

1 日本癌治療学会提言

2  
3 **分子的残存病変 (molecular residual disease: MRD) 検査の**  
4 **適正臨床利用に関する見解書**

5  
6 **Japanese Society of Clinical Oncology Position Paper on**  
7 **Appropriate Clinical Use of**  
8 **Molecular Residual Disease (MRD) Testing**

9  
10 第 1 版 2024 年 10 月

11  
12  
13 **編集 一般社団法人日本癌治療学会**  
14 **協力 公益社団法人日本臨床腫瘍学会**  
15 **一般社団法人日本外科学会**

16  
17  
18  
19 資金提供

20 ・日本癌治療学会

21 ・国立がん研究センターがん研究開発資金(課題番号 2024-A-05「切除可能固形がんにおけるマ  
22 ルチオミックス解析に基づく周術期がん個別化治療開発基盤の構築及び運用に資する研究」、研  
23 究代表者:小林信、研究費交付:令和 6 年)

## 1 発刊にあたり

2  
3 血液循環腫瘍 DNA 解析を用いた分子的残存病変(molecular residual disease: MRD)に  
4 基づく、‘より正確な’再発リスク予測が可能となりつつあり、個別化周術期治療(Precision Onco-  
5 surgery)を目指した臨床開発が世界的に盛んになっています。このような背景から、日本癌治療  
6 学会は「分子的残存病変(molecular residual disease: MRD)検査の適正臨床利用に関する見解  
7 書・第1版」を、日本臨床腫瘍学会と日本外科学会の協力のもと発出することにしました。MRD ガ  
8 イダンス作成ワーキンググループ委員長の小林信先生、副委員長の長谷川潔先生をはじめ作成  
9 委員の先生方、評価ワーキンググループ委員長の赤松秀輔先生をはじめ評価委員の先生方、作  
10 成委員を推薦して下さった日本臨床腫瘍学会と日本外科学会、そして本見解書の作成作業に関  
11 わった全ての関係者に心から感謝申し上げます。本見解書の目的であるMRD 検査に関する現時  
12 点でのエビデンスを網羅的に解釈し、がん種横断的に適正臨床利用の共通見解を示すことで、臨  
13 床現場における現時点でのMRD 検査の立ち位置を明らかにできたものと思っています。

14 世界に目を向ければ、2024年4月12日に開催されたFDA Oncologic Drugs Advisory  
15 Committee(FDA’s ODAC)において、多発性骨髄腫の新規治療の臨床開発にMRD をエンドポイ  
16 ントとすることが認められました。これにより新規治療の臨床開発がさらに加速されるものと思わ  
17 れます。大腸がん領域でも、本見解書の作成委員である中村能章先生を中心とする  
18 CIRCULATE-IDEA 国際コンソーシアム主導のMRD Endpoints Considerations in Colorectal  
19 Cancer がスタートしています。つまり、MRD 検査は、‘より正確な’再発リスク予測に基づく  
20 Precision Onco-surgery の実現ばかりでなく、がん種横断的な新規エンドポイントとして使用され、  
21 その結果、新規治療の臨床開発が促進されることが期待されています。本見解書を活用した学際  
22 的且つ多領域・多職種を包含する臨床開発や社会啓発活動を通じて、MRD 検査による再発リス  
23 ク評価に基づく個別化周術期治療、すなわちMRD-guided therapy の確立に向けて、わが国が世  
24 界を牽引していくことを期待しています。そのため、今すぐにでも、今後想定されるMRD 検査の薬  
25 事承認・保険償還をも見据えた、斬新且つ革新的な臨床開発を計画する我が国の野心ある研究  
26 者にとって、本見解書が珠玉の逸品となるものと信じています。さあ手に取って！

27 最後に、小林信委員長をはじめ本見解書の作成作業に携われた全ての関係者の皆様の  
28 多大なるご尽力に心より感謝いたします。

29  
30 2024年10月

31 一般社団法人日本癌治療学会  
32 理事長 吉野 孝之

## 1 日本癌治療学会 MRD ガイダンス作成ワーキンググループ

### 2 3 委員長

- 4 ● 小林 信（国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科／周術期治療開発推進室）

### 5 6 副委員長

- 7 ● 長谷川 潔\*（東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科）

### 8 9 作成委員(五十音順)

- 10 ● 池田 公史\*\*（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）
- 11 ● 岩田 広治（名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床研究戦略部）
- 12 ● 大場 彬博（静岡県立静岡がんセンター 消化器内科）
- 13 ● 沖 英次（九州大学大学院 消化器・総合外科）
- 14 ● 尾崎 由記範（がん研有明病院 乳腺内科／先端医療開発科）
- 15 ● 加藤 大悟（大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科）
- 16 ● 唐崎 隆弘（虎の門病院 呼吸器センター外科）
- 17 ● 千代田 達幸（慶應義塾大学医学部 産婦人科）
- 18 ● 中村 能章（国立がん研究センター東病院 消化管内科／トランスレーショナルリサーチ支
- 19 援室／国際研究推進室）
- 20 ● 並川 健二郎（国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科）
- 21 ● 橋本 直佳（国立がん研究センター東病院 消化管内科／トランスレーショナルリサーチ支
- 22 援室／周術期治療開発推進室）
- 23 ● 長谷川 幸清（埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科）
- 24 ● 坂東 英明（国立がん研究センター東病院 消化管内科／トランスレーショナルリサーチ支
- 25 援室）
- 26 ● 藤澤 孝夫（国立がん研究センター東病院 頭頸部内科／トランスレーショナルリサーチ支
- 27 援室）
- 28 ● 堀之内 秀仁（国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科）
- 29 ● 松浦 一登（国立がん研究センター東病院 頭頸部外科）
- 30 ● 三宅 秀明（神戸大学大学院医学研究科 腎泌尿器科）

31 \* 日本外科学会推薦委員

32 \*\* 日本臨床腫瘍学会推薦委員

### 33 34 作成協力者

- 35 ● 矢嶋 習吾（国立がん研究センター東病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科／周術期治療開発推
- 36 進室）

- 1 日本癌治療学会 MRD ガイダンス評価ワーキンググループ
- 2
- 3 **委員長**
- 4 ● 赤松 秀輔（名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科）
- 5
- 6 **作成委員(五十音順)**
- 7 ● 鈿持 広知（静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科）
- 8 ● 砂川 優（聖マリアンナ医科大学 腫瘍内科）
- 9 ● 松橋 延寿（岐阜大学医学部附属病院 消化器外科・乳腺外科・小児外科）
- 10

## 1 序文

2  
3 がんの個別化治療が提唱されてから久しい時間が経過している。1990年代のヒトゲノム  
4 プロジェクトを端緒に、2000年代以降の次世代シーケンサー等の技術革新とともに多数の分子  
5 標的治療が承認されてきた。さらに2015年の米国オバマ大統領(当時)の Precision Medicine  
6 Initiative 以降、網羅的なバイオマーカー探索に基づく個別化治療が飛躍的に発展してきた。本邦  
7 においても、2018年に包括的がんゲノムプロファイリング検査が薬事承認されて以降、様々な個  
8 別化治療が臨床実装されている。

9 しかし、がんの個別化治療の多くは進行再発がんを対象としたもので、切除可能固形が  
10 んに対する個別化治療の選択肢はごく僅かである。たとえば、切除可能固形がんに対する個別  
11 化周術期治療としては、HER2陽性乳がんに対する術前後のトラスツズマブ(＋ペルツズマブ)の  
12 化学療法併用療法、EGFR変異陽性非小細胞肺癌に対する術後のオシメルチニブ療法、BRAF  
13 V600E/K変異を有する悪性黒色腫に対する術後のダブラフェニブ＋トラメチニブ併用療法等が挙  
14 げられ、いずれも遺伝子異常に基づく標的治療によるものである。一方、再発リスクに基づく個別  
15 化周術期治療の開発ががん種横断的に期待されており、血液循環腫瘍DNA解析を用いた分子  
16 的残存病変(molecular residual disease: MRD)の検出が近年注目を浴びている。MRD検査による  
17 再発リスク評価に基づく個別化周術期治療(MRD-guided therapy)は、再発高リスク例においては  
18 根治率の向上を、低リスク例には根治率を毀損せずに副作用の低減を図るものであり、従来の画  
19 一的な周術期治療を革命的に変化させるものとして、リキッド革命とも称されている。

20 2020年代に入り本邦からMRD検査に関する多数の重要なエビデンスが報告され、リキ  
21 ッド革命が成立する土壌が形成されている。リキッド革命の成立においては、外科医、腫瘍内科  
22 医、バイオテック企業、製薬企業、規制当局等多数の関係者の密接、精緻な協力が必須であり、  
23 日本人の強みである協調性を基盤としたチームワークは、リキッド革命成立に向けた本邦の競争  
24 的優位性の鍵と言える。本書は、今後想定されるMRD検査の薬事承認、保険償還を見据え、  
25 MRD検査の適正臨床利用をがん種横断的に促進することを以てリキッド革命の成立を促すもの  
26 である。将来的にMRD-guided therapyのエビデンスが蓄積されれば、本書のクリニカル・クエス  
27 ヂョン(clinical question: CQ)は各がん種のガイドラインに記載されるべき標準治療へと昇華し、本  
28 書は各がん種のガイドラインの一部として発展的転換を遂げると考えられる。MRD検査の利益が患  
29 者さんに還元され、本書がリキッド革命成立の一助となれば幸いである。

30 最後に、このような機会を与えてくださった日本癌治療学会、協力してくださった日本臨  
31 床腫瘍学会、ならびに日本外科学会、そして卓越した専門性と協調性を発揮して下さった全ての  
32 作成委員に感謝したい。

33  
34 MRD ガイダンス作成ワーキンググループ 委員長  
35 国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科／周術期治療開発推進室 小林信

36  
37 同 委員  
38 国立がん研究センター東病院 消化管内科／トランスレーショナルリサーチ支援室  
39 /国際研究推進室  
40 中村能章  
41

1	目次	
2		
3	利益相反.....	7
4	略語一覧.....	12
5	1. 序論.....	14
6	1.1 本書の必要性和目的.....	14
7	1.2 本書の特徴.....	14
8	2. 総論.....	15
9	2.1 ctDNA について.....	15
10	2.2 MRD について.....	15
11	2.3 MRD 検査に関する国内外のガイドライン記載.....	16
12	3. 各論：各領域の臨床動向.....	18
13	3.1 目的.....	18
14	3.2 消化管領域.....	19
15	3.3 肺領域.....	23
16	3.4 乳腺領域.....	25
17	3.5 泌尿器領域.....	27
18	3.6 肝胆膵領域.....	29
19	3.7 婦人科領域.....	32
20	3.8 頭頸部領域.....	34
21	3.9 皮膚領域.....	37
22	4. クリニカル・クエスチョン(CQ).....	50
23	CQ1: 術後 MRD 検査には、どのようなアッセイが推奨されるか？.....	51
24	CQ2: どのようながん種・ステージにおいて MRD 検査が推奨されるか？.....	56
25	CQ3: 術後再発リスク評価と再発サーベイランスにおいて MRD が検出された場合、どのよ	
26	うな検査が推奨されるか？.....	57
27	CQ4: MRD 検査はいつ行うことが勧められるか？.....	58
28	CQ5: 再発を予測する目的で術前に ctDNA 検査を行うことは推奨されるか？.....	60
29	CQ6: 術後 MRD 陽性の患者に対して、術後補助療法は推奨されるか？.....	62
30	CQ7: 再発サーベイランス中の MRD 陽性の患者に対して、治療変更や追加治療は推奨さ	
31	れるか？.....	64
32	CQ8: 術後 MRD 陰性の患者に対して、術後補助療法は推奨されるか？.....	66
33	CQ9: 根治的な非切除療法において MRD 検査は推奨されるか？.....	68
34	5. 参考資料.....	70
35		
36		

1 利益相反

2 本見解書の作成にあたり、MRD ガイダンス作成ワーキンググループ、ならびに MRD ガ  
 3 イダンス評価ワーキンググループの委員候補者は、日本医学会による「診療ガイドライン策定参  
 4 加資格基準 2023」に基づき、過去 3 年間分の利益相反を開示した。委員候補者からの利益相反  
 5 申告書は日本癌治療学会の利益相反委員会、ならびにがん診療ガイドライン評価委員会の審査  
 6 を受け、全候補者が就任可と判断された。ただし、利益相反のある委員は CQ に対する議論には  
 7 参加したが、推奨度決定の投票は棄権した。

8 委員の利益相反を下記に開示する。なお、「診療ガイドライン策定参加資格基準 2023」  
 9 における利益相反区分の①顧問、②株保有・利益、③特許使用料、⑤原稿料、⑧寄付講座、⑨そ  
 10 の他、⑩配偶者、親族等、においては、全委員が該当しなかったため割愛する。

参加者名	報告年	④講演料	⑥研究費	⑦寄付金	⑪所属組織	推奨度決定における投票の参加
MRD ガイダンス作成ワーキンググループ						
小林信	2023	なし	なし	なし	なし	○
	2022	なし	なし	なし	なし	
	2021	なし	なし	なし	なし	
長谷川潔	2023	エーザイ、中外製薬	持田製薬、富士フィルムヘルスケア	なし	なし	欠席
	2022	エーザイ、中外製薬	持田製薬	なし	なし	
	2021	エーザイ、中外製薬	持田製薬	大鵬薬品	なし	
池田公史	2023	大鵬薬品、ノバルティスファーマ、中外製薬、日本セルヴィエ、MSD、アストラゼネカ、帝人ファーマ	MSD、エーザイ、ノバルティスファーマ	なし	なし	○
	2022	アストラゼネカ、インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン、中外製薬	MSD、エーザイ、カイオム・バイオサイエンス、サイオネスヘルスクリニカル、ノバルティスファーマ、日本イーライリリー、中外製薬、プリストルマイヤーズスクイブ、日本セルヴィエ、Merus N.V.、INVITAE	なし	なし	

	2021	エーザイ、武田薬品、中外製薬、ノバルティスファーマ	Delta-Fly Pharma、MSD、アストラゼネカ、エーザイ、ジェイファーマ、ブリistolマイヤーズスクイブ、メルクバイオファーマ、カイオム・バイオサイエンス、中外製薬、日本イーライリリー、日本セルヴィエ、Merus N.V.、INVITAE	なし	なし	
岩田広治	2023	第一三共	アストラゼネカ、第一三共、ファイザー	なし	なし	○
	2022	アストラゼネカ、第一三共	アストラゼネカ、ファイザー、第一三共	なし	なし	
	2021	なし	アストラゼネカ、中外製薬、ファイザー	なし	なし	
大場彬博	2023	小野薬品	小野薬品、ノバルティスファーマ	なし	なし	○
	2022	なし	小野薬品	なし	なし	
	2021	小野薬品	小野薬品、中外製薬	なし	なし	
沖英次	2023	ブリistolマイヤーズスクイブ、大鵬薬品、中外製薬、日本イーライリリー、武田薬品、小野薬品、第一三共	ガーダントヘルス	なし	ガーダントヘルス	○
	2022	ブリistolマイヤーズスクイブ、大鵬薬品、中外製薬、日本イーライリリー、武田薬品、小野薬品、第一三共	なし	なし	なし	
	2021	バイエル薬品、大鵬薬品、中外製薬、日本イーライリリー、武田薬品、小野薬品	なし	なし	なし	
尾崎由記範	2023	ファイザー、協和キリン、第一三共、日本イーライリリー	なし	なし	なし	○
	2022	ファイザー、協和キリン、第一三共	なし	なし	なし	
	2021	第一三共、中外製薬	なし	なし	なし	
加藤大悟	2023	MSD	なし	なし	なし	○
	2022	なし	なし	なし	なし	
	2021	なし	なし	なし	なし	



# 2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

唐崎隆弘	2023	なし	なし	なし	なし	○
	2022	なし	なし	なし	なし	
	2021	なし	なし	なし	なし	
千代田達幸	2023	なし	武田薬品	なし	なし	X
	2022	なし	武田薬品	なし	なし	
	2021	なし	JSR	なし	なし	
中村能章	2023	なし	Genomedia、ガーダントヘルス、Tempus Labs、ロシュ・ダイアグノスティックス、第一三共	なし	なし	X
	2022	中外製薬	Genomedia、ガーダントヘルス、PRAヘルスサイエンス、ロシュ・ダイアグノスティックス	なし	なし	
	2021	中外製薬	Genomedia、ガーダントヘルス、PRAヘルスサイエンス、ロシュ・ダイアグノスティックス、第一三共、中外製薬	なし	なし	
並川健二郎	2023	ノバルティスファーマ	なし	なし	なし	○
	2022	なし	なし	なし	なし	
	2021	なし	なし	なし	なし	
橋本直佳	2023	なし	なし	なし	なし	○
	2022	なし	なし	なし	なし	
	2021	なし	なし	なし	なし	
長谷川幸清	2023	サノフィ、MSD、武田薬品、中外製薬	MSD、武田薬品	なし	なし	○
	2022	MSD、サノフィ、中外製薬、アストラゼネカ	MSD、武田薬品	なし	なし	
	2021	MSD、中外製薬、アストラゼネカ、武田薬品	MSD	なし	なし	
坂東英明	2023	なし	なし	なし	なし	○
	2022	大鵬薬品、小野薬品	なし	なし	なし	
	2021	大鵬薬品、小野薬品、日本イーライリリー	小野薬品	なし	なし	

藤澤孝夫	2023	なし	なし	なし	なし	○
	2022	なし	なし	なし	なし	
	2021	なし	なし	なし	なし	
堀之内秀仁	2023	アストラゼネカ、中外製薬	アッヴィ、アストラゼネカ	なし	なし	○
	2022	アストラゼネカ、中外製薬	中外製薬、プリストルマイヤーズスクイブ	なし	なし	
	2021	アストラゼネカ、アッヴィ	中外製薬、プリストルマイヤーズスクイブ	なし	なし	
松浦一登	2023	なし	なし	なし	なし	○
	2022	なし	なし	なし	なし	
	2021	なし	なし	なし	なし	
三宅秀明	2023	ヤンセンファーマ、武田薬品、MSD、エーザイ、アステラス、サノフィ、ファイザー、シスメックス、小野薬品	小野薬品、MSD、ファイザー	なし	なし	X
	2022	武田薬品、ヤンセンファーマ、ファイザー、サノフィ、MSD、アステラス、アストラゼネカ、小野薬品	小野薬品、ファイザー、MSD	PDRファーマ	なし	
	2021	ファイザー、ヤンセンファーマ、武田薬品、サノフィ、MSD、アステラス、アストラゼネカ、小野薬品	小野薬品、ファイザー、MSD	武田薬品、富士フィルム	なし	
MRD ガイダンス評価ワーキンググループ						
赤松秀輔	2023	ヤンセンファーマ、アステラス製薬、武田薬品、サノフィ、バイエル、アストラゼネカ	東ソー	なし	なし	—
	2022	アストラゼネカ、ヤンセンファーマ	東ソー	なし	なし	
	2021	ヤンセンファーマ	東ソー、中外製薬	なし	なし	
劔持広知	2023	なし	西日本がん研究機構、アストラゼネカ、日本イーライリリー	なし	なし	—
	2022	なし	小野薬品、アストラゼネカ、日本イーライリリー	なし	なし	

	2021	なし	小野薬品、アストラゼネカ、日本イーライリリー	なし	なし	
砂川優	2023	大鵬薬品、武田薬品、メルクバイオファーマ、小野薬品、プリストルマイヤーズスクイブ、中外製薬、MSD、日本イーライリリー、Need	パレクセルインターナショナル、PRA ヘルスサイエンス、DNA チップ、アムジェン、プリストルマイヤーズスクイブ、アステラス	なし	なし	—
	2022	大鵬薬品、武田薬品、メルクバイオファーマ、小野薬品、プリストルマイヤーズスクイブ、中外製薬、第一三共、日本イーライリリー	パレクセルインターナショナル、PRA ヘルスサイエンス、アムジェン	中外製薬	なし	
	2021	大鵬薬品、武田薬品、メルクバイオファーマ、小野薬品、プリストルマイヤーズスクイブ、中外製薬、第一三共、日本イーライリリー、バイエル薬品	シミックソフトゼロ、PRA ヘルスサイエンス、小野薬品、サイオネスヘルスクリニカル	中外製薬、大鵬薬品	なし	
松橋延寿	2023	ジョンソンエンドジョンソン、大鵬薬品、第一三共、武田薬品	イーピーエス	大鵬薬品	なし	—
	2022	第一三共	EP クルーズ	大鵬薬品、中外製薬	なし	
	2021	なし	なし	なし	なし	

1  
2

## 1 略語一覧

略語	原語
AFP	Alpha-fetoprotein
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BEAMing	Beads, Emulsions, Amplification and Magnetics
CEA	Carcinoembryonic antigen
cfDNA	Cell free DNA
CGP	Comprehensive genomic profiling
CI	Confidence interval
CQ	Clinical question
CRT	Chemoradiation therapy
CT	Computed tomography
ctDNA	Circulating tumor DNA
ddPCR	Droplet digital PCR
DNA	Deoxyribonucleic acid
EBV	Epstein-Barr Virus
ECO	Expert consensus opinion
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Food and drug administration
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HPV	Human papillomavirus
HR	Hazard ratio
LDT	Laboratory developed test
LOD	Limit of detection
MRD	Molecular residual disease

MRI	Magnetic resonance imaging
NGS	Next-generation sequencer
NR	No recommendation
PCR	Polymerase chain reaction
PSA	Prostate Specific Antigen
PSMA-PET	Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography
qPCR	Quantitative PCR
R	Recommendation
RT	Radiation therapy
SR	Strong recommendation
VAF	Variant allele frequency

1

## 1. 序論

### 1.1 本書の必要性和目的

本邦では悪性新生物(がん)により年間約 38 万人が死亡し、死因の第1位である。このうち、固形がんで原発巣、もしくは領域内に限局している症例の 5 年相対生存率はそれぞれ 92.4%、58.1%に対して、遠隔転移例は 15.7%であった(1)。原発巣又は領域内に限局した切除可能固形がんにおいては根治が期待でき、手術を中心として化学療法、放射線療法を組み合わせた標準治療が各がん種のガイドラインにより提案されている。

近年、血液循環腫瘍 DNA(circulating tumor DNA: ctDNA)解析を用いた分子的残存病変(molecular residual disease: MRD)の検出が固形がん術後再発リスクの評価に有用な可能性が指摘されている。欧米では既に一部で臨床利用がなされており、今後、本邦においても薬事承認、ならびに保険適用される可能性がある。MRD 検査が切除可能固形がんの臨床を発展させることが期待される一方で、本検査を臨床実装する上で下記のような課題が挙げられる。

- 1 MRD 検査に関する認知度が、医療者、患者双方において低いこと。
- 2 多様な MRD アッセイが存在し、標準化されていないこと。
- 3 MRD 検査は高コストであり、医療経済への影響が大きいこと。
- 4 大規模な臨床研究やランダム化試験等による高いレベルでのエビデンスが不足していること。
- 5 がん種によって標準治療が異なるため、データ解釈の一貫性が困難なこと。
- 6 MRD 検査の正しい臨床活用の指針が存在しないこと。

これらの課題に対して、がん種横断的に MRD 検査に関する共通見解をとりまとめ、適正臨床利用に関する指針を示すことが、医療者、バイオテック企業、製薬企業、規制当局、ひいては患者自身にとって必要と考えられる。本書の目的は、MRD 検査に関する現時点でのエビデンスを網羅的に解釈し、がん種横断的に適正臨床利用の共通見解を示すことである。

### 1.2 本書の特徴

上記の課題解決のため、本書は ctDNA 解析、MRD 検査等について「第 2 章:総論」において概説し、次いで「第 3 章:各論:各領域の臨床動向」において各がん種における現状のエビデンスを網羅的に検討した。そして、「第 4 章:クリニカル・クエスチョン(clinical question: CQ)」においては、MRD 検査の適正臨床利用に関する CQ と、現状でのがん種横断的な推奨について記載した。CQ に対する推奨に関しては、がん種横断的に標準治療や MRD 検査に関するエビデンスが異なることを考慮し、合意形成をして共通見解を示すことを優先し、推奨の細部においては各がん種のガイドライン等を参考に解釈する必要があることに留意頂きたい。第 5 章においては、現時点での最新の MRD アッセイについて参考資料として記載した。

なお、本見解書の検討の時点で、MRD 検査は本邦において薬事承認及び保険適用されていない。また、各 CQ に対する推奨について、現時点では十分なエビデンスに基づかないものも含まれ、今後の新たなエビデンスの蓄積により、本文の記載及び推奨度が大きく変化する可能性がある。本推奨作成において MRD 検査の薬事承認は考慮せず、現存するエビデンスを基に各委員のコンセンサスも多く含まれることを考慮して、本書の位置づけを「適正臨床利用に関する見解書」とする。

### 参考文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録) 2024 [Available from: [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/data/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html).]

