

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 産学連携全国がんゲノムスクリーニング(SCRUM-Japan)患者レジストリを活用した BRAF 遺伝子変異陽性切除不能進行・再発大腸がんを対象にした医師主導治験

(英語) Investigator-initiated clinical trials for patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer by utilizing the Nationwide Cancer Genome Screening Project for Precision Medicine in Japan (SCRUM-Japan)

研究開発実施期間: 平成29年5月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 吉野 孝之
(英語) Takayuki Yoshino

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター・東病院・消化管内科長
(英語) Chief, Department of Gastrointestinal oncology, National Cancer Center Hospital East

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

研究開発の成果およびその意義

BRAF 変異陽性大腸がんは新規治療開発が必要な unmet clinical need であり、この予後不良な希少フラクションを産学連携全国がんゲノムスクリーニングコンソーシアム(SCRUM-Japan)基盤を活用し効率的に同定している。*BRAF* 遺伝子変異は V600E とそれ以外(non-V600E)に分類され、いずれも MEK-MAPK シグナルを活性化するが、そのメカニズムや臨床病理学的特徴が大きく異なるため、V600E 変異と non-V600E 変異との相違点に着目し臨床開発を進める必要がある。*BRAF* V600E 変異陽性大腸がんは企業主導の国際共同治験として *BRAF*V600E 変異陽性の転移性結腸直腸癌患者に対する、エンコラフェニブ (*BRAF* 阻害薬) + ビニメチニブ (MEK 阻害薬) + セツキシマブ (抗 EGFR 抗体薬) の有効性を検証する第Ⅲ相試験 (BEACON CRC 試験) ですすでに有効性が検証されたが (Kopetz S, Yoshino T, et al., N Engl J Med 2019, J. Tabernero, A. Grothey, E. Van Cutsem, R. Yaeger, H. Wasan, T. Yoshino, et al. J Clin Oncol 2021)、さらなる治療開発の必要性が認識されている。一方で *BRAF* non-V600E 変異陽性大腸がんは、全世界で新規治療開発が計画されていない。そこで本研究開発では、*BRAF* V600E と *BRAF* non-V600E 変異陽性大腸がんに対し、我々が先行研究として行った非臨床・臨床研究の結果に基づき、それぞれ別の治療法を用いた医師主導治験を実施することとした。

BRAF V600E 変異陽性大腸がんにはエーザイ株式会社が開発したエリブリン療法、*BRAF* non-V600E 変異陽性大腸がんには、我々が行った *BRAF* non-V600E 変異陽性細胞株、Xenograft を用いた基礎検討で、*BRAF* 阻害薬+MEK 阻害薬+抗 EGFR 抗体薬の併用が最も腫瘍の縮小が認められたことより、エンコラフェニブ (*BRAF* 阻害薬) + ビニメチニブ (MEK 阻害薬) + セツキシマブ (抗 EGFR 抗体薬)の同時併用療法の有効性と安全性の検討を行った。SCRUM-Japan 患者レジストリから標準治療が行われた患者のデータを抽出し、*BRAF* 遺伝子変異陽性大腸がんのヒストリカルコントロールを作成する。良好な結果が得られればこれらの成果を該当企業に導出し、承認申請に供与することを計画した。

本研究開発では上記 2 つの医師主導治験を同じ Academic Research Organization (ARO)を用いて同時並行で実施することで、機能的かつ効率的な医師主導治験の実施を目指した。さらに、特に *BRAF* non-V600E 変異陽性大腸がんに対するエンコラフェニブ + ビニメチニブ + セツキシマブ同時併用療法に関しては、BEACON CRC 試験の結果と合わせた承認申請を検討した。こうした新しい取り組みを積極的に取り入れ SCRUM-Japan のレジストリを用いた医師主導治験を実施することで、患者レジストリの問題点を明らかにし、さらなる改善を行うことで、企業開発の優先度が低い希少フラクションに対して臨床開発が促進され理想的な体制基盤が本邦に構築されることも期待した。

2019 年 10 月段階の成果として、「*BRAF*V600E 変異陽性切除不能進行・再発大腸がんを対象としたエリブリン療法の有効性と安全性を探索する第Ⅱ相試験 (医師主導治験)」は、計画の通り、2018 年 3 月に治験届提出および FPI を達成しており、その後も積極的な患者スクリーニングおよび患者登録を行ったため、2019 年 5 月 15 日に研究計画よりも早期に主解析パート 27 症例の登録が達成された。さらに本試験の Trials in Progress が、2018 年 10 月 20 日の欧州臨床腫瘍学会で報告され、また学術雑誌(プロトコルペーパー)についても、2019 年 9 月 10 日に ESMO Open に publish された。本試験の結果を令和 2 年 7 月 3 日 ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020、また令和 3 年 2 月 20 日 JSMO 2021 で報告した。また、本治験の TR 研究結果を ASCO2021 に submit し採択された。現在、本体治験結果と TR 結果を合わせて論文作成中である。SCRUM-Japan の基盤を有効活用して希少フラクションに対して医師主導治験の患者登録を前倒しで完了したことは、本試験を通して本邦に強力な医師主導治験の基盤を構築できたことを示しており、非常に意義は大きいと考えている。

