

日本癌治療学会提言

**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**

**Japanese Society of Clinical Oncology Provisional  
Clinical Opinion For The Diagnosis And  
Immunotherapy Of Patients With Deficient DNA  
Mismatch Repair Tumors**

第 1 版 2019 年 3 月

**編集 一般社団法人日本癌治療学会**

**協力 公益社団法人日本臨床腫瘍学会**

資金提供

- ・ 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）

発刊にあたり

## 発刊によせて

Precision medicine が提唱されて久しいが、実はわが国における抗癌剤感受性試験の研究の歴史は古い。しかし、その精神は貴いが、これまでに固形癌の治療で大きな足跡を残したとはいえない。そうした中、抗 PD-1 抗体薬による新たな免疫療法が臨床に導入され、その効果が MMR 機能検査により臓器横断的に予測可能になり、加えて、この検査の費用もその後の免疫療法も保険収載されたというのはとてつもない前進であり、朗報である。問題は、エビデンスに基づく薬物療法がすでに存在する癌種も多い中、どの段階で MMR 機能検査を行い、抗 PD-1 抗体薬を使用するかである。さらに、いよいよ次世代シーケンスによる網羅的なゲノム解析が導入されようという中で、MMR 機能検査としていかなる検査方法を採用するかも大きな課題と思われた。ゆえに MMR 機能検査とその結果に基づいた免疫療法についての何らかの指針は必要と推測され、その作成が真剣に検討されたのは 2018 年 1 月 4 日の事であった。そして、MMR 機能欠損固形癌を希少癌フラクションとみなして、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」から資金を提供し、3 月 4 日にこのテーマに詳しい先生方の初顔合わせが行われた。ここで指針を作成する意義が確認され、この時のメンバーが作成ワーキンググループとなり、吉野孝之委員長の力強いリーダーシップのもと、「暫定的臨床的提言」の作成が進められた。

私も付け刃で「暫定的臨床的提言」の作成ワーキンググループに参加させていただいたが、このグループは様々な分野、領域を代表する極めてプロフェッショナルな集団であり、各委員が吉野委員長の計算しつくされた挑発に間髪を入れずに反応する感度とその発言の鋭さたるや、しっかりとした筋書きがありテンポよく展開されていくドラマを見ているような爽快感があった。濃密な時間を共有することが出来、大いに勉強になったことを感謝するばかりである。近年、ガイドライン作成に際しては一般人、あるいは患者代表をメンバーに加えることが望ましいとされているが、今回の私の役割はそのあたりであったのかもしれない。

今後のエビデンスの蓄積により、この「提言」は「ガイドライン」へと成長していく予定であるが、まずはこの形で皆様に手に取っていただき、その結果として適切な治療を患者さんに漏れなくお届けできれば幸いである。

日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員長  
名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学  
小寺 泰弘

# 日本癌治療学会『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版作成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）

## 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）

## 作成委員

赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

高野 忠夫（東北大学病院 臨床研究推進センター）

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

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

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）

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科）

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）

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）

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）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

室 圭（愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部）

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）

\*日本臨床腫瘍学会推薦委員

（五十音順）

## 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癌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癌の予防法・治療法を確立するものである。新たな癌の治療法開発のほか、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・再発ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対し、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。これは本邦においても‘臓器横断的 Precision Medicine の幕開け’を意味する。しかしながら、現時点では十分なエビデンスがあるとはいいがたい部分もあった。したがって、本ガイドラインは、委員のコンセンサスが多く含まれることを考慮して、その位置づけを「暫定的臨床提言（Provisional Clinical Opinion）」とさせていただいた。今回、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。

臓器横断的 Precision Medicine の波は次々と押し寄せてくる。先駆け審査指定制度対象品目、希少疾病用医薬品の指定を受けた ROS1/TRK 阻害剤エヌトレクチニブが NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん患者を対象疾患として 2018 年 12 月に承認申請されている。そう遠くない将来、本ガイドラインは、『臓器横断的 Precision Medicine 実践のための診断および治療に関するガイドライン（仮称）』に進化を遂げるであろう。

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癌治療学会、卓越した専門性を発揮いただいたすべての作成委員にまずは感謝したい。日本臨床腫瘍学会の協力にも御礼申し上げます。

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治療に関する暫定的臨床提言 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

## 目次

0. 要 約	8
1. 本ガイドラインについて	10
1.1 本ガイドラインの必要性と目的	10
1.2 推奨度の決定	11
2. はじめに	12
2.1 がんとミスマッチ修復機能	12
2.2 dMMR 固形がんの種類別頻度	13
2.3 dMMR 固形がんの臨床像	15
2.3.1 dMMR 消化管がんの臨床像	15
2.3.2 dMMR 肝胆膵がんの臨床像	15
2.3.3 dMMR 婦人科がんの臨床像	16
2.3.4 dMMR 泌尿器がんの臨床像	17
2.4 dMMR 判定検査法	18
2.4.1 MSI 検査	18
2.4.3 NGS 検査	24
2.4.4 dMMR 判定検査に適した材料、検査回数	24
2.5 dMMR 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬	25
3. リンチ症候群	28
4. クリニカルクエスチョン (CQ)	30
CQ1 dMMR 判定検査が推奨される患者	30
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 判定検査を強く推奨する。	30
推奨度 Strong recommendation [SR: 15, R: 1, ECO: 0, NR: 0]	30
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 判定検査を考慮する。	32
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 判定検査を推奨しない。	34
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 判定検査を推奨しない。	35
CQ1-5 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。	35
CQ2 dMMR 判定検査法	36
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	

査を強く推奨する。 .....	36
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 検査を推奨する。 .....	36
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、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を推奨する。 .....	37
CQ3 診療体制 .....	40
CQ3-1 dMMR 判定検査は技術及び結果の質が保証された環境の下で実施することを強く推奨する。 .....	40
CQ3-2 dMMR 判定検査は、遺伝診療および遺伝カウンセリング体制が整った環境の下で実施することを強く推奨する。 .....	40
CQ3-3 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。 .....	41
参考文献 .....	42
備考 .....	48
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2月時点） .....	48
2. 各ガイドラインでの推奨 .....	51
2.1 NCCN ガイドライン（2019年2月時点） .....	51
2.2 ESMO ガイドライン .....	55
2.2.1 ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer .....	55
2.2.2 Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer .....	55
2.3 国内ガイドラインでの記載 .....	55
別添図表 .....	56

## 0. 要約

近年、DNA ミスマッチ修復機能欠損（Deficient Mismatch Repair: dMMR）した進行固形がんにおいて免疫チェックポイント阻害薬の有効性が多数報告されてきた。本邦においても臓器横断的に dMMR 固形がんに対する抗 PD-1 抗体薬が承認され、臨床現場での円滑な検査・治療実践のためにはガイドラインなど参考となる手引書が必要となった。

