2.7.6.23 A phase II, multicenter, open-label study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a rational combination with targeted agents after progression, to overcome resistance in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF V600 melanoma（CLGX818X2109 試験）（評価資料）

2.7.6.23.1 試験方法の概要

表 2.7.6.23-1 試験方法の概要（CLGX818X2109 試験）

項目	内容
治験の標題	A phase II, multicenter, open-label study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a rational combination with targeted agents after progression, to overcome resistance in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF V600 melanoma
治験実施計画書番号	CLGX818X2109
治験実施医療機関	北米，欧州及びオーストラリア／計 16 施設
公表文献	なし
治験期間	Part 1： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2014 年 7 月 [redacted] 日 データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 Part 2：本中間報告書での報告はなし
開発フェーズ	第 II 相
目的	主要目的： Encorafenib＋binimetinib 併用療法で，進行（PD）が認められた後に，3 剤目の分子標的薬を併用した場合の，encorafenib＋binimetinib の抗腫瘍効果を評価する． 副次目的： ・ encorafenib＋binimetinib 併用療法で PD が認められた後の 3 剤併用療法における最大耐量及び第 II 相試験の推奨用量を算出する． ・ 分子標的薬を併用した場合の encorafenib＋binimetinib の安全性及び忍容性を評価する． ・ encorafenib＋binimetinib 併用療法の抗腫瘍効果及び encorafenib＋binimetinib 併用療法後に PD が認められた後に 3 剤目の分子標的薬を併用した場合の encorafenib＋binimetinib の抗腫瘍効果について，更に評価する． ・ ベースライン時及び腫瘍進行時の腫瘍組織のゲノム変化を明らかにする． ・ 併用療法時の encorafenib，binimetinib 及び 3 剤目の分子標的薬の薬物動態プロファイルを検討し，薬物相互作用を評価する． 探索的目的： ・ encorafenib＋binimetinib±BKM120，BGJ398，INC280 又は LEE011 の薬力学的作用及び臨床効果との潜在的関連性を評価する． ・ ベースライン時，2 剤及び 3 剤併用療法の投与期間中並びに PD 時における血中循環腫瘍 DNA の変異状態の変化を評価する． ・ encorafenib＋binimetinib 及び併用する分子標的薬，作用機序，臨床効果及び／又は耐性に関連する可能性のある腫瘍組織又は血中マーカーの変化（並びにマーカー間の潜在的相関関係）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	本試験は 2 パートから成り，本中間報告書では Part 1 の結果のみを報告する．Part 1 では encorafenib 及び binimetinib の 2 剤併用療法とし，PD が認められるまで投与を継続した．BRAF 又は MEK 阻害剤未治療の被験者群を未治療群（A 群，以下 Naïve 群）とした．既治療群には，BRAF 若しくは MEK 阻害剤を用いた単剤療法又は BRAF/MEK 阻害剤併用療法（encorafenib

	＋binimetinib 併用療法を除く）の治療歴を有する被験者群（B 群，以下 Non-naïve 群）及び encorafenib＋binimetinib 併用療法の治療歴を有する被験者群（C 群）を設定した．本試験の Part 1 に対する本中間報告書では，Naïve 群を主要な評価対象とした． Part 2 では，encorafenib＋binimetinib 併用療法で PD が認められた被験者を対象に，Part 1 で PD 時に採取した腫瘍組織の遺伝子解析に基づき，encorafenib＋binimetinib と BKM120，BGJ398，INC280 又は LEE011 のいずれかを組み合わせた併用療法を実施した．Part 2 のデータは，次版の治験総括報告書（CSR）に記載する． 治験デザインを図 2.7.6.23-1 に，Part 1 の治験スケジュールを表 2.7.6.23-2 及び表 2.7.6.23-3 に，Part 2 の治験スケジュールを表 2.7.6.23-4 及び表 2.7.6.23-5 に示した．
被験者数	計画時：約 140 名 登録時（Part 1）：158 名（Naïve 群：75 名，Non-naïve 群：83 名）
対象	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の患者
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす者を登録した． Part 1 及び Part 2： 1. Naïve 群のみ：選択的な BRAF 又は MEK 阻害薬を用いた治療歴がない患者．ただし，ほかの許容された化学療法及び生物学的療法（抗体など）は可能とする． 2. 18 歳以上の男女 3. スクリーニング手順の検査実施前に同意文書及び説明文書の内容を理解することができ，自らの自由意志により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 4. 切除不能（ステージⅢ）又は転移性の悪性黒色腫［American Joint Commitee on Cancer（AJCC）ステージⅢC～Ⅳ］と組織学的に確定診断された患者 5. BRAF V600 変異を有する患者 6. Naïve 群のみ：ベースライン時に保存された腫瘍組織又は新規の腫瘍組織の提供が可能な患者．なお，医学的に禁忌でない場合，encorafenib＋binimetinib 併用療法による PD 時に必須である生検の実施に同意しなければならない． 7. 固形がんの効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者［以前に放射線治療又はほかの局所領域療法（経皮的焼灼療法など）を受けた病変は測定可能病変としなかった．ただし，これらの治療後に PD が認められた場合を除く］ 8. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status が 0～2 の患者 9. 妊娠する可能性のある女性患者は，治験薬投与開始前 72 時間以内に実施した血清妊娠検査が陰性であること 10. Non-naïve 群のみ：BRAF 若しくは MEK 阻害薬を用いた単剤療法，又は BRAF/MEK 阻害剤併用療法（encorafenib＋binimetinib を除く）後に PD が認められた患者，又は BRAF 及び／若しくは MEK 阻害薬を用いた前治療（encorafenib 及び／又は binimetinib を含む）時に PD が認められなかったが，治療に対して忍容性が認められなかった患者は，治験依頼者と協議の上，登録可能とした． 11. Non-naïve 群のみ：BRAF 及び MEK 阻害剤を用いた単剤又は 2 剤併用療法（encorafenib 及び／又は binimetinib を除く）後に PD が認められた患者は，導入期の投与開始前に，半減期の 5 倍以上の期間は，これらの投与を中止することとした．また，前治療による薬物関連有害事象は Grade 2 以下に軽快していること． 12. Non-naïve 群のみ：BRAF 及び／又は MEK 阻害剤による治療開始以前，若しくは BRAF 及び／又は MEK 阻害剤による前治療（encorafenib＋binimetinib 併用療法を除く）で PD が認められた後に採取された直近の腫瘍組織が，導入期の開始前に入手可能である患者．なお，医学的禁忌がない場合，encorafenib＋binimetinib 併用療法による PD 時に実

	施する生検の実施に同意しなければならない. Part 2 のみ（C 群）： 13. Part 2 の encorafenib＋binimetinib 併用療法による前治療後に，RECIST 1.1 版に基づき PD と判定された患者. 14. encorafenib＋binimetinib 併用療法による治療開始以前の腫瘍組織を提供可能である患者. 15. encorafenib＋binimetinib 併用療法の前治療後に PD が認められた時点で採取された腫瘍組織が提供可能である，又は本試験のスクリーニング／ベースライン時に採取可能である患者．本腫瘍組織は患者に投与する 3 剤目の治験薬を決定する目的で解析に使用されることとした. 16. スクリーニング時にすべての選択基準及び除外基準を満たすとともに以下に示す条件を満たす場合，腫瘍の遺伝的解析中，（2 剤併用での）最高用量を用いた encorafenib＋binimetinib 併用療法を継続できることとした. ・ 本試験への参加の継続に適合しない臨床的に重要な PD を示す症状及び徴候が認められないこと ・ 臨床的に重要な ECOG Performance status の低下が認められないこと ・ 緊急の代替医療介入を要する急激な PD 又は身体構造上で重要な部位での腫瘍増大が認められないこと（脊髄圧迫など） 17. 前試験の最終腫瘍評価で作成された PD の記録を提供することとした．最終の PD 評価の来院は，本試験の予定治験薬投与開始前 4 週間（28 日間）以内に実施すること．これに当てはまらない場合，新たに腫瘍評価を実施すること.
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. Part 1/導入期： 1. 症候性又は未治療の軟膜病変を有する患者 2. 脳転移の症状を有する患者．無症状の脳転移に対し治療歴を有する若しくは未治療の患者で，前治療でコルチコステロイド療法の使用がない又は 4 週間のステロイド定量投与が実施された患者は登録可能とした．画像判定による 4 週間以上の脳転移の病勢安定を示す必要がある．（スクリーニング時の脳 MRI 検査で脳転移の進行の所見が認められないなど） 3. 酵素誘導する抗てんかん薬の投与を受ける患者 4. 急性膵炎又は慢性膵炎患者 5. 網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴若しくは所見がある又は RVO の危険因子を有する患者（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症，過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴など） 6. 以下のいずれかの臨床的に重要な心血管疾患を有する患者 ・ 治療を要するうっ血性心不全［New York Heart Association（NYHA） Grade 2 以上］を有する患者 ・ 左室駆出率（LVEF）がマルチゲートスキャン若しくは心エコーで 50%未満の患者，又はコントロール不良の高血圧患者［世界保健機関（WHO）-国際高血圧学会（ISH）ガイドラインを参照］ ・ 臨床的に重要な心室性不整脈又はコントロール不良の心房細動の既往歴若しくは所見がある患者 ・ 臨床的に重要な安静時徐脈を有する患者 ・ 治験薬投与開始前 3 カ月以内に不安定狭心症を有する患者 ・ 治験薬投与開始前 3 カ月以内に急性心筋梗塞を有する患者 ・ Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）＞480 ms 7. スクリーニング／ベースライン時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者 ・ 好中球絶対数：＜1500/mm^3（1.5×10^9/L） ・ 血小板数：＜100000/mm^3（100×10^9/L） ・ ヘモグロビン：＜9.0 g/dL

