

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）

臓器横断的ゲノム診療のガイドライン策定に関する研究

DNA ミスマッチ修復機能欠損異常の検査法と免疫チェックポイント阻害薬、並びに *NTRK (neurotrophic receptor tyrosine kinase)* 遺伝子異常の検査法と TRK 阻害薬の適応に関するガイドライン策定について

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

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おり、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) を有する固形がんのがん化学療法増悪例に、2018 年抗 PD-1 抗体薬 (ペムプロリズマブ) が、その後 2020 年には MSI-H 大腸がんのがん化学療法増悪例に抗 PD-1 抗体薬 (ニボルマブ) がそれぞれ承認された。dMMR/MSI-H 固形がんは頻度の少ない希少フラクションであり、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) 策定を行い、2019 年 3 月「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」を公開した。さらに、*NTRK (neurotrophic receptor tyrosine kinase)* 融合遺伝子陽性の成人・小児進行固形がんに対して、TRK 阻害剤であるエヌトレクチニブが 2019 年 6 月、世界に先駆けて本邦で薬事承認された。*NTRK* 融合遺伝子は dMMR/MSI-H よりさらに頻度の低い希少フラクションであり、検査方法やそのタイミング、治療や診療体制等に関して、臨床現場での混乱を最小化する診療指針が必要となる。そこで、先の臨床的提言の続編として、日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会が中心となり、日本小児血液・がん学会の協力を得て、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 版を 2019 年 10 月発刊した。今後も BRCAness、HRD (homologous recombination deficiency), *KRAS*, *ROS1* など、とくに有効な治療に結びつく drugable な希少フラクションの臓器横断的ゲノム診療の指針が必要になることが想定される。

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。

1) がん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。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'側に隣接する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で、および、一部の分子標的治療薬の適応判定のために体細胞遺伝子異常を検出する目的などで、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。

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%前後、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。2020年2月、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸がんにおいて、ニボルマブが適応拡大され、大腸がんにおいては2剤が使用可能となった。

2) *NTRK*遺伝子異常(とくに*NTRK*融合遺伝子)

がん遺伝子としての*NTRK1*遺伝子は、1982年 Puciani, Barbacidらによって大腸がん組織を用いた gene transfer assayの中で発見された。現在では*NTRK*遺伝子ファミリーは、*NTRK1*~*3*まで知られており、*NTRK1*~*3*はそれぞれ受容体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。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は他のTRKにも結合するが、TRKCへの親和性が最も高い。TRKAは疼痛や体温調節、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- 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。

*NTRK*遺伝子変化はさまざまなものがあるが、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。

*NTRK*遺伝子バリエーションは、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。*NTRK*遺伝子のミスセンスバリエーション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のミスセンスバリエーションが認められると、TRK阻害薬であるラロトレクチニブ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。一方、*NTRK1* splice variant TRKAIIIとinframe deletion mutant (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。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の発現は予後不良であることが報告されているが、現在のところ腫瘍原生や治療標的としての意義は確立されていない。

*NTRK*融合遺伝子は多くのがん種において報告さ

れている腫瘍原生の遺伝子変化である。クロモソーム内あるいはクロモソ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(さまざまなものが報告されている)ので、5'で融合遺伝子が形成される。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。*NTRK*融合遺伝子は、幅広いがん種にわたって認められる。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。その一方で、希な疾患ではあるが、*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)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫(先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫などである。

*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。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。

治療薬であるが、TRK阻害活性を有するいわゆるTRK阻害薬のうち、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、ラロトレクチニブである。エヌトレクチニブは、*NTRK*融合遺伝子を認める各がん種54例で57.4%の高い奏効割合が確認され、本邦で2019年6月に*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発固形がんに対して薬事承認された。

B. 研究方法

1) dMMR/MSI-H陽性固形腫瘍に対するガイドライン策定するまでの準備

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陽性固形がん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い難い点、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抗体薬ペムブ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、2019年3月、「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」を公開した。

C. 研究結果 1 - 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 2 - 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. 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。

C. 研究結果 3 - NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発固形がんに対するエヌトレクチニブの本邦承認を踏まえて、先に公開した暫定臨床提言から、臓器横断的ゲノム診療のガイドラインへの昇華

提言策定のメンバーに以下のメンバーを加えてガイドライン作成を強化した。

作成委員（追加）

岡野 晋（国立がん研究センター中央病院）

加藤 俊介（順天堂大学医学部）

寺島 慶太（国立成育医療研究センター）

内藤 陽一（国立がん研究センター東病院）

檜山 英三（広島大学病院）

細井 創（京都府立医科大学附属病院）

作成協力委員（追加）

五十嵐 中（横浜市立大学医学群）

C. 研究結果 4 - 臓器横断的ゲノム診療のガイドライン

推奨に関して、以下に要約される

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も、*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（とくに*ETV6-NTRK3*融合遺伝子）検査を行っても良い。

