

GISTの薬物治療



川崎医科大学附属病院 臨床腫瘍科
山村 真弘 (Yamamura Masahiro)



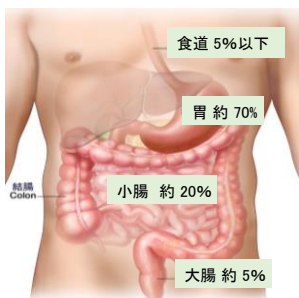
本日の内容

1. GISTとは
2. GISTの治療(薬物治療を中心に)
3. 新薬の情報

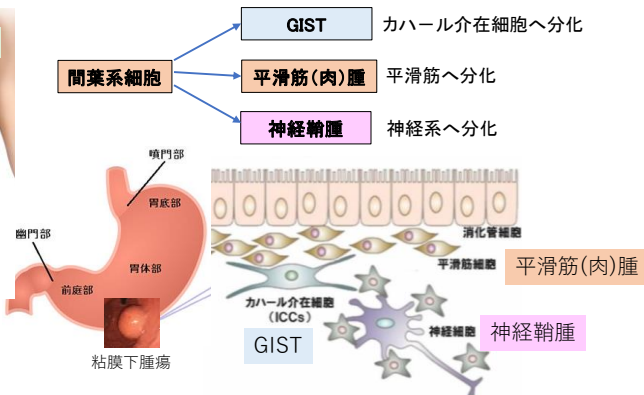
消化管間質腫瘍 (GastroIntestinal Stromal Tumor : GIST)

- GIST とは、胃や小腸などの消化管の筋層に発生する粘膜下腫瘍(肉腫)。
- 消化管の筋層内にある蠕動運動のペースメーカー細胞であるカハール介在細胞に分化する能力をもった細胞(カハール介在細胞の前駆細胞)が、*c-KIT* 及び *PDGFRA* 遺伝子変異により異常増殖して腫瘍化したもの。
- 罹患数: 1~2人/10万人/年 (米国0.6~1人/10万人/年)、 好発年齢: 50~60歳代。

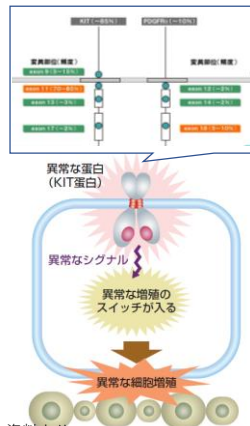
GISTの発生部位



間葉系細胞*の分化



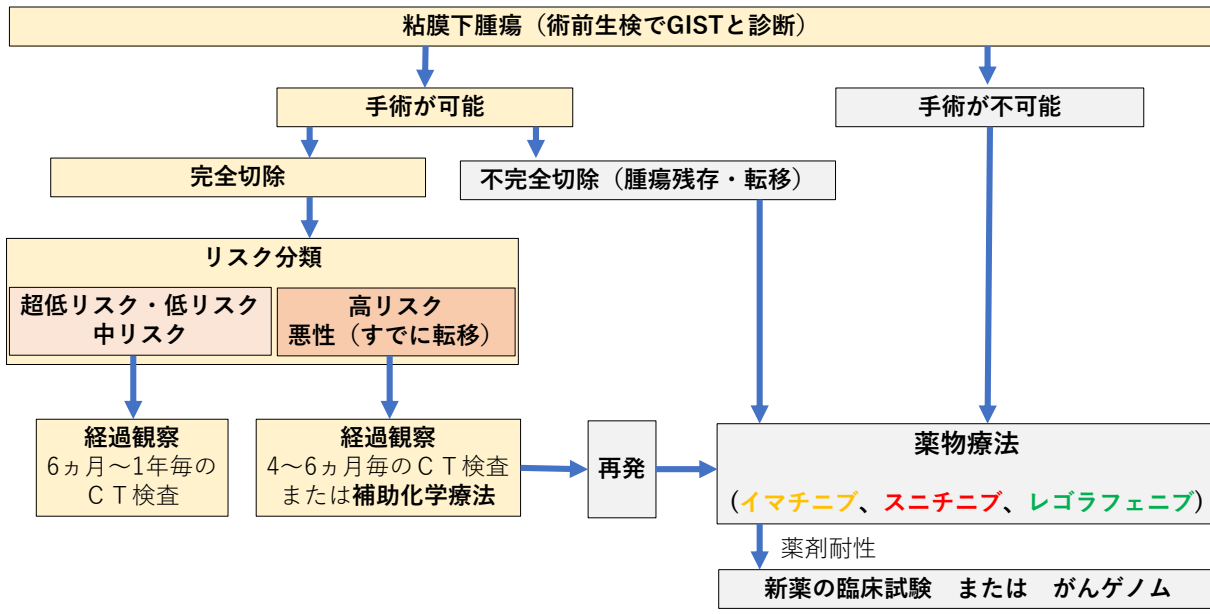
遺伝子変異による細胞異常増殖



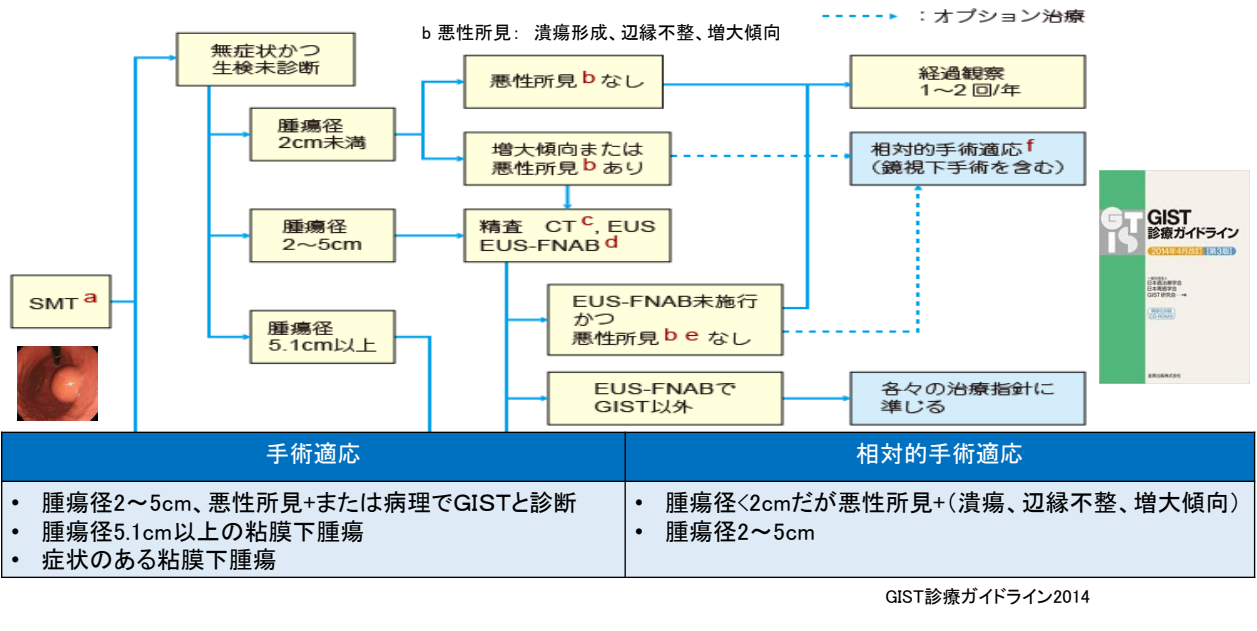
* 間葉系細胞: 結合組織, 骨, 筋, 脂肪などの非上皮系の間葉を構成する細胞集団の総称

GIST Informed Consent資料より

GISTの診断と治療のながれ



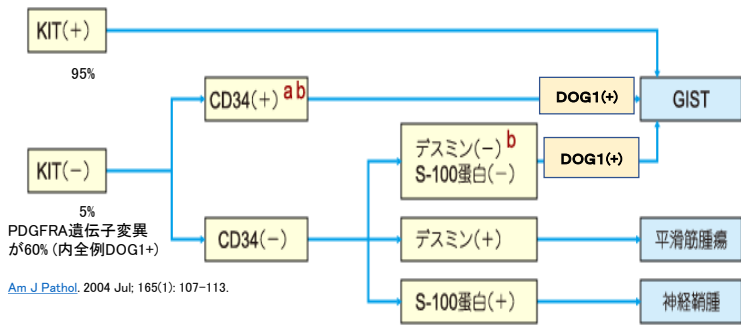
粘膜下腫瘍(SMT)の治療方針



粘膜下腫瘍(GIST)の病理診断

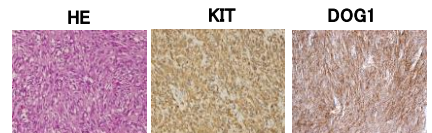
病理診断: 切除組織の免疫染色(タンパク発現をみる)

胃粘膜下腫瘍の頻度



臓器	比較的多い	比較的稀	稀
胃	GIST	平滑筋(肉)腫 神経鞘腫 異所性腺 神経内分泌腫瘍 リンパ腫	線維(肉)腫 脂肪腫 血管腫 リンパ管腫 壁外圧迫

粘膜下腫瘍(SMT)がすべてGISTではない!
⇒必ず病理診断を



a. このようなパターンを示す腫瘍には Solitary fibrous tumor があり、鑑別を要する。
b. このようなケースの診断には c-kit や PDGFRA 遺伝子の突然変異検索が有用となる。

- KIT陰性GISTでは、DOG-1(Discovered on GIST-1)や遺伝子解析がGISTの診断に有用
- KIT陽性を示すGIST以外の腫瘍では、DOG-1は陰性

