

文献紹介

BRAF V600 変異を伴う非悪性黒色腫瘍に対するベムラフェニブの有効性

BRAF V600 は MAPK 経路を介してがん細胞の増殖に寄与する遺伝子であり、欧米では約 50% の悪性黒色腫瘍患者に変異がみられ、*BRAF* V600 キナーゼ阻害薬であるベムラフェニブは *BRAF* V600 変異陽性の悪性黒色腫瘍患者に対して承認されている分子標的薬である。

BRAF V600 変異は悪性黒色腫以外のがんでも変異が認められるが、ほとんどの場合は変異率が低く、希少がんの場合もあり、患者数が少ないため疾患ごとに臨床試験を組むのは困難であった。

今回、悪性黒色腫以外の、*BRAF* V600 変異陽性腫瘍を持つ患者に対してベムラフェニブの有効性について検証する目的で、早期 Phase2 “バスケット” 臨床試験が実施された。

エントリー患者の原疾患は複数種にまたがり〔直腸癌(37人)、非小細胞肺癌(20人)、Langerhans 組織球症(Langerhans cell histiocytosis:LCH)および Erdheim-Chester 病(Erdheim-Chester disease:ECD)(18人)、胆管癌(8人)、未分化甲状腺癌(7人)、多発性骨髄腫(5人)、その他(27人)〕、主要エンドポイントを第8週時点の奏効率とした。

結果として、非小細胞肺癌(奏効率 42%)、LCH および ECD(43%)でベムラフェニブの有効性を認めた。特に LCH と ECD の治療群では、治療中の病状進行を認めず(治療期間中央値 5.9 か月)、有効な標準治療のない成人 LCH や ECD において今後重要な治療法となりうることが示唆された。

今回行われたバスケット試験は、多種のがんにおける遺伝子異常をターゲットとする分子標的薬に関する新しい形の臨床試験であり、薬剤の標的である遺伝子変異があればがんの種類にかかわらず患者の組み入れが可能なのが特徴である。これは、疾患ごとに行われ、一部の患者集団しか組み入れることができなかった従来の臨床試験と比較し、希少がん患者もエントリーすることができるなど、その柔軟性と迅速性により注目されている。

Hyman DM, et al: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with *BRAF* V600 Mutations. *N Engl J Med* **373**:726-736, 2015

(慶應義塾大学 福島 彩乃)