

成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療の  
ガイドライン(案)

一般社団法人 日本癌治療学会/公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 編  
一般社団法人 日本小児血液・がん学会 協力

Clinical Practice Guidelines Draft for Tumor-Agnostic  
Treatments in Adult and Pediatric Patients with Advanced Solid  
Tumors toward Precision Medicine

Led by Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) and Japanese Society of  
Medical Oncology (JSMO), cooperated by The Japanese Society of Pediatric  
Hematology/Oncology (JSPHO)

DRAFT

第2版 2019年10月

## 発刊にあたり

進行がんの診断薬および治療薬の開発は、これまで臓器別、小児・成人別、造血器腫瘍・固形腫瘍別のカテゴリー毎に実施され、医学的なエビデンスが構築されてきました。このため、診療ガイドラインはこれらのカテゴリー毎にその関連学会により作成・改訂され、日常診療の指針として広く活用されてきました。しかし、がん薬物療法に関しては20世紀後半の発がん機構に関する分子生物学の急速な進歩を基盤に、21世紀初頭から加速したがん分子標的治療薬の臨床開発の成果とがんゲノム解析技術の進歩により、臓器横断的な治療薬が複数登場するようになりました。このような背景から、国内の診療ガイドラインはこれらのカテゴリーを超えて複数の学会が合同で作成する時代を迎えています。

公益社団法人日本臨床腫瘍学会は、がん薬物療法を中心とする内科的がん治療の研究開発促進とがん薬物療法専門医の養成を含むがん医療従事者の教育を事業の中心に据える国内唯一の学術団体で、これまで関連学会の協力を得てがん薬物療法に関連する種々のがん診療ガイドラインの作成に取り組んで参りました。この度改訂れる「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン（第2版）」は、臓器別、小児・成人別のカテゴリーを超え一般社団法人日本癌治療学会と公益社団法人日本臨床腫瘍学会が編集し一般社団法人日本小児血液・がん学会が協力して作成したわが国で初めての診療ガイドラインです。がん遺伝子パネル検査が保険収載され正にがんゲノム医療元年となった令和元年（2019年）に、この診療ガイドラインが改訂されることは時宜にかなうものです。

今回の初版では、DNAミスマッチ修復機構の異常の検査法と免疫チェックポイント阻害薬適応、*NTRK* (neurotrophic receptor tyrosine kinase) 遺伝子の異常の検査法と *TRK* 阻害薬の適応の2点に焦点を当て、医学的エビデンスに加え、国内の薬事承認および保険収載状況や海外の診療ガイドラインとの比較により読者がこれらの新しい診断・治療を正しく理解できるように配慮されています。また、クリニカルクエスチョンに対する推奨は、最新の重要な学会発表を含めた文献のシステムチックレビューにより、作成委員の投票結果を開示して決定されています。医学的エビデンスとして頂点となる大規模比較試験によるエビデンスが乏しい希少疾患分画に対して優先薬事承認が行われるがんゲノム医療時代にマッチしており、読者が推奨内容をより深く理解できるように配慮されています。この診療ガイドラインががん治療に係わる多くの医療従事者に速やかに周知され、対象となるがん患者に質の高い治療が速やかに提供されることを切に望みます。

最後に、吉野孝之委員長をはじめ『成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン』第2版ワーキンググループの皆様には、多大なるご尽力に心から感謝いたします。

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 理事長  
石岡 千加史

## 発刊にあたり

がんゲノム医療がいよいよ本邦でも保険診療も含めて本格的に開始され、これまで発生臓器ごとに策定されてきたがん診療ガイドラインもより一層、臓器の枠組みを超えて横断的に作成する必要性が増してきています。

日本癌治療学会は領域、職種横断的ながん医療関連学術団体として、各種専門領域学会では取り組みにくい臓器横断的課題に積極的に着手して参りました。今回の取り組みも本学会の重要課題である臓器横断的な診療ガイドラインの策定の一環として日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会小寺泰弘委員長が中心となって関連各学会の皆様とともに推進して参りました。

今回の成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版は、初版となる「臨床的提言」をもとに、さらに蓄積された論文、エビデンスを対象として、しっかりとシステムチックレビューを行うことにより、「ガイドライン」と称するに至りました。吉野孝之委員長をはじめ膨大な情報を丹念に評価、解析を行ってくださった委員の皆様のご尽力に心から感謝の意を表します。

2015年米国オバマ大統領が提唱して以来、概念として普及してきたプレジジョン・メディスン（精密医療）においては、これまで各種の臨床試験によって確立された標準的な治療を、対象となる患者群に画一的に施行する状況から、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個々人の違いを考慮して、最適な疾病の予防や治療法を確立することを目指しています。「がんゲノム医療」は、まだまだ直接の恩恵を受ける患者数は限られているものの、欧米を中心に臨床実装が進んでいる分野であり、遺伝子の変異を指標に、臓器の枠を超えて治療法を策定していく時代が本格化しつつあります。

がんゲノム医療において、次世代シーケンサーを用いて複数の遺伝子を同時に調べる遺伝子パネル検査の導入が始まったことで、二次的所見として遺伝性腫瘍症候群の保因者が一定の割合で判明しております。その中の重要な疾患の一つに、リンチ症候群が挙げられます。リンチ症候群は、これまで、一般的にはMMR（ミスマッチリペア）関連遺伝子である、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2の蛋白発現消失を免疫染色で判定することで診断が行われてきており、主に遺伝性に発症する大腸がん患者に対して検査が行われてきました。今後、遺伝子検査の実施数が増えていく中で、子宮内膜がんなど、他のがん腫においてもリンチ症候群の患者が同定されるようになり、診療科の枠組みを超えた横断的な診断基準の策定が必要になってきております。本委員会においては、初版同様それぞれの領域の専門家が集まり、より実践的な診断基準の策定に取り組みました。本ガイドラインが、本邦でも一層の普及が期待されるがんゲノム医療において、最適な治療薬の選定と、患者さんに理解しやすい適切な遺伝カウンセリングを行う上で重要な役割を果たすものと期待しています。今後、この領域においてさらなるエビデンスが蓄積されることが予想され、日本癌治療学会としても各関連諸学会の皆様とともに、この活動を継続して参りたいと存じます。

日本癌治療学会 理事長 北川 雄光

**DRAFT**

## 発刊によせて

日本小児血液・がん学会は、我が国の小児血液疾患と小児がんの医療の向上に寄与することを目的に活動している学術団体で、1) 学術集会総会、研修会等の開催、2) 学会誌の発行、当該領域の3) 調査研究事業、4) 専門医ならびに指導医らの認定基準の策定および資格認定、5) 国内外の関連諸団体との連携事業等を行っています。

この度、わが国で画期的な「進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」の発刊にあたり、そのタイトルと内容に「成人」だけでなく「小児」も加えていただいたこと、また作成にあたっては当学会も協力させていただきご配慮いただいたこと、吉野孝之委員長をはじめ関係者の方々に改めて感謝申し上げます。

小児がんは、わが国では年間約 2,000 人余りの発生に過ぎない稀少疾患です。しかし、その種類は発生臓器に限定されることなく、多数あり、形態病理学的には互いの鑑別診断が困難な未分化小円形細胞腫瘍の多いことから、遺伝子診断が従来から発達し、がん種の診断のみならず、同一がん種内のリスク群別の層別化治療研究にも早くから活用されてきました。近年の次世代シーケンサーによる遺伝子パネル検査のガイダンスでも「小児がん・希少がんでは診断補助や予後予測・治療方針の決定、さらに治療薬選択を目的に実施すること」とされています。発生臓器や部位による分類でなく、腫瘍細胞の特性をゲノムの観点から評価し、腫瘍細胞ごとの性質に応じた診断や層別化治療が行われるというがんゲノム医療のコンセプトは、今後、ほぼすべての小児がんにも適応されていくことになるでしょう。

小児がんでは、化学療法や外科手術、放射線治療らの集学的治療の進歩で全体の治癒率はすでに 70～80%に達しており、治療終了後の長期の人生を見据えて、単に「生存期間の延長」ではなく、「治癒」と数十年の長期の影響も含めた「副作用・合併症の軽減」、また長い将来に渡る「社会生活上の QOL の向上と確保」が求められています。また、今後これまで以上に発見されるであろう遺伝性腫瘍への遺伝カウンセリングらの対応も求められています。成人のゲノム医療提供体制とその基盤を共有しつつも、患者や疾患の特性など小児がん特有の課題を考慮し、小児がんの診療の実際にあったゲノム医療提供体制を構築することが望まれます。本ガイドラインが、そのような新時代の営みの口火となることを期待しております。

日本小児血液・がん学会 理事長 細井 創

『成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン』第2版ワーキンググループ

**委員長**

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院 消化管内科）<sup>2</sup>

**副委員長**

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）<sup>1</sup>

**作成委員**

赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）<sup>2</sup>

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）<sup>1</sup>

岡野 晋（国立がん研究センター東病院 頭頸部内科）<sup>1</sup>

加藤 俊介（順天堂大学医学部 腫瘍内科学）<sup>2</sup>

高野 忠夫（東北大学病院 臨床研究推進センター）<sup>1</sup>

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院 消化管内科）<sup>1</sup>

土原 一哉（国立がん研究センター 先端医療開発センター トランスレーショナルインフォマティクス分野）<sup>1</sup>

寺島 慶太（国立成育医療研究センター 小児がんセンター脳神経腫瘍科）<sup>1</sup>

内藤 陽一（国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科）<sup>2</sup>

西原 広史（慶應義塾大学 腫瘍センターゲノム医療ユニット）<sup>2</sup>

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科）<sup>1</sup>

檜山 英三（広島大学病院 小児外科）<sup>1</sup>

平沢 晃（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 腫瘍制御学講座 臨床遺伝子医療学分野）<sup>1</sup>

細井 創（京都府立医科大学附属病院 小児科）<sup>1</sup>

前田 修（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部）<sup>2</sup>

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 消化管内科）<sup>1</sup>

谷田部 恭（国立がん研究センター中央病院 病理診断科）<sup>1</sup>

（五十音順）

**作成協力委員**

五十嵐 中（横浜市立大学医学群 健康社会医学ユニット）<sup>1</sup>

**評価委員**

梶山 広明（名古屋大学・大学院医学系研究科 総合医学専攻 発育・加齢医学講座 産婦人科教室）<sup>1</sup>

岡本 渉（広島大学病院 がん治療センター）<sup>2</sup>

小野 滋（自治医科大学 小児外科）<sup>3</sup>

長島 文夫（杏林大学医学部 腫瘍内科学）<sup>1</sup>

畑中 豊（北海道大学病院 ゲノム・コンパニオン診断研究部門）<sup>2</sup>

宮地 充（京都府立医科大学附属病院 小児科）<sup>3</sup>

<sup>1</sup>日本癌治療学会 <sup>2</sup>日本臨床腫瘍学会 <sup>3</sup>日本小児血液・がん学会

DRAFT

## 序 文

2015年オバマ大統領（当時）は、一般教書演説において Precision Medicine Initiative を発表した。これは“Average patient”向けにデザインされていた従来のがんの治療法からの脱却を図り、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人ごとの違いを組み入れた最善のがん予防法・治療法を確立するものである。新たながん治療法開発のほか、研究インフラ整備のための官民連携、医療に関する規制の見直しやデータベースの構築、大規模な研究コホートの創設などを目指すというものである。現在、治療に対する反応性を正確かつ再現性よく判別することのできる客観的指標、バイオマーカーの研究が集中的に行われ、成果が生み出されている。バイオマーカーの目指すところは、薬理作用、治療効果予測、予後予測、モニタリングなど多彩であるが、その最終的な目標は、患者が最善の治療を受け、可能な限り不必要な治療や毒性を回避し、かつ医療経済的にも効果が期待出来るところにある。

2018年12月、本邦において進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形がんに対し、抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブが薬事承認された。2017年5月の米国FDA（Food and Drug Administration）承認に次ぐ世界2番目の承認である。本邦においても臓器横断的ゲノム診療が幕開けした。さらに、TRK阻害剤であるエヌトレクチニブは、*NTRK*融合遺伝子陽性の成人・小児進行固形がんに対し、2018年3月に先駆け審査指定制度の対象品目として指定され、2019年6月に世界に先駆けて *NTRK*融合遺伝子陽性の成人・小児進行固形がんに対して薬事承認された。そのため、『ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言』第1版（2019年3月公開）を、7か月間と短期間であるが、『成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン』第2版（2019年10月公開）に進化させる必要性が生じた。今回から論文のシステマチックレビューによる定性的評価を加えた。前回同様に Evidence および Expert Opinion を最優先し、本邦における薬事承認・保険適用状況は一部考慮しないこととしたため、この点に留意されたい。今後も homologous recombination deficiency (HRD)、BRCAness、KRAS など臓器横断的ゲノム診療の波は次々と押し寄せてくるものと予想される。

頻度は（極めて）低いですが、確実に効く薬がある患者をどのように同定し最適な時期に最適な治療を届けるか、これを実践することが腫瘍医の使命と言えよう。本ガイドラインは、臨床現場において珠玉の逸品となるものと信じている。

最後に、このような機会を与えてくださった日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、卓越した専門性を発揮いただいたすべての委員、副委員長の小寺泰弘先生に感謝したい。日本小児血液・がん学会の協力にも御礼申し上げます。

成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 委員長  
国立がん研究センター東病院 消化管内科 吉野 孝之



## 内容

0.	要約	12
1.	本ガイドラインについて	14
1.1	背景と目的	14
1.2	臓器横断的治療、Tumor-agnostic therapy	14
1.3	推奨度の決定	15
1.4	資金と利益相反	16
II.	dMMR	18
2.1	がんとミスマッチ修復機能	18
2.2	dMMR 固形がんのがん種別頻度	18
2.3	dMMR 固形がんの臨床像	21
2.3.1	dMMR 消化管がんの臨床像 (表 2-2)	21
2.3.2	dMMR 肝胆膵がんの臨床像 (表 2-3)	22
2.3.3	dMMR 婦人科がんの臨床像 (表 2-4)	22
2.3.4	dMMR 泌尿器がんの臨床像 (表 2-5)	23
2.4	dMMR 判定検査法	24
2.4.1	MSI 検査	24
2.4.2	MMR 免疫染色検査	29
2.4.3	NGS 検査	30
2.5	dMMR 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬	31
3.	リンチ症候群	35
注釈	dMMR 判定検査で dMMR と判断された患者に対する <i>BRAF</i> 遺伝子検査の有用性	36
注釈	Constitutional Mismatch Repair Deficiency: CMMRD	37
4.	クリニカルクエスチョン (CQ)	38
	CQ1 dMMR 判定検査が推奨される患者	38
	CQ1-1 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか?	38
	CQ1-2 MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか?	41
	CQ1-3 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか?	43
	CQ1-4 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗	

PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？	44
Q01-5 すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？	45
Q02 dMMR 判定検査法	46
Q02-1 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検査は勧められるか？	46
Q02-2 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査は勧められるか？	47
Q02-3 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、NGS 検査は勧められるか？	48
注釈 TMB/PD-L1 と MMR の関係	49
5. 参考資料	53
5.1 ミスマッチ修復機能欠損を有する固形がん患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の国内外の承認状況	53
5.2 各ガイドラインでの推奨	56
5.2.1 NCCN ガイドライン	56
5.2.2 ESMO ガイドライン	62
5.2.3 国内ガイドラインでの記載	63
5.3 別添図表	65
III. <i>NTRK</i> (neurotrophic receptor tyrosine kinase)	67
6.1 <i>NTRK</i> とは (表 6-1)	67
6.2 <i>NTRK</i> 遺伝子異常	67
6.2.1 遺伝子変化、遺伝子増幅	68
6.2.2 融合遺伝子	69
6.3 <i>NTRK</i> 融合遺伝子のがん種別頻度	70
6.4 <i>NTRK</i> 検査法	73
6.5 TRK 阻害薬	73
7. クリニカルクエスチョン (CQ)	79
Q03 <i>NTRK</i> 融合遺伝子検査の対象	80
Q03-1 局所進行又は転移性固形がん患者	80
Q03-2 早期固形がん患者に対して <i>NTRK</i> 融合遺伝子検査は勧められるか？	81
Q03-3 <i>NTRK</i> 融合遺伝子の検査はいつ行うべきか？	82
Q04 <i>NTRK</i> 融合遺伝子の検査法	83
Q04-1 TRK 阻害薬の適応を判断するために、NGS 検査は勧められるか？	83
Q04-2 <i>NTRK</i> 融合遺伝子を検出するために、FISH、PCR は勧められるか？	84
Q04-3 <i>NTRK</i> 融合遺伝子を検出するために、IHC は勧められるか？	85

CQ4-4	TRK 阻害薬の適応を判断するために、NanoString*は勧められるか？	86
CQ5	<i>NTRK</i> 融合遺伝子に対する治療	87
CQ5-1	<i>NTRK</i> 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して TRK 阻害薬は勧められるか？	87
CQ5-2	TRK 阻害薬はいつ使用すべきか？	87
8.	参考資料	89
8.1	各ガイドラインでの推奨	89
IV.	その他	91
9.1	診療体制	91
9.2	NGS 検査に適した検体	91
9.3	検査回数、タイミング	92
9.4	リキッドバイオプシー	92
9.5	エキスパートパネル	93
9.6	遺伝カウンセリング	94
10.	Tumor-agnostic な薬剤開発	96
11.	成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療の費用対効果	97
	参考文献	100

DRAFT

## 0. 要約

がん診療は、疾患の病理学的診断と進行度の評価、治療の益と不利益、患者の嗜好などから多角的に評価し行われてきた。この中で、疾患の診断にあたっては、原発巣の同定と組織型の確定は、治療方針決定の上で基幹をなす重要な診療情報であった。近年の分子生物学的進歩により、腫瘍の様々な生物学的特性が明らかにされるにしたがい、疾患の臓器特性を超えた臓器横断的

「tumor-agnostic」な薬剤の開発承認がなされてきている。本ガイドラインは、従来の臓器特異的な治療ではなく、臓器横断的「Tumor-agnostic」な治療について、臨床現場での円滑な検査・治療実践を行う目的で策定された。

本ガイドラインは、deficient mismatch repair (dMMR) 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬、neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) 融合遺伝子陽性固形がんに対する tropomyosin receptor kinase (TRK) 阻害薬について言及する。将来さらに新規の tumor-agnostic な薬剤が臨床導入された暁には、本ガイドラインもまた時宜を得た改訂を予定する。

### dMMR 固形がん

1. 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を強く推奨する。
2. MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を考慮する。
3. 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。
4. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。
5. すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨する。
6. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、microsatellite instability (MSI) 検査を強く推奨する。
7. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、immunohistochemistry (IHC) 検査を推奨する。
8. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析学的妥当性が確立された next-generation Sequencing (NGS) 検査を推奨する。
9. 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象への十分な対応が可能な体制のもと投与することを強く推奨する。

### **NTRK融合遺伝子を有する固形がん**

1. *NTRK* 融合遺伝子と相互排他的な遺伝子異常を有する固形がん患者では、*NTRK* 融合遺伝子検査を推奨しない。
2. *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、*NTRK* 融合遺伝子検査を強く推奨する。
3. 上記1、2以外のすべての転移・再発固形がん患者で、TRK 阻害薬の適応を判断するために *NTRK* 融合遺伝子検査を行うことを推奨する。
4. *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、根治治療可能な固形がん患者に対して、*NTRK* 融合遺伝子の検査を推奨する。
5. 上記4以外のすべての早期固形がん患者で、TRK 阻害薬の適応を判断するために *NTRK* 融合遺伝子検査を行うことを考慮する。
6. 標準治療開始前あるいは標準治療中から *NTRK* 融合遺伝子の検査を行うことを強く推奨する。
7. TRK 阻害薬の適応を判断するために、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を強く推奨する。
8. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査法として fluorescence in situ hybridization (FISH) を推奨しない。
9. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査法として polymerase chain reaction (PCR) は現時点で推奨を決定することはできない。
10. *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、FISH あるいは PCR による *NTRK* 融合遺伝子（特に *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子）検査を行ってもよい。
11. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査として IHC を推奨する。
12. TRK 阻害薬の適応を判断するためには IHC を推奨しない。
13. TRK 阻害薬の適応を判断するための *NTRK* 融合遺伝子の検査法として NanoString を推奨しない。
14. *NTRK* 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して TRK 阻害薬の使用を強く推奨する。
15. 初回治療から TRK 阻害薬の使用を推奨する。

## 1. 本ガイドラインについて

### 1.1 背景と目的

国立がん研究センターがん情報サービスによると、2016年に新たに診断されたがん（全国がん登録）は995,132例、2017年にがんで死亡した人は373,334人であり、死因の第1位である<sup>1)</sup>。がんの治療成績向上は国民にとって非常に重要な課題である。がん薬物療法の分野では、有効な新規治療薬の登場とともに治療成績が向上し、予後が改善してきた。同時に治療前に有効性が期待できる集団を同定するバイオマーカーの開発も、がんの治療成績向上に寄与してきた。

従来がん診療は、疾患の病理学的診断と進行度の評価、治療の益と不利益、患者の嗜好などから多角的に評価し行われてきた。この中で、疾患の診断にあたっては、原発巣の同定と組織型の確定は、治療方針決定の上で基幹をなす重要な診療情報であった。近年の分子生物学的進歩により、腫瘍の様々な生物学的特性が明らかにされるにしがたい、疾患の臓器特性を超えた臓器横断的

「Tumor-agnostic」な薬剤の臨床開発、二つの薬剤で承認がなされてきている。このような診療の変化により、診療の現場において以下のような懸念事項が指摘されている。

- ① 専門性の異なる多数の診療科が診断・治療に関与するため、各診療科単位あるいは各臓器がん単位で異なる診療が行われることで現場に混乱を来す可能性
- ② Tumor-agnostic な薬剤の適応を判断するための検査に対する認知度の低さ
- ③ 多臓器にまたがって発生しうる有害事象への対応
- ④ NGS 検査の臨床導入に伴う二次的所見への対応や、遺伝診療の体制整備

本ガイドラインは、tumor-agnostic な薬剤とバイオマーカーの開発に伴うこれらの問題点に対して、臨床現場での円滑な検査・治療実践を行う目的で策定された。

本ガイドラインでは、tumor-agnostic な薬剤選択を考慮する際に留意すべき事項を、検査のタイミング・方法、薬剤の位置付け、診療体制を含めて系統的に記載した。

さらに、近年の検査技術の進歩に伴い、NGS 法による包括的遺伝子検査や血液サンプルを用いた体細胞遺伝子検査（リキッドバイオプシー）の開発が急速に進んでいることを受けて、これら新しい検査法についても内容に含めた。

### 1.2 臓器横断的治療、Tumor-agnostic therapy

NCI Dictionary of Cancer Termsによると、臓器横断的治療、tumor-agnostic therapy は、「A type of therapy that uses drugs or other substances to treat

cancer based on the cancer's genetic and molecular features without regard to the cancer type or where the cancer started in the body」とされる<sup>2)</sup>。すなわち、原発巣やがん種を越えて、バイオロジーに基づいて薬剤選択を行う治療である。2018年12月、本邦において進行・再発 dMMR 固形がんに対し、抗 PD-1 抗体薬ペムブロリズマブが薬事承認された。臓器横断的な適応症をもつ薬剤としては国内初のケースである。さらに、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がんに対する TRK 阻害薬の有効性が示され、米国 FDA では2018年11月に larotrectinib が承認、2019年8月にはエヌトレクチニブが承認された。本邦でも2019年6月にエヌトレクチニブが世界に先駆けて承認され、tumor-agnostic な承認としては本邦で2番目の薬剤となる。これら以外にも、多臓器にまたがる治療標的となる遺伝子異常などのバイオマーカーが報告されている。現在検討されているバイオマーカーについては、「10. Tumor-agnostic な薬剤開発」に概説した。

本ガイドラインはあくまでも診療や治療に対する指針であり、記載の推奨度に基づき実地臨床の場で個々の症例に応じ活用されるべきものである。本ガイドラインが活用されることにより、適切な患者に、適切な検査・治療が適切なタイミングで実施され、固形がん患者の治療成績の向上に寄与することを期待したい。

### 1.3 推奨度の決定

本ガイドラインの作成にあたり、臨床上の疑問についてクリニカルクエスション (CQ) を設定し、その CQ に対する回答の根拠となるエビデンスについて、ハンドサーチで文献を収集しシステマチックレビューを行った。CQ の設定は『成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン』第2版ワーキンググループが原案を作成し取り上げる CQ を決定した。

担当 CQ ごとに関連するキーワードを設定し、日本医学図書館協会に送付して検索式を立て、網羅的に検索を行った。検索データベースは PubMed、医中誌 Web、Cochrane Library を用いた。各種学会報告も重要なものについてはハンドサーチにより収集し採用した。一次スクリーニング、二次スクリーニングおよびシステマチックレビューは『成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン』第2版ワーキンググループ内の担当者 (SM/YN) がおこなった。各 CQ に対しての推奨度を決定するため、推奨に関する委員の voting を行い、その結果をもとに、各 CQ に対する推奨度を設定した (表 1-1)。推奨度は、各 CQ におけるエビデンスの強さ、想定される患者が受ける利益、損失等を参考に決定された。診療内容 (検査、治療の適応症を含む) の本邦における薬事承認や保険適用状況は、voting の際には考慮しないこととし、必要に応じて備考欄に記載した。Voting により① SR が 70% 以上の場合には SR、② ①を満たさず

SR+R が 70%以上の場合には R、③ ①②を満たさず SR+R+ECO が 70%以上の場合には ECO、④ ①-③に関わらず NR が 50%以上の場合には NR を全体の意見とし、①-④いずれも満たさない場合は「推奨度なし」とした。

なお、各 CQ に対する推奨について、現時点では強いエビデンスに基づかないものも含まれる。また、今後の新たなエビデンスの蓄積により、本文の記載および推奨度が大きく変化する可能性がある。本ガイドラインも適宜アップデートしていく予定であるが、実臨床における薬剤使用にあたっては、最新の医学情報を確認し、適切使用に努めていただきたい。

表 1-1. 推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準	記載方法
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。	強く推奨する
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。	推奨する
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。	考慮する
No recommendation (NR)	エビデンスがなく、推奨されない。	推奨しない

## 1.4 資金と利益相反

### 1) 資金

本ガイドライン作成に関連する資金は、日本癌治療学会および日本臨床腫瘍学会により拠出した。なお、日本癌治療学会では厚生労働省・がん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上（研究代表者 小寺泰弘）より資金提供を受けた。

