2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 悪性黒色腫の臨床的／病態生理学的側面 7
2.5.1.3 悪性黒色腫に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景 9
2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述 11
2.5.1.5 規制当局からの助言 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1 encorafenib 19
2.5.2.2 binimetinib 19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 encorafenib 20
2.5.3.2 binimetinib 24
2.5.3.3 encorafenib と binimetinib の併用 30
2.5.4 有効性の概括評価 33
2.5.4.1 用量設定の根拠 33
2.5.4.2 第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験 Part 1） 34
2.5.4.3 第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験 Part 2） 42
2.5.4.4 併用時の各薬剤の効果の寄与度 45
2.5.4.5 第Ⅱ相試験（CLGX818X2109 試験） 46
2.5.4.6 有効性の結論 47
2.5.5 安全性の概括評価 50
2.5.5.1 安全性解析対象集団，評価及び曝露 50
2.5.5.2 有害事象 52
2.5.5.3 器官別又は症候群別有害事象 58
2.5.5.4 薬物有害反応 63
2.5.5.5 QTc に対する心電図検査 72
2.5.5.6 特別な患者集団 73
2.5.5.7 安全性の結論 75
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 76
2.5.6.1 ベネフィット 76
2.5.6.2 リスク 79
2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価 84

2.5.7　参考文献 86

表

表 2.5.1.4-1　encorafenib の臨床データパッケージ 12
表 2.5.1.4-2　binimetinib の臨床データパッケージ 13
表 2.5.1.4-3　encorafenib 及び binimetinib の臨床データパッケージ 15
表 2.5.5.3-1　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） 60

図

図 2.5.4.2-1　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の BIRC の評価に基づく PFS の
Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 36
図 2.5.4.2-2　Combo 450 群及び encorafenib 群の Part 1 における BIRC の評価に基づく
PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1 38
図 2.5.4.2-3　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線：
CMEK162B2301 試験 Part 1 40
図 2.5.4.3-1　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の BIRC の評価に基づく
PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2 44

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
^{14}C-	^{14}C-	^{14}C 標識
ACSF	Array clinical service form	Array 社の臨床試験用製剤
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
ARAF	A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	A-Raf がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ
ARRY-438162	Binimetinib	ビニメチニブ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン 3 リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC12h	Area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours postdose	投与 0 から投与開始 12 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC24h	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	投与 0 から投与開始 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	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
AUClast	Area under the concentration-time curve from time 0 hours to last quantifiable concentration	投与 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	Area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCC	Basal cell carcinoma	基底細胞癌
BCRP	Breast cancer resistance protein	―
BID	Twice-daily	1 日 2 回
BIRC	Blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	B-Raf がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ又はクレアチンホスホキナーゼ
CL/F	Apparent total clearance following oral administration	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmin	Minimum observed plasma concentration	最小血漿中濃度
CRAF	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase	Raf-1 がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ
CSF	Clinical service form	臨床試験用製剤
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTLA-4	Human cytotoxic T-lymphocyte antigen-4	ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
cuSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚扁平上皮癌
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DOR	Duration of response	奏効期間
EC_{50}	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	―
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	欧州のがん患者用 QOL 調査票（30 の質問票）
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
EU	European Union	欧州連合
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma	がん治療評価用 QOL 尺度-悪性黒色腫版
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ISS	Integrated Summary of Safety	―
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LGX818	Encorafenib	エンコラフェニブ
LVEF	LV ejection fraction	左室駆出率
MAA	Marketing Authorization Application	医薬品販売承認申請
MAP	Mitogen-activated protein	マイトジェン活性化蛋白質
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
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	―
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NCSF	Novartis clinical service form	ノバルティス社の臨床試験用製剤
NE	Not estimable	評価不能
NRAS	Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog	神経芽細胞腫 RAS ウイルス（v-ras）癌遺伝子相同遺伝子
OAT	Organic anion transporter	―
OCT	optical coherence tomography; Organic cation transporter	―
ONO-7702	Encorafenib	エンコラフェニブ
ONO-7703	Binimetinib	ビニメチニブ
ORR	Objective response rate／Overall response rate	客観的奏効率／全奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行又は進行
PD-1	Programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質-1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PPED	Palmar-plantar erythrodysesthesia	手掌・足底発赤知覚不全症候群
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した 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
RAS	Rat sarcoma viral oncogene	ラット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のためのガイドライン

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験の推奨用量
RPED	Retinal pigment epithelium detachment	網膜色素上皮剥離
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Stable disease	安定
Tmax	Time of maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Time to response	奏効までの期間
U	Unit(s)	単位
UGT	Uridine glucuronosyltransferase	ウリジン-5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution at the terminal phase	終末相での見かけの分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

2.5.1.1.1 encorafenib

Encorafenib（LGX818 又は ONO-7702）は，選択的で経口投与可能な ATP 競合型の B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase（BRAF）阻害剤であり，BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を含むヒトがん細胞株の細胞増殖作用を抑制した．一方，野生型 BRAF を有する細胞株に対して，encorafenib が増殖抑制作用を示した株はほとんどなかった．

2.5.1.1.2 binimetinib

Binimetinib（MEK162，ARRAY-438162 又は ONO-7703）は，選択的で経口投与可能な ATP 不競合型のマイトジェン活性化蛋白質（MAP）キナーゼキナーゼ（MEK）阻害剤であり，BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を含むヒトがん細胞株の増殖を抑制した．

2.5.1.2 悪性黒色腫の臨床的／病態生理学的側面

悪性黒色腫は皮膚の色素産生細胞であるメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍と考えられている．悪性黒色腫の発生原因は不明であるが，白色人種における発生率が有色人種よりも数倍高いこと，紫外線の強い地域の白色人種において発生率が更に高いという報告があることから，紫外線との関連が示唆されている [1)]．一方，白色人種と日本人それぞれにおける悪性黒色腫の相対頻度について，白色人種は表在拡大型が約 7 割，日本人は肢端黒子型が約 5 割であり，悪性黒色腫の好発部位は白色人種と日本人で異なっている [2)]．ただし，肢端部の悪性黒色腫の発生頻度はすべての人種においてほぼ一定であり，人種差はない [3)]．また，悪性黒色腫の予後は，原発腫瘍の浸潤度を揃えれば病型間で差はない [2)]．日本での悪性黒色腫の正確な罹患数は不明であるが，年間推定罹患数，総患者数又は年間総発生数の情報から，日本での悪性黒色腫の年間罹患数は 500～4000 人と推定される [4) 5)]．ただし，薬物療法の対象は遠隔転移を有するⅣ期又は再発の患者であることから，罹患数と薬物療法の対象となる患者数とは必ずしも一致しない．日本における悪性黒色腫による死亡数が年間 604 人又は 626 人 [4) 6)] と報告されていることから，悪性黒色腫による死亡数 [4) 6)] の全例が薬物療法の対象となり得ると仮定した場合，日本での薬物療法の対象となる悪性黒色腫患者数は年間 600～650 人前後と推定される．

近年，細胞の増殖，分化及び生存に関与する主要なシグナル伝達経路であるラット肉腫ウイルスがん遺伝子（RAS）/ v-Raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子（RAF）/MEK/ERK 経路（MAP キナーゼ経路）が，悪性黒色腫の発症及び進行に重要な役割を担っていることが明らかになっており [7)]，悪性黒色腫では，MAP キナーゼ経路の 1 つである BRAF の遺伝子変

異は，欧米人では悪性黒色腫の約 60%[8]，日本人では悪性黒色腫の 20～30%に認められると考えられている[9] [10]．BRAF 遺伝子変異のうち，95%以上が BRAF 遺伝子エクソン 15 のコドン 600 の変異であることが知られている[8] [11] [12]．このような変異は，BRAF 遺伝子タンパク質及び MAP キナーゼ経路の下流のシグナル伝達を恒常的に活性化させ，がん細胞の増殖と生存を誘導する．遠隔転移を伴う悪性黒色腫患者 197 名を対象に実施された前向き研究で，BRAF 遺伝子変異は，原発部位が体幹部，低年齢での発症，慢性皮膚障害の所見なし及び短い生存期間など，高リスク悪性黒色腫の特徴との間に関連性が報告されている[13]．

