2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.4 推奨用量に関連する臨床上の情報の解析 107
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 111

表

表 2.7.3.1-1 比較対照試験の概要 12
表 2.7.3.1-2 非対照試験の概要 15
表 2.7.3.2-1 有効性の結果の要約：CMEK162B2301 試験 Part 1 17
表 2.7.3.2-2 有効性の結果の要約：CMEK162B2301 試験 Part 2 18
表 2.7.3.2-3 有効性の結果の要約–encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID 投与が行われた被験者：CLGX818X2109 試験 Part 1 19
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳：CMEK162B2301 試験 Part 1 21
表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性：CMEK162B2301 試験 Part 1 22
表 2.7.3.3-3 ベースライン時の疾患特性：CMEK162B2301 試験 Part 1 23
表 2.7.3.3-4 抗腫瘍療法の治療歴：CMEK162B2301 試験 Part 1 25
表 2.7.3.3-5 被験者の内訳：CMEK162B2301 試験 Part 2 27
表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性：CMEK162B2301 試験 Part 2 28
表 2.7.3.3-7 ベースライン時の疾患特性：CMEK162B2301 試験 Part 2 30
表 2.7.3.3-8 抗腫瘍療法の治療歴：CMEK162B2301 試験 Part 2 31
表 2.7.3.3-9 ベースライン時の疾患特性：CLGX818X2109 試験 33
表 2.7.3.3-10 抗腫瘍療法の治療歴：CLGX818X2109 試験 34
表 2.7.3.3-11 Combo 450 群及びベムラフェニブ群における BIRC の評価に基づく PFS に対する早期打切りの被験者：CMEK162B2301 試験 Part 1 41
表 2.7.3.3-12 Combo 450 群及びベムラフェニブ群における評価時期のバイアスを評価するための BIRC の評価に基づく PFS の感度分析：CMEK162B2301 試験 Part 1 42
表 2.7.3.3-13 BIRC の評価に基づく PFS 評価の最初から 6 回目までの日数の中央値：CMEK162B2301 試験 Part 1 42

表 2.7.3.3-14　データ更新後の BIRC の評価に基づく PFS：Part 1 解析（2016 年 11 月 9 日のデータカットオフ日で，2016 年 5 月 19 日までのデータのみを使用）：CMEK162B2301 試験 Part 1 45
表 2.7.3.3-15　BIRC の評価に基づく BOR：CMEK162B2301 試験 Part 1 50
表 2.7.3.3-16　日本人被験者における BIRC の評価に基づく BOR：CMEK162B2301 試験 Part 1 50
表 2.7.3.3-17　Combo 450 群の日本人被験者における BIRC の評価に基づく最大腫瘍縮小率：CMEK162B2301 試験 Part 1 51
表 2.7.3.3-18　日本人サブグループの OS の解析結果 67
表 2.7.3.3-19　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における PFS に対する早期打切りの被験者：CMEK162B2301 試験 Part 2 73
表 2.7.3.3-20　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における評価時期のバイアスを評価するための BIRC の評価に基づく PFS の感度分析：CMEK162B2301 試験 Part 2 74
表 2.7.3.3-21　BIRC の評価に基づく PFS 評価の最初から 6 回目までの日数の中央値：CMEK162B2301 試験 Part 2 74
表 2.7.3.3-22　日本人被験者における BIRC の評価に基づく BOR：CMEK162B2301 試験 Part 2 77
表 2.7.3.3-23　Combo 300 群の日本人被験者における BIRC の評価に基づく最大腫瘍縮小率：CMEK162B2301 試験 Part 2 77
表 2.7.3.3-24　BIRC の評価に基づく BOR：CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial 80
表 2.7.3.3-25　実施医療機関の医師判定に基づく BOR：CLGX818X2109 試験 Part 1 87
表 2.7.3.3-26　実施医療機関の医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CLGX818X2109 試験 Part 1 88
表 2.7.3.3-27　CMEK162B2301 試験の BIRC の評価に基づく有効性の結果－Combo 450 群（Part 1）及び Combo 300 群（Part 2）の比較 100
表 2.7.3.3-28　CMEK162B2301 試験及び CLGX818X2109 試験における有効性の結果－encorafenib 450 mg QD/binimetinib 45 mg BID の投与が行われた被験者 102

図

図 2.7.3.3-1　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 37

図 2.7.3.3-2　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の実施医療機関の医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 39
図 2.7.3.3-3　Combo 450 群及び encorafenib 群の Part 1 における BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 46
図 2.7.3.3-4　encorafenib 群及びベムラフェニブ群における BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 48
図 2.7.3.3-5　Combo 450 群及びベムラフェニブ群における FACT-M 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 54
図 2.7.3.3-6　Combo 450 群及び encorafenib 群における FACT-M 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 55
図 2.7.3.3-7　Combo 450 群及びベムラフェニブ群における EORTC QLQ-C30 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 58
図 2.7.3.3-8　Combo 450 群及び encorafenib 群における EORTC QLQ-C30 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 59
図 2.7.3.3-9　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 62
図 2.7.3.3-10　Combo 450 群及び encorafenib 群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 64
図 2.7.3.3-11　Encorafenib 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 66
図 2.7.3.3-12　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2 69
図 2.7.3.3-13　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の実施医療機関の医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2 71
図 2.7.3.3-14　Combo 300 群及び Part 2 の encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial 78
図 2.7.3.3-15　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における FACT-M 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2 83

図 2.7.3.3-16　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における EORTC QLQ-C30 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2 85
図 2.7.3.3-17　Combo 450 群及びベムラフェニブ群における BIRC の評価に基づく PFS のフォレストプロット：CMEK162B2301 試験 Part 1 92
図 2.7.3.3-18　Combo 450 群及び encorafenib 群（Part 1）における BIRC の評価に基づく PFS のフォレストプロット：CMEK162B2301 試験 Part 1 94
図 2.7.3.3-19　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における BIRC の評価に基づく PFS のフォレストプロット：CMEK162B2301 試験 Part 2 96

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	内容あるいは日本語名称
AJCC	American Joint comittee on Cancer	米国がん合同委員会
ARAF	A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	A-Raf がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	Area under the curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	Area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Twice-daily	1 日 2 回
－	Binimetinib	ビニメチニブ
BIRC	Blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
BOR	Best overall response	最良総合効果
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	B-Raf がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CRAF	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase	Raf-1 がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
－	Encorafenib	エンコラフェニブ
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	欧州のがん患者用 QOL 調査票（30 の質問票）
EOT	End of treatment	試験終了又は中止時
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
EQ-5D-5L	Euro QoL-5D-5Level	－
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma	がん治療評価用 QOL 尺度-悪性黒色腫版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HR	Hazard ratio	ハザード比
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン 2
INF-α	Interferon alpha	インターフェロンアルファ
ISE	Integrated summary of efficacy	－
KRAS	K-Ras proto-oncogene	V-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAP	Mitogen-activated protein	マイトジェン活性化蛋白質
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性大腸がん
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase	MAP キナーゼキナーゼ
MET	Mesenchymal epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
MMRM	Mixed Effect Models for Repeated Measures	経時測定型線形混合効果モデル
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量

2.7.3 臨床的有効性
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

用語及び略号	英語	内容あるいは日本語名称
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not estimable	－
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
ORR	Overall response rate	全奏効率
OS	Overall suvival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
PD-1	Programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド-1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QD	Once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of life	－
RAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene	v-Raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験の推奨用量
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SD	Stable disease	安定
T1/2	Terminal half-life	消失半減期
Tmax	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Time to response	奏効までの期間
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本申請の効能・効果における臨床的有効性は，局所進行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を対象として encorafenib/binimetinib の併用投与とベムラフェニブ単剤投与及び encorafenib 単剤投与を比較した第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）の結果をもとに主に評価した.

また，上記の悪性黒色腫の患者を対象として encorafenib/binimetinib の併用投与中に疾患進行（PD）が認められた場合に分子標的薬を追加する第Ⅱ相試験（CLGX818X2109 試験）及び進行性 BRAF V600 遺伝子変異を有する固形がん患者を対象として第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）を臨床的有効性の裏付けのために評価した.

これらの試験結果から，encorafenib/binimetinib の併用投与の臨床的有効性が認められた. Encorafenib/binimetinib の併用投与による効果に対する binimetinib の寄与度は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の臨床データ及び薬物動態（PK）データのほか，encorafenib 300 mg 1 日 1 回（QD）を用いて encorafenib/binimetinib の併用投与と encorafenib 単剤投与を比較した CMEK162B2301 試験 Part 2 の臨床データにより示された. Encorafenib/binimetinib 併用投与による効果に対する encorafenib 及び binimetinib のそれぞれの寄与度は 2.7.3.3.4 に記載した.

有効性を裏付ける臨床試験は表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.1-2 に示した. 試験デザインの違いのため，有効性のデータは試験ごとに示し，併合解析は実施しなかった.

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 有効性を裏付ける比較対照試験の概要

1） CMEK162B2301 試験

CMEK162B2301 試験は，局所進行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を対象として，encorafenib/binimetinib の併用投与をベムラフェニブ単剤投与及び encorafenib 単剤投与と比較する，2 パート，第Ⅲ相，無作為化，非盲検，多施設共同試験である（表 2.7.3.1-1）. 固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者を対象とした. 腫瘍組織の BRAF V600E 及び／又は V600K 遺伝子変異の有無は，中央検査機関でコンパニオン診断薬として米国で製造販売承認されている BioMerieux THxID™ BRAF 診断アッセイを用いてベースライン時に確認した.

Part 1 は，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg 1 日 2 回（BID）の併用投与の効果をベムラフェニブ 960 mg BID 単剤投与と encorafenib 300 mg QD 単剤投与を比較して評価する目的で，Part 2 は，encorafenib 300 mg QD を用いて encorafenib/binimetinib の併用投与と

encorafenib 単剤投与を比較して併用投与に対する binimetinib の寄与度を評価する目的でデザインした．統計解析計画書（SAP）には，encorafenib が投与されたすべての被験者として，encorafenib 300 mg が投与された Part 1 の被験者を Part 2 の解析に含めることを事前に記載した．また，Part 1 及び Part 2 で治験薬が投与された被験者集団の差によって生じる影響を検討するために感度分析を行った．

Part 1 では，以下の 3 群に 1：1：1 の比で被験者を無作為化した．

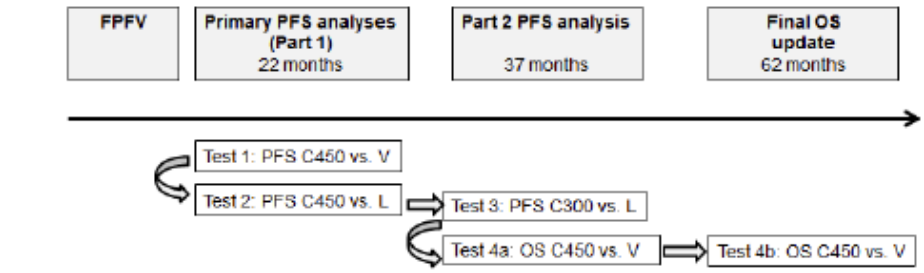
- Combo 450 群：encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与
- Encorafenib 群：encorafenib 300 mg QD 単剤投与
- ベムラフェニブ群：ベムラフェニブ 960 mg BID 単剤投与

Part 2 では，以下の 2 群で併用群が多くなるように 3：1 の比で被験者を無作為化した．

- Combo 300 群：encorafenib 300 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与
- Encorafenib 群：encorafenib 300 mg QD 単剤投与

被験者には，許容できない毒性，盲検下独立評価委員会（BIRC）に基づく PD，被験者による中止の申し出又は実施医療機関の医師の中止判断まで投与を継続した．無作為化の際は，米国がん合同委員会（AJCC）の病期分類（ⅢC，ⅣM1a，ⅣM1b 及びⅣM1c）及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status（PS）（0 及び 1）に従って被験者を層別した．治験実施計画書改訂第 2 版（2013 年 12 月 20 日）以降は，層別因子に前治療の一次治療として免疫療法歴の有無が追加され，BRAF 遺伝子変異（V600E 及び V600K）が削除された．主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）に有意な延長が認められた場合，BRAF 遺伝子変異を多変量 Cox モデル及びサブグループ解析での共変量とし，検討することとした．第一種の過誤確率は，図 2.7.3.1-1 に示したように階層的検定手順を用いて厳格に制御した．

図 2.7.3.1-1　主要評価項目及び重要な副次的評価項目の評価時期



C450=Combo 450; C300=Combo 300; L=LGX818 (encorafenib); V=vemurafenib

⟹ Hierarchical testing sequence

Note: The timing of the analyses refers to the analysis cutoff date
i.e. when the expected number of events or time point was reached.

Source: Study CMEK182B2301 Protocol Figure 4-3

Part 1 の主要評価項目は，BIRC の評価に基づき，Combo 450 群とベムラフェニブ群の PFS を比較することであった．Part 1 での Combo 450 群とベムラフェニブ群との比較による主要評価項目の解析では，片側有意水準 2.5%として log-rank 検定を用い 90%の検出力でハザード比（HR）0.58 を検出するために 145 件の PFS イベントが必要であった．

Part 1 の重要な副次的評価項目は，Combo 450 群と encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS を比較して併用投与に対する binimetinib の寄与度を検討することであった．この評価項目は，Part 1 の主要評価項目である Combo 450 群とベムラフェニブ群の PFS に統計学的な有意差が認められた場合に検定することとした．Combo 450 群と encorafenib 群の PFS の比較において統計学的な有意差が得られなかったことから，階層的な検定の手続きとして，以降の仮説に対しては，正式な検定を実施できない状況となった．

Part 2 は，encorafenib 300 mg QD を用いて，Combo 300 群と encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS を比較して併用投与に対する binimetinib の寄与度を評価するため，治験実施計画書改訂第 3 版（2014 年 11 月 4 日）で追加された．

Part 2 の重要な副次的評価項目は，Combo 300 群と Part 1 及び Part 2 の encorafenib 群を統合した併合集団［以下，encorafenib（Part 1＋2）群］の BIRC の評価に基づく PFS を比較することであった．この評価項目は，Part 1 の主要評価項目及び重要な副次的評価項目のいずれにも統計学的な有意差が認められた場合に検定することとした．比較に用いた encorafenib（Part 1＋2）群の集団には，Part 1 及び Part 2 の両パートで encorafenib 群に無作為化されたすべての被験者を含めた．各群の比較には，supportive analyses として実施医療機関の医師判定に基づく PFS を含めた．

2.7.3 臨床的有効性
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

副次的評価項目である Combo 450 群とベムラフェニブ群の全生存期間（OS）の比較は，Part 2 の重要な副次的評価項目である Combo 300 群と encorafenib（Part 1＋2）群の PFS の比較で統計学的な有意差が認められた場合に検定することとした．

Part 1 及び Part 2 における他の副次的評価項目は，客観的奏効率（ORR），奏効までの期間（TTR），奏効期間（DOR），病勢コントロール率（DCR）及び患者報告アウトカム（PRO）であった．

Part 2 の PFS 最終解析は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群で，合計約 [redacted] 件の PFS イベントが発生した際に実施する予定である．この解析では，片側有意水準 [redacted]%として HR[redacted]（例：中央値 [redacted] カ月及び [redacted] カ月）を検出するための検出力を約 [redacted]%とした．

OS の最終解析は，Combo 450 群とベムラフェニブ群の比較解析のため，Combo 450 群及びベムラフェニブ群で合計 309 件の死亡が確認された時点で実施する予定である．

表 2.7.3.1-1　比較対照試験の概要

Study No.	Study Design, Population	No. of Patients	Treatment Duration	Treatment Dose Regimen	Efficacy Endpoints
CMEK 162B2301	Phase 3, randomized, 2-part, open-label, multicenter study of encorafenib and binimetinib versus vemurafenib and encorafenib monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAFV600-mutant melanoma	Planned: 576 Part 1 320 Part 2 Actual: 577 Part 1 344 Part 2	Until unacceptable toxicity, disease progression per central review or patient/physician decision	Part 1: Encorafenib arm: 300 mg QD; Combination arm: Encorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID; Vemurafenib arm: 960 mg BID Part 2: Encorafenib arm: 300 mg QD; Combination arm: Encorafenib 300 mg QD + binimetinib 45 mg BID	Part 1 Primary: PFS of Combo 450 vs. vemurafenib Key secondary[a]: PFS of Combo 450 vs. encorafenib Other secondary: ORR, TTR, DOR, DCR, QoL, OS Part 2 Key secondary[b]: PFS of Combo 300 vs. encorafenib Other secondary: ORR, TTR, DOR, DCR, QoL, OS

Abbreviations: BID = twice daily; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; mg = milligram(s); No. = number; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; QD = once daily; QoL = quality of life; TTR = time to response

[a] A hierarchical testing procedure was adopted and the Part 1 key secondary endpoint, PFS of Combo 450 vs. encorafenib, was to be tested if the primary efficacy endpoint, PFS of Combo 450 vs. vemurafenib, was statistically significant.

[b] If the Part 1 primary and key secondary efficacy endpoints were statistically significant at the time of the Part 1 PFS analyses, the Part 2 key secondary endpoint (comparison of PFS of Combo 300 vs. encorafenib) was to be tested at the Part 2 PFS analysis time point. For the Part 2 analyses, patients randomized to the encorafenib arm (irrespective of the study part) were to contribute to the main comparisons.

Source: Synopses of Individual Studies, Tabular Listing of All Clinical Studies

2.7.3.1.1.2　　有効性を裏付ける非対照試験の概要

1）　CLGX818X2109 試験

CLGX818X2109 試験は，局所進行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を対象として，Part 1 では薬剤耐性克服を目的とし encorafenib/binimetinib の併用投与を行い，Part 2 では PD が認められた場合に 3 剤目の分子標的薬を追加する合理的併用療法に移行する，2 パート，第Ⅱ相，非盲検，多施設共同試験である（表 2.7.3.1-2）．腫瘍検体（保存検体又は新たに採取した検体）の BRAF 遺伝子変異は，実施医療機関及び中央検査機関で BRAF 診断薬［米国の実施医療機関では米国食品医薬品局（FDA）承認の診断薬］によるアッセイで判定した．試験の適格性は実施医療機関での判定結果に基づいており，すべての V600 遺伝子変異（V600E，K，D，L 又は R）を適格とした．

Part 1 では，RECIST 1.1 版に基づく PD が認められるまで被験者に encorafenib/binimetinib を併用投与した．Part 2 では，Part 1 で encorafenib/binimetinib の併用投与中に PD が認められた時点で採取した腫瘍組織の遺伝子解析の結果に基づき，BKM120（PI3K 阻害薬），BGJ398（FGFR 阻害薬），INC280（cMEK 阻害薬）又は LEE011（CDK 4/6 阻害薬）のいずれかを encorafenib/binimetinib の併用投与に追加した．

Part 1 は，多数の BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象として，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の 2 剤併用による第Ⅱ相試験の推奨用量（RP2D）を最初に評価した．BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者群を未治療群とした．BRAF 若しくは MEK 阻害薬の単剤投与又は BRAF/MEK 阻害薬の併用投与の治療歴がある被験者群及び encorafenib/binimetinib の併用投与の治療歴がある被験者群の両群を既治療群とした．有効性評価の主要解析は Part 1 の ORR 及び DCR とし，更に PFS，DOR 及び TTR も評価した．Part 1 の BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者集団は，CMEK162B2301 試験の Combo 450 群の被験者集団と類似しているため，本モジュールには Part 1 の BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者群のデータのみ記載した．Part 1 の治験総括報告書（CSR）には，BRAF 又は MEK 阻害薬の未治療群及び既治療群で構成される被験者集団全体のデータを記載している．本試験の有効性の主要評価項目は Part 2 の ORR であり，その後のデータ解析において評価することとした．

有効性の詳細な結果を 2.7.3.3 に示した．

2） CMEK162X2110 試験

CMEK162X2110 試験は，進行性 BRAF V600 遺伝子変異を有する固形がん患者を対象とした，第Ⅰb 相／第Ⅱ相，用量探索，非盲検，多施設共同試験である．Encorafenib/binimetinib の併用投与時の最大耐用量（MTD）及び／又は RP2D を決定するために第Ⅰb 相試験を実施したのち，本被験者集団で併用投与の臨床的有効性と安全性の詳細を評価するために第Ⅱ相試験を実施した（表 2.7.3.1-2）．

第Ⅰb 相試験で併用投与時の MTD 又は RP2D の決定後，引き続き以下の 3 群のいずれかに被験者は登録された．

- 第 1 群：有効な標準治療がほかにない切除不能進行転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する大腸がん（mCRC）被験者
- 第 2 群：BRAF 阻害剤の前治療後に PD が認められた局所進行又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者
- 第 3 群：BRAF 阻害薬の治療歴のない局所進行又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者

主要評価項目は，第Ⅰb 相試験では用量制限毒性（DLT）の発現率，第Ⅱ相試験では RECIST 1.1 版に基づく ORR 及び DCR であった．転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の被験者群は，CMEK162B2301 試験の Combo 450 群の被験者集団と類似しているため，本モジュールには転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者群のデータのみを記載する．CSR には，第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験で encorafenib/binimetinib の併用投与時の悪性黒色腫及び mCRC の被験者集団全体のデータを記載している．

有効性の詳細な結果を 2.7.3.3 に示した．

表 2.7.3.1-2　非対照試験の概要

Study No.	Study Design, Population	No. of Patients	Treatment Duration	Treatment Dose Regimen	Efficacy Endpoints
CLGX 818X2109	Phase 2, efficacy/safety of sequential encorafenib/binimetinib dual combination therapy followed by a rational combination with targeted agents after progression, to overcome resistance in adult patients with locally advanced or metastatic *BRAF*V600 melanoma	Planned: 140 Actual: 158 75 BRAF/MEK-treatment naïve 83 non-naïve	Until unacceptable toxicity, disease progression or patient/physician decision	Part 1: Encorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID Part 2: Encorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID + rational combination with targeted agents	Primary: ORR Key secondary: PFS Other secondary: DOR, TTR, DCR, OS
CMEK162X2110	Phase 1b/2, dose finding, Phase 1b dose escalation study to estimate the MTD(s) and/or RP2D(s) for encorafenib/binimetinib dual combination therapy followed by a Phase 2 part to assess the clinical efficacy and to further assess the safety of the combinations in selected patient populations. Phase 2 included combination of oral encorafenib with oral binimetinib and oral ribocicilib (referred to as triple combination).	Planned: 127 Phase 1 = 18 Phase 2 = 109 Actual: 126 Phase 1 = 47 Phase 2 = 79 Melanoma patients = 68 (Arm 2 = 26; Arm 3 = 42)	Until unacceptable toxicity, disease progression or patient/physician decision	Phase 1: binimetinib 45 mg BID plus encorafenib at the following dose levels (one per cohort) 50 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD, 450 mg QD, 600 mg QD and 800 mg QD Phase 2: encorafenib 450 mg QD and binimetinib 45 mg BID OR encorafenib 600 mg QD and binimetinib 45 mg BID	Primary: ORR, DCR (Phase 2 only) Secondary: Phase 1: ORR Phase 2: DOR, TTR, OS

Abbreviations: BID = twice daily; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; mg = milligram(s); No. = number; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response
Source: Synopses of Individual Studies, Tabular Listing of All Clinical Studies

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 CMEK162B2301 試験

2.7.3.2.1.1 CMEK162B2301 試験 Part 1

CMEK162B2301 試験 Part 1 の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-1 に示し，有効性の結果の詳細を 2.7.3.3.2.1 に記載した.

Part 1 では，28 カ国 162 施設で局所進行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被験者 577 名を無作為化した（Combo 450 群 192 名，ベムラフェニブ群 191 名，encorafenib 群 194 名）．2016 年 5 月 19 日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行い，追跡期間の最小値は約 13 カ月であった.

主要評価項目である，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.54［95%信頼区間（CI）：0.41～0.71，層別 log-rank 検定 p<0.001］であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 450 群が 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5），ベムラフェニブ群が 7.3 カ月（95%CI：5.6～8.2）であった.

表 2.7.3.2-1　有効性の結果の要約：CMEK162B2301 試験 Part 1

	Combo 450 N=192	Vemurafenib N=191	Encorafenib N=194
PFS by BIRC			
HR (95% CI) (Combo 450 vs vem)[a]	0.54 (0.41, 0.71)		
1-sided p value (Combo 450 vs vem)[a]	< 0.001		
HR (95% CI) (Combo 450 vs enco)	0.75 (0.56, 1.00)		
1-sided p value (Combo 450 vs enco)	0.026		
HR (95% CI) (enco vs vem)	0.68 (0.52, 0.90)		
1-sided p value (enco vs vem)	0.004		
PFS median (months), (95% CI)	14.9 (11.0, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)	9.6 (7.5, 14.8)
PFS by Investigator			
HR (95% CI) (Combo 450 vs vem)	0.49 (0.37, 0.64)		
1-sided p value[b] (Combo 450 vs vem)	< 0.001		
HR (95% CI) (Combo 450 vs enco)	0.68 (0.52, 0.90)		
1-sided p value[b] (Combo 450 vs enco)	0.003		
HR (95% CI) (enco vs vem)	0.70 (0.54, 0.91		
1-sided p value (enco vs vem)	0.004		
PFS median (months), (95% CI)	14.8 (10.4, 18.4)	7.3 (5.7, 8.5)	9.2 (7.4, 12.9)
Response by BIRC			
Confirmed ORR% (95% CI)	63.0 (55.8, 69.9)	40.3 (33.3, 47.6)	50.5 (43.3, 57.8)
DCR % (95% CI)	92.2 (87.4, 95.6)	81.7 (75.4, 86.9)	84.0 (78.1, 88.9)
DOR, months (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)	14.9 (11.1, NE)
Response by Investigator			
Confirmed ORR% (95% CI)	75.0 (68.3, 81.0)	49.2 (41.9, 56.5)	57.7 (50.4, 64.8)
DCR % (95% CI)	93.2 (88.7, 96.3)	83.8 (77.8, 88.7)	86.6 (81.0, 91.1)
DOR, months (95% CI)	14.9 (9.4, 18.9)	5.6 (5.6, 7.7)	11.0 (7.4, 14.9)
QOL			
FACT-M – time to 10% deterioration			
HR (95% CI) (Combo 450 vs vem)	0.46 (0.29, 0.72)		
HR (95% CI) (Combo 450 vs enco)	0.48 (0.31, 0.75)		
Median (months) (95% CI)	NE (22.1, NE)	22.1 (15.2, NE)	20.3 (15.0, NE)
EORTC QLQ-C30 – time to 10% deterioration			
HR (95% CI) (Combo 450 vs vem)	0.55 (0.37, 0.80)		
HR (95% CI) (Combo 450 vs enco)	0.45 (0.31, 0.65)		
Median (months) (95% CI)	23.9 (20.4, NE)	16.6 (11.9, NE)	14.7 (9.2, 18.4)

Abbreviations: CI = confidence interval; BID = twice daily; BIRC = blinded independent review committee; ;DCR = disease control rate; DOR = duration of response; EQ-5D-5L = EuroQoL-5D-5 Level; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; QD = once daily; QoL = quality of life

[a] Primary endpoint of study (see Section 3.2.1.1)

[b] nominal one-sided p-value without adjusting for multiple comparisons

Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Tables 17, 19, 26, 14.2-7.7.2a; Figures 14 and 15; and Sections 11.3.1.1 and 11.3.1.3

2.7.3.2.1.2　　CMEK162B2301 試験 Part 2

CMEK162B2301 試験 Part 2 の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-2 に示し，有効性の結果の詳細を 2.7.3.3.2.2 に記載した．

Part 2 では，被験者 344 名を無作為化した（Combo 300 群 258 名，encorafenib 群 86 名）．Part 1 の encorafenib 群 194 名及び Part 2 の encorafenib 群 86 名を併合し，encorafenib（Part 1＋2）群 280 名として併合解析を行った．2016 年 11 月 9 日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行い，追跡期間の最小値は約 12 カ月であった．

重要な副次評価項目である，Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.77（95%CI：0.61～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.015）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS 中央値は，Combo 300 群が 12.9 カ月（95%CI：10.1～14.0）及び encorafenib（Part 1＋2）群が 9.2 カ月（95%CI：7.4～11.0）であった．

表 2.7.3.2-2　有効性の結果の要約：CMEK162B2301 試験 Part 2

	Combo 300 N=258	Encorafenib (Parts 1 + 2) N=280	Encorafenib Part 2 N=86
PFS by BIRC - Key Secondary Endpoint[a]			
HR (95% CI) (Combo 300 vs enco Parts 1 + 2)	0.77 (0.61, 0.97)		
p value[b] (Combo 300 vs enco Parts 1 + 2)	0.015		
PFS median (months) (95% CI)	12.9 (10.1, 14.0)	9.2 (7.4, 11.0)	7.4 (5.6, 9.2)
HR (95% CI) (Combo 300 vs enco Part 2)	0.57 (0.41, 0.78)		
p value[b] (Combo 300 vs enco Part 2)	p<0.001		
PFS by Investigator			
HR (95% CI) (Combo 300 vs enco Parts 1 + 2)	0.72 (0.57, 0.91)		
p value[b] (Combo 300 vs enco Parts 1 + 2)	0.003		
PFS median (months) (95% CI)	12.9 (10.9, 14.8)	9.2 (7.4, 11.1)	9.2 (5.6, 11.1)
HR (95% CI) (Combo 300 vs enco Part 2)	0.62 (0.44, 0.86)		
p value[b] (Combo 300 vs enco Part 2)	0.002		
Response by BIRC			
Confirmed ORR% (95% CI)	65.9 (59.8,71.7)	50.4 (44.3,56.4)	50.0 (39.0, 61.0)
DCR % (95% CI)	90.7 (86.5, 93.9)	82.5 (77.5, 86.8)	79.1 (69.0, 87.1)
DOR, months (95% CI)	9.9 (7.4, 12.9)	8.9 (7.3, 12.9)	7.4 (3.8, 9.2)
Response by Investigator			
Confirmed ORR% (95% CI)	72.5 (66.6, 77.8)	56.4 (50.4, 62.3)	53.5 (42.4, 64.3)
DCR % (95% CI)	94.6 (91.1, 97.0)	85.4 (80.7, 89.3)	82.6 (72.9, 89.9)
DOR, months (95% CI)	11.1 (9.1, 14.0)	9.3 (7.4, 13.0)	8.1 (5.5, 11.1)
QOL			
FACT-M – time to 10% deterioration			
HR (95% CI) (Combo 300 vs enco Parts 1 + 2)	0.46 (0.31, 0.69)		
HR (95% CI) (Combo 300 vs enco Part 2)	0.32 (0.19, 0.54)		
Median (95% CI)	NE	20.5 (16.6, 30.5)	NE (9.4, NE)
EORTC QLQ-C30 – time to 10% deterioration			
HR (95% CI) (Combo 300 vs enco Parts 1 + 2)	0.45 (0.33, 0.62)		
HR (95% CI) (Combo 300 vs enco Part 2)	0.36 (0.24, 0.55)		
Median (95% CI)	18.4 (16.8, 19.1)	11.1 (7.7, 20.2)	9.5 (5.6, NE)

Abbreviations: CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; enco = encorafenib; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival

[a] Primary efficacy analysis of Part 2 of study (see Section 3.2.2.1)

[b] nominal one-sided p-value without adjusting multiple comparisons

Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Tables 10, 12, 15, 16, 14.2-1.1b, 14.2-1.3b, 14.2-3.1.1b, 14.2-3.3b, 14.2-5.1b, 14.2-5.2b, 14.2-7.5.1b, 14.2-7.6.1b; Figures 1, 2, 3, 8, 9; Sections 11.3.1.1 and 11.3.1.3

2.7.3.2.2 CLGX818X2109 試験

CLGX818X2109 試験 Part 1 の BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者での有効性の結果の要約は表 2.7.3.2-3 に示し，有効性の結果の詳細を 2.7.3.3.2 に記載した．

Part 1 では，9 カ国 16 施設で局所進行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被験者 158 名を登録した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行い，追跡期間の最小値は 1 カ月であった．各被験者の投与開始からデータカットオフ時点までの期間の中央値は，約 9.4 カ月であった．被験者のうち 75 名は BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者であった．

主要評価項目である，実施医療機関の医師判定に基づく確定 ORR は 69.3%（95%CI：57.6～79.5），DCR は 90.7%（95%CI：81.7～96.2）であった．

表 2.7.3.2-3 有効性の結果の要約–encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID 投与が行われた被験者：CLGX818X2109 試験 Part 1

Efficacy Parameter	Results
PFS, median (95% CI)	9.5 months (8.02, 11.14)
ORR (95% CI)	69.3% (57.6, 79.5)
DCR (95% CI)	90.7% (81.7, 96.2)
TTR, median (95% CI)	1.4 months (1.38 to 1.41)
DOR, median (95% CI)	8.5 months (6.74, 9.86)

Abbreviations: CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; TTR = time to response
Source: CLGX818X2109 CSR Tables 19 and 20; Figures 4 and 14.2-1.4a; Sections 11.3.1.1 and 11.3.1.2

2.7.3.2.3 CMEK162X2110 試験

CMEK162X2110 試験では，9 カ国 17 施設で進行性 BRAF V600 遺伝子変異を有する固形がん被験者 126 名を登録した（第 I b 相試験 47 名，第 II 相試験 79 名）．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日での有効性の結果の詳細を 2.7.6 個々の試験のまとめに示した．

