

2019年5月22日

各位

アレイ バイオフーマ社、**BRAF^{V600E}** 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんを対象とした第Ⅲ相 **BEACON CRC** 試験の中間解析において **BRAFTOVI**、**MEKTOVI** および **Cetuximab** の併用療法が主要評価項目である奏効率および全生存期間を達成したことを発表

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5月21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5月21日）—Array BioPharma Inc.（NASDAQ：ARRY、以下、Array社）は、本日、1～2回の治療歴を有する **BRAF^{V600E}** 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3剤併用療法を評価した第Ⅲ相 **BEACON CRC** 試験の中間解析における肯定的な結果を発表しました。本試験において、盲検化独立中央評価（BICR）で判定された確定奏効率（ORR）、および全生存期間（OS）の両方の主要評価項目が達成され、Array社は2019年下半期に販売承認に向け、**BEACON CRC** 試験のこれらの結果を提出していく予定です。

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。

BRAFTOVI と **MEKTOVI** の国内承認および開発状況について

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、同年2月より販売を開始しました。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 バイオファーマ社が 2019 年 5 月 21 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^{V600E}** 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんを対象とした第Ⅲ相 **BEACON CRC** 試験の中間解析において **BRAFTOVI**、**MEKTOVI** および **Cetuximab** の併用療法が主要評価項目である奏効率および全生存期間を達成したことを発表

- **BRAFTOVI** の併用療法は、対照併用療法と比較して、奏効率および全生存期間で統計学的に有意な改善を示しました。
- **BRAFTOVI**、**MEKTOVI** および **cetuximab** の併用療法は、対照併用療法と比較して、死亡リスクを 48%低減しました。
- 2019 年下半期に、Array 社はこれらのデータを販売承認に向け提出する意向です。
- Array 社は、本日、2019 年 5 月 21 日（火）午前 9 時（米国東部時間）に今回のデータについて協議するため、カンファレンス コールを開催します。

（コロラド州ボルダー、2019 年 5 月 21 日）—Array BioPharma Inc. (NASDAQ : ARRAY、以下、Array 社) は、本日、1~2 回の治療歴を有する **BRAF^{V600E}** 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 3 剤併用療法を評価した第Ⅲ相 **BEACON CRC** 試験の中間解析における肯定的な結果を発表しました。本試験において、盲検化独立中央評価 (**BICR**) で判定された確定奏効率 (**ORR**)、および全生存期間 (**OS**) の両方の主要評価項目が達成され、Array 社は 2019 年下半期に販売承認に向け、**BEACON CRC** 試験のこれらの結果を提出していく予定です。

この試験結果では、**BRAFTOVI** のトリプレット療法 (3 剤併用療法) を受けた **BRAF** 遺伝子変異陽性の mCRC 患者において、**cetuximab** と **irinotecan** を含むレジメン (対照併用療法) と比較して、**ORR** (**BICR** による評価 : 3 剤併用療法群 26.1% vs 対照併用療法群 1.9%、 $p<0.0001$) および **OS** の中央値 (3 剤併用療法群 9.0 カ月 vs 対照併用療法群 5.4 カ月、ハザード比 0.52 ; 95%信頼区間 : 0.39 – 0.70 ; $p<0.0001$) で統計学的に有意な改善を示しました。

テキサス州立大学 MD アンダーソンがんセンター、**Cancer Medicine** 部門、消化器腫瘍内科の准教授である **Scott Kopetz** (M.D.、Ph.D.、FACP) は、次のように述べています。「**BEACON CRC** 試験は、**BRAF^{V600E}** 遺伝子変異陽性の mCRC 患者を対象とした初めての第Ⅲ相試験です。今回の結果は、この患者集団において現在の標準治療の選択肢と比較して有意な改善を示しました。この患者集団に対して、現在、米国食品医薬品局 (**FDA**) が承認した治療がないことを考慮すると、**BEACON CRC** 試験の結果は医療現場を変えていくものと確信しています。」

ORR の解析は、無作為に割付けられた最初の患者 331 例に基づいていますが、**OS** の中間解析は無作為に割付けられた全患者 665 例が含まれており、最後の患者登録の約 2 週間後の 2019 年 2 月の **cut-off** 日のデータに基づくものでした。今後の解析で、全患者での **ORR** を評価し、長期間の **OS** を追跡していく予定です。

二次評価項目の解析結果では、BRAFTOVI と cetuximab の併用療法群（BRAFTOVI ダブレット療法：2 剤併用療法）を受けた患者において、対照併用療法群と比較して、ORR（BICR による評価：2 剤併用療法群 20.4% vs 対照併用群 1.9%、 $p < 0.0001$ ）および OS の中央値（2 剤併用療法群 8.4 カ月 vs 対照併用群 5.4 カ月、ハザード比 0.60；95%信頼区間：0.45 - 0.79； $p = 0.0003$ ）で統計学的に有意な改善を示しました。

BRAFTOVI 3 剤併用群と BRAFTOVI 2 剤併用療法群との記述的な比較では、ORR および OS を含む評価項目で、BRAFTOVI 3 剤併用群における肯定的な傾向が認められました（ハザード比 0.79；95%信頼区間：0.59 - 1.06；nominal $p = 0.1164$ ）

