



日時：2021年7月6, 12日 ONLINE ZOOM meeting

日本臨床腫瘍学会主催

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 改訂3版作成WG会議





Agenda

- **開会の挨拶**
- 趣旨説明
- 各論
- 閉会の挨拶



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



国立がん研究センター東病院 消化管内科
吉野 孝之



NCC NATIONAL CANCER CENTER JAPAN
EP  **C**
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center

これまでの経緯

編集



協力



編集



編集



協力



一般社団法人 日本癌治療学会	HOME	暫定的臨床提言について	暫定的臨床提言 (本文)	パブリックコメント
-------------------	------	-------------	--------------	-----------

日本癌治療学会提言

e Position Paper in JSCO at Mach, 2019

Provisional Clinical Opinion For The Diagnosis And Use Of Immunotherapy In Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Tumors

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

MSI-H

成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲム診療のガイドライン 第2版 2019年10月

Clinical Practice Guidelines 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).

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

金原出版株式会社

Published on the 1st day of the JSCO Annual Meeting at 24th October, 2019

MSI-H

NTRK

Clinical Practice Guidelines 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)

Publications

MSI-H

SPECIAL ARTICLE



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. 2019

Saori Mishima¹ · Hiroya Taniguchi¹ · Kiwamu Akagi² · Eishi Baba³ · Yutaka Fujiwara⁴ · Akira Hirasawa⁵ · Masafumi Ikeda⁶ · Osamu Maeda⁷ · Kei Muro⁸ · Hiroshi Nishihara⁹ · Hiroyuki Nishiyama¹⁰ · Tadao Takano¹¹ · Katsuya Tsuchihara¹² · Yasushi Yatabe¹³ · Yasuhiro Kodera¹⁴ · Takayuki Yoshino¹

NTRK



Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology

Int J Clin Oncol.
2020

Yoichi Naito^{1,18} · Saori Mishima^{1,17} · Kiwamu Akagi^{2,18} · Ataru Igarashi^{3,17} · Masafumi Ikeda^{1,17} · Susumu Okano^{1,17} · Shunsuke Kato^{4,18} · Tadao Takano^{5,17} · Katsuya Tsuchihara^{1,17} · Keita Terashima^{6,17} · Hiroshi Nishihara^{7,18} · Hiroyuki Nishiyama^{8,17} · Eiso Hiyama^{9,17} · Akira Hirasawa^{10,17} · Hajime Hosoi^{11,16,17} · Osamu Maeda^{12,18} · Yasushi Yatabe^{13,17} · Wataru Okamoto^{9,18} · Shigeru Ono^{14,19} · Hiroaki Kajiyama^{12,17} · Fumio Nagashima^{15,17} · Yutaka Hatanaka^{16,18} · Mitsuru Miyachi^{11,16} · Yasuhiro Kodera^{12,17} · Takayuki Yoshino^{1,18} · Hiroya Taniguchi^{1,17}



第2版実施体制

- 日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会 編
- 日本小児血液・がん学会 協力

- 資金提供

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）」

第2版ワーキンググループ

委員長（日本臨床腫瘍学会）

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（日本癌治療学会）

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

日本癌治療学会

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

岡野 晋（国立がん研究センター東病院 頭頸部内科）

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 トランスレーショナルイン
フォマティクス分野）

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）

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科）

檜山英三（広島大学病院 小児外科第一外科）

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）

細井 創（京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 小児科）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

谷田部 恭（国立がん研究センター 中央病院 病理診断科）

日本臨床腫瘍学会

赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）

加藤 俊介（順天堂大学医学部 腫瘍内科学）

内藤 陽一（国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科）

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）

前田 修（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部）

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）

評価委員

日本癌治療学会

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）

長島 文夫（杏林大学医学部 腫瘍内科学）

日本臨床腫瘍学会

岡本 渉（広島大学病院 がん治療センター）

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）

日本小児血液・がん学会

小野 滋（自治医科大学 小児外科）

宮地 充（京都府立医科大学附属病院 小児科）

- ・メンバーの選出は各学会に依頼した
- ・COI評価は各学会の規程に準じた



昨今の状況変化

1. MMR IHC検査の承認申請が2020年12月行われた
2. NTRK阻害剤のLarotrectinibが2021年3月に保険適応された
3. TMB-High進行固形癌のpembrolizumabの保険適応が2022年1Qに達成される
4. 他の遺伝子異常でもtumor-agnostic approachでの開発が盛んである



Agenda

- 開会の挨拶
- **趣旨説明**
- 各論
- 閉会の挨拶



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 改訂3版にむけて



九州大学大学院医学研究院

連携社会医学分野
馬場 英司



第3版ワーキンググループ骨子

JSMO/JSCO/JSPHOの理事会承認

- ✓ 『成人・小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療ガイドライン』改訂第3版はJSMO/JSCO/JSPHOの3学会共同編集で行う
- ✓ 第3版はJSMO/JSCO/JSPHOの順での実施とする
- ✓ 第3版はJSMOを主幹として編集し、メイン事務局をJSMOに設置する
- ✓ 各学会より作成委員（JSCO/JSPHOからは副委員長1名ずつを含む）・作成協力委員・評価委員を選任する
- ✓ 委員長は必要時にアドバイザーを指名できる
- ✓ COI規定は日本医学会のCOI規定に準拠する
- ✓ COI審議は各学会のCOI委員会で行う



第3版ワーキンググループ 定例会議

- 2021/06/10- 2週間毎に定例会議で各学会での調整状況確認
WG長：馬場英司
JSMO事務局
JSMO担当：内藤陽一
JSCO担当：三島沙織
JSPHO担当：吉野孝之
- 出版社について
前版が金原出版より出版していたこともあり、今版も同じ出版社のほうが、前版原稿の利用・スケジュール管理等スムーズに進むことが考えられるため金原出版に決定いたしました

『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』

第3版ワーキンググループメンバー



JSMO作成委員

WG長	馬場 英司	九州大学大学院 連携社会医学分野
作成委員	赤木 究	埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科
作成委員	鈕持 広知	静岡がんセンター 呼吸器内科
作成委員	小峰 啓吾	東北大学病院 腫瘍内科
作成委員	小山 隆文	国立がん研究センター中央病院 先端医療科
作成委員	土原 一哉	国立がん研究センター東病院 先端医療開発センター トランスレーショナルインフォアティクス分野
作成委員	内藤 陽一	国立がん研究センター東病院 総合内科
作成委員	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
作成委員	前田 修	名古屋大学附属病院 化学療法部
アドバイザー	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院 消化管内科
外部評価委員	関根郁夫	筑波大学
外部評価委員	岡本 渉	広島大学病院
外部評価委員	田尾 佳代子	国立がん研究センター中央病院



『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 第3版ワーキンググループメンバー』

JSCO



JSCO作成委員

副委員長	西山 博之	筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科
作成委員	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	池田 公史	国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科
作成委員	門脇 重憲	愛知県がんセンター 薬物療法部
作成委員	高野 忠夫	東北大学病院 臨床研究推進センター
作成委員	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
作成委員	谷田部 恭	国立がん研究センター中央病院 病理診断科
作成委員	五十嵐 中	横浜市立大学医学群 健康社会医学ユニット
作成委員	三島 沙織	国立がん研究センター東病院 総合内科

