

一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会
悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引き
version1. 2022

2014年に起きた抗PD-1抗体ニボルマブとBRAF阻害薬ベムラフェニブの製造販売承認に端を発する新規薬剤の開発と実地臨床への応用によって、進行期の悪性黒色腫に対する薬物療法は大きな変革期を迎えた。

このような薬物療法の進化を受けて、日本皮膚悪性腫瘍学会悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引き作成委員会では、2016年夏に「悪性黒色腫新規薬剤に対する治療の手引き（version 1, 2016）」を新たに作成・公開するに至った。

この手引きは、その後も新規薬剤の承認に対応し「悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引き」として2017年に1回目、2019年に2回目の改訂を行ったが、今回は、治療選択アルゴリズムに遺伝子パネル検査を加え3回目の改訂を行った。この検査でNTRK融合遺伝子が陽性であれば、分子標的薬エヌトレクチニブとラロトレクチニブが臓器横断的に投与可能である。悪性黒色腫におけるNTRK融合遺伝子陽性率は0.21-0.31%と非常に稀であること、悪性黒色腫の病型によって陽性率に差があり、特にspitzoid melanomaでは21-29%と高率であることが報告されている。日本人に多い病型のacral melanomaでは2-5%と陽性率は決して高くはないが、保険適用可能な治療法がひとつ増えたことは朗報である。また遺伝子パネル検査の結果、がんゲノム医療中核拠点病院及びがんゲノム医療拠点病院のエキスパートパネルで悪性黒色腫に対しての適応外薬が推奨された場合、患者申し出療養制度を使って一定の条件下で混合診療が可能となっている。

治療法の進歩に伴い薬剤選択はより高度に専門化かつ複雑化している。適切な治療機会を逃さず、効果的で安全な薬剤の使用を目指すためにも、本手引きの実地診療での活用を期待するものである。

悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引き version1. 2022 作成にあたり貴重など意見、ご助言をいただいた日本皮膚科学会悪性黒色腫の新薬に関する安全性検討委員会藤澤康弘先生、並川健二郎先生、緒方大先生、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会委員長中村泰大先生に心より感謝申し上げます。

