

RET遺伝子変異陽性の進行甲状腺髄様癌におけるセルペルカチニブの第 III 相試験(LIBRETTO-531)

論文名	LIBRETTO-531 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced <i>RET</i> -Mutant Medullary Thyroid Cancer.
掲載雑誌	N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1851-1861. doi: 10.1056/NEJMoa2309719. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870969.
著者名	Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, Jarzab B, Isaev P, Kopeckova K, Wadsley J, Führer D, Keam B, Bardet S, Sherman EJ, Tahara M, Hu MI, Singh R, Lin Y, Soldatenkova V, Wright J, Lin B, Maeda P, Capdevila J, Wirth L.
試験のスポンサー名	Loxo Oncology, a wholly owned subsidiary of Eli Lilly

論文の要約

試験デザインおよび対象と方法

対象は①切除不能かつ局所進行、または転移性の甲状腺髄様癌を有する、②前治療歴がない、③14ヶ月以内に病勢進行を認めた症例であった。遺伝子学的には、体細胞性・生殖細胞性を問わずPCR法もしくは次世代シーケンスで、*RET*遺伝子変異が証明されていることなどが、適格規準に含まれていた。セルペルカチニブ(商品名：レットヴィモ)、医師選択治療であるバンデタニブ(商品名：カプレルサ)もしくはカボザンチニブ(本邦未承認)の2群に2:1の割合で無作為に割り付けられた。試験群はセルペルカチニブ(160mg 1日2回)、対照群ではバンデタニブ(300mg 1日1回)もしくはカボザンチニブ(140mg 1日1回)をそれぞれ経口で内服を行った。対照群では、盲検下独立中央評価(BICR)により病勢進行が確認された場合、試験群へのクロスオーバーが認められた。

エンドポイントの定義

主要評価項目はBICRにより評価された無増悪生存期間(PFS)であり、副次評価項目は治療成功生存期間(TTFS)、分担医師評価によるPFS・TTFS、奏効割合(ORR)、全生存期間(OS)、安全性であった。TTFSは無作為化から病勢進行、治療関連有害事象による中止もしくは死亡のいずれかのイベントが発生するまでの期間と定義された。

患者背景

2020年2月から2023年3月までに計291例が登録された。内訳は、試験群193例、対照群98例(バンデタニブ25例、カボザンチニブ73例)であり、それぞれ62.7%、62.2%が*RET*M918T変異を有していた。また、対照群でクロスオーバーの対象となった31例中24例(77.4%)が試験群にクロスオーバーした。

有効性

以下に観察期間中央値 12 ヶ月時点における BICR による評価項目について示す。PFS 中央値は、試験群で未到達、対照群で 16.8 ヶ月(95%信頼区間[CI], 12.2-25.1 ヶ月)であった。ハザード比(HR) 0.28 (95% CI, 0.16 to 0.48; P<0.001)であり、主要評価項目における試験治療群の優越性が示された。1 年 PFS は試験群で 86.8% (95% CI, 79.8-91.6%)、対照群で 65.7% (95% CI, 51.9-76.4%)であった。*RET* 遺伝子変異部位、対照群の治療内容などにおいてサブグループ解析が行われたが、いずれの集団でも試験群で PFS が良好な傾向が示された。TTFS は試験群で未到達、対照群で 13.9 ヶ月 (95% CI, 11.3-25.1 ヶ月)、HR 0.25 (95% CI, 0.15-0.42; P<0.001)であった。ORR(試験群 vs. 対照群)は 69.4% (95% CI, 62.4-75.8%) vs. 38.8% (95% CI, 29.1-49.2%)であり、試験群における完全奏効が 23 例(11.9%)、部分奏効が 111 例(57.5%)であった。死亡のイベントは 18 例ながら、試験群の OS は対照群に対し HR 0.37 (95%CI, 0.15-0.95)と仮説検定は行われていないが良好な傾向が示された。

	試験群 [†] (N=193)	対照群 [‡] (N=98)
無増悪生存期間 (PFS)		
PFS 中央値 (95% CI) -月	未到達	16.8 (12.2-25.1)
観察期間中央値 (95% CI) -月	12.5 (11.1-13.8)	11.0 (7.7-16.6)
12 ヶ月 PFS (95% CI) -%	86.8 (79.8-91.6)	65.7(51.9-76.4)
治療成功期間 (TTFS) -月		
TTFS 中央値 (95% CI)	未到達	13.9 (11.3-25.1)
観察期間中央値 (95% CI)	12.5 (11.1-13.8)	11.1 (8.1-16.6)
奏効割合 (95% CI) -%	69.4 (62.4-75.8)	38.8 (29.1-49.2)

[†]セルベルカチニブ、[‡]バンデタニブまたはカボザンチニブ

安全性

試験群の有害事象について、全 Grade では頻度順に高血圧(42.5%)、口腔乾燥(31.6%)、下痢・ALT 上昇(26.4%)が観察された。Grade3 以上の有害事象は、高血圧(18.7%)、ALT 上昇(10.4%)、AST 上昇(4.7%)、QT 延長(4.7%)であり、全症例の 21.8%で観察された。減量/休薬/中止を要した症例(試験群 vs. 対照群)は、75 例(38.9%) vs. 75 例(77.3%)、108 例(56.0%) vs. 75 例(77.3%)、9 例(4.7%) vs. 26 例(26.8%)であった。