今後、外部評価委員の選抜をお願いしたい

『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 第3版ワーキンググループメンバー』

JSPHO



JSPHO作成委員

作成委員	寺島 慶太	国立成育医療センター脳神経腫瘍科
作成委員	菱木 知郎	千葉大学大学院医学研究院小児外科学
作成委員	宮地 充	京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学
作成委員	真田 昌	国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 高度診断研究部
外部評価委員	小野 滋	自治医科大学小児外科学
外部評価委員	加藤 元博	東京大学医学系研究科 生殖・発達・加齢医学 専攻 小児医学講座
外部評価委員	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学

作成委員の中から副委員長の選抜をお願いしたい

今後の予定

- 2021/07/06 or 12 第1回WG
- 2021/07/13 作成WGメンバー/金原出版に1stドラフト配布
- 2021/08/03 1stドラフトレビュー締め切り
- 2021/08/ 2ndドラフト配布
- 2021/08/22 or 28 第2回WG CQに対するVotingを実施**
- 2021/10/19 評価前ドラフト完成→評価委員/金原出版へ
- 2021/10/31 評価委員による評価締め切り
- 2021/11/04 評価を受けて原稿修正終了
- 2021/11/05 JSMO理事会回覧
- 2021/11/11 パブコメ募集開始
- 2021/11/18 パブコメ募集終了
- 2021/11/24 最終原稿完成→金原出版へ
- 2022/02 発刊予定



Agenda

- 開会の挨拶
- 趣旨説明
- **各論**
- 閉会の挨拶



第2版発刊後 最新の知見

国立がん研究センター東病院 総合内科
内藤陽一・三島沙織



dMMR固形がん①

2021年06月22日

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、高頻度マイクロサテライト不安定性を有するがんに対するコンパニオン診断として承認を取得

- 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有するがんに対するニボルマブおよびペムブロリズマブのコンパニオン診断として承認を取得

2021年2月18日

報道関係各位

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社
東京都港区港南1-2-70

MMR機能欠損検出キットの製造販売承認を申請 — キイトルーダに対する適応判定補助へ向けて —

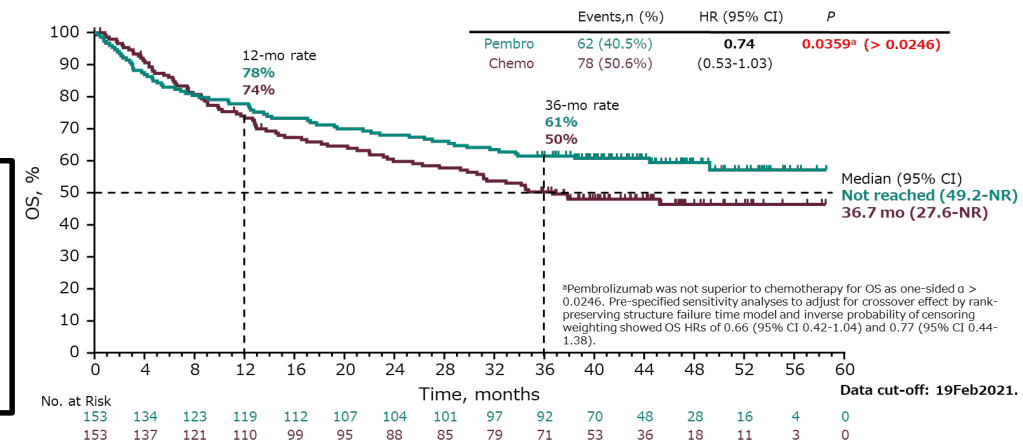
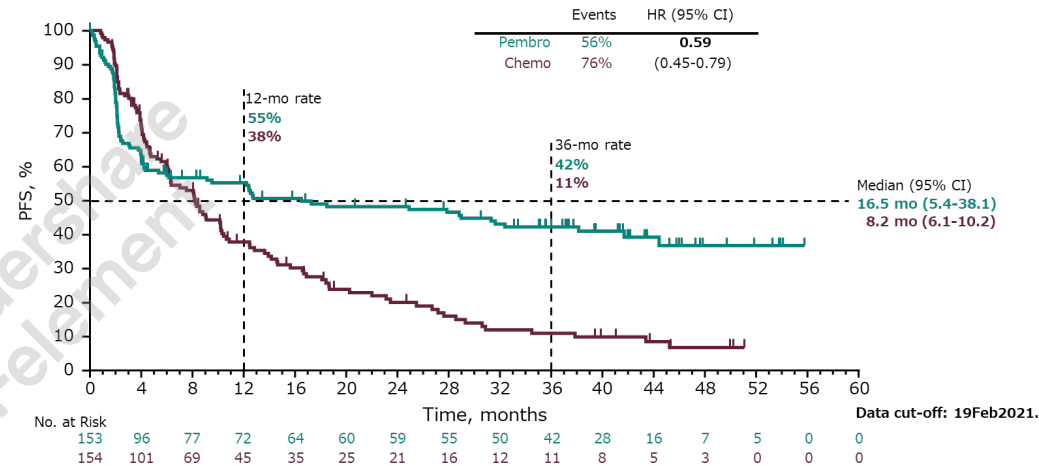
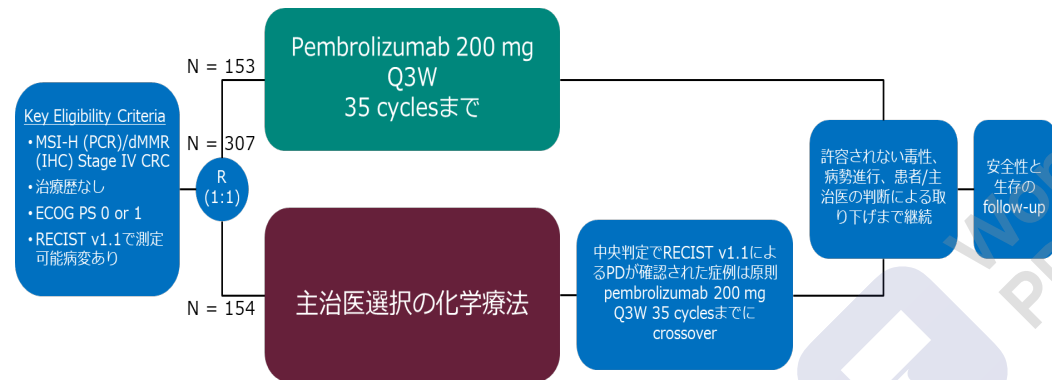
ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社（本社：東京都港区／代表取締役社長 兼 CEO：小笠原 信、以下ロシュ）は、ミスマッチ修復（MMR）機能欠損検出キットの製造販売承認の申請を2020年12月24日に行いました。MSD株式会社が販売する抗PD-1抗体「キイトルーダ®（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）」）（以下、キイトルーダ）に対するコンパニオン診断薬としての承認を目指します。

dMMR固形がんの診断法として

- FoundationOne CDxがニボルマブおよびペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として承認
- MMR-IHCについても承認申請されており、承認にあわせて記載する必要あり

dMMR結腸・直腸がん②-1

KEYNTE-177 (未治療のdMMR大腸がんを対象)



