「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第 3 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

2025 年 5 月「同手引き」第 2 版 日本胃癌学会理事会承認

2025 年 5 月 20 日「同手引き」第 2 版 日本胃癌学会ホームページ発出

2026 年 6 月「同手引き」第 3 版 日本胃癌学会理事会承認

2026 年 7 月 1 日「同手引き」第 3 版 日本胃癌学会ホームページ発出

検査の手引き第 3 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。

近年、米国 TCGA (The Cancer Genome Atlas）プロジェクトからの報告など、胃癌に対する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、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、治療法選択にバイオマーカーを参照する薬剤として、これまでに免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブとペムブロリズマブ)、抗 HER2 抗体薬物複合体（トラスツズマブデルクステカン)、抗 Claudin (CLDN)18.2 抗体薬（ゾルベツキシマブ）が胃癌での適応を取得している。胃癌における薬剤適応判定のためのバイオマーカーとしては 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 発現が存在する。

2025 年 5 月に HER2 陽性かつ PD-L1 発現（22C3 抗体による CPS ≥1）を伴う症例に対して、ペムブロリズマブが適応追加された。これにより、HER2、PD-L1（22C3)、CLDN18、MSI/MMR の 4 つのバイオマーカー検査すべてが、切除不能進行・再発胃癌治療に対する薬剤選択に必須のコンパニオン診断検査となった。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、臨床腫瘍医、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、新たな承認や適応追加等に併せて適宜改訂を行っている。本手引きが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　市川大輔

・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
	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
	高松 学	がん研究会研究所病理部
	沖　英次	九州大学病院先端医工学診療部
	柳本 喜智	大阪国際がんセンター消化器外科

・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、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、PD-L1 発現状況（CPS）を指標とした免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブおよびペムブロリズマブの一次治療への適応拡大、CLDN18.2 をターゲットとしたゾルベツキシマブが臨床実装されている。さらに 2025 年 5 月、HER2 陽性かつ PD-L1 発現（CPS ≥1）症例に対してペムブロリズマブの適応追加となった。加えて 2026 年 6 月、HER2 陰性症例に対して、免疫チェックポイント阻害薬であるチスレリズマブが、PD-L1 発現状況（TAP; tumor area positivity）を指標として適応追加となった。これにより、HER2 陰性胃癌の一次治療ではニボルマブ、ペムブロリズマブに加え、チスレリズマブが選択可能となった。

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、CLDN18 IHC 検査、PD-L1 IHC 検査、MSI/MMR 判定検査（MSI PCR 検査および MMR 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。

治療開始時期には、バイオマーカー検査結果に基づいた治療法が決定されるべきである。一方、患者の全身状態に応じて、すべての検査結果が判明する前に化学療法のみで開始することが妥当な場合もあり、初回は殺細胞薬単独で開始することも許容される。このように臨床医の判断が重要であり、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。
なお本検査の手引きは、バイオマーカー検査の実施に関するガイダンスであり、各検査についての詳細等については他の成書や販売会社等からの情報を、また、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

ToGA 試験症例での HER2 陽性胃癌（IHC Score 3+ もしくは IHC Score 2+/FISH Positive）の頻度は 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）