日本における悪性黒色腫の治療の現状について，免疫チェックポイント阻害剤として，「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で，抗プログラム細胞死タンパク質 - 1（PD-1）抗体のニボルマブが 2014 年 7 月，ペムブロリズマブが 2016 年 9 月，抗ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）抗体のイピリムマブが 2015 年 7 月に製造販売承認されており，いずれの薬剤も未治療／既治療に関係なく投与可能である．ニボルマブは 2018 年 8 月に「悪性黒色腫」の効能・効果で，また根治切除不能な悪性黒色腫に対してニボルマブ及びイピリムマブとの併用療法が 2018 年 8 月に承認された．また，低分子性分子標的薬として，「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で，BRAF 阻害剤のベムラフェニブが 2014 年 12 月，BRAF 阻害剤のダブラフェニブ，並びにダブラフェニブ及び MEK 阻害剤のトラメチニブとの併用療法が 2016 年 3 月に承認されている．ダブラフェニブ及びトラメチニブとの併用療法は「BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」の効能・効果で，2018 年 7 月に承認された．

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドライン[14]や悪性黒色腫薬物療法の手引[15]などでは，切除不能な悪性黒色腫の治療の中心として抗 PD-1 抗体，BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤の併用療法（BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象）が示されている．医療現場では，BRAF 遺伝子変異の有無にかかわらず使用可能なニボルマブ又はペムブロリズマブの抗 PD-1 抗体による単剤療法が広く使用されている．ただし，これらの薬剤でも，投与開始から 6 カ月時点の無増悪生存（PFS）率は 50%に達しておらず，全奏効率（ORR）も約 30～40%である．また，先述のガイドラインや手引ではイピリムマブの単剤療法も切除不能な悪性黒色腫の治療薬として示されており，米国では 2 次治療以降，日本では未治療／既治療の別を問わず，その使用が推奨されているが，イピリムマブ単剤療法については最長約 10 年までの長期生存データがあり，長期の生存効果が確認されているものの，3 年生存率は約 20%であり，抗 PD-1 抗体単剤療法又は抗 CTLA-4 抗体単剤療法で効果が得られる患者は限定的である[16]．

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に対して有効性が認められるベムラフェニブ及びダブラフェニブなどの BRAF 阻害剤は，6 カ月程度で薬剤耐性が生じ[17)～21)]，奏効期間（DOR）は短期間であることが多い．BRAF 阻害剤に対する耐性発現までの期間の延長を検討するため，BRAF 遺伝子変異を有する進行期悪性黒色腫を対象に，選択的 BRAF 阻害剤及び MEK1/2 阻害剤を併用投与した複数の臨床試験が実施され[22)～26)]，BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤の併用療法は，BRAF 阻害剤による単剤療法と比較して優れた抗腫瘍活性を示すことが証明された．しかし，日本で使用可能な BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤の併用療法はダブラフェニブとトラメチニブの併用療法のみであり，重篤な発熱性反応又は悪寒，低血圧，脱水，腎不全又は失神を伴った発熱が発現することにより，十分に治療を継続できないことが懸念される．

上記のとおり，日本でも BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象とした様々な薬物療法が近年承認され，悪性黒色腫に対する治療環境は海外と概ね同じ水準となっている．しかし，ベムラフェニブ及びダブラフェニブには薬剤耐性，ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法には重篤な発熱性反応などが報告されており，未だその効果を得られる患者は限定的であり，安全性の管理の観点からもより有用な薬剤開発の必要性は依然として高いと考えられる．

2.5.1.3　悪性黒色腫に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

MAP キナーゼ経路は，分化，増殖，生存など様々な細胞機能を制御するシグナル伝達機構である．受容体型チロシンキナーゼなどを介した細胞外からの刺激により活性化した RAS が RAF を活性化し，その RAF が下流の MEK をリン酸化し，リン酸化された MEK が更に下流の ERK をリン酸化することでシグナルが伝達される[27)～29)]．MAP キナーゼ経路のシグナル伝達は，正常細胞では厳密に制御されている．一方，RAS や RAF などに遺伝子変異を有するがん細胞では，MAP キナーゼ経路が恒常的に活性化するために細胞の異常増殖や長期生存が引き起こされる[27)～29)]．

RAF には 3 種類のサブタイプ［A-Raf がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ（ARAF），B-Raf がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ（BRAF）及び Raf-1 がん原遺伝子セリン/スレオニンキナーゼ（CRAF）］が知られており，このうち BRAF は，悪性黒色腫の約 60%，甲状腺がんの 30～50%，結腸直腸がんの 5～20%，卵巣がんの約 30%の患者で遺伝子変異が認められる[8) 28) 30)]．特に頻度が高い変異は，BRAF のキナーゼドメイン内に存在する 600 番目のバリン（V600）のグルタミン酸，アスパラギン酸又はリジンへの置換（V600E, V600D 又は V600K）である[28) 30)]．これらの変異型 BRAF は野生型と比較して極めて高いキナーゼ活性を持ち，RAS の活性化の有無にかかわらず MEK 及び ERK を活性化させるこ

とで細胞の異常増殖を誘発する[28) 30) 31)]．したがって，BRAF 阻害剤は BRAF V600 遺伝子変異を有するがん細胞の増殖シグナルである MAP キナーゼ経路の活性化を抑制することで，抗腫瘍効果を発揮することが期待できる．

Encorafenib はヒト変異型 BRAF（V600E）のキナーゼ活性を阻害し，BRAF V600 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞において MEK 及び ERK のリン酸化を阻害することで増殖抑制作用を示した．また，BRAF V600 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した．さらに，binimetinib との併用により，単剤よりも強力で持続的な抗腫瘍効果を示した．

一方，binimetinib はヒト MEK（MEK1 及び MEK2）の活性化及びキナーゼ活性を阻害し，BRAF V600 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞において ERK のリン酸化を阻害することで増殖抑制作用を示した．また，BRAF V600 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した．さらに，encorafenib との併用により，単剤よりも強力で持続的な抗腫瘍効果を示した．

既に，MAP キナーゼ経路のシグナル伝達を抑制する薬剤として，MEK 阻害剤のトラメチニブ並びに BRAF 阻害剤のベムラフェニブ及びダブラフェニブが BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象に上市されている．BRAF 阻害剤は悪性黒色腫に対して高い臨床効果を発揮するものの，獲得耐性の出現による病勢の再燃が長期の治療継続を困難にしている[28) 29) 32)]．BRAF 阻害剤に耐性を獲得した患者の 70%以上で MAP キナーゼ経路の再活性化が認められ，その機序として，受容体型チロシンキナーゼの活性化，神経芽細胞腫 RAS ウイルス（v-ras）癌遺伝子相同遺伝子（NRAS）の変異，変異型 BRAF の過剰発現，CRAF の過剰発現，MEK1 及び MEK2 の変異などが報告されている[28) 29) 32)]．したがって，BRAF 阻害剤は MEK 阻害剤と併用することで MAP キナーゼ経路のシグナル伝達を効果的に遮断し，悪性黒色腫細胞の増殖を強力に抑制するとともに，同経路の再活性化に基づく獲得耐性の出現を遅延させることが期待できる．また，BRAF 阻害剤の副作用である増殖性皮膚病変の発現頻度は MEK 阻害剤の併用により低下するとの臨床報告もある[23) 33) 34)]．BRAF 阻害剤によるパラドキシカルな MAP キナーゼ経路の活性化が皮膚の過形成性変化を誘発する[35)～37)]ことから，RAF の下流に位置する MEK に対する阻害剤の併用により増殖性皮膚病変を軽減できると考えられる．以上より，BRAF 阻害剤である encorafenib と MEK 阻害剤である binimetinib の併用は，既存の BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤の併用療法と比較して治療効果の向上のみならず副作用も軽減した，新たな薬物療法になると考えた．

2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1～表 2.5.1.4-3 に示した．臨床データパッケージに含まれる臨床試験の大部分は，関連データのカットオフ日又は 20[redacted]～20[redacted] 年にスポンサーシップが Array BioPharma 社（Array 社）に移管されるまで，Novartis Pharmaceuticals 社が治験依頼者として実施した．