	・ 血清中クレアチニン：＞1.5×基準値上限，又はクレアチニンクリアランス計算値若しくは実測値：＜50%×基準値下限 ・ 総ビリルビン：＞1.5×基準値上限 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼ：＞3×基準値上限（ただし，肝転移の患者は＞5×基準値上限） 8. 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疾患を有する患者（潰瘍性疾患，コントロール不良の悪心，嘔吐，下痢，吸収不良症候群，小腸切除など） 9. 治療，予防，その他の目的でワルファリン又はその他の Coumadin 由来の抗凝固薬を用いた治療を受けた患者．ヘパリン，低分子量ヘパリン又はフォンダパリヌクスを用いた治療は可能とする． 10. 以下の例外を除く悪性腫瘍歴又は所見を有する患者 ・ 適切に治療された皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がん ・ 根治的治療を受け，本試験登録前 3 年以上の再発所見が認められない子宮頚部上皮内がんの患者 ・ 根治的治療を受け，治験薬投与開始前 3 年以上の再発所見が認められないその他の固形がんの患者 11. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠は，ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性で確認することとし，受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする． 妊娠する可能性のある女性：妊娠する可能性のある女性は，生理学的に妊娠可能なすべての女性とする．本試験期間中及び治験薬投与中止後 3 カ月にわたり，効果の高い避妊法を使用しない場合は，本試験の参加を不可とした．効果の高い避妊法を以下に示す． ・ 患者の嗜好及び生活スタイルと一致している場合の完全な禁欲 ・ 男性又は女性避妊手術 ・ 以下のいずれか 2 つの避妊法を組み合わせること（a＋b） a 子宮内避妊具又は子宮内システム b バリア式の避妊法：殺精子剤／ゲル／フィルム／クリーム／膣座薬付きのコンドーム又は密封キャップ（ペッサリー又は頸管キャップ／アーチ型キャップ） 閉経後の女性は本試験に登録可能である．女性は，12 カ月の自然無月経かつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢，血管運動症状の既往歴など）を有する場合，6 カ月の自然無月経であり，卵胞刺激ホルモン値が 40 mIU/L 以上の場合，両側卵巣摘出術を受けた（子宮摘出の有無を問わない）場合又はスクリーニングの 6 週間以上前に卵管結紮を受けた場合，閉経後若しくは妊娠する可能性はないと判断する．卵巣摘出単独の場合，女性の生殖状態が追跡調査のホルモンレベル評価によって確認されたときに，妊娠する可能性がないと判断する． 12. 性的に活動的な男性は，本試験期間中及び治験薬投与終了後の 3 カ月間，性交中にコンドームを使用し，この期間中に妊娠させてはならない．精管切除した男性は，精液を介した治験薬の送達を避けるために，コンドームを使用する必要がある． 13. 過去 6 カ月の間に一過性脳虚血発作，脳血管障害，深部静脈血栓症，肺塞栓症などの血栓塞栓性又は脳血管事象の既往歴を有する患者． 14. 治験薬投与開始前 4 週間（ニトロソウレア及びマイトマイシンは 6 週間）以内に骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす放射線療法，化学療法若しくは生物学的療法（抗体など）を受けた患者，低分子治療薬の継続投与若しくは間欠的投与，治験薬の投与を，当該薬物の半減期の 5 倍（半減期が不明な場合は 4 週間）以内に受けた患者，又は上記治療による副作用（脱毛症を除く）から回復していない患者 15. 治験薬投与開始前 2 週間以内に大手術を受けた患者又は過去の手術から完全に回復していない患者 16. ヒト免疫不全ウイルスに感染している患者 17. その他，重度の急性若しくは慢性の内科学的疾患，精神疾患若しくは臨床検査値異常により本試験への参加や治験薬投与に伴うリスクを増

	大させる又は試験結果の解釈に影響する可能性があり，本試験への参加が不適切であると実施医療機関の医師が判断した患者 18. チトクローム P450（CYP）3A4 の強力な阻害薬及び治療域の狭い CYP2C9 基質である薬剤（ワルファリン，フェニトインなど）を用いた治療を中止できない，かつ治験薬投与開始前 7 日までに中止することができなかった患者． Part 2 への登録： 19. 3 剤併用療法（Part 2）の予定治験薬投与開始前に 6 週間以上 encorafenib＋binimetinib 併用療法を中止した患者で，上記の治療に関連する有害事象が Grade 1 又は 2 まで回復していない患者． 選択的 3 剤併用療法に対する追加の除外基準 20. 治療域の狭い既知の CYP3A4，CYP1A2，CYP2C8，又は CYP2C19 基質を用いた治療を中止できない患者かつ治験薬投与開始前 7 日までに中止することができなかった患者． 21. 長時間作用型プロトンポンプ阻害薬を用いた治療を治験薬投与開始前 3 日まで及び試験期間中に中止することができない患者． 22. 無症候性血清アミラーゼ上昇が有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3（1.5～2.0×基準値上限）以上の患者．試験開始時の血清アミラーゼが Grade 1 又は Grade 2 である患者に対し，膵炎又は膵損傷（P 型アミラーゼ上昇，膵臓の異常な画像所見など）を示す症状又は徴候が認められないことを確認すること． 23. 血清リパーゼ＞基準値上限の患者 encorafenib＋binimetinib＋BKM120 併用療法（本治療群は encorafenib と BKM120 の相互作用により 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に登録を終了） 24. 空腹時血糖値が＞120 mg/dL 又は＞6.7 mmol/L で，ヘモグロビン A1c が＞8%の患者 25. 実施医療機関の医師又は精神科医により以下のいずれかの精神疾患を有すると判断された患者 ・ 患者健康状態質問表（PHQ-9）のスコア：≧12 ・ 自殺念慮の潜在性に関する PHQ-9 質問 9 に対する回答が「1，2 又は 3」（PHQ-9 の総スコア数を問わない） ・ 全般性不安障害-7 ムードスケールスコア：≧15 ・ 進行中の大うつ病エピソード，双極性障害（Ⅰ型又はⅡ型），強迫性障害若しくは統合失調症を有する又はこれらの既往歴の記録がある患者，自殺企図，自殺念慮若しくは殺人念慮（自傷他害の危険性など）の既往歴を有する患者又は進行中の重度の人格障害（精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版に従って定義）を有する患者（ベースライン時に向精神薬治療を継続中の患者に対しては，治験薬投薬開始前 6 週間以内の向精神薬の用量及び投与スケジュールの変更を認めない）． ・ CTCAE Grade 3 以上の不安を有する患者 26. コントロール不良の高血圧患者（WHO-ISH ガイドライン参照） 27. QT 間隔の延長を引き起こす若しくはトルサード・ド・ポアントを誘発することが知られている薬物療法を継続中であり，その治療を無作為化前までに中止又は別の薬物療法へ切り替えることができない患者．強度及び中等度のアイソザイム CYP3A 阻害剤又は誘発剤による治療を継続中の患者．これらの患者は治験薬投与開始前までに強力な阻害剤の投薬を中止し，かつ強力な誘発剤の投与を 1 週間以上の間中止しておく必要があることとした．無作為化前までに別の薬物療法へ切り替えは可能とする． encorafenib＋binimetinib＋BGJ398 併用療法 28. 石灰化リンパ節及び無症候性血管石灰化を除く著しい異常鉱化／石灰化の既往歴並びに／又は所見を有する患者 29. 眼科学的検査により診断された水疱性／帯状角膜症，角膜剥離，炎症

	／潰瘍形成，角結膜炎などを含む角膜障害／角膜症の所見を有する患者 30. カルシウム／リン酸塩のホメオスタシスの内分泌変化を示す所見を有する患者 31. 3 剤併用療法の投薬開始前までに先天性 QT 延長症候群及び／又は CTCAE Grade 3 以上の低カリウム血症及び／又は臨床関連下限値以下のマグネシウム値を示した患者 32. QTcF：＞470 ms 33. QT 間隔の延長を引き起こす及び／又はトルサード・ド・ポアントを誘発することが知られている薬物療法を治験薬投与開始前の 7 日間以内に受けた患者. 34. イオン化カルシウム：＞基準値上限 35. 血清無機リン：＞基準値上限 36. 既知の強力な CYP3A 誘発剤又は阻害剤による治療を継続中の患者 <u>encorafenib＋binimetinib＋LEE011 併用療法</u> 37. コントロール不良の高血圧患者（WHO-ISH ガイドライン参照） 38. 脳転移の所見を有する患者又はスクリーニング時に必須のコンピュータ断層撮影（CT）／核磁気共鳴画像（MRI）検査で脳転移が認められた患者 39. プロトロンビン時間／国際標準比又は活性化部分トロンボプラスチン時間：＞1.5×基準値上限 40. スクリーニング時心電図（ECG）の QTcF：＞450 ms（男性）／＞470 ms（女性） 41. 先天性 QT 延長症候群を有する若しくは家族に心臓突然死の既往歴を有する，並びに／又は 3 剤併用療法の投与開始前までに CTCAE Grade 3 以上の低カリウム血症及び臨床関連下限値以下のマグネシウム値を示した患者 42. 治験薬投与開始前 3 カ月以内に心臓ペースメーカー又は埋め込み型除細動器の使用が必要な心疾患を有する患者 43. 不安定な心房細動の所見を有する患者（心室応答：＞100 bpm） 44. 完全左脚ブロックの所見を有する患者 45. 左脚前枝ヘミブロックを伴う右脚ブロック（二束ブロック）の所見を有する患者 46. ヒトで QTc を延長することが知られている薬物療法を継続中の患者. 47. クレアチニン値：＞1×基準値上限 48. CYP3A4 酵素の強力な阻害剤若しくは誘発剤又は治療域の狭い CYP3A4 基質を用いた治療を継続中の患者.
被験薬 用量及びロット番号	encorafenib 25 mg：経口用カプセル剤（Novartis 社供給分） ロット番号：AEUS/2011-0373 encorafenib 50 mg：経口用カプセル剤（Novartis 社供給分） ロット番号：AEUS/2012-0134，AEUS/2013-0034，AEUS/2013-0033，AEUS/2013-0032 encorafenib 50 mg：経口カプセル剤（Array 社供給分） ロット番号：AEUS/2013-0033R，AEUS/2013-0032，DP-ARR16-109-F encorafenib 100 mg：経口用カプセル剤（Novartis 社供給分） ロット番号：AEUS/2013-0042，AEUS/2013-0110，AEUS/2013-0040R，AEUS/2013-0041R，H225EK，AEUS/2011-0329，AEUS/2012-0147，AEUS/2012-0149 encorafenib 100 mg：経口カプセル剤（Array 社供給分） ロット番号：DP-ARR15-129-A，DP-ARR16-106-B，DP-ARR15-131-C，DP-ARR15-127-B，DP-ARR15-128-C，DP-ARR15-119-B，DP-ARR15-130-B binimetinib 15 mg：経口用錠剤（Novartis 社供給分） ロット番号：X365 0813，X436 1113，X437 1113，X025 0114，X064