本臨床提言には、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の恩恵を得られる可能性が高い患者群を選別するために行われる dMMR 判定検査に関する下記の 11 の要件を記述した。

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、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、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 NGS 検査を推奨する。
9. dMMR 判定検査は技術及び結果の質が保証された環境の下で実施することを強く推奨する。
10. dMMR 判定検査は、遺伝診療および遺伝カウンセリング体制が整った環境の下で実施することを強く推奨する。
11. 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。

欧米では、ミスマッチ修復機能欠損に対する検査（dMMR 判定検査）として、マイクロサテライト不安定性検査、およびミスマッチ修復タンパク免疫染色が主に行われているが、近い将来、次世代シーケンス（Next-Generation Sequencing: NGS）検査にシフトしていくことが予測されている。本臨床提言は、このような将来的な動向も加味されているが、今後も



刻々と進歩するがん治療ならびに dMMR を含むバイオマーカーに関する新たな知見により  
適時改訂されることに留意されたい。

## 1. 本ガイドラインについて

### 1.1 本ガイドラインの必要性と目的

本邦では悪性新生物（がん）により年間約 38 万人が死亡し、死因の第 1 位である。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。

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となる。本治療は、治療困難な固形がんへの新たな治療選択肢として期待される一方で、本治療を実地臨床に実装する上でいくつかの課題が挙げられる。

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  
マイクロサテライト不安定性検査など適応を判断する検査に対する認知度の低さ  
免疫チェックポイント阻害薬特有の有害事象への対応  
リンチ症候群のスクリーニングにも繋がるため、遺伝診療の体制整備

上記の課題に対し、現在発行されている各診療ガイドラインには、dMMR を有する固形がん患者に対し免疫チェックポイント阻害薬を投与する際の要点について、一部記載があるに過ぎず、臓器横断的に要点を網羅したガイドラインはない。そのため、可能な範囲で臓器横断的な共通見解をとりまとめ、診療指針の目安を示すことは、臨床現場に混乱をもたらさないためにも重要である。

本ガイドラインでは、dMMR 固形がん患者を診療する際に留意すべき事項を、ミスマッチ修復機能欠損検査のタイミング・方法、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬療法の位置付け、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、次世代シーケンス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。本邦の実地臨床において、本ガイドラインに記載の推奨度に基づき、適切な患者に、適切な検査が行われ、適切な治療が適切なタイミングで実施されれば、固形がん患者の治療成績が向上することが期待される。

## 1.2 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チョン（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、ハンドサーチで収集した。その結果をもとに、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）。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償還状況は、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 SR が70%以上の場合にはSR、 を満たさず SR+R が70%以上の場合にはR、 を満たさず SR+R+ECO が70%以上の場合にはECO、 - に関わらず NR が50%以上の場合にはNRを全体の意見とし、 - 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、現時点では十分な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。以上を踏まえ、本ガイドラインは、現時点での委員のコンセンサスも多く含まれることを考慮して、その位置づけを「暫定的臨床提言（Provisional Clinical Opinion）」とした。

表1. 推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準	記載方法
<b>Strong recommendation</b> (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
<b>Recommendation</b> (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
<b>Expert consensus opinion</b> (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
<b>No recommendation</b> (NR)	エビデンスがなく、推奨されない。	推奨しない

## 2. はじめに

### 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。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。*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 遺伝子の病的バリエーションや、*MSH2* 遺伝子の 5' に隣接する *EPCAM* 遺伝子の欠失<sup>1-3)</sup>が先天的に認められるものリンチ症候群と呼び、そこから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>4)</sup>）と呼ぶ。一方、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>6)</sup>が原因となることが多い。

## 2.2 dMMR 固形がんの種類別頻度

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、がんの種類、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（別添参照）。

また、32 種類の固形がん、12,019 例を対象とした次世代シーケンス（NGS）法を用いた（検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照）報告では、頻度が高かった 11 のがん腫の合計で、MSI-H は Stage I-III で約 10%、Stage IV で約 5%に認められている（図 1）<sup>7)</sup>。また、50 種以上の固形がん、15,045 例を対象としたスローンケタリング記念がんセンター（MSKCC）での解析では、MSI-H/MSI-Indeterminate (MSI-I)とリンチ症候群関連腫瘍の頻度が表 2 のとおり報告されている<sup>8)</sup>。

図 1. NGS 検査による MSI-H 固形がんの種類別頻度<sup>7)</sup>

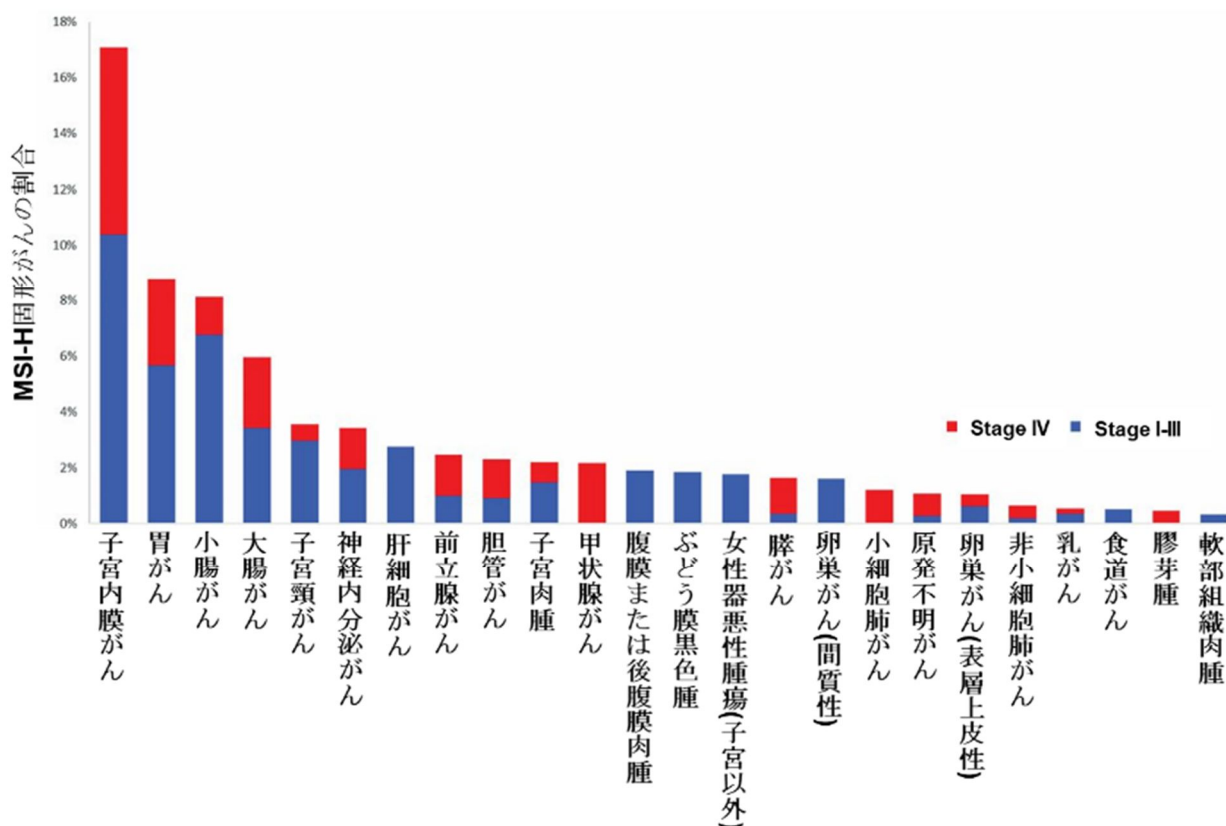


表 2. がんの種類別 MSI-H、リンチ症候群頻度<sup>8)</sup>

がんの種類	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	326 ( 2.2% )	53 ( 16.3%, 0.35% )
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 ( 44.4%, 0.25% )
膵がん	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>9)</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の種類別に記載する。

