



報道関係各位

## RAS 野生型大腸がんに対する抗 EGFR 抗体薬の 最適な投与対象をリキッドバイオプシーにより特定

2024 年 2 月 12 日

国立研究開発法人国立がん研究センター

### 発表のポイント

- RAS 野生型大腸がんにおいて、リキッドバイオプシー（血液）から抽出した血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）の解析結果に基づき、抗 EGFR 抗体薬が有効な患者集団をより適切に特定できる可能性が示されました。
- 大腸がんでは、原発巣が左側か右側かで、がんの性質が異なるといわれており、左側では抗 EGFR 抗体薬が有効であり、右側では抗 EGFR 抗体薬は効きにくい可能性があると指摘されていました。
- リキッドバイオプシーによる ctDNA 解析を用いることで、原発巣の占拠部位よりも、抗体薬が有効な患者集団を適切に特定することができる可能性が示されました。
- 本研究は、血液検体の ctDNA 解析がより精度の高い選択法となる可能性を示したことが評価され、科学雑誌「Nature Medicine」に掲載されました。

### 概要

国立研究開発法人国立がん研究センター（理事長：中釜 斉、東京都中央区）東病院（病院長：大津敦、千葉県柏市）設楽 紘平 消化管内科長、土原 一哉 トランスレーショナルインフォマティクス分野長、吉野 孝之 副院長、国立病院機構災害医療センター（病院長：大友 康裕、東京都立川市）植竹 宏之 臨床研究部長らの研究グループは、RAS 遺伝子野生型<sup>注1</sup> 大腸がんにおける抗 EGFR 抗体薬<sup>注2</sup> の治療による利益が得られる可能性が最も高い患者さんを特定するために、日本国内で実施された PARADIGM 試験<sup>注3</sup> に参加された患者さんから採取したリキッドバイオプシー（血液）<sup>注4</sup> から、血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）<sup>注5</sup> を解析し、遺伝子異常と治療効果との関連を検討するバイオマーカー<sup>注6</sup> 研究を実施しました。

その結果、ctDNA 解析による治療耐性関連遺伝子異常に基づいた患者さんの選択は、原発巣の占拠部位<sup>注7</sup> による選択と比較して、抗 EGFR 抗体薬が有効な患者集団をより適切に特定することができる可能性が示されました。

本研究の成果は、科学雑誌「Nature Medicine」（日本時間 2024 年 2 月 12 日午後 7 時）に掲載されました。

### 背景

PARADIGM 試験には、日本国内の 197 施設より 823 名の患者さんにご参加いただき、RAS 遺伝子

野生型大腸がんの初回治療として、原発巣が左側(下行結腸、S 状結腸、直腸 S 状部、直腸)および全体(左側または右側(盲腸、上行結腸、横行結腸))のいずれの患者さんにおいても、mFOLFOX6(フォルフォックス)+抗 VEGF 抗体薬<sup>注 8</sup>(ベバシズマブ)併用療法と比較して、mFOLFOX6+抗 EGFR 抗体薬(パニツムマブ)併用療法が、主要評価項目である全生存期間を統計学的に有意に延長することが明らかになっています([https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2023/0419/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/0419/index.html))。一方、探索的な解析では原発巣が右側の患者さんでは、抗 VEGF 抗体薬と抗 EGFR 抗体薬の有効性は同程度でした。

原発巣の占拠部位による治療効果の違いは、抗 EGFR 抗体薬の治療耐性に関連する遺伝子の異常に起因していると考えられています。そこで、本研究では、抗 EGFR 抗体薬の治療による利益が得られる可能性が最も高い患者さんを特定するために、PARADIGM 試験に参加された患者さんから採取したリキッドバイオプシー(血液)から ctDNA を解析し、治療効果との関連を検討するバイオマーカー研究を実施しました。

