

# 進行消化器がんにおける血中循環腫瘍DNA(ctDNA)を用いたリキッドバイオプシーの臨床的有用性： SCRUM-Japan GI-SCREENとGOZILA study

## Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies

Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864.

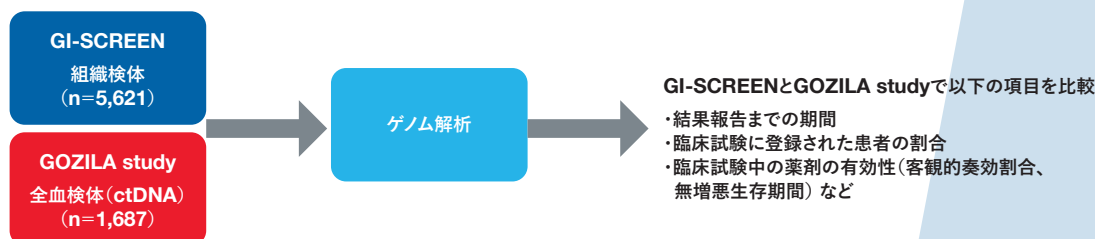
著者にガーダントヘルス社の社員が含まれている。

本試験は、消化器がんを対象とした臨床試験のスクリーニング検査として、リキッドバイオプシーの有用性を組織検査と比較した観察研究です。

### 試験デザイン

Guardant360®を用いたリキッドバイオプシーの有用性を組織検査と比較しました。

**【目的】** 消化器がんを対象に腫瘍組織検査とリキッドバイオプシーで臨床試験のスクリーニング検査としての有用性を比較する。



**【対象】** 2015年2月から2019年4月の期間にGI-SCREENに登録された5,743例(解析対象5,621例)及び、2018年1月から2019年8月の期間にGOZILA studyに登録された1,787例(解析対象1,687例<sup>※1</sup>)の進行消化器がん患者

**【方法】** GI-SCREENでは、腫瘍組織を採取し、遺伝子パネル検査(LDT)<sup>※2</sup>を用いてがん関連遺伝子の異常を調べ、GOZILA studyでは、血液を採取し、Guardant360を用いたリキッドバイオプシーで74のがん関連遺伝子の異常を調べた。

**【評価項目】** 結果報告までの期間、臨床試験登録までの期間、臨床試験登録患者割合、客観的奏効割合(ORR)、無増悪生存期間(PFS)、ctDNAプロファイルなど

**【解析計画】** 観察研究であり、統計学的な症例数の設定は行わなかったが、GI-SCREENとGOZILA studyの解析対象患者数は、それぞれ5,621例、1,687例であり、30%に治療標的となる遺伝子異常が検出され、うち10%が臨床試験に登録されると仮定した。その結果、期待される登録患者数はGI-SCREENが169例、GOZILA studyが51例となった。GI-SCREENとGOZILA studyの群間比較では、カテゴリー変数の場合はFisherの正確確率検定または $\chi^2$ 検定、連続変数の場合はMann-Whitney検定を用いた。生存期間はKaplan-Meier法で推定し、群間比較はLog-rank検定で行った。また、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)を算出した。

※1 大腸がん654例、胃・食道がん260例、食道扁平上皮がん108例、膵臓がん363例、胆管がん188例、その他114例

※2 腫瘍組織を用いた遺伝子パネル検査(LDT)で、143もしくは161の遺伝子異常の有無を評価した。

Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864

\*Guardant360® CDxの保険適用:算定要件をご参照の上、ご使用を判断してください。

高度管理医療機器

販売名: Guardant360 CDx がん遺伝子パネル  
 一般的名称: 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)  
 承認番号: 30300BZX00345000

