

- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構・革新的がん医療実用化研究事業「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 SCRUM-Japan」で組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成された Expert Panel 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（研究代表者 吉野孝之）
- ・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）

DNA ミスマッチ修復機能欠損を有する進行固形腫瘍患者に対するガイドライン作成
第2回 プロジェクト会議 議事録

日時

平成 31 年 2 月 3 日(日) 9:00 ~ 12:00

場所

フクラシア八重洲 3 階 G 会議室

出席者(順不同)

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

室 圭（愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部）

土原 一哉（国立がん研究センター 先端医療開発センター ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野）

赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科）

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）

馬場 英司（九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座）

藤原 豊（三井記念病院 呼吸器内科）

前田 修（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部）

高野 忠夫（東北大学病院 臨床研究推進センター）

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

谷田部 恭（愛知県がんセンター中央病院 遺伝子病理診断部）

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

山本 康彦（JSCO 事務局）

秋元 信吾（JSCO 事務局）

池淵貴裕（株式会社フェーズワン）

・西原先生が急用で会議を欠席されるため、Voting はその他 15 名で行う。
西原先生からは委員長へ一任すると文書で承諾いただいた。

・進捗報告

・アンケート調査については両学会より定期的にアンケート調査についてのメールを配信している。
・7月ごろ 2nd アンケート実施し、合わせて第 57 回 JSCO 学術集会のシンポジウムにて発表を予定している。英語版も作成済みであり、米国やシンガポール等での実施も視野に入れている
・配布資料のアンケート調査結果を各自確認し、追加での解析項目希望があれば連絡を頂く。

・Draft 概要

・ガイドライン名

エビデンスとして不十分な点もあり、コンセンサスベースでの voting となること、および今後の種々の状況により推奨内容が変化し得るため「暫定的提言」とした。 異論なし。

・用語統一

「dMMR 判定検査法」「dMMR 固形がん」と統一した。 異論なし。

・赤木先生の提案

どの検査法で dMMR と判定されたかを明記する手法として提案された。

MSI 検査ではなく PCR 検査と変更する方が良いのではないか

「pMMR-MSI」という用語は混乱を招く

discordance の場合の記載をどのようにするか

という問題点があり、今後実地臨床で行っていく中でどのような用語を使用するのが適しているかを判断しながら、第 2 版の改訂時に引き続き議論する方針とする。

・Voting について

Regulatory に向けて academia の立場から「提言」していくことも考慮し、薬事承認や保険償還を考慮せずに科学的根拠に基づいて行う。

・今後進むべき方向を指し示すことができる「提言」にする必要あり。（谷田部先生）

Q. 第 相試験のデータがなくても Strong recommendation (SR)としてよいか。（室先生）

A. 各 CQ に対する推奨について十分なエビデンスに基づかない委員のコンセンサスによる

ものも含まれると記載している (1.2 推奨度の決定)。(吉野先生)

・今後の展望について

NTRK が臓器横断的 (小児を含め) に承認される予定であり、今後臓器横断的診療ガイドラインとして広げていくことを予定している。

NTRK については 1st line からの承認、FoundationOne CDx (F1) がコンパニオンになる予定。

本提言書の英語版を作成し IJCO へ投稿することを予定している。1st author を三島先生とすることで承認された。

・頻度情報に重きを置くと、例えば 1% 以下の頻度である場合、その領域ではやらないという選択をしてしまうことがある。患者さんの利益を考えた recommendation が重要である。

(谷田部先生)

Q. F1 は MSI については現在コンパニオンとして認められていないが、今後承認される予定はあるか。(高野先生)

A. MSI 検査 (FALCO) との同等性試験が実施されれば、承認を得ることは可能と考えるが、それが必要かどうかという問題もある (谷口先生)

Q. F1 の結果報告書に MSI は含まれるのか。(藤原先生)

A. F1 では MSI・TMB の結果を含めて返却される予定である。NCC オンコパネルは TMB のみ検査結果報告書に含まれる。(吉野先生)

Q. 医療経済学的な観点はどうのように考えるか。(土原先生)

A. 五十嵐先生に治療の経済性評価、検査の経済性評価の両方を検討してもらい、備考に記載することを考えていたが、今回は間に合わないかもしれない。第 2 版の改訂の際に追記したい。(谷口先生)

今回は医療経済については考えずに voting していく。FALCO 検査 10000 例から 15000 例検査終了時に日本人の頻度情報を出せるようにしている。(吉野先生)