### 2) 利益相反 (COI)

日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会『成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的診療のガイドライン』第2版作成ワーキンググループの COI については、それぞれの学会において審査を行った。COI の詳細は〇ページから〇ページを参照されたい。



<サイドメモ>

生殖細胞系列バリエーション・二次的所見に関する用語の取り扱いについて

・最近「変異・突然変異」(mutation)の代わりに「バリエーション・多様体」(variant)が使われるようになってきている。例えば Human Genome Variation Society では、mutation を使用せずに、variant (variation) という用語を用いることを宣言している。同様に多型 (polymorphism) を用いないように宣言しており、今後は本邦でも「バリエーション」を用いることが推奨される。

・がんゲノム医療で同定される生殖細胞系列バリエーションについては「二次的所見」(secondary findings) の語が使用されてきたが、最近海外では「germline findings」と称される傾向にある。理由として①がん遺伝子パネル検査では「あえて」それらの遺伝子を検出している、②BRCA1/2やミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列バリエーションが同定された場合、それは治療標的となるため「一次的」ともいえる、③生殖細胞系列バリエーションを保持している当事者が「二次的」と称されることに違和感を感じる、等が挙げられる。

本ガイドラインでは、現在広く一般的に使用されている「変異」・「二次的所見 (secondary findings)」をあえて使用している箇所もあることに留意されたい。

DRAFT

## 11. dMMR

### 2.1 がんとミスマッチ修復機能

DNA 複製の際に生じる相補的ではない塩基対合（ミスマッチ）を修復する（Mismatch Repair：MMR）機能は、ゲノム恒常性の維持に必須の機能である。MMR 機能が低下している状態を MMR deficient（dMMR）、機能が保たれている状態を MMR proficient（pMMR）と表現する。MMR の機能欠損を評価する方法として MSI 検査、MMR タンパクに対する免疫染色（Immunohistochemistry：IHC）、NGS による評価法がある（詳細は「2.4 dMMR 判定検査法」を参照）。MMR 機能の低下により、1 から数塩基の繰り返し配列（マイクロサテライト）の反復回数に変化が生じ、この現象をマイクロサテライト不安定性という。マイクロサテライト不安定性により、腫瘍抑制、細胞増殖、DNA 修復、アポトーシスなどに関与する遺伝子群に修復異常による変異が集積し、腫瘍発生、増殖に関与すると考えられている。マイクロサテライト不安定性が高頻度に認められる場合を MSI-High（MSI-H）、低頻度に認められるまたは認められない場合を MSI-Low/Microsatellite Stable（MSI-L/MSS）と呼ぶ。

一部のがんでは、MMR 機能の低下が認められる。散発性の dMMR 固形がん（sporadic dMMR tumor）では、主に *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的な高メチル化<sup>3)</sup>が原因となることが多い。主には、MMR 遺伝子変異やプロモーター領域の異常メチル化による発現低下などが知られている。一方、先天的に、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 遺伝子の病的バリエーションや、*MSH2* 遺伝子の上流に隣接する *EPCAM* 遺伝子の欠失<sup>4-6)</sup>が片アレルに認められる場合をリンチ症候群と呼び、dMMR に起因して発生する腫瘍をリンチ症候群関連腫瘍（Lynch-associated tumor）（「3. リンチ症候群」参照<sup>7,8)</sup>）と呼ぶ。まれな疾患として MMR 遺伝子の両アレルに先天的な病的バリエーションを認める先天性ミスマッチ修復遺伝子異常症（Constitutional mismatch repair deficiency：CMMRD）も報告されており、小児期より大腸がんあるいは小腸がんを発症する事が知られている<sup>9)</sup>。消化器がん以外の合併も多く、髄芽腫や高悪性度グリオーマを生じる Turcot 症候群や、急性白血病の合併も知られている。

### 2.2 dMMR 固形がんのがん種別頻度

dMMR 固形がんはさまざまな臓器に認められ、その頻度は、人種、がん種、病期、遺伝性か散発性かにより大きく異なる。MSI 検査または IHC 検査（検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照）による dMMR 固形がんの頻度は、対象集団や検査法の違いも含め報告によってバラツキが大きく、特に dMMR の頻度が低い固形がんでは実態が把握できていないのが現状である。

また、NGS 法を用いた（検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照）臓

器横断的な dMMR 固形がんの頻度について報告が複数ある。32 種類の固形がん、12,019 例を対象とした頻度が高かった 11 のがん種の合計で、MSI-H は Stage I-III で約 10%、Stage IV で約 5%に認められている（図 2-1）<sup>10)</sup>。また、スローンケタリング記念がんセンター（MSKCC）で腫瘍部と正常部の DNA を MSK-IMPACT でシーケンスを行っており、dMMR の判定を MSIsensor という、腫瘍部と正常部ペアで比較して検出された不安定なマイクロサテライト領域の割合を cumulative score として報告するコンピュータによる解析アルゴリズムを用いて行っている。このアルゴリズムでは MSIsensor score 10 点以上が MSI-H、3 点以上 10 点未満が indeterminate (MSI-I)、3 点未満を microsatellite stable (MSS) としている。50 種以上の固形がん、15,045 例を対象とした解析では、MSI-H/ MSI-I とリンチ症候群関連腫瘍の頻度が表 2-1 のとおり報告されている<sup>11)</sup>。

図 2-1. NGS 検査による MSI-H 固形がん種別頻度<sup>10)</sup>

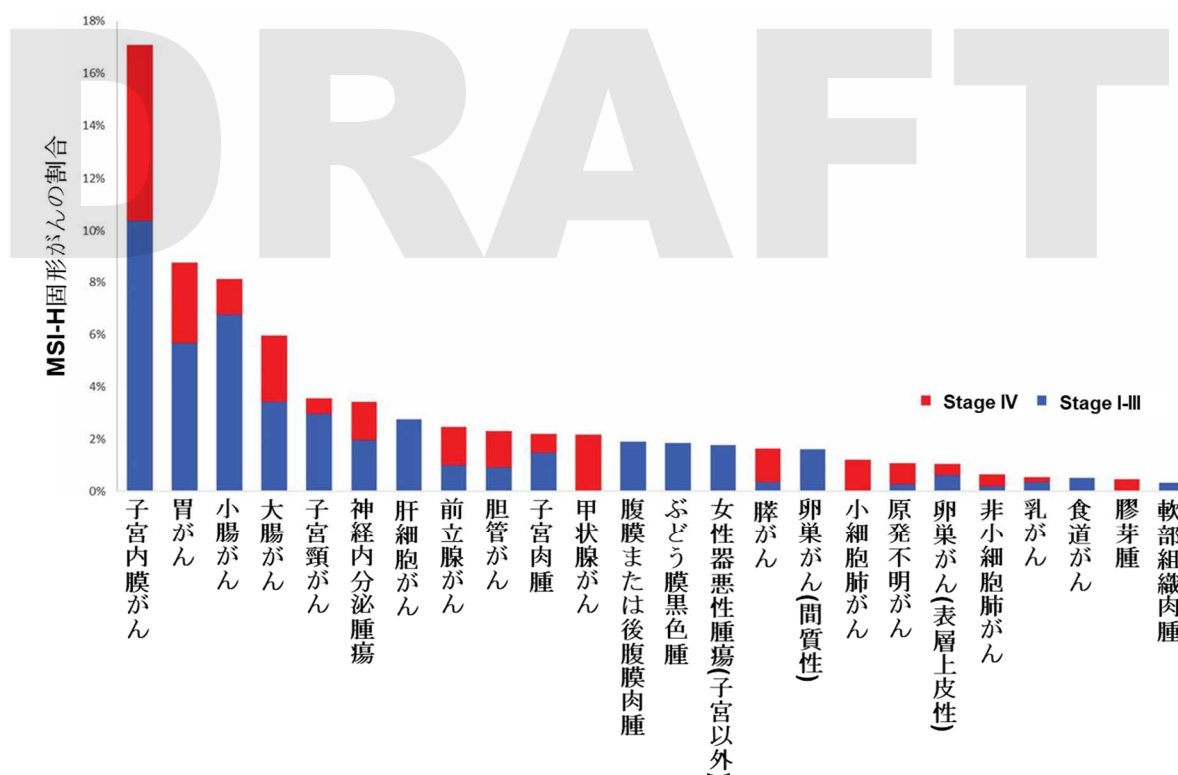


表 2-1. がん種別 MSI-H、リンチ症候群頻度<sup>1)</sup>

がん種	N	MSI-H/I* (頻度)	MSI-H/I 症例中の リンチ症候群 (MSI-H/I での 頻度、全体からの頻度)
総数	15,045	1025 (6.8%)	66 (6.4%, 0.4%)
大腸がん	826	137 (16.5%)	26 (19.0%, 3.1%)
子宮内膜がん	525	119 (22.7%)	7 (5.9%, 1.3%)
小腸がん	57	17 (29.8%)	2 (11.8%, 3.5%)
胃がん	211	13 (6.1%)	2 (15.4%, 0.9%)
食道がん	205	16 (7.8%)	0 (0%, 0%)
尿路上皮がん	551	32 (5.8%)	12 (37.5%, 2.2%)
副腎がん	44	19 (43.1%)	2 (10.5%, 4.5%)
前立腺がん	1048	54 (5.1%)	3 (5.6%, 0.29%)
胚細胞腫瘍	368	33 (9.0%)	1 (3.0%, 0.27%)
軟部組織肉腫	785	45 (5.7%)	2 (4.4%, 0.25%)
腭がん	824	34 (4.1%)	5 (14.7%, 0.61%)
中皮腫	165	6 (3.6%)	1 (16.7%, 0.61%)
中枢神経腫瘍	923	30 (3.3%)	1 (3.3%, 0.11%)
卵巣がん	343	46 (13.4%)	0 (0%, 0%)
肺がん	1952	94 (4.8%)	0 (0%, 0%)
腎がん	458	11 (2.4%)	0 (0%, 0%)
乳がん	2371	150 (6.3%)	0 (0%, 0%)
悪生黒色腫	573	25 (4.3%)	1 (4.0%, 0.17%)
その他**	2816	144 (5.1%)	0 (0%, 0%)

\*MSI-I : MSI-Indeterminate

\*\* : 乳頭がん、肛門管がん、虫垂がん、骨肉腫、末梢神経鞘腫瘍、絨毛がん、子宮頸がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、胸腺腫瘍、褐色細胞腫、腔がん、ウィルムス腫瘍、原発不明がん、頭頸部がん、肝細胞がん、胆管がん、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、網膜芽細胞腫を含む。

## 2.3 dMMR 固形がんの臨床像

18種類のdMMR固形がん(5,930のがんエクソーム)での検討では、マイクロサテライトの状態と予後との関連性は低かったと報告されている<sup>12)</sup>。その他にも様々ながんにおいてdMMR固形がんでの予後解析は行われているが、予後との関連性は未だ明確になっていない。

以下にdMMR固形がんの臨床像を各がん種別に記載する。

### 2.3.1 dMMR 消化管がんの臨床像 (表 2-2)

大腸がん全体におけるdMMRの頻度は欧米では13%<sup>13)</sup>、本邦では6-7%<sup>14,15)</sup>であるものの、Stage IVではその頻度は低く、本邦では1.9-3.7%とされている<sup>16,17)</sup>。dMMR大腸がんの中でリンチ症候群が約20-30%、散発性が約70-80%を占め、ともにpMMR大腸がんに比べて右側結腸に好発し、低分化腺がんの割合が高い。予後との関連については、Stage IIでは予後良好、治癒切除不能例では予後不良と報告されている。また、dMMR大腸がんの35-43%に*BRAF* V600E遺伝子変異を認めるが<sup>18)</sup>、リンチ症候群関連大腸がんはdMMRを示しても、*BRAF* V600E遺伝子変異を認めることはまれである<sup>3)</sup>。(表 2-2、詳細は「大腸癌治療ガイドライン2019年版(大腸癌研究会)」「遺伝性大腸癌診療ガイドライン2016年版(大腸癌研究会)」「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス第4.1版(日本臨床腫瘍学会)」を参照)。

胃がん全体におけるdMMRの頻度は欧米では約20-25%、アジア諸国では約8-19%と高い<sup>19)</sup>。高齢女性に多く、遠位部の腸型腺癌が多く、リンパ節転移や*TP53*変異はまれとされている<sup>20)</sup>。MSI-H胃がんではMSI-L/MSS胃がんと比較し予後良好である事が報告されている(HR 0.76)<sup>21)</sup>。

小腸がん全体におけるdMMRの頻度は5-45%と報告されており、比較的高頻度である<sup>22)</sup>。

食道がんについては報告が少なく、頻度や予後について定まった見解は得られていない。

表 2-2. dMMR 大腸がんの臨床的特徴

	dMMR 大腸がん に占める割合	<i>BRAF</i> 変異	臨床的特徴
リンチ 症候群	20-30%	ほとんど 検出され ない	若年発症・多発性(同時・異時性)・ 右側結腸に好発・低分化腺癌の頻度が 高い
散発性	70-80%	高頻度に 認める	高齢女性・右側結腸に好発・低分化腺 癌の頻度が高い

### 2.3.2 dMMR 肝胆膵がんの臨床像（表 2-3）

肝胆膵がんでは、dMMR を呈する頻度が少なく、まとまった報告も限られている。肝細胞がんでは、dMMR の頻度が1-3%で、進行がんのみならず、早期がんでも認められる<sup>5)</sup>。また、悪性度が高く、再発までの期間が短いことが報告されている<sup>23)</sup>。胆道がんでは散発性の MSI-H の頻度が1.3%という報告がある<sup>24)</sup>。若年での発症が多く<sup>24)</sup>、早期がんや進行がんともに認められる<sup>25)</sup>。また、MSS と比べて、予後良好との報告<sup>26)</sup> や、予後は変わらないとの報告<sup>25)</sup> があり、一定の見解が得られていない。

膵がんにおける dMMR を呈する頻度は本邦から13%<sup>27)</sup> との報告があるが、近年の海外からの報告では0.8-1.3%<sup>28-31)</sup> あり、1%前後と考えられている。予後は良好との報告が散見され<sup>29,30)</sup>、免疫チェックポイント阻害剤が奏効しやすい<sup>30)</sup> と言われている。また、術後補助療法の施行群と未施行群で再発までの期間が変わらなかったという報告<sup>32)</sup> や、低分化で、KRAS 野生型が高率であったという報告<sup>27)</sup> もあるが、まだその臨床的意義は明らかではない。

表 2-3. dMMR 肝胆膵がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	胆嚢がん：予後が良好 膵がん：予後は良好
散発性	肝細胞がん：悪性度が高い 胆道がん：若年発症 膵がん：予後は良好

### 2.3.3 dMMR 婦人科がんの臨床像（表 2-4）

dMMR を示す婦人科がんの種類としては、子宮内膜がんが最も多い。一般集団の子宮内膜がんの生涯リスクは3%であるがリンチ症候群では27-71%であり<sup>33)</sup>、内膜がんにおいては dMMR の頻度は20-30%、そのうち MMR 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが見つかる症例が約5-20%、散発性が約80-90%である<sup>34,35)</sup>。リンチ症候群関連婦人科がんと散発性婦人科がんの臨床的特徴を比較すると表 2-4 のようになる。173 例の子宮内膜がんにおける解析では、pMMR と比較し、dMMR では無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) および全生存期間 (overall survival: OS) が不良である傾向が認められたものの (PFS: p=0.057、OS: p=0.076)、リンチ症候群においては予後に関連性はなかった (PFS: p=0.357、OS: p=0.141) と報告されている<sup>36)</sup>。

卵巣がんについては、一般集団における生涯発症リスクが1.5%であるのに対

して、リンチ症候群では3-20%である<sup>33, 37, 38)</sup>。最近の本邦の報告では、上皮性卵巣がん約2.6%にMMR遺伝子の病的バリエーションを認めたと報告されている<sup>39)</sup>。

なおリンチ症候群の発生リスクは遺伝子により異なり、*MSH6* 病的バリエーション保持者では比較的子宮内膜がん発生リスクが高いことが知られている<sup>40, 41)</sup>。

表 2-4. dMMR 子宮内膜がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	若年発症・子宮峡部発生が知られている 類内膜癌が多いが、明細胞癌/漿液性癌/癌肉腫の発生もある <i>MSH6</i> 病的バリエーション保持者では、他のリンチ症候群関連腫瘍と比較的して子宮内膜がん発生リスクが高い
散発性	低悪性度（高分化度）の類内膜癌の割合が高い <sup>42, 43)</sup>

#### 2.3.4 dMMR 泌尿器がんの臨床像（表 2-5）

泌尿器科においてdMMRを示すがん種として、腎盂・尿管がんが最も多く、前立腺がん・胚細胞腫瘍・膀胱がんにおいても認められる。腎盂・尿管がんにおけるdMMRの頻度は5-11.3%と報告されている<sup>44)</sup>。dMMRを示す腎盂・尿管がんは、組織学的にはinverted growth patternやlow stageという特徴が認められるが、腫瘍発生部位は特徴がない<sup>45)</sup>。リンチ症候群関連腎盂・尿管がんは、一般的な腎盂・尿管がんに対し、発症年齢が若く、女性の発症リスクが男性と同等レベルにまで増加する<sup>46)</sup>。また、リンチ症候群関連腎盂・尿管がんの半数以上はMSS/MSI-Lであるという報告もある<sup>46)</sup>。リンチ症候群関連腫瘍としては、腎盂・尿管がん以外には前立腺がん、胚細胞腫瘍、膀胱がんが関連する可能性が報告されている<sup>44)</sup>。散発性dMMR泌尿器科がんの臨床的特徴は不明である。

表 2-5. dMMR 泌尿器科がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	腎盂・尿管がんは発症年齢が若く、女性の発症リスクは男性と同等レベルまで増加する。前立腺がん、胚細胞腫瘍も関連する。
散発性	不明

## 2.4 dMMR 判定検査法

dMMR 判定検査には下記に示す MSI 検査、MMR タンパク質 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) に対する免疫染色 (IHC) 検査、NGS 検査がある。

### 2.4.1 MSI 検査

MSI 検査は、正常組織および腫瘍組織より得られた DNA からマイクロサテライト領域を PCR 法で増幅し、マイクロサテライト配列の反復回数を測定・比較判定する方法である。実際には、反復回数の違いを PCR 産物の長さの差として、電気泳動にて比較する。古典的なベセスダパネルを用いた方法では、5つのマイクロサテライトマーカー (BAT25、BAT26、D5S346、D2S123、D17S250) の長さを腫瘍組織と正常組織で比較し、長さが異なる場合を MSI 陽性として、MSI 陽性が2つ以上のマーカーで認められる場合を MSI-H、1つのマーカーでのみ認められる場合を MSI-L (low-frequency MSI)、いずれのマーカーにおいても認められない場合を MSS (Microsatellite stable) と判定する。MSI-H では腫瘍における MMR 機能が欠損 (dMMR)、MSI-L/MSS では保持されている (pMMR) と判断する。ベセスダパネルは、1塩基の繰り返しマーカーと比較し MSI の感度および特異度が劣ると報告されている 2塩基の繰り返しマーカーが3つ含まれている。近年、dMMR 判定検査には、1塩基の繰り返しマーカーのみで構成されるパネル (ペンタプレックスや MSI 検査キット (FALCO)) が使用されることが多い。なお、多くのパネルに使用されている 1塩基の繰り返しマーカーである BAT25、BAT26 は MSI の感度・特異度がともに高い<sup>47)</sup>。

2018年9月、本邦において「MSI 検査キット (FALCO)」がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として薬事承認された。この検査キットには、1塩基の繰り返しマーカーのみで構成されるパネル (BAT25、BAT26、MONO27、NR21、NR24) (表 2-6) が用いられている。これらのマーカーは、準単型性を示し、それぞれのマーカーの Quasi-Monomorphic Variation Range (QMVR) は人種によらず一定の範囲になる (表 2-7)<sup>48)</sup>。MSI 検査キット (FALCO) では正常組織のマイクロサテライトマーカーの長さが各マーカーで平均値±3塩基の範囲 (QMVR) に収まることから、その QMVR から外れるマーカーを MSI 陽性とする (図 2-2)、腫瘍組織のみで MSI を評価することが可能である。実際、多くの固形がんにおいて腫瘍組織のみを用いた MSI-H の判定と正常組織とのペアで測定した MSI-H の判定とが一致した。



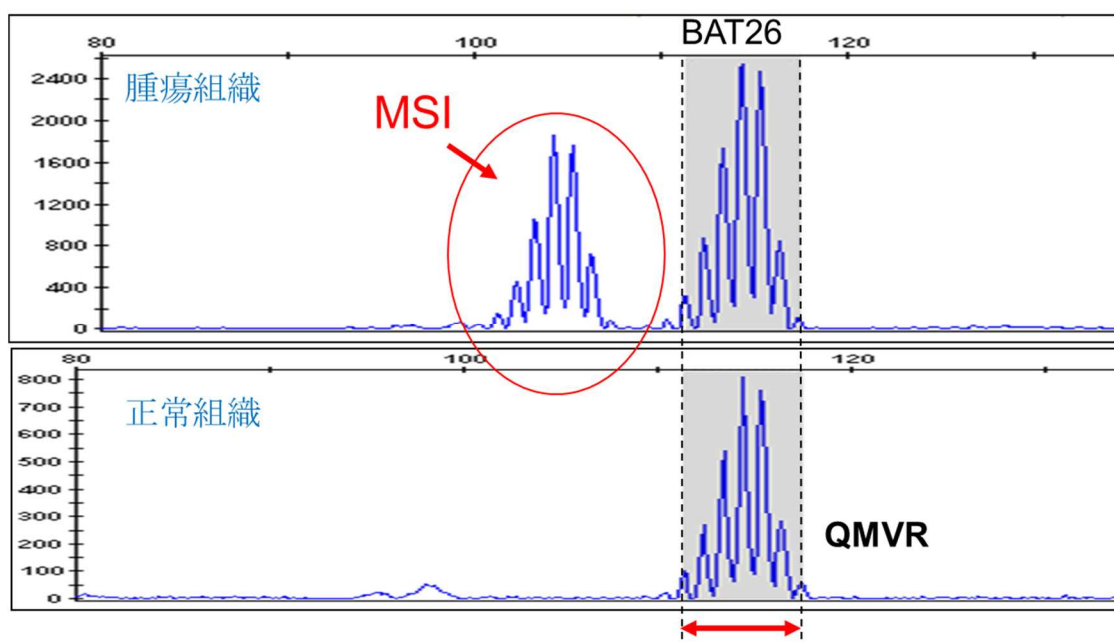
表 2-6. MSI 検査で使用されるマイクロサテライトマーカー

MSI 検査 (FALCO)	
マーカー名	配列構造
BAT25	1 塩基繰り返し
BAT26	1 塩基繰り返し
NR21	1 塩基繰り返し
NR24	1 塩基繰り返し
MONO27	1 塩基繰り返し

表 2-7. 健常日本人とアメリカ人の正常組織における各マーカーの QMVR<sup>48)</sup>

	NR21	BAT26	BAT25	NR24	MONO27
日本人	98.4- 104.4	111.4- 117.4	121.0- 127.0	129.5- 135.5	149.9-155.9
Patil DT et al. <sup>49)</sup>	98-104	112-118	121-127	129-135	149-155

図 2-2. マーカー（BAT26）の泳動波形例

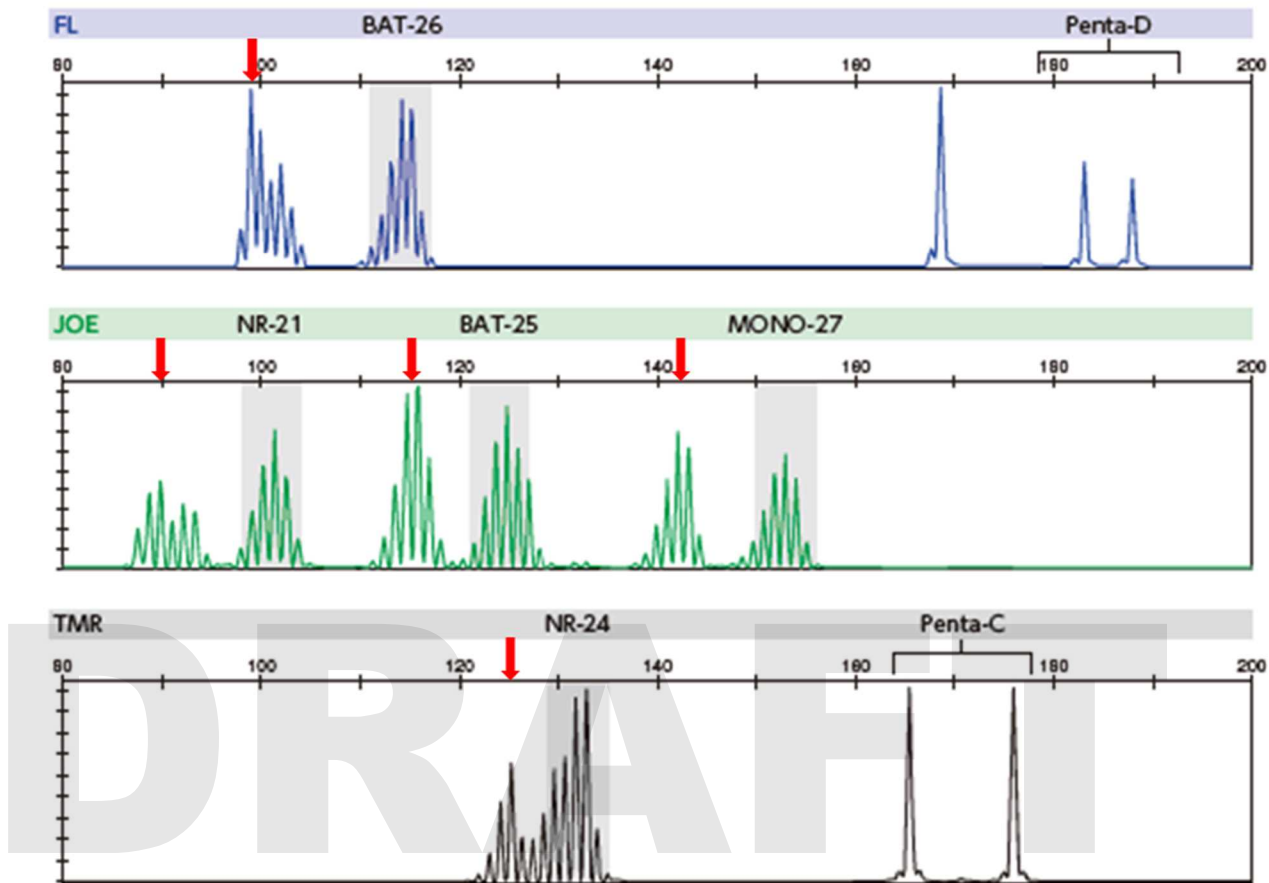


網掛け部が BAT26 の QMVR である。上段の腫瘍組織では、正常組織には見られない QMVR の外にも波形を認め、MSI 陽性と判断される。

大腸がんでは、MSI 検査と MMR タンパク質に対する免疫染色 (IHC) 検査 (「2.4.2 MMR タンパク質免疫染色検査」参照) による dMMR 判定の一致率は 90%以上であることが報告されているが、大腸がん以外の固形がんにはやや一致率が低いものもある。その背景には、臓器により繰り返し配列異常の程度に違いがある可能性が指摘されており、大腸がんでは平均して 6 塩基の違いが生じるのに対し (図 2-3)、他の固形がんでは 3 塩基の移動しかみられない (図 2-4)<sup>50)</sup>。MSI 検査キット (FALCO) では各マーカーで平均値 $\pm$ 3 塩基の QMVR 幅を基準としマーカー評価を行うため、移動が少ない場合には MSI 検査が偽陰性となる。脳腫瘍・尿管がん・子宮内膜がん・卵巣がん・胆管がん・乳がんではその様な偽陰性症例が報告されており、MSI 検査の判定に注意が必要である。特に腫瘍組織のみを用いた MSI 検査を実施する際には留意する必要がある。