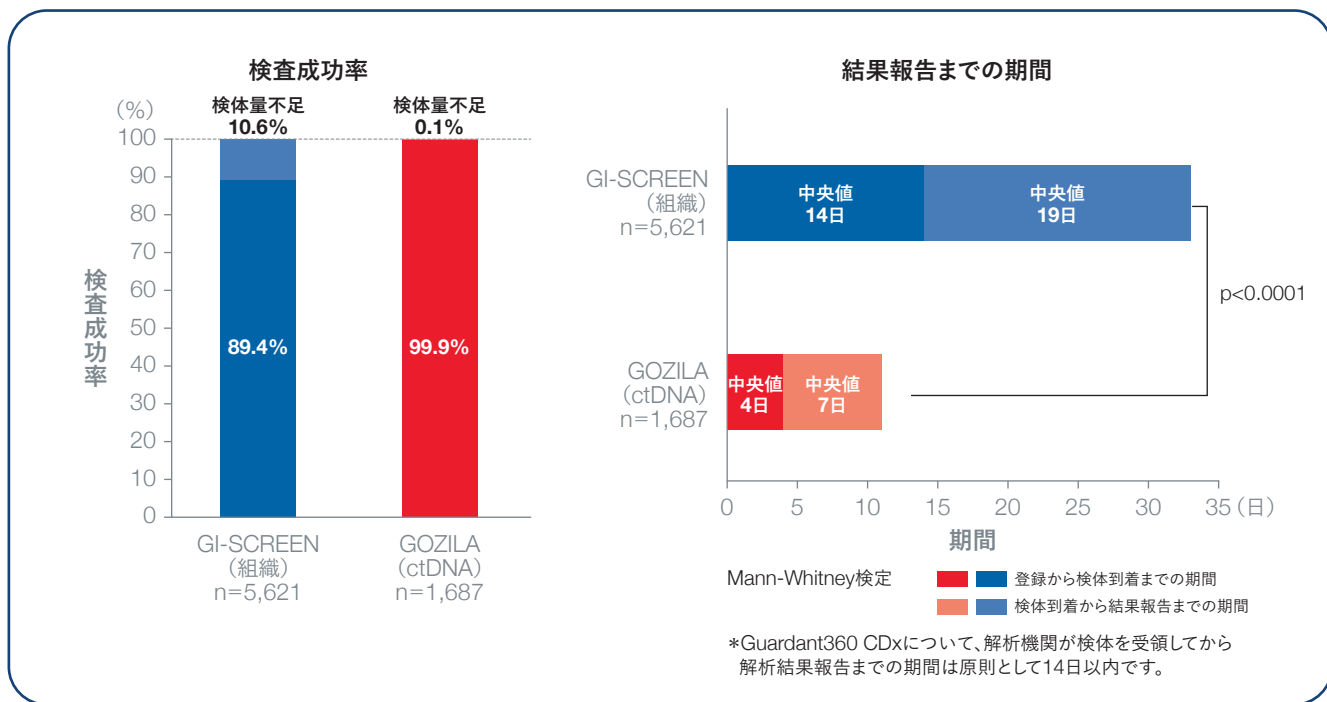
GUARDANT360<sup>®</sup> CDx  
 がん遺伝子パネル

# 検査成功率と結果報告までの期間

リキッドバイオプシーでは、組織検査と比べて、結果報告までの期間中央値が22日間短縮しました。

検査成功率はGI-SCREENが89.4%、GOZILA studyが99.9%でした。

登録から結果報告までの期間の中央値はGI-SCREENが33日に対してGOZILA studyでは11日と、GOZILA studyで有意に短いことが示されました( $p < 0.0001$ , Mann-Whitney検定)。

