

令和2年6月16日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
理事長 石岡 千加史

BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸がんに対する
エンコラフェニブおよびビニメチニブの薬事承認および保険適用に関する要望書

結腸・直腸がん(以下、大腸がん)はわが国のがん罹患数の第一位、がん死亡原因の第二位であり、年間約15万8千人が新たに大腸がんと診断され、年間約5万1千人の患者さんが大腸がんで亡くなります。近年、分子標的薬を含む新しい治療が可能となり、その治療成績は以前より向上していますが、まだ満足できるものではなく、さらなる治療開発が急務です。特に、大腸がんの約5%に認められる *BRAF* V600E 遺伝子変異を有する大腸がんは、極めて予後不良であることが知られており、現在の治療薬では十分な効果が得られないアンメットメディカルニーズです。

このたび、*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する大腸がん患者さんの2次または3次治療として、*BRAF* 阻害薬エンコラフェニブと *MEK* 阻害薬ビニメチニブ、抗 *EGFR* 抗体セツキシマブの3剤併用療法、さらに *BRAF* 阻害薬エンコラフェニブと抗 *EGFR* 抗体セツキシマブの2剤併用療法を、従来の標準治療と比較した国際共同第Ⅲ相試験(*BEACON CRC* 試験)の結果が公表されました¹。本邦からの登録を含めた665名の患者さんの中間解析にて、主要評価項目である従来の標準治療と3剤併用療法群の全生存期間の比較では、3剤併用療法は標準治療に比較して48%死亡リスクを低下させる結果でした。副次的評価項目の標準治療と2剤併用療法の比較では、2剤併用療法が40%死亡リスクを低下させる結果でした。また治療の奏効割合は、標準治療、3剤併用療法、2剤併用療法それぞれ2%、26%、20%であり、3剤併用療法、2剤併用療法で良好でした。重症の副作用の発生割合は、標準治療、3剤併用療法、2剤併用療法それぞれ61%、58%、50%で差がありませんでした。

探索的な検討において、3剤併用療法は2剤併用療法と比較して、死亡リスクの低下効果には差がありませんでした²。しかし、*ECOG Performance Status* が1*、転移臓器3個以上、治療前 *CRP* 値基準値以上、原発巣非切除例など一部の集団では3剤併用療法の死亡リスクが低い傾向にあり、一方、これらを有さない集団では2剤併用療法の死亡リスクが低い傾向にあるなど、3剤併用と2剤併用とを臨床現場で上手く使い分けられる可能性が示唆されました³。なお、本邦で行われた *BEACON CRC* 試験安全性導入パートでは7名に3剤併用療法を実施し、その奏効率は42.9%でした⁴。また副作用の発生割合は、3剤併用療法では下痢・嘔吐・皮疹などが高い一方で、2剤併用療法では3剤併用療法と比較して頭痛・関節痛・色素性母斑などが高い傾向にあります。また、*BRAF* 阻害薬は、重大な副作用として皮膚の過形成による続発性腫瘍を発生する

ことが知られていますが、その発生は MEK 阻害薬の併用により軽減できることが報告されています⁵。実際に、BEACON CRC 試験において、2 剤併用療法群では続発性悪性腫瘍を認めましたが、3 剤併用療法では認めておりません。

以上、BEACON CRC 試験の主要評価項目の結果より、3 剤併用療法が *BRAF* V600E 遺伝子変異を有する大腸がん患者さんに対する新たな標準治療と位置づけられ、副次的評価項目の結果より 2 剤併用療法でも十分な患者さんがいる可能性が示唆されたと考えられます。

したがって、3 剤併用療法、2 剤併用療法のいずれもが *BRAF* V600E 遺伝子変異を有する大腸がん患者さんにとって臨床的に極めて有意義な治療となり得えます。米国食品医薬品局は 2020 年 4 月 8 日、*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する大腸がんに対してエンコラフェニブ＋セツキシマブ療法を薬事承認しました。米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインにも同療法が標準治療のひとつとして位置づけられています。しかし、本邦では本日現在、同療法の薬事承認および保険適用が得られていません。つきましては、本邦においてもエンコラフェニブおよびビニメチニブの薬事承認申請が行われたことを鑑み、3 剤併用療法、2 剤併用療法のいずれもが迅速に薬事承認され、保険適用されますことをお願いし、ここにその要望書を提出いたします。

なお、国内では、すでに大腸がん患者さんに対して *RAS* 遺伝子変異と *BRAF* V600E 遺伝子変異とを同時に検出する体外診断用医薬品 RASKET-B キットが承認され、保険適用されています。エンコラフェニブおよびビニメチニブの薬事承認に際しては、本体外診断用医薬品についても併せてコンパニオン診断薬としての適応拡大をお願いし、たく存じます。

本治療が薬事承認され保険償還された後も、検査および治療薬の適正使用について普及活動を行う所存です。何卒ご検討のほどよろしくお願い申し上げます。

<要望事項>

1. *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸がんに対するエンコラフェニブおよびビニメチニブの薬事承認および保険適用
2. *RAS/BRAF* 遺伝子検査 RASKET-B のエンコラフェニブおよびビニメチニブ療法のコンパニオン診断薬としての薬事承認および保険適用

*全身状態の指標の一つで、患者さんの日常生活の制限の程度を示す。1 は肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる状態。

参考文献

1. Kopetz S, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.
2. Kopetz S, et al. Encorafenib plus Cetuximab With or Without Binimetinib for BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Quality of Life Results from a Randomized, 3-Arm, Phase 3 Study vs. the Choice of Either Irinotecan or FOLFIRI plus Cetuximab (BEACON CRC). *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2020*
3. Kopetz S, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *ASCO 2020 (#4001)*
4. Bando H, et al. Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Japanese Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Safety Lead-in Study to the BEACON CRC Study. *日本臨床腫瘍学会学術集会 2019 年*
5. Gogas HJ, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*. 2019 Sep;119:97-106.