

議案

公益社団法人日本臨床腫瘍学会

JSMO

会議名	成人小児進行固形がんにおける臓器横断的診療ガイドライン改訂版 第2回作成WG会議	
所管委員会・部会	ガイドライン委員会	議事録作成者 片山晴一(金原出版)
開催日時・場所	2021年8月22日(日) 13:00-16:40@WEB 開催	
出席者(敬称略)	[JSCO] 西山博之(副WG長), 池田公史, 五十嵐中(15:30~), 小寺泰弘, 門脇重憲, 平沢晃, 三島沙織 [JSPHO] 寺島慶太(副WG長), 菱木知郎(14:30~), 宮地充, 真田昌 [JSMO] 馬場英司(作成WG長), 吉野孝之(アドバイザー) 赤木究, 鈿持広知, 小峰啓吾, 小山隆文, 土原一哉, 内藤陽一, 西原広史, 前田修 委任状出席:[JSCO]高野忠夫, 谷田部恭	
配布資料	1. 原稿 2. CQ説明資料	
議事内容	1. 開会の挨拶(馬場先生) 2. 第1部(13:05-13:25) 1) ドラフトに対する意見, コメント対応説明(三島先生, 内藤先生) 2) AGREE IIの対応説明(三島先生, 内藤先生) 3. 第2部(13:25-16:40) 1) Voting方法の説明(10分) 2) 各CQ推奨会議(1推奨文あたり6分 ※30×6=180分) ※背景説明(2分)+voting, ディスカッション, 決定(4分) 4. 閉会の挨拶(馬場先生)	
決定事項	担当者	日時/期限
「医療経済」に関する解説文ご執筆	五十嵐中先生	9月中旬頃まで
「発刊にあたり」3学会各理事長へご依頼	各学会委員長・副委員長	「医療経済」完成後にご依頼 /10月中旬頃脱稿
会議詳細		
<前版 AGREE II 評価への対応> ・対応可能箇所は対応, 難しい部分はその旨記載し, 次回へ持ち越す。 ・「GRADE」の厳密な遵守は, 迅速な改訂を要する本ガイドラインの特性上難しく, 理解を求めたい。		
<ドラフトに対するコメント対応> ・推奨度の表現を修正: 推奨度: Strongly recommended(SR) / Recommended(R) / Expert consensus opinion(ECO) / Not recommended(NR) / 推奨度[NR]の判定基準: エビデンスがなく 推奨されない。		

・「Turcot 症候群」の呼称について。脳腫瘍を随伴する大腸癌について「Turcot 症候群」と呼ぶが、リンチ症候群や CMMRD に特異的なものではない。一方、臨床上のヒントとなる場合もあり、本ガイドラインでは引き続き使用することとする。

<推奨度 Voting>

- ・投票前に以下の事項を確認し、当日投票 17 名＋事前投票 3 名＝20 名にて Voting を実施した。
投票権なし：五十嵐先生、池田先生、吉野先生／事前投票：谷田部先生、菱木先生、高野先生

■ CQ1 [dMMR 判定検査が推奨される患者]に関する議論

CQ		SR	R	ECO	NR	棄権	合計	推奨度
CQ1-1	得票数	19	1	0	0		20	SR
	割合（棄権を除く）	95.0%	5.0%	0.0%	0.0%			
CQ1-2	得票数	0	7	13	0		20	ECO
	割合（棄権を除く）	0.0%	35.0%	65.0%	0.0%			
CQ1-3	得票数	0	0	8	12		20	NR
	割合（棄権を除く）	0.0%	0.0%	40.0%	60.0%			
CQ1-4	得票数	0	0	0	20		20	NR
	割合（棄権を除く）	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%			
CQ1-5	得票数	17	2	1	0		20	SR
	割合（棄権を除く）	85.0%	10.0%	5.0%	0.0%			

