

## 『GIST 診療ガイドライン 2022 年 4 月改訂第 4 版』部分改訂のお知らせ

『GIST 診療ガイドライン 2022 年 4 月改訂第 4 版』は、新薬の製造販売承認に伴う部分改訂(Web 版のみ)を行い、内科 13(CQ)新設および内科領域の解説記載内容を一部変更しましたので、下記のとおり、お知らせいたします。

2023 年 2 月吉日

一般社団法人日本癌治療学会  
 がん診療ガイドライン作成・改訂委員会  
 GIST 診療ガイドライン改訂ワーキンググループ  
 委員長 廣田 誠一

### 記

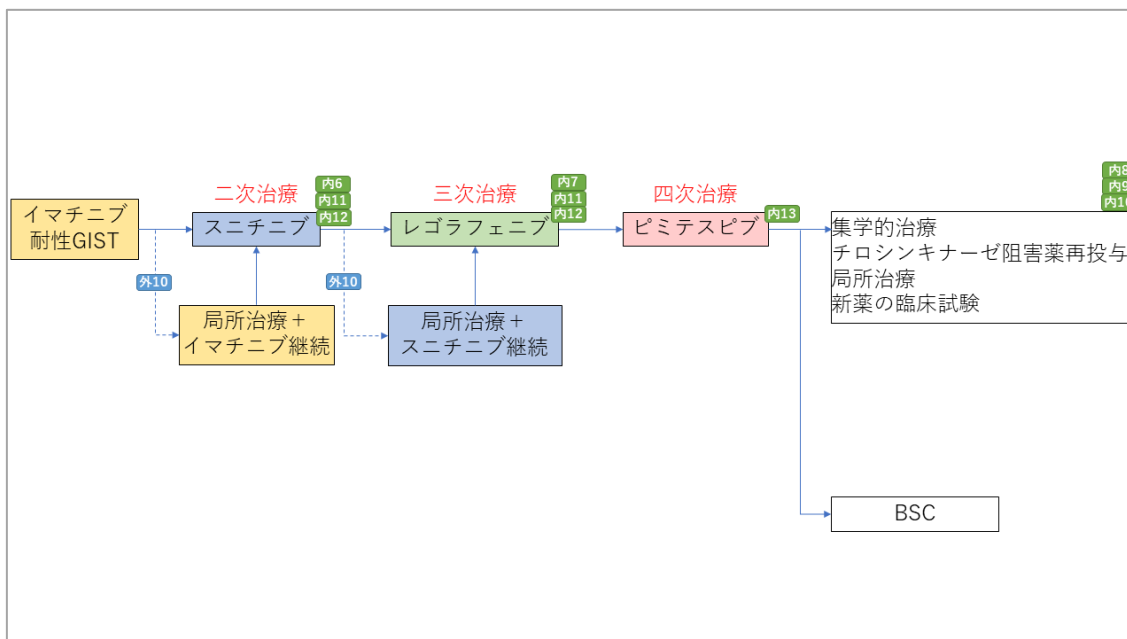
#### 1) 「内科 13(CQ)」の追加

CQ	レゴラフェニブ不耐・不応の転移・再発 GIST に対して、ピミテスピブは有用か
推奨	レゴラフェニブ不耐・不応の転移・再発 GIST に対して、ピミテスピブの使用を強く推奨する
	推奨の強さ：1(強い) エビデンスの強さ：B(中) 合意率：86.7% (12/15 名) ※黒川委員，内藤委員，西田委員は COI のため，本 CQ の投票には参加していない。