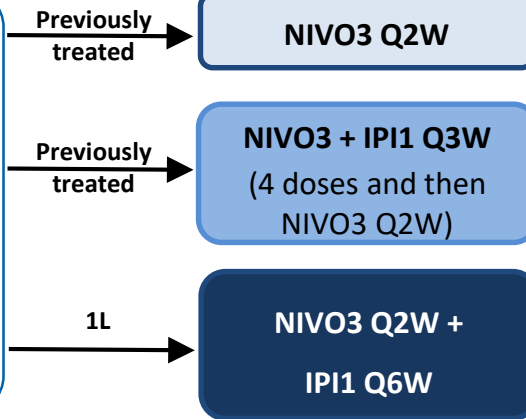
切除不能再発dMMR大腸癌の一次治療としてペムブロリズマブが、

- 2020年6月にFDAで承認された
- 2020年9月に本邦でも承認申請が行われている

dMMR結腸・直腸がん②-2

CheckMate-142試験

- Histologically confirmed metastatic or recurrent CRC
- MSI-H/dMMR per local laboratory



Primary endpoint:

- ORR per investigator assessment (RECIST v1.1)

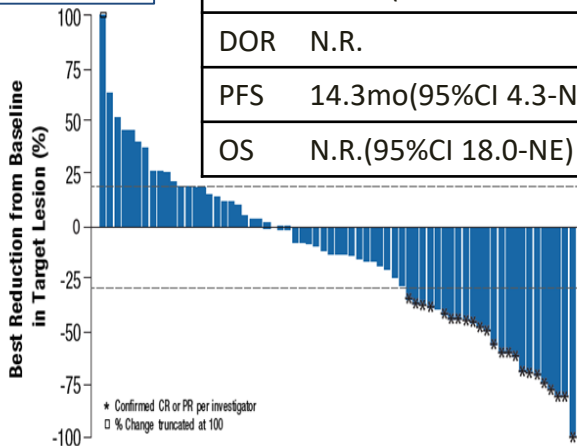
Other key endpoints:

- ORR per BICR, DCR, DOR, PFS, OS, and safety

・ニボルマブ+イピリムマブ併用療法についても1次治療で有効性が示唆された

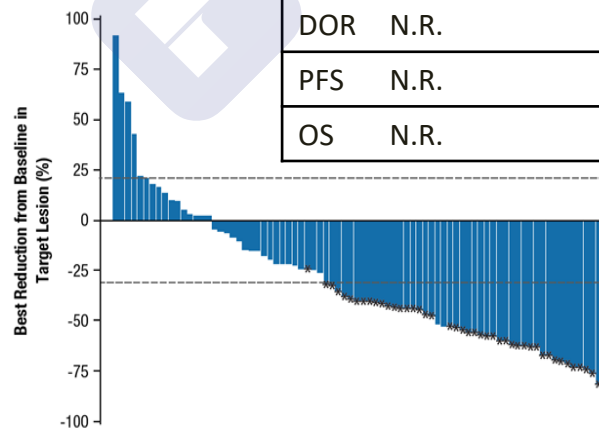
NIVO3

ORR	31.1%(95%CI 20.8-42.9)
DOR	N.R.
PFS	14.3mo(95%CI 4.3-NE)
OS	N.R.(95%CI 18.0-NE)



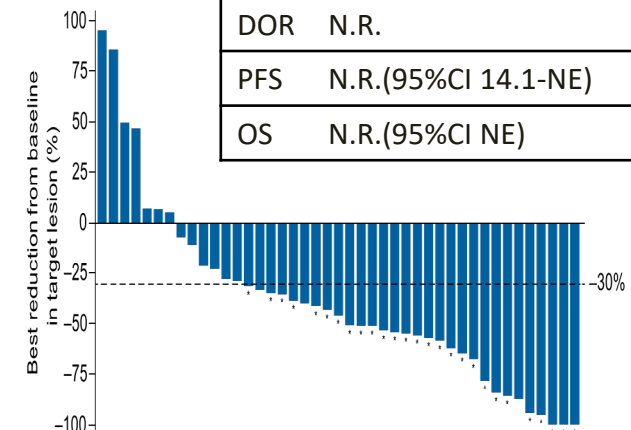
NIVO3+IPI1

ORR	55%(95%CI 45.2-63.8)
DOR	N.R.
PFS	N.R.
OS	N.R.



NIVO3+IPI1 1L

ORR	60%(95%CI 44.3-74.3)
DOR	N.R.
PFS	N.R.(95%CI 14.1-NE)
OS	N.R.(95%CI NE)



dMMR判定検査対象

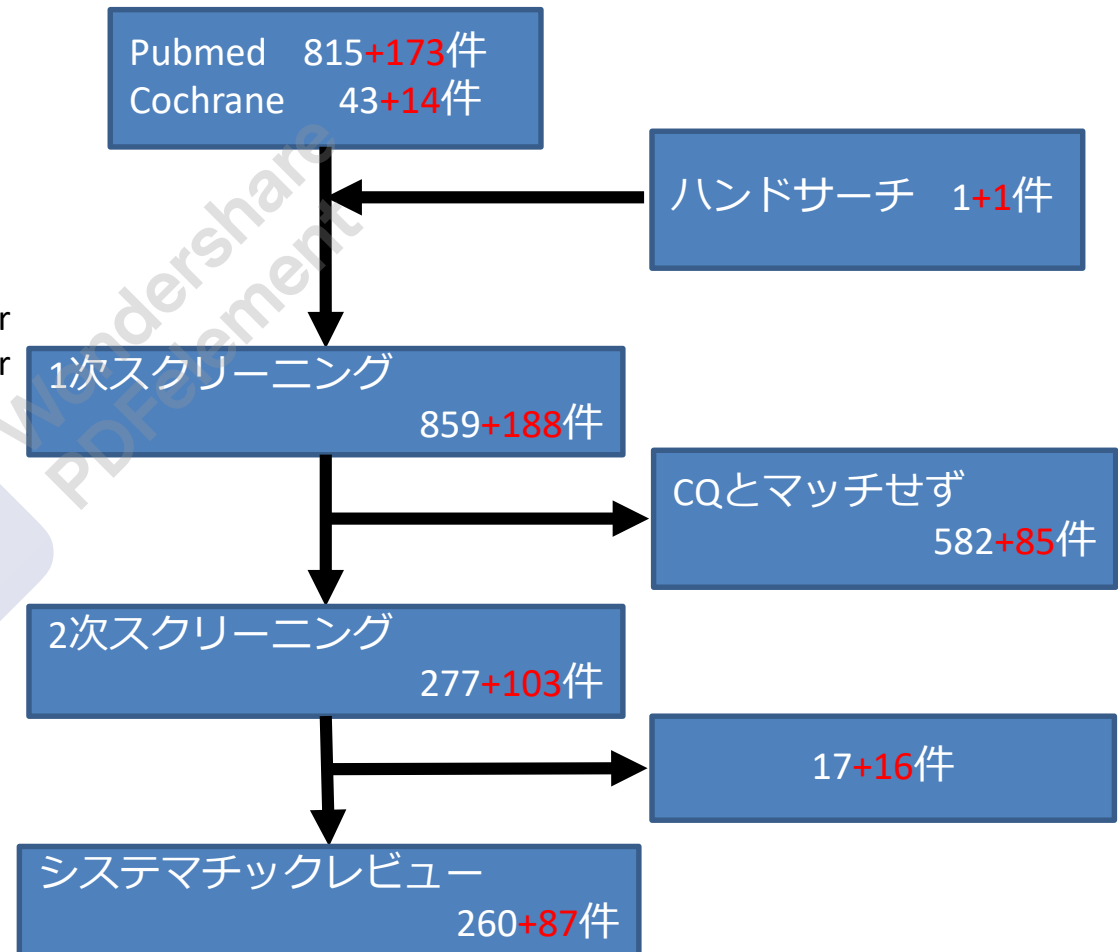
文献検索、システマチックレビュー

第2版時点

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月とした。

→2019年9月～2021年1月までの期間を今回追加



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切除不能進行・再発固形癌患者に対して**免疫チェックポイント阻害薬**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]

