2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 11
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.2 有害事象 39
2.7.4.3 臨床検査値の評価 137
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 149
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 155
2.7.4.6 市販後データ 163
2.7.4.7 付録 163

表

表 2.7.4.1-1 臨床試験一覧表 13
表 2.7.4.1-2 併合データセットでの被験者集団の分類及び安全性評価 21
表 2.7.4.1-3 治験薬への曝露期間（CMEK162B2301 試験 Part 1） 24
表 2.7.4.1-4 治験薬への曝露期間（Combo 投与併合集団，Combo 450 投与集団） 25
表 2.7.4.1-5 治験薬の休薬又は減量（CMEK162B2301 試験 Part 1） 29
表 2.7.4.1-6 治験薬の休薬又は減量（Combo 投与併合集団，Combo 450 投与集団） 30
表 2.7.4.1-7 投与別の患者の内訳（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 33
表 2.7.4.1-8 安全性に関する主な適格基準（Combo 450 投与集団） 34
表 2.7.4.1-9 ベースライン時の疾患特性（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 38
表 2.7.4.2-1 死亡及び有害事象の要約（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 初回解析） 40
表 2.7.4.2-2 SOC 別，Grade 別の主な有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 43
表 2.7.4.2-3 PT 別の有害事象（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 10%以上）（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 48
表 2.7.4.2-4 PT 別の Grade 3 又は 4 の有害事象（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 1%超）（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 49
表 2.7.4.2-5 CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と encorafenib 群の発現率の差が 5%超の Grade 別の有害事象（CMEK162B2301 試験 Part 1） 50
表 2.7.4.2-6 Combo 450 群と Combo 300 群の発現率の差が 5%超の有害事象（CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 初回解析） 52

表 2.7.4.2-7　疾患進行以外の有害事象により投与期間中に死亡した encorafenib 単剤投与，binimetinib 単剤投与又は併用投与を行った被験者の一覧 57
表 2.7.4.2-8　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の 1%以上に発現した PT 別，Grade 別の重篤な有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 65
表 2.7.4.2-9　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 1%超の PT 別，Grade 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 69
表 2.7.4.2-10　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 2%超の PT 別，Grade 別の休薬又は用量変更に至った有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 73
表 2.7.4.2-11　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 1%超の PT 別，Grade 別の追加治療に至った有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1） 78
表 2.7.4.2-12　注目すべき有害事象の要約（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の初回解析） 82
表 2.7.4.2-13　疾患グループ別，Grade 別の注目すべき有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の初回解析） 83
表 2.7.4.2-14　Combo 450 群と Combo 300 群の注目すべき有害事象のグループ別発現率の差（CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の初回解析） 89
表 2.7.4.2-15　Combo 450 の薬物有害反応のグループ及び PT 107
表 2.7.4.2-16　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上に発現し，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 300 mg 群と比較して発現率が高かった比較的よくみられる薬物有害反応（CMEK162B2301 試験 Part 1） 110
表 2.7.4.2-17　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上に発現した薬物有害反応（CMEK162B2301 試験 Part 1） 111
表 2.7.4.2-18　薬物有害反応：疲労（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群） 112
表 2.7.4.2-19　薬物有害反応：発熱（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群） 112
表 2.7.4.2-20　薬物有害反応：末梢性浮腫（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群） 113
表 2.7.4.2-21　薬物有害反応：悪心（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群） 113
表 2.7.4.2-22　薬物有害反応：下痢（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群） 114
表 2.7.4.2-23　薬物有害反応：嘔吐（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群） 114
表 2.7.4.2-24　薬物有害反応：腹痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群） 114

表 2.7.4.2-25　薬物有害反応：便秘（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....115
表 2.7.4.2-26　薬物有害反応：関節痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）....115
表 2.7.4.2-27　薬物有害反応：ミオパチー（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....116
表 2.7.4.2-28　薬物有害反応：四肢痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）....116
表 2.7.4.2-29　薬物有害反応：過角化（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）....116
表 2.7.4.2-30　薬物有害反応：発疹（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....117
表 2.7.4.2-31　薬物有害反応：皮膚乾燥（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....117
表 2.7.4.2-32　薬物有害反応：そう痒症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....117
表 2.7.4.2-33　薬物有害反応：脱毛症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）....118
表 2.7.4.2-34　薬物有害反応：頭痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....118
表 2.7.4.2-35　薬物有害反応：浮動性めまい（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....119
表 2.7.4.2-36　薬物有害反応：ニューロパチー（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....119
表 2.7.4.2-37　薬物有害反応：漿液性網膜症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....120
表 2.7.4.2-38　薬物有害反応：視力障害（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....120
表 2.7.4.2-39　薬物有害反応：高血圧（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）....121
表 2.7.4.2-40　薬物有害反応：出血（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....121
表 2.7.4.2-41　薬物有害反応：顔面不全麻痺（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....122
表 2.7.4.2-42　薬物有害反応：ぶどう膜炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....122
表 2.7.4.2-43　薬物有害反応：左室機能不全（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....123
表 2.7.4.2-44　薬物有害反応：静脈血栓塞栓症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....123
表 2.7.4.2-45　薬物有害反応：手掌・足底発赤知覚不全症候群（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.....124

表 2.7.4.2-46　薬物有害反応：皮膚扁平上皮癌（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 124
表 2.7.4.2-47　薬物有害反応：基底細胞癌（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 125
表 2.7.4.2-48　薬物有害反応：皮膚乳頭腫（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 125
表 2.7.4.2-49　薬物有害反応：紅斑（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 126
表 2.7.4.2-50　薬物有害反応：膵炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 126
表 2.7.4.2-51　薬物有害反応：背部痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.... 127
表 2.7.4.2-52　薬物有害反応：大腸炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）.... 128
表 2.7.4.2-53　薬物有害反応：ざ瘡様皮膚炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 128
表 2.7.4.2-54　薬物有害反応：薬物過敏症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 129
表 2.7.4.2-55　薬物有害反応：味覚異常（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 129
表 2.7.4.2-56　薬物有害反応：脂肪織炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）..... 129
表 2.7.4.2-57　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3 又は 4）に発現した臨床検査値異常の発現率（CMEK162B2301 試験 Part 1）..... 131
表 2.7.4.2-58　薬物有害反応に対する用量変更の成果（Combo 投与併合集団, CMEK162B2301 試験 Part 1）..... 136
表 2.7.4.3-1　Grade 別の新規に発現した血液学的検査値異常又は悪化（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）..... 141
表 2.7.4.3-2　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で被験者の 10.0%以上に発現した，Grade 別の新規に発現した血液生化学検査値異常又は悪化（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）..... 147
表 2.7.4.4-1　新規に発現したバイタルサインの著しい異常が認められた被験者（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）..... 152
表 2.7.4.4-2　注目すべき ECG 値（QT 延長）が認められた被験者（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）..... 154
表 2.7.4.7-1　治験薬への曝露期間（日本人）..... 166

表 2.7.4.7-2　治験薬の減量又は休薬（日本人）.....167
表 2.7.4.7-3　投与別の患者の内訳（日本人）.....168
表 2.7.4.7-4　死亡及び有害事象の要約（日本人）.....168
表 2.7.4.7-5　SOC，PT 別の有害事象（Encorafenib，日本人）.....169
表 2.7.4.7-6　SOC，PT 別の有害事象（Binimetinib，日本人）.....172
表 2.7.4.7-7　SOC，PT 別の有害事象（Combo，日本人）.....176
表 2.7.4.7-8　SOC，PT 別の Grade 3 又は 4 の有害事象（Encorafenib，日本人）.....180
表 2.7.4.7-9　SOC，PT 別の Grade 3 又は 4 の有害事象（Binimetinib，日本人）.....181
表 2.7.4.7-10　SOC，PT 別の Grade 3 又は 4 の有害事象（Combo，日本人）.....183
表 2.7.4.7-11　PT 別，Grade 別の重篤な有害事象（Encorafenib，日本人）.....184
表 2.7.4.7-12　PT 別，Grade 別の重篤な有害事象（Binimetinib，日本人）.....184
表 2.7.4.7-13　PT 別，Grade 別の重篤な有害事象（Combo，日本人）.....185
表 2.7.4.7-14　PT 別，Grade 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（Encorafenib，日本人）.....186
表 2.7.4.7-15　PT 別，Grade 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（Binimetinib，日本人）.....186
表 2.7.4.7-16　PT 別，Grade 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（Combo，日本人）.....187
表 2.7.4.7-17　PT 別，Grade 別の休薬又は用量変更に至った有害事象（Encorafenib，日本人）.....188
表 2.7.4.7-18　PT 別，Grade 別の休薬又は用量変更に至った有害事象（Binimetinib，日本人）.....189
表 2.7.4.7-19　PT 別，Grade 別の休薬又は用量変更に至った有害事象（Combo，日本人）.....191
表 2.7.4.7-20　PT 別，Grade 別の追加治療を必要とした有害事象（Encorafenib，日本人）.....192
表 2.7.4.7-21　PT 別，Grade 別の追加治療を必要とした有害事象（Binimetinib，日本人）.....195
表 2.7.4.7-22　PT 別，Grade 別の追加治療を必要とした有害事象（Combo，日本人）.....199
表 2.7.4.7-23　特に注目すべき有害事象の要約（日本人）.....203
表 2.7.4.7-24　疾患グループ別，Grade 別の特に注目すべき有害事象（Encorafenib，日本人）.....204

表 2.7.4.7-25　疾患グループ別，Grade 別の特に注目すべき有害事象（Binimetinib，日本人）.....205
表 2.7.4.7-26　疾患グループ別，Grade 別の特に注目すべき有害事象（Combo，日本人）.....206
表 2.7.4.7-27　CMEK162B2301 試験 Part 1 の被験者に発現した薬物有害反応（日本人）.....207
表 2.7.4.7-28　CTCAE の Grade 別の新規に発現した血液学的検査値異常又は悪化（日本人）.....208
表 2.7.4.7-29　CTCAE の Grade 別の新規に発現した血液生化学検査値異常又は悪化（日本人）.....210
表 2.7.4.7-30　新規に発現したバイタルサインの著しい異常が認められた被験者（日本人）.....211
表 2.7.4.7-31　注目すべき ECG 値（QT 延長）が認められた被験者（日本人）.....212
表 2.7.4.7-32　死亡例の一覧表（ARRAY-162-111 試験）.....214
表 2.7.4.7-33　重篤な有害事象の一覧表（ARRAY-162-111 試験）.....219
表 2.7.4.7-34　死亡例の一覧表（CMEK162X1101 試験）.....229
表 2.7.4.7-35　重篤な有害事象の一覧表（CMEK162X1101 試験）.....230
表 2.7.4.7-36　死亡例の一覧表（CMEK162X2110 試験）.....235
表 2.7.4.7-37　重篤な有害事象の一覧表（CMEK162X2110 試験）.....243
表 2.7.4.7-38　死亡例の一覧表（CLGX818X2101 試験）.....284
表 2.7.4.7-39　死亡例の一覧表（CLGX818X2101 試験）.....292
表 2.7.4.7-40　重篤な有害事象の一覧表（CLGX818X2101 試験）.....296
表 2.7.4.7-41　重篤な有害事象の一覧表（CLGX818X2101 試験）.....318
表 2.7.4.7-42　重篤な有害事象の一覧表（CMEK162A2104 試験）.....337
表 2.7.4.7-43　死亡例の一覧表（CMEK162B2301 試験）.....338
表 2.7.4.7-44　重篤な有害事象の一覧表（CMEK162B2301 試験）.....403
表 2.7.4.7-45　死亡例の一覧表（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....552
表 2.7.4.7-46　重篤な有害事象の一覧表（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....610
表 2.7.4.7-47　死亡例の一覧表（CMEK162A2301 試験）.....731
表 2.7.4.7-48　重篤な有害事象の一覧表（CMEK162A2301 試験）.....801
表 2.7.4.7-49　死亡例の一覧表（CLGX818X2102 試験）.....863
表 2.7.4.7-50　死亡例の一覧表（併用群）（CLGX818X2102 試験）.....864
表 2.7.4.7-51　重篤な有害事象の一覧表（CLGX818X2102 試験）.....865

表 2.7.4.7-52　重篤な有害事象の一覧表（併用群）（CLGX818X2102 試験）..... 868
表 2.7.4.7-53　死亡例の一覧表（CLGX818X2109 試験）..... 869
表 2.7.4.7-54　重篤な有害事象の一覧表（CLGX818X2109 試験）..... 873
表 2.7.4.7-55　死亡例の一覧表（CMEK162X2201 試験）..... 922
表 2.7.4.7-56　重篤な有害事象の一覧表（CMEK162X2201 試験）..... 926

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
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	解剖治療化学分類法
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
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞がん
BID	Twice-daily	1 日 2 回
BIRC	Blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
BRAF	V-raf murine sarcoma viral B-Raf proto-oncogene	B-Raf がん原遺伝子
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent total clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CRF	Case report form	症例報告書
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
cuSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚扁平上皮がん
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	高脂血症治療薬
IU	International unit	国際単位
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LGX818	Encorafenib	エンコラフェニブ
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MAP	Mitogen-activated protein	マイトジェン活性化蛋白質
MAR	Minimum Angle of Resolution	最小分離視角
mCRC	Metastatic colorectal cancer	転移性大腸がん
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase	MAP キナーゼキナーゼ
MEK162	Binimetinib	ビニメチニブ
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
MUGA	Multiple-gated acquisition	マルチゲート

用語及び略号	英語	内容あるいは日本語名称
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NDA	New Drug Application	新医薬品の承認取得のための申請
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog	神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ
OCT	Optical coherence tomography	光干渉断層計
PD	Progressive disease	疾患進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
QD	Once daily	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia method	Fridericia 式により補正した QT 間隔
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
RPED	Detachment of retinal pigment epithelium	網膜色素上皮剥離
RVO	Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Stable disease	安定
SOC	System organ class	器官別大分類
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UNL	Upper limit of normal	基準値上限
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

本申請の安全性評価に用いた 8 つの臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した.

本申請に用いた安全性データセットは，表 2.7.4.1-2 に示した併合解析を含む，以下の 1）から 6）のグループに分けて評価した.

1） 幅広い用量での併用に関する安全性データセット（以下，Combo 投与併合集団）

Encorafenib 及び binimetinib を併用投与した 3 つの臨床試験［CMEK162B2301 試験 Part 1（第Ⅲ相試験），CLGX818X2109 試験（第Ⅱ相試験）及び CMEK162X2110 試験（第Ⅱ相試験）］を併合した安全性データが含まれる．Binimetinib 45 mg BID 及び 400～600 mg QD の用量範囲の encorafenib を併用投与した転移性悪性黒色腫患者集団（計 433 名）が，本安全性データセットに含まれる.

2） 限定した用量での併用に関する安全性データセット（以下，Combo 450 投与集団）

併用投与を行った 3 つの臨床試験のデータ［CMEK162B2301 試験 Part 1（第Ⅲ相試験），CLGX818X2109 試験（第Ⅱ相試験）及び CMEK162X2110 試験（第Ⅱ相試験）］を併合した安全性データが含まれる．併用投与時の推奨用量である encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID を併用投与した，BRAF（B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase）又は MEK 阻害薬による治療歴のない転移性悪性黒色腫患者集団（計 274 名）が，本安全性データセットに含まれる.

3） Encorafenib 単剤投与に関する安全性データセット（以下，encorafenib 300 mg 投与集団）

Encorafenib を単剤投与した 3 つの臨床試験のデータ［CMEK162B2301 試験 Part 1（第Ⅲ相試験），CMEK162X2102 試験（第Ⅱ相試験）及び CLGX818X2101 試験（第Ⅰ相試験）］の併合した安全性データが含まれる．Encorafenib 300 mg QD 投与を行った BRAF 又は MEK 阻害薬による治療歴のない転移性悪性黒色腫の患者集団（計 217 名）が，encorafenib 単剤投与に関する安全性データセットに含まれる.

4） Binimetinib 単剤投与に関する安全性データセット（以下，binimetinib 45 mg 投与集団）

Binimetinib を単剤投与した 2 つの臨床試験のデータ［CMEK162B2301 試験（第Ⅲ相試験）及び CMEK162X2201 試験（第Ⅱ相試験）］の併合した安全性データが含まれる．Binimetinib 45 mg BID 投与を行った MEK 阻害薬による治療歴のない転移性悪性黒色腫の患者集団（計 427 名）が，binimetinib 単独投与に関する安全性データセットに含まれる．

5） CMEK162B2301 試験の安全性データ

CMEK162B2301 試験 Part 1 は，転移性 BRAF 遺伝子変異陽性悪性黒色腫患者のデータが含まれ，併用投与時の推奨用量である encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与（Combo 450：計 192 名），又は単剤投与時の推奨用量である encorafenib 300 mg QD 投与（Part 1 の encorafenib 投与：計 192 名）が行われた．

CMEK162B2301 試験 Part 2 のデータは，上記 1）から 4）の安全性データセットに併合しなかった．しかし，一部の悪性黒色腫患者に発現した稀な有害事象に関しては，発現頻度をより正確に推定するために，Combo 投与併合集団（433 名）及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群（257 名）の被験者データ（計 690 名）を併合した．また，6）の日本人被験者の安全性データの encorafenib 群では，CMEK162B2301 試験 Part 2 のデータを含めた．

6） 日本人被験者の安全性データ

日本人被験者は，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID を併用投与された Combo 450 群 3 名（CMEK162B2301 試験 Part 1），encorafenib 300 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID を併用投与された Combo 300 群 7 名（CMEK162B2301 試験 Part 2），encorafenib 300 mg QD を単剤投与された encorafenib 群 10 名（CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 並びに CLGX818X2101 試験を併合）及び binimetinib 45 mg BID を単剤投与された binimetinib 群 21 名（CMEK162A2301 試験及び CMEK162X1101 試験を併合）の安全性データについて評価した．なお，CMEK162X1101 試験は日本人の進行性固形がん患者を対象に，binimetinib 30 mg BID 又は 45 mg BID を単剤投与した国内第 I 相試験であり，悪性黒色腫の被験者は組み入れられていない．

表 2.7.4.1-1　臨床試験一覧表

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験（評価資料）	CMEK162B2301	5.3.5.1-1	有効性， 薬物動態， 安全性	Part 1：577 名 ・ Combo 450 群：192 名 ・ Encorafenib 群：194 名 ベムラフェニブ群：191 名	多施設共同， 非盲検， 無作為化， 並行群間比較試験	Combo 450 群： Encorafenib 450 mg QD＋ Binimetinib 45 mg BID 経口投与 Encorafenib 群： Encorafenib 300 mg QD 経口投与 ベムラフェニブ群： ベムラフェニブ 960 mg BID 経口投与	局所進行切除不能又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師の判断，その他の理由による投与中止（同意の撤回，追跡不能など）まで継続	継続中 中間報告書
第Ⅱ相試験（評価資料）	CLGX818X2109	5.3.5.2-2	有効性， 薬物動態， 安全性	Part 1：158 名 ・ Naïve 群：75 名 ・ Non-naïve 群：83 名 Part 2：43 名 ・ Naïve 群：13 名 ・ Non-naïve 群：30 名	多施設共同， 2 パート， 非盲検試験	Part 1： Encorafenib 450 mg QD＋ Binimetinib 45 mg BID 経口投与 Part 2： Encorafenib 450 mg QD＋ Binimetinib 45 mg BID と BKM120，BGJ398，INC280 又は LEE011 のいずれかを経口投与	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫成人患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現，実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回による投与中止まで継続（Non-naïve 群は 3 週間以上継続）	継続中 中間報告書
第Ⅰ相試験（評価資料）	CMEK162X1101	5.3.3.2-2	MTD/RP2D の決定， 薬物動態， 薬力学， 安全性	21 名 ・ 用量漸増パート：14 名 用量拡大パート： 7 名	多施設共同， 非盲検， 用量漸増試験	Binimetinib： 用量漸増パート：Binimetinib 15 mg QD（サイクル 1 Day 1），Binimetinib 30～45 mg BID 反復経口投与 ・ 用量拡大パート： Binimetinib 45 mg BID 反復経口投与	日本人進行性固形がん患者	1 サイクルを 28 日間とし，更なる治療が不可能な許容できない毒性の発現，PD 及び／又は実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回による投与中止まで継続	継続中 中間報告書

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅰb相／第Ⅱ相試験（評価資料）	CMEK162X2110	5.3.3.2-3	有効性， 薬物動態， 安全性	第Ⅰb相試験：47名 第Ⅱ相試験：79名（第1群：11名，第2群：26名，第3群：42名）	多施設共同， 非盲検， 用量漸増試験	第Ⅰb相試験： Binimetinib 45 mg BID＋Encorafenib QD 50 mg，100 mg，200 mg，400 mg，450 mg，600 mg及び800 mgを経口投与 第Ⅱ相試験： Binimetinib 45 mg BID＋Encorafenib 450 mg QD及びBinimetinib 45 mg BID＋Encorafenib 600 mg QDで経口投与	第Ⅰb相試験：悪性黒色腫，mCRC又は他の固形がん患者 第Ⅱ相試験：mCRC又は悪性黒色腫患者	PD，その後の治療を妨げる許容できない毒性の発現，実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回による投与中止まで2剤併用療法を継続	継続中 中間報告書
第Ⅰ相試験（評価資料）	CLGX818X2101	5.3.3.2-4	MTD/RP2Dの決定， 安全性	107名 ・用量漸増フェーズ：54名 用量拡大フェーズ：53名	多施設共同， 非盲検， 用量漸増， 用量拡大試験	Encorafenib： Encorafenib 50～700 mg QD，75～150 mg BID及び300～450 mg QDで2段階，反復経口投与	局所進行又は転移性のBRAF V600変異陽性悪性黒色腫及びBRAF変異陽性大腸がん患者	BIRCが判定したPD，許容できない毒性の発現又は同意撤回のいずれかが生じた時点まで継続	完了 最終報告書
第Ⅱ相試験（評価資料）	CLGX818X2102	5.3.5.2-1	有効性， 薬物動態， 安全性	Part 1：15名 Part 2：1名	多施設共同， 2パート， 非盲検試験	Part 1： Encorafenib 300 mg/日単剤経口投与（21日サイクル） Part 2： Encorafenib＋移行前の試験で決定した分子標的薬との併用による経口投与又はEncorafenib 300 mg/日（又は最大耐用量）＋分子標的薬による経口投与（21日サイクル）	局所進行切除不能又は転移性BRAF V600変異陽性悪性黒色腫患者 Part 1：Encorafenib未治療患者 Part 2：Part 1でPDした被験者又は他のEncorafenib単剤投与試験から移行した被験者	Part 1：Encorafenib単剤投与 Part 2：Encorafenib＋分子標的薬併用投与におけるBIRCが判定したPD，許容できない毒性の発現，実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回まで継続	完了 最終報告書

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅲ相試験（評価資料）	CMEK162A2301	5.3.5.1-3	有効性， 薬物動態， 安全性	登録時：402 名 ・ Binimetinib 群：269 名 ダカルバジン群：133 名	多施設共同， 非盲検， 無作為化， 並行群間比較試験	Binimetinib 群： Binimetinib 45 mg BID 経口投与 ダカルバジン群： ・ 3 週間ごとにダカルバジン 1000 mg/m^2 を 30～60 分間かけて静脈内投与	局所進行切除不能又は転移性の NRAS 変異陽性悪性黒色腫患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師の判断，その他の理由による投与中止（同意の撤回，追跡不能など）まで継続	継続中 中間報告書
第Ⅲ相試験（評価資料）	CMEK162B2301 Part 2 Initial Analysis	5.3.5.1-2	有効性， 薬物動態， 安全性	Part 2：344 名 ・ Combo 300 群：258 名 ・ Part 2 Encorafenib 群：86 名 Encorafenib 群の解析は，Part 1（194 名）及び Part 2（86 名）を併合し，Encorafenib（Part 1＋Part 2）群（280 名）として実施	多施設共同， 非盲検， 無作為化， 並行群間比較試験	Combo 300 群： Encorafenib 300 mg QD＋ Binimetinib 45 mg BID 経口投与 Encorafenib 群： Encorafenib 300 mg QD 経口投与	局所進行切除不能又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師の判断，その他の理由による投与中止（同意の撤回，追跡不能など）まで継続	継続中 中間報告書

BID：1 日 2 回，BIRC：盲検下独立評価委員会，Combo：encorafenib＋binimetinib，DLT：用量制限毒性，MTD：最大耐量，PD：進行，QD：1 日 1 回，RP2D：第Ⅱ相試験の推奨用量

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

1） 申請効能・効果に関する主たる臨床試験

有害事象，臨床検査値，ECG 及びバイタルサインの定期モニタリングに加えて，臨床開発プログラム全体を通して眼毒性のモニタリングに対する明確な手順を定めた［ISS 2.1.5.1.1］．本試験ではさらに，心エコー検査／マルチゲート（MUGA）スキャンを用いた左室機能［ISS 2.1.5.2.1］，血清 CK 及び肝機能の定期モニタリングを実施し，高血圧のモニタリングに対する明確な手順を定めた．注目すべき有害事象は，BRAF 阻害薬及び MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクト，encorafenib 及び binimetinib の臨床開発プログラム並びに規制当局から入手した安全性シグナルに基づいて特定し，その有害事象の特性，重症度及び臨床経過を十分に理解するために広範囲にわたって解析した（2.7.4.2.1.5）．

（1） 第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）

CMEK162B2301 試験は，局所進行の切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異陽性悪性黒色腫患者を対象として encorafenib 及び 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，多施設共同，無作為化，非盲検，第Ⅲ相試験であり，現在も継続中である．Part 1 では，被験者を encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用群（以下，Combo 450 群），encorafenib 300 mg QD 単剤投与群（以下，Part 1 の encorafenib 群），並びにベムラフェニブ 960 mg BID 単剤投与群（以下，ベムラフェニブ群）に 1：1：1 の比で無作為化した．Part 2 では，被験者を encorafenib 300 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用群（以下，Combo 300 群），並びに encorafenib 300 mg QD 単剤投与群（以下，Part 2 の encorafenib 群）に 3：1 の比で無作為化した．本試験の登録は完了している．

本申請では，Part 1 の Combo 450 群で投与を行ったすべての被験者は，Combo 投与併合集団及び Combo 450 投与集団の両方に含まれ，Part 1 の encorafenib 群で投与を行ったすべての被験者は，encorafenib 単剤投与に関する安全性データセットに含まれる．

（2） 第Ⅱ相試験（CLGX818X2109 試験）

CLGX818X2109 試験は，局所進行の切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の成人患者を対象とした，多施設共同，非盲検，第Ⅱ相試験であり，現在も継続中である．Encorafenib 及び binimetinib の併用投与時の安全性及び有効性を評価することを目的とし（Part 1），続いて，encorafenib 及び binimetinib の併用投与中に進行が認められた後に，合理的に選定した分子標的薬との 3 剤併用療法を行い，BRAF 又は MEK 阻害に対する抵抗

性を克服することを目的とした（Part 2）．Part 1 では，BRAF 又は MEK 阻害薬による前治療歴がない場合，「BRAF 又は MEK 阻害薬の治療歴を有しない」とし（以下 Naïve 群），残るすべての被験者は「治療歴を有する」とした（以下 Non-naïve 群）．人口統計学的特性及び疾患特性は，本試験で治験薬を投与した Naïve 群（75 名）と Non-naïve 群（83 名）で同様であった．Encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与は，曝露期間の中央値が Naïve 群では 31.14 週，Non-naïve 群では 12.29 週であり，Non-naïve 群と比較して Naïve 群では良好な忍容性を示した．Naïve 群での曝露期間は大幅に長かったが，重篤な有害事象の発現率は両コホートで同様であった．また，有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者の割合は，Non-Naïve 群では 10.8%，Naïve 群では 5.3%であり，Naïve 群と比較して Non-Naïve 群で多かった．

本申請では，Combo 投与併合集団に Part 1 のすべての被験者のデータを含めた．一方で，Combo 450 投与集団には Part 1 の Naïve 群のデータのみを含めた．Part 2 の被験者のデータは安全性データセットに含めなかった．

2） その他の encorafenib 及び binimetinib の補助的安全性試験

（1） 第Ⅰb／Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）

CMEK162X2110 試験は，多施設共同，非盲検，用量探索，後期第Ⅰ相／第Ⅱ相試験であり，現在も継続中である．後期第Ⅰ相試験の主要目的は，BRAF V600 遺伝子依存型の進行固形腫瘍の被験者を対象に，encorafenib を binimetinib と併用（2 剤併用）した場合，並びに encorafenib を binimetinib 及び ribociclib と併用（3 剤併用）した場合の最大耐量（MTD）及び／又は RP2D を推定することであった．

Binimetinib 45 mg BID 及び 400～600 mg QD の用量範囲の encorafenib を併用投与した悪性黒色腫の被験者（87 名）のデータのみを本申請の Combo 投与併合集団に含めた．Binimetinib 45 mg BID 及び encorafenib 450 mg QD を併用投与した BRAF 阻害薬の治療歴がない悪性黒色腫の被験者（7 名）のデータのみを本申請の Combo 450 投与集団に含めた．

（2） 第Ⅰ相試験（CLGX818X2101 試験）

CLGX818X2101 試験は，用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズからなる第Ⅰ相，非盲検，多施設共同試験であり，現在も継続中である．本試験の主要目的は，局所進行又は転移性の BRAF V600 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の成人患者を対象として encorafenib を単剤投与した際の MTD/RP2D を決定することであった（BRAF 阻害薬の治療歴の有無を問わない）．

Encorafenib 300 mg QD を投与した BRAF 阻害薬の治療歴がない悪性黒色腫の被験者（10 名）のデータのみを本申請の encorafenib 単剤投与に関する安全性データセットに含めた．

（3） 第Ⅱ相試験（CLGX818X2102 試験）

CLGX818X2102 試験は，局所進行の切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の成人を対象とした多施設共同，非盲検，2 パート，第Ⅱ相試験であり，すでに完了している．

Part 1 の被験者（15 名）のデータのみを本申請の encorafenib 単剤投与に関する安全性データセットに含めた．

（4） 第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）

CMEK162A2301 試験は，局所進行の切除不能又は転移性 NRAS 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の成人患者を対象として，binimetinib 及びダカルバジンの有効性及び安全性を比較するようにデザインされた 2 群，無作為化，並行群間，非盲検，多施設共同，第Ⅲ相試験であり，現在も継続中である（初回解析のデータカットオフ日は 2015 年 8 月 24 日）．

CMEK162A2301 試験で binimetinib 群に無作為化され，binimetinib を投与したすべての被験者（269 名）のデータを本申請の binimetinib 単剤投与に関する安全性データセットに含めた．

（5） 第Ⅲ相試験（CMEK162X2201 試験）

CMEK162X2201 試験は，局所進行の BRAF V600 又は NRAS 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の成人患者を対象として binimetinib の抗腫瘍活性を検討することを目的とした多施設共同，非盲検，第Ⅱ相試験であり継続中である．（初回解析のデータカットオフ日は 2014 年 1 月 7 日）．

Binimetinib 45 mg BID を投与した BRAF 又は NRAS 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の被験者（158 名）のデータのみを本申請の binimetinib 単剤投与に関する安全性データセットに含めた．

（6） 第Ⅰ相試験（CMEK162X1101 試験）

CMEK162X1101 試験は，日本人進行性固形がん患者に対し binimetinib を単剤で経口投与したときの MTD 又は第Ⅱ相試験の推奨用量（RP2D）を決定することを目的とした多施設共同，非盲検，用量漸増，第Ⅰ相試験である．

用量漸増パートの binimetinib 45 mg BID 用量コホート 8 名及び拡大パートの binimetinib 45 mg BID 用量コホート 7 名の計 15 名のデータを，日本人被験者の binimetinib 単剤投与に関する安全性データに含めた．

（7） CMEK162B2301 試験 Part 2 の初回解析

CMEK162B2301 試験 Part 2 では，encorafenib 300 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与（以下，Combo 300 群），並びに encorafenib 300 mg QD の単剤投与（以下，Part 2 の encorafenib 群）に，3：1 の比で被験者を無作為化した．本試験の Part 2 は，低用量の 300 mg QD の encorafenib を用いた併用投与（Combo 300 投与）での binimetinib の寄与度を明確にするため，encorafenib の曝露量を同一に維持し，encorafenib 300 mg QD 単剤投与と比較することによって binimetinib の効果が特定できると想定し，治験実施計画書（第 3 版，2014 年 11 月 4 日作成）に追加した．本試験の Part 2 の encorafenib を単剤投与した被験者に対する解析は，Part 1 及び Part 2 で encorafenib 単剤投与に無作為化された集団，すなわち encorafenib（Part 1＋2）群とした被験者の併合集団に基づいて実施した．

Part 2 の無増悪生存期間（PFS）の初回解析のデータカットオフ日である 2016 年 11 月 9 日時点で，計 344 名の被験者（Combo 300 群：258 名，Part 2 の encorafenib 群：86 名）を Part 2 に無作為化した．安全性データセットは，治験薬を 1 回以上投与し，ベースライン後の有効な安全性評価を 1 回以上実施したすべての被験者とし，Combo 300 群の被験者 257 名及び encorafenib（Part 1＋2）群の被験者 276 名（Part 1 の encorafenib 群：192 名，Part 2 の encorafenib 群：84 名）で構成された．データカットオフ日時点では，156 名の被験者［Combo 300 群：101 名（39.1%），encorafenib（Part 1＋2）群：55 名（19.6%）］が投与を継続中であった．本試験の安全性評価の詳細は［2.7.6.20］に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群は，同時に無作為化が行われた群ではないため，両群で認められる差についての解釈には交絡が生じる可能性があるが，Combo 300 群と比較して Combo 450 群の安全性及び忍容性に関する情報を提供するため，以下の各項で，この 2 つの Combo 群を比較した．

3） 特別な安全性集団での試験

腎機能障害及び肝機能障害の被験者での encorafenib 及び binimetinib の併用投与の臨床的な意味については，それぞれ 2.7.4.5.1.5 及び 2.7.4.5.1.6 で評価した．

4） 安全性データの元となった他の資料

Encorafenib 及び binimetinib の臨床開発プログラムでは，上記のほかにも，転移性 NRAS 又は BRAF 遺伝子変異陽性悪性黒色腫集団に対する，encorafenib 単剤投与，binimetinib 単剤投与，並びに encorafenib 及び binimetinib の併用投与による，人道的見地からの治験及び医師主導治験が継続中である［ISS Table 1-8］．本申請では，encorafenib 及び／又は

binimetinib の安全性データベースで確認された重篤な有害事象のみ解析を行った［5.3.5.4-1］.

Encorafenib 及び binimetinib の臨床開発プログラムに加えて，安全性情報に関する他の情報源は，[redacted]データベースでの 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの包括的な文献検索により特定した．すなわち，MEK 阻害薬及び BRAF 阻害薬，並びに encorafenib 及び binimetinib に関連する文献を，データベースから包括的に検索した．検索結果を精査した後，関連があると判断された文献は，本稿の文中に含めた．

5） 安全性データの併合解析

併合データセットでの患者集団の分類及び安全性評価を表 2.7.4.1-2 に示した．詳細は［ISS 1.1.2.8］に示した．

表 2.7.4.1-2　併合データセットでの被験者集団の分類及び安全性評価

Database	Studies	Pooled treatment groups	Safety topics Subgroup analyses
Restricted Combination Safety Set Studies of encorafenib at 450 mg QD plus binimetinib at 45 mg BID in patients with metastatic melanoma N = 274	3 studies: CMEK162B2301 Part 1 (Phase 3) CLGX818X2109 (Phase 2) CMEK162X2110 (Phase 1b/2)	Encorafenib: 450 mg QD Binimetinib: 45 mg BID	Topics: clinical laboratory data, vital signs, ECGs, cardiac assessments (ECHO/MUGA) and ophthalmic examinations Subgroups: Baseline cardiac risk, left ventricular dysfunction risk factors at baseline, and baseline hypertension risk LVEF data. Baseline liver metastases for hepatic toxicities. Concomitant statin use for CK summaries.
Broad Combination Safety Set Studies of encorafenib at various doses plus binimetinib at 45 mg BID in patients with metastatic melanoma N = 433	3 studies: CMEK162B2301 Part 1 (Phase 3) CLGX818X2109 (Phase 2) CMEK162X2110 (Phase 1b/2)	Encorafenib: 400 mg QD, 450 mg QD, 600 mg QD Binimetinib: 45 mg BID	Topics: disposition, demographics, baseline disease characteristics and medical history, exposure, concomitant medications, AEs, AESIs, SAEs and deaths Subgroups: age, race, gender, liver metastases at baseline, baseline cardiac risk, ethnicity, and baseline renal impairment for exposure. Age, gender, and race for AEs.
Encorafenib Monotherapy Safety Set Studies of single-agent encorafenib at 300 mg QD in patients with metastatic melanoma N = 217	3 studies: CMEK162B2301 Part 1 (Phase 3) CLGX818X2102 (Phase 2) CLGX818X2101 (Phase 1)	Encorafenib: 300 mg QD	This is included in both the Broad safety Set and Restricted Safety Set to allow for assessment of the contribution of binimetinib to the safety profile of the combination of encorafenib and binimetinib.
Binimetinib Monotherapy Safety Set Studies of single-agent binimetinib at 45 mg BID in patients with metastatic melanoma N = 427	3 studies: CMEK162A2301 (Phase 3) CMEK162X2201 (Phase 2)	Binimetinib: 45 mg BID	This is included in both the broad Safety Set and Restricted Safety Set to allow for assessment of the contribution of encorafenib to the safety profile of the combination of encorafenib and binimetinib.

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BID = twice daily; CK = creatine kinase; ECG = electrocardiogram; ECHO = echocardiogram; LVEF = left ventricular ejection fraction; mg = milligram(s); MUGA = multigated acquisition; SAE = serious adverse event

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　治験薬への曝露

CMEK162B2301 試験 Part 1 の治験薬への曝露期間を表 2.7.4.1-3 に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 での治験薬への曝露期間の中央値は，Combo 450 群（51.2 週）では encorafenib 群（31.4 週）及びベムラフェニブ群（27.1 週）と比較して長く，encorafenib 群の Part 1 及びベムラフェニブ群では，48 週以上の治験薬の投与を行った被験者は，半分以下であった（それぞれ 39.1%及び 25.3%）．相対用量強度の中央値は，Combo 450 群では encorafenib が 100.00%及び binimetinib が 99.57%，encorafenib 群の Part 1 では 86.20%，ベムラフェニブ群では 94.49%であった．

併合した試験（Combo 投与併合集団，Combo 450 投与集団）の治験薬への曝露期間を表 2.7.4.1-4 に示した．Combo 投与の 2 つの併合集団の治験薬への曝露量が，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して低かったことは，CLGX818X2109 試験の被験者を含めたことが少なからず影響している．最後の被験者の登録がデータカットオフ日の[redacted]カ月前であったため，本試験の被験者に対する追跡期間の期間は比較的短かった．Combo 投与併合集団及び Combo 450 投与集団の相対用量強度の中央値は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での値と同様であった．

日本人被験者の治験薬への曝露期間を表 2.7.4.7-1 に示した．治験薬の曝露期間の中央値は，Combo 450 群（3 名）では 25.86 週，Combo 300 群（7 名）では 58.86 週，encorafenib 群（10 名）では 41.07 週，binimetinib 群（21 名）では 12.14 週であった．相対用量強度の中央値は，Combo 450 群（3 名）では encorafenib が 66.31%及び binimetinib が 66.61%，Combo 300 群（7 名）では encorafenib が 93.63%及び binimetinib が 84.40%，encorafenib 群（10 名）では 81.65%，binimetinib 群（21 名）では 81.30%であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験では全般的に，治験薬への曝露は，曝露期間及び用量強度の観点で，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群で同様であり，encorafenib 及び binimetinib の併用はいずれの用量（Combo 450 又は Combo 300）でも，同一又は低用量での encorafenib 単剤投与又は binimetinib 単剤投与のいずれと比較しても，曝露期間が長かった（表 2.7.4.1-3），（表 2.7.4.1-4），［5.3.5.1-2 Table 23］．

サブグループでの治験薬への曝露

Combo 投与併合集団の以下のサブグループで治験薬への曝露の評価を行い，CMEK162B2301 試験 Part 1 の中央値を［ISS Table 1-13］に，併合集団の中央値を［ISS Table 1-14］に示した．

＜人口統計学的特性＞

- ［ISS Table 1.5.1.2］年齢：65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上 85 歳未満，85 歳以上
- ［ISS Table 1.5.1.3］人種：アジア人，白人，その他
- ［ISS Table 1.5.1.4］性別：男性，女性
- ［ISS Table 1.5.1.7］民族性：ヒスパニック系又はラテン系，非ヒスパニック系又はラテン系

＜安全性への懸念＞

- ［ISS Table 1.5.1.5］ベースライン時の肝転移の有無：あり，なし
- ［ISS Table 1.5.1.6］ベースライン時の心疾患リスクの有無：あり，なし
- ［ISS Table 1.5.1.8］ベースライン時の腎機能障害：正常，軽度，中等度

ほとんどのサブグループでは，サブグループが属する患者集団全体と大幅な相違は認められなかった．しかし，本解析を行った一部の集団（例：85 歳以上，アジア人，ヒスパニック系又はラテン系，中等度の腎機能障害）では被験者数が少なかったため，このサブグループでの解析結果の解釈には注意が必要である．

表 2.7.4.1-3　治験薬への曝露期間（CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Combo 450mg QD				
	Bini N=192	Enco N=192	Enco+ Bini N=192	Enco 300mg QD N=192	Vemurafenib N=186
Duration of exposure (weeks) [a]					
Mean (SD)	53.77 (31.263)	54.29 (30.929)	54.32 (30.881)	42.42 (31.181)	35.94 (29.474)
Median	50.64	51.21	51.21	31.36	27.14
Min Max	0.4 - 116.0	0.4 - 116.0	0.4 - 116.0	0.1 - 113.3	0.9 - 121.6
Patient-months	2374.44	2397.08	2398.69	1872.89	1537.31
Exposure categories (weeks), n (%)					
≥ 12	177 (92.2)	179 (93.2)	179 (93.2)	163 (84.9)	151 (81.2)
≥ 24	157 (81.8)	158 (82.3)	159 (82.8)	121 (63.0)	106 (57.0)
≥ 48	100 (52.1)	101 (52.6)	101 (52.6)	75 (39.1)	47 (25.3)
Actual Dose intensity (mg/day) [b]					
Mean (SD)	79.79 (16.472)	410.30 (70.232)		227.01 (77.516)	1613.42 (372.463)
Median	89.61	450.00		258.59	1814.13
Min Max	6.3 - 90.0	150.0 - 450.6		44.4 - 300.5	325.0 - 1920.0
Relative dose intensity (%) [c]					
Mean (SD)	88.65 (18.302)	91.18 (15.607)		75.67 (25.839)	84.03 (19.399)
Median	99.57	100.00		86.20	94.49
Min – Max	6.9 - 100.0	33.3 - 100.1		14.8 - 100.2	16.9 - 100.0
Relative dose intensity, n (%)					
< 50%	11 (5.7)	5 (2.6)		42 (21.9)	13 (7.0)
50 - <80%	37 (19.3)	34 (17.7)		51 (26.6)	57 (30.6)
80 - <100%	61 (31.8)	55 (28.6)		43 (22.4)	56 (30.1)
≥ 100%	83 (43.2)	98 (51.0)		56 (29.2)	60 (32.3)

Abbreviations: BID = twice daily; Bini = binimetinib; Combo = encorafenib plus binimetinib; Enco = encorafenib; Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

[a] Duration of exposure is defined as: date of last exposure to study treatment - date of first administration of study treatment +1.

[b] Actual dose intensity = Cumulative dose / Duration of exposure.

[c] Relative Dose Intensity (%) = 100 [(Cumulative dose / Duration of exposure) / Planned Dose Intensity].

Source: ISS Table 1.5.1.1; ISS Table 1.5.3

表 2.7.4.1-4　治験薬への曝露期間（Combo 投与併合集団，Combo 450 投与集団）

	Bini 45mg BID N=427	Enco 300mg QD N=217	Combo Pooled Doses			Combo 450mg QD		
			Bini N=433	Enco N=433	Enco+ Bini N=433	Bini N=274	Enco N=274	Enco+ Bini N=274
Duration of exposure (weeks) [a]								
Mean (SD)	18.91 (19.470)	40.44 (30.342)	41.59 (30.686)	41.89 (30.653)	41.96 (30.607)	48.31 (29.761)	48.88 (29.518)	48.90 (29.485)
Median	13.00	29.71	33.29	34.00	34.00	41.50	41.93	41.93
Min – Max	0.3 - 183.3	0.1 - 113.3	0.1 - 132.9	0.1 - 132.9	0.1 - 132.9	0.4 - 128.7	0.4 - 128.7	0.4 - 128.7
Patient-months	1856.95	2018.30	4141.90	4171.79	4178.79	3044.34	3080.21	3081.43
Exposure categories (weeks), n (%)								
≥ 12	242 (56.7)	181 (83.4)	365 (84.3)	366 (84.5)	367 (84.8)	254 (92.7)	256 (93.4)	257 (93.8)
≥ 24	106 (24.8)	134 (61.8)	279 (64.4)	280 (64.7)	282 (65.1)	210 (76.6)	212 (77.4)	213 (77.7)
≥ 48	30 (7.0)	77 (35.5)	155 (35.8)	157 (36.3)	157 (36.3)	119 (43.4)	121 (44.2)	121 (44.2)
Actual Dose intensity (mg/day) [b]								
N	427	217	433	433		274	274	
Mean (SD)	73.91 (16.478)	228.58 (76.242)	81.57 (14.798)	426.62 (75.315)		81.58 (16.095)	418.47 (69.880)	
Median	78.54	262.60	89.43	450.00		89.64	450.00	
Min – Max	26.3 - 90.0	44.4 - 300.5	6.3 - 180.0	100.0 - 900.0		6.3 - 180.0	150.0 - 900.0	
Relative dose intensity (%) [c]								
N	427	217	433	433		274	274	
Mean (SD)	82.12 (18.309)	76.19 (25.414)	90.63 (16.442)	91.17 (15.338)		90.65 (17.883)	92.99 (15.529)	
Median	87.26	87.53	99.37	99.40		99.60	100.00	
Min – Max	29.2 - 100.0	14.8 - 100.2	6.9 - 200.0	20.4 - 200.0		6.9 - 200.0	33.3 - 200.0	
Relative dose intensity, n (%)								
< 50%	18 (4.2)	46 (21.2)	14 (3.2)	8 (1.8)		11 (4.0)	5 (1.8)	
50 - <80%	168 (39.3)	58 (26.7)	78 (18.0)	80 (18.5)		47 (17.2)	40 (14.6)	
80 - <100%	106 (24.8)	51 (23.5)	154 (35.6)	142 (32.8)		92 (33.6)	85 (31.0)	
≥ 100%	135 (31.6)	62 (28.6)	187 (43.2)	203 (46.9)		124 (45.3)	144 (52.6)	

Abbreviations: BID = twice daily; Bini = binimetinib; Combo = encorafenib plus binimetinib; Enco = encorafenib; Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

[a] Duration of exposure is defined as: date of last exposure to study treatment - date of first administration of study treatment +1.

