

2020年4月13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の治療薬として
セツキシマブとの併用療法で BRAFTOVI[®]を承認**

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 2020 年 4 月 8 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、2020 年 4 月 8 日）－ Pfizer Inc.（NYSE : PFE、以下、Pfizer 社）は、本日、米国食品医薬品局（FDA）が、「治療歴を有し、FDA が承認した検査法で検出された BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん（mCRC）の成人患者の治療薬としてセツキシマブ（ERBITUX[®]の製品名で販売）との併用療法」で、BRAFTOVI[®]（エンコラフェニブ）を承認したことを発表しました¹。今回の承認は、治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者を対象に評価した唯一の第Ⅲ相試験である BEACON CRC 試験の結果に基づいています。

小野薬品工業と Pfizer 社の提携について

小野薬品工業株式会社は、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 BRAFTOVI および MEKTOVI 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に係る両製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。2020 年 3 月には、両製剤と抗ヒト EGFR モノクローナル抗体であるセツキシマブとの 3 剤併用療法による「BRAF 遺伝子変異を有する治療歴のない進行・再発の結腸・直腸癌」に対する効能又は効果の追加に係る両製剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行いました。

現在、両製剤について、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）、治療歴を有する 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）などの臨床試験を実施しています。

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 2020 年 4 月 8 日（米国現地時間）に発表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の治療薬として セツキシマブとの併用療法で BRAFTOVI[®]を承認

- BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法は、治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がんの成人患者の治療薬として FDA が承認した初めてで唯一の標的治療のレジメンです。

（ニューヨーク州ニューヨーク、2020 年 4 月 8 日）－ Pfizer Inc. (NYSE : PFE、以下、Pfizer 社) は、本日、米国食品医薬品局 (FDA) が、「治療歴を有し、FDA が承認した検査法で検出された BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん (mCRC) の成人患者の治療薬としてセツキシマブ (ERBITUX[®]の製品名で販売) との併用療法」で、BRAFTOVI[®] (エンコラフェニブ) を承認したことを発表しました¹。今回の承認は、治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者を対象に評価した唯一の第Ⅲ相試験である BEACON CRC 試験の結果に基づいています。

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。「当社は、特定の遺伝子変異によるがん患者さんを救うことができる標的治療薬の開発に取り組んでおり、セツキシマブとの併用療法で FDA から BRAFTOVI の承認を取得したことを嬉しく思います。BEACON CRC 第Ⅲ相試験に参加いただいた患者さんおよび治験責任医師に感謝するとともに、治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんに標的治療の選択肢をご提供できることを誇りに思います。今後を見据えて、より早期治療ラインに対して、引き続き、この治療レジメンの探索に取り組んでいきます。」

BEACON CRC 試験の結果、BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法群における全生存期間 (OS) の中央値は、8.4 カ月 (95%信頼区間 : 7.5 - 11.0) で、対照療法群 (セツキシマブとイリノテカンもしくはセツキシマブと FOLFIRI を含むレジメン) で 5.4 カ月 (ハザード比 0.60 ; 95%信頼区間 : 0.45 - 0.79 ; p=0.0003) でした。また、対照療法群の奏効率 (ORR) 2% (95%信頼区間 : 0% - 7%) と比較して、BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法群では 20% (95%信頼区間 : 13% - 29%) の改善を示しました (p<0.0001)。さらに、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法群で 4.2 カ月 (95%信頼区間 : 3.7 - 5.4)、対照療法群で 1.5 カ月 (95%信頼区間 : 1.4 - 1.7) (ハザード比 0.40 ; 95%信頼区間 : 0.31 - 0.52 ; p<0.0001) でした。

テキサス州立大学 MD アンダーソンがんセンター、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。「BRAF 遺伝子変異陽性は、mCRC 患者さんの 15%以下で発症すると推定されており、これらの患者さんの予後は不良です。BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法は、治療歴を有する BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者さんにとって、初めてで唯一の標的レジメンであり、大変必要とされている新たな治療選択肢となります。」

BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法群で最も一般的に報告された副作用（25%以上）は、疲労、悪心、下痢、ざ瘡様皮膚炎、腹痛、食欲減退、関節痛および発疹でした。

FDA は、本申請をブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定し、優先審査として受理しました。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。

Pfizer 社は、BRAFTOVI を処方される患者さんが、この重要な治療選択肢を利用できるように取り組んでいます。Pfizer 社は、米国の患者さん自身の恩恵を理解し、処方された Pfizer 社のオンコロジー薬の資金援助に繋がるよう支援していきます。

大腸がんについて

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、2020年に推定147,950人が結腸または直腸がんと診断され、毎年約53,000人が亡くな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。BRAF^{V600E} 遺伝子変異は最も多い BRAF 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^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者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

BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法は、多施設無作為化実薬対照非盲検第Ⅲ相 BEACON CRC 試験で評価されました。患者の適格性として、1または2レジメンの治療後に病勢進行し、FDA が承認した検査法で検出された BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性の mCRC 患者であることが対象とされました。

患者は、以下のいずれかの投与を受けるよう 1 : 1 : 1 に無作為に割り付けられました。

- BRAFTOVI 300 mg 経口、1日1回＋セツキシマブ（BRAFTOVI/セツキシマブ併用療法群）
- BRAFTOVI 300 mg 経口、1日1回＋セツキシマブ＋ビニメチニブ
- イリノテカン＋セツキシマブもしくは FOLFIRI＋セツキシマブ

主要評価項目は OS でした。他の有効性評価項目は、PFS、盲検下独立中央判定（BICR）で評価された ORR および奏効期間（DOR）でした。OS および PFS は全患者で評価されました。ORR および DOR は BRAFTOVI/セツキシマブ併用療法群および対照療法群に割り付けられた最初の 220 例のサブセットで評価されました。BRAFTOVI/セツキシマブ併用療法群には患者 220 例、対照療法群には患者 221 例が割り付けられました。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）の支援を受け実施されました。

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。

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](https://twitter.com/Pfizer) と [@Pfizer News](https://twitter.com/Pfizer_News) で Twitter、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/pfizer)、[YouTube](https://www.youtube.com/channel/UCv31111111111111111111) 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. BRAFTOVI® (encorafenib) Prescribing Information. Boulder, CO: Array BioPharma Inc. (a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.): 2020
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 2020. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>. Accessed January 2020.
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