

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) 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7年4月1日～令和8年3月31

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

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を作成する。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。

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、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 18 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たが、2025 年 7 月 7 日に全 32 例の登録を完了した（図 4）。登録完了後、1 年間の追跡調査を実施している。

本課題においては、登録に難渋したものの当初想定していたエンコラフェニブ+ビメチニブ+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考ええる。

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

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は、最終的に 28 例であった。

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。

図 1 全国的な症例リクルート体制

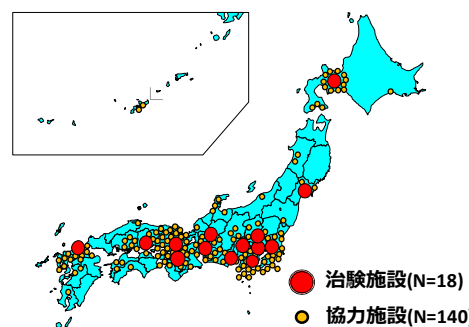


図 2 治験施設におけるスクリーニング実施数



図 3 スクリーニング未実施割合（半年おき推移）

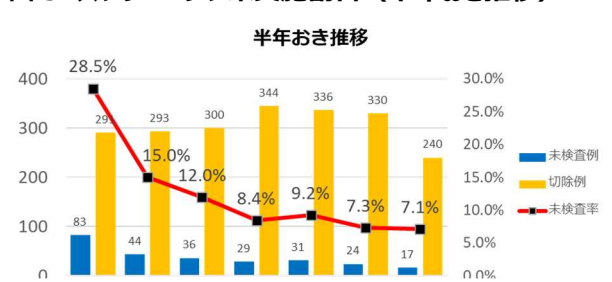
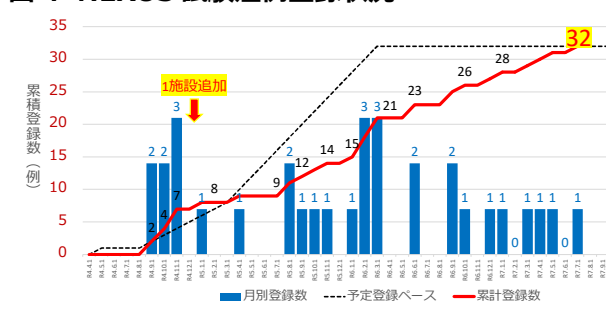


図 4 NEXUS 試験症例登録状況



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、引き続き医師主導治験の完遂、レジストリ整備を企業資金にて継続している。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す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。

Perioperative Targeted Therapy for Resectable BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Investigator-Initiated Phase II Study

Background and Unmet Medical Need

Distant metastases to the liver, lung, and peritoneum occur in approximately 20% of patients with colorectal cancer (CRC) and represent a major adverse prognostic factor. Current guidelines, including those from NCCN and Japanese societies, recommend surgical resection combined with perioperative chemotherapy for resectable metastases, achieving a median relapse-free survival (RFS) of ~20 months and overall survival (OS) of ~60 months.

However, BRAF V600E mutations, present in 4–7% of CRC cases, are associated with markedly poor prognosis. Even among patients with resectable metastases, outcomes remain dismal. Multicenter observational studies have reported a median RFS of 5.3 months and OS of 31.1 months following hepatic metastasectomy, with similarly poor outcomes for non-hepatic metastases (RFS 4.4 months; OS 25.9 months). These findings highlight the critical unmet need for more effective perioperative strategies in this population.

Current Landscape

Targeted inhibition of the RAS–RAF–MAPK pathway using encorafenib (BRAF inhibitor), binimetinib (MEK inhibitor), and cetuximab (anti-EGFR antibody) has emerged as a promising approach. In the phase III BEACON CRC trial, triplet therapy demonstrated significantly improved progression-free survival (PFS) compared with standard chemotherapy plus cetuximab (HR 0.52, $p < 0.001$) in previously treated, unresectable BRAF V600E–mutant CRC. This led to regulatory approval of doublet and triplet regimens in multiple regions. Furthermore, the phase II ANCHOR CRC study in the first-line setting reported an objective response rate of 47.4%, a disease control rate of 88.4%, and a median PFS of 5.8 months, supporting the biological and clinical efficacy of this regimen.

Rationale and Significance

Despite the availability of effective agents, the development of perioperative treatments for this rare molecular subset (~3%) is unlikely to be industry driven. Therefore, this investigator-initiated trial addresses a critical gap by evaluating a novel multimodal strategy combining targeted therapy and surgery. This study represents the first and only global attempt to establish a perioperative genomic medicine model for this rare, high-risk population, with both scientific and societal significance.

Study Objectives

We conducted a multicenter, investigator-initiated phase II trial to evaluate the efficacy and safety of perioperative triple therapy (encorafenib, binimetinib, and cetuximab) in patients with resectable BRAF V600E–mutant metastatic CRC. The primary endpoint is the 1-year progression-free survival rate. A total of 32 patients were enrolled from 18 institutions nationwide. Favorable results will support regulatory submission through industry collaboration. In parallel, a registry-based control dataset is being constructed using BRAF V600E–mutant cases extracted from the GALAXY study to provide comparative evidence for regulatory purposes.

Progress and Key Achievements

Regulatory consultation with PMDA was completed in July 2021, and the trial was initiated in March 2022. To enhance accrual, participating sites were expanded from 10 to 18, and a nationwide recruitment framework was established via GALAXY-affiliated institutions. Monthly preoperative BRAF screening was implemented, reducing the non-testing rate to ~5% and establishing infrastructure for perioperative genomic medicine.

Despite challenges, including the COVID-19 pandemic and a lower-than-expected mutation frequency (1.7%), full enrollment (n=32) was achieved in July 2025. Patients are currently under a 1-year follow-up. Preliminary findings suggest the triplet regimen is promisingly efficacious and may improve outcomes for this poor-prognosis population. The study also supports expanding the label to include resectable metastatic disease. Additionally, registry development has progressed with PMDA alignment, including monitoring, data cleaning, and statistical planning. This represents the first use of a registry as an external control in a perioperative trial.

Future Perspectives

The study is ongoing with continued follow-up and registry refinement supported by industry funding. Long-term outcomes will be assessed for up to 5 years. If efficacy is confirmed, results will be transferred to the pharma industry for regulatory submission to expand the indication of triplet therapy from previously treated unresectable CRC to include resectable metastatic BRAF V600E–mutant CRC. This project provides a novel development model for rare molecular subtypes and is expected to advance genomic medicine and drug development.