CQ1-2. MMR機能に関わらず**免疫チェックポイント阻害薬**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、**免疫チェックポイント阻害薬**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]

CQ1-3. 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、**免疫チェックポイント阻害薬**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]

CQ1-4.**免疫チェックポイント阻害薬**が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、**免疫チェックポイント阻害薬**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]

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、**免疫チェックポイント阻害薬**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]

dMMR判定検査法

文献検索、システマチックレビュー

Pubmed 817+214件
Cochrane 74+46件

ハンドサーチ 0件

1次スクリーニング
891+260件

CQとマッチセ
372+110件

2次スクリーニング
519+150件

97+34件

システマチックレビュー
421+116件

第2版時点

PubMedで“MSI or microsatellite instability or MMR or mismatch repair”, “neoplasm”, “PCR or polymerase chain reaction”, “IHC or immunohistochemistry”, “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月とした。

→2019年9月～2021年1月までの期間を今回追加

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]

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検査を強く推奨する。

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

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検査を強く推奨する。

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

CQ2-4. 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]

NTRK融合遺伝子を有する固形がん

●2020年10月改訂(第4版)
●2020年2月改訂(第3版、第2版、第1版)参照

特 種：変異依存型
有効期間：240日

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
エヌトロレクチニブカプセル

製薬：旭化成医薬*

ロズリートレグカプセル100mg
ロズリートレグカプセル200mg
ROZLYTREK Capsules

日本標準品名分類番号	商品名
100mg	200mg
承認番号	300A132001 300A132002
販売開始	2019年9月 2019年9月

- 警告**
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識、経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ使用すること。また、本療法に禁忌な患者又はその状態に治療後及び処置後を十分観察し、同意を得てから使用すること。
- 禁忌(次の患者には禁忌しないこと)**
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロズリートレグカプセル 100mg	ロズリートレグカプセル 200mg
有効成分	107mg(100mg)	214mg(200mg)
内容物	キヌザンナフタール 100mg、エヌトロレクチニブ200mg	キヌザンナフタール 200mg、エヌトロレクチニブ400mg
添加剤	チオフェンピロロリン、キナリン酸、ヒドロキノン、酸化チタン、黄色3号、酸化チタン、黄色5号、酸化チタン	キナリン酸、ヒドロキノン、酸化チタン、黄色3号、酸化チタン、黄色5号、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ロズリートレグカプセル 100mg	ロズリートレグカプセル 200mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
色調	うす黄色	薄い栗色
外形	11	12
寸法	2号	0号
質量	280mg	540mg
識別コード	ENT100	ENT200

- 効能又は効果**
NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がん
NTRK融合遺伝子陽性の再発・再発の非小細胞肺癌
- 効能又は効果に関連する注意**
NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がん
NTRK融合遺伝子陽性の再発・再発の非小細胞肺癌
- 5.1 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。**
- 5.2 臨床試験に組み込まれた患者の年齢等について、17歳未満の患者の年齢に由来する本剤の有効性及び安全性は十分に評価した上で、本剤以外の治療の選択についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。**
- 5.3 十分な観察を有する病歴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用医薬品又は検査施設を使用すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は検査施設に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。**
<https://www.pmda.go.jp/service/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

●2021年3月改訂(第3版)
●2021年4月改訂

抗悪性腫瘍剤/トロピグロチン受容体チナーゼ阻害剤
製薬：旭化成医薬*

ロズレクチニブ錠剤カプセル

ヴァイトラックビ カプセル 25mg
ヴァイトラックビ カプセル 100mg
VITRAKVI capsules 25mg/100mg

ロズレクチニブ錠剤内用液
ヴァイトラックビ 内用液 20mg/mL
VITRAKVI oral solution 20mg/mL

日本標準品名分類番号	商品名
25mg	100mg
承認番号	300A132001 300A132002
販売開始	2019年9月 2019年9月

- 警告**
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識、経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ使用すること。また、本療法に禁忌な患者又はその状態に治療後及び処置後を十分観察し、同意を得てから使用すること。
- 禁忌(次の患者には禁忌しないこと)**
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

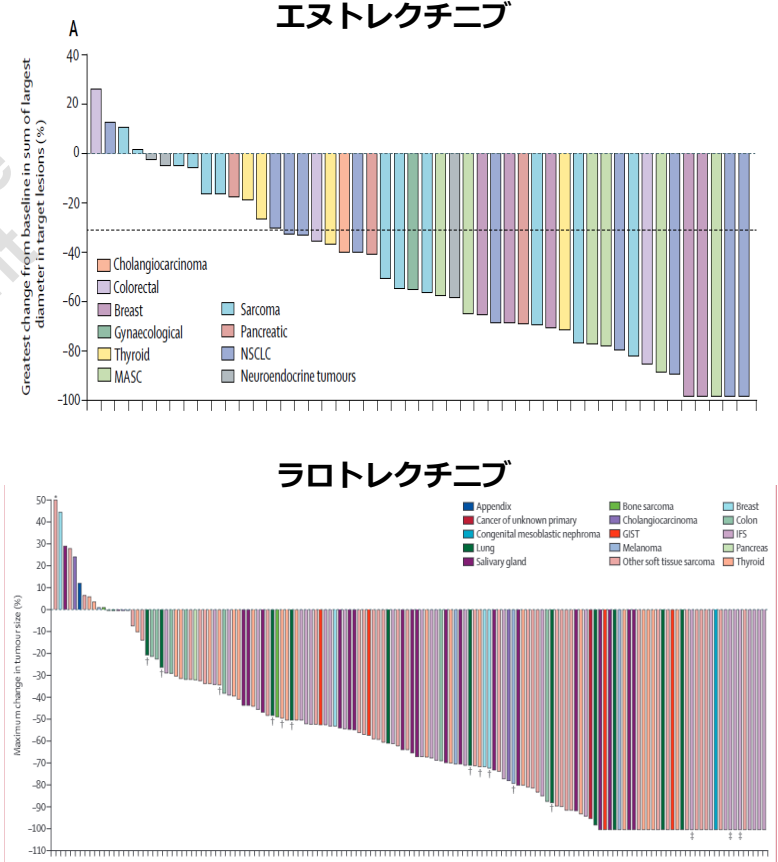
3.1 組成

販売名	ヴァイトラックビ カプセル 25mg	ヴァイトラックビ カプセル 100mg
有効成分	25mg(25mg)	100mg(100mg)
添加剤	チオフェンピロロリン、キナリン酸、ヒドロキノン、酸化チタン、黄色3号、酸化チタン、黄色5号、酸化チタン	キナリン酸、ヒドロキノン、酸化チタン、黄色3号、酸化チタン、黄色5号、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ヴァイトラックビ カプセル 25mg	ヴァイトラックビ カプセル 100mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
色調	乳白色	乳白色
寸法	2号	0号
識別コード	25 mg	100 mg
性状	無臭・無味又は苦味のある錠	

- 効能又は効果**
NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がん
NTRK融合遺伝子陽性の再発・再発の非小細胞肺癌
- 効能又は効果に関連する注意**
NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がん
NTRK融合遺伝子陽性の再発・再発の非小細胞肺癌
- 5.1 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。**
- 5.2 臨床試験に組み込まれた患者の年齢等について、17歳未満の患者の年齢に由来する本剤の有効性及び安全性は十分に評価した上で、本剤以外の治療の選択についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。**
- 5.3 十分な観察を有する病歴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用医薬品又は検査施設を使用すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は検査施設に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。**
<https://www.pmda.go.jp/service/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>



TRK阻害薬

- ・ラロトレクチニブが2021年3月23日製造販売承認された
- ・現在本邦ではエヌトロレクチニブ、ラロトレクチニブの2剤が使用できる

Hong DS, et al. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):531-540.
Doebele RC, et al. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282.

