

事例検討③ 資料

BRAF変異の固形がんに対して
ダブラフェニブ＋トラメチニブは勧められるか

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日
2024年3月28日 (木)

注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

遺伝子パネル検査におけるエビデンスレベルについて

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会の3学会合同で策定されたガイダンス「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス」改定第2．1版におけるエビデンスレベルについて、以下にまとめた。

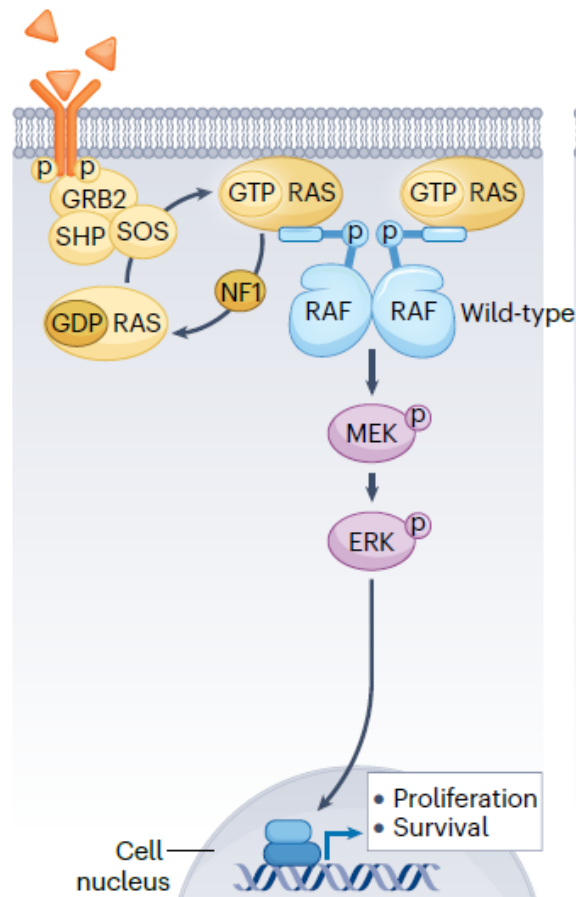
エビデンスレベル	基準詳細
A	- 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬またはFDA承認薬が存在する - 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、ガイドライン記載がされている
B	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析によって支持され、専門家間のコンセンサスがある
C	- 他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬またはFDA承認薬が存在する - 他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、ガイドライン記載がされている - がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている
D	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、症例報告で有用性が示されている
E	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、前臨床試験（in vitro や in vivo）で有用性がされている
F	当該バイオマーカーががん化に関与することが知られている
R	当該バイオマーカーが薬剤耐性に関与することが知られている

出典：「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス」改定第2．1版より抜粋

BRAF alteration: cancer driver

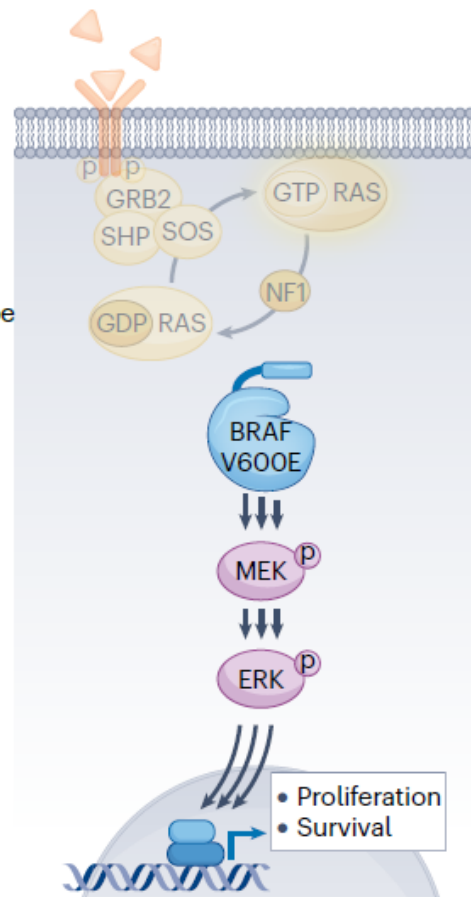
Wild-type BRAF

Signals as RAS-dependent dimers following growth factor stimulation of RTKs



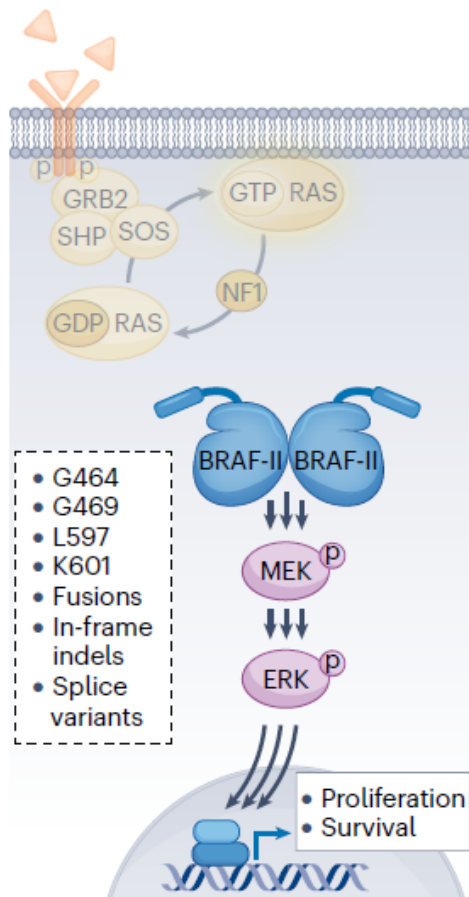
Class I BRAF mutants (V600-mutant)

Signal as high-activity, RAS-independent monomers under conditions of low RAS activity



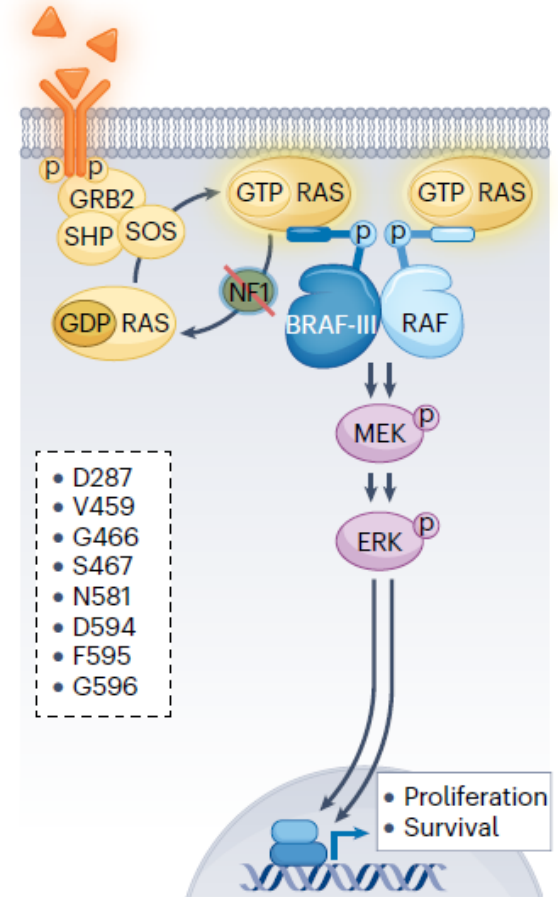
Class II BRAF mutants (non-V600-mutant)

Signal as intermediate-to-high-activity, RAS-independent dimers

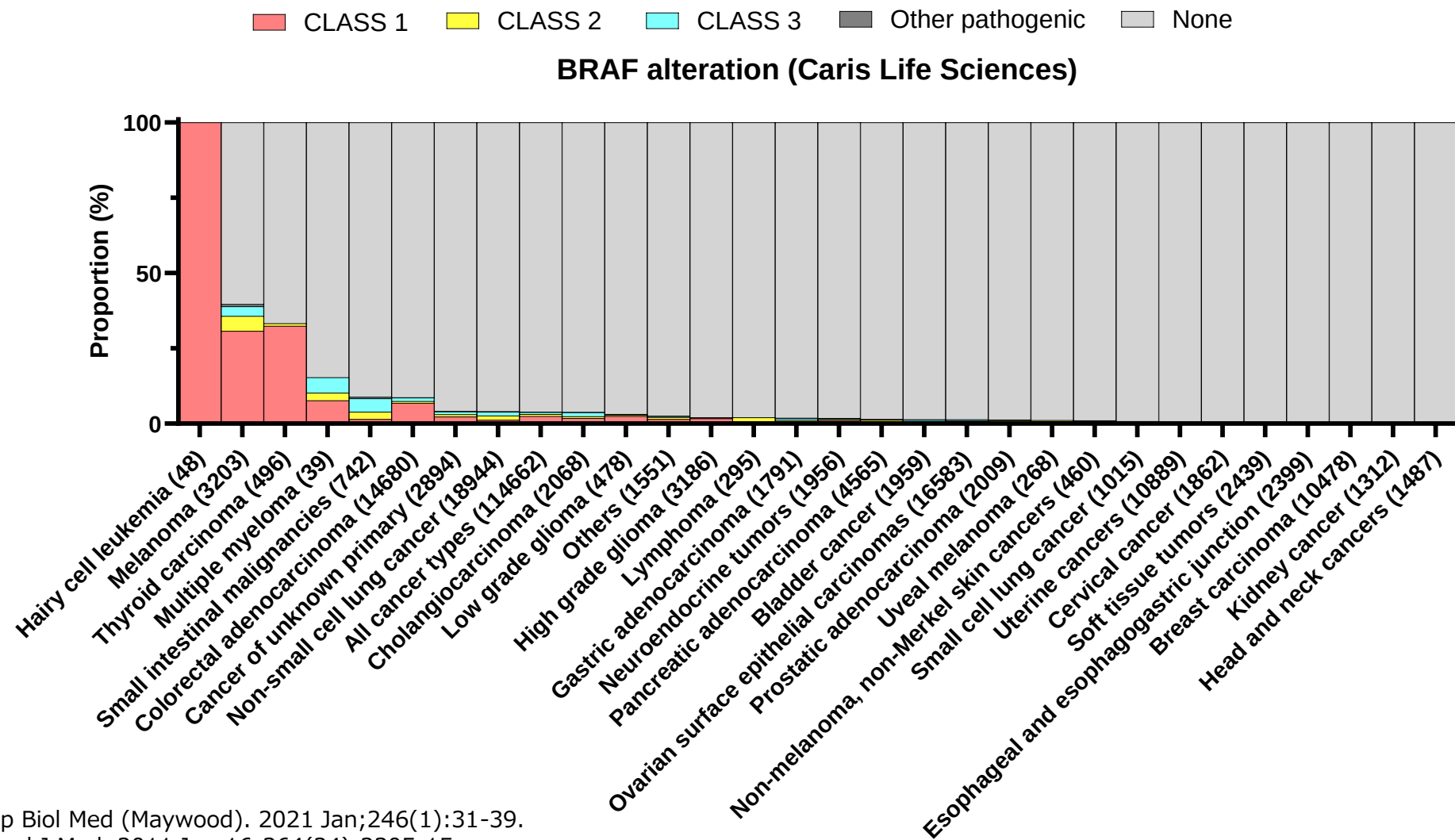


Class III BRAF mutants (non-V600-mutant)

