

2018年6月5日

各位

アレイ バイオファーマ社、BRAF 遺伝子変異陽性の進行悪性黒色腫患者を対象とした Encorafenib と Binimetinib の併用療法による全生存期間の中央値の追加結果を発表

(コロラド州ボルダー、2018年6月4日) -アレイ バイオファーマ社 (Nasdaq : ARRY、以下、Array 社) は、BRAF 遺伝子変異陽性の進行悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の最新結果を発表しました。この最新結果では、全生存期間の中央値 (mOS) は、vemurafenib (ベムラフェニブ) の単剤療法群の 16.9 カ月に対し、encorafenib (エンコラフェニブ) と binimetinib (ビニメチニブ) の併用療法群では 33.6 カ月でした。併用療法群は、ベムラフェニブの単剤療法群と比較して、死亡リスクを軽減しました (ハザード比 (HR) 0.61、95%信頼区間 : 0.47 - 0.79、 $p < 0.0001$)。対照群のベムラフェニブの有効性も、これまでのデータと一貫しており、患者集団の背景および COLUMBUS 試験の結果を立証する追加のベンチマークとなりました[1, 2]。さらに、併用療法の2年時点のOSは58%でした。

これまでに報告されていますように、エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法の忍容性は、全般に良好でした。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) 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%) でした。エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法を受けた患者で、市販されている BRAF 阻害剤+MEK 阻害剤の治療で一般的に関連する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 (22%)、網膜色素上皮剥離を含む漿液性網膜症 (20%)、発熱 (18%) および光線過敏症 (5%) が発生しました。

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 4 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、**BRAF** 遺伝子変異陽性の進行悪性黒色腫患者を対象とした **Encorafenib** と **Binimetinib** の併用療法による全生存期間の中央値の追加結果を発表

- **Encorafenib** と **Binimetinib** の併用療法において全生存期間の中央値は、**33.6** カ月を達成しました。
- 投与群にかかわらず、治験後の免疫療法の使用が限定されていることがデータで示されました。
- 第Ⅲ相 **COLUMBUS** 試験の結果は、“**Best of ASCO**”に選ばれました。
- 本日、午前 11 時 15 分 (米国中部夏時間) に投資家向けに **webcast** で発表を行います。

(コロラド州ボルダー、2018 年 6 月 4 日) —アレイ バイオファーマ社 (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) は、本日、**BRAF** 遺伝子変異陽性の進行悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相 **COLUMBUS** 試験の最新結果を発表しました。この最新結果では、全生存期間の中央値 (mOS) は、**vemurafenib** (ベムラフェニブ) の単剤療法群の **16.9** カ月に対し、**encorafenib** (エンコラフェニブ) と **binimetinib** (ビニメチニブ) の併用療法群では **33.6** カ月でした。併用療法群は、ベムラフェニブの単剤療法群と比較して、死亡リスクを軽減しました (ハザード比 (HR) **0.61**、95% 信頼区間 : **0.47 - 0.79**、**p<0.0001**)。対照群のベムラフェニブの有効性も、これまでのデータと一貫しており、患者集団の背景および **COLUMBUS** 試験の結果を立証する追加のベンチマークとなりました[1, 2]。さらに、併用療法の 2 年時点の OS は **58%** でした。これらの結果は、本日、イリノイ州のシカゴで開催されている米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会において、口頭発表される予定で、“**Best of ASCO**”のプログラムに選ばれました。

重要なことには、今回の発表では、治験後の免疫療法の使用が限定されていることを示すデータが含まれており、**BRAF** 遺伝子変異陽性の進行悪性黒色腫を対象とした **BRAF** 阻害剤および **MEK** 阻害剤で発表されている他のピボタル試験と一貫しています[1, 3]。

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。「本日、**ASCO** で発表されたデータでは、投与群にかかわらず、治験後の免疫療法が一貫していることを示しており、これらの治験後の治療法が今回認められた生存の差へ寄与するとはありそうになるということを示しています。さらに、このことはエンコラフェニブとビニメチニブの併用療法が、**BRAF** 遺伝子変異陽性の進行悪性黒色腫患者さんにとって有望な新たな治療選択肢となる可能性を示唆しています。」

さらに、無増悪生存期間の中央値 (mPFS) の最新結果では、これまでに報告されているベムラフェニブ群の **7.3** カ月に対し、エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法群の **14.9** カ月 (HR **0.51**、95% 信頼区間 : **0.39 - 0.67**、**p<0.0001**) であり、引き続き一貫していました。