- ・【CQ1-1】dMMR 判定検査をやらずに免疫チェックポイント阻害薬を使用している癌種もある。CQ の元の文言だとその種の対象も含まれてしまうので、推奨度を判断するのが難しい。→CQ 文言を調整する。免疫チェックポイント阻害薬がすでに承認されている癌種の患者を除いた上で、勧められるかという観点で投票。
- ・【CQ1-1】[R]の意見：グリオーマなど癌種によって必ずしも効果は一樣ではないことがあった旨、解説文に文章を加える。
- ・【CQ1-3】「MDT での議論を推奨する」という意見を踏まえ、解説文に落とし込むこととする。
- ・【CQ1-3】[ECO]の意見：癌種によっては周術期の治療に影響することも考えられる。→現時点では NR だが将来的には勧められるエビデンスが少しずつ蓄積されてきていることを、例を挙げながら Voting 時のコメントとして解説文に追加する。
- ・【CQ1-5】保険で治療しようと思うとdMMR 判定は必須では？→保険の適用は切り離して考える。
- ・【CQ1-5】[ECO]の意見：Germ-line の MMR 陽性に対して免疫チェックポイント阻害薬が奏効する率と dMMR を比較していない。dMMR はあくまでマーカーであり、癌種によっては頻度が低く出るものもある。MMR 遺伝子自体のマーカーとしての意義についても記載すべき。また、リンチ症候群であることわかっている患者が癌を発症した場合など、癌組織が取れず、Germ-line での検査しかできない患者に対して dMMR 検査をしなくても投与できる体制も今後必要だろう。→解説文中の「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」という記載を「稀ながら pMMR 腫瘍が発生することもある」とトーンダウンさせ、高頻度であるという印象を持たれない記載となるよう工夫する。

■ CQ2 [dMMR 判定検査法]に関する議論

CQ		SR	R	ECO	NR	棄権	合計	推奨度
CQ2-1	得票数	20	0	0	0		20	SR
	割合（棄権を除く）	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%			
CQ2-2	得票数	15	5	0	0		20	SR
	割合（棄権を除く）	75.0%	25.0%	0.0%	0.0%			
CQ2-3	得票数	14	6	0	0		20	SR
	割合（棄権を除く）	70.0%	30.0%	0.0%	0.0%			

* CQ2-1: R→SR変更(1名), 表反映済

- ・【CQ2-2】PCR 検査の実施有無に関係なく IHC 検査を実施するかどうかという CQ であることを確認。
- ・【CQ2-2】承認申請中の IHC 検査はコンパニオン機能が付いている検査であることを確認。

- ・【CQ2-2】[R]の意見：免疫染色での判定方法が病理の方では明確になっておらず、腫瘍細胞の一部で陰性になっているケースがあるなど、判定基準に議論の余地があることを記載してほしい。
- ・【CQ2-2】[R]の意見：検体の状態等、様々な状況で検査を使い分ける必要もある。
- ・【CQ2-3】「分析的妥当性が確立された」という表現が何を差すかわかりにくい。第2版では「承認されたパネル検査」という意味合いで使っていたが、先進医療が入ってくる可能性もあるため、「分析的妥当性が確立された(薬事承認等された)NGS検査」と変更する。解説文中に説明を追加する。

【dMMR 判定検査法に関する相談事項】

「dMMR 判定検査の適切な実施時期(初回化学療法施行前?)についても CQ で検討した方がよいか」というコメントに対してのご意見→各臓器で様々なため、記述が難しい。現状の記載「診断早期に測定すること」に留めてくのがよいだろう。

- ・各癌種の免疫チェックポイント阻害薬の承認に関する情報提供に関しては、dMMR 検査を免疫チェックポイント投与の判断等に利用するか否かも含め、承認状況の見通し等の情報を提供していただきたい。

■III NTRK: アルゴリズムに関するご相談

- ・Draft の改定案に対して反対意見なし。
- ・NTRK 融合遺伝子を高頻度に有する腫瘍というのは、ETV6-NTRK3 融合遺伝子を高頻度に有する腫瘍という意味合いならば、それを明記した方がよいのでは?→そのように記載する。

■CQ3[NTRK 融合遺伝子検査の対象]に関する議論

CQ		SR	R	ECO	NR	棄権	合計	推奨度
CQ3-1-1	得票数	0	0	4	16		20	NR
	割合(棄権を除く)	0.0%	0.0%	20.0%	80.0%			
CQ3-1-2	得票数	17	3	0	0		20	SR
	割合(棄権を除く)	85.0%	15.0%	0.0%	0.0%			
CQ3-1-3	得票数	6	14	0	0		20	R
	割合(棄権を除く)	30.0%	70.0%	0.0%	0.0%			
CQ3-2-1	得票数	2	12	6	0		20	R
	割合(棄権を除く)	10.0%	60.0%	30.0%	0.0%			
CQ3-2-2	得票数	0	0	19	1		20	ECO
	割合(棄権を除く)	0.0%	0.0%	95.0%	5.0%			
CQ3-3	得票数	13	5	2	0		20	R
	割合(棄権を除く)	65.0%	25.0%	10.0%	0.0%			

