2.7.6.22 A Phase II, multi-center, open-label study of single-agent LGX818 followed by a rational combination with targeted agents after progression on LGX818, to overcome resistance in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF V600 melanoma（CLGX818X2102 試験）（評価資料）

2.7.6.22.1 試験方法の概要

表 2.7.6.22-1 試験方法の概要（CLGX818X2102 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase II, multi-center, open-label study of single-agent LGX818 followed by a rational combination with targeted agents after progression on LGX818, to overcome resistance in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF V600 melanoma
治験実施計画書番号	CLGX818X2102
治験実施医療機関	6 カ国（スイス，スペイン，オーストラリア，ドイツ，米国及びカナダ各 1 施設）／計 6 施設（カナダでは 2 名がスクリーニング後に不適格と判定された）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2013 年 11 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：2015 年 3 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
開発フェーズ	第 II 相
目的	主要目的： Encorafenib 単剤投与での進行（PD）後，分子標的薬との併用における encorafenib の抗腫瘍効果［客観的奏効率（ORR）］を評価する． 副次目的： ・ encorafenib 単剤及び分子標的薬との併用における安全性及び忍容性の特徴を検討する． ・ encorafenib で前治療した患者における encorafenib と BKM120（buparlisib），LEE011（ribociclib），INC280（capmatinib），BGJ398 との併用による最大耐用量（MTD）／第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する． ・ encorafenib 及び併用した薬剤の薬物動態プロファイルを検討する． ・ encorafenib 単剤投与及び encorafenib 単剤投与での PD 後の分子標的薬との併用における encorafenib の抗腫瘍効果［全奏効率（ORR）：Part 1，無増悪生存期間（PFS）：Part 1 及び 2，奏効期間（DOR）：Part 2 及び全生存期間（OS）：Part 2］を評価する． ・ ベースライン時及び encorafenib 単剤投与後の PD 時の腫瘍組織における RAF/MEK/ERK に関連する遺伝子変異／発現及び PI3K/AKT 経路を検討する． 探索的目的： ・ encorafenib±binimetinib，BKM120，BGJ398，INC280 又は LEE011 の薬力学的効果及び臨床転帰との関連の可能性を評価する． ・ encorafenib 単剤投与に対する耐性機序の可能性を探索する．
試験デザイン	2 パート，非盲検，多施設共同試験
治験方法	局所進行の切除不能又は転移性 BRAF 変異陽性悪性黒色腫の患者で，選択的 BRAF 阻害薬未治療の被験者を対象とした． Part 1： Encorafenib の RP2D である 300 mg/日単剤投与で PD［固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版により判定］まで投与した．PD 時点では，腫瘍組織を用いたスクリーニングにより選択された遺伝子パネルの解析を実施した．Part 1 において再発した被験者は，耐性時の生検により分子解析結果が判明し，適切で合理的な encorafenib との併用薬剤が特定及び開始されるまで，encorafenib 単剤投与により試験を継続した．

