

2018年9月25日

各位

**欧州委員会、BRAFTOVI™ (encorafenib) と MEKTOVI® (binimetinib) の併用療法を  
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**

本資料は、小野薬品がライセンス契約しているアレイ バイオファーマ社が 2018 年 9 月 20 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。和文抄訳の内容につきましては、英語原文が優先されます。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、2018 年 9 月 20 日) – Array BioPharma Inc. (NASDAQ : ARRY) は、本日、欧州委員会 (EC) が、検証された検査法により検出された BRAFV600 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® の併用療法を承認したことを発表しました。この承認は、欧州連合 (EU) の全 28 加盟国だけでなく、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ます。

**小野薬品工業とアレイ バイオファーマ (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 阻害剤のエンコラフェニブ および MEK 阻害剤のビ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。

2018 年 4 月に、当社は「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。

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、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 2018 年 9 月 20 日(米国現地時間)に発表しました英語版プレスリリースの和文抄訳です。内容につきましては英語原文が優先されま  
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。

## 欧州委員会、BRAFTOVI® (encorafenib) と MEKTOVI® (binimetinib) の併用療法を 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

- 欧州委員会の承認は、欧州連合の全 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適応されます。
- 今回の承認は、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、BRAFTOVI と MEKTOVI の併用療法を承認しています。

(コロラド州ボルダー、2018 年 9 月 20 日) – Array BioPharma Inc. (NASDAQ : ARRAY、以下、Array 社) は、本日、欧州委員会 (EC) が、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、BRAFTOVI® と MEKTOVI® の併用療法を承認したことを発表しました。この承認は、欧州連合 (EU) の全 28 加盟国だけでなく、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ます。

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。「米国よりも、欧州にはより多くの BRAF 遺伝子変異陽性の進行期悪性黒色腫の患者さんがおられますので、我々は、病勢進行を遅延させ、全生存期間を改善する他の治療選択肢を非常に必要とされているこれらの患者さんに BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法をお届けできることをうれしく思います。我々の欧州のパートナーである Pierre Fabre 社は、オンコロジー領域に強い基盤を持ち、この治療領域に専念する 1,000 人以上もの従業員を有しています。当社は、BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法をかれらのチームが最優先領域として取り組んでくれたことを非常にうれしく思います。」

今回の EC による承認は、主要評価項目を無増悪生存期間 (PFS) の中央値とした第Ⅲ相 COLUMBUS 試験の結果に基づいています。BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法は、PFS の中央値で、ほぼ 15 カ月を示しました [vemurafenib (ベムラフェニブ) 単剤療法群の 7.3 カ月と比較して、併用療法群で 14.9 カ月 ; ハザード比 : 0.54、95%信頼区間 : 0.41 - 0.71、 $p < 0.0001$ ) ]。

BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法は、全生存期間 (OS) の中央値で 30 カ月以上を示した最初の分子標的治療薬です。2018 年 9 月に The Lancet Oncology に掲載されましたように、BRAFTOVI + MEKTOVI の併用療法は、ベムラフェニブ単剤療法と比較して、死亡リスクを軽減しました (ハザード比 : 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。

EU における両剤の使用に関する詳細な推奨事項は、製品概要 (SmPC) に記載されています。SmPC は、欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR) に全ての公式な EU 言語で公開 <http://www.ema.europa.eu> 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。

2018年6月に、米国食品医薬品局（FDA）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の治療薬として BRAFTOVI と MEKTOVI の併用療法を承認しました。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、腹痛および関節痛でした。

### **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、皮膚細胞の修復されていない 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、大腸がんおよび非小細胞肺癌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。欧州においては、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。

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、Pierre Fabre 社が提出した 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、現在、小野薬品が提出した両剤の製造販売承認申請を審査しています。

### **COLUMBUS 試験について**

COLUMBUS 試験（NCT01909453）は、BRAF<sup>V600</sup> 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比較して、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。本試験の主要評価項目は、PFS の中央値です。予め計画された解析対象である全生存期間を含め、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、がんおよび他の深刻な疾患を治療するため、革新的な、忍容性の良好な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 社は、米国において 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®カプセルと MEKTOVI®錠の併用療法で両剤を販売しています。Array 社の主要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相臨床試験を含め、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、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、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、中国で C 型ウイルス肝炎の治療薬として承認されました。Array 社に関する詳細は、[www.arraybiopharma.com](http://www.arraybiopharma.com) をご覧くださいか、Twitter および 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](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] BRAFTOVI® (encorafenib) Prescribing Information. Array BioPharma Inc., June 2018
- [7] MEKTOVI® (binimetinib) Prescribing Information. Array BioPharma Inc., June 2018
- [8] European Medicines Agency. BRAFTOVI® (encorafenib) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://www.ema.europa.eu>. Publication pending (September 2018).
- [9] European Medicines Agency. MEKTOVI® (binimetinib) Summary of Product Characteristics. at: <http://www.ema.europa.eu>. Publication pending (September 2018).