Low-activity or kinase-dead, RAS-dependent mutants that signal as heterodimers with wild-type RAF; often co-occure with RTK or RAS mutations or loss of NF1



がん種別 *BRAF*変異の頻度



Owsley J et al. Exp Biol Med (Maywood). 2021 Jan;246(1):31-39.
Tiacci E et al. N Engl J Med. 2011 Jun 16;364(24):2305-15.
を用いて作図

**CQ. *BRAF*変異の固形がんに対して
ダブラフェニブ＋トラメチニブは勧められるか**

ダブラフェニブ+トラメチニブ

ダブラフェニブ（タフィンラー®カプセル）

4. 効能又は効果

- BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫
- BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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）
- BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

〈固形腫瘍〉

**5.5 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。

**5.6 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7 参照] , [17.1.8 参照]

トラメチニブ（メキニスト®錠）

4. 効能又は効果

- BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫
- BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- * * 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）
- * * BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手

可能である：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.5 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。

5.6 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6、17.1.7参照]

5.7 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

コンパニオン診断薬

2024年2月19日版

医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報

20	①タフィンラーカプセル50 mg 同 カプセル75 mg ②メキニスト錠0.5 mg 同 錠2 mg	①ダブラフェニブメシル酸塩 ②トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	悪性黒色腫	THxID BRAF キット	BRAF遺伝子変異
				FoundationOne CDx ゲノムプロファイル	
				MEBGEN BRAF キット	
			非小細胞肺癌	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDxシステム	
				AmoyDx肺癌マルチ遺伝子PCRパネル	
			固形腫瘍（結腸・直腸癌及び悪性黒色腫を除く）	MEBGEN BRAF 3 キット 	
			有毛細胞白血病	MEBGEN BRAF 3 キット	



MEBGEN™ BRAF キット

<カットオフ値>

	変異検出ピーズ	カットオフ値
BRAF遺伝子変異	BR_2_V600Ea *	400
	BR_3_V600Eaa *	1,300
	BR_4_V600K	900

* V600E変異を検出するピーズは、c.1799T>Aの塩基配列を検出するBR_2_V600Eaと、c.1799_1800TG>AAの塩基配列を検出するBR_3_V600Eaaの2種類です。

Dabrafenib + Trametinib

TAFINLAR® (dabrafenib) capsules

- the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. (1.2, 2.1)
- the adjuvant treatment of patients with melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test, and involvement of lymph node(s), following complete resection. (1.3, 2.1)
- the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1.4, 2.1)
- the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options. (1.5, 2.1)
- the treatment of adult and pediatric patients 1 year of age and older with unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation who have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate (ORR) and duration of response (DoR). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1.6, 2.1) 
- the treatment of pediatric patients 1 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation

MEKINIST® (trametinib) tablets

- the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. (1.1, 2.1)
- the adjuvant treatment of patients with melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test, and involvement of lymph node(s), following complete resection. (1.2, 2.1)
- the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1.3, 2.1)
- the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options. (1.4, 2.1)
- the treatment of adult and pediatric patients 1 year of age and older with unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation who have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1.5, 2.1) 
- the treatment of pediatric patients 1 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy. (1.6, 2.1)

Dabrafenib plus trametinib in *BRAF*V600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial

Rare Oncology Agnostic Research (ROAR) trial:
multicenter, single-arm, open-label, phase 2 basket study
*BRAF*V600E mutation-positive rare cancers
13 countries including Japan
Primary endpoint: ORR

ATC: anaplastic thyroid cancer
BTC: biliary tract cancer
ASI: adenocarcinoma of small intestine
LGG: low (WHO G1/G2)grade glioma
HGG: high (WHO G3/G4) grade glioma
HCL: hairy cell leukemia
MM: multiple myeloma



Cohorts	Investigator assessment					
	Best response					
	CR	PR	SD	PD	NE	RR
ATC (n=36)	3 (8%)	17 (47%)	11 (31%)	4 (11%)	1 (3%) ^a	20 (56%) (38.1%, 72.1%)
BTC (n=43)	0	23 (53%)	16 (37%)	3 (7%)	1 (2%) ^b	23 (53%) (37.7%, 68.8%)
ASI (n=3)	—	2 (67%)	—	1 (33%)	—	67% (9.4%, 99.2%)
LGG (n=13)	1 (8%)	6 (46%)	3 (23%)	1 (8%)	0	7 (54%) (25.1%, 80.8%)
HGG (n=45)	3 (7%)	12 (27%)	10 (22%)	20 (44%)	0	15 (33%) (20.0%, 49.0%)
HCL (n=55)	10 (18%) 26 (47%) ^f	13 (24%)	0	1 (2)	1 (2) ^g	49 (89%) (77.8%, 95.9%)
MM (n=10)	0 ^h	2 (20%) ⁱ	1 (10%)	4 (40%)	0	5 (50%) (18.7%, 81.3%)

ほとんどのcohortでORR > 50%

NCCH1901 試験（患者申出療養/BELIEVE試験）

Dabrafenib and trametinib administration in patients with BRAF V600E/R or non-V600 BRAF mutated advanced solid tumours (BELIEVE, NCCH1901): a multicentre, open-label, and single-arm phase II trial

Tatsunori Shimoi,^{a,b} Kuniko Sunami,^c Makoto Tahara,^d Satoshi Nishiwaki,^e Shota Tanaka,^f Eishi Baba,^g Masashi Kanai,^h Ichiro Kinoshita,ⁱ Hidekazu Shiota,^j Hideyuki Hayashi,^k Naohiro Nishida,^l Toshio Kubo,^m Nobuaki Mamesaya,ⁿ Yayoi Ando,^o Natsuko Okita,^o Taro Shibata,^p Kenichi Nakamura,^{b,o} and Noboru Yamamoto^{q,*}

Cohort with measurable disease (n = 50)	
Primary sites	
Endocrine organ (thyroid cancer)	15 (30%)
Glial tumour of CNS	12 (24%)
Liver and intrahepatic duct	4 (8%)
Colorectal	3 (6%)
Non glial tumour of CNS and pineal gland	3 (6%)
Pancreas	3 (6%)
Gallbladder and extrahepatic duct	2 (4%)
Others	8 (16%)
Mutation status	
BRAF V600E	47 (94%)
BRAF V600R	1 (2%)
BRAF G466A	1 (2%)
BRAF N486_P490del	1 (2%)

	CR	PR	SD	PD	NE	Total	ORR	PFS median (95% CI)
Carcinoma of endocrine organs (thyroid cancer)	0	5	6	4	0	15	33.3%	5.7 (2.1–6.5)
Glial tumours of the central nervous system (CNS) ^a	0	4	8	0	0	12	33.3%	8.0 (7.6–12.5)
Epithelial tumours of the liver and intrahepatic bile tract (IBT)	0	1	0	1	2	4	25.0%	3.1 (2.2–9.6)
Epithelial tumours of the pancreas	0	1	2	0	0	3	33.3%	5.2 (3.3–7.2)
Epithelial tumours of the colon	0	1	2	0	0	3	33.3%	14.3 (4.2–16.2)
Non-glial tumours of the CNS and pineal gland	0	1	2	0	0	3	33.3%	NA (NA)
Epithelial tumours of the gallbladder and extrahepatic biliary tract (EBT)	0	0	2	0	0	2	0%	6.4 (NA)
Mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus	0	1	0	0	0	1	100%	8.2 (NA)
Carcinoma of unknown primary site	0	0	1	0	0	1	0%	NA (NA)
Epithelial tumours of the ovary and fallopian tube	0	0	1	0	0	1	0%	5.9 (NA)
Epithelial tumours of the small intestine	0	0	1	0	0	1	0%	4.9 (NA)
Malignant skin melanoma	0	0	1	0	0	1	0%	4.1 (NA)
Soft tissue sarcoma	0	0	1	0	0	1	0%	7.0 (NA)
Epithelial tumours of the breast	0	0	0	1	0	1	0%	2.6 (NA)
Other	0	0	1	0	0	1	0%	6.8 (NA)
Total	0	14	28	6	2	50	28.0%	6.5 (4.2–7.2)
PFS, progression free survival; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable; NA, not assessable. ^a Glioblastoma and high-grade glioma.								
Table 3: Best overall response and progression-free survival by histological type.								