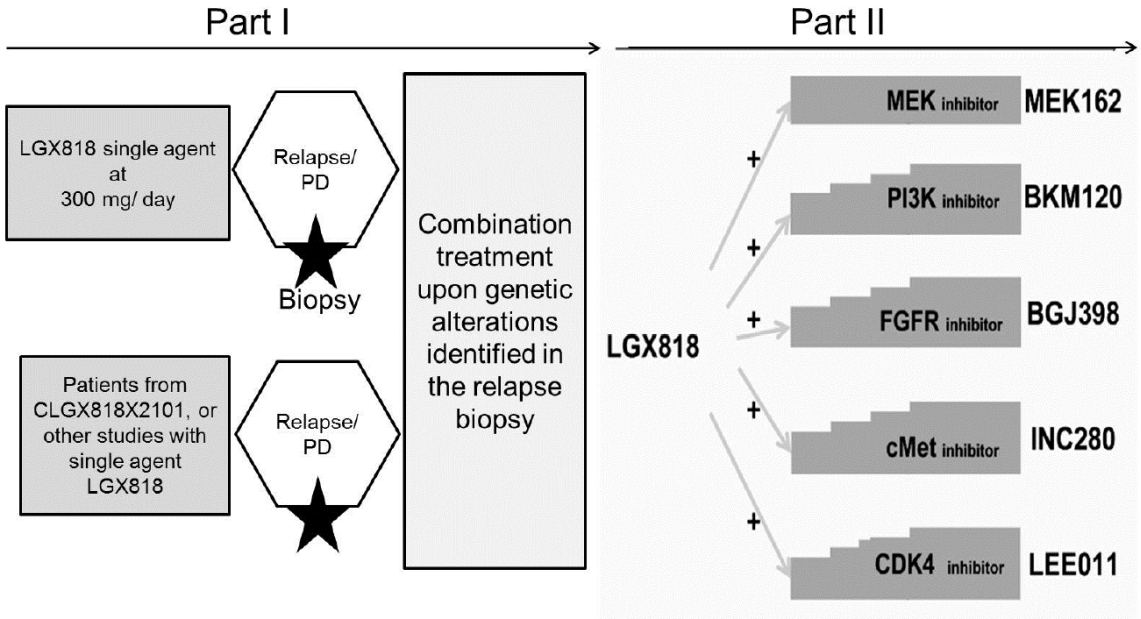
	Part 2： Part 1 の PD 時に腫瘍組織にて特定された遺伝子変異に基づいて，Part 2 に登録した被験者は，被験者ごとに実施医療機関の医師と治験依頼者との協議及び合意のもとで検討した 2 剤目の分子標的薬を encorafenib に追加併用したテーラー併用療法を実施した． 以下の 5 投与群による併用投与を実施した． ・ encorafenib＋binimetinib ・ encorafenib＋BKM120 ・ encorafenib＋BGJ398 ・ encorafenib＋INC280 ・ encorafenib＋LEE001 CLGX818X2101 試験（encorafenib 単剤投与による第 I 相試験）又はほかの encorafenib 試験（医師主導試験など）において encorafenib 単剤投与後に再発した BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者も Part 2 への登録を可能とした． すべての被験者は，2 剤併用投与の MTD/RP2D で定義された投与方法で投与を開始した．過去に 2 剤併用投与の MTD/RP2D が検討されていなかった場合には，encorafenib を RP2D である 300 mg/日（又は被験者の忍容性がみられた最大の最終投与量），二次標的薬をベイズ流ロジスティック回帰モデルによる許容された開始用量で投与を開始した．併用投与の開始日をベースラインとして再設定し，PD が認められるまでの 21 日を 1 サイクルとする併用投与を継続した． 治験デザインを図 2.7.6.22-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.22-2（Part 1，単剤投与）及び表 2.7.6.22-3（Part 2，併用投与）に示した．
被験者数	計画時： 主要項目の評価のため，Part 2 に登録する被験者数を 100 名とした．100 名のうち約 60 名が encorafenib＋binimetinib 併用群へ登録されると想定した． 解析時： Part 1：15 名（15 名の登録後に募集中止） Part 2：1 名（Part 1 から移行した被験者：encorafenib＋binimetinib 併用投与）
対象	局所進行の切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者（Part 1：選択的 BRAF 阻害薬未治療の患者，Part 2：Part 1 で再発した被験者，又はほかの encorafenib 単剤投与による試験から移行した被験者）
選択基準	以下の選択基準を満たす者を登録した． Part 1（encorafenib 未治療の被験者）： 1. 投与開始時に 18 歳以上の男女 2. 同意文書及び説明文書の内容を理解した上で，同意文書への署名が可能であり，かつ本試験の来院スケジュール及び治験実施計画書に定めるその他の要件を遵守することができる患者．スクリーニング開始前に文書による同意を取得しなければならない． 3. 切除不能なステージⅢ又は転移性悪性黒色腫が組織学的に確定診断された患者［American Joint Commitee on Cancer（AJCC）分類に基づくステージⅢC 及びⅣ］ 4. BRAF V600 変異を有することが確認されている患者 5. 医学的に禁忌でない場合，ベースライン時に新規の腫瘍組織が採取可能であり，かつ再発時点における必須の生検に同意できる患者 6. RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 注：試験開始前の放射線療法又はその他の局所領域治療（経皮的焼灼療法など）をした病変部位は測定に不適と判断した．ただし，これらの治療以降に PD が記録された患者を除く． Part 2（Part 1 で再発した被験者又はほかの encorafenib 単剤投与による試験からの移行した被験者）： 1. Encorafenib 単剤投与後に再発した又は CLGX818X2101 試験若しくはほかの試験の被験者で，最終の全身抗がん治療が encorafenib であり，上記の Part 1 の選択基準に適合した患者 2. Encorafenib 単剤投与後の再発時において，必要とする新たな生検が可能である患者