これまでに報告されていますように、エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法の忍容性は、全般に良好でした。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)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%)でした。エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法を受けた患者で、市販されているBRAF阻害剤+MEK阻害剤の治療で一般的に関連する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(22%)、網膜色素上皮剥離を含む漿液性網膜症(20%)、発熱(18%)および光線過敏症(5%)が発生しました。COLUMBUS試験のPart 1の安全性の詳細な結果は、[The Lancet Oncology](#)に掲載されました。

ASCOでのCOLUMBUS試験の発表内容(PDF)は[Array's website](#)でご覧いただけます。

COLUMBUS試験では、患者は1:1:1の割合で無作為に割り付けられ、エンコラフェニブ450mgを1日1回とビニメチニブ45mgを1日2回の併用療法、エンコラフェニブ300mgを1日1回の単剤療法もしくはベムラフェニブ960mgを1日2回の単剤療法を受けました。

Array社の提携企業とのプログラムであるselumetinib(AstraZeneca社と提携)、ipatasertib(Genentech社と提携)およびLOXO-292(Loxo Oncology社と提携)のデータについても発表されました。

Array社はCOLUMBUS試験のデータをwebcastで発表します。

Encore Webcast :

発表者： Keith T. Flaherty, M.D.
日付け： 2018年6月4日(月)
時間： 午前11時15分(米国中部夏時間) / 午後12時15分(ヨーロッパ時間)
無料電話： (844) 464-3927
有料電話： (765) 507-2598
パスコード： 9615719

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/8juh6tcn>

悪性黒色腫(メラノーマ)について

転移性の悪性黒色腫は、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[4、5]。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の悪性黒色腫の治療で重要な標的であるBRAF遺伝子変異を有しています[4、6、7、8]。

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の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エンコラフェニブ+ビニメチニブの併用療法の有効性および安全性を比較評価する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、患者577例が1:1:1の割合で無作為に割り付けられ、エンコラフェニブ450mgを1日1回とビニメチニブ45mgを1日2回の併用療法(COMBO450)、エンコラフェ

ニブ 300 mg を 1 日 1 回の単剤療法 (ENCO300) もしくはベムラフェニブ 960 mg を 1 日 2 回の単剤療法を受けました。併用療法群のエンコラフェニブの用量は、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、エンコラフェニブ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 を比較した無増悪生存期間の中央値 (mPFS) でした。mPFS 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) に基づいて判定されました。副次評価項目は、ENCO300 と COMBO450 を比較した mPFS、およびベムラフェニブ単剤療法と COMBO450 を比較した全生存期間 (OS) です。The Lancet Oncology (2018 年 5 月) に発表された COLUMBUS 試験の Part 1 の結果では、BRAF 遺伝子変異陽性の進行悪性黒色腫患者における mPFS は、ベムラフェニブ群の 7.3 カ月に対し、COMBO450 群で 14.9 カ月と 2 倍以上でした (ハザード比 0.54、95%信頼区間: 0.41 - 0.71、 $p < 0.0001$)。ENCO300 と COMBO450 を比較した副次評価項目の mPFS は、ENCO300 で 9.6 カ月でした (HR 0.75、95%信頼区間: 0.56 - 1.00、 $p = 0.051$)。

- Part 2 では、患者 344 例が 3 : 1 で無作為に割り付けられ、エンコラフェニブ 300 mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45 mg を 1 日 2 回 (COMBO300)、または ENCO300 が投与されました。Part 2 は、エンコラフェニブとビニメチニブ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 群と ENCO300 群との副次評価項目の mPFS 比較において、統計学的な有意差が得られなかったため、プロトコールに規定した OS の解析は叙述的に記載していません。

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、進行がん患者を対象に第 III 相 COLUMBUS 試験および第 III 相 BEACON CRC 試験を含め、臨床試験で評価されています。

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。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 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 8 つの薬剤 < encorafenib (LGX818)、binimetinib (MEK162)、ARRY-797、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 (Seattle Genetics 社と提携) > について、現在、申請に向けた 10 の臨床試験を進めています。Array 社に関する詳細は、www.arraybiopharma.com をご覧ください。

参考文献

- [1] Ascierto PA, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:1248-1260.
- [2] Robert C, et al. *Eur J Cancer.* 2015;51:S663-S664.
- [3] Long GV, et al. *Ann Oncol.* 2017;28:1631-1639.
- [4] Melanoma Skin Cancer. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer.html>. Accessed January 2018.
- [5] A Snapshot of Melanoma. National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. Accessed January 2018.
- [6] Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed January 2018.
- [7] Klein O, et al. *Eur J Cancer*, 2013.
- [8] 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.