

厚生労働科学研究費補助金（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
（分担研究報告書）

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ガイドライン（提言）策定に関する研究

研究分担者 室 圭 愛知県がんセンター 薬物療法部 部長

研究要旨

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高頻度マイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability-high : MSI-H）を有する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。そこで、日本癌治療学会が中心となり、日本臨床腫瘍学会の協力のもと、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の恩恵を得られる可能性が高い dMMR を有する患者群を選別するために行われる各種 dMMR 判定検査に関して、また、検査や診療を行うにあたっての適正な臨床的対応に関して、ガイドライン（提言）策定を行った。

A . 研究の背景と研究目的

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。

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。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遺伝子の上流に隣接するEPCAM遺伝子の欠失が先天的に片アレル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）と呼ぶ。まれな疾患として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体質性ミスマッチ修復欠損症候群（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。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が原因となることが多い。

DNAミスマッチ修復機能欠損 (Deficient Mismatch Repair: dMMR) を有するがんでは損傷したDNAを修復する機能に欠けることからマイクロサテライト不安定性(MSI-H)をきたす。これらはミスマッチ修復に関わる蛋白の免疫染色による検出やPCRによるMSI Test、次世代シーケンサーによるゲノム配列検索など、様々な方法で検出することが可能である。最近の報告では、dMMR/MSI-H陽性の腫瘍においては、抗PD-1抗体薬による免疫療法に感受性が高いこと、通常の抗がん剤による治療効果が低いことが明らかとなっている。

2017年5月米国FDAは、がん種を問わず、dMMR/MSI-H陽性と判定されたすべての固形癌の既治療例において、抗PD-1抗体薬 (ペムプロリズマブ) を承認した。2018年3月に同様の承認要件を目指して厚生労働省に承認申請がなされ、2018年12月、本邦においても、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する抗PD-1抗体薬ペムプロリズマブの薬事承認が得られた。また、同年同月、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) が実施されることが予想される。ただし、2019年5月時点ではFoundationOne CDxを用いたdMMR判定は、保険償還されていない。

ペムプロリズマブ承認により、dMMR/MSI-H陽性固形がんを同定するための検査体制の構築、適応疾患の決定、一連の医療体制構築が求められる。なお、切除不能進行・再発の固形がんにおけるdMMR/MSI-Hの陽性率は、子宮内膜がん10%前後、大腸がん・胃がん5%未満、肺がん、乳がん2%未満と非常に低く、各がん種の中での希少フラクションと言える。さらに、希少がんの一つである十二指腸がんを含む小腸がんでは20-30%という

高い陽性率が報告されており、その他の希少がんにおいてもdMMR/MSI-Hの解析が必要であり、今後の検討課題である。いずれにせよ、このような希少フラクションであるdMMR/MSI-Hの診断と治療を実装化するためには、病理を含む診断体制の整備、診断に用いられたゲノム解析に伴って、incidental findings (IF)/secondary findings (SF)が判明した場合の取扱いや遺伝カウンセリング等の医療体制の整備、診断・治療に関する指針 (ガイドラインを含む) 等を発信する責務のある癌関連学会の連携、医療現場における臓器横断的な診療体制の強化と整備、など、わが国の医療体制を抜本的に見直ししていくことが必要となる。

B . 研究方法

まずは本研究班を国立がん研究センター、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会を中心に立ち上げ、2018年3月4日にフクラシア八重洲においてプロジェクト会議が開催された。また、三菱総合研究所を介し、国内の腫瘍内科医にdMMR/MSI-H陽性固形癌に関するアンケート調査が行われた。その後、日本癌治療学会のホームページを通じて、全国の各臓器がんを診療している全診療科から、MSI-H固形がん診療に関して、大規模なアンケート調査を行った。プロジェクト会議では、こうした腫瘍の生物学的特性や検査方法に詳しい識者からの講義を拝聴し、今後の研究対象 (小児がんを含むべきかどうか等) について討議した。これらを受けて、2018年夏から秋にかけてガイドライン策定のためのワーキンググループを組閣し、「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提言」(案)を策定した。「ガイドライン」とせず「提言」としたのは、この領域において現時点で十分なエビデンスがあるとは言えない点、内容としても専門家のコンセンサスが多く含まれる点が挙げられる。最終的には「暫定的臨床提言 (Provisional Clinical Opinion)」とした。この領域における日進月歩の新規知見やワーキンググループ内での多くの議論を経て、また、先述したように、本邦において2018年12月進行・再発のMSI-Hを有する固形がんに対する抗PD-1抗体薬ペムプロリズマブの薬事承認、さらに固形がん患者

を対象としたNGSとしてのFoundationOne CDxが製造販売承認されたことなどを踏まえて、提言の最終版を確定していく予定である。暫定的臨床提言の固定は2019年6月頃を予定している。