GIST診断のポイント

専門施設でも病理診断に不一致がある

- 希少がんは、多くの病院でまれにしか診ないので、診断が難しい。
- フランスで軟部肉腫1,463例について、軟部肉腫を専門とする病理医と専門外の病理医がみたところ、40%以上の症例で何らかの診断の不一致が認められた。
- わが国でも、GISTについて、専門の病理医と専門外の施設の病理医との診断の一致率を調べたところ、20%に何らかの不一致が見られたとの報告がある。

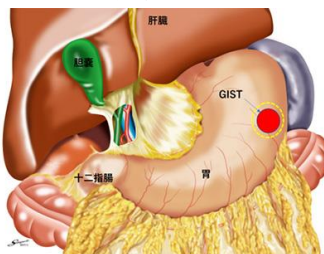
GIST診断のポイント

- 病理診断が重要。
免疫染色でKIT蛋白、DOG1蛋白の確認
- KIT蛋白陰性であれば、DOG1蛋白、遺伝子変異解析を追加。
- イマチニブなどの薬剤の効果がいない場合
↓
野生型または他疾患の可能性も考慮し、遺伝子変異解析を行う。GISTでなければ、効果のない治療を受けることになる。

初発GIST治療の第一選択は手術（手術が最も大切！）

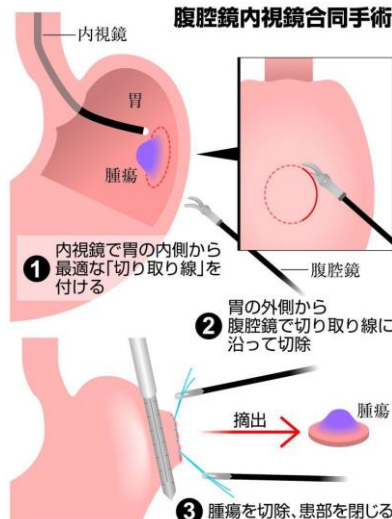
- 手術で6~7割の人は治る。
・手術でしか根治は得られない。
- 手術方法：原則開腹手術。
・小さなもの(5cm<)は腹腔鏡手術も可能。
・ただし、低侵襲よりしっかり切除することが最も重要。
・手術で腫瘍被膜を破ると再発する。
- 施設：手術の経験が多い施設を選択。
- 転移がある場合：薬物治療を選択。
・薬物治療は腫瘍を小さくできるが治せない。

開腹下・腹腔鏡下胃部分切除



聖路加病院 消化器一般外科ホームページより

腹腔鏡内視鏡共同手術

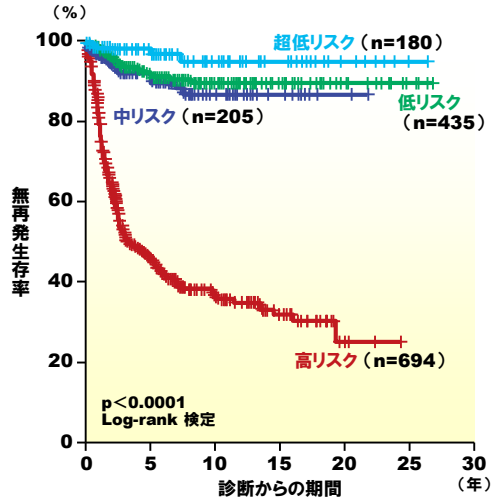


THE SANKEI NEWS2018より

リスク分類 (modified-Fletcher分類) 術後補助療法が必要か

modified-Fletcher分類

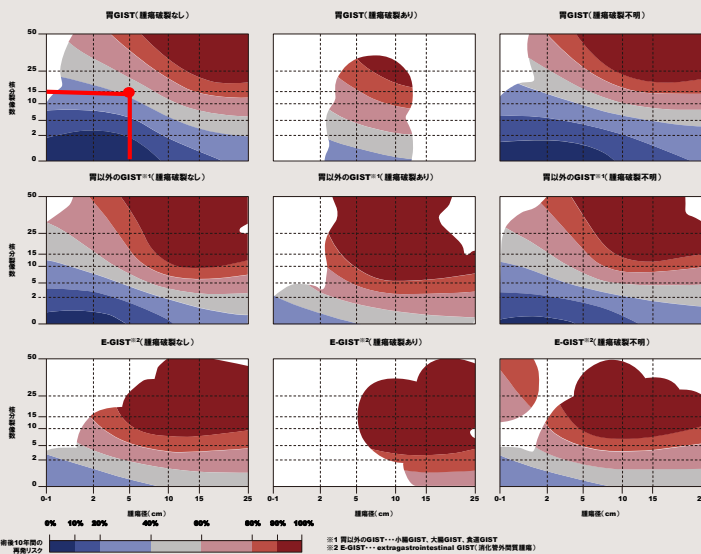
リスク分類	腫瘍径 (cm)	核分裂像数 (/50 HPF)	原発部位
超低リスク	≤2.0	≤5	—
低リスク	2.1-5.0	≤5	—
中リスク	≤5.0	6-10	胃
	5.0-10.0	≤5	胃
高リスク	—	—	腫瘍破裂あり
	>10.0	—	—
	—	>10	—
	>5.0	>5	—
	≤5.0	>5	胃以外
	5.0-10.0	≤5	



高リスクは再発率が高く、術後補助療法が必要

リスク分類 (Contour maps)

Contour maps



II. GISTのリスク分類(抜粋)

世界の多数症例のGISTの予後調査から最大腫瘍径と核分裂像数・部位・腫瘍被膜破裂の有無を指標として作成されたcontour mapsは連続的な指標として評価されており、患者に対し再発の頻度を具体的に説明する上で有用とされている。

GIST診療ガイドライン 2014年4月改訂【第3版】
日本癌治療学会 日本胃癌学会 GIST研究会 / 編
金原出版 株式会社

<例>

胃GISTで
腫瘍径5 cm、核分裂像数が15

再発率は40~60%

Joensuu H, et al. Lancet Oncol. 2012; 13: 265-274

術後補助化学療法(イマチニブ)

- **適応:** 高リスクGISTや腫瘍破裂GISTは高率に再発する ⇒ イマチニブで再発予防をする
- **服用期間は?** ⇒ 現在は術後 3年内服
- **ACOSOG Z9001試験** 対象: $\geq 3\text{cm}$ のGIST イマチニブ 400mg **1年内服** vs プラセボ
1年無再発生存 98% vs 83% HR0.35 ($p<0.0001$)、全生存 NS
- **EORTC 62024試験** 対象: 中・高リスクGIST イマチニブ 400mg **2年内服** vs プラセボ
3年無再発生存 84.3% vs 65.8%、5年無再発生存 69.4% vs 62.9% $p<0.001$ 、全生存 NS
- **SSG XⅧ試験** 対象: 高リスクGIST、腫瘍破裂 イマチニブ 400mg **3年内服** vs **1年内服**
5年無再発生存 71.1% vs 52.3% HR: 0.6 ($p<0.001$) 5年生存 91.9% vs 85.3% HR: 0.6 ($p=0.036$) ⇒ 再発、予後改善
- **3年内服終了以降はどうする?** ⇒ 現在複数の臨床試験が進行中
- **PERSIST試験 (5年)** NCT00867113 5年無増悪生存90%、約半数が5年内服。7人に再発 (6人は5年内服終了後、1人はPDGFRAexon18 D842V)
- **SSG XⅩⅡ試験 (3年 vs. 5年)** NCT02413736
- **IMADGIST試験 (3年 vs. 6年)** NCT02260505

術後補助化学療法(イマチニブ)

- **適応:** 高リスクGISTや腫瘍破裂GISTは高率に再発する ⇒ イマチニブで再発予防をする
- **服用期間は?** ⇒ 現在は術後 3年内服
- **ACOSOG Z9001試験** 対象: $\geq 3\text{cm}$ のGIST イマチニブ 400mg **1年内服** vs プラセボ
1年無再発生存 98% vs 83% HR0.35 ($p<0.0001$)、全生存 NS
- **EORTC 62024試験** 対象: 中・高リスクGIST イマチニブ 400mg **2年内服** vs プラセボ
3年無再発生存 84.3% vs 65.8%、5年無再発生存 69.4% vs 62.9% $p<0.001$ 、全生存 NS
- **SSG XⅧ試験** 対象: 高リスクGIST、腫瘍破裂 イマチニブ 400mg **3年内服** vs **1年内服**
5年無再発生存 71.1% vs 52.3% HR: 0.6 ($p<0.001$) 5年生存 91.9% vs 85.3% HR: 0.6 ($p=0.036$) ⇒ 再発、予後改善
- **3年内服終了以降はどうする?** ⇒ 現在複数の臨床試験が進行中
- **PERSIST試験 (5年)** NCT00867113 5年無増悪生存90%、約半数が5年内服。7人に再発 (6人は5年内服終了後、1人はPDGFRAexon18 D842V)
- **SSG XⅩⅡ試験 (3年 vs. 5年)** NCT02413736
- **IMADGIST試験 (3年 vs. 6年)** NCT02260505

術前化学療法(イマチニブ)

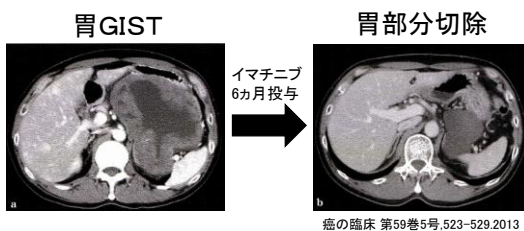
● **目的:** 腫瘍が大きく、多臓器浸潤も疑われる場合、腫瘍破裂をさけるためや出来るだけ低侵襲手術にしたい

● **適応:** 食道GIST、胃GIST、十二指腸GIST、直腸GIST

- ・ 10cm以上の大きなGIST
- ・ 多臓器合併切除が必要なGIST
- ・ 人工肛門造設が必要な直腸GIST

● **条件:** イマチニブ投与前に生検でGISTの診断を(できれば遺伝子変異の確認)