	試験群 (セルペルカチニブ) N=193		対照群 (バンデタニブ [†] または カボザンチニブ [‡]) N=97	
	全 Grade	Grade \geq 3	全 Grade	Grade \geq 3
減量を要した有害事象 -n (%)	75 (38.9)		18 (72.0) [†] 57 (79.2) [‡]	
休薬を要した有害事象 -n (%)	108 (56.0)		16 (64.0) [†] 59 (81.9) [‡]	
治療中止に至った有害事象 -n (%)	9 (4.7)		26 (26.8)	
全 Grade のうち 30%以上で認められた有害事象 -n (%)				
高血圧	82 (42.5)	36 (18.7)	40 (41.2)	17 (17.5)
下痢	51 (26.4)	6 (3.1)	59 (60.8)	8 (8.2)
ALT 上昇	51 (26.4)	20 (10.4)	33 (34.0)	2 (2.1)
AST 上昇	46 (23.8)	9 (4.7)	37 (38.1)	2 (2.1)
口腔乾燥	61 (31.6)	1 (0.5)	10 (10.3)	1 (1.0)
嘔気	20 (10.4)	2 (1.0)	31 (32.0)	5 (5.2)
手足症候群	6 (3.1)	0	41 (42.3)	9 (9.3)

結語

RET 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌において、マルチキナーゼ阻害薬であるカボザンチニブ、バンデタニブと比較し、セルペルカチニブはより有効な治療であることが示された。

本試験の背景

甲状腺髄様癌は主に *RET* 遺伝子変異をドライバーにもつ悪性腫瘍であり、特に進行例において *RET*M918T 遺伝子変異を有する症例が多いことが知られている(1)。バンデタニブとカボザンチニブは、本試験と同様の背景を持つ症例を対象にした第 III 相試験において、プラセボと比較して PFS の有意な延長を示した(2, 3)。これらの 2 剤は本試験内の対照群で使用されたが、そのうち本邦で保険適用となっている薬剤はバンデタニブのみである。バンデタニブは主に VEGFR と EGFR、*RET* のキナーゼ阻害活性を持ち、切除不能の局所進行または転移性甲状腺髄様癌を対象にしたプラセボ対照無作為化盲検第 III 相試験(ZETA)において、主要評価項目である PFS を有意に延長(中央値 30.5 vs 19.3 ヶ月、HR 0.46、95% CI, 0.31-0.69)した(2)。また、ORR はバンデタニブ群 45%に対し、プラセボ群 13%であった。しかしながら、両剤ともマルチキナーゼ阻害薬であり、*RET* に選択的に作用せず他のキナーゼも阻害するため、有害事象の管理および治療の長期管理に難渋するという問題点を抱えていた。

セルペルカチニブは、選択的に *RET* キナーゼを阻害する新規低分子化合物である。先行する *RET* 遺伝子異常を有する固形癌を対象とした第 I/II 相試験(LIBRETTO-001)において、その有効性と安全性が示されている(4, 5)。新規薬剤開発の一つの方向性として、発がんの原因となるドライバー遺伝子を同定し、ドライバー遺伝子変異由来のタンパク質に対してより選択的にアプローチする試みが進められてきており、本試験ではその治療開発の妥当性が示されたといえるだろう。

本試験の結果に対するコメント

本試験の結果、*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌の初回治療において、従来の標準治療であったマルチキナーゼ阻害薬であるバンデタニブ・カボザンチニブと比較して、選択的 *RET* キナーゼ阻害薬であるセルペルカチニブが、PFS を有意に延長することが示された。本論文では、副次評価項目である OS においてもセルペルカチニブ群で良好な傾向が示されているが、OS の差を検出する試験デザインではなく、今後収集される長期データを含めて総合的に判断する必要がある。現時点では、各群のプロトコール治療終了後の次治療の詳細は公表されておらず、上記の長期の OS データに加え次治療まで含めた PFS (PFS2)を評価することにより、最適な逐次治療戦略が明らかとなるであろう。注意点として、5-10%程度で *RET* 融合遺伝子陽性となることが知られる甲状腺乳頭癌において、レンバチニブなどのマルチキナーゼ阻害薬に先行してセルペルカチニブを使用すべきかについては本試験では検討はされておらず、また現時点で参考となるデータに乏しいことから今後議論されるべき課題である。セルペルカチニブの使用にあたっては甲状腺癌 *RET* CDx 遺伝子解析がコンパニオン診断薬となる。

有害事象の観点では、従来のマルチキナーゼ阻害薬と比較して、セルペルカチニブは重篤な有害事象が少なく、減量や休薬を要した頻度が低かった。初回治療における有害事象管理の難易度が低

くなることが期待されるが、浮腫や肝障害・過敏症などの本薬剤に特異的な有害事象について、その特性と対処法を十分理解して治療を実践する必要がある。

以上より、*RET* 遺伝子変異陽性の再発転移性甲状腺髄様癌に対する初回治療は、セルペルカチニブが推奨される。

参考文献

1. Romei C, Ciampi R, Casella F, Tacito A, Torregrossa L, Ugolini C, et al. RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget*. 2018;9(11):9875-84.
2. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41.
3. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3639-46.
4. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020;383(9):825-35.
5. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):1261-73.