※解説内容詳細は Web 版参照。

#### 2) 「アルゴリズム 8 イマチニブ耐性 GIST の治療」の一部アップデート

四次治療として、ピミテスピブ(参照箇所：内科 13(CQ))を追加した。



### 3) ピミテスピブが関連する箇所の記載一部アップデート

#### (1) 内科総論

##### ① 「1. 転移・再発 GIST の治療」の「(1) GIST の薬物治療（一次治療）」

変更前	腫瘍の体細胞変異とイマチニブ治療の PFS との関連を示唆する後ろ向き研究はあるものの、遺伝子変異によりイマチニブを含む薬剤選択を支持する報告はなく（内科 12 (CQ)), 遺伝子変異に関わらずイマチニブ, スニチニブ, レゴラフェニブの順で投与すべきである。
変更後	腫瘍の体細胞変異とイマチニブ治療の PFS との関連を示唆する後ろ向き研究はあるものの、遺伝子変異によりイマチニブを含む薬剤選択を支持する報告はなく（内科 12 (CQ)), 遺伝子変異に関わらずイマチニブ, スニチニブ, レゴラフェニブ, <u>ピミテスピブ</u> の順で投与すべきである。

##### ② 「1. 転移・再発 GIST の治療」の「(2) イマチニブ耐性に対する薬物治療（二次治療以降）」

変更前	スニチニブ耐性に対してはレゴラフェニブ治療が推奨される(内科7(BQ))。標準用量は 160 mg/日で, 3 週投与, 1 週休薬である。スニチニブ同様, 全身状態良好な患者が対象であり, 投与中は定期的な経過観察が必要である。有害事象もスニチニブと類似しているが, 重篤な肝障害のリスクに注意が必要である。投与開始から 8 週間は定期的 (1 回/週) に肝機能検査を実施する。標準用法・用量で重篤な有害事象が出現した場合は, 80 mg/日までを下限として減量するが, 減量以外に用法変更も選択肢となりうる (内科 11 (CQ))。レゴラフェニブ耐性に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) の再投与については, 個々の症例で投与の益が害を上回ると期待できれば投与を考慮する (内科 8 (CQ))。
変更後	スニチニブ耐性に対してはレゴラフェニブ治療が推奨される(内科7(BQ))。標準用量は 160 mg/日で, 3 週投与, 1 週休薬である。スニチニブ同様, 全身状態良好な患者が対象であり, 投与中は定期的な経過観察が必要である。有害事象もスニチニブと類似しているが, 重篤な肝障害のリスクに注意が必要である。投与開始から 8 週間は定期的 (1 回/週) に肝機能検査を実施する。標準用法・用量で重篤な有害事象が出現した場合は, 80 mg/日までを下限として減量するが, 減量以外に用法変更も選択肢となりうる (内科 11 (CQ))。 <u>レゴラフェニブ耐性に対してはピミテスピブ治療が推奨される (内科 13 (CQ))。標準用量は 160 mg/日で, 5 日投与, 2 日休薬である。他の薬剤と同様に全身状態の良好な患者が対象であり, 投与中は定期的な経過観察が必要である。有害事象としては下痢や眼症状が特徴的であり, 臨床試験の結果などを参照し休薬・減量など適切な対応が必要である。</u> レゴラフェニブや <u>ピミテスピブ</u> 耐性に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) の再投与については, 個々の症例で投与の益が害を上回ると期待できれば投与を考慮する (内科 8 (CQ))。

