

2019年1月15日

各位

アレイ バイオフーマ社、**BRAF** 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんを対象とした  
**BRAFTOVI**®、**MEKTOVI**®および**ERBITUX**®の併用療法の第Ⅲ相 **BEACON CRC** 試験の  
安全性導入期 (**Safety Lead-in**) 結果において全生存期間の中央値 **15.3** カ月を発表

本資料は、小野薬品がライセンス契約しているアレイ バイオフーマ社が2019年1月14日(米国現地時間)に発表した英語版プレスリリースを和文抄訳として提供するものです。英語原文のプレスリリースは、<http://www.arraybiopharma.com/>をご参照ください。

プレスリリース本文、第一段落からの抜粋

(コロラド州ボルダー、2019年1月14日) —Array BioPharma Inc. (NASDAQ : ARRY、以下、Array 社) は、本日、**BRAF**<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん (mCRC) 患者を対象に、**BRAF** 阻害剤である **BRAFTOVI**® (encorafenib : エンコラフェニブ)、**MEK** 阻害剤である **MEKTOVI**® (binimetinib : ビニメチニブ) および抗 **EGFR** 抗体である **ERBITUX**® (cetuximab : セツキシマブ) 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、トリプレット療法を受けた患者における OS の中央値は、**15.3** カ月 (95% 信頼区間 : **9.6** – 未達) でした。これらのデータは、カリフォルニア州、サンフランシスコで開催中の 2019 年米国臨床腫瘍学会、消化器癌シンポジウム (ASCO-GI 2019) で 1 月 19 日 (土) に発表されます。

小野薬品工業とアレイ バイオフーマ (Array) 社の提携について

2017年5月に小野薬品工業は、Array社と **BRAF** 阻害剤の **BRAFTOVI**® (エンコラフェニブ) および **MEK** 阻害剤の **MEKTOVI**® (ビニメチニブ) に関するライセンス契約を締結し、当社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。

2019年1月に、当社は両剤の併用療法による「**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を取得しました。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<sup>1</sup>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。

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



本資料は、小野薬品がライセンス契約している米国アレイ バイオフーマ社が 2019 年 1 月 14 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、BRAF 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんを対象とした BRAFTOVI®、MEKTOVI®および ERBITUX®の併用療法の第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の安全性導入期（Safety Lead-in）結果において全生存期間の中央値 15.3 カ月を発表**

- 2019 年米国臨床腫瘍学会、消化器癌シンポジウム（ASCO-GI 2019）で、データが発表されます。
- 最新の結果では、確定奏効率は 48%で、無増悪生存期間の中央値は 8.0 カ月でした。
- 1 月 15 日（火）午前 9 時（米国東部時間）に投資家向けに webcast で発表されます。

（コロラド州ボルダー、2019 年 1 月 14 日）—Array BioPharma Inc.（NASDAQ：ARRAY、以下、Array 社）は、本日、BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん（mCRC）患者を対象に、BRAF 阻害剤である BRAFTOVI®（encorafenib：エンコラフェニブ）、MEK 阻害剤である MEKTOVI®（binimetinib：ビニメチニブ）および抗 EGFR 抗体である ERBITUX®（cetuximab：セツキシマブ）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、トリプレット療法を受けた患者における OS の中央値は、15.3 カ月（95%信頼区間：9.6 – 未達）でした。これらのデータは、カリフォルニア州、サンフランシスコで開催中の 2019 年米国臨床腫瘍学会、消化器癌シンポジウム（ASCO-GI 2019）で 1 月 19 日（土）に発表されます。

Safety lead-in での最新の結果では、以前に発表されたのと同様、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、確定奏効率は、48%（95%信頼区間：29.4 – 67.5）でした。1 回のみ前の治療を受けた患者 17 例では、奏効率（ORR）は 62%でした。

BRAF 遺伝子変異陽性は、mCRC 全患者の 15%以下に認められ、V600 は最も多い BRAF 遺伝子変異です [1-5]。BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の mCRC 患者は、遺伝子変異のない mCRC 患者と比較して、死亡リスクが 2 倍以上高く、現在、この大きなアンメットニーズが残された患者に対して、米国食品医薬品局（FDA）が承認した治療法はありません [3-10]。