## 1 2. 総論

### 2 2.1 ctDNA について

3 リキッド・バイオプシーは、体液を採取して得た腫瘍由来の生体分子を解析する手法であり、  
4 血液、唾液、尿、脳脊髄液、胆汁、涙液等、様々な体液が検体として用いられている。中でも、血  
5 液は繰り返し低侵襲に採取可能であり、採取法が標準化されている上、様々な臓器からの生体  
6 分子が含まれているため、多くのがん種で臨床応用が進んでいる(1,2)。血液中にはセルフリー  
7 DNA(cell-free DNA: cfDNA)と呼ばれる細胞外 DNA が存在していることが 1948 年に初めて報告  
8 され(3)、その量は健常人では血漿 1ml 中 1-10ng と極微量であるが、がん、脳梗塞、感染症、外  
9 傷、運動等により増加すると報告されている。ctDNA は、がん細胞からアポトーシスや壊死等によ  
10 り血液中に放出される cfDNA で、cfDNA に占める ctDNA の変異アリル頻度 (variant allele  
11 frequency: VAF) は 0.1-10%程度であると考えられている(4)。1994 年に膵がん患者の血漿中  
12 cfDNA において腫瘍組織と一致した *KRAS* 変異が認められることが初めて報告されて以降、  
13 ctDNA に関する研究は急速に発展してきた(5)。

14 ctDNA は前述の通り血漿中に極微量にしか存在しないために、安定的な解析のため分析前  
15 条件の標準化が不可欠である(6)。血液凝固に伴って白血球が溶解し、正常 cfDNA 量が増加して  
16 しまうと ctDNA の検出が困難になってしまうため、抗凝固剤を含む採血管で収集する必要がある。  
17 抗凝固剤としては、エチレンジアミン四酢酸(ethylenediaminetetraacetic acid: EDTA)が好ましく、ヘ  
18 パリンは不適當である。EDTA 採血管を使用する場合は、ctDNA を希釈する可能性のある血球を  
19 除去するために、血液の最初の遠心分離は採血後数時間以内に行うことが重要である。最近で  
20 は、Streck 社や Roche 社が開発した cfDNA 解析専用の採血管が用いられることも多いが、これ  
21 ら cfDNA 解析専用の採血管を用いる場合は、室温で数日間から 14 日間まで保管することが可  
22 能である。その他の検査プロセス別の ctDNA 検査の留意事項については、臨床検査振興協議会  
23 による見解書を参考にいただきたい(6)。

24 ctDNA は半減期が 1 時間以内のため、実臨床におけるリアルタイムの全身の腫瘍状況を反  
25 映している(1) (2)。組織生検によるゲノム解析では、生検の侵襲性に加え腫瘍組織ゲノムの空間  
26 的・時間的不均一性の問題がある一方、ctDNA は腫瘍全体のゲノム解析をリアルタイムに、低侵  
27 襲、且つ簡便に把握できる利点がある。切除不能消化器がんのゲノム解析において腫瘍組織解  
28 析と ctDNA 解析を比較したところ、ctDNA 解析は有意に成功率が高く(99.9% vs. 89.4%、 $P<0.001$ )、  
29 解析日数が短く(7 日 vs. 19 日、 $P<0.001$ )、ゲノム解析に基づく臨床試験登録率が高かった一方  
30 (9.5% vs. 4.1%、 $P<0.001$ )、登録した臨床試験における奏効率は変わらない(20.0% vs. 16.7%、  
31  $P=0.69$ )ことが示され、ゲノム解析における ctDNA の有用性が確認されている(7)。

### 32 2.2 MRD について

33 MRD は分子的残存病変(molecular residual disease)、微小残存病変(minimal residual  
34 disease)、もしくは測定可能残存病変(measurable residual disease)の略とされ、MRD に関する論文  
35 を検索すると、74%が minimal residual disease、21%が molecular residual disease、5%が  
36 measurable residual disease を意図していた、との報告もあり、MRD の用語定義の齟齬が指摘さ  
37 れている(8)。微小残存病変又は測定可能残存病変は、血液腫瘍において光学顕微鏡検査で検  
38 出限界以下となりながらもマルチ・パラメーター・フローサイトメトリーや次世代シーケンサー  
39 (next-generation sequencer: NGS)等によって検出可能な病態、と定義され、血液腫瘍における重  
40 要な予後因子の一つで治療経過中に経時的に評価することが推奨されている(9)。さらに、成人の  
41 急性リンパ性白血病においては、化学療法後の微小残存病変症例に対するブリナツモマブ療法  
42 が 2018 年に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)承認を得ており、微小残存  
43 病変は治療介入すべき新たな病態として確立している。一方、分子的残存病変は、臨床的、生物  
44 学的、放射線学的な再発の証拠が現れる前に認められる分子レベルでの再発、と定義され、固  
45 形がん術後の無再発の状態でも ctDNA を検出することにより評価される。分子的残存病変は、  
46 2008 年に大腸がん術後に検出され再発と相関することが初めて報告されて以降(10)、固形がん

1 においてがん種横断的に研究が急速に発展してきた。本書は固形がん全体を対象に ctDNA 解  
2 析による分子的残存病変の評価と適正臨床利用に関するエキスパートの見解を示すものであり、  
3 MRD の定義として molecular residual disease を意図している。また定義上、MRD は術後に画像  
4 上再発がない時点で認められる ctDNA であり、術前に ctDNA が認められる場合を術前 ctDNA  
5 陽性、術後に ctDNA が認められる場合を術後 MRD 陽性、と区別した。

6 ctDNA 解析は包括的がんゲノムプロファイリング(Comprehensive genomic profiling: CGP)検  
7 査やMRD 検査に用いられている。CGP 検査は、多数の遺伝子異常をNGS等で網羅的に検出し、  
8 VAFの検出限界(Limit of detection: LOD)は0.1-1%であることが多い。一方、MRD 検査は分子バ  
9 ーコード法、BEAMing (Beads, Emulsions, Amplification and Magnetics)法、droplet digital  
10 polymerase chain reaction (ddPCR)法等により少数の特定遺伝子や分子マーカーの有無を評価し、  
11 LODが0.01-0.1%程度という精密さが特長である(2)。したがって、CGP 検査は主に進行再発がん  
12 において検出された遺伝子異常に適合した薬物療法を提供する目的である一方、MRD 検査は根  
13 治的治療後の無再発の状態において再発リスクの評価や分子的再発の診断を行うことを目的と  
14 する。CGP 検査とMRD 検査は ctDNA 解析を利用しているという共通点があるが、上記の相違点  
15 を理解して臨床利用する必要がある。

16 MRD 検査には腫瘍組織を必要とする tumor-informed アッセイと、腫瘍組織が不要な tumor-  
17 naive アッセイがある(2)。Tumor-naive アッセイは、予め決められた遺伝子パネルを使用し、さらに  
18 ctDNA のエピゲノム変化等を解析することにより、腫瘍組織を用いずに MRD を検出する。一方、  
19 tumor-informed アッセイは、生検や手術により得た腫瘍組織のゲノム解析により患者固有の個別  
20 化パネルを使用して MRD を検出する方法と、予め決められた遺伝子パネルを使用して組織で得  
21 られたバリエーションのみをフォローする方法がある。患者固有の個別化パネルを用いた tumor-  
22 informed アッセイは高感度である一方、結果返却に日数を要し、腫瘍検体の質・量によって個別  
23 化パネル作成が出来ない可能性があるのに対し、tumor-naive アッセイは結果返却が早い一方、  
24 感度がやや低下する等の特徴がある。

25 臨床利用可能なMRD アッセイに関しては、2024年8月現在、本邦での薬事承認は得られて  
26 いない。米国では個別化パネルを用いた tumor-informed アッセイの Signatera™ (Natera Inc.,  
27 Austin, TX, USA)や RaDaR™ (NeoGenomics Inc., Fort Myers, FL, USA)、tumor-naive アッセイの  
28 Guardant Reveal™ (Guardant Health Inc., Redwood city, CA, USA)が The Centers for Medicare &  
29 Medicaid Services(CMS)の承認の下、メディケアやメディケイドの保険償還の対象となっている。  
30 欧州においては、Signatera™と RaDaR™が CE(Conformité Européenne)マークを取得し、臨床使用  
31 が可能となっている。個別のアッセイの詳細については、「第5章:参考資料」を参照されたい。

## 32 2.3 MRD 検査に関する国内外のガイドライン記載

33 欧州臨床腫瘍学会(European Society of Medical Oncology: ESMO)の Precision Medicine  
34 Working Group は、ctDNA アッセイ利用に関するレポート(2022年)においてMRD 検査の臨床利  
35 用について言及し、MRD 陽性の再発に対する特異度が90%で、MRD 検出から臨床的な再発診  
36 断までの時間(Lead time: リードタイム)が半年程度にも達することから、臨床的妥当性を指摘しつ  
37 つも、感度がしばしば50%未満で不十分であるゆえ、LOD が0.01%未満にも及ぶ超高感度な  
38 MRD アッセイ開発の重要性を指摘している(11)。さらに、MRD 検査の臨床的有用性については、  
39 MRD 検査結果に基づく介入治療による予後改善や安全な治療簡略化がランダム化試験等により  
40 示されることの重要性を指摘し、現時点ではエビデンスが不十分であるとして、MRD 検査に関す  
41 る具体的なCQや推奨度等については言及していない。

42 同様に、米国のNCCNガイドラインにおける大腸がんパネル(2024年)は、MRD 陽性に対す  
43 る治療介入により根治が期待できるというデータが不十分であり、MRD 検査のルーチンでの使用  
44 は推奨せず、MRD 検査に関する臨床試験への登録を推奨している(12)。他のがん種パネルにお  
45 いては、ctDNA 解析に関する記載はあるもののMRD 検査に対する言及は2024年8月現在、認  
46 められない。

47 一方、本邦における「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス(第5版)」



1 (2023年)においては、「治癒切除が行われた大腸がん患者に対し、再発リスクに応じた治療選択  
2 を目的として、微小残存腫瘍検出用のパネル検査を実施する」という基本的要件が設定された  
3 (13)。その中で、MRD検査は前向き第Ⅱ相試験等で臨床的有用性が示されていることから、再発  
4 ハイリスク群の同定のために繰り返し実施可能な検査として「強く推奨する」とされた。

5 このように、これら日米欧のガイドラインにおいてMRD検査に関する推奨度には相違が認め  
6 られた。しかし、MRD検査には一定の臨床的妥当性が認められる一方で、予後改善等の臨床的  
7 有用性を示すエビデンスがさらに求められる、という点については、ある程度一致していた。現在、  
8 MRD検査結果に基づく治療介入の有用性を検証するランダム化試験が世界的に多数実施され  
9 ており、これらの結果をタイムリーにアップデートした見解書の必要性が示唆された。

#### 10 参考文献

11 1. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid  
12 biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*.  
13 2017;17(4):223–38.

14 2. Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment.  
15 *N Engl J Med*. 2018;379(18):1754–65.

16 3. Mandel P, Metais P. [Nuclear Acids In Human Blood Plasma]. *C R Seances Soc Biol Fil*.  
17 1948;142(3–4):241–3.

18 4. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, Pacey S,  
19 Baird R, Rosenfeld N. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour  
20 DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017 Apr;17(4):223–238.

21 5. Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH, Memoli VA, Bzik DJ, Yao SL. Soluble normal and  
22 mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers*  
23 *Prev*. 1994;3(1):67–71.

24 6. 臨床検査振興協議会遺伝子関連検査に関する小委員会. リキッドバイオプシーによる循  
25 環血中の腫瘍由来DNA(circulating tumor DNA; ctDNA)検査の質保証に関する見解. 2022.

26 7. Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, Bando H, Kato K, Morizane C, et al. Clinical utility of  
27 circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-  
28 SCREEN and GOZILA studies. *Nature Medicine*. 2020;26(12):1859–64.

29 8. Aziz K. Understanding the Most Common Definition of MRD in Medical Literature – CRC  
30 Minimal Residual Disease 2024 [updated 2024-05-29. Available from:  
31 <https://crcmrd.com/?p=198588>.

32 9. 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版 2023 [

33 10. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA  
34 to assess tumor dynamics. *Nature Medicine*. 2008;14(9):985–90.

35 11. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO  
36 recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report  
37 from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2022;33(8):750–68.

38 12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 4.2024 pMMR/MSS Colon Cancer  
39 2024 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).

40 13. 日本臨床腫瘍学会. 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス 第5版: 金  
41 原出版; 2023.

## 1 3. 各論：各領域の臨床動向

### 2 3.1 目的

3 本見解書は、MRD 検査の適正臨床利用に関するがん種横断的な指針である。MRD 検査は  
4 2008 年に大腸がんで初めて報告され(1)、以後エビデンスが集積し、臨床利用が想定されている。  
5 一方で、がん種によっては十分なエビデンスが存在せず、今後の臨床研究が期待される領域もあ  
6 る。したがって、がん種横断的に見解の合意形成を行うためには、MRD 検査に関する各領域の臨  
7 床動向を相互に十分把握し議論することが必要である。本章では、各領域の MRD 検査の適正臨  
8 床利用、ならびに適切な臨床開発を促進することを目的に、エビデンスの集積状況、及び現在進  
9 行中の臨床研究を各領域の専門家が網羅的に検討した。

### 10 参考文献

11 1. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA  
12 to assess tumor dynamics. Nature Medicine. 2008;14(9):985–90.  
13  
14  
15

## 3.2 消化管領域

### エビデンスの集積状況

PubMedにおいて circulating tumor DNA、surgery、且つ colorectal cancer、gastric cancer、esophageal cancer のキーワードを用いて検索すると、2024年6月までに各々513件、131件、86件の報告を認め、検索ワードによる Limitation はあるものの大腸がんでの報告が最も多かった。また、年別にみると、2019年以前は157件、54件、18件、2020年から2022年は224件、49件、41件、2023年以降は132件、28件、27件といずれのがん類においても報告数は年々増加傾向にある。このことから、消化管がんにおいて ctDNA による MRD 検査への関心が高まっていることが伺える。

### 主要な論文報告(表1)

#### 大腸がん

大腸がんは、消化管がんの中でも ctDNA を用いた MRD 評価の研究が最も進んでいる。その理由の一つとして、大腸がんが ctDNA の血中への滲出が多く、検出されやすいがんであることが挙げられる。根治治療後の MRD 陽性が、高い感度・特異度で再発リスクを予測し、臨床的再発に先行することが数多く報告されている。Tie J, et al.は、ステージ II/III の患者 230/96 例を対象に Safe-Seq S 法を tumor-informed アッセイとして用いて MRD 評価を行い、術後及び術後補助化学療法後 MRD 陽性が有意な再発リスク因子であることを報告した(1,2)。Parikh AR, et al.は、術後のステージ I-IV の患者 103 例に対し、Guardant Reveal™を適用し、再発に対する感度 55.6%、特異度 100%を報告した(3)。Mo S, et al.は、ステージ I-III 患者 299 例を対象に、cfDNA のメチル化を検出するアッセイ(ColonAiQ™)を用いて、術後 MRD 陽性患者の再発リスクが高いことを報告した(4)。また Faulkner LG, et al.は、37 研究 3002 例のメタアナリシスを行い、術後 MRD 陽性が、ステージ、術後補助化学療法の有無、アッセイの種類等によらず再発リスクの増大と関連し、予後不良の独立した指標であることを報告した(hazard ratio [HR]: 6.92 [95% confidence interval (CI): 4.49-10.64]) (5)。さらに、前向き試験においても、ctDNA 解析による MRD 検査が有用である可能性が示されている。ランダム化第 II 相試験である DYNAMIC 試験では、病理学的ステージ II 患者 455 例を対象に術後補助療法の適用基準を従来の臨床病理学的因子とする標準群と術後 4 及び 7 週の MRD 検査結果に基づく MRD ガイド群の 2 群に無作為に割り付けた結果、MRD ガイド群が標準群と比較して無再発生存期間において非劣性であり、且つ術後化学療法の使用を有意に減らせることが示された(6)。GALAXY 試験では、臨床ステージ II-IV 患者 1039 例において、術後 MRD 陽性は再発リスクの増加と有意に関連し(HR: 10.0 [95% CI: 7.7-14])、特に病理ステージ II/III 患者において顕著であった(HR: 10.82 [95% CI: 7.07-16.6])。また、術後 MRD 陽性群では、術後補助化学療法を行うことで再発リスクを低下させる可能性が示唆された(7)。このように、MRD の再発予測における有用性は多数報告されており、MRD に基づく複数の大規模な前向き試験が進行中である。

一方、すべての研究において MRD の有用性が示されているわけではない。NRG-GI005 (COBRA)試験は、ステージ II の再発低リスクの結腸がんを対象に術後補助療法を術後 MRD 陽性例に適用する MRD ガイド群と臨床病理学的因子に基づき経過観察を行う標準群の 2 群に割り付けるランダム化第 II/III 相試験であり、MRD 検査として Guardant Reveal™を用いた。登録された 635 人の患者のうち、16 例で術後 MRD 陽性となり、6 か月後の MRD 消失が、無治療経過観察群で 7 例中 3 例(43%)であったのに対し、術後補助化学療法を受けた群では 9 例中 1 例(11%)であり、第 II 相パートの主要評価目標は達成されず、試験中止となった(8)。本試験の結果から、MRD アッセイの精度や患者対象集団の特異性等によっては有用性が示されない場合もあり、結果について慎重に解釈する必要がある。

#### 胃がん

Yang J, et al.はステージ I-III 患者 46 例を対象として、tumor-informed アッセイを用いて MRD を評価し、根治手術後の MRD 陽性が再発と関連し、無再発生存期間の短縮につながるこ

を報告した(HR: 14.78 [95% CI: 7.991-61.29]) (9)。Leal A, et al.は CRITICS 試験において、tumor-naive アッセイ (VariantDx) を用いて術前後の ctDNA を解析し、術前 ctDNA 陽性が病理学的奏効のバイオマーカーであり、術後 MRD 陽性例において無再発生存期間の有意な短縮を示すことを報告した(HR: 21.8 [95% CI: 3.9-123.1]) (10)。Huffman BM, et al.は、Signatera™を用いて術後 MRD 解析した 125 例において、MRD 陽性が再発リスクに関与し、無再発生存期間の著明な短縮を示すことを報告した(HR: 23.6 [95% CI: 10.2-66.0]) (11)。Mi J, et al.は、8 研究 423 例の胃癌患者のメタアナリシスを行い、手術前後に ctDNA/MRD 陽性であった患者は再発リスクが高く、術前 ctDNA/術後 MRD 陽性患者は無再発生存期間(HR: 6.37 [95% CI: 2.70-15.01])と全生存期間(HR: 4.58 [95% CI: 1.68-12.49])が有為に不良であることを報告している(12)。このように、胃癌においても MRD の再発予測における有用性は報告されており、MRD 検査を含む前向き試験が行われている。今後 MRD 検査のエビデンスの構築と、個別化医療の発展が期待される。

## 12 食道がん

13 食道がんは治療の特性上、単純な手術前後の ctDNA/MRD 評価の報告は少なく、術前  
14 化学療法・化学放射線療法や術後補助療法下での報告、さらに根治的放射線療法における  
15 報告が多い。Azad TD, et al.は、食道扁平上皮がん 45 例の患者を対象に、化学放射線療法後の  
16 ctDNA 陽性が病勢進行及び死亡のリスクを著明に上昇させ(HR: 18.7 [95% CI: 1.1-316.5])、高い  
17 感度(71.4%)・特異度(100%)で画像診断による臨床的再発より早期に再発を予測することを報  
18 告した(13)。Ng HY, et al.は、根治切除を受けた 74 人について、術後 6 か月時点の MRD 陽性が  
19 全生存期間に関連することを報告した(HR: 7.84 [95% CI: 1.87-32.97]) (14)。Zhang Y, et al.のメ  
20 アナリシスでは、22 研究 1144 例を対象として、術後 MRD 陽性が有意に全生存期間(HR: 3.87  
21 [95% CI: 2.86-5.23])と無増悪生存期間(HR: 4.28 [95% CI: 3.34-5.48])に関連すると報告してい  
22 る(15)。食道がんにおいても術前 ctDNA/術後 MRD 検査の有用性報告が散見され、疫学的な発  
23 生の地域性から、日本や中国といったアジア諸国を中心に、複数の臨床試験が進められている。  
24

## 25 今後の期待される臨床開発(表 2)

### 26 大腸がん

27 本邦では、MRD 検査に基づくランダム化試験が複数進行中である。VEGA 試験は、術後  
28 MRD 陰性の高リスクステージ II/低リスクステージ III 患者を対象に術後補助療法としての CAPOX  
29 療法に対する経過観察の非劣性を検証するランダム化第 III 相試験、ALTAIR 試験は、再発サー  
30 ベイランス中の MRD 陽性患者を対象に FTD/TPI のプラセボ投与に対する優越性を検証するラン  
31 ダム化第 III 相試験、AURORA 試験はオリゴ転移術後 MRD 陽性患者(COSMOS-CRC-03 試験に  
32 よりスクリーニング)を対象に mFOLFOXIRI + ベバシズマブ療法の mFOLFOX6 療法に対する優越  
33 性を評価するランダム化第 II 相試験であり、これらの試験結果には世界中から注目が集まり  
34 (16,17)、今後の MRD 検査に基づく臨床開発の方向性に大きな影響を与えると予想される。その  
35 一方で、結果の解釈には慎重を要し、MRD 検査アッセイの精度や対象患者集団の選定等の課題  
36 も残されている。今後、ctDNA 解析を用いた MRD 検査が大腸がんの診療にどのように組み込ま  
37 れていくのか、その動向が注目される。MRD 検査による個別化医療の実現に向けて、エビデンス  
38 の構築とともに、臨床現場での活用を見据えた治療開発戦略と取り組みが求められている。  
39

### 39 胃がん

40 胃がん領域において、術後 MRD 検査に基づくランダム化試験が少なからず進行中であ  
41 るが、いずれも小規模であり大規模試験は未だ実施されていない。一方で、前向き観察研究は複  
42 数実施されており、既報の観察研究においても ctDNA による術前化学療法の治療効果予測や  
43 MRD 検査の有用性が報告されている。胃がんの特徴的な腹膜播種再発では、ctDNA 量が少なく  
44 検出感度が低いことが指摘されており、この課題を克服するためのより高感度なアッセイの開発  
45 やそれを補完する MRD 検査法の確立が望まれる。今後、大規模前向き研究により MRD 検査の  
46 臨床的妥当性が実証され、それに基づく個別化治療戦略の開発が進展することが期待される。  
47

### 47 食道がん

48 食道がん領域においては、術前化学療法や放射線療法の実施に加え、化学放射線療

1 法による根治治療も標準的に行われており、治療中及び根治治療後の MRD 検査の有用性に関  
2 する開発がアジア諸国を中心に進行している。本邦では、術前無治療、術前化学療法、術前化学  
3 放射線療法の 3 群 (N=200) を対象とし、治療前、治療中、術後の ctDNA を Guardant Reveal™ に  
4 て評価する DISCOVER 試験 (JRCT1071240001) が進行中である。治療戦略の複雑性から研究結  
5 果の解釈には慎重を要するが、今後食道がんにおける MRD 検査の臨床的妥当性が実証され、  
6 個別化治療戦略の開発が進展することが期待される。

## 7 8 参考文献

9 1. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis  
10 detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer.  
11 *Sci Transl Med.* 2016;8:346ra92.

12 2. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA  
13 Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon  
14 Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:1710–7.

15 3. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, Hartwig AV, Jaimovich A, He Y, et al. Minimal  
16 Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with  
17 Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2021;27:5586–94.

18 4. Mo S, Ye L, Wang D, Han L, Zhou S, Wang H, et al. Early Detection of Molecular Residual  
19 Disease and Risk Stratification for Stage I to III Colorectal Cancer via Circulating Tumor DNA  
20 Methylation. *JAMA Oncol.* 2023;9:770–8.

21 5. Faulkner LG, Howells LM, Pepper C, Shaw JA, Thomas AL. The utility of ctDNA in  
22 detecting minimal residual disease following curative surgery in colorectal cancer: a systematic  
23 review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2023;128:297–309.

24 6. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al. Circulating Tumor DNA  
25 Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:2261–72.

26 7. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual  
27 disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med.*  
28 2023;29:127–34.

29 8. Morris VK, Yothers G, Kopetz S, Puhalla SL, Lucas PC, Iqbal A, et al. Phase II results of  
30 circulating tumor DNA as a predictive biomarker in adjuvant chemotherapy in patients with stage  
31 II colon cancer: NRG-GI005 (COBRA) phase II/III study. *J Clin Oncol.* Wolters Kluwer; 2024;42:5–  
32 5.

33 9. Yang J, Gong Y, Lam VK, Shi Y, Guan Y, Zhang Y, et al. Deep sequencing of circulating  
34 tumor DNA detects molecular residual disease and predicts recurrence in gastric cancer. *Cell*  
35 *Death Dis.* 2020;11:346.

36 10. Leal A, van Grieken NCT, Palsgrove DN, Phallen J, Medina JE, Hruban C, et al. White blood  
37 cell and cell-free DNA analyses for detection of residual disease in gastric cancer. *Nat Commun.*  
38 2020;11:525.

39 11. Huffman BM, Aushev VN, Budde GL, Chao J, Dayyani F, Hanna D, et al. Analysis of  
40 Circulating Tumor DNA to Predict Risk of Recurrence in Patients With Esophageal and Gastric  
41 Cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2200420.

42 12. Mi J, Wang R, Han X, Ma R, Li H. Circulating tumor DNA predicts recurrence and assesses  
43 prognosis in operable gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).*  
44 2023;102:e36228.

45 13. Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, Qiao Y, Esfahani MS, Chabon JJ, et al. Circulating Tumor  
46 DNA Analysis for Detection of Minimal Residual Disease After Chemoradiotherapy for Localized  
47 Esophageal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;158:494–505.e6.

48 14. Ng HY, Ko JMY, Lam KO, Kwong DLW, Lo AWI, Wong IYH, et al. Circulating Tumor DNA

- 1 Dynamics as Prognostic Markers in Locally Advanced and Metastatic Esophageal Squamous Cell  
2 Carcinoma. *JAMA Surg.* 2023;158:1141–50.
- 3 15. Zhang Y, Du H, Wang N, Wang L, Huang Y. An update of clinical value of circulating tumor  
4 DNA in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2024;24:129.
- 5 16. Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, Yukami H, Mishima S, Sawada K, et al. CIRCULATE–  
6 Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for  
7 colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2021;112:2915–20.
- 8 17. Oki E, Nakanishi R, Ando K, Takemasa I, Watanabe J, Matsuhashi N, et al. Recurrence  
9 monitoring using ctDNA in patients with metastatic colorectal cancer: COSMOS–CRC–03 and  
10 AURORA studies. *ESMO Gastrointest Oncol.* 2024;3:100034.
- 11

### 3.3 肺領域

#### エビデンスの集積状況

PubMedにおいて circulating tumor DNA(又は ctDNA, minimally residual disease, molecular residual disease)、surgery(又は neoadjuvant, chemoradiation)、lung cancer のキーワードを用いて症例報告を除いた文献を検索すると、2024年5月の時点で685件が候補として挙げられた。この中から肺がん症例に対する根治治療後のMRD検査を扱った文献に絞り込むと41件が該当した。内訳は後ろ向き研究6件、前向き観察研究30件、メタアナリシス5件であり、ランダム化試験はこれまでのところ報告がなかった。

#### 主要な論文報告(表1)

Abbosh C, et al.は2023年にステージI-IIIの非小細胞肺がん患者を対象とした英国における前向き観察研究(TRACERx)の中で、術後MRD陽性は有意な予後不良因子であることを報告した(1)。この研究では、手術症例197例に対し各症例につき中央値200(範囲: 72-201)個の腫瘍特異的遺伝子変異を標的としたプローブを用いたctDNA解析が行われ(tumor-informed アッセイ)、その中で術後120日以内かつ術後補助療法開始前の時点におけるMRD陽性例と陰性例で予後の比較が行われた。術後120日以内のMRD陽性率は25%であり、MRD陽性例は陰性例と比べて有意に再発リスクが高かった(HR: 6.8 [95% CI: 3.7-12.3])。また、再発サーベイランスにおいてMRD検出から臨床的な再発診断までの時間(リードタイム)は中央値119日(範囲: 0-1137日)であった。なお、腺がん以外の組織型の方が腺がんよりも術前ctDNA陽性率が高いことも報告されている。

2023年にはChen K, et al.もステージI-IIIの非小細胞肺がん患者手術症例181例を対象とした中国における前向き観察研究で、同様の結果を報告している。この研究では各症例につき50個までの腫瘍特異的遺伝子変異を標的としたctDNA解析が行われた(tumor-informed アッセイ)。術後30日時点におけるMRD陽性の無再発生存期間に関するHR: 8.86 (95% CI: 3.7-21.1)であった。MRD検出から臨床的な再発診断までのリードタイムは中央値299日であった(2)。

2022年4月までの文献を対象としたChen D, et al.によるメタアナリシスでは、14件の報告(合計1051例)が解析に用いられ、術後MRD陽性例の再発リスクはHR: 6.52(95% CI: 5.08-8.36)であった(3)。

根治的化学放射線療法後の再発サーベイランスにおけるMRD検査の有用性も報告されている。Pan Y, et al.は切除不能局所進行臨床ステージIIIを主とした非小細胞肺がん症例139例を対象とした根治的化学放射線療法後にMRD検査を行い、無増悪生存期間に関して、増悪サーベイランスにおけるMRD陰性例のリスクはHR: 0.18 (95% CI: 0.12-0.28)であった(4)。その他にも同様に、根治的治療後の再発サーベイランスにおけるMRD検査の有用性が多数報告されている。

また、術後補助療法の有効性に関して、術後MRD陽性と関連づけた解析がいくつかの観察研究で行われている。2022年5月までの文献を対象としたShen H, et al.によるメタアナリシスでは、MRD陽性例において術後補助療法の有効性がHR: 0.27 (95% CI: 0.17-0.44)であることが示された。一方MRD陰性例においてはHR: 1.51 (95% CI: 0.81-2.79)であり、有効性が確認されなかった(5)。

#### 今後の期待される臨床開発(表2)

現在、術後MRD検査に基づくランダム化試験がいくつか行われている。肺がん領域において、現時点ではランダム化試験の報告がないものの、既報の観察研究及び後ろ向き研究は一貫してMRD検査の再発予測における有用性を報告している。ランダム化試験の結果が待たれるが、今後の個別化術後治療の臨床開発においてMRD検査の有用性が期待されている。