	0314 binimetinib 15 mg：経口用錠剤（Array 社供給分） ロット番号：X4141113，X0690314
投与方法	Part 1 では，2 剤併用［encorafenib 1 日 1 回（QD），binimetinib 1 日 2 回（BID）］とし，経口投与した． Part 2 では，以下の 3 剤併用とし，経口投与した． ・ encorafenib QD，binimetinib BID 及び BKM120 QD（BKM120 を encorafenib＋binimetinib とともに投与した場合に BKM120 単剤療法で得られた曝露量と比較して BKM120 曝露量が低下したことから，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で encorafenib＋binimetinib＋BKM120 の 3 剤併用療法の検討を終了した．これは CYP 酵素誘発剤として知られる encorafenib に起因すると考えられた．） ・ encorafenib QD，binimetinib BID 及び BGJ398 QD ・ encorafenib QD，binimetinib BID 及び INC280 BID ・ encorafenib QD，binimetinib BID 及び LEE011 QD 投与開始用量及びスケジュール **Study Treatments** / **Pharmaceutical Dosage Form for Oral Use** / **Starting Dose and Schedule** Encorafenib — Capsule — • 450 mg QD (Part 1), or highest tolerated dose (Run-in or Part 2) • 200 mg QD (in combination with INC280 and LEE011 in Part 2) (continuous) Binimetinib — Tablet — • 45mg BID (Part 1) or highest tolerated dose (Run-in or Part 2) (continuous) BKM120[a] — Capsule — • 60 mg QD (Part 2) (continuous) BGJ398 — Capsule — • 75 mg QD (Part 2) (3 weeks on, 1 week off) INC280 — Capsule — • 200 mg BID (Part 2) (continuous) Tablet[b] — • 400 mg BID (Part 2) (continuous) LEE011 — Capsule — • 100 mg QD (Part 2) (3 weeks on, 1 week off) Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily [a] BKM120 triple combination arm was closed to enrollment on [redacted]20[redacted] [b] For INC280, tablets were provided when available. 出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 6］ encorafenib 及び binimetinib の用量レベル（Part 1 及び Part 2） **Dose Level[a] (mg)** / **Encorafenib QD (Part 1 and Part 2 in combo with BKM120 or BGJ398)** / **Binimetinib BID (Part 1 and Part 2 in combo with each third agent)** / **Encorafenib QD (Part 2 in combo with INC280 or LEE011)** -2[b] — 150 — 15 — 50 -1[b] — 300 — 30 — 100 1 (starting dose) — 450 (RP2D) — 45 (RP2D) — 200 +1 — - — - — - +2 — - — - — - Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; RP2D = recommended Phase 2 dose. [a] Additional and/or intermediate dose levels were possible during the course of the study. Dose levels may have been added below the MTD in order to better understand safety, PK, or PD. Doses could also have been modified individually (see Section 9.4.3.2.1) [b] Dose levels -1 and -2 were used for patients who required a dose reduction from the starting dose level. No dose reduction below dose level -2 was permitted for this study. 出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 7］ 3 剤目の分子標的薬剤の用量レベル（Part 2）

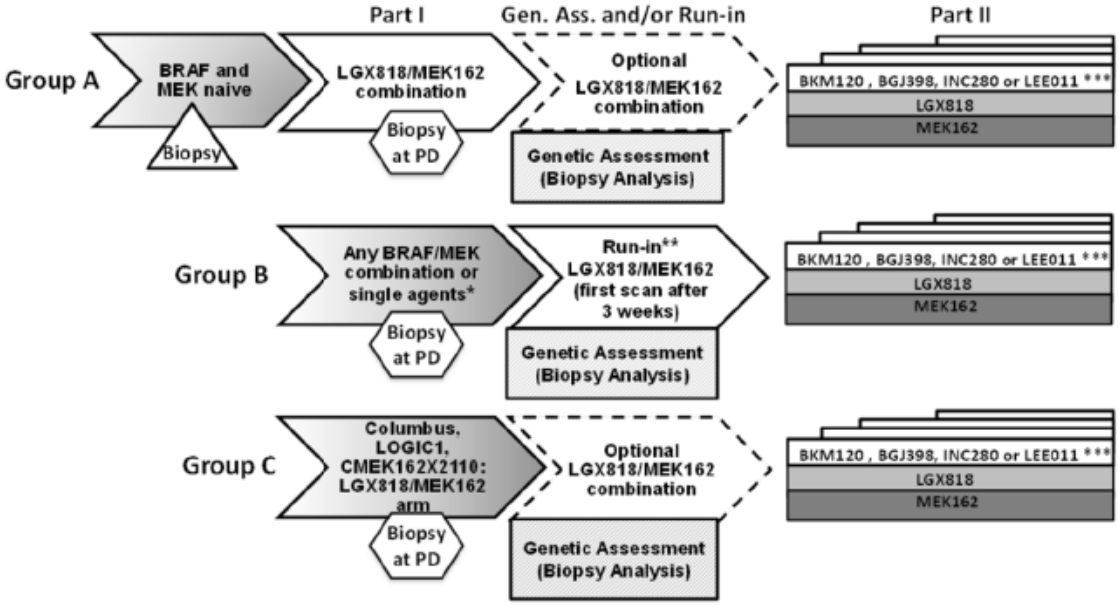
<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Dose Level [a] (mg)</th><th>BKM120 QD</th><th>BGJ398 QD</th><th>INC280 BID (capsules)</th><th>INC280 BID (tablets)</th><th>LEE011 QD</th></tr>
<tr><td>-2 [b]</td><td>30</td><td>25</td><td>50</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>-1 [b]</td><td>40</td><td>50</td><td>100</td><td>-</td><td>50</td></tr>
<tr><td>1 (starting dose)</td><td>60</td><td>75</td><td>200</td><td>-</td><td>100 [c]</td></tr>
<tr><td>2a</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>200</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2b</td><td>80</td><td>100</td><td>400</td><td>300</td><td>200</td></tr>
<tr><td>3</td><td>100 (MTD) [d]</td><td>125 (MTD) [d]</td><td>600 (RP2D) [d,e]</td><td>400 (RP2D) [d,e]</td><td>300</td></tr>
<tr><td>4</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>400</td></tr>
</table>
Abbreviations: BID = twice daily; BLRM = Bayesian logistic regression model; EWOC = escalation with overdose control; MTD = maximum tolerated dose; QD = once daily; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Additional and/or intermediate dose levels were possible during the course of the study. Dose levels may have been added below the MTD in order to better understand safety, PK, or PD. Doses could also have been modified individually (see Section 9.4.3.2.1)
[b] Dose levels -1 and -2 were used for patients who required a dose reduction from the starting dose level. No dose reduction below dose level -2 was permitted for this study.
[c] Note that the starting dose for LEE011 may have been higher. The LEE011 starting dose was at or below a dose used for a completed cohort of the CMEK162X2110 study. This dose level had to satisfy the EWOC criteria under the BLRM used in the CMEK162X2110 study as well as the EWOC criteria under the BLRM used in this study.
[d] Note that escalation beyond the single-agent MTD/RP2D may have been considered if the EWOC criteria were satisfied.
[e] INC280 capsules were used in dose level 3. Due to a change in formulation, subsequent dose levels evaluated the INC280 tablets. The 600 mg BID capsule dose was equivalent to the 400 mg BID tablet dose in the relevant patient population.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 8］

すべての治療群に対し，治験薬投与開始日をサイクルの Day 1 と定義した．Part 1 では全投与サイクルを encorafenib＋binimetinib の 21 日間連日投与とした．Part 2 では全投与サイクルを encorafenib＋binimetinib＋BKM120 又は INC280 の 21 日間連日投与とした．
encorafenib＋binimetinib＋LEE011 又は BGJ398 併用療法では，全投与サイクルを 28 日間とした．LEE011 又は BGJ398 は 21 日間連日投与後に 7 日間の休薬期間を設けた（3 週間投与し，1 週間休薬）が，encorafenib 及び binimetinib はサイクル中連日投与した．患者に毒性の発現が認められた場合，用量調節又は投与延期することを許容した．
</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>Part 1 では，盲検下独立評価委員会が判定した PD，許容できない毒性の発現及び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 encorafenib＋binimetinib の投与を継続した．Non-naïve 群は 3 週間以上，投与を継続することとした．</td></tr>
<tr><td>併用療法</td><td>治験期間中は以下の療法を禁止した．
Part 1
・ 抗腫瘍療法（骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす放射線療法，化学療法又は生物学的療法及び手術など）
・ 漢方薬
・ 薬用量のワルファリンナトリウム（Coumadin®）又は Coumadin 由来の抗凝固薬
・ CYP3A4 の強力な阻害薬及び誘発薬
・ 酵素誘導する抗てんかん薬
Part 2
Encorafenib＋binimetinib＋BKM120 併用療法
・ encorafenib を除く強力及び中程度の CYP3A4 阻害薬並びに誘発薬
・ トルサード・ド・ポアント誘発リスクが既知の薬物並びにトルサード・ド・ポアント誘発リスクの可能性及び条件付きリスクを有する CYP3A4 の基質
Encorafenib＋binimetinib＋LEE011 併用療法
・ 補正した QC 間隔（QTc）延長を引き起こすことが既知の薬物（［CLGX818X2109 試験 CSR　16.1.1 Appendix 7］参照）
・ CYP3A4 酵素の強力な阻害薬又は誘導薬若しくは治療域の狭い CYP3A4 の基質
・ トルサード・ド・ポアント誘発リスクが既知の薬物
Encorafenib＋binimetinib＋BGJ398 併用療法
・ QT 間隔延長作用が既知及び／又はトルサード・ド・ポアントの誘発リスクと関連性がある薬物は投与開始 7 日前までに中止すること
・ 既知の強力な CYP3A4 阻害薬又は酵素誘導薬．中程度の CYP3A4 阻害</td></tr>
</table>

	薬の使用中は注意をすること Encorafenib＋binimetinib＋INC280 併用療法 ・ 治療域の狭い既知の CYP3A4，CYP1A2，CYP2C8 又は CYP2C19 の基質 ・ 長時間作用型のプロトンポンプ阻害薬
評価基準	有効性： 既知及び疑いのあるすべての腫瘍病変について CT 検査又は MRI 検査により画像評価を行った．ただし，皮膚病変が認められる場合には，目視による評価を行った．腫瘍縮小効果の判定は，RECIST 1.1 版に基づき実施医療機関の医師により評価された．ベースラインの画像評価はスクリーニング時に実施され，胸部，腹部及び骨盤の CT/MRI 検査などが含まれた．中枢神経系病変を評価するために，脳 CT/MRI 検査を行った．骨転移が疑われる場合のみ，全身骨スキャンを実施することとした．スクリーニング時の骨スキャンにおいて同定されたすべての骨格病変について，胸部，腹部及び骨盤の CT/MRI 検査で確認できない場合に局所的 CT，MRI 又は X 線検査を実施することとした．臨床的に必要な場合には，ほかの病変領域（頚部など）の CT/MRI 検査を適宜実施することとした．すべての皮膚病変に対し，病変の大きさを推計するためのメトリック縮尺を含んだカラー写真を撮影することとした． 腫瘍評価はスクリーニング／ベースライン時にすべての被験者に対して実施した．Non-naïve 群の被験者に対してのみ，encorafenib 及び binimetinib 併用療法を少なくとも 21 日間受けた後（3 週間の 1 治療サイクル後）に評価を行った．その後の腫瘍評価はベースライン時と同じ画像検査法を用いて 6 週間間隔で PD が認められるまですべての被験者に対して実施することとした．臨床症状又は身体的検査に基づく PD の可能性を示す症状のデータが得られた場合には，追加の腫瘍評価を実施できることとした． 薬物動態： 血漿濃度時間データを用いて，encorafenib 及び binimetinib の血漿中濃度の幾何平均値を算出した． 安全性： 有害事象，重篤な有害事象，身体的検査，バイタルサイン，臨床検査，心機能評価，皮膚検査，眼科学的検査及び BKM120 を用いた 3 剤併用療法に対する気分に関する質問票に基づいて評価した．
統計的手法	解析対象集団： Full Analysis Set（FAS）は，encorafenib 又は binimetinib を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とし，特に指定がない限り，すべての評価項目の解析に用いた．Safety Set は encorafenib 又は binimetinib を 1 回以上投与され，かつベースライン後の安全性評価を 1 回以上実施したすべての被験者を対象とした．Pharmacokinetic Analysis Set は評価可能な薬物動態データが得られた血液サンプルを 1 回以上採取した，すべての被験者を対象とした． 有効性： Part 1 では，すべての評価項目を治療群ごと（Naïve 群，Non-naïve 群及び全群）に要約した． FAS の被験者の客観的奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）の実測値を示した．ORR 及び DCR は 95%信頼区間（CI）とともに提示した．奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS）及び奏効までの期間（TTR）は Kaplan-Meier 法を用いて 95%CI とともに算出した． 薬物動態： 血漿濃度時間データを治療群及び表示測定時点ごとに要約し，被験者ごとに一覧で示した． 安全性： 本試験の Part 1 において，特に記載がない限り，被験者の有害事象発現率を器官別大分類（SOC）ではアルファベット順に，SOC 内の基本語（PT）では発現頻度の高い順に一覧表で示した．また，有害事象発現頻度及び割合も示した．バイタルサインデータはパラメータ及び投与群別

