

2018年4月25日

各位

**BRAF阻害剤「エンコラフェニブ」およびMEK阻害剤「ビニメチニブ」
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・効果に係る国内製造販売承認申請**

小野薬品工業株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役社長：相良暁、以下、当社）は、本日、**BRAF** 阻害剤である「エンコラフェニブ（ONO-7702）」（以下、エンコラフェニブ）および **MEK** 阻害剤である「ビニメチニブ（ONO-7703）」（以下、ビニメチニブ）について、**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・効果に係る国内製造販売承認申請を行いましたのでお知らせします。

今回の申請は、**BRAF** 遺伝子変異を有する局所進行性、切除不能または転移性の悪性黒色腫患者を対象に国内外で実施された国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験（**COLUMBUS** 試験）の結果に基づいています。**COLUMBUS** 試験の結果、無増悪生存期間の中央値（**mPFS**）（中央評価）は、エンコラフェニブ 450 mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45 mg を 1 日 2 回の併用療法群（**COMBO450** 群）で 14.9 カ月、対照薬群であるベムラフェニブ群で 7.3 カ月であり、**COMBO450** 群で統計学的に有意に **mPFS** を延長することが示されました（ハザード比 0.54、95%信頼区間：0.41 - 0.71、 $p < 0.0001$ ）。

2017 年 5 月に、当社は、米国 **Array BioPharma Inc.**（アレイバイオフィーマ社、以下、アレイ社）とエンコラフェニブおよびビニメチニブに関するライセンス契約を締結し、日本および韓国で両剤を開発および商業化する権利を取得しました。アレイ社は、米国およびカナダにおける両剤の独占的権利を保有しています。アレイ社は、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仏 **Pierre Fabre** 社に供与しています。

悪性黒色腫について

悪性黒色腫は、皮膚の色と関係が深いメラニン色素の産生能を持つ色素細胞（メラノサイト）ががん化した悪性腫瘍で、皮膚がんの中でも転移率が高く、きわめて悪性度が高いとされています。日本での悪性黒色腫の患者数は約 4,000 人^{*1}、年間約 700 人^{*2}が悪性黒色腫により死亡していると報告されています。

*1：平成 23 年 厚生労働省 患者調査（傷病基本分類別）、がんの統計¹³

*2：平成 24 年 厚生労働省 人口動態調査

エンコラフェニブおよびビニメチニブについて

エンコラフェニブは低分子**BRAF**阻害剤であり、ビニメチニブは低分子**MEK**阻害剤です。**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あり、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む多くのがんにおいて生じることが報告されています。エンコラフェニブおよびビニメチニブは、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

ブは、**BRAF^{V600E}**遺伝子変異を有する大腸がん患者を対象に、セツキシマブ・イリノテカンの併用療法とビニメチニブの有無とエンコラフェニブとセツキシマブとの併用療法の有効性および安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験（**BEACON CRC試験**）などが実施されています。また、エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法は、**BRAF**遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者の治療薬として、**FDA**（米国食品医薬品局）および**EMA**（欧州医薬品庁）でも承認申請されており、現在審査が行われています。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。

COLUMBUS 試験について

COLUMBUS試験（NCT01909453）は、**BRAF^{V600}**遺伝子変異を有する局所進行性、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。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、無作為に以下の**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**、エンコラフェニブ単剤**300 mg**、**1日1回**（**ENCO300**）、またはベムラフェニブ単剤**960 mg**、**1日2回**が投与されました。ビニメチニブと併用した場合、忍容性が改善することから、エンコラフェニブの高用量を投与することが可能となりました。そのため、併用療法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%**多い用量が設定されました。**COLUMBUS**試験の主要評価項目は、ベムラフェニブと**COMBO450**との**mPFS**比較でした。**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**基準）に基づいて決定されました。副次評価項目には、**ENCO300**と**COMBO450**との**mPFS**の比較、および**COMBO450**とベムラフェニブ単剤療法との全生存期間（**OS**）の比較などが含まれていました。
- **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**、**1日1回**とビニメチニブ**45 mg**、**1日2回**の併用療法（**COMBO300**）または**ENCO300**が投与されました。**Part 2**は、ビニメチニブとエンコラフェ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。

Array BioPharma（アレイ社）について

アレイ社は、がんや他の疾患の患者さん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**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。アレイ社に関する詳細は、www.arraybiopharma.comをご覧ください。

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