米国では米国食品医薬品局（FDA）と[redacted]合意に至った．

[redacted]

CMEK162B2301 試験 Part 2 のデータは，2016 年 11 月 9 日のデータカットオフ日で，[redacted]このため，米国新薬承認申請（NDA）提出時には正式な OS 解析を実施していなかった．

Encorafenib/binimetinib の併用療法は，米国では，encorafenib が「in combination with binimetinib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation as detected by an FDA-approved test」，binimetinib が「in combination with encorafenib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation as detected by an FDA-approved test」の効能・効果で，2017 年 6 月に Array 社が NDA を提出し，2018 年 6 月に承認された．また欧州では，encorafenib が「Encorafenib in combination with binimetinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation」，binimetinib が「Binimetinib

in combination with encorafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation」の効能・効果で，同年 7 月に Pierre Médicament 社（Pierre Fabre 社）が医薬品販売承認申請（MAA）を提出した．

日本では，2017 年 5 月に小野薬品工業株式会社が，encorafenib 及び binimetinib を日本，韓国で独占的に開発・商業化する権利を Array 社より取得した．

日本人被験者は，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象に encorafenib 単剤投与の忍容性及び第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を検討した国際共同第 I 相試験の CLGX818X2101 試験に 4 名，固形がん患者を対象に binimetinib 単剤投与の忍容性及び RP2D を検討した国内第 I 相試験の CMEK162X1101 試験に 21 名，NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象に binimetinib 単剤投与の有効性及び安全性を検証した国際共同第Ⅲ相試験の CMEK162A2301 試験に 7 名，局所進行切除不能又は転移性 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の CMEK162B2301 試験に 21 名が組み入れられ，encorafenib 又は binimetinib の単剤投与，並びに encorafenib 及び binimetinib 併用投与の忍容性，安全性及び有効性が評価された．その結果，日本人の悪性黒色腫患者においても，encorafenib 及び binimetinib を併用投与した際の忍容性，安全性及び有効性が確認されたため，本申請に至った．

なお encorafenib は，BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品（指定番号（25 薬）第 323 号），また binimetinib は，NRAS 又は BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品（指定番号（25 薬）第 322 号）にそれぞれ指定され，2018 年 3 月 30 日に小野薬品に承継された．

日本及び海外で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき実施した．

表 2.5.1.4-1　encorafenib の臨床データパッケージ

試験の種類 治験実施計画書の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン 及び 対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
Encorafenib の海外試験				
第 I 相試験 ARRAY-818-102 評価試験	単施設，非盲検，無作為化，単回投与，2-way クロスオーバー	健康成人	Encorafenib：100 mg，絶食後又は高脂肪食後，単回，経口投与	40
第 I 相試験 CLGX818A2101 評価試験	単施設，非盲検，単回投与	健康成人男性	[^{14}C]Encorafenib：100 mg，単回，経口投与	4
第 I 相試験 CLGX818X2101	多施設共同，非盲検，用量	局所進行又は転移性 BRAF 遺伝子変	Encorafenib：50 mg（カプセル剤及び[redacted]	107 用量漸増：54

2.5 臨床に関する概括評価
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

試験の種類 治験実施計画書の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン及び対照の種類	健康被験者又は患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
評価試験	漸増，用量拡大	異を有する悪性黒色腫患者（用量漸増及び用量拡大）又は転移性結腸直腸がん患者（用量拡大のみ）	[redacted]），100 mg（カプセル剤及び[redacted]），150，200，300，450，550 又は 700 mg（カプセル剤），1 日 1 回，経口投与 Encorafenib：75，100 及び 150 mg（カプセル剤），1 日 2 回，経口投与	用量拡大：53 （日本人被験者数：4）
第 I 相試験 ARRAY-818-101 評価試験	多施設共同，非盲検，単回投与	肝機能障害を有する患者及び肝機能正常者	Encorafenib：50 mg，単回，経口投与	13
第 I 相試験 ARRAY-162-105 評価試験	単施設，非盲検，2 群，並行群間比較，固定順序，2 期又は 3 期クロスオーバー	健康成人	Encorafenib：300 mg，単回，経口投与 Encorafenib：100 mg，ラベプラゾール 20 mg との併用で，単回，経口投与	15
			Binimetinib：45 mg，単回投与を 2 回，1 回目は単剤投与，2 回目の投与時はラベプラゾールを併用，投与の間に 7 日間の休薬期間を設ける	15
第 I 相試験 ARRAY-818-105 評価試験	単施設，非盲検，2 パート，2 期，固定順序	健康成人	Encorafenib：50 mg，単回，経口投与 Encorafenib：50 mg と posoconazole 又はジルチアゼムの併用，単回，経口投与	32

表 2.5.1.4-2　binimetinib の臨床データパッケージ

試験の種類 治験実施計画書の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン及び対照の種類	健康被験者又は患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
Binimetinib の国内試験				
第 I 相試験 CMEK162X1101 評価試験	多施設共同，非盲検，用量漸増	進行固形がん患者（非盲検用量漸増相），RAS 又は BRAF 遺伝子変異を有する患者（用量拡大相）	Binimetinib： 30 mg 1 日 2 回， 45 mg 1 日 2 回， 経口投与	21 （日本人被験者数：21， 30 mg 群：6， 45 mg 群：15）
Binimetinib の海外試験				
第 I 相試験 CMEK162A2101J 評価試験	単施設，無作為化，非盲検，2 投与順序，2 期クロスオーバー	健康成人男性	Binimetinib：45 mg，NCSF フィルムコーティング錠又は ACSF フィルムコーティング錠（15 mg 錠を 3 錠），単回，経口投与	37
第 I 相試験 ARRY-162-0601 評価試験	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	健康成人	Binimetinib：5，10，20，30 及び 40 mg，[redacted]，単回，経口投与	20
第 I 相試験 ARRY-162-0602	単施設，無作	健康成人	Binimetinib：5，10，20，40，	38

2.5 臨床に関する概括評価
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

試験の種類 治験実施計画書の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン及び対照の種類	健康被験者又は患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
評価試験	為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増		60 mg 1 日 1 回投与，14 日間；20，40 mg 1 日 2 回投与，14 日間；80 mg 単回投与／[redacted]；10 mg[redacted]	
第 I 相試験 CMEK162A2102 評価試験	単施設，非盲検，単回投与	健康成人男性	［^{14}C］Binimetinib：45 mg，[redacted]，単回，経口投与	6
第 I 相試験 ARRAY-162-111 評価試験	多施設共同，非盲検，用量拡大，用量漸増	進行若しくは転移性固形がん患者（非盲検用量漸増相），進行若しくは転移性胆道がん患者又は KRAS 若しくは BRAF 遺伝子変異を有する転移性結腸直腸がん患者（用量拡大相）	Binimetinib： 30 mg 1 日 2 回， 45 mg 1 日 2 回， 60 mg 1 日 2 回，及び 80 mg 1 日 2 回， 経口投与（用量拡大相では，MTD で開始し，必要に応じて 45 mg 1 日 2 回，30 mg 1 日 2 回，20 mg 1 日 2 回に減量可能）	93
第 I 相試験 ARRAY-162-106 評価試験	多施設共同，非盲検，単回投与，適応型，2 パート	腎機能障害を有する患者及び腎機能正常者	Binimetinib：45 mg，単回，経口投与	12
第 I 相試験 CMEK162A2104 評価試験	多施設共同，非盲検，単回投与，段階的用量調整	肝機能障害を有する患者及び肝機能正常者	Binimetinib：45 mg，単回，経口投与（重度のみ 15 mg）	27
第 I 相試験 ARRAY-162-104 評価試験	単施設，無作為化，非盲検，3 期，3 種，6 投与順，単回投与，クロスオーバー	健康成人	Binimetinib：40 mg，単回，経口投与（5 mg 錠を 8 錠又は[redacted]）	12
第 I 相試験 ARRAY-162-105 評価試験	単施設，非盲検，2 群，並行群間比較，固定順序，2 期又は 3 期クロスオーバー	健康成人	Encorafenib：300 mg，単回，経口投与 Encorafenib：100 mg，ラベプラゾール 20 mg との併用で，単回，経口投与	15
			Binimetinib：45 mg，単回投与を 2 回，1 回目は単剤投与，2 回目の投与時はラベプラゾールを併用，投与の間に 7 日間の休薬期間を設ける	15
第 I 相試験 CMEK162A2103 評価試験	単施設，無作為化，非盲検，3 群，3 期，6 投与順，クロスオーバー	健康成人	完全絶食下，低脂肪食下又は高脂肪食下で，binimetinib 45 mg，単回，経口投与	12
第 I 相試験 CMEK162A2105 評価試験	単施設，非盲検，単群，固定順序，3 期	健康成人	Binimetinib 30 mg を 1 日 2 回，15 日間経口投与し，binimetinib の 7 日間及び 14 日	15