[b] Actual dose intensity = Cumulative dose / Duration of exposure.

[c] Relative Dose Intensity (%) = 100 [(Cumulative dose / Duration of exposure) / Planned Dose Intensity].

Source: ISS Table 1.5.1.1; ISS Table 1.5.3

2.7.4.1.2.2 休薬又は用量変更

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群，Combo 450 投与集団及び Combo 投与併合集団では，encorafenib 単剤，binimetinib 単剤，又はその両方の減量又は休薬を行った被験者が認められた．さらに，すべての投与群で，減量及びそれに続く休薬，又は休薬及びそれに続く減量を行った被験者が数名認められた．減量を治験実施計画書で計画された用量よりも少ない用量への変更，又は直近用量よりも少なく 0 ではない用量への変更と定義した．

休薬又は減量に至った被験者の割合の詳細は，CMEK162B2301 試験 Part 1 については表 2.7.4.1-5 に，併合集団については表 2.7.4.1-6 に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 で，2 回以上の治験薬の休薬又は減量に至った被験者の割合は，Part 1 の encorafenib 群（55.7%）又はベムラフェニブ群（53.7%）と比べて，Combo 450 群で低かった（binimetinib は 44.8%，encorafenib は 33.9%）．休薬又は減量に至った被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と比べると，2 つの Combo 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団で同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，binimetinib の休薬又は減量に至った被験者の割合（53.9%の被験者が 2 回以上の休薬又は減量に至った）が，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群（44.8%）と比べて高かった．

Encorafenib の減量を行わなかった被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では 75.0%であったが，encorafenib 群の Part 1 では 44.3%であった．同様に，encorafenib の休薬に至らなかった被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では 55.2%であったが，encorafenib 群の Part 1 では 36.5%であった．このように，Combo 450 群で高用量の encorafenib を binimetinib と併用した場合，encorafenib 群の Part 1 で encorafenib 単剤を低用量で投与した場合と比較すると，休薬又は減量に至った被験者の割合は少なかった．また，Combo 450 群で binimetinib 45 mg を encorafenib と併用した場合でも，binimetinib 45 mg 投与集団で binimetinib 45 mg を単剤投与した場合と比較して，休薬又は減量に至った被験者の割合は少なかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，有害事象による encorafenib の 1 回以上の減量が 20.3%，1 回以上の休薬が 34.9%の被験者に認められ，有害事象による binimetinib の 1 回以上の減量が 32.8%，1 回以上の休薬が 38.5%の被験者に認められた．Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群では，有害事象による 1 回以上の減量がそれぞれ 53.6%及び 48.9%，有害事象による 1 回以上の休薬がそれぞれ 59.9%及び 48.9%の被験者に認められた．治験薬の休薬又は減量に至った被験者の割合は，2 つの Combo 投与併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で同様であった．Combo 450 投与集団では，有害事象による encorafenib の 1 回以上の減量又は 1 回以上の休薬が，それぞれ 15.7%及び 35.4%の被験者に認められ，有害事象による binimetinib の 1 回以上の減量又は 1 回以上の休

薬が，それぞれ 29.2%及び 37.2%の被験者に認められた．Combo 投与併合集団では，有害事象による encorafenib の 1 回以上の減量又は 1 回以上の休薬が，それぞれ 15.2%及び 38.1%の被験者に認められ，有害事象による binimetinib の 1 回以上の減量又は 1 回以上の休薬が，それぞれ 27.3%及び 39.5%の被験者に認められた［ISS Table 1.5.2］．減量又は休薬に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.42）に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の曝露量のデータに基づくと［5.3.5.1-1 12.1.2］，治験薬の初回の減量又は休薬までの期間についての Kaplan-Meier 曲線より，初回の減量／休薬までの期間の中央値は，Combo 450 群｛6.9 カ月［95%信頼区間（CI）：3.1～10.7］，イベントが発生した被験者：113 名（58.9%）｝は，Part 1 の encorafenib 群［1.6 カ月（95%CI：0.9～2.0），イベントが発生した被験者：136 名（70.8%）］又はベムラフェニブ群［1.8 カ月（95%CI：1.0～3.3），イベントが発生した被験者：126 名（67.7%）］と比べて長いことが示された［ISS Figure 1-2］．さらに，encorafenib の初回の休薬又は減量までの期間の中央値は，Combo 450 群［11.7 カ月（95%CI：6.2～15.7），イベントが発生した被験者：94 名（49.0%）］では，Part 1 の encorafenib 群［1.6 カ月（95%CI：0.9～2.0），イベントが発生した被験者：136 名（70.8%）］よりも長く［ISS Figure 1-3］，Combo 450 群での binimetinib の初回の休薬又は減量までの期間の中央値は，8.3 カ月［95%CI：4.7～11.1，イベントが発生した被験者：109 名（56.8%）］であった［5.3.5.1-1 Figure 14.3-8.9.1a］．

日本人被験者で，休薬又は減量に至った被験者の割合を表 2.7.4.7-2 に示した．2 回以上の治験薬の休薬又は減量に至った被験者の割合は，Combo 450 群では encorafenib が 66.7%（2/3 名）及び binimetinib が 66.7%（2/3 名），Combo 300 群では encorafenib が 71.4%（5/7 名）及び binimetinib が 85.7%（6/7 名），encorafenib 群が 70.0%（7/10 名），binimetinib 群が 76.2%（16/21 名）であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 では全体として，曝露量のデータに基づくあらゆる理由での 1 回以上の休薬又は減量に至った被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群で同様であった．Combo 450 群では Combo 300 群と比べて，1 回以上の減量が行われた被験者が若干多かったが，治験薬への曝露は，曝露期間及び用量強度の点では，両 Combo 群で同様であった（2.7.4.1.2.1）．有害事象による 1 回以上の休薬又は減量に至った被験者数には，両 Combo 群で同様の傾向が認められた．さらに，encorafenib 及び binimetinib の併用はいずれの用量（Combo 450 又は Combo 300）でも，encorafenib 単剤又は binimetinib 単剤のいずれかを同一用量又は低用量で用いた場合と比べて，

休薬又は減量に至った被験者数が少なかった（表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.1-6）及び［5.3.5.1-2 Table 14.3-1.2b］.

表 2.7.4.1-5　治験薬の休薬又は減量（CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Combo 450mg QD		Enco 300mg QD	Vemurafenib
	Bini N=192 n (%)	Enco N=192 n (%)	N=192 n (%)	N=186 n (%)
Reductions / interruptions				
Number of reductions / interruptions				
0	83 (43.2)	98 (51.0)	56 (29.2)	60 (32.3)
1	23 (12.0)	29 (15.1)	29 (15.1)	26 (14.0)
2 – 3	36 (18.8)	28 (14.6)	48 (25.0)	46 (24.7)
≥ 4	50 (26.0)	37 (19.3)	59 (30.7)	54 (29.0)
Reductions				
Number of Reductions				
0	103 (53.6)	144 (75.0)	85 (44.3)	79 (42.5)
1	29 (15.1)	21 (10.9)	44 (22.9)	34 (18.3)
2 – 3	32 (16.7)	21 (10.9)	44 (22.9)	44 (23.7)
≥ 4	28 (14.6)	6 (3.1)	19 (9.9)	29 (15.6)
Interruptions				
Number of interruptions				
0	105 (54.7)	106 (55.2)	70 (36.5)	86 (46.2)
1	41 (21.4)	30 (15.6)	48 (25.0)	52 (28.0)
2 – 3	31 (16.1)	37 (19.3)	57 (29.7)	36 (19.4)
≥ 4	15 (7.8)	19 (9.9)	17 (8.9)	12 (6.5)

Abbreviations: BID = twice daily; Bini = binimetinib; Combo = encorafenib plus binimetinib; Enco = encorafenib; mg = milligram(s); QD = once daily
A patient with multiple occurrences of a reason for dose reduction or interruption is only counted once in that category. A patient with multiple reasons for dose reduction or interruption is only counted once in the total row.
Source: ISS Table 1.5.2

表 2.7.4.1-6　治験薬の休薬又は減量（Combo 投与併合集団，Combo 450 投与集団）

	Bini 45mg BID N=427 n (%)	Enco 300mg QD N=217 n (%)	Combo Pooled Doses		Combo 450mg QD	
			Bini N=433 n (%)	Enco N=433 n (%)	Bini N=274 n (%)	Enco N=274 n (%)
Reductions / interruptions						
Number of reductions / interruptions						
0	135 (31.6)	62 (28.6)	189 (43.6)	210 (48.5)	124 (45.3)	143 (52.2)
1	62 (14.5)	35 (16.1)	64 (14.8)	81 (18.7)	40 (14.6)	47 (17.2)
2 – 3	102 (23.9)	58 (26.7)	78 (18.0)	70 (16.2)	48 (17.5)	40 (14.6)
≥ 4	128 (30.0)	62 (28.6)	102 (23.6)	72 (16.6)	62 (22.6)	44 (16.1)
Reductions						
Number of Reductions						
0	161 (37.7)	94 (43.3)	249 (57.5)	342 (79.0)	159 (58.0)	217 (79.2)
1	101 (23.7)	57 (26.3)	66 (15.2)	48 (11.1)	40 (14.6)	26 (9.5)
2 – 3	98 (23.0)	46 (21.2)	54 (12.5)	33 (7.6)	39 (14.2)	24 (8.8)
≥ 4	67 (15.7)	20 (9.2)	64 (14.8)	10 (2.3)	36 (13.1)	7 (2.6)
Interruptions						
Number of interruptions						
0	185 (43.3)	79 (36.4)	226 (52.2)	222 (51.3)	153 (55.8)	152 (55.5)
1	126 (29.5)	60 (27.6)	107 (24.7)	92 (21.2)	62 (22.6)	50 (18.2)
2 – 3	75 (17.6)	59 (27.2)	67 (15.5)	74 (17.1)	41 (15.0)	49 (17.9)
≥ 4	41 (9.6)	19 (8.8)	33 (7.6)	45 (10.4)	18 (6.6)	23 (8.4)

Abbreviations: BID = twice daily; Bini = binimetinib; Combo = encorafenib plus binimetinib; Enco = encorafenib; mg = milligram(s); QD = once daily

A patient with multiple occurrences of a reason for dose reduction or interruption is only counted once in that category. A patient with multiple reasons for dose reduction or interruption is only counted once in the total row.

Source: ISS Table 1.5.2

2.7.4.1.2.3 患者の内訳

Combo 投与併合集団に対する被験者の内訳を表 2.7.4.1-7 に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，計 577 名の被験者（Combo 450 群：192 名，Part 1 の encorafenib 群：194 名，ベムラフェニブ群：191 名）を無作為化した．Combo 450 群に無作為化したすべての被験者に治験薬を投与した．

Part 1 の encorafenib 群に無作為化した 2 名の被験者及びベムラフェニブ群に無作為化した 5 名の被験者が，治験薬の投与開始前に治験から脱落したため，Combo 投与併合集団には含まれていない．CMEK162B2301 試験 Part 1 のデータカットオフ日（2016 年 5 月 19 日）時点で，141 名の被験者（24.7%）が治験薬投与期間中であった（Combo 450 群：35.4%，Part 1 の encorafenib 群：24.0%，ベムラフェニブ群：14.5%）．最も多くみられた治験薬の投与中止理由は，すべての群で疾患進行であり，ベムラフェニブ群（54.3%）では Combo 450 群（43.2%）及び encorafenib 群（45.3%）と比較して割合が高かった．

2 つの Combo 投与併合集団での被験者の内訳は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と同様であった．Combo 450 投与集団では，データカットオフ日時点で 42.0%の被験者が投与継続中で，38.7%は疾患進行により投与を中止していた．Combo 投与併合集団では，データカットオフ日時点で 34.4%の被験者が投与を継続中で，44.8%は疾患進行により投与を中止していた．Encorafenib 300 mg 投与集団（23.0%）及び binimetinib 45 mg 投与集団（2.8%）では，投与継続中の被験者は少なかった．Encorafenib 及び binimetinib の単剤投与集団で最も多くみられた治験薬の投与中止理由は疾患進行であった（encorafenib 300 mg 投与集団：42.4%，binimetinib 45 mg 投与集団：60.2%）．有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は，encorafenib 及び binimetinib の単剤投与集団（encorafenib 300 mg 投与集団：15.7%，binimetinib 45 mg 投与集団：21.3%）では，2 つの Combo 投与併合集団（Combo 450 投与集団：6.9%，Combo 投与併合集団：7.2%）と比較して高く，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群で認められた結果と同様であった．有害事象による治験薬の投与中止の詳細は，2.7.4.2.1.41）に示した．

日本人被験者の内訳を表 2.7.4.7-3 に示した．データカットオフ日時点で治験薬の投与を中止していたのは Combo 450 群では 100.0%（3/3 名），Combo 300 群では 28.6%（2/7 名），encorafenib 群では 80.0%（8/10 名），binimetinib 群では 85.7%（18/21 名）であった．最も多くみられた治験薬の投与中止理由は，Combo 450 群では疾患進行 66.7%（2/3 名），Combo 300 群では有害事象及び医師の判断が各 14.3%（1/7 名），encorafenib 群では疾患進行 40.0%（4/10 名），binimetinib 群では疾患進行 47.6%（10/21 名）であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験では全体として，疾患進行，死亡又は有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群で同様であった（表 2.7.4.1-7），［5.3.5.1-2 Table 2］.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 選択基準及び除外基準

Combo 450 投与集団に含まれる試験に登録された被験者に対する主な適格基準を表 2.7.4.1-8 に示した．安全性に関する主な適格基準は，Combo 450 投与集団を構成する 3 試験，及び Combo 投与併合集団を構成するその他の試験に共通していた.

表 2.7.4.1-7　投与別の患者の内訳（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
	Bini 45mg BID N=427 n (%)	Enco 300mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450mg QD N=274 n (%)	Combo 450mg QD N=192 n (%)	Enco 300mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Patients treated							
Treatment ongoing [a]	12 (2.8)	50 (23.0)	149 (34.4)	115 (42.0)	68 (35.4)	46 (24.0)	27 (14.5)
Treatment discontinued	415 (97.2)	167 (77.0)	284 (65.6)	159 (58.0)	124 (64.6)	146 (76.0)	159 (85.5)
Primary reason for treatment discontinuation							
Administrative Problems	0	4 (1.8)	0	0	0	0	0
Adverse Event	91 (21.3)	34 (15.7)	31 (7.2)	19 (6.9)	16 (8.3)	24 (12.5)	26 (14.0)
Completed	0	0	4 (0.9)	0	0	0	0
Death	11 (2.6)	2 (0.9)	21 (4.8)	12 (4.4)	7 (3.6)	1 (0.5)	4 (2.2)
Lost To Follow-Up	0	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Physician Decision	20 (4.7)	19 (8.8)	16 (3.7)	9 (3.3)	8 (4.2)	19 (9.9)	13 (7.0)
Progressive Disease	257 (60.2)	92 (42.4)	194 (44.8)	106 (38.7)	83 (43.2)	87 (45.3)	101 (54.3)
Protocol Deviation	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
Withdrawal by Subject/Guardian	34 (8.0)	14 (6.5)	14 (3.2)	10 (3.6)	7 (3.6)	13 (6.8)	15 (8.1)

Abbreviations: BID = twice daily; Bini = binimetinib; Combo = encorafenib plus binimetinib; Enco = encorafenib; mg = milligram(s); QD = once daily

[a] Patients ongoing at the time of data cutoff date in each study: CMEK162B2301 Part 1 19 May 2016; CMEK162A2301 [redacted] CLGX818X2109 [redacted] CMEK162X2110 [redacted] CMEK162X2201 [redacted] CMEK162X2102 [redacted] CLGX818X2101 18 Aug 2014.

Source: ISS Table 1.1

表 2.7.4.1-8　安全性に関する主な適格基準（Combo 450 投与集団）

Category	Key criteria		
	Study CMEK162B2301	Study CLGX818X2109	Study CMEK162X2110
Age	• Male or female aged ≥ 18 years	• Male or female aged ≥ 18 years	• Male or female aged ≥ 18 years
Diagnosis	• Histologically confirmed diagnosis of **locally advanced**, unresectable or metastatic **cutaneous or unknown primary** melanoma • AJCC Stage IIIB to IV • **Exclusion of patients with uveal or mucosal melanoma** • Exclusion of patients with any untreated CNS lesions • **Exclusion of patients with history of leptomeningeal disease**	• Histologically confirmed diagnosis of unresectable or metastatic melanoma • AJCC **Stage IIIC** to IV • Exclusion of patients with any untreated or symptomatic CNS metastases or leptomeningeal disease	• Histologically confirmed diagnosis of unresectable or metastatic melanoma • AJCC Stage IIIB to IV • Exclusion of patients with any untreated or symptomatic CNS metastases or leptomeningeal disease
Baseline health status	• ECOG performance status of 0-1 • Adequate bone marrow, organ function and laboratory parameters • Adequate cardiac function (LVEF ≥ 50% by MUGA/ECHO; QTcF interval ≤ 480 ms)	• ECOG performance status of 0-2 • Adequate bone marrow, organ function and laboratory parameters • Adequate cardiac function (LVEF ≥ 50% by MUGA/ECHO; QTcF interval ≤ 480 ms)	• ECOG performance status of 0-2 • Adequate bone marrow, organ function and laboratory parameters • Adequate cardiac function (LVEF ≥ **45%** by MUGA/ECHO; QTcF interval ≤ 480 ms)

表 2.7.4.1-8　安全性に関する主な適格基準（Combo 450 投与集団）（続き）

Category	Key criteria		
	Study CMEK162B2301	Study CLGX818X2109	Study CMEK162X2110
Medical history	• No history or current evidence of RVO or current risk factors for RVO (e.g., uncontrolled glaucoma or ocular hypertension, history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes) • No impaired cardiovascular function or clinically significant cardiovascular diseases, including any of the following: o **History of acute coronary syndromes < 6 months prior to screening** o **Symptomatic chronic heart failure, history or current evidence of clinically significant cardiac arrhythmia and/or conduction abnormality < 6 months prior to screening except atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia** • **No uncontrolled arterial hypertension despite medical treatment** • **No prior allogeneic bone marrow transplantation or organ transplantation** • **No neuromuscular disorders that are associated with elevated CK** • **No history of Gilbert's syndrome** • **No impairment of gastrointestinal function**	• No history or current evidence of RVO or current risk factors for RVO (e.g., uncontrolled glaucoma or ocular hypertension, history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes) • No impaired cardiovascular function or clinically significant cardiovascular diseases, including any of the following: o**Congestive heart failure** (CHF) requiring treatments (Grade ≥ 2, history or presence of clinically significant ventricular arrhythmias or uncontrolled atrial fibrillation • **History of thromboembolic or cerebrovascular events < 6 months prior to screening** • **Inability to stop treatment with strong CYP3A4 and CYP2Cp substrates with narrow therapeutic index** • **No acute or chronic pancreatitis** • Uncontrolled hypertension per WHO-ISH guidelines	• No history or current evidence of RVO or current risk factors for RVO (e.g., uncontrolled glaucoma or ocular hypertension, history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes) • No impaired cardiovascular function or clinically significant cardiovascular diseases, including any of the following: o**Congestive heart failure** (CHF) requiring treatments (Grade ≥ 2, history or presence of clinically significant ventricular arrhythmias or uncontrolled atrial fibrillation • **History of thromboembolic or cerebrovascular events < 6 months prior to screening** • **Inability to stop treatment with strong CYP3A4 and CYP2Cp substrates with narrow therapeutic index** • **No impairment of gastrointestinal function** • **No acute or chronic pancreatitis** • Uncontrolled hypertension per WHO-ISH guidelines

Abbreviations" AJCC = American Joint Committee on Cancer; CHF = congestive heart failure; CK = creatine kinase; CNS = central nervous system; CYP = cytochrome P450; ECHO = echocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISH=International Society of Hypertension; LVEF = left ventricular ejection fraction; ms = millisecond(s); MUGA = multigated acquisition; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula; RVO = retinal vein occlusion; WHO=World Health Organization

Note: **Bolded entries** indicate different criteria between any of the studies.

Sources: CMEK162B2301 Part 1 CSR Section 9.3; CLGX818X2109 CSR Section 9.3; CMEK162X2110 CSR Section 9.3

2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時の特性は 3 つの投与群で同様であった［ISS Table 1.2］．65 歳以上の被験者の割合は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して高かったが（Combo 450 群：31.3%，Part 1 の encorafenib 群：20.3%，ベムラフェニブ群：26.9%），年齢の平均値及び中央値は 3 つの投与群で同様であった．3 つの投与群の被験者のほとんどは白人であり（Combo 450 群：94.3%，Part 1 の encorafenib 群：89.6%，ベムラフェニブ群：87.1%），ECOG Performance status はほとんどの被験者で 0 であった（Combo 450 群：70.8%，Part 1 の encorafenib 群：72.4%，ベムラフェニブ群：72.6%）．

2 つの Combo 投与併合集団の被験者の人口統計学的特性は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と同様であった．Combo 450 投与集団では，年齢の中央値が 57.0 歳，男性が 61.7%，白人が 95.3%，ベースライン時の ECOG Performance status が 0 であったのは 72.3%であった．Combo 投与併合集団では，年齢の中央値が 55.0 歳，男性が 60.3%，白人が 95.4%，及びベースライン時の ECOG Performance status が 0 であったのは 65.6%であった．Encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団の人口統計学的特性は同様であり，encorafenib 300 mg 投与集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群の人口統計学的特性も同様であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験 Part 2 では，被験者の人口統計学的特性は Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群のでバランスが取れており，それぞれ Combo 450 群及び CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群と同様であった［ISS Table 1.2］及び［5.3.5.1-2 Table 3］．CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群に関する詳細については，2.7.4.1.1.22）（7）を参照すること．

2.7.4.1.3.3 疾患特性

Combo 投与併合集団のベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-9 に示した．ベースライン時の乳酸脱水素酵素（LDH）の中央値及び LDH 上昇が認められた被験者の割合は，3 つの投与群で同様であり，LDH 高値と分類された被験者の割合は，Combo 450 群，Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群で，それぞれ 28.6%，24.5%及び 27.4%であった．試験登録時に被験者の大部分はステージⅣM1C であり（Combo 450 群：64.1%，Part 1 の encorafenib 群：61.4%，ベムラフェニブ群：65.6%），ベースライン時に肝転移が認められた被験者の割合（Combo 450 群：33.9%，Part 1 の encorafenib 群：32.8%，ベムラフェニブ

群：31.2%）及びベースライン時に心疾患のリスク要因が認められた被験者の割合（Combo 450 群：51.6%，Part 1 の encorafenib 群：49.5%，ベムラフェニブ群：46.8%）は，投与群間でバランスが取れていた．

2 つの Combo 投与併合集団のベースライン時の疾患特性は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と概ね同様であった．CMEK162B2301 試験では，ステージⅣの被験者を特異的な M1 サブタイプによって分類したため，ステージⅣと総称的に分類された被験者はいなかった．両方の Combo 450 投与併合集団に含まれる CLGX818X2109 試験では，電子症例報告書（eCRF）におけるベースライン時の AJCC のステージ分類として，ステージⅣ，ステージⅣM1A 又はステージⅣM1B の選択肢を設定したため，ステージⅣと総称的に分類された被験者はステージⅣM1C の分類であったと考えられた．CLGX818X2101 試験，CLGX818X2102 試験，CMEK162X2201 試験及び CMEK162X2110 試験では，被験者は AJCC ステージ分類に従って，総称的なステージⅣ，M1A に該当するステージⅣA，M1B に該当するステージⅣB，又は M1C に該当するステージⅣC に分類した．CLGX818X2101 試験，CLGX818X2102 試験及び CMEK162X2201 試験では，すべての被験者をステージⅣA，ステージⅣB，又はステージⅣC に分類した．CMEK162X2110 試験では，87 名中 26 名（29.9%）が総称的なステージⅣに分類された．ベースライン時に心疾患のリスク要因（高血圧，糖尿病，高脂血症，心臓障害，動脈硬化症又は虚血性心疾患の既往歴，あるいは元喫煙者又は現在喫煙者と定義した）が認められた被験者の割合には併合集団間で差が認められ，binimetinib 45 mg 投与集団で最も高かったが（63.5%），他の被験者集団では約 50%であった．ベースライン時に肝転移が認められた被験者の割合は，すべての被験者集団で同様であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験 Part 2 では，ベースライン時の疾患特性は Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群で同様であり，それぞれ Combo 450 群及び CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群と概ね同様であった（表 2.7.4.1-9）及び［5.3.5.1-2 Table 4］．

表 2.7.4.1-9　ベースライン時の疾患特性（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Disease history	Bini 45mg BID N=427 n (%)	Enco 300mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450mg QD N=274 n (%)	Combo 450mg QD N=192 n (%)	Enco 300mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Stage at time of study entry							
IIC/III/IIIB	5 (1.2)	2 (0.9)	2 (0.5)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
IIIC	13 (3.0)	6 (2.8)	18 (4.2)	14 (5.1)	9 (4.7)	4 (2.1)	9 (4.8)
IV	81 (19.0)	3 (1.4)	155 (35.8)	61 (22.3)	0	0	0
IV M1A	27 (6.3)	29 (13.4)	26 (6.0)	26 (9.5)	26 (13.5)	29 (15.1)	24 (12.9)
IV M1B	45 (10.5)	39 (18.0)	34 (7.9)	34 (12.4)	34 (17.7)	39 (20.3)	30 (16.1)
IV M1C with elevated LDH	78 (18.3)	50 (23.0)	50 (11.5)	50 (18.2)	50 (26.0)	50 (26.0)	35 (18.8)
IV M1C with normal LDH	109 (25.5)	68 (31.3)	73 (16.9)	73 (26.6)	73 (38.0)	68 (35.4)	87 (46.8)
IVA	8 (1.9)	5 (2.3)	8 (1.8)	3 (1.1)	0	0	0
IVB	10 (2.3)	5 (2.3)	24 (5.5)	9 (3.3)	0	0	0
IVC	51 (11.9)	10 (4.6)	42 (9.7)	4 (1.5)	0	0	0
Missing	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
LDH at baseline, n (%)							
Low	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0
Normal	272 (63.7)	159 (73.3)	222 (51.3)	162 (59.1)	137 (71.4)	145 (75.5)	135 (72.6)
High	141 (33.0)	58 (26.7)	128 (29.6)	71 (25.9)	55 (28.6)	47 (24.5)	51 (27.4)
Missing [a]	14 (3.3) [b]	0	82 (18.9) [c]	40 (14.6) [d]	0	0	0
Baseline liver metastases [e]							
Yes	135 (31.6)	68 (31.3)	146 (33.7)	97 (35.4)	65 (33.9)	63 (32.8)	58 (31.2)
No	292 (68.4)	149 (68.7)	287 (66.3)	177 (64.6)	127 (66.1)	129 (67.2)	128 (68.8)
Baseline cardiac risk [f]							
Yes	271 (63.5)	109 (50.2)	225 (52.0)	147 (53.6)	99 (51.6)	95 (49.5)	87 (46.8)
No	156 (36.5)	108 (49.8)	208 (48.0)	127 (46.4)	93 (48.4)	97 (50.5)	99 (53.2)

Abbreviations: BID = twice daily; Bini = binimetinib; Combo = encorafenib plus binimetinib; Enco = encorafenib; LDH = lactate dehydrogenase; Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

[a] In Study CLGX818X2109, approximately half of patients in Part 1 of the study (see Section 1.1.2.1.2) did not have a baseline LDH value reported as it was not required in the initial protocol ([redacted]20[redacted]). Collection of LDH at baseline was ultimately made mandatory under Protocol Amendment 2 in [redacted]20[redacted]

[b] Missing LDH values include 13 patients from CMEK162X2201 and 1 patient from CMEK162A2301.

[c] Missing LDH values include 80 patients from CLGX818X2109 and 2 patients from CMEK162X2110.

[d] Missing LDH values include 40 patients from CLGX818X2109.

[e] Baseline liver metastases: the patient is categorized as "Yes" if reported liver as metastatic site.

[f] Baseline cardiac risk: if the patient reports history of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, cardiac disorders, arteriosclerosis, ischaemic heart disease in the medical history page or former or current smoker on smoking history, the patient is considered to have baseline cardiac risk.

Source: ISS Table 1.3.1; ISS Table 1.3.2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性解析に含まれる試験（CMEK162X1101 試験を除く）の有害事象の収集及び解析の方法は，［ISS 2.1］に示した．すべての試験で，有害事象は MedDRA ver. 19.0 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は NCI-CTCAE（バージョンについては［ISS Table 2-1］を参照）を用いて評価した．CTCAE Grade 5 は死亡の集計として用いず，死亡のデータは CRF の他の項（死亡の要約など）から収集した．

有害事象に対して行われた処置（すなわち，治験薬の休薬，用量変更及び投与中止）は，CRF の有害事象フォームを用いて収集した．しかし，CRF の記入ガイドラインにより，実施医療機関には最も重い処置を記入するように指示したため，必ずしも有害事象に対して行われたすべての処置を把握できたわけではない．薬物有害反応が投薬に及ぼす影響を理解することの重要性を考慮して，有害事象に関するデータセットと投薬に関するデータセットを結びつけるアルゴリズムを用い，その後，薬物有害反応と投薬情報との関係を要約した［ISS Appendix 4］．このアルゴリズムにより，再投与の転帰に加えて，休薬又は減量に至った薬物有害反応のより詳細な要約が可能となった．減量又は休薬に至った薬物有害反応は，2.7.4.2.1.66）に要約した．

Combo 投与併合集団での encorafenib 及び／又は binimetinib に曝露したすべての被験者に認められた有害事象は，［ISS Listing 2.1.2］に示した．

日本人被験者に認められた有害事象は，表 2.7.4.7-4 に示した．なお，日本人被験者数が限られているため，文章中では有害事象（基本語）などの発現率は百分率（%）を用いず，発現被験者数（名）を用いた．

表 2.7.4.2-1　死亡及び有害事象の要約（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 初回解析）

Category	Broad Safety Set, Part 1							CMEK162B2301 Safety Set, Part 2 Initial	
	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1[c]			Study CMEK162B2301 Part 2[d]	
	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)	Combo 300 mg QD N=257 n (%)	Encorafenib 300 mg QD (Part 1 + Part 2) N=276 n (%)
On-treatment deaths[a]	46 (10.8)	15 (6.9)	44 (10.2)	23 (8.4)	17 (8.9)	14 (7.3)	19 (10.2)	25 (9.7)	21 (7.6)
AE	427 (100)	216 (99.5)	426 (98.4)	271 (98.9)	189 (98.4)	191 (99.5)	185 (99.5)	252 (98.1)	272 (98.6)
Grade 3/4	285 (66.7)	146 (67.3)	254 (58.7)	159 (58.0)	111 (57.8)	127 (66.1)	118 (63.4)	120 (46.7)	174 (63.0)
SAE	141 (33.0)	69 (31.8)	158 (36.5)	98 (35.8)	66 (34.4)	65 (33.9)	69 (37.1)	75 (29.2)	92 (33.3)
Grade 3/4	116 (27.2)	58 (26.7)	142 (32.8)	87 (31.8)	57 (29.7)	54 (28.1)	60 (32.3)	65 (25.3)	78 (28.3)
AE leading to treatment discontinuation	103 (24.1)	38 (17.5)	45 (10.4)	28 (10.2)	24 (12.5)	27 (14.1)	31 (16.7)	32 (12.5)	37 (13.4)
Grade 3/4	70 (16.4)	29 (13.4)	33 (7.6)	24 (8.8)	22 (11.5)	21 (10.9)	18 (9.7)	23 (8.9)	24 (8.7)
AE requiring dose interruption and/or change	285 (66.7)	152 (70.0)	212 (49.0)	130 (47.4)	92 (47.9)	135 (70.3)	114 (61.3)	115 (44.7)	190 (68.8)
Grade 3/4	176 (41.2)	93 (42.9)	142 (32.8)	88 (32.1)	63 (32.8)	85 (44.3)	71 (38.2)	59 (23.0)	122 (44.2)
AE requiring additional therapy[b]	394 (92.3)	205 (94.5)	364 (84.1)	236 (86.1)	165 (85.9)	181 (94.3)	171 (91.9)	211 (82.1)	259 (93.8)
Grade 3/4	163 (38.2)	120 (55.3)	160 (37.0)	101 (36.9)	67 (34.9)	106 (55.2)	91 (48.9)	77 (30.0)	145 (52.5)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); QD = once daily; SAE = serious adverse event
Categories are not mutually exclusive. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
[a] Deaths occurring > 30 days after end of treatment are not included.
[b] Additional therapy includes all non-drug therapy and concomitant medications.
[c] In the summaries of AEs for CMEK162B2301 Part 1, if applicable, the "All Grades" row (but not the "Grade 3/4" row) includes 3 patients with Grade 5 events (1 patient Combo 450 arm [CMEK162B2301 Patient a-017*], 1 patient encorafenib arm [CMEK162B2301 Patient a-008*] and 1 patient vemurafenib arm [CMEK162B2301 Patient a-016*]; CMEK162B2301 Part 1 CSR Listing 16.2.7-1.1a), described in CMEK162B2301 Part 1 CSR Section 12.2.1.2.
[d] In the summaries of AEs for CMEK162B2301 Part 2, if applicable, the "All Grades" row (but not the "Grade 3/4" row) includes 1 patient with a Grade 5 event (CMEK162B2301 Patient a-008* [encorafenib (Parts 1 + 2) group]) and 2 patients (CMEK162B2301 Patient b-011* [Combo 300 arm], CMEK162B2301 Patient b-012** [Combo 300 arm]) with several AEs of toxicity grade "unknown"; CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Listing 16.2.7-1.1b, described in CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Section 12.2.1.2.
Source: ISS Table 2.2.1; CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 24

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

1） 比較的よくみられる有害事象の表示

（1） 器官別大分類による有害事象

Combo 投与併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 の，主な器官別大分類（SOC）別及び投与別の有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，50%超の被験者に発現した有害事象は，SOC で「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「眼障害」，「臨床検査」，「筋骨格系および結合組織障害」，「感染症および寄生虫症」であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，10%超の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，SOC で「臨床検査」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「胃腸障害」であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，SOC で「眼障害」及び「臨床検査」と報告された有害事象が認められた被験者は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して 10%超多かった．さらに，SOC で「血液およびリンパ系障害」と報告された有害事象が認められた被験者は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群と比較して 10%超多かった．2 つの Combo 投与併合集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して，SOC での全体及び最大重症度が Grade 3 又は 4 の両方の有害事象の発現率にほとんど差は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，SOC で「皮膚および皮下組織障害」，「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「筋骨格系および結合組織障害」と報告された有害事象が認められた被験者は，ベムラフェニブ群では Combo 450 群と比較して 10%超多かった．

SOC で「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」と報告された有害事象が認められた被験者は，binimetinib 45 mg 投与集団では CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して 10%超多かった．SOC で「神経系障害」，「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「精神障害」と報告された有害事象が認められた被験者は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では binimetinib 45 mg 投与集団と比較して 10%超多かった．

全体として CMEK162B2301 試験では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では 50%超の被験者に認められたものの，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群では 50%未満の被験者に認められた SOC での有害事象は，「臨床検査」［Combo 450 群：53.6%（103/192 名），Combo 300 群：47.9%（123/257 名）］，「感染症および寄生虫症」［Combo 450 群：50.5%（97/192 名），Combo 300 群：42.4%（109/257 名）］及び「眼障害」［Combo 450 群：54.2%（104/192 名），Combo 300 群：40.5%（104/257 名）］であった．

Combo 450 群では 10%超の被験者に認められたが，Combo 300 群では 10%未満の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は SOC で，「一般・全身障害および投与部位の状態」［Combo 450 群：12.5%（24/192 名），Combo 300 群：3.9%（10/257 名）］及び「胃腸障害」［Combo 450 群：11.5%（22/192 名），Combo 300 群：5.4%（14/257 名）］であった［5.3.5.1-2 Table 25］.

日本人被験者の有害事象の発現率を表 2.7.4.7-5，表 2.7.4.7-6 及び表 2.7.4.7-7 に示した．有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では 100.0%（3/3 名），Combo 300 群では 100.0%（7/7 名），encorafenib 群では 100.0%（10/10 名），binimetinib 群では 100.0%（21/21 名）であった.

Combo 450 群で認められた SOC 別の主な有害事象（50%以上に発現）は，「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」（各 3/3 名），「臨床検査」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「傷害、中毒および処置合併症」及び「免疫系障害」（各 2/3 名）であった．Combo 300 群で認められた SOC 別の主な有害事象（50%以上に発現）は，「臨床検査」（6/7 名），「胃腸障害」（5/7 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「眼障害」（各 4/7 名）であった．Encorafenib 群で認められた SOC 別の主な有害事象（50%以上に発現）は，「皮膚および皮下組織障害」（10/10 名），「筋骨格系および結合組織障害」（9/10 名），「胃腸障害」（8/10 名），「臨床検査」（7/10 名），「代謝および栄養障害」（6/10 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」（5/10 名）であった．Binimetinib 群で認められた SOC 別の主な有害事象（50%以上に発現）は，「臨床検査」（21/21 名），「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 19/21 名），「胃腸障害」（18/21 名）「一般・全身障害および投与部位の状態」（16/21 名），「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「代謝および栄養障害」（各 11/21 名）であった.

表 2.7.4.2-2　SOC 別，Grade 別の主な有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Primary System Organ Class	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Total	427 (100)	216 (99.5)	426 (98.4)	271 (98.9)	189 (98.4)	191 (99.5)	185 (99.5)
Grade 3/4	285 (66.7)	146 (67.3)	254 (58.7)	159 (58.0)	111 (57.8)	127 (66.1)	118 (63.4)
Gastrointestinal disorders	305 (71.4)	151 (69.6)	320 (73.9)	201 (73.4)	138 (71.9)	130 (67.7)	127 (68.3)
Grade 3/4	39 (9.1)	26 (12.0)	58 (13.4)	35 (12.8)	22 (11.5)	25 (13.0)	19 (10.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	375 (87.8)	207 (95.4)	255 (58.9)	174 (63.5)	125 (65.1)	184 (95.8)	170 (91.4)
Grade 3/4	37 (8.7)	49 (22.6)	10 (2.3)	7 (2.6)	6 (3.1)	43 (22.4)	38 (20.4)
General disorders and administration site conditions	320 (74.9)	138 (63.6)	266 (61.4)	168 (61.3)	122 (63.5)	123 (64.1)	130 (69.9)
Grade 3/4	45 (10.5)	25 (11.5)	44 (10.2)	28 (10.2)	24 (12.5)	21 (10.9)	24 (12.9)
Eye disorders	237 (55.5)	58 (26.7)	252 (58.2)	158 (57.7)	104 (54.2)	53 (27.6)	62 (33.3)
Grade 3/4	16 (3.7)	1 (0.5)	12 (2.8)	6 (2.2)	5 (2.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
Investigations	268 (62.8)	82 (37.8)	244 (56.4)	156 (56.9)	103 (53.6)	71 (37.0)	77 (41.4)
Grade 3/4	130 (30.4)	20 (9.2)	96 (22.2)	61 (22.3)	47 (24.5)	17 (8.9)	14 (7.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	157 (36.8)	172 (79.3)	237 (54.7)	150 (54.7)	102 (53.1)	149 (77.6)	125 (67.2)
Grade 3/4	20 (4.7)	46 (21.2)	17 (3.9)	12 (4.4)	5 (2.6)	43 (22.4)	19 (10.2)
Infections and infestations	175 (41.0)	92 (42.4)	192 (44.3)	137 (50.0)	97 (50.5)	82 (42.7)	92 (49.5)
Grade 3/4	32 (7.5)	7 (3.2)	33 (7.6)	25 (9.1)	19 (9.9)	6 (3.1)	9 (4.8)
Nervous system disorders	133 (31.1)	126 (58.1)	190 (43.9)	129 (47.1)	95 (49.5)	107 (55.7)	77 (41.4)
Grade 3/4	17 (4.0)	20 (9.2)	34 (7.9)	26 (9.5)	18 (9.4)	18 (9.4)	14 (7.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	119 (27.9)	57 (26.3)	134 (30.9)	76 (27.7)	57 (29.7)	52 (27.1)	50 (26.9)
Grade 3/4	20 (4.7)	10 (4.6)	16 (3.7)	9 (3.3)	8 (4.2)	10 (5.2)	8 (4.3)
Metabolism and nutrition disorders	87 (20.4)	74 (34.1)	124 (28.6)	62 (22.6)	44 (22.9)	61 (31.8)	49 (26.3)
Grade 3/4	20 (4.7)	18 (8.3)	33 (7.6)	14 (5.1)	10 (5.2)	14 (7.3)	10 (5.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	22 (5.2)	83 (38.2)	89 (20.6)	60 (21.9)	44 (22.9)	72 (37.5)	82 (44.1)
Grade 3/4	5 (1.2)	13 (6.0)	13 (3.0)	6 (2.2)	5 (2.6)	11 (5.7)	22 (11.8)
Psychiatric disorders	45 (10.5)	78 (35.9)	76 (17.6)	53 (19.3)	42 (21.9)	64 (33.3)	31 (16.7)
Grade 3/4	3 (0.7)	8 (3.7)	7 (1.6)	5 (1.8)	3 (1.6)	6 (3.1)	0
Blood and lymphatic system disorders	62 (14.5)	26 (12.0)	96 (22.2)	63 (23.0)	40 (20.8)	20 (10.4)	30 (16.1)
Grade 3/4	20 (4.7)	11 (5.1)	30 (6.9)	17 (6.2)	11 (5.7)	9 (4.7)	9 (4.8)
Vascular disorders	98 (23.0)	43 (19.8)	87 (20.1)	52 (19.0)	36 (18.8)	36 (18.8)	36 (19.4)
Grade 3/4	44 (10.3)	7 (3.2)	22 (5.1)	17 (6.2)	12 (6.3)	7 (3.6)	6 (3.2)

表 2.7.4.2-2　SOC 別，Grade 別の主な有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）（続き 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Primary System Organ Class	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Cardiac disorders	50 (11.7)	29 (13.4)	47 (10.9)	39 (14.2)	25 (13.0)	27 (14.1)	28 (15.1)
Grade 3/4	10 (2.3)	5 (2.3)	6 (1.4)	4 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	5 (2.7)
Injury, poisoning and procedural complications	30 (7.0)	17 (7.8)	55 (12.7)	36 (13.1)	25 (13.0)	16 (8.3)	28 (15.1)
Grade 3/4	5 (1.2)	3 (1.4)	4 (0.9)	3 (1.1)	2 (1.0)	3 (1.6)	4 (2.2)
Renal and urinary disorders	31 (7.3)	22 (10.1)	62 (14.3)	36 (13.1)	25 (13.0)	19 (9.9)	23 (12.4)
Grade 3/4	3 (0.7)	4 (1.8)	12 (2.8)	6 (2.2)	5 (2.6)	4 (2.1)	6 (3.2)
Reproductive system and breast disorders	12 (2.8)	18 (8.3)	35 (8.1)	27 (9.9)	19 (9.9)	14 (7.3)	13 (7.0)
Grade 3/4	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Ear and labyrinth disorders	17 (4.0)	12 (5.5)	25 (5.8)	19 (6.9)	12 (6.3)	11 (5.7)	8 (4.3)
Grade 3/4	0	1 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Hepatobiliary disorders	10 (2.3)	3 (1.4)	13 (3.0)	9 (3.3)	7 (3.6)	3 (1.6)	9 (4.8)
Grade 3/4	6 (1.4)	1 (0.5)	5 (1.2)	4 (1.5)	4 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.1)
Immune system disorders	4 (0.9)	12 (5.5)	8 (1.8)	6 (2.2)	6 (3.1)	12 (6.3)	8 (4.3)
Grade 3/4	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
Congenital, familial and genetic disorders [a]	6 (1.4)	8 (3.7)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	5 (2.6)	4 (2.2)
Grade 3/4	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
Endocrine disorders	2 (0.5)	6 (2.8)	8 (1.8)	3 (1.1)	2 (1.0)	4 (2.1)	3 (1.6)
Grade 3/4	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions [b]	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Grade 3/4	0	0	0	0	0	0	0
Product issues [c]	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
Grade 3/4	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
Social circumstances [d]	0	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0
Grade 3/4	0	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
Grade 3/4	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-2　SOC 別，Grade 別の主な有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）（続き 2）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
	Binimetinib 45 mg BID N=427	Encorafenib 300 mg QD N=217	Combo pooled doses N=433	Combo 450 mg QD N=274	Combo 450 mg QD N=192	Encorafenib 300 mg QD N=192	Vemurafenib N=186
Primary System Organ Class	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Abbreviations: BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); QD = once daily; SOC = system organ class
A patient is counted once within each system organ class.
System organ classes are sorted by descending frequency of the Combo 450 mg column of Study CMEK162B2301 Part 1.
[a] Preferred terms reported under this SOC in Study CMEK162B2301 Part 1 included congenital melanocytic naevus (1 patient encorafenib Part 1 arm), corneal dystrophy (1 patient Combo 450 arm), dermoid cyst (1 patient Combo 450 arm, 1 patient vemurafenib arm), Dowling-Degos disease (1 patient encorafenib Part 1 arm), dysplastic naevus syndrome (1 patient vemurafenib arm), hydrocele (1 patient encorafenib Part 1 arm, 1 patient vemurafenib arm), keratosis follicular (2 patients encorafenib Part 1 arm) and pectus carinatum (1 patient vemurafenib arm); in Study CMEK162A2301 included distichiasis (1 patient); in Study CMEK162X2201 included cleft foot (1 patient), colour blindness (2 patients), congenital cleft hand (1 patient), corneal dystrophy (2 patients), limb malformation (1 patient); and in Study CLGX818X2101 included acrokeratosis verruciformis (2 patients), keratosis follicular (1 patient) (see Section 5.4 for a discussion of coding issues for these terms).
[b] Preferred terms reported under this SOC in Study CMEK162X2201 included placental disorder (1 patient with verbatim term of "problems with residual placenta").
[c] Preferred terms reported under this SOC in Study CMEK162B2301 Part 1 included device failure (1 patient encorafenib Part 1 arm with verbatim term of "osteosyntesis failure", 1 patient vemurafenib arm with verbatim term of "faulty filling 6th tooth upper right").
[d] Preferred terms reported under this SOC in Study CMEK162B2301 Part 1 included death of relative (1 patient encorafenib Part 1 arm with verbatim term of "sadness due to mother's death").
Source: ISS Table 2.2.2.1

