第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2　緒言

エンコラフェニブ（ONO-7702）は、小野薬品工業株式会社が Pfizer 社（旧、Array BioPharma 社）より導入した経口投与可能なアデノシン三リン酸（ATP）競合型の選択的 B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase（以下、BRAF）阻害剤である。

エンコラフェニブは、2024 年 6 月現在、米国、欧州連合（EU）及び日本を含む 76 の国又は地域で承認されている。日本では 2019 年 1 月に「ビラフトビ®カプセル 50mg」の販売名で製造販売承認され、現在、*BRAF* 遺伝子変異を有する、悪性黒色腫、結腸・直腸癌、甲状腺癌及び甲状腺未分化癌に関する効能又は効果を有している。結腸・直腸癌に関する既承認の効能又は効果は、抗 EGFR 抗体であるセツキシマブとの 2 剤併用療法、又は MEK 阻害剤であるビニメチニブ及びセツキシマブとの 3 剤併用療法において「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」であるが、本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）は、セツキシマブ並びにフルオロウラシル、ロイコボリン（レボロイコボリン）及びオキサリプラチンの併用療法（以下、mFOLFOX6）との併用投与において「*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」への適応拡大を目的としている。

結腸・直腸がん（以下、CRC）は結腸又は直腸に原発性に発生したがんである。日本での CRC の総患者数は約 488,000 人と推計されており [1)]、CRC における BRAF V600E 変異の割合は 4.7～6.6%と報告されていることから [2) ~4)]、BRAF V600E 変異を有する CRC の総患者数は約 22,936～32,208 人と推定される。

BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC（以下、mCRC）に対する二次治療においては、国内外でエンコラフェニブ及びセツキシマブの 2 剤併用療法、国内ではさらにエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法が承認され、国内外の治療ガイドラインにおいて推奨されている [5) ~8)]。一方、2025 年 5 月時点で BRAF V600E 変異を有する mCRC の一次治療に対して 2024 年 12 月にエンコラフェニブ＋セツキシマブ＋mFOLFOX6 が迅速承認された米国を除き、国内外で承認された特異的な治療法はないことから、現状 *BRAF* 遺伝子野生型と同様の薬物治療が選択されている。しかし、BRAF V600E 変異を有する mCRC に対する既存の一次治療の有効性は、BRAF 遺伝子野生型 mCRC に対する一次治療の有効性と比較して不十分であることが報告されており [9) ~16)]、既存の治療よりも高い有効性が期待できる新たな治療法の開発が切望されている。

BRAF V600E 変異を有する mCRC を対象とした国際共同第III相試験（ONO-7702-03/C4221015 試験）の結果から、エンコラフェニブ、セツキシマブ及び mFOLFOX6 の併用療法は BRAF V600E 変異を有する mCRC に対する新たな有用な治療薬になり得ると考え、本一変申請に至った。

参考文献

1） 厚生労働省 令和 2 年（2020）患者調査（確定数）の概況. Available from: https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002480

2） Yokota T, Ura T, Shibata N, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer. 2011;104:856-62.

3） Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2015;15:258.

4） Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, et al. Clinical usefulness of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2013;18:670-7.

5） 大腸癌研究会 編. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版. 金原出版株式会社; 2024 年 7 月.

6） National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®) Colon cancer. version 1.2025.

7） National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®) Rectal cancer. version 1.2025.

8） Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:10-32.

9） Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30.

10） Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial. J Clin Oncol. 2018;36:3031-9.

11） Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer. 2012;48:1466-75.

12） Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369:1023-34.

13） Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. Ann Oncol. 2017;28:2128-34.

14） Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. Eur J Cancer. 2017;79:50-60.

15） Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal

cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16:1306-15.

16） Cohen R, Liu H, Fiskum J, et al. BRAF V600E mutation in first-line metastatic colorectal cancer: an analysis of individual patient data from the ARCAD database. J Natl Cancer Inst. 2021;113:1386-95.