#### 参考文献

- Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, Kisistok J, Garnett A, Johnson L, et al. Tracking early

- 1 lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature*. 2023;616(7957):553–62.
- 2 2. Chen K, Yang F, Shen H, Wang C, Li X, Chervova O, et al. Individualized tumor-informed  
3 circulating tumor DNA analysis for postoperative monitoring of non-small cell lung cancer. *Cancer*  
4 *Cell*. 2023;41(10):1749–62 e6.
- 5 3. Chen D, Guo J, Huang H, Tian L, Xie Y, Wu Q. Prognostic value of circulating tumor DNA  
6 in operable non-small cell lung cancer: a systematic review and reconstructed individual patient-  
7 data based meta-analysis. *BMC Med*. 2023;21(1):467.
- 8 4. Pan Y, Zhang JT, Gao X, Chen ZY, Yan B, Tan PX, et al. Dynamic circulating tumor DNA  
9 during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung  
10 cancer patients. *Cancer Cell*. 2023;41(10):1763–73 e4.
- 11 5. Shen H, Jin Y, Zhao H, Wu M, Zhang K, Wei Z, et al. Potential clinical utility of liquid biopsy  
12 in early-stage non-small cell lung cancer. *BMC Med*. 2022;20(1):480.
- 13
- 14



### 3.4 乳腺領域

#### エビデンスの集積状況

PubMedにおいて2024年5月時点でbreast cancer、circulating tumor DNA、operable、又はearlyのキーワードを用いて検索すると、651件の報告を認めた。Review又はmeta-analysisを除くと479件であり、過去10年以内且つRetrospectiveとして検索すると18件、Observationalとすると10件、Clinical trialとすると42件が抽出された。ハンドサーチによる論文検索も加え、重要と思われる論文について検討を行った。

#### 主要な論文報告(表1)

Nader-Marta G, et al.はステージI-IIIの乳がんを対象とし、術前ctDNA/術後MRD陽性と無病生存期間、全生存期間の相関を評価する目的でメタアナリシスを実施しており、3174文献のうち、57試験5779症例が評価対象とされた(1)。再発サーベイランス中のMRD陽性は予後不良であり、無病生存期間のHRは14.04(95% CI: 7.55-26.11)であった。また、術前化学療法後のctDNA陽性も予後不良であり、HR: 7.69(95% CI: 4.83-12.24)と報告された。全生存期間に関しては、再発サーベイランスではHR: 9.19(95% CI: 3.26-25.90)、術前化学療法後ではHR: 2.72(95% CI: 1.44-5.14)であった。多変量解析においても同様の結果が示された。またリードタイムは10.81か月(範囲: 0-58.9か月)と報告された。さらにctDNA陽性と無病生存期間、全生存期間との相関はtumor-naiveアッセイと比べて、tumor-informedアッセイで特に高かった。

再発サーベイランス中のMRD陽性例に対して新規薬剤を投与し予後が改善するかを評価する介入試験として、c-TRAK TN試験が報告されている。c-TRAK TN試験は多施設共同ランダム化第II相試験であり、トリプルネガティブ乳がん術後にdigital PCRを用いてMRD検査を3か月ごとに12か月まで行い、MRD陽性になった時点で臨床的再発がなければペムブロリズマブを投与する介入群と経過観察群を比較する試験であった。主要評価項目はMRD検出率及びペムブロリズマブ投与中のMRD陰転化率であった。161例がMRD検査による再発サーベイランスの対象となり、12か月時点でのMRD陽性率は27.3%(44/161例, 95% CI: 20.6-34.9)であった。7例はMRD陰性のまま再発し、介入群のうち72%はMRD陽転化した時点で臨床的再発を認めた。介入群のうち5例がペムブロリズマブの投与を受けたが、持続的にMRD陰性になった症例はいなかった。MRD陽転化した際にはすでに画像検査による再発を来していることが多かったため、課題の残る結果であり、より感度の高いアッセイで術後早期から頻回にMRD検査を行うことの重要性が示唆された(2)。

MRD陽性例の再発リスクに関して同様の論文が多く報告され、それらは術前化学療法後のctDNA解析データと、術後ならびに再発サーベイランス中のMRD検査データに二分することができ、またそれぞれサブタイプ別の報告がされている。いずれのセッティング、サブグループにおいても、一貫して術前ctDNA/術後MRDの陽性例において再発リスクが高いことが示されている。

#### 今後の期待される臨床開発(表2)

再発サーベイランス中にMRDを経時的に評価し、MRD陽性となった時点で新たな治療介入を行い、予後が改善するかを評価する臨床試験が複数進行している。今後、これらの結果に基づき、予後不良症例に焦点を絞った、より個別化された治療戦略の開発が期待されている。代表的な臨床試験としてLEADER試験があり、サンアントニオ乳がん学会2023において結果の一部が報告された。ホルモン受容体陽性HER2陰性乳がん191例が登録され、観察期間中央値12か月において、Signatera™を用いたctDNA解析が可能であった168症例のうちMRD陽性例は10.1%(17/168)、MRD陽性17例のうち陽性になった時点で画像あるいは臨床的な再発がない(True molecular relapse)割合は70.6%(12/17)であった(3)。これらの症例に対してCDK4/6阻害薬を追加することで予後が改善するかどうかについて、今後の結果が期待されている。こうした臨床試験を実施する上での課題として、MRD陽性率が10%と低いため、ランダム化に到達する患者数が少ないこと、また3割程度はMRD陽性時に臨床的再発をきたしていること、適切なMRD検査間

1 隔が不明であること、介入群に使用する適切な薬剤が不明であること等が課題となっている。

2

### 3 参考文献

4 1. Nader-Marta G, Monteforte M, Agostinetti E, Cinquini M, Martins-Branco D, Langouo M,  
5 et al. Circulating tumor DNA for predicting recurrence in patients with operable breast cancer: a  
6 systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2024;9(3):102390.

7 2. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-  
8 TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease  
9 and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast  
10 cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(2):200-11.

11 3. Medford AJ, Scarpetti L, Niemierko A, Isakoff SJ, Moy B, Wander SA, et al. Cell-free DNA  
12 monitoring in a phase II study of adjuvant endocrine therapy with CDK 4/6 inhibitor ribociclib for  
13 localized HR+/HER2- breast cancer (LEADER). 2022 SAN ANTONIO BREAST CANCER  
14 SYMPOSIUM, PD17-03

15

### 3.5 泌尿器領域

#### エビデンスの集積状況

PubMedにおいて circulating tumor DNA、surgery、且つ prostate cancer、bladder cancer、renal cell carcinoma のキーワードを用いて検索したところ、2024 年 6 月までに各々8 件、20 件、11 件の報告を認めた。

#### 主要な論文報告の紹介(表 1)

##### 前立腺がん

前立腺がんでは腫瘍特異的マーカーである Prostate Specific Antigen (PSA)を指標とする再発サーベイランスが実施されているため、MRD 検査の報告は比較的少数であったが、局所性前立腺がんに対して前立腺全摘除術を行った症例において、治療前 ctDNA の検出が無再発生存期間に影響するという報告が散見された。この様な動向において、Pope B, et al.は更にシーケンス深度を深めた INVAR と呼ばれる全ゲノムシーケンスを用いた tumor-informed アッセイにより術前 ctDNA 解析を行い、生化学的非再発期間、無再発生存期間の双方に強い影響を与えると報告した(1)。その他にも、一部の遺伝子に着目したターゲットシーケンスによる術前 ctDNA 解析が散見された。

##### 尿路上皮がん

尿路上皮がんは他がん種と比較しても ctDNA 量が多いことが知られており(2)、泌尿器領域では最も MRD に関するエビデンスが豊富であった。膀胱がんは尿路上皮がんの 90%を占め、ddPCR によるターゲットシーケンスに始まり、近年では tumor-informed アッセイである Signatera™を用いた臨床試験が複数行われている。Christensen E, et al.は根治的膀胱全摘術前後に Signatera™を用いた MRD 検査を行い、術後 MRD 陽性率は 26.6%、術後 MRD 陽性例の再発率は 76%であり、再発に対する感度 100%、特異度 98%、と極めて高く、再発サーベイランス中 MRD 陽性例の臨床的再発までのリードタイムは中央値 96 日であることを報告した(3)。また Powles T, et al.は IMvigor010 試験において Signatera™を用いた MRD 検査を行い、術後 MRD 陽性症例において、経過観察群と比較してアテゾリズマブ投与群において無再発生存期間(HR: 0.58 [95% CI: 0.43-0.79])、全生存期間(HR: 0.59 [95% CI: 0.41-0.86])の改善を認めたことを報告した(4)。一方、腎盂・尿管を原発とした上部尿路上皮がんにおける MRD 関連報告は 2 例と限定的であった。さらに、Christensen E, et al.は、膀胱がんの特徴を捉え、血漿に加えて尿を用いた ctDNA 解析を行った(5)。ドライバー遺伝子である *FGFR3* や *PIK3CA* に着目して ddPCR を行い、尿中 ctDNA 陽性例においても有意に無再発生存期間が短縮したとしている。また低頻度である上部尿路上皮がんに対しても ddPCR や Target sequencing による術後 MRD 解析に関する少数例の報告を認めた。

##### 腎がん

腎がんは頭頸部がんやメラノーマ等とともに ctDNA の滲出が少ない low shedding tumor として知られており、MRD 関連の報告は少なく、ctDNA 量が低いことを考慮して術前後で特定の遺伝子のメチル化解析を行った報告が散見された。Buttner T, et al.は、他がん種で予後との関連が報告されている *SHOX2* プロモーター領域のメチル化を高頻度に認めた群では、有意に無再発生存期間(HR: 5.89 [95% CI: 1.46-23.8])が短縮したと報告した(6)。

#### 今後の期待される臨床開発(表 2)

##### 前立腺がん

2024 年 6 月現在、術後 MRD 検出を目的とした試験は行われていない。しかしシーケンス技術の進歩により ctDNA 検出率の向上が得られれば、Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography (PSMA-PET)等の画像検査に対するリードタイムを PSA 値と MRD 検査で比較検討し、MRD 検査の有用性を判断する臨床開発も行われると期待される。

##### 尿路上皮がん

1 先述の IMvigor010 試験の結果を受け、MRD 陽性の筋層浸潤性膀胱がんに対する術後  
2 補助療法としてアテゾリズマブの有効性を評価する IMvigor011 試験が進行している。本試験によ  
3 り、術後 MRD の有無により術後補助療法の有用性が判断されると考えられる。

## 4 腎がん

5 現時点では MRD 関連の報告は少ないが、腎がんは泌尿器がんにおいて唯一術後補助療法  
6 としてペムブロリズマブが保険承認されているがん種である。そのため、尿路上皮がんにおける  
7 IMvigor011 試験のように、真に術後補助療法の利益が得られる群を同定するために、MRD 検査  
8 が必要となる。今後は全ゲノムシーケンス、cfDNA メチル化解析等の新しい技術により、MRD の  
9 検出率向上が見込まれており(7)、高リスク症例の術後再発に MRD 検査を用いる臨床試験が開  
10 始されている。

## 11 参考文献

- 13 1. Pope B, Park G, Lau E, Belic J, Lach R, George A, et al. Ultrasensitive Detection of  
14 Circulating Tumour DNA enriches for Patients with a Greater Risk of Recurrence of Clinically  
15 Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2024;85(4):407–10.
- 16 2. Zill OA, Banks KC, Fairclough SR, Mortimer SA, Vowles JV, Mokhtari R, et al. The  
17 Landscape of Actionable Genomic Alterations in Cell-Free Circulating Tumor DNA from 21,807  
18 Advanced Cancer Patients. *Clinical Cancer Research.* 2018;24(15):3528–38.
- 19 3. Christensen E, Birkenkamp-Demtroder K, Sethi H, Shchegrova S, Salari R, Nordentoft I,  
20 et al. Early Detection of Metastatic Relapse and Monitoring of Therapeutic Efficacy by Ultra-Deep  
21 Sequencing of Plasma Cell-Free DNA in Patients With Urothelial Bladder Carcinoma. *J Clin Oncol.*  
22 2019;37(18):1547–57.
- 23 4. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, Banchereau R, Szabados BE, Yuen KC, et al. ctDNA  
24 guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature.* 2021;595(7867):432–7.
- 25 5. Christensen E, Birkenkamp-Demtroder K, Nordentoft I, Hoyer S, van der Keur K, van  
26 Kessel K, et al. Liquid Biopsy Analysis of FGFR3 and PIK3CA Hotspot Mutations for Disease  
27 Surveillance in Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(6):961–9.
- 28 6. Buttner T, Zarbl R, Krausewitz P, Strieth S, Kristiansen G, Eckstein M, et al.  
29 Hypermethylated SHOX2 in circulating cell-free DNA post renal cell carcinoma surgery as TNM-  
30 independent biomarker for recurrence risk. *Am J Transl Res.* 2024;16(1):304–13.
- 31 7. Nuzzo PV, Berchuck JE, Korthauer K, Spisak S, Nassar AH, Abou Alaiwi S, et al. Detection  
32 of renal cell carcinoma using plasma and urine cell-free DNA methylomes. *Nature Medicine.*  
33 2020;26(7):1041–3.

### 3.6 肝胆膵領域

#### エビデンスの集積状況

PubMedにおいて molecular residual disease、circulating tumor DNA、surgery のキーワードを用いて 2024 年 2 月までの報告を検索し 369 件の報告を認めた。その後のハンドサーチを加えて 412 件を検討し、肝胆膵領域の内訳は肝細胞がん 11 件、胆道がん 5 件、膵がん 21 件であった。

#### 主要な論文報告の紹介(表 1)

##### 膵がん

最も多くの論文が報告されている膵がん領域では、*KRAS* 変異の ctDNA 解析に基づく MRD 検査についての報告が多数を占めた。Lee B, et al.は切除可能膵がん術前後に *KRAS* 変異の ctDNA 解析を行い、術前の ctDNA 陽性率は 62.2%、術後 MRD 陽性率は 37.1%であった(1)。術前 ctDNA 陽性例は陰性例と比較して無再発生存期間(HR: 4.1 [95% CI: 1.8-9.0]、全生存期間(HR: 4.1 [95% CI: 1.6-10.5])ともに不良で、陽性例は非切除例と同等程度の全生存期間であった。また、術後 MRD 陽性例も無再発生存期間(HR: 5.4 [95% CI: 1.9-15.2])、全生存期間(術後、HR: 4.0 [95% CI: 1.2-13.6])ともに不良であった。メタアナリシスにおいても、膵がん切除例における *KRAS* 変異 MRD 陽性例の予後は不良であったが、他のがん種と比較してHRは低い傾向にあり、陽性例と陰性例の差は小さかった(2)。Lee B, et al.は、術後膵がんにおいて *KRAS* 変異 ctDNA 解析による MRD 検査を行い、MRD 陽性例には術後補助化学療法を 6 か月、MRD 陰性例には 3-4 か月投与する介入研究(DYNAMIC-Pancreas 試験)を行い、MRD 陰性例は陽性例と比較して有意に予後良好であったが(無再発生存期間、13 vs. 22 か月、HR: 0.28)、陰性例の無再発生存期間中央値は 22 か月と依然として不良であり、MRD 陰性例に対する術後治療期間の短縮は推奨しない、と結論付けられた(3)。

##### 肝細胞がん

肝細胞がんにおいても、術後 MRD 陽性例が予後不良であることが報告されている。Ye K, et al.は肝細胞がん切除例 96 例を対象に術後 7 日以内に ctDNA 解析を行い、MRD 陽性例(N=23、24.0%)は無再発生存期間(HR: 6.074 [95% CI: 2.648-13.929])、全生存期間(HR: 4.829 [95% CI: 1.508-15.466])ともに有意に予後不良であった、と報告している(4)。さらに、MRD 陽性は、既存のリスク因子である alpha-fetoprotein (AFP)高値、顕微鏡的脈管侵襲、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)分類等とも独立した予後因子であった。

##### 胆道がん

胆道がんにおいても、報告は少ないものの術後 MRD 陽性例が予後不良であることが報告されており、King G, et al.は胆道がん 12 例において周術期に ctDNA 解析を行い、術後 MRD 陽性例(N=3/9、33%)は有意に無再発生存期間が不良であったと報告している(HR: 7.4 [95% CI: 2.6-4758]) (5)。

#### 今後の期待される臨床開発(表 2)

##### 膵がん

膵がんは極めて予後不良である一方、有効な治療法は限定されており、MRD 検査が膵がんに対する集学的治療戦略を構築する上での有効なバイオマーカーとなることが期待されている(6)。しかし、現状での膵がんにおける MRD 検査は *KRAS* 変異の ctDNA 解析に基づく報告が多く、感度が低いことが課題であり、メチル化を基に ctDNA を検出する tumor-naive アッセイや全エクソーム・全ゲノム解析に基づく tumor-informed アッセイ等の高感度アッセイ法の開発が進められている(7-9)。ctDNA 検査に基づく周術期治療開発においては、術前 ctDNA 陽性例では術後の全生存期間は非常に不良で遠隔転移例と同等程度との報告が多く、ctDNA 検査は手術や術前治療の適応や効果判定に用いることが検討されている(1,6,10,11)。一方、術後においては、DYNAMIC-Pancreas 試験で MRD 陰性例に対する術後治療期間の短縮は推奨しない、と結論付

けられたように、MRD 陰性例に対する治療簡略化ではなく MRD 陽性例に対する治療強化が検討されるべき現状である(3)。現在、中国においては、再発サーベイランス中に MRD 陽性の患者に対して術後補助化学療法を変更する有効性を検証するランダム化試験が実施中である(NCT05802407) (12)。

#### 5 肝細胞がん

肝細胞がんにおいては、MRD 検査の臨床的妥当性を検証する大規模前向き研究が複数進行している(9,13-17)。現在、術後補助療法としてアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法(IMbrave050 試験)、ニボルマブ(CheckMate9DX 試験)、ペムブロリズマブ(KEYNOTE-937)、デュルバルマブ+ベバシズマブ療法(EMERALD-2 試験)等を経過観察と比較する臨床試験が行われている。IMbrave050 試験においては再発高リスク例を対象としつつも腫瘍径 5cm 以下のサブグループでは無再発生存期間の有意差がなかった(HR: 1.06 [95% CI: 0.65-1.74]) (18)。肝細胞がん術後においては、再発高リスク例の同定が課題と考えられ、MRD 検査が有用な可能性がある。また、肝細胞がんはラジオ波焼灼療法も標準治療の一部となっており、根治的非切除療法実施例における MRD 検査に基づく治療開発も期待される。

#### 15 胆道がん

胆道がんも膵がん同様、予後不良である一方、有効な治療法は限定されており、MRD 検査が胆道がんに対する集学的治療戦略を構築する上での有効なバイオマーカーとなることが期待される。胆道がんにおいても、MRD 検査の臨床的妥当性を検証する前向き研究が進行しているが、ごく少数である(9,19,20)。胆道がんにおいては、MRD 検査に基づく周術期治療の介入研究は現在実施されておらず、前向き研究により MRD 検査の臨床的妥当性が証明され、治療開発が進むことが期待される。

#### 23 参考文献

- 24 1. Lee B, Lipton L, Cohen J, Tie J, Javed AA, Li L, et al. Circulating tumor DNA as a potential  
25 marker of adjuvant chemotherapy benefit following surgery for localized pancreatic cancer. *Ann*  
26 *Oncol.* 2019;30(9):1472-8.
- 27 2. Alqahtani A, Alloghbi A, Coffin P, Yin C, Mukherji R, Weinberg BA. Prognostic utility of  
28 preoperative and postoperative KRAS-mutated circulating tumor DNA (ctDNA) in resected  
29 pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.*  
30 2023;51:102007.
- 31 3. Belinda Lee JT, Yuxuan Wang, Joshua D. Cohen, Jeremy David Shapiro, Rachel Wong,  
32 Morteza Aghmesheh, Andrew Ddembe Kiberu, Alessandra Francesconi, Matthew E. Burge, Amitesh  
33 Chandra Roy, Lisa Dobbyn, Janine Ptak, Natalie Silliman, Nickolas Papadopoulos, Kenneth W.  
34 Kinzler, Bert Vogelstein, Peter Gibbs. The potential role of serial circulating tumor DNA (ctDNA)  
35 testing after upfront surgery to guide adjuvant chemotherapy for early stage pancreatic cancer:  
36 The AGITG DYNAMIC-Pancreas trial. *J Clin Oncol.* 2024;42.
- 37 4. Ye K, Fan Q, Yuan M, Wang D, Xiao L, Long G, et al. Prognostic Value of Postoperative  
38 Circulating Tumor DNA in Patients With Early- and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma.  
39 *Frontiers in Oncology.* 2022;12.
- 40 5. King G, Cohen SA, Chiorean EG, Harris WP, Yeung R, Park J, et al. Prospective longitudinal  
41 tumor-informed ctDNA in resectable biliary tract cancers. *Annals of Oncology.* 2023;34  
42 (suppl\_2):S215-S32.
- 43 6. Pietrasz D, Sereni E, Lancelotti F, Pea A, Luchini C, Innamorati G, et al. Circulating tumour  
44 DNA: a challenging innovation to develop "precision onco-surgery" in pancreatic adenocarcinoma.  
45 *Br J Cancer.* 2022;126(12):1676-83.
- 46 7. 膵癌患者における血液循環腫瘍 DNA のゲノム・エピゲノム統合解析 2024 [Available  
47 from: [https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000046195](https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000046195).
- 48 8. 膵癌患者における個別パネルを用いた 血液循環腫瘍 DNA 検査に関する多施設共同研

- 1 究 2024 [Available from: [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/icdr/ctr_view.cgi?recptno=R000049738)  
2 [bin/icdr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000049738](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/icdr/ctr_view.cgi?recptno=R000049738).  
3 9. 悪性腫瘍患者における時空間分子プロファイルの解明を目的とした多施設共同研究  
4 2024 [Available from: [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000061608)  
5 [bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000061608](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000061608).  
6 10. Sausen M, Phallen J, Adleff V, Jones S, Leary RJ, Barrett MT, et al. Clinical implications  
7 of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients. *Nature*  
8 *Communications*. 2015;6(1):7686.  
9 11. Hadano N, Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, et al. Prognostic  
10 value of circulating tumour DNA in patients undergoing curative resection for pancreatic cancer.  
11 *British Journal of Cancer*. 2016;115(1):59–65.  
12 12. The Value of Molecular Residual Disease Monitoring Based on ctDNA in Resected  
13 Pancreatic Cancer (MAP-02) 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05802407>.  
14 13. 肝細胞癌患者の血液循環腫瘍 DNA のゲノム・エピゲノム統合解析 2024 [Available from:  
15 [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000047611&type=summary&language=J)  
16 [bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000047611&type=summary&language=J](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000047611&type=summary&language=J).  
17 14. Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment by  
18 Monitoring Circulating Tumor DNA (REMNANT) 2024 [Available from:  
19 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05375370?term=NCT05375370&rank=1>.  
20 15. Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment by  
21 Longitudinal Monitoring MRD Based on ctDNA 2024 [Available from:  
22 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06157060?term=NCT06157060&rank=1>.  
23 16. Cell-free DNA From Junction of Hepatitis B Virus Integration in HCC Patients for  
24 Monitoring Post-resection Recurrence 2024 [Available from:  
25 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05823584?term=NCT05823584&rank=1>.  
26 17. Biomarkers and Molecular Mechanism Study of Hepatocellular Carcinoma After Radical  
27 Resection and Conversion Therapy 2024 [Available from:  
28 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06382103?term=NCT06382103&rank=1>.  
29 18. Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus  
30 bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk  
31 hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*.  
32 2023;402(10415):1835–47.  
33 19. 胆道癌患者における血液循環腫瘍 DNA のゲノム・エピゲノム統合解析 2024 [Available  
34 from: [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000060172)  
35 [bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000060172](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000060172).  
36 20. Feasibility Study of Multi-Platform Profiling of Resected Biliary Tract Cancer 2024  
37 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04561453>.  
38

### 3.7 婦人科領域

#### エビデンスの集積状況

PubMedにおいて circulating tumor DNA、且つ ovarian cancer、cervical cancer、uterine cancer のキーワードを用いて検索すると、2024 年 5 月までの報告で各々143 件、92 件、50 件の報告を認めた。その中でも MRD 検査に関する報告は限られており、前向き研究はさらに少ない。特に検証的な研究は子宮頸がんの 1 件のみである。

#### 主要な論文報告の紹介(表 1)

##### 卵巣がん

卵巣がんにおける術前 ctDNA 陽性率は 58.6%–93%であった。Heo J, et al.は卵巣がんに対する減量切除を実施した 201 例において、9 遺伝子を対象とした tumor-naive アッセイを用いて ctDNA 解析を行い、術前 ctDNA 陽性率は 69.2%であった(1)。治療開始前に ctDNA 陽性で 6 か月後も陽性が持続している症例は、治療開始前の ctDNA 陰性例や 6 か月後の陰転化例と比較して無増悪生存期間が不良であった(HR: 10.7 [95% CI: 4.4–25.9])。一方、Hou JY, et al.は、Signatera™を用いてステージ I–IV 症例を対象に周術期の ctDNA 解析を行い、術前 ctDNA 陽性率は 73%、術後 MRD 陽性率は 33%であった(2)。MRD 検査による再発サーベイランスが可能であった症例では、MRD 陽性の再発に対する感度、特異度はともに 100%で、MRD 陽性から臨床的再発までのリードタイムは平均 10 か月であった。根治的治療終了時の MRD 陽性例は陰性例と比較して有意に無再発生存期間が不良であった(HR: 17.6 [95% CI: 3.2–97.4])。また、Kallio HM, et al.も同様に tumor-informed アッセイにてステージ I–IV 症例を対象に周術期の ctDNA 解析を行い、治療開始前の ctDNA 陽性率は 93%であった(3)。治療期間中最終検査時の MRD 陽性例は陰性例と比較して、無増悪生存期間(HR: 5.63)、全生存期間(HR: 8.22)ともに有意に不良であった。

##### 子宮体がん

Ashley CW, et al.は 129 遺伝子を対象とした tumor-naive アッセイを用いてステージ I–IV 症例を対象に ctDNA 解析を行い、術前 ctDNA 陽性率は 22%、術後 MRD 陽性率は 6.7%のみであった(4)。術前 ctDNA 陽性例(HR: 11.14 [95% CI: 2.72–45.59])、術後 MRD 陽性例(HR: 15.56 [95% CI: 2.16–112.16])は、それぞれ有意に無増悪生存期間が不良であった。

##### 子宮頸がん

子宮頸がんにおいては手術だけでなく放射線治療が根治療法として行われる。Jeannot E, et al.は Human papillomavirus (HPV)の E7 遺伝子を対象とした ddPCR を用いた ctDNA の解析を行い、治療前の陽性率は 63%であった(5)。治療終了時の MRD 陽性例は陰性例と比較して有意に無増悪期生存時間が短かった(HR: 10.95 [95% CI: 2.94–40.7])。また、再発サーベイランス中 MRD 陽性例の臨床的再発までのリードタイムは平均値 10 か月であった。Han K, et al.はステージ IB–IVA の放射線化学同時併用療法(chemoradiation therapy: CRT)を行う子宮頸がん症例を対象とした前向き研究を行った(6)。治療前の HPV ctDNA は 75 例中 70 例(93.3%)で陽性であり、陰性であった 5 例中 3 例で子宮頸部の HPV 検査が行われ、全て HPV 陰性であった。治療後の MRD 陽性例は陰性例と比較して無増悪生存期間が有意に短かった(HR: 8.58 [95% CI: 3.56–20.71])。ddPCR ではなく HPV の次世代シーケンスを解析に用いた場合も治療後の MRD 陽性例は陰性例と比較して無増悪生存期間が有意に短かった(HR: 4.19 [95% CI: 1.76–9.98])。

#### 今後の期待される臨床開発(表 2)

現在進行中の臨床試験として、進行卵巣がんを対象に、tumor-informed アッセイである Signatera™による MRD 検査の有用性を評価する前向き観察研究 GALAXY-OV 試験(UMIN000050754)が行われている。さらに GALAXY-OV 試験登録症例で術前化学療法+腫瘍減量術(Interval debulking surgery: IDS)後の MRD 陽性例を対象に、ニラパリブによる維持療法とニラパリブ+ベバシズマブ併用の維持療法を比較するランダム化第 II 相試験である Nir-Bev 試験(jRCT2031220732)が行われている。これにより進行卵巣がんにおける予後予測因子としての



1 MRD の有用性、及び術後化学療法から維持療法中の MRD 陽性例の自然史が明らかになるとと  
2 もに、再発高リスクと考えられる IDS 術後の MRD 陽性例に対するニラパリブ維持療法へのペバシ  
3 ズマブ追加の有用性が検証される。本試験は MRD 陽性例に対する介入試験であり、卵巣がん  
4 おける MRD のバイオマーカーとしての意義が検証される。

## 6 参考文献

- 7 1. Heo J, Kim Y-N, Shin S, Lee K, Lee J-H, Lee YJ, et al. Serial Circulating Tumor DNA  
8 Analysis with a Tumor-Naive Next-Generation Sequencing Panel Detects Minimal Residual  
9 Disease and Predicts Outcome in Ovarian Cancer. *Cancer Research*. 2024;84(3):468-78.
- 10 2. Hou JY, Chapman JS, Kalashnikova E, Pierson W, Smith-McCune K, Pineda G, et al.  
11 Circulating tumor DNA monitoring for early recurrence detection in epithelial ovarian cancer.  
12 *Gynecol Oncol*. 2022;167(2):334-41.
- 13 3. Kallio HM, Savolainen K, Virtanen T, Ryyppö L, Selin H, Martikainen P, et al. Sensitive  
14 circulating tumor DNA-based residual disease detection in epithelial ovarian cancer. *Life Science*  
15 *Alliance*. 2024;7(6):e202402658.
- 16 4. Ashley CW, Selenica P, Patel J, Wu M, Nincevic J, Lakhman Y, et al. High-Sensitivity  
17 Mutation Analysis of Cell-Free DNA for Disease Monitoring in Endometrial Cancer. *Clinical Cancer*  
18 *Research*. 2023;29(2):410-21.
- 19 5. Jeannot E, Latouche A, Bonneau C, Calmejeane MA, Beaufort C, Ruigrok-Ritstier K, et al.  
20 Circulating HPV DNA as a Marker for Early Detection of Relapse in Patients with Cervical Cancer.  
21 *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5869-77.
- 22 6. Han K, Zou J, Zhao Z, Baskurt Z, Zheng Y, Barnes E, et al. Clinical Validation of Human  
23 Papilloma Virus Circulating Tumor DNA for Early Detection of Residual Disease After  
24 Chemoradiation in Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(4):431-40.

