

# 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドンス

第 6 版

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 編

6 版 Version 1.

6 版 Version 2.

2026 年 1 月 8 日

2026 年 2 月 8 日

## 目次

目次	2
1 本ガイドンスにおける推奨内容と薬事承認・保険収載との関連性	11
2 総論	16
2.1 大腸がんの分子生物学的背景	16
2.2 大腸がんに認められる遺伝子異常の臨床的意義と遺伝子検査法の進歩	18
2.3 大腸がんの遺伝子関連検査に用いられる手法の現状とその位置付け	18
2.4 同一標的に対し複数の薬剤・検査法が存在する場合の対処について	23
3 RAS 変異検査	25
3.1 背景	25
3.2 切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 EGFR 抗体薬および KRAS 阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前に RAS 変異検査を実施する	27
3.3 RAS 変異検査法	29
3.4 切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 EGFR 抗体薬再投与の適応判定を目的として、血液検体を用いた RAS 変異検査を実施する	32
3.5 切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に RAS 変異検査を実施する	36
4 BRAF 変異検査	43
4.1 背景	43
4.2 切除不能進行再発大腸がん患者に対し、予後予測および、BRAF 阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前に BRAFV600E 変異検査を実施する	45
4.3 切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に BRAFV600E 変異検査を実施する	47
4.4 ミスマッチ修復機能欠損大腸がん患者に対し、リンチ症候群の診断の補助を目的として、BRAF V600E 変異検査を実施する	49
4.5 BRAF 変異検査法(表4)	50
5 HER2 検査	55
5.1 背景	55
5.2 切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 HER2 療法の適応判定を目的として、抗 HER2 療法施行前に HER2 検査を実施する	58
5.3 HER2 検査法	60
5.4 大腸がんにおける HER2 検査において、IHC 検査を先行実施し 2+と判定された症例に対しては ISH 検査を実施する	63
6 ミスマッチ修復機能検査	68
6.1 背景	68
6.2 切除不能進行再発大腸がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前にミスマッチ修復(MMR)機能検査を実施する	70

6.3 切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に MMR 機能検査を実施する	72
6.4 切除可能大腸がん患者に対し、術前治療の選択を目的として、診断時に MMR 機能検査を実施する	74
6.5 大腸がん患者に対し、リンチ症候群のスクリーニングを目的として、MMR 機能検査を実施する	75
6.6 ミスマッチ修復(MMR)機能を判定する検査の種類	78
7 包括的ゲノムプロファイリング検査	89
7.1 背景	89
7.2 切除不能進行再発大腸がん患者に対し、治療薬適応判定の補助として、一次治療開始後の適切なタイミングで CGP 検査(組織または血漿)を実施する	90
7.3 薬事承認された CGP 検査	92
7.4 大腸がんにおいて CGP 検査により保険診療下に治療に到達する可能性のある異常	96
8 リキッドバイオプシー:MRD	103
8.1 背景	103
8.2 MRD 検査法	105
8.3 治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、術後再発リスク評価を目的として、MRD 検査を実施する/治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、再発サーベイランスを目的として、MRD 検査を実施する	107
9 検体に用いる試料	113
9.1 組織検体	113
9.2 血液検体	116
10 検査精度の確保	120
11 その他重要な検査	122
11.1 DNA メチル化解析検査	122
11.2 腫瘍微小環境	127
11.3 デジタル病理 AI を用いたバイオマーカー診断	129
12 備考	135
Appendix	136

# 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドライン第6版

## 作成ワーキンググループ

### 委員長

坂東 英明 国立がん研究センター東病院 消化管内科

### 委員

衣斐 寛倫	愛知県がんセンター	がん標的治療 TR 分野・ゲノム医療センター
大隅 寛木	神奈川県立がんセンター	消化器内科
奥川 喜永	三重大学医学部	ゲノム診療科
澤田 憲太郎	釧路労災病院	腫瘍内科
谷口 浩也	愛知県がんセンター	薬物療法部
橋本 大輝	慶應義塾大学病院	病理診断科
橋本 直佳	国立がん研究センター東病院	消化管内科
三島 沙織	国立がん研究センター東病院	消化管内科
三谷 誠一郎	近畿大学医学部	内科学腫瘍内科部門
山口 享子	九州大学病院	血液・腫瘍・心血管内科

(五十音順)

### 評価委員

岡本 渉	広島大学病院	がん化学療法科
砂川 優	聖マリアンナ医科大学	臨床腫瘍学講座
土原 一哉	国立がん研究センター	先端医療開発センター
馬場 英司	九州大学	医学研究院 連携腫瘍学分野

(五十音順)

---

## 略語表

---

AI	artificial intelligence
BEAMing	Beads, Emulsions, Amplification and Magnetics
CAP	College of American Pathologists
CAPOX	カペシタビン+オキサリプラチン
CDx	companion diagnostics
cfDNA	cell-free DNA
CGP	comprehensive genomic profiling
CI	confidence interval
CIMP	CpG island methylation phenotype
CIN	chromosomal instability
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CMS	consensus molecular subtypes
CRC	colorectal cancer
ctDNA	circulating tumor DNA
ddPCR	droplet digital polymerase chain reaction
DFS	disease-free survival
dMMR	mismatch repair-deficient
EGFR	epidermal growth factor receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded
FISH	fluorescence in situ hybridization
FOLFIRI	5-FU+レボホリナート+イリノテカン
FOLFOX	5-FU+レボホリナート+オキサリプラチン
FOLFOXIRI	5-FU+レボホリナート+オキサリプラチン+イリノテカン
HMCC	high-methylated colorectal cancer
HR	hazard ratio
ICI	immune checkpoint inhibitor
IHC	immunohistochemistry
ISH	in situ hybridization
IUO	investigational use only
IVD	in-vitro diagnostics
LDT	laboratory developed test
LMCC	low-methylated colorectal cancer
MMR	mismatch repair
MRD	molecular residual disease

---

---

MSI	microsatellite instability
MSI-H	microsatellite instability-high
MSS	microsatellite stable
NGS	next generation sequencing
NTRK	neurotrophin receptor tyrosine kinase
OR	odds ratio
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PCR	polymerase chain reaction
pCR	pathological complete response
PFS	progression-free survival
pMMR	mismatch repair-proficient
RFS	relapse-free survival
RUO	research use only
TAT	turnaround time
TMB	tumor mutational burden
TMB-H	tumor mutational burden-high
TME	tumor microenvironment
TTR	time to recurrence
VAF	variant allele frequency
VUS	variant of unknown significance
WES	whole exome sequencing
WGS	whole genome sequencing

---

## はじめに

本ガイドンスの源流は、2008 年に発出された「大腸がん患者における *KRAS* 遺伝子変異の測定に関するガイドンス第 1 版」にさかのぼる。2008 年は、本邦で抗 EGFR 抗体セツキシマブが承認された一方で、世界的には抗 EGFR 抗体の初期耐性に *KRAS* 遺伝子変異が関与することが報告され始めた時期であり、当時保険適用前であった *KRAS* 遺伝子検査をどのように取り入れるか明らかにすることが求められていた。第 1 版の発出後、K—RAS 遺伝子検査が保険適用となり、以降、本ガイドンスは新たな検査法やエビデンスが登場するたびに改訂を行い、検査法の普及や承認に一定の役割を果たしてきた。

本ガイドンスの目的は、まず大腸がん診療における遺伝子関連検査等に関わる臨床医や検査担当医に対し、現在保険適用されている検査をどのように実施し治療に反映するのが適切か、これらの検査の基本的要件を明らかにすることである。さらに新規検査技術の現状と今後の展望について情報を提供することを目指しているため、現状で保険適用されていないが科学的に有用性が検証されている検査についても推奨度を記載し、その意義を解説することとした。

第 6 版では、各章の基本的要件および記載内容を全面的に見直し、最新のエビデンスを反映するとともに、分子的残存病変 (molecular residual disease:MRD) を包括的ゲノムプロファイリング検査とは独立した章として取り上げ、基本的要件を作成するとともに、現時点で得られているエビデンスを詳述した。

本ガイドンス改訂版では、大腸がん診療において治療選択または予後予測に関わる遺伝子異常等の検査に関して、複数の研究グループから一貫した報告が確認された場合に基本的要件を設定した(表 1、図 1)。それぞれの各要件に対し、委員が voting を行い、推奨度を決定している(表 2)。各要件の推奨度は、各検査におけるエビデンス、検査を実施した場合に想定される患者が受ける利益、損失のバランスをもとに決定され、各検査の本邦における保険適用状況は考慮していない。

Voting により 70%以上の同意が集約された場合はそれを全体の意見とした。全ての推奨度で 70%以上の同意が得られなかった場合は、結果を公表した上で再度 voting を行い、voting により Strong recommendation が 70%以上を満たさず Strong recommendation と recommendation の合計が 70%以上の場合は Recommendation とした。また、本文以外に基本的要件と直接関連する情報は「コメント」に、基本的要件に直接は関連しないが基本的要件の周辺情報として必要と思われる情報は「サイドメモ」に記載した。さらに、現在開発中の検査技術についても現状と展望を記している。なお、日本臨床腫瘍学会におけるガイドンスの定義、各検査の保険適用状況については、備考欄を参照されたい。

表 1. 本ガイドンスが示す基本的要件

基本的要件	推奨度	内訳
<b>RAS 変異検査</b>		
3.2:切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 EGFR 抗体薬および KRAS 阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前に RAS 変異検査を実施する。	強く推奨する	SR 11 名
3.4:切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 EGFR 抗体薬再投与の適応判定を目的として、血液検体を用いた RAS 変異検査を実施する。	強く推奨する	SR 9 名 R 2 名
3.5:切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に RAS 変異検査を実施する。	強く推奨する	SR 9 名 R 2 名
<b>BRAF 変異検査</b>		
4.2:切除不能進行再発大腸がん患者に対し、予後予測および、BRAF 阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前に BRAFV600E 変異検査を実施する。	強く推奨する	SR 11 名
4.3:切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に BRAFV600E 変異検査を実施する。	強く推奨する	SR 9 名 R 2 名
4.4:ミスマッチ修復機能欠損大腸がん患者に対し、リンチ症候群の診断の補助を目的として、BRAFV600E 変異検査を実施する。	強く推奨する	SR 11 名
<b>HER2 検査</b>		
5.2:切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 HER2 療法の適応判定を目的として、抗 HER2 療法施行前に HER2 検査を実施する。	強く推奨する	SR 11 名
5.4:大腸がんにおける HER2 検査において、IHC 検査を先行実施し 2+と判定された症例に対しては ISH 検査を施行する。	強く推奨する	SR 11 名
<b>ミスマッチ修復機能検査</b>		
6.2:切除不能進行再発大腸がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前にミスマッチ修復 (MMR) 機能検査を実施する。	強く推奨する	SR 11 名
6.3:切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に MMR 機能検査を実施する。	強く推奨する	SR 11 名
6.4:切除可能大腸がん患者に対し、術前治療の選択を目的として、診断時に MMR 機能検査を実施する。	推奨する	SR 4 名 R 7 名
6.5:大腸がん患者に対し、リンチ症候群のスクリーニングを目的として、MMR 機能検査を実施する。	強く推奨する	SR 11 名

包括的ゲノムプロファイリング検査		
7.2:切除不能進行再発大腸がん患者に対し、治療薬適応判定の補助として、一次治療開始後の適切なタイミングで CGP 検査(組織または血漿)を実施する。	強く推奨する	SR 9 名 R 2 名
リキッドバイオプシー:MRD		
8.3:治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、術後再発リスク評価を目的として、MRD 検査を実施する。	強く推奨する	SR 11 名
8.3:治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、再発サーベイランスを目的として、MRD 検査を実施する。	推奨する	SR 4 名 R 7 名
検体に用いる試料		
9.1:体細胞遺伝子検査、免疫染色、および FISH にはホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いる。病変ブロックの選択、マクロダイセクションの要否とその範囲の決定、および腫瘍細胞含有割合の評価は原則として病理医が行う。	強く推奨する	SR 11 名
9.2:血漿検体を用いた遺伝子検査では、各検査法が指定する採血管および処理方法に準じて実施する。	強く推奨する	SR 11 名
検査精度の確保		
10:大腸がん診療における遺伝子関連検査等は、精度の確保された検査室で実施されなければならない。	強く推奨する	SR 11 名
その他重要な検査		
11.2:RAS 野生型の切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 EGFR 抗体薬の適応判定の補助として、DNA メチル化解析検査を実施する。	考慮する	R 1 名 ECO 10 名

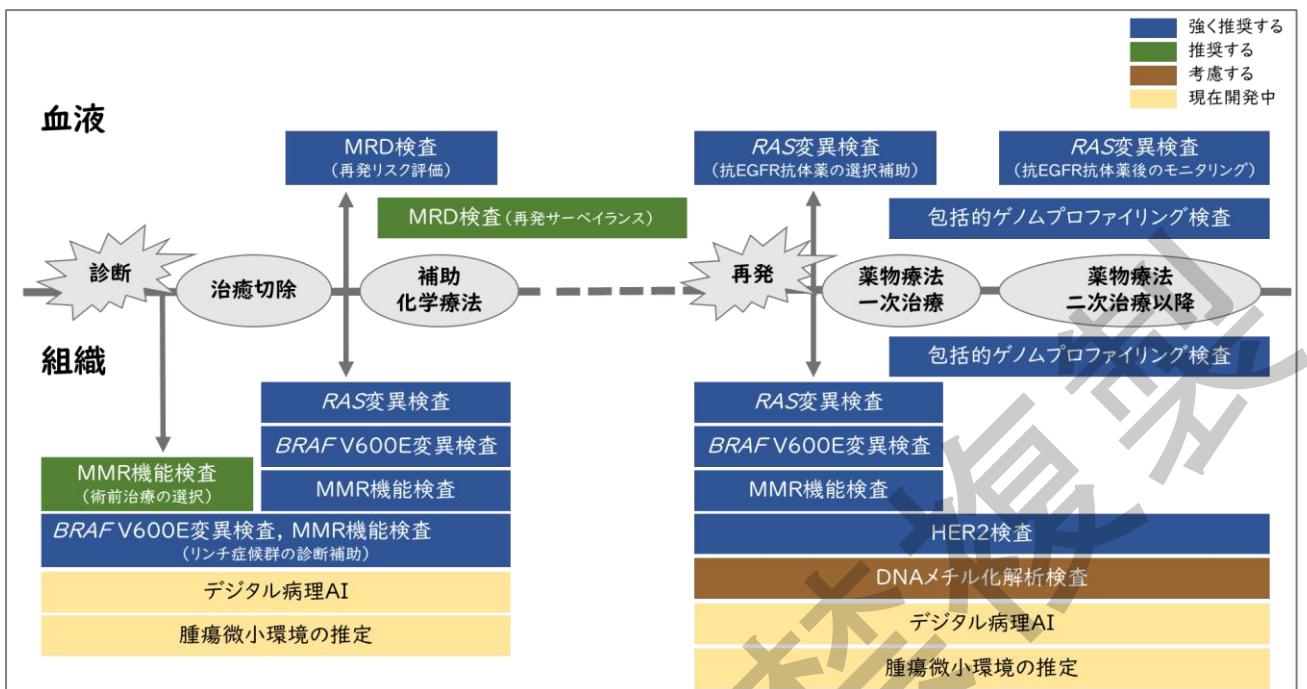


図1 検査のタイミング

MMR:ミスマッチ修復、MRD:molecular residual disease、AI:artificial intelligence

表2 推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準
Strong recommendation (SR)	十分なエビデンスと損失を上回る利益が存在し、強く推奨される
Recommendation (R)	一定のエビデンスがあり、利益と損失のバランスを考慮して推奨される
Expert consensus opinion (ECO)	エビデンスや有益性情報は十分とは言えないが、一定のコンセンサスが得られている
Not recommended (NR)	エビデンスがなく、推奨されない

## I 本ガイドンスにおける推奨内容と薬事承認・保険収載との関連性

大腸がんにおける遺伝子関連検査等の承認の歴史を表1に示す。「はじめに」で記載したように、本ガイドンス改訂版では、大腸がん診療において治療選択または予後予測に関わる遺伝子異常等の検査について、複数の研究グループから一貫した報告が確認された場合に、基本的要件を設定した。その結果、保険収載されている検査はすべて基本的要件に挙げることとした。加えて、微小残存腫瘍の検出および再発モニタリングを目的としたctDNA検査については、2026年1月1日現在、保険収載されていないが、推奨度を付与するに値する十分なエビデンスがすでに蓄積されていると判断し、基本的要件に加えた。また、包括的ゲノムプロファイリング検査の実施時期については、現在の保険収載上の算定要件と、本ガイドンスが考える最適なタイミングとは、必ずしも一致していない。

このように本ガイドンスは科学的根拠に基づいて基本的要件を設定しているが、実臨床においては、本邦の保険収載および算定要件を遵守する必要がある。読者の混乱を避けるため、2026年1月1日現在の保険収載状況について表2に示した。実際に検査をオーダーする際には、記載された算定要件を参照されたい。

表1 大腸がんにおける遺伝子関連検査等の臨床導入状況

保険収載日	遺伝子異常等の検査	承認内容	本ガイドンスにおける記載
2007年6月	MSI検査	リンチ症候群に対するスクリーニング検査	第6章
2010年4月	K-ras遺伝子検査	抗EGFR抗体薬の適否を判断	第3章
2015年4月	RAS (KRAS/ NRAS) 遺伝子検査	抗EGFR抗体薬の適否を判断	第3章
2018年8月	BRAF V600E変異検査	切除不能進行再発の大腸がんにおける治療選択の補助・大腸がんにおけるリンチ症候群の診断補助	第4章
2018年12月	MSI検査	PD-1抗体薬ペムブロリズマブ(キイトルーダ <sup>®</sup> )の局所進行性又は転移性のがん患者への適用を判定する目的	第6章
2019年6月	組織検体を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査	標準治療がない、または局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了見込みを含む)で、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態・臓器機能等から「化学療法の適応となる可能性が高い」と主治医が判断した者に対し、多数の遺伝子変異の有無を一括して検出	第7章
2020年8月	RAS遺伝子検査(血漿)	血漿から抽出したゲノムDNA中のRAS (KRAS及びNRAS) 遺伝子変異の検出(抗	第3章

		EGFR抗体薬の適応判定の補助)	
2021年8月	MSI検査	PD-I抗体薬ペムブロリズマブ(キトルーダ <sup>®</sup> )の治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)を有する結腸・直腸癌への適用を判定する目的	第6章
2021年8月	血液検体を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査	標準治療がない、または局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了見込みを含む)で、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態・臓器機能等から「化学療法の適応となる可能性が高い」と主治医が判断した者に対し、多数の遺伝子変異の有無を一括して検出	第7章
2022年3月	大腸癌 HER2 タンパク(IHC)	抗HER2抗体の局所進行性又は転移性のがん患者への適用を判定する目的	第5章
	大腸癌 HER2 遺伝子(FISH)		
2022年10月	MMRタンパク(IHC)	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)の固形癌患者への適応を判定するための補助 大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助 大腸癌における化学療法の選択の補助	第6章
2023年1月	BRAF V600E変異タンパク(IHC)	がん組織中のBRAF V600E変異タンパクの検出 大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助 大腸癌における化学療法の選択の補助	第4章
2025年6月	DNAメチル化検出検査	がん組織から抽出したDNAをバイサルファイト変換処理した検体中のメチル化状態の検出(結腸・直腸癌における治療薬の選択の補助)	第11章

表2 2026年1月1日現在における各種検査の薬事承認・保険収載の状況

RAS変異検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織検体を用いたRAS変異検査は、「D004-2悪性腫瘍組織検査」に「RAS遺伝子検査(2,500点)」として、大腸がんにおける治療選択の補助を目的として保険収載されている。</li> <li>血液検体を用いたRAS変異検査は、「OncoBEAM™ RAS CRCキット」が大腸がん患者における化学療法の選択を目的に「D006-22 RAS遺伝子検査(血漿)(7,500点)」として保険収載されている。患者1人につき1回に限り算定可能だが、再度治療法を選択する必要がある場合にも算定できる。本検査の実施は、大腸がんの組織検体を用いた「D004-2悪性腫瘍組織検査」のRAS遺伝子検査もしくはK-ras遺伝子検査を行うことが困難な場合に限るとされている。</li> </ul>
BRAFV600E変異検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>BRAF変異検査は、「D004-2悪性腫瘍組織検査」に「BRAF遺伝子検査(2,100点)」として、大腸がんにおける化学療法(術後補助化学療法を含む)の選択の補助、大腸がんにおけるリンチ症候群の診断の補助のために保険収載されている。エンコラフェニブ、ビニメチニブのCDxとして使用した場合、「D004-2悪性腫瘍組織検査」の「(1)医薬品の適応判定の補助等に用いるもの」として、2,500点の算定となる。</li> <li>RAS/BRAF変異検査を同時に行った場合、「D004-2悪性腫瘍組織検査」の「2項目4,000点」の包括規定となる。</li> <li>2021年12月免疫染色用試薬として、ベンタナOptiView BRAF V600E(VE1)が体外診断薬の承認が得られており、2023年1月に保険収載された。患者1人につき1回に限り、1,600点が算定可能である。</li> </ul>
HER2検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>大腸がんにおける抗HER2抗体併用療法の治療選択の補助として、免疫組織化学染色(IHC)法とfluorescence <i>in situ</i> hybridization(FISH)法によるHER2検査が保険収載されている。IHC検査は、「N002免疫染色(免疫抗体法)病理組織標本作製」において690点が算定可能である。FISH法による検査は、「N005 HER2遺伝子標本作製」において2,700点の算定が可能で、IHC検査のための「N002免疫染色(免疫抗体法)病理組織標本作製」を同一の目的で実施した場合は、併せて3,050点の算定となる。</li> <li>次世代シークエンサー(NGS)を用いた検査のうち、包括的ゲノムプロファイリング検査「Guardant360® CDxがん遺伝子パネル」はペルツズマブ+トラスツズマブ療法、ならびにトラスツズマブ デルクステカン療法のコンパニオン診断薬として保険収載されており、「D006-27 悪性腫瘍遺伝子検査(血液・血漿)大腸癌におけるHER2遺伝子検査」として2,500点の算定となる。一方、「Guardant360® CDxがん遺伝子パネル」を、がんゲノムプロファイリング検査(CGP)として実施する場合の算定は別区分(D006-19等)であり、目的・算定区分に応じて取り扱いが異なる。</li> </ul>
ミスマッチ修復機能検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>ミスマッチ修復機能検査として、マイクロサテライト不安定性検査は、「D004-2悪性腫瘍組織検査」の「(1)医薬品の適応判定の補助等に用いるもの」として実施する場合、2,500点の算定となる。遺伝学的検査としてリンチ症候群の診断の補助を目的として実施する場合は、区分番号「D004-2」の「(2)その他のもの」として2,100点の算定とな</li> </ul>

	<p>るが、医薬品の適応判定のためのコンパニオン診断薬として承認を受けている検査を用いる場合は2,500点を算定可能である。マイクロサテライト不安定性検査は、患者1人につき1回に限り算定可能だが、リンチ症候群の診断の補助を目的とする場合又は固形がん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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・次世代シークエンサー(NGS)を用いた検査のうち、包括的ゲノムプロファイリング検査「FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル」と「Guardant360® CDxがん遺伝子パネル」ではマイクロサテライト不安定性の結果を得ることができ、医薬品の適応判定のためのコンパニオン診断薬として承認されている。「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」もマイクロサテライト不安定性の結果を得ることができがコンパニオン診断薬としては承認されていない。ただし、厚生労働省が発出した「遺伝子パネル検査の保険収載に係る留意点について」では、CGP検査後に開催されるエキスパートパネルが適切であると判断した場合、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品を投与しても差し支えないとされている。</li> <li>・ミスマッチ修復機能検査として、2021年12月にベンタナOptiView MLH1(M1)、PMS2(A16-4)、MSH2(G219-1129)、MSH6(SP93)の4品目がコンパニオン診断薬として承認され、2022年9月に保険収載された。「ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)の固形癌患者への適応を判定するための補助」として患者1人につき1回に限り、「N005-4」に準じて2,700点が算定できる。「大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助」、「大腸癌における化学療法の選択の補助」など別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。また、2025年9月には、MMR IHC Panel pharmDx「ダコ Omnis」が、大腸がんに対するNivoのコンパニオン診断として承認され、2,700点が算定できる。</li> </ul>
組織検体を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>・包括的ゲノムプロファイリング検査は、2018年12月に「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」と「FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル」が薬事承認され、2019年6月に保険収載された。また、「GenMineTOPがんゲノムプロファイリングシステム」が2022年7月に薬事承認され、2023年8月に保険収載された。また「TruSight™ Oncology Comprehensiveパネルシステム」は2025年5月に薬事承認されているが、2026年1月現在、保険収載されていない。当初は、検査提出時に8,000点、エキスパートパネルによる結果判断を経た患者説明時に48,000点の算定が可能であったが、診療報酬点数の改訂が行われ、2022年4月より、検査提出時に「D006-19がんゲノムプロファイリング検査」として44,000点の算定が可能となった。なお、患者説明時には、「B011-5がんゲノムプロファイリング評価提供料」として12,000点の算定となる。患者1人につき1回に限り算定可能である。</li> <li>・「FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル」を結腸・直腸がんのセツキシマブ、パニツムマブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブのCDxとして使用した場合、「D004-2悪性腫瘍組織検査」の2,500点の算定は可能であるが、その場合、がんゲノムプロファイリング検査としての44,000点は算定できない。その後、結果を包括的ゲノムプロファイリング検</li> </ul>

	<p>査として用いる場合、コンパニオン検査として既に請求した点数を減算した点数ならびにパネル検査判断・説明料として12,000点の算定が可能である。</p>
血漿検体を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>ctDNAを用いた包括的ゲノムプロファイリング検査として、FoundationOne® Liquid CDxがんゲノムプロファイルが2021年3月に薬事承認、2021年8月に保険収載、Guardant360® CDxがん遺伝子パネルが2022年3月に薬事承認、2023年7月に保険収載となっている。</li> <li>組織を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査と同様、検査提出時に「D006-19がんゲノムプロファイリング検査」として44,000点、エキスパートパネルによる結果判断を経た患者説明時には、「B011-5がんゲノムプロファイリング評価提供料」として12,000点が算定可能で、患者1人につき1回に限り算定可能である。ただし、血液を検体とする場合については、医学的な理由により、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として「がんゲノムプロファイリング検査」を行うことが困難な場合、または腫瘍細胞を検体として実施した「がんゲノムプロファイリング検査」において、包括的なゲノムプロファイルの結果を得られなかつた場合にのみ算定できる。また、腫瘍組織と同様に抗悪性腫瘍剤による治療法の選択を目的として他の検査を実施した場合には、当該他の検査の結果により「がんゲノムプロファイリング評価提供料」を算定する場合は所定点数から当該他の検査の点数を減算する。</li> </ul>
DNAメチル化検出検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>「OncоГuide™ EpiLight™メチル化検出キット」は、RAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発大腸がんにおける治療薬の選択の補助を目的として、「D004-2悪性腫瘍組織検査」に「DNAメチル化検出検査(2,500点)」として保険収載されている。患者1人につき1回に限り算定可能である。</li> </ul>

## 2 総論

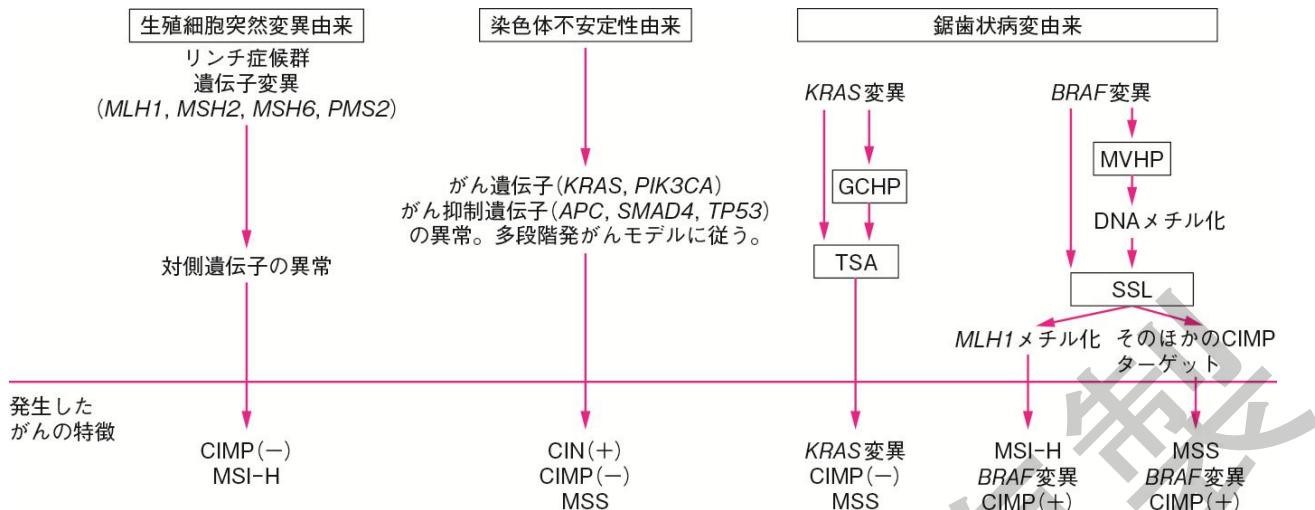
### 2.1 大腸がんの分子生物学的背景

大腸がんの多くは、複数の遺伝子異常が段階的に蓄積することで発生し、悪性化が進展する。遺伝子異常には、遺伝的背景や環境因子に起因する突然変異や欠失といったジェネティックな変化に加え、転写レベルでの発現調節異常などのエピジェネティックな変化も含まれる。現在、大腸がんの発生要因は、生殖細胞系列突然変異に基づくもの、染色体不安定性に起因するもの、鋸歯状病変に由来するものの3つに大別される(図1)<sup>1</sup>。

生殖細胞系列突然変異による大腸がんには、遺伝性大腸がんの一つであるリンチ症候群が含まれ、DNAミスマッチ修復(mismatch repair:MMR)機能の欠損に伴い遺伝子異常が蓄積するマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability:MSI)が生じ、腫瘍の発生や進展に関与する。染色体不安定性由来の大腸がんは、多段階発がんモデルが発がんのメカニズムとして考えられており、正常粘膜から低異型度腺腫への進展過程でAPC変異、高異型度腺腫ではKRAS変異、がん化に至る過程ではTP53などのがん抑制遺伝子の異常が蓄積すると考えられている。大腸鋸歯状病変は、過形成ポリープ(hyperplastic polyp:HP)、鋸歯状腺腫(traditional serrated adenoma:TSA)、sessile serrated lesion(SSL)に分類される。鋸歯状病変には、HPからSSLを介して高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)大腸がんに進展する経路と、HPからTSAを経てマイクロサテライト安定型(MSS)の大腸がんに至る経路が提唱されている。特に、SSLは右側大腸に好発し、BRAF変異やCpG island methylator phenotype(CIMP)を高頻度に伴い、MSIを呈することから、右側大腸がんの前駆病変として注目されている(図1)。鋸歯状病変が関与する大腸がんの頻度は、全体の約5~10%と推定されている。

また、大腸がんを遺伝子発現プロファイルに基づいて分類すると、4つの分子サブタイプに分類される(表1)<sup>2</sup>。Consensus molecular subtypes(CMS)1は女性・右側結腸原発に多く、MSI-HやBRAF変異の割合が多い。遺伝子の変異率は高い一方で、ゲノムコピー数変化(copy number alteration:CNA)の割合は低いとされる。CMS2はCNAの割合が高く、WNT経路の活性化が特徴である。CMS3はKRAS変異率が高く、IGFBP2の高発現を特徴とする。CMS4はCNAの割合が高く、ステージが進行した症例が多い。このように、大腸がんの発生母地や発生メカニズムは、形成された腫瘍の発現プロファイルや分子生物学的特徴と相關する。

大腸がんの多くは多段階発がんモデルに基づき発症すると考えられているが、特にKRASやBRAFなどは大腸がんの発生・進展における重要なドライバー遺伝子異常とされる。これらのドライバー遺伝子異常は相互排他的であり、同一腫瘍で同時に検出されることは稀である。さらに、HER2増幅など、その他のドライバー遺伝子異常も低頻度ながら同定されている。



APC: adenomatous polyposis coli, CIMP: CpG island methylator phenotype, CIN: chromosomal instability, GCHP: goblet cell-rich type hyperplastic polyp, MSI: microsatellite instability, MSS: microsatellite stable, MVHP: microvesicular hyperplastic polyp, TSA: traditional serrated adenoma, SSL: sessile serrated lesion

図1 推定される大腸がんの発生経路

表1 発現解析に基づく大腸がんのサブタイプ分類

	CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
MSI	MSI-H	MSS	Mixed	MSS
CIMP	高	陰性	低	陰性
染色体異常	低	高	中	高
遺伝子変異	多	少	少	少
遺伝子異常	BRAF変異		KRAS変異	
その他の特徴	免疫細胞の浸潤	WNT、MYCの活性化	代謝異常	血管新生、 間質への浸潤
予後	再発後の予後が不良			無再発生存期間、 全生存期間とも不良

MSI: microsatellite instability, CIMP: CpG island methylator phenotype, CMS: consensus molecular subtypes, MSI-H: MSI-high, MSS: microsatellite stable

## 2.2 大腸がんに認められる遺伝子異常の臨床的意義と遺伝子検査法の進歩

大腸がんの発生・進展に関わる遺伝子異常は、大腸がん診療に使用される薬剤の治療効果に影響を及ぼし得る。例えば、*RAS*(*KRAS*/*NRAS*)変異は、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor:EGFR)に対する抗体薬の効果を示さないことが複数の前向き試験で示され(第3章 *RAS*変異検査参照)、抗EGFR抗体薬の適否判定を目的として、2010年4月に*KRAS*遺伝子検査(*K-ras*遺伝子検査)、2015年4月には*RAS*(*KRAS*/*NRAS*)遺伝子検査が保険適用となり、現在では実地診療で広く普及している。さらに近年では、*BRAF* V600E変異を標的とするエンコラフェニブやビニメチニブ、*KRAS* G12C変異を標的とするソトラシブなど、遺伝子異常に基づいた分子標的薬の開発が進み、遺伝子異常と治療選択がより直接的に結びつくようになっている。

また、検査法の進歩も目覚ましい。2000年代にはダイレクトシークエンス法により直接遺伝子変異を評価していたが、その後PCR-rSSO(polymerase chain reaction-reverse sequence-specific oligonucleotide)法やデジタルPCR法の出現により検査の感度や精度が向上し、キット化により検査の標準化も進んだ。さらに次世代シークエンサーの普及により、多数の遺伝子を高感度かつ同時に解析することが可能となり、既存の承認検査も、これらの手法を用いたものに置き換えられつつある。

## 2.3 大腸がんの遺伝子関連検査に用いられる手法の現状とその位置付け

大腸がんなど疾病の診断に用いられる遺伝子関連検査は、大きく体外診断用医薬品(*in-vitro diagnostics*:IVD)と、薬事未承認の検査室開発検査(laboratory developed test:LDT)の2種類に大別される。IVDは医薬品医療機器等法に基づき薬事承認を受け、市場に流通している。一方、LDTは米国等において臨床検査室が自施設内で開発・実施する検査を指し、CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments)認可施設やCAP(College of American Pathologists)認定検査室で行われる。これらは各施設における精度管理とバリデーションにより品質が保証される。日本では*KRAS*変異検査導入当初、薬事未承認の検査が保険診療下で実施されていたが、現在ではがん領域の多くの遺伝子関連検査がIVDとして承認されている。また、IVDやLDT以外にも、研究目的に限定されるRUO(research use only)や、米国などで分析性能が確認され臨床試験に供されるIUO(investigational use only)といった区分も存在する(図2、表2)。

疾病や病態の診断に用いられるIVDや一部の医療機器のうち、特定の医薬品の有効性または安全性の向上を目的として使用され、かつその使用に不可欠な検査はコンパニオン診断薬(companion diagnostics:CDx)と定義される。CDxは、単に測定対象の物質を検出する性能のみならず、①検査系が目的とする異常を正確かつ再現性高く測定可能であることを示す分析的妥当性(analytical validity)、②検出された異常が疾患や薬剤反応と統計学的に相関することを示す臨床的妥当性(clinical validity)、③検査を臨床に用いることが治療選択や予後改善に寄与することを示す臨床的有用性(clinical utility)の3要件を満たす必要がある<sup>3,4</sup>。特に③臨床的有用性は、カットオフ値の設定や臨床的位置付けを規定する上で極めて重要である。一般に、IVDでは①分析的妥当性と②臨床的妥当性が承認の中心要件とされ、CDxではさらに③臨床的有用性の証明が必須と整理できる(表3)。しかし実際には、IVDであっても臨床的有用性を補足的に求められる場合があり、両者を厳密に区別できるとは限らない。また、規制当局間で定義や要件の厳格さに微妙な差異がある点にも留意が必要である。本ガイドラインにおいて推奨される検査は、少なくとも①分析的妥当性および②臨床的妥当性が確認されていることを前提としており、CDxを含むIVDや一部の医療機器がこれに該当する。

一方で、次世代シークエンス(next generation sequencing:NGS)の実用化により、一塩基置換、挿入・欠

失、コピー数変化、染色体転座など多様な異常を、多数の遺伝子にわたり同時に評価できる包括的ゲノムプロファイリング検査 (comprehensive genomic profiling:CGP) が薬事承認されている。遺伝子関連検査と国内外で使用される代表的な遺伝子パネル検査との関連を表4に示す。また、全ゲノムシークエンスやゲノム上のエクソンを濃縮して解析する全エクソームシークエンスも一部で行われている。

薬事承認されたCGPはIVDとして位置付けられ、その中で分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性が検証された一部の遺伝子異常がCDxとして承認されている(表4)。これらの多くは、既存のCDxとの比較性能試験を経て承認されてきたが、現実的にはCGPに含まれるすべての遺伝子異常について個別に比較試験を実施することは多大な労力を要するため、本邦において今後、どのような対照法を選定し臨床的妥当性・有用性を確認していくかが課題である。近年、ドライバー遺伝子異常や腫瘍の生物学的背景を標的とした薬剤が急速に増加し、治療開始前に多数の遺伝子を包括的に評価する必要性が高まっている。このため、CGP検査で検出された遺伝子異常がCDxとして承認されていない場合でも、エキスパートパネルの議論の中で臨床的有用性があると判断された場合には、CDxでの確認を行うことなく分子標的薬の使用を認める運用が行われている<sup>5</sup>。

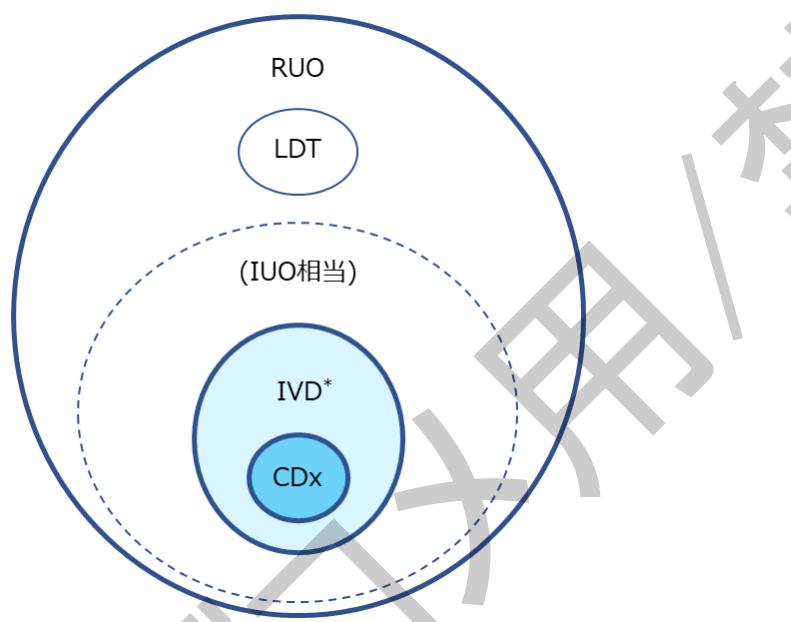


図2 遺伝子関連検査の概念図

遺伝子関連検査の包含関係を表す。IVDは薬事承認を受けた検査であり、IVDに含まれる検査のうち特定の医薬品の使用に不可欠なものがCDxである。なお、IVD以外にも、自家調整された薬事未承認の検査(LDT)や研究目的の区分(RUO等)が存在し、各国の制度により位置付けや運用は異なる。

\*体外診断用医薬品のほか、疾病診断用プログラム(医療機器)承認品も含む。

RUO:research use only, LDT:laboratory developed test, IUO:investigational use only, IVD:in-vitro diagnostics, CDx:companion diagnostics

表2 本ガイドンスで取り上げる検査と体外診断用医薬品とコンパニオン診断薬の関係

章	検査名	手法	使用する検体	体外診断用医薬品 (IVD)	コンパニオン診断薬 (CDx)
3. RAS 変異検査	MEBGEN RASKET <sup>TM</sup> -B キット	PCR-rSSO	腫瘍組織	○	○
	Idylla <sup>TM</sup> RAS-BRAF Mutation Test「ニチレイバイオ」	リアルタイム PCR	腫瘍組織	○	○
	OncoBEAM RAS CRC キット	BEAMing 法	血液	○	○
	FoundationOne <sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル*	CGP	腫瘍組織	○	○
	Guardant360 <sup>®</sup> CDx がん遺伝子パネル*	CGP	血液	○	○
4. BRAF 変異検査	MEBGEN RASKET <sup>TM</sup> -B キット	PCR-rSSO	腫瘍組織	○	○
	Idylla <sup>TM</sup> RAS-BRAF Mutation Test「ニチレイバイオ」	リアルタイム PCR	腫瘍組織	○	○
	therascreen <sup>®</sup> BRAF V600E 変異検出キット	リアルタイム PCR	腫瘍組織	○	○
	ベンタナ OptiView BRAF V600E(VE1)	IHC	腫瘍組織	○	—
	Guardant360 <sup>®</sup> CDx がん遺伝子パネル*	CGP	血液	○	○
5. HER2 検査	ベンタナ ultraView パスウェーHER2(4B5)	IHC	腫瘍組織	○	○
	Dako Herceptest**	IHC	腫瘍組織	—	—
	パスビジョン HER-2DNA プローブキット	ISH	腫瘍組織	○	○
	ヒストラ HER2 FISH キット	ISH	腫瘍組織	○	○
	Guardant360 <sup>®</sup> CDx がん遺伝子パネル*	CGP	血液	○	○
6. MMR 検査	MSI 検査キット(FALCO)	MSI test	腫瘍組織	○	○
	Idylla <sup>TM</sup> MSI Test「ニチレイバイオ」	MSI test	腫瘍組織	○	○
	ベンタナ OptiView MLH1、PMS2、MSH2、MSH6	IHC	腫瘍組織	○	○
	MMR IHC Panel pharmDx「ダコ Omnis」	IHC	腫瘍組織	○	○

	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル*	CGP	腫瘍組織	○	○
	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル*	CGP	血液	○	○
7. CGP 検査	OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム	CGP	腫瘍組織	○	—
	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	CGP	腫瘍組織	○	○
	GeneMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム	CGP	腫瘍組織	○	—
	TruSight™ Oncology Comprehensive パネルシステム	CGP	腫瘍組織	○	—
	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	CGP	血液	○	○
	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル	CGP	血液	○	○
II. その他重要な検査	OncoGuide™ EpiLight™メチル化検出キット	PCR	腫瘍組織	○	—

\*CDxとして薬事承認されているCGP検査のみを記載

\*\*2026年1月1日現在、大腸がんにおいて体外診断薬およびコンパニオン診断薬としての薬事承認・保険収載なし。

IVD:in-vitro diagnostics, CDx:companion diagnostics, PCR:polymerase chain reaction, PCR-rSSO:PCR-reverse sequence specific oligonucleotide, BEAMing:Beads, Emulsions, Amplification and Magnetics, CGP:comprehensive genomic profiling, IHC:immunohistochemistry, ISH:in situ hybridization, MMR:mismatch repair, MSI:microsatellite instability