C . 研究結果 1 - アンケート調査

資料10で示した、本邦の全診療科を対象とした大規模調査（合計1325人の調査）に先立ち、第一段階のアンケート調査（調査時期は本邦における進行・再発のMSI-H固形がんに対するペムプロリズマブの承認前の2018年3月）が腫瘍内科医数十人を対象に施行された。dMMR/MSI-H陽性腫瘍を同定させて抗PD-1抗体薬の適応を決定することの日常診療への影響に関して、及ぼす影響の大きさは癌種や状況によってわかれた意見となった。まず、dMMR/MSI-H検査の適応としては、大腸癌を含む消化管癌では100%、家族歴がある場合、子宮内膜癌、本邦で抗PD-1抗体薬の適応がない腫瘍、一定の陽性率を超える腫瘍などでは50%の医師が適応と考えた。一定の陽性率のそのレベルに関しては、全医師が2%と回答した。dMMR/MSI-H検査の実施時期については、全医師が全適応疾患について「治療開始前」と回答した。dMMR/MSI-H陽性の場合の治療薬については、ペムプロリズマブとニボルマブが50%ずつであった。dMMR/MSI-H陽性腫瘍の患者の治療方針決定にあたり、臓器別のエビデンスや各種臓器癌ごとのガイドラインが定める治療体系よりもdMMR/MSI-H statusを優先させて、同定の上抗PD-1抗体薬投与を考慮する方針がすべての医師で確認された。これまでに実際に行われた検査件数は大腸癌で160例、胃癌で100例、MSI-H/dMMR陽性例は各々6例であった。MSI-H/dMMR検査の内容としては、MMR蛋白の免疫染色が100%の研究者に採用されているほか、PCRによるMSI testとMulti-gene panelによる検査が半数に採用されていた。MMR蛋白としては全例でMLH1, MSH2, MSH6, PMS2が使用されていた。PCRによるMSI testの検体としてはホルマリン包埋切片が用いられており、検出キットとしてはPromega panelが100%であった。次世代シーケンサーによるMulti-gene panelにおいても検査材料としてホルマリン包埋切片が用いられていた。

MSI-H/dMMR検査を行う場合の遺伝カウンセリングのタイミングとしては、全例が陽性と判明した後で実施されていた。第二段階のアンケート調査が日本癌治療学会のホームページを通じて、全国の各臓器がんを診療している全診療科医師に対して行われた。調査時期は、本邦における進行・再発のMSI-H固形がんに対するペムプロリズマブの承認後の2019年1月15日～2月15日である。詳細は資料10を参照されたい。第一段階に比し、各医師の認識が高まっていることが注目される。

C . 研究結果 2 - プロジェクト会議

2019年2月3日に第2回プロジェクト会議を開催した。MSI-H/dMMR陽性腫瘍は、その分子生物学的特性から、遺伝子変異を数多く持ち (high mutation burden)、このために腫瘍特異的新規抗原 (neoantigen) を数多く発現する。これを認識するPD-1のために免疫寛容に陥りがちであり、抗体薬によるPD-1の阻害により宿主の腫瘍免疫による抗腫瘍効果を維持することが可能となるというのが抗PD-1抗体薬の効果の機序についての現時点での解釈である。その他、癌種ごとのMSI-H/dMMR陽性腫瘍の頻度に関する研究報告、大腸癌における臨床試験での抗PD-1抗体薬に対する奏効率、無増悪生存期間等の有効性のデータが共有された。現時点でのdMMR/MSI-H検査の方法、各種検査法の利点・欠点、検出キットのシェアの詳細等が報告された。医療経済性も考慮に入れた適切な検査法を検討する必要があること、IF/SFに対して施設での遺伝カウンセリングの整備が必須なこと、診断や治療における各癌種のガイドライン等にどのように反映させていくか、等について議論された。最後に、希少フラクションではあるが、検査も治療も臨床的対応も特殊な疾患体系であるdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の取扱いに関しては、独立したガイドライン等の臨床指針が必要ではないか、という方向性が確認された。

C . 研究結果 3 - ガイドライン（提言）策定のためのワーキンググループ組閣

以下のメンバーをワーキンググループとして組閣し、提言策定を行っている。

委員長

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院）

副委員長

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科）

作成委員

赤木 究（埼玉県立がんセンター）

池田 公史（国立がん研究センター東病院）

高野 忠夫（東北大学病院）

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院）

土原 一哉（国立がん研究センター）

西原 広史（慶應義塾大学腫瘍センター）

西山 博之（筑波大学医学医療系）

馬場 英司（九州大学大学院医学研究院）

平沢 晃（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）

藤原 豊（三井記念病院）

前田 修（名古屋大学医学部附属病院）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院）

室 圭（愛知県がんセンター）

谷田部 恭（愛知県がんセンター）

C. 研究結果 4 - 暫定的臨床提言

推奨に関して、以下に要約される

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

めのdMMR判定検査として、IHC検査を推奨する。

8. 抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するための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。

D. 考察

現時点でのNCCNやESMOガイドライン、そしてわが国の各種臓器別がんのガイドラインでは、臓器横断的なdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の検査や治療に十分対応することはできない。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、NGS検査にシフトしていくことが予測される。今回策定している臨床提言は、このような将来的な動向も加味していく必要があり、また、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していくことが求められる。

E. 結論

切除不能進行・再発固形がん患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損の検査および治療ガイドライン（臨床的提言）を作成することが急務である。

G. 研究発表

1. **Muro K**, Van Cutsem E, Narita Y, Pentheroudakis G, Baba E, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Kato K, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Tsushima T, Yoshino T, Lordick F, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY : 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 30(1):19-33, 2019

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし