

2020年3月4日

各位

小野薬品工業株式会社

**BRAF 阻害剤「ビラフトビ®カプセル」および MEK 阻害剤「メクトビ®錠」
「BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する
効能又は効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請**

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®（一般名：エンコラフェニブ）カプセル 50mg」（以下、ビラフトビ）および **MEK 阻害剤**である「メクトビ®（一般名：ピニメチニブ）錠 15mg」（以下、メクトビ）について、抗ヒト **EGFR** モノクローナル抗体であるセツキシマブとの **3 剤併用療法**における「**BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌**」に対する効能又は効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行いましたので、お知らせします。

今回の申請は、1 次治療又は 2 次治療後に進行した **BRAF V600E** 変異を有する治癒切除不能な進行又は再発の結腸・直腸癌の患者を対象に実施された国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験（**BEACON CRC 試験**）の結果に基づいています。本試験の結果、主要評価項目の 1 つである全生存期間（**OS**）の中央値は、ビラフトビ、メクトビとセツキシマブの **3 剤併用療法（3 剤群）**で **9.0** カ月、対照化学療法（イリノテカンとセツキシマブを含む併用療法）（対照群）で **5.4** カ月であり、**3 剤群は、対照群と比較して、統計学的に有意な延長を示しました（ハザード比 0.52；95%信頼区間：0.39 - 0.70；p<0.0001）**。また、もう 1 つの主要評価項目である盲検下独立中央判定（**BICR**）に基づく奏効率（**ORR**）では、**3 剤群で 26.1%**、対照群で **1.9%**であり、**3 剤群は、対照群と比較して、統計学的に有意な改善を示しました（p<0.0001）**。また、**3 剤群において予期せぬ毒性は認められませんでした**。

結腸・直腸がんについて

結腸・直腸がんは、原発性に結腸または直腸に発生する悪性腫瘍です。日本では、年間約 **14.6** 万人（全世界では約 **180** 万人）が新たに結腸・直腸がんと診断され、年間約 **5.7** 万人（全世界では約 **86.1** 万人）の死亡が報告されています*1。

日本では、**BRAF^{V600E}** 遺伝子変異陽性は、結腸・直腸がん患者の **4.5 - 6.7%**（欧米では **5 - 12%**）に認められ、**BRAF^{V600E}** 変異のない場合と比べ予後が不良です*2。現在、**BRAF 遺伝子変異陽性の結腸・直腸がんの効能又は効果で承認された薬剤はなく、大きなアンメットニーズが残された領域で、新たな治療選択肢が必要とされています**。

*1： Globocan 2018: Population Fact Sheets Available at: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>

*2： 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス、日本臨床腫瘍学会、第 4 版 2019 年 12 月

BEACON CRC 試験について

BEACON CRC 試験は、1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF^{V600E} 変異を有する治癒切除不能な進行又は再発の結腸・直腸癌患者を対象にビラフトビ、メクトビとセツキシマブの 3 剤併用療法の有効性および安全性を評価した国際共同無作為化非盲検第 III 相試験です。

本試験の無作為化パートでは、患者 665 例が、ビラフトビ、メクトビとセツキシマブの 3 剤併用療法、ビラフトビとセツキシマブの 2 剤併用療法、またはイリノテカンとセツキシマブを含む対照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。ビラフトビは 300 mg を 1 日 1 回投与、メクトビは 1 回 45 mg を 1 日 2 回投与、セツキシマブは初回のみ 400 mg/m²、その後 250 mg/m² を週 1 回投与されました。患者には、疾患の進行、許容できない毒性などが確認されるまで投与が継続されました。本試験の主要評価項目は、対照併用療法と比較した 3 剤併用療法の全生存期間 (OS) および盲検下独立中央判定 (BICR) に基づく奏効率 (ORR) です。副次評価項目には、無増悪生存期間 (PFS)、奏効期間 (DOR) および安全性などが含まれています。

ビラフトビおよびメクトビについて

ビラフトビは低分子 BRAF 阻害剤であり、メクトビは低分子 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、悪性黒色腫および結腸・直腸がんを含む多くのがんにおいて生じることが報告されています。ビラフトビおよびメクトビは、どちらもこの経路の重要な酵素を標的としています。

日本では、当社が 2019 年 1 月に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」に対する効能又は効果で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^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象とした第 III 相試験 (COLUMBUS 試験)、両製剤およびセツキシマブの 3 剤併用療法による治療歴のない BRAF^{V600E} 遺伝子変異を有する結腸・直腸がんを対象とした第 II 相試験 (ANCHOR CRC 試験) などの臨床試験が実施されています。

海外においては、Array BioPharma Inc. (現、Pfizer 社の子会社) およびそのパートナーが、各々、2018 年に米国および EU で「切除不能または転移性の BRAF^{V600} 変異を有する悪性黒色腫」に関する適応症で承認を取得し、販売しています。また「治療歴を有する BRAF^{V600E} 変異を有する転移性結腸・直腸がん」に関する適応症についても、2019 年に米国および EU で承認申請されています。

小野薬品工業と Pfizer 社の提携について

当社は、2017 年 5 月に Array BioPharma Inc. (2019 年 7 月 30 日より Pfizer 社の子会社) と BRAF 阻害剤のビラフトビ (エンコラフェニブ) および MEK 阻害剤のメクトビ (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。

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