ORR: 28.0%

G466A and N486_P490del: not evaluable
V600R: PD

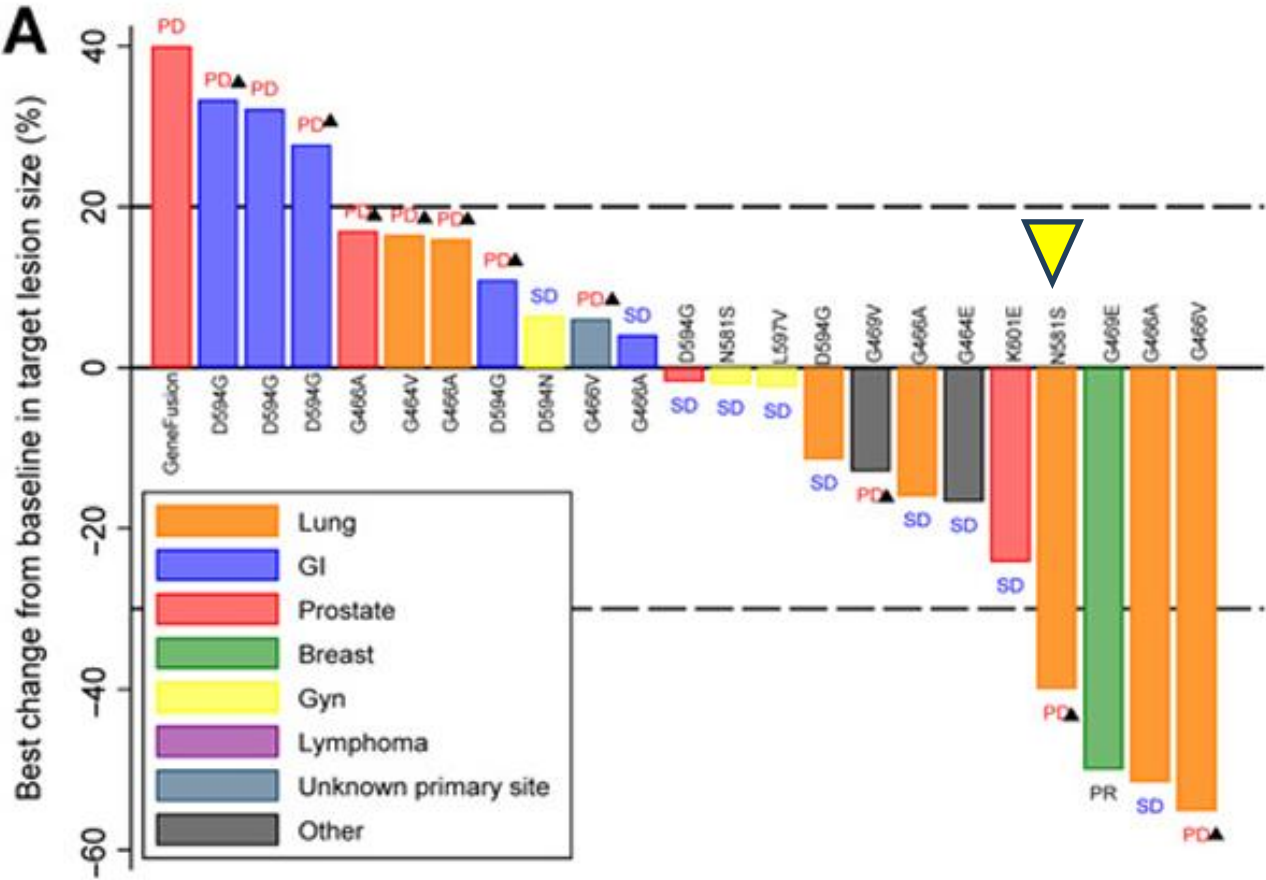
Trametinib Activity in Patients with Solid Tumors and Lymphomas Harboring BRAF Non-V600E Fusions: Results from NCI-MATCH (EAY131)

Douglas B. Johnson¹, Fengmin Zhao², Marcus Noel³, Gregory J. Riely⁴, Edith P. Mitchell⁵, John J. Wright⁶, Helen X. Chen⁶, Robert J. Gray², Shuli Li², Lisa M. McShane⁶, Larry V. Rubinstein⁶, David Patton⁶, P. Mickey Williams⁷, Stanly R. Hamilton⁸, Barbara A. Conley⁶, Carlos L. Arteaga⁹, Lyndsay N. Harris⁶, Peter J. O'Dwyer¹⁰, Alice P. Chen⁶, and Keith T. Flaherty¹¹

Characteristics	Patients, n (%)
Tumor histology	
Gastrointestinal	8 (25%)
Adenocarcinoma of colon	6
Adenocarcinoma of rectum	1
Intrahepatic cholangiocarcinoma	1
Gynecologic	4 (12%)
Serous adenocarcinoma of ovary	1
Malignant mixed Mullerian tumor of uterus	1
Endometrioid endometrial adenocarcinoma	1
Melanoma of vulva	1
Breast (ductal carcinoma)	1 (3%)
Lung adenocarcinoma	9 (28%)
Adenocarcinoma	6
Adenosquamous carcinoma	1
Hepatoid adenocarcinoma	1
Sarcomatoid adenocarcinoma	1
Genitourinary	5 (16%)
Prostate adenocarcinoma	1
Prostate adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	3
Osteosarcoma of the renal pelvis	1
Lymphoma	2 (6%)
Cutaneous T-cell anaplastic large cell lymphoma	1
Diffuse large B-cell lymphoma	1
Spindle cell component of parotid epithelial-myoepithelial carcinoma	1
Adenocarcinoma of unknown primary site	2 (6%)



BRAF Non-V600E
トラメチニブ単剤



ORR: 3.0% (1/32)

Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare *BRAF* Mutations

Christian Menzer, MD^{1,2}; Alexander M. Menzies, MBBS, PhD^{3,4}; Matteo S. Carlino, MBBS, PhD^{3,5}; Irene Reijers, MD⁶; Emma J. Groen, MD⁶; Thomas Eigentler, MD⁷; Jan Willem B. de Groot, MD, PhD⁸; Astrid A.M. van der Veldt, MD, PhD⁹; Douglas B. Johnson, MD¹⁰; Frank Meiss, MD¹¹; Max Schlaak, MD^{12,13}; Bastian Schilling, MD¹⁴; Hans M. Westgeest, MD¹⁵; Ralf Gutzmer, MD¹⁶; Claudia Pföhler, MD¹⁷; Friedegund Meier, MD¹⁸; Lisa Zimmer, MD¹⁹; Karijn P.M. Suijkerbuijk, MD, PhD²⁰; Thomas Haalck, MD²¹; Kai-Martin Thoms, MD²²; Karin Herbschleb, MD²³; Jonas Leichsenring, MSc, MD¹; Alexander Menzer, MD²⁴; Annette Kopp-Schneider, PhD²⁵; Georgina V. Long, MBBS, PhD^{3,4}; Richard Kefford, MBBS, PhD^{3,26}; Alexander Enk, MD¹; Christian U. Blank, MD, PhD⁶; and Jessica C. Hassel, MD¹

Class 2 *BRAF*變異
Retrospective study

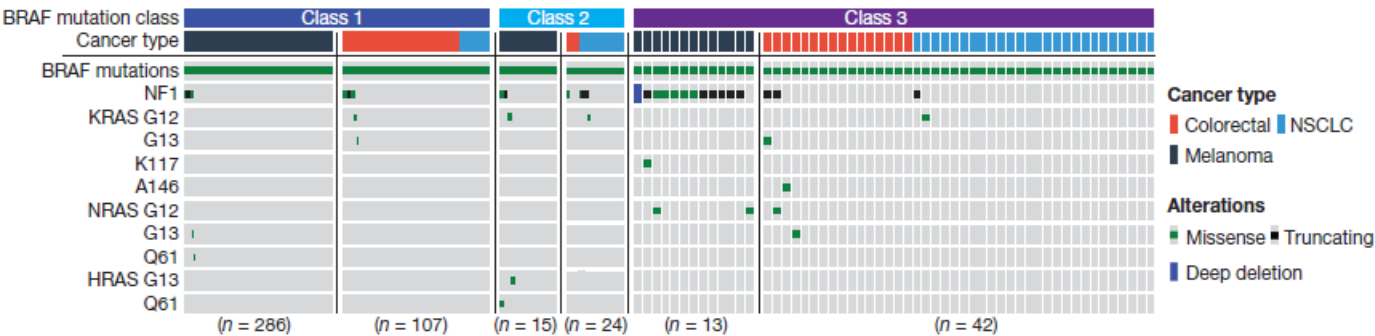
BRAF genotype	treatment	N	ORR	DCR	Median PFS	Median OS
L597P/Q/R/S	Total	15	3 (20%)	8 (53%)	3.3 [1.7-NA]	16.3 [3.7-NA]
	BRAF _i	5	0	3 (60%)	16.3 [1.8-NA]	16.2 [14.7-NA]
	MEK _i	1	1	1	3.7	OS > 57.8
	BRAF _i /MEK _i	9	2 (22%)	4 (44%)	2.2 [0.9-NA]	NA [2.7-NA]
K601E	Total	11	1 (9%)	5 (45%)	2.5 [1.5-NA]	8.4 [3.8-NA]
	BRAF _i	6	0	3 (50%)	1.6 [1.3-NA]	7.8 [1.3-NA]
	MEK _i	1	0	0	PFS=0.4	OS=5.2
	BRAF _i /MEK _i	4	1 (25%)	2 (50%)	3.8 [2.5-NA]	NA [3.8-NA]
G469R/S/A/T170d elinsAK	Total	5	2 (40%)	3 (60%)	8.0 [1.6-NA]	8.0 [7.6-NA]
	BRAF _i	2	0	0	1.5 [1.4-NA]	6.6 [5.7-NA]
	MEK _i	0	-	-	-	-
	BRAF _i /MEK _i	3	2 (67%)	3 (100%)	9.2 [8.0-NA]	9.4 [8.0-NA]

Class2 mutated melanoma: n=31
BRAF_i: no responder (0/13)
MEK_i : response in 33.3% (1/3)
BRAF_i+MEK_i combo : 31.3% (5/16)

Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS

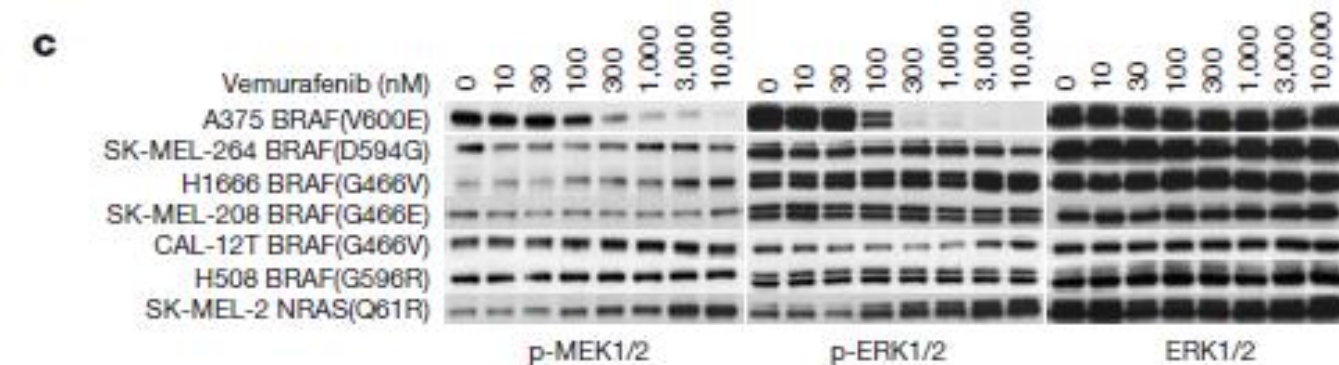
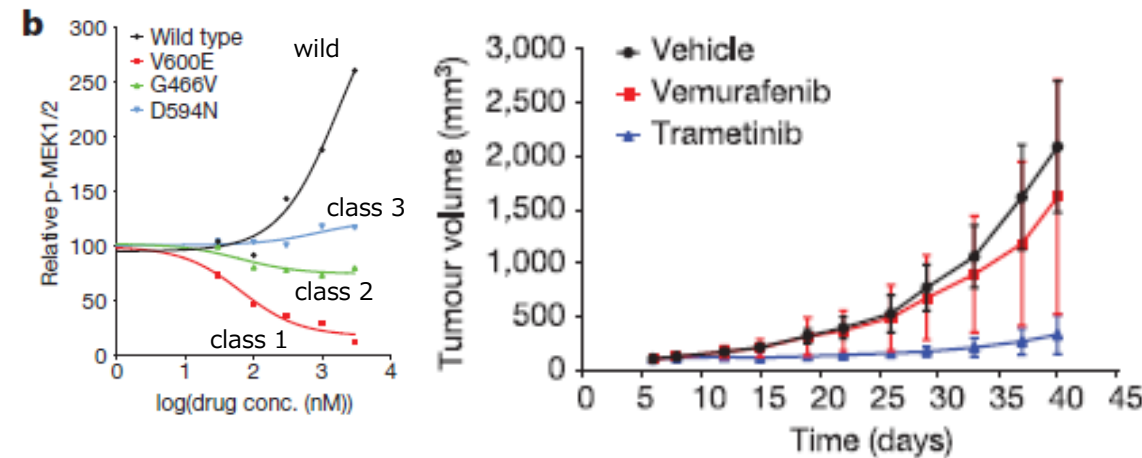
Zhan Yao¹, Rona Yaeger², Vanessa S. Rodrik-Outmezguine¹, Anthony Tao³, Neilawattie M. Torres¹, Matthew T. Chang^{4,5,6}, Matthias Drosten⁷, Huiyong Zhao¹, Fabiola Cecchi⁸, Todd Hembrough⁸, Judith Michels^{9,10}, Hervé Baumert¹¹, Linde Miles^{1,12}, Naomi M. Campbell¹³, Elisa de Stanchina¹, David B. Solit^{2,4,14}, Mariano Barbacid⁷, Barry S. Taylor^{4,5,14} & Neal Rosen^{1,2,15}

BRAF class 3: *KRAS*, *NF1* co-mutation



Class 3 *BRAF* mutated melanoma cell lineでは
RAF阻害薬ではMEK/ERKシグナル機構の抑制はできない

RAF阻害薬ではなく、MEK阻害薬で
抗腫瘍効果が期待される



Article

Melanomas with concurrent *BRAF* non-p.V600 and *NF1* loss-of-function mutations are targetable by *BRAF*/MEK inhibitor combination therapy

Shivshankari Rajkumar,^{1,2} Diana Berry,^{1,2} Kayla A. Heney,^{1,2} Colton Strong,³ LeeAnn Ramsay,¹ Mathieu Lajoie,¹ Rachad Alkallas,^{1,4} Tan-Trieu Nguyen,¹ Cameron Thomson,⁵ Mozhdeh Ahanfeshar-Adams,¹ Matthew Dankner,^{1,6} Teresa Petrella,⁷ April A.N. Rose,^{8,9} Peter M. Siegel,^{1,2,6} and Ian R. Watson^{1,2,10,11,*}

¹Goodman Cancer Institute, McGill University, Montréal, QC H3A 1A3, Canada

²Department of Biochemistry, McGill University, Montréal, QC H3G 1Y6, Canada

³Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of British Columbia, Vancouver, BC V6T 1Z3, Canada

⁴Department of Human Genetics, McGill University, Montréal, QC H3A 0C7, Canada

⁵University of Massachusetts Chan Medical School, Worcester, MA 01655, USA

⁶Department of Medicine, McGill University, Montréal, QC H4A 3J1, Canada

⁷Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON M4N 3M5, Canada

⁸Department of Oncology, McGill University, Montréal, QC H4A 3T2, Canada

⁹Lady Davis Institute, Segal Cancer Centre, Jewish General Hospital, Montréal, QC H3T 1E2, Canada

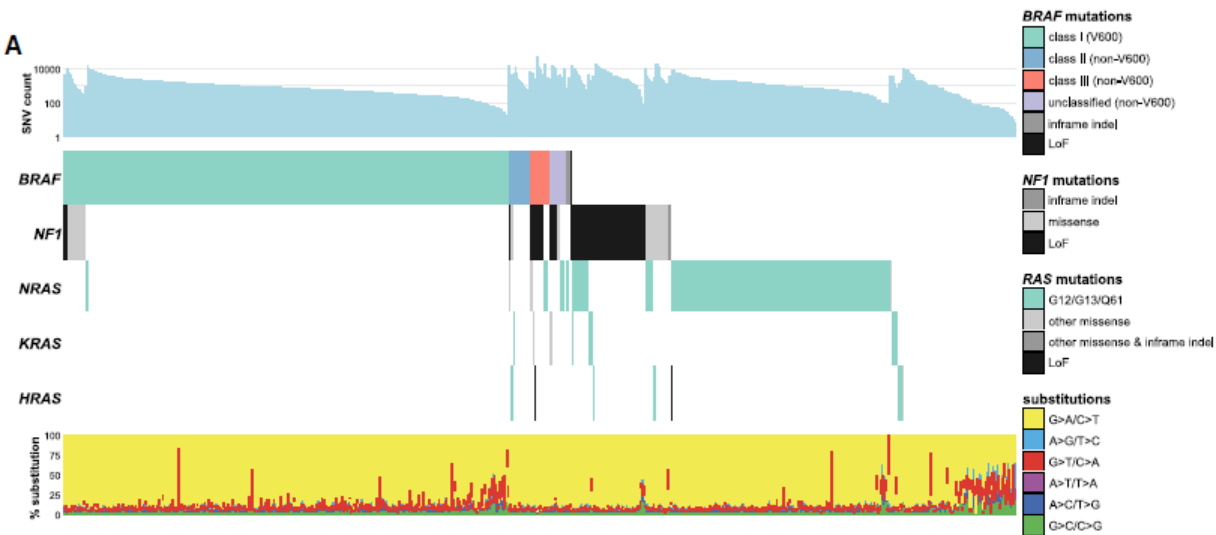
¹⁰Research Institute of the McGill University Health Centre, Montréal, QC H3H 2R9, Canada