* CQ3-1-1: SR→NR 変更(1名), CQ3-1-2: NR→SR 変更(1名), 表反映済

- ・【CQ3-1-1】[ECO]の意見:「やってはいけない」と言い切るのも難しいか。
- ・【CQ3-1-2】推奨度に関しては保険のことは考慮せず科学的な部分で検討するが、本来何がコンパニオンであるかということは解説文でカバーする必要がある。
- ・【CQ3-1-3】実施に際しては、保険診療の中で行うことになると思うが、解説文中の「費用面・頻度面を考慮して担当医・患者の判断に委ねられる」の部分をもう少し具体的に、「ゲノムゲノムプロファイリング検査の保険適用の要件等を加味し」のような形で明記した方がよいのでは? 自費診療でも実施すると思われないようにする方がよい。→タイミングに関する記載の箇所に付記または注釈をつける。
- ・【CQ3-2】Q の文章中の「早期固形がん」について、MSI の方では「局所治療で根治可能な固形がん」となっているが?→小児では「早期」という言葉はあまり使用しない。小児は他臓器浸潤があっても切除可能な場合があり「局所治療で根治可能な」と書いてしまうと小児の腫瘍と馴染まないという事情がある。成人・小児の事情は本文中に記載する。
- ・【CQ3-2】添付文書は進行・再発とあるが、「早期固形がん」としているのは「適応外だが勧められるか」という点で推奨度を検討すればよいか。→その理解で検討する。
- ・【CQ3-2-1】推奨文の「高頻度」は「比較的高頻度」を含むのか?(表 6-4 NTRK 融合遺伝子の頻度)で高頻度, 比較的高頻度, 低頻度に分類している)→「比較的高頻度」を含めて「高頻度」という解釈とする。もし高頻度, 比較的高頻度で分けた方がよいという意見があれば、解説文に落とし込む(メールでご意見をいただく)。

■CQ4[NTRK 融合遺伝子の検査法]に関する議論

CQ		SR	R	ECO	NR	棄権	合計	推奨度
CQ4-1	得票数	19	1	0	0		20	SR
	割合（棄権を除く）	95.0%	5.0%	0.0%	0.0%			
CQ4-2-1	得票数	0	0	2	18		20	NR
	割合（棄権を除く）	0.0%	0.0%	10.0%	90.0%			
CQ4-2-2	得票数	0	1	5	14		20	NR
	割合（棄権を除く）	0.0%	5.0%	25.0%	70.0%			
CQ4-2-3-1	得票数	0	8	12	0		20	ECO
	割合（棄権を除く）	0.0%	40.0%	60.0%	0.0%			
CQ4-2-3-2	得票数	7	8	5	0		20	R
	割合（棄権を除く）	35.0%	40.0%	25.0%	0.0%			
CQ4-3-1	得票数	0	11	8	1		20	ECO
	割合（棄権を除く）	0.0%	55.0%	40.0%	5.0%			
CQ4-3-2	得票数	0	0	0	20		20	NR
	割合（棄権を除く）	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%			

* CQ4-1:NR→SR 変更(1名), CQ4-2-3-2:ECO→R 変更(2名), 表反映済

- ・【CQ4-1】「分析学的妥当性」に関する説明(薬事承認等のことを指す)を記載してもよいのでは?→解説文中に記載する。
- ・【CQ4-1】「TRK 阻害薬の適応を判断するために」の部分进行他の CQ4 と同様に「NTRK 融合遺伝子を検出するために」としてはどうか?→コンパニオン診断として認められているものを勧めるために、現状の表現のまま残す。
- ・【CQ4-1】[R]の意見:「DNA-based の NGS では Fusion の検出が落ち、分析学的妥当性については RNA-based NGS との比較で検討された結果ではなく、「強く」とするには根拠が乏しい。また、PMID: 31652375 では RNA-NGS を推奨しています。(分析学的妥当性を得るための基準が前回からは変わっているように思います)→現状使用できるのは DNA-based になっている。
- ・【CQ4-2-1】[ECO]の意見「欧州を中心に肉腫の専門家は比較的 FISH をよく使う傾向があり、症例報告、実際に検出される症例も多くあります。むげに NR とするよりは分析学的妥当性が確認されれば、ECO としてもよいのではないのでしょうか?」
- ・【CQ4-2-2】CQ 推奨文中の PCR は、RT-PCR のことを指しているので、「RT-PCR」と記載する。
- ・【CQ4-2-2】アモイのキットは最終的には入るといふ理解でよろしいでしょうか?→個別のキットは特異的に記載するのは難しい。
- ・【CQ4-2-2】[R]の意見:アモイのキットを念頭に R にした。
- ・【CQ4-2-3-2】ECO と考えた場合、陰性のケースでは次にどのようなプラクティスが考えられるか?→[ECO]の意見:陽性の場合、FoundationOne で確定して薬剤を使用するのを前提として、そのためのスクリーニングとして PCR を選んだのに、陰性の場合に別の検査をすることに違和感があった。一方で、偽陰性のことも含めて、行なってもよいかと考える。[R]の意見:検体の不良など、最初の検査の状態によっては、別の検査が必要なこともあるだろう。[SR]の意見:陰性の場合には、NGS 検査で確実にないことを確認した方がよい。