図 2-3. MSI-H の代表的な泳動波形例（大腸がん）

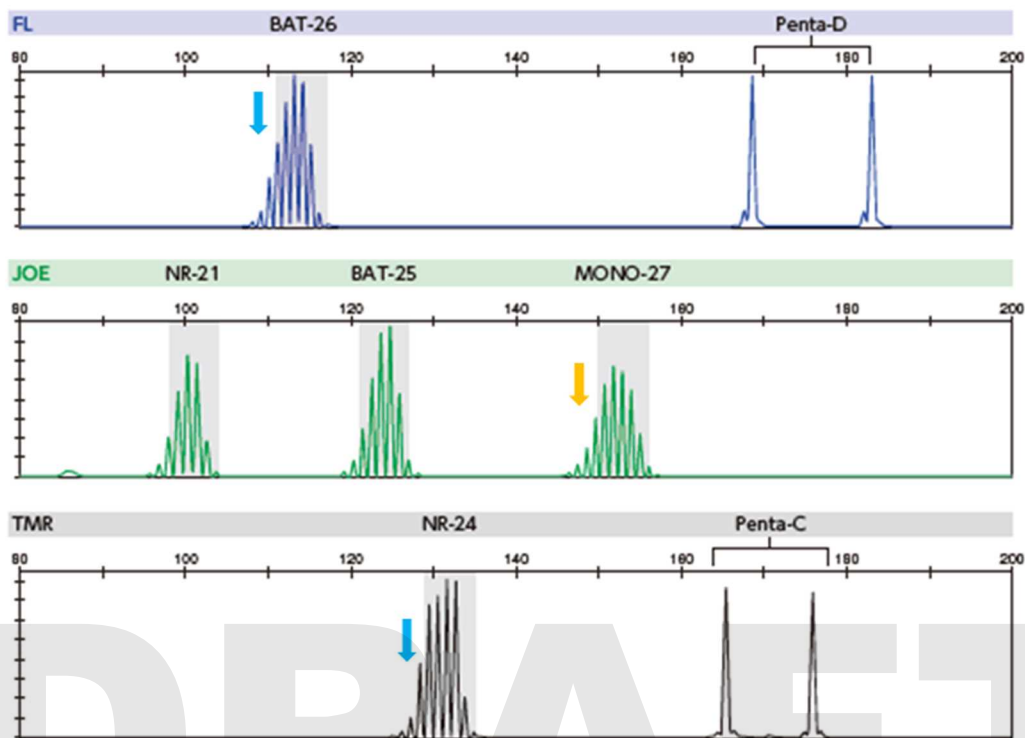
### 腫瘍組織



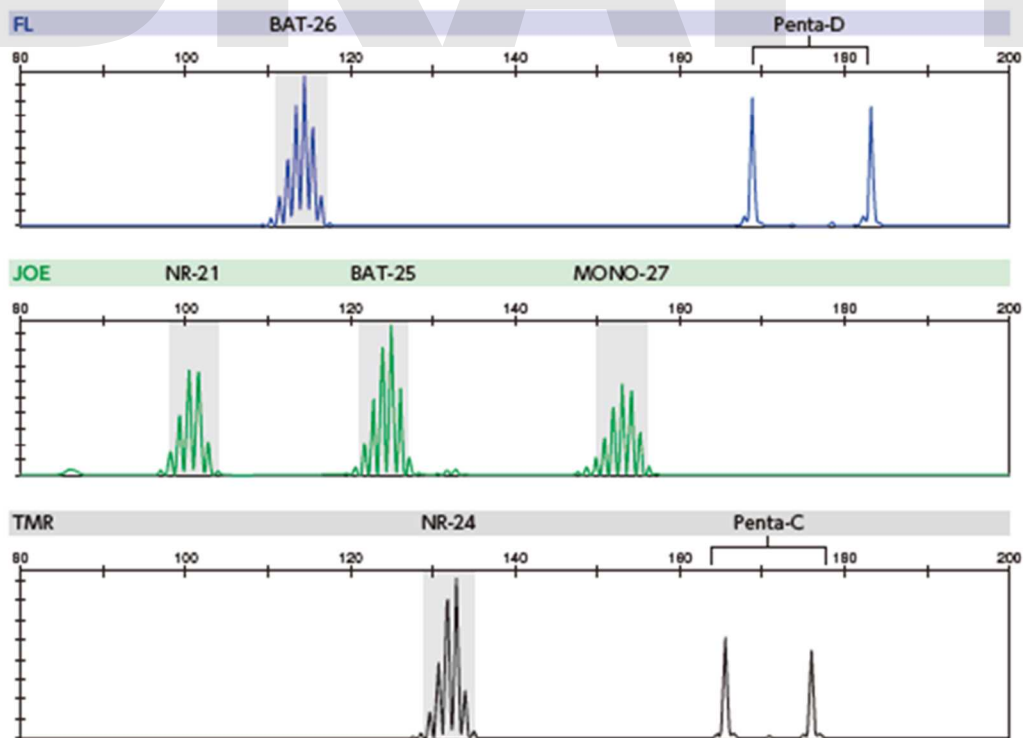
陽性と判断されるピーク（↓）

図 2-4. 注意が必要な MSI-H 泳動波形例（子宮内膜がん）

### 腫瘍組織



### 正常組織



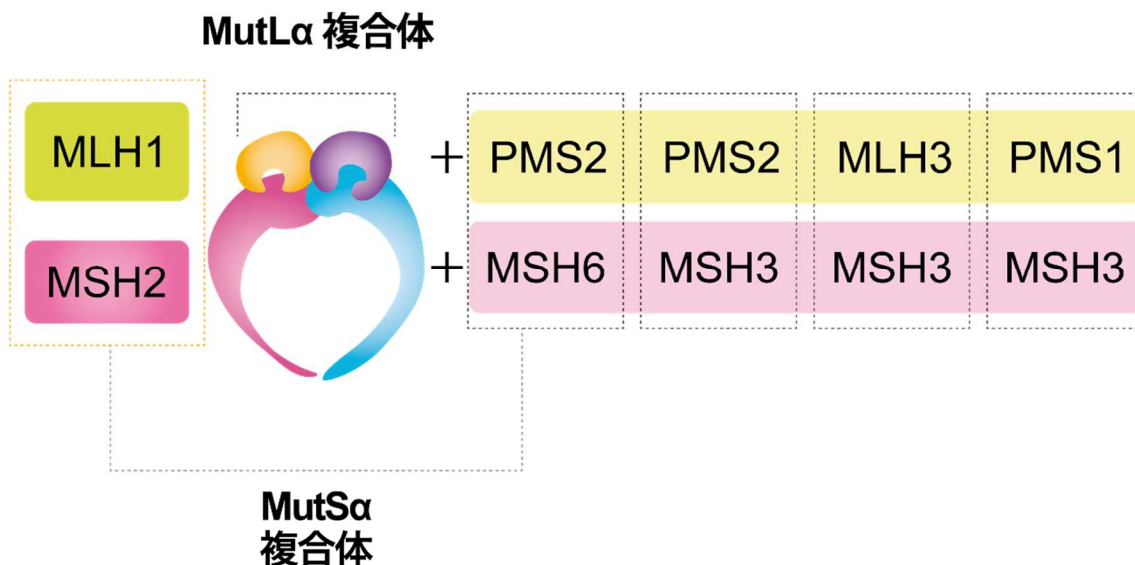
腫瘍部の検査で判定に注意を要するピーク（↓）が2マーカーあったため、正常部との比較による確認再検を行ったところ、判定に注意を要するピーク（↓）は共に陽性であることが確認され、追加で1マーカーが陽性（↓）となり、判定はMSI-Hとなった。

#### 2.4.2 MMR 免疫染色検査

腫瘍組織における MMR タンパク質（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）の発現を免疫染色（IHC）検査によって調べ、dMMR かどうかを評価する。評価には内部陽性コントロール（例；大腸がんの場合には、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。4種類のタンパク質全てが発現している場合は pMMR、ひとつ以上のタンパク質発現が消失している場合を dMMR と判定する。MSI 検査ではなく IHC 検査を用いる利点として、発現消失を認めるタンパク質のパターンから dMMR の責任遺伝子の推定が可能である点が挙げられる。例えば、MSH6 は MSH2 としかヘテロダイマーを形成できないため、*MSH2* 遺伝子に異常があると MSH6 がタンパクとして安定できず分解されるため同時に免疫染色での発現消失を認める。逆に、MSH2 は MSH6 以外にも MSH3 とヘテロダイマーを形成することが可能であり、*MSH6* 遺伝子に異常があっても MSH2 の発現は保たれる。MLH1・PMS2 についても同様に、PMS2 は MLH1 としかヘテロダイマーを形成できないが、MLH1 は PMS2 以外のタンパクともヘテロダイマーを形成できる（図 2-5）。多くは表 2-8 のような染色パターンを示す。このパターンを示さない場合には染色の妥当性を検討し、判断に迷う場合には MSI 検査等を追加することで総合的な判定を試みる。

また、MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 の 4 つのタンパクを評価する事が推奨されるが、検体量の問題等で難しいときには MSH6 と PMS2 のみでスクリーニングすることも許容される<sup>51)</sup>。

図 2-5. MMR タンパク質 ヘテロダイマー形成パートナー



MLH1 : MutL homolog1  
 MSH2 : MutS homolog2  
 PMS2 : postmeiotic segregation 1 homolog2  
 MSH6 : MutS homolog 6

表 2-8. MMR タンパク質に対する免疫染色パターンと疑われる責任遺伝子

		免疫染色			
		MLH1	MSH2	PMS2	MSH6
遺 伝 子	<i>MLH1</i>	—	+	—	+
	<i>MSH2</i>	+	—	+	—
	<i>PMS2</i>	+	+	—	+
	<i>MSH6</i>	+	+	+	—

\*表に当てはまらない染色結果が得られた場合は、例外的な患者である可能性を考慮する前に染色の妥当性を確認する。

### 2.4.3 NGS 検査

NGS 技術を用いた MMR 機能欠損の評価には、マイクロサテライト領域のみをターゲットとした方法と、包括的がんゲノムプロファイリングの一環として MMR 機能の評価も行う方法に大別される。前者の例として、MSIplus パネルが報告されている<sup>52)</sup>。本法は、計 18 個のマイクロサテライトマーカー領域の長さを NGS 技術を用いて測定するもので、33%以上のマーカーで不安定性を認める場合に MSI-H と診断される。

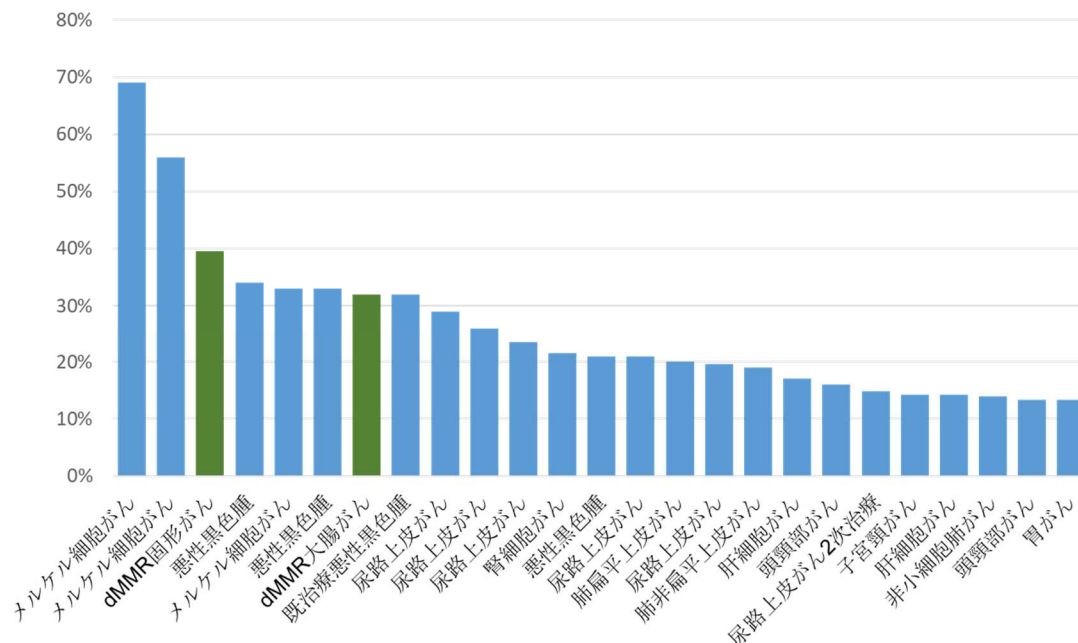
後者の例としては、FoundationOne<sup>®</sup> CDxがある。本法では包括的がんゲノムプロファイルの評価の一環として増幅された領域のうち、95のイントロン領域のマイクロサテライトマーカの長さの変動を評価し診断する。FoundationOne<sup>®</sup> CDxではMSI検査・IHC検査と比較し97%の一致率であったと報告されている<sup>53)</sup>。その他、MSK-IMPACTを用いたMSIsensorアルゴリズム<sup>54)</sup>や全エクソーム塩基配列解析(whole exome sequencing: WES)を用いたMOSAICアルゴリズム<sup>55)</sup>・MANTISアルゴリズム<sup>56)</sup>等、検査するプロファイリング領域やそこに含まれるマイクロサテライトマーカに対する過去のデータベース、アルゴリズムによりMSI-Hの判定方法は異なる。

## 2.5 dMMR 固形がんに対する抗PD-1/PD-L1 抗体薬

PD-1 (CD279) 分子は、CD28 ファミリーに属する免疫抑制性補助シグナル受容体であり、1992年に本庶らによってクローニングされた<sup>57)</sup>。その後、PD-1は活性化したT細胞・B細胞および骨髄系細胞に発現し、そのリガンドとの結合により抗原特異的なT細胞活性を抑制することから、末梢性免疫寛容に重要な役割を担う分子であることが明らかにされた。PD-1のリガンドには、PD-L1 (CD274, B7-H1) とPD-L2 (CD273, B7-DC) がある。PD-1/PD-L1経路はT細胞免疫監視から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御機構で、様々な固形がんにおいて確認されている。

この経路を遮断するモノクローナル抗体薬として、抗PD-1抗体薬(ペムブロリズマブ、ニボルマブ)および抗PD-L1抗体薬(アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ)が実地臨床に導入されている。腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球(Cytotoxic T lymphocyte; CTL)を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。従来の殺細胞性抗がん剤や分子標的薬とは異なる作用機序で抗腫瘍効果を発揮する。dMMR 固形がん以外では、2019年2月現在までにFDAで10種類、本邦では8種類の固形がんに対し承認を得て、実地臨床で使用されている。既報における各固形がんに対する抗PD-1/PD-L1抗体薬の奏効割合をまとめると図2-6のようになる。

図 2-6. がん種別・試験毎の抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の奏効割合



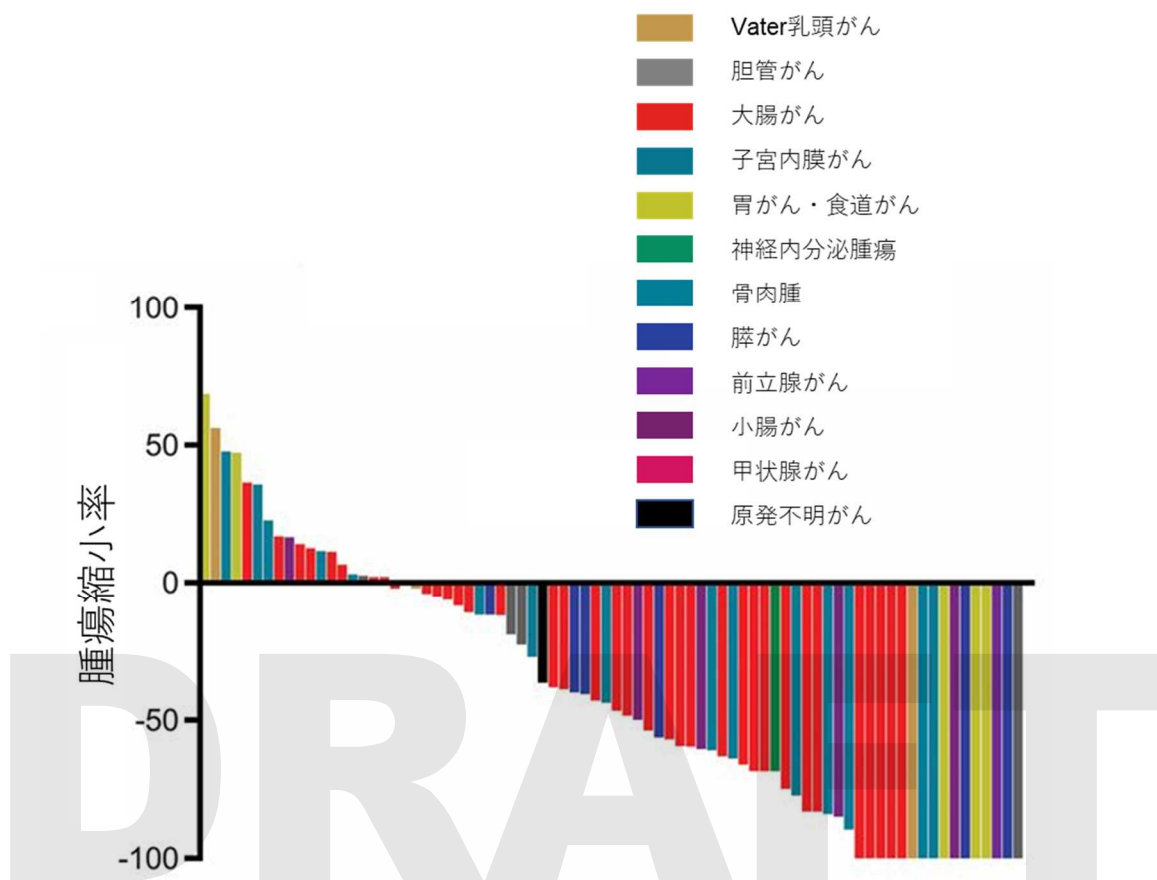
注：同じがん種でも試験が異なる場合には棒グラフの重複あり。緑は dMMR 固形腫瘍。

dMMR 固形がんでは MMR 機能欠損により高頻度にゲノムに変化が生じる。そのことでアミノ酸に変化を伴うタンパク質が合成されることがあり、その一部が抗原ペプチドとしてヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen; HLA) により提示される。その新たな抗原を neoantigen と呼び、それらは非自己として認識されるために腫瘍組織における Th1/CTL が活性化される。一方で negative feedback として PD-1 等の免疫チェックポイント分子の発現が誘導される。このように、dMMR 固形がんでは免疫系が腫瘍制御機構に重要な役割を担っており、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果が期待できる。

大腸がんを含む全固形がんを対象にペムブロリズマブの有効性・安全性を探索する第 II 相試験である KEYNOTE-016 試験において、12 種類の dMMR 固形がん、86 症例の結果が報告されている<sup>58)</sup>。奏効割合 (Objective Response Rate: ORR) 53% (95%CI 42-64%)、完全奏効 (Complete Response: CR) 21%と良好な結果であった (図 2-7)。無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)、全生存期間 (overall survival: OS) とともに中央値に達しておらず、がん種による明らかな差は認めなかった<sup>58)</sup>。



図 2-7. KEYNOTE-016 試験に登録された dMMR 固形がんにおけるペムブロリズマブの効果<sup>58)</sup>



さらに、dMMR 大腸がん患者を対象としたペムブロリズマブ療法の第Ⅱ相試験である KEYNOTE-164 試験が、フッ化ピリミジン系薬、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴を有する患者（コホート A）と 1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者（コホート B）の 2 つのコホートで行われた。コホート A 61 名の治療成績は ORR 28% (95%CI 17-41)、PFS 中央値 2.3 か月 (95%CI 2.1-8.1)、OS 中央値未到達と良好であった。また、奏効期間 (duration of response: DoR) は中央値未到達で、奏効が得られた患者の 82% で 6 か月以上の DoR が得られていた<sup>59)</sup>。同様に、標準治療不応・不耐の dMMR 進行固形がんを対象としたペムブロリズマブ療法の第Ⅱ相試験 KEYNOTE-158 試験では、94 例での治療成績として、ORR 37% (95%CI 28-48)、PFS 中央値 5.4 か月 (95%CI 3.7-10.0)、OS 中央値 13.4 か月 (95%CI 10.0-未到達) と良好な結果であり、がん種を問わず効果が示された。また、DoR は中央値未到達、奏効が得られた患者の 51% で 6 ヶ月以上の DoR が得られ、効果が持続することも合わせて示された<sup>60)</sup>。

有害事象については、KEYNOTE-164 試験において 57.4% に認められ、主な副作用

用(10%以上)は、関節痛(16.4%)、悪心(14.8%)、下痢(13.1%)、無力症(11.5%)、掻痒症(11.5%)であった<sup>59)</sup>。KEYNOTE-158試験では61.7%に有害事象が認められ、主な副作用(10%以上)は、疲労(11.7%)、掻痒症(11.7%)であった<sup>59)</sup>。さらに、MSI-Hを有する固形がんに対してペムブロリズマブ適応追加承認時の有害事象発現頻度報告では(悪性黒色腫・非小細胞肺癌・古典的ホジキンリンパ腫・尿路上皮がん症例を含む)、Grade3以上の有害事象が20.7%、1%以上で認められたものとして好中球減少症(2.9%)、血小板減少症(1.3%)、下痢(1.4%)、肺臓炎(1.4%)、倦怠感(1.3%)が報告されている。従来の抗悪性腫瘍薬と異なり、関節炎・悪心・倦怠感・掻痒症等の有害事象だけでなく、自己免疫疾患様の特有の免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)が出現することがあり、全身管理に注意する必要がある(詳細は「がん免疫療法ガイドライン」参照)。

DRAFT

### 3. リンチ症候群

リンチ症候群は、MMR 遺伝子の生殖細胞系列における病的バリエーションを原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。欧米の報告では全大腸がんの 2-4%と稀な疾患ではあるが、患者および家系内に大腸がん・子宮内膜がんをはじめ、様々な悪性腫瘍が発生する（表 3-1）ことから、その診断は臨床的に重要である。

リンチ症候群では MMR 遺伝子の片方のアレルに生殖細胞系列の病的バリエーションを有している。後天的にもう片方の野生型アレルに機能喪失型の変化（プロモーター領域のメチル化を含む）が加わることで MMR 機能が損なわれ、がん化に関与すると考えられる。

本邦では、臨床情報にてアムステルダム基準Ⅱ（別添 表 1）または改訂ベセスダガイドライン（別添 表 2）を満たした場合、第 2 次スクリーニングとして MSI 検査や IHC 検査が推奨されている（別添 図 1）。欧米ではリンチ症候群を疑う所見を考慮せずに全て（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 IHC 検査を実施する、ユニバーサル・スクリーニングが提唱されている。

MSI 検査、IHC 検査によりリンチ症候群が疑われた場合、確定診断として MMR 遺伝子の遺伝学的検査を考慮する。遺伝学的検査を実施する場合には、検査の対象者（患者・血縁者）を適切に選別し、遺伝学的検査の前後に遺伝カウンセリングを行う事が推奨される。現在の遺伝学的検査では検出できないような遺伝子変化がある場合リンチ症候群と確定できない症例もあり、結果の解釈は慎重に行わなければならない。

表 3-1. リンチ症候群における関連腫瘍の累積発生率（「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版」より一部改変\*）

種類	累積発生率
大腸がん	54-74%（男性）、30-52%（女性）
子宮内膜がん	28-60%
胃がん	5.8-13%
卵巣がん	6.1-13.5%
小腸がん	2.5-4.3%
胆道がん	1.4-2.0%
膵がん	0.4-3.7%
腎盂・尿管がん	3.2-8.4%
脳腫瘍	2.1-3.7%
皮脂腺腫瘍	1-9%*

備考；リンチ症候群ならびに遺伝性腫瘍に関する情報については、以下を参照のこと。

「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス 第4.1版 2019年5月」  
日本臨床腫瘍学会 編

「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版」大腸癌研究会 編

「家族性非ポリポーシス大腸癌におけるマイクロサテライト不安定性検査の実施についての見解と要望(2007年7月5日)」日本遺伝性腫瘍学会（旧 日本家族性腫瘍学会）(<http://jsht.umin.jp/project/data/index.html>)

「遺伝性腫瘍 e-Learning」ePrecision Medicine Japan

(<https://www.e-precisionmedicine.com/familial-tumors>)