¹¹Lead contact

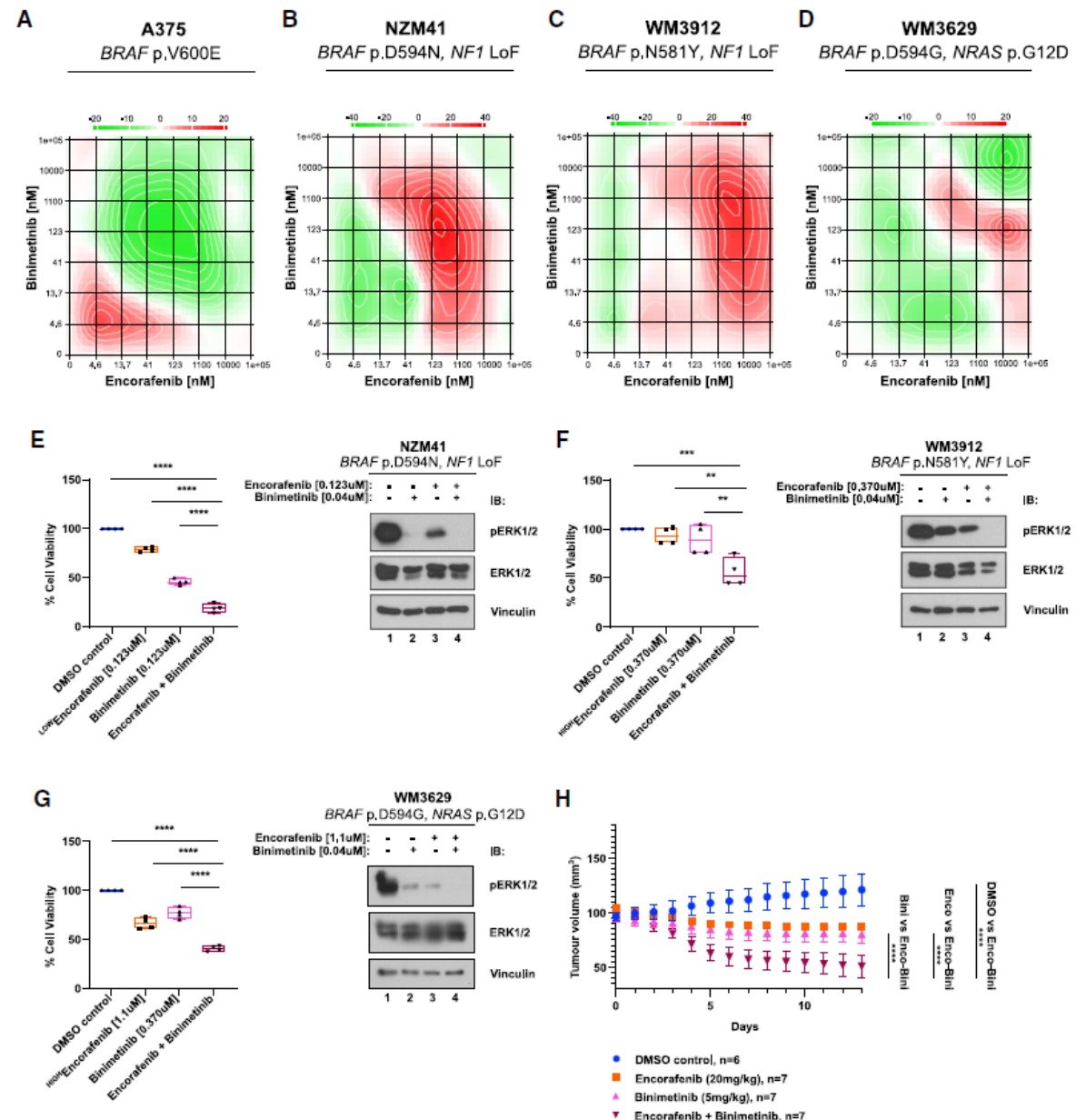
*Correspondence: ian.watson2@mcgill.ca

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110634>

BRAF class 3: *RAS*, *NF1* co-mutation

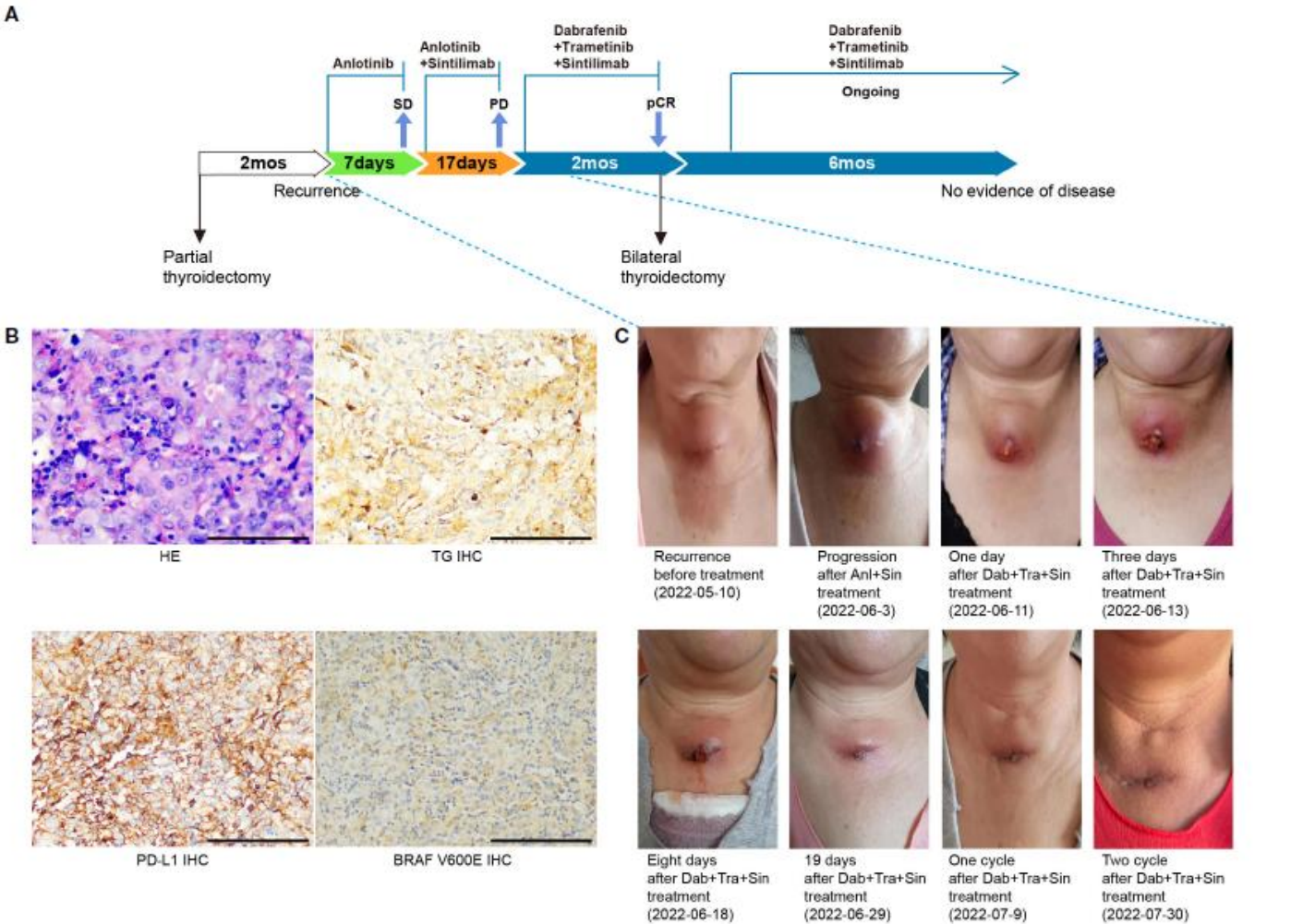


RAF/MEK阻害薬で相乗的な抗腫瘍効果が期待される



Case report: Complete response of an anaplastic thyroid carcinoma patient with *NRAS* Q61R/*BRAF* D594N mutations to the triplet of dabrafenib, trametinib and PD-1 antibody

Lin Gui^{1†}, Yiming Zhu^{2†}, Xiaomo Li^{3†}, Xiaohui He^{1†}, Tonghui Ma³, Yi Cai^{4*} and Shaoyan Liu^{2*}

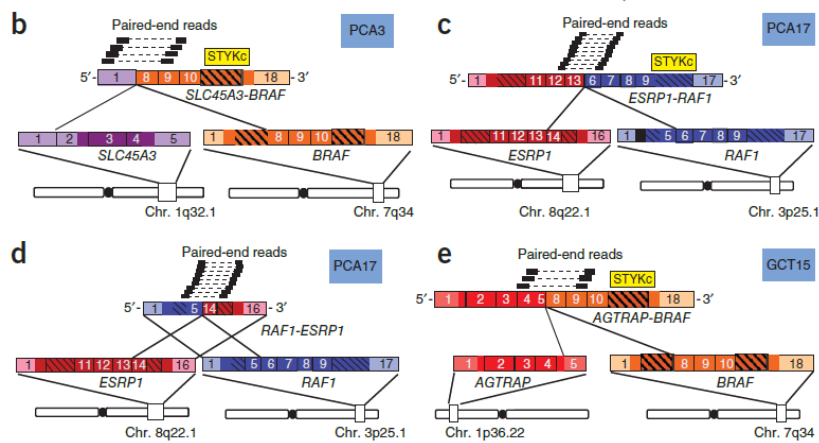


BRAF fusion

nature
medicine

Rearrangements of the *RAF* kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma

Nallasivam Palanisamy^{1-3,15}, Bushra Ateeq^{1,2,15}, Shanker Kalyana-Sundaram^{1-3,15}, Dorothee Pflueger^{4,5}, Kalpana Ramnarayanan^{1,2}, Sunita Shankar^{1,2}, Bo Han^{1,2}, Qi Cao^{1,2}, Xuhong Cao^{1,6}, Khalid Suleman^{1,2}, Chandan Kumar-Sinha^{1,2}, Saravana M Dhanasekaran^{1,2}, Ying-bei Chen⁴, Raquel Esgueva⁴, Samprit Banerjee⁷, Christopher J LaFargue⁴, Javed Siddiqui^{1,2,8}, Francesca Demichelis^{4,9}, Peter Moeller¹⁰, Tarek A Bismar¹¹, Rainer Kuefer⁵, Douglas R Fullen^{2,12}, Timothy M Johnson¹², Joel K Greenson², Thomas J Giordano², Patrick Tan^{1,3}, Scott A Tomlins^{1,2}, Sooryanarayana Varambally¹⁻³, Mark A Rubin⁴, Christopher A Maher^{1,2,14} & Arul M Chinnaiyan^{1-3,6,8}



Palanisamy N et al. Nat Med. 2010 Jul;16(7):793-8.
Ross JS et al. Int J Cancer. 2016 Feb 15;138(4):881-90.