Q. 癌腫ごとの治療法を考慮しながら voting していくということで問題ないか。(谷田部先生)

A. 問題ない。(吉野先生)

・ CQ Voting

・ CQ 1-1 NR:0, ECO:0, R:1, SR:14

Q. dMMR 判定検査とは PCR・IHC の両者を意味するのか。(西山先生)

A. KN 試験、Checkmate 試験では PCR/IHC のどちらかで dMMR と判定された患者が対象となっている。(谷口先生)

Q. 標準的な薬物療法困難のみでなく、外科手術の困難な症例も対象となるのではないか。(高野先生)

A. 「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」と変更する。
(吉野先生)

Q. 「治療が困難」の定義は必要ないか。(室先生)

A. 患者さんの希望も含めて対応できるよう、あえて定義しないほうが良いと考える。(吉野先生) 定義することで、harmful になる可能性があるため記載しないほうが良い。(谷田部先生)

Q. dMMR 報告がない癌腫は今後どのように考えていくか。(西山先生)

A. 頻度が不明だからと言って、検査をしないという事にはならない。今後頻度情報含め、データを構築していく必要がある。(吉野先生)

R: 赤木先生 臓器ごとにすでに承認されている領域もあるため、全臓器として考慮し R とした。

・ CQ 1-2 NR:0, ECO:5, R:9, SR:1

・表 13 について

見込みで記載しているものについては注釈をつけたほうが良い。(池田先生)

・図 8 について

胃がんでは dMMR であれば 2nd line でペムプロリズマブの使用を推奨するようにガイドラインを変更している。(馬場先生)

大腸癌では RAS/BRAF 検査を 1 次治療前に行うため、同時に行っても良いのではないかという意見があり、「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス」を現在改訂している。(谷口先生)

婦人科領域ではまだ不明なところが多く、今後どのように臨床で使用されていくか判断難しい。(平沢先生) 子宮頸癌は扁平上皮癌であり臓器特異的に適応となる予定である。(高野先生)

検体の優先度について追記が必要である。(谷田部先生)

大腸癌のみ別に記載されているが、その他の固形がんと合わせてよいのではないか。(平沢先生) 合わせて記載変更する。(吉野先生)

Q. 「切除不能」の固形がんとしなくて良いか。(西山先生)

A. 追記します。(吉野先生)

Q. 癌腫毎の頻度情報は判断材料として考えるか。(室先生)

A. 頻度情報は考えなくていいと思うが、それを考慮する先生がいても良いと考える。(吉野先生)

NR : 0

ECO : 5 (西山先生・馬場先生・平沢先生・藤原先生・高野先生)

R : 9 (その他)

SR:1 (土原先生)

・ CQ 1-3

1-3 は削除して 1-2 に合わせて記載する。

・ CQ 1-4 NR:13, ECO:2, R:0, SR:0

・「局所進行でかつ転移が認められない固形がん」 「局所治療で根治可能な固形がん」と変更する。

NR : 13

ECO : 2 (谷口・吉野)

R : 0

SR : 0

・ CQ 1-5 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

・「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、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するために dMMR 判定検査を推奨する」と変更する。

Q. 検査に用いる検体について記載は必要ないか。(藤原先生)

A. P.24 に記載しているため、ここでは記載しない。(吉野先生) 治療により MSI 検査は影響受けないが、MMR - IHC は影響受ける可能性がある。(赤木先生)

・ CQ 1-6 NR:0, ECO:0, R:6, SR:9

・リンチ症候群の患者のなかには通常の発がんメカニズムで起こるものがあり、重要である。(赤木先生)

Q. 転移巣から切除することが難しい場合もあるため、転移巣からの生検と指定しないほうが良いのではないか。(平沢先生)

A. 多重癌で臨床的に問題となっている病変という意味で記載した。多重癌の組織採取については P.24 の検体の項に移動し「臨床的に問題となる病巣から組織を可能な限り生検し」と変更する。(吉野先生)

NR:0

ECO : 0

R : 6 (西山先生・平沢先生・馬場先生・藤原先生・池田先生・谷田部先生)