● **投与方法:** 術前イマチニブ6~9か月 ⇒ 手術 ⇒ 術後イマチニブ3年間



癌の臨床 第59巻5号, 523-529, 2013

Table 1 Multicenter trials of neoadjuvant imatinib therapy for GIST

Ref.	Design	Endpoint	No. of patients	Dose (mg)	Duration	R0 resection rate (%)	Adjuvant imatinib	Survival outcome
Eisenberg et al. (5) 2009; Wang et al. (6) 2012	Phase II	RFS	31	600	8-10 weeks	68	24 months	2-yr RFS: 83.9%; 5-yr RFS: 56.7%
Blesius et al. (7) 2011	Subset analysis of phase III	-	9	400	4.2 months (median)	56	13-24 months	3-yr PFS: 67%; 3-yr OS: 89%
Doyon et al. (8) 2012	Phase II	Response rate	12	400	6 months	100	12 months	4-yr DFS: 100%; 4-yr OS: 64%
Hohenberger et al. (9) 2012	Phase II	Overall tumor response	41	400	6 months	88	Not planned	3-yr RFS: 85.2%
Tielen et al. (10) 2013	Database analysis	PFS	57	400	8 months (median)	84	1, 2 years or lifelong	5-yr PFS: 77%; 5-yr OS: 88%
Rutkowski et al. (11) 2013	Database analysis	-	161	400	40 weeks (median)	83	At least 1 year	5-yr DFS: 65 %; 5-yr DSS: 95%
Kurokawa et al. (12) 2017	Phase II	PFS	53	400	6-9 months	91	36 months	2-yr PFS: 89%; 2-yr OS: 98%

Japan

RFS, recurrent free survival; PFS, progression free survival; OS, overall survival; DFS, disease free survival; DSS, disease specific survival.

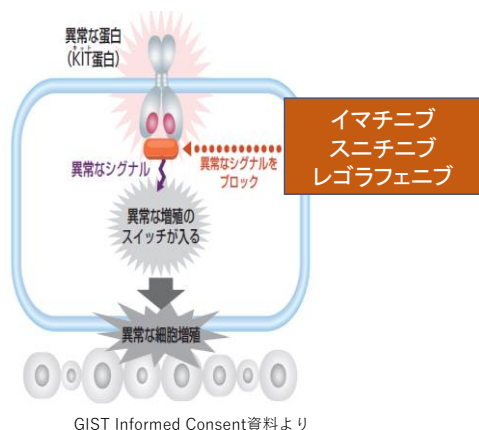
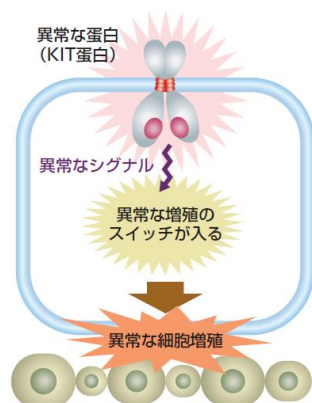
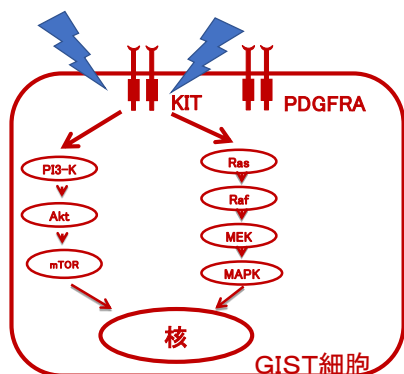
Ishikawa T, et al. Transl Gastroenterol Hepatol 2018

GIST術後のポイント (術後必ず医師に聞いておくこと)

- 病理診断はGISTか(KITやDOG1発現)?
- 腫瘍の部位と大きさは?
- 術中、腫瘍破裂、転移や播種はあったか?
- 手術の方法と腫瘍は完全にとれたか?
- 腫瘍の核分裂像数(/50HPF)は?
- 悪性度(リスク分類); 低リスク? 高リスク?
- 術後補助化学療法の必要性は?
- 術後補助療法をする場合、または転移・再発で薬物療法をする場合は、遺伝子変異解析も考慮する

GISTの治療薬

KITまたはPDGFRA遺伝子変異により細胞増殖シグナル活性化



GISTの治療薬

	イマチニブ (グリベック®)	スニチニブ (スーテント®)	レゴラフェニブ (スチバーガ®)
対象	KIT陽性GIST(初回)	イマチニブ抵抗性のGIST	がん化学療法に増悪したGIST
投与順	1 (2003年承認)	2 (2008年承認)	3 (2013年承認)
腫瘍縮小割合	50~60%	7.5%	4%
腫瘍の増悪までの期間	96週	27.3週 (プラセボ 6.4週)	4.8ヵ月 (プラセボ 0.9ヵ月)
報告	Demetri GD, et al. N Engl J Med 2002	Demetri GD, et al. Lancet 2006	Demetri GD, et al. Lancet 2013
用量	1日1回 400mg 食後に内服	1日1回 50mg 4週間内服、2週間休薬	1日1回 160mg 3週間内服、1週間休薬
1錠	100mg	12.5mg	40mg
薬価/錠	2303.5円	7482.4円	5579.3円

・ スニチニブ、レゴラフェニブでは、腫瘍が小さくなる人は10%以下

GIST治療薬の有害事象

イマチニブ(グリベック)

- **有害事象**
 - ・ 嘔気・嘔吐
 - ・ 下痢
 - ・ 浮腫
 - ・ 疲労感・倦怠感
 - ・ 発疹・皮膚炎
 - ・ 貧血症状(めまい・ふらつき)
 - ・ 筋肉痛・関節痛
 - ・ 骨髄抑制
 - ・ 肝障害
- **用量調節**
 - ・ 減量・休薬で対応
 - ・ 必要に応じて血中濃度測定
 - ・ 連日投与
 - ・ 併用注意薬がある(イマチニブの血中濃度に影響するもの)

スニチニブ(スーテント)

- **有害事象**
 - ・ 骨髄抑制
 - ・ 手足症候群
 - ・ 高血圧
 - ・ 皮膚変色
 - ・ 疲労
 - ・ 食欲低下
 - ・ 下痢
 - ・ 出血
- **用量調節**
 - ・ 減量・休薬で対応
 - ・ 投与間隔の調整
 - ・ 4投2休→2投1休→2投2休(1投1休)
 - ・ 毒性出現時、早めの休薬
 - ・ 十分に回復後に再開
 - ・ 手足症候群は痛みがでたら休薬



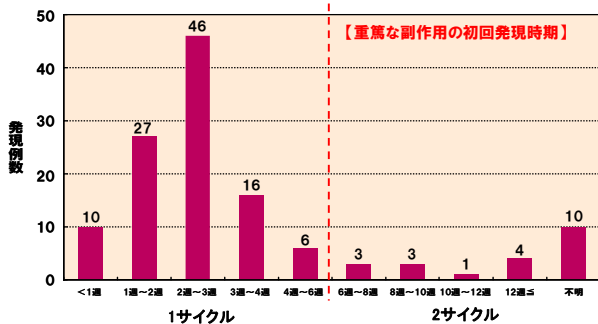
レゴラフェニブ(スチパーガ)

- **有害事象**
 - ・ 手足症候群
 - ・ 高血圧
 - ・ 下痢
 - ・ 疲労
 - ・ 発疹
 - ・ 脱毛
 - ・ 発声障害(声がかれる)
 - ・ 食欲低下
 - ・ 肝障害
- **用量調節**
 - ・ 減量・休薬で対応
 - ・ 投与間隔の調整
 - ・ 3投1休→2投1休→2投2休(1投1休)
 - ・ 高脂肪食を避ける
 - ・ 毒性出現時、早めの休薬
 - ・ 十分に回復後に再開
 - ・ 手足症候群は痛みがでたら休薬

