

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュ グループ

本資料は、中外製薬が創製した RAF/MEK clamp である avutometinib の導出先である Verastem Oncology が 10 月 17 日（ボストン発）に発表したプレスリリースの一部を和訳・編集し、参考資料として配布するものです。正式言語が英語のため、表現や内容は英文が優先されることにご留意ください。

原文は、<https://investor.verastem.com/news-releases/news-release-details/verastem-oncology-presents-positive-updated-ramp-201-data>をご覧ください。

2024 年 10 月 23 日

各位

Avutometinib、International Gynecologic Cancer Societyにて再発低悪性度漿液性卵巣がんに対する defactinib との併用による RAMP 201 試験の良好な最新データを発表

Verastem Oncology は、再発低悪性度漿液性卵巣がん（LGSOC : low-grade serous ovarian cancer）に対し、経口 RAF/MEK clamp である avutometinib と経口選択的 FAK 阻害剤である defactinib の併用を評価する第 2 相 RAMP 201（ENGOTov60/GOG3052）臨床試験の最新データを発表しました。このデータは late-breaking abstract として公開され、さらに詳細な結果は 10 月 18 日に、アイルランドのダブリンで開催された 2024 年国際婦人科がん学会（ICGS : International Gynecologic Cancer Society）年次総会のオーラルプレナリーセッションで発表されました。

2024 年 6 月 30 日のデータカットオフによる RAMP 201 試験の主要解析では、測定可能病変を有する評価可能な全患者において、約 12 カ月の追跡期間での盲検下独立中央評価による全奏効率は 31%（34/109 例、95%信頼区間：23~41）でした。KRAS 変異陽性の LGSOC 患者では全奏効率は 44%（25/57 例、95%信頼区間：31~58）、KRAS 野生型の LGSOC 患者では 17%（9/52 例、95%信頼区間：8~30）でした。奏効期間（中央値）は評価可能な全患者で 31.1 カ月（95%信頼区間：14.8~31.1）、KRAS 変異陽性集団で 31.1 カ月（95%信頼区間：14.8~31.1）、KRAS 野生型集団で 9.2 カ月（95%信頼区間：5.5~評価不能）でした。無増悪生存期間（中央値）は評価可能な全患者で 12.9 カ月（95%信頼区間：10.9~20.2）、KRAS 変異陽性集団で 22 カ月（95%信頼区間：11.1~36.6）、KRAS 野生型集団で 12.8 カ月（95%信頼区間：7.4~18.4）でした。6 カ月以上の病勢コントロール率は評価可能な全患者で 61%、KRAS 変異陽性集団で 70%、KRAS 野生型集団で 50%でした。Avutometinib と defactinib の併用による忍容性は良好であり、有害事象による中止率は 10%で、新たな安全性シグナルは確認されませんでした。併用による主な治療関連の有害事象（全グレード、グレード 3 以上）は、悪心（67.0%、2.6%）、下痢（58.3%、7.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇（60.0%、24.3%）でした。

規制当局関連の最新情報

米国食品医薬品局（FDA）との間で最近 Type A meeting が開催され、RAMP 201 試験の今回の主要解析データに基づき、1 回以上の全身療法による治療歴がある KRAS 変異陽性の再発 LGSOC 成人患者を対象とした承認申請を 2024 年 10 月に完了する計画について FDA と合意しました。Verastem Oncology は FDA に迅速承認を求め、優先審査を要請する予定です。なお、現時点で、FDA は迅速承認下での KRAS 野生型への適応の追求を推奨していません。この戦略的アプローチにより効率的な上市を可能にしつつ、進行中の第 3 相 RAMP 301 試験のデータを活用するなど、KRAS 野生型適応に対し FDA と今後の道筋を描くことができます。KRAS 変異に関わらず再発 LGSOC 患者を登録中の RAMP 301 試験は、初回適応の確認試験として機能し、KRAS 変異に関わらず適応を拡大する可能性があります。

RAMP 201 試験について

RAMP 201 (ENGOTov60/GOG3052) 試験は、再発低悪性度漿液性卵巣がんを対象に、avutometinib 単剤および defactinib との併用による有効性及び安全性を評価する多施設共同並行群間ランダム化オープンラベルの 2 パートよりなるアダプティブ試験です。試験の第 1 部 (パート A) では、全奏効率に基づき、avutometinib と defactinib の併用または avutometinib 単剤による今後の開発レジメンを決定しました。拡大相 (パート B および C) では、avutometinib (3.2 mg を週 2 回投与) と defactinib (200 mg を 1 日 2 回投与) との併用による安全性および有効性を評価します。パート D では、投与量の減量を検討するため、defactinib との併用で低用量の avutometinib を評価します。

低悪性度漿液性卵巣がん (LGSOC : low-grade serous ovarian cancer) について

LGSOC は、潜行性で持続的、最終的には致命的となる稀な卵巣がんです。LGSOC は高悪性度漿液性卵巣がん (HGSOC) とは異なり、別の治療法が必要です。LGSOC は再発率が高く、HGSOC に比して化学療法に対し低感受性です。米国では約 6,000~8,000 人、世界では 80,000 人の女性が罹患しています。LGSOC は若い女性にも多く、20 代と 50 代で診断数のピークがあり、生存期間は約 10 年 (平均) です。多くの患者さんが、LGSOC は精神的・身体的健康、妊孕性および長期的な生活の質に悪影響を及ぼすと報告しています。現在の標準治療にはホルモン療法と化学療法がありますが、米国食品医薬品局 (FDA) により LGSOC に対し承認された治療薬はありません。

avutometinib について

avutometinib は、RAF/MEK clmap で、MEK と ARAF、BRAF および CRAF の不活性複合体を誘導し、RAS/MAPK 経路の包括的な阻害を通じて、より強力で持続的な抗腫瘍効果を発揮する可能性があります。MEK のみを阻害する薬剤とは異なり、avutometinib は MEK キナーゼ活性と RAF による MEK リン酸化の両方を阻害します。この特徴的なメカニズムにより、avutometinib は MEK のみを阻害する薬剤の有効性を制限する要因として知られている MEK の代償性活性化を引き起こすことなく、MEK シグナル阻害が可能となります。

以上