

日本癌治療学会提言

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書

*Japan Society of Clinical Oncology Position Paper on Appropriate Clinical Use of Molecular
Residual Disease (MRD) Testing*

第2版 2026年10月

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

資金提供

・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」、研究代表者:小林信、研究費交付:令和8年)

第 2 版発刊にあたり

がんゲノム医療の進歩にともない、循環腫瘍 DNA(ctDNA)を用いた分子的残存病変(MRD)検査は、個々の患者の病態に応じたプレシジョン・メディシンを実践する上で欠かせないツールとなりつつあります。本学会では、この新たな技術が日常診療において安全かつ適正に活用されることを目指し、迅速に「分子的残存病変(MRD)検査の適正臨床利用に関する見解書 第 1 版」を上梓いたしました。発刊以来、多くの医療従事者に広く活用され、本邦における MRD 検査の基盤整備に大きく寄与してきたと自負しております。

しかしながら、この分野の進歩は極めて迅速であり、第 1 版の発刊以降も世界中で革新的な臨床研究の成果が相次いで公表されています。さらに、日米双方において Signatera 検査が承認されるなど、医療環境は劇的な変化を遂げています。このような背景から、最新のエビデンスを網羅的に反映させ、より実臨床に即した指針を提示すべく、このたび「第 2 版」を発刊する運びとなりました。

本改訂における主な変更点は以下の 4 点です。

- 第 1 に、クリニカルクエスチョン(CQ)における推奨評価の更新です。第 1 版発刊以降に蓄積された臨床研究の成果、とりわけ DYNAMIC-III 試験、CIRCULATE-AIO 試験、IMvigor011 試験といった、がん治療のパラダイムシフトを牽引する重要なエビデンスをがん種横断的に精査いたしました。これらを厳格に評価した上で、各 CQ の推奨文および推奨度を最新の知見に基づいて改訂しております。
- 第 2 に、新たな CQ の設定です。近年の術前化学療法や術後補助療法の進歩にともない、治療効果判定における ctDNA/MRD 検査の役割が強く注目されています。そこで、これら周術期治療における効果判定の役割を新たに「CQ9」として設定し、全体を全 10CQ の構成へと再編いたしました。
- 第 3 に、フューチャー・リサーチ・クエスチョン(FRQ)の新設です。現時点のエビデンスでは、確たる推奨を示すことが困難であるものの、今後の臨床研究によって速やかに明らかにすべき重要な課題を 4 つの FRQ としてまとめました。具体的には、術前治療終了時の ctDNA 陰性症例における非手術的治療(臓器温存)の可能性(FRQ1)、術前治療中における治療戦略変更の要否判定(FRQ2)、縮小治療後の外科的追加切除の要否検討(FRQ3)、そして他モダリティとの組み合わせによる再発リスクのさらなる層別化(FRQ4)です。これらは、次世代のがん治療を切り拓くための極めて重要な道標となるものです。
- 第 4 に、新たな臨床領域として中枢神経領域を追加したことです。血液脳関門(BBB)の存在などから、これまで ctDNA を用いた評価が極めて困難であるとされてきた中枢神経腫瘍領域において、近年の技術革新とエビデンスの蓄積にともない、MRD 検査の応用可能性が急速に広がりにつつあります。本見解書が、この新たなフロンティアにいち早く光を当てたことは、今後の脳腫瘍診療における治療最適化の推進という意味でも極めて大きな意義を持つと確信しております。

本見解書が、臨床現場で日々がん診療に邁進される先生方の確かな指針となり、患者さん一人ひとりに対して最適化された医療を届ける一助となることを切に願っております。また、設定された FRQ を契機として、本邦から世界へ発信できる新たな臨床研究がより一層活性化することを期待いたします。

最後に、限られた時間の中で多大なご尽力をいただきました改訂/評価ワーキンググループの諸先生方、ならびに関係各位に心より深謝申し上げます。

2026 年 10 月

一般社団法人日本癌治療学会 理事長 吉野 孝之

第 1 版発刊にあたり

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-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。

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 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 CIRCULATE-IDEA 国際コンソーシアム主導の MRD Endpoints Considerations in Colorectal 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 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、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！

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多大なるご尽力に心より感謝いたします。

2024 年 10 月

一般社団法人日本癌治療学会
理事長 吉野 孝之

日本癌治療学会 MRD ガイダンス改訂ワーキンググループ

委員長

- 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）

副委員長

- 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）

改訂委員（五十音順）

- 池田 公史＊ ＊（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）
- 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）
- 沖 英次（九州大学大学院 消化器・総合外科）
- 尾崎 由記範（がん研有明病院 乳腺内科／先端医療開発科）
- 加藤 大悟（大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科）
- 唐崎 隆弘（東京大学医学部附属病院 呼吸器外科）
- 河内大輔（国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科）
- 澁木 太郎（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）
- 千代田 達幸（慶應義塾大学医学部 産婦人科）
- 中村 能章（Department of Oncology, University of Oxford、国立がん研究センター東病院 トランスレーショナルリサーチ支援室）
- 並川 健二郎（国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科）
- 成田善孝（国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科）
- 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援室／周術期治療開発推進室）
- 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）
- 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援室）
- 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援室）
- 堀之内 秀仁（国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科）
- 松浦 一登（国立がん研究センター東病院 頭頸部外科）
- 三宅 秀明（神戸大学大学院医学研究科 腎泌尿器科）

* 日本外科学会推薦委員

* ＊ 日本臨床腫瘍学会推薦委員

協力委員

- 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／周術期治療開発推進室）

日本癌治療学会 MRD ガイダンス評価ワーキンググループ

委員長

- 赤松 秀輔（名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科）

評価委員（五十音順）

- 鈿持 広知（静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科）
- 砂川 優（聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座）
- 松橋 延壽（岐阜大学医学部附属病院 消化器外科・乳腺外科・小児外科）

第 2 版序文

第 1 版発刊以降、MRD 検査を取り巻く状況は着実に進展し、臨床実装に向けた基盤が整いつつある。第 1 版において「リキッド革命」と称した MRD-guided therapy による個別化周術期治療の実現は、着実にその歩みを進めている。

2025 年 10 月、欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: ESMO) 総会において、膀胱がんにおける IMvigor011 試験の結果が New England Journal of Medicine 誌と同時掲載で報告された。本試験は、根治的膀胱全摘除術後の筋層浸潤性膀胱がん (MIBC) の患者さんを対象に、術後の経時的な MRD 検査によって MRD 陽性と判定された患者に対してアテゾリズマブ補助療法を行う無作為化第 III 相比較試験であり、無再発生存期間、全生存期間いずれにおいても有意な改善が示された。MRD 検査に基づく術後補助療法の適否が生生存アウトカムを改善することを第 III 相試験で示したという点で、MRD-guided therapy の臨床的意義を裏付ける重要なエビデンスとなった。

これを受け、2026 年 5 月に米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration: FDA) が MIBC 術後の MRD 陽性患者に対するアテゾリズマブ補助療法を承認するとともに、Signatera 診断システム (以下、Signatera) をコンパニオン診断薬として同時承認した。これは MRD 検査として世界初のコンパニオン診断薬承認であり、MRD 検査の臨床実装の節目といえる。また、同年 6 月には、Signatera は、大腸がん術後患者を対象として、MRD 検査として本邦初の薬事承認を得た。CIRCULATE-Japan を基盤とする GALAXY 試験のエビデンスが承認の根拠となったことは、本邦発の臨床研究の意義を改めて示すものである。さらに同年 9 月には、膀胱がんに対しても薬事承認された。

また、規制面では、FDA が 2024 年 11 月に早期固形がんの治療開発における ctDNA 活用に関する産業界向けガイダンス (ドラフト) を公表した。同ガイダンスは、臨床試験における患者選択やエンドポイントとしての ctDNA の役割を提案しており、MRD 検査の開発・評価に関する規制当局の考え方が明示されたことは、今後の薬事承認申請の設計を考えるうえで重要と考えられた。

MRD ガイダンス第 2 版は、こうした進展を踏まえ、第 1 版の内容を全面的にアップデートした。エビデンスの集積とともに各 CQ への回答はより具体性を増しているが、多くのがん種において MRD-guided therapy のランダム化試験は進行中であり、現時点では適正な臨床利用の促進が本ガイダンスの中心的役割であることに変わりはない。将来的にエビデンスが成熟すれば、本書の CQ は各がん種のガイドラインへと発展的に統合されていくことが期待される。リキッド革命の成立に向け、MRD 検査の利益が患者に適切な形で還元され、本書がその一助となれば幸いである。

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床腫瘍学会ならびに日本外科学会、そして第 1 版に引き続き卓越した専門性と協調性を発揮してくださった全ての作成委員に深く感謝申し上げる。

MRD ガイダンス改訂ワーキンググループ 委員長
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

同 委員
Department of Oncology, University of Oxford
国立がん研究センター東病院 トランスレーショナルリサーチ支援室
中村能章

第 1 版序文

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 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、様々な個別化治療が臨床実装されている。

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 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 解析を用いた分子的特残存病変(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。

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、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、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・クエスション(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。

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作成委員に感謝したい。

MRD ガイダンス作成ワーキンググループ 委員長
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

同 委員
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
／国際研究推進室
中村能章

目次

利益相反.....	10
略語一覧.....	19
1. 序論.....	21
1.1 本書の必要性と目的.....	21
1.2 第2版改訂のポイント.....	21
2. 総論.....	23
2.1 ctDNA について.....	23
2.2 MRD について.....	23
2.3 MRD ガイダンス第1版発刊の経緯.....	25
2.4 MRD ガイダンス第1版発刊後の主なエビデンスの動向.....	25
3. 各論 -各領域における臨床動向-.....	29
3.1 目的.....	29
3.2 消化管領域.....	30
3.3 泌尿器領域.....	38
3.4 肺領域.....	41
3.5 乳腺領域.....	43
3.6 肝胆膵領域.....	46
3.7 婦人科領域.....	50
3.8 頭頸部領域.....	54
3.9 皮膚領域.....	57
3.10 中枢神経領域.....	61
4. クリニカル・クエスチョン (CQ).....	81
CQ1: MRD 検査には、どのようなアッセイが推奨されるか？.....	83
CQ2: どのような症例を対象に MRD 検査を行うことが推奨されるか？.....	88
CQ3: MRD 検査はいつ行うことが推奨されるか？.....	90
CQ4: 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、どのような検査が推奨されるか？.....	92
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？.....	93
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？.....	96
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か？.....	98
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？.....	100
CQ9: ctDNA/MRD 検査による術前治療や術後補助療法の治療効果判定は推奨されるか？.....	102
CQ10: 切除以外の根治的治療において MRD 検査は推奨されるか？.....	104
5. フューチャー・リサーチ・クエスチョン (FRQ).....	106
FRQ1 切除可能固形がんの術前治療終了時に ctDNA 陰性の場合、切除をせずに臓器温存することを念頭に非手術的治療の治療方針とすることが可能か？.....	107
FRQ2 術前治療 (NAT) 中に ctDNA 検査をすることで、治療戦略変更の選択可否を判定することは可能か？.....	109
FRQ3 根治的な縮小治療後の ctDNA 検査により外科的追加切除の可否を検討することは可能か？.....	111
FRQ4 MRD 検査に別のモダリティを加えることで、再発リスクの更なる層別化を行うことは可能か？.....	113

6. 参考資料.....	116
固形がんに対して利用可能な MRD アッセイ等	116
患者さん向けパンフレット.....	120

利益相反

本見解書の作成にあたり、MRD ガイダンス改訂ワーキンググループ、ならびに MRD ガ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加資格基準 2023」に基づき、過去 3 年間分の経済的利益相反 (conflict of interest: COI) を開示した。委員候補者からの利益相反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、COI 規定に基づき臨床的・クエスチョン (Clinical question: CQ) に対する議論には参加したが、推奨度決定の投票については関連のある CQ について棄権した。

本ガイダンスは、MRD 検査という新興分野を対象とした適正臨床利用に関する見解書であり、エビデンスの産出者と、推奨を議論できる専門家がほぼ同一集団という構造的特性を有する。したがって、論文著者であることを理由とした学術的 COI に基づく投票棄権は適用しなかった。また、学術的 COI に関しては、公開論文により第三者が確認可能であることから、学術的 COI の個別開示は行わない方針とした。

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」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、⑨その他、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	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄付金	⑧寄付講座	⑪所属組織	推奨度決定における投票を棄権する CQ
MRD ガイダンス改訂ワーキング								
小林 信	2023	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2024	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
長谷川 潔	2023	エーザイ、中外製薬	なし	持田製薬、富士フィルムヘルスケア	なし	なし	なし	なし
	2024	エーザイ	なし	島津製作所、キヤノンメディカルシステムズ	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	島津製作所、キヤノンメディカルシステムズ、持田製薬	なし	なし	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	なし	MSD、エーザイ、ノバルティスファーマ、ブリストル・マイヤーズスクイブ、楽天メディカル、中外製薬、日本イーライリリー、Servier、Merus N.V.、INVITAE	なし	なし	なし	なし
	2024	アストラゼネカ、MSD、中外製薬、日本セルヴィエ、ノバルティスファーマ	なし	アストラゼネカ、アッヴィ、エーザイ、中外製薬、ノバルティスファーマ、ブリストル・マイヤーズスクイブ、楽天メディカル、パレクセルインターナショナル、Labcorp Genetics	なし	なし	なし	
	2025	アストラゼネカ、MSD、中外製薬、日本セルヴィエ、ノバルティスファーマ、ブリストル・マイヤーズスクイブ、小野薬品	なし	アストラゼネカ、アッヴィ、アムジェン、楽天メディカル、カイオム・バイオサイエンス、大鵬薬品、Labcorp Genetics	なし	なし	なし	
岩田 広治	2023	第一三共	なし	アストラゼネカ、第一三共、ファイザー	なし	なし	なし	なし
	2024	MSD、ファイザー、ギリヤド・サイエンス、	なし	なし	なし	なし	なし	

	2025	日本イーライリリー、アストラゼネカ ギリヤド・サイエンス、日本イーライリリー、アストラゼネカ、第一三共	なし	ノバルティスファーマ	なし	なし	なし	
沖英次	2023	ブリストル・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	ガーダントヘルス	なし	なし	ガーダントヘルス	なし
	2024	ブリストル・マイヤーズスクイブ、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	ガーダントヘルス	なし	なし	なし	
	2025	ブリストル・マイヤーズスクイブ、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	ガーダントヘルス	なし	なし	なし	
尾崎由記	2023	ファイザー、協和	なし	なし	なし	なし	なし	CQ6、CQ7、

範		キリン、第一三共、日本イーライリリー						CQ8
	2024	ファイザー、中外製薬、第一三共、日本イーライリリー	なし	中外製薬	なし	なし	なし	
	2025	ファイザー、中外製薬、第一三共、日本イーライリリー	なし	なし	なし	なし	なし	
加藤大悟	2023	MSD	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2024	MSD	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	MSD	なし	なし	なし	なし	なし	
唐崎隆弘	2023	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2024	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
河内大輔	2023	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2024	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
澁木太郎	2023	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2024	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
千代田達幸	2023	なし	なし	武田薬品	なし	なし	なし	CQ6、CQ7、CQ8
	2024	なし	なし	武田薬品	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	武田薬品	なし	なし	なし	
中村能章	2023	なし	なし	Genomedia、ガーダントヘルス、Tempus Labs、第一三共	なし	なし	なし	CQ1
	2024	なし	なし	ガーダントヘルス	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	ガーダントヘルス	なし	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	なし	なし	なし
	2024	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
成田 善孝	2023	小野薬品	なし	小野薬品、医 学生物学研 究所	なし	なし	なし	CQ6、 CQ7、 CQ8
	2024	セルヴィ エ、小野 薬品	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	セルヴィ エ、小野 薬品	なし	なし	なし	なし	なし	
橋本 直佳	2023	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2024	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	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	なし	MSD、武田薬 品	なし	なし	なし	なし
	2024	MSD、武 田薬品、 GSK、リジ エネロン、 アストラゼ ネカ	なし	MSD、武田薬 品	なし	なし	なし	
	2025	MSD、武 田薬品、 GSK、リジ エネロン、 アストラゼ ネカ	なし	MSD、武田薬 品	なし	なし	なし	
坂東 英明	2023	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2024	小野薬 品、大鵬 薬品、ガ ーダントヘ ルス	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	小野薬 品、大鵬 薬品、ガ ーダントヘ ルス	なし	なし	なし	なし	なし	
藤澤	2023	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし

孝夫	2024	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	なし	なし	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	なし	アッヴィ、アストラゼネカ	なし	なし	なし	なし
	2024	アストラゼネカ	なし	アッヴィ、アストラゼネカ	なし	なし	なし	
	2025	アストラゼネカ、ヤンセンファーマ、中外製薬	なし	アッヴィ、アストラゼネカ、IQVIA サービス、ICON クリニカルリサーチ、Natera	なし	なし	なし	
松浦一登	2023	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2024	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	2025	なし	日本臨牀	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	なし	小野薬品、MSD、ファイザー	なし	なし	なし	なし
	2024	ヤンセンファーマ、武田薬品、MSD、エーザイ、アステラス、ファイザー、アストラゼネカ	なし	MSD、ファイザー	なし	なし	なし	

2025	武田薬品、MSD、エーザイ、アステラス、ファイザー、アストラゼネカ、小野薬品、ブリストルマイヤーズスクイブ	なし	MSD、ファイザー	なし	なし	なし
------	---	----	-----------	----	----	----

MRD ガイダンス評価ワーキング

赤松秀輔	2023	ヤンセンファーマ、アステラス、武田薬品、サノフィ、バイエル、アストラゼネカ	なし	東ソー	なし	なし	なし	—
	2024	ヤンセンファーマ、アステラス、武田薬品、サノフィ、バイエル、アストラゼネカ	なし	東ソー	なし	なし	なし	
	2025	ヤンセンファーマ、アステラス、武田薬品、バイエル	なし	東ソー	なし	なし	なし	
鈿持広知	2023	なし	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	なし	—
	2024	アストラゼネカ、中外製薬	なし	アストラゼネカ	なし	なし	なし	
	2025	アストラゼネカ、MSD	なし	アストラゼネカ、ブリスト	なし	なし	なし	

				ル・マイヤーズスクイブ、日本イーライリリー				
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、ブリストル・マイヤーズスクイブ、中外製薬、MSD、日本イーライリリー、Need	なし	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、ブリストルマイヤーズスクイブ、アステラス	中外製薬、大鵬薬品	中外製薬、大鵬薬品	なし	—
	2024	武田薬品、メルクバイオファーマ、小野薬品、ブリストル・マイヤーズスクイブ、中外製薬、MSD、日本イーライリリー、ガーダントヘルス、第一三共	なし	アムジェン、IQVIA サービス、ICON クリニカルリサーチ、武田薬品	なし	なし	なし	
	2025	武田薬品、メルクバイオファーマ、小野薬品、ブリストル・マイヤーズスクイブ、中外製薬、MSD、日本イーライ	なし	アストラゼネカ、Fortrea、ICON クリニカルリサーチ、武田薬品、タイガライズ	なし	なし	なし	

			リリー、アステラス					
松橋延壽	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	なし	イーピーエス	大鵬薬品	なし	なし	—
	2024	大鵬薬品	なし	なし	コヴィディエンジャパン	ミヤリサン製薬	なし	
	2025	ジョンソンエンドジョンソン、小野薬品	なし	新日本科学PPD、タイガライズ	なし	ミヤリサン製薬	なし	

略語一覽

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
DFS	Disease-free survival
DNA	Deoxyribonucleic acid
EBV	Epstein-Barr Virus
ECO	Expert consensus opinion
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ESMO	European Society for 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
OS	Overall survival
PCR	Polymerase chain reaction
PFS	Progression-free survival
RFS	Recurrence-free survival
PSA	Prostate Specific Antigen
qPCR	Quantitative PCR
R	Recommendation
RCT	Randomized controlled trial
RT	Radiation therapy
SR	Strong recommendation
VAF	Variant allele frequency

1. 序論

1.1 本書の必要性と目的

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、本邦においても 2026 年 6 月に Signatera が大腸がんを対象として薬事承認を取得した。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(検査法)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十分であること。
- 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 第 2 版改訂のポイント

本書は、ctDNA 解析および MRD 検査について「第 2 章:総論」において概説し、「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、がん種横断的な推奨を記載した。CQ への推奨に関しては、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、合意形成によって共通見解を示すことを優先しており、推奨の細部については各がん種のガイドライン等を参照して解釈する必要があることに留意されたい。「第 5 章:Future Research Question(FRQ)」には今後の臨床研究により明らかにすべき課題を、「第 6 章:参考資料」には現時点での最新の MRD アッセイをそれぞれ記載した。

第 1 版発刊から 2 年間で MRD 検査のエビデンスは急速に蓄積した。第 2 版における主な改訂のポイントは以下の 4 点である。

- 1 CQ 推奨評価の更新。第 1 版発刊以降に公表された臨床研究の成果をがん種横断的に精査し、各 CQ の推奨文および推奨度を改訂した。
- 2 新たな CQ の設定。術前化学療法や術後補助療法の治療効果判定における ctDNA/MRD 検査の役割を新たに CQ9 として設定し、全 10CQ の構成とした。
- 3 FRQ の新設。現時点のエビデンスでは CQ として推奨を示すことが困難な事項について、今後の臨床研究により明らかにすべき課題として FRQ にまとめた。
- 4 中枢神経領域を新たな臨床領域として追加。

なお、各 CQ に対する推奨は、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、本文の記載および推奨度が大きく変化する可能性がある。推奨作成においては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、本書の位置づけを引き続き「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.]

2. 総論

2.1 ctDNA について

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、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、外傷、運動等により増加すると報告されている。循環腫瘍DNA(circulating tumor DNA: ctDNA)は、がん細胞からアポトーシスや壊死等によ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 frequency: VAF)は0.1-10%程度以下であると考えられている(4)。1994年に膵がん患者の血漿中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、ctDNAに関する研究は急速に発展してきた(5)。

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。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、ヘパリンは不适当である。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。最近では、白血球由来のcfDNAの混入を最小限に抑えるcfDNA解析専用の採血管が用いられることも多いが、これら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による見解書を参考にいただきたい(6)。

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%, $P<0.001$)、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(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%, $P=0.69$)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)。

2.2 MRD について

MRDは分子的残存病変(molecular residual disease)、微小残存病変(minimal residual disease)、もしくは測定可能残存病変(measurable residual disease)の略とされ、MRDに関する論文を検索すると、74%がminimal residual disease、21%がmolecular residual disease、5%が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(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

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、固形がん術後の無再発の状態に ctDNA を検出することにより評価される。分子的残存病変は、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、MRD の定義として molecular residual disease を採用した。また定義上、MRD は術後に画像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 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。

ctDNA 解析は包括的がんゲノムプロファイリング(Comprehensive genomic profiling: CGP)検査や MRD 検査に用いられている。CGP 検査は、遺伝子異常の存在部位が未知の状態、数百遺伝子のコード領域全体(合計数十万~100 万塩基規模)を NGS 等で網羅的に検出するため偽陽性の識別精度に限界があり、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、患者の腫瘍組織等で既に特定された少数(数十~1,000 か所程度)の変異や分子マーカーを対象を絞り込み、分子バーコード法、Beads, Emulsions, Amplification and Magnetism (BEAMing) 法、droplet digital polymerase chain reaction (ddPCR)法等で評価する。MRD 検査の対象範囲は CGP 検査より絞られるため偽陽性を精度高く除去でき、LOD が 0.01~0.1%程度という精密さが特長である(2)。すなわち、LOD の違いは、未知の異常を広く探すか、既知の変異に絞って追跡するかという検査原理の相違に起因する。したがって、CGP 検査は主に進行再発がん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、上記の相違点を理解して臨床利用する必要がある。

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-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 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、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-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 アッセイは腫瘍組織を必要とせず結果返却が早いといった特徴がある。また、MRD 検査は、再発に対する特異度は高いものの感度は低い傾向にあるという特徴が共通しており(CQ1 参照)、感度の高い tumor-informed アッセイであっても残存腫瘍が新たなバリエーションを獲得した場合には MRD を検出できず偽陰性となる可能性もあることなども理解して臨床利用や治療開発をする必要がある。

臨床利用可能な MRD アッセイとして、2026 年 5 月に米国食品医薬品局(Food and drug administration: FDA)は、筋層浸潤性膀胱がんに対する術後アテゾリズマブ療法の要否を決定するためのコンパニオン診断薬として tumor-informed アッセイの Signatera (Natera, Inc., Austin, TX, USA)を薬事承認した。また、同年 6 月には、本邦において、大腸がん術後における補助化学療法の要否決定の補助、並びに再発リスク判定のために Signatera が薬事承認され、さらに同年 9 月には、膀胱がんに対しても薬事承認された。米国では、他にも tumor-informed アッセイの RaDaR (NeoGenomics Inc., Fort Myers, FL, USA)、tumor-naive アッセイの Guardant Reveal (Guardant Health Inc., Palo Alto, CA, USA)が The Centers for Medicare & 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。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 6 章: 参考資料」を参照されたい。

2.3 MRD ガイダンス第 1 版発刊の経緯

2024 年 10 月に「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書」(MRD ガイダンス) 第 1 版を日本癌治療学会編集、日本臨床腫瘍学会ならびに日本外科学会の協力のもと発刊した。当時、MRD 検査に対する世界各国のガイドラインが未整備のなか、商業ベースでは MRD 検査が一般利用可能となりつつあり、MRD 検査の適正臨床利用を推進するために本書の第 1 版が発刊された。

当時の世界のガイドライン整備状況であるが、欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: ESMO) の Precision Medicine 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 検査の臨床利用について言及した。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、MRD 検査の再発予測における臨床的妥当性を指摘しつつも、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 MRD アッセイ開発の重要性を指摘した (11)。さらに、MRD 検査の臨床的有用性については、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示されることの重要性を指摘し、エビデンスが不十分であるとして、MRD 検査に関する具体的な臨床的・クエスチョン (clinical question: CQ) や推奨度等については言及しなかった。

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は推奨せず、MRD 検査に関する臨床試験への登録を推奨した (12)。他のがん種パネルにおいては、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、認められなかった。

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)」 (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 (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。

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。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、MRD ガイダンス第 1 版の発刊に至った。

2.4 MRD ガイダンス第 1 版発刊後の主なエビデンスの動向

第 1 版発刊以降の 2 年間で、MRD-guided therapy の臨床的意義を裏付けるエビデンスが複数のがん種にわたって蓄積し、一部のがん種においては具体化したと言える。

大腸がん領域の GALAXY 試験の続報は、Stage を問わず術後 MRD 陽性が再発・死亡リスクと強く相関することを改めて示した (14)。また、pStage II/III において術後補助化学療法の効果と MRD の有無が強く相関することも改めて示され、MRD 検査の予後予測能、並びに術後補助化学療法の適否要件としての意義を確立した。GALAXY 試験の結果をもとに、2026 年 6 月に Signatera が、大腸がん術後患者を対象に、MRD 検査として初めて薬事承認された。さらに、MRD 検査を治療方針決定に直接活用しようとする介入試験が相次いで報告されている。DYNAMIC-III 試験は、Stage III 大腸がん術後に MRD 検査結果に基づいて術後補助療法のレジメンを変更する MRD-guided therapy 群と MRD 検査結果を参照しない標準群を比較したランダム化比較試験である (15)。MRD-guided therapy 群において MRD 陽性例への治療強化、ならびに陰性例への治療簡略化をするプロトコールであったが、MRD 陽性例への治療強化の優越性、ならびに陰性例への簡略化の非劣性のいずれも証明できなかった。一方、ALTAIR 試験は、根治的治療後の再発サーベイラ

ンス中に ctDNA 陽性となった大腸がん根治切除後患者 243 例を対象に、FTD/TPI とプラセボを比較した初のランダム化二重盲検第 III 相試験である(16)。主要評価項目の無病生存期間 (Disease free survival: DFS) は統計的有意差に達しなかったものの (ハザード比 [hazard ratio: HR]: 0.79、95%信頼区間 [confidence interval: CI]: 0.60–1.05)、Stage IV のサブグループでは有意な改善が示され、ctDNA 持続陰性化が良好な予後と関連することも明らかとなった。これら 2 試験の結果は、MRD-guided therapy の実現に向けた道筋が平坦ではないことを示す一方で、MRD 陽性患者への選択的な治療介入という概念を第 III 相試験の枠組みで検証したという点で、今後の試験設計に重要な示唆を与えるものである。

こうした大腸がん領域での知見の蓄積と並行して、膀胱がんでは初の MRD-guided therapy の第 III 相試験における成功例が報告された。IMvigor011 試験(2025 年)は、筋層浸潤性膀胱がん根治術後 1 年以内に MRD 陽性と判定された患者を対象としてアテゾリズマブとプラセボを比較し、DFS (HR: 0.64 [95% CI: 0.47–0.87])、全生存期間 (Overall survival: OS) (HR: 0.59 [95% CI: 0.39–0.90]) のいずれにおいても有意な改善を示した(17)。これは MRD 陽性という分子のエビデンスのみに基づいて治療介入を行い、生存アウトカムの改善を第 III 相試験で証明した初の事例であり、MRD-guided therapy の概念の臨床的実証という観点で歴史的な意義を持つ。本試験の成果を受け、2026 年 5 月に FDA が同適応に対するアテゾリズマブを承認するとともに Signatera をコンパニオン診断薬として同時承認し、本邦においても同年 9 月、薬事承認された。

アッセイの技術的進展も臨床実装を後押ししている。乳がん、肺がん、そして全固形がんにおいて、全ゲノムシーケンス (Whole-genome-sequencing: WGS) に基づくアッセイが従来の全エキソーム (Whole-exome-sequencing: WES) ・ベースのアッセイと比較して MRD 検出感度を大幅に改善することが示され、ctDNA 漏出が少ないがん種においても感度向上により予後予測精度が改善しつつある(18–20)。また術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) の奏効評価への ctDNA 検査の応用も進んでおり、乳がんをはじめとして複数のがん種において NAC 後の ctDNA クリアランスと病理学的完全奏効や長期的な生存成績との有意な相関が示された(21–24)。

こうした臨床・技術両面での進展を踏まえ、規制当局も MRD-guided therapy の開発を積極的に支援する姿勢を明確にしている。FDA は 2024 年 11 月、根治的治療を目指す早期固形がんの治療開発における ctDNA 活用に関する産業界向けガイダンス(ドラフト)を公表し、臨床試験における患者選択や試験デザインへの ctDNA/MRD 検査の活用、および治療効果指標・エンドポイントとしての ctDNA の役割を体系的に整理した(25)。MRD 検査は、術前化学療法の奏効評価、根治切除後の術後補助療法の適否判断、再発サーベイランス中の治療介入の決定など、切除可能固形がんの臨床経過における主要な治療方針決定の補助として活用されることが想定されており、規制当局はこれらの用途を支持する評価の枠組みを整備しつつある。ガイドラインも書き替えられつつあり、米国の NCCN ガイドラインにおける膀胱がんパネル(2026 年)は、筋層浸潤性膀胱がん全摘後の術後アテゾリズマブ療法、ならびに、その要否決定のための Signatera を Category 1 として初めて推奨した (26)。メルケル細胞がんパネル(2026 年)においても推奨はないものの、術後再発サーベイランスとして 3 ヶ月ごとの測定に言及している(27)。一方、大腸がんパネル(2026 年)は、MRD 陽性は再発リスク評価としての有用性を指摘しながらも、MRD 陽性に対する早期の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 検査による再発サーベイランスは推奨せず、MRD 検査に関する臨床試験への登録を推奨している(28)。他のがん種パネルにおいては、ctDNA 解析に関する記載はあるものの、2026 年 7 月現在、MRD 検査に対しては言及されていない。

第 1 版発刊時点では将来的な課題とされていた MRD-guided therapy の第 III 相試験による実証と薬事承認が達成された現在、第 2 版では最新の成果を踏まえ、各 CQ へのアップデートされた回答を提供することを目指す。

参考文献

1. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid

- biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(4):223–38.
2. Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1754–65.
 3. Mandel P, Metais P. [Nuclear Acids In Human Blood Plasma]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1948;142(3–4):241–3.
 4. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, Pacey S, Baird R, Rosenfeld N. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017 Apr;17(4):223–238.
 5. Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH, Memoli VA, Bzik DJ, Yao SL. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(1):67–71.
 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.
 7. Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, Bando H, Kato K, Morizane C, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM–Japan GI–SCREEN and GOZILA studies. *Nature Medicine*. 2020;26(12):1859–64.
 8. Aziz K. Understanding the Most Common Definition of MRD in Medical Literature – CRC Minimal Residual Disease 2024 [updated 2024–05–29. Available from: <https://crcmrd.com/?p=198588>.
 9. 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 2023 [
 10. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nature Medicine*. 2008;14(9):985–90.
 11. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2022;33(8):750–68.
 12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 4.2024 pMMR/MSS Colon Cancer 2024 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
 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: 金原出版; 2023.
 14. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med*. 2024.
 15. Tie J, Wang Y, Loree JM, Cohen JD, Wong R, Price T, et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC–III trial. *Nat Med*. 2025.
 16. Bando H, Watanabe J, Takahashi Y, Kotaka M, Matsuhashi N, Oki E, et al. Post-adjuvant chemotherapy in ctDNA-positive patients with resected colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nature Medicine*. 2026.
 17. Powles T, Kann AG, Castellano D, Gross-Goupil M, Nishiyama H, Bracarda S, et al. ctDNA–Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle–Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025.
 18. Garcia–Murillas I, Abbott CW, Cutts RJ, Boyle SM, Pugh J, Keough KC, et al. Whole genome sequencing–powered ctDNA sequencing for breast cancer detection. *Ann Oncol*. 2025;36(6):673–81.
 19. Black JRM, Karasaki T, Abbott CW, Li B, Veeriah S, Al Bakir M, et al. Longitudinal ultrasensitive ctDNA monitoring for high–resolution lung cancer risk prediction. *Cell*. 2025;188(25):7083–98 e18.
 20. Hashimoto T, Kobayashi S, Oki E, Nakamura Y, Kinoshita T, Nonomura N, et al. Ultra–

sensitive pan-cancer molecular residual disease assessment using whole-genome sequencing-based personalized ctDNA panel: Initial results from the MONSTAR-SCREEN-3 project. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):3007-.

21. Magbanua MJM, Brown Swigart L, Ahmed Z, Sayaman RW, Renner D, Kalashnikova E, et al. Clinical significance and biology of circulating tumor DNA in high-risk early-stage HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Cell*. 2023;41(6):1091–102 e4.
22. Magbanua MJM, Manon NA, Wolf DM, Rivero-Hinojosa S, Ahmed Z, Sayaman RW, et al. Circulating tumor DNA refines risk stratification of neoadjuvant therapy-resistant breast tumors. *Nat Commun*. 2025;16(1):9945.
23. Forde PM, Spicer JD, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Wang C, et al. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(8):741–52.
24. Hashimoto T, Kobayashi S, Oki E, Iwata H, Watari H, Kinoshita T, et al. Prognostic impact of MRD positivity at ultra-sensitive ctDNA levels using a WGS-based personalized assay: A pan-cancer analysis from MONSTAR-SCREEN-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(16_suppl):3044-.
25. Administration UFaD. Use of Circulating Tumor Deoxyribonucleic Acid for Early-Stage Solid Tumor Drug Development; Guidance for Industry; Availability | FDA: U.S. Food and Drug Administration; 2024 [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-circulating-tumor-deoxyribonucleic-acid-early-stage-solid-tumor-drug-development-guidance>].
26. Network NCC. NCCN Guidelines Version 2.2026 Bladder Cancer 2026 [Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>].
27. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel Cell Carcinoma Version 2.2026 2026 [updated 6/7/2026. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf].
28. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer Version 2.2026 2026 [updated 4/7/2026. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf].