	に一覧表で示し，ベースライン後のバイタルサイン異常値が 1 つ以上ある被験者の人数と割合を集計した．試験期間中の臨床検査値の異常について，最悪の重症度での各臨床検査値パラメータを用い，シフトテーブル（ベースラインからベースライン後の臨床検査値異常まで）で要約した．各来院時の ECOG Performance status を一覧表に示した．ECG 検査値は，QTcF，心拍数，PR，QT 及び QRS 波について来院別に要約した．LVEF 低下を示す心臓イメージングについて，最大の Grade に対しシフトテーブルなどを用いて要約した．すべての皮膚検査及び眼科学的検査データについては，一覧表でのみ示した． 有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 19.0 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）-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

図 2.7.6.23-1　治験デザイン（CLGX818X2109 試験）



*Single agents: i.e., vemurafenib, dabrafenib, encorafenib, trametinib, binimetinib; combos: i.e., dabrafenib/trametinib, encorafenib/binimetinib combination

**Patients who progressed on a previous BRAFi and/or MEKi regimen continued on encorafenib/binimetinib if PR was observed, followed by new biopsy at progression. Patients who did not progress on their prior BRAFi/MEKi regimen could continue encorafenib/binimetinib combination until evidence of disease progression at which point a tumor biopsy was to be taken and analyzed to guide assignment to a triple combination arm in Part 2.

***LEE011 cohort could start directly at the RP2D established in CMEK162X2110, if available.

Note: As of [redacted]20[redacted], the triple combination of encorafenib/binimetinib + BKM120 was no longer being explored.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Figure 1］

表 2.7.6.23-2　治験スケジュール：Part 1，Naïve 群（CLGX818X2109 試験）

Part 1	Screening Phase		Treatment Phase							
	Molecular Pre-screening	Screening	Cycle 1		Cycle 2		Subsequent Cycles	End of Treatment [1]	Safety follow up	Disease Progression Follow-up
Day of cycle		**-14 to-1**	**1**	**15**	**8**	**21**	**15**		**30 days from last dose**	
Molecular pre-screening informed consent	X									
Main study informed consent		X								
Documented BRAF V600 mutation		X								
Demography		X								
Inclusion/exclusion criteria		X								
Additional exclusion criteria for third agent (only patients moving to Part 2)								X		
Relevant medical history/current medical conditions		X								
Diagnosis and extent of cancer		X								
Prior antineoplastic therapy		X								
Prior/concomitant medications		X	**Continuous**							
Physical examination		X	X	X	X	X	X	X		
ECOG performance status		X	X		X		X	X		
Height		X								
Weight		X	X		X			X		
Vital signs		X	X	X	X	X	X	X		

表 2.7.6.23-2　治験スケジュール：Part 1，Naïve 群（CLGX818X2109 試験）（続き 1）

Part 1	Screening Phase		Treatment Phase							
	Molecular Pre-screening	Screening	Cycle 1		Cycle 2		Subsequent Cycles	End of Treatment [1]	Safety follow up	Disease Progression Follow-up
Day of cycle		**-14 to-1**	**1**	**15**	**8**	**21**	**15**		**30 days from last dose**	
Laboratory assessments										
Hematology		X	X	X	X	X	X	X		
Chemistry		X	X	X	X	X	X	X		
Coagulation		X		If clinically relevant				X		
Ophthalmologic examination		X			X		X	X		
Urinalysis		X	If clinically relevant							
Pregnancy test		X	X		X		X	X		
Dermatologic evaluation		X						X		
HbA1c (only patients moving to BKM120 arm Part 2)								X		
Fasting plasma glucose (only patients moving to BKM120 arm Part 2)								X		
Thyroid function (only patients moving to LEE011 arm Part 2)								X		
Imaging										
Brain CT/MRI with contrast (patients assigned to LEE011 arm in Part 2)								X		
Brain CT/MRI with contrast (patients with baseline brain metastases)		X					Every 6 weeks	X		

表 2.7.6.23-2　治験スケジュール：Part 1，Naïve 群（CLGX818X2109 試験）（続き 2）

Part 1	**Screening Phase**		**Treatment Phase**							
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**		**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Treatment [1]**	**Safety follow up**	**Disease Progression Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1**	**1**	**15**	**8**	**21**	**15**		**30 days from last dose**	
Tumor evaluation (RECIST) - CT/MRI color photography if skin lesions are present		X				X	Every 6 weeks	X		Every 9 weeks
ECG[2] (triplicate only at Day 1 Cycle1)		X	X	X	X	X	X C3, C5 every 2 cycles thereafter	X		
Cardiac imaging		X			X		C5, C8, C11 and every 3 cycles thereafter	X		
GAD-7 and PHQ-9 questionnaires (only patients moving to BKM120 arm Part 2)								X		
Additional ophthalmologic exam (only patients moving to BGJ398 arm Part 2)								X		
Safety										
Adverse events	X[3]	X							Continuous	
Biomarkers										
Collection of archival paraffin blocks/slides & corresponding pathology report	X, if needed	X, if not collected at molecular screening								
Collection of newly obtained tumor sample from biopsy	X, if needed	X, if not collected at molecular screening	At progression							

表 2.7.6.23-2　治験スケジュール：Part 1，Naïve 群（CLGX818X2109 試験）（続き 3）

Part 1	**Screening Phase**		**Treatment Phase**							
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**		**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Treatment** [1]	**Safety follow up**	**Disease Progression Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1**	**1**	**15**	**8**	**21**	**15**		**30 days from last dose**	
Report genetic assessments results of progression biopsy (only patients moving to Part 2)								X		
Circulating DNA (pre-dose)		X			X		X	X		
Study drug administration										
Encorafenib QD/Binimetinib BID administration			**Continuous**							
PK blood sampling			X	X	X pre-dose	X pre-dose	X Up to C5 only	X		
Meal record				X						
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment								X	X	X

Abbreviations: BID = twice daily; CT = computed tomography; DNA = deoxyribonucleic acid; ECG = electrocardiogram; ECOG = eastern cooperative oncology group; EOT = end of treatment; GAD = generalized anxiety disorder; MRI = magnetic resonance imaging; PHQ = patient health questionnaire; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

1. EOT assessments took place for patients who discontinued study treatment during Part 1 and did not move into Part 2 of the trial and for patients who moved to Part 2 at the time the genetic assessment results were available. EOT for patients permanently discontinuing the study treatment was to occur within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment
2. All ECGs were to be taken before a blood sample or at least 0.5 hours after a blood sample.
3. To collect only the pre-screening procedure related SAEs.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 1］

表 2.7.6.23-3　治験スケジュール：導入期，Non-naïve 群（CLGX818X2109 試験）

Run-in	**Screening Phase**		**Treatment Phase**								
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**			**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Treatment [1]**	**Safety follow-up**	**Disease Progression Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1**	**1**	**15**	**21**	**8**	**21**	**15**		**30 days from last dose**	
Molecular pre-Screening informed consent	X										
Main study informed consent		X									
Documented *BRAF* V600 mutation		X									
Demography		X									
Inclusion/exclusion criteria		X									
Additional exclusion criteria for third agent (only patients moving to Part 2)									X		
Relevant medical history/current medical conditions		X									
Diagnosis and extent of cancer		X									
Prior antineoplastic therapy		X									
Prior/concomitant medications		X	Continuous								
Physical examination		X	X	X	X	X	X	X	X		
ECOG performance status (WHO)		X	X			X		X	X		
Height		X									
Weight		X	X			X			X		

表 2.7.6.23-3　治験スケジュール：導入期，Non-naïve 群（CLGX818X2109 試験）（続き 1）

Run-in	Screening Phase		Treatment Phase								
	Molecular Pre-screening	Screening	Cycle 1			Cycle 2		Subsequent Cycles	End of Treatment [1]	Safety follow-up	Disease Progression Follow-up
Day of cycle		**-14 to-1**	**1**	**15**	**21**	**8**	**21**	**15**		**30 days from last dose**	
Vital signs		X	X	X	X	X	X	X	X		
Laboratory assessments											
Hematology		X	X	X	X	X	X	X	X		
Chemistry		X	X	X	X	X	X	X	X		
Coagulation		X		If clinically relevant					X		
Ophthalmologic examination		X				X		X	X		
Urinalysis		X	If clinically relevant								
Pregnancy test		X	X			X		X	X		
Dermatologic evaluation		X							X		
HbA1c (only patients moving to BKM120 arm Part 2)									X		
Fasting plasma glucose (only patients moving to BKM120 arm Part 2)									X		
Thyroid function (only patients moving to LEE011 arm Part 2)									X		
Imaging											
Brain CT/MRI with contrast (patients assigned to LEE011 arm in Part 2)									X		

表 2.7.6.23-3　治験スケジュール：導入期，Non-naïve 群（CLGX818X2109 試験）（続き 2）

Run-in	**Screening Phase**		**Treatment Phase**								
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**			**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Treatment [1]**	**Safety follow-up**	**Disease Progression Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1**	**1**	**15**	**21**	**8**	**21**	**15**		**30 days from last dose**	
Brain CT/MRI with contrast (patients with Baseline brain metastases)		X						Every 6 weeks	X		
Tumor evaluation (RECIST) - CT/MRI color photography if skin lesions are present		X			X			Every 6 weeks	X		Every 9 weeks
ECG[2] (triplicate only at Day 1 Cycle1)		X	X	X		X	X	X C3, C5 every 2 Cycles thereafter	X		
Cardiac imaging		X				X		C5, C8, C11 and every 3 Cycles thereafter	X		
GAD-7 and PHQ-9 questionnaires (only patients moving to BKM120 arm Part 2)									X		
Additional ophthalmologic exam (only patients moving to BGJ398 arm Part 2)									X		
Safety											
Adverse events	X[3]	X	Continuous								