第 II 相試験の主要評価項目である，実施医療機関の医師判定に基づく確定 ORR は 66.7%（95%CI：50.5～80.4%），DCR は 95.2%（95%CI：83.8～99.4%）であった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 CMEK162B2301 試験 Part 1

1） CMEK162B2301 試験 Part 1：被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に要約した．本試験の Part 1 で 1：1：1 の比で 3 群に無作為化した被験者 577 名を，Full Analysis Set（FAS）とした（Combo 450 群：192 名，encorafenib 群：194 名，ベムラフェニブ群：191 名）．

Combo 450 群に無作為化したすべての被験者に治験薬が投与された．Encorafenib 群 2 名及びベムラフェニブ群 5 名は，治験薬の投与開始前に治験を中止した．

主要解析のデータカットオフ日（2016 年 5 月 19 日）で，治験薬投与中の被験者は 141 名（24.4%）であり，その内訳は Combo 450 群 68 名（35.4%），encorafenib 群 46 名（23.7%）及びベムラフェニブ群 27 名（14.1%）であった．治験薬の投与中止の主な理由は，PD 47.0%，有害事象 11.4%及び実施医療機関の医師の判断 6.9%であった．また，データカットオフ時点で治験薬の投与中止後の追跡調査を継続していた被験者は 23 名（4.0%）であり，その内訳は Combo 450 群 8 名（4.2%），encorafenib 群 10 名（5.2%），ベムラフェニブ群 5 名（2.6%）であった．これらの被験者は，死亡，追跡不能，同意撤回，又は BIRC の評価に基づく PD 以外の理由により治験薬の投与を中止し，治験実施計画書に従い追跡調査として腫瘍評価及び PRO 評価を実施していた．

Per Protocol Set（PPS）から 21 名［Combo 450 群：4 名（2.1%），encorafenib 群：10 名（5.2%），ベムラフェニブ群：7 名（3.7%）］が除外された［5.3.5.1-1 10.4］．有効性の主要解析には FAS を用い，supportive analyses には PPS を用いた．

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳：CMEK162B2301 試験 Part 1

Disposition Reason	Combo 450 N=192 n (%)	Encorafenib N=194 n (%)	Vemurafenib N=191 n (%)
Patients randomized			
Treated	192 (100)	192 (99.0)	186 (97.4)
Untreated	0	2 (1.0)	5 (2.6)
Reason for not being treated [a]			
Patient/guardian decision	0	2 (1.0)	5 (2.6)
Patients treated			
Treatment ongoing [b]	68 (35.4)	46 (23.7)	27 (14.1)
Discontinued from treatment	124 (64.6)	146 (75.3)	159 (83.2)
Primary reason for treatment discontinuation			
Adverse event	16 (8.3)	24 (12.4)	26 (13.6)
Death	7 (3.6)	1 (0.5)	4 (2.1)
Lost to follow-up	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Physician decision	8 (4.2)	19 (9.8)	13 (6.8)
Progressive disease	83 (43.2)	87 (44.8)	101 (52.9)
Protocol deviation	2 (1.0)	1 (0.5)	0
Patient/guardian decision	7 (3.6)	13 (6.7)	15 (7.9)
Patients continuing to be followed for survival follow-up [c]	42 (21.9)	45 (23.2)	48 (25.1)

Abbreviations: BIRC = Blinded Independent Review Committee; eCRF = electronic case report form; FAS = full analysis set.
[a] Reason for not being treated is from Completion eCRF.
[b] Patients ongoing at the time of data cutoff 19 May 2016.
[c] Does not include patients still on-treatment or in post-treatment follow-up; however, these patients also continued to be followed for survival.
Percentage is based on N.
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 8

2）　CMEK162B2301 試験 Part 1：人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示した．人口統計学的特性は，Combo 450 群，encorafenib 群及びベムラフェニブ群の 3 群間で同様であった．年齢の中央値はそれぞれ 57.0 歳，54.0 歳及び 56.0 歳であった．男性の割合はそれぞれ 59.9%，55.7%及び 58.1%，女性の割合はそれぞれ 40.1%，44.3%及び 41.9%，白人の割合はそれぞれ 94.3%，89.7%及び 86.9%であった．65 歳以上の割合は，encorafenib 群 20.6%及びベムラフェニブ群 26.7%と比較して Combo 450 群 31.3%で高かったが，年齢の平均値及び中央値は 3 群間で同様であった．

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性：CMEK162B2301 試験 Part 1

Demographic Variable	Combo 450 N=192	Encorafenib N=194	Vemurafenib N=191
Age (years)			
Mean (SD)	56.2 (13.62)	54.6 (12.63)	55.2 (14.18)
Median	57.0	54.0	56.0
Min – Max	20 - 89	23 - 88	21 - 82
Age category (years), n (%)			
< 65	132 (68.8)	154 (79.4)	140 (73.3)
≥ 65	60 (31.3)	40 (20.6)	51 (26.7)
Sex, n (%)			
Female	77 (40.1)	86 (44.3)	80 (41.9)
Male	115 (59.9)	108 (55.7)	111 (58.1)
Race, n (%)			
Caucasian	181 (94.3)	174 (89.7)	166 (86.9)
Asian	5 (2.6)	6 (3.1)	8 (4.2)
Native American	0	2 (1.0)	2 (1.0)
Other	3 (1.6)	2 (1.0)	2 (1.0)
Unknown [b]	2 (1.0)	9 (4.6)	12 (6.3)
Missing [c]	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
ECOG performance status, n (%) [a]			
0	136 (70.8)	140 (72.2)	140 (73.3)
1	56 (29.2)	54 (27.8)	51 (26.7)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = electronic case report form; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

[a] Last non-missing ECOG performance status prior to or on the start of study treatment for patients who took at least one study treatment or prior to or on Cycle 1 Day 1 for patients who didn't take any study treatment.

[b] Unknown denotes "unknown" was selected on the eCRF if the patient's race was unknown.

[c] Missing denotes the race field on the eCRF was not completed.

Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 9

3）　CMEK162B2301 試験 Part 1：ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3-3 に示した．ベースライン時の疾患特性は，いずれの項目においても Combo 450 群，encorafenib 群及びベムラフェニブ群の 3 群間で同様であった．Combo 450 群，encorafenib 群及びベムラフェニブ群の各群で，皮膚を原発部位とする悪性黒色腫の割合が 99%以上（Combo 450 群 99.5%，encorafenib 群 99.0%，ベムラフェニブ群 99.5%），登録時点のステージⅣの割合が 94%以上（Combo 450 群 95.3%，encorafenib 群 96.9%，ベムラフェニブ群 94.2%），初回診断から他臓器への転移までの期間の中央値は 13～15 カ月（Combo 450 群 15.05 カ月，encorafenib 群 13.04 カ月，ベムラフェニブ群 14.92 カ月）であった．また，転移が認められた臓器数が 3 臓器超の割合（Combo 450 群 21.9%，encorafenib 群 22.7%，ベムラフェニブ群 23.6%）並びに乳酸脱水酵素（LDH）高値の割合（Combo 450 群 28.6%，encorafenib 群 24.2%，ベムラフェニブ群 27.2%）も 3 群間で同様であった．ベースライン時に中枢神経系への転移（脳転移及び脊椎転移）の割合は，ベムラフェニブ群の 1.6%と比較して Combo 450 群 5.2%及び encorafenib 群 4.1%で高値であった．

BRAF V600 遺伝子変異は，ベースライン時に中央検査機関で THxID™ BRAF 診断アッセイを用いて判定し，Combo 450 群及びベムラフェニブ群のすべての被験者並びに encorafenib 群の被験者 99.0%（2 名は判定不能）で認められた［5.3.5.1-1 Table 14.1-3.4.1a］.

表 2.7.3.3-3　ベースライン時の疾患特性：CMEK162B2301 試験 Part 1

Disease history	Combo 450 N=192	Encorafenib N=194	Vemurafenib N=191
Primary site of cancer, n (%)			
Skin Melanoma	191 (99.5)	192 (99.0)	190 (99.5)
Unknown	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
Stage at time of study entry, n (%)			
Stage IIIB	0	2 (1.0)	1 (0.5)
Stage IIIC	9 (4.7)	4 (2.1)	10 (5.2)
Stage IV M1A	26 (13.5)	29 (14.9)	24 (12.6)
Stage IV M1B	34 (17.7)	39 (20.1)	31 (16.2)
Stage IV M1C	123 (64.0)	120 (61.9)	125 (65.4)
Stage IV M1C with elevated LDH[a]	50 (26.0)	50 (25.8)	36 (18.8)
Stage IV M1C with normal LDH	73 (38.0)	70 (36.1)	89 (46.6)
Time from initial diagnosis to onset of metastatic disease (months)			
N	187	191	187
Mean (SD)	37.02 (61.090)	36.45 (62.708)	38.14 (52.994)
Median	15.05	13.04	14.92
Min – max	0.0 – 448.5	0.0 - 388.8	0.0 - 280.5
Number of organs involved at baseline [b], n (%)			
1	47 (24.5)	56 (28.9)	45 (23.6)
2	58 (30.2)	52 (26.8)	59 (30.9)
3	45 (23.4)	42 (21.6)	42 (22.0)
>3	42 (21.9)	44 (22.7)	45 (23.6)
LDH at baseline (U/L)			
N	192	194	191
Mean (SD)	298.7 (368.93)	265.2 (251.21)	239.8 (189.27)
Median	173.0	188.5	174.0
Min – max	76 - 3590	75 – 1886	57 - 1285
LDH at baseline [a,c], n (%)			
Low	0	0	0

表 2.7.3.3-3　ベースライン時の疾患特性：CMEK162B2301 試験 Part 1（続き）

Disease history	Combo 450 N=192	Encorafenib N=194	Vemurafenib N=191
Normal	137 (71.4)	147 (75.8)	139 (72.8)
High	55 (28.6)	47 (24.2)	52 (27.2)
Missing	0	0	0

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; L = liter(s); LDH = lactate dehydrogenase; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; U = units
Note: The time from initial diagnosis to onset of metastatic disease are calculated only for patients with metastatic disease. A patient may have multiple metastatic sites.
Note: Metastatic sites and organs involved were derived from Diagnosis and Extent of Cancer eCRF page.
[a] Some discrepancies were noted between the numbers of patients with stage IV M1c LDH elevated and LDH high at baseline. The LDH level assessed for staging (M1c LDH elevated) was determined at screening whereas baseline values were used to report LDH at baseline. Also patients with stage III disease could have elevated LDH.
[b] For patients with stage IIIB and IIIC at study entry, the number of organs involved at baseline is equal to one and presented as skin.
[c] Low and high categories defined by normal ranges.
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 10

4）　CMEK162B2301 試験 Part 1：治療歴

抗腫瘍療法（外科手術，放射線療法，補助療法又は転移に対する治療薬の投与）の治療歴を表 2.7.3.3-4 に示した．抗腫瘍療法の治療歴を有する割合は全体の約 84%（Combo 450 群 82.3%，encorafenib 群 83.0%，ベムラフェニブ群 86.4%）であった．その治療内容の割合は，治療薬が全体の 30%以上（Combo 450 群 32.3%，encorafenib 群 32.5%，ベムラフェニブ群 30.9%），外科手術が全体の 75%以上（Combo 450 群 76.0%，encorafenib 群 76.8%，ベムラフェニブ群 82.2%）及び放射線療法が全体の 13%以上（Combo 450 群 15.6%，encorafenib 群 21.6%，ベムラフェニブ群 13.1%）であり，いずれも各群で同程度であった．

治験実施計画書改訂第 2 版により，一次治療として免疫療法の治療中又は治療歴がある被験者の登録が可能となった［5.3.5.1-1 Appendix 16.1.1］．転移巣に対する治療及び補助療法として，イピリムマブ，抗 PD-1/PD-L1 阻害薬及び INF-α/IL-2 など，免疫療法の治療歴を有する割合（Combo 450 群 29.7%，encorafenib 群 29.9%，ベムラフェニブ群 29.8%）は，各群で同程度であった［5.3.5.1-1 Table 12］．前治療として INF-α/IL-2 の治療歴を有する割合は全体の 26.7%と最も多く，免疫療法の治療歴を有する被験者の 89.5%を占めていた．主に補助療法として INF-α/IL-2 の治療歴を有する割合は全体の 24.1%であり，前治療として INF-α/IL-2 の治療歴を有する被験者の 90.3%を占めていた．イピリムマブの治療歴を有する割合は全体の 4.2%，抗 PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する割合は全体の 0.5%であった．

表 2.7.3.3-4　抗腫瘍療法の治療歴：CMEK162B2301 試験 Part 1

	Combo 450 N=192 n (%)	Encorafenib N=194 n (%)	Vemurafenib N=191 n (%)
Any therapy [a]	158 (82.3)	161 (83.0)	165 (86.4)
Medication	62 (32.3)	63 (32.5)	59 (30.9)
Surgery	146 (76.0)	149 (76.8)	157 (82.2)
Radiotherapy	30 (15.6)	42 (21.6)	25 (13.1)
Medication: setting at last treatment			
Adjuvant	52 (27.1)	46 (23.7)	46 (24.1)
Neoadjuvant	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Therapeutic – Metastatic	10 (5.2)	16 (8.2)	12 (6.3)
Prior immunotherapy	57 (29.7)	58 (29.9)	57 (29.8)
Ipilimumab	7 (3.6)	10 (5.2)	7 (3.7)
Anti-PD1/PDL1	1 (0.5)	2 (1.0)	0
Interferons/Interleukins	51 (26.6)	51 (26.3)	52 (27.2)
Ipilimumab – Setting [a,b]	n=7	n=10	n=7
Adjuvant	2 (28.6)	1 (10.0)	2 (28.6)
Therapeutic-metastatic	5 (71.4)	9 (90.0)	5 (71.4)
Anti-PD1/PDL1 - Setting [a,b]	n=1	n=2	n=0
Therapeutic-metastatic	1 (100)	2 (100)	0
Interferons/Interleukins – Setting [a]	n=51	n=51	n=52
Adjuvant	47 (92.2)	46 (90.2)	46 (88.5)
Neoadjuvant	0	1 (2.0)	1 (1.9)
Therapeutic-metastatic	4 (7.8)	4 (7.8)	5 (9.6)

Abbreviations: PD1 = programmed death 1 (receptor); PDL1 = programmed death (receptor) ligand 1
[a] A patient may have had multiple therapy types.
[b] A patient may have received ipilimumab or anti-PD1/PDL1 in combination.
Sources: CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 11 and Table 12.

2.7.3.3.1.2　CMEK162B2301 試験 Part 2

1）　CMEK162B2301 試験 Part 2：被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 に要約した．本試験の Part 2 で Combo 300 群と encorafenib 群に 3：1 の比で無作為化した被験者 344 名を，FAS とした［Combo 300 群：258 名，encorafenib 群（Part 2）：86 名］．

データカットオフ日（2016 年 11 月 9 日）までの治験薬曝露期間の中央値で，Combo 300 群の 52.1 週は encorafenib（Part 1＋2）群 31.5 週よりも約 5 カ月長かった［5.3.5.1-2 Table 23］．無作為化からデータカットオフ時点までの期間の中央値は，Part 1 の encorafenib 群で 25.4 カ月，Part 2 で無作為化されたすべての被験者群（Combo 300 群及び encorafenib 群）で 15.6 カ月であった．

Combo 300 群では 1 名を除くすべての被験者に治験薬が投与された．Encorafenib 群の 4 名には治験薬が投与されなかった（各パートで 2 名ずつ）［5.3.5.1-2 10.1］．

データカットオフ日（2016 年 11 月 9 日）で，治験薬投与中であった被験者は 156 名（29.0%）であり，その内訳は Combo 300 群 101 名（39.1%）及び encorafenib（Part 1＋2）群 55 名（19.6%）であった．治験薬の投与中止の主な理由はいずれの群でも PD であり，投与中止の割合は encorafenib（Part 1＋2）群の 134 名（47.9%）と比較して Combo 300 群で 96

名（37.2%）と低かった．有害事象による治験薬の投与中止の割合は，Combo 300 群 22 名（8.5%）及び encorafenib（Part 1＋2）群 32 名（11.4%）であった．また，治験薬の投与中止後の追跡調査を継続していた被験者は Combo 300 群 11 名（4.3%）及び encorafenib（Part 1＋2）群 11 名（3.9%）であった．これらの被験者は死亡，追跡不能，同意撤回，又は BIRC の評価に基づく PD 以外の理由により治験薬の投与を中止し，腫瘍評価及び PRO 評価を実施していた．

表 2.7.3.3-5　被験者の内訳：CMEK162B2301 試験 Part 2

Disposition Reason	Combo 300 N=258 n (%)	Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=280 n (%)	Encorafenib (Part 1) N=194 n (%)	Encorafenib (Part 2) N=86 n (%)
Patients randomized				
Treated	257 (99.6)	276 (98.6)	192 (99.0)	84 (97.7)
Untreated	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (1.0)	2 (2.3)
Reason for not being treated [a]				
Physician Decision	1 (0.4)	0	0	0
Subject/Guardian Decision	0	3 (1.1)	1 (0.5)	2 (2.3)
Technical Problems	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Patients treated				
Treatment ongoing [b]	101 (39.1)	55 (19.6)	33 (17.0)	22 (25.6)
Discontinued from treatment	156 (60.5)	221 (78.9)	159 (82.0)	62 (72.1)
Primary reason for treatment discontinuation				
Adverse Event	22 (8.5)	32 (11.4)	26 (13.4)	6 (7.0)
Death	8 (3.1)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (1.2)
Lost To Follow-Up	0	1 (0.4)	0	1 (1.2)
Physician Decision	22 (8.5)	29 (10.4)	21 (10.8)	8 (9.3)
Progressive Disease	96 (37.2)	134 (47.9)	95 (49.0)	39 (45.3)
Protocol Deviation	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Subject/Guardian Decision	8 (3.1)	22 (7.9)	15 (7.7)	7 (8.1)
Post-treatment follow-up phase [c]				
Patients who completed post-treatment follow-up	91 (35.3)	148 (52.9)	113 (58.2)	35 (40.7)
Patients continuing to be followed for post-treatment follow-up	11 (4.3)	11 (3.9)	8 (4.1)	3 (3.5)
Primary reason for post-treatment follow-up phase completion				
Adverse Event	5 (1.9)	4 (1.4)	3 (1.5)	1 (1.2)
Completed	0	1 (0.4)	0	1 (1.2)
Death	17 (6.6)	27 (9.6)	21 (10.8)	6 (7.0)
Lost To Follow-Up	0	3 (1.1)	2 (1.0)	1 (1.2)
New Therapy For Study Indication	7 (2.7)	13 (4.6)	11 (5.7)	2 (2.3)
Physician Decision	5 (1.9)	4 (1.4)	3 (1.5)	1 (1.2)
Progressive Disease	57 (22.1)	94 (33.6)	71 (36.6)	23 (26.7)
Subject/Guardian Decision	2 (0.8)	6 (2.1)	3 (1.5)	3 (3.5)
Patients continuing to be followed for survival follow-up [d]	50 (19.4)	60 (21.4)	38 (19.6)	22 (25.6)

Abbreviations: BIRC = Blinded Independent Review Committee; eCRF = electronic case report form; PD = progressive disease
[a] Reason for not being treated is from Completion eCRF.
[b] Patients ongoing at the time of data cutoff 09 November 2016.
[c] The post-treatment follow-up phase includes patients who discontinued study drug for reasons other than documented PD per the BIRC, withdrawal of consent, lost to follow-up or death.
[d] Does not include patients still on-treatment or in post-treatment follow-up; however, these patients also continued to be followed for survival.
Percentage is based on N.
Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 2

2）　CMEK162B2301 試験 Part 2：人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.3.3-6 に示した．人口統計学的特性は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の間で同様であった．65 歳以上の割合は，encorafenib（Part 1＋2）群の 23.6%と比較して Combo 300 群で 32.2%と高かったが，年齢の平均値及び中央値は両群間で同様であった．両群の大部分が白人であり，ECOG PS が 0 であった．65 歳以上の割

合は，Part 1 の encorafenib 群の 20.6%と比較して Part 2 の encorafenib 群で 30.2%と高かったが，年齢の平均値及び中央値は両群間で同様であった．

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性：CMEK162B2301 試験 Part 2

Demographic Variable	Combo 300 N=258	Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=280	Encorafenib (Part 1) N=194	Encorafenib (Part 2) N=86
Age (years)				
Mean (SD)	57.4 (13.99)	55.0 (13.29)	54.6 (12.63)	55.8 (14.72)
Median	58.0	55.0	54.0	57.0
Min – Max	20 - 94	19 - 88	23 - 88	19 - 81
Age category (years), n (%)				
< 65	175 (67.8)	214 (76.4)	154 (79.4)	60 (69.8)
≥ 65	83 (32.2)	66 (23.6)	40 (20.6)	26 (30.2)
Sex, n (%)				
Female	107 (41.5)	128 (45.7)	86 (44.3)	42 (48.8)
Male	151 (58.5)	152 (54.3)	108 (55.7)	44 (51.2)
Race, n (%)				
Caucasian	236 (91.5)	252 (90.0)	174 (89.7)	78 (90.7)
Asian	1 (0.4)	0	0	0
Native American	15 (5.8)	13 (4.6)	6 (3.1)	7 (8.1)
Other	0	2 (0.7)	2 (1.0)	0
Unknown [b]	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (1.0)	0
Missing [c]	4 (1.6)	9 (3.2)	9 (4.6)	0
ECOG performance status, n (%) [a]				
0	189 (73.3)	202 (72.1)	140 (72.2)	62 (72.1)
1	68 (26.4)	78 (27.9)	54 (27.8)	24 (27.9)
2	1 (0.4)	0	0	0

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = electronic case report form; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
[a] Last non-missing ECOG performance status prior to or on the start of study treatment for patients who took at least one study treatment or prior to or on Cycle 1 Day 1 for patients who didn't take any study treatment.
[b] Unknown denotes "unknown" was selected on the eCRF if the patient's race was unknown.
[c] Missing denotes the race field on the eCRF was not completed.
Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 3

3）　CMEK162B2301 試験 Part 2：ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3-7 に示した．治験実施計画書改訂第 3 版で選択除外基準を改訂し，腫瘍の原発部位が不明の転移性悪性黒色腫患者の登録が可能となった．第 3 版への改訂後に多くの被験者を登録した結果，腫瘍の原発部位が不明の割合は Combo 300 群の 7.4%及び encorafenib（Part 1＋2）群の 3.2%であり，Part 1 の encorafenib 群の 1.0%と比較して Part 2 の encorafenib 群で 8.1%と高かった．登録時点のステージⅣM1c の割合は，Combo 300 群の 66.7%及び encorafenib（Part 1＋2）群の 63.6%であり，各群で同程度であった．転移が認められた臓器数が 3 臓器以上の割合は Combo 300 群の 44.2%及び encorafenib（Part 1＋2）群の 45.4%であり，各群で同程度であった．LDH 高値の割合は Combo 300 群の 31.0%及び encorafenib（Part 1＋2）群の 28.2%であり，各群で同程度であった．初回診断

から他臓器への転移までの期間の中央値は，encorafenib（Part 1＋2）群の 14.31 カ月と比較して，Combo 300 群で 10.41 カ月と約 4 カ月短かった．

疾患特性の一部は Part 1 の encorafenib 群と Part 2 の encorafenib 群との間で異なっていた．ステージⅣM1c の割合は Part 2 の encorafenib 群の 67.4%と比較して Part 1 の encorafenib 群で 61.9%と低かった．同様に，LDH 高値の割合は Part 2 の encorafenib 群の 37.2%と比較して Part 1 の encorafenib 群で 24.2%と低かった．これらの差は encorafenib 群の間で認められたものであったが，Part 2 の encorafenib 群と Combo 300 群との間で，ステージⅣM1c の割合（Combo 300 群 66.7%，Part 2 の encorafenib 群 67.4%）及び LDH 高値の割合（Combo 300 群 31.0%，Part 2 の encorafenib 群 37.2%）は同程度であった．

BRAF V600 遺伝子変異は，ベースライン時に中央検査機関で THxID™ BRAF 診断アッセイを用いて判定し，Combo 300 群のすべての被験者及び encorafenib（Part 1＋2）群の 99.3%の被験者（2 名は判定不能）で認められた［5.3.5.1-2 Table 14.1-3.4.1b］．全体として，BRAF V600E 遺伝子変異は 88.7%に認められ，それ以外は V600K 遺伝子変異 11.0%であった［判定不能（提出した検体が野生型又は遺伝子変異陽性のいずれの結果も示さなかった）の encorafenib 群 2 名を除く］．V600K 遺伝子変異は，encorafenib（Part 1＋2）群の 8.9%又は Part 1 の encorafenib 群の 9.8%若しくは Part 2 の encorafenib 群の 7.0%と比較して Combo 300 群で 13.2%と高かった．

表 2.7.3.3-7　ベースライン時の疾患特性：CMEK162B2301 試験 Part 2

Disease history	Combo 300 N=258	Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=280	Encorafenib (Part 1) N=194	Encorafenib (Part 2) N=86
Primary site of cancer, n (%)				
Skin Melanoma	239 (92.6)	271 (96.8)	192 (99.0)	79 (91.9)
Unknown	19 (7.4)	9 (3.2)	2 (1.0)	7 (8.1)
Stage at time of study entry, n (%)				
Stage IIIB	0	2 (0.7)	2 (1.0)	0
Stage IIIC	8 (3.1)	9 (3.2)	4 (2.1)	5 (5.8)
Stage IV M1A	31 (12.0)	42 (15.0)	29 (14.9)	13 (15.1)
Stage IV M1B	47 (18.2)	49 (17.5)	39 (20.1)	10 (11.6)
Stage IV M1C	172 (66.7)	178 (63.6)	120 (61.9)	58 (67.4)
Stage IV M1C with elevated LDH[a]	73 (28.3)	82 (29.3)	50 (25.8)	32 (37.2)
Stage IV M1C with normal LDH	99 (38.4)	96 (34.3)	70 (36.1)	26 (30.2)
Time from initial diagnosis to onset of metastatic disease (months)				
N	249	276	191	85
Mean (SD)	28.13 (45.617)	36.53 (58.902)	36.45 (62.708)	36.72 (49.639)
Median	10.41	14.31	13.04	15.84
Min – Max	0 - 306.7	0 - 388.8	0 - 388.8	0 - 262.4
Number of organs involved at baseline [b], n (%)				
1	78 (30.2)	79 (28.2)	56 (28.9)	23 (26.7)
2	66 (25.6)	74 (26.4)	52 (26.8)	22 (25.6)
3	59 (22.9)	61 (21.8)	42 (21.6)	19 (22.1)
>3	55 (21.3)	66 (23.6)	44 (22.7)	22 (25.6)
LDH at baseline (U/L)				
N	258	280	194	86
Mean (SD)	300.8 (319.24)	287.7 (293.43)	265.2 (251.21)	338.4 (368.19)
Median	201.5	197.0	188.5	217.0
Min – Max	103 - 3095	75 - 2101	75 - 1886	115 - 2101
LDH at baseline [c], n (%)				
Low	0	0	0	0
Normal	178 (69.0)	201 (71.8)	147 (75.8)	54 (62.8)
High	80 (31.0)	79 (28.2)	47 (24.2)	32 (37.2)

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; L = liter(s); LDH = lactate dehydrogenase; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; U = units
Note: The time from initial diagnosis to onset of metastatic disease are calculated only for patients with metastatic disease. A patient may have multiple metastatic sites.
Note: Metastatic sites and organs involved were derived from Diagnosis and Extent of Cancer eCRF page.
[a] Some discrepancies were noted between the numbers of patients with stage IV M1c LDH elevated and LDH high at baseline. The LDH level assessed for staging (M1c LDH elevated) was determined at screening whereas baseline values were used to report LDH at baseline. Also patients with stage III disease could have elevated LDH.
[b] For patients with stage IIIB and IIIC at study entry, the number of organs involved at baseline is equal to one and presented as skin.
[c] Low and high categories defined by normal ranges.
Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 4

4）　CMEK162B2301 試験 Part 2：治療歴

抗腫瘍療法（外科手術，放射線療法，補助療法又は転移に対する治療薬の投与）の治療歴を表 2.7.3.3-8 に示した．抗腫瘍療法の治療歴を有する割合は，各群で同程度であった．Combo 300 群と encorafenib（Part 1＋2）群との間で，治療内容のうち補助療法，外科手術又は放射線療法の割合は同程度であった．治療内容の中で，前治療として術後補助療法の治療歴を有する割合は Part 1 の encorafenib 群の 23.7%及び Part 2 の encorafenib 群の 14.0%であり，Part 1 の encorafenib 群と Part 2 の encorafenib 群との間で，若干の差が認められた．

治験実施計画書改訂第 2 版により，一次治療として免疫療法の治療中又は治療歴がある被験者の登録が可能となった［5.3.5.1-2 Appendix 16.1.1］．転移巣に対する治療及び補助療法として，イピリムマブ，抗 PD-1/PD-L1 阻害薬及び INF-α/IL-2 など，免疫療法の治療歴を有する割合は，双方向応答技術ではなく電子症例報告書（eCRF）の層別化データでは Combo 300 群で 27.5%，encorafenib（Part 1＋2）群で 27.9%であり，同程度であった［5.3.5.1-2 Table 6］．前治療として INF-α/IL-2 の治療歴を有する割合は全体の 22.7%と最も多く，3 群間で同程度であった．イピリムマブの治療歴を有する割合は全体の 5.8%，抗 PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する割合は全体の 1.1%であった．

表 2.7.3.3-8　抗腫瘍療法の治療歴：CMEK162B2301 試験 Part 2

	Combo 300 N=258 n (%)	Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=280 n (%)	Encorafenib (Part 1) N=194 n (%)	Encorafenib (Part 2) N=86 n (%)
Any therapy [a]	212 (82.2)	238 (85.0)	161 (83.0)	77 (89.5)
Medication	74 (28.7)	85 (30.4)	63 (32.5)	22 (25.6)
Surgery	201 (77.9)	225 (80.4)	149 (76.8)	76 (88.4)
Radiotherapy	43 (16.7)	53 (18.9)	42 (21.6)	11 (12.8)
Medication: setting at last treatment				
Adjuvant	48 (18.6)	58 (20.7)	46 (23.7)	12 (14.0)
Neoadjuvant	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Therapeutic – Metastatic	24 (9.3)	24 (8.6)	16 (8.2)	8 (9.3)
Therapeutic – Local	0	2 (0.7)	0	2 (2.3)
Radiotherapy: setting at last radiotherapy				
Adjuvant	20 (7.8)	24 (8.6)	20 (10.3)	4 (4.7)
Neoadjuvant	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Therapeutic – metastatic	6 (2.3)	13 (4.6)	11 (5.7)	2 (2.3)
Therapeutic	6 (2.3)	7 (2.5)	6 (3.1)	1 (1.2)
Palliative	10 (3.9)	6 (2.1)	4 (2.1)	2 (2.3)
Other	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (2.3)

[a] A patient may have had multiple therapy types.
Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 5

2.7.3.3.1.3　CLGX818X2109 試験

1）　CLGX818X2109 試験：被験者の内訳

被験者 158 名が本試験の Part 1 に登録された．

有効性解析には，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID を投与した，BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者 75 名のデータを記載した［5.3.5.2-2 Listing 16.2.4-1a］．投与開始からデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの期間の中央値（最小値～最大値）は，9.33 カ月（1.15～18.66）であった．20[redacted] 年 [redacted] 月に登録を打ち切り，データカットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月としたため，追跡期間が 1.15 カ月である被験者も存在した．データカットオフ時点で，治験薬の投与開始日から 1 年未満であった割合は 73%であり，曝露期間の中央値は 7.8 カ月であった［5.3.5.2-2 Table 22］．

データカットオフ時点で，encorafenib/binimetinib を併用投与中の被験者は 44 名（58.7%）であった［5.3.5.2-2 Table 13］．Encorafenib/binimetinib 併用投与中止の主な理由は，PD で 25.3%に認められた．データカットオフ時点で，被験者 13 名（17.3%）が本試験の Part 2 に移行し，試験を継続していた．

2） CLGX818X2109 試験：人口統計学的特性

BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者の人口統計学的特性は，CMEK162B2301 試験と類似していた［5.3.5.2-2 10.2］．年齢の中央値は 56 歳，男性の割合は 62.7%，女性の割合は 37.3%，白人の割合は 98.7%であった．

3） CLGX818X2109 試験：ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3-9 に示した．BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者の疾患特性は，CMEK162B2301 試験と類似していた．ベースライン時の ECOG PS が 0 の割合は 73.3%，皮膚を原発部位とする悪性黒色腫は 82.7%，ステージⅣM1a～M1c の割合は 93.3%であった．試験開始時の主な転移臓器は，リンパ節（70.7%），肺（57.3%），肝臓（40.0%），皮膚（36.0%）及び骨（26.7%）であり，脳転移は 5.3%に認められた．実施医療機関の判定に基づき BRAF 遺伝子変異が認められた場合に本試験への登録が可能であり，投与開始前又は本試験の Part 2 に移行するための必要条件として，Foundation Medicine 社が遺伝子変異状態を中央判定した．RAF/MEK/ERK 経路，PI3K/AKT 経路又は腫瘍（例：BRAF，CRAF，KRAS，NRAS，PTEN，PIK3CA，MAP2K1，MAP2K2，c-MET，FGFRs，CCND1，CDK4，HER2，IGF-1R，EGFR，HRAS，ARAF 及び RAF1）に関連するマーカーの分子レベルの変性（遺伝子変異／増幅／再配列）を，次世代シーケンサーを用いた遺伝子プロファイルで解析した．

BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない 53.3%の被験者では，治験実施計画書第 1 版で必須項目でなかったため，ベースライン時に LDH 値を測定していなかったが，治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted] 年 [redacted] 月）で必須項目となった．ベースライン時に LDH を測定した 46.7%の被験者のうち，LDH 高値の割合は 40.0%（14/35 名）であった．

表 2.7.3.3-9　ベースライン時の疾患特性：CLGX818X2109 試験

Disease history	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (BRAF/MEK-treatment Naïve) N =75 n (%)
Primary site of cancer[a], n (%)	
Skin	62 (82.7)
Primary site unknown	5 (6.7)
Stage at time of study entry, n (%)	
Stage IIIC	5 (6.7)
Stage IV M1A	2 (2.7)
Stage IV M1B	8 (10.7)
Stage IV M1C[b]	60 (80.0)
Extent of disease at study entry[a, c], n (%)	
Bone	20 (26.7)
Brain	4 (5.3)
Liver	30 (40.0)
Lung	43 (57.3)
Lymph nodes	53 (70.7)
Skin	27 (36.0)
Soft tissue	16 (21.3)
Number of organs involved at baseline, n (%)	
1	13 (17.3)
2	14 (18.7)
3	17 (22.7)
> 3	31 (41.3)
Missing	0
LDH at baseline [d], n (%)	
Low	1 (1.3)
Normal	20 (26.7)
High	14 (18.7)
Missing[e]	40 (53.3)

Abbreviations: AJCC = American Joint Committee on Cancer; LDH = lactate dehydrogenase
[a] Most prevalent presented, full list is provided in CLGX818X2109 CSR Table 14.1-3.2a
[b] Investigators to characterize the disease at study entry according to AJCC staging. The staging selection options available on the eCRF were stage IVA, stage IVB or IV. Those not classified as stage IVA or B were classified as stage IVC.
[c] Patients may have had multiple sites of metastases.
[d] Low and high categories defined by normal ranges.
[e] Collection of a baseline LDH value was not required in the initial protocol ([redacted]20[redacted] but was ultimately made mandatory under Protocol Amendment 2 in [redacted]20[redacted]
Source: CLGX818X2109 CSR Table 15

4）　CLGX818X2109 **試験：治療歴**

BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者の抗腫瘍療法の治療歴を表 2.7.3.3-10 に示した．治療歴の内訳は外科手術 74 名（98.7%），BRAF/MEK 阻害薬以外の抗腫瘍療法の前治療 30 名（40.0%）及びモノクローナル抗体による免疫療法の前治療 21 名（28.0%）であった．前治療としてイピリムマブの治療歴を有する割合は全体の 21.3%であり，免疫療法の治療歴を有する被験者の 76.2%を占めていた．抗腫瘍療法の直近の前治療のうち，術後補助療法の治療歴を有する割合は全体の 25.3%と最も高かった．

表 2.7.3.3-10　抗腫瘍療法の治療歴：CLGX818X2109 試験

Disease history	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg N =75 n (%)
Any therapy[a]	
Medication	30 (40.0)
Surgery	74 (98.7)
Radiotherapy	18 (24.0)
Antineoplastic medication[b]	
Monoclonal antibodies	21 (28.0)
Ipilimumab	16 (21.3)
Pembrolizumab[c]	3 (4.0)
Nivolumab	5 (6.7)
Other	1 (1.3)
Interferons	12 (16.0)
Antineoplastic medication: setting at last medication	
Adjuvant	19 (25.3)
Curative	1 (1.3)
Palliative	4 (5.3)
Prevention	1 (1.3)
Therapeutic	5 (6.7)

Abbreviation: FAS = full analysis set
[a] Patients may have had more than one type of prior therapy.
[b] Most prevalent presented, full list is provided in CLGX818X2109 CSR Table 14.1-3.5a
[c] Also known as lambrolizumab
Source: CLGX818X2109 CSR Table 16

2.7.3.3.1.4　　試験対象集団の比較検討

CMEK162B2301 試験 Part 1 の 3 群及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の 2 群は，年齢，性別，人種，ECOG PS 及び試験開始時の疾患ステージを含め，関連する人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性が類似していた．CLGX818X2109 試験で評価した BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者集団は，上記の関連する人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性について，CMEK162B2301 試験の被験者集団と類似していた．被験者の多くは白人であり，年齢の中央値は 56.0 歳であった．被験者の約 2/3 は ECOG PS が 0 であり，男性が半数を超えていた．

ベースライン時の LDH 高値の割合は，CLGX818X2109 試験 40.0%（ベースライン時に LDH を測定した被験者 46.7%での割合．詳細は 2.7.3.3.1.33）を参照）と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 26.7%及び Part 2 で 32.6%と低かった．

皮膚を原発部位とする悪性黒色腫の割合は，CLGX818X2109 試験（BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴のない被験者 82.7%）と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1（Combo 450 群：99.5%，encorafenib 群：99.0%，ベムラフェニブ群：99.5%）で高値であった．これは，原発部位が不明の割合が CLGX818X2109 試験（6.7%）と比較して CMEK162B2301 試験（Combo 450 群：0.5%，encorafenib 群：1.0%，ベムラフェニブ群：0.5%）で低かったためと考えられる．

試験開始時に被験者の多くがステージⅣ M1c であった．ベースライン時に転移が認められた臓器数が 3 臓器以上の割合は，CLGX818X2109 試験 64.0%と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 45.1%及び Part 2 で 45.1%と低かった．

CMEK162B2301 試験及び CLGX818X2109 試験への登録には，BRAF V600 遺伝子変異を有することが必須であった．CMEK162B2301 試験では，BRAF V600 遺伝子変異は V600E 及び V600K に限定したが，CLGX818X2109 試験ではいずれの型の V600 遺伝子変異も適格とした．CLGX818X2109 試験では 3 名のみに別種類の V600 遺伝子変異（V600D 及び V600L）が認められたが，有効性の結果に影響を及ぼす可能性はないと考えられた．

悪性黒色腫に対する治療歴を有する割合は，CLGX818X2109 試験 40.0%と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 31.9%及び Part 2 で 27.9%と低かった．CMEK162B2301 試験の主な抗腫瘍療法の前治療は INF-α/IL-2 であり，前治療として INF-α/IL-2 の治療歴を有する割合は Part 1 で 26.7%及び Part 2 で 20.6%であった．主に補助療法として INF-α/IL-2 の治療歴を有する割合は Part 1 で全体の 24.1%，Part 2 で全体の 18.3%であった．CLGX818X2109 試験の主な抗腫瘍療法の前治療は，モノクローナル抗体による免疫療法が全体の 28.0%を占め，ほぼすべてが免疫チェックポイント阻害薬であった．抗腫瘍療法の直近の前治療のうち，治療の治療歴を有する割合は全体の 6.7%と比較して補助療法の治療歴を有する割合で全体の 25.3%と最も高かった．

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の結果：CMEK162B2301 試験 Part 1

特に記載がない場合，本項に示した P 値は片側検定による値である．

1） 有効性の主要評価項目：Combo 450 群とベムラフェニブ群との比較

（1） PFS の主要解析

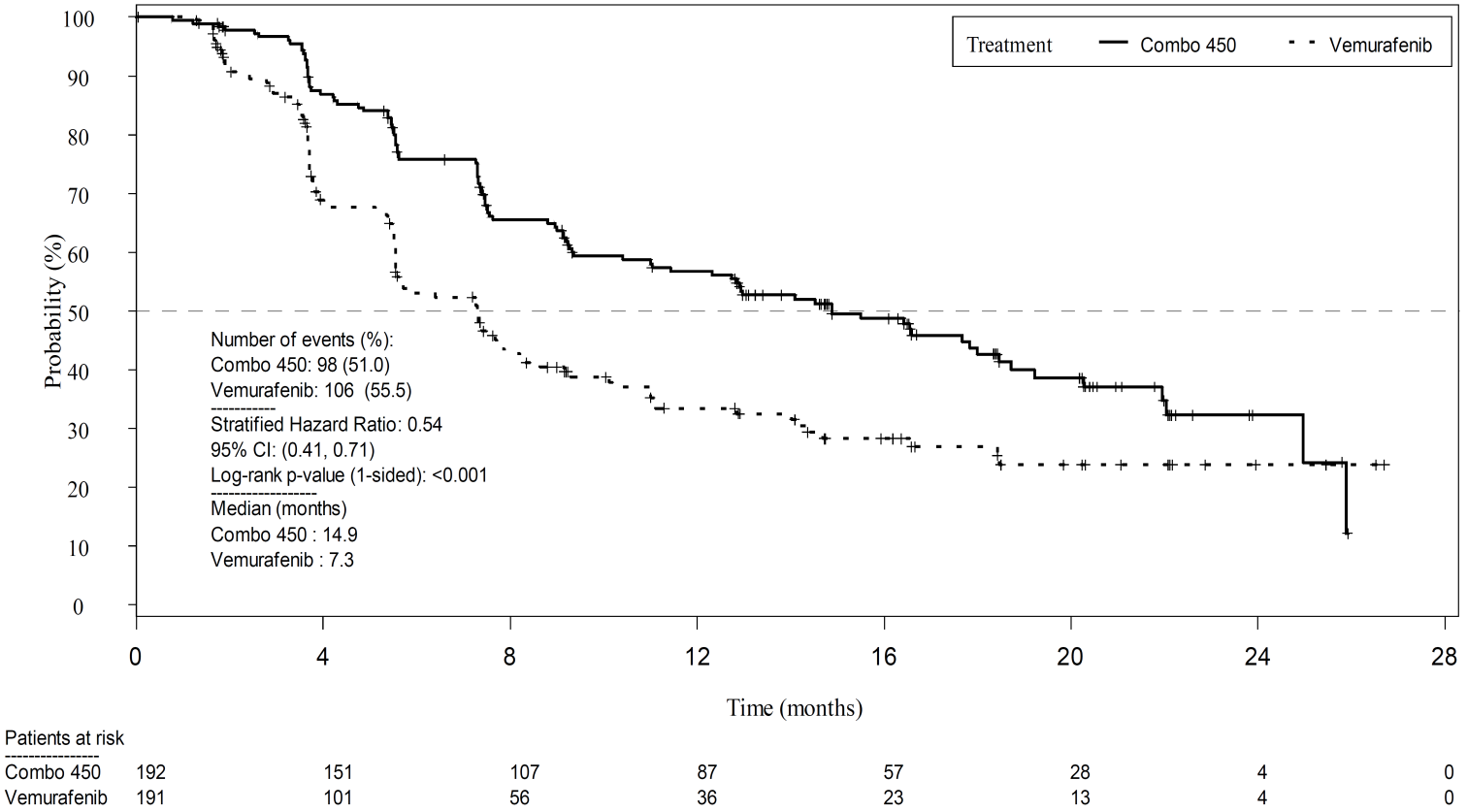
Combo 450 群及びベムラフェニブ群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した．

Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.54（95%CI：0.41～0.71，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Combo 450 群では，ベムラフェニブ群と比較して PD 又は死亡のリスクが 46%低減した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 450 群が 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5），ベムラフェニブ群が 7.3 カ月（95%CI：5.6～8.2）であった．

日本人被験者における Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.71（95%CI：0.12～4.37）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，

Combo 450 群では 5.5 カ月（95%CI：3.7～NE），ベムラフェニブ群では 3.7 カ月（95%CI：2.8～NE）であった.

図 2.7.3.3-1　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; vs = versus.
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figure 4

（2） PFS の感度分析

主要解析の頑健性を評価するため，BIRC の評価に基づく PFS の感度分析を実施した［5.3.5.1-1 9.7.1.6.1］．感度分析の結果，PFS の HR（0.47～0.58）及び PFS の中央値は主要解析の結果と同程度であった．いずれの感度分析においても統計学的に有意に延長した（層別 log-rank 検定 p<0.001）．感度分析の結果は，各解析の主要解析結果と同程度であり，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で有意な PFS の延長が認められ，PFS に対するベネフィットの頑健性が示された．4 つのカテゴリー（実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析）を用いた感度分析結果を，以下に示した．

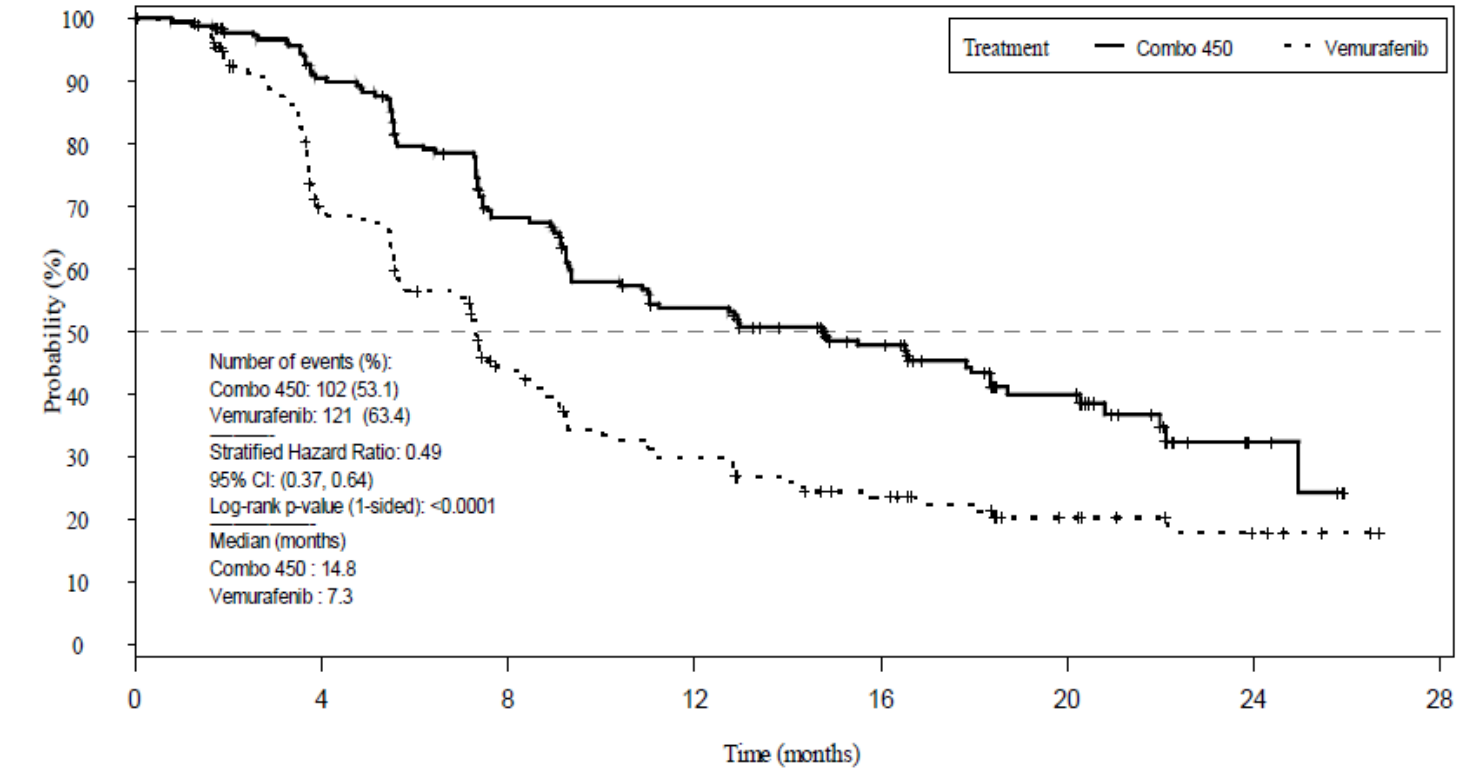
a） 実施医療機関の医師判定に基づく PFS

Combo 450 群及びベムラフェニブ群の実施医療機関の医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した．

実施医療機関の医師判定に基づく PFS は，BIRC の評価に基づく PFS と同程度の結果であった（2.7.3.3.2.1）．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する実施医療機関の医師判定に基づく PFS の HR は 0.49（95%CI：0.37～0.64，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Combo 450 群では，ベムラフェニブ群と比較して PD 又は死亡のリスクが 51%低減することを示した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 450 群が 14.8 カ月（95%CI：10.4～18.4），ベムラフェニブ群が 7.3 カ月（95%CI：5.7～8.5）であった．

被験者ごとの一覧表を［5.3.5.1-1 Listing 14.2-1.5a］，実施医療機関の医師判定及び RECIST 1.1 版に従って計算した腫瘍径について被験者ごとの一覧表を［5.3.5.1-1 Listing 14.2-1.2a］に示した．

図 2.7.3.3-2 Combo 450 群及びベムラフェニブ群の実施医療機関の医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; vs = versus
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figure 6

BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく PFS の比較

被験者ごとの BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく PFS の比較は［5.3.5.1-1 Listing 14.2-1.6a］に示した．各被験者で認められた PFS イベント（PD と死亡の別）は，わずかな例外を除き一致していた［5.3.5.1-1 Table 14.2-1.13a］．PFS イベントの「type」及び「timing」ごとの BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく PFS を比較した結果，Combo 450 群では，「type」の不一致（被験者でイベント発生有無の別）が 25 名（13.0%）及び「timing」の不一致（イベント発生は一致したが，発生時期が一致しない）が 60 名（31.3%）に認められた［5.3.5.1-1 Listing 14.2-1.6a］．ベムラフェニブ群では，「type」の不一致が 30 名（15.7%）及び「timing」の不一致が 56 名（29.3%）に認められた［5.3.5.1-1 Listing 14.2-1.6a］．一部の被験者では，「type」及び「timing」の両方の不一致が認められた．不一致の割合は，全体として腫瘍に対する臨床試験においては典型的なものであった [1)~4)]．各群の不一致の割合に大きな差がなかったことは，実施医療機関の医師判定に明らかなバイアスが生じていないことと一致する．

ある程度の不一致が認められたにもかかわらず，PFS の HR 及び PFS の中央値で群間比較した結果は，BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく評価ともに一致していた．

b） PFS の主要解析の打切り

PFS の主要解析で打切りの割合は，Combo 450 群 49.0%，ベムラフェニブ群 44.5%であり，同程度であった．打切りの分布について，打切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した追跡期間の中央値は，Combo 450 群 16.7 カ月と比較してベムラフェニブ群 14.4 カ月で約 2 カ月短かった［5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.4.1a］．打切りの多くは管理上行われたものであり，管理上の打切りの被験者の進行状態は，データカットオフ時点の 2 カ月以内に確認されていた．一方で，その他の打切りの被験者は早期打切り例に分類され，PFS の評価が行われておらずデータカットオフ時点の 2 カ月以上前に打切りになった被験者と定義された．早期打切りの被験者は，追跡が不十分であり，データカットオフ時点の進行状態が不明であるため，早期打切りの割合が群間で異なる場合にはバイアスの原因となる可能性があった．早期打切りの割合は，Combo 450 群 18.8%と比較してベムラフェニブ群 31.4%で高かった［ISE Table 2.7.3-2］．早期打切りの割合の差による影響を評価するため，早期打切りの理由が PD の予測可能な要因と関連している被験者を対象に，次回の予定来院日でイベントが認められたと仮定して，事後の感度分析を実施した（表 2.7.3.3-11）．本解析の結果，すべての被験者で十分な追跡がある場合，Combo 450 群の治療効果は，今回得られた結果よりも大きくなると考えられた．

表 2.7.3.3-11　Combo 450 群及びベムラフェニブ群における BIRC の評価に基づく PFS に対する早期打切りの被験者：CMEK162B2301 試験 Part 1

	Combo 450 N=192 n (%)	Vemurafenib N=191 n (%)	Number of Events Included in Analysis[a]	HR (95% CI)	P value[b]
Primary PFS analysis			204	0.54, (0.41, 0.71)	<0.001
Number of patients censored with complete follow-up	58 (30.2)	25 (13.1)			
Number of patients censored early	36 (18.8)	60 (31.4)			
Progressed by BIRC or died after ≥ 2 missed visits	4 (2.1)	1 (0.5)	209	0.56 (0.42,0.73)	<0.001
Progressed according to Investigator review by RECIST	9 (4.7)	18 (9.4)	236	0.52 (0.40,0.68)	<0.001
Reason for withdrawal from treatment was PD	1 (0.5)	0	237	0.52 (0.40,0.68)	<0.001
Received subsequent anti-cancer therapy within 8 weeks of stopping treatment	10 (5.2)	23 (12.0)	270	0.49 (0.38,0.62)	<0.001
Other reasons not associated with PD[c]	12 (6.3)	18 (9.4)			

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Early censoring defined as patients no longer under assessment for PFS and were censored at least 2 months prior to the data cutoff date.
Patients appear once in the highest category. For sensitivity analyses with reasons associated with progression, events are imputed at the next scheduled assessment for all patients with early censoring in the current and higher categories.
[a] Note that each decending successive analysis is cumulative and includes the additional patients from the previous row
[b] One-sided
[c] Many of these patients received subsequent anticancer therapy more than 8 weeks after stopping treatment.
Source: Table 2.7.3-2 and CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 14.2-1.11a

c）　PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期

BIRC の評価に基づく PFS の解析に用いた腫瘍評価の多くは，予定した時期に実施された．評価時期のバイアスの有無を検討するために感度分析を実施した．評価時期に関する 3 つの解析は，SAP に事前に規定した．

- PFS に対する「Actual event」解析は，腫瘍評価が 2 回以上欠測した後にイベントが認められても PFS イベントとする打切り基準に基づいて実施した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.54（95%CI：0.41～0.72，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-1 Table 22］．
- PFS に対する「Backdating」解析は，腫瘍評価が 1 回以上欠測した後に発生したイベントを，日付を遡る打切り基準を用いて実施した．PFS イベントの日付は，最後の腫瘍評価が行われた日から 8 週間（十分長い投与期間の被験者の場合は 12 週間）を遡った日とした．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.55（95%CI：

0.42～0.72，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-1 Table 22］．

・ PFS に対する「Further anticancer therapy」解析は，更なる抗腫瘍療法を開始した後の腫瘍評価を含む PFS に対して実施した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.53（95%CI：0.40～0.70，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-1 Table 22］．

異なる時期の進行の評価によって治療効果が影響される程度を評価する事後解析を表 2.7.3.3-12 に示した．Kaplan-Meier 曲線のステップが明確であることから予想されたように，評価時期のバイアスは認められなかった．

さらに，BIRC の評価に基づく PFS 評価の最初から 6 回目までの評価時期の中央値は，群間で同程度であった（表 2.7.3.3-13）．

表 2.7.3.3-12　Combo 450 群及びベムラフェニブ群における評価時期のバイアスを評価するための BIRC の評価に基づく PFS の感度分析：CMEK162B2301 試験 Part 1

	HR (95% CI)	P value[a]
Primary PFS analysis per central review	**0.54 (0.41,0.71)**	**< 0.001**
PFS: Events[b] moved to next scheduled assessment	0.51 (0.39,0.68)	< 0.001
PFS: Events[b] moved to next scheduled assessment and censored data[b] moved to previous scheduled assessment	0.51 (0.38,0.68)	< 0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival
Any events that did not occur exactly on the scheduled day were moved.
[a]One-sided
[b]Only events/censored data that did not occur exactly on the scheduled day were moved
Source: Table 2.7.3-1

表 2.7.3.3-13　BIRC の評価に基づく PFS 評価の最初から 6 回目までの日数の中央値：CMEK162B2301 試験 Part 1

	Combo 450	Vemurafenib
Scan 1	56	56
Scan 2	113	112
Scan 3	168	168
Scan 4	224	224
Scan 5	280	279
Scan 6	336	335

Abbreviations: FAS = full analysis set; PFS = progression-free survival
Source: Table 2.7.3-3

d） 代替の被験者集団及び方法による解析

BIRC の評価に基づく PFS－PPS

PPS［5.3.5.1-1 9.7.1.4］に示した，治験実施計画書からの逸脱が認められなかった FAS のすべての被験者）の BIRC の評価に基づく PFS の結果は，主要解析の PFS の結果を反映していた．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.53（95%CI：0.40～0.70，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．PFS の中央値は，Combo 450 群が 15.5 カ月（95%CI：11.0～18.7）及びベムラフェニブ群が 7.3 カ月（95%CI：5.6～8.3）であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-1.5a 及び Table 14.2-1.6a］．

BIRC の評価に基づく PFS－層別しない検定

FAS を対象に，層別しない log-rank 検定及び Cox 回帰解析を用いた BIRC の評価に基づく PFS の解析を実施した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.58（95% CI：0.44～0.77，log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-1 Table 14.2-1.7a］．

BIRC の評価に基づく PFS－eCRF に従った層別因子

FAS を対象に，eCRF に示された層別因子を用い，BIRC の評価に基づく PFS の解析を実施した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.54（95%CI：0.41～0.72，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-1 Table 14.2-1.17a］．

BIRC の評価に基づく PFS－多変量 Cox 回帰分析

重要な臨床上の共変量及び予後因子で調整した際の BIRC の評価に基づく PFS に対する治療効果の統計学的有意性に対する感度を調査するため，FAS を対象に，本試験の層別因子（AJCC 分類によるステージ及び ECOG PS）で層別した多変量 Cox 回帰モデルを用いて潜在的な予後因子の影響を検討した［5.3.5.1-1 Table 14.2-1.10a］．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する調整後の PFS の HR は 0.47（95%CI：0.35～0.62，Cox 回帰，両側 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．

2） 有効性の重要な副次評価項目－Combo 450 群と encorafenib 群との比較

（1） PFS の主要解析

Part 1 の重要な副次的目的は，Combo 450 群と encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS を比較して，Combo 450 への binimetinib の寄与度を評価することであった．Combo 450 群及び encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した．

Combo 450 群の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.75（95%CI：0.56～1.00，層別 log-rank 検定 p=0.0256）であり，Combo 450 群の encorafenib 群に対する PFS の HR は，事前に規定した有意水準 p<0.025 に対して，統計学的に有意な延長が認められなかった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 450 群 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5）及び encorafenib 群 9.6 カ月（95%CI：7.5～14.8）であった．PFS イベントは Combo 450 群 51.0%，encorafenib 群 49.5%と各群の約半数の被験者で認められた．

日本人被験者における Combo 450 群の encorafenib 群に対する PFS の HR は 3.41（95% CI：0.29～39.80）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 450 群では 5.5 カ月（95%CI：3.7～NE），encorafenib 群では 12.9 カ月（95%CI：5.6～13.0）であった．

Part 2 の PFS の初回解析のためにデータクリーニングを行った結果（データカットオフ日は 2016 年 11 月 9 日），Part 1 の 13 名［Combo 450 群：4 名，encorafenib 群：4 名，ベムラフェニブ群：5 名（ISE Listing 2.7.3-1）］は，Part 1 のデータカットオフ時点の前に PFS イベント又は打切り日を迎えたので，それらの日付が更新された．

データカットオフ日（2016 年 11 月 9 日）のデータを用い，Part 1 の主要解析のために用いたデータカットオフ日（2016 年 5 月 19 日）を適用し，Part 1 の PFS を再解析した．層別 log-rank 検定及び層別 Cox 回帰モデルを用いて，Part 1 の主要評価項目及び重要な副次的評価項目を再解析した．BIRC の評価に基づく PFS の再解析結果を表 2.7.3.3-14 に示した．

本解析の目的は，データ変更によって本試験の結論が著しく変わらないことを確認し，更にデータクリーニングを行った後の治療効果の推定値を求めることであった．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.51（95%CI：0.39～0.68，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 450 群 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5）及びベムラフェニブ群 7.3 カ月（95％CI：5.6～7.9）であった．さらに，Combo 450 群の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.74（95%CI：0.56～0.99，層別 log-rank 検定 p=0.020）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は Combo 450 群 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5）及び encorafenib 群 9.6 カ月（95%CI：7.4～14.8）であった．

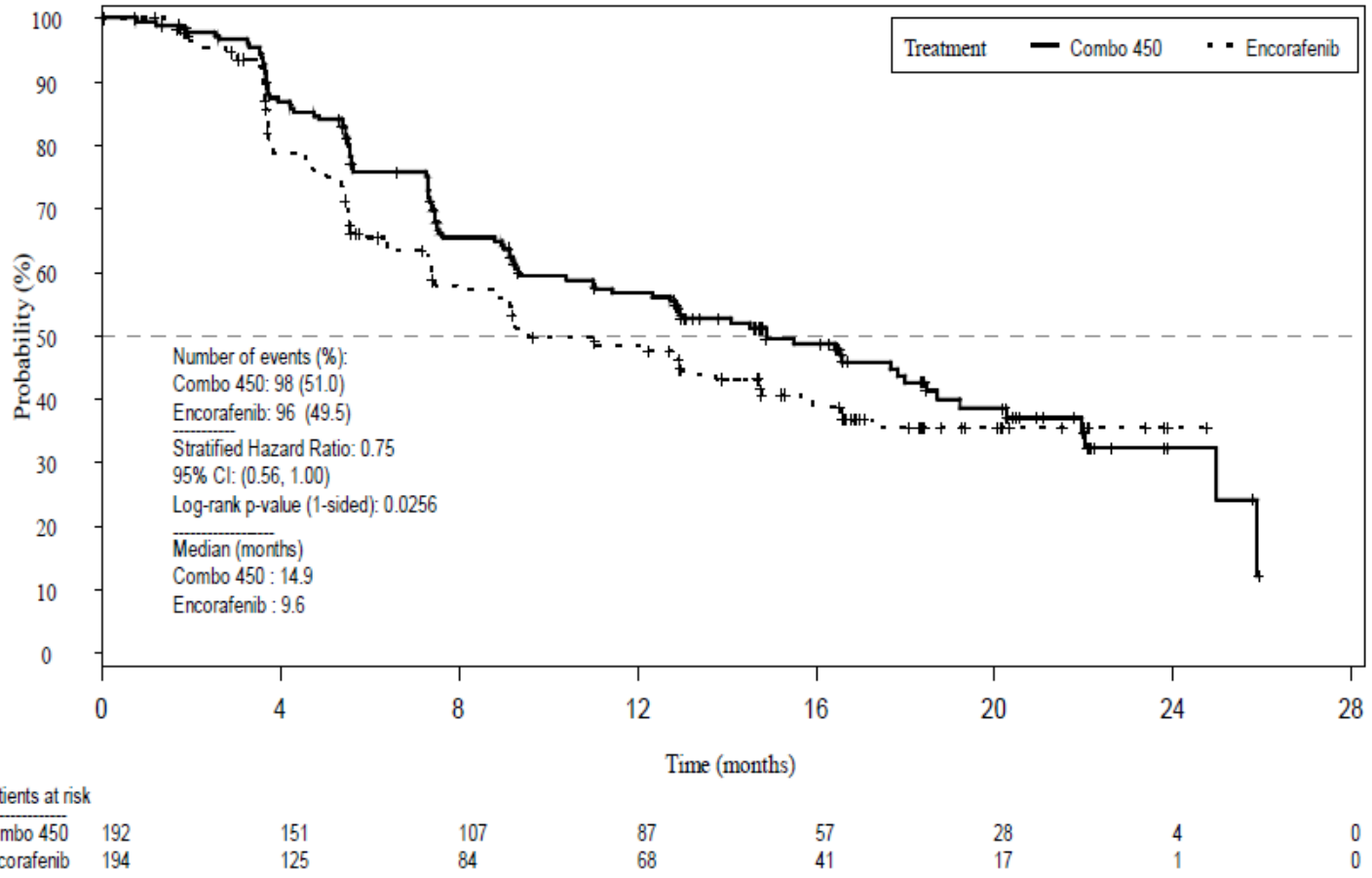
Part 1 の重要な副次的評価項目である Combo 450 群の encorafenib 群に対する PFS は，事前に規定した有意水準 p<0.025 に対して，統計学的に有意な延長が認められなかった（層別 log-rank 検定 p=0.0256）．上記以外の治療効果に対する推定値は，全体として最初の結果と同様であり，臨床的に意義のある変化は認められなかった．

表 2.7.3.3-14　データ更新後の BIRC の評価に基づく PFS：Part 1 解析（2016 年 11 月 9 日のデータカットオフ日で，2016 年 5 月 19 日までのデータのみを使用）：CMEK162B2301 試験 Part 1

			Log-rank test	Cox Model	
	Event / n (%)	Median Time (95% CI) (month)	P value	Hazard Ratio	95% CI
Combo 450	98/192 (51.0)	14.9 (11.04, 18.46)			
Vemurafenib[a]	109/191 (57.1)	7.3 (5.55, 7.89)	<0.001	0.51	(0.39, 0.68)
Encorafenib[a]	97/194 (50.0)	9.6 (7.39, 14.75)	0.020	0.74	(0.56, 0.99)

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; PFS = progression-free survival
[a] Stratified log-rank test and stratified Cox model results reflect comparisons with Combo 450
Source: Table 2.7.3-10

図 2.7.3.3-3　Combo 450 群及び encorafenib 群の Part 1 における BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; vs = versus
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figure 9

（2） PFS の感度分析

主要評価項目に対して実施した PFS の感度分析を重要な副次評価項目に対しても同様に 4 つのカテゴリー（実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析）を用いて実施した.

感度分析の結果，PFS の HR（0.68～0.81）及び PFS の中央値は重要な副次評価項目である PFS の結果と同程度であった．いずれの感度分析においても，encorafenib 群と比較して主要解析の結果と同程度に Combo 450 群で PFS の延長が認められ，PFS に対するベネフィットの頑健性が示された.

