

2018年6月25日

各位

**アレイ バイオファーマ社、第 20 回 ESMO（欧州臨床腫瘍学会）世界消化器癌学会で、
BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんを対象とした
Encorafenib、Binimetinib および Cetuximab の併用療法の第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の
安全性導入期（Safety Lead-In）結果において 1 年生存率 62%を示したことを発表**

（コロラド州ボルダー、2018年6月23日）—Array BioPharma Inc.（Nasdaq：ARRY、以下、Array 社）は、BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん（CRC）患者を対象に、BRAF 阻害剤である encorafenib（エンコラフェニブ）、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 試験の Safety lead-in での全生存期間（OS）を含む、安全性および有効性に関する最新の結果を発表しました。その結果では、解析時点において、OS のデータは 12.6 カ月時点で十分に揃っており、OS の中央値（mOS）は未達であることが示されました。このコホートの 1 年生存率は 62%でした。これらのデータは、スペイン、バルセロナで開催中の第 20 回 ESMO（欧州臨床腫瘍学会）世界消化器癌学会において、6 月 23 日（土）に口頭発表されました。

トリプレット療法を受けた患者での無増悪生存期間の中央値（mPFS）は、8 カ月（95%信頼区間：5.6 - 9.3）で、1 回の前治療を受けた患者と 2 回の前治療を受けた患者では同等のものでした。確定奏効率は、全てのレジメンの患者では 48%であり、1 回のみ前治療を受けた患者 17 例では、奏効率（ORR）は 62%でした。

トリプレット療法では予期せぬ毒性が認められず、全般に忍容性は良好でした。患者の 10%以上で最も一般的に認められたグレード 3~4 の有害事象は、疲労（13%）、貧血（10%）、血中クレアチンキナーゼ増加（10%）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（10%）でした。

2017 年 5 月に小野薬品工業株式会社は、Array 社と BRAF 阻害剤のエンコラフェニブ および MEK 阻害剤のビニメチ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 Array 社から取得しました。2018 年 4 月に、「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」に対する効能・効果に係る両剤の国内製造販売承認申請を行いました。

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 バイオファーマ社が 2018 年 6 月 23 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 バイオファーマ社、第 20 回 ESMO (欧州臨床腫瘍学会) 世界消化器癌学会で、
BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんを対象とした
**Encorafenib、Binimetinib および Cetuximab の併用療法の第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の
安全性導入期 (Safety Lead-In) 結果において 1 年生存率 62%を示したことを発表**

- ・ 全生存期間 (OS) の中央値は未達でした ; OS のデータは、12.6 カ月時点で十分に揃っていました。
- ・ 本日、午前 10 時 30 分 (米国東部夏時間) に投資家向けに **webcast** で発表します。

(コロラド州ボルダー、2018 年 6 月 23 日) –Array BioPharma Inc. (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) は、本日、**BRAF^{V600E}** 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん (CRC) 患者を対象に、**BRAF** 阻害剤である **encorafenib** (エンコラフェニブ)、**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 試験の Safety lead-in** での全生存期間 (OS) を含む、安全性および有効性に関する最新の結果を発表しました。その結果では、解析時点において、OS のデータは 12.6 カ月時点で十分に揃っており、OS の中央値 (mOS) は未達であることが示されました。このコホートの 1 年生存率は 62% でした。これらのデータは、スペイン、バルセロナで開催中の第 20 回 **ESMO** (欧州臨床腫瘍学会) 世界消化器癌学会において、6 月 23 日 (土) に口頭発表されました。

トリプレット療法を受けた患者での無増悪生存期間の中央値 (mPFS) は、8 カ月 (95%信頼区間 : 5.6 - 9.3) で、1 回の前治療を受けた患者と 2 回の前治療を受けた患者では同等のものでした。確定奏効率は、全てのレジメンの患者では 48%であり、1 回のみの前治療を受けた患者 17 例では、奏効率 (ORR) は 62%でした。

Mayo Clinic、血液学/腫瘍学部門の **Axel Grothey (M.D.)** は、次のように述べています。
「**BEACON CRC 試験の Safety lead-in** 結果では、**BRAF** 遺伝子変異陽性の転移性 **CRC** 患者さんにおいて、現在、承認されている標準治療薬のベンチマークと比較した場合、有効性の結果で大幅な改善が示されています。mPFS 8 カ月は、ベンチマークである約 2 カ月と比較して、意義のある改善であり、1 年生存率の 62%は、現在、承認されている標準治療薬では患者さんの半分が 4~6 カ月以内に亡くなれることを考慮すると、大変有望な結果です。これらのデータは、予後不良であるにもかかわらず、現在、有効な治療選択肢が限定されている **BRAF^{V600E}** 遺伝子変異陽性の転移性 **CRC** 患者さんにとって、このトリプレット療法が有益である可能性を裏付けています。」

トリプレット療法では予期せぬ毒性が認められず、全般に忍容性は良好でした。患者の 10%以上で最も一般的に認められたグレード 3~4 の有害事象は、疲労 (13%)、貧血 (10%)、血中クレアチンキナーゼ増加 (10%) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (10%) でした。

