2.4 非臨床試験の概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

用語及び略号一覧 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 6
2.4.6 参考文献一覧 6

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
ATP	アデノシン三リン酸
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
CRC	結腸・直腸がん
EGFR	上皮成長因子受容体
MEK	Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase

2.4 非臨床試験の概括評価

ビニメチニブは経口投与可能な ATP 不競合型の MEK 阻害剤であり、MAP キナーゼ経路上の MEK1 及び MEK2 を阻害することにより腫瘍細胞の増殖を抑制する。また、ビニメチニブは BRAF 阻害剤であるエンコラフェニブとの併用により、単剤よりも強力で持続的な抗腫瘍効果を示す。本邦では、ビニメチニブは「メクトビ錠 15mg」として 2019 年 1 月に「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・効果で製造販売承認されている。

MEK 阻害剤と BRAF 阻害剤の併用療法は、BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫や非小細胞肺がんに対して治療効果を示すものの [1)～6)]、同変異を有する CRC に対しては効果が不十分である [7) 8)]。CRC では定常状態から EGFR を高発現しており、BRAF 阻害による EGFR を介した MAP キナーゼ経路の再活性化が効果不十分の原因と考えられている [8)～10)]。したがって、MEK 阻害剤と BRAF 阻害剤に加えて、EGFR を阻害する薬剤を併用することで MAP キナーゼ経路の持続的な抑制が可能になり [8)～10)]、治療効果の発現が期待される。

非臨床試験において、ビニメチニブは BRAF 遺伝子変異を有するヒト CRC 細胞に対して増殖抑制作用を示した。また、ビニメチニブはエンコラフェニブとの併用により、BRAF 遺伝子変異を有するヒト CRC 細胞の増殖を強力に抑制した。更に、ビニメチニブとエンコラフェニブと抗 EGFR 抗体セツキシマブの 3 剤併用は、BRAF 遺伝子変異を有するヒト CRC 細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて、一般状態及び体重推移に明らかな影響を及ぼすことなく、それぞれの単剤及び 2 剤併用を上回る抗腫瘍効果を示した。

以上より、ビニメチニブとエンコラフェニブ及びセツキシマブの併用は、BRAF 遺伝子変異を有する CRC に対して高い治療効果を示す新たな薬物療法になり得ると考えられた。

2.4.1 非臨床試験計画概略

本承認申請に際し、以下の非臨床試験を実施した。

薬理試験では、*in vitro* 及び *in vivo* 試験でビニメチニブの作用を検討した。また、ビニメチニブとエンコラフェニブ及びセツキシマブの併用効果も検討した。

ビニメチニブの効力を裏付ける試験として、*in vitro* では、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞に対する増殖抑制作用を検討した。*In vivo* では、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞を移植したマウスを用いて抗腫瘍効果を検討した。

ビニメチニブとエンコラフェニブ及びセツキシマブとの併用での効力を裏付ける試験として、*in vitro* では、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞に対する増殖抑制作用を検討した。*In vivo* では、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞を移植したマウスを用いて抗腫瘍効果を検討した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 *In vitro* 試験

ビニメチニブは BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞株の増殖を抑制した［2.6.2.2.1.1］。

2.4.2.1.2 *In vivo* 試験

BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞株 COLO 205 移植マウスを用いた検討において、ビニメチニブは 3 mg/kg 以上で 1 日 1 回、反復経口投与することにより、一般状態及び体重推移に明らかな影響を及ぼすことなく、腫瘍の増殖を抑制した［2.6.2.2.2.1］。

2.4.2.1.3 *In vitro* 試験（併用）

ビニメチニブとエンコラフェニブの併用は、BRAF V600E 変異を有する種々のヒト CRC 細胞株を用いた検討において、顕著な増殖抑制作用を示した［2.6.2.2.3.1］。

2.4.2.1.4 *In vivo* 試験（併用）

BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞を移植したマウスを用いて、ビニメチニブとエンコラフェニブ及びセツキシマブの併用効果を検討した。3 種類のモデルいずれにおいても、3 剤併用が最も強い抗腫瘍効果を示した［2.6.2.2.4.1、2.6.2.2.4.2、2.6.2.2.4.3］。このうち HT-29 細胞株移植マウスを用いた検討において、ビニメチニブ単剤及びビニメチニブとエンコラフェニブの 2 剤併用は抗腫瘍効果を示さなかったが、ビニメチニブとエンコラフェニブとセツキシマブの 3 剤併用は腫瘍縮小効果を示した［2.6.2.2.4.1］。これらの検討において、被験化合物による一般状態及び体重推移に対する明らかな影響はみられなかった。

以上より、ビニメチニブとエンコラフェニブとセツキシマブの 3 剤併用は、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞の増殖を強力に抑制することが示された。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.4 毒性試験

以上、新たな該当資料なし。

2.4.5 総括及び結論

ビニメチニブは *in vitro* で BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞の増殖を抑制した。また、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞を用いたマウス異種移植モデルでの検討において、ビニメチニブは投与量に応じて抗腫瘍効果を示した。

ビニメチニブとエンコラフェニブとセツキシマブの 3 剤併用は、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて、一般状態及び体重推移に明らかな影響を及ぼすことなく、それぞれの単剤及び 2 剤併用を上回る抗腫瘍効果を示した。BRAF V600E 変異を有する CRC 細胞では定常状態から EGFR を高発現しており、BRAF を阻害することで EGFR の更なる活性化及び MAP キナーゼ経路を介したシグナル伝達が誘発されるため、MEK 阻害剤と BRAF 阻害剤の 2 剤併用療法の効果は不十分なものとなる[7)~10)]。したがって、ビニメチニブとエンコラフェニブとセツキシマブの 3 剤併用は、MAP キナーゼ経路上の MEK と BRAF を同時に阻害することでシグナル伝達を効果的に遮断するとともに、EGFR の活性化を抑制することで同経路の再活性化を阻止し、抗腫瘍効果を発現したと考えられた。

これまでに得られている非臨床試験成績から、ビニメチニブとエンコラフェニブ及びセツキシマブの併用は強力な抗腫瘍効果を示す新たな治療選択肢になり得ると考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

1) Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014;371:1867-76.

2) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371:1877-88.

3) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372:30-9.

4) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19:1315-27.

5) Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17:984-93.

6) Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18:1307-16.

7) Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. J Clin Oncol. 2015;33:4023-31.

8) Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAFV600E-mutant colorectal cancer. Cancer Discov. 2018;8:428-43.

9) Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. Cancer Discov. 2012;2:227-35.

10) Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. Nature. 2012;483:100-3.