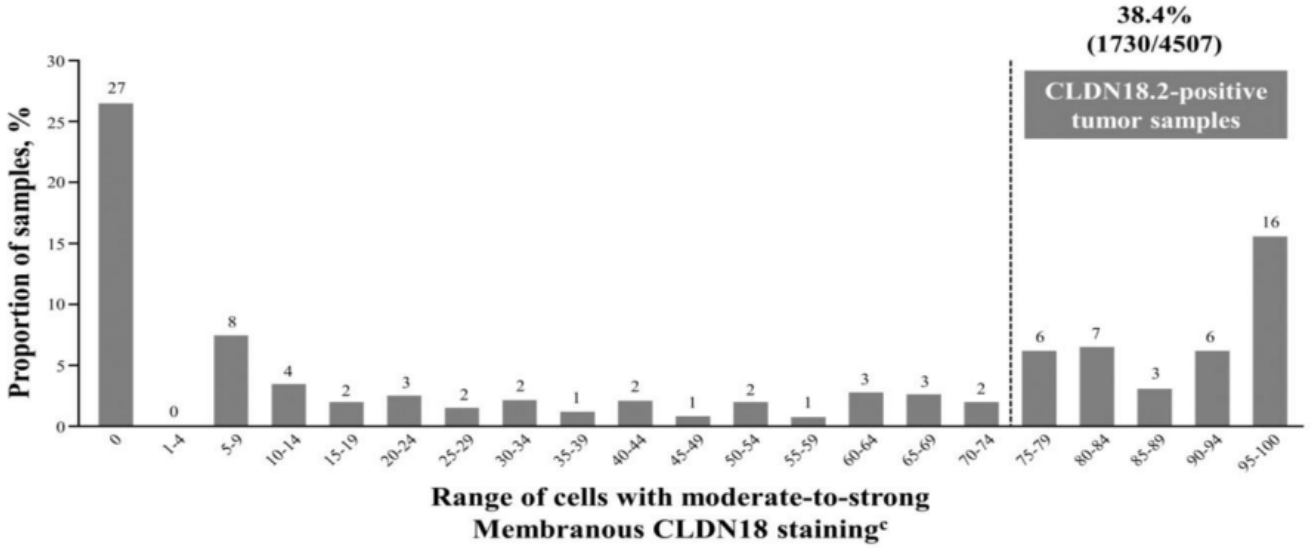
トラスツズマブデルクステカンにおいては、日本と韓国で実施された非盲検無作為化第 II 相試験である DESTINY-Gastric01 試験で、トラスツズマブを含む 2 レジメン以上の前治療中に増悪した HER2 陽性胃癌において、主治医選択による化学療法（イリノテカンもしくはパクリタキセル）と比較して有意に高い奏効割合と延命効果が示された。（引用； Shitara K, et al. N Engl J Med 382: 2419–2430, 2020）また、日本を含む全世界で実施された国際共同、無作為化第 III 相試験である DESTINY-Gastric04 試験で、HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌に対する二次治療において、ラムシルマブ+パクリタキセル（RAM＋

PTX）療法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: 393(4):336–348, 2025）

2）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、下図が示すように、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

3）PD-L1

HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌または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）

HER2 陰性の切除不能な局所進行性又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌の一次治療として、化学療法とチスレリズマブ併用（RATIONALE-305 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、化学療法とチスレ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、許容できる安全性プロファイルを示した。（引用；RATIONALE-305 試験 Qiu MZ, et al. BMJ 385: e078876, 2024）

HER2 陽性の進行・再発胃腺癌または食道胃接合部腺癌に対する一次治療として、ペムブロリズマブとトラスツズマブ、フッ化ピリミジン系薬剤およびプラチナ系薬剤を含む化学療法との併用療法を評価する第 III 相試験（KEYNOTE-811 試験）において、主要評価項目である無増悪生存期間ならびに全生存期間の統計学的に有意な延長が示されたが、上乗せ効果は CPS≧1 例に限定的であった。また、安全性プロファイルは既報と同様であった。（引用；Janjigian YY, et al. N Engl J Med 391: 1360–1362, 2024）

胃癌における PD-L1 発現の割合は、CPS≧1 で全体の約 80%、CPS≧5 で全体の約 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 Checkmate649 試験（PD-L1 IHC 28-8 pharmDx）においては、CPS≥1：82.0%、CPS≥5：60.4%、CPS≥10：48.5%、ペムブロリズマブの KEYNOTE-859 試験（PD-L1 IHC 22C3 pharmDx）では CPS≥1：78.2%、CPS≥5：48.5%、CPS≥10：34.9%、チスレリズマブの RATIONALE-305 試験（ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263)）では TAP≥1%：88.8%、TAP≧5%：54.8%、TAP≧10%：28.2%と報告されている。（引用；Checkmate649 試験 Janjigian YY, et al. Lancet. 398: 27–40, 2021, KEYNOTE-859 試験 Rha SY, et a l. Lancet Oncol 24: 1181–1195, 2023, RATIONALE-305 試験 Qiu MZ, et al. BMJ 28: 385: e078876, 2024）

なお、PD-L1 IHC 検査として、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx、ベンタナ OptiView PD-L1（SP263）の 3 つの診断薬がある。HER2 陰性の胃癌患者に対してのニボルマブ、ペムブロリズマブおよびチスレリズマブの適応を判定する目的で用いる場合、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx、ベンタナ OptiView PD-L1（SP263）はコンプリメンタリー検査の位置付けであるが、PD-L1 発現（CPS ≥1）が認められる HER2 陽性の胃癌患者に対するペムブロリズマブ適用判定においては、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx はコンパニオン診断（CDx）検査としての位置づけであることに留意されたい。

4）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, Komori A, at al. Gastric Cancer 28: 301–308, 2025, Smyth EC, et al. JAMA Oncol 3: 1197–1203, 2017）