#### 注釈 dMMR 判定検査で dMMR と判断された患者に対する BRAF 遺伝子検査の有用性

散発性大腸がんで dMMR を示す主な原因は、*MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的な異常メチル化であり、このようながんでは免疫染色で *MLH1/PMS2* タンパク質の発現消失を認める。また、MSI-H を示す大腸がんの 35-43%に *BRAF* V600E を認めるが<sup>18)</sup>、リンチ症候群の大腸がんでは MSI-H を示しても、*BRAF* V600E はほとんど認めない<sup>12)</sup>。従って、大腸がん診療では dMMR 判定検査で MSI-H または *MLH1/PMS2* 発現消失を示した場合、*BRAF* V600E の有無を確認することで、リンチ症候群か散発性大腸がんであるのか鑑別の一助となる<sup>61)</sup>。ただし、*PMS2* 遺伝子が原因のリンチ症候群においては、発症した大腸がんの一部に *BRAF* V600E を認めることが報告されており注意が必要である。また、大腸がん以外の固形

がんでは *BRAF* V600E による鑑別の有用性は報告されていない。

**注釈 Constitutional Mismatch Repair Deficiency: CMMRD**

MMR 遺伝子の両アレルに先天的に病的バリエーションを認める (homozygous または compound heterozygous) 先天性ミスマッチ修復遺伝子異常症 (Constitutional mismatch repair deficiency: CMMRD) は、小児がん素因 (childhood cancer predisposition) となる。小児・思春期に、主として造血器・中枢神経・大腸の悪性腫瘍が発生する。神経線維腫症 1 型 (NF1) と類似した皮膚所見を呈することが多く鑑別を要する<sup>62)</sup>。1959 年に Turcot らが、家族性大腸ポリポーシスに脳腫瘍を合併した兄弟を報告したことから、大腸腫瘍と脳腫瘍を合併する症例を Turcot 症候群と呼び、CMMRD の中には Turcot 症候群と診断されているケースもあると推測される。1999 年に、初めて分子遺伝学的に CMMRD が証明され、さらにそれらの患者の腫瘍が MSI-H を示す hypermutant で、圧倒的に多くの neoantigen が発現していることが判明した。そして抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が有効なことが近年報告されている<sup>63, 64)</sup>。

DRAFT

#### 4. クリニカルクエスチョン (CQ)

##### CQ1 dMMR 判定検査が推奨される患者

PubMedで“MSI or microsatellite instability or MMR or mismatch repair”, “neoplasm”, “tested or diagnos\* or detect\*”のキーワードで検索した。Cochrane Libraryも同等のキーワードで検索した。検索期間は1980年1月～2019年8月とし、PubMedから815編、Cochrane Libraryから43編が抽出され、それ以外にハンドサーチで1編が追加された。一次スクリーニングで277編の論文が抽出され、二次スクリーニングで260編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

**CQ1-1 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査は勧められるか？**

標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を強く推奨する。

推奨度 Strong recommendation [SR: 15, R: 1, ECO: 0, NR: 0]

米国食品医薬局 (FDA) は、ペムブロリズマブの5つの臨床試験 (KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験) のうち、化学療法後に増悪した進行・再発のdMMR固形がん患者149名の統合解析結果をもって、2017年5月23日に大腸がんを含む標準治療抵抗性もしくは標準治療のないdMMR固形がんに対してペムブロリズマブを承認した。本邦では、アップデートされたKEYNOTE-164試験 (コホート A)、KEYNOTE-158試験の結果 (表4-1) をもとに、2018年12月21日に承認された。

表 4-1. KEYNOTE-164/158 試験における dMMR 固形がん種別奏効割合<sup>59, 60)</sup>

	N	奏効割合
		n (%)
大腸がん	61	17 (28%) *
大腸がん以外の固形がん	94	35 (37%) **
子宮内膜がん	24	13 (54%)
胃がん	13	6 (46%)
小腸がん	13	4 (31%)
膵がん	10	1 (10%)
胆道がん	9	2 (22%)
副腎皮質がん	3	1 (33%)
中皮腫	3	0 (0%)
小細胞肺癌	3	2 (67%)
子宮頸がん	2	1 (50%)
神経内分泌腫瘍	2	0 (0%)
甲状腺がん	2	0 (0%)
尿路上皮がん	2	1 (50%)
脳腫瘍	1	0 (0%)
卵巣がん	1	0 (0%)
前立腺がん	1	0 (0%)
後腹膜腫瘍	1	1 (100%)
唾液腺がん	1	1 (100%)
肉腫	1	1 (100%)
精巣腫瘍	1	0 (0%)
扁桃がん	1	1 (100%)

\*大腸がん奏効割合 95%CI : 17-41%

\*\*大腸がん以外の固形がん奏効割合 95%CI : 28-48%

また dMMR 大腸がんを対象としたニボルマブ単剤療法またはニボルマブ+抗 CTLA4 抗体薬イピリムマブ併用療法の試験 (CheckMate-142 試験) では、ORR はそれぞれ 31%、55%、PFS 中央値はそれぞれ未到達という良好な結果が報告されている<sup>65, 66)</sup>。治療効果は PD-L1 発現の程度や *BRAF/KRAS* 遺伝子変異の有無、リンチ症候群か否かに関わらず認められた。また、EORTC QLQ-C30 を用いた患者評

価では、QOL や臨床症状の改善を認めた<sup>65, 66)</sup>。この結果をもとに2017年8月フルオロピリミジン・オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療後に病勢進行した dMMR 転移性大腸がんに対してニボルマブ単剤療法が、2018年7月にニボルマブ・イピリムマブ併用療法が FDA で承認された。抗 PD-L1 抗体薬であるデュルバルマブにおいても、dMMR 大腸がんを対象とした第Ⅱ相試験、dMMR 固形がんを対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われ、ORR は大腸がんでは 22%、全体で 23% と有効性が示された<sup>67)</sup>。その他にも症例報告や前向き第Ⅱ相試験の dMMR サブグループ解析などで、dMMR 固形がんに対する有効性が再現された。

dMMR 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性は、化学療法歴のある患者を対象に示されていることから、現時点では 1 次治療の治療選択肢とはならない。dMMR 判定検査法の turnaround time (TAT) を考慮すれば、原則として dMMR 判定検査の結果を待つことなく、臓器別に確立された 1 次治療（標準的な治療）を開始することが望ましいと考えられる。ただし、胃がんにおける HER2 検査、大腸がんにおける RAS/BRAF 検査など、臓器によっては腫瘍組織検体を用いた遺伝子検査の結果に基づいて、分子標的治療薬を用いた 1 次治療が選択される。この場合には、これらの検査と同時に dMMR 判定検査を実施しておくことも、限られた腫瘍組織検体の活用および将来的な抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の治療機会を逃さないという観点から妥当であると考えられる。一方で、非小細胞肺癌では、遺伝子検査に利用可能な腫瘍組織検体の量が限られる場合があり、EGFR、ALK や PD-L1 発現など dMMR 判定検査よりも重要度の高いバイオマーカーの検索が優先される。

また、dMMR 大腸がんでは KEYNOTE-164 試験により、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴を有する患者（コホート A）だけでなく、1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者（コホート B）においても 63 例での治療成績として、ORR 32% (95%CI 21-45)、PFS 中央値 4.1 か月 (95%CI 2.1-NR)、OS 中央値未到達と良好な結果が報告されていることから、2 次治療以降でのペムブロリズマブの使用が考慮される。さらに、大腸がん 1 次治療例を対象とした標準治療と抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を比較検証する第Ⅲ相試験も実施されており（KEYNOTE-177、COMMIT 試験、CheckMate-8HW）、本試験で dMMR 大腸がんに対する 1 次治療での抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性が確認されれば、1 次治療開始前の dMMR 判定検査が望ましいであろう。

がん種や治療ライン毎の十分な症例数での報告ではないものの、dMMR 固形がんでは一貫して抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性が確認されている。分子生物学的にも dMMR 固形がんでは共通して高い免疫原性が示唆されている。有害事象もしばしば生じる重篤な免疫関連有害事象への留意は必要であるものの、概ね忍容



可能である。よって、有効性・安全性の観点から抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の臓器特異的な適応が得られていない固形がんを含めて、全ての dMMR 固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬は有力な治療選択肢となりえる。先の臨床試験は、標準的な薬物療法が困難（治療抵抗性、有害事象による不耐、患者の希望による未実施を含める）な患者が対象であった。がん増悪時に患者の全身状態が悪化する場合も多く、dMMR 判定検査の TAT を考慮すれば、早めに dMMR 判定検査を実施し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応の有無を判断しておくことが望ましい。

以上より、標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために、dMMR 判定検査を強く推奨する。

**CQ1-2 MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？**

**MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を考慮する。**

**推奨度 Expert Consensus Opinion [SR: 1, R: 10, ECO:5, NR: 0]**

2019年4月時点で、抗 PD-1 抗体薬および抗 PD-L1 抗体薬として実地臨床で使用可能もしくは将来的に使用可能な見込みの固形がんは表 4-2 のとおりである。

表4-2. 抗PD-1/PD-L1抗体薬承認済みの固形がん(カッコ内は2019年7月現在、承認申請済・未承認薬剤)

がん種	患者選択	Treatment line	Agent
悪性黒色腫	なし	1st line ~	ニボルマブ ペムブロリズマブ
非小細胞肺癌	PD-L1 陽性*	1st line ~	アテゾリズマブ デュルバルマブ ニボルマブ ペムブロリズマブ
腎細胞がん	なし	2nd line ~ 1st line ~	ニボルマブ** (アベルマブ***) (ペムブロリズマブ***)
頭頸部がん	なし	2nd line ~	ニボルマブ
胃がん	なし	3rd line ~	ニボルマブ
悪性胸膜中皮腫	なし	2nd line ~	ニボルマブ
尿路上皮がん	なし	2nd line ~	ペムブロリズマブ
メルケル細胞がん	なし	1st line ~	アベルマブ
小細胞肺癌	なし	1st line ~	(アテゾリズマブ)
乳がん	トリプルネガティブ乳がん、PD-L1 陽性****	1st line ~	(アテゾリズマブ****)

\*ペムブロリズマブ単剤での投与時のみ

\*\*イピリムマブとの併用で1次治療で承認

\*\*\*アキシチニブとの併用療法で承認見込み

\*\*\*\*トリプルネガティブ乳がんに対してナブパクリタキセルと併用で承認見込み

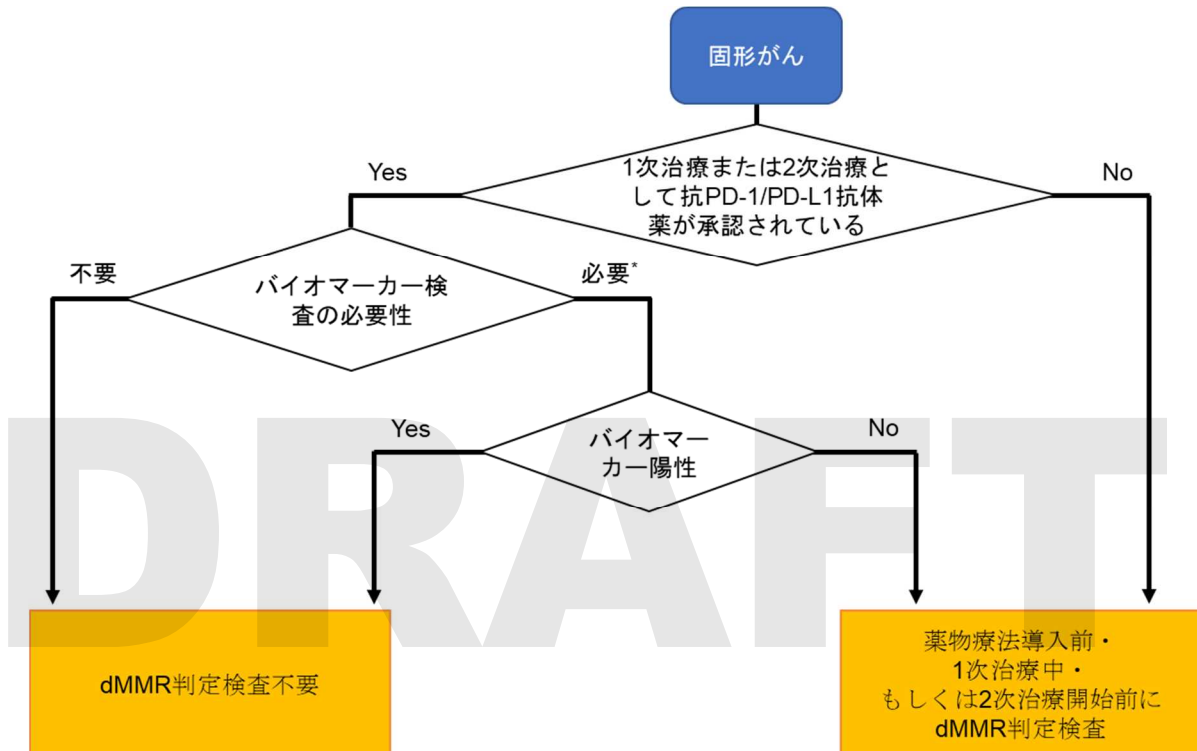
2次治療以降でMMR機能に関わらず抗PD-1/PD-L1抗体薬の使用が可能である固形がんでは、MMR機能によらず抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応が判断されることから原則としてdMMR判定検査を実施する必要はないと考えられる。ただし、胃がんにおいては、マイクロサテライト不安定性の有無に関わらずニボルマブ療法が3次治療以降での使用が推奨されているものの、dMMRに限っては2次治療以降での使用がガイドラインで推奨されている<sup>68)</sup>。このように、MMR機能によって、抗PD-1/PD-L1抗体薬の治療ラインが早まることが想定される場合には、dMMR判定検査を実施することも考慮される。

また、PD-L1発現等のdMMR以外のバイオマーカーによって抗PD-1/PD-L1抗体

薬の適応が判断される固形がんでマーカーが陰性だった場合、図 4-1 のように dMMR であれば抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性が期待できると考えられることから、dMMR 判定検査を実施することが推奨される。

【まとめ がん種別推奨】

図 4-1. がん種別種別抗 PD-1/PD-L1 抗体投与の適応を判断するための dMMR 判定検査推奨



\*PD-L1 発現等の抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するバイオマーカーと dMMR 判定検査を同時に行うか、順次行うかは、がん種によりバイオマーカーの優先度が異なるため留意すること

**CQ1-3 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？**

局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。

推奨度 No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 3, NR: 13]

悪性黒色腫では、術後補助療法として抗 PD-1 抗体薬の有効性が示され、薬事

承認されている（KEYNOTE-054 試験<sup>69)</sup>、ONO-4538-21 試験<sup>70)</sup>）。さらに、非小細胞肺癌では白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法（CRT）後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行例（ステージ III）を対象とし、抗 PD-L1 抗体薬デュルバルマブを逐次投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である PACIFIC 試験の結果、薬事承認されている<sup>71)</sup>。しかし、これらの試験では MMR 機能による効果の差は報告されていないことから、治療前の dMMR 判定検査は原則不要である。また、それ以外の固形がんにおいては、手術期治療としての免疫チェックポイント阻害薬の有効性は確立されていないことから、局所療法で根治可能な場合には治療薬の選択のための dMMR 判定検査は原則不要である。以上より、現時点では局所進行および転移が認められない固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するために、dMMR 判定検査は推奨されない。

ただし、大腸がんでは、特に Stage II 大腸がんにおいて、dMMR は予後良好因子であり、dMMR であればフルオロピリミジンによる補助化学療法が不要であるということが知られており、補助化学療法の実施の判断のために、dMMR 判定検査を行うことが望ましいとされている（詳細は「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 3 版」参照）。さらに、現在 Stage III の dMMR 大腸がんに対して術後補助化学療法として FOLFOX 療法とアテゾリズマブの併用療法の有効性を検証する試験（ATOMIC, Alliance A021502）が行われている。その他、多数の術前後の免疫チェックポイント阻害薬の有効性を検証する試験や、局所進行がんに対して放射線化学療法と併用する試験が行われており、良好な結果が得られれば局所治療で根治可能な固形がんに対しても dMMR 判定検査が必要となってくる。

**CQ1-4 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？**

**抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。**

**推奨度 No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 3, NR: 13]**

一部の固形がんでは MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が薬事承認されている。既に抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が投与されている場合に、異なる抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を投与する際の効果は示されていない。よって、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を

投与する目的に、既に使用された固形がん患者に対し dMMR 判定検査は推奨しない。

**Q01-5** すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？

すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 10, R: 6, ECO: 0, NR: 0]

リンチ症候群関連大腸がんで dMMR の頻度は 80-90%<sup>72)</sup> と高いものの、リンチ症候群の患者で発生する腫瘍が必ずしも dMMR であるとは限らない。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性は、腫瘍の MMR 機能によって影響を受けることから、リンチ症候群の患者においても pMMR の腫瘍には抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果は期待できないと考えられる。よって、リンチ症候群の患者に発生した腫瘍に対しても、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するための、dMMR 判定検査が推奨される。

DRAFT

**CQ2 dMMR 判定検査法**

PubMedで“MSI or microsatellite instability or MMR or mismatch repair”, “neoplasm”, “IHC or immunohistochemistry”, “PCR or polymerase chain reaction”, “NGS or next generation sequencer”のキーワードで検索した。Cochrane Libraryも同等のキーワードで検索した。検索期間は1980年1月～2019年8月とし、PubMedから817編、Cochrane Libraryから74編が抽出された。一次スクリーニングで519編の論文が抽出され、二次スクリーニングで421編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

**CQ2-1 抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するためのdMMR判定検査として、MSI検査は勧められるか？**

抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するためのdMMR判定検査として、MSI検査を強く推奨する。

推奨度 Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

KEYNOTEの5つの試験（KEYNOTE-016試験、KEYNOTE-164試験（コホートA）、KEYNOTE-012試験、KEYNOTE-028試験、KEYNOTE-158試験）のdMMR症例の統合解析では、各施設の判定においてIHC検査またはMSI検査でdMMRと判定された患者が登録され、ペムブロリズマブの良好な抗腫瘍効果が示されている。149名のうち、60名がMSI検査のみ、47名がIHC検査のみ、42名が両方の検査でdMMRと判定されている<sup>73)</sup>。そのうち、14名のみが中央検査施設でのMSI検査によりMSI-Hと確定されている。また、dMMRと判定された大腸がん患者を対象としたニボルマブ療法の第II相試験（Checkmate-142試験）でも、各施設でのIHC検査またはMSI検査でdMMRと判定された患者が登録され、ニボルマブの有効性が示されている<sup>65)</sup>。以上より、がん種による違いが存在する可能性はあるものの、少なくともIHC検査またはMSI検査のいずれかによりdMMRと判定されれば、抗PD-1/PD-L1抗体薬の投与の適応となり得ると考えられる。

本邦では2018年9月、「MSI検査キット（FALCO）」がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として薬事承認されており、国内のどの施設からも本検査をオーダーすることが可能であり、検査は質保証された検査機関で実施される。また、本検査キットは組織全体に占める腫瘍部位の割合が40%以上の場合には、腫瘍組織のみでもMSI status判定が可能であり、利便性も高い<sup>48)</sup>。以上より、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するためのdMMR判定検査として、MSI検査は強く推奨される。



**CQ2-2 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査は勧められるか？**

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 10, R: 6, ECO: 0, NR: 0]

先に述べたように、KEYNOTE の 5 つの試験の統合解析、Checkmate-142 試験ともに各施設での IHC 検査または MSI 検査で dMMR と診断された患者を対象とし、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されており、両試験において IHC 検査においてのみ dMMR と判定された患者においても抗 PD-1 抗体薬の有効性が示されている。実際、Checkmate-142 試験では、MSI 検査（ベセスダパネルに用いられている 5 つのマーカーと TGF-beta receptor type-2）による中央判定を行っているが、各施設では IHC 検査により dMMR と判定された 74 例中のうち 14 例が Non MSI-H と判定された。しかし、14 例のうち 3 例（21%）で奏効が得られており<sup>65)</sup>、結果が一致せずどちらか一方のみで dMMR と診断されている場合でも、免疫チェックポイント阻害薬による抗腫瘍効果は期待できると考えられる。IHC 検査は MSI 検査や NGS 検査と比較して安価に各医療機関で実施することが可能である。ただし、2019 年 3 月時点では国内で体外診断薬医薬品として承認された IHC 用抗体薬はないこと、抗体の種類や染色条件による違いや判定法が十分に確立されていないなど、いくつかの課題がある。以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査は推奨される。（ただし、2019 年 7 月時点では国内で体外診断薬医薬品として承認された抗体薬はない。）

MSI 検査と IHC 検査は、高い一致率が報告されている一方で、不一致例の存在も報告されている。その一例として、MMR 遺伝子の病的なミスセンスバリエーションがあげられる<sup>74, 75)</sup>。この場合、MMR 機能喪失したタンパク質が発現しているため、MSI 検査では MSI-H を示し dMMR と判定されるが、IHC 検査では MMR タンパクが検出され、pMMR（偽陰性）。dMMR であるこの腫瘍に対して抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果は期待できると想定される。このようなミスセンスバリエーションはリンチ症候群の 5%程度を占めると報告されている<sup>76)</sup>。また、MSI 検査の偽陰性としては、腫瘍細胞比が低い場合などが考えられる。実際、MSI 検査（FALCO）では 50%以上の腫瘍細胞比が推奨されている。一方で、IHC 検査または MSI 検査による陽性的中率は 90.3%と報告されている<sup>77)</sup>。IHC 検査または MSI 検査で dMMR 固形がんと診断され、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を投与された症例のうち、奏効が得られな

かった症例を再度 MSI 検査と IHC 検査両方で評価すると 60%が MSI-L/MSS/pMMR であったとの報告もある<sup>77)</sup>。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬による恩恵が受けられる患者を幅広く拾いあげるという観点から、両検査の特性を理解して検査を行う必要があり、偽陰性・偽陽性の理由が想定可能な場合や検査精度・結果に疑問が残る場合には、もう一方の検査を追加実施することを検討する。

**CQ2-3 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、NGS 検査は勧められるか？**

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 7, R: 9, ECO: 0, NR: 0]

本邦において、2018年12月27日、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイルを取得する目的、および一部の分子標的治療薬の適応判定のため体細胞遺伝子異常を検出する目的で FoundationOne® CDx が製造販売承認された。FoundationOne® CDx には NGS 法による MSI 判定も付随していることから、それぞれのがん種毎に、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査対象及び時期で、包括的ながんゲノムプロファイリング検査と同時に MSI 検査（NGS 法）が実施される。ただし、2019年7月時点では FoundationOne® CDx を用いた dMMR 判定は、コンパニオン診断薬として適用されていない。ただし、厚生省は「遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点について」内に、遺伝子パネル検査後のエキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえて「コンパニオン検査が存在する遺伝子の異常に係る医薬品投与が適切」と判断した場合には、当該コンパニオン検査を改めて行うことなく当該医薬品を投与してよいとしている。また FoundationOne® CDx 検査の実施には施設要件があることから、NGS 法による dMMR 判定は国内の限られた施設のみでしかアクセスできないと予想される。さらに、FoundationOne® CDx では一定程度の failure rate があり、解析に必要な DNA 量も多いことから検査の feasibility に課題がある。

ペムブロリズマブの FDA 承認申請に用いられた KEYNOTE の 5 試験や Checkmate-142 試験では、dMMR のスクリーニング検査に NGS 検査は含まれていない。しかしながら、NGS 検査による MMR 機能の判定と MSI 検査は、マイクロサテライトの反復回数を用いて dMMR かどうかを判定しているという点でその測定原理も類似し、また両者の一致率は、大腸がん 99.4%、大腸がん以外の固形がん



96.5%と極めて高いことが報告されている<sup>78)</sup>。さらに、不一致例を解析すると IHC 検査では dMMR であり、NGS 検査がより有用であることも示唆されている。そのため、MSI 判定の分析学的妥当性が確立された NGS 検査によって MSI-H と判定された患者に対し、コンパニオン診断薬 MSI 検査 (FALCO) や IHC 検査での再確認は科学的には不要である。以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析的妥当性が確立された NGS 検査は推奨される。

#### 注釈 TMB/PD-L1 と MMR の関係

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性に対するバイオマーカーとして MSI-H、TMB-H (tumor mutation burden high)、PD-1/PD-L1 タンパク発現が報告されている。がん種により因子の割合は異なり、他因子とも交絡しうるものである。11348 例の固形がんにおける MSI (NGS 法)、TMB、PD-L1 タンパク発現の関連を検証した報告では、がん種により頻度や交絡状況も様々である (図 4-3、表 4-3)<sup>78, 79)</sup>。現時点では抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応症に記載のあるものとして、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対するペムブロリズマブ (単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (TPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。)、 「がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-H を有する固形がんに対するペムブロリズマブ」のみである。しかし、今後臨床試験がすすみ、新たな結果が得られることでバイオマーカー毎の適応症が拡大される可能性は十分ある。また、Checkmate-142 試験では、dMMR と判定された患者において、PD-L1 発現の有無とニボルマブの治療効果に相関を認めなかった<sup>65)</sup>ことから、PD-L1 発現陰性であったとしても dMMR であれば抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の治療効果が期待できると考えられる。