3. 各論 –各領域における臨床動向–

3.1 目的

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 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。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、および現在進行中の臨床研究を各領域の専門家が網羅的に検討した。

参考文献

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

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、2026 年 6 月までに各々 897 件、194 件、155 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、2020 年以前は 294 件、78 件、35 件、2021 年から 2023 年は 275 件、48 件、43 件、2024 年以降は 341 件、71 件、81 件といずれのがん種においても報告数は年々増加傾向にある。このことから、消化管がん領域全般において ctDNA による MRD 検査への関心が高まっていることが伺える。

第一版の発刊以降、大腸がんにおける複数の MRD-guided therapy の介入臨床試験の結果が発表された他、胃がん、食道がんにおいても複数の前向き観察研究データが報告されており、本第 2 版ではこれらの新規エビデンスを中心に記載する。

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 1 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。CQ1 に示す通り MRD 検査の臨床的妥当性は再発に対する感度、特異度等により評価されるが、大腸がんにおいては、根治治療後の MRD 陽性が、高い感度・特異度で再発を予測し臨床的再発に先行すること、すなわち臨床的妥当性が数多く示されている。Tie J, et al. は、Stage II/III の患者 230/96 例を対象にした前向き観察研究において、Safe-SeqS 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 Stage I-IV の患者 103 例を対象とした前向き観察研究において、腫瘍組織を必要としない tumor-naïve アッセイである 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、Stage I-III 患者 299 例を対象にした前向き観察研究において、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]。COSMOS-CRC-01 試験では、Guardant Reveal による術後 MRD 評価を行い、術後 4 週の MRD 陽性が再発リスクと有意に関連し、さらに再発サーベイランス中の MRD 陽性がより顕著に再発リスクと関連することが報告された[5]。cStage II-IV 患者を対象とした前向き観察研究である GALAXY 試験では、術後 2~10 週の MRD 陽性は DFS の短縮(HR: 11.99 [95%CI 10.02-14.35], $P < 0.0001$)および OS の短縮(HR: 9.68 [95%CI 6.33-14.82], $P < 0.0001$)と有意に関連した。また、pStage II/III の患者において、術後 MRD 陽性では術後補助療法による DFS の有意な上乗せが認められたが(HR: 0.23 [95%CI 0.15-0.35], $P < 0.0001$)、術後 MRD 陰性では有意な上乗せは認められなかった(HR: 0.70 [95%CI 0.46-1.06], $P = 0.091$)[6,7]。再発サーベイランス期間中の MRD 陽性は、術後 MRD 陽性と比較してより顕著に DFS(HR: 33.56, 95%CI 26.07-43.20, $P < 0.0001$)の短縮および OS の短縮(HR: 19.51, 95%CI 10.44-36.44, $P < 0.0001$)と関連していた。さらに、術後 MRD 陽性が確認された患者において、術後 3 か月および術後 6 か月時点で ctDNA が陰性化(ctDNA クリアランス)した患者は、クリアランスしなかった患者と比較して、有意に DFS および OS が良好であった。中でも 2 回以上クリアランスが継続していた患者では、ctDNA クリアランスが一時的であった患者と比較して、DFS(HR: 19.72 [95% CI 8.61-45.17], $P < 0.0001$)および OS(HR: 25.51 [95% CI 3.10-3314.73], $P = 0.0007$)が有意に良好であった。このことから、再発サーベイランス中に継続的に複数回 ctDNA 検査を実施することで、より精緻に再発リスクを評価可能であることが示唆された。同様の結果は、米国で実施された BESPOKE 研究や、デンマークで実施された大規模コホート研究でも報告されている[8,9]。GALAXY 研究における根治切除後の肝転移例および直腸がんでの報告においても同様に、術後 MRD 陽性は有意な再発リスク因子であり、術後 MRD 陽性例では、

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[10-12]。さらに GALAXY 試験の追加解析において、術後 4 週(第 1 時点)で ctDNA 陰性であった患者を対象とした 2 時点解析では、一部の症例が術後 12 週(第 2 時点)で ctDNA 陽転化し、その予後は当初から MRD 陽性であった患者と同様に不良であったことが示された[13]。これらの陽転化例では、補助療法による DFS 改善効果が示唆された一方、両時点で持続して ctDNA 陰性であった患者では補助療法の有無にかかわらず DFS は良好であり、明らかな上乗せ効果は認められなかった。この結果から、術後の複数時点にわたる連続的な ctDNA 評価により、術後補助化学療法の適応判断をより精緻化できうことが示唆された。

さらに、介入研究においても、ctDNA 解析による MRD 検査の有用性を評価する試験が実施されている。第 II 相ランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)である DYNAMIC 試験では、pStage 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-guided therapy 群の 2 群にランダムに割り付けた結果、MRD-guided therapy 群が標準群と比較して無再発生存期間(Recurrence-free survival: RFS)において非劣性が示され、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[14]。一方、pStage III 結腸がん患者を対象とした第 II/III 相 RCT である DYNAMIC-III 試験では、術後 ctDNA 陰性例には治療簡略化、ctDNA 陽性例には治療強化を行う ctDNA ガイド群と、従来の臨床病理学的因子に基づく標準治療群にランダムに割り付けられた。ctDNA 陰性例に対する治療簡略化は、標準治療と比較してオキサリプラチン使用率、グレード 3/4 の治療関連副作用の発現率は有意に少なかったものの、3 年 RFS(85.3% vs. 88.1%、絶対差: -2.84、95%信頼区間 [confidence interval: CI]: -7.95, 2.27)については事前設定された非劣性マージン(-7.5%)を満たさなかった。一方、ctDNA 陽性例に対する治療強化は、標準治療と比較して 2 年 RFS の改善を示さず(51% vs. 61%、ハザード比 [hazard ratio: HR]: 1.16 [95% CI: 0.87-1.53])、治療強化による明確な予後改善は認められなかった[15]。

CIRCULATE-Japan の二重盲検第 III 相 RCT である ALTAIR 試験は、標準治療完遂後の再発サーベイランス下で ctDNA 陽性となり臨床的再発を認めない大腸がん患者 243 例を対象に、FTD/TPI 投与のプラセボに対する優越性を検証したものである(FTD/TPI 群 122 例、プラセボ群 121 例)。主要評価項目である無病生存期間(Disease-free survival: DFS)は、FTD/TPI 群で中央値 9.30 か月、プラセボ群で 5.55 か月であったが、統計学的有意差には至らなかった(HR: 0.79、[95%CI: 0.60-1.05]、P=0.107)。ただし、pStage、登録時の ctDNA 量を含めたサブグループ解析では、pStage IV、および登録時の ctDNA 量が多いグループでは有意な DFS 改善が認められた。ALTAIR 試験は、MRD 陽性大腸がん患者に対する治療介入の有効性を検証した世界初の第 III 相 RCT であったが、主要評価項目は未達に終わり、MRD 陽性集団における至適な治療介入の確立にはさらなる検討が必要である[16]。

ドイツ・オーストリアで実施された CIRCULATE 試験(AIO-KRK-0217/ABCSG)は、pStage II 結腸がん患者を対象に、tumor-informed アッセイ(固定された 19 または 71 遺伝子)による術後 MRD 陽性例を化学療法群(カペシタビン単独又は CAPOX)と経過観察群にランダムに割り付け、MRD 陰性例は経過観察又は試験外フォローに割り付ける第 III 相 RCT である。2020 年 6 月から 2025 年 7 月までに 2,126 例がスクリーニングされ、1,396 例がランダム化されたが、MRD 陽性率はランダム化対象集団の 2.9%(41/1,396 例)と、試験設計時に想定した 10%を大きく下回り、早期に登録が中止された。経過観察群における 3 年 DFS は MRD 陰性例 87%に対し MRD 陽性例 38%であり、MRD 陽性は Stage II 結腸がんにおいても強力な予後予測因子であることが改めて確認された。主要評価項目である intention-to-treat 解析での MRD 陽性例における化学療法群と経過観察群の比較では、統計学的有意差には至らなかった(3 年 DFS 61% vs 38%、HR: 0.55、95%CI: 0.21-1.48、P=0.12)。ただし、治療を実際に開始した症例に限定した per-protocol 解析では、化学療法群で良好な DFS(77% vs 38%、HR: 0.31、95%CI: 0.09-1.03、P=0.021)が示された。本試験は早期終了によるサンプルサイズ不足という限界を有するものの、pStage II 結腸がんに対する MRD 検査に基づく治療強化の臨床的意義を示唆するものであった[17]。

その他にも、NRG-GI005(COBRA)試験は、pStage 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-guided therapy 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 群に割り付ける第 II/III 相 RCT 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 ctDNA クリアランスが、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項目は達成されず、試験中止となった[18]。イタリア・スペインで実施された第 II 相 PEGASUS 試験は、高リスク pStage II (T4N0)/Stage III 結腸がん患者 135 例(術後 MRD 陰性 100 例、陽性 35 例)を対象に、術後 MRD 陽性例には 3 か月間の CAPOX、陰性例には 6 か月間のカペシタビン単剤療法を割り付け、治療中の逐次 ctDNA 測定結果に応じて治療の強化/簡略化を行うアダプティブな治療戦略の実施可能性を評価した試験である。主要評価項目の 2 回連続 ctDNA 陰性となった患者における 2 年 DFS は、88% (90%CI: 81-93)と事前設定された閾値(85%)を上回ったが、ctDNA 陰性例の登録数が規定数に届かず検出力が不足したため、主要評価項目は達成されなかった。ただし、ctDNA ガイド下での治療強度の個別化が運用面・予後予測面の両方で実施可能であることを示す結果であった[19]。

以上のように、大腸がんにおける MRD の再発・生存予測における臨床的妥当性は多数報告される一方、MRD に基づく治療介入の臨床的有用性については試験ごとに結果が分かれており、対象集団の設定、MRD アッセイの精度、治療介入内容など、さらなる検討が必要である。

胃がん

Yang J, et al.は Stage 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、RFS の短縮につながることを報告した(HR: 14.78 [95% CI: 7.991-61.29])[20]。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 陰性が病理学的奏効例に有意に多く(P=0.03)、術後 MRD 陽性例において RFS 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])[21]。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、RFS 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])[22]。Mi J, et al.は、8 研究 423 例の胃がん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 RFS(HR: 6.37 [95% CI: 2.70-15.01])と OS(HR: 4.58 [95% CI: 1.68-12.49])が有意に不良であることを報告している[23]。このように、胃がんにおいても MRD の再発予測における妥当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。

デンマークで実施された前向き研究では、術前治療(Neoadjuvant therapy: NAT)を受けた切除可能胃・食道胃接合部腺癌患者 86 例を対象に、メチル化マーカーを標的とした ddPCR アッセイ(TriMeth)を用いた ctDNA 解析が行われた。ctDNA 陽性率はベースライン 56%、NAT1 コース後 37%、NAT 後 25%、術後 15%と経時的に低下したが、NAT1 コース後の ctDNA 陽性は RFS 及び OS の有意な短縮と関連し、術後 MRD 陽性ではさらに強い関連が認められた[24]。フランスの前向きバイオマーカー研究である PLAGAST 試験では、局所進行切除可能胃・食道胃接合部腺癌患者を対象に、ベースライン・NAT 中・NAT 後・術後の ctDNA を経時的に評価した。ctDNA 陽性率は各時点で 69.6%、51.2%、26.8%、20.0%と治療の進行に伴い低下したが、いずれの時点においても ctDNA 陽性は不良な RFS と関連し、OS についても同様の傾向が示された。本試験は、周術期治療の各段階における逐次的な ctDNA モニタリングが、治療効果評価とリスク層別化の両面で有用である可能性を示すものであった[25]。また、周術期免疫療法における役割を検討した第 Ib 相試験として、切除可能な食道・食道胃接合部がん患者 32 例を対象に、術前化学放射線療法にニボルマブ単剤又はニボルマブ+LAG-3 阻害薬(relatlimab)併用を追加した試験の ctDNA 解析結果が報告された。治療中の複数時点で ctDNA が検出感度以下となった患者では、腫瘍反応性 T 細胞の活性化を伴い、有意に長い DFS が得られたことから、免疫療法下における ctDNA クリアランスが治療効果及び予後の指標となりうることが示された[26]。この結果は、食道胃接合部を含む胃がん周術期治療において、免疫療法を組み込んだ治療強度の個別化に ctDNA-MRD

検査を活用できる可能性を示すものであり、今後の検証が期待される。2025 年には、Stage II-III 胃癌患者を対象に、tumor-informed アッセイ (Huajianwei®, BGI Genomics) を用いて ctDNA/MRD-guided therapy の術後補助化学療法の実施可能性を検証するアダプティブ試験である MRD-GATE 試験の結果が報告された[27]。ベースラインの ctDNA 陽性率は 45.2% (Stage III 56.7% vs Stage II 16.7%) であり、術後 6 か月及び 12 か月時点の MRD 陽性は有意に RFS が不良だった。MRD 陰性例における術後補助化学療法の省略を含む MRD-guided therapy の実施可能性が示され (1 年 DFS 86.2%)、3 年 DFS を主要評価項目とした追跡調査が継続されている。また、Bian J, et al. は、25 研究 (60 データセット) を対象としたメタアナリシス及び逐次試験解析 (trial sequential analysis, TSA) を実施し、ctDNA 陽性が有意に不良な OS (HR: 2.31, 95% CI: 1.78-3.00) 及び DFS (HR: 2.36, 95% CI: 1.69-3.29) と関連すること、術後 MRD 陽性は術前 ctDNA 陽性よりも強い予後予測能を有すること (OS, HR: 3.47 vs 1.99, DFS, HR: 4.14 vs 1.97) を報告した[28]。TSA の結果は、胃癌における ctDNA-MRD 検査の予後予測能が有用であることを示唆しており、今後、大規模前向き研究により MRD 検査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。

食道がん

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、NAC・術前 CRT や術後補助療法下での報告、さらに根治的 CRT における報告が多い。Azad TD, et al. は、食道扁平上皮がん 45 例の患者を対象に、CRT 後の 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告した[29]。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 OS に関連することを報告した (HR: 7.84 [95% CI: 1.87-32.97]) [30]。Zhang Y, et al. のメタアナリシスでは、22 研究 1144 例を対象として、術後 MRD 陽性が有意に OS (HR: 3.87 [95% CI: 2.86-5.23]) と PFS (HR: 4.28 [95% CI: 3.34-5.48]) に関連すると報告している[31]。さらに、Takei S, et al. は、NAC を受けた局所進行食道扁平上皮がん患者を対象に、tumor-informed アッセイを用いた前向き観察研究を行い、NAC 後の ctDNA 陽性例では陰性例と比較して再発率が高いことを報告した (77.8% vs 27.8%) [32]。Hu Q, et al. は、食道扁平上皮がん・腺がん 40 例を対象に ctDNA の経時的測定を行い、術後 MRD 陽性が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告した[33]。また、Lander, et al. は、術前治療後 pCR 又は near-pCR が得られた食道胃接合部腺癌患者において、術後の MRD 陽性が有意に高い再発率と関連し、再発サーベイランス中の MRD 陽性ではさらに顕著な関連を認めたことを報告し、pCR 例であっても ctDNA-MRD 評価が再発リスク層別化に有用であることを示した[34]。さらに、術前 CRT 後の食道扁平上皮がん患者 132 例を対象とした前向きコホート研究において、tumor-informed アッセイがベースライン検出率 99.2% を達成し、既存の臨床病理学的評価と組み合わせることで non-pCR の予測感度を 78.4-80.7% から 92.0-93.2% に向上させたことが報告された。さらに、pCR が得られなかった症例のうち、術後 MRD 陽性例においてのみ術後補助免疫療法による DFS の改善が認められ、MRD 陰性例では明らかな上乗せ効果は認められなかった[35]。

これらの結果は、術前治療 (Neoadjuvant therapy: NAT)・周術期免疫療法を含む複雑な治療体系を有する食道がんにおいて、MRD 検査結果に基づき術後補助療法の適応を個別化しうる可能性を示すものであり、ctDNA/MRD-guided therapy の治療強化/簡略化を検証する臨床試験が本邦を含むアジア諸国で計画・実施されている。

今後の期待される臨床開発 (表 2)

大腸がん

本邦では、MRD 検査に基づく RCT が複数進行中である。VEGA 試験は、術後 MRD 陰性の高リスク Stage II/低リスク Stage III 患者を対象に術後補助療法としての CAPOX 療法に対する経過観察の非劣性を検証する第 III 相 RCT であり、現在症例登録を完遂し、追跡が継続されている[36]。AURORA 試験はオリゴ転移術後 MRD 陽性患者を対象に mFOLFOXIRI + ベバシズマブ療

法の mFOLFOX6 療法に対する優越性を評価する第 II 相 RCT であり[37]、現在症例登録が進められている。また、術後サーベイランス中の MRD 陽性例に対して治療強化戦略の有用性を評価する複数の RCT、より精緻な再発リスク層別化を目指して ctDNA とデジタル病理によるリスク診断を組み合わせた RCT などが計画・実施されている。

ALTAIR 試験は、再発サーベイランス中の 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第 III 相 RCT として実施され、前述の通り 2026 年に結果が報告された。主要評価項目である DFS の改善は統計学的有意差に至らなかったが(HR: 0.79、P=0.107)、Stage IV 切除後のサブグループを含む一部の集団では治療効果が示唆されており、MRD 陽性集団の中でも治療反応性が異なる可能性、及び至適な治療対象集団の選定が今後の課題として浮き彫りとなった。DYNAMIC-III 試験、ALTAIR 試験、CIRCULATE 試験といった各国の代表的な RCT の結果は、MRD 検査を用いた治療介入の実現可能性を示す一方で、その限界も明らかにしており、今後 MRD に基づく個別化医療を実現するためには、より高精度なアッセイの開発による適切な患者集団の選択、MRD 陽性例に対して有望な治療薬開発を進めることが重要であり、殺細胞抗がん薬だけではなく分子標的治療薬や免疫療法などを組み合わせたさらなる治療開発が必要である。MRD 検査による個別化医療の実現に向けて、エビデンスの構築とともに、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引き続き求められている。

胃がん

胃がん領域において、術後 MRD 検査に基づく RCT が少なからず進行中である。前述の MRD-GATE 試験に続き、術前治療を伴う局所進行胃がんを対象とした MRD-ATLAS 試験(NCT07257380)など、ctDNA ガイド下の周術期治療最適化を目指したアダプティブ・デザインの試験開発が進んでいる。もっとも、これらの試験はいずれも小規模(N=100 例未満)であり、大規模 RCT は未だ実施されていない。一方で、前向き観察研究は複数実施されており、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 MRD 検査の有用性が報告されている。胃がんに特徴的な腹膜播種再発では、ctDNA 量が少なく検出感度が低くなる可能性が指摘されており[38]、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。

食道がん

食道がん領域においては、術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)や放射線療法(Radiation therapy: RT)の実施に加え、化学放射線療法(Chemoradiation therapy: CRT)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 検査の有用性に関する開発がアジア諸国を中心に進行している。本邦では、NAT なし、NAC、術前 CRT の 3 群(N=200)を対象とし、治療前、治療中、術後の ctDNA を Guardant Reveal にて評価する DISCOVER 試験(jRCT1071240001)が進行中である。また、術後 MRD 陽性食道扁平上皮がんを対象に無治療経過観察に対する tislelizumab の優越性を検証する第 III 相 RCT(MRD2START: NCT06914011)、根治的 CRT 後の ctDNA/MRD-guided therapy による治療強化の安全性・有効性を検証する試験(NCT07371247)等、周術期免疫療法時代を反映した新たな試験デザインも計画・実施されている。治療戦略の複雑性から研究結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、個別化治療戦略の開発が進展することが期待される。

参考文献

1. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8:346ra92. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219>

2. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:1710–7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3616>
3. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, Hartwig AV, Jaimovich A, He Y, et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27:5586–94. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0410>
4. 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 Oncol.* 2023;9:770–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0425>
5. Nakamura Y, Tsukada Y, Matsushashi N, Murano T, Shiozawa M, Takahashi Y, et al. Colorectal Cancer Recurrence Prediction Using a Tissue-Free Epigenomic Minimal Residual Disease Assay. *Clin Cancer Res.* 2024;30:4377–87. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1651>
6. 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. *Nat Med.* 2023;29:127–34. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02115-4>
7. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med.* 2024;30:3272–83. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03254-6>
8. Shah PK, Aushev VN, Ensor J, Sanchez SA, Wang CG, Cannon TL, et al. Circulating tumor DNA for detection of molecular residual disease (MRD) in patients (pts) with stage II/III colorectal cancer (CRC): Final analysis of the BESPOKE CRC sub-cohort. *J Clin Oncol.* Wolters Kluwer; 2025;43:15–15. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.15
9. Henriksen TV, Demuth C, Frydendahl A, Nors J, Nesic M, Rasmussen MH, et al. Unraveling the potential clinical utility of circulating tumor DNA detection in colorectal cancer—evaluation in a nationwide Danish cohort. *Ann Oncol.* 2024;35:229–39. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.009>
10. Ando K, Hamabe A, Nakamura Y, Watanabe J, Hirata K, Kataoka K, et al. Molecular Residual Disease and Recurrence in Rectal Cancer Patients Undergoing Upfront Surgery: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2026;283:13–21. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006948>
11. Kataoka K, Mori K, Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, et al. Survival benefit of adjuvant chemotherapy based on molecular residual disease detection in resected colorectal liver metastases: subgroup analysis from CIRCULATE–Japan GALAXY. *Ann Oncol.* 2024;35:1015–25. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2240>
12. Kataoka K, Ito K, Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Nagata J, et al. Circulating Tumor DNA Status and Adjuvant Chemotherapy in Resected Colorectal Liver Metastases. *JAMA Oncol.* 2026;1–10. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2026.2191>
13. Yokota M, Bando H, Nakamura Y, Kotani D, Mishima S, Ando K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy in resected stage I–IV CRC patients based on ctDNA dynamics across two timepoints: Results from GALAXY study. *J Clin Oncol.* Wolters Kluwer; 2026;44:102–102. https://doi.org/10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.102
14. 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;386:2261–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200075>

15. Tie J, Wang Y, Loree JM, Cohen JD, Wong R, Price T, et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. *Nat Med.* 2025;31:4291–300. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04030-w>
16. Bando H, Watanabe J, Takahashi Y, Kotaka M, Matsuhashi N, Oki E, et al. Post-adjuvant chemotherapy in ctDNA-positive patients with resected colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2026;32:2473–80. <https://doi.org/10.1038/s41591-026-04428-0>
17. Folprecht G, Stasik S, Reinacher-Schick A, Weiss L, Goekkurt E, Jacobasch L, et al. Chemotherapy for patients with circulating tumour DNA-positive, stage II colon cancer (CIRCULATE)—an AIO/ABCSG trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 2026 [cited 2026 July 27]; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2026.05.001>
18. Morris VK, Yothers G, Kopetz S, Puhalla SL, Lucas PC, Iqbal A, et al. Phase II results of circulating tumor DNA as a predictive biomarker in adjuvant chemotherapy in patients with stage II colon cancer: NRG-GI005 (COBRA) phase II/III study. *J Clin Oncol.* Wolters Kluwer; 2024;42:5–5. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.5
19. Marsoni S, Prisciandaro M, Llaverro NT, Viladot CM, Bianchi AS, Zampino MG, et al. 7230 Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients: Final results of the PEGASUS trial. *Annals of Oncology.* Elsevier; 2025;36:S474. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.1298>
20. Yang J, Gong Y, Lam VK, Shi Y, Guan Y, Zhang Y, et al. Deep sequencing of circulating tumor DNA detects molecular residual disease and predicts recurrence in gastric cancer. *Cell Death Dis.* 2020;11:346. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2531-z>
21. 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. *Nat Commun.* 2020;11:525. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14310-3>
22. Huffman BM, Aushev VN, Budde GL, Chao J, Dayyani F, Hanna D, et al. Analysis of Circulating Tumor DNA to Predict Risk of Recurrence in Patients With Esophageal and Gastric Cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2200420. <https://doi.org/10.1200/PO.22.00420>
23. Mi J, Wang R, Han X, Ma R, Li H. Circulating tumor DNA predicts recurrence and assesses prognosis in operable gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102:e36228. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036228>
24. Iden CR, Mustafa SM, Øgaard N, Henriksen T, Jensen SØ, Ahlborn LB, et al. Circulating tumor DNA predicts recurrence and survival in patients with resectable gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2025;28:83–95. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01556-9>
25. Zaanen A, Didelot A, Broudin C, Laliotis G, Spickard E, Dutta P, et al. Longitudinal circulating tumor DNA analysis during treatment of locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the PLAGAST prospective biomarker study. *Nat Commun.* 2025;16:6815. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62056-7>
26. Kelly RJ, Landon BV, Zaidi AH, Singh D, Canzoniero JV, Balan A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus LAG-3 inhibitor relatlimab in resectable esophageal/gastroesophageal junction cancer: a phase Ib trial and ctDNA analyses. *Nat Med.* 2024;30:1023–34. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02877-z>
27. Liu L, Li S, Qu H, Yu W, Zhang X, Li P, et al. Feasibility of circulating tumor DNA-based minimal residual disease (ctDNA-MRD)-guided adjuvant chemotherapy in patients with stage II–III gastric cancer (GC): An adaptive trial (MRD-GATE). *J Clin Oncol.* Wolters Kluwer; 2025;43:4061–4061. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4061

28. Bian J, Liu J. Circulating tumor DNA and prognosis in gastric cancer patients undergoing surgery: meta-analysis and trial sequential analysis. *Front Oncol.* 2026;16:1774979. <https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1774979>
29. Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, Qiao Y, Esfahani MS, Chabon JJ, et al. Circulating Tumor DNA Analysis for Detection of Minimal Residual Disease After Chemoradiotherapy for Localized Esophageal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;158:494–505.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.039>
30. Ng HY, Ko JMY, Lam KO, Kwong DLW, Lo AWI, Wong IYH, et al. Circulating Tumor DNA Dynamics as Prognostic Markers in Locally Advanced and Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Surg.* 2023;158:1141–50. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2023.4395>
31. Zhang Y, Du H, Wang N, Wang L, Huang Y. An update of clinical value of circulating tumor DNA in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2024;24:129. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-11879-6>
32. Takei S, Kotani D, Laliotis G, Sato K, Fujiwara N, Kawazoe A, et al. Circulating Tumor DNA Assessment to Predict Risk of Recurrence After Surgery in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Observational Study. *Ann Surg.* 2026;284:321–7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006699>
33. Hu Q, Kimura Y, Ikeda S, Tanaka Y, Nakanoko T, Ota M, et al. Circulating tumor DNA monitoring detects minimal residual disease and predicts outcomes in patients with esophageal adenocarcinoma or squamous cell carcinoma after esophagectomy. *BJC Rep.* 2025;3:52. <https://doi.org/10.1038/s44276-025-00158-x>
34. Lander EM, Aushev VN, Huffman BM, Hanna D, Dutta P, Ferguson J, et al. Circulating Tumor DNA as a Prognostic Biomarker for Recurrence in Patients With Locoregional Esophagogastric Cancers With a Pathologic Complete Response. *JCO Precis Oncol.* 2024;8:e2400288. <https://doi.org/10.1200/PO.24.00288>
35. Liu Z, Wang G, Yang Y, Su Y, Zhang H, Liu J, et al. ctDNA detects residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy and guides adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Rep Med.* 2025;6:102334. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102334>
36. 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 Sci.* 2021;112:2915–20. <https://doi.org/10.1111/cas.14926>
37. Oki E, Nakanishi R, Ando K, Takemasa I, Watanabe J, Matsuhashi N, et al. Recurrence monitoring using ctDNA in patients with metastatic colorectal cancer: COSMOS–CRC–03 and AURORA studies. *ESMO Gastrointestinal Oncology.* 2024;3:100034. <https://doi.org/10.1016/j.esmogo.2023.100034>
38. Sullivan BG, Lo A, Yu J, Gonda A, Dehkordi–Vakil F, Dayyani F, et al. Circulating Tumor DNA is Unreliable to Detect Somatic Gene Alterations in Gastrointestinal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2023;30:278–84. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12399-y>

3.3 泌尿器領域

エビデンスの集積状況

PubMedを用いて molecular residual disease, circulating tumor DNA, surgery をキーワードとして 2026 年 7 月までの報告を検索したところ、155 件が抽出された。さらにハンドサーチを加えて追加検討し、このうち周術期または根治治療後の MRD 評価を主題とし、かつ結果が公表されている報告に限ると、泌尿器領域の報告数は前立腺がん 5 件、尿路上皮がん(膀胱がん・上部尿路上皮がん)14 件、腎がん 8 件であった。

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る傾向は第 2 版においても変わらない。全エクソンシーケンスによる tumor-informed アッセイでは、ctDNA 陽性は骨転移陽性と有意に関連していたが、限局性前立腺がん、および PSA による生化学的再発のみを認める症例では ctDNA は検出されず、現時点では ctDNA が PSA を上回る微小残存病変検出能を有するエビデンスはない。一方、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、術前 ctDNA 陽性例では、陰性例と比較して、生化学的非再発期間(HR: 3.3 [95% CI: 1.4–8.1])、無再発生存期間(Recurrence-free survival: RFS) (HR: 2.8 [95% CI: 1.1–7.1])ともに有意に短縮していたことを報告するなど(1)、今後は全ゲノムシーケンスによる MRD 解析結果が待たれる。

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る。IMvigor010 試験における術後 MRD 陽性例における探索的解析で術後アテゾリズマブ補助療法の有効性が示されたことから(3)、ランダム化第 III 相試験である IMvigor011 試験が行われた(4)。IMvigor011 試験では、筋層浸潤性膀胱がんに対して根治的膀胱全摘術を施行した症例を対象に tumor-informed アッセイである Signatera により陽性例を選別し、MRD 陽性例において、アテゾリズマブはプラセボと比較して無病生存期間(Disease-free survival: DFS)を有意に延長した(ハザード比 [hazard ratio: HR]: 0.64、95%信頼区間 [confidence interval: CI]: 0.47–0.87)。また術後も ctDNA 陰性を維持した患者では 2 年 DFS が 88.4%と良好な予後が示され、不必要な補助療法を回避できる可能性も示し、ctDNA に基づく治療介入の有効性を全がん種において初めて前向きに実証した。加えて、CheckMate 274 試験の 5 年追跡報告では、事後的な探索的解析として根治術後・治療開始時の ctDNA が Signatera により評価された。評価可能であったのは無作為化症例 709 例中 133 例(18.8%)と限定的であるものの、ctDNA 陰性例は陽性例(54 例、40.6%)と比較して DFS が良好であり(HR: 0.30 [95% CI: 0.18–0.48])、ctDNA 陽性例ではニボルマブによる DFS の延長が認められた一方(HR: 0.35 [95% CI: 0.18–0.66])、ctDNA 陰性例では両群間に差を認めなかった(HR: 0.99 [95% CI: 0.51–1.93])(5)。また、単群第 II 相試験である TOMBOLA 試験では、術前化学療法および根治的膀胱全摘術後に tumor-informed アッセイを用いた再発サーベイランスを行い、ctDNA 陽性化を契機にアテゾリズマブを開始する治療戦略が検討された。Intention-to-treat (ITT)集団 178 例のうち 104 例(58%)が術後 2 年以内に ctDNA 陽性となり、ctDNA 検出から画像上の再発確認までの期間中央値は 90 日であった。術後 1 年 RFS は ctDNA 陰性例で 97%、ctDNA 陽性例で 76%であり、ctDNA に基づく治療強化と簡略化の双方の実行可能性が示された(6)。現在は、根治切除後尿路上皮がんを術後 ctDNA の有無により 2 つのコホートに分け、ctDNA 陽性コホートではニボルマブ単独療法とニボルマブ + 抗 LAG-3 抗体(relatlimab)併用療法を、ctDNA 陰性コホートではニボルマブ投与と経時的な ctDNA モニタリングによる経過観察(ctDNA 陽性化時にニボルマブを開始)を、それぞれ

れ無作為化比較する第Ⅲ相試験である MODERN 試験も行われており、膀胱がんにおける ctDNA guided therapy のエビデンスは今後も蓄積されていくものと考えられる (NCT05987241)。

また、MRD 評価を膀胱温存の可否判断に応用する試みも進んでいる。HCRN GU16-257 試験では、筋層浸潤性膀胱がんに対してゲムシタビン、シスプラチンおよびニボルマブを 4 コース施行した後、膀胱鏡下生検、尿細胞診および画像検査による再評価を行い、76 例中 33 例 (43%) が臨床的完全奏効 (clinical complete response: cCR) と判定され、うち 32 例が即時の膀胱全摘術を回避した (7)。長期追跡では、cCR 例の 3 年膀胱温存生存率は 69% であった。同コホートの探索的解析では、全身治療開始前の ctDNA 陽性は遠隔転移リスクと関連した一方 (HR: 4.68 [95% CI: 1.10-43.35])、尿中腫瘍 DNA (urinary tumor DNA: utDNA) は膀胱内残存病変の検出において ctDNA よりも高感度であり、cCR 例における utDNA 陽性は膀胱温存期間の短縮と関連した (HR: 6.47 [95% CI: 1.34-31.31]) (8)。今後、血漿と尿を用いた腫瘍 DNA 評価は、全身性および膀胱内の残存病変について相補的な情報を与える可能性がある。

上部尿路上皮がんに対する MRD 関連の報告については、その希少性から介入試験が立案しづらい状況であり、第 1 版から大きな進展はない。ただし先述の MODERN 試験には上部尿路上皮がん症例も含まれており、今後のデータ集積が期待される。

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 と考えられていたことから MRD 関連の報告は少なかったが、近年は tumor-informed アッセイである Signatera や ctDNA メチル化に着目した観察研究の結果が報告されている。Correa らは、根治切除を受けた腎細胞がんを対象に tumor-informed アッセイを用いて術前後の ctDNA を解析し、ctDNA 陽性が再発リスクと関連することを報告した (9)。一方で ctDNA 陰性でも再発が認められており、low shedding tumor である腎がんにおいては、陰性所見のみをもって低リスクと判断することには現段階では時期尚早である。

今後の期待される臨床開発(表 2)

前立腺がん

2026 年 7 月現在、術後 MRD 検出を目的とした観察研究が 1 件行われている。前立腺がんにおいても全ゲノム・シーケンスによる MRD 関連研究が増加すれば、術前後の ctDNA/MRD が前立腺特異抗原 (Prostate Specific Antigen: PSA) と独立して RFS などの臨床予後に関わるか、などを更に検討することが期待される。

尿路上皮がん

先述の様に IMvigor011 試験に加え、新たなランダム化介入試験が進行しているため、その成果が待たれる。また尿路上皮がんにおいては NIAGARA 試験や EV303/304 試験の結果から、周術期全身療法の選択肢が拡大している。このうち NIAGARA 試験の探索的 ctDNA 解析では、術後 ctDNA 陽性が再発リスクと関連し、ctDNA 動態が治療効果や予後と関連する可能性が示唆されている (10)。治療選択肢が増加するなかで、術後治療の必要性や再発リスクをより精密に層別化するための MRD 評価の役割は一層重要となると予想される。

さらに筋層浸潤性膀胱がんに対する膀胱温存の可能性を検証する試験も開始されている。先述の HCRN GU16-257 試験において cCR 例の良好な膀胱温存成績と ctDNA や utDNA 陽性例の臨床予後との関連性が示されたことを踏まえ、これを前向きに検証する試験が進行している。NEO-BLAST 試験では、術前治療後に膀胱 MRI、ctDNA、utDNA、尿細胞診および再度の経尿道的膀胱腫瘍切除術を組み合わせる臨床的完全奏効を判定し、該当例を積極的監視群と根治的局所治療 (膀胱全摘術または三者併用療法) 群に無作為化する非劣性試験デザインが採用されており、分子学的評価を含む再評価に基づく膀胱温存の妥当性が前向きに検証される (NCT06537154) (11)。ただし現時点では、MRD 評価のみを根拠として膀胱全摘術の省略を標準診療とすることを支持する確立したエビデンスはない。

腎がん

腎がんにおいても全ゲノム・シーケンスを用いた ctDNA 解析が行われ、高リスク腎がんに対する術後 MRD 陽性率が 15%前後であることや、再発例では術後 MRD 陽性が持続していたことなどが報告されている(12)。今後は MRD 陽性例における術後補助療法の効果の検証などが期待される。

参考文献

1. Pope B, Park G, Lau E, Belic J, Lach R, George A, et al. Ultrasensitive Detection of Circulating Tumour DNA enriches for Patients with a Greater Risk of Recurrence of Clinically Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2024;85(4):407–10.
2. Zill OA, Banks KC, Fairclough SR, Mortimer SA, Vowles JV, Mokhtari R, et al. The Landscape of Actionable Genomic Alterations in Cell-Free Circulating Tumor DNA from 21,807 Advanced Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(15):3528–38.
3. 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.
4. Powles T, Kann AG, Castellano D, Gross-Goupil M, Nishiyama H, Bracarda S, et al. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Dec 18;393(24):2395–2408.
5. Galsky MD, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: 5-year efficacy and ctDNA results from CheckMate 274. *Ann Oncol*. 2026;37(1):69–78.
6. Dyrskjöt L, Birkenkamp-Demtröder K, Nordentoft I, Strandgaard T, Lindskrog SV, Milling RV, et al. ctDNA-guided immunotherapy following radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: results from the TOMBOLA trial. *Ann Oncol*. 2026;37(5):712–724.
7. Galsky MD, Daneshmand S, Izadmehr S, Gonzalez-Kozlova E, Chan KG, Lewis S, et al. Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2825–2834.
8. Galsky MD, Izadmehr S, Yu M, Curtis SD, Douville C, Popoli M, et al. Monitoring of plasma and urine tumor-derived DNA to inform bladder-sparing approaches for patients with muscle-invasive bladder cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2026;123(8):e2533449123.
9. Correa AF, Kalashnikova E, Wu HT, Winters RM, Balcioglu M, Sudhaman S, et al. Association of circulating tumor DNA with patient prognosis in surgically resected renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2024 Oct 3;29(10):887–893.
10. Powles T, Van Der Heijden MS, Wang Y, Catto J W.F, Meeks J, Al-Ahmadie H, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who received perioperative durvalumab (D) in NIAGARA. *J Clin Oncol*. 43. Number 16 suppl. 4503
11. St-Laurent MP, Eigi BJ, Yuan R, Chang S, Black PC. NEO-BLAST: Neoadjuvant therapy for bladder cancer followed by active surveillance vs treatment. *J Clin Oncol*. 2025;43(5 suppl):TPS890.
12. Kato T, Yajima S, Shiota M, Osawa T, Kojima T, Hayashi Y, et al. Ultra-Sensitive Whole-Genome Sequencing-Based Molecular Residual Disease Detection in Resectable Renal Cell Carcinoma: Preliminary Results from the MONSTAR-SCREEN-3 Study. *J Clin Oncol*. 44. Number 7 suppl. 421

3.4 肺領域

エビデンスの集積状況

PubMed において molecular residual disease (又は circulating tumor DNA, ctDNA, minimally residual disease)、lung (又は SCLC, NSCLC)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、2026 年 6 月の時点で 682 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 47 件が該当した。内訳は後ろ向き研究および観察研究 39 件、メタアナリシス 8 件であった。大腸がんや膀胱がんなど他臓器で報告されているような MRD/ctDNA 情報をガイドにした前向き試験やランダム化試験は、これまでのところ報告がないものの、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。

例えば、2025 年 10 月までの文献を対象とした Khan AU, et al.によるメタアナリシスでは、13 件の報告(合計 1309 例)が解析に用いられ、術後サーベイランス中における MRD 陽性例の再発リスクはハザード比(Hazard ratio: HR) 8.70、95%信頼区間(Confidence interval: CI) 6.03–12.54、であった(1)。

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(Non-small cell lung cancer: NSCLC)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(2)。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 日以内且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。

根治的化学放射線療法(Chemoradiation therapy: CRT)後の増悪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 cStage III を主とした NSCLC 症例 139 例を対象とした根治的 CRT 後に MRD 検査を行い、増悪サーベイランスにおける MRD 陰性例は無増悪生存期間が良好であった(HR: 0.18 [95% CI: 0.12–0.28])ことを報告した(3)。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 検査の臨床的意義が複数報告されている。

肺がん領域では、他の領域同様に、近年周術期治療が目覚ましく進歩している。プラチナ製剤ベースの化学療法に加えて免疫チェックポイント阻害剤を術前や術後に投与する治療法が相次いで標準治療の仲間入りを果たしているが、それらの根拠となる大規模な第三相試験において、ctDNA/MRD 解析が盛んに行われている。Song Q, et al.によるメタアナリシスでは、術前治療後の ctDNA 陰転化(ctDNA クリアランス)と病理学的完全奏効(pathological complete response; pCR)が有意に関連することが示された(4)。一方で ctDNA 陰転化例における pCR 率は 0.49 (95% CI: 0.40–0.58)に過ぎず、pCR を予測するツールとしては、ctDNA アッセイの感度が不十分であることが示唆された。

前述の TRACERx 研究グループからは、2025 年に全ゲノム情報を利用して約 1800 変異を追跡する超高感度アッセイを利用した解析結果が報告された(5、6)。ctDNA の検出限界は、それまでの 80–100 ppm (parts per million)から約 1–3 ppm まで向上し、「第二世代アッセイ」と呼ばれる。その結果、従来は検出困難だった Stage I 肺腺がんでも、第二世代アッセイを用いることで高率に ctDNA を検出できることが示された。また術前・術後のリスク層別化も大幅に改善することが報告された。したがって今後、第二世代の超高感度アッセイを用いた前向き臨床試験の結果が

求められる。一方で、第二世代アッセイを用いたとしても、胸腔内または脳に局限する転移再発、上皮成長因子受容体(Epidermal growth factor receptor: EGFR)遺伝子などのドライバー遺伝子変異、術前 ctDNA 陰性などは、再発の時点における MRD 偽陰性と関連することも示された。このように、超高感度なアッセイを用いたとしても ctDNA が検出困難である症例があるということは、肺がん領域の重要な特徴であり、肺がんにおける ctDNA/MRD 解析の限界を知ることも重要である。

今後の期待される臨床開発(表 2)

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、術後補助療法を受けなかった群と比較して、術後補助療法を受けた群では無病生存期間が良好であることが示された(HR: 0.27 [95% CI: 0.17-0.44])。一方 MRD 陰性例においては HR: 1.51 (95% CI: 0.81-2.79)であり、術後補助療法の有効性が確認されなかった(7)。ただし、これらの解析はランダム化試験に基づくものではなく、MRD をガイドにした前向き試験の結果が待たれる。

現在、術後 MRD 検査に基づくランダム化試験がいくつか実施されている。一方で、期待されていた MRD-guided therapy の前向き臨床試験のいくつかは、早期中止となっていることは注目に値する。ctDNA/MRD 陽性例が少なく症例登録が進まなかったことや、周術期治療の標準治療が年々更新されていることなどが原因と考えられている。

以上から、肺がん領域においても、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。今後、それらの MRD 検査を用いたランダム化試験の結果が待たれており、第 3 相試験を中心に表 2 に現在進行中の重要試験について列記した。アッセイ感度の最適化や ctDNA 検出困難症例に対する取り組みに期待が集まっている一方で、完全なアッセイを待った治療開発は現実的ではなく、現時点で得られる最良のアッセイを用いた個別化周術期治療の検討が必要である。

参考文献

1. Khan AU, Avazmetova I, Ruzieva M, Matchanova B, Dauletbaev A, Bilalov E, Ibrahim M. Prognostic value of postoperative circulating tumor DNA for recurrence-free survival in resected non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2026;28(6):2086-2098.
2. Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, Kisistok J, Garnett A, Johnson L, et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. Nature. 2023;616(7957):553-62.
3. Pan Y, Zhang JT, Gao X, Chen ZY, Yan B, Tan PX, et al. Dynamic circulating tumor DNA during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer patients. Cancer Cell. 2023;41(10):1763-73 e4.
4. Song Q, Shang S, Zhai Z, Ma S, Li X, Mo Y, et al. Circulating Tumor DNA is Associated With Pathologic Response and Survival Outcomes in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Neoadjuvant Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Bronconeumol. 2026:S0300-2896(26)00212-7. Online ahead of print.
5. Black JRM, Bartha G, Abbott CW, Boyle SM, Karasaki T, Li B, et al. Ultrasensitive ctDNA detection for preoperative disease stratification in early-stage lung adenocarcinoma. Nat Med. 2025;31(1):70-76.
6. Black JRM, Karasaki T, Abbott CW, Li B, Veeriah S, Al Bakir M, et al. Longitudinal ultrasensitive ctDNA monitoring for high-resolution lung cancer risk prediction. Cell. 2025;188(25):7083-7098.
7. 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.

3.5 乳腺領域

エビデンスの集積状況

Pubmed において 2026 年 3 月時点で((breast cancer) AND (circulating tumor DNA)) AND ((operable) OR (early))として検索すると、920 件の報告を認めた。Review または meta-analysis を除くと 627 件であり、過去 10 年以内かつ Retrospective として検索すると 31 件、Observational とすると 13 件、Clinical trial とすると 70 件が抽出された。また、Meta-analysis を抽出するため、(((breast cancer) AND (circulating tumor DNA)) AND ((operable) OR (early)) AND meta-analysis)として検索すると 21 件であった。その他、ハンドサーチによる論文検索を行い、重要と思われる論文について検討を行った。

主要な論文報告の紹介(表 1)

ctDNA 検出と予後に関する観察研究が多数報告されており、そのメタアナリシスも複数報告されている。中でも重要なものとして、Nader-Marta らは Stage I-III の乳がんを対象とし、ctDNA 検出と Disease-free survival (DFS)、Overall survival (OS)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 ctDNA 検出は予後不良であり、DFS のハザード比(Hazard ratio: HR)は 14.04 [95%信頼区間 (confidence interval: CI): 7.55-26.11]であった。また、術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)後の ctDNA 検出も予後不良であり、HR 7.69 [95% CI: 4.83-12.24]と報告された。OS 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]、NAC 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 ctDNA 検出から臨床的再発までの Lead time は 10.81 ヶ月(範囲: 0-58.9 ヶ月)と報告された。さらに ctDNA 検出と DFS、OS との相関は tumor-naïve アッセイと比べて、tumor-informed アッセイで特に強かった。同様の報告が複数のメタアナリシスで述べられている(2-4)。

術前化学療法の効果を評価する I-SPY2 試験においては、NAC 前、NAC 中、NAC 終了後手術前において tumor-informed アッセイによる ctDNA の評価が行われた。術前化学療法中に ctDNA が検出限界量以下に低下(ctDNA クリアランス)した症例は予後良好であり、ctDNA クリアランスしなかった症例は予後不良であったことが報告された。また、残存腫瘍量 (Residual cancer burden: RCB) II/III の症例において、ctDNA によってさらに精緻なリスク評価ができる可能性が示唆された(5)。

近年、乳がん領域においても全ゲノム・シーケンス(Whole genome sequencing: WGS)を用いた高感度 ctDNA アッセイの開発が進んでいる。WGS ベースの tumor-informed アッセイを用いた MONITOR-Breast 試験では、ベースラインでの ctDNA 検出率は 93%と高く、そのうち 20%は超高感度域(< 100 ppm)での検出であった。また NAC 後の ctDNA 検出は RCB と強い相関があった(6)。WGS アッセイによって、より高感度に ctDNA 動態を検出し、治療個別化につながる可能性が示唆された。

再発サーベイランス中の ctDNA 陽性例に新規薬剤を投与し、予後が改善するかを評価する介入試験として、多施設共同第 II 相試験の c-TRAK TN 試験の結果が報告されている(7)。トリプルネガティブ乳がん術後に digital polymerase chain reaction (dPCR)を用いて ctDNA を 3 ヶ月ごとに 12 ヶ月まで評価し、ctDNA 陽性となった時点で臨床的再発がない場合にペムブロリズマブの有効性を経過観察と比較するデザインで、主要評価項目は ctDNA 検出割合およびペムブロリズマブ投与中の ctDNA クリアランス率であった。161 例が ctDNA サーベイランスの対象となり、12 ヶ月時点での ctDNA 陽性割合は 27.3% (44/161, 95% CI, 20.6-34.9)であった。7 例は ctDNA 陰性のまま再発し、ペムブロリズマブ群のうち 72%は ctDNA 陽性化した時点で臨床的に転移を認めた。ペムブロリズマブ群のうち 5 例が実際に投与を受けたが、持続的に ctDNA クリアランスとなった症例はいなかった。MRD 陽性となった時点で既に画像的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 ctDNA 解析を行うこ

との重要性が示唆された。

その他にも、ctDNA/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ており、類似論文に関して別表にまとめている(表 1)。大きく分けて再発サーベイランス中の ctDNA を評価したデータ、NAC 前/後の ctDNA を評価したデータに 2 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 ctDNA/MRD 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)

WGS を用いたより高感度なアッセイの開発として、MONSTAR-SCREEN-3 研究が日本で進行中である。固形癌患者を対象にベースラインから術後まで経時的に ctDNA を評価しており、そのうち乳がんコホートの中間解析では、ベースラインの ctDNA 検出率は 97.5%であり、そのうち 28.2%が超高感度域であることが報告された(8)。さらなるフォローアップにより、予後との相関についての解析が期待されている。

また再発サーベイランス中に ctDNA を経時的に評価し、ctDNA 陽性となった時点で新たな治療介入を行い、予後改善を評価する臨床試験が複数進行しており、主な試験について表 2 にまとめた。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、サンアントニオ乳癌学会 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、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型(Human epidermal growth factor receptor 2: HER2)陰性乳がん 191 例が登録され、観察期間中央値 12 ヶ月において、Signatera を用いて ctDNA 解析可能な症例のうち ctDNA 陽性になった症例は 10.1% (17/168)、ctDNA 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(9)。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。同様の試験として、DARE 試験、TRAK-ER 試験などが進行中であり、結果の一部が学会報告されている。しかし現時点で、ctDNA 陽性に対する治療介入の有用性は確立していない。

治療介入の臨床試験における課題として、ctDNA 陽性率が 10%程度と低く、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 ctDNA 陽性時に臨床的再発をきたしていること、適切な ctDNA 検査間隔が不明であること、介入群に使用する薬剤として何が適切か不明であること、などが挙げられ、高感度アッセイを用いた革新的なデザインなどを用いた開発が求められている。

参考文献

1. Nader-Marta G, Monteforte M, Agostinetto E, Cinquini M, Martins-Branco D, Langouo M, et al. Circulating tumor DNA for predicting recurrence in patients with operable breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2024;9(3):102390.
2. Niu S, Sun T, Wang M, Yao L, He T, Wang Y, et al. Multiple time points for detecting circulating tumor DNA to monitor the response to neoadjuvant therapy in breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2025;25(1):115.
3. Panet F, Papakonstantinou A, Borrell M, Vivancos J, Vivancos A, Oliveira M. Use of ctDNA in early breast cancer: analytical validity and clinical potential. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):50.
4. Zhang D, Jahanfar S, Rabinowitz JB, Dower J, Song F, Wu CH, et al. Role of circulating tumor DNA in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 2025;27(1):38.
5. Magbanua MJM, Manon NA, Wolf DM, Rivero-Hinojosa S, Ahmed Z, Sayaman RW, et al. Circulating tumor DNA refines risk stratification of neoadjuvant therapy-resistant breast tumors. *Nat Commun*. 2025;16(1):9945.
6. Foldi J, Hogan G, Johansen Taber K, LaBella M, Sadler B, Patel R, et al. Personalized whole-genome-based ctDNA dynamics during neoadjuvant therapy across breast cancer

subtypes: results from MONITOR-Breast. *Future Oncol.* 2026;22(16):1985–96.

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

8. Naito Y, Nishimura M, Hisamatsu Y, Futamura M, Toyama T, Yamanaka T, et al. Abstract PS2-09-07: Ultra-sensitive Molecular Residual Disease Detection in Breast Cancer Using Whole-Genome Sequencing-Based Personalized ctDNA Panels: Preliminary Results from the MONSTAR-SCREEN-3 Project. *Clinical Cancer Research.* 2026;32(4_Supplement):PS2-09-7–PS2--7.

9. Medford A, Denault E, Ephrem Z, Micalizzi D, Bar Y, Abelman R, et al. Abstract PO3-13-09: Personalized ctDNA testing for detection of molecular residual disease in patients with localized HR+ breast cancer: temporal dynamics and impact on clinical outcomes. *Cancer Research.* 2024;84(9_Supplement):PO3-13-09–PO3-13-09.

3.6 肝胆膵領域

エビデンスの集積状況

Pubmedを用いて molecular residual disease, circulating tumor DNA, surgery をキーワードとして 2026 年 7 月までの報告を検索したところ、804 件が抽出された。さらにハンドサーチを加えて追加検討し、肝胆膵領域の報告数は膵臓がん 23 件、肝細胞がん 11 件、胆道がん 3 件であった。

主要な論文報告(表 1)

膵臓がん

膵臓がん領域は、肝胆膵領域では最も多くの論文が報告されており、KRAS 変異の ctDNA 解析に基づく MRD 検査を用いた報告が多数を占めた。メタアナリシスでは、膵臓がん切除例における KRAS 変異を標的とした術後 MRD 陽性例の無再発生存期間 (Recurrence-free survival: RFS) は不良であったが (ハザード比[HR]: 3.32、95%信頼区間[confidence interval: CI]: 2.19–5.03)、陽性例と陰性例の差は他のがん種と比較して小さかった(1)。Signatera を用いた術後 MRD 検査でも、MRD 陽性例は陰性例と比較して RFS が有意に不良で(HR: 5.45 [95% CI: 2.94–10.1])、さらに MRD 陰性例でも予後は依然として不良(RFS 中央値: 33.31 か月)であり、陰性例でも再発リスクが高いことが示された(2)。Lee B et al.は、膵臓がん根治切除後に tumor-informed アッセイによる 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 か月を投与する介入研究(DYNAMIC-Pancreas 試験)を行った(3)。MRD 陰性例は陽性と比較して有意に予後良好であったが(RFS 中央値、22 か月 vs 13 か月、HR: 0.28)、陰性例の RFS は依然として不良で、MRD 陰性例に対する術後治療の簡略化は膵臓がんにおいては推奨できない、と結論付けられた。一方、術前 ctDNA 陽性例の切除成績が不良なことも報告されており、術前治療の適否に利用することも検討されている(4–8)。

肝細胞がん

肝細胞がんにおいても、術後 MRD 陽性例は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%)は陰性例と比較して、RFS(HR: 4.551 [95% CI: 2.220–9.330])と OS(HR: 7.011 [95% CI: 2.208–22.267])がともに有意に不良であった、と報告している (9)。さらに、MRD 陽性は、AFP 高値、顕微鏡的脈管侵襲、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)分類などの既存のリスク因子と独立した予後因子であった。Signatera を用いた術後 MRD 検査でも MRD 陽性例の RFS は有意に不良であった(HR: 7.2 [95% CI: 2.6–20])(10)。

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 陽性例は予後不良であることが報告されている。肝外胆管がん術後リンパ節転移症例を対象として、術後補助療法としてのゲムシタビン・シスプラチン療法の有効性をカペシタビンと比較したランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT) (STAMP 試験)の副次解析において、Signatera による術後 MRD 陽性例は無病生存期間(Disease-free survival: DFS)が有意に不良であった(HR: 1.8 [95%CI: 1.06–3.07])(11)。また、胆管がん、胆のうがん、十二指腸乳頭部がんの pStage I–III を対象にした研究では、Signatera による術後 MRD 陽性例は陰性例と比較して RFS が有意に不良であった(HR: 26 [95% CI: 2.6–265])(12)。ただし、術後 MRD 陽性例の再発リスクを示すハザード比は上記の 2 研究で大きく異なっており、ハザード比の信頼区間も広いことから、更なる検証的な研究が必要と考えられた。

今後の期待される臨床開発(表 2)

膵臓がん

膵臓がんは極めて予後不良であり、有効な治療法は限定されていることから、MRD 検査が膵臓がんに対する集学的治療戦略の構築に有効なバイオマーカーとなることが期待されている(4)。しかし、現状での膵臓がんにおける 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る。このため、メチル化を基に ctDNA を検出する tumor-naïve アッセイや全エクソーム・全ゲノム解析に基づく tumor-informed アッセイなどの高感度アッセイ法の開発が進められている(13-15)。周術期治療においては、術前 ctDNA 陽性例では根治切除後の全生存期間(Overall survival: OS)が非常に不良であり、遠隔転移例と同等程度との報告が多く認められることから、術前 ctDNA 検査を術前治療の要否判断に利用すること等も検討されている(4-7)。術後においては、DYNAMIC-Pancreas 試験において 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づけられた(3)。DYNAMIC-Pancreas 試験が示唆した治療簡略化への慎重な姿勢を踏まえ、術後補助化学療法中に 2 回連続で MRD 陰性の場合に術後補助療法を中止し、1 回でも陽性の場合には治療期間を延長する MRD-guided therapy 群と、MRD 検査を用いず術後補助療法を 6 か月実施する標準群の予後を比較する RCT(NCT06966440)が実施中である(16)。一方、MRD 陽性例に対する治療強化・変更も選択肢として期待されており、再発サーベイランス中の MRD 陽性の患者に対して術後補助化学療法レジメンを変更する治療戦略の有効性を検証する RCT(NCT05802407)が実施されている(17)。

肝細胞がん

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)やペムブロリズマブ(KEYNOTE-937)の有効性を検証する第 III 相試験が実施され、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ療法、ならびにペムブロリズマブともに有効性は示されなかった(18, 19)。現在、ニボルマブ(CheckMate9DX 試験)やデュルバルマブ＋ベバシズマブ療法(EMERALD-2 試験)に関する RCT が進行中である。MRD 検査については、再発高リスク例の同定という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おり(15, 20-24)、現時点で MRD 検査結果に基づき術後補助療法の方針を変更する介入試験は、検索しうる限り実施されていない。

また、肝細胞がんに対しては、ラジオ波焼灼術や陽子線治療、定位放射線治療などの局所療法も根治が期待できる有効な治療選択肢である。切除以外の根治的治療実施例における MRD 検査に基づく治療開発も期待されるが、現時点で MRD 検査結果に基づき治療方針を変更する介入試験は、検索しうる限り実施されていない。

胆道がん

胆道がんも膵臓がん同様、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、ごく少数にとどまる(15, 25, 26)。また、術後 MRD 陽性例に対して術後補助療法を強化する介入研究(NCT06171321)が、現在実施されている(27)。

参考文献

1. 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.
2. Botta GP, Abdelrahim M, Drengler RL, Aushev VN, Esmail A, Laliotis G, et al. Association of personalized and tumor-informed ctDNA with patient survival outcomes in pancreatic adenocarcinoma. *The Oncologist*. 2024.
3. 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.
4. Pietrasz D, Sereni E, Lancelotti F, Pea A, Luchini C, Innamorati G, et al. Circulating tumour DNA: a challenging innovation to develop “precision onco–surgery” in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2022;126(12):1676–83.
 5. Lee B, Lipton L, Cohen J, Tie J, Javed AA, Li L, et al. Circulating tumor DNA as a potential marker of adjuvant chemotherapy benefit following surgery for localized pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1472–8.
 6. Sausen M, Phallen J, Adleff V, Jones S, Leary RJ, Barrett MT, et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients. *Nature Communications.* 2015;6(1):7686.
 7. Hadano N, Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, et al. Prognostic value of circulating tumour DNA in patients undergoing curative resection for pancreatic cancer. *British Journal of Cancer.* 2016;115(1):59–65.
 8. Kamei K, Shibuki T, Bando H, Ueno M, Ikezawa K, Okusaka T, et al. Utility of circulating tumor DNA in patients with resectable pancreatic cancer using a patient–specific panel: ARTEMIS–PC study. *Journal of Clinical Oncology.* 2026;44(2_suppl):747–.
 9. Ye K, Fan Q, Yuan M, Wang D, Xiao L, Long G, et al. Prognostic Value of Postoperative Circulating Tumor DNA in Patients With Early– and Intermediate–Stage Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology.* 2022;12.
 10. Abdelrahim M, Mejia A, Esmail A, Barrera Gutierrez JC, Ouf M, Franses JW, et al. Feasibility of Personalized and Tumor–Informed Circulating Tumor DNA Assay for Early Recurrence Detection in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *JCO Precis Oncol.* 2025;9:e2400934.
 11. Yoo C, Jeong H, Jeong JH, Kim K–p, Lee S, Ryoo B–Y, et al. Circulating tumor DNA status and dynamics predict recurrence in patients with resected extrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology.* 2025;82(5):861–70.
 12. Yu J, He AR, Ouf M, Mehta R, Anaya DA, Denbo J, et al. Detecting Early Recurrence With Circulating Tumor DNA in Stage I–III Biliary Tract Cancer After Curative Resection. *JCO Precis Oncol.* 2025;9:e2400443.
 13. 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 from: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000046195].
 14. 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究 2024 [Available from: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/icdr/ctr_view.cgi?recptno=R000049738].
 15. 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 2024 [Available from: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000061608].
 16. Adjuvant Pancreatic Therapy Guided by MRD (ADAPT–MRD) 2025 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06966440?term=NCT06966440&rank=1>].
 17. The Value of Molecular Residual Disease Monitoring Based on ctDNA in Resected Pancreatic Cancer (MAP–02) 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05802407>].
 18. Yopp A, Chen M, Cheng AL, Kaseb A, Kudo M, Lee HC, et al. Updated data from IMbrave050: Adjuvant atezolizumab plus bevacizumab for high–risk hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2026;84(6):1102–11.

19. Chan SL, Bouattour M, Yau T, Cheng A-L, Guo Y, Peng C, et al. Adjuvant pembrolizumab for participants with hepatocellular carcinoma and complete radiologic response after surgical resection or local ablation: The phase 3 keynote-937 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(2_suppl):477-.
20. 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: <https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000047611&type=summary&language=J>].
21. Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment by Monitoring Circulating Tumor DNA (REMNAANT) 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05375370?term=NCT05375370&rank=1>].
22. Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment by Longitudinal Monitoring MRD Based on ctDNA 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06157060?term=NCT06157060&rank=1>].
23. Cell-free DNA From Junction of Hepatitis B Virus Integration in HCC Patients for Monitoring Post-resection Recurrence 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05823584?term=NCT05823584&rank=1>].
24. Biomarkers and Molecular Mechanism Study of Hepatocellular Carcinoma After Radical Resection and Conversion Therapy 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06382103?term=NCT06382103&rank=1>].
25. 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 from: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000060172].
26. Feasibility Study of Multi-Platform Profiling of Resected Biliary Tract Cancer 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04561453>].
27. Circulating Tumor DNA Guided Adjuvant Chemotherapy for Biliary Tract Carcinoma 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06171321?id=NCT06171321&viewType=Card&rank=1>].

3.7 婦人科領域

エビデンスの集積状況

PubMedにおいて婦人科3がん種の疾患名に、circulating tumor DNA、cell-free DNA および再発・生存・予後・MRD に関するキーワードを掛け合わせて検索し、卵巣がん 10 件、子宮体がん 9 件、子宮頸がん 12 件の計 31 件・延べ約 2,500 例について検討を行った。いずれも観察研究であり、MRD 検査の結果に基づいて治療方針を変更する介入試験の結果は報告されていない。なお局所進行子宮頸がんのように根治的化学放射線療法(chemoradiation therapy: CRT)が標準治療となるがん種を含むため、本領域では「術後検査」を根治治療後の検査と読み替えた。以下、がん種別に概説する。

主要な論文報告(表 1)

卵巣がん

卵巣がんは 10 件・計 735 例を収載し、Stage III-IV の高異型度漿液性がんが主体である。術後検査の MRD 陽性率は 21.7~97%と幅があり、アッセイの感度、採血時点、腫瘍量の相違を反映している。tumor-informed アッセイを用いた検討では、術後ないし治療終了時の MRD 陽性例で無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)が一貫して短縮し、ハザード比(hazard ratio: HR)は 3.4~17.6 と報告されている(1-4)。tumor-naïve アッセイでも同様であるが(5-7)、Heo et al.は 6 か月時点で ctDNA クリアランスが得られた症例の予後が登録時陰性例と差がなく、単一時点の陽性ではなく陽性の持続が予後を規定すると報告している(5)。第 IV 相試験 MITO16a/MaNGO-OV2 の付随研究では、shallow whole genome sequencing による tumor fraction と fragmentomic profile が多変量解析でも独立した予後因子であり、残存腫瘍量を上回る予後予測能を示した(8)。

一方で、MRD 陰性を治療簡略化の根拠とすることには慎重を要する。Knisely et al.は、second-look 腹腔鏡で病理学的に残存病変が確認された症例の 50%で ctDNA が陰性であったと報告し(9)、逆に肉眼的残存病変を認めない 31 例中 24 例で ctDNA が検出されたとする報告もある(10)。腹膜播種を主体とする卵巣がんでは血中への ctDNA の滲出が乏しい症例があり、MRD 検査の結果が腫瘍の遺残状況を必ずしも反映しない点に注意を要する。

子宮体がん

子宮体がんは 9 件・計 809 例を収載した。他の 2 がん種と異なり、Stage I の早期例が多くを占める点が特徴である。tumor-informed アッセイを用いた Ketch et al.のリアル・ワールド研究では、術後検査の MRD 陽性は無再発生存期間(recurrence-free survival: RFS)の短縮と関連した(HR 7.6、95%信頼区間 [confidence interval: CI] 1.5-38.0)。臨床的再発例では全例が再発前または再発から 6 週以内に ctDNA 陽性となり、再発サーベイランス検査で陰性を維持した 22 例では臨床的再発を認めず、リードタイム中央値は 3.1 か月であった(11)。Recio et al.も Stage I の子宮悪性腫瘍において、術後 MRD 陽性が唯一の独立した臨床的再発の予測因子であったと報告している(補正 HR 18.9 [95% CI: 3.16-113])(12)。Casas-Arozamena et al.は子宮内膜吸引液の標的シーケンスに基づく個別化 ddPCR により、臨床的再発に平均 4.68 か月先行して ctDNA を検出している(13)。一方、術前 ctDNA は臨床病理学的因子と相関するものの独立予後因子ではなく(13, 14)、術後に経時的な MRD 検査を行うことで臨床的再発を予測できたと報告されている(15)。

課題は検出感度である。tumor-naïve アッセイによる術前検出率は 19.3%にとどまり(16)、高深度の tumor-informed アッセイを用いても低異型度 Stage I 類内膜がんでの検出は皆無であった(17)。検出率は分子分類によっても異なり、*POLE* (DNA polymerase ϵ) 変異型や NSMP (no specific molecular profile) で低いことが報告されている(13, 18)。とくに *POLE* 変異型は予後良好で補助療法の簡略化が検討されている集団であるが、もともと ctDNA の検出率が低い可能性があり、MRD 陰性が腫瘍遺残の否定を意味するとは限らず、簡略化の根拠とするには慎重を要する。

なお腔スワブ DNA の併用やメチル化 droplet digital polymerase chain reaction(ddPCR)など、腫瘍組織を要しない手法の試みも続いている(17-19)。

子宮頸がん

子宮頸がんは 12 件・計 943 例を収載した。局所進行例では根治的化学放射線療法 (Chemoradiation therapy: CRT) が標準治療であるため、「術後検査」に相当するのは治療終了時ないし 3 か月後の検査である。また本がん種では、体細胞変異を標的とする通常の ctDNA に加え、ヒトパピローマウイルス (Human papillomavirus: HPV) 由来の配列を標的とする HPV ctDNA が用いられる点が他がん種と異なる。HPV ctDNA とは、腫瘍細胞の崩壊に伴って血中へ放出された cfDNA のうち、HPV ゲノム由来の配列を検出するものである。子宮頸癌では HPV ゲノムが宿主ゲノムへ組み込まれている場合が多いが、episome (染色体外) として保持される症例も存在し、いずれの形態であっても放出元は腫瘍細胞である。すなわち配列としてはウイルス由来であるが、腫瘍量を反映する腫瘍由来 DNA として扱われる。HPV 配列はヒトゲノムに本来存在しないため腫瘍組織シーケンスを要さず背景ノイズが低い一方、HPV 陰性例には適用できない。本がん種の報告では、HPV ctDNA と体細胞変異を標的とする ctDNA が混在する。

最大のエビデンスは第 III 相ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) である CALLA の付随解析である(20)。tumor-informed アッセイのベースライン検出率は 98.9%と極めて高く、3 コース目時点の検出例における増悪リスクは非検出例の 4.3~6.7 倍、6 コース目時点では 25 倍であり、多変量解析でも Stage やリンパ節転移とは独立した予後因子であった (HR: 5.27 [95% CI: 2.95-9.40])。リードタイム中央値は 164 日であったが、同一コホートの HPV ctDNA は CRT 後も検出率が低下せず、独立した予後因子とはならなかった(20)。一方、前向き多施設で検証された Han et al. の報告では、CRT 終了後のいずれの時点でも HPV ctDNA の持続陽性が PFS 不良と独立して関連し (Stage 補正後 HR: 2.44-6.79)、リードタイム中央値は 5.9 か月であった(21)。Jeannot et al. (多変量 HR 14.25 [95% CI: 3.10-61.57]) をはじめ複数の検討でも、治療終了時ないし治療後 3-4 か月時点の ctDNA 陽性が予後不良と関連することが一貫して示されている(22-27)。

これに対し治療前の ctDNA 検査は予後予測能に乏しいとする報告が大半である(22, 24-26)。Hellman et al. は治療前 ctHPV DNA 高値が Stage III ではむしろ PFS 良好と報告しているが、予後良好な alpha-9 型 HPV が高ウイルス量となりやすいことによる交絡が指摘されている(28)。以上より、本がん種では HPV ctDNA を用いた根治治療後の検査が有望であるが、アッセイや HPV 型、治療モダリティ、測定時点が研究間で大きく異なり、統合には強い異質性が伴う点に留意が必要である。

今後の期待される臨床開発(表 2)

婦人科領域の MRD-guided therapy 試験は開始された段階であり、結果が報告されたものはまだない。表 2 には進行中および開始予定の介入試験 3 件を収載した。

卵巣がんでは、本邦から Nir-Bev study (JRCT2031220732) が進行している。術前化学療法後の中間期腫瘍減量術 (interval debulking surgery: IDS) 後に MRD 陽性となった高リスク例 38 例を対象に、ニラパリブ単剤とニラパリブ+ベバシズマブ併用維持療法にランダム化する第 II 相試験であり、本領域では数少ない MRD-guided therapy 群を設定した介入試験である。本邦の GALAXY-OV (UMIN000050754, 169 例) は IDS 後の前向き観察研究として、MRD 検査の効果予測・予後予測能を検証する。中国でも、術後に MRD 陽性となった症例を対象に、標準的な化学療法に個別化ネオアンチゲン・ペプチドワクチンを併用する単群の第 II/III 相試験 (NCT06341907) が進行中である。

子宮体がんでは、米国の SIGNAL-EMC 101 試験 (NCT07339384) が、高・中等度リスクの術後 MRD 陰性例を経過観察 (分子の再発を認めた場合にのみ治療を開始) と腔断端小線源治療に 1:1 でランダム化しており、MRD 陰性例に対する治療簡略化の是非を直接検証する。子宮頸がんでは観察研究が中心であり、NCT07382505 (韓国) は子宮体がん・子宮頸がん各 300 例を対象に、リードタイムの算出を主目的とする大規模前向きコホートである。

3 がん種のいずれにおいても、根治治療後の MRD 陽性が臨床的再発の強力な予測因子

であることは一貫して示され、リードタイムは卵巣がんで約 2～6 か月（平均 10 か月とする報告もある）、子宮体がんで約 3～5 か月、子宮頸がんで約 5～10 か月と報告されている。現時点での MRD 検査の位置づけはあくまで予後予測マーカーであり、MRD 陽性例に対する治療強化と MRD 陰性例に対する簡略化を RCT で検証する段階にある。今後は、アッセイの標準化、採血タイミングとカットオフ値の統一、がん種・病期・分子分類による検出率の差異、子宮頸がんにおける HPV ctDNA や根治的な非切除療法の混在といった課題への対応が待たれる。

参考文献

1. Hou, J.Y., et al., Circulating tumor DNA monitoring for early recurrence detection in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2022. 167(2): p. 334–341.
2. Kallio, H.M., et al., Sensitive circulating tumor DNA-based residual disease detection in epithelial ovarian cancer. *Life Sci Alliance*, 2024. 7(6).
3. Shu, T., et al., The prognostic value of tumor-informed minimal residual disease detection using circulating tumor DNA in first-line treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2025. 192: p. 94–101.
4. Zhang, Y., et al., Circulating tumor DNA detection improves relapse prediction in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*, 2024. 24(1): p. 1565.
5. Heo, J., et al., Serial Circulating Tumor DNA Analysis with a Tumor-Naïve Next-Generation Sequencing Panel Detects Minimal Residual Disease and Predicts Outcome in Ovarian Cancer. *Cancer Res*, 2024. 84(3): p. 468–478.
6. Kfoury, M., et al., Dynamic changes in TP53 mutated circulating tumor DNA predicts outcome of patients with high-grade ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*, 2024. 34(11): p. 1836–1839.
7. Chao, A., et al., Mutations in circulating tumor DNA detected in the postoperative period predict poor survival in patients with ovarian cancer. *Biomed J*, 2023. 46(5): p. 100563.
8. Paracchini, L., et al., Multimodal tumor-agnostic ctDNA analysis for minimal residual disease detection and risk stratification in ovarian cancer: results from the MITO16a/MaNGO-OV2 trial. *ESMO Open*, 2026. 11(3): p. 106087.
9. Knisely, A., et al., Surgical and Blood-Based Minimal Residual Disease in Patients with Ovarian Cancer after First-line Therapy: Clinical Outcomes and Translational Opportunities. *Clin Cancer Res*, 2025. 31(19): p. 4122–4135.
10. Zhu, J.W., et al., Evaluating the Utility of ctDNA in Detecting Residual Cancer and Predicting Recurrence in Patients with Serous Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(18).
11. Ketch, P.W., et al., Using Circulating Tumor DNA-Based Molecular Residual Disease Detection for Postoperative Monitoring in Early-Stage Uterine Cancer. *JCO Precis Oncol*, 2025. 9: p. e2500286.
12. Recio, F., et al., Post-surgical ctDNA-based molecular residual disease detection in patients with stage I uterine malignancies. *Gynecol Oncol*, 2024. 182: p. 63–69.
13. Casas-Arozamena, C., et al., Role of cfDNA and ctDNA to improve the risk stratification and the disease follow-up in patients with endometrial cancer: towards the clinical application. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024. 43(1): p. 264.
14. De Vitis, L.A., et al., Prognostic value of perioperative circulating tumor DNA (ctDNA) in endometrial cancer with high-risk features: a prospective observational study. *Eur J Surg Oncol*, 2026. 52(3): p. 111388.
15. Feng, W., et al., Circulating tumor DNA as a prognostic marker in high-risk endometrial cancer. *J Transl Med*, 2021. 19(1): p. 51.
16. Lindemann, K., et al., Prognostic value of assessing ctDNA in patients with endometrial carcinoma – an international multicenter study. *Gynecol Oncol*, 2025. 195: p. 98–105.

17. Ashley, C.W., et al., High-Sensitivity Mutation Analysis of Cell-Free DNA for Disease Monitoring in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res*, 2023. 29(2): p. 410–421.
18. Chardonnet, A.G., et al., Identification of a very-high risk subgroup of localized endometrial carcinoma before surgery using circulating tumor DNA: a proof-of-concept study. *Int J Gynecol Cancer*, 2025. 35(10): p. 101941.
19. Kim, N., et al., Genomic Profiling in Patients with Endometrial Cancer by Deep Sequencing of Vaginal Swabs and Plasma. *Clin Cancer Res*, 2025. 31(14): p. 2978–2988.
20. Mayadev, J., et al., Ultrasensitive detection and tracking of circulating tumor DNA to predict relapse and survival in patients with locally advanced cervical cancer: phase III CALLA trial analyses. *Ann Oncol*, 2025. 36(9): p. 1047–1057.
21. Han, K., et al., Clinical Validation of Human Papilloma Virus Circulating Tumor DNA for Early Detection of Residual Disease After Chemoradiation in Cervical Cancer. *J Clin Oncol*, 2024. 42(4): p. 431–440.
22. Jeannot, E., et al., Circulating HPV DNA as a Marker for Early Detection of Relapse in Patients with Cervical Cancer. *Clin Cancer Res*, 2021. 27(21): p. 5869–5877.
23. Sivars, L., et al., Circulating cell-free tumor human papillomavirus DNA is a promising biomarker in cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2022. 167(1): p. 107–114.
24. Cabel, L., et al., HPV ctDNA detection of high-risk HPV types during chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *ESMO Open*, 2021. 6(3): p. 100154.
25. Beaussire-Trouvay, L., et al., Prognostic value of HPV circulating tumor DNA detection and quantification in locally advanced cervical cancer. *Front Oncol*, 2024. 14: p. 1382008.
26. Seo, A., et al., Human Papilloma Virus Circulating Cell-Free DNA Kinetics in Patients with Cervical Cancer Undergoing Definitive Chemoradiation. *Clin Cancer Res*, 2025. 31(4): p. 697–706.
27. Zhang, H., et al., The clinical application value of dynamic monitoring of HPV ctDNA in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *NPJ Precis Oncol*, 2026. 10(1).
28. Hellman, K., et al., Human Papillomavirus Type and Viral Load in Relation to Circulating Cell-Free Tumour HPV DNA Level and Survival in Cervical Cancer. *Mol Diagn Ther*, 2025. 29(6): p. 827–838.