### 2.3.1 dMMR 消化管がんの臨床像

大腸がん全体における dMMR の頻度は欧米では 13%<sup>10)</sup>、本邦では 6–7%<sup>11,12)</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>13,14)</sup>。dMMR 大腸がんのうちでリンチ症候群が約 20–30%、散発性が約 70–80%を占め、ともに右側結腸に好発し低分化腺がんが多い。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>15)</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>6)</sup>。（表 3、詳細は「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」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>16)</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>17)</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>18)</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>19)</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 3. 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・低分化腺がんの頻度が高い
散発性	70-80%	高頻度に認める	高齢女性・右側結腸に好発・低分化腺がんの頻度が高い

### 2.3.2 dMMR 肝胆膵がんの臨床像

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>7)</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>20)</sup>。胆道癌では散発性

の MSI-H の頻度が 1.3% という報告がある<sup>21)</sup>。若年での発症が多く<sup>21)</sup>、早期がんや進行がんともに認められる<sup>22)</sup>。また、MSS と比べて、予後良好との報告<sup>23)</sup>や、予後は変わらないとの報告<sup>22)</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>24)</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>25-28)</sup>であり、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>26,27)</sup>、免疫チェックポイント阻害剤が奏効しやすい<sup>27)</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>29)</sup>や、低分化で、KRAS 野生型が高率であったという報告<sup>24)</sup>もあるが、まだその真意は明らかではない。

表 4. dMMR 肝胆道系腫瘍の臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	胆嚢癌：予後が良好 膵癌：予後は良好
散発性	肝細胞癌：悪性度が高い 胆道癌：若年発症 膵癌：予後は良好

### 2.3.3 dMMR 婦人科がんの臨床像

婦人科において dMMR を示すがんの種類として、子宮内膜がんが最も多く、卵巣がん・子宮頸がんにおいても認められる。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>31)</sup>、一般集団の卵巣がんの生涯リスクは 1.5%であるがリンチ症候群では 3-20%である<sup>31-33)</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に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>33,34)</sup>。リンチ症候群関連内膜がんと散発性内膜がんの臨床的特徴を比較すると表 5 のようになる。73 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>35)</sup>。

表 5. dMMR 婦人科がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	若年発症・子宮峡部に好発・散発性内膜がんと比較して明細胞がん/漿液性がん/がん肉腫の割合が高い
散発性	低悪性度の類内膜がんが多い



#### 2.3.4 dMMR 泌尿器がんの臨床像

泌尿器科において dMMR を示すがんの種類として、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>36)</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>37)</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、女性に多い<sup>38)</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>38)</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>36)</sup>。散発性 dMMR 泌尿器科がんの臨床的特徴は不明である。

表 6. 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、女性に多い。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>39)</sup>。

2018 年 9 月、本邦において「MSI 検査キット (FALCO)」がペムプ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 (BAT-25、BAT-26、MONO-27、NR-21、NR-24) (表 7) 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 8)<sup>40)</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 $\pm$ 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 陽性とすれば (図 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。

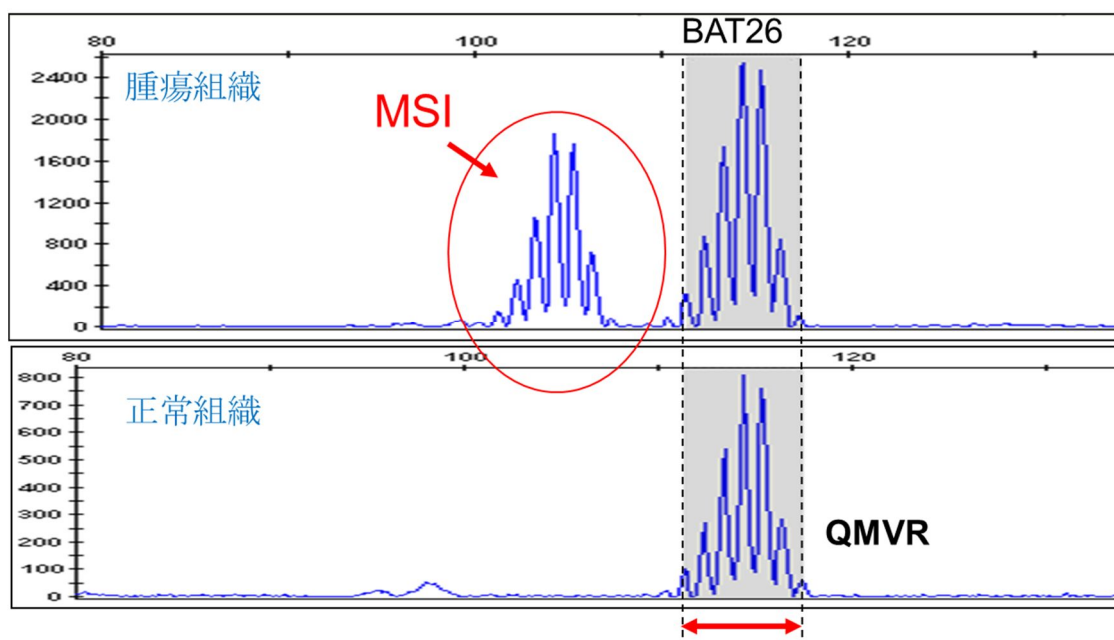
表 7. MSI 検査で使用されるパネル

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 8. 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>40)</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>31)</sup>	98–104	112–118	121–127	129–135	149–155