2.7.6 個々の試験のまとめ
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した． 1. RAF 阻害薬治療歴を有する患者（Part 1 のみ） 2. 症候性脳転移を有する患者 3. 臨床的に重要な心疾患を有する患者 4. 経口投与した治験薬の吸収を著しく変化させる可能性がある胃腸機能障害又は胃腸疾患を有する患者（潰瘍性疾患，制御不能な悪心，嘔吐，下痢，吸収不良症候群，小腸切除など）
被験薬 用量及びロット番号	encorafenib 100 mg：経口用カプセル剤 ロット番号：AEUS/2012-0149 encorafenib 50 mg：経口用カプセル剤 ロット番号：AEUS/2012-0134 binimetinib 15 mg：経口用錠剤（Part 2） ロット番号：X022 0113
投与方法	被験者の体重／体表面積に関係なく encorafenib を 1 日 1 回（QD）及び binimetinib を 1 日 2 回（BID），1 サイクル 21 日間で一定用量を経口投与した． ・ 1 日 1 回投与：Encorafenib カプセルを朝，約 250 mL の水とともに投与した．投与前後 2 時間にわたって絶食するように指示した．朝の投与を忘れた場合，投与予定時間から 6 時間以内であれば投与した．投与予定時間から 6 時間を経過した場合には，その日の投与を中止し，次の投与予定から再開した．朝食を摂取しない場合にも，朝の予定した時間に水とともに投与した． ・ 1 日 2 回投与：Part 2 において被験者が binimetinib [redacted]を投与する場合には，朝及び夜の 12±2 時間の間隔で約 250 mL の水とともに投与した．Binimetinib [redacted]の投与では，朝の投与前後 2 時間及び夜の投与前後 1 時間にわたって絶食するように指示した．Part 2 において，朝は encorafenib＋binimetinib を同時に投与し，夜は binimetinib のみ投与した．
治験期間	Part 1 Encorafenib 単剤投与は，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することとした． Part 2 再発時点の生検で特定された遺伝子変異に基づいた分子標的薬と encorafenib との併用は，PD（2 剤併用投与期間），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することとした． 安全性評価のための追跡調査 安全性評価のために治験薬の最終投与後 30 日間の追跡調査を行った．
併用療法	特に指定がない限り，原則として被験者の治療に必要と考えられる治療薬／治療法との併用を許容した．
評価基準	有効性： ・ 主要評価項目（Part 2）：Part 2 期間中に投与した encorafenib と分子標的薬の併用による腫瘍縮小効果［最良総合効果（BOR）による ORR］ ・ 副次評価項目（Part 1 及び 2）：encorafenib 単剤及び encorafenib 単剤投与での PD 後に分子標的薬と併用した encorafenib の腫瘍縮小効果（Part 1：ORR 及び PFS，Part 2：PFS，DOR 及び OS） なお，腫瘍縮小効果は RECIST 1.1 版に基づく放射線学的評価を用いて，実施医療機関の医師が評価した． 薬物動態： Part 1 及び 2 のすべての被験者は，最初の 5 サイクル又は同意の撤回まで血液サンプルを採取し，以下の評価を行うこととした． ・ Part 1：encorafenib の薬物動態 ・ Part 2：encorafenib，binimetinib 及び AR00426032（binimetinib の主要代謝物）の薬物動態 ただし，本試験が中止となったため，薬物動態評価は実施しなかった． バイオマーカー： 次世代シーケンシングを用いてがん関連遺伝子パネルによる腫瘍の遺伝子変異を特徴付けるために，スクリーニング／ベースライン時及び encorafenib 単剤投与中の再発時に腫瘍標本を採取した．被験者に対して最も適切な併用薬

	を決定するために実施した． 安全性： 有害事象，重篤な有害事象，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン（脈拍数，呼吸数，血圧，体温，身長及び体重），Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status，身体所見，皮膚検査，眼科検査，妊娠及び生殖機能並びに心臓評価［心電図，マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコー図］
統計的手法	解析対象集団： Full Analysis Set（FAS）は，1 回以上の治験薬の投与を受けたすべての被験者を対象とした．スクリーニングにより適格とされたが治療開始に至らなかった被験者は，FAS の対象外とした．最初に決定した治験薬投与に関して解析した．安全性に関する解析を除き，特に指定がない限り FAS を用いて要約した． Safety Set は，Part 1 及び 2 においてベースライン後に安全性を 1 回以上評価した FAS に含まれるすべての被験者とした．投与方法に従って被験者を分類した．Safety Set は用量規定毒性に該当する場合を含めて，安全性に関連するすべての評価の主要な解析対象集団とした． 有効性の解析 ・ 主要評価項目：Part 2 における ORR は，本試験の中止により登録した被験者数が不十分であったため評価しなかった． ・ 副次評価項目：腫瘍評価及び実施医療機関の医師による局所の放射線学的レビューに基づく反応性の評価のみ一覧表に示した．ORR，PFS，DOR 及び OS の要約は実施しなかった． 安全性の解析 安全性の評価は，有害事象の種類及び頻度，事前に規定した基準値範囲から逸脱した臨床検査値，バイタルサイン並びに心電図モニタリングにより実施した． 有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 17.1 を用いて読み替えた． 有害事象の Grade 分類は，米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.03 を用いて評価した．