1 回の治療歴のある患者における BRIC による評価では、BRAFTOVI 3 剤併用療法群での ORR は 34.3%であり、同 2 剤併用療法群での ORR は 22.4%でした。今回、OS については、両併用療法群とも全患者集団で一貫したものでした。

Array 社の CEO（最高経営責任者）である Ron Squarer は次のように述べています。「我々は、BRAFTOVI 3 剤併用療法群が、対照併用療法群と比較して、死亡リスクを 48%低減した BEACON CRC 試験の肯定的な結果を公表できうれしく思います。本試験に参加いただいた患者さんと治験担当医師に深く感謝します。今回、ご参加いただいたことにより、BRAF 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんに新たな標準治療をお届けすることに一歩近づくことができました。このことは、有効な治療が必要とされるアンメットニーズの高い、化学療法を受けておられない mCRC 患者さんを対象とした最初の分子標的レジメンになる可能性を秘めています。」

BEACON CRC 試験の対照併用療法群で認められているよう、またこれまでのデータと一貫しているように、BRAF 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんは、全般に現在の治療法では予後が悪く、このアンメットニーズの高い患者集団に対して、現在、FDA が承認した治療法はありません[1-12,14]。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、V600E は最も多い BRAF 遺伝子変異です [1-3,12-14]。

BRAFTOVI 3 剤および 2 剤併用療法では、予期せぬ毒性が認められず、全般に忍容性は良好でした。BRAFTOVI 3 剤および 2 剤併用療法の安全性プロファイルは、各々のレジメンでこれまでに報告されているものや、MEK、RAF および EGFR 治療の作用でこれまでに報告されているものと一貫していました。

National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®：全米総合癌センターネットワーク）は、2019年3月に大腸がんに関する腫瘍 Clinical Practice ガイドラインを改定して、転移性疾患に対し 1~2 回の前治療に効果がなかった場合、BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者のカテゴリー 2A の治療として BRAFTOVI と MEKTOVI および抗 EGFR 抗体との併用療法を追加しました。NCCN は、BEACON CRC 試験の safety lead-in のデータに関する推奨に基づいています。

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^{V600E} 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 がブレイクスルーセラピーに指定したことを発表しました。

BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者に対する BRAFTOVI、MEKTOVI および ERBITUX の 3 剤併用療法は、治験中であり、FDA に承認されていません。

カンファレンス コール

Array 社は、本日、2019年5月21日（火）の午前9時（米国東部時間）に今回のデータについて協議するため、カンファレンス コールを開催します。

日付け： 2019年5月21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： 4462245

Webcast, Replay and Conference Call Slides: <https://edge.media-server.com/m6/p/vth2rcxk>

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 [15]。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、毎年約50,000人が亡くなると推定されています [16]。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 [1-3,12,14]。V600 遺伝子変異は最も多いBRAF 遺伝子変異で、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 [12-13]。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^{V600E} 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 [1-8]。BRAF^{V600E} 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 [9-11]。BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC に関する情報は、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^{V600E} 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したグローバル無作為化非盲検試験です。BEACON CRC 試験は、BRAF^{V600E} 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、3剤併用療法（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^{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高頻度マイクロサテライト不安定性が検出されました。以前に発表されたように、3剤併用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655例が、3剤併用療法、2剤併用療法（BRAFTOVI および ERBITUX）または対照併用療法（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した。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、対照併用療法と比較した3剤併用療法の全生存期間です。副次評価項目は、対照併用療法と比較した2剤併用療法の有効性、2剤併用療法と比較した3剤併用療法の有効性です。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。

BRAFV600E 遺伝子変異陽性の mCRC 患者に対する BRAFTOVI、MEKTOVI および ERBITUX の 3 剤併用療法は、治験中であり、FDA に承認されていません。

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^{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^{V600} 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。日本では、この併用療法は BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫の効能・効果で承認されています。

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（日本及び韓国を除く）を含む他のすべての国において両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、オーストラリア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^{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®（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（Eli Lilly 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®（larotrectinib、Bayer AG 社と提携）は米国で承認されており、Ganovo®（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 をご覧ください。また、Twitter と LinkedIn の @arraybiopharma をご覧ください。

参考文献

- [1] Saridaki, et al., PLoS One. 2013.
- [2] Loupakis, et al., Br J Cancer. 2009.
- [3] Corcoran, et al., Cancer Discovery. 2012
- [4] Kopetz, et al., ASCO 2017.
- [5] De Roock, et al., Lancet Oncol. 2010.
- [6] Ulivi, et al., J Transl Med. 2012.
- [7] Peeters, et al., ASCO 2014.
- [8] Seymour, et al., Lancet Oncol. 2013 (supplementary appendix).
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Colon Cancer. Version 3.2018. National Comprehensive Cancer Network.
- [10] Van Cutsem, et al., Annals of Oncology. 2016.
- [11] Ursem, et al., Gastrointest Cancer, 2018.
- [12] Sorbye, et al., PLoS One. 2015.
- [13] Safaee, et al. PLoS One. 2012.
- [14] Vecchione, et al., Cell. 2016.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] BRAFTOVI® (encorafenib) Prescribing Information. Array BioPharma Inc., June 2018
- [18] MEKTOVI® (binimetinib) Prescribing Information. Array BioPharma Inc., June 2018