## 研究方法・成果

PARADIGM 試験に参加された患者さん 802 名のうち、ctDNA の評価が可能であった 733 名(91.4%)を対象に、大腸がんとの関連が報告されている約 90 のがん関連遺伝子について、遺伝子パネル検査<sup>注 9</sup>技術を用いて測定・解析を行いました。その中から、事前設定した抗 EGFR 抗体薬の治療耐性との関連が報告されている 10 個(*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*(V600E)、*PTEN* 及び *EGFR* 細胞外ドメインの変異、*HER2* 及び *MET* 増幅並びに *ALK*、*RET* 及び *NTRK1* 融合)の遺伝子異常を認めない集団におけるベバシズマブ群とパニツムマブ群の有効性について比較検討を実施しました。

その結果、遺伝子異常を認めない集団(530 名、パニツムマブ群:259 名、ベバシズマブ群:271 名)における全生存期間の中央値は、パニツムマブ群:40.7 か月、ベバシズマブ群:34.4 か月(ハザード比:0.76(95% 信頼区間:0.62-0.92))となり、パニツムマブ群で良好な結果でした(図 1)。また、原発巣の占拠部位別の解析の結果、左側および右側いずれの患者さんにおいても、遺伝子異常を認めない集団では、パニツムマブ群で良好な結果が示されました(左側集団ハザード比:0.76(95% 信頼区間:0.61-0.95)、右側集団ハザード比:0.82(95% 信頼区間:0.50-1.32))(図 2)。

一方、何らかの遺伝子異常を認めた集団では、パニツムマブ群の有効性はベバシズマブ群と比較して同程度もしくはやや劣る結果でした。

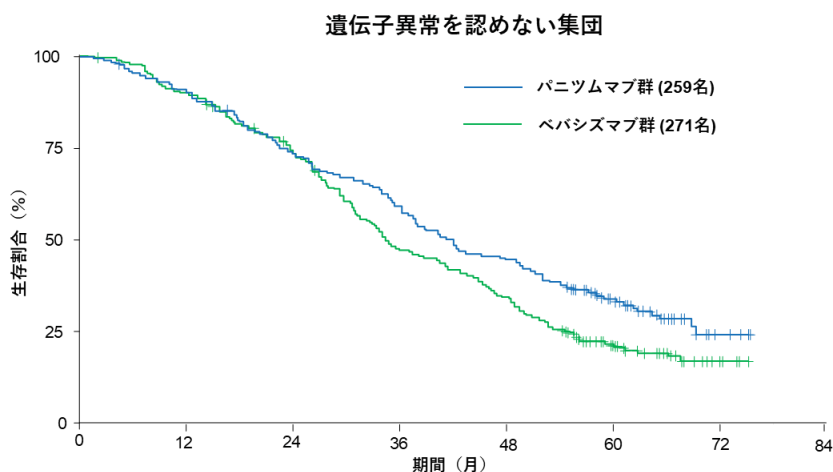


図 1 遺伝子異常を認めない集団におけるベバシズマブ群とパニツムマブ群の有効性

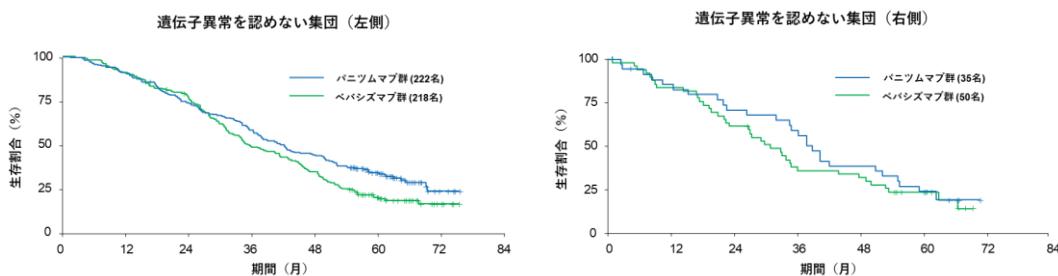


図 2 原発巣が左側もしくは右側で遺伝子異常を認めない集団におけるベバシズマブ群とパニツムマブ群の有効性

## 展望

本研究の結果、RAS 野生型大腸がんの初回治療の分子標的治療薬選択において、リキッドバイオプシー(血液)の ctDNA 解析による治療耐性関連遺伝子異常に基づいた患者さんの選択は、原発巣の占拠部位による選択と比較して抗 EGFR 抗体薬が有効な患者さん集団をより適切に特定することができる可能性が示されました。