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。

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、そして、*NTRK*融合遺伝子の検査方法や治療対象等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も行われている一方で、最近ではNGS検査にシフトしていく傾向が明らかである。今回策定した臓器横断的ゲノム診療のガイドラインは、このような将来的な動向も加味して、本邦の保健承認や保険償還にとらわれることなく、エビデンスベースでの推奨文とした。

今後も、臓器横断的な枠組みでの遺伝子異常に基づいた診療（検査と治療）が注目されている。とくに、BRCAness、HRD (homologous recombination deficiency)、*KRAS*、*ROS1*など、高い奏効割合など有効な治療に結びつくdrugableな希少フラクションの臓器横断的ゲノム診療の指針が必要になることが想定される。

E. 結論

本研究班の活動の一環として、日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会が中心となり、日本小児血液・がん学会の協力を得て、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版を策定し、2019年10月発刊した。

E. 研究発表

< 学会 >

1. **Muro K** : Are there geographical variations in immunotherapy outcome around the globe? Education Session, ASCO 2019, Chicago, 2019 June
2. **Muro K**: Pushing forward with immunotherapy in upper GI cancers. Combination strategies: Primary tumour location specific or agnostic, Special Symposium, ESMO 2019, Barcelona, September

< 論文 >

1. **Muro K**, Lordick F, Tsushima T, Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Kato K, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Narita Y, Yoshino T, Van Cutsem E, 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 oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 30: 34-43, 2019
2. **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: 19-33, 2019
3. Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Ando M, Tajika M, Yatabe Y, **Muro K**: The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with *BRAF* V600E mutation. *Ther Adv Med Oncol eCollection* 2019
4. **Muro K**, Jen MH, Cheng R: Is ramucirumab and paclitaxel therapy beneficial for second-line treatment of metastatic gastric or junctional adenocarcinoma for patients with ascites? Analysis of RAINBOW phase 3 trial data. *Cancer Manag Res* 20: 2261-2267, eCollection 2019
5. Watari J, Mitani S, Ito C, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Kadowaki S, Natsume S, Senda Y, Tajika M, Hara K, Yatabe Y, Shimizu Y, **Muro K**, Morimoto T, Hirota S, Das KM, Miwa H: Molecular alterations and PD-L1 expression in non-ampullary duodenal adenocarcinoma: Associations among clinicopathological, immunophenotypic and molecular features. *Sci Rep* 9:10526, 2019
6. Honda K, Kadowaki S, Kato K, Hanai N, Hasegawa Y, Yatabe Y, **Muro K**. Durable response to the ALK inhibitor alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor of the head and neck with a novel SQSTM1-ALK fusion: a case report. *Invest New Drugs* 37: 791-795, 2019
7. Fujii S, Yoshino T, Yamazaki K, **Muro K**, Yamaguchi K, Nishina T, Yuki S, Shinozaki E, Shitara K, Bando H, Mimaki S, Nakai C, Matsushima K, Suzuki Y, Akagi K, Yamanaka T, Nomura S, Esumi H, Sugiyama M, Nishida N, Mizokami M, Koh Y, Abe Y, Ohtsu A, Tsuchihara K: Histopathological factors affecting the extraction of high quality genomic DNA from tissue sections for next-generation sequencing. *Biomed Rep* 11: 171-180, 2019
8. Hashiguchi Y, **Muro K**, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 25: 1-42, 2020
9. Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, Ikeda M, Maeda O, **Muro K**, Nishihara H, Nishiyama H, Takano T, Tsuchihara K, Yatabe Y, Kodera Y, Yoshino T: Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol* 25: 217-239, 2020
10. Nakajima TE, Yamaguchi K, Boku N, Hyodo I, Mizusawa J, Hara H, Nishina T, Sakamoto T, Shitara K, Shinozaki K, Katayama H, Nakamura S, **Muro K**, Terashima M: Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil/1-leucovorin versus

5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel administered to patients with severe peritoneal metastases of gastric cancer (JCOG1108/WJOG7312G). *Gastric Cancer*. 2020 Feb 8. doi: 10.1007/s10120-020-01043-x. [Epub ahead of print]

11. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, Tsuji A, Moriwaki T, Tanioka H, Shinozaki K, Uchino K, Yasui H, Tsukuda H, Nishikawa K, Ishida H, Yamanaka T, Yamazaki K, Hironaka S, Esaki T, Boku N, Hyodo I, Muro K:

Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol* 2020 Mar 24: JCO1903077. doi: 10.1200/JCO.19.03077

- F. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし