推進ガイドライン等での推奨を参照し、一次治療前にニボルマブやペムブロリズマブ併用化学療法の有用性を考慮する必要性や、二次治療としてペムブロリズマブ単独療法を行う際にはコンパニオン診断薬である MSI/MMR 検査結果の確認が必要であることを考慮して、対象となる患者の状態や各施設の状態を鑑みた上で、PD-L1 および MSI/MMR の検査の適切なタイミングを決定する。

② 一次治療の薬剤に関連する HER2 検査、PD-L1 検査と CLDN18 検査を実施する

これら 3 つの検査を行うことにより、トラスツズマブ、ニボルマブまたはペムブロリズマブ、ゾルベツキシマブの治療選択が概ね可能となる。ただし、MSI/MMR 判定検査については、頻度は低いものの、MSI/MMR の症例が 5%程度存在することに注意が必要であり、一次治療前にニボルマブやペムブロリズマブ併用化学療法の有用性を予測したい場合や、二次治療としてペムブロリズマブ単独療法を行う際にはコンパニオン診断薬として検査が必要であることを考慮し、対象となる患者の状態や各施設の状態を鑑みた上で、本検査の適切なタイミングを考慮する。

③ 薬剤選択に関連するバイオマーカー検査である、HER2 検査、MSI/MMR 判定検査と CLDN18 検査を実施する

PD-L1 検査については、本検査によるニボルマブやペムブロリズマブ併用化学療法の有用性が期待できる患者を逃すリスクがあること、また、胃癌治療ガイドラインおよび適正使用ガイド、最適使用推進ガイドライン等での推奨、対象となる患者の状態や各施設の状態を鑑みた上で、本検査の適切なタイミングを考慮する。

4 検査を実施しないことにより、患者への不利益が生じる可能性があることに留意されたい。1 例として、HER2 検査と CLDN18 検査だけが実施され MSI/MMR 判定検査が行われなかった場合、該当患者に MSI/MMR 判定検査にもとづいた治療機会を逸する可能性が生じる。すなわち、4 つのバイオマーカー検査が確実に実施され、そこから推察される重要なバイオマーカーによる治療が見落とされないようにすることが最も重要である。その点を考慮したうえで、各検査の実施タイミングのスキームを考慮されたい。

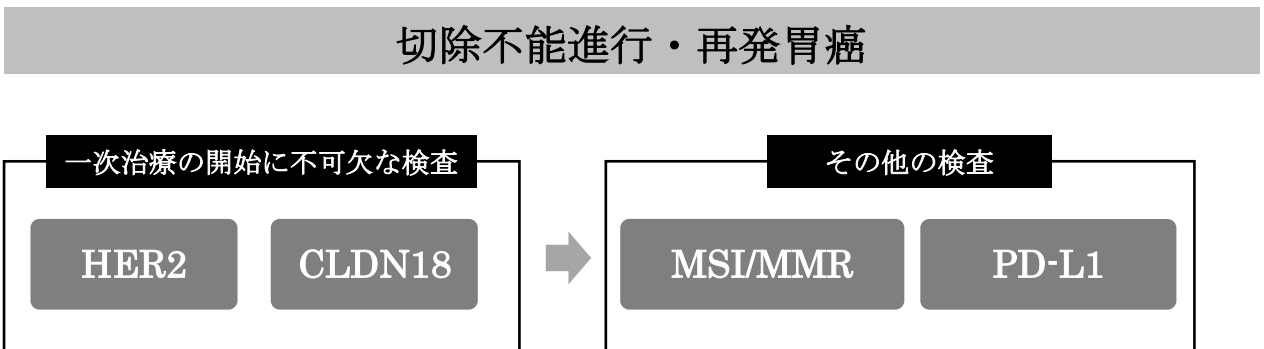
・実施タイミングのスキーム

1) 4 検査同時実施する場合（もっとも推奨される検査タイミング）

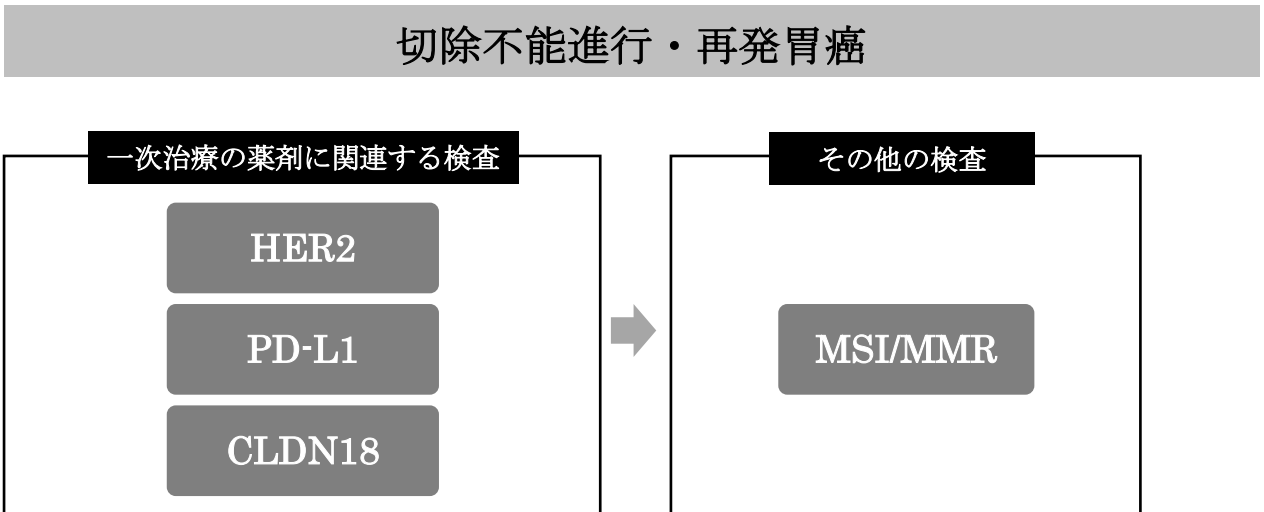


2) 4 検査を同時に実施しない場合（4 検査同時検査が不可の場合）

① 一次治療の開始に不可欠な HER2 検査と CLDN18 検査を実施する



② 一次治療の薬剤に関連する HER2 検査、PD-L1 検査と CLDN18 検査を実施する



- ③ 薬剤選択に関連するバイオマーカーである、HER2 検査、MSI/MMR 判定検査と CLDN18 検査を実施する

切除不能進行・再発胃癌