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”のキーワードで 2026 年 6 月までの報告を検索すると、上咽頭がん 25 件、HPV 関連中咽頭がん 29 件、HPV 非関連頭頸部扁平上皮がん 17 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

上咽頭がんの多くは EB ウイルス(Epstein-Barr Virus: EBV)関連であり、EBV ゲノムが腫瘍細胞に保持されることから、腫瘍細胞の崩壊に伴って血中に放出される EBV-DNA が腫瘍量を反映する腫瘍由来 DNA として扱われる。qPCR 等を用いた血中 EBV-DNA 検出による治療後の残存病変評価や再発サーベイランスについては多数の報告があり、本稿ではこれを MRD 検査として扱う。Lin JC, et al.は導入化学療法後の根治的放射線療法(Radiation therapy: RT)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 MRD 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 年無再発生存率 [Recurrence-free survival: RFS]、28.6 vs. 84.2%) (1)。Chen FP, et al.は RT または根治的放射線化学療法(Chemoradiation therapy: CRT)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。NPC 0502 試験は、化学放射線療法(Chemoradiation therapy: CRT)後の血中 EBV-DNA による MRD を測定し MRD 陽性の場合に、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-guided therapy 群と無治療経過観察群の 2 群にランダム化する第 III 相試験であるが(MRD 陰性の場合には経過観察)、MRD 陽性患者において主要評価項目である 5 年無再発生存期間(Recurrence-free survival: RFS)は両群間で有意差を認めなかった(49.3 vs. 54.7%、ハザード比 [hazard ratio: HR]: 1.09、95%信頼区間 [confidence interval: 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-guided therapy 群での補助化学療法レジメンの問題等が挙げられている。その後も MRD 陽性を介入要件とした試験で有意差を示した結果は報告されていない。

ヒトパピローマウイルス(Human papillomavirus: HPV)関連中咽頭がん

中咽頭がんの一部は HPV 関連であり、HPV ゲノムが腫瘍細胞に保持されることから、腫瘍細胞の崩壊に伴って血中に放出される HPV-DNA は腫瘍量を反映する腫瘍由来 DNA として扱われる。qPCR 等を用いた血中ハイリスク HPV-DNA 検出による治療後の残存病変評価や再発サーベイランスについては国内外より報告があり、本稿ではこれを MRD 検査として扱う。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 RFS、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)。Rettig EM, et al.は根治治療後の 155 例を対象に NavDx によるサーベイランスを検証し、再発 15 例中 6 例で MRD 検出が画像診断に先行した一方(リードタイム中央値 132 日)、患者単位の感度は 73%、特異度は 98%にとどまり、複数の偽陰性例を認めたと報告している(7)。Jensen KK, et al.によるメタアナリシスでは、血中 HPV-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(8)。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。したがって、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 RT の省略、延期や術後 CRT の減量を行う第 II 相試験である PATH 試験 (NCT05307939) のうち、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 RT を延期・省略するコホート (コホート A) は、登録 12 例中 3 例に肉眼的再発を認め、MRD 検査の有用性を示せず早期終了となった(9)。再発はいずれも MRD 陽転化の先行を伴わなかった。

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) を含む次世代シーケンサーによる tumor-naïve 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 RFS、23.53% vs. 86.6%) (10)。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 5 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(11)。Ruiz-Torres DA, et al. は手術とリスク適応型補助療法を受けた局所進行頭頸部扁平上皮がん 40 例 (95% が HPV 非関連) を対象に tumor-informed アッセイである PredicineBEACON を前向きに評価し、術前 ctDNA 検出率は 97%、治療終了後 6 週以内の MRD 陽性は RFS の不良と関連し (Hazard ratio [HR]: 5.39 [95% CI: 1.98-21.07])、MRD 初回検出から臨床的再発診断までのリードタイムは中央値 5 か月であったと報告している(12)。

今後の期待される臨床開発 (表 2)

上咽頭がん

根治的放射線療法 (Radiation therapy: RT) / CRT 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 RT / CRT 後 MRD 陽性例においてシスプラチン + 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比較し、MRD 陰性例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 NRG-HN001 試験が実施され、登録・治療は完了し解析結果が待たれているほか、チスレリズマブ + カペシタビン併用補助化学療法と経過観察を比較する BioNPC-03 試験が進行している。

HPV 関連中咽頭がん

術後 RT 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。PATH 試験 (NCT05307939) のコホート A は前述の通り早期終了となったが、病理学的高リスク群に対して術後 CRT の放射線量の減量を実施するコホート B が進行中である。また、再発サーベイランスについては通常を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、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、PET/CT を行う第 II 相試験 (SURVEILLE-HPV) が進行中である。また、術後病理学的中間リスク・MRD 陰性例において術後 RT の省略を検証する試験 (OPERATION) が進められている。

HPV 非関連頭頸部扁平上皮がん

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-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 試験が現在進行中である。また、MRD 陽性例に対する介入を検証する MERIDIAN 試験が進行中であるが、中間報告では評価可能 42 例中 2 例しか介入部分に進んでおらず、MRD 陽性率の低さが試験設計上の制約となることが示された。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。

参考文献

1. Jin-Ching Lin et al., "Quantification of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma," *New England Journal of Medicine* 350, no. 24 (June 10, 2004): 2461–70.
2. Fo-Ping Chen et al., "Prognostic Potential of Liquid Biopsy Tracking in the Posttreatment Surveillance of Patients with Nonmetastatic Nasopharyngeal Carcinoma," *Cancer* 126, no. 10 (May 15, 2020): 2163–73.
3. Haiqin Peng et al., "Clinical Value of a Plasma Epstein-Barr Virus DNA Assay in the Diagnosis of Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis," *Bioscience Reports* 39, no. 9 (September 30, 2019): BSR20190691.
4. Anthony T.C. Chan et al., "Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial," *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 31 (November 1, 2018): 3091–3100.
5. Bhishamjit S. Chera et al., "Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer," *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 10 (April 1, 2020): 1050–58.
6. Glenn J. Hanna et al., "Negative Predictive Value of Circulating Tumor Tissue Modified Viral (TTMV)-HPV DNA for HPV-Driven Oropharyngeal Cancer Surveillance," *Clinical Cancer Research* 29, no. 20 (October 13, 2023): 4306–13.
7. Eleni M. Rettig et al., "A Prospective Trial of Biomarker-Guided Surveillance for HPV-Positive Oropharynx Cancer Using Plasma Tumor Tissue-Modified Viral HPV DNA," *Clinical Cancer Research* 31, no. 9 (May 1, 2025): 1605–14.
8. K.K. Jensen et al., "Circulating Human Papillomavirus DNA as a Surveillance Tool in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis," *Clinical Otolaryngology* 43, no. 5 (October 2018): 1242–49.
9. L. Chen et al., "Postoperative Human Papilloma Virus Circulating Tumor DNA Guided Adjuvant Therapy for Human Papilloma Virus-Related Oropharyngeal Carcinoma (PATH Study)," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 124, no. 3 (March 2026): 676–685.
10. N. Honoré et al., "Tumor-Agnostic Plasma Assay for Circulating Tumor DNA Detects Minimal Residual Disease and Predicts Outcome in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck," *Annals of Oncology* 34, no. 12 (December 2023): 1175–86.
11. Susanne Flach et al., "Liquid Biopsy for Minimal Residual Disease Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LIONESS)—a Personalised Circulating Tumour DNA Analysis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma," *British Journal of Cancer* 126, no. 8 (May 3, 2022): 1186–95.
12. DA.Ruiz-Torres et al., "Prognostic Value of Tumor-Informed Circulating Tumor DNA in HPV-Independent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma," *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 152, no. 3 (March 1, 2026): 249–58.

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、non-melanoma skin cancer のキーワードを用いて 2026 年 7 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、ハンドサーチで悪性黒色腫(メラノーマ)18 件、非メラノーマ皮膚がんではメルケル細胞がん1 件の報告を認めた。以下、それぞれの臨床開発の動向について概説する。

主要な論文報告(表 1)

悪性黒色腫(メラノーマ)

論文報告は全て観察研究で、当初は腫瘍組織で確認した *BRAF* や *NRAS* などのドライバー変異を血液検体から droplet digital polymerase chain reaction(ddPCR)で検出する手法が多かったが(1-10)、近年は Signatera をはじめとする商用アッセイも普及しはじめ、tumor-informed アッセイが使用されるようになってきた(11-17)。わが国で行われた前向き観察研究である COSMOS-MEL01 では、メチル化を基に ctDNA を検出する tumor-naïve アッセイである Guardant Reveal が用いられている(18)。また、AVAST-M(1)、KEYNOTE-942(14)、CheckMate 915(15)、COMBI-AD(10)などの大規模な術後補助療法の臨床試験の附随研究として行われた MRD 研究が報告され、いずれにおいても、術後 MRD 陽性は一貫して再発高リスクと相関していた。KEYNOTE-942 において、完全切除後の Stage IIIB-IV の悪性黒色腫に対する術後補助療法として、個別化 mRNA がんワクチン mRNA-4157(V940)とペムブロリズマブの併用療法の有効性をペムブロリズマブ単剤療法と比較し、併用療法による無再発生存期間(Recurrence-free survival: RFS)の延長が確認された。付随研究においては、MRD 陰性群と陽性群のいずれにおいても、ペムブロリズマブ単独群より個別化 mRNA ワクチン併用群の RFS が良好であった(ハザード比 [hazard ratio: HR]、MRD 陰性群: 0.225、95%信頼区間 [confidence interval: CI]: 0.095-0.531、MRD 陽性群: 評価不能)(14)。CheckMate 915 では、完全切除後の Stage IIIB-IV の悪性黒色腫に対する術後補助療法として、ニボルマブとイピリマブの併用療法の有効性をニボルマブ単剤療法と比較し、RFS に有意差を認めなかった(19)。付随研究においては、MRD は再発リスクと相関し(RFS: HR 1.97 [95% CI 1.57-2.46])、TMB および IFN γ シグネチャーを組み合わせることで、MRD 陰性例においても再発リスクを層別化することができた(24 か月 RFS、TMB-low/IFN γ -low: 48.6%、TMB-high/IFN γ -high: 86.5%)(15)。COMBI-AD では、完全切除後の Stage III の *BRAF* 陽性悪性黒色腫に対する術後補助療法として、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の有効性をプラセボと比較し、RFS の延長が確認された(20)。付随研究では、MRD の経時的変化が再発・死亡リスクと強く相関し、RFS 中央値は、MRD の持続陰性/陰転化でそれぞれ未達/19.25 か月に対し、MRD の持続陽性/陽転化でそれぞれ 5.32 か月/8.31 か月であった($P < 0.0001$)(10)。

最近のメタアナリシスでは、24 の研究から 3000 人以上のデータが統合され、手術後 12 週以内の MRD 検出率は 15%であり、MRD 陽性は再発のリスク因子だった(HR: 3.42 [95% CI: 2.51-4.65])。MRD の再発に対する特異度は 96%と高かった一方で、感度は 45%と低めであった(21)。今後は、より検出感度に優れるアッセイ法の開発が望まれる。

メルケル細胞がん

非メラノーマ皮膚がんには、有棘細胞がん(皮膚扁平上皮がん)、基底細胞がん、乳房外パジェット病、皮膚付属器がん、メルケル細胞がんなどが含まれる。その中で、メルケル細胞がんの観察研究が報告されている。Stage I-IV の 319 人を対象に Signatera を用いた再発サーベイランスが行われ、臨床的に明らかな病変に対する感度 95%、特異度 90%で、根治治療後 4 か月以内の MRD 陽性例は陰性例と比較して再発リスクが有意に高かった(1 年 RFS, 26% vs. 79%, HR: 7.4 [95%CI: 2.7-20.3])(22)。また、MRD 陽転化から臨床再発までのリードタイムの中央値は 2.7 か月であった(23)。NCCN Guidelines (Version 2.2026)では、メルケル細胞がんの再発サーベイランスに

において ctDNA が臨床的再発に先行して陽性となることが多い点や約 3 か月ごとの測定間隔について言及されている。一方、術後補助療法の要否判断など MRD に基づく治療介入は現時点では推奨されていない(24)。

今後の期待される臨床開発(表 2)

皮膚がん領域における MRD 検査は、メラノーマを中心に予後予測としてのエビデンスが集積されている。当初は感度が低いことが課題であったが、近年の高感度の商用アッセイの導入により改善されている。今後は、MRD-guided therapy の治療開発が望まれる。

現在、メラノーマを対象に 2 つの MRD-guided therapy の介入研究が行われている。Clear-Me 試験は、根治切除後の MRD 陽性患者を対象に、ニボルマブ + 抗 LAG-3 抗体 (relatlimab) の有効性をニボルマブ単独と比較するランダム化第 II 相試験である(NCT06319196) (25)。また、DETECTION-2 試験は、根治切除後 Stage IIB/IIC/IIIA メラノーマを対象に、標準的な術後補助療法を実施する群と、定期的な ctDNA モニタリングを行い MRD 陽性時に治療を開始する MRD-guided therapy 群を比較するランダム化比較試験である (ISRCTN13695430) (26)。いずれもサンプルサイズは 50 人程度と少なく、実行可能性や有用性を探索している段階である。

非メラノーマ皮膚がんでは、現在のところ MRD-guided therapy の介入研究は行われていない。メルケル細胞がんのように、観察研究で MRD 検査の有用性が示されれば、今後 MRD に基づく治療戦略を検証する臨床試験の実施が期待される。

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. Rowe SP, Lubner B, Makell M, Brothers P, Santmyer J, Schollenberger MD, et al. From validity to clinical utility: the influence of circulating tumor DNA on melanoma patient management in a real-world setting. *Molecular oncology*. 2018;12(10):1661–72.
3. 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.
4. 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.
5. Braune J, Keller L, Schiller F, Graf E, Rafei-Shamsabadi D, Wehrle J, et al. Circulating Tumor DNA Allows Early Treatment Monitoring in BRAF- and NRAS-Mutant Malignant Melanoma. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:20–31.
6. Giunta EF, De Falco V, Vitiello PP, Guerrera LP, Suarato G, Napolitano R, et al. Clinical Utility of Liquid Biopsy to Detect BRAF and NRAS Mutations in Stage III/IV Melanoma Patients by Using Real-Time PCR. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3053.
7. Gouda MA, Polivka J, Huang HJ, Treskova I, Pivovarcikova K, Fikrle T, et al. Ultrasensitive detection of BRAF mutations in circulating tumor DNA of non-metastatic melanoma. *ESMO open*. 2022;7(1):100357.
8. Marchisio S, Ricci AA, Roccuzzo G, Bongiovanni E, Ortolan E, Bertero L, et al. Monitoring circulating tumor DNA liquid biopsy in stage III BRAF-mutant melanoma patients undergoing adjuvant treatment. *J Transl Med*. 2024;22(1):1074.
9. Palacios-Diaz RD, de Unamuno-Bustos B, Carratala-Garcia A, Perez-Simo G, Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, et al. Circulating tumor DNA predicts tumor progression and poor survival in patients with stage III melanoma. *Melanoma Res*. 2025;35(4):259–67.
10. Syeda MM, Long GV, Garrett J, Atkinson V, Santinami M, Schadendorf D, et al. Clinical validation of droplet digital PCR assays in detecting BRAF(V600)-mutant circulating tumour DNA

as a prognostic biomarker in patients with resected stage III melanoma receiving adjuvant therapy (COMBI-AD): a biomarker analysis from a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025;26(5):641–53.

11. Brunsgaard EK, Bowles TL, Asare EA, Grossmann K, Boucher KM, Grossmann A, et al. Feasibility of personalized circulating tumor DNA detection in stage II and III melanoma. *Melanoma Res.* 2023;33(3):184–91.

12. Eroglu Z, Krinshpun S, Kalashnikova E, Sudhaman S, Ozturk Topcu T, Nichols M, et al. Circulating tumor DNA-based molecular residual disease detection for treatment monitoring in advanced melanoma patients. *Cancer.* 2023;129(11):1723–34.

13. Genta S, Araujo DV, Hueniken K, Pipinikas C, Ventura R, Rojas P, et al. Bespoke ctDNA for longitudinal detection of molecular residual disease in high-risk melanoma patients. *ESMO open.* 2024;9(11):103978.

14. Weber JS, Carlino MS, Khattak A, Meniawy T, Ansstas G, Taylor MH, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *Lancet.* 2024;403(10427):632–44.

15. Long GV, Tang H, Desai K, Wang S, Del Vecchio M, Larkin J, et al. Pretreatment and on-treatment ctDNA and tissue biomarkers predict recurrence in patients with stage IIIB–D/IV melanoma treated with adjuvant immunotherapy: CheckMate 915. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2025;13(7).

16. Rhodin KE, O'Connor MH, Therien A, Hollander S, Geron V, Nair U, et al. Circulating Tumor DNA in High-Risk Stage II/III Cutaneous Melanoma: A Feasibility Study. *Ann Surg Oncol.* 2025;32(7):5292–9.

17. Ansstas G, Khaddour K, Sudhaman S, Lin K, Budde GL, Poklepovic A, et al. Longitudinal ctDNA Monitoring for Postsurgical Disease Surveillance in Patients with Stage I to IIIB Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2026;32(8):1513–21.

18. Namikawa K, Ogata D, Nakano E, Yamazaki N, Komada A, Takahashi A, et al. Melanoma Recurrence Prediction Using a Tissue-Free Epigenomic Molecular Residual Disease Assay: a Multicenter Prospective Observational Study (COSMOS-MEL01). *Cancer Res Commun* 2026, in press

19. Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB–D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol.* 2023;41(3):517–27.

20. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Kirkwood JM, Atkinson V, Mandala M, et al. Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2024;391(18):1709–20.

21. Abrahao Reis PC, Noronha MM, Oliveira JP, Ponte Conrado JE, Buonopane IR, Holanda Lopes CD, et al. Circulating tumor DNA for predicting recurrence and mortality in patients with resected Melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2026;147:103146.

22. Akaike T, Thakuria M, Silk AW, Hippe DS, Park SY, So NA, et al. Circulating Tumor DNA Assay Detects Merkel Cell Carcinoma Recurrence, Disease Progression, and Minimal Residual Disease: Surveillance and Prognostic Implications. *J Clin Oncol.* 2024;42(26):3151–61.

23. Akaike T, Thakuria M, Silk AW, Hippe DS, Ch'en PY, Park SY, et al. Circulating tumor DNA level is associated with time to clinical recurrence in Merkel cell carcinoma: Implications for patient management. *J Am Acad Dermatol.* 2026;94(2):548–56.

24. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel Cell Carcinoma Version 2.2026 2026 [updated 6/7/2026. Available from:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf.

25. Saldanha EF, Spiliopoulou P, Huenike K, Strum S, Kamil Z, Easson A, et al. 226TiP Clear-Me: Interception trial to detect and clear molecular residual disease in patients with high-risk melanoma. *Annals of Oncology*. 2024;35.

26. Lee R, Rothwell D, Saunders G, Smith N, Bibby SJ, Board R, et al. DETECTION-2 feasibility: A Phase 2 trial comparing adjuvant therapy to ctDNA follow-up in resected stage IIB/IIC/IIIA melanoma. *EJC Skin Cancer*. 2025;3.

3.10 中枢神経領域

エビデンスの集積状況

PubMedにおいて circulating tumor DNA、glioma、glioblastoma、medulloblastoma のキーワードで検索すると、2026 年 7 月までに各々149 件、69 件、18 件の報告を認めた。この中から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。全て観察研究であり、介入試験による結果は報告されていない。

主要な論文報告(表 1)

グリオーマを主とする中枢神経系原発腫瘍に対しては腫瘍摘出術、放射線治療および化学療法などの集学的治療が標準治療として行われる。治療後は臨床的再発の早期発見を目的に頭部 MRI を主とする画像検査により定期的なフォローアップを行うが、画像検査では微小な腫瘍の検出には限界があり(1)、従来の画像検査を補完する術後再発モニタリング検査の開発が重要課題である。その中で、分子的再発の早期発見を目的とし、リキッド・バイオプシー検体を用いた MRD 検査による再発サーベイランスに関する研究が近年活発に行われており、有望な結果が示されている(2)。

当初は再発サーベイランス検査の MRD 検体として血漿中の ctDNA に焦点が当てられていたが(3)、中枢神経系原発腫瘍患者では血漿中の ctDNA は検出されないか極めて微量であり、血漿 ctDNA による中枢神経系原発腫瘍のゲノム解析は困難であった。この理由として血液脳関門の関与が疑われている(4, 5)。一方で、脳脊髄液(CSF)中には、中枢神経系原発腫瘍由来の ctDNA が血漿よりも豊富に存在しており、再発サーベイランス検査の MRD 検体として有用であることが示されている(6)。これは CSF が腫瘍細胞と解剖学的に近接しているためと考えられる(6)。また、CSF MRD 量は経時的に変動し、脳腫瘍体積と相関することから、中枢神経系原発腫瘍の動的バイオマーカーとなりうることも示されている(6)。一方で、次世代シーケンシングや droplet digital polymerase chain reaction(ddPCR)といった技術進歩にもかかわらず、中枢神経系原発腫瘍患者の CSF に対する ctDNA の検出率は 38~100%とばらつきがあり(7)、臨床応用の妨げとなっている。

術後の CSF MRD の有無もしくは多寡と患者予後の関連については、グリオーマ全体もしくは膠芽腫において CSF MRD 陽性例は陰性例と比較し患者の生存期間が短縮していたとの報告があるが(8)、CSF 採取のタイミングは統一されておらず、かつ生存期間も CSF 採取時点から死亡もしくは最終生存確認日までの期間と定義されているため、同結果は CSF 採取時点での残余生存期間を見ているに過ぎないことに注意が必要である。その他のグリオーマを対象とした研究も CSF の採取タイミングが腫瘍摘出前(9, 10)もしくは術中(11)であり、現時点でグリオーマ症例に対し術後 CSF MRD と患者予後の関連性について明確な結論は出ていない。一方で髄芽腫に対し前向き臨床試験にて多時点かつ系統的に採取された CSF を解析した報告では、完全奏効後に再発した 32 例中 16 例(50%)で CSF MRD が画像・細胞診より 3 か月以上(中央値 8.3 か月)早く検出されていた。髄芽腫治療の経過において、持続的な MRD 再発サーベイランス検査が、臨床的再発の予測および治療効果判定に有効である可能性が示されている(12)。

また近年、Tumor in situ fluid (TISF)がグリオーマのリアルタイムゲノム解析における新たな MRD 検体として注目されている(13)。TISF は中枢神経系原発腫瘍の術後切除腔内に貯留する液体を指し、術中に留置したリザーバーにより術後も採取が可能である(13)。TISF は CSF より ctDNA の検出割合が高く(100% vs 28.6%) (14)、また CSF と比較しより低侵襲で採取可能であり(15)、術後グリオーマ患者の腫瘍進行をリアルタイムに反映できる(13-16)ことから、再発サーベイランス検査の MRD 検体として有望視されている。

今後の期待される臨床開発(表 2)

現在、中枢神経系原発腫瘍に対して MRD に基づく治療戦略の検証を目的とした介入試

験は行われていない。CSF および TISF を用いた再発サーベイランス検査は、これまでの研究で有望な結果が示されているものの、臨床応用にはさらなる知見の蓄積が必要である。今後、前向き試験によるMRDと患者予後の関連検証、MRD誘導型早期介入の有用性検証、および検査法・前処理・判定基準の国際標準化などが待たれる。

参考文献

1. Rudie JD, Weiss DA, Colby JB, Rauschecker AM, Laguna B, Braunstein S, et al. Three-dimensional U-Net Convolutional Neural Network for Detection and Segmentation of Intracranial Metastases. *Radiol Artif Intell.* 2021;3(3):e200204.
2. Qi D, Li J, Quarles CC, Fonkem E, Wu E. Assessment and prediction of glioblastoma therapy response: challenges and opportunities. *Brain.* 2023;146(4):1281–98.
3. Bagley SJ, Nabavizadeh SA, Mays JJ, Till JE, Ware JB, Levy S, et al. Clinical Utility of Plasma Cell-Free DNA in Adult Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma: A Pilot Prospective Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(2):397–407.
4. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224ra24.
5. Lu Y, Wang Z, Zhang D, Luo N, Yang H, Chen D, et al. Application of Circulating Tumor DNA in the Auxiliary Diagnosis and Prognosis Prediction of Glioma. *Cell Mol Neurobiol.* 2024;45(1):6.
6. De Mattos-Arruda L, Mayor R, Ng CKY, Weigelt B, Martinez-Ricarte F, Torrejon D, et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma. *Nat Commun.* 2015;6:8839.
7. Friedman JS, Hertz CAJ, Karajannis MA, Miller AM. Tapping into the genome: the role of CSF ctDNA liquid biopsy in glioma. *Neurooncol Adv.* 2022;4(Suppl 2):ii33–ii40.
8. Miller AM, Shah RH, Pentsova EI, Pourmaleki M, Briggs S, Distefano N, et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid. *Nature.* 2019;565(7741):654–8.
9. Zhao Z, Zhang C, Li M, Shen Y, Feng S, Liu J, et al. Applications of cerebrospinal fluid circulating tumor DNA in the diagnosis of gliomas. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(3):325–32.
10. Cabezas-Camarero S, Perez-Alfayate R, Garcia-Barberan V, Gandia-Gonzalez ML, Garcia-Feijoo P, Lopez-Cade I, et al. ctDNA detection in cerebrospinal fluid and plasma and mutational concordance with the primary tumor in a multicenter prospective study of patients with glioma. *Ann Oncol.* 2025;36(6):660–72.
11. Juratli TA, Stasik S, Zolal A, Schuster C, Richter S, Daubner D, et al. TERT Promoter Mutation Detection in Cell-Free Tumor-Derived DNA in Patients with IDH Wild-Type Glioblastomas: A Pilot Prospective Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(21):5282–91.
12. Liu APY, Smith KS, Kumar R, Paul L, Bihannic L, Lin T, et al. Serial assessment of measurable residual disease in medulloblastoma liquid biopsies. *Cancer Cell.* 2021;39(11):1519–30 e4.
13. Sheng Z, Yu J, Deng K, Andrade-Barazarte H, Zemmar A, Li S, et al. Characterizing the Genomic Landscape of Brain Glioma With Circulating Tumor DNA From Tumor In Situ Fluid. *Front Oncol.* 2021;11:584988.
14. Yu J, Sheng Z, Wu S, Gao Y, Yan Z, Bu C, et al. Tumor DNA From Tumor In Situ Fluid Reveals Mutation Landscape of Minimal Residual Disease After Glioma Surgery and Risk of Early Recurrence. *Front Oncol.* 2021;11:742037.
15. Sheng Z, Yu J, Deng K, Bu Y, Wu S, Xu S, et al. Integrating real-time in vivo tumour genomes for longitudinal analysis and management of glioma recurrence. *Clin Transl Med.* 2021;11(11):e567.

16. Guo G, Zhang Z, Zhang J, Wang D, Xu S, Liu G, et al. Predicting recurrent glioblastoma clinical outcome to immune checkpoint inhibition and low-dose bevacizumab with tumor in situ fluid circulating tumor DNA analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2024;73(10):193.

表 1A 各領域の報告済みの観察研究

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)	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	
結腸直腸がん	Tie J, et al	2016	Sci Transl Med.	27384348	230	27	Tumor-informed	II	NA	0.087	0.11	0% (3 年)	90% (3 年)	18 (7.9–40)	< 0.001	0.48	1	
結腸直腸がん	Tie J, et al	2019	JAMA Oncol.	31621801	96	28.9	Tumor-informed	III	NA	0.21	0.17	47% (3 年)	76% (3 年)	3.8 (2.4– 21.0)	< 0.001	42	NA	
結腸直腸がん	Tie J, et al	2019	Gut.	29420226	159	24	Tumor-informed	NA	0.77	0.12	NA	33% (3 年)	87% (3 年)	13.0 (5.5–31)	< 0.001	0.478	0.941	
結腸直腸がん	Parikh AR, et al	2021	Clin Cancer Res.	33926918	103	632.5(日)	Guardant Reveal	I–IV	NA	0.24	0.306	168(日)	NR	11.2	< 0.0001	0.556	1	
結腸直腸がん	Henriksen TV, et al	2022	Clin Cancer Res.	34625408	168	35	Signatera	III	0.91	0.14	0.193	NA	NA	7.0 (3.7– 13.5)	< 0.001	0.421	0.951	
結腸直腸がん	Mo S, et al	2023	JAMA Oncol.	37079312	350	21	ColonAiQ	I–III	0.784	0.231	0.208	NA	NA	17.5 (8.9– 34.4)	< 0.001	0.78	0.902	
結腸直腸がん	Kotani D, et al.	2023	Nat Med	36646802	1039	16.7	Signatera	I–IV	0.913	0.18	0.212	38.4% (18 か 月)	90.5% (18 か月)	10	< 0.0001	0.587	0.915	
結腸直腸がん	Henriksen TV, et al	2024	Ann Oncol.	37992872	851	26	Tumor-informed	II–III	NA	0.072	NA	NA	NA	11.3 (7.8– 16.4)	< 0.001	35	98	
結腸直腸がん	Parikh AR, et al	2024	Clin Cancer Res.	38695832	52	31	Guardant Reveal	IV	0.574	0.452	NA	6.6(月)	27.3(月)	5.27 (2.31– 12.0)	< 0.0001	58.1	90.9	
結腸直腸がん	Nakamura Y, et al	2024	Nat Med	39284954	2240	23	Signatera	II–IV	NA	0.159	0.173	16.7% (36 か 月)	83.5% (36 か月)	11.99 (10.02– 14.35)	< 0.0001	NA	NA	
結腸直腸がん	Nakamura Y, et al	2024	Clin Cancer Res.	39110016	342	28.4	Guardant Reveal	I–III	NA	0.116	0.126	46.9% (24 か 月)	88.3% (24 か月)	6.48 (2.12– 19.78)	< 0.0001	0.81	0.982	
結腸直腸がん	Ando K, et al.	2026	Ann Surg	41002143	250	22	Signatera	II–III	0.9714	0.142	0.172	21.9% (24 か 月)	85% (24 か月)	9.96	< 0.0001	NA	NA	GALAXY 直腸がんコホート
結腸直腸がん	Kataoka K, et al	2026	JAMA Oncol	42397676	298	43.2	Signatera	IV	NA	0.264	0.351	15.6% (36 か 月)	59.6% (36 か月)	4.14 (2.69– 6.36)	< 0.001	NA	NA	GALAXY 肝転移切除コホート(Upfront surgery 群データ)
胃がん	Yang J, et al	2020	Cell Death Dis.	32393783	46	29.1	Tumor-informed	I–III	0.45	0.18	0.386	7.2(月)	NR	6.56 (8.316– 208.5)	< 0.0001	1	0.84	
胃がん	Leal A, et al	2020	Nat Commun.	31988276	50	42	Tumor-naïve	IB–IVA	0.54	0.38	NA	18.4 (月)	NR	3.0 (1.3– 6.9)	0.01	NA	NA	
胃がん	Yuan SQ, et al	2023	Cancer Commun.	37837629	100	52.2	GeneseeqPrime	II/III	0.38	0.25	NA	NA	NA	2.74 (1.37– 5.48)	0.003	0.424	0.836	
胃がん	Kelly RJ, et al	2024	Nat Med	38504015	32	NA	Tumor-naïve	II/III	62.5	23.1	NA	7.8(月)	Not reached	NA	0.007	NA	NA	
胃がん	Iden CR, et al	2025	Gastric Cancer	39369091	86	NA	Tumor-informed	I–IV	0.56	0.15	NA	12.5% (24 か 月)	70.7% (24 か月)	6.22 (2.39– 16.2)	< 0.001	NA	NA	
胃がん	Zaanen A, et al	2025	Nat Commun	40707450	82	29	Signatera	I–III	0.696	0.2	NA	0	62.8% (24 か月)	12.94 (4.23– 39.59)	< 0.0001	NA	NA	

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)	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	
食道がん	Azad TD, et al	2020	Gastroenterology	31711920	45	NA	Tumor-informed	IA-IIIIB	0.6	0.161	NA	NA	NR	18.7 (1.1– 316.5)	< 0.0001	0.714	1	手術、CRT
食道がん	Ococks E, et al	2021	Ann Oncol.	33359547	97	32.9	AVENIO® ctDNA Surveillance Kit	NA	NA	0.203	NA	8.7(月)	26.7(月)	5.35 (2.10– 13.63)	≤ 0.0001	0.35	0.97	
食道がん	Huffman BM, et al.	2022	JCO Precis Oncol.	36480779	295	8.3	Signatera	I-III	0.96	0.235	0.272	6(月)	NR	10.7 (4.3– 29.3)	< 0.0001	0.625	1	
食道がん	Ng HY	2023	JAMA Surg.	37728901	74	NA	AVENIO® ctDNA Surveillance Kit	NA	NA	0.184	NA	NA	NA	4.47 (1.57– 12.69)	0.006	NA	NA	
食道がん	Yue P, et al.	2024	Mol Cancer	38730415	38	17	Tumor-informed	NA	0.92	0.33	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
食道がん	Chen B, et al	2024	Nat Commun.	38429311	42	27.6	GeneseeqPrime	I-IV	0.725	0.27	NA	NA	NA	2.879 (1.214– 6.827)	0.012	0.87	0.64	CRT
食道がん	Liu Z, et al	2025	Cell Rep Med	40914168	132	NA	Tumor-informed	II-IV	99.2	31.9	36.2	NA	NA	8.80 (4.28– 18.11)	< 0.001	NA	NA	
食道がん	Takei S, et al	2026	Ann Surg	40115982	36	22	Signatera	I-IV	96.4	0.179	0.318	3.88 (月)	Not reached	30.99 (5.66– 169.63)	< 0.0001	NA	NA	
膀胱がん	Sfakianos JP, et al	2025	Eur Urol Oncol	39013741	167	10	Signatera	I-IV	0/I: 37.5% II: 30.6% III: 57.0%	0/I: 3.3% II: 6.7% III: 40.0%	0/I: 14.3% II: 40.0% III: 56.8%	27.0% (1 year)	88.3% (1 year)	Preoper ative 10.61 (1.01– 1434) Postope rative 6.93 (2.4– 20.05)	Preoperative 0.035 Postoperativ e <0.001	NA	NA	
膀胱がん	Narayan VM, et al	2025	Eur Urol Oncol	39406613	40	12	UroAmp MRD assay	I	ctDNA 71.9%	ctDNA 72.2%	NA	38.0% (1 year)	100.0% (1 year)	NA	NA	NA	NA	
膀胱がん	Nordentoft I, et al	2024	Eur Urol	38811314	112	53.6	Tumor-informed (WGS)	NA	0.167	0.259	NA	NA	NA	23 (7.9– 67.1)	<0.0001	0.91	0.92	
膀胱がん	Ben David R, et al	2024	Eur Urol Oncol	38521660	112	8	Signatera	I-IV	0.505	0.198	NA	16.0% (1 年)	47.0% (1 年)	9.9 (2.6– 37.0)	< 0.001	NA	NA	
膀胱がん	Chauhan PS, et al	2023	NPJ Precis Oncol	36658307	74	23	Tumor-naïve	NA	NA	Urine 72.2%	NA	NA	NA	3	0.01	NA	NA	
膀胱がん	Szabados B, et al	2022	Eur Urol	35577646	36	25	Signatera	NA	Baseline 62.5% After NAC 46.7%	0.14	NA	NA	NA	78.22 (8.64– 707.78)	0.0001	NA	NA	
膀胱がん	Powles T, et al	2021	Nature	34135506	581	21.9	Signatera	NA	NA	0.37	NA	NA	NA	6.3 (4.45– 8.92)	< 0.0001	NA	NA	
膀胱がん	Christensen E, et al	2019	J Clin Oncol	31059311	68	21	Signatera	NA	NA	0.266	NA	59% (1 年)	NA	NA	< 0.001	1	0.98	
膀胱がん	Birkenkamp- Demtröder K, et al.	2018	Eur Urol	28958829	60	NA	Tumor-informed	I-IV	NA	0.75	NA	NA	NA	NA	0.001	NA	NA	