25  
26

### 3.8 頭頸部領域

#### エビデンスの集積状況

PubMedにおいて circulating tumor DNA、head and neck cancer のキーワードを用いて 2024 年 6 月までの報告を検索すると、72 件の報告を認める一方、head and neck cancer、HPV、plasma のキーワードでは 53 件、nasopharyngeal carcinoma、EBV (Epstein-Barr Virus)、plasma のキーワードでは 399 件の報告を認めた。

#### 主要な論文報告の紹介(表 1)

##### 上咽頭がん

qPCR 等を用いた血中 EBV-DNA 検出による MRD 検査について多数報告されている。Lin JC, et al.は根治的放射線療法を受けた局所進行上咽頭がんにおける血中 EBV-DNA の予後因子としての意義を報告しており、MRD 陽性例は陰性例と比較して有意に予後不良であった(2 年無再発生存期間、28.6 vs. 84.2%) (1)。Chen FP, et al.は放射線療法終了後の血中 EBV-DNA による再発サーベイランス検査について報告しており、再発に対する感度 82.3%、特異度 80.0%、リードタイムは中央値 2.3 か月であった(2)。Peng H, et al.は血中 EBV-DNA の再発に対する感度・特異度をメタアナリシスで検討しており、それぞれ 85.8%、89.0%であった(3)。

一方、上咽頭がんにおいて MRD 検査による治療個別化の意義は未確立である。根治的 CRT 後 MRD 陽性患者 104 例を対象にゲムシタビン+シスプラチン併用補助化学療法 6 サイクルを施行する MRD ガイド群と無治療経過観察群の 2 群を比較したランダム化第 III 相試験である NPC 0502 試験において、主要評価項目である 5 年無再発生存率は両群間で有意差を認めなかった(49.3 vs. 54.7%, HR: 1.98 [95% CI: 0.63-1.89]) (4)。本試験において有意差を認めなかった理由として MRD ガイド群での補助化学療法でのレジメンの問題等が挙げられている。

##### HPV 関連中咽頭がん

qPCR 等を用いた血中ハイリスク HPV-DNA 検出による MRD 検査が国内外より報告されている。Chera BS, et al.は CRT 終了後の血中 HPV-DNA による再発サーベイランス検査について報告しており、リードタイムは中央値 6.6 か月であった。2 回連続での MRD 検出を陽性とした場合の再発に対する感度は 100%、特異度も 100%であり、MRD 陽性例は陰性例と比較して有意に予後不良であった(2 年無再発生存期間、50 vs. 100%) (5)。Hanna GJ, et al.は腫瘍由来の HPV-DNA を検出する NavDx®を用いて、MRD 陽性の再発に対する感度は 87.3%、特異度は 99.4%と報告している(6)。Jensen KK, et al.によるメタアナリシスでは、血中 HBV-DNA による MRD 陽性の再発に対する感度・特異度は、それぞれ 54%、98%であった(7)。本メタアナリシスでの感度が低い理由として、筆者らは腫瘍量、血液採取・保管等の問題を挙げている。しかし、HPV 関連中咽頭がんにおいて MRD 検査による治療個別化の意義は未確立である。術後 MRD 陰性の患者に対して術後放射線療法の省略・延期・減量を行う第 II 相試験(NCT05307939)が実施されているが、病理学的中間リスク因子を有する群に対して MRD が陽転化するまで術後放射線療法を延期・省略するコホートは、MRD 検査の有用性を示せず早期終了となった(8)。

##### HPV 非関連頭頸部扁平上皮がん

HPV 非関連頭頸部扁平上皮がんでは体細胞遺伝子異常を対象とした ctDNA 解析が試みられている。Honore N, et al.は HPV 関連 17 例・HPV 非関連 36 例を含む局所進行頭頸部扁平上皮がん 53 症例に対して 26 遺伝子(うち 2 遺伝子は HPV 由来)を含む NGS による tumor-naive アッセイの有用性を評価しており、MRD 陽性例は陰性例と比較して有意に予後不良であった(2 年無増悪生存期間、23.53% vs. 86.6%) (9)。Flach S, et al.は HPV 非関連頭頸部扁平上皮がん切除例 17 例における RaDaR™の有用性を評価し、MRD 陽性 6 例全例で臨床的再発を認め、リードタイムは 108-253 日であった(10)。

#### 今後の期待される臨床開発(表 2)

##### 上咽頭がん

1 根治的放射線療法後の MRD 検査に基づく補助化学療法の個別化が検討されており、複  
2 数の臨床試験が進行中である。特に重要な試験として、根治的放射線療法後 MRD 陽性群におい  
3 てシスプラチン+5-FU 併用補助化学療法とゲムシタビン+パクリタキセル併用補助化学療法を  
4 比較し、MRD 陰性群においてシスプラチン+5-FU 併用補助化学療法と経過観察を比較する  
5 NRG-HN001 試験が進行中である。

#### 6 HPV 関連中咽頭がん

7 術後放射線療法後の MRD 検査に基づく補助療法の個別化や、MRD 検査による再発サ  
8 ーベイランスに関する前向き介入試験が複数行われている。NCT05307939 は、病学的高リスク  
9 群に対して減量術後放射線療法を実施するコホートが進行中である。また、再発サーベイランス  
10 については通常受診頻度で経過観察を行う群と、受診頻度を減らしつつ MRD 検査を併用し、  
11 陽転化した場合に2か月おきの MRD 検査と4か月おきの MRI (magnetic resonance imaging)、  
12 PET/CT (computed tomography)を行う第II相試験(SURVEILLE-HPV)が進行中である。

#### 13 HPV 非関連頭頸部扁平上皮がん

14 HPV 関連・非関連の両者を含む局所進行頭頸部扁平上皮がんに対して tumor-  
15 informed アッセイによる MRD 検査と PET/CT による残存病変の有無を比較する NeckTAR 試験  
16 が現在進行中である。今後、HPV 非関連頭頸部扁平上皮がんにおける MRD 検査の意義に関す  
17 るさらなるエビデンスの蓄積と MRD に基づいた治療開発の発展が望まれる。

#### 18 参考文献

- 19 1. Jin-Ching Lin et al., “Quantification of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Patients with  
20 Advanced Nasopharyngeal Carcinoma,” *New England Journal of Medicine* 350, no. 24 (June 10,  
21 2004): 2461–70, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032260>.
- 22 2. Fo-Ping Chen et al., “Prognostic Potential of Liquid Biopsy Tracking in the Posttreatment  
23 Surveillance of Patients with Nonmetastatic Nasopharyngeal Carcinoma,” *Cancer* 126, no. 10 (May  
24 15, 2020): 2163–73, <https://doi.org/10.1002/cncr.32770>.
- 25 3. Haiqin Peng et al., “Clinical Value of a Plasma Epstein-Barr Virus DNA Assay in the  
26 Diagnosis of Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis,” *Bioscience*  
27 *Reports* 39, no. 9 (September 30, 2019): BSR20190691, <https://doi.org/10.1042/BSR20190691>.
- 28 4. Anthony T.C. Chan et al., “Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal  
29 Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A  
30 Randomized Controlled Trial,” *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 31 (November 1, 2018): 3091–  
31 3100, <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7847>.
- 32 5. Bhisamjit S. Chera et al., “Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of  
33 Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer,” *Journal of Clinical Oncology* 38,  
34 no. 10 (April 1, 2020): 1050–58, <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02444>.
- 35 6. Glenn J. Hanna et al., “Negative Predictive Value of Circulating Tumor Tissue Modified  
36 Viral (TTMV)-HPV DNA for HPV-Driven Oropharyngeal Cancer Surveillance,” *Clinical Cancer*  
37 *Research* 29, no. 20 (October 13, 2023): 4306–13, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1478>.
- 38 7. K.K. Jensen et al., “Circulating Human Papillomavirus DNA as a Surveillance Tool in Head  
39 and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Clinical*  
40 *Otolaryngology* 43, no. 5 (October 2018): 1242–49, <https://doi.org/10.1111/coa.13136>.
- 41 8. L. Chen et al., “Early Disease Recurrence Following Post-Operative HPV ctDNA Directed  
42 Active Surveillance in Oropharyngeal Carcinoma – Outcomes of a Prospective Pilot Study,”  
43 *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* 118, no. 5 (April 2024): e91,  
44 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.02.003>.
- 45 9. N. Honoré et al., “Tumor-Agnostic Plasma Assay for Circulating Tumor DNA Detects  
46 Minimal Residual Disease and Predicts Outcome in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma  
47  
48

1 of the Head and Neck,” *Annals of Oncology* 34, no. 12 (December 2023): 1175–86,  
2 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3102>.  
3 10. Susanne Flach et al., “Liquid BIOPsy for MiNimal RESidual DiSease Detection in Head and  
4 Neck Squamous Cell Carcinoma (LIONESS)—a Personalised Circulating Tumour DNA Analysis in  
5 Head and Neck Squamous Cell Carcinoma,” *British Journal of Cancer* 126, no. 8 (May 3, 2022):  
6 1186–95, <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01716-7>.  
7

### 3.9 皮膚領域

#### エビデンスの集積状況

PubMedにおいて circulating tumor DNA、MRD、melanoma のキーワードを用いて 2024 年 6 月までの報告を検索し、当該テーマのレビュー論文での引用文献を含め、ハンドサーチで 10 件の報告を認めた。

#### 主要な論文報告の紹介(表 1)

報告は全て観察研究であり、*BRAF* や *NRAS* といったドライバー変異を有することを腫瘍組織で確認したのち、それらの変異を血液検体から ddPCR で検出するものが多かった(1-6)。その他に、BEAMing 法が 1 件(7)、real-time PCR 法が 1 件(8)のほか、tumor-informed アッセイである Signatera™を用いたものが 2 件あった(9,10)。Tan L, et al. は、術後の *BRAF/NRAS/TERT/TP53/KIT* のいずれかの変異を有するステージ III 悪性黒色腫 133 例を対象に、ddPCR 法で MRD 検査をした。MRD 陽性率は術前 35%、術後 24%であり、無再発生存期間におけるリスク評価は、術前 ctDNA 陽性で HR: 2.9 (95% CI: 1.5-5.6)、術後 MRD 陽性で HR: 10 (95% CI: 4.3-24)であった(3)。また、Eroglu Z, et al. は、悪性黒色腫 69 例(術後ステージ III: 30 例、切除不能又は遠隔転移例: 39 例)を対象に、Signatera™を用いて MRD 検査をした。術後ステージ III の 30 例において、術後 MRD 陽性率は 17%で、無遠隔転移生存期間において MRD 陽性例は陰性例に対して HR: 10.77 (95% CI: 1.77-65.57)であった(10)。

MRD を評価した観察研究 10 件において、術後 MRD 陽性率は概ね 30%前後であったが、報告によって幅があり、症例数、ステージ、タイムポイント、使用したアッセイ法等による影響が考えられる。MRD 陽性例の無再発生存期間に対する HR は 2 から 10 程度と幅があったものの、概ね予後に相関していた。再発に対する感度は 10%-80%前後と幅があるものの総じて低い傾向にある一方、特異度は 80%-100%程度と高い傾向にあり、検出感度に優れるアッセイ法の開発が望まれる。

#### 今後の期待される臨床開発(表 2)

根治切除可能な悪性黒色腫を対象に、MRD に基づき周術期治療を強化、又は簡略化する治療戦略を検証する臨床試験は現在行われていない。DETECTION 試験(NCT04901988)は *BRAF/NRAS/TERT* プロモーター変異を有するステージ IIB/C の悪性黒色腫を対象に MRD 検査による再発サーベイランスを行い、MRD 検査結果を考慮せず再発まで経過観察する標準群と、MRD 陽性例に対してニボルマブを投与する MRD ガイド群を比較するランダム化第 II/III 相試験であった(11)。しかし、術後ステージ IIB/C 悪性黒色腫を対象にペムブロリズマブを用いた術後補助療法が 2021 年に FDA に承認され、術後標準治療が経過観察でなくなったことから、DETECTION 試験は早期終了している。現在、MRD 陽性率等をエンドポイントとした前向き観察研究が複数行われており、悪性黒色腫を対象に MRD に基づく治療戦略が検証されるのは、感度の高いアッセイ法が確立してからと予想される。

#### 参考文献

1. Lee RJ, Gremel G, Marshall A, Myers KA, Fisher N, Dunn JA, et al. Circulating tumor DNA predicts survival in patients with resected high-risk stage II/III melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(2):490-6.
2. Lee JH, Saw RP, Thompson JF, Lo S, Spillane AJ, Shannon KF, et al. Pre-operative ctDNA predicts survival in high-risk stage III cutaneous melanoma patients. *Ann Oncol.* 2019;30(5):815-22.
3. Tan L, Sandhu S, Lee RJ, Li J, Callahan J, Ftouni S, et al. Prediction and monitoring of relapse in stage III melanoma using circulating tumor DNA. *Ann Oncol.* 2019;30(5):804-14.
4. Braune J, Keller L, Schiller F, Graf E, Rafei-Shamsabadi D, Wehrle J, et al. Circulating

- 1 Tumor DNA Allows Early Treatment Monitoring in BRAF- and NRAS-Mutant Malignant Melanoma.  
2 JCO Precis Oncol. 2020;4:20-31.
- 3 5. Forschner A, Niessner H, Sinnberg T, Eigentler T, Amaral T, Seith F, et al. Circulating  
4 tumor DNA (ctDNA) in the detection of relapse in melanoma patients with adjuvant anti-PD-1  
5 therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20(6):867-71.
- 6 6. Gouda MA, Polivka J, Huang HJ, Treskova I, Pivovarcikova K, Fikrle T, et al. Ultrasensitive  
7 detection of BRAF mutations in circulating tumor DNA of non-metastatic melanoma. ESMO open.  
8 2022;7(1):100357.
- 9 7. Rowe SP, Lubner B, Makell M, Brothers P, Santmyer J, Schollenberger MD, et al. From  
10 validity to clinical utility: the influence of circulating tumor DNA on melanoma patient management  
11 in a real-world setting. Molecular oncology. 2018;12(10):1661-72.
- 12 8. Giunta EF, De Falco V, Vitiello PP, Guerrera LP, Suarato G, Napolitano R, et al. Clinical  
13 Utility of Liquid Biopsy to Detect BRAF and NRAS Mutations in Stage III/IV Melanoma Patients  
14 by Using Real-Time PCR. Cancers (Basel). 2022;14(13):3053.
- 15 9. Brunsgaard EK, Bowles TL, Asare EA, Grossmann K, Boucher KM, Grossmann A, et al.  
16 Feasibility of personalized circulating tumor DNA detection in stage II and III melanoma. Melanoma  
17 Res. 2023;33(3):184-91.
- 18 10. Eroglu Z, Krinshpun S, Kalashnikova E, Sudhaman S, Ozturk Topcu T, Nichols M, et al.  
19 Circulating tumor DNA-based molecular residual disease detection for treatment monitoring in  
20 advanced melanoma patients. Cancer. 2023;129(11):1723-34.
- 21 11. Lee R, Rothwell DG, Jackson R, Smith N, Wong SQ, Kelso N, et al. DETECTION phase  
22 II/III trial: Circulating tumor DNA-guided therapy for stage IIB/C melanoma after surgical resection.  
23 Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16):TPS9603-TPS.  
24  
25  
26  
27

# 2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

表1 各領域における主要な論文報告

対象がん種	著者名	発行年	雑誌	PMID	症例数	観察期間中央値(月)	解析手法	アッセイ法	対象ステージ(UICC)	術前 ctDNA/術後 MRD 陽性率			術前 ctDNA/術後 MRD による無再発/無増悪生存期間中央値(単位)もしくは率(%期間)		再発に対する術前 ctDNA/術後 MRD 陽性 vs.陰性の比較*				その他コメント
										術前	術後	経時的	陽性例	陰性例	HR または OR (95% CI)**	P 値	感度	特異度	
大腸	Tie J, et al	2016	Sci Transl Med.	27384348	230	27	NGS	Tumor-informed	II	NA	8.7%	11%	0% (3年)	90% (3年)	18 (7.9-40)	<0.001	48.0%	100%	
大腸	Tie J, et al	2019	JAMA Oncol.	31621801	96	28.9	NGS	Tumor-informed	III	NA	21%	17%	47% (3年)	76% (3年)	3.8 (2.4-21.0)	<0.001	42	NA	
大腸	Tarazona N, et al	2019	Ann Oncol.	31562764	150	24.7	ddPCR	Tumor-informed		63.8%	20.3%	34.0%	NA	NA	6.96 (2.57-18.91)	0.0001	82.4%	NA	
大腸	Reinert T, et al	2020	JAMA Oncol.	31070691	130	12.5		Signatera™	I-III	88.5%	10.6%	20%	NA	NA	7.2 (2.7-19.0)	<0.001	87.5%	98.0%	
大腸	Parikh AR, et al	2021	Clin Cancer Res.	33926918	103	632.5 (日)		Guardant Reveal™	I-IV	NA	24.0%	30.6%	168(日)	NR	11.20	<0.0001	55.6%	100.0%	
大腸	Chen G, et al	2021	J Hematol Oncol.	34001194	240	27.4		GeneseeqPrime™	II/III	64.2%	8.3%	20%	39.3% (2年)	89.4% (2年)	10.98 (5.31-22.72)	<0.001	82.6%	94.1%	
大腸	Benhaim L, et al	2021	Eur J Cancer.	34731746	184	NA	ddPCR	Tumor-informed	II-III	27.5%	10.5%	NA	NA	NA	3.22 (1.32-7.89)	0.00027	NA	NA	
大腸	Henriksen TV, et al	2022	Clin Cancer Res.	34625408	168	35		Signatera™	III	91%	14%	19.3%	NA	NA	7.0 (3.7-13.5)	<0.001	42.1%	95.1%	
大腸	Tie J, et al.	2022	N Engl J Med	35657320	459	37	NGS	Tumor-informed	II	NA	15.5%	NA	86.4% (3年)	92.5% (3年)	1.83 (0.79-4.27)	NA	NA	NA	
大腸	Mo S, et al	2023	JAMA Oncol.	37079312	350	21		ColonAiQ™	I-III	78.4%	23.1%	20.8%	NA	NA	17.5 (8.9-34.4)	<0.001	78.0%	90.2%	
大腸	Ryoo SB, et al	2023	Br J Cancer	37280413	98	36.3		AlphaLiquid®Detect	II-III	93.8%	21.4%	NA	32.2% (3年)	88.0% (3年)	8.40 (3.49-20.2)	<0.001	61.9%	83.9%	
大腸	Kotani D, et al.	2023	Nat Med	36646802	1039	16.7		Signatera™	I-IV	91.3%	18.0%	21.2%	38.4% (18か月)	90.5% (18か月)	10.0	<0.0001	58.7%	91.5%	
大腸	Wenhua Fan	2024	Ther Adv Med Oncol	38282662	309	19.5	NGS	Tumor-informed	I-IV	NA	14.3%	17.5%	NA	NA	13.17 (5.54-31.29)	<0.0001	64.6%	94.8%	
大腸	Henriksen TV, et al	2024	Ann Oncol.	37992872	851	26	dPCR	Tumor-informed	II-III	NA	7.2%	NA	NA	NA	11.3 (7.8-16.4)	<0.001	35	98	
大腸	Parikh AR, et al	2024	Clin Cancer Res.	38695832	52	31		Guardant Reveal™	IV	57.4%	45.2%	NA	6.6(月)	27.3(月)	5.27 (2.31-12.0)	<0.0001	58.1	90.9	
大腸	Tie J, et al	2019	Gut.	29420226	159	24	NGS	Tumor-informed		77%	12%	NA	33% (3年)	87% (3年)	13.0 (5.5-31)	<0.001	47.8%	94.1%	
大腸	Khakoo S, et al	2020	Clin Cancer Res.	31852830	47	26.4	ddPCR	Tumor-informed		74%	13%	NA	NA	NA	39.9 (4.0-399.5)	0.002	100%	100%	
大腸	Zhou J, et al	2021	Clin Cancer Res.	33046514	106	18.8	NGS	Tumor-informed		75%	6.7%	NA	NA	NA	25.3 (1.475-434.0)	<0.001	NA	NA	
大腸	McDuff, et al	2021	JCO Precis Oncol.	34250394	29	20	ddPCR	Tumor-informed	II/III	34.6%	21.1%	NA	NA	NA	11.56	0.007	66.7%	100%	
胃	Yuan SQ, et al	2023	Cancer CommNA.	37837629	100	52.2		GeneseeqPrime™	II/III	38%	25%	NA	NA	NA	2.74 (1.37-5.48)	0.003	42.4%	83.6%	
胃	Yang J, et al	2020	Cell Death Dis.	32393783	46	29.1	NGS	Tumor-informed	I-III	45%	18%	38.6%	7.2(月)	NR	6.56 (8.316-208.5)	<0.0001	100.0%	84.0%	
胃	Leal A, et al	2020	Nat CommNA.	31988276	50	42	NGS	Tumor-naive	IB-IVA	54%	38%	NA	18.4(月)	NR	3.0 (1.3-6.9)	0.01	NA	NA	
食道	Huffman et al	2022	JCO Precis Oncol.	36480779	295	8.3		Signatera™	I-III	96%	23.5%	27.2%	6(月)	NR	10.7 (4.3-29.3)	<0.0001	62.5%	100%	

2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

食道	Ococks E, et al	2021	Ann Oncol.	33359547	97	32.9		AVENIO® ctDNA Surveillance Kit		NA	20.3%	NA	8.7(月)	26.7(月)	5.35 (2.10-13.63)	≤0.0001	35%	97%	
食道	Azad TD, et al	2020	Gastroenterology	31711920	45	NA	NGS	Tumor-informed	IA-III B	60%	16.1%	NA	NA	NR	18.7 (1.1-316.5)	<0.0001	71.4%	100%	手術、CRT
食道	Ng HY	2023	JAMA Surg.	37728901	74	NA		AVENIO® ctDNA Surveillance Kit		NA	18.4%	NA	NA	NA	4.47 (1.57-12.69)	0.006	NA	NA	
食道	Yue P, et al.	2024	Mol Cancer	38730415	38	17	NGS	Tumor-informed		92%	33%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
食道	Chen B, et al	2024	Nat CommNA	38429311	42	27.6		GeneseeqPrime™	I-IV	72.5%	27.0%	NA			2.879 (1.214-6.827)	0.012	87%	64%	CRT
肺	Oh Y, et al	2024	Thorac Cancer	38558374	36	NA		Signatera™	I-IV	NA	NA	25.0%	NA	NA	15.0 (1.0-253)	0.01	NA	NA	
肺	Tan AC, et al	2024	Cancer	38422026	57	40.8		Signatera™	IA-III B	26.3%	NA	NA	NA	NA	16.10 (1.63-158.9)	<0.0001	NA	NA	
肺	Tian X, et al	2024	Thorac Cancer	38409945	58	31.1	NGS	Tumor-informed	I-III	NA	31.0%	53.4%	NA	NA	4.6 (1.54-13.74)	0.006	NA	NA	
肺	Tran HT, et al	2024	Ann Oncol	37992871	85	51.6	NGS	Tumor-naive	I-III	60.0%	NA	NA	NA	NA	2.8 (1.23-6.37)	0.01	NA	NA	
肺	Martin TK, et al	2024	J Thorac Cardiovasc Surg	38244856	108	16.4		Signatera™	I-II	NA	5.8%	11.1%	NA	NA	53 (5.5-513)	<0.0001	80%	95.6%	
肺	Liu SY, et al	2023	Transduct Target Ther	38057314	52	25.1	NGS	Tumor-informed	IIA-III B	89.5%	27.6%	NA	47.3% (18 か月)	93.8% (18 か月)	6.67 (1.06-25)	0.005	NA	NA	
肺	Chen K, et al	2023	Cancer Cell	37683638	181	35.2	NGS	Tumor-informed	I-III	41.7%	NA	NA	NA	NA	8.86 (3.72-21.1)	<0.001	84.2%	NA	
肺	JNAg HA, et al	2023	J Thorac Oncol	37308037	278	62	ddPCR	Tumor-naive	IA-III A	NA	NA	NA	NA	NA	2.72 (1.29-5.73)	0.03	NA	NA	
肺	Wang S, et al	2023	Cancer Res CommNA	37377889	88	10.2-28.8		GeneseeqPrime™	I-III	NA	NA	NA	NA	NA	6.2 (2.3-16.8)	<0.0001	31.6%	94.7%	
肺	Li Y, et al	2023	EBioMedicine	37027928	56	NA	NGS	Tumor-informed		52.1%	19.6%	NA	NA	NA	7.6 (3.0-19.1)	<0.0001	73.7%	97.3%	
肺	Fu R, et al	2023	Mol Oncol	36732646	184	16	NGS	Tumor-informed	0-III	NA	24.7%	NA	NA	NA	5.07 (2.33-11.01)	<0.001	57.9%	87%	
肺	Zhang X, et al	2023	Front Oncol	37091156	73	29	NGS	Tumor-informed	IA-III B	NA	NA	NA	NA	NA	8.84 (3.41-22.9)	<0.001	NA	NA	
肺	Abbosh C, et al	2023	Nature	37055640	197	55.2	NGS	Tumor-informed	I-III	NA	25.0%	NA	NA	NA	6.8 (3.7-12.3)	<0.00001	49.0%	NA	
肺	Wang S, et al	2022	J Hematol Oncol	36183093	117	NA	NGS	Tumor-informed	I-III	NA	NA	32.3%	NA	NA	3.9 (1.85-8.20)	0.00011	NA	NA	
肺	Xia L, et al	2022	Clin Cancer Res	34844976	330	35.1	NGS	Tumor-informed	I-III	20.9%	NA	NA	NA	NA	11.1 (6.5-19.0)	<0.001	NA	NA	
肺	Zhang JT, et al	2022	Cancer Discov	35543554	261	19.7	NGS	Tumor-naive & informed	I-III	36.4%	NA	NA	12.1(月)	NR	0.08 (0.02-0.33)**	<0.001	36.2%	NA	
肺	Vessies DCL, et al	2022	Mol Oncol	35674097	36	23		AVENIO® ctDNA Surveillance Kit	IIA-III A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.24	NA	NA	
肺	Gale D, et al	2022	Ann Oncol	35306155	88	17.9		RaDaR™	I-III	51.0%	NA	26.0%	NA	NA	14.8 (5.82-37.48)	<0.00001	NA	100%	
肺	Li N, et al	2022	Cancer	35076939	119	30.7	NGS	Tumor-informed	IA-III A	24.8%	10.3%	31.1%	NA	NA	3.04 (1.22-7.58)	0.012	NA	NA	
肺	Yue D, et al	2022	Transl LNAg Cancer Res	35280315	22	17.7	NGS	Tumor-naive	I-III	86.0%	-	NA	8.5(月)	NR	13.01 (1.49-113.23)	<0.01	62.5%	85.7%	
肺	Waldeck S, et al	2022	Mol Oncol	34653314	21	26.2	NGS	Tumor-informed	IA-III B	57.0%	19.0%	NA	NA	NA	0.094 (0.01-0.061)**	0.013	NA	NA	
肺	Qiu B, et al	2021	Nat CommNA	34799585	91	NA	NGS	Tumor-informed	I-IV	69.3%	21.2%	NA	NA	NA	3.95 (1.96-7.96)	<0.001	NA	NA	