図 2.7.6.22-1　治験デザイン（CLGX818X2102 試験）



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CLGX818X2102 試験）Figure 9-1］

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）

Part I	Category	Protocol Section	Molecular pre-screening	Screening Baseline	Cycle 1				Subsequent Cycles		Transition period	End of study treatment[1]	Safety Follow up Study evaluation completion
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**777**	**778**
Day of cycle				**-14 to-1**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**		**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**
Molecular pre-screening Informed Consent, if applicable	**D**	7.1.1	X										
Main study Informed Consent	**D**	7.1.2		X									
Documented BRAF V600 mutation	**D**	7.1.1		X									
Demography	**D**	7.1.2.3	X										

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）（続き 1）

Part I	Category	Protocol Section	Molecular pre-screening	Screening Baseline	Cycle 1				Subsequent Cycles		Transition period	End of study treatment[1]	Safety Follow up Study evaluation completion
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**777**	**778**
Day of cycle				**-14 to-1**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**		**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**
Inclusion/exclusion criteria	**D**	5.2 & 5.3		X									
Relevant medical history/current medical conditions	**D**	7.1.2.3		X									
Diagnosis and extent of cancer	D	7.1.2.3		X									
Prior antineoplastic therapy	D	7.1.2.3		X									
Prior/concomitant medications	D	7.1.2.3		**X**	**Continuous**								
Physical examination	S	7.2.2.1		X	X	X	X		X	X		X	

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）（続き 2）

Part I	Category	Protocol Section	Molecular pre-screening	Screening Baseline	Cycle 1				Subsequent Cycles		Transition period	End of study treatment[1]	Safety Follow up Study evaluation completion
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**777**	**778**
Day of cycle				**-14 to-1**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**		**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**
ECOG performance status (WHO)	D	7.2.2.2		X	X		X		X	X		X	
Height	D	7.2.2.3		X									
Weight	D	7.2.2.3		X	X				X			X	
Vital signs	D	7.2.2.4		X	X	X	X		X	X		X	
Laboratory Assessments		7.2.2.5											
Hematology	D	7.2.2.5.1		X	X	X	X		X	X		X	
Chemistry	D	7.2.2.5.2		X	X	X	X		X	X		X	
Coagulation	D	7.2.2.5.3		X	If clinically relevant							X	

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）（続き 3）

Part I	Category	Protocol Section	Molecular pre-screening	Screening Baseline	Cycle 1				Subsequent Cycles		Transition period	End of study treatment[1]	Safety Follow up Study evaluation completion
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**777**	**778**
Day of cycle				**-14 to-1**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**		**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**
Thyroid Function	D	7.2.2.5.2		X					X every 3 cycles from C3			X	
Urinalysis (and 24h urine collection if applicable)	D	7.2.2.5.5		X	X		X		X			X	
Pregnancy test	D	7.2.2.5.8		X					X			X	
Dermatologic evaluation	D	7.2.2.5.6		X								X	
Ophthalmologic examination	D	7.2.2.5.7		X					At Day 85 (i.e C5D1) and every 12 weeks			X	

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）（続き 4）

Part I	Category	Protocol Section	Molecular pre-screening	Screening Baseline	Cycle 1				Subsequent Cycles		Transition period	End of study treatment [1]	Safety Follow up Study evaluation completion
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**777**	**778**
Day of cycle				**-14 to-1**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**		**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**
Imaging		7.2.1											
Tumor evaluation (RECIST) - CT/MRI	D	7.2.1		X	Every 6 weeks							X	
ECG	D	7.2.2.6.1		X	X		X		X			X	
Cardiac imaging	D	7.2.2.6.2		X	If clinically indicated							X	

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）（続き 5）

Part I	Category	Protocol Section	Molecular pre-screening	Screening Baseline	Cycle 1				Subsequent Cycles		Transition period	End of study treatment[1]	Safety Follow up Study evaluation completion
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**777**	**778**
Day of cycle				**-14 to-1**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**		**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**
Safety		7.2.2											
Adverse events	D		X – Prescreening Procedure Related SAEs only		**Continuous**								

