

2019年1月8日

各位

**BRAF 阻害剤「ビラフトビ®カプセル」と MEK 阻害剤「メクトビ®錠」の併用療法、
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
国内製造販売承認を取得**

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「**ビラフトビ®**（エンコラフェニブ）カプセル 50 mg」（以下、ビラフトビ）および**MEK 阻害剤**である「**メクトビ®**（ビニメチニブ）錠 15 mg」（以下、メクトビ）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**を取得しましたのでお知らせします。

今回の承認は、**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**を対象に国内外で実施された国際共同第Ⅲ相試験（**COLUMBUS 試験**）の結果に基づいています。**COLUMBUS 試験**において、無増悪生存期間の中央値（**mPFS**）（盲検下独立評価委員会の判定）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、 $p < 0.0001$ ）。

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。

ビラフトビおよびメクトビは、悪性黒色腫をはじめ種々のがんに関連する **MAPK シグナル伝達経路（RAS-RAF-MEK-ERK）**のセリン・トレオニンキナーゼファミリーの異なるキナーゼ、**BRAF** および **MEK1/MEK2** をそれぞれ標的として選択的に阻害し、がん細胞の増殖を抑制します。この 2 剤を併用することにより、**BRAF** キナーゼ活性と **MEK1/MEK2** 活性を同時に阻害することができ、より強い抗腫瘍効果を発揮することが期待されます。

当社は、2017 年 5 月に、米国 **Array BioPharma Inc.**（アレイバイオフーマ社、以下、**Array 社**）とビラフトビおよびメクトビに関するライセンス契約を締結し、日本および韓国で両製剤を開発および商業化する権利を取得しました。**Array 社**は、米国およびカナダにおける両製剤の独占的権利を保有しています。現在、両製剤の併用療法で転移性大腸がんを対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施しています。

当社は、ビラフトビおよびメクトビが、より適正に使用されるために一層のデータの蓄積が重要であると考えています。両製剤の承認条件に従い、安全性および有効性に関する臨床データを収集して、両製剤の適正使用に必要な措置を講じていきます。

*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

ビラフトビ®カプセル 50 mg の概要

製品名	ビラフトビ®カプセル 50 mg
一般名	エンコラフェニブ
効能・効果	BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
用法・用量	ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
製造販売	小野薬品工業株式会社
承認取得日	2019 年 1 月 8 日
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

メクトビ®錠 15 mg の概要

製品名	メクトビ®錠 15 mg
一般名	ビニメチニブ
効能・効果	BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
用法・用量	エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
製造販売	小野薬品工業株式会社
承認取得日	2019 年 1 月 8 日
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

ビラフトビおよびメクトビについて

ビラフトビは経口低分子 BRAF 阻害剤であり、メクトビは経口低分子 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、大腸がん、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。両剤とも、この経路の重要な酵素を標的としています。

米国において、ビラフトビとメクトビの併用療法は、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の治療薬として承認されています。ビラフトビは 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。欧州においても、この併用療法は 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。

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 社が提出したビラフトビとメクトビの販売承認申請を審査中です。

また、ビラフトビおよびメクトビは、**BRAF^{V600E}** 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん患者を対象に、セツキシマブとイリノテカンの併用療法とメクトビの有無とビラフトビ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相臨床試験（**BEACON CRC 試験**）などが実施されています。

Array BioPharma Inc. (アレイ社) 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 low 分子薬の創製、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、ビラフトビ® (エンコラフェニブ) カプセルとメクトビ® (ビニメチニブ) 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¹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に 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)、ipatasertib (Genentech 社と提携)、tucatinib (Seattle Genetics 社と提携) および **ARRY-797** の申請に向けた臨床試験を含め、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。Array 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