

成人の甲状腺分化癌に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の無作為化二重盲検
プラセボ対照第 III 相臨床試験

論文名	Efficacy and safety of dabrafenib plus trametinib in adults with differentiated thyroid cancer: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial
掲載雑誌名	Lancet Oncol. 2026 Jul 13:S1470-2045(26)00133-6.
著者名	Gao M, Park YJ, Lin CC, Krzyzanowska MK, Li Z, Tsai HJ, Shi F, Qin J, Choong SH, Lin Y, Zhang Y, Kang JH, Hoff AO, Tan M, Roughton M, Paul M, Wirth LJ.
試験のスポンサー名	Novartis Pharmaceuticals

本試験（NCT04940052）のデザイン

本試験は、1-2 ラインの多標的分子標的薬（multitargeted tyrosine kinase inhibitor: MKI）による治療歴のある *BRAFV600E* 変異陽性かつ放射性ヨウ素内用療法不応の局所進行または転移性の甲状腺分化癌を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性をプラセボと比較した無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験である。

主な適格基準

1. 同意取得時に年齢が 18 歳以上
2. 組織学的または細胞学的に確認された、局所進行または転移性の甲状腺分化癌
3. 腫瘍組織で *BRAFV600E* 変異陽性（Cobas *BRAFV600E* リアルタイム PCR による中央判定）が確認されている
4. 放射性ヨウ素内用療法に不応である
5. 1-2 ラインの VEGFR 標的治療の治療後に増悪している
6. ECOG PS 0～2
7. RECIST version 1.1 で評価可能な測定可能病変を 1 つ以上有する
8. ダブラフェニブおよびトラメチニブを内服できる

エンドポイント

1. プライマリーエンドポイント：無増悪生存期間（PFS）（盲検下独立中央判定）
2. キーセカンダリーエンドポイント：奏効割合（ORR）（盲検下独立中央判定）、全生存期間（OS）
3. その他のセカンダリーエンドポイント：奏効期間（DoR）、安全性および忍容性、トラメチニブ関連の眼科的有害事象

無作為化と層別因子

- ・ 治療：試験治療群にはダブラフェニブ 150mg を 1 日 2 回 および トラメチニブ 2mg を 1 日 1 回内服、対照群には対応するプラセボを内服した。
- ・ 割付と層別因子：試験治療群とプラセボ群を 2:1 で割付した。層別因子は過去の VEGFR 標的治療数（1 ライン/2 ライン）およびレンバチニブの投与歴（あり/なし）であった。
- ・ 盲検化：治療割付は、患者、治験担当医を含む治験関係者、盲検化独立中央判定委員会および資金提供者に対して盲検化された。
- ・ クロスオーバー：プラセボ群では中央判定による増悪確認後に非盲検のダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法への移行を許容した。試験治療群では、臨床的に適切な場合は増悪後も治療継続が可能であった。

統計学的事項

主要解析は ITT 集団を対象とした。PFS、ORR、OS の順に階層的検定を行い、全体の片側 α を 0.025 に制御した。PFS および ORR は今回の主要解析で検定し、ORR が有意であったため OS の計画中間解析を実施した。OS は今回の中間解析と全例の 3 年追跡後に行う最終解析の 2 回を予定し、中間解析の有意水準は片側 $\alpha=0.0169$ と規定された。時間イベントは Kaplan-Meier 法で推定し、層別 Cox 回帰により HR と 95% CI を算出した。

患者背景

2021 年 12 月 10 日から 2024 年 5 月 9 日までに、11 カ国 42 施設から 153 例が登録された。内訳は、試験治療群 101 例、プラセボ群 52 例であった。平均年齢 62.6 歳、アジア人が 86%（中国本土が 50%）、組織型は全例が乳頭癌であった。過去の VEGFR 標的治療歴は、78%が 1 ライン、22%が 2 ラインであった。レンバチニブの投与歴があるのは 31%であった。プラセボ群のうち中央判定で増悪が確認された 31 例中 30 例が実薬ヘクロスオーバーした。

有効性

データカットオフは 2025 年 1 月 22 日で、追跡期間中央値は 17.4 ヶ月であった。表 1 に示すとおり、PFS および ORR は試験治療群で有意に良好であった。一方、本中間解析時点では、OS は規定された有意水準（片側 $\alpha=0.0169$ ）を満たさず、優越性は示されなかった。奏効期間中央値は未到達であった。

表 1. 有効性のサマリー

	試験治療群 (N=101)	プラセボ群 (N=52)	群間比較
無増悪生存期間中央値、月 (95%CI)	12.8 (10.2-21.2)	3.7 (2.3-7.5)	HR 0.38 (0.25-0.57) p<0.0001
全生存期間中央値、月 (95%CI)	未到達	25.9 (17.1-未到達)	HR 0.66 (0.36-1.19) p=0.083*
奏効割合、% (95%CI)	57 (47-67)	4 (1-13)	群間差 53% (42-64) p<0.0001
最良治療効果、%			
完全奏効 (CR)	6	2	
部分奏効 (PR)	51	2	
安定 (SD)	30	56	
病勢進行 (PD)	10	29	
評価不能	2	8	
非 CR/非 PD	1	4	