2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

肺	Ohara S, et al	2020	Transl LNAg Cancer Res	33209612	20	12	NGS	Tumor-informed	IIA-III A	40.0%	20.0%	NA	NA	NA	NA	0.015	NA	NA	
肺	Peng M, et al	2020	Front Oncol	33042842	77	46	NGS	Tumor-informed	I-IV	59.7%	NA	NA	NA	NA	2.90 (1.333-6.319)	0.0035	NA	NA	
肺	Yang W, et al	2020	LNAg Cancer	32623075	82	22.8	NGS	Tumor-informed	MIA-IA	18.3%	NA	NA	NA	NA	8.5 (1.3-56.3)	0.02	NA	NA	
肺	Chen K, et al	2019	Clin Cancer Res	31439586	26	17.5	NGS	Tumor-informed	I-III<	NA	NA	NA	NA	NA	7.55 (2.09-27.27)	0.002	NA	NA	
肺	Chaudhuri AA, et al	2017	Cancer Discov	28899864	40	NA	NGS	Tumor-naive & informed	I-III	93.0%	53.0%	54.0%	NA	NA	43.4 (5.7-341)	<0.001	NA	100%	
肺	Deutsch JS, et al	2024	Nat Med	37903504	66	29.5		PCM™	I-III	NA	NA	NA	NA	NA	0.66 (0.26-1.67)**	NA	NA	NA	
肺	Provencio M, et al	2022	J Clin Oncol	35576508	43	NA		Oncomine™ Pan-Cancer Cell-Free Assay	IIIA	69.8%	NA	NA	NA	NA	0.26 (0.07-0.93)**	0.038	NA	NA	
肺	Wang Y, et al	2024	Clin Transl Med	38450838	105	NA	NGS	Tumor-naive	II-III C	NA	NA	NA	NA	NA	3.164 (1.767-5.667)	<0.001	NA	NA	RT/CRT
肺	Nielsen LR, et al	2024	Cancer Treat Res CommNA	38428066	56	NA		AVENIO® ctDNA Surveillance Kit	II B-IV	67.0%	48.0%	41.0%	NA	NA	4.1 (1.7-10)	<0.001	NA	NA	RT/CRT
肺	Yang Y, et al	2024	Cancer Lett	38101608	70	NA		Radiotron®	II-III	71.4%	NA	NA	9.9(月)	18.9(月)	2.60 (1.20-5.66)	0.01	NA	NA	RT/CRT
肺	Pan Y, et al	2023	Cancer Cell	37816331	139	NA	NGS	Tumor-informed	II B-III C	72.9%	53.0%	NA	NA	NA	0.18 (0.12-0.28)**	<0.001	NA	NA	RT/CRT
肺	Provencio M, et al	2021	LNAg Cancer	33453470	24	NA		Oncomine™ Focus Assay	III A-B	66.7%	46.7%	NA	8(月)	18.1(月)	0.05 (0.01-0.42)**	0.006	NA	NA	RT/CRT
肺	Knapp B, et al	2022	Front Oncol	35419282	43	NA		InVisionFirst®-LNAg	II-III	65.1%	17.6%	NA	74(日)	567(日)	NA	0.01	NA	NA	RT/CRT
肺	Moding EJ, et al	2020	Nat Cancer	34505064	65	NA	NGS	Tumor-naive & informed	II B-III B	78.0%	50.0%	NA	NA	NA	NA	0.0006	100.0%	100.0%	RT/CRT
乳腺	Maria C, et al	2024	Clin Cancer Res	38078899	22	32.5		RaDaR™	II-III	NA	47.9%	NA	NA	NA	NA	<0.001	95.7%	91.0%	TNBC
乳腺	Jacqueline AS, et al	2024	JCO Precis Oncol	38691816	156	58		Signatera™	I-III	NA	NA	NA	NA	NA	52.98 (18.32-153.20)	<0.0001	88.2%	NA	All subtypes
乳腺	Marla LS, et al	2022	J Clin Oncol	35658506	103	145.6		RaDaR™	II-III	NA	NA	10.0%	NA	NA	NA	NA	85.7%	97.4%	HR+HER2-
乳腺	Milan R, et al	2020	JAMA Oncol	32644110	196	17.2	NGS	Tumor-informed	II-III	NA	NA	62-65%	32.5(月)	NR	2.99 (1.38-6.48)	0.006	79.0%	NA	TNBC
乳腺	Heather AP, et al	2020	Clin Cancer Res	32170028	142	85.2	NGS	Tumor-informed	0-III	NA	NA	NA	NA	NA	20.8 (7.3-58.9)	NA	81.0%	NA	All subtypes
乳腺	Raoul CC, et al.	2019	Clin Cancer Res	30992300	49	NA		Signatera™	I-III	NA	NA	33.0%	NA	NA	35.8 (7.9-161.3)	0.001	89.0%	100.0%	All subtypes
乳腺	Isaac GM, et al.	2019	JAMA Oncol	31369045	170	35.5	dPCR	Tumor-informed	II-III	51.2%	NA	NA	NA	NA	16.7 (3.5-80.5)	0.001	96.0%	NA	All subtypes
乳腺	Yu HC, et al.	2017	NPJ Breast Cancer	28685160	38	24	NGS	Tumor-informed	II-III	NA	12.0%	NA	4.6(月)	NR	12.6 (3.06-52.2)	0.0001	31.0%	100.0%	TNBC
乳腺	Fiegl H, et al.	2005	Cancer Res	15734995	148	43.2		MethyLight	I-III	NA	NA	22.3%	NA	NA	NA	0.015	NA	NA	HR+, HR-
乳腺	Tae HL, et al.	2024	Cancer Res Treat	37946409	11	48		LiquidSCAN v2-PanCancer panel GENINUS	III (NAC)	NA	27.2%	NA	67% (4年)	100% (4年)	NA	0.032	NA	NA	TNBC
乳腺	Magbanua, et al.	2023	Cancer Cell	37146605	84	57.6		Signatera™	II-III (NAC)	Baseline 73% After NAC 9%	NA	NA	NA	NA	10.4 (2.3-46.6)	NA	NA	NA	All subtypes

# 2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

乳腺	Frederic C, et al.	2022	JCO Precis Oncol	36170624	44	36.4		Signatera™	I-III (NAC)	Baseline 58% After NAC 5%	NA	NA	NA	NA	53 (4.5-624)	0.01	NA	NA	All subtypes
乳腺	Po HL, et al.	2021	Front. Oncol	34868925	95	61.2		QIAseq Targeted DNA Panel	II-III (NAC)	Baseline 63% After NAC 33%	NA	NA	58%(5年)	NA	4.29 (2.06-8.92)	0.0001	NA	NA	All subtypes
乳腺	Ortolan E, et al.	2021	ESMO Open	33743331	42	36		Oncomine™ Pan-Cancer Cell-Free Assay	II-III (NAC)	Baseline 47.8% After NAC 43%	NA	NA	40% (2年)	83.9% (2年)	2.65 (0.74-9.44)	NA	NA	NA	TNBC
乳腺	Li S, et al.	2020	JCO Precis Oncol	32923909	52	46	NGS	Tumor-naive	I-III (NAC)	Baseline 48%	NA	NA	NA	NA	5.72 (1.74-18.81)	0.011	NA	NA	All subtypes
乳腺	Magbanua MJM, et al.	2020	Ann Oncol	33232761	295	37.2		Signatera™	II-III (NAC)	Baseline HR+HER2- 69%, TNBC After NAC HR+HER2- 12%, TNBC 22%	NA	NA	NA	NA	HR+HER2- 6.79 (3.10-14.84) TNBC 5.40 (2.72-10.72)	HR+HER2- <0.0001 TNBC <0.0001	NA	NA	HR+HER2-, TNBC
乳腺	Cavallone L, et al.	2020	Sci Rep	32895401	26	63	ddPCR	Tumor-informed	I-III (NAC)	Baseline 96% After NAC 63%	NA	NA	NA	NA	3.45 (1.02-12.5)	0.046	NA	NA	TNBC
膀胱	Nordentoft I, et al	2024	Eur Urol	38811314	112	53.6	NGS	Tumor-informed		16.7%	25.9%	NA	NA	NA	23 (7.9-67.1)	<0.0001	91.0%	92.0%	
膀胱	Ben DR, et al	2024	Eur Urol Oncol	38521660	112	8		Signatera™	I-IV	50.5%	19.8%	NA	16.0% (1年)	47.0% (1年)	9.9 (2.6-37.0)	<0.001	NA	NA	
膀胱	Chauhan PS, et al	2023	NPJ Precis Oncol	36658307	74	23	NGS	Tumor-naive		NA	Urine 72.2%	NA	NA	NA	3	0.01	NA	NA	
膀胱	Szabados B, et al	2022	Eur Urol	35577646	36	25		Signatera™		Baseline 62.5% After NAC 46.7%	14.0%	NA	NA	NA	78.22 (8.64-707.78)	0.0001	NA	NA	
膀胱	Powles T, et al	2021	Nature	34135506	581	21.9		Signatera™		NA	37.0%	NA	NA	NA	6.3 (4.45-8.92)	<0.0001	NA	NA	
膀胱	Christensen E, et al	2019	J Clin Oncol	31059311	68	21		Signatera™		NA	26.6%	NA	59% (1年)	NA	NA	<0.001	100.0%	98.0%	
膀胱	Birkenkamp D, et al	2018	Eur Urol	28958829	60	NA	ddPCR	Tumor-informed	I-IV	NA	75.0%	NA	NA	NA	NA	0.001	NA	NA	
膀胱	Christensen E, et al	2017	Eur Urol	28069289	27	NA	ddPCR	Tumor-informed		100.0%	NA	NA	NA	NA	NA	Plasma <0.0001 Urine 0.031	NA	NA	
腎盂尿管	Tamura D, et al	2024	Cancer Sci	38083992	23	24.7	ddPCR	Tumor-informed		NA	Plasma 52.2% Urine 47.8%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
腎盂尿管	Nakano K, et al	2022	Cancer Sci	35293110	17	NA		Oncomine™ Pan-Cancer Cell-Free Assay	0a-IV	NA	58.8%	NA	NA	NA	6.259 (1.485-26.38)	0.0125	NA	NA	
腎	Park JS, et al	2024	Cancer Sci	38475661	48	31.8	NGS	Tumor-informed		20.8%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

腎	Buttner T, et al	2024	Am J Transl Res	38322559	45	63	RT-PCR	Tumor-naive	I-IV	NA	37.8%	NA	NA	NA	NA	0.005	NA	NA	
腎	Jung M, et al	2019	Clin Chem	30626634	100	NA	RT-PCR	Tumor-naive	I-IV	12.0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
前立腺	Pope B, et al	2024	Eur Urol	38378299	118	35	NGS	Tumor-informed		16.0%	NA	NA	NA	NA	2.8 (1.1-7.1)	0.0055	NA	NA	
前立腺	Fei X, et al	2023	Cancer Res Treat	36915250	131	10	NGS	Tumor-informed		65.5%	NA	NA	NA	NA	0.14 (0.09-0.24)**	<0.01	NA	NA	
前立腺	Lau E, et al	2020	Genome Med	32807235	189	NA	PCR	Tumor-naive		12.0%	NA	NA	NA	NA	2.4 (1.2-4.8)	0.014	NA	NA	
肝	Shen T, et al	2020	Liver Int	32594568	275	33	ddPCR	Tumor-naive	I-IV	20.4%	NA	NA	NA	NA	2.15 (1.58-2.93)	<0.001	NA	NA	
肝	Li CL, et al	2020	Hepatology	32171027	50	NA	ddPCR	Tumor-naive		97.7%	22.7%	NA	38.2% (1年)	90.0% (1年)	NA	<0.0001	NA	NA	
肝	Cai Z, et al	2019	Clin Cancer Res	31217202	34	NA	NGS	Tumor-informed		100.0%	32.4%	50.0%	NA	NA	NA	<0.0001	58.8%	NA	
肝	Wang D, et al	2020	Liver Int	32279416	40	NA	NGS	Tumor-informed		97.5%	NA	NA	NA	NA	4.10 (1.58-10.67)	0.004	NA	NA	
肝	Fu Y, et al	2022	Hepatol Int	35674872	258	NA	NGS	Tumor-naive		96.5%	NA	NA	31.0% (1年)	88.2% (1年)	7.1 (3.2-16.0)	<0.001	NA	NA	
肝	Huang A, et al	2024	Hepatol Int	37980313	74	17	NGS	Tumor-informed		47.0%	17.6%	NA	17.2(月)	19.2(月)	NA	<0.001	NA	NA	
肝	Ye K, et al	2022	Frontiers in Oncology	35311090	96	NA	NGS	Tumor-naive		-	24.0%	NA	4(月)	NR	4.551 (2.220-9.330)	<0.0001	NA	NA	
肝	Zhao L, et al	2022	Translational Medicine	35384341	66	NA	NGS	Tumor-naive		-	35.6%	NA	NA	NA	11.77 (4.96-27.96)	<0.0001	70.4%	93.8%	
肝	Zhu GQ, et al	2022	Molecular Oncology	34543520	41	17.7		AVENIO® ctDNA Surveillance Kit		63.4%	46.3%	NA	NA	NA	4.3	0.032	NA	NA	
胆道	King G, et al	2023	Annals of Oncology	-	12	NA		Signatera™	I-III	100.0%	33.3%	NA	NA	NA	7.4 (2.6-4758)	0.00044	NA	NA	
膵	Kitahata Y, et al	2022	Ann Surg Oncol	34724126	27	14.4	ddPCR	Tumor-naive		59.3%	51.9%	NA	11.2(月)	12.3(月)	NA	0.3671	NA	NA	BR
膵	Yang X, et al	2018	Transl Cancer Res	-	35	12.4	dPCR	Tumor-naive	I-III	65.7%	22.9%	NA	NA	NA	NA	0.001	NA	NA	
膵	Nakano Y, et al	2018	Br J Cancer	29360815	45	NA	qPCR	Tumor-naive	I-II	24.4%	44.4%	NA	NA	NA	NA	0.014	NA	NA	
膵	Kim MK, et al	2018	Clin Chem	29352043	41	NA	ddPCR	Tumor-naive		36.6%	NA	NA	NA	NA	NA	0.016	NA	NA	
膵	Groot VP, et al	2019	Clin Cancer Res	31142500	59	16	ddPCR	Tumor-naive	I-II	49.0%	26.8%	58.7%	5(月)	15(月)	NA	<0.001	NA	NA	
膵	Pietrasz D, et al	2017	Clin Cancer Res	27993964	31	33.3	ddPCR	Tumor-naive	I-II	NA	19.4%	NA	4.6(月)	17.6(月)	NA	0.03	NA	NA	
膵	Lee B, et al	2024	J Clin Oncol	-	102	36	PCR	Tumor-naive	I-II	NA	39.2%	NA	13(月)	22(月)	0.28	0.003	NA	NA	
膵	Guo S, et al	2020	Br J Cancer	31969677	157	NA	ddPCR	Tumor-naive	I-III	NA	11.5%	NA	12.1(月)	25.4(月)	7.294 (2.397-22.194)	<0.001	NA	NA	
膵	HussNAg S, et al	2021	BMC Cancer	33430810	25	22	ddPCR	Tumor-naive		NA	48.0%	NA	NA	NA	1.18 (0.46-3.01)	0.7246	NA	NA	
膵	Lee B, et al	2019	Ann Oncol	31250894	38	38.4	dPCR	Tumor-naive		62.2%	37.1%	NA	5.4(月)	17.1(月)	5.4 (1.9-15.2)	<0.0001	57.0%	100.0%	
膵	Jiang J, et al	2020	Front Oncol	32850360	27	18.6	ddPCR	Tumor-naive	I-IV	66.7%	29.6%	NA	NA	NA	5.2	0.019	NA	NA	
膵	Eckhoff AM, et al	2024	Ann Surg Oncol	38170407	35	13		Signatera™		31.4%	15.1%	25.7%	3.2(月)	9.8(月)	8.1 (2.6-25.5)	<0.001	NA	NA	
膵	Watanabe F, et al	2019	PLOS ONE	31891652	39	16.2	ddPCR	Tumor-naive	I-II	17.9%	7.7%	35.9%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

膵	Watanabe K, et al	2022	Int J Mol Sci	36232820	145	NA		Oncomin™ Pan-Cancer Cell-Free Assay & Tumor-informed	0-IV	39.4% (Tumor-naive) 56.3% (Tumor-informed)	NA	NA	13.3(月)	NR	NA	0.001	NA	NA
膵	Okada T, et al	2020	J Gastroenterol Cancer Biology&The	32939577	66	NA	dPCR	Tumor-naive		NA	19.3%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
膵	Ako S, et al	2021	British Journal of Cancer	27280632	105	54(平均)	ddPCR	Tumor-naive	I-III	NA	36.4%	NA	7.7(月)	26.2(月)	3.37 (1.36-8.35)	<0.01	NA	NA
膵	Hadano N, et al	2016	CommNAica	26154128	51	32	ddPCR	Tumor-naive	I-II	31.4%	-	NA	6.1(月)	16.1(月)	NA	<0.001	NA	NA
膵	Sausen M, et al	2015	Hepatobiliary and Pancreatic Sci	36408698	66	NA	ddPCR	Tumor-naive	II	56.9%	50.0%	NA	9.9(月)	NR	NA	0.0199	NA	NA
膵	Hata T, et al	2023	Ann Surg Oncol	33128119	97	29	ddPCR	Tumor-naive	I-II	24.7%	27.8%	NA	6.9(月)	19.2(月)	NA	0.027	NA	NA
膵	Yamaguchi T, et al	2021	Clin Chem	36177751	70	11.4		AVENIO® ctDNA Surveillance Kit	I-III	37.7%	15.1%	19.5%	NA	NA	NA	0.06	NA	NA
膵	Lee JS, et al	2022	Oncologist	39022993	100	13		Signatera™	I-III	NA	29%	29.6%	6.4(月)	33.3(月)	5.45 (2.94-10.1)	<0.0001	NA	NA
膵	Botta GP, et al.	2024	Gynecol Oncol	36117009	69	24		Signatera™	I-IV	73.0%	33.0%	23.0%	NA	NA	17.6 (3.2-97.4)	<0.001	100.0%	100.0%
卵巣	Hou JY, et al.	2022	Biomed J	36208860	29	33.15		ACT Monitor®	I-IV	58.6%	37.9%	9.1%	27.3% (2年)	77.8% (2年)	6.56 (1.07-40.17)	0.042	NA	NA
卵巣	Chao A, et al.	2023	Int J Mol Sci	37762691	48	NA		SureSelect XT assay	I-III	NA	77.4%	NA	27.6% (5年)	53.6% (5年)	2.32 (0.67-8.05)	0.18	NA	NA
卵巣	Zhu JW, et al.	2023	Cancer Res	38038965	201	12.7	NGS	Tumor-naive	I-IV	69.2%	40.1%	21.8%	6.7(月)	17.9(月)	10.7	<0.001	NA	NA
卵巣	Heo J, et al.	2024	Life Sci Alliance	38580393	63	4.4 (年)		xGen Inherited Disease panel	I-IV	93.0%	33.3%	NA	1.09(年)	5.64(年)	4.69	<0.001	100.0%	NA
卵巣	Kallio HM, et al.	2024	Clin Cancer Res	36007103	44	33		MSK-ACCESS	I-IV	22.0%	NA	24.0%	NA	NA	15.56 (2.16-112.16)	0.014	NA	NA
子宮体部	Ashley CW, et al.	2023	Gynecol Oncol	38262240	101	5.7		Signatera™	I	NA	15.0%	24.0%	NA	NA	6.2 (1.5-26)	0.0006	NA	NA
子宮体部	Recio F, et al.	2024	Clin Cancer Res	34210686	94	16.7	ddPCR	Tumor-naive (HPV E7)	I-IV	63.0%	NA	NA	NA	NA	10.95 (2.94-40.7)	<0.0001	NA	NA
子宮頸部	Jeannot E, et al.	2021	J Clin Oncol	37972346	60	2.2 (年)	ddPCR, NGS	Tumor-naive (HPV)	I-IV	93.3%	NA	NA	15% (2年)	82% (2年)	8.58 (3.56-20.71)	<0.001	NA	NA
子宮頸部	Han K, et al.	2023	J Natl Cancer Inst	12419787	170	116 (週)	qPCR	Tumor-naive (EBV-DNA)	I-IV	NA	NA	NA	48% (1年)	93% (1年)	11.9 (5.53-25.43)	<0.001	NA	NA
咽頭	Chan ATC, et al	2002	N Engl J Med	15190138	99	30	qPCR	Tumor-naive (EBV-DNA)	III-IV	NA	NA	NA	28.6% (2年)	84.2% (2年)	34.5 (7.4-162.1)	<0.001	NA	NA
咽頭	Lin JC, et al	2004	Chin J Cancer	29116021	385	52.8	qPCR	Tumor-naive (EBV-DNA)	I-IVB	69.4%	NA	24.2%	NA	NA	NA	NA	73.6%	87.2%
咽頭	Li, et al	2017	Cancer	32125701	198	60	qPCR	Tumor-naive (EBV-DNA)	I-IVA	NA	NA	38.7%	NA	NA	NA	NA	82.3%	80.0%
咽頭	Chen FP, et al	2020	Ann Oncol	35491007	769	5.1 (年)	qPCR,NGS	Tumor-naive (EBV-DNA)	IIB-IVB	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	97.1%	NA
咽頭	Chan DCT, et al	2022																

# 2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

咽頭	Chera BS, et al	2020	J Clin Oncol	32017652	45	19.2	dPCR	Tumor-naive (HPV-DNA)	I-III	NA	NA	18.0%	50% (2年)	100% (2年)	NA	<0.0001	100.0%	100.0%	HPV+, 中咽頭, SCC, CRT
咽頭	Rutkowski TW, et al	2020	J Transl Med	32293457	66	NA	qPCR	Tumor-naive (HPV-DNA)		NA	9.0%	-	NA	NA	NA	NA	100.0%	98.0%	HPV+, 中咽頭, SCC, RT/CRT
咽頭	Tanaka H, et al	2021	Int J Cancer	32895945	35	21	ddPCR	Tumor-naive (HPV-DNA)	II-IV	NA	17.0%	-	33% (1年)	93% (1年)	NA	<0.0001	NA	NA	HPV+, 中咽頭, SCC, RT/CRT
咽頭	Berger BM, et al	2022	Clin Cancer Res JAMA	35576437	107	9		NavDx®		NA	NA	7.4%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	HPV+, 中咽頭, SCC
咽頭	Ferrandino RM, et al	2023	Otolaryngol Head Neck Surg	37422913	290	40.5		NavDx®		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	81.8%	100.0%	HPV+, 中咽頭, SCC, 手術, RT/CRT
咽頭	Hanna GJ, et al	2023	Clin Cancer Res	37566241	543	27.9		NavDx®		86.0%	NA	NA	NA	NA	22.5 (9.2-55.3)	<0.0001	87.3%	99.4%	HPV+, 中咽頭, SCC, 手術, CRT
頭頸部	Flach S, et al	2022	Br J Cancer	35132238	17	371 (日)		RaDaR®	III-IVb	100.0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	HPV-, 口腔/中下咽頭/喉頭, SCC
頭頸部	Honore N, et al	2023	Ann Oncol	37879442	53	31	NGS	Tumor-naive	I-IVB	77.0%	41.4%	NA	23.5% (2年)	86.6% (2年)	4.34 (1.817-10.39)	0.011	77.8%	86.9%	口腔/中下咽頭/喉頭, SCC, 手術, RT/CRT
頭頸部	Burgener JM, et al	2021	Clin Cancer Res	34158359	18	41.5	NGS	Tumor-naive		NA	27.8%	NA	NA	NA	8.73 (1.5-50.92)	0.0046	NA	NA	HPV-, 口腔/中下咽頭/喉頭, SCC
頭頸部	Kogo R, et al	2022	Cancer Med	35352507	24	563 (日)	dPCR	Tumor-informed	I-IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.0001	NA	NA	口腔/中下咽頭/喉頭, SCC
頭頸部	Liu G, et al	2024	J Clin Oncol	-	130	NA	NGS	Tumor-naive	I-IVB	NA	NA	NA	NA	NA	12.95 (4.51-37.22)	<0.001	NA	NA	
皮膚	Lee RJ, et al.	2018	Ann Oncol	29112704	161	60	ddPCR	Tumor-naive	II-III	NA	12.0%	NA	21% (5年)	49% (5年)	3.12 (1.79-5.47)	<0.0001	17.0%	94.0%	悪性黒色腫 (BRAF/NRAS)
皮膚	Rowe SP, et al.	2018	Molecular oncology	30113761	31	8.7	BEAMing	Tumor-naive	IIB-IV	NA	3.4%	6.8%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	悪性黒色腫 (BRAF/NRAS)
皮膚	Lee JH, et al.	2019	Ann Oncol	30860590	119	26	ddPCR	Tumor-naive	IIIB/C/D	34.0%	NA	NA	17.6(月)	49.4(月)	2.11 (1.20-3.71)	< 0.01	NA	NA	悪性黒色腫 (BRAF/NRAS/KIT)
皮膚	Tan L, et al.	2019	Ann Oncol	30838379	133	18	ddPCR	Tumor-naive	III	35.0%	24.0%	27.0%	3.5(月)	13.5(月)	10 (4.3-24)	<0.001	55.0%	94.0%	悪性黒色腫 (BRAF/NRAS/TERT/TP53/KIT)
皮膚	BraNAe J, et al.	2020	JCO Precis Oncol	35050727	8	NA	ddPCR	Tumor-naive	III	NA	63.0%	NA	NA	NA	NA	NA	83.0%	100.0%	悪性黒色腫 (BRAF/NRAS)
皮膚	Forschner A, et al.	2022	J Dtsch Dermatol Ges	35555861	5	NA	ddPCR	Tumor-naive	III	NA	20.0%	40.0%	NA	NA	NA	NA	20.0%	NA	悪性黒色腫 (BRAF/NRAS/TP53)
皮膚	GiNAta EF, et al.	2022	Cancers	35804825	26	26.7	qPCR	Tumor-naive	III-IV	4.0%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.0%	100.0%	悪性黒色腫 (BRAF/NRAS)
皮膚	Gouda MA, et al.	2022	ESMO open	34942440	23	NA	ddPCR	Tumor-naive	I-III	43.0%	32.0%	27.0%	26(月)	NR(月)	NA	0.002	80.0%	82.0%	悪性黒色腫 (BRAF)
皮膚	BrNASgaard EK, et al.	2023	Melanoma Res	37040662	28	14.8		Signatera™	IIB-III	46.0%	4.0%	30.0%	NA	NA	NA	NA	43.0%	100.0%	悪性黒色腫
皮膚	Eroglu Z, et al.	2023	Cancer	36869646	30	19.6		Signatera™	III	NA	17.0%	23.0%	4(月)	NR	10.77 (1.77-65.57)	0.01	50.0%	100.0%	悪性黒色腫

