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

世界における結腸・直腸がん（CRC）の年間罹患数は 171.6 万人（2016 年）、年間死亡者数は 83.0 万人（2016 年）であり、世界で 2 番目に多いと推計されている[1]。また、日本における CRC の年間罹患数は 138385 人（2015 年）、年間死亡者数は 49658 人（2015 年）であり、日本で最も罹患数の多いがんと報告されている[2]

CRC 患者を対象としたメタ解析の結果では、v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog Bl（BRAF）V600E 遺伝子変異を有する CRC 患者の存在が確認され、海外では CRC 患者の 4.6～20.6%[3)~6)]、日本では CRC 患者の 4.7～6.7%[7)~10)] に認められている。

BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC は、BRAF 遺伝子野生型 CRC に比べて予後不良とされている[11]。治療切除不能な進行又は再発の CRC（mCRC）に対する一次治療[5),12)~18)]、又は二次治療[4),19)~28)]による患者を対象とした試験では、BRAF 遺伝子野生型 mCRC 患者に比べて、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC 患者の全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）の中央値は短く、奏効率（ORR）が低い結果が得られている。

このように、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC では、BRAF 遺伝子野生型 mCRC と比較して既存治療による十分な有効性が得られておらず、新たな治療薬の開発が必要である。

エンコラフェニブ（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、ビニメチニブ（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 Mitogen-activated protein kinase kinase（MEK）阻害剤である。いずれも BRAF V600 遺伝子変異を有する CRC を含むヒトがん細胞株の増殖を抑制することが確認されている。

エンコラフェニブ及びビニメチニブは、日本において、それぞれ「ビラフトビ®カプセル 50mg」及び「メクトビ®錠 15mg」の販売名で、2 剤の併用療法として 2019 年 1 月に製造販売承認された。効能・効果は、いずれも「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」である。また、2019 年 12 月現在、国外では、米国、EU、オーストラリア、アルゼンチン、リヒテンシュタイン、アイスランド、ノルウェー及びスイスの 35 カ国で承認されている。

上記の如く、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC 患者に対して十分な既存治療が存在しない状況の下、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ（抗 EGFR 抗体）の 3 剤併用療法による国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）の海外で実施した安全性導入パートでは、3 剤併用療法による忍容性が確認され、有効性については ORR が 48.3%、PFS の中央値が 8.0 カ月、OS の中央値が未達と良好な結果が示された[29]。この結果を踏まえ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法が BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対して推奨される治療法として NCCN ガイドラインに掲載された[30]、

[31]。しかしながら、2019年12現在、BRAF V600E遺伝子変異を有するmCRCの効能・効果で各国の規制当局に承認されている薬剤はない。

一方、現在も継続中のARRAY-818-302試験における無作為化第Ⅲ相パートの2019年2月時点のカットオフデータでは、3剤併用療法のOS及びORRは対照群と比較して統計学的に有意に改善されていた。無作為化第Ⅲ相パートにおいて、3剤併用療法が投与された日本人3名に奏効例は認められなかった。日本人を対象とした安全性導入パートでは奏効例が認められ、海外で実施した安全性導入パートとほぼ同様の結果であった。

安全性については、無作為化第Ⅲ相パートの全体集団と比較して日本人被験者で高い頻度で認められた有害事象のうち、Grade 3以上、かつ治験薬との因果関係が否定されなかった事象はいずれも回復又は軽快に至っており、日本人と非日本人の安全性プロファイルに明らかな違いは認められないと考えられた。

以上、ARRAY-818-302試験の結果から、全体集団と日本人集団で同様の有効性及び安全性が得られ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの3剤併用療法による日本人に対する有効性は全体集団の結果と異なる傾向は認められないと判断し、本申請に至った。

参考文献

1) Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2018;4(11):1553-68.

2) 全国がん罹患モニタリング集計 2015年罹患数・率報告. 国立研究開発法人 国立がん研究センター がん対策情報センター：2019年3月.

3) Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer. 2011;117(20):4623-32.

4) De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol. 2010;11(8):753-62.

5) Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol. 2012;30(15):1755-62.

6) Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. 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. 2015;10(6):e0131046.

7) 日本臨床腫瘍学会 編. 大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス. 第 3 版. 金原出版株式会社：2016 年 11 月.

8) Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer. 2011;104(5):856-62.

9) Nakanishi R, Harada J, Tuul M, Zhao Y, Ando K, Saeki H, et al. Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2013;18(6):1042-8.

10) Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, Kuboki Y, Bando H, Okamoto W, et al. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2015;15:258.

11) Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(10):e47054.

12) Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011;377(9783):2103-14.

13) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.

14) Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;361(1):98-9.

15) Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. J Clin Oncol. 2009;27(35):5931-7.

16) Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer:

updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011;29(15):2011-9.

17) Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(19):2675-82.

18) Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369(11):1023-34.

19) Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2008;26(28):4544-50.

20) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(14):2311-9.

21) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012;30(28):3499-506.

22) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(5):499-508.

23) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25(12):1539-44.

24) Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. Ann Oncol. 2015;26(7):1427-33.

25) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014;25(1):107-16.

26) Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, Garrett C, Agarwal S, Eng C, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2014;13(3):164-71.

27) Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, et al. The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with BRAF V600E mutation. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1-11.

28) Kopetz S, McDonough S, Lenz H, Magliocco A, Atreya C, Diaz Jr. LA, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). ASCO ANNUAL MEETING 2017 (abstr 3505).

29) Van Cutsem E, Cuyle P, Huijberts S, Schellens J, Elez E, Yaeger, R et al. BEACON CRC study safety lead-in: Assessment of the BRAF inhibitor encorafenib + MEK inhibitor binimetinib + anti–epidermal growth factor receptor antibody cetuximab for BRAF V600E metastatic colorectal cancer. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2018 (O-027).

30) Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019.

31) Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer Version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019.