

2018年2月7日

各位

**BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相 COLUMBUS 試験で
Encorafenib と Binimetinib の併用療法が全生存期間 (OS) の中央値 33.6 カ月を示す**

(コロラド州ボルダーおよびフランス、カストル、2018年2月6日) -アレイ バイオファーマ社 (Nasdaq : ARRY、以下、Array 社) および Pierre Fabre 社は、BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした重要な第Ⅲ相 COLUMBUS 試験で全生存期間 (OS) の計画された解析結果を発表しました。encorafenib 450 mg を1日1回と binimetinib (ビニメチニブ) 45 mg を1日2回の併用療法 (COMBO450) は、vemurafenib (ベムラフェニブ) 960 mg を1日1回の療法と比較して、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、 $p < 0.001$)。OS の中央値は、ベムラフェニブの単剤療法群で 16.9 カ月であったのに対し、COMBO450 群で 33.6 カ月でした。

encorafenib 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。encorafenib 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 (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。

2017年5月に小野薬品工業株式会社は、Array 社と BRAF 阻害剤の encorafenib および MEK 阻害剤の binimetinib (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。

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 バイオファーマ社および仏国ピエール ファーブル社が 2018 年 2 月 6 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。

BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相 COLUMBUS 試験で Encorafenib と Binimetinib の併用療法が全生存期間 (OS) の中央値 33.6 カ月を示す

(コロラド州ボルダーおよびフランス、カストル、2018 年 2 月 6 日) アレイ バイオファーマ社 (Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社) および Pierre Fabre 社は、本日、BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした重要な第Ⅲ相 COLUMBUS 試験で全生存期間 (OS) の計画された解析結果を発表しました。encorafenib 450 mg を 1 日 1 回と binimetinib (ビニメチニブ) 45 mg を 1 日 2 回の併用療法 (COMBO450) は、vemurafenib (ベムラフェニブ) 960 mg を 1 日 1 回の療法と比較して、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、 $p < 0.001$)。OS の中央値は、ベムラフェニブの単剤療法群で 16.9 カ月であったのに対し、COMBO450 群で 33.6 カ月でした。

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。「BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者さんの多くは、依然として疾病管理において重大な問題に直面しており、忍容性が良好で、病勢進行を遅延させ、全生存期間を改善する治療法が必要とされています。今回の結果により、encorafenib 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意義のある新たな治療法となる可能性を示しています。」

COMBO450 とベムラフェニブの単剤療法との比較で計画された解析時点での encorafenib 300 mg を 1 日 1 回の単剤療法群 (ENCO300) における OS の予備的解析では、OS の中央値は 23.5 カ月でした。

アレイ バイオファーマ社の Chief Medical Officer である Victor Sandor (M.D.) は、次のように述べています。「COLUMBUS 試験の今回の全生存期間の結果を報告できることをうれしく思います。この有望な全生存期間の結果により、これまでに報告されている無増悪生存期間の中央値および奏効率の結果がさらに裏付けられるとともに、魅力ある忍容性プロファイルとを組み合わせると、これらの結果は、encorafenib とビニメチニブの併用療法がこれらの患者さんにとって有望な新たな治療法となる可能性があることを示しています。」

これまでに報告されていますように、encorafenib 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。encorafenib 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 (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 の安全性の詳細な結果は、2016 年メラノーマ研究学会 年次総会で発表されました。

米国食品医薬品局（FDA）は、現在 BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性の進行悪性黒色腫患者の治療薬として encorafenib とビニメチニブの併用療法による両剤の新薬承認申請（NDA）を審査しています。FDA は、処方薬ユーザーフィー法（PDUFA）に基づく両申請の審査終了の予定日を 2018 年 6 月 30 日に設定しました。また、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、encorafenib およびビニメチニブの販売承認申請を審査しています。

COLUMBUS 試験の最新の結果は、今後、開催される学会で発表される予定です。

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 [1、2]。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 [1、3、4]。

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および encorafenib 単剤療法と encorafenib + 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 で無作為に割り付けられ、COMBO450、ENCO300、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 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。2016 年メラノーマ研究学会 年次総会で発表された 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、 $p < 0.001$ ）。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（ハザード比 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、encorafenib 300 mg + ビニメチニブ 45 mg（COMBO300）、または ENCO300 が投与されました。Part 2 は、encorafenib 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、OS の計画された解析は叙述的に記載しています。

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。encorafenib 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。encorafenib およびビニメチニブは、進行がん患者を対象に第Ⅲ相 BEACON CRC 試験および第Ⅲ相 COLUMBUS 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 encorafenib 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。encorafenib 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 7 つの薬剤<encorafenib (LGX818)、binimetinib (MEK162)、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 9 つ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。

Pierre Fabre 社について

Pierre Fabre 社は、処方箋医薬品および消費者向けヘルスケア製品から皮膚科学化粧品に至る一連の活動におけるポートフォリオを持ち、世界で 2 番目に大きい皮膚科学化粧品のラボ、フランス第 2 位の民間製薬グループであり、薬局で販売される市販薬ではフランス市場のリーダーです。同社のポートフォリオには、いくつかのグローバルブランドやフランチャイズが含まれており、中でも世界的な皮膚科学化粧品の市場リーダーである Eau Thermale Avène、Klorane、Ducray、René Furterer、A-Derma、Galénic、Elancyl、Naturactive、Pierre Fabre Health Care、Pierre Fabre Oral Care、Pierre Fabre Dermatologie および Pierre Fabre Oncologie があります。

2016 年、Pierre Fabre 社の売上げは、22 億 8,200 万ユーロで、その内、国際事業による売上げが 60%で、皮膚科学化粧品部門の売上げが 59%です。Pierre Fabre 社は、フランス南西部に本社を置き、世界中で 13,000 人以上の従業員を擁し、47 カ国に子会社および事務所を所有しており、130 カ国以上で販売契約を締結しています。2016 年、Pierre Fabre 社は、癌、中枢神経系、消費者向けヘルスケア、皮膚科および皮膚科学化粧品の分野に約 1 億 9,500 万ユーロの研究開発費を費やしました。

Pierre Fabre 社は、政府認可の公益財団である Pierre Fabre Foundation により 86%保有されており、次いで国際的な従業員株式保有計画を通じて自らの従業員によって保有されています。

フランスの認証独立グループである AFNOR は、企業の社会的責任 (CSR) の ISO 26000 規格に基づき、「模範的」レベルで CSR ポリシーについて Pierre Fabre 社を監査しました。

Pierre Fabre 社に関する詳細は、www.pierre-fabre.com 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.