（2） 基本語による有害事象

Combo 投与併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 で，Combo 450 群での発現率が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した．Combo 投与併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 で，Combo 450 群での発現率が 1%超の Grade 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した．MEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と encorafenib 群の発現率の差が 5%超の Grade 別の有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，20%超の被験者に発現した有害事象は，悪心，下痢，嘔吐，疲労，関節痛，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，便秘及び頭痛であった．Combo 450 群では，10%超の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象［基本語（PT）］はなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び霧視が認められた被験者は，Part 1 の encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で 10%超多かった．さらに，下痢が認められた被験者は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群と比較して 10%超多く，便秘，嘔吐及び腹痛が認められた被験者は，Combo 450 群ではベムラフェニブ群と比較して 10%超多かった［ISS Table 2-7］．全般に，2 つの Combo 投与併合集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して，全体及び最大重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象（PT）の発現率にほとんど差は認められなかった．

日本人被験者において，Combo 450 群で認められた主な有害事象（2 名以上に発現）は，貧血（3/3 名），季節性アレルギー，倦怠感及び悪心（各 2/3 名）であった．Combo 300 群で認められた主な有害事象（2 名以上に発現）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5/7 名），網膜剥離（4/7 名），下痢，上腹部痛，嘔吐，節足動物咬傷，鼻咽頭炎，発熱，悪心，倦怠感及び筋肉痛（各 2/7 名）であった．Encorafenib 群で認められた主な有害事象（2 名以上に発現）は，脱毛症，悪心及び食欲減退（各 6/10 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群，斑状丘疹状皮疹，関節痛及び便秘（各 5/10 名），筋肉痛，嘔吐，体重減少及び頭痛（各 4/10 名），過角化，背部痛及びリパーゼ増加（各 3/10 名），そう痒症，皮膚乾燥，上腹部痛，血中クレアチニン増加，倦怠感，発熱，不安，不眠症及び貧血（各 2/10 名）であった．Binimetinib 群で認められた主な有害事象（5 名以上に発現）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（18/21 名），ざ瘡様皮膚炎（13/21 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（12/21 名），網膜剥離（11/21 名），下痢（10/21 名），リパーゼ増加，口内炎及び末梢性浮腫（各 8/21 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，皮膚乾燥，便秘及び発熱（各 7/21 名），アミラーゼ増加，眼瞼浮腫，発疹，疲労，食欲減退及び低アルブ

ミン血症（各 6/21 名），血中アルカリホスファターゼ増加，網膜色素上皮剥離，口唇炎，顔面浮腫及び爪囲炎（各 5/21 名）であった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群で発現率が 20%以上高かった有害事象は，貧血（3/3 名），悪心，季節性アレルギー及び倦怠感（各 2/3 名），咽頭炎，肝機能異常，顔面痛，血中クレアチニン増加，月経困難症，好中球減少症，子宮出血，痔出血，食欲減退，創合併症，体重減少，転倒，認知障害，頻尿，不眠症，末梢性浮腫，味覚異常，裂傷及び肛門びらん（各 1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo300 群で発現率が 20%以上高かった有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5/7 名），網膜剥離（4/7 名），倦怠感及び節足動物咬傷（各 2/7 名）であった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群で発現率が 20%以上高かった有害事象は，悪心及び食欲減退（各 6/10 名），斑状丘疹状皮疹及び便秘（各 5/10 名），体重減少（4/10 名），リパーゼ増加（3/10 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群で発現率が 20%以上高かった有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（18/21 名），ざ瘡様皮膚炎（13/21 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（12/21 名），網膜剥離（11/21 名），リパーゼ増加及び口内炎（各 8/21 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，発熱及び皮膚乾燥（各 7/21 名），アミラーゼ増加，眼瞼浮腫及び低アルブミン血症（各 6/21 名），血中アルカリホスファターゼ増加，口唇炎及び爪囲炎（各 5/21 名）であった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群にのみに認められた有害事象は，肝機能異常，顔面痛，月経困難症，子宮出血，創合併症及び肛門びらん（各 1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群にのみに認められた有害事象は，アルコール性胃炎，角膜障害，眼精疲労，顔面神経障害，季節性アレルギー，好酸球数増加，好酸球増加症，爪甲脱落症，低尿酸血症及び肋間神経痛（各 1/7 名）であった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群にのみに認められた有害事象は，アレルギー性結膜炎，誤嚥，好中球増加症，脂腺機能亢進，耳不快感，人格変化，水晶体混濁，椎間板炎，低酸素症，点状角膜炎，動脈硬化症，皮膚腫瘤，網膜症及び褥瘡性潰瘍（各 1/10 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群にのみに認められた有害事象は，頭部下垂症候群（2/21 名），アンモニア増加，しゃっくり，てんかん，感染性舌炎，肝機能異常，激越，血中コレステロール増加，血中甲状腺刺激ホルモン増加，口腔知覚不全，喉頭痛，甲状腺腫，骨折，挫傷，腫瘍出血，術後発熱，胆汁うっ滞性黄疸，腸閉塞，脳浮腫，白血球数増加，白癬感染，喘鳴及び齲歯（各 1/21 名）であった．

表 2.7.4.2-3　PT 別の有害事象（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 10%以上）（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Total	427 (100)	216 (99.5)	426 (98.4)	271 (98.9)	189 (98.4)	191 (99.5)	185 (99.5)
悪心	128 (30.0)	82 (37.8)	178 (41.1)	108 (39.4)	79 (41.1)	74 (38.5)	63 (33.9)
下痢	182 (42.6)	27 (12.4)	161 (37.2)	99 (36.1)	70 (36.5)	26 (13.5)	63 (33.9)
嘔吐	84 (19.7)	58 (26.7)	123 (28.4)	73 (26.6)	57 (29.7)	52 (27.1)	28 (15.1)
疲労	114 (26.7)	60 (27.6)	135 (31.2)	83 (30.3)	55 (28.6)	48 (25.0)	57 (30.6)
関節痛	31 (7.3)	93 (42.9)	100 (23.1)	68 (24.8)	49 (25.5)	84 (43.8)	83 (44.6)
血中ＣＫ増加	191 (44.7)	2 (0.9)	93 (21.5)	68 (24.8)	44 (22.9)	2 (1.0)	4 (2.2)
便秘	65 (15.2)	35 (16.1)	94 (21.7)	62 (22.6)	42 (21.9)	27 (14.1)	12 (6.5)
頭痛	25 (5.9)	61 (28.1)	74 (17.1)	54 (19.7)	42 (21.9)	52 (27.1)	35 (18.8)
無力症	60 (14.1)	42 (19.4)	47 (10.9)	38 (13.9)	35 (18.2)	37 (19.3)	34 (18.3)
発熱	53 (12.4)	31 (14.3)	82 (18.9)	43 (15.7)	35 (18.2)	29 (15.1)	52 (28.0)
腹痛	37 (8.7)	13 (6.0)	70 (16.2)	44 (16.1)	32 (16.7)	13 (6.8)	12 (6.5)
霧視	28 (6.6)	5 (2.3)	67 (15.5)	42 (15.3)	30 (15.6)	4 (2.1)	4 (2.2)
貧血	41 (9.6)	15 (6.9)	76 (17.6)	47 (17.2)	29 (15.1)	11 (5.7)	14 (7.5)
ＧＧＴ増加	15 (3.5)	23 (10.6)	44 (10.2)	38 (13.9)	29 (15.1)	21 (10.9)	21 (11.3)
皮膚乾燥	45 (10.5)	68 (31.3)	57 (13.2)	35 (12.8)	27 (14.1)	58 (30.2)	42 (22.6)
過角化	9 (2.1)	89 (41.0)	44 (10.2)	34 (12.4)	27 (14.1)	72 (37.5)	54 (29.0)
発疹	146 (34.2)	47 (21.7)	58 (13.4)	33 (12.0)	27 (14.1)	41 (21.4)	54 (29.0)
脱毛症	42 (9.8)	122 (56.2)	50 (11.5)	38 (13.9)	26 (13.5)	107 (55.7)	68 (36.6)
筋肉痛	42 (9.8)	64 (29.5)	55 (12.7)	36 (13.1)	26 (13.5)	54 (28.1)	34 (18.3)
浮動性めまい	25 (5.9)	10 (4.6)	46 (10.6)	31 (11.3)	24 (12.5)	9 (4.7)	5 (2.7)
上腹部痛	23 (5.4)	20 (9.2)	30 (6.9)	25 (9.1)	23 (12.0)	18 (9.4)	17 (9.1)
ＡＬＴ増加	41 (9.6)	11 (5.1)	63 (14.5)	35 (12.8)	21 (10.9)	10 (5.2)	14 (7.5)
高血圧	64 (15.0)	11 (5.1)	43 (9.9)	31 (11.3)	21 (10.9)	11 (5.7)	21 (11.3)
四肢痛	25 (5.9)	45 (20.7)	48 (11.1)	27 (9.9)	21 (10.9)	42 (21.9)	25 (13.4)
そう痒症	58 (13.6)	47 (21.7)	42 (9.7)	25 (9.1)	21 (10.9)	42 (21.9)	20 (10.8)
鼻咽頭炎	21 (4.9)	11 (5.1)	34 (7.9)	28 (10.2)	20 (10.4)	11 (5.7)	18 (9.7)
末梢性浮腫	174 (40.7)	19 (8.8)	54 (12.5)	33 (12.0)	20 (10.4)	15 (7.8)	20 (10.8)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; BID = twice daily; CK = creatine kinase; Combo = encorafenib plus binimetinib; GGT = gamma-glutamyl transferase; mg = milligram(s); QD = once daily

A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in that preferred term.

Preferred terms are sorted in descending frequency of the Combo 450 mg column of Study CMEK162B2301.

Source: ISS Table 2.2.3

表 2.7.4.2-4　PT 別の Grade 3 又は 4 の有害事象（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 1%超）（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Total	285 (66.7)	146 (67.3)	254 (58.7)	159 (58.0)	111 (57.8)	127 (66.1)	118 (63.4)
ＧＧＴ増加	6 (1.4)	10 (4.6)	26 (6.0)	22 (8.0)	18 (9.4)	9 (4.7)	6 (3.2)
血中ＣＫ増加	89 (20.8)	0	22 (5.1)	15 (5.5)	13 (6.8)	0	0
高血圧	34 (8.0)	6 (2.8)	18 (4.2)	16 (5.8)	11 (5.7)	6 (3.1)	6 (3.2)
ＡＬＴ増加	10 (2.3)	2 (0.9)	23 (5.3)	13 (4.7)	10 (5.2)	2 (1.0)	3 (1.6)
貧血	10 (2.3)	5 (2.3)	22 (5.1)	12 (4.4)	8 (4.2)	5 (2.6)	4 (2.2)
発熱	0	2 (0.9)	11 (2.5)	7 (2.6)	7 (3.6)	2 (1.0)	0
腹痛	3 (0.7)	4 (1.8)	8 (1.8)	5 (1.8)	5 (2.6)	4 (2.1)	1 (0.5)
下痢	8 (1.9)	3 (1.4)	13 (3.0)	9 (3.3)	5 (2.6)	3 (1.6)	4 (2.2)
嘔吐	8 (1.9)	9 (4.1)	14 (3.2)	6 (2.2)	3 (1.6)	9 (4.7)	2 (1.1)
ＡＳＴ増加	9 (2.1)	1 (0.5)	15 (3.5)	6 (2.2)	4 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.6)
疲労	15 (3.5)	4 (1.8)	10 (2.3)	6 (2.2)	4 (2.1)	1 (0.5)	4 (2.2)
高血糖	3 (0.7)	6 (2.8)	7 (1.6)	6 (2.2)	4 (2.1)	4 (2.1)	0
胸水	2 (0.5)	2 (0.9)	4 (0.9)	4 (1.5)	4 (2.1)	2 (1.0)	1 (0.5)
アミラーゼ増加	2 (0.5)	0	10 (2.3)	4 (1.5)	3 (1.6)	0	2 (1.1)
無力症	8 (1.9)	6 (2.8)	5 (1.2)	3 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.6)	8 (4.3)
脳出血	0	2 (0.9)	3 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.0)	1 (0.5)
浮動性めまい	0	0	3 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.6)	0	0
全身健康状態低下	15 (3.5)	3 (1.4)	8 (1.8)	4 (1.5)	3 (1.6)	3 (1.6)	8 (4.3)
頭痛	1 (0.2)	6 (2.8)	6 (1.4)	4 (1.5)	3 (1.6)	6 (3.1)	1 (0.5)
リパーゼ増加	3 (0.7)	3 (1.4)	17 (3.9)	6 (2.2)	3 (1.6)	2 (1.0)	2 (1.1)
悪心	5 (1.2)	8 (3.7)	16 (3.7)	7 (2.6)	3 (1.6)	8 (4.2)	3 (1.6)
肺炎	2 (0.5)	2 (0.9)	4 (0.9)	4 (1.5)	3 (1.6)	1 (0.5)	0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; CK = creatine kinase; Combo = encorafenib plus binimetinib; GGT = gamma-glutamyl transferase; mg = milligram(s); QD = once daily

A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in that preferred term.

Preferred terms are sorted in descending frequency of the Combo 450 mg column of Study CMEK162B2301.

Source: ISS Table 2.2.3

表 2.7.4.2-5　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と encorafenib 群の発現率の差が 5%超の Grade 別の有害事象（CMEK162B2301 試験 Part 1）

Preferred Term	Combo 450 mg QD N=192		Encorafenib 300 mg QD N=192		Difference in Percent Incidence (All Grades) (%)
	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	
下痢	70 (36.5)	5 (2.6)	26 (13.5)	3 (1.6)	23
血中ＣＫ増加	44 (22.9)	13 (6.8)	2 (1.0)	0	21.9
霧視	30 (15.6)	0	4 (2.1)	0	13.5
腹痛	32 (16.7)	5 (2.6)	13 (6.8)	4 (2.1)	9.9
貧血	29 (15.1)	8 (4.2)	11 (5.7)	5 (2.6)	9.4
浮動性めまい	24 (12.5)	3 (1.6)	9 (4.7)	0	7.8
便秘	42 (21.9)	0	27 (14.1)	0	7.8
網膜剥離	15 (7.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	7.3
視野欠損	14 (7.3)	0	2 (1.0)	0	6.3
筋痙縮	17 (8.9)	0	6 (3.1)	0	5.8
黄斑浮腫	11 (5.7)	1 (0.5)	0	0	5.7
ＡＬＴ増加	21 (10.9)	10 (5.2)	10 (5.2)	2 (1.0)	5.7
白内障	12 (6.3)	0	2 (1.0)	0	5.3
血中ＡＬＰ増加	16 (8.3)	1 (0.5)	6 (3.1)	0	5.2
高血圧	21 (10.9)	11 (5.7)	11 (5.7)	6 (3.1)	5.2
皮膚剥脱	1 (0.5)	0	11 (5.7)	0	-5.2
頭痛	42 (21.9)	3 (1.6)	52 (27.1)	6 (3.1)	-5.2
背部痛	18 (9.4)	1 (0.5)	29 (15.1)	5 (2.6)	-5.7
口内炎	4 (2.1)	0	15 (7.8)	1 (0.5)	-5.7
紅斑	13 (6.8)	0	24 (12.5)	1 (0.5)	-5.7
皮膚色素過剰	3 (1.6)	0	15 (7.8)	0	-6.2
乾燥症	4 (2.1)	0	16 (8.3)	0	-6.2
味覚異常	10 (5.2)	0	22 (11.5)	0	-6.3
発疹	27 (14.1)	2 (1.0)	41 (21.4)	4 (2.1)	-7.3
全身性そう痒症	4 (2.1)	0	18 (9.4)	0	-7.3
メラノサイト性母斑	3 (1.6)	0	18 (9.4)	0	-7.8
斑状丘疹状皮疹	3 (1.6)	0	18 (9.4)	1 (0.5)	-7.8
不眠症	18 (9.4)	0	35 (18.2)	5 (2.6)	-8.8
そう痒症	21 (10.9)	1 (0.5)	42 (21.9)	1 (0.5)	-11
四肢痛	21 (10.9)	2 (1.0)	42 (21.9)	2 (1.0)	-11
筋骨格痛	11 (5.7)	0	32 (16.7)	6 (3.1)	-11
体重減少	6 (3.1)	0	29 (15.1)	2 (1.0)	-12
食欲減退	16 (8.3)	0	40 (20.8)	1 (0.5)	-12.5
毛孔性角化症	9 (4.7)	0	33 (17.2)	0	-12.5
筋肉痛	26 (13.5)	0	54 (28.1)	19 (9.9)	-14.6
皮膚乾燥	27 (14.1)	0	58 (30.2)	0	-16.1
掌蹠角皮症	17 (8.9)	0	49 (25.5)	3 (1.6)	-16.6
関節痛	49 (25.5)	1 (0.5)	84 (43.8)	18 (9.4)	-18.3
過角化	27 (14.1)	1 (0.5)	72 (37.5)	7 (3.6)	-23.4
脱毛症	26 (13.5)	0	107 (55.7)	0	-42.2
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (6.8)	0	98 (51.0)	26 (13.5)	-44.2

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; CK = creatine phosphokinase; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); PPE = palmar-plantar erythrodysaesthesia; QD = once daily
Preferred terms are sorted by descending frequency of the difference in percent incidence column.
Source: ISS Table 2.2.3

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

全体として CMEK162B2301 試験では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 20%超の被験者に認められたものの，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群では 20%未満の被験者に認められた有害事象は，嘔吐，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，便秘及び頭痛であり，頭痛を除き，Combo 450 群と Combo 300 群での発現率の差は 10%以下であった（表 2.7.4.2-3），［5.3.5.1-2 Table 26］．10%超の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，Combo 450 群又は Combo 300 群では認められなかった（表 2.7.4.2-4），［5.3.5.1-2 Table 26］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で，Part 2 の Combo 300 群と比較して発現率が 5%超高かった有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した．この 2 つの併用投与群は同時に無作為化した群ではないため，認められた差に対する解釈は交絡する可能性があるが，試験の Part 1 及び Part 2 のいずれにも同時に無作為化した同一の対照群（encorafenib 300 mg QD）を，有害事象の発現率を補正するために用いた．Combo 450 群及び Combo 300 群での補正前及び補正後の発現率の差が 5%超の有害事象は，発疹，疲労，腹痛，嘔吐，貧血，霧視，頭痛及び黄斑浮腫であった．いずれの方法でも高い発現率が認められたことから，その差は高用量の encorafenib に起因するものであり，被験者集団での潜在的な違いによるものではないことが示唆された．

表 2.7.4.2-6 Combo 450 群と Combo 300 群の発現率の差が 5%超の有害事象（CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 初回解析）

	Study CMEK162B2301 Part 1	Study CMEK162B2301 Part 2 Initial	Difference in Percent Incidence Between Combo 450 and Combo 300 Adjusted for Difference in Encorafenib Single-agent Rates in Part 1 vs. Part 2	
Preferred Term	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Combo 300 mg QD N=257 n (%)	Unadjusted (All Grades) (%)	Adjusted (All Grades) (%)
嘔吐	57 (29.7)	39 (15.2)	14.5	6.4
悪心	79 (41.1)	70 (27.2)	13.9	4.0
頭痛	42 (21.9)	30 (11.7)	10.2	5.7
下痢	70 (36.5)	73 (28.4)	8.1	1.7
発疹	27 (14.1)	18 (7.0)	7.1	13.1
疲労	55 (28.6)	57 (22.2)	6.4	11.2
腹痛	32 (16.7)	27 (10.5)	6.2	7.7
皮膚乾燥	27 (14.1)	21 (8.2)	5.9	-1.7
貧血	29 (15.1)	24 (9.3)	5.8	6.1
霧視	30 (15.6)	26 (10.1)	5.5	5.8
黄斑浮腫	11 (5.7)	1 (0.4)	5.3	5.3
便秘	42 (21.9)	43 (16.7)	5.2	3.0

Abbreviations: Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); PT = preferred term; QD = once daily
Unadjusted difference: Combo 450 incidence – Combo 300 incidence
Adjusted difference: [Combo 450 incidence – encorafenib (Part 1) incidence] - [Combo 300 incidence – encorafenib (Part 2) incidence]
Preferred terms are sorted by descending frequency of the unadjusted difference in percent incidence column.
Note: No PTs were 5.0% higher in the Combo 300 arm compared to the Combo 450 arm (per unadjusted differences).
Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 14.3.1-1.3a; CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 14.3.1-1.3b

2） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

実施医療機関の医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現率は，投与群ごとのすべての有害事象の発現率と，概ね同様の傾向であった．実施医療機関の医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の詳細は，［ISS 2.1.1.2］に示した．

3） Grade 3 又は 4 の有害事象

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者で Part 1 の encorafenib 群又はベムラフェニブ群の被験者と比較して Grade 3 又は 4 の有害事象が少なかった（表 2.7.4.2-4）．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Part 1 の encorafenib 群で Combo 450 群と比較して 5%超多かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群［Combo 450 群：0%（0/192 名），Part 1 の encorafenib 群：13.5%（26/192 名）］，筋肉痛［Combo 450 群：0%（0/192 名），Part 1 の encorafenib 群：9.9%（19/192 名）］及び関節痛［Combo 450 群：0.5%（1/192 名），Part 1 の encorafenib 群：9.4%（18/192 名）］であり，ベムラフェニブ群では Combo 450 群と比較して 5%超多かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，関節痛［Combo 450 群：0.5%（1/192 名），ベムラフェニブ群：5.9%（11/186 名）］であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，2 名以上の被験者に認められた Grade 4 の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，脳出血及び死亡が各 1.0%（2/192 名）であった．全般的に，2 つの Combo 投与併合集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して，最大重症度での有害事象の発現率にほとんど差は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群では，2 名以上の被験者に認められた Grade 4 の有害事象は，中枢神経系転移 1.6%（3/192 名）及び脳出血 1.0%（2/192 名）であった．全般的に，encorafenib 300 mg 投与集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群と比較して，最大重症度での有害事象の発現率にほとんど差は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 のベムラフェニブ群では，2 名以上の被験者に認められた Grade 4 の有害事象は，全身健康状態低下 1.1%（2/186 名）であった．

Binimetinib 45 mg 投与集団で認められた有害事象の最大重症度は，Grade 4 が被験者の 13.1%（56/427 名），Grade 3 が被験者の 53.6%（229/427 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，2 名以上の被験者に認められた Grade 4 の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7.3%（31/427 名），低カリウム血症 0.7%（3/427 名），並びに呼吸困難，全身健康状態低下，腎不全，網膜静脈閉塞及び敗血症が各 0.5%（2/427 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して 5%超多かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった［binimetinib 45 mg 投与集団：20.8%（89/427 名），Combo 450 群：6.8%（13/192 名）］．

Encorafenib 及び binimetinib の併用投与を行った被験者集団では，それぞれの単剤投与を行った被験者集団と比較して，Grade 3 以上の有害事象の初発までの期間が遅延した．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，すべての被験者での Grade 3 以上の有害事象の初発までの期間の推定中央値は，Combo 450 群［8.4 カ月（95%CI：6.1～11.8，109 名）］では Part 1 の encorafenib 群［2.8 カ月（95%CI：1.2～5.8，124 名）］又はベムラフェニブ群［3.7 カ月（95%CI：2.4～6.5，114 名）］よりも長かった［ISS Figure 2-1］．2 つの Combo 投与併合集団のすべての被験者での Grade 3 以上の有害事象の初発までの期間の中央値は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と同様であった［Combo 450 投与集団：8.3 カ月（95%CI：6.1～10.2，156 名），Combo 投与併合集団：6.1 カ月（95%CI：4.6～8.2，250 名）］［ISS Figure 2.4.1］．Binimetinib 45 mg 投与集団のすべての被験者での Grade 3 又は 4 の有害事象の初発までの期間の中央値［2.1 カ月（95%CI：1.6～2.5，282 名）］は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して短く，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群のデータと同様であった［ISS Figure 2.4.1］．Combo 投与併合集団について，

有害事象が認められた被験者に対する投与ごとの Grade 3 又は 4 の有害事象の初発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 2.4.2］に示した．

全体として，CMEK162B2301 試験では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での有害事象が認められた Grade 別の被験者数は，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群と比較して，Grade 3 の有害事象の発現率が Combo 450 群［47.9%（92/192 名）］では Combo 300 群［37.7%（97/257 名）］と比較して高かったことを除き，他のすべての Grade で同様であった［ISS Table 2.2.4］［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-1.6b］．Grade 3 の有害事象の発現率が Combo 450 群では Combo 300 群と比較して高かった要因は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加［Combo 450 群：9.4%（18/192 名），Combo 300 群：4.7%（12/257 名）］及び発熱［Combo 450 群：3.6%（7/192 名），Combo 300 群：0%（0/257 名）］の発現率が高かったことである．

日本人被験者の Grade 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4.7-8，表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に示した．Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では 66.7%（2/3 名），Combo 300 群では 28.6%（2/7 名），encorafenib 群では 90.0%（9/10 名），binimetinib 群では 85.7%（18/21 名）であった．

Combo 450 群で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症及び貧血（各 1/3 名）であった．Combo 300 群で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，ぶどう膜炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1/7 名）であった．Encorafenib 群で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，関節痛（2/10 名），アミラーゼ増加，リパーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，体重減少，手掌・足底発赤知覚不全症候群，斑状丘疹状皮疹，悪心，発熱，椎間板炎，貧血，誤嚥及び高カリウム血症（各 1/10 名）であった．Binimetinib 群で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10/21 名），リパーゼ増加（3/21 名），高血圧（2/21 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン減少，気胸，胸水，鼻出血，喘鳴，高血糖，高尿酸血症，食欲減退，肺炎，皮膚感染，肝機能異常，胆汁うっ滞性黄疸，腸閉塞，疲労，リンパ球減少症，失神，蛋白尿，ざ瘡様皮膚炎及び腫瘍出血（各 1/21 名）であった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群で発現率が 20%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症及び貧血（各 1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo300 群で発現率が 20%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群で発現率が 20%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった．

Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群で発現率が 20%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10/21 名）であった.

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群にのみに認められた Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群にのみに認められた Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群にのみに認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，アミラーゼ増加，椎間板炎及び誤嚥（各 1/10 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群にのみに認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，鼻出血，喘鳴，高尿酸血症，肝機能異常，胆汁うっ滞性黄疸，腸閉塞，蛋白尿及び腫瘍出血（各 1/21 名）であった.

4） 有害事象の発現時期及び／又は持続時間

投与開始後 6 カ月以上経過して認められた有害事象を［ISS 2.1.1.4］に示した．全般的に，Combo 450 群では投与開始後 6 カ月以上経過して認められた有害事象の発現率は，Combo 450 群の有害事象全体の発現率と比較して大幅に低かったことから，長期間の曝露により併用投与の安全性プロファイルが悪化することはないことが示唆された.

2.7.4.2.1.2 死亡

1） 安全性データセットに含まれる試験での死亡

Combo 投与併合集団に含まれるすべての試験での投与期間中の死亡について，試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）のデータを収集した.

Combo 投与併合集団での投与期間中及び追跡期間中に認められたすべての死亡について，被験者ごとの一覧表を［ISS Listing 2.1.1］に示した．CMEK162B2301 試験 Part 2 での投与期間中及び追跡期間中に認められたすべての死亡について，被験者ごとの一覧表を［5.3.5.1-2 Listing 14.3.2-1.1b］に示した.

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，投与期間中の死亡率は 3 つの投与群で同様であった［Combo 450 群：8.9%（17/192 名），Part 1 の encorafenib 群：7.3%（14/192 名），ベムラフェニブ群：10.2%（19/186 名）］［ISS Table 2-9］．死亡率を曝露量で補正した，100 患者月の曝露量当たりの死亡数（各群の死亡数を 1 カ月当たりの総曝露量で割り，100 を乗じた補正値）は，Combo 450 群で 0.71，Part 1 の encorafenib 群で 0.75，ベムラフェニブ群で 1.23 であった［ISS Table 2-10］.

Combo 投与併合集団で解析を行ったすべてのグループでは，投与期間中の死亡の多くは悪性黒色腫によるものであった［ISS Table 2-9］．Encorafenib，binimetinib 又はその併用投与を行った被験者（CMEK162B2301 試験 Part 2 の被験者を含む）に対する，疾患進行以外の有害事象により投与期間中に死亡した被験者の一覧を表 2.7.4.2-7 に示した．

Combo 投与併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 2 で，疾患進行以外の有害事象による死亡についての叙述を［ISS 2.1.2］に示した．

日本人被験者で試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）の死亡は，Combo 450 群（3 名），Combo 300 群（7 名），encorafenib 群（10 名）及び binimetinib 群（21 名）のいずれにおいても認められなかった．

表 2.7.4.2-7　疾患進行以外の有害事象により投与期間中に死亡した encorafenib 単剤投与，binimetinib 単剤投与又は併用投与を行った被験者の一覧

Study	Patient ID	Age	Gender	Cause of death by PT	Study day of last dose	Study day of death
Broad Safety Set, Part 1						
Combo 450						
CMEK162 B2301 Part 1	a-004*	5[redacted]	F	死亡	148	148
	a-007*	3[redacted]	M	死亡	77	77
	a-005*	6[redacted]	M	多臓器機能不全症候群	15	37
	a-006*	5[redacted]	M	脳出血	230	246
	a-010*	7[redacted]	F	自殺既遂	9	24
	a-011*	4[redacted]	M	安楽死	256	268
CMEK162 X2110	k-002*	5[redacted]	F	死亡	56	86
	k-001*	6[redacted]	M	心筋梗塞	160	160
Encorafenib						
CMEK162 B2301 Part 1	a-008* [a]	5[redacted]	M	急性心筋梗塞	280	291
	a-009*	6[redacted]	F	死亡	377	377
CLGX818 X2102	v-001*	8[redacted]	M	肺炎	89	102
Binimetinib						
CMEK162 A2301	u-002*	6[redacted]	M	敗血症	80	88
	u-003*	6[redacted]	M	敗血症	15	16
	u-001*	7[redacted]	M	多臓器不全	22	23
	u-004*	5[redacted]	F	塞栓症	153	171
CMEK162 X2201	x-002*	4[redacted]	F	安楽死	116	132
	x-001*	5[redacted]	F	呼吸困難	95	96
CMEK162B2301 Part 2 Initial						
Combo 300						
CMEK162 B2301 Part 2	b-008* [b]	3[redacted]	M	心膜炎	157	157
	b-010*	5[redacted]	M	腎機能障害	29	54
	b-009* [c]	3[redacted]	M	梗塞	374	374

Abbreviations: Combo = encorafenib plus binimetinib; F = female; ID = identification number; M = male; PT = preferred term; SAE = serious adverse event

[a] CMEK162B2301 Patient a-008* , with a reported cause of death of acute myocardial infarction, also had an on-treatment Grade 5 SAE of acute myocardial infarction with a fatal outcome (ISS Listing 2.1.3; CMEK162B2301 Part 1 CSR Section 12.2.1.2).

[b] CMEK162B2301 Patient b-008* , with a reported cause of death of pericarditis, also had an on-treatment SAE of Grade 4 cardio-respiratory arrest with a fatal outcome (CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Listing 14.3.2-1.2b). The CIOMS narrative reported the patient died of cardiopulmonary arrest with pericarditis as a contributing factor.

[c] CMEK162B2301 Patient b-009* , with a reported cause of death of infarction, also had an on-treatment SAE of Grade 4 myocardial infarction with a fatal outcome (CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Listing 14.3.2-1.2b).

Source: ISS Listing 2.1.1; CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Listing 14.3.2-1.1b

＊新薬承認情報提供時に置換

疾患進行による死亡

Combo 投与併合集団に含まれるすべての試験での投与期間中あるいは encorafenib，binimetinib 又はその併用による最終投与後 30 日以内に死亡した 105 名の被験者のデータについて，治験依頼者が臨床的に精査した．

死亡した被験者 105 名中 83 名は疾患進行による死亡，17 名は疾患進行とは関連のない有害事象による死亡（表 2.7.4.2-7）と治験依頼者により判定された．残りの 5 名は疾患進行による死亡と実施医療機関の医師により判定されたが，encorafenib，binimetinib 又はその併用と死亡との因果関係が否定できない疾患進行以外の有害事象が認められることが明らかとなった．この 5 名に対する叙述の要約を以下に示した．

- ［CMEK162B2301 試験：被験者番号 a-012* ］

  （Combo 450 投与）：本被験者は 6[redacted] 歳の男性であり，腋窩，気管支肺，頸部，肝門，浅鼠径，耳下腺リンパ節，皮膚及び脾臓への転移が認められた．重篤な有害事象である全身健康状態低下（Grade 3）により，治験 417 日目に入院した．疾患進行により治験 424 日目に治験薬の投与を中止したが，疾患進行の判定方法に関する記録はなかった．本被験者は治験 428 日目，治験薬の最終投与後 4 日目に死亡した．死亡の主な理由は，基礎疾患であると記録された．死亡時点で，Grade 3 以上の有害事象の併存は認められなかった．

- ［CMEK162X2201 試験：被験者番号 x-003* ］

  （binimetinib 45 mg BID 投与）：本被験者は 6[redacted] 歳の女性であり，肝臓，腹壁，脾臓，縦隔リンパ節及び脳への転移が認められた．左室駆出率（LVEF）低下により治験 229 日目に治験薬の投与を中止した．本事象は，治験 31 日目に最初に診断され，治験薬の投与中断及び減量を何度も必要とした．本被験者は治験 249 日目，治験薬の最終投与後 20 日目に死亡した．疾患進行により死亡したと報告されたが，binimetinib 投与中止日時点での投与期間中の最終腫瘍評価の結果，放射線学的な疾患進行の形成は認められず「安定（SD）」であることが示された．

- ［CLGX818X2109 試験：被験者番号 w-001* ］

  （Combo 450 投与）：本被験者は 7[redacted] 歳の男性であり，治験登録時に皮膚，肝臓，肺，腋窩及び後縦隔リンパ節，小腸腸間膜，胸水及び腹水の原因となった胸膜への転移が認められた．治験 42 日目に重篤な有害事象である Grade 4 の敗血症が認められ，治験 44 日目に非重篤の Grade 3 の譫妄が認められた．本事象に対する精密診断の詳細は不明である．治験 43 日目より encorafenib 投与を中止した．併存した非重篤な有害事象である駆出率低下（Grade 2）のため，治験 29 日目より binimetinib 投与を中止した．本被験者は治験 47 日目に死亡し，死亡の主な理由は悪性黒色腫であると報告された．

＊新薬承認情報提供時に置換

ベースライン時以降の腫瘍評価は治験 21 日目の評価のみであり，結果は「SD」であった．

・ ［CLGX818X2109 試験：被験者番号 w-002* ］

（encorafenib 400 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID 投与）：本被験者は 5[redacted] 歳の男性であり，治験登録時に鼠径部及び気管分岐部リンパ節への転移が認められた．治験 34 日目に Grade 3 の直腸出血が認められ，腫瘍の浸潤のためと報告された．同日，治験薬の投与を中止した．本被験者は治験 39 日目，治験薬の最終投与後 5 日目に死亡し，実施医療機関の医師により，死因は疾患進行によって直腸出血が引き起こされたためと報告された．

・ ［CMEK162X2110 試験：被験者番号 k-003* ］

（encorafenib 600 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID 投与）：本被験者は 5[redacted] 歳の女性であり，胸膜，腹膜，肺，並びに縦隔及び気管分岐部リンパ節への転移が認められた．治験 78 日目に入院し，Grade 3 の悪心，嘔吐，低ナトリウム血症，急性腎障害及び血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加，Grade 2 の疲労，脱水及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，並びに Grade 1 の筋骨格系胸痛，腹壁血腫，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，腹部膨満及びカンジダ感染が認められた．治験 80 日目に治験薬の最終投与を行い，本被験者は治験 81 日目に疾患進行により死亡した．直近の腫瘍評価は治験 55 日目に実施し，結果は「SD」であった．剖検は実施されなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群及び encorafenib 群で投与期間中に死亡した 31 名のうち 27 名は，BIRC 判定，実施医療機関での X 線検査に基づく判定，又は脳脊髄液中の悪性腫瘍細胞に基づく判定により，疾患進行による死亡とされた．残りの 4 名（Combo 300 群：3 名，Part 2 の encorafenib 群：1 名）では，X 線検査又は細胞学的検査の報告はなかったが，実施医療機関の医師により疾患進行による死亡と判定された［5.3.5.1-2 Listing 14.2-1.1b， Listing 14.2-1.2b， Listing 14.3.2-1.1b］．上記の被験者について精査した結果，治験依頼者は，死因は基礎疾患によるものであるとする実施医療機関の医師の評価に同意した．上記の有害事象に対する簡潔な叙述を［ISS 2.1.2］に示した．

2） 継続中のその他の試験での死亡

人道的見地からの治験及び医師主導治験（2.7.4.1.1.24））の被験者について報告された，被験者ごとの重篤な有害事象の一覧表は，致命的な転帰となったものを含め，［5.3.5.4-1］

＊新薬承認情報提供時に置換

に示した．この一覧表には，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの安全性データベースに収集されたデータが含まれている．

人道的見地からの治験及び医師主導治験では，binimetinib 単剤投与，encorafenib 単剤投与又は encorafenib 及び binimetinib の併用投与を行った，転移性 NRAS 又は BRAF 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の被験者 30 名のうち，11 名に死亡の転帰に至った重篤な有害事象が認められた．この 11 名の被験者のうち，6 名は疾患進行，1 名は重篤な有害事象である肺炎及び敗血症，1 名は重篤な有害事象であるイレウス及び多臓器不全による死亡であった．その他の 3 名については被験者が死亡したこと以外の詳細情報は得られなかった．

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1） 安全性データセットに含まれる試験での重篤な有害事象

重篤な有害事象は，SOC 及び PT ごと（全体及び最大 Grade が 3 又は 4）に［ISS Table 2.3.1］，PT ごと（全体及び最大 Grade が 3 又は 4）に［ISS Table 2.3.2］に要約した．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，SOC 及び PT ごと（全体及び最大 Grade が 3 又は 4）に［ISS Table 2.3.3］に，PT ごと（全体及び最大 Grade が 3 又は 4）に［ISS Table 2.3.4］に要約した．Combo 投与併合集団に対するすべての重篤な有害事象の患者ごとの一覧表は［ISS Listing 2.1.3］に要約した．

併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 での，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 1%以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，重篤な有害事象が認められた患者の割合は，Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群では同様であったが，ベムラフェニブ群では若干高かった［Combo 450 群：34.4%（66/192 名），Part 1 の encorafenib 群：33.9%（65/192 名），ベムラフェニブ群：37.1%（69/186 名）］．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 5%超の被験者に発現した重篤な有害事象は，SOC の「胃腸障害」9.4%（18/192 名），「感染症および寄生虫症」8.9%（17/192 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」8.3%（16/192 名），「神経系障害」7.3%（14/192 名）であった［ISS Table 2.3.1］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 1%超の被験者に発現した重篤な有害事象は，発熱，腹痛，貧血，急性腎障害，脳出血，全身健康状態低下，肺炎，肺塞栓症及び嘔吐であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群で Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して 1%超多く認められた重篤な有害事象は，腹痛，急性腎障害及び肺炎であった．さらに，Combo 450 群では，重篤な有害事象の貧血及び肺塞栓症は，Part 1 の encorafenib 群と比較して 1%超多くの被験者に認められ，重篤な有害事象の脳出血は，ベムラフェニブ群と比較して 1%超多くの被験者に認められた．全般的に，2 つの Combo 投与併

合集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較した場合，有害事象全体及び最大重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象のいずれでも，重篤な有害事象の発現率の差はほとんど認められなかった.

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，最も多く認められた重篤な有害事象は 3.1%（6/192 名）に認められた発熱であったが，いずれも低血圧，悪寒，脱水，腎不全又は失神を伴わなかった．6 名中 2 名では発熱が再発し，4 名では疾患進行を含む併存する事象又は発熱の原因と考えられる感染症が認められた．上記被験者の詳細は，［ISS 2.1.3］に示した.

CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群で 1%超の被験者に発現した重篤な有害事象は，嘔吐，悪心及び発熱であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Part 1 の encorafenib 群で Combo 450 群と比較して 1%超多くの被験者に認められた重篤な有害事象は，悪心及び嘔吐であった．全般的に，encorafenib 300 mg 投与集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群と比較した場合，有害事象全体及び最大重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象のいずれでも，重篤な有害事象の発現率の差はほとんど認められなかった.

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群で認められた，臨床的に重要な可能性があるその他の重篤な有害事象を以下に示した.

- 急性腎障害は重篤な有害事象として Combo 450 群の被験者の 1.6%（3/192 名）及び Part 1 の encorafenib 群の被験者の 0.5%（1/192 名）に認められた［ISS Table 2-12］．上記被験者の多くに，急性腎不全の素因となる悪心及び嘔吐による経口摂取不良，下痢，並びに感染症（尿路感染症）に続発する脱水などの有害事象が先行して認められた．情報は［ISS 2.1.5.3.2］に示した.
- 重篤な有害事象である Grade 3 の横紋筋融解症が Combo 450 群の 1 名に認められ，治験薬の投与中止に至った［ISS 2.1.5.1.3.3］.
- 皮膚感染の重篤な有害事象は Combo 450 群全体で 5 名の被験者に認められ，その内訳は Grade 3 の蜂巣炎及び Grade 3 のレンサ球菌性蜂巣炎（2 件）が 1 名，Grade 3 の蜂巣炎が 1 名，Grade 3 の丹毒が 2 名，及び Grade 1 の帯状疱疹が 1 名であった．いずれの事象も回復した．Part 1 の encorafenib 群では，1 名に皮膚感染の重篤な有害事象である Grade 3 の丹毒が認められたが，回復した［5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-1.2a， Listing 14.3.2-1.7.1a， Listing 14.3.2-1.7.2a］.
- 出血は重篤な有害事象として Combo 450 群の被験者の 3.6%（7/192 名）［Grade 3 又は 4 は 3.1%（6/192 名）］及び Part 1 の encorafenib 群の被験者の 2.6%（5/192 名）［Grade 3 又は 4 は 2.1%（4/192 名）］に認められた（表 2.7.4.2-8）．Grade 3 又は 4 の出血の重篤な有害事象は，脳出血［Combo 450 群で 1.6%（3/192 名）及び Part 1 の

encorafenib 群で 1.0%（2/192 名）］及び頭蓋内腫瘍出血であり，いずれも関連する先行事象として新規の脳転移又は脳転移の進行が認められた［ISS 2.1.5.2.4］.

・ 肺塞栓症は重篤な有害事象として Combo 450 群の被験者の 1.6%（3/192 名）に認められ，Part 1 の encorafenib 群では認められなかった［5.3.5.1-1 Table 103］.

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベムラフェニブ群で Combo 450 群と比較して 1%超多くの被験者に認められた主な重篤な有害事象は，全身健康状態低下であった［ISS Table 2.3.1］.

Binimetinib 45 mg 投与集団では CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して 1%超多くの被験者に認められた主な重篤な有害事象は，全身健康状態低下であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では binimetinib 45 mg 投与集団と比較して 1%超多くの被験者に認められた重篤な有害事象は，腹痛，急性腎障害，貧血，脳出血，肺炎及び発熱であった［ISS Table 2.3.1］.

Encorafenib 及び binimetinib を併用投与した被験者集団では，それぞれを単剤投与した場合と比較して，binimetinib 及び encorafenib の併用により，重篤な有害事象の初発までの期間が長くなる傾向にあった．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，有害事象が認められた被験者での重篤な有害事象の初発までの期間の中央値は，Combo 450 群［3.5 カ月（95%CI：2.4～4.9），63 名］では Part 1 の encorafenib 群［1.8 カ月（95%CI：0.4～3.1），62 名］又はベムラフェニブ群［2.5 カ月（95%CI：1.9～3.4），63 名］と比較して長かった．重篤な有害事象の初発までの期間に対する Kaplan-Meier 曲線を CMEK162B2301 試験 Part 1 の投与群ごとに［ISS Figure 2-2］に示し，Combo 投与併合集団に対する Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 2.3.1］に示した．重篤な有害事象の初発までの期間に対する Kaplan-Meier 曲線を Combo 投与併合集団の有害事象が認められた被験者での投与群ごとに［ISS Figure 2.3.2］に示した.

日本人被験者の重篤な有害事象を表 2.7.4.7-11，表 2.7.4.7-12 及び表 2.7.4.7-13 に示した．重篤な有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では 33.3%（1/3 名），Combo 300 群では 28.6%（2/7 名），encorafenib 群では 30.0%（3/10 名），binimetinib 群では 38.1%（8/21 名）であった.

Combo 450 群で認められた重篤な有害事象は，貧血（1/3 名）であった．Combo 300 群で認められた重篤な有害事象は，ぶどう膜炎及び顔面神経障害（各 1/7 名）であった．Encorafenib 群で認められた重篤な有害事象は，関節痛，誤嚥及び発熱（各 1/10 名）であった．Binimetinib 群で認められた重篤な有害事象は，てんかん，気胸，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，高血糖，腫瘍出血，胆汁うっ滞性黄疸，肺炎，肺臓炎，鼻出血及び喘鳴（各 1/21 名）であった.