3） 有効性の他の副次評価項目－encorafenib 群とベムラフェニブ群との比較

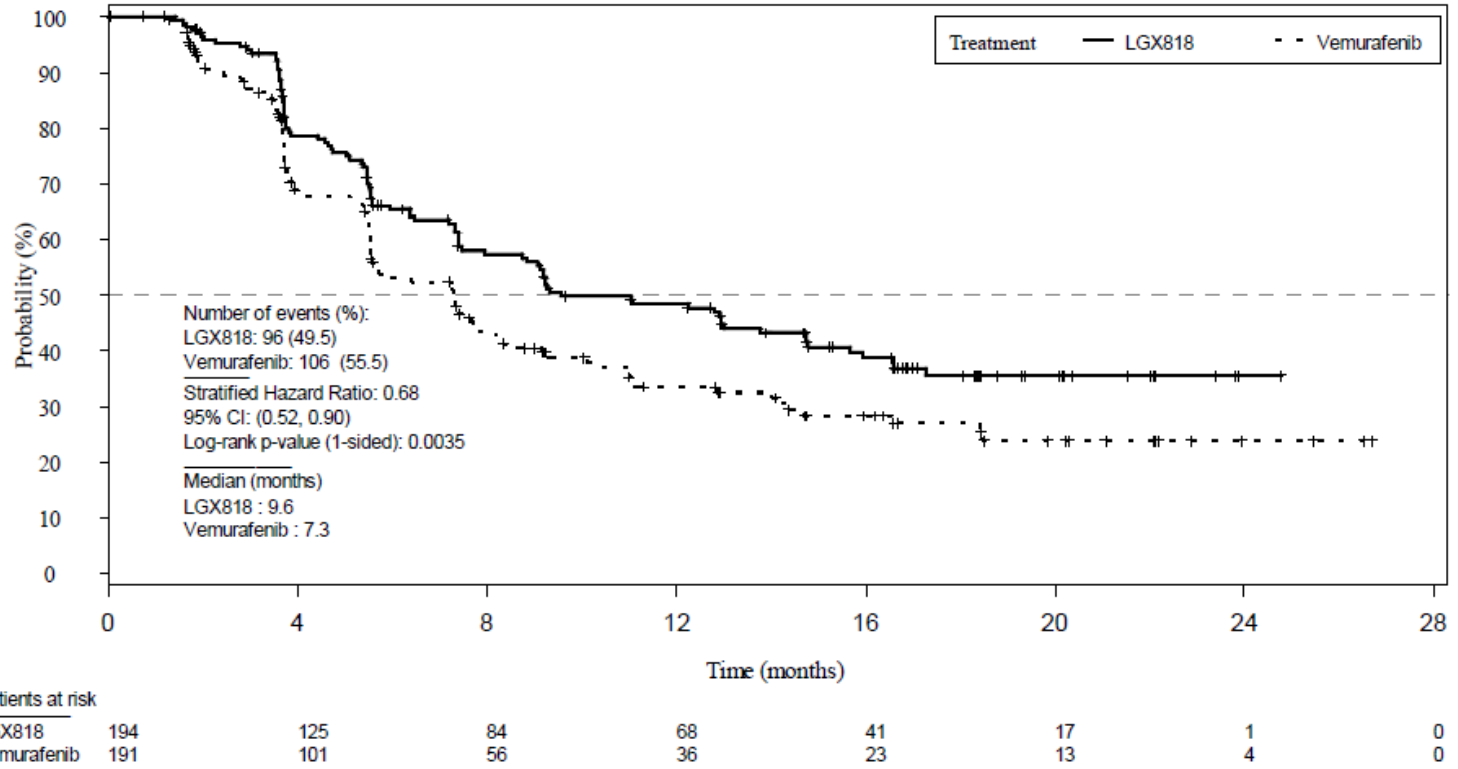
（1） PFS の主要解析

Encorafenib 群及びベムラフェニブ群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示した.

Encorafenib 群のベムラフェニブ群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.68（95% CI：0.52～0.90，層別 log-rank 検定 p=0.004）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は encorafenib 群 9.6 カ月及びベムラフェニブ群 7.3 カ月であった．同様に，encorafenib 群のベムラフェニブ群に対する実施医療機関の医師判定に基づく PFS の HR は 0.70（95%CI：0.54～0.91，層別 log-rank 検定 p=0.004）であり，encorafenib 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は encorafenib 群 9.2 カ月及びベムラフェニブ群 7.3 カ月であった［5.3.5.1-1 Figure 14.2-1.2.3a］.

日本人被験者における encorafenib 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 1.20（95%CI：0.24～6.10）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，encorafenib 群では 12.9 カ月（95%CI：5.6～13.0），ベムラフェニブ群では 3.7 カ月（95% CI：2.8～NE）であった.

図 2.7.3.3-4　encorafenib 群及びベムラフェニブ群における BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; LGX818 = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs = versus
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figure 13

4） 有効性の他の副次的評価項目

（1） 最良総合効果（BOR）：ORR 及び DCR

BIRC の評価に基づく確定 ORR を表 2.7.3.3-15 に示した．BIRC の評価に基づく確定 ORR は，Combo 450 群 63.0%（95%CI：55.8～69.9），encorafenib 群 50.5%（95%CI：43.3～57.8）及びベムラフェニブ群 40.3%（95%CI：33.3～47.6）であった．実施医療機関の医師判定に基づく確定 ORR は，Combo 450 群 75.0%（95%CI：68.3～81.0），encorafenib 群 57.7%（95%CI：50.4～64.8）及びベムラフェニブ群 49.2%（95%CI：41.9～56.5）であり，BIRC の評価に基づく確定 ORR と同程度の傾向であったが，各群とも BIRC の評価に基づく確定 ORR より高い値を示した［5.3.5.1-1 Table 14.2-3.3a］．BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく BOR について，被験者一覧表を［5.3.5.1-1 Listing 14.2-2.2a］に示した．

BIRC の評価に基づく ORR の事後解析の結果，Combo 450 群の ORR はベムラフェニブ群の ORR との比較（χ^2 検定 p<0.001），encorafenib 群の ORR との比較（χ^2 検定 p=0.007）のいずれでも統計学的に有意に高かった［ISE Table 2.7.3-7 及び Table 2.7.3-9］．

BIRC の評価に基づく DCR は，Combo 450 群 92.2%（95%CI：87.4～95.6），encorafenib 群 84.0%（95%CI：78.1～88.9）及びベムラフェニブ群 81.7%（95%CI：75.4～86.9）であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-3.1.1a］．実施医療機関の医師判定に基づく DCR は，Combo 450 群 93.2%（95%CI：88.7～96.3），encorafenib 群 86.6%（95%CI：81.0～91.1）及びベムラフェニブ群 83.8 %（95%CI：77.8～88.7）であり，BIRC の評価に基づく DCR と同程度であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-3.3a］．

BIRC の評価に基づく最大径合計のベースラインからの最大増減率の waterfall プロットを［5.3.5.1-1 Figure 14.2-5.1a］に示した．最大径合計のベースラインからの最大減少率は，Combo 450 群で 80.24%，encorafenib 群で 79.25%及びベムラフェニブ群で 80.75%であった．最大径合計のベースラインから 80%以上減少の割合は，encorafenib 群の 8.2%及びベムラフェニブ群の 5.6%と比較して Combo 450 群で 18.6%と数値的に高かった．BIRC の評価に基づく腫瘍の測定結果について，被験者一覧表を［5.3.5.1-1 Listing 14.2-1.1a］に示した．

日本人被験者における BIRC の評価に基づく BOR を表 2.7.3.3-16 に，また腫瘍径のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-17 に示した．

日本人被験者における BIRC の評価に基づく ORR は，Combo 450 群で 33.3%，Encorafenib 群で 66.7%及びベムラフェニブ群で 60.0%であった．また，Combo 450 群の日本人 3 名の BIRC の評価に基づく最大腫瘍縮小率は，それぞれ 44.4%，51.6%及び 50.3%であった．

表 2.7.3.3-15　BIRC の評価に基づく BOR：CMEK162B2301 試験 Part 1

	Combo 450 N=192 n (%)	Encorafenib N=194 n (%)	Vemurafenib N=191 n (%)
Patients with measurable disease at baseline[a]	175 (91.1)	180 (92.8)	183 (95.8)
Patients with non-measurable disease only at baseline[a]	15 (7.8)	12 (6.2)	8 (4.2)
Confirmed ORR: CR + PR	121 (63.0)	98 (50.5)	77 (40.3)
95% CI	(55.8, 69.9)	(43.3, 57.8)	(33.3, 47.6)
Confirmed BOR[b,c]			
CR	15 (7.8)	10 (5.2)	11 (5.8)
PR	106 (55.2)	88 (45.4)	66 (34.6)
SD	46 (24.0)	53 (27.3)	73 (38.2)
Non-CR/Non-PD[d]	10 (5.2)	12 (6.2)	6 (3.1)
PD	2 (1.0)	6 (3.1)	13 (6.8)
DCR: CR+PR+SD+ Non-PD/Non-CR	177 (92.2)	163 (84.0)	156 (81.7)
95% CI[e]	(87.4 , 95.6)	(78.1 , 88.9)	(75.4 , 86.9)
Unknown[f]	11 (5.7)	25 (12.9)	22 (11.5)
Not Assessed[g]	2 (1.0)	0	0

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease
[a] Does not include the 2 patients who were not assessed by BIRC.
[b] Best overall response is based on central reviewer's assessment using RECIST v1.1.
[c] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response is first met.
[d] Non-CR/non-PD applies only to patients with non-target lesions at baseline who did not achieve a CR or have PD.
[e] The 95% CI for the frequency distribution of each variable were computed using Clopper-Pearson's method.
[f] Unknown response: Not included in BOR assessment but included in denominator for ORR and DCR. Progression has not been documented and one or more lesions have not been assessed or have been assessed using a different method than baseline. See CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 14.2-3.2a for reasons for unknown status.
[g] Not included in BOR assessment but included in denominator for ORR and DCR. No assessment has occurred by BIRC; not included in patients with measurable or non-measurable disease at baseline.

Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 26

表 2.7.3.3-16　日本人被験者における BIRC の評価に基づく BOR：CMEK162B2301 試験 Part 1

	Combo 450 群 (N=3) n（%）	Encorafenib 群 (N=3) n（%）	ベムラフェニブ群 (N=5) n（%）
CR	0	0	1（20.0）
PR	1（33.3）	2（66.7）	2（40.0）
SD	2（66.7）	1（33.3）	1（20.0）
Non-CR/Non-PD	0	0	1（20.0）
奏効率（%）［95%信頼区間］	33.3［0.8，90.6］	66.7［9.4，99.2］	60.0［14.7，94.7］

Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-3.1.2a

表 2.7.3.3-17　Combo 450 群の日本人被験者における BIRC の評価に基づく最大腫瘍縮小率：CMEK162B2301 試験 Part 1

被験者識別コード	評価日 1)					最良総合効果
	ベースラインからの変化率（%）					
a-001*	54 日目	110 日目	166 日目	222 日目	278 日目	PR
	-35.6	-44.4	-42.2	-44.4	-44.4	
a-002*	55 日目	113 日目	167 日目			SD
	-25.8	-51.6	-41.9			
a-003*	57 日目	113 日目				SD
	-50.3	-28.0				

1）無作為化日を 1 日目とする．

a-001* の被験者は，有害事象（好中球減少症）の発現により投与を中止し，次治療開始により評価が打ち切りとなった．その他の被験者は PD により中止した．

Source: 5.3.5.1-1 Listing 14.2-1.1a, Listing 14.2-2.2a

（2）　DOR

確定奏効に対して，Kaplan-Meier 法を用いて推定した BIRC の評価に基づく DOR の中央値は，Combo 450 群で 16.6 カ月（95%CI：12.2～20.4）［5.3.5.1-1 Figure 14］，encorafenib 群で 14.9 カ月（95%CI：11.1～NE）［5.3.5.1-1 Figure 15］及びベムラフェニブ群で 12.3 カ月（95%CI：6.9～16.9）［5.3.5.1-1 Table 14.2-5.3a］であった．データカットオフ時点で奏効が継続して認められた被験者の DOR の範囲（最小値～最大値）は，encorafenib 群の 39/98 名で 0.62 カ月～15.47 カ月及びベムラフェニブ群の 21/77 名で 0.92 カ月～16.89 カ月であったのに対して Combo 450 群の 48/121 名では 1.64 カ月～22.11 カ月であった［5.3.5.1-1 Listing 14.2-2.3a］．奏効が 6 カ月以上持続した被験者は，encorafenib 群 64 名（33.0%）及びベムラフェニブ群 44 名（23.0%）に対して Combo 450 群 78 名（40.6%）であり，全体としてその他の評価項目で見られた結果と同程度の傾向を示した．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定に基づく DOR の中央値は，Combo 450 群 16.2 カ月（95%CI：11.1～20.4），encorafenib 群 14.8 カ月（95%CI：11.0：NE），ベムラフェニブ群 8.4 カ月（95%CI：5.8～11.0）であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-5.4a 及び Figure 14.2-4.2.4a］．

（3）　TTR

奏効が認められた被験者（確定は不問）のみを対象とした BIRC の評価に基づく TTR の中央値は，Combo 450 群 1.9 カ月（95%CI：1.8～1.9），encorafenib 群 1.9 カ月（95%CI：

NE～NE）及びベムラフェニブ群 1.9 カ月（95%CI：1.8～1.9）であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-4.1a］.

BIRC の評価に基づく確定完全奏効（CR）の割合は，encorafenib 群 5.2%及びベムラフェニブ群 5.8%に対して Combo 450 群 7.8%であった．CR までの期間の中央値は，encorafenib 群 13.7 カ月及びベムラフェニブ群 5.6 カ月に対して Combo 450 群 7.3 カ月であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-4.3a］．実施医療機関の医師判定に基づく確定 CR は，encorafenib 群 8.8%及びベムラフェニブ群 7.3%に対して Combo 450 群 16.1%であった．CR までの期間の中央値は，encorafenib 群 5.5 カ月及びベムラフェニブ群 3.9 カ月に対して Combo 450 群 5.5 カ月であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-4.4a］.

（4） Quality of Life（QOL）解析

a） Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma（FACT-M）

FACT-M に対する経時的な QOL 評価の順守状況は 3 群間で同程度であり，被験者の約 85%～90%がベースライン時から 25 サイクルまで評価を完了し試験を継続した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.1a］．FACT-M スコアの経時的変化を評価し，［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.3a，Figure 14.2-6.2a 及び Figure 14.2-6.3a］に示した．ベースラインからの FACT-M スコアの経時的変化は，混合効果線形回帰モデルを用いて評価し，ベースライン時の FACT-M スコア及び層別因子で調整した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.7.1a］.

Combo 450 群では，各来院日で FACT-M スコアの中央値が，ベースラインから変化がない又は上昇した．一方，ベムラフェニブ群では，ベースライン以降の 25 サイクル中の 2 回の来院を除いたすべての評価時点で，FACT-M スコアの中央値はベースラインから低下した．ベースライン以降のスコアは，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で 2.98 ポイント統計学的に有意に高かった［経時測定型線形混合効果モデル（MMRM），両側 $p<0.001$］．同様のモデルを用いて，Combo 450 群及び encorafenib 群を比較した結果，ベースライン以降のスコアは，encorafenib 群と比較して Combo 450 群で 4.01 ポイント統計学的に有意に高かった（MMRM，両側 $p<0.001$）［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.7.2a］．Encorafenib 群はベムラフェニブ群の FACT-M スコアと同程度の結果を示し，両群ともベースライン以降の 25 サイクルのすべての評価時点で，FACT-M スコアの中央値はベースラインから低下したが，平均してベムラフェニブ群で早く低下した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.3a］.

FACT-M の確定的 10%悪化は，以下の QOL に対する評価のいずれかと定義した.

- FACT-M スコアがベースライン時と比較して 10%以上悪化し，その後 10%を超えて回復しない.
- あらゆる原因による死亡

FACT-M 質問票の評価で，確定的悪化までの期間について，被験者一覧表を［5.3.5.1-1 Listing 14.2-4.1a］に示した．Combo 450 群及びベムラフェニブ群の FACT-M スコアの確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示した．

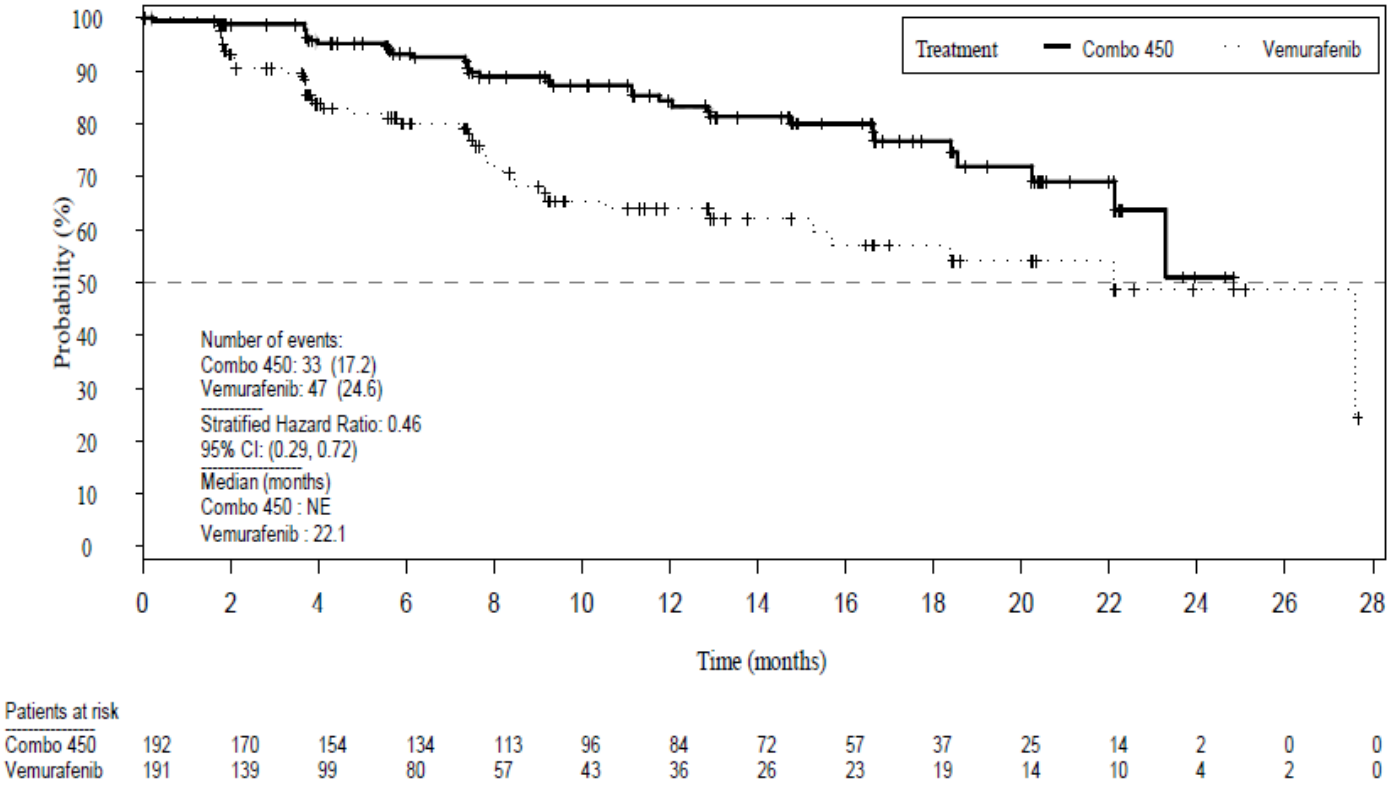
層別 Cox 回帰モデルによる，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する FACT-M スコアの確定的 10%悪化までの期間の HR は 0.46（95%CI：0.29～0.72）であり，期間の中央値は Combo 450 群未達（95%CI：22.1～NE）及びベムラフェニブ群 22.1 カ月（95%CI：15.2～NE）であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.5.1a 及び Table 14.2-7.6.1a］．

Combo 450 群及び encorafenib 群の FACT-M スコアの確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示した．

Combo 450 群の encorafenib 群に対する FACT-M スコアの確定的 10%悪化までの期間の HR は 0.48（95%CI：0.31～0.75）であり，期間の中央値は encorafenib 群 20.3 カ月（95% CI：15.0～NE）であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.5.1a 及び Table 14.2-7.6.1a］．

Combo 450 群では BRAF 阻害薬単剤と比較して FACT-M スコアが大きく改善することから，encorafenib/binimetinib の併用投与によるベネフィットが示された．

図 2.7.3.3-5　Combo 450 群及びベムラフェニブ群における FACT-M 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1

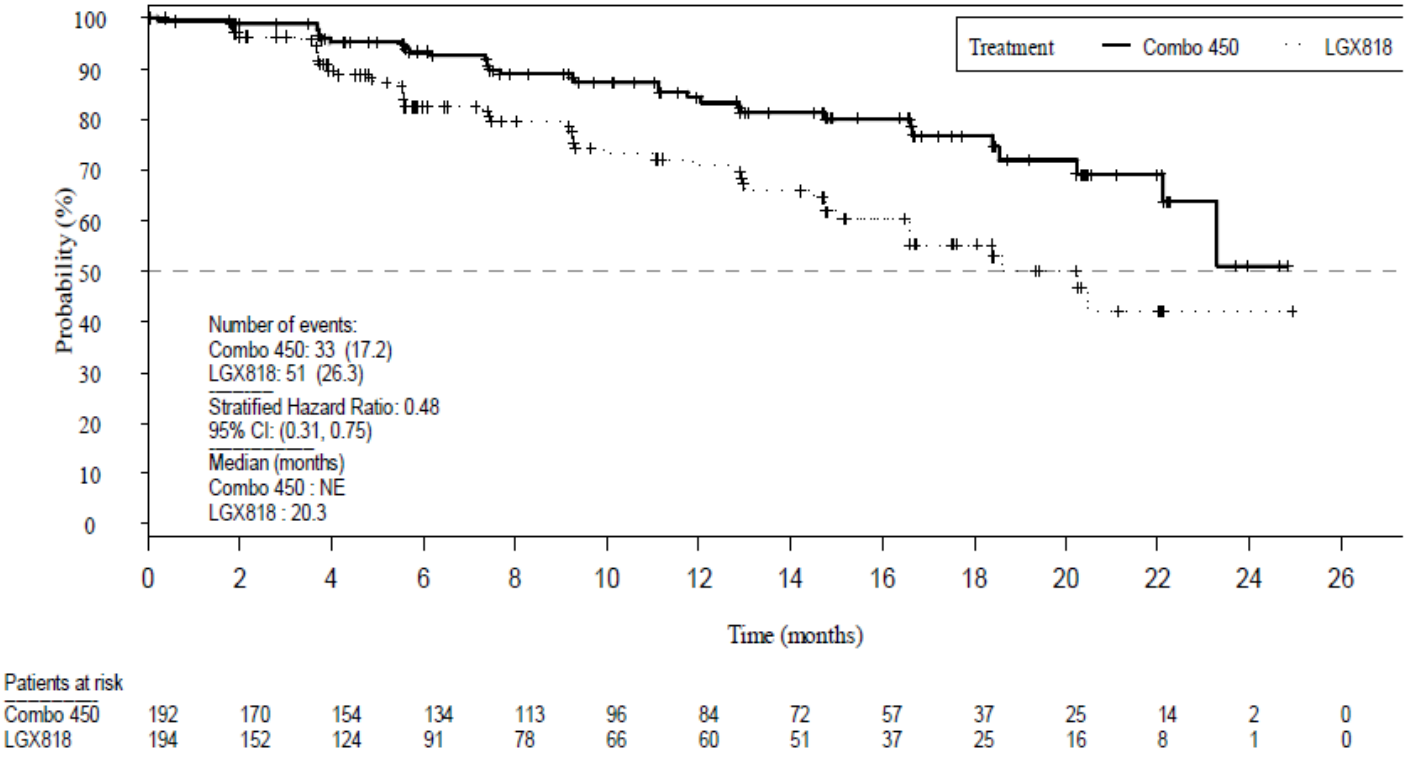


Abbreviations: CI = confidence interval; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; NE = not estimable; vs = versus

Definitive 10% deterioration is defined as at least 10% relative to baseline worsening of the corresponding scale score with no later improvement above this threshold observed while on treatment or death due to any cause.

Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figure 16

図 2.7.3.3-6　Combo 450 群及び encorafenib 群における FACT-M 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: CI = confidence interval; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; NE = not estimable; vs = versus

Definitive 10% deterioration is defined as at least 10% relative to baseline worsening of the corresponding scale score with no later improvement above this threshold observed while on treatment or death due to any cause.

Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figure 17

b） European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）

FACT-M 質問票での結果と同様に，EORTC-QLQ-C30 に対する経時的な評価の順守状況は 3 群間で同程度であり，被験者の約 85%～90%がベースライン時から 25 サイクルまで評価を完了し試験を継続した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.1a］．被験者ごとの EORTC QLQ-C30 スコアは，［5.3.5.1-1 Listing 14.2-3.3a］に示した．

Combo 450 群では，サイクル 7，サイクル 13～25 及び試験終了又は中止時（EOT）の来院日で EORTC QLQ-C30 スコアの中央値が，ベースラインから上昇した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.3a］．一方，ベムラフェニブ群及び encorafenib 群の両群では，ベースライン以降のほとんどの来院日で EORTC QLQ-C30 スコアの中央値が，ベースラインからの変化がない又は低下した．EORTC QLQ-C30 スコアの経時的変化を評価した結果，FACT-M スコアで認められた結果と同程度の傾向を示した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.3a，Figure 14.2-6.2a 及び Figure 14.2-6.3a］．FACT-M スコアと同様の混合効果モデルを用いて，EORTC QLQ-C30 スコアの経時的変化を評価した結果，ベースライン以降のスコアは，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で 5.25 ポイント統計学的に有意に高かった（MMRM，両側 p<0.001）［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.7.1a］．同様のモデルを用いて，Combo 450 群及び encorafenib 群を比較した結果，ベースライン以降のスコアは，encorafenib 群と比較して Combo 450 群で 8.32 ポイント統計学的に有意に高かった（MMRM，両側 p<0.001）［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.7.2a］．

EORTC QLQ-C30 スコアの確定的 10%悪化は，以下の QOL に対する評価のいずれかと定義した．

- EORTC QLQ-C30 スコアがベースライン時と比較して 10%以上悪化し，その後 10%を超えて回復しない．
- あらゆる原因による死亡

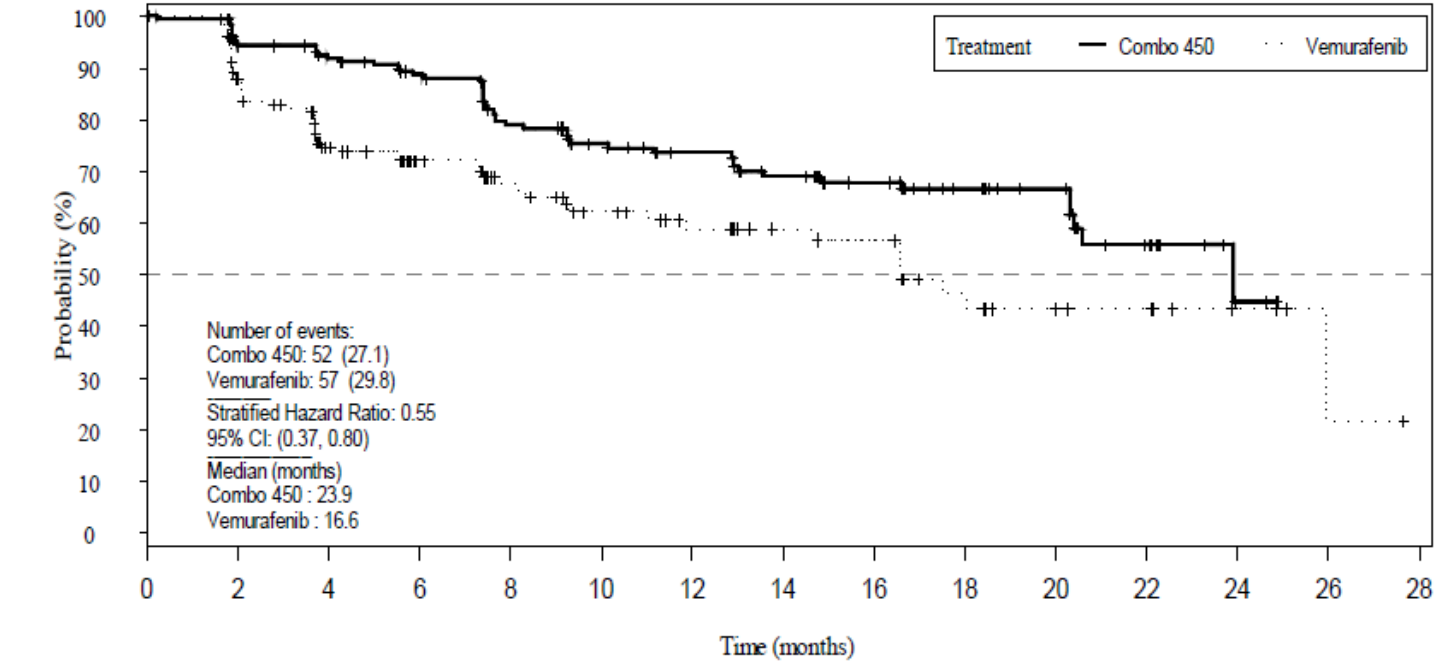
EORTC QLQ-C30 質問票の評価で，確定的悪化までの期間について，被験者一覧表を［5.3.5.1-1 Listing 14.2-4.3a］に示した．Combo 450 群及びベムラフェニブ群の EORTC QLQ-C30 スコアの確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 に示した．

層別 Cox 回帰モデルによる，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する EORTC QLQ-C30 スコアの確定的 10%悪化までの期間の HR は 0.55（95%CI：0.37～0.80）であった．期間の中央値は Combo 450 群 23.9 カ月（95%CI：20.4～NE）及びベムラフェニブ群 16.6 カ月（95%CI：11.9～NE）であり，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で 7 カ月を超えて延長した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.5.1a 及び Table 14.2-7.6.1a］．

Combo 450 群及び encorafenib 群の EORTC QLQ-C30 スコアの確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-8 に示した．

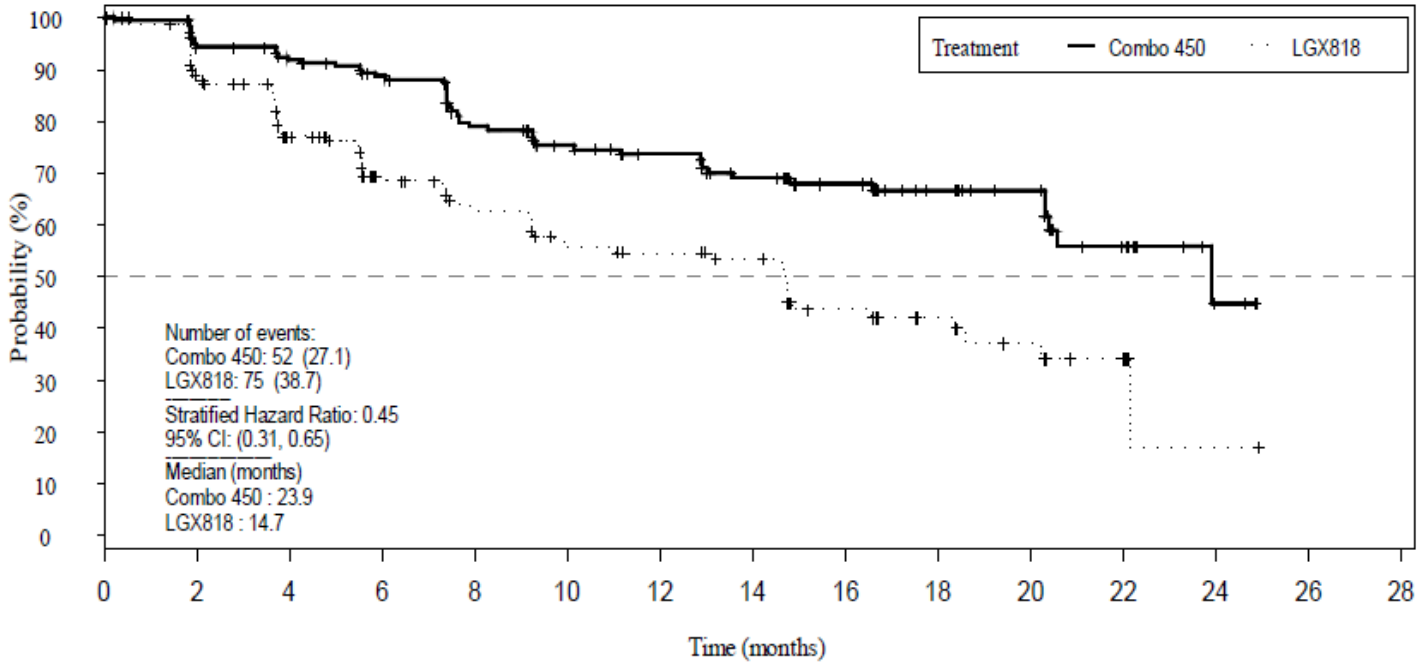
Combo 450 群の encorafenib 群に対する EORTC QLQ-C30 スコアの確定的 10%悪化までの期間の HR は 0.45（95%CI：0.31～0.65）であった．期間の中央値は Combo 450 群 23.9 カ月（95%CI：20.4～NE）及び encorafenib 群 14.7 カ月（95%CI：9.2～18.4）であった［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.5.1a 及び Table 14.2-7.6.1a］．

図 2.7.3.3-7　Combo 450 群及びベムラフェニブ群における EORTC QLQ-C30 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire; vs = versus
Definitive 10% deterioration is defined as at least 10% relative to baseline worsening of the corresponding scale score with no later improvement above this threshold observed while on treatment or death due to any cause.
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figure 18

図 2.7.3.3-8　Combo 450 群及び encorafenib 群における EORTC QLQ-C30 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: CI = confidence interval; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire; LGX818 = encorafenib; vs = versus

Definitive 10% deterioration is defined as at least 10% relative to baseline worsening of the corresponding scale score with no later improvement above this threshold observed while on treatment or death due to any cause.

Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figure 19

c） Euro QoL-5D-5Level（EQ-5D-5L）

EQ-5D-5L に対する経時的な QOL 評価の順守状況は 3 群間で同程度であり，被験者の約 82%がベースライン時から 25 サイクルまで評価を完了し試験を継続した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.1a］．EQ-5D-5L 質問票[5)] の評価で，EQ-5D-5L 指標スコアはすべての項目を計算し，スコアが高い場合は良好な QOL を表す．EQ-5D-5L スコアの経時的変化を評価し，［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.7.1a，Figure 14.2-6.2a 及び Figure 14.2-6.3a］に示した．

Combo 450 群では，各来院日で EQ-5D-5L スコアの中央値が，ベースラインからの変化がない又はわずかに上昇し［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.3a］，EOT 評価でベースラインから中央値の変化は認められなかった．一方，ベムラフェニブ群及び encorafenib 群では，ベースライン以降の 25 サイクル中のほとんどで，EQ-5D-5L スコアの中央値はベースラインから若干低下し，EOT 評価で中央値は両群ともに-0.16 ポイント低下した．混合効果モデルを用いて，EQ-5D-5L スコアの経時的変化を評価した結果，ベースライン以降のスコアは，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で 0.07 ポイント統計学的に有意に高かった（MMRM，両側 $p<0.001$）［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.7.1a］．Combo 450 群では 3 サイクル目の Day 1 でベースラインから若干上昇したが，ベムラフェニブ群では変化は認められなかった．その後の来院日で，EQ-5D-5L スコアは時間の経過により両群ともに低下した［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.3a］．Combo 450 群及び encorafenib 群の比較でも，同程度の結果が認められた［5.3.5.1-1 Table 14.2-7.7.2a］．

EQ-5D-5L 質問票の評価で，確定的悪化までの期間について，被験者一覧表を［5.3.5.1-1 Listing 14.2-4.2a］に示した．

5） 有効性の探索的評価項目

（1） 入院

入院に関して，入院被験者数，入院回数及び平均入院期間，入院理由，入院施設のタイプ並びに退院などの情報が収集された．なお，最初の入院までの期間は，治験薬投与開始日から最初に入院した日までの期間と定義した．また，治験薬最終投与後 30 日まで継続的にモニタリングを実施した．探索的評価項目として，FAS に基づく入院被験者数，入院回数及び入院期間の合計の解析が実施された．入院の割合は，ベムラフェニブ群 35.6%が最も高く，次いで encorafenib 群 32.0%であり，Combo 450 群 27.1%が最も低かった［5.3.5.1-1 Table 14.2-8.1a］．合計曝露期間は encorafenib 群 1873.1 総被験者投与月数（patient-months）及びベムラフェニブ群 1537.3 patient-months と比較して Combo 450 群 2398.5 patient-months で大幅に長かった［5.3.5.1-1 Table 14.3-1.1.1a］．この曝露期間の差にもかかわらず，被験者あたりの入院回数の平均値は，Combo 450 群は入院 52 名で 1.6 回，ベムラフェニブ群は入院 68

名で平均値 1.4 回，encorafenib 群は入院 62 名で 1.3 回であり，群間で同程度であった．patient-months で補正した合計入院回数の平均値は，治験薬曝露の 100 patient-months あたり，Combo 450 群 3.5 回，encorafenib 群 4.3 回及びベムラフェニブ群 6.2 回であった．patient-months で補正した合計入院期間の平均値は，治験薬曝露の 100 patient-months あたり，Combo 450 群 32.5 日，encorafenib 群 38.2 日及びベムラフェニブ群 53.7 日であった．1 回以上のイベント発生が認められた被験者の初回入院日までの期間の中央値は，encorafenib 群 2.8 カ月又はベムラフェニブ群 2.8 カ月と比較して Combo 450 群 5.1 カ月で長かった．すべての被験者（イベント発生の有無を問わない）の初回入院日までの期間を Kaplan-Meier 法を用いて評価したが，いずれの群でも中央値は得られなかった．

6） OS の中間解析

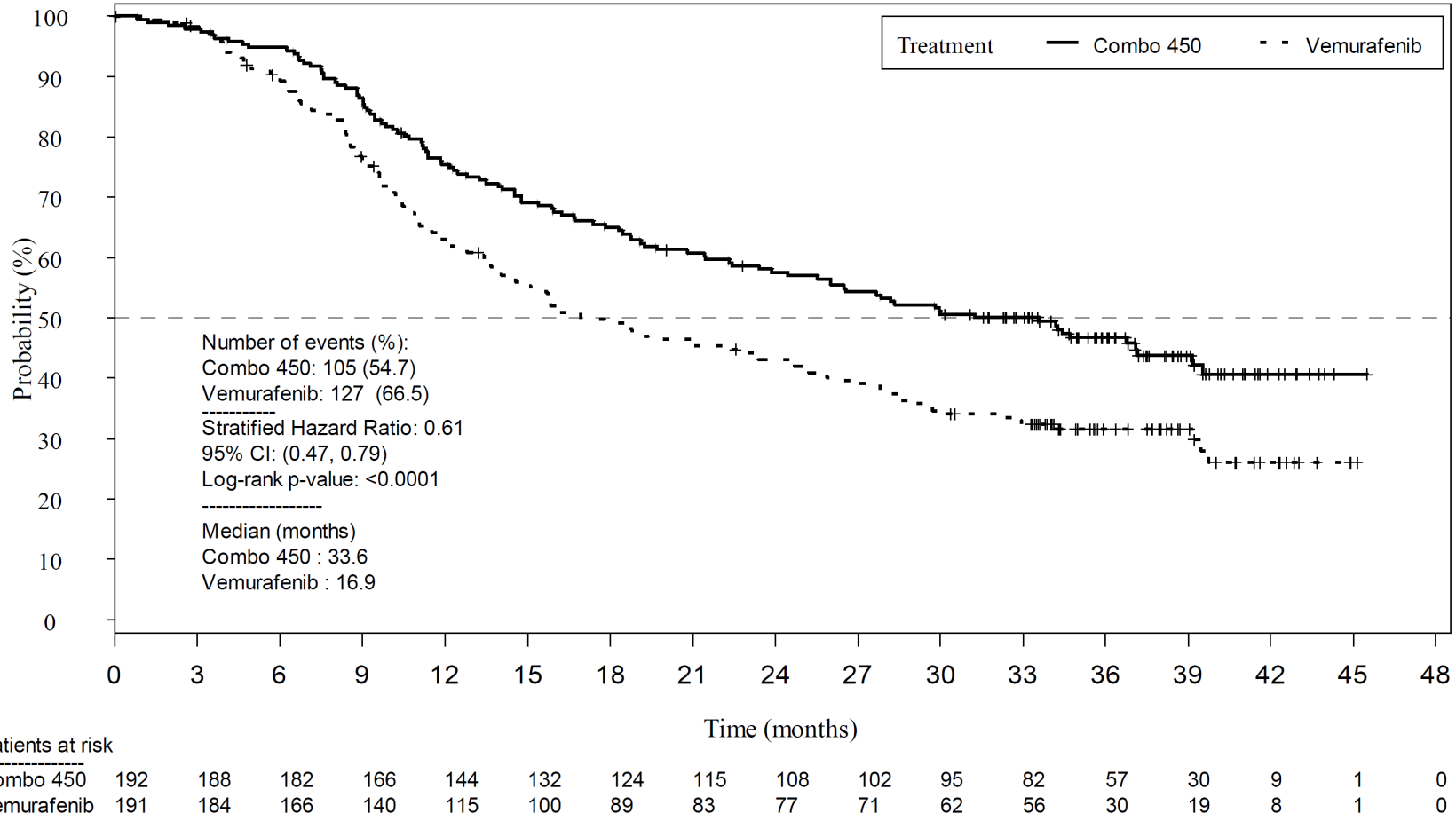
副次評価項目である OS の中間解析は，Part 1 を解析対象として，Combo 450 群及びベムラフェニブ群の両群で合計 232 件の OS イベントが観察された時点で行われた（データカットオフ日：2017 年 11 月 7 日）．

（1） OS：Combo 450 群とベムラフェニブ群との比較

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-9 に示した．

Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.61（95%CI：0.47～0.79，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群では，ベムラフェニブ群と比較して死亡リスクが 39%軽減した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，Combo 450 群が 33.6 カ月（95%CI：24.4～39.2），ベムラフェニブ群が 16.9 カ月（95%CI：14.0～24.5）であり，探索的な検定であるが，Combo 450 群はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．12 カ月及び 24 カ月時点の生存率は，Combo 450 群でそれぞれ 75.5%（95%CI：68.8～81.0）及び 57.6%（95%CI：50.3～64.3）であり，ベムラフェニブ群でそれぞれ 63.1%（95%CI：55.7～69.6）及び 43.2%（95%CI：35.9～50.2）であった．

図 2.7.3.3-9　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



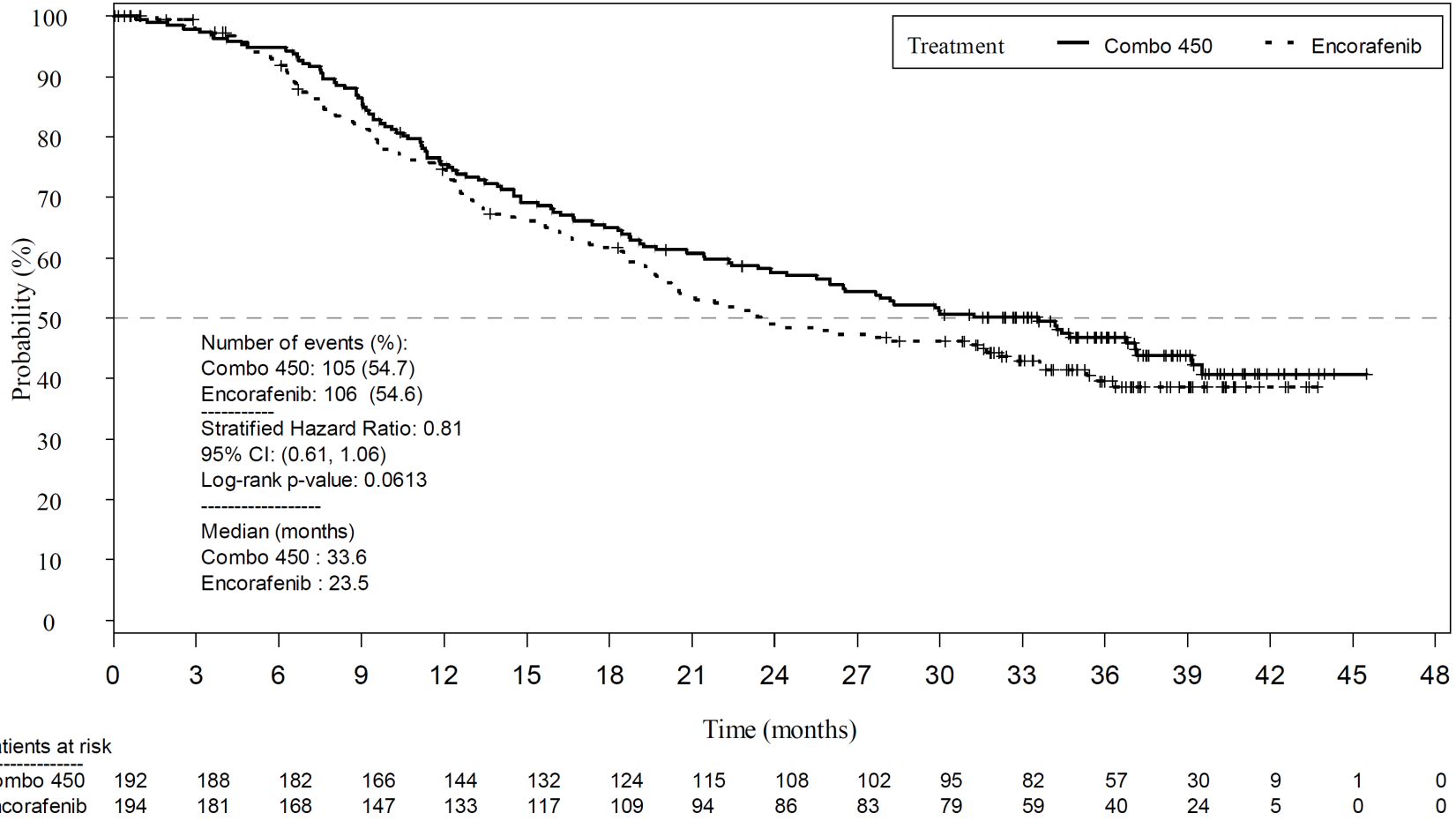
Abbreviations: CI = confidence interval
Source: CMEK162B2301 CSR Addendum: Part 1 OS Analysis Figure 1

（2） OS：Combo 450 群と encorafenib 群との比較

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-10 に示した.

Combo 450 群の encorafenib 群に対する OS の HR は 0.81（95%CI：0.61～1.06，層別 log-rank 検定 p=0.0613）であり，Combo 450 群では，encorafenib 群と比較して死亡リスクが 19%軽減した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，Combo 450 群が 33.6 カ月（95%CI：24.4～39.2），encorafenib 群が 23.5 カ月（95%CI：19.6～33.6）であった．12 カ月及び 24 カ月時点の生存率は，Combo 450 群でそれぞれ 75.5%（95%CI：68.8～81.0）及び 57.6%（95%CI：50.3～64.3）であり，encorafenib 群でそれぞれ 74.6%（95%CI：67.6～80.3）及び 49.1%（95%CI：41.5～56.2）であった.

図 2.7.3.3-10　Combo 450 群及び encorafenib 群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



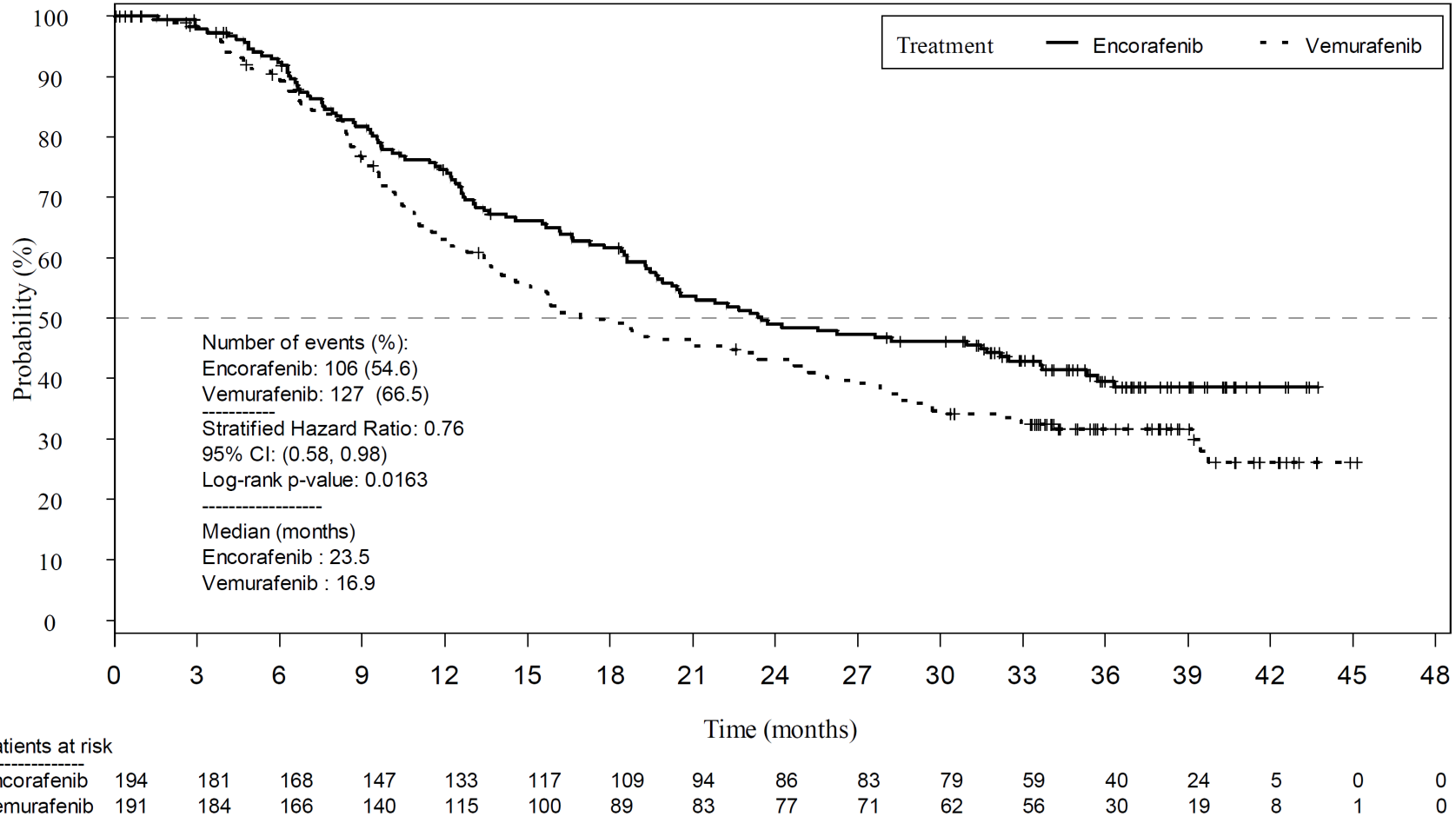
Abbreviations: CI = confidence interval
Source: CMEK162B2301 CSR Addendum: Part 1 OS Analysis Figure 4

（3） OS：encorafenib 群とベムラフェニブ群との比較

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-11 に示した.

Encorafenib 群のベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.76（95%CI：0.58～0.98，層別 log-rank 検定 p=0.0163）であり，encorafenib 群では，ベムラフェニブ群と比較して死亡リスクが 24%軽減した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，encorafenib 群が 23.5 カ月（95%CI：19.6～33.6），ベムラフェニブ群が 16.9 カ月（95%CI：14.0～24.5）であり，探索的な検定であるが，encorafenib 群はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した.

図 2.7.3.3-11　Encorafenib 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: CI = confidence interval
Source: CMEK162B2301 CSR Addendum: Part 1 OS Analysis Figure 7

（4） OS：日本人サブグループ解析

日本人サブグループの OS の解析結果を表 2.7.3.3-18 に示した.

日本人サブグループ解析における OS の中央値は，Combo 450 群で 17.4 カ月（95%CI：8.9～NE），encorafenib 群で 23.1 カ月（95%CI：18.5～36.3），ベムラフェニブ群で 28.5 カ月（95%CI：3.9～NE）であった.

表 2.7.3.3-18 日本人サブグループの OS の解析結果

	Combo 450 群 N=3	encorafenib 群 N=3	ベムラフェニブ群 N=5
日本人 OS イベント数 n/N（%）	2/3（66.7）	3/3（100）	4/5（80.0）
Percentiles （95% CI） 25th	8.9（8.9, NE）	18.5（18.5, 36.3）	4.0（3.9, 30.1）
50th	17.4（8.9, NE）	23.1（18.5, 36.3）	28.5（3.9, NE）
75th	NE（8.9, NE）	36.3（18.5, 36.3）	30.1（3.9, NE）

Source: CMEK162B2301 CSR Addendum: Part 1 OS Analysis Table 14.2-2.5a

2.7.3.3.2.2 有効性の結果：CMEK162B2301 試験 Part 2

特に記載がない場合，本項に示した P 値はすべて片側検定による値である.

1） 有効性の重要な副次的評価項目：Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群

（1） PFS の主要解析

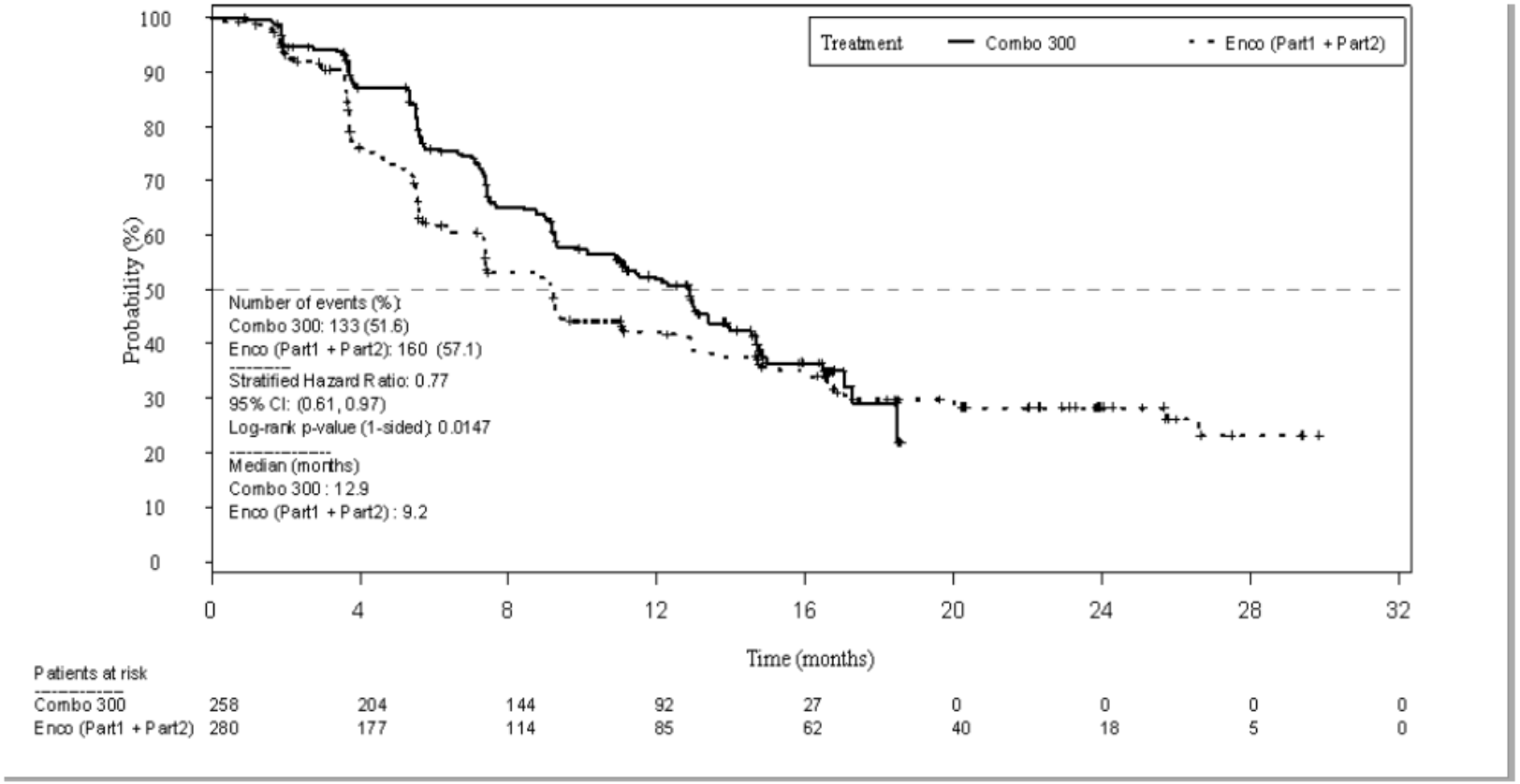
Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-12 に示した.

Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.77（95%CI：0.61～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.015）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Combo 300 群では，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して PD 又は死亡のリスクが 23%低減することを示した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS 中央値は，Combo 300 群が 12.9 カ月（95%CI：10.1～14.0）及び encorafenib（Part 1＋2）群が 9.2 カ月（95%CI：7.4～11.0）であり，Combo 300 群は encorafenib（Part 1＋2）群と比較して 3.7 カ月長かった.

日本人被験者における Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.24（95%CI：0.05～1.19）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 300 群では未達（95%CI：3.7～NE），encorafenib（Part 1＋2）群では 9.2 カ月（95%CI：5.6～13.0）であった.

無作為化からデータカットオフ時点までの期間の中央値は，Part 1 の encorafenib 群で 25.4 カ月，Part 2 全体（Combo 300 群及び encorafenib 群）で 15.6 カ月であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-6.1b］．打切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した，BIRC の評価に基づく PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は，Combo 300 群で 13.9 カ月及び encorafenib（Part 1＋2）群で 18.5 カ月であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-6.3b］．Part 2 の encorafenib 群における PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は 14.8 カ月であり，Combo 300 群と同程度であったが，Part 1 の被験者は Part 2 の登録以前に登録した被験者であったため，Part 1 の encorafenib 群の潜在的な追跡期間は 20.3 カ月であり，より長くなった.

図 2.7.3.3-12　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2



Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; enco = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs = versus.

Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Figure 1

（2） PFS の感度分析

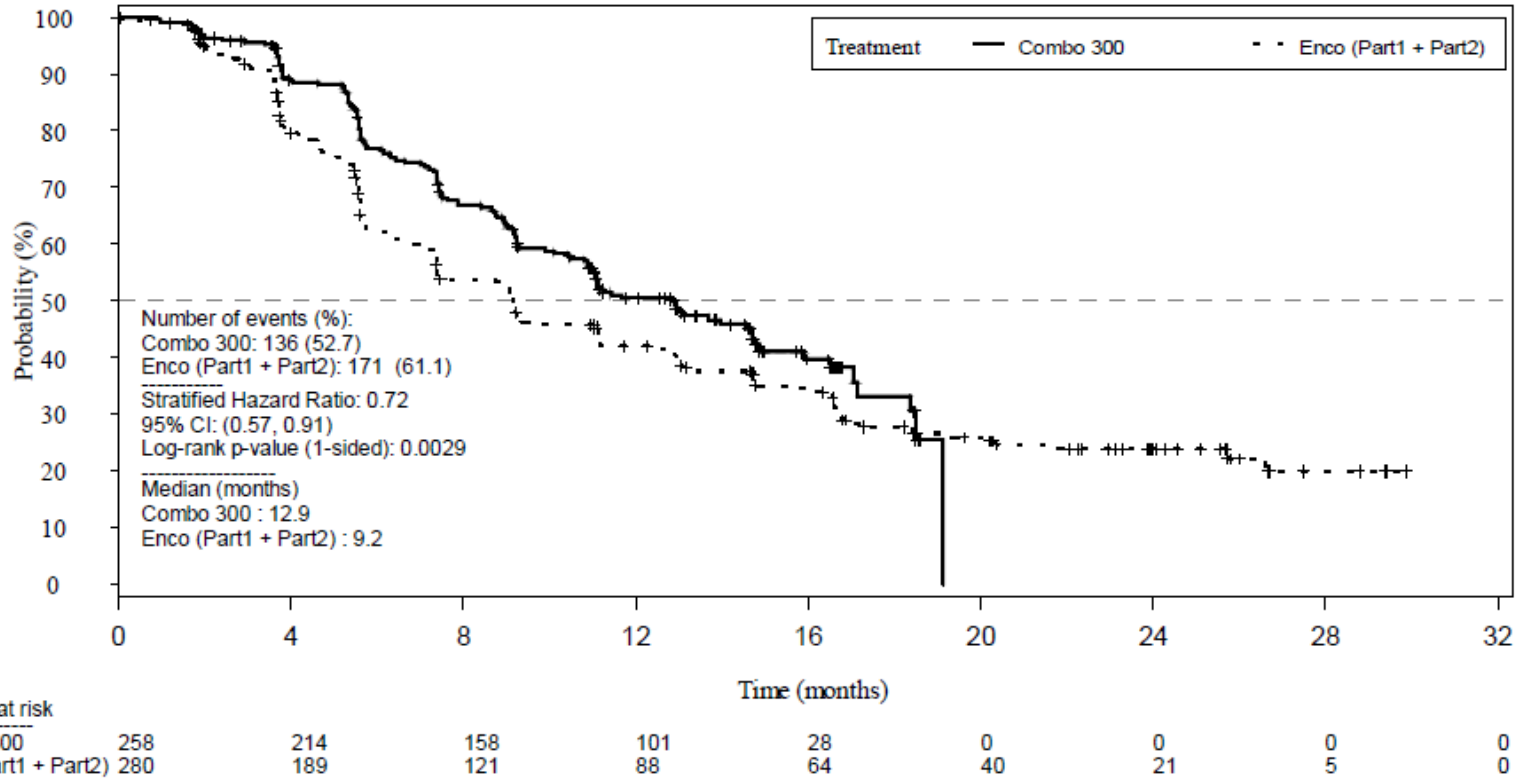
主要解析の頑健性を評価するため，BIRC の評価に基づく PFS の感度分析を実施した［5.3.5.1-1 9.7.1.6.1］．感度分析の結果，PFS の HR（0.57～0.80）は主要解析の結果と同様であった．いずれの感度分析においても，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して主要解析と同程度に Combo 300 群で PFS の延長が認められ，PFS に対するベネフィットの頑健性が示された．4 つのカテゴリー（実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析）を用いた感度分析結果を，以下に示した．supportive analyses 及び感度分析の片側 P 値は，記述的な意味合いとして記載した．

a） 実施医療機関の医師判定に基づく PFS

Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の実施医療機関の医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-13 に示した．

実施医療機関の医師判定に基づく PFS は，BIRC の評価に基づく PFS と同程度の結果であった（2.7.3.3.2.2）．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する実施医療機関の医師判定に基づく PFS の HR は 0.72（95%CI：0.57～0.91，層別 log-rank 検定 p=0.003）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Combo 300 群では，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して PD 又は死亡のリスクが 28%低減することを示した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS 中央値は，Combo 300 群が 12.9 カ月（95%CI：10.9～14.8）及び encorafenib（Part 1＋2）群が 9.2 カ月（95%CI：7.4～11.1）であり，BIRC の評価に基づく PFS の中央値と同程度であった．

図 2.7.3.3-13　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の実施医療機関の医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2



Abbreviations: CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; vs = versus
Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Figure 2

BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく PFS の比較

被験者ごとの BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく PFS の比較は［5.3.5.1-2 Listing 14.2-1.6b］に示した．各被験者で認められた PFS イベント（PD と死亡の別）は，わずかな例外を除き一致していた［5.3.5.1-2 Table 14.2-1.13b］．PFS イベントの「type」及び「timing」ごとの BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく PFS を比較した結果，Combo 300 群では，「type」の不一致（被験者でイベント発生有無の別）が 46 名（17.8%）及び「timing」の不一致（イベント発生は一致したが，発生時期が一致しない）が 48 名（18.6%）に認められた［5.3.5.1-2 Listing 14.2-1.6b］．Encorafenib（Part 1＋2）群では，「type」の不一致が 48 名（17.1%）及び「timing」の不一致が 42 名（15.0%）に認められた［5.3.5.1-2 Listing 14.2-1.6b］．一部の被験者では，「type」及び「timing」の両方の不一致が認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 で認められたように（2.7.3.3.2.11）（2）），不一致の割合は，全体として腫瘍に対する臨床試験に典型的なものであった．各群の不一致の割合に大きな差がなかったことは，実施医療機関の医師判定に明らかなバイアスが生じていないことと一致する．

ある程度不一致が認められたにもかかわらず，PFS の HR で群間比較した結果は，BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく評価ともに一致していた．

b） PFS の主要解析の打切り

PFS の主要解析で打切りの割合は，Combo 300 群 48.4%，encorafenib（Part 1＋2）群 42.9%であり，各群で同程度であった．打切りの多くは管理上行われたものであり，管理上の打切りの被験者の進行状態は，データカットオフ時点の 8 週以内に確認されていた．打切り時期の分布について，打切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した追跡期間を評価した．Combo 300 群の追跡期間が最短 12 カ月である時期で，打切りの割合は群間でほぼ同一であった．Combo 300 群と比較して encorafenib（Part 1＋2）群で数値的に高かったが，早期打切りが多かったためである．その後，打切りまでの期間の曲線は乖離するが，Part 1 の encorafenib 群のデータを含めたことにより追跡期間に差が生じたことが原因である．

早期打切りの被験者は，PFS の評価が行われておらず，データカットオフ時点の 2 カ月以上前に打切りになった被験者と定義された．早期打切りの割合は，Combo 300 群 15.5%と比較して encorafenib（Part 1＋2）群 25.4%で高かった（表 2.7.3.3-19）．早期打切りの割合の差による影響を評価するため，早期打切りの理由が進行の予測可能な要因と関連している被験者を対象に，次回の予定来院日でイベントが認められたと仮定して，感度分析を実施した．感度分析の結果，すべての被験者で十分な追跡期間がある場合，Combo 300 群の治療効果は，今回得られた結果よりも大きくなる可能性が示唆された．

表 2.7.3.3-19　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における PFS に対する早期打切りの被験者：CMEK162B2301 試験 Part 2