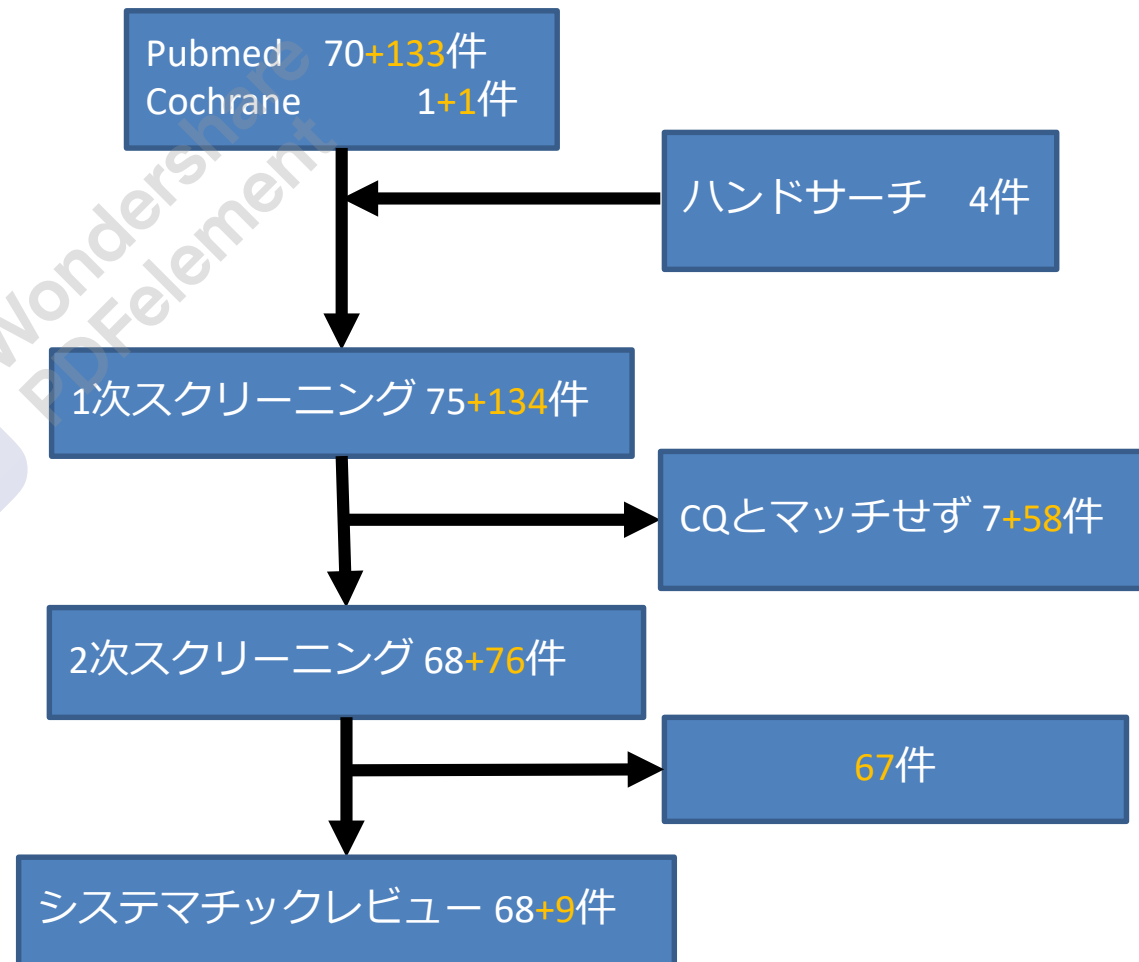
CQ1. NTRK融合遺伝子検査の対象

- ・ 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？
- ・ 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？
- ・ NTRK融合遺伝子の検査の**タイミング**はいつ行うべきか？

文献検索、システマチックレビュー

PubMed で NTRK (neurotrophic tropomyosin receptor kinase), application, rearrangement, timing 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月とした。
→2019年9月～2021年1月までの期間を今回追加



CQ1. NTRK融合遺伝子検査の対象

- ・ 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？
- ・ 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？
- ・ NTRK融合遺伝子の検査の**タイミング**はいつ行うべきか？

旧版

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]

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]

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]

CQ2. NTRK融合遺伝子の検査法

- ・ 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、FISHは勧められるか？
- ・ TRK阻害薬の適応を判断するために、PCRは勧められるか？
- ・ TRK阻害薬の適応を判断するために、IHCは勧められるか？
- ・ ~~TRK阻害薬の適応を判断するために、NanoStringは勧められるか？~~

旧版

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]

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]

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, Abstain : 1]

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]