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)	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	
膀胱がん	Christensen E, et al	2017	Eur Urol	28069289	27	NA	Tumor-informed (FGFR3, PIK3CA)	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	Plasma <0.0001 Urine 0.031	NA	NA	
腎盂尿管がん	Ayanambakkam A, et al	2025	J Clin Oncol	NA	45	17	Signatera	17	NA	0.708	0.688	32.1% (1 year)	100.0% (1 year)	13.4	0.012	NA	NA	
腎盂尿管がん	Tamura D, et al	2024	Cancer Sci	38083992	23	24.7	Tumor-informed	NA	NA	Plasma 52.2% Urine 47.8%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
腎盂尿管がん	Nakano K, et al	2022	Cancer Sci	35293110	17	NA	Oncomine Pan-Cancer Cell-Free Assay	0a-IV	NA	0.588	NA	NA	NA	6.259 (1.485-26.38)	0.0125	NA	NA	
腎がん	Bhanvadia R, et al	2026	JCO Oncology Advances	NA	77	11.8	Signatera	I-IV	NA	0.156	NA	NA	NA	18.0 (4.9-67)	<0.0001	NA	NA	
腎がん	Ben David R, et al	2025	Journal of Urology	NA	79	10	Signatera	I-III	0.61	0.098	NA	53.3%/0% (9 カ月 /15 カ月)	100%/100% (9 カ月/15 カ月)	NA	NA	NA	NA	
腎がん	Kato T, et al	2025	J Clin Oncol	NA	29	NA	Precise MRD	NA	1	13.3% (1 カ月) 15.4% (3 カ月) 10%(6 カ月)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
腎がん	Correa AF, et al.	2024	J Urol	39013784	45	62	Signatera	I-IV	0.5	0.27	NA	NA	NA	Preoperative 2.7 (1.02-7.15) Postoperative 3.23 (1.52-6.98)	Preoperative 0.046 Postoperative 0.003	NA	NA	
腎がん	Park JS, et al	2024	Cancer Sci	38475661	48	31.8	Tumor-informed	NA	0.208	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
腎がん	Buttner T, et al	2024	Am J Transl Res	38322559	45	63	Tumor-informed (Hypermethylated SHOX2)	I-IV	NA	0.378	NA	NA	NA	NA	0.005	NA	NA	
腎がん	Jung M, et al	2019	Clin Chem	30626634	100	NA	Tumor-informed (Hypermethylated SHOX2)	I-IV	0.12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
腎がん	Wan J, et al	2013	Urol Int	23860338	92	22.5	cfDNA level	I-IV	NA	NA	NA	NA	NA	6.723 (1.129-2.501)	0.029	NA	NA	
前立腺がん	Zang PD, et al	2025	J Clin Oncol	NA	11	61.75	Tumor-informed	NA	0.45	64% (直後) 62.5% (1 カ月)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
前立腺がん	Garemanian E, et al	2025	Int J Radiat Oncol Biol Phys	NA	31	NA	Tumor-informed	NA	NA	0.32	NA	NA	NA	骨転移 60% vs 14% 骨盤リンパ節転移 30% vs	<0.001	NA	NA	

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)	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	
														29%				
前立腺がん	Pope B, et al	2024	Eur Urol	38378299	118	35	Tumor-informed	NA	0.16	NA	NA	NA	NA	2.8 (1.1–7.1)	0.0055	NA	NA	
前立腺がん	Fei X, et al	2023	Cancer Res Treat	36915250	131	10	Tumor-informed	NA	0.655	NA	NA	NA	NA	0.14 (0.09– 0.24)**	< 0.01	NA	NA	
前立腺がん	Lau E, et al	2020	Genome Med	32807235	189	NA	TP53 TAm-seq	NA	0.12	NA	NA	NA	NA	2.4 (1.2–4.8)	0.014	NA	NA	
肺がん	Gillis R, et al	2026	Cancers	42073571	32	18.9	Signatera, Guardant Reveal	I–III	NA	NA	0.188	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
肺がん	Provencio M, et al	2026	Clin Cancer Res	41537692	60	NA	Guardant Reveal	IIIA–B	NA	0.096	NA	NA	NA	9.99	0.00056	NA	NA	
肺がん	Black JRM, et al	2025	Cell	41205598	431	NA	NeXT Personal	I–III	0.827	0.286	0.389	NA	NA	2.11	<0.001	NA	NA	
肺がん	Rosenlund L, et al	2025	Lung Cancer	40220718	45	NA	AVENIO ctDNA Surveillance Kit	I–III	0.29	NA	0.24	NA	NA	3	0.021	NA	NA	
肺がん	Herbst RS, et al	2025	Nat Med	40097663	220	NA	RaDaR	IB–IIIA	NA	0.08	0.31	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
肺がん	Ohara S, et al	2024	JTO Clin Res Rep	39990137	46	47.5	Signatera	II–III	0.59	0.1333	NA	NA	NA	10.6	<0.01	NA	NA	
肺がん	Oh Y, et al	2024	Thorac Cancer	38558374	36	NA	Signatera	I–IV	NA	NA	0.25	NA	NA	15	0.01	NA	NA	
肺がん	Tan AC, et al	2024	Cancer	38422026	57	40.8	Signatera	IA–IIIB	26.3%	NA	NA	NA	NA	16.1	<0.0001	NA	NA	
肺がん	Tian X, et al	2024	Thorac Cancer	38409945	58	31.1	Tumor-informed	I–III	NA	0.31	0.534	NA	NA	4.6	0.006	NA	NA	
肺がん	Tran HT, et al	2024	Ann Oncol	37992871	85	51.6	Tumor-naive	I–III	0.6	NA	NA	NA	NA	2.8	0.01	NA	NA	
肺がん	Martin TK, et al	2024	J Thorac Cardiovasc Surg	38244856	108	16.4	Signatera	I–II	NA	0.058	0.111	NA	NA	53	<0.0001	NA	NA	
肺がん	Chen K, et al	2023	Cancer Cell	37683638	181	35.2	Tumor-informed	I–III	0.417	NA	NA	NA	NA	8.86	<0.001	NA	NA	
肺がん	Jung HA, et al	2023	J Thorac Oncol	37308037	278	62	Tumor-naive	IA–IIIA	NA	NA	NA	NA	NA	2.72	0.03	NA	NA	
肺がん	Wang S, et al	2023	Cancer Res Commun	37377889	88	10.2–28.8	GeneseeqPrime	I–III	NA	NA	NA	NA	NA	6.2	<0.0001	NA	NA	
肺がん	Li Y, et al	2023	EBioMedicine	37027928	56	NA	Tumor-informed	NA	0.521	0.196	NA	NA	NA	7.6	<0.0001	NA	NA	
肺がん	Fu R, et al	2023	Mol Oncol	36732646	184	16	Tumor-informed	0–III	NA	0.247	NA	NA	NA	5.07	<0.001	NA	NA	
肺がん	Zhang X, et al	2023	Front Oncol	37091156	73	29	Tumor-informed	IA–IIIB	NA	NA	NA	NA	NA	8.84	<0.001	NA	NA	
肺がん	Abbosh C, et al	2023	Nature	37055640	197	55.2	Tumor-informed	I–III	NA	0.25	NA	NA	NA	6.8	<0.00001	NA	NA	
肺がん	Wang S, et al	2022	J Hematol Oncol	36183093	117	NA	Tumor-informed	I–III	NA	NA	0.323	NA	NA	3.9	0.00011	NA	NA	
肺がん	Xia L, et al	2022	Clin Cancer Res	34844976	330	35.1	Tumor-informed	I–III	0.209	NA	NA	NA	NA	11.1	<0.001	NA	NA	
肺がん	Zhang JT, et al	2022	Cancer Discov	35543554	261	19.7	Tumor-naive & informed	I–III	0.364	NA	NA	12.1 (月)	NR	0.08**	<0.001	NA	NA	
肺がん	Vessies DCL, et al	2022	Mol Oncol	35674097	36	23	AVENIO® ctDNA Surveillance Kit	IIA–IIIA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.24	NA	NA	
肺がん	Gale D, et al	2022	Ann Oncol	35306155	88	17.9	RaDaR	I–III	0.51	NA	0.26	NA	NA	14.8	<0.00001	NA	NA	
肺がん	Li N, et al	2022	Cancer	35076939	119	30.7	Tumor-informed	IA–IIIA	0.248	0.103	0.311	NA	NA	3.04	0.012	NA	NA	
肺がん	Yue D, et al	2022	Transl Lung Cancer Res	35280315	22	17.7	Tumor-naive	I–III	0.86	31.8%–37.5%	NA	8.5(月)	NR	13.01	<0.01	NA	NA	
肺がん	Waldeck S, et al	2022	Mol Oncol	34653314	21	26.2	Tumor-informed	IA–IIIB	0.57	0.19	NA	NA	NA	0.094	0.013	NA	NA	
肺がん	Qiu B, et al	2021	Nat Commun	34799585	91	NA	Tumor-informed	I–IV	0.693	0.212	NA	NA	NA	3.95	<0.001	NA	NA	
肺がん	Ohara S, et al	2020	Transl Lung Cancer Res	33209612	20	12	Tumor-informed	IIA–IIIA	0.4	0.2	NA	NA	NA	NA	0.015	NA	NA	
肺がん	Peng M, et al	2020	Front Oncol	33042842	77	46	Tumor-informed	I–IV	0.597	NA	NA	NA	NA	2.9	0.0035	NA	NA	

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)	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	
肺がん	Yang W, et al	2020	Lung Cancer	32623075	82	22.8	Tumor-informed	MIA-IA	0.183	NA	NA	NA	NA	8.5	0.02	NA	NA	
肺がん	Chen K, et al	2019	Clin Cancer Res	31439586	26	17.5	Tumor-informed	I – III<	NA	NA	NA	NA	NA	7.55	0.002	NA	NA	
肺がん	Chaudhuri AA, et al	2017	Cancer Discov	28899864	40	NA	Tumor-naive & informed	I-III	0.93	0.53	0.54	NA	NA	43.4	<0.001	NA	NA	
肺がん	Wu L, et al	2025	Adv Sci	40089870	62	NA	Tumor-informed	III	0.71	0.472	NA	7.5(月)	19.5(月)	0.385**	<0.001	NA	NA	RT/CRT
肺がん	Nielsen LR, et al	2024	Cancer Treat Res Commun	38428066	56	NA	AVENIO ctDNA Surveillance Kit	IIIB-IV	0.67	0.48	0.41	NA	NA	4.1	<0.001	NA	NA	RT/CRT
肺がん	Yang Y, et al	2024	Cancer Lett	38101608	70	NA	Radiotron	II-III	0.714	NA	NA	9.9(月)	18.9(月)	2.6	0.01	NA	NA	RT/CRT
肺がん	Pan Y, et al	2023	Cancer Cell	37816331	139	NA	Tumor-informed	IIIB-IIIC	0.729	0.53	NA	NA	NA	0.18	<0.001	NA	NA	RT/CRT
肺がん	Knapp B, et al	2022	Front Oncol	35419282	43	NA	InVisionFirst-Lung	II-III	0.651	0.176	NA	74(日)	567(日)	NA	0.01	NA	NA	RT/CRT
肺がん	Provencio M, et al	2021	Lung Cancer	33453470	24	NA	Oncomine Focus Assay	IIIA-B	0.667	0.467	NA	8(月)	18.1(月)	0.05	0.006	NA	NA	RT/CRT
肺がん	Moding EJ, et al	2020	Nat Cancer	34505064	65	NA	Tumor-naive & informed	IIIB-IIIB	0.78	0.5	NA	NA	NA	NA	0.0006	NA	NA	RT/CRT
乳がん	Coakley M, et al.	2024	Clin Cancer Res	38078899	22	32.5	RaDaR	II-III	NA	0.479	NA	NA	NA	NA	< 0.001	0.957	0.91	TNBC
乳がん	Shaw JA, 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	0.882	NA	HR+HER2–, TNBC, HER2+
乳がん	Lipsyc-Sharf M, et al.	2022	J Clin Oncol	35658506	103	145.6	RaDaR	II-III	NA	NA	0.1	NA	NA	NA	NA	0.857	0.974	HR+HER2–
乳がん	Radovich M, et al.	2020	JAMA Oncol	32644110	196	17.2	Tumor-informed	II-III	NA	NA	62–65%	32.5 (月)	NR	2.99 (1.38–6.48)	0.006	0.79	NA	TNBC
乳がん	Parsons HA, et al.	2020	Clin Cancer Res	32170028	142	85.2	Tumor-informed	0-III	NA	NA	NA	NA	NA	20.8 (7.3–58.9)	NA	0.81	NA	HR+HER2–, TNBC, HER2+
乳がん	Coombes RC, et al.	2019	Clin Cancer Res	30992300	49	NA	Signatera	I-III	NA	NA	0.33	NA	NA	35.8 (7.9–161.3)	0.001	0.89	1	HR+HER2–, TNBC, HER2+
乳がん	Garcia-Murillas I, et al.	2019	JAMA Oncol	31369045	170	35.5	Tumor-informed	II-III	0.512	NA	NA	NA	NA	16.7 (3.5–80.5)	0.001	0.96	NA	HR+HER2–, TNBC, HER2+
乳がん	Chen YH, et al.	2017	NPJ Breast Cancer	28685160	38	24	Tumor-informed	II-III	NA	0.12	NA	4.6(月)	NR	12.6 (3.06–52.2)	0.0001	0.31	1	TNBC
乳がん	Fiegl H, et al.	2005	Cancer Res	15734995	148	43.2	Tumor-naive (MethyLight)	I-III	NA	NA	0.223	NA	NA	NA	0.015	NA	NA	HR+, HR–
乳がん	Lee TH, et al.	2024	Cancer Res Treat	37946409	11	48	LiquidSCAN v2–PanCancer panel GENINUS	III	NA	0.272	NA	67% (4 年)	100% (4 年)	NA	0.032	NA	NA	TNBC, NAC+
乳がん	Magbanua MJM, et al.	2023	Cancer Cell	37146605	283	57.6	Signatera	II-III	Baseline 73% After NAC 9%	NA	NA	NA	NA	10.4 (2.3–46.6)	NA	NA	NA	HR+HER2–, TNBC, NAC+
乳がん	Cailleux F, et al.	2022	JCO Precis Oncol	36170624	44	36.4	Signatera	I-III	Baseline 58% After NAC 5%	NA	NA	NA	NA	53 (4.5–624)	0.01	NA	NA	HR+HER2–, TNBC, HER2+, NAC+
乳がん	Lin PH, et al.	2021	Front. Oncol	34868925	95	61.2	QIAseq Targeted DNA Panel	II-III	Baseline 63% After NAC 33%	NA	NA	58% (5 年)	NA	4.29 (2.06–8.92)	0.0001	NA	NA	HR+HER2–, TNBC, HER2+, NAC+

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)	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	
乳がん	Ortolan E, et al.	2021	ESMO Open	33743331	42	36	Oncomine Pan- Cancer Cell-Free Assay	II-III	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, NAC+
乳がん	Li S, et al.	2020	JCO Precis Oncol	32923909	52	46	Tumor-naïve (1021 cancer- related genes)	I-III	Baseline 48%	NA	NA	NA	NA	5.72 (1.74- 18.81)	0.011	NA	NA	HR+HER2-, TNBC, HER2+, NAC+
乳がん	Magbanua MJM, et al.	2020	Ann Oncol	33232761	295	37.2	Signatera	II-III	Baseline HR+HE R2- 69%, TNBC 91% After NAC HR+HE R2- 12%, TNBC 22%	NA	NA	NA	NA	HR+HE R2- 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, NAC+
乳がん	Cavallone L, et al.	2020	Sci Rep	32895401	26	63	Tumor-informed	I-III	Baseline 96% After NAC 63%	NA	NA	NA	NA	3.45 (1.02- 12.5)	0.046	NA	NA	TNBC, NAC+
乳がん	Elliott MJ, et al.	2025	Clin Cancer Res	39785866	100	39.6	SAGA Dx	I-III	Baseline 96%, preoper ative 23.7%	14.7%	NA	NA	NA	43.60 (12.2- 156.2)	< 0.0001	NA	NA	HR+HER2-,TNBC, HER2+, NAC+
乳がん	Cutts R, et al.	2024	ESMO Open	39216186	48	60	Signatera	I-III	0.645	0.354	NA	78% (4 年)	97% (4 年)	5.5 (1.1- 28.5)	0.04	NA	NA	HR+HER2-,TNBC, HER2+
乳がん	Grinshpun A, et al.	2026	ESMO Open	41672025	52	35	Guardant Reveal	I-III	0.269	NA	NA	NA	NA	39.8 (1.9- 835)	< 0.0001	NA	NA	HR+HER2-,TNBC, HER2+, Neo- endocrine therapy
乳がん	Lin PH, et al.	2026	Cancer Commun Res	41543393	117	48.2	Tumor-naïve	cT1-4, cN0-3	Baseline 67.5%, After NAC 27.4%	NA	NA	NA	NA	6.045 (2.367- 15.439)	< 0.001	NA	NA	HER2+, NAC+
乳がん	Ademuyiwa FO, et al.	2025	Clin Cancer Res	40116350	119	50	Guardant Reveal	II-III	Baseline 78%	0.089	NA	NA	NA	37.7 (1.49- 951)	< 0.0001	0.83	0.995	TNBC, NAC+
乳がん	Mittendorf EA, et al.	2025	Nat Med	40467898	139	20	Signatera	II-III	Baseline 94%, After NAC 12%	3%	NA	NA	NA	2.15 (0.88- 5.29)	NA	NA	NA	TNBC, NAC+
乳がん	Elliott MJ, et al.	2025	Nat Commun	39984446	119	56.4	RaDaR	I-III	0.772	0.042	NA	NA	NA	35.7 (4.3- 297)	< 0.0001	0.75	1	HR+HER2-,TNBC, HER2+, NAC+
乳がん	Magbanua MJM, et al.	2025	Nat Commun	41365872	723	56.4	Signatera	Eligible in I- SPY2	Baseline 81%, After NAC 9%	NA	NA	35% (3 年)	98% (3 年)	HR+HE R2- OR5.8 (2.21-	< 0.001	NA	NA	HR+HER2-,TNBC, HER2+, NAC+

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)	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	
														18.30), TNBC OR11.5 (5.04– 28.36), HER2+ OR 15.0(4.0 1–73.75)				
乳がん	Hunter NB, et al.	2026	J Clin Oncol	41805422	227	56.04	NeXT Personal	II–III	Baseline 93%, After NAC 29% (TNBC), 26% (HER2+)	NA	10% (TNBC), 9% (HER2+)	57% (3 年)	95% (3 年)	TNBC 128 (15– 1083, HER2 263 (27.2– 3538)	< 0.001	NA	NA	HER2+, TNBC, NAC+
乳がん	Foldi J, et al.	2026	Future Oncol	42324681	154	20	Precise MRD	I–III	Baseline 93%,	0.11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	HR+HER2–,TNBC, HER2+, NAC+
肝細胞がん	T. Shen	2020	Liver Int	32594568	275	33	tumor-naive	I–IV	0.204	NA	NA	NA	NA	(術 前 ctDNA) 2.15 (1.58– 2.93)	< 0.001	–	–	
肝細胞がん	C. L. Li	2020	Hepatology	32171027	50	NA	tumor-naive	NA	0.977	0.227	NA	38.2% (1 年)	90.0% (1 年)	NA	< 0.0001	NA	NA	
肝細胞がん	Z. Cai	2019	Clin Cancer Res	31217202	34	NA	tumor-informed	NA	1	0.324	0.5	NA	NA	NA	< 0.0001	0.588	NA	
肝細胞がん	D. Wang	2020	Liver Int	32279416	40	NA	tumor-informed	NA	0.975	NA	NA	NA	NA	(術 前 ctDNA) 4.10 (1.58– 10.67)	0.004	NA	NA	
肝細胞がん	Y. Fu	2022	Hepatol Int	35674872	258	NA	tumor-naive	NA	0.965	NA	NA	(high risk 例) 31.0 % (1 年)	(low risk 例) 88.2%(1 年)	(術 前 ctDNA)(high risk 例) 7.1 (3.2– 16.0)	(術 前 ctDNA)(high risk 例) < 0.001	NA	NA	
肝細胞がん	K. Ye	2022	Frontiers Oncology in	35311090	96	NA	tumor-naive	NA	NA	0.24	NA	4(月)	NR	4.551 (2.220– 9.330)	< 0.0001	NA	NA	
肝細胞がん	L. Zhao	2022	Clinical Translational Medicine and	35384341	66	NA	tumor-naive	NA	NA	0.356	NA	NA	NA	11.77 (4.96– 27.96)	< 0.0001	0.704	0.938	
肝細胞がん	G. Q. Zhu	2022	Molecular Oncology	34543520	41	17.7	AVENIO	NA	0.634	0.463	NA	NA	NA	4.3	0.032	NA	NA	
肝細胞がん	A. Huang	2024	Hepatol Int	37980313	74	17	tumor-informed	NA	0.47	0.176	NA	17.2 (月)	19.2(月)	NA	< 0.001	NA	NA	
肝細胞がん	M. Abdelrahim	2025	JCO Precis Oncol	40601895	34	40	Signatera	NA	NA	0.2941	0.323	NA	NA	7.2	<0.0001	NA	NA	
肝細胞がん	J. Hu	2025	Clin Cancer Res	39526910	88	80.7	PredicineBEACON	NA	0.875	0.409	NA	17.1(月)	NR	NA	0.0013	NA	NA	
肝細胞がん	M. Kudo	2026	Cancer Res	NA	95	36.9	Guardant Reveal	I–III	0.745	0.112	0.274	NA	NA	3.82	0.002	NA	NA	
膵臓がん	Y. Kitahata	2022	Ann Surg Oncol	34724126	27	14.4	tumor-naive	BR	0.593	0.519	NA	11.2 (月)	12.3(月)	NA	0.3671	NA	NA	
膵臓がん	X. Yang	2018	Transl Cancer Res	NA	35	12.4	tumor-naive	I–III	0.657	0.229	NA	NA	NA	NA	0.001	NA	NA	

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)	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	
膵臓がん	Y. Nakano	2018	Br J Cancer	29360815	45	NA	tumor-naïve	I-II	0.244	0.444	NA	NA	NA	NA	0.014	NA	NA	
膵臓がん	M.K. Kim	2018	Clin Chem	29352043	41	NA	tumor-naïve	R	0.366	–	NA	NA	NA	NA	(術 前 ctDNA)0.016	NA	NA	
膵臓がん	V.P. Groot	2019	Clin Cancer Res	31142500	59	16	tumor-naïve	I-II	0.49	0.268	0.587	5(月)	15(月)	NA	< 0.001	NA	NA	
膵臓がん	D. Pietrasz	2017	Clin Cancer Res	27993964	31	33.3	tumor-naïve	I-II	NA	0.194	NA	4.6(月)	17.6(月)	NA	0.03	NA	NA	
膵臓がん	S. Guo	2020	Br J Cancer	31969677	157	NA	tumor-naïve	I-III	NA	0.115	NA	12.1 (月)	25.4(月)	7.294 (2.397– 22.194)	< 0.001	NA	NA	
膵臓がん	S. Hussung	2021	BMC Cancer	33430810	25	22	tumor-naïve	NA	NA	0.48	NA	NA	NA	1.18 (0.46– 3.01)	0.7246	NA	NA	
膵臓がん	B. Lee	2019	Ann Oncol	31250894	38	38.4	tumor-naïve	NA	0.622	0.371	NA	5.4(月)	17.1(月)	5.4 (1.9– 15.2)	< 0.0001	0.57	1	
膵臓がん	J. Jiang	2020	Front Oncol	32850360	27	18.6	tumor-naïve	I-IV	0.667	0.296	NA	NA	NA	5.2	0.019	NA	NA	
膵臓がん	A. M. Eckhoff	2024	Ann Surg Oncol	38170407	35	13	Signatera	NA	0.314	0.151	0.257	3.2(月)	9.8(月)	8.1 (2.6– 25.5)	< 0.001	NA	NA	
膵臓がん	F. Watanabe	2019	PLOS ONE	31891652	39	16.2	tumor-naïve	I-II	0.179	0.077	0.359	NA	NA	NA	–	NA	NA	
膵臓がん	K. Watanabe	2022	Int J Mol Sci	36232820	145	NA	Oncomine Pan- Cancer Cell-Free Assay & tumor-informed	0-IV	39.4% (TNA) 56.3% (TIA)	NA	NA	13.3 (月)	NR	NA	0.001	NA	NA	
膵臓がん	T. Okada	2020	J Gastroenterol	32939577	66	NA	tumor-naïve	NA	NA	0.193	NA	NA	NA	(MAF 高 値 例) 3.179 (1.025– 9.859)	NA	NA	NA	
膵臓がん	S. Ako	2021	Cancer Biology&Therapy		33	26.2	tumor-naïve	I-III	NA	0.364	NA	7.7(月)	26.2(月)	3.37 (1.36– 8.35)	< 0.01	NA	NA	
膵臓がん	N. Hadano	2016	British Journal of Cancer	27280632	105	54 (average)	tumor-naïve	I-II	0.314	–	NA	6.1(月)	16.1(月)	NA	< 0.001	NA	NA	
膵臓がん	M. Sausen	2015	Nature Communications	26154128	51	32	tumor-naïve	II	0.569	0.5	NA	9.9(月)	NR	NA	0.0199	NA	NA	
膵臓がん	T. Hata	2023	J Hepatobiliary Pancreat Sci	36408698	66	NA	tumor-naïve	NA	0.288	0.242	NA	NA	NA	2.110 (1.039– 4.284)	0.034	NA	NA	
膵臓がん	T. Yamaguchi	2021	Ann Surg Oncol	33128119	97	29	tumor-naïve	I-II	0.247	0.278	NA	6.9(月)	19.2(月)	NA	0.027	NA	NA	
膵臓がん	J. S. Lee	2022	Clin Chem	36177751	70	11.4	AVENIO	I-III	0.377	0.151	0.195	NA	NA	NA	0.06	NA	NA	
膵臓がん	GP. Botta	2024	The Oncologist	39022993	298	13	Signatera	I-III	NA	0.29	0.296	NA	NA	5.45	<0.0001	NA	NA	
膵臓がん	K. Kamei	2026	J Clin Oncol	NA	50	17.7	Invitae Personalized Cancer Monitoring	I-II	0.667	0.069	NA	NR	NR	2.29	0.626	NA	NA	
胆道がん	G. King	2023	Annals of Oncology	NA	12	NA	Signatera	I-III	1	0.333	NA	NA	NA	7.4 (2.6– 4758)	0.00044	NA	NA	
胆道がん	J. Yu	2025	JCO Precis Oncol	39772829	56	12.8	Signatera	I-III	NA	0.166	NA	NA	NA	26 (2.6– 265)	<0.0001	NA	NA	
胆道がん	Yoo C	2025	J Hepatol	39532185	89	19	Signatera	II-IV	NA	0.247	0.528	NA	NA	1.8 (1.06– 3.07)	0.029	NA	NA	
卵巣がん	Paracchini L, et al	2026	ESMO Open	41747586	173	NA	Tumor-naïve (sWGS)	III-IV	NA	0.97	NA	15.9 (月)	22.7(月)	2.56 (1.22– 5.38)	0.010	NA	NA	

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)	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	
卵巣がん	Shu T, et al	2025	Gynecol Oncol	39579602	31	21.4	Tumor-informed	II-IV	1	0.258	NA	5.8(月)	24.7(月)	6.68 (2.18– 20.48)	< 0.001	0.467	0.938	
卵巣がん	Zhang Y, et al	2024	BMC Cancer	39710659	51	35.2	Tumor-informed	I-III	0.745	0.265	0.086	NA	NA	3.4 (1.02– 11.42)	0.047	0.571	0.857	HR は単変量解析の値が原著に記載されていないため、多変量(補正)解析の値を記載
卵巣がん	Knisely A, et al	2025	Clin Cancer Res	40748258	44	23.7	Signatera™	III-IV	NA	0.34	NA	6.4(月)	28.1(月)	5.3 (2.3– 12.4)	< 0.001	NA	NA	
卵巣がん	Kfoury M, et al	2024	Int J Gynecol Cancer	39313297	26	49.8	Tumor-naïve (TP53)	III-IV	0.785	0.308	0.385	17.5 (月)	26.4(月)	2.84 (0.62– 12.93)	0.17	0.444	1.00	
卵巣がん	Kallio HML, et al	2024	Life Sci Alliance	38580393	63	52.8	Tumor-informed	I-IV	0.93	NA	NA	12.2 (月)	40.6(月)	5.63	< 0.001	NA	0.987	
卵巣がん	Heo J, et al	2024	Cancer Res	38038965	201	12.7	Tumor-naïve	I-IV	0.692	0.217	0.392	6.7(月)	17.9(月)	10.7 (4.4– 25.9)	< 0.001	NA	NA	
卵巣がん	Zhu JW, et al	2023	Int J Mol Sci	37762691	48	NA	Tumor-informed	I-IV	0.957	0.851	NA	27.6% (5 年)	53.6% (5 年)	2.06 (0.60– 7.10)	0.23	NA	NA	
卵巣がん	Chao A, et al	2023	Biomed J	36208860	29	33.2	Tumor-naïve	I-IV	0.586	0.379	0.091	27.3% (2 年)	77.8% (2 年)	5.34 (1.87– 15.27)	0.002	NA	NA	
卵巣がん	Hou JY, et al	2022	Gynecol Oncol	36117009	69	24	Signatera	I-IV	0.73	0.33	0.32	NA	NA	17.6 (3.2– 97.4)	0.001	1.00	1.00	
子宮体がん	De Vitis LA, et al	2026	Eur J Surg Oncol	41519000	36	28	Tumor-informed	I-IV	0.714	0.357	NA	18.8 (月)	35.3(月)	3.32 (1.05– 10.51)	0.03	NA	NA	
子宮体がん	Ketch PW, et al	2025	JCO Precis Oncol	40991886	61	11.2	Signatera	I-II	NA	0.16	0.29	NA	NA	7.6 (1.5– 38.0)	0.003	1.00	NA	
子宮体がん	Lindemann K, et al	2025	Gynecol Oncol	40081113	83	45.7	Tumor-naïve	I-IV	0.193	NA	NA	61.4% (24 か 月)	87.6% (24 か月)	3.4 (1.2–9.8)	0.016	0.43	0.855	
子宮体がん	Gaudet Chardonnet A, et al	2025	Int J Gynecol Cancer	40517131	128	26	Tumor-naïve (メチル化)	I-III	0.14	NA	NA	67% (1 年)	91% (1 年)	4.26 (1.68– 10.8)	< 0.01	NA	NA	HR は単変量解析の値が原著に記載されていないため、多変量(補正)解析の値を記載
子宮体がん	Kim N, et al	2025	Clin Cancer Res	40358477	149	NA	Tumor-naïve	I-IV	0.252	NA	NA	NA	NA	6 (2.4–15)	< 0.01	NA	NA	
子宮体がん	Recio F, et al	2024	Gynecol Oncol	38262240	101	6.8	Signatera	I	NA	0.15	0.24	58% (再発 率)	6% (再発率)	6.2 (1.5–26)	0.0006	NA	NA	
子宮体がん	Casas-Arozamena C, et al	2024	J Exp Clin Cancer Res	39304963	198	NA	Tumor-informed	I-IV	0.294	NA	NA	NA	NA	3.63 (1.80– 7.30)	< 0.001	0.606	0.778	
子宮体がん	Ashley CW, et al	2023	Clin Cancer Res	36007103	44	33	Tumor-informed	I-IV	0.22	NA	0.24	NA	NA	15.56 (2.16– 112.16)	0.014	NA	NA	
子宮体がん	Feng W, et al	2021	J Transl Med	33536036	9	NA	Tumor-informed	I-IV	0.67	0.44	0.44	9(月)	NR	17.43 (1.61– 188.3)	0.019	1.00	0.833	
子宮頸がん	Zhang H, et al	2026	npj Precis Oncol	41776327	27	24	Tumor-naïve (HPV)	IIb-IVa	0.926	0.059	NA	NA	NA	NA	0.0154	NA	NA	CRT

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)	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	
子宮頸がん	Mayadev J, et al	2025	Ann Oncol	40500687	185	38	NeXT Personal	IB2-IVA	0.989	0.376	0.3	10.7 (月)	NR	0.15 (0.07– 0.33) 0.23 (0.11– 0.50)**	NA	NA	NA	CRT
子宮頸がん	Seo A, et al	2025	Clin Cancer Res	39680029	66	23	Tumor-naïve (HPV)	IB3-IVA	0.6	0.238	NA	30% (2 年)	92.9% (2 年)	7.21 (1.79– 28.96)	0.005	NA	NA	CRT
子宮頸がん	Hellman K, et al	2025	Mol Diagn Ther	40819188	92	NA	Tumor-naïve (HPV)	IB-IV	0.902	NA	NA	NA	NA	0.701 (0.531– 0.925)	0.017	NA	NA	手術、CRT HR は陽性 vs 陰性ではな く高値 vs 低値の値(Stage III)
子宮頸がん	Beaussire- Trouvay L, et al	2024	Front Oncol	39040450	97	47	Tumor-naïve (HPV)	IB3-IVA	0.608	0.12	NA	0%	72.7%	NA	0.036	NA	NA	手術、CRT
子宮頸がん	Han K, et al	2024	J Clin Oncol	37972346	70	26.4	Tumor-naïve (HPV)	IB-IVA	0.93	0.27	NA	24% (2 年)	82% (2 年)	6.29 (2.71– 14.59)	< 0.001	0.57	0.89	CRT
子宮頸がん	Kim JS, et al	2023	Cancer Res Treat	36510654	25	25.4	Tumor-naïve (HPV)	IB-ⅢC	0.56	NA	NA	NA	NA	NA	0.16	NA	NA	CRT
子宮頸がん	Sivars L, et al	2022	Gynecol Oncol	35918201	33	24.8	Tumor-naïve (HPV)	IB1-IVB	0.944	0.278	NA	NA	NA	5.13 (1.36– 19.39)	0.016	0.556	1.00	手術、CRT
子宮頸がん	Jeannot E, et al	2021	Clin Cancer Res	34210686	94	16.7	Tumor-naïve (HPV)	IB2-IV	0.63	0.275	NA	NA	NA	10.95 (2.94– 40.7)	< 0.0001	NA	NA	手術、CRT
子宮頸がん	Tian X, et al	2021	Int J Cancer	33113150	82	21	Tumor-naïve	I-IVB	NA	NA	NA	3(月)	7(月)	2.57 (1.20– 5.52)	0.005	NA	NA	手術、CRT
子宮頸がん	Cabel L, et al	2021	ESMO Open	34022731	55	49.9	Tumor-informed (HPV)	I-IVA	0.69	0.08	0.29	NA	NA	5.1 (0.85– 31)	0.048	NA	NA	CRT
子宮頸がん	Chung TKH, et al	2017	Gynecol Oncol	28587748	117	110.5	Tumor-naïve (PIK3CA)	I-IV	0.222	NA	NA	38(月)	113(月)	1.96 (1.09– 3.51)	0.024	NA	NA	手術、CRT
咽頭がん	Chan ATC, et al	2002	J Natl Cancer Inst.	12419787	170	116(週)	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	上咽頭, RT/CRT
咽頭がん	Lin JC, et al	2004	N Engl J Med	15190138	99	30	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	上咽頭, RT
咽頭がん	Li WF, et al.	2017	Chin J Cancer	29116021	385	52.8	Tumor-naive (EBV-DNA)	I-IVB	0.694	NA	0.242	NA	NA	NA	NA	0.736	0.872	上咽頭, RT/CRT
咽頭がん	Chen FP, et al	2020	Cancer	32125701	1984	60	Tumor-naive (EBV-DNA)	I-IVA	NA	NA	0.387	NA	NA	NA	NA	0.823	0.8	上咽頭, RT
咽頭がん	Chan DCT, et al	2022	Ann Oncol	35491007	769	5.1(年)	Tumor-naive (EBV-DNA)	ⅡB-IVB	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.971	NA	上咽頭, RT/CRT
咽頭がん	Chera BS, et al	2020	J Clin Oncol.	32017652	45	19.2	Tumor-naive (HPV-DNA)	I-Ⅲ	NA	NA	0.18	50% (2 年)	100% (2 年)	NA	< 0.0001	1	1	HPV+,中咽頭, SCC, CRT
咽頭がん	Rutkowski TW, et al	2020	J Transl Med.	32293457	66	NA	Tumor-naive (HPV-DNA)	NA	NA	0.09	NA	NA	NA	NA	NA	1	0.98	HPV+, 中咽頭, SCC, RT/CRT
咽頭がん	Tanaka H, et al	2021	Int J Cancer.	32895945	35	21	Tumor-naive (HPV-DNA)	Ⅱ-IV	NA	0.17	NA	33% (1 年)	93% (1 年)	NA	< 0.0001	NA	NA	HPV+, 中咽頭, SCC, RT/CRT
咽頭がん	Berger BM, et al	2022	Clin Cancer Res.	35576437	1076	9	NavDx	NA	NA	NA	0.074	NA	NA	NA	NA	NA	NA	HPV+, 中咽頭, SCC
咽頭がん	Ferrandino RM, et	2023	JAMA Otolaryngol	37422913	290	40.5	NavDx	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.818	1	HPV+, 中咽頭, SCC, 手術, RT/CRT

