

大腸癌個別化治療の実践のための バイオマーカー検査ガイド

RAS・BRAF・MSI/MMR・HER2

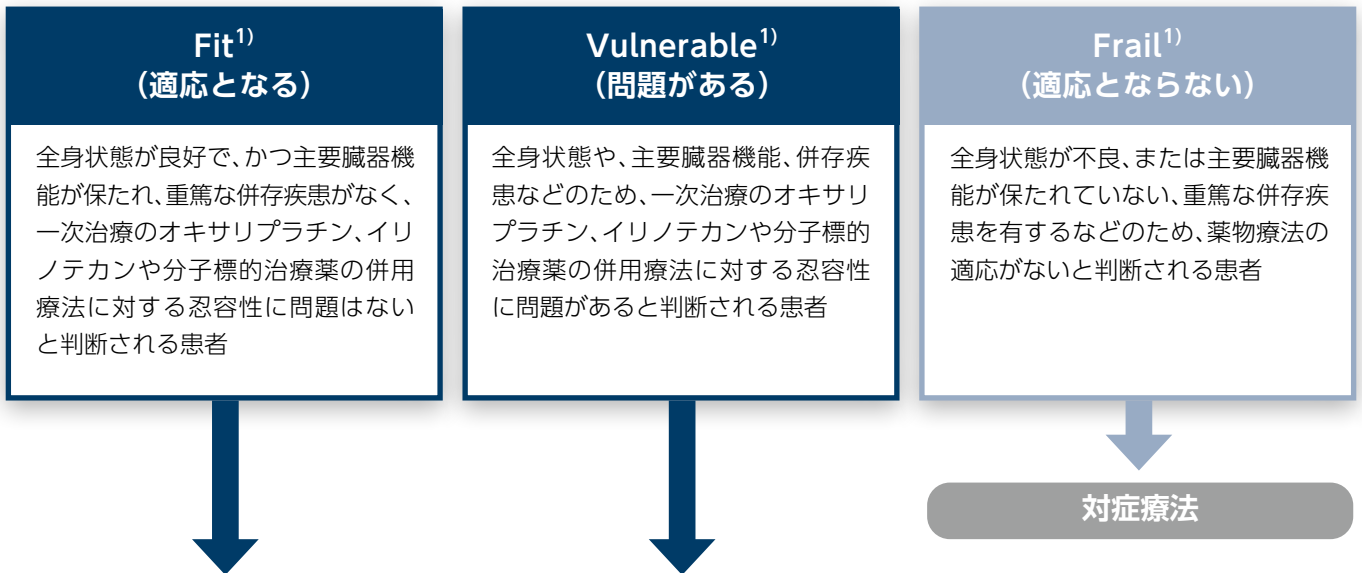


「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024年版」では、薬物療法が適応可能と判断される患者さんに対しては、一次治療前にRAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査、BRAF^{V600E}遺伝子検査、MSI/MMR-IHC検査を実施することが推奨されており、HER2検査を合わせて実施することも妥当であるとされています。

本冊子では、これら4つのバイオマーカーの特徴と治療について紹介しています。近年、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬などの導入により、大腸癌に対する高い治療効果が報告されていることから、バイオマーカー検査に基づく大腸癌治療の理解を深めていただき、「個別化治療」の推進にお役立てください。

■ 一次治療開始前のバイオマーカー検査と各バイオマーカーの陽性率

切除不能な進行・再発大腸癌において、薬物療法が適応可能と判断される患者 (Fit/Vulnerable) に対しては、RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査、*BRAF*^{V600E} 遺伝子検査、MSI/MMR-IHC検査を一次治療開始前に実施することが推奨されています。また、HER2検査を合わせて実施することも妥当とされています¹⁾。



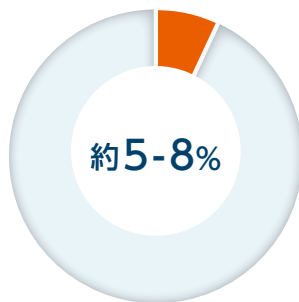
バイオマーカー検査

一次治療開始前の実施を推奨			合わせて実施することも妥当
RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査	<i>BRAF</i> ^{V600E} 遺伝子検査	MSI/MMR-IHC検査	HER2検査