Case number	Tumor group	Histologic diagnosis	Gender	Age	Sample source	Fusion
1	Breast carcinoma	Breast invasive ductal carcinoma (IDC)	F	62	Metastasis	KIAA1549-BRAF
5	Breast carcinoma	Breast carcinoma (NOS)	F	61	Metastasis	KIAA1549-BRAF
4	Colorectal carcinoma	Colon adenocarcinoma (CRC)	M	56	Primary	MKRN1-BRAF
2	Colorectal carcinoma	Colon adenocarcinoma (CRC)	F	71	Metastasis	TRIM24-BRAF
6	Colorectal carcinoma	Colon adenocarcinoma (CRC)	F	52	Metastasis	TRIM24-BRAF
3	Colorectal carcinoma	Colon adenocarcinoma (CRC)	F	59	Primary	AGAP3-BRAF
7	Esophageal carcinoma	Esophagus adenocarcinoma	M	61	Primary	ZC3HAV1-BRAF
18	Glioma	Brain desmoplastic infantile ganglioglioma	F	5	Primary	KIAA1549-BRAF
12	Glioma	Brain pilocytic astrocytoma	M	17	Primary	KIAA1549-BRAF
19	Glioma	Brain pleomorphic xanthoastrocytoma	F	64	Primary	KIAA1549-BRAF
20	Glioma	Spinal cord low-grade glioma (NOS)	M	4	Primary	KIAA1549-BRAF
14	Glioma	Brain pilocytic astrocytoma	M	31	Primary	AKAP9-BRAF
8	Glioma	Brain pleomorphic xanthoastrocytoma	M	2	Primary	CCDC6-BRAF
17	Glioma	Brain pilocytic astrocytoma	F	2	Primary	KIAA1549-BRAF
21	Glioma	Spinal cord low-grade glioma (NOS)	M	8	Primary	KIAA1549-BRAF
11	Glioma	Brain pilocytic astrocytoma	M	6	Primary	KIAA1549-BRAF
15	Glioma	Brain pilocytic astrocytoma	M	8	Primary	KIAA1549-BRAF
13	Glioma	Brain pleomorphic xanthoastrocytoma	M	21	Primary	AGK-BRAF
9	Glioma	Not pilocytic. Anaplastic oligodendroglioma	M	20	Primary	AGK-BRAF
16	Glioma	Brain pilocytic astrocytoma	F	2	Primary	KIAA1549-BRAF
43	Glioma	Brain pilocytic astrocytoma	M	1	Primary	KIAA1549-BRAF
10	Glioma	Not pilocytic. Anaplastic ganglioglioma	F	47	Primary	KIAA1549-BRAF
22	Head & Neck Carcinoma	Head and neck neuroendocrine carcinoma	F	53	Primary	MKRN1-BRAF
23	Lung Carcinoma	Lung adenocarcinoma	F	60	Metastasis	EPS15-BRAF
29	Lung Carcinoma	Lung nonsmall-cell lung carcinoma (NOS)	M	69	Primary	NUP214-BRAF
26	Lung Carcinoma	Lung adenocarcinoma	F	69	Primary	ARMC10-BRAF
28	Lung Carcinoma	Lung adenocarcinoma	M	70	Primary	BTFL3L4-BRAF
27	Lung Carcinoma	Lung adenocarcinoma	F	83	Primary	AGK-BRAF
24	Lung Carcinoma	Lung adenocarcinoma	M	68	Metastasis	GHR-BRAF
25	Lung Carcinoma	Lung adenocarcinoma	F	66	Primary	ZC3HAV1-BRAF
30	Lung Carcinoma	Lung nonsmall-cell lung carcinoma (NOS)	M	73	Primary	TRIM24-BRAF
35	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	F	62	Primary	TRIM24-BRAF
39	Melanoma	Mucosal melanoma non-Spitzoid	F	56	Metastasis	ZNF767-BRAF
49	Melanoma	Cutaneous melanoma non-Spitzoid	M	63	Metastasis	CCDC91-BRAF
34	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	F	25	Primary	DYNC112-BRAF
32	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	F	60	Metastasis	AKAP9-BRAF
38	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	F	46	Metastasis	ZKSCAN1-BRAF
51	Melanoma	Unknown primary melanoma	M	N/A	Metastasis	GTF2I-BRAF
42	Melanoma	Cutaneous melanoma non-Spitzoid	M	54	Metastasis	AGAP3-BRAF
37	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	F	44	Metastasis	AGK-BRAF
41	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	M	27	Metastasis	MZT1-BRAF
31	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	F	52	Metastasis	AGK-BRAF
33	Melanoma	Cutaneous melanoma non-Spitzoid	F	1	Primary	RAD18-BRAF
40	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	F	60	Metastasis	CLUX1-BRAF
36	Melanoma	Cutaneous melanoma Spitzoid	F	30	Metastasis	SLC12A7-BRAF
47	Pancreatic carcinoma	Pancreas ductal adenocarcinoma	M	63	Primary	MYRIP-BRAF
46	Pancreatic carcinoma	Pancreas acinar cell carcinoma	F	75	Primary	SND1-BRAF
45	Pancreatic carcinoma	Pancreas acinar cell carcinoma	M	67	Metastasis	SND1-BRAF
48	Prostatic carcinoma	Prostate acinar adenocarcinoma	M	57	Metastasis	NUB1-BRAF
50	Sarcoma	Malignant solid fibrous tumor	F	56	Primary	KIAA1549-BRAF
53	Thyroid carcinoma	Thyroid papillary carcinoma	M	61	Primary	KLHL7-BRAF
54	Thyroid carcinoma	Thyroid papillary carcinoma	M	67	Primary	TANK-BRAF
52	Thyroid carcinoma	Thyroid papillary carcinoma	F	64	Metastasis	RBMS3-BRAF
44	Unknown primary carcinoma	Unknown primary, adenocarcinoma	F	N/A	Metastasis	STRN3-BRAF
55	Unknown primary carcinoma	Unknown primary, carcinoma (NOS)	M	65	Metastasis	SND1-BRAF
51	Pleura mesothelioma	Pleura mesothelioma	F	48	Primary	STK35-BRAF
52	Rectum adenocarcinoma	Rectum adenocarcinoma	M	56	Metastasis	ETFA-BRAF
53	Uterus endometrial carcinoma	Uterus endometrial adenocarcinoma (NOS)	F	74	Metastasis	SVOP1-BRAF
54	Ovary serous carcinoma	Ovary serous carcinoma	F	62	Metastasis	JHDM1D-BRAF

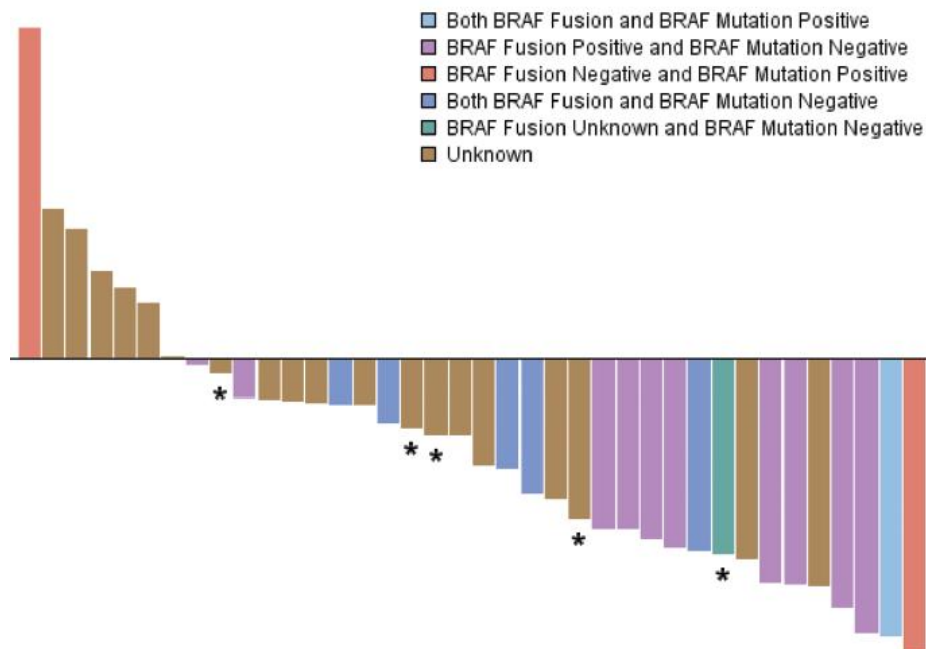
F1CDx
(N=20,357)

BRAF fusion: 55 (0.3%)

Melanoma: 5% (14/531)
Glioma: 2% (15/701)
Thyroid: 1.0% (3/294)
Pancreas: 0.3% (3/1062)
NSCLC: 0.2% (8/4013)
Colon: 0.2% (4/2154)

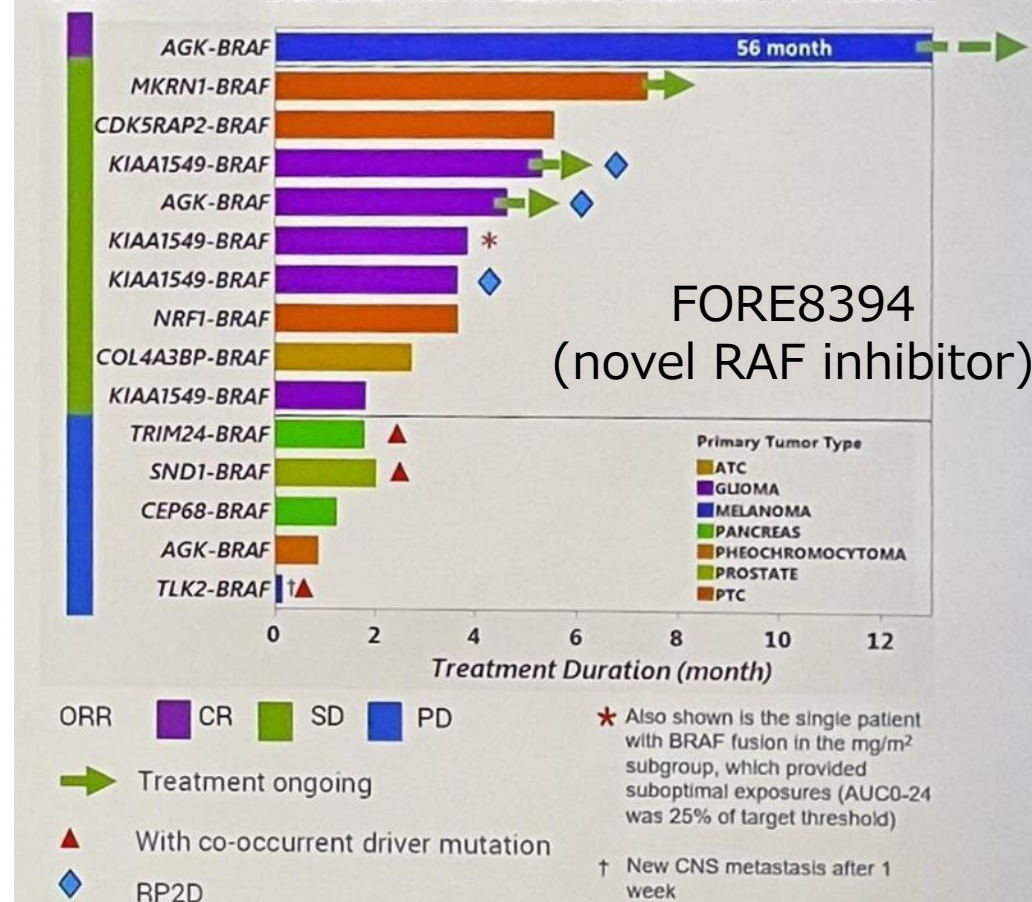
Enriched in:
Pilocytic glioma (毛樣細胞性神經膠腫)
Spitzoid melanoma
Acinar PDAC (腺房型胰腺癌)
Papillary thyroid (甲状腺乳頭癌)