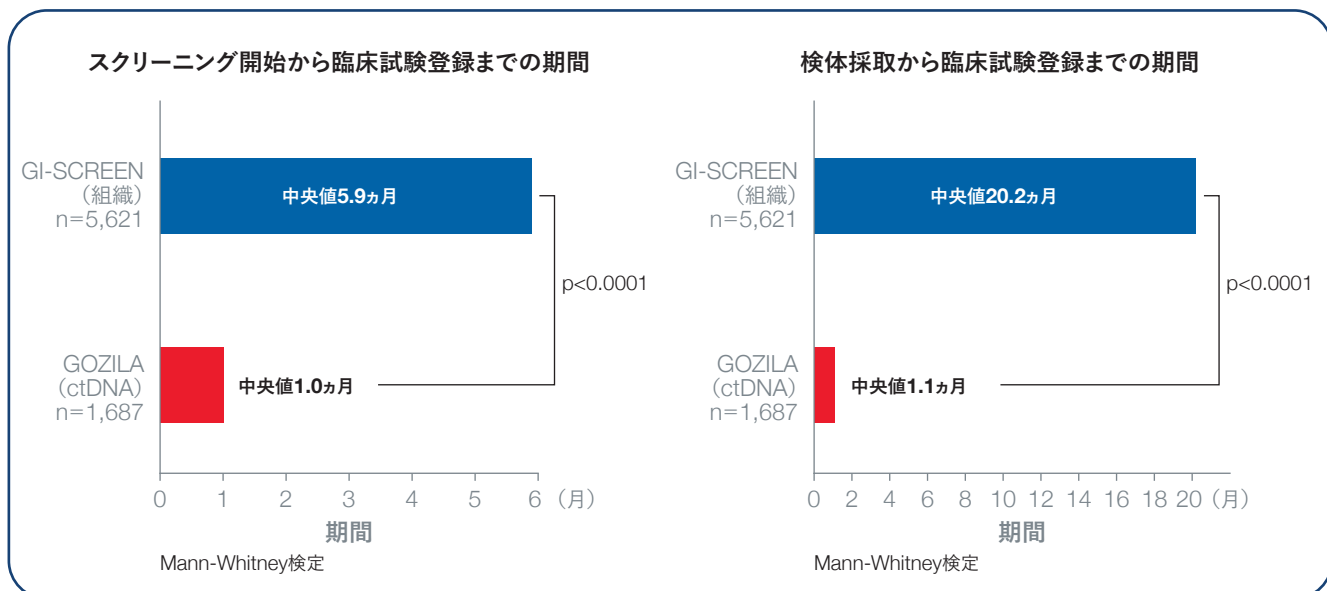


Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864.

# スクリーニング開始/検体採取から臨床試験登録までの期間

リキッドバイオプシーでは、組織検査と比べて、スクリーニング開始または検体採取から臨床試験登録までの期間の中央値も、それぞれ4.9ヵ月、19.1ヵ月短縮しました。

スクリーニング開始から臨床試験登録までの期間の中央値は、GI-SCREENが5.9ヵ月、GOZILA studyが1.0ヵ月、検体採取から臨床試験登録までの期間の中央値は、それぞれ20.2ヵ月、1.1ヵ月で、いずれもGOZILA studyで有意に短いことが示されました(いずれも $p < 0.0001$ , Mann-Whitney検定)。



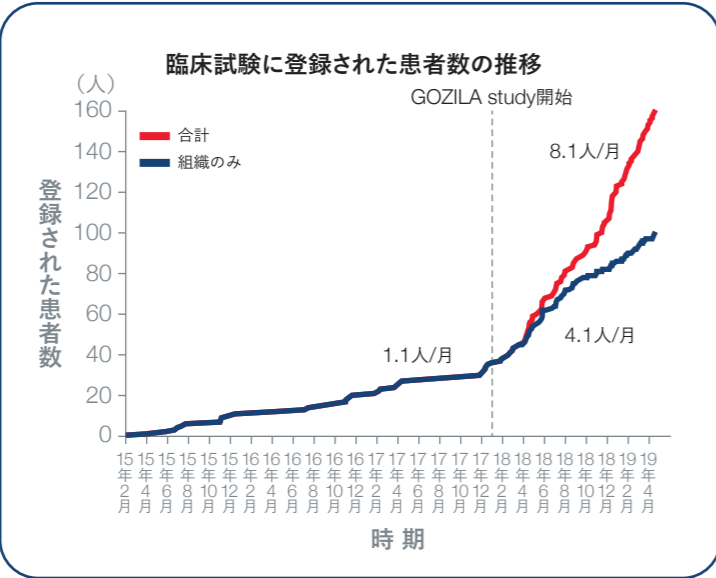
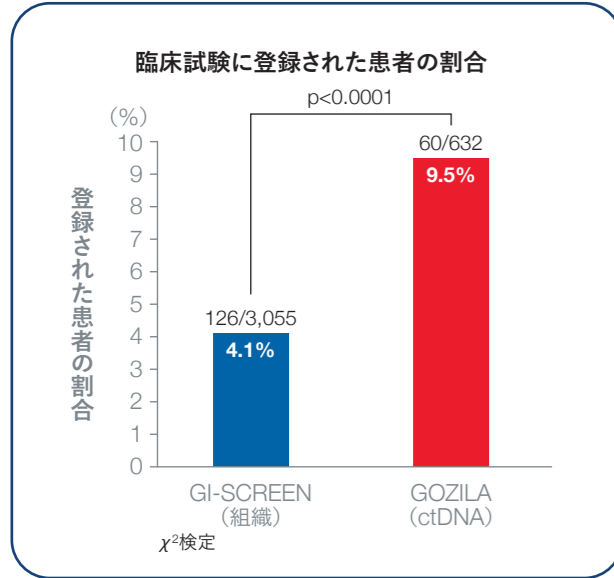
Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864.