表 2.7.6.23-3　治験スケジュール：導入期，Non-naïve 群（CLGX818X2109 試験）（続き 3）

Run-in	**Screening Phase**		**Treatment Phase**								
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**			**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Treatment** [1]	**Safety follow-up**	**Disease Progression Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1**	**1**	**15**	**21**	**8**	**21**	**15**		**30 days from last dose**	
Biomarkers											
Collection of archival paraffin blocks/slides & corresponding pathology report	X (if needed)	X-if not collected at molecular screening									
Collection of newly obtained tumor sample from biopsy	X (if needed)	X-if not collected at molecular screening	At progression								
Report genetic assessments results of progression biopsy (only patients moving to Part 2)									X		
Circulating DNA and BRAF		X				X		X	X		
Study drug administration											
Encorafenib QD/binimetinib BID administration			Continuous								
PK blood sampling			X	X		X pre-dose	X pre-dose	X Up to C5 only	X		
Meal record				X							
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment									X	X	X

表 2.7.6.23-3　治験スケジュール：導入期，Non-naïve 群（CLGX818X2109 試験）（続き 4）

Run-in	Screening Phase		Treatment Phase								
	Molecular Pre-screening	Screening	Cycle 1			Cycle 2		Subsequent Cycles	End of Treatment [1]	Safety follow-up	Disease Progression Follow-up
Day of cycle		-14 to-1	1	15	21	8	21	15		30 days from last dose	

Abbreviations: BID = twice daily; CT = computed tomography; DNA = deoxyribonucleic acid; ECG = electrocardiogram; ECOG = eastern cooperative oncology group; EOT = end of treatment; GAD = generalized anxiety disorder; MRI = magnetic resonance imaging; PHQ = patient health questionnaire; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

1. EOT assessments were to take place for patients who discontinued study treatment during Part 1 and did not move into Part 2 of the trial and for patients who moved to Part 2 at the time the genetic assessment results were available. EOT for patients permanently discontinuing the study treatment was to occur within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment
2. All ECGs were to be taken before a blood sample or at least 0.5 hours after a blood sample.
3. To collect only the pre-screening procedure related SAEs.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 2］

表 2.7.6.23-4　治験スケジュール：Part 2，INC280 及び BKM120 との 3 剤併用（21 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）

Part 2 (21 days cycle)	**Screening Phase Group C**		**Treatment Phase**										
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**				**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Study Treatment[1]**	**Safety follow-up[2]**	**Disease Progression Follow-up**	**Survival Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1[3]**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**	**1**				
Molecular pre-Screening informed consent	X												
Main study informed consent		X											
Documented BRAF V600 mutation	X												
Demography	X												
Inclusion criteria /exclusion criteria		X											
Relevant medical history/current medical conditions		X											
Diagnosis and extent of cancer		X											
Prior antineoplastic therapy		X											
Prior/concomitant medications		X	Continuous										
Physical examination		X	X	X	X		X	X	X	X			
ECOG performance status (WHO)		X	X				X		X	X			
Height		X											
Weight		X	X				X		X	X			
Vital signs		X	X	X	X		X	X	X	X			
Laboratory assessments													
Hematology		X	X	X	X		X	X	X	X			

表 2.7.6.23-4　治験スケジュール：Part 2，INC280 及び BKM120 との 3 剤併用（21 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）（続き 1）

Part 2 (21 days cycle)	**Screening Phase Group C**		**Treatment Phase**										
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**				**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Study Treatment [1]**	**Safety follow-up [2]**	**Disease Progression Follow-up**	**Survival Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1[3]**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**	**1**				
Chemistry		X	X	X	X		X	X	X	X			
Coagulation		X		If clinically relevant						X			
HbA1c (BKM120 arm only)		X					X		X	X			
									Every 3 Cycles				
Fasting plasma glucose (BKM120 arm only)		X	X		X		X	X	X	X			
Hepatotoxicity follow up/ procedures (BKM120 arm only)		As clinically indicated											
Urinalysis (and 24h urine collection if applicable)		X					X		if clinically indicated	X			
Pregnancy test		X	X				X		X	X			
Dermatologic evaluation		X					X		X Every 2 Cycles	X			
Ophthalmologic examination		X			X		X	X	X	X			
Imaging													
Brain CT/MRI with contrast (patients with brain metastases)		X	Every 9 weeks							X		X Every 9 weeks	
Tumor evaluation (RECIST)-CT/MRI color photography if skin lesions are present		X	Every 9 weeks							X		X Every 9 weeks	
ECG (triplicate only at Day1 Cycle1)		X	X	X	X		X	X	X Every 2 Cycles	X			

表 2.7.6.23-4　治験スケジュール：Part 2，INC280 及び BKM120 との 3 剤併用（21 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）（続き 2）

Part 2 (21 days cycle)	**Screening Phase Group C**		**Treatment Phase**										
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**				**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Study Treatment [1]**	**Safety follow-up [2]**	**Disease Progression Follow-up**	**Survival Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1[3]**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**	**1**				
Cardiac imaging		X[4]	X [4]				X[4]		X At C3 and every 3rd cycle	X			
GAD-7 and PHQ-9 questionnaires (for BKM120 arm only)		X			X		X		X	X			
Safety													
Adverse events		Continuous											
Biomarkers													
Report results of progression biopsy performed in previous studies		X											
Collection of newly obtained tumor sample from biopsy, if applicable	X, if needed	X, if needed			X					X at progression			
Collection of archival paraffin blocks/slides & corresponding pathology report		X											
Circulating DNA (pre-dose)			X				X		X	X			
Study drug administration													
Encorafenib QD + binimetinib BID administration			Continuous										
INC280 BID or BKM120 QD administration			Continuous										

表 2.7.6.23-4　治験スケジュール：Part 2，INC280 及び BKM120 との 3 剤併用（21 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）（続き 3）

Part 2 (21 days cycle)	**Screening Phase Group C**		**Treatment Phase**										
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**				**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**	**End of Study Treatment[1]**	**Safety follow-up[2]**	**Disease Progression Follow-up**	**Survival Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1[3]**	**1**	**8**	**15**	**16**	**1**	**15**	**1**				
PK blood sampling			X	X	X	X	X	X	X up to Cycle 5	X			
Meals record					X								
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment										X	X	X	X
Survival follow-up (contact every 3 months)													X

Abbreviations: BID = twice daily; CT = computed tomography; DNA = deoxyribonucleic acid; ECG = electrocardiogram; ECOG = eastern cooperative oncology group; EOT = end of treatment; GAD = generalized anxiety disorder; MRI = magnetic resonance imaging; PHQ = patient health questionnaire; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

1. EOT was to occur within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment
2. Safety follow-up was to occur 30 days after the last dose
3. For patients in group C who needed to undertake a biopsy at screening and were going to continue treatment with the encorafenib/binimetinib combination, the Screening assessments could have been started at Day -28 (instead of Day -14).
4. Patients coming from Part 1 had performed cardiac imaging performed at Day 1 of Cycle 1, Day 1 of Cycle 3 and every third cycle and at the EOT visit. Patients coming from other trials had cardiac imaging at Screening/Baseline, Day 1 of Cycle 2, Day 1 of Cycle 3 and every third cycle and at the EOT visit.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 3］

表 2.7.6.23-5　治験スケジュール：Part 2，LEE011 及び BGJ398 との 3 剤併用（28 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）

Part 2 (28 days cycle)	**Screening Phase Group C**		**Treatment Phase**												
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**					**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**		**End of Study Treatment[1]**	**Safety follow-up[2]**	**Disease Progression Follow-up**	**Survival Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1[3]**	**1**	**8**	**15**	**16**	**21**	**1**	**15**	**1**	**15[5]**				
Molecular pre-Screening informed consent	X														
Main study informed consent		X													
Documented BRAF V600 mutation	X														
Demography		X													
Inclusion/ exclusion criteria		X													
Relevant medical history/current medical conditions		X													
Diagnosis and extent of cancer		X													
Prior antineoplastic therapy		X													
Prior/concomitant medications		X	Continuous												
Physical examination		X	X	X	X		X	X	X	X	X[5]	X			
ECOG performance status (WHO)		X	X					X		X		X			
Height		X													
Weight		X	X					X		X		X			
Vital signs		X	X	X	X		X	X	X	X	X[5]	X			

表 2.7.6.23-5　治験スケジュール：Part 2，LEE011 及び BGJ398 との 3 剤併用（28 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）（続き 1）

Part 2 (28 days cycle)	Screening Phase Group C		Treatment Phase												
	Molecular Pre-screening	Screening	Cycle 1					Cycle 2		Subsequent Cycles		End of Study Treatment[1]	Safety follow-up[2]	Disease Progression Follow-up	Survival Follow-up
Day of cycle		**-14 to-1[3]**	**1**	**8**	**15**	**16**	**21**	**1**	**15**	**1**	**15[5]**				
Laboratory assessments															
Hematology		X	X	X	X		X	X	X	X	X[5]	X			
Chemistry		X	X	X	X		X	X	X	X	X[5]	X			
Coagulation		X		If clinically relevant								X			
Thyroid function (LEE011 arm only)		X						X		X		X			
										Every 2 cycles from C3 only if clinically indicated					
Hepatotoxicity follow up/ procedures (LEE011 arm only)		As clinically indicated													
Urinalysis		X					X			if clinically indicated		X			
Pregnancy test		X	X					X		X		X			
Dermatologic evaluation		X						X		Every 2 Cycles		X			
Ophthalmologic examination		X			X			X	X	X		X			
Additional ophthalmologic exam for BGJ398 arm only		X			X			X	X	X	X[5]	X			
Imaging															
Tumor evaluation (RECIST)-CT/MRI color photography if skin lesions are present		X	Every 9 weeks									X		X Every 9 weeks	

表 2.7.6.23-5　治験スケジュール：Part 2，LEE011 及び BGJ398 との 3 剤併用（28 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）（続き 2）