試験の種類 治験実施計画書の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン及び対照の種類	健康被験者又は患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
	クロスオーバー		間投与の前及び後にミダゾラム 4 mg を 1 日 2 回，経口投与	
第Ⅲ相試験 CMEK162A2301 評価試験	多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間比較，2 群	進行切除不能又は転移性 NRAS Q61 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者	Binimetinib：45 mg 1 日 2 回，経口投与， ダカルバジン：1000 mg/m^2 1 日 1 回，3 週ごと静脈内投与	402 （日本人被験者数：7）
第Ⅱ相試験 CMEK162X2201 評価試験	多施設共同，非盲検，3 群	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 又は NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者	Binimetinib 45 mg 又は 60 mg 1 日 2 回，経口投与	183

ACSF：Array 社の臨床試験用製剤，NCSF：Novartis 社の臨床試験用製剤

表 2.5.1.4-3　encorafenib 及び binimetinib の臨床データパッケージ

試験の種類 治験実施計画書の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン及び対照の種類	健康被験者又は患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
Encorafenib 及び binimetinib の海外試験				
第Ⅰb 相／Ⅱ相試験 CMEK162X2110 評価試験	多施設共同，非盲検，用量漸増	BRAF V600 遺伝子変異を有する進行固形がん患者	［2 剤併用療法，第Ⅰb 相，用量漸増パート］ Binimetinib（45 mg 1 日 2 回投与）及び encorafenib（50，100，200，400，450，600 又は 800 mg 1 日 1 回投与） ［2 剤併用療法，第Ⅱ相］ Binimetinib（45 mg 1 日 2 回投与）及び encorafenib（450 又は 600 mg 1 日 1 回投与），経口投与	126 第Ⅰb 相（2 剤併用）：47 第Ⅱ相（2 剤併用）：79
第Ⅲ相試験 CMEK162B2301 評価試験	多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間比較，2 パート	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者	Part 1 （1）encorafenib 450 mg 1 日 1 回と binimetinib 45 mg 1 日 2 回の併用投与（Combo 450） （2）encorafenib 300 mg 1 日 1 回単剤投与 （3）ベムラフェニブ 960 mg 1 日 2 回単剤投与	Part 1: 577 ［日本人被験者数：11， （1）群: 3， （2）群: 3， （3）群: 5］
			Part 2 （1）encorafenib 300 mg 1 日 1 回と binimetinib 45 mg 1 日 2 回の併用投与（Combo 300） （2）encorafenib 300 mg 1 日 1 回単剤投与	Part 2: 344 ［日本人被験者数：10， （1）群: 7， （2）群: 3］
第Ⅱ相試験 CLGX818X2102 評価試験	多施設共同，非盲検，2 パート	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者	Part 1 Encorafenib 300 mg を 1 日 1 回，経口投与 Part 2 Encorafenib 450 mg を 1 日 1 回と binimetinib 45 mg を 1 日 2 回の併用投与，いずれも経口投与	Part 1 （encorafenib 単剤）：15 Part 2：1

試験の種類 治験実施計画書の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン及び対照の種類	健康被験者又は患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
第Ⅱ相試験 CLGX818X2109 評価試験	多施設共同，非盲検，2パート	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者	Part 1 Encorafenib 450 mg を 1 日 1 回と binimetinib 45 mg を 1 日 2 回の併用投与，いずれも経口投与	Part 1：158

2.5.1.5 規制当局からの助言

2.5.1.5.1 米国

米国の NDA の主要な評価資料は第Ⅲ相試験 CMEK162B2301 試験であり，そのデザイン設計及び実施にあたっては，FDA ガイダンスを遵守した．Array 社は，[redacted] FDA の合意を得た．また[redacted] 2014 年 11 月 4 日の時点で治験実施計画書を第 3 版に改訂し，CMEK162B2301 試験に Part 2 を追加した．本改訂によって，Combo 300 群を新たに追加し，[redacted] Array 社は[redacted] FDA の合意を得た．また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の[redacted]面談で合意に至ったとおり，[redacted] 米国で NDA を提出した．

2.5.1.5.2 欧州

Pierre Fabre 社は[redacted]の規制当局[redacted]について助言を受けた．[redacted]と規制当局の合意を得た．[redacted]面談（[redacted]）において，[redacted]について合意を得た．

[redacted]20[redacted]年[redacted]月に欧州ラポーター（補）及び EMA と面談した．20[redacted]年[redacted]月の欧州ラポーター（補）及び EMA との会議にて，[redacted]を報告した．最終的に，20[redacted]年[redacted]月末に EMA との[redacted]相談を行い，[redacted]合意を得た．

2.5.1.5.3 日本

日本では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]が[redacted]相談を行った（受付番号[redacted]）．[redacted]は，[redacted]の妥当性について，機構の意見を求めた．しかし，機構より[redacted]助言に従い，[redacted]

また，[redacted]の妥当性について，機構の意見を求めた．機構は，[redacted]及び安全性に関する情報を得ておくべきであり，[redacted]と助言した．[redacted]

同相談で[redacted]についても，機構の意見を求めた．機構は，[redacted]と助言した．その後，CMEK162B2301 試験では，[redacted] Combo 300 投与群を追加し，[redacted]

2.5 臨床に関する概括評価
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に小野薬品は [redacted] 相談を行った（受付番号 [redacted]）．機構は，[redacted] をもって，encorafenib/binimetinib 投与に係る承認申請を行うことは可能と考えると助言した．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 encorafenib

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（ARRAY-818-102 試験）において，encorafenib の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．Encorafenib 100 mg を単回投与したとき，encorafenib 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）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 encorafenib の最高血漿中濃度（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．したがって，encorafenib の投与に際して，食事制限を設ける必要はないと考えられた．

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）において，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が encorafenib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価した結果，encorafenib の薬物動態に対するラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇の影響は認められなかった．

Encorafenib のカプセルに充てんする粉末の[redacted]であり，臨床試験に供した全カプセル含量で使用した．市販予定製剤は経口投与用即放性カプセルで，encorafenib 含量は 50 mg である．

2.5.2.2 binimetinib

製剤の開発期間を通して，同一用量における binimetinib の血漿中曝露量は処方間で類似していた．

Binimetinib の薬物動態に及ぼす食事の影響を海外第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）及び市販予定製剤を用いた海外第 I 相試験（CMEK162A2103 試験）にて評価した．Binimetinib 40 mg を単回投与したとき（ARRAY-162-104 試験），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．Binimetinib 45 mg を単回投与したとき（CMEK162A2103 試験），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．したがって，binimetinib の投与に際して，食事制限を設ける必要はないと考えられた．

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）において，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が binimetinib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価した結果，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．

市販予定製剤は経口投与用即放性フィルムコーティング錠で，binimetinib 含量は 15 mg である．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 encorafenib

海外で健康成人又は肝機能障害者を対象とした 5 試験において encorafenib の薬物動態を評価した．海外第 I 相試験（CLGX818A2101 試験）では，^{14}C 標識した encorafenib（^{14}C-encorafenib）を投与したときの薬物動態，血漿及び排泄物中の未変化体及び代謝物プロファイルを評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-818-102 試験）では，カプセル剤投与時の encorafenib の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-818-105 試験）では，強い／中程度のシトクロム P450（CYP）3A 阻害剤（ポサコナゾール及びジルチアゼム）が encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）では，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が encorafenib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-818-101 試験）では，軽度の肝機能障害者及び肝機能正常者を対象に，肝機能障害が encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．