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群で発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象は，貧血（1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群で発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象はなかった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群で発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象はなかった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群で発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象はなかった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群にのみに認められた重篤な有害事象はなかった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群にのみに認められた重篤な有害事象は，顔面神経障害（1/7 名）であった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群にのみに認められた重篤な有害事象は，誤嚥（1/10 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群にのみに認められた重篤な有害事象は，てんかん，腫瘍出血，胆汁うっ滞性黄疸，鼻出血及び喘鳴（各 1/21 名）であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

全般的に，CMEK162B2301 試験では，重篤な有害事象が認められた被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群 34.4%（66/192 名）では，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群 29.2%（75/257 名）と比較して若干高かった（表 2.7.4.2-1）［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-1.7.1b］．Combo 450 群及び Combo 300 群の重篤な有害事象を比較した結果，高用量の encorafenib により被験者は著しく大きな毒性負荷に曝露されるわけではないことが示唆された．

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群で認められた，臨床的に重要な可能性があるその他の重篤な有害事象［5.3.5.1-2 12.3.2］は，以下のとおりである．

- 重篤な有害事象である Grade 2 の発熱が Combo 300 群の被験者の 0.8%（2/257 名）に認められた．1 名には 2 件の発熱が認められ，いずれも背景として感染症が同時に疑われる時点に発現しており，休薬及び抗生物質の投与による対処を行った．他方の 1 名には 1 件の発熱が認められ，抗生物質による治療を行い，治験薬の用量変更は行わなかった．
- 重篤な有害事象である全身健康状態低下が Combo 300 群の被験者の 1.6%（4/257 名）に認められた．4 名中 3 名では，重篤な有害事象である全身健康状態低下は疾患進行を伴っていた．Combo 300 群で重篤な有害事象である全身健康状態低下が認められた他の 1 名には，低ナトリウム血症が併存していたが，両事象とも回復し，被験者は治験薬の投与を再開した．

- 重篤な有害事象である痙攣発作が Combo 300 群の被験者の 1.6%（4/257 名）に認められたが，すべて中枢神経転移を併存していた．
- 重篤な有害事象である心筋梗塞が Combo 300 群の被験者の 1.2%（3/257 名）に認められた．3 名中 2 名では，高血圧（両名とも）を含む根底にある心疾患のリスク因子及び心臓病歴（虚血性心疾患，冠動脈ステント装着及び糖尿病，並びに心房細動，うっ血性心不全及びペースメーカー）との時間的な関連が認められた．他の 1 名には根底にある心疾患のリスク因子は認められなかったが，疾患進行（新規の脳転移の発現）と記録された 10 日後に発現した．
- 重篤な有害事象である急性腎障害が Combo 300 群の被験者の 0.8%（2/257 名）に認められたが，いずれも重症度は Grade 1 であり，治験薬の用量変更を必要とせずに回復した．
- Combo 300 群では，臨床的に重要なその他の重篤な有害事象として，形質細胞性骨髄腫及びギランバレー症候群が各 1 名の被験者に認められた．

以上の有害事象の詳細は，［ISS 2.1.3］に示した．

表 2.7.4.2-8　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の 1%以上に発現した PT 別，Grade 別の重篤な有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Total	141 (33.0)	69 (31.8)	158 (36.5)	98 (35.8)	66 (34.4)	65 (33.9)	69 (37.1)
Grade 3/4	116 (27.2)	58 (26.7)	142 (32.8)	87 (31.8)	57 (29.7)	54 (28.1)	60 (32.3)
発熱	0	3 (1.4)	15 (3.5)	6 (2.2)	6 (3.1)	3 (1.6)	2 (1.1)
Grade 3/4	0	2 (0.9)	9 (2.1)	5 (1.8)	5 (2.6)	2 (1.0)	0
腹痛	2 (0.5)	2 (0.9)	8 (1.8)	4 (1.5)	4 (2.1)	2 (1.0)	1 (0.5)
Grade 3/4	1 (0.2)	2 (0.9)	6 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.0)	1 (0.5)
貧血	3 (0.7)	1 (0.5)	8 (1.8)	5 (1.8)	4 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.1)
Grade 3/4	3 (0.7)	1 (0.5)	8 (1.8)	5 (1.8)	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性腎障害	1 (0.2)	2 (0.9)	4 (0.9)	3 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
Grade 3/4	0	1 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
脳出血	0	2 (0.9)	3 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.0)	1 (0.5)
Grade 3/4	0	2 (0.9)	3 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.0)	1 (0.5)
全身健康状態低下	16 (3.7)	2 (0.9)	8 (1.8)	4 (1.5)	3 (1.6)	2 (1.0)	6 (3.2)
Grade 3/4	15 (3.5)	2 (0.9)	7 (1.6)	3 (1.1)	2 (1.0)	2 (1.0)	6 (3.2)
肺炎	2 (0.5)	1 (0.5)	7 (1.6)	6 (2.2)	3 (1.6)	0	0
Grade 3/4	2 (0.5)	1 (0.5)	4 (0.9)	4 (1.5)	3 (1.6)	0	0
肺塞栓症	4 (0.9)	0	4 (0.9)	3 (1.1)	3 (1.6)	0	2 (1.1)
Grade 3/4	3 (0.7)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	1 (0.5)
嘔吐	5 (1.2)	6 (2.8)	17 (3.9)	5 (1.8)	3 (1.6)	6 (3.1)	2 (1.1)
Grade 3/4	4 (0.9)	6 (2.8)	11 (2.5)	4 (1.5)	2 (1.0)	6 (3.1)	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.2)	2 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
Grade 3/4	1 (0.2)	2 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
平衡障害	0	0	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
Grade 3/4	0	0	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
蜂巣炎	3 (0.7)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
Grade 3/4	3 (0.7)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0

表 2.7.4.2-8　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の 1%以上に発現した PT 別，Grade 別の重篤な有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）（続き）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
大腸炎	0	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
Grade 3/4	0	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
死亡	0	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
Grade 3/4	0	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
浮動性めまい	0	0	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
Grade 3/4	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
丹毒	3 (0.7)	1 (0.5)	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
Grade 3/4	3 (0.7)	1 (0.5)	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
心筋梗塞	0	0	4 (0.9)	3 (1.1)	2 (1.0)	0	0
Grade 3/4	0	0	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.5)	0	0
悪心	3 (0.7)	6 (2.8)	15 (3.5)	6 (2.2)	2 (1.0)	6 (3.1)	0
Grade 3/4	2 (0.5)	4 (1.8)	11 (2.5)	5 (1.8)	1 (0.5)	4 (2.1)	0
非心臓性胸痛	0	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
Grade 3/4	0	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
胸水	2 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
Grade 3/4	1 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
Grade 3/4	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	4 (0.9)	3 (1.1)	2 (1.0)	0	0
Grade 3/4	0	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0

Abbreviations: BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); QD = once daily

A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in that preferred term.
Preferred terms are sorted in descending frequency of the Combo 450 mg column of Study CMEK162B2301.
Source: ISS Table 2.3.2

2） 継続中のその他の試験での重篤な有害事象

人道的見地からの治験及び医師主導治験で報告された，被験者ごとの重篤な有害事象の一覧を，死亡に至った有害事象を含め，重篤な有害事象が認められた患者の一覧表［5.3.5.4-1］に示した．上記には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの安全性データベースに集積したデータが含まれている．人道的見地からの治験及び医師主導治験で報告された重篤な有害事象は，併合した安全性データで示された既知の事象であった．

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は，治験薬の投与中止に至った有害事象，休薬又は用量変更に至った有害事象及び追加加療に至った有害事象とした．

1） 投与中止に至った有害事象

併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 での，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 1%超に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，Combo 450 群で Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して若干低かったが，治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の割合は，投与群間で同様であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，1%超の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，ALT 増加及び AST 増加であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，投与中止に至った主な有害事象の発現率は，Combo 投与併合集団又は Combo 450 投与集団と比較して若干高かった．

投与中止に至った有害事象の発現率は，encorafenib 300 mg 投与集団［17.5%（38/217 名）］では CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群［14.1%（27/192 名）］よりも若干高かった．CMEK162B2301 試験 Part 1 のベムラフェニブ群では，1%超の被験者に発現した投与中止に至った有害事象は，関節痛，GGT 増加，光線過敏性反応，ALT 増加，AST 増加，肝毒性，悪心及び発疹であった．

Binimetinib 45 mg 投与集団では，投与中止に至った有害事象は，被験者の 24.1%（103/427 名）に認められた．1%超の被験者に発現した投与中止に至った有害事象は，駆出率減少，網膜静脈閉塞，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，末梢性浮腫，ざ瘡様皮膚炎及び全身健康状態低下であった．

日本人被験者の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-14，表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した．投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では

33.3%（1/3 名），Combo 300 群では 14.3%（1/7 名），encorafenib 群では 0.0%（0/10 名），binimetinib 群では 28.6%（6/21 名）であった．

Combo 450 群で認められた投与中止に至った有害事象は，好中球減少症（1/3 名）であった．Combo 300 群で認められた投与中止に至った有害事象は，ぶどう膜炎（1/7 名）であった．Binimetinib 群で認められた投与中止に至った有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2/21 名），アミラーゼ増加，リパーゼ増加，血中クレアチニン増加及び肺臓炎（各 1/21 名）であった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群で発現率が 20%以上高かった投与中止に至った有害事象は，好中球減少症（1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群で発現率が 20%以上高かった投与中止に至った有害事象はなかった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の Binimetinib 群で発現率が 20%以上高かった投与中止に至った有害事象はなかった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群にのみに認められた投与中止に至った有害事象は，好中球減少症（1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群にのみに認められた投与中止に至った有害事象はなかった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の Binimetinib 群にのみに認められた投与中止に至った有害事象は，アミラーゼ増加，リパーゼ増加及び血中クレアチニン増加（各 1/21 名）であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

全般的に，CMEK162B2301 試験では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群 12.5%（24/192 名）と CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群 12.5%（32/257 名）を比較した結果，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合に差が認められなかったことから，併用投与として高用量の encorafenib を追加しても負荷は増大せず，今回の重要な忍容性の測定では障害とはならなかったことが示された（表 2.7.4.2-1）［5.3.5.1-2 Table 35］．

表 2.7.4.2-9　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 1%超の PT 別，Grade 別の治験薬の投与中止に至った有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Total	103 (24.1)	38 (17.5)	45 (10.4)	28 (10.2)	24 (12.5)	27 (14.1)	31 (16.7)
Grade 3/4	70 (16.4)	29 (13.4)	33 (7.6)	24 (8.8)	22 (11.5)	21 (10.9)	18 (9.7)
ＡＬＴ増加	4 (0.9)	0	8 (1.8)	5 (1.8)	5 (2.6)	0	2 (1.1)
Grade 3/4	3 (0.7)	0	5 (1.2)	4 (1.5)	4 (2.1)	0	2 (1.1)
ＡＳＴ増加	4 (0.9)	0	8 (1.8)	5 (1.8)	5 (2.6)	0	2 (1.1)
Grade 3/4	4 (0.9)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	2 (1.1)
血中クレアチニン増加	0	0	5 (1.2)	3 (1.1)	2 (1.0)	0	0
Grade 3/4	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0
ＧＧＴ増加	0	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.6)
Grade 3/4	0	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.6)
頭痛	0	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
Grade 3/4	0	2 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; GGT = gamma-glutamyl transferase; mg = milligram(s); QD = once daily

A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in that preferred term.

Preferred terms are sorted in descending frequency of the Combo 450 mg column of Study CMEK162B2301.

Source: ISS Table 2.4.2

2） 休薬又は用量変更に至った有害事象

併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 での，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 2%超に発現した休薬又は用量変更に至った有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，休薬又は用量変更に至った有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して低かった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，5%超の被験者に発現した休薬又は用量変更に至った有害事象は，悪心，嘔吐及び駆出率減少であった．休薬又は用量変更に至った有害事象の発現率は，2 つの Combo 投与併合集団で，すべての有害事象及び最大重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象のいずれについても，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して同様であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群では，5%超の被験者に発現した休薬又は用量変更に至った有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，関節痛，筋肉痛，悪心，頭痛，過角化及び嘔吐であった．Encorafenib 300 mg 投与集団では，休薬又は用量変更に至った有害事象の発現率は，すべての有害事象及び最大重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象のいずれについても，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群と比較して同様であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 のベムラフェニブ群では，5%超の被験者に発現した休薬又は用量変更に至った有害事象は，関節痛，悪心，発熱，発疹，全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹であった．

Binimetinib 45 mg 投与集団では，休薬又は用量変更に至った有害事象は，66.7%の被験者に認められた．5%超の被験者に発現した休薬又は用量変更に至った有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，発疹，ざ瘡様皮膚炎，駆出率減少及び下痢であった．

日本人被験者の休薬又は用量変更に至った有害事象を表 2.7.4.7-17，表 2.7.4.7-18 及び表 2.7.4.7-19 に示した．休薬又は用量変更に至った有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では 66.7%（2/3 名），Combo 300 群では 57.1%（4/7 名），encorafenib 群では 100.0%（10/10 名），binimetinib 群では 85.7%（18/21 名）であった．

Combo 450 群で認められた休薬又は用量変更に至った有害事象は，好中球減少症，脱毛症及び貧血（各 1/3 名）であった．Combo 300 群で認められた休薬又は用量変更に至った有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び網膜剥離（各 2/7 名），顔面神経障害，筋肉痛及び末梢性ニューロパチー（各 1/7 名）であった．Encorafenib 群で認められた休薬又は用量変更に至った有害事象は，悪心，関節痛及び筋肉痛（各 2/10 名），アミラーゼ増加，インフルエンザ，リパーゼ増加，誤嚥，高カリウム血症，手掌・足底発赤知覚不全症候群，発熱，疲労及び貧血（各 1/10 名）であった．Binimetinib 群で認められた休薬又は用量変更

に至った有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8/21 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，網膜色素上皮剥離及び網膜剥離（各 3/21 名），ざ瘡様皮膚炎，口内炎及び食欲減退（各 2/21 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，リンパ節痛，悪心，筋肉痛，筋力低下，頚部痛，高血圧，高血糖，腫瘍出血，蛋白尿，肺炎，疲労，鼻出血，末梢性浮腫及び喘鳴（各 1/21 名）であった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群で発現率が 20%以上高かった休薬又は用量変更に至った有害事象は，好中球減少症，脱毛症及び貧血（各 1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群で発現率が 20%以上高かった休薬又は用量変更に至った有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び網膜剥離（各 2/7 名）であった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群で発現率が 20%以上高かった休薬又は用量変更に至った有害事象はなかった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群で発現率が 20%以上高かった休薬又は用量変更に至った有害事象はなかった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群にのみに認められた休薬又は用量変更に至った有害事象は，脱毛症（1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群にのみに認められた休薬又は用量変更に至った有害事象は，顔面神経障害及び末梢性ニューロパチー（各 1/7 名）であった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群にのみに認められた休薬又は用量変更に至った有害事象は，アミラーゼ増加及び誤嚥（各 1/10 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群にのみに認められた休薬又は用量変更に至った有害事象は，食欲減退（2/21 名），リンパ節痛，高血糖，腫瘍出血，鼻出血及び喘鳴（各 1/21 名）であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群［47.9%（92/192 名）］と CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群［44.7%（115/257 名）］では，休薬又は用量変更に至った有害事象が認められた被験者の割合は同様であったが，Grade 3 又は 4 の有害事象については Combo 450 群で 32.8%（63/192 名），Combo 300 群で 23.0%（59/257 名）と，大きな差が認められた．休薬又は用量変更に至った有害事象は 2 つの Combo 群で異なっており，5%超の被験者に発現した主な有害事象は，Combo 450 群では悪心 8.3%（16/192 名），嘔吐 6.8%（13/192 名）及び駆出率減少 5.2%（10/192 名），Combo 300 群では下痢 5.4%（14/257 名）であった（表 2.7.4.2-10），［5.3.5.1-2 Table 37］．休薬又は用量変更に至った Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では

Combo 300 群と比較して高く，Combo 450 群及び Combo 300 群での発現率の差が 2%超であった有害事象は，発熱がそれぞれ 2.1%（4/192 名）及び 0%（0/257 名），GGT 増加がそれぞれ 4.7%（9/192 名）及び 2.3%（6/257 名）であった（表 2.7.4.2-10），［5.3.5.1-2 Table 37］.

休薬又は用量変更に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は，Combo 450 群では Combo 300 群と比較して高かったが，Combo 450 群での相対的用量強度に対する影響はほとんど認められず（encorafenib に対して 100%，binimetinib に対して 99.6%），Combo 300 群での相対的用量強度（encorafenib に対して 100%，binimetinib に対して 99.8%）とほぼ同様であった（表 2.7.4.1-3），［5.3.5.1-2 Table 23］.

表 2.7.4.2-10　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 2%超の PT 別，Grade 別の休薬又は用量変更に至った有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Total	285 (66.7)	152 (70.0)	212 (49.0)	130 (47.4)	92 (47.9)	135 (70.3)	114 (61.3)
Grade 3/4	176 (41.2)	93 (42.9)	142 (32.8)	88 (32.1)	63 (32.8)	85 (44.3)	71 (38.2)
悪心	18 (4.2)	17 (7.8)	26 (6.0)	18 (6.6)	16 (8.3)	17 (8.9)	14 (7.5)
Grade 3/4	3 (0.7)	5 (2.3)	6 (1.4)	4 (1.5)	3 (1.6)	5 (2.6)	2 (1.1)
嘔吐	19 (4.4)	10 (4.6)	23 (5.3)	16 (5.8)	13 (6.8)	10 (5.2)	4 (2.2)
Grade 3/4	5 (1.2)	4 (1.8)	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.5)	4 (2.1)	1 (0.5)
駆出率減少	26 (6.1)	0	18 (4.2)	14 (5.1)	10 (5.2)	0	0
Grade 3/4	5 (1.2)	0	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
ＧＧＴ増加	1 (0.2)	5 (2.3)	11 (2.5)	10 (3.6)	9 (4.7)	4 (2.1)	2 (1.1),0
Grade 3/4	1 (0.2)	3 (1.4)	10 (2.3)	9 (3.3)	9 (4.7)	3 (1.6)	0
発熱	10 (2.3)	5 (2.3)	19 (4.4)	10 (3.6)	8 (4.2)	5 (2.6)	14 (7.5)
Grade 3/4	0	2 (0.9)	5 (1.2)	4 (1.5)	4 (2.1)	2 (1.0)	0
ＡＬＴ増加	7 (1.6)	4 (1.8)	30 (6.9)	15 (5.5)	7 (3.6)	4 (2.1)	4 (2.2)
Grade 3/4	4 (0.9)	2 (0.9)	17 (3.9)	8 (2.9)	6 (3.1)	2 (1.0)	1 (0.5)
下痢	24 (5.6)	4 (1.8)	18 (4.2)	11 (4.0)	7 (3.6)	4 (2.1)	9 (4.8)
Grade 3/4	4 (0.9)	0	5 (1.2)	3 (1.1)	1 (0.5)	0	3 (1.6)
ＡＳＴ増加	10 (2.3)	2 (0.9)	24 (5.5)	10 (3.6)	6 (3.1)	2 (1.0)	3 (1.6)
Grade 3/4	2 (0.5)	0	9 (2.1)	2 (0.7)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血中ＣＫ増加	80 (18.7)	0	11 (2.5)	8 (2.9)	6 (3.1)	0	1 (0.5)
Grade 3/4	65 (15.2)	0	6 (1.4)	4 (1.5)	3 (1.6)	0	0
腹痛	3 (0.7)	3 (1.4)	10 (2.3)	7 (2.6)	5 (2.6)	3 (1.6)	2 (1.1)
Grade 3/4	0	1 (0.5)	4 (0.9)	3 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.5)	0
貧血	2 (0.5)	2 (0.9)	8 (1.8)	4 (1.5)	4 (2.1)	2 (1.0)	2 (1.1)
Grade 3/4	2 (0.5)	2 (0.9)	5 (1.2)	2 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)

表 2.7.4.2-10　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 2%超の PT 別，Grade 別の休薬又は用量変更に至った有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）（続き）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
関節痛	1 (0.2)	26 (12.0)	10 (2.3)	6 (2.2)	4 (2.1)	24 (12.5)	16 (8.6)
Grade 3/4	1 (0.2)	16 (7.4)	4 (0.9)	1 (0.4)	0	14 (7.3)	8 (4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.5)	8 (1.8)	7 (2.6)	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
Grade 3/4	0	0	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.5)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	11 (2.5)	6 (2.2)	4 (2.1)	0	4 (2.2)
Grade 3/4	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
浮動性めまい	1 (0.2)	0	5 (1.2)	4 (1.5)	4 (2.1)	0	0
Grade 3/4	0	0	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	0
疲労	10 (2.3)	6 (2.8)	12 (2.8)	6 (2.2)	4 (2.1)	4 (2.1)	7 (3.8)
Grade 3/4	7 (1.6)	2 (0.9)	4 (0.9)	4 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
過角化	0	16 (7.4)	4 (0.9)	4 (1.5)	4 (2.1)	10 (5.2)	2 (1.1)
Grade 3/4	0	9 (4.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	6 (3.1)	0
高血圧	15 (3.5)	1 (0.5)	7 (1.6)	6 (2.2)	4 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.1)
Grade 3/4	12 (2.8)	1 (0.5)	7 (1.6)	6 (2.2)	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
網膜剥離	18 (4.2)	1 (0.5)	6 (1.4)	5 (1.8)	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
Grade 3/4	0	0	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; CK = ceatine kinase; Combo = encorafenib plus binimetinib; GGT = gamma-glutamyl transferase; mg = milligram(s); QD = once daily

A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in that preferred term.

Preferred terms are sorted in descending frequency of the Combo 450 mg column of Study CMEK162B2301.

Source: ISS Table 2.4.4

3） 追加治療に至った有害事象

併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 での，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 1%超に発現した追加治療に至った有害事象を表 2.7.4.2-11 に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，有害事象に対する追加治療に至った被験者の割合は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して低かった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，10%超の被験者に発現した追加治療に至った有害事象は，悪心，下痢，便秘及び貧血であった．

追加治療に至った有害事象が認められた被験者の割合は，悪心及び嘔吐が Combo 投与併合集団では Combo 450 投与集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して高かったことを除き，2 つの Combo 投与併合集団で，すべての有害事象及び最大重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象のいずれについても同様であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群では，10%超の被験者に発現した追加治療に至った有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，関節痛，悪心，掌蹠角皮症，過角化，頭痛，筋肉痛，そう痒症，四肢痛，筋骨格痛，不眠症，発疹及び背部痛であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群では，追加治療に至った有害事象の発現率は，すべての有害事象及び最大重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象のいずれについても，ほとんどの PT で，encorafenib 300 mg 投与集団と比較して同様であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 のベムラフェニブ群では，10%超の被験者に発現した追加治療に至った有害事象は，関節痛，発熱，発疹，過角化，悪心，皮膚乾燥，下痢及び斑状丘疹状皮疹であった．

Binimetinib 45 mg 投与集団では，追加治療に至った有害事象は 92.3%の被験者に認められた．10%超の被験者に発現した追加治療に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎，発疹，末梢性浮腫，下痢，悪心及び高血圧であった．

［ISS 2.1.4.3］に示した特定のクラスの併用薬の使用は，使用率及び治療に至った有害事象の種類の点で追加治療に至った有害事象で報告されたものと同様であり，さらに encorafenib 及び binimetinib の併用投与により encorafenib 単剤投与又は binimetinib 単剤投与と比較して改善した有害事象プロファイルと同様であった．

日本人被験者の追加治療に至った有害事象を表 2.7.4.7-20，表 2.7.4.7-21 及び表 2.7.4.7-22 に示した．追加治療に至った有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では 100.0%（3/3 名），Combo 300 群では 85.7%（6/7 名），encorafenib 群では 100.0%（10/10 名），binimetinib 群では 100.0%（21/21 名）であった．

Combo 450 群で認められた追加治療に至った有害事象は，悪心（2/3 名），季節性アレルギー，便秘，月経困難症，痔出血，食欲減退，創合併症，認知障害，貧血，頻尿，不眠症，裂傷及び肛門びらん（各 1/3 名）であった．Combo 300 群で認められた追加治療に至った有害事象は，悪心，節足動物咬傷及び発熱（各 2/7 名），季節性アレルギー，便秘，ぶどう膜炎，アルコール性胃炎，インフルエンザ，角膜障害，眼精疲労，顔面神経障害，気管支炎，筋肉痛，紅斑，塞栓症，上腹部痛，尋常性白斑，接触性皮膚炎，背部痛，鼻咽頭炎，鼻炎，末梢性ニューロパチー及び嘔吐（各 1/7 名）であった．Encorafenib 群で認められた追加治療に至った有害事象は，悪心（6/10 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び便秘（各 5/10 名），関節痛及び筋肉痛（各 4/10 名），頭痛，背部痛及び斑状丘疹状皮疹（各 3/10 名），そう痒症，過角化，上腹部痛，発熱，不安及び不眠症（各 2/10 名），ざ瘡，アミラーゼ増加，アレルギー性結膜炎，インフルエンザ，ケラトアカントーマ，リパーゼ増加，化膿性肉芽腫，癌疼痛，眼瞼炎，丘疹性皮疹，筋骨格痛，誤嚥，口腔咽頭痛，口内乾燥，高カリウム血症，高尿酸血症，脂漏性皮膚炎，食欲減退，舌変色，全身性そう痒症，全身性皮疹，椎間板炎，動脈硬化症，尿路感染，発疹，皮膚良性新生物，鼻咽頭炎，貧血，頻尿，嘔吐及び膀胱炎（各 1/10 名）であった．Binimetinib 群で認められた追加治療に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（13/21 名），皮膚乾燥及び便秘（各 7/21 名），下痢，口内炎及び発熱（各 6/21 名），爪囲炎及び発疹（各 5/21 名），そう痒症及び口唇炎（各 4/21 名），頚部痛，高血圧及び鼻咽頭炎（各 3/21 名），悪心，食欲減退，背部痛，不眠症及び末梢性浮腫（各 2/21 名），しゃっくり，てんかん，ヘモグロビン減少，胃腸炎，咽頭炎，感染性舌炎，肝機能異常，関節腫脹，眼乾燥，顔面浮腫，気胸，胸水，筋骨格痛，筋肉痛，激越，結膜炎，血中カリウム減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，股部白癬，口内乾燥，喉頭痛，高リン酸塩血症，高血糖，高尿酸血症，挫傷，四肢痛，歯肉炎，腫瘍出血，術後発熱，処置による疼痛，上気道感染，神経痛，接触性皮膚炎，舌炎，胆汁うっ滞性黄疸，弾発指，腸閉塞，低アルブミン血症，頭痛，尿路感染，脳浮腫，肺炎，肺臓炎，白癬感染，斑状丘疹状皮疹，皮下組織膿瘍，皮膚感染，皮膚亀裂，皮膚潰瘍，鼻出血，腹水，喘鳴，肛門の炎症，譫妄及び齲歯（各 1/21 名）であった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群で発現率が 20%以上高かった追加治療に至った有害事象は，悪心（2/3 名），季節性アレルギー，月経困難症，痔出血，食欲減退，創合併症，認知障害，貧血，頻尿，不眠症，便秘，裂傷及び肛門びらん（各 1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群で発現率が 20%以上高かった追加治療に至った有害事象は節足動物咬傷（2/7 名）であった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群で発現率が 20%以上高かった追加治療に至った有害事象は，悪心（6/10 名），便秘（5/10 名），筋肉痛（4/10

名），斑状丘疹状皮疹（3/10 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群で発現率が 20%以上高かった追加治療に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（13/21 名），皮膚乾燥及び便秘（各 7/21 名），口内炎及び発熱（各 6/21 名），爪囲炎（5/21 名）であった．

Combo 450 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群にのみに認められた追加治療に至った有害事象は，季節性アレルギー，月経困難症，痔出血，創合併症，認知障害，頻尿及び肛門びらん（各 1/3 名）であった．Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群にのみに認められた追加治療に至った有害事象は，節足動物咬傷（2/7 名），季節性アレルギー，アルコール性胃炎，角膜障害，眼精疲労，顔面神経障害，接触性皮膚炎，鼻炎及び末梢性ニューロパチー（各 1/7 名）であった．Encorafenib 300 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の encorafenib 群にのみに認められた追加治療に至った有害事象は，アミラーゼ増加，アレルギー性結膜炎，リパーゼ増加，化膿性肉芽腫，誤嚥，高尿酸血症，椎間板炎，動脈硬化症，皮膚良性新生物，頻尿及び膀胱炎（各 1/10 名）であった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の binimetinib 群にのみに認められた追加治療に至った有害事象は，口唇炎（4/21 名），しゃっくり，てんかん，感染性舌炎，肝機能異常，激越，喉頭痛，高尿酸血症，挫傷，歯肉炎，腫瘍出血，術後発熱，胆汁うっ滞性黄疸，弾発指，腸閉塞，低アルブミン血症，脳浮腫，白癬感染，鼻出血，喘鳴及び齲歯（各 1/21 名）であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験で，追加治療に至った有害事象が認められた被験者の割合は Part 1 の Combo 450 群で 85.9%（165/192 名），Part 2 の Combo 300 群で 82.1%（211/257 名）と同様であった．追加治療に至った有害事象のうち，悪心は Combo 450 群で 20.3%（39/192 名），Combo 300 群で 10.5%（27/257 名）に認められ，両群間で大きな差がみられた（表 2.7.4.2-11），［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-1.13b］．Combo 300 群では，追加治療に至った有害事象で 20%超の被験者に認められたものはなかった．追加治療に至った Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた被験者は，Combo 450 群で 34.9%（67/192 名），Combo 300 群で 30.0%（77/257 名）と同様であった．Combo 450 群で Combo 300 群と比較して発現率が 2%超高かった追加治療に至った Grade 3 又は 4 の有害事象は，発熱及び高血圧であった．

表 2.7.4.2-11　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 1%超の PT 別，Grade 別の追加治療に至った有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
Total	394 (92.3)	205 (94.5)	364 (84.1)	236 (86.1)	165 (85.9)	181 (94.3)	171 (91.9)
Grade 3/4	163 (38.2)	120 (55.3)	160 (37.0)	101 (36.9)	67 (34.9)	106 (55.2)	91 (48.9)
悪心	54 (12.6)	49 (22.6)	104 (24.0)	57 (20.8)	39 (20.3)	42 (21.9)	26 (14.0)
Grade 3/4	3 (0.7)	8 (3.7)	13 (3.0)	6 (2.2)	2 (1.0)	8 (4.2)	3 (1.6)
下痢	63 (14.8)	7 (3.2)	60 (13.9)	37 (13.5)	24 (12.5)	7 (3.6)	20 (10.8)
Grade 3/4	5 (1.2)	2 (0.9)	9 (2.1)	6 (2.2)	4 (2.1)	2 (1.0)	0
便秘	42 (9.8)	24 (11.1)	52 (12.0)	34 (12.4)	22 (11.5)	17 (8.9)	5 (2.7)
Grade 3/4	2 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
貧血	20 (4.7)	7 (3.2)	39 (9.0)	24 (8.8)	20 (10.4)	6 (3.1)	6 (3.2)
Grade 3/4	9 (2.1)	4 (1.8)	20 (4.6)	10 (3.6)	8 (4.2)	4 (2.1)	4 (2.2)
嘔吐	26 (6.1)	20 (9.2)	52 (12.0)	21 (7.7)	19 (9.9)	19 (9.9)	5 (2.7)
Grade 3/4	6 (1.4)	5 (2.3)	7 (1.6)	2 (0.7)	2 (1.0)	5 (2.6)	2 (1.1)
発熱	31 (7.3)	14 (6.5)	43 (9.9)	22 (8.0)	18 (9.4)	13 (6.8)	36 (19.4)
Grade 3/4	0	2 (0.9)	9 (2.1)	6 (2.2)	6 (3.1)	2 (1.0)	0
頭痛	10 (2.3)	37 (17.1)	26 (6.0)	19 (6.9)	16 (8.3)	33 (17.2)	17 (9.1)
Grade 3/4	1 (0.2)	5 (2.3)	6 (1.4)	4 (1.5)	3 (1.6)	5 (2.6)	1 (0.5)
腹痛	13 (3.0)	3 (1.4)	30 (6.9)	22 (8.0)	15 (7.8)	3 (1.6)	7 (3.8)
Grade 3/4	3 (0.7)	1 (0.5)	8 (1.8)	5 (1.8)	5 (2.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
過角化	5 (1.2)	48 (22.1)	22 (5.1)	19 (6.9)	15 (7.8)	34 (17.7)	30 (16.1)
Grade 3/4	0	6 (2.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
関節痛	7 (1.6)	58 (26.7)	33 (7.6)	22 (8.0)	14 (7.3)	50 (26.0)	51 (27.4)
Grade 3/4	0	16 (7.4)	4 (0.9)	1 (0.4)	0	14 (7.3)	7 (3.8)
高血圧	52 (12.2)	4 (1.8)	23 (5.3)	21 (7.7)	14 (7.3)	4 (2.1)	15 (8.1)
Grade 3/4	25 (5.9)	4 (1.8)	15 (3.5)	13 (4.7)	9 (4.7)	4 (2.1)	4 (2.2)

表 2.7.4.2-11　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での発現率が 1%超の PT 別，Grade 別の追加治療に至った有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）（続き）

	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1		
Preferred Term	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)
不眠症	12 (2.8)	33 (15.2)	13 (3.0)	11 (4.0)	11 (5.7)	23 (12.0)	8 (4.3)
Grade 3/4	0	4 (1.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
発疹	102 (23.9)	26 (12.0)	19 (4.4)	12 (4.4)	11 (5.7)	23 (12.0)	34 (18.3)
Grade 3/4	11 (2.6)	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	6 (3.2)
上気道感染	5 (1.2)	2 (0.9)	15 (3.5)	13 (4.7)	11 (5.7)	2 (1.0)	4 (2.2)
Grade 3/4	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	12 (2.8)	13 (6.0)	12 (2.8)	10 (3.6)	10 (5.2)	11 (5.7)	8 (4.3)
Grade 3/4	1 (0.2)	2 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
皮膚乾燥	14 (3.3)	23 (10.6)	20 (4.6)	13 (4.7)	10 (5.2)	19 (9.9)	21 (11.3)
Grade 3/4	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); QD = once daily
A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in that preferred term.
Preferred terms are sorted in descending frequency of the Combo 450 mg column of Study CMEK162B2301.
Source: ISS Table 2.4.6

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別又は症候群別の有害事象の解析として，注目すべき有害事象を本項に要約した．注目すべき有害事象は，binimetinib 及び encorafenib の臨床的に重要なリスク又は潜在的なリスクに相当する事象とし，binimetinib 及び encorafenib の非臨床及び臨床開発プログラムで集積したデータ，並びに MEK 阻害薬及び BRAF 阻害薬の既知のクラスエフェクトから特定した．薬剤に起因する有害事象のグループを構成する事象を同定するため，複数の検索基準を用いて，Combo 投与併合集団に対して事前に定義した検索を実施した．上記の有害事象のグループは，binimetinib 及び／又は encorafenib の投与と関連する臨床的に注目すべき有害事象，又は性質が類似した有害事象で構成されている．このように，注目すべき有害事象を有害事象のグループとして報告する目的は，関連する可能性があるすべての有害事象を把握し，広く解析することで，薬物有害反応の定義付け及び特徴の明確化に役立てることである．但し，注目すべき有害事象の分類は薬物有害反応を表しているのではなく，薬物有害反応については 2.7.4.2.1.6 に記載した．

Combo 投与併合集団に対する binimetinib 及び encorafenib の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-12，注目すべき有害事象（すべての有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象）を表 2.7.4.2-13 に示した．Combo 投与併合集団に対する，binimetinib 及び encorafenib の注目すべき重篤な有害事象の要約を，それぞれ［ISS Table 2.5.2a］及び［ISS Table 2.5.2b］に示した．Combo 投与併合集団に対する，binimetinib 及び encorafenib の注目すべき有害事象の一覧表を被験者ごとに，それぞれ［ISS Listing 2.1.7a］及び［ISS Listing 2.1.7b］に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，治験薬への曝露期間の中央値は，Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群の被験者よりも 1.6 倍及び 1.9 倍長く，Combo 450 群で治験薬投与期間が 48 週以上の被験者は 52.6%であったが，Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群で，治験薬投与期間が 48 週以上の被験者は，それぞれ 39.1%及び 25.3%であった（表 2.7.4.1-3）．以上に示した治験薬への曝露期間は，安全性評価を考える上で重要である．

日本人被験者に対する binimetinib 及び encorafenib の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.7-23 に示した．Binimetinib の注目すべき有害事象の発現率は，Combo 450 群で 66.7%（2/3 名），Combo 300 群で 100.0%（7/7 名），encorafenib 群で 90.0%（9/10 名）及び binimetinib 群で 100.0%（21/21 名）であった．Encorafenib の注目すべき有害事象の発現率は，Combo 450 群で 66.7%（2/3 名），Combo 300 群で 100.0%（7/7 名），encorafenib 群で 100.0%（10/10 名）及び binimetinib 群で 100.0%（21/21 名）であった．

重症度ごとに解析した結果， binimetinib の注目すべき Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は，Combo 450 群で 0.0%（0/3 名），Combo 300 群で 28.6%（2/7 名），encorafenib 群で

30.0%（3/10 名）及び binimetinib 群で 66.7%（14/21 名）であった．Encorafenib の注目すべき Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は，Combo 450 群で 0.0%（0/3 名），Combo 300 群で 28.6%（2/7 名），encorafenib 群で 30.0%（3/10 名）及び binimetinib 群で 61.9%（13/21 名）であった．

Binimetinib の注目すべき重篤な有害事象の発現率は，Combo 450 群で 0.0%（0/3 名），Combo 300 群で 14.3%（1/7 名），encorafenib 群で 0.0%（0/10 名）及び binimetinib 群で 19.0%（4/21 名）であった．Encorafenib の注目すべき重篤な有害事象の発現率は，Combo 450 群で 0.0%（0/3 名），Combo 300 群で 28.6%（2/7 名），encorafenib 群で 0.0%（0/10 名）及び binimetinib 群で 4.8%（1/21 名）であった．

表 2.7.4.2-12　注目すべき有害事象の要約（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の初回解析）

	Broad Safety Set, Part 1							CMEK162B2301 Safety Set, Part 2 Initial	
	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1			Study CMEK162B2301 Part 2	
Category	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)	Combo 300 mg QD N=257 n (%)	Encorafenib 300 mg QD (Part 1 + Part 2) N=276 n (%)
Binimetinib									
Any AESI	411 (96.3)	192 (88.5)	370 (85.5)	242 (88.3)	165 (85.9)	169 (88.0)	165 (88.7)	198 (77.0)	235 (85.1)
Grade 3/4	199 (46.6)	77 (35.5)	121 (27.9)	82 (29.9)	66 (34.4)	72 (37.5)	52 (28.0)	71 (27.6)	91 (33.0)
Serious AESI	58 (13.6)	12 (5.5)	44 (10.2)	27 (9.9)	22 (11.5)	12 (6.3)	15 (8.1)	23 (8.9)	16 (5.8)
Grade 3/4	49 (11.5)	10 (4.6)	35 (8.1)	19 (6.9)	15 (7.8)	10 (5.2)	13 (7.0)	18 (7.0)	15 (5.4)
AESI leading to discontinuation	67 (15.7)	12 (5.5)	17 (3.9)	10 (3.6)	10 (5.2)	9 (4.7)	13 (7.0)	19 (7.4)	15 (5.4)
Grade 3/4	43 (10.1)	9 (4.1)	10 (2.3)	8 (2.9)	8 (4.2)	8 (4.2)	4 (2.2)	13 (5.1)	8 (2.9)
AESI requiring dose interruption and/or change	225 (52.7)	87 (40.1)	121 (27.9)	79 (28.8)	59 (30.7)	83 (43.2)	66 (35.5)	69 (26.8)	109 (39.5)
Grade 3/4	129 (30.2)	51 (23.5)	65 (15.0)	39 (14.2)	34 (17.7)	50 (26.0)	36 (19.4)	32 (12.5)	65 (23.6)
AESI requiring additional therapy	352 (82.4)	143 (65.9)	171 (39.5)	118 (43.1)	87 (45.3)	125 (65.1)	120 (64.5)	95 (37.0)	175 (63.4)
Grade 3/4	87 (20.4)	55 (25.3)	48 (11.1)	33 (12.0)	25 (13.0)	51 (26.6)	38 (20.4)	28 (10.9)	64 (23.2)
Encorafenib									
Any AESI	401 (93.9)	197 (90.8)	350 (80.8)	228 (83.2)	156 (81.3)	174 (90.6)	168 (90.3)	186 (72.4)	242 (87.7)
Grade 3/4	167 (39.1)	76 (35.0)	101 (23.3)	67 (24.5)	57 (29.7)	70 (36.5)	55 (29.6)	60 (23.3)	90 (32.6)
Serious AESI	42 (9.8)	23 (10.6)	30 (6.9)	20 (7.3)	16 (8.3)	22 (11.5)	16 (8.6)	18 (7.0)	32 (11.6)
Grade 3/4	34 (8.0)	17 (7.8)	25 (5.8)	15 (5.5)	12 (6.3)	16 (8.3)	15 (8.1)	14 (5.4)	24 (8.7)
AESI leading to discontinuation	42 (9.8)	14 (6.5)	14 (3.2)	8 (2.9)	8 (4.2)	11 (5.7)	14 (7.5)	17 (6.6)	17 (6.2)
Grade 3/4	29 (6.8)	10 (4.6)	9 (2.1)	7 (2.6)	7 (3.6)	9 (4.7)	4 (2.2)	12 (4.7)	9 (3.3)
AESI requiring dose interruption and/or change	191 (44.7)	93 (42.9)	97 (22.4)	63 (23.0)	49 (25.5)	88 (45.8)	69 (37.1)	56 (21.8)	120 (43.5)
Grade 3/4	110 (25.8)	53 (24.4)	54 (12.5)	33 (12.0)	30 (15.6)	52 (27.1)	34 (18.3)	28 (10.9)	69 (25.0)
AESI requiring additional therapy	327 (76.6)	152 (70.0)	141 (32.6)	93 (33.9)	69 (35.9)	133 (69.3)	123 (66.1)	87 (33.9)	185 (67.0)
Grade 3/4	57 (13.3)	57 (26.3)	27 (6.2)	18 (6.6)	15 (7.8)	52 (27.1)	42 (22.6)	22 (8.6)	68 (24.6)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); QD = once daily
Categories are not mutually exclusive. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.
Additional therapy includes all non-drug therapy and concomitant medications.
Sources: ISS Table 2.5.1a; ISS Table 2.5.1b; ISS Table 2.5.2a; ISS Table 2.5.2b; ISS Table 2.5.3a; ISS Table 2.5.3b; ISS Table 2.5.4a; ISS Table 2.5.4b; ISS Table 2.5.5a; ISS Table 2.5.5b; CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 39

表 2.7.4.2-13　疾患グループ別，Grade 別の注目すべき有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の初回解析）

	Broad Safety Set, Part 1							CMEK162B2301 Safety Set, Part 2 Initial	
	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1			Study CMEK162B2301 Part 2	
Grouping	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)	Combo 300 mg QD N=257 n (%)	Encorafenib 300 mg QD (Part 1 + Part 2) N=276 n (%)
AESIs Common to Both Binimetinib and Encorafenib									
Retinopathy excluding RVO	189 (44.3)	27 (12.4)	232 (53.6)	144 (52.6)	93 (48.4)	26 (13.5)	23 (12.4)	79 (30.7)	35 (12.7)
Grade 3/4	9 (2.1)	0	11 (2.5)	6 (2.2)	5 (2.6)	0	0	4 (1.6)	0
Rash	353 (82.7)	111 (51.2)	104 (24.0)	65 (23.7)	50 (26.0)	95 (49.5)	111 (59.7)	44 (17.1)	130 (47.1)
Grade 3/4	29 (6.8)	12 (5.5)	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	10 (5.2)	25 (13.4)	2 (0.8)	13 (4.7)
Liver function test abnormalities	74 (17.3)	30 (13.8)	107 (24.7)	69 (25.2)	48 (25.0)	28 (14.6)	39 (21.0)	51 (19.8)	37 (13.4)
Grade 3/4	18 (4.2)	12 (5.5)	50 (11.5)	34 (12.4)	28 (14.6)	11 (5.7)	7 (3.8)	24 (9.3)	14 (5.1)
Muscle enzyme/protein changes	191 (44.7)	3 (1.4)	94 (21.7)	68 (24.8)	44 (22.9)	3 (1.6)	4 (2.2)	51 (19.8)	3 (1.1)
Grade 3/4	89 (20.8)	0	22 (5.1)	15 (5.5)	13 (6.8)	0	0	14 (5.4)	0
Myopathy	66 (15.5)	73 (33.6)	69 (15.9)	44 (16.1)	32 (16.7)	60 (31.3)	37 (19.9)	39 (15.2)	84 (30.4)
Grade 3/4	10 (2.3)	20 (9.2)	2 (0.5)	2 (0.7)	0	19 (9.9)	1 (0.5)	2 (0.8)	26 (9.4)
Skin infections	74 (17.3)	24 (11.1)	41 (9.5)	31 (11.3)	22 (11.5)	23 (12.0)	26 (14.0)	30 (11.7)	27 (9.8)
Grade 3/4	20 (4.7)	1 (0.5)	7 (1.6)	4 (1.5)	4 (2.1)	1 (0.5)	0	7 (2.7)	1 (0.4)
PPE syndrome	5 (1.2)	112 (51.6)	19 (4.4)	16 (5.8)	13 (6.8)	98 (51.0)	26 (14.0)	10 (3.9)	129 (46.7)
Grade 3/4	1 (0.2)	27 (12.4)	0	0	0	26 (13.5)	2 (1.1)	1 (0.4)	30 (10.9)
Retinal vein occlusion	9 (2.1)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 3/4	5 (1.2)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)
Photosensitivity	7 (1.6)	9 (4.1)	15 (3.5)	10 (3.6)	9 (4.7)	9 (4.7)	70 (37.6)	6 (2.3)	12 (4.3)
Grade 3/4	0	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	3 (1.6)	0	0
Uveitis-type events	1 (0.2)	1 (0.5)	16 (3.7)	8 (2.9)	7 (3.6)	1 (0.5)	7 (3.8)	10 (3.9)	2 (0.7)
Grade 3/4	0	0	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	4 (1.6)	0
Nail disorders	19 (4.4)	6 (2.8)	6 (1.4)	5 (1.8)	3 (1.6)	6 (3.1)	0	4 (1.6)	6 (2.2)
Grade 3/4	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic failure	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
Grade 3/4	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
Rhabdomyolysis	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
Grade 3/4	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-13　疾患グループ別，Grade 別の注目すべき有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の初回解析）（続き 1）

	Broad Safety Set, Part 1							CMEK162B2301 Safety Set, Part 2 Initial	
	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1			Study CMEK162B2301 Part 2	
Grouping	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)	Combo 300 mg QD N=257 n (%)	Encorafenib 300 mg QD (Part 1 + Part 2) N=276 n (%)
Severe cutaneous adverse rxns	5 (1.2)	3 (1.4)	2 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.5)	2 (1.0)	8 (4.3)	2 (0.8)	2 (0.7)
Grade 3/4	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	5 (2.7)	0	1 (0.4)
AESIs Specific to Binimetinib									
Hemorrhage	49 (11.5)	28 (12.9)	69 (15.9)	43 (15.7)	35 (18.2)	24 (12.5)	15 (8.1)	18 (7.0)	31 (11.2)
Grade 3/4	10 (2.3)	4 (1.8)	15 (3.5)	7 (2.6)	6 (3.1)	4 (2.1)	3 (1.6)	3 (1.2)	6 (2.2)
Peripheral edema	202 (47.3)	24 (11.1)	65 (15.0)	40 (14.6)	24 (12.5)	19 (9.9)	22 (11.8)	30 (11.7)	23 (8.3)
Grade 3/4	4 (0.9)	0	2 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	2 (1.1)	0	0
Hypertension	68 (15.9)	12 (5.5)	45 (10.4)	33 (12.0)	22 (11.5)	12 (6.3)	21 (11.3)	23 (8.9)	16 (5.8)
Grade 3/4	37 (8.7)	6 (2.8)	19 (4.4)	17 (6.2)	11 (5.7)	6 (3.1)	6 (3.2)	9 (3.5)	9 (3.3)
Left ventricular dysfunction	48 (11.2)	4 (1.8)	31 (7.2)	23 (8.4)	15 (7.8)	4 (2.1)	2 (1.1)	15 (5.8)	7 (2.5)
Grade 3/4	18 (4.2)	2 (0.9)	4 (0.9)	3 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.0)	0	3 (1.2)	3 (1.1)
Venous thromboembolism	17 (4.0)	6 (2.8)	14 (3.2)	11 (4.0)	10 (5.2)	6 (3.1)	3 (1.6)	5 (1.9)	7 (2.5)
Grade 3/4	6 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.2)	2 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.2)	2 (0.7)
Bradycardia	13 (3.0)	1 (0.5)	5 (1.2)	4 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.7)
Grade 3/4	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Pneumonitis	6 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
Grade 3/4	2 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
AESIs Specific to Encorafenib									
Acute renal failure	8 (1.9)	6 (2.8)	15 (3.5)	8 (2.9)	7 (3.6)	5 (2.6)	9 (4.8)	6 (2.3)	8 (2.9)
Grade 3/4	2 (0.5)	3 (1.4)	9 (2.1)	5 (1.8)	5 (2.6)	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.4)	6 (2.2)
Cutaneous squamous cell carcinoma	1 (0.2)	15 (6.9)	8 (1.8)	7 (2.6)	5 (2.6)	15 (7.8)	31 (16.7)	8 (3.1)	26 (9.4)
Grade 3/4	1 (0.2)	0	0	0	0	0	12 (6.5)	0	1 (0.4)
Cutaneous non-squamous cell carcinoma	3 (0.7)	2 (0.9)	10 (2.3)	5 (1.8)	4 (2.1)	2 (1.0)	5 (2.7)	8 (3.1)	3 (1.1)
Grade 3/4	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)

表 2.7.4.2-13　疾患グループ別，Grade 別の注目すべき有害事象（併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の初回解析）（続き 2）

	Broad Safety Set, Part 1							CMEK162B2301 Safety Set, Part 2 Initial	
	Melanoma				Study CMEK162B2301 Part 1			Study CMEK162B2301 Part 2	
Grouping	Binimetinib 45 mg BID N=427 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n (%)	Combo pooled doses N=433 n (%)	Combo 450 mg QD N=274 n (%)	Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n (%)	Vemurafenib N=186 n (%)	Combo 300 mg QD N=257 n (%)	Encorafenib 300 mg QD (Part 1 + Part 2) N=276 n (%)
Tachycardia	17 (4.0)	13 (6.0)	7 (1.6)	5 (1.8)	3 (1.6)	12 (6.3)	10 (5.4)	8 (3.1)	20 (7.2)
Grade 3/4	5 (1.2)	3 (1.4)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
Facial paresis	0	16 (7.4)	3 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.0)	14 (7.3)	1 (0.5)	1 (0.4)	24 (8.7)
Grade 3/4	0	3 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0	5 (1.8)
Melanomas	0	10 (4.6)	0	0	0	10 (5.2)	8 (4.3)	3 (1.2)	11 (4.0)
Grade 3/4	0	3 (1.4)	0	0	0	3 (1.6)	6 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.4)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); PPE = palmar-plantar erythrodysesthesia; QD = once daily; RVO = retinal vein occlusion; rxns = reactions

A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in that preferred term.

