

2017年7月6日

各位

**アレイ バイオフーマ社、進行期悪性黒色腫について  
binimetinib および encorafenib の新薬承認申請を FDA に提出**

アレイ バイオフーマ社 (Nasdaq : ARRY) は、BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性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、1 日 2 回と encorafenib 450 mg、1 日 1 回の併用療法 (COMBO450) の 2 つの化合物に関する新薬承認申請 (NDA) を米国食品医薬品局 (FDA) に提出したことを発表しました。この承認申請は、ベムラフェニブの投与を受けた患者と比較して、ビニメチニブと encorafenib の併用療法を受けた患者において、無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を示した主要な第 3 相 COLUMBUS 試験のデータに基づいています。

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、米国アレイ社が 2017 年 7 月 5 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、進行期悪性黒色腫について  
binimetinib および encorafenib の新薬承認申請を FDA に提出**

(コロラド州ボルダー、2017 年 7 月 5 日) –アレイ バイオフーマ社 (Nasdaq : ARRAY) は、BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性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、1 日 2 回と encorafenib 450 mg、1 日 1 回の併用療法 (COMBO450) の 2 つの化合物に関する新薬承認申請 (NDA) を米国食品医薬品局 (FDA) に提出したことを、本日、発表しました。この承認申請は、ベムラフェニブの投与を受けた患者と比較して、ビニメチニブと encorafenib の併用療法を受けた患者において、無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長を示した主要な第 3 相 COLUMBUS 試験のデータに基づいています。

アレイ バイオフーマ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。「併用療法による無増悪生存期間の予測、奏効率、用量強度および忍容性を含む COLUMBUS 試験の結果の全体像が、この試験における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います。当社は、FDA による NDA 審査において FDA と協働していきます。ビニメチニブと encorafenib の併用療法が承認されれば、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新たな選択肢になることを期待しています。」

**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、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 (HR) 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、治験実施施設での現地レビュー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>	
<b>COMBO450 vs. Vemurafenib</b>		<b>COMBO450</b>	<b>Vemurafenib</b>	<b>COMBO450</b>	<b>Vemurafenib</b>
		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); $P < 0.001$	
<b>COMBO450 vs. Encorafenib</b>		<b>COMBO450</b>	<b>Encorafenib</b>	<b>COMBO450</b>	<b>Encorafenib</b>
		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); $P = 0.006$	
<b>Encorafenib vs. Vemurafenib</b>		<b>Encorafenib</b>	<b>Vemurafenib</b>	<b>Encorafenib</b>	<b>Vemurafenib</b>
		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 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) として、血中クレアチンホスホキナーゼ (CK) の増加 (9%)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) の増加 (7%) および高血圧 (6%) がありました。COMBO450 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 AE (グレードに拘わらず) 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、特に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、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+encorafenib 300 mg を 1 日 1 回の併用療法 (COMBO300) 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と比較して行われました。トップラインの結果では、COMBO300 を受けた患者の mPFS は、12.9 カ月に対し、encorafenib の単剤投与を受けた患者では 9.2 カ月でした [HR 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 の COMBO450 の結果と一貫していました。COLUMBUS 試験の Part 2 のさらなる結果は、2017 年後半に開催される医学学会で発表される予定です。

### 第 3 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悪性黒色腫患者 921 例を対象に、ベムラフェニブおよび 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 3 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、ヨーロッパ、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、1,577 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 + encorafenib 450 mg 併用 (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% 多かったです。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 + encorafenib 300 mg 併用または encorafenib 単剤 300 mg が投与されました。Part 2 は、ビニメチニブと encorafenib の併用療法に対す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を提供するようにデザインされています。Part 1 における encorafenib と

COMBO450 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む他の評価項目の解析は記述式にしました。

### 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、生存率が低いです[1]、[2]。末期の疾患と診断後、わずか約 20%の人しか少なくとも 5 年間生存することができません[1]、[2]。世界中で毎年約 200,000 人の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、結腸直腸癌および甲状腺癌などの多くの癌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 阻害剤であり、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。

アレイ バイオファーマ社は、米国、カナダ、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 の独占的権利を保持しています。アレイ社は、日本および韓国で両製品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品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

アレイ バイオファーマ社は、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。アレイ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](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (link is external). Accessed June 2017.
- [4] Klein O, Clements A, Menzies AM, et al. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2013; 49(5):1073-1079.