詳しい情報は、薬のパフレットや製薬会社のサイト確認を

有害事象の発現時期

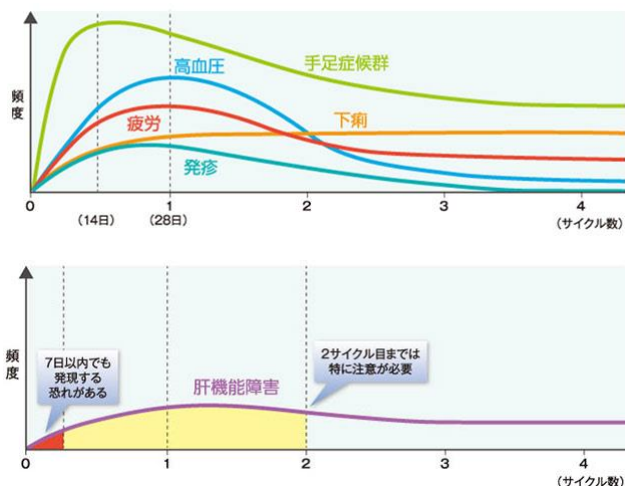
スニチニブ



スーテント市販直後調査結果

1~2サイクルに有害事象が多い

レゴラフェニブ

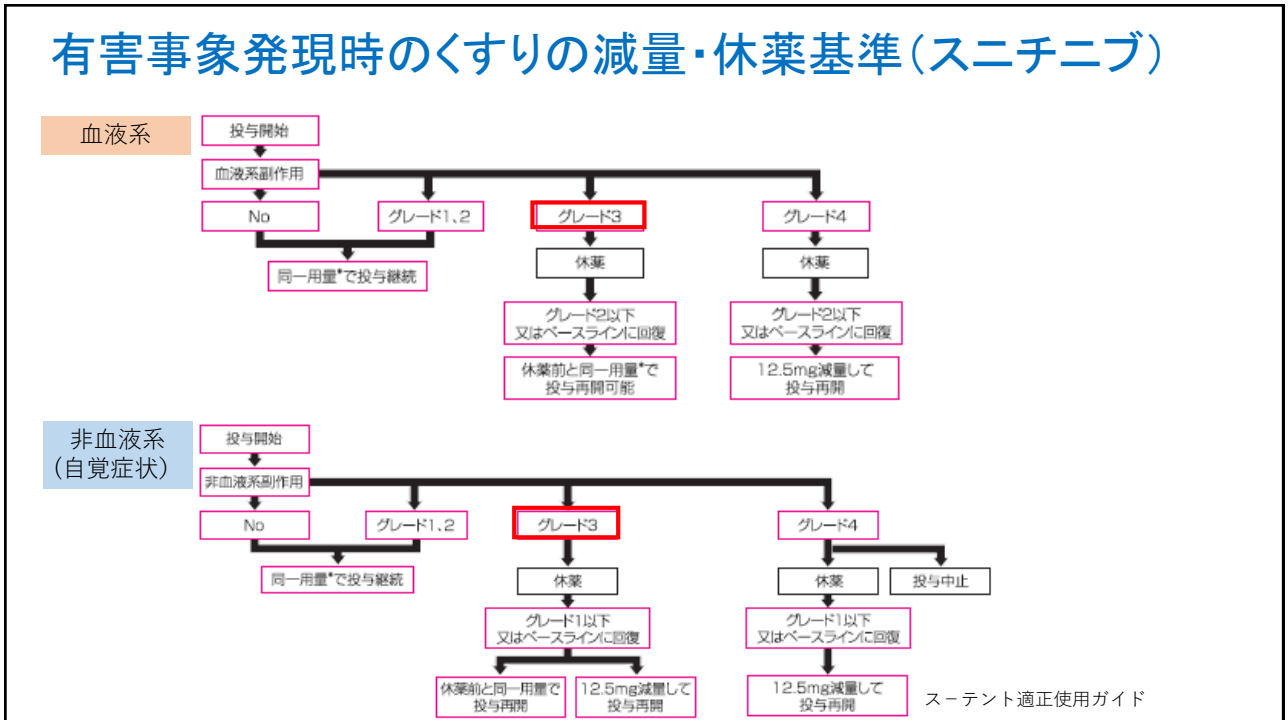


スチパーガ®服用中の患者様へのアドバイス～副作用～GIST研究会

薬剤の有害事象の評価 有害事象共通用語基準(CTC-AE v5.0)

重症度	Grade 1 (軽症)	Grade 2 (中等症)	Grade 3 (重症)	Grade 4 (生命危機)	Grade 5 (死亡)
口腔粘膜炎	軽度の症状	食事に影響はない疼痛、潰瘍	高度の疼痛、経口摂取に支障あり	生命を脅かす; 緊急を要する	死亡
嘔吐	治療がいかない	点滴が必要	経管栄養/入院必要	生命を脅かす	死亡
下痢	<4回/日 増加	<4-6回/日 増加	7回/日以上増加	生命を脅かす; 緊急を要する	死亡
食欲不振	摂食習慣の変化なし	体重減少や栄養失調はない程度. 経口栄養剤を要する	著大な体重減少、栄養失調あり点滴がある	生命を脅かす	
発熱	38.0-39.0°C	39.0-40.0°C	>40.0°Cが≤24時間	>40.0°Cが>24時間	死亡
疲労	休憩により軽快	休憩で軽快しない	身の回りの動作制限	-	-
体重増加	ベースから5~<10%増	10~<20%増加	≥20%	-	-
手足症候群	疼痛のない皮膚変化や皮膚炎	疼痛のある皮膚変化. 身の回り以外の活動制限	疼痛のある高度の皮膚変化. 身の回りの活動制限	-	-
WBC	<LLN-3,000/mm ³	<3,000-2,000/mm ³	<2,000-1,000/mm ³	<1,000/mm ³	-
好中球	<LLN-1,500/mm ³	<1,500-1,000/mm ³	<1,000-500/mm ³	<500/mm ³	-
貧血	<LLN-10.0 g/dL	<10.0-8.0 g/dL	<8.0 g/dL	生命を脅かす; 緊急を要する	死亡
血小板	<LLN-75,000/mm ³	<75,000-50,000/mm ³	<50,000-25,000/mm ³	<25,000/mm ³	-

有害事象発現時のくすりの減量・休薬基準(スニチニブ)



スニチニブの用量調節と総投与量

スニチニブ		1 コース						2 コース						投与週	総投与量
量/日	投与スケジュール	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12w		
50	3投1休													9	112.5%
50	4投2休													8	100%*
50	2投1休													8	100%
50	1投1休													6	75%
37.5	3投1休													9	84.4%
37.5	4投2休													8	75%
37.5	2投1休													8	75%
37.5	1投1休													6	56.25%
25	3投1休													9	56.25%
25	4投2休													8	50%
25	2投1休													8	50%
25	1投1休													6	37.5%

*スニチニブ50mg/日を4週投与2週休薬の2コースの総投与量を100%とした場合

医師は、患者さんの有害事象を確認して許容可能な用量、投与スケジュールを調節する

くすりの治療効果を最大限に発揮するために（患者ができること）

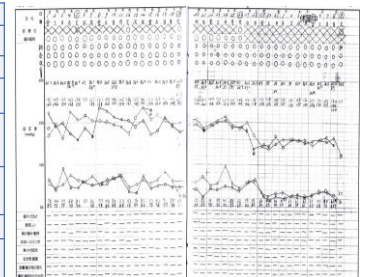
- くすりのパンフレットをよく読む。
- 治療日記を必ず記載する（マイカルテをつくる）。
いつ、どのような副作用が、どの程度、いつまで続いたか
- 有害事象に対するセルフケアを実践する。
- 有害事象で困ったら、主治医に連絡する。
次の外来日では、対応が遅くなる場合がある
- 可能な限り高用量で薬剤継続する。
自己判断で減量・休薬をしない



マイカルテ




氏名	
生年月日	19 年 月 日生(歳)
病名 GIST	原発臓器()
手術日 術式	年 月 日
病理組織結果	紡錘形細胞の増殖 KIT(), CD34(), DOG1(), 核分裂指数: /50HPF, Ki-67 Labeling Index: %
リスク分類 腫瘍破裂の有無 肝転移、播種の有無	() リスク (+ , -) (+ , -)
KIT遺伝子変異	遺伝子exon 変異
術後補助療法開始日 投与量	年 月 日 グリヘック mg/日

治療日記



患者：治療日記を書く、セルフケアを行う + 医師：早めの有害事象の対応、用量調節 = ベストな治療

イマチニブの有害事象に対するセルフケア

時期のめやす	副作用	治療・対策
服用し始め	<ul style="list-style-type: none"> ◦吐き気、嘔吐 ◦下痢 	<p>嘔気・嘔吐： グリベックは1日のうち最も多い食事後（例えば夕食後）に多めの水（約200cc）で服用する。消化の良い物を少しずつ食べる。吐き気は空腹時にあらわれやすいため、食事とともに服用する。（制吐薬）</p> <p>下痢： 刺激の強い食べ物、油っこい料理は控える。下痢が続くときは脱水症状を防ぐために水分と電解質補給、例えばスポーツドリンク、電解質含有の経口補水液などを飲む。（整腸剤）</p> <p>浮腫： 食事はなるべく薄味にして、塩分を控える。（利尿薬）</p>
1週間目	<ul style="list-style-type: none"> ◦顔や体のむくみ ◦発疹 ◦筋肉の痛み、けいれん ◦肝機能障害 	<p>皮疹： 抗ヒスタミン薬やステロイド外用剤/内用薬で治療する。</p> <p>筋肉の痛み・けいれん： ビタミン、ミネラルを豊富に含んだ野菜や果物を摂る。筋肉を伸ばす、マッサージするなど。</p>
1ヵ月目	<ul style="list-style-type: none"> ◦発熱 ◦貧血、疲労感 	<p>発熱： 感染症の予防のため、手洗いやうがい、外出するときはマスクをする。</p> <p>貧血： ビタミンB12や鉄分を多く含む食事を摂る。めまいや立ちくらみが強い場合は、ゆっくりと動き、はげしい運動は避ける。</p> <p>倦怠感： 食事をきちんと摂る。無理をしない規則正しい生活をする。</p> <p>その他・・・</p>
2ヵ月目		

グリベックの主な副作用グリベックについてグリベックナビ

スニチニブ、レゴラフェニブの有害事象に対するセルフケア

歯肉出血・鼻出血：

歯磨きはゆっくりやさしくおこなう。

発熱（上気道炎症状）：

不要な外出、人ごみはなるべく避ける。外出するときはマスクをつける。傷みやすい食べものはなるべく避ける。

高血圧：

自宅でも血圧を測る。もともと高血圧のある方は、毎日朝夕2回なるべく決まった時間帯に血圧を測定し、高血圧の治療で指導された食事や運動、禁煙、節酒などの生活習慣の改善、降圧薬を続ける。

手足症候群：

足の裏、手のひらや指を毎日観察する。窮屈な靴は履かない。ひび割れた場所には保湿クリームやステロイド外用剤を塗る。水ぶくれができたり、痛みが強い場合は主治医に相談する。

倦怠感：

食事をきちんと摂る。無理をしない規則正しい生活をする。甲状腺機能低下症の検査をする。

口内炎：

日頃から口の中を清潔に保つこと、うがい薬を刺激のない程度に薄めて、細菌感染を防ぐ。刺激物を避け、口の中を傷つけないようにする。

下痢：

刺激の強い食べ物、油っこい料理は控える。下痢が続くときは脱水症状を防ぐために水分補給、例えばスポーツドリンク、電解質含有の経口補水液などを飲む。

動悸・息苦しさ：

心エコーなどによって原因を特定する必要があるので、症状が自覚されたらすぐに医師に相談する。血圧も毎日測定し、血圧が高い場合は医師に相談する。

その他・・・

[スーテント®服用中の患者様へのアドバイス～副作用の対処法～GIST研究会](#)