Preferred terms are sorted in descending frequency of the Combo 450 mg column of Study CMEK162B2301.

Sources: ISS Table 2.5.1a; ISS Table 2.5.1b; CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 40

Combo 450 投与及び Combo 300 投与での特に注目すべき有害事象の比較

CMEK162B2301 試験 Part 2 での，注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-12 に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での注目すべき有害事象の発現率を CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群と比較した結果，Combo 450 群での注目すべき有害事象全体の発現率は Combo 300 群と比較して高く，binimetinib の注目すべき有害事象は，Combo 450 群で 85.9%（Grade 3 又は 4 の有害事象は 34.4%）及び Combo 300 群で 77.0%（Grade 3 又は 4 の有害事象は 27.6%）であり，encorafenib の注目すべき有害事象は，Combo 450 群で 81.3%（Grade 3 又は 4 の有害事象は 29.7%）及び Combo 300 群で 72.4%（Grade 3 又は 4 の有害事象は 23.3%）であった．

Binimetinib の注目すべき有害事象が認められた被験者の割合を重症度ごとに解析した結果，Combo 450 群で Grade 3 の有害事象の発現率が高かった（Combo 450 群：31.3%，Combo 300 群：24.9%）ことを除き，Combo 450 群での重症度ごとの有害事象の発現率は，Combo 300 群と比べて同様であることが示された［ISS Table 2.5.6a］，［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-1.20.1b］．また，encorafenib の注目すべき有害事象が認められた被験者の割合についても，Combo 450 群で Grade 3 の有害事象の発現率が高かった（Combo 450 群：28.1%，Combo 300 群：20.6%）ことを除き，Combo 450 群での重症度ごとの有害事象の発現率は，Combo 300 群と比較して同様であった［ISS Table 2.5.6b］，［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-1.20.4b］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群での binimetinib 及び encorafenib の注目すべき有害事象を，疾患グループ別，投与別及び Grade 別に表 2.7.4.2-13 に示した．Combo 450 群の被験者で認められた注目すべき有害事象のグループと Combo 300 群の被験者で認められた注目すべき有害事象のグループを比較した結果，注目すべき有害事象のグループの出血及び高血圧は，Combo 450 群では 10%超の被験者に認められ，Combo 300 群では 10%未満の被験者に認められたことが示された．疾患グループ別に Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象を Combo 450 群と Combo 300 群とで比較した結果，高血圧は Combo 450 群では 5%超の被験者に認められ，Combo 300 群では 5%未満の被験者に認められることが示された．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群との間で，共通の対照群である Part 1 の encorafenib 群及び Part 2 での補正前及び補正後の発現率に差が認められる注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-14 に示した．本解析の結果，Combo 450 群での高用量の encorafenib（450 mg QD）に関連する毒性には，Combo 300 群での低用量の encorafenib（300 mg QD）と比較すると差が認められることが示された．上記 2 つの併用投与群は同時に無作為化した群ではないため，認められた差に対する解釈は交絡する可能

性があるが，試験の Part 1 及び Part 2 のいずれにも同時に無作為化した encorafenib 300 mg QD 群を，注目すべき有害事象の発現率を補正するために用いた．

Combo 450 群の被験者での発現率が Combo 300 群と比較して 5.0%以上高かった注目すべき有害事象は，補正後及び補正前の対照群のいずれでも，網膜静脈塞栓症（RVO）を除く網膜症及び出血であったが，Combo 450 群では両事象の Grade 1 の発現率が高かった．

注目すべき有害事象のグループである RVO を除く網膜症では，Combo 450 群（48.4%）の方が Combo 300 群（30.7%）と比較して有害事象の発現率が高かったが，主な理由は Combo 450 群において Grade 1 の有害事象の発現率が高かったことである［ISS Table 2.5.6a］，［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-1.20.1b］．Grade 1 の有害事象は，Combo 450 群の被験者の 37.0%に，Combo 300 群では被験者の 24.1%に認められ，発現率の差が大きい有害事象は，霧視［Combo 450 群及び Combo 300 群の順（以下省略）15.6%及び 8.9%］，黄斑浮腫（3.6%及び 0.4%），羞明（3.6%及び 0.8%）及び眼の障害（3.1%及び 0.4%）であった．Grade 2 の有害事象は，Combo 450 群（8.9%）では Combo 300 群（5.1%）と比較して若干高く，Grade 3 の有害事象は両群で同様であった（Combo 450 群：2.6%，Combo 300 群：1.2%）．Grade 4 の RVO を除く網膜症は，Combo 300 群にのみ認められた（0.4%，網膜剥離が 1 名）．全体として，両 Combo 群で認められた RVO を除く網膜症は，休薬／減量及び治験薬の投与中止に至ることは稀であり，Combo 450 群で休薬／減量（8.3%）及び投与中止（0%）に至った被験者の割合は，Combo 300 群で休薬／減量（5.8%）及び投与中止（0.4%）に至った被験者の割合と同様であった［ISS Table 2-20］，［5.3.5.1-2 Listing 14.3.2-1.7.2b］．

注目すべき有害事象のグループである出血では，本事象全体の発現率は Combo 450 群（18.2%）では Combo 300 群（7.0%）と比較して高く，Grade 1 の事象が両群間の発現率の差の大部分を占めていた［ISS Table 2.5.6a］，［5.3.5.1-2 Table 14.3.1-1.20.1b］．Grade 1 の有害事象は，Combo 450 群では被験者の 13.0%に，Combo 300 群では被験者の 4.7%に認められ，発現率の差が大きい有害事象は，直腸出血（2.6%及び 0%）及び血便排泄（2.6%及び 0.4%）であった．Grade 2 及び Grade 3 の有害事象が認められた被験者数は，Combo 450 群及び Combo 300 群で同様であった．Grade 4 の出血は，Combo 450 群の 1.6%（3/192 名），Combo 300 群の 0.4%（1/257 名）に認められ，Combo 450 群では脳出血（2/192 名，疾患進行を伴う）及び頭蓋内腫瘍出血（1/192 名），Combo 300 群では頭蓋内腫瘍出血（1/257 名）であった．両群で認められた出血は，休薬／減量（1.0%及び 0.4%）及び治験薬の投与中止（1.6%及び 0%）に至ることは稀であった［ISS Table 2-60］，［5.3.5.1-2 Listing 14.3.2-1.7.2b］．

補正前又は補正後の解析結果のいずれかで，Combo 450 群での発現率が Combo 300 群と比較して 5%以上高かった注目すべき有害事象は，顔面不全麻痺，発疹及び肝機能検査異常であった．補正前又は補正後の解析結果のいずれかで，Combo 300 群での発現率が Combo 450 群と比較して 5%以上高かった注目すべき有害事象は，二次性悪性黒色腫，皮膚感染及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった．特定の注目すべき有害事象では，高用量の encorafenib 併用投与時に，網膜及び出血の有害事象の発現率が若干高い（主に網膜及び出血のグループで Grade 1 の事象の発現率が高かったことによる）ことが示唆された．顔面不全麻痺，肝機能検査異常及び発疹の発現率も若干高かったが，この結果は 2 つの解析で一貫していなかった．同様に，二次性悪性黒色腫，皮膚感染及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率は，低用量の encorafenib 併用投与時に高い可能性があるが，この結果は 2 つの解析で一貫していなかった．

表 2.7.4.2-14　Combo 450 群と Combo 300 群の注目すべき有害事象のグループ別発現率の差（CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の初回解析）

AESI Grouping	Study CMEK162B2301 Part 1 Combo 450 mg QD N=192 n (%)	Study CMEK162B2301 Part 2 Initial Combo 300 mg QD N=257 n (%)	Difference in Percent Incidence Between Combo 450 and Combo 300 Adjusted for Difference in Encorafenib Single-agent Rates in Part 1 vs. Part 2 Unadjusted (All Grades) (%)	Adjusted (All Grades) (%)
Retinopathy excluding RVO [a]	93 (48.4)	79 (30.7)	17.7	12.5
Hemorrhage [b]	35 (18.2)	18 (7.0)	11.2	5.8
Rash [a]	50 (26.0)	44 (17.1)	8.9	1.1
Liver function test abnormalities [a]	48 (25.0)	51 (19.8)	5.2	-1.1
Venous thromboembolism [b]	10 (5.2)	5 (1.9)	3.3	1.4
Muscle enzyme/ protein changes [a]	44 (22.9)	51 (19.8)	3.1	1.5
PPE syndrome [a]	13 (6.8)	10 (3.9)	2.9	-11.2
Hypertension [b]	22 (11.5)	23 (8.9)	2.6	1.1
Photosensitivity [a]	9 (4.7)	6 (2.3)	2.4	1.3
Left ventricular dysfunction [b]	15 (7.8)	15 (5.8)	2.0	3.5
Myopathy [a]	32 (16.7)	39 (15.2)	1.5	-2.4
Acute renal failure [c]	7 (3.6)	6 (2.3)	1.3	2.3
Peripheral edema [b]	24 (12.5)	30 (11.7)	0.8	-4.3
Facial paresis [c]	2 (1.0)	1 (0.4)	0.6	5.2
Hepatic failure [a]	1 (0.5)	0	0.5	0.5
Rhabdomyolysis [a]	1 (0.5)	0	0.5	0.5
Bradycardia [b]	2 (1.0)	2 (0.8)	0.2	-0.3
Pneumonitis [b]	1 (0.5)	1 (0.4)	0.1	0.3
Nail disorders [a]	3 (1.6)	4 (1.6)	0	-3.1
Skin infections [a]	22 (11.5)	30 (11.7)	-0.2	-7.4
Severe cutaneous adverse reactions [a]	1 (0.5)	2 (0.8)	-0.3	-1.3
Uveitis-type events [a]	7 (3.6)	10 (3.9)	-0.3	0.4
Retinal vein occlusion [a]	0	1 (0.4)	-0.4	-0.9
Cutaneous squamous cell carcinoma [c]	5 (2.6)	8 (3.1)	-0.5	3.6
Cutaneous non-squamous cell carcinoma [c]	4 (2.1)	8 (3.1)	-1.0	-0.8
Melanomas [c]	0	3 (1.2)	-1.2	-5.2
Tachycardia [c]	3 (1.6)	8 (3.1)	-1.5	1.7

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); PPE = palmar-plantar erythrodysesthesia; QD = once daily; RVO = retinal vein occlusion

Unadjusted difference: Combo 450 incidence – Combo 300 incidence

Adjusted difference: [Combo 450 incidence – encorafenib (Part 1) incidence] - [Combo 300 incidence – encorafenib (Part 2) incidence]

Preferred terms are sorted by descending frequency of the unadjusted difference in percent incidence column.

[a] AESI common to both binimetinib and encorafenib

[a] AESI common to both binimetinib and encorafenib

[b] AESI specific to binimetinib

[c] AESI specific to encorafenib

Source: CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 14.3.1-1.17a; CMEK162B2301 Part 1 CSR Table 14.3.1-1.17.1a; CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 14.3.1-1.17b; CMEK162B2301 Part 2 Initial CSR Table 14.3.1-1.17.1b

1）　Encorafenib 及び binimetinib の両方に共通する注目すべき有害事象

Encorafenib 及び binimetinib のいずれにも共通する注目すべき有害事象を［ISS 2.1.5.1］に記載した.

日本人被験者に認められた，encorafenib 及び binimetinib のいずれにも共通する注目すべき有害事象を表 2.7.4.7-24，表 2.7.4.7-25 及び表 2.7.4.7-26 に示した．日本人被験者に認められた encorafenib 及び binimetinib のいずれにも共通する注目すべき有害事象は，Combo 450 群では，筋酵素／タンパク質の変化及び肝機能検査異常（各 1/3 名）であった．Combo 300 群では，筋酵素／タンパク質の変化（5/7 名），RVO を除く網膜症（4/7 名），ミオパチー（2/7 名），肝機能検査異常，爪障害及びぶどう膜炎（各 1/7 名）であった．Encorafenib 群では，発疹（8/10 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群（5/10 名），ミオパチー（4/10 名），肝機能検査異常（2/10 名），筋酵素／タンパク質の変化，RVO を除く網膜症及び光線過敏性反応（各 1/10 名）であった．Binimetinib 群では，発疹（19/21 名），筋酵素／タンパク質の変化（18/21 名），RVO を除く網膜症（17/21 名），肝機能検査異常（15/21 名），皮膚感染（9/21 名），ミオパチー（6/21 名），爪障害（1/21 名）であった．

（1） 眼関連の注目すべき有害事象

眼関連の有害事象のモニタリングについては，［ISS 2.1.5.1.1］に示した．

a） 網膜静脈閉塞を除く網膜症

漿液性網膜症は，MEK 阻害薬に伴うクラスエフェクトとしてよく知られており [1) 2)]，binimetinib 投与でも認められた．

CMEK162B2301 試験では，Combo 450 群及び Combo 300 群のすべての被験者に対してベースライン時及び治験実施計画書に定めた間隔で精密な眼科的検査を実施した．ベースライン時に異常所見が認められた encorafenib 群及びベムラフェニブ群の被験者は，ベースライン時に異常が認められなかった encorafenib 群及びベムラフェニブ群の被験者と比較して頻回に定期検査を実施する必要があった．被験者の症状とは関連のない眼底検査，細隙灯顕微鏡検査及び／又は光干渉断層計（OCT）での異常所見は，Grade 1 と判定し，Grade 2 以上の網膜の有害事象は症状及び視力の変化を伴っていた．試験実施中は，実施医療機関では，あらゆる随伴症状を含め網膜の異常を，被験者本人による眼症状の報告ではなく診断として報告するよう奨励した．この結果，Grade 1 と Grade 2 以上の有害事象の差により，本データセットでの症候性及び無症候性の有害事象に対する信頼の高い区別が可能となった．治験実施計画書で OCT は投与群にかかわらず視覚症状が発現した場合に実施すると指示されている点に注意が必要である．

Combo 投与併合集団に対する，RVO を除く網膜症のグループでの注目すべき有害事象の要約を［ISS Table 2-20］に示した．このグループには，網膜の異常を伴う多くの PT 及び網膜の異常を伴う複数の症状が含まれている．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，RVO を除く網膜症が認められた被験者の割合は，Combo 450 群（48.4%）では Part 1 の encorafenib 群（13.5%）と比較して高かった．このグループには，網膜の異常を伴う多くの PT 及び網膜の異常を伴う複数の症状が含まれている［ISS Table 2-21］．2 つの Combo 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 のそれぞれの投与群と比較して，同様の所見が認められた．RVO を除く網膜症のグループの有害事象は，binimetinib 45 mg 投与集団で高頻度に認められた（被験者の 44.3%）［ISS Table 2-20］［ISS Table 2-21］．被験者月の曝露量で補正した RVO を除く網膜症を［ISS Table 2.1.23.3］に要約した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，多くの被験者に最大重症度が Grade 1 の無症候性の RVO を除く網膜症が認められ（37.0%），Grade 2（8.9%）又は Grade 3（2.6%）の有害事象が認められた被験者は少なく，Grade 4 の有害事象が認められた被験者はいなかった．Part 1 の encorafenib 群では，RVO を除く網膜症のグループの有害事象が認められた被験者は，すべて最大重症度が Grade 1 の無症候性（12.0%）又は Grade 2（1.6%）であった［ISS Table 2.5.6a］［ISS Table 2.5.6b］．Combo 450 群の被験者では，Part 1 の encorafenib 群の被験者と比較して眼科的検査による頻回のモニタリングを行ったことにより，Grade 1 の無症候性の有害事象がより高頻度に検出された可能性がある．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較した結果，encorafenib と binimetinib の併用により，症候性の Grade 2 又は Grade 3 の有害事象全体の発現率が上昇することはないことが示唆された［ISS Table 2.5.6a］［ISS Table 2.5.6b］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，重篤な有害事象として報告された RVO を除く網膜症は，Combo 450 群では 1.6%の被験者に認められたが，Part 1 の encorafenib 群の被験者には認められなかった［ISS Table 2-20］．有害事象はすべて後遺症を伴わずに回復し，有害事象に伴う視力又は眼圧に関連する変化は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群又は Part 1 の encorafenib 群のいずれの被験者にも，治験薬の投与中止に至った RVO を除く網膜症は認められなかった［ISS Table 2-20］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群で RVO を除く網膜症が認められた 93 名のうち，66.6%の被験者の転帰は軽快／回復であり，32.3%の被験者は最終評価時点で有害事象が継続中と判断された（28 名は最大重症度が Grade 1 及び 3 名は最大重症度が Grade 2）．

日本人被験者で RVO を除く網膜症が認められた被験者の割合は，Combo 450 群で 0.0%（0/3 名），Combo 300 群で 57.1%（4/7 名），encorafenib 群で 10.0%（1/10 名）及び binimetinib 群で 81.0%（17/21 名）であった．

失明とコードされた有害事象

RVO を除く網膜症のグループで，失明は CMEK162B2301 試験 Part 1 の 3 名（Combo 450 群に 2 名，Part 1 の encorafenib 群に 1 名）に認められた［ISS Table 2.5.6a］［ISS Table 2.5.6b］［ISS Listing 2.1.7a］．視力測定による視力障害の程度は，この 3 名のいずれも失明の臨床基準（20/200～20/500）を満たしていなかった．Combo 投与併合集団では別の 1 名に失明が認められた．別の PT である片側失明については，Combo 450 投与集団及び Combo 投与併合集団での 1 名に Grade 1 の片側失明が認められたが，失明の基準を満たす視力の変化は伴わなかった．

OCT 及び眼底検査所見の解析

RVO を除く網膜症は，概して 1 つ以上の眼底検査又は OCT 所見の異常を伴い，「臨床的に重要」又は「臨床的に重要ではない」のいずれかで記録した．CMEK162B2301 試験 Part 1 のデータを臨床的に精査した結果，中心窩及び中心窩下網膜厚の異常，浮腫（網膜内及び黄斑），網膜下液，網膜下色素上皮液，及び稀に，嚢胞を含む 1 つ以上の異常所見（いくつかは両側性）が示された．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，霧視，羞明及び色視症と報告された RVO を除く網膜症は，稀に眼底検査又は OCT 所見の異常を伴ったが，上記有害事象が発現した時点ではすべての被験者に眼科的検査を実施したわけではなく，多くの場合，次回予定の眼科的検査の前に有害事象は回復した．CMEK162B2301 試験 Part 1 の 3 つの投与群では，視野欠損と報告された RVO を除く網膜症が認められた被験者の多くに，中心視野又は周辺視野のいずれか又は両方に異常所見が認められた．

視力の解析

視力の解析は，スネレン分数視力を logMAR 視力に変換して実施した．左右それぞれの眼の視力測定はスネレン視力表を用いて実施した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時からベースライン後の logMAR スコア最大値への変化から，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群と比較してベースライン後のスコアに変化が認められた被験者が多かった［ISS Table 4.4.3］．Combo 450 群では，178 名の被験者でベースライン時の logMAR スコアが 0.2 未満であり，このうち 10.7%（178 名中 19 名）の被験者はベースライン後の logMAR スコアが 0.2～0.3 に変化した．また，181 名の

被験者でベースライン時の logMAR スコアが 0.3 未満であり，このうち 10.5%（181 名中 19 名）でベースライン後の logMAR スコアが 0.3 以上に変化した．Part 1 の encorafenib 群では，176 名の被験者でベースライン時の logMAR スコアが 0.2 未満であり，このうち 4.0%（176 名中 7 名）の被験者はベースライン後の logMAR スコアが 0.2～0.3 に変化した．また，182 名の被験者でベースライン時の logMAR スコアが 0.3 未満であり，このうち 5.5%（182 名中 10 名）でベースライン後の logMAR スコアが 0.3 以上に変化した．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団のデータの所見は，CMEK162B2301 試験 Part 1 のそれぞれの投与群のデータと同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，Combo 450 投与集団と比較して，ベースライン時からベースライン後の logMAR スコアへの変化にほとんど差は認められなかった（ベースライン後の logMAR スコアが 0.2～0.3 に変化した被験者は 7.0%，0.3 以上に変化した被験者は 8.8%）．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群における最大スネレン視力 logMAR スコアのベースラインからの変化量の平均値（0.118）は，Part 1 の encorafenib 群（0.095）と比較して若干高かった．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団における最大値のベースラインからの変化量の平均値は，CMEK162B2301 試験 Part 1 のそれぞれの投与群と同様であった．binimetinib 45 mg 投与集団における最大スネレン視力 logMAR スコアのベースラインからの変化量の平均値（0.10）は，Combo 450 mg 投与集団と比較して若干低かった．投与終了時のスネレン視力 logMAR スコアのベースラインからの変化量の平均値は，Combo 450 群では-0.013（左眼）及び-0.027（右眼）であり，Part 1 の encorafenib 群と比較して低かった（左眼：0.0，右眼：0.03）．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団における投与終了時のスネレン視力 logMAR スコアのベースラインからの変化量の平均値は，CMEK162B2301 試験 Part 1 のそれぞれの投与群と同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団における投与終了時のスネレン視力 logMAR スコアのベースラインからの変化量の平均値（左眼：0.015，右眼：0.002）は，Combo 450 投与集団と比較して高かった．投与終了時のベースライン時からのスネレン視力 logMAR スコアの最大値への変化の中央値は，Combo 450 群（0.097）では Part 1 の encorafenib 群（0.0）と比べて若干高く，binimetinib 45 mg 投与集団（0.079）では若干低かった．しかし，投与終了時のベースライン時からの左右両眼の logMAR 視力スコアの変化の中央値は，すべての投与集団で 0.0 であった．以上のデータから，視力に認められた変化は，すべての投与群及び併合集団で，一過性であり全般的に可逆的であることが示された［ISS Table 4.4.1］，［ISS Table 4.4.2］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，最大 logMAR スコアへの変化がみられた 15 日前から 30 日後に RVO を除く網膜症が 14.6%の被験者に認められ，10.9%の被験者は視力がベースライン時のレベルにまで完全に回復した．最大 logMAR スコアへの変化がみ

られた 15 日前から 30 日後に RVO を除く網膜症が認められた被験者の割合は，binimetinib 45 mg 投与集団（27.9%）では，Combo 450 投与集団又は encorafenib 300 mg 投与集団と比較して高かった．

眼圧の解析

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時からの眼圧の最大値への変化［ISS Table 4.4.6］から，Combo 450 群では中央値で 2.5 mmHg の上昇，Part 1 の encorafenib 群では中央値で 1.0 mmHg の上昇であることが示されたが，投与終了時のベースライン時からの眼圧の変化［ISS Table 4.4.5］から，Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群のいずれでも中央値の上昇は認められないことが示された．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 のそれぞれの投与群と同様の所見が認められた．Binimetinib 45 mg 投与集団における最大値のベースラインからの変化量の中央値（4.0 mmHg の上昇）は，Combo 450 投与集団と比較して高かったが，投与終了時の眼圧の中央値に上昇は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群又は Part 1 の encorafenib 群で眼圧が新たに 30 mmHg 以上に上昇した被験者は認められておらず，Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団でも同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団で，眼圧が新たに 30 mmHg 以上に上昇した被験者の割合は 3.0%であった．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験では，Part 1 の Combo 450 群で RVO を除く網膜症が認められた被験者の割合（48.4%，37.0%が Grade 1）は，Part 2 の Combo 300 群（30.7%，24.1%が Grade 1）と比較して高かったが，ほとんどの有害事象の重症度は Grade 1（無症候性）であった．休薬又は減量に至った被験者の割合は，2 つの Combo 投与群で同様であった（Combo 450 群：8.3%，Combo 300 群：5.8%）．RVO を除く網膜症全体の発現率は，Combo 450 群では若干高かったが，発現率は全般的な忍容性及び本毒性を管理するために用量変更に至った被験者数と関係しているため，2 つの Combo 投与群では実質的な差は認められなかった．

（2） 筋酵素／タンパク質の変化及びミオパチー／横紋筋融解症関連の注目すべき有害事象

可逆的な血中クレアチンホスホキナーゼ上昇は，binimetinib を含む MEK 阻害薬の投与時に高頻度に認められる臨床検査所見であり [2]，同時に筋肉症状を伴うことがある．さらに，筋肉痛を含む筋肉関連の有害事象は，BRAF 阻害薬の投与時に認められる [3] [4]．3 つの異な

る注目すべき有害事象のグループである筋酵素／タンパク質の変化，ミオパチー及び横紋筋融解症として報告された有害事象の詳細は，［ISS 2.1.5.1.3］に示した．横紋筋融解症，症候性の筋肉関連の有害事象並びに CK 及びクレアチニンの上昇については，以下に記載する．

a） 横紋筋融解症

横紋筋融解症は，筋壊死及び血流への筋肉細胞内の成分の放出を特徴とする症候群である．横紋筋融解症は，利用可能なガイダンス文書に基づいて定義し，以下の基準を設けた [5) 6)]．

・ CK が基準値上限（UNL）の 50 倍超及び末梢組織の損傷の形跡（下記基準 3）が認められる

又は

・ 以下の 3 項目すべての基準に該当する

1. 筋肉症状
2. Grade 4 の CK 上昇（CK>10×基準値上限）又は CK>10,000 IU/L
3. 末梢組織の損傷：血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍の上昇かつ基準値上限の 1.5 倍に上昇（クレアチニン測定値が両基準を同時に満たし，CK 上昇の発生から 15 日以内に認められる）又は入院／水分補給点滴による治療を必要とする状態

上記の定義に基づき判定した結果，横紋筋融解症は稀な有害事象であり，本事象が認められたのは CMEK162B2301 試験 Part 1 では 1 名であった［被験者の 0.1%，690 名（Combo 投与併合集団：433 名，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群：257 名）中 1 名］．Encorafenib 及び binimetinib を併用投与したすべての被験者で，このほかに横紋筋融解症の報告は認められなかった［ISS 2.1.5.1.3.3］．

Binimetinib 45 mg 投与集団では，2 名（0.5%）に横紋筋融解症が認められた．このうち 1 名（0.2%）は，上記で定義した横紋筋融解症の基準を満たし，他方の 1 名は横紋筋融解症と類似した有害事象が認められたが，上記基準を満たさなかった［有害事象として Grade 3 の CK が認められたが（臨床検査値は不明），筋骨格障害又は末梢組織の損傷の形跡に関連する臨床的な事象は認められなかった］．

b） 症候性の筋肉関連の有害事象及び臨床検査での CK 上昇

症候性の筋肉関連の有害事象は，臨床検査で CK の最大値が測定された日の 15 日前から 30 日後に認められたミオパチー及び横紋筋融解症のグループの有害事象（筋酵素／タンパク質の変化のグループの PT は含まない）として報告された［ISS 2.1.5.1.3.4］［ISS Table 3.3.3］．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン後の臨床検査での CK の最大値が Grade 1 以上になった Combo 450 群の 6.2%（7/113 名）に症候性の筋肉関連の有害事象が認められた．ベースライン後の臨床検査での CK の最大値が Grade 1 以上になった Part 1 の

encorafenib 群の 7 名の被験者では，臨床検査での CK の最大値が測定された日の 15 日前から 30 日後に認められたミオパチー及び横紋筋融解症のグループに分類される症候性の筋肉関連の有害事象は認められなかった［ISS Table 3.3.2］［ISS Table 3.3.3］.

ベースライン後の臨床検査での CK の最大値が Grade 1 以上になった binimetinib 45 mg 投与集団の 10.9%（36/331 名）に症候性の筋肉関連の有害事象が認められた．Grade 3 又は 4 の筋肉関連の有害事象は 1.5%（5/331 名）であった［ISS Table 3.3.2］［ISS Table 3.3.3］. Encorafenib 及び binimetinib の併用投与では，臨床検査での CK の最大値が測定された日の 15 日前から 30 日後に認められた症候性の筋肉関連の有害事象の発現率は，binimetinib 単剤投与の被験者での発現率と比較して低かった.

c） 重度の血中クレアチンホスホキナーゼ上昇

重度の血中クレアチンホスホキナーゼ上昇は，Grade 4 の CK 上昇又は CK が 10,000 IU/L 超と定義した．本事象は，Combo 450 群では 1.0%（2/192 名）に認められたが，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群の被験者では認められなかった［ISS Table 2-37］．Combo 450 群の 1 名（CMEK162B2301 試験：被験者番号 a-018* ）は，重度の CK 上昇及びクレアチニンの上昇（ベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限の 1.5 倍以上）の両事象が認められ，本被験者は横紋筋融解症の基準（3）に該当したため治験薬の投与を中止した．2 つの Combo 投与併合集団又は encorafenib 300 mg 投与集団では，上記に定義したような重度の血中クレアチンホスホキナーゼ上昇は認められなかった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，8.4%（36/427 名）の被験者に重度の血中クレアチンホスホキナーゼ上昇（Grade 4 の CK 上昇又は CK が 10,000 IU/L 超）が認められた．Binimetinib 45 mg 投与集団の 1 名（CMEK162A2301 試験：被験者番号 u-001* ）は，重度の CK 上昇及びクレアチニンの上昇（ベースライン値の 2 倍以上かつ基準値上限の 1.5 倍以上）の両事象が認められ，本被験者は横紋筋融解症の基準に該当した．本被験者は死亡に至った［ISS 2.1.5.1.3.3］.

d） CK 及びクレアチニン

CK 及びクレアチニンの散布図では，CMEK162B2301 試験 Part 1，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団又は binimetinib 45 mg 投与集団のいずれについても，CK 上昇とクレアチニンとの関係は認められなかった［ISS Figure 3.1.2］.

2） Binimetinib に特異的な注目すべき有害事象

Binimetinib の注目すべき有害事象を［ISS 2.1.5.2］に示した.

＊新薬承認情報提供時に置換

日本人被験者に認められた，binimetinib の注目すべき有害事象を表 2.7.4.7-24，表 2.7.4.7-25 及び表 2.7.4.7-26 に示した．日本人被験者に認められた binimetinib の注目すべき有害事象は，Combo 450 群では，出血（2/3 名），末梢性浮腫（1/3 名）であった．Binimetinib 群では，末梢性浮腫（13/21 名），出血（6/21 名），高血圧（3/21 名），肺臓炎（1/21 名）であった．Combo 300 群及び encorafenib 群では，binimetinib の注目すべき有害事象は認められなかった．

（1） 左室機能不全

左室機能不全は，binimetinib を含む MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトである[1) 2)]．左室機能不全のグループの有害事象を定義するために用いられた症例検索方針は，駆出率低下に関連するすべての有害事象を把握できるようデザインした．

左室機能不全のグループの注目すべき有害事象の要約を［ISS Table 2-54］に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，左室機能不全が認められた被験者の割合は，Combo 450 群（7.8%）では Part 1 の encorafenib 群（2.1%）と比較して高かった．Combo 450 群で 5%超の被験者に発現した左室機能不全の有害事象は，駆出率減少（5.7%）であった［ISS Table 2-55］．Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群では，5%超の被験者で認められた左室機能不全のグループの有害事象はなかった．Combo 450 投与集団（8.4%）及び Combo 投与併合集団（7.2%）での左室機能不全の有害事象の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群での有害事象の発現率と同様であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 で有害事象が認められた被験者を除き，encorafenib 300 mg 投与集団では左室機能不全のグループに分類される有害事象が認められた被験者はいなかった．Binimetinib 45 mg 投与集団（11.2%）では，曝露期間が有意に短かったにもかかわらず，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して左室機能不全の有害事象の発現率が高かった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 での被験者月の曝露量で補正した左室機能不全の有害事象を，［ISS Table 2.1.6.3］に示した．

日本人被験者では，いずれの群においても左室機能不全は認められなかった．

重症度

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，左室機能不全の有害事象が認められた被験者の最大重症度は，Grade 1 が 2.1%，Grade 2 が 4.2%，Grade 3 が 1.6%であり，Grade 4 の有害事象は認められなかった．Part 1 の encorafenib 群では，左室機能不全の有害事象が認められた被験者の最大重症度は，Grade 2 及び Grade 3 がそれぞれ 1.0%であり，Grade 4 の有害事象は認められなかった［ISS Table 2.5.6a］．

Combo 450 投与集団及び Combo 投与併合集団での最大重症度のデータの分布は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で認められた分布と同様であった．

Binimetinib 45 mg 投与集団では，左室機能不全の有害事象の最大重症度は，Grade 1 が 1.4%，Grade 2 が 5.6%，Grade 3 が 4.2%であり，Grade 4 の有害事象は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，試験期間中に必要とした複数回の心画像診断の結果に基づき，Combo 450 群では CTCAE の定義による Grade 2 の駆出率減少が 29.2%に認められた［5.3.5.1-1 Table 88, Listing 14.3-1.2a］．有害事象の駆出率減少は，11 名の被験者に認められた（6 名は Grade 2 であったが，2 名は Grade 1，3 名は Grade 3 と誤って報告されていた）［ISS Table 2.5.6a］．56 名の被験者のうち 45 名では，随伴する有害事象は認められず，Grade 2 の駆出率減少に対して用量変更は行わなかった．この 45 名の被験者のうち 35 名では，ベースライン後の駆出率の最低値は施設の基準値下限以上で持続しベースライン値の 50%～67%の範囲であったが，ベースライン時からの絶対変化の最大値は-18%～0%の範囲であった．このほかの 10 名では，ベースライン後の駆出率減少は Grade 2 であり，施設基準値の下限以下であり，LVEF の値の最下点の範囲は 45%～55%で，ベースライン時からの絶対変化の最大値は-15%～-2%の範囲であった．45 名の被験者では，駆出率減少が認められていた期間に，心機能不全に関連する症状を示す有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1 Listing 16.2.7-1.1a, Listing 14.3-1.2a, Listing 16.2.9-1.2a］．CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群でも，Combo 450 群と同様の所見が認められた［5.3.5.1-2 Table 40, Table 45, Listing 16.2.7-1.1b, Listing 16.2.9-1.2b］．

重篤な有害事象

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群又は Part 1 の encorafenib 群のいずれの被験者でも重篤な有害事象の基準を満たす左室機能不全の有害事象は認められなかった．Combo 投与併合集団では，1 名の被験者が治験 120 日目に Grade 2 の駆出率減少及び Grade 3 のトロポニン T 増加が認められたため入院したが，心エコー検査により Grade 2 の LVEF 低下が示され，LVEF は 45%であった（スクリーニング時は 65%）．本事象は，治験 121 日目の binimetinib の休薬及びその後の投与中止，治験 134 日目の疾患進行による encorafenib の投与中止の後，治験 169 日目に回復した．Binimetinib 45 mg 投与集団では，2 名の被験者に重篤な有害事象である（臨床的に重要と判断された）駆出率減少が認められた．1 名（CMEK162A2301 試験：被験者番号 u-005* ）には Grade 3 の駆出率減少［治験 16 日目，LVEF：56%（基準値下限：60%），スクリーニング時：78%］が認められ，本事象による binimetinib の投与中止から 14 日後に，追加治療を行わずに回復した．もう 1 名（CMEK162X2201 試験：被験者番号 x-004* ）には Grade 3 の駆出率減少［治験 225 日目，

＊新薬承認情報提供時に置換

LVEF：48%（基準値下限：60%），スクリーニング時：65%］が認められ，治験 234 日目に本事象により binimetinib の投与を中止したが，治験 281 日目に追加治療を行わずに回復した［ISS Listing 2.1.3］．

その他の重要な有害事象

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，休薬又は用量変更に至った左室機能不全の有害事象は，6.3%の被験者に認められたが，左室機能不全の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった［ISS Table 2-54］．Part 1 の encorafenib 群では，左室機能不全の有害事象により休薬又は用量変更に至った被験者は認められなかったが，2 名（1.0%）が左室機能不全の有害事象である Grade 3 の駆出率減少により治験薬の投与を中止した［ISS Table 2-54］［ISS Listing 2.1.7a］．本事象の発現時点で，両名とも左室機能不全以外の有害事象により低用量で encorafenib 投与を行っていた．この 2 名の被験者のうち，ベースライン後の LVEF の最低値が 45%未満であったのは 1 名のみであった．いずれの被験者でも，本事象の治療のため追加の薬物療法は不要であった．本事象発現時点でいずれの被験者にも，それぞれ Grade 1 の労作性呼吸困難及び Grade 3 の無力症の随伴する有害事象が認められた．

CLGX818X2109 試験の 1 名の被験者（CLGX818X2109 試験：被験者番号 w-003* ）に複数の非重篤な有害事象である駆出率減少が認められ，治験薬の投与中止に至った［ISS Listing 2.1.4］．Binimetinib 45 mg 投与集団では，6.3%の被験者に休薬又は用量変更に至った左室機能不全の有害事象が認められ，4.2%の被験者が左室機能不全のグループの有害事象により治験薬の投与を中止した．

有害事象からの回復

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，左室機能不全の有害事象が認められた 15 名の被験者のうち，1 名を除くすべての有害事象の転帰は回復又は軽快であった．1 名の被験者（CMEK162B2301 試験：被験者番号 a-013* ）では，Grade 2 の有害事象が引き続き認められ，実施医療機関の医師によって進行と判定されたため治験薬の投与を中止し，その後に別の抗腫瘍療法を開始したことから，これ以降は LVEF の評価を実施しなかった．Part 1 の encorafenib 群では，左室機能不全のグループの有害事象である LVEF 減少が認められた 4 名の被験者のうち 2 名の有害事象の転帰は回復であり，残る 2 名の有害事象の転帰は不明又は未回復と報告された．しかし，転帰が不明と報告された 1 名（CMEK162B2301 試験：被験者番号 a-014* ）では，有害事象が消失した日付が記録されており，LVEF の測定値から本被験者が回復したことが示された．Grade 3 の有害事象が認められ，有害事象が消

＊新薬承認情報提供時に置換

失した日付の記録がなく，転帰が継続中と報告された 1 名（CMEK162B2301 試験：被験者番号 a-015* ）では，治験薬の投与中止後の最終評価での LVEF の値より，LVEF が Grade 2 のレベルまで改善したことが示された［ISS Listing 2.1.7a］.

有害事象発現までの時間の解析

LVEF が 50%以下に低下する，及び／又はベースライン時からの低下が絶対値で 10%以上となるまでの期間について，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団の Kaplan-Meier 曲線を投与別に［ISS Figure 4.1.2.1］に，また，有害事象が認められた被験者の Kaplan-Meier 曲線を投与別に［ISS Figure 4.1.2.2］に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 のデータから，有害事象が認められた被験者での LVEF が 50%以下に低下する，及び／又はベースライン時からの低下が絶対値で 10%以上となるまでの期間の中央値は，Combo 450 群で 4.6 カ月（95%CI：1.9～4.7，57 名），Part 1 の encorafenib 群では 5.5 カ月（95%CI：1.9～7.4，21 名）及びベムラフェニブ群では 2.1 カ月（95%CI：1.9～4.6，17 名）であった［ISS Figure 4.1.2.2］.

Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様の結果が示された．Binimetinib 45 mg 投与集団では，期間の中央値は CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群と比較して短かった［1.0 カ月（95%CI：0.9～1.4，83 名）］［ISS Figure 4.1.2.2］.

LVEF が 50%以下に低下するまでの期間について，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団の Kaplan-Meier 曲線を投与別に［ISS Figure 4.1.1.1］に，有害事象が認められた被験者の Kaplan-Meier 曲線を投与別に［ISS Figure 4.1.1.2］に示した．上記のデータより，LVEF が 50%以下に低下する，及び／又はベースライン時からの低下が絶対値で 10%以上となるまでの期間について各投与群間で認められた結果と同様の所見が示された.

ベースライン時のリスク要因に基づく左室駆出率の要約

ベースライン時の以下のリスク要因の有無に基づき，被験者の LVEF の潜在的な差を評価するため要約を作成した.

- **心臓のリスク要因**：高血圧，糖尿病，高脂血症，心臓障害，動脈硬化症及び虚血性心疾患の既往歴と定義した［ISS Table 4.1.1］［ISS Table 4.1.2］.
- **左室機能不全のリスク要因**：高血圧，虚血性心疾患，左室肥大あるいは僧帽弁又は大動脈弁障害の既往歴と定義した［ISS Table 4.1.3］［ISS Table 4.1.4］.

＊新薬承認情報提供時に置換

・ **高血圧のリスク要因：**高血圧，収縮期血圧（SBP）がスクリーニング時に 140 mmHg 以上又は拡張期血圧（DBP）がスクリーニング時に 90 mmHg 以上の既往歴と定義した［ISS Table 4.1.5］［ISS Table 4.1.6］.

要約は 2.7.4.5.1.3 に示した.

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

全体として，CMEK162B2301 試験では，左室機能不全のグループの有害事象が認められた被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群（7.8%，Grade 3 又は 4 が 1.6%）と CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群（5.8%，Grade 3 又は 4 が 1.2%）で同様であったことから，この 2 つの Combo 投与群での忍容性は同等であり，Combo 450 群で高用量の encorafenib を投与した被験者への負荷は増大しないことが示された（表 2.7.4.2-13）.

3） Encorafenib に特異的な注目すべき有害事象

Encorafenib の注目すべき有害事象については，［ISS 2.1.5.3］に示した.

日本人被験者に認められた，encorafenib の注目すべき有害事象を表 2.7.4.7-24，表 2.7.4.7-25 及び表 2.7.4.7-26 に示した．日本人被験者に認められた encorafenib の注目すべき有害事象は，Combo 300 群では顔面麻痺（1/7 名），encorafenib 群では皮膚扁平上皮癌（cuSCC）（1/10 名）であった．Combo 450 群及び binimetinib 群では，encorafenib の注目すべき有害事象は認められなかった.

（1） 皮膚悪性腫瘍

続発性皮膚新生物は encorafenib の注目すべき有害事象として特定されており，BRAF 阻害薬の単剤投与による既知の有害事象である [7) 8)]．続発性皮膚新生物は MEK 阻害薬のクラスエフェクトとしては報告されていない [1) 2)]．続発性皮膚新生物には，ケラトアカントーマ，cuSCC 及び基底細胞癌（BCC）が含まれる.

a） 皮膚扁平上皮癌

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，cuSCC の有害事象が認められた被験者の割合は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して低かった（Combo 450 群：2.6%，Part 1 の encorafenib 群：7.8%，ベムラフェニブ群：16.7%）［ISS Table 2-72］．2 つの Combo 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団での cuSCC の有害事象発現率のデータは，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群のデータと同様であった.