A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study



* Patients with NF-1 driven LGGs

Duration of Treatment and BRAF Fusion

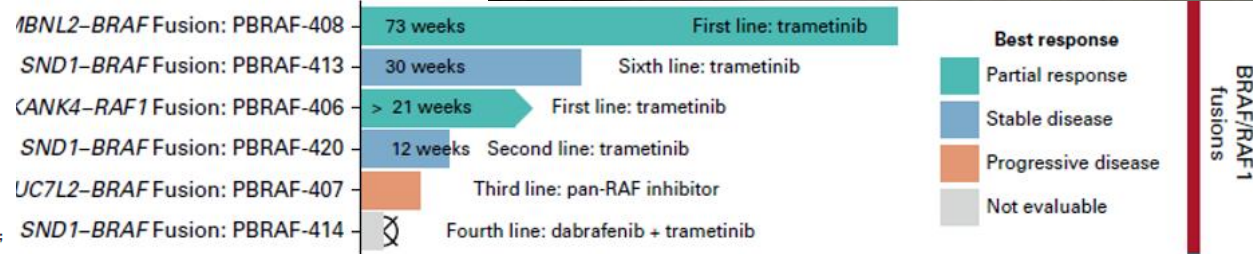


FORE8394
(novel RAF inhibitor)

ASCO[®] AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Retrospective Case Series Analysis of *RAF* Family Alterations in Pancreatic Cancer: Real-World Outcomes From Targeted and Standard Therapies

Andrew Hendifar, MD, MPH¹; Edik M. Blais, PhD²; Brian Wolpin, MD, MPH³; Vivek Subbiah, MD⁴; Eric Collisson, MD⁵; Isha Singh, MBBS⁶; Timothy Cannon, MD⁷; Kenna Shaw, PhD⁸; Emanuel F. Petricoin III, PhD⁹; Samuel Klempner, MD⁹; Emily Lyons, MA¹⁰; Andrea Wang-Gillam, MD, PhD¹¹; Michael J. Pishvaian, MD, PhD¹²; and Eileen M. O'Reilly, MD⁶



Macarena Ines De La Fuente et al. J Clin Oncol. 2023; 41: suppl. 3006.

Banerjee A et al. Neuro Oncol. 2017 Aug 1;19(8):1135-1144.
Hendifar A et al. JCO Precis Oncol. 2021 Aug 25;5:PO.20.00494.



希少がんの研究開発・ゲノム医療を 産学共同で推進

MASTER KEYプロジェクト



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

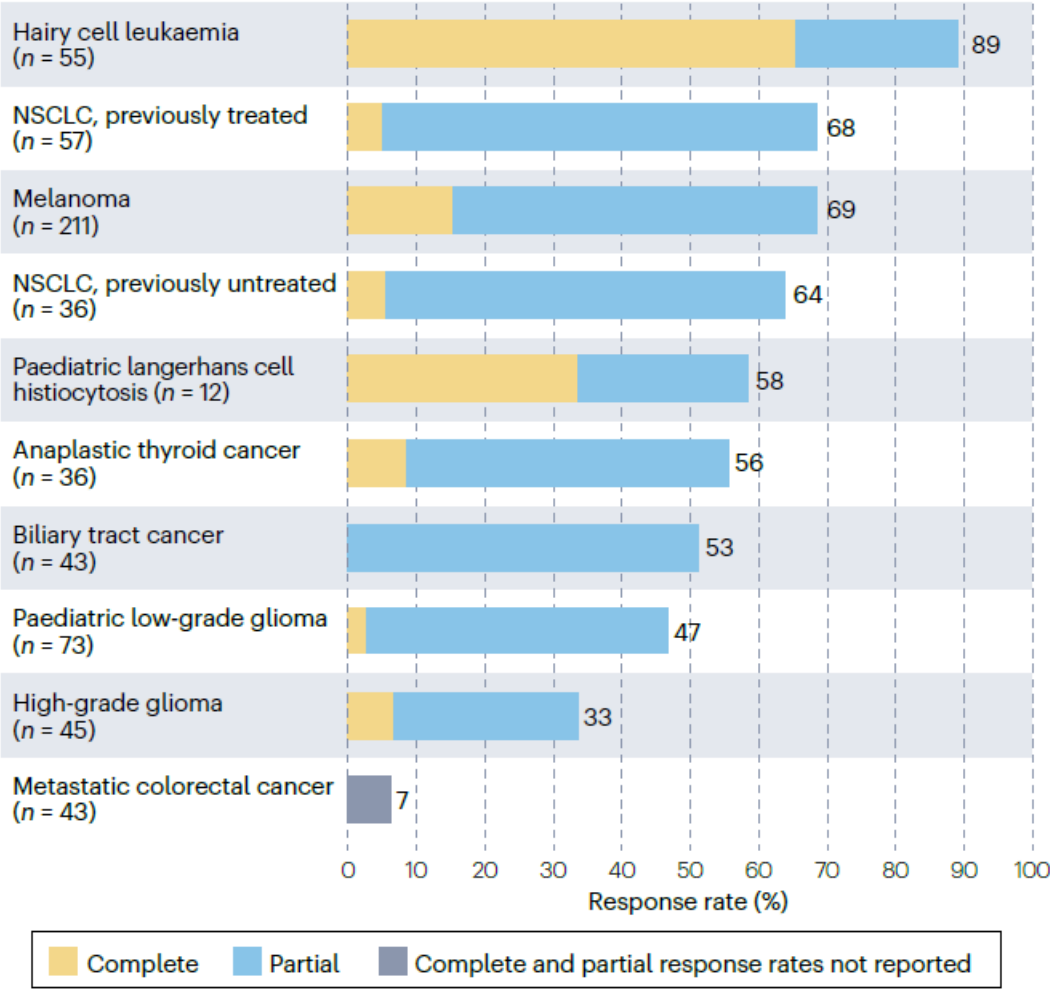
報道関係者各位

BRAF 融合遺伝子陽性の低悪性度神経膠腫または膵がん
患者を対象とした MEK 阻害薬(ビニメチニブ)の
全国 6 施設共同第 2 相医師主導治験開始

jRCT2031230007
NCCH2101/MK011 (Perfume)試験
研究代表: 森實 千種 先生 (中央病院 肝胆膵内科 医長)



がん種によって治療効果が違う可能性



	CR	PR	SD	PD	NE	Total	ORR	PFS median (95% CI)
Carcinoma of endocrine organs (thyroid cancer)	0	5	6	4	0	15	33.3%	5.7 (2.1–6.5)
Glial tumours of the central nervous system (CNS) ^a	0	4	8	0	0	12	33.3%	8.0 (7.6–12.5)
Epithelial tumours of the liver and intrahepatic bile tract (IBT)	0	1	0	1	2	4	25.0%	3.1 (2.2–9.6)
Epithelial tumours of the pancreas	0	1	2	0	0	3	33.3%	5.2 (3.3–7.2)
Epithelial tumours of the colon	0	1	2	0	0	3	33.3%	14.3 (4.2–16.2)
Non-glial tumours of the CNS and pineal gland	0	1	2	0	0	3	33.3%	NA (NA)
Epithelial tumours of the gallbladder and extrahepatic biliary tract (EBT)	0	0	2	0	0	2	0%	6.4 (NA)
Mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus	0	1	0	0	0	1	100%	8.2 (NA)
Carcinoma of unknown primary site	0	0	1	0	0	1	0%	NA (NA)
Epithelial tumours of the ovary and fallopian tube	0	0	1	0	0	1	0%	5.9 (NA)
Epithelial tumours of the small intestine	0	0	1	0	0	1	0%	4.9 (NA)
Malignant skin melanoma	0	0	1	0	0	1	0%	4.1 (NA)
Soft tissue sarcoma	0	0	1	0	0	1	0%	7.0 (NA)
Epithelial tumours of the breast	0	0	0	1	0	1	0%	2.6 (NA)
Other	0	0	1	0	0	1	0%	6.8 (NA)
Total	0	14	28	6	2	50	28.0%	6.5 (4.2–7.2)

PFS, progression free survival; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable; NA, not assessable. ^aGlioblastoma and high-grade glioma.

Table 3: Best overall response and progression-free survival by histological type.

70歳代男性、甲状腺乳頭癌（仮想症例です）

20XX年7月 甲状腺腫瘍、多発骨転移
甲状腺腫瘍生検：乳頭癌 -> F1CDx提出

家族歴：なし

既往歴：関節リウマチ

Biomarker Findings

Microsatellite status - MS-Stable

Tumor Mutational Burden - 4 Muts/Mb

Genomic Findings

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

BRAFV600E class 1

DIS3D238N

MUTYH G272E

PDGFRA E996K - subclonal†

TERT promoter -124C>T

1 Disease relevant genes with no reportable alterations: **RET**

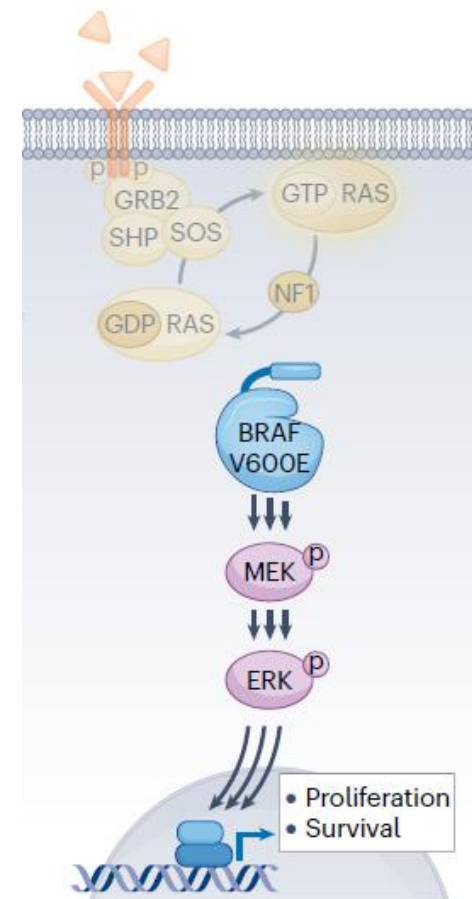
† See About the Test in appendix for details.

