

2017年9月13日

各位

**BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんを対象とした第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の
安全性 (Safety Lead-In) 評価結果が欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会で発表される**

(コロラド州ボルダー、2017年9月8日) -アレイ バイオフーマ社 (Nasdaq : ARRY、以下、Array 社) および Pierre Fabre は、転移性の大腸がんに対し1レジメンもしくは2レジメンの前治療後に病勢が進行した BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がん (CRC) の患者を対象に、MEK 阻害剤である binimetinib (ビニメチニブ)、BRAF 阻害剤である encorafenib および抗 EGFR 抗体である Erbitux[®] (cetuximab) を評価した第Ⅲ相 BEACON CRC 安全性 (safety lead-in) 試験における安全性および初回の臨床効果の結果を発表しました。BRAF 遺伝子変異陽性の CRC は、大腸がんのうち治療困難なサブタイプで、CRC 患者の 10~15%を占めています。これらのデータは、スペイン、マドリードで開催中の 2017 年度欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会で 9 月 8 日に e-poster として発表されました (抄録番号#517P)。

2017 年 5 月に小野薬品工業株式会社は、米国アレイ バイオフーマ社 (以下、アレイ社) と MEK 阻害剤の binimetinib (ビニメチニブ) および BRAF 阻害剤の encorafenib (エンコラフェニブ) に関するライセンス契約を締結し、小野薬品が日本および韓国で両剤を開発および商業化する権利をアレイ社から取得しました。

現在、両剤の併用療法による BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を対象とした臨床試験 (COLUMBUS 試験 : 日本および韓国を含む) および BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんを対象とした臨床試験 (BEACON CRC 試験 : 韓国を含む、日本は未実施) の 2 つのグローバル第Ⅲ相臨床試験が実施されています。

次頁以降に、アレイ社が発表したプレスリリース資料の和文抄訳を添付します。なお、和文抄訳の内容につきましては、英語原文が優先されます。アレイ社が発表したニュースリリースは、[こちら](#)をご参照ください。

以上

<本件に関する問い合わせ>
小野薬品工業株式会社 広報部
TEL : 06-6263-5670
FAX : 06-6263-2950

この資料は、米国アレイ バイオファーマ社が 2017 年 9 月 8 日(米国現地時間)に発表しましたプレスリリースの和文抄訳であり、内容につきましては英語原文が優先されます。

BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんを対象とした第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の安全性 (Safety Lead-In) 評価結果が欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会で発表される

- Binimetinib、encorafenib および cetuximab の併用療法を受けた患者の確定奏効率は 41%でした。
- 解析時点での投与期間の中央値は 5.6 カ月で、患者の 76%が投与を継続中でした。
- 全般に忍容性は良好で、安全性プロファイルは魅力的なものでした。
- Array 社は、ESMO 期間中の 9 月 9 日に投資家向けレセプションおよび webcast を行います。

(コロラド州ボルダー、2017 年 9 月 8 日) –アレイ バイオファーマ社 (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) および Pierre Fabre は、本日、転移性の大腸がんに対し 1 レジメンもしくは 2 レジメンの前治療後に病勢が進行した BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がん (CRC) の患者を対象に、MEK 阻害剤である binimetinib (ビニメチニブ)、BRAF 阻害剤である encorafenib および抗 EGFR 抗体である Erbitux[®] (cetuximab) を評価した第Ⅲ相 BEACON CRC 安全性 (safety lead-in) 試験における安全性および初回の臨床効果の結果を発表しました。BRAF 遺伝子変異陽性の CRC は、大腸がんのうち治療困難なサブタイプで、CRC 患者の 10~15%を占めています。これらのデータは、スペイン、マドリッドで開催中の 2017 年度欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会で 9 月 8 日に e-poster として発表されました (抄録番号#517P)。

2017 年 8 月 9 日時点で、安全性 (safety lead-in) 評価に患者 30 例が組み入れられ、ビニメチニブ、encorafenib および cetuximab (BINI 45 mg、1 日 2 回、ENCO 300 mg、1 日 1 回および CETUX、ラベルに基づき) のトリプレット (3 剤併用) 療法を受けました。患者 30 例のうち、29 例が BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性でした。1 例だけが DNA ミスマッチ修復機構欠損による高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) でした。トリプレット療法で良好な忍容性が認められ、本試験の無作為化を開始することができました。更に、予後不良の患者集団である BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の患者における確定奏効率 (ORR) は、完全奏効を含め 41%と初回の有望な臨床効果が認められました。1 回のみ前治療を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の患者 17 例における ORR は 59%でした。BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の患者およびベースラインと比較評価した 28 例のうち、27 例で腫瘍退縮が認められました。

