

2017年9月13日

各位

**BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の
Part 2 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9日）－アレイ バイオフーマ社（Nasdaq：ARRY、以下、Array社）および Pierre Fabre 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を対象にした MEK 阻害剤である binimetinib（ビニメチニブ）および BRAF 阻害剤である encorafenib を評価した第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の Part 2 の結果を発表しました。Part 2 の主たる解析では、ビニメチニブ 45 mg を 1 日 2 回および encorafenib 300 mg を 1 日 1 回の併用療法（COMBO300）と encorafenib 300 mg を 1 日 1 回の単剤療法で無増悪生存期間（PFS）を比較評価しました。本試験の Part 2 は、両投与群において encorafenib の投与量を 300 mg で固定することにより、併用療法に対するビニメチニブの寄与を評価するために、特異的にデザインされました。

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 9 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 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の Part 2 結果が欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会で発表される

- Binimetinib (45 mg) と encorafenib (300 mg) の併用療法を受けた患者の PFS 中央値は 12.9 カ月で、Encorafenib (300 mg) の投与を受けた患者では 9.2 カ月でした。
- 全般的に忍容性は良好であり、安全性プロファイルは COLUMBUS 試験の Part 1 の結果と一貫していました。
- BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫について、binimetinib および encorafenib の新薬承認申請 (NDAs) は FDA に提出されており、販売承認申請 (MAAs) は EMA で審査中です。

(コロラド州ボルダー、2017 年 9 月 9 日) –アレイ バイオファーマ社 (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) および Pierre Fabre 社は、本日、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を対象にした MEK 阻害剤である binimetinib (ビニメチニブ) および BRAF 阻害剤である encorafenib を評価した第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の Part 2 の結果を発表しました。Part 2 の主たる解析では、ビニメチニブ 45 mg を 1 日 2 回および encorafenib 300 mg を 1 日 1 回の併用療法 (COMBO300) と encorafenib 300 mg を 1 日 1 回の単剤療法で無増悪生存期間 (PFS) を比較評価しました。本試験の Part 2 は、両投与群において encorafenib の投与量を 300 mg で固定することにより、併用療法に対するビニメチニブの寄与を評価するために、特異的にデザインされました。

COMBO300 併用群の PFS 中央値は 12.9 カ月で、encorafenib 単剤投与群では 9.2 カ月でした (ハザード比 0.77、95%信頼区間 : 0.61 - 0.97、 $p=0.029$)。試験デザインの一環として、解析は患者の画像データを用いた盲検下独立中央評価 (BICR) に基づいて行われましたが、治験実施施設での判定による結果も解析されました。COMBO300 併用群の忍容性は全般的に良好で、報告された用量強度および有害事象は、COLUMBUS 試験の Part 1 におけるビニメチニブ 45 mg、1 日 2 回および encorafenib 450 mg を 1 日 1 回 (COMBO450) の結果と一貫していました。COMBO300 の併用療法を受けた患者の 5%以上で発生したグレード 3~4 の有害事象 (AE) には、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 増加 (5%)、血中クレアチンホスホキナーゼ (CK) 増加 (5%) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT) 増加 (5%) がありました。COMBO300 の併用療法を受けた患者で、市販されている MEK 阻害剤+BRAF 阻害剤の治療で一般に伴う毒性に基づき定義される special interest (特に注意すべき) のグレードを問わない AE として、発熱 (17%)、発疹 (15%)、網膜色素上皮剥離 (9%) および光線過敏症 (2%) が発生しました。COLUMBUS 試験の Part 2 の安全性結果は 2017 年度欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 総会で発表されました。

マサチューセッツ総合病院、テルミア・センター標的療法部門長である Keith T. Flaherty (M.D.) は、次のように述べています。「併用療法による無増悪生存期間の中央値、奏効率、用量強度および忍容性を含む COLUMBUS 試験の Part 1 および 2 の結果の全体像は、複数の評価項目におい

て確固たる、一貫したテーマを達成したことを示しており、ビニメチニブと encorafenib の併用療法が BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫と診断された患者さんにとって魅力的な治療選択肢になることを裏付けています。」

University Hospital Zurich の治験責任医師である Reinhard Dummer (M.D.) は、次のように述べています。「COLUMBUS 試験の Part 2 の結果は、明らかに併用療法において MEK が寄与していることを示しており、また COLUMBUS 試験の Part 1 において COMBO450 の活性が強まったことは、encorafenib の用量を増やすことによる可能性を示唆しています。」

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 を 1 日 2 回と encorafenib 450 mg を 1 日 1 回の併用療法 (COMBO450) による両剤の新薬承認申請 (NDAs) 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 (MAAs) を受理したことを発表しました。

COLUMBUS 試験の結果

2016 年メラノーマ研究会の年次総会で発表されましたとおり、COLUMBUS 試験の Part 1 の結果では、COMBO450 は、BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫患者において、PFS を有意に延長することが示され、PFS はベムラフェニブ (vemurafenib) 群の 7.3 カ月に比較して、14.9 カ月でした (ハザード比 0.54、95%信頼区間: 0.41 - 0.71、 $p < 0.001$)。試験デザインの一環として、主たる解析は、患者の画像データを用いた盲検下独立中央評価 (BICR) に基づいて行われましたが、治験実施施設での判定による結果も解析されました。以下の表は、両方の評価に基づく、COMBO450 対 vemurafenib、COMBO450 対 encorafenib、および encorafenib 対 vemurafenib の PFS の中央値 (mPFS) の結果概要を示しています。