1 \* 複数のタイムポイントで解析している場合は、術後のものを記載

2 \*\* MRD 陽性例を対照とした陰性例の値

3 PMID: PubMed Identifier, UICC: Union for International Cancer Control, ctDNA: circulating tumor DNA, MRD: Molecular residual disease, HR: Hazard ratio, OR: Odds ratio, NGS: Next-generation sequencing, ddPCR: droplet digital polymerase chain reaction,  
 4 NA: Not available, NR: Not reached, dPCR: digital PCR, NAC: Neoadjuvant chemotherapy, TNBC: Triple negative breast cancer, HR: Hormone receptor, HER2: Human epidermal receptor 2, BR: borderline resectable, RT: radiation therapy, CRT: chemoradiation  
 5 therapy, RT-PCR: Reverse transcription PCR, HPV: Human papilloma virus, EBV: Epstein-Barr virus, SCC: squamous cell carcinoma, BEAMing: Beads Emulsions Amplification and Magnetics,  
 6

表2 各領域における現在進行中の臨床研究

対象がん種	試験名	実施国	試験デザイン	症例数	アッセイ法	主要適格基準	試験内容
大腸	VEGA (JRCT1031200006)	日本	介入研究 第Ⅲ相	1000	Signatera™	ステージⅡ-Ⅲ、術後、MRD 陰性	CAPOX vs. 経過観察の RCT
大腸	ALTAIR (NCT04457297)	日本	介入研究 第Ⅲ相	240	Signatera™	ステージⅡ-Ⅳ、根治治療後、MRD 陽性	FTD/TPI vs. プラセボの RCT
大腸	SAGITTARIUS (NCT06490536)	イタリア	介入研究 第Ⅲ相	700	Signatera™	ステージⅡ-Ⅲ、術後	MRD(+): CAPOX6 カ月 vs. MRD-guided therapy の RCT、 MRD(-): 標準治療 vs. 経過観察の RCT
大腸	NCT03803553	米国	介入研究 第Ⅲ相	400	Guardant Reveal™	ステージⅢ、根治治療後	MRD(+): FOLFIRI vs. 経過観察の RCT、 MRD(-): 経過観察、 MRD(+)&MSI-H/BRAF 陽性/HER2(+) は標的薬物補助療法
大腸	MIRROR (NCT06204484)	中国	介入研究 第Ⅲ相	349	NA (Burning Rock Dx)	ステージⅡ-Ⅲ、術後、	MRD(-): CAPOX vs. MRD-guided therapy の RCT、 MRD(+): CAPOX vs. mFOLFOXIRI の RCT
大腸	AFFORD (NCT05427669)	中国	介入研究 第Ⅲ相	340	NA	ステージⅡ-Ⅲ、MRD 陽性	mFOLFOXIRI vs. mFOLFOX6 の RCT
大腸	CLAUDIA (NCT05534087)	韓国	介入研究 第Ⅲ相	236	NA	ステージⅡ-Ⅲ、補助療法中、MRD 陽性	mFOLFOIRINIX vs. FOLFOX/CAPOX の RCT
大腸	CIRCULATE-US (NCT05174169)	米国	介入研究 第Ⅱ/Ⅲ相	1912	Signatera™	ステージⅡ-Ⅲ、術後	MRD(-): CAPOX/mFOLFOX6 vs. 経過観察の RCT、 MRD(+): CAPOX/mFOLFOX6 vs. mFOLFIRINOX の RCT
大腸	NRG-GI005(COBRA) (NCT04068103)	米国	介入研究 第Ⅱ/Ⅲ相	635(1408)	Guardant LUNAR1™	ステージⅡA、術後	経過観察 vs. MRD-guided therapy の RCT
大腸	COSMOS-CRC-03 (JRCT2072220055)	日本	介入研究 第Ⅱ相	160	Guardant Reveal™	オリゴ転移、切除予定	MRD-guided therapy の有効性評価
大腸	AURORA (JRCT1071220087)	日本	ランダム化 第Ⅱ相	90	Guardant Reveal™	オリゴ転移、術後、MRD 陽性	mFOLFOX6 vs. mFOLFOXIRI+Bv の RCT
大腸	PEGASUS (NCT04259944)	イタリア	介入研究 第Ⅱ相	140	Guardant LUNAR1™	MSS、ステージⅡ-Ⅲ	MRD-guided therapy の有用性評価
大腸	ctDNA-nedCRC-lung (NCT05495672)	中国	介入研究 第Ⅱ相	100	OriMIRACLE S™	肺転移疑い	MRD-guided therapy の有効性評価
大腸	IMPROVE-IT (NCT03748680)	デンマーク	介入研究 第Ⅱ相	64	NA	ステージⅠ-Ⅱ、術後、MRD 陽性	CAPOX vs. 経過観察の RCT
大腸	NCT05699746	上海	介入研究 第Ⅱ相	38	MinerVa MRD assay	ステージⅠ-Ⅱ、術後、MRD 陽性	CAPOX vs. 経過観察の RCT
大腸	NCT06358430	米国	介入研究 第Ⅰ相	42	NA	術後、MRD 陽性	TROP2-CAR-NK 療法の有効性評価
大腸	NCT04920032	米国	介入研究 第Ⅰ相	22	Signatera™	ステージⅡ-Ⅳ、補助療法後、MRD 陽性	FTD/TPI+イリノテカンの有効性評価
大腸	NCT05161585	中国	介入研究	316	NA	ステージⅢ	MRD サーベイランス vs. 標準的経過観察の RCT
大腸	IMPROVE-IT2 (NCT04084249)	デンマーク	介入研究	250	NA	ステージⅡ-Ⅲ	MRD サーベイランス vs. 標準的経過観察の RCT
大腸	SYNCOPE (NCT04842006)	フィンランド	介入研究	93	NA	直腸癌、切除予定	TNT+MRD-guided therapy vs. Long CRT の RCT
大腸	DAILY (NCT05036109)	米国	介入研究	19	Signatera™	術後、MRD 陽性	生活習慣への介入試験
大腸	GALAXY (UMIN000039205)	日本	観察研究	6300	Signatera™	ステージⅡ-Ⅲ、切除予定	MRD モニタリング
大腸	IMPROVE (NCT03637686)	デンマーク	観察研究	3182	NA	ステージⅠ-Ⅲ	MRD モニタリング
大腸	BESPOKE CRC (NCT04264702)	米国	観察研究	1788	Signatera™	ステージⅠ-Ⅳ	MRD モニタリング
大腸	DANISH.MRD (NCT06076811)	デンマーク	観察研究	1600	NA	ステージⅠ-Ⅲ	MRD モニタリング
大腸	Protector-C (NCT05444491)	中国	観察研究	1200	ColonAiQ™	ステージⅠ-Ⅳ、切除予定	MRD モニタリング

# 2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

大腸	TRACC (NCT04050345)	英国	観察研究 介入研究	1000	NA	ステージ II-III、術後	Part B: 観察研究、 Part C: 標準治療 vs. MRD-guided therapy の RCT
大腸	MIRDA-C Study (NCT04739072)	米国	観察研究	1000	NA	ステージ II-IV、切除予定	MRD モニタリング(+RNA/プロテオーム解析)
大腸	CORRECT-MRD II (NCT05210283)	米国	観察研究	750	Tumor-informed	ステージ II-III、術後	MRD モニタリング
大腸	GUIDE.MRD-01-CRC (NCT06111105)	オーストリア	観察研究	590	NA	ステージ III-IV	MRD モニタリング
大腸	COSMOS-CRC-01 (UMIN000037765)	日本	観察研究	500	Guardant LUNAR™	ステージ 0-II	MRD モニタリング
大腸	CORRECT-MRD I (NCT06398743)	EU	観察研究	400	Tumor-informed	ステージ II-III、術後	MRD モニタリング
大腸	CITCCA (NCT04726800)	ノルウェー	観察研究	300	NA (Clinical Genomics)	ステージ I-III	MRD モニタリング
大腸	pilotCRC-MRD (NCT06143644)	中国	観察研究	220	NA (Burning Rock Dx)	ステージ I-IV、術後	MRD モニタリング
大腸	FRENCH.MRD.CRC (NCT06287814)	フランス	観察研究	70	NA	ステージ III	MRD モニタリング
大腸	FRENCH.MRD.CRLM (NCT06287723)	フランス	観察研究	30	NA	肝転移、切除予定	MRD モニタリング
胃・食道	CURE (NCT04576858)	デンマーク	観察研究	1950	NA	切除/CRT 例	MRD モニタリング
胃	TRINITY (NCT06253650)	イタリア	ランダム化 第 II 相	46	NA	HER2+、術後、MRD 陽性	トラスツズマブ・デルクステカン+カペシタビン/5FU vs. FLOT の RCT
胃	MRD-GATE (NCT06157216)	中国	介入研究 第 II 相	85	NA	ステージ II-III	MRD-guided therapy の有用性評価
胃	EXPLORING (NCT05494060)	中国	ランダム化 第 II 相	80	NA	術後、MRD 陽性	Penpulimab + Anlotinib + XELOX vs. XELOX の RCT
胃	NCT03957564	中国	介入研究 第 II 相	40	NA	局所進行、NAC 予定	NAC における ctDNA, cfDNA, CTC モニタリングの有用性評価
胃	DECIPHER (NCT05965479)	英国	介入研究 第 II 相	25	Signatera™	HER2+、術後、MRD 陽性	トラスツズマブ・デルクステカンの有効性評価
胃	NCT06232395	中国	観察研究	1197	NA (SUZHOU Huhu Health & TEC)	術後	MRD モニタリング
胃	NCT04511559	中国	観察研究	540	NA	切除例	MRD モニタリング
胃	COSMOS-GC-01 (UMIN000040148)	日本	観察研究	500	Guardant LUNAR™	ステージ I-III(GIST 含む)、切除予定	MRD モニタリング
胃	NCT05029869	ベトナム	観察研究	100	NA	切除予定	MRD モニタリング
胃	ZSGC-005 (NCT04000425)	中国	観察研究	55	AVENIO ctDNA surveillance kit	切除予定	MRD モニタリング
食道	TRACT DNA (NCT05067842)	米国	観察研究	30	Signatera™	TNT+切除予定	MRD モニタリング
食道	BEIR 2 (NCT06498752)	中国	介入研究 第 II 相	102	NA	ステージ I-IVa、CRT 後	MRD-guided therapy の有用性評価
食道	NCT05704530	ベルギー	介入研究	248	NA	局所進行	MRD モニタリング
食道	DISCOVER study (JRCT1071240001)	日本	観察研究	200	Guardant Reveal™	ステージ I-IV	MRD モニタリング
食道	NCT05759325	中国	観察研究	100	NA	ステージ II-IVa	MRD モニタリング
食道	NATEC (NCT06103890)	中国	観察研究	100	NA	ステージ II-III、NAC 予定	MRD モニタリング
食道	ESO-Shanghai16 (NCT05426850)	中国	観察研究	100	NA	SCC、ステージ II-IVB、CRT 予定	MRD モニタリング
食道	ECMRD-001 (NCT05952661)	中国	観察研究	56	NA	切除予定	MRD モニタリング

# 2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

食道	RICE-MRD (NCT05900583)	中国	観察研究	50	NA (Haplox)	ステージ II-IVa	MRD モニタリング
肺	ctDNA-Lung-Detect (NCT05254782)	カナダ	観察研究	360	RaDaR™	T1-T4N0、切除予定	MRD モニタリング
肺	ADAPT-E LUN0115 (NCT04585477)	米国	介入研究 第 II 相	80	AVENIO ctDNA Surveillance Kit	ステージ I-III、NSCLC、切除予定	MRD モニタリング
肺	ECTOP-1022 (NCT06323148)	中国	介入研究 第 III 相	226	NA	ステージ II-IIIa、EGFR+、NSCLC、切除予定	MRD(+): オシメルチニブ vs. 経過観察の RCT
肺	NCT05536505	中国	介入研究 第 II 相	180	NA	ステージ IB-IIIb、EGFR+、NSCLC、術後	MRD-guided therapy の有用性評価
肺	LUN0114 (NCT04585490)	米国	介入研究 第 III 相	48	AVENIO ctDNA Surveillance Kit	ステージ III、NSCLC、CRT 後、地固め療法中	MRD-guided therapy の有用性評価
肺	MERMAID-1 (NCT04385368)	Global	介入研究 第 III 相	89	ArcherDx™	ステージ II-III、NSCLC、切除予定	MRD(+): デュルバルマブ+化学療法 vs. 化学療法の RCT
肺	MERMAID-2 (NCT04642469)	Global	介入研究 第 III 相	30	ArcherDx™	ステージ II-III、NSCLC、根治治療終了後	MRD(+): デュルバルマブ vs. プラセボの RCT
肺	MRD-LUNG (NCT06111807)	ドイツ	観察研究	248	NA	ステージ III、NSCLC、根治治療予定	MRD モニタリング
肺	JCOG2111A	日本	観察研究	350	Signatera™	ステージ IB-III、NSCLC、根治治療予定	MRD モニタリング
乳腺	Safe-De (NCT05058183)	英国	観察研究	400	Signatera™	HER2+、TNBC、ステージ I	MRD モニタリング
乳腺	HARMONY (NCT05433753)	日本	観察研究	60	Today OncoPanel	HER2+、ステージ II-III	MRD モニタリング
乳腺	JCOG1204A1	日本	観察研究	248	Signatera™	ステージ II-III	MRD モニタリング
乳腺	LEADER (NCT03285412)	米国	介入研究 第 II 相	120	Signatera™	HR+HER2-、T1c-T4c、術後、MRD 陽性	Ribociclib + 内分泌療法 vs. 内分泌療法の RCT
乳腺	DARE (NCT04567420)	米国	介入研究 第 II 相	100	Signatera™	HR+HER2-、ステージ II-III、補助療法中、MRD 陽性	パルボシクリブ+フルベストラント vs. 補助療法継続の RCT
乳腺	TRAK-ER (NCT04985266)	EU	介入研究 第 II 相	1100	Invitae PCM™	HR+HER2-、補助療法中、MRD 陽性	パルボシクリブ+フルベストラント vs. 補助療法継続の RCT
乳腺	NCT05388149	カナダ	介入研究 第 II 相	15	RaDaR™	HER2+、ステージ I-III、補助療法中、MRD 陽性	Neratinib + トラスツズマブ・エムタンシンの有効性評価
乳腺	PERSEVERE (NCT04849364)	米国	介入研究 第 II 相	197	FoundationOneLiquid CDx™	TNBC、ステージ I-III、NAC+術後	MRD&genome-guided therapy の有効性評価
乳腺	ASPRIA (NCT04434040)	米国	介入研究 第 II 相	40	NA (Sysmex Inostics)	TNBC、NAC+術後、MRD 陽性	アテゾリズマブ+Sacituzumab Govitecan の有効性評価
膀胱	IMVigor011 (NCT04660344)	Global	介入研究 第 III 相	495	Signatera™	pT2-4a or N+、術後、MRD 陽性	アテゾリズマブ vs. プラセボの RCT
膀胱	TOMBOLA (NCT04138628)	デンマーク	介入研究 第 II 相	282	Tumor-informed	cT2-4a、術後、MRD 陽性	アテゾリズマブ
腎	KIDNEY-PAGER (NCT06145139)	デンマーク	観察研究	500	NA	切除予定	MRD モニタリング
肝	COSMOS-HCC (UMIN000041710)	日本	観察研究	200	Guardant Reveal™	切除/RFA 予定	MRD モニタリング
肝	REMNANT (NCT05375370)	フランス	観察研究	150	NA	切除/RFA 予定	MRD モニタリング
肝	NCT06157060	中国	観察研究	255	NA	切除予定	MRD モニタリング
肝	ctDNA-HCC-01 (NCT05823584)	台湾	観察研究	207	Tumor-naive (Vh-DNA)	HBV+、切除予定	MRD モニタリング
肝	NCT06382103	中国	観察研究	120	NA	切除予定	MRD モニタリング
胆道	COSMOS-BTC (UMIN000052780)	日本	観察研究	110	Guardant Reveal™	切除予定	MRD モニタリング
胆道	NCT06171321	中国	介入研究	94	NA	ステージ II-III、切除予定	MRD-guided therapy の有効性評価
膵	ARTEMIS-PC	日本	観察研究	50	PCM™	切除予定	MRD モニタリング
膵	COSMOS-PC	日本	観察研究	500	Guardant Reveal™	切除予定	MRD モニタリング



# 2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

膵	MAP-02 (NCT05802407)	中国	介入研究	100	NA	補助療法中、MRD 陽性	治療変更 vs. 現治療継続の RCT
膵	MAP-03 (NCT05802394)	中国	介入研究	100	NA	BR/LA、化学療法中、MRD 陽性	治療変更 vs. 現治療継続の RCT
消化器	MRD-GI (NCT05482516)	米国	介入研究 第 II 相	20	Signatera™	根治治療後、MRD 陽性	アテゾリズマブ+ベバシズマブの有効性評価
卵巣	Nir-Bev (jRCT2031220732)	日本	ランダム化 第 II 相	70	Signatera™	ステージ III-IV、減量術後 MRD 陽性	ニラパリブ vs. ニラパリブ+ベバシズマブの RCT
咽頭	NRG-HN001 (NCT02135042)	米国	介入研究 第 II/III 相	685	Tumor-naive (EBV-DNA)	上咽頭がん、RT 後	MRD(+): PF 療法 or GT 療法の RCT MRD(-): PF 療法 vs. 経過観察の RCT
咽頭	T1313 (NCT02363400)	台湾	介入研究 第 III 相	147	Tumor-naive (EBV-DNA)	上咽頭がん、RT 後、MRD 陽性	MEP 療法 vs. 経過観察の RCT
咽頭	NCT05307939	米国	介入研究 第 II 相	30	NavDx®	HPV+、中咽頭がん、術後、MRD 陰性	Arm A: RT の延期・省略、 Arm B: CRT 期間の短縮
咽頭	SAVAL (NCT06088381)	米国	介入研究 第 II 相	61	Tumor-naive (HPV-DNA)	HPV+、中咽頭がん、切除予定	リスク・MRD に応じた治療の有効性評価
咽頭	NCT06445114	米国	介入研究 第 II 相	50	NavDx®	HPV+、中咽頭がん、切除予定/術後	リスク・MRD に応じた照射線量調節の有効性評価
咽頭	SPHERE (NCT04965792)	米国	観察研究	150	NavDx®	HPV+、中咽頭がん、根治治療後	MRD モニタリング
咽頭	SURVEILLE-HPV (NCT05582122)	フランス	ランダム化 第 II 相	420	ddPCR, Tumor-naive (HPV-DNA)	HPV+、中咽頭がん、根治治療後	MRD モニタリング
頭頸部	NeckTAR (NCT05710679)	フランス	介入研究	63	Tumor-informed	SCC、ステージ III-IVB、RT 予定	MRD モニタリング
皮膚	NCT05736523	米国	観察研究	28	Signatera™	悪性黒色腫、ステージ II-III、切除予定	MRD 解析の実行可能性
皮膚	PERCIMEL (NCT04866680)	フランス	観察研究	165	Tumor-informed	悪性黒色腫、ステージ III/IV、術後	MRD モニタリング
皮膚	Clear Me (NCT06319196)	カナダ	介入研究 第 II 相	54	NA	悪性黒色腫、ステージ III/IV、術後、MRD 陽性	ニボルマブ+レラトリマブ vs. ニボルマブ
皮膚	NCT06246227	デンマーク	観察研究	467	NA	悪性黒色腫、ステージ IIB-IV、術後	MRD モニタリング
皮膚	COSMOS-MEL-01 (UMIN000042040)	日本	観察研究	50	Guardant Reveal™	悪性黒色腫、ステージ IIB-IV、術後	MRD モニタリング
皮膚	COSMOS-MEL-02 (UMIN000051210)	日本	観察研究	50	Guardant Reveal™	悪性黒色腫、 <i>BRAF</i> V600+、ステージ IIB-IV、術後	MRD モニタリング
多がん種	UMBRELLA (NCT06332274)	フランス	介入研究 第 III 相	717	NA (BeiGene, C2iGenomics)	根治治療後	MRD(+): tislelizumab vs. プラセボの RCT、 MRD(-): 3 vs. 6 カ月毎経過観察の RCT
多がん種	MARIA (NCT05219734)	米国	観察研究	400	PCM™	非遠隔転移例	MRD モニタリング
多がん種	ORACLE (NCT05059444)	米国	観察研究	1000	Guardant Reveal™	切除予定	MRD モニタリング
多がん種	CAMPERR (NCT05366881)	米国	観察研究	7000	NA	治療開始前	MRD モニタリング

1 RCT: randomized controlled trial, MRD: molecular residual disease, NA: not available, MSS: Microsatellite stability, TROP2-CAR-NK: Trophoblast cell surface antigen 2-Chimeric Antigen Receptor-Natural Killer cells, TNT: total neoadjuvant therapy, NAC:  
2 neoadjuvant chemotherapy, TNBC: Triple negative breast cancer, HR: Hormone receptor, HER2: Human epidermal receptor 2, RT: radiation therapy, CRT: chemoradiation therapy, HBV: Hepatitis B virus, NSCLC: Non-small cell lung cancer, SCC; Squamous  
3 cell carcinoma, GIST: gastrointestinal stromal tumor, EGFR: epidermal growth factor receptor, PF: Cisplatin and fluorouracil, GT: Gemcitabine and Paclitaxel, MEP: Mitomycin-C, epirubicin, cisplatin, oral tegafur-uracil,  
4

1 4. クリニカル・クエスチョン(CQ)

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

MRD 検査の適正臨床利用に関する見解書は、切除可能固形がん全体を対象とし各がん種におけるエキスパートの意見を集約するものである。がん種によってエビデンスが相反する場合や、エビデンスが乏しい場合も認められるが、MRD 検査の有用性を患者に還元するために、推奨文の作成にあたっては、合意形成することを優先した。したがって、推奨の細部においては、がん種により異なる解釈が必要となる場合も想定されるが、各がん種のガイドライン等を参考に本推奨文を適切に解釈し、臨床利用していただくようお願いしたい。

10 推奨度の決定

11 本ガイドラインの作成にあたり、臨床上の疑問について CQ を設定し、その CQ に対する  
12 回答の根拠となるエビデンスについて、ハンドサーチで収集した。その結果をもとに、各 CQ 対  
13 する推奨度を決定するため、委員 15 名の voting を行った(表 3)。Voting は、各 CQ におけるエビ  
14 デンスの強さ、想定される患者が受ける利益、損失等を参考に行った。診療内容(検査、治療の  
15 適応症を含む)の本邦における薬事承認や保険償還状況は、voting の際には考慮しないこととし、  
16 必要に応じて解説文の備考として記載する。

17 Voting の結果をもとに、各 CQ に対する推奨度を下記のとおり決定した。

- 18 ① SR が 70%以上の場合には SR、
- 19 ② ①を満たさず SR+R が 70%以上の場合には R、
- 20 ③ ①②を満たさず SR+R+ECO が 70%以上の場合には ECO、
- 21 ④ ①-③に関わらず NR が 50%以上の場合には NR、
- 22 ⑤ ①-④いずれも満たさない場合は「推奨度なし」とする。

23  
24

表 3 推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準	記載方法
Strong recommendation (SR)	十分なエビデンスと損失を上回る利益が存在し、強く推奨される。	強く推奨する
Recommendation (R)	一定のエビデンスがあり、利益と損失のバランスを考慮して推奨される。	推奨する
Expert consensus opinion (ECO)	エビデンスや有益性情報は十分とは言えないが、一定のコンセンサスが得られている。	考慮する
No recommendation (NR)	エビデンスがなく、推奨されない。	推奨しない

25

1 CQ1: 術後 MRD 検査には、どのようなアッセイが推奨されるか？

2  
3 推奨 1-1: MRD 検査として分析的妥当性及び臨床的妥当性が示された検査を強く推奨する。  
4 推奨度: 強く推奨する [SR:15 名、R:0 名、ECO:0 名、NR:0 名]

5  
6 推奨 1-2: 術後再発リスク評価において、腫瘍マーカーや画像診断等の再発診断補助検査  
7 と比較してより高い臨床的妥当性が示された MRD 検査の使用を強く推奨する。  
8 推奨度: 強く推奨する [SR:14 名、R:1 名、ECO:0 名、NR:0 名]

9  
10 推奨 1-3: 再発サーベイランスにおいて、腫瘍マーカーや画像診断等の再発診断補助検査  
11 と比較してより高い臨床的妥当性が示された MRD 検査の使用を強く推奨する。  
12 推奨度: 強く推奨する [SR:12 名、R:3 名、ECO:0 名、NR:0 名]

### 13 解説

14 MRD 検査は、臨床的、生物学的、放射線学的な再発(以下、再発)の証拠が現れる前に、  
15 分子レベルでの再発(以下、分子的再発)を特定する検査である。固形がんの MRD 検査では主  
16 に ctDNA 解析が用いられている。

17 臨床検査の性能は、分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の 3 つの観点から評  
18 価される。「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(日本医学会、2011 年 2 月、  
19 2022 年 3 月改定)ではそれぞれ以下のように定義されている(1)。

- 21 ● 分析的妥当性: 検査法が確立しており、再現性の高い結果が得られる等精度管理が適  
22 切に行われていることを意味しており、病的バリエーション(変異)があるときの陽性率、病的  
23 バリエーション(変異)がないときの陰性率、品質管理プログラムの有無、確認検査の方法等  
24 の情報に基づいて評価される。
- 25 ● 臨床的妥当性: 検査結果の意味付けが十分になされていることを意味しており、感度(疾  
26 患があるときの陽性率)、特異度(疾患がないときの陰性率)、疾患の罹患率、陽性適中  
27 率、陰性適中率、遺伝型と表現型の関係等の情報に基づいて評価される。
- 28 ● 臨床的有用性: 検査の対象となっている疾患の診断がつけられることにより、患者・家族  
29 の疾患に対する理解、受容が進む、今後の見通しについての情報が得られる、適切な予  
30 防法や治療法に結びつけることができる等、臨床上のメリットがあることを意味しており、  
31 検査結果が被検者に与える影響や効果的な対応方法の有無等の情報に基づいて評価さ  
32 れる。

