

2018年1月22日

各位

**第Ⅲ相 BEACON 試験の最新の安全性導入期 (Safety Lead-In) 結果において、  
Encorafenib、Binimetinib および Cetuximab の併用療法は、  
BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんで無増悪生存期間の中央値 8 カ月を示した**

(コロラド州ボルダー、2018年1月20日) アレイ バイオフーマ社 (Nasdaq : ARRY、以下、Array 社) および Pierre Fabre (フランス、カストル) は、本日、1 レジメンもしくは2 レジメンの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、BRAF 阻害剤である encorafenib、MEK 阻害剤である binimetinib (ビニメチニブ) および抗 EGFR 抗体である cetuximab のトリプレット (3 剤併用) 療法を評価した第Ⅲ相 BEACON CRC 試験で、Safety lead-in 評価に組み入れられた患者 30 例における最新の結果を発表しました。このデータは、カリフォルニア州サンフランシスコで開催中の 2018 年 ASCO 消化器癌シンポジウムで発表されました。

BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の患者において、解析時点での無増悪生存期間の中央値 (mPFS) は 8 カ月 (推定値) でした。BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の患者における奏効率 (ORR) \*は 48%で、患者 3 例で完全奏効 (CR) が達成されました。さらに、ORR は、1 回のみ前の治療を有する患者 16 例において 62% (16 例中 10 例) でした。これらのデータは、この患者集団に対する既存の公表されたいくつかの標準治療のベンチマークと比較して、大幅な改善を示しています。

2017年5月に小野薬品工業株式会社は、Array 社と MEK 阻害剤の binimetinib (ビニメチニブ) および BRAF 阻害剤の encorafenib 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 Array 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) 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) 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、Array 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。Array 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 バイオファーマ社およびフランス Pierre Fabre 社が 2018 年 1 月 20 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。

**第Ⅲ相 BEACON 試験の最新の安全性導入期 (Safety Lead-In) 結果において、  
Encorafenib、Binimetinib および Cetuximab の併用療法は、  
BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんで無増悪生存期間の中央値 8 カ月を示した**

- ・ 解析時点での無増悪生存期間の中央値は 8.0 カ月でした。
- ・ 3 例の完全奏効を含め、奏効率は 48% でした。
- ・ 2018 年米国臨床腫瘍学会、消化器癌シンポジウム (ASCO-GI 2018) で、データが発表されました。

(コロラド州ボルダー、2018 年 1 月 20 日) -アレイ バイオファーマ社 (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) および Pierre Fabre (フランス、カストル) は、本日、1 レジメンもしくは 2 レジメンの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、BRAF 阻害剤である encorafenib、MEK 阻害剤である binimetinib (ビニメチニブ) および抗 EGFR 抗体である cetuximab のトリプレット (3 剤併用) 療法を評価した第Ⅲ相 BEACON CRC 試験で、Safety lead-in 評価に組み入れられた患者 30 例における最新の結果を発表しました。このデータは、カリフォルニア州サンフランシスコで開催中の 2018 年 ASCO 消化器癌シンポジウムで発表されました。

BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の患者において、解析時点での無増悪生存期間の中央値 (mPFS) は 8 カ月 (推定値) でした。BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の患者における奏効率 (ORR) \*は 48% で、患者 3 例で完全奏効 (CR) が達成されました。さらに、ORR は、1 回のみ前治療を有する患者 16 例において 62% (16 例中 10 例) でした。これらのデータは、この患者集団に対する既存の公表されたいくつかの標準治療のベンチマークと比較して、大幅な改善を示しています。

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。「Safety lead-in の結果に関して、BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異陽性の大腸がん患者において、無増悪生存期間および奏効率の両方でこれまででない結果が得られたことは非常に喜ばしいことです。無増悪生存期間の中央値が 8 カ月を示したことは、これまでの無増悪生存期間の中央値約 2 カ月というベンチマーク、およびこの患者集団における現在の標準治療薬での全生存期間の中央値 4~6 カ月を超えています。これらの結果は、有効な治療選択肢が非常に限定されているこの患者集団にとって、トリプレット療法が有益である可能性を示しています。

Safety lead-in 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。有害事象 (AE) により、2 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。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 AE は、疲労 (4/30 例)、尿路感染 (3/30 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (3/30 例)、および血中クレアチンキナーゼ増加 (3/30 例) でした。

腫瘍マーカーである CEA および CA19-9 がベースラインレベルを上昇した全ての患者で、ベースラインからの低下が認められ、奏効が認められた患者および病状が安定した患者においては、両マーカーとも同等および大幅な低下（平均値 83% - 96%）が認められました。

BEACON CRC 試験の無作為の割付けにおける患者登録は進行中です。この試験の参加に関心のある患者は、この新規で重要な試験の登録の適格性について BRAF 突然変異の腫瘍検査を受けられるよう医師に相談できます。臨床試験の詳細については、[clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT02928224)を参照してください。