2022年5月

日本皮膚悪性腫瘍学会 悪性黒色腫(メラノーマ)薬物療法の手引き作成委員会

委員長： 山崎直也 国立がん研究センター中央病院

委員： 爲政 大幾 大阪国際がんセンター

宇原 久 札幌医科大学

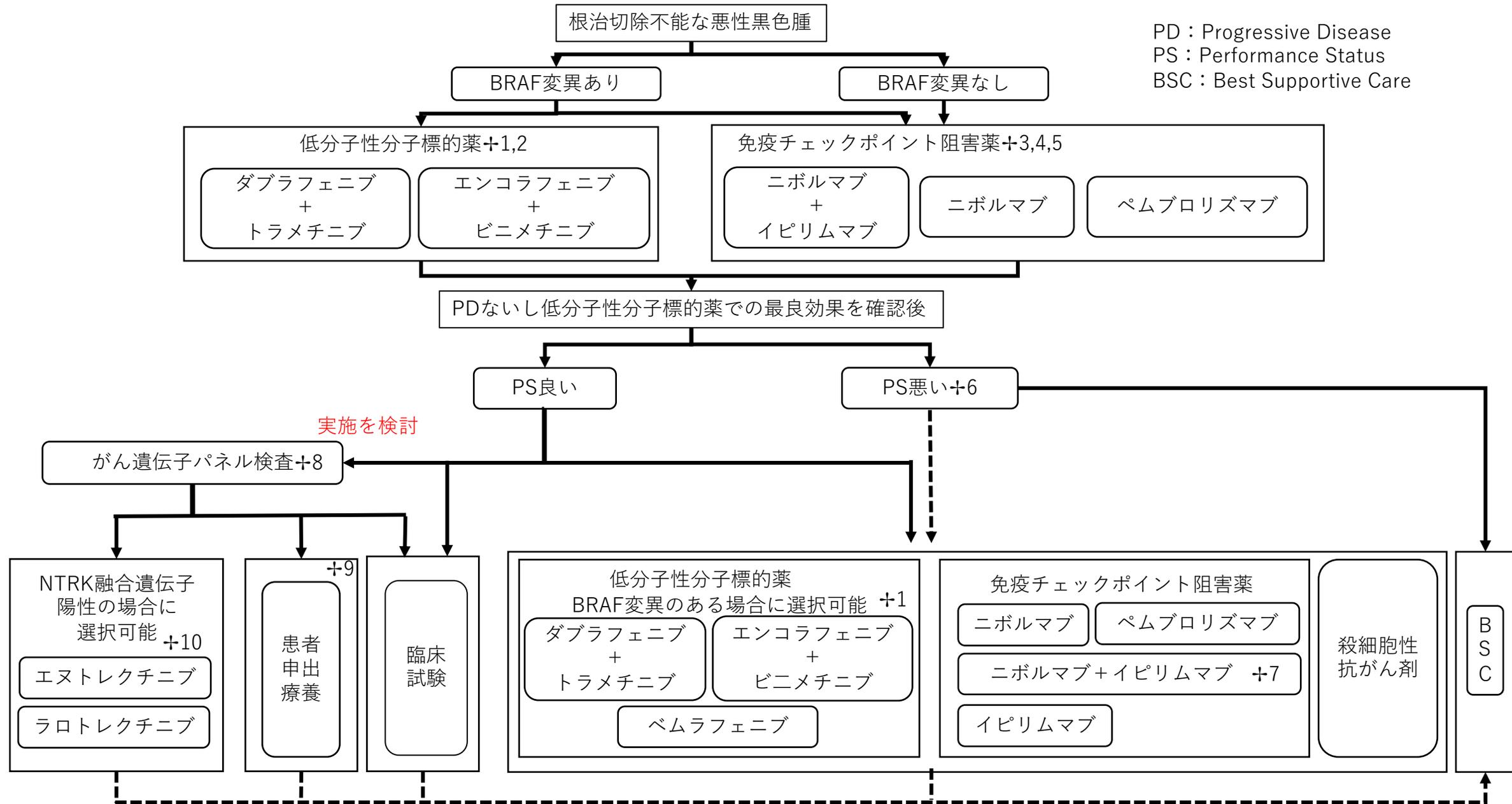
清原祥夫 静岡県立静岡がんセンター

竹之内辰也 新潟県立がんセンター新潟病院 (五十音順)

事務局： 木庭幸子 信州大学

悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引き version 1. 2022

PD : Progressive Disease
 PS : Performance Status
 BSC : Best Supportive Care



付記

+1

ダブラフェニブとトラメチニブの併用とBRAF阻害薬単剤による治療の効果を比較した2つの試験がある。ダブラフェニブ単剤と比較した試験では、奏効率はそれぞれ68%対55%、3年全生存率は44%対32%¹⁾、ベムラフェニブ単剤と比較した試験では、奏効率はそれぞれ64%対51%、生存期間の中央値は25.6ヵ月対18ヵ月と報告されている²⁾。奏効率、生存期間ともに併用療法が勝っているので、合併症等によって併用療法が困難な場合に限り、BRAF阻害薬単剤による治療を考慮する。

+2

エンコラフェニブとビメチニブの併用とベムラフェニブ単剤ならびにエンコラフェニブ単剤による治療の効果を比較した試験がある。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、併用群の14.9ヵ月に対してベムラフェニブ単剤では7.3ヵ月であり、副次評価項目である全生存期間の中央値は33.6ヵ月対16.9ヵ月、BIRC（盲検下独立評価委員会）判定での奏効率は64%対41%と報告されている³⁾⁴⁾。

+3

未治療例を対象としたニボルマブ・イピリムマブの併用、ニボルマブ単剤、イピリムマブ単剤の3群による第III相試験では、奏効率はそれぞれ58%、44%、19%、3年全生存率は58%、52%、34%と報告されている⁵⁾。ただし、悪性黒色腫に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法の適応に関するニボルマブ（遺伝子組み換え）製剤の使用ガイドライン⁶⁾の記載においては、1%以上のPD-L1発現率が確認された患者では原則としてニボルマブの単独投与を優先するとされている。

