

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）切除可能な高頻度マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌に対して免疫チェックポイント阻害薬を用いた根治治療の有効性・安全性を検討する研究
（英語） A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Curative Immunotherapy Using Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Resectable Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日(予定)

研究開発代表者 氏名：（日本語）坂東 英明
（英 語） Hideaki Bando

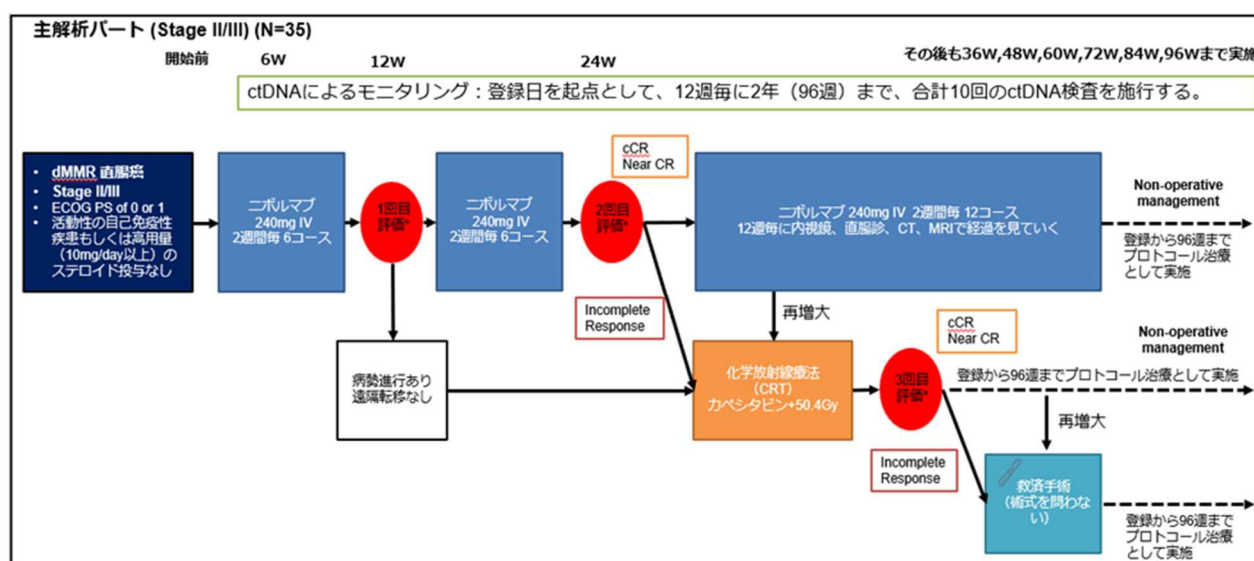
研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立研究開発法人国立がん研究センター 東病院 医薬品開発推進部 部長
（英 語） Director, Department for the Promotion of Drug and Diagnostic Development, National Cancer Center Hospital East

II 研究開発の概要

本研究開発では、医師主導治験として dMMR/MSI-H を認める切除可能な直腸癌症例に対して、ニボルマブを投与のうえ、治療が奏効（Clinical complete Response: cCR または Near Complete Response: near CR）した症例には非手術的管理（Non-operative management: NOM）で臓器温存を図る治療を行う。この一連の治療戦略の有効性・安全性を検討する。

研究開発項目（1）「高頻度マイクロサテライト不安定性を認める切除可能結腸直腸癌を対象に免疫チェックポイント阻害薬の有効性・安全性を検討する多施設共同臨床第 II 相試験（医師主導治験）の実施」として、医師主導治験を実施した。主解析パート（N=35）として dMMR/MSI-H を認める切除可能な Stage II/III 直腸癌症例を対象としてニボルマブ（240mg/body 2 週間毎）を合計 24 コース投与し、その後は登録日から 96 週まで、NOM で経過観察を行う。12 コース後の評価の時点で、臨床的完全奏効（clinical complete response: cCR）または near CR とならなかった症例には、化学放射線療法（chemoradiotherapy: CRT）を実施する。さらに、CRT で cCR または near CR となった症例は NOM に移行し、ならない症例は救済手術に移行する。ブロトコール治療期間（登録日から 96 週）に再増大を認めた場合、CRT 未施行例は CRT を実施し、cCR または near CR となった症例は NOM に移行し、cCR または near CR とならない症例は救済手術に移行する。CRT 施行例が再増大を認めた場合、救済手術に移行する。ブロトコール治療期間終了後の後治療は規定しない。同様の治療を探索パート（N=20）として、dMMR/MSI-H を認める切除可能な Stage I 直腸癌症例を対象に行う。