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）（続き 6）

Part I	Category	Protocol Section	Molecular pre-screening	Screening Baseline	Cycle 1				Subsequent Cycles		Transition period	End of study treatment[1]	Safety Follow up Study evaluation completion
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**777**	**778**
Day of cycle				**-14 to-1**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**		**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**
Biomarkers		7.2.4											
Collection of archival paraffin blocks/slides & corresponding pathology report			X (if needed)	X									
Collection of fresh tumor from biopsy/resection	D	7.2.4	X (if needed)	X	At Relapse								

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）（続き 7）

Part I	**Category**	**Protocol Section**	**Molecular pre-screening**	**Screening Baseline**	**Cycle 1**				**Subsequent Cycles**		**Transition period**	**End of study treatment[1]**	**Safety Follow up Study evaluation completion**
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**777**	**778**
Day of cycle				**-14 to-1**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**		**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**
Whole blood for genetic analysis	D	7.2.4			X								
Study Drug Administration													
LGX818 QD administration	D	6.1.1			Continuous								
PK Blood Sampling	D	7.2.3			X		X	X	Up to C5 only			X	
Meal Record	D	7.2.3.1					X						
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment	D	7.1.6.2										X	X

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）（続き 8）

Part I	Category	Protocol Section	Molecular pre-screening	Screening Baseline	Cycle 1				Subsequent Cycles		Transition period	End of study treatment[1]	Safety Follow up Study evaluation completion
Visit Number			1	2	3	4	5	6	7	8		777	778
Day of cycle				-14 to-1	1	8	15	16	1	15		within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment	30 days from last dose
1) EOT/Safety Follow-Up and Study Evaluation Completion assessments will take place only for patients who discontinue study treatment during Part I and will not move into Part II of the trial.													

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CLGX818X2102 試験）Appendix 16.1.1 Table 7-1］

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）

Part II	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
Main study Informed Consent	D	7.1.2	X										
Documented BRAF V600 mutation	D	7.1.1	X										
Demography	D	7.1.2.3	X										
Inclusion/exclusion criteria	D	5.2 & 5.3	X										
Relevant medical history/current medical conditions	D	7.1.2.3	X										
Diagnosis and extent of cancer	D	7.1.2.3	X										

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）（続き 1）

Part II	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
Prior antineoplastic therapy	D	7.1.2.3	X										
Prior/concomitant medications	D	7.1.2.3	X	**Continuous**									
Physical examination	S	7.2.2.1	X	X	X		X	X	X				
ECOG performance status (WHO)	D	7.2.2.2	X	X	X		X	X	X				
Height	D	7.2.2.3	X										
Weight	D	7.2.2.3	X	X			X		X				
Vital signs	D	7.2.2.4	X	X	X		X	X	X				
Laboratory assessments		7.2.2.5											
Hematology	D	7.2.2.5.1	X	X	X		X	X	X				
Chemistry	D	7.2.2.5.2	X	X	X		X	X	X				
Coagulation	D	7.2.2.5.3	X	**If clinically relevant**					X				

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）（続き 2）

Part II	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) (BKM120 arm only)	D	7.2.2.5.4	X	X			X		X				
Fasting plasma glucose (BKM120 arm only)	D	7.2.2.5.4	X	X	X		X	X	X				

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）（続き 3）

	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
Thyroid Function	D	7.2.2.5.2	X	X			X Every 3 cycles from C3		X				
Urinalysis (and 24h urine collection if applicable)	D	7.2.2.5.5	X	X	X		X		X				
Pregnancy test	D	7.2.2.5.8	X				X from C2		X				
Dermatologic evaluation	D	7.2.2.5.6	X	X			X Every 2 cycles from C3		X				
Ophthalmologic examination (BKM120, INC280 & LEE011 Arms)	D	7.2.2.5.7	X	At Day 85 (C5D1 for BKM120, and INC280; C4D1 for LEE011) and every 12 weeks					X				

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）（続き 4）

Part II	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
Ophthalmologic examination (MEK162 & BGJ398 Arms)	D	7.2.2.5.7	X	X	X		X - every cycle from C2 to C6 - every two cycles from C6		X				
Imaging		7.2.1											
Tumor evaluation (RECIST)-CT/MRI	D	7.2.1	X	Every 9 weeks					X		X -Every 9 weeks		
ECG	D	7.2.2.6.1	X	X	X		X		X				
Cardiac imaging	D	7.2.2.6.2	X	X Patients from Part I: Day1			X Patients from Part I: every third cycle from C4 Patients from other trials: Day1 C2 and		X				