## 臨床試験に登録された患者の割合と推移

リキッドバイオプシーにより臨床試験に登録された患者の割合は組織検査の2倍以上でした。

治療標的となる遺伝子異常を有する患者のうち、臨床試験に登録された患者の割合は、GI-SCREENが4.1%、GOZILA studyが9.5%であり、GOZILA studyで有意に高いことが示されました(p<0.0001、 $\chi^2$ 検定)。

GOZILA studyにおける登録可能な臨床試験数はGI-SCREENより少数である(11試験 vs. 28試験)にもかかわらず、GOZILA study開始後は1ヵ月あたりの登録患者数が8.1人/月と増加しました。

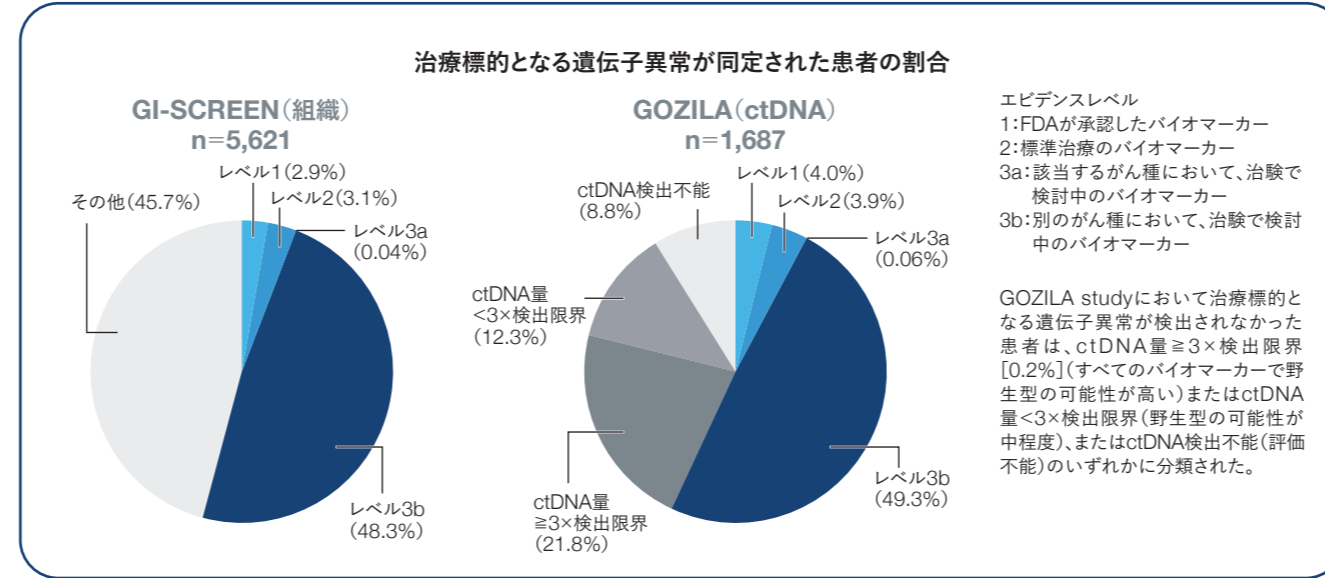


Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864.