図 2. マーカー (BAT26) の泳動波形例

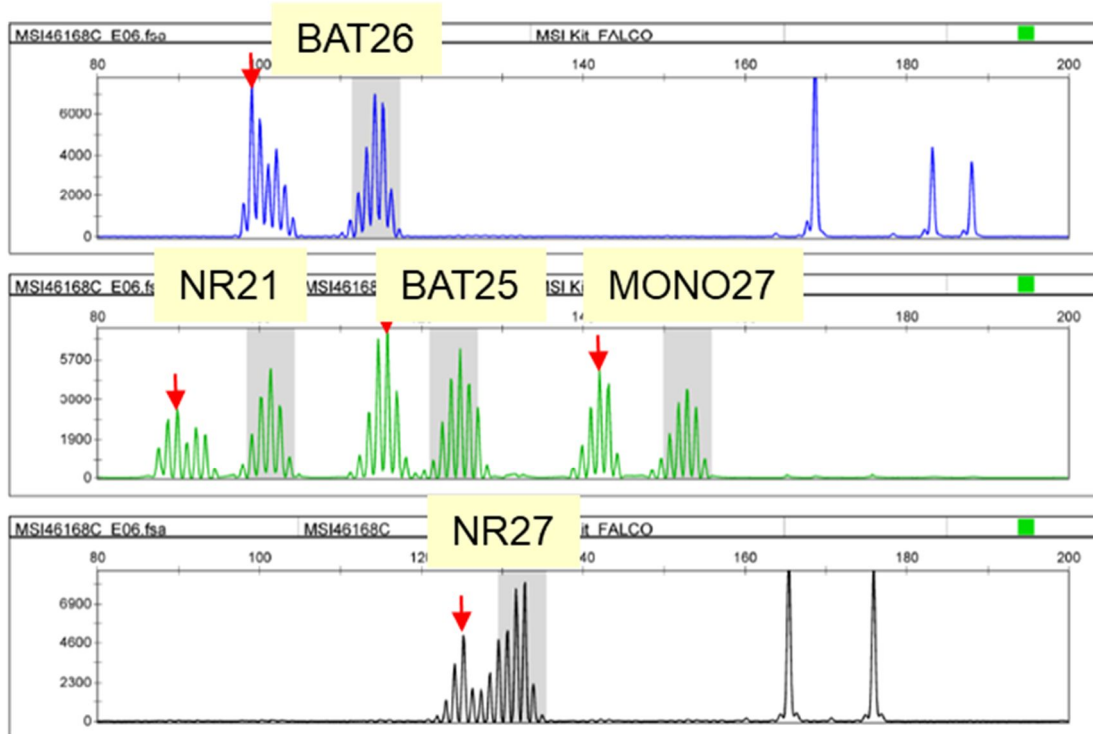


網掛け部分が BAT26 の QMVR である。上段の腫瘍組織では、正常組織には見られない QMVR の外にも波形を認め、MSI 陽性と判断される。

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 塩基の違いが出るのに対し (図 3)、他の固形がんでは 3 塩基の移動しかみられない (図 4)<sup>41)</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・子宮体がん・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 3. MSI-H の代表的な泳動波形例（大腸がん）

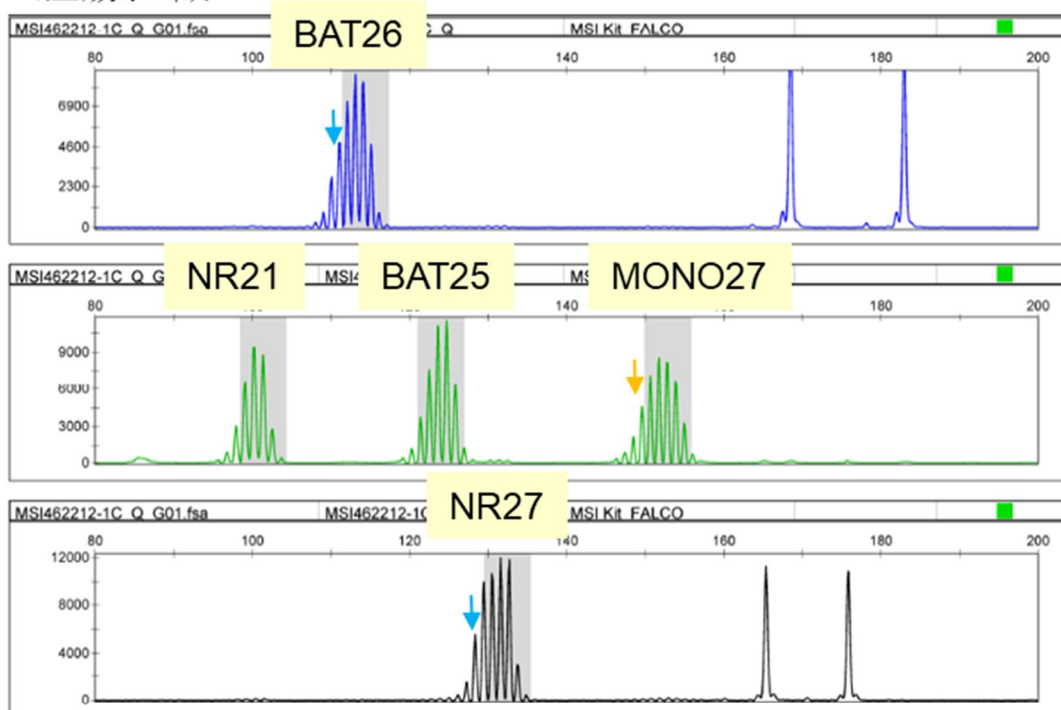
### 腫瘍組織



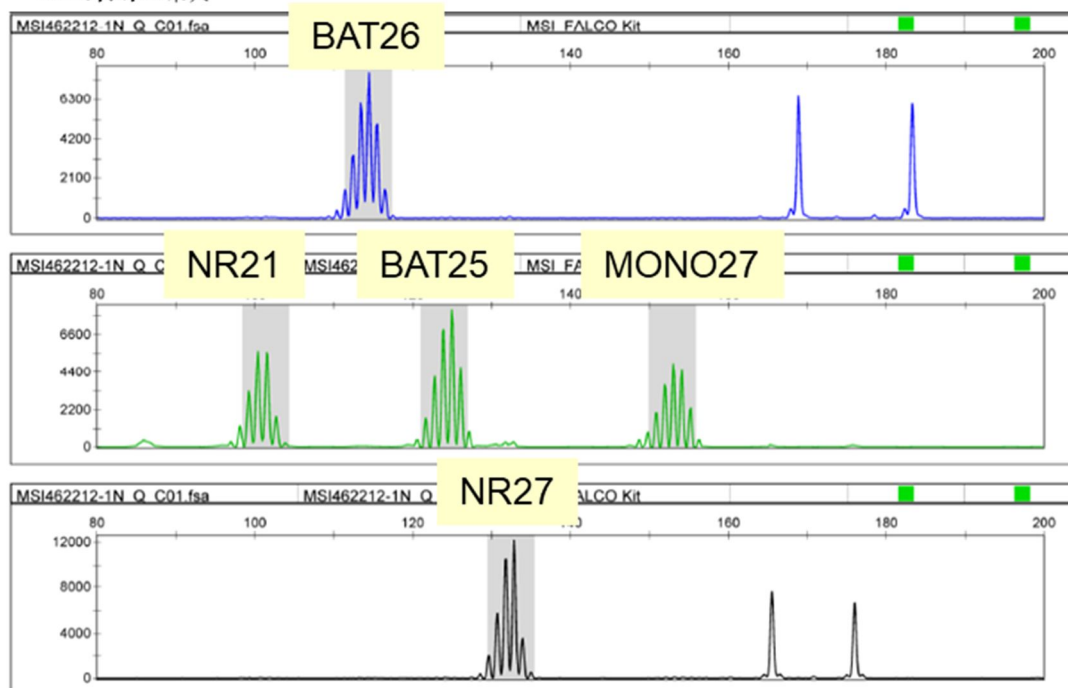
陽性と判断されるピーク (↓)