BEACON CRC 試験の治験責任医師であり、米国国立がん研究所（National Cancer Institute）のテネシー州、メンフィスの West CancerCenter の消化器がん Steering Committee の共同委員長である Axel Grothey（M.D.）は、次のように述べています。「BEACON CRC 試験の Safety lead-in 結果で認められた全生存期間の中央値 15.3 カ月は、この患者さん集団においては前例のないもので、BRAF 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん患者さんにおいて、現在の標準治療薬での臨床活性のベンチマークである全生存期間の中央値の約 4~6 カ月と比較した場合、大幅な改善が示されています。これらの最新データは、有効な新たな治療選択肢を切実に必要としている BRAF 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん患者さんにとって、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%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（10%）および尿路感染（10%）でした。グレード 3~4 の皮膚毒性の発症率は、mCRC を対象にした ERBITUX で一般に認められたものと比較して、低い率を持続していました。

Array社の Chief Medical Officer である Victor Sandor (M.D.) は次のように述べています。「我々は、BEACON CRC 試験の Safety lead-in の最新の結果をうれしく思います。米国食品医薬品局 (FDA) および欧州医薬品庁 (EMA) との協議後、BEACON CRC 試験のプロトコルを修正し、主に確定奏効率および持続的な奏効の評価項目に基づき中間解析を行うことにしました。これにより、我々は肯定的な結果が得られれば、迅速承認につながるものと確信しています。今年の上半期に、この中間解析のトップライン結果が見込んでいます。このタイミングにより、奏効率の中間解析に必要なとされる患者さんのサブセットで奏効が達成され、持続的な奏効が適切に評価されます。」

2018年8月7日に、Array社は、1~2回の前治療に効果がなく、FDAが承認した検査法により検出された BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の mCRC 患者の治療薬として、BRAFTOVI、MEKTOVI および ERBITUX の併用療法に関して、FDAよりブレイクスルーセラピーの指定を受けたことを発表しました。

BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の mCRC 患者に対する BRAFTOVI、MEKTOVI および ERBITUX のトリプレット療法は、治験中であり、FDAに承認されていません。

#### **BEACON CRC Safety Lead-in データ:**

タイトル: (抄録番号 #688) Updated results of the BEACON CRC safety lead-in: Encorafenib (ENCO) + binimetinib (BINI) + cetuximab (CETUX) for BRAF<sup>V600E</sup>-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC)

発表者: Scott Kopetz, M.D., Department of Gastrointestinal Medical Oncology, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

日付け: 2019年1月19日(土)

時間: 午前 7:00 – 7:55 および午後 12:15 – 1:45 (米国太平洋時間)

場所: Poster N13; Moscone West Building

発表後、発表スライド (PDF) は [Array website](#) の Publications section に掲載されます。

Array社は、BEACON CRC Safety lead-in データを投資家向けに webcast で発表します。

#### **Investor Webcast:**

発表者: Axel Grothey, M.D., BEACON CRC trial lead investigator and Co-Chair of the National Cancer Institute's Gastrointestinal Cancer Steering Committee, West Cancer Center, Memphis, TN

日付け: 1月15日(火)

時間: 午前 9:00 (米国東部時間)

無料電話: (844) 464-3927

有料電話: (765) 507-2598

パスコード: 677596

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/y85tt94b>

## 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 [11]。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 [12]。BRAF 遺伝子変異陽性は、mCRC 患者の 15%以下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 [1-5]。V600 遺伝子変異は最も多い BRAF 遺伝子変異で、BRAF<sup>V600E</sup> 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 [1, 10, 13]。BEACON CRC 試験の対照群と同様に、irinotecan と cetuximab を含む複数のレジメンで、1~2 回の前治療後に病勢進行した BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の mCRC 患者における臨床活性のベンチマークが確立されており、ORR で 4 - 8%、mPFS で 2 - 3 カ月および OS の中央値で 4 - 6 カ月です [3-9, 14]。BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の mCRC は、現在、大きなアンメットニーズが残された領域であり、現在、BRAF 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんを適応とした有効な標的治療剤が FDA により承認されておらず、これらの患者さんでは既存の化学療法剤のレジメンでのベネフィットは限定的です [15-17]。BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の mCRC に関する情報は、[www.brafmcr.com](http://www.brafmcr.com) をご覧ください。