海外でがん患者を対象とした 1 試験において encorafenib の薬物動態を評価した．国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）において，encorafenib を 1 日 1 回又は 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．また，血漿中 encorafenib 濃度と QT 延長の関係について評価した．

健康成人又はがん患者を対象に encorafenib を単剤投与した海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）及び国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験），並びにがん患者を対象に encorafenib と binimetinib を併用投与した海外後期第 I 相試験及び第 II 相試験（CLGX818X2109 及び CMEK162X2110 試験），国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した．がん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）成績を用いて，血漿中曝露量と有効性の関係について評価した．また，第 I 相試験，第 II 相試験及び第 III 相試験（CMEK162B2301，CLGX818X2109，CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）成績を用いて，血漿中曝露量と安全性の関係について評価した．

2.5.3.1.1 薬物動態

In vitro において，encorafenib は P-糖蛋白質（P-gp）の基質であるが，受動的膜透過性は高いことが示された．また，*in vitro* において encorafenib は OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないことが示された．ヒトマスバランス試験（CLGX818A2101 試験）の成績より，経口投与した ^{14}C-encorafenib の少なくとも約 86%は吸収されたと考えられた．

がん患者を対象に encorafenib を単剤投与した臨床試験（CLGX818X2101 試験）において，投与 1 日目及び投与 15 日目における encorafenib の Cmax 及び AUCinf は投与量に比例して上昇した．また，反復投与後の encorafenib の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCtau）の累積係数は 0.438～0.618 であり，反復投与による CYP3A4 を介した自己誘導作用の可能性が示唆された．

ヒトマスバランス試験（CLGX818A2101 試験）における encorafenib の終末相での見かけの分布容積（Vz/F）は 235 L であった．*In vitro* での encorafenib のヒト血漿蛋白結合率は 86.1%であり，結合率は encorafenib 濃度によらず一定であった．

Encorafenib の代謝には主に CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A4 が関与し，ヒト肝ミクロソームにおける encorafenib の酸化代謝への寄与率は CYP3A4 が 83.3%，CYP2C19 が 16.0%，CYP2D6 が 0.71%と推定された．ヒトマスバランス試験（CLGX818A2101 試験）において，血漿中の主な代謝物及びその AUC 比［各代謝物の投与 0 から投与開始 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC24h）／血漿中放射能の AUC24h］は，encorafenib が *N*-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（M12.8）が 23.0%，encorafenib の *N*-脱アルキル化体（M42.5A，LHY746）が 15.5%，encorafenib の *N*-脱アルキル化体（M32.7）のグルクロン酸抱合体（M17.3）が 6.2%，encorafenib が加水分解，酸化的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物（M44）が 5.09%であった．なお，LHY746 は BRAF V600E 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞株 Malme-3M の増殖を抑制したが，encorafenib と比較して 50%阻害濃度（IC_{50}）値が 30 倍以上大きいことから，encorafenib 投与時の抗腫瘍効果の発現に寄与しないと考えられた．

ヒトマスバランス試験（CLGX818A2101 試験）成績より，尿及び糞中に経口投与した ^{14}C-encorafenib のそれぞれ 47.2%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 1.8 及び 5.0%であった．

2.5.3.1.2 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

2.5.3.1.2.1 母集団薬物動態解析

健康成人を対象に実施した臨床試験（ARRAY-162-105 試験）及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験（CMEK162B2301，CLGX818X2109，CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）の成績から得られた血漿中 encorafenib 濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した．Encorafenib の見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）を最も変動させる共変量は体重であったが，体重の影響による CL/F 及び V/F の変化は個体間変動の範囲内であり，体重は encorafenib の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．年齢，性別及びその他の共変量による CL/F 及び V/F の変化は個体間変

動の範囲内であり，encorafenib の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

2.5.3.1.2.2 日本人及び非日本人の薬物動態パラメータの比較

がん患者を対象とした国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）成績を用いて，encorafenib 300 mg を 1 日 1 回反復投与したときの，日本人及び非日本人がん患者の薬物動態パラメータを比較した．サイクル 1 の投与 1 日目及び投与 15 日目において，日本人と非日本人の encorafenib の薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった．

母集団薬物動態解析において encorafenib の薬物動態パラメータに及ぼす民族的背景の影響を評価した結果，encorafenib の薬物動態パラメータ（CL/F 及び V/F 等）に及ぼす明確な民族的背景の影響は認められなかった．

2.5.3.1.2.3 肝機能障害者における薬物動態

軽度肝機能障害が encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を海外第 I 相試験（ARRAY-818-101 試験）で検討した．Encorafenib について，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．非結合型 encorafenib について，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.21 及び 1.55 倍高値を示した．

一方，母集団薬物動態解析の結果，ビリルビンは CL/F に対する共変量として選択されたものの，肝機能正常者と軽度肝機能障害者における encorafenib の血漿中曝露量に大きな違いはないと考えられた．

このことから，軽度肝機能障害者への用量調節は必要ないと考えられた．Encorafenib は主に肝臓での代謝を受け体内より排泄される．中等度以上の肝機能障害者では軽度肝機能障害者に比べてより血漿中曝露量が上昇する可能性があることから，中等度以上の肝機能障害者への encorafenib の投与には注意が必要である．

2.5.3.1.2.4 腎機能障害者における薬物動態

母集団薬物動態解析の結果，推算糸球体濾過量（eGFR）は CL/F に対する共変量として選択されたものの，腎機能正常者（eGFR≧90 mL/min/1.73m^2，449 名）と比較して，軽度腎機能障害者（60≦eGFR≦89 mL/min/1.73m^2，217 名）及び中等度腎機能障害者（30≦eGFR≦59 mL/min/1.73m^2，28 名）の encorafenib の CL/F の低下は 5%未満と見積もられた．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．

2.5.3.1.3 相互作用

2.5.3.1.3.1 encorafenib が他剤から受ける影響

プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールとの海外薬物相互作用試験（ARRAY-162-105 試験）を実施した結果，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．

In vitro において encorafenib の主代謝酵素は CYP3A4 であると示された．強い CYP3A 阻害剤（ポサコナゾール）及び中程度の CYP3A 阻害剤（ジルチアゼム）との海外薬物相互作用試験（ARRAY-818-105 試験）を実施した結果，encorafenib 単剤投与時と比較して，ポサコナゾール併用投与時の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 168.39 及び 283.41%，ジルチアゼム併用投与時の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 144.67 及び 183.01%であった．以上より，中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用することにより encorafenib の血漿中曝露量が上昇するため，中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用には注意が必要である．なお，臨床試験における強い CYP3A 阻害剤との併用実績は限られていることから，強い CYP3A 阻害剤との併用は推奨されない．また，CYP3A 誘導剤との薬物相互作用試験は実施していないが，反復投与による自己誘導作用により encorafenib の血漿中曝露量の低下が認められている．CYP3A の誘導作用により encorafenib の血漿中曝露量が低下する可能性があるため，CYP3A 誘導剤との併用には注意が必要である．

Encorafenib は P-gp の基質であるが，受動的膜透過性が高く，ヒトにおける吸収率は 86%以上であることから，P-gp 阻害剤との併用により encorafenib の血漿中曝露量が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた．

2.5.3.1.3.2 encorafenib が他剤に与える影響

Encorafenib は *in vitro* で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害し，CYP3A を時間依存的に阻害した．また，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導した．生理学的薬物速度論モデルを用いて予測した結果，encorafenib は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 を介した重大な薬物相互作用を引き起こさないと予測された．一方，encorafenib は CYP3A 基質の Cmax 及び AUC をそれぞれ最大で 1.72 倍及び 1.79 倍に増加させると予測され，encorafenib と CYP3A 基質を併用するときは注意が必要と考えられた．

Encorafenib は *in vitro* でウリジン-5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 を阻害した．生理学的薬物速度論モデルを用いて予測した結果，encorafenib は UGT1A1 基質の Cmax 及び AUC をそれぞれ約 1.5 倍に増加させると予測され，encorafenib と UGT1A1 基質