図 4. 注意が必要な MSI-H 泳動波形例（子宮体がん）

### 腫瘍組織



### 正常組織



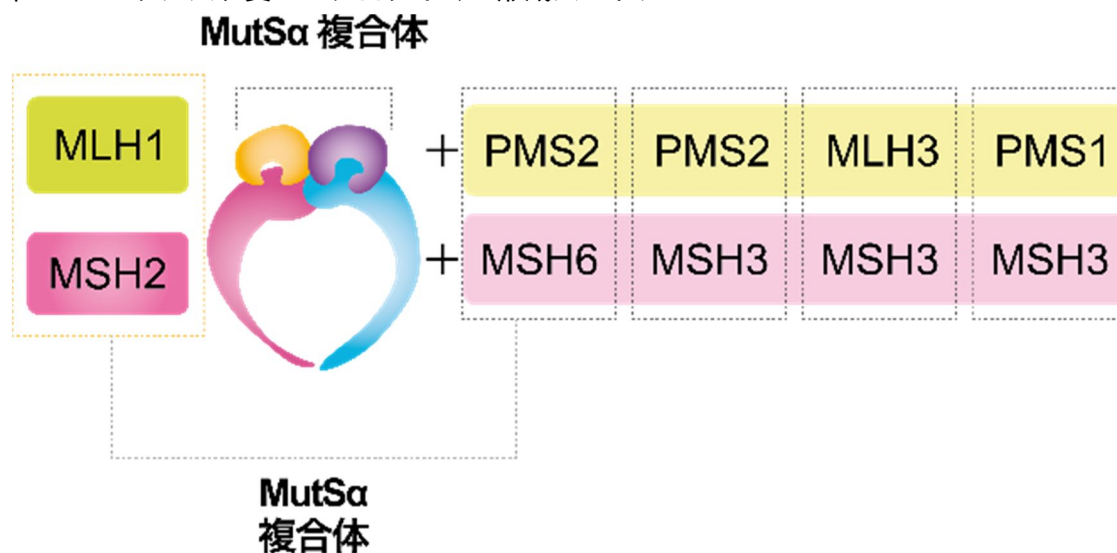
腫瘍部の検査で判定に注意を要するピーク (↓) が 2 マーカーあったため、正常部との比較による確認再検を行ったところ、判定に注意を要するピーク (↓) は共に陽性であることが確認され、追加で 1 マーカーが陽性 (↓) となり、判定は MSI-H となった。

## 2.4.2 MMR タンパク質に対する免疫染色検査（IHC 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（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 とも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 5）。多くは表 9 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>33)</sup>。

図 5. MMR タンパク質 ヘテロダイマー形成パートナー



MLH: MutL homolog 1, MSH: MutS homolog 1,

PMS2: postmeiotic segregation(PMS)1 homolog 2, MSH6: MutS homolog 6

表 9. MMR タンパク質に対する免疫染色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>42)</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 CDx がある。本法では包括的がんゲノムプロファイリング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ーの長さの変動を評価し診断する。FoundationOne 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>43)</sup>。その他、MSK-IMPACT を用いた MSIsensor アルゴリズム<sup>44)</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>45)</sup>・MANTIS アルゴリズム<sup>46)</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ー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。

### 2.4.4 dMMR 判定検査に適した材料、検査回数

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。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>47-49)</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り扱い規約」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>50,51)</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。なお、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。

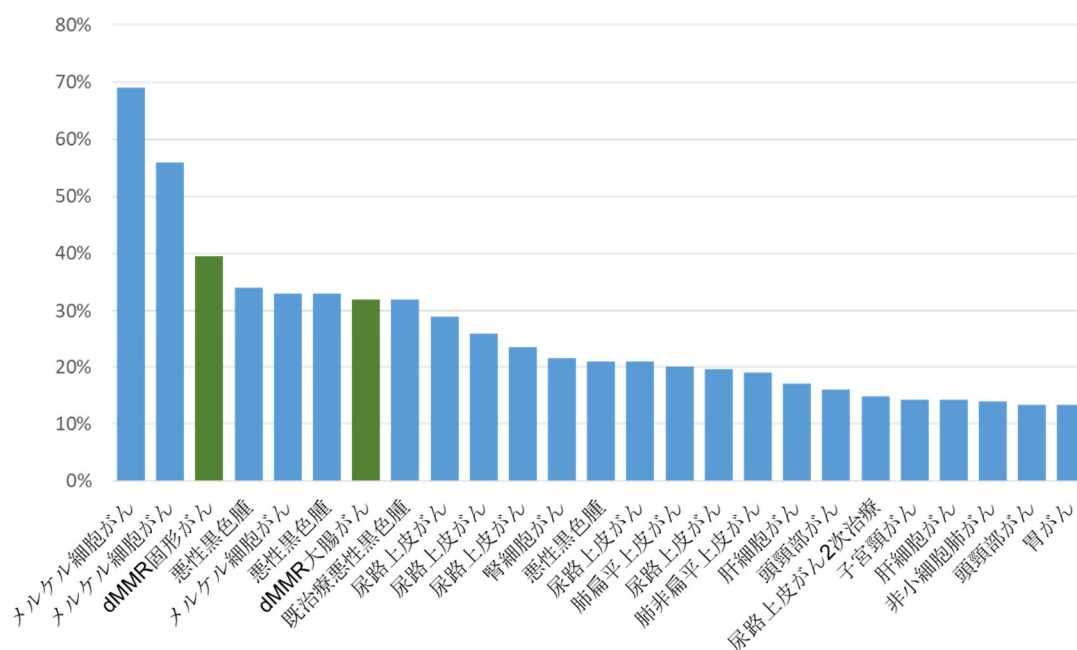


## 2.5 dMMR 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬

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>52)</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に 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 (ペムプロリズマブ、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 6 のようになる。