Report Highlights

- Targeted therapies with NCCN categories of evidence in this tumor type: Sorafenib (p. 8), Dabrafenib + Trametinib (p. 2), Dabrafenib (p. 9), Vemurafenib (p. 11)
- Evidence-matched clinical trial options based on this patient's genomic findings: (p. 13)
- Variants with prognostic implications for this tumor type that may impact treatment decisions: **BRAFV600E** (p. 4), **TERT** promoter -124C>T (p. 6)
- Variants in select cancer susceptibility genes to consider for possible follow-up germline testing in the appropriate clinical context: **MUTYH G272E** (p. 5)

Class I BRAF mutants
(V600-mutant)

Signal as high-activity,
RAS-independent monomers under
conditions of low RAS activity



60歳代男性、膵癌（仮想症例です）

20XX年10月 Borderline resectableな膵癌
FOLFIRINOX療法を行うも、新規肝転移出現

20XX+1年 3月 ゲムシタビン+ナブパクリタキセル

20XX+1年 8月 ナノリポソーマル型イリノテカン
組織検体不十分であり、F1L提出

家族歴: なし

既往歴: なし

Biomarker Findings

Blood Tumor Mutational Burden - 6 Muts/Mb
Microsatellite status - MSI-High Not Detected
Tumor Fraction - Elevated Tumor Fraction Not Detected

Genomic Findings

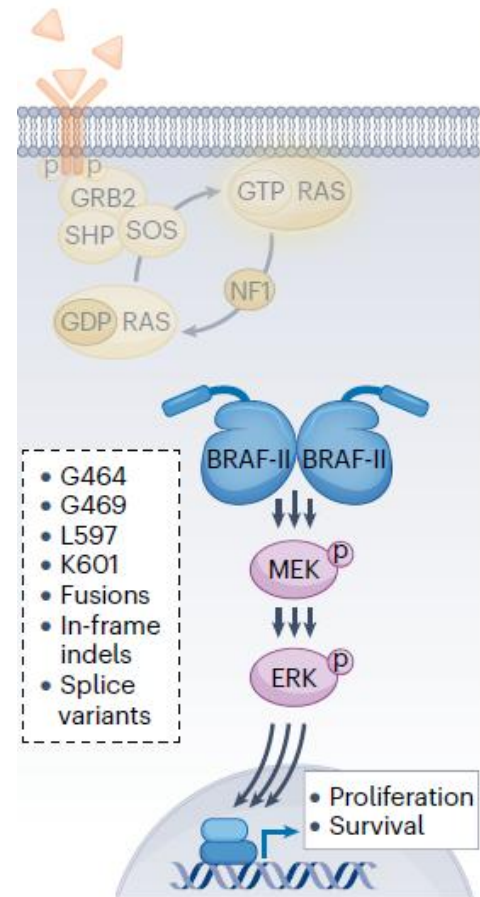
For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

BRAFL485F class 2
TNFAIP3 A225fs*29
TP53 Q192*

Report Highlights

- Evidence-matched clinical trial options based on this patient's genomic findings: (p. 8)

Class II BRAF mutants
(non-V600-mutant)
Signal as intermediate-to-high-activity,
RAS-independent dimers



50歳代男性、小腸癌（仮想症例です）

20XX-2年9月 上部空腸切除 -> F1CDx提出

20XX年 3月 腹膜播種再発

FOLFOX

20XX+1年 3月 パクリタキセル+ラムシルマブ

家族歴：なし

既往歴：なし

Biomarker Findings

Microsatellite status - MS-Stable

Tumor Mutational Burden - 4 Muts/Mb

Genomic Findings

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

BRAFG464E class 3

KRAS A146T

PIK3CA N345K

TGFBR2 D446N - subclonal[†]

TP53 G266E

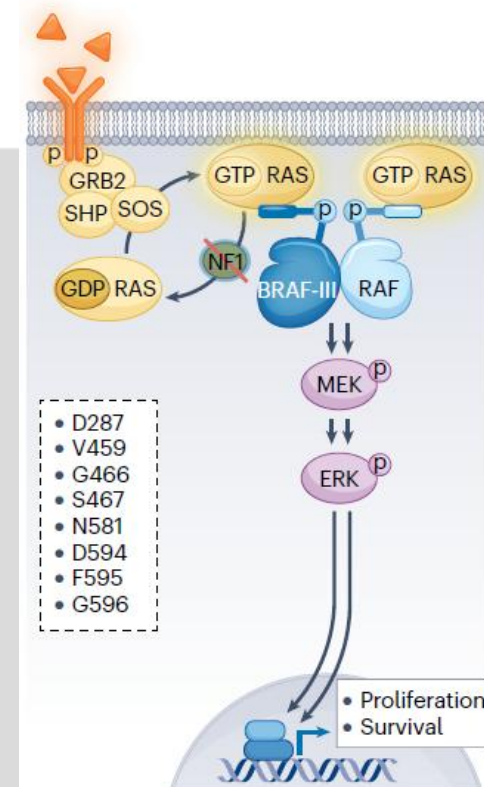
[†] See About the Test in appendix for details.

Report Highlights

- Evidence-matched clinical trial options based on this patient's genomic findings: (p. 8)

Class III BRAF mutants (non-V600-mutant)

Low-activity or kinase-dead, RAS-dependent mutants that signal as heterodimers with wild-type RAF; often co-occur with RTK or RAS mutations or loss of NF1



10歳代男児、毛様細胞性星細胞腫（仮想症例です）

20XX-2年9月 小脳腫瘍摘出術 -> F1CDx提出

家族歴: なし

既往歴: なし

Biomarker Findings

Microsatellite status - MS-Stable

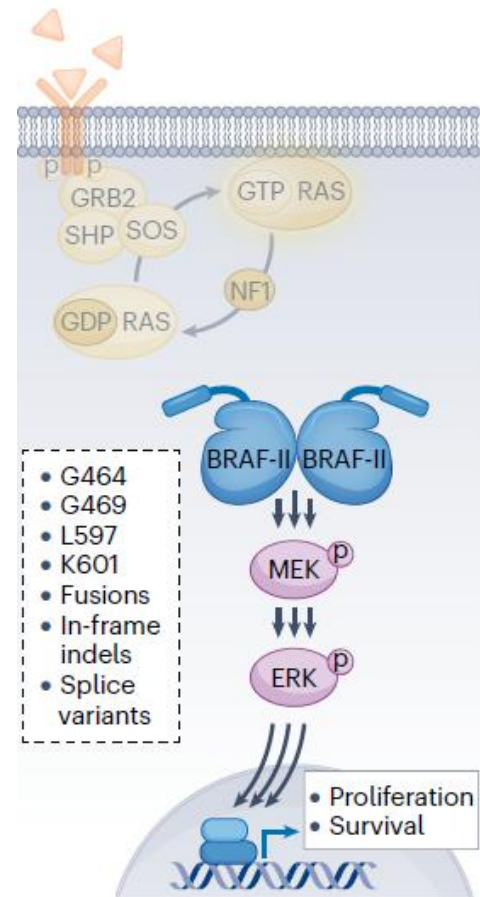
Tumor Mutational Burden - 0 Muts/Mb

Genomic Findings

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

▶ **BRAF KIAA1549-BRAF fusion** class 2 fusion

Class II BRAF mutants
(non-V600-mutant)
Signal as intermediate-to-high-activity,
RAS-independent dimers



医師主導治験

主たる治験と拡大治験のいずれにも該当しない

令和5年4月4日

令和5年12月4日

BRAF融合遺伝子陽性の進行・再発の低悪性度神経膠腫または肺癌に対するビニメチニブの第Ⅱ相医師主導治験

NCCH2101/MK011 試験

森貴 千種

国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院

BRAF融合遺伝子または遺伝子再構成陽性の切除不能または再発の低悪性度神経膠腫（コホート A）および肺癌（コホート B）を対象にビニメチニブ単剤療法の有効性および安全性を評価する。

2

低悪性度神経膠腫、肺癌

募集中

ビニメチニブ

メクトビ錠15mg

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 治験審査委員会

コホートA、コホートB共通の適格規準

1) 保険診療下で行われているNGSを用いたがん遺伝子パネル検査、先進医療によるがん遺伝子パネル検査、研究としてのがん遺伝子パネル検査（リキッドバイオプシーを含む）のいずれかにおいてBRAF融合遺伝子または遺伝子再構成が検出されている
ただし、OncoGuide NCCオンコパネルシステム以外のNGSを用いたがん遺伝子パネル検査の結果によりBRAF融合遺伝子または遺伝子再構成を指摘された場合には、コンパニオン診断薬の開発・申請に必要な組織検体（未染薄切標本として、腫瘍細胞含有率20%以上かつ切片の厚さ10 μm×5枚（5 μm×10枚）程度）の提出に同意し、提出が可能であること

コホートA特有の適格規準

13) 組織診によって低悪性度神経膠腫と診断されている。低悪性度神経膠腫の診断はWHO2007年度版、2016年度版、2021年度版の診断を許容し、WHO Grade 1または2の脳腫瘍とする。

14) 登録時の年齢が12歳以上（18歳未満は代諾者の同意が必要）

① がん薬物療法歴を問わないが、初期治療として原発性中枢神経腫瘍の種類に応じて推奨される適切な手術などを含む前治療の適応がある場合はそれらの治療を受けている

② 神経学的に安定している

③ 登録時MRIにて多発病変や播種病変のいずれも認めない

コホートB特有の適格規準

19) 原発巣または転移巣の組織診によって肺癌（組織型は問わない）と診断されている。

20) 少なくとも1つのがん薬物療法歴を有する（術前補助療法または術後補助療法は除く）

CQ. *BRAF*変異の固形がんに対して ダブラフェニブ+トラメチニブは勧められるか

①class 1 *BRAF*変異陽性進行固形がん症例に対して、

- ・ダブラフェニブ+トラメチニブは勧められるか？
- ・がん種によって違いがありますか？

②class 2 *BRAF*変異陽性進行固形がん症例に対して

- ・ダブラフェニブ+トラメチニブは勧められるか？
- ・MEK阻害薬の治験が勧められるか？
- ・MEK阻害薬の受け皿試験があった場合、勧められるか？
- ・class2でも特に*BRAF*融合遺伝子の場合？

③class 3 *BRAF*変異陽性陽性進行固形がん症例に対して

(1)NF1あるいはRAS変異などが併存する場合

- ・ダブラフェニブ+トラメチニブは勧められるか？
- ・MEK阻害薬の治験が勧められるか？
- ・MEK阻害薬の受け皿試験があった場合、勧められるか？

(2)NF1あるいはRAS変異などが併存しない場合、ダブラフェニブ+トラメチニブは勧められるか？

- ・ダブラフェニブ+トラメチニブは勧められるか？
- ・MEK阻害薬の治験が勧められるか？
- ・MEK阻害薬の受け皿試験があった場合、勧められるか？