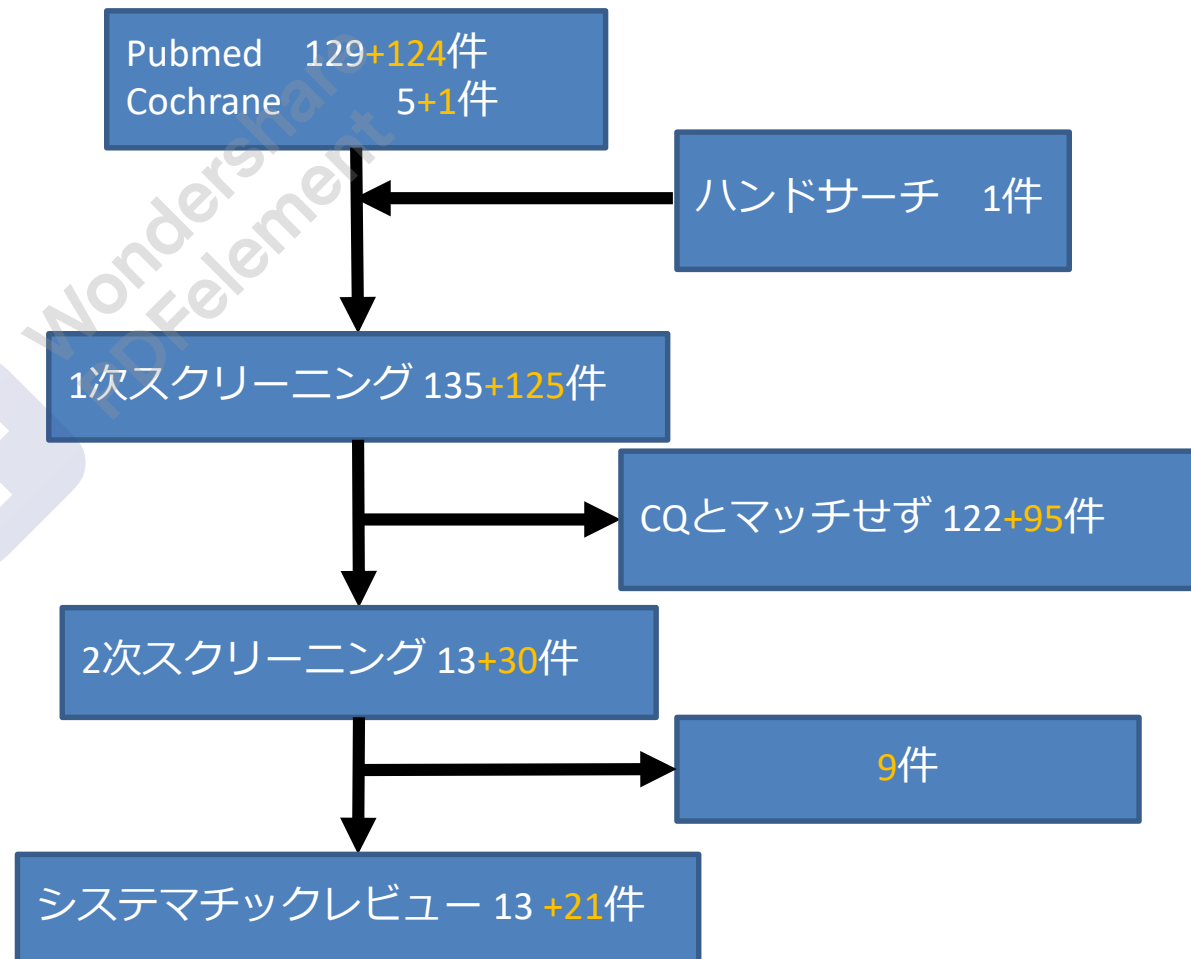
CQ2. NTRK融合遺伝子の検査法

- 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、FISHは勧められるか？
- TRK阻害薬の適応を判断するために、PCRは勧められるか？
- TRK阻害薬の適応を判断するために、IHCは勧められるか？
- ~~TRK阻害薬の適応を判断するために、NanoStringは勧められるか？~~

文献検索、システマチックレビュー

PubMed で NTRK (neurotrophic tropomyosin receptor kinase), rearrangement, NGS, ISH, IHC, NanoString, PCR 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月とした。
→2019年9月～2021年1月までの期間を今回追加



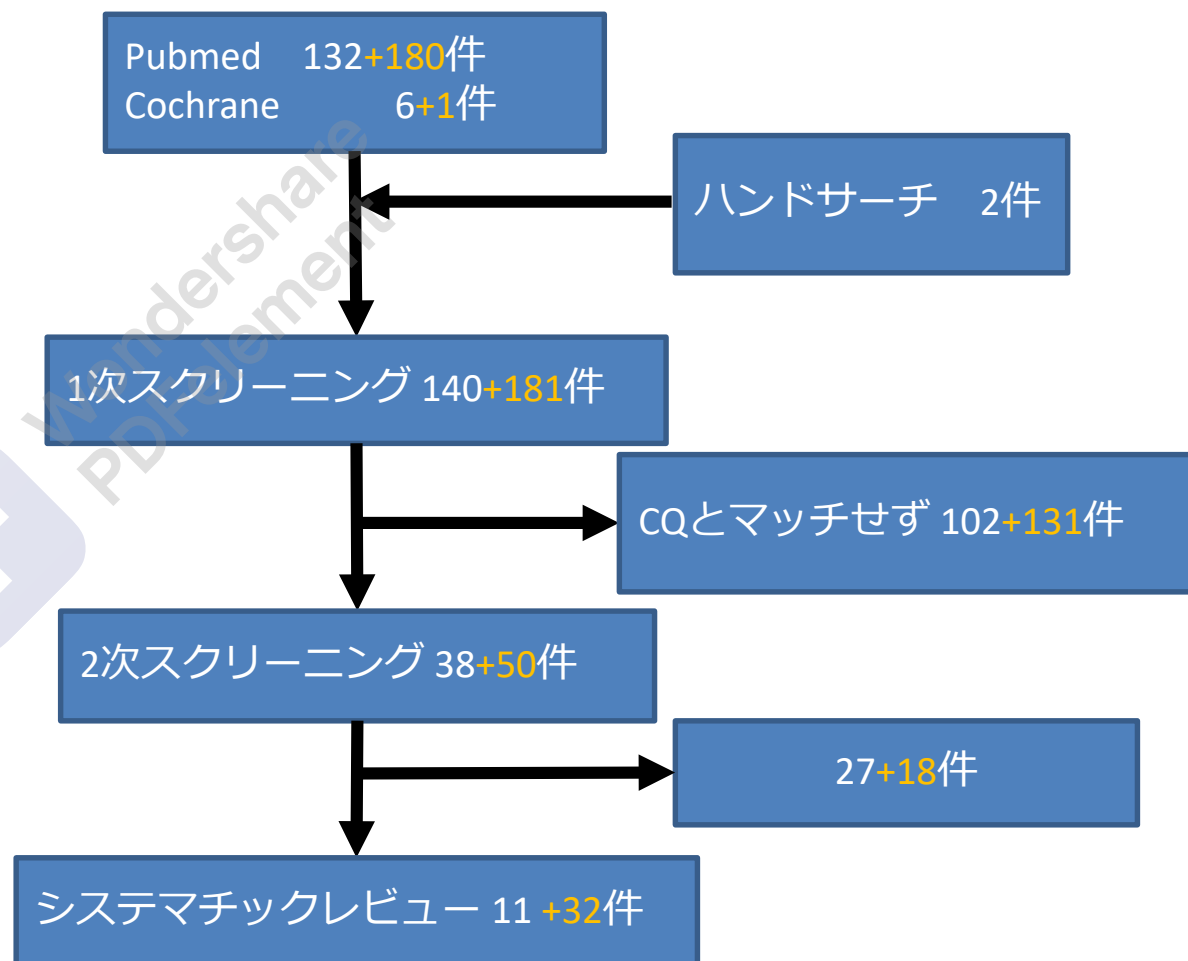
CQ3. NTRK融合遺伝子に対する治療

- ・ 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阻害薬はどのくらい効果的か？
- ・ TRK阻害薬はいつ使用すべきか？

文献検索、システマチックレビュー

PubMed で NTRK (neurotrophic tropomyosin receptor kinase), rearrangement, treatment, treatment line, 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月とした。
→2019年9月～2021年1月までの期間を今回追加



CQ3. NTRK融合遺伝子に対する治療

- ・ 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阻害薬はいつ使用すべきか？

旧版

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]

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]

TMB-H固形がん

KEYNOTE-158

Patients

- Unresectable and/or metastatic cancer
- Progression on or intolerance to standard therapy
- ECOG PS 0 or 1
- ≥1 measurable lesion
- Evaluable tumor sample for biomarker assessment

Pembrolizumab
200 mg IV Q3W
for 2 years or until PD, intolerable toxicity, or withdrawal

Tissue TMB (tTMB)