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)	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	
	al		Head Neck Surg.															
咽頭がん	Hanna GJ, et al	2023	Clin Cancer Res.	37566241	543	27.9	NavDx	NA	0.86	NA	NA	NA	NA	22.5 (9.2– 55.3)	< 0.0001	0.873	0.994	HPV+, 中咽頭, SCC, 手術, CRT
咽頭がん	Rettig EM, et al	2025	Clin Cancer Res.	39715483	155	23	NavDx	I–III	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.73	0.98	HPV+, 中咽頭, SCC, 手術, RT/CRT
咽頭がん	Routman DM, et al	2025	JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.	40402484	140	NA	NavDx	III–IV	NA	0.121	NA	69.5% (2 年)	95.9% (2 年)	0.19 (0.06– 0.59)	NA	NA	NA	HPV+, 中咽頭, SCC, 手術, RT
頭頸部がん	Flach S, et al	2022	Br J Cancer.	35132238	17	371 (日)	RaDaRTM	III–IVb	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	HPV–, 口腔/中下咽頭/喉頭, SCC
頭頸部がん	Honore N, et al	2023	Ann Oncol.	37879442	53	31	Tumor-naive	I–IVB	0.77	0.414	NA	23.5% (2 年)	86.6% (2 年)	4.34 (1.817– 10.39)	0.011	0.778	0.869	口腔/中下咽頭/喉頭, SCC, 手術、 RT/CRT
頭頸部がん	Burgener JM , et al	2021	Clin Cancer Res.	34158359	18	41.5	Tumor-naive cfMeDIP–seq	NA	NA	0.277777777 7777778	NA	NA	NA	8.73 (1.5– 50.92)	0.0046	NA	NA	HPV–, 口腔/中下咽頭/喉頭, SCC
頭頸部がん	Kogo R, et al	2022	Cancer Med.	35352507	24	563 (日)	Tumor-informed	I–IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	< 0.0001	NA	NA	口腔/中下咽頭/喉頭, SCC
頭頸部がん	Liu G, et al	2024	J Clin Oncol.	NA	130	NA	Tumor-naive cfMeDIP–seq	I–IVB	NA	NA	NA	NA	NA	12.95 (4.51– 37.22)	<0.001	NA	NA	
頭頸部がん	Sim ES, et al.	2025	Clin Cancer Res.	40392096	24	22.5	MAESTRO–Pool	II–IVB	1	0.583	NA	NA	NA	27.4 (3.5– 214.5)	< 0.0001	0.867	0.889	口腔/中下咽頭/喉頭, SCC, 手術
頭頸部がん	Ruiz–Torres DA, et al	2026	JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.	41569592	40	33.7	PredicineBEACON	I–IVB	0.97	0.56	NA	NA	NA	5.39 (1.98– 21.07)	NA	0.77	0.67	HPV–, 口腔/中下咽頭/喉頭, SCC, 手 術
悪性黒色腫	Lee RJ, et al.	2018	Ann Oncol	29112704	161	60	Tumor-naive	IIIB–IIIC	NA	0.12	NA	5y–RFS: 21%	5y–RFS: 49%	3.12 (1.79– 5.47)	< 0.0001	0.18	0.95	BRAF/NRAS 変異あり AVAST–M 附随研究
悪性黒色腫	Rowe SP, et al.	2018	Molecular oncology	30113761	29	8.7	Tumor-naive	IIIB–IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	BRAF/NRAS 変異あり
悪性黒色腫	Lee JH, et al.	2019	Ann Oncol	30860590	119	26	Tumor-naive	IIIB–IIID	0.34	NA	NA	mRFS: 6.2 カ月	mRFS: 13.9 カ 月	1.59 (1.00– 2.52)	0.027	NA	NA	BRAF/NRAS/KIT 変異あり
悪性黒色腫	Tan L, et al.	2019	Ann Oncol	30838379	99	20	Tumor-naive	IIIA–IIID	0.36	0.25	0.27	mRFS: 3.5 カ月	mRFS: 13.5 カ 月	10.0 (4.3– 24.0)	<0.001	0.55	0.94	BRAF/NRAS/TERT/TP53/KIT 変異あ り
悪性黒色腫	Braune J, et al.	2020	JCO Precis Oncol	35050727	12	NA	Tumor-naive	IIIA–IIIC	0.5	0.63	0.83	NA	NA	NA	0.018	NA	NA	BRAF/NRAS 変異あり
悪性黒色腫	Giunta EF, et al.	2022	Cancers	35804825	26	26.7	Tumor-naive	IIIA–IV	NA	0.04	NA	NA	NA	NA	NA	0.11	1	BRAF/NRAS 変異あり
悪性黒色腫	Gouda MA, et al.	2022	ESMO open	34942440	80	NA	Tumor-naive	0–IIID	0.37	0.26	NA	mRFS: 29.0 カ 月	mRFS: Not reached	NA	0.001	0.58	0.84	BRAF 変異あり
悪性黒色腫	Brunsgaard EK, et al.	2023	Melanoma Res	37040662	28	14.6	Signatera	IIIB–IIID	0.46	0.04	0.3	NA	NA	NA	NA	0.86	1	
悪性黒色腫	Eroglu Z, et al.	2023	Cancer	36869646	30	19.6	Signatera	IIIB–IIIC	NA	0.17	NA	mDMFS: 4.0 カ月	mDMFS: Not reached	10.77 (1.77– 65.57)	0.01	0.83	0.96	
悪性黒色腫	Genta S, et al.	2024	ESMO Open	39549683	66	39	RaDaR	IIIB–IV	0.42	0.09	0.29	mRFS: 15.7 カ 月	mRFS: Not reached	2.73 (0.92– 8.15)	0.071	0.21	0.97	BRAF 変異あり
悪性黒色腫	Marchisio S, et al.	2024	J Transl Med	39609824	32	36	Tumor-naive	IIIA–IIID	NA	0.34	0.5	3y–RFS: 36.4%	3y–RFS: 75.0%	3.79 (1.20– 12.00)	0.014	NA	NA	BRAF 変異あり
悪性黒色腫	Weber JS, et al.	2024	Lancet	38246194	125	23.5	RaDaR	IIIB–IV	NA	0.12	NA	NA	NA	6.67 (3.27–	NA	0.34	0.97	KEYNOTE–942 附随研究

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)	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	
														13.70)				
悪性黒色腫	Long GV, et al.	2025	J Immunother Cancer	40645660	1127	NA	RaDaR	III B-IV	NA	0.16	0.13	2y-RFS: 45%(試 験 治 療 群)/45% (標準治 療群)	2y-RFS: 65%(試 験 治 療群)/66%(標 準治療群)	1.97 (1.57- 2.46)	NA	0.39	0.87	CheckMate 915 附随研究
悪性黒色腫	Palacios-Diaz RD, et al.	2025	Melanoma Res	40387867	48	25.1	Tumor-naïve	III B-III D	0.53	0.17	0.44	NA	NA	NA	0.036	0.64	0.85	BRAF/NRAS/TERT promoter 変異あり
悪性黒色腫	Syeda MM, et al.	2025	Lancet Oncol	40250457	597	60	Tumor-naïve	III A-III D	NA	0.13	0.21	mRFS: 16.6 カ 月(試験 治 療 群)/3.7 カ月(プ ラ セ ボ 群)	mRFS: 24.4 カ 月(試験治 療群)/68.1 カ月 (プラセボ群)	2.98 (1.95- 4.54)(試 験 治 療 群)/2.91 (1.99- 4.25)(プ ラ セ ボ 群)	<0.0001	57%(試 験 治 療 群)/59% (プラセボ群)	NA(試験治 療群)/100%(プ ラセボ群)	BRAF 変異あり COMBI-AD 附随研究
悪性黒色腫	Rhodin KE, et al.	2025	Ann Surg Oncol	40146490	30	16	Signatera	III B-III C	0.25	0.17	NA	mRFS: 3.6 カ月	mRFS: 21.5 カ 月	7.7 (1.8- 32.1)	0.006	0.62	0.94	
悪性黒色腫	Ansstas G, et al.	2026	Clin Cancer Res	41632449	190	24.6	Signatera	I A-III B	NA	NA	0.18	NA	NA	25.36 (9.16- 70.30)	<0.001	0.73	0.95	
悪性黒色腫	Namikawa K, et al.	2026	Cancer Res Commun	in press	48	34.6	Guardant Reveal	II-III	NA	0.13	0.45	1y-RFS: 17%	1y-RFS: 71%	26.55 (2.86- 246.58)	0.004	0.81	1	COSMOS-MEL01
メルケル細胞がん	Akaike T, et al.	2024	J Clin Oncol	39052958	84	10.3	Signatera	I-III	NA	0.167	NA	1y-RFS: 26%	1y-RFS: 79%	7.4 (2.7- 20.3)	<0.001	0.95	0.9	
中枢神経腫瘍	Juratli TA	2018	Clin Cancer Res	29941484	38	12.36	Tumor-naïve	NA	CSF 92.1% Plasma 7.9%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	膠芽腫、CSF
中枢神経腫瘍	Miller AM	2019	Nature	30675060	神経膠腫 85 膠芽腫 46	NA	Tumor-naïve	NA	NA	神 経 膠 腫 49.4% 膠芽腫 64.3%	NA	神 経 膠 腫 3.15 カ 月 (OS) 膠 芽 腫 2.04 カ 月 (OS)	神 経 膠 腫 11.91 カ 月 (OS) 膠 芽 腫 9.89 カ 月 (OS)	神 経 膠 腫 4.16 (2.15- 8.05)	神 経 膠 腫 0.000024315	NA	NA	神経膠腫、膠芽腫
中枢神経腫瘍	Bagley SJ	2020	Clin Cancer Res	31666247	42	11.3	Tumor-naïve	NA	0.55	NA	NA	6	8.7	NA	NA	NA	NA	膠芽腫
中枢神経腫瘍	Yu J	2021	Front Oncol	34712610	30	NA	Tumor-naïve	NA	NA	(術 後 早 期) 93.3%	(再 発 時) 100%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	神経膠腫、膠芽腫、TISF
中枢神経腫瘍	Sheng Z	2021	Front Oncol	33868989	10	NA	Tumor-naïve	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	神経膠腫、膠芽腫
中枢神経腫瘍	Sheng Z	2021	Clin Transl Med	34841677	36	0.3-42.4	Tumor-naïve	NA	NA	TISF 100% CSF 54.5%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	神経膠腫、膠芽腫
中枢神経腫瘍	Guo G	2024	Cancer Immunol Immunother	39105794	32	11	Tumor-naïve	NA	0.78	NA	0.97	NA	NA	NA	NA	NA	NA	膠芽腫
中枢神経腫瘍	Cabezas- Camarero S	2025	Ann Oncol	39978637	37	31.5	Tumor-naïve	NA	59% (CSF) 14% (Plasma)	NA	NA	10 カ月 (PFS) 49 カ月 (OS)	29 カ月 (PFS) 55 カ月 (OS)	NA	0.45	NA	NA	神経膠腫、膠芽腫、CSF&Plasma
中枢神経腫瘍	Zhang J	2025	Neurosurgery	40042315	37	10.4	Tumor-informed	NA	NA	0.622	NA	7.5 カ月 (PFS)	15.23 カ 月 (PFS)	2.512	0.0054	0.862	1	膠芽腫、TISF
中枢神経腫瘍	Liu APY	2021	Cancer Cell	34678152	123	NA	Tumor-naïve	NA	NA	0.64	NA	NA	NA	(術 後) 1.36	NS <0.0001	NA	NA	髄芽腫、CSF

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)	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	
														(0.67– 2.76) (RT 後) 6.53 (3.22– 13.26)				

Abbreviations: BR, Borderline resectable; CI, Confidence interval; CRT, Chemoradiation therapy; CSF, Cerebrospinal fluid; DNA, Deoxyribonucleic acid; EBV, Epstein-Barr virus; HER2, human epidermal receptor2; HPV, Human papilloma virus; HR, hazard ratio; HR, hormone receptor; LA, Locally advanced; mDMFS, median distant metastasis-free survival; mRFS, median recurrence-free survival; NA, not available; NAC, neoadjuvant chemotherapy; NR, not reached; NS, not significant; OR, odds ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PMID, PubMed Identifier; RFS, recurrence-free survival; RT, Radiation therapy; SCC, squamous cell carcinoma; sWGS, shallow Whole-genome sequencing; TISF, Tumor in situ fluid; TNBC, triple negative breast cancer; UICC, Union for International Cancer Control; utDNA, urinary tumor DNA; WGS, Whole-genome sequencing.

* 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

** 基本的には MRD 陰性例を対照とした陽性例の値。陽性例を対照とした陰性例の値の場合**を付記。

表 1B 各領域の報告済みの介入研究

対象がん種	試験名	著者名	発行年	雑誌	PMID	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
結腸がん	DYNAMIC (ACTRN12615000381583)	1) Tie, J, et al. 2) Tie, J, et al.	1) 2022 2) 2025	1) N Engl J Med 2) Nat Med	1) 35657320 2) 40055522	豪州	第 2 相、RCT	455	Tumor-informed	根治切除後、pStage II	ACT の適否を術後 4/7 週の MRD 検査で決定し、ctDNA guided 群は標準群と比較して ACT 実施率を有意に減少させ(15.3% vs 27.9%)、RFS は非劣性を証明(5 年 RFS: 88% vs. 87%)。
結腸がん	DYNAMIC-III (ACTRN12617001566325)	Tie, J, et al.	2025	Nat Med	41115959	豪州	第 2/3 相	1002	Tumor-informed	術後、pStage III	術後 5-6 週の ctDNA 陰性例に対する治療簡略化の非劣性、ctDNA 陽性例に対する治療強化の優越性はいずれも証明されなかった。
結腸直腸がん	ALTAIR (NCT04457297.)	Bando H	2026	Nat Med	42260101	日本	第 3 相	243	Signatera™	術後、pStage0-IV、再発サーベイランス中の ctDNA 陽性かつ画像上再発なし(分子的再発)	FTD/TPI 群とプラセボ群で DFS の有意差なし(HR 0.79, P=0.107)。
結腸直腸がん	CIRCULATE-AIO/ABCSG (NCT04089631)	Folprecht, G.	2026	Ann Oncol	42225236	ドイツ・オーストリア	第 3 相 + 観察研究	1396	Tumor-informed	術後、pStage II、MSS (pMMR)	ITT 解析は検出力不足。per-protocol の探索的解析では、MRD 陽性例における ACT は無治療経過観察と比較して有効 (HR: 0.31 [95%CI: 0.09-1.03])。
膀胱がん	IMvigor011 (NCT04660344)	Powles T, et al	2025	N Engl J Med	41124204	国際共同	第 3 相	761	Signatera	pT2-4a or N+, 術後、MRD 陽性	アテゾリズマブ群がプラセボ群に対して DFS(HR: 0.64 [95% CI: 0.47-0.87])、OS(HR: 0.59 [95% CI: 0.39-0.90])ともに有効
膀胱がん	TOMBOLA (NCT04138628)	Dyrskjot L, et al.	2026	Ann Oncol	41544704	デンマーク	第 2 相	282	Tumor-informed	cT2-4a、術後	MRD 陽性例に対するアテゾリズマブ補助療法で 1 年 RFS: 76%。MRD 陰性例は経過観察で 1 年 RFS: 97%
肺がん	MERMAID-2 (NCT04642469)	NA	NA	NA	NA	国際共同	第 3 相	30	ArcherDx	NSCLC、pStage II-III、根治治療後	MRD 陽性例に対するデュルバルマブ vs. プラセボの RCT。治療開発状況の変化のため早期終了
乳がん	C-TRAK TN (NCT03145961)	Turner NC, et al	2022	Ann Oncol	36423745	英国	第 2 相、RCT	208	personalised PCR	digital TNBC、ステージ II/III or NAC 後 non-pCR、MRD 陽性	ペムブロリズマブ vs. 経過観察の RCT だが、ペムブロリズマブ群の 72% (23/32)に MRD 陽性時に画像上再発あり早期中止。
乳がん	ZEST (NCT04915755)	NA	NA	NA	NA	欧米、アジア	第 3 相	40	Signatera™	TNBC/HR+HER2- tBRCA mutation、ステージ I-III、MRD 陽性	ニラパリブ vs. プラセボの RCT だが早期中止
膵臓がん	DYNAMIC PANCREAS (ACTRN12618000335291)	Lee B, et al	2024	J Clin Oncol	NA	オーストラリア	第 2 相	102	tumor-informed	術後	MRD 陰性例は ACT3 か月、陽性例は 6 か月実施。MRD 陰性例は DFS 良好(HR: 0.28)。
咽頭がん	NPC 0502 (NCT00370890)	Anthony T.C. Chan et al.	2018	J Clin Oncol	29989858	香港	第 3 相	104	Tumor-naïve (EBV-DNA)	上咽頭がん、根治的 RT/CRT 後、MRD 陽性	GC 療法 6 サイクル vs. 経過観察の RCT で 5 年 RFS に有意差なし(49.3% vs. 54.7%)
咽頭がん	PATH コホート A (NCT05307939)	L Chen et al	2026	Int J Radiat Oncol Biol Phys	41043558	米国	第 2 相	12	NavDx®	HPV+、中咽頭がん、術後 MRD 陰性、病理学的中間リスク	術後 RT の省略・延期(MRD 陽転化時に照射)。12 例中 3 例が肉眼的再発し早期終了
悪性黒色腫	DETECTION (NCT04901988)	NA	NA	NA	NA	英国	第 2 相、RCT	8	Tumor-naïve	ステージ IIB-IIc、術後、BRAF/NRAS 変異	ニボルマブ開始基準を画像上再発時 vs.MRD 陽性時で比較する RCT だが早期中止

Abbreviations: ACT, adjuvant chemotherapy; CI, Confidence interval; CRT, Chemoradiation therapy; DNA, Deoxyribonucleic acid; EBV, Epstein-Barr virus; FTD/TPI, Trifluridine/Tipiracil; HER2, human epidermal receptor2; HPV, Human papilloma virus; HR, hazard ratio; HR, hormone receptor; MSS, Microsatellite stable; NA, not available; NAC, neoadjuvant chemotherapy; NSCLC, Non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PCR, polymerase chain reaction; pMMR, proficient Mismatch repair proficient; RCT, Randomized controlled trial; RFS, recurrence-free survival; RT, Radiation therapy; tBRCA, tumor BRCA; TNBC, triple negative breast cancer;

表 2 各領域の進行中の重要試験

対象がん種	試験名(臨床試験番号)	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
大腸がん	VEGA (JRCT1031200006)	日本	第 3 相	1000	Signatera	術後、高リスク Stage II & 低リスク StageIII	CAPOX vs. 経過観察の非劣性デザイン RCT
大腸がん	AURORA (JRCT1071220087)	日本	第 2 相、RCT	90	Guardant Reveal	根治切除可能、オリゴ転移	ctDNA 陽性例に対する mFOLFOX6 vs. mFOLFOXIRI+ベバシズマブ
大腸がん	CIRCULATE-US (NCT05174169)	US	第 2/3 相	1912	Signatera	術後、Stage II/III	MRD 陰性例: FOLFOX6/CAPOX vs. 無治療経過観察 (非劣性デザイン) MRD 陽性例: FOLFOX6/CAPOX vs. FOLFIRINOX (優越性デザイン)
大腸がん	NCT06204484	中国	第 3 相	349	Tumor-informed	術後、高リスク Stage II & 低リスク StageIII	MRD 陰性例: CAPOX 即時開始 vs. ctDNA 陽転化時に CAPOX 開始 MRD 陽性例: CAPOX vs. mFOLFOXIRI
大腸がん	AFFORD (NCT05427669)	中国	第 3 相	340	Tumor-informed	MRD 陽性、Stage II-III	FOLFOXIRI vs. mFOLFOX6
大腸がん	IMPROVE-IT2 (NCT04084249)	デンマーク	第 2 相、RCT	250	Tumor-informed	術後、Stage III	再発サーベイランスで ctDNA 使用 vs 標準的方法
大腸がん	SAGITTARIUS (NCT06490536)	欧州	第 3 相	700-900	Signatera	結腸がん、術後、高リスク Stage II/III	MRD & genomics-guided ACT vs. 標準治療
大腸がん	LIBRA (未登録)	日本/欧州	第 3 相	1700	Tumor-informed	術後、高リスク Stage II/III	(MRD+CAPI)-guided ACT vs. 標準治療
大腸がん	Andoro-Meta (CRC-534) (NCT07023289)	国際共同	第 2 相、RCT	140	Signatera	Stage II-IV、根治治療終了後、MRD 陽性	ABBV400 vs. 標準治療
大腸がん	POLARIS (未登録)	日本	第 2 相、RCT	90	Tumor-informed	Stage II-IV、根治治療終了後、MRD 陽性	FTD/TPI + フルキンチニブ vs. フルキンチニブ
大腸がん	SIRIUS (未登録)	日本	第 2 相、RCT	40	Tumor-informed	Stage II-IV、根治治療終了後、MRD 陽性	S-531011 + ベムプロリズマブ vs. S-531011
胃がん	TRINITY (NCT06253650)	イタリア	第 2 相、RCT	46	-	HER2 陽性胃癌、術後、MRD 陽性	トラスツマブ・デルクステカン vs. FLOT
胃がん	MRD-GATE (NCT06157216)	中国	第 2 相	65	-	Stage II/III、術後	MRD 陰性例: Stage II は経過観察、Stage III は S-1 MRD 陽性例: SOX/CAPOX)
胃がん	MRD-ATLAS (NCT07257380)	中国	第 2 相	90	-	NAC 開始前、cStage III/IVa	MRD-guided therapy(陽性例に ACT、陰性例は経過観察) vs. 標準治療
胃がん	RANT-GC (NCT05733689)	米国	第 1b 相	26	Signatera	NAC 開始前、cStage IB-III	NAC のアダプティブ・デザイン(レジメンを ctDNA 等による評価に応じて変更)
食道がん	MRD2START (NCT06914011)	韓国	第 3 相	172	-	術後、扁平上皮がん、MRD 陽性	チスレリズマブ vs. 経過観察
膀胱がん	MODERN (NCT05987241)	北米	第 3 相	1190	Signatera	NAC なし、pT3-pT4 or pT0/x-pT4/N+ NAC あり、ypT2-4 or N+ 術後	MRD 陽性例: ニボルマブ vs. ニボルマブ+relatlimab MRD 陰性例: ニボルマブ即時開始 vs. ctDNA 陽転化時にニボルマブ開始
膀胱がん	NEO-BLAST (NCT06537154)	カナダ	第 2/3 相	668	-	治療開始前、cT2-4aN0M0	NAT 後に cCR で ctDNA 陰性の場合、無治療経過観察 vs. 根治的治療(切除 orCRT)
肺がん	ECTOP-1022 (NCT06323148)	中国	第 3 相	226	-	切除可能、cStage II-IIIa、EGFR 変異陽性、 NSCLC	MRD 陽性例:オシメルチニブ ACT vs. 無治療経過観察
肺がん	LUN0114 (NCT04585490)	米国	第 3 相	48	AVENIO Surveillance Kit	切除不能、Stage III、NSCLC	CRT 後 MRD 陽性例: デュルバルマブ vs. デュルバルマブ+トレメリムマブ+化学療法
肺がん	APPROACH (CTONG2101) (NCT04841811)	中国	第 3 相	192	-	切除不能、Stage III、EGFR 変異陽性、NSCLC	MRD-guided therapy (MRD 陽性時に almonertinib) vs. almonertinib 維持療法
肺がん	TROPION-Lung12 (NCT06564844)	国際共同	第 3 相	25	-	術後、Stage I、腺がん、術前 ctDNA 陽性 or 病理学的高リスク	Rilvegostomig+ダトボタマブ・デルクステカン vs. Rilvegostomig vs.標準治療
肺がん	JCOG2111A(MRDSEEKER) (NCT06854939)	日本	観察研究	350	Signatera	根治治療可能、NSCLC	Signatera の臨床性能評価試験
肺がん	LC-SCRUM-Advantage/MRD (UMIN000048977)	日本	観察研究	680	-	治療開始前	遺伝子解析や MRD モニタリングの有用性についての探索的評価試験
乳がん	LEADER (NCT03285412)	米国	第 2 相、RCT	120	Signatera	HR+HER2-、T1c-T4c、術後、MRD 陽性	Ribociclib+内分泌療法 vs. 内分泌療法
乳がん	DARE (NCT04567420)	米国	第 2 相、RCT	100	Signatera	HR+HER2-、Stage II-III、術後内分泌療法中、 MRD 陽性	パルボシクリブ+フルベストラント vs. 術後内分泌療法継続
乳がん	TRAK-ER	欧州	第 2 相、RCT	1100	Invitae PCM	HR+HER2-、術後内分泌療法中、MRD 陽性	パルボシクリブ+フルベストラント vs. 術後内分泌療法継続

対象がん種	試験名(臨床試験番号)	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
	(NCT04985266)						
乳がん	KAN-HER2 (NCT05388149)	カナダ	第 2 相	15	RaDaR	HER2+、ステージ I-III、術後療法中、MRD 陽性	Neratinib+トラスツマブ・エムタンシンの有効性評価
乳がん	PERSEVERE (NCT04849364)	米国	第 2 相	197	FoundationOneLiquid CDx	TNBC、ステージ I-III、NAC あり、術後	MRD&genome-guided therapy の有効性評価
乳がん	SURVIVE (NCT05658172)	ドイツ	第 3 相	3500	RaDaR	根治治療後、中間/高リスク例、	強化サーベイランス(ctDNA 検査含む) vs. 標準的サーベイランス
乳がん	SURVIVE HERoes (NCT06643585)	ドイツ	第 3 相	180	RaDaR	HER2+/HER2-low, Survive 試験登録例、 ctDNA 陽転化	トラスツマブ・デルクステカン vs. 現治療継続
乳がん	ASPRIA (NCT04434040)	米国	第 2 相	40	NA (Sysmex Inostics)	TNBC、NAC あり、術後、MRD 陽性	アテゾリズマブ+サシツマブ・ゴビテカンの有効性評価
乳がん	TREAT (NCT05512364)	欧州	第 3 相	220	Signatera	HR+HER2-、Stage II-III、術後、内分泌療法 中、ctDNA 陽転化	Elacestrant vs. 内分泌療法継続
乳がん	Apollo (NCT04501523)	中国	第 2 相、RCT	460	NGS	TNBC、Stage II-III、術後、MRD 陽性	カベシタビン+チスレリズマブ vs. カベシタビン
乳がん	Artemis (NCT04803539)	中国	第 2/3 相	260	NGS	TNBC、Stage II-III、術後化学療法後、MRD 陽性	カベシタビン+Camrelizumab+Apatinib vs. カベシタビン
乳がん	ARCHE (NCT07292207)	日本	第 2 相	30	Precise MRD	HR+HER2-、根治治療後、MRD 陽性	内分泌療法+アベマシクリブの有効性評価
膵臓がん	MAP-02 (NCT05802407)	中国	RCT	100	NA	根治切除後	ctDNA 量の増悪時に術後補助療法レジメン変更 vs. 変更なし
膵臓がん	MAP-03 (NCT05802394)	中国	RCT	100	NA	BR/LA に対する化学療法開始前	ctDNA 量の増悪時に化学療法レジメン変更 vs. 変更なし
膵臓がん	ADAPT-MRD (NCT06966440)	中国	RCT	856	MinerVa Prime	根治切除後	MRD-guided ACT vs. 標準治療
膵臓がん	CIRCPAC (NCT05788744)	デンマーク	RCT	1000	NA	根治切除後、Stage I-III	強化サーベイランス(ctDNA 検査含む) vs. 標準的サーベイランス
胆道がん	NCT06171321	中国	第 2 相	94	NA	根治切除予定、Stage II/III	MRD 陰性例: S-1 MRD 陽性例: S-1 + 試験治療
卵巣がん	GALAXY-OV (UMIN000050754)	日本	観察研究	169	Signatera	NAC-IDS 術後、維持療法中	ctDNA サーベイランスの観察研究、兼 Nir-Bev study のスクリーニング
卵巣がん	Nir-Bev (JRCT2031220732)	日本	第 2 相、RCT	38	Signatera	NAC-IDS 術後、GALAXY-OV 登録例、MRD 陽性	ニラパリブ vs. ニラパリブ+ベバシズマブ
卵巣がん	NCT06341907	中国	第 2/3 相	10	NA	Stage II-IV、術後、MRD 陽性	個別化ワクチン+標準治療
子宮体がん	SIGNAL-EMC 101 (NCT07339384)	米国	第 2 相、RCT	1010	Signatera	中/高リスク、術後、MRD 陰性	無治療経過観察 vs. 腔断端小線源治療
咽頭がん	NRG-HN001 (NCT02135042)	米国	第 2/3 相	685	Tumor-naïve (EBV-DNA)	上咽頭がん、RT 後	MRD 陰性例: PF 療法 vs. 無治療経過観察 MRD 陽性例: PF 療法 vs. GT 療法
咽頭がん	T1313 (NCT02363400)	台湾	第 3 相	147	Tumor-naïve (EBV-DNA)	上咽頭がん、RT 後、MRD 陽性	MEP 療法 vs. 無治療経過観察
咽頭がん	BioNPC-03 (NCT07067268)	中国	第 2 相、RCT	76	Tumor-naïve (EBV-DNA)	上咽頭がん、根治的 CRT/RT 後、MRD 陽性	チスレリズマブ+カベシタビン vs. 無治療経過観察
咽頭がん	PATH (NCT05307939)	米国	第 2 相	30	NavDx	HPV+、中咽頭がん、術後、MRD 陰性	Cohort A: RT の延期・省略 (早期終了・報告済) Cohort B: CRT 減量照射 (進行中)
咽頭がん	SAVAL (NCT06088381)	米国	第 2 相	61	Tumor-naïve (HPV-DNA)	HPV+、中咽頭がん、術前、ctDNA 陽性	MRD/risk-guided therapy の有効性評価
咽頭がん	NCT06445114	米国	第 2 相	50	NavDx	HPV+、中咽頭がん、術前/術後	MRD/risk-guided therapy(CRT の照射量調節)の有効性評価
咽頭がん	SURVEILLE-HPV (NCT05582122)	フランス	第 2 相、RCT	420	Tumor-naïve (HPV-DNA)	HPV+、中咽頭がん、根治治療後	ctDNA を用いたサーベイランス vs. 標準的サーベイランス
咽頭がん	DART 2.0 (NCT05541016)	米国	第 2 相	455	NavDx	HPV+、中咽頭がん、術前/根治的 RT 前	MRD 陰性例: 術後 RT・根治的 RT の照射量減量の有効性評価
咽頭がん	OPERATION (NCT07513389)	米国	第 2 相	36	NavDx	HPV+、中咽頭がん、術前、ctDNA 陽性	MRD 陰性例: RT 省略の有効性評価
頭頸部がん	NeckTAR (NCT05710679)	フランス	第 2 相	63	Tumor-informed	SCC、Stage III-IVB、RT 開始前、ctDNA 陽性	ctDNA サーベイランス

対象がん種	試験名(臨床試験番号)	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
頭頸部がん	MERIDIAN (NCT05414032)	米国	第 2 相、RCT	200	RaDaR	SCC、Stage III-IVB (HPV-)、Stage III (HPV+)、根治治療開始前	MRD 陰性例：経過観察 MRD 陽性例：Rilvegostomig vs. 経過観察
悪性黒色腫	ClearMe (NCT06319196)	カナダ	第 2 相、RCT	54	RaDaR	悪性黒色腫、Stage IIB-IV、術後、MRD 陽性	ニボルマブ+relatlimab vs. ニボルマブ
悪性黒色腫	DETECTION-2 (ISRCTN13695430)	英国	RCT	50	Tumor-naïve	悪性黒色腫、Stage IIB-III A、術後 BRAF/NRAS/TERT promoter 変異	MRD-guided ACT vs. 標準治療
多がん種	UMBRELLA (NCT06332274)	米国	第 3 相	717	BeiGene (C2i Genomics)	NSCLC, CRC, PDAC, Sarcoma, etc.	MRD 陽性例：チスレリズマブ vs. プラセボ MRD 陰性例：減量 FU vs. 標準 FU

Abbreviations: ACT, adjuvant chemotherapy; BR, Borderline resectable; CAPAI, Combined Analysis of Pathologists and Artificial Intelligence; CAPOX, Capecitabine, oxaliplatin; CDx, Companion Diagnostic; CRC, colorectal cancer; CRT, Chemoradiation therapy; DNA, Deoxyribonucleic acid; EBV, Epstein-Barr virus; FLOT, 5-fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel; FTD/TPI, Trifluridine/Tipiracil; FU, fluorouracil; GT, Gemcitabine and Paclitaxel; HER2, human epidermal receptor2; HPV, Human papilloma virus; HR, hazard ratio; HR, hormone receptor; LA, Locally advanced; MEP, Mitomycin-C, epirubicin, cisplatin, oral Tegafur-uracil; NA, not available; NAC, neoadjuvant chemotherapy; NAT, neoadjuvant therapy; NGS, next generation sequencing; NSCLC, Non-small cell lung cancer; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; PF, cisplatin and fluorouracil; RCT, Randomized controlled trial; RT, Radiation therapy; SCC, squamous cell carcinoma; SOX, S-1, oxaliplatin; TNBC, triple negative breast cancer

4. クリニカル・クエスチョン(CQ)

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。

推奨度の決定

本ガイドラインの作成にあたり、少なくとも 2 つ以上のがん種において共通する、がん種横断的な臨床課題についてクリニカル・クエスチョン(clinical question: CQ)を設定し、その CQ に対する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 に対する推奨度を決定するため、委員 21 名の voting を行った(表 3)。Voting は、各 CQ におけるエビデンスの強さ、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、必要に応じて解説文の備考として記載する。CQ に対する推奨文の作成において、エビデンスレベル 1b (1)以上のエビデンスが primary endpoint として当該がん種において示されている場合は、当該がん種に対する推奨を個別に出すこととした。

Voting をもとに、各 CQ に対する推奨結果を下記のとおり決定した。

- ① 強い推奨(Strong recommendation: SR)が 70%以上の場合には SR、
- ② ①を満たさず SR+推奨(Recommendation: R)が 70%以上の場合には R、
- ③ ①②を満たさず SR+R+エキスパート・コンセンサス・オピニオン(Expert consensus opinion: ECO)が 70%以上の場合には ECO、
- ④ ①ー③に関わらず推奨なし(No recommendation: NR)が 50%以上の場合には NR、
- ⑤ ①ー④いずれも満たさない場合は「推奨度なし」とする。

表 3 Voting における推奨度と判定基準

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

参考文献

1. Medicine CfE-B. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) 2009 [Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>].

CQ1: MRD 検査には、どのようなアッセイが推奨されるか？

推奨 1-1: MRD 検査として、分析的及び臨床的妥当性を含む検査システム全体の妥当性が示された検査を行うことを強く推奨する。

推奨度: 強く推奨する [SR:17 名、R:3 名、ECO:0 名、NR:0 名]

推奨 1-2: 術後において、腫瘍マーカーや画像診断等の再発診断補助検査と比較してより高い臨床的妥当性が示された MRD 検査を使用することを強く推奨する。

推奨度: 強く推奨する [SR:18 名、R:2 名、ECO:0 名、NR:0 名]

推奨 1-3: 再発サーベイランスにおいて、腫瘍マーカー等の再発診断補助検査と比較してより高い臨床的妥当性を示し、MRD 検出から臨床的又は画像的再発までのリードタイムが長い MRD 検査を使用することを強く推奨する。

推奨度: 強く推奨する [SR:15 名、R:5 名、ECO:0 名、NR:0 名]

解説

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、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 検査では主に ctDNA 解析が用いられている。

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、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)。

- 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、確認検査の方法等の情報に基づいて評価される。
- 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。
- 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、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れる。

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。

- 分析的妥当性: MRD 検出の真度、検出感度、精度、交差反応性等。
- 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。具体的には再発を比較対照として以下のような指標で評価される。
 - ・感度（再発した患者のうち MRD 陽性患者の割合）
 - ・特異度（再発していない患者のうち MRD 陰性患者の割合）
 - ・陽性適中率（MRD 陽性患者のうち再発した患者の割合）
 - ・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）
 - ・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、無再発生存期間におけるハザード比
 - ・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）

- 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。
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要がある。一方、臨床的有用性の直接的な証明には、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。なお、MRD 検査の妥当性は分析的・臨床的側面に加え、適切な個人情報保護・管理や不正アクセス防止のセキュリティ対策を含む検査システム全体としても評価される必要がある。本邦においては、大腸がんにおける術後 4 週の MRD 検査結果と無病生存率の関連が臨床的妥当性として評価され Signatera が薬事承認されている(2)。Signatera の薬事審査においては、個人情報保護及び品質管理の両面について承認条件として挙げられており、検査システム全体の妥当性が制度的に担保されていることが必須である。

以上より、MRD 検査として、分析的及び臨床的妥当性を含む検査システム全体の妥当性が示された検査を行うことを「強く推奨する」とした(推奨 1-1)。

MRD 検査の使用用途は、主に以下の 2 つに大別される。

- 1 術後補助療法の要否決定の補助、ならびに再発リスク判定に用いる「術後検査」(CQ2、CQ3、CQ6、CQ8)

- 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検査」(CQ2、CQ3、CQ7)

過去の臨床研究では、全て観察研究であり検証的試験ではないものの、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、概ね再発との関連性が高いことが報告されている(表 4)。また同様に、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%、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%、CT: 84%)及び陽性尤度比(CEA: 4.13、MRD 検査: 12.83、PET: 7.15、CT: 4.78)は MRD 検査が最も高かった(3)。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、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い。

以上より、術後検査として、腫瘍マーカーや画像診断等の再発診断補助検査と比較してより高い臨床的妥当性が示された MRD 検査を使用することを「強く推奨する」とした(推奨 1-2)。また、再発サーベイランス検査においても、腫瘍マーカー等の再発診断補助検査と比較してより高い臨床的妥当性を示し、MRD 検出から臨床的又は画像的再発までのリードタイムが長い MRD 検査を使用することを「強く推奨する」とした(推奨 1-3)。

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)	(4)
大腸がん	64	感度: 55.6% 特異度: 100%	感度: 35.0% 特異度: 80.7%	(5)
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)	(6)

大腸がん	248	感度:72%	感度:44%	(7)
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)	(8)
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)	(9)
膵がん	104	HR(DFS):3.55(95% CI, 0.90-13.89)	HR(DFS):2.69(95% CI, 0.57-12.75)	(10)
膵がん	27	HR(OS):5.02(95% CI, 1.23-20.52)	HR(OS):2.14(95% CI, 0.60-7.66)	(11)
膵がん	66	HR(DFS):2.11(95% CI, 1.04-4.28)	HR(DFS):1.96(95% CI, 0.76-5.04)	(12)
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)	(13)
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)	(14)

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	(15)
大腸がん	48	感度:53.3% 特異度:100%	感度:20% 特異度:90.9%	(16)
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)	(17)
膵がん	39	HR(OS):57.2(95% CI, 7.4-442.4)	HR(OS):9.4(95% CI, 1.2-72.2)	(18)
卵巣がん	22	HR(RFS):未記載, P<0.0001	HR(RFS):4.3(95% CI, 0.96-19.5, P=0.056)	(19)
卵巣がん	201	リードタイム:CA125 より 中央値で 2.3 か月長い	—	(20)
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	(21)

参考文献

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

from: <https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>.

2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. Signatera 診断システム審査報告書 2026 [Available from:

https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2026/M20260630001/510728000_30800BZI00018000_A100_1.pdf.