Part 2 (28 days cycle)	**Screening Phase Group C**		**Treatment Phase**												
	Molecular Pre-screening	**Screening**	**Cycle 1**					**Cycle 2**		**Subsequent Cycles**		**End of Study Treatment[1]**	**Safety follow-up [2]**	**Disease Progression Follow-up**	**Survival Follow-up**
Day of cycle		**-14 to-1[3]**	**1**	**8**	**15**	**16**	**21**	**1**	**15**	**1**	**15[5]**				
Brain CT/MRI with contrast (patients assigned to LEE011 arm and patients with history of brain metastases)		X	Every 9 weeks									X		X Every 9 weeks	
ECG (triplicate only at Day1 Cycle1)		X	X	X	X		X	X	X	X		X			
										Every 2 Cycles					
Cardiac imaging		X[4]	X[4]					X[4]		X		X			
										At C3 and every 3rd cycle					
Safety															
Adverse events	X	X	Continuous												
Biomarkers															
Report results of progression biopsy in previous studies		X													
Collection of newly obtained tumor sample from biopsy, if applicable	X, if needed	X, if needed			X							X at progression			
Collection of archival paraffin blocks/slides or corresponding sequencing report.		X													
Circulating DNA (pre-dose)			X					X		X		X			

表 2.7.6.23-5　治験スケジュール：Part 2，LEE011 及び BGJ398 との 3 剤併用（28 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）（続き 3）

Part 2 (28 days cycle)	Screening Phase Group C		Treatment Phase												
	Molecular Pre-screening	Screening	Cycle 1					Cycle 2		Subsequent Cycles		End of Study Treatment[1]	Safety follow-up[2]	Disease Progression Follow-up	Survival Follow-up
Day of cycle		**-14 to-1[3]**	**1**	**8**	**15**	**16**	**21**	**1**	**15**	**1**	**15[5]**				
Study drug administration															
Encorafenib QD + binimetinib BID administration			Continuous												
BGJ398 QD or LEE011 QD administration			3 weeks on 1 week off												
PK blood sampling			X	X	X	X	X	X	X	X Up to Cycle 5		X			
Meals record					X										
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment												X	X	X	X
Survival follow-up (contact every 3 months)															X

Abbreviations: BID = twice daily; CT = computed tomography; DNA = deoxyribonucleic acid; ECG = electrocardiogram; ECOG = eastern cooperative oncology group; EOT = end of treatment; GAD = generalized anxiety disorder; MRI = magnetic resonance imaging; PHQ = patient health questionnaire; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

1. EOT was to occur within 14 days of the last dose of study treatment or within 14 days of date of decision to discontinue study treatment
2. Safety follow-up was to occur 30 days after the last dose
3. For patients in Group C who needed to undertake a biopsy at screening and are going to continue treatment with encorafenib/binimetinib combination, the Screening assessments could have been started at Day -28 (instead of Day -14).
4. Patients coming from Part 1 had cardiac imaging performed at Day 1 of Cycle 1, Day 1 of Cycle 3 and every third cycle and at the EOT visit. Patients coming from other trials had the cardiac imaging performed at screening/baseline, Day 1 of Cycle 2 and Day 1 of Cycle 3 and every third cycle and at the EOT visit.
5. Day 15 visit was to be performed only up to Cycle 4. After that, only Day 1 visit was scheduled at each cycle from Cycle 5.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 4］

2.7.6.23.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.23-6 に示した.

158 名の被験者が本試験の Part 1 に登録され（Naïve 群：75 名，Non-naïve 群：83 名），そのうち，68 名（43.0%）の被験者が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日に 2 剤併用療法を継続していた［Naïve 群：44 名（58.7%），Non-naïve 群：24 名（28.9%）］．2 剤併用療法を中止した主な理由は，PD であった［全群：55 名（34.8%），Naïve 群：19 名（25.3%），Non-naïve 群：36 名（43.4%）］.

表 2.7.6.23-6 被験者の内訳（CLGX818X2109 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set, Part 1

Disposition Reason	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (BRAF/MEK-treatment Naïve) N = 75 n (%)	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (Non-naïve) N = 83 n (%)	All Patients N = 158 n (%)
Patients treated in Part 1			
Treatment ongoing[a]	44 (58.7)	24 (28.9)	68 (43.0)
End of treatment	31 (41.3)	59 (71.1)	90 (57.0)
Primary reason for end of Part 1 treatment			
Adverse event(s)	3 (4.0)	5 (6.0)	8 (5.1)
Completed	0	4 (4.8)	4 (2.5)
Death	5 (6.7)	6 (7.2)	11 (7.0)
Physician decision	1 (1.3)	7 (8.4)	8 (5.1)
Progressive disease	19 (25.3)	36 (43.4)	55 (34.8)
Withdrawal by parent/guardian	3 (4.0)	1 (1.2)	4 (2.5)
Study follow-up after end of Part 1 treatment[b]			
Patients entering Part 2	13 (17.3)	30 (36.1)	43 (27.2)
Patients continuing to be followed for study evaluation[b]	2 (2.7)	1 (1.2)	3 (1.9)
Patients no longer being followed for study evaluation	16 (21.3)	28 (33.7)	44 (27.8)

Note: Percentage is based on N.
[a] Patients ongoing at the time of the cut-off [redacted] 20[redacted]
[b] Patients in Part 1 who have ended treatment. This summary requires evaluation of data from Part 2 of the study which may be incomplete as the study is ongoing.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 13］

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 2.7.6.23-7 に示した.

すべての被験者の 99%（Naïve 群及び Non-naïve 群ともに 99%）が白人で，57.6%（Naïve 群：62.7%，Non-naïve 群：53.0%）が男性であった．すべての被験者の年齢の中央値は 55 歳（Naïve 群：56 歳，Non-naïve 群：53 歳）であり，Naïve 群及び Non-naïve 群の人口統計学

的特性は ECOG Performance status を除き同様であった．ベースライン時の ECOG Performance status が 0 であった被験者は，Naïve 群で 55 名（73.3%），Non-naïve 群で 41 名（49.4%）であった．

表 2.7.6.23-7　人口統計学的特性の要約（CLGX818X2109 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set, Part 1

Demographic Variable	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (BRAF/MEK-treatment Naïve) N =75 n (%)	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (Non-naïve) N = 83 n (%)	All Patients N = 158 n (%)
Age (years)			
Mean	55.3	53.9	54.6
Median (min, max)	56.0 (23-80)	53.0 (29-83)	55.0 (23-83)
Age category (years), n (%)			
< 65	57 (76.0)	61 (73.5)	118 (74.7)
≥ 65	18 (24.0)	22 (26.5)	40 (25.3)
Sex, n (%)			
Female	28 (37.3)	39 (47.0)	67 (42.4)
Male	47 (62.7)	44 (53.0)	91 (57.6)
Race, n (%)			
Caucasian	74 (98.7)	82 (98.8)	156 (98.7)
Black	0	0	0
Asian	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.3)
Native American	0	0	0
Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Unknown	0	0	0
ECOG PS, n (%)			
0	55 (73.3)	41 (49.4)	96 (60.8)
1	19 (25.3)	35 (42.2)	54 (34.2)
2	1 (1.3)	5 (6.0)	6 (3.8)
Missing	0	2 (2.4)	2 (1.3)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; min = minimum; max = maximum; PS = performance status

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 14］

3）　治験薬の投与状況

Naïve 群では，投与期間の中央値は 31.14 週間であり，データカットオフ時点で 58.7%の被験者が encorafenib 及び binimetinib の 2 剤併用療法を継続していた．相対的用量強度の中央値は encorafenib が 100%，binimetinib が 99.8%であった．

Non-naïve 群では，投与期間の中央値は 12.29 週間であった．相対的用量強度の中央値は encorafenib が 98.05%，binimetinib が 97.72%であった．

2.7.6.23.3 有効性の結果

ORR 及び DCR の結果を表 2.7.6.23-8 に，DOR，PFS，及び TTR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.23-2～図 2.7.6.23-4 に示した．

1） 客観的奏効率（ORR）

本試験の Part 1 に 75 名の Naïve 群が登録された．Encorafenib 及び binimetinib の投与を受けた Naïve 群の ORR は 69.3%［95%CI（57.6，79.5）］であり，臨床的に意義のある奏効がみられた．Naïve 群の多くの被験者に encorafenib 及び binimetinib の投与による病勢の改善又は制御が認められ，DCR は 90.7%［95%CI（81.7，96.2）］であった．

Non-naïve 群において，治療歴を有する 83 名の被験者は，ORR が 19.3%［95%CI（11.4，29.4）］であった．病勢の改善が認められた被験者に加え，Non-naïve 群の 21.7%で encorafenib 及び binimetinib の投与による病勢の制御が認められ，DCR は 41.0%［95%CI（30.3，52.3）］であった．

表 2.7.6.23-8 ORR 及び DCR（実施医療機関の医師判定）の結果（CLGX818X2109 試験）
解析対象集団：Full Analysis Set，Part 1

	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (BRAF/MEK-treatment Naïve) N =75 n (%)	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (Non-naïve) N = 83 n (%)
Confirmed BOR[a, b]		
CR	1 (1.3)	2 (2.4)
PR	51 (68.0)	14 (16.9)
SD	16 (21.3)	18 (21.7)
PD	2 (2.7)	29 (34.9)
Unknown[c]	5 (6.7)	18 (21.7)
Not Assessed[d]	0	2 (2.4)
Confirmed ORR: CR + PR	52 (69.3)	16 (19.3)
95% CI[e]	(57.6 , 79.5)	(11.4 , 29.4)
Confirmed DCR: CR+PR+SD	68 (90.7)	34 (41.0)
95% CI[e]	(81.7 , 96.2)	(30.3 , 52.3)

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; DCR = disease control rate; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease

[a] Best overall response is based on Investigator assessment using RECIST v1.1.

[b] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response is first met.

[c] Unknown = Progression has not been documented and one or more lesions have not been assessed or have been assessed using a different method than baseline.

[d] No assessment has occurred.