[スチバーガ®服用中の患者様へのアドバイス～副作用の対処法～その他～GIST研究会](#)

GISTの遺伝子変異

遺伝子解析が有効なとき

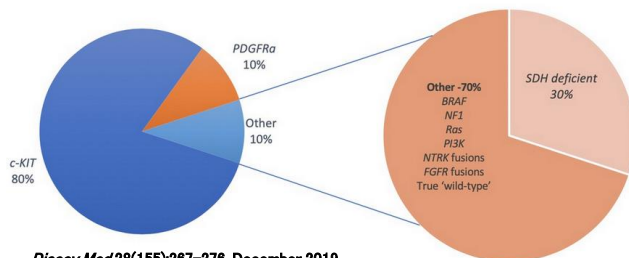
- 病理組織でGISTの診断に迷うとき
- KIT陰性GIST
- イマチニブの治療を受けるとき
- 薬の効果予測がある程度できる
- イマチニブ耐性となったとき
- 一次・二次耐性変異の確認



今後はliquid biopsy*になる
(遺伝子変異をみて、薬剤を選択する)

*リキッドバイオプシー: 血漿(けっしょう)や尿、唾液などの体液に含まれる遺伝子を解析すること

GIST genetic variability



Discov Med 28(155):267-276, December 2019.

GIST

KIT 80%

Exon8, 9, 11, 13, 14, 17

PDGFRA 10%

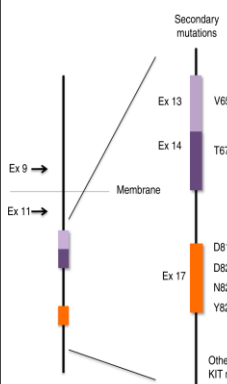
Exon12, 14, 18(D842V)

野生型 10%

BRAF
RAS
NF-1
PI3CA
FGFR fusion
NTRK fusion
Other rare
True wild

SDH欠失型
小児・若年GIST
Carney-Stratakis症候群
Carney-triad

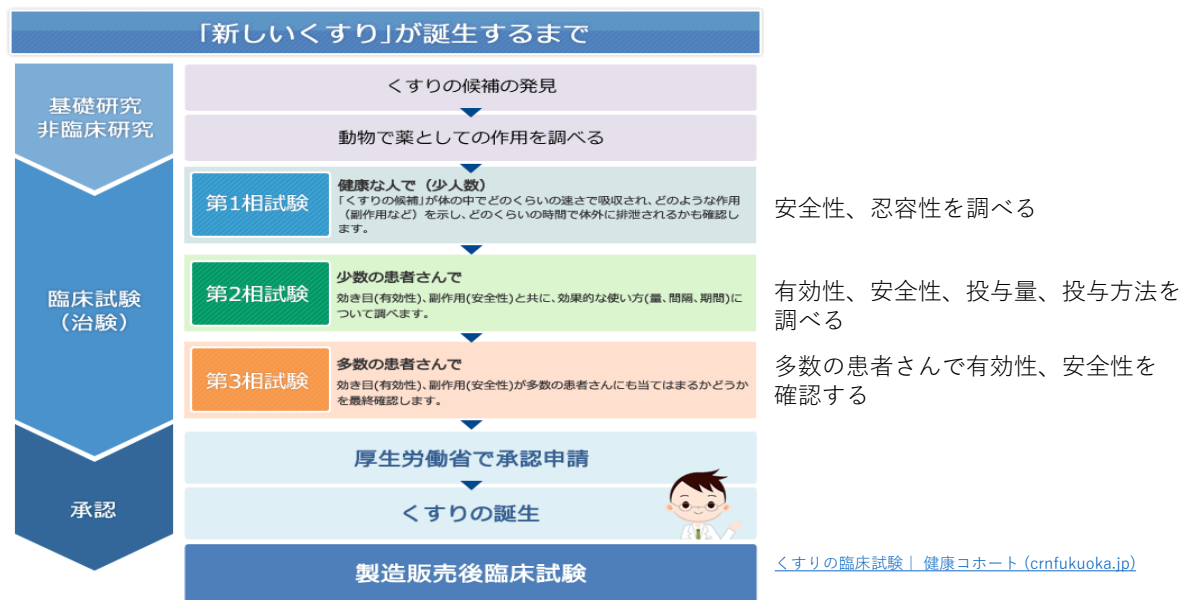
遺伝子変異で薬の感受性が予測できる



遺伝子	一次変異		二次変異							
	部位	頻度	部位	頻度	変異タイプ	薬剤				
						イマチニブ	スニチニブ	レゴラフェニブ	Ripretinib	Avapritinib
c-kit	exon 9	~10%	-	-	-	Green	Green	Green	Green	Green
	exon 11	67%	-	-	-	Green	Green	Green	Green	Green
	exon 13	~1%	exon 13	30~40%	V654A	Yellow	Green	Red	Green	Green
			exon 14	5~10%	T670I	Red	Green	Green	Green	Green
	exon 17	~1%	exon 17	30~40%	D816A/G/H/V	Red	Red	Red	D816V	D816V
					D820A/E/G/Y	Red	Red	Red	Green	Green
N822H/K					Red	Red	Red	Green	Green	
		exon 18	3~5%	A 829 P	Yellow	Red	Green	Green	Green	
PDGFRA	exon12	1%				Green	Green	Green	Green	Green
	exon18	5%			D842V	Red	Red	Red	Red	Green

Green 感受性 Red 耐性

新しい薬が誕生するまで（臨床試験）



Clinical trials（第Ⅲ相試験）

試験ID	薬剤	標的	試験名	line
NCT03673501	Ripretinib (DCC-2618)	KIT/PDGFRα	A Phase 3, Interventional, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of DCC-2618 vs Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Treatment With Imatinib	2
NCT03353753	Ripretinib (DCC-2618)	KIT/PDGFRα	A Phase 3, Interventional, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of DCC-2618 In Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Who Have Received Treatment With Prior Anticancer Therapies	2
NCT03465722	Avapritinib (BLU285) Regorafenib	KIT/PDGFRα	An International, Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Study of BLU-285 vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) US,UK,Korea	
NCT00812240	Masitinib	KIT/PDGFRα	A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled, 2-parallel Group, Phase III Study to Compare Efficacy and Safety of Masitinib at 7.5 mg/kg/Day to Imatinib at 400 or 600 mg in Treatment of Patients With Gastro-intestinal Stromal Tumour in First Line Medical Treatment	1
NCT02847429	Crenolanib	PDGFRα D842V	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial of Crenolanib in Subjects With Advanced or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors With a D842V Mutation in the PDGFRα Gene	1

Clinical Trials. gov

Clinical trials (第Ⅱ相試験)

試験ID	薬剤	標的	試験名	line
NCT02401815	PLX9486 PLX3397 (alone or +sunitinib)	KIT	A Phase 1b and 2a Study to Assess Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy of PLX9486 as a Single Agent and in Combination With PLX3397 or Sunitinib (Sutent®) in Patients With Advanced Solid Tumors and Patients With Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Who Have Been Previously Treated With Imatinib Mesylate/KIT-Directed Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy	2
NCT01991379	MEK162 +imatinib	MEK	A Phase Ib/II Study of MEK162 in Combination With Imatinib Mesylate in Patients With Untreated Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)	1
NCT03215511	LOXO-195	TRK	A Phase 1/2 Study of the TRK Inhibitor LOXO-195 in Adult and Pediatric Subjects With Previously Treated NTRK Fusion Cancers	1
NCT03171389	ponatinib	KIT Exon 13 Mutation	Phase 2 Trial of Ponatinib in Patients With Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Following Failure or Intolerance of Prior Therapy With Imatinib	2
NCT02216578	cabozantinib	VEGFR2, RET, MET	Phase II Study of Cabozantinib in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Who Progressed During Neoadjuvant, Adjuvant or Palliative Therapy With Imatinib and Sunitinib	3
NCT03109301	Selumetinib (AZD6244)	MEK1/2 NF1-GIST	A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)	1
NCT01907607	PD-0332991	CDK	Efficacy and Safety of PD-0332991 in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Refractory to Imatinib and Sunitinib: A Phase 2 Study	3
NCT02232620	Amcasertib (BBI503)	Stem cell	A Phase II Clinical Study of BBI503 in Adult Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors	1
NCT01389583	AUY922	HSP90	A Phase II Study of AUY922, a Novel HSP Inhibitor, in Patients With Advanced GIST Failed to or Intolerance of Imatinib and Sunitinib Therapy	3
NCT03165721	Guadecitabine (SGI-110)	DNA Methyl	A Phase II Trial of the DNA Methyl Transferase Inhibitor, SGI-110 (Guadecitabine), in Children And Adults With Wild Type GIST, Pheochromocytoma And Paraganglioma Associated With Succinate Dehydrogenase Deficiency And HLRCC-Associated Kidney Cancer	1

Clinical Trials. gov

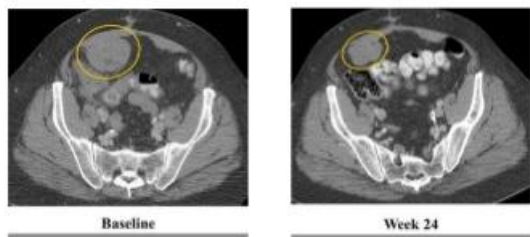
野生型GISTの臨床試験(海外)