3. Dawood ZS, Alaimo L, Lima HA, et al. Circulating Tumor DNA, Imaging, and Carcinoembryonic Antigen: Comparison of Surveillance Strategies Among Patients Who Underwent Resection of Colorectal Cancer—A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(1):259–274. doi:10.1245/s10434-022-12641-7
4. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1710–7.
5. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, Hartwig AV, Jaimovich A, He Y, et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5586–94.
6. 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.
7. Emilou OE, Storandt M, Zemla T, Tran N, Jethwa K, Mahipal A, et al. Tumor-Informed Circulating Tumor DNA for Minimal Residual Disease Detection in the Management of Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2024;8:e2300127.
8. Li CL, Ho MC, Lin YY, Tzeng ST, Chen YJ, Pai HY, et al. Cell-Free Virus-Host Chimera DNA From Hepatitis B Virus Integration Sites as a Circulating Biomarker of Hepatocellular Cancer. *Hepatology*. 2020;72(6):2063–2076.
9. Zhao L, Jiang L, Liu Y, Wang X, Song J, Sun Y, et al. Integrated analysis of circulating tumour cells and circulating tumour DNA to detect minimal residual disease in hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Med*. 2022;12:e793.
10. 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.
11. Kitahata Y, Kawai M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Motobayashi H, et al. Circulating Tumor DNA as a Potential Prognostic Marker in Patients with Borderline-Resectable Pancreatic Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Pancreatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2022;29:1596–1605.
12. Hata T, Mizuma M, Motoi F, Ohtsuka H, Nakagawa K, Morikawa T, et al. Prognostic impact of postoperative circulating tumor DNA as a molecular minimal residual disease marker in patients with pancreatic cancer undergoing surgical resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2023;30:815–824.
13. Hou JY, Chapman JS, Kalashnikova E, Pierson W, Smith-McCune K, Pineda G, et al. Circulating tumor DNA monitoring for early recurrence detection in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2022;167:334–341.
14. Chao A, Chen SJ, Chen HC, Tan KT, Hsiao W, Jung SM, et al. Mutations in circulating tumor DNA detected in the postoperative period predict poor survival in patients with ovarian cancer. *Biomed J*. 2023;46:100563.
15. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science Translational Medicine*. 2016;8(346):346ra92–ra92.
16. Fakih M, Sandhu J, Wang C, Kim J, Chen YJ, Lai L, et al. Evaluation of Comparative

Surveillance Strategies of Circulating Tumor DNA, Imaging, and Carcinoembryonic Antigen Levels in Patients With Resected Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e221093.

17. Hussung S, Akhoundova D, Hipp J, Follo M, Klar RFU, Philipp U, et al. Longitudinal analysis of cell-free mutated KRAS and CA 19-9 predicts survival following curative resection of pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):49.

18. Watanabe F, Suzuki K, Tamaki S, Abe I, Endo Y, Takayama Y, et al. Longitudinal monitoring of KRAS-mutated circulating tumor DNA enables the prediction of prognosis and therapeutic responses in patients with pancreatic cancer. *PLoS One*. 2019;14:e0227366.

19. Hou JY, Chapman JS, Kalashnikova E, Pierson W, Smith-McCune K, Pineda G, et al. Circulating tumor DNA monitoring for early recurrence detection in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2022;167:334–341.

20. Heo J, Kim Y-N, Shin S, Lee K, Lee J-H, Lee YJ, et al. Serial Circulating Tumor DNA Analysis with a Tumor-Naive Next-Generation Sequencing Panel Detects Minimal Residual Disease and Predicts Outcome in Ovarian Cancer. *Cancer Research*. 2024;84(3):468–78.

21. Minato T, Ito S, Li B, Fujimori H, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Liquid biopsy with droplet digital PCR targeted to specific mutations in plasma cell-free tumor DNA can detect ovarian cancer recurrence earlier than CA125. *Gynecol Oncol Rep*. 2021;38:100847.

CQ2: どのような症例を対象に MRD 検査を行うことが推奨されるか？

推奨 2-1: 術後再発リスク評価を目的とする場合、根治的切除が行われている症例を対象に MRD 検査を行うことを強く推奨する。

推奨度: 強く推奨する [SR:18 名、R:3 名、ECO:0 名、NR:0 名]

推奨 2-2: 再発サーベイランスを目的とする場合、根治的切除が行われている症例を対象に MRD 検査を行うことを強く推奨する。

推奨度: 強く推奨する [SR:15 名、R:6 名、ECO:0 名、NR:0 名]

解説

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の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症例を対象に MRD 検査を行うことを強く推奨する。MRD 検査は、ctDNA 滲出頻度等のがん種の特性に影響を受けるため、MRD 検査が推奨される具体的ながん種、ステージに関しては、適切な研究により臨床的妥当性が示されていることが必要と考えられる。

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ーベイランスに大別され、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されている(表 4, 5)。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。

一方、以下のような状況においては、MRD 検査の実施について、より慎重に検討し、過剰利用とならないよう留意することも必要と考えられる。

1. 臨床病理学的因子から再発リスクが低いと判断される場合。例えば、大腸がん pStage I の術後 MRD 陽性率は 0.9%と低く、術後 4 週 MRD 陰性例の 24 ヶ月無病生存率は 95.56%である(1)。医療経済的観点から、再発低リスク例に対する MRD 検査は慎重に実施すべきである
2. MRD 検査の再発に対する特異度は高いが感度は比較的低い傾向にあることは、がん種横断的に共通している。特に、ctDNA 滲出量が少ないがん種では、MRD 陰性であっても再発を否定できない可能性があることを患者・医療者双方が理解した上で慎重に実施する必要がある。

また、MRD 検査は高額であるため、費用対効果は今後の検討課題である。原発性大腸がんにおける術後補助療法の適否を判断する目的で MRD 検査を利用する場合の医療経済検討において、英国や米国における仮想モデルでは、MRD 検査を使用する場合は、しない場合と比較して医療費総額が削減される、と報告されており(2, 3, 4)、今後のリアルワールド・データによる検証が求められる。再発サーベイランスを目的とした MRD 検査に関する医療経済検討は、探索しうる限り未報告であり、今後の慎重な検討が必要と考えられる。

参考文献

1. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. Nat Med. 2024.
2. John Schneider, Ryan Bresnahan, Nadine Chami, et al. DNA-based molecular residual disease assay to guide adjuvant chemotherapy decisions in patients with resectable early stage colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology 2023; 41 (16_suppl): e18929-e18929.
3. Mikropoulos C, Woodman TJ, Bogahalanda H et al. 102P Direct cost of healthcare analysis of signatera ctDNA testing in the adjuvant setting for a hypothetical cohort of stage II and stage

III colorectal cancer (CRC) patients: A UK private payer perspective. *Annals of Oncology* 2025; 36: S49.

4. Li Y, Heer AK, Sloane HS, Edelstein DL, Tie J, Gibbs P, et al. Budget Impact Analysis of Circulating Tumor DNA Testing for Colon Cancer in Commercial Health and Medicare Advantage Plans. *JAMA Health Forum*. 2024;5(5):e241270.

CQ3: MRD 検査はいつ行うことが推奨されるか？

推奨 3-1: 術後の再発リスク評価を目的とする場合、術後 2 週以降で、術後補助療法を行う場合には開始前、を目安として MRD 検査を行うことを強く推奨する。

推奨度: 強く推奨する [SR:16 名、R:5 名、ECO:0 名、NR:0 名]

推奨 3-2: 再発サーベイランスを目的とする場合、各がん種のガイドライン等を参考に複数回、MRD 検査を行うことを推奨する。

推奨度: 推奨する [SR:7 名、R:14 名、ECO:0 名、NR:0 名]

解説

術後 MRD 検査の最適な実施時期を考えるにあたり、手術侵襲による cfDNA 上昇が十分に減衰するか、について検討する必要がある。手術侵襲は細胞死・炎症を介して正常組織由来の cfDNA を血中に大量に放出し、cfDNA 上昇は ctDNA の相対的な割合 (VAF) を低下させ、ctDNA 検出を妨げる可能性がある。Henriksen et al. は、大腸がん 436 例・筋層浸潤性膀胱がん 47 例において手術侵襲による cfDNA 上昇が術後 4 週まで持続することを示した(1)。しかし大腸がん Stage I~III 611 例を対象とした IMPROVE 試験データを用いた検討では、術後 14 日 (d14) と 30 日 (d30) の ctDNA 検出性能を比較したところ、d14 サンプルの 85% で cfDNA 上昇が認められたにもかかわらず、d14 と d30 の再発に対する感度 (31% vs. 32%)、特異度 (98% vs. 98%) は同等で、無再発生存期間は ctDNA 検出例が双方とも有意に不良であり (ハザード比 [95%信頼区間]、9.0 [5.5-14.8] vs. 12.5 [7.6-20.4])、術後 14 日からの MRD 検査の実施可能性が示された(2)。がん種による ctDNA 検出頻度を考慮する必要があるものの、術後 2 週以降が MRD 検査実施時期の目安と言える。

一方、術後 MRD 検査の結果は、腫瘍因子・患者因子等を考慮して、術後補助療法の要否決定に用いられる可能性がある (CQ6、CQ8)。術後補助療法の至適開始時期は、がん種ごとに術後 8-12 週が望ましいとされていることが多く、さらに膀胱がんにおいては、IMVigor011 試験のエビデンスに基づき、術後 1 年までの MRD 陽性例に対するアテゾリズマブ療法が推奨されている (3)。術後補助療法の要否決定の補助に用いることも考慮し、術後 MRD 検査は補助療法を行う場合には開始前に行う必要がある。したがって、術後 MRD 検査は、「術後 2 週以降で、術後補助療法を行う場合には開始前」を目安とすることを強く推奨する。

再発サーベイランスについて、各がん種の再発パターンやリスクに応じた頻度、期間、方法で行うことが、それぞれのガイドラインで推奨されている。大腸がんを対象とした GALAXY 試験では、再発サーベイランスを目的として術後 3 か月毎に 1 年間、その後 6 か月ごとに 2 年まで MRD 検査が実施され、術後 MRD 検査で MRD 陽性であった症例であっても、その後の薬物療法により、再発サーベイランス期間である 3 か月後や 6 か月後に陰転化 (ctDNA クリアランス) した症例は予後が良好であった(4)。同様に尿路上皮がん、膀胱がん、肺がんにおいても再発サーベイランスにおける ctDNA クリアランス症例の予後は良好であり、ctDNA クリアランスを確認する意義が、がん種横断的に示されている(5-7)。その他の臓器においても、再発サーベイランス中に複数回 MRD 陰性である場合、予後が極めて良好であることが報告され(8-12)、MRD 検査は現行の再発サーベイランスを補完、強化する意義があると考えられる。したがって、各ガイドラインで推奨されている再発サーベイランスの頻度や期間を参考に MRD 検査を複数回行うことを推奨する。また、薬事承認された MRD 検査においては、承認根拠となった臨床性能試験で示された MRD 検査の目的、頻度、期間、有効性等も参照することが望ましい。

参考文献

1. Henriksen TV, Reinert T, Christensen E, Sethi H, Birkenkamp-Demtroder K, Gogenur M,

- et al. The effect of surgical trauma on circulating free DNA levels in cancer patients—implications for studies of circulating tumor DNA. *Mol Oncol*. 2020;14(8):1670–9.
2. Henriksen TV, Demuth C, Frydendahl A, Nors J, Nesic M, Rasmussen MH, et al. Timing of ctDNA Analysis Aimed at Guiding Adjuvant Treatment in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2025;31(9):1676–85.
 3. Network NCC. NCCN Guidelines Version 2.2026 Bladder Cancer 2026 [Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>].
 4. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med*. 2024.
 5. 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.
 6. Powles T, Grindheim J, Yilmaz M, Rallis G, Gumus M, Buttiglierio C, et al. Circulating tumor (ct)DNA-guided adjuvant atezolizumab (atezo) in muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Exploratory analysis of ctDNA dynamics in the IMvigor011 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(7_suppl):633–.
 7. Chen D, Guo J, Huang H, Tian L, Xie Y, Wu Q. Prognostic value of circulating tumor DNA in operable non-small cell lung cancer: a systematic review and reconstructed individual patient-data based meta-analysis. *BMC Med*. 2023;21(1):467.
 8. Garcia-Murillas I, Abbott CW, Cutts RJ, Boyle SM, Pugh J, Keough KC, et al. Whole genome sequencing-powered ctDNA sequencing for breast cancer detection. *Ann Oncol*. 2025;36(6):673–81.
 9. Yu J, He AR, Ouf M, Mehta R, Anaya DA, Denbo J, et al. Detecting Early Recurrence With Circulating Tumor DNA in Stage I–III Biliary Tract Cancer After Curative Resection. *JCO Precis Oncol*. 2025;9:e2400443.
 10. Sanz-Garcia E, Zou J, Avery L, Spreafico A, Waldron J, Goldstein D, et al. Multimodal detection of molecular residual disease in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cell Death Differ*. 2024.
 11. Takei S, Kotani D, Laliotis G, Sato K, Fujiwara N, Kawazoe A, et al. Circulating Tumor DNA Assessment to Predict Risk of Recurrence after Surgery in Patients with Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Observational Study. *Ann Surg*. 2025.
 12. Huffman BM, Aushev VN, Budde GL, Chao J, Dayyani F, Hanna D, et al. Analysis of Circulating Tumor DNA to Predict Risk of Recurrence in Patients With Esophageal and Gastric Cancers. *JCO Precision Oncology*. 2022(6).

CQ4: 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、どのような検査が推奨されるか？

推奨: 各がん種において推奨されている再発・転移診断のための検査を行うことを強く推奨する。
推奨度: 強く推奨する [SR:18 名、R:3 名、ECO:0 名、NR:0 名]

解説

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 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、MRD が検出された患者においては、数か月以内に再発をきたす可能性がある。筋層浸潤性膀胱がん術後 1 年以内の MRD 陽性例に対するアテゾリズマブの有効性を評価した IMvigor011 試験において、MRD 陽性例に画像検査を実施したところ 379 例中 95 例(25.1%)に再発を認めランダム化に至らなかった(1)。同様に、大腸がん根治術後の再発サーベイランス中の MRD 陽性例に対する FTD/TPI の有効性を評価した ALTAIR 試験において、MRD 陽性の 409 例中 130 例(31.8%)に 3 か月以内の再発を認めた(2)。したがって、MRD 陽性例に対しては画像検査等により再発の有無を精査することを強く推奨する。

MRD が検出された患者に対して、画像上の再発を早期に発見することで予後が改善するという直接的なエビデンスはないものの、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推奨されている(3)。一方、乳がんのように、血液検査や画像検査による再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が、MRD 陽性例に対して再発検査を行う事の重要性はがん種横断的に共通している、と判断された。

画像上再発のない MRD 陽性例に対する対応は、CQ6、CQ7 を参照されたい。

参考文献

1. Powles T, Kann AG, Castellano D, Gross-Goupil M, Nishiyama H, Bracarda S, et al. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025.
2. Yoshiaki N, Hideaki B. Impact of Postoperative ctDNA Dynamics on Eligibility for ALTAIR Randomized Trial in Patients with Colorectal Cancer: Implications for Clinical Trial Enrollment. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(2_suppl).
3. 大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2024 年版. 東京: 金原出版; 2024.

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？

推奨 5-1: 術前治療を行わず手術を行う場合、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。

推奨度: 考慮する [SR:2 名、R:7 名、ECO:7 名、NR:5 名]

推奨 5-2: 術前治療に続いて手術を行う場合、再発リスク評価の目的で術前に ctDNA 検査を行うことを推奨する。

推奨度: 推奨する [SR:3 名、R:14 名、ECO:4 名、NR:0 名]

解説

再発リスク評価について、術前 ctDNA 検査と術後 MRD 検査双方の臨床的妥当性を報告している研究では、術後 MRD 陽性の方が術前 ctDNA 陽性より再発リスクとの関連が高いことが、乳がんを除く、がん種横断的に示されている(表 6)。臨床的に腫瘍が存在していない根治切除後にも尚 ctDNA が検出される方が、より再発リスクが高いことは妥当と考えられる。一方、肺腺がんを対象とした TRACERx 研究では、術後 MRD 陰性例においても術前 ctDNA 陽性であった症例は術前陰性例と比較して予後が有意に不良であり、術前 ctDNA 情報が術後 MRD 陰性例の予後予測を補完しうる可能性が指摘されている(1)。

また、乳がんにおいて、術前治療後の切除例では術前 ctDNA 陽性の方が術後 MRD 陽性よりも再発に対するハザード比(hazard ratio: HR)が高く(2)、さらに、術前治療中ならびに終了後の ctDNA 陰性化例は、病理学的完全奏効例が多く予後も良好であることが示されている(3, 4)。術前治療終了後の ctDNA 陰性例は、病理学的完全奏効例が多く予後も良好であることは、がん種横断的に認められている(5)。これらの結果から、術前 ctDNA 検査による再発予測の意義は、術前治療未実施例よりも実施例において高く、推奨されることが考えられた。術前治療の効果判定を目的とした術前 ctDNA 検査の意義については、CQ9 を参照されたい。

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)	(6)
大腸がん	299	感度 : 94.4% 特異度 : 25.2%	感度 : 78.0% 特異度 : 90.2%	(7)
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)	(8)
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)	(9)
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)	(10)
膵がん	104	HR (DFS) : 0.65 (95 % CI, 0.20–2.05)	HR (DFS) : 3.55 (95 % CI, 0.90–13.89)	(11)
胃がん	50	HR (EFS) : 3.0 (95 % CI, 0.90–13.89)	HR (OS) : 21.8 (95 % CI, 0.90–13.89)	(12)

		1.3–6.9)	3.9–123.1)
		HR(OS) : 2.7 (95% CI, 1.1–6.7)	
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) (13)
乳がん	322	HR (RFS) : 5.94 (95% CI, 2.35–15.02)	HR (RFS) : 4.22 (95% CI, 2.44–7.33) (2)

参考文献

1. Black JRM, Karasaki T, Abbott CW, Li B, Veeriah S, Al Bakir M, et al. Longitudinal ultrasensitive ctDNA monitoring for high-resolution lung cancer risk prediction. *Cell*. 2025;188(25):7083–98 e18.
2. Papakonstantinou A, Gonzalez NS, Pimentel I, Sunol A, Zamora E, Ortiz C, et al. Prognostic value of ctDNA detection in patients with early breast cancer undergoing neoadjuvant therapy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2022;104:102362.
3. Magbanua MJM, Brown Swigart L, Ahmed Z, Sayaman RW, Renner D, Kalashnikova E, et al. Clinical significance and biology of circulating tumor DNA in high-risk early-stage HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Cell*. 2023;41(6):1091–102 e4.
4. Magbanua MJM, Manon NA, Wolf DM, Rivero-Hinojosa S, Ahmed Z, Sayaman RW, et al. Circulating tumor DNA refines risk stratification of neoadjuvant therapy-resistant breast tumors. *Nat Commun*. 2025;16(1):9945.
5. Hashimoto T, Kobayashi S, Oki E, Iwata H, Watari H, Kinoshita T, et al. Prognostic impact of MRD positivity at ultra-sensitive ctDNA levels using a WGS-based personalized assay: A pan-cancer analysis from MONSTAR-SCREEN-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(16_suppl):3044–.
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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).
13. 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.

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？

推奨 6-1(膀胱がん): 術後 1 年間に MRD 陽性が確認された再発高リスク筋層浸潤性膀胱がん患者に対して、術後補助療法を行うことを強く推奨する。

推奨度: 強く推奨する [SR:18 名、R:0 名、ECO:0 名、NR:0 名]

推奨 6-2(その他のがん種): 臨床病理学的因子により術後補助療法の対象と判断され、かつ術後 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強く推奨する。

推奨度: 強く推奨する [SR:14 名、R:3 名、ECO:1 名、NR:0 名]

解説

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することが、複数のがん種で報告されている。

根治的膀胱全摘除術後の筋層浸潤性膀胱がんを対象とした IMvigor011 試験は、術後 1 年間に MRD 陽性が確認された患者に対するアテゾリズマブ補助療法の有効性をプラセボと比較検証し、無病生存期間(Disease-free survival: DFS)(ハザード比[hazard ratio: HR], 0.64、95%信頼区間[confidence interval: CI], 0.47–0.87; P=0.005)、全生存期間(overall survival: OS)(HR, 0.59 [95% CI, 0.39–0.90] P=0.01)の双方をアテゾリズマブ補助療法が有意に延長することを示した(1, 2)。本試験は、MRD 検査に基づく術後補助療法の適否が生存アウトカムを改善することを第 III 相試験で示した初めての試験である。したがって、術後 1 年間に MRD 陽性が確認された再発高リスク筋層浸潤性膀胱がん患者に対して、術後補助療法を行うことを強く推奨する。なお、本試験では MRD 検査は、術後 6 週以降 36 週までは 6 週間おき、最終検査が術後 1 年時に行われ、MRD 陽性が確認された患者がランダム化された。

また、その他のがん種においても、術後 MRD 陽性例に対する術後補助療法の有効性が報告されている。結腸がん根治切除後病理ステージ II の患者を対象としたランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)である CIRCULATE 試験の per protocol の探索的解析において、術後 MRD 陽性例に対する補助化学療法は、無治療経過観察と比較して DFS (HR: 0.31 [95% CI: 0.09–1.03], P=0.021)の有意な延長が見られた(3)。切除可能大腸がんを対象にした観察研究 GALAXY 試験においては、高リスク病理ステージ II ならびに III、且つ術後 MRD 陽性例において、術後補助化学療法は無治療経過観察と比較して、有意に DFS が良好であった(HR: 0.23 [95% CI: 0.15–0.35], P<0.0001)(4)。術前化学療法を未実施の肝転移切除後 MRD 陽性例においても、術後補助化学療法は無治療経過観察と比較して有意に RFS (HR: 0.07 [95% CI: 0.02–0.24], P<0.001)、OS (HR: 0.27 [95% CI: 0.08–0.88], P=0.03)が良好であった(5)。また、非小細胞肺がんにおけるメタアナリシスにおいても、術後 MRD 陽性例に対する補助療法は DFS において有効であった(HR: 0.27 [95% CI: 0.17–0.44], P<0.001)(6)。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、複数のがん種で同様の結果が得られている。臨床病理学的因子により各がん種のガイドラインで術後補助療法が既に推奨されている対象で、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、と考えられる。

なお、上述の CIRCULATE 試験でランダム化された術後 MRD 陽性例の 88%(36/41)は臨床病理学的因子からは「再発低リスク」と判断される症例であった。ガイドラインで術後補助療法が推奨されない「再発低リスク」においても、MRD 陽性例を対象とした術後補助療法の臨床的意義が今後明らかになる可能性がある。

また、ステージ III 結腸がんを対象とした RCT である DYNAMIC-III 試験では、術後 MRD 陽性群において、術後補助療法レジメンの治療強度を高めることが RFS の延長につながるかが

検証されたが、レジメン強化群と標準レジメン群で有意な差は認められなかった(HR: 1.16 [95% CI: 0.87-1.53])(7)。したがって、術後 MRD 陽性例に対して術後補助療法レジメンを強化する意義は明らかではない。

参考文献

1. Powles T, Kann AG, Castellano D, Gross-Goupil M, Nishiyama H, Bracarda S, et al. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025.
2. Powles T, Grindheim J, Yilmaz M, Rallis G, Gumus M, Buttiglieri C, et al. Circulating tumor (ct)DNA-guided adjuvant atezolizumab (atezo) in muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Exploratory analysis of ctDNA dynamics in the IMvigor011 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(7_suppl):633-.
3. Folprecht G, Stasik S, Reinacher-Schick A, Weiss L, Goekkurt E, Jacobasch L, et al. Chemotherapy for patients with circulating tumour DNA-positive, stage II colon cancer (CIRCULATE)-an AIO/ABCSG trial. *Ann Oncol*. 2026.
4. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med*. 2024.
5. Kataoka K, Ito K, Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Nagata J, et al. Circulating Tumor DNA Status and Adjuvant Chemotherapy in Resected Colorectal Liver Metastases. *JAMA Oncol*. 2026:1-10.
6. 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.
7. Tie J, Wang Y, Loree JM, Cohen JD, Wong R, Price T, et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. *Nat Med*. 2025.

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か？

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、治療変更や追加治療を行うことを考慮する。
推奨度: 考慮する [SR:1 名、R:4 名、ECO:13 名、NR:0 名]

解説

本 CQ においては、術後補助療法を含む根治的治療中もしくは後の再発サーベイランスにおける MRD 陽性例について検討する。筋層浸潤性膀胱がんに対する IMvigor011 試験はアテゾリズマブ療法を術後補助療法と位置付けているため、本 CQ ではなく CQ6 で検討していることにご注意いただきたい。

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 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 MRD 陽性持続し、MRD 陽性持続例の術後 18 か月の無病生存率は 22.9%と不良であった。一方、術後 4 週の MRD 陰性例で、画像上再発するまえに MRD 陽転化した 165 例において、135 例(81.8%)が 1 年以内、全例が 2 年以内に陽転化した(2)。

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、MRD が陰転化した症例よりも有意に予後不良であった(MRD 陰転化例のハザード比 [hazard ratio: HR]、無病生存期間 [Disease-free survival: DFS]: 0.26 [95% 信頼区間 [confidence interval: CI]: 0.12–0.56]、全生存期間 [Overall survival: OS]: 0.14 [95% CI: 0.03–0.59])(3)。肺がん切除例のメタアナリシスにおいても、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 DFS 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)。

また、術後補助療法開始前と根治治療終了時の双方で MRD 陽性例の再発リスクを評価している研究において、根治治療終了時に MRD 陽性の方が再発リスクが高いことが、がん種横断的に一貫して報告されている(5–8)。したがって、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く、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複数行われている。

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 陽性だが画像上無再発の 243 症例を対象に、FTD/TPI の有効性をプラセボと比較するランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)であるが、全体集団において DFS(HR: 0.79 [95% CI: 0.60–1.05], P=0.107)は延長しなかった(9)。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、再発サーベイランス中に MRD 陽転化した無再発の症例を対象にペムブロリズマブと経過観察を比較する RCT であった(10)。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 例中 23 例は画像上の再発が確認され、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。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く、治療変更や追加治療を行うことを「考慮する」とした。

参考文献

1. 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.
2. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med*. 2024.
 3. 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.
 4. 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.
 5. Chidharla A, Rapoport E, Agarwal K, Madala S, Linares B, Sun W, et al. Circulating Tumor DNA as a Minimal Residual Disease Assessment and Recurrence Risk in Patients Undergoing Curative-Intent Resection with or without Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12).
 6. Henriksen TV, Tarazona N, Frydendahl A, Reinert T, Gimeno-Valiente F, Carbonell-Asins JA, et al. Circulating Tumor DNA in Stage III Colorectal Cancer, beyond Minimal Residual Disease Detection, toward Assessment of Adjuvant Therapy Efficacy and Clinical Behavior of Recurrences. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(3):507–17.
 7. Yuan SQ, Nie RC, Huang YS, Chen YB, Wang SY, Sun XW, et al. Residual circulating tumor DNA after adjuvant chemotherapy effectively predicts recurrence of stage II–III gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2023;43(12):1312–25.
 8. Xia L, Pu Q, Kang R, Mei J, Li L, Yang Y, et al. Dynamic ctDNA informs whole-course postoperative precise management of NSCLC (LUNGCA study). *J Natl Cancer Inst*. 2025;117(7):1474–84.
 9. Bando H, Watanabe J, Takahashi Y, Kotaka M, Matsushashi N, Oki E, et al. Post-adjuvant chemotherapy in ctDNA-positive patients with resected colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nature Medicine*. 2026.
 10. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(2):200–11.

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？

推奨: 臨床病理学的因子により術後補助療法の対象と判断されるが術後 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推奨する。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や術後補助療法を行わないことも選択肢となりうる

推奨度: 推奨する [SR:7 名、R:9 名、ECO:2 名、NR:0 名]

解説

複数の観察研究において、術後 MRD 陰性の場合、術後補助療法の対象であっても無治療経過観察で予後が比較的良好であることが報告されている。筋層浸潤性膀胱がんに対する IMvigor011 試験において、術後 1 年間の経時的な MRD 検査において陰性であった症例は、1 年無病生存率(Disease-free survival: DFS): 95%、2 年 DFS: 88%と良好であった(1)。大腸がんにおける観察研究 GALAXY 試験においても、高リスク pStage II 及び III、且つ術後 MRD 陰性で無治療経過観察であった症例の 24 か月 DFS は 89.9% (95% 信頼区間 [confidence interval: CI]: 86.80–92.30)で、術後 MRD 陽性で補助化学療法を施行した症例の 35.83% (95% CI: 27.41–44.32)よりも良好であった(2)。非小細胞肺癌がんにおいても同様に術後 MRD 陰性の無治療経過観察例の方が MRD 陽性の補助化学療法実施例よりも良好だった(3)。

一方、MRD 陰性例において術後補助療法と無治療経過観察を比較した結果もいくつか報告されている。大腸がん術後の pStage II を対象とした DYNAMIC 試験は、術後補助化学療法を臨床病理学的因子を基準として実施する標準群に対して、術後 4 及び 7 週いずれかの MRD 検査が陽性の場合に実施する MRD-guided therapy 群の無再発生存期間 (Recurrence-free survival: RFS)における非劣性を検証した(4)。MRD-guided therapy 群の 2 年 RFS は 93.5%に対して標準群は 92.4%で(ハザード比 [hazard ratio: HR]: 0.96 [95% CI: 0.51–1.82]、群間差: 1.1% [95% CI: -4.1~6.2%]、非劣性マージン: -8.5%)、MRD-guided therapy 群の非劣性が示された。しかし、MRD 陰性例の 2 年 RFS は、臨床病理学的低リスク例の 97.4%に対して高リスク例は 89.7%と有意に不良であり(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ることが示唆された。pStage III 結腸がんを対象としたランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT)である DYNAMIC-III 試験では、術後 MRD 陰性群において、事前に決定した術後補助療法レジメンを継続する群と、強度を弱めたレジメンに変更する群が比較されたが、RFS に対する低強度群の非劣性は示されなかった(3 年 RFS 絶対差: -2.8% [95% CI: -8.0%–2.3%]、非劣性マージン-7.5%)(5)。しかし、事前規定されたサブグループ解析においては、低リスク pStage III(T1–3N1)においては、3 年 RFS 絶対差が-2.2%(95% CI: -7.2%–2.7%)で、非劣性が示唆された。一方、観察研究の GALAXY 試験においては、術後 4 週 MRD 陰性例では補助化学療法の有無で DFS に有意差はなかったものの、補助療法施行例にリンパ節転移例(82.2%)や pStage 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(6)。米国臨床腫瘍学会(ASCO: American Society of Clinical Oncology)のガイドラインにおいても、pStage II における術後補助化学療法について、深達度 T4、脈管侵襲、穿孔例、簇出例等の高リスク例に対する適用を推奨している(7)。現在、大腸がん術後 MRD 陰性の高リスク pStage II、もしくは低リスク pStage III を対象に CAPOX 療法 3 か月に対する経過観察の非劣性を検証する RCT である VEGA 試験が実施されており、結果が注視される状況である(8)。

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 3–4 か月を適用し RFS を比較した DYNAMIC-Pancreas 試験において、RFS 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, P=0.003)(9)。しかし、MRD 陰

性例の予後は依然として不良であり、膀胱がんにおける術後 MRD 陰性例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。

これらの状況から、臨床病理学的因子により術後補助療法の対象と判断されるが術後 MRD 陰性の患者に対して、現状では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ビデンスは十分ではなく、術後補助療法を行うことを推奨する。しかし、術後 MRD 陰性例で良好な予後も報告されているため、腫瘍因子・患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イン等に応じて、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ることも選択肢となりうる、と考えられる。また、MRD 陰性例の予後は、使用する MRD アッセイの性能やがん種による ctDNA 滲出の差異等によっても異なることにも注意が必要である。

参考文献

1. Powles T, Kann AG, Castellano D, Gross-Goupil M, Nishiyama H, Bracarda S, et al. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025.
2. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med*. 2024.
3. 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.
4. 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.
5. Tie J, Wang Y, Loree JM, Cohen JD, Wong R, Price T, et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. *Nat Med*. 2025.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

CQ9: ctDNA/MRD 検査による術前治療や術後補助療法の治療効果判定は推奨されるか？

推奨 9-1: ctDNA 検査による術前治療の治療効果判定を行うことを推奨する。

推奨度: 推奨する [SR:2 名、R:14 名、ECO:5 名、NR:0 名]

推奨 9-2: MRD 検査による術後補助療法の治療効果判定を行うことを推奨する。

推奨度: 推奨する [SR:2 名、R:13 名、ECO:6 名、NR:0 名]

解説

本ガイドンスにおける ctDNA クリアランスとは、術前治療もしくは術後補助療法開始前に検出された ctDNA が、その後の治療によって検出限界量(Limit of detection: LOD)以下となることと定義する(1)。

術前治療後の病理学的完全奏効(pathological CR: pCR)は多くのがん種において良好な長期予後と関連するが、pCRの判定は手術後にしか得られない。術前化学療法中・後の ctDNA 検査による治療効果のリアルタイム評価は、pCR の代替指標として有用である可能性が示されている。乳がんにおいては、i-SPY2 試験でトリプルネガティブ乳がんにおける術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)開始後 3 週に ctDNA クリアランスを達成した症例は有意に pCR の割合が高く($P<0.001$)、NAC によりクリアランスが得られなかった症例は無遠隔転移生存期間が不良だった(2)。NAC 終了時かつ術前の ctDNA 陰性は残存腫瘍量によるリスク評価を、より精緻化する有用な情報であることも報告され(3)、全ゲノム(Whole-genome sequencing: WGS)アッセイを利用した研究でも NAC 後 ctDNA 陰性と pCR の有意な関連が報告されている(4)。一方、肺がんにおいては、NADIM 試験で NAC 後 ctDNA 陰性が画像評価や病理学的評価よりも長期予後と強く関連することが示されたが(5)、CheckMate 816 試験では pCR の方が ctDNA クリアランスよりも予後との関連は高かった(6)。WGS アッセイを用いた、がん種横断的な検討では、NAC 後 ctDNA 陰性時の pCR 率は 43.6%と ctDNA 陽性例と比べて有意に高く(7)、NAC 後の ctDNA クリアランスが腫瘍残存評価として有用な可能性が、がん種横断的に示されている。

術後においても ctDNA クリアランスと予後との相関が報告されている。大腸がんでは、GALAXY 試験において術後補助療法施行例の術後 3、6 ヶ月の ctDNA クリアランスが、無病生存期間(Disease-free survival: DFS)、全生存期間(Overall survival: OS)双方と有意に相関することが示された(8)。尿路上皮がんでも、IMvigor010 試験のアテゾリズマブ群において ctDNA クリアランスが達成された症例の DFS、OS が良好であり、クリアランスには至らなくとも ctDNA 量が減少した症例も予後が改善する傾向が示された(9)。IMvigor011 試験のアテゾリズマブ群においても、ctDNA クリアランス症例の予後が最良であり、ctDNA クリアランスしなかった症例でも ctDNA 量が半減した症例はしなかった症例と比較して予後良好であった(10)。肺がんの複数研究の個別データを統合した解析でも、術後補助化学療法により ctDNA クリアランスが得られた症例は得られなかった症例よりも有意に予後良好であった(11)。これらのことから、ctDNA クリアランスが術後補助療法の治療効果判定として有用な可能性が、がん種横断的に示されている。

一方、多発性骨髄腫においては、minimal residual disease が新規治療開発審査のエンドポイントとして米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)に承認された。この判断は 20 のランダム化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)、12,926 例の個別患者データを統合解析した結果、minimal residual disease 陰性と無増悪生存期間、OS の一貫した surrogacy が確認されたことに基づいている(12)。同様に ctDNA クリアランスが固形がんにおける治療効果判定のエンドポイントとして規制上認められることが期待されるが、多発性骨髄腫の例を参考にするに相当な時間とエビデンスの集積が必要と想定される。

以上より、術前治療、もしくは術後治療の治療効果判定として ctDNA/MRD 検査は腫瘍残存や予後との相関を示し推奨されるが、LOD 等のアッセイ性能に依存する課題や更なるエビデンスの蓄積が必要な点に留意する必要がある。

参考文献

1. 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.
2. Magbanua MJM, Brown Swigart L, Ahmed Z, Sayaman RW, Renner D, Kalashnikova E, et al. Clinical significance and biology of circulating tumor DNA in high-risk early-stage HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Cell*. 2023;41(6):1091–102 e4.
3. Magbanua MJM, Manon NA, Wolf DM, Rivero-Hinojosa S, Ahmed Z, Sayaman RW, et al. Circulating tumor DNA refines risk stratification of neoadjuvant therapy-resistant breast tumors. *Nat Commun*. 2025;16(1):9945.
4. Foldi J, Hogan G, Johansen Taber K, LaBella M, Sadler B, Patel R, et al. Personalized whole-genome-based ctDNA dynamics during neoadjuvant therapy across breast cancer subtypes: results from MONITOR-Breast. *Future Oncol*. 2026:1–12.
5. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, Garcia-Campelo MR, Casal Rubio J, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol*. 2022;40(25):2924–33.
6. Forde PM, Spicer JD, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Wang C, et al. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(8):741–52.
7. Hashimoto T, Kobayashi S, Oki E, Iwata H, Watari H, Kinoshita T, et al. Prognostic impact of MRD positivity at ultra-sensitive ctDNA levels using a WGS-based personalized assay: A pan-cancer analysis from MONSTAR-SCREEN-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(16_suppl):3044–.
8. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, Hirata K, Kataoka K, Yokota M, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med*. 2024.
9. 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.
10. Powles T, Grindheim J, Yilmaz M, Rallis G, Gumus M, Buttiglieri C, et al. Circulating tumor (ct)DNA-guided adjuvant atezolizumab (atezo) in muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Exploratory analysis of ctDNA dynamics in the IMvigor011 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(7_suppl):633–.
11. Chen D, Guo J, Huang H, Tian L, Xie Y, Wu Q. Prognostic value of circulating tumor DNA in operable non-small cell lung cancer: a systematic review and reconstructed individual patient-data based meta-analysis. *BMC Med*. 2023;21(1):467.
12. Combined FDA and Applicants ODAC Briefing Document, Use of Minimal Residual Disease (MRD) as an Endpoint in Multiple Myeloma Clinical Trials 2024 [Available from: <https://www.fda.gov/media/177652/download>].