+4

ペムブロリズマブとイピリムマブを比較した試験では、2年全生存率がペムブロリズマブ10mg/kg（2週もしくは3週毎）で55%、イピリムマブで43%であり、ペムブロリズマブにおいて有意な改善が得られたと報告されている⁷⁾。

+5

ニボルマブからイピリムマブの順とイピリムマブからニボルマブの順で連続投与した2群の比較試験では、OS中央値においてニボルマブ先行群の方が優れていたと報告されている（not reached 対16.9ヵ月）⁸⁾。

付記

+6

PS の悪化要因が一部の臓器転移による場合には、薬物療法も考慮する。

+7

抗PD-1抗体投与後のセカンドライン治療としてのニボルマブ・イピリムマブ併用療法の効果については後ろ向き試験によって奏効率20%と報告されている⁹⁾。

+8

本邦において、2019年6月より次世代シーケンサー（NGS）を用いた遺伝子パネル検査が保険診療下において実施可能である。標準治療がないか終了する見込みで、本検査施行後の薬物療法に耐え得る体力が十分であると判断された場合、ゲノム医療体制が整備された医療機関（がんゲノム医療指定病院）にて実施可能であり、その実施にあたってはエキスパートパネルでの結果解釈等の複数の行程が必要である。2022年3月時点で保険収載されている遺伝子パネル検査はFoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル、OncoGuide NCCオンコパネルシステムの3種がある。

+9

保険適用または評価療養として実施されたがん遺伝子パネル検査の結果、がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院のエキスパートパネルで適応外薬が推奨された場合（エビデンスレベルD以上）に一定の条件下で保険外診療の併用が可能となる患者申出療養制度を用いた臨床研究に参加できる場合がある¹¹⁾。

+10

エヌトレクチニブはROS1、NTRKを阻害する経口チロシンキナーゼ阻害剤であり、第Ⅰ相試験であるALKA-372-001、STARTRK-1と第Ⅱ相試験であるSTARTRK-2の統合解析が報告されており、様々な癌腫を含むNTRK融合遺伝子陽性固形癌54例が登録され、奏効率は57.4%と報告されている¹²⁾。

ラロトレクチニブはエヌトレクチニブと同様にNTRKの阻害作用を有し、成人を対象とした第Ⅰ相試験であるLOXO-TRK-14001、成人・小児を対象とした第Ⅱ相試験であるNAVIGATE、小児を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験SCOUTがあり、様々な癌腫を含むNTRK融合遺伝子陽性固形癌55例が登録され、奏効率は75%と報告されている¹³⁾。

悪性黒色腫におけるNTRK融合遺伝子陽性率は0.21%-0.31%と報告されている。^{14),15)} また悪性黒色腫のtypeによって陽性率は異なり、spitzoid melanomaで21-29%、acral typeで2-5%、それ以外の皮膚・粘膜原性悪性黒色腫では1%未満と報告されている¹⁶⁾。

参考文献

- 1) Long G, Flaherty K, Stroyakovskiy D, et al. Ann Oncol. 2017 ; 28 : 1631-39. (COMBI-d)
- 2) Long G, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Lancet. 2015 ; 386 : 444-51. (COMBI-v)
- 3) Dummer R, Ascierto P, Gogas H, et al. Lancet Oncol. 2018;19:603–15. (COLUMBUS)
- 4) Dummer R, Ascierto P, Gogas H, et al. Lancet Oncol. 2018;19:1315–27. (COLUMBUS)
- 5) Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. N Engl J Med. 2017 ; 377 : 1345 – 56. (CheckMate 067)
- 6) 厚生労働省最適使用推進ガイドライン ニボルマブ(遺伝子組換え)～悪性黒色腫～
<https://www.pmda.go.jp/files/000237827.pdf>
- 7) Schachter J, Ribas A, Long G, et al. Lancet Oncol. 2017; 390:1853-62. (KEYNOTE-006)
- 8) Weber J, Gibney G, Sullivan R, et al. Lancet Oncol. 2016 ; 17: 943 – 55. (CheckMate 064)
- 9) Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, et al. Eur J Cancer. 2017; 75: 47-55.
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma : Cutaneous Version 1. 2021-November 25, 2020
- 11) 遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養 (NCCH1901)
<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190104>
- 12) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Lancet Oncol. 2020; 21: 271-82.
- 13) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. N Eng J Med. 2018; 378: 731-739
- 14) Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, et al. Ther Adv Med Oncol. 2020; 12: 1758835920975613.
- 15) Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. JCO Precis Oncol. 2018; PO.18.00183.
- 16) Forschner A, Forchhammer S, Bonzheim I, J Dtsch Dermatol Ges. 2020; 18: 1387-93.