本表の検査に関する公開情報をAppendix 表1に記載した

表3 体外診断用医薬品とコンパニオン診断薬に求められる要件の違い

項目	用語の意味	体外診断用医薬品 (IVD)	コンパニオン診断薬 (CDx)
分析的妥当性 (analytical validity)	検査系が目的とする異常を正確かつ再現性高く測定可能であることを示す	求められる	求められる
臨床的妥当性 (clinical validity)	検出された異常が疾患や薬剤反応と統計学的に相關することを示す	求められる	求められる
臨床的有用性 (clinical utility)	検査を臨床に用いることが治療選択や予後改善に寄与することを示す	補足的に求められる場合がある	求められる (承認薬剤の治療選択に直結)

表4 コンパニオン診断薬と包括的遺伝子プロファイリング検査の違い

項目	コンパニオン診断薬 (CDx)	包括的遺伝子プロファイリング検査 (CGP)
想定される治療	エビデンスが確立した標準治療に直結する	原則として標準治療は存在せず、臨床試験やエビデンスレベルの十分でない治療も想定
検査結果の位置付け	承認された医薬品の適応可否を直接提示	出力結果をもとに医師やエキスパートパネルが解釈し治療方針を策定
想定される使用施設	各医療機関で使用可能	がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院および連携病院(エキスパートパネルを有する施設)
必要とされる妥当性	分析的妥当性・臨床的妥当性・臨床的有用性を検証する必要がある	包括的検査法としての分析的妥当性(真度・再現性)・臨床的妥当性を確立することが前提。CDx機能を付与するにはさらに臨床的有用性の検証が必要(実際には既存のCDxとの臨床性能試験などで比較が行われる)
検査薬・医療機器としての位置づけ	特定の薬剤適応に必須の診断薬として薬事承認	体外診断用医薬品(IVD)として分析的妥当性・臨床的妥当性を確立したうえで、CDxの一部機能を兼ねる場合あり(例: FoundationOne CDx)

## 2.4 同一標的に対し複数の薬剤・検査法が存在する場合の対処について

がんの分子生物学の理解と創薬技術の進歩により、大腸がん領域でも新規治療標的の同定と薬剤開発が進んでいる。薬剤開発では、特定の治療標的に対する薬剤とその有効性を予測するコンパニオン診断を連動して開発することにより、開発開始から承認までの期間短縮、希少フラクションにおける治療開発などの利点が示されている。一方で、同一の治療標的において複数の薬剤が開発されることにより、個々の薬剤を用いる際に異なる CDx を用いて複数回同じ治療標的を確認しなければならない事例が出現している。この課題を解決するため厚生労働省および PMDA は、同一のバイオマーカーを対象とし複数の医薬品に適用可能な「医薬品横断的コンパニオン診断薬 (CDx)」の枠組みを整備している<sup>6</sup>。従来、CDx は個別の医薬品ごとに承認・運用されてきたが、同一の遺伝子異常に対し複数の診断薬が存在する場合、それぞれの検査結果の互換性が科学的に妥当と判断されれば、「医薬品横断的 CDx」に該当するとして、医薬品横断的に使用可能とする方針が示された。

「医薬品横断的なコンパニオン診断を目的とする体外診断用医薬品等の取扱いについて」<sup>6</sup>および「医薬品横断的コンパニオン診断薬等に関するガイダンス」<sup>7</sup>では、医薬品横断的 CDx の該当性の基本的な考え方として、①同一の疾患・バイオマーカー・検体種を対象とする複数の CDx が承認されていること、②それぞれが異なる医薬品の適応判定補助として承認されていること、③承認申請時に評価された同等性試験等により、各 CDx の判定結果が互いに高い一致率を示し、科学的に妥当と認められる範囲で互換使用できること、が必要とされる。また、複数の CDx が異なる測定原理（免疫染色法、in situ ハイブリダイゼーション、NGS 等）に基づいている場合には、同等性試験において原理の違いに起因する判定不一致が認められることも想定されるが、この場合でも関連学会ガイドラインに基づき検査法の特性や限界を理解した上で、十分な知識と経験を有する医師が適切に解釈できると判断されれば、要件を満たすと認められる場合がある、とされている。

さらに該当性評価の流れとしては、既承認 CDx 間の同等性試験や標準的検査法との比較試験における判定一致率が基礎資料とされ、必要に応じて査読付き論文、関連学会ガイドライン、専門家の意見も参考される。これらの評価に基づき PMDA が該当性を判断し、承認事項一部変更申請により使用目的欄を特定の医薬品に限定しない形に改めることが求められる。このように、医薬品横断的 CDx の承認には、単なる分析性能の担保に加え、複数製品間の同等性・互換性を示す科学的根拠と、それを踏まえた適切なリスクマネジメント体制の確立が不可欠となる。

現時点では大腸がん領域において医薬品横断的 CDx に対する議論は十分に行われていない。しかし、HER2 検査におけるベンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5)、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、Guardant360 CDx がん遺伝子パネルや、MMR 検査におけるベンタナ OptiView、pharmDx「ダコ Omnis」の様に複数の CDx が存在しており、今後その相互使用をめぐる議論が高まる可能性が高い。さらに、前述の「医薬品横断的コンパニオン診断薬」に関する通知では、相互使用には承認事項一部変更申請が必要とされている。しかし、企業固有の事情により、必要な同等性試験に消極的な場合や、相互使用に十分な根拠があっても変更申請が行われない可能性がある点が懸念される。そこで、本ガイダンスでは、既承認 CDx 間の同等性試験や標準的検査法との比較試験の結果が存在しない場合でも、論文的考察を加えるなどして、CDx 間の相互使用の科学的妥当性について各章で議論することとした。

【参考文献】

- 1) Leggett B, Whitehall V:Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 138:2088-100, 2010
- 2) Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al:The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 21:1350-6, 2015
- 3) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2022年3月 改定
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイドライン等について」2013年12月26日
- 5) 厚生労働省保険局医療課「疑義解釈資料の送付について その15」2019年6月4日 発出
- 6) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課・生活衛生局医療機器審査管理課・生活衛生局医薬安全対策課「医薬品横断的なコンパニオン診断を目的とする体外診断用医薬品等の取扱いについて」2022年3月31日
- 7) 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課・医薬局医療機器審査管理課・医薬局医薬安全対策課・医薬局監視指導・麻薬対策課「医薬品横断的コンパニオン診断薬等に関するガイドライン等について」の一部改正について 2024年5月22日

### 3 RAS 変異検査

#### 3.1 背景

##### RAS 蛋白の機能と RAS 変異

RAS 蛋白は小型 GTP 結合蛋白であり、細胞膜上の上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) がリガンド刺激により活性化されると、GRB2-SOS などのグアニンヌクレオチド交換因子を介して、GDP 結合型（不活性型）から GTP 結合型（活性型）へと変換される。活性化した RAS は RAF などのエフェクター分子に結合し、RAF-MEK-ERK (MAPK) 経路を中心としたシグナル伝達を活性化することで、細胞増殖や生存、浸潤・転移などに関与する（図 1）。RAS は本来、内在性 GTPase 活性および GTPase 活性化タンパクにより GTP 加水分解が促進され、不活性な GDP 結合型へと戻る。しかし、腫瘍における RAS 変異は、この不活性化機構を障害し、RAS を GTP 結合型に偏らせることで、下流シグナルの持続的活性化をもたらす。大腸がんでは、KRAS, HRAS, NRAS のうち、KRAS/NRAS 変異が臨床的に重要である。

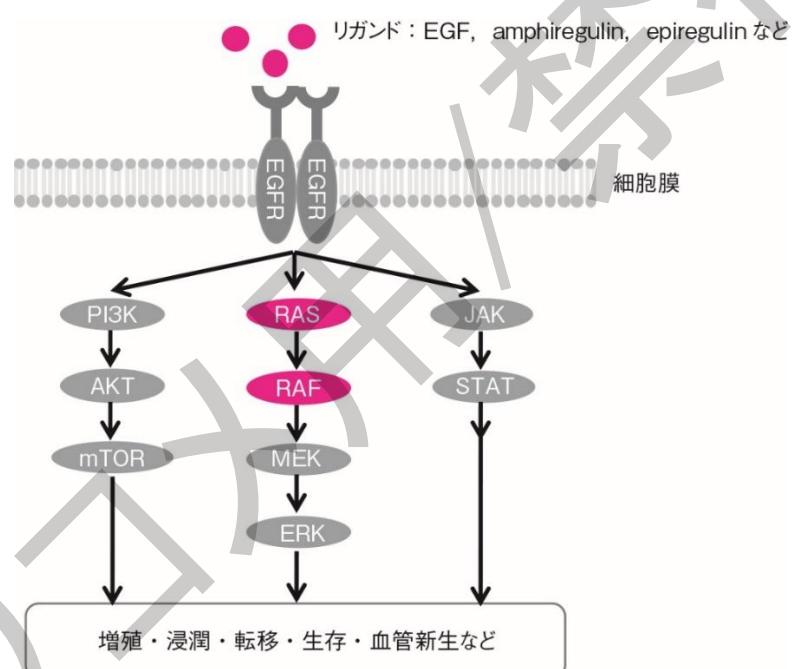


図 1 大腸がんと EGFR シグナル伝達経路

##### 大腸がんにおける RAS 変異の頻度

RAS の点突然変異は大腸がんの発生初期に起こると報告されており、大腸がんの病期に関わらず一定の頻度で検出される（表 1）。KRAS エクソン 2 (コドン 12, 13) 変異の頻度は大腸がんの約 35-40% で、KRAS エクソン 3, 4, NRAS エクソン 2, 3 変異の頻度はそれぞれ約 2-3%、NRAS エクソン 4 変異は 1% 未満、合わせて大腸がん全体の約 50% の症例で KRAS/NRAS の変異が検出される。KRAS エクソン 2 変異のなかでは、G12D, G12V, G13D が比較的高頻度に認められる（表 2）。

表 1 Stage 別 *KRAS* エクソン 2 変異の頻度

	Dukes' stage	頻度 (%)		Stage	頻度 (%)
Andreyev HJ, et al (RASCAL) <sup>1</sup> n=2,721	Dukes'A	33.9	Watanabe T, et al <sup>2</sup> n=5,887	Stage I	33.1
	Dukes'B	39.8		Stage II	37.3
	Dukes'C	38.3		Stage III	38.1
	Dukes'D	35.8		Stage IV	37.5

表 2 *KRAS* 変異のバリアント別の頻度

	N	G12D	G12V	G12C	G12A	G12S	G13D
Patelli G, et al <sup>3</sup> (COSMIC)	15,633	11%	7%	3%	2%	2%	6%
Cornish A, et al <sup>4</sup> (UK 100,000 Genomes)	2,023	11%	9%	2%	NA	2%	7%
Chida K, et al <sup>5</sup>	1,632	16%	9%	3%	2%	2%	10%
Modest DP, et al <sup>6</sup> (FIRE-1, FIRE-3, AIOKRK0207, AIOKRK0604, RO91)	1,239	12%	7%	2%	2%	3%	6%

NA:not available

### 3.2

#### 基本的要件

切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗EGFR抗体薬およびKRAS阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前にRAS変異検査を実施する\*。

#### 推奨度

強く推奨する[SR II 名]

\*2026年1月1日現在、抗EGFR抗体薬ではRAS変異検査用の承認コンパニオン診断薬が適応判定に用いられているが、KRAS阻害薬（ソトラシブ）では、適応判定に関して特定のコンパニオン診断薬は指定されていない（MEBGEN™ RASKET-Bキット等の分析的妥当性が確認された体外診断用医薬品の結果を使用可能）。

#### RAS変異陽性症例に対する抗EGFR抗体薬の治療成績

抗EGFR抗体薬セツキシマブとパニツムマブは、それぞれEGFRに対するマウス/ヒトキメラ型IgG1サブクラスモノクローナル抗体薬と完全ヒト型IgG2サブクラスモノクローナル抗体薬である。切除不能進行再発大腸がんを対象とした臨床試験で有効性が認められ、本邦ではセツキシマブが2008年に、パニツムマブが2010年に保険適用となった。

しかし、切除不能進行再発大腸がんを対象に、抗EGFR抗体薬単独療法または化学療法との併用療法を標準治療と比較した複数の第Ⅲ相試験の結果、KRASエクソン2変異を有する患者では、抗EGFR抗体薬による奏効割合(response rate:RR)の上乗せや無増悪生存期間(progression-free survival:PFS)、全生存期間(overall survival:OS)の延長を認めなかった。その後、パニツムマブに関する第Ⅲ相試験において、KRASエクソン2以外のエクソン3、4、NRASエクソン2、3、4変異の有無とパニツムマブの効果に関する追加解析が行われ、RAS野生型症例ではパニツムマブの効果が期待できる一方、KRASエクソン3、4、NRASエクソン2、3、4のいずれかに変異を有する症例ではパニツムマブの効果が期待できないことが明らかとなった（Appendix表2、表3）。さらに、KRASエクソン2変異陽性症例とそれ以外のKRAS/NRAS変異陽性症例で分けた解析でも、いずれの群でもパニツムマブの上乗せ効果は認められなかった。セツキシマブのランダム化比較試験でも、RAS野生型でのみセツキシマブの効果が期待できる傾向が認められた。治療抵抗性のメカニズムとして、EGFRを介したシグナル経路の下流にあるRAS、RAFに機能獲得型変異を有するがん細胞では、EGFRからの刺激の有無に関わらず、それぞれの変異蛋白質がMEK-ERK経路を恒常に活性化し細胞の生存・増殖を維持するため、抗EGFR抗体薬に抵抗性となると考えられる。このように、KRASエクソン2、3、4、NRASエクソン2、3、4変異陽性症例では、抗EGFR抗体薬による治療効果が得られない可能性が高い。この傾向は抗EGFR抗体薬の種類、治療ライン、併用化学療法の有無や種類に関わらず再現性を認め、メタアナリシスでも確認されている<sup>7</sup>。

#### 大腸がんの治療アルゴリズムとRAS変異検査

大腸がんでは、右側（盲腸、上行結腸、横行結腸）でBRAF V600E変異、PIK3CA変異、CpG island methylator phenotype-high（CIMP-high）、高頻度マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability-high:MSI-H）／ミスマッチ修復機能欠損（mismatch repair deficient:dMMR）の頻度が高く、左側（下行結腸、S状結腸、直腸）でTP53変異の頻度が高いなど、原発巣の部位により遺伝子異常の頻度や遺伝子発現パターンが異なること<sup>8</sup>、さらに、RAS野生型では、原発巣の左右により予後や抗EGFR抗体薬の効

果が異なることが報告されている<sup>9</sup>。本邦で行われた第Ⅲ相試験(PARADIGM 試験)では、RAS 野生型の左側大腸がん一次治療において、FOLFOX+パニツムマブ群が FOLFOX+ベバシズマブ群と比較して OS の有意な延長を示した。一方、右側大腸がんでは OS に差は認めなかった<sup>10</sup>。大規模臨床試験のメタアナリシスでも、RAS 野生型大腸がんでは原発巣の局在により抗 EGFR 抗体薬の効果が異なることが一貫して報告されている<sup>11</sup>。大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版<sup>12</sup> や ESMO の Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines<sup>13</sup>では、一次治療開始前に MSI/MMR、RAS、BRAF V600E 検査を行い、MSI-H/dMMR を認めずかつ RAS/BRAF 野生型であれば、原発巣占居部位に基づいて左側大腸がんには標準的化学療法と抗 EGFR 抗体薬の併用、右側大腸がんには標準的化学療法とベバシズマブの併用が第一選択薬として記載されている。

#### KRAS G12C 変異陽性大腸がんに対する治療選択と RAS 変異検査

RAS 変異は従来、抗 EGFR 抗体薬の適応を除外するためのバイオマーカーとして位置づけられていたが、近年、RAS 変異を標的とした分子標的薬の開発が進み、薬剤の適応判定としての臨床的意義が高まっている。

KRAS G12C 変異は、切除不能進行再発大腸がんの約 3% に認められ<sup>14</sup>、RAS 変異の中でも比較的稀な変異である。KRAS G12C 選択的阻害薬ソラシブは、G12C 変異を有する KRAS に結合することで KRAS の活性化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示す。KRAS G12C 阻害薬は大腸がんでは単剤での効果は限られたが<sup>15</sup>、EGFR 経路の活性化が一次耐性の要因の一つとされ<sup>16</sup>、抗 EGFR 抗体薬との併用による治療効果の改善が報告されている<sup>17,18</sup>。化学療法歴のある KRAS G12C 変異陽性大腸がんを対象としたランダム化第Ⅲ相試験(CodeBreak300 試験)では、ソラシブ(960mg/日) + パニツムマブ併用療法が、対照群(トリフルリジン・チピラシルまたはレゴラフェニブ)と比較して PFS を有意に延長し (PFS 5.6 か月 vs 2.0 か月、HR: 0.48, 95%CI 0.30-0.78, p=0.005)、RR および OS も良好な傾向を示した<sup>19</sup>。これらの結果を踏まえ、ソラシブ + パニツムマブ併用療法は 2025 年 9 月に KRAS G12C 変異陽性大腸がんに対して保険適用となった。

なお、本試験では KRAS G12C 変異の中央判定に therascreen® KRAS 変異検出キット RGQ が用いられたが、本キットは現時点で本邦における大腸がんのコンパニオン診断薬として承認されていない。ソラシブ + パニツムマブ併用療法の添付文書には、承認された体外診断用医薬品または医療機器を用いて KRAS G12C 変異の確定を行うこととされている。therascreen® KRAS 変異検出キット RGQ は Scorpion-ARMS 法を応用したリアルタイム PCR 法を測定原理とし、高感度に KRAS G12C 変異を検出できる。本邦で広く用いられてきた MEBGEN™ RASKET キットの臨床性能試験では、同じ Scorpion-ARMS 法を測定原理とする TheraScreen® K-RAS Mutation Kit をリファレンスとした際の一致率が 96.7% (95% CI: 94.1-98.4) と報告されている<sup>20</sup>。現在本邦の実地診療で広く用いられている MEBGEN™ RASKET-B キットは、この RASKET キットに BRAF V600E 変異の検出機能を追加したものであり、RAS 変異検査の測定原理とターゲットエクソンは同一である。したがって、一次治療開始前に実施される MEBGEN™ RASKET-B キットの結果をもって KRAS G12C 変異の有無を判定することは妥当と考えられる。また、KRAS G12C 変異の検出が可能なその他の分析的妥当性が確認された体外診断用医薬品または医療機器(表3)の結果を用いることも差支えない。ただし、表3に示す RAS 変異検査法のうち、OncoBEAM™ RAS CRC キットは、検査の特性上、変異によるアミノ酸変化まで同定できない。このため、本検査は KRAS G12C 変異の判定には用いられない点に留意する。

以上より、RAS 変異の有無によって治療選択が大きく異なるため、切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗

EGFR抗体薬およびKRAS阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前にRAS変異検査を実施することを強く推奨する。

### 3.3 RAS変異検査法

RAS変異の検出には、さまざまな測定原理に基づくコンパニオン診断薬等がすでに保険適用を受け、国内に広く流通しているため、これらを用いて検査を行うことが推奨される(表3)。

なお、近年、RAS・BRAF・HER2・MSIなどの臨床的意義が確立した複数のバイオマーカーを次世代シークエンサー(NGS)により一括して解析するNGS small panelの開発が進められている。検体量や検査依頼の負担を軽減できる点で臨床的ニーズが高いと考えられる(第7章 包括的ゲノムプロファイリング検査を参照)。

表3 セツキシマブ/パニツムマブのコンパニオン診断薬等(RAS変異検査法)

コンパニオン診断薬	検体	検出限界(%)	測定原理
MEBGEN™ RASKET-B キット*	腫瘍組織	1-5	PCR-rSSO法
FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイラー**	腫瘍組織	2.3	ハイブリッドキャプチャー法
Idylla™ RAS-BRAF Mutation Test「ニチレイバイオ」***	腫瘍組織	KRAS:4.9%-18.8% NRAS:6.8%-29.5%	リアルタイムPCR法
OncoBEAM™ RAS CRC キット****	血漿	0.03	BEAMing法
Guardant360 CDx がん遺伝子パネル**	血漿	1.5-3	ハイブリッドキャプチャー法

PCR-rSSO:PCR-reverse sequence specific oligonucleotide

\*KRAS/NRASのコドン12(G12S, G12C, G12R, G12D, G12V, G12A),コドン13(G13S, G13C, G13R, G13D, G13V, G13A),コドン59(A59T, A59G),コドン61(Q61K, Q61E, Q61L, Q61P, Q61R, Q61H),コドン117(K117N),コドン146(A146T, A146P, A146V)変異

\*\*上記の変異はコンパニオン診断として結果が返却され、それ以外のRAS変異は意義の確立していない新規の変異として結果が返却される。

\*\*\*KRASのコドン12(G12S, G12C, G12R, G12D, G12V, G12A),コドン13(G13D),コドン59(A59T, A59G, A59E),コドン61(Q61K, Q61L, Q61R, Q61H),コドン117(K117N),コドン146(A146T, A146P, A146V)変異。NRASのコドン12(G12C, G12D, G12V, G12A),コドン13(G13D, G13R, G13V),コドン59(A59T),コドン61(Q61K, Q61L, Q61R, Q61H),コドン117(K117N),コドン146(A146T)変異。

\*\*\*\*KRASのコドン12(G12S, G12C, G12R, G12D, G12V, G12A),コドン13(G13D),コドン59(A59T),コドン61(Q61L, Q61R, Q61H),コドン117(K117N),コドン146(A146T, A146V)変異。NRASのコドン12(G12S, G12C, G12R, G12D, G12V, G12A),コドン13(G13R, G13D, G13V),コドン59(A59T),コドン61(Q61K, Q61L, Q61R, Q61H),コドン117(K117N),コドン146(A146T)変異。検出される変異はコドン単位での判別にとどまり、置換塩基(アミノ酸変化)の特定までは行われない。

### 血液検体を用いた RAS 変異検査

現在、がんの遺伝子変異検査の多くは腫瘍組織由来の DNA を用いて行われるが、全ての症例で十分な組織を採取できるわけではなく、また組織採取時の侵襲を考えると繰り返しの検査が難しいという課題がある。これらの課題を解決するために、血液検体を用いて血漿中の腫瘍循環 DNA (circulating tumor DNA:ctDNA) を用いた遺伝子解析が臨床導入されている。

血液検体を用いた RAS 変異検査として、OncoBEAM™ RAS CRC キットが 2020 年 8 月に保険適用となった。本検査は、組織検体が保管されていない、もしくは経年・ホルマリン固定条件により検査に適さないなど、大腸がんの組織検体を用いた RAS 遺伝子検査を行うことが困難な場合に限り実施可能となっている。国内外で行われた臨床性能試験で、本検査と腫瘍組織を用いた RAS 変異検査との一致率は 86.4%-93.3% と良好な結果が示されている（表4）。一方で、肺転移単独症例では一致率 64.5-68.8%<sup>21,22</sup>、感度 41.2%<sup>22</sup>、特異度 92.9%<sup>22</sup> と検出感度の低下が報告されている。同様に腹膜転移単独かつ腫瘍最大径 20mm 未満の症例においても、一致率 75%、感度 33%、特異度 100% と検出感度の低下がみられた<sup>23</sup>。このように、肺転移単独症例や腹膜転移単独で腫瘍径の小さい症例など ctDNA 量が少ない症例では、腫瘍に RAS 変異が存在しても血漿検査で検出されない（偽陰性となる）可能性があることに留意する必要がある。なお、NGS を用いた血漿遺伝子パネル検査（Guardant360 CDx がん遺伝子パネルや FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル）も RAS 変異の検出が可能である。Guardant360 CDx がん遺伝子パネルでは、腫瘍組織を用いた RAS 検査との一致率 92.9%、感度 88.7%、特異度 97.2% と良好な相関が示されている<sup>24</sup>。しかし OncoBEAM™ RAS CRC キット同様に、肺転移単独症例や腹膜転移単独症例では一致率 56.0-65.9%、感度 43.8-55.9%、特異度 77.8-100% と検出感度の低下が報告されている<sup>25</sup>。

一方で、ctDNA を用いた RAS 変異検査は、組織検査では検出できない RAS 変異を検出し得ることが報告されている。組織検査で RAS 野生型と判定された症例であっても、BEAMing 法や NGS を用いた ctDNA 解析により、7.4-13.0% の症例で RAS 変異が検出された<sup>26-28</sup>。さらに、ctDNA 解析で RAS 変異陽性と判定された症例は、RAS 野生型症例と比較して、抗 EGFR 抗体薬を併用した一次治療における PFS (HR: 1.66, 95%CI 1.24-2.23,  $p < 0.001$ ) および OS (HR: 1.85, 95%CI 1.32-2.58,  $p < 0.001$ ) が有意に短いことが報告されている<sup>26</sup>。これらの結果は ctDNA 解析が組織検査で検出されなかった RAS 変異を補足できる可能性を示しており、両者を補完的に活用することで、より適切な治療選択につながることを示唆している。

表4 血液検体を用いた RAS 変異検査と組織を用いた検査との一致

	N	感度 (%)	特異度 (%)	一致率 (%)
Grasselli J, et al <sup>29</sup>	146	88.9	90.2	89.7
Vidal J, et al <sup>30</sup>	115	96.4	90.0	93.0
Garcia-Foncillas J, et al <sup>31</sup>	238	92.6	94.0	93.3
Schmiegel W, et al <sup>32</sup>	98	90.4	93.5	91.8
Garcia-Foncillas J, et al <sup>21</sup>	236	86.3	92.4	89.0
Bando H, et al <sup>22</sup>	280	82.1	90.4	86.4

#### サイドメモI 抗 EGFR 抗体薬の適応決定における網羅的遺伝子解析の可能性

近年、腫瘍組織や ctDNA を用いた NGS 解析により、*KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *EGFR*, *ERBB2*, *PTEN*, *MET*などの抗 EGFR 抗体薬耐性関連遺伝子異常を包括的に評価する試みが進んでいる。一次治療においてセツキシマブ+FOLFIRI 療法を行った患者に対し、経時的に ctDNA を採取し解析した検討では、治療開始前の ctDNA で耐性関連遺伝子のいずれにも病的異常のない症例では、1 つ以上遺伝子異常を有する症例と比較して、抗 EGFR 抗体併用療法の RR と PFS が有意に良好であった (RR; OR: 2.95, 95%CI 1.44-6.10,  $p = 0.001$ , PFS; HR: 0.64, 95%CI 0.44-0.92,  $p = 0.017$ )<sup>33</sup>。さらに、一次治療における抗 EGFR 抗体薬とベバシズマブのランダム化比較試験 (FIRE-3, PARADIGM) の探索的解析では、治療前の腫瘍組織または ctDNA 解析で耐性関連遺伝子異常を認めなかった症例では、原発巣の占居部位にかかわらず抗 EGFR 抗体薬併用療法がベバシズマブ併用療法と比較して良好な生存期間延長効果を示すことが報告されている (HR: 0.68, 95%CI 0.44-1.05,  $p = 0.08$ <sup>34</sup>, HR: 0.76, 95%CI 0.62-0.92, interaction  $p = 0.037$ <sup>27</sup>)。

2026 年 1 月 1 日時点では、治療開始前のがん遺伝子パネル検査は保険適用外であるものの、網羅的な遺伝子解析に基づく“ハイパーセレクション”は、原発巣の占居部位よりも高精度に抗 EGFR 抗体薬の有効症例を特定できる可能性がある。

### 3.4

#### 基本的要件

切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 EGFR 抗体薬再投与の適応判定を目的として、血液検体を用いた *RAS* 変異検査を実施する。

#### 推奨度

強く推奨する [SR 9 名、R 2 名]

#### 抗 EGFR 抗体薬による *RAS* の獲得変異

抗 EGFR 抗体薬を含む化学療法後には、治療前には認められなかった *RAS* 変異や *EGFR* 細胞外ドメインの病的変異、MAPK 経路の活性化変異などが検出されることがあり、これらは抗 EGFR 抗体薬に対する獲得耐性の一因と考えられている<sup>35</sup>。一方、抗 EGFR 抗体薬を含まない化学療法後に腫瘍の *RAS* 変異の状態が変化することは稀である<sup>36</sup>。したがって、治療後に新たに *RAS* 変異が検出される場合は、抗 EGFR 抗体薬による選択圧の結果、*RAS* 変異陽性のクローンが優勢となったことを反映していると考えられる<sup>37,38</sup>。実際に、経時に ctDNA を解析した検討では、一次治療における抗 EGFR 抗体薬と化学療法の併用療法に抵抗性となった時点で 3-15% の患者に *RAS* 変異が新たに検出され<sup>26,33,39,40</sup>、さらに三次治療として抗 EGFR 抗体薬単独療法を受けた症例では、抵抗性となった時点で約 25% の症例で *RAS* 変異が検出された<sup>39</sup>。また、*RAS* 変異ステータスの変化（野生型から変異陽性へ）は抗 EGFR 抗体薬の累積投与期間と有意に関連していた<sup>26</sup>。これらの結果は、抗 EGFR 抗体薬の投与期間が長い程、*RAS* 変異クローンの選択的増殖が生じやすいことを示唆している。さらに、獲得耐性として出現した *RAS* 変異を ctDNA により経時に評価すると抗 EGFR 抗体薬の中止後に変異クローンが時間経過とともに減衰することが報告されており<sup>41</sup>、この可逆的なクローンダイナミクスが次に述べる抗 EGFR 抗体薬再投与の理論的根拠となっている。

#### 抗 EGFR 抗体薬再投与の適応判定における *RAS* 変異検査の意義

抗 EGFR 抗体薬不応となった切除不能進行再発大腸がんに対し、抗 EGFR 抗体薬を含まない治療を一定期間行った後に再投与するリチャレンジ療法の有効性が検討されている。近年、治療前の血液検体を用いた ctDNA 解析により、*RAS* 変異の有無がリチャレンジ療法の効果予測因子となることが報告されている。

複数の前向き試験・後方視的解析では、リチャレンジ療法前の ctDNA 解析で *RAS* 野生型症例に一定の奏効が報告されているのに対し、変異陽性症例では 1 例のみであった（表5）。さらに、トリフルリジン・チピラシル療法とリチャレンジ療法（トリフルリジン・チピラシル+パニツムマブ）のランダム化第 II 相試験では、ctDNA 解析で *RAS/BRAF* 野生型の症例では PFS を有意に延長したが（HR: 0.48, 95%CI 0.25-0.89,  $p = 0.02$ ）、変異陽性症例では差を認めなかった<sup>42</sup>。そのため、最近実施されるリチャレンジ療法の臨床試験は、ctDNA 解析で *RAS* 野生型のみ（あるいは *BRAF* や *EGFR* 細胞外ドメインにも変異の無い症例）を対象に行われ、標準治療と比べて RR や PFS が良好な傾向が示されている<sup>43,44</sup>。

なお、*RAS* 変異の評価時期や、解析対象遺伝子の範囲については一定の見解が得られておらず、今後の検討課題である。ESMO Precision Oncology Working Group は、リチャレンジ療法実施の前に *KRAS/NRAS*、*BRAFV600E*、*EGFR* 細胞外ドメインの変異について測定することを推奨している<sup>45</sup>。また、初回の抗 EGFR 抗体薬不応時点での *RAS* 変異の有無がリチャレンジ療法の効果と良好な相関を示すことも報告されており<sup>46</sup>、リチ

ヤレンジ療法直前の ctDNA ステータスのみならず、治療経過全体における ctDNA ダイナミクスが治療効果と関連する可能性がある。

以上より、切除不能進行再発大腸がん患者において抗 EGFR 抗体薬の再投与を検討する際には、血液検体による *RAS* 変異解析を行うことが有用であり、その実施を強く推奨する。

パジコメ用／禁煙

表5 抗EGFR抗体薬のリチャレンジ療法の治療効果

	治療 ライン	レジメン	再投与時の 遺伝子変異	N	RR (%)	PFS (M)	HR (95%CI)	OS (M)	HR (95%CI)	
CRICKET <sup>47</sup>	3	セツキシマブ+イリ ノテカン	<i>RAS/BRAF</i>	WT	13	30.8	4.0	0.44 (0.18- 0.98)	12.5	0.58 (0.22- 1.52)
				MT	12	0	1.9		5.2	
JACCRO CC-08/09AR <sup>48</sup>	3/4	セツキシマブ/ パニツムマブ	<i>RAS</i>	WT	10	0	4.7	6.2* (1.6- 30.5)	16.0	12.4*
				MT	6	0	2.3		3.8	(2.7- 87.7)
CAVE <sup>49</sup>	≥3	セツキシマブ+アベ ルマブ	<i>RAS/BRAF/</i> <i>EGFR</i>	WT	48	8.3	4.1	0.42 (0.23- 0.75)	17.3	0.49 (0.27- 0.90)
				MT	19	5.3	3.0		10.4	
E-Rechallenge <sup>50</sup>	≥3	セツキシマブ+イリ ノテカン	<i>RAS/BRAF/</i> <i>EGFR</i>	WT	12	25	111 days	—	—	
				MT	12	0	84 days		—	
CHRONOS <sup>51</sup>	≥3	パニツムマブ	<i>RAS/BRAF/</i> <i>EGFR</i>	WT	27	30 <sup>†</sup>	16 weeks	—	55 weeks	—
PURSUIT <sup>46,52</sup>	≥3	パニツムマブ+イリ ノテカン	<i>RAS</i>	WT	50	14	3.6	—	12.0	—
NCT03087071 <sup>53</sup>	≥3	パニツムマブ	<i>RAS/BRAF/</i> <i>EGFR/MAP2K1/</i>	WT	33	18	4.1	—	10.9	
		パニツムマブ+トラ メチニブ		MT	20	0	2.1		5.9	—
VELO <sup>42</sup>	3	パニツムマブ+ FTD/TPI	<i>RAS/BRAF</i>	WT	26	11.5	4.5	—	—	
				MT	5	0	—		—	
CITRIC <sup>43</sup>	3	セツキシマブ+イリ ノテカン	<i>RAS/BRAF/</i> <i>EGFR/MAP2K1/</i> <i>ERBB2/PIK3CA</i>	WT	15	13.3	6.4	—	—	—
				WT	31	9.7	4.6	—	11.3	—
PARERE <sup>44</sup>	≥3	パニツムマブ	<i>RAS/BRAF</i>	WT	106	16	4.2	—	11.6	—

WT:野生型、MT:変異陽性、RR:奏効割合、PFS:無増悪生存期間、M:month、HR:ハザード比、OS:全生存期間

\*未確定の部分奏効2例を含む、FTD/TPI:トリフルリジン・チピラシル

\*JACCRO CC-08/09AR<sup>48</sup>試験ではWTに対するMTのハザード比が報告されており、原著の表記に従って本表にも同値を記載した。他試験と比較する際は、ハザード比の方向性に留意されたい。

#### サイドメモ2 RAS変異陽性症例における血液検体を用いたRAS変異検査の意義

腫瘍組織でRAS変異陽性と判定された症例が、薬物療法経過中にRAS野生型へと変化する現象(NeoRAS野生型)が報告されている。従来、RAS変異は原発巣と転移巣で高い一致率を示し、腫瘍の進展や治療経過では変化しないと考えられてきた。しかしRAS変異をctDNA解析によりリアルタイムに評価することで、治療経過中にRAS変異が検出されなくなる症例が一定割合で存在することが明らかとなった<sup>54</sup>。

NeoRAS野生型の定義は研究により異なるが、ctDNA解析で腫瘍由来と考えられる変異クローンが検出され、かつRAS変異が消失した症例をNeoRAS野生型と定義した場合、その頻度はRAS変異陽性症例の2~10%と報告されている<sup>55,56</sup>。メチル化解析を併用することで、検出頻度が上昇するとの報告もある<sup>57</sup>。特に、肝転移を有さない症例、KRASエクソン2以外のマイナーラス変異(エクソン3・4、NRAS)を有する症例、および腫瘍径の小さい症例では、NeoRAS野生型への変化が起こりやすい傾向がある<sup>58</sup>。少数例の前向き研究および後方視的研究において、NeoRAS野生型症例に対し抗EGFR抗体薬併用療法が奏効した症例が報告されている(9例中5例<sup>59</sup>、6例中1例<sup>56</sup>)。これらの結果から、RAS変異陽性症例においてもctDNAを用いたモニタリングが治療方針再評価の一助となる可能性が示唆される。NeoRAS野生型症例に対する抗EGFR抗体薬の臨床的有用性については、現在、C-PROWESS試験、NEORAS-SYSUCC試験、CETIDYL試験などの前向き試験が進行中である。

### 3.5

#### 基本的要件

切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に *RAS* 変異検査を実施する。

#### 推奨度

強く推奨する [SR 9 名、R 2 名]

#### 切除可能大腸がん患者における *RAS* 変異の臨床的意義

*RAS* 変異は、切除可能症例において予後不良因子として位置づけられている。Stage II/III 結腸がんを対象とした複数の第Ⅲ相試験のメタアナリシスでは、試験ごとに結果のばらつきを認めるものの、全体として *KRAS* 変異陽性症例では無病生存期間 (disease-free survival: DFS) および OS が有意に短いことが示されている (DFS; HR: 1.36, 95%CI 1.15–1.61,  $p < 0.001$ , OS; HR: 1.27, 95%CI 1.03–1.55,  $p = 0.03$ )<sup>60</sup>。また、ACCENT/IDEA コンソーシアムによる Stage III 結腸がんを対象とした 7 つの第 III 相試験の統合解析でも、*KRAS* エクソン 2 変異は、MSS (microsatellite stable) 症例において、DFS (HR: 1.31, 95%CI 1.201–1.42,  $p < 0.0001$ )、OS (HR: 1.35, 95%CI 1.23–1.49,  $p < 0.0001$ )、再発後生存期間 (HR: 1.25, 95%CI 1.12–1.39,  $p < 0.0001$ ) のいずれについても有意な予後不良因子であった<sup>61</sup>。国内からは、Stage III 結腸がん 534 例に対する網羅的ゲノム解析研究の結果、*KRAS* 変異陽性症例は無再発生存期間 (relapse-free survival: RFS) が有意に短いことが報告されている (HR: 1.66, 95%CI 1.13–2.45,  $p = 0.011$ )<sup>62</sup>。Stage II/III 直腸がんにおいても、*KRAS* 変異陽性症例は野生型症例と比較して、術前化学放射線療法+根治切除後の DFS (OR: 1.55, 95%CI 1.19–2.02) および OS (OR: 1.33, 95%CI 1.13–1.56) が有意に不良であることがメタアナリシスで示されている<sup>63</sup>。一方で、術前治療に対する反応性の指標である病理学的完全奏効 (pathological Complete Response: pCR) 率については、*RAS* 変異陽性症例で低いとする報告<sup>64</sup>と、有意差を認めないとする報告<sup>63</sup>がそれぞれメタアナリシスで示されており、*RAS* 変異の短期的な治療反応性に及ぼす影響は明確ではない。Total Neoadjuvant Therapy (TNT) における *RAS* 変異の意義についても、現時点では後方視的研究に限られ、*RAS* 変異陽性症例は野生型症例と比べて、pCR 率や DFS が不良であるとの報告<sup>65</sup>と差を認めないとする報告<sup>66</sup>があり、一定の見解は得られていない。

治癒切除可能な遠隔転移 (肝転移、肺転移) を有する症例に関しては、肝転移巣の根治切除が行われた患者を対象としたメタアナリシスで、*RAS* 変異陽性症例は *RAS* 野生型症例と比較して DFS (HR: 1.36, 95%CI 1.22–1.52,  $p < 0.001$ ) および OS (HR: 1.49, 95%CI 1.31–1.71,  $p < 0.001$ ) が有意に短いことが報告されている<sup>67</sup>。同様に肺転移切除後についても、*KRAS* 遺伝子変異陽性例では RFS (HR: 1.68, 95%CI 1.38–2.04,  $p < 0.001$ )、OS (HR: 1.86, 95%CI 1.35–2.57,  $p < 0.001$ ) ともに短い結果が報告されている<sup>68</sup>。したがって、切除可能な肝・肺転移陽性症例においても *RAS* 変異は予後不良因子と考えられる。しかし、*RAS* 変異陽性例に対して、術前・術後療法の治療強化が必要か、また転移巣切除の適応判断への影響については現時点で明確ではない。

以上より、*RAS* 変異は切除可能大腸がんにおける予後不良因子であると考えられる。術後補助化学療法もしくは周術期薬物療法開始前に *RAS* 変異検査を行うことは、治療開始前の再発リスクの層別化および治療方針決定の参考として有用である。「大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版」<sup>12</sup> では、*RAS* を含むバイオマーカ

ーを参考に、総合的な判断のもとに治療レジメンと治療期間を選択することが望ましいとされている。現時点では *RAS* 変異の有無が特定の術前・術後治療薬の選択に直結するものではないが、術後のフォローアップの強化や治療介入において考慮されるべき情報であるため、切除可能大腸がん患者に対して *RAS* 変異検査を行うことが強く推奨される。

ノバジコナ用/禁煙

## 【参考文献】

- 1 Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst* 90:675–684, 1998
- 2 Watanabe T, Yoshino T, Uetake H, et al. KRAS mutational status in Japanese patients with colorectal cancer: results from a nationwide, multicenter, cross-sectional study. *Jpn J Clin Oncol* 43:706–712, 2013
- 3 Patelli G, Tosi F, Amatu A, et al. Strategies to tackle RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 6:100156, 2021
- 4 Cornish AJ, Gruber AJ, Kinnersley B, et al. The genomic landscape of 2,023 colorectal cancers. *Nature* 633:127–136, 2024
- 5 Chida K, Kotani D, Masuishi T, et al. The Prognostic Impact of KRAS G12C Mutation in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Oncologist* 26:845–853, 2021
- 6 Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol* 27:1746–1753, 2016
- 7 Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 26:13–21, 2015
- 8 Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* 24:1062–1072, 2018
- 9 Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 28:1713–1729, 2017
- 10 Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 329:1271–1282, 2023
- 11 Yoshino T, Hooda N, Younan D, et al. A meta-analysis of efficacy and safety data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in adult patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer by sidedness. *Eur J Cancer* 202:113975, 2024
- 12 大腸癌研究会編:大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024 年版. 金原出版. 2024
- 13 Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 8:101558, 2023
- 14 Henry JT, Coker O, Chowdhury S, et al. Comprehensive Clinical and Molecular Characterization of KRAS (G12C)-Mutant Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol* 5, 2021

- 15 Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS(G12C) mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:115–124, 2022
- 16 Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al. EGFR Blockade Reverts Resistance to KRAS(G12C) Inhibition in Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 10:1129–1139, 2020
- 17 Strickler JH, Kuboki Y, Hong DS, et al. Long-term safety and efficacy of sotorasib plus panitumumab and FOLFIRI for previously treated KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreak 101 (phase 1b). *J Clin Oncol* 43:16\_suppl:3506–3506, 2025
- 18 Yaeger R, Uboha NV, Pelster MS, et al. Efficacy and Safety of Adagrasib plus Cetuximab in Patients with KRASG12C-Mutated Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 14:982–993, 2024
- 19 Pietrantonio F, Salvatore L, Esaki T, et al. Overall Survival Analysis of the Phase III CodeBreak 300 Study of Sotorasib Plus Panitumumab Versus Investigator's Choice in Chemorefractory KRAS G12C Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 43:2147–2154, 2025
- 20 Yoshino T, Muro K, Yamaguchi K, et al. Clinical Validation of a Multiplex Kit for RAS Mutations in Colorectal Cancer: Results of the RASKET (RAS KEy Testing) Prospective, Multicenter Study. *EBioMedicine* 2:317–323, 2015
- 21 Garcia-Foncillas J, Tabernero J, Elez E, et al. Prospective multicenter real-world RAS mutation comparison between OncoBEAM-based liquid biopsy and tissue analysis in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 119:1464–1470, 2018
- 22 Bando H, Kagawa Y, Kato T, et al. A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 120:982–986, 2019
- 23 Kagawa Y, Elez E, Garcia-Foncillas J, et al. Combined Analysis of Concordance between Liquid and Tumor Tissue Biopsies for RAS Mutations in Colorectal Cancer with a Single Metastasis Site: The METABEAM Study. *Clin Cancer Res* 27:2515–2522, 2021
- 24 Aoki Y, Nakamura Y, Denda T, et al. Clinical Validation of Plasma-Based Genotyping for RAS and BRAF V600E Mutation in Metastatic Colorectal Cancer: SCRUM-Japan GOZILA Substudy. *JCO Precis Oncol* 7:e2200688, 2023
- 25 Bando H, Nakamura Y, Taniguchi H, et al. Effects of Metastatic Sites on Circulating Tumor DNA in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol* 6:e2100535, 2022
- 26 Stintzing S, Klein-Scory S, Fischer von Weikersthal L, et al. Baseline Liquid Biopsy in Relation to Tissue-Based Parameters in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Randomized FIRE-4 (AIO-KRK-0114) Study. *J Clin Oncol* 43:1463–1473, 2025
- 27 Shitara K, Muro K, Watanabe J, et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Nat Med* 30:730–739, 2024
- 28 Valladares-Ayerbes M, Garcia-Alfonso P, Munoz Luengo J, et al. Evolution of RAS Mutations in Cell-Free DNA of Patients with Tissue RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Receiving