Binimetinib 45 mg 投与集団では，cuSCC の有害事象はほとんど認められなかった（0.2%）．Encorafenib 及び binimetinib を併用投与することにより，encorafenib の単剤投与と比較して，cuSCC の有害事象の発現が減少するようであった．

日本人被験者では，encorafenib 群に cuSCC（1/10 名）が認められた．

重症度

Combo 450 群では，cuSCC の有害事象が認められた被験者の最大重症度は，Grade 1 が 2.1%，Grade 2 が 0.5%であり，Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった．Part 1 の encorafenib 群では，cuSCC の有害事象が認められた被験者の最大重症度は，Grade 1 が 5.2%，Grade 2 が 2.6%であり，Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった．2 つの Combo 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団に対する低 Grade（Grade 1 及び Grade 2）の有害事象の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群のデータと同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，cuSCC のグループの有害事象は 1 件認められ，重症度は Grade 3 であった［ISS Table 2.5.6b］．すべての被験者に関する Grade 2 以上の cuSCC のグループの有害事象の初発までの期間の推定中央値の Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 2.1.25.1］に示した．

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群の被験者では，重篤な有害事象として報告された cuSCC の有害事象は認められなかったが，ベムラフェニブ群の被験者の 1.1%には重篤な有害事象の基準を満たす cuSCC の有害事象が認められた［ISS Table 2-72］．2 つの Combo 投与併合集団，encorafenib 300 mg 投与集団又は binimetinib 45 mg 投与集団の被験者には，重篤な有害事象の基準を満たす cuSCC のグループの有害事象は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の 3 つの投与群の被験者では，休薬又は用量変更，若しくは治験薬の投与中止に至った cuSCC の有害事象は認められなかった［ISS Table 2-72］．追加治療に至った cuSCC の有害事象は，3 つの投与群すべての被験者に認められた（Combo 450 群：1.0%，Part 1 の encorafenib 群：4.2%，ベムラフェニブ群：12.4%）［ISS Table 2-72］．2 つの Combo 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団に対する追加治療に関連するデータは，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群のデータと同様であった．さらに，2 つの Combo 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団の被験者では，休薬，用量変更又は治験薬の投与中止に至った cuSCC の有害事象は認められなかった．Binimetinib 45 mg 投与集団で cuSCC のグループの有害事象が認められた 1 名の被験者では，休薬，用量変更又は治験薬の投与中止には至らなかったが，追加治療となった［ISS Table 2-72］．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

全体として，CMEK162B2301 試験では，cuSCC の有害事象が認められた被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群（2.6%）と CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群（3.1%）で同様であった．以上のデータから，Combo 450 群での高用量の encorafenib 投与によって，毒性が増大することはなく，全般的な忍容性も低下しないことが示された（表 2.7.4.2-13）．

b） 皮膚非扁平上皮癌

CMEK162B2301 試験では，皮膚非扁平上皮癌の有害事象が認められた被験者の割合は全体として低かった（Combo 450 群：2.1%，Part 1 の encorafenib 群：1.0%，ベムラフェニブ群：2.7%）［ISS Table 2-74］．2 つの Combo 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団での皮膚非扁平上皮癌の有害事象発現率に対するデータは，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群のデータと同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，皮膚非扁平上皮癌の有害事象は稀であった（0.7%）．

重症度

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，皮膚非扁平上皮癌の有害事象が認められた被験者の最大重症度は，Grade 1 が 1.0%，Grade 2 が 1.0%であり，Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった．Part 1 の encorafenib 群では，皮膚非扁平上皮癌の有害事象が認められた被験者の最大重症度は，Grade 2 が 0.5%，Grade 3 が 0.5%であり，Grade 4 の有害事象は認められなかった．2 つの Combo 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団に対する低 Grade（Grade 1 及び Grade 2）の有害事象の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群のデータと同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，3 名に皮膚非扁平上皮癌のグループの有害事象が認められ，最大重症度は Grade 1 が 0.2%，Grade 2 が 0.5%であった［ISS Table 2.5.6b］．すべての被験者に対する Grade 2 以上の皮膚非扁平上皮癌のグループの有害事象の初発までの時間の推定中央値の Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 2.1.26.1］に示した．

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，重篤な有害事象として報告された皮膚非扁平上皮癌の有害事象は，Combo 450 群又はベムラフェニブ群の被験者では認められなかったが，Part 1 の encorafenib 群では 0.5%（1 名）の被験者に重篤な有害事象の基準を満たす皮膚非扁平上皮癌の有害事象が認められた［ISS Table 2-74］．2 つの Combo 投与併合集団，encorafenib

300 mg 投与集団又は binimetinib 45 mg 投与集団の被験者では，重篤な有害事象として報告された皮膚非扁平上皮癌の有害事象は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，休薬に至った皮膚非扁平上皮癌の有害事象は Combo 450 群で 0.5%（1 名）の被験者に認められたが，Part 1 の encorafenib 群又はベムラフェニブ群の被験者では休薬又は用量変更に至った有害事象は認められなかった［ISS Table 2-74］．3 つの投与群の被験者では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［ISS Table 2-74］．2 つの Combo 投与併合集団，encorafenib 300 mg 投与集団又は binimetinib 45 mg 投与集団の被験者では，治験薬の用量変更又は投与中止に至った皮膚非扁平上皮癌の有害事象は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，追加治療に至った皮膚非扁平上皮癌の有害事象は 3 つの投与群すべての被験者に認められた（Combo 450 群：1.0%，Part 1 の encorafenib 群：0.5%，ベムラフェニブ群：1.6%）［ISS Table 2-74］．2 つの Combo 投与併合集団での追加治療に至った被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群のデータと同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，0.2%の被験者に追加治療に至った皮膚非扁平上皮癌の有害事象が認められた．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

全体として，CMEK162B2301 試験では，皮膚非扁平上皮癌の有害事象が認められた被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群（2.1%）は CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群（3.1%）と同様であったことから，Combo 450 群で高用量の encorafenib を投与しても，本毒性は高まらないことが示された（表 2.7.4.2-13）．

c） 悪性黒色腫

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，悪性黒色腫の有害事象は Combo 450 群の被験者には認められなかったが，Part 1 の encorafenib 群又はベムラフェニブ群の被験者では悪性黒色腫の有害事象が認められた被験者の割合は同様であった（Part 1 の encorafenib 群：5.2%，ベムラフェニブ群：4.3%）［ISS Table 2-76］．2 つの Combo 投与併合集団及び binimetinib 45 mg 投与集団のいずれの被験者でも，悪性黒色腫のグループの有害事象は認められなかった．Encorafenib 300 mg 投与集団でもこのほかの有害事象は認められなかった．Encorafenib 及び binimetinib の併用投与により，2 つの Combo 投与併合集団では encorafenib 単剤投与と比較して，悪性黒色腫の発現率が低下することが示唆された．

重症度

CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群では，悪性黒色腫の有害事象が認められた被験者の最大重症度は，Grade 1 が 1.6%，Grade 2 が 2.1%，Grade 3 が 0.5%，Grade 4 が 1.0%であった．ベムラフェニブ群では，悪性黒色腫の有害事象が認められた被験者の最大重症度は，Grade 2 が 1.1%，Grade 3 が 3.2%であり，Grade 4 の有害事象は認められなかった［ISS Table 2.5.6b］．すべての被験者での Grade 2 以上の悪性黒色腫のグループの有害事象の初発までの期間の推定中央値について，Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 2.1.29.1］に示した．

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，重篤な有害事象として報告された悪性黒色腫は，Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群でそれぞれ 2.1%及び 1.6%の被験者に認められた［ISS Table 2-76］．Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群の被験者には，治験薬の投与中止に至った悪性黒色腫は認められず，休薬又は用量変更に至った有害事象は，ベムラフェニブ群の 1 名の被験者（0.5%）に認められた［ISS Table 2-76］．追加治療に至った悪性黒色腫の有害事象は，Part 1 の encorafenib 群の 3.6%及びベムラフェニブ群の 3.2%に認められた［ISS Table 2-76］．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

全体として，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，悪性黒色腫の有害事象は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では認められず，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群では稀にしか認められなかった（被験者の 1.2%）ことから，本事象の発現率は低く，Combo 450 群で高用量の encorafenib を投与しても，本毒性は高まらないことが示された（表 2.7.4.2-13）．

2.7.4.2.1.6 薬物有害反応の検討

1） 薬物有害反応の定義方法

Encorafenib 及び binimetinib の注目すべき有害事象，承認済みの BRAF 阻害薬，MEK 阻害薬，並びに BRAF 阻害薬及び MEK 阻害薬の併用を対象とした潜在的な有害事象，CMEK162B2301 試験 Part 1 でベムラフェニブ群と比較して発現率が高かった Combo 450 群の有害事象に基づき，潜在的な薬物有害反応の予備リストを作成した．さらに，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群での発現率が，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群又はベムラフェニブ群と比較して，5%超であった有害事象（例：手掌・足底発赤知覚不全症候群及び味覚異常）は，詳細な薬物有害反応検討の指標とした．

比較的よくみられる薬物有害反応は，主に CMEK162B2301 試験 Part 1 の有害事象データの解析に基づき定義した．有害事象と Combo 450 との因果関係は，binimetinib に伴う薬物有害反応を明確にする Combo 450 と encorafenib との差をはじめとする多くの因子，及び既知のベムラフェニブの副作用の発現率と同様又はそれより高頻度であるかを判断するためにベムラフェニブとの比較に基づいた．さらに，Combo 450 との潜在的な因果関係の根拠とするため，既知のクラスエフェクト及び Combo 450 群全体で予想外に高い発現率であった有害事象も考慮に入れた．Combo 450 群の様々な有害事象の発現率を CMEK162B2301 試験 Part 1 のベムラフェニブ群と相対的に比較するためには，Combo 450 群では曝露期間が約 2 倍長いことを考慮する必要があった．このため，Combo 450 群とベムラフェニブ群の間で発現率の差が 2 倍以下の有害事象について，曝露量で補正した有害事象の発現率を比較することで，補正した有害事象の発現率が同等であるかどうか確認した．

上記の評価に基づき，複数の PT からなる薬物有害反応グループを定義し，表 2.7.4.2-15 に示した．

Combo 450 投与集団についても，定義したグループに合致する PT を同定するために評価した．Combo 450 投与集団での有害事象発現率が，Combo 投与併合集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 と概ね同様であるか，また CMEK162B2301 試験 Part 1 では認められなかった新規の有害事象が併合データセットで認められるかを確認した．評価の結果，併合解析で評価した Combo 450 投与集団の有害事象の種類及び発現率は CMEK162B2301 試験 Part 1 と同様であったため，一覧に追加する有害事象はなかった．

表 2.7.4.2-15　Combo 450 の薬物有害反応のグループ及び PT

ADR Grouping	Preferred Terms
Abdominal pain	腹部不快感, 腹痛, 下腹部痛, 上腹部痛, 心窩部不快感, 消化器痛, 肝臓痛, 骨盤痛
Acneiform dermatitis	ざ瘡, 膿疱性ざ瘡, ざ瘡様皮膚炎
Alopecia	脱毛症, 全頭脱毛症, びまん性脱毛症
Arthralgia	関節痛, 関節障害, 関節硬直
Back pain	背部痛
Basal cell carcinoma	基底細胞癌
Colitis	大腸炎, 潰瘍性大腸炎, 腸炎, 直腸炎
Constipation	便秘
Cutaneous squamous cell carcinoma	ケラトアカントーマ, 口唇扁平上皮癌, 扁平上皮癌, 皮膚有棘細胞癌
Diarrhea	下痢, 排便回数増加
Dizziness	平衡障害, 浮動性めまい, 回転性めまい
Drug hypersensitivity	血管浮腫, 皮膚血管炎, 薬疹, 薬物過敏症, 過敏症, 過敏性血管炎, 蕁麻疹, 血管炎
Dry skin	皮脂欠乏症, 皮膚乾燥, 乾皮症, 乾燥症
Dysgeusia	味覚消失, 味覚異常, 味覚減退
Erythema	紅斑, 全身紅斑, 足底紅斑
Facial paresis	顔面神経障害, 顔面麻痺, 顔面不全麻痺
Fatigue	無力症, 疲労, 嗜眠
Hemorrhage	肛門出血, 脳出血, 結膜出血, 血性下痢, 鼻出血, 胃出血, 出血性胃潰瘍, 胃腸出血, 吐血, 血便排泄, 血精液症, 血尿, 喀血, 出血, 出血性嚢胞, 痔出血, 頭蓋内腫瘍出血, 大腸出血, 下部消化管出血, メレナ, 月経過多, 不正子宮出血, 粘膜出血, 便潜血, 頻発月経, 閉経後出血, 処置後出血, 肺胞出血, 直腸出血, 網膜出血, 硬膜下血腫, 腫瘍出血, 上部消化管出血, 子宮出血, 膣出血, 創傷出血
Headache	頭痛, 頭部不快感, 片頭痛
Hyperkeratosis	過角化, 毛包毛包傍角化症, 毛孔性角化症, 苔癬様角化症, 掌蹠角皮症, 不全角化, 皮膚過形成
Hypertension	血圧上昇, 本態性高血圧症, 高血圧, 高血圧性心筋症, 高血圧クリーゼ, 起立性高血圧
Left ventricular dysfunction	心不全, 駆出率異常, 駆出率減少, 左室機能不全
Myopathy	筋損傷, 筋痙縮, 筋力低下, 筋肉痛, ミオパチー, 筋炎
Nausea	悪心
Neuropathy	異常感覚, 知覚過敏, 感覚鈍麻, 神経痛, 末梢性ニューロパチー, 錯感覚, 末梢性運動ニューロパチー, 末梢性感覚運動ニューロパチー, 末梢性感覚ニューロパチー, 多発ニューロパチー, 坐骨神経痛, 感覚障害, 感覚消失
Peripheral edema	体液貯留, 全身性浮腫, 局所腫脹, 限局性浮腫 , 浮腫, 性器浮腫, 末梢性浮腫, 陰茎浮腫, 末梢腫脹, 陰嚢浮腫
Pain in extremity	四肢痛
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群

表 2.7.4.2-15　Combo 450 の薬物有害反応のグループ及び PT（続き）

ADR Grouping	Preferred Terms
Pancreatitis	膵炎, 急性膵炎
Panniculitis	結節性紅斑, 脂肪織炎
Pruritus	そう痒症, 全身性そう痒症, 陰部そう痒症
Pyrexia	体温上昇, 異常高熱, 高熱, 発熱
Rash	剥脱性発疹, 発疹, 紅斑性皮疹, 毛孔性皮疹, 全身性皮疹, 斑状皮疹, 斑状丘疹状皮疹, 斑水疱性皮疹, 丘疹性皮疹, そう痒性皮疹, 小水疱性皮疹
Serous retinopathy [a]	脈絡網膜炎, 網脈絡膜症, 嚢胞様黄斑浮腫, 黄斑網膜色素上皮剥離, 網膜色素上皮剥離, 滲出性網膜症, 黄斑剥離, 黄斑浮腫, 黄斑症, 変視症, 網膜剥離, 網膜障害, 網膜滲出物, 網膜浮腫, 網膜色素上皮症, 網膜炎, 網膜症, 網膜下液
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症
Skin papilloma	眼瞼乳頭腫 , 口腔乳頭腫 , 乳頭腫, 皮膚乳頭腫
Uveitis	虹彩炎, 虹彩毛様体炎, ぶどう膜炎
Venous thromboembolism	深部静脈血栓症, 塞栓症, 静脈塞栓症, 腸間膜静脈血栓症, 骨盤静脈血栓症, 末梢動脈血栓症, 静脈炎, 表在性静脈炎, 門脈血栓症, 肺塞栓症, 血栓性静脈炎, 表在性血栓性静脈炎, 血栓症, 静脈血栓症
Visual impairment	霧視, 視力低下, 視力障害
Vomiting	レッチング, 嘔吐

Source: ISS Listing 2.1.9a
[a]Serous retinopathy is termed retinal pigment epithelial detachment in ISS Listing 2.1.9a

CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団の薬物有害反応を要約した表は以下のとおりである．

- ［ISS Table 2.6.1a］グループ別，PT 別及び投与別の薬物有害反応（全 Grade 及び最大 Grade が Grade 3 又は 4）
- ［ISS Table 2.6.2a］グループ別，PT 別及び投与別の薬物有害反応（全 Grade 及び最大 Grade）
- ［ISS Table 2.6.3a］グループ別，PT 別及び投与別の治験薬の投与中止に至った薬物有害反応（全 Grade 及び最大 Grade）
- ［ISS Table 2.6.4a］グループ別，PT 別及び投与別の休薬又は用量変更に至った薬物有害反応（全 Grade 及び最大 Grade）
- ［ISS Table 2.6.5a］グループ別，PT 別及び投与別の追加治療に至った薬物有害反応（全 Grade 及び最大 Grade）
- ［ISS Table 2.6.6a］Grade 3 又は 4 の薬物有害反応の発現から回復までの期間
- ［ISS Table 2.6.7］CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上に発現した，グループ別，PT 別の薬物有害反応（全 Grade 及び最大 Grade が Grade 3 又は 4）

- ［ISS Table 2.6.9］CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上（全 Grade）又は 2%以上に発現（Grade 3 又は 4）に発現した，臨床検査値のベースライン時からの異常変化の発現率
- ［ISS Table 2.6.10.1a］Combo 450 の薬物有害反応（全 Grade）の初発までの期間
- ［ISS Table 2.6.10.2a］Combo 450 の薬物有害反応（Grade 3 又は 4）の初発までの期間
- ［ISS Table 2.6.11a］Combo 450 の薬物有害反応（全 Grade）の初発の有害事象の転帰の要約
- ［ISS Table 2.6.12a］Combo 450 の薬物有害反応（Grade 3 又は 4）の初発の有害事象の転帰の要約
- ［ISS Table 2.6.13a］薬物有害反応及び減量／休薬
- ［ISS Table 2.6.13c］全般的な薬物有害反応及び減量／休薬
- ［ISS Listing 2.1.10a］Combo 投与併合集団での薬物有害反応の被験者ごとの一覧表

2） 比較的よくみられる薬物有害反応

Combo 450 群で比較的よくみられる薬物有害反応は，薬物有害反応の評価対象とした PT のグループから事前に選定した．この疾患グループ及び個々の PT について，CMEK162B2301 試験 Part 1 の安全性データセットを用いて，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上に認められた全 Grade の比較的よくみられる薬物有害反応を事前に規定した基準に照らして解析した．

さらに，比較的よくみられる薬物有害反応（CMEK162B2301 試験 Part 1 で Combo 450 を投与した被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応）を，主に binimetinib 投与に関連する薬物有害反応及び主に encorafenib 投与に関連する薬物有害反応に細分化した．CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群と比較して，Combo 450 群で発現率が高かった薬物有害反応（全 Grade で 5%以上，Grade 3 又は 4 で 2%以上）は，主に binimetinib に起因すると判断された（表 2.7.4.2-16）．上記の基準を満たさない薬物有害反応及び BRAF 阻害薬の既知のクラスエフェクトは，主に encorafenib に起因すると判断された（表 2.7.4.2-17）．

表 2.7.4.2-16（発疹，ミオパチー，末梢性浮腫）に記載すべき上記基準を満たさないその他の薬物有害反応は表 2.7.4.2-17 にのみ示したが，BRAF 阻害薬及び MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトであるため，両薬剤に起因すると判断された．

比較的よくみられる薬物有害反応は，以下に簡潔に示した．詳細な記載は［ISS 2.1.6.2］に示した．Combo 450 投与併合集団及び encorafenib 300 mg 投与集団での薬物有害反応の発現率に関連するデータは，特に記載がなければ，CMEK162B2301 試験 Part 1 のそれぞれの投与群のデータと概ね同様であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者に認められた薬物有害反応を表 2.7.4.7-27 に示した.

表 2.7.4.2-16　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上に発現し，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 300 mg 群と比較して発現率が高かった比較的よくみられる薬物有害反応（CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Combo 450 N=192		Encorafenib 300 N=192		Vemurafenib N=186	
Adverse Reactions	All Grades (%)	Grade 3/4† (%)	All Grades (%)	Grade 3/4† (%)	All Grades (%)	Grade 3/4† (%)
General Disorders and administration site conditions						
Pyrexia [a]	18.2	4.2	15.6	1.0	29.6	0
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	36.5	2.6	13.5	1.6	33.9	2.2
Abdominal pain [b]	28.1	3.6	16.7	3.1	15.6	1.1
Constipation	21.9	0	14.1	0	6.5	0.5
Nervous system disorders						
Dizziness [c]	15.1	2.6	6.3	0.5	4.3	0
Eye disorders						
Visual impairment [d]	20.3	0	5.7	0	4.3	0
Serous retinopathy [e]	19.8	2.6	2.1	0	1.6	0
Vascular disorders						
Hemorrhage [f]	18.8	3.1	10.9	2.1	8.6	1.6
Hypertension [g]	11.5	5.7	5.7	3.1	11.3	3.2

Events in this table occurred at a greater incidence (≥5% for all grades or ≥2% for Grades 3/4) in the Combo 450 arm compared with patients receiving encorafenib as a single agent in Study CMEK162B2301 Part 1.
†Grade 4 common adverse reactions were limited to diarrhea (n=1) and hemorrhage (n=3) in the Combo 450 arm; hemorrhage (n=2) in the encorafenib arm; and constipation (n=1) and hemorrhage (n=1) in the vemurafenib arm (ISS Table 2.6.2a).

[a] Includes pyrexia, body temperature increased, hyperpyrexia, hyperthermia
[b] Includes abdominal pain, abdominal discomfort, upper abdominal pain, epigastric discomfort, gastrointestinal pain
[c] Includes dizziness, balance disorder, vertigo
[d] Includes visual impairment, blurred vision, reduced visual acuity
[e] Serous retinopathy is termed "retinal pigment epithelial detachment" in ISS Table 2.6.7; includes retinal detachment, chorioretinitis, chorioretinopathy, cystoid macular edema, macular retinal pigment epithelium detachment, retinal pigment epithelium detachment, macular detachment, macular edema, metamorphopsia, retinal disorder, retinal exudates, retinal edema, retinal pigment epitheliopathy, retinopathy, subretinal fluid
[f] Includes rectal hemorrhage, hematochezia, hematuria, cerebral hemorrhage, epistaxis, hemorrhoidal hemorrhage, menorrhagia, metrorrhagia, retinal hemorrhage, conjunctival hemorrhage, gastric ulcer hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, hematospermia, hemorrhagic cyst, intracranial tumor hemorrhage, polymenorrhoea, subdural hematoma, uterine hemorrhage, hemorrhagic diarrhea, hemoptysis, mucosal hemorrhage, occult blood, post procedural hemorrhage, postmenopausal hemorrhage, pulmonary alveolar hemorrhage, tumor hemorrhage, vaginal hemorrhage, wound hemorrhage
[g] Includes hypertension, essential hypertension, hypertensive crisis

Source: ISS Table 2.6.7

表 2.7.4.2-17　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上に発現した薬物有害反応（CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Combo 450 N=192		Encorafenib 300 N=192		Vemurafenib N=186	
Adverse Reactions	All Grades (%)	Grade 3/4† (%)	All Grades (%)	Grade 3/4† (%)	All Grades (%)	Grade 3/4† (%)
General Disorders and administration site conditions						
Fatigue [a]	43.2	3.1	41.7	3.1	46.2	6.5
Pyrexia [b]	18.2	4.2	15.6	1.0	29.6	0
Edema peripheral [c]	13.0	1.0	9.4	0	14.5	1.1
Gastrointestinal disorders						
Nausea	41.1	1.6	38.5	4.2	33.9	1.6
Vomiting [d]	29.7	1.6	27.1	4.7	15.6	1.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia [e]	25.5	0.5	44.3	9.4	45.7	5.9
Myopathy [f]	23.4	0	33.3	9.9	22.0	0.5
Pain in extremity	10.9	1.0	21.9	1.0	13.4	1.1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Hyperkeratosis [g]	22.9	0.5	57.3	4.7	49.5	1.1
Rash [h]	22.4	1.0	41.1	4.2	53.2	13.4
Dry skin [i]	16.1	0	37.5	0	26.3	0
Pruritus [j]	12.5	0.5	30.7	0.5	21.0	1.1
Alopecia [k]	14.0	0	56.3	0	37.6	0
Nervous system disorders						
Headache [l]	21.9	1.6	28.1	3.6	19.9	0.5
Neuropathy [m]	12.0	1.0	21.9	1.0	13.4	1.6

†Grade 4 common adverse reactions were limited to fatigue (n=1), pruritus (n=1) and rash (n=1) in the Combo 450 arm (ISS Table 2.6.2a).

[a] Includes fatigue, asthenia
[b] Includes pyrexia, body temperature increased, hyperpyrexia, hyperthermia
[c] Includes peripheral edema, local swelling, localized edema, edema, peripheral swelling
[d] Includes vomiting, retching
[e] Includes arthralgia, arthropathy, joint stiffness
[f] Includes muscle spasms, muscular weakness, myalgia, myositis
[g] Includes hyperkeratosis, hyperkeratosis follicularis et parafollicularis, keratosis pilaris, lichenoid keratosis, palmoplantar keratoderma, parakeratosis, skin hyperplasia
[h] Includes rash, exfoliative rash, erythematous rash, follicular rash, generalized rash, macular rash, maculo-papular rash, papular rash, pruritic rash, vesicular rash
[i] Includes dry skin, asteatosis, xeroderma, xerosis
[j] Includes pruritus, generalized pruritus, genital pruritus
[k] Includes alopecia, alopecia totalis, diffuse alopecia
[l] Includes headache, head discomfort, migraine
[m] Includes dysesthesia, hyperesthesia, hypoesthesia, neuralgia, neuropathy peripheral, paresthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, sciatica, sensory disturbance, sensory loss

Source: ISS Table 2.6.7

（1）　一般・全身障害および投与部位の状態

一般・全身障害および投与部位の状態のカテゴリーで比較的よくみられた薬物有害反応は，疲労，発熱及び末梢性浮腫であった．これらの薬物有害反応を以下に要約し，詳細は［ISS 2.1.6.2.1］に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群での主な薬物有害反応は疲労（43.2%）であり，Part 1 の encorafenib 群（41.7%）及びベムラフェニブ群（46.2%）の被験者での発現率と同様であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の疲労がベムラフェニブ群で 2/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-18　薬物有害反応：疲労（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
43.2%	29.2%	10.9%	2.6%	0.5%	0.5%	3.1%
• Median time to first onset (any grade) = 35 days						

薬物有害反応の発熱は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 18.2%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 15.6%，及びベムラフェニブ群の被験者の 29.6%に認められた．Combo 450 群での重篤な有害事象である発熱を解析した結果（2.7.4.2.1.3），低血圧，悪寒／悪寒，脱水，腎不全又は失神を伴わないことが示された．Combo 450 群での重篤な有害事象である発熱の多くでは，疾患進行（腫瘍関連の発熱）又は基礎疾患である感染を含む共存寄与因子が認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の発熱が Combo 450 群で 1/3 名，encorafenib 群で 1/3 名及びベムラフェニブ群で 3/5 名に認められ，そのうち encorafenib 群の 1 名が Grade 3 又は 4 であった．

表 2.7.4.2-19　薬物有害反応：発熱（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
18.2%	12.0%	2.1%	4.2%	0%	0.5%	4.2%
• Median time to first onset (any grade) = 85 days						

薬物有害反応の末梢性浮腫は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 13.0%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 9.4%，及びベムラフェニブ群の被験者の 14.5%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の末梢性浮腫が Combo 450 群で 1/3 名及びベムラフェニブ群で 1/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-20　薬物有害反応：末梢性浮腫（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
13.0%	10.9%	1.0%	1.0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = 72 days						

（2）　胃腸障害

胃腸障害のカテゴリーで比較的よくみられた薬物有害反応は，悪心，下痢，嘔吐，腹痛及び便秘であった．これらの薬物有害反応を以下に要約し，詳細は［ISS 2.1.6.2.2］に示した．

薬物有害反応の悪心は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 41.1%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 38.5%，及びベムラフェニブ群の被験者の 33.9%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の悪心が Combo 450 群で 2/3 名，encorafenib 群で 2/3 名及びベムラフェニブ群で 2/5 名に認められ，そのうちベムラフェニブ群の 1 名が Grade 3 又は 4 であった．

表 2.7.4.2-21　薬物有害反応：悪心（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
41.1%	24.5%	15.1%	1.6%	0%	0%	8.3%
• Median time to first onset (any grade) = 29 days						

薬物有害反応の下痢の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群とベムラフェニブ群では同様であり，Part 1 の encorafenib 群と比較して高かった．下痢は Combo 450 群の被験者の 36.5%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 13.5%，及びベムラフェニブ群の被験者の 33.9%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の下痢がベムラフェニブ群で 1/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-22　薬物有害反応：下痢（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
36.5%	24.0%	9.9%	2.1%	0.5%	0.5%	3.6%
• Median time to first onset (any grade) = 29 days						

薬物有害反応の嘔吐は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 29.7%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 27.1%，及びベムラフェニブ群の被験者の 15.6%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の嘔吐が encorafenib 群で 1/3 名及びベムラフェニブ群で 2/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-23　薬物有害反応：嘔吐（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
29.7%	18.2%	9.9%	1.6%	0%	0%	6.8%
• Median time to first onset (any grade) = 57 days						

薬物有害反応の腹痛は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 28.1%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 16.7%，及びベムラフェニブ群の被験者の 15.6%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の腹痛が encorafenib 群で 2/3 名に認められた．

表 2.7.4.2-24　薬物有害反応：腹痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
28.1%	16.7%	7.8%	3.6%	0%	0.5%	3.6%
• Median time to first onset (any grade) = 36 days						

薬物有害反応の便秘は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 21.9%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 14.1%，及びベムラフェニブ群の被験者の 6.5%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の便秘が Combo 450 群で 1/3 名及び encorafenib 群で 1/3 名に認められた．

表 2.7.4.2-25　薬物有害反応：便秘（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
21.9%	16.7%	5.2%	0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = 58 days						

（3）　筋骨格系および結合組織障害

筋骨格系および結合組織障害のカテゴリーで比較的よくみられた薬物有害反応は，関節痛，ミオパチー及び四肢痛であった．これらの薬物有害反応を以下に要約し，詳細は［ISS 2.1.6.2.3］に示した．

薬物有害反応の関節痛は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 25.5%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 44.3%，及びベムラフェニブ群の被験者の 45.7%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の関節痛がベムラフェニブ群で 2/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-26　薬物有害反応：関節痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
25.5%	19.3%	5.7%	0.5%	0%	0%	2.1%
• Median time to first onset (any grade) = 85 days						

ミオパチーの定義として筋損傷，筋痙縮，筋力低下，筋肉痛，ミオパチー及び筋炎を含めると，薬物有害反応のミオパチーは，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 23.4%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 33.3%，及びベムラフェニブ群の被験者の 22.0%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応のミオパチーが encorafenib 群で 2/3 名及びベムラフェニブ群で 4/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-27　薬物有害反応：ミオパチー（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
23.4%	15.6%	7.8%	0%	0%	0%	2.1%
• Median time to first onset (any grade) = 129 days						

薬物有害反応の四肢痛は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 10.9%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 21.9%，及びベムラフェニブ群の被験者の 13.4%に認められた．

表 2.7.4.2-28　薬物有害反応：四肢痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
10.9%	6.8%	3.1%	1.0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = 142 days						

（4）　皮膚および皮下組織障害

皮膚および皮下組織障害のカテゴリーで比較的よくみられた薬物有害反応は，過角化，発疹，皮膚乾燥，そう痒症及び脱毛症であった．これらの薬物有害反応を以下に要約し，詳細は［ISS 2.1.6.2.4］に示した．

薬物有害反応の過角化は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 22.9%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 57.3%，及びベムラフェニブ群の被験者の 49.5%に認められた．

表 2.7.4.2-29　薬物有害反応：過角化（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
22.9%	17.2%	5.2%	0.5%	0%	0%	2.1%
• Median time to first onset (any grade) = 77 days						

薬物有害反応の発疹は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 22.4%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 41.1%，及びベムラフェニブ群の被験者の 53.2%に認められた．

薬物有害反応の発疹は，比較的よくみられたものの，重症度は概ね低く，用量変更又は投与中止に至ることは稀であり，入院した被験者は 1%未満であった.

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の発疹が encorafenib 群で 3/3 名及びベムラフェニブ群で 5/5 名に認められた.

表 2.7.4.2-30　薬物有害反応：発疹（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
22.4%	19.3%	2.1%	0.5%	0.5%	0.5%	1.6%
• Median time to first onset (any grade) = 83 days						

薬物有害反応の皮膚乾燥は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 16.1%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 37.5%，及びベムラフェニブ群の被験者の 26.3%に認められた.

表 2.7.4.2-31　薬物有害反応：皮膚乾燥（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
16.1%	13.5%	2.6%	0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = 96 days						

薬物有害反応のそう痒症は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 12.5%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 30.7%，及びベムラフェニブ群の被験者の 21.0%に認められた.

表 2.7.4.2-32　薬物有害反応：そう痒症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
12.5%	8.9%	3.1%	0%	0.5%	0%	1.0%
• Median time to first onset (any grade) = 85 days						

薬物有害反応の脱毛症は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 14.1%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 56.3%，及びベムラフェニブ群の被験者の 37.6%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の脱毛症が Combo 450 群で 1/3 名，encorafenib 群で 3/3 名及びベムラフェニブ群で 5/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-33　薬物有害反応：脱毛症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
14.1%	12.5%	1.6%	0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = 135 days						

（5）　神経系障害

神経系障害のカテゴリーで比較的よくみられた薬物有害反応は，頭痛，浮動性めまい及びニューロパチーであった．これらの薬物有害反応を以下に要約し，詳細は［ISS 2.1.6.2.5］に示した．

薬物有害反応の頭痛は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 21.9%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 28.1%，及びベムラフェニブ群の被験者の 19.9%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の頭痛が encorafenib 群で 1/3 名及びベムラフェニブ群で 1/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-34　薬物有害反応：頭痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
21.9%	12.0%	8.3%	1.6%	0%	1.0%	1.0%
• Median time to first onset (any grade) = 174 days						

薬物有害反応の浮動性めまいは，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 15.1%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 6.3%，及びベムラフェニブ群の被験者の 4.3%に認められた．Combo 450 群での Grade 3 の浮動性めまいを臨床的に評価した結果，被験者の多くで交絡する関連事象の存在が示された．関連事象には，被験者の一部で認められた頭

部損傷を伴う転倒の既往，他の被験者で認められた耳鳴の悪化，及び 1 名で認められた脳血管発作が疑われる症状を伴う重篤な有害事象があった．

表 2.7.4.2-35　薬物有害反応：浮動性めまい（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
15.1%	11.5%	1.0%	2.6%	0%	0%	2.6%
• Median time to first onset (any grade) = 58 days						

薬物有害反応のニューロパチーは，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 12.0%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 21.9%，及びベムラフェニブ群の被験者の 13.4%に認められた．

表 2.7.4.2-36　薬物有害反応：ニューロパチー（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
12.0%	8.3%	2.6%	1.0%	0%	0%	1.0%
• Median time to first onset (any grade) = 144 days						

（6）　眼障害

眼障害のカテゴリーで比較的よくみられた薬物有害反応は，漿液性網膜症及び視力障害であった．これらの薬物有害反応を以下に要約し，詳細は［ISS 2.1.6.2.6］に示した．

MEK 阻害薬のクラスエフェクト関連の網膜毒性を類型化するため，「漿液性網膜症」「中心性漿液性網膜症」「網膜色素上皮剥離（RPED）」及び「脈絡網膜症」などの多くの用語を用いた．「漿液性網膜症」及び「RPED」は，本申請では同一の意味で用いたが，添付文書には「漿液性網膜症」を用いることとした．これは FDA が近年承認した MEK 阻害薬である cobimetinib の添付文書 [2] で用いられている用語と同一である．漿液性網膜症には，文献で MEK 阻害薬に伴う網膜症に関連するとされた網膜色素上皮症，RPED，黄斑剥離，脈絡網膜炎，網脈絡膜症，網膜下液及び黄斑剥離が含まれる．（PT の全一覧については表 2.7.4.2-15 を参照）．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の網膜色素上皮剥離が encorafenib 群で 1/3 名に認められた．

薬物有害反応の漿液性網膜症は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 19.8%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 2.1%，及びベムラフェニブ群の被験者の 1.6%に認められた．CMEK162B2301 試験で認められた上記有害事象の多くは，網膜剥離（7.8%）及び黄斑浮腫（5.7%）として報告された．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の漿液性網膜症を臨床的に評価した結果，本有害事象は全般的に可逆的であることが示された．漿液性網膜症が認められた被験者 38 名中 34 名（89%）では，転帰が「回復又は軽快」であり，このうち 32 名の被験者は「回復」と報告され，2 名の被験者は「軽快」と報告された．

漿液性網膜症の発現率は，Combo 450 投与集団（28.8%）では CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群（19.8%）と比較して高かった．これは，CLGX818X2109 試験の 1 つの実施医療機関（CHE/6001）で報告された発現率が高かったためであり，この結果 Combo 450 投与集団での発現率が高くなった［ISS Listing 2.1.7a］．Encorafenib 及び binimetinib の併用により，binimetinib 単剤投与で認められた漿液性網膜症の発現率は低下する傾向がみられた．

表 2.7.4.2-37　薬物有害反応：漿液性網膜症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
19.8%	12.0%	5.2%	2.6%	0%	0%	5.7%
• Median time to first onset (any grade) = 38 days						

薬物有害反応の視力障害は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 20.3%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 5.7%，及びベムラフェニブ群の被験者の 4.3%に認められた．

表 2.7.4.2-38　薬物有害反応：視力障害（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
20.3%	18.6%	1.6%	0%	0%	0%	1.6%
• Median time to first onset (any grade) = 2 days						

（7） 血管障害

血管障害のカテゴリーで比較的よくみられた薬物有害反応は，高血圧及び出血であった．これらの薬物有害反応を以下に要約し，詳細は［ISS 2.1.6.2.7］に示した．

薬物有害反応の高血圧は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 11.5%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 5.7%，及びベムラフェニブ群の被験者の 11.3%に認められた．

表 2.7.4.2-39 薬物有害反応：高血圧（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
11.5%	1.6%	4.2%	5.7%	0%	0%	2.6%
• Median time to first onset (any grade) = 108 days						

薬物有害反応の出血は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 18.8%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 10.9%，及びベムラフェニブ群の被験者の 8.6%に認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，主な出血の有害事象は消化管の出血であり，直腸出血（4.2%），血便排泄（3.1%）及び痔出血（1.0%）であった．Part 1 の encorafenib 群の出血性の有害事象を臨床的に評価した結果，多くは実施医療機関の医師により治験薬との因果関係はないと判断された直腸出血に関連することが示された．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の出血が Combo 450 群で 2/3 名及びベムラフェニブ群で 1/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-40 薬物有害反応：出血（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
18.8%	13.0%	2.6%	1.6%	1.6%	1.6%	1.0%
• Median time to first onset (any grade) = 116 days						

3） その他の薬物有害反応

上記のほかに同定した薬物有害反応として，薬物有害反応の定量的基準を満たさなかった比較的よくみられる薬物有害反応を，以下の小項目に示して要約した．詳細は［ISS 2.1.6.3］に示した．

（1） 顔面不全麻痺

顔面不全麻痺は，ベムラフェニブの添付文書 [4] に副作用として記載されている．ベムラフェニブ投与中に顔面不全麻痺を発現した 3 名の被験者について報告した文献では，RAF 阻害薬によってマイトジェン活性化蛋白質（MAP）キナーゼ経路が逆説的に活性化され，続いてシュワン細胞が増殖した可能性が示唆された [9]．さらに著者らは，副腎皮質ステロイド療法後に神経性障害が回復したことを考慮して，免疫性機序が関連している可能性があると推論している．

薬物有害反応の顔面不全麻痺は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 1.0%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 7.3%，及びベムラフェニブ群の被験者の 0.5%に認められた．

表 2.7.4.2-41　薬物有害反応：顔面不全麻痺（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
1.0%	0.5%	0%	0.5%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

（2） ぶどう膜炎

薬物有害反応のぶどう膜炎は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 3.6%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 0.5%，及びベムラフェニブ群の被験者の 3.8%に認められた．

表 2.7.4.2-42　薬物有害反応：ぶどう膜炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
3.6%	0%	3.1%	0.5%	0%	0%	3.1%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

（3） 左室機能不全

薬物有害反応の左室機能不全（LVEF）は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 7.8%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 2.1%，及びベムラフェニブ群の被験者の 0.5%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群での LVEF の平均は，ベースライン時の平均 63.9%からベースライン後の 58.0%まで 6.2%減少し，Part 1 の encorafenib 群での LVEF の平均は，ベースライン時の平均 63.4%からベースライン後の 60.9%まで 4.4%減少した［5.3.5.1-1 Table 14.3-7.2a］［ISS Table 4.1.3］.

CMEK162B2301 試験 Part 1 での左室機能不全を臨床的に評価した結果，本有害事象は減量又は投与中止の後，全般的に可逆的であることが示された．Combo 450 群で左室機能不全の有害事象が認められた被験者 15 名中 14 名（93%）は，転帰が「回復又は軽快」であり，このうち 13 名の被験者は「回復」と報告され，1 名の被験者は「軽快」と報告された．Combo 450 群の残る 1 名の被験者は，疾患進行により投与を中止し，投与中止時に左室機能不全の有害事象は継続中であった．Part 1 の encorafenib 群で左室機能不全の有害事象が認められた被験者 4 名中 3 名（75%）は，転帰が「回復又は軽快」であった．Part 1 の encorafenib 群の残る 1 名は，LVEF がベースライン時の 73%からベースライン後に 43%に低下し，治験薬の投与中止に至り，追跡期間中の LVEF は 57%であったと記録されている.

表 2.7.4.2-43　薬物有害反応：左室機能不全（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
7.8%	2.1%	4.2%	1.6%	0%	0%	6.3%
• Median time to first onset (any grade) = 109 days						

（4）　静脈血栓塞栓症

薬物有害反応の静脈血栓塞栓症は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 5.7%（192 名中 11 名），Part 1 の encorafenib 群の被験者の 3.1%（192 名中 6 名），及びベムラフェニブ群の被験者の 1.6%（186 名中 3 名）に認められた．肺塞栓症は Combo 450 群の被験者の 3.1%（192 名中 6 名）に認められた.