[e] The 95% CI for the frequency distribution of each variable were computed using Clopper-Pearson's method.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 19］

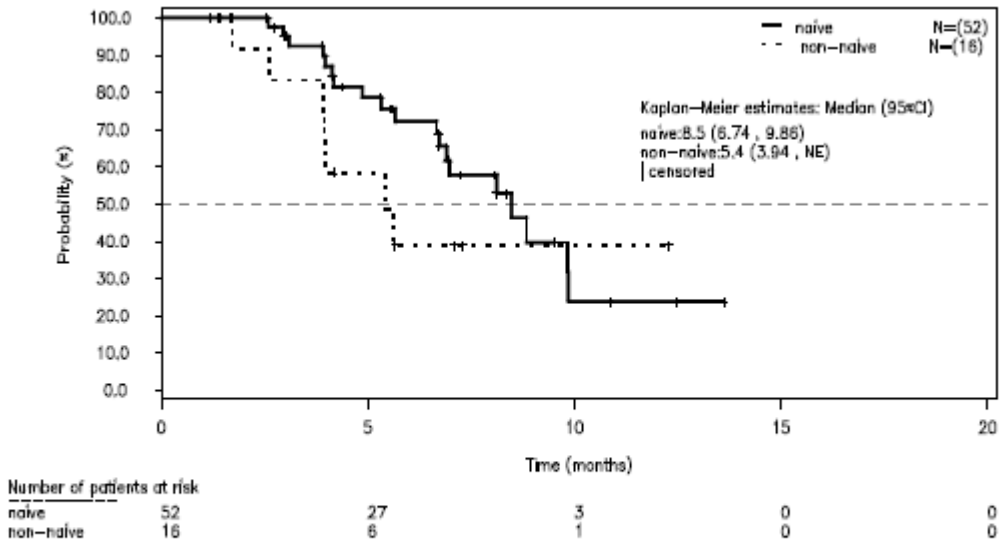
2)　奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS）及び奏効までの期間（TTR）

Naïve 群の奏効は長期間持続し，確定奏効の DOR の中央値は 8.5 カ月［95%CI（6.74, 9.86）］であった．多くの被験者は 8.5 カ月の中央値に達する前に DOR の追跡調査が打ち切られた（PD 又は死亡が確認されなかったため調査を打ち切りとした）ため，追跡調査期間が延長されることにより DOR の中央値が延長する可能性がある．PFS の中央値が 9.5 カ月［95%CI（8.0，11.1）］であったことから，本併用療法のこれらの被験者に有用であることが更に裏付けられた．Naïve 群に対する PFS 追跡調査期間の中央値は 9.4 カ月であった．データカットオフ時点で，Naïve 群の 58.7%が encorafenib 及び binimetinib の 2 剤併用療法を継続していた．したがって，PFS 中央値の推定値は保守的であり，更なる追跡調査によって延長する可能性がある．TTR の中央値は奏効が認められた被験者に対してのみ算出され（奏効の確定は不要），1.4 カ月［95%CI（1.38，1.41）］であった．

Non-naïve 群の確定奏効の DOR の中央値は 5.4 カ月［95%CI（3.94，評価不能）］であり，臨床的に意義のある値であった．PFS の中央値は 3.5 カ月［95%CI（2.1，4.8）］であった．TTR の中央値は 0.7 カ月［95%CI（0.72，0.82）］であった．

図 2.7.6.23-2　DOR（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CLGX818X2109 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set，Part 1

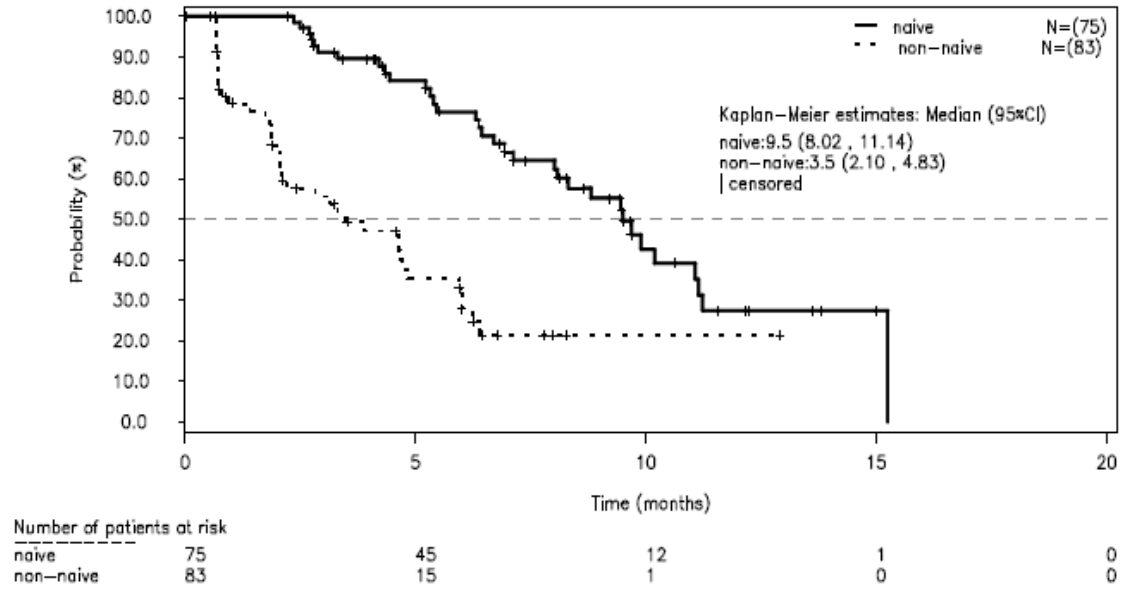


Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; NE = not estimable

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Figure 5］

図 2.7.6.23-3　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CLGX818X2109 試験）

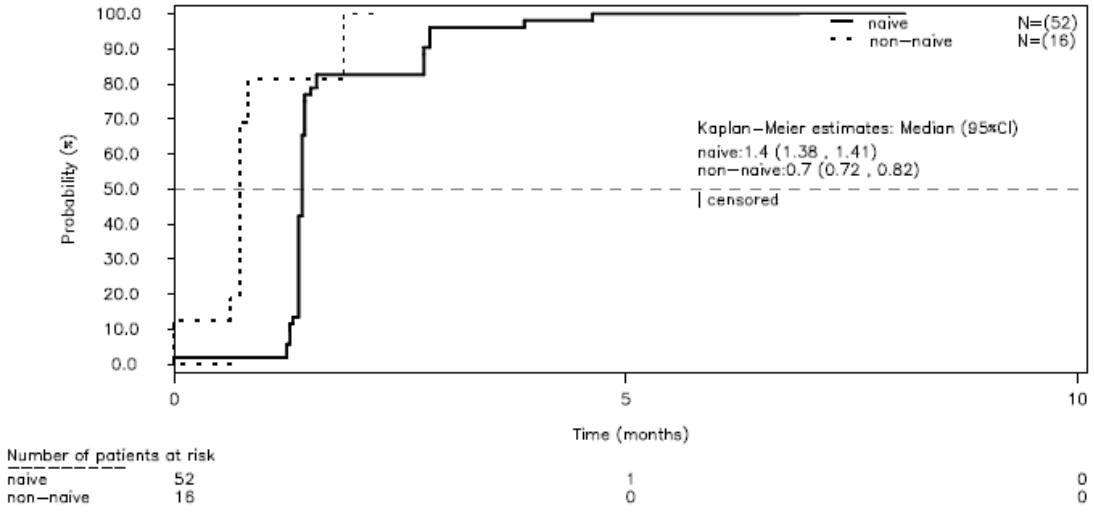
解析対象集団：Full Analysis Set，Part 1



Abbreviations: CI = confidence interval; PFS = progression-free survival
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Figure 4］

図 2.7.6.23-4　TTR（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CLGX818X2109 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set，Part 1



出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Figure 14.2-1.4a］

2.7.6.23.4 薬物動態の結果

サイクル 1 の Day 1 の単回投与後 1.5 時間，サイクル 1 の Day 15 の投与前後，サイクル 2 の Day 8 及び Day 21，サイクル 3 の Day 15，並びにサイクル 4 の Day 15 の投与前の encorafenib 及び binimetinib の血漿中濃度を測定した．Encorafenib と binimetinib の血漿中濃度の平均値について，Naïve 群と Non-naïve 群との間に注目すべき相違点は認められなかった．

2.7.6.23.5 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 19.0 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

安全性の要約を表 2.7.6.23-9 に示した．

Naïve 群において，encorafenib 及び binimetinib の投与の忍容性は良好であった．すべての Naïve 群被験者に有害事象が認められ，58.7%（44/75 名）の被験者に Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた．Naïve 群のうち 8.0%（6/75 名）が治験薬投与期間中又は投与中止後 30 日以内に死亡し，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された．被験者の 41.3%（31/75 名）に重篤な有害事象が報告された．有害事象によって治験薬投与の中止に至った被験者の割合は 5.3%（4/75 名）であった．多くの事象が Grade 1 又は 2 であり（Grade 3 又は 4 の被験者は 0%～5.3%，0～4/75 名），投与変更は必要なく管理可能であった．

Non-naïve 群において，92.8%（77/83 名）に有害事象が認められ，54.2%（45/83 名）の被験者に Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた．Non-naïve 群のうち 12.0%（10/83 名）が治験薬投与期間中又は投与中止後 30 日以内に死亡し，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された．Non-naïve 群の 33.7%（28/83 名）に重篤な有害事象が報告された．本試験の中止に至った有害事象は 10.8%（9/83 名）の被験者に認められた．

表 2.7.6.23-9　安全性の要約（CLGX818X2109 試験）

解析対象集団：Safety Set, Part 1

	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (BRAF/MEK-treatment Naïve) N =75		Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (Non-naïve) N = 83		All Patients N = 158	
	Median duration of exposure: 31.14 weeks		Median duration of exposure: 12.29 weeks		Median duration of exposure: 21.21 weeks	
Category	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
On-treatment deaths [a]	6 (8.0)		10 (12.0)		16 (10.1)	
Adverse events	75 (100)	44 (58.7)	77 (92.8)	45 (54.2)	152 (96.2)	89 (56.3)
Serious adverse events	31 (41.3)	29 (38.7)	28 (33.7)	26 (31.3)	59 (37.3)	55 (34.8)
AEs leading to discontinuation	4 (5.3)	2 (2.7)	9 (10.8)	6 (7.2)	13 (8.2)	8 (5.1)
AEs requiring dose interruption and/or reduction	33 (44.0)	21 (28.0)	38 (45.8)	21 (25.3)	71 (44.9)	42 (26.6)
AEs requiring additional therapy [b]	66 (88.0)	32 (42.7)	62 (74.7)	27 (32.5)	128 (81.0)	59 (37.3)

Abbreviations: AE = adverse event; EOT = end of treatment
Categories are not mutually exclusive. Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
[a] Deaths occurring > 30 days after EOT for the dual encorafenib plus binimetinib combination were not included.
[b] Additional therapy includes all nondrug therapy and concomitant medications.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CLGX818X2109 試験）Table 24］

（2）　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発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.23.7-1 及び表 2.7.6.23.7-2 に示した.

20%超の被験者に発現した有害事象の SOC は，「胃腸障害」71.5%（113/158 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」55.1%（87/158 名），「臨床検査」53.8%（85/158 名），「眼障害」50.6%（80/158 名），「筋骨格系および結合組織障害」49.4%（78/158 名），「皮膚および皮下組織障害」47.5%（75/158 名），「感染症および寄生虫症」37.3%（59/158 名），「神経系障害」32.9%（52/158 名），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」25.9%（41/158 名），「代謝および栄養障害」24.7%（39/158 名）並びに「血液およびリンパ系障害」23.4%（37/158 名）であった.

