

BRAF 遺伝子変異陽性転移性甲状腺がんに対するエンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法の第 II 相臨床試験

論文名	A Phase 2 Study of Encorafenib in Combination with Binimetinib in Patients with Metastatic BRAF-Mutated Thyroid Cancer in Japan
掲載雑誌名	Thyroid. 2024 Apr;34(4):467-476.
著者名	Tahara M, Kiyota N, Imai H, Takahashi S, Nishiyama A, Tamura S, Shimizu Y, Kadowaki S, Ito KI, Toyoshima M, Hirashima Y, Ueno S, Sugitani I.
試験の スポンサー名	Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

本試験 (JRCT2011200018) のデザイン

本試験は BRAF-V600 変異陽性の根治的治療の適応がない進行性もしくは転移性甲状腺がんに対するエンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法の有効性と安全性を検討する、オープンラベル・単群・多施設共同第 II 相試験である。

主な適格規準

1. 年齢: 20 歳以上
2. 組織学的に証明された根治的治療適応のない進行性もしくは転移性甲状腺がん
3. BRAF-V600 変異陽性であることが腫瘍組織もしくはリキッドバイオプシーで中央検査機関にて証明されている
4. VEGFR を標的とする分子標的治療薬の治療歴がある、もしくは不耐である
5. RECIST ver1.1 で定義される測定可能病変を 1 つ以上有する
6. ECOG-PS 0/1 である
7. 3 か月以上の生命予後が期待される
8. 内服薬の嚥下、消化や吸収が可能である

エンドポイント

1. プライマリーエンドポイント: 奏効割合 (ORR) (中央判定)
2. セカンダリーエンドポイント: 奏効割合 (ORR) (医師判定)、病勢制御割合 (DCR)、最良総合効果 (BOR)、奏効期間、奏効に至るまでの期間、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、安全性など

統計学的事項

- ・ 閾値奏効割合 5%、期待奏効割合 40%と設定し、得られた奏効割合の 95%信頼区間下限値が閾値を上回る可能性が 90%以上になるようにサンプルサイズを設計すると 19 人であった

本論文における結果の要約

日本国内 10 施設が参加し、2021 年 3 月から 2022 年 5 月までに 42 人がスクリーニングされ、22 人の甲状腺がん患者が登録された。全例が *BRAF*-V600E 変異を有しており、22 人中 17 人が甲状腺分化癌で、5 人が甲状腺未分化癌であった。患者背景の概略を表 1 に示す。分化癌では 82%(14/17)が放射性ヨウ素内用療法を受けており、94%(16/17)が VEGFR チロシンキナーゼ阻害薬(VEGFR-TKI)による治療歴があった。未分化癌は 5 人が登録され、80%(4/5)が VEGFR-TKI による治療歴があった。

表: 患者背景の概略

	全体(N=22)	分化癌(N=17)	未分化癌(N=5)
性別: 男/女	12/10	10/7	2/3
年齢中央値(範囲)	68(50-77)	67(50-75)	74 (60-77)
ECOG PS: 0/1	6/16	6/11	0/5
放射性ヨウ素内用療法	15	14	1
VEGFR-TKI 治療歴			
0	2	1	1
1	16	12	4
2 種類以上	4	4	0
転移臓器数			
2 か所以下	12	9	3
3 か所以上	10	8	2
標的病変径和(mm) 中央値(範囲)	40.1 (10.4-132.4)	43.8 (10.4-132.4)	25.6 (13.9-64.0)

有効性については、観察期間中央値 11.5 か月において 13 人の患者が治療を継続中で 9 人の患者が治療を中止していた。治療中止の理由は、腫瘍増悪が 6 人、有害事象が 2 人、同意撤回が 1 人であった。プライマリーエンドポイントである中央判定による ORR は 54.5%(95%信頼区間:32.2-75.6)であり、95%信頼区間下限値は事前に規定した閾値奏効割合を上回っていた。ORR を含めた有効性のサマリーを表2に示す。

安全性については、何らかの有害事象を全ての患者が経験しており、Grade3 以上の有害事象を 27.3%(6/22)に認めた。頻度の高い有害事象は順に、吐き気は 45.5%に、手掌足底発赤知覚不全症候群及び食欲低下は 27.3%に、漿液性網膜剥離・下痢・嘔吐・倦怠感・悪寒は 22.7%に認められた。漿液性網膜剥離を含めた眼障害は本治療法に特徴的な有害事象であるが、86.7%において適切な休薬や減量にて改善していた。治療関連有害事象で中止となったのは 18.2%(4 人)であり、減量となったのは 13.6%(3 人)であった。

表 2 有効性のサマリー

	全体(N=22)	分化癌(N=17)	未分化癌(N=5)
ORR(%)	54.5(12/22)	47.1(8/17)	80.0(4/5)
BOR, n			
CR	0	0	0
PR	12	8	4
SD	10	9	1
PD	0	0	0
1年 PFS(%)	78.8	79.0	75.0
1年 OS(%)	81.8	76.5	100