2018 年 ASCO 消化器癌シンポジウムのプレゼンテーションの PDF は、Array 社の website ([http://www.arraybiopharma.com/download\\_file/282/](http://www.arraybiopharma.com/download_file/282/)) でご覧いただけます。

\*奏効率 (ORR) = 完全奏効 (CR) + 部分奏効 (PR) です。

### **BEACON CRC 試験について**

BEACON CRC 試験は、1 レジメンもしくは 2 レジメンの治療後に病勢が進行した BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんの患者を対象に、encorafenib、ビニメチニブおよび cetuximab の有効性および安全性を評価するグローバル無作為化非盲検試験です。患者 30 例が Safety lead-in 評価に組み入れられ、トリプレット療法 (encorafenib 300 mg、1 日 1 回、ビニメチニブ 45 mg、1 日 2 回、および cetuximab、ラベルに基づき) を受けました。患者 30 例中 29 例が BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性でした。1 例だけに 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) が検出されました。以前にも発表されていますように、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。

BEACON CRC 試験の無作為化された部分は、cetuximab および irinotecan による療法と比較して、ビニメチニブの有無と cetuximab の併用における encorafenib の有効性を評価するようデザインされています。約 615 例の患者が、トリプレット療法、ダブルット療法 (encorafenib および cetuximab) または対照療法 (irinotecan による療法および cetuximab) を受けるよう 1 : 1 : 1 に無作為に割り付けられます。本試験の主要評価項目は、対照療法と比較したトリプレット療法の全生存期間です。副次評価項目は、対照療法と比較したダブルット療法の有効性、ダブルット療法と比較したトリプレット療法の有効性です。他の副次評価項目には、PFS、ORR、奏効期間、安全性および忍容性が含まれます。健康関連の生活の質データも評価されます。この試験は、北米、南米、欧州、アジア太平洋地域の 250 以上の治験実施施設で実施されます。患者登録は 2018 年に完了する予定です。

BEACON CRC 試験は、BRAF 遺伝子変異陽性の進行大腸がんを対象とした BRAF/MEK 併用標準的治療を評価するようデザインされた最初で唯一の第Ⅲ相試験です。第Ⅱ相試験の結果は 2016 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発表されました [1]。encorafenib および cetuximab のダブルット療法群では、全生存期間 (OS) の中央値は 1 年を超えており、これはこの患者集団に対するこれまでに公表されたいくつかの標準治療薬のベンチマークの 2 倍以上になります [1-7]。さらに、ORR は 22% であり、mPFS は 4.2 カ月でした [1]。これまでに発表された標準治療薬のレジメンによるこの患者集団における ORR および mPFS のベンチマークは、各々 4% - 8% および 1.8 - 2.5 カ月でした [5-8]。

### **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、2018年に推定140,250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[9]。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[3, 4, 10, 11]。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Ib/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[7]。

### **Encorafenib および Binimetinib について**

BRAF および MEK 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、悪性黒色腫および大腸がんを含め多くのがんにおいて生じることが示されています。Encorafenib は後期臨床段階にある低分子 BRAF 阻害剤であり、Binimetinib は後期臨床段階にある低分子 MEK 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。encorafenib および Binimetinib は、第III相 BEACON CRC 試験および第III相 COLUMBUS 試験を含め、進行がん患者を対象に臨床試験で評価されています。

米国食品医薬品局(FDA)は、現在 BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性の進行悪性黒色腫患者の治療薬として encorafenib および Binimetinib の併用療法による両剤の新薬承認申請(NDA)を審査しています。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、欧州医薬品庁(EMA)は encorafenib および Binimetinib の販売承認申請を審査中です。

Encorafenib および Binimetinib 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、米国およびカナダにおける encorafenib および Binimetinib 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、がん患者さん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<encorafenib (LGX818)、binimetinib (MEK162)、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9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ラボ、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1億9,500万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社を監査しました。

Pierre Fabre社について、詳しくは[www.pierre-fabre.com](http://www.pierre-fabre.com)をご覧ください。

### 参考文献

- [1] Tabernero et al., ASCO 2016
- [2] Ulivi et al., J Transl Med. 2012
- [3] Saridaki et al., PLoS One. 2013
- [4] Loupakis et al., Br J Cancer. 2009
- [5] De Roock et al., Lancet Oncol, 2010
- [6] Peeters et al., ASCO 2014
- [7] Kopetz et al., ASCO 2017
- [8] Seymour et al., Lancet Oncol, 2013 (supplementary appendix)
- [9] Cancer Facts & Figures 2018. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>. Accessed January 2018.
- [10] Sorbye H, et al. PLoS One. 2015
- [11] Vecchione, et al. Cell. 2016