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）（続き 5）

Part II	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
							every third cycle from C5						
GAD-7 and PHQ-9 Questionnaires (for BKM120 arm only)	D	7.2.2.7	X		X		X		X				

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）（続き 6）

Part II	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
Safety		7.2.2											
Adverse events	D			**Continuous**									
Biomarkers		7.2.4											
Report results from CLGX818X2101 biopsy at relapse	D	7.2.4	X										
Collection of fresh tumor from biopsy/resection for patients from other LGX818 s.a. studies	D	7.2.4	X										
Collection of fresh tumor from biopsy/resection	D	7.2.4			X								
Study Drug administration													
LGX818 QD administration	D	6.1.1		**Continuous**									

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）（続き 7）

Part II	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
Second agent administration (if applicable MEK162, BKM120, BGJ398, INC280 or LEE011)	D	6.1.1		**Continuous**									
PK blood sampling	D	7.2.3		X (No MEK162 PK)	X	X	X Up to Cycle 5		X				
Meals record	D	7.2.3.1			X								
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment	D	7.1.6.2							X	X	X		X

表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）（続き 8）

Part II	Category	Protocol Section	Screening Baseline	Cycle 1			Subsequent Cycles		End of study treatment	Safety Follow up	Disease progression follow-up	Study evaluation completion	Survival follow up
Visit Number			**101**	**102**	**103**	**104**	**105**	**106**	**779**			**778**	
Day of cycle			**-14 to-1**	**1**	**15**	**16**	**1**	**15**	**within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment**	**30 days from last dose**			
Survival Follow-up (Contact every 3 months)	D	7.1.6.3											X

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CLGX818X2102 試験）Appendix 16.1.1 Table 7-2］

2.7.6.22.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.22-4 に示した．

合計 15 名の被験者が登録された 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，BRAF 変異陽性悪性黒色腫に対する治療法の開発を慎重に評価したこと及び被験者登録の遅延を理由に，登録を中止した．本試験が中止となったことから，Part 2 に登録した被験者は 1 名で，encorafenib＋binimetinib 併用投与であった．Part 2 ではほかの併用投与は実施されなかった．

Part 1 に登録された 15 名のすべての被験者が中止となった．Part 1 における主な中止理由は，有害事象（40.0%，6/15 名），より優れた治療上の利益を受けるため CLGX818X2109 試験へ参加決定（「管理上の問題」に分類）（26.7%，4/15 名），PD［26.7%，4/15 名（1 名は Part 2 に登録，2 名は CLGX818X2109 試験に移行，1 名は中枢神経系転移のため放射線療法に移行）］であった．

本試験の評価が完了した被験者は 14 名（93.3%）で，評価完了の主な理由は，有害事象（33.3%，5/15 名）及び管理上の問題（26.7%，4/15 名）であった．

Part 1 で治験薬の投与を受けた 15 名のうち，1 名（6.7%）が Part 2 へ移行した．本被験者は，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与を 2 週間受けた．

表 2.7.6.22-4　被験者の内訳（CLGX818X2102 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set, Part 1

Disposition Reason	LGX818 300 mg N=15 n (%)
Patients treated	
Treatment discontinued	15 (100)
Primary reason for end of treatment	
Adverse Events	6 (40.0)
Administrative problems	4 (26.7)
Death	1 (6.7)
Disease progression	4 (26.7)
Study evaluation after completion of treatment	
Patients no longer being followed for study evaluation completion	14 (93.3)
Patients entering Part II from Part I of the study	1 (6.7)
Primary reason for study evaluation completion	
Adverse Events	5 (33.3)
Administrative problems	4 (26.7)
Death	1 (6.7)
New cancer therapy	1 (6.7)
Disease progression	1 (6.7)
Follow up phase completed as per protocol	2 (13.3)

Study evaluation completion corresponds to the evaluation performed 30-day following treatment discontinuation for patients who have discontinued or completed Part I and without entering Part II of the study.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CLGX818X2102 試験）Table 10-1］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.22-5 に示した．

Part 1 において，被験者の年齢の中央値は 53.0 歳（31.0～83.0 歳）であり，12 名（80.0%）が 65 歳未満であった．男性及び女性の割合は同程度であり，すべての被験者が白人であった．また，登録時の ECOG Performance status は 14 名（93.3%）が 0 であった．