図 6. がんの種類別・試験毎の抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の奏効割合



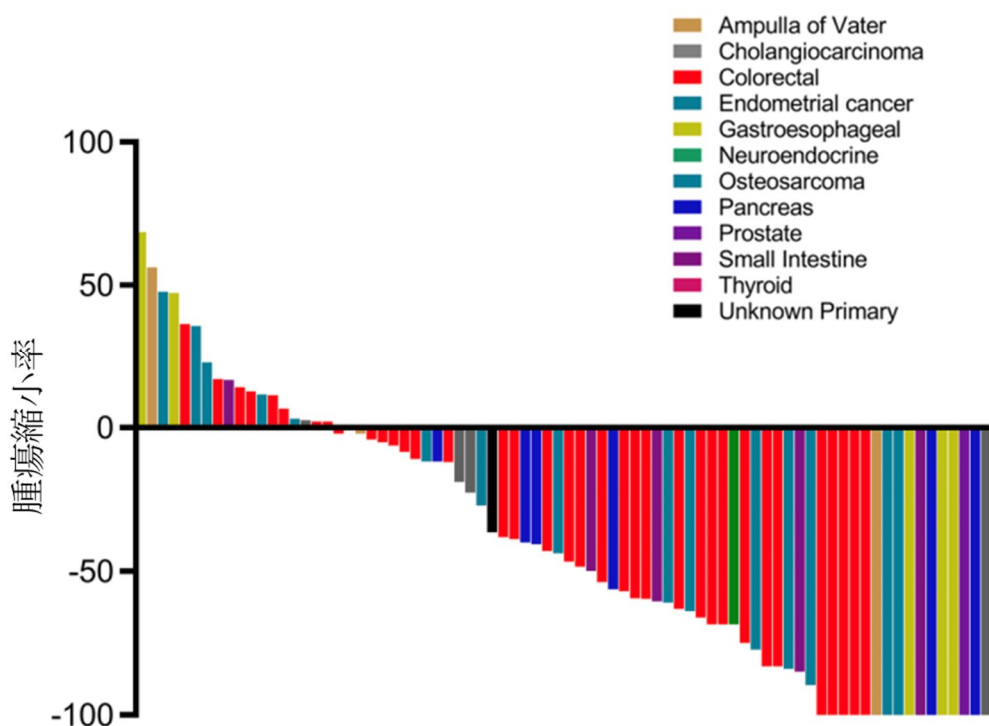
注：同じ固形がんでも試験が異なる場合には棒グラフの重複あり。緑は dMMR 固形腫瘍。

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による腫瘍に対する制御機構が抑制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プロリズマブの有効性・安全性を探索する第相試験である 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>53)</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 7）。無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、全生存期間（overall survival: OS）ともに中央値に達しておらず、固形がんの種類による明らかな差は認めなかった<sup>53)</sup>。

図 7. KEYNOTE-016 試験に登録された dMMR 固形がんにおけるペムプロリズマブの効果<sup>53)</sup>



さらに、dMMR 大腸がん患者を対象としたペムプロリズマブ療法の第相試験である 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>54)</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プロリズマブ療法の第Ⅲ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、がんの種類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か月以上のDoRが得られ、効果が持続することも合わせて示された<sup>55)</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（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>54)</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>55)</sup>。さらに、MSI-Hを有する固形がんに対してペムプ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%）で認められたと報告されている。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）。

### 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 10）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）が加わると 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（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。

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

散発性大腸がんでは 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 BRAFV600E を認めるが<sup>15)</sup>、リンチ症候群の大腸がんでは MSI-H を示しても、BRAFV600E はほとんど認めない<sup>9)</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>56)</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。

表 10. 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3版 2016年11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

「マイクロサテライト不安定性（MSI）検査について」家族性腫瘍学会 編

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

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

#### 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

**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、ペムプロリズマブの 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プ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 12) をもとに、2018 年 12 月 21 日に承認された。

表 12. KEYNOTE-164/158 試験における dMMR 固形がんの種類別奏効割合<sup>54,55)</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>57,58)</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>57,58)</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 Ⅲ 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 22%、全体で 23%と有効性が示された<sup>59)</sup>。その他にも症例報告や前向き第 Ⅲ 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、非小細胞肺がんでは、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プロリズマブの使用が考慮される。さらに、1 次治療例を対象とした標準治療とペムプロリズマブ療法を比較検証する第 Ⅲ 相試験も実施されており、本試験で dMMR 大腸がんに対する 1 次治療でのペムプロリズマブ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。

がんの種類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 13 のとおりである。

表 13. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬承認済みの固形がん(カッコ内は 2019 年 4 月の時点での承認見込み)

がんの種類	患者選択	Treatment line	Agent
悪性黒色腫	なし	1st line ~	ペムプロリズマブ ニボルマブ
非小細胞肺癌	PD-L1 陽性*	1st line ~	ペムプロリズマブ ニボルマブ アテゾリズマブ デュルバルマブ
腎細胞がん	なし	2nd line ~	ニボルマブ**



頭頸部がん	なし	2nd line ~	ペムプロリズマブ 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 ~	ペムプロリズマブ
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	なし	1st line ~	(アテゾリズマブ <sup>***</sup> )
食道がん	PD-L1 陽性	2nd line ~	(ペムプロリズマブ) (ニボルマブ)
肝細胞がん	なし	2nd line 1st line	(ペムプロリズマブ) (ニボルマブ)

\*ペムプロリズマブ単剤での投与時のみ

\*\*イピリマブとの併用で1次治療で承認

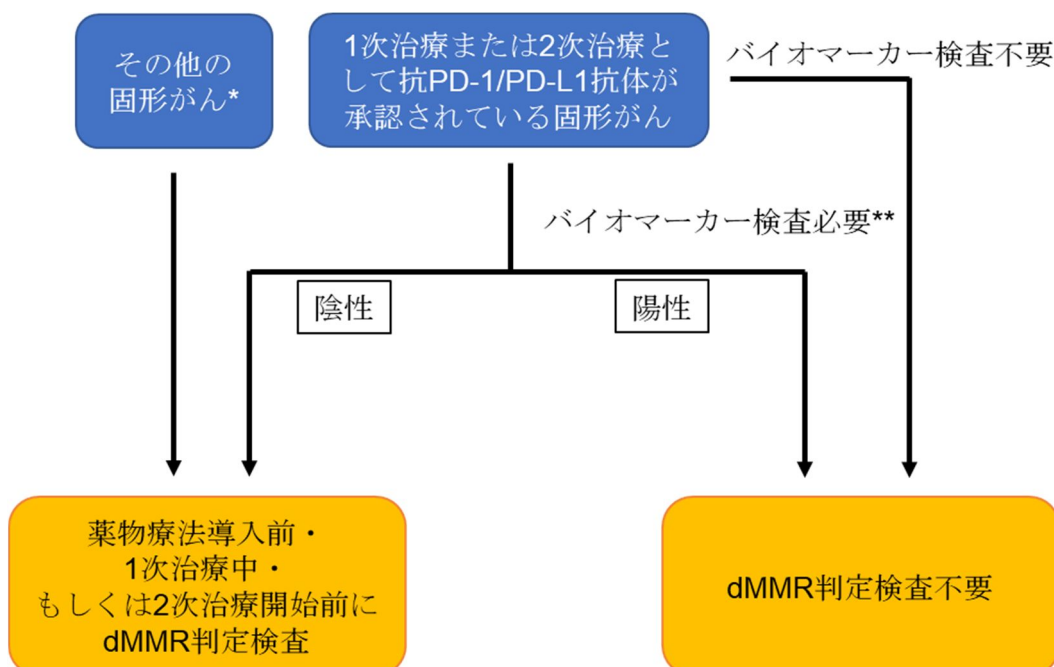
\*\*\*トリプルネガティブ乳がんに対してナブパクリタキセルと併用で承認見込み

