

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



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) BRAF V600E 変異型切除可能大腸癌遠隔転移に対する個別化周術期治療の医師主導治験の実施

(英語) An investigator-initiated phase II trial of precision perioperative systemic therapy for BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和7年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 小林信
(英語) Shin Kobayashi

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 肝胆膵外科 医長
(英語) Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, National Cancer Center Hospital East

II 研究開発の概要

(和文)

背景

本疾患のアン・メット・メディカル・ニーズ

肝臓、肺、腹膜などへの遠隔転移は大腸癌患者の約 20%に認められる主要な予後不良因子である。NCCN や本邦の大腸癌治療ガイドラインでは切除可能な遠隔転移例に外科的切除と補助化学療法が推奨されており無再発生存期間約 20 カ月、全生存期間約 60 カ月が期待できる。一方、大腸癌で 4-7%に認める RAS-RAF-MAPK 経路の BRAF 変異例は際立って予後が不良であり、切除可能な遠隔転移の治療成績も極めて不良である。BRAF V600E 変異型大腸癌肝転移切除例の多施設観察研究では無再発生存期間はわずか 5.3 カ月で全生存期間も 31.1 カ月と明らかに不良であった。肝転移以外の遠隔転移の外科切除成績も同様に不良であり無再発生存期間 4.4 カ月、生存期間中央値 25.9 カ月であった。上記のように予後が極めて不良な BRAF V600E 変異型切除可能大腸癌遠隔転移には既存の標準的治療では十分な治療効果が期待できない。治療成績向上には有効性が高い新たな個別化周術期化学療法と外科切除の組み合わせによる集学的治療の開発が必須である。

当該分野の動向

BRAF V600E 変異型大腸癌では、RAS-RAF-MAPK 経路を効率的に阻害するエンコラフェニブ（BRAF 阻害剤）＋ビニメチニブ（MEK 阻害剤）＋セツキシマブ（抗 EGFR 抗体）の 3 剤併用療法が有望視されている。BRAF V600E 変異型切除不能大腸癌既治療例を対象に FOLFIRI/IRI＋セツキシマブ療法、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ 3 剤併用療法、エンコラフェニブ＋セツキシマブ 2 剤併用療法の 3 群を比較した国際共同第Ⅲ相試験（BEACON CRC 試験）の結果で 3 剤併用療法の予後は FOLFIRI/IRI＋セツキシマブ療法と比較し無増悪生存期間が有意に良好であった（ハザード比：0.52、 $p<0.001$ ）。本試験により欧米では 2 剤併用療法、本邦では 2 剤併用療法および 3 剤併用療法が BRAF V600E 変異型切除不能大腸癌既治療例に薬事承認された。また初回治療例でのエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ 3 剤併用療法の有効性を検討する国際共同単群第Ⅱ相試験（ANCHOR CRC 試験）では客観的奏効割合 47.4%（95% CI: 37.0% - 57.9%）、病勢制御率 88.4%、無増悪生存期間 5.8 カ月（95% CI: 4.6 - 6.6）と良好な成績が報告されている。

本研究課題の必要性

以上より、BRAF V600E 変異型切除可能大腸癌遠隔転移には新たな治療開発が求められ、候補薬剤も存在しているが、わずか 3%程度の稀少フラクションであるため、企業による周術期治療開発は期待できない。したがって、本研究課題は、医師主導治験により予後不良な治療成績を向上させ、かつ稀少フラクションにおける治療開発や周術期におけるゲノム医療の実装のモデルケースとして実施する医学的、社会的意義がある。本医師主導治験は世界初かつ唯一の試みである。

本研究課題の目標

BRAF V600E 変異型の切除可能な大腸癌遠隔転移を対象にエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ 3 剤併用療法による周術期化学療法の有効性と安全性を検討する第Ⅱ相試験（医師主導治験治験）を実施する。主要評価項目は 1 年無増悪生存割合とし、目標症例 32 例を全国 18 施設から集積する。良好な結果が得られれば企業に導出し承認申請に供与する。

また、医師主導治験の結果を承認申請に用いる際に対照群として活用する BRAF V600E 変異型の切除可能大腸癌遠隔転移例の標準治療による切除成績データの作成を行う。GALAXY 試験に登録された遠隔転移切除例から BRAF V600E 変異型患者を抽出し、レジストリに資するモニタリング等を実施し、対照データを作成する。医師主導治験にて良好な結果が得られた際には、比較対照データとして企業に導出し承認申請に供与する。

[ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載](#)