「*BRAF* non-V600E 変異陽性切除不能進行・再発大腸がんを対象とした Encorafenib+Binimetinib+セツキシマブ併用療法の臨床効果・安全性・proof-of-concept (POC)を検討する第Ⅱ相試験 (医師主導治験)」は、2018 年

5月7日に治験届を提出し、5月29日にFPIを達成した。4月16日に第1回Web会議を行い、その後も月1回のWeb会議を行い、試験の進捗状況、問題点などについて各施設と情報共有を行った。本試験の学術雑誌(プロトコルペーパー)についても、2019年11月にESMO openにacceptとなった。令和4年4月13日現在、19例(主解析パート10例、抗EGFR抗体薬耐性パート9例)が登録され、さらに5例の候補症例がいることが確認された。令和3年度で本研究事業は終了となるが、令和4年度以降も薬剤提供者である小野薬品工業株式会社のサポートのもと、本試験の症例登録を継続する方針がすでに決まっている。

「*BRAF* non-V600E 遺伝子変異検査キットの臨床性能試験」については、研究計画作成時点で Thermo Fisher 社と協議を行い、次世代シーケンサー(NGS)パネル Oncomine Dx Target Test をコンパニオン診断薬として開発する方針であったが、希少フラクションである *BRAF* non-V600E 変異に対してコンパニオン診断薬を開発するコスト、また2019年6月4日に厚生労働省保険局医療課より発出された「遺伝子パネル検査の保険適用に係る留意点について」の補足説明より今後コンパニオン診断薬の解釈が変わる可能性を考えると、現時点で *BRAF* non-V600E 遺伝子変異検査キットの臨床性能試験を行わず、包括的遺伝子プロファイリング検査の中で *BRAF* non-V600E 遺伝子変異を同定し患者に治療薬を提供していく枠組みが最も実現性が高いと考えている。ただし、承認申請に際してはコンパニオン診断薬が必要であるという考え方も根強いことから、引き続いて企業や PMDA との協議を行う予定である。

SCRUM-Japan患者レジストリに登録された*BRAF* V600Eおよびnon-V600E遺伝子変異陽性切除不能進行・再発大腸がん患者情報は、新薬承認審査のヒストリカルコントロールデータに使用可能なかたちで前向きに収集されており、データの十分な質が保証されている(AMED臨床研究・治験推進研究事業:研究代表者 大津敦)。令和4年4月末現在、65例(*BRAF* V600E: 33例、*BRAF* non-V600E:32例)が登録された。これらの患者レジストリを基盤としたヒストリカルデータの活用の基盤は整っている。2019年7月にはPMDAのレジストリ活用相談(対面助言)を実施し、本レジストリのデータを承認申請の際のヒストリカルデータとして活用する際に、問題点はないことを確認しており、2021年度に、化学療法歴のあるHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん(大腸がん)30例を対象に、トラスツズマブとペルツズマブの併用療法による有効性および安全性を評価した医師主導の国内第II相臨床試験(TRIUMPH試験)とSCRUM-Japan患者レジストリのデータを用いて、「がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する適応追加の承認を取得した。SCRUM-Japan患者レジストリの活用の基盤はすでに整備されている。

研究開発の成果およびその意義

BRAF mutated colorectal cancer is an unmet clinical need to develop the new therapies, and we are efficiently identifying this rare fraction with poor prognosis using the industry-academia nationwide cancer genome screening consortium (SCRUM-Japan) platform. BRAF mutations are classified to V600E and non-V600E. Although both types of mutations activate MEK-MAPK signaling, their mechanisms and clinicopathological features greatly differ and different strategies for clinical developments are needed.

For patients with BRAF V600E mutated colorectal cancer, we performed investigator-initiated phase II clinical trial to explore the efficacy and safety of eribulin (Eisai product), and enrolled a total of 27 patients in the primary analysis part. Patients' enrollments were finished before the estimated period (15 May 2019) and we finished follow-up on 18 September 2020. The Trials in Progress of the study was presented at the 2018 European Society of Medical Oncology in poster presentation, and protocol paper of this study were published in ESMO Open. The results of this study were reported at the ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020 on July 3, 2020, and at JSMO 2021 on February 20, 2021. The results of the TR study were also accepted to ASCO2021. A paper is currently being prepared combining the main trial results and TR results.

For patients with BRAF non-V600E mutated colorectal cancer, we performed investigator-initiated phase II clinical trial to evaluate the clinical efficacy, safety, and proof-of-concept (POC) of the combination therapy of encorafenib (BRAF inhibitor) + binimetinib (MEK inhibitor) + cetuximab (anti-EGFR antibody drug). As of April 13, 2022, 19 patients (10 in the primary analysis part and 9 in the anti-EGFR therapy resistance part) have been enrolled, and 5 more candidate patients have been detected. Under the discussion with provider of Investigational new drug (Ono pharmaceutical co.), we decided to continue the patients' enrollment until March 2023.

Patients with BRAF V600E and non-V600E mutated unresectable advanced or recurrent colorectal cancer treated with standard chemotherapy were enrolled in the SCRUM-Japan registry and treatment data has been collected for use as historical control data. The data was prospectively collected with sufficient quality for the use of new drug approval review. (AMED Project for the Promotion of Clinical Research and Clinical Trials: Principal Investigator Atsushi Otsu). As of the end of April 2022, 65 cases (BRAF V600E: 33, BRAF non-V600E: 32) have been enrolled.