・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、固形癌 HER2 病理診断ガイダンス（第 3 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	HER 2	CLDN18	MSI/MMR	PD-L1		
				22C3 抗体	28-8 抗体	SP263 抗体
薬剤	・トラスツズマブ ・トラスツズマブ デルク ステカン	・ゾルベツキシマブ	・ペムブロリズマブ***	・ペムブロリズマブ	・ニボルマブ	・チスレリズマブ
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＜二次治療以降＞）	HER2 陽性胃癌（トラスツズマブ併用） 当該医薬品の適用の判断に必須（コンパニオン診断薬） HER2 陰性胃癌 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考慮することが望ましい（体外診断用医薬品**）
検体	FFPE 組織	FFPE 組織	FFPE 組織［MSI/MMR］（または血漿［MSI］）	FFPE 組織	FFPE 組織	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	IHC： ・ベンタナ OptiView CLDN18（43-14A）	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）	IHC： ・PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」	IHC： ・PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」	IHC： ・ベンタナ OptiView PD-L1（SP263）

	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		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			

*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

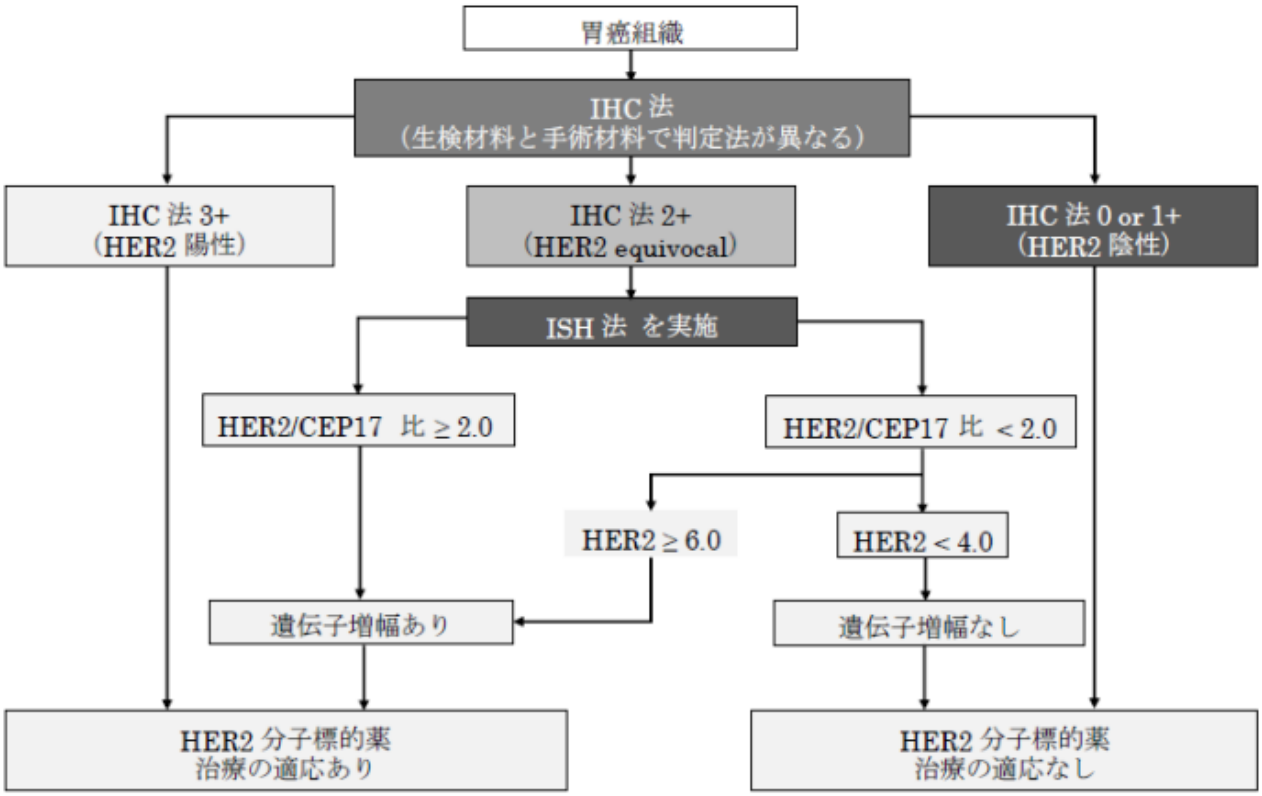
***がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-H を有する標準的な治療が困難な固形癌が対象