今回の発表には、エンコラフェニブと cetuximab の 2 剤併用の第 II 相臨床試験の最新結果も報告されます。その結果では、mOS は 9.3 カ月、mPFS は 4.2 カ月および ORR は 24% でした。この解析のデータカットオフは、2018 年 1 月です（患者の最終登録は 2015 年 4 月でした）。これらのデータの詳細は、今後、開催される学会で発表する予定です。

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の確認のため BRAF 突然変異の腫瘍検査を受けることについて、医師に相談することができます。臨床試験の詳細については、clinicaltrials.gov (NCT02928224) をご参照ください。

ESMO 世界消化器癌学会での発表資料 (PDF) は、[Array's website](#) でご覧いただけます。

Array 社は、BEACON CRC 試験の Safety lead-in のデータを webcast で発表します。

Encore Investor Webcast:

発表者： Axel Grothey, M.D., Division of Hematology/Oncology, Mayo Clinic
日付け： 6 月 23 日 (土)
時間： 午後 4 時 30 分 (中央ヨーロッパ時間) / 午前 10 時 30 分 (米国東部夏時間)
無料電話： (844) 464-3927
有料電話： (765) 507-2598
パスコード： 8588348

Webcast (リプレイおよびカンファレンス コールのスライドを含む) : <https://edge.media-server.com/m6/p/bn2j2q45>

大腸がんについて

大腸がん (CRC) は、世界で男性で 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。2012 年には、世界で約 694,000 人が CRC で亡くなっています [1]。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 [2]。米国では、BRAF 遺伝子変異陽性は、CRC 患者の 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 - 6]。BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の CRC 患者の死亡リスクは、BRAF 野生型の患者の 2 倍以上です [7]。1 レジメンもしくは 2 レジメンの治療後に病勢進行した BRAF 遺伝子変異陽性の患者に対するこれまでに承認されたいくつかの標準治療薬のベンチマークは、ORR で 4 - 8%、mPFS で 1.8 - 2.5 カ月および mOS で 4 - 6 カ月です [8 - 14]。この患者集団で BRAF 阻害剤を含むトリプレット療法で最近発表された結果 (2018 年 4 月 ; 2017 年 6 月) では、mOS は約 9 カ月でした。特に、BRAF 阻害剤である dabrafenib、MEK 阻害剤である trametinib とモノクロナール EGFR 抗体によるトリプレット療法において、mOS は 9.1 カ月 (91 例) であり、BRAF 阻害剤である vemurafenib、cetuximab と化学療法剤である irinotecan によるトリプレット療法においては mOS は 9.6 カ月 (49 例) でした [8, 15]。これまでのデータに基づく直近の予想では、BRAF 遺伝子変異陽性の転移性 CRC 患者の腫瘍における高頻度マイクロサテライト不安定性 (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 [8]。

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進行した BRAF 遺伝子変異陽性の転移性 CRC 患者を対象に、エンコラフェニブ、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。BEACON CRC 試験は、BRF 遺伝子変異陽性の進行 CRC を対象とした BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤併用の標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相臨床試験です。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（エンコラフェニブ 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^{V600E} 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 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 の併用におけるエンコラフェニブ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（エンコラフェニブおよび 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 200 以上の治験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。

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。エンコラフェニブは後期臨床段階にある低分子 BRAF 阻害剤であり、ビニメチニブ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。エンコラフェニブおよびビニメチニブは、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^{V600E} もしくは BRAF^{V600K} 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性悪性黒色腫患者の治療薬としてエンコラフェニブおよびビニメチニブ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。欧州医薬品庁（EMA）、スイス医薬品庁（Swissmedic）およびオーストラリア保健省薬品・医薬品行政局（TGA）は、Pierre Fabre 社が提出した販売承認申請を審査しており、日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、小野薬品が提出した製造販売承認申請を受理しました。

エンコラフェニブおよびビニメチニブ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エンコラフェニブおよびビニメチニブ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製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製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 社およびドイツ、ダルムシュタットにある Merck KGaA 社（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)、ARRY-797、selumetinib (AstraZeneca 社と提携)、ipatasertib (Genentech 社と提携)、larotrectinib (Loxo Oncology 社と提携) および tucatinib (Seattle Genetics 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。Ganovo[®] (danoprevir、Roche 社と提携) は、最近、中国でウイルス性 C 型肝炎の治療剤として承認されました。Array 社に関する詳細は、www.arraybiopharma.com をご覧ください。

参考文献

- [1] Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-3rd-edition.pdf>. Accessed January 2018.
- [2] 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. [3] Saridaki et al., PLoS One. 2013
- [4] Loupakis et al., Br J Cancer. 2009
- [5] Sorbye H, et al. PLoS One. 2015
- [6] Vecchione, et al. Cell. 2016
- [7] Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(10): e47054.
- [8] Kopetz et al., ASCO 2017
- [9] De Roock et al., Lancet Oncol, 2010
- [10] Ulivi et al., J Transl Med. 2012
- [11] Peeters et al., ASCO 2014
- [12] Saridaki et al., PLoS One. 2013
- [13] Loupakis et al., Br J Cancer. 2009
- [14] Seymour et al., Lancet Oncol, 2013 (supplementary appendix)
- [15] Corcoran et al., *Cancer Discovery*, 2018