## 論文情報

雑誌名: *Nature Medicine*

タイトル: Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer

著者: Kohei Shitara\*, Kei Muro, Jun Watanabe, Kentaro Yamazaki, Hisatsugu Ohori, Manabu Shiozawa, Atsuo Takashima, Mitsuru Yokota, Akitaka Makiyama, Naoya Akazawa, Hitoshi Ojima, Yasuhiro Yuasa, Keisuke Miwa, Hirofumi Yasui, Eiji Oki, Takeo Sato, Takeshi Naitoh, Yoshito Komatsu, Takeshi Kato, Ikuo Mori, Kazunori Yamanaka, Masamitsu Hihara, Junpei Soeda, Toshihiro Misumi, Kouji Yamamoto, Riu Yamashita, Kiwamu Akagi, Atsushi Ochiai, Hiroyuki Uetake, Katsuya Tsuchihara, Takayuki Yoshino

\* Corresponding author

DOI: 10.1038/s41591-023-02791-w

掲載日: 2024 年 2 月 12 日 (米国東部時間)

URL: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02791-w>

## 用語解説

### 注 1 RAS 遺伝子野生型

RAS(ラス) 遺伝子に変異のない患者さんのこと。RAS は、細胞の増殖などに関わるタンパク質のひとつで、RAS タンパク質には「KRAS(ケーラス)」、「NRAS(エヌラス)」、「HRAS(エイチラス)」の 3 種類があります。

### 注 2 抗 EGFR 抗体薬

がんの治療に用いられる分子標的治療薬の一種。がん細胞の増殖に関わる上皮成長因子受容体 (EGFR) に結合することでこの受容体の働きを抑え、がん細胞の増殖を抑制する薬。

### 注 3 PARADIGM 試験

RAS 遺伝子野生型で化学療法未治療の切除不能な進行再発大腸がん患者さんに対して適切な治療を検証するため、mFOLFOX6 + 抗 VEGF 抗体薬(ベバシズマブ)併用療法と mFOLFOX6 + 抗 EGFR 抗体薬(パニツム マブ)併用療法の有効性および安全性を比較した前向きランダム化比較試験 (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2803803>)。

### 注 4 リキッドバイオプシー(Liquid biopsy: 液体生検)

患者さんの血液、尿、涙、唾液、乳汁、脳脊髄液、胸水、腹水など採取可能な体液サンプルを指し、経時的な検査の為に繰り返し採取・測定可能であるため、身体への負担が少ない利点が挙げられます。

### 注 5 血中循環腫瘍 DNA(ctDNA)

血液中にごく微量に存在するがん由来の DNA。

### 注 6 バイオマーカー

ある疾患の有無や、病状の変化・進行・治療効果などで指標となる項目(血圧、心拍数、心電図、認知機能テストなど)及び生体内の物質(タンパク質、代謝物や遺伝子など)を指します。

### 注 7 原発巣の占拠部位

大腸がんの発生場所のこと。大腸の左側は、下行結腸、S 状結腸、直腸 S 状部、直腸が該当し、右側は盲腸、上行結腸、横行結腸が該当します。原発巣が左側か右側かで、がんの性質が異なるといわれており、左側では抗 EGFR 抗体薬が有効であり、右側では抗 EGFR 抗体薬は効きにくい可能性があります。

### 注 8 抗 VEGF 抗体薬

がんの治療に用いられる分子標的治療薬の一種。がんに栄養を送る血管の新生が必要となり血管内

皮増殖因子(VEGF)に結合することで、VEGF の働きを抑え、腫瘍組織の血管新生を抑制する薬。

#### 注9 遺伝子パネル検査

患者さんの組織や血液に含まれるがんに関連する遺伝子の異常を数十～数百種類まとめて調べる検査法で、次世代シーケンスとよばれる新技術が使われています。

#### お問い合わせ先

- 研究に関するお問い合わせ

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院

消化管内科 設楽 紘平

電話番号:04-7133-1111(内線 2419)

Eメール:kshitara@east.ncc.go.jp

- 広報窓口

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室(柏キャンパス)

電話番号:04-7133-1111(代表)

Eメール:ncc-admin@ncc.go.jp