第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

悪性黒色腫患者に認められる BRAF 遺伝子変異は，原発部位が体幹部，低年齢での発症，慢性皮膚障害の所見がない，短い生存期間など，高リスクと考えられる悪性黒色腫の特徴との間に関連性が報告されている [1)]．2018 年 2 月現在，日本において「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る治療薬は，BRAF 阻害剤のベムラフェニブ，ダブラフェニブ，並びにダブラフェニブ及び MEK 阻害剤のトラメチニブの併用療法である．しかし，ベムラフェニブ及びダブラフェニブには薬剤耐性，ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法には重篤な発熱性反応などが報告されており，その効果を得られる患者は限定的であり，安全性の管理の観点からもより有用な薬剤開発の必要性は依然として高いと考えられる．

Encorafenib（LGX818 又は ONO-7702）は，選択的で経口投与可能な ATP 競合型の BRAF 阻害剤であり，BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を含むヒトがん細胞株の増殖を抑制した．一方，野生型 BRAF を有する細胞株に対して，encorafenib が増殖抑制作用を示した株はほとんどなかった．Binimetinib（MEK162，ARRAY-438162 又は ONO-7703）は，選択的で経口投与可能な ATP 不競合型の MEK 阻害剤であり，BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を含むヒトがん細胞株の増殖を抑制した．Encorafenib 及び binimetinib の併用は，MAP キナーゼ経路上の RAF 及び MEK を同時に阻害することで BRAF V600 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞株の増殖を強力に抑制した．また，マウス異種移植モデルにおいて単剤よりも強力に腫瘍を縮小させるとともに，獲得耐性の出現による腫瘍の再増殖を抑制した．

本申請の主要な臨床試験は CMEK162B2301 試験である．CMEK162B2301 試験は，局所進行切除不能又は転移性 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした，2 パート，多施設，非盲検，無作為化，実薬対照，国際共同第Ⅲ相試験である．本試験の Part 1 では，encorafenib 450 mg 1 日 1 回投与（QD）及び binimetinib 45 mg 1 日 2 回投与（BID）の併用投与（Combo 450）の効果を，ベムラフェニブ 960 mg BID 及び encorafenib 300 mg QD の単剤投与とそれぞれ評価した．その結果，BIRC の評価に基づく PFS の中央値はベムラフェニブ群の 7.3 カ月と比較して Combo 450 群で 14.9 カ月と 2 倍以上延長し，主要評価項目を達成した．また，本試験の Part 2 では，encorafenib 及び binimetinib の併用投与における binimetinib の寄与を示した．

Encorafenib 及び binimetinib の併用療法として，米国では 2017 年 6 月に encorafenib は「in combination with binimetinib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation as detected by an FDA-approved test」，binimetinib は「in combination with encorafenib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic

melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation as detected by an FDA-approved test」の効能・効果で，Array 社が NDA を提出し，2018 年 6 月に承認された．また，欧州では同年 7 月に encorafenib は「Encorafenib in combination with binimetinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation」，binimetinib は「Binimetinib in combination with encorafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation」の効能・効果で，Pierre Fabre 社が MAA を提出した．

日本では，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象に encorafenib 単剤投与の忍容性及び第Ⅱ相推奨用量（RP2D）を検討した国際共同第 I 相試験の CLGX818X2101 試験，固形がん患者を対象に binimetinib 単剤投与の忍容性及び RP2D を検討した国内第 I 相試験の CMEK162X1101 試験，NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象に binimetinib 単剤投与の有効性及び安全性を検証した国際共同第Ⅲ相試験の CMEK162A2301 試験，本申請の主要な試験の CMEK162B2301 試験が実施された．その結果，日本人の悪性黒色腫患者においても，encorafenib 及び binimetinib を併用投与した際の忍容性，安全性及び有効性が確認された．

以上より，切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者における encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与による有効性及び安全性が示され，併用投与の効果に対するそれぞれの薬剤の寄与についても十分な評価が可能であると判断し，本申請に至った．

なお，encorafenib は，BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品（指定番号（25 薬）第 323 号），また binimetinib は，NRAS 又は BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品（指定番号（25 薬）第 322 号）にそれぞれ指定され，2018 年 3 月 30 日に小野薬品に承継された．

参考文献

1） Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1239-46.