	<u>mPFS BICR</u>		<u>mPFS Local Review</u>	
	COMBO450	Vemurafenib	COMBO450	Vemurafenib
COMBO450 vs. Vemurafenib	14.9 months	7.3 months	14.8 months	7.3 months
	HR (95% CI): 0.54 (0.41-0.71); $P < 0.001$		HR (95% CI): 0.49 (0.37-0.64); $P < 0.001$	
COMBO450 vs. Encorafenib	14.9 months	9.6 months	14.8 months	9.2 months
	HR (95% CI): 0.75 (0.56-1.00); $P = 0.051$		HR (95% CI): 0.68 (0.52-0.90); $P = 0.006$	
Encorafenib vs. Vemurafenib	9.6 months	7.3 months	9.2 months	7.3 months
	HR (95% CI): 0.68 (0.52-0.90); $P = 0.007$		HR (95% CI): 0.70 (0.54-0.91); $P = 0.008$	

この試験では、51 週間の投与期間の中央値で COMBO450 は全般的に忍容性が良好であり、encorafenib とビニメチニブの相対的用量強度の中央値は、各々 100%、99.6% でした。COMBO450 の併用療法を受けた患者の 5% 以上で発生したグレード 3~4 の AE には、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 増加 (9%)、血中クレアチンホスホキナーゼ (CK) 増加 (7%) および高血圧 (6%) がありました。COMBO450 の併用療法を受けた患者で、市販されている MEK 阻害剤 + BRAF 阻害剤の治療で一般に伴う毒性に基づき定義される special interest (特に注意すべき) のグレードを問わない AE として、発疹 (23%)、発熱 (18%)、網膜色素上皮剥離

(13%) および光線過敏症 (5%) が発生しました。COLUMBUS 試験の Part 1 の安全性結果は、全て 2016 年メラノーマ研究会の年次総会で発表されました。

COLUMBUS 試験の Part 2 では、各投与群において同じ用量で比較できるように、併用療法群の encorafenib の投与量を 300 mg に減量することにより、ビニメチニブと encorafenib の併用療法におけるビニメチニブの寄与を評価するために、特異的にデザインされました。COLUMBUS 試験の Part 2 では、主たる解析は、COMBO300 の併用療法を受けた患者と encorafenib 300 mg を 1 日 1 回の単剤療法を受けた患者で PFS を比較評価しました。

第Ⅲ相 COLUMBUS 試験について

COLUMBUS 試験 (NCT01909453) は、BRAF^{V600} 遺伝子変異陽性の局所進行性、切除不能または転移性の進行期悪性黒色腫患者 921 例を対象に、ベムラフェニブ単剤および encorafenib 単剤療法とビニメチニブ+encorafenib の併用療法の有効性および安全性を評価する 2 つの Part で構成された第Ⅲ相国際共同無作為化非盲検試験です。免疫療法による前治療は許容されました。北米、欧州、南米、アフリカ、アジアおよびオーストラリアの 200 以上の治験施設が本試験に参加しました。患者は、無作為に 2 つの Part に割り付けられました：

- Part 1 では、577 例の患者が 1 : 1 : 1 で無作為に割り付けられ、COMBO450、encorafenib 単剤 300 mg、またはベムラフェニブ単剤 960 mg が投与されました。併用療法群の encorafenib の用量は、単剤の最大耐用量の 300 mg よりも 50%多いです。ビニメチニブと併用した場合、忍容性の改善により、encorafenib の高用量が可能になりました。COLUMBUS 試験の主要評価項目は、ベムラフェニブと COMBO450 との PFS 比較でした。PFS は、BICR による腫瘍評価 (RECIST バージョン 1.1 基準) に基づいて決定されました。副次評価項目には、encorafenib 単剤療法と COMBO450 との PFS 比較、および COMBO450 とベムラフェニブ単剤療法との全生存期間 (OS) 比較が含まれていました。
- Part 2 では、344 例の患者が 3 : 1 で無作為に割り付けられ、COMBO300 または encorafenib 単剤 300 mg が投与されました。Part 2 は、ビニメチニブと encorafenib の併用療法におけるビニメチニブの寄与を評価するのに役立つ追加データが得られるようにデザインされました。Part 1 における COMBO450 と encorafenib との比較において統計的な有意差が達成されなかったため、Part 2 で行った統計解析を含め他の評価項目の解析は記述式に記載しています。

悪性黒色腫 (メラノーマ) について

転移性悪性黒色腫は、最も重篤で生命を脅かすタイプの皮膚癌であり、生存率は低いです[1]、[2]。世界中で毎年約 200,000 人が新たに悪性黒色腫が診断され、その約半分が転移性悪性黒色腫治療の重要な標的である BRAF 遺伝子変異を有しています[1]、[3]、[4]。

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。ビニ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。ビニメチニブおよび encorafenib は、BRF^{V600E} 遺伝子変異陽性の大腸がん患者を対象にしたビニメチニブの有無と encorafenib とセツキシマブとの併用療法による第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。

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薬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薬剤を商業化する独占的権利を Pierre Fabre 社に供与しています。

Array BioPharma について

Array 社は、がん患者を治療するための標的低分子薬剤の創製、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 社の売上は、22 億 8,200 万ユーロで、その内、国際事業による売上が 60%で、皮膚科学化粧品部門の売上が 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] Melanoma Skin Cancer. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer.html> (link is external). Accessed June 2017.
- [2] A Snapshot of Melanoma. National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> (link is external). Accessed June 2017.
- [3] Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (link is external). Accessed June 2017.
- [4] Klein O, et al. (2013) BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. Eur J Cancer. 49(5):1073-1079.