- First-Line Treatment: The PERSEIDA Study. *Cancers (Basel)* 14, 2022
- 29 Grasselli J, Elez E, Caratu G, et al. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 28:1294–1301, 2017
- 30 Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 28:1325–1332, 2017
- 31 Garcia-Foncillas J, Alba E, Aranda E, et al. Incorporating BEAMing technology as a liquid biopsy into clinical practice for the management of colorectal cancer patients: an expert taskforce review. *Ann Oncol* 28:2943–2949, 2017
- 32 Schmiegel W, Scott RJ, Dooley S, et al. Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *Mol Oncol* 11:208–219, 2017
- 33 Ciardiello D, Boscolo Bielo L, Napolitano S, et al. Comprehensive genomic profiling by liquid biopsy portrays metastatic colorectal cancer mutational landscape to predict antitumor efficacy of FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-2 GOIM trial. *ESMO Open* 10:104511, 2025
- 34 Weiss L, Stintzing S, Stahler A, et al. Molecular hyperselection for optimal choice of first-line targeted therapy independent of primary tumor sidedness: An exploratory analysis of the randomized FIRE-3 study performed in RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 221:115399, 2025
- 35 Strickler JH, Loree JM, Ahronian LG, et al. Genomic Landscape of Cell-Free DNA in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 8:164–173, 2018
- 36 Kawamoto Y, Tsuchihara K, Yoshino T, et al. KRAS mutations in primary tumours and post-FOLFOX metastatic lesions in cases of colorectal cancer. *Br J Cancer* 107:340–344, 2012
- 37 Goldberg RM, Montagut C, Wainberg ZA, et al. Optimising the use of cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 3:e000353, 2018
- 38 Van Emburgh BO, Arena S, Siravegna G, et al. Acquired RAS or EGFR mutations and duration of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nat Commun* 7:13665, 2016
- 39 Parseghian CM, Sun R, Woods M, et al. Resistance Mechanisms to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer Vary by Regimen and Line of Therapy. *J Clin Oncol* 41:460–471, 2023
- 40 Tsai HL, Lin CC, Sung YC, et al. The emergence of RAS mutations in patients with RAS wild-type mCRC receiving cetuximab as first-line treatment: a noninterventional, uncontrolled multicenter study. *Br J Cancer* 129:947–955, 2023
- 41 Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. *Ann Oncol* 30:243–249, 2019
- 42 Napolitano S, De Falco V, Martini G, et al. Panitumumab Plus Trifluridine-Tipiracil as Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Rechallenge Therapy for Refractory RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 9:966–970, 2023

- 43 Montagut C, Vidal J, Fernandez-Rodriguez C, et al. Circulating tumor (ct) DNA-guided anti-EGFR rechallenge strategy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase II randomized CITRIC trial. *Ann Oncol* 36 (suppl\_2) :S1691 – S1692, 2025
- 44 Ciraci P, Germani MM, Pietrantonio F, et al. Re-treatment with panitumumab followed by regorafenib versus the reverse sequence in chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with RAS and BRAF wild-type circulating tumor DNA: the PARERE study by GONO. *Ann Oncol*, 2025
- 45 Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 33:750–768, 2022
- 46 Kagawa Y, Taniguchi H, Kotani D, et al. Longitudinal ctDNA monitoring and prediction of anti-EGFR rechallenge outcomes in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The REMARRY & PURSUIT trials. *J Clin Oncol* 43:16\_suppl:3514–3514, 2025
- 47 Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5:343–350, 2019
- 48 Sunakawa Y, Nakamura M, Ishizaki M, et al. RAS Mutations in Circulating Tumor DNA and Clinical Outcomes of Rechallenge Treatment With Anti-EGFR Antibodies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol* 4:898–911, 2020
- 49 Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncol* 7:1529–1535, 2021
- 50 Osawa H, Shinozaki E, Nakamura M, et al. Phase II Study of Cetuximab Rechallenge in Patients with RAS Wild-Type metastatic Colorectal Cancer:E-Rechallenge Trial. *Ann Oncol* 29 (suppl\_8) : viii150–viii204, 2018
- 51 Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med* 28:1612–1618, 2022
- 52 Kagawa Y, Kotani D, Bando H, et al. Plasma RAS dynamics and anti-EGFR rechallenge efficacy in patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer:REMARRY and PURSUIT trials. *J Clin Oncol* 40:16\_suppl:3518–3518, 2022
- 53 Parseghian MC, Vilar-Sanchez E, Sun R, et al. Phase 2 study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab with or without trametinib in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 40:16\_suppl:3520–3520, 2022
- 54 Massaro G, Venturini J, Rossini D, et al. Beneath the surface of colorectal cancer: Unmasking the evolving nature of (Neo)RAS. *Crit Rev Oncol Hematol* 211:104746, 2025
- 55 Henry J, Willis J, Parseghian CM, et al. NeoRAS: Incidence of RAS reversion from RAS mutated to RAS wild type. *J Clin Oncol* 38:4\_suppl:180–180, 2020

- 56 Osumi H, Shinozaki E, Nakamura Y, et al. Clinical features associated with NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer A SCRUM-Japan GOZILA substudy. *Nat Commun* 15:5885, 2024
- 57 Nicolazzo C, Barault L, Caponnetto S, et al. True conversions from RAS mutant to RAS wild-type in circulating tumor DNA from metastatic colorectal cancer patients as assessed by methylation and mutational signature. *Cancer Lett* 507:89–96, 2021
- 58 Osumi H, Takashima A, Ooki A, et al. A multi-institutional observational study evaluating the incidence and the clinicopathological characteristics of NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Transl Oncol* 35:101718, 2023
- 59 Bouchahda M, Saffroy R, Karaboue A, et al. Undetectable RAS-Mutant Clones in Plasma: Possible Implication for Anti-EGFR Therapy and Prognosis in Patients With RAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol* 4, 2020
- 60 Formica V, Sera F, Cremolini C, et al. KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 114:517–527, 2022
- 61 Taieb J, Sinicrope FA, Pederson L, et al. Different prognostic values of KRAS exon 2 submutations and BRAF V600E mutation in microsatellite stable (MSS) and unstable (MSI) stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of seven trials. *Ann Oncol* 34:1025–1034, 2023
- 62 Shida D, Kuchiba A, Shibata T, et al. Genomic landscape and its prognostic significance in stage III colorectal cancer: JCOG1506A1, an ancillary of JCOG0910. *Cancer Sci* 114:3352–3363, 2023
- 63 Peng J, Lv J, and Peng J. KRAS mutation is predictive for poor prognosis in rectal cancer patients with neoadjuvant chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 36:1781–1790, 2021
- 64 De Mattia E, Polesel J, Mezzalira S, et al. Predictive and Prognostic Value of Oncogene Mutations and Microsatellite Instability in Locally-Advanced Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Radiation-Based Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 15, 2023
- 65 Aboelmaaty S, Gomaa IA, Sileo A, et al. The Impact of RAS/BRAF Mutation on Pathological Complete Response After Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 32:7326–7332, 2025
- 66 Haraguchi E, Akiyoshi T, Noguchi T, et al. Differential effects of RAS mutations on chemoradiotherapy and total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Cancer* 157:2146–2155, 2025
- 67 Pikoulis E, Papaconstantinou D, Pikouli A, et al. Reevaluating the prognostic value of RAS mutation status in patients with resected liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 28:637–647, 2021
- 68 Huang J, Zang Q, Wen Y, et al. Prognostic value of KRAS mutation in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 160:103308, 2021

## 4 BRAF変異検査

### 4.1 背景

#### BRAF蛋白の機能とBRAF変異

RAF蛋白はARAF、BRAF、CRAFの3つのアイソフォームより構成される<sup>1</sup>。BRAF蛋白は766個のアミノ酸から成る約74kDaのセリン/スレオニンキナーゼであり、EGFRなどの受容体型チロシンキナーゼにより活性化されたRAS蛋白からシグナル伝達が行われ、下流のMEK-ERK経路を活性化することにより、細胞増殖や生存に関わる<sup>2</sup>(第3章図1を参照)。BRAFは、7番染色体に位置し、18のエクソンから構成される。2002年、ヒトのがんでBRAF変異が認められることが初めて報告され、悪性黒色腫(43%)、甲状腺がん(27%)、胆道がん(14%)などで頻度が高いことが知られている<sup>3</sup>。大腸がんにおけるBRAF変異の頻度は、COSMICデータベース(v96)によれば12.4%であり、エクソン15領域の1799番目のチミンがアデニンへ変異し(c.1799T>A)、コドン600のバリンがグルタミン酸となるV600E変異(p.V600E)が多い。近年、次世代シークエンサーの普及に伴い、V600E変異以外の変異(BRAF non-V600E変異)に関する報告も相次いでおり、変異BRAF蛋白のキナーゼ活性によって、class1からclass3の3つのサブタイプ(図1)に分類することが提唱されているが<sup>4</sup>、本章では、BRAF変異蛋白のキナーゼ活性が極めて高いclass1に該当するV600E変異に関してのみ記載する。

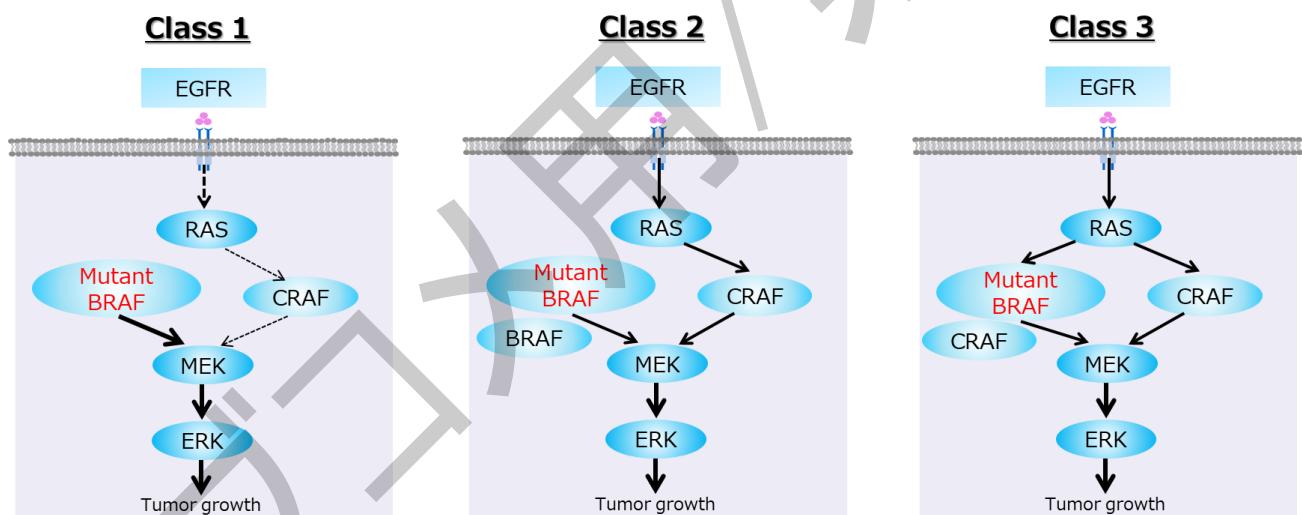


図1 BRAF変異のclass分類

Class1変異は、BRAF変異蛋白のキナーゼ活性が野生型と比較し500倍程度上昇し、単量体の変異BRAFが上流からのシグナルに依存せず、直接下流シグナルを活性化する。一方、Class2変異におけるキナーゼ活性は数倍から数十倍の上昇であり、野生型のBRAF/CRAFと二量体を形成し、下流のシグナルを活性化する。Class3変異は、キナーゼ活性がむしろ低下しているが、野生型のBRAFまたはCRAFと二量体形成が促進される。二量体は上流のシグナルにより活性化されることから、下流シグナルの活性化が亢進する。すなわち、Class1、Class2変異では、変異BRAFが上流の活性に依存しないのに対し、Class3変異では、上流である受容体の活性に依存すること、Class1変異は単量体で下流シグナルを活性化することがBRAF変異間での違いである。

## 大腸がんにおける *BRAFV600E* 変異の頻度と臨床病理学的特徴

*BRAFV600E* 変異は大腸がんの発生初期に起こるとされているが、その頻度は、Stage 0-III の 4%前後と比較して、Stage IV では 6.9%とやや高いとする報告も本邦よりされている<sup>5</sup>。その理由として、後述のように *BRAFV600E* 変異大腸がん症例は予後不良なため進行期で発見される傾向があると推測される。本邦の切除不能進行再発大腸がんにおける *BRAFV600E* 変異の頻度は、4.5-6.7%と報告されており<sup>6,7</sup>、欧米からの報告 (5-12%) と比較してやや低い。大腸がんにおける *RAS* 変異と *BRAFV600E* 変異は相互排他的であるとされている。統合解析において、1,748 例中 4 例 (0.2%) に *KRAS* 変異と *BRAFV600E* 変異が合併したと報告されているが、4 例はいずれも、高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high: MSI-H) であり、実際には極めて低い頻度である<sup>8</sup>。

また、*BRAFV600E* 変異症例は、野生型と異なる臨床病理学的特徴を有する。25 研究 11,955 例の大腸がんを含むメタアナリシスによれば、女性、60 歳以上、右側結腸原発、低分化腺がん、粘液成分あり、MSI-H 腫瘍において *BRAFV600E* 変異の頻度が高いことが報告されている(表 1)<sup>9</sup>。

表 1 患者背景別の *BRAFV600E* の頻度<sup>9</sup>

患者背景		N	頻度(%)	オッズ比 (95% CI)
性別	男性	6,186	8.0	1.71 (1.42-2.07)
	女性	5,489	13.7	
年齢	60 歳未満	1,351	6.7	2.29 (1.13-4.61)
	60 歳以上	1,631	18.6	
原発巣部位	左側結腸～直腸	5,806	4.8	4.85 (3.59-6.56)
	右側結腸	4,007	21.6	
診断時病期	I/II	1,806	8.0	1.59 (1.16-2.17)
	III/IV	2,630	11.6	
分化度	高～中分化	4,257	8.0	3.89 (2.94-5.17)
	低分化	766	25.6	
粘液癌成分の有無	なし	2,134	8.1	2.99 (2.20-4.07)
	あり	392	19.4	
マイクロサテライト不安定性	なし	1,371	9.3	8.18 (5.08-13.17)
	あり	352	38.9	

## 4.2

### 基本的要件

切除不能進行再発大腸がん患者に対し、予後予測および、BRAF 阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前に *BRAFV600E* 変異検査を実施する。

### 推奨度

強く推奨する (SR II 名)

### 切除不能進行再発大腸がんにおける *BRAFV600E* 変異の臨床的意義

*BRAF V600E* 変異症例は、野生型と比較して予後不良と報告されてきた。<sup>26</sup> 研究のメタアナリシスでは、全生存期間のハザード比は 2.25 (95% confidence interval (CI) 1.82–2.83) と報告されている。切除不能進行再発大腸がん一次化学療法症例を対象として、2000 年代から 2010 年代に実施されたランダム化比較試験の統合解析では、*BRAF V600E* 変異症例の生存期間は、野生型と比較して大きく劣ることが示されている（表 2）<sup>10,11</sup>。本邦においても、切除不能進行再発大腸がん症例の解析において、*BRAF V600E* 変異症例は予後不良であることが報告されている<sup>6,12</sup>。

切除不能進行再発大腸がんの一次治療として FOLFOXIRI+ベバシズマブ療法と FOLFIRI+ベバシズマブ療法とを比較した第Ⅲ相試験 (TRIBE 試験) のサブグループ解析では、*BRAF V600E* 変異症例で特に、FOLFOXIRI+ベバシズマブ療法による生存延長効果が大きい傾向を認めたが<sup>13</sup>、その後に実施された TRIBE 試験を含む統合解析において、その結果は再現されず、生存期間において FOLFOXIRI+ベバシズマブ療法と FOLFOX/FOFIRI+ベバシズマブ療法との間に有意な差は認めなかった<sup>14</sup>。その結果を受けて、本邦の大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版では、FOLFOXIRI といったいわゆる triplet レジメンと、doublet レジメンが同じ推奨度で記載されている<sup>15</sup>。

二次治療においては、切除不能進行再発大腸がんに対する BRAF 阻害薬の有用性を検証した BEACON CRC 試験に基づいて、本邦では、エンコラフェニブ (BRAF 阻害薬) +セツキシマブの 2 剤併用療法、およびエンコラフェニブ+セツキシマブ+ビニメチニブ (MEK 阻害薬) の 3 剤併用療法が推奨されている<sup>16</sup>。

さらに、一次治療における BRAF 阻害薬および抗 EGFR 抗体薬の有用性を検証する第 3 相試験 BREAKWATER 試験の結果が 2025 年に報告され、エンコラフェニブ+セツキシマブ+modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) 療法が標準的な一次治療と比較して主要評価項目である無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) と奏効割合 (response rate: RR) に加えて、全生存期間 (overall survival: OS) においても優越性を示した（表 3）<sup>17,18</sup>。従来の化学療法の治療成績を大きく上回るものであり、今後の標準治療と位置づけられる。本邦でも 2025 年 11 月に BRAF 阻害薬は抗 EGFR 抗体薬と化学療法との併用において、一次治療で適応が拡大された。

以上より、*BRAFV600E* 変異の有無を確認することは、予後予測や、特に BRAF 阻害薬を使用する一次治療、および、二次治療以降の薬剤選択に有用であることから一次治療開始前に *BRAFV600E* 変異検査を実施することが強く推奨される。

表 2 *BRAFV600E* 変異陽性症例の治療成績(統合解析)

		N	PFS (M)	HR (95% CI)	OS (M)	HR (95% CI)
Venderbosch S, et al <sup>10</sup>	<i>BRAFWT</i>	2,813	7.7	1.34 (1.17-1.54) <i>p</i> =0.001	17.2	1.91 (1.66-2.19)
	<i>BRAFMT</i>	250	6.2		11.4	
Modest DP, et al <sup>11</sup>	<i>RAS/BRAFWT</i>	664	10.3	2.19 (1.59-3.02) <i>p</i> <0.001	26.9	2.99 (2.10-4.25)
	<i>BRAFMT</i>	74	7.4		11.7	

WT:野生型、MT:変異陽性、PFS:無増悪生存期間、HR:ハザード比、OS:全生存期間、M:month、95% CI:95%信頼区間

表 3 BREAKWATER 試験の治療成績<sup>17,18</sup>

	N	RR (%)	PFS (M)	HR (95% CI)	OS (M)	HR (95% CI)
エンコラフェニブ+セツキシマブ+mFOLFOX6	236	65.7	12.8	0.53 (0.41-0.68) <i>p</i> <0.001	30.3	0.49 (0.38-0.63) <i>p</i> <0.001
エンコラフェニブ+セツキシマブ	158	45.6	6.8	1.09 (0.84-1.42)	19.5	0.69 (0.53-0.90)
標準的化学療法	243	37.4	7.1		15.1	

RR:奏効割合、PFS:無増悪生存期間、HR:ハザード比、OS:全生存期間、M:month、95% CI:95%信頼区間

#### 4.3

##### 基本的要件

切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に *BRAF* V600E 変異検査を実施する。

##### 推奨度

強く推奨する(SR 9名 R 2名)

#### 切除可能大腸がんにおける *BRAF* V600E 変異の臨床的意義

切除可能症例においても *BRAF* V600E 変異が強い予後不良因子であるとの報告が蓄積してきた。Stage II/III結腸がんを対象とした術後補助化学療法に関する第III相試験のメタアナリシスでは、*BRAF* V600E 変異症例は野生型と比較して、OS のハザード比 1.49 (95%CI: 1.31-1.70)、PFS のハザード比 1.33 (95%CI: 1.00-1.78) であり、さらに、MSI status で調整したハザード比は、OS 1.67 (95%CI: 1.37-2.04)、無病生存期間 (disease-free survival: DFS) 1.59 (95%CI: 1.22-2.07) と、*BRAF* V600E 変異が有意な再発リスク因子となることが報告されている<sup>19</sup>。また、術後補助化学療法として 5-FU/LV (5-FU+レボホリナート) 療法と FOLFOX 療法を比較した第III相試験である MOSAIC 試験の OS に対するサブグループ解析では、*BRAF* 野生型のハザード比が 0.93 (95%CI: 0.25-1.00) である一方、*BRAF* V600E 変異陽性症例では 0.66 (95%CI: 0.31-1.42) と、有意差はないものの、*BRAF* V600E 変異陽性症例でオキサリプラチン上乗せ効果が高い可能性が示唆されている<sup>20</sup>。

また、転移巣切除もしくは局所治療が行われた Stage IV 症例の前向き観察研究でも *BRAF* V600E 変異症例では、*RAS/BRAF* 野生型と比較して、多変量解析で調整された OS のハザード比が 2.39 (95%CI: 1.76-3.25) と有意に予後不良であることが報告されている<sup>21</sup>。切除の対象となった肝転移限局例においても、本邦からの報告を含むメタアナリシスにおいて、*BRAF* V600E 変異症例で術後 1 年以内の再発症例が極めて多く、OS と DFS のハザード比が、それぞれ 2.56 (95%CI: 2.04-3.22)、1.97 (95%CI: 1.44-2.71) と治療成績が有意に不良であることが示されている<sup>22</sup>。

一方、切除不能および切除可能症例を含めた大腸がん 27 研究 24,067 例のメタアナリシスでは、マイクロサテライト安定 (microsatellite stable:MSS) かつ *BRAF* V600E 野生型と比較した、MSS かつ *BRAF* V600E 変異症例、MSI-H かつ *BRAF* V600E 変異の切除可能症例における PFS のハザード比はそれぞれ 1.54 (95%CI: 1.16-2.05)、0.51 (95%CI: 0.31-0.83)、切除不能症例を含めた OS のハザード比はそれぞれ 2.02 (95%CI: 1.71-2.39)、1.32 (95%CI: 0.94-1.87) と、*BRAF* V600E 変異の予後因子としての意義は、MSI-H と MSS で異なり、MSS 症例で、特に強い予後不良因子となることが報告されている<sup>23</sup>。

このように、*BRAF* V600E 変異の有無は、切除可能症例においても特に MSS 症例で極めて強い予後不良因子である。本邦の大腸癌治療ガイドラインでは、治癒切除後の補助化学療法において再発リスクを考慮してフルオロピリミジン単独療法もしくはオキサリプラチン併用療法を選択することが推奨されており、考慮すべき再発リスク因子として、*BRAF* 変異の有無が挙げられている<sup>15</sup>。

また、遠隔転移切除症例でも *BRAF* V600E 変異は予後不良因子であるため、転移巣切除の適応や補助化学療法の実施といった治療選択に影響を及ぼし得る。さらに、*BRAF* V600E 変異を有する切除可能大腸癌遠隔

転移患者に対する周術期化学療法としてのエンコラフェニブ+ビニメチニブ+セツキシマブ併用療法の有効性及び安全性を評価する多施設共同第 II 相臨床試験である NEXUS 試験(jRCT2031220025)が、現在実施されている<sup>24</sup>。この試験の結果によっては、遠隔転移切除後、*BRAF* V600E 変異陽性であれば、*BRAF* 阻害薬を適応する機会が増加する可能性も考えられる。

よって、切除可能大腸がん症例に対して *BRAF*V600E 変異検査は治療選択のために有用であると考えられ、検査が強く推奨される。さらに、*BRAF* V600E 変異の予後因子の程度は MSI-H と MSS で大きく異なることから、ミスマッチ修復 (mismatch repair:MMR) 機能欠損を判定する検査も同時に実施することが望ましい。

2020 年 4 月、本邦でも、MEBGEN RASKET<sup>TM</sup>-B キットによる *BRAF*V600E 変異検査が「大腸がんにおける化学療法の選択の補助」を目的として、切除可能大腸がんに対しても保険適用が拡大された。

#### 4.4

##### 基本的要件

ミスマッチ修復機能欠損大腸がん患者に対し、リンチ症候群の診断の補助を目的として、*BRAF* V600E 変異検査を実施する。

##### 推奨度

強く推奨する(SR II 名)

#### リンチ症候群の除外診断のための *BRAF* V600E 変異検査

(リンチ症候群および MMR 検査の詳細については第 6 章参照のこと)

大腸がんにおける *BRAF* V600E 変異の頻度は、mismatch repair-deficient (dMMR: MSI-H または免疫組織化学検査において MMR 蛋白質発現が消失) と mismatch repair-proficient (pMMR: MSS または免疫組織化学検査において MMR 蛋白質発現が陽性) で大きく異なり、dMMR でその頻度が高い (9.3% vs 38.9%, オッズ比 8.18(5.08-13.2))<sup>8</sup>。dMMR 大腸がんの中でも、散発性の dMMR 大腸がんの多くはプロモーター領域のメチル化が原因とされており、例えば *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的なメチル化は、*MLH1* 蛋白の発現消失を引き起す。*BRAF* V600E 変異は、散発性の dMMR 大腸がんで高頻度に認められ、35 研究 4,562 例のレビューでは、リンチ症候群と考えられる大腸がんにおける *BRAF* V600E 変異の頻度は 1.4%、散発性と考えられる *MLH1* 蛋白発現消失のある大腸がんでは 63.5% であった<sup>25</sup>。このように MSI-H もしくは MMR 蛋白発現消失 (特に *MLH1* 蛋白発現消失) の場合において、*BRAF* V600E 変異が認められればリンチ症候群を高確率に除外することができる。欧米のリンチ症候群に関するガイドラインでも、MSI-H もしくは *MLH1* 蛋白発現消失の場合、遺伝学的検査に進む前に *BRAF* V600E 変異検査を実施することが推奨され、リンチ症候群の確定診断である遺伝学的検査が必要となる患者を減らすことができることから費用対効果の高いリンチ症候群のスクリーニング方法と考えられている<sup>26,27</sup>。本邦の遺伝性大腸癌診療ガイドラインでも、MSI-H または *MLH1* 蛋白発現消失の場合には遺伝学的検査に進む前に *BRAF* V600E 変異検査の実施がオプションの一つとして呈示されている<sup>28</sup>。

以上より、大腸がん患者に対し、リンチ症候群の診断の補助を目的として、*BRAF* V600E 変異検査を実施することが強く推奨される。本邦でも、2018 年 8 月よりリンチ症候群の診断の補助として、*BRAF* V600E 変異検査が保険適用となっている。なお、大腸がん以外のがん種では、リンチ症候群の除外を目的とした *BRAF* V600E 変異検査は、臨床的意義がない、あるいは不明なため不要であることに留意する必要がある。

#### 4.5 BRAF変異検査法(表4)

本邦では *RAS* 変異および *BRAF* V600E 変異を同時に検出する体外診断用医薬品として、2017年12月に MEBGEN RASKET™-B キットが薬事承認され、2018年8月に大腸がんにおける *BRAF* V600E 変異検査が保険収載された。さらに、*BRAF* 阻害薬の承認後、therascreen® *BRAF* V600E 変異検出キット RGQ、Idylla™ RAS-BRAF Mutation Test「ニチレイバイオ」もコンパニオン診断薬として薬事承認されている。

また、ゲノムプロファイリング検査として薬事承認されている FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム、GenMineTOP® がんゲノムプロファイリングシステム、TruSight™ Oncology Comprehensive パネルシステムは、*BRAF* が解析対象に含まれており、検査結果の利用が可能である。また、血液検体によるゲノムプロファイリング検査として薬事承認されている FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルと Guardant360® CDx がん遺伝子パネルも同様に、*BRAF* V600E 変異の検出が可能であり、Guardant360® CDx がん遺伝子パネルは *BRAF* 阻害薬エンコラフェニブ(+MEK 阻害薬ビニメチニブ)のコンパニオン診断薬としての承認も得られている。ただし、時代が古い研究や現在と異なる検査系の研究が含まれているとはいえ、腫瘍組織を用いた検査と比較して、感度 0.71(95%CI: 0.62-0.78)、特異度 0.99(95%CI: 0.98-0.99)と感度が劣ることを示した統合解析も存在するため<sup>29</sup>、第7章に記載の通り、血漿検体を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査の特性に注意すべきである。

一方、他の *BRAF* V600E 検査として、*BRAF* 変異蛋白(VE1)に対する免疫組織化学検査法(IHC法)がある。8研究1,021例の大腸がんコホートでのメタアナリシスでは、IHC法と *BRAF* V600E 変異との一致率は94%(95%CI: 87-98%)と報告されている<sup>30</sup>。また、IHC法を用いた *BRAF* V600E 変異蛋白陽性症例と野生型の予後を比較した観察研究でも、*BRAF* V600 変異が極めて強い予後不良因子であることが再現性をもって示されている<sup>31,32</sup>。IHC法は使用する抗体クローニングや染色条件、自動免疫染色装置等により染色の程度が変わり得ることから、厳密に標準化された染色手技や試薬、判定方法を用いる必要がある。2021年12月、*BRAF* VE1クローニングの免疫染色用試薬として、ベンタナ OptiView BRAF V600E(VE1)が薬事承認されており、IHC法も *BRAF* V600E 変異検出法として推奨される。

#### サイドメモ 1 血液検体を用いた *BRAF* 変異検査

血液検体を用いた *RAS* 変異検査として、本邦では、OncoBEAM™ RAS CRC キットが臨床応用されている(詳細については第3章参照のこと)。上述の通り、*BRAF* 阻害薬の適応拡大を受けて、*BRAF* 変異検査の重要度が高まる中で、血液検査を用いた *BRAF* 変異検査の開発も進められている。

Sequencing by Synthesis(SBS)法による次世代シーケンス技術を改変し、遺伝子異常の高感度検出を可能とした SafeSEQ 法を用いた *RAS* と *BRAF* の同時検査の臨床性能試験が実施されており、腫瘍組織を用いた検査である上記の MEBGEN RASKET™-B キットと比較して、*BRAF* 変異の感度 0.69(95%CI: 0.48-0.86)、特異度 0.99(95%CI: 0.93-1.00)と報告されている<sup>33</sup>。感度が低い要因としては、従来の血液検体を用いた遺伝子検査と同様に、肺転移症例と腹膜播種症例では一致率がそれぞれ、60.0%(6/10)、53.3%(8/15)と低いことが明らかとなっている。抗 EGFR 抗体薬のリチャレンジの有用性をランダム化比較試験で示した CITRIC 試験においては、ctDNA における *BRAF* 変異陰性がリチャレンジにおける適格基準の一つに加えられている<sup>34</sup>。また、近年、ctDNA における *BRAF* V600E 変異の有無に基づいて *BRAF* 阻害薬をリチャレンジする症例報告も存在し<sup>35</sup>、今後、実臨床で *BRAF* 変異を血液検体で検査するニーズが高まると予想される。*RAS* 変異検査と同様に、検査の特性に注意する必要があるものの、体外診断用医薬品としての承認が期待される。

表4 本邦で承認が得られている *BRAF*変異検査一覧

検査法名称	使用検体	検査系	対象遺伝子	保険収載		
				エンコラフ エニブのコ ンパニオン 診断薬	大腸がんに おける化学 療法の選 択の補助	リンチ症候 群の診断 の補助
MEBGEN RASKET™- B キット	腫瘍組織	PCR-rSSO 法	<i>RAS</i> (exon 2, 3, 4) <i>BRAF</i> V600E	あり	あり	あり
therascreen® BRAF V600E 変異検出キット	腫瘍組織	リアルタイム PCR 法	<i>BRAF</i> V600E	あり	なし	なし
Idylla™ RAS-BRAF Mutation Test「ニチレ イバイオ」	腫瘍組織	リアルタイム PCR 法	<i>RAS</i> (exon 2, 3, 4) <i>BRAF</i> V600E	あり	あり	あり
FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	腫瘍組織	ハイブリット キャプチャー 法	324 遺伝子	なし	なし	なし
OncoGuide™ NCC オ ンコパネルシステム	腫瘍組織	ハイブリット キャプチャー 法	124 遺伝子	なし	なし	なし
GenMineTOP® がんゲ ノムプロファイリングシ ステム	腫瘍組織	ハイブリット キャプチャー 法	737 遺伝子	なし	なし	なし
TruSight™ Oncology Comprehensive パネ ルシステム	腫瘍組織	ハイブリット キャプチャー 法	517 遺伝子	なし	なし	なし
FoundationOne® Liquid CDx がんゲノム プロファイル	血液検体	ハイブリット キャプチャー 法	324 遺伝子	なし	なし	なし
Guardant360® CDx がん遺伝子パネル	血液検体	ハイブリット キャプチャー 法	74 遺伝子	あり	なし	なし
ベンタナ OptiView BRAF V600E(VE1)	腫瘍組織	免疫染色	<i>BRAF</i> V600E	なし	あり	あり

## 【参考文献】

- 1 Rapp UR, Goldsborough MD, Mark GE, et al. Structure and biological activity of v-raf, a unique oncogene transduced by a retrovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80 : 4218–4222, 1983
- 2 Chong H, Vikis HG, and Guan KL. Mechanisms of regulating the Raf kinase family. *Cell Signal* 15 : 463–469, 2003
- 3 Schubbert S, Shannon K, and Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 7 : 295–308, 2007
- 4 Yaeger R, Kotani D, Mondaca S, et al. Response to Anti-EGFR Therapy in Patients with BRAF non-V600-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 25 : 7089–7097, 2019
- 5 Ogura T, Kakuta M, Yatsuoka T, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic impact of colorectal cancers with NRAS mutations. *Oncol Rep* 32 : 50–56, 2014
- 6 Yokota T, Ura T, Shibata N, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 104 : 856–862, 2011
- 7 Nakanishi R, Harada J, Tuul M, et al. Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 18 : 1042–1048, 2013
- 8 Navarro-Jimenez M, Gonzalez B, Mulet N, et al. KRAS-targeted therapies in colorectal cancer: a systematic analysis of mutations, inhibitors, and clinical trials. *NPJ Precis Oncol* 9 : 380, 2025
- 9 Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9 : e90607, 2014
- 10 Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 20 : 5322–5330, 2014
- 11 Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol* 27 : 1746–1753, 2016
- 12 Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, et al. The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with BRAF V600E mutation. *Ther Adv Med Oncol* 11 : 1758835918820298, 2019
- 13 Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 16 : 1306–1315, 2015
- 14 Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* : JCO2001225, 2020
- 15 大腸癌研究会編:大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024 年版. 金原出版. 2024
- 16 Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381 : 1632–1643, 2019

- 17 Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 392 : 2425–2437, 2025
- 18 Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 31 : 901–908, 2025
- 19 Formica V, Sera F, Cremolini C, et al. KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 114 : 517–527, 2022
- 20 Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 33 : 4176–4187, 2015
- 21 Uutela A, Osterlund E, Halonen P, et al. Resectability, conversion, metastasectomy and outcome according to RAS and BRAF status for metastatic colorectal cancer in the prospective RAXO study. *Br J Cancer* 127 : 686–694, 2022
- 22 Petrelli F, Arru M, Colombo S, et al. BRAF mutations and survival with surgery for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 50 : 108306, 2024
- 23 Yang Y, Wang D, Jin L, et al. Prognostic value of the combination of microsatellite instability and BRAF mutation in colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 10 : 3911–3929, 2018
- 24 Kobayashi S, Bando H, Taketomi A, et al. NEXUS trial: a multicenter phase II clinical study evaluating the efficacy and safety of the perioperative use of encorafenib, binimetinib, and cetuximab in patients with previously untreated surgically resectable BRAF V600E mutant colorectal oligometastases. *BMC Cancer* 23 : 779, 2023
- 25 Cantore M, Bucalossi A, Carnevali A, et al. [Severe hemorrhagic thrombopenia during epidemic rubella. Description of 2 cases]. *Recenti Prog Med* 81 : 54–55, 1990
- 26 Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 149 : 777–782; quiz e716–777, 2015
- 27 Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 33 : 209–217, 2015
- 28 大腸癌研究会編:遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版. 金原出版. 2024
- 29 Ye P, Cai P, Xie J, et al. Reliability of BRAF mutation detection using plasma sample: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 100 : e28382, 2021
- 30 Pyo JS, Sohn JH, and Kang G. Diagnostic Accuracy of BRAF Immunohistochemistry in Colorectal Cancer: a Meta-Analysis and Diagnostic Test Accuracy Review. *Pathol Oncol Res* 22 : 831–837, 2016
- 31 Kwon JH, Jeong BK, Yoon YS, et al. Utility of BRAF VE1 Immunohistochemistry as a Screening Tool for Colorectal Cancer Harboring BRAF V600E Mutation. *J Pathol Transl Med* 52 : 157–163, 2018
- 32 Nakaji Y, Oki E, Nakanishi R, et al. Prognostic value of BRAF V600E mutation and microsatellite instability in Japanese patients with sporadic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 143 : 151–160, 2017

- 33 Miyashita Y, Bando H, Watanabe J, et al. Clinical validation of plasma circulating-tumor DNA assay using highly sensitive Safe-SeqS technology for detecting RAS and BRAF V600E in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 43(4\_suppl), 2025
- 34 Montagut C, Vidal J, Fernandez-Rodriguez C, et al. Circulating tumor (ct) DNA-guided anti-EGFR rechallenge strategy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase II randomized CITRIC trial. *Ann Oncol* 36 (suppl\_2) : S1691 – S1692, 2025
- 35 Ros J, Vivancos A, Tabernero J, et al. Circulating tumor DNA, and clinical features to guide rechallenge with BRAF inhibitors in BRAF-V600E mutated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 35 : 240–241, 2024

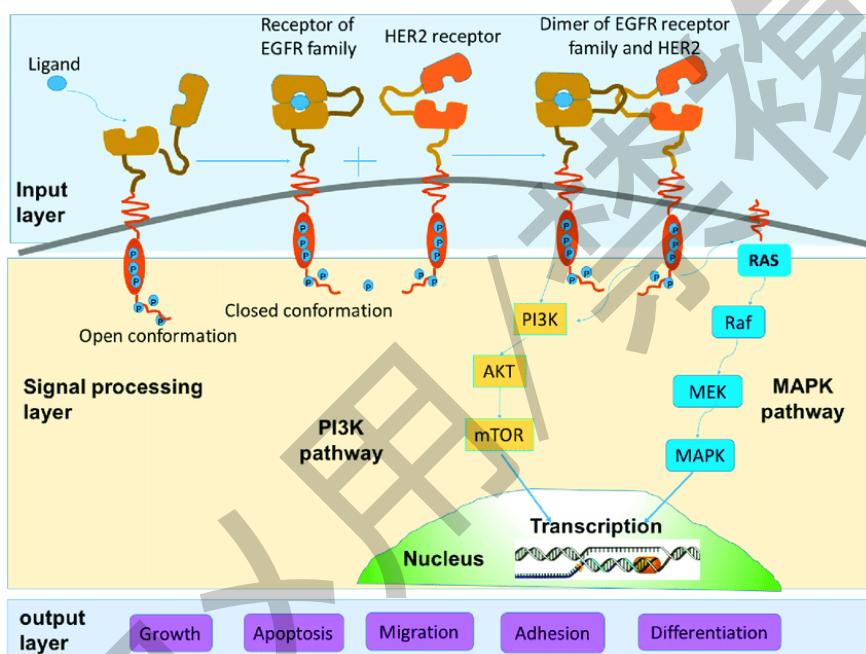
## 5 HER2 検査

### 5.1 背景

#### 大腸がんと HER2 経路

HER2 は EGFR (HER1), HER3, HER4 と同様のヒト上皮細胞成長因子受容体ファミリー (HER family) に属する 185kDa 膜貫通型糖蛋白質受容体チロシンキナーゼであり、*ERBB2/HER2* 遺伝子 (以後 HER2 と記載) は 17 番染色体長腕に位置する。HER2 には内因性のリガンドが存在しないが、他の HER ファミリー分子にリガンドが結合することでヘテロダイマーを形成し、自己リン酸化を介してチロシンキナーゼドメインを活性化し、下流のシグナル伝達を担う。主な下流のシグナル経路は EGFR と同様に RAS/RAF (MAPK) 経路、PI3K/AKT/mTOR 経路などである。正常組織では細胞分化、増殖、維持に関与するが、大腸がんでは過剰活性化により腫瘍増殖、アポトーシス抑制、分化、転移に寄与する (図 1)<sup>1</sup>。

図 1 大腸がんと HER2 シグナル伝達経路<sup>2</sup>



#### HER2 増幅大腸がんの頻度と臨床学的特徴

HER2 活性化の主因は HER2 の増幅であり、これに伴うタンパク過剰発現 (HER2 陽性) がシグナル亢進をもたらす。大腸がんにおける HER2 増幅および HER2 陽性の頻度は複数のコホートで検討されており、検出方法により差はあるものの、全体で 2–4% と報告されている (表 1)<sup>3-7</sup>。特に左側結腸および直腸原発に多く、*RAS/BRAF* 野生型で頻度が高い (*RAS/BRAF* 野生型 2.1%–5.4%, *RAS/BRAF* 変異型 0.2–1.4%)。ただし相互排他性はなく、*RAS/BRAF* 変異との重複も報告されている<sup>8,9</sup>。本邦の 370 例を対象とした後方視的研究では、HER2 増幅が全体の 4.1%、*RAS/BRAF* 野生型に限ると 7.7% に認められた<sup>7</sup>。また、乳がん・胃がんにおいて HER2 増幅例は中枢神経系転移の頻度が高いことが知られており<sup>10,11</sup>、大腸がんにおいても同様の傾向が報告されている<sup>12</sup>。また、女性患者では卵巣転移の頻度が高い可能性も指摘されている<sup>13</sup>。HER2 陽性と予後との関連については、2024 年に 8 つのランダム化試験 (TRIBE2, TRIPLETE, VALENTINO, ATEZOTRIBE, PANDA, PANAMA, PARADIGM) に登録された *RAS/BRAF* 野生型かつ pMMR/MSS (mismatch repair-proficient/microsatellite stable) 症例 (n=1,604) の統合解析が報告され、HER2 陽性大腸がんは HER2 陰性大腸がんと比較し全生存期間 (overall survival:OS) が短く (28.0 か月 vs 34.9 か月, HR=1.37, 95%CI, 1.04–1.66, p=0.01)、独立した予後不良因子であることが示された<sup>14</sup>。

表 1 HER2 過剰発現および HER2 増幅の割合

	検査方法	Stage	N	HER2 陽性率 (%)
Marx et al <sup>3</sup>	IHC, FISH	I – IV	1,851	2.5
Heppner et al <sup>4</sup>	IHC, CISH	I – IV	1,645	1.6
Richman et al <sup>5</sup>	IHC, FISH	IV	1,342	2.2 (5.2 in KRAS WT)
Valtorta et al <sup>6</sup>	IHC, SISH	IV	304	5.6 in KRAS WT
Sawada et al <sup>7</sup>	IHC, FISH	IV	370	4.1 (7.7 in RAS/BRAF WT)
Shitara et al <sup>15</sup>	NGS	IV	733	4.2 in RAS WT
Gong et al <sup>16</sup>	NGS	IV	138	5.1