RAS 遺伝子変異¹⁾



BRAF^{V600E} 遺伝子変異²⁻⁴⁾



MSI-H/dMMR⁵⁾



HER2陽性^{6,7)}



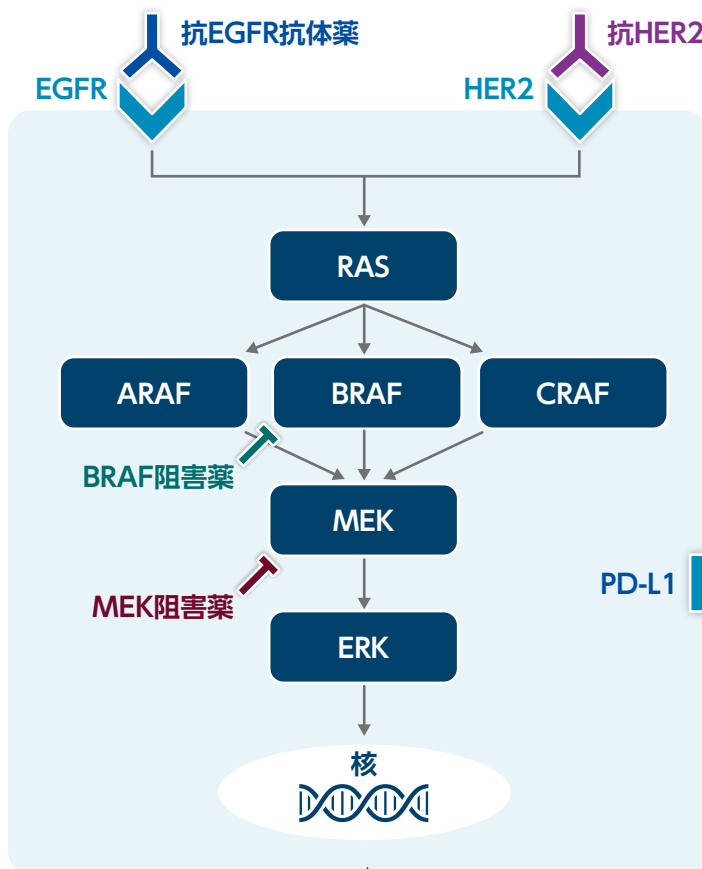
1-7)より作図

1)大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024年版, 39-47, 金原出版, 2024年
2)Venderbosch S, et al. : Clin Cancer Res 2014; 20 : 5322-5330.
3)Yokota T, et al. : Br J Cancer 2011; 104 : 856-862.
4)Kawazoe A, et al. : BMC Cancer 2015; 15 : 258.

5)Akagi K, et al. : Cancer Sci 2021; 112 : 1105-1113.
6)Richman SD, et al. : J Pathol 2016; 238 : 562-570.
7)Ingold Heppner B, et al. : Br J Cancer 2014; 111 : 1977-1984.

Pathogenesis

大腸癌における主なバイオマーカーと薬剤の作用点



- 抗体薬はリガンドと受容体の結合を阻害することで細胞の増殖シグナルを阻害します。
- 低分子化合物はEGFR、HER2、BRAF、MEKなどを標的として、細胞内のキナーゼの活性化を阻害することにより細胞の増殖シグナルを阻害します。



正常細胞

DNA
— CACACACACACACACACA —
マイクロサテライトの繰り返し(10回)

がん細胞

DNA
— CACA —
マイクロサテライトの繰り返し(2回)

DNA
— ACA —
マイクロサテライトの繰り返し(30回)

- 腫瘍細胞では、DNA複製の際に生じる誤った塩基対合を修復する機能 (mismatch repair: MMR) の低下により、1～数塩基の繰り返し配列 (マイクロサテライト) が正常細胞と異なる反復回数を示すことがあります (マイクロサテライト不安定性: MSI)。
- MMR機能が低下している状態をMMR deficient (dMMR)、MMR機能が保たれている状態をMMR proficient (pMMR) といいます。
- dMMRの腫瘍組織では、PD-1/PD-L1/CTLA-4等の免疫チェックポイント分子の発現が高くなることが報告されています¹⁾。免疫チェックポイント分子が増加することで、それを標的とする免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待されやすくなると想定されます。

1) Llosa NJ, et al. : Cancer Discov 2015; 5 : 43-51.