■CQ5[NTRK 融合遺伝子に対する治療]に関する議論

CQ		SR	R	ECO	NR	棄権	合計	推奨度
CQ5-1	得票数	20	0	0	0		20	SR
	割合（棄権を除く）	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%			
CQ5-2	得票数	7	11	2	0		20	R
	割合（棄権を除く）	35.0%	55.0%	10.0%	0.0%			

- ・【CQ5-2】[ECO]の意見:以下文章を解説文に記載する。

「乳児線維肉腫においては、TRK 阻害剤の長期的な影響が定まていないことから、初回治療における TRK 阻害剤の使用についてはコンセンサスが得られていない」

■CQ6[TMB 検査の対象]に関する議論

CQ		SR	R	ECO	NR	棄権	合計	推奨度
CQ6-1	得票数	8	11	1	0		20	R
	割合（棄権を除く）	40.0%	55.0%	5.0%	0.0%			
CQ6-2	得票数	0	3	12	5		20	ECO
	割合（棄権を除く）	0.0%	15.0%	60.0%	25.0%			
CQ6-3	得票数	1	0	5	14		20	NR
	割合（棄権を除く）	5.0%	0.0%	25.0%	70.0%			
CQ6-4	得票数	0	0	1	19		20	NR
	割合（棄権を除く）	0.0%	0.0%	5.0%	95.0%			

- ・【CQ6-1】[ECO]の意見：小児の立場だと、TMB の頻度を考え ECO とした。
- ・【CQ6-1】日本人のエビデンスは？ →次の ESMO(9 月)で TMB800 例のデータを出す予定。
- ・【CQ6-3】[SR]の意見：事前投票 SR の谷田部先生には後日、本文中の加筆が必要か確認する。
- ・【CQ6-4】[ECO]の意見：ECO の西山先生には、ご意見があるいかお伺いする。

■CQ7[TMB 検査法]に関する議論

CQ		SR	R	ECO	NR	棄権	合計	推奨度
CQ7-1	得票数	6	12	2	0		20	R
	割合（棄権を除く）	30.0%	60.0%	10.0%	0.0%			

- ・【CQ7-1】FoundationOne はホットスポットを除いた領域のカウント、NCC オンコパネルでは特定の領域を除く作業はしていない。同じ検体でも NGS 検査法によって数字の違ってくことを認識したうえで、検査の数値を判断する必要がある。FDA で 10/1Mb 以上で承認されたのは Foundation One のみだが、他でも見なしとして使われている。→検査法によって数が変わってくる可能性について解説文中に記載する。
- ・【CQ7-1】FoundationOne だと、日本人はややレアなバリエーションがリストに載ってきているようだ。日本人は TMB スコアが高めに出てしまう可能性もあるか？ →Foundation に聞く。

■CQ8[TMB-H に対する治療]に関する議論→コメントは特になし

CQ		SR	R	ECO	NR	棄権	合計	推奨度
CQ8-1	得票数	6	14	0	0		20	R
	割合（棄権を除く）	30.0%	70.0%	0.0%	0.0%			
CQ8-2	得票数	5	15	0	0		20	R
	割合（棄権を除く）	25.0%	75.0%	0.0%	0.0%			

<相談事項>

■今後の進行

- ・【レビュー】AGREEII や投票時の意見を踏まえて原稿を修正後、委員の先生方にレビューをご依頼する。
- ・【医療経済】五十嵐先生に医療経済について 9 月中旬頃までにドラフトのご執筆をご依頼する。
- ・【発刊にあたり】「発刊にあたり」のご執筆依頼。「医療経済」が脱稿したら全体完成として、事務局よりリマインド。3 学会各理事長にご依頼する(9 月中旬頃ご依頼→10 月中旬頃〆切[ご執筆期間約 1 カ月])。
- ・【新しいバイオマーカー解説】今後検討される「新しいバイオマーカー」の現状のデータのレビューを、ガイドラインで紹介する(例: BRAF(おそらく V600 を含めて)、HER2 BRCA, KRAS12C, FGFR など)。
→今回の委員の中で原則 1 パラグラフ程度のドラフトを作っていただきたい。事務局より直接ご連絡する。
→将来承認される場合、中心的にお願いする可能性があり、そこを踏まえてお引き受けいただきたい。

■IJCO 論文化について

- ・dMMR, NTRK, TMB, 3 本掲載にトライする(dMMR, NTRK は変更点のサマリーになる可能性もある)。

次回開催予定： 未定