

2020年11月27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®（一般名：エンコラフェニブ）カプセル 50mg、同 75mg」（以下、ビラフトビ）および **MEK 阻害剤**である「メクトビ®（一般名：ビニメチニブ）錠 15mg」（以下、メクトビ）について、ビラフトビとメクトビおよび抗ヒト **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**、およびビラフトビとセツキシマブの **2 剤併用療法**における「がん化学療法後に増悪した **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を取得しましたので、お知らせします。

今回の承認は、1 次治療又は 2 次治療後に進行した **BRAF** <sup>V600E</sup> 変異を有する治癒切除不能な進行又は再発の結腸・直腸がん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、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、主要評価項目の 1 つである **3 剤群**と対照群で比較した **OS** で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**）。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**）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、副次評価項目の 1 つであるビラフトビとセツキシマブの **2 剤併用療法（2 剤群）**における **OS** の中央値は **8.4** カ月であり、**2 剤群**は対照群と比較して統計学的に有意な **OS** の延長を示しました（ハザード比 **0.60**；**95%**信頼区間：**0.45 - 0.79**；**p=0.0002**）。もう 1 つの副次評価項目である **2 剤群**における **BICR** に基づく **ORR**は **20.4%**であり、**2 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**）。

本試験におけるビラフトビとメクトビの安全性プロファイルに関しては、**3 剤群**および **2 剤群**の両群において予期せぬ毒性は認められませんでした。

### **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** <sup>V600E</sup> 変異を有する治癒切除不能な進行又は再発の結腸・直腸がん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**の有効性及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/m<sup>2</sup>、その後 250 mg/m<sup>2</sup>を週 1回投与されました。患者には、疾患の進行、忍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、対照群と比較した 3 剤群の全生存期間 (OS) および盲検下独立中央判定 (BICR) に基づく奏効率 (ORR) です。主な副次評価項目は、対照群と比較した 2 剤群の OS および BICR に基づく ORR です。

#### ビラフトビ®カプセル 50 mg、同 75mg の概要

製品名	ビラフトビ®カプセル 50 mg、同 75 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 ○ <u>がん化学療法後に増悪した 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</u>
用法・用量	<u>&lt;BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫&gt;</u> 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。 <u>&lt;がん化学療法後に増悪した 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&gt;</u> セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）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 300mg 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	2020年11月27日
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

注：今回の承認による改訂箇所は下線で表示

#### 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 ○ <u>がん化学療法後に増悪した 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</u>
用法・用量	<u>&lt;BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫&gt;</u> エンコラフェ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 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。 <u>&lt;がん化学療法後に増悪した 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&gt;</u> エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）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 45 mg 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	2020年11月27日
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

注：今回の承認による改訂箇所は下線で表示

## 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<sup>V600E</sup>** 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<sup>V600E</sup>** 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

## 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、両剤の併用療法による **BRAF<sup>V600</sup>** 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）、両剤とセツキシマブの 3 剤併用療法による治療歴のない **BRAF<sup>V600E</sup>** 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）等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である **Pierre Fabre** が、各々、2018 年に米国および EU でビラフトビとメクトビの併用療法で「切除不能または転移性の **BRAF<sup>V600</sup>** 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、2020 年に米国および EU でビラフトビとセツキシマブの併用療法で「治療歴を有する **BRAF<sup>V600E</sup>** 変異を有する進行又は再発の結腸・直腸がん」の適応症でも承認を取得しています。

## 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