

2020年3月5日
シスメックス株式会社

リキッドバイオプシーによる 大腸がん RAS 遺伝子変異検査の臨床有用性に関する学術報告 ～ASCO-GI 2020において OncoBEAM™ RAS CRC 遺伝子検査の臨床有用性データを発表～

シスメックス株式会社（本社：神戸市、代表取締役会長兼社長 CEO：家次 恒 以下「シスメックス」）は、2020年1月23日から25日まで米国カリフォルニア州サンフランシスコで開催された米国臨床腫瘍学会 消化器癌シンポジウム 2020（American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium 2020: ASCO-GI 2020）において、聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学 砂川 優准教授が、大腸がん患者さんに対する抗 EGFR 抗体薬の再投与判断における、「OncoBEAM™ RAS CRC キット^{*1}（一般的名称：RAS 遺伝子変異検出キット）」を用いたリキッドバイオプシー^{*2}による大腸がん RAS 遺伝子^{*3}変異検査（以下「OncoBEAM™ RAS CRC 遺伝子検査」）の有用性についての研究結果を発表したことをお知らせします。

本研究は、シスメックスと特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（所在地：東京都、理事長：高久 史麿 以下「JACCRO」）が共同で進めるバイオマーカー研究（JACCRO CC-08^{*4}/09AR^{*5}試験）となります。

大腸がんの細胞表面に多く存在する上皮成長因子受容体（EGFR）が、がん細胞の増殖を促進することが知られています。このがん細胞の増殖を抑える抗 EGFR 抗体薬は、RAS 遺伝子に変異がある（変異型）大腸がんの患者さんに対しては、治療効果が認められないことが報告されています。そのため、抗 EGFR 抗体薬の投与を判断する際は、患者さんから摘出されたがん組織における RAS 遺伝子変異の有無を検査、確認し決定されます。

近年、抗 EGFR 抗体薬が奏効したのちに増悪した症例において、別の薬剤による治療期間を経て、再度、抗 EGFR 抗体薬を投与することによる予後の改善に関する臨床研究が行われてきました。その過程で、初回投与時に RAS 遺伝子野生型と判定された患者さんに抗 EGFR 抗体薬を再投与した場合は、予後の改善が認められないケースがあることが報告されており（出典：JAMA Oncol. 2019;5(3):343-350）、この原因として、初回の抗 EGFR 抗体薬治療により RAS 遺伝子野生型が変異型に変化することが影響しているとの指摘がなされています。

シスメックスと JACCRO は、本臨床研究（JACCRO CC-08/09AR 試験：レトロスペクティブ^{*6}研究）において、抗 EGFR 抗体薬に一旦抵抗性を示した大腸がん患者さんを対象に、抗 EGFR 抗体薬を再投与する時点での OncoBEAM™ RAS CRC 遺伝子検査による血中循環腫瘍 DNA の RAS 遺伝子変異状態と抗 EGFR 抗体薬を再投与した結果との関係を検証し、抗 EGFR 抗体薬の再投与は、変異型と比較し野生型において予後（無増悪生存期間^{*7} および全生存期間^{*8}）が改善することを確認しました。本研究結果は ASCO-GI 2020 において、抗 EGFR 抗体薬の再投与を判断するうえでリキッドバイオプシーによる大腸がん RAS 遺伝子変異検査を行うことの臨床有用性が示唆されたとして報告されました。

これまで、再発臓器からがん組織を採取する生検は身体的負担が大きいことから、再発時の RAS 遺伝子変異の状態にもとづいた抗 EGFR 抗体薬の再投与について、十分な臨床研究を実施することが困難でした。今後、OncoBEAM™ RAS CRC 遺伝子検査を用いた、抗 EGFR 抗体薬の再投与判断の有効性を検証するプロスペクティブ^{*6} 研究を進めることで、抗 EGFR 抗体薬の再投与治療の臨床実装が