本研究課題の進捗・成果

BRAF V600E 変異型切除可能大腸癌遠隔転移に対する BRAF 阻害剤＋MEK 阻害剤＋抗 EGFR 抗体薬による周術期化学療法の医師主導治験の実施

PMDA 医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談を 2021 年 7 月 20 日に受審したが、ランダム化試験の実施を強く求められたため、治験デザインの合意に時間を要した。最終的には対照レジストリに本体治験と同等程度の症例数を登録することで合意し、2022 年 3 月 31 日に治験届を提出した。治験開始の遅れを登録スピードの向上を以て挽回する方針とし、治験施設を 10 施設から 18 施設に増加した。関連企業とは薬剤無償提供について契約を締結した。

登録スピードの向上を担保するため GALAXY 試験参加施設（全 158 施設、内治験施設が 14 施設）にリクルート依頼し、全国的な症例リクルート体制を整備した（図 1）。また、治験施設における切除可能遠隔転移例に対する術前 BRAF スクリーニングを 2022 年 1 月から毎月実施した（図 2）。未検査率は最終的に 5%程度となり、周術期ゲノム医療実装のための基盤が構築された（図 3）。

度重なるコロナ禍や、BRAF V600E 変異陽性割合が 1.7%と想定以上の稀少フラクションであるため、上記の対策にもかかわらず症例登録は難渋しており、2025 年 3 月 31 日時点で 29 例の登録となっている。その後、2025 年 5 月 23 日現在で 31 例の登録を得て、2025 年度第 1Q での登録完了を見込んでいる（図 4）。登録完了後、1 年間の追跡調査を実施する計画である。

本課題においては、登録に難渋しているものの当初想定していたエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用療法の有効性を示唆する成果が得られており、BRAF V600E 変異陽性転移性大腸がんの予後改善という社会的ニーズの達成が期待できる。また、同療法の適用を現状の「がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」から切除可能例を含めた「転移性 BRAF V600E 変異陽性大腸癌」へ一部変更する薬事申請に繋げられる可能性が示されている。さらに、本課題を通して周術期ゲノム医療実装のための基盤が構築されており、他疾患の研究開発における貴重な参考例となり、今後の医療分野の進展や薬剤開発の促進に資するものとする。

大腸癌切除例を対象とした規制対応レジストリを活用した治験対照群データの作成

採択時計画では、レジストリとして利用する GALAXY 試験の遠隔転移切除コホートへの登録症例は 20 例程度を見込んでいたが、PMDA との医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談において 32 例程度の登録を求められた。最終的に 28 例の登録を得た。

図 1 全国的な症例リクルート体制

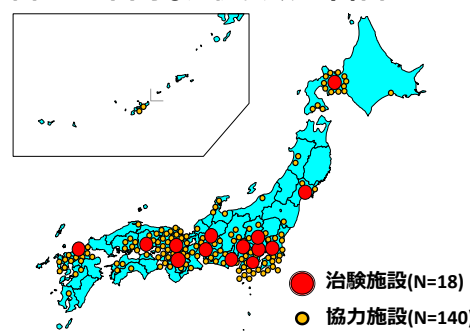


図 2 治験施設におけるスクリーニング実施数

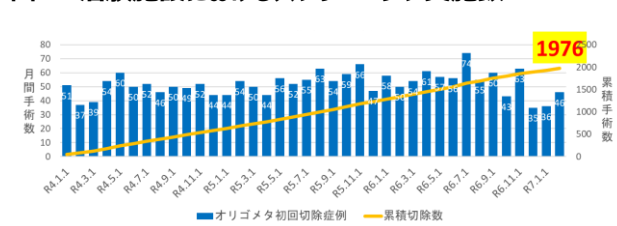


図 3 スクリーニング未実施割合（半年おき推移）

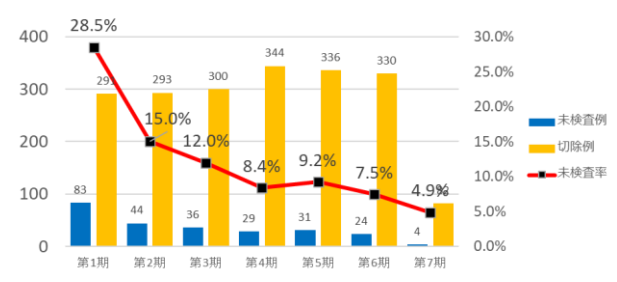
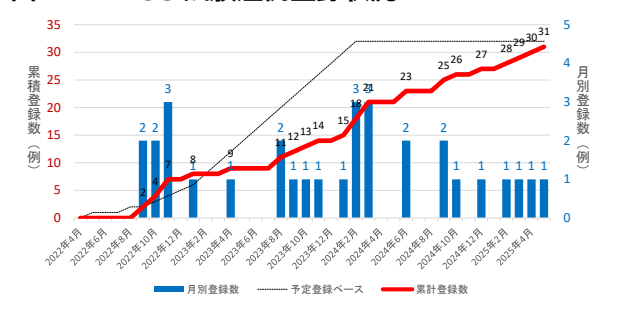


