

2017年9月14日

各位

**アレイ バイオフーマ社、FDA が BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫患者の
治療薬として binimetinib および encorafenib の新薬承認申請を受理したことを発表**

(コロラド州ボルダー、2017年9月12日) -アレイ バイオフーマ社 (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) は、米国食品医薬品局 (FDA) が 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、binimetinib (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) の新薬承認申請 (NDA) を受理したことを発表しました。FDA は、処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA) に基づく両申請の審査終了の予定日を 2018 年 6 月 30 日に設定しました。また、Array 社は、FDA より「本申請の予備的審査に基づき、審査上の問題は特定できておらず、現在、これらの NDA について協議する諮問委員会を開催する予定はない」との連絡を受けています。2017 年 6 月末に、Array 社は主要な第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の結果に基づき NDA を提出しました。

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 バイオフーマ社が 2017 年 9 月 12 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。

アレイ バイオフーマ社、FDA が BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫患者の治療薬として binimetinib および encorafenib の新薬承認申請を受理したことを発表

(コロラド州ボルダー、2017 年 9 月 12 日) –アレイ バイオフーマ社 (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) は、本日、米国食品医薬品局 (FDA) が 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、binimetinib (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) の新薬承認申請 (NDA) を受理したことを発表しました。FDA は、処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA) に基づく両申請の審査終了の予定日を 2018 年 6 月 30 日に設定しました。また、Array 社は、FDA より「本申請の予備的審査に基づき、審査上の問題は特定できておらず、現在、これらの NDA について協議する諮問委員会を開催する予定はない」との連絡を受けています。2017 年 6 月末に、Array 社は主要な第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の結果に基づき NDA を提出しました。

最高経営責任者 (CEO) である Ron Squarer は、次のように述べています。「当社は、ビニメチニブと encorafenib の NDA 審査において、FDA および EMA と協働していきます。COLUMBUS 試験において立証された魅力的な忍容性プロファイルとともに、確固たる無増悪生存期間における効果により、この併用療法が BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者さんにとって MEK/BRAF 関連の治療薬として重要な治療法となり得ることを示唆しています。」

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、無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長することが示され、PFS は vemurafenib (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。

	mPFS BICR		mPFS Local Review	
	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(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、ビニメチニブ45 mgを1日2回とencorafenib 300 mgを1日1回の併用療法(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。トップラインの結果では、COMBO300の併用療法を受けた患者のmPFSは、12.9カ月、encorafenibの単剤療法を受けた患者では9.2カ月でした(ハザード比0.77、95%信頼区間:0.61-0.97、 $p = 0.029$)。COMBO300は、全般的に忍容性が良好であり、報告された用量強度およびAEは、COLUMBUS試験のPart 1におけるCOMBO450の結果と一貫していました。COLUMBUS試験のPart 2の結果は、2017年度欧州臨床腫瘍学会(ESMO)総会で発表されました。

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、ビニメチニブ45 mgとencorafenib 450 mgの併用療法(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、盲検下独立中央評価(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、ビニメチニブ45 mgとencorafenib 300 mgの併用療法または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がんであり、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と診断され、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、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の的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 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。

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.