20%超の被験者に発現した有害事象の PT は，悪心 35.4%（56/158 名），下痢及び疲労が各 30.4%（48/158 名）並びに嘔吐 22.2%（35/158 名）であり，Naïve 群では，下痢 36.0%（27/75 名），疲労 34.7%（26/75 名），悪心 34.7%（26/75 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 30.7%（23/75 名），網膜症 29.3%（22/75 名），便秘 25.3%（19/75 名），関節痛 24.0%（18/75 名）及び貧血 22.7%（17/75 名），Non-naïve 群では，悪心 36.1%（30/83

名），疲労 26.5%（22/83 名），下痢 25.3%（21/83 名）及び嘔吐 25.3%（21/83 名）であった．

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度はいずれも 10.0%未満であった．発現頻度の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，Naïve 群では，貧血 5.3%（4/75 名），下痢 5.3%（4/75 名），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 5.3%（4/75 名），高血圧 5.3%（4/75 名），悪心 5.3%（4/75 名）及び嘔吐 4.0%（3/75 名）であり，Non-naïve 群では，貧血，悪心，全身健康状態低下，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 4.8%（4/83 名）であった．Non-naïve 群と比較して，Naïve 群に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象に注目すべき差は認められなかった．

Grade 4 の有害事象は，10.1%（16/158 名）の被験者に認められた．2 名以上の被験者に認められた Grade 4 の有害事象は，リパーゼ増加 1.9%（3/158 名）［Non-naïve 群 3.6%（3/83 名）］，全身健康状態低下 1.3%（2/158 名）［Naïve 群 1.3%（1/75 名），Non-naïve 群 1.2%（1/83 名）］及び敗血症 1.3%（2/158 名）［Non-naïve 群 2.4%（2/83 名）］であった．

本試験の Part 1 で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被験者の割合は，84.8%であった．Non-naïve 群と比較して，Naïve 群に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象に注目すべき差は認められなかった．

治験薬の用量調節又は投与中断となった有害事象が発現した被験者の割合は，44.9%（71/158 名）であった．そのうち，30.4%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認められた．発現頻度の高かった用量調節又は投与中断となった有害事象は，Naïve 群では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.7%（5/75 名），駆出率減少 5.3%（4/75 名），下痢 5.3%（4/75 名）及び嘔吐 4.0%（3/75 名）であり，Non-naïve 群では，悪心 4.8%（4/83 名），関節痛 3.6%（3/83 名），血中クレアチニン増加 3.6%（3/83 名），悪寒 3.6%（3/83 名），駆出率減少 3.6%（3/83 名），リパーゼ増加 3.6%（3/83 名），発熱 3.6%（3/83 名），敗血症 3.6%（3/83 名）及び嘔吐 3.6%（3/83 名）であった．Non-naïve 群と比較して，Naïve 群に認められた用量調節又は投与中断となった有害事象の発生頻度に注目すべき差は認められなかった．

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

試験期間中（治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内）に死亡した被験者は 10.1%（16/158 名）であり，このうち 8.0%（6/75 名）が Naïve 群であり，12.0%（10/83 名）が Non-naïve 群であった．いずれの死亡も PD によるものであり，治験薬との因果関係はなしと判断された．

（2） その他の重篤な有害事象

Naïve 群において，41.3%（31/75 名）の被験者に重篤な有害事象が，治験薬投与期間中又は 2 剤併用療法の治験薬投与終了後 30 日以内に発現した．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，9.3%（7/75 名）の被験者に認められた．5%超の被験者に認められた重篤な有害事象は悪心 5.3%（4/75 名）のみであった．

Non-naïve 群において，33.7%（28/83 名）の被験者に重篤な有害事象が発現した．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 12.0%（10/83 名）の被験者に認められた．5%超の被験者に認められた重篤な有害事象は嘔吐 7.2%（6/83 名）のみであった．

Non-naïve 群と比較して，Naïve 群に発現した重篤な有害事象に注目すべき差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

治験薬の投与中止に至った有害事象は 8.2%（13/158 名）の被験者に認められた．治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は 4.4%（7/158 名）の被験者に認められた．

Naïve 群では，5.3%（4/75 名）の被験者に投与中止に至った有害事象が認められ，その内訳は，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，失語症及び嚥下障害，脳血管発作及び心筋梗塞，全身健康状態低下及び肝腫大であった．Naïve 群で，2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった．

Non-naïve 群では，10.8%（9/83 名）の被験者に投与中止に至った有害事象が認められ，その内訳は，血中クレアチニン増加，発熱，全身健康状態低下及び悪寒，下痢，嘔吐，リパーゼ増加及びアミラーゼ増加，駆出率減少，直腸出血及び蕁麻疹であった．

Non-naïve 群と比較して，Naïve 群に発現した投与中止に至った有害事象に注目すべき差は認められなかった．

b） 注目すべき有害事象

Binimetinib 及び encorafenib の注目すべき有害事象は，両薬剤のこれまでの臨床試験で認められたシグナル及びほかの MEK 及び BRAF 阻害薬の既知のクラスエフェクトを踏まえて定義した．一部の注目すべき有害事象の分類は binimetinib 及び encorafenib 投与に共通し，その他は binimetinib 又は encorafenib に特異的なものであった．RVO の事象は認められなかった．

10%超の被験者に発現した注目すべき有害事象は，Naïve 群では RVO を除く網膜症 58.7%（44/75 名），筋酵素／蛋白質の変化 30.7%（23/75 名），肝機能検査異常 24.0%（18/75 名），末梢性浮腫 20.0%（15/75 名），発疹 18.7%（14/75 名），ミオパチー13.3%（10/75 名），高血圧 12.0%（9/75 名）及び出血 10.7%（8/75 名），Non-naïve 群では RVO を除く網膜症 36.1%（30/83 名），発疹 16.9%（14/83 名），末梢性浮腫 14.5%（12/83 名），肝機能検査異常 13.3%（11/83 名）及び出血 13.3%（11/83 名）であった.

本試験で binimetinib 及び encorafenib の両方に共通する注目すべき有害事象の分類を以下に示す.

- 眼の関連事象：RVO を除く網膜症，RVO 及びぶどう膜炎型事象
- 肝臓の関連事象：肝機能検査異常及び肝不全
- ミオパチー／横紋筋融解症の関連事象：筋酵素／蛋白質変化，ミオパチー及び横紋筋融解症
- 皮膚の関連事象：発疹，光線過敏症，爪の障害，皮膚感染，重度の皮膚の副作用及び手掌・足底発赤知覚不全症候群

本試験で binimetinib に特異的な注目すべき有害事象の分類を以下に示す.

- 心臓の関連事象：徐脈及び左室機能不全
- 高血圧
- 末梢性浮腫
- 出血
- 肺臓炎
- 静脈血栓塞栓症

本試験で encorafenib に特異的な注目すべき有害事象の分類を以下に示す.

- 頻脈
- 急性腎不全
- 顔面不全麻痺
- 皮膚がんの関連事象：皮膚扁平上皮がん，皮膚非扁平上皮がん及び黒色腫

（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 2.7.6.23.7.1 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

血液学的検査値及び凝固検査値において，5%超の被験者で 2 グレード以上の変化を伴う悪化，又は Grade 3 若しくは 4 への悪化がみられた項目は，Naïve 群では，ヘモグロビン減少 12.0%（9/75 名），リンパ球減少 8.0%（6/75 名）及び好中球減少 5.3%（4/75 名）であった．Non-naïve 群では，リンパ球減少 13.3%（11/83 名）及びヘモグロビン減少 6.0%（5/83 名）であった．Naïve 群と Non-naïve 群の間に注目すべき差は認められなかった．

血液生化学検査値において，5%超の被験者で 2 グレード以上の変化を伴う悪化又は Grade 3 若しくは 4 への悪化がみられた項目は，Naïve 群では，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 33.3%（25/75 名），リン酸減少 24.0%（18/75 名），クレアチンキナーゼ増加 18.7%（14/75 名），クレアチニン増加 10.7%（8/75 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9.3%（7/75 名），空腹時血糖値増加 8.0%（6/75 名），アルカリホスファターゼ 6.7%（5/75 名），アルブミン減少 5.3%（4/75 名）及びカリウム減少 5.3%（4/75 名）であり，Non-naïve 群では，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 19.3%（16/83 名），クレアチニン増加 15.7%（13/83 名），アルブミン減少 9.6%（8/83 名），リン酸減少 9.6%（8/83 名），空腹時血糖値増加 8.4%（7/83 名）及びクレアチンキナーゼ増加 6.0%（5/83 名）であった．Naïve 群と Non-naïve 群の間に注目すべき差は認められなかった．

（2） 尿検査

尿検査値について，解析は実施されなかった．

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

バイタルサインについて，Naïve 群の 5.0%超で認められた異常所見は，体温低下 90.0%（54/60 名），体温上昇 9.5%（7/74 名），収縮期血圧上昇（座位）16.2%（12/74 名），拡張期血圧上昇（座位）8.0%（6/75 名）及び脈拍数減少（座位）5.3%（4/75 名）であった．Non-naïve 群の 5.0%超で認められた異常所見は，体温低下 59.2%（42/71 名），体温上昇 13.6%（11/81 名）及び脈拍数増加（座位）9.9%（8/81 名）であった．

（2） 心電図

Non-naïve 群では，新たに 500 ms 超の QTcF は認められなかった．Non-naïve 群の 60.0%（48/80 名）にベースラインから 30 ms 超の QT の延長，18.8%（15/80 名）に 60 ms 超の QT の延長，36.3%（29/80 名）にベースラインから 30 ms 超の QTcF の延長，及び 2.5%（2/80

名）に 60 ms 超の QTcF の延長が報告された．また，Non-naïve 群の 6.3%（5/80 名）にベースラインから 25%超の増加を伴う 100 bpm 超の心拍数及び 28.8%（23/80 名）にベースライン時から 25%超の減少を伴う 60 bpm 未満の心拍数が新たに報告された．

Naïve 群では，被験者の 1.3%（1/75 名）に新たに 500 ms 超の QTcF，76.0%（57/75 名）にベースラインから 30 ms 超の QT の延長，30.7%（23/75 名）に 60 ms 超の QT の延長，60.0%（45/75 名）にベースラインから 30 ms 超の QTcF の延長，及び 4.0%（3/75 名）に 60 ms 超の QTcF の延長が報告された．また，Naïve 群の 8.2%（6/73 名）にベースラインから 25%超の増加を伴う 100 bpm 超の心拍数及び 47.9%（35/73 名）にベースラインから 25%超の減少を伴う 60 bpm 未満の心拍数が新たに報告された．

2.7.6.23.6 結論

Encorafenib 及び binimetinib の併用療法を受けた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に臨床的に意義のある病勢奏効が認められた．Encorafenib 及び binimetinib の併用療法の安全性プロファイルは，BRAF 及び MEK 阻害剤による未治療の患者に対し，良好な忍容性を示した．さらに，発現した有害事象は管理可能なものであり，本患者集団の治療のリスク／ベネフィットの比は良好であることが示された．本併用療法の臨床的ベネフィットとして，持続的な腫瘍縮小効果の誘導，病勢の増悪の延長及び忍容性があり，管理可能な安全性プロファイルが示された．