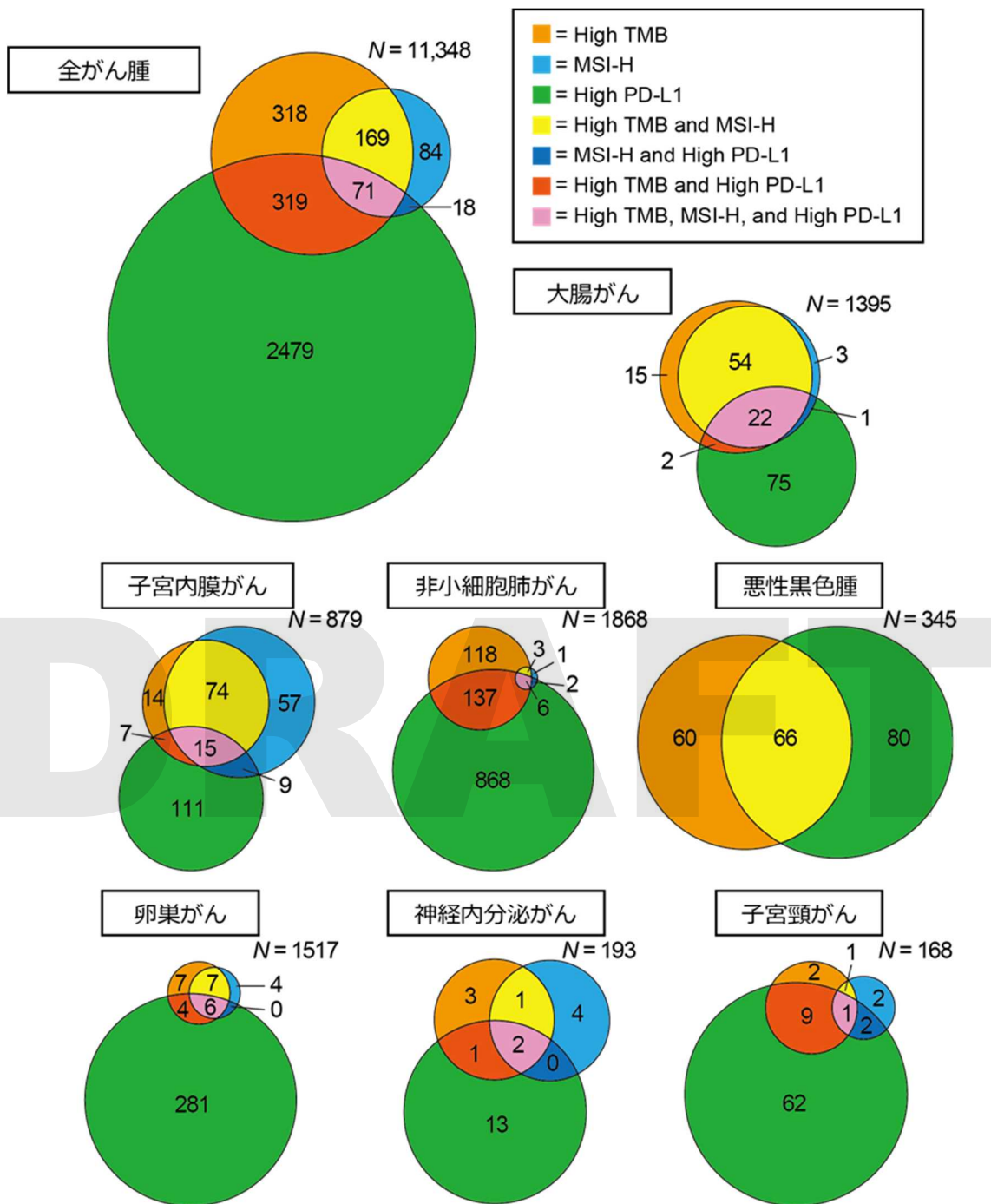
以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための検査として TMB および PD-1/PD-L1 検査は現時点では必須ではないが、今後抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果が期待出来る患者をより選別することを目的に推奨される可能性は高い。

表 4-3. MSI-H / TMB-H / PD-L1 status のがん種毎の関連性<sup>79)</sup>

%	TMB-H and MSI-H and PD-L1+	TMB-H and/or MSI-H and PD-L1+	TMB-H and PD-L1+	MSI-H and PD-L1+	TMB-H and MSI-H
Total	2.9%	11.9%	11.4%	3.4%	10.0%
大腸がん	12.8%	14.6%	14.0%	13.4%	44.2%
食道がん/胃 がん	14.6%	16.8%	16.8%	14.6%	27.7%
悪生黒色腫	0.0%	32.0%	32.0%	0.0%	0.0%
非小細胞肺 がん	0.5%	12.7%	12.5%	0.7%	0.8%
子宮内膜が ん	5.2%	10.5%	7.6%	8.3%	31.0%

DRAFT

図 4-3. MSI-H / TMB-H / PD-L1 status のがん種毎の関連性<sup>78)</sup>



**Q2-4 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象への十分な対応が可能な体制のもと投与すべきか？**

**免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象への十分な対応が可能な環境のもと投与することを強く推奨する。**

**推奨度 Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]**

免疫チェックポイント阻害薬は、様々な免疫細胞において免疫を抑制する方向に働く co-inhibitory molecules をブロックすることで腫瘍免疫を活性化・持続させる薬剤である。殺細胞性抗がん剤や分子標的薬とは異なり、がん細胞自体に作用するのではなく、免疫細胞を活性化することで効果を示す。免疫細胞活性化により irAE が出現することがあり、全身の管理が必要である。対応・処置が遅れることにより、致命的な状況になる可能性もあり、十分な対応が可能な環境で投与すべきである（それぞれの有害事象に対する対応は「がん免疫療法ガイドライン」、各がん種における対応は「最適使用推進ガイドライン」を含め参照）。

下記の条件を満たすことが推奨される（「最適使用推進ガイドライン」より抜粋）。

① 施設について

厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院・特定機能病院・都道府県知事が指定するがん診療連携拠点病院等で、十分ながん薬物療法を含む治療経験のある医師がいること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制のもと、発現した副作用に対し直ちに適切な診断と対応可能な体制が整っていること。irAE は多様であり、当該施設又は連携施設において各臓器・各病態に対する専門性を有する医師と連携できる体制が整っている必要がある。さらに、がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていることが望ましい。

## 5. 参考資料

## 5.1 ミスマッチ修復機能欠損を有する固形がん患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の国内外の承認状況

(2019年9月時点)

本邦およびFDAでの承認状況を以下に示す（表5-1、表5-2）。

表5-1. 本邦での承認状況

薬剤	適応の詳細
ペムブロリズマブ （商品名：キイトルーダ）	<p><b>【効能・効果】</b>            がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</p> <p><b>効能・効果に関連する使用上の注意</b></p> <p>(1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。</p> <p>(2) 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の1次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、2次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。</p> <p>(4) 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(5) 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</p> <p><b>用法・用量</b>            通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）とし</p>

	て、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
--	--------------------------------

表 5-2. FDA での承認状況

薬剤	適応の詳細
ペムブロリズマブ (商品名: キイトルーダ)	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options, or</li> <li>● colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.</li> </ul> <p>This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.</p> <p>Limitations of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with MSI-H central nervous system cancers have not been established.</p> <p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MSI-H Cancer: 200 mg every 3 weeks for adults and 2 mg/kg (up to 200 mg) every 3 weeks for children. Administer KEYTRUDA as an intravenous infusion over 30 minutes.</li> </ul>
ニボルマブ (商品名: オプジ)	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● OPDIVO, as a single agent, is indicated for the</li> </ul>

<p>一ボ)</p>	<p>treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years and older with MSI-H or dMMR metastatic CRC that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.</li> </ul> <p>These indications are approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for these indications may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.</p> <p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ OPDIVO 240 mg every 2 weeks.</li> </ul> </li> </ul> <p>OPDIVO 3 mg/kg followed by ipilimumab 1 mg/kg on the same day every 3 weeks for 4 doses, then OPDIVO 240 mg every 2 weeks.</p>
<p>イピリムマブ (商品名：ヤーボイ)</p>	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p>YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. This</p>

	<p>indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.</p> <p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer:             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nivolumab 3 mg/kg followed by YERVOY 1 mg/kg on the same day every 3 weeks for 4 doses, then nivolumab 240 mg every 2 weeks.</li> </ul> </li> </ul>
--	--

## 5.2 各ガイドラインでの推奨

### 5.2.1 NCCN ガイドライン

(2019年7月時点)

それぞれのがん種に対するガイドライン内での検査に対する推奨、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬に対する推奨、臓器特異的に抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が承認されているかを以下に示す (表 5-3)。

表 5-3. NCCN ガイドラインにおける MSI 検査/IHC 検査推奨

Guideline	Version. Year	Testing	Immunotherapy Indication	Organ-specific approval
Anal carcinoma	2. 2019	MSI/MMR testing is not required.	Subsequent therapy**	No
Bladder cancer	4. 2019	–	Subsequent therapy* <sup>††#</sup>	Yes
Bone cancer	1. 2020	–	Pembrolizumab is a systemic treatment option for adult and pediatric patients with unresectable or	No



			metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment option. Not for Giant Cell Tumor of Bone or Chordoma.	
Breast cancer	2. 2019	-	-	No
CNS cancer	1. 2019	-	-	No
Cervical cancer	4. 2019	Consider MMR/MSI testing or PD-L1 testing for patients with recurrent, progressive, or metastatic disease.	2 <sup>nd</sup> line for MSI-H/ MMR-D tumors*	Yes
Colon cancer	2. 2019	Universal MMR or MSI testing is recommended in all patients with a personal history of colon or rectal cancer.	MSI-H/ MMR-D tumors**	No
Rectal cancer	2. 2019	Universal MMR or MSI testing is recommended in all patients with a personal history of colon or rectal cancer.	MSI-H/ MMR-D tumors**	No

Esophageal cancer	2. 2019	MMR or MSI testing should be considered on locally advanced, recurrent, or metastatic esophageal adenocarcinoma or EGJ in patients who are candidates for treatment with PD-1 inhibitors.	2nd line or subsequent therapy for MSI-H/ MMR-D tumors*	No
Gastric cancer	2. 2019	MMR or MSI testing should be considered on locally advanced, recurrent, or metastatic esophageal adenocarcinoma or EGJ in patients who are candidates for treatment with PD-1 inhibitors.	For 2 <sup>nd</sup> -line or subsequent therapy for MSI-H/ MMR-D tumors*, for 3 <sup>rd</sup> -line or subsequent therapy for PD-L1 positive adenocarcinoma*	Yes
Head and neck cancer	2. 2019	-	2 <sup>nd</sup> -line or subsequent therapy*	Yes
Hepatobiliary cancer	3. 2019	MSI or MMR testing should be performed on biopsied tumor tissue, as cancers with dMMR may benefit from PD-1 blockade such as pembrolizumab.	MSI-H/ MMR-D tumors* 2 <sup>nd</sup> -line for patients with HCC who progressed on sorafenib <sup>+</sup>	Yes, but HCC Only
Kidney cancer	2. 2020	-	1 <sup>st</sup> -line (favorable risk) other recommendation regimen <sup>+</sup>	Yes

			1 <sup>st</sup> -line (poor/ intermediate risk) preferred regimen <sup>+</sup>	
<b>Malignant pleural mesothelioma</b>	2. 2019	-	Subsequent therapy <sup>+</sup>	No
<b>Melanoma</b>	2. 2019	-	1 <sup>st</sup> -line therapy <sup>-**</sup>	Yes
<b>Neuroendocrine and adrenal tumors</b>	1. 2019	Adrenocortical carcinoma: Consider MSI or MMR testing	Pembrolizumab should be considered for dMMR or MSI-H unresectable/metastatic adrenocortical tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.	No
<b>Non-small cell lung cancer</b>	7. 2019	-	1st-line therapy <sup>-**‡</sup>	Yes
<b>Occult primary</b>	2. 2019	The population of patients with MSI-High/MMR-deficient occult primary tumors is low. Use IHC for MMR or PCR for MSI, which are different assays measuring the same biological effect.	-	No
<b>Ovarian cancer</b>	1. 2019	Tumor molecular analyses as clinically indicated: IHC for MMR	MSI-H/ MMR-D tumors*	No

		proteins (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) or MSI testing via polymerase chain reaction (PCR)		
<b>Pancreatic cancer</b>	3. 2019	Consider microsatellite instability (MSI) testing and/or mismatch repair (MMR) testing on available tumor tissue	2nd line for MSI-H/ MMR-D tumors*	No
<b>Penile cancer</b>	2. 2019	-	Subsequent therapy for metastatic/recurrent disease preferred regimen: MSI-H/ MMR-D tumors*	No
<b>Prostate cancer</b>	4. 2019	DNA analysis for MSI and IHC for MMR are different assays measuring the same biological effect. If MSI is used, testing using an NGS assay validated for prostate cancer is preferred.	MSI-H or dMMR indicate eligibility for pembrolizumab in later lines of treatment for castration-resistant prostate cancer.*	No
<b>Small bowel adenocarcinoma</b>	1. 2020	Universal MMR or MSI testing is recommended in all patients with personal history of small bowel adenocarcinoma.	Pembrolizumab or Nivolumab±Ipilimumab for dMMR/MSI-H tumors as subsequent-line Therapy**	
<b>Small cell lung</b>	2. 2019	-	Subsequent therapy*+	Yes

<b>cancer</b>				
<b>Soft tissue sarcoma</b>	3. 2019	–	Systemic therapy agents and regimens: Alveolar soft part sarcoma and UPS	No
<b>Testicular cancer</b>	1. 2019	MSI testing if progression after high-dose chemotherapy or 3 <sup>rd</sup> -line therapy	Palliative therapy for MSI-H/ MMR-D tumors*	No
<b>Thymomas and thymic carcinomas</b>	2. 2019	–	2 <sup>nd</sup> -line systemic therapy (thymic carcinomas only)	No
<b>Thyroid carcinoma</b>	1. 2019	–	–	No
<b>Uterine neoplasms</b>	3. 2019	For recurrent endometrial cancer, NCCN recommends MSI-H or dMMR testing if not previously done.	Useful in certain circumstances (for MSI-H/ MMR-D tumors)*	No
<b>Vulvar cancer</b>	2. 2019	Consider MMR/MSI testing for patients with recurrent, progressive, or metastatic disease	Chemotherapy for advanced, recurrent/metastatic disease: useful in certain circumstances (2 <sup>nd</sup> -line therapy for PD-L1 positive or MSI-H/dMMR tumors)*	No
<b>Merkel cell carcinoma</b>	2. 2019	–	Disseminated disease**‡	Yes

\*Pembrolizumab, +Nivolumab, †Atezolizumab, ‡Durvalumab, #Avelumab, – No statement

### 5.2.2 ESMO ガイドライン

#### ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

##### Recommendation: MSI testing

- MSI testing in the metastatic disease setting can assist clinicians in genetic counselling.
- MSI testing has strong predictive value for the use of immune check-point inhibitors in the treatment of patients with mCRC.

#### Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

##### Recommendation: Tumour mismatch repair (MMR) testing

- Immunohistochemistry (IHC) tests for MMR proteins or PCR tests for microsatellite instability (MSI) in the metastatic disease setting can assist clinicians in genetic counselling
- Tumour MMR testing has strong predictive value for the use of immune check-point inhibitors in the treatment of patients with mCRC

ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach

表 5-4. Summary table of recommendations for MSI testing in the framework of immunotherapy and comments

<b>Recommendation A: Immunohistochemistry</b>	The first test of choice is IHC, using antibodies recognising the four MMR proteins: MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2.
Coefficient of Agreement: strong (8.7)	
<i>Main comment: MMR proteins form heterodimers; for a correct IHC interpretation, the consensus panel highlights that mutations in MLH1 are associated with IHC loss of both MLH1 and PMS2, while mutations in MSH2 are associated with IHC loss of both MSH2 and MSH6. There exist isolated losses of PMS2, MSH2 or MSH6, this strengthening the recommendation to use all four antibodies.</i>	
<b>Recommendation B: Polymerase Chain Reaction</b>	In case of doubt of IHC, confirmatory molecular analysis is mandatory. The first-line of molecular analysis is represented by PCR. It can be carried out using two possible panels: (i) a panel with two mononucleotide (BAT-25 and BAT-26) and three dinucleotide (D5S346, D2S123 and D17S250) repeats and (ii) a panel with five poly-A mononucleotide repeats (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27). The five poly-A panel is the recommended panel given its higher sensitivity and specificity.
Coefficient of agreement: strong (8.6)	
<i>Main comment: both the suggested panels have been and are being used to assess MSI in clinical trials. Molecular tests guarantee the highest values of specificity and sensitivity in MSI testing.</i>	
<b>Recommendation C: Next-generation Sequencing</b>	NGS represents another type of molecular tests to assess MSI. Its main advantages are represented by the possibilities of coupling MSI analysis with the determination of tumour mutational burden (TMB).
Coefficient of agreement: very strong (9.0)	
<i>Main comment: NGS should be carried out only in selected centres devoted to these techniques.</i>	

### 5.2.3 国内ガイドラインでの記載

「大腸癌治療ガイドライン」「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」「大腸がん診

療における遺伝子関連検査のガイダンス」、「産婦人科診療ガイドライン（外来編）」にリンチ症候群、スクリーニングについて記載あり。（大腸癌関連ガイドラインには抗 PD-1 抗体薬についても記載あり。）日本胃癌学会から「高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する進行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対するペムブロリズマブ単剤療法に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント」が公開されている。「がん免疫療法ガイドライン」では免疫療法・irAEの管理・各がん種に対する（dMMR 固形がんも含む）免疫療法のエビデンスについて記載されている。

DRAFT



### 5.3 別添図表

#### 別添表 1. 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、腎盂・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 : hereditary nonpolyposis colorectal cancer, \*\* FAP : familial adenomatous polyposis

#### 別添表 2. 改訂ベセスダガイドライン (2004)

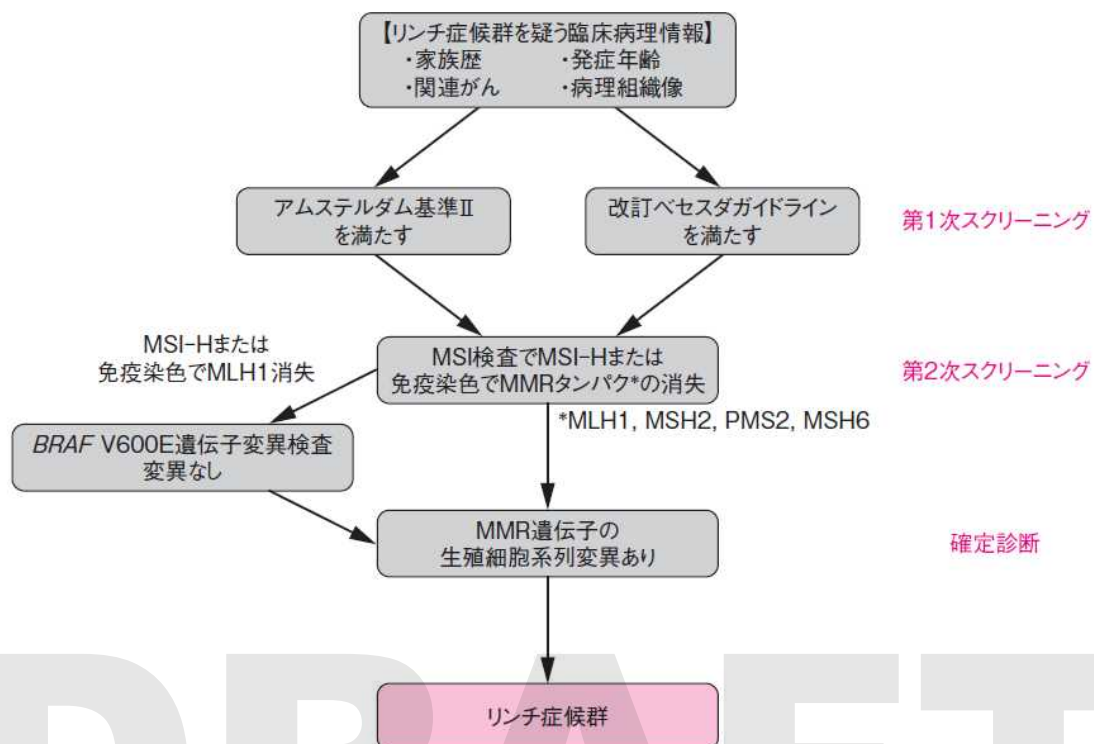
以下の項目のいずれかを満たす大腸がん患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。

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、膵がん、胆道がん、小腸がん、腎盂・尿管がん、脳腫瘍 (通常は Turcot 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、髄様増殖

別添図1. 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2016年版」より引用)



DRAFT

### III. *NTRK* (neurotrophic receptor tyrosine kinase)

#### 6.1 *NTRK* とは (表 6-1)

がん遺伝子としての *NTRK1* 遺伝子は 1982 年 Pulciani、Barbacid らにより、大腸がん組織を用いた gene transfer assay の中で発見され、OncB として報告された<sup>80)</sup>。現在では *NTRK* 遺伝子ファミリーは *NTRK1*～*3* までが知られている。*NTRK1*～*3* はそれぞれ受容体型チロシンキナーゼである tropomyosin receptor kinase (TRK) A、TRKB、TRKC をコードする。TRKA は神経系に発現し、neurotrophin nerve growth factor (NGF) が結合するとリン酸化される<sup>81,82)</sup>。TRKB に対しては brain-derived neurotrophic factor (BDNF) と NT-4、TRKC に対して NT-3 がそれぞれリガンドとして知られる。NT-3 はほかの TRK にも結合するが、TRKC への親和性が最も高い。TRKA は疼痛や体温調整、TRKB は運動、記憶、感情、食欲、体重のコントロール、TRKC は固有感覚に影響する。TRK にリガンドが結合すると、細胞内チロシン残基の自己リン酸化が起こり、下流の PLC- $\gamma$  経路、MAPK 経路、および PI3K/AKT 経路などの活性化が起こり、細胞の分化、生存や増殖などが引き起こされる<sup>83,84)</sup>。

表 6-1. *NTRK* 遺伝子

遺伝子	<i>NTRK 1</i>	<i>NTRK 2</i>	<i>NTRK 3</i>
同義語	MTC; TRK; TRK1; TRKA; p140-TRKA	OBHD; TRKB; TRK-B; EIEE58; GP145-TRKB	TRKC; GP145-TRKC; gp145 (TRKC)
遺伝子座	1q23.1	9q21.33	15q25.3
NCBI Entrez Gene	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4914">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4914</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4915">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4915</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4916">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4916</a>

#### 6.2 *NTRK* 遺伝子異常

*NTRK* 遺伝子変化には様々なものがあるが、悪性腫瘍の治療上重要なのは *NTRK* 遺伝子のミスセンスバリエーションと *NTRK* 融合遺伝子である。

### 6.2.1 遺伝子変化、遺伝子増幅

*NTRK* 遺伝子変化は、大腸がん、肺がん、悪性黒色腫、急性白血病などで報告されているが、いずれも TRK キナーゼ活性は wild type と同程度かむしろ低下している(表 6-2)<sup>85)</sup>。*NTRK* 遺伝子変化と悪性腫瘍発生との関連については確立されていないが、キナーゼ領域にかかわる遺伝子変化が認められると、TRK 阻害薬である larotrectinib やエヌトレクチニブの耐性となることが報告されている(図 6-1)。一方、*NTRK1* splice variant TRKAIII と inframe deletion mutant ( $\Delta$ TRKA) が神経芽腫と急性骨髄性白血病で報告され、腫瘍原性が認められる<sup>86, 87)</sup>。*NTRK* 遺伝子と悪性腫瘍以外の疾患との関連については、遺伝性疾患である先天性無痛無汗症 4 型で *NTRK1* 遺伝子に病的バリエントを有することが知られている。また、*NTRK* 遺伝子増幅は、乳がん、皮膚基底細胞がん、肺がん、神経芽腫などで報告されている。神経芽腫における TRKA、TRKC の発現は予後良好であることが報告されている<sup>88)</sup>が、現在のところ腫瘍原性や治療標的としての意義は確立されていない。

表 6-2. *NTRK* 遺伝子変化と TRK キナーゼ活性

<i>NTRK</i>	がん種	アミノ酸変異	TRK キナーゼ活性
<i>NTRK1</i>	悪性黒色腫	M379I <sup>89)</sup>	Wild-type と同程度
	悪性黒色腫	R577G	Wild-type と同程度
<i>NTRK2</i>	大腸がん	T695I <sup>90)</sup>	活性低下
	大腸がん	D751N	活性低下
	肺がん	L138F	Wild-type と同程度
	悪性黒色腫	P507L	Wild-type と同程度
	肺がん	M713I <sup>91)</sup>	活性低下
	肺がん	R715G	活性低下
	肺がん	R734C	活性低下

図 6-1. *NTRK* 遺伝子変化と TRK 阻害薬耐性<sup>85)</sup>

		Alitratinib	Cabozantinib	Crizotinib	DS-6051b	Foretinib	Lestauritinib	Merestinib	MGCD516	Nintedanib	PLX7486	Ponatinib	TSR-011	Entrectinib	Larotrectinib	LOXO-195	ONO-5390556	TPX-0005
TRKA	WT	#	*	*	#	*	α	#	#	*	#	*	*	*	*	α	*	*
	F589L												*	*	α			
	G595R		*			*	α		*		*	*	*	*	α	*	*	
	G667C		*			*	α		*		*	*	*	*	α	*		
	G667S												*	*				
	A608D													*				
TRKB	WT	#		#		α	#	#		#			*	#	#	*	#	
	WT	#		*	#	α	#	#		#		*	*	α	α	*	*	
TRKC	G623R												*	α	α		*	
	G696A												*	α	α		*	

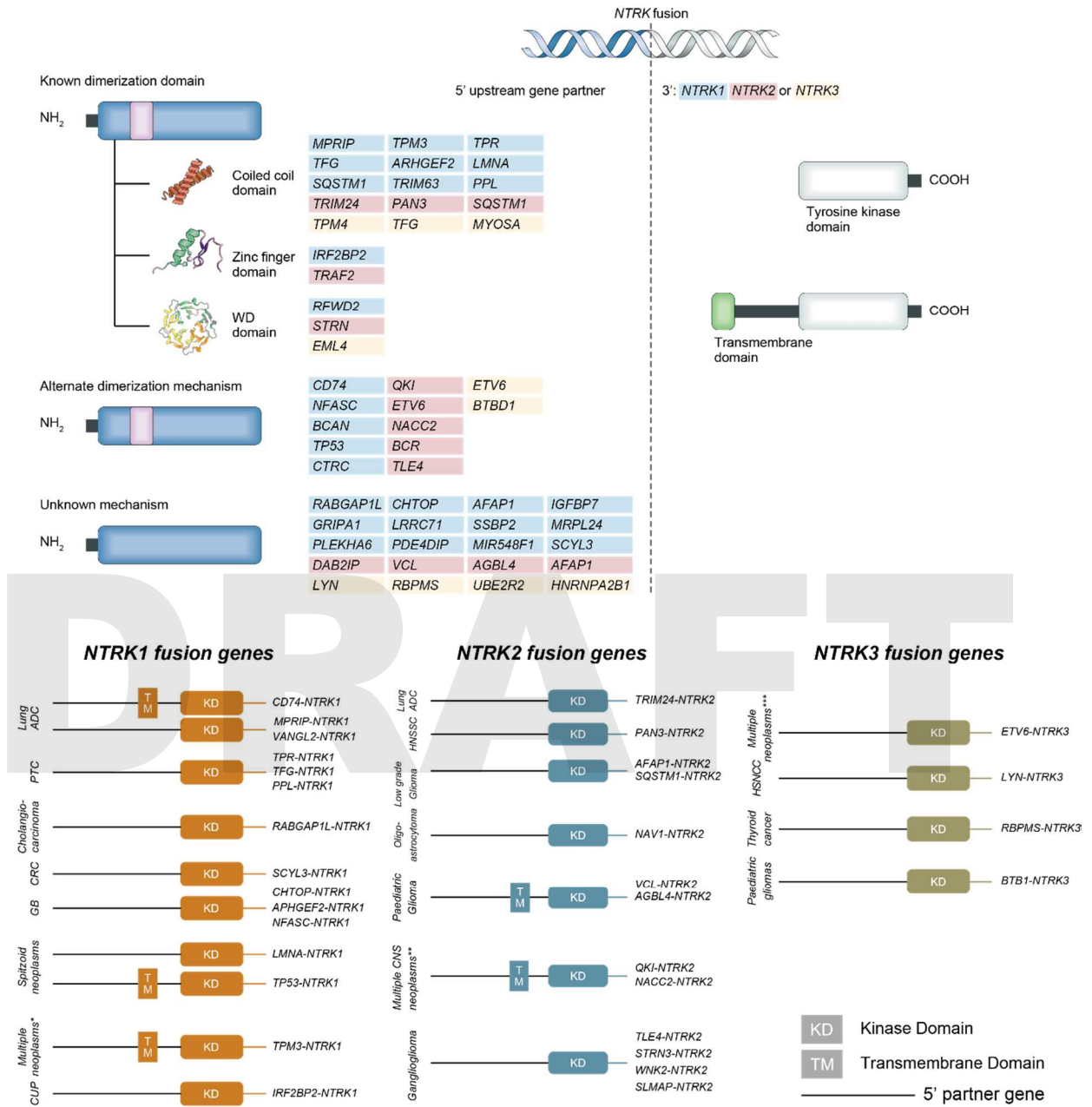
IC<sub>50</sub>  <50nM     50-200nM     >200nM