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		CLDN18	MSI/MMR		PD-L1		
検査	固形癌 HER2 病理診断ガイダンス（第 3 版）	胃癌取扱い規約（第 16 版）	ベンタナ OptiView CLDN18 (43-14A)	ベンタナ MMR IHC ※1	MSI 検査（FALCO）	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」	ベンタナ OptiView PD-L1（SP263）
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	6–48 時間	6–72 時間	6–48 時間	12–72 時間	24–48 時間	6–72 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

【コメント】二次治療におけるトラスツズマブデルクステカンに対する HER2 検査について

DESTINY-Gastric04 試験は、トラスツズマブ併用一次治療後に病勢進行を認めた時点で採取した腫瘍検体により HER2 陽性を確認した集団を対象として、二次治療としてのトラスツズマブデルクステカンの有効性を示した。一方、HER2 陽性胃癌では抗 HER2 療法後に HER2 発現が低下し、陽性から陰性へ転じること（HER2 陰性化）が報告されており、抗 HER2 療法後の陰性化率は概ね約 3 割から 7 割程度とされている*。二次治療前に HER2 ステータスを確認しない場合には、HER2 陰性化した症例における抗 HER2 療法による治療効果の減弱が危惧されるため、可能であれば一次治療の増悪時点で腫瘍検体を採取し、HER2 ステータスを再評価したうえで治療選択することが望ましい。

ただし、原発巣がない場合には再生検は侵襲を伴い、原発巣があっても検査に要する時間や病理体制の制約により治療導入が遅れる場合があるため、採取の難易度、病勢の切迫度、一次治療前の HER2 所見等を総合して、再生検実施の適否を個別に判断することが求められる。(*引用； Saeki H, et al. Eur J Cancer 105: 41–49, 2018, Seo S, et al. Gastric Cancer 22(3):527–535, 2019, Makiyama A, et al. J Clin Oncol 10: 38(17):1919–1927, 2020)

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。

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

ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263)は、チスレ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補助のために用いる。

$$\text{TAPスコア}(\%) = \frac{\text{PD-L1 陽性領域}}{\text{腫瘍全体の面積}} \times 100$$

□ TAP<1%　□ 1%≤TAP<5%　□ 5%≤TAP<10%　□10%≤TAP

引用；ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263)判定マニュアル（仮）

【コメント】ニボルマブ、ペムブロリズマブ、チスレリズマブに対する 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」、チスレリズマブに対してベンタナ OptiView PD-L1（SP263）がそれぞれ承認されている。

HER2 陽性患者へのトラスツズマブとペムブロリズマブ併用療法の適用判定で PD-L1 発現を確認する検査は、ペムブロリズマブに対応する PD-L1 IHC 22C3 pharmDx：「ダコ」のみが CDx 検査として保険上承認されていることに留意する必要がある。

HER2 陰性患者へのニボルマブ、ペムブロリズマブまたはチスレ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、日常臨床において複数の検査を実施することは難しいと想定される。

複数の論文による科学的見地からは 3 つの抗体検査は完全に読み替え可能とは言えないが、実地臨床では 1 つのコンプリメンタリー検査の結果を利用する運用は妥当と考える。NCCN Guidelines Version 3.2026 Gastric Cancer*でも、CPS と TAP の相同性は高く相互利用できる可能性（”may be interchangeable”）が示されている。このような国際的な視点や理解も認識した上で、PD-L1 検査を臨床運用されたい。

HER2 陰性胃癌に対する適応判定では、コンプリメンタリー検査であることから、3 つの 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・チスレリズマブ）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。

（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, *引用；https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf ）

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
MSI+が 2 つ以上	陽性（MSI-H）
MSI+が 1 つ	陰性
MSI+がない	陰性

判定	測定結果
dMMR	MLH1、PMS2、MSH2 及び MSH6 タンパク質が 1 つ以上消失している
pMMR	MLH1、PMS2、MSH2 及び MSH6 タンパク質がすべて発現している

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

・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。治療薬の選択を基準に検査を検討・施行するのではなく、バイオマーカー検査を各種バイオマーカー優劣なく全て実施し、その結果を最大限参考にして最適な治療を選択することが重要である。特に HER2 検査では、治療方針の決定において、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り、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、他のバイオマーカー検査も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。