表 2.7.6.22-5　人口統計学的特性の要約（CLGX818X2102 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographics variables	LGX818 300 mg N=15
Age (years, at screening)	
N	15
Mean (SD)	52.3 (16.53)
Median	53.0
Min-Max	31.0 - 83.0
Age category (years, at screening) -n (%)	
<65	12 (80.0)
≥65	3 (20.0)
Sex -n (%)	
Male	8 (53.3)
Female	7 (46.7)
Predominant race -n (%)	
Caucasian	15 (100)
Ethnicity -n (%)	
Other	15 (100)
WHO/ECOG performance status-n (%)	
0	14 (93.3)
1	1 (6.7)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CLGX818X2102 試験）Table 11-1］

3）　治験薬の投与状況

各来院日において，実施医療機関の医師及び／又は治験関連スタッフが服薬コンプライアンスを評価した．治験薬の投与状況，投与量及び投与間隔の記録は，試験期間中維持された．

Part 1 における encorafenib の投与期間の中央値は，18.3 週間（2.4～48.1 週間）であった．投与期間が 24 週間を超えた被験者は 6 名（40.0%）であった．

2.7.6.22.3　有効性の結果

1）　Part 1

実施医療機関の医師の判定による BOR は，15 名の被験者のうち完全奏効（CR）が 1 名，部分奏効（PR）が 8 名及び安定（SD）が 2 名であった．PD は 1 名で，3 名が不明であった．

2）　Part 2

1 名の被験者（encorafenib 450 mg QD＋binimetinib 45 mg BID 併用投与）に対する実施医療機関の医師の判定による BOR は，PD であった．

2.7.6.22.4 薬物動態の結果

試験中止となったため，薬物動態評価を実施しなかった．

2.7.6.22.5 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 17.1 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

（1） 有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類（SOC），基本語（PT）別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.22.7-1 及び表 2.7.6.22.7-2 に示した．

a） Part 1

すべての被験者に有害事象が発現した．30%以上の被験者に発現した有害事象は，過角化 80.0%（12/15 名），脱毛症 66.7%（10/15 名），不眠症 66.7%（10/15 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 60.0%（9/15 名），疲労 53.3%（8/15 名），関節痛 40.0%（6/15 名）及び皮膚乾燥 33.3%（5/15 名）であった．

Grade 3 又は 4 の有害事象は，80.0%（12 名）に発現した．発現頻度が最も高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，過角化であり，20.0%（3 名）に発現した．その他の Grade 3 又は 4 の有害事象は，各 6.7%（1 名）に発現した．

すべての被験者に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した．30%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない発現頻度の高かった有害事象は，過角化 80.0%（12/15 名），脱毛症 66.7%（10/15 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 60.0%（9/15 名），疲労 53.3%（8/15 名），不眠症 46.7%（7/15 名）並びに関節痛及び皮膚乾燥が各 33.3%（5/15 名）であった．

Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，46.7%（7 名）に発現した．最も発現頻度の高かった Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，過角化 20.0%（3/15 名）であった．その他の Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，各 6.7%（1 名）に発現した．

b） Part 2

Part 2 で encorafenib＋binimetinib 併用投与した 1 名の被験者に，痙攣，食欲減退，疲労及び膣出血が発現した．これらの有害事象はすべて Grade 1 又は 2 であった．そのうち，食欲

減退，疲労及び腟出血は，実施医療機関の医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

a） Part 1

試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）に 1 名の被験者が肺炎（Grade 3）のため死亡した．実施医療機関の医師により肺炎と治験薬との因果関係はなしと判断された．

b） Part 2

試験期間中に死亡の報告はなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

a） Part 1

3 名（20.0%）の被験者に重篤な有害事象が発現した．重篤な有害事象の内訳は，凝血異常，心房細動，肺炎，脱水，中枢神経系転移，転移部痛，パニック発作，急性腎不全，尿閉，呼吸困難及び低血圧であった．2 名以上に発現した重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった．

b） Part 2

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

Part 1 において，治験薬の投与中止に至った有害事象が 6 名に認められた．治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は，手掌・足底発赤知覚不全症候群 13.3%（2/15 名），錯感覚，過角化，高トリグリセリド血症，無力症及び肺炎が各 6.7%（1/15 名）であった．肺炎及び高トリグリセリド血症を除き，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

b） 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は，encorafenib による臨床試験で認められたシグナルに基づいて定義した．類似した性質の有害事象を含めて，encorafenib 投与に関連する臨床的に重要な有害事象を以下に示す．

Part 1 において，すべての被験者に注目すべき有害事象が認められ，9 名（60.0%）の被験者に Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象が認められた．すべての被験者に筋骨格障害／筋骨格痛が認められた．その他の発現頻度が高かった注目すべき有害事象は，皮膚事象（発疹以外）93.3%（14/15 名），疲労／無力症 66.7%（10/15 名）及び皮膚事象（発疹）60.0%（9/15 名）であった．