IHC: 免疫組織化学染色、FISH: fluorescence *in situ* hybridization、CISH: chromogenic *in situ* hybridization、SISH: silver *in situ* hybridization、NGS: next-generation sequencing、WT: 野生型

#### コメント1 HER2 陽性大腸がんと抗 EGFR 抗体薬の治療効果

HER2 は、抗 EGFR 抗体薬存在下で、EGFR のバイパスシグナルとなりうる。実際に、複数の後方視的検討では、後方治療において HER2 陽性大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬の効果が乏しいことが示されている(表2)<sup>7,8,17-19</sup>。前述した 8 試験の統合解析では、一次治療として抗 EGFR 抗体薬+化学療法を受けた 1,133 例のうち、HER2 陽性症例(61 例)は HER2 陰性症例(1,072 例)と比較して、無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) および OS のいずれも短かった (PFS 中央値: 10.1 か月 vs 12.0 か月、OS 中央値: 28.0 か月 vs 36.0 か月)。一方、HER2 陽性症例 81 例に限定して化学療法+ベバシズマブと化学療法+抗 EGFR 抗体薬を比較した解析では、PFS および OS のいずれにおいても両治療群間に有意な差は認められなかった<sup>14</sup>。

以上より、切除不能 HER2 陽性大腸がんが抗 EGFR 抗体薬の治療効果予測因子かどうかは治療ラインにより結果が異なるものの、少なくとも一次治療における効果予測因子ではないと考えるのが妥当である。

表 2 HER2 陽性大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬の治療効果

	治療	群	N	RR	PFS (M)	P 値
Sartore-Bianchi A, et al <sup>17</sup>	抗 EGFR 抗体薬 + 化学療法	HER2 陽性	79	31%	5.7	0.031
		HER2 陰性かつ <i>RAS</i> 野生型	113	47%	7.0	
Martin et al <sup>18</sup>	抗 EGFR 抗体薬	HER2 IHC 陽性かつ FISH 陽性	6	NA	2.5	<0.0001
		それ以外	156	NA	6.7	
Raghav et al <sup>8</sup>	抗 EGFR 抗体薬	HER2 DISH 陽性	14	NA	2.9	<0.0001
		HER2 DISH 陰性	83	NA	8.1	
Sawada et al <sup>7</sup>	抗 EGFR 抗体薬	HER2 陽性	11	20%	2.6	0.006
		HER2 陰性かつ <i>RAS/BRAF</i> 野生型	132	45%	6.0	
Jeong et al <sup>19</sup>	抗 EGFR 抗体薬	HER2 陽性	7	NA	3.1	0.019
		HER2 陰性かつ <i>RAS/BRAF</i> 野生型	135	NA	5.6	

FISH:fluorescence *in situ* hybridization、DISH:dual color *in situ* hybridization、NA:not available、

RR:奏効割合、PFS:無増悪生存期間、M:month

## 5.2

### 基本的要件

切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗 HER2 療法の適応判定を目的として、抗 HER2 療法施行前に HER2 検査を実施する。

### 推奨度

強く推奨する [SR II 名]

### 大腸がんに対する抗 HER2 療法

HER2 陽性 (HER2 増幅) 大腸がんに対する抗 HER2 療法の臨床試験の結果がこれまでに複数報告されている (表3)。HERACLES-A 試験は HER2 IHC 3+もしくは IHC 2+/FISH 陽性を組み入れ基準とした HER2 陽性大腸がん (n=32) に対するトラスツズマブ+ラパチニブ療法の第Ⅱ相試験であり、奏効割合 (response rate:RR) 28%、PFS 4.7 か月と良好な成績を示した<sup>20,21</sup>。また MyPathway 試験は HER2 陽性固形がんを対象としたトラスツズマブ+ペルツズマブ療法の臓器横断的第Ⅱ相試験 (組み入れ基準は IHC 3+、もしくは ISH で copy number >6、もしくは NGS で copy number >6) であり、大腸がんコホート (n=57) において、RR 32%、PFS 2.9 か月であった。また、RAS 野生型症例で RR 40%、RAS 変異陽性症例で RR 8%であり、RAS 変異陽性例では治療効果が得られにくいことが示された<sup>22</sup>。TRIUMPH 試験 (本邦) は、フルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチニン、抗 EGFR 抗体薬を含む治療に不応となった RAS 野生型 HER2 陽性大腸がんに対するトラスツズマブ+ペルツズマブ療法の単群第Ⅱ相試験であり、組織検体を用いた IHC/FISH における HER2 陽性例 (IHC 3+もしくは ISH 陽性) に加え、血液リキッドバイオプシー (Guardant360<sup>®</sup> CDx) における HER2 増幅例が登録され、RR 30%、PFS 4.0 カ月と良好な結果を示し<sup>23</sup>、2022 年 3 月に本邦において HER2 陽性大腸がんに対するトラスツズマブ+ペルツズマブ療法が薬事承認された。2023 年 9 月には両薬剤を配合した皮下注製剤であるペルツズマブ・トラスツズマブ・ボルヒアルロニダーゼアルファも薬事承認されている。

HER2 に対する抗体薬物複合体であるトラスツズマブ デルクステカンは、単群第Ⅱ相試験 (DESTINY-CRC 01) で HER2 IHC 3+もしくは IHC 2+/FISH 陽性を対象としたコホート A において RR 45%、PFS 6.9 カ月と良好な結果を示し、続いて行われた DESTINY-CRC 02 試験の 5.4mg/kg コホートにおいて RAS 野生型症例で 39.7%、RAS 変異陽性例でも 28.6% と良好な RR を示した<sup>24,25</sup>。血液リキッドバイオプシー (Guardant360<sup>®</sup> CDx) における HER2 増幅固形がんを対象とした第Ⅱ相医師主導治験 (HERALD 試験)<sup>26</sup>においても、大腸がんを含めた固形がんでの有効性が示されている。これらをもとに現在トラスツズマブ デルクステカンの HER2 陽性の切除不能進行再発の固形がん治療を対象とした効能又は効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われており、今後の承認が期待される (2026 年 1 月 1 日現在)。

さらに、経口 HER2 阻害薬ツカチニブ+トラスツズマブ療法も高い RR が示され、米国では薬事承認が得られているものの、本邦では未承認である。現在、HER2 IHC 3+もしくは IHC 2+/FISH 陽性を組み入れ基準とした HER2 陽性大腸がんに対する一次治療としての FOLFOX+ツカチニブ+トラスツズマブ療法の有効性を検証する第Ⅲ相試験 (MOUNTAINEER-03) が進行中である<sup>27</sup>。

以上より、切除不能進行再発大腸がん患者に対する HER2 検査は、抗 HER2 療法の適応判定に必須であり、治療開始前に実施する必要がある。トラスツズマブ+ペルツズマブ療法は RAS 変異陽性例に対する有効性が確立していない一方、トラスツズマブ デルクステカン療法は RAS 変異の有無に関わらず有効性が示されていることから、RAS/BRAF 変異の有無にかかわらず HER2 検査を行うことが望ましい。また、HER2 検査を実施するタイミングは、予後因子としての有用性や検体処理の効率性を考慮すれば、RAS/BRAF 検査と合わせて一次治療開始前に施行することが望ましい。

表 3 HER2 陽性大腸がんに対する抗 HER2 療法の治療効果

試験名	レジメン	検査方法	N	前治療 ライン数	RR (%)	PFS (M)
HERACLES <sup>20,21</sup>	トラスツズマブ+ラパチニブ	IHC, FISH	32	≥2	28	4.7
MyPathway <sup>22</sup>	トラスツズマブ+ペルツズマブ	IHC, ISH, NGS	57	≥1	32	2.9
TRIUMPH <sup>23</sup>	トラスツズマブ+ペルツズマブ	IHC, FISH, ctDNA	27	≥1	30	4.0
HERACLES-B <sup>28</sup>	トラスツズマブ+T-DMI	IHC, FISH	31	≥2	10	4.1
MOUNTAINEER <sup>29</sup>	トラスツズマブ+ツカチニブ	IHC, ISH, ctDNA	84	≥2	38	8.2
DESTINY-CRC 01 <sup>24</sup>	トラスツズマブ デルクステカン	IHC, FISH	53	≥2	45	6.9
DESTINY-CRC 02 <sup>25</sup>	トラスツズマブ デルクステカン (5.4mg/kg)	IHC, FISH	82	≥2	38	5.8
DESTINY-CRC 02 <sup>25</sup>	トラスツズマブ デルクステカン (6.4mg/kg)	IHC, FISH	40	≥2	28	5.5
NCT02892123 <sup>30</sup>	ザニダタマブ	IHC, FISH	26	≥2	38	6.8
HER2-FUSCC-G <sup>31</sup>	ピロチニブ+トラスツズマブ	IHC, FISH or NGS	16	≥2	50	7.5
NCT04380012 <sup>32</sup>	ピロチニブ+トラスツズマブ	IHC, FISH or CISH	18	≥2	22.2	3.4

T-DMI:トラスツズマブ エムタンシン、IHC:免疫組織化学染色、ISH: *in situ* hybridization、FISH: fluorescence *in situ* hybridization、CISH: chromogenic *in situ* hybridization、NGS: next-generation sequencing、ctDNA: circulating tumor DNA、RR:奏効割合、PFS:無増悪生存期間、M: month

### 5.3 HER2 検査法

大腸がんにおける HER2 陽性の診断には、細胞膜に発現する HER2 タンパクを評価する免疫組織化学染色 (immunohistochemistry:IHC) 法と HER2 増幅度を評価する *in situ* hybridization (ISH) 法が主として用いられてきた。近年では、次世代シーケンサー (next-generation sequencing:NGS) を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査による網羅的遺伝子解析が実施される中で、HER2 コピー数異常の有無も合わせて評価される。現時点でも本邦において使用できる抗 HER2 療法および開発中を含む診断薬等を表4に示す。

表4 大腸がんにおける抗 HER2 療法のコンパニオン診断薬等

	IHC 法		FISH 法		NGS 法
	ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)	Dako Herceptest	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	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル
ペルツズマブ+トラスツズマブ療法	○	-	○	○	○
トラスツズマブ デルクスティカン療法	-	-	-	-	○

○薬事承認あり -薬事承認なし

IHC 法は最も簡便な方法であり、本邦ではベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) が、大腸がんにおけるペルツズマブ+トラスツズマブ療法のコンパニオン診断薬として承認されている<sup>33</sup>。一方、大腸がんにおけるトラスツズマブ デルクスティカン療法に対するコンパニオン診断薬は現時点で NGS 法 (Guardant360 CDx がん遺伝子パネル) のみであり、薬事承認された IHC 法によるコンパニオン診断薬はない。HER2 陽性大腸がんを対象とした DESTINY-CRC 01 試験、DESTINY-CRC 02 試験ではベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5)、HER2 陽性固形がんを対象とした DESTINY-PanTumor02 試験では Dako HercepTest による IHC 法が中央判定に使用されていた。なお、大腸がんにおける ultraView パスウェー HER2 (4B5) と Dako HercepTest による IHC の診断一致率は "IHC 2+以上/1+以下" では 91.7% (319/348)、"IHC3+/2 以下" では 99.4% (346/348) と報告されている<sup>6</sup>。

ISH 法は、相補的塩基配列を利用して細胞内 DNA や mRNA の分布や量を検出する方法であり、HER2 増幅の判定に広く用いられている。ISH 法には、使用する核酸分子 (プローブ) や染色法によって fluorescence *in situ* hybridization (FISH)、chromogenic *in situ* hybridization (CISH)、dual color *in situ* hybridization (DISH)、silver *in situ* hybridization (SISH) などがある。このうち FISH が最も広く用いられ、本邦ではパスビジョン HER-2 DNA プローブキット (アボットジャパン合同会社) およびヒストラ HER2 FISH キット (株式会社 常光) が、ペルツズマブ+トラスツズマブ療法のコンパニオン診断薬として承認されている。なお、IHC/ISH 法の詳細や評価・判定法については、固形癌 HER2 病理診断ガイダンス第 2 版 補遺 (日本病理学会:2022 年 12 月 28 日) を参照にされたい<sup>34</sup>。

NGS 法は、遺伝子を網羅的に分析し多数の DNA/RNA をシーケンスする技術であり、包括的ゲノムプロファイリング検査などに活用されている。その中で Guardant360 CDx がん遺伝子パネルは HER2 copy 数  $\geq 2.18$  の時に HER2 遺伝子増幅ありと判断される。同検査は、ペルツズマブ+トラスツズマブ療法のコンパニオン診断薬等として承認されており、さらに大腸がんを含む HER2 陽性固形がんに対するトラスツズマブ デルクスティカン療法のコンパニオン診断薬としても薬事承認されている。HER2 増幅が、Guardant360 CDx がん遺伝子

パネル以外の包括的ゲノムプロファイリング検査において検出され、エキスパートパネルを経て抗 HER2 療法が推奨された場合には、コンパニオン診断薬での確認を経ずに抗 HER2 薬の投与が可能である。しかし、各治療薬に対する HER2 増幅の最適なカットオフ値は検査間で統一されておらず、治療の推奨は各エキスパートパネルの判断に委ねられている。

## コメント2 大腸がんにおける HER2 検査間の診断一致率

IHC, ISH, NGS の診断一致率は、組織検体を用いた NGS 法と IHC/ISH 間の一致率が 81-97%<sup>22,35-37</sup>、血液検体を用いた NGS 法と IHC/ISH 間の一致率が MyPathway 試験、TRIUMPH 試験で収集された検体を用いた検討で 69-83%と報告されている<sup>23,38</sup>。不一致の主な原因是、空間的・時間的 HER2 不均一性（サイドメモ1参照）であり、とくに HER2 copy 数が低い症例では不一致となりやすい<sup>38,39</sup>。また、血液検体を用いた NGS 法では、腫瘍量が少ないなどの理由で ctDNA の変異アリル頻度（variant allele frequency: VAF）が低いことも不一致の原因となりうる<sup>38</sup>。NGS 間での一致率の比較については、各パネルを厳密に同一比較した公開データは限られているものの、同じ検体を異なる NGS パネルで解析する cross validation 研究において、HER2 copy 数は非常に高い一致率（ $r=0.98$ ）を示したことが、本邦から報告されている<sup>39</sup>。また、MyPathway 試験において血液検体を用いた NGS と組織を用いた NGS での HER2 copy 数には高い一致率がみられている（ $r=0.84$ ）<sup>38</sup>。

これらのデータから、組織・血液検体を用いた NGS と IHC/ISH による HER2 診断には、化学療法による HER2 status の変化を含む HER2 不均一性を留意する必要はあるものの、高い一致率が認められるといえる。抗 HER2 薬を使用する際には、コンパニオン診断薬等による HER2 検査を行うことが原則であるが、何らかの理由（NGS による診断が困難である等）によりコンパニオン診断薬等による HER2 検査が難しい場合は、抗 HER2 薬による治療機会の損失を防ぐために分析的妥当性が確認された HER2 検査の結果を外挿することは科学的には許容されると考えられる。

## サイドメモ1 腫瘍内不均一性を考慮した診断および治療戦略

大腸がんの原発巣と転移巣との HER2 発現の不一致は、約 14%で認められるとの報告がある<sup>40</sup>。原発巣で HER2 陽性であっても転移巣で陰性である場合、もしくはその逆のパターンも存在し、HER2 検査に原発巣と転移巣のいずれを用いるのが適切かについては一定の見解が得られていない。一方、HER2 陽性大腸がんでは腫瘍内不均一性が認められることが知られており、手術検体を用いた検討では HER2 陽性細胞の割合が腫瘍細胞全体の 50%未満のみの症例が 37%（7/19 例）に認められた<sup>39</sup>。以上より、HER2 検査に生検検体を用いる場合は複数部位からの生検を行うなど、腫瘍内不均一性を考慮した診断および治療戦略を立てることが望ましい。

## サイドメモ2 抗 HER2 療法による HER2 status の変化

HER2 陽性胃がんでは、抗 HER2 療法の後に HER2 status が変化しうることが示されているが、大腸がんにおいても、MyPathway 試験においてペルツズマブ+トラスツズマブ療法を受けた患者において、治療前に ctDNA 中に HER2 増幅を検出された 29 例のうち、治療終了後も HER2 増幅を認めた症例が 11 例なのに対し、18 例では HER2 陰性となった<sup>38</sup>。一方、HERACLES-A 試験においてトラスツズマブ+ラパチニブ療法を受けた患者において、治療前の ctDNA HER2 増幅検出率は 96.5%（28/29 例）、治療後の HER2 増幅検出率は 100%（18/18 例）であった<sup>41</sup>。また、TRIUMPH 試験でペルツズマブ+トラスツズマブ療法の前後で HER2 status を比較した検討では、HER2 IHC（n=7）、組織 NGS（n=4）いずれも治療前後で大きな変動は見られなかつたと報告されている<sup>42</sup>。大腸がんでも胃がん同様に抗 HER2 療法により、HER2 status が変化する可能性はあるものの、現時点では研究間で一致した結果は得られておらず、さらなる検討が必要である。

### サイドメモ3 血液中の HER2 コピー数と抗 HER2 薬の治療効果の関連

HERACLES-A 試験において治療開始前に ctDNA HER2 陽性となった患者(n=29)において、治療前の平均血中 HER2 Copy 数 (plasma copy number:pCN) は 23.1 (中央値=9.28、範囲=2.6–121.7)、治療後は 16.76 (中央値=8.48、範囲=2.13–82.17) であった。VAF で調整された adjusted pCN > 25.82 ではトラスツズマブ+ラパチニブ療法の治療効果が良好であり、治療開始前の pCN が治療効果の予測に関する可能性が示唆されている<sup>41</sup>。また、TRIUMPH 試験において、治療開始後 3 週以内の HER2 pCN の減少を認めた症例(n=14)は、認めなかった症例(n=14)と比較し RR が高く、PFS が長い傾向にある (中央値 5.0 か月 vs 2.2 か月, p=0.30) ことが示されている<sup>23</sup>。

トラスツズマブ デルクスステカン療法の治療効果と血液中の HER2 コピー数の関連については、大腸がんを含む HER2 陽性固形がんを対象とした HERALD 試験の報告では、奏効群と非奏効群でベースラインの pCN 値に差を認めなかったものの、治療後 3 週時点において血中の HER2 増幅が検出されなくなった患者(n=25)は、HER2 増幅が検出された患者(n=22)と比較し高い RR を示した (88.0% vs. 22.7%)<sup>26</sup>。また、がん種は異なるものの、HER2 陽性胃がん患者を対象としたトラスツズマブ デルクスステカン療法のランダム化第 2 相試験である DESTINY-Gastric01 試験において、血中の HER2 コピー数が高い (adjusted pCN≥18.2) 患者では低い患者と比較し RR が高く (78.6% vs. 34.3%)、OS が良好である (16.6 か月 vs 8.6 か月, HR=0.41, 95%CI 0.22–0.74, p=0.002) ことが示されている<sup>43</sup>。以上より、治療前の血液中の HER2 コピー数や、治療開始後早期の HER2 コピー数の変動が治療効果予測に有用である可能性が示唆されている。

### サイドメモ4 大腸がんにおける血清 HER2 タンパクの測定

HER2 タンパクを構成する 105kDa の細胞外ドメイン (extracellular domain:ECD) は、ADAM プロテアーゼによって腫瘍細胞表面から切断され、血中へ放出される。転移性乳がん患者では、血清 HER2 タンパクの上昇が病勢進行、PFS および OS の短縮と強く関連している<sup>44,45</sup>。一方、腫瘍の HER2 ステータスと血清 HER2 タンパクの間には必ずしも一致がみられない。Sorensen らは HER2 陰性乳がん患者 437 例の検討において、血清 HER2 タンパクが 69 例 (15.7%) に認められたと報告しており<sup>46</sup>、血清 HER2 タンパクは腫瘍 HER2 発現と独立して病勢を反映する可能性が示唆されている。また、HER2 陽性胃がん患者を対象とした DESTINY-Gastric01 試験において、血清 HER2 タンパク高値の患者ではトラスツズマブ デルクスステカン療法の有効性が高いことが示されており<sup>43</sup>、大腸がんにおいても DESTINY-CRC01 試験の探索的解析において同様の報告がなされている<sup>47</sup>。現在本邦では血清 HER2 タンパク (ECD) は腫瘍マーカーのひとつとして悪性腫瘍特異物質治療管理料として算定可能であるが、大腸がんにおける血清 HER2 タンパクの測定意義は今後の検討課題である。

## 5.4

### 基本的要件

大腸がんにおける HER2 検査において、IHC 検査を先行実施し 2+と判定された症例に対しては ISH 検査を施行する。

### 推奨度

強く推奨する [SR 11名]

本邦における大腸がんに対するトラスツズマブ+ペルツズマブ療法の投与基準は「IHC 3+もしくは ISH 陽性」であり、IHC と FISH いずれのコンパニオン診断薬を先に用いても診断上は差し支えない。一方で、大腸がんにおける HER2 増幅割合は 2-4% と低いことから、最初に行う検査としては安価で簡便である IHC 法がより望ましいと考えられる (HER2 タンパク病理組織標本作製=690 点、HER2 遺伝子標本作製=2700 点、両者を同一の目的で実施した場合は併せて 3,050 点)。

一方、TRIUMPH 試験では、組織にて HER2 陽性 (IHC 3+もしくは IHC 2+/FISH 陽性) を確認して組み込まれた症例 (n=27) には IHC 2+/FISH 陽性の症例が 4 例含まれていたため、IHC 3+以外の症例においても HER2 増幅を認める症例が存在することを考慮する必要がある。HER2 検査として IHC 法を最初に行った場合、抗 HER2 薬の投与機会を逸しないために、少なくとも IHC 2+の症例においては ISH 法による HER2 遺伝子増幅を確認することが望ましいと考えられる (IHC 法および ISH 法による検査の詳細は「5.3 HER2 検査法」の項を参照)。

## 【参考文献】

- 1 Hynes NE, and Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 5:341–354, 2005
- 2 Lv Q, Meng Z, Yu Y, et al. Molecular Mechanisms and Translational Therapies for Human Epidermal Receptor 2 Positive Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 17, 2016
- 3 Marx AH, Burandt EC, Choschzick M, et al. Heterogenous high-level HER-2 amplification in a small subset of colorectal cancers. *Hum Pathol* 41:1577–1585, 2010
- 4 Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 111:1977–1984, 2014
- 5 Richman SD, Southward K, Chambers P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol* 238:562–570, 2016
- 6 Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 28:1481–1491, 2015
- 7 Sawada K, Nakamura Y, Yamanaka T, et al. Prognostic and Predictive Value of HER2 Amplification in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 17:198–205, 2018
- 8 Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of HER2 Amplification as a Predictive Biomarker for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol* 3:1–13, 2019
- 9 Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget* 8:86356–86368, 2017
- 10 Hosonaga M, Saya H, and Arima Y. Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 39:711–720, 2020
- 11 Cavanna L, Seghini P, Di Nunzio C, et al. Gastric cancer with brain metastasis and the role of human epidermal growth factor 2 status. *Oncol Lett* 15:5787–5791, 2018
- 12 Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Aglietta M, et al. Central Nervous System as Possible Site of Relapse in ERBB2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: Long-term Results of Treatment With Trastuzumab and Lapatinib. *JAMA Oncol* 6:927–929, 2020
- 13 Li JL, Lin SH, Chen HQ, et al. Clinical significance of HER2 and EGFR expression in colorectal cancer patients with ovarian metastasis. *BMC Clin Pathol* 19:3, 2019
- 14 Germani MM, Borelli B, Hashimoto T, et al. Impact of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Chemotherapy Plus Bevacizumab or Anti-EGFRs: Exploratory Analysis of Eight Randomized Trials. *J Clin Oncol* 43:3184–3197, 2025
- 15 Shitara K, Muro K, Watanabe J, et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Nat Med* 30:730–739, 2024
- 16 Gong J, Cho M, Sy M, et al. Molecular profiling of metastatic colorectal tumors using next-generation sequencing: a single-institution experience. *Oncotarget* 8:42198–42213, 2017
- 17 Sartore-Bianchi A, Amato A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-

- Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 24:1395–1402, 2019
- 18 Martin V, Landi L, Molinari F, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 108: 668–675, 2013
- 19 Jeong JH, Kim J, Hong YS, et al. HER2 Amplification and Cetuximab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Harboring Wild-type RAS and BRAF. *Clin Colorectal Cancer* 16: e147–e152, 2017
- 20 Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 738–746, 2016
- 21 Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, et al. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 19:256–262 e252, 2020
- 22 Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 20:518–530, 2019
- 23 Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 27: 1899–1903, 2021
- 24 Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun* 14:3332, 2023
- 25 Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 25:1147–1162, 2024
- 26 Yagisawa M, Taniguchi H, Satoh T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Solid Tumors With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Amplification Identified by Plasma Cell-Free DNA Testing: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol* 42:3817–3825, 2024
- 27 Strickler JH, Bekaii-Saab T, Cercek A, et al. MOUNTAINEER-03 phase III study design: first-line mFOLFOX6 + tucatinib + trastuzumab for HER2+ metastatic colorectal cancer. *Future Oncol* 21: 303–311, 2025
- 28 Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open* 5:e000911, 2020
- 29 Strickler JH, Zelma T, Ou FS, et al. Trastuzumab and tucatinib for the treatment of HER2 amplified metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the MOUNTAINEER trial. *Ann Oncol* 30 (suppl\_5) :v200, 2019

- 30 Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, et al. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: a phase 1, dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol* 23:1558–1570, 2022
- 31 Chang J, Xu M, Wang C, et al. Dual HER2 Targeted Therapy With Pyrotinib and Trastuzumab in Refractory HER2 Positive Metastatic Colorectal Cancer: A Result From HER2-FUSCC-G Study. *Clin Colorectal Cancer* 21:347–353, 2022
- 32 Fu X, Ying J, Yang L, et al. Dual targeted therapy with pyrotinib and trastuzumab for HER2-positive advanced colorectal cancer: A phase 2 trial. *Cancer Sci* 114:1067–1074, 2023
- 33 ベンタナ ultraView パスウェーHER2 (4B5) , 電子添付文書.
- 34 日本病理学会編: 固形癌 HER2 病理診断ガイドンス 第 2 版 補遺. 2022
- 35 濱崎梓、安田知世、祐村実旺、他. C-CAT リアルワールドデータに基づく OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムによるがんゲノムプロファイリング検査結果とコンパニオン診断結果との比較評価. *Sysmex Journal Web* 25(1):1–8, 2025
- 36 Cenaj O, Ligon AH, Hornick JL, et al. Detection of ERBB2 Amplification by Next-Generation Sequencing Predicts HER2 Expression in Colorectal Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 152:97–108, 2019
- 37 Edenfield WJ, Chung KY, Gatalica Z, et al. Molecular profiling of HER2-positive colorectal cancer for identification of multiple potential drug targets. *J Clin Oncol* 32:15\_suppl:e14508, 2014
- 38 Meric-Bernstam F, Raghav KPS, Sweeney CJ, et al. ctDNA Analysis in ERBB2-Amplified Colorectal Cancer: Biomarker Analysis of the MyPathway Trial. *Clin Cancer Res* 31:2935–2944, 2025
- 39 Fujii S, Magliocco AM, Kim J, et al. International Harmonization of Provisional Diagnostic Criteria for ERBB2-Amplified Metastatic Colorectal Cancer Allowing for Screening by Next-Generation Sequencing Panel. *JCO Precis Oncol* 4:6–19, 2020
- 40 Lee WS, Park YH, Lee JN, et al. Comparison of HER2 expression between primary colorectal cancer and their corresponding metastases. *Cancer Med* 3:674–680, 2014
- 41 Siravegna G, Sartore-Bianchi A, Nagy RJ, et al. Plasma HER2 (ERBB2) Copy Number Predicts Response to HER2-targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 25:3046–3053, 2019
- 42 Iida N, Imai M, Okamoto W, et al. Novel ERBB2 Variant Potentially Associated with Resistance against Anti-HER2 Monoclonal Antibody-Based Therapy in ERBB2-Amplified Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 30:4167–4178, 2024
- 43 Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced gastric cancer: exploratory biomarker analysis of the randomized, phase 2 DESTINY-Gastric01 trial. *Nat Med* 30:1933–1942, 2024
- 44 Carney WP, Neumann R, Lipton A, et al. Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. *Clin Chem* 49:1579–1598, 2003
- 45 Lam L, McAndrew N, Yee M, et al. Challenges in the clinical utility of the serum test for HER2 ECD.

Biochim Biophys Acta 1826:199–208, 2012

- 46 Sorensen PD, Jakobsen EH, Langkjer ST, et al. Serum HER-2 concentrations for monitoring women with breast cancer in a routine oncology setting. Clin Chem Lab Med 47:1117–1123, 2009
- 47 Siena S, Raghav K, Masuishi T, et al. HER2-related biomarkers predict clinical outcomes with trastuzumab deruxtecan treatment in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer: biomarker analyses of DESTINY-CRC01. Nat Commun 15:10213, 2024

## 6 ミスマッチ修復機能検査

### 6.1 背景

#### ミスマッチ修復(mismatch repair:MMR)機能欠損の分子機構

DNA は、複製の過程で一定頻度の複製エラー(replication error)を生じるため、直接修復、除去修復、複製後修復、MMR など複数の修復機構が存在する。MMR は、相補的ではない塩基対(DNA ミスマッチ)や挿入・欠失を修復する主要な経路であり、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*MLH3*、*MSH3* の少なくとも 6 つの遺伝子が関与することが知られている。*MSH2*—*MSH6*、*MLH1*—*PMS2* からなる四量体は塩基-塩基ミスマッチや 1 塩基ループを、*MSH2*—*MSH3*、*MLH1*—*PMS2*(あるいは *MLH3*)からなる四量体は 2~4 塩基ループを主に修復する。DNA 複製エラーは、マイクロサテライトと呼ばれる DNA の 1~数塩基の繰り返し配列の部分に生じやすく、MMR 機能欠損により反復回数の異常(マイクロサテライト不安定性:microsatellite finstability、MSI)を引き起こす。MSI によるフレームシフトは腫瘍抑制や DNA 修復関連遺伝子にも生じるため、発がんに寄与する<sup>1</sup>。さらに dMMR がんは、DNA 複製エラーに伴い高度変異性(hyper-mutated type)となり、ネオアンチゲンの提示増加や、腫瘍微小環境における CD8 陽性 T 細胞浸潤の増強を介して、強力な免疫応答が誘発される<sup>2</sup>。

#### dMMR と MSI の定義

MMR に関わる *MLH1*、*MSH2*、*PMS2*、*MSH6* のいずれかに病的バリアントやエピジェネティックな変化が両アレルに生じると、正常な蛋白が欠損し、MMR 機能が失われる。その結果、DNA 複製エラーが修復されずゲノムに固定され、複数のマイクロサテライト領域における反復配列の変動(マイクロサテライト不安定性)として捉えられる。広義の mismatch repair-deficient(dMMR) とは、MMR 機能欠損を示す状態と定義され、①免疫組織化学(IHC)検査における MMR 蛋白の発現消失(狭義の dMMR)、または②MSI 検査や NGS 検査による高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High:MSI-H)のいずれかで判定される。一方、pMMR は IHC 検査で MMR 蛋白発現を認める場合、あるいは MSI 検査や NGS 検査でマイクロサテライト安定(microsatellite stable:MSS)と判定される場合を含む概念として整理される(図 1)。

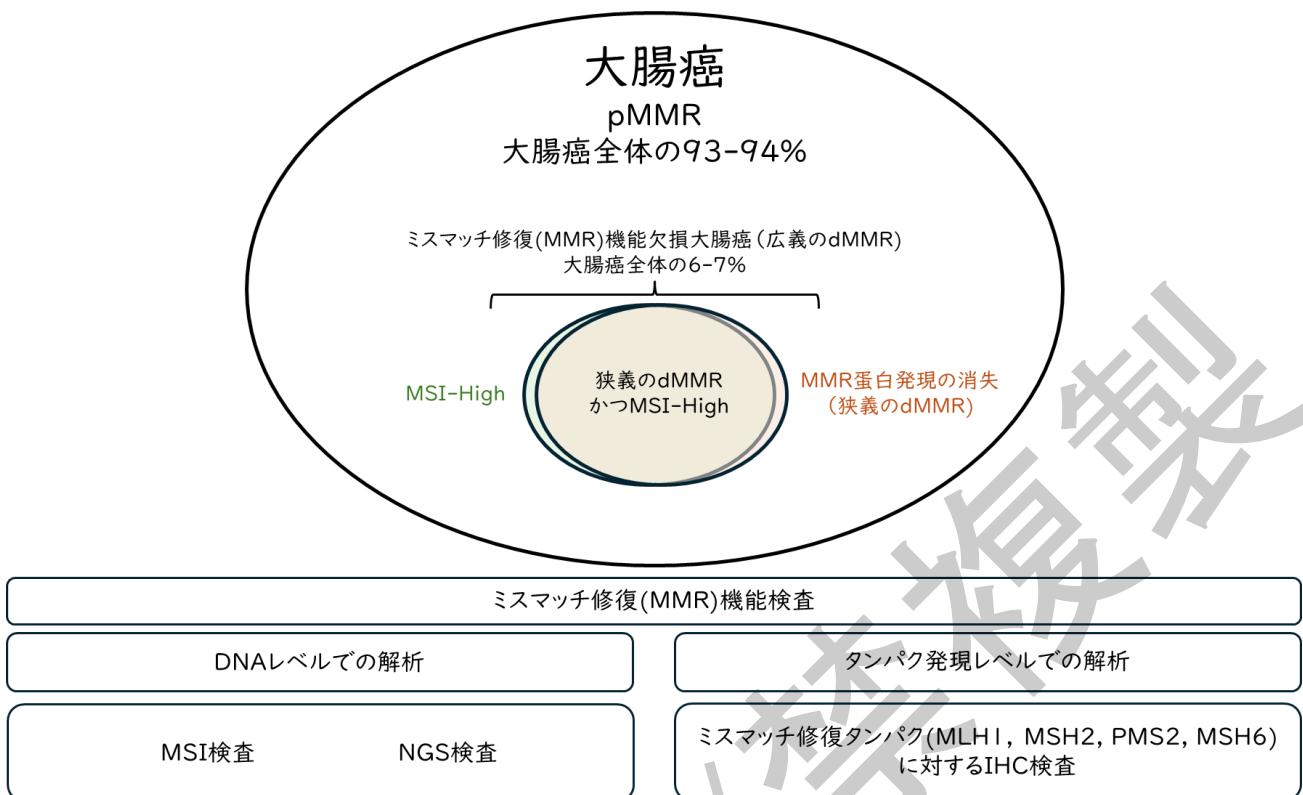


図 1: dMMR と MSI-High の関係性と MMR 機能検査の方法

IHC:immunohistochemistry(免疫組織化学)、MSI:microsatellite instability(マイクロサテライト不安定性)、  
NGS:next-generation sequence(次世代シークエンス)

## 6.2

### 基本的要件

切除不能進行再発大腸がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応判定を目的として、一次治療開始前にミスマッチ修復（MMR）機能検査を実施する。

### 推奨度

強く推奨する [SR 11名]

### 切除不能進行再発大腸がんにおける MMR 機能検査の臨床的意義（表 1）

切除不能進行再発 dMMR 大腸がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性は、既治療例を対象とした抗 PD-1 抗体薬ペムブロリズマブの第Ⅱ相試験（KEYNOTE-016 試験）の報告に始まり<sup>3</sup>、その後の第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）でも有効性が確認された<sup>4-6</sup>（表 1 参照）。本邦では 2018 年 12 月に大腸がんを含む MSI-H 固形がんに対しペムブロリズマブが薬事承認された。その後未治療 dMMR 大腸がんを対象とした第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177 試験）では、ペムブロリズマブが標準治療に比べて無増悪生存期間（progression-free survival:PFS）中央値（主要評価項目；16.5 か月 vs 8.2 か月）および奏効割合（response rate:RR）（43.8% vs 33.1%）を上回り<sup>7</sup>、全生存期間（overall survival:OS）中央値も 77.5 か月 vs 36.7 か月と延長した（HR 0.73, 95%CI 0.53-0.99）<sup>8</sup>。本試験の結果より、2021 年 8 月にペムブロリズマブは一次治療へ適用拡大された。

抗 PD-1 抗体薬ニボルマブおよび抗 CTLA-4 抗体薬イピリムマブについても、既治療 dMMR 大腸がんを対象とした第Ⅱ相試験（CheckMate 142 試験）において、ニボルマブ単独療法で RR 31.1%、PFS 中央値 14.3 カ月と有効性が示され<sup>9</sup>、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群でも RR 55%、12 カ月 PFS 率 71%と良好な成績が得られた<sup>10</sup>。結果、2020 年 2 月にニボルマブ単独療法、2020 年 9 月にニボルマブ+イピリムマブ併用療法が既治療例に対し薬事承認された。さらに、dMMR 大腸がんに対する第Ⅲ相試験（CheckMate 8HW 試験）では、中央判定で dMMR とされた未治療例において、主要評価項目である PFS 中央値はニボルマブ+イピリムマブ群が未到達、標準化学療法群 6.2 カ月（ $p<0.001$ ）で、2 年 PFS 率は 72% vs 14% であった<sup>11</sup>。また、ニボルマブ単独療法に対してニボルマブ+イピリムマブ併用療法は、未治療例に絞った解析で、PFS 中央値（未到達 vs 60.8 か月；HR 0.69, 95%CI 0.48-0.99）、RR（73% vs 61%）のいずれも優れていた<sup>12,13</sup>。結果、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法は、2025 年 8 月に一次治療へ適応拡大された。

以上より、治療機会を逸しないため、切除不能進行再発大腸がん患者に対し、一次治療前の MMR 機能検査が強く推奨される。また、MMR 機能欠損は、RAS/BRAF 変異や HER2 蛋白過剰発現/HER2 増幅と相互排他性ではないため、これらのステータスにかかわらず MMR 機能の評価が必要である。また、MMR ステータスの経時的变化は報告されておらず、検体の効率的利用やコストの観点からも、RAS/BRAF 変異検査や HER2 検査と同時に MMR 機能検査を一次治療前に施行することが合理的である。

表Ⅰ 切除不能進行再発 MSI-H/dMMR 大腸がんに対し本邦で承認された免疫チェックポイント阻害薬の効果

著者	試験名	Phase	免疫チェック ポイント阻害薬	治療 ライン	対象	N	RR (%)	PFS (M)	OS (M)
Le DT, et al <sup>3</sup>	KEYNOTE-016	II	ペムプロリズマブ	三次 以降	MSI-H	11	40	未達	未達
					MSS	21	0	2.2	5
Le DT, et al <sup>14</sup>	KEYNOTE-016	II	ペムプロリズマブ	三次 以降	MSI-H	40	52	未達	未達
Le DT, et al <sup>15</sup>	KEYNOTE-164	II	ペムプロリズマブ (コホートA)	三次 以降	MSI-H/ dMMR	61	33	2.3	31.4
			ペムプロリズマブ (コホートB)	二次 以降		63	33	4.1	未達
Overman MJ, et al <sup>9</sup>	CheckMate-142	II	ニボルマブ	二次 以降	MSI-H/ dMMR	74	31.1	14.3	未達
Overman MJ, et al <sup>10</sup>	CheckMate-142	II	ニボルマブ+イピリムマブ	二次 以降	MSI-H/ dMMR	119	55	未達	未達
Lenz HJ, et al <sup>16</sup>	CheckMate-142	II	ニボルマブ+イピリムマブ	一次	MSI-H/ dMMR	45	69	未達	未達
André T, et al <sup>7</sup>	KEYNOTE-177	III	ペムプロリズマブ 化学療法	一次	MSI-H/ dMMR	153	45	16.5	未達
						154	51	8.2	36.7
André T, et al <sup>11</sup>	CheckMate 8HW	III	ニボルマブ+イピリムマブ 化学療法	一次	MSI-H/ dMMR	202	-	未達	未達
						101	-	6.2	未達
Lonardi S, et al <sup>13</sup>	CheckMate 8HW	III	ニボルマブ+イピリムマブ ニボルマブ	一次	MSI-H/ dMMR	171	73	未達	-
						170	61	60.8	-

RR:奏効割合、PFS:無増悪生存期間、OS:全生存期間、M:month

### 6.3

#### 基本的要件

切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的として、補助化学療法開始前に MMR 機能検査を実施する。

#### 推奨度

強く推奨する [SR 11名]

#### 切除可能大腸がんにおける MMR 機能検査の臨床的意義

Stage II / III 結腸がんにおける dMMR の頻度は欧米で 12~22%<sup>17-19</sup>、本邦で 5~10%<sup>20,21</sup> とされ、直腸がんでは約 2%(7/394) と低い<sup>21</sup>。切除可能例では、①術後再発リスクの層別化と、②術前治療方針の決定の両面から MMR 機能検査が重要である。

dMMR 症例は pMMR に比べ再発リスクが低く (11% vs 26%, HR 0.53, 95%CI 0.40-0.70)、特に Stage II 結腸がんでは顕著である (8% vs 21%, HR 0.44, 95%CI 0.29-0.67)<sup>17</sup>。また基礎実験で dMMR と 5-FU 抵抗性との関連が報告されており<sup>22</sup>、5-FU を含む補助化学療法は MSI-L/MSS 結腸がんでは OS 改善効果 (HR 0.72, 95%CI 0.53-0.99) を認める一方、MSI-H 結腸がんではその有効性は乏しく (HR 2.14, 95%CI 0.83-5.49)、メタアナリスでも PFS において同様の結果が示されている (表 2, 3)<sup>23,24</sup>。また Stage III 結腸がんを対象とした NO147-PETACC8 試験統合解析では、dMMR は予後良好因子である一方、pMMR に BRAF V600E または KRAS エクソン 2 変異を伴う症例は再発リスクが高く予後不良だった<sup>25,26</sup>。この結果から、KRAS/BRAF V600E 変異と dMMR を併せて評価することで、再発リスクを層別化できることが示されている<sup>27</sup>。このように、dMMR は Stage II / III 大腸がんの再発および予後予測因子であり、特に Stage II 結腸がんではフルオロピリミジン単独療法が再発率を高める可能性さえ報告されている。最近では、dMMR 大腸がんに対する術後補助療法としての第 III 相試験 (ATOMIC 試験) において、抗 PD-L1 抗体薬アテゾリズマブの有効性も報告され (mFOLFOX6+アテゾリズマブ併用群 3 年 DFS 率 86.4% vs mFOLFOX6 群 76.6%, HR 0.50, 95%CI 0.35-0.72)<sup>28</sup>、今後は術後補助療法における治療層別化への応用も期待される。

表 2 Stage II / III 結腸がんを対象に術後 5-FU 療法と手術単独を比較した第 III 相試験のメタアナリシス<sup>23</sup>

	全生存期間			
	手術単独 MSI-H vs MSI-L/MSS	全患者 MSI-H vs MSI-L/MSS	MSI-H 術後 5-FU 療法 vs 手術単独	MSI-L/MSS 術後 5-FU 療法 vs 手術単独
HR	0.32	0.61	2.14	0.72
95%CI	0.14-0.75	0.38-0.96	0.83-5.49	0.53-0.99
p	0.008	0.03	0.11	0.04

HR:ハザード比、CI:信頼区間、MSI-L/MSS:低頻度マイクロサテライト不安定性またはマイクロサテライト安定

表 3 Stage II/III結腸がんを対象に術後 5-FU 療法と手術単独の無病生存期間を比較した第Ⅲ相試験のメタアナリシス<sup>24</sup>

dMMR vs pMMR			
	HR	95%CI	p 値
手術単独	0.51	0.29-0.89	0.009
術後 5-FU 療法	0.79	0.49-1.25	0.3
術後 5-FU 療法 vs 手術単独			
	HR	95%CI	p 値
dMMR			
Stage II	2.3	0.84-6.24	0.09
Stage III	1.01	0.41-2.51	0.98
pMMR			
Stage II	0.84	0.57-1.24	0.38
Stage III	0.64	0.48-0.84	0.001

HR:ハザード比、CI:信頼区間

## 6.4

### 基本的要件

切除可能大腸がん患者に対し、術前治療の選択を目的として、診断時に MMR 機能検査を実施する。

### 推奨度

推奨する [SR 4 名、R 7 名]