テキサス州立大学 MD アンダーソンがんセンター、Cancer Medicine 部門、Gastrointestinal Medical Oncology 科の准教授である Scott Kopetz (M.D., Ph.D., FACP) は、次のように述べています。「 BRAF 遺伝子変異陽性では、進行期大腸がん患者さんの予後は大変悪く、特にファーストライン治療後では不反応です。安全性 (safety lead-in) 評価において、トリプレット療法では、確定奏効率が 41%と印象的な結果が示されました。病勢制御期間の延長が認められた患者さんも数名をおられ、曝露時間の中央値が 5.6 カ月後で患者さんの 76%が投与継続中でした。これらの結果は、既存の標準治療に基づき治療を受けたこの患者集団にとっては、前例のないものでした。」

安全性 (safty lead-in) 評価において、トリプレット療法は全般的に忍容性が良好でした。患者の 10%以上で最も一般的に認められたグレード 3~4 の有害事象 (AE) には、悪心 (10%)、嘔吐 (10%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (10%)、尿道感染 (10%) がありました。AE により 3 例の患者が投与中止され、うち 1 例のみ治療に関連する AE と判断されました。解析時点で、投与期間の中央値が 5.6 カ月 (範囲 : 1.0 - 9.3 カ月) 後で、76%の患者が投与を継続中でした。

これらの有望な結果により、Array 社は、引き続き BEACON CRC 試験の無作為化された患者登録を進めており、cetuximab および irinotecan による治療と比較して、ビンメチニブの有無と cetuximab の併用における encorafenib の有効性を評価しています。

Mayo Clinic College of Medicine and Science、Oncology の教授である Axel Grothey (M.D.) は、次のように述べています。「BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がん患者さんのため、長年にわたりより良い治療選択肢を見つける必要性があり、安全性 (safty lead-in) 評価の結果によりビンメチニブ、encorafenib および cetuximab がこの可能性を秘めていることに勇気づけられています。完全奏効および奏効の持続期間の初期兆候を含め、これらの印象的な奏効率で有望な結果により、この未だ満たされていない高い医療ニーズへの取り組みにおいてさらに一歩前進すると期待しています。」

大腸がんについて

大腸がんは、世界で男性において 3 番目、女性では 2 番目に多いタイプのがんであり、2012 年には約 140 万人が新たに診断されています。そのうち、男性は 750,000 人近く、女性は 614,000 人が診断されています。2012 年には、世界で約 694,000 人が大腸がんで亡くなっています。米国だけで、2017 年に推定 135,430 人が結腸または直腸がんと診断され、約 50,000 人が亡くなると推定されています[1]。米国では、BRAF 遺伝子変異陽性は、大腸がんの 10~15%で発生すると推定されており、これらの患者の予後は不良です[2-5]。過去データに基づく最近の予想では、BRAF 遺伝子変異陽性の転移性 CRC 患者の腫瘍における MSI-H 有病率は、直近の第 I b / II 相試験 (NCT01719380) (Array 社の申請データ) において 14%および Southwestern Oncology Group (SWOG) による直近の第 II 相無作為化試験において 18%の範囲でした[6]。

Binimetinib および Encorafenib について

MEK および BRAF は、MAPK シグナル伝達経路 (RAS-RAF-MEK-ERK) における重要なプロテインキナーゼです。研究により、この経路が増殖、分化、生存および血管新生を含むいくつかの重要な細胞活性を調節することが示されています。この経路におけるタンパク質の不適切な活性化は、悪性黒色腫、大腸がんおよび甲状腺がんなどの多くのがんにおいて生じることが示されています。ビンメチニブは後期臨床段階にある低分子 MEK 阻害剤であり、encorafenib は後期臨床段階にある低分子 BRAF 阻害剤です。どちらもこの経路の重要な酵素を標的としています。ビンメチニブおよび encorafenib は、第 III 相 BEACON CRC 試験を含め、進行期がん患者を対象に臨床試験で評価されています。

BEACON CRC 試験は、BRAF 遺伝子変異陽性の進行期 CRC 患者 50 例を対象とした encorafenib および cetuximab の併用療法を含めた第 II 相試験の結果に基づき開始されました。これらの結果は、2016 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の年次総会で発表されました。この併用療法群では、これらの患者の全生存期間の中央値は 1 年を超えており、この患者集団のベンチマークとして公表されている複数の異なる既存の標準治療の 2 倍以上です[7-12]。奏効率 (ORR) は 22%で、標準治療のレジメン療法を受けているこの患者集団において公表されている既存のベンチマークは、4~8%の範囲です[10-13]。