I D	Drug	Target	Study title	line	phase
NCT02304809	Vemurafenib	BRAF	Secured Access to Vemurafenib for Patients With Tumors Harboring BRAF Genomic Alterations		2
NCT03109301	Selumetinib (AZD6244)	MEK1/2 NF1-GIST	A Phase 2 Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)	1	2
NCT02576431	Larotrectinib LOXO-101	NTRK	A Phase 2 Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 (Larotrectinib) in Subjects With NTRK Fusion-Positive Tumors	1	2
NCT02071862	Glutaminase Inhibitor CB-839 (+chemo)	DNA Methyl	Ph1 Study of the Safety, PK, and PD of Escalating Oral Doses of the Glutaminase Inhibitor CB-839, as a Single Agent and in Combination With Standard Chemotherapy in Patients With Advanced and/or Treatment-Refractory Solid Tumors		1
NCT03165721	Guadecitabine (SGI-110)	DNA Methyl	A Phase 2 Trial of the DNA Methyl Transferase Inhibitor, SGI-110 (Guadecitabine), in Children And Adults With Wild Type GIST , Pheochromocytoma And Paraganglioma Associated With Succinate Dehydrogenase Deficiency And HLRCC-Associated Kidney Cancer		2
NCT03556384	Temozolomide (TMZ)	Anti-cancer agent	An Open-Label, Phase 2 Efficacy Study of Temozolomide (TMZ) In Advanced Succinate Dehydrogenase (SDH)-Mutant/Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)	1	2
NCT01396148	sunitinib	KIT/PDGFR	A Phase 1/2 Study Of Sunitinib In Young Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor	1	1/2
NCT02638766	Regorafenib	KIT/PDGFR	Phase 2, Single Arm, Non-randomized and Multicenter Clinical Trial of Regorafenib as a Single Agent in the First-line Setting for Patients With Metastatic and/or Unresectable KIT/PDGFR Wild Type GIST	1	2

Clinical Trials. gov

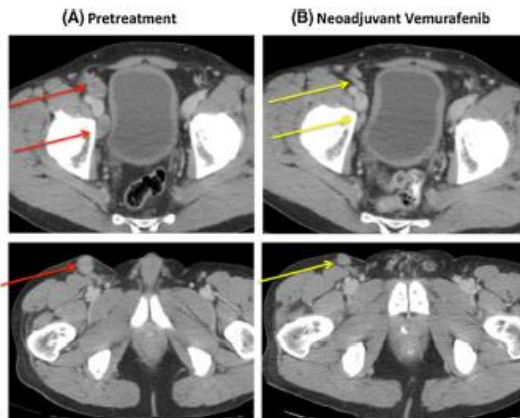
BRAF遺伝子変異 GIST

BRAF Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor: First report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance



This is the first patient with GIST and a V600E BRAF mutation whose tumor showed regression while receiving treatment with a BRAF inhibitor.

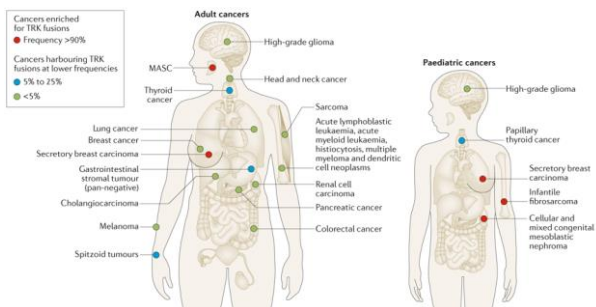
Falchook GS. *OncoTarget*, 2012



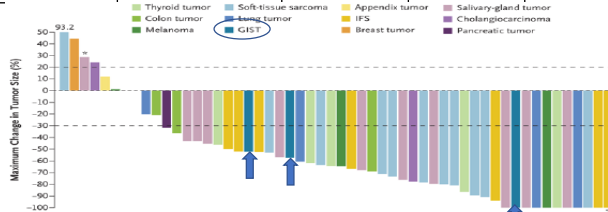
Ann Surg Oncol. 2014 June ; 21(6): 2059–2067.

NTRK融合遺伝子GIST

- トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK)
- TRK融合遺伝子は全がんの1%に関与
- TRK融合遺伝子: 唾液腺分泌癌、乳腺分泌癌、甲状腺癌、肺癌、大腸癌、肉腫、GISTなど



Drug	NTRK fusion-positive cancers treated (n, % of total)	ORR (95% CI; n)	PR rate (n)	CR rate (n)
Larotrectinib	<ul style="list-style-type: none"> • MASC or other salivary gland cancer (12; 22%) • Non-GIST STS (11; 20%) • Infantile fibrosarcoma (7; 13%) • Thyroid cancer (5; 9%) • CRC (4; 7%) • NSCLC (4; 7%) • Melanoma (4; 7%) • GIST (3; 5%) • Cholangiocarcinoma (2; 4%) • Appendix cancer (1; 2%) • Breast cancer (1; 2%) • PDAC (1; 2%) 	75% (61–85%; 41/55)	62% (34/55)	13% (7/55)
Entrectinib	<ul style="list-style-type: none"> • CRC (1; 25%) • Glioneuronal tumour (1; 25%) • MASC (1; 25%) • NSCLC (1; 25%) 	100% (44–100%; 3/3)	100% (3/3)	0% (0/3)



Nature Reviews Clinical Oncology volume 15, pages731–747 (2018)

新薬の奏効率 (Ripretinib and Avapritinib)

Drug name	Line of treatment	ORR	Ref
Sunitinib	2	7%	Demetri and colleagues
Regorafenib	3	5%	Demetri and colleagues
Ripretinib	2	18%	George and colleagues
Ripretinib	3	24%	George and colleagues
Ripretinib	≥4	9%	George and colleagues
Avapritinib	3/4 regorafenib-naïve	26%	Heinrich and colleagues
Avapritinib	≥4	20%	Heinrich and colleagues

ORR, overall response rate (全奏効率) = CR (完全奏効) + PR (部分奏効)

Ther Adv Med Oncol 2019, Vol. 11: 1–13

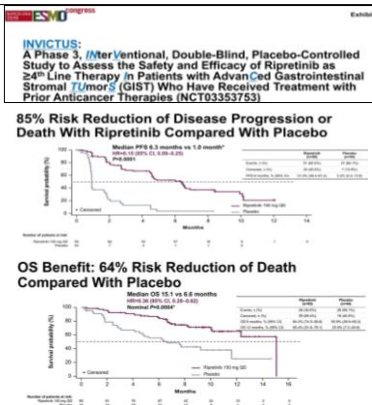
RipretinibとAvapritinibが米国で承認された (2020年)

Ripretinib

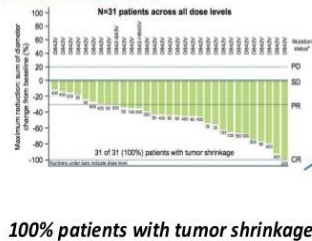
- 4次治療として承認
- 広範囲の耐性変異にも効果がある
- 4次治療で奏効率: 9.4%、無増悪生存期間: 6.3ヵ月
- 欧米が中心、アジアではシンガポール
- 現在、2次、3次治療の試験も進行中

Avapritinib

- PDGFRA遺伝子exon18変異に承認
- 奏効率: 84%、無増悪生存期間: 10.6ヵ月
- 米国中心であったが、中国でも2019年からP1/2開始

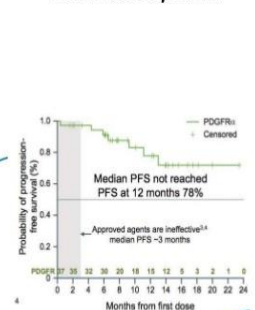


Remarkable activity in PDGFRα D842-mutant GIST (central radiology review)



100% patients with tumor shrinkage

BLU-285-Avapritinib



免疫チェックポイント阻害薬の適応がん種

国内で開発中の免疫チェックポイント阻害薬 (抗CTLA-4/PD-1/PD-L1抗体)

2020年10月現在

作用機序	一般名	製品名	社名
抗CTLA-4抗体	イピリムマブ	ヤーボイ	Bristol・マイヤーズ 小野薬品工業
	トレメリムマブ	—	アストラゼネカ
抗PD-1抗体	ニボルマブ	オブジーボ	小野薬品工業 Bristol・マイヤーズ
	ヘムプロリスマブ	キイトルーダ	MSD
	スバルタリスマブ	—	ノバルティスファーマ
抗PD-L1抗体	アヘルマブ	ハベンチオ	メルクバイオファーマ ファイザー
	アテゾリスマブ	テセントリク	中外製薬
	デュルバルマブ	イミフィンジ	アストラゼネカ

Answers News <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/7342/>

抗PD-1抗体「オブジーボ」(ニボルマブ)

2020年10月27日現在

適応	P1	P2	P3	申請	承認
悪性黒色腫 (術後補助療法)					14年7月
非小細胞肺癌 (2次治療) (1次治療・化学療法併用)					18年9月
腎臓がん (カボメティクス併用)				20年2月	15年12月
ホジキンリンパ腫					16年8月
膵臓がん (1次治療・化学療法併用)					20年10月
胃がん (3次治療以降)					16年12月
悪性黒色腫 (1次治療・化学療法併用)					17年3月
食道がん					17年9月
MSE-High腫瘍・直腸がん				20年5月	20年2月

抗PD-1抗体「キイトルーダ」(ヘムプロリスマブ)

2020年10月27日現在

適応	P1	P2	P3	申請	承認
悪性黒色腫 (術後補助療法)					16年9月
非小細胞肺癌 (化学療法併用)					18年12月
(PD-L1低発現・単剤)					16年12月
ホジキンリンパ腫					18年12月
膵臓がん (1次治療・化学療法併用)					17年11月
MSE-High腫瘍がん (単剤/化学療法併用)					18年12月
腎臓がん (アキシチニブ併用)					18年12月
膵臓がん (1次治療・化学療法併用)					19年12月
食道がん					19年12月
食道扁平上皮がん					20年8月

抗PD-L1抗体「ハベンチオ」(アヘルマブ)