### 切除可能 dMMR 大腸がんに対する術前治療としての免疫チェックポイント阻害薬

術前治療として dMMR 大腸がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性が相次いで報告されている。切除可能結腸がんを対象とした第Ⅱ相試験 (NICHE 試験) では、術前薬物療法としてニボルマブ+イピリムマブ併用療法の有用性を検討し、dMMR 結腸がんにおいて RR 100%、pathological complete response (pCR) 率 69% という極めて良好な結果を示した。また全例根治的切除が施行され、観察期間中央値 25 か月 (四分位範囲: 12-35 か月)において、登録された 32 例全例で再発を認めなかった<sup>29</sup>。さらに、NICHE-2 試験を含む Stage II / III dMMR 結腸がん 115 例の解析でも、RR 98%、pCR 率 68% と同様に高い治療効果が得られている<sup>30</sup>。dMMR 早期固形がんに対する術前治療として dostarlimab(抗 PD-1 抗体)の有用性を検討した第Ⅱ相試験でも、33 例の Stage I-III 結腸がんが登録されており、clinical complete response (cCR) 率は 82% という良好な結果が報告されている<sup>31</sup>。現在、未治療の T4N0 または Stage III (切除可能) の dMMR/MSI-H を有する結腸がんを対象に、手術+標準化学療法に対する周術期の dostarlimab 療法の有効性を検討する第Ⅲ相 AZUR-2 試験が進行中である<sup>32</sup>。

また切除可能直腸がんにおいては、免疫チェックポイント阻害薬により cCR を狙い、できるだけ手術を回避する Non-Operative Management<sup>33</sup> の治療戦略が検討されており、ランダム化比較試験のエビデンスはないものの、すでに NCCN ガイドライン (Version. 2025) でも推奨されている。dMMR Stage II / III 直腸がんを対象とした dostarlimab の第Ⅱ相試験では、治療 6 か月後に評価可能であった 12 例全例で cCR が得られ<sup>34</sup>、対象を 50 例に拡大した報告でも全例で cCR が確認されている<sup>31</sup>。現在、上述の先行研究を検証するための AZUR-1 試験や<sup>33</sup>、下部進行 dMMR 直腸がんを対象に術前ニボルマブ療法の有効性を評価する第Ⅱ相 VOLTAGE-2 試験が進行中である。

このように、切除可能大腸がんにおいて、術後再発リスクに応じた治療選択だけでなく術前治療方針の決定を目的として、術前に MMR 機能検査を行うことが推奨される。

## 6.5

### 基本的要件

大腸がん患者に対し、リンチ症候群のスクリーニングを目的として、MMR 機能検査を実施する。

### 推奨度

強く推奨する[SR II 名]

#### リンチ症候群のスクリーニング

リンチ症候群 (Lynch syndrome) は、MMR 遺伝子 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) および *EPCAM* の生殖細胞系列病的バリアントを主な原因とする常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 性疾患である。頻度は、欧米では全大腸がんの 2~4%<sup>35,36</sup>、本邦では 0.7%~1% と比較的稀だが<sup>37,38</sup>、患者および血縁者に大腸がん・子宮内膜がんなど多臓器の悪性腫瘍が発生し、適切なサーベイランスが予後改善に寄与するとされる<sup>39,40</sup>。したがって、その診断は臨床的に極めて重要である。リンチ症候群では、MMR 遺伝子の一方のアレルに生殖細胞系列病的バリアントを有し、後天的にもう一方の野生型アレルに体細胞変異やプロモーター領域のメチル化が生じることで、MMR 機能が喪失して発がんにつながる。

dMMR の頻度は、欧米で 12~16%<sup>41,42</sup>、本邦で 6~7%<sup>21,43</sup> であり、その大半は *MLH1* プロモーター領域のメチル化による後天的な dMMR である。一方、dMMR 大腸がんの約 10~20% はリンチ症候群が含まれる。このため、dMMR 大腸がん全例に遺伝学的検査を行う必要はないが、潜在的なリンチ症候群の拾い上げには、MMR 機能検査の実施が推奨される。海外では、全て (あるいは 70 歳以下) の大腸がんや子宮内膜がんを対象に MMR 機能検査を用いたリンチ症候群のユニバーサルスクリーニングが推奨されている【サイドメモ 1】。本邦でも「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版」に記載の通り、臨床情報に基づいてアムステルダム基準 II (表 4) または改訂ベセスダガイドライン (表 5) を満たした場合の第 2 次スクリーニングとしてだけでなく、ユニバーサルスクリーニングの一環として、MMR 機能検査の実施が強く推奨されている (図 2)。リンチ症候群の診断手順、およびサーベイランス、治療方針についての詳細は同ガイドラインを参照されたい。

### サイドメモ 1 リンチ症候群に対するユニバーサルスクリーニング

欧米では Stage に関わらず、全て (あるいは 70 歳以下) の大腸がんや子宮内膜がんに対して、MSI 検査や MMR 蛋白の IHC 検査を行うユニバーサルスクリーニングが、リンチ症候群診断において費用対効果の高い方法として推奨されている。ユニバーサルスクリーニングにより同定されたリンチ症候群の頻度は 2.4~3.7% と報告されている<sup>44,45</sup>。また、50 種類以上のがん種 15,045 例を対象に、MSI 検査および *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* の生殖細胞系列バリアントを解析した結果、MSI-H 症例の 16.3%、MSI-Intermediate (I) (MSK-IMPACT の MSI sensor により  $3 \leq \text{MSI score} < 10$  と定義) の 1.9%、および MSS の 0.3% がリンチ症候群であった。さらに MSI-H/MSI-Intermediate を呈するリンチ症候群の 50% は、大腸がん・子宮内膜がん以外の悪性腫瘍を発症していた。これらのうち 45% の症例は改訂ベセスダ基準を満たしておらず、全がん種に対し MMR 機能検査を用いたユニバーサルスクリーニングの必要性が示唆される<sup>46</sup>。一方、本邦におけるユニバーサルスクリーニングの有用性は現時点では十分に検証されておらず、遺伝性腫瘍への適切な対応も求められることから、実施にあたっては遺伝性疾患に特有の倫理的・心理的配慮が必要である。

## サイドメモ2 *EPCAM*とリンチ症候群

*EPCAM*は *MSH2* 遺伝子の上流に隣接する遺伝子で、その 3'側の欠失により *MSH2* 遺伝子プロモーター領域の異常メチル化が生じ、*MSH2* 蛋白の発現消失を引き起こし、リンチ症候群の原因となることが明らかにされている。ただし、生殖細胞系列における *EPCAM* 遺伝子欠失例は極めて稀であり、生殖細胞系列 *MSH2* 機能喪失型バリエント保持者と比較して大腸がん発症リスクはほぼ同程度である一方、子宮内膜がん発症リスクは低いとされている<sup>47</sup>。

表4 アムステルダム基準II(1999)

少なくとも 3 人の血縁者が HNPCC(リンチ症候群)関連がん(大腸がん、子宮内膜がん、腎孟・尿管がん、小腸がん)に罹患しており、以下の全てを満たしている。
1. 1 人の罹患者はその他の 2 人に対して第 1 度近親者である。
2. 少なくとも連続する 2 世代で罹患している。
3. 少なくとも 1 人のがんは 50 歳未満で診断されている。
4. 腫瘍は病理学的にがんであることが確認されている。
5. FAP が除外されている。

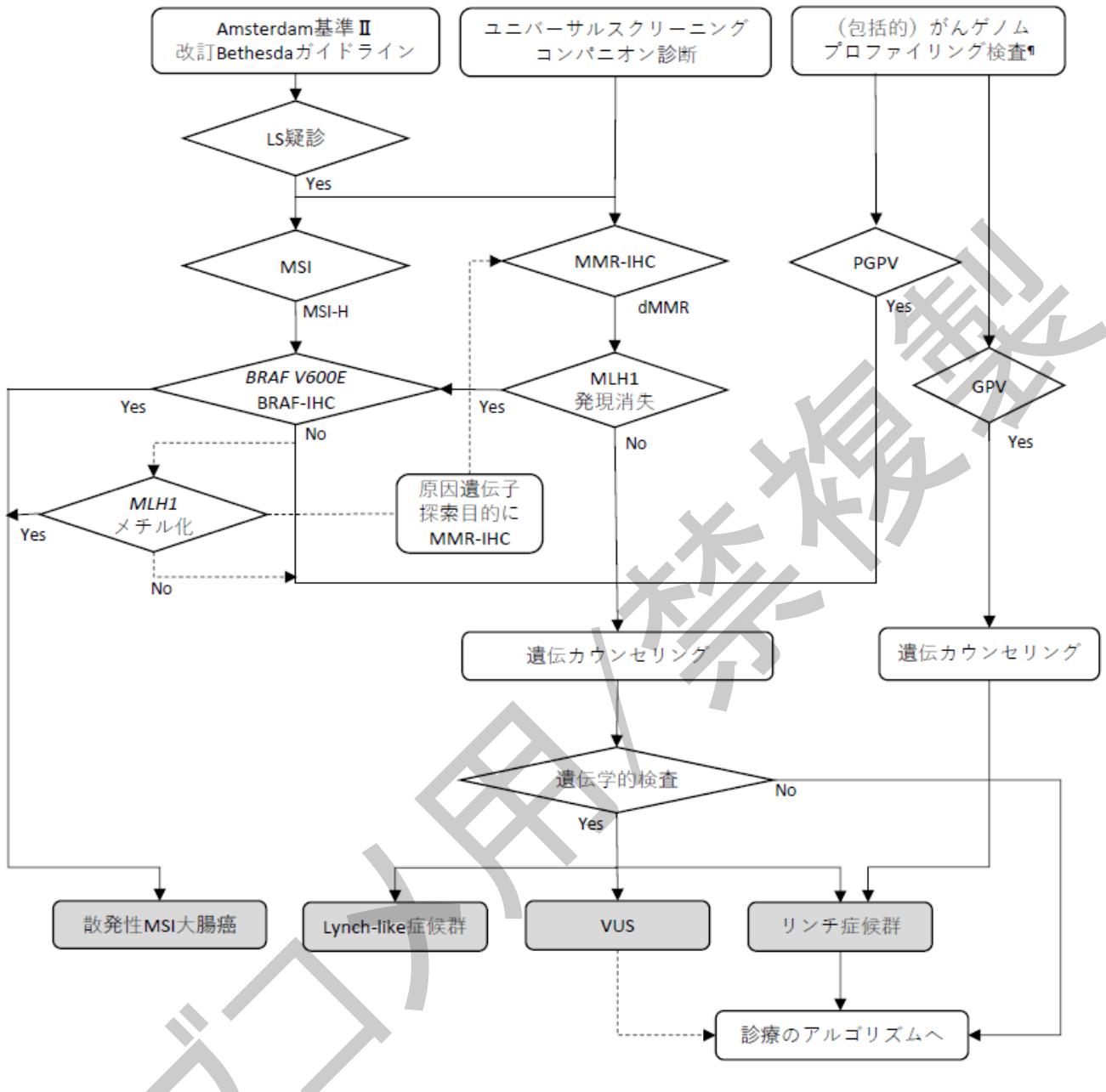
HNPCC:家族性非ポリポーヌ大腸がん(リンチ症候群)、FAP:familial adenomatous polyposis(家族性大腸腺腫症)

表5 改訂ベセダガイドライン(2004)

以下の項目のいずれかを満たす大腸がん患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。
1. 50 歳未満で診断された大腸がん。
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸がんあるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍*がある。
3. 60 歳未満で診断された MSI-H の組織学的所見**を有する大腸がん。
4. 第 1 度近親者が 1 人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、そのうち一つは 50 歳未満で診断された大腸がん。
5. 年齢に関わりなく、第 1 度あるいは第 2 度近親者の 2 人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸がん。

\*大腸がん、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、肺がん、胆道がん、小腸がん、腎孟・尿管がん、脳腫瘍(通常はターコット症候群にみられる glioblastoma)、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

\*\*腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液がん・印環細胞がん様分化、髓様増殖



LS:Lynch syndrome (リンチ症候群)、MMR:mismatch repair (ミスマッチ修復)、IHC:immunohistochemistry (免疫組織化学)、MSI:microsatellite instability (マイクロサテライト不安定性)、MSI-H:high-frequency MSI (高頻度マイクロサテライト不安定性)、PGPV:presumed germline pathogenic variant (生殖細胞系列病的バリアント疑い)、GPV:germline pathogenic variant (生殖細胞系列病的バリアント)、VUS:variant of unknown significance (意義不明バリアント)。¶エクソン単位の異常などはがんゲノムプロファイリング検査で検出されないことがある。

図2 リンチ症候群の診断手順（「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版」）

（大腸癌研究会編:遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版. 金原出版、2024 より転載）

## 6.6 ミスマッチ修復(MMR)機能を判定する検査の種類

MMR 機能検査の代表的な方法として、マイクロサテライトマーカーを対象とした PCR 産物を用いてフラグメント解析を行い、そのマーカー波形のずれ[マイクロサテライト不安定性(MSI)]を評価する MSI 検査、MMR 蛋白 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) の腫瘍組織における発現を調べる IHC 検査、そして MMR 機能を次世代シークエンサー(next-generation sequencing:NGS)により評価する方法があげられる。各種検査により、保険適用となっている使用条件並びに薬事承認状況は異なることには留意が必要となる(表 6)。

### MMR 機能検査としての MSI 検査

リンチ症候群のスクリーニングに用いられてきたベセスタパネル(表 7)は mono-nucleotide marker 2 種類 (BAT25, BAT26) と di-nucleotide marker 3 種類 (D2S123, D5S346, D17S250) から構成される<sup>48,49</sup>。Di-nucleotide marker は低頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-L)の検出に有効とされるが、*MSH6* または *PMS2* に生殖細胞系列病的バリエントを有するリンチ症候群では、MSI-H を示さない例がある<sup>50,51</sup>。一方、mono-nucleotide marker は MSI-H を高感度かつ高特異度に検出でき、また遺伝子多型の影響を受けにくいため、腫瘍組織単独で評価可能である。またベセスタパネルで検出困難な *MSH6* 欠失例も、mono-marker panel では約 62.5%が検出可能であると報告されている<sup>52</sup>。

この背景を踏まえ、現在は mono-nucleotide marker のみから構成されるパネルが主流であり、国内で用いられている MSI 検査(FALCO)も、5 種類の mono-nucleotide marker を使用している(表 7)。腫瘍 DNA から 5 つのマイクロサテライト領域を増幅し、反復塩基配列の長さで分離し、通常の波形範囲から外れた異常波形を MSI 陽性と判定する。5 マーカー中 2 つ以上で MSI 陽性を認めた場合 MSI-H と判定する(図 3)。なお、腫瘍 DNA のみで判定困難な場合は、正常 DNA(血液検体で代用可)との比較が必要である(表 8)。また、Idylla™ MSI Test「ニチレイバイオ」では、全ゲノム解析の結果などから同定した、大腸がん検体において民族集団に偏りなく一貫して検出される 7 種のホモポリマー領域(単一ヌクレオチド反復配列)(*ACVR2A*, *BTBD7*, *DIDO1*, *MRE11*, *RYR3*, *SEC31A*, *SULF2*)の欠失/挿入変異を検出する検査であり、7 種中 2 種類以上に変異を認めた場合を MSI-H(陽性)、1 種類以下の場合を MSS(陰性)と判定する。大腸がん 330 検体を用いた検証では、MSI 検査(FALCO)との比較で感度 98.7%、特異度 100%、一致率 99.7%と高い精度が報告されている<sup>53</sup>。

MSI 検査(FALCO)ならびに Idylla™ MSI Test はいずれも、大腸がんに対するペムブロリズマブおよびニボルマブのコンパニオン診断薬、化学療法選択の補助、リンチ症候群診断の補助として保険適用されている。しかし、2026年 1 月 1 日時点では、全国形がんに対するペムブロリズマブの適応判定に用いられるコンパニオン診断薬として、MSI 検査(FALCO)は承認されているが、Idylla™ MSI Test は承認されていない(表 6)。

表 6 各種 MMR 機能検査の大腸癌における保険適用となった使用目的の概要<sup>\*1,2</sup>

検査方法	MSI 検査		IHC 検査		NGS 検査	
検査名	MSI 検査キット (FALCO)	Idylla™ MSI Test	ベンタナ OptiView	ダコ Omnis	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファ イル	Guardant360® CDx
保険適用となった使用条件もしくは薬事承認の状況						
キイトルーダ®(ペムブロリ ズマブ) 適応判定の補助	○	○	○		○	○
オプジーボ®(ニボルマ ブ) 適応判定の補助	○	○		○	○	○
化学療法の選択の補助	○	○	○			
リンチ症候群診断の補助	○	○	○			

\*1 本表は大腸がんに関する記載であり、固形がんとしての保険適応要件は異なる場合があることに留意する。

\*2 NGS の MSI 判定はパネル検査の種類により薬事承認状況は異なるため、第 7 章 包括的ゲノムプロファイリング検査を参照のこと。

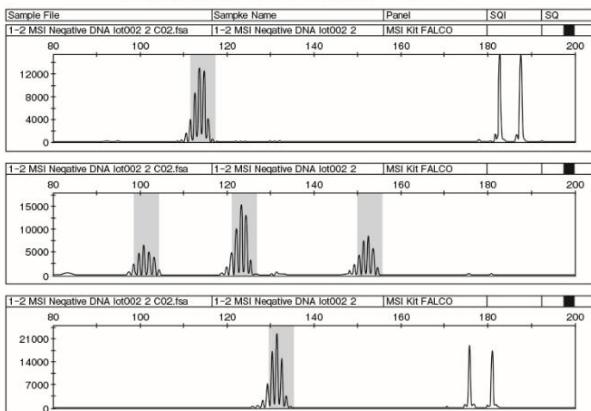
表 7 各種パネルの概要

ベセスタダパネル

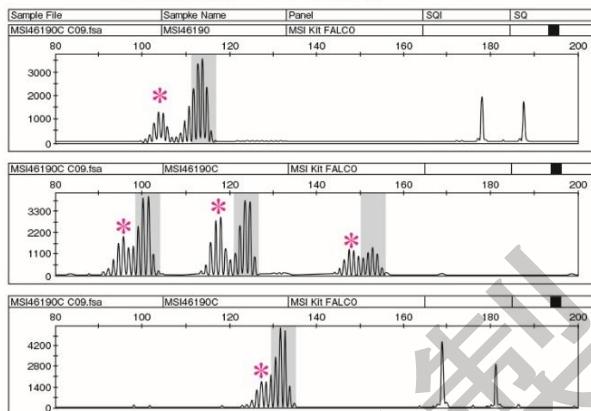
MSI 検査キット(FALCO)

マーカー名	配列構造	マーカー名	配列構造
BAT25	1 塩基繰り返し	BAT25	1 塩基繰り返し
BAT26	1 塩基繰り返し	BAT26	1 塩基繰り返し
D2S123	2 塩基繰り返し	NR21	1 塩基繰り返し
D5S346	2 塩基繰り返し	NR24	1 塩基繰り返し
D17S250	2 塩基繰り返し	MONO27	1 塩基繰り返し

### 正常細胞における泳動パターン



### 腫瘍組織における泳動パターン



マイクロサテライトマーカー領域を PCR 増幅した後、キャピラリー電気泳動にてフラグメント解析を行う。正常細胞に対し、腫瘍細胞由来の DNA では反復回数の減少 (\*) が認められる。正常細胞由来の波形は一定の範囲内に認められることが知られており、MSI 検査キット(FALCO)はその範囲から外れた波形を MSI 陽性と判定することで、腫瘍組織のみで MSI ステータスの判定を行っている。

図 3 MSI 検査キット(FALCO)で測定を行った MSI-H 患者(5 つ全てのマーカーで MSI 陽性) [MSI 検査キット(FALCO)添付文書を改変]

表8 検査不能なマーカーがあった場合の判定例

症例	マーカーA	マーカーB	マーカーC	マーカーD	マーカーE	判定
A	(-)	(-)	(-)	(-)	検査不能	MSI-L または MSS
B	(+)	(-)	(-)	(-)	検査不能	判定不能
C	(+)	(+)	(-)	(-)	検査不能	MSI-H
D	(+)	(+)	(-)	検査不能	検査不能	MSI-H
E	(+)	(+)	検査不能	検査不能	検査不能	MSI-H

(+):MSI 陽性あり、(-):MSI 陽性なし

### MMR 機能検査としての IHC 検査

腫瘍における MMR 蛋白 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) の発現を IHC により評価する方法も MMR 機能検査の一般的手法である。染色時には内部陽性コントロール(非腫瘍組織における大腸粘膜の腺底部やリンパ濾胞の胚中心)を用いて染色の適切性を確認する。MMR 機能欠損のない腫瘍では 4 種類の蛋白全てが発現しているが、リンチ症候群関連腫瘍など MMR 機能異常を呈する例では不活性された MMR 遺伝子に対応する蛋白の発現が消失する。また、MMR 遺伝子異常と蛋白発現消失は 1 対 1 では対応せず、MLH1 変異では MLH1 および PMS2、MSH2 変異は MSH2 および MSH6 が同時に発現消失し、典型的パターンは表9のとおりである。非典型例では染色の妥当性を再確認し、必要に応じて MSI 検査を実施する。詳細は「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版」を参照されたい。

表9 IHC 法による MMR 蛋白の染色性と各遺伝子変異の関係

		IHC 染色での発現			
		MLH1	MSH2	PMS2	MSH6
変異遺伝子	MLH1	－	+	－	+
	MSH2	+	－	+	－
	PMS2	+	+	－	+
	MSH6	+	+	+	－

本邦では、MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 の発現を評価する IHC 検査として、ベンタナ OptiView (Roche) がペムプロリズマブのコンパニオン診断薬として 2022 年 10 月に承認された(表 6)。同検査は、MSI 検査 (FALCO、Idylla™ MSI Test) と同様に、大腸がんにおける抗悪性腫瘍剤による治療選択の補助およびリンチ症候群の診断補助としても承認されている。一方、2025 年 9 月には、MMR IHC Panel pharmDx「ダコ Omnis」が、大腸がんに対するニボルマブのコンパニオン診断薬として承認された。ただし、MMR IHC Panel pharmDx「ダコ Omnis」は大腸がんにおける抗悪性腫瘍剤による治療選択の補助およびリンチ症候群の診断補助としては未承認である点には留意が必要である(表 6 参照:2026年1月1日現在)。実臨床においては、十分な組織採取が困難な症例や腫瘍細胞比率の低い症例も少なからず存在し、IHC 法のコンパニオン診断薬としての承認状況の相違により、IHC 法では薬剤選択が制限される可能性がある。そのため、複数回検査の実施や医療費負担の増加など、患者に不利益を及ぼす懸念も考慮される。それぞれの IHC 検査と MSI 検査の一致率については、ベンタナ OptiView (Roche) による大腸がん 105 検体の解析で、全体一致率 99.0% (94.8-99.8%)、陽性一致率 100% (92.9-100%)、陰性一致率 98.2% (90.4-99.7%) と報告されている。また、MMR IHC Panel pharmDx「ダコ Omnis」でも、Idylla™ MSI Test との判定一致率は 94.5% であり、また子宮体がん 50 例での両者 IHC 検査間において、dMMR 判定一致率は 100% と報告されている<sup>54</sup>。以上より、分析的妥当性が既に確認された MMR 機能検査を実施すれば、いずれの免疫チェックポイント阻害薬も適切に投与可能であると考えられる。

なお、MSI 検査 (FALCO、Idylla™ MSI Test) ならびに IHC 検査 (ベンタナ OptiView (Roche)) は大腸がんにおけるリンチ症候群診断を目的とする場合、切除可能大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択を目的とする場合、そして治癒切除不能な進行・再発大腸がんの免疫チェックポイント阻害薬適応判定を目的とする場合に 1 回限り、保険適用されるが、もう一方の目的で再度本検査を実施した場合にあっても、別に 1 回に限り算定することが可能である。

IHC 検査による MMR 機能検査においては、手術検体と生検組織で同程度、もしくは生検組織の方が優れているとの報告があり、その理由としてホルマリン固定の均一性が指摘されている<sup>55-57</sup>。生検組織を用いた MSI 検査では、腫瘍細胞含有率や DNA 収量に注意が必要だが、IHC 検査では H & E 標本を用いて腫瘍細胞含有率を直接確認できる利点がある。ただし、MSI 検査と IHC 検査には少数ながら不一致症例が存在する。MSI-H 腫瘍であっても、機能喪失型ミスセンス変異により IHC 検査では染色陽性 (pMMR) となる例や、腫瘍細胞比率の低さや MSH6 変異により MSI 検査で MSS と判定される例がありうる。実際、5 つの KEYNOTE 試験の統合解析 [KEYNOTE-012、-016、-028、-158、-164 (コホート A)] および CheckMate-142 試験では、

IHC 検査で dMMR と判定された症例において抗 PD-1 抗体薬の有効性が確認されており、中央判定で MSS/MSI-low とされたが IHC 検査で dMMR を指摘された症例でも奏効を認めている<sup>10</sup>。以上から、両検査の特性を理解した上で適切な検査法を選択することは重要であるとともに、以下に記載する NGS も含めた検査方法が違う複数の検体で MMR 機能を多面的に評価することを考慮する。

### MMR 機能検査としての次世代シーケンス(NGS)

NGS を用いた MMR 機能検査も臨床的に有用である<sup>58</sup>。組織を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査として、FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル、OncoGuide<sup>TM</sup> NCC オンコパネルシステム、GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム、TruSight<sup>TM</sup> Oncology Comprehensive パネルシステムが本邦では製造販売承認を取得している(第 7 章 包括的がんゲノムプロファイリング検査参照)。このうち、GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステムと TruSight<sup>TM</sup> Oncology Comprehensive パネルシステムでは現時点では薬事承認範囲外の結果であり、あくまで参考値として扱う。一方、薬事承認範囲内の結果として、FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイルは 95 カ所のイントロン領域におけるマイクロサテライトマーカーを評価し、MSI 判定が可能である。MSI 検査や IHC 検査との一致率は 97% と高く<sup>59</sup>、MSI 検査で MSS ながら IHC 検査で dMMR であった症例も NGS 法で診断できる可能性が示されている<sup>60</sup>。本邦では FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイルがマイクロサテライト不安定性を有する大腸がんに対するペムブロリズマブおよびニボルマブのコンパニオン診断薬として承認されている。OncoGuide<sup>TM</sup> NCC オンコパネルでは 576 カ所のモノリピートから 5 塩基までのマイクロサテライトを対象に、腫瘍組織と血液細胞(正常)との比較により MSI スコアを算出し、スコアが 30 以上の場合に MSI-H と判断する。この結果も薬事承認範囲であるが、現時点(2026年 1 月 1 日現在)ではコンパニオン診断薬として承認されていない。

血液を用いた NGS 検査でも MMR 機能欠損判定は組織検体を用いる従来法と高い一致率を示すことが報告されている<sup>61,62</sup>。本邦では、FoundationOne<sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイルと Guardant360<sup>®</sup> CDx がん遺伝子パネルが保険適用となっているが、MSI 判定に関して両者には相違がある。Guardant360<sup>®</sup> CDx がん遺伝子パネルの MSI 結果は、薬事承認された結果であるとともに、大腸がんにおけるペムブロリズマブやニボルマブのコンパニオン診断薬として承認されている。一方で、FoundationOne<sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイルは、上述の組織を用いる FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイルと同様のアルゴリズムで MSI を解析するものの、薬事承認範囲外のため参考値扱いであり、IVD もしくは CDx を取得している別検査の結果を必要とする。

また、NGS 検査は、提出検体の量や質の影響で測定不能となる可能性が他法より高く、結果判定まで数週間を要することが多い。従来のコンパニオン診断と結果が完全に一致するものではないことも踏まえ、結果の解釈にはエキスパートパネルによる総合的な判断が必要となる。

### コメントI MMR 機能検査の説明同意について

MMR 機能検査は、リンチ症候群が疑われる大腸がん患者を対象に補助的診断・第 2 次スクリーニングとして実施してきた。MSI 検査や IHC 検査が免疫チェックポイント阻害薬の適応判定のコンパニオン診断や術後補助療法の治療選択としても承認されたことから、検査対象が大腸がん全体に広がり、MMR 機能検査の需要は急増している。またリンチ症候群の悪性腫瘍全体に占める割合は 1% 程度と低く、リンチ症候群が積極的に疑われない場合には、受検する患者にとって過剰な負担となる。さらに、リンチ症候群の確定診断を目的とした遺伝学的検

査を実施する場合には、リンチ症候群に関する詳細な説明や関連する検査に関する同意の有無に関わらず、改めて遺伝カウンセリングの機会が提供される。以上のような背景から、遺伝性大腸がん診療ガイドライン 2024 年版においても、“その直接的な目的に関わらず、MMR 機能検査の施行には、一般的な検査と同様に、通常の医療行為として検査の必要性を説明し、診療録へその説明内容を記載するのみにとどめ、遺伝学的検査前に求められる患者の個別同意までは必要がない”ことが記載されている。なお、必要に応じ、遺伝医療にかかる医療従事者（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、遺伝性腫瘍専門医、家族性腫瘍カウンセラー、遺伝性腫瘍コーディネーターなど）と連携をとり、遺伝カウンセリングを実施できる体制は整備しておく。詳しくは「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024 年版」を参照されたい。

## 【参考文献】

- 1 Boland CR, and Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138:2073–2087 e2073, 2010
- 2 Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 5:43–51, 2015
- 3 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 372:2509–2520, 2015
- 4 Dung L, Thierry A, Won KT, et al. Pembrolizumab for patients with previously treated, mismatch repair-deficient microsatellite instability-high advanced colorectal carcinoma: phase 2 KEYNOTE-164 study. *Ann Oncol* 27(suppl\_2):ii79–ii79, 2016
- 5 Diaz L, Marabelle A, Kim TW, et al. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Ann Oncol* 28(suppl\_5):v128 –v129, 2017
- 6 Hara H, Yoshino T, Taniguchi H, et al. Phase II KEYNOTE-164 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for patients (pts) with previously treated, mismatch repair-Deficient (dMMR) advanced colorectal cancer (CRC): Primary and Japan subgroup analyses. *Ann Oncol* 29(suppl\_9):ix32, 2018
- 7 André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 383:2207–2218, 2020
- 8 André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol* 36:277–284, 2025
- 9 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1182–1191, 2017
- 10 Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36:773–779, 2018
- 11 André T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 391:2014–2026, 2024
- 12 André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 405:383–395, 2025
- 13 Lonardi S, Lenz HJ, Fernandez EE, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs nivolumab monotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): New results from CheckMate 8HW. *Ann Oncol* 36(suppl\_2):S1688–S1689, 2025
- 14 Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409–413, 2017

- 15 Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-  
Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 38:11–19, 2020
- 16 Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 40:161–170, 2022
- 17 Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 29: 1261–1270, 2011
- 18 Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer—a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol* 29:3153–3162, 2011
- 19 Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 28:466–474, 2010
- 20 Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, et al. 12-Gene Recurrence Score Assay Stratifies the Recurrence Risk in Stage II/III Colon Cancer With Surgery Alone: The SUNRISE Study. *J Clin Oncol* 34:2906–2913, 2016
- 21 Asaka S, Arai Y, Nishimura Y, et al. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis* 30:494–499, 2009
- 22 Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 117:123–131, 1999
- 23 Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349:247–257, 2003
- 24 Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 28:3219–3226, 2010
- 25 Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst* 109, 2017
- 26 Zaanan A, Shi Q, Taieb J, et al. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 4:379–383, 2018
- 27 Sinicrope FA, Shi Q, Allegra CJ, et al. Association of DNA Mismatch Repair and Mutations in BRAF and KRAS With Survival After Recurrence in Stage III Colon Cancers : A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 3:472–480, 2017
- 28 Sinicrope FA, Ou F-S, Arnold D, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch

- repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). *J Clin Oncol* 43:17\_suppl:LBA1–LBA1, 2025
- 29 Verschoor YL, van den Berg J, Beets G, et al. Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study. *J Clin Oncol* 40:16\_suppl:3511–3511, 2022
- 30 Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med* 390:1949–1958, 2024
- 31 Cercek A, Foote MB, Rousseau B, et al. Nonoperative Management of Mismatch Repair-Deficient Tumors. *N Engl J Med* 392:2297–2308, 2025
- 32 Starling N, Neumann K, Colwell B, et al. AZUR-2, a phase III, open-label, randomized study of perioperative dostarlimab monotherapy vs standard of care in previously untreated patients with T4N0 or stage III dMMR/MSI-H resectable colon cancer. *J Clin Oncol* 42:3\_suppl :TPS240–TPS240, 2024
- 33 Cercek A, Bachet JB, Capdevila J, et al. A Phase Two, Single-Arm, Open-Label Study With Dostarlimab Monotherapy in Participants With Untreated Stage II/III dMMR/MSI-H Locally Advanced Rectal Cancer (AZUR-1). *Clin Colorectal Cancer* 24:325–330, 2025
- 34 Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 386:2363–2376, 2022
- 35 Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 352:1851–1860, 2005
- 36 Barrow E, Hill J, and Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 12:229–240, 2013
- 37 Chika N, Eguchi H, Kumamoto K, et al. Prevalence of Lynch syndrome and Lynch-like syndrome among patients with colorectal cancer in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol* 47:108–117, 2017
- 38 Fujita M, Liu X, Iwasaki Y, et al. Population-based Screening for Hereditary Colorectal Cancer Variants in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20:2132–2141 e2139, 2022
- 39 Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 118:829–834, 2000
- 40 Karpati D, Nielsen M, Wagner A, et al. Individuals With Lynch Syndrome Have Similar Survival as the General Population, but Lower Than Family Members Without Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 168:991–993 e994, 2025
- 41 Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 338:1481–1487, 1998
- 42 Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 21:1174–1179, 2003
- 43 Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K, et al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer Lett* 216:55–62, 2004

- 44 van Lier MG, Leenen CH, Wagner A, et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients ≤70 years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol* 226:764–774, 2012
- 45 Julie C, Tresallet C, Brouquet A, et al. Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* 103:2825–2835; quiz 2836, 2008
- 46 Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol* 37:286–295, 2019
- 47 Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 12:49–55, 2011
- 48 Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, et al. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 57:4749–4756, 1997
- 49 Bocker T, Diermann J, Friedl W, et al. Microsatellite instability analysis: a multicenter study for reliability and quality control. *Cancer Res* 57:4739–4743, 1997
- 50 Clendenning M, Senter L, Hampel H, et al. A frame-shift mutation of PMS2 is a widespread cause of Lynch syndrome. *J Med Genet* 45:340–345, 2008
- 51 Shia J, Zhang L, Shike M, et al. Secondary mutation in a coding mononucleotide tract in MSH6 causes loss of immunoexpression of MSH6 in colorectal carcinomas with MLH1/PMS2 deficiency. *Mod Pathol* 26:131–138, 2013
- 52 Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, et al. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PLoS One* 5:e9393, 2010
- 53 Zwaenepoel K, Holmgård Duelund J, De Winne K, et al. Clinical Performance of the Idylla MSI Test for a Rapid Assessment of the DNA Microsatellite Status in Human Colorectal Cancer. *J Mol Diagn* 22:386–395, 2020
- 54 Yoshida H, Takigawa W, Kobayashi-Kato M, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrial Cancer: Assessing Concordance and Unveiling Pitfalls in Two Different Immunohistochemistry Assays. *J Pers Med* 13:1260, 2023
- 55 Shia J, Stadler Z, Weiser MR, et al. Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in intestinal tract carcinoma: how reliable are biopsy samples? *Am J Surg Pathol* 35:447–454, 2011
- 56 Kumarasinghe AP, de Boer B, Bateman AC, et al. DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: a comparison of biopsy and resection material. *Pathology* 42:414–420, 2010
- 57 O'Brien O, Ryan É, Creavin B, et al. Correlation of immunohistochemical mismatch repair protein status between colorectal carcinoma endoscopic biopsy and resection specimens. *J Clin Pathol* 71:631–636, 2018
- 58 Bartels S, Grote I, Wagner M, et al. Concordance in detection of microsatellite instability by PCR and NGS in routinely processed tumor specimens of several cancer types. *Cancer Med* 12:16707–16715, 2023

- 59 FoundationOne. SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED) .
- 60 Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med* 7:746–756, 2018
- 61 Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of Microsatellite Instability Detection Using a Comprehensive Plasma-Based Genotyping Panel. *Clin Cancer Res* 25:7035–7045, 2019
- 62 Tang Y, Cui W, Shi S, et al. Consistency and Heterogeneity of Microsatellite Instability (MSI) Status in Paired Biopsy and Surgical Specimens of Colorectal Cancer: A Necessity for MSI Reassessment After Treatment? *JCO Precis Oncol* 9:e2500010, 2025

## 7 包括的ゲノムプロファイリング検査

### 7.1 背景

#### 次世代シークエンサーを用いた包括的ゲノムプロファイリング検査 (comprehensive genomic profiling:CGP) の概要

次世代シークエンス(next-generation sequence:NGS)は超並列シークエンスの原理に基づく塩基配列解析法である。従来法であるサンガー法と比較して、塩基配列解読能力が飛躍的に向上し、超高速かつ大量にゲノム解読が可能となった<sup>1,2</sup>。ゲノム配列決定に基づくゲノム配列の差異(変異)の同定だけでなく、ゲノムのコピー数解析(増幅・欠損)、修飾を受けているゲノム部位の同定とその頻度の定量、トランスクリプトーム解析によるRNA量(発現)の決定、融合遺伝子の探索などが可能である。CGPには腫瘍組織を用いる方法と血漿中の腫瘍循環DNA(circulating tumor DNA:ctDNA)を用いる方法がある<sup>3</sup>。大腸がん診療においては、治療選択、耐性機構の把握、治験への導入、さらには経時的モニタリングなど、多様な臨床場面で活用が期待されている<sup>4,5</sup>。

## 7.2

### 基本的要件

切除不能進行再発大腸がん患者に対し、治療薬適応判定の補助として、一次治療開始後の適切なタイミングで CGP 検査（組織または血漿）を実施する。

### 推奨度

強く推奨する [SR 9 名、R 2 名]

本邦では、CGP 検査は、「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む。）」を対象として 2018 年 12 月に薬事承認された。その一方で、標準治療の解釈や CGP 検査の実施タイミングについては、これまでも継続的に議論がなされてきた。2019 年 8 月 26 日に厚生労働省保険局医療課から発出されたがん遺伝子パネル検査に関する疑義解釈（疑義解釈資料の送付）について、その 16)では、「標準治療の終了が見込まれる者とはどのような者をさすのか」の疑義に関して、「医学的判断に基づき、主治医が標準治療の終了が見込まれると判断した者」とされた。がんゲノム医療中核拠点病等連絡会議診療ワーキンググループが 2025 年 3 月に発出した見解書では、局所進行や遠隔転移により切除不能とされる進行固形がんと診断された場合、一次治療開始後の適切なタイミングで「標準治療終了（見込まれる場合も含む）」を臨床的に判断し、がん遺伝子パネル検査によるゲノムプロファイリング検査を実施する必要があるとしている。さらに、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会による 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォースが 2025 年 6 月に発出した、次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づく 固形がん診療に関するブリーフィングレポートでは、さらに踏み込んだ見解が示され、がん遺伝子パネル検査の実施タイミングを標準治療終了後（終了見込みを含む）に制限せず、薬剤への到達率を高められるようすべきであるとされている。

大腸癌研究会が作成した大腸癌治療ガイドライン（医師用 2024 年版）では、四次または五次治療まで記載があるものの、いずれの治療を標準治療とするかの定義はない。一方で、大腸がん診療においては、第 3、4、6 章に記載したごとく、薬物療法が適応可能と判断される患者に対しては、一次治療開始前に *RAS* 遺伝子検査、*BRAF V600E* 遺伝子検査、ミスマッチ修復機能検査の実施が推奨される。したがって、CGP 検査は、頻度の低いドライバー異常の検出（詳細は後述）とそれにに基づく治療、もしくは CGP で検出された遺伝子異常にに基づく臨床試験・治験への参加が主な目的である。結腸・直腸がんにおいて、一次→二次治療移行率は *KRAS* 野生型症例で 71%、*KRAS* 変異陽性症例で 56% とされる。また、二次→三次治療移行率は *KRAS* 野生型症例で 68%、*KRAS* 変異陽性症例で 57% であり、一次治療から三次治療まで移行できたのは *KRAS* 野生型症例で 48%、*KRAS* 変異陽性症例で 31% と半数以下である<sup>6)</sup>。一次治療開始前に行われる遺伝子検査に基づく治療が、一次・二次治療の治療選択に用いられること、その後の治療戦略に CGP の検査結果を用いる必要があることを鑑みると、CGP 検査は遅くとも二次治療終了前に行われる必要がある。また、治験・臨床試験では、症例登録やスクリーニング検査、他機関への紹介プロセスなど、検査結果をもとにすぐに治療を開始できないケースもあることから、これらの要素も加味して検査タイミングを柔軟に判断する必要がある。また、大腸がんにおいては、*BRAF V600E* 変異陽性大腸がんのように予後不良が見込まれる症例などでは、一次治療中の検査が検討されるべきである。

なお、本ガイダンスでは、第4版、第5版において、CGP検査は一次治療開始前に施行されることが望まれると提言してきた。実際に、抗EGFR抗体薬の適応判定において、抗EGFR抗体薬耐性関連遺伝子異常を包括的に評価することにより、耐性関連遺伝子異常を認めない症例では、原発巣の占居部位にかかわらず抗EGFR抗体薬併用療法で良好な治療効果を示す傾向が報告されている(3.RAS検査の章を参照)。したがって、本ガイダンスとしては、依然としてCGP検査は、一次治療開始前に施行されることが望まれる点において変更はないが、現在の保険診療体制下では、検査タイミングを症例ごとに検討する必要があると考える。

#### CGP検査の分析的妥当性と“みなしコンパニオン”について

CGPを行う検査システムは、解析対象の遺伝子異常を検出する性能の妥当性について、代表的な塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常および融合遺伝子において、真度、精度、特異性及び最小検出感度等が検討され、承認時に審査が行われている。一方で、コンパニオン診断薬としての臨床性能については、さらに臨床的有用性の検証が必要であり、一般的には、本邦で既承認のコンパニオン診断薬と臨床性能比較試験などが行われる(総論表3を参照)。

現在、本邦で承認されている固形がんのCGP検査は、解析からレポート作成までを検査精度が保証されたセントラルラボで一括して施行されており、分析的妥当性については担保されている。そのため、CGP検査において、コンパニオン診断薬が存在する遺伝子異常等が確認された場合、エキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえ、当該遺伝子異常等に係る医薬品投与が適切であると推奨した場合であれば、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品の投与が可能である(2019年6月4日、厚生労働省保険局通知)。

### 7.3 薬事承認された CGP 検査

本邦では組織検体を用いた検査として、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル、GeneMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム、TruSight™ Oncology Comprehensive パネルシステムが、血液検体を用いた検査として FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルと Guardant360® CDx がん遺伝子パネルが薬事承認されている。ただし、血液検体を用いた CGP 検査は、医学的な理由により組織検体を用いた検査の実施が困難な場合、または組織検体を用いた検査で結果が得られなかった時に算定が可能である。それぞれの特徴を表 1 に、測定可能なバイオマーカーを表 2 にまとめた。

#### ① 組織検体を用いた CGP 検査

##### OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム

腫瘍組織より抽出された DNA と患者白血球由来の DNA をそれぞれシークエンスして結果を比較し、腫瘍特異的な遺伝子異常を正確に捉える仕組みをとっている。腫瘍組織より抽出された DNA 中の 124 のがん関連遺伝子における遺伝子異常と 13 の融合遺伝子、およびマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI)、腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutational burden: TMB) を解析できる。

##### FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル

腫瘍組織より抽出された DNA 中の 324 のがん関連遺伝子における遺伝子異常と 36 の融合遺伝子、および MSI、TMB を解析できる。大腸がんでは KRAS/NRAS の遺伝子変異と MSI-high (MSI-H) がコンパニオン診断として搭載されている。また、固形がんとして MSI-H、TMB-high (TMB-H)、NTRK1/2/3 融合遺伝子、RET 融合遺伝子がコンパニオン診断として搭載されている。

##### GeneMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム

腫瘍組織由来の塩基配列および患者白血球由来の DNA とのペア解析を行うことにより、737 のがん関連遺伝子について DNA を用い塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常を検出するとともに、RNA の解析により、融合、エクソンスキッピングの検出および遺伝子発現情報を取得する。

##### TruSight™ Oncology Comprehensive パネルシステム

TruSight™ Oncology Comprehensive パネルシステムは、一回の検査で 517 の固形がん関連遺伝子変異を包括的に検出するがん遺伝子パネル検査である。DNA からは一塩基変異、多塩基変異、挿入・欠失 (indel) を含む small DNA variant、遺伝子増幅を、RNA からは既知および新規の融合遺伝子、スプライスバリエントを検出する。

#### ② 血漿検体を用いた CGP 検査

##### FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル

309 遺伝子のすべてのコーディングエクソンを標的とし、そのうち 21 遺伝子ではイントロンまたは非コーディング領域も標的とする。その他の 15 遺伝子ではイントロンまたは非コーディング領域が標的となり合計 324 遺伝子を検査することが可能である。血液中には死滅した細胞に由来する DNA (cell-free DNA: cfDNA) が存在するが、その総量に対する腫瘍由来 DNA (ctDNA) の割合である tumor fraction (TF) が低い場合は

コピー数変化についての評価が困難とされており(コピー数変化の検出限界はTF 20%とされている)、コピー数変化の偽陰性には注意が必要である<sup>7,8</sup>。

### Guardant360® CDx がん遺伝子パネル

NGSとガーダントヘルス社独自のバイオインフォマティクス技術を組み合わせたデジタルシークエンス技術により74のがん関連遺伝子の異常およびMSIステータスを検出することが可能である。比較対象のNGSアッセイとの一致率について、挿入/欠失およびSNV(一塩基バリエント)の陽性一致率73.2%、および87.2%であり、陰性一致率はいずれも99%以上であった<sup>9</sup>。

表1. 各CGP検査における分析性能の解釈(「次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づく固形がん診療に関するブリーフィングレポート 表1-3」より一部改変)

	NOP	FI	GenTOP	TSO	FIL	G360
遺伝子数	124 遺伝子	324 遺伝子	DNA 737 遺伝子 RNA 455 遺伝子	DNA 517 遺伝子 RNA 23 遺伝子	324 遺伝子	74 遺伝子
検体	組織+血液*	組織	組織+血液*	組織	血液	血液
解析可能な遺伝子異常						
SNV/InDel	○	○	○	○	○	○
増幅	○	○	○	○	○	○
欠失	注1	○	注2	-	○	-
遺伝子再構成・融合	13遺伝子	36 遺伝子	455 遺伝子	23 遺伝子	36 遺伝子	6 遺伝子
レポートに掲載される生殖細胞系列バリエント	124 遺伝子	なし	40 遺伝子	なし	なし	なし

○:分析的妥当性が確認された項目

注1 レポートに参考値として報告される

注2 Supplementary Informationに参考情報として報告される

\*Tumor/Normalペア検査のため提出

NOP:OncoGuide™ NCC オンコパネル システム、FI: FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル、

GenTOP:GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム、TSO:TruSight™ Oncology Comprehensive パネルシステム、FIL:FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル、G360:Guardant360 CDx がん遺伝子パネル、SNV/InDel:single nucleotide variant、insertion/deletion

2026年1月1日時点での承認状況に基づき作成した。詳細については各パネル検査の最新の添付文書を確認すること。

表2. 治療選択に必要なバイオマーカー(2026年1月時点)

	頻度	NOP	FI	GenTOP	TSO	FIL	G360
<i>KRAS/NRAS</i> 遺伝子変異	50%	○	◎	○	○	○	◎
<i>KRAS</i> G12C変異*	2%	○	○	○	○	○	○
<i>BRAF</i> V600E遺伝子変異	5-10%	○	○	○	○	○	◎
<i>HER2</i> 増幅	2~4%	○	○	○	○	○	◎
マイクロサテライト不安定性	3%	○	◎	△	△	△	◎
腫瘍遺伝子変異量高スコア (TMB-high)	5%	○	◎	○	△	○	-
<i>NTRK1/2/3</i> 融合遺伝子	~1%	○	◎	○	○	◎**	○
<i>RET</i> 融合遺伝子	~1%	○	◎	○	○	○	○

◎コンパニオン診断薬として承認 ○体外診断用医薬品として承認 △測定可能だが薬事承認されていない

\*一次治療開始前に実施した *RAS*検査の結果を以って投薬可 \*\*エヌトレクチニブのみFILがCDxとして承認

#### 組織検体と血漿検体の使い分け

組織検体と血漿検体による CGP 検査の利点と注意点を表3 にまとめた。切除不能進行再発大腸がん患者では、肝臓や肺など体幹深部にのみ腫瘍が存在し、腫瘍組織を取得するための生検が侵襲を伴うことがある。そのため、ctDNA を用いて遺伝子検査を実施できれば、組織生検を回避できる可能性がある。さらに、ctDNA を用いた遺伝子検査は、腫瘍の不均一性(heterogeneity)の影響を受けにくく、全身に存在する腫瘍クローンの遺伝子異常を包括的に評価できる点が利点である。これにより、clonal evolution の経時的变化、腫瘍進行度、治療薬に対する反応性や耐性獲得の状況を推定することが可能となる。また、病理組織検体の処理工程が不要であるため、結果判明までの時間(turnaround time:TAT)が短縮され、迅速な治療方針決定が求められる症例で特に有用である<sup>10</sup>。

一方で、血漿検体を用いる CGP 検査ではいくつかの注意点がある。まず、検査精度は TF に影響される。TF は腫瘍量や転移臓器などに依存するため、腫瘍量が少ない症例や TF が低い症例では偽陰性の可能性に注意が必要である。また、ctDNA 解析では、クローン造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential: CHIP)由来の変異が検出され、腫瘍由来の体細胞変異と誤認される可能性がある。CHIP とは、加齢に伴う体細胞変異の蓄積により造血幹細胞集団がクローン増殖を示す現象であり、血液がんや心血管疾患との関連が報告されている。CHIP による変異アレル頻度は一般に進行がんより低いとされるが、両者を完全に識別する確立された方法はなく、結果の解釈には慎重を要する。

日常臨床で使用する際にはこれらの点を十分に考慮し実施することが推奨される。

表3 血漿検体と組織検体によるCGP検査の利点と注意点(「血中循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言」より一部改変)

	利点	注意点
組織	・腫瘍細胞における遺伝子異常を直接評価可能	・検体採取に侵襲を伴う ・結果判明までに時間を要する ・腫瘍細胞割合が低い場合には偽陰性となる ・過去の検体は現時点での腫瘍細胞における遺伝子異常を反映していない可能性がある ・検体採取から長期経過している場合、検体劣化の可能性がある
血漿	・侵襲が少なく、繰り返しの検体採取が可能 ・現時点でのプロファイルが得られる ・結果判明までの時間が短い ・heterogeneityの影響を受けにくい	・腫瘍量が十分でない場合、検出されない可能性がある ・組織検体と比較すると偽陰性が高いとされる ・加齢に伴いCHIPによる偽陽性の頻度が高まる ・血漿検体での遺伝子異常の検出率が低いとされる病態では偽陰性の可能性がある ・コピー数変化および遺伝子融合の評価が困難な場合がある

CHIP: clonal hematopoiesis of indeterminate potential

## 7.4 大腸がんにおいて CGP 検査により保険診療下に治療に到達する可能性のある異常

### *NTRK*融合遺伝子

神経栄養受容体チロシンキナーゼ (*neurotrophin receptor tyrosine kinase*: *NTRK*) 遺伝子には、*NTRK1*、*NTRK2* および *NTRK3* のサブタイプが存在し、それぞれトロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) 蛋白質である TRKA、TRKB および TRKC をコードする。*NTRK*のがん遺伝子としての活性化は融合遺伝子として最も多く認められ、臓器横断的に融合遺伝子が認められる。大腸がんでは 1%以下と低頻度であり<sup>6</sup>、臨床病理学的特徴として右側結腸原発、MSI-H、CIMP-high (CpG island methylator phenotype-high)、*RAS/BRAF* 野生型症例に多く認められる<sup>11</sup>。*NTRK*融合遺伝子陽性固形がんを対象に、ROS1/TRK 阻害薬であるエヌトレクチニブが 2019 年 6 月、TRK 選択的阻害薬であるラロトレクチニブが 2021 年 3 月に、ROS1/TRK/ALK 阻害薬であるレボトレクチニブが 2025 年 11 月 20 日に薬事承認となった。

*NTRK*融合遺伝子は、*NTRK1*~*3*にまたがり、融合パートナーも多岐にわたるため *NTRK1*~*3*いずれの融合遺伝子も検出可能な NGS 検査が推奨される。大腸がん患者 2,929 人を含む 33,997 人 38,095 検体を MSK-IMPACT で解析した研究では *NTRK*融合遺伝子の検出感度は 81.1%、特異度は 99.9%と報告されている<sup>12</sup>。本邦で承認されている CGP 検査はカバーする融合遺伝子が検査ごとに異なるため、検査内容を熟知する必要がある。FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイルと FoundationOne<sup>®</sup> Liquid CDx がんゲノムプロファイルは、*NTRK3* のイントロン領域はカバーしておらず、頻度の高い転座相手の *ETV6* を検出対象としている。一方 Guardant360<sup>®</sup> CDx がん遺伝子パネルでは *NTRK1* 融合遺伝子のみ検出対象であり、*NTRK2*、*NTRK3*融合遺伝子は検出対象ではないことに留意する必要がある。

### *RET*融合遺伝子

*RET*融合遺伝子は、染色体 10 (10q11.21)に位置するがん原遺伝子 (Proto-Oncogene) *RET* がコードする、膜貫通型受容体チロシンキナーゼの異常な活性化に起因する遺伝子変異である。発癌性の *RET* 融合は、染色体再構成によって生じ、*RET* タンパク質の C 末端が融合パートナーの N 末端と結合することで、リガンド非依存的な二量体化と *RET* チロシンキナーゼの構成的な活性化を引き起こし、*RAS/MAPK*、*PI3K/AKT/mTOR* などの下流シグナル経路を促進する。最も頻度の高い融合パートナーは *NCOA4* (68%)、次いで *CCDC6* (14%) である<sup>13,14</sup>。*RET*融合遺伝子は甲状腺乳頭がんや非小細胞肺がんで主に検出されるが、大腸がんではまれであり、CGP 検査では結腸がんで 0.18%、直腸がんで 0.01%と報告されている<sup>13,14</sup>。臨床病理学的特徴として、他の癌のドライバー変異とは相互排他的であり、MSI-H、TMB-H を有する腫瘍でより多く見られる傾向がある<sup>13,14</sup>。治療薬として選択的 *RET* 阻害剤 (セルベルカチニブ) が 2024 年 6 月に「*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍」に対する治療薬として適応追加の承認を取得した。選択的阻害薬が登場する以前、*RET* 融合陽性腫瘍患者は予後不良であったが、非肺・非甲状腺腫瘍を対象とした LIBRETTO-001 試験の CRC コホート (高度な前治療歴がある 10 名の患者)において、客観的奏効割合 (overall response rate: ORR) は 20%、奏効持続期間は 9.4 か月であった<sup>15</sup>。

### Tumor mutational burden (TMB)

TMB は 100 万塩基当たりの遺伝子変異数 (mut/Mb) を単位として表される。TMB は従来全ゲノム検査や全エクソン検査で評価されてきたが、TMB 解析領域が 1.1 Mb を超えるパネル検査では、全エクソン検査の結果との相関が得られており、現在我が国で保険承認となっている組織を用いた CGP のいずれについても、高い相

関を示す<sup>16,17</sup>。また、血液を用いた CGP である FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルでも ctDNA での TMB 解析 (blood TMB:bTMB) 結果が得られる。bTMB ≥ 10 変異/Mb を示した患者において、腫瘍組織での TMB ≥ 10 変異/Mb の確率は 51.9% (95%CI 42.8-60.1)、bTMB のカットオフ値を ≥ 16 変異/Mb とした場合、腫瘍組織での TMB ≥ 10 変異/Mb の確率は 43.0% (95%CI 30.8-54.1) であった<sup>18</sup>。ctDNA の TF が 1% 以上の症例では、bTMB と腫瘍組織での TMB の相関が認められ、TF が高いほど両者の相関は高いと報告されている<sup>19</sup>。

腫瘍遺伝子変異量が高い (TMB-H である) 前治療不応・不耐の切除不能進行再発固形がんに対するペムプロリズマブの有効性が、第 II 相である KEYNOTE-158 試験において示された<sup>17</sup>。本試験では FoundationOne® CDx で解析された腫瘍組織検体における TMB ≥ 10 変異/Mb を TMB-H と定義しており、わが国でもコンパニオン診断となっている。しかし、切除不能進行再発大腸がんにおいては MSI-H や *POLE/POLD1* 変異を有さない症例では効果が乏しいことが報告されており<sup>20 21 22 23</sup>、TMB-H の結果に基づくペムプロリズマブの投与は個別症例で慎重に検討する必要がある。また、bTMB についても、その測定値は組織 TMB と高い相関を示すことから、組織検査と同様に、ペムプロリズマブの投与が考慮される。しかし、組織 TMB-H と同様に、投与の決定に際しては、TF や他の遺伝子変異を含めた分子プロファイリングをもとに慎重に検討する必要がある。

大腸がん治療ガイドライン 2022 年版補遺として、「フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンなどの標準的な治療に不応または不耐の TMB-High 大腸癌に対するペムプロリズマブ療法は、治療選択肢として考慮される。TMB-H を探索する目的でも包括的ゲノムプロファイリング検査は有用であり、Non MSI-H の大腸癌患者の約 6% に TMB-H が認められ、ペムプロリズマブ投与の検討の対象となり得る。ただし、TMB-H 大腸癌のうち Non MSI-H の患者に対するペムプロリズマブ療法は、実際の TMB スコア、DNA ポリメラーゼ校正関連遺伝子異常の有無などから期待される効果を推定し、FTD/TPI やレゴラフェニブなどの他の治療選択肢、想定される有害事象等による不利益も考慮して、その適応を慎重に判断する必要がある。」とされている<sup>24</sup>。NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer Version 5.2025<sup>25</sup> では、ペムプロリズマブの投与は、MSI-H または *POLE/POLD1* 変異を有する TMB > 50 変異/Mb の際に推奨すると記載されている。

### CGP 検査に基づく治験・臨床試験

CGP 検査において、コンパニオン診断として薬事承認された異常が検出された場合は承認薬の使用が推奨され、それ以外の場合にはエビデンスレベルを踏まえ、治験・先進医療・薬価基準収載医薬品の適応外使用等の評価療養や患者申出療養等の保険外併用療養費制度の利用が考慮される。がんゲノム中核拠点病院において、CGP 検査に基づいた治療に結びついた患者の割合は 2019 年 6 月～2020 年 1 月では 3.7% (28 人/754 人)、2020 年 2 月～2021 年 1 月では 7.7% (176 人/2295 人) であり経時的な増加を認めている ( $p < 0.001$ )。内訳として、治験等に登録された割合はそれぞれ 2.1%、4.7% ( $p = 0.002$ )、既承認薬を投与された症例の割合はそれぞれ 1.1%、2.3% ( $p = 0.048$ ) でいずれも上昇していた<sup>26</sup>。

患者申出療養制度は、患者の申し出により適応外の薬剤を保険外併用療養として受けられる制度であるが、実施にかかる費用は薬剤費を含め患者の負担となり、また実施までの手続きには数ヶ月を必要とする。2026 年 1 月 1 日現在、CGP 検査後の治療選択肢を増やし、また適応外薬の投与を受けた患者の治療成績・安全性データを収集する目的で、患者申出療養を活用した受け皿試験 (BELIEVE) が実施されている<sup>27</sup>。本試験ではマスター・プロトコールを用意し、薬剤提供までの手順を確立しておくことで複数の遺伝子異常に対応して治療を

効率的に行うことが可能である。本試験では、試験の遂行にかかる費用は患者負担だが、薬剤については無償提供される。

#### **サイドメモ1 意義不明の変異 (variant of unknown significance:VUS)**

NGS を用いた腫瘍細胞の遺伝子解析では多くの変異が見つかるが、その多くは VUS である。がん遺伝子における低頻度の変異は、がん化を強力に引き起こすドライバー変異なのか、あるいは偶発的に生じたハッセンジャー変異などのかなど、意義が明確でない場合が多い。こうした VUS は、がん化能に加え薬剤感受性の有無も不明であるため、解釈がしばしば困難となる。VUS の対応については、ClinVar<sup>28</sup> や COSMIC<sup>29</sup> などのデータベースや、すでにアノテーションが十分に行われた遺伝子関連ゲノム情報データベースを参考に、エキスパートパネルが方針を決めるのが適当と考えられる。

#### **サイドメモ2 二次的所見**

CGP 検査において生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出されることを二次的所見と呼ぶ。生殖細胞系列病的バリアント(germline pathogenic variant:GPV)の検出頻度は 4.3%から 17.5%の範囲とされ、GenMineTOP を用いた本邦の解析(1,356 例)では、全体の GPV 検出率は 5.4%であった<sup>30</sup>。大腸がんにおける検出頻度は、男性 3.3%(4/123)、女性 1.6%(1/64)であり、性差が見られた<sup>30</sup>。二次的所見への対応については、「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制の整備および国民の理解と参画に関する研究」の「がん遺伝子パネル検査における GPV/PGPV 対応手順に関する指針」<sup>31</sup>を参照していただきたい。

#### **サイドメモ3 NGS を用いた遺伝子検査の新たな展開**

切除不能進行再発大腸がんの診療においては、治療開始前に *RAS*・*BRAF*・*HER2*・*MSI* の 4 種の遺伝子検査を実施することが求められているが、現状では複数の検査系を個別に依頼する必要があり、臨床現場での運用負担が大きい。肺がん領域では、オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムに代表される NGS ベースのコンパニオン診断システムにより、多数のドライバー遺伝子異常を一括して解析することが可能である。また、乳がん領域においても、カピバセルチブに対する NGS ベースの *PIK3CA*・*PTEN*・*AKT1* 変異検査が承認されている。同様に、大腸がん領域においても、*RAS*・*BRAF*・*HER2*・*MSI* を一括測定可能な疾患特異的 NGS パネルの開発が求められる。ただし、疾患特異的 NGS パネル検査では、検体に問題がある場合や変異バリアントが検査対象外である場合に偽陰性が生じる可能性も報告されており<sup>32</sup>、注意が必要である。

また、承認されたコンパニオン診断薬で評価する遺伝子異常に加え、薬剤耐性に関わる遺伝子などを含めた分子プロファイリングを目的として、臨床的意義が既知の約 50 以下の遺伝子セットを対象とした NGS small panel の開発も進展している。NGS small panel は、各がん種で解析が必要な遺伝子を搭載することで、がん種横断的に活用できる可能性がある。NGS small panel は、現在薬事承認されている CGP 検査(large panel)と比較して、必要検体量が少なく、穿刺吸引検体のように生検組織量が限られる状況でも検査が可能である。腫瘍組織を用いた NGS small panel<sup>33,34</sup> に加えて、血漿検体を用いた small panel<sup>35</sup> の有用性も報告されている。これらの small panel は、少量の DNA/RNA(10–100 ng)で測定可能であり、TAT も 7–10 日程度と短い。また、ターゲット領域が小さいため高いシーケンス深度を確保しやすく、腫瘍の不均一性により生じる低アレル頻度の体細胞変異を検出することができる<sup>36,37</sup>。一方で、small panel は包括的解析を目的とした large panel

と比較すると得られる情報量に限界があり、稀な変異や新規変異、遺伝子増幅、融合遺伝子などが含まれないことが多いため注意が必要である。

さらに、分子プロファイリングの有用性は、切除不能進行再発大腸がんのみでなく、切除可能大腸がんにおいても報告されている。PIK3CA/PIK3RI/PTEN を有する病理学的ステージ II/III 結腸がんまたは病理学的ステージ I/II/III 直腸がんにおいて、低用量アスピリンの 3 年間内服が再発率を低下させることが、国際多施設ランダム化比較第 III 相試験である ALASCCA 試験で報告され(3 年再発率:アスピリン群 7.7%、プラセボ群 14.1%、HR 0.49 (95%CI 0.24–0.98)、p=0.04)<sup>38</sup>、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer Version 5.2025<sup>25</sup> でも推奨されている。このように PI3K 経路変異などの“既存のコンパニオン診断対象外”の遺伝子異常も、治療選択に影響する可能性が示されており、NGS を用いた分子プロファイリングの臨床的価値は今後さらに高まると考えられる。

以上より、大腸がん診療においても、NGS 技術を活用した新たな遺伝子検査パネルの開発および臨床実装が期待される。

#### サイドメモ4 ctDNA を用いたモニタリング

現在は、治療薬適応判定の補助として、患者 1 人につき 1 回限り、腫瘍組織または血漿検体を用いた CGP 検査を算定することが可能である。しかし、ctDNA を用いた CGP 検査は侵襲が少なく、繰り返し検体採取が可能であることに加え、検査時点における分子プロファイルをリアルタイムに取得できることから、反復検査による臨床的有用性も報告されている。

ctDNA 解析に基づく複数研究のメタアナリシスでは、ctDNA の存在および ctDNA 量が全生存期間 (overall survival:OS) および無増悪生存期間 (progression-free survival:PFS) と強く相関することが示され、化学療法開始前の ctDNA 量が予後不良因子であることが報告されている<sup>39,40</sup>。また、腫瘍組織で HER2 陽性と診断された切除不能進行再発大腸がん患者を対象とした、HER2 抗体薬トラスツズマブ療法の第 II 相試験では、治療効果と治療開始前の ctDNA 中 HER2 遺伝子増幅のコピー数との相関が報告されている<sup>41</sup>。さらに、TRIUMPH 試験(詳細は「HER2 検査」参照)においても ctDNA で HER2 増幅を有する症例でペルツズマブとトラスツズマブ併用療法の ORR が事前に設定した有効性評価基準を上回る結果であったことが報告されている。同試験の経時的 ctDNA 解析では、① HER2 コピー数が高く、他のがんゲノム異常を伴わない症例ほど有効性が高い、② 治療 3 週後に ctDNA が減少している症例では有効性が高い、③ 治療耐性後の ctDNA 解析で新たにがん関連遺伝子異常が出現することが報告された<sup>42</sup>。同様に、HER2 陽性固形がん患者を対象としてトラスツズマブ デルクステカンの有効性を検証した HERALD 試験では、奏効群と非奏効群の治療前 HER2 コピー数に有意差は認められなかったが、治療 3 週後に HER2 増幅が消失した群では、持続して検出された群と比較して有意に ORR が高かった (88.0% vs 22.7%)<sup>43</sup>。

このように、ctDNA を用いた遺伝子解析は、簡便に反復検査が可能であることに加え、治療効果の早期予測や治療耐性のモニタリングにも有用であることが示唆されている。

## 【参考文献】

- 1 Meyerson M, Gabriel S, and Getz G. Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing. *Nat Rev Genet* 11:685–696, 2010
- 2 Mardis ER. A decade's perspective on DNA sequencing technology. *Nature* 470:198–203, 2011
- 3 Sunami K, Bando H, Yatabe Y, et al. Appropriate use of cancer comprehensive genome profiling assay using circulating tumor DNA. *Cancer Sci* 112:3911–3917, 2021
- 4 Schwarzenbach H, Hoon DS, and Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 11:426–437, 2011
- 5 Diaz LA, Jr., and Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 32: 579–586, 2014
- 6 Shinozaki E, Makiyama A, Kagawa Y, et al. Treatment sequences of patients with advanced colorectal cancer and use of second-line FOLFIRI with antiangiogenic drugs in Japan: A retrospective observational study using an administrative database. *PLoS One* 16:e0246160, 2021
- 7 Woodhouse R, Li M, Hughes J, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PLoS One* 15:e0237802, 2020
- 8 Clark TA, Chung JH, Kennedy M, et al. Analytical Validation of a Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *J Mol Diagn* 20:686–702, 2018
- 9 ガーダントヘルス社. Guardant360 CDx 技術資料 (Technical Information) .
- 10 Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. *Nat Med* 26: 1859–1864, 2020
- 11 Wang H, Li ZW, Ou Q, et al. NTRK fusion positive colorectal cancer is a unique subset of CRC with high TMB and microsatellite instability. *Cancer Med* 11:2541–2549, 2022
- 12 Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 9:34, 2017
- 13 Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget* 6:28929–28937, 2015
- 14 Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Ann Oncol* 29:1394–1401, 2018
- 15 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 23:1261–1273, 2022
- 16 Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* 110:1480–1490, 2019
- 17 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in

- patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 21:1353–1365, 2020
- 18 Bayle A, Peyraud F, Belcaid L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting actionable alterations according to the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets in patients with advanced cancer: a study from the French National Center for Precision Medicine (PRISM). *Ann Oncol* 33:1328–1331, 2022
- 19 Mishima S, Nakamura Y, Tukachinsky H, et al. Validity and utility of blood tumor mutational burden (bTMB) is dependent on circulating tumor DNA (ctDNA) shed: SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN. *J Liq Biopsy* 1:100003, 2023
- 20 Rousseau B, Foote MB, Maron SB, et al. The Spectrum of Benefit from Checkpoint Blockade in Hypermutated Tumors. *N Engl J Med* 384:1168–1170, 2021
- 21 Duvivier HL, Rothe M, Mangat PK, et al. Pembrolizumab in Patients With Tumors With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. *J Clin Oncol* 41:5140–5150, 2023
- 22 Vaccaro GM, Rothe M, Mangat PM, et al. Nivolumab plus ipilimumab (N+I) in patients (pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (hTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. *J Clin Oncol* 40 (4\_suppl) :107, 2022
- 23 Yamaguchi K, Tsuchihashi K, Ueno S, et al. Efficacy of pembrolizumab in microsatellite-stable, tumor mutational burden-high metastatic colorectal cancer: genomic signatures and clinical outcomes. *ESMO Open* 10:104108, 2025
- 24 大腸癌研究会編:大腸がん治療ガイドライン 2022 年版補遺 2022
- 25 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Colon Cancer. Version 5. 2025
- 26 Sunami K, Naito Y, Komine K, et al. Chronological improvement in precision oncology implementation in Japan. *Cancer Sci* 113:3995–4000, 2022
- 27 Ando Y, Shimo T, Sunami K, et al. Progress report of a cross-organ and biomarker-based basket-type clinical trial: BELIEVE Trial. *Cancer Sci* 115:555–563, 2024
- 28 National Center for Biotechnology Information. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype., Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- 29 Wellcome Sanger Institute. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- 30 Habano E, Ogawa M, Watanabe K, et al. Germline pathogenic variants detected by GenMineTOP: insight from a nationwide tumor/normal paired comprehensive genomic profiling test, in Japan. *J Hum Genet* 71:1–11, 2026
- 31 「ゲノム情報に応じたがん予防にかかる指針の策定と遺伝性腫瘍に関する医療・社会体制の整備および国民の理解と参画に関する研究」班。がん遺伝子パネル検査における GPV/PGPV 対応手順に関する指針(2025 版). 2025
- 32 Nagakubo Y, Hirotsu Y, Yoshino M, et al. Comparison of diagnostic performance between Oncomine Dx target test and AmoyDx panel for detecting actionable mutations in lung cancer. *Sci*

- 33 Bayle A, Basile D, Garinet S, et al. Next-Generation Sequencing Targeted Panel in Routine Care for Metastatic Colon Cancers. *Cancers (Basel)* 13, 2021
- 34 D'Haene N, Le Mercier M, De Neve N, et al. Clinical Validation of Targeted Next Generation Sequencing for Colon and Lung Cancers. *PLoS One* 10:e0138245, 2015
- 35 Kastrisou M, Zarkavelis G, Kougioumtzi A, et al. Development and Validation of a Targeted 'Liquid' NGS Panel for Treatment Customization in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Diagnostics (Basel)* 11, 2021
- 36 Kim L, and Tsao MS. Tumour tissue sampling for lung cancer management in the era of personalised therapy: what is good enough for molecular testing? *Eur Respir J* 44:1011–1022, 2014
- 37 Gullapalli RR. Evaluation of Commercial Next-Generation Sequencing Bioinformatics Software Solutions. *J Mol Diagn* 22:147–158, 2020
- 38 Martling A, Hed Myrberg I, Nilbert M, et al. Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 393:1051–1064, 2025
- 39 Jones RP, Pugh SA, Graham J, et al. Circulating tumour DNA as a biomarker in resectable and irresectable stage IV colorectal cancer; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 144:368–381, 2021
- 40 Wullaert L, van Rees JM, Martens JWM, et al. Circulating Tumour DNA as Biomarker for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells* 12, 2023
- 41 Siravegna G, Sartore-Bianchi A, Nagy RJ, et al. Plasma HER2 (ERBB2) Copy Number Predicts Response to HER2-targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 25:3046–3053, 2019
- 42 Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 27:1899–1903, 2021
- 43 Yagisawa M, Taniguchi H, Satoh T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Solid Tumors With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Amplification Identified by Plasma Cell-Free DNA Testing: A Multicenter, Single-Arm, Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol* 42:3817–3825, 2024

## 8 リキッドバイオプシー:MRD

### 8.1 背景

大腸がんに対する分子的残存病変 (molecular residual disease: MRD) 検出を目的とした ctDNA (circulating tumor DNA) 検査

ctDNA 検査は、低侵襲かつリアルタイムに腫瘍の遺伝子異常を検出する検査として、大腸がん診療のさまざまな場面で活用が期待されている。進行がんに対する包括的ゲノムプロファイリング (CGP) に加え、根治的治療後の早期大腸がん患者において、分子的残存病変 (MRD) 検出ツールとしても注目されている (図 1)。

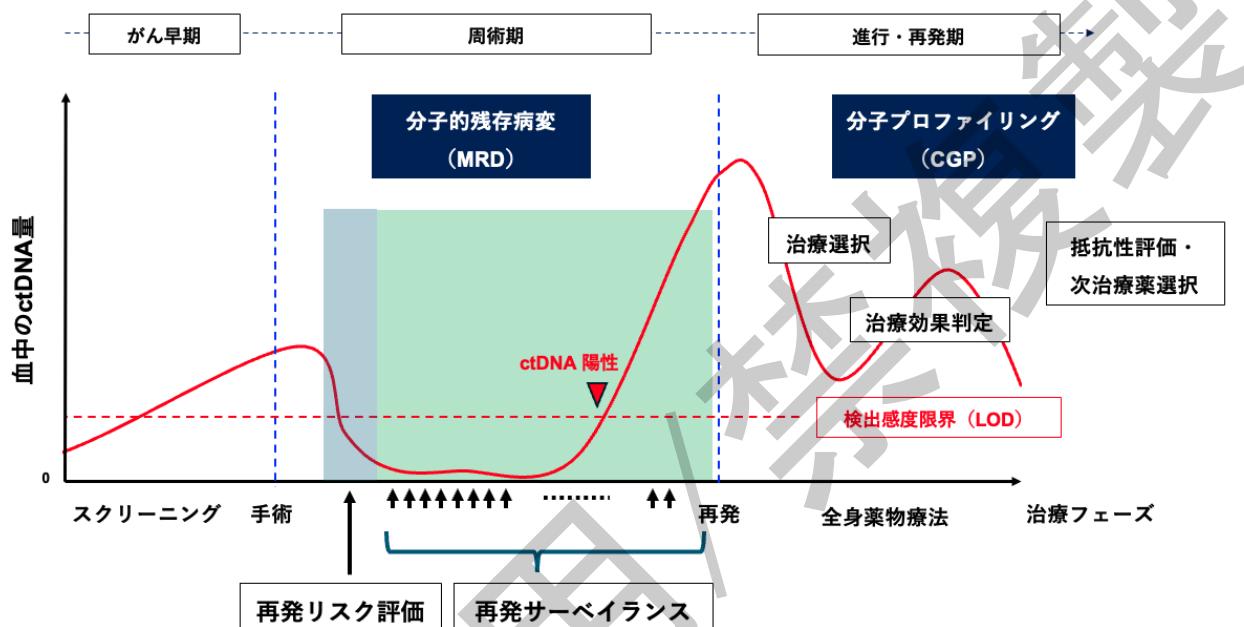


図 1 ctDNA 検査の臨床的な活用場面

MRD は、分子的残存病変 (molecular residual disease)、微小残存病変 (minimal residual disease)、もしくは測定可能残存病変 (measurable residual disease) の略として用いられてきたが、これまでの報告では用語の使い分けや定義に齟齬があることが指摘されている<sup>1</sup>。本邦では 2024 年に「分子的残存病変 (molecular residual disease:MRD) 検査の適正臨床利用に関する見解書」(日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本外科学会) が発行され、MRD は「臨床的、生物学的、放射線学的な再発の証拠が現れる前に、分子レベルで認められる再発」として定義され<sup>2</sup>、本ガイドラインにおいてもこの定義を踏襲する。

ctDNA は、腫瘍マーカー (CEA、CA19-9) と比べて血漿中半減期が極めて短いことが知られている<sup>3</sup>。よって、治癒切除後に真の腫瘍残存がなければ、ctDNA は血中から速やかに消失する。この特性を生かし、MRD 検出を目的として次世代シークエンス技術を利用したさまざまな診断システムが開発されている。同じ ctDNA を検出する検査であっても、CGP 検査では VAF (variant allele frequency) の検出限界 (limit of detection: LOD) は 0.1-1% である一方、MRD 検査は分子バーコード法、BEAMing (Beads, Emulsions, Amplification and Magnetics) 法、droplet digital polymerase chain reaction (ddPCR) 法などを用い、限られた特定の遺伝子変異や分子マーカーの有無を高精度に評価することで、LOD 0.01-0.1% 程度の高い検出感度が実現されている<sup>4</sup>。さらに近年では、全ゲノム解析 (whole genome sequencing: WGS) を活用した ctDNA 解析も導入され、LOD <0.01% という「超高感度」まで検出感度が飛躍的に向上している。

MRD 検査の主な使用目的は、術後早期に検査することで術後補助療法の決定を補助する「術後再発リスク評価」と、術後のフォローアップの中で臨床的・画像的な再発の前に分子的再発を早期に同定する「再発サーベ

イランス」の 2 つに大別される(図 1)。本邦の「大腸癌治療ガイドライン 2024 年版」では、術後補助療法を実施する上で再発リスクに応じた治療レジメンの選択を推奨している<sup>5</sup>。大腸がんに対する治癒切除後に ctDNA を用いてより再発リスクの低い集団を同定できれば、補助療法を省略することで不要な治療を避けられる可能性がある。また、再発リスクのより高い集団を同定できれば、治療を上乗せすることで再発を抑制し、治癒に至る患者を増やして予後改善に寄与できる可能性がある。このような背景から、MRD 検査に基づいて治療戦略を決定する臨床試験が複数実施されている。

## 8.2 MRD 検査法

MRD 検査は大きく、腫瘍組織が不要な Tumor-uninformed/tumor-naive アッセイと、腫瘍組織を必要とする tumor-informed の 2 つに分類される(表 1)。前者は、予め設定された遺伝子パネルを用い、さらに ctDNA のエピゲノム変化なども解析することで、腫瘍組織を用いずに MRD を検出する。一方、後者は、生検や手術で得られた腫瘍組織のゲノム解析に基づき、患者固有の個別化パネルを作成して MRD を検出する方法と、規定の遺伝子パネルを用い、腫瘍組織で同定されたバリエントのみを追跡する方法がある。tumor-informed アッセイは高感度である一方、結果返却(turnaround time:TAT)に時間を要し、腫瘍検体の質・量によっては個別化パネルが作成できない場合があるのに対し、tumor-naive アッセイは腫瘍組織を必要とせず、簡便で TAT が短いという利点がある。

表 1 MRD 評価のための ctDNA 検査

	Tumor-informed アッセイ	Tumor-uninformed/tumor-naive アッセイ
Baseline 検体	腫瘍組織または血漿が必要	不要
解析対象遺伝子	Baseline 検体の遺伝子解析の結果に基づき決定	事前に設定された遺伝子、エピゲノムの変化など
利点	腫瘍特異的遺伝子を選定することで検出限界(LOD)を低く設定できる	比較的簡便で TAT が短い
欠点	TAT が比較的長い 腫瘍検体の質・量によっては個別化パネル作成が出来ない	比較的 LOD が高く、感度が低くなる可能性がある

MRD 検査の臨床性能は、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の 3 つの観点から評価される。分析的妥当性は「MRD 検出の真度、検出感度、精度、交差反応性等」、臨床的妥当性は「臨床検体を用いて評価される再発と MRD 検査結果の関連」、臨床的有用性は前向き介入研究による「MRD 検査結果に基づく治療等の介入が臨床アウトカムに与える影響」によって評価され(表2)、MRD 検査としては、少なくとも分析的妥当性および臨床的妥当性が確認された検査が「強く推奨」とされている<sup>2</sup>。これまでに様々な MRD アッセイを用いて「臨床的再発と MRD 検査結果の関連性」を示す研究が報告されており、これらは主として臨床的妥当性を示したエビデンスと解釈できる。

表 2 MRD 検査の性能評価

基準	MRD 検査における評価項目
分析的妥当性	MRD 検出の真度、検出感度、精度、交差反応性、等。
臨床的妥当性	再発に対する感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、MRD 陰性と比較した MRD 陽性の全生存期間や無再発生存期間のハザード比、等。
臨床的有用性	MRD 検査結果に基づく治療等の介入が臨床アウトカムに与える影響。

\*「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(日本医学会、2011 年 2 月、2022 年 3 月改定)

2026 年 1 月 1 日現在、本邦で薬事承認を得た MRD アッセイは存在しない。米国では、個別化パネルを用いた tumor-informed アッセイの Signatera<sup>TM</sup>(Natera Inc., USA) や Oncodetect<sup>TM</sup>(EXACT Sciences Inc., USA)、tumor-naive アッセイの Guardant Reveal<sup>TM</sup>(Guardant Health Inc., USA) などが大腸がんに対する

る MRD 検査として、The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) の承認の下、メディケアやメディケイドの保険償還の対象となっている<sup>6</sup>。米国 CMS の枠組みでは、MRD 検査の具体的な実施時期や実施頻度について一律の規定は設けられていないが、MRD 検査は单一時点で完結する検査ではなく、必要に応じて連続的に実施され得る検査として位置付けられている。その実施頻度については、各 MRD 検査が確立した臨床的妥当性やガイドライン等に基づき判断されるべきとされており、実際の臨床においては、現行の標準的な術後フォローアップ(画像検査や腫瘍マーカー測定等)と整合した間隔で運用されている<sup>7</sup>。

#### コメントI 全ゲノム解析を応用した MRD 検出アッセイ

大腸がんは、一般に血中への ctDNA 放出(shedding)が多い“high-shedding tumor”とされるが、肺や腹膜転移例では ctDNA の shedding 量が少なく、検出感度が低下する<sup>8 9</sup>。この課題を解決するため、より高感度な MRD アッセイの開発を目指し、腫瘍組織の全ゲノム解析(WGS)を活用し、数千個規模の腫瘍由来変異を患者ごとにカスタム化する WGS-based MRD アッセイが注目されている。本邦での前向き観察研究(MONSTAR-SCREEN-3)では、WGS-based MRD アッセイ Precise<sup>TM</sup> MRD (Myriad Genetics, Inc., USA)が評価され、大腸がんを含むがん種横断的解析において 100%の症例でベースライン時の ctDNA 同定が達成され、術後 1か月時点では、従来の WES (whole exome sequencing)-based アッセイでは検出困難とされる超高感度 ctDNA レベル[腫瘍分画(tumor fraction:TF) <0.01%]での MRD 検出が 60%の症例で確認され、術後 1ヶ月時点での MRD 陽性は有意な再発リスク因子であったと報告された<sup>10</sup>。さらに、大腸がん 160 例の解析において、再発を認めた 13 例のうち全例で術後 1か月の ctDNA が陽性であり(再発に対する感度 100%、特異度 86%)、術後 1か月の ctDNA 陽性および超高感度レベルでの ctDNA 陽性はいずれも有意な再発リスク因子であった<sup>11</sup>。また、VICTORI 試験では、Next Personal (Personalis, Inc., USA)の有用性が評価され、65 例のうち 23 例が再発し、そのうち 87%が術後 8 週間以内の MRD 陽性で、画像的再発より中央値で 198 日先行して同定されたことが報告された<sup>12</sup>。

#### サイドメモI 今後の MRD-guided な個別化医療推進を目指した取り組み

多数の MRD 検出アッセイが開発されている一方、最適な検査法や、術後の評価時期・検査間隔、MRD を臨床試験エンドポイントとして用いる意義や組入れ基準など、多くの課題が残されている。これらの解決に向け、国際的な統合解析(CIRCULATE-IDEA 国際コンソーシアムによる「MRD Endpoints Considerations in Colorectal Cancer」研究)が進行中である。また、ctDNA 検査によるがん患者のモニタリング・MRD に基づく臨床試験の推進を目標とした Reverse Early Recurrence (RER) と呼ばれる非営利団体の大規模プラットフォームが米国で設立され、本邦からの参画も予定されている<sup>13</sup>。MRD 検査は、再発リスクに基づく周術期個別化治療の実現に加え、がん種横断的な新規エンドポイントとして、新規治療薬の開発加速にも寄与すると期待される。

### 8.3

<b>基本的要件</b>
治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、術後再発リスク評価を目的として、MRD 検査を実施する※。
<b>推奨度</b>
強く推奨する[SR 11名]
<b>基本的要件</b>
治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、再発サーベイランスを目的として、MRD 検査を実施する※。
<b>推奨度</b>
推奨する[SR 4名、R 7名]

※MRD:molecular residual disease(分子的残存病変)

#### MRD 検査の術後再発リスク評価における臨床的妥当性

治癒切除後の ctDNA 評価による MRD 陽性は、高い感度・特異度で再発を予測し臨床的再発に先行するところから、MRD 検査の臨床的妥当性が示されている(表4)。病理学的ステージ II/III の患者 230/96 例を対象とした前向き観察研究において、次世代シーケンス法のひとつである Plasma-Safe-SeqS 技術を用いた tumor-informed アッセイによる MRD 評価が行われ、術後及び術後補助化学療法後 MRD 陽性が有意な再発リスク因子であることが報告された<sup>14 15</sup>。術後のステージ I-IV の患者 103 例を対象とした前向き観察研究では、Guardant Reveal™を用いた術後 MRD 評価が、再発に対する感度 55.6%、特異度 100%と有用であることが報告された<sup>16</sup>。臨床ステージ II-IV 患者を対象とした前向き観察研究である GALAXY 試験では、術後 2-10 週の MRD 陽性は無病生存期間(disease-free survival:DFS)の短縮(HR: 11.99, 95%CI 10.02-14.35,  $p<0.0001$ )および全生存期間(overall survival:OS)の短縮(HR: 9.68, 95%CI 6.33-14.82,  $p<0.0001$ )と有意に関連した。また、病理学的ステージ II/III の患者において、術後 MRD 陽性では術後補助療法による DFS の優位な上乗せが認められたが(HR: 0.23, 95%CI 0.15-0.35,  $p<0.0001$ )、術後 MRD 陰性では有意な上乗せは認められなかった(HR: 0.70, 95%CI 0.46-1.06,  $p=0.091$ )<sup>17 18</sup>。臨床病理学的 T、N 因子、RAS 変異、BRAF 変異など既知の再発リスク因子を含めた多変量解析において、術後 MRD 陽性は一貫して最も強力な再発リスク因子であった。GALAXY 研究では、根治切除後の肝転移例および直腸がん症例においても、術後 MRD 陽性は有意な再発リスク因子であることが示され、術後 MRD 陽性例では、術後補助化学療法を行うことで再発リスクを低下させる可能性が示唆された<sup>19 20</sup>。同様の結果は、米国で実施された BESPOKE 研究や、デンマークで実施された大規模コホート研究でも報告されている<sup>21 22</sup>。また、37 研究 3,002 例のメタアナリシス解析において、術後 MRD 陽性が、ステージ、術後補助化学療法の有無、アッセイの種類等によらず再発および予後に関連する独立したリスク因子であった(HR: 6.92, 95%CI 4.49-10.64)<sup>23</sup>。したがって、治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、術後再発リスク評価を目的として、MRD 検査を実施することが強く推奨される。