本論文における結語

エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法は *BRAF*-V600E 変異陽性の甲状腺がんに対して臨床的に意義のある有効性を示し、管理可能な安全性を示していた。また治療効果は分化癌でも未分化癌でも認めており、本治療法は *BRAF*-V600E 変異陽性の甲状腺がんに対する新たな治療オプションとなり得る。

ガイドライン委員会からのコメント

BRAF-V600E 陽性進行甲状腺がんに対する *BRAF* 阻害薬/MEK 阻害薬併用療法については、*BRAF*-V600E 陽性未分化癌 36 例を含む *BRAF*-V600E 陽性進行固形がんを対象とする ROAR 試験においてダブラフェニブ・トラメチニブ療法の有効性が報告されている[1-3]。*BRAF*-V600E 陽性甲状腺分化癌については、ダブラフェニブとダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を比較したランダム化 Phase II 試験(n=53)において、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法(n=27)は modified RECIST を用いた奏効割合 48%(RECIST v1.1, 30%)と報告されている。特徴的な有害事象として発熱・皮膚障害・嘔気・手掌足底発赤知覚不全症候群・高血糖などが認められた。これらの結果に基づいて、2023 年 11 月にダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は「標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)」に対して追加承認を得ている。そして、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の適応判断のために *BRAF*-V600E 変異を測定するコンパニオン診断薬は、MEBGEN™*BRAF*3 キットである。

一方で、エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法の Phase II 試験(n=22) については上述の通りであり、このデータを基に 2024 年 5 月に「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」および「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」に対して追加承認を得ている[4]。そして、エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法の適応判断のために *BRAF*-V600E 変異を測定するコンパニオン診断薬は、オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム(ODxTT)が 2024 年 2 月に製造販売承認事項一部変更承認を得ており、引き続

いて MEBGEN™BRAF2_キットが 2024 年 3 月に製造販売承認取得した。つまり、ダブラフェニブ・トラメチニブの適応判断するためのコンパニオン診断薬が 1 種類(MEBGEN™BRAF3_キット)、エンコラフェニブ・ビニメチニブの適応を判断するためのコンパニオン診断薬が 2 種類(ODxTT, MEBGEN™BRAF2_キット)存在し、それぞれコンパニオン診断薬の間で同等性が確認されていない。このため、現時点で各々の治療薬の適応判断のためにコンパニオン診断薬の互換使用はできない(表 3)(薬機発第 0628013 号, 医薬品横断的コンパニオン診断薬に関するガイダンス等について)。

以上より、エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法は「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」および「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」に対して追加承認となっており、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法と共に治療選択肢の一つである。どちらの治療法を選択すべきかについては、両治療法を直接比較した臨床試験結果はなく、各治療法の毒性プロファイルの違いを考慮して選択すべきである。また、各治療法の適応を判断するためのコンパニオン診断薬が異なっており、現時点で互換使用はできないことにも注意して検査と治療薬の選択を行うことが必要である。

表 3 BRAF-V600E 遺伝子変異を検出するためのコンパニオン診断薬

種類	単一遺伝子検査		ホットスポットパネル検査	
代表的検査	MEBGEN™BRAF3 キット	MEBGEN™BRAF2 キット	ODxTT	
機能	コンパニオン診断(CDX)		コンパニオン診断(CDX)	
使用検体	腫瘍組織		腫瘍組織	
使用核酸	DNA		DNA/RNA	
対象遺伝子	<i>BRAF</i> -V600E	<i>BRAF</i> -V600 (E/K/D/R/M)	甲状腺がん, <i>RET</i> 遺伝子異常 (研究用: 46 遺伝子)	甲状腺がん, <i>BRAF</i> -V600E (研究用: 46 遺伝子)
対象	<i>BRAF</i> V600E 変異を有する 可能性がある進行固形がん患者	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する可能性が ある根治切除不能な甲状腺がん患者	<i>RET</i> 遺伝子異常を有する 可能性がある甲状腺がん患者	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する可能性が ある根治切除不能な甲状腺がん患者
エキスパート パネル	不要		不要	
実施施設	すべての医療機関		すべての医療機関	
出口治療	ダブラフェニブ・トラメチニブ	エンコラフェニブ・ビニメチニブ	セルペルカチニブ	エンコラフェニブ・ビニメチニブ

文献

1. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 36: 7-13, 2018
2. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 33: 406-415, 2022
3. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 29: 1103-1112, 2023
4. Tahara M, Kiyota N, Imai H, et al.: A Phase 2 Study of Encorafenib in Combination with Binimetinib in Patients with Metastatic BRAF-Mutated Thyroid Cancer in Japan. *Thyroid* 34: 467-476, 2024