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>60)</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はマーカーが陰性だった場合、図8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 8. がんの種類別推奨



\*その他の固形がん：1次治療または2次治療として抗PD-1/PD-L1抗体薬が承認されている固形がん以外

\*\*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、がんの種類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>61)</sup>、ONO-4538-21試験<sup>62)</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>63)</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、周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StageII結腸がんにおいて、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、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 判定検査が必要になってくる。

**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。

**CQ1-5 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。**

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%と<sup>64)</sup>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 抗体薬の適応を判定するための、dMMR 判定検査が推奨される。

## CQ2 dMMR 判定検査法

**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、ペムプ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>65)</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 3 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>57)</sup>。以上より、がんの種類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)」がペムプ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、本検査キットは腫瘍組織 40% 以上の場合には、腫瘍組織のみでも dMMR 判定が可能であり、利便性も高い<sup>40)</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 (Bethesda パネルに用いられている 5 つのマーカーと TGFR type2) による中央判定を行っているが、各施設では 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>57)</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>66,67)</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 と判定される(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>68)</sup>。一方で、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。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>69)</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>69)</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ふ観点から、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、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3月時点では FoundationOne CDx を用いた dMMR 判定は、保険償還されておらず、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。また、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>70)</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 リキッドバイオプシー検査】

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 検査と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>71,72)</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。

#### 【注釈 TMB/PD-L1 と MMR の関係】

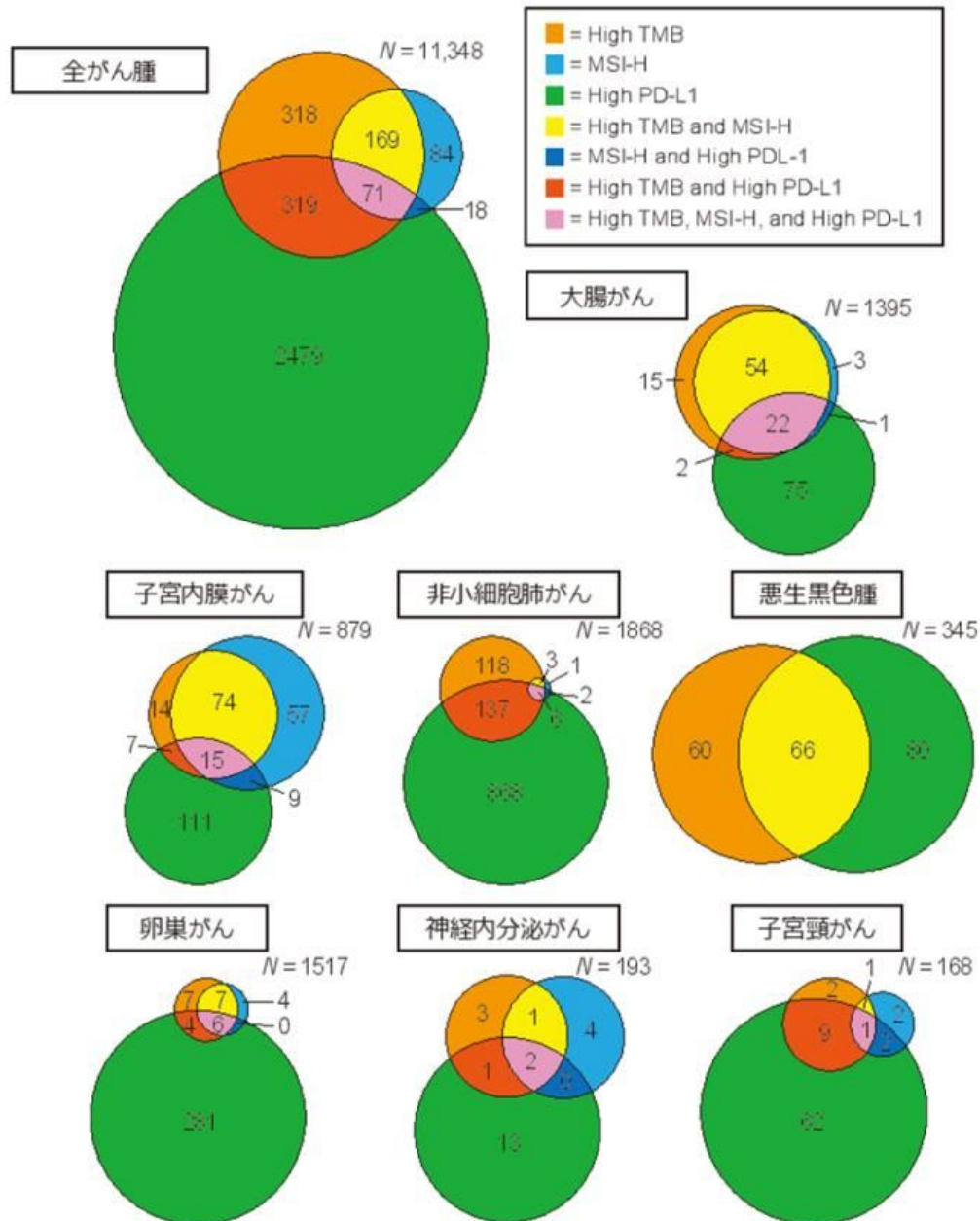
抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性に対するバイオマーカーとして MSI-H、TMB-H (tumor mutation burden high) PD-1/PD-L1 タンパク発現が報告されている。

がんの種類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、がんの種類により頻度や交絡状況も様々である (図 9)<sup>70)</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、「PD-L1 陽性 (TPS ≥ 50%) の化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対するペムブロリズマブ」、「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>57)</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。

図 9. MSI-H / TMB-H / PD-L1 status のがんの種類毎の関連性 <sup>70)</sup>



### CQ3 診療体制

**CQ3-1 dMMR 判定検査は技術及び結果の質が保証された環境の下で実施することを強く推奨する。**

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

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。

**CQ3-2 dMMR 判定検査は、遺伝診療および遺伝カウンセリング体制が整った環境の下で実施することを強く推奨する。**

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

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（「日本家族性腫瘍学会診療資料」、「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス第 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るが、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。

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>)



**CQ3-3 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」、各がんの種類における対応は「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）。

