

□文献紹介□

進行期悪性黒色腫に対する BRAF 阻害薬・MEK 阻害薬の併用療法

悪性黒色腫では BRAF-MEK-ERK (MAPK) 経路が重要な役割をしている。BRAFV600 変異陽性悪性黒色腫患者において、BRAF 阻害薬 (ダブラフェニブ, ベムラフェニブ) が無増悪生存期間を延長させることが知られているが、一方で BRAF 阻害薬に対する耐性の獲得や、他経路からの MAPK 経路活性化による二次性皮膚癌の発生への対処が課題となっている。今回の 2 論文はともに第 III 相試験で、BRAF 阻害薬に MEK 阻害薬 (トラメチニブ, コビメチニブ) を併用することで、BRAF 阻害薬単剤で認める問題点の改善につながり、予後が改善すると報告されており紹介する。

切除不能の IIIC 期または IV 期の BRAFV600E または V600K 変異陽性悪性黒色腫で未治療の患者 423 例を対象として、ダブラフェニブ+トラメチニブ投与 (併用群) と、ダブラフェニブ+プラセボ投与 (対照群) に無作為に割り付けた試験では、主要評価項目である無増悪生存期間中央値は、併用群 9.3 か月、対照群 8.8 か月であった。また、切除不能の局所進行または転移性の BRAFV600 変異陽性悪性黒色腫で未治療の患者 495 例を対象として、ベムラフェニブ+コビメチニブ投与 (併用群) とベムラフェニブ+プラセボ投与 (対照群) に無作為に割り付けた試験では、主要評価項

目である無増悪生存期間中央値は、併用群 9.9 か月、対照群 6.2 か月であった。両者の試験において、併用療法群では二次性皮膚癌の発生数が少なかった。有害事象の発生率は、対照群と比べると併用群において同程度からやや頻度が高かった。有害事象としては発熱が最も多く、治療を中止するほどの重症なものは多くなかった。

悪性黒色腫患者において、BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬の併用療法は無増悪生存期間を有意に改善し、二次性皮膚癌の発生が少ないことが示され、比較的安全に使用できる可能性が高いことが示唆された。

Long GV, et al: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* **371**: 1877-1888, 2014

Larkin J, et al: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* **371**: 1867-1876, 2014

(慶應義塾大学 八代 聖)