* OS の計画中間解析における有意水準は片側 $\alpha=0.0169$ であり、優越性は示されなかった。

安全性

試験治療群では 98%で何らかの有害事象（治験薬関連は 86%）が、43%で重篤な有害事象が観察された。有害事象に伴う用量調整または休薬は試験治療群の 75%、プラセボ群の 33%に、治療中止はそれぞれ 8%、6%で認められた。

試験治療群で頻度が高かった因果関係を問わない有害事象は、発熱（48%）、貧血（45%）、尿路感染症（32%）、高血糖（26%）、好中球減少（26%）、発疹（26%）などであった。Grade 3 以上では、肺炎（8%）、リパーゼ増加（7%）、発熱（4%）、貧血（4%）、高血糖（4%）、好中球減少（4%）などが観察された。肺炎のうち 2 例は Grade 5 であった。眼科的有害事象として、漿液性網膜剥離が試験治療群の 7%で観察された。

表 2. 安全性のサマリー

	試験治療群 (N=101)		プラセボ群 (N=52)	
	全 Grade	Grade $\geq$ 3	全 Grade	Grade $\geq$ 3
何らかの有害事象 - n (%)	99 (98)	55 (55)	47 (90)	14 (27)
治験薬関連有害事象 - n (%)	87 (86)	28 (28)	30 (58)	2 (4)
重篤な有害事象 - n (%)	43 (43)	31 (31)	13 (25)	11 (21)
用量調整または休薬に至った有害事象 - n (%)	76 (75)	30 (30)	17 (33)	6 (12)
治療中止に至った有害事象 -n (%)	8 (8)		3 (6)	
全 Grade のうち 25%以上で認められた有害事象 -n (%)				
発熱	48 (48)	4 (4)	5 (10)	0
貧血	45 (45)	4 (4)	5 (10)	0
尿路感染症	32 (32)	1 (1)	4 (8)	0
高血糖	26 (26)	4 (4)	3 (6)	0
好中球減少	26 (26)	4 (4)	2 (4)	0
発疹	26 (26)	1 (1)	2 (4)	0
白血球減少	26 (26)	4 (4)	5 (10)	0
低アルブミン血症	25 (25)	1 (1)	3 (6)	0

本文献の結語

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は、統計学的にも臨床的にも有意な PFS と ORR の改善を示し、新たな安全性シグナルは観察されなかった。本治療は既治療の局所進行または転移性の放射性ヨウ素内用療法不応、*BRAF*V600E 変異陽性の甲状腺分化がんの新たな標準治療である。

ガイドライン委員からのコメント

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は、本邦では 2023 年 11 月に「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）」という臓器横断的な形で既に承認が得られている。甲状腺がん領域では、*BRAF*V600E 変異陽性進行がんを対象とした第 II 相試験（ROAR 試験）の甲状腺未分化癌コホート（n=36）で、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性（ORR 56%）が報告されている [1]。

甲状腺分化癌では、ダブラフェニブ単独療法（n=26）とダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法（n=27）を比較したランダム化第 II 相試験において、併用群の ORR は modified RECIST（20-29%の腫瘍縮小も奏効に含む）で 48%、RECIST version 1.1 で 30%であっ

た [2]。また、本邦では *BRAF* 遺伝子変異を有する甲状腺がんに対して、*BRAF* 阻害薬/*MEK* 阻害薬であるエンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法が、国内で実施された第 II 相試験の結果に基づき保険適用となっている [3]。

上記のように、本邦では既承認薬が使用可能である一方で、その根拠はいずれも限られた患者数の第 II 相試験であり、頑健なエビデンスが乏しかった。

本試験は、MKI による治療歴のある *BRAFV600E* 変異陽性甲状腺分化癌（全例乳頭癌）に対する後治療としてのダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性を検証したはじめての第 III 相試験である。日本からの参加はなかったが、登録患者の 86% が中国を中心とするアジア人であった。既治療薬は、ソラフェニブが 46% (70/153)、レンバチニブが 31% (47/153)、アンロチニブ（本邦未承認の MKI）が 24% (37/153) で、複数の治療歴を有する症例が含まれた。プライマリーエンドポイントである PFS を有意に延長し、ORR も 57% と有意に良好であったが、OS の中間解析では優越性は示されなかった。ただし、プラセボ群の 58% (30/52 例) が実薬にクロスオーバーしており、最終解析の解釈にも影響しうる点に留意が必要である。

本試験の結果から、*BRAFV600E* 変異陽性の放射性ヨウ素内用療法不応甲状腺分化癌における MKI 後の治療として、*BRAF* 阻害薬/*MEK* 阻害薬併用療法であるダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を支持する質の高いエビデンスが得られた。安全性については、新たなシグナルは示されなかった。血液毒性（貧血、好中球減少、白血球減少）が比較的高い頻度であったが、発熱性好中球減少症は報告されておらず、アジア人が 86% を占めた点も踏まえ、日本人への適用時には血球数を含む通常のモニタリングを行うことが妥当である。

以上より、MKI による治療歴のある *BRAFV600E* 変異陽性放射性ヨウ素内用療法不応甲状腺分化癌に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を、標準的な治療オプションとして推奨する（エビデンスの確実性 B、推奨度 強）。

文献

1. 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.* 2022;33(4):406-415. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.014
2. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in *BRAF*-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. *Thyroid.* 2022;32(10):1184-1192. doi:10.1089/thy.2022.0115
3. 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*. 2024;34(4):467-476. doi:10.1089/thy.2023.0547