(2) 「内科 8(CQ)」解説

<p>変更前</p>	<p>レゴラフェニブに不耐・不応の症例に対して、他のチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) が有用性を示したという論文は見当たらなかった。しかし、イマチニブ、スニチニブに不耐・不応の GIST に対するイマチニブ、スニチニブの再投与についての有効性は報告されており<sup>1,2)</sup>、また少数ながらレゴラフェニブ既治療症例を含む標準治療に対するイマチニブとプラセボの RCT である RIGHT 試験<sup>3)</sup>においてイマチニブの投与の有効性が検証されていることから、レゴラフェニブ不耐・不応の GIST に対して、イマチニブまたはスニチニブの再投与は一定の有効性があることが予測される<sup>4)</sup>。またその RCT において特に重篤な有害事象は報告されておらず、<u>現状、レゴラフェニブ不耐・不応の GIST に対する他の有効な薬剤は本邦では承認されていないことから、イマチニブまたはスニチニブの再投与を行うことは推奨される。</u>しかし、エビデンスの強さも非常に弱いことから、弱く推奨するとした。</p>
<p>変更後</p>	<p>レゴラフェニブに不耐・不応の症例に対して、他のチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor ; TKI) が有用性を示したという論文は見当たらなかった。しかし、イマチニブ、スニチニブに不耐・不応の GIST に対するイマチニブ、スニチニブの再投与についての有効性は報告されており<sup>1,2)</sup>、また少数ながらレゴラフェニブ既治療症例を含む標準治療に対するイマチニブとプラセボの RCT である RIGHT 試験<sup>3)</sup>においてイマチニブの投与の有効性が検証されていることから、レゴラフェニブ不耐・不応の GIST に対して、イマチニブまたはスニチニブの再投与は一定の有効性があることが予測される<sup>4)</sup>。<u>またその RCT において特に重篤な有害事象は報告されておらず、イマチニブまたはスニチニブの再投与を行うことは推奨される。</u>しかし、エビデンスの強さも非常に弱いことから、弱く推奨するとした。<u>ただし、2022 年より四次治療薬としてピミテスピブが承認されたため、再投与の前にピミテスピブの投与が推奨される。</u></p>

(3) 「内科 10(CQ)」解説

<p>変更前</p>	<p>以上のことから、本 CQ に対するエビデンスは非常に弱いとした。一部の症例では腫瘍の増悪を抑えることが期待でき、有害事象も許容範囲内と考えられ、肝転移に局限した状況であるなら益が上回る可能性もあり「行うことを弱く推奨する」とした。なお、現在はレゴラフェニブなどの臨床導入により、上記エビデンスとは状況は異なっていることに注意が必要である。またどの患者に、いつのタイミングで追加するかなども明確ではなく、局所療法後薬物療法を継続することが重要である点に注意を要する。</p>
<p>変更後</p>	<p>以上のことから、本 CQ に対するエビデンスは非常に弱いとした。一部の症例では腫瘍の増悪を抑えることが期待でき、有害事象も許容範囲内と考えられ、肝転移に局限した状況であるなら益が上回る可能性もあり「行うことを弱く推奨する」とした。なお、現在はレゴラフェニブやピミテスピブなどの臨床導入により、上記エビデンスとは状況は異なっていることに注意が必要である。またどの患者に、いつのタイミングで追加するかなども明確ではなく、局</p>

所療法後薬物療法を継続することが重要である点に注意を要する。
--------------------------------

#### 4) 附録 内科 13(CQ)文献検索式の追加

内科 13 (CQ) レゴラフェニブ不耐・不応の転移・再発 GIST に対して、ピミテスピブは有用か

PubMed

検索日：2022 年 9 月 2 日(金)

Search No	Search Strategy	Results
#01	("TAS-116"[All Fields] OR "TAS 116"[All Fields] OR "TAS116"[All Fields] OR "Pimitiespib"[All Fields]) OR "TAS-116"[Supplementary Concept]	20
#02	"Gastrointestinal Stromal Tumors"[MeSH Terms]	7,375
#03	"gist*" [All Fields] OR "Gastrointestinal Stromal Tumor"[All Fields] OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[All Fields]	27,566
#04	#1 AND (#2 OR #3)	6
#05	English[Language] OR Japanese[Language]	30,199,905
#06	("1900/1/1"[Date - Publication] : "2022/8/31"[Date - Publication])	34,441,531
#07	#1 AND (#5 AND #6)	20

Cochrane Library

検索日：2022 年 9 月 2 日(金)

Search No	Search Strategy	Results
#01	"TAS-116" in All Text OR "TAS116" in All Text OR "TAS 116" in All Text OR Pimitiespib in All Text - with Cochrane Library publication date Between Jan 1900 and Aug 2022, in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	7

以 上