

2019年7月8日

各位

アレイ バイオファーマ社、第 21 回 ESMO（欧州臨床腫瘍学会）世界消化器癌学会で、**BRAFV600E 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんを対象とした BRAFTOVI、MEKTOVI および Cetuximab の併用療法の BEACON CRC 試験の中間解析の結果を発表**

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 2019 年 7 月 6 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。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、2019 年 7 月 6 日）－Array BioPharma Inc.（Nasdaq：ARRY、以下、Array 社）は、本日、1～2 回の治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん（mCRC）患者を対象に、BRAF 阻害剤である BRAFTOVI[®]（encorafenib：エンコラフェニブ）、MEK 阻害剤である MEKTOVI[®]（binimetinib：ビニメチニブ）および抗 EGFR 抗体である ERBITUX[®]（cetuximab：セツキシマブ）の BRAFTOVI トリプレット療法（3 剤併用療法）を評価した第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の結果を公表したことを発表しました。今回、公表されたデータには、最初に無作為に割り付けられた患者 331 例を含め、十分な追跡調査期間を有する患者サブセットにおいて BRAFTOVI の 3 剤併用療法と BRAFTOVI および cetuximab のダブルット療法（2 剤併用療法）の全生存期間（OS）を比較した、主要評価項目、副次評価項目、腫瘍縮小を示す Waterfall プロット、サブグループ解析、探索的解析、有効性および安全性データが含まれています。

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 BRAFTOVI[®]（エンコラフェニブ）および MEK 阻害剤の MEKTOVI[®]（ビニメチニブ）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。

BRAFTOVI と MEKTOVI の国内承認および開発状況について

2019 年 1 月に、当社は両剤の併用療法による「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を取得し、同年 2 月より販売を開始しました。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。

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



本資料は、小野薬品がライセンス契約している米国アレイ バイオフーマ社が 2019 年 7 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。

**アレイ バイオフーマ社、第 21 回 ESMO（欧州臨床腫瘍学会）世界消化器癌学会で、
BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんを対象とした BRAFTOVI、MEKTOVI および
Cetuximab の併用療法の BEACON CRC 試験の中間解析の結果を発表**

- 以前に公表しましたように、BRAFTOVI の併用療法は、対照併用療法と比較して、全生存期間および奏効率で統計学的に有意な改善を示しました。
- 今回のデータは、BRAF 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん患者にとって、初めての化学療法を含まない標的治療のレジメンとなる可能性を裏付けるものです。
- 今回の結果は、本日、2019 年 7 月 6 日に口頭発表されました。

（コロラド州ボルダー、2019 年 7 月 6 日）－ Array BioPharma Inc.（Nasdaq : ARRAY、以下、Array 社）は、本日、1～2 回の治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん（mCRC）患者を対象に、BRAF 阻害剤である BRAFTOVI[®]（encorafenib : エンコラフェニブ）、MEK 阻害剤である MEKTOVI[®]（binimetinib : ビニメチニブ）および抗 EGFR 抗体である ERBITUX[®]（cetuximab : セツキシマブ）の BRAFTOVI トリプレット療法（3 剤併用療法）を評価した第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の結果を公表したことを発表しました。今回、公表されたデータには、最初に無作為に割り付けられた患者 331 例を含め、十分な追跡調査期間を有する患者サブセットにおいて BRAFTOVI の 3 剤併用療法と BRAFTOVI および cetuximab のダブルット療法（2 剤併用療法）の全生存期間（OS）を比較した、主要評価項目、副次評価項目、腫瘍縮小を示す Waterfall プロット、サブグループ解析、探索的解析、有効性および安全性データが含まれています。

今回の結果では、BRAFTOVI の 3 剤併用療法群は、cetuximab と irinotecan を含むレジメン（対照併用療法）と比較して、OS で BRAFTOVI 3 剤併用療法群 9.0 カ月 vs 対照併用療法群 5.4 カ月（ハザード比 0.52 ; 95%信頼区間 : 0.39 – 0.70 ; p<0.0001）、および盲検化独立中央評価（BICR）で判定された確定奏効率（ORR）で 3 剤併用療法群 26.1% vs 対照併用療法群 1.9%、p<0.0001）で統計学的に有意な改善を示しました。BRAFTOVI 3 剤併用療法群の無増悪生存期間の中央値（mPFS）は、BRAFTOVI の 3 剤併用療法群で 4.3 カ月 vs 対照併用療法群で 1.5 カ月（ハザード比 0.38 ; 95%信頼区間 : 0.29 - 0.49 ; p<0.0001）でした。

これらのデータは、スペイン、バルセロナで開催中の第 21 回 ESMO 世界消化器癌学会で 7 月 6 日（土）に口頭発表されました。

テキサス州立大学 MD アンダーソンがんセンター、Cancer Medicine 部門、消化器腫瘍内科の准教授である Scott Kopetz (M.D., Ph.D., FACP) は、次のように述べています。「治療法を変える可能性を秘めた BEACON CRC 試験の中間解析の結果で、BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん患者さんにおいて、現在の標準治療の選択肢と比較して有意な予後の改善を示せたことを大変うれしく思います。今回のデータは、現在治療選択肢が限定されているこの患者集団にとって、新たな可能性を秘めた標準治療のレジメンとして BRAFTOVI の 3 剤併用療法を裏付けるエビデンスの母体となります。」