## 治療標的となる遺伝子異常が同定された患者の割合

リキッドバイオプシーでは57.2%の患者に治療標的となる遺伝子異常が同定されました。

治験で検討中のバイオマーカーまで含めると、GI-SCREENでは54.3%、GOZILA studyでは57.2%に治療標的となる遺伝子異常が同定され、GOZILA studyで有意に高値でした(p=0.041、Fisherの正確確率検定または $\chi^2$ 検定)。



エビデンスレベル  
 1: FDAが承認したバイオマーカー  
 2: 標準治療のバイオマーカー  
 3a: 該当するがん種において、治験で検討中のバイオマーカー  
 3b: 別のがん種において、治験で検討中のバイオマーカー

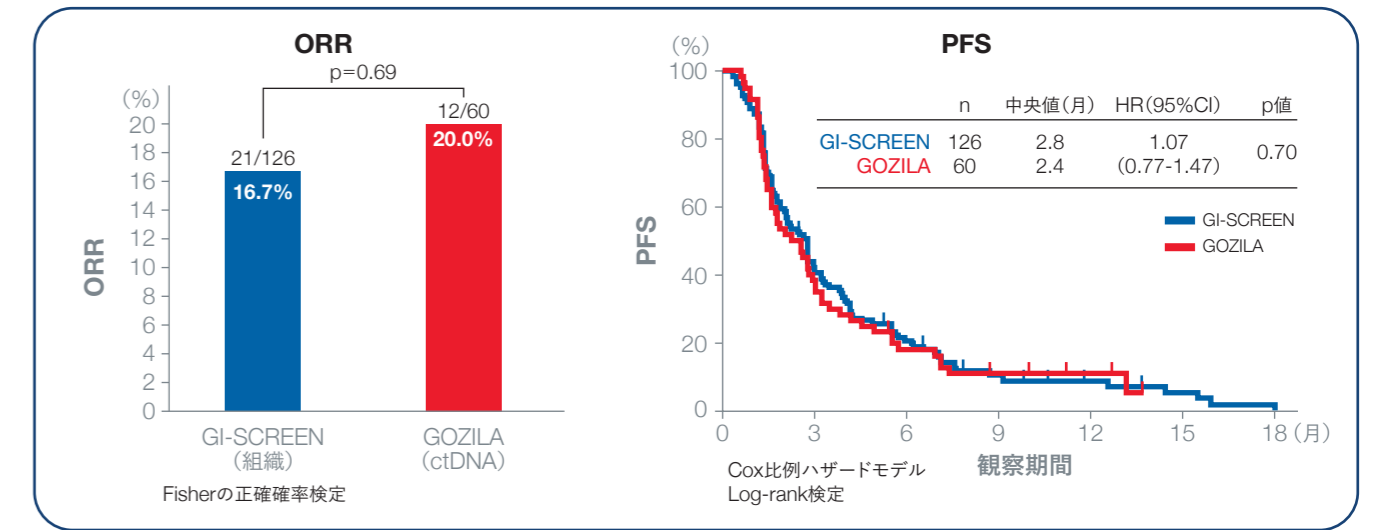
GOZILA studyにおいて治療標的となる遺伝子異常が検出されなかった患者は、ctDNA量 $\geq 3 \times$ 検出限界[0.2%](すべてのバイオマーカーで野生型の可能性が高い)またはctDNA量 $< 3 \times$ 検出限界(野生型の可能性が中程度)、またはctDNA検出不能(評価不能)のいずれかに分類された。

Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864.

## 客観的奏効割合(ORR)と無増悪生存期間(PFS)

リキッドバイオプシーでスクリーニングした患者群でも、組織検査と同様のORRとPFSが示されました。

ORRは、GI-SCREENが16.7%、GOZILA studyが20.0%であり、有意差は認められませんでした(p=0.69、Fisherの正確確率検定)。PFS中央値も、それぞれ2.8ヵ月、2.4ヵ月であり、有意差は認められませんでした(p=0.70、Log-rank検定)。



Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864.