	Combo 300 N=258 n (%)	Encorafenib (Parts 1 + 2) N=280 n (%)	Number of Events Included in Analysis[a]	HR (95% CI)	P value[b]
Primary PFS analysis			293	0.77 (0.61, 0.97)	0.015
Number of patients censored with complete follow-up	85 (32.9)	49 (17.5)			
Number of patients censored early	40 (15.5)	71 (25.4)			
Progressed by BIRC or died after ≥2 missed visits	5 (1.9)	7 (2.5)	305	0.77 (0.61, 0.97)	0.012
Progressed according to Investigator review by RECIST	17 (6.6)	18 (6.4)	340	0.79 (0.63, 0.98)	0.017
Reason for withdrawal from treatment was PD	0	0	340	0.79 (0.63, 0.98)	0.017
Received subsequent anti-cancer therapy within 8 weeks of stopping randomized treatment	8 (3.1)	23 (8.2)	371	0.75 (0.61, 0.93)	0.004
Other reasons not associated with PD	10 (3.9)	23 (8.2)			

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Early censoring defined as patients no longer under assessment for PFS and were censored at least 2 months prior to the data cutoff date.
Patients appear once in the highest category. For sensitivity analyses with reasons associated with progression, events are imputed at the next scheduled visit for all patients with early censoring in the current and higher categories.
[a] Note that each decending successive analysis is cumulative and includes the additional patients from the previous row
[b] One-sided
Source: Table 2.7.3-2a and CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 14.2-1.11b

c）　PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期

BIRC の評価に基づく PFS の解析に用いた腫瘍評価の多くは，予定した時期に実施された．群間での評価時期における実質的な違いは明らかではなかった［5.3.5.1-2 Figure 14.2-1.6b］．しかし，評価時期のバイアスの有無を評価するために感度分析を実施した．評価時期に関する 3 つの解析は，SAP に事前に規定した．

- PFS に対する「Actual event」解析は，腫瘍評価が 2 回以上欠測した後にイベントが認められても PFS イベントとする打切り基準に基づいて実施した．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.78（95%CI：0.62～0.98，層別 log-rank 検定 p=0.017）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-2 Table 15］．
- PFS に対する「Backdating」解析は，腫瘍評価が 1 回以上欠測した後に発生したイベントにおいては日付を遡る打切り基準を用いて実施した．PFS イベントの日付は，最後の腫瘍評価が行われた日から 8 週間（十分長い投与期間の被験者の場合は 12 週間）

遡った日とした．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.78（95%CI：0.62～0.98，層別 log-rank 検定 p=0.015）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-2 Table 15］．

・ PFS に対する「Further anticancer therapy」解析は，更なる抗腫瘍療法を開始した後の腫瘍評価を含む PFS に対して実施した．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.77（95%CI：0.61～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.014）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-2 Table 15］．

異なる時期の進行の評価によって治療効果が影響されうる程度を評価する事後解析を表 2.7.3.3-20 に示した．Kaplan-Meier 曲線のステップが明確であることから予想されたように，主要解析で Combo 300 群が有利になるような評価時期のバイアスは認められなかった．

さらに，BIRC の評価に基づく PFS 評価の最初から 6 回目までの評価時期の中央値は，群間で同程度であった（表 2.7.3.3-21）．

表 2.7.3.3-20　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における評価時期のバイアスを評価するための BIRC の評価に基づく PFS の感度分析：CMEK162B2301 試験 Part 2

	HR (95% CI)	P value[a]
Primary PFS analysis per central review	**0.77 (0.61, 0.97)**	0.029
PFS: Events[b] moved to next scheduled assessment	0.72 (0.56,0.91)	0.006
PFS: Events[b] moved to next scheduled assessment and censored data[b] moved to previous scheduled assessement	0.72 (0.56,0.91)	0.007

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival
Any events that did not occur exactly on the scheduled day were moved.
[a]One-sided
[b]Only events/censored data that did not occur exactly on the scheduled day were moved
Source: Table 2.7.3-1a

表 2.7.3.3-21　BIRC の評価に基づく PFS 評価の最初から 6 回目までの日数の中央値：CMEK162B2301 試験 Part 2

	Combo 300	Encorafenib (Parts 1 +2) Group
Scan 1	57	57
Scan 2	112	112
Scan 3	169	168
Scan 4	225	224
Scan 5	281	280
Scan 6	336	336

Abbreviations: PFS = progression-free survival
Source: Table 2.7.3-3a

d） 代替の被験者集団及び方法による解析

BIRC の評価に基づく PFS－PPS

PPS の BIRC の評価に基づく PFS の結果は，重要な副次的解析の PFS の結果を反映していた．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.76（95%CI：0.60～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.013）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．PFS の中央値は，Combo 300 群が 12.9 カ月（95%CI：10.1～14.0）及び encorafenib（Part 1＋2）群が 9.2 カ月（95%CI：7.4～11.0）であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-1.5b 及び Table 14.2-1.6b］．

BIRC の評価に基づく PFS－層別しない検定

FAS を対象に，層別しない log-rank 検定及び Cox 回帰分析を用いた BIRC の評価に基づく PFS の解析を実施した．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.80（95%CI：0.64～1.02，log-rank 検定 p=0.035）であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-1.7b］．

BIRC の評価に基づく PFS－eCRF に従った層別因子

FAS を対象に，eCRF に示された層別因子を用い，BIRC の評価に基づく PFS の解析を実施した．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.75（95%CI：0.60～0.96，層別 log-rank 検定 p=0.010）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた［5.3.5.1-2 Table 15］．

BIRC の評価に基づく PFS－多変量 Cox 回帰分析

重要な臨床上の共変量及び予後因子で調整した BIRC の評価に基づく PFS に対する治療効果の統計学的有意性に対する感度を調査するため，FAS を対象に，本試験の層別因子（AJCC 分類によるステージ及び ECOG PS）で層別した多変量 Cox 回帰モデルを用いて潜在的な予後因子の影響を調査した［5.3.5.1-2 Table 14.2-1.10b］．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する調整後の PFS の HR は 0.76（95%CI：0.60～0.97，Cox 回帰，両側 p=0.028）であった．

BIRC の評価に基づく PFS－Part 1 の encorafenib 群の被験者の影響

結果に対する Part 1 の encorafenib 群の被験者による影響を評価するため，追加の感度分析を実施した［5.3.5.1-2 Table 14.2-1.20b］．Combo 300 群及び Part 2 の encorafenib 群の比重を 1 として Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した．その後，Combo 300 群と encorafenib（Part 1＋2）群を比較した際の HR を，Part 1 の encorafenib 群の被験者の比重を 0.75，0.50

又は 0.25 とした場合の影響を独立して検討する 3 つの感度分析を実施した．さらに，Part 1 開始時に無作為化した encorafenib 群の被験者には，Part 2 開始時に近い時点で無作為化した被験者と比較して，小さい比重を適用して 4 つ目の感度分析を実施した．4 つの感度分析による Combo 300 群の BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.69～0.76 の範囲であったことから，Part 1 の encorafenib 群の被験者の比重を小さくすることによって，Combo 300 群に有利となる効果が得られることが示唆された．

BIRC の評価に基づく PFS－Part 2 で無作為化した被験者：Combo 300 群及び Part 2 の encorafenib 群

主要解析には，Combo 300 群と異なる時期に無作為化された Part 1 の encorafenib 群の被験者が含まれていたため，Part 2 で無作為化された被験者のみに対する Combo 300 群及び Part 2 の encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS について，事前に規定した感度分析を行った．Combo 300 群及び Part 2 の encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-14 に示した．Combo 300 群の Part 2 の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.57（95%CI：0.41～0.78，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 300 群が 12.9 カ月（95%CI：10.1～14.0）及び Part 2 の encorafenib 群が 7.4 カ月（95%CI：5.6～9.2）であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-1.1b］．打切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した，BIRC の評価に基づく PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は，Combo 300 群 13.9 カ月及び Part 2 の encorafenib 群 14.8 カ月であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-6.3b］．Combo 300 群及び Part 2 の encorafenib 群との間に人口統計学的特性又は疾患特性の差はほとんど認められなかった．

Part 2 の日本人被験者における BIRC の評価に基づく BOR を表 2.7.3.3-22 に，また腫瘍径のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-23 に示した．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 300 群では NE（95%CI：3.7～NE），encorafenib 群では 9.2 カ月（95%CI：7.4～9.2）であった．BIRC の評価に基づく奏効率は，Combo 300 群では 57.1%（95%CI：18.4～90.1），encorafenib 群では 33.3%（95%CI：0.8～90.6）であった．また，Combo 300 群の日本人 7 名の BIRC の評価に基づく最大腫瘍縮小率は，-32.1～-87.5%であった．

表 2.7.3.3-22　日本人被験者における BIRC の評価に基づく BOR：CMEK162B2301 試験 Part 2

	Combo 300 群 (N=7) n (%)	encorafenib 群 (N=3) n (%)
CR	1 (14.3)	0
PR	3 (42.9)	1 (33.3)
SD	3 (42.9)	2 (66.7)
PD	0	0
NE	0	0
奏効率 (%) [95%信頼区間]	57.1 [18.4, 90.1]	33.3 [0.8, 90.6]

表 2.7.3.3-23　Combo 300 群の日本人被験者における BIRC の評価に基づく最大腫瘍縮小率：CMEK162B2301 試験 Part 2

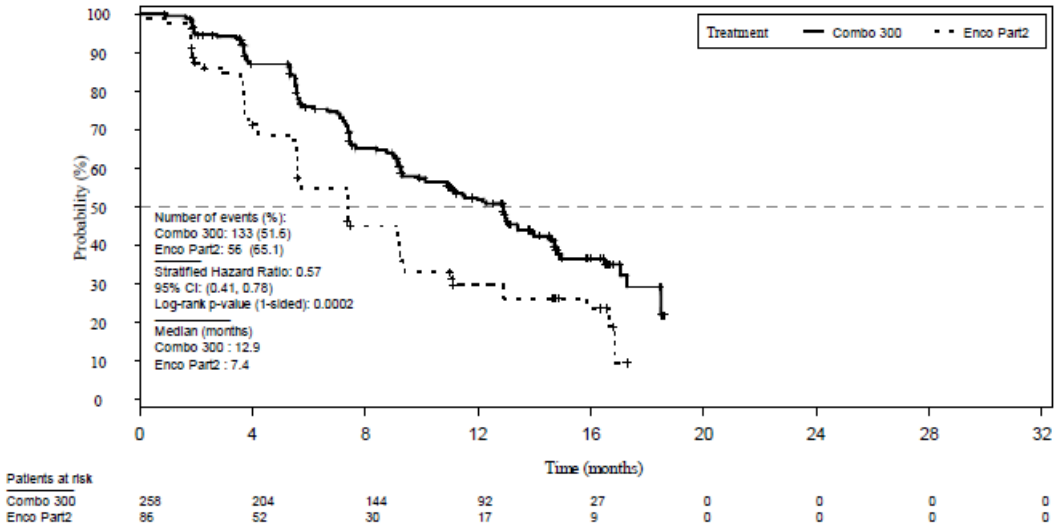
被験者識別コード	評価日 1) (日目) ベースラインからの変化率 (%)									最良総合効果
b-001*	55	111	167	223	279	335	391			PR
	0	-57.1	-42.9	-64.3	-64.3	-64.3	-64.3			
b-002*	58	112	168	224	280	336	392	448	506	CR
	-61.4	-65.9	-75	-75	-77.3	-75	-77.3	-77.3	-77.3	
b-003*	116	172	228	284	340	396				PR
	-72.5	-72.5	-80	-77.5	-78.8	-87.5				
b-004*	54	112								SD
	-33.3	-38.6								
b-005*	56	113	170	227						SD
	-23.2	-28.6	-30.4	-32.1						
b-006*	57	113	169	225	282	337	392	448		SD
	-4.2	-8.3	-12.5	-12.5	-12.5	-8.3	-25	-37.5		
b-007*	56	114	169	225	281	337	392			PR
	-36.7	-60	-60	-66.7	-83.3	-83.3	-83.3			

1) 無作為化日を 1 日目とする.

Source : CMEK162B2301 Part 2 CSR Listing 14.2-1.1b

＊新薬承認情報提供時に置換

図 2.7.3.3-14　Combo 300 群及び Part 2 の encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial



Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival;
Note: the HR is obtained from an unstratified Cox model. The error bars represent 95% CIs.
Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Figure 3

BIRC の評価に基づく PFS－Part 1 の encorafenib 群及び Part 2 の encorafenib 群

Part 1 の encorafenib 群及び Part 2 の encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS について，事前に規定した感度分析を実施した［5.3.5.1-2 Figure 4］．Part 1 の encorafenib 群の Part 2 の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.68（95%CI：0.49～0.95，層別 log-rank 検定 p=0.013）であり，Part 1 の encorafenib 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．PFS の中央値は，Part 1 の encorafenib 群が 9.6 カ月（95%CI：7.4～14.8）及び Part 2 の encorafenib 群が 7.4 カ月（95%CI：5.6～9.2）であった．打切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した，BIRC の評価に基づく PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は，Part 1 の encorafenib 群 20.3 カ月及び Part 2 の encorafenib 群 14.8 カ月であった．追跡期間の差に加えて，両 encorafenib 群との間に認められた，人口統計学的特性及び疾患特性の注目すべき差を［5.3.5.1-2 10.0］に示した．Part 1 の encorafenib 群の被験者（年齢の中央値：54 歳，65 歳以上の割合：20.6%）は，Part 2 の encorafenib 群の被験者（年齢の中央値：57 歳，65 歳以上の割合：30.2%）よりも若かった．ステージⅣM1c 及び LDH 高値の割合は，Part 2 の encorafenib 群（ステージⅣM1c：67.4%，LDH 高値の割合：37.2%）と比較して Part 1 の encorafenib 群（ステージⅣM1c：61.9%，LDH 高値の割合：24.2%）で少なかった．腫瘍の原発部位の不明の割合は，Part 2 の encorafenib 群 8.1%と比較して Part 1 の encorafenib 群で

1.0%と少なかった．上記の被験者特性の差により，両 encorafenib 群の PFS に差が生じた可能性も考えられる．

2） 有効性の他の副次的評価項目

（1） BOR：ORR 及び DCR

BIRC の評価に基づく確定 ORR を表 2.7.3.3-24 に示した．BIRC の評価に基づく確定 ORR は，Combo 300 群 65.9%（95%CI：59.8～71.7）及び encorafenib（Part 1＋2）群 50.4%（95%CI：44.3～56.4）であった．Part 1 の encorafenib 群 50.5%（95%CI：43.3～57.8），Part 2 の encorafenib 群 50.0%（95%CI：39.0～61.0）であり，encorafenib 両群の ORR は同程度であった．実施医療機関の医師判定に基づく確定 ORR は，Combo 300 群 72.5%（95% CI：66.6～77.8）及び encorafenib（Part 1＋2）群 56.4%（95%CI：50.4～62.3）であり，BIRC の評価に基づく確定 ORR と同程度の傾向であったが，各群でより高い値を示した［5.3.5.1-2 Table 14.2-3.3b］．BIRC の評価及び実施医療機関の医師判定に基づく BOR について，被験者一覧表を［5.3.5.1-2 Listing 14.2-2.2b］に示した．

BIRC の評価に基づく ORR の事後解析の結果，Combo 300 群の ORR は encorafenib（Part 1＋2）群の ORR と比較して統計学的に有意に高かった（χ^2 検定 $p<0.001$）．

BIRC 判定に基づく DCR は，Combo 300 群 90.7%（95%CI：86.5～93.9）及び encorafenib（Part 1＋2）群 82.5%（95%CI：77.5～86.8）であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-3.1.1b］．実施医療機関の医師判定に基づく DCR は，Combo 300 群 94.6%（95%CI：91.1～97.0）及び encorafenib（Part 1＋2）群では 85.4%（95%CI：80.7～89.3）であり，BIRC の評価に基づく DCR と同程度であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-3.3b］．

BIRC の評価に基づく奏効［CR 又は部分奏効（PR）］に対する層別多変量 logistic 回帰分析を用いて，臨床的な主要共変量及び予後因子で調整した ORR の治療効果の統計学的有意性に対する感度を調査した．Encorafenib（Part 1＋2）群と比較して，Combo 300 群で BIRC の評価に基づく奏効のオッズの上昇が統計学的に有意に認められた（オッズ比：2.04，95% CI：1.37～3.04，$p<0.001$）［5.3.5.1-2 Table 14.2-1.18b］．

BIRC の評価に基づく最大径合計のベースラインからの最大増減率の waterfall プロットを［5.3.5.1-2 Figure 14.2-5.1b］に示した．最大径合計のベースラインからの 80%以上減少率は，encorafenib（Part 1＋2）群 8.7%と比較して Combo 300 群 20.6%であった．BIRC の評価に基づく腫瘍の測定結果について，被験者一覧表を［5.3.5.1-2 Listing 14.2-1.1b］に示した．

表 2.7.3.3-24　BIRC の評価に基づく BOR：CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial

	Combo 300 N=258 n (%)	Encorafenib (Parts 1 + 2) N=280 n (%)
Patients with measurable disease at baseline[a]	240 (93.0)	260 (92.9)
Patients with non-measurable disease only at baseline[a]	17 (6.6)	18 (6.4)
Confirmed ORR: CR + PR	170 (65.9)	141 (50.4)
95% CI	(59.8,71.7)	(44.3,56.4)
Confirmed BOR[b,c]		
CR	21 (8.1)	15 (5.4)
PR	149 (57.8)	126 (45.0)
Stable disease	52 (20.2)	73 (26.1)
Non-CR/Non-PD[d]	12 (4.7)	17 (6.1)
PD	13 (5.0)	16 (5.7)
DCR: CR+PR+stable disease+ Non-PD/Non-CR	234 (90.7)	231 (82.5)
95% CI[e]	(86.5, 93.9)	(77.5, 86.8)
Unknown[f]	11 (4.3)	33 (11.8)

Abbreviations: BIRC = Blinded Independent Review Committee; BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response
[a] Does not include the 3 patients who were not assessed by BIRC.
[b] Best overall response is based on central reviewer's assessment using RECIST v1.1.
[c] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response is first met.
[d] Non-CR/non-PD applies only to patients with non-target lesions at baseline who did not achieve a CR or have PD.
[e] The 95% CI for the frequency distribution of each variable was computed using Clopper-Pearson's method.
[f] Unknown response: Not included in BOR assessment but included in denominator for ORR and DCR. Progression has not been documented and one or more lesions have not been assessed or have been assessed using a different method than baseline.
Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 16

（2）　DOR

確定奏効に対して，Kaplan-Meier 法を用いて推定した BIRC の評価に基づく DOR の中央値は，Combo 300 群 12.7 カ月（95%CI：9.3～15.1）及び encorafenib（Part 1＋2）群 12.9 カ月（95%CI：8.9～15.5）であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-5.3b 及び Figure 7］．DOR の範囲（最小値～最大値）は，encorafenib（Part 1＋2）群 0.03＋カ月～28.12＋カ月に対して Combo 300 群で 0.03＋カ月～16.82＋カ月であった（「＋」は打切りを示す）．奏効が認められた被験者のうちデータカットオフ時点で継続していた被験者は，encorafenib（Part 1＋2）群 22.7%（40/176 名）に対して Combo 300 群で 36.7%（73/199 名）で認められた［5.3.5.1-2 Listing 14.2-2.3b］．奏効が 6 カ月以上持続した被験者は，encorafenib（Part 1＋2）群 32.5%（91 名）に対して Combo 300 群 42.2%（109 名）であった．奏効が 9 カ月以上持続した被験者は，encorafenib（Part 1＋2）群 25.0%（70 名）に対して Combo 300 群 34.1%（88 名）であった．

確定奏効に対して，Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定に基づく DOR の中央値は Combo 300 群 13.1 カ月（95%CI：10.8～16.6）及び encorafenib（Part 1＋2）群 13.0 カ月（95%CI：9.5～15.0）であり，BIRC の評価に基づく DOR の中央値と同程度であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-5.4b 及び Figure 14.2-4.1.4b］.

Combo 300 群が encorafenib（Part 1＋2）群と比較して，より長い DOR を期待できるか評価するため，2.7.3.3.2.14）（1）に示した Part 1 に対する事後解析を Part 2 に対する DOR データに基づき実施した［ISE Table 2.7.3-6a］.

（3） TTR

奏効が認められた被験者（確定は不問）のみを対象とした BIRC の評価に基づく TTR の中央値は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の両群において 1.9 カ月（95%CI：NE～NE）であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-4.1b］. この時期は，3 サイクル目の Day 1 でのベースライン後の初回評価の日に該当する.

BIRC の評価に基づく確定 CR は，encorafenib（Part 1＋2）群 5.4%に対して Combo 300 群 8.1%であった．CR までの期間の中央値は，encorafenib（Part 1＋2）群 12.7 カ月に対して Combo 300 群 7.4 カ月であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-4.3b］. 実施医療機関の医師判定に基づく確定 CR は，encorafenib（Part 1＋2）群 7.5%に対して Combo 300 群 10.9%であった．CR までの期間の中央値は，encorafenib（Part 1＋2）群 5.5 カ月に対して Combo 300 群 6.5 カ月であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-4.4b］.

（4） QOL 解析

a） FACT-M

FACT-M に対する経時的な QOL 評価の順守状況は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群のほとんどの時点で同程度であり，被験者の約 80%～95%がベースライン時から 25 サイクルまで評価を完了し試験を継続した［5.3.5.1-2 Table 17］. ベースラインからの FACT-M スコアの経時的変化は，混合効果線形回帰モデルを用いて評価した［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.7.1b］.

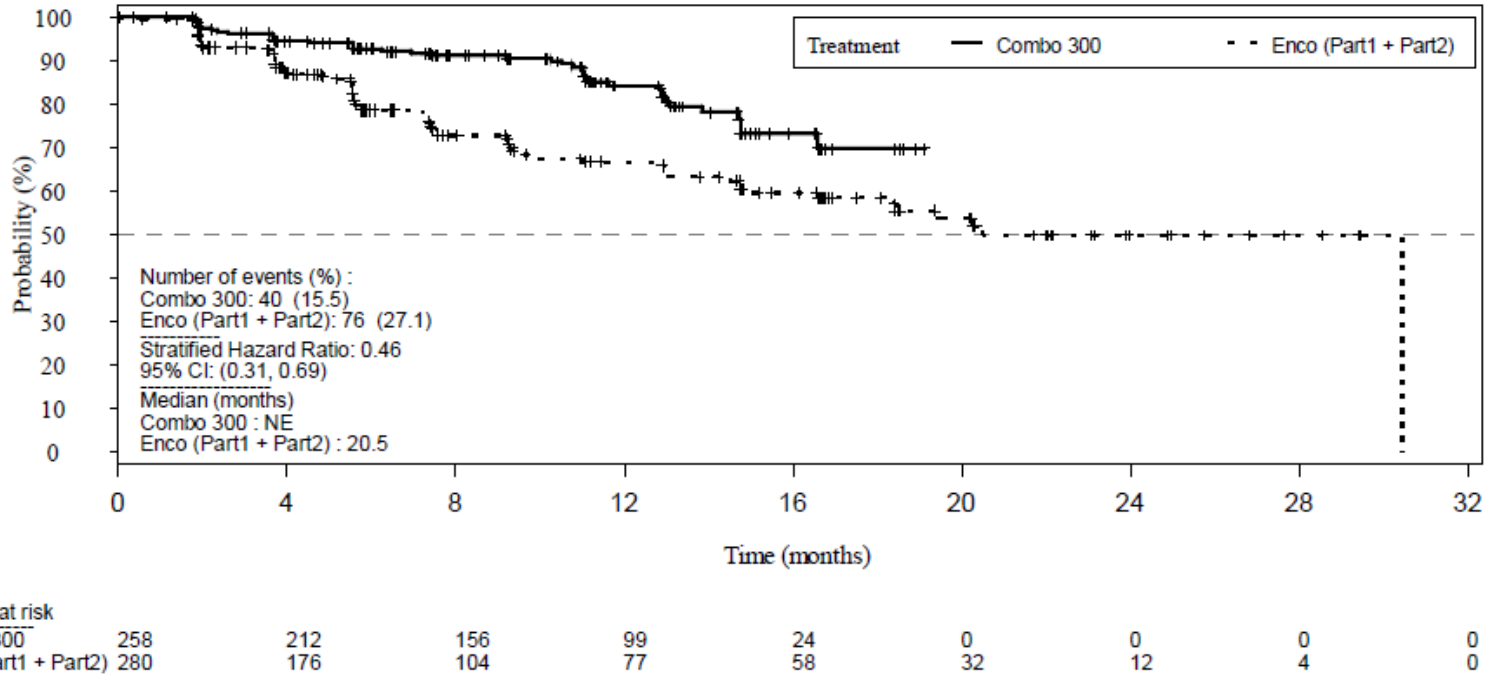
Combo 300 群では，25 サイクルまでの各来院日で FACT-M スコアの中央値が，ベースラインから変化がない又は上昇した［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.3b 及び Figure 14.2-6.2b］. 一方，encorafenib（Part 1＋2）群では，ベースライン以降の 25 サイクル中のすべての来院日で，FACT-M スコアの中央値はベースラインから低下した．ベースライン以降のスコアは，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で 6.10 ポイント統計学的に有意に高かった（MMRM，両側 $p<0.001$）. しかし，群と時間の交互作用が統計学的に有意であった（両

側 p<0.001）ことは，群間で認められたこの差は，投与サイクルを追加することにより減少することを示唆している．これは Part 1 の encorafenib 群の被験者の追跡期間が長かったことにより，encorafenib 群ではより遅い時点で経時的な傾向を推定することができ，頑健な結果が得られたと考えられる．また，この差は，限られた被験者しかリスク下にいない，25 サイクルを超えた時点で Combo 300 群で認められた FACT-M スコア低下によりもたらされた可能性も考えられた．Part 2 に登録した被験者のみを検討した同様のモデルにより，Combo 300 群ではベースライン以降の FACT-M スコアが統計学的に有意に高いことが確認されたが（MMRM，両側 p<0.001），群と時間の交互作用は認められなかった［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.7.2b］．FACT-M 質問票の評価で，確定的悪化までの期間について，被験者一覧表を［5.3.5.1-2 Listing 14.2-4.1b］に示した．

Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の FACT-M スコアの確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-15 に示した．

層別 Cox 回帰モデルによる，Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する FACT-M スコアの確定的 10%悪化までの期間の HR は 0.46（95%CI：0.31～0.69）であり，期間の中央値は Combo 300 群未達（95%CI：NE～NE）及び encorafenib（Part 1＋2）群 20.5 カ月（95%CI：16.6～30.5）であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.5.1b 及び Table 14.2-7.6.1b］．

図 2.7.3.3-15　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における FACT-M 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2



Abbreviations: CI = confidence interval; enco = encorafenib; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; NE = not estimable; vs = versus

Definitive 10% deterioration is defined as at least 10% relative to baseline worsening of the corresponding scale score with no later improvement above this threshold observed while on treatment or death due to any cause.

Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Figure 8

b） EORTC QLQ-C30

FACT-M 質問票での評価と同様に，EORTC-QLQ-C30 に対する経時的な評価の順守状況は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群のほとんどの時点で同程度であり，被験者の約 80%～95%がベースライン時から 25 サイクルまで評価を完了し試験を継続した［5.3.5.1-2 Table 18］．ベースライン時で，EORTC QLQ-C30 スコアの平均値は Combo 300 群 65.95 及び encorafenib（Part 1＋2）群 66.48 と同程度であり，中央値は両群ともに 66.67 であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.3b］．

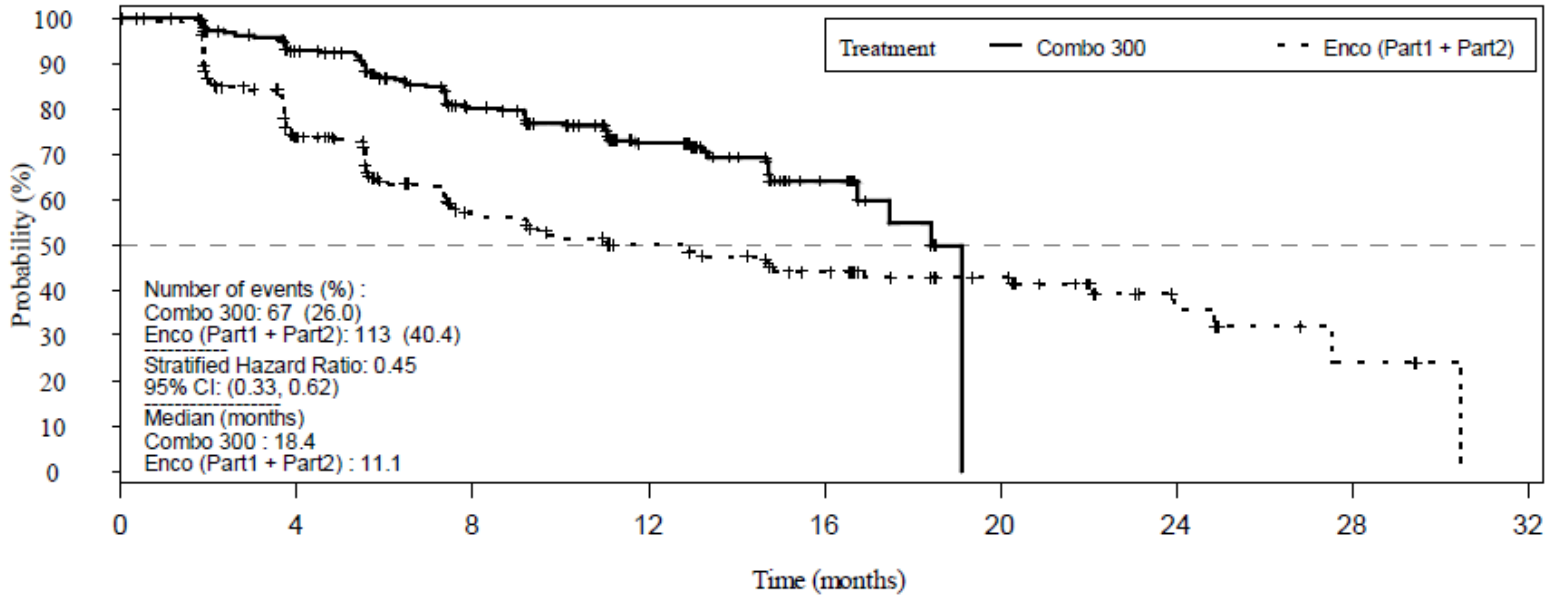
Combo 300 群では，EOT 評価を含めすべての来院日で EORTC QLQ-C30 スコアの中央値は，ベースラインから変化を認められなかった［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.3b 及び Figure 14.2-6.2b］．一方，encorafenib（Part 1＋2）群では，EOT 評価を含めベースライン以降のすべての来院日で EORTC QLQ-C30 スコアの中央値が，ベースラインから低下した．

FACT-M スコアと同様の混合効果線形回帰モデルを用いて，EORTC QLQ-C30 スコアの経時的変化を評価した結果，FACT-M スコアで認められた結果と同程度の傾向を示した［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.7.1b］．ベースライン以降のスコアは，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で 12.53 ポイント統計学的に有意に高かった（MMRM，両側 $p<0.001$）．

EORTC QLQ-C30 質問票の評価で，確定的悪化までの期間について，被験者一覧表を［5.3.5.1-2 Listing 14.2-4.3b］に示した．Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の EORTC QLQ-C30 スコアの確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-16 に示した．

層別 Cox 回帰モデルによる，Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する EORTC QLQ-C30 スコアの確定的 10%悪化までの期間の HR は 0.45（95%CI：0.33～0.62）あった．期間の中央値は Combo 300 群 18.4 カ月（95%CI：16.8～19.1）及び encorafenib（Part 1＋2）群 11.1 カ月（95%CI：7.7～20.2）であり，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で 7 カ月を超えて延長した［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.5.1b 及び Table 14.2-7.6.1b］．他の EORTC QLQ-C30 質問票の評価においても，確定的悪化までの期間を解析した結果，同程度の結果を示した．

図 2.7.3.3-16　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における EORTC QLQ-C30 全身健康状態の確定的 10%悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2



Abbreviations: CI = confidence interval; enco = encorafenib; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire; vs = versus

Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Figure 9

c） EQ-5D-5L

EQ-5D-5L に対する経時的な QOL 評価の順守状況は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群で同程度であり，被験者の約 80%～95%がベースライン時から 21 サイクルまで評価を完了し試験を継続した［5.3.5.1-2 Table 19］．被験者ごとの EQ-5D-5L 質問票[5)]の結果を［5.3.5.1-2 Listing 14.2-3.2b］に示した．ベースライン時で，EQ-5D-5L 指標スコアの平均値は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群ともに 0.75 であり，中央値は両群ともに 0.77 であった［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.3b］．

Combo 300 群では，各来院日で EQ-5D-5L スコアの中央値は，ベースラインから変化がない又はわずかに上昇した［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.3b 及び Figure 14.2-6.2b］．一方，encorafenib（Part 1＋2）群では，ベースライン以降の 25 サイクル中のすべての来院日で，EQ-5D-5L スコアの中央値はベースラインから若干低下し，EOT 評価では encorafenib（Part 1＋2）群 0.68 ポイントと比較して Combo 300 群 0.74 ポイントで若干高かった．

混合効果線形回帰モデルを用いて EQ-5D-5L スコアの経時的変化を評価した結果，ベースライン以降のスコアは，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で 0.18 ポイント統計学的に有意に高かった（MMRM，両側 $p<0.001$）［5.3.5.1-2 Table 14.2-7.7.1b］．