今回の中間解析では、副次評価項目の有効性でも改善が示されました。BRAFTOVI の 2 剤併用療法を受けた患者において、対照併用療法群と比較して、OS の中央値で 2 剤併用療法群 8.4 カ月 vs 対照併用群 5.4 カ月（ハザード比 0.60；95%信頼区間：0.45 - 0.79； $p=0.0003$ ）および BICR による評価の ORR 判定で：2 剤併用療法群 20.4% vs 対照併用群 1.9%、 $p<0.0001$ ）で統計学的に有意な改善を示しました。さらに、mPFS は、BRAFTOVI の 2 剤併用療法群で 4.2 カ月 vs 対照併用療法群で 1.5 カ月（ハザード比 0.40；95%信頼区間：0.31 - 0.52； $p<0.0001$ ）でした。

BRAFTOVI の 3 剤併用群と BRAFTOVI の 2 剤併用療法群との記述的な比較では、ORR および OS（ハザード比 0.79；95%信頼区間：0.59 - 1.06）を含む全評価項目で、BRAFTOVI の 3 剤併用群において肯定的な傾向が認められました。

BEACON CRC 試験の対照併用療法群の有効性の全評価項目は、以前に報告されている試験およびこれまでのデータと一貫しており、BRAF 遺伝子変異陽性の mCRC 患者は、全般に現在の治療法では予後が悪いことを示しています。このアンメットニーズの高い患者集団に対して、現在 FDA が承認した治療法はありません[1-13]。BRAF 遺伝子変異陽性は、mCRC 患者の 15%以下で発生すると推定されており、V600E は最も多い BRAF 遺伝子変異です [1-3,12-14]。

BRAFTOVI の 3 剤および 2 剤併用療法では、予期せぬ毒性が認められず、全般に忍容性は良好でした。BRAFTOVI の 3 剤および 2 剤併用療法の安全性プロファイルは、各々のレジメンおよび MEK、RAF および EGFR 療法でこれまでに報告されているものと一貫していました。BRAFTOVI の 3 剤および 2 剤併用療法群、および対照併用療法群で認められたグレード 3 以上の有害事象は、各々、患者の 58%、50%および 61%でした。有害事象による投与の中止は、BRAFTOVI の 3 剤併用群で 7%、2 剤併用療法群で 8%、および対照併用療法群で 11%でした。

2019 年 5 月 21 日に、Array 社は第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の最初の間解の解析の結果を発表しました。その結果では、BRAFTOVI の 3 剤併用療法群は、対照併用療法群と比較して、OS および ORR で統計学的に有意な改善を示し、死亡リスクを 48%軽減しました。

Array 社は、2019 年下半期に販売承認を受けるために、BEACON CRC 試験の結果を提出する意向です。

National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®：全米総合癌センターネットワーク）は、2019 年 3 月に大腸がんに関する Clinical Practice ガイドラインを改定して、転移性疾患に対し 1～2 回の前治療に効果がなかった場合、BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者のカテゴリー 2A の治療として BRAFTOVI、MEKTOVI および抗 EGFR 抗体との 3 剤併用療法を追加しました。NCCN の推奨は、BEACON CRC 試験の safety lead-in のデータに基づいています。

BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者に対する BRAFTOVI、MEKTOVI および ERBITUX の 3 剤併用療法は、治験中であり、FDA に承認されていません。

ESMO 世界消化器癌学会でのプレゼンテーション資料の PDF は、Array 社のウェブサイト <https://www.arraybiopharma.com/our-science/publications> でご覧いただけます。

大腸がんについて

大腸がん（CRC）は、世界で男性で 3 番目、女性では 2 番目に多いタイプのがんであり、2018 年には約 180 万人が新たに診断されています [15,16]。米国だけで、2018 年に推定 140,250 人が結腸または直腸がんと診断され、毎年約 50,000 人が亡くなると推定されています [17]。BRAF 遺伝子変異陽性は、mCRC 患者の 15%以下で発生すると推定されており、これらの患者の予

後は不良です [1-3,12-14]。V600 遺伝子変異は最も多い BRAF 遺伝子変異で、BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の CRC 患者の死亡リスクは、BRAF 野生型の患者の 2 倍以上です [12,13]。BEACON CRC 試験の対照群と同様に、irinotecan と cetuximab を含む複数のレジメンで、1~2 回の前治療後に病勢進行した BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者における臨床活性のベンチマークが確立されています。同様の患者集団で直近のプロスペクティブな第 II 相試験におけるベンチマークには、OS の中央値で 5.9 カ月、mPFS で 2.0 カ月および ORR で 4%が含まれています [4]。BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC は、現在、大きなアンメットニーズが残された領域であり、現在、BRAF 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんを適応とした治療薬が FDA により承認されておらず、これらの患者さんでは既存の化学療法剤のレジメンでのベネフィットは限定的です [9-11]。BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC に関する情報は、www.brafmccr.com をご参照ください。