期待されます。

シスメックスは、新たながん診断法を一日も早く患者さんにお届けすることで、個別化医療の実現をグローバルにリードし、患者さんのQOL向上および医療の発展と進化に貢献します。

【データシート】

発表学会： 米国臨床腫瘍学会 消化器癌シンポジウム 2020 (ASCO-GI 2020)
日付： 2020年1月23-25日
ポスター番号： 166
タイトル： 切除不能進行・再発大腸がん患者を対象とした抗EGFR抗体薬の再投与の治療効果と血中RAS遺伝子変異の関連について

抗EGFR抗体薬の治療歴がありセツキシマブまたはパニツムマブの再投与を行った患者(16症例)を対象に、RAS遺伝子変異の有無(RAS野生型患者群(10症例)・RAS変異型患者群(6症例))と治療効果の関係性について解析を行った。なお、抗EGFR抗体薬の再投与前における血漿サンプル中の循環腫瘍DNAのRAS遺伝子変異の状態は、OncoBEAM™ RAS CRC遺伝子検査を用い確認した。結果、RAS野生型患者群はRAS変異型患者群と比較し、有意に無増悪生存期間(RAS野生型患者群4.7か月、RAS変異型患者群2.3か月)および全生存期間(RAS野生型患者群16.0か月、RAS変異型患者群3.8か月)が長くなることが確認された。本結果より、抗EGFR抗体薬再投与前のリキッドバイオプシーによるRAS遺伝子検査の臨床有用性が示され、より適切な治療方針決定への貢献が期待される。

【注釈】

- ※1 OncoBEAM™ RAS CRC キット：
高感度PCR技術とフローサイトメトリー技術を融合させた遺伝子解析手法であり、直径数ミクロンの液滴にDNA分子と磁性粒子を1個ずつ閉じ込め、その中で磁性粒子上にDNA分子を増幅して検出する技術をBEAMing技術という。また、大腸がん患者さんの血漿から抽出したゲノムDNA中のRAS(KRAS及びNRAS)遺伝子変異を検出するためのBEAMing技術を用いた試薬キットをOncoBEAM™ RAS CRCキット(体外診断用医薬品製造販売承認番号：30100EZK00010000、承認日：2019年7月19日、製造販売元：シスメックス株式会社)という。
- ※2 リキッドバイオプシー：
腫瘍など組織の一部を採取して行っていた生体検査(Biopsy)と同等の性能でかつ患者さんに負担の少ない検査を血液検査で実現しようとするもの
- ※3 RAS遺伝子：
RAS遺伝子(KRAS/NRAS遺伝子)変異を有する患者さんは、抗EGFR抗体薬投与により利益(延命、腫瘍縮小)が得られない可能性が高いため、コンパニオン診断として、治療に先立ちそれらの遺伝子変異検査が行われる
- ※4 JACCRO CC-08AR 試験：
「抗EGFR抗体薬セツキシマブ投与歴のあるKRAS遺伝子野生型の切除不能進行・再発大腸癌に対する三次治療におけるセツキシマブ再投与の第Ⅱ相試験」におけるバイオマーカー研究

※5 JACCRO CC-09AR 試験：

「抗 EGFR 抗体薬パニツムマブ投与歴のある *KRAS* 遺伝子野生型の切除不能進行・再発大腸癌に対する三次治療におけるパニツムマブ再投与の第Ⅱ相試験」におけるバイオマーカー研究

※6 プロスペクティブ/レトロスペクティブ：

プロスペクティブ（前向き研究）とは、疫学調査で用いられる方法の一つで、試験を開始した時点から未来に向かって情報を集める方法を示す。一方、レトロスペクティブ（後ろ向き研究）は、調査を開始した時点から過去に遡って対象者の情報を集める方法を示す。

※7 無増悪生存期間：

治療中（治療後）にがんが進行せず安定した状態である期間

※8 全生存期間：

臨床試験で試験登録日から患者さんが生存した期間

以上