\* Cell-based assays  
# In vitro kinase assays  
α In cell molecular assays  
● Associated with clinical resistance

### 6.2.2 融合遺伝子

*NTRK* 融合遺伝子は多くのがん種において報告されている腫瘍原性の遺伝子変化である<sup>92)</sup>。クロモゾーム内あるいはクロモゾーム間での転座により、*NTRK1*~*3*のキナーゼ部分を含む遺伝子の3'側と、パートナーとなる遺伝子(様々なものが報告されている)の5'で融合遺伝子が形成される(図6-2)。これにより、リガンド非依存性にキナーゼの活性化を来すようになると、発がんに寄与すると考えられている。

図 6-2. *NTRK* 融合遺伝子<sup>85) 165)</sup>



### 6.3 *NTRK* 融合遺伝子のがん種別頻度

*NTRK* 融合遺伝子は、幅広いがん種にわたって認められる (表 6-3)<sup>93-96)</sup>。しかしその頻度は低く、TCGA データベース (n = 9,966) での検討では、0.31%であった<sup>97)</sup>。その一方で、まれな疾患ではあるが、*NTRK* 融合遺伝子を高頻度に認めるがん種も存在する。例えば、唾液腺分泌がん (乳腺類似分泌がん)<sup>98,99)</sup>、乳腺分泌

がん<sup>100-102)</sup>、乳児型線維肉腫（先天性線維肉腫）<sup>103-106)</sup>、先天性間葉芽腎腫、小児 high-grade glioma（3歳未満）<sup>107)</sup>などである。

表 6-3. *NTRK* 融合遺伝子の頻度

がん種	文献における <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性率	TCGA データベースでの頻度
乳児型線維肉腫（先天性線維肉腫）	90-100%	86-91%
乳腺分泌がん	80-100%	92%
唾液腺分泌がん（唾液腺乳腺類似分泌がん）	80-100%	93-100%
先天性間葉芽腎腫	83%	
小児高悪性度神経膠腫	40%（3歳未満）	40%（3歳未満）、5.3%†
悪性黒色腫	16%（Spitz 様黒色腫）	0.21%（1/476）
胆管がん	4%	
消化管間質腫瘍（GIST）	0.5-3%	
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍（IMT）	3%	
甲状腺がん（乳頭がん、未分化がん）	2%	2.34%（12/513）
結腸・直腸がん	1%	0.97%（3/310）
肉腫	1%	0.76%（2/263）
頭頸部がん	<1%	0.38%（2/522）
非小細胞肺癌（NSCLC）	<1%	0.18%（1/541）
膵がん	<1%	0.56%（1/179）
低悪性度神経膠腫		0.94%（5/534）、2.5%（3/120）†
神経膠芽腫		0.56%（1/180）
子宮頸がん		0.33%（1/306）
乳がん		0.18%（2/1119）
小児メラノーマ		11.11%（1/9）†
B細胞性急性白血病		0.14%（1/716）†

† St. Jude PeCan Data Portal より (<https://pecan.stjude.cloud/#!/about>)。



唾液腺分泌がん（乳腺類似分泌がん、MASC）は、2010年にチェコの Skalova らが、唾液腺に生じた乳腺分泌がん類似した組織型の腫瘍について、*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられることを報告した<sup>108)</sup>。男性に多く、発症年齢は平均44歳と報告される<sup>109)</sup>。

乳腺分泌がんは非常にまれな乳がんであり、頻度は全乳がん中<0.15%、発症年齢中央値25歳、両性に認められる<sup>110)</sup>。多くはトリプルネガティブ乳がんである。*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられる。予後は良好であるが、長期経過後の再発も報告される。

乳児型線維肉腫は乳児悪性腫瘍の12%を占め、36-80%では先天性であったとの報告もある。2歳以降での発症はまれである。四肢発生が多い。*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられる。成人の線維肉腫と比べ予後良好である。化学療法の有効性、自然退縮例の報告もある<sup>111)</sup>。

先天性間葉芽腎腫は、生後3カ月までの腎腫瘍で最多である。悪性度は低く予後良好とされる。まれに両側性に発生し、また高カルシウム血症を認めることがある。

小児、特に3歳未満の乳幼児の高悪性度グリオーマは、年長児や成人の高悪性度グリオーマに比べて生命予後が良く、年長児腫瘍に高頻度でみとめる H3.1 および H3.3 遺伝子や、若年成人腫瘍に高頻度で認める *IDH1*、*IDH2* 遺伝子の変異を認めない。近年、*NTRK* 融合遺伝子が高頻度で乳幼児腫瘍にみとめられることが報告されている<sup>107)</sup>。

肺がんにおいては、7施設4872例の検討では、11例(0.23%)に *NTRK* 融合遺伝子が認められ、6例(55%)が男性、非/軽喫煙者..は8例(73%)、年齢中央値は47.6歳であった<sup>112)</sup>。9例は腺がんであり、扁平上皮がん、神経内分泌がんでも検出された。

消化管間質腫瘍(GIST)では多くの場合 *KIT* ないし *PDGFRA* に活性型の遺伝子変異を認めるが、これらを認めない wild-type GIST が GIST 全体の約10%程度を占める。*NTRK* 融合遺伝子は wild-type GIST に認められる。

がん情報サービスによると(国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」<https://ganjoho.jp/public/index.html>)、2014年のがん罹患数は乳がん76,257例(女性)、肺がん112,618例、大腸がん134,453例であり、TCGAのデータに基づいてそれぞれ0.18%、0.18%(非小細胞肺がん)、0.97%に *NTRK* 融合遺伝子が認められるとすると、乳がん137例、肺がん202例、大腸がん1304例が *NTRK* 融合遺伝子陽性として年間発症する計算となる。乳腺分泌がんが全乳がん中0.15%であるとする、年間114例となり、メジャーがんでは一般に *NTRK* 融合遺伝子陽性の頻度は低いものの、全体の罹患率が多いために *NTRK* 融合遺伝



子を高頻度に認めるまれながん種と比べても絶対数は必ずしも少なくないことに注意が必要である。一方、早期がんと進行がんにおける *NTRK* 融合遺伝子の頻度に違いがあるかどうかについても現時点では十分なデータはなく、今後の検討課題である。

#### 6.4 *NTRK* 検査法

*NTRK* 融合遺伝子を検出する方法としては、NGS 法による検査、RT-PCR、FISH、IHC などがある<sup>113,114)</sup>。NGS 検査は、DNA シーケンスだけでなく、RNA シーケンスによる方法も行われる。DNA シーケンスは多くの場合、他の遺伝子変化も併せて解析するものであり、本邦でもがんゲノムプロファイル検査として 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が薬事承認を得ている。また、先進医療としてこれらのほかに、OncoPrint™ Target Test、Today OncoPanel が現在実施されている。一部の NGS 検査は、既知の融合パートナーのみを検出するように設定されており、未知のパートナーを検出できないこと、繰り返し領域やイントロン全体のタイリングの問題から、染色体転座、逆位の検出感度が低下する可能性が指摘されている。RNA シーケンスでは、融合パートナーにかかわらず *NTRK* 融合遺伝子を検出できるものもあるが、融合遺伝子に特化したパネルを使用しなくてはならないなどの問題がある。FISH や RT-PCR での検出がこれまでの報告では多いが、いずれも単独もしくは少数の遺伝子異常の解析しかできない。また、FISH ではどのような融合遺伝子パートナーであっても簡便に融合遺伝子の存在が確認できるが、RT-PCR では既知の融合遺伝子パートナー以外は検出できないことが課題である。IHC は融合遺伝子そのものを検出するものではないが、カクテル抗体を用いた IHC による TRK 蛋白発現がない場合には *NTRK* 融合遺伝子は認められなかった報告もあり<sup>115)</sup>、スクリーニング検査としての有効性が検討されている。NanoString 社の遺伝子発現解析は、独自の分子蛍光バーコードを有する、標的分子の配列に特異的なプローブを、標的の核酸とハイブリダイズさせたのち、カートリッジの表面に固定し、各標的配列のカラーバーコードの並びを蛍光スキャナーによりデジタルカウントする方法で、FFPE 検体から調製した RNA サンプルでも良好なカウント結果が得られることが期待されている。。*NTRK* 融合遺伝子の検出についてはまだ十分なデータがないことから今後の検討課題である。

#### 6.5 TRK 阻害薬

TRK 阻害活性を有する薬剤の例を表 6-4 に示す。

現在本邦で臨床開発が進んでいるのは、エヌトレクチニブ、larotrectinib である。

エヌトレクチニブは、ROS1、TRK（および ALK）を阻害する経口チロシンキナーゼ阻害薬である。2018年のヨーロッパ臨床腫瘍学会（ESMO）で、*NTRK* 遺伝子融合を認める患者を対象とした STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験、ALKA-372-001 試験の3つの試験の統合解析が発表された<sup>116)</sup>。軟部肉腫、非小細胞肺癌、唾液腺分泌がんなど54例に対して、奏効割合57.4%であった（図6-3）。主な有害事象は味覚障害（47.1%）、便秘（27.9%）、疲労（27.9%）、下痢（26.5%）、末梢性浮腫（23.5%）、めまい（23.5%）、クレアチニン上昇（17.6%）などであった（表6-5）。エヌトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんに対し、2017年5月 Breakthrough Therapy に指定され2019年8月にFDA承認、2017年10月EMAよりPRIME（PRIority MEdicines）に指定され、本邦でも2018年3月に先駆け審査指定制度の対象品目として指定され、2019年6月18日に*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がんに対して薬事承認された。

Larotrectinibは選択的な経口TRK阻害薬である。2018年のESMOで、*NTRK* 遺伝子融合を認める患者を対象とした成人の第1相試験、小児の第1/2相試験、第2相試験バスケット試験をまとめた結果が報告されている<sup>117)</sup>。唾液腺腫瘍、軟部肉腫、甲状腺がんなどが主に含まれ、統合解析されたうち109例の結果では、奏効割合81%であった（図6-4）。主な有害事象は疲労、悪心、めまい、嘔吐、AST増加、咳嗽などであった（表6-6）。Larotrectinibは2018年11月26日にFDAが承認し、2019年7月CHMPよりconditional marketing authorisationのrecommendationが発出、本邦では現在治験が進行中である。

表6-4. TRK阻害薬<sup>81)</sup>

薬剤名(企業)	IC50 (nM)			他のターゲット (IC50 < 500 nM)
	TRKA	TRKB	TRKC	
Entrectinib (RXDX-101; Ignyta/ Nerviano)	2	0.1	0.1	ALK, ROS1
Larotrectinib (LOXO-101; Loxo Oncology)	9	4	4	—
Cabozantinib (XL-184; Exelixis) <sup>115)</sup>	NA	7	NA	ALK, AXL, BLK, BTK, EPHA4, EPHB4, FAK, FLT1, FLT3, FLT4, FYN, KDR, KIT, LYN, MAP2K1, MET, PDGFRB, RAF1, RET, RON, SAPK4, TIE2, YES,

Crizotinib (PF-02341066; Pfizer) <sup>116)</sup>	1	1	NA	ABL, ALK, ARG, AXL, FES, LCK, LYN, MER, MET, RON, ROS1, SKY, TIE2, YES
Midostaurin (PKC-412; Novartis) <sup>117)</sup>	11	51	15	AURKA, BRSK1, CSF1R, FLT3, MAP3K9, PDGFRA, PDGFRB, PHKG1, PKN1, PRKCA, PRKCB2, RPS6KA1, RPS6KA2, RPS6KA3, STK4, SYK, TBK1
Nintedanib (BIBF-1120; Boehringer Ingelheim) <sup>118, 119)</sup>	17.1	263.9	142.5	FGFR, FLT3, LCK, LYN, PDGFR, SRC, VEGFR
Regorafenib (BAY 73-4506; Bayer/ Onyx) <sup>120)</sup>	74	NA	NA	ABL, DDR2, EPHA2, FGFR1, FGFR2, FLT1, FLT3, HCK, KDR, KIT, LYN, MER, PDGFRA, PTK5, RAF1, RET, SAPK2A, SAPK2B, TIE2
Altiratinib (Deciphera Pharmaceuticals) <sup>121)</sup>	0.9	4.6	0.8	MET, TIE2 VEGFR2
Belizatinib (TSR-011; Tesaro) <sup>122)</sup>	< 3	< 3	< 3	ALK
BMS-754807 (Bristol-Myers Squibb) <sup>123)</sup>	7	4	NA	AURKA, AURKB, FLT3, IGF1R, INSR, MET, RON
BMS-777607 (Bristol-Myers Squibb) <sup>124)</sup>	290	190	NA	AURKB, AXL, FLT3, KDR, LCK, MER, MET, RON, TYRO3
Danusertib (Nerviano) <sup>125)</sup>	31	NA	NA	ABL, AURKA, AURKB, AURKC, FGFR1, RET
DS-6051b (Daiichi Sankyo) <sup>126)</sup>	< 2	< 2	< 2	ALK, ROS1
ENMD-2076 (CASI) <sup>127)</sup>	24	NA	NA	ABL1, AURKA, AURKB, BLK, CSF1R, FAK, FGFR1, FGFR2, FLT3, FLT4, FYN, JAK2, KDR, KIT, LCK, PDGFRA, RET, SRC,

				YES1
Lestaurtinib (CEP-701; Cephalon/ Kyowa) <sup>128, 129)</sup>	25	25	25	FLT3, JAK2
LOX0-195 (Loxo Oncology) <sup>130)</sup>	4	2	1	–
Merestinib (LY2801653; Eli Lilly) <sup>131, 132)</sup>	15-32 0	15-32 0	15-32 0	AXL, DDR1, DDR2, FLT3, MET, MERTK, MKNK1, MKNK2, MST1R, ROS1, TEK
MK-5108 (Merck/Vertex) <sup>133)</sup>	2	13	NA	ABL, AURKA, AURKB, AURKC, AXL, BRK, EPHA1, EPHA2, FLT1, FLT4, GSK3A, JNK3, KDR, LOK, MER, PTK5, ROS, TIE2, YES
Milciclib (PHA-848125; Nerviano/Tiziana) <sup>134)</sup>	53	NA	NA	CDK1/cyclin B, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclin E, CDK4/cyclin D1, CDK5/p35, CDK7/cyclin H
PLX-7486 (Plexxikon) <sup>135)</sup>	< 10	< 10	< 10	AURKA, AURKB, CSF1R, MAP3K2, MAP3K3
Sitravatinib (MGCD516; Mirati Therapeutics) <sup>136)</sup>	5	9	NA	RET, CBL, CHR4q12, DDR, AXL, DDR1, DDR2, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHB2, EPHB4, FLT1, FLT3, FLT4, KDR, KIT, MER, MET, PDGFRA, RET, RON, ROS, SRC

表 6-5. エヌトレクチニブの有害事象<sup>116)</sup>

10%以上の患者で見られた治療関連有害事象	NTRK 融合遺伝子陽性安全性対象集団 (68例)	
患者数 (%)	Grade 1/2	Grade3
味覚異常	32(47.1)	0
便秘	19(27.9)	0
疲労	19(27.9)	5(7.4)
下痢	18(26.5)	1(1.5)
末梢性浮腫	16(23.5)	1(1.5)
浮動性めまい	16(23.5)	1(1.5)
クレアチニン増加	12(17.6)	1(1.5)
錯感覚	11(16.2)	0
悪心	10(14.7)	0
嘔吐	9(13.2)	0
関節痛	8(11.8)	0
筋肉痛	8(11.8)	0
体重増加	8(11.8)	7(10.3)
AST 増加	7(10.3)	0
全身筋力低下	6(8.8)	1(1.5)
貧血	5(7.4)	8(11.8)

表 6-6. Larotrectinib の有害事象<sup>117)</sup>

治療に伴う有害事象 (%)					
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
疲労	18	15	3	-	36
浮動性めまい	25	3	1	-	29
悪心	24	3	1	-	29
便秘	22	5	<1	-	27
貧血	10	7	10	-	27
ALT 増加	17	5	3	<1	26
AST 増加	18	5	3	-	26
咳嗽	23	3	<1	-	26
下痢	16	6	1	-	23
嘔吐	17	6	<1	-	23
発熱	12	5	<1	<1	18
呼吸困難	10	6	2	-	18
頭痛	13	4	-	-	16
筋肉痛	12	3	1	-	16
末梢性浮腫	12	4	-	-	15

図 6-3. エヌトレクチニブによる腫瘍縮小<sup>116)</sup>

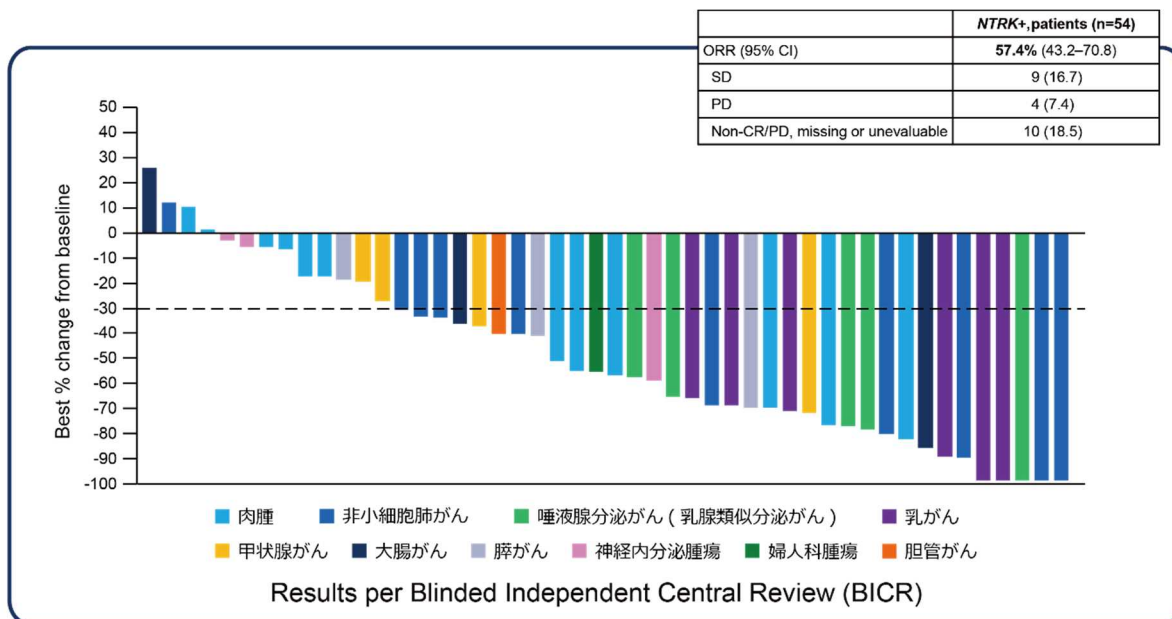
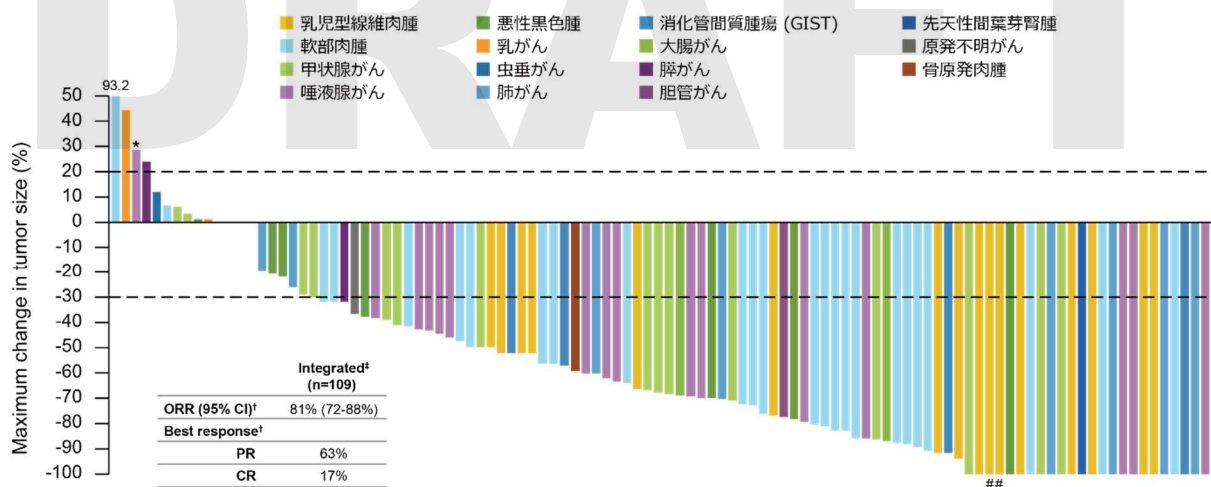
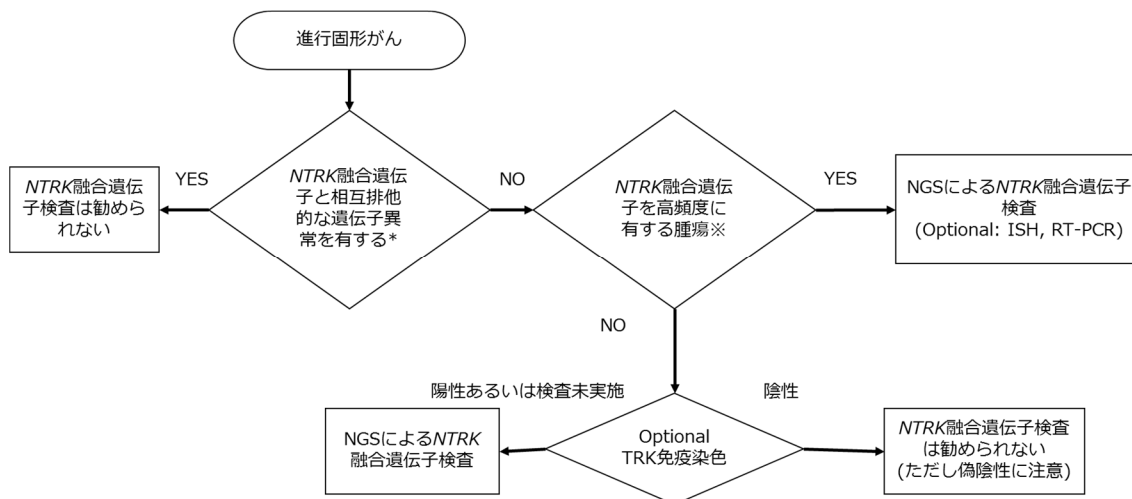


図 6-4. Larotrectinibによる腫瘍縮小<sup>117)</sup>



## 7. クリニカルクエスチョン (CQ)

図 7-1 *NTRK* 融合遺伝子検査と TRK 治療薬



※ 唾液腺分泌がん（乳腺類似分泌がん）、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫（先天性線維肉腫）、先天性間葉芽腎腫、小児 high-grade glioma（3歳未満）など

\* CQ 3-1 を参照。

注：現時点では最適な TRK 免疫染色の抗体は明確ではない。

### CQ3 *NTRK* 融合遺伝子検査の対象

PubMedで“*NTRK* or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “tested or diagnos\* or detect\*”のキーワードで検索した。Cochrane Libraryも同等のキーワードで検索した。検索期間は1980年1月～2019年8月とし、PubMedから70編、Cochrane Libraryから1編が抽出され、それ以外にハンドサーチで4編が追加された。一次スクリーニングで68編の論文が抽出され、二次スクリーニングでも68編が抽出され、これらを対象に定性的システムチェックレビューを行った。

#### CQ3-1 局所進行又は転移性固形がん患者

転移・再発固形がん患者に対して *NTRK* 融合遺伝子検査は勧められるか？

1. *NTRK* 融合遺伝子と相互排他的な遺伝子異常を有する固形がん患者では、*NTRK* 融合遺伝子検査を推奨しない。

推奨度 No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 6, NR: 10]

2. *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、*NTRK* 融合遺伝子検査を強く推奨する。

推奨度 Strong Recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

3. 上記以外のすべての転移・再発固形がん患者で、TRK 阻害薬の適応を判断するために *NTRK* 融合遺伝子検査を行うことを推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 7, R: 7, ECO: 2, NR: 0]