表 2.7.4.2-44　薬物有害反応：静脈血栓塞栓症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
5.7%	1.0%	3.1%	1.0%	0.5%	0%	1.6%
• Median time to first onset (any grade) = 105 days						

（5） 手掌・足底発赤知覚不全症候群

薬物有害反応の手掌・足底発赤知覚不全症候群は，BRAF 阻害薬であるベムラフェニブ及びダブラフェニブの既知のクラスエフェクトである．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，薬物有害反応の手掌・足底発赤知覚不全症候群は，Combo 450 群の被験者の 6.8%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 51.0%，及びベムラフェニブ群の被験者の 14.0%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の手掌・足底発赤知覚不全症候群が encorafenib 群で 3/3 名及びベムラフェニブ群で 3/5 名に認められ，そのうち encorafenib 群の 1 名が Grade 3 又は 4 であった．

表 2.7.4.2-45 薬物有害反応：手掌・足底発赤知覚不全症候群（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
6.8%	4.2%	2.6%	0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = 114 days						

（6） 皮膚新生物

皮膚新生物の薬物有害反応としては，cuSCC，BCC 及び皮膚乳頭腫の 3 タイプが知られている．

薬物有害反応の cuSCC は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 2.6%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 7.8%，及びベムラフェニブ群の被験者の 17.2%に認められた．

表 2.7.4.2-46 薬物有害反応：皮膚扁平上皮癌（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
2.6%	2.1%	0.5%	0%	0%	0%	0%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

薬物有害反応の BCC は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 1.6%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 1.0%，及びベムラフェニブ群の被験者の 1.6%に認められた．

表 2.7.4.2-47　薬物有害反応：基底細胞癌（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
1.6%	1.0%	0.5%	0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

薬物有害反応の皮膚乳頭腫は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 7.3%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 10.4%，及びベムラフェニブ群の被験者の 19.4%に認められた．

全体として，皮膚乳頭腫は，皮膚悪性腫瘍に対するモニタリングを推奨していることと関連して，皮膚に対する注意を強化している状況の中で，臨床的意義は限定的であると評価された．Combo 450 投与集団では，治験薬の投与中止又は用量変更に至った皮膚乳頭腫は認められなかった．

表 2.7.4.2-48　薬物有害反応：皮膚乳頭腫（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
7.3%	6.8%	0.5%	0%	0%	0%	0%
• Median time to first onset (any grade) = 114 days						

（7）　紅斑

薬物有害反応の紅斑は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 7.3%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 15.6%，及びベムラフェニブ群の被験者の 17.2%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の紅斑がベムラフェニブ群で 2/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-49　薬物有害反応：紅斑（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
7.3%	5.7%	1.6%	0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = 85 days						

（8）　膵炎

膵炎は BRAF 阻害薬の既知のクラスエフェクトである [10)]．CMEK162B2301 試験では，血清膵酵素（アミラーゼ及びリパーゼ）はベースライン時又は投与期間中に定期的に測定しなかったが，CLGX818X2109 試験では血清アミラーゼの測定を実施し，CMEK162X2110 試験では血清アミラーゼ及び血清リパーゼの測定を実施した．CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団では，膵酵素の上昇はほぼ無症候性であった．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群では，Grade 3 又は 4 のアミラーゼ上昇及びリパーゼ上昇は，それぞれ 1.6%（192 名中 3 名）及び 1.6%（192 名中 3 名）の被験者に認められた．臨床的に評価した結果，アミラーゼ上昇及びリパーゼ上昇は Combo 450 投与集団の 4 名の被験者で腹痛を伴っていたことが示され，このうちの 2 名は急性膵炎と診断された．Encorafenib 300 mg 群では，Grade 3 又は 4 のアミラーゼ上昇及びリパーゼ上昇は，それぞれ 0%及び 1.0%（192 名中 2 名）の被験者に認められた．臨床的に評価した結果，アミラーゼ上昇及びリパーゼ上昇は encorafenib 300 mg 投与集団の 1 名の被験者（CLGX818X2101 試験の被験者）で膵炎を伴っていたことが示された．

薬物有害反応の膵炎は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の 2 名の被験者（1.0%，ともに Grade 3）及びベムラフェニブ群の被験者の 1.1%に認められたが，Part 1 の encorafenib 群の被験者には認められなかった．Combo 450 群では，2 名の被験者に認められた膵炎はいずれも重篤な有害事象であり，1 名では休薬に至ったが，治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった．個々の膵炎に対する転帰については，［ISS 2.1.6.3.8］に示した．

表 2.7.4.2-50　薬物有害反応：膵炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
1.0%	0%	0%	1.0%	0%	0%	0.5%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

（9） 横紋筋融解症

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，臨床検査での CK 値のベースライン時からの上昇が Grade 1 以上であった Combo 450 群の被験者 111 名中 7 名の被験者（6.3%）に症候性の筋肉関連の有害事象が，臨床検査での CK 上昇の 15 日前から 30 日後に認められた［ISS Table 3.3.2］［ISS Table 3.3.3］．臨床検査での CK 値が Grade 1 以上であった Part 1 の encorafenib 群又はベムラフェニブ群の被験者では，臨床検査での CK 上昇の 15 日前から 30 日後の間に，症候性のミオパチーの有害事象は認められなかった．

横紋筋融解症は稀な有害事象であり，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で横紋筋融解症を発現した被験者は 1 名であった．このほかに，encorafenib 及び binimetinib を併用投与したすべての悪性黒色腫の被験者では，横紋筋融解症は認められなかった［被験者の 0.1%，690 名（Combo 投与併合集団の 433 名及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の 257 名）のうち 1 名］．

Grade 3 の CK 上昇を特徴とする Grade 3 の横紋筋融解症が認められた被験者（CMEK162B2301 試験 Part 1 の被験者）では，筋肉症状及び腎機能障害の形跡が認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Part 1 の encorafenib 群又はベムラフェニブ群の被験者には横紋筋融解症は認められなかった．Combo 450 群で認められた有害事象は治験薬の投与中止に至った．

（10） 背部痛

薬物有害反応の背部痛は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 9.4%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 15.1%，及びベムラフェニブ群の被験者の 5.9%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の背部痛が encorafenib 群で 1/3 名に認められた．

表 2.7.4.2-51 薬物有害反応：背部痛（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
9.4%	6.8%	2.1%	0.5%	0%	0%	0%
• Median time to first onset (any grade) = 210 days						

（11） 大腸炎

薬物有害反応の大腸炎は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 2.1%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 1.0%，及びベムラフェニブ群の被験者の 0.5%に認められた．

表 2.7.4.2-52　薬物有害反応：大腸炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
2.1%	0%	1.0%	1.0%	0%	0%	1.6%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

（12） ざ瘡様皮膚炎

薬物有害反応のざ瘡様皮膚炎は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 3.1%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 8.3%，及びベムラフェニブ群の被験者の 6.5%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応のざ瘡様皮膚炎が encorafenib 群で 1/3 名に認められた．

表 2.7.4.2-53　薬物有害反応：ざ瘡様皮膚炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
3.1%	1.0%	2.1%	0%	0%	0%	1.0%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

（13） 薬物過敏症

薬物有害反応の薬物過敏症は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 3.6%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 4.7%，及びベムラフェニブ群の被験者の 4.8%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の薬物過敏症がベムラフェニブ群で 1/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-54　薬物有害反応：薬物過敏症（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
3.6%	1.0%	2.6%	0%	0%	0%	0%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

（14） 味覚異常

薬物有害反応の味覚異常は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 5.7%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 13.0%，及びベムラフェニブ群の被験者の 10.2%に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の日本人被験者では，薬物有害反応の味覚異常が Combo 450 群で 1/3 名及びベムラフェニブ群で 1/5 名に認められた．

表 2.7.4.2-55　薬物有害反応：味覚異常（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
5.7%	5.2%	0.5%	0%	0%	0%	0%
• Median time to first onset (any grade) = 86 days						

（15） 脂肪織炎

薬物有害反応の脂肪織炎は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群の被験者の 1.6%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 0.5%，及びベムラフェニブ群の被験者の 3.2%に認められた．

表 2.7.4.2-56　薬物有害反応：脂肪織炎（CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群）

Total	Grade				Led to Treatment Discontinuation	Led to Dose Interruption or Adjustment
	1	2	3	4		
1.6%	1.0%	0.5%	0%	0%	0%	0%
• Median time to first onset (any grade) = not reported (too few patients)						

4） 臨床検査値異常

CMEK162B2301 試験 Part 1 のデータで，Combo 450 群の被験者での発現率が 10%以上（全 Grade）あるいは Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現率が 2%以上の，あらかじめ定義した定量的基準を満たした臨床検査値を表 2.7.4.2-57 に要約した．新規に認められた臨床検査値異常又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常をすべて表に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 での臨床検査値異常が，主に binimetinib 投与に関連するのか，encorafenib 投与に関連するのか，又はそのいずれにも関連するのかは，表 2.7.4.2-57 の脚注に記載した．上記の判断は，投与群間での臨床検査値による薬物有害反応の発現率の差に基づいて行った．Combo 450 群での発現率が encorafenib 群と比較して，全 Grade で 5%以上高かった臨床検査値異常，あるいは Grade 3 又は 4 の有害事象で 2%以上高かった臨床検査値異常は，主に binimetinib に関連すると判断した．その他の特定の臨床検査値異常は，Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群の両方での発現率が比較的高い臨床検査値異常（例：血清クレアチニン増加），及び同様の既知のクラスエフェクト関連の臨床検査値異常（例：トラメチニブなどの MEK 阻害薬及びダブラフェニブなどの BRAF 阻害薬のいずれでも認められる低ナトリウム血症）などの因子に基づいて，encorafenib 投与又は encorafenib 及び binimetinib 投与の両方に関連するとみなした．臨床検査値から判断した薬物有害反応が，臨床的な評価の結果に基づいて，大部分が単独で発現した Grade 1 の臨床検査値異常であったとされたため，マグネシウム増加は［ISS Table 2-82］に記載する基準を満たしていたが除外した［ISS 2.1.6.4.3］．

表 2.7.4.2-57 CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 10%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3 又は 4）に発現した臨床検査値異常の発現率（CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Combo 450 N=192		Encorafenib N=192		Vemurafenib N=186	
Laboratory Test	All Grades n (%)	Grade 3/4 [a] n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 [b] n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 [c] n (%)
Hematology						
Decreased hemoglobin [d]	70 (36.5)	7 (3.6)	71 (37.0)	3 (1.6)	63 (33.9)	4 (2.2)
Decreased leukocytes [e]	25 (13.0)	0	7 (3.6)	0	18 (9.7)	1 (0.5)
Decreased lymphocytes [f]	25 (13.0)	4 (2.1)	29 (15.1)	2 (1.0)	56 (30.1)	12 (6.5)
Decreased neutrophils [e]	25 (13.0)	6 (3.1)	9 (4.7)	2 (1.0)	9 (4.8)	1 (0.5)
Chemistry						
Increased ALT [d]	56 (29.2)	11 (5.7)	29 (15.1)	3 (1.6)	50 (26.9)	4 (2.2)
Increased ALP [d]	40 (20.8)	1 (0.5)	27 (14.1)	0	66 (35.5)	4 (2.2)
Increased AST [d]	51 (26.6)	5 (2.6)	22 (11.5)	1 (0.5)	45 (24.2)	3 (1.6)
Increased creatine kinase [e]	111 (57.8)	10 (5.2)	6 (3.1)	0	7 (3.8)	0
Increased creatinine [d]	178 (92.7)	7 (3.6)	147 (76.6)	1 (0.5)	171 (91.9)	2 (1.1)
Increased fasting glucose [f]	53 (27.6)	10 (5.2)	52 (27.1)	8 (4.2)	37 (19.9)	5 (2.7)
Increased GGT [d]	87 (45.3)	22 (11.5)	70 (36.5)	18 (9.4)	63 (33.9)	9 (4.8)
Decreased sodium [d]	34 (17.7)	7 (3.6)	19 (9.9)	1 (0.5)	27 (14.5)	1 (0.5)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma glutamyltransferase
Presented values represent new or worsening post-baseline abnormalities per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
Patients are counted only for the worst grade observed at post-baseline.
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose.
[a] Grade 4 laboratory test abnormalities limited to decreased neutrophils (n=2), increased creatine kinase (n=2) and increased fasting glucose (n = 1) (ISS Table 3.1.4; ISS Table 3.1.5).
[b] Grade 4 laboratory test abnormalities limited to decreased neutrophils (n=1), increased fasting glucose (n=2) and increased GGT (n= 3) (ISS Table 3.1.4; ISS Table 3.1.5).
[c] Grade 4 laboratory test abnormalities limited to decreased lymphocytes (n=1), decreased neutrophils (n=1) , increased fasting glucose (n=1) and increased GGT (n=2) (ISS Table 3.1.4; ISS Table 3.1.5).
[d] Associated with both encorafenib and binimetinib (ISS Tables 2-83 and 2-84)
[e] Associated with binimetinib (ISS Table 2-83)
[f] Associated with encorafenib (ISS Table 2-84)
Source: ISS Table 2-82

（1） 肝機能検査異常

Grade 3 又は 4 の肝機能関連の臨床検査値異常の発現率を CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群，Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群で比較したところ，ALT は，Combo 450 群では 5.7%，Part 1 の encorafenib 群では 1.6%，ベムラフェニブ群では 2.2%であった．ビリルビン上昇は表 2.7.4.2-57 の基準を満たさなかったが，［ISS Table 3.1.5］に含めた．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群の被験者には Grade 3 又は 4 の血清ビリルビン上昇は認められなかった．Grade 2 の上昇は Combo 450 群の被験者の 0.5%及び Part 1 の encorafenib 群の被験者の 0.5%に認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群又は Part 1 の encorafenib 群では，ALT 又は AST が UNL の 3 倍超に，ビリルビンが UNL の 2 倍超に，及び ALP が基準値上限の 2 倍未満に同時に上昇した被験者は認められなかった（Hy's Law に対する症例検索方針は［ISS Table 2-28］を参照）．

（2） クレアチニン増加

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，臨床検査での無症候性の軽度の血清クレアチニン上昇は，Combo 450 群の被験者の 92.7%（192 名中 178 名），Part 1 の encorafenib 群の被験者の 76.6%（192 名中 147 名），及びベムラフェニブ群の被験者の 91.9%（186 名中 171 名）で認められた．Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン上昇は，Combo 450 群の被験者の 3.6%（192 名中 7 名），Part 1 の encorafenib 群の被験者の 0.5%（192 名中 1 名），及びベムラフェニブ群の被験者の 1.1%（186 名中 2 名）に認められた．Combo 450 群で Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン上昇が認められた 7 名の被験者のうち，3 名に腎不全関連の有害事象が認められた．

（3） 腎不全

腎不全は CMEK162B2301 試験での注目すべき有害事象であり，［ISS 2.1.5.3.2］に示した．腎不全（急性腎障害，腎不全，腎機能障害，乏尿）は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の 3 つの投与群すべての被験者に認められた（Combo 450 群：3.6%，Part 1 の encorafenib 群：2.6%，ベムラフェニブ群：4.8%）．Grade 3 又は 4 の腎不全が認められた被験者の多くには，Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン上昇も認められた．Combo 450 群では急性腎不全により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかったが，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 1.0%及びベムラフェニブ群の被験者の 0.5%は，急性腎不全により治験薬の投与を中止したと報告された．臨床的に評価した結果，Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群で認められた腎不全の被験者では，全般的に嘔吐及び脱水を伴っていたが，一部の被験者では，その他の寄与因子は糖尿病及び高血圧であった．腎不全は全般的に，投与中断及び水分補給によって回復した．腎不全が認められた Combo 450 群の 7 名の被験者のうちの 6 名，及び Part 1 の encorafenib 群の 3 名の被験者の転帰は「回復又は軽快」であった．

（4） マグネシウム増加

［ISS 2.1.6.4.3］に詳細を記載した臨床的な評価に基づくと，Combo 450 が臨床的に重要な真の高マグネシウム血症のリスク増大との関連性を有する可能性は低く，臨床検査値から判断した薬物有害反応から除外した．本事象は Combo 450 群での発現率が 10%以上であり，臨床検査値から判断した薬物有害反応として記載する基準を満たしていたが，ほとんどが単独の Grade 1 の有害事象であった．

5） 薬物有害反応に含まれない Combo 450 のその他の潜在的な安全性の懸念

Encorafenib 又は binimetinib の単剤投与時に比較的高い発現率又は重症度で認められた一部の有害事象は，encorafenib 及び binimetinib の併用投与時には認められない，又は稀に認められる，若しくは重症度が低い場合がある．

以下に記載したその他の有害事象は，Combo 450 の薬物有害反応の基準を満たさないと判断された．

- 新規の原発性黒色腫：CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群又は 2 つの Combo 投与併合集団では認められなかった．
- 網膜静脈閉塞（RVO）：690 名（Combo 投与併合集団の 433 名及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の 257 名）の被験者のうち 1 名に認められた．
- 間質性肺疾患／肺臓炎：690 名（Combo 投与併合集団の 433 名及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の 257 名）の被験者のうち 2 名に認められた．
- 皮膚感染：CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，皮膚感染は Combo 450 群の被験者の 11.5%に認められたが，大部分は Grade 1 又は 2 であり（9.4%），Grade 3 の有害事象が認められた被験者は 2.1%，Grade 4 の有害事象は認められなかった．Combo 450 群では，治験薬の投与中止に至った皮膚感染は認められず，用量変更又は休薬に至った皮膚感染は被験者の 1.6%に認められた．Combo 450 群での比較的低い発現率及び重症度に基づき，皮膚感染は Combo 450 に関連する薬物有害反応ではないと判断された．
- 重度の皮膚の薬物有害反応：Combo 450 群では 1 名の被験者（0.5%）に認められ，このほかに Combo 投与併合集団では 1 名に認められた．

以上の有害事象を薬物有害反応に含めない理論的根拠の詳細は，［ISS 2.1.6.5］に記載した．

6） Combo 450 に対する推奨される用量変更

Encorafenib 及び binimetinib の併用投与の推奨投与レジメンは，encorafenib 450 mg QD と binimetinib 45 mg BID である．

Encorafenib

Encorafenib の減量時の推奨用量を，［ISS Table 2-85］に示した．Encorafenib の用量変更時の推奨用量を［ISS Table 2-86］に示した．用量変更時の推奨用量は，CMEK162B2301 試験で従った用量変更ガイドライン及び試験結果の解釈に基づいている．Encorafenib の用量変

更時の推奨用量は，MEK 阻害薬に伴う一部の有害事象に照らし，治験実施計画書の記載内容から改訂した．

Binimetinib

Binimetinib の減量時の推奨用量を，［ISS Table 2-87］に示した．Binimetinib の用量変更時の推奨用量を［ISS Table 2-88］に示した．用量変更時の推奨用量は，CMEK162B2301 試験で従った用量変更ガイドライン及び試験結果の解釈に基づいている．Binimetinib の用量変更時の推奨用量は，BRAF 阻害薬に伴う一部の有害事象に照らし，治験実施計画書の記載内容から改訂した．

（1） 休薬又は用量変更に至った薬物有害反応

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 を投与した被験者で encorafenib の休薬に至った薬物有害反応の発現率は 30.2%であった．Encorafenib との因果関係が否定できないと判定された encorafenib の休薬に至った主な薬物有害反応は，悪心（7.3%），嘔吐（6.8%）及び発熱（4.2%）であった［ISS Table 2.6.13a］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 を投与した被験者で encorafenib の減量に至った薬物有害反応の発現率は 14.1%であった．Encorafenib との因果関係が否定できないと判定された encorafenib の減量に至った主な薬物有害反応は，関節痛，疲労及び悪心（それぞれ 1.6%）であった［ISS Table 2.6.13a］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 を投与した被験者で binimetinib の休薬に至った薬物有害反応の発現率は 32.8%であった．Binimetinib との因果関係が否定できないと判定された binimetinib の休薬に至った主な薬物有害反応は，左室機能不全（6.3%）及び漿液性網膜症（4.7%）であった［ISS Table 2.6.13a］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Combo 450 を投与した被験者で binimetinib の減量に至った薬物有害反応の発現率は 18.8%であった．Binimetinib との因果関係が否定できないと判定された binimetinib の減量に至った主な薬物有害反応は，左室機能不全（3.1%），漿液性網膜症（3.1%）及び大腸炎（1.6%）であった［ISS Table 2.6.13a］．

以上の発現率には，同一の薬物有害反応によって直ちに治験薬の投与中止に進行した減量も含まれる．その結果，上記の数値は［ISS Table 2.6.4a］（休薬又は用量変更に至った薬物有害反応）の数値と若干異なる可能性があるため，そのような薬物有害反応は［ISS Table 2.6.4a］に含めず，［ISS Table 2.6.3a］（治験薬の投与中止に至った薬物有害反応）にのみ要約した．

（2） 休薬又は用量変更の効果

CMEK162B2301 試験 Part 1 で，encorafenib 及び binimetinib の用量変更時の申請予定推奨用量に応じて行った，薬物有害反応に対する用量変更の成績の評価を表 2.7.4.2-58 に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 での用量変更の効果について解析した結果，被験者の多くで，減量又は休薬の 14 日以内に，薬物有害反応は回復又は改善したことが明らかとなった［ISS Table 2.6.13a］．

表 2.7.4.2-58　薬物有害反応に対する用量変更の成果（Combo 投与併合集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Patients with at least 1 dose reduction or interruption due to ADR		Patients with resolution or improvement of ADR within 14 days of 1st dose reduction or improvement for ADR		Patients with rechallenge or reduction		Patients with same preferred term within 30 days of rechallenge or reduction	
ADR (Number of patients)	Binimetinib 45 mg BID n	Encorafenib 450 mg QD n	Binimetinib 45 mg BID n	Encorafenib 450 mg QD n	Binimetinib 45 mg BID n	Encorafenib 450 mg QD n	Binimetinib 45 mg BID n	Encorafenib 450 mg QD n
Rash[a] (43)	2	3	1	1	2	2	0	0
PPE syndrome (13)	1	1	0	0	1	1	0	0
Uveitis [b] (7)	5	6	2	3	4	5	1	1
Transaminase increased[c] (26)	9	8	3	3	7	7	2	2
Serous retinopathy[d] (38)	11	11	8	9	9	9	1	1
Left ventricular dysfunction[e] (15)	12	6	8	4	7	4	0	0
Blood CK increased (44)	5	3	3	3	4	3	1	1
Embolism venous[f] (11)	3	3	1	1	1	1	0	0

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; BID = twice daily; CK = creatine kinase; Combo = encorafenib plus binimetinib; PPE = palmar-plantar erythrodysesthesia; QD = once daily
[a] Preferred terms included in ADR are rash generalized, rash erythematous, rash maculo-papular, rash follicular, rash macular, rash popular, rash pruritic, rash vesicular
[b] Preferred terms included in ADR are uveitis, iriocyclitis, iritis
[c] Preferred terms included in ADR are alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, transaminases increased, hepatic enzyme increased
[d] Serous retinopathy is termed "retinal pigment epithelial detachment" in ISS Table 2.6.13a; preferred terms included in ADR are retinal detachment, macular oedema, subretinal fluid, chorioretinopathy, retinal disorder, retinopathy, metamorphosia, chorioretinitis, retinal pigment epitheliopathy, cystoid macular oedema, detachment of macular retinal pigment epithelium, macular detachment, retinal exudates
[e] Preferred terms included in ADR are ejection fraction decreased, cardiac failure, left ventricular dysfunction
[f] Preferred terms included in ADR are pulmonary embolism, deep vein thrombosis, embolism, superior vena cava syndrome, thrombophlebitis, thrombophlebitis superficial
Source: ISS Table 2.6.13a

2.7.4.2.1.7 個別有害事象の文章による説明

各試験の安全性解析で示した被験者の叙述は，各試験の治験総括報告書（CSR）に記載した．また，CMEK162A2301 試験及び CMEK162X2201 試験については，CSR に記載した被験者の叙述を更新し，［ISS Appendix 2］に示した．

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査結果の解析

Combo 450 投与集団に含まれる試験で得られた臨床検査パラメータの全一覧を，CTCAE の Grade が示されている場合はそれとともに［ISS Table 3-1］に示した．日本人被験者に血液学的検査及び血液生化学検査の異常又は悪化が認められた割合（Grade 別）を表 2.7.4.7-28 及び表 2.7.4.7-29 に示した．

2.7.4.3.2 血液学的検査

CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団で認められた血液学的検査値異常又は悪化について表 2.7.4.3-1 に示した．

1） ヘモグロビン減少

CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団でよくみられた新規に発現した血液学的検査値異常又は悪化はヘモグロビン減少であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時からのヘモグロビン値の減少の重症度は，ほとんどが Grade 1 であり（Combo 450 群：30.7%，Part 1 の encorafenib 群：39.1%，ベムラフェニブ群：36.2%），Grade 2 への減少は，Combo 450 群の被験者の 10.9%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 7.7%，及びベムラフェニブ群の被験者の 7.3%に認められた．Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，Combo 450 群（3.7%）では Part 1 の encorafenib 群（1.6%）又はベムラフェニブ群（2.2%）と比較して若干高かった．Combo 450 投与集団では，Grade 4 のヘモグロビン減少は認められなかった．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade のヘモグロビン減少の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．Grade 1 及び 2 のヘモグロビン減少の発現率は，binimetinib 45 mg 投与集団（それぞれ 47.1%及び 14.2%）では，他のすべての被験者集団と比較して高かったが，Grade 3 のヘモグロビン減少の発現率は，binimetinib 45 mg 投与集団（2.9%）が CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で認められた発現率と比較して低かった．

日本人被験者に認められた，ベースライン時からのヘモグロビン減少は，Combo 450 群で Grade 1 が 1/2 名，Grade 2 が 1/3 名及び Grade 3 が 1/3 名，Combo 300 群で Grade 1 が 3/5 名，encorafenib 群で Grade 1 が 2/5 名，Grade 2 が 4/10 名及び Grade 3 が 1/10 名，binimetinib 群で Grade 1 が 7/12 名，Grade 2 が 3/20 名及び Grade 3 が 1/21 名であった．

2） リンパ球数減少

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時からのリンパ球数減少は，ベムラフェニブ群では Combo 450 群又は Part 1 の encorafenib 群と比較して高頻度に認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 での新規に発現したリンパ球数減少又はリンパ球数減少の悪化の重症度は，ほとんどが Grade 1（Combo 450 群：2.8%，Part 1 の encorafenib 群：8.4%，ベムラフェニブ群：8.2%）又は Grade 2（Combo 450 群：8.9%，Part 1 の encorafenib 群：6.7%，ベムラフェニブ群：17.2%）であり，Grade 3 のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，ベムラフェニブ群（6.1%）では Combo 450 群（2.1%）又は Part 1 の encorafenib 群（1.1%）と比較して高く，Grade 4 のリンパ球数減少はベムラフェニブ群にのみ認められた（0.5%）．Encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade のリンパ球数減少の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群と同様であった．2 つの Combo 450 投与集団の間では，Grade 1 のリンパ球数減少の発現率は，Combo 450 投与集団全体では CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して高く，Grade 2 及び Grade 3 のリンパ球数減少の発現率は同様であった．リンパ球数減少の発現率は，binimetinib 45 mg 投与集団では他のほとんどの被験者集団と比較して高かった．

日本人被験者に認められた，ベースライン時からのリンパ球数減少は，encorafenib 群で Grade 2 が 2/6 名，binimetinib 群で Grade 1 が 4/16 名，Grade 2 が 3/18 名及び Grade 3 が 1/20 名であった．

3） 好中球数減少

新規に認められた好中球数減少又は重症度が悪化した好中球減少の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では，Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して，すべての CTCAE Grade で高かった．CMEK162B2301 試験 Part 1 での好中球数減少は，ほとんど Grade 1（Combo 450 群：5.9%，Part 1 の encorafenib 群：2.7%，ベムラフェニブ群：3.3%）又は Grade 2（Combo 450 群：4.3%，Part 1 の encorafenib 群：1.1%，ベムラフェニブ群：1.1%）であった．Grade 3 の好中球数減少は，Combo 450 群の被験者の 2.1%及び Part 1 の encorafenib 群の被験者の 0.5%に認められ，Grade 4 の好中球数減少は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者の 1.1%，Part 1 の encorafenib 群の被験

者の 0.5%及びベムラフェニブ群の被験者の 0.5%に認められた．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade の好中球数減少の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団での好中球数減少の発現率及び重症度は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と同様であった．

日本人被験者に認められた，ベースライン時からの好中球数減少は，Combo 450 群で Grade 3 が 1/3 名，Combo 300 群で Grade 2 が 1/7 名，binimetinib 群で Grade 1 が 6/18 名及び Grade 2 が 2/20 名であった．

4） 白血球数減少

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，Grade 1 の白血球数減少の発現率は，Combo 450 群（9.3%）及びベムラフェニブ群（7.8%）では，Part 1 の encorafenib 群（2.8%）と比較して高く，Grade 2 の白血球数減少の発現率は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して高かった（Combo 450 群：4.3%，Part 1 の encorafenib 群：1.1%，ベムラフェニブ群：1.6%）．CMEK162B2301 試験 Part 1 のベムラフェニブ群の 1 名の被験者（0.5%）に Grade 3 の白血球数減少が認められたが，他の CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団では，Grade 3 又は 4 の白血球数減少は認められなかった．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade の白血球数減少の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．ベースライン時からの白血球数減少は，Combo 450 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団で同様であった．

日本人被験者の，ベースライン時からの白血球数減少は，binimetinib 群で Grade 1 が 2/21 名及び Grade 2 が 1/21 名であった．

5） 血小板数減少

ベースライン時からの血小板数減少が認められた被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して高かった．CMEK162B2301 試験 Part 1 での血小板数減少は，ほとんどが Grade 1 であり（Combo 450 群：8.6%，Part 1 の encorafenib 群：3.3%，ベムラフェニブ群：2.8%），Grade 2 の血小板数減少は Combo 450 群及びベムラフェニブ群でそれぞれ 0.5%，Grade 3 の血小板数減少は Part 1 の encorafenib 群で 0.5%，Grade 4 の血小板数減少は Combo 450 群で 0.5%に認められた．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade での血小板数減少の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．Binimetinib

45 mg 投与集団でのベースライン時からの血小板数減少の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して高かったが，そのほとんどは Grade 1 の異常であった（Binimetinib 45 mg 投与集団：13.2％，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群：8.6％）．

表 2.7.4.3-1　Grade 別の新規に発現した血液学的検査値異常又は悪化（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma			Study CMEK162B2301 Part 1		
Parameter Worsened grade	Binimetinib 45 mg BID N=427 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=274 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=192 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n/m (%)	Vemurafenib N=186 n/m (%)
Hemoglobin low (g/L)						
Grade 1	128/272 (47.1)	59/155 (38.1)	61/190 (32.1)	43/140 (30.7)	54/138 (39.1)	46/127 (36.2)
Grade 2	57/401 (14.2)	19/208 (9.1)	27/258 (10.5)	20/184 (10.9)	14/183 (7.7)	13/177 (7.3)
Grade 3	12/415 (2.9)	3/210 (1.4)	12/269 (4.5)	7/187 (3.7)	3/185 (1.6)	4/181 (2.2)
Grade 4	0/415	0/210	0/269	0/187	0/185	0/182
Hemoglobin high (g/L)						
Grade 1	2/415 (0.5)	6/210 (2.9)	4/269 (1.5)	1/187 (0.5)	5/185 (2.7)	8/182 (4.4)
Grade 2	0/415	0/210	0/269	0/187	0/185	0/182
Grade 3	0/415	0/210	0/269	0/187	0/185	0/182
Grade 4	0/415	0/210	0/269	0/187	0/185	0/182
Leukocytes low (10^9/L)						
Grade 1	46/392 (11.7)	7/204 (3.4)	28/255 (11.0)	17/183 (9.3)	5/181 (2.8)	14/179 (7.8)
Grade 2	9/410 (2.2)	2/209 (1.0)	10/259 (3.9)	8/186 (4.3)	2/184 (1.1)	3/182 (1.6)
Grade 3	0/415	0/210	0/260	0/187	0/185	1/182 (0.5)
Grade 4	0/415	0/210	0/260	0/187	0/185	0/182
Lymphocytes low (10^9/L)						
Grade 1	43/256 (16.8)	18/191 (9.4)	17/221 (7.7)	5/177 (2.8)	15/179 (8.4)	14/171 (8.2)
Grade 2	33/308 (10.7)	16/198 (8.1)	26/244 (10.7)	16/179 (8.9)	12/179 (6.7)	30/174 (17.2)
Grade 3	21/339 (6.2)	3/207 (1.4)	6/255 (2.4)	4/187 (2.1)	2/185 (1.1)	11/180 (6.1)
Grade 4	2/344 (0.6)	0/207	0/256	0/187	0/185	1/182 (0.5)
Lymphocytes high (10^9/L)						
Grade 1	0/343	0/206	0/254	0/185	0/184	0/181
Grade 2	28/343 (8.2)	11/206 (5.3)	15/254 (5.9)	14/185 (7.6)	9/184 (4.9)	5/181 (2.8)
Grade 3	1/345 (0.3)	0/207	0/256	0/187	0/185	0/182
Grade 4	0/345	0/207	0/256	0/187	0/185	0/182
Neutrophils low (10^9/L)						
Grade 1	30/357 (8.4)	7/204 (3.4)	13/253 (5.1)	11/186 (5.9)	5/182 (2.7)	6/181 (3.3)
Grade 2	9/362 (2.5)	2/205 (1.0)	13/256 (5.1)	8/187 (4.3)	2/183 (1.1)	2/182 (1.1)
Grade 3	3/362 (0.8)	1/206 (0.5)	6/256 (2.3)	4/187 (2.1)	1/184 (0.5)	0/182
Grade 4	0/362	1/207 (0.5)	2/256 (0.8)	2/187 (1.1)	1/185 (0.5)	1/182 (0.5)
Platelets low (10^9/L)						
Grade 1	53/403 (13.2)	9/204 (4.4)	23/267 (8.6)	16/186 (8.6)	6/181 (3.3)	5/179 (2.8)
Grade 2	3/413 (0.7)	0/209	3/269 (1.1)	1/187 (0.5)	0/184	1/182 (0.5)
Grade 3	1/413 (0.2)	1/209 (0.5)	0/269	0/187	1/184 (0.5)	0/182
Grade 4	1/413 (0.2)	0/209	2/269 (0.7)	1/187 (0.5)	0/184	0/182

表 2.7.4.3-1　Grade 別の新規に発現した血液学的検査値異常又は悪化（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）（続き）

Parameter Worsened grade	Melanoma Binimetinib 45 mg BID N=427 n/m (%)	Melanoma Encorafenib 300 mg QD N=217 n/m (%)	Melanoma Combo 450 mg QD N=274 n/m (%)	Study CMEK162B2301 Part 1 Combo 450 mg QD N=192 n/m (%)	Study CMEK162B2301 Part 1 Encorafenib 300 mg QD N=192 n/m (%)	Study CMEK162B2301 Part 1 Vemurafenib N=186 n/m (%)
aPTT high (sec)						
Grade 1	45/397 (11.3)	8/123 (6.5)	1/97 (1.0)	1/71 (1.4)	7/101 (6.9)	6/105 (5.7)
Grade 2	8/412 (1.9)	0/131	0/102	0/76	0/108	1/108 (0.9)
Grade 3	3/413 (0.7)	0/131	0/102	0/76	0/108	0/108
Grade 4	0/413	0/131	0/102	0/76	0/108	0/108
PT/INR high						
Grade 1	14/383 (3.7)	8/116 (6.9)	4/93 (4.3)	4/70 (5.7)	7/97 (7.2)	3/101 (3.0)
Grade 2	10/399 (2.5)	0/126	1/100 (1.0)	1/77 (1.3)	0/106	1/106 (0.9)
Grade 3	5/403 (1.2)	1/127 (0.8)	0/100	0/77	1/107 (0.9)	1/106 (0.9)
Grade 4	0/404	0/128	0/100	0/77	0/108	0/107

Abbreviations: aPTT = activated partial thromboplastin time; BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; g = gram(s); INR = international normalized ratio; L = liter(s); mg = milligram(s); PT = prothrombin time; QD = once daily; sec = second(s)
m= number of patients who had missing or less than Grade x at baseline and with at least one post-baseline value for the lab parameter;
n= number of patients who had missing or less than Grade x at baseline, and worsened to Grade x post-baseline.
Source: ISS Table 3.1.4

Combo 450 投与集団での CTCAE の Grade に基づく血液学的検査値のシフトテーブルを［ISS Table 3.1.1］に示した．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較すると，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の被験者では，臨床的に注目すべき変化（ベースライン時から 2 Grade 以上の悪化又は Grade 3 以上への悪化と定義した）の発現率は低く，ヘモグロビン（減少）については Combo 300 群の 6.2%に対し Combo 450 群では 9.9%であり，リンパ球（増加）については Combo 300 群の 4.3%に対し Combo 450 群では 7.3%であった．その他の血液学的検査パラメータの臨床的に注目すべき変化の発現率は同様（Combo 450 群と Combo 300 群との差が 2.0%以下）であった［5.3.5.1-1 Table 119］，［5.3.5.1-2 Table 41］．

2.7.4.3.3　血液生化学検査

Combo 450 投与集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 で認められた，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で被験者の 10%以上に発現した血液生化学検査値異常又は悪化について表 2.7.4.3-2 に示した．

1）　クレアチニン上昇

CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団でよくみられた新規に発現した血液生化学的検査値異常又は悪

化は，クレアチニン上昇であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時からのクレアチニン上昇の発現率は，Combo 450 群及びベムラフェニブ群では Part 1 の encorafenib 群と比較して高かった．クレアチニン上昇のほとんどは Grade 1 であった（Combo 450 群：77.6%，Part 1 の encorafenib 群：71.4%，ベムラフェニブ群：67.4%）．Grade 2 のクレアチニン上昇は，Combo 450 群では被験者の 15.5%，Part 1 の encorafenib 群では被験者の 7.5%，ベムラフェニブ群では被験者の 25.7%に認められ，Grade 3 のクレアチニン上昇は，Combo 450 群の被験者では 3.7%，Part 1 の encorafenib 群では被験者の 0.5%，ベムラフェニブ群では被験者の 1.1%に認められた．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade のクレアチニン上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団の Grade 1 のクレアチニン上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と同様であったが，binimetinib 45 mg 投与集団での Grade 2 及び 3 のクレアチニン上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して低かった．Grade 4 のクレアチニン上昇は，binimetinib 45 mg 投与集団で認められたが（0.7%），他の被験者集団では認められなかった．

日本人被験者の，ベースライン時からのクレアチニン上昇は，Combo 450 群で Grade 1 が 2/3 名，Combo 300 群で Grade 1 が 5/7 名及び Grade 2 が 2/7 名，encorafenib 群で Grade 1 が 6/9 名及び Grade 2 が 3/10 名，binimetinib 群で Grade 1 が 8/19 名，Grade 2 が 1/21 名及び Grade 3 が 1/21 名であった．

2） CK 上昇

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，CK 上昇の発現率は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して高かった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の CK 上昇のほとんどは Grade 1（Combo 450 群：43.5%，Part 1 の encorafenib 群：2.9%，ベムラフェニブ群：3.6%）又は Grade 2（Combo 450 群：13.2%，Part 1 の encorafenib 群：0.6%，ベムラフェニブ群：0.6%）であり，Grade 3 及び Grade 4 の CK 上昇は Combo 450 群のみに認められた（Grade 3：4.4%，Grade 4：1.1%）．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade の CK 上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．CK 上昇は，binimetinib の単剤投与に伴うよくみられる有害事象であるが，binimetinib 45 mg 投与集団では CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して，Grade 1 は同様の発現率であり，Grade 2，3 及び 4 は発現率が高かった．CK とクレアチニンの散布図から，CMEK162B2301 試験 Part 1 のいずれの投与群，Combo 450 投与集団，

encorafenib 300 mg 投与集団又は binimetinib 45 mg 投与集団でも，CK 上昇とクレアチニンとに関連性は認められないことが示された［ISS Figure 3.1.2］.

日本人被験者の，ベースライン時からの CK 上昇は，Combo 450 群で Grade 1 が 1/1 名，encorafenib 群で Grade 2 が 1/4 名，binimetinib 群で Grade 1 が 4/20 名，Grade 2 が 4/21 名，Grade 3 が 9/21 名及び Grade 4 が 1/21 名であった.

3） GGT 上昇

GGT 上昇は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して多く認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 で GGT 上昇は，Grade 1（Combo 450 群：24.8%，Part 1 の encorafenib 群：24.1%，ベムラフェニブ群：30.6%），Grade 2（Combo 450 群：16.9%，Part 1 の encorafenib 群：9.5%，ベムラフェニブ群：5.9%），Grade 3（Combo 450 群：12.0%，Part 1 の encorafenib 群：8.2%，ベムラフェニブ群：4.0%），及び Grade 4（Combo 450 群：0%，Part 1 の encorafenib 群：1.6%，ベムラフェニブ群：1.1%）が認められた．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade の GGT 上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では CTCAE のすべての Grade で，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して，GGT 上昇の発現率が低かった.

日本人被験者の，ベースライン時からの GGT 上昇は，Combo 450 群で Grade 1 が 1/3 名，Combo 300 群で Grade 1 が 2/6 名及び Grade 2 が 1/7 名，encorafenib 群で Grade 1 が 2/5 名及び Grade3 が 1/6 名，binimetinib 群で Grade 1 が 1/3 名及び Grade 2 が 1/5 名であった.

4） ALT 上昇

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時からの ALT 上昇は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して多く認められ，Combo 450 群と Part 1 の encorafenib 群との間の差が大きかった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の ALT 上昇は，ほとんどが Grade 1（Combo 450 群：23.1%，Part 1 の encorafenib 群：11.5%，ベムラフェニブ群：23.9%）であり，Grade 2 の ALT 上昇は，Combo 450 群の被験者の 2.7%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 2.7%及びベムラフェニブ群の被験者の 2.2%に認められた．Grade 3 の ALT 上昇は，Combo 450 群の被験者の 5.9%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 1.6%及びベムラフェニブ群の被験者の 2.2%に認められた．Grade 4 の ALT 上昇は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では認められなかった．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade の ALT 上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．ベースライン時からの Grade 1 の ALT 上昇は，

binimetinib 45 mg 投与集団（40.8%）では CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団と比較して多く認められたが，Grade 2 及び 3 の ALT 上昇は，binimetinib 45 mg 投与集団と Combo 450 投与集団で同様の発現率であった．

日本人被験者の，ベースライン時からの ALT 上昇は，Combo 300 群で Grade 1 が 1/7 名，encorafenib 群で Grade 1 が 1/10 名，binimetinib 群で Grade 1 が 9/18 名，Grade 2 が 3/21 名及び Grade 3 が 2/21 名であった．

5） 空腹時血糖値上昇

空腹時血糖値上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して，CTCAE のほとんどの Grade で同様又は若干高かった．CMEK162B2301 試験 Part 1 でのベースライン時からの空腹時血糖値上昇は，ほとんどが Grade 1（Combo 450 群：17.6%，Part 1 の encorafenib 群：25.5%，ベムラフェニブ群：18.0%）又は Grade 2（Combo 450 群：9.8%，Part 1 の encorafenib 群：3.8%，ベムラフェニブ群：6.7%）であった．Grade 3 の空腹時血糖値上昇は，Combo 450 群では被験者の 5.3%，Part 1 の encorafenib 群では被験者の 3.7%及びベムラフェニブ群では被験者の 2.9%に認められ，Grade 4 の空腹時血糖値上昇は，Combo 450 群では被験者の 0.6%，Part 1 の encorafenib 群では被験者の 1.2%及びベムラフェニブ群では被験者の 0.7%に認められた．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade の空腹時血糖値上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．ベースライン時からの Grade 1 の空腹時血糖値上昇は，binimetinib 45 mg 投与集団（40.0%）では Combo 450 投与集団の他のすべての被験者集団と比較して多く認められたが，Grade 2 以上の空腹時血糖値上昇は Combo 450 投与集団では binimetinib 45 mg 投与集団と比較して多く認められ，Grade 3 又は 4 の空腹時血糖値上昇は binimetinib 45 mg 投与集団では認められなかった．

日本人被験者の，ベースライン時からの空腹時血糖値上昇は，Combo 450 群で Grade 2 が 1/3 名，Combo 300 群で Grade 1 が 2/7 名及び Grade 2 が 1/7 名，encorafenib 群で Grade 1 が 1/7 名及び Grade 2 が 2/9 名であった．

6） AST 上昇

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時からの AST 上昇は，Combo 450 群及びベムラフェニブ群では Part 1 の encorafenib 群と比較して，高頻度に認められ，特に Grade 1 が多く認められた（Combo 450 群：21.5%，Part 1 の encorafenib 群：9.9%，ベムラフェニブ群：22.6%）．Grade 2 の AST 上昇は，Combo 450 群では被験者の 3.8%，Part 1 の encorafenib 群では被験者の 1.6%及びベムラフェニブ群では被験者の 1.1%に認められ，

Grade 3 の AST 上昇は，Combo 450 群では被験者の 2.7%，Part 1 の encorafenib 群では被験者の 0.5%及びベムラフェニブ群では被験者の 1.6%に認められた．Grade 4 の AST 上昇は，CMEK162B2301 試験 Part 1 では認められなかった．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade の AST 上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．AST 上昇は，binimetinib 45 mg 投与集団では CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団と比較して多く認められたが，特に Grade 1 が多く認められた（binimetinib 45 mg 投与集団の 69.4%）．

日本人被験者の，ベースライン時からの AST 上昇は，Combo 300 群で Grade 1 が 1/7 名，encorafenib 群で Grade 1 が 2/10 名，binimetinib 群で Grade 1 が 16/17 名，Grade 2 が 1/21 名，Grade 3 が 2/21 名であった．

7） ALP 上昇

ベースライン時からの ALP 上昇は，CMEK162B2301 試験 Part 1 のベムラフェニブ群では Combo 450 群又は Part 1 の encorafenib 群と比較して，CTCAE のほとんどの Grade で高頻度に認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 の ALP 上昇は，ほとんどが Grade 1（Combo 450 群：20.5%，Part 1 の encorafenib 群：12.9%，ベムラフェニブ群：36.9%）であり，Grade 2 の ALP 上昇は，Combo 450 群では被験者の 3.2%，Part 1 の encorafenib 群では被験者の 2.7%及びベムラフェニブ群では被験者の 2.2%に認められ，Grade 3 の ALP 上昇は，Combo 450 群では被験者の 0.5%，Part 1 の encorafenib 群では被験者の 0%及びベムラフェニブ群では被験者の 2.2%に認められた．Grade 4 の ALP 上昇は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団では認められなかった．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，CTCAE の各 Grade の ALP 上昇の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．ベースライン時からの ALP 上昇は，binimetinib 45 mg 投与集団では CTCAE のすべての Grade で，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と同様であった．

日本人被験者の，ベースライン時からの ALP 上昇は，Combo 300 群で Grade 1 が 1/6 名，encorafenib 群で Grade 1 が 3/10 名，binimetinib 群で Grade 1 が 10/17 名及び Grade 3 が 1/21 名であった．

表 2.7.4.3-2　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で被験者の 10.0%以上に発現した，Grade 別の新規に発現した血液生化学検査値異常又は悪化（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma			Study CMEK162B2301 Part 1		
Parameter Worsened grade	Binimetinib 45 mg BID N=427 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=274 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=192 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n/m (%)	Vemurafenib N=186 n/m (%)
Sodium low (mmol/L)						
Grade 1	41/397 (10.3)	26/206 (12.6)	39/258 (15.1)	27/179 (15.1)	18/184 (9.8)	26/172 (15.1)
Grade 2	0/413	0/211	0/268	0/186	0/186	0/181
Grade 3	11/413 (2.7)	3/211 (1.4)	7/268 (2.6)	7/186 (3.8)	1/186 (0.5)	1/181 (0.6)
Grade 4	0/415	0/211	0/268	0/186	0/186	0/183
ALT high (U/L)						
Grade 1	156/382 (40.8)	25/206 (12.1)	57/242 (23.6)	40/173 (23.1)	21/183 (11.5)	42/176 (23.9)
Grade 2	16/414 (3.9)	6/210 (2.9)	12/268 (4.5)	5/187 (2.7)	5/185 (2.7)	4/182 (2.2)
Grade 3	12/416 (2.9)	3/210 (1.4)	14/269 (5.2)	11/187 (5.9)	3/185 (1.6)	4/183 (2.2)
Grade 4	1/416 (0.2)	0/210	0/269	0/187	0/185	0/183
Alkaline phosphatase high (U/L)						
Grade 1	72/299 (24.1)	26/194 (13.4)	51/230 (22.2)	33/161 (20.5)	22/171 (12.9)	58/157 (36.9)
Grade 2	14/336 (4.2)	6/210 (2.9)	9/264 (3.4)	6/185 (3.2)	5/185 (2.7)	4/180 (2.2)
Grade 3	8/343 (2.3)	0/210	4/267 (1.5)	1/186 (0.5)	0/185	4/183 (2.2)
Grade 4	0/345	0/210	0/269	0/187	0/185	0/183
AST high (U/L)						
Grade 1	263/379 (69.4)	22/205 (10.7)	63/251 (25.1)	39/181 (21.5)	18/182 (9.9)	40/177 (22.6)
Grade 2	23/412 (5.6)	3/210 (1.4)	8/267 (3.0)	7/186 (3.8)	3/185 (1.6)	2/183 (1.1)
Grade 3	11/414 (2.7)	1/210 (0.5)	8/269 (3.0)	5/187 (2.7)	1/185 (0.5)	3/183 (1.6)
Grade 4	1/415 (0.2)	0/210	0/269	0/187	0/185	0/183
CK high (U/L)						
Grade 1	140/397 (35.3)	5/191 (2.6)	111/257 (43.2)	77/177 (43.5)	5/171 (2.9)	6/168 (3.6)
Grade 2	93/410 (22.7)	1/199 (0.5)	39/264 (14.8)	24/182 (13.2)	1/178 (0.6)	1/173 (0.6)
Grade 3	60/413 (14.5)	0/199	9/264 (3.4)	8/182 (4.4)	0/178	0/174
Grade 4	36/413 (8.7)	0/199	2/264 (0.8)	2/182 (1.1)	0/178	0/174
Creatinine high (µmol/L)						
Grade 1	291/366 (79.5)	149/209 (71.3)	206/260 (79.2)	142/183 (77.6)	132/185 (71.4)	122/181 (67.4)
Grade 2	22/415 (5.3)	19/211 (9.0)	41/269 (15.2)	29/187 (15.5)	14/186 (7.5)	47/183 (25.7)
Grade 3	2/416 (0.5)	1/211 (0.5)	8/269 (3.0)	7/187 (3.7)	1/186 (0.5)	2/183 (1.1)
Grade 4	3/416 (0.7)	0/211	0/269	0/187	0/186	0/183
Fasting glucose high (mmol/L)						
Grade 1	10/25 (40.0)	43/168 (25.6)	35/183 (19.1)	27/153 (17.6)	38/149 (25.5)	23/128 (18.0)
Grade 2	2/25 (8.0)	8/181 (4.4)	21/197 (10.7)	16/164 (9.8)	6/159 (3.8)	9/135 (6.7)
Grade 3	0/25	7/187 (3.7)	10/202 (5.0)	9/169 (5.3)	6/164 (3.7)	4/138 (2.9)
Grade 4	0/26	2/187 (1.1)	1/204 (0.5)	1/171 (0.6)	2/164 (1.2)	1/140 (0.7)

表 2.7.4.3-2　CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で被験者の 10.0%以上に発現した，Grade 別の新規に発現した血液生化学検査値異常又は悪化（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）（続き）

	Melanoma			Study CMEK162B2301 Part 1		
Parameter Worsened grade	Binimetinib 45 mg BID N=427 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=274 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=192 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n/m (%)	Vemurafenib N=186 n/m (%)
GGT high (U/L)						
Grade 1	32/207 (15.5)	39/156 (25.0)	43/197 (21.8)	36/145 (24.8)	35/145 (24.1)	44/144 (30.6)
Grade 2	11/239 (4.6)	20/192 (10.4)	41/238 (17.2)	29/172 (16.9)	17/179 (9.5)	10/170 (5.9)
Grade 3	8/249 (3.2)	16/196 (8.2)	35/254 (13.8)	22/184 (12.0)	15/182 (8.2)	7/174 (4.0)
Grade 4	0/258	3/200 (1.5)	2/261 (0.8)	0/186	3/185 (1.6)	2/183 (1.1)
Magnesium high (mmol/L)						
Grade 1	2/411 (0.5)	31/206 (15.0)	19/266 (7.1)	18/184 (9.8)	29/181 (16.0)	48/179 (26.8)
Grade 2	0/412	0/211	0/269	0/187	0/186	0/183
Grade 3	1/412 (0.2)	2/211 (0.9)	2/269 (0.7)	2/187 (1.1)	0/186	1/183 (0.5)
Grade 4	0/413	0/211	0/269	0/187	0/186	0/183

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; GGT = gamma glutamyl transferase; L = liter(s); µmol = micromole(s); mg = milligram(s); mmol = millimole(s); QD = once daily; U = unit(s)
m= number of patients who had missing or less than Grade x at baseline and with at least one post-baseline value for the lab parameter
n= number of patients who had missing or less than Grade x at baseline, and worsened to Grade x post-baseline.
Source: ISS Table 3.1.5