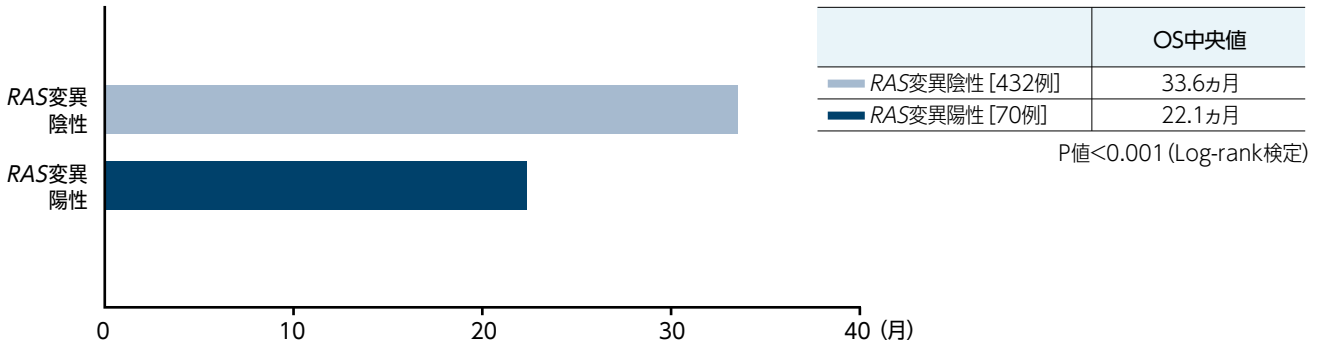
国立がん研究センター内科レジデント 編：がん診療レジデントマニュアル 第9版, 12-13, 医学書院, 2022年
室 圭 他 編：オンコロジー臨床ガイド 消化器癌化学療法 改訂5版, 373-378, 南山堂, 2021年

3

RAS

大腸癌において、RAS変異陽性患者はRAS変異陰性患者と比べて予後不良でした。

● 全生存期間 (OS) 中央値 [海外データ]¹⁾



目的：液体生検 (LB) によるRAS及びBRAF検査の関連性を、組織ベースの解析と比較検討する。

試験概要：ベースライン及び治療期間中にLBを採取し、体外診断用医薬品として認定されたONCOBEAM RAS法 (Sysmex Inostics社) 及びデジタルドロップレットポリメラーゼ連鎖反応法を用いて、RAS及びBRAF^{V600E}変異について解析した。

解析計画：イベント発生までの時間パラメータ (例：生存時間) は、Kaplan-Meier推定法とLog-rank検定を用いて比較した。離散パラメータ (例：腫瘍縮小効果の頻度) は、フィッシャーの正確検定を用いて比較した。

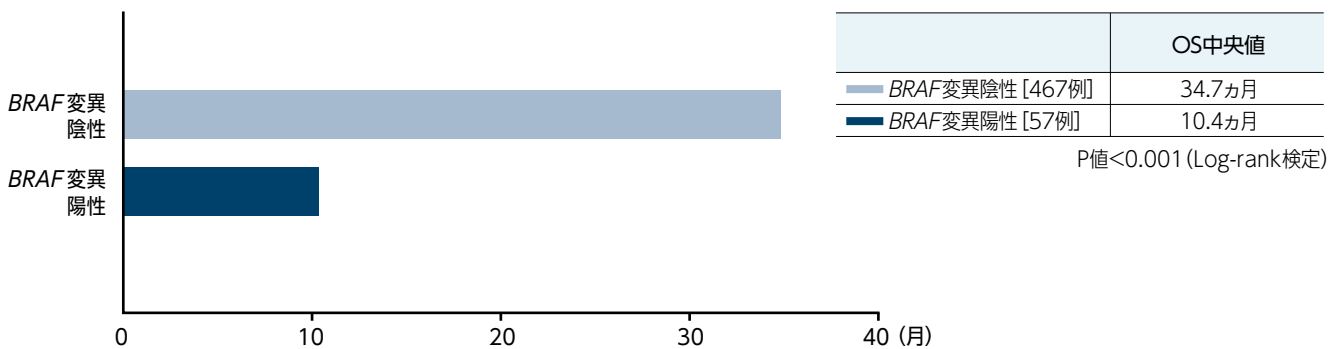
研究の限界：本解析はRASまたはBRAF変異を有するサブグループの規模によって制限される。また、FIRE-4におけるLBの評価は、本研究の統計設計に組み入れられていない。

