

2019年12月19日

各位

小野薬品工業株式会社

米国 FDA は、治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんを対象とした BRAFTOVI[®]および ERBITUX[®]との併用療法 (BRAFTOVI 2 剤併用療法) の適応追加の承認申請を優先審査の対象として受理

本資料は、小野薬品がライセンス契約しているファイザー社が2019年12月18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、<https://investors.pfizer.com/investor-news/default.aspx> 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

(ニューヨーク州ニューヨーク、2019年12月18日) - Pfizer Inc. (NYSE : PFE、以下、Pfizer 社) は、本日、米国食品医薬品局 (FDA) が、1~2 回の治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の進行・転移性大腸がん (mCRC) 患者を対象に、BRAFTOVI[®] (エンコラフェニブ) と ERBITUX[®] (セツキシマブ) の 2 剤併用療法 (BRAFTOVI 2 剤併用療法)、および BRAFTOVI、ERBITUX と MEKTOVI[®] (ビニメチニブ) の 3 剤併用療法 (BRAFTOVI 3 剤併用療法) の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の結果に基づき、BRAFTOVI 2 剤併用療法の適応追加の承認申請 (sNDA) を優先審査の対象として受理したことを発表しました。

小野薬品工業と Pfizer 社の提携について

小野薬品工業は、2017年5月に Array BioPharma Inc. (現、Pfizer 社の子会社) 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、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。

BRAFTOVI と MEKTOVI の国内承認および開発状況について

2019年1月に、当社は両製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、両製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第Ⅲ相試験 (COLUMBUS 試験)、BRAF 遺伝子変異陽性の大腸がんを対象とした第Ⅲ相試験 (BEACON CRC 試験)、および両製剤と ERBITUX (cetuximab) の 3 剤併用療法による治療歴のない BRAF 遺伝子変異陽性大腸がんを対象とした第Ⅱ相試験 (ANCHOR 試験) などの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ファイザー社が 2019 年 12 月 18 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。

米国 FDA は、治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんを対象とした BRAFTOVI[®] および ERBITUX[®] との併用療法（BRAFTOVI 2 剤併用療法）の適応追加の承認申請を優先審査の対象として受理

（ニューヨーク州ニューヨーク、2019 年 12 月 18 日）－ Pfizer Inc.（NYSE : PFE、以下、Pfizer 社）は、本日、米国食品医薬品局（FDA）が、1～2 回の治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の進行・転移性大腸がん（mCRC）患者を対象に、BRAFTOVI[®]（エンコラフェニブ）と ERBITUX[®]（セツキシマブ）の 2 剤併用療法（BRAFTOVI 2 剤併用療法）、および BRAFTOVI、ERBITUX と MEKTOVI[®]（ビニメチニブ）の 3 剤併用療法（BRAFTOVI 3 剤併用療法）の有効性および安全性を評価した第Ⅲ相 BEACON CRC 試験の結果に基づき、BRAFTOVI 2 剤併用療法の適応追加の承認申請（sNDA）を優先審査の対象として受理したことを発表しました。

ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌（NEJM）に掲載されていますように、BEACON CRC 試験の結果において、BRAFTOVI 2 剤併用療法および BRAFTOVI 3 剤併用療法は、ERBITUX と irinotecan を含むレジメン（対照併用療法）と比較して、全生存期間（OS）および奏効率（ORR）で改善を示しました¹。2 剤併用療法群と 3 剤併用療法群を数値比較した結果、全体の患者集団において両併用療法群間で同程度の有効性が示されました。両併用療法群において予期せぬ毒性は認められませんでした。

Pfizer 社のグローバル製品開発部門のオンコロジー、開発担当責任者（Chief Development Officer）である Chris Boshoff（M.D. Ph.D.）は次のように述べています。「FDA により BRAFTOVI の 2 剤併用療法の申請が受理されたことは、BRAF^{V600E} 遺伝子変異を有する mCRC 患者さんにとって大変喜ばしいニュースです。現在、治療歴を有する BRAF 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんに対して FDA が承認した治療法はありません。BRAFTOVI 2 剤併用療法が、承認されれば、特に予後不良のこの患者集団に対して最初の標的治療のレジメンとなります。未治療の患者さんを対象にした進行中の第Ⅱ相 ANCHOR 試験も含め、早期治療ラインの BRAF 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんに対して、引き続き、この 2 剤併用療法による標的治療レジメンに MEKTOVI 併用の有無でのレジメンの探索に取り組んでいきます。」

FDA は、顕著な治療の進歩を提供できる薬剤や、適切な治療法が存在しない領域で治療を提供できる薬剤に対して優先審査を行います。処方せん薬ユーザーフィー法（PDUFA）に基づく FDA の審査終了の目標期日は、2020 年 4 月です。

