

「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

・検査の手引き 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バイオマーカーが明らかになっている。これを踏まえ、2024年4月現在、免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ）および抗HER2抗体薬物複合体（トラスツズマブ デルクステカン）が承認されており、さらに、2024年3月本邦で薬事承認となった抗Claudin（CLDN）18.2抗体薬（ゾルベツキシマブ）の臨床活用が期待されている。さらに免疫チェックポイント阻害薬（pembrolizumab）の進行胃癌一次治療での適応拡大も承認待ちの状況である。

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）、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H; microsatellite instability-high）／ミスマッチ修復機能欠損（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が順次承認されている。さらに、2024年3月本邦で薬事承認されたCLDN18.2をターゲットとしたゾルベツキシマブの臨床応用も期待されている。さらに pembrolizumab の進行胃癌一次治療での適応拡大も承認待ちの状況である

進行胃癌の治療方針決定に際して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免疫組織化学[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な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タンパク質過剰発現／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タンパク質過剰発現／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(引用: Bang YJ, et al. Lancet 376: 687-697, 2010)。また、抗HER2抗体薬複合体トラスツズマブ デルクステカンは、HER2陽性進行性胃癌の三次治療の標準的治療薬となっている。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試験において、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陽性胃癌を対象に、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)と比較してトラスツズマブ デルクステカンが有意に高い奏効割合と延命効果を示した(引用: Shitara K, et al. N Engl J Med 382: 2419-2430, 2020)ことから、新たな標準的治療として位置づけられた。このことから、治療に先立ちHER2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)

2) PD-L1

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道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/食道胃接合部癌の一次治療として、化学療法と pembrolizumab 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 pembrolizumab 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「ダコ」と PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」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 PD-L1 陽性 (CPS \geq 1) は、約 40~60%との報告があり、さまざまな要因により異なるが、ニボルマブの Checkmate649 試験 (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」) においては、CPS \geq 1 : 82.0%、CPS \geq 5 : 60.4%、CPS \geq 10 : 48.5%、pembrolizumab の KEYNOTE-859 試験 (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」) 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 PCR 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 判定検査を一次治療の時点で測定する意義が示唆されている。

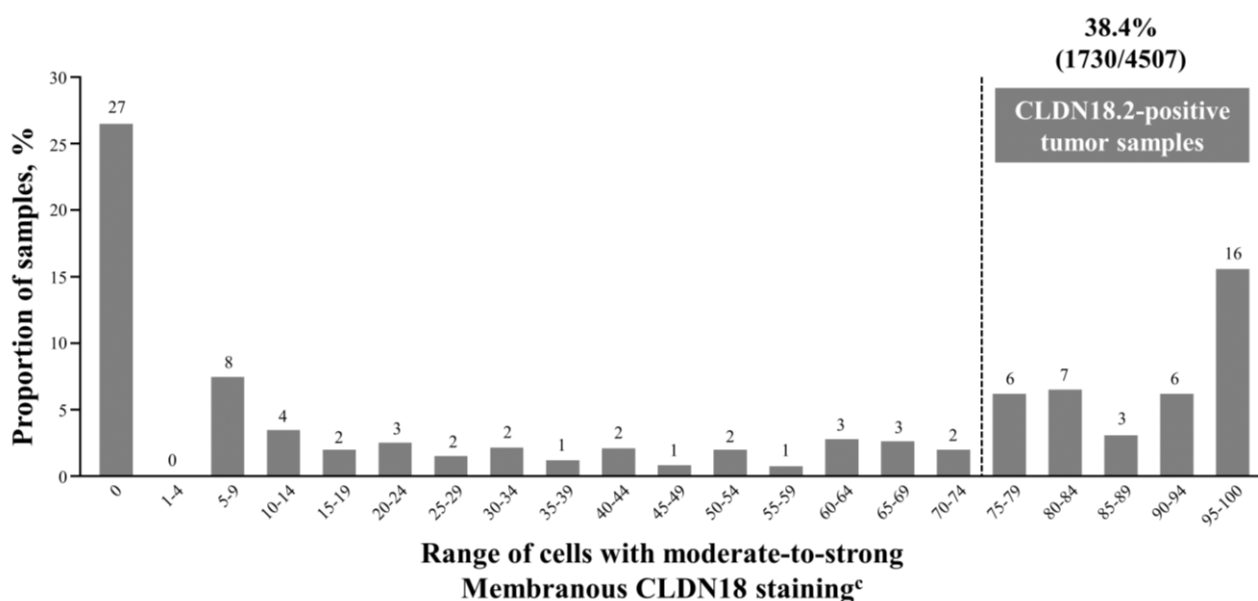
胃癌における MSI-H の頻度は The Cancer Genome Atlas 研究では 22%と報告されているが、胃癌の二次治療患者を対象とした KEYNOTE-061 試験における MSI-H 症例の頻度は約 5%であった。また、ステージ IV、再発進行胃癌の日本人 930 例のスクリーニング研究の結果から、5.6%と報告されている。