33  
34 MRD 検査においては、それぞれ以下の項目で性能を評価できる。

- 35 ● 分析的妥当性: MRD 検出の真度、検出感度、精度、交差反応性等。
- 36 ● 臨床的妥当性: 臨床検体を用いて評価される再発と MRD 検査結果の関連。具体的には  
37 再発を比較対照として以下のような指標で評価される。  
38 ・感度(再発した患者のうち MRD 陽性患者の割合)  
39 ・特異度(再発していない患者のうち MRD 陰性患者の割合)  
40 ・陽性適中率(MRD 陽性患者のうち再発した患者の割合)  
41 ・陰性適中率(MRD 陰性患者のうち再発していない患者の割合)  
42 ・MRD 陰性患者と比較した MRD 陽性患者の全生存期間や無病生存期間、無再発生存  
43 期間におけるハザード比  
44 ・再発サーベイランスにおける MRD 検出から再発までの期間(リードタイム)
- 45 ● 臨床的有用性: MRD 検査結果に基づく治療等の介入が臨床アウトカムに与える影響。  
46 MRD 検査結果の信頼性を担保する上で、分析的妥当性が確保され、再現性の高い結果  
47 が得られる等、精度管理が適切に行われていることが不可欠である。また、MRD 検査が再発に先

1 立って分子的再発を特定できているかどうかは、臨床検体を用いた臨床的妥当性で評価する必  
 2 要がある。実際に、米国のメディケア・メディケイドにおいても、MRD 検査の保険償還要件の中で、  
 3 臨床的妥当性が確立していることを必須条件として求めている(2)。一方、臨床的有用性の直接的  
 4 な証明には、長期間の追跡調査と大規模な臨床試験が必要であり、時間と資源を要する。しかし、  
 5 CQ2-CQ9 に示されているように、過去の臨床研究結果から、MRD 検査の臨床使用には一定の  
 6 合理性がある。以上より、MRD 検査として分析的妥当性及び臨床的妥当性が示された検査を「強  
 7 く推奨する」とした(推奨 1-1)。

8 MRD 検査の使用目的は、主に以下の 2 つに大別される。

9 1 術後補助療法の決定を補助する「術後再発リスク評価」(CQ3, CQ6, CQ8)

10 2 再発の前に、分子的再発を特定する「再発サーベイランス」(CQ3, CQ7)

11 過去の臨床研究では、術後再発リスク評価において MRD が陽性の患者は、各固形がんの再発  
 12 サーベイランスで推奨されている腫瘍マーカーと比較して、一貫して再発との関連性が高いことが  
 13 報告されている(表 4)。また、再発サーベイランスにおいても報告は少ないものの、MRD 検査は  
 14 各固形がんの再発サーベイランスにおいて推奨されている腫瘍マーカーと比較して、再発との関  
 15 連性が高いことや、再発に先立って早期に検出されることが示されている(表 5)。大腸がんの再  
 16 発サーベイランスにおいて carcinoembryonic antigen (CEA)、MRD 検査、PET、CT の再発に対す  
 17 る臨床的妥当性を比較したメタアナリシスでは、感度(CEA: 52%、MRD 検査: 68%、PET: 95%、  
 18 CT: 77%)については PET が最も高かった一方、特異度(CEA: 88%、MRD 検査: 95%、PET: 87%、  
 19 CT: 84%)及び陽性適中率(CEA: 4.13、MRD 検査: 12.83、PET: 7.15、CT: 4.78)は MRD 検査が最  
 20 も高かった(1)。腫瘍マーカーが再発診断補助検査として推奨されていないがん種では、MRD 検  
 21 査の臨床的妥当性を他の標準的な再発サーベイランス方法と比較して評価すべきである。また、  
 22 再発サーベイランスにおいては、リードタイムが、従来の再発サーベイランスより長いことが望まし  
 23 い。

24 以上より、術後再発リスク評価において、腫瘍マーカーや画像診断等の再発診断補助検  
 25 査と比較してより高い臨床的妥当性が示された MRD 検査の使用を「強く推奨する」とした(推奨 1-  
 26 2)。また、再発サーベイランスにおいても、腫瘍マーカーや画像診断等の再発診断補助検査と比  
 27 較してより高い臨床的妥当性が示された MRD 検査の使用を「強く推奨する」とした(推奨 1-3)。

28  
 29 **表 4 主な臨床研究における術後再発リスク評価時点の腫瘍マーカーと MRD 検査の臨床的妥**  
 30 **当性**

がん種	症例数	MRD と再発の関連	腫瘍マーカーと再発の 関連	参考文献
大腸がん	96	HR (RFS) : 3.8 (95% CI, 2.4-21.0)	HR (RFS) : 3.4 (95% CI, 1.5-50)	(3)
大腸がん	64	感度: 55.6% 特異度: 100%	感度: 35.0% 特異度: 80.7%	(4)
大腸がん	299	HR (RFS) : 17.0 (95% CI, 8.7-34.0)	HR (RFS) : 7.5 (95% CI, 3.9-14.0)	(5)
大腸がん	248	感度: 72%	感度: 44%	(6)

肝細胞がん	50	HR(再発): 5.79(95% CI, 2.41-20.52)	HR(再発): 6.82(95% CI, 2.52-18.40)	(7)
肝細胞がん	66	HR(RFS): 11.77(95% CI, 4.96-27.96)	HR(RFS): 4.77(95% CI, 2.08-10.97)	(8)
膵がん	104	HR(DFS): 3.55(95% CI, 0.90-13.89)	HR(DFS): 2.69(95% CI, 0.57-12.75)	(9)
膵がん	27	HR(OS): 5.02(95% CI, 1.23-7.66)	HR(OS): 2.14(95% CI, 0.60-7.66)	(10)
膵がん	66	HR(DFS): 2.11(95% CI, 1.04-4.28)	HR(DFS): 1.96(95% CI, 0.76-5.04)	(11)
卵巣がん	12	HR(RFS): 7.34(95% CI, 0.75-72.3)	HR(RFS): 0.45(95% CI, 0.06-3.4)	(12)
卵巣がん	29	HR(PFS): 5.34(95% CI, 1.87-15.27)	HR(PFS): 1.12(95% CI, 0.15-8.58)	(13)

1  
2  
3

表5 主な臨床研究における再発サーベイランスにおける腫瘍マーカーとMRD検査の臨床的妥当性

がん種	症例数	MRDと再発の関連	腫瘍マーカーと再発の関連	参考文献
大腸がん	230	感度: 85% リードタイム中央値: 167日	感度: 41% リードタイム中央値: 61日	(14)
大腸がん	48	感度: 53.3% 特異度: 100%	感度: 20% 特異度: 90.9%	(15)
膵がん	25	HR(RFS): 34.95(95% CI, 5.19-235.4) HR(OS): 16.41(95% CI, 2.32-116.3)	HR(RFS): 3.01(95% CI, 1.18-7.67) HR(OS): 2.96(95% CI, 0.87-10.07)	(16)
膵がん	39	HR(OS): 57.2(95% CI, 7.4-442.4)	HR(OS): 9.4(95% CI, 1.2-72.2)	(17)
卵巣がん	22	HR(RFS): P<0.0001	HR(RFS): 4.3(95% CI, 0.96-19.5, P=0.056)	(18)

卵巣がん	201	リードタイム: CA125 より中央値で2.3 か月長い	—	(19)
卵巣がん	11	リードタイム中央値: 49日	リードタイム中央値: 7日	(20)

1

2 **参考文献**3 1. 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン 2011 [Available  
4 from: <https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>.5 2. Services CfMM. MoIDX: Minimal Residual Disease Testing for Cancer 2021 [Available from:  
6 <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdId=38779&ver=4>.7 3. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA  
8 Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon  
9 Cancer. JAMA Oncol. 2019;5(12):1710–7.10 4. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, Hartwig AV, Jaimovich A, He Y, et al. Minimal  
11 Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with  
12 Colorectal Cancer. Clin Cancer Res. 2021;27(20):5586–94.13 5. Mo S, Ye L, Wang D, Han L, Zhou S, Wang H, et al. Early Detection of Molecular Residual  
14 Disease and Risk Stratification for Stage I to III Colorectal Cancer via Circulating Tumor DNA  
15 Methylation. JAMA Oncology. 2023;9(6):770.16 6. Emiloju OE, Storandt M, Zemla T, Tran N, Jethwa K, Mahipal A, et al. Tumor-Informed  
17 Circulating Tumor DNA for Minimal Residual Disease Detection in the Management of Colorectal  
18 Cancer. JCO Precis Oncol. 2024;8:e2300127.19 7. Li CL, Ho MC, Lin YY, Tzeng ST, Chen YJ, Pai HY, et al. Cell-Free Virus-Host Chimera  
20 DNA From Hepatitis B Virus Integration Sites as a Circulating Biomarker of Hepatocellular Cancer.  
21 Hepatology. 2020;72(6):2063–2076.22 8. Zhao L, Jiang L, Liu Y, Wang X, Song J, Sun Y, et al. Integrated analysis of circulating  
23 tumour cells and circulating tumour DNA to detect minimal residual disease in hepatocellular  
24 carcinoma. Clin Transl Med. 2022;12:e793.25 9. Jiang J, Ye S, Xu Y, Chang L, Hu X, Ru G, et al. Circulating Tumor DNA as a Potential  
26 Marker to Detect Minimal Residual Disease and Predict Recurrence in Pancreatic Cancer. Front  
27 Oncol. 2020;10:1220.28 10. Kitahata Y, Kawai M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Motobayashi H, et al. Circulating  
29 Tumor DNA as a Potential Prognostic Marker in Patients with Borderline-Resectable Pancreatic  
30 Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Pancreatectomy. Ann Surg Oncol.  
31 2022;29:1596–1605.32 11. Hata T, Mizuma M, Motoi F, Ohtsuka H, Nakagawa K, Morikawa T, et al. Prognostic impact  
33 of postoperative circulating tumor DNA as a molecular minimal residual disease marker in patients  
34 with pancreatic cancer undergoing surgical resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2023;30:815–  
35 824.36 12. Hou JY, Chapman JS, Kalashnikova E, Pierson W, Smith-McCune K, Pineda G, et al.  
37 Circulating tumor DNA monitoring for early recurrence detection in epithelial ovarian cancer.  
38 Gynecol Oncol. 2022;167:334–341.39 13. Chao A, Chen SJ, Chen HC, Tan KT, Hsiao W, Jung SM, et al. Mutations in circulating  
40 tumor DNA detected in the postoperative period predict poor survival in patients with ovarian  
41 cancer. Biomed J. 2023;46:100563.

- 1 14. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis  
2 detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer.  
3 *Science Translational Medicine*. 2016;8(346):346ra92–ra92.
- 4 15. Fakih M, Sandhu J, Wang C, Kim J, Chen YJ, Lai L, et al. Evaluation of Comparative  
5 Surveillance Strategies of Circulating Tumor DNA, Imaging, and Carcinoembryonic Antigen Levels  
6 in Patients With Resected Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221093.
- 7 16. Hussung S, Akhoundova D, Hipp J, Follo M, Klar RFU, Philipp U, et al. Longitudinal analysis  
8 of cell-free mutated KRAS and CA 19–9 predicts survival following curative resection of pancreatic  
9 cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):49.
- 10 17. Watanabe F, Suzuki K, Tamaki S, Abe I, Endo Y, Takayama Y, et al. Longitudinal monitoring  
11 of KRAS–mutated circulating tumor DNA enables the prediction of prognosis and therapeutic  
12 responses in patients with pancreatic cancer. *PLoS One*. 2019;14:e0227366.
- 13 18. Hou JY, Chapman JS, Kalashnikova E, Pierson W, Smith–McCune K, Pineda G, et al.  
14 Circulating tumor DNA monitoring for early recurrence detection in epithelial ovarian cancer.  
15 *Gynecol Oncol*. 2022;167:334–341.
- 16 19. Heo J, Kim Y–N, Shin S, Lee K, Lee J–H, Lee YJ, et al. Serial Circulating Tumor DNA  
17 Analysis with a Tumor–Naive Next–Generation Sequencing Panel Detects Minimal Residual  
18 Disease and Predicts Outcome in Ovarian Cancer. *Cancer Research*. 2024;84(3):468–78.
- 19 20. Minato T, Ito S, Li B, Fujimori H, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Liquid biopsy with droplet  
20 digital PCR targeted to specific mutations in plasma cell-free tumor DNA can detect ovarian  
21 cancer recurrence earlier than CA125. *Gynecol Oncol Rep*. 2021;38:100847.
- 22
- 23

1 CQ2: どのようながん種・ステージにおいて MRD 検査が推奨されるか？

2  
3 推奨 2-1: 術後再発リスク評価を目的として、根治的切除が行われているがん種、ステージ  
4 において MRD 検査を行うことを強く推奨する。

5 推奨度: 強く推奨する [SR:12 名、R:3 名、ECO:0 名、NR:0 名]

6  
7 推奨 2-2: 再発サーベイランスを目的として、根治的切除が行われているがん種、ステージ  
8 において MRD 検査を行うことを推奨する。

9 推奨度: 推奨する [SR:7 名、R:8 名、ECO:0 名、NR:0 名]

### 10 解説

11  
12 MRD 検査は、がん患者を対象に低侵襲に ctDNA を解析し、再発の証拠がある前に分子  
13 的再発を特定する検査である。したがって、既に再発の証拠がある患者や根治的切除が行われ  
14 ていない患者においては実施する意義が乏しく、根治的切除が行われているがん種、ステージに  
15 において MRD 検査を行うことが適切である。

16 根治的切除後の MRD 検査の使用目的は、CQ1 に示す通り術後再発リスク評価と再発サ  
17 ーベイランスに大別されるが、いずれにおいても MRD 陽性と再発の関連ががん種横断的に報告  
18 されている(表 5, 6)。したがって、各がん種のガイドライン等により術後の再発リスクが高いと考え  
19 られているステージにおいて、MRD 検査を行う意義が最も高いと考えられる。しかし GALAXY 試  
20 験においては、再発リスクが低いと考えられる病理ステージ I の大腸がんにおいても、術後 MRD  
21 陽性率は 2.1%と低かったものの陽性例の再発に対する HR が 37.0 (95% CI: 3.3-420)と非常に  
22 高かった(1)。したがって、再発リスクが低いステージにおいても、MRD 検査による術後再発リスク  
23 評価の意義があると考えられ、根治的切除が行われているがん種、ステージ全体において術後  
24 再発リスク評価を目的として MRD 検査を行うことを「強く推奨する」とした。

25 一方、再発サーベイランスにおいては、臨床病理学的因子により「再発低リスク」と判断さ  
26 れる場合においては、高コストな MRD 検査を繰り返し行うことは医療経済的観点から必ずしも推  
27 奨されない、との意見も認められた。GALAXY 試験においては、病理学的ステージ I の大腸がん  
28 で術後 4 週の MRD 陰性であった症例の 18 か月無再発生存割合は 97.9%であった。したがって、  
29 再発サーベイランスを目的とした場合は、再発低リスク症例に対する意義を考慮し、根治的切除  
30 が行われているがん種、ステージ全体に対する MRD 検査は「推奨する」とした。

### 31 参考文献

32  
33 1. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual  
34 disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Nature Medicine.  
35 2023;29(1):127-34.



1 CQ3: 術後再発リスク評価と再発サーベイランスにおいて MRD が検出された場合、どのような  
2 検査が推奨されるか？

3  
4 推奨: 各がん種において推奨されている再発診断のための検査を施行することを推奨  
5 する。

6 推奨度: 推奨する [SR:7名、R:4名、ECO:4名、NR:0名]

### 7 解説

8  
9 多くのがん種のガイドラインにおいて、再発を早期に発見することを目的とした再発サー  
10 ベイランスが推奨されている。例えば大腸がんにおいては、欧米で行われたメタアナリシスで術後  
11 のサーベイランスが再発巣の切除率向上と予後の改善に寄与することが示されているため、腫瘍  
12 マーカーや CT 等を用いた再発サーベイランスがガイドラインで推奨されている(1)。また、非小細  
13 胞肺癌においては、術後の予後は経過観察法によっては改善されないとの報告がある一方、  
14 intensive な経過観察によって生存率が改善するとの報告や他疾患の治療が容易になるとの報告  
15 もあることから、定期的な CT 等を用いた経過観察が推奨されている(2)。乳がんにおいては、再  
16 発リスクの低いステージ I-II 症例では術後 intensive な再発サーベイランスの有用性はないが、ス  
17 テージ III 以上の初発症例に対しては、腫瘍量が少ない時期に遠隔転移や再発を把握し治療を開  
18 始したほうが治療効果や QOL の改善を期待できるため、様々な検査を組み入れた再発サーベ  
19 イランスが許容されている(3)。

20 CQ1 で示したように、術後再発リスク評価と再発サーベイランスのいずれにおいても MRD  
21 陽性と再発の関連ががん種横断的に報告されている。リードタイムは 2-12 か月と報告されており、  
22 MRD が検出された患者において、数か月以内に再発をきたす可能性がある。MRD が検出された  
23 患者に対して、再発を早期に発見することで予後が改善するというエビデンスはないものの、前述  
24 のようにがん種によっては再発に対する早期の治療介入が切除率や再発後の治療効果、QOL の  
25 改善につながる可能性が示唆されている。一方、乳がんのように、血液検査や画像検査による再  
26 発サーベイランスが予後改善につながるという直接的なエビデンスが無いがん種もあるため、  
27 MRD が検出された場合の再発診断検査の必要性は、がん種によって判断する必要がある。また、  
28 術後再発リスク評価時点で MRD が検出された場合、術後補助療法を行う前に再発診断の検査  
29 が必要かどうかは明らかではない。これらの理由から、本 CQ の推奨度決定においては SR から  
30 ECO まで幅広い意見が認められた。再発早期発見の潜在的な利点を認識しつつ、がん種ごとの  
31 個別性や現時点でのエビデンスの限界を考慮し、全体として「推奨する」とした。

### 32 参考文献

- 33  
34 1. 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版.  
35 2. 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む—2022 年版 第  
36 7 版.  
37 3. 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2022 年版 第 5 版

1 CQ4: MRD 検査はいつ行うことが勧められるか？

2  
3 推奨 4-1: 術後再発リスク評価を目的とする場合、術後補助療法開始前且つ術後 2-8 週を  
4 目安とした MRD 検査を推奨する。

5 推奨度: 推奨する [SR:9 名、R:5 名、ECO:1 名、NR:0 名]

6  
7 推奨 4-2: 再発サーベイランスを目的とする場合、各がん種で推奨されている再発サーベイ  
8 ランスと同様の頻度と期間で MRD 検査を行うことを考慮する。

9 推奨度: 考慮する [SR:0 名、R:5 名、ECO:6 名、NR:4 名]

## 10 解説

11  
12 術後再発リスク評価を目的として行われた MRD 検査の結果は、腫瘍因子・患者因子等を  
13 考慮して、術後補助療法の意思決定に用いられる可能性がある(CQ6、CQ8)。術後補助療法の  
14 至適なタイミングは各がん種で定められているが、術後 8-12 週以内の開始が望ましいとされてい  
15 ることが多い。MRD 検査の採血から結果返却までの期間(turnaround time: ターンアラウンドタイ  
16 ム)は 2-4 週と報告されているため(1,2)、MRD 検査結果を術後補助療法の意思決定に用いるた  
17 めには術後 4 週あたり、遅くとも術後 8 週までには MRD 検査を行う必要がある。

18 一方、術直後は手術の侵襲により術後 4 週程度まで正常な cfDNA が増加するため MRD  
19 検査結果が偽陰性となる可能性がある(3)。最近の研究では術後 2-4 週でも術後 4 週以降と同様  
20 に MRD が検出できるという報告もあり(4)、少なくとも術後 2 週以降の MRD 検査が望ましい。推奨  
21 度に関しては、SR が過半数を占めたものの、エビデンスが不足していることから R も一定数存在  
22 していたこともあり、術後再発リスク評価を目的とする場合の推奨度は全体として「推奨する」とし  
23 た(推奨 4-1)。

24 MRD 検査を用いた再発サーベイランスのタイミングについては、各がん種で至適なタイミ  
25 ングを評価したエビデンスが不足している。しかし、各がん種において、それぞれの再発パターン  
26 や再発リスクに応じて、一定の頻度や期間で再発サーベイランスをすることがガイドラインで推奨  
27 されている。そのため、再発サーベイランス目的の MRD 検査も、現時点では各ガイドラインで推奨  
28 されている再発サーベイランスの頻度や期間に準じて行うことを提案する。

29 大腸がんを対象とした CIRCULATE-Japan GALAXY 研究では、MRD が陽転化した患者の 98%は  
30 術後 18 か月以内に陽転化していた(5)。多くのがん種で再発の多くが術後 2-3 年で認められるこ  
31 とから、術後一定期間に限定して MRD 検査を用いたサーベイランスを行うことも検討に値する。

32 現在、再発サーベイランス期間に MRD が陽転化した患者に対する治療介入の意義を評  
33 価する臨床試験が進行中である(6,7)。これらの試験結果によっては、再発サーベイランスにおけ  
34 る MRD 検査の頻度及び期間の推奨が変更される可能性がある。

35 推奨度に関しては、エビデンスが不足していることや、再発サーベイランスの頻度や期間  
36 ががん種によって大きく異なるため、一律の基準を設けるのは難しいという意見が多数あった。そ  
37 のため、R から NR までが混在し、全体として「考慮する」とした(推奨 4-2)。この推奨度は、MRD  
38 検査の潜在的な有用性を認識しつつ、個々の患者や臨床状況に応じて柔軟に対応する必要性を  
39 示唆している。

## 40 参考文献

41  
42 1. Signatera FAQ (Frequently Asked Questions): @nateragenetics; 2024 [Available from:  
43 <https://www.natera.com/oncology/signatera-advanced-cancer-detection/faq/>].

44 2. Guardant Reveal™ - Guardant Health AMEA 2024 [Available from:  
45 <https://www.guardanthealthamea.com/guardant-reveal/>].

1 3. Henriksen TV, Reinert T, Christensen E, Sethi H, Birkenkamp-Demtroder K, Gogenur M,  
2 et al. The effect of surgical trauma on circulating free DNA levels in cancer patients—implications  
3 for studies of circulating tumor DNA. *Mol Oncol.* 2020;14(8):1670–9.

4 4. Cohen SA. Kinetics of postoperative circulating cell-free DNA and impact on minimal  
5 residual disease detection rates in patients with resected stage I–III colorectal cancer. *J Clin*  
6 *Oncol.* 2023;41(5).

7 5. Yukami H, Nakamura Y, Mishima S, Ando K, Bando H, Watanabe J, et al. Circulating tumor  
8 DNA (ctDNA) dynamics in patients with colorectal cancer (CRC) with molecular residual disease:  
9 Updated analysis from GALAXY study in the CIRCULATE–JAPAN. *J Clin Oncol.* 2024;42(3).

10 6. Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, Yukami H, Mishima S, Sawada K, et al. CIRCULATE-  
11 Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for  
12 colorectal cancer. *Cancer Science.* 2021;112(7):2915–20.

13 7. Jackson–Spence F, Toms C, O’Mahony LF, Choy J, Flanders L, Szabados B, et al.  
14 IMvigor011: a study of adjuvant atezolizumab in patients with high-risk MIBC who are ctDNA+  
15 post-surgery. *Future Oncol.* 2023;19(7):509–15.

16  
17  
18

1 **CQ5: 再発を予測する目的で術前に ctDNA 検査を行うことは推奨されるか？**

2  
3 **推奨:** 再発リスク評価の目的で術前に ctDNA 検査を行うことを考慮する。  
4 **推奨度:** 考慮する [SR:0名、R:2名、ECO:12名、NR:1名]

5  
6 **解説**

7 術前 ctDNA 検出と再発リスクの関連については、現在のところ一貫した結果が得られて  
8 いない。例えば、大腸がんにおいては、ステージ II 又は III 大腸がん患者 240 例を対象に、tumor-  
9 informed アッセイによる MRD 検査を用いた解析では、術前 ctDNA 陽性例は陰性例と比較して有  
10 意に無再発生存期間が短かった(HR: 5.66 [95% CI: 1.72-18.57]) (1)。一方、ステージ II-IV 大腸が  
11 ん患者 1039 例を対象に Signatera™を用いて MRD を解析した CIRCULATE-Japan GALAXY 研究  
12 では、術前 ctDNA と無病生存期間に有意な関係は認められなかった(HR: 0.89 [95%CI: 0.55-  
13 1.4]) (2)。

14 また、術前 ctDNA と術後 MRD 双方の臨床的妥当性を報告している研究では、一貫して、  
15 術後 MRD の方が術前 ctDNA より再発リスクとの関連が高いことが示されている(表 6)。  
16 しかし、術前治療の必要性評価や効果判定を目的として、将来的に術前 ctDNA 検査が用いられ  
17 る可能性も期待されている。これらの潜在的な有用性を考慮し、推奨度としては「考慮する」とした。  
18 ただし、術前治療の必要性評価や効果判定等の目的における術前 ctDNA 検査の活用には、さら  
19 なるエビデンスの蓄積が必要である。

20  
21 **表 6 主な臨床研究やメタアナリシスにおける術前 ctDNA と術後 MRD の臨床的妥当性**

がん種	症例数	術前 ctDNA と再発の関連	術後 MRD と再発の関連	参考文献
大腸がん	1039	HR (DFS) : 0.89 (95% CI, 0.55-1.4)	HR (DFS) : 10.0 (95% CI, 7.7-14.0)	(2)
大腸がん	299	感度: 94.4% 特異度: 25.2%	感度: 78.0% 特異度: 90.2%	(3)
大腸がん	240	HR (RFS) : 5.66 (95% CI, 1.72-18.57)	HR (RFS) : 10.98 (95% CI, 5.31-22.72)	(4)
非小細胞肺がん	2143	HR (RFS) : 3.00 (95% CI, 2.12-4.24) HR (OS) : 3.65 (95% CI, 1.96-6.77)	HR (RFS) : 4.95 (95% CI, 3.06-8.02) HR (OS) : 3.93 (95% CI, 1.97-7.83)	(5)
膵がん	868	HR (RFS) : 2.07 (95% CI, 1.35-3.17) HR (OS) : 2.17 (95% CI, 1.45-3.24)	HR (RFS) : 3.32 (95% CI, 2.19-5.03) HR (OS) : 6.62 (95% CI, 2.18-20.16)	(6)
膵がん	104	HR (DFS) : 0.65 (95% CI, 0.20-12.75)	HR (DFS) : 3.55 (95% CI, 0.90-13.89)	(7)
胃がん	50	HR (EFS) : 3.0 (95% CI, 1.3-6.9)	HR (EFS) : 21.8 (95% CI, 3.9-123.1)	(8)

		HR(OS) : 2.7 (95% CI, 1.1–6.7)	HR (OS) : 21.8 (95% CI, 3.9–123.1)	
上部尿路 上皮がん	43	HR (RFS) : 5.69 (95% CI, 1.83–17.71)	HR (RFS) : 9.91 (95% CI, 2.95–33.25)	(9)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

## 参考文献

1. Chen G, Peng J, Xiao Q, Wu H-X, Wu X, Wang F, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1).
2. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nature Medicine*. 2023;29(1):127–34.
3. Mo S, Ye L, Wang D, Han L, Zhou S, Wang H, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease and Risk Stratification for Stage I to III Colorectal Cancer via Circulating Tumor DNA Methylation. *JAMA Oncology*. 2023;9(6):770.
4. Chen G, Peng J, Xiao Q, Wu H-X, Wu X, Wang F, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1).
5. Shen H, Jin Y, Zhao H, Wu M, Zhang K, Wei Z, et al. Potential clinical utility of liquid biopsy in early-stage non-small cell lung cancer. *BMC Med*. 2022;20(1):480.
6. Alqahtani A, Alloghbi A, Coffin P, Yin C, Mukherji R, Weinberg BA. Prognostic utility of preoperative and postoperative KRAS-mutated circulating tumor DNA (ctDNA) in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2023;51:102007.
7. Jiang J, Ye S, Xu Y, Chang L, Hu X, Ru G, et al. Circulating Tumor DNA as a Potential Marker to Detect Minimal Residual Disease and Predict Recurrence in Pancreatic Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1220.
8. Leal A, Van Grieken NCT, Palsgrove DN, Phallen J, Medina JE, Hruban C, et al. White blood cell and cell-free DNA analyses for detection of residual disease in gastric cancer. *Nature Communications*. 2020;11(1).
9. Nakano K, Koh Y, Yamamichi G, Yumiba S, Tomiyama E, Matsushita M, et al. Perioperative circulating tumor DNA enables the identification of patients with poor prognosis in upper tract urothelial carcinoma. *Cancer Science*. 2022;113(5):1830–42.