を併用するときは注意が必要と考えられた．なお，encorafenib は *in vitro* で UGT1A1 を介した binimetinib のグルクロン酸抱合活性を阻害したが，臨床において binimetinib の血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった．

Encorafenib は *in vitro* で BCRP，OCT1，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 を阻害した．IC_{50} 値及びヒトに encorafenib 450 mg を経口投与したときの Cmax を用いて検討した結果，臨床において encorafenib がこれらトランスポーターを阻害する可能性が示唆された．

2.5.3.1.4 血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係

がん患者を対象とした第Ⅰ相，第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（CMEK162B2301，CLGX818X2109，CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）成績を用いて，有害事象［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇，手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPED），発熱及び下痢］と定常状態時の血漿中曝露量［Cmax，AUC 及び最小血漿中濃度（Cmin）］の関係をロジスティック回帰分析により解析した．定常状態時の血漿中曝露量と各有害事象との間に統計学的に有意な関係は認められなかった．血漿中曝露量と有効性の関係については 2.5.3.3.2 に記載した．

2.5.3.1.5 血漿中濃度と QT 延長作用の関係

がん患者を対象とした第Ⅰ相試験（CLGX818X2101 試験）成績を用いて，血漿中 encorafenib 濃度と投与前からの Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）の変化量の関係について，線形混合効果モデルに当てはめて解析した．定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量［90%信頼区間（CI）の上限値］は，300 及び 450 mg 投与群においてそれぞれ 11.1 ms（17.2 ms）及び 12.2 ms（18.8 ms）と推定された．また，450 mg の 1 日 1 回投与群における投与前からの QTcF の変化量（実測値）の平均値（90%CI の上限値）は，サイクル 1 の投与 1 日目及び投与 15 日目の投与後 2 時間［最高血漿中濃度到達時間（Tmax）付近］において，それぞれ 12.7 ms（16.2 ms）及び 19.9 ms（26.5 ms）であった．以上，encorafenib の臨床推奨用量である 450 mg 投与により，QT 延長作用の可能性が考えられた．

2.5.3.2 binimetinib

海外で健康成人，肝機能障害者及び腎機能障害者を対象とした 10 試験において binimetinib の薬物動態を評価した．海外第Ⅰ相試験（ARRY-162-0601 及び ARRY-162-0602 試験）では，binimetinib を単回及び反復投与したときの薬物動態を評価した．海外第Ⅰ相試験（CMEK162A2102 試験）では，^{14}C-binimetinib を投与したときの薬物動態，血漿及び排泄

物中の未変化体及び代謝物プロファイルを評価した．海外第Ⅰ相試験（CMEK162A2101J 試験）では，binimetinib の錠剤［ノバルティス社の臨床試験用製剤（NCSF）又は Array 社の臨床試験用製剤（ACSF）］を投与したときの binimetinib の薬物動態を評価し，両剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した．海外第Ⅰ相試験（ARRAY-162-104 試験）では，[redacted]又は錠剤を投与したときの binimetinib の薬物動態を評価し，[redacted]に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに，錠剤における食事（高脂肪食）の影響を評価した．海外第Ⅰ相試験（CMEK162A2103 試験）では，市販予定製剤を投与したときの薬物動態を評価し，併せて食事（低脂肪食及び高脂肪食）の影響を評価した．海外第Ⅰ相試験（CMEK162A2105 試験）では，binimetinib が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第Ⅰ相試験（ARRAY-162-105 試験）では，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が binimetinib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第Ⅰ相試験（CMEK162A2104 試験）では，軽度／中等度／重度肝機能障害者及び肝機能正常者を対象に，肝機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第Ⅰ相試験（ARRAY-162-106 試験）では，重度腎機能障害者及び腎機能正常者を対象に，重度腎機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．

海外でがん患者を対象とした 3 試験，国内でがん患者を対象とした 1 試験において binimetinib の薬物動態を評価した．海外第Ⅰ相試験（ARRAY-162-111 試験）及び国内第Ⅰ相試験（CMEK162X1101 試験）において，binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．海外第Ⅱ相試験（CMEK162X2201 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）において，binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．

健康成人又はがん患者を対象に binimetinib を単剤投与した臨床試験（CMEK162A2101J，ARRY-162-0602，ARRAY-162-111，CMEK162X2201，CMEK162X1101 及び CMEK162A2301 試験）のデータを用いて binimetinib の母集団薬物動態解析を実施した．また，血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係，血漿中 binimetinib 濃度と QT 延長の関係についても評価した．健康成人又はがん患者を対象に encorafenib と binimetinib を併用投与した臨床試験（ARRAY-162-105，CMEK162X2110，CLGX818X2109 及び CMEK162B2301 試験）のデータを用いて，encorafenib 併用投与時における binimetinib の母集団薬物動態解析を実施した．

2.5.3.2.1 薬物動態

In vitro において，binimetinib は P-gp 及び BCRP の基質であるが，受動的膜透過性は高いことが示された．また，*in vitro* において binimetinib は OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び

OATP2B1 の基質ではないことが示された．ヒトマスバランス試験（CMEK162A2102 試験）の成績より，経口投与した ^{14}C-binimetinib の少なくとも 50%は吸収されたと考えられた．

健康成人を対象とした臨床試験（ARRY-162-0602 試験）及びがん患者を対象とした臨床試験（ARRAY-162-111，CMEK162X1101 及び CMEK162X2201 試験）において，binimetinib を反復投与したとき，用法（1 日 1 回又は 1 日 2 回投与）にかかわらず，binimetinib とその代謝物 AR00426032 の Cmax 及び AUC は投与量に比例して上昇した．すべての用法用量における binimetinib 及び AR00426032 の AUC の累積係数はそれぞれ 0.930～2.50 及び 0.869～1.40 であった．がん患者を対象とした臨床試験（ARRAY-162-111 試験）より，1 日 2 回反復投与したときの血漿中 binimetinib 濃度は投与開始後 15 日以内に定常状態に到達すると考えられた．

ヒトマスバランス試験（CMEK162A2102 試験）における血漿中 binimetinib の Vz/F は 384 L であった．*In vitro* での binimetinib のヒト血漿蛋白結合率は 97.2%であり，結合率は binimetinib 濃度によらず一定であった．

In vitro において，ヒトにおける主代謝経路はグルクロン酸抱合と考えられた．ヒト肝細胞での binimetinib の代謝におけるグルクロン酸抱合の寄与率は 45.1%と推定された．ヒトマスバランス試験（CMEK162A2102 試験）において，最も多い血漿中薬物関連物質は binimetinib であり，血漿中放射能の AUC の約 60%を占めた．Binimetinib の主な代謝経路はラット及びサルと類似しており，グルクロン酸抱合反応（*in vitro* より UGT1A1 が主に関与）の寄与率が最大で 61.2%，*N*-脱メチル化反応（*in vitro* より CYP1A2 及び CYP2C19 が主に関与）の寄与率が最大で 17.8%と推定された．血漿中 AR00426032 濃度を各臨床試験で測定したが，AR00426032 の血漿中曝露量は binimetinib の 20%未満であることが示された．

ヒトマスバランス試験（CMEK162A2102 試験）成績より，尿及び糞中に経口投与した ^{14}C-binimetinib の 31.4%が尿中に，62.3%が糞中に排泄された．尿中には投与放射能量の 6.5%が未変化体として排泄された．

2.5.3.2.2 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

2.5.3.2.2.1 母集団薬物動態解析

健康成人を対象に実施した 2 つの臨床試験（CMEK162A2101J 及び ARRY-162-0602 試験）及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験（ARRAY-162-111，CMEK162X2201，CMEK162X1101 及び CMEK162A2301 試験）の成績から得られた血漿中 binimetinib 濃度を用いて，binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析を実施した．また，健康成人を対象に実施した臨床試験（ARRAY-162-105 試験）及びがん患者を対象に実施した 3 つの臨床試験（CMEK162X2110，CLGX818X2109 及び CMEK162B2301 試験）の成績から得られた血漿中

binimetinib 濃度を用いて，encorafenib との併用投与時における母集団薬物動態解析を実施した．Encorafenib との併用投与時における母集団薬物動態解析において，binimetinib の CL/F を最も変動させる共変量は体重であり，V/F を最も変動させる共変量は健康成人又はがん患者の別であった．体重の影響による V/F の変化，並びに健康成人又はがん患者の別の影響による CL/F 及び V/F の変化はそれぞれの個体間変動を上回る結果であった．一方で，体重の影響による CL/F の変化，年齢，性別及びその他の共変量の影響による CL/F 及び V/F の変化はそれぞれの個体間変動の範囲内であり，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