1) Stintzing S, et al. : J Clin Oncol. 2025; 43(12) : 1463-1473.より作図

BRAF

大腸癌において、BRAF変異陽性患者はBRAF変異陰性患者と比べて予後不良でした。

● 全生存期間 (OS) 中央値 [海外データ]²⁾



目的：BRAF遺伝子変異及びマイクロサテライト不安定性 (MSI) が切除不能進行・再発大腸癌の予後に及ぼす影響について検討する。

試験概要：BRAF遺伝子変異の有無が判明している切除不能進行・再発大腸癌患者524例をRoyal Melbourne Hospital (RMH, オーストラリア) 及びMD Anderson Cancer Center (MDACC, 米国) から登録し (RMH 316例, MDACC 208例)、予後を後ろ向きに解析した。

解析計画：生存率はKaplan-Meier法で推定し、Log-rank検定で比較した。両側P値が0.05未満の場合に統計学的に有意とした。

研究の限界：BRAF検査の対象となった患者のみが登録された。2つの施設、2つの患者グループ (人口ベースコホート、trial-screenedコホート) を組み合わせた解析であった。trial-screenedコホートの患者はPSが良好であり、良好な生存率は条件付き生存率 (conditional survival) である可能性がある。

2) Tran B, et al. : Cancer. 2011; 117(20) : 4623-4632.より作図

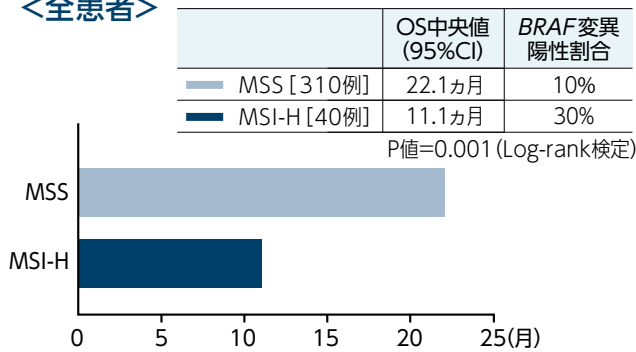
大腸癌[※]において、MSI-H患者はMSS患者と比べて 予後不良でした。 ただし、MSI-HではBRAF変異陽性の割合が高く、 BRAF変異による予後への影響が示唆されました。

MSI/MMR

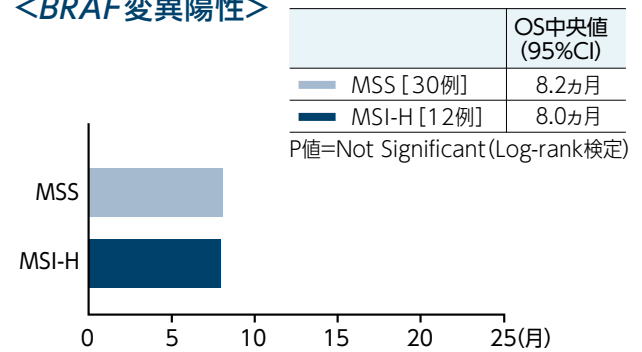
※BRAF変異の有無が確認できた症例

●全生存期間(OS)中央値[海外データ]²⁾

<全患者>



<BRAF変異陽性>



目的：BRAF遺伝子変異及びマイクロサテライト不安定性(MSI)が切除不能進行・再発大腸癌の予後に及ぼす影響について検討する。

試験概要：BRAF遺伝子変異の有無が判明している切除不能進行・再発大腸癌患者524例をRoyal Melbourne Hospital (RMH, オーストラリア)及びMD Anderson Cancer Center (MDACC, 米国)から登録し(RMH 316例, MDACC 208例)、予後を後ろ向きに解析した。