2020年10月27日現在

適応	P1	P2	P3	申請	承認
メルクル細胞がん					17年9月
腎臓がん (アキシチニブ併用)					19年12月

抗PD-L1抗体「テセントリク」(アテゾリスマブ)

2020年10月27日現在

適応	P1	P2	P3	申請	承認
非小細胞肺癌 (2次治療) (1次治療・化学療法併用)					18年1月
連鎖型小細胞肺癌					18年12月
連鎖型小細胞肺癌					19年8月
トリプルネガティブ乳がん					19年9月
肝臓がん					20年9月

抗PD-L1抗体「イミフィンジ」(デュルバルマブ) /抗CTLA-4抗体トレメリムマブ

2020年10月27日現在

適応	P1	P2	P3	申請	承認
非小細胞肺癌 (ステージ3)					18年7月
連鎖型小細胞肺癌				20年8月	

「オブジーボ」と「ヤーボイ」の併用療法

2020年10月27日現在

適応	P1	P2	P3	申請	承認
悪性黒色腫					18年5月
腎臓がん					18年8月
MSE-High腫瘍・直腸がん					20年9月

免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験(海外)

試験ID	薬剤	標的	試験名	line
NCT02880020	Nivolumab (+Ipilimumab)	PD-1 CTLA-4	A Randomized Phase 2 Study of Nivolumab Monotherapy Versus Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)	1
NCT02834013	Nivolumab +Ipilimumab	PD-1 CTLA-4	DART: Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors	1
NCT03291054	Pembrolizumab Epacadostat	PD-1 IDO	A Phase II Study of Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With Imatinib Refractory Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors	2
NCT02406781	Pembrolizumab cyclophosphamide	PD-1	Combination of MK3475 and Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Advanced Sarcomas : Multicentre Phase II Trial	1

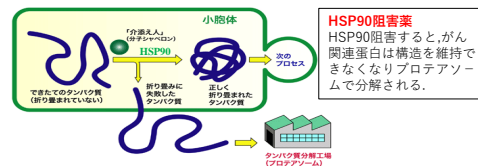
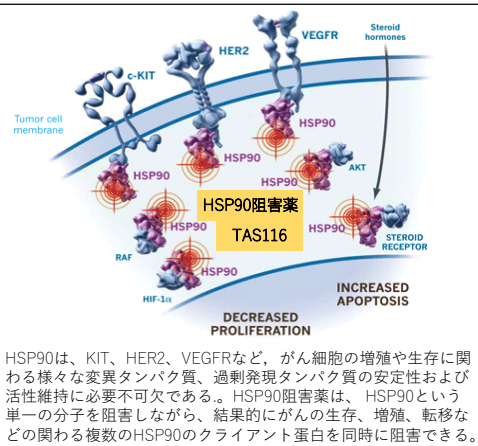
Clinical Trials. gov

GISTに対する免疫チェックポイント阻害薬の報告(ASCO2018):
ニボルマブ+イピリムマブ併用でPR (30%以上の縮小) が1/14例のみ(7.1%)

GISTの治療薬(海外)

	イマチニブ (グリベック®)	スニチニブ (スーテント®)	レゴラフェニブ (ステパーガ®)	Ripretinib (QINROCK®)	Avapritinib (Ayyakit®)
対象	KIT陽性GIST	イマチニブ抵抗性のGIST	がん化学療法に増悪したGIST		PDGFRA遺伝子 exon18変異
投与順	1 (2003年承認)	2 (2008年承認)	3 (2013年承認)	4 (2020年米国承認)	(2020年米国承認)
腫瘍縮小割合	50~60%	7.5%	4%	9%	84% (OR 7%, PR 77%)
腫瘍の増悪までの期間	96週	27.3週 (プラセボ6.4週)	4.8カ月 (プラセボ0.9カ月)	6.3カ月 (プラセボ1.0カ月)	10.6カ月
報告	Demetri GD, et al. N Engl J Med 2002	Demetri GD, et al. Lancet 2006	Demetri GD, et al. Lancet 2013	Blay JY, et al. Lancet Oncol 2020	Heinrich MC, et al. Lancet Oncol 2020
用量	1日1回 400mg 内服	1日1回 50mg 4週内服、2週休薬	1日1回 160mg 3週内服、1週休薬	1日1回 150mg	1日1回 300mg
1錠	100mg	12.5mg	40mg		
薬価/錠	2303.5円	7482.4円	5579.3円		
製薬企業	Novartis	Pfizer	Bayer	Deciphera	Blueprint Medicines

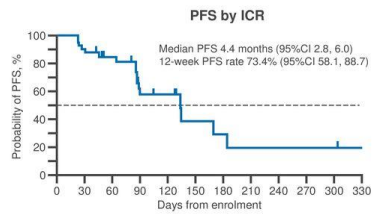
TAS116 (HSP90阻害薬) 国内第II相試験 ESMO 2017



1479PD: Phase II study of TAS-116, an oral inhibitor of heat shock protein 90 (HSP90), in metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor refractory to imatinib, sunitinib and regorafenib – Kurokawa Y, et al

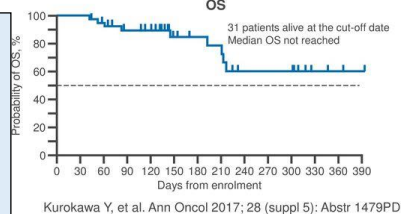
KEY RESULTS

n=40	n (%)
Best overall response	
Complete response	0 (0)
Partial response	0 (0)
Stable disease (≥6 weeks)	34 (85.0)
Progressive disease	6 (15.0)
ORR	0 (0)
DCR (CR + PR + SD for ≥6 weeks)	34 (85.0)



TAS116の4次治療の試験

対象: 40人のGIST患者
治療効果:
奏効率: 0%
病勢コントロール率: 85%
無増悪生存期間: 4.4 カ月
(レゴラフェニブの4.8カ月とほぼ同等)



Kurokawa Y, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 5): Abstr 1479PD

TAS116 (HSP90阻害薬) 国内第Ⅲ相試験

2021/2/22
大鵬薬品工業株式会社

TAS-116(経口HSP90阻害剤)

GIST(消化管間質腫瘍)を対象とした第Ⅲ相臨床試験で無増悪生存期間を有意に延長

大鵬薬品工業株式会社(本社:東京都千代田区、代表取締役社長:小林将之、以下「大鵬薬品」)は、既治療のGIST(消化管間質腫瘍)患者においてTAS-116(経口HSP(Heat Shock Protein)90阻害剤、一般名:ピミテスピブ、以下「本剤」)とプラセボを比較した第Ⅲ相臨床試験(CHAPTER-GIST-301試験)で、主要評価項目である無増悪生存期間(Progression-Free Survival:PFS)を有意に延長する結果が得られたことをご知らせします。

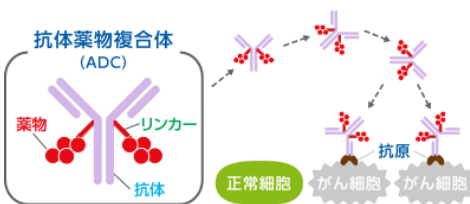
本試験の結果は今後、学術集会や学術雑誌での公表を予定しています。

大鵬薬品は、GISTでの早期の申請を目指し、GIST患者さんに新たな治療薬をお届けできるよう、準備を進めてまいります。

CHAPTER-GIST-301試験:A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL OF TAS-116 IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR, CHAPTER; The molecular chaperone heat shock protein 90 (HSP90) inhibitor, Pimipitespib

DS 6157 国内第 I 相試験

進行消化管間質腫瘍患者を対象としたDS-6157aの多施設共同非盲検第I相First-in-Human試験(NCT04276415) 2020.5~



- 薬剤: GISTにおいて過剰発現している蛋白、細胞膜上のGPR20標的とした抗体薬物複合体
- 対象: イマチニブ耐性GIST、3週に1回点滴。
- 施設: 国立がん研究センター東病院

新規のトポイソメラーゼ I 阻害剤 (DXd) を抗GPR20抗体に結合させた薬剤で、1つの抗体につき約8個のDXdが結合

DS-6157

Drug / Antibody Ratio = 8

Internalization rate: 72% @ 3hr

- オープンGタンパク質結合受容体(GPCR)
- GISTの特異的標的
- GISTの起源細胞であるCajalの間質細胞(ICC)は唯一のGPR20陽性細胞
- GISTにおける機能は不明

GPR20

- 消化管の腸壁基層層で希少疾患
- 胃 60%, 小腸 35%
- KITの発がん突然変異 (78%) or PDGFRA遺伝子変異 (7.5%)
- 3つのTKIsが承認されている

GIST

- GISTの治療薬として承認されているTKIとは異なるMOAを持つ、GPR20 ADCとしてファースト・イン・クラス
- 初期の自覚症状はイマチニブ耐性GIST
- 3週に1回点滴

DS-6157

GPR20 is one of the ICC/GIST lineage-specific factors whose gene expression is regulated by FOXF1 and ETV1

GGFG: glycine-glycine-phenylalanine-glycine
DXd: DS-6157 derivative
FOXF1: Forkhead box F1
ETV1: ETS variant 1, a member of the ETS (E twenty-six) family of transcription factors

- ◆ コンセプト: GPR20陽性GISTの治療、TKI耐性変異の有無に関わらず
- ◆ 早期上市戦略: イマチニブ耐性GIST (2ndライン、サルベージライン)

GISTでのIHC (US Biomax GIST801組織マイクロアレイ)

GPR20 IHCスコア

部位	n	スコア 1+	スコア 2+	スコア 3+
Stomach	103	~80%	~15%	~5%
Small intestine	101	~80%	~15%	~5%
Large intestine	101	~80%	~15%	~5%
Esophagus/Mesentery	101	~80%	~15%	~5%
Overall	406	~80%	~15%	~5%