EQ-5D-5L 質問票の評価で，確定的悪化までの期間について，被験者一覧表を，［5.3.5.1-2 Listing 14.2-4.2b］に示した．

3） 有効性の探索的評価項目

（1） 入院

探索的評価項目として，FAS に基づく入院被験者数，入院回数及び入院期間の合計の解析が実施された．入院の割合は，encorafenib（Part 1＋2）群 26.1%と比較して Combo 300 群 19.1%で低かった［5.3.5.1-2 Figure 9］．1 回以上のイベント発生が認められた被験者の初回入院日までの期間の中央値は，encorafenib（Part 1＋2）群 2.1 カ月と比較して Combo 300 群 5.5 カ月で 2 倍以上長かった［5.3.5.1-2 Figure 8］．すべての被験者（イベント発生の有無を問わない）の初回入院日までの期間を Kaplan-Meier 法を用いて評価し，［5.3.5.1-2 Figure 9］に示した．

2.7.3.3.2.3 有効性の結果：CLGX818X2109 試験

2.7.3.2.2 に記載したとおり，CLGX818X2109 試験 Part 1 の BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない被験者集団での有効性の結果を記載した．有効性の主要解析は ORR である．Part 1 では PFS，DOR，TTR 及び DCR の評価も実施した．

1） ORR

すべての被験者にベースライン時に測定可能な病変が認められた．Part 1 の BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない被験者に対する実施医療機関の医師判定に基づく確定 ORR を表 2.7.3.3-25 に示した．確定 ORR は，69.3%（95%CI：57.6～79.5）であった．多くの被験者で抗腫瘍効果又は安定（SD）が認められ，DCR は 90.7%（95%CI：81.7～96.2）であった．治験登録前に 16 名（21.3%）でイピリムマブが投与されており，このうち 1 名の BOR は SD であった．また，このうちの 12 名（75%）は PR であった．奏効を示した被験者ごとの一覧は，［5.3.5.2-2 Listing 14.2-1.1a］に示した．

表 2.7.3.3-25　実施医療機関の医師判定に基づく BOR：CLGX818X2109 試験 Part 1

	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg N =75 n (%)
Confirmed BOR[a, b]	
CR	1 (1.3)
PR	51 (68.0)
SD	16 (21.3)
PD	2 (2.7)
Unknown[c]	5 (6.7)
Not Assessed[d]	0
Confirmed ORR: CR + PR	**52 (69.3)**
95% CI[e]	(57.6, 79.5)
Confirmed DCR: CR+PR+SD	**68 (90.7)**
95% CI[e]	(81.7, 96.2)

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; DCR = disease control rate; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease
[a] Best overall response is based on Investigator assessment using RECIST v1.1.
[b] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response is first met.
[c] Unknown = Progression has not been documented and one or more lesions have not been assessed or have been assessed using a different method than baseline.
[d] No assessment has occurred.
[e] The 95% CI for the frequency distribution of each variable were computed using Clopper-Pearson's method.
Source: CLGX818X2109 CSR Table 19

2） TTR 及び DOR

奏効が認められた被験者（確定は不要）のみに対して，Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定に基づく TTR の中央値は，1.4 カ月（95%CI：1.38～1.41）であった［5.3.5.2-2 Figure 14.2-1.4a］．

奏効が認められた被験者 52 名を対象に Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は，8.5 カ月（95%CI：6.74～9.86）であった．データカットオフ時点で，奏効が認められた被験者 52 名中 33 名では，確定奏効状態が持続しており（1.2～13.6 カ月），19 名で PD が認められた．確定奏効状態を維持していた被験者 33 名中 29 名は，中央値 8.5 カ月に達する前に DOR の追跡調査を打切りとした．このため，追跡期間が延長した場合，推定した DOR の中央値は長くなる．

3） PFS

BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない被験者に対する encorafenib/binimetinib の併用投与後の PFS を表 2.7.3.3-26 に要約した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は 9.5 カ月（95%CI：8.0～11.1）であった［5.3.5.2-2 Figure 14.2-1.2a］．被験者ごとの PFS データの一覧を［5.3.5.2-2 Listing 14.2-1.2a］に示した．

打切りをイベントとした Kaplan-Meier 法を用いて推定した，実施医療機関の医師判定に基づく PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は 9.4 カ月であった［5.3.5.2-2 Table 14.2-1.3a］．33 件（44.0%）の PFS イベントが発生し，被験者 42 名を打切りとした．打切りの主な理由は，PD 又は死亡（52.0%）が認められなかったためであった［5.3.5.2-2 Table 14.2-1.6a］．PD 又は死亡が認められなかったために打切りとした BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない被験者 39 名中 29 名は試験全体の中央値未満の PFS で打切りとなった（27 名は投与継続中であった）［5.3.5.2-2 Listing 14.2-1.2a］．データカットオフ時点で，encorafenib/binimetinib の併用投与を継続中の被験者の追跡は継続されるため，今後の追跡によって PFS の中央値は修正される可能性がある．

表 2.7.3.3-26 実施医療機関の医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CLGX818X2109 試験 Part 1

	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg N =75 n (%)
Number of PFS events	33 (44.0)
Progression	29 (38.7)
Death without progression	4 (5.3)
Number censored	42 (56.0)
Percentiles (95% CI)[a] (months)	
25th	6.3 (4.3, 8.0)
50th	9.5 (8.0, 11.1)
75th	15.2 (10.2, 15.2)
Kaplan-Meier estimates (95% CI)[b]	
6 months	76.5 (63.3, 85.4)
12 months	27.4 (13.4, 43.3)
18 months	0.0 (NE, NE)
24 months	0.0 (NE, NE)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FAS = Full Analysis Set; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; PFS = progression-free survival.
[a] Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley.
[b] Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates are obtained from the KM survival estimates for all treatment groups. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.
Source: CLGX818X2109 CSR Table 20

2.7.3.3.2.4 有効性の結果：CMEK162X2110 試験

2.7.3.1.1.22）に記載したとおり，CMEK162X2110 試験には BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者又は mCRC 被験者が含まれる．BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫被験者群は CMEK162B2301 試験の Combo 450 群の被験者集団によく類似しているため，本モジュールには BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない被験者 42 名のデータのみを記載した．

BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない被験者集団は，CMEK162B2301 試験及び CLGX818X2109 試験の被験者集団と類似していた［5.3.3.2-3 10.2］．しかし，CMEK162X2110 試験は，ベースライン時の LDH 高値の割合が 42.9%であり，比較的高かった．

Encorafenib 600 mg QD 又は 450 mg QD と binimetinib 45 mg BID を併用投与した結果，開始用量にかかわらず投与期間の中央値は，11.1 カ月であった［5.3.3.2-3 Table 16］．有効性の主要評価項目は，実施医療機関の医師判定に基づく ORR であった．BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫被験者集団の確定 ORR は，66.7%（95%CI：50.5～80.4%）であった［5.3.3.2-3 Table 10］．BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の被験者 42 名中 2 名のみに PD が認められ，DCR は 95.2%（95%CI：83.8～99.4%）であった．被験者の治療に対する奏効は早期に認められ，TTR の中央値は 1.0 カ月（95%CI：1.0～1.8）であり，これは初回の治療効果判定を行う時期であった．確定奏効が認められた被験者 28 名の奏効状態は持続的であり，DOR の中央値は 10.9 カ月（95%CI：6.5～19.5）であった．BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫被験者の PFS の中央値は，7.5 カ月（95%CI：5.7～12.2）であった［5.3.3.2-3 Table 11］．副次的評価項目の OS は，データカットオフ時点で中央値は 21.6（95%CI：14.0～NE）であった［5.3.3.2-3 Table 14.2-1.5.2B］．

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

CMEK162B2301 試験で，PFS に対するサブグループ解析の方法は FAS で用いた解析と同一であった．CLGX818X2109 試験又は CMEK162X2110 試験で，サブグループ解析は実施しなかった．

2.7.3.3.3.1 BIRC の評価に基づく PFS のサブグループ解析：CMEK162B2301 試験 Part 1

CMEK162B2301 試験のサブグループで有効性の潜在的傾向を明らかにするため，事前に規定した PFS のサブグループ解析を実施した．サブグループの定義及び解析方法は SAP に示した［5.3.5.1-1 Appendix 16.1.9］，［SAP Table 7-17］，［5.3.5.1-1 Table 14.2-1.15a 及び

Table 14.2-1.16a］．サブグループ解析は，年齢，人種，性別，地域，日本人，ベースライン時の LDH 値，ECOG PS，BRAF 遺伝子変異状態，AJCC 分類によるステージ分類，腫瘍の原発部位，ベースライン時に転移が認められた臓器数，ベースライン時の脳転移の有無，免疫療法による治療歴及び補助療法による治療歴に基づき，実施した．Combo 450 群及びベムラフェニブ群の BIRC の評価に基づく PFS のサブグループ解析を図 2.7.3.3-17 に示した．

層別しない検定のサブグループ解析は，ベースライン時に脳転移が認められたサブグループ（HR：1.34，95%CI：0.15～11.78）を除き，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で PFS の延長が認められた．ベースライン時に脳転移が認められたサブグループ解析では，Combo 450 群 9 名（うち PFS イベント 5 名）及びベムラフェニブ群 3 名（うち PFS イベント 1 名）のみであり，ベムラフェニブ群の PFS の中央値の 95%CI の下側信頼限界は 3.7 カ月，PFS の中央値は Combo 450 群で 7.5 カ月（95%CI：4.2～NE）であった．

年齢のサブグループ解析は，65 歳未満で Combo 450 群 132 名及びベムラフェニブ群 140 名，65 歳以上で Combo 450 群 60 名及びベムラフェニブ群 51 名で実施した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 65 歳未満で 0.55（95%CI：0.40～0.77），65 歳以上で 0.66（95%CI：0.39～1.12）であり，いずれの年齢のサブグループでもハザード比の点推定値は 1 を下回っており，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で PFS の延長が認められた．

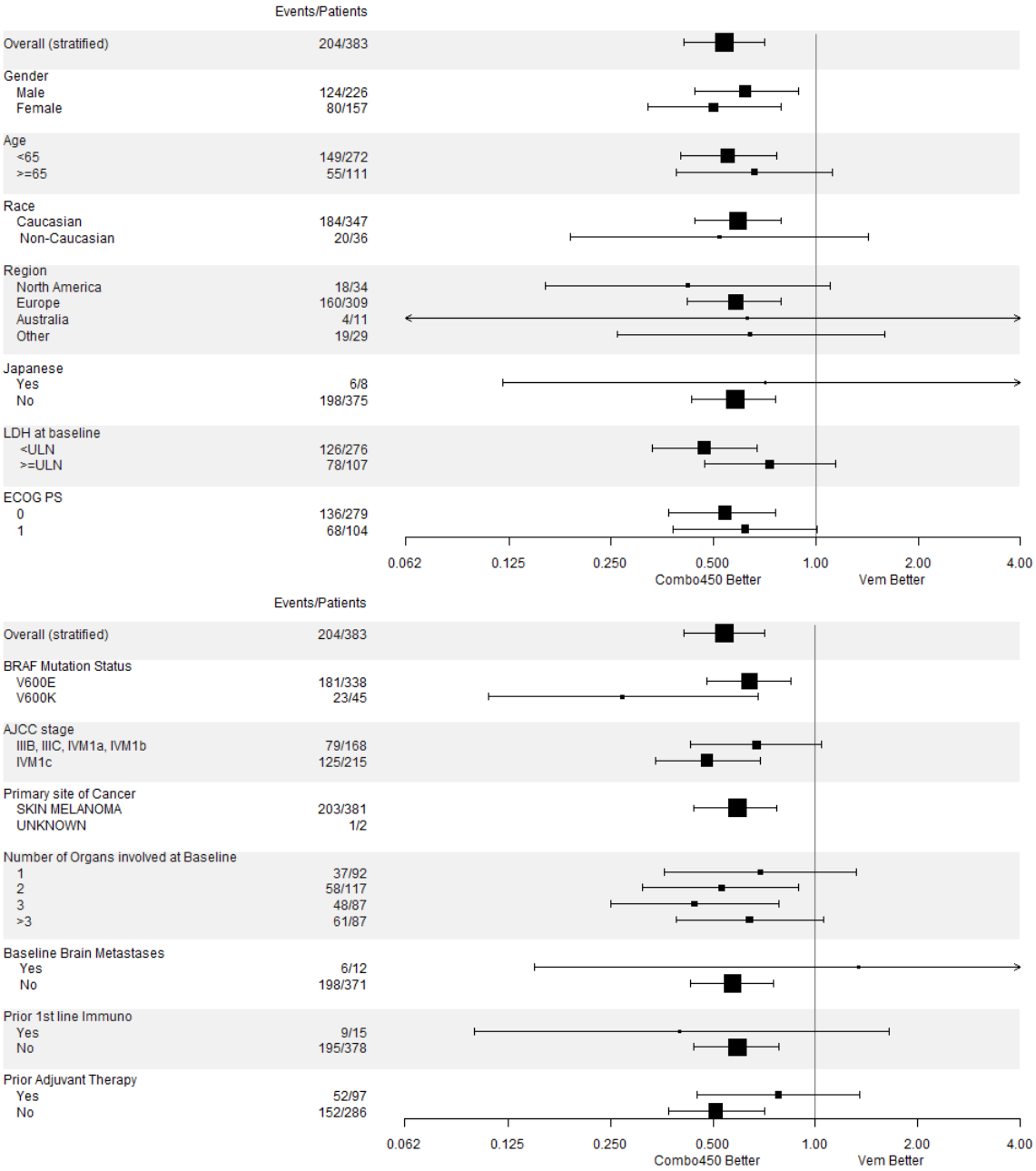
被験者の大部分はヨーロッパ系白人であり，人種の少数集団は含まれていなかった．これは悪性黒色腫に特有の人口統計学的特性であり，更に悪性黒色腫の治療を目的とした他の複数薬剤でのデータセットと同様のパターンである．人種のサブグループ解析は，白人で Combo 450 群 181 名及びベムラフェニブ群 166 名，白人以外で Combo 450 群 11 名及びベムラフェニブ群 25 名で実施した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は白人で 0.59（95%CI：0.44～0.79），白人以外で 0.52（95%CI：0.19～1.43）であった．また，日本人のサブグループ解析は，日本人で Combo 450 群 3 名及びベムラフェニブ群 5 名，日本人以外で Combo 450 群 189 名及びベムラフェニブ群 186 名で実施した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は日本人で 0.71（95%CI：0.12～4.37），日本人以外で 0.58（95%CI：0.43～0.76）であった．上記の人種のサブグループでもハザード比の点推定値は 1 を下回っており，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で PFS の延長が認められた．

性別のサブグループ解析は，男性で Combo 450 群 115 名及びベムラフェニブ群 111 名，女性で Combo 450 群 77 名及びベムラフェニブ群 80 名で実施した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は男性で 0.62（95%CI：0.44～0.89），女性で 0.50（95%

CI：0.32～0.79）であり，いずれの性別のサブグループでもハザード比の点推定値は 1 を下回っており，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で PFS の延長が認められた．

サブグループ解析で，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR の多くは，層別しない検定の HR の 0.58 と同程度であった．すべてのサブグループで推定された HR の大きさの変化の程度が，実施された解析数を考慮して，すべてのサブグループの間で一貫しているかどうかを統計学的に評価するため，包括的な交互作用の検定を実施した．この解析では，変数の 50%以上の水準で 10 名未満でない限り，図 2.7.3.3-17 に示したすべての変数を共変量として含むモデルと，更に治療と共変量による相互作用をすべて含む完全モデルを比較した．モデル比較に対する尤度比検定の両側 P 値は 0.30 であり，各サブグループのベムラフェニブ群と比較した Combo 450 群の効果は，試験全体の結果と一貫していることが示された．

図 2.7.3.3-17　Combo 450 群及びベムラフェニブ群における BIRC の評価に基づく PFS のフォレストプロット：CMEK162B2301 試験 Part 1



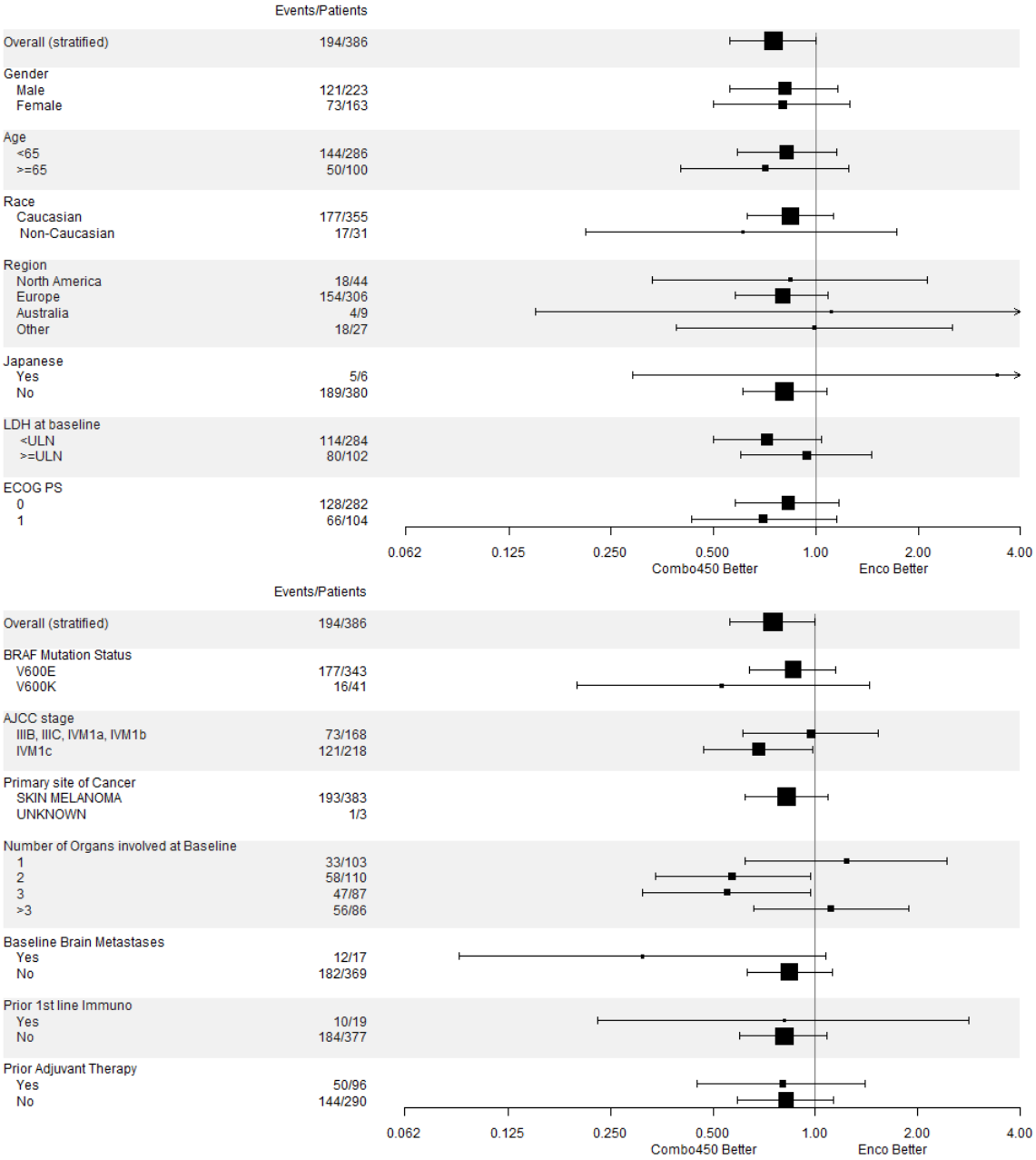
Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; PS = performance status; ULN = upper limit of normal; vs = versus.
* = The CI was truncated as it continued beyond the limits of the x-axis
Note: Unless otherwise noted, the HR is obtained from an unstratified Cox model.
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figures 7 and 8

Combo 450 群及び encorafenib 群（Part 1）の BIRC の評価に基づく PFS のサブグループ解析を図 2.7.3.3-18 に示した.

日本人のサブグループ解析は，Combo 450 群 3 名及び encorafenib 群 3 名で実施し，HR は 3.41（95%CI：0.29～39.80）であった．オーストラリア地区のサブグループ解析は Combo 450 群 5 名及び encorafenib 群 4 名で実施し，HR は 1.11（95%CI：0.15～7.91）であった．ベースライン時に転移が認められた臓器数のサブグループ解析は，臓器数が 1 臓器では Combo 450 群 47 名及び encorafenib 群 56 名で実施し，HR は 1.23（95%CI：0.62～2.43）であった．さらに，臓器数が 3 臓器超では Combo 450 群 42 名及び encorafenib 群 44 名で実施し，HR は 1.11（95%CI：0.66～1.88）であった．これらサブグループ解析では，ハザード比の点推定値は 1 を下回らず，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で PFS の延長は認められなかった［5.3.5.1-1 Table 14.2-1.16a］.

Combo 450 群及び encorafenib 群の比較に対しても，包括的な交互作用の検定を実施した．検定の両側 P 値は 0.21 であり，各サブグループの encorafenib 群と比較した Combo 450 群の効果は，試験全体の結果と一貫していることが示された.

図 2.7.3.3-18　Combo 450 群及び encorafenib 群（Part 1）における BIRC の評価に基づく PFS のフォレストプロット：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: AJCC = American Joint Committee on Cancer; BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; PS = performance status; ULN = upper limit of normal; vs = versus
* = The CI was truncated as it continued beyond the limits of the x-axis
Note: the HR is obtained from an unstratified Cox model.
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Figures 11 and 12

2.7.3.3.3.2 BIRC の評価に基づく PFS のサブグループ解析：CMEK162B2301 試験 Part 2

CMEK162B2301 試験 Part 1 で実施したサブグループ解析と同一の解析を Part 2 でも実施した．サブグループ解析は，性別，年齢，人種，地域，日本人，ベースライン時の LDH 値，ECOG PS，BRAF 遺伝子変異状態，AJCC 分類によるステージ分類，腫瘍の原発部位，ベースライン時に転移が認められた臓器数，ベースライン時の脳転移の有無，免疫療法による治療歴及び補助療法による治療歴に基づいて実施した．Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の BIRC の評価に基づく PFS のサブグループ解析を図 2.7.3.3-19 に示した．

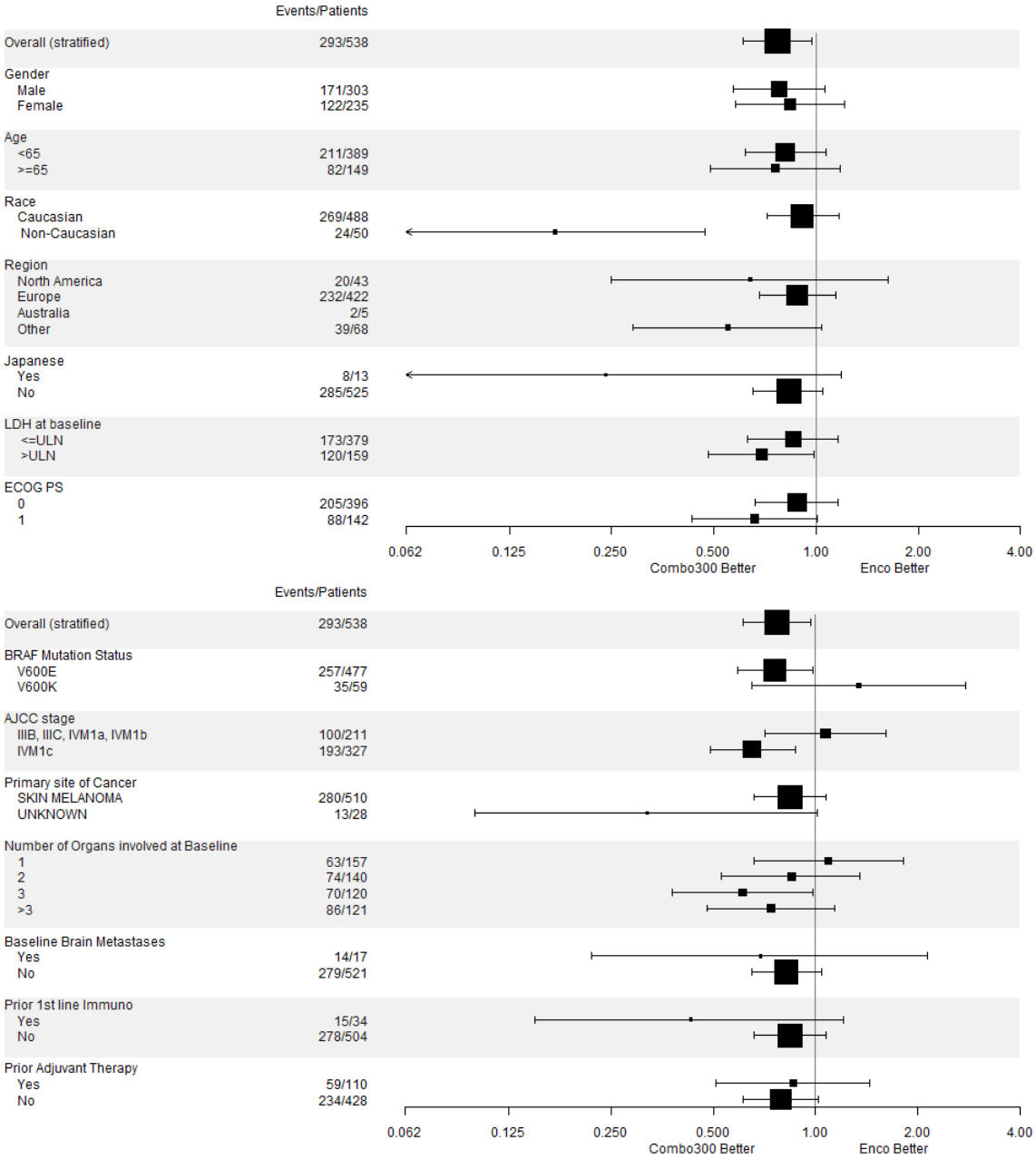
ほとんどの層別しないサブグループ解析で，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で PFS の延長が認められた．サブグループ解析で，Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR の多くは，層別しない HR の 0.80 と同程度であった．

BRAF V600K 遺伝子変異のサブグループ解析は，Combo 300 群 34 名及び encorafenib（Part 1＋2）群 25 名で実施し，HR は 1.34（95%CI：0.65～2.75）であった．AJCC 分類によるステージⅢb-ⅣM1b のサブグループ解析は，Combo 300 群 96 名及び encorafenib（Part 1＋2）群 115 名で実施し，HR は 1.07（95%CI：0.71～1.61）であった．ベースライン時に転移が認められた臓器数が 1 臓器のサブグループ解析は，Combo 300 群 78 名及び encorafenib（Part 1＋2）群 79 名で実施し，HR は 1.09（95%CI：0.66～1.81）であった．これらサブグループ解析では，ハザード比の点推定値は 1 を下回わらず，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で PFS の延長は認められなかったが，95%CI は広く，各カテゴリーの他のサブグループと重なっていた．

主な人口統計学的特性に関するすべてのサブグループで，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で PFS の延長が認められた．

年齢のサブグループ解析での Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は，65 歳未満で 0.81（95%CI：0.62～1.07），65 歳以上で 0.76（95%CI：0.49～1.18）であった．人種のサブグループ解析では，被験者の大部分はヨーロッパ系白人であり，Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は，白人で 0.91（95%CI：0.72～1.17），白人以外で 0.17（95%CI：0.06～0.47）であった．日本人のサブグループ解析での Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は，日本人で 0.24（95%CI：0.05～1.19），日本人以外で 0.83（95%CI：0.65～1.05）であった．性別のサブグループ解析での Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は，男性で 0.78（95%CI：0.57～1.06）及び女性で 0.84（95%CI：0.58～1.21）であった．

図 2.7.3.3-19　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群における BIRC の評価に基づく PFS のフォレストプロット：CMEK162B2301 試験 Part 2



Abbreviations: AJCC = American Joint Committee on Cancer; BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; enco = encorafenib; immune = immunotherapy; HR = hazard ratio; LDH = lactate dehydrogenase; PFS = progression-free survival; PS = performance status; ULN = upper limit of normal; vs. = versus
Note: the HR is obtained from an unstratified Cox model. The error bars represent 95% CIs. A HR for the Australia subgroup was not estimable.
Source: CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Figures 5

2.7.3.3.3.3 サブグループ解析の考察

CMEK162B2301 試験 Part 1 の BIRC の評価に基づく PFS のサブグループ解析から，ベースライン時に脳転移が認められた 12 名（うちベムラフェニブ群 3 名）のサブグループを除き，すべてのサブグループで，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で PFS の延長が認められた．脳転移が認められたベムラフェニブ群の 3 名中 1 名のみにイベント発生が認められたため，PFS の中央値は推定不可能であった．脳転移が認められた Combo 450 群の被験者の PFS の中央値は 7.5 カ月（95%CI：4.2～NE）であった．脳転移を有する進行性悪性黒色腫の予後が不良であることを考慮すると，文献で報告された患者の OS の中央値の 6.7 カ月[6)]よりも長いため，PFS の中央値 7.5 カ月は有望な結果である．さらに，この結果は，脳転移が認められた進行性悪性黒色腫被験者を対象としてベムラフェニブ又はダブラフェニブを投与する小規模及び後ろ向きの臨床試験で報告された PFS の中央値 3.9 カ月及び 4.6 カ月よりも数値的に長く[7)～9)]，進行性悪性黒色腫の多くの大規模臨床試験の被験者集団全体の PFS の中央値よりも数値的に長かった[10) 11)]．

Combo 450 群とベムラフェニブ群を比較した PFS のサブグループ解析の結果，サブグループの HR の大部分は，集団全体の未調整の HR の範囲内であった．人口統計学的な変数である年齢，人種及び性別の HR は 0.50～0.66 の範囲であり，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で PFS の延長が認められた．治療効果の多様性をサブグループ間で統計学的に検定した結果，有意差は認められなかった．Combo 450 群と encorafenib 群の比較でも，同様に統計学的な有意差は認められなかった．以上の結果より，人口統計学的特性，病歴又は治療歴における差は，encorafenib/binimetinib の併用投与による効果に大きな影響を及ぼさないことが示された．

CMEK162B2301 試験 Part 1 のサブグループ解析の結果と同様に，Part 2 のサブグループ解析の結果から，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で PFS の延長が認められた．BRAF V600K 遺伝子変異，AJCC 分類によるステージⅢb-ⅣM1b 及びベースライン時に転移が認められた臓器数が 1 臓器のサブグループでは，Combo 300 群で PFS の延長が認められなかったが，いずれの場合も 95%CI は他のカテゴリーのサブグループと重なっていた．人口統計学的な変数である年齢，人種及び性別の HR は，すべて Combo 300 群で PFS の延長が認められた．以上の結果より，規定したサブグループで，意義のある効果の多様性は認められなかった．

CMEK162B2301 試験の両パートに共通して，AJCC 分類によるステージⅢb-ⅣM1b 及びベースライン時に転移が認められた 1 臓器のサブグループでは，encorafenib 単剤と比較して encorafenib/binimetinib の併用投与の PFS のベネフィットは認められなかった．これらのサブグループにはある一定以上の被験者が含まれていたが，イベント発生が認められたのはそれ

ぞれ 50%未満であった．AJCC 分類によるステージⅢb-ⅣM1b の被験者で，実質的に治療効果は認められなかった．Part 1 では，各群 84 名で被験者の約 43.5%にイベントが発生し，HR は 0.97（95％CI：0.61～1.53）であった．Part 2 では，Combo 300 群 96 名及び encorafenib（Part 1＋2）群 115 名で被験者の約 47.4%にイベントが発生し，HR は 1.07（95%CI：0.71～1.61）であった．ベースライン時に転移が認められた臓器数が 1 臓器の被験者で，より顕著な差が認められた．Part 1 では，Combo 450 群 47 名及び encorafenib 群 56 名で被験者の約 32.0%にイベントが発生し，HR は 1.23（95%CI：0.62～2.43）であった．Part 2 では，Combo 300 群 78 名及び encorafenib（Part 1＋2）群 79 名で被験者の約 40.1%にイベントが発生し，HR は 1.09（95%CI：0.66～1.81）であった．ベースライン時に転移が認められた臓器数が 3 臓器超の被験者では，Part 1 で HR は 1.11（95%CI：0.66～1.88）であり，併用投与による PFS の延長は認められなかったが，Part 2 で HR は 0.74（95%CI：0.48～1,14）であり，併用投与による PFS の延長が認められた．

2.7.3.3.4 効果の寄与

両化合物の効果の寄与度に関する臨床データを示した．

2.7.3.3.4.1 Encorafenib の寄与に関する臨床的な根拠

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者に binimetinib の RP2D である 45 mg BID を単剤投与した場合，効果は極めて限定的であった．局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異又は NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者を対象とした binimetinib の第Ⅱ相試験（CMEK162X2201 試験）では，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者 41 名に binimetinib 45 mg BID を投与し，このうち 34 名は BRAF 阻害薬による治療歴がなかった．また，被験者 25 名に binimetinib 60 mg BID を投与し，このうち 11 名は BRAF 阻害薬による治療歴がなかった．Binimetinib 45 mg BID 及び 60 mg BID を投与した BRAF 阻害薬による治療歴のない被験者の ORR は，それぞれ 5.9%（2/34 名，95%CI：0.7～19.7）及び 27.3%（3/11 名，95%CI：6.0～61.0）であった．有効性の結果の詳細は，［5.3.5.2-3 11.4］に示した．本成績から，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者に対する binimetinib 単剤投与による臨床試験の更なる実施は，特に encorafenib 単剤投与が同一被験者集団で 50%超の ORR を示したことを考慮すると［5.3.3.2-4 及び 5.3.5.2-1］，臨床的にも倫理的にも支持されなかった．したがって，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者を対象とした臨床開発プログラムの一部として，encorafenib の寄与を分離するために，これ以上の binimetinib 単剤投与の臨床試験は実施しなかった．National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，MEK 阻害薬の単剤療法は効果が限定的であることから，BRAF 遺伝子変異を