1 **CQ6: 術後 MRD 陽性の患者に対して、術後補助療法は推奨されるか？**

2  
3 **推奨:** 術後 MRD 陽性の患者に対して、各がん種に応じた術後補助療法を行うことを推  
4 **奨する。**

5 **推奨度:** 推奨する [SR:7名、R:6名、ECO:2名、NR:0名]  
6

### 7 解説

8 術後 MRD 陽性例は陰性例と比較して再発リスクが高いことが、がん種横断的に一貫して  
9 報告されている(第3章参考)。また、術後 MRD 陽性例に対して術後補助療法により予後が改善  
10 することが報告されている。切除可能大腸がんを対象にした GALAXY 試験において、高リスク病  
11 理ステージ II ならびに III、且つ術後 MRD 陽性例で補助化学療法を施行した症例では、未施行で  
12 ある症例と比較して有意に無再発生存期間が延長した(未施行例の HR: 6.59 [95% CI: 3.53-  
13 12.3],  $P<0.0001$ ) (1)。また術後 4 週 MRD 陽性例の 68.5%において補助化学療法により術後 24 週  
14 までに MRD が陰転化し、MRD 陰転化例では非陰転化例と比較して有意に無再発生存期間が延  
15 長した(未施行例の HR: 11 [95% CI: 5.2-23.0],  $P<0.0001$ )。術後補助療法による術後 MRD の陰転  
16 化は、割合の差があるものの大腸がんにおいて一貫して報告されており、さらに陰転化例は非陰  
17 転化例と比較して予後良好であることも一貫している(2-5)。術後尿路上皮がんにおける術後アテ  
18 ゴリズマブ療法の有効性を検証したランダム化比較試験である IMvigor010 試験では、全体集団で  
19 はアテゴリズマブの有効性は認められなかったが(無再発生存期間 HR: 0.89 [95% CI: 0.74-1.08],  
20  $P=0.2446$ )、術後 MRD 陽性例においては、アテゴリズマブは経過観察と比較して有意に無再発生  
21 存期間 (HR: 0.58 [95% CI: 0.43-0.79],  $P=0.0024$ )を延長した(6,7)。術後アテゴリズマブ療法により  
22 MRD が陰転化した症例では非陰転化例と比較して有意に全生存期間が延長した(HR: 0.14 [95%  
23 CI: 0.03-0.59])。また、非小細胞肺癌におけるメタアナリシスにおいても、術後 MRD 陽性例に対  
24 する補助療法は無再発生存期間において有効であった(HR: 0.27 [95% CI: 0.17-0.44],  $P<0.001$ )  
25 (8)。以上より、術後 MRD 陽性例に対する補助療法の有効性については、複数のがん種で一貫し  
26 た結果が得られている。各がん種のガイドラインにより術後補助療法が既に推奨されている対象  
27 で、且つ術後 MRD 陽性の場合、各がん種に応じた術後補助療法を行うことは強く推奨される、と  
28 考えられる。

29 一方、各がん種のガイドラインで術後補助療法が推奨されていない「再発低リスク」だが  
30 MRD 陽性の場合に、術後補助療法の有効性を示した研究はない。膵がん、肺がん、乳がん等は  
31 多くの症例で補助療法がおこなわれている一方、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、腎細胞がん等  
32 は非進行がんでは補助療法は推奨されていない。本 CQ の推奨度決定においては、各がん種の  
33 ガイドラインにて補助療法が推奨されない「再発低リスク」症例の占める割合に応じて各領域委員  
34 の見解に相違が認められ、SR から ECO までが混在した。したがって、がん種横断的な MRD 検査  
35 の適正臨床利用、という本ガイダンスの目的からは、推奨度を「推奨する」としたが、各がん種の  
36 ガイドラインにおける補助療法の位置づけの中で本推奨度を解釈し、適正に臨床利用して頂くこ  
37 とを望みたい。

### 38 参考文献

- 39  
40 1. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual  
41 disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Nature Medicine.  
42 2023;29(1):127-34.  
43 2. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of  
44 Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer.  
45 JAMA Oncol. 2019;5(8):1124-31.

- 1 3. Scholer LV, Reinert T, Orntoft MW, Kassentoft CG, Arnadottir SS, Vang S, et al. Clinical  
2 Implications of Monitoring Circulating Tumor DNA in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Cancer*  
3 *Res.* 2017;23(18):5437–45.
- 4 4. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA  
5 Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon  
6 Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1710–7.
- 7 5. Henriksen TV, Demuth C, Frydendahl A, Nors J, Nesic M, Rasmussen MH, et al. Unraveling  
8 the potential clinical utility of circulating tumor DNA detection in colorectal cancer—evaluation in  
9 a nationwide Danish cohort. *Ann Oncol.* 2024;35(2):229–39.
- 10 6. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. Adjuvant  
11 atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a  
12 multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):525–37.
- 13 7. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, Banchereau R, Szabados BE, Yuen KC, et al. ctDNA  
14 guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature.* 2021;595(7867):432–7.
- 15 8. Shen H, Jin Y, Zhao H, Wu M, Zhang K, Wei Z, et al. Potential clinical utility of liquid biopsy  
16 in early-stage non-small cell lung cancer. *BMC Med.* 2022;20(1):480.
- 17

1 CQ7: 再発サーベイランス中の MRD 陽性の患者に対して、治療変更や追加治療は推奨される  
2 か？

3  
4 推奨: 再発サーベイランス中の MRD 陽性患者の再発リスクは高く、治療変更や追加治  
5 療を考慮する。

6 推奨度: 考慮する [SR:1 名、R:2 名、ECO:11 名、NR:0 名]  
7

### 8 解説

9 再発サーベイランス中の MRD 陽性例の再発リスクが高いことが、複数のがん種で報告さ  
10 れている。大腸がんを対象にした GALAXY 試験において、術後 4 週の MRD 陰性例 692 例のうち  
11 術後 12 週時点で 32 例が MRD 陽転化し、MRD 陽転化例の術後 18 か月の無再発生存率は  
12 33.8%と不良であった(1)。また、術後 4 週の MRD 陽性 146 例のうち術後 12 週時点で 84 例が  
13 MRD 陽性持続し、MRD 陽性持続例の術後 18 か月の無再発生存率は 22.9%と不良であった。大  
14 腸がん切除例におけるメタアナリシスでは、術後 MRD 陽性例の再発リスク(HR: 7.27 [95% CI:  
15 5.49-9.62])よりも術後補助化学療法終了時の MRD 陽性例の再発リスク(HR: 10.59 [95% CI: 5.59-  
16 20.06])の方が高いことが報告されている(2)。

17 同様に尿路上皮がんを対象とした IMVigor010 試験において、術後アテゾリズマブ療法開  
18 始時の MRD 陽性例でアテゾリズマブ 3 サイクル目 Day1 まで MRD 陽性持続していた症例は、  
19 MRD が陰転化した症例よりも有意に予後不良であった(MRD 陰転化例の HR、RFS: 0.26 [95% CI:  
20 0.12-0.56], OS: 0.14 [95% CI: 0.03-0.59]) (3)。また、肺がん切除例のメタアナリシスにおいても、  
21 術後補助化学療法前後で MRD 陰性が陽転化した症例と、MRD 陽性が持続した症例の無再発生  
22 存期間には有意差を認めず(HR: 1.21 [95% CI: 0.46-3.22])、いずれも予後不良であった(4)。

23 以上のように、術後再発サーベイランス中の MRD 陽性患者の再発リスクは非常に高いこ  
24 とが複数のがん種で報告されており、これらを対象に治療強化の有効性を検証する臨床試験が  
25 複数行われている。トリプルネガティブ乳がん術後を対象とした c-TRAK TN 試験は、再発サー  
26 ベイランス中に MRD 陽転化した再発がない症例を対象にペムブロリズマブと経過観察を比較するラ  
27 ンダム化試験であった(5)。MRD による再発サーベイランスを 161 例に行い、MRD 陽転化した 32  
28 例中 23 例は陽転化時に既に再発が確認され、最終的に 5 例のみがペムブロリズマブの投与を  
29 受けたが全例再発し、MRD 陽転化例に対する治療強化の有効性は明らかでなかった。一方、  
30 ALTAIR 試験は、大腸がん根治治療後の再発サーベイランス中に MRD 陽転化した再発がない症  
31 例を対象に FTD/TPI とプラセボを比較するランダム化試験で(6)、登録完了し経過観察中である。  
32 したがって、術後再発サーベイランス中の MRD 陽性患者の再発リスクは高く、治療変更や追加治  
33 療の有効性が期待されるが、現時点で有効性を示すデータは明らかでない。本 CQ の推奨度決  
34 定においては ECO が多数を占め、治療変更や追加治療を「考慮する」とした。ただし、ALTAIR 試  
35 験の結果によりサーベイランス中の MRD 陽転化例に対する追加治療の有効性が証明される場  
36 合には、推奨度を変更すべき可能性があることを確認した。  
37

### 38 参考文献

- 39 1. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual  
40 disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Nature Medicine.  
41 2023;29(1):127-34.
- 42 2. Chidharla A, Rapoport E, Agarwal K, Madala S, Linares B, Sun W, et al. Circulating Tumor  
43 DNA as a Minimal Residual Disease Assessment and Recurrence Risk in Patients Undergoing  
44 Curative-Intent Resection with or without Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A  
45 Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2023;24(12).
- 46 3. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, Banchereau R, Szabados BE, Yuen KC, et al. ctDNA  
47 guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. Nature. 2021;595(7867):432-7.



- 1 4. Shen H, Jin Y, Zhao H, Wu M, Zhang K, Wei Z, et al. Potential clinical utility of liquid biopsy  
2 in early-stage non-small cell lung cancer. *BMC Med.* 2022;20(1):480.
- 3 5. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-  
4 TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease  
5 and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast  
6 cancer. *Ann Oncol.* 2023;34(2):200-11.
- 7 6. Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, Yukami H, Mishima S, Sawada K, et al. CIRCULATE-  
8 Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for  
9 colorectal cancer. *Cancer Science.* 2021;112(7):2915-20.
- 10

1 CQ8: 術後 MRD 陰性の患者に対して、術後補助療法は推奨されるか？

2  
3 **推奨:** 術後 MRD 陰性の患者に対しても、各がん種に応じた術後補助療法を行うことを  
4 考慮する。ただし腫瘍因子・患者因子等を考慮して治療強度の低いレジメンの適用や  
5 術後補助療法を行わないことも選択肢となりうる。

6 **推奨度:** 考慮する [SR:3名、R:7名、ECO:5名、NR:0名]

7  
8 **解説**

9 大腸がん術後の病理学的ステージ II を対象として、術後補助化学療法の適応基準を従  
10 来の臨床病理学的因子とする標準群と、術後 4 及び 7 週の MRD 検査結果とする MRD ガイド群  
11 で無再発生存期間を比較した DYNAMIC 試験において、MRD ガイド群の 2 年無再発生存率は  
12 93.5%に対して標準群は 92.4%だった(HR: 0.96 [95% CI: 0.51-1.82]、群間差: 1.1% [95% CI: -  
13 4.1-6.2%][非劣性マージン: -8.5%)。補助化学療法の実施率は標準群の 28%に対して MRD ガイ  
14 ド群は 15%で有意に低く、MRD ガイド群の非劣性が証明された(1)。しかし、MRD 陰性例の 2 年無  
15 再発生存率は、臨床病理学的低リスク例では 97.4%に対して高リスク例では 89.7%と有意に不良  
16 であり(HR: 3.04 [95%CI: 1.26-7.34])、MRD 陰性でも従来の臨床病理学的リスク因子が重要であ  
17 ることが示唆された。GALAXY 試験においても、術後 4 週 MRD 陰性例では補助化学療法の有無  
18 で無病生存期間に有意差はなかったが、補助療法施行例にリンパ節転移例(82.2%)や病理ステ  
19 ージ III(82.7%)等の高リスク例の割合が有意に高く、MRD 陰性であっても臨床病理学的リスク因  
20 子を考慮して補助化学療法を実施することの妥当性が示唆された(2)。米国臨床腫瘍学会(ASCO:  
21 American Society of Clinical Oncology)のガイドラインにおいては、病理ステージ II における術後  
22 補助化学療法について一律な適用は推奨しないものの深達度 T4、脈管侵襲、穿孔例、簇出例等  
23 の高リスク例に対する適用を推奨している(3)。現在、大腸がん術後 MRD 陰性例を対象に CAPOX  
24 療法 3 か月に対する経過観察の非劣性を検証するランダム化試験である VEGA 試験が行われて  
25 おり、結果が注視される状況である(4)。

26 また、術後膵がんを対象に、術後 MRD 陽性例には補助化学療法を 6 か月、陰性例には  
27 3-4 か月を適用し無再発生存期間を比較した DYNAMIC-Pancreas 試験において、無再発生存期  
28 間中央値は MRD 陰性例の 22 か月に対して陽性例は 13 か月で有意差を認めた(HR: 0.28,  
29 P=0.003)。しかし、MRD 陰性例の予後も依然として不良であり、膵がんにおける術後 MRD 陰性例  
30 に対する術後治療の簡略化は適切でない、と結論付けられた(5)。これらの状況から、現状では術  
31 後 MRD 陰性の患者に対して術後補助療法を省略、もしくは簡略化した場合の予後を担保するエ  
32 ビデンスは十分ではない。

33 しかし一方で、術後 MRD 陰性の無治療経過観察例の予後は、MRD 陽性の補助化学療  
34 法施行例よりも良好であることが複数のがん種で報告されている。大腸がんにおける GALAXY 試  
35 験において、高リスク病理ステージ II 及び III、且つ術後 MRD 陰性で無治療経過観察であった症  
36 例の 18 か月無再発生存率は 91.5%(95% CI: 87.6-94.2)で、術後 MRD 陽性で補助化学療法を施  
37 行した症例の 61.6%(95% CI: 49.0-71.9)よりも良好であった(2)。尿路上皮がんにおける術後アテ  
38 ゾリズマブ療法と経過観察を比較した IMVigor010 試験においても、無再発生存期間中央値は術  
39 後 MRD 陰性の無治療経過観察例は未到達であったのに対し、MRD 陽性の補助化学療法実施  
40 例は 5.9 か月であり、術後 MRD 陰性の無治療経過観察例の方が良好だった(6)。同様に非小細  
41 胞肺がんの前向き研究においても、術後 MRD 陰性の無治療経過観察例の無再発生存期間中央  
42 値は未到達であったのに対し、MRD 陽性の補助化学療法実施例は 574 日であり、術後 MRD 陰  
43 性の無治療経過観察例の方が良好だった(7)。したがって術後 MRD 陰性の場合に、腫瘍因子・患  
44 者因子等を考慮して標準治療を簡略化することには一定の妥当性があり、各がん種のガイドラ  
45 ン等に応じて、術後補助療法として治療強度の低いレジメンを適用したり、時には省略したりす  
46 ることも選択肢となりうる、と考えられる。本 CQ の推奨度決定においては SR から ECO まで幅広い  
47 意見が認められ、全体として「考慮する」とした。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

## 参考文献

1. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2261–72.
2. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nature Medicine*. 2023;29(1):127–34.
3. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(8):892–910.
4. Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D, Yukami H, Mishima S, Sawada K, et al. CIRCULATE-Japan: Circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer Science*. 2021;112(7):2915–20.
5. Belinda Lee JT, Yuxuan Wang, Joshua D. Cohen, Jeremy David Shapiro, Rachel Wong, Morteza Aghmesheh, Andrew Ddembe Kiberu, Alessandra Francesconi, Matthew E. Burge, Amitesh Chandra Roy, Lisa Dobbyn, Janine Ptak, Natalie Silliman, Nickolas Papadopoulos, Kenneth W. Kinzler, Bert Vogelstein, Peter Gibbs. The potential role of serial circulating tumor DNA (ctDNA) testing after upfront surgery to guide adjuvant chemotherapy for early stage pancreatic cancer: The AGITG DYNAMIC–Pancreas trial. *J Clin Oncol*. 2024;42.
6. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, Banchereau R, Szabados BE, Yuen KC, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature*. 2021;595(7867):432–7.
7. Xia L, Mei J, Kang R, Deng S, Chen Y, Yang Y, et al. Perioperative ctDNA–Based Molecular Residual Disease Detection for Non–Small Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study (LUNGCA–1). *Clinical Cancer Research*. 2022;28(15):3308–17.

1 **CQ9: 根治的な非切除療法において MRD 検査は推奨されるか？**

2  
3 **推奨:** 根治的な非切除療法を行う患者において、増悪リスク評価と増悪サーベイランスの  
4 目的で MRD 検査を行うことを推奨する。

5 **推奨度:** 推奨する [SR:5名、R:7名、ECO:3名、NR:0名]  
6

### 7 解説

8 固形がんに対する根治的な非切除療法は、肺がん、頭頸部がん、食道がん、子宮頸がん  
9 等に対する CRT や放射線療法、肝細胞がんに対するラジオ波焼灼療法、腎がんに対する凍結療  
10 法等が既に標準治療のひとつとして行われている。近年では、MSI-H 直腸がんに対して免疫チ  
11 ックポイント阻害薬を投与し、根治と肛門温存を企図する非切除療法の報告等もあり、切除可能  
12 固形がんに対するバイオマーカーに基づく根治的な非切除療法は、今後の発展が期待されている。  
13 固形がんに対する根治的な非切除療法の占める割合は増加する可能性があり、根治的な非切除療  
14 法例における MRD 検査の意義について検討した。

15 Moding EJ, et al は、進行非小細胞肺癌に対する根治的な CRT を施行した 65 例におい  
16 て、CRT 開始前後及び CRT 後の地固め療法施行中に ctDNA を解析した(1)。CRT 単独例におい  
17 て、CRT 終了後 4 か月以内の MRD 陽性例は全例 12 か月以内に増悪した一方、陰性例は全例  
18 無増悪であった(P=0.006)。また地固め療法は、CRT 後の MRD 陽性例において有意に無増悪生  
19 存期間を延長させた一方(P=0.04)、MRD 陰性例においては無増悪生存期間との相関は認めな  
20 かったことから(P=0.23)、CRT 後の MRD の有無が地固め療法の適応基準となりうることを示した。同  
21 様に、Pan Y, et al は切除不能進行非小細胞肺癌 139 例において、CRT 前後、施行中、及び地  
22 固め療法施行中に経時的に ctDNA を解析した。地固め療法は、CRT 後の MRD 陽性例において  
23 有意に無増悪生存期間を延長させた一方(HR: 0.54 [95% CI: 0.32-0.89], P=0.013)、MRD 陰性例  
24 においては無増悪生存期間との相関は認めなかった(HR: 0.69 [95% CI: 0.35-1.37], P=0.304) (2)。  
25 また、増悪サーベイランス中の MRD 陰性例(N=28, 20.1%)では MRD 陽性例と比較して有意に無  
26 増悪生存期間が延長し(HR: 0.18 [95% CI: 0.12-0.28], P<0.001)、2 年間のがん特異的無増悪生存  
27 率が 88.4%と治癒の可能性も示唆され、CRT 後の増悪リスク評価、増悪サーベイランス、及び治  
28 療戦略の個別化における MRD 検査の有用性が示された。

29 同様に根治的な非切除療法終了後の増悪リスク評価、及び増悪サーベイランスにおける  
30 MRD 検査の臨床的妥当性は、頭頸部扁平上皮がん(3,4)、子宮頸がん(5,6)、食道がん(7,8)にお  
31 いても同様に報告され、根治的な非切除療法が標準的に行われているがん種においては一貫した  
32 結果が得られている。したがって、根治的な非切除療法を行う症例において、増悪リスク評価と増悪  
33 サーベイランスの目的で MRD 検査を行うことを「推奨する」とした。MRD 検査の実施時期は、CQ4  
34 の根治切除例における推奨を参照し、増悪リスク評価としては根治的な非切除療法終了後 2-8 週、  
35 増悪サーベイランスとしては各がん種ガイドラインで定める頻度と期間で行うことを提案する。一  
36 方、MRD 検査結果に基づく治療は、CQ6-8 の根治切除例における推奨と類似した方針が考慮さ  
37 れるが、十分なエビデンスがなく、適切な臨床研究で妥当性を評価するべきである。

38 また、現状のエビデンスは根治的な非切除療法として CRT、放射線療法後のものが大半を  
39 占めるが、各がん種のガイドラインで標準治療の一部として提示される根治的な非切除療法に  
40 対しては同様に適用されることが妥当であると考えられる。各がん種のガイドラインにおける根治  
41 的な非切除療法の位置づけの中で本推奨度を解釈し、適正に臨床利用して頂くことを望みたい。  
42

### 43 参考文献

44 1. Moding EJ, Liu Y, Nabet BY, Chabon JJ, Chaudhuri AA, Hui AB, et al. Circulating Tumor  
45 DNA Dynamics Predict Benefit from Consolidation Immunotherapy in Locally Advanced Non-Small  
46 Cell Lung Cancer. Nat Cancer. 2020;1(2):176-83.

- 1 2. Pan Y, Zhang JT, Gao X, Chen ZY, Yan B, Tan PX, et al. Dynamic circulating tumor DNA  
2 during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung  
3 cancer patients. *Cancer Cell*. 2023;41(10):1763–73 e4.
- 4 3. Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R, et al. Plasma Circulating Tumor  
5 HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer.  
6 *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1050–8.
- 7 4. Honore N, van Marcke C, Galot R, Helaers R, Ambroise J, van Maanen A, et al. Tumor-  
8 agnostic plasma assay for circulating tumor DNA detects minimal residual disease and predicts  
9 outcome in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*.  
10 2023;34(12):1175–86.
- 11 5. Jeannot E, Latouche A, Bonneau C, Calmejeane MA, Beaufort C, Ruigrok-Ritstier K, et al.  
12 Circulating HPV DNA as a Marker for Early Detection of Relapse in Patients with Cervical Cancer.  
13 *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5869–77.
- 14 6. Han K, Zou J, Zhao Z, Baskurt Z, Zheng Y, Barnes E, et al. Clinical Validation of Human  
15 Papilloma Virus Circulating Tumor DNA for Early Detection of Residual Disease After  
16 Chemoradiation in Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(4):431–40.
- 17 7. Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, Qiao Y, Esfahani MS, Chabon JJ, et al. Circulating Tumor  
18 DNA Analysis for Detection of Minimal Residual Disease After Chemoradiotherapy for Localized  
19 Esophageal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(3):494–505 e6.
- 20 8. Wang X, Yu N, Cheng G, Zhang T, Wang J, Deng L, et al. Prognostic value of circulating  
21 tumour DNA during post-radiotherapy surveillance in locally advanced esophageal squamous cell  
22 carcinoma. *Clinical and Translational Medicine*. 2022;12(11).
- 23
- 24

## 1 5. 参考資料

### 3 固形がんに対して利用可能な MRD アッセイ

4 本見解書では、固形がんに対する MRD 検査の適正臨床利用に関してがん種横断的に  
5 解説を行ってきた。MRD を検出するための技術は、様々な企業・アカデミアが開発を行っており、  
6 一部は海外で LDT (laboratory developed test) として市販されている。代表的なアッセイについ  
7 て、PubMed 及び各企業の公開情報から、アッセイの詳細や現在の利用可能状況等について以  
8 下の表 7、8 にまとめた(2024 年 7 月時点)。アッセイの名称や、その権利企業、実際の承認状況  
9 等は時代背景により変わる可能性がある。各アッセイの特徴や性能、適応範囲は常に更新され  
10 ているため、実際の臨床応用に際しては最新の情報を確認することが重要である。また、MRD 検  
11 査の有用性は、がん種やステージによって異なる可能性があることにも注意が必要である。その  
12 ため、各アッセイの使用に際しては、対象となるがん種や臨床状況に応じた適切な選択が求めら  
13 れる。今後、さらなる技術革新や臨床エビデンスの蓄積により、個々の患者の状況に応じた最適  
14 なアッセイが明確となり、診療方針の決定に適用されることが期待される。

1 表7 個別化パネルを用いた主な tumor-informed MRD アッセイの一覧

アッセイ名	開発企業/ アカデミア	腫瘍組織解析方 法	最大対象 遺伝子数	米国 CMS 保険償還	米国 FDA 承認	米国販売	CE マーク	日本 PMDA 承認
Signatera™	Natera	WES	16	大腸がん・膀胱がん・乳がん・卵巣がん	X	○	○	X
RaDaR™	NeoGenomics	WES	48	乳がん	X	○	○	X
PCM™	Invitae	WES	50	X	X	○	X	X
StrataMRD™	Strata Oncology	WES	1-12	X	X	X	X	X
brPROPHET™	Burning Rock Dx	WES	50	X	X	X	X	X
Oncodetect™	Exact Sciences	WES	200	X	X	X	X	X
Haystack MRD™	Quest Diagnostics (Haystack Oncology)	WES	50	X	X	X	X	X
Foresight CLARITY™	Foresight Diagnostics	WGS	不明	X	X	○	X	X
MRDetect	Veracyte	WGS	10,000	X	X	X	X	X
ppmSeq™	Ultima Genomics	WGS	10,000	X	X	○	X	X
NEXT Personal®	Peronalis	WGS	1,800	X	X	○	X	X

## 2024.9 パブリックコメント募集用draft / 禁複製

MAESTRO	Broad Institute	WGS	10,000	X	X	X	X	X
Precise MRD	Myriad Genetics	WGS	1,000	X	X	X	X	X

---

1 Abbreviations: CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; FDA, Food and Drug Administration; CE Mark, Conformité Européenne Mark; PMDA,

2 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; WES, Whole Exome Sequencing; WGS, Whole Genome Sequencing.

3



1 表 8 主な tumor-naive MRD アッセイの一覧

アッセイ名	開発企業/ アカデミア	解析方法 (ctDNA 解析対象)	米国 CMS 保険償還	米国 FDA 承認	米国販売	CE マーク	日本 PMDA 承認
Guardant Reveal™	Guardant Health	DNA メチル化	大腸がん	X	○	X	X
xM	Tempus	DNA メチル化 遺伝子変異	X	X	○	X	X
-	GRAIL	DNA メチル化	X	X	X	X	X
Bladder EpiCheck®	Nucleix	DNA メチル化 (尿)	X	筋層非浸潤 性膀胱がん	○	○	X
NavDx®	Naveris	ddPCR	HPV 陽性 中咽頭がん	X	○	X	X
ColonAiQ™	Breakthrough Genomics	DNA メチル化	X	X	○	X	X

2 Abbreviations: ctDNA, Circulating Tumor DNA; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; FDA, Food and Drug Administration; CE Mark,  
3 Conformité Européenne Mark; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; ddPCR, Droplet Digital PCR.

4  
5