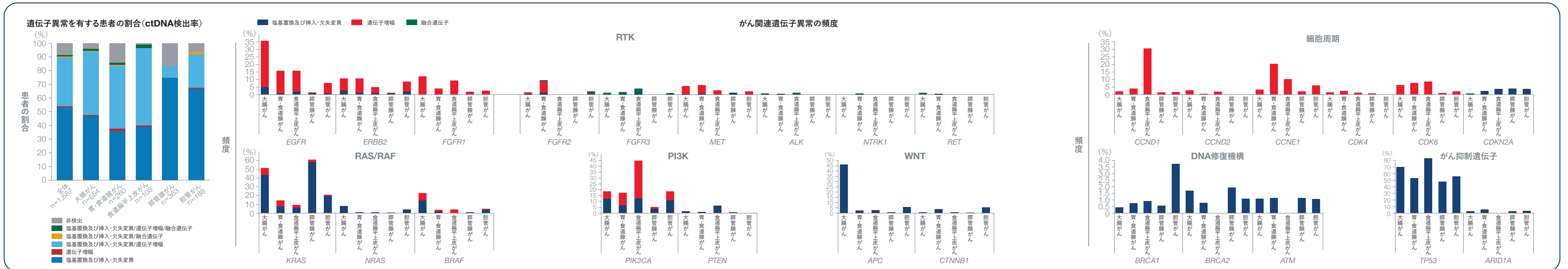
## リキッドバイオプシーで検出された遺伝子異常

ctDNA検出率は大腸がんと食道扁平上皮がんで高頻度でした。

91.4% (1,438/1,573例)でctDNAが検出され、食道扁平上皮がんと大腸がんではctDNA検出率が高く、それぞれ99.1% (107/108例)、96.0% (628/654例)でした。一方、膵臓がんと胃・食道がんでは、それぞれ83.4% (304/363例)、85.8% (223/260例)と低頻度でした。

多様ながんのシグナル伝達経路において遺伝子異常(塩基置換及び挿入・欠失変異、遺伝子増幅、融合遺伝子)の検出が可能でした。

検出されたがん関連遺伝子異常は既報と同様であり、受容体チロシンキナーゼ(RTK)と細胞周期関連遺伝子における遺伝子増幅、RAS/RAF、PI3K、WNT経路において塩基置換及び挿入・欠失変異、DNA修復機構とがん抑制遺伝子における塩基置換及び挿入・欠失変異が検出されました。