有する悪性黒色腫に対する望ましい治療として推奨されたことはなく，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に対する標的療法の選択肢として，現行の NCCN ガイドラインには含まれていない[12)]．

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者では，encorafenib 単剤投与は binimetinib 単剤投与と比較して高い効果を示した．Encorafenib 単剤投与の有効性は，CLGX818X2101 試験及び CLGX818X2102 試験の 2 試験で評価された．CLGX818X2101 試験では BRAF 阻害薬の治療歴のない被験者を対象とし，実施医療機関の医師判定に基づく ORR は用量漸増フェーズ（95%CI：38.7～78.9）及び用量拡大フェーズ（95%CI：32.3～83.7）ともに 60.0%であった［5.3.3.2-4 Table 11-9］．CLGX818X2102 試験では BRAF 阻害薬の治療歴のない被験者を対象とし，実施医療機関の医師判定に基づく ORR は 60.0%であった［5.3.5.2-1 11.3］．CMEK162B2301 試験の encorafenib（Part 1＋2）群 280 名では，encorafenib 単剤投与の効果をより大規模に評価した．この被験者集団の PFS の中央値は 9.2 カ月（95%CI：7.4～11.0）であり，BIRC の評価に基づく ORR は 50.4%（95%CI：44.3～56.4）であった．有効性に対する考察はすべて 2.7.3.3.2.2 に示した．

以上のように，encorafenib 単剤投与による頑健な効果，並びに個々の臨床試験における直接比較の実施が不可能であったため，binimetinib 単剤投与による臨床データと比較した encorafenib/binimetinib の併用投与による頑健な効果に基づき，encorafenib の寄与度を示した．

2.7.3.3.4.2 Binimetinib の寄与に関する臨床的な根拠

CMEK162B2301 試験 Part 2 では，encorafenib/binimetinib の併用投与に対する binimetinib の寄与の直接的な根拠が示された．本試験の Part 1 及び encorafenib/binimetinib に対する曝露－反応データから，詳細な裏付けが示された（2.7.3.4.1 に記載）．

本試験の Part 2 の主要目的は，encorafenib 300 mg QD を用いて，Combo 300 群と encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS を比較し，encorafenib/binimetinib の併用投与に対する binimetinib の寄与度を評価することであり，2.7.3.3.2.21）に要約した［5.3.5.1-2］．Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.77（95%CI：0.61～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.015），また Part 2 の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.57（95% CI：0.41～0.78，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められたことから，encorafenib 300 mg QD を用いた際の併用投与に対する直接的及び臨床的に意義のある binimetinib の寄与が示された．この PFS の結果は複数の感度分析によって裏付けられ，全体としてサブグループ間で同程度の結果となり，encorafenib 単剤投与と比較して Combo 300 群で ORR 及び CR 率は高く，PRO の一部では encorafenib 単剤投与と比較して Combo 300 群で良好な QOL の維持を示した（表 2.7.3.2-2）．有効性の結果に加

え，encorafenib/binimetinib の併用投与は，Grade 3/4 の有害事象，重篤な有害事象，並びに用量調節及び追加の治療を必要とした有害事象を含むいくつかのパラメータでも良好な忍容性を示した［2.7.4］．

Encorafenib/binimetinib の併用投与への binimetinib の寄与を示す要素は，CMEK162B2301 試験 Part 1 で用いた高用量の encorafenib 450 mg に対する効果である．Encorafenib 450 mg QD を単剤投与時の MTD と決定したが，長期投与時の耐容量でなかったことから，encorafenib 単剤投与時の RP2D として 300 mg QD が選択された．これは CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の安全性及び曝露データによって裏付けられ，encorafenib 300 mg QD での単剤投与及び規定用量の強度を維持できなかった多くの被験者での全体的な安全性プロファイルにより，300 mg QD が encorafenib 単剤投与時の MTD であるという初期のデータが確認された．しかし，binimetinib 45 mg BID との併用で投与した際の同様のパラメータに基づくと，encorafenib 450 mg QD は投与可能であり，良好な忍容性を示した．Part 2 の初回の PFS 解析の目的に対して，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び Part 2 の Combo 300 群に対する正式な比較は実施しなかった．しかし，この 2 つのパートにおける被験者集団，特にそれぞれの併用群の被験者は，予後を示す可能性のある主な人口統計学的特性（年齢，ECOG PS）（表 2.7.3.3-2，表 2.7.3.3-6）及びベースライン時の疾患特性（M1c ステージ，LDH 高値，転移が認められた臓器数）（表 2.7.3.3-3，表 2.7.3.3-7）は同様であり，Part 1 及び Part 2 の結果より，期間とイベント発生の関連を示す PFS 及び DOR に対して Combo 300 投与と比較して Combo 450 投与で優れた有効性を示し，ORR 及び DCR は同程度であることが示された（表 2.7.3.3-27）．

表 2.7.3.3-27　CMEK162B2301 試験の BIRC の評価に基づく有効性の結果－Combo 450 群（Part 1）及び Combo 300 群（Part 2）の比較

	Part 1 Combo 450	Part 2 Combo 300
PFS, median (95% CI)	14.9 months (11.0, 18.5)	12.9 months (10.1, 14.0)
ORR (95% CI)	63.0% (55.8, 69.9)	65.9.0% (59.8, 71.7)
DCR (95% CI)	92.2% (87.4, 95.6)	90.7% (86.5, 93.9)
DOR, median (95% CI)	16.6 months (12.2, 20.4)	12.7 months (9.3, 15.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Tables 17, 26, and Figure 13 and CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Tables 12, 16, and Figure 7

Encorafenib 300 mg QD に binimetinib を追加することにより，同用量の encorafenib 単剤投与と比較して，有効性及び忍容性に意義のある改善が認められた．さらに，binimetinib との併用投与により encorafenib 450 mg を効果的に投与することが可能となり，この用量での併用投与により，忍容性が改善し，対照薬であるベムラフェニブよりも統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS 及び MTD である encorafenib 300 mg QD の単剤投与よりも臨床的に意義のある PFS のベネフィットが示された．

2.7.3.3.5 試験間における有効性の結果の解析

CMEK162B2301 試験 Part 1 及び CLGX818X2109 試験の Part 1 の全体的な有効性の比較を表 2.7.3.3-28 に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の有効性解析は，2.7.3.3.4 の有効性の寄与に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 のデータから，encorafenib 群と比較して encorafenib/binimetinib の併用群で臨床的に意義のある PFS のベネフィットが各 Part で一貫して示された．ORR 及び PRO などの他の評価項目においても，同程度の結果が示された．Part 2 で同時期に併用投与群と encorafenib 群へ無作為化された被験者に限定した CMEK162B2301 試験 Part 2 の解析から，Part 1 で認められた結果の頑健性及びベムラフェニブ群と比較して認められた encorafenib 群の臨床的に意義のあるベネフィットが，encorafenib 群よりも併用群で示された．

CMEK162B2301 試験及び CLGX818X2109 試験の有効性の結果は，試験対象集団（2.7.3.3.1 を参照）及び試験デザインである程度の差があることを除けば，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID 併用投与の成績は類似していた．期間とイベント発生のパラメータに差が認められたが，以下で説明するとおり，試験ごとの追跡期間での差及び被験者集団でのいくつかの差によるものと考えられた．

各試験で同じ方法を用いて実施された有効性評価の中で，最も関連する実施医療機関の医師判定に基づく評価を比較した．実施医療機関の医師判定に基づくそれぞれの ORR の差は約 6%以内であり，ORR の 95%CI は重なっていた．実施医療機関の医師判定に基づく ORR は，CMEK162B2301 試験で 75.0％，CLGX818X2109 試験で 69.3％であり，ともに CMEK162B2301 試験 Part 1 の BIRC の評価に基づく ORR（63.0%）と比較して高かった．それぞれの DCR の差は約 2%以内であり，DCR の範囲は 90.7%～93.2%であった．

表 2.7.3.3-28　CMEK162B2301 試験及び CLGX818X2109 試験における有効性の結果－encorafenib 450 mg QD/binimetinib 45 mg BID の投与が行われた被験者

	CMEK162B2301		
Parameter	BIRC Assessment Combo 450	Investigator Assessment Combo 450	CLGX818X2109
PFS, median (95% CI)	14.9 months (11.0, 18.5)[a]	14.8 months (10.4, 18.4)	9.5 months (8.0, 11.1)
ORR (95% CI)	63.0% (55.8, 69.9)	75.0% (68.3, 81.0)	69.3% (57.6, 79.5)
DCR (95% CI)	92.2% (87.4, 95.6)	93.2% (88.7, 96.3)	90.7% (81.7, 96.2)
TTR, median (95% CI)	1.9 months (1.9, 1.9)	1.9 months (1.9, 1.9)	1.4 months (1.4 to 1.4)
DOR, median (95% CI)	16.6 months (12.2, 20.4)	16.2 months (11.1, 20.4)	8.5 months (6.7, 9.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; TTR = time to response
[a] Primary endpoint of study (see Section 3.2.1.1)
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Tables 17, 26;14.2-4.1a, Figure 13; Sections 11.3.1.1 and 11.3.1.3; CLGX818X2109 Part 1 CSR Tables 17 and 18; Figures 4 and 14.2-1.4a; Sections 11.3.1.1 and 11.3.1.2

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と CLGX818X2109 試験の BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない被験者群の推定された PFS 及び DOR のそれぞれの中央値を比較した．推定された PFS の中央値は，CLGX818X2109 試験の被験者群と比較して CMEK162B2301 試験の Combo 450 群で実施医療機関の医師判定に基づく PFS の中央値 5.3 カ月及び BIRC の評価に基づく PFS の中央値 5.4 カ月とそれぞれ長かったが，3 群の 95%CI は重なっていた．同様に，推定された DOR の中央値は，CLGX818X2109 試験の被験者群と比較して CMEK162B2301 試験の Combo 450 群で実施医療機関の医師判定に基づく DOR の中央値 7.7 カ月及び BIRC の評価に基づく DOR の中央値 8.1 カ月とそれぞれ長かった．PFS の中央値及び DOR の中央値で認められた差は，以下の要因によるものと考えられる．

- 潜在的な追跡期間の時期の差
  - CMEK162B2301 試験 Part 1 の無作為化からデータカットオフ時点までの期間の中央値はすべての被験者で 19.8 カ月であったが，CLGX818X2109 試験 Part 1 の投与開始からデータカットオフ時点までの期間の中央値は 9.3 カ月であり，その差は 10.5 カ月であった．
  - 打切りをイベントとした Kaplan-Meier 法を用いて推定した，BIRC の評価に基づく PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 16.7 カ月であったが，CLGX818X2109 試験では 9.4 カ月であり，その差は 7.3 カ月であった．

- データカットオフ時点での試験継続は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の被験者 29.7%，CLGX818X2109 試験の被験者 58.7%で継続中であった．追跡を継続し，効果に基づくデータを収集する予定である．

・ 被験者集団における差

- ベースライン時のステージⅣ M1c の割合は，CLGX818X2109 試験 80.0%と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 64.0%及び Part 2 で 66.7%と低かった．
- ベースライン時の LDH 高値の割合は，CLGX818X2109 試験 40.0%（ベースライン時に LDH 測定が行われた被験者 46.7%での割合，2.7.3.3.1.33）を参照）と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 26.7%と低かった．
- 皮膚を原発部位とする悪性黒色腫の割合は，CLGX818X2109 試験 82.7%と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 99.5%と高かった．
- ベースライン時に転移が認められた臓器数が 3 臓器以上の割合は，CLGX818X2109 試験 64.0%と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 45.1%及び Part 2 で 45.1%と低かった．
- 抗腫瘍療法の前治療の割合は，CLGX818X2109 試験 40.0 %と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 31.9%と低かった．モノクローナル抗体（主に免疫チェックポイント阻害薬）の前治療の割合は，CLGX818X2109 試験 28.0%と比較して CMEK162B2301 試験 Part 1 で 4.7%とより低かった．

CLGX818X2109 試験では PFS 又は PRO の評価でサブグループ解析を実施しておらず，試験間の解析が可能なものはなかった．

2.7.3.3.6 全般的な有効性の解析及び結論

2.7.3.3.6.1 有効性の解析

転移性 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者での encorafenib/binimetinib の併用投与による有効性は，2 つの臨床試験に基づき評価した．CMEK162B2301 試験は，無作為化実薬対照試験であり，有効性の主要評価を行った．本試験は 2 パートで構成され，それぞれのパートで別々の集団に無作為化され，encorafenib/binimetinib の併用投与と encorafenib 単剤投与を比較した．CLGX818X2109 試験は，BRAF/MEK 阻害薬の治療歴のない患者を対象とした第Ⅱ相試験であり，有効性を裏付ける根拠が示された．

CMEK162B2301 試験では，Part 1 の主要目的を達成した．Combo 450 群の PFS の中央値は 14.9 カ月であり，ベムラフェニブ群の 7.3 カ月と比較して有意に延長し，ベムラフェニブ群の 2 倍以上となった．事前に規定した主要解析に基づく Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.54（95%CI：0.41～0.71，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，

Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．PFS に対する感度分析を複数実施し，PFS の HR（95%CI）及び中央値は，PFS に対する主要解析の結果と同程度であった．各感度分析では，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で主要解析と同程度の PFS の延長が認められ，PFS のベネフィットの頑健性が示された．

層別しないサブグループ解析は，ベースライン時に脳転移が認められたサブグループ（HR：1.34，95%CI：0.15～11.78）を除き，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で PFS の延長が認められた．ベースライン時に脳転移が認められたサブグループ解析では，Combo 450 群 9 名（うち PFS イベント 5 名）及びベムラフェニブ群 3 名（うち PFS イベント 1 名）のみであり，ベムラフェニブ群で PFS の中央値の 95%CI の下限値は 3.7 カ月，PFS の中央値は Combo 450 群で 7.5 カ月（95%CI：4.2～NE）であった．

Combo 450 群の臨床上のベネフィットは，主な人口統計学的特性の年齢，性別及び人種を含むサブグループ間で同程度であった．ベースライン時に脳転移が認められたサブグループ（計 12 名）を除くすべてのサブグループで，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，ベムラフェニブ群及び encorafenib 群と比較して Combo 450 群で PFS の延長が認められた．特に，予後不良を示す特性（LDH 高値，ベースライン時の内臓疾患及び転移が認められた臓器数が 3 臓器以上）の被験者のサブグループにおいても，Combo 450 群で PFS の延長が認められたことから，困難な疾患特性の被験者においても encorafenib/binimetinib の併用投与により臨床上のベネフィットが裏付けられた．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群の有効性は，持続的な腫瘍量の軽減，疾患の安定及び QOL を評価するために PRO を含む有効性の追加測定項目についても評価した．RECIST 1.1 版で定義した臨床的に関連のある腫瘍量の減少はベムラフェニブ群 40.3%と比較して Combo 450 群で 63.0%と減少傾向が高かった．DOR の中央値はベムラフェニブ 12.3 カ月と比較して Combo 450 群で 16.6 カ月であり，意義のある持続を示した．

日本人被験者に encorafenib/binimetinib の併用投与した際にも奏効例が確認され，すべての日本人被験者で腫瘍が縮小していたことから，日本人にも encorafenib/binimetinib の併用療法は有効であると考えられた．

被験者報告アウトカムの結果は，encorafenib 単剤投与及びベムラフェニブ単剤投与と比較して Combo 450 で臨床上のベネフィットが得られ忍容性が向上したことと一貫していた．CMEK162B2301 試験は非盲検試験であったが，encorafenib 群及びベムラフェニブ群の両群に対して Combo 450 群で，3 つの異なる測定法により QOL に対する大きなベネフィットが認められた．

Encorafenib/binimetinib の併用投与の結果の頑健性は，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 のそれぞれの有効性の結果により示された．本試験の両パートで推定された PFS の中央値は，対照薬のベムラフェニブ単剤投与と比較して encorafenib/binimetinib の併用投与で長かった．CLGX818X2109 試験より，binimetinib と併用した際の encorafenib の有効性を更に裏付ける結果が示された．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の重要な副次的評価項目で，Combo 450 群の encorafenib 群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.75（95%CI：0.56～1.00，片側 p=0.026）であり，事前に規定した統計学的有意水準を満たさなかった．しかし，PFS の中央値において臨床的に意義のある延長が認められ，encorafenib 群の 9.6 カ月（95%CI：7.5～14.8）と比較して Combo 450 群で 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5）と 5 カ月以上長かった．Combo 450 群の encorafenib 群に対する実施医療機関の医師判定に基づく PFS の HR は 0.68（層別 log-rank 検定 p=0.003）であり，PFS の中央値は encorafenib 群の 9.2 カ月と比較して Combo 450 群で 14.8 カ月と長かった．実施医療機関の医師判定に基づく PFS は BIRC の評価に基づく結果と同程度であったが，Combo 450 群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた．実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析を含む，PFS に対する複数の事前及び事後感度分析においても，このベネフィットが認められた．本試験の Part 2 で解析可能となるように実施された追加のデータクリーニング後の再解析を含む複数の感度分析の結果，Combo 450 群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた．ORR 及び QOL に対する結果でも，encorafenib 群と比較して Combo 450 群で改善が認められた．Encorafenib 群のベムラフェニブ群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.68（95%CI：0.52～0.90，層別 log-rank 検定 p=0.004）であり，encorafenib 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値はベムラフェニブ群 7.3 カ月と比較して encorafenib 群 9.2 カ月であり，1.9 カ月の延長が示された．

副次的評価項目である OS の中間解析の結果（データカットオフ日：2017 年 11 月 7 日），Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，Combo 450 群で 33.6 カ月（95%CI：24.4～39.2），encorafenib 群で 23.5 カ月（95%CI：19.6～33.6），ベムラフェニブ群で 16.9 カ月（95%CI：14.0～24.5）であった．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.61（95%CI：0.47～0.79，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．Combo 450 群の encorafenib 群に対する OS の HR は 0.81（95%CI：0.61～1.06，層別 log-rank 検定 p=0.0613）であった．Encorafenib 群のベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.76（95%CI：0.58～0.98，層別 log-rank 検定 p=0.0163）であり，encorafenib 群はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．また，日本人

被験者の OS の中央値は，Combo 450 群で 17.4 カ月（95%CI：8.9～NE），encorafenib 群で 23.1 カ月（95%CI：18.5～36.3），ベムラフェニブ群で 28.5 カ月（95%CI：3.9～NE）であった.

2.7.3.3.6.2 各薬剤の効果の寄与

Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.77（95%CI：0.61～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.015）であり，Part 2 の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.57（95%CI：0.41～0.78，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 300 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められたことから，encorafenib 300 mg QD のレジメンに併用した binimetinib の直接的及び臨床的に意義のある寄与が示された（2.7.3.3.2.2）.

実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析を含む，PFS に対する複数の事前及び事後感度分析でも，このベネフィットが認められた（2.7.3.3.2.21）（2））.

このベネフィットは，より高い持続的な ORR 及び PRO からのデータによっても支持され，encorafenib 単剤投与と比較して Combo 300 での改善を示した（2.7.3.3.2.22））．認められたベネフィットは，全般的にサブグループ間で同程度であった（2.7.3.3.3.2）.

Binimetinib 単剤投与の BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する抗腫瘍効果は限定的であるため，初期の第Ⅰ相／第Ⅱ相試験以降の臨床試験は実施しなかった．Encorafenib/binimetinib の併用投与に対する encorafenib の寄与は，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する明確な効果を示した encorafenib 単剤投与データ及び対照薬のベムラフェニブと比較した encorafenib 単剤投与による有効性データよって主に裏付けられた（2.7.3.3.2.13））.

2.7.3.3.6.3 結論

CMEK162B2301 試験 Part 1 の有効性データから，進行性又は転移性の BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者の治療で，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で統計学的に頑健で臨床的に意義のある PFS の延長をもたらし，OS の延長が認められた.

CMEK162B2301 試験 Part 2 は，特に encorafenib/binimetinib の併用投与に対する binimetinib の寄与を評価するためにデザインされ，併用群の encorafenib の用量を 300 mg に減量することにより，群間で同用量の encorafenib の比較が実施可能となった．Part 2 の結果から，Part 1 で認められた結果が確認され，曝露－反応データの検討から，encorafenib 単剤投与と比較して encorafenib/binimetinib の併用投与で有効性及び忍容性の改善が認められ，binimetinib 併用により最適な用量の encorafenib で治療が可能となることが示された.

2.7.3.4 推奨用量に関連する臨床上の情報の解析

2.7.3.4.1 血漿中曝露量と有効性又は安全性の関係

CMEK162B2301 試験の Part 1 及び Part 2 のデータを用いて，encorafenib 単剤投与及び encorafenib/binimetinib 併用投与したときの血漿中曝露量と PFS の関係を評価した．Encorafenib/binimetinib の血漿中曝露量の範囲（中央値に基づく区分）に従い，PFS（イベント発生までの期間）に対する Kaplan-Meier 曲線を作成した．Encorafenib 単剤投与群では，encorafenib の定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCss）が中央値を下回る群における PFS（中央値）は 9.1 カ月であり，AUCss が中央値を上回る群における PFS は 9.2 カ月であった．Encorafenib/binimetinib 併用投与群では，encorafenib の AUCss が中央値を下回る群における PFS は 13.4 カ月であり，AUCss が中央値を上回る群における PFS は 12.9 カ月と変わらなかった．また，binimetinib の AUCss が中央値を下回る群における PFS は 11.4 カ月に対し，AUCss が中央値を上回る群における PFS は 14.1 カ月であった．なお，どの場合においても対照群であるベムラフェニブ群の PFS（7.29 カ月）よりも長い結果であった．上記の解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理試験］及び［5.3.3.5］に示した．

さらに，PFS に関する Cox 比例ハザードモデルにより，encorafenib/binimetinib の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）が PFS に及ぼす影響を評価した．Binimetinib の AUCss は PFS に対する有意な因子と検出され（p=0.025），AUCss の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められた．HR は 0.934（95%CI：0.88～0.99）であり，これは binimetinib の AUCss が 1 μg·h/mL 上昇すれば，死亡又は PD の確率が 6.6%低下することを意味している．

一方，encorafenib の AUCss と PFS との間に有意な関係は認められなかった（HR：0.993，95%CI：0.97～1.02，p=0.55）．上記の解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理試験］及び［5.3.3.5］に示した．

がん患者を対象とした複数の臨床試験（CMEK162B2301 試験 Part 1，CLGX818X2109 試験，CMEK162X2110 試験及び CLGX818X2101 試験）で実施した血漿中曝露量－安全性解析の結果，encorafenib/binimetinib を併用投与したとき，各有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇，発熱及び下痢）の発現率と encorafenib の AUCss に有意な関係は認められなかった．また，binimetinib の併用は encorafenib による手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率を低下させた［2.7.2 臨床薬理試験］及び［5.3.3.5］．

以上の結果から，encorafenib と併用投与したとき，評価した血漿中曝露量の範囲において，binimetinib のより高い血漿中曝露量にて，より有効性が期待できる可能性が示唆された．さらに，binimetinib と併用投与したとき，血漿中 encorafenib の曝露量の上昇に伴いより有効性が期待できる可能性が考えられたが，血漿中曝露量と有効性の解析の結果，本試験で検討し

た血漿中 encorafenib の曝露量の範囲内では，血漿中曝露量と PFS の間に弱い関係性しか認められなかった．また，血漿中曝露量と安全性の解析の結果，encorafenib と binimetinib を併用投与したとき，binimetinib のより高い血漿中曝露量においても良好な忍容性が認められることが示された．

2.7.3.4.2 用量及び投与間隔の選択

がん患者における薬物動態試験において，血漿中 encorafenib の曝露量は投与量に比例して上昇し，最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は約 2 時間，消失半減期（T1/2）は約 4 時間であった［2.7.2 臨床薬理試験］．

encorafenib のヒトの T1/2 は約 4 時間であるが，生化学アッセイにおける BRAF V600E からの encorafenib の解離半減期は 24 時間超であるため [13)]，投与スケジュールとして QD 投与を用いることが可能となったと考える．

健康成人における薬物動態試験において，血漿中 binimetinib の曝露量は投与量に比例して上昇し，Tmax は 1～2 時間，T1/2 は約 8 時間であり，12 時間以内に最少濃度まで減少した［2.7.2 臨床薬理試験］．以上の薬物動態の特性により，投与間隔においても持続的に MEK を阻害するために十分な血中濃度を維持するためには，binimetinib は BID 投与を行うのが最適であることが示唆された．なお，binimetinib の非臨床データにより，持続的に MEK を阻害するために連続投与スケジュールを用いることが裏付けられる［2.6 非臨床試験の概要］．

第 I b 相用量漸増／拡大試験（CLGX818X2101 試験）から，DLT 数及び減量を必要とする被験者数に基づいて encorafenib は単剤で投与した場合，300 mg QD の用量が RP2D であり，450 mg QD は許容可能な用量ではないことが示された［5.3.3.2-4］参照．Binimetinib 併用投与による encorafenib の安全性及び忍容性は，当初 CMEK162X2110 試験で検討し，BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者に encorafenib 50～800 mg QD の範囲で binimetinib 45 mg BID と併用して投与された．Encorafenib 600 mg QD と binimetinib 45 mg BID の併用投与で，腎機能不全 3 件の潜在的な懸念があり，更に良好な有効性を示す強い根拠がなかったため，併用投与における encorafenib の RP2D は 450 mg QD と決定した．

2.7.3.3.4.1 に示したように，単剤としての binimetinib は 45 mg BID の用量では，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者に対する抗腫瘍効果は限定的であったため，45 mg BID 以下の用量の評価は行わなかった．ARRAY-162-111 試験の用量漸増パートから，binimetinib の最大耐量は 60 mg BID と決定されたが，60 mg BID 群の用量減量に至った有害事象の発現頻度は，45 mg BID 群と比較して約 3 倍高かったため，45 mg BID がその後の臨床試験での評価用量として支持された［5.3.3.2-1］．

2.7.3.4.1 に示した binimetinib の血漿中曝露－反応解析の結果，binimetinib 45 mg BID のみの用法用量における評価ではあるものの，encorafenib と併用投与したとき，binimetinib の AUCss の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められた．一方，encorafenib の血漿中曝露－反応解析の結果，血漿中曝露量と PFS との間に有意な関係は認められなかった．CMEK162B2301 試験 Part 1（2.7.3.3.2.1）と Part 2（2.7.3.3.2.2）のデータを比較する計画はなかったが，Combo 450 群及び Combo 300 群の被験者集団は，予後を示す可能性のある主な人口統計学的特性（年齢，ECOG PS）及びベースライン時の疾患特性（M1c ステージ，LDH 高値，転移が認められた臓器数）が同程度であり（2.7.3.3.1.4），高用量（Combo 450）での投与が行われた被験者は低用量（Combo 300）での投与が行われた被験者よりも PFS 及び DOR が長くなる傾向が認められた（2.7.3.4.3，表 2.7.3.3-28）．

CMEK162B2301 試験から，Combo 450 に対する Combo 300 の非劣性を確認することはできない．CMEK162B2301 試験から，Combo 300 群と比較して Combo 450 群で臨床的に安全性及び忍容性に差は認められなかった［2.7.4 臨床的安全性］．

以上のデータから，binimetinib との併用投与で用いる際の encorafenib 450 mg を開始用量とし，encorafenib が標的である BRAF V600E からの解離速度が遅いことより，QD の投与スケジュールで投与することが裏付けられた．忍容性に基づいて用量を変更することにより，個々の投与量の最適化が可能となる．

Binimetinib を BID の投与スケジュールで連続投与する際の用量上限は 45 mg である．BID の投与スケジュールは，MEK を持続的に阻害する血漿中曝露量を示す binimetinib の薬物動態特性及び前臨床データによって裏付けられた．以上より，binimetinib の開始用量である 45 mg BID は，安全性に対する用量決定試験に基づき，良好な忍容性を示す最高用量であり，ベネフィットに対する可能性が最大となり，用量変更によって個々の投与量の最適化が可能となることが示された．

以上より，併用投与で使用する際の encorafenib/binimetinib に対する推奨開始用量は，encorafenib 450 mg QD 投与及び binimetinib 45 mg BID 投与と判断した．

2.7.3.4.3 サブグループにおける曝露及び用量の個別化

本解析の詳細は，臨床薬理試験［2.7.2］及びモジュール 5 の母集団薬物動態解析の報告書［5.3.3.5］及び［5.3.3.5］に示した．

2.7.3.4.3.1 Encorafenib

5 つの臨床試験（CMEK162B2301，CLGX818X2109，CMEK162X2110，CLGX818X2101 及び ARRAY-162-105 試験）にて得られた血漿中 encorafenib 濃度データを用いて母集団薬物動

態解析を実施した．母集団薬物動態解析の結果，年齢，性別又は体重は encorafenib の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた．また，encorafenib の薬物動態に及ぼす明確な民族的背景の影響は認められなかった．

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh Class A）では肝機能正常者に比べ，encorafenib の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf）が 25%高かった［5.3.3.3-3］．中等度以上の肝機能障害患者では軽度肝機能障害患者と比較してより血漿中曝露量が上昇する可能性があることから，中等度以上の肝機能障害患者への encorafenib の投与には注意が必要である．母集団薬物動態解析の結果，軽度及び中等度腎機能障害患者における encorafenib の経口投与後の見かけの全身クリアランス（CL/F）の低下は 5%以下と見積もられた．腎機能低下は encorafenib の薬物動態にほとんど影響を与えないと考えられた．

2.7.3.4.3.2 Binimetinib

6 つの臨床試験（ARRAY-162-111，CMEK162X2201，CMEK162X1101，CMEK162X2101J，CMEK162A2301 及び ARRY-162-0602 試験）にて得られた血漿中 binimetinib 濃度を用いて，母集団薬物動態解析を実施した．年齢，性別又は体重は binimetinib の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた．また，binimetinib の薬物動態に及ぼす明確な民族的背景の影響は認められなかった．日本人がん患者を対象とした用量漸増試験（CMEK162X1101 試験）において，日本人がん患者 9 名を対象に binimetinib 45 mg BID 投与したとき，日本人がん患者の定常状態時の血漿中曝露量は，非日本人がん患者 22 名（CMEK162X2201 試験）と比較して約 1.6～1.7 倍高値を示した．母集団薬物動態解析より，非日本人がん患者に binimetinib 45 mg を反復投与したときの定常状態時の AUCtau の推定値は 2621 ng·h/mL（CMEK162X2201 試験）であるのに対し，日本人の AUCtau の推定値は 2955 ng·h/mL（CMEK162X1101 試験）であり約 1.1 倍高値を示す程度であった．非日本人と日本人がん患者の血漿中曝露量に明確な差は認められなかった．なお，CMEK162X1101 試験で決定した MTD（45 mg BID）は非日本人がん患者を対象に実施した ARRAY-162-111 試験において決定した投与量と同じであった．以上より，日本人に対する推奨用量の変更は必要ないと考えられた．

CMEK162A2301 試験成績を用いて，特定の集団における UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1）を介した血漿中曝露量の変化を評価するため，サブグループ解析を実施した［5.3.5.1-3 11.4.2］．この解析の結果より，UGT1A1 を介した薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられた．しかしながら，UGT1A1 の阻害剤及び誘導剤との臨床薬物相互作用試験は実施していないため，UGT1A1 誘導薬又は阻害薬との併用には注意が必要である．

ARRAY-162-106 試験において，腎機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した［5.3.3.3-1］．重度腎機能障害患者において，マッチングさせた健康成人と比較して血漿中曝露量の増加が認められたが，その増加の程度は両群で認められた薬物動態パラメータのばらつきの範囲内であった．さらに，母集団薬物動態解析の結果より，軽度及び中等度の腎機能障害患者の血漿中 binimetinib の曝露量に対する影響は小さいことが示唆された．

CMEK162A2104 試験において，肝機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した［5.3.3.3-2］．なお，肝機能障害の分類は，米国国立がん研究所（NCI）Organ Dysfunction Working Group の定義に従った．その結果より，軽度肝機能障害患者の血漿中曝露量は肝機能正常者と比較して，著しい変化は認められなかったが，中等度及び重度肝機能障害患者の血漿中曝露量は肝機能正常者と比較して約 2 倍に上昇した．臨床試験の結果に基づき，中等度及び重度肝機能障害患者では binimetinib 用量は 15 mg BID とすることが推奨される．

2.7.3.5　　効果の持続，耐薬性

効果の持続は，CMEK162B2301 試験の主要評価項目である PFS 及び副次的評価項目である DOR により評価した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 で，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で有意な PFS の延長を示し，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 倍以上となった．主要解析では，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.54（95%CI：0.41～0.71，層別 log-rank 検定で片側 p<0.001）であり，Combo 450 群の統計学的に有意な PFS の延長が認められた（2.7.3.3.2.11））．CMEK162B2301 試験で，encorafenib/binimetinib の併用投与によって確認された DOR の中央値は，ベムラフェニブ群で 12.3 カ月であったのに対し Combo 450 群では 16.6 カ月であった（2.7.3.3.2.13））．