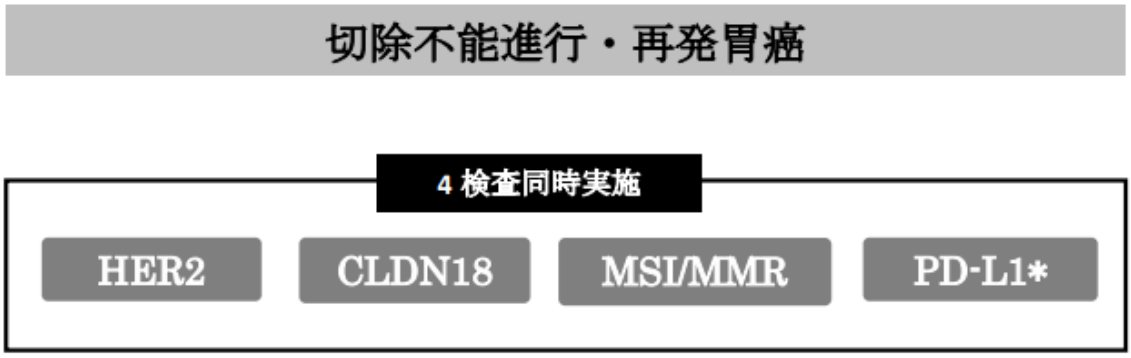
4 検査同時実施（本手引きにおいてもっとも推奨される検査タイミング）

4 検査が同時に実施できる体制の整備が望ましい。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、予後不良な進行胃癌患者に対して早期に最適な治療を開始することが可能となる。HER2、PD-L1（22C3 抗体）、CLDN18、

MSI/MMR の 4 検査すべてがコンパニオン診断となり、治療開始に必要な各バイオマーカー検査は等しく必須となった。すなわち、これらの 4 検査を同時に実施することで、検査項目に優先順位を設ける必要がなく、各検査結果を総合的に判断した上で適切な治療方針が決定できると考えられる。

なお、4 検査同時実施は推奨であり強制するものではない。検査の実施パターンについては各施設の状況にあわせ必要に応じて検討されたい。

・実施タイミングのスキーム： 4 検査同時実施（もっとも推奨される検査タイミング）



*PD-L1 検査として 3 つの検査キットが存在するが、HER2 陽性患者へのトラスツズマブとペムブロリズマブ併用療法の適用判定で PD-L1 発現を確認する検査として薬事承認されているのは PD-L1 IHC 22C3 pharmDx：「ダコ」のみであることに留意する。すなわち、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx、ベンタナ OptiView PD-L1（SP263）を用いた場合、保険収載上はトラスツズマブとペムブロリズマブ併用療法の適用判定として PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」による再検査が必要となる可能性がある。

【コメント】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）

トラスツズマブの HER2 検査、ゾルベツキシマブの CLDN18 検査ならびに HER2 陽性のペムブロリズマブ投与に対応した 22C3 抗体による PD-L1 検査は、いずれもみなしコンパニオン診断・コンパニオン診断に該当する。また、HER2 陰性患者に対するニボルマブ/ペムブロリズマブ/チスレリズマブの PD-L1 検査（28-8 抗体・22C3 抗体・SP263 抗体）はコンプリメンタリー検査であるものの、これらの検査は一次治療の薬剤に関連し、一次治療の開始に不可欠な検査であることから、少なくとも、この 3 検査は一次治療開始前に行うことが推奨される。

なお MSI/MMR 判定検査については、二次治療としてペムブロリズマブ単独療法に対するコンパニオン診断であるが、ニボルマブ・ペムブロリズマブ・チスレリズマブいずれについても臨床試験で有効なバイオマーカーであることが示されており一次治療前にニボルマブ、ペムブロリズマブまたはチスレリズマブ併用化学療法の有用性を予測したい場合など、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考慮する必要があり、本検査においても可能な限り一次治療開始前に行うことが推奨される。MSI-H/dMMR の症例は 5.6%存在するが、PD-L1 検査（CPS≥1）の結果と乖離する症例が少数ながら存在することにも注意が必要である（引用；Komori A, et al. Gastric Cancer 28: 301–308, 2025, Yoshida T, et al. Cancer Biol Ther 23:191–200, 2022）。MSI/MMR 判定検査が実施されなかった場合、該当患者が MSI/MMR 判定結果に基づく治療機会を逸する可能性が生じる。

同時実施しない場合でも、4 つのバイオマーカー検査が確実に実施されることが重要である。すべてのバイオマーカーが実施されないことにより最適な治療選択が投与できない事態は避けなければいけない。これらの点

を踏まえ、各検査の適切な実施タイミングを考慮されたい。