TRK 阻害薬であるエヌトレクチニブ、larotrectinib は、切除不能あるいは転移性の固形がんに対して、治療ラインを問わずに試験が行われ、高い有効性が示されている。*NTRK* 融合遺伝子の頻度は低いもののがん種を問わずに認められており、また臨床背景で *NTRK* 融合遺伝子の有無を判断できるような確実なバイオマーカーは確立されていないことから、TRK 阻害薬の適応を判断するためには、*NTRK* 融合遺伝子が報告されているすべての転移・再発固形がんにおいて検査を行うことを強く推奨する<sup>140)</sup>。また、唾液腺分泌がん(乳腺類似分泌がん)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫(先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫、小児



high-grade glioma (3歳未満)などでは、*NTRK* 融合遺伝子 (特に *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子) を高頻度に認めることから (「6.3 *NTRK* 融合遺伝子のがん種別頻度」参照)、これらの疾患においても *NTRK* 融合遺伝子の検査を行うことを強く推奨する。なお *NTRK* 融合遺伝子は他のドライバー変異とは相互排他的であることから、相互排他的な mitogenic pathway (成長因子受容体、RAS、MAPK pathway をコードする遺伝子群) の遺伝子異常 (非小細胞肺癌における *EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、悪性黒色腫や結腸直腸がんにおける *RAF* 遺伝子変異、GIST における *KIT* 遺伝子変異など) が検出された場合には、*NTRK* 融合遺伝子を検索する必要はない。

Voting では、費用面・頻度面等を考慮し、検査の実施は担当医・患者の判断にゆだねられるべきであることも指摘された。

#### CO3-2 早期固形がん患者に対して *NTRK* 融合遺伝子検査は勧められるか？

1. *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、根治治療可能な固形がん患者に対しても、*NTRK* 融合遺伝子の検査を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 8, R: 7, ECO: 1, NR: 0]

2. 上記以外のすべての早期固形がん患者で、TRK 阻害薬の適応を判断するために *NTRK* 融合遺伝子検査を行うことを考慮する。

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 1, R: 4, ECO: 10, NR: 1]

現在のところ、*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がん患者に対する、TRK 阻害薬の術前/術後療法としての意義は確立されていないが、larotrectinib の小児を対象とした第1相試験では、5例が薬剤投与後に腫瘍縮小 (partial response) が得られ、引き続いて切除が行われている。うち3例では完全切除がなされた。また、*NTRK* 融合遺伝子を有する転移・再発固形がんにおいて TRK 阻害薬は高い奏効割合が報告されていることから、*NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では *NTRK* 融合遺伝子の検査を推奨する。上記以外の根治切除可能な固形がんに対しても術前治療を念頭に *NTRK* 融合遺伝子の検査を検討してもよい。特に小児領域のように、根治可能な標準的治療がある場合も、その長期的な影響 (晩期合併症) の軽減を目指し TRK 阻害薬が考慮される場合は、*NTRK* 融合遺伝子の検査に加え TRK 阻害薬による長期フォローアップのデータ蓄積が必要である。

**CQ3-3 *NTRK* 融合遺伝子の検査はいつ行うべきか？**

標準治療開始前あるいは標準治療中から *NTRK* 融合遺伝子の検査を行うことを強く推奨する。

推奨度 Strong Recommendation [SR: 12, R: 3, ECO: 1, NR: 0]

現時点では、*NTRK* 融合遺伝子を有する転移・再発固形がんに対して、標準治療と TRK 阻害薬のいずれが優れているかを検討した報告はない。TRK 阻害薬の有効性は、1<sup>st</sup> line から示されており、高い奏効割合が報告されている。疾患が進行し、TRK 阻害薬の対象となるべき患者において治療機会の逸失を防ぐためにも、*NTRK* 融合遺伝子の検査は標準治療開始前あるいは標準治療中に行うことを強く推奨する。

**DRAFT**

**CQ4 NTRK 融合遺伝子の検査法**

PubMed で “NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “NGS”, “In Situ Hybridization”, “IHX”, “NanoString”, “Polymerase Chain Reaction” のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は1980年1月～2019年8月とし、PubMed から129編、Cochrane Library から5編が抽出され、それ以外にハンドサーチで1編が追加された。一次スクリーニングで13編の論文が抽出され、二次スクリーニングでも13編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

**CQ4-1 TRK 阻害薬の適応を判断するために、NGS 検査は勧められるか？**

TRK 阻害薬の適応を判断するために、分析的妥当性が確立された NGS 検査を強く推奨する。

推奨度 Strong Recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

TRK 阻害薬の適応を判断するためには、エヌトレクチニブ、larotrectinib の開発においては、NGS、FISH、RT-PCR など様々な方法が用いられてきた。報告されている *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できる NGS 検査が勧められる。また、使用する遺伝子検査パネルが *NTRK* 融合遺伝子をどの程度検出可能であるのかを確認する必要がある。既知の融合パートナーのみを検出できるもの、融合パートナーにかかわらず検出できるものがある。また、検査の分析的妥当性も重要である。日常臨床においては FFPE 検体を使用することが想定されるが、検体の固定、保存から DNA、RNA の抽出の過程については、別途定められた指針（ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程 一般社団法人日本病理学会／編）に準拠することが望ましい。

*NTRK* 融合遺伝子の検出については、エヌトレクチニブでは、FoundationOne® CDx ががんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬として承認されており、*NTRK1* 融合遺伝子、*NTRK2* 融合遺伝子と *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が検出可能である。海外で承認されている larotrectinib についてもコンパニオン診断薬が開発中である。

コンパニオン診断として行われる場合と、がんゲノムプロファイル検査のように網羅的に遺伝子解析をする場合について、分析的妥当性が確立された検査が推奨される点に相違はないものの、後者では *NTRK* 融合遺伝子以外の検討もな

されることから、がんゲノムプロファイル検査を行うにあたっては、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（令和元年7月19日一部改正）や関連する各学会のガイドラインを参照の上行うことが求められる。

#### CQ4-2 *NTRK* 融合遺伝子を検出するために、FISH、PCR は勧められるか？

1. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査法として FISH を推奨しない。

推奨度 No Recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 0, NR: 16]

2. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査法として PCR は現時点で推奨を決定することはできない。

推奨度 なし [SR: 0, R: 0, ECO: 10, NR: 6]

3. *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、FISH あるいは PCR による *NTRK* 融合遺伝子（特に *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子）検査を行ってもよい。

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 0, R: 10, ECO: 6, NR: 0]

*NTRK* 融合遺伝子は、*NTRK1*～*3* にまたがって幅広く認められるため、FISH や PCR での検出には限界がある。FISH では *NTRK1*～*3* の break apart プローブなどが報告されているが、スクリーニングで3つのFISHを行うことは、費用面、簡便性に問題がある。PCR法を用いる方法では、FFPEでのRNA保持に問題があることやパートナー遺伝子の範囲がわかっていないためどの程度の検出精度が担保できるか判断できないため推奨できない。しかしながら、これらの問題を解決できる単遺伝子検査が出てきた場合は再検討が必要である。なお、アンプリコンシーケンスはPCR法と同じ原理であるが、他の遺伝子変異も検出可能であることや上記検出精度が明確であるため、NGSに含めて議論する。

唾液腺分泌がん（乳腺類似分泌がん）、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫（先天性線維肉腫）、先天性間葉芽腎腫、小児 high-grade glioma（3歳未満）などでは、認められる融合遺伝子はほぼ *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子であるため、FISH や PCR での検査を考慮してもよい。

最後に、別の融合遺伝子での報告ではあるが、IHC、FISH、NGS いずれの検査法においても検出できない場合があることが知られていることから<sup>141)</sup>、個々の

検査法の偽陽性、偽陰性などにも注意するとともに、臨床担当医と病理診断医の綿密な連携も重要である<sup>142)</sup>。とくに *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、*NTRK* 融合遺伝子が検出されなかった場合については、別の検査法により確認することが望ましい。

なお、エヌトレクチニブの承認要件では、「十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。」とあり、注意が必要である。

#### CO4-3 *NTRK* 融合遺伝子を検出するために、IHC は勧められるか？

##### 1. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査として IHC を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 2, R: 11, ECO: 3, NR: 0]

##### 2. TRK 阻害薬の適応を判断するためには IHC を推奨しない。

推奨度 No Recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 1, NR: 14, Anstain: 1]

IHC 法は TRK タンパクを検出する方法であるが、IHC 陽性であっても *NTRK* 融合遺伝子を認めるわけではないため、TRK 阻害薬の適応を判断するための検査としては IHC 法は推奨されない。しかし、カクテル抗体を用いた検討では IHC 陰性の場合 *NTRK* 融合遺伝子を認めなかった報告があることから、IHC 陰性の場合には NGS 検査等を省略できる可能性があり、スクリーニング検査としての有効性が期待される。また、33,997 例を対象に、RNA ベースのパネル検査 (MSK-Fusion) をコントロールとし、DNA ベースのパネルシーケンスでは感度 81.1%、特異度 99.9%、IHC (clone EPR17341) では感度 87.9%、特異度 81.1%と報告されている<sup>152)</sup>。この報告では肉腫での感度・特異度が良好ではなく、RNA ベースのパネル検査が勧められた。現時点では最適な IHC 用の抗体も明らかではなく、用いる抗体によって感度・特異度には差があることから、結果に解釈においては検査の偽陽性・偽陰性に注意する必要がある。しかしながら、検査結果を迅速に得られることもあり、今後の開発が期待される。

**CQ4-4 TRK 阻害薬の適応を判断するために、NanoString<sup>※</sup>は勧められるか？**

TRK 阻害薬の適応を判断するための *NTRK* 融合遺伝子の検査法として NanoString を推奨しない。

推奨度 No Recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 0, NR: 15, Abstain 1]

※NanoString 社の遺伝子発現解析は、独自の分子蛍光バーコードを有する、標的分子の配列に特異的なプローブを、標的の核酸とハイブリダイズさせたのち、カートリッジの表面に固定し、各標的配列のカラーバーコードの並びを蛍光スキャナーによりデジタルカウントする方法である。(以下 NanoString)。

*NTRK* 融合遺伝子検出に関して NanoString の有効性については明らかでないため、TRK 阻害薬の適応を判断するための *NTRK* 融合遺伝子検査として推奨しない。

DRAFT

## Q05 *NTRK* 融合遺伝子に対する治療

PubMedで“*NTRK* or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “treatment”, “*TRK* inhibitor”のキーワードで検索した。Cochrane Libraryも同等のキーワードで検索した。検索期間は1980年1月～2019年8月とし、PubMedから132編、Cochrane Libraryから6編が抽出され、それ以外にハンドサーチで2編が追加された。一次スクリーニングで38編の論文が抽出され、二次スクリーニングで11編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

### Q05-1 *NTRK* 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して *TRK* 阻害薬は勧められるか？

*TRK* 阻害薬の使用を強く推奨する。

推奨度 Strong Recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がんに対して、*TRK* 阻害薬のエヌトレクチニブ、larotrectinibの有効性が示されている。現時点では、*TRK* 阻害薬と他の薬剤の比較試験はないが、*TRK* 阻害薬の奏効割合は高い。また、*TRK* 阻害薬の有害事象は軽微であり、害と益のバランスは益が大きく勝っていると考えられる。患者の嗜好にもばらつきはないと考えられる。以上から、*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がんに対して、*TRK* 阻害薬の使用を強く推奨する。

なお、標準的治療がある場合については、現時点で *TRK* 阻害薬との比較試験がないことから、いずれの治療を行うかについて、それぞれの治療の期待される効果、予測される有害事象、晩期毒性なども踏まえ個々の症例で治療について検討すべきである。

### Q05-2 *TRK* 阻害薬はいつ使用すべきか？

初回治療から *TRK* 阻害薬の使用を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 3, R: 10, ECO: 3, NR: 0]

*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がんに対して、*TRK* 阻害薬のエヌトレクチニブの有効性は初回治療例から認められており、*TRK* 阻害薬と他の薬剤の比較試験はな



いが、TRK 阻害薬の奏効割合は高い。また、TRK 阻害薬の有害事象は軽微であり、害と益のバランスは益が大きく勝っていると考えられることから、初回治療から TRK 阻害薬の使用を推奨する。

なお、標準的治療がある場合については、現時点で TRK 阻害薬との比較試験がないことから、いずれの治療を行うかについて、それぞれの治療の期待される効果、予測される有害事象、晩期毒性なども踏まえ個々の症例で治療について検討すべきである。

DRAFT



## 8. 参考資料

## 8.1 各ガイドラインでの推奨

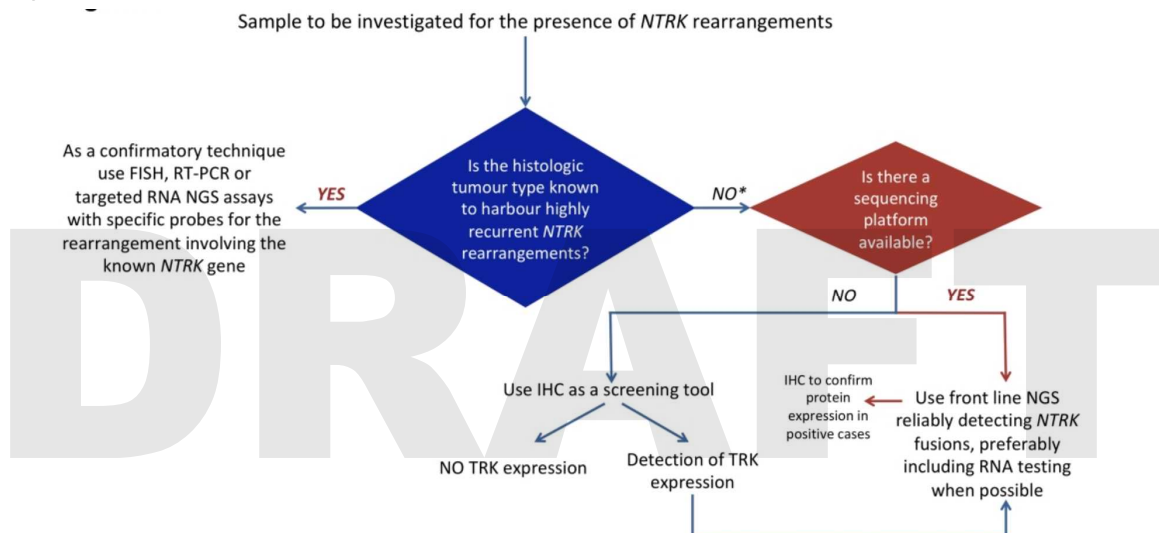
NCCN ガイドラインにおける *NTRK* 融合遺伝子検査、TRK 阻害薬に関する言及を表にまとめる (2019年9月時点)。

Guideline	Version. Year	Recommendation for test	Recommendation for TRK inhibitor
Colon Cancer	2. 2019	Testing should include the neurotrophic receptor tyrosine kinase ( <i>NTRK</i> ) gene fusion	Larotrectinib is a treatment option for patients with metastatic colorectal cancer that is <i>NTRK</i> gene fusion positive
Non-Small Cell Lung Cancer	6. 2019	Testing should include the neurotrophic receptor tyrosine kinase ( <i>NTRK</i> ) gene fusion	<i>NTRK</i> gene fusion discovered prior to first-line systemic therapy: Larotrectinib <i>NTRK</i> gene fusion discovered during first-line systemic therapy: Complete planned systemic therapy, including maintenance therapy, or interrupt, followed by larotrectinib
Salivary Gland Tumors	2. 2019	Check <i>NTRK</i> status for mammary analog secretory carcinoma (MASC)	<i>NTRK</i> therapy (eg, larotrectinib) for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors
Soft Tissue Sarcoma	3. 2019		Larotrectinib (for <i>NTRK</i> gene-fusion sarcomas)
Thyroid Carcinoma	1. 2019	For advanced, progressive, or threatening disease, genomic testing to	Larotrectinib (for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors)

		identify mutations	actionable	
--	--	--------------------	------------	--

ESMO ガイドラインでは、4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) において、「If an ABC patient presents with a tumour with an *NTRK* fusion, treatment with a TRKi is a possible consideration.」(Expert opinion/C) と記載されている。

ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research<sup>165)</sup> では、下記アルゴリズムが提案されている。



## IV. その他

### 9.1 診療体制

検査の質保証の要件は施設認証、検査自体、検査従事者の水準・資格、職員に関する教育及びリスクマネジメントの観点から考える必要がある。検査施設は国際規格である ISO15189（臨床検査室-品質と能力に関する特定要求事項）や米国病理学会（College of American Pathologists ; CAP）などによる外部認定を取得・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望ましい。検査自体の質保証、検査従事者の質保証に関しては「OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing」、「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」等に準拠して行われるべきである。検体の取り扱いについては「ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規定」参照されたい。

がんゲノムプロファイル検査を行うにあたっては、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（令和元年7月19日一部改正）や関連する各学会のガイドラインを参照の上行う。診療体制についても、必要に応じてエキスパートパネルでの検討が行えること、遺伝カウンセリングを行う体制があることなどが必要である（必ずしも施設内で行う必要はないが、検討できる体制整備は必要である）。

### 9.2 NGS 検査に適した検体

検査材料としてはホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックが推奨される。検査方法に応じた十分量の腫瘍細胞の存在が組織学的に確認できれば、新鮮凍結組織を検査材料として使用しても良い。

NGS 検査を行うにあたっては、検体の固定、保存から DNA、RNA の抽出の過程については、別途定められた指針（ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程 一般社団法人日本病理学会／編）に準拠することが望ましい。

肝転移巣と比較しリンパ節転移巣では dMMR 判定結果の一致率が低かったという報告もある<sup>143-145)</sup> 一方で、原発巣と転移巣での dMMR の検査結果に差は認められないとする報告もある。腫瘍の発生メカニズムから、dMMR は腫瘍発生の比較的早い段階から存在すると考えられているため、基本的には原発巣と転移巣でその判定に変わりはないと考えられるが、採取方法や採取部位より十分量の腫瘍細胞を確保できる点を最優先に検体を選択する必要がある。検体の取り扱いについては「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規約」等を参照されたい。複数時点で採取された検体が存在する場合には、シスプラチン含有レジメン後に MLH1 や MSH6 タンパクの発現が消失するという報告もある<sup>146, 147)</sup> ことを考慮すれば、薬物療法の修飾を受けていない検体を dMMR 判定検査に使用することが望ま

しい。

また、原発巣が複数存在する多重がんの場合には、原発巣によって dMMR 判定検査の結果が異なる可能性がある。切除不能と判断され、原発巣となり得るがんが複数存在する場合には、臨床的な判断により、より進行し治療が優先される原発巣を推定し、dMMR 判定検査を実施する。ただし、複数の原発巣候補となる病巣が存在する場合には、優先して治療対象となる転移巣から可能な限り再生検を行い、dMMR 判定検査を行うことが望ましい。

### 9.3 検査回数、タイミング

本邦では、リンチ症候群のスクリーニングを目的とする場合と抗 PD-1 抗体薬の適応を判定する目的で MSI 検査の保険適用があり、一方の目的で検査を実施した後に、もう一方の目的で検査を行う事は、保険診療上可能となっている。

NGS によるがんゲノムプロファイルについては、適切な検査回数、検査のタイミングについてはランダム化比較試験等により検証されていない。しかしながら、本ガイドラインで示す通り、臓器横断的診療が広く行われてくることを鑑みると、dMMR や *NTRK* 融合遺伝子は、薬物療法開始にあたって検討することが強く推奨される。

検査回数については、複数回の検査を行うことの目的と意義、どのような検査方法を用いるのかを検討する必要がある。*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がんに関しては、キナーゼ領域にかかわる *NTRK* 遺伝子変化が併存すると TRK 阻害薬耐性となることが報告されていることから、TRK 阻害薬耐性となった際に TRK 遺伝子変異を検討し、新規 TRK 阻害薬を検討することは理にかなっているように思われるが、現時点では今後の検討結果を待たねばならない。

現在多くのがん種において、二次耐性機構の検討解明がなされてきている。この観点からは、検査を 1 回に限ることは妥当ではないが、適切な検査タイミングと回数は医療資源、医療費の観点から今後の検討課題である。

### 9.4 リキッドバイオプシー

血液や尿などの体液サンプルを用いて、直接腫瘍組織を用いることなく、腫瘍の状態を診断するリキッドバイオプシー検査の有用性も報告されている。血液中には通常でも一定量の遊離 DNA が存在しているが、がん患者ではその量が増えることが知られている。正常細胞・腫瘍由来を含め、血漿中に存在する DNA を cell free DNA (cfDNA) と呼ぶ。がん患者における cfDNA は腫瘍由来のものも含まれることから、circulating tumor DNA (以下 ctDNA) と呼ばれることも多い。腫瘍組織、ctDNA をそれぞれ MSI 検査キットと NGS 検査で検証した報告では感度 (86-100%)・特異度 (99-100%) とともに高いと報告されており<sup>148, 149)</sup>、検

査のための腫瘍組織がない場合は、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法として ctDNA を用いた検査も期待される。

## 9.5 エキスパートパネル

がんゲノムプロファイルのような遺伝子パネル検査で検出された遺伝子バリエーションの解釈に基づいて治療を提供するためには、遺伝子バリエーションの解釈とそのエビデンスレベルを付記する「臨床的意義付け」のプロセスが重要である<sup>147, 148)</sup>。このために、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム、FoundationOne® CDx ががんゲノムプロファイルが薬事承認された際に、承認要件としてエキスパートパネルによる検討が厚生労働省の「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（令和元年7月19日一部改正）において定められている。この指針中ではエキスパートパネルの構成員は以下の要件を満たさなければならないとしている。

- ① がん薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する診療領域の異なる常勤の医師が、複数名含まれていること
- ② 遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が、1名以上含まれていること
- ③ 遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者が、1名以上含まれていること
- ④ 病理学に関する専門的な知識及び技能を有する医師が、複数名含まれていること
- ⑤ 分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家が、1名以上含まれていること。なお、当該専門家は、申請時点からさかのぼって3年の間に、がんゲノム医療又はがんゲノム研究に関する英文の査読済み論文（筆頭著者または責任著者に限る）を執筆した実績があることが望ましい。
- ⑥ シークエンスの実施について、自施設内で行う場合は、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要バイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する専門家が、1名以上含まれていること。なお、当該専門家は、申請時点からさかのぼって3年の間に、がんゲノム医療またはがんゲノム研究に関する英文の査読済み論文（共著を含む）を執筆した実績があることが望ましい。
- ⑦ 小児がん症例を自施設で検討する場合には、小児がんに関する専門的な知識を有し、かつエキスパートパネルに参加したことがある医師が1名以上含まれていること
- ⑧ エキスパートパネルにおいて検討を行う対象患者の主治医又は当該主治医に代わる医師

本ガイドラインで扱う臓器横断的バイオマーカーは、コンパニオン診断として用いられることもあれば、がんゲノムプロファイルとして検討されることもいずれも想定される。必要に応じてエキスパートパネルによる検討を行うことを推奨する。

なお、FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル及び OncoGuide<sup>™</sup> NCC オンコパネルシステムについて、遺伝子パネル検査の対象となる患者であって、当該遺伝子パネル検査によりコンパニオン検査が存在する遺伝子の変異等が確認された場合、当該遺伝子変異等に係る医薬品投与に際して、改めてコンパニオン検査を行い変異等の確認を行う必要があるかについては、厚生労働省保険局医療課より発出された疑義解釈資料によれば、遺伝子パネル検査後に開催される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、当該遺伝子変異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を投与しても差し支えないとされている。

多施設多職種専門家から構成されたエキスパートパネルによる全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発の一環とし、日本臨床腫瘍学会などの関連学会と協働し、下記のような e-Learning サイトがあるため参照されたい。

- ・臓器横断的かつ遺伝子レベルでの情報についての学習 e-Learning サイト e-Precision Medicine Japan (<https://www.e-precisionmedicine.com>)
- ・がんと遺伝・遺伝性腫瘍についての学習サイト 遺伝性腫瘍 e-Learning (<https://www.e-precisionmedicine.com/ja/familial-tumors>)

## 9.6 遺伝カウンセリング

臓器横断的なバイオマーカーに基づいて診療を行う場合には、遺伝性腫瘍との関連についての留意が必要である。例えば、dMMR についてはリンチ症候群との関連、がんゲノムプロファイルでは、germline findings、いわゆる二次的所見についての検討が必須である。そのため、必要に応じて遺伝カウンセリングを受けられるよう体制整備が必要である。

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応判定に用いる dMMR 判定検査は、従来リンチ症候群のスクリーニングや補助診断のために利用されてきた。よって、dMMR 判定検査を実施する際には、リンチ症候群のスクリーニングにもなり得る事を説明し、同意取得する必要がある（「日本遺伝性腫瘍学会診療資料 ([http://jsft.umin.jp/project/data/msi\\_agreement.html](http://jsft.umin.jp/project/data/msi_agreement.html))」「大腸がん診療に

おける遺伝子関連検査のガイドンス第3版2016年11月(日本臨床腫瘍学会編)」参照)。がん診療の基本として初診時に家族歴等の評価が行われていると思われ、結果としてdMMRであることが判明した場合は、再度家族歴の確認などによりリンチ症候群の可能性を再評価する。遺伝学的検査を考慮する場合も想定されることから、その結果の解釈やその後の健康管理、血縁者への遺伝などの専門的な面談や遺伝カウンセリングについて施設内もしくは連携施設において対応できる体制を整えなければならない。

NGSを用いたがんゲノムプロファイル検査において見いだされる解析結果には、検査の主たる目的である「一次的所見」と「二次的所見」がある。検査の主たる目的については、時間をかけて詳細に患者に説明される必要があるが、二次的所見が発生しうることも必ず事前に説明し、理解を得る必要がある。日本医療研究開発機構(AMED)のゲノム創薬基盤推進研究事業A-②:ゲノム情報患者還元課題—患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」(研究代表者:京都大学 小杉眞司)による「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」では、がん遺伝子パネル検査における二次的所見に関連する説明・同意のフローとして下記を提案している。

DRAFT

T/N ペア検査：腫瘍部組織と生殖細胞系列の変異を（正常細胞や採血等により）同時に調べるパネル検査

T only 検査：腫瘍部組織のみを調べるパネル検査

	T/N ペア検査	T only 検査
検査前説明	二次的所見 *が生じうるごと	二次的所見の疑いが生じうるごと 二次的所見を確認するには、追加の確認検査が必要なこと
検査前同意	二次的所見を聞くか？	二次的所見の疑いについて聞くか？
検査の実施	がん組織と血液に対して実施	がん組織のみに対して実施
エキスパートパネル	二次的所見があるか？	二次的所見の疑いがあるか？ 確認検査が実施可能か？
結果開示	一次的所見と二次的所見（同時でなくてもいい）	二次的所見の疑いがあること
結果開示時同意		二次的所見の確認検査を受けるか？
確認検査の実施		採血して実施
結果開示		二次的所見