解析計画：生存率はKaplan-Meier法で推定し、Log-rank検定で比較した。両側P値が0.05未満の場合に統計学的に有意とした。

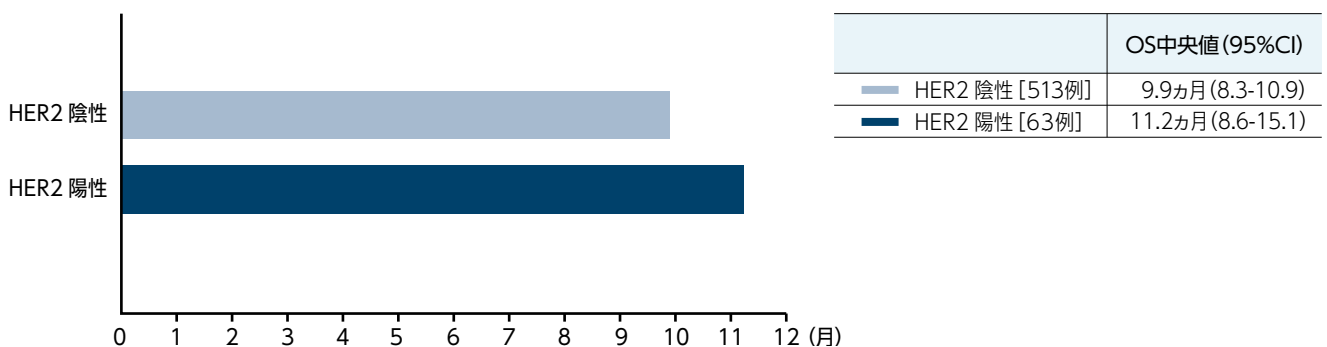
研究の限界：BRAF検査の対象となった患者のみが登録された。2つの施設、2つの患者グループ(人口ベースコホート、trial-screenedコホート)を組み合わせた解析であった。trial-screenedコホートの患者はPSが良好であり、良好な生存率は条件付き生存率(conditional survival)である可能性がある。

2) Tran B, et al. : Cancer. 2011; 117(20) : 4623-4632.より作図

HER2

大腸癌において、HER2陽性患者とHER2陰性患者の 全生存期間に有意差は認められませんでした。

●全生存期間(OS)中央値[海外データ]³⁾



目的：がんゲノム情報を含む電子カルテ由来データベースを使用した、難治性mCRC患者の自然病歴を説明するための後ろ向きコホート研究。

試験概要：米国の約280のがんクリニックから収集した臨床ゲノムデータベースにおける2011年1月から2019年12月までに診断されたステージIVまたは再発mCRCの患者を対象に、mCRC診断日から治療抵抗性の治療ライン(2ライン以上)開始日までの臨床的及び人口統計学的特性を評価した。(人口統計学的特性：年齢、性別、保険の種類、転移診断の種類、転移、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)パフォーマンスステータス、初回診断時の腫瘍のステージ、心血管イベント、及び左室駆出率(<50%))

解析計画：全生存期間(OS)は、治療抵抗性の治療ライン(2ライン以上)開始日から何らかの原因で死亡するまでの時間(月単位)として計算され、Kaplan-Meier法を用いて分析された。主要な所見の頑健性をテストするために、感度分析を実施した。

研究の限界：ゲノム検査の記録がある患者を含めるという要件により、治療抵抗性のmCRCのより若い集団が選択された可能性がある。mCRC診断時の中央値は56~58歳で、査察、疫学、最終結果プログラムによって報告された診断時の67歳よりも低く、これにより結果の一般化を制限する選択バイアスが導入された可能性がある。FHデータには、データが欠落、不正確、不完全になる可能性や、結果の選択的な報告など、観察データソースに固有の制限がある。

3) Schröder C, et al. : JCO Clin Cancer Inform 2022 ; 6 : e2100133.より作図

大腸癌バイオマーカー検査で用いられる体外診断用医薬品・医療機器

	RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査	BRAF ^{V600E} 遺伝子検査	MSI/MMR-IHC 検査	HER2 検査
薬事上の 位置付け ¹⁾	コンパニオン診断薬			
検査実施の タイミング ²⁾	一次治療開始前の実施を推奨			一次治療開始前に 合わせて実施する ことも妥当
薬剤 ¹⁾	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	ニボルマブ ペムブロリズマブ イピリムマブ	ペルツズマブ トラスツズマブ 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
検査キット ¹⁾	MEBGEN RASKET-B キット OncoBEAM RAS CRC キット FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル Idylla RAS-BRAF Mutation Test 「ニチレイバイオ」 Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	MEBGEN RASKET-B キット therascreen BRAF ^{V600E} 変異検出 キット RGQ「キアゲン」 Idylla RAS-BRAF Mutation Test 「ニチレイバイオ」 Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	【ニボルマブ/ ペムブロリズマブ】 MSI 検査キット (FALCO) FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル Guardant360 CDx がん遺伝子パネル Idylla MSI Test 「ニチレイバイオ」 【ニボルマブ】 PMS2 IHC pharmDx 「ダコ Omnis」 MSH2 IHC pharmDx 「ダコ Omnis」 MSH6 IHC pharmDx 「ダコ Omnis」 MLH1 IHC pharmDx 「ダコ Omnis」 【ペムブロリズマブ】 ベンタナ OptiView PMS2 (A16-4) ベンタナ OptiView MSH2 (G219-1129) ベンタナ OptiView MSH6 (SP93) ベンタナ OptiView MLH1 (M1)	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 ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (4B5) Guardant360 CDx がん遺伝子パネル
主な臨床試験	【セツキシマブ】 OPUS試験 ³⁾ 【パニツムマブ】 PRIME試験 ⁴⁾ PARADIGM試験 ⁵⁾	【エンコラフェニブ/ ビニメチニブ】 BEACON CRC試験 ⁶⁾	【ニボルマブ】 CheckMate 142試験 ⁷⁾ CheckMate 8HW試験 ^{8,9)} 【ペムブロリズマブ】 KEYNOTE-177試験 ¹⁰⁾	【ペルツズマブ/ トラスツズマブ】 TRIUMPH試験 ¹¹⁾