根治切除不能な悪性黒色腫に対して本邦で2019年以降に承認された薬剤（承認順/一般名）

* 低分子性分子標的薬

- ・ エヌトレクチニブ（適応症：NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）
- ・ ラロトレクチニブ（適応症：NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）

改訂について

本邦において今後新規薬剤が承認されたり，適応拡大がなされた際には，随時更新を予定している。

公表

日本皮膚悪性腫瘍学会会員向けに日本皮膚悪性腫瘍学会ホームページに掲載するとともに日本皮膚悪性腫瘍学会機関誌である「Skin Cancer」誌に発表する。

資金源

本手引作成のための費用は全て日本皮膚悪性腫瘍学会が負担した。委員は会議参加のための交通費，宿泊費，原稿作成，会議参加に対する報酬を受け取っていない。資金提供者である日本皮膚悪性腫瘍学会によるガイドラインの内容に影響を及ぼすような介入はなかった。

利益相反の申告

2017年3月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に従って開示を行った。対象期間は2020年1月1日から2021年12月31日とした。

該当企業、団体を以下に示す。

委員長

山崎直也

ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社（講演料、受託研究費）、MSD株式会社（講演料）、Novartis株式会社（講演料、受託研究費）、小野薬品工業株式会社（講演料、受託研究費）、アステラスアムジェン株式会社（受託研究費）

委員（五十音順）

爲政 大幾

ノバルティスファーマ株式会社（講演料）、小野薬品工業株式会社（講演料）

宇原久

ノバルティスファーマ株式会社（講演料）、小野薬品工業株式会社（講演料）、サノフィ株式会社（講演料）、サンファーマ株式会社（奨学寄附金）、マルホ株式会社（奨学寄附金）、鳥居薬品株式会社（奨学寄附金）、エーザイ株式会社（奨学寄附金）、大鵬薬品工業株式会社（奨学寄附金）、アッヴィ合同会社（奨学寄附金）

清原祥夫

ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社（受託研究費）、サノフィ株式会社（受託研究費）、株式会社大塚製薬工場（会議の出席・助言）

竹之内辰也

ノバルティスファーマ株式会社（講演料）、小野薬品工業株式会社（講演料）

免責事項

本手引は個々の状況に応じて診療ガイドラインの補助として柔軟に使いこなすべきものであって，医師の裁量権を規制するものではない。本手引を医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは，本来の目的から逸脱するものである。本手引は作成時における健康保険の適用と学術的根拠に基づき作成されているが，保険診療の手引書ではなく，またガイドラインに記載のある未承認薬が保険診療において自由に使用可能であることも意味しない。未承認薬の使用および保険適用されている薬剤同士でも認可外の使用法は，各施設において倫理委員会の使用申請・承認を受けるなどの適切な対応が必要である。

悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引|version 1. 2019からの改訂点

アルゴリズム：

- PS良い患者に対し、がん遺伝子パネル検査の考慮を追加
- NTRK融合遺伝子陽性の場合のエヌトレクチニブ、ラロトレクチニブを追加
- がん遺伝子パネル検査後の患者申出療養を追加

付記：

- +8から+10の記載を追加

参考文献：

- 文献を更新、変更
- 文献10) は本アルゴリズム全体の構築の参考とした
- 文献11) から 16)を追加

利益相反の申告

- 公表基準を皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版メラノーマ診療ガイドライン2019に合わせて変更