#### MRD 検査の再発サーベイランスにおける臨床的妥当性

再発サーベイランスにおいて、MRD 検査は腫瘍マーカーと比較して、再発との関連性が高いことや、再発に先立って早期に検出されることが示されている<sup>24</sup>。再発サーベイランス中の MRD 検査による再発検出から臨床的な再発診断までの時間(lead time:リードタイム)に関しては、中央値 167 日<sup>25</sup>、平均 8.7 か月<sup>14</sup>、中央値 11.5 か月<sup>26</sup>など、一貫して MRD 検査の再発サーベイランスにおける臨床的妥当性が報告されている。腫瘍マーカーである carcinoembryonic antigen (CEA)、MRD 検査、PET、CT の再発に対する臨床的妥当性を比較したメタアナリシスでは、感度 (CEA:52%、MRD 検査:68%、PET:95%、CT:77%) に関して PET が最も高

かった一方、特異度 (CEA:88%、MRD 検査:95%、PET:87%、CT:84%) 及び陽性尤度比 (CEA:4.13、MRD 検査:12.83、PET:7.15、CT:4.78) は MRD 検査が最も高かった<sup>27</sup>。GALAXY 試験では、術後サーベイランス期間中の MRD 陽性は、術後 2-10 週の MRD 陽性と比較して、より顕著に DFS (HR: 33.56, 95%CI 26.07-43.20,  $p<0.0001$ ) の短縮および OS の短縮 (HR: 19.51, 95%CI 10.44-36.44,  $p<0.0001$ ) と関連することが報告された<sup>18</sup>。また、術後 MRD 陽性が確認された患者において、術後 3 か月および術後 6 か月時点で ctDNA が陰性化した患者は、ctDNA が陰性化しなかった患者と比較して、有意に DFS および OS が良好であった。さらに ctDNA の陰性化が一時的であった患者と比較して、2 回以上陰性が継続していた患者では、DFS および OS が有意に良好であった。このことから、術後サーベイランス中に継続的に複数回 ctDNA 検査を実施することで、より精緻に再発リスクを評価可能であることが示唆された。COSMOS-CRC-01 試験では、Guardant Reveal<sup>TM</sup>による術後 MRD 評価を行い、術後 4 週の MRD 陽性が再発リスクと有意に関連し (HR: 6.48, 95%CI 2.12-19.78,  $p<0.0001$ )、さらに再発サーベイランス中の MRD 陽性がより顕著に再発リスクと関連することが報告された (HR: 16.70, 95%CI 5.68-46.09,  $p<0.0001$ )<sup>28</sup>。このように、術後サーベイランス中の ctDNA 検査が再発の早期発見により有用であることが示唆されており、切除可能大腸がん患者に対する再発サーベイランス目的として繰り返し実施可能な検査として推奨される。

表 4 主要な MRD の再発リスク評価および再発サーベイランスの臨床的妥当性を評価した論文

著者	年	症例数	アッセイ法	術後初回 MRD 陽性 vs 陰性	術後サーベイランス中 MRD 陽性 vs 陰性*
Tie J, et al <sup>15</sup>	2019	96	Tumor-informed (Safe-Seq S)	RFS における HR: 3.8, 95%CI 2.4-21.0, $p<0.001$	再発に対する HR: 6.8, 95%CI 11.0-15.0, $p<0.001$
Reinert T, et al <sup>25</sup>	2020	130	Tumor-informed (Signatera <sup>TM</sup> )	RFS における HR: 7.2 95%CI 2.7-19.0, $p<0.001$	RFS における HR: 43.5 95%CI 9.8-193.5, $p<0.001$
Parikh AR, et al <sup>16</sup>	2021	103	Tumor-naïve (Guardant Reveal <sup>TM</sup> )	再発に対する感度: 55.6% 特異度: 100%	再発に対する感度: 69% 特異度: 100%
Nakamura Y, et al <sup>17</sup>	2024	2,240	Tumor-informed (Signatera <sup>TM</sup> )	DFS に対する HR: 11.99, 95%CI 10.02-14.35, $p<0.0001$	DFS に対する HR: 33.56, 95%CI 26.07-43.20, $p<0.0001$
Nakamura Y, et al <sup>28</sup>	2024	342	Tumor-naïve (Guardant Reveal <sup>TM</sup> )	再発に対する HR: 6.48, 95%CI 2.12-19.78, $p<0.0001$	再発に対する HR: 16.70, 95%CI 5.68-46.09, $p<0.0001$
Nakamura Y, et al <sup>29</sup>	2025	80	Tumor-naïve (xM)	再発に対する感度: 61.1% 特異度: 87.9%	再発に対する感度: 83.3% 特異度: 89.5%

RFS:recurrence-free survival (無再発生存期間)

\* 術後補助療法後のタイムポイントで解析された場合を含む

#### 大腸がんにおける ctDNA を用いた MRD 評価に基づく前向き介入研究

ctDNA を用いた MRD 評価の臨床的有用性は、MRD 検査結果に基づく前向き介入試験により評価される。臨床試験の戦略として、MRD 陽性の患者に対して治療強度を高める Escalation 戦略、MRD 陰性の患者に対して治療強度の低いレジメンを選択する、もしくは補助療法自体を行わない De-escalation 戦略、そして MRD

結果に基づいて補助療法を行う MRD ガイド療法と標準的な臨床病理学的因子に基づく術後補助療法をランダム化する「治療戦略のランダム化試験」などがある。

病理学的ステージ II の結腸がん患者 455 例を対象に、従来の臨床病理学的因子に基づく術後補助療法（標準治療群）と術後 MRD 検査結果に基づく MRD ガイド群の 2 群に割り付けたランダム化第 II 相試験（DYNAMIC 試験）では、MRD ガイド群では術後化学療法の使用を有意に減らすものの、無再発生存期間（recurrence-free survival:RFS）および OS において MRD ガイド群の非劣性が示された<sup>30 31</sup>。DYNAMIC-III 試験は、病理学的ステージ III 結腸がん患者を対象に、MRD 陽性例に対する Escalation 戦略の優越性と、MRD 陰性例には De-Escalation 戦略の非劣性を評価するデザインである。MRD 陽性例に対する Escalation 戦略と標準治療の比較において、2 年 RFS は Escalation 群で 52%（90%CI 44-59）、標準治療群で 61%（90%CI 54-68）であり、MRD 陽性に対する Escalation 療法の優越性は証明されなかった（HR: 1.11, 90%CI 0.83-1.48,  $p=0.57$ ）。また、MRD 陰性例に対する De-escalation 戦略と標準治療との比較では、グレード 3/4 の治療関連副作用の発現率は De-escalation 治療群で有意に少なかったものの、3 年 RFS は、De-escalation 治療群が 85.3% に対して標準治療群が 88.1% であり、非劣性は証明されなかった<sup>32</sup>。また、MRD 陽性に対する Escalation 治療戦略の優越性を検証するランダム化第 III 相試験（ALTAIR 試験）では、再発サーベイランス中の Signatera<sup>TM</sup> による MRD 陽性患者 243 例を対象に、試験治療である trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) 治療群とプラセボ群にランダム化割り付けされた。主要評価項目である全体集団における FTD/TPI 群と標準経過観察群の無再発生存期間中央値は 9.3 か月 vs. 5.6 か月であったが、FTD/TPI の有用性は統計学的に示されなかった（HR: 0.79, 95%CI 0.60-1.05,  $p=0.107$ ）<sup>33</sup>。このように、MRD アッセイの精度や患者対象集団の特性等によって、MRD の有用性が示されない場合もあり、臨床試験における患者選択やその試験結果の解釈については慎重を要する必要がある。

## サイドメモ2 今後の MRD を活用した臨床開発の展望

現在、MRD 検査に基づいて治療戦略を決定する前向き臨床試験が複数進行中である。術後 MRD 陰性の高リスクステージ II/低リスクステージ III 患者を対象に CAPOX 療法に対する経過観察の非劣性を検証するランダム化第 III 相試験（VEGA 試験）<sup>34</sup>、術後サーベイランス中の MRD 陽性例に対して Escalation 戦略の有用性を評価する複数のランダム化試験など、MRD に基づいた治療開発の動向に注目が集まっている。

術後の再発サーベイランスを行う上で、CT や採血（腫瘍マーカーの測定）などを定期的に評価することは有効であり、ctDNA を用いた MRD 検査は、より鋭敏に再発を同定できることが示唆される。MRD に基づく個別化医療を実現するためには、より高精度なアッセイの開発による適切な患者集団の選択や、MRD 陽性例に対して有望な治療薬開発を進めることが重要であり、殺細胞抗がん薬だけではなく分子標的治療薬や免疫療法などを組み合わせたさらなる治療開発が必要である。MRD 検査による周術期個別化医療の実現に向けて、エビデンスの構築とともに、臨床現場での活用を見据えた治療開発戦略と取り組みが求められている。

## 【参考文献】

- 1 Aziz K. Understanding the most common definition of minimal residual disease in medical literature. CRC Minimal Residual Disease. Updated May 29, 2024. Available at: <https://crcmr.com/?p=198588>.
- 2 Kobayashi S, Nakamura Y, Hashimoto T, et al. Japan society of clinical oncology position paper on appropriate clinical use of molecular residual disease (MRD) testing. *Int J Clin Oncol* 30:605–654, 2025
- 3 Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer* 17:223–238, 2017
- 4 Corcoran RB, and Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *N Engl J Med* 379:1754–1765, 2018
- 5 大腸癌研究会編:大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024 年版. 金原出版. 2024
- 6 Hashimoto T, Nakamura Y, Oki E, et al. Bridging horizons beyond CIRCULATE-Japan: a new paradigm in molecular residual disease detection via whole genome sequencing-based circulating tumor DNA assay. *Int J Clin Oncol* 29:495–511, 2024
- 7 MolDX: Minimal Residual Disease Testing for Cancer. <https://www.cms.gov/>.
- 8 Kagawa Y, Elez E, Garcia-Foncillas J, et al. Combined Analysis of Concordance between Liquid and Tumor Tissue Biopsies for RAS Mutations in Colorectal Cancer with a Single Metastasis Site: The METABEAM Study. *Clin Cancer Res* 27:2515–2522, 2021
- 9 Bando H, Kagawa Y, Kato T, et al. A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 120:982–986, 2019
- 10 Hashimoto T, Kobayashi S, Oki E, et al. Ultra-sensitive pan-cancer molecular residual disease assessment using whole-genome sequencing-based personalized ctDNA panel: Initial results from the MONSTAR-SCREEN-3 project. *J Clin Oncol* 43:16\_suppl:3007, 2025
- 11 Kagawa Y, Tsukada Y, Kotaka M, et al. Molecular Residual Disease Detection Using Whole-genome Sequencing-based ctDNA assay for Resectable Colorectal Cancer in the MONSTAR-SCREEN-3 Project. ASCO-GI, 2026
- 12 Titmuss E, Vasconcelos J, Navarro F, et al. A liquid biopsy-based assay could detect recurrence prior to imaging in patients with resectable colorectal cancer. American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2025
- 13 Medford AJ, Carmeli AB, Ritchie A, et al. A standing platform for cancer drug development using ctDNA-based evidence of recurrence. *Nat Rev Cancer* 24:810–821, 2024
- 14 Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 8:346ra392, 2016
- 15 Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol* 5:1710–1717, 2019

- 16 Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 27:5586–5594, 2021
- 17 Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med* 30:3272–3283, 2024
- 18 Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* 29:127–134, 2023
- 19 Kataoka K, Mori K, Nakamura Y, et al. Survival benefit of adjuvant chemotherapy based on molecular residual disease detection in resected colorectal liver metastases: subgroup analysis from CIRCULATE-Japan GALAXY. *Ann Oncol* 35:1015–1025, 2024
- 20 Ando K, Hamabe A, Nakamura Y, et al. Molecular Residual Disease and Recurrence in Rectal Cancer Patients Undergoing Upfront Surgery: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg* 283:13–21, 2026
- 21 Shah P, Aushev V, Ensor J, et al. Circulating tumor DNA for detection of molecular residual disease (MRD) in patients (pts) with stage II/III colorectal cancer (CRC): Final analysis of the BESPOKE CRC sub-cohort. *J Clin Oncol* 43:4\_suppl:15, 2025
- 22 Henriksen TV, Demuth C, Frydendahl A, et al. Unraveling the potential clinical utility of circulating tumor DNA detection in colorectal cancer-evaluation in a nationwide Danish cohort. *Ann Oncol* 35:229–239, 2024
- 23 Faulkner LG, Howells LM, Pepper C, et al. The utility of ctDNA in detecting minimal residual disease following curative surgery in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 128:297–309, 2023
- 24 Fakih M, Sandhu J, Wang C, et al. Evaluation of Comparative Surveillance Strategies of Circulating Tumor DNA, Imaging, and Carcinoembryonic Antigen Levels in Patients With Resected Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open* 5:e221093, 2022
- 25 Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 5:1124–1131, 2019
- 26 Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 30:1804–1812, 2019
- 27 Dawood ZS, Alaimo L, Lima HA, et al. Circulating Tumor DNA, Imaging, and Carcinoembryonic Antigen: Comparison of Surveillance Strategies Among Patients Who Underwent Resection of Colorectal Cancer-A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 30:259–274, 2023
- 28 Nakamura Y, Tsukada Y, Matsuhashi N, et al. Colorectal Cancer Recurrence Prediction Using a Tissue-Free Epigenomic Minimal Residual Disease Assay. *Clin Cancer Res* 30:4377–4387, 2024

- 29 Nakamura Y, Kaneva K, Lo C, et al. A Tumor-Naive ctDNA Assay Detects Minimal Residual Disease in Resected Stage II or III Colorectal Cancer and Predicts Recurrence: Subset Analysis from the GALAXY Study in CIRCULATE-Japan. *Clin Cancer Res* 31:328–338, 2025
- 30 Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med* 386:2261–2272, 2022
- 31 Tie J, Wang Y, Lo SN, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial. *Nat Med* 31:1509–1518, 2025
- 32 Tie J, Wang Y, Loree JM, et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. *Nat Med* 31:4291–4300, 2025
- 33 Bando H, Watanabe J, Kotaka M, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study Comparing Trifluridine/Tipiracil Versus Placebo in Patients with Molecular Residual Disease Following Curative Resection of Colorectal Cancer : The ALTAIR Study. American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2025
- 34 Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, et al. CIRCULATE-Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer Sci* 112:2915–2920, 2021

## 9 検体に用いる試料

### 9.1 組織検体

#### 基本的要件

体細胞遺伝子検査、免疫染色、およびFISHにはホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いる。病変ブロックの選択、マクロダイセクションの要否とその範囲の決定、および腫瘍細胞含有割合の評価は原則として病理医が行う。

#### 推奨度

強く推奨する[SR 11名]

#### 推奨される検査材料

ホルマリン固定パラフィン包埋組織は最も広く普及している組織固定・保存方法で、H & E 染色により腫瘍細胞の観察が可能であることから、体細胞遺伝子検査、免疫染色、および FISH (*fluorescence in situ hybridization*) の全てに適した検査材料である。新鮮凍結組織も、十分量の腫瘍細胞の存在が組織学的に確認できれば、遺伝子検査材料として使用することができる。

外科切除材料を用いた検査が標準的であるが、*RAS* 変異、*BRAF* 変異、MSI (microsatellite instability) の検査は、腫瘍細胞含有割合の高い生検材料（内視鏡生検や針生検）であれば、数個の生検組織からでも結果を得ることができる。一方、2026 年 1 月 1 日現在、包括的ゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling:CGP) 検査として承認されている FoundationOne® CDx (F1CDx)、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム (NCC オンコパネル)、GenMineTOP® がんゲノムプロファイリングシステム (GenMine TOP)、TruSight Oncology Comprehensive パネルシステム (TSO) では、より多くの組織量が必要である。必要組織量の目安は、F1CDx では 25 mm<sup>2</sup> 以上の、NCC オンコパネルおよび GenMine TOP では 16 mm<sup>2</sup> 以上の腫瘍組織である (TSO は FFPE 組織切片の合計体積 1 mm<sup>3</sup> 以上を推奨)。いずれの CGP 検査も外科切除材料を用いれば十分に解析可能であるが、1、2 個の内視鏡生検組織や針生検組織の場合、とくに F1CDx において検体量不十分のため解析できないことがある。免疫染色 (HER2 および MMR (mismatch repair)) に関しては、判定に十分な腫瘍細胞が存在し、組織構築が明瞭に保たれていることが重要である。腫瘍細胞が散在し、腫瘍細胞含有割合が低い検体であっても、腫瘍細胞が明瞭に判別でき、評価に必要な細胞数が確保されていれば、判定可能である。MMR の免疫染色においては、腫瘍細胞の核染色の有無を判定するために、内部陽性対照としての非腫瘍細胞 (リンパ球や間質細胞など) が同一検体内に確認できることが必須である。また、評価可能な検体として少なくとも 50 個以上の腫瘍細胞の存在が推奨されている<sup>1</sup>。HER2 の FISH 検査は、暗視野下で蛍光シグナルを評価するため、組織構築が判別可能で、かつ十分な腫瘍細胞数が確保されていることが望ましい。通常、まず 20 個の腫瘍細胞核について HER2/CEP17 比を算出し、その比がカットオフ付近 (1.8–2.2) の場合はさらに 20 個を追加して合計 40 個の核で評価するため、重なりのない腫瘍細胞核が少なくとも 40 個以上存在する検体を用いることが推奨される<sup>2</sup>。

## 部位の選択

*RAS* 変異、*BRAF* 変異、ミスマッチ修復機能欠損は、その腫瘍を形成するのに極めて重要な役割を果たし、腫瘍発生の早期に獲得されると考えられている。そのため、原発巣と転移巣とには遺伝子変異・異常の有無に違いはないとされている【コメント1】。また、同様に同一腫瘍からの採取であれば、生検検体でも手術検体でも遺伝子異常の有無に違いはないと考えられる<sup>3</sup>。*HER2* 増幅/*HER2* 過剰発現については、大腸がんでは胃・食道腺がんに比して腫瘍内不均一性を示す頻度は低いと報告されている<sup>4,5</sup>。しかしながら、腫瘍内不均一性が観察されることがあるため、可能な限り外科切除材料を用い、より広い腫瘍領域で評価することが望ましい。生検検体を用いる際には病変の複数箇所から採取された検体を使用することが望まれる。リンパ節転移検体では、背景のリンパ球の混在の影響により正常 DNA の比率が上昇することから、CGP 検査においては結果の品質が低下する可能性があることに留意する。

## ホルマリン固定

組織の適正なホルマリン固定が、免疫染色、FISH、遺伝子検査の成否を分ける最も重要な要素である。適正なホルマリン固定法に関する「ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規定」等を参照しながら、臨床医と病理診断部門は自施設において最適な組織固定がなされるよう調整が必要である。以下に重要なホルマリン固定の条件を挙げる<sup>6</sup>。

- ・手術摘出後は速やかに冷蔵庫など 4°C で保管し、摘出後 1 時間以内にホルマリン固定を行う。
- ・固定液：10% 中性緩衝ホルマリンが推奨される。
- ・固定時間：組織の大きさによるが、6-48 時間以内に完了し、切り出しを行う。
- ・固定液量：組織量に対し 10 倍量の固定液を用いる。
- ・ホルマリン液浸透の促進：大腸の場合は腸管を開き伸展させたのち固定する。肝臓などの転移病変では腫瘍に割を入れホルマリン液の浸透を促進させる。

## 遺伝子検査における切片の選択

病理診断で悪性と診断された検体の全てがそのまま遺伝子検査に適するわけではない。遺伝子検査に供する切片は、腫瘍細胞が十分に含まれ、形態的に核酸の保持が期待でき、かつ腫瘍細胞含有割合が高いものを選ぶことが望ましい。核酸の質は検体が適切に固定されていれば概ね保持されるが、壊死や高度のアポトーシスを伴う部位では分解が進んでおり不適切である。固定不良の組織も検査材料としては避けるべきである。

腫瘍細胞含有割合は「腫瘍細胞核数 ÷ (腫瘍細胞核数 + 非腫瘍細胞核数)」で定義される指標であり、面積比とは異なる。腫瘍細胞が大型化していても核数は少ない場合があり、面積比を用いると過大評価につながるため注意が必要である。切片内に非腫瘍細胞が多く混在する場合、マクロダイセクションによって腫瘍部を切り出すことで腫瘍細胞含有割合を高め、解析精度を向上させることができる。これらの切片選択やマクロダイセクションの範囲決定、腫瘍細胞含有割合の評価は顕微鏡観察に基づき病理医が実施することが望ましい。

生検材料では選択的なマクロダイセクションが困難であり、多くの場合、切片全体を検査に供することになる。腫瘍細胞がみられても腫瘍細胞含有割合の低い生検検体は、検査で偽陰性を招く可能性がある点に留意し、検査の適応を検討する必要がある。

複数の検体が存在する場合は、保存期間が短い、組織内の腫瘍細胞量が多い、薬物療法や放射線療法など

による組織への影響が少ない、腫瘍細胞含有割合が高い、等を勘案して遺伝子検査に用いる材料を選定する。術前治療後の切除標本では間質の線維化や炎症細胞浸潤により腫瘍細胞含有割合が低下する傾向がある。

遺伝子検査で必要となる腫瘍細胞含有割合は検査法ごとに異なるため確認が必要である。たとえば、CGP 検査における遺伝子変異およびコピー数の高度増幅の検出には 30%以上(最低でも 20%以上)となることが求められる。MSI 検査では腫瘍細胞含有割合 20%が検出限界とする報告がある<sup>7,8</sup>。加えて病理学的な腫瘍細胞含有割合の推定にばらつきが生じることも考慮すべきである。実際の腫瘍細胞含有割合が推定値よりも大幅に低いことがあり、偽陰性の要因になりうる<sup>9-11</sup>。したがって、一つのブロックから遺伝子パネル検査や MSI 検査を含む全ての遺伝子検査項目を解析する際には、検査の検出限界の 2 倍かそれ以上(理想的には 40~50%かそれ以上)の腫瘍細胞含有割合が確保されることが望ましい<sup>12</sup>。

#### コメントI 原発巣と転移巣におけるバイオマーカーステータスの相関

大腸がんにおいて、原発巣と転移巣の間での KRAS および BRAF 変異一致率は一般に高く、90%以上とする報告が多い<sup>13,14</sup>。しかしながら、その一致率は検索する転移臓器で異なり、原発とリンパ節転移を比較した場合には肝転移巣に比べて低い傾向を示すため、リンパ節転移を検査する場合は留意する必要がある。MSI に関する原発組織と同時性・異時性含む肝転移組織で、高い一致率が確認されている。HER2 蛋白発現の相関については、現時点では検討が限られているが、近年では原発巣とリンパ節転移巣での一致率は 90%、原発巣と肝転移巣との間の一致率は 73%とする報告や、原発巣と転移巣における HER2 過剰発現・HER2 増幅の不一致が 15%の症例でみられたとする報告がある<sup>15,16</sup>。米国の 4 学会 (ASCP/CAP/AMP/ASCO<sup>注</sup>) が合同で作成した「大腸がんバイオマーカーガイドライン」では治療対象となる転移巣からの組織が得られ、それらが適正である場合には転移巣を検査することが好ましいとしている<sup>12</sup>。

注:American Society for Clinical Pathology (ASCP)、College of American Pathologists (CAP)、Association for Molecular Pathology (AMP)、American Society of Clinical Oncology (ASCO)

#### サイドメモI 骨組織を含む組織標本の扱い

骨転移巣の標本では検体に骨組織が含まれるため脱灰処理が施されるが、その脱灰操作の多くは核酸を著しく断片化するため、固定後の操作も配慮する必要がある。EDTA 脱灰液を用いた場合には変性の影響が少なく、遺伝子検査、免疫染色ともにほぼ同等の結果が得られることがわかっており、日本病理学会のゲノム診療用病理組織検体取扱い規程でも「硬組織を含む検体をゲノム診断に供する可能性がある場合は、酸脱灰を回避し、EDTA 脱灰を行うべきである」と記載されている<sup>6</sup>。

## 9.2 血液検体

### 基本的要件

血漿検体を用いた遺伝子検査では、各検査法が指定する採血管および処理方法に準じて実施する。

### 推奨度

強く推奨する[SR 11名]

血液中の腫瘍循環 DNA (circulating tumor DNA:ctDNA) を用いて体細胞遺伝子検査を行う場合は、通常血清ではなく血漿が用いられる。血液中には、細胞死(アポトーシスやネクローシス)等により正常組織や腫瘍組織から放出されたセルフリーDNA (cell-free DNA:cfDNA) が含まれ、このうち腫瘍組織に由来する ctDNA は微量である場合が多い。そのため、採血後の採血管の取扱いが不適切(長期間の放置や非推奨温度下での静置など)であると、血液中に大量に含まれる白血球などの有核細胞が傷害を受け、それら細胞のゲノム DNA が血漿中に漏出し、ctDNA が希釈される場合がある。また血漿分離する際に、白血球などの有核細胞が混入した場合も、同様にゲノム DNA により ctDNA が希釈され、適切な検査結果が得られない場合がある。このため、cfDNA を分離する場合には、一般的な EDTA 採血管を用いることも可能ではあるが、検査法ごとに検証・指定されている専用採血管を使用し、各検査法の検査キット添付文書や標準作業手順書に則った検体取扱いが不可欠である。専用採血管は、採血後に室温での保管が可能であり、採血後は当日中に出検することが望ましい。2026年1月1日現在、大腸がんの ctDNA 検査として薬事承認されている3つの検査について表1にまとめた。

表 I 血漿 ctDNA を検体とした大腸がんの遺伝子関連検査

	OncoBEAM™ RAS CRC キット <sup>17,18</sup> (シスメックス)	Guardant360° CDx がん遺伝子パネル <sup>19,20</sup> (ガーダントヘルス)	FoundationOne® Liquid がんゲノムプロファイル <sup>21</sup> (中外製薬／Foundation Medicine)
体細胞遺伝子検査の種別	コンパニオン診断	包括的ゲノムプロファイリング検査(一部コンパニオン診断)	包括的ゲノムプロファイリング検査(一部コンパニオン診断)
対象遺伝子数	2 遺伝子	74 遺伝子	324 遺伝子
使用採血管	Streck 採血管 (cell-free DNA BCT)、セルフリーDNA抽出用採血管 (Roche)	Streck 採血管 (cell-free DNA BCT)	セルフリーDNA抽出用採血管 (Roche)
採血後から血漿分離までの保管条件	保管温度:室温 (15~25°C)	保管温度:室温 (6~37°C)	保管温度:室温 (4~35°C)
血漿分離の実施場所	医療機関および国内検査機関	特定の海外検査施設	特定の海外検査施設

## 【参考文献】

- 1 ミスマッチ修復機能欠損検出キット. ロシュ MMR IHC パネル判定ガイド. [https://dianews.roche.com/rs/106-RRW-330/images/MMR\\_IHC\\_Guide\\_MC-JP-08381.pdf](https://dianews.roche.com/rs/106-RRW-330/images/MMR_IHC_Guide_MC-JP-08381.pdf).
- 2 HER-2 遺伝子キット. パスピジョン®HER-2 DNA プローブキット. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/100159\\_21400AMY00016000\\_A\\_02\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/100159_21400AMY00016000_A_02_01).
- 3 Fadhil W, Ibrahim S, Seth R, et al. The utility of diagnostic biopsy specimens for predictive molecular testing in colorectal cancer. *Histopathology* 61:1117–1124, 2012
- 4 Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 28:1481–1491, 2015
- 5 Hashimoto T, Takayanagi D, Yonemaru J, et al. A comprehensive appraisal of HER2 heterogeneity in HER2-amplified and HER2-low colorectal cancer. *Br J Cancer* 129:1176–1183, 2023
- 6 ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. [https://pathology.or.jp/genome\\_med/pdf/textbook.pdf](https://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf).
- 7 Berg KD, Glaser CL, Thompson RE, et al. Detection of microsatellite instability by fluorescence multiplex polymerase chain reaction. *J Mol Diagn* 2:20–28, 2000
- 8 Trusky CL, Sepulveda AR, and Hunt JL. Assessment of microsatellite instability in very small microdissected samples and in tumor samples that are contaminated with normal DNA. *Diagn Mol Pathol* 15:63–69, 2006
- 9 Viray H, Li K, Long TA, et al. A prospective, multi-institutional diagnostic trial to determine pathologist accuracy in estimation of percentage of malignant cells. *Arch Pathol Lab Med* 137:1545–1549, 2013
- 10 Smits AJ, Kummer JA, de Bruin PC, et al. The estimation of tumor cell percentage for molecular testing by pathologists is not accurate. *Mod Pathol* 27:168–174, 2014
- 11 Boyle TA, Bridge JA, Sabatini LM, et al. Summary of microsatellite instability test results from laboratories participating in proficiency surveys: proficiency survey results from 2005 to 2012. *Arch Pathol Lab Med* 138:363–370, 2014
- 12 Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn* 19:187–225, 2017
- 13 Mao C, Wu XY, Yang ZY, et al. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep* 5:8065, 2015
- 14 Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takahashi A, et al. High concordance rate of KRAS/BRAF mutations and MSI-H between primary colorectal cancer and corresponding metastases. *Oncol Rep* 37:785–792, 2017
- 15 Shan L, Lv Y, Bai B, et al. Variability in HER2 expression between primary colorectal cancer and corresponding metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 144:2275–2281, 2018
- 16 Lee WS, Park YH, Lee JN, et al. Comparison of HER2 expression between primary colorectal

- cancer and their corresponding metastases. *Cancer Med* 3:674–680, 2014
- 17 Medina Diaz I, Nocon A, Mehnert DH, et al. Performance of Streck cfDNA Blood Collection Tubes for Liquid Biopsy Testing. *PLoS One* 11:e0166354, 2016
- 18 Garcia-Foncillas J, Tabernero J, Elez E, et al. Prospective multicenter real-world RAS mutation comparison between OncoBEAM-based liquid biopsy and tissue analysis in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 119:1464–1470, 2018
- 19 Odegaard JI, Vincent JJ, Mortimer S, et al. Validation of a Plasma-Based Comprehensive Cancer Genotyping Assay Utilizing Orthogonal Tissue- and Plasma-Based Methodologies. *Clin Cancer Res* 24:3539–3549, 2018
- 20 Lanman RB, Mortimer SA, Zill OA, et al. Analytical and Clinical Validation of a Digital Sequencing Panel for Quantitative, Highly Accurate Evaluation of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *PLoS One* 10:e0140712, 2015
- 21 Clark TA, Chung JH, Kennedy M, et al. Analytical Validation of a Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *J Mol Diagn* 20:686–702, 2018

## 10 検査精度の確保

### 基本的要件

大腸がん診療における遺伝子関連検査は、精度の確保された検査室で実施されなければならない。

### 推奨度

強く推奨する[SR 11名]

#### 検査室における検査精度の確保の要件

がん治療を行う検査の高度化に伴い、臨床検査を行う検査施設において、正しい検査結果を返却できるようにするための検査の精度管理が重要となる。この精度管理には患者から検体を採取した時点から、その後の検体の取扱いも含まれるため、自施設で行われない検査においても重要となる。がんゲノム検査では FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded) の検体管理プロセス (検体採取-保存-搬送) も精度管理に寄与するが、病理検体の取扱いに関しては、第 9 章を参照されたい。また、医療法等の一部を改正する法律の一部の規定が、2018 年 12 月 1 日に施行され、医療機関、衛生検査所等における遺伝子関連・染色体検査の精度の確保が医療法の枠組みに組み入れられた。これに伴い、検体検査の精度管理等に関する検討会の取りまとめ<sup>11</sup>に基づいた省令改正が実施され、①遺伝子関連検査・染色体検査の責任者の配置、②内部精度管理、適切な研修の実施、③外部精度管理調査の受検、が規定された。検査室における検査自体の品質の確保、検査要員の質の確保は、臨床検査室の品質と能力に関する国際規格である ISO15189:2012 第 5 章の技術的要件<sup>22</sup> や「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン解説版」<sup>33</sup> の要求水準に準拠して行われるべきである。また、検査施設の第三者認定を取得することを当面、勧奨することになった。

「遺伝子関連検査・染色体検査精度の確保のために設けるべき基準」に関する改正省令における要点は、以下の通りである。

1. 検体検査全般の精度管理に係る責任者の他に、遺伝子関連検査・染色体検査の責任者を配置することが義務化された。原則として、業務経験を有する医師または臨床検査技師であるが、専門性・経験を勘案して他の職種の者が責任者になることを妨げないとされた。
2. 内部精度管理(施設内における検査の精密度・再現性などの管理)の実施と統計学的精度管理台帳、標準作業書、作業日誌等を作成することが義務化された。検査要員の質を確保するために、適切な研修を実施することも義務化された。
3. 外部精度管理調査を受検する。外部精度管理調査の体制がない場合には、医療機関、衛生検査所等の各施設が施設間で連携して、それぞれ保管・保有する検体を用いて検体検査の精度について相互確認するなどの代替方法を活用することを努力義務としている。
4. その他、検査施設は国際規格である ISO15189 や米国病理学会 (College of American Pathologists:CAP)<sup>44</sup> の臨床検査室認定プログラム (Laboratory Accreditation Program:LAP) などによる第三者認定を取得・維持することにより、検査精度の信頼性を確保することが勧奨されている。2019 年 6 月の厚労省の疑義解釈の回答では「シーケンサーシステムを用いた検査の精度管理に係る

認定をもつ第三者認定は CAP が該当する」とされているが、ISO15189 にも 2019 年 12 月より次世代シークエンサー法が追加され、徐々にその認定が進みつつある。

2022 年に日本病理学会と日本臨床検査医学会から公表された、「がんゲノム検査全般に関する検査指針」では、検体採取・前処理・解析・報告といった検査の全過程の詳細、ならびに内部精度管理および外部精度評価について、具体的な運用基準が示されている<sup>55</sup>。現在、国内の団体によるがんゲノム検査関連の外部制度評価は、医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス委員会の主催している白血病関連遺伝子に関する評価、および国内第三者外部制度評価機関である日本病理精度保証機構が行っている病理検体の核酸品質等に関する評価のみである。がんゲノム検査については Maekawa らのパイロットスタディでもその結果に多少の施設間格差があることが報告されたほか<sup>66</sup>、最近では Matsushita らも FFPE 検体を用いた外部精度評価を複数施設で行い、特に VAF (variant allele frequency) 低値の遺伝子変異で一致率が低いことを示している<sup>77</sup>。現在も、医療検査科学会遺伝子・プロテオミクス委員会や臨床検査医学会遺伝子委員会、日本病理精度保証機構が合同で、保険診療されたがん遺伝子パネル検査等を対象とした外部精度評価の進め方について検討を行っている。

#### 【参考文献】

- 1 検体検査の精度管理等に関する検討会の取りまとめ. 平成 30 年 6 月 6 日 第 62 回社会保障審議会医療部会. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/seisaku-12601000/seisakutoukatsukan-sanjikanshitsu\\_shakaihoshoutantou/0000210421.pdf](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/seisaku-12601000/seisakutoukatsukan-sanjikanshitsu_shakaihoshoutantou/0000210421.pdf).
- 2 日本適合性認定協会. 「認定の基準」についての指針-臨床検査室-JAB RM300 : 2014. <https://www.jab.or.jp/files/items/4908/File/RM3002014V3.pdf>.
- 3 日本臨床検査標準協議会. 遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン 解説版. 学術広告社. 2016
- 4 College of American Pathologists (CAP). <https://www.cap.org>
- 5 日本病理学会・日本臨床検査医学会. がんゲノム検査 全般に関する指針 2022 年 3 月 第 1.0 版.
- 6 Maekawa M, Taniguchi T, Nishio K, et al. Precision cancer genome testing needs proficiency testing involving all stakeholders. *Sci Rep* 12:1494, 2022
- 7 Matsushita K, Ishige T, Watanabe K, et al. Importance of EQA/PT for the detection of genetic variants in comprehensive cancer genome testing. *Sci Rep* 15:1036, 2025

## II その他重要な検査

### II.1 DNAメチル化解析検査

#### 大腸がんにおけるDNAメチル化異常とその臨床病理学的特徴

DNAメチル化異常は、大腸がんの発生・進展に関わる重要なエピゲノム変化であり、DNAメチル基転移酵素群によるプロモーター領域のCGジヌクレオチド(CpG)配列へのメチル基の付加で起こる。DNAのメチル化は、主に転写因子の結合様式に影響を及ぼし、その結果、遺伝子発現、特にがん抑制遺伝子の発現低下を引き起こす<sup>1</sup>。大腸がんでは、特定の遺伝子群に広範なメチル化が集積するCpG island methylator phenotype (CIMP) が約20%に認められる<sup>2</sup>。CIMPは一般的に複数のマーカー遺伝子のメチル化状態から判定され<sup>2-4</sup>、そのうち多数の遺伝子に高度メチル化を伴うCIMP-highは、右側大腸に多くみられ<sup>5</sup>、*BRAF*変異およびマイクロサテライト不安定性の頻度が高く<sup>3</sup>、予後不良とされる<sup>6</sup>。CIMPは、過形成性ポリープやsessile serrated polyp を伴う前がん病変を形成することがある。この発がん経路は、serrated pathwayと呼ばれ、管状腺腫由来大腸がんとは異なる発がん機構である(総論図1)。

#### 基本的要件

*RAS*野生型の切除不能進行再発大腸がん患者に対し、抗EGFR抗体薬の適応判定の補助として、DNAメチル化解析検査を実施する。

#### 推奨度

考慮する [R 1名、ECO 10名]

#### 切除不能進行再発大腸がんにおけるDNAメチル化状態と抗EGFR抗体薬の効果

DNAメチル化解析は、DNAがバイオサルファイト処理により非メチル化シトシンがウラシルに変換される一方、メチル化シトシンは変換されないという反応特性を利用し、処理前後のシトシン/ウラシルの配列差から塩基レベルでメチル化の有無を評価する手法である。これまでに、ゲノムワイドなDNAメチル化解析が抗EGFR抗体薬の治療効果予測に有用である可能性が示唆されてきた。*KRAS*エクソン2野生型大腸がんを対象にビーズアレイによるゲノムワイドDNAメチル化解析の後方視的検討では、26.3% (44/167例) がCIMP-highと判定され、この群ではCIMP-low/CIMP陰性群に比べ抗EGFR抗体薬の無増悪生存期間 (progression-free survival:PFS) が有意に短く (HR: 2.38, 95%CI 1.47-3.85,  $p = 0.00043$ )、多変量解析でも*BRAF*変異や*NRAS*変異と共に独立した予後不良因子と報告された<sup>5</sup>。本邦でも、*KRAS*エクソン2野生型症例に対しビーズアレイを用いたゲノムワイドなDNAメチル化解析が行われ、クラスタリング解析により高メチル化群 (high-methylated colorectal cancer:HMCC, 34例, 35%) と低メチル化群 (low-methylated colorectal cancer, 63例, 65%) に分類された<sup>7</sup>。HMCC群では、抗EGFR抗体療法の奏効割合 (response rate:RR)、PFS、全生存期間 (overall survival:OS) のいずれもがLMCC群より不良であり (RR; 3.7% vs 37.9%, PFS; HR 0.22, 95%CI 0.13-0.37, OS; HR 0.24, 95%CI 0.11-0.53, いずれも  $p < 0.01$ )、多変量解析でも独立した予後不良因子と示された<sup>7</sup>。さらに、一次治療についても同じプラットフォームを用いた169例の後方視的検討が行われ、HMCC群は抗EGFR抗体併用療法後のRR、PFS、OSがいずれも不良であった<sup>8</sup>。

### リアルタイムPCR法を用いたDNAメチル化解析

MethyLight法は、バイサルファイト処理後のDNAを錆型とし、メチル化配列に特異的なプライマーと蛍光標識プローブを用いて、メチル化DNAを選択的に増幅・検出するリアルタイムPCR法の一種である。非メチル化DNAではシトシンがウラシルに変換されているため、メチル化配列に特異的なプライマーでは増幅されない<sup>9</sup>。国内ではMethyLight法を基盤としたOncoGuide™ EpiLight™メチル化検出キット(以下EpiLight)が承認され利用可能である。本キットでは、16か所のCpG領域のメチル化状態が評価される。この16領域は、ゲノムワイドDNAメチル化解析<sup>7</sup>においてHMCC/LMCC間でメチル化レベルの差が大きいCpG領域から選定されている(表1)<sup>10</sup>。測定ではCpG領域ごとにリアルタイムPCRで得られる△Ct値に基づいてメチル化陽性/陰性/判定不能を判定する<sup>10,11</sup>。16領域中8領域以上がメチル化陽性であればHMCC、9領域以上がメチル化陰性であればLMCC、いずれにも該当しない場合は判定不能となる<sup>11</sup>。

表1 OncoGuide™ EpiLight™メチル化検出キットが解析対象とするCpG領域<sup>10</sup>

No.	染色体座位	領域区分	遺伝子	No.	染色体座位	領域区分	遺伝子
1	chr11:61595807	Island	<i>FADS2</i>	9	chr7:42276816	Island	<i>GLI3</i>
2	chr4:186049687	Island		10	chr2:207308244	N_Shore	<i>ADAM23</i>
3	chr10: 88126306	Island	<i>GRID1</i>	11	chr2:241758901	Island	<i>KIF1A</i>
4	chr10: 81664583	Island		12	chr14:23822017	Island	<i>SLC22A17</i>
5	chr5:17216922	Island	<i>BASP1</i>	13	chr6:37664451	Island	<i>MDGA1</i>
6	chr10:13043313	Island	<i>CCDC3</i>	14	chr6:39281694	Island	<i>KCNK17</i>
7	chr4:141348307	Island	<i>CLGN</i>	15	chr19:39522548	Island	<i>FBXO27</i>
8	chr3:150804490	Island	<i>MED12L</i>	16	chr17:44896424	Island	<i>WNT3</i>

chr:chromosome

### DNAメチル化解析によるHMCC/LMCC分類と抗EGFR抗体薬の効果

MethyLight法を基盤としたDNAメチル化解析を用いた後方視的検討では、一次・二次・三次治療のいずれにおいても、HMCC群はLMCC群と比較して抗EGFR抗体薬の治療効果が低い傾向が報告されている(表2)。

一次治療のランダム化比較試験(DEEPER試験)に登録された137例(全体の38%)の解析では、11%がHMCCと判定され、HMCC群はLMCC群と比較してセツキシマブ併用療法、ベバシズマブ併用療法いずれにおいてもOSが有意に短かった<sup>12</sup>。セツキシマブ併用療法ではPFSの短縮がより明確であり、交互作用解析からHMCCが抗EGFR抗体薬の効果不良と関連する可能性が示唆された。右側大腸がんを対象とした一次治療の後方視的検討においても、HMCC群では抗EGFR抗体療法後のPFS、OSがともに不良なことが報告されている<sup>13</sup>。また、二次治療のランダム化比較試験(EPIC試験)では、セツキシマブ+イリノテカン併用療法ではHMCC群でPFSが短かった一方、イリノテカン単剤では差が認められず、HMCCは抗EGFR抗体薬特異的な効果不良因子である可能性が報告された<sup>14</sup>。ただし、本解析では*RAS/BRAF*変異解析が実施されておらず、耐性に関連す

る他の因子が十分に補正されていない点に注意を要する。T-CORE1201試験においても、*RAS/BRAF*野生型症例ではHMCC群で予後不良の傾向がみられた<sup>15</sup>。三次治療以降を対象とした多施設コホート研究でも、HMCC群では抗EGFR抗体療法のRR、PFS、OSがいずれも不良であり、原発巣占居部位などを調整した多変量解析においてもメチル化状態は独立した予後因子とされた<sup>10</sup>。EpiLightの臨床性能試験(UMIN000041205)でも同様の傾向が確認されている<sup>11</sup>。