2019 年 11 月 2 日に、欧州医薬品庁（EMA）は、BEACON CRC 試験に基づく Pierre Fabre 社の承認申請の審査を開始しました。

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^{2,3}。米国だけで、2018年に推定140,250人が結腸または直腸がんとして診断され、毎年約50,000人が亡くなっていると推定されています⁴。BRAF 遺伝子変異陽性は、mCRC 患者の15%以下で発症すると推定されており、これらの患者の予後は不良です⁵⁻¹⁰。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^{7,8}。現在、BRAF 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんを適応とした治療法は承認されておらず、BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC は、大きなアンメットニーズが残された領域です¹¹⁻¹³。

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 の有効性およ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 試験の無作為化パートでは、ERBITUX と irinotecan を含む併用療法と比較して、MEKTOVI の有無と、BRAFTOVI と ERBITUX の併用療法の有効性および安全性を評価するようデザインされています。患者 665 例が、3 剤併用療法、2 剤併用療法（BRAFTOVI と ERBITUX）または対照併用療法（irinotecan を含む ERBITUX 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改訂されました。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、および 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、無増悪生存期間、奏効期間、安全性および忍容性が含まれています。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、悪性黒色腫および大腸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 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又は効果で承認されています。

Pfizer 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。小野薬品は、日本および韓国で両製剤を商業化する独占的権利を、Medison 社がイスラエルで両製剤を商業化する独占的権利を、Pierre Fabre 社が欧州、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保有しています。

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。

Pfizer 社 オンコロジーについて

Pfizer 社 オンコロジーは、患者さんの生活に意義のある変革をもたらすことができると確信するいかなる分野でも医学の発展に取り組んでいます。現在、Pfizer 社 オンコロジーは、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肺がん、白血病および悪性黒色腫を含む 30 以上のがん腫にわたって、22 品目の承認された画期的ながん治療薬やバイオシミラーをはじめ、業界をリードするポートフォリオを有しています。Pfizer 社 オンコロジーは、がん領域における軌跡に変革をもたらすよう取り組んでいます。

Pfizer 社：患者さんの生活を大きく変えるブレイクスルーを生み出す

Pfizer 社はサイエンスとグローバルなリソースを活用し、皆様が健康で長生きし、生活を大きく改善するための治療法をお届けしています。私たちは、画期的な医薬品をワクチンをはじめ、ヘルスケア製品の探索、開発および製造における品質、安全性および価値の基準設定に取り組んでいます。日々、Pfizer 社の社員は、現代の最も恐れられている疾患に挑むべく、健康、予防、治療および治癒を促進するため、先進国および新興国市場で貢献しています。卓越した革新的なバイオ医薬品企業の責務として、世界中で信頼でき、容易に入手できるヘルスケアへのアクセスを支援し、拡張できるように医療従事者、政府、地域社会と協力しています。150 年以上にわたり、Pfizer 社は私たちに信頼を寄せてくださる皆様のために、前進を続けてきました。私たちは、定期的に投資家にとって重要と思われる情報をウェブサイト (www.pfizer.com) に投稿しています。さらに、詳細については、www.pfizer.com をご覧くださるか、@Pfizer と @Pfizer_News で Twitter、LinkedIn、YouTube および [Facebook.com/Pfizer](https://www.facebook.com/Pfizer) で Facebook をご覧ください。

参考文献

1. Kopetz, S., Grothey, A., Yaeger, R., et al. (2019). Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(17), 1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075
2. 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
3. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. doi:10.3322/caac.21492
4. 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.
5. Saridaki, Z., Tzardi, M., Sfakianaki, M., et al. (2013). BRAFV600E Mutation Analysis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Daily Clinical Practice: Correlations with Clinical Characteristics, and Its Impact on Patients' Outcome. *PLoS ONE*, 8(12). doi:10.1371/journal.pone.0084604
6. Loupakis, F., Ruzzo, A., Cremolini, C., et al. (2009). KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *British journal of cancer*, 101(4), 715–721. doi:10.1038/sj.bjc.6605177

7. Corcoran, R. B., Ebi, H., Turke, A. B., Coffee, et al. (2012). EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer discovery*, 2(3), 227–235. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0341
8. Sorbye, H., Dragomir, A., Sundström, M., et al. (2015). High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. *PLoS ONE*, 10(6), e0131046. doi:10.1371/journal.pone.0131046
9. Safaee Ardekani, G., Jafarnejad, S. M., Tan, L., et al. (2012). The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 7(10), e47054. doi:10.1371/journal.pone.0047054
10. Vecchione, L., Gambino, V., Raaijmakers, J., et al. (2016). A Vulnerability of a Subset of Colon Cancers with Potential Clinical Utility. *Cell*, 165(2), 317-330. doi:10.1016/j.cell.2016.02.059
11. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Colon Cancer. V.2.2019.
12. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., et al. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235
13. Ursem, C., Atreya, C. E., & Van Loon, K. (2018). Emerging treatment options for BRAF-mutant colorectal cancer. *Gastrointestinal cancer : targets and therapy*, 8, 13–23. doi:10.2147/GICTT.S125940