Array社は、BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性の進行期悪性黒色腫患者の治療薬としてビニメチニブ 45 mg、1日2回と encorafenib 450 mg、1日1回の併用療法 (COMBO450) による両剤の新薬承認申請 (NDA) を米国食品医薬品局 (FDA) に提出したことを 2017年7月5日に発表しました。Array社は、主要な第Ⅲ相 COLUMBUS 試験のデータに基づき NDA を行いました。また、2017年8月28日に Array社の欧州の提携会社である Pierre Fabre社は、欧州医薬品庁 (EMA) がビニメチニブおよび encorafenib の販売承認申請 (MAA) を受理したことを発表しました。

ビニメチニブおよび encorafenib は治験中の薬剤であり、現在いずれの国でも承認されていません。

Array社は、米国、カナダおよびイスラエルを含む主要な市場におけるビニメチニブおよび encorafenib の独占的権利を保有しています。Array社は、日本および韓国で両剤を商業化する独占的権利を小野薬品に供与し、欧州、アジアおよび中南米を含む他のすべての国において両剤を商業化する独占的権利を Pierre Fabre社に供与しています。BEACON CRC 試験は、Pierre Fabre およびドイツ、ダルムシュタットにある Merck KGaA (北米以外の治験施設を支援) の共同で実施されています。

Array BioPharma について

Array社は、がん患者を治療するための標的 low 分子薬剤の創製、開発および商業化に焦点を当てたバイオ製薬会社です。Array社が保有および提携する7つの薬剤 < binimetinib (MEK162)、encorafenib (LGX818)、selumetinib (AstraZeneca社と提携)、danoprevir (Roche社と提携)、ipatasertib (Genentech社と提携)、larotrectinib (Loxo Oncology社と提携) および tucatinib (Cascadian Therapeutics社と提携) > について、現在、申請に向けた8つの臨床試験が進められています。

Pierre Fabre社について

Pierre Fabre社は、処方箋医薬品および消費者向けヘルスケア製品からデルモコスメティック (皮膚科学化粧品) に至る一連の活動におけるポートフォリオを持ち、世界で2番目に大きい皮膚科学化粧品の研究所、フランス第2位の民間製薬グループであり、薬局で販売される市販薬ではフランス市場のリーダーです。同社のポートフォリオには、いくつかのグローバルブランドやフランチャイズが含まれており、中でも世界的な皮膚科学化粧品の市場リーダーである Eau Thermale Avène、Klorane、Ducray、René Furterer、A-Derma、Galénic、Elancyl、Naturactive、Pierre Fabre Health Care、Pierre Fabre Oral Care、Pierre Fabre Dermatologie および Pierre Fabre Oncologie があります。

2016年、Pierre Fabre社の売上げは、22億8,200万ユーロで、その内、国際事業による売上げが60%で、皮膚科学化粧品部門の売上げが59%です。Pierre Fabre社は、フランス南西部に本社を置き、世界中で13,000人以上の従業員を擁し、47カ国に子会社および事務所を所有しており、130カ国以上で販売契約を締結しています。2016年、Pierre Fabre社は、癌、中枢神経系、消費者向けヘルスケア、皮膚科および皮膚科学化粧品の分野に約1億9500万ユーロの研究開発費を費やしました。

Pierre Fabre社は、政府認可の公益財団である Pierre Fabre Foundation により86%保有されており、次いで国際的な従業員株式保有計画を通じて自らの従業員によって保有されています。

フランスの認証独立グループである AFNOR は、企業の社会的責任 (CSR) の ISO 26000 規格に基づき、「模範的」レベルで CSR ポリシーについて Pierre Fabre を監査しました。

Pierre Fabre について、詳しくは www.pierre-fabre.com をご覧ください。

参考文献

- [1] Cancer Facts & Figures 2017. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html> (link is external). Accessed July 2017.
- [2] Saridaki Z, et al. (2013) BRAFV600E Mutation Analysis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Daily Clinical Practice: Correlations with Clinical Characteristics, and Its Impact on Patients' Outcome. PLoS ONE 8(12): e84604. doi:10.1371/journal.pone.0084604
- [3] Sorbye H, et al. (2015) High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. PLoS ONE 10(6): e0131046. doi:10.1371/journal.pone.0131046
- [4] Loupakis F, et al. (2009) KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. British Journal of Cancer 101(4), 715 – 721
- [5] Vecchione, et al. (2016) A Vulnerability of a Subset of Colon Cancers with Potential Clinical Utility. Cell 165, 317–330
- [6] Kopetz et al. J Clin Oncol. 2017;35:520-20
- [7] Ulivi et al., J Transl Med. 2012
- [8] Saridaki et al., PLoS One. 2013
- [9] Loupakis et al., Br J Cancer. 2009
- [10] De Roock et al., Lancet Oncol, 2010
- [11] Peeters et al., ASCO 2014
- [12] Kopetz et al., ASCO 2017
- [13] Seymour et al., Lancet Oncol, 2013 (supplementary appendix)