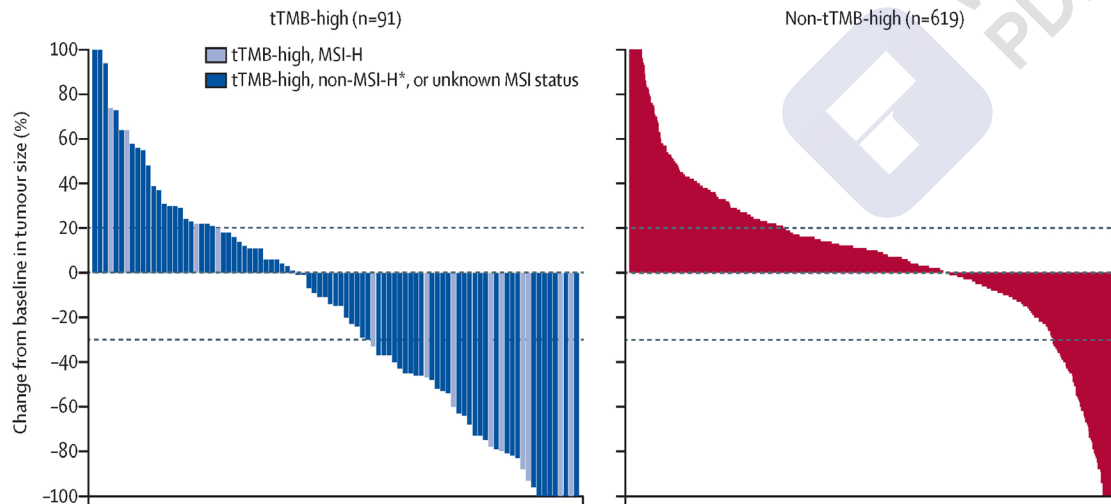
- Assessed in FFPE tumor samples using the Foundation One CDx™ assay (version 3.3)
- tTMB-high defined as ≥10 mut/Mb (prespecified*)

- Cohort A: anal squamous cell carcinoma
- Cohort B: biliary adenocarcinoma
- Cohort C: well or moderately differentiated neuroendocrine tumors
- Cohort D: endometrial carcinoma
- Cohort E: cervical squamous cell carcinoma

- Cohort F: vulvar squamous cell carcinoma
- Cohort G: small-cell lung cancer
- Cohort H: malignant pleural mesothelioma
- Cohort I: papillary or follicular thyroid carcinoma
- Cohort J: salivary gland carcinoma

- Cohort K: MSI-H solid tumors, excluding colorectal cancer (cohort excluded from this analysis)

*Clinically stable patients could remain on pembrolizumab until PD was confirmed on a second imaging assessment performed 24 weeks later. Patients who completed pembrolizumab treatment with SD or better and subsequently experienced PD were eligible to resume pembrolizumab for ≤1 year.



ORR TMB-H: 29%, TMB-L: 6%

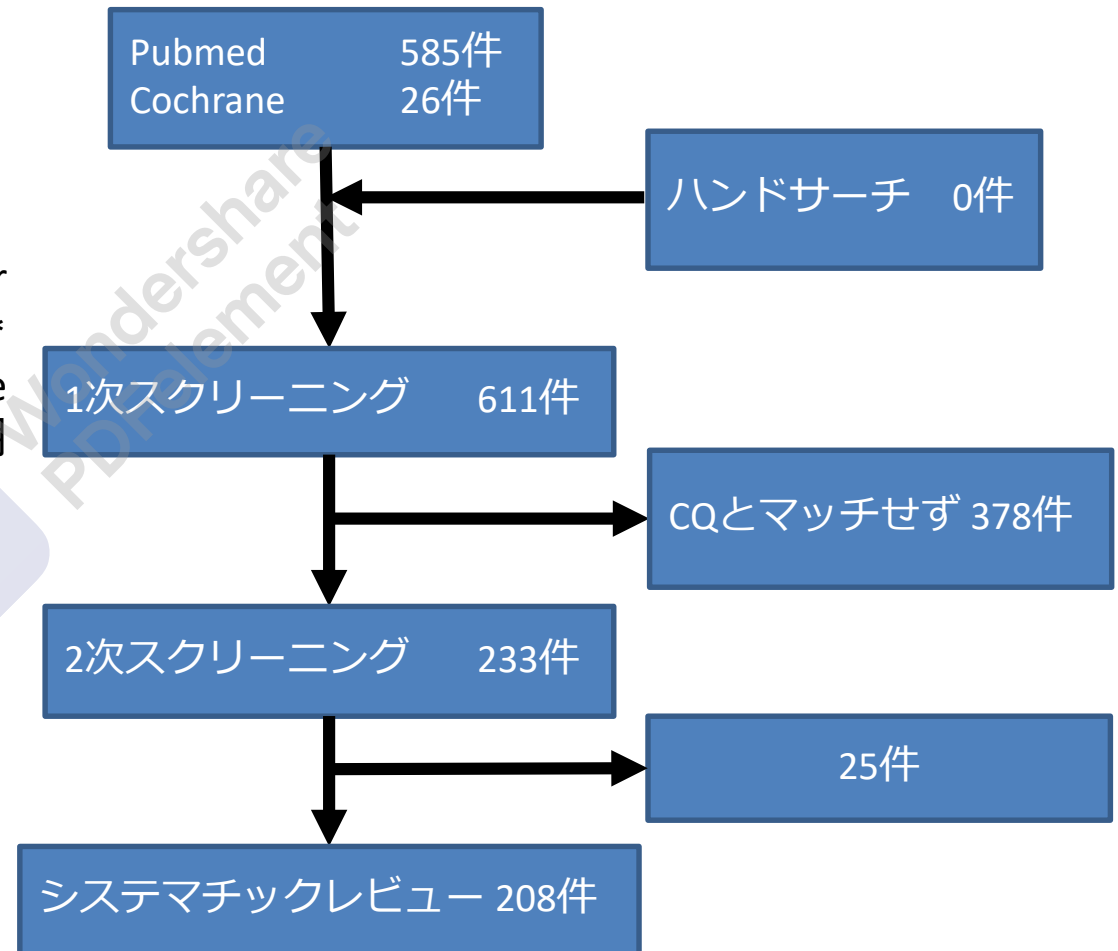
	TMB-H ORR % (Responder/total)	Non-TMB-H ORR % (Responder/total)
Anal	7 (1/14)	11 (8/75)
Biliary	0 (0/0)	3 (2/63)
Cervical	31 (5/16)	12 (7/59)
Endometrial	47 (7/15)	7 (4/67)
Mesothelioma	0 (0/1)	11 (9/84)
Neuroendocrine	40 (2/5)	1 (1/82)
Salivary	33 (1/3)	4 (3/79)
SCLC	29 (10/34)	10 (4/42)
Thyroid	100 (2/2)	4 (3/78)
Vulvar	17 (2/12)	3 (2/59)

TMB-H成人・小児固形がんに対してペム
ブロリズマブが
 ・2020年6月にFDAで承認された
 ・2021年3月に本邦でも承認申請が行われ
 ている

TMB検査の対象

文献検索、システマチックレビュー

PubMedで“Mutation and Tumor Burden or burden* or TMB”, “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～2021年1月とした。



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、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するためにTMB測定検査を強く推奨する。

CQ1-2. TMBスコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がんに対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するためにTMB測定検査を考慮する。