CQ10: 切除以外の根治的治療において MRD 検査は推奨されるか？

推奨: 切除以外の根治的治療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目的で MRD 検査を行うことを推奨する。

推奨度: 推奨する [SR:4 名、R:14 名、ECO:3 名、NR:0 名]

解説

固形がんに対する切除以外の根治的治療は、肺がん、頭頸部がん、食道がん、子宮頸がん等に対する化学放射線療法 (Chemoradiation therapy: 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、切除可能固形がんに対する MSI-H 等のバイオマーカーに基づく非手術的治療 (Non-operative management: NOM) の発展が期待されている。固形がんに対する切除以外の根治的治療の占める割合は増加する可能性があり、切除以外の根治的治療における MRD 検査の意義について検討した。

Moding EJ, et al は、進行非小細胞肺癌に対する根治的 CRT を施行した 65 例において、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 PFS を延長させた一方 ($P=0.04$)、MRD 陰性例においては PFS との相関は認めなかったことから ($P=0.23$)、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 陽性例において有意に PFS を延長させた一方 (HR: 0.54 [95% CI: 0.32–0.89], $P=0.013$)、MRD 陰性例においては PFS との相関は認めなかった (HR: 0.69 [95% CI: 0.35–1.37], $P=0.304$)⁽²⁾。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 PFS 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、及び治療戦略の個別化における MRD 検査の有用性が示された。

切除以外の根治的治療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 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)等においても同様に報告され、切除以外の根治的治療が標準的に行われているがん種においては一貫した結果が得られている。したがって、切除以外の根治的治療を行う症例において、増悪リスク評価と増悪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、CQ3 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切除以外の根治的治療終了後 2 週以降で、地固め療法を行う場合には開始前、増悪サーベイランスとしては各がん種ガイドライン等を参考に複数回、行うことを提案する。一方、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。

また、現状のエビデンスは切除以外の根治的治療として CRT、放射線療法後のものが大半を占めるが、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切除以外の根治的治療に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切除以外の根治的治療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。

参考文献

1. Moding EJ, Liu Y, Nabet BY, Chabon JJ, Chaudhuri AA, Hui AB, et al. Circulating Tumor

DNA Dynamics Predict Benefit from Consolidation Immunotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Nat Cancer*. 2020;1(2):176–83.

2. Pan Y, Zhang JT, Gao X, Chen ZY, Yan B, Tan PX, et al. Dynamic circulating tumor DNA during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Cancer Cell*. 2023;41(10):1763–73 e4.

3. Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R, et al. Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1050–8.

4. Honore N, van Marcke C, Galot R, Helaers R, Ambroise J, van Maanen A, et al. Tumor-agnostic plasma assay for circulating tumor DNA detects minimal residual disease and predicts outcome in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2023;34(12):1175–86.

5. Jeannot E, Latouche A, Bonneau C, Calmejeane MA, Beaufort C, Ruigrok-Ritstier K, et al. Circulating HPV DNA as a Marker for Early Detection of Relapse in Patients with Cervical Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5869–77.

6. Han K, Zou J, Zhao Z, Baskurt Z, Zheng Y, Barnes E, et al. Clinical Validation of Human Papilloma Virus Circulating Tumor DNA for Early Detection of Residual Disease After Chemoradiation in Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(4):431–40.

7. Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, Qiao Y, Esfahani MS, Chabon JJ, et al. Circulating Tumor DNA Analysis for Detection of Minimal Residual Disease After Chemoradiotherapy for Localized Esophageal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(3):494–505 e6.

8. Wang X, Yu N, Cheng G, Zhang T, Wang J, Deng L, et al. Prognostic value of circulating tumour DNA during post-radiotherapy surveillance in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Clinical and Translational Medicine*. 2022;12(11).

5. フューチャー・リサーチ・クエスチョン (FRQ)

Future research question (FRQ)は、「少なくとも2つ以上のがん種において共通する、がん種横断的な臨床課題と考えられるが、現状では十分なエビデンスがなく、今後の前向き研究によって解決が期待される臨床課題」と定義する。今後の臨床研究により臨床的妥当性、有用性が示されることを期待する。

FRQ1 切除可能固形がんの術前治療終了時に ctDNA 陰性の場合、切除をせずに臓器温存することを念頭に非手術的治療の治療方針とすることが可能か？

複数のがん種で、術前治療後に臨床的完全奏効(clinical complete response: cCR)が得られた症例を対象に、手術を回避して根治を目指す非手術的治療(Non-operative Management: NOM)の前向き試験が進行中である。その多くが、画像・内視鏡による従来の cCR 判定に加え、付随研究として ctDNA 検査が NOM の妥当性を判断する分子学的指標として活用しうるかを検討している。術前治療後 ctDNA 検査の腫瘍残存評価としての臨床的妥当性については CQ9 において検討しているが、本 FRQ1 においては、さらに NOM における分子学的指標としての可能性について検討する。

HCRN GU16-257 試験は、筋層浸潤性膀胱がん 76 例を対象に、ゲムシタビン+シスプラチン+ニボルマブ療法を 4 サイクル施行後に腫瘍再評価を行い、cCR 達成例(33/76, 43%)には膀胱全摘を回避する NOM を行った前向き試験である。本試験において行われた ctDNA 検査を用いた事後的解析では、治療開始前の血中 ctDNA 陽性例は陰性例と比較して転移再発リスク(ハザード比[hazard ratio: HR] 4.68、95% 信頼区間[confidence interval: CI]: 1.10-43.35、P=0.036)が高く、腫瘍再評価時に尿中 ctDNA 陽性の cCR 症例は陰性例と比較して膀胱温存生存期間(HR 6.47, [95% CI: 1.34-31.31], P=0.008)が有意に短かった(1, 2)。現在、血中および尿中 ctDNA 双方の陰性を cCR 基準に組み込み、NOM 戦略の妥当性を検証する第 3 相試験である NEO-BLAST 試験(NCT06537154)が進行中である(3)。

WINDOW 試験は dMMR/MSI-H 大腸がんを対象とした前向き第 2 相試験で、PD-1 阻害薬である Tislelizumab による術前治療 4 サイクル終了以降に Signatera を用いた ctDNA 検査が 2 回連続陰性の場合に NOM を許容し、ctDNA 検査に基づく NOM の妥当性を評価した試験である。24 例中 21 例で 2 回連続での ctDNA 陰性が確認され、穿孔にて手術をした 1 例を除いた 20 例で NOM が選択された。観察期間中央値 20.3 か月時点において、全例再発なく経過している(4)。

これに対し、局所進行直腸がんに対する完全術前治療(total neoadjuvant therapy: TNT)を実施した後で cCR/near CR の場合に NOM を適用した OPRA 試験において、探索的解析として腫瘍組織の全ゲノム解析に基づく tumor-informed アッセイを用いた ctDNA 検査が経時的に実施された。TNT 開始前の ctDNA の腫瘍量低値(<0.01%)の症例は、全例 TNT 後の cCR が維持された(sustained cCR: scCR)一方、TNT 終了時の腫瘍再評価時の ctDNA 陽性例は陰性例と比較して、scCR 達成率(71.4% vs 60.0%, P=1.000)にも再発リスク(HR 1.63, P=0.552)にも有意な関連を示さなかった。局所再発・遠隔転移を来さなかった症例の多くにおいても、経過観察中に低レベルの ctDNA が持続的に検出されており、全ゲノムベースの ctDNA 評価は治療簡略化の判断に資する高い感度を有する一方、NOM の適応判定に組み込むには特異度の観点でさらなる改善が必要であることが示唆された(5)。

一方、preSINO 試験は局所進行食道扁平上皮がん 132 例を対象とした前向き観察研究で、術前化学放射線治療後に全例が食道切除術を施行された。術前治療後の ctDNA 陽性は病理学的完全奏効非達成(non pathological complete response: non-pCR)を高感度に予測し、個別化パネルによる ctDNA 検査を内視鏡生検+EUS-FNA へ追加することによって、non-pCR の検出感度は 80.7%から 93.2%に向上したことが報告された。著者らは、より安全に NOM を行うためには、従来の cCR 判定基準に ctDNA 陰性を組み込むことを提唱している(6)。

本邦でも術前治療の奏効時に NOM の妥当性を評価する前向き介入研究が複数行われている(7-10)。これらの研究において、探索的解析として ctDNA 検査が経時的に実施されており、NOM における ctDNA 検査の有用性について検討されることが期待される。

参考文献

1. Galsky MD, Daneshmand S, Izadmehr S, Gonzalez-Kozlova E, Chan KG, Lewis S, et al. Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2825–34.
2. Galsky MD, Izadmehr S, Yu M, Curtis SD, Douville C, Popoli M, et al. Monitoring of plasma and urine tumor-derived DNA to inform bladder-sparing approaches for patients with muscle-invasive bladder cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2026;123(8):e2533449123.
3. St-Laurent M-P, Eigl BJ, Yuan R, Chang S, Black PC. NEO-BLAST: Neoadjuvant therapy for bladder cancer followed by active surveillance vs treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(5_suppl):TPS890–TPS.
4. Zhang X, Cao D, Du J, Hu R, Cai X, Wu T, et al. The efficacy of watch and wait strategy or surgery after neoadjuvant immunotherapy for locally advanced colorectal cancer with dMMR/MSI-H guided by ctDNA dynamic monitoring (WINDOW): A single-center, open-label, prospective, phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl):3559–.
5. Manca P, Chen CT, Shah F, Lee C, Domenico D, Omer D, et al. Ultrasensitive ctDNA monitoring for organ preservation in patients with locally advanced rectal cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2025;10(1):8.
6. Liu Z, Wang G, Yang Y, Su Y, Zhang H, Liu J, et al. ctDNA detects residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy and guides adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Rep Med*. 2025;6(9):102334.
7. Bando H, Tsukada Y, Kumagai S, Miyashita Y, Taketomi A, Yuki S, et al. VOLTAGE-2: multicenter phase II study of nivolumab monotherapy in patients with mismatch repair-deficient resectable locally advanced rectal cancer. *ESMO Gastrointestinal Oncology*. 2024;3.
8. Sato K, Nakayama I, Yura M, Sato A, Suzuki M, Kadota T, et al. An open label phase II study of total neoadjuvant therapy (TNT) consisting of FLOT with pembrolizumab and short radiation for patients with locally advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma (EPOC2301). *ESMO Gastrointestinal Oncology*. 2025;10:100267.
9. Matsubara Y, Bando H, Yuki S, Unno M, Takahashi N, Sunakawa Y, et al. Organ preservation strategy using dostarlimab for dMMR/MSI-H resectable solid tumors with whole-genome-based MRD monitoring (D-CURE: EPOC2401). *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(16_suppl):TPS2697–TPS.
10. Watanabe J, Kagawa Y, Chida K, Ando K, Kotani D, Oba K, et al. Phase III trial of short-course radiotherapy followed by CAPOXIRI versus CAPOX in locally advanced rectal cancer: the ENSEMBLE trial. *ESMO Gastrointest Oncol*. 2023;1:9–14.

FRQ2 術前治療(NAT)中に ctDNA 検査をすることで、治療戦略変更の選択要否を判定することは可能か？

術前治療(neoadjuvant treatment [NAT]:術前化学療法、術前化学放射線療法、および術前免疫療法を含む)の効果判定は、従来、治療中または終了時点での画像評価および切除検体の病理学的評価に依存しており、治療中にその効果を客観的に判断できる指標は十分ではなかった。ctDNA は血中半減期が短く腫瘍量を鋭敏に反映するため、経時的測定により治療早期の分子学的応答評価が可能となり、無効な治療の継続による不要な毒性の回避や、抵抗性症例に対する早期のレジメン変更・治療強化につながる可能性が期待されている。CQ9 において、術前治療中・後の ctDNA 検査と病理学的奏効との相関について検討した。FRQ2 では、ctDNA 動態に基づき治療法を変更する戦略(アダプティブ・デザイン)が実際に転帰を改善しうるか、という臨床的有用性について検討する。

現在、NAT 中の ctDNA 動態に基づく治療変更の有用性を検証するアダプティブ・デザインの臨床研究が複数進行中である。RANT-GC 試験(NCT05733689)は、cStage IB-III の胃・食道胃接合部腺がんを対象とした前向き単施設単群第 1b 相試験であり、Signatera を治療開始前および 8 週ごとに測定し、同一間隔で画像評価を併施して、ctDNA 量の直前値からの増減という相対変化に基づき治療レジメンを変更する設計である。FLOT または FOLFOX で NAT を開始し、4 サイクル終了時点で ctDNA の低下が得られていれば同一レジメンを継続、低下がなければイリノテカン系またはタキサン系へレジメンを変更する。二次レジメンでも同様に効果を判定し、いずれのレジメンでも低下が得られない症例は治療抵抗性と判断して胃切除に進む。主要評価項目は本アプローチの実施可能性であり、プロトコル治療完遂割合と定義されている [1]。

PROPHET 試験(NCT06977074)は、切除可能と判断された Stage IIA-IIIb 非小細胞肺癌 83 例を対象とした第 2 相試験である。PD-1 阻害薬＋プラチナ併用療法 2 サイクル(21 日間隔)を施行した後、tumor-agnostic アプローチによる ctDNA status に応じて、ctDNA クリアランス例は手術と治療継続に 1:1 でランダム化、ctDNA 持続陽性例には 1-2 サイクルを追加する、導入療法のサイクル数削減の可否を ctDNA で判断する設計である。

CINTS-R 試験(NCT05601505)は、中低位直腸がん(cT3-4N0M0 または cT1-4N1-2M0)を 2:1 にランダム化し、対照群では標準的な術前化学放射線療法(Chemoradiation therapy: CRT)を施行、試験群では ctDNA に基づき治療強度を層別化する(①ベースライン ctDNA 高値または CRT 後 ctDNA 持続陽性の高リスク例には TNT[同一の術前 CRT 後に XELOX を 5 コース追加]、②ctDNA 低リスク例は術前 CRT 後速やかに手術、③dMMR/MSI-H/TMB-H 例には tislelizumab 6 コース以上)[2]。2023 年 2 月から 2024 年 9 月までに 349 例がランダム化され、316 例(試験群 210 例、対照群 106 例)を解析対象とした中間解析が報告されており、Grade 3-4 の重篤な有害事象は試験群 10.0%、対照群 6.6%($P=0.316$)であり、ctDNA によるアダプティブ・デザインの実施可能性と安全性が確認された[3]。

乳がん領域では、ヒト上皮増殖因子受容体 2 型(Human epidermal growth factor receptor 2: HER2)陽性乳がんを対象に、1 サイクル終了時の ctDNA と 2 サイクル終了時の画像評価に基づき治療を de-escalation/escalation するマルチオミクスを活用した第 3 相試験(NCT07239271)が実施されている。試験治療群では、ctDNA 陰性＋画像評価で部分的奏効(PR)のみ現行治療を維持し、ctDNA 陽性例は変異プロファイルに応じて 3 方向に escalation するデザインである。

BR.36 試験(NCT04093167)は進行 NSCLC を対象とする第 2/3 相試験であるため、NAT の設定とは異なるが、第 2 相パート(ペムブロリズマブ単剤投与 50 例)において、第 3 サイクル時点における最大変異アレル頻度のクリアランスを分子学的応答(molecular response: mR)と定義し、mR と放射線画像評価(RECIST CR/PR)の一致率(感度、特異度が 70%以上、95%信頼区間[confidence interval: CI]下限が 50%以上)を主要評価項目として評価した。mR の RECIST CR/PR

の一致率は感度 82% (90% CI: 52–97%)、特異度 75% (90% CI: 56.5–88.5%)であり主要評価項目は達成され、mR 達成例は無増悪生存期間および全生存期間が良好であった[4]。これらの知見に基づき、進行リスクを有する症例を治療強化と治療継続にランダム化する第 3 相パートが進行中である。

以上より、ctDNA 検査によるアダプティブ・デザインによって転帰が改善するというエビデンスは確立していない。また、ctDNA に基づく早期のレジメン変更や治療変更は、有効な治療を過小評価して中断させるリスク、および治療強化に伴う毒性・治療中止を伴いうるため、層別化の精緻化が必ずしも患者転帰の改善に直結しない可能性にも留意すべきである。したがって、現時点においては、NAT 治療中の ctDNA 検査による治療戦略変更を日常診療で行うことは推奨されず、臨床試験の枠組みにおいて検証されるべきである。アダプティブ・デザインによる NAT の個別化の臨床的有用性について、今後の介入試験の結果が注目される。

参考文献

1. Dayyani F, Smith BR, Nguyen NT, Daly S, Hinojosa MW, Seyedin SN, et al. A phase Ib feasibility trial of response adapted neoadjuvant therapy in gastric cancer (RANT-GC). *Future Oncol.* London, England; 2022;18:2615–22. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0285>
2. Zhou J, Zhang X, Liu Q, Li Y, Wu G, Fu W, et al. Rationale and design of a multicentre randomised controlled trial on circulating tumour DNA-guided neoadjuvant treatment strategy for locally advanced rectal cancer (CINTS-R). *BMJ Open.* 2025;15:e090765. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-090765>
3. Zhang X, Zhou J, Geng J, Li Y, Huang F, Shu W, et al. Feasibility of ctDNA-guided precision neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Insights from the ongoing CINTS-R trial. *Eur J Cancer.* Oxford, England: 1990; 2026;234:116193. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.116193>
4. Anagnostou V, Ho C, Nicholas G, Juergens RA, Sacher A, Fung AS, et al. ctDNA response after pembrolizumab in non-small cell lung cancer: phase 2 adaptive trial results. *Nat Med.* 2023;29:2559–69. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02598-9>

FRQ3 根治的な縮小治療後の ctDNA 検査により外科的追加切除の要否を検討することは可能か？

消化器がんにおいて、内視鏡的切除(EMR/ESD)や経肛門的局所切除などの縮小治療(局所治療)を根治的治療として施行した後、切除検体の病理検査によりリンパ節転移や局所残存のリスクが高いと判断された場合、標準治療としてリンパ節郭清を伴う追加外科切除が推奨される。しかしながら、追加切除を施行した症例のうち実際にリンパ節転移が確認される割合は10–20%程度に過ぎず、大多数の症例が結果的に過剰治療を受けている[1–4]。すなわち、既存の病理学的リスク基準は感度を優先した結果として特異度が低く、MRD 検査によりリンパ節転移やMRD を非侵襲的に検出できれば、追加切除の適応判断を精密化できる可能性がある。FRQ3 では、根治的な縮小治療後の ctDNA 検査の臨床的妥当性と有用性について検討する。

CIRCULATE-Japan の GALAXY 研究の中で実施された DENEb 試験は、完全局所切除が行われた pT1 大腸がんで標準的な病理学的基準に基づきリンパ節郭清を伴う外科的追加切除が予定された症例を対象とし、Signatera によるリンパ節転移予測能を病理学的基準と比較した[5]。166 例の解析対象のうち 22 例(13.3%)が追加切除検体でリンパ節転移陽性と判定された。術前 ctDNA 陽性の 6 例全例がリンパ節転移陽性で、陽性的中率(positive predictive value: PPV)は100%であった。一方、ctDNA 陰性であった 160 例のうち 144 例はリンパ節転移陰性であり、陰性的中率(negative predictive value: NPV)は90.0%、全体の正診率は90.4%であった。ctDNA 陽性かつリンパ節転移陽性であった 6 例はいずれも左側大腸がんかつ腫瘍径 13 mm 超であった[6]。本結果は ctDNA 陽性が追加切除の必要性を示唆する所見となりうることを示す一方で、感度は6/22(27.3%)にとどまり、ctDNA 陰性であってもリンパ節転移の存在を除外できず、ctDNA の検出不足による感度不良が課題であることが示唆された。全ゲノムシーケンス(Whole-genome-sequencing: WGS)の tumor-informed アッセイ(Signatera Genome)による追加解析(N=49)では、ctDNA 陽性であった 9 例は全例でリンパ節転移が確認され、PPV は100%であった。一方、ctDNA 陰性であった 40 例のうち 29 例はリンパ節転移を認めず、NPV は72.5%であった。リンパ節転移の予測に関する感度は45.0%、特異度は100%であり、ctDNA は高い特異度を有するものの、感度は限定的であり、外科的追加切除の省略を ctDNA 検査単独で判断するためには現時点では精度が不十分であることが示唆された[7]。

一方、胃がん・食道がんの領域では、内視鏡的切除後に MRD 検査を用いてリンパ節転移リスクや追加治療の要否を評価した前向き研究は、現時点では報告されていない。胃がん・食道がんにおいては、内視鏡的切除後の追加治療の適応は、粘膜下浸潤度・脈管侵襲等の病理学的因子に基づいて判断されている。しかし、胃がんにおける 1,101 例の追加胃切除コホートでは、リスク分類ごとのリンパ節転移陽性率は2.5–22.7%と報告されており、病理学的因子のみに基づく追加外科切除では多くが過剰治療となりうる可能性が示唆されている[3]。Hong TH, et al.は、cStage I/II の食道扁平上皮がんを対象とした研究において、術前 ctDNA 陽性が臨床診断されていないリンパ節転移及び不良な予後と有意に関連することを報告し、既存のガイドラインベースの予測モデルに ctDNA 検査を組み込むことでリンパ節転移の予測精度が向上することを示している[8]。内視鏡的切除後の追加切除の要否判断においても、ctDNA 検査の臨床的妥当性を評価する前向き研究が必要であると考えられる。

以上より、現時点で根治的な縮小治療後の ctDNA 陽性は、リンパ節転移等の存在を示唆する所見であり、外科的追加切除の必要性を示唆する根拠となりうるが、感度が依然として不十分であり、ctDNA 陰性を根拠として追加切除を省略することは推奨できない。WGS を活用した超高感度アッセイやその他のモダリティを組み合わせることによる感度の向上と、高感度な指標で低リスクと判断される対象における追加切除省略の可否を検証する前向き介入研究の実施など、今後の研究展開が期待される領域である。

参考文献

1. Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology*. 2013;144:551–9; quiz e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.003>
2. Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, et al. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy*. 2013;45:718–24. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344234>
3. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y, et al. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: “eCura system.” *Am J Gastroenterol*. 2017;112:874–81. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.95>
4. Heafner TA, Glasgow SC. A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5:345–52. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.066>
5. Miyo M, Kato T, Nakamura Y, Taniguchi H, Takahashi Y, Ishii M, et al. DENEb: Development of new criteria for curability after local excision of pathological T1 colorectal cancer using liquid biopsy. *Cancer Sci*. 2022;113:1531–4. <https://doi.org/10.1111/cas.15226>
6. Association of circulating tumor DNA (ctDNA) molecular disease (MRD) detection with lymph node metastasis after local excision of pathological T1 colorectal cancer: First results from DENEb, a CIRCULATE–Japan GALAXY substudy. – ASCO [Internet]. [cited 2026 July 27]. <https://www.asco.org/abstracts-presentations/229047>. Accessed 27 July 2026
7. Miyo M, Bando H, Kato T, Nakamura Y, Saori M, Yukami H, et al. 764P Association of ultrasensitive whole genome sequencing (WGS)–based tumour–informed molecular residual disease (MRD) detection with lymph node metastasis (LNM) after local excision of pathological T1 colorectal cancer: Results from DENEb, a CIRCULATE–Japan GALAXY substudy. *Annals of Oncology*. Elsevier; 2025;36:S495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.08.1337>
8. Hong TH, Jeong J–G, Park SY, Park BJ, Kyung D, Kim H–P, et al. Preoperative Circulating Tumor DNA Detection and Risk Stratification in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Surg*. 2026;161:370–9. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2025.6755>

FRQ4 MRD 検査に別のモダリティを加えることで、再発リスクの更なる層別化を行うことは可能か？

ctDNA に基づく MRD 検査は特異度および陽性的中率が高い一方で、感度には課題が残されている。加えて、ctDNA は腫瘍の空間的情報や腫瘍微小環境の情報を保持しないという原理的な制約を有する。そこで、MRD 検査に他のモダリティを組み合わせることで層別化能を向上させる試みが複数報告されている。以下、(1)病理画像情報と AI の統合 (digital pathology)、(2)画像・臨床応答評価との統合 (Radiomics)、(3)他の体液・アナライトとの併用、に分けて記載する。

(1) 病理画像情報と AI との統合 (digital pathology)

HIBRID は、H&E 染色の全スライド画像 (whole slide image: WSI) から無病生存期間 (Disease-free survival: DFS) を予測する deep learning (DL) モデルであり、DACHS 試験コホート (n=1,766) で開発され、GALAXY 試験コホート (n=1,404) で独立検証された。GALAXY において DL モデルは 304 例を高リスク、1,100 例を低リスクに分類し、術後 4 週の MRD status と DL スコアを組み合わせることで、MRD 陽性群及び MRD 陰性群のいずれにおいても有意な追加層別化が可能であった。さらに、MRD 陰性かつ DL 高リスクと判定された症例では術後補助化学療法の有効性が示唆されたが (ハザード比 [hazard ratio: HR] 0.49、P=0.01)、MRD 陰性かつ DL 低リスク例では有意な効果を認めなかった (HR 0.92、P=0.64) [1]。

同様の枠組みとして、欧州における CE marking 取得済みの深層学習マーカー DoMore-v1-CE-CRC と病理病期分類マーカーを統合した臨床意思決定支援システム (CAPAI: Combined Analysis of Pathologists and Artificial Intelligence) と ctDNA/MRD を組み合わせた解析が、GALAXY コホートの R0 切除ステージ II-III 結腸がん 1,082 例を対象に実施された。CAPAI により患者は低リスク (50%)、中間リスク (28%)、高リスク (22%) に分類され、術後 MRD 陽性割合は高リスク群 26%、中間リスク群 15%、低リスク群 10% であった。MRD 陰性例に限っても、高・中間リスク群は低リスク群と比較して有意に不良な DFS を示し、CAPAI が MRD と独立して予後予測指標となることが示された。さらに、高・中間リスク群において術後補助化学療法の有意な効果が認められたが (HR 0.52、95%信頼区間 [confidence interval: CI]: 0.35-0.79)、低リスクかつ MRD 陰性群では明確な効果は認められなかった (HR 1.01、95%CI: 0.42-2.43) [2]。

これらの結果は、病理画像の AI 解析と ctDNA/MRD を統合することで、より個別化された補助化学療法の選択が可能となりうることを示唆している。

(2) 画像・臨床的応答評価との統合

GALAXY 試験において、術前 ctDNA 量と画像的腫瘍量を統合した予測モデルにより、転移巣切除後の早期再発リスク評価の可否についてサブ解析が行われた。GALAXY コホートの肝転移 181 例・肺転移 48 例を対象として解析が行われ、肝転移例では術前 ctDNA 量が最も強い予後予測因子であった。一方、肺転移例では ctDNA 単独よりも ctDNA と腫瘍量を組み合わせたモデルの予測能が優れており、術前リスク分類と術後 MRD 状況を組み合わせることで術後の再発リスク層別化がさらに精緻化された [3]。

根治的化学放射線療法 (Chemoradiation therapy: CRT) を受けた非小細胞肺癌 (NSCLC) 418 例を対象とした解析では、liquid biopsy と radiomic 画像解析を組み合わせることの相補性・臨床的有用性が示され、治療中に無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS) を予測する動的リスクモデルを開発・検証した。その中で、CRT 実施中の ctDNA 濃度が病勢進行に対して予後予測的であることを示し、これに治療前の腫瘍因子及び radiomics 特徴量を統合したモデルが予後予測を有意に改善することを示した [4]。

その他、乳がん、直腸がん、食道がんなどでも、ctDNA/MRD 検査単独よりも画像評価との統合により再発リスクの層別化が改善する可能性が示されている [5-7]。これらの知見は、

MRD 検査が既存の画像・内視鏡評価を置き換えるものではなく、相補的に統合されるべきものであることを示している。

(3)他の体液・アナライトの併用

筋層浸潤性膀胱がん(MIBC)では、術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)＋根治的膀胱全摘を施行した 92 例から血漿 447 検体・尿上清 281 検体・尿沈渣 123 検体が経時的に解析された。NAC 前の腫瘍 DNA 検出率は尿上清 89%・尿沈渣 85%に対し血漿 43%であり、尿検体が血漿を大きく上回った。さらに、血漿と尿上清の腫瘍 DNA 動態を組み合わせた指標により転帰が有意に層別化された($P=0.003$) [8]。また、周術期デュルバルマブの有効性を検証した第 3 相 NIAGARA 試験において、Signatera アッセイを用いた utDNA 及び血漿 ctDNA の経時的評価が行われた。根治的膀胱全摘前の utDNA クリアランス率はデュルバルマブ群 38.5%、対照群 27.1%であり、utDNA クリアランス例は持続陽性例と比較して有意な無イベント生存率の改善を示した(HR 0.24, 95%CI: 0.09–0.62)。また、膀胱全摘前 utDNA 陰性例の病理学的完全奏効(pathological complete response: pCR)率は 72%であったのに対し、utDNA 陽性例の pCR 率は 18%にとどまり、utDNA は血漿 ctDNA と組み合わせることで pStage 及び予後予測において相補的な情報を提供することが示された[9]。これらは、腫瘍と直に接する体液である尿が血漿よりも鋭敏な検体となりうることを示している。現在、血中・尿中 ctDNA 双方の陰性を臨床的完全奏効(clinical complete response: cCR)基準に組み込む第 III 相 NEO-BLAST 試験が実施されている。

乳がんでは、循環腫瘍細胞(circulating tumor cell: CTC)の併用も検討されている。TNBC を対象とした BRE12-158 試験の事前計画付随解析(196 例)では、ctDNA 検査単独でも NAC 後の陽性例は陰性例と比較して 2 年無遠隔転移再発生存期間(Distant disease-free survival: DDFS, 56% vs 81%, HR 2.99 [95% CI: 1.38–6.48]) が不良だったが、ctDNA 検査と CTC 検査を組み合わせると、両者陽性であった症例は、両者陰性例に比して DDFS(中央値 32.5 か月 vs 未到達, HR 5.29, 95% CI: 1.50–18.62, $P=0.009$)、DFS(HR 3.15, $P=0.04$)、全生存期間(Overall survival: OS) (HR 8.60, $P=0.007$) のいずれも著明に不良であり、CTC 検査の追加により層別化能が向上することが示された[10]。

以上のように、MRD 検査に別の独立したモダリティを組み合わせることで、ctDNA 単独を上回る再発リスク層別化が可能とする報告が複数存在する。ただし、これらの報告は大半が後方視的あるいは探索的解析であり、多重比較や過学習の懸念、外部検証の不足が指摘される。また、複数モダリティの併用は費用と運用負荷を増大させ、費用対効果の検証も課題となる。したがって、現時点においては、MRD 検査に他モダリティを追加した統合的リスク評価は、日常診療ではなく臨床試験において有効性が検証されている段階であり、統合モデルによる精緻な再発リスク評価法が開発されることが期待される。

参考文献

1. Loeffler CML, Bando H, Sainath S, Muti HS, Jiang X, van Treeck M, et al. HIBRID: histology-based risk-stratification with deep learning and ctDNA in colorectal cancer. Nat Commun. 2025;16:7561. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62910-8>
2. Nakamura Y, Kildal W, Misumi T, Pradhan M, Watanabe J, Skrede O-J, et al. 554P Novel clinical decision support (CDS) system optimizing adjuvant chemotherapy (ACT) for colorectal cancer (CRC) by integrating deep learning and circulating tumor DNA (ctDNA) molecular residual disease (MRD): GALAXY histotyping. Annals of Oncology. Elsevier; 2024;35:S457–8. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.623>
3. Oyoshi H, Bando H, Yamashita R, Kageyama S-I, Nakamura Y, Horasawa S, et al. Preoperative ctDNA and tumor volume predict colorectal cancer recurrence after metastasis resection. NPJ Precis Oncol. 2026;10:259. <https://doi.org/10.1038/s41698-026-01450-w>
4. Moding EJ, Shahrokh Esfahani M, Jin C, Hui AB, Nabat BY, Liu Y, et al. Integrating ctDNA

Analysis and Radiomics for Dynamic Risk Assessment in Localized Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2025;15:1609–29. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-1704>

5. Liu Z, Wang G, Yang Y, Su Y, Zhang H, Liu J, et al. ctDNA detects residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy and guides adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Rep Med.* 2025;6:102334. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102334>

6. Magbanua MJM, Li W, Wolf DM, Yau C, Hirst GL, Swigart LB, et al. Circulating tumor DNA and magnetic resonance imaging to predict neoadjuvant chemotherapy response and recurrence risk. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7:32. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00239-3>

7. Wang Y, Yang L, Bao H, Fan X, Xia F, Wan J, et al. Utility of ctDNA in predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy and prognosis assessment in locally advanced rectal cancer: A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2021;18:e1003741. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003741>

8. Christensen E, Nordentoft I, Birkenkamp-Demtröder K, Elbæk SK, Lindskrog SV, Taber A, et al. Cell-Free Urine and Plasma DNA Mutational Analysis Predicts Neoadjuvant Chemotherapy Response and Outcome in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;29:1582–91. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3250>

9. Urinary tumor DNA (utDNA) and circulating tumor DNA (ctDNA) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who received perioperative durvalumab (D) in NIAGARA. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2026 July 29]; https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2026.44.7_suppl.636. Accessed 29 July 2026

10. Radovich M, Jiang G, Hancock BA, Chitambar C, Nanda R, Falkson C, et al. Association of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy With Disease Recurrence in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: Preplanned Secondary Analysis of the BRE12-158 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:1410–5. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2295>

6. 参考資料

固形がんに対して利用可能な MRD アッセイ等

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、一部は本邦並びに海外においても薬事承認されている。代表的なアッセイの詳細や現在の利用可能状況等について、PubMed および各企業の公開情報から以下の表 7、表 8 にまとめた(2026 年 9 月時点)。アッセイの名称や、その権利企業、実際の承認状況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ているため、実際の臨床応用には最新の情報を確認することが重要である。また、MRD 検査の有用性は、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。

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	開 発 企 業 / 腫瘍組織解析 アカデミア		対 象 遺 伝 子 変異数	米 国 CMS 保険償還	米 国 FDA 承認	米 国 販 売	CE mark	日 本 PMDA 承認
Signatera	Natera	WES	16	CRC・MIBC・ BC・OVC・ NSCLC	MIBC (CDx)	○	○	CRC・MIBC
RaDaR	NeoGenomics (Inviva)	WES	48	BC・HNC	X	○	○	X
Personalized Cancer Monitoring	Labcorp (Invitae)	WES	50	X	X	○	X	X
Oncodetect	Exact Sciences	WES	up to 200	CRC	X	○	X	X
Haystack MRD	Quest Diagnostics	WES	50	CRC	X	○	X	X
PredicineBEACON	Predicine	WES	up to 250	X	X	○	X	X
Signatera Genome	Natera	WGS	64	CRC・MIBC・ BC・OVC・ NSCLC	X	○	NE	X
MAESTRO	Exact Sciences (Broad Institute)	WGS	up to 5,000	X	X	△ (2026 年販売開 始予定)	X	X
NeXT Personal	Tempus (Personalis)	WGS	up to 1,800	BC・NSCLC	X	○	X	X
Precise MRD	Myriad Genetics	WGS	up to 1,000	X	X	○	X	X
PhasED-Seq	Natera (Foresight Diagnostics)	WGS	数千	X	X	△ (RUO)	X	X

TrueMRD Monitoring Test	Veracyte (C2i Genomics)	WGS	全ゲノム (パネル非依 存)	MIBC	X	○	X	X
Pathlight	Roche/FMI (SAGA Diagnostics)	WGS	16 (SV)	BC	X	○	X	X
ppmSeq	Ultima Genomics	WGS	数千	X	X	△ (RUO)	X	X
MRDVision	Inocras	WGS	全ゲノム (パネル非依 存)	X	X	△ (RUO)	X	X
Illumina WGS MRD Kit	Illumina	WGS	数千	X	X	△ (RUO)	X	X

Abbreviations: CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; FDA, Food and Drug Administration; CE Mark, Conformité Européenne Mark; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; WES, Whole Exome Sequencing; WGS, Whole Genome Sequencing; CRC, colorectal cancer; MIBC, muscle invasive bladder cancer; BC, breast cancer; OVC, ovarian cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; HNC, head and neck cancer; RUO, Research use only

表 8 主な tumor-naive MRD アッセイの一覧

アッセイ	開 発 企 業 / 解析対象 アカデミア		米 国 保険償還	CMS	米国 FDA 承 認	米国販売	CE mark	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	△ (RUO)	X	X
Adela	Adela	DNA メチル化	X		X	X	X	X
Latitude	Natera	DNA メチル化	X		X	○	X	X
Northstar	BillionToOne	DNA メチル化	X		X	○	X	X
NavDx	CareDx (Naveris)	HPV 由来 ctDNA	頭頸部がん・肛 門がん		X	○	X	X
Bladder EpiCheck	Nucleix	尿中 DNA メチル化	X		筋層非浸潤 性膀胱がん	○	○	X
PredicineBEACON	Predicine	尿中 DNA WES	X		X	△ (RUO)	X	X

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

患者さん向けパンフレット

日本癌治療学会ホームページ（https://gstu.members-web.com/gstu/img/guideline/MRD_Handbook.pdf）に本ガイドンス第1版に基づく患者さん向けパンフレット「MRD検査と癌治療の未来ハンドブック」を公開している。一部記載に改訂が必要であるものの、参考資料として参照して頂きたい。