図 4 NEXUS 試験症例登録状況



PMDA 医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談において、レジストリを用いた治験計画について合意を得た。合意に基づき統計解析計画書を作成し、医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談事後相談にて合意を得た。

また、PMDA との医薬品レジストリ信頼性調査相談を 2022 年 5 月 27 日に受審した。レジストリとしての信頼性を担保するための研究計画書の改訂やモニタリングなどに関する助言を得た。レジストリの改修に関して令和 4 年度厚労省クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) 推進支援事業に採択され、同事業も活用しながらモニタリング、クレンジング、コーディング、データ提供、症例検討会などの手順書を作成した。モニタリング手順書に従い、同意文書や適格性などに関するオンサイトモニタリングを実施した。今後、有効性に関するモニタリングを実施し、統計解析を行う計画である。

本課題は、周術期の治験においてレジストリを利用する初めての試みであり、研究者、PMDA 双方にとって有益な事例経験である。稀少疾患、稀少フラクションに対する治療開発の新規モデルに資するものである。

今後の展望

本課題は、日本医療研究開発機構の令和 7 年度臨床研究・治験推進研究事業「患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・治験の推進」に採択して頂き、引き続き医師主導治験の登録完遂、レジストリ整備を継続している。既に観察期間を終了した症例においても別研究として実施してる長期予後観察研究で登録後 5 年までの追跡調査を行う。最終的な結果が良好な場合には企業に導出し、3 剤併用療法の適応症を現状の「がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」から切除可能例を含めた「転移性 BRAF V600E 変異陽性大腸癌」へ一部変更する薬事申請を行う。

(英文)

BRAF V600E-mutant resectable distant metastases of colorectal cancer are technically resectable but oncologically comparable to unresectable, and the development of new highly effective perioperative chemotherapy combined with surgical resection as a multidisciplinary treatment is essential to improve treatment outcomes. While the need for developing new treatments is recognized, the development of such treatments is unlikely to be driven by industry, as they are rare fractions with an incidence rate of only 3%. We, therefore, conducted a multicenter Phase II study to evaluate the efficacy and safety of the combination of encorafenib + binimetinib + cetuximab, which was approved by the Japanese regulatory authorities in 2020 for the treatment of ‘advanced or recurrent unresectable colorectal cancer with BRAF mutation that has progressed after cancer chemotherapy’ in the perioperative setting. An investigator-initiated phase II clinical trial was planned. The subjects are patients with BRAF V600E-mutant resectable distant metastases, and the primary endpoint is the one-year progression-free survival rate, and secondary endpoints include progression-free survival, overall survival, relapse-free survival, objective response rate, pathological complete response rate, and radical resection rate. The trial will enroll 32 patients at 18 centers in Japan and will take four years for enrolment, one year for observation, and one year for analysis. It has been agreed with the PMDA that the trial will use BRAF V600E mutant resectable distant metastases treated with standard therapy extracted from the disease registry as the control arm data.

Regarding the implementation of investigator-initiated clinical trials, a system for conducting BRAF V600E mutation recruiting consisting of 158 centers nationwide was established. In addition, the investigators thoroughly screened BRAF V600E mutations in distant metastases of resectable colorectal cancer, and from January 2022 to March 2025, 32 (1.6%) of 1976 resected cases were found to have BRAF V600E mutations. The proportion of unscreened cases was initially 41.2% (January 2022) but currently remains around 5%, indicating that screening was conducted appropriately. Rapid BRAF screening using circulating tumor DNA (ctDNA) in blood was combined with tissue BRAF screening. The first patient was enrolled on 14 September 2022, and 29 patients were enrolled by the end of March 2025 (31 patients enrolled as of May 2025).

On the other hand, in the creation of data for the control group of the clinical trial, the Ministry of Health, Labor and Welfare’s 2022 Clinical Innovation Network (CIN) Promotion Support Project was adopted for the renovation of the standard treatment registry (GALAXY study) for colorectal cancer resection cases linked to genetic information. The project utilized this to develop procedure manuals for monitoring, cleansing, coding, data provision, and case review meetings. On-site monitoring for eligibility was conducted according to the monitoring protocol. In the future, follow-up of registry-registered cases, efficacy monitoring, and statistical analysis will be carried out to generate trial control group data.

The program plans to apply for regulatory approval for the combination of encorafenib + binimetinib + cetuximab for the treatment of BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer, including unresectable as well as resectable previously untreated patients. This investigator-initiated clinical trial is the world’s first and only attempt of its kind. This investigator-initiated clinical trial is expected to contribute to improved patient outcomes through regulatory

approval for the perioperative use of triplet combination therapy. It is also likely to have academic significance in promoting genomic medicine in the perioperative period and serve as a model case for low-cost, investigator-initiated clinical trials for developing perioperative treatments for rare fractions, for which companies are cautious about development. It is also considered to have significant health and economic significance.