\*この表での「二次的所見」とは、開示すべき（対処法のある）二次的所見を意味する。

## 10. Tumor-agnostic な薬剤開発

本ガイドラインでは、tumor-agnostic なバイオマーカーとして dMMR、NTRK 融合遺伝子について記載した。上記以外に臓器横断的に認められ、薬剤開発の標的となっているものの例として、ALK、BRAF、BRCAness、FGFR、HER2、HER3、homologous recombination deficiency (HRD)、KRAS、RET、tumor mutation burden (TMB)-high（アルファベット順）などがある。



## 11. 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療の費用対効果

この項では、臓器横断的ゲノム診療の費用対効果について、高頻度マイクロサテライト不安定性（以下、MSI-H）固形がんに対する免疫チェックポイント阻害剤・NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌に対する TRK 阻害剤に関して現状のエビデンスを整理する。なお、遺伝子診断そのものの費用対効果については、カナダの医療技術評価（Health Technology Assessment, HTA）機関 CADTH などで評価がなされ、概ね良好であるという結果が出されている<sup>153</sup>が、本稿では診断後の治療薬の使用を取り扱う。免疫チェックポイント阻害剤・TRK 阻害剤ともに高額であり、その費用対効果に関する評価は急務である。

特定の薬剤の費用対効果を評価した上で、その情報を公的医療制度で使えるか否か（給付の可否）や給付価格の調整（価格調整）に反映させる機関を HTA 機関と称する。免疫チェックポイント阻害剤の既存の適応症、すなわち非小細胞性肺癌・メラノーマ・腎がんその他の患者への費用対効果は、諸外国の HTA 機関で数多くの評価がなされている。2016 年から試行的導入が始まった日本でも、ニボルマブ（オプジーボ）・ペムブロリズマブ（キイトルーダ）の費用対効果評価のデータが検討されている。TRK 阻害剤については、19 年 6 月に承認されたエヌトレクチニブ（ロズリートレク）が現時点では薬価収載がなされていないこともあり、公式な取扱い（費用対効果のデータ提出が要求されるか否か）は未定である。

### <MSI-H 固形がんに対する免疫チェックポイント阻害剤>

MSI-H・dMMR の患者では、英国の HTA 機関 NICE が MSI-H・dMMR の未治療転移性大腸がん患者へのペムブロリズマブ<sup>154</sup>の、また豪州の HTA 機関 MSAC が dMMR かつステージ 4 の大腸がん患者へのペムブロリズマブ<sup>155</sup>の評価を実施中だが、現時点（2019 年 8 月時点）では結果は未公表である。なお英国 NICE は上記以外にも 1) 既治療患者へのペムブロリズマブ<sup>156</sup> 2) 既治療患者へのニボルマブ<sup>157</sup> 3) 既治療患者へのニボルマブ/イピリムマブ併用<sup>158</sup>の 3 つの評価を開始したが、いずれも中断（suspend）している。

HTA 機関の評価は未公表だが、個別の研究で MSI-H・dMMR の固形がん患者を対象としたものが 2 報報告されている。

Chu ら<sup>159</sup>は、米国での MSI-H・dMMR の大腸がん患者への三次治療および一次治療に関し、ニボルマブ単剤・ニボルマブ/イピリムマブ併用療法の費用対効果を、既存の治療薬（三次治療はトリフルリジン・チピラシル、一次治療は mFOLFOX + セツキシマブ）と比較している。アウトカム指標は生存年 LY および質調整生存年 QALY をとった。マルコフモデルを用いて生涯の期待費用・期待アウトカム

を推計した結果は、いずれのケースでも併用療法・単剤療法・既存治療の順に費用も高く、効果（QALYおよびLY）が大きくなった。1QALY獲得あたりの増分費用効果比（ICER）は、三次治療では単剤療法 vs 既存治療で USD153,000/QALY、併用療法 vs 既存治療で USD162,700/QALY。一次治療では単剤療法 vs 既存治療で USD150,700/QALY、併用療法 vs 既存治療で USD158,700/QALY となり、費用対効果の良し悪しの基準値である USD100,000/QALY を大きく上回った。費用対効果を改善するためには、価格の引き下げやニボルマブの投与期間の上限設定が重要と結論している。

Barrington ら<sup>160</sup>は、米国の再発子宮内膜がん患者へのペムブロリズマブ単剤療法の費用対効果を、リポソーム化ドキシソルビシン（PLD）およびベバシズマブをと比較している。分析は MSI-H 患者とそれ以外で層別化して実施された。全生存期間（OS）の中央値のデータが得られなかったため、「OS2年以上を達成できた患者数」をアウトカム指標にした評価を実施した。MSI-H 集団での達成患者数1人増加あたりの ICER は、ペムブロリズマブ vs PLD で USD147,249 となった。論文中では、費用対効果の基準値を「達成患者1人増加あたり USD200,000」と設定し、費用対効果は良好と結論している。ただし、論文中でも言及はあるものの、「達成患者1人増加あたりの ICER」の基準値を「生存年数1年延長あたり」「1QALY獲得あたり」の基準値から設定するのは問題も多く、現段階で費用対効果の良し悪しを断定するのは難しいと思われる。

現状では有効性データが十分に整備されていないことや、海外のデータを国内に外挿することの困難さ（特に費用データ）もあり、日本での MSI-H・d-MMR 患者への免疫チェックポイント阻害剤使用の費用対効果を判断することはやや困難である。ただ、薬剤の価格や財政影響への注目が高まっている中、有効性や安全性に加えて費用対効果に関する情報を提供することは、薬剤の価値判断に不可欠ともいえる。今後長期の臨床データなどをもとにした、さらなる研究が望まれる。

#### <NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌に対する TRK 阻害剤>

日本で承認済みのエヌトレクチニブ・未承認の larotrectinib とともに、現時点で費用対効果を評価した論文は存在しない。HTA 機関の評価としては、英国 NICE<sup>161,162</sup> およびカナダ CADTH<sup>163,164</sup> が評価を進行中であるが、現時点で最終評価は確定していない。もっとも、費用対効果評価そのものの重要性は疑いなく、MSI-H とともに今後の評価が望まれる。

今回取り扱ったゲノム診療は、他に治療法の存在しない患者をターゲットにするものも多い。このような薬剤の評価に際しては、単に費用対効果の数値（すなわち、増分費用効果比 ICER の大小）だけでなく、費用対効果以外の倫理・社

会的要素の評価や、財政全体への影響をも含めた意思決定が重要になる（混同されがちなポイントだが、増分費用効果比の値は患者数に関わらず一定となるため、財政影響の評価は別途行う必要がある）。従前であれば費用対効果評価の対象外であった希少疾病の治療薬も、超高額な治療薬（CAR-T療法のカムリア・脊髄性筋萎縮症のゾルゲンスマ）が広く知られるようになり、定量的な評価を加えることそのものは、治療の価値を明らかにするために不可欠となっている。有効性や安全性のデータとは異なり、費用対効果のデータは（とくに費用面については）国内データの組み込みが不可欠である。上市后適切なタイミングで、日本のデータを組み込んだ費用対効果の評価が強く望まれる。

DRAFT

## 参考文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
2. NCI Dictionary of Cancer Terms.  
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/796871>
3. McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer*. 2004; 3(2): 101-107.
4. Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat*. 2011; 32(4): 407-414.
5. Niessen RC, Hofstra RM, Westers H et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009; 48(8): 737-744.
6. Goel A, Nguyen TP, Leung HC et al. De novo constitutional MLH1 epimutations confer early-onset colorectal cancer in two new sporadic Lynch syndrome cases, with derivation of the epimutation on the paternal allele in one. *Int J Cancer*. 2011; 128(4): 869-878.
7. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(10): 919-932.
8. Peltomaki P. Lynch syndrome genes. *Fam Cancer*. 2005; 4(3): 227-232.
9. Bakry D, Aronson M, Durno C et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer*. 2014; 50(5): 987-996.
10. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-413.
11. Alicia Latham, Preethi Srinivasan, Yelena Kemel et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(4): 286-295.
12. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016; 22(11): 1342-1350.
13. Funkhouser WK Jr., Lubin IM, Monzon FA, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2012; 14(2): 91-103.
14. 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*. 2009; 30(3): 494-499.
15. 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*. 2004; 216(1): 55-62.
  16. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res*. 2017; 37(1): 239-247.
  17. Kajiwarra T, Shitara K, Denda T et al. The Nationwide Cancer Genome Screening Project for Gastrointestinal Cancer in Japan (GI-SCREEN): MSI-status and cancer-related genome alterations in advanced colorectal cancer (CRC)-GI-SCREEN 2013-01-CRC sub-study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl\_15): abstr 3537.
  18. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer*. 2004; 108(2): 237-242.
  19. An JY, Kim H, Cheong JH et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: Its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer*. 2012; 131(2): 505-511.
  20. Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T et al. Gastric cancers of the microsatellite mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features. *Gastroenterology*. 1999; 116(6): 1348-1357.
  21. Choi YY, Bae JM, An JY et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2014; 110(2): 129-135.
  22. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology*. 2005; 128(3): 590-599.
  23. Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R et al. Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected normal livers. *Carcinogenesis*. 2004; 25(4): 541-547.
  24. Goeppert B, Roessler S, Renner M et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019; 120(1): 109-114.
  25. Roa JC, Roa I, Correa P et al. Microsatellite instability in preneoplastic and neoplastic lesions of the gallbladder. *J Gastroenterol*. 2005; 40(1): 79-86.
  26. Cloyd JM, Chun YS, Ikoma N et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Biliary Tract Cancers Associated with Lynch Syndrome. *J*

- Gastrointest Cancer. 2018; 49(1): 93–96.
27. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H et al. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res.* 2001; 61(7): 3139–3144.
  28. Humphris JL, Patch AM, Nones K et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2017; 152(1): 68–74.
  29. Cloyd JM, Katz MHG, Wang H et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2017; 152(11): 1086–1088.
  30. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(6): 1326–1336.
  31. Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O et al. Prevalence of Microsatellite Instability in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 1061–1065.
  32. Riazzy M, Kalloger SE, Sheffield BS et al. Mismatch repair status may predict response to adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28(10): 1383–1389.
  33. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 400–408.
  34. Pal T, Permut-Wey J, Kumar A et al. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(21): 6847–6854.
  35. Goodfellow PJ, Buttin BM, Herzog TJ et al. Prevalence of defective DNA mismatch repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(10): 5908–5913.
  36. Kim J, Kong JK, Yang W et al. DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. *Cancers.* 2018; 10(9): E279.
  37. Barrow E, Robinson L, Alduaij W et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 2009; 75(2): 141–149.
  38. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat.* 2013; 34(3): 490–497.
  39. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T et al. Prevalence of pathogenic germline variants

- detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(68): 112258–112267.
40. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304–2310.
  41. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al. Dutch Lynch Syndrome Study Group. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):193–201.
  42. Tashiro H, Lax SF, Gaudin PB et al. Microsatellite instability is uncommon in uterine serous carcinoma. *Am J Pathol*. 1997; 150(1): 75–79.
  43. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*. 2006; 106(1): 87–94.
  44. Huang D, Matin SF, Lawrentschuk N et al. Systematic Review: An Update on the Spectrum of Urological Malignancies in Lynch Syndrome. *Bladder Cancer*. 2018; 4(3): 261–268.
  45. Harper HL, McKenney JK, Heald B et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol*. 2017; 30(1): 146–156.
  46. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol*. 2018; 12(8): 1286–1295.
  47. Brennetot C, Buhard O, Jourdan F et al. Mononucleotide repeats BAT-26 and BAT-25 accurately detect MSI-H tumours and predict tumor content: implications for population screening. *Int J Cancer*. 2005; 113(3): 446–450.
  48. Bando H, Okamoto W, Fukui T et al. Utility of the quasi-monomorphic variation range in unresectable metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Sci*. 2018; 109(11): 3411–3415.
  49. Patil DT, Bronner MP, Portier BP et al. A five - marker panel in a multiplex PCR accurately detects microsatellite instability - high colorectal tumors without control DNA. *Diagn Mol Pathol*. 2012; 21(3): 127–133.
  50. Wang Y, Shi C, Eisenberg R et al. Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers: A Potential Cause for False-Negative Results? *J Mol Diagn*. 2017; 19(1): 57–64.
  51. Shia J, Tang LH, Vakiani E et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a

- 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(11): 1639-1645.
52. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC et al. MSIplus for Integrated Colorectal Cancer Molecular Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn.* 2015; 17(6): 705-714.
53. FoundationOne SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)
54. Middha S, Zhang L, Nafa K et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
55. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1342-1350.
56. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
57. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11(11): 3887-3895.
58. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409-413.
59. KEYNOTE-164 承認時評価資料
60. KEYNOTE-158 承認時評価資料
61. Domingo E, Laiho P, Ollikainen M et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet.* 2004; 41(9): 664-668.
62. Wimmer K, Rosenbaum T, Messiaen L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet.* 2017; 91(4): 507-519.
63. Larouche V, Atkinson J, Albrecht S et al. Sustained complete response of recurrent glioblastoma to combined checkpoint inhibition in a young patient with constitutional mismatch repair deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(12): e27389.
64. AlHarbi M, Ali Mobark N, AlMubarak L et al. Durable Response to Nivolumab in a Pediatric Patient with Refractory Glioblastoma and Constitutional Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *Oncologist.* 2018; 23(12): 1401-1406.
65. 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.* 2017; 18(9): 1182-1191.



66. 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*. 2018; 36(8): 773-779.
67. Segal NH, Wainberg ZA, Overman MJ et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) tumors. *J Clin Oncol*. 2019; 37(suppl\_4): abstr670.
68. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer; a JSMO-ESMO initiative endorsed by GSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019; 30(1): 19-33.
69. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1789-1801.
70. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010; 28(18): 3042-3047.
71. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2342-2350.
72. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res*. 1994; 54(7): 1645-1648.
73. KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験 FDA 承認時評価資料
74. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W et al. Tumours from MSH2 mutation carriers show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers exhibit weak positive MLH1 staining. *J Pathol*. 2005; 207(4): 385-395.
75. Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G et al. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res*. 2002; 62(12): 3485-3492.
76. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16(6): 405-417.
77. Cohen R, Hain E, Buhard O et al. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol*. 2018 [Epub ahead of print].

78. 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.* 2018; 7(3): 746-756.
79. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019 [Epub ahead of print].
80. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Aaronson SA, Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. *Nature.* 1982 Dec 9;300(5892):539-42.
81. Klein R, Jing SQ, Nanduri V et al. The TRK proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell.* 1991; 65(1): 189-197.
82. Kaplan DR, Hempstead BL, Martin-Zanca D et al. The TRK proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science.* 1991; 252(5005): 554-558.
83. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016; 1(2): e000023.
84. Okamura R, Boichard A, Kato S et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018 [Epub ahead of print].
85. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(12): 731-747.
86. Tacconelli A, Farina A R, Cappabianca L et al. Alternative TrkAIII splicing: a potential regulated tumor-promoting switch and therapeutic target in neuroblastoma. *Future Oncol.* 2005; 1(5): 689-698.
87. Reuther GW, Lambert QT, Caligiuri MA et al. Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol.* 2000; 20(23): 8655-8666.
88. Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ et al. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med.* 1993; 328(12): 847-54.
89. Miranda C, Mazzoni M, Sensi M et al. Functional characterization of NTRK1 mutations identified in melanoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014; 53(10): 875-880.
90. Geiger TR, Song JY, Rosado A et al. Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations. *PLOS ONE.* 2011; 6(2): e16871.
91. Harada T et al. Role and relevance of TrkB mutations and expression in non-small

- cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(9): 2638–2645.
92. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015; 5(1): 25–34.
93. Stransky N, Cerami E, Schalm S et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014; 5: 4846.
94. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017; 23(6): 703–713.
95. Shi E, Chmielecki J, Tang CM et al. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in “Wild-Type” gastrointestinal stromal tumors. *J Transl Med.* 2016; 14(1): 339.
96. Brenca M, Rossi S, Polano M et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6–NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol.* 2016; 238(4): 543–549.
97. Okamura R, Boichard A, Kato S et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018; Epub 2018 Nov 15.
98. Skálová A, Vanecek T, Simpson RH et al. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands: Molecular Analysis of 25 ETV6 Gene Rearranged Tumors With Lack of Detection of Classical ETV6–NTRK3 Fusion Transcript by Standard RT-PCR: Report of 4 Cases Harboring ETV6–X Gene Fusion. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(1): 3–13.
99. Bishop JA, Yonescu R, Batista D et al. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6–NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol.* 2013; 44(10): 1982–1988.
100. Del Castillo M, Chibon F, Arnould L et al. Secretory Breast Carcinoma: A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6–NTRK3 Gene Fusion. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(11): 1458–1467.
101. Makretsov N, He M, Hayes M et al. A fluorescence in situ hybridization study of ETV6–NTRK3 fusion gene in secretory breast carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004; 40(2): 152–157.
102. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D et al. Expression of the ETV6–NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell.* 2002; 2(5): 367–376.
103. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W et al. A novel ETV6–NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet.* 1998; 18(2): 184–187.
104. Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6–NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol.* 1998; 153(5): 1451–1458.

105. Orbach D, Brennan B, De Paoli A et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer*. 2016; 57: 1-9.
106. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA et al. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(7): 937-946.
107. Wu G, Diaz AK, Paugh BS et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet*. 2014; 46(5): 444-450.
108. Skalova A, Vanecek T, Michal M et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene, a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(5): 599-608.
109. Sethi R, Kozin E, et al. Mammary analogue secretory carcinoma: update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. *Laryngoscope*. 2014; 124(1): 188-195.
110. WHO Classification of Tumours of the Breast. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 4 2012. Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ.
111. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 5 2013. Edited by Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F.
112. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol*. 2018; Epub 2018 Jul 23.
113. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41(11): 1547-1551.
114. Abel H, Pfeifer J, Duncavage E. Translocation detection using next-generation sequencing. In: Kulkarni S, Pfeifer J, eds. *Clinical Genomics*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier/Academic Press; 2015
115. Murphy DA, Ely HA, Shoemaker R et al. Detecting Gene Rearrangements in Patient Populations Through a 2-Step Diagnostic Test Comprised of Rapid IHC Enrichment Followed by Sensitive Next-Generation Sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25(7): 513-523.
116. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with NTRK Fusion-Positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol*. 2018; 29(supple\_8): abstr LBA17

117. Lassen UN, Albert CM, Kummar S et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. *Ann Oncol.* 2018; 29(supple\_8): 4090
118. US Food and Drug Administration: Cabozantinib (S)-malate: Pharmacology review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203756Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203756Orig1s000PharmR.pdf)
119. US Food and Drug Administration: Crizotinib: Pharmacology review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202570Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000PharmR.pdf)
120. US Food and Drug Administration: Midostaurin: Pharmacology review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/207997Orig10rig2s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207997Orig10rig2s000PharmR.pdf)
121. Nishiyama A, Yamada T, Kita K et al. Foretinib overcomes entrectinib resistance associated with the NTRK1 G667C mutation in NTRK1 fusion-positive tumor cells in a brain metastasis model. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(10): 2357–2369.
122. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M et al. BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008; 68(12): 4774–4782.
123. US Food and Drug Administration: Regorafenib: Pharmacology review. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203085Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203085Orig1s000PharmR.pdf)
124. Smith BD, Kaufman MD, Leary CB et al. Altiratinib inhibits tumor growth, invasion, angiogenesis, and microenvironment-mediated drug resistance via balanced inhibition of MET, TIE2, and VEGFR2. *Mol Cancer Ther.* 2015; 14(9): 2023–2034.
125. Weiss GJ, Sachdev JC, Infante JR et al. Phase (Ph) 1/2 study of TSR-011, a potent inhibitor of ALK and TRK, including crizotinib-resistant ALK mutations. *J Clin Oncol.* 2014; 32(suppl\_15): abstr e19005.
126. Carboni JM, Wittman M, Yang Z et al. BMS-754807, a small molecule inhibitor of insulin-like growth factor-1R/IR. *Mol Cancer Ther.* 2009; 8(12): 3341–3349.
127. Schroeder GM, An Y, Cai ZW et al. Discovery of N-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met kinase superfamily. *J Med Chem.* 2009; 52(5): 1251–1254.
128. Carpinelli P, Ceruti R, Giorgini ML et al. PHA-739358, a potent inhibitor of Aurora kinases with a selective target inhibition profile relevant to cancer. *Mol Cancer*

- Ther. 2007; 6(12 Pt 1): 3158–3168.
129. Kiga M, Iwasaki S, Togashi N et al. Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS-6051b, a novel, orally available small molecule tyrosine kinase inhibitor of ROS1 and NTRKs. *Eur J Cancer* 2016; 69: S35–S36.
130. Fletcher GC, Brokx RD, Denny TA et al. ENMD-2076 is an orally active kinase inhibitor with antiangiogenic and antiproliferative mechanisms of action. *Mol Cancer Ther.* 2011; 10(1): 126–137.
131. Shabbir M, Stuart R. Lestaurtinib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor: From bench to bedside. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010; 19(3): 427–436.
132. Miknyoczki SJ, Chang H, Klein-Szanto A et al. The Trk tyrosine kinase inhibitor CEP-701 (KT-5555) exhibits significant antitumor efficacy in preclinical xenograft models of human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 1999; 5(8): 2205–2212.
133. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov.* 2017; 7(9): 963–972.
134. Yan SB, Peek VL, Ajamie R et al. LY2801653 is an orally bioavailable multi-kinase inhibitor with potent activity against MET, MST1R, and other oncoproteins, and displays anti-tumor activities in mouse xenograft models. *Invest New Drugs.* 2013; 31(4): 833–844.
135. Konicek BW, Bray SM, Capen AR et al. Merestinib (LY2801653), targeting several oncokinases including NTRK1/2/3, shows potent anti-tumor effect in colorectal cell line- and patient-derived xenograft (PDX) model bearing TPM3-NTRK1 fusion. *Cancer Res.* 2016; 76(suppl\_14): abstr 2647.
136. Shimomura T, Hasako S, Nakatsuru Y et al. MK-5108, a highly selective Aurora-A kinase inhibitor, shows antitumor activity alone and in combination with docetaxel. *Mol Cancer Ther.* 2010; 9(1): 157–166.
137. Brasca MG, Amboldi N, Ballinari D et al. Identification of N,1,4,4-tetramethyl-8-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxamide (PHA-848125), a potent, orally available cyclin dependent kinase inhibitor. *J Med Chem.* 2009; 52(16): 5152–5163.
138. ECMC Network: PLX7486 background information October 2015.  
[http://www.ecmcnetwork.org.uk/sites/default/files/PLX7486%20Background%20for%20CRUK%20Combinations%20Alliance%20\(Non-CI\)%202015-10-08%20final.pdf](http://www.ecmcnetwork.org.uk/sites/default/files/PLX7486%20Background%20for%20CRUK%20Combinations%20Alliance%20(Non-CI)%202015-10-08%20final.pdf)
139. Patwardhan PP, Ivy KS, Musi E et al. Significant blockade of multiple receptor

- tyrosine kinases by MGCD516 (Sitravatinib), a novel small molecule inhibitor, shows potent anti-tumor activity in preclinical models of sarcoma. *Oncotarget*. 2016; 7(4): 4093-4109.
140. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. 2019; 72(7): 460-467.
141. Davies KD, Le AT, Sheren J et al. Comparison of Molecular Testing Modalities for Detection of ROS1 Rearrangements in a Cohort of Positive Patient Samples. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(10): 1474-1482.
142. Solomon JP, Hechtman JF. Detection of NTRK Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res*. 2019; 79(13): 3163-3168.
143. Shia J, Tang LH, Vakiani E et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(11): 1639-1645.
144. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC et al. MSIplus for Integrated Colorectal Cancer Molecular Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn*. 2015; 17(6): 705-714.
145. FoundationOne SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)
146. Middha S, Zhang L, Nafa K et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol*. 2017[Epub ahead of print]
147. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016; 22(11): 1342-1350.
148. KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験 FDA 承認時評価資料
149. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W et al. Tumours from MSH2 mutation carriers show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers exhibit weak positive MLH1 staining. *J Pathol*. 2005; 207(4): 385-395.
150. Naito Y, Takahashi H, Shitara K et al. Feasibility study of cancer genome alterations identified by next generation sequencing: ABC study. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48(6): 559-564.
151. Naito Y, Urasaki T. Precision medicine in breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2018; 7(3): 29.
152. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays

- and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*. 2019 Aug 2. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7. [Epub ahead of print]
153. CADTH. OP0522. Mismatch Repair Deficiency Testing for Colorectal Cancer Patients. [URL: <https://cadth.ca/mismatch-repair-deficiency-testing-colorectal-cancer-patients>]
154. NICE. GID-TA10420. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. [URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10420>]
155. NICE. GID-TA10110. Pembrolizumab for previously treated metastatic colorectal cancer that has high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. [URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10110>]
156. NICE. GID-TA10165. Nivolumab for previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. [URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10165>]
157. NICE. GID-TA10272. Nivolumab with ipilimumab for treating metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. [URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10272>]
158. MSAC. Application 1452: Pembrolizumab (MK - 3475) in Mismatch Repair Deficient Stage IV Colorectal Carcinoma PICO confirmation. [URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/38447BD07499543FCA25804C00047733/\\$File/1452-PICO-confirmation.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/38447BD07499543FCA25804C00047733/$File/1452-PICO-confirmation.pdf)]
159. Chu JN, Choi J, Ostvar S, et al. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2019; 125(2): 278-289.
160. Barrington DA, Dilley SE, Smith HJ, et al. Pembrolizumab in advanced recurrent endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol*. 2019 Feb 24. pii: S0090-8258(19)30123-30124.
161. NICE. GID-TA10414. Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. [URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10414>]
162. NICE. GID-TA10229. Larotrectinib for treating advanced solid tumours with TRK fusions. [URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10229>]
163. CADTH. pCODR 10159. Larotrectinib for Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Locally Advanced or Metastatic Solid Tumours. [URL: <https://cadth.ca/larotrectinib-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntrk-locally-advanced-or-metastatic-solid>]
164. CADTH. pCODR 10157. Entrectinib (TBD) for Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Fusion-Positive Solid Tumours. [URL: <https://cadth.ca/entrectinib-tbd-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntrk-fusion-positive-solid-tumours>]
165. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019 Jul 3. pii: mdz204. doi: 10.1093/annonc/mdz204. [Epub ahead of print].
166. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib



in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. Cancer.  
2018 Nov 1;124(21):4241-4247.

---

DRAFT