- ◆ 原発GISTのうち88%がGPR20陽性 (スコア>1+)
- ◆ GPR20はより悪性の小腸GISTに高発現している
- ◆ GPR20は、PDGFRA D842V GIST及び野生型GISTにおいても発現

Chi R et al. Cancer Discov. 2018;8(2):146-149, 234-251. (modified)

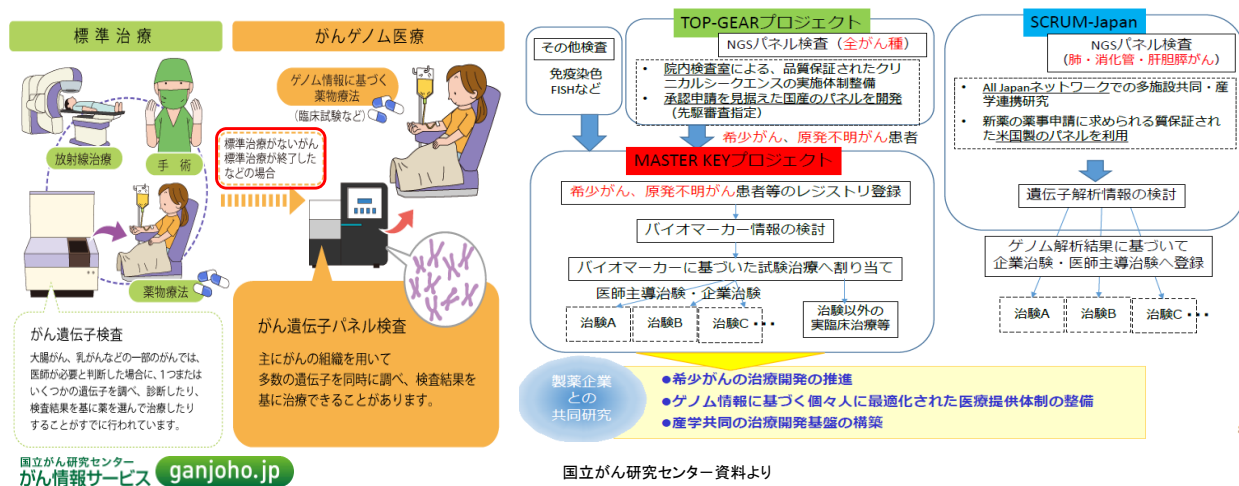
第一三共株式会社 R&D 部門2018、2019資料より

GPR20: G protein-coupled receptor 20, PDGFRα: Mitogen-derived growth factor receptor alpha/小腸癌転移因子α鎖, GIST: Gastrointestinal stromal tumor, 消化管間質腫瘍, TKI: Tyrosine kinase inhibitor

GISTの治療薬(日本の近い将来)

	イマチニブ (グリベック®)	スニチニブ (スーテント®)	レゴラフェニブ (ステパーガ®)	Pimitepsib (TAS116)
対象	KIT陽性GIST	イマチニブ抵抗性のGIST	がん化学療法に増悪したGIST	
投与順	1 (2003年承認)	2 (2008年承認)	3 (2013年承認)	4 (2021年承認?)
腫瘍縮小割合	50~60%	7.5%	4%	
腫瘍が増悪するまでの期間	96週	27.3週 (プラセボ6.4週)	4.8か月 (プラセボ0.9か月)	
報告	Demetri, et al. N Engl J Med 2002	Demetri, et al. Lancet 2006	Demetri, et al. Lancet 2013	2021年論文投稿中
用量	1日1回 400mg 内服	1日1回 50mg 4週内服、2週休薬	1日1回 160mg 3週内服、1週休薬	1日1回160mg 5日内服2日休薬、3週投与
1錠	100mg	12.5mg	40mg	
薬価/錠	2303.5円	7482.4円	5579.3円	

がんゲノム医療 (国立がん研究センター2013年~)

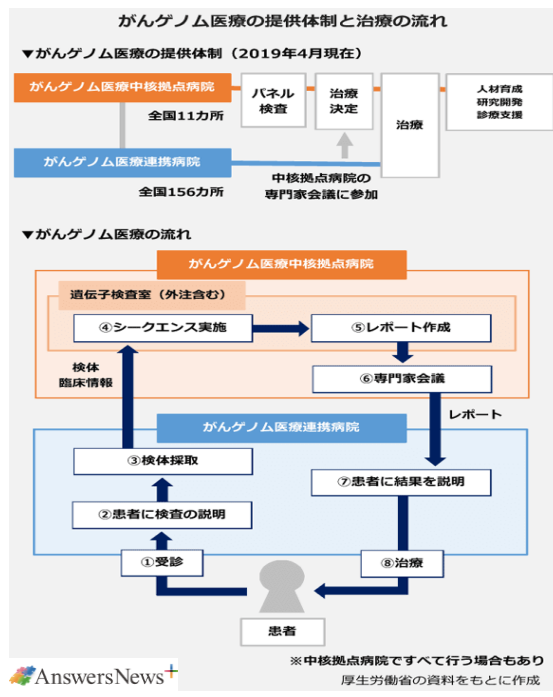
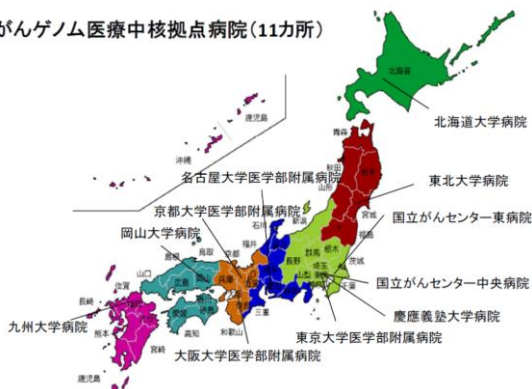


がんゲノム医療参加施設

●参加施設(2020年4月現在):

- ・ 中核拠点病院 12施設
- ・ 拠点病院 33施設
- ・ 連携病院 161施設

がんゲノム医療中核拠点病院(11カ所)



がん遺伝子パネル

- 保険承認 2019年6月
 - ・ 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
- 適応: 標準治療がない、もしくは治療終了した進行再発固形がん患者さんで全身状態がよい方
- 検査: 結果が出るまで4~6週間

変異・増幅を検索する遺伝子 (114)				融合を検索する遺伝子 (12)	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/No2	RADS1C	AKT2
AKT1	CTNNB1/β-catenin	IGF2	NOTCH1	RAP1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RBL1	ERBB4
AKT3	DOR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NTSC2	SMARCA4/BRL1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	RO51
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BAR1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL11L/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TFS3	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNAI1	MIH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

国内で承認されているがん遺伝子パネル検査

製品名	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
一般的名称	遺伝子変異解析セット(がんゲノムプロファイリング検査用)	遺伝子変異解析プログラム(がんゲノムプロファイリング検査用) 体細胞遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)
検査可能な遺伝子	114	324
コンパニオン診断薬	—	○
承認	2018年12月25日 (先駆け審査指定制度対象品目)	2018年12月27日
社名	シスメックス (国立がん研究センターと共同開発)	中外製薬 (ファウンデーションメディシン)

▼FoundationOneをコンパニオン診断薬として使用可能な分子標的薬

非小細胞肺がん	EGFRエクソン19欠失変異・エクソン21 L858R変異	アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ
	EGFRエクソン20 T790M変異	オシメルチニブ
	ALK融合遺伝子	アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ
悪性黒色腫	BRAF V600E・V600K変異	ダブラフェニブ、トラメチニブ、ベムラフェニブ
乳がん	ERBB2コピー数異常 (HER2遺伝子増幅陽性)	トラスツマブ
直腸・結腸がん	KRAS/NRAS野生型	セツキシマブ、パニツマブ

シスメックスと中外製薬のプレスリリースをもとに作成

GISTでも基本は3剤耐性となった場合であるが、野生型の場合はBRAFやNTRKが見つかる可能性も

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
GIST (米国)	1 st イマチニブ			2 nd スニチニブ						3 rd レゴラフェニブ						avapritinib (PDGFRAexon18) 4 th ripretinib						
	複数の治験																					
GIST (日本)	1 st イマチニブ			2 nd スニチニブ						3 rd レゴラフェニブ						4 th pimitespib						
	DS6157 P-1																					
	その他の第1相試験																					
がん免疫療法													抗PD-1抗体		抗PD-L1抗体		抗CTLA4抗体		MSI-Hがんに抗PD-1抗体		CAR-T細胞療法	
がんゲノム													TOP-GEAR, SCRUM-JAPAN, MASTERKEY, etc						遺伝子パネル			

GISTの診断・治療のポイント

- GISTの診断は、KITおよびDOG1蛋白発現を確認する。KIT陰性GISTでは、遺伝子変異解析も考慮する。
- 根治できるのは外科切除のみである。
- 術後の再発予防は、イマチニブ3年内服が標準治療である。
 - ⇒ただし、PDGFRA遺伝子exon18 (D842V)、野生型は効果なし
- 切除不能転移・再発GISTは、薬物治療(イマチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ)である。
 - ⇒耐性なら新規薬剤の治験(DS-6157)、がんゲノム医療など
 - 2021年以降TAS116(HSP90阻害薬)の承認に期待
 - ⇒米国では2020年にPDGFRA遺伝子exon18変異にavapritinib、4次治療としてripretinibが承認された
- 免疫療法
 - ⇒複数の臨床試験中だが、まだ有効性は確認されていない
 - ASCO2018のニボルマブ+イピリムマブ併用の報告ではPR(30%以上の縮小)は1/14例のみ(7.1%)
- 薬物治療を成功させるためには、患者さんの医療に参加する姿勢、有害事象のセルフケアも大切。
- GISTは希少がんであり、治療に困ったら専門施設に相談する。