## BEACON CRC 試験について

BEACON CRC 試験は、1~2 レジメンの治療後に病勢進行した BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の mCRC 患者を対象に、BRAFTOVI、MEKTOVI および ERBITUX 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、BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異陽性の mCRC 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 (BRAFTOVI 300 mg、1 日 1 回、MEKTOVI 45 mg、1 日 2 回、および ERBITUX、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 MSI-H が検出されました。以前に発表されたように、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、ERBITUX および irinotecan による療法と比較して、MEKTOVI の有無と ERBITUX の併用における BRAFTOVI の有効性を評価するようデザインされています。患者約 615 例が、トリプレット療法、ダブルット療法 (BRAFTOVI および ERBITUX) または対照療法 (irinotecan による療法および ERBITUX) を受けるよう 1 : 1 : 1 に無作為に割り付けられます。本試験は、ORR を含む評価項目の中間解析を行うよう修正されています。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、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ています。BEACON CRC 試験は、小野薬品、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。

## 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<sup>V600E</sup> もしくは BRAF<sup>V600K</sup> 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ています。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。欧州

では、この併用療法は検証された検査法により検出された BRAF<sup>V600</sup> 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性の悪性黒色腫の成人患者の治療薬として承認されています。

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、イスラエルで両製剤を商業化する独占的権利を Medison 社に、欧州、中南米およびアジア（日韓を除く）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 の併用療法は、米国、欧州連合および日本で承認されています。スイス医薬品庁（Swissmedic）は、現在、Pierre Fabre 社が提出した BRAFTOVI および MEKTOVI の販売承認申請を審査しています。

### **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、がんおよび他の重篤な疾患の患者さんの治療薬として、画期的な忍容性の良好な標的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 社は、米国において、また他の主要な世界市場においては提携会社と、BRAF<sup>V600E</sup> もしくは BRAF<sup>V600K</sup> 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<sup>®</sup>（エンコラフェニブ）カプセルを MEKTOVI<sup>®</sup>（ビニメチニブ）錠との併用療法で両剤を販売しています。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がんを対象とした第Ⅲ相臨床試験を含む、多数の固形がんを対象とした 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、Array 社もしくは現在のライセンス保有者が推進している他の複数のプログラムが含まれています。これらには、selumetinib（AstraZeneca 社と提携）、LOXO-292（Loxo Oncology 社と提携）、ipatasertib（Genentech 社と提携）、tucatinib（Seattle Genetics 社と提携）および ARRY-797 が含まれており、現在、申請に向けた試験が実施されています。Vitrakvi<sup>®</sup>（larotrectinib、Loxo Oncology 社と提携）は米国で承認されており、Ganovo<sup>®</sup>（danoprevir、Roche 社と提携）は中国で承認されました。Array 社に関する詳細は、[www.arraybiopharma.com](http://www.arraybiopharma.com) をご覧くださいるか、Twitter と LinkedIn の @arraybiopharma をご覧ください。

### **参考文献**

- [1] Sorbye, et al., PLoS One. 2015.
- [2] Vecchione, et al., Cell. 2016.
- [3] Saridaki, et al., PLoS One. 2013.
- [4] Loupakis, et al., Br J Cancer. 2009.
- [5] Corcoran, et al., Cancer Discovery. 2012
- [6] Kopetz, et al., ASCO 2017.
- [7] De Roock, et al., Lancet Oncol. 2010.
- [8] Ulivi, et al., J Transl Med. 2012.
- [9] Peeters, et al., ASCO 2014.
- [10] Ardekani, et al., PLoS One. 2012.
- [11] 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.

- [12] 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.
- [13] Safaee, et al., PLoS One. 2012.
- [14] Seymour, et al., Lancet Oncol. 2013 (supplementary appendix).
- [15] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Colon Cancer. Version 4.2018. National Comprehensive Cancer Network.
- [16] Van Cutsem, et al., Annals of Oncology. 2016.
- [17] Ursem, et al., Gastrointest Cancer, 2018.