2.5.3.2.2.2　　日本人及び非日本人の薬物動態パラメータの比較

日本人と非日本人がん患者に binimetinib 45 mg を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中曝露量を臨床試験間で比較した．非日本人がん患者 22 名の定常状態時（サイクル 1 の 15 日目）における Cmax 及び投与 0 から投与開始 12 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC12h）はそれぞれ 489±217 ng/mL 及び 2210±655 ng·h/mL であるのに対し（CMEK162X2201 試験），日本人がん患者 9 名の定常状態時における Cmax 及び AUC12h はそれぞれ 805±274 ng/mL 及び 3670±1100 ng·h/mL であり，非日本人に比べ約 1.6～1.7 倍高値を示した（CMEK162X1101 試験）．Binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析より，非日本人がん患者に binimetinib 45 mg を反復投与したときの定常状態時の AUCtau の推定値は 2621 ng·h/mL（CMEK162X2201 試験）であるのに対し，日本人の AUCtau の推定値は 2955 ng·h/mL（CMEK162X1101 試験）であり約 1.1 倍高値を示す程度であった．非日本人と日本人がん患者の血漿中曝露量に明確な差は認められなかった．

2.5.3.2.2.3　　肝機能障害者における薬物動態

肝機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を海外第 I 相試験（CMEK162A2104 試験）で検討した．肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の投与量補正した binimetinib の Cmax 及び AUC［binimetinib：AUCinf，非結合型 binimetinib：投与 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUClast）］はそれぞれ 1.07（1.28）倍及び 1.02（1.22）倍（括弧内の倍率は非結合型 binimetinib）であり，軽度肝機能障害者の血漿中曝露量は肝機能正常者と大きく変わらないと考えられた．肝機能正常者に比べて，中等度肝機能障害者の投与量補正した binimetinib の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.32（2.63）倍及び 1.81（3.80）倍であり，中等度肝機能障害者における血漿中曝露量の上昇が認められた．肝機能正常者に比べて，重度肝機能障害者の投与量補正した binimetinib の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.57（2.68）倍及び 2.11（3.48）倍であり，重度肝機能障害者における血漿中曝露量の上昇が認

められた．次に，海外第 I 相試験（CMEK162A2104 試験）成績を用いて母集団薬物動態解析を実施し，binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの肝機能正常者及び肝機能障害者の定常状態における血漿中曝露量を推定した．Binimetinib について，肝機能正常者に 45 mg 投与したときの血漿中曝露量（Cmax：445 ng/mL，AUC：3943 ng·h/mL）を超えない又は同程度の血漿中曝露量を示す中等度肝機能障害者の投与量は 30 mg（Cmax：364 ng/mL，AUC：4303 ng·h/mL）と考えられ，重度肝機能障害者の投与量は 15 mg（Cmax：202 ng/mL，AUC：2655 ng·h/mL）と考えられた．一方，非結合型 binimetinib について，肝機能正常者に 45 mg 投与したときの血漿中曝露量（Cmax：17.4 ng/mL，AUC：154 ng·h/mL）と同程度の血漿中曝露量を示す中等度肝機能障害者の投与量は 15 mg（Cmax：15.4 ng/mL，AUC：182 ng·h/mL）と考えられ，重度肝機能障害者の投与量は 15 mg（Cmax：13.4 ng/mL，AUC：176 ng·h/mL）と考えられた．

以上の結果より，中等度以上の肝機能障害者では binimetinib 及び非結合型 binimetinib の血漿中曝露量の上昇が考えられるため，15 mg の 1 日 2 回投与へ減量することが推奨される．また，軽度肝機能障害者への用量調節は必要ないと考えられた．

2.5.3.2.2.4 腎機能障害者における薬物動態

腎機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を海外第 I 相試験（ARRAY-162-106 試験）で検討した．腎機能正常者に比べて，重度の腎機能障害者（eGFR≦29 mL/min/1.73m^2）の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.21 及び 1.29 倍であった．なお，この違いは両群で認められた薬物動態パラメータのばらつきの範囲内であった．以上より，腎機能障害者への用量調節は必要ないと考えられた．

2.5.3.2.3 相互作用

2.5.3.2.3.1 binimetinib が他剤から受ける影響

プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールとの海外薬物相互作用試験（ARRAY-162-105 試験）を実施した結果，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．

In vitro において binimetinib の主代謝酵素は UGT1A1 であると示された．Binimetinib の生理学的薬物速度論モデルにより予測した結果，binimetinib と UGT1A1 阻害剤（アタザナビル）との間に臨床上意味のある薬物相互作用は起きないと考えられた．また，がん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）にて，UGT1A1 の遺伝子多型間で血漿中 binimetinib 濃度に明確な違いは認められなかった．以上の結果より，臨床において UGT1A1 を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた．しかしながら，UGT1A1 の阻害

剤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 の阻害剤又は誘導剤との併用には注意が必要である．

Binimetinib は CYP1A2 及び CYP2C19 によっても代謝されるが，binimetinib の代謝における CYP の寄与は小さいことから，CYP1A2 及び CYP2C19 の阻害剤との併用により薬物相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられた．

Binimetinib は P-gp 及び BCRP の基質であるが，受動的膜透過性が高く，ヒトにおける吸収率は 50%以上であることから，P-gp 及び BCRP 阻害剤との併用により binimetinib の血漿中曝露量が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた．

2.5.3.2.3.2 binimetinib が他剤に与える影響

Binimetinib は *in vitro* で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 を阻害した．日本人がん患者に binimetinib 45 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における Cmax（805 ng/mL，1.82 μmol/L）を用いて静的薬物速度論モデルで検討した結果，いずれの分子種でも AUCR は 1.25 未満であり，臨床において binimetinib が各 CYP 分子種を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

In vitro にて binimetinib は CYP3A4 の mRNA を濃度依存的に誘導し，CYP3A4 の酵素活性を最大で 4.08 倍誘導した．Binimetinib の CYP3A4 誘導作用を評価するため，ミダゾラムとの海外薬物相互作用試験（CMEK162A2105 試験）を実施した結果，binimetinib（30 mg の 1 日 2 回投与）はミダゾラムの血漿中曝露量に影響を与えなかった．なお，日本人がん患者に binimetinib 45 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における Cmax（1.82 μmol/L）は CYP3A4 mRNA に対する 50%有効濃度（EC_{50}）値（3.56～15.4 μmol/L）よりも低いこと，並びに 30 mg にて CYP3A4 の誘導作用が認められなかったことを考慮すると，binimetinib 45 mg の 1 日 2 回反復投与の場合においても明確な CYP3A4 の誘導作用が認められる可能性は低い．以上の結果より，CYP3A4 基質との併用時において注意喚起する必要はないと考えられた．

Binimetinib は *in vitro* で OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 を阻害したが，IC_{50} 値及び日本人がん患者に binimetinib 45 mg を反復経口投与したときの定常状態における Cmax（1.82 μmol/L）を用いて検討した結果，binimetinib は臨床において各トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

2.5.3.2.4 血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係

がん患者を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）成績を用い，血漿中曝露量と有効性の主要評価項目である PFS の関係を Cox 回帰分析により解析した．がんの進行又は

死亡に関するハザードは binimetinib の血漿中曝露量の上昇に伴い低下した．また，binimetinib の Cmax 及び AUC の各四分位における PFS の Kaplan-Meier 曲線を作成した結果，binimetinib の低い曝露量領域においても，本治験の対照群であるダカルバジン投与群と同程度の PFS の改善傾向が認められた．