コラム

各バイオマーカーの相互排他性

BRAF変異はRAS変異とは併存せず、HER2陽性・MSI-H/dMMRとは併存する可能性があります。

個々の患者さんに合った治療薬を選択するために、一次治療前にRAS遺伝子検査、BRAF^{V600E}遺伝子検査、MSI/MMR-IHC検査、HER2検査を実施することが重要です。

BRAF変異とRAS変異	併存しない(相互排他的)
RAS/BRAF変異とHER2陽性	併存する可能性がある(相互排他性なし) HER2陽性の頻度：RAS/BRAF野生型 2.1～5.4% RAS/BRAF変異型 0.2～1.4%
BRAF変異とMSI-H	併存する可能性がある(相互排他性なし) BRAF変異の頻度：MSI-H 38.9% MSS 9.3%

日本臨床腫瘍学会 編：大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス 第5版 2023年3月, 23, 30-33, 金原出版, 2023年

Take Home Message

- 各バイオマーカーの陽性率は、RAS遺伝子変異が約50%、BRAF^{V600E}遺伝子変異が約5-8%、MSI-H/dMMRが約4%、HER2陽性が約2-3%とされている。
- RAS遺伝子変異、BRAF^{V600E}遺伝子変異の大腸癌は予後不良であった。
- MSI-Hの大腸癌は、BRAF^{V600E}遺伝子変異陽性の割合が高いことから、BRAF^{V600E}遺伝子変異による予後への影響が示唆される。
- 「大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024年版」では、RAS (KRAS/NRAS) 遺伝子検査、BRAF^{V600E}遺伝子検査、MSI/MMR-IHC検査を一次治療前に実施することが推奨されており、HER2検査を合わせて実施することも妥当である。
- 大腸癌においては、各バイオマーカーの特徴を理解し、個別化治療を推進することが重要である¹²⁾。

1) 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報」
(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html> 2025年8月アクセス)

2) 大腸癌研究会 編：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024年版, 39-47, 金原出版, 2024年

3) Bokemeyer C, et al.: Eur J Cancer 2015; 51: 1243-1252.

4) Douillard JY, et al.: N Engl J Med 2013; 369: 1023-1034.

5) Watanabe J, et al.: JAMA 2023; 329: 1271-1282.

[利益相反] 著者にプリストル・マイヤーズ スクイブ社及び小野薬品工業より報酬、講演料、助成金等を受領している者が含まれる。

6) Kopetz S, et al.: N Engl J Med 2019; 381: 1632-1643.

[利益相反] 著者にプリストル・マイヤーズ スクイブ社及び小野薬品工業より助成金、報酬、研究費等を受領している者が含まれる。

7) Overman MJ, et al.: Lancet Oncol 2017; 18: 1182-1191.

8) André T, et al.: N Engl J Med 2024; 391: 2014-2026.

[利益相反] 本研究はプリストル・マイヤーズ スクイブ社及び小野薬品工業の支援により行われた。

9) André T, et al.: Lancet 2025; 405: 383-395.

[利益相反] 本研究はプリストル・マイヤーズ スクイブ社及び小野薬品工業の支援により行われた。

10) André T, et al.: N Engl J Med 2020; 383: 2207-2218.

[利益相反] プリストル・マイヤーズ スクイブ社及び小野薬品工業より助成金、講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

11) Nakamura Y, et al.: Nat Med 2021; 27: 1899-1903.

[利益相反] 著者にプリストル・マイヤーズ スクイブ社及び小野薬品工業より報酬、助成金を受領している者が含まれる。

12) Pritzker KPH: J Pers Med 2020; 10: 167.