BEACON CRC 試験について

BEACON CRC 試験は、1~2 レジメンの治療後に病勢進行した BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者を対象に、BRAFTOVI、MEKTOVI および ERBITUX の有効性及び安全性を評価したグローバル無作為化非盲検試験です。BEACON CRC 試験は、BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC を対象とした BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤併用の標的治療を評価するようデザインされた最初で唯一の第 III 相臨床試験です。患者 30 例が Safety lead-in 評価に組み入れられ、3 剤併用療法 (BRAFTOVI 300 mg、1 日 1 回、MEKTOVI 45 mg、1 日 2 回および ERBITUX のラベルに基づく用法・用量)を受けました。患者 30 例中 29 例が BRAF^{V600} 遺伝子変異陽性でした。1 例だけに DNA ミスマッチ修復機構欠損による高頻度マイクロサテライト不安定性が検出されました。以前に発表されたように、3 剤併用療法で良好な忍容性が認められ、本試験の無作為化を開始することができました。BEACON CRC 試験の無作為化された部分は、ERBITUX と irinotecan の併用療法と比較して、MEKTOVI の有無と ERBITUX の併用における BRAFTOVI の有効性を評価するようデザインされています。患者 655 例が、3 剤併用療法、2 剤併用療法 (BRAFTOVI および ERBITUX) または対照併用療法 (ERBITUX と irinotecan の併用療法) を受けるよう 1 : 1 : 1 に無作為に割り付けられました。本試験は、ORR を含む評価項目の中間解析を行うよう修正されました。主要評価項目は、対照併用療法と比較した 3 剤併用療法の全生存期間です。副次評価項目は、対照併用療法と比較した 2 剤併用療法の有効性、2 剤併用療法と比較した 3 剤併用療法の有効性です。他の副次評価項目には、PFS、奏効期間、安全性および忍容性が含まれます。健康関連の QOL データも評価されます。この試験は、北米、南米、欧州、アジア太平洋地域の 200 以上の治験施設で実施されています。BEACON CRC 試験は、小野薬品、Pierre Fabre 社およびドイツ、ダルムシュタットにある Merck KGaA 社 (北米以外の治験施設を支援) の共同で実施されています。

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 野生型の悪性黒色腫の患者の治療薬としては適応とはされていません。欧州では、この併用療法は検証された検査法により検出された BRAF^{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。日本では、この併用療法は BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫の効能・効果で承認されています。BRAFTOVI と MEKTOVI の併用療法は、オーストラリアで承認されており、スイス医薬品庁 (Swissmedic) は、現在、Pierre Fabre 社が提出した BRAFTOVI および MEKTOVI の販売承認申請を審査しています。

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（日本および韓国を除く）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。

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、がんおよび他の重篤な疾患の患者さんの治療薬として、画期的な忍容性の良好な標的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、また他の主要な世界市場においては提携会社と、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、BRAFTOVI[®]（エンコラフェニブ）カプセルを MEKTOVI[®]（ビニメチニブ）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がんを対象とした第Ⅲ相臨床試験を含む、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、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。これらには、selumetinib（AstraZeneca 社と提携）、LOXO-292（Eli Lilly 社と提携）、ipatasertib（Genentech 社と提携）、tucatinib（Seattle Genetics 社と提携）および ARRY-797 が含まれており、現在、申請に向けた試験が実施されています。Vitrakvi[®]（larotrectinib、Bayer AG 社と提携）は米国で承認されており、Ganovo[®]（danoprevir、Roche 社と提携）は中国で承認されました。Array 社に関する詳細は、www.arraybiopharma.com をご参照いただくか、Twitter と LinkedIn の @arraybiopharma をご参照ください。

参考文献

- [1] Saridaki, et al., PLoS One. 2013.
- [2] Loupakis, et al., Br J Cancer. 2009.
- [3] Corcoran, et al., Cancer Discovery. 2012
- [4] Kopetz, et al., ASCO 2017.
- [5] De Roock, et al., Lancet Oncol. 2010.
- [6] Ulivi, et al., J Transl Med. 2012.
- [7] Peeters, et al., ASCO 2014.
- [8] Seymour, et al., Lancet Oncol. 2013 (supplementary appendix).
- [9] Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Colon Cancer. V.2.2019.
- [10] Van Cutsem, et al., Annals of Oncology. 2016.
- [11] Ursem, et al., Gastrointest Cancer, 2018.
- [12] Sorbye, et al., PLoS One. 2015.
- [13] Safaee, et al. PLoS One. 2012.
- [14] Vecchione, et al., Cell. 2016.
- [15] Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-3rd-edition.pdf>. Accessed January 2018.
- [16] Bray, et al. *CA Cancer J Clin*. 2018.
- [17] Cancer Facts & Figures 2018. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-factsand-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>. Accessed January 2018.