**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。

**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。

**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。

## 参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348(10): 919-932.
5. Peltomaki P. Lynch syndrome genes. *Fam Cancer.* 2005; 4(3): 227-232.
6. 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.
7. 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.
8. Alicia Latham, Preethi Srinivasan, Yelena Kemel et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 [Epub ahead of print]
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. Kajiwaru 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology*. 2005; 128(3): 590-599.
20. 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.
21. Goepfert 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Humphris JL, Patch AM, Nones K et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 68-74.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. Riaz 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.
30. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 400-408.
31. 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.
32. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat.* 2013; 34(3): 490-497.
33. Pal T, Permeth-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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol.* 2018; 12(8): 1286-1295.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. FoundationOne SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)
44. 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]
45. 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.
46. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
47. Haraldsdottir S, Roth R, Pearlman R et al. Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. *Fam Cancer.* 2016; 15(2): 253-260.
48. Barnetson R, Eckstein R, Robinson B et al. There is no increase in frequency of somatic mutations in metastases compared with primary colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Genes Chromosomes Cancer.* 2003; 38(2): 149-156.
49. Jung J, Kang Y, Lee YJ et al. Comparison of the Mismatch Repair System between Primary and Metastatic Colorectal Cancers Using Immunohistochemistry. *J Pathol Transl Med.* 2017; 51(2): 129-136.
50. Bao F, Panarelli NC, Rennert H et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(12): 1798-1804.
51. Watanabe Y, Koi M, Hemmi H et al. A change in microsatellite instability caused by cisplatin-based chemotherapy of ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2001; 85(7): 1064-1069.
52. 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.
53. 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.
54. KEYNOTE-164 承認時評価資料

55. KEYNOTE-158 承認時評価資料
56. Domingo E1, 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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 CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2019; 30(1): 19-33.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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
66. 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.
67. 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.
68. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol.* 2009; 16(6): 405-417.

69. 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].
70. 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.
71. Artyomenko A, Sikora M, Lefterova M et al. Microsatellite instability detection by targeted sequencing of cell-free DNA. *Ann Oncol.* 2018; 29(suppl\_8): abstr 1190P.
72. Deng A, Yang J, Lang J et al. Monitoring microsatellite instability (MSI) in circulating tumor DNA by next-generation DNA-seq. *J Clin Oncol.* 2018; 36(suppl\_15): abstr 12025.

## 備 考

### 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2月時点）

本邦およびFDAでの承認状況を以下に示す（表1・表2）。

表1. 本邦での承認状況

薬剤	適応の詳細
<p>ペムプロリズマブ （商品名：キイトルーダ）</p>	<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></p> <p>通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p>



表 2. FDA での承認状況

薬剤	適応の詳細
<p>ペムプロリズマブ (商品名：キイトルーダ)</p>	<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.</li> </ul> <p>Administer KEYTRUDA as an intravenous infusion over 30 minutes.</p>
<p>ニボルマブ (商品名：オプジーボ)</p>	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● OPDIVO, as a single agent, is indicated for the 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.</li> <li>● OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years and older</li> </ul>

	<p>with MSI-H or dMMR metastatic CRC that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.</p> <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><b>イピリムマブ</b> (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 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>

## 2. 各ガイドラインでの推奨

### 2.1 NCCN ガイドライン (2019年2月時点)

それぞれのがんの種類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3)。

表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
<b>Anal carcinoma</b>	2.2018	MSI/MMR testing is not required.	Subsequent therapy <sup>++</sup>	No
<b>Bladder cancer</b>	1.2019	-	Subsequent therapy <sup>* +##</sup>	Yes
<b>Bone cancer</b>	1.2019	-	Systemic therapy for MSI-H/ MMR-D tumors <sup>*</sup>	No
<b>Breast cancer</b>	4.2018	-	-	No
<b>CNS cancer</b>	2.2018	-	-	No
<b>Cervical cancer</b>	3.2019	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 <sup>*</sup>	No
<b>Colon cancer</b>	4.2018	Universal MMR or MSI testing is recommended in all patients with a personal history of colon or rectal cancer.	MSI-H/ MMR-D tumors <sup>++</sup>	No
<b>Rectal cancer</b>	3.2018	Universal MMR or MSI testing is recommended in all patients with a personal	MSI-H/ MMR-D tumors <sup>++</sup>	No

		history of colon or rectal cancer.		
<b>Esophageal cancer</b>	2.2018	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
<b>Gastric cancer</b>	2.2018	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
<b>Head and neck cancer</b>	2.2018	-	2 <sup>nd</sup> -line or subsequent therapy*	Yes
<b>Hepatobiliary cancer</b>	1.2019	-	MSI-H/ MMR-D tumors* 2 <sup>nd</sup> -line for patients with HCC who progressed on sorafenib <sup>+</sup>	Yes, but HCC Only
<b>Kidney cancer</b>	3.2019	-	1 <sup>st</sup> -line (favorable risk) other recommendation regimen <sup>+</sup> 1 <sup>st</sup> -line (poor/ intermediate risk) preferred regimen <sup>+</sup>	Yes

<b>Malignant pleural mesothelioma</b>	1.2019	-	Subsequent therapy <sup>+</sup>	No
<b>Melanoma</b>	1.2019	-	1 <sup>st</sup> -line therapy <sup>-*+</sup>	Yes
<b>Neuroendocrine and adrenal tumors</b>	4.2018	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>	3.2019	-	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>	2.2018	-	MSI-H/ MMR-D tumors <sup>*</sup>	No
<b>Pancreatic cancer</b>	1.2019	Consider microsatellite instability (MSI) testing and/or mismatch repair (MMR) testing on available tumor tissue	2nd line for MSI-H/ MMR-D tumors <sup>*</sup>	No
<b>Penile cancer</b>	1.2019	-	Subsequent therapy for metastatic/recurrent	No

			disease preferred regimen: MSI-H/ MMR-D tumors*	
<b>Prostate cancer</b>	4.2018	Consider microsatellite instability (MSI) testing and/or mismatch repair (MMR) testing	Subsequent therapy for MSI-H/ MMR-D tumors*	No
<b>Small cell lung cancer</b>	1.2019	-	Subsequent therapy**+	Yes
<b>Soft tissue sarcoma</b>	2.2019	-	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>	1.2019	-	2 <sup>nd</sup> -line systemic therapy (thymic carcinomas only)	No
<b>Thyroid carcinoma</b>	2.2018	-	-	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	No

			therapy for PD-L1 positive or MSI-H/dMMR tumors)*	
<b>Merkel cell carcinoma</b>	2.2019	-	Disseminated disease*+##	Yes

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

## 2.2 ESMO ガイドライン

### 2.2.1 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.

### 2.2.2 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

## 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。）「がん免疫療法ガイドライン」では免疫療法・irAE の管理・各癌腫に対する（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。

## 別添図表

別添表 1. アムステルダム基準 (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 (通常はターコット症候群にみられる glioblastoma)、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

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