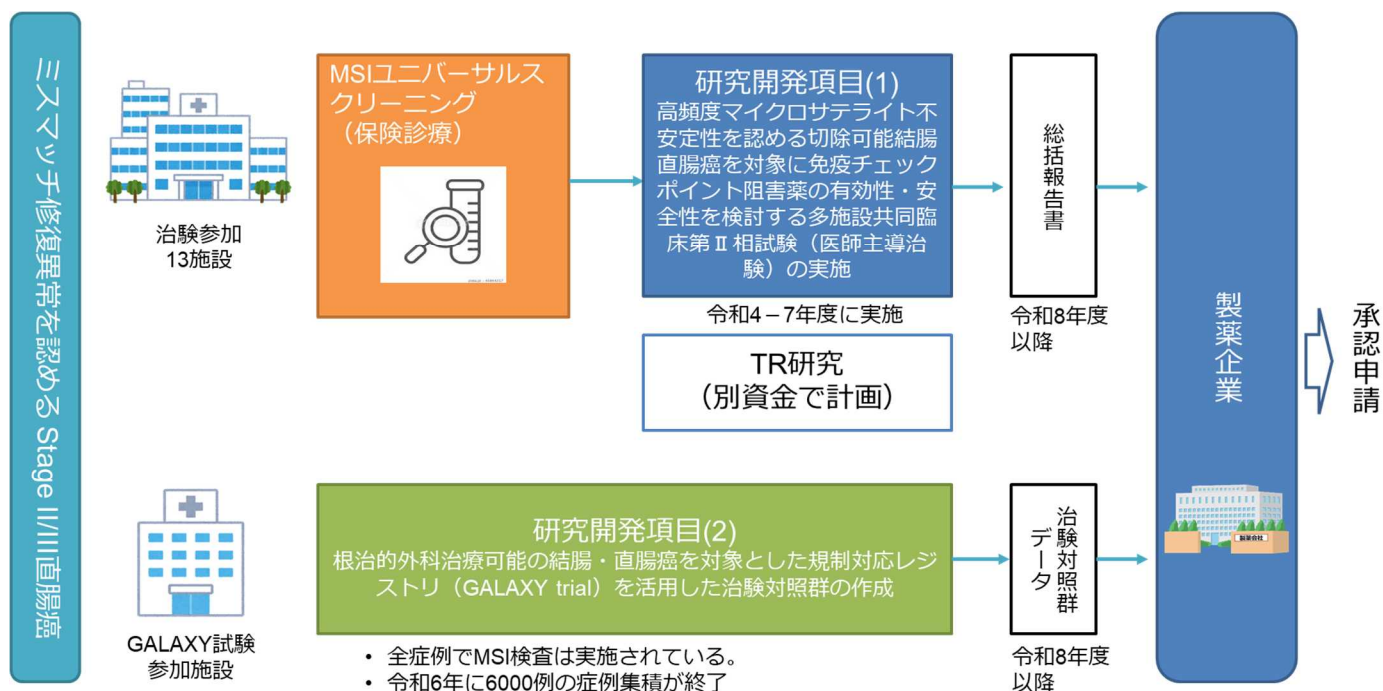
主要評価項目を「ニボルマブ療法単独の治験責任医師又は分担医師の判定による 2 年臨床的完全奏効（clinical complete response: cCR）割合」に設定し、有効性を評価する。さらに、切除可能大腸癌の再発リスク層別化を目的とした大規模臨床・ゲノム統合レジストリである CIRCULATE JAPAN の GALAXY 試験より、dMMR/MSI-H を認める切除可能直腸癌に標準治療を行った症例の臨床データを抽出して擬似的な対照群を作成し、本医師主導治験の結果と対照群を比較することで、ランダム化比較試験を行わず適用拡大を取得することを目指す。