SR:9

・ CQ 3-1 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

NR:0

ECO : 0

R : 0

SR : 15

・ CQ 3-2 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

Q. 遺伝診療やカウンセリングが出来ないと検査できないようになってしまわないか。(室先生)

A. あえて「体制が整った枠組み」と記載しており問題ないとする。(吉野先生)

Q. ガンゲノム医療中核拠点病院等の国の枠組みについての記載は不要か。(土原先生)

A. MMR-IHC 検査も含めた記載であり、その点については記載しない。(吉野先生)

・「子供への遺伝」を「血縁者への遺伝」に変更する。(平沢先生)

NR:0

ECO : 0

R : 0

SR : 15

・ CQ 3-3 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

Q. 認定医等の医師側についての記載は不要か。(高野先生)

A. 今まで承認された新規薬剤の要件に関して、医師側の要件について記載されているものはほとんどなく、あくまで施設要件で良いとする。(吉野先生)

NR:0

ECO : 0

R : 0

SR : 15

・ CQ2 全体

・ CQ2-2 のミスセンスバリエーションについて赤木先生にデータを確認していただく。

・ MSI 検査を用いた再検査について

規制側も柔軟に対応するようになっており、コンパニオンの壁はなくなっていく方向にある。(土原先生)

「MSI 判定の分析的妥当性が確立された検査によって MSI-H と判定された患者に対し、他の検査での確認は科学的に不要である」と文言を変更する。この文言については 2-3 NGS のところのみ記載する。

・ CQ 2-1 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

NR : 0

ECO : 0

R : 0

SR : 15

・ CQ 2-2 NR:0, ECO:0, R:6, SR:9

NR : 0

ECO : 0

R : 5 (前田先生・土原先生・室先生・赤木先生・西山先生・小寺先生)

SR : 9

・ CQ 2-3 NR:0, ECO:0, R:9, SR:6

・ 分析学的妥当性が確立された NGS 検査と変更する

NR : 0

ECO : 0

R : 9

SR : 6 (室先生・馬場先生・前田先生・三島・吉野先生・谷口先生)

- ・ コンパニオン診断薬としての availability を考慮して R とした。(土原先生)
- ・ 各先生より CQ2 についてコメント頂いた。

・ CQ 2-4

・ CQ ではなく、「注釈 PD-1 と MMR の関連」とする。

・ 総合討論

・ パブコメについて

・ 3 月に JSCO/JSMO の HP に掲載し、3 月中募集し 4 月に代表的なものに返答する。
AMED への成果物は会議の結果を盛り込んだ 4th draft を第 1 版として提出する。

・ パブコメは評価委員の評価がない段階で開始する。今後、評価委員を決めガイドラインに
していく流れを序文に記載する。

・ 今後の予定について

・ NTRK も含めた段階でガイドラインする。小児がんについても NTRK は対象となるため
小児がんの専門家との連携が必要。 小寺先生より松山先生に相談していただく。

・ 次版より JSCO・JSMO 共同となる。(後日談) 2019 年 3 月 10 日の JSMO 理事会で
室先生に報告いただく(2019 年 2 月 4 日 JSMO 事務局および室先生と電話会議)

・ JSMO の COI 要件が JSCO でも承認されたが、細則がまだである。運用については今後
理事会で検討される。

・ 第 2 版では現メンバーに加え、小児がん専門家を増やす可能性がある。

・ JSMO 側から JSCO 側へ 2 版より共同で行うことについて letter を出す予定となってい
るが、現状確認する。(後日談) 2019 年 2 月 4 日 JSMO 事務局に催促した。

Q. 保険償還についての記載はどのようにするか。本提言書にのっとして診療し査定された場合についてどのように対応するか。(池田先生)

A. 現在の承認状況はCQ内にも記載したが、序文・備考の中にもさらに追記する。(吉野先生)

Q. 今後免疫の専門家をメンバーとして増やすか。(土原先生)

A. 免疫チェックポイント阻害薬についてはJSMOの「がん免疫療法ガイドライン」を参照とする。本提言書は臓器横断的という点を重点的に整備していく。(吉野先生)

・JSMOの「がん免疫療法ガイドライン」との齟齬はないことを確認した。

文責 三島沙織、谷口浩也、吉野孝之、小寺泰弘