

2018年7月30日

各位

**BRAFTOVI™ (encorafenib) と MEKTOVI® (binimetinib) の併用療法について
BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫の治療薬として CHMP から肯定的見解を受ける**

(コロラド州ボルダー、2018年7月27日) – Array BioPharma Inc. (NASDAQ : ARRY、以下、Array 社) は、欧州医薬品庁 (EMA) の医薬品委員会 (CHMP) が、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、BRAFTOVI™ と MEKTOVI® の併用療法の承認を推奨する肯定的見解を採択したことを発表しました。CHMP の推奨は、今後、欧州連合 (EU) で医薬品を承認する権限を持つ欧州委員会 (EC) によって審査されます。EC による最終決定は、EU の 28 加盟国、リヒテンシュタイン、アイスランドおよびノルウェーにも適応され、9 月末までには出される見込みです。

CHMP の肯定的見解は、第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の結果に基づいています。この結果では、無増悪生存期間の中央値 (mPFS) は、ほぼ 15 カ月 [vemurafenib (ベムラフェニブ) 単剤療法群の 7.3 カ月に比較して、併用療法群で 14.9 カ月 ; ハザード比 (HR) 0.54、95%信頼区間 : 0.41 - 0.71、 $p < 0.0001$] を示しました。

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 7 月 27 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。

BRAFTOVI™ (encorafenib) と MEKTOVI® (binimetinib) の併用療法について BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫の治療薬として CHMP から肯定的見解を受ける

- CHMP の肯定的見解は、無増悪生存期間の中央値でほぼ 15 カ月および全生存期間の中央値で 30 カ月以上を示した第Ⅲ相 COLUMBUS 試験に基づいています。
- 米国 FDA は、最近、BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫の治療薬として、BRAFTOVI と MEKTOVI の併用療法を承認しました。

(コロラド州ボルダー、2018 年 7 月 27 日) – Array BioPharma Inc. (NASDAQ : ARRY、以下、Array 社) は、本日、欧州医薬品庁 (EMA) の医薬品委員会 (CHMP) が、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、BRAFTOVI™ と MEKTOVI® の併用療法の承認を推奨する肯定的見解を採択したことを発表しました。CHMP の推奨は、今後、欧州連合 (EU) で医薬品を承認する権限を持つ欧州委員会 (EC) によって審査されます。EC による最終判定は、EU の 28 加盟国、リヒテンシュタイン、アイスランドおよびノルウェーにも適応され、9 月末までには出される見込みです。

Array 社の最高経営責任者 (CEO) である Ron Squarer は、次のように述べています。「BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法が、最近、米国 FDA から BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫の治療薬として承認を受けたことに続き、欧州での承認に一步前進したことをうれしく思います。BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法は、他の治療選択肢を大変必要とされている BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者さんの新たな標準治療となることを誇りに思います。」

CHMP の肯定的見解は、第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の結果に基づいています。この結果では、無増悪生存期間の中央値 (mPFS) は、ほぼ 15 カ月 [vemurafenib (ベムラフェニブ) 単剤療法群の 7.3 カ月に比較して、併用療法群で 14.9 カ月 ; ハザード比 (HR) 0.54、95%信頼区間 : 0.41 - 0.71、 $p < 0.0001$)] を示しました。

2018 年 6 月に、Array 社は COLUMBUS 試験の最新の結果を発表しました。その結果では、BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法は、第Ⅲ相臨床試験で全生存期間 (OS) の中央値 30 カ月以上を示した初めての標的治療薬で、ベムラフェニブ単剤療法群に比較して、死亡リスクを低減しました [0.61、95%信頼区間 : 0.47 - 0.79、 $p < 0.0001$)]。OS の中央値は、ベムラフェニブ単剤療法群で 16.9 カ月、併用療法群で 33.6 カ月でした。

患者の 5%以上で共通して報告されたグレード 3~4 有害事象は、 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。

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 遺伝子野生型の悪性黒色腫患者の治療薬としては適応とされていません。

BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法を受けた患者のわずか5%が副作用のため投与を中止しました。BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法を受けた患者で、共通して報告された副作用（25%以上）は、疲労、悪心、下痢、嘔吐、腹痛、関節痛でした。

両剤の使用に関する詳細な推奨は、製品概要（SmPC）に記載されます。SmPCは、ECによる販売承認後に、欧州公開医薬品審査報告書（EPAR）に全ての公式なEU言語で公表されます。Pierre Fabre社は、欧州、アジア（日韓を除く）および中南米で両剤を商業化する独占的権利を有しています。

BRAF 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫について

悪性黒色腫（メラノーマ）は、修復されていない皮膚細胞のDNA損傷が突然変異を誘発し、それらが増殖して悪性腫瘍を形成する場合に発症します。転移性悪性黒色腫は、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]。転移性悪性黒色腫を引き起こす可能性のある遺伝子変異には多数あります。転移性悪性黒色腫で最も一般的な遺伝子変異は、BRAFです。世界で毎年約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悪性黒色腫の治療の重要な標的であるBRAF遺伝子変異を有しています[1 - 5]。

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、非小細胞肺癌、甲状腺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遺伝子野生型の悪性黒色腫患者の治療薬としては適応とされていません。

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、アジア（日韓を除く）および中南米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は、米国以外の国では承認されていません。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、現在、BRAFTOVIとMEKTOVIの販売承認申請を審査しており、日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、両剤の製造販売承認申請を審査中です。

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BRAFTOVI（エンコラフェニブ）とMEKTOVI（ビニメチニブ）の併用療法の有効性および安全性を評価する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。全生存期間を含め、有効性の副次評価項目に関する全ての解析が記述的に記載されています。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。

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、がんおよび他の病状の患者さんを治療するための安全で有効な標的 low molecular weight 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 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、BRAFTOVITM カプセルを MEKTOVI[®]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癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験を含む、多数の固形がんを適応した 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、selumetinib (AstraZeneca 社と提携)、larotrectinib (Loxo Oncology 社と提携)、ipatasertib (Genentech 社と提携)、tucatinib (Seattle Genetics 社と提携) および ARRY-797 (Array 社の完全子会社である Yarra Therapeutics が開発中) を含め、さらにいくつかの他のプログラムが含まれています。これらの全ての試験は、現在申請に向けて実施されています。Ganovo[®] (danoprevir, Roche 社と提携) は、最近、C 型ウイルス肝炎の治療薬として中国で承認されました。Array 社に関する詳細は、www.arraybiopharma.com をご覧くださいか、Twitter と LinkedIn の @arraybiopharma 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.
- [5] 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.
- [6] BRAFTOVITM (encorafenib) Prescribing Information. Array BioPharma Inc., June 2018
- [7] MEKTOVI[®] (binimetinib) Prescribing Information. Array BioPharma Inc., June 2018