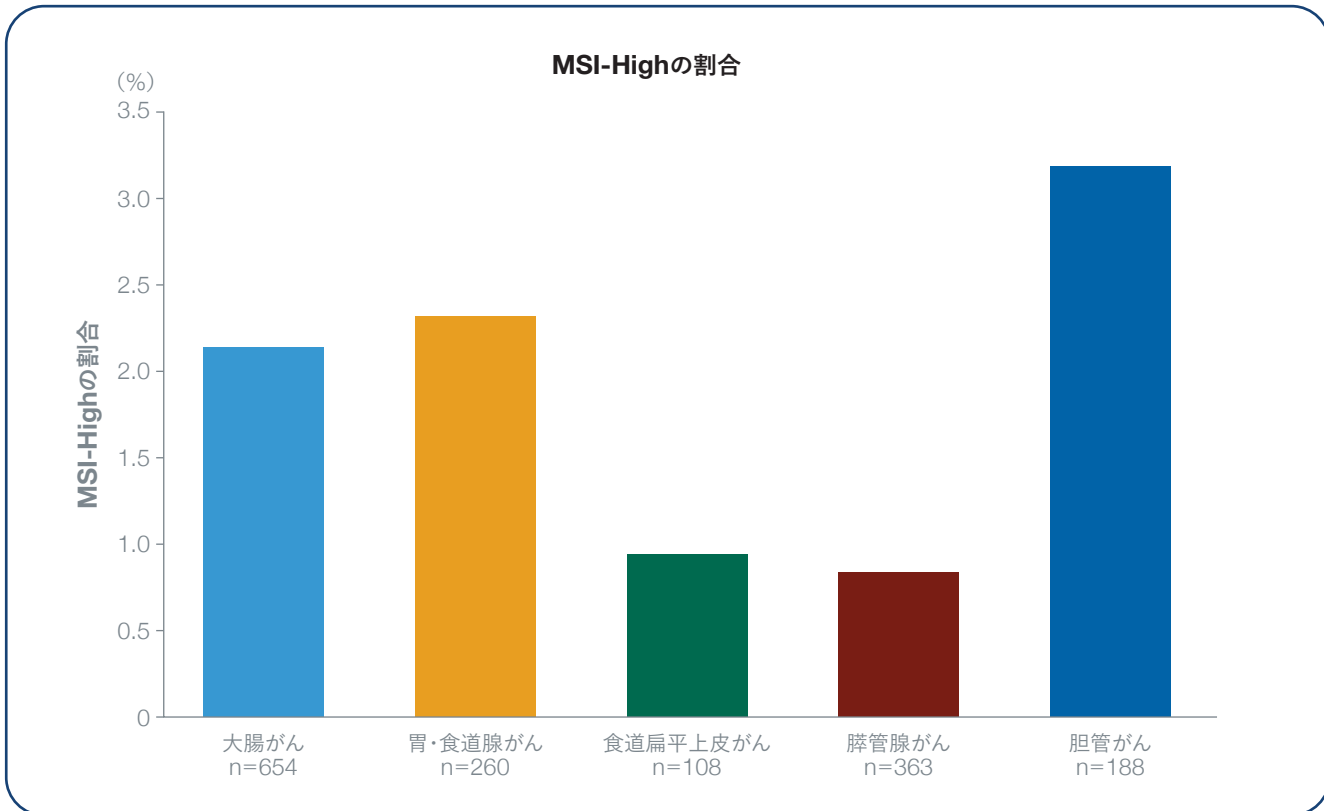
Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864.

# 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) の検出

リキッドバイオプシーにおいても、MSI-Highの評価が可能でした。

MSI-Highの割合は既報の組織検査の結果<sup>1,2)</sup>と同様であり、胆管がん、胃・食道腺がん、大腸がんで高いことが示されました。

1)Chalmers ZR, et al. Genome Med. 2017;9(1):34.  
2)Salem ME, et al. Mol Cancer Res. 2018;16(5):805-812.



Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020;26(12):1859-1864.

## まとめ

- 本研究は、がんの遺伝子異常を検出するスクリーニング検査としてのリキッドバイオプシーの有用性を組織検査と比較した最初の大規模研究である。
- 本研究の結果、リキッドバイオプシーは、組織検査と比べて、治療効果を損なうことなく、スクリーニング期間を短縮し (11日 vs. 33日、 $p < 0.0001$ 、Mann-Whitney検定)、臨床試験への登録率を向上させることが示された (9.5% vs. 4.1%、 $p < 0.0001$ 、 $\chi^2$ 検定)。
- 治療標的となる遺伝子異常 (エビデンスレベル1-3に該当) が同定された患者は、組織検査が54.3%、リキッドバイオプシーが57.2%であり、リキッドバイオプシーにおいて有意に高値であった ( $p = 0.041$ 、Fisherの正確確率検定または $\chi^2$ 検定)。
- 本研究で示された結果から、リキッドバイオプシーは、個別化医療 (Precision Medicine) を推進する技術となり得る。

薬剤の安全性 (治療関連有害事象) については原著をご参照ください。

\*Guardant360® CDxの保険適用:算定要件をご参照の上、ご使用を判断してください。

ガーダントヘルスジャパン株式会社 〒105-7590 東京都港区海岸1-7-1 東京ポートシティ竹芝オフィスタワー10F

ウェブサイト: <https://www.guardanthealthjapan.com>

クライアントサービス: 0120-545-041

お問い合わせ: [japan.clientservices-amea@guardanthealth.com](mailto:japan.clientservices-amea@guardanthealth.com)