なお、MSI PCR 検査と MMR IHC 検査の一致率は 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

4) CLDN18.2

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新たに必須になると考えられる。

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、下図に示すように、CLDN18 の発現は双極性を示す。



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。

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)	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（または血漿）	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 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 ・pembrolizumab	・ペムプロリズマブ*	・ゾルバツキシマブ

*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 HER2 検査キットは、2013 年 7 月 1 日付の「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」以前に最初に承認されたため、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

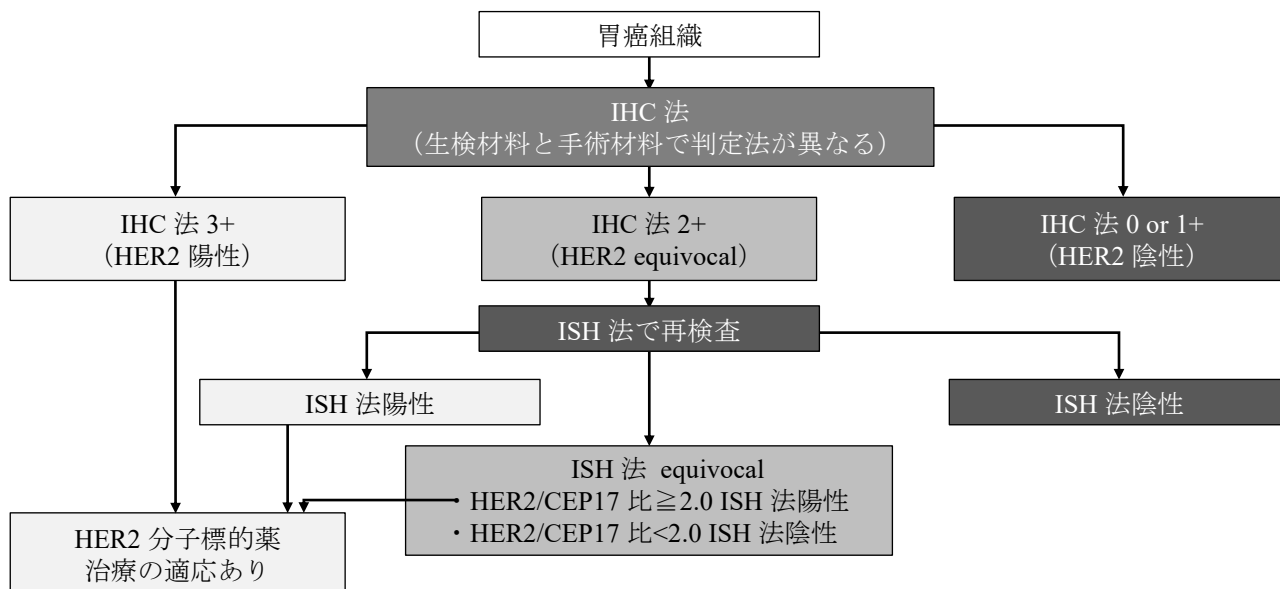
***コンプリメンタリー診断薬として使用

バイオマーカー	HER2		PD-L1		MSI/MMR		CLDN18
検査	乳癌・胃癌 HER2 病理 診断ガイド ライン (第 2 版)	胃癌取扱い 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。

- CPS<1 1≤CPS<5 5≤CPS

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

コンパニオン PD-L1 アッセイである 22C3 pharmDx 「ダコ」は、pembrolizumab を用いる胃癌および胃食道接合部癌患者の特定のための補助のために用いる。

$$\text{CPS} = \frac{\text{\# of PD-L1 positive cells (tumor cells, lymphocytes, etc.)}}{\text{Total \# of viable tumor cells}} \times 100$$

- CPS<1 1≤CPS<10 10≤CPS

引用；Park Y, et al. Cancer Res Treat 52: 661-670, 2020

Shitara K, et al. Lancet 392: 123-133, 2018

MSI/MMR

*; 現時点では、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-H/dMMR を有する標準的な治療が困難な固形癌が対象であり、厳密には一次治療前の検査実施は保険適用となっていない。

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」

CLDN18

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

承認されている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。すなわち、一部の検査だけが実施され、その検査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。従って、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 2+となった場合に、別途 HER2 ISH 検査で遺伝子増幅を確認する必要がある、結果返却までに時間を要すること

が想定される。治療開始までの時間を短縮するために、また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。