- 筋骨格障害／筋骨格痛

  Part 1 では，すべての被験者に筋骨格障害／筋骨格痛が認められた．発現頻度の高かった有害事象は，関節痛 40.0%（6/15 名），筋肉痛 26.7%（4/15 名），背部痛及び筋力低下が各 20.0%（3/15 名）並びに筋骨格痛 13.3%（2/15 名）であった．筋骨格障害／筋骨格痛の各事象の重症度は主に Grade 1 又は 2 であった．Grade 3 又は 4 は 13.3%（2 名）に認められ，関節痛及び筋肉痛が各 6.7%（1/15 名）であった．

- 皮膚事象（発疹以外）

  皮膚事象（発疹以外）は，14 名（93.3%）の被験者に認められた．発現頻度の高かった有害事象は，過角化 80.0%（12/15 名），脱毛症 66.7%（10/15 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 60.0%（9/15 名），皮膚乾燥 33.3%（5/15 名）及び紅斑 20.0%（3/15 名）であった．皮膚事象（発疹以外）の各事象の重症度は主に Grade 1 又は 2 であった．Grade 3 又は 4 は 4 名（26.7%）に認められ，過角化 20.0%（3/15 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 6.7%（1/15 名）であった．

- 皮膚事象（発疹）

  皮膚事象（発疹）は，9 名（60.0%）の被験者に認められた．発現頻度の高かった有害事象は，発疹及び斑状丘疹状皮疹が各 26.7%（4/15 名）であった．皮膚事象（発疹）の各事象の重症度は主に Grade 1 又は 2 であった．Grade 3 又は 4 は 1 名（26.7%）に認められ，斑状丘疹状皮疹であった．

- 胃腸関連事象

  胃腸関連事象は，5 名（33.3%）の被験者に認められ，Grade 3 又は 4 の事象は認められなかった．発現頻度の高かった有害事象は，悪心及び嘔吐が各 20.0%（3/15 名）であった．

- 頭痛

  頭痛は，4 名（26.7%）の被験者に認められ，Grade 3 又は 4 の事象は認められなかった．

- 肝事象

  肝事象は，2 名（13.3%）の被験者に認められた．肝事象の内訳は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 13.3%（2/15 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.7%（1/15 名）であった．Grade 3 又は 4 の事象としてγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 名（6.7%）の被験者に認められた．

その他の注目すべき有害事象として，補正した QT 間隔（QTc）延長が 2 名［QT 延長症候群及び心電図 QT 延長各 6.7%（1/15 名）］に，心拍数増加（心房細動：Grade 3 又は 4），急性腎不全，顔面不全麻痺，その他の眼事象及び二次性新生物（中枢神経系転移：Grade 3 又は 4）が各 6.7%（1/15 名）に認められた．網膜事象又は血管性眼事象は認められなかった．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.22.7.1 項に示した．

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

Part 1 において，血液学的検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった．投与開始後に Grade 3 へ変動したリンパ球数減少（ベースライン時：Grade 2）及びフィブリノゲン減少（ベースライン時：Grade 0）が各 1 名に認められた．

Part 1 において，血液生化学検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった．発現頻度の高かった投与開始後に Grade 3 又は 4 に変動した血液生化学検査値異常は，リン（無機リン）減少，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，ブドウ糖増加（空腹時），リパーゼ増加，ナトリウム減少，トリグリセリド増加及び尿酸増加が各 1 名であった．

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

（1） バイタルサイン

Part 1 において，バイタルサインには，注目すべき変化は認められなかった．

（2） 心電図

Part 1 において，心電図の評価が可能であった 14 名のうち 6 名（42.9%）に投与開始後，Fridericia 法で補正した QTc（QTcF）値の 30 ms を超える延長が認められた．QTcF 値の 60 ms を超える延長は認められなかった．

2.7.6.22.6 結論

本試験において，登録した被験者数が不十分な段階で試験中止を決定したことから，Part 2 で 2 剤目の分子標的薬と併用した encorafenib の抗腫瘍効果を評価することができなかった．結果として Part 2 への登録は，encorafenib 450 mg QD＋binimetinib 45 mg BID を併用投与した 1 名のみであった．本試験は，登録の遅延と BRAF 変異陽性悪性黒色腫患者に対する最近の治療戦略の変化，すなわち BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法に切り替わる傾向にあることから中止となり，安全性を懸念した結果ではなかった．

BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者を対象として，encorafenib を単剤で 300 mg QD を投与した際の安全性及び忍容性は，これまでの臨床成績と同様であった．