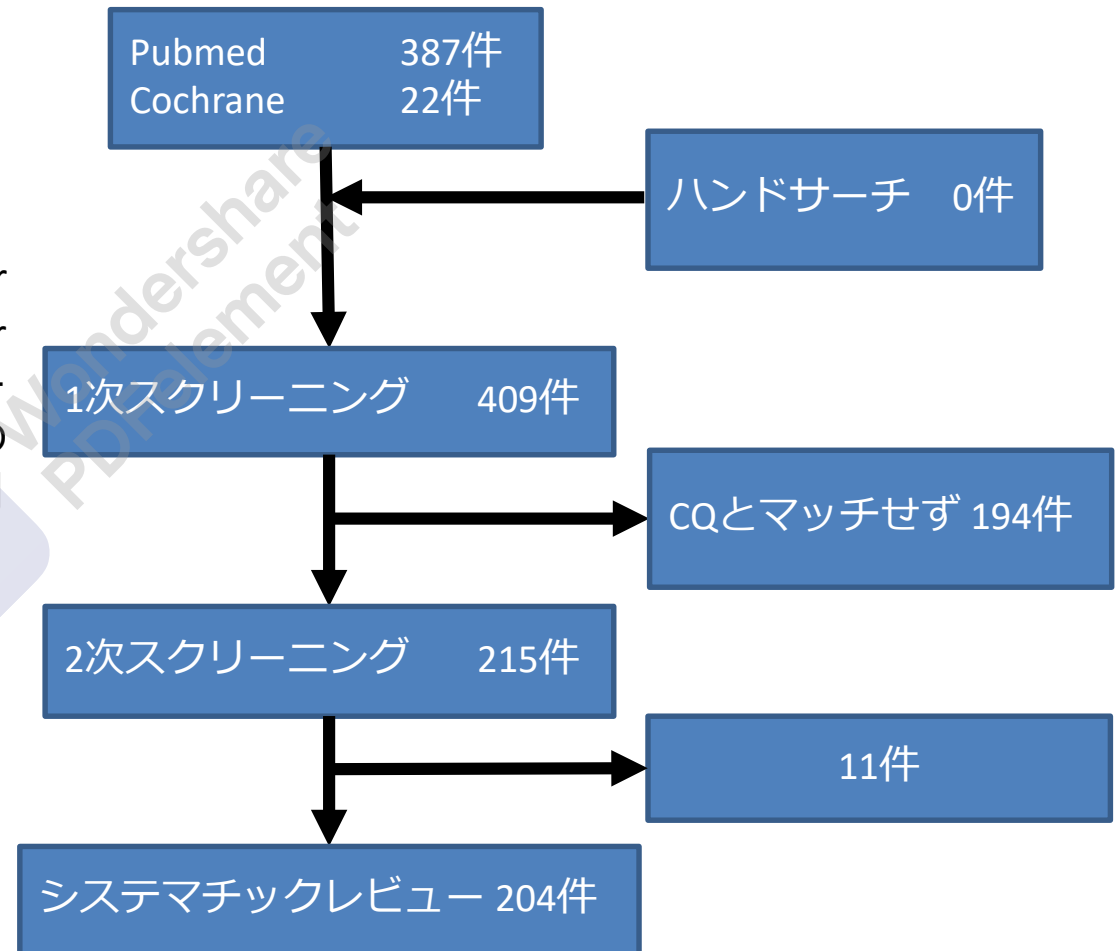
CQ1-3.局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するためのTMB測定検査は推奨しない。

CQ1-4.免疫チェックポイント阻害薬がすでに投与された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するためのTMB測定検査は推奨しない。

TMB検査法

文献検索、システマチックレビュー

PubMedで“Mutation and Tumor Burden or burden* or TMB”, “next-generation sequencing or NGS or Whole-exome sequencing or WES”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～2021年1月とした。





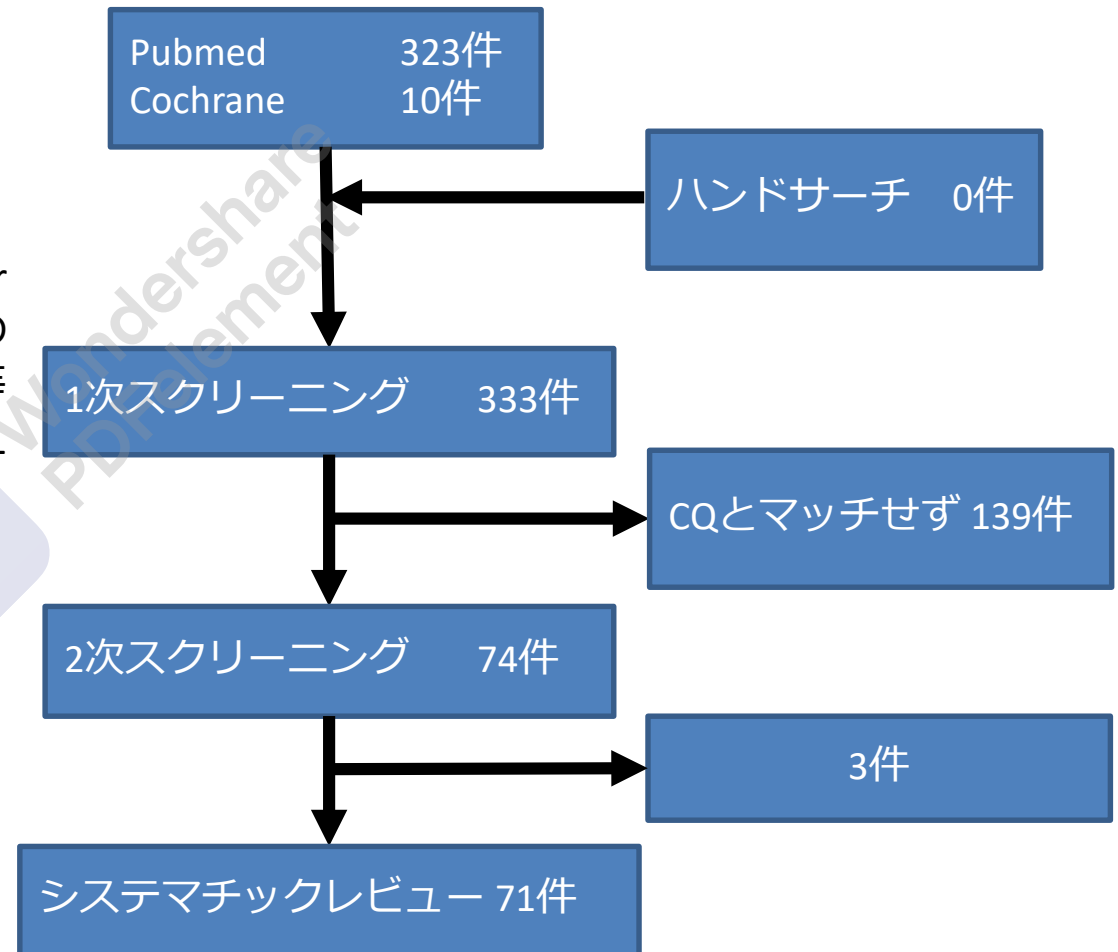
CQ2-1.免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するためのTMB測定検査として、分析学的妥当性が確立されたNGS検査を推奨する。



TMB-H固形がんに対する治療

文献検索、システマチックレビュー

PubMedで“Mutation and Tumor Burden or burden* or TMB”, “PD-1 or PD-L1*”, “treat*”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～2021年1月とした。



CQ3-1.免疫チェックポイント阻害薬の投与を推奨する。

CQ3-2.化学療法後に増悪した進行・再発のTMB-H固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬の使用を推奨する。



Agenda

- 開会の挨拶
- 趣旨説明
- 各論
- **閉会の挨拶**



AoB