Combo 450 投与集団での CTCAE の Grade に基づく血液生化学検査値のシフトテーブルを［ISS Table 3.1.2］に示した．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較すると，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の被験者では，臨床的に注目すべき変化（ベースライン時から 2 Grade 以上の悪化又は Grade 3 以上への悪化と定義した）の発現率は低く，GGT については Combo 300 群の 14.8%に対し Combo 450 群では 22.4%であった．その他の血液生化学検査パラメータの臨床的に注目すべき変化の発現率は同様（Combo 450 群と Combo 300 群の差が 2.0%以下）であった［5.3.5.1-1 Table 120］，［5.3.5.1-2 Table 42］．

2.7.4.3.4　肝臓の安全性

肝毒性は，CMEK162X2201 試験で binimetinib 60 mg BID の用量を投与した被験者に認められた 1 件の死亡に至った肝不全に基づき，注目すべき有害事象として特定した［NDA 210498］，［CMEK162X2201 試験：被験者番号　x-005*　］．Combo 投与併合集団の 433 名の被験者には，Hy's law に該当する被験者は認められなかった．肝臓関連の注目すべき有害事象である肝機能検査値異常及び肝不全については，詳細を［ISS 2.1.5.1.2］に示した．

＊新薬承認情報提供時に置換

Encorafenib 及び／又は binimetinib の臨床試験で報告された，肝不全及びその関連障害が認められた症例を特定するため，encorafenib 及び binimetinib の安全性データベースを包括的に検索した．計 11 件の肝不全が特定され，2 件は死亡事例であった（CMEK162X2201 試験：被験者番号 x-005* ，CMEK162A2301 試験：被験者番号 u-001* ），［ISS 2.1.2］．11 件の有害事象は，10 件の肝不全及び 1 件の肝腎症候群であり［ISS Table 3-4］，いずれも治験依頼者により encorafenib 又は binimetinib との因果関係はないと判断されていた．いずれの症例でも，ベースライン時の肝臓疾患の形跡の報告，又は疾患進行の臨床評価，さらに一部の症例では感染症又は敗血症などの潜在的な寄与因子が認められた．肝腎症候群は，第 3 の間隙の細胞外液量を伴う潜在的な血液量減少症及び腫瘍崩壊症候群などの腎不全に寄与する因子が交絡していた．

2.7.4.3.5 特別な臨床検査値評価

Binimetinib の臨床開発プログラムに特有の臨床検査値評価として，血液サンプル及び／又は尿検体中の心筋酵素（CK，CK アイソザイム，血清クレアチニン，ミオグロビン及びトロポニンを含む）の評価を実施した［ISS 2.1.5.1.3］．

2.7.4.3.6 尿検査

CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団の CTCAE の Grade に基づく尿蛋白のシフトテーブルを［ISS Table 3.1.3］に，CTCAE の Grade に基づく尿検査により評価した新規に発現した蛋白尿又は蛋白尿の悪化の要約を［ISS Table 3.1.6］に示した．

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

Combo 450 投与集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 で，新規に発現したバイタルサインの著しい異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-1 に示した．

1） 体温

低体温［すなわち，36℃（96.8°F）以下］は，新規に発現した発現頻度の高いバイタルサインの異常であり，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団に認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，試験期間中に低体温が認められた被験者の割合は，Combo 450 群（57.6%）及び Part 1 の encorafenib 群（54.5%）でベムラフェニブ群（40.4%）と比較して高かった．高体温［すなわち，37.5℃（99.5°F）以上］は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び

＊新薬承認情報提供時に置換

ベムラフェニブ群の被験者に同様の割合で認められたが，Part 1 の encorafenib 群では若干低かった（Combo 450 群：10.3%，Part 1 の encorafenib 群：6.3%，ベムラフェニブ群：9.4%）．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，高体温及び低体温の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較すると，binimetinib 45 mg 投与集団での低体温の発現率（46.5%）は低く，binimetinib 45 mg 投与集団での高体温の発現率（6.2%）は同様であった．

日本人被験者で，試験期間中に低体温が認められた被験者は，Combo 450 群の 1/1 名，Combo 300 群の 3/5 名，encorafenib 群の 6/9 名，binimetinib 群の 13/19 名であった．一方，高体温が認められた被験者は，Combo 300 群の 1/7 名，encorafenib 群の 1/10 名，binimetinib 群の 8/21 名であった．

2） 体重

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン時からの 10%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，Combo 450 群（23.5%）では Part 1 の encorafenib 群（4.9%）及びベムラフェニブ群（4.3%）と比較して高かった．ベースライン時からの 20%以上の体重減少が認められた被験者は，ベムラフェニブ群（7.1%）では Combo 450 群（1.1%）及び Part 1 の encorafenib 群（4.3%）と比較して多かった．

Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，体重の絶対的増加及び絶対的減少の変化の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，ベースライン時からの 10%以上の体重増加（8.6%）又はベースライン時からの 20%以上の体重減少（0.2%）が認められた被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して低かった．CMEK162B2301 試験 Part 1 では，注目すべき有害事象である末梢性浮腫のグループの有害事象が認められた被験者及び認められなかった被験者で，ベースライン時からの体重変化の解析を行った［ISS 2.1.5.2.3］．本解析の結果，体重の変化と末梢性浮腫の有害事象の有無との間には，臨床的に意味のある相関関係は認められなかった．また，Combo 450 群の被験者及び Part 1 の encorafenib 群の被験者での，ベースライン時からの体重の増加の平均値及び中央値は，各投与群とも 1 kg 未満であった［5.3.5.1-1 Table 14.3-17.2a］．

日本人被験者で，試験期間中に体重増加が認められた被験者は，Combo 300 群の 1/7 名，encorafenib 群の 1/10 名，binimetinib 群の 4/21 名であった．一方，体重減少が認められた被験者は，encorafenib 群の 1/10 名であった．

3） 血圧

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，ベースライン後の SBP が高かった被験者（160 mmHg 以上かつベースライン時から 20 mmHg 以上上昇した被験者）は，Combo 450 群で 15.3%，Part 1 の encorafenib 群で 7.9%及びベムラフェニブ群で 17.9%であり，ベースライン後の DBP が高かった被験者（100 mmHg 以上かつベースライン時から 15 mmHg 以上上昇した被験者）は，Combo 450 群で 12.6%，Part 1 の encorafenib 群で 2.7%及びベムラフェニブ群で 7.2%であった．低血圧はほとんどの群で高血圧よりも頻度が低く，SBP 低値（90 mmHg 以下かつベースライン時から 20 mmHg 以上低下）は，Combo 450 群の被験者の 3.7%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 1.6%及びベムラフェニブ群の被験者の 0.5%に認められ，DBP 低値（50 mmHg 以下かつベースライン時から 15 mmHg 以上低下）は，Combo 450 群の被験者の 4.8%，Part 1 の encorafenib 群の被験者の 3.2%及びベムラフェニブ群の被験者の 2.7%に認められた．Combo 450 投与集団及び encorafenib 300 mg 投与集団では，高血圧及び低血圧の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各投与群と同様であった．高血圧（収縮期及び拡張期の両方）の発現率は，binimetinib 45 mg 投与集団及び CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で同様であったが，低血圧（収縮期及び拡張期）の発現率は，binimetinib 45 mg 投与集団で低かった．SBP 及び DBP の解析，並びに有害事象として報告された高血圧については，［ISS 2.1.5.2.2］の注目すべき有害事象である高血圧の記載部分に示した．

日本人被験者で，ベースライン後の SBP が高かった被験者は，encorafenib 群の 1/10 名，binimetinib 群の 4/21 名であった．一方，ベースライン後の SBP が低かった被験者は，encorafenib 群の 1/9 名，binimetinib 群の 2/21 名であった．

日本人被験者で，ベースライン後の DBP が高かった被験者は，Combo 450 群の 1/3 名，binimetinib 群の 3/21 名であった．一方，ベースライン後の DBP が低かった被験者は，Combo 300 群の 1/7 名，encorafenib 群の 1/10 名，binimetinib 群の 2/21 名であった．

4） 脈拍数

ベースライン後の脈拍数高値及び低値（座位での脈拍数で評価）は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団の 5%未満の被験者に認められた．

日本人被験者で，ベースライン後の脈拍数が高かった被験者は，binimetinib 群の 1/21 名であった．一方，ベースライン後の脈拍数が低かった被験者は，Combo 450 群の 1/3 名であった．

表 2.7.4.4-1　新規に発現したバイタルサインの著しい異常が認められた被験者（Combo 450 投与集団，CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma			Study CMEK162B2301 Part 1		
Vital Sign Category	Binimetinib 45 mg BID N=427 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=274 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=192 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n/m (%)	Vemurafenib N=186 n/m (%)
Sitting pulse rate (bpm)						
High	8/414 (1.9)	8/207 (3.9)	2/268 (0.7)	1/186 (0.5)	7/184 (3.8)	8/182 (4.4)
Low	9/413 (2.2)	8/203 (3.9)	7/267 (2.6)	3/185 (1.6)	8/181 (4.4)	2/182 (1.1)
Sitting systolic BP (mmHg)						
High	68/397 (17.1)	17/198 (8.6)	40/258 (15.5)	27/177 (15.3)	14/177 (7.9)	31/173 (17.9)
Low	5/416 (1.2)	5/207 (2.4)	10/270 (3.7)	7/188 (3.7)	3/184 (1.6)	1/182 (0.5)
Sitting diastolic BP (mmHg)						
High	52/411 (12.7)	6/206 (2.9)	29/264 (11.0)	23/182 (12.6)	5/183 (2.7)	13/181 (7.2)
Low	5/416 (1.2)	8/208 (3.8)	12/269 (4.5)	9/188 (4.8)	6/185 (3.2)	5/184 (2.7)
Weight (kg)						
High	36/417 (8.6)	10/209 (4.8)	52/268 (19.4)	44/187 (23.5)	9/184 (4.9)	8/184 (4.3)
Low	1/417 (0.2)	9/209 (4.3)	2/268 (0.7)	2/187 (1.1)	8/184 (4.3)	13/184 (7.1)
Body temperature (°C)						
High	16/258 (6.2)	13/201 (6.5)	27/266 (10.2)	19/185 (10.3)	11/176 (6.3)	17/181 (9.4)
Low	92/198 (46.5)	88/156 (56.4)	121/198 (61.1)	76/132 (57.6)	73/134 (54.5)	57/141 (40.4)

Abbreviations: BID = twice daily; BP = blood pressure; bpm = beats per minute; °C = degree(s) Celsius; kg = kilogram(s); Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); mmHg = millimeter(s) of mercury; QD = once daily
m = number of patients at risk for a specific category with a non-missing value at baseline and post-baseline
n = number of patients who met the criteria at least once
Low/high systolic BP [mmHg]: ≤ 90 mmHg with decrease from baseline of ≥ 20 mmHg/≥ 160 mmHg with increase from baseline of ≥ 20 mmHg
Low/high diastolic BP [mmHg]: ≤ 50 mmHg with decrease from baseline of ≥ 15 mmHg/≥ 100 mmHg with increase from baseline of ≥ 15 mmHg
Low/high pulse rate [bpm]: ≤ 50 bpm with decrease from baseline of ≥ 15 bpm/≥ 120 bpm with increase from baseline of ≥ 15 bpm
Low/high weight [kg]: ≥ 20% decrease from baseline/≥ 10% increase from baseline
Low/high body temperature [°C]: ≤ 36°C/≥ 37.5°C
Source: ISS Table 4.3.1

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者と比較すると，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の被験者では，ベースライン時からの 10%以上の体重増加の発現率は低かったが（Combo 300 群：18.0%，Combo 450 群：23.5%），その他のすべてのバイタルサインのパラメータの変化の発現率は同様であった（Combo 450 群と Combo 300 群との差が 5.0%以下）［5.3.5.1-1 Table 122］，［5.3.5.1-2 Table 46］.

2.7.4.4.2　心電図

CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団で注目すべき ECG 値（QT 延長）が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-2 に示した.

QT 間隔を Fridericia の式を用いて補正したところ（QTcF），ベースライン時からの延長が 30 ms 超であった被験者は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群，Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群で，それぞれ 26.9%，29.1%及び 42.5%であり，ベースライン時からの延長が 60 ms 超の被験者は，それぞれ 5.4%，3.9%及び 5.6%であった．QTcF の絶対値のカテゴリー変化は，450 ms 超への延長（Combo 450 群：14.0%，Part 1 の encorafenib 群：21.1%，ベムラフェニブ群：24.1%），480 ms 超への延長（Combo 450 群：3.8%，Part 1 の encorafenib 群：4.0%，ベムラフェニブ群：2.8%）及び 500 ms 超への延長（Combo 450 群：0.5%，Part 1 の encorafenib 群：2.8%，ベムラフェニブ群：1.7%）が認められた．

ベースライン時から 30 ms 超の QTcF 延長及び QTcF の絶対値の 450 ms 超へのカテゴリー変化が認められた被験者の割合は，Combo 450 投与集団では CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較して高かったが，ベースライン時から 60 ms 超の QTcF 延長及び QTcF の絶対値の 480 ms 超及び 500 ms 超へのカテゴリー変化が認められた被験者の割合は，Combo 450 を投与した 2 つの被験者集団間で同様であった．Encorafenib 300 mg 投与集団では，試験期間中にベースライン時からの QTcF の経時変化が認められた割合は，要約したすべてのカテゴリーで，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Part 1 の encorafenib 群と同様であった．Binimetinib 45 mg 投与集団と比較すると，ベースライン時から 30 ms 超及び 60 ms 超の QTcF 延長が認められた被験者の割合は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で高かったが，QTcF の絶対値の 450 ms 超，480 ms 超及び 500 ms 超へのカテゴリー変化が認められた被験者の割合は，binimetinib 45 mg 投与集団と CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で同様であった．

日本人被験者で，ベースライン時から 30 ms 超の QTcF 延長が認められた被験者は，Combo 450 群で 2/3 名，encorafenib 群で 3/10 名，binimetinib 群で 2/21 名であった．同様に，60 ms 超の QTcF 延長が認められた被験者は，encorafenib 群の 1/10 名であった．QTcF の絶対値の 450 ms 超へのカテゴリー変化が認められた被験者は，Combo 450 群で 2/2 名，encorafenib 群で 4/10 名，binimetinib 群で 1/19 名であった．同様に，480 ms 超へのカテゴリー変化が認められた被験者は，Combo 450 群で 1/3 名，encorafenib 群で 1/10 名であった．また，500 ms 超へのカテゴリー変化が認められた被験者は，encorafenib 群の 1/10 名であった．

表 2.7.4.4-2　注目すべき ECG 値（QT 延長）が認められた被験者（Combo 450 投与集団, CMEK162B2301 試験 Part 1）

	Melanoma			Study CMEK162B2301 Part 1		
Vital Sign Category	Binimetinib 45 mg BID N=427 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=217 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=274 n/m (%)	Combo 450 mg QD N=192 n/m (%)	Encorafenib 300 mg QD N=192 n/m (%)	Vemurafenib N=186 n/m (%)
QTcF (ms)						
Increase from baseline > 30 ms	82/412 (19.9)	65/204 (31.9)	98/268 (36.6)	50/186 (26.9)	52/179 (29.1)	76/179 (42.5)
Increase from baseline > 60 ms	11/412 (2.7)	7/204 (3.4)	13/268 (4.9)	10/186 (5.4)	7/179 (3.9)	10/179 (5.6)
New > 450 ms	51/384 (13.3)	44/194 (22.7)	50/259 (19.3)	25/178 (14.0)	36/171 (21.1)	42/174 (24.1)
New > 480 ms	15/411 (3.6)	10/202 (5.0)	11/268 (4.1)	7/186 (3.8)	7/177 (4.0)	5/179 (2.8)
New > 500 ms	5/412 (1.2)	5/203 (2.5)	2/268 (0.7)	1/186 (0.5)	5/178 (2.8)	3/179 (1.7)
QTcB (ms)						
Increase from baseline > 30 ms	111/405 (27.4)	89/204 (43.6)	50/191 (26.2)	47/184 (25.5)	71/179 (39.7)	78/177 (44.1)
Increase from baseline > 60 ms	16/405 (4.0)	19/204 (9.3)	11/191 (5.8)	11/184 (6.0)	14/179 (7.8)	14/177 (7.9)
New > 450 ms	97/339 (28.6)	88/180 (48.9)	51/162 (31.5)	47/155 (30.3)	73/158 (46.2)	65/155 (41.9)
New > 480 ms	36/398 (9.0)	29/199 (14.6)	12/190 (6.3)	12/183 (6.6)	23/174 (13.2)	20/176 (11.4)
New > 500 ms	10/403 (2.5)	11/204 (5.4)	3/190 (1.6)	3/183 (1.6)	10/179 (5.6)	8/177 (4.5)
QT (ms)						
Increase from baseline > 30 ms	184/411 (44.8)	76/205 (37.1)	166/269 (61.7)	105/187 (56.1)	63/180 (35.0)	81/179 (45.3)
Increase from baseline > 60 ms	46/411 (11.2)	20/205 (9.8)	51/269 (19.0)	27/187 (14.4)	16/180 (8.9)	24/179 (13.4)
New > 450 ms	55/395 (13.9)	18/192 (9.4)	47/261 (18.0)	23/180 (12.8)	15/169 (8.9)	17/173 (9.8)
New > 480 ms	13/407 (3.2)	7/201 (3.5)	11/269 (4.1)	5/187 (2.7)	4/176 (2.3)	3/178 (1.7)
New > 500 ms	7/410 (1.7)	3/203 (1.5)	5/269 (1.9)	2/187 (1.1)	2/178 (1.1)	2/179 (1.1)
QRS						
Increase from baseline > 25% to a value > 110 ms	6/150 (4.0)	0/25	0/7	0/0	0/0	0/0

Abbreviations: BID = twice daily; Combo = encorafenib plus binimetinib; mg = milligram(s); ms = millisecond(s); QD = once daily; QTcB = QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula
m = number of patients at risk for a specific category with a non-missing value at baseline and post-baseline
n = number of patients who met the criteria at least once
Source: ISS Table 4.2.2

CMEK162B2301 試験 Part 1 で QTcF が 480 ms 超へのカテゴリー変化が認められた被験者において，QTcF の 480 ms 超への初回の変化が認められるまでの期間について，中央値を推定するための Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 4.1.3.1.2］に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団の，QTcF が 480 ms 超への初回の変化が認められるまでの期間について，中央値を推定するための Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 4.1.3.1.1］に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 で 60 ms 超の QTcF の変化が認められた被験者の，QTcF の 60 ms 超の初回の変化が新規に発現するまでの期間について，中央値を推定するための

Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 4.1.3.2.2］に示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団の，QTcF の 60 ms 超の初回の変化が新規に発現するまでの期間について，中央値を推定するための Kaplan-Meier 曲線を［ISS Figure 4.1.3.2.1］に示した．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団に対する試験期間中に認められた ECG の最大間隔の要約を［ISS Table 4.2.1］に示した．

Combo 450 投与及び Combo 300 投与の比較

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者と比較すると，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の被験者では，ベースライン時から 30 ms 超の QTcF 延長の発現率は若干低かったが（Combo 300 群：23.6%，Combo 450 群：26.9%），その他のすべての QTcF のカテゴリー解析の結果は同様であった（Combo 450 群と Combo 300 群との差が 2.0%以下）［5.3.5.1-1 Table 121］，［5.3.5.1-2 Table 44］．

2.7.4.4.3 その他の安全性評価

Binimetinib 及び／又は encorafenib の臨床開発プログラムでの安全性評価として，眼科的検査［ISS 2.1.5.1.1］，左室機能の評価［ISS 2.1.5.2.1］，血圧モニタリング［ISS 2.1.5.2.2］及び皮膚科検査を実施した．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 有害事象が報告されたサブグループ

年齢，人種，性別及びベースライン時の脳転移の有無のサブグループごとの有害事象の要約を評価した結果，臨床上意味のある差は認められないことが示されたが，人種によるサブグループの要約は，白人以外の被験者数が少なかったため，解釈は困難であった［ISS 5.1.1］．上記サブグループでの投与量データに基づく治験薬への曝露を 2.7.4.1.2.1 に要約した．母集団 PK 解析では，年齢，性別，人種又は民族に基づく encorafenib の曝露量に，臨床上意味のある差は認められなかった［2.7.2 臨床薬理の概要］．

2.7.4.5.1.2 肝毒性が報告されたサブグループ

新規に発現した注目すべき肝関連臨床検査値は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団のベースライン時の肝転移の有無ごとに［ISS Table 3.2.1］に要約した．診断及び腫瘍進行に関する eCRF，又は固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）／ベースライン時の標的／非標的病変のページで実施医療機関の医師が報告したとおり，ベースライン時の転移部位を考慮して，被験者が肝臓に転移ありと報告した場合，被験者は「ベースライン時の肝転移：あり」と分類し，これ以外の場合，被験者は「なし」に分類された．

CMEK162B2301 試験 Part 1 では，注目すべき肝関連臨床検査値が認められた被験者は全体として極めて少なく，ベースライン時に肝転移が認められた被験者は更に少なかったため，差を検出することが出来なかった．Combo 450 投与集団の多数の被験者を評価した結果，肝転移が認められない被験者と比較して，肝転移が認められた被験者では注目すべき肝関連臨床検査値の上昇は認められないことが示された．Encorafenib 300 mg 投与集団では，注目すべき肝関連臨床検査値が認められた被験者は全体として極めて少なく，ベースライン時に肝転移が認められた被験者は更に少なかったため，差を検出することが出来なかった．

Binimetinib 45 mg 投与集団では，被験者集団全体及び肝転移が認められない被験者と比較して，肝転移が認められた被験者では注目すべき肝関連臨床検査値が高頻度に認められたものの，注目すべき肝関連臨床検査値が認められた被験者数は全体として限られていた（表 2.7.4.1-9）．

2.7.4.5.1.3 左室駆出率の変動が報告されたサブグループ

ベースライン時からの LVEF の最大低下及び LVEF の変化を，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団に対するベースライン時の心臓のリスク要因ごとに，それぞれ［ISS Table 4.1.1］及び［ISS Table 4.1.2］に要約した．ベースライン時の心臓のリスク要因は，高血圧，糖尿病，高脂血症，心臓障害，動脈硬化症又は虚血性心疾患の既往と定義した．本データを解析した結果，2 つのサブグループ（ベースライン時に心臓のリスク要因が認められた被験者とベースライン時に心臓のリスク要因が認められなかった被験者）の間で，LVEF の「ベースライン時からの最大低下」の発現率に差はみられなかったが，LVEF の「変化」の発現率にはわずかな差が認められ，ベースライン時に心臓のリスク要因が認められなかった Combo 450 投与を行った被験者では，ベースライン時の心臓のリスク要因が認められた被験者と比較して，Grade 2 及び 3 の変化がより多く認められることが示された［ISS 2.1.5.2.1.2］．

ベースライン時からの LVEF の最大低下及び LVEF の変化は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団に対するベースライン時の左室機能不全のリスク要因ごとに，それぞれ［ISS Table 4.1.3］及び［ISS Table 4.1.4］に要約した．左室機能不全のリスク要因は，高血圧，虚血性心疾患，左室肥大，あるいは僧帽弁又は大動脈弁障害の既往と定義した．本データを解析した結果，2 つのサブグループ（ベースライン時に左室機能不全のリスク要因が認められた被験者とベースライン時に左室機能不全のリスク要因が認められなかった被験者）の間で，LVEF の「ベースライン時からの最大低下」の発現率に差はみられなかったが，LVEF の「変化」の発現率にわずかな差が認められ，ベースライン時の左室機能不全のリスク要因が認められなかった Combo 450 投与を行った被験者では，ベースライン時の左室機能不全のリスク要因が認められた被験者と比較して，2 及び 3 Grade の変化がより多く認められることが示された［ISS 2.1.5.2.1.2］.

ベースライン時からの LVEF の最大低下及び LVEF の変化は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団に対するベースライン時の高血圧のリスク要因ごとに，それぞれ［ISS Table 4.1.5］及び［ISS Table 4.1.6］に要約した．高血圧のリスク要因は，高血圧の既往，スクリーニング時の SBP が 140 mmHg 以上，又はスクリーニング時の DBP が 90 mmHg 以上と定義した．本データを解析した結果，2 つのサブグループ（ベースライン時の高血圧のリスク要因が認められた被験者及びベースライン時の高血圧のリスク要因が認められなかった被験者）の間で，LVEF の「ベースライン時からの最大低下」の発現率に差はみられなかったが，LVEF の「変化」の発現率にわずかな差が認められ，ベースライン時に高血圧のリスク要因が認められた Combo 450 投与を行った被験者では，ベースライン時の高血圧のリスク要因が認められなかった被験者と比較して，2 及び 3 Grade のシフトがより多く認められることが示された［ISS 2.1.5.2.1.2］.

2.7.4.5.1.4 心筋酵素の変動が報告されたサブグループ

心筋酵素のシフトテーブルは，CMEK162B2301 試験 Part 1 の各群，Combo 450 投与集団，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団に対する併用薬としてのスタチン使用の有無ごとに，［ISS Table 3.3.2］に要約した．併用薬としてスタチン投与を行った被験者，すなわち解剖治療化学分類法（ATC）に従って「HMG-CoA 還元酵素阻害薬」又は「HMG-CoA 還元酵素阻害薬，その他の併用」として分類された薬剤を使用した被験者は，「スタチンを併用薬として使用」とされ，それ以外の被験者は「スタチンを併用薬として未使用」と分類した.

本データを解析した結果，被験者集団全体，すなわち，併用薬としてスタチンを投与した被験者及び併用薬としてスタチンを投与しなかった被験者の間で，CK の変化にわずかな差が認められ，併用薬としてスタチンを投与しなかった Combo 450 投与の被験者では，併用薬としてスタチンを投与した被験者と比較して，CK の変化の 2 Grade の悪化がより多く認められることが示された［ISS 2.1.5.1.3.4］.

2.7.4.5.1.5 腎機能障害

Encorafenib

母集団 PK 解析の結果，軽度［推定糸球体濾過量（eGFR）が 60～90 mL/min/1.73 m^2］及び中等度（eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害者の全身クリアランス（CL/F）の低下は 5%未満を見積もられた．また，eGFR は encorafenib の V/F に対する共変量として選択されなかった．以上より，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．本解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理の概要］に記載した.

Binimetinib

重度腎機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を ARRAY-162-106 試験にて評価した．腎機能正常者に比べて，重度腎機能障害者（eGFR が 29 mL/min/1.73 m^2 以下）の投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf）及び最高血漿中濃度（Cmax）はそれぞれ 1.29 及び 1.21 倍であった．腎機能正常者と比較して重度腎機能障害者で認められた binimetinib の曝露量の上昇は，治験実施計画書で定めた軽度及び中等度腎機能障害者の評価に必要とされる 50%の上昇よりも低かったため，これ以上の本試験への登録は不要と判断した．本解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理の概要］に示した.

2.7.4.5.1.6 肝機能障害

Encorafenib

ARRAY-818-101 試験は，Child-Pugh スコアで定義した肝機能障害者での encorafenib の PK を検討する臨床試験であった．本試験の結果から，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の Cmax は 0.979 倍とほとんど変わらなかったものの，AUCinf は 1.25 倍高値を示した．治験薬との因果関係が否定できないと判断された Grade 3 の有害事象である膵酵素増加が 1 件及び治験薬との因果関係はないと判断された Grade 3 の有害事象である食物アレルギー1 件を除き，報告された有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった．曝露量の増大は，臨床試験では一貫して認められる曝露量の変動の範囲内であったが，中等度及び重度の肝機能障害のコホートで encorafenib の曝露量がより増大する可能性を考慮して，本試験は中止され

た．このため，中等度又は重度の肝機能障害が認められる被験者での推奨用量は確立されていない．本解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理の概要］に示した．

Binimetinib

CMEK162A2104 試験は， NCI の Organ Dysfunction Working Group によって定義された肝機能障害者での binimetinib の PK を検討する臨床試験であった．本試験の結果から，肝機能正常者と比較して，binimetinib の血漿中曝露量は軽度肝機能障害者では著しい変化は認められないものの，中等度及び重度肝機能障害者では約 2 倍増大することが示された．中等度肝機能障害者において血漿中曝露量の上昇が認められたため，重度肝機能障害者では投与量を 15 mg に減量した．CMEK162A2104 試験で報告された有害事象は，治験薬との因果関係はないと判断された Grade 3 の有害事象である自動車事故 1 件を除き，すべて軽度又は中等度であり，binimetinib 投与後にこれまで認められた有害事象と概ね同様であった（頭痛，便秘，腹痛，霧視）．本試験の結果に基づき，中等度及び重度の肝機能障害での用量は 15 mg BID とすることを提案する．本解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理の概要］に示した．

2.7.4.5.2 外因性要因

Encorafenib

in vitro での溶解性データより，encorafenib の溶解性は pH 依存性であることが示された．ARRAY-162-105 試験は，プロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾール存在下での encorafenib の PK を健康成人で検討する試験であった．20％超の被験者に発現した encorafenib の有害事象は，頭痛，潮紅，熱感，悪寒，悪心，腹痛，食欲減退，筋肉痛，顎痛であった．15 名中 3 名は有害事象により治験薬の投与を中止したが，1 名は Grade 1 の嘔吐のために実施医療機関の医師の判断による中止であり，2 名は被験者の選択による中止であったが，有害事象のため中止を決定したとのコメントがあった．PK の結果より，ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇は encorafenib の薬物動態に影響を及ぼさなかったため，このような薬剤との併用が想定される被験者集団で安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えられる．

Encorafenib の PK に対する食事の影響は ARRAY-818-102 試験で評価した．その結果，食事とともに投与すると encorafenib の Cmax は著しい影響を受けるが，Cmax の変動は個体間変動の範囲内であることが示唆された．しかし，encorafenib の全身曝露量（AUC）の程度に変化は認められなかった．有害事象はすべて本質的に軽度であり，20%超の被験者に発現した有害事象は，潮紅，頭痛，熱感及び錯感覚であった．6 名の被験者が試験期間中に有害事象のため治験薬の投与を中止したが，その有害事象は Grade 1 の口腔ヘルペス（2 名），

Grade 1 の視力障害，Grade 1 の頭痛，Grade 1 の結膜炎及び Grade 1 の下痢（それぞれ 1 名）であった．嘔吐は認められず，下痢は 1 件しか認められなかったため，結果の解釈を困難にする吸収の問題は認められなかった．詳細情報は，［2.7.2 臨床薬理の概要］に示した．

Binimetinib

Binimetinib の PK に対する食事の影響は，ARRAY-162-104 試験及び CMEK162A2103 試験（最終製剤を用いた評価）で評価した．ARRAY-162-104 試験の結果より，食事摂取は binimetinib の血漿中曝露量に対して臨床上大きな影響を及ぼさないと考えられた．CMEK162A2103 試験の結果より，binimetinib の AUCinf に対する食事の影響は認められなかった．また，食事摂取は binimetinib の Cmax に対して臨床上大きな影響を及ぼさないと考えられた．有害事象はすべて軽度であり，その内容は，消化管の有害事象（悪心，口内乾燥），神経系障害（頭痛），皮膚の有害事象（爪変色，そう痒症），筋骨格の有害事象（筋肉痛）及び眼の有害事象（眼瞼痙攣，眼痛，霧視）であった．いずれの試験でも有害事象により中止した被験者は認められなかった．下痢又は嘔吐は認められなかったため，結果の解釈を困難にする吸収の問題は認められなかった．

in vitro での溶解性データより，binimetinib の溶解性は pH 依存性であることが示された．ARRAY-162-105 試験は，プロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾール存在下での binimetinib の PK を健康被験者で検討する試験であった．本試験では Grade 1 の有害事象である筋骨格痛が 1 件のみ認められ，PK の結果から，binimetinib の薬物動態に対するラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇の臨床上意味のある影響は認められなかったため，安全性に対する影響がある可能性はないことが示された．

2.7.4.5.3 薬物相互作用

Encorafenib

in vitro での実験から，encorafenib は多くの代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬又は誘導薬であることが示された．臨床試験では，潜在的な薬物相互作用に基づき併用薬に関する制限事項を規定した．市販後の推奨用量は，期待される臨床的意義に基づいて設定した．

Encorafenib は主にチトクローム（CYP）3A4 によって代謝されるため，強力な CYP3A 阻害薬（posoconazole）及び中程度の CYP3A 阻害薬（diltiazem）との薬物相互作用試験を実施した（ARRAY-818-105 試験）．全体として，encorafenib の曝露量（AUC）は，posoconazole 及び diltiazem との併用投与により，それぞれ約 3 倍及び 2 倍増大した．有害事象の重症度はほとんどが軽度であり，20%超の被験者に発現した有害事象は，紅斑，熱感（1 件は Grade 2），頭痛（16 件は Grade 2），悪寒，顔面浮腫，そう痒症，皮膚剥脱，眼窩周囲浮腫，

悪心（1 件は Grade 2）及び筋肉痛（1 件は Grade 2）であった．本試験の結果から，強力な CYP3A4 阻害薬及び中程度の CYP3A 阻害薬はいずれも encorafenib の曝露量を 2 倍以上に増大させるため，併用投与する際には注意すべきであることが示唆された．

詳細情報は，［2.7.2 臨床薬理の概要］に示した．

Binimetinib

In vitro において binimetinib の主代謝酵素は UGT1A1 であると示された．CMEK162X1101 試験及び CMEK162A2301 試験では，UGT1A1 の遺伝子多型が血漿中 binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．さらに，UGT1A1 阻害薬アタザナビル併用の binimetinib 45 mg の血漿中曝露量に対する影響を検討するためのシミュレーションを実施した．以上の解析の結果，UGT1A1 によって引き起こされる可能性がある薬物相互作用の程度は小さいことが示され，臨床的に重要ではないと考えられるが，UGT1A1 の阻害剤又は誘導剤との薬物相互作用試験は実施していないことから，UGT1A1 誘導薬又は阻害薬と併用投与する際には注意すべきである．

Binimetinib は *in vitro* での CYP3A4 の誘導薬であることが知られている．CMEK162A2105 試験は，健康被験者を対象にミダゾラム（CYP3A4 の基質）を経口投与した際のミダゾラムの PK に対する binimetinib の影響を検討するために実施した．ミダゾラム及び binimetinib の併用投与中に，3 名の被験者に有害事象が認められ，試験を中止する結果となった．1 名の被験者で Grade 1 の斑状丘疹状皮疹が認められ，Grade 2 に悪化した．1 名のざ瘡の既往のある被験者で Grade 1 のざ瘡様皮膚炎が認められ，1 名の被験者で Grade 2 の嘔吐が認められた．その他の有害事象はすべて軽度又は中等度であり，binimetinib 投与の際に認められた有害事象と同様であった．本試験の結果から，binimetinib を 14 日間連続して投与しても，重要な CYP3A4 誘導は引き起こさないことが示唆されたため，安全性に対する影響がある可能性はないことが示された．

詳細情報は，［2.7.2 臨床薬理の概要］に示した．

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

Combo 投与併合集団を構成する臨床試験では，妊娠は認められなかった．

ラット及びウサギを用いた試験で胚に対する致死的影響が認められ，ウサギで催奇形性が認められたことを考慮すると，妊娠中又は授乳中の女性に対する binimetinib の使用は除外される．

Encorafenib は，ラット及びウサギの両方で，胚に対する致死的異常及び骨格発達異常が高用量（曝露量）で認められた．ウサギでは，少量の encorafenib が胎仔の血漿から検出され

たため，encorafenib の胎盤通過が確認された．このため，妊娠中又は授乳中の女性に対する encorafenib の使用は推奨されない．妊娠可能な女性では，試験期間中及び治験薬の投与中止後 2 週間は，十分に効果的な避妊法を使用することが推奨される．Binimetinib，encorafenib 又はそれぞれの主要代謝物が，ヒト又は動物の乳汁中に存在するかどうかは不明である．

妊娠、産褥および周産期の状態の SOC で，重篤な有害事象（胎盤障害：報告された用語は「胎盤遺残の問題」）が 1 件認められた．本有害事象は，CMEK162X2201 試験での binimetinib 単剤投与を開始する約 2 週間前に流産した被験者で認められ，実施医療機関の医師により治験薬との因果関係はないと判断された［ISS 5.4］．

Combo 投与併合集団での有害事象を臨床的に評価した結果［ISS Table 2.2.2.1］，プライマリーSOC である先天性、家族性および遺伝性障害に分類されている複数の有害事象は，セカンダリーSOC で分類したほうがより正確であると考えられる［ISS Table 5-1］．記載したその他の用語は，先天性、家族性および遺伝性障害以外のプライマリーSOC の PT への分類が妥当であると考えられた．読み替えた用語，報告された用語及び有害事象が分類されるべき SOC を［ISS Table 5-2］に示した．

2.7.4.5.5 過量投与

Encorafenib

600 mg 超の encorafenib を QD で，14 名中 3 名に腎機能障害（Grade 3 の高クレアチン血症）が認められた．最大投与量は，1 名の被験者で誤投与により発生し，encorafenib 600 mg BID を 1 日間投与（総容量は 1200 mg）した．本被験者には Grade 1 の悪心，嘔吐及び霧視が認められたが，いずれもその後回復した．

Encorafenib は血漿タンパクとの結合性が中程度であるため，血液透析は encorafenib の過量投与の治療には効果的ではないと考えられる．

Binimetinib

Encorafenib との併用による binimetinib の臨床試験では，1 件の偶発的過量投与が認められた．本事例では，被験者は過量投与である 135 mg（binimetinib を 9 錠）を服用した．Encorafenib は服用しておらず，有害事象は認められなかった．重篤な有害事象は認められなかった．

Binimetinib は血漿タンパクとの結合性が高いため，血液透析は binimetinib の過量投与の治療には効果的ではないと考えられる．

2.7.4.5.6 薬物乱用

乱用／依存の可能性に関して，本申請の裏付けとなる新たな情報は認められていない．Encorafenib 及び binimetinib の抗腫瘍薬としての性質を考慮すると，乱用の可能性は極めて低いと考えられる．乱用を促す可能性がある，encorafenib 及び binimetinib に伴う著しい精神的な作用又は多幸作用は認められなかった．ラット及びサルでの安全性試験では，encorafenib 又は binimetinib による中枢神経系に対する著しい作用は認められなかった［2.6.2 薬理試験の概要文］，［2.6.2.4.1］及び［2.6.2.4.2］並びに［2.6.6 毒性試験の概要文］，及び NDA 210498，［2.6.6 毒性試験の概要文］を参照）．ラットを用いた放射線標識 ADME 試験及び定量的全身オートラジオクラフィー試験からは，中枢神経系への意味のある移行は認められなかった［2.6.5 薬物動態試験概要表］，［表 2.6.5.5.1］及び NDA 210498，［2.6.5 薬物動態試験概要表］，［表 2.6.5.5.1］を参照）．そのため，encorafenib 及び binimetinib はいずれも乱用の著しい可能性を伴うことはないと予測され，乱用に対する臨床試験は実施していない．

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関して，本申請の裏付けとなる新たな情報は認められていない．離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施していない．

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請の裏付けとなる新たな情報は認められていない．自動車運転又は機械操作の能力に対する encorafenib 及び binimetinib の影響についての臨床試験は実施していない．Binimetinib 及び encorafenib は視力に影響を及ぼす可能性がある．

2.7.4.6 市販後データ

Encorafenib 及び binimetinib は，2018 年 3 月時点で，いずれの国又は地域でも販売されていない．

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 4-Month Safety Update（米国 NDA）

米国の NDA で，申請後に提出した 4-Month Safety Update を［5.3.5.3-3］に添付した．概要について，以下に示す．

2.7.4.7.1.1 序文の要約

NDA に提出した初版の CTD で，安全性評価を行った併合集団（米国では 7 試験．下表）についての更新情報を報告する．各試験のカットオフ日及び被験者数は下の表に示した．CMEK162B2301 試験 Part 2 の安全性情報も 4-Month Safety Update に含めた．

Study	Initial NDA		4-Month Safety Update	
	Cutoff Date	Pts Included in Pooled Summaries	Cutoff Date	Pts Included in Pooled Summaries
Encorafenib + Binimetinib Combination				
CMEK162B2301 Part 1	[redacted]20[redacted]	192	[redacted]20[redacted]	192
CMEK162B2301 Part 2	[redacted]20[redacted]	Not included in initial NDA pooled summaries but data from Part 2 Initial CSR presented separately	[redacted]20[redacted]	257
CLGX818X2109	[redacted]20[redacted]	158	[redacted]20[redacted]	158
CMEK162X2110	[redacted]20[redacted]	87	[redacted]20[redacted]	87
Single-agent Encorafenib				
CMEK162B2301 Part 1	[redacted]20[redacted]	192	[redacted]20[redacted]	192
CMEK162B2301 Part 2	[redacted]20[redacted]	Not included in initial NDA pooled summaries but data from Part 2 Initial CSR presented separately	[redacted]20[redacted]	84
CLGX818X2101	[redacted]20[redacted]	10	Same as initial NDA[a,b]	
CLGX818X2102	[redacted]20[redacted]	15	Same as initial NDA[a,b]	
Single-agent Binimetinib				
CMEK162A2301	[redacted]20[redacted]	269	Same as initial NDA[a,b]	
CMEK162X2201	[redacted]20[redacted]	158	Same as initial NDA[a,b]	

Abbreviations: CSR = clinical study report; NDA = New Drug Application; Pts = patients; SAE = serious adverse event
[a] Same cutoff date as initial NDA due to minimal/no data changes.
[b] Listing of treatment-emergent SAEs occurring between the cutoff dates for the initial NDA to [redacted]20[redacted] is provided for Studies CLGX818X2101 and CMEK162A2301. For Studies CLGX818X2102 and CMEK162X2201, no treatment-emergent SAEs occurred during this timeframe (Module 5.3.5.3, SAE Listings).

2.7.4.7.1.2 結論の要約

4-month safety update では，CMEK162B2301 試験 Part 1，CLGX818X2109 試験及び CMEK162X2110 試験について，新たなカットオフ日で有害事象及び重篤な有害事象を更新し，評価した．CLGX818X2101 試験，CLGX818X2102 試験，CMEK162A2301 試験及び CMEK162X2201 試験については，新たにカットオフしていないため，重篤な有害事象のみ更新した．

結果として，4-month safety update の安全性評価では，encorafenib 及び binimetinib の併用投与による未知の重篤な有害事象は認められなかった．また，各投与群に認められた個々の薬物有害反応の発現率は，初版の CTD で示した結果と同様であった．

4-month safety update の安全性評価から，「unresectable or metastatic BRAF V600 E or K mutated melanoma」を適応とした本 NDA では，初版の CTD で提示したリスクーベネフィットのプロファイルを変更する必要はないと判断した.

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献

参考文献	添付資料番号
1） Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2002.	5.4-49

2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

参考文献	添付資料番号
1） Guideline on the Investigation of Drug Interactions (Final). European Medicines Agency. 2012.	5.4-50
2） Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE): Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Pharmacology. February 2012.	5.4-51
3） 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）．厚生労働省．2014 年 7 月．	5.4-52
4） 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について．厚生労働省．2009 年 10 月．	5.4-53

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1） Ford R, Schwartz L, Dancey J, Dodd LE, Eisenhauer EA, Gwyther S, et al. Lessons learned from independent central review. Eur J Cancer. 2009 January;45(2):268-74.	5.4-54
2） Amit O, Mannino F, Stone AM, Bushnell W, Denne J, Helterbrand J, et al. Blinded independent central review of progression in cancer clinical trials: results from a meta-analysis. Eur J Cancer. 2011 August;47(12):1772-8.	5.4-55
3） Tang PA, Pond GR, Chen EX. Influence of an independent review committee on assessment of response rate and progression-free survival in phase III clinical trials. Ann Oncol. 2010 January;21(1):19-26.	5.4-56

2.7.5 参考文献
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

参考文献	添付資料番号
4） Zhang JJ, Chen H, He K, Tang S, Justice R, Keegan P, et al. Evaluation of blinded independent central review of tumor progression in oncology clinical trials: a meta-analysis. Ther Innov Regul Sci. 2013 March;47(2):167-74.	5.4-57
5） Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001 July;33(5):337-43.	5.4-58
6） Chowdhary M, Patel KR, Danish HH, Lawson DH, Khan MK. BRAF inhibitors and radiotherapy for melanoma brain metastases: potential advantages and disadvantages of combination therapy. Onco Targets Ther. 2016 December 12;9:7149-59.	5.4-59
7） Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. Eur J Cancer. 2014 February;50(3):611-21.	5.4-60
8） Harding JJ, Catalanotti F, Munhoz RR, Cheng DT, Yaqubie A, Kelly N, et al. A retrospective evaluation of vemurafenib as treatment for BRAF-mutant melanoma brain metastases. Oncologist. 2015 July;20(7):789-97.	5.4-61
9） Azer MW, Menzies AM, Haydu LE, Kefford RF, Long GV. Patterns of response and progression in patients with BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain who were treated with dabrafenib. Cancer. 2014 February 15;120(4):530-6.	5.4-62
10） Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? Lancet Oncol. 2013 February;14(2):e60-9.	5.4-63
11） Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. Nat Rev Clin Oncol. 2017 August;14(8):463-82.	5.4-64
12） National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, Version 1. 2018.	5.4-14
13） Stuart DD, Li N, Poon DJ, Aardalen K, Kaufman S, Merritt H, et al. Preclinical profile of LGX818: A potent and selective RAF kinase inhibitor. Cancer Res. 2012;72(8):3790.	5.4-38

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1） ノバルティスファーマ株式会社．メキニスト錠 0.5mg，メキニスト錠 2mg（トラメチニブ ジメチルスルホキド付加物）添付文書．2016 年 3 月作成（新様式第 1 版）．	5.4-65
2） Cotellic® (cobimetinib) prescribing information [package insert]. South San Francisco, CA. Genentech USA Inc.; May 2016.	5.4-66
3） ノバルティスファーマ株式会社．タフィンラーカプセル 50mg，タフィンラーカプセル 75mg（ダブラフェニブメシル酸塩）添付文書．2016 年 3 月改訂（第 1 版）．	5.4-39
4） 中外製薬株式会社．ゼルボラフ錠 240mg（ベムラフェニブ）添付文書．2017 年 2 月改訂（第 5 版）．	5.4-40
5） Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol. 2002 August;40(3):567-72.	5.4-67
6） Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004 July;13(7):417-26.	5.4-68
7） Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011 June 30;364(26):2507-16.	5.4-19
8） Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. Lancet Oncol. 2014 April;15(4):436-44.	5.4-69
9） Klein O, Ribas A, Chmielowski B, Walker G, Clements A, Long GV, et al. Facial palsy as a side effect of vemurafenib treatment in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2013 April 20;31(12):e215-7.	5.4-70
10） Muluneh B, Buie LW, Collichio F. Vemurafenib-associated pancreatitis: case report. Pharmacotherapy. 2013 April;33(4):e43-4.	5.4-41