これらの結果から、HMCCは、*RAS*野生型切除不能進行再発大腸がんにおける予後不良因子であるとともに、抗EGFR抗体薬治療の治療効果不良と関連する可能性がある。したがって、DNAメチル化解析に基づくHMCC/LMCCの分類は、抗EGFR抗体薬の投与対象とされる症例の中から治療抵抗性群を抽出できる可能性を示している。EpiLightは、「がん組織から抽出したDNAをバイサルファイト変換処理した検体中のメチル化状態の検出(結腸・直腸癌における治療薬の選択の補助)」を使用目的として、2025年6月に保険収載された。留意事項として、本検査の対象は*RAS*野生型とされており、実施前に*RAS*遺伝子変異解析が必要となる。

表2 EpiLightにより判定されたHMCCとLMCCの治療成績

	治療 ライン	対象患者 (HMCC:LMCC)	レジメン	PFS 中央値(M) HMCC 対 LMCC	OS 中央値(M) HMCC 対 LMCC
Ouchi K, et al <sup>12</sup> (DEEPER 試験)	1	RASWT 137 例 (15 例:122 例)	セツキシマブ+ FOLFOXIRI	4.0 vs 14.3 (HR 0.11, 95%CI 0.05-0.29, $p < 0.001$ )	13.6 vs 42.7 (HR 0.04, 95%CI 0.01-0.13, $p < 0.001$ )
			ベバシズマブ+ FOLFOXIRI	12.2 vs 16.1 (HR 0.51, 95%CI 0.24-1.09, $p = 0.076$ )	24.2 vs 48.9 (HR 0.39, 95%CI 0.16-0.95, $p = 0.031$ )
Kataoka K, et al <sup>13</sup>	1	RASWT 120 例 (49 例:71 例)	抗 EGFR 抗体薬 併用療法	- (HR 0.46, 95%CI 0.33-0.69)	- (HR 0.39, 95%CI 0.26-0.60)
Ouchi K, et al <sup>14</sup> (EPIC 試験)	2	112 例 <sup>※</sup> (47 例:65 例)	セツキシマブ+ イリノテカン	1.4 vs 4.1 (HR 2.56, 95%CI 1.44-4.54, $p < 0.001$ )	6.0 vs 11.8 (HR 1.71, 95%CI 0.87-3.35, $p = 0.11$ )
			イリノテカン	3.7 vs 2.9 (HR 0.90, 95%CI 0.51-1.62, $p = 0.73$ )	9.8 vs 12.3 (HR 1.34, 95%CI 0.66-2.73, $p = 0.63$ )
Takahashi S, et al <sup>15</sup> (T-CORE1201 試験)	2	RAS/BRAFWT 44 例	セツキシマブ+ FOLFOX/FOLFIRI	3.3 vs 8.5 ( $p = 0.79$ )	6.5 vs 15.3 ( $p = 0.53$ )
Ouchi K, et al <sup>10</sup>	≥3	RASWT 101 例 (24 例:77 例)	抗 EGFR 抗体薬 単剤/併用療法	2.5 vs 6.6 (HR 0.22, 95%CI 0.13-0.38, $p < 0.001$ )	5.6 vs 15.5 (HR 0.23, 95%CI 0.12-0.42, $p < 0.001$ )
UMIN000041205 <sup>11</sup>	≥3	RASWT 145 例 (31 例:114 例)	抗 EGFR 抗体薬+ イリノテカン	2.5 vs 6.5 ( $p < 0.001$ )	-

WT:野生型、PFS:無増悪生存期間、OS:全生存期間、M:month、HR:ハザード比、CI:信頼区間

\*RAS/BRAF変異解析情報なし

## DNAメチル化解析の臨床的意義と実装上の課題

DNAメチル化プロファイルに基づくHMCC/LMCC分類は、抗EGFR抗体薬の効果と関連する可能性が後方的解析により示されているが、上記の前向き試験における検討は事後解析であり、一次治療を含めて前向き試験による検証は未だ報告されていない。特に、*BRAF*変異や既存の効果予測因子との交互作用を十分に評価した臨床試験はなく、一次治療における予測的意義は確立しているとは言えない。また、一次から三次治療まで異なる治療ラインの後方視的検討の結果が混在している点にも注意が必要であり、治療ラインごとの患者背景の差異が結果の解釈に影響している可能性がある。臨床的に関心の高い右側LMCCにおける抗EGFR抗体薬と血管新生阻害薬の有効性の比較についてもエビデンスは限定的であり、現在、前向き試験(T-CORE2401 試験)が進行中である。

検査実施の観点からは、MethyLight法に一定量のDNAが必要であることに加え、FFPE検体の品質や他の遺伝子検査との検体量の競合、判定不能例が生じうことなど、実装上の課題も存在する。さらに、メチル化状態は、腫瘍内の不均一性や治療歴の影響を受ける可能性があり、用いる検体や測定時期と治療判断のタイミングとの整合性にも注意が必要であるが、これらの検討は未だ十分には報告されていない。待機時間等を考慮すると、現時点において本検査を一次治療前に一律に実施すべき根拠は十分とは言えず、検査体制や医療資源、コストといった実務的側面も考慮したうえで、対象患者や実施時期を個別に判断することが求められる。

## 11.2 腫瘍微小環境

### 腫瘍微小環境の推定と予後因子

腫瘍組織では、腫瘍浸潤リンパ球、樹状細胞、マクロファージ、線維芽細胞などが腫瘍微小環境を形成し、大腸がんの進展や予後に影響する。CD3陽性・CD8陽性T細胞や三次リンパ組織(tertiary lymphoid structure: TLS)は予後良好因子とされる一方、M2マクロファージなどの免疫抑制性細胞は予後不良と関連する<sup>16-18</sup>。さらに、近年、腫瘍微小環境の推定が、切除可能大腸がんの予後予測および切除不能進行再発大腸がんにおける免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor:ICI)の効果予測に有用であることが報告されている。本邦では、大腸がん領域において2026年1月1日時点で腫瘍微小環境を解析対象とする体外診断医薬品(in-vitro diagnostics:IVD)は承認されていない。欧州では、腫瘍におけるCD3陽性・CD8陽性T細胞の分布状態を免疫組織化学染色(immunohistochemistry:IHC)により解析するImmunoscore<sup>®</sup>がCEマーク認証体外診断用医療機器(CE-IVD)承認を受けており、米国でもCLIA承認を受けている。現在、腫瘍微小環境を統合的に解析するため、網羅的な遺伝子発現情報を活用したバイオインフォマティクスによる免疫細胞の種類の推定や、病理画像を対象とした人工知能(artificial intelligence:AI)解析など、さまざまな技術の開発が進められている。

### IHCを用いた腫瘍微小環境の推定

Immunoscore<sup>®</sup>は、ホルマリン固定パラフィン包埋(formalin fixed paraffin embedded:FFPE)切片を用いてCD3、CD8を免疫染色し、スライドをスキャンしたのち、腫瘍中心部と腫瘍先進部におけるCD3/CD8陽性細胞密度を専用ソフトウェアで解析し、4つの密度の平均値に基づいて3段階(高・中・低スコア)のimmonoscore (IS)に分類する<sup>19</sup>。測定値は標本条件や操作者の影響を受けにくく、客観性・再現性が示されている<sup>19,20</sup>。

切除可能大腸がんを対象とした検討では、学習用・検証用セットの双方でIS高スコア群は低スコア群に比べ再発リスクが低く(5年再発率 8% vs. 32%, HR 0.20, 95%CI 0.10-0.38,  $p < 0.0001$ )、ISによる分類は、年齢、性別、TNM分類のT・N因子、マイクロサテライト不安定性、既知の病理学的予後因子とは独立した予後因子であることが確認された<sup>19</sup>。Stage III結腸がんを対象とした複数の前向き試験の事後解析においても、IS高・中スコア群では低スコア群と比べて、再発リスクが有意に低いことが報告され(表3)、Stage II結腸がんにおいても同様の傾向が報告されている<sup>21</sup>。切除可能直腸がんでは、生検標本を用いたbiopsy-adapted immunoscore (IS<sub>B</sub>)が開発され、STELLAR試験の事後解析では、IS<sub>B</sub>高スコア群は、低スコア群・中スコア群と比べて無病生存期間(disease-free survival:DFS)が良好であり(vs. 低スコア群: HR 3.83, 95%CI 1.52-9.65,  $p = 0.007$ ; vs. 中スコア群: HR 2.61, 95%CI 1.1-6.19,  $p = 0.04$ )、IS<sub>B</sub>はneoadjuvant rectal (NAR)スコアとともに独立した予後因子であることが報告された<sup>22</sup>。放射線画像・病理画像データとIS<sub>B</sub>を統合することで、術前化学放射線療法後の再発リスクを予測するモデルも開発されている<sup>23</sup>。

切除不能進行再発大腸がんでは、pMMR(mismatch repair-proficient)大腸がんを対象としたAtezoTRIBE試験の探索的解析において、CD8陽性T細胞とPD-L1陽性細胞を組み合わせた”Immunoscore IC”が検討された。Immunoscore IC高スコア群ではICIの上乗せ効果が認められた一方、低スコア群ではその効果がみられず、ICIの効果予測に有用である可能性が示唆されている<sup>24</sup>。

表3. Stage III結腸がんにおけるISと無病生存期間の関連（前向き試験の事後解析）

試験名	術後補助療法	IS Low:Int:High	DFS (IS Low vs Int/High)
SCOT, IDEA-HORG <sup>25</sup>	FOLFOX／CAPOX	877:1,378:344 例 (34:53:13%)	HR 1.62, 95%CI 1.41-1.86, $p < 0.001$
IDEA France <sup>26</sup>	FOLFOX	463:499:100 例 (44:47:9%)	HR 1.54, 95%CI 1.24-1.93, $p = 0.0001$
NO147 <sup>27</sup>	FOLFOX	304:180:46 例 (57:34:9%)	HR 1.69, 95%CI 1.22-2.33 $p = 0.001$

IS:immunoscoring、Int:intermediate、DFS:無病生存期間、HR:ハザード比

#### 網羅的遺伝子発現解析を用いた腫瘍微小環境の推定

Immunoscoring<sup>®</sup>はT細胞のみを評価しているが、網羅的遺伝子発現解析データを用いることで、各免疫細胞種が与える影響を統合的に推定する試みも行われている。PETACC-8試験症例を探索コホート、IDEA-France試験症例を検証コホートとした計2,981例の解析では、T細胞浸潤を反映するT-cell score、免疫抑制性マクロファージを示すMacrophage M2 score、腫瘍の増殖活性を示すOncotype-like score、B細胞/TLSを反映するCXCL13の発現の4つの免疫関連因子を検討している<sup>28</sup>。各因子は、いずれもDFSと独立して関連し、さらにこれらの因子を統合したImmune Proliferative Stromal (IPS) スコア (0-4点) は、Stage III結腸がんの予後を有意に層別化した<sup>28</sup>。IPSスコアは、CXCL13など少数の遺伝子の発現に依存しているが、より多数の遺伝子の発現変動を考慮に入れたImmune deconvolution法による各免疫細胞種の存在推定法も複数開発されており、臨床応用が期待される。

#### デジタル病理AIを用いた腫瘍微小環境の推定

病理画像のデジタル化と機械学習技術の進展により、AIを用いた腫瘍微小環境の解析が試みられている。AtezoTRIBE試験およびAVETRIC試験の事後解析では、AI (Lunit SCOPE IO) がH&E標本のwhole-slide imageから免疫系細胞を含む複数の細胞成分の密度を自動的に定量し、それらを組み合わせた独自のバイオマーカーが算出された。このバイオマーカーに基づく分類では、AtezoTRIBE試験におけるbiomarker-high群は、ICI併用療法で良好な無増悪生存期間および全生存期間を示し、検証用コホート (AVETRIC試験) でも同様の傾向が認められた<sup>29</sup>。一方、biomarker-low群ではICIの上乗せ効果は認められなかった<sup>29</sup>。

#### 今後の展望

腫瘍微小環境の推定は、IHC を用いた手法に加え、バイオインフォマティクスの手法やAIを活用したデジタル病理学など新たな解析手法が開発中である。しかし、欧州でCE-IVDとして承認されているImmunoscoring<sup>®</sup>を除いては、いずれも研究段階であり、今後の前向き検証と臨床応用が期待される。

### 11.3 デジタル病理AIを用いたバイオマーカー診断

#### デジタル病理AIを用いたバイオマーカー診断開発

近年の精密医療において、大腸がんをはじめとする固形がんの治療選択には、ミスマッチ修復機能欠損 (mismatch repair: MMR)、*BRAF*変異、*KRAS*変異などの分子プロファイリングの評価が不可欠である。従来、これらの評価は PCR、次世代シークエンサー、免疫染色などが用いられてきた。しかし、検査インフラやコスト、解析に要する時間が課題であり、特に低・中所得国では十分な実装が困難であるという制約があった。

こうした課題に対する新たなアプローチとして、デジタル病理画像とAIを用いたバイオマーカー診断が注目されている。病理診断には必須であるH&E染色スライドは、ほぼ全ての患者で取得されており、これをディープラーニング (deep learning: DL) により解析することで、分子プロファイリングの予測性能が大きく向上することが報告されている。がん種による予測性能のばらつきなどの課題は残るもの、現時点で病理医や遺伝子関連検査を完全に代替するには至らないが、欧州においてCEマーク認証体外診断用医療機器(CE-IVD)として承認されたAIプログラムも登場しており、診断支援から一部領域での代替的役割へと発展する可能性を秘めている<sup>30</sup>。

#### AIによる分子プロファイリング

2019年以降、多くの研究により、大腸がんのH&E染色像からMSIや遺伝子変異を予測可能であることが示されてきた<sup>31,32</sup>。近年では、従来主流だった人間の視覚皮質の階層構造にヒントを得た、画像認識に強みを持つ畳み込みニューラルネットワーク (convolutional neural network: CNN) に代わり、Chat-GPTなどにも利用されているtransformerをもとに、画像をパッチに分けて各パッチを単語のように扱うことで画像処理に応用した Vision transformerによるAIモデルが導入され、MSIや*BRAF*/*KRAS*変異に対する予測精度および汎化性能の向上が報告されている<sup>33</sup>。Wagnerらは、16コホート・13,000例超を含む大規模多施設研究において、transformerモデルを用いた病理AIによるバイオマーカー診断を検証し、MSI診断において手術検体を用いた解析でAUROC 0.97を達成し、感度0.99、陰性的中率0.99と臨床応用に十分な性能を示した。さらに*BRAF*変異ではAUROC 0.88、*KRAS*変異ではAUROC 0.80を示し、これらについても臨床実装が見込める水準に到達しつつあることが示された<sup>33</sup>。

- MSIntuit® CRC (Owkin社) (表4)<sup>34</sup>

2022年にCE-IVDとして承認を取得した世界初の商用デジタル病理AIアルゴリズムである。H&E染色標本からMSIを推定することを目的としており、現在は大腸がん切除標本を対象に臨床使用が可能となっている。本アルゴリズムは臨床グレードの精度でMSIを同定でき、追加の分子検査を減らし得る点が特徴である。また、AI搭載ソフトウェアとして、臨床病理の既存ワークフローに統合できるよう設計されている。

#### 再発予後を予測するAIプログラム

近年、デジタル化されたH&E病理画像を用いて、がん患者の予後や再発リスクを予測するAIプログラムの開発が進展している。DLを用いたこれらのモデルは、腫瘍細胞の形態学的特徴や腫瘍間質、免疫細胞分布といった腫瘍微小環境を含む従来の病理評価では定量化が困難であった情報を抽出し、患者の予後層別化に活用できる可能性が示されている<sup>30</sup>。大腸がんにおいても、DLモデルを用いた病理画像解析により、TNM分類や臨床病理学的因子など従来の病理評価のみでは十分に説明できなかった再発リスクの不均一性を補完し得ることが報

告されている。

- Histotype Px® Colorectal (DoMore Diagnostics社) (表4)

大規模研究 (n=12,000,000枚以上の画像タイル、4つの大規模コホートを使用)に基づいて開発された予後予測アルゴリズムである。大腸がん切除後患者の予後を自動分類するDLモデル (DoMore-vI-CRC) が構築され、QUASAR 2試験を含む独立コホートで検証された。その結果、予後良好群と不良群を明確に層別化し、従来の臨床病理学的指標や分子プロファイリングを上回る予後予測能を示した (HR 3.84, 95%CI 2.72–5.43, p<0.0001) <sup>35</sup>。この結果に基づき、本アルゴリズムはCE-IVD承認を取得し、臨床における大腸がん予後予測に用いられている。さらにCAPAI研究では、DoMore-vI-CRCと病理学的ステージ因子を統合した新たなリスク層別システムが構築され、QUASAR 2試験において、従来よりも精緻な予後予測と低リスク群の拡大が確認され、補助化学療法の適応判断を最適化できる可能性が示された<sup>36</sup>。

表4 薬事承認された代表的なデジタル病理AI

分類	製品名 / 開発企業	用途・対象	規制ステータス
デジタル病理AI	MSIntuit® CRC (Owkin)	H&E標本からMSIを推定	CE-IVD 承認済み (欧州)
	Histotype Px® Colorectal (DoMore Diagnostics)	CRCの予後予測 (組織像から5年生存リスクを推定)	CE-IVD 承認済み (欧州)

#### デジタル病理AIとctDNA検査を併用した、大腸がん再発予測モデルの構築

大腸がん術後の再発リスク評価において、ctDNAによるMRD (molecular residual disease) 検出は高い予後予測能を有する一方、腫瘍の形態学的特徴や腫瘍微小環境を十分に反映できないという限界がある。この課題を補完する手法として、デジタル病理画像に基づくAI解析との統合が注目されている。

Nakamuraらは、CIRCULATE-Japan GALAXYコホートのステージII–III大腸がん1082例を対象に、病理AI (DoMore-vI-CRC) と病理学的因子を統合したCAPAIを、ctDNA MRDステータスと併せて解析した。その結果、MRD陰性かつCAPAI低リスク群では補助化学療法の上乗せ効果は認められず、一方でMRD陰性であってもCAPAI高・中リスク群では再発リスクが高く、追加治療の必要性が示唆された<sup>37</sup>。また、Loefflerらはtransformerベースの病理AIモデルをGALAXYコホートで外部検証し、患者を再発高リスク群と低リスク群に層別化できることを示した (HR=2.31)。さらにctDNA MRDと統合することで、ctDNA陰性例においても病理AI高リスク群は再発リスクが高く、補助化学療法の恩恵を受け得る可能性が示唆された<sup>38</sup>。

#### 今後の展望

デジタル病理AIは、transformerやfoundation modelの進展により、病理画像から抽出される情報量が飛躍的に増加し、その結果予測精度も飛躍的に向上している。腫瘍形態や腫瘍微小環境を定量的に評価できる点で、病理AIは従来の病理診断や予後評価の枠組みを拡張し得る技術と位置づけられる。分子プロファイリング予測の観点からは、病理AIによるMSIやRAS/BRAF変異推定を基盤として、腫瘍微小環境の評価まで含めた免疫療法に関する予測バイオマーカーの評価支援や、治療反応予測の可能性を検討する研究が探索的に進められて

いる（11.2も参照）。

さらにHistotyping研究やHIBRID研究からは、ctDNAが血中に検出されない症例においても病理AIにより再発高リスク群を同定できることが示されており、病理AIとctDNA MRD評価を統合した再発予測は、従来の臨床病理学的因子や分子プロファイリングを超えた新たなリスク層別化戦略となり得る。今後、前向き臨床試験を通じて治療介入への有用性が検証されれば、病理AIは診療判断を補完する段階から、一部の臨床判断において中核的、場合によっては代替的役割を担うツールへと発展する可能性がある。

（ページ）

参考文献

## 【参考文献】

- 1 Lao VV, and Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8: 686–700, 2011
- 2 Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, et al. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 55:1000–1006, 2006
- 3 Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 38:787–793, 2006
- 4 Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:8681–8686, 1999
- 5 Lee MS, McGuffey EJ, Morris JS, et al. Association of CpG island methylator phenotype and EREG/AREG methylation and expression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 114:1352–1361, 2016
- 6 Juo YY, Johnston FM, Zhang DY, et al. Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 25:2314–2327, 2014
- 7 Ouchi K, Takahashi S, Yamada Y, et al. DNA methylation status as a biomarker of anti-epidermal growth factor receptor treatment for metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci* 106:1722–1729, 2015
- 8 Osumi H, Ouchi K, Shinozaki E, et al. Effect of DNA methylation status on first-line anti-epidermal growth factor receptor treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 37:1439–1447, 2022
- 9 Eads CA, Danenberg KD, Kawakami K, et al. MethyLight: a high-throughput assay to measure DNA methylation. *Nucleic Acids Res* 28:E32, 2000
- 10 Ouchi K, Takahashi S, Okita A, et al. A modified MethyLight assay predicts the clinical outcomes of anti-epidermal growth factor receptor treatment in metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci* 113:1057–1068, 2022
- 11 「EpiLight™メチル化検出キット」. 電子添付文書.
- 12 Ouchi K, Sunakawa Y, Tsuji A, et al. Genome-wide DNA methylation status as a biomarker for clinical outcomes of first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-13AR. *ESMO Open* 10:105076, 2025
- 13 Kataoka K, Mori K, Fushiki K, et al. Negative hyperselection by DNA methylation status for first-line anti-EGFR therapy in patients with right-sided metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 36 (suppl\_2):S506–S599, 2025
- 14 Ouchi K, Takahashi S, Sasaki K, et al. Genome-wide DNA methylation status is a predictor of the efficacy of anti-EGFR antibodies in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: Translational research of the EPIC trial. *Int J Colorectal Dis* 39:89, 2024

- 15 Takahashi S, Ouchi K, Sakamoto Y, et al. Phase II study of biweekly cetuximab plus mFOLFOX6 or mFOLFIRI as second-line treatment for metastatic colorectal cancer and exploratory analysis of associations between DNA methylation status and the efficacy of the anti-EGFR antibody: T-CORE1201. *J Gastrointest Oncol* 14:676–691, 2023
- 16 Wilkinson K, Ng W, Roberts TL, et al. Tumour immune microenvironment biomarkers predicting cytotoxic chemotherapy efficacy in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 74:625–634, 2021
- 17 Di Caro G, Bergomas F, Grizzi F, et al. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 20:2147–2158, 2014
- 18 de Visser KE, and Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell* 41:374–403, 2023
- 19 Pages F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 391:2128–2139, 2018
- 20 Marliot F, Chen X, Kirilovsky A, et al. Analytical validation of the Immunoscore and its associated prognostic value in patients with colon cancer. *J Immunother Cancer* 8, 2020
- 21 Wang F, Lu S, Cao D, et al. Prognostic and predictive value of Immunoscore and its correlation with ctDNA in stage II colorectal cancer. *Oncoimmunology* 12:2161167, 2023
- 22 Zeng Q, Yang YX, Tang Y, et al. Prognostic and Predictive Value of a Modified Diagnostic Biopsy-Adapted Immunoscore in Patients with Rectal Cancer After Neoadjuvant Treatment: A Translational Study From the STELLAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 121:640–650, 2025
- 23 Zhao R, Shen W, Zhao W, et al. Integrating radiomics, pathomics, and biopsy-adapted immuno score for predicting distant metastasis in locally advanced rectal cancer. *ESMO Open* 10:104102, 2025
- 24 Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:876–887, 2022
- 25 Domingo E, Kelly C, Hay J, et al. Prognostic and Predictive Value of Immunoscore in Stage III Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Cases From the SCOT and IDEA-HORG Studies. *J Clin Oncol* 42:2207–2218, 2024
- 26 Pages F, Andre T, Taieb J, et al. Prognostic and predictive value of the Immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-GERCOR cohort study. *Ann Oncol* 31:921–929, 2020
- 27 Sinicrope FA, Shi Q, Hermitte F, et al. Contribution of Immunoscore and Molecular Features to Survival Prediction in Stage III Colon Cancer. *JNCI Cancer Spectr* 4:pkaa023, 2020
- 28 Gallois C, Sroussi M, Andre T, et al. Prognostic Models From Transcriptomic Signatures of the Tumor Microenvironment and Cell Cycle in Stage III Colon Cancer From PETACC-8 and IDEA-France Trials. *J Clin Oncol* 43:1765–1776, 2025

- 29 Carullo M, Antoniotti C, Ahn C, et al. Leveraging artificial intelligence to predict immune checkpoint inhibitor (ICI) efficacy in proficient MMR mCRC: Translational analyses of AtezoTRIBE and AVETRIC trials. *Ann Oncol* 36 (suppl\_2) :S507, 2025
- 30 Marra A, Morganti S, Pareja F, et al. Artificial intelligence entering the pathology arena in oncology: current applications and future perspectives. *Ann Oncol* 36:712–725, 2025
- 31 Kather JN, Pearson AT, Halama N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 25:1054–1056, 2019
- 32 Kather JN, Heij LR, Grabsch HI, et al. Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations. *Nat Cancer* 1:789–799, 2020
- 33 Wagner SJ, Reisenbuchler D, West NP, et al. Transformer-based biomarker prediction from colorectal cancer histology: A large-scale multicentric study. *Cancer Cell* 41:1650–1661 e1654, 2023
- 34 Saillard C, Dubois R, Tchita O, et al. Validation of MSIintuit as an AI-based pre-screening tool for MSI detection from colorectal cancer histology slides. *Nat Commun* 14:6695, 2023
- 35 Skrede OJ, De Raedt S, Kleppe A, et al. Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study. *Lancet* 395:350–360, 2020
- 36 Kleppe A, Skrede OJ, De Raedt S, et al. A clinical decision support system optimising adjuvant chemotherapy for colorectal cancers by integrating deep learning and pathological staging markers: a development and validation study. *Lancet Oncol* 23:1221–1232, 2022
- 37 Nakamura Y, Kildal W, Misumi T, et al. Novel clinical decision support (CDS) system optimizing adjuvant chemotherapy (ACT) for colorectal cancer (CRC) by integrating deep learning and circulating tumor DNA (ctDNA) molecular residual disease (MRD): GALAXY histotyping. *Ann Oncol* 35 (suppl\_2) :S457–S458, 2024
- 38 Loeffler CML, Bando H, Sainath S, et al. HIBRID: histology-based risk-stratification with deep learning and ctDNA in colorectal cancer. *Nat Commun* 16:7561, 2025

## 12 備考

### 日本臨床腫瘍学会におけるガイドライン、ガイダンスなどの定義

#### 1. ガイドライン

目的とする疾患・診療の領域が広い、多くのエビデンスが集積されている、作成に関して多職種の関与が必要、あるいは対象が多職種にわたる内容であるような場合など。

#### 2. ガイダンス

目的とする疾患・診療の領域が狭い、エビデンスが限定的である、作成者や対象者が狭い領域に限定される場合など。

#### 3. コンセンサスレポート

専門家集団の投票 (voting) 等によって定められた、最大公約数的な意見や診療指針。

#### 4. エキスパートオピニオン

専門家あるいは専門家集団の意見、診療指針。

#### 5. 暫定的見解

一時的、暫定的な意見、声明。未確定ではあるが、必要なため現時点での仮の見解として声明しておくべき時に使用する。Provisional statement/opinion と同義。

## Appendix

表1 本ガイドラインで取り上げる検査に関する公開情報(2026年1月現在)

検査名	製造販売業者	サイト情報(URL)	章
MEBGEN RASKET™-B キット	株式会社医学生物学研究所	<a href="https://ivd.mbl.co.jp/diagnostics/search/detail/?cd=GS-D0471">https://ivd.mbl.co.jp/diagnostics/search/detail/?cd=GS-D0471</a>	3,4
Idylla™ RAS-BRAF Mutation Test「ニチレイバイオ」	株式会社ニチレイバイオサイエンス	<a href="https://nichireibiosciences.co.jp/molecule/pcr/cartridge/ras-brafmutationtest/">https://nichireibiosciences.co.jp/molecule/pcr/cartridge/ras-brafmutationtest/</a>	3,4
OncoBEAM RAS CRC キット	シスメックス株式会社	<a href="https://products.sysmex.co.jp/products/genetic/CN581639/index.html">https://products.sysmex.co.jp/products/genetic/CN581639/index.html</a>	3
FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイル	中外製薬株式会社	<a href="https://chugai-pharm.jp/pr/npr/f1/fit/index/">https://chugai-pharm.jp/pr/npr/f1/fit/index/</a>	3,6,7
Guardant360® CDx がん遺伝子パネル	ガーダントヘルスジャパン株式会社	<a href="https://guardanthealthjapan.com/hcp/guardant360cdx/">https://guardanthealthjapan.com/hcp/guardant360cdx/</a>	3,4,5,6,7
therascreen® BRAF V600E 変異検出キット	株式会社キアゲン	<a href="https://www.qiagen.com/ja-jp/products/diagnostics-and-clinical-research/oncology/therascreen-braf-v600e-rq-qpcr-kit-jp">https://www.qiagen.com/ja-jp/products/diagnostics-and-clinical-research/oncology/therascreen-braf-v600e-rq-qpcr-kit-jp</a>	4
ベンタナ OptiView BRAF V600E(VE1)	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	<a href="https://dianews.roche.com/IVD-MMR.html">https://dianews.roche.com/IVD-MMR.html</a>	4
ベンタナ ultraView パスウェイ HER2 (4B5)	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	<a href="https://diagnostics.roche.com/jp/ja/products/tests/pathway-anti-her-2-neu-4b5-rabbit-monoclonal-primary-antibody-fda.html">https://diagnostics.roche.com/jp/ja/products/tests/pathway-anti-her-2-neu-4b5-rabbit-monoclonal-primary-antibody-fda.html</a>	5
Dako Herceptest	アジレント・テクノロジー株式会社	<a href="https://www.agilent.com/ja-jp/product/pharmdx/herceptest-kits?srsltid=AfmBOorLuKeMrb2uQb4-Jqza3POj-0OUXqCN_Qc-vflodIKPHF51OcCf">https://www.agilent.com/ja-jp/product/pharmdx/herceptest-kits?srsltid=AfmBOorLuKeMrb2uQb4-Jqza3POj-0OUXqCN_Qc-vflodIKPHF51OcCf</a>	5
パスビジョン HER-2 DNA プローブキット	アボットジャパン合同会社	<a href="https://www.abbott.co.jp/media-center/press-releases/03-28-2022.html">https://www.abbott.co.jp/media-center/press-releases/03-28-2022.html</a>	5
ヒストラ HER2 FISH キット	株式会社 常光	<a href="https://jokoh.com/products/maker/product11/">https://jokoh.com/products/maker/product11/</a>	5

MSI 検査キット(FALCO)	株式会社ファルコバイオシステムズ	<a href="https://www.falco-genetics.com/msi/">https://www.falco-genetics.com/msi/</a>	6
Idylla™ MSI Test「ニチレイバイオ」	株式会社ニチレイバイオサイエンス	<a href="https://nichireibiosciences.co.jp/molecule/pcr/cartridge/msitest/">https://nichireibiosciences.co.jp/molecule/pcr/cartridge/msitest/</a>	6
ベンタナ OptiView MLH1、PMS2、MSH2、MSH6	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	<a href="https://dianews.roche.com/IVD-MM.R.html">https://dianews.roche.com/IVD-MM.R.html</a>	6
MMR IHC Panel pharmDx「ダコ Omnis」	アジレント・テクノロジー株式会社	<a href="https://www.agilent.com/ja-jp/product/pharmdx/mmr-ihc-panel-pharmdx-dako-omnis-expands-immunotherapy-utility/mmr-ihc-panel-pharmdx-dako-omnis-9452726?srsltid=AfmBOorUx4V9W-SGwzmOIjgokSMNx0nwz0t7BfcN5M07mVu6F9mvgTWy">https://www.agilent.com/ja-jp/product/pharmdx/mmr-ihc-panel-pharmdx-dako-omnis-expands-immunotherapy-utility/mmr-ihc-panel-pharmdx-dako-omnis-9452726?srsltid=AfmBOorUx4V9W-SGwzmOIjgokSMNx0nwz0t7BfcN5M07mVu6F9mvgTWy</a>	6
OncoGuide™ NCC オンコペナルシステム	シスメックス株式会社	<a href="https://products.sysmex.co.jp/products/genetic/AK401170/">https://products.sysmex.co.jp/products/genetic/AK401170/</a>	7
GeneMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム	株式会社 GenMine Labs	<a href="https://genmine-labs.jp/jp/genminetop/index.html">https://genmine-labs.jp/jp/genminetop/index.html</a>	7
TruSight™ Oncology Comprehensive パネルシステム	イルミナ株式会社	<a href="https://jp.illumina.com/destination/true-comprehensive-panel-system.html">https://jp.illumina.com/destination/true-comprehensive-panel-system.html</a>	7
FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	中外製薬株式会社	<a href="https://chugai-pharm.jp/pr/npr/fli/fli/index/">https://chugai-pharm.jp/pr/npr/fli/fli/index/</a>	7
OncoGuide™ EpiLight™メチル化検出キット	株式会社理研ジェネシス	<a href="https://www.rikengenesis.jp/product/product_ivd/product_ivd_05_EpiLight_MethylationDetectionKit.html">https://www.rikengenesis.jp/product/product_ivd/product_ivd_05_EpiLight_MethylationDetectionKit.html</a>	11

第 2 章「総論」表 2 に掲載した検査について記載した

表2 RAS野生型症例に対する抗EGFR抗体薬の治療効果

	RAS 評価可能*	レジメン	N	RR (%)	PFS (M)	HR (95%CI)	OS (M)	HR (95%CI)
PRIME <sup>1</sup> (一次治療)	90% (1,060/1,183)	FOLFOX4	253	—	7.9	0.72 (0.58-0.90)	20.2	0.78 (0.62-0.99)
		FOLFOX4+ Pmab	259	—	10.1	$p=0.004$	26.0	$p=0.04$
20050181 <sup>2</sup> (二次治療)	85% (1,008/1,186)	FOLFIRI	213	10	4.4	0.70 (0.54-0.91)	13.9	0.81 (0.63-1.03)
		FOLFIRI+ Pmab	208	41	6.4	$p=0.007$	16.2	$p=0.08$
20020408 <sup>3</sup> (三次治療)	82% (378/463)	BSC	63	0	7 weeks	0.39 (0.28-0.56)	—	—
		BSC+Pmab	73	16	14.1 weeks	$p<0.0001$	—	—
20100007 <sup>4</sup> (三次治療)	87% (328/377)	BSC	128	2.3	1.7	0.46 (0.35-0.59)	6.9	0.70 (0.53-0.93)
		BSC+Pmab	142	31.0	5.2	$p<0.0001$	10.0	$p=0.0135$
OPUS <sup>5</sup> (一次治療)	75% (254/337)	FOLFOX4	49	29	5.8	0.53 (0.27-1.04)	17.8	0.94 (0.56-1.56)
		FOLFOX4+ Cmab	38	58	12.0	$p=0.0615$	19.8	$p=0.80$
CRYSTAL <sup>6</sup> (一次治療)	69% (827/1,198)	FOLFIRI	189	38.6	8.4	0.56 (0.41-0.76)	20.2	0.69 (0.54-0.88)
		FOLFIRI+ Cmab	178	66.3	11.4	$p=0.0002$	28.4	$p=0.0024$
FIRE-3 <sup>7</sup> (一次治療)	78% (588/752)	FOLFIRI+ Bmab	201	58.7	10.2	0.97 (0.78-1.20)	25.0	0.70 (0.54-0.90)
		FOLFIRI+ Cmab	199	65.3	10.3	$p=0.77$	33.1	$p=0.0059$
PEAK <sup>8</sup> (一次治療)	82% (233/285)	mFOLFOX6 +Bmab	82	54	10.1	0.66 (0.46-0.95)	28.9	0.63 (0.39-1.02)
		mFOLFOX6 +Pmab	88	58	13.0	$p=0.03$	41.3	$p=0.06$
CALGB80405 <sup>9</sup> (一次治療)	59% (670/1,137)	FOLFOX/IRI +Bmab	256	53.8	11.0	1.03 (0.86-1.24)	31.2	0.88 (0.72-1.08)
		FOLFOX/IRI	270	68.6	11.2	$p=0.71$	32.0	$p=0.40$

		+Cmab						
--	--	-------	--	--	--	--	--	--

ノンジゴン性用/禁煙歎

表3 RAS変異陽性症例に対する抗EGFR抗体薬の治療効果

	レジメン	N	RR (%)	PFS (M)	HR (95%CI)	OS (M)	HR (95%CI)
PRIME <sup>1</sup> (一次治療)	FOLFOX4	276	—	8.7	1.31 (1.07-1.60) $p=0.008$	19.2	1.25 (1.02-1.55)
	FOLFOX4+Pmab	272	—	7.3		15.6	$p=0.034$
20050181 <sup>2</sup> (二次治療)	FOLFIRI	294	13	4.0	0.86 (0.71-1.05) $p=0.14$	11.1	0.91 (0.76-1.10)
	FOLFIRI+Pmab	299	15	4.8		11.8	$p=0.34$
20020408 <sup>3</sup> (三次治療)	BSC	114	0	7.3 weeks	0.97 (0.73-1.36) $p=0.729$	—	—
	BSC+Pmab	99	1	7.4 weeks		—	—
20100007 <sup>4</sup> (三次治療)	BSC	28	—	1.6	1.03 (0.56-1.90) $p=0.9429$	7.5	0.99 (0.49-2.00)
	BSC+Pmab	26	—	1.6		7.6	$p=0.9625$
OPUS <sup>5</sup> (一次治療)	FOLFOX4	75	50.7	7.8	1.54 (1.04-2.29) $p=0.0309$	17.8	1.29 (0.91-1.84)
	FOLFOX4+Cmab	92	37.0	5.6		13.5	$p=0.1573$
CRYSTAL <sup>6</sup> (一次治療)	FOLFIRI	214	36.0	7.5	1.10 (0.85-1.42) $p=0.47$	17.7	1.05 (0.86-1.28)
	FOLFIRI+Cmab	246	31.7	7.4		16.4	$p=0.64$
FIRE-3 <sup>7</sup> (一次治療)	FOLFIRI+Bmab	91	50.5	9.6	1.25 (0.93-1.68) $p=0.14$	20.6	1.05 (0.77-1.44)
	FOLFIRI+Cmab	97	38.1	7.5		20.2	$p=0.75$
PEAK <sup>8</sup> (一次治療)	mFOLFOX6+Bmab	27	56	8.9	1.39 (0.73-2.64) $p=0.318$	16.6	0.41 (0.19-0.87)
	mFOLFOX6+Pmab	24	60	7.8		27.0	$p=0.020$
CALGB80405 <sup>9</sup> (一次治療)	FOLFOX/IRI+Bmab	42	—	—	—	22.3	0.74 (0.4-1.1)
	FOLFOX/IRI+Cmab	53	—	—		28.7	$p=0.21$

Pmab:パニツムマブ, Cmab:セツキシマブ, Bmab:ベバシズマブ, IRI:イリノテカン, RR:奏効割合, PFS:無増悪生存期間, HR:ハザード比, OS:全生存期間, M:month, \*RAS評価可能:ランダム化された症例のうちRAS変異の評価が可能であった症例の割合, BSC:best supportive care, FOLFOX:5-FU+レボホリナート+オキサリプラチン, FOLFIRI:5-FU+レボホリナート+イリノテカン

表4 薬事承認されたがん遺伝子パネル検査の詳細

遺伝子パネル名	OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	GeneMineTOP がんゲノムプロ ファイリングシステム	TSO Comprehensive	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル
対象遺伝子数	124	324			324	74
塩基置換、挿入/ 欠失、コピー数異 常、融合など	13(融合遺伝子) Exon: 309 遺伝子 (SNV, Indel, Amplification, Loss) Intron 等: 36 遺伝子(遺伝子融合等)	DNA:737 遺伝子 RNA:455 遺伝子 455 融合、5 エクソンスキッピング、 27 発現量	DNA:517 遺伝子(SNV, MNV, Indel)、 2 遺伝子 CNV 増幅 RNA:23 遺伝子 融合、2 遺伝子 スプライ スバリアント	DNA:309 遺伝子(SNV, Indel, Amplification, Loss) Intron 等:36 遺伝子(遺伝子融合等)	SNVs/Indels(74) Fusions(DNA:6) Amp(18)	
MSI	解析可能	解析可能	参考情報	参考情報	解析可能(参考情報)	解析可能
TMB	解析可能	解析可能	参考情報	参考情報	解析可能	-
必要なサンプル	組織 DNA、血液 DNA	組織 DNA	組織 DNA、RNA、血液 DNA	組織 DNA、RNA	血液	全血
生殖細胞系列 バリアント	19 遺伝子 なし (germline 由来の可能性:29 遺伝子)	40 遺伝子	なし	なし (germline 由来の可能性:29 遺伝子)	なし (germline 由来の可能性:4 遺伝子)	
遺伝子異常の 検出判定基準	<u>塩基置換</u> アレル頻度 5%以上 <u>挿入／欠失</u> アレル頻度 5%以上 <u>コピー数異常</u> 遺伝子増幅を示す領域の Depth の中央値≥200 かつ、 コピー数≥8 (Depth) 比≥4、 log (Depth 比)≥2 <u>融合遺伝子</u> アレル頻度 3%以上 全リード数に占める割合が $2.0 \times 10^{-6}$ 以上	<u>塩基置換</u> アレル頻度 5%以上 <u>挿入／欠失</u> アレル頻度 5%以上 <u>コピー数異常</u> 遺伝子増幅: ディプロイド: 6 コピー以上 (ただし、ERBB2 の場合、ディプロイドは 5 コピ ー以上)、トリプロイド: 7 コピー以上、テトラプロイ ド: 8 コピー以上 ホモ接合型欠失: 0 コピー <u>融合遺伝子等</u> 異なる染色体上または 10 Mbp 以上離れたリ ードペアが 5 つ以上(既知の融合遺伝子の場合は 3 つ以上)	<u>塩基置換</u> アレル頻度 5%以上 <u>挿入／欠失</u> アレル頻度 5%以上 <u>コピー数異常</u> ・コピー数が 6 コピー以上の場合 ・臨床的意義が高い遺伝子につい て、コピー数が 4 以上の場合 <u>融合遺伝子</u> 非公表	<u>塩基置換</u> アレル頻度 1.0% - 7.9% (各バリアントにより異なる)* <u>挿入／欠失</u> アレル頻度 1.9% - 22.8% (各バリアントにより異なる)* <u>コピー数異常(増幅)</u> Fold Change 2.034 以上 (各遺伝子により異なる)* <u>融合遺伝子</u> Supporting Reads 10 リード以上 (各遺伝子により異なる)* <u>スプライスバリアント</u> Supporting Reads 18.7 リード以上 (各遺伝子により異なる)*	非公表	<u>塩基置換</u> アレル頻度 0.4%以上 (30ng セルフリーDNA を含む検体の場合の検出 感度 95%以上となる cfDNA 中のアレル頻度) <u>挿入／欠失</u> アレル頻度 0.3%以上 (30ng セルフリーDNA を含む検体の場合の検出 感度 95%以上となる cfDNA 中のアレル頻度) <u>コピー数異常(増幅)</u> コピー数が 2.4 コピー以上 (各遺伝子によって異なる) (30ng セルフリーDNA を含む検体の場合の検出 感度 95%以上となる cfDNA 中のアレル頻度) <u>融合遺伝子</u> アレル頻度 0.1%以上 (各遺伝子によって異なる) (30ng セルフリーDNA を含む検体の場合の検出 感度 95%以上となる cfDNA 中のアレル頻度)
薬事承認日	2018年12月25日	2018年12月27日	2022年7月13日	2025年5月8日	2021年3月22日	2022年3月10日

## 【参考文献】

- 1 Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 369:1023–1034, 2013
- 2 Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 21:5469–5479, 2015
- 3 Peeters M, Oliner KS, Parker A, et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 19:1902–1912, 2013
- 4 Kim TW, Elme A, Kusic Z, et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 115:1206–1214, 2016
- 5 Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 51:1243–1252, 2015
- 6 Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 33:692–700, 2015
- 7 Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17: 1426–1434, 2016
- 8 Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 32:2240–2247, 2014
- 9 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317:2392–2401, 2017