

2018年6月28日

各位

**アレイ バイオファーマ社、FDA から BRAFTOVI™ (encorafenib) と
MEKTOVI® (binimetinib) の併用療法の承認取得を発表**

(コロラド州ボルダー、2018年6月27日) – Array BioPharma Inc. (Nasdaq : ARRY、以下、Array 社) は、米国食品医薬品局 (FDA) が FDA の承認した検査法により検出された 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の悪性黒色腫患者の治療薬として、BRAFTOVI™ カプセルと MEKTOVI® 錠の併用療法を承認したことを発表しました。BRAFTOVI は BRAF 遺伝子野生型の悪性黒色腫患者の治療薬としては適応とされていません。

BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法の承認は、第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の結果に基づいています。この結果では、無増悪生存期間の中央値 (mPFS) は、vemurafenib (ベムラフェニブ) 単剤療法群で 7.3 カ月、併用療法群で 14.9 カ月 (ハザード比 0.54、95%信頼区間 : 0.41 - 0.71、p <0.0001) と、併用療法群は 2 倍の延長を示しました。BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法を受けた患者の 5% が副作用のため投与を中止しました。

BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法を受けた患者で、共通して報告された副作用 (25%以上) は、疲労、悪心、下痢、嘔吐、腹痛、関節痛でした。

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 27 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、FDA から BRAFTOVI™ (encorafenib) と MEKTOVI® (binimetinib) の併用療法の承認取得を発表

- 承認は、無増悪生存期間の中央値でほぼ 15 カ月を示した第Ⅲ相 COLUMBUS 試験に基づいています。
- BRAFTOVI と MEKTOVI の併用療法是、BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫患者にご使用いただけます。

(コロラド州ボルダー、2018 年 6 月 27 日) – Array BioPharma Inc. (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) は、本日、米国食品医薬品局 (FDA) が FDA の承認した検査法により検出された 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の悪性黒色腫患者の治療薬として、BRAFTOVI™ カプセルと MEKTOVI® 錠の併用療法を承認したことを発表しました。BRAFTOVI は BRAF 遺伝子野生型の悪性黒色腫患者の治療薬としては適応とされていません。

マルチメディア向けの原文は、[こちら](#)をご覧ください。

Array 社の最高経営責任者 (CEO) である Ron Squarer は、次のように述べています。「BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法が承認されたことは、重篤で致死的な皮膚がんである BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫患者さんにとって重大なアンメットニーズを満たす一助になることをうれしく思います。ASCO で発表されましたように、BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法的は、第Ⅲ相臨床試験で全生存期間の中央値 30 カ月以上を示した初めての標的治療薬です。これらの製品は、BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者さんの新たな標準治療となり、弊社の臨床プログラムにご参加いただきました患者さんおよびご尽力いただきました研究者の皆様にご心より感謝しております。」

BRAFTOVI + MEKTOVI は、米国市場においてスペシャルティ薬局で購入することができます。

マサチューセッツ総合病院がんセンター、標的療法テルミア・センターの所長であり、ハーバード大学、医学部教授である Keith T. Flaherty (M.D.) は、次のように述べています。「最近の進歩にもかかわらず、BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者さんにとって効果および良好な忍容性の両面で、まだ大きなアンメットニーズが残されたままです。今回、BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法で病勢進行を遅延させ、全生存率期間を延長し、全般に良好な忍容性が示されたことにより、この併用療法が、医師および患者さんの治療選択肢となりました。」

AIM at Melanoma Foundation の共同創設者であり、プレジデントである Valerie Guild は、次のように述べています。「転移性悪性黒色腫と診断された患者のほぼ半数が、検査で BRAF 遺伝子変異陽性を示しています。今回の承認は、この深刻な疾病と闘っておられる BRAF 遺伝子変異陽性の後期ステージの悪性黒色腫患者さんに重要な新たな標的治療薬を提供することになり、メラノーマコミュニティにとって歓迎すべきニュースです。」

BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法の承認は、第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の結果に基づいています。この結果では、無増悪生存期間の中央値 (mPFS) は、vemurafenib (ベムラフェニブ) 単剤療法群で 7.3 カ月、併用療法群で 14.9 カ月 (ハザード比 0.54、95%信頼区間 : 0.41 - 0.71、 $p < 0.0001$) と、併用療法群は 2 倍の延長を示しました。BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法を受けた患者のわずか 5% が副作用のため投与を中止しました。

BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法を受けた患者で、共通して報告された副作用 (25%以上) は、疲労、悪心、下痢、嘔吐、腹痛、関節痛でした。

2018 年 2 月に発表されたように、COLUMBUS 試験で全生存期間 (OS) について予め計画された解析において、BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法は、ベムラフェニブ 960 mg を 1 日 1 回の単剤療法と比較して、死亡リスクを低減しました (ハザード比 0.61、95%信頼区間 : 0.47 - 0.79、 $p < 0.001$)。OS の中央値は、ベムラフェニブの単剤療法群で 16.9 カ月、併用療法群で 33.6 カ月でした。これらの肯定的な結果は、BRAF 阻害剤 / MEK 阻害剤の併用療法を支持する臨床的証拠をさらに裏付けるものであり、Array 社およびその提携パートナーは、これらの結果を正式に世界の規制当局に提出するため協働しています。

BRAF 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫について

悪性黒色腫 (メラノーマ) は、修復されていない皮膚細胞の DNA 損傷が突然変異を誘発し、それらが増殖して悪性腫瘍を形成する場合に発症します。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 [1, 2]。転移性悪性黒色腫を引き起こす可能性のある遺伝子変異には多数あります。転移性悪性黒色腫で最も一般的な遺伝子変異は、BRAF です。世界で毎年約 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の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, 5]。

BRAFTOVI および MEKTOVI について

BRAFTOVI は経口低分子 BRAF キナーゼ阻害剤であり、MEKTOVI は経口低分子 MEK 阻害剤です。両剤とも MAPK シグナル伝達経路 (RAS-RAF-MEK-ERK) における重要な酵素を標的としています。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、非小細胞肺癌、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。

米国において、BRAFTOVI と MEKTOVI の併用療法は、FDA が承認した検査法により検出された 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の悪性黒色腫患者の治療薬として承認されました。BRAFTOVI は、BRAF 野生型の悪性黒色腫の患者の治療薬としては適応とはされていません。

Array 社は、米国およびカナダにおける BRAFTOVI と MEKTOVI 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。

BRAFTOVI と MEKTOVI は、米国以外の国では承認されていません。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います。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ています。

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療法およびエンコラフェニブ単剤療法と BRAFTOVI (エンコラフェニブ) と MEKTOVI (ビニメチニブ) 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。全生存期間を含め、有効性の副次評価項目に関する全ての解析が記述的に記載されています。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。

BRAFTOVI および MEKTOVI の適応症および重要な安全性情報

BRAFTOVI および MEKTOVI の適応症および重要な安全性情報については、英語原文のリリースをご参照ください。

Array BioPharma について

Array 社は、がんおよび他の病状の患者さんを治療するための安全で有効な標的 low 分子薬の創製、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 社は、米国において 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の悪性黒色腫患者の治療薬として BRAFTOVITM (エンコラフェニブ) カプセルを MEKTOVI[®] (ビニメチニブ)錠との併用療法で販売します。Array 社の主な臨床プログラムであるエンコラフェニブとビニメチニブは、BRAF 遺伝子変異陽性の大腸癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験を含む、多数の固形がんを適応した 30 以上の臨床試験で評価されています。Array 社のパイプラインには、selumetinib (AstraZeneca 社と提携)、larotrectinib (Loxo Oncology 社と提携)、ipatasertib (Genentech 社と提携)、tucatinib (Seattle Genetics 社と提携) および ARRY-797 (Array 社の完全子会社である Yarra Therapeutics が開発中)を含め、さらにいくつかの他のプログラムが含まれています。これらの全ての試験は、現在申請に向けて実施されています。Ganovo[®] (danoprevir, Roche 社と提携)は、最近、C 型ウイルス肝炎の治療薬として中国で承認されました。Array 社に関する詳細は、www.arraybiopharma.com をご覧くださいか、Twitter と LinkedIn の @arraybiopharma 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>. Accessed January 2018.
- [2] A Snapshot of Melanoma. National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. Accessed January 2018.
- [3] Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed January 2018.
- [4] Klein O, et al. *Eur J Cancer*, 2013.
- [5] American Cancer Society. What Causes Melanoma Skin Cancer? 2016. <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html>. Accessed April 11, 2018.
- [6] BRAFTOVITM (encorafenib) Prescribing Information. Array BioPharma Inc., June 2018
- [7] MEKTOVI[®] (binimetinib) Prescribing Information. Array BioPharma Inc., June 2018