計画通り R5 年 1 月に治験届を提出し、症例登録を開始した。月 2 例の症例登録を目指して、症例登録を継続した。研究背景および試験デザインについて、R5 年 1 月の ASCO-GI で報告を行い、プロトコルペーパーを ESMO Gastrointestinal Oncology に publication した。症例登録促進のため、施設数を 13 施設に増やすとともに外科専門医が在籍している全国約 500 に対して患者紹介を依頼する letter を 3 ヶ月毎に送付した。さらに大腸癌研究会、日本臨床外科学会、日本遺伝性腫瘍学会、リンチ症候群研究など様々な関連学会に演題を出し、本試験の重要性について対外的にアピールを行った。その成果もあり R7 年 10 月に主解析パートの登録数が目標症例数に到達した。探索パートについても R8 年 3 月までに 9 例の症例登録が実施され、今後主要評価項目である 2 年 CR 割合を評価するために、試験治療の完了と症例の経過観察を行っていく。

本医師主導治験は薬事承認を目指す試験であり、試験実施時からデータマネジメント、モニタリング、監査を実施して、試験の品質維持に努めている。登録期間中は、治験実施機関および事務局を対象に 4 週間に 1 回程度の Web 会議を行い、登録進捗状況を確認し、治験に登録できていない場合には、その要因と対策を検討する。モニタリング、監査によって得られた問題点は、グループ内で共有し、改善をはかっている。

研究開発項目(2)「根治的外科治療可能な結腸・直腸癌を対象とした規制対応レジストリ(GALAXY trial)を活用した治験対照群の作成」として、CIRCULATE JAPAN 研究から対照となる dMMR/MSI-H を認める切除可能な直腸癌症例を抽出し、外部対照データとして利活用する。研究期間は、症例集積状況を確認し、不足・修正があれば必要に応じて、CIRCULATE JAPAN 研究の業務手順書等を見直しを行った。本研究開発の期間、継続的に CIRCULATE JAPAN 研究レジストリの中央モニタリング、オンサイトモニタリングを実施してきた。最終的には、本治験の外部対照群のデータとなる症例を抽出し、事前に設定した統計解析計画書に基づいた治験と外部対照データの比較検討を実施する。



In this research program, we conducted an investigator-initiated phase II trial in patients with resectable rectal cancer with deficient mismatch repair (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H). Patients received nivolumab, and those achieving a clinical complete response (cCR) or near complete response (near CR) were managed with a non-operative management (NOM) strategy to enable organ preservation. The efficacy and safety of this approach were evaluated.

In the primary cohort (N = 35), patients with Stage II/III disease received nivolumab (240 mg every 2 weeks) for up to 24 cycles, followed by NOM until 96 weeks from enrollment. Patients without cCR or near CR at the 12-cycle assessment received chemoradiotherapy (CRT). Those achieving cCR/near CR after CRT transitioned to NOM, while others underwent salvage surgery. Tumor regrowth during the protocol period was managed with CRT (if not previously administered) or salvage surgery. A similar approach was applied in an exploratory cohort (N = 20) of Stage I patients.

The primary endpoint was the 2-year cCR rate following nivolumab monotherapy. To provide a comparator, external control data were derived from patients with dMMR/MSI-H rectal cancer treated with standard therapy in the GALAXY study of the CIRCULATE-Japan platform. Comparative analyses are planned to support potential regulatory approval without a randomized controlled trial.

The trial was initiated in January 2023, with a target enrollment rate of two patients per month. The study design was presented at ASCO-GI 2023, and the protocol was published in ESMO Gastrointestinal Oncology. Enrollment was facilitated by expanding to 13 sites and promoting the study through nationwide referral networks and academic societies. The primary cohort completed enrollment in October 2025, and nine patients had been enrolled in the exploratory cohort as of March 2026.

As a registration-directed trial, rigorous data management, monitoring, and auditing have been implemented to ensure data quality. Regular meetings were held to track enrollment and address operational issues.

In parallel, under a separate research component, external control cohorts are being constructed from the CIRCULATE-Japan registry. Registry data quality has been maintained through continuous central and on-site monitoring, and final comparative analyses will be conducted according to a pre-specified statistical analysis plan.

ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載