なお、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

トラスツズマブおよびゾルベツキシマブの適応を決定する際には、**HER2** 検査と **CLDN18** 検査が必須である。一方、**PD-L1** および **MSI/MMR** 判定検査については、ニボルマブや **pembrolizumab** に対する **PD-L1** 検査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考慮すること。また、一次治療前にニボルマブや **pembrolizumab** 併用化学療法の有用性を考慮したい場合や、**MSI-high/dMMR** 症例に対する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** 判定検査結果の確認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況を鑑みた上で、**PD-L1** および **MSI/MMR** 判定検査の適切なタイミングを検討する。

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って、特に **HER2** 陰性例においてゾルベツキシマブと免疫チェックポイント阻害薬のいずれかの選択の際に参考になる。一方、**MSI/MMR** 判定検査については、一次治療前にニボルマブや **pembrolizumab** 併用化学療法の有用性を考慮したい場合や、**MSI-high/dMMR** 症例に対する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、特に一次治療で免疫チェックポイント阻害薬を使用しなかった場合には、対象となる患者の状態や各施設の状況を鑑みた上で、**MSI/MMR** 判定検査の適切なタイミングを検討する。

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

これら 3 つの検査を行うことによって、一次治療で **HER2** 陽性例に対するトラスツズ

マブ、MSI-high/dMMR 症例に対する免疫チェックポイント阻害薬、CLDN18 陽性例に対するゾルベツキシマブの選択が可能となる。しかし、PD-L1 検査については、一次治療においても CPS が高値である際に、免疫チェックポイント阻害薬を考慮することができないことに留意すべきである。ニボルマブや pembrolizumab に対する PD-L1 検査は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検討する。

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（本手引きにおいてもっとも推奨される検査タイミング）

*; 現時点では、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-H/dMMR を有する標準的な治療が困難な固形癌が対象であり、厳密には一次治療前の検査実施は保険適用となっていない。

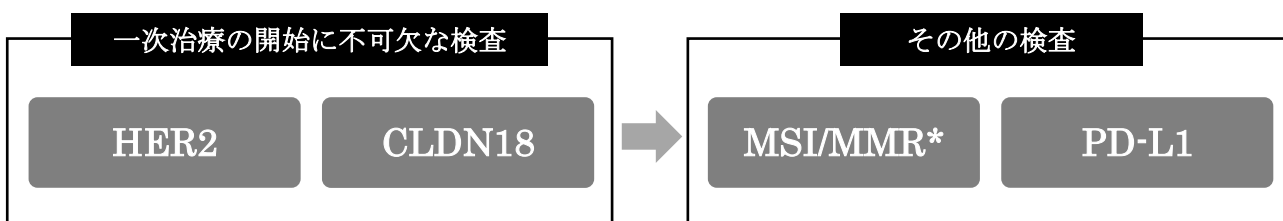
切除不能進行・再発胃癌



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）

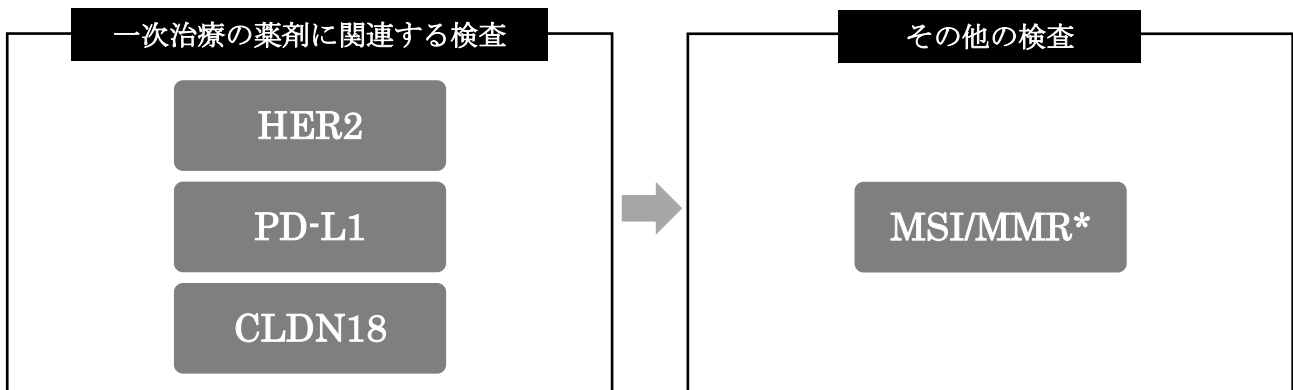
① 一次治療の開始に不可欠な HER2 検査と CLDN18 検査を実施する

切除不能進行・再発胃癌



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

切除不能進行・再発胃癌



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