がん患者を対象とした第Ⅰ相，第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（CMEK162A2301，CMEK162X2201，ARRAY-162-111 及び CMEK162X1101 試験）成績を用い，有害事象［網膜障害，クレアチニンホスホキナーゼ（CK）上昇，左室駆出率（LVEF）低下］と定常状態時の血漿中曝露量（Cmax，AUC 及び Cmin）の関係をロジスティック回帰分析により解析した．定常状態時の Cmax と網膜障害の発現率に統計学的に有意な関係が認められ（p = 0.0048），Cmax の上昇とともに網膜障害の発現率が上昇する傾向が認められた．定常状態時の血漿中曝露量と CK 上昇の発現率に統計学的に有意な関係が認められ（Cmax：p = 0.0010，AUC：p = 0.0047，Cmin：p = 0.0115），血漿中曝露量の上昇とともに CK 上昇の発現率が上昇する傾向が認められた．定常状態時の血漿中曝露量と LVEF 低下の発現率に統計学的に有意な関係は認められなかった．

2.5.3.2.5 血漿中濃度と QT 延長作用の関係

健康成人又はがん患者を対象とした第Ⅰ相，第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（CMEK162A2101J，CMEK162A2301，CMEK162X1101，CMEK162X2201，ARRAY-162-111，ARRY-162-0601 及び ARRY-162-0602 試験）成績を用いて，血漿中濃度（binimetinib 及び AR00426032 濃度）と QTcF との関係を評価した．Binimetinib の 45 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量（90%CI の上限値）は，binimetinib 及び AR00426032 においてそれぞれ 3.03 ms（4.10 ms）及び 2.78 ms（3.71 ms）と推定された．Binimetinib の 45 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，binimetinib 及び AR00426032 は平均最高血漿中濃度において QT 間隔に臨床上意味のある影響を与えないと考えられた．

2.5.3.3 encorafenib と binimetinib の併用

海外でがん患者を対象とした 3 試験において，encorafenib と binimetinib 併用投与時の薬物動態を評価した．海外第Ⅱ相試験（CLGX818X2109 試験），海外後期第I相及び第II相試験（CMEK162X2110 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）において，encorafenib を 1 日 1 回反復投与，及び binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．

がん患者を対象としたすべての海外臨床試験のデータを用いて，母集団薬物動態解析を実施した．血漿中 encorafenib 及び binimetinib 濃度と QT 延長の関係についても評価した．国

際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）のデータを用いて，血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係について評価した．

2.5.3.3.1 薬物動態

Encorafenib 50～800 mg の 1 日 1 回反復投与にて，encorafenib を単剤投与した臨床試験（CLGX818X2101 試験）及び binimetinib（45 mg の 1 日 2 回投与）と併用投与した臨床試験（CMEK162X2110 試験）の成績を比較した結果，単剤投与時及び binimetinib 併用投与時いずれの場合においても，encorafenib の血漿中曝露量は投与量の増加に伴い上昇した．Encorafenib の投与量にかかわらず，単剤投与時と binimetinib 併用投与時の encorafenib の血漿中曝露量に大きな違いは認められなかった．

Binimetinib 45 mg を 1 日 2 回反復投与にて，binimetinib を単剤投与した臨床試験（ARRAY-162-111 及び CMEK162X2201 試験）及び encorafenib（50～800 mg の 1 日 1 回投与）と併用投与した臨床試験（CMEK162X2110 試験）の成績を比較した結果，単剤投与時及び encorafenib 併用投与時いずれの場合においても，binimetinib の血漿中曝露量に大きな違いは認められなかった．また，encorafenib の投与量にかかわらず binimetinib の血漿中曝露量は同程度の値を示した．

2.5.3.3.2 血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係

がん患者を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）成績を用い，定常状態時の encorafenib 又は binimetinib の血漿中曝露量（Cmaxss，AUCss 及び Cminss）の中央値に基づく区分（≦中央値，又は≧中央値）に従い，PFS の Kaplan-Meier 曲線を作成し，血漿中曝露量と PFS の関係を評価した．Encorafenib と binimetinib の併用投与群において，binimetinib の定常状態における AUC（AUCss）が中央値を下回る群における PFS は 11.4 カ月に対し，AUCss が中央値を上回る群における PFS は 14.1 カ月であった．一方で，encorafenib の AUCss 別に層別した結果，AUCss が中央値を上回る群の PFS は 12.9 カ月，中央値を下回る群の PFS は 13.4 カ月と両群で変わらなかった．いずれの場合においても本治験の対照群であるベムラフェ二ブ群の PFS（7.29 カ月）よりも長い結果であった．なお，Cmaxss 及び Cminss について，中央値に基づく区分に従い PFS の Kaplan-Meier 曲線を作成した結果，AUCss と同様の結果であり，binimetinib の血漿中曝露量が高い群では PFS が延長するのに対し，encorafenib の血漿中曝露量で層別しても両群の PFS は変わらなかった．

PFS に関する Cox 比例ハザードモデルにより，encorafenib 及び binimetinib の血漿中曝露量が PFS に及ぼす影響を評価した．Binimetinib の AUCss は PFS に対する有意な因子と検出され（$p = 0.025$），AUCss の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められ，ハザード比（HR）

及び 95%CI は 0.934（0.880～0.992）と推定された．一方，encorafenib の AUCss と PFS との間に有意な関係は認められず（p = 0.547），HR（その 95%CI）は 0.993（0.972～1.02）と推定された．

がん患者を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）成績を用いて，encorafenib に関連する有害事象（ALT 上昇，PPED，発熱及び下痢）と定常状態時の血漿中曝露量の関係について，ロジスティック回帰分析により解析した．Encorafenib 単剤投与時の ALT 上昇の発現率（1.4～7.4%）に対し，binimetinib 併用投与時の発現率は 7.3～15.5%であり，binimetinib の AUCss が高値の場合では ALT 上昇の発現率がわずかに上昇した．しかしながら，AUCss と ALT 上昇の発現率に統計学的に有意な関係は認められなかった．同様に発熱及び下痢についても，binimetinib の AUCss が高値の場合ではそれぞれの発現率がわずかに上昇したが，いずれにおいても統計学的な有意な関係は認められなかった．Binimetinib の併用は encorafenib の PPED の発現率を低下させ，encorafenib 単剤投与時の発現率（25.0～39.7%）に対し，binimetinib 併用投与時の発現率は 0.0～10.0%であった．Binimetinib の血漿中曝露量と PPED の発現率に統計学的に有意な関係が認められたものの，その他の薬物動態パラメータと有害事象との関係に統計学的に有意な関係は認められなかった．

2.5.3.3.3 血漿中濃度と QT 延長作用の関係

がん患者を対象とした第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 及び CLGX818X2109 試験）及び第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）成績を用いて，encorafenib と binimetinib 併用投与したときの血漿中濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係について，線形混合効果モデルに当てはめて解析した．Encorafenib 450 mg の 1 日 1 回と binimetinib 45 mg の 1 日 2 回併用投与したとき，平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量（90%CI の上限値）は，encorafenib のモデルにより 4.94 ms（6.82 ms）と推定され，binimetinib のモデルにより 4.74 ms（6.58 ms）と推定された．また，評価時点毎に投与前からの QTcF の変化量（実測値）を要約した結果，encorafenib 450 mg の 1 日 1 回と binimetinib 45 mg の 1 日 2 回併用投与したときの定常状態での投与後 1.5 時間（Tmax 付近）における QTcF の変化量の平均値（90%CI の上限値）は 13.7 ms（16.6 ms）であった．Encorafenib 450 mg の 1 日 1 回と binimetinib 45 mg の 1 日 2 回併用投与したとき，QT 延長作用の可能性が考えられた．

2.5.4 有効性の概括評価

切除不能又は転移性 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の治療を目的とした，encorafenib/binimetinib の併用投与による臨床的有効性は，CMEK162B2301 試験の結果をもとに主に評価した．また，本申請の効能・効果は CLGX818X2109 試験の結果からも支持された．有効性のデータは試験ごとに示し，併合解析は実施しなかった．

CMEK162B2301 試験及び CLGX818X2109 試験の詳細及びその結果は，［2.7.3.3］に示した．

2.5.4.1 用量設定の根拠

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

encorafenib のヒトの消失半減期は約 4 時間であるが，生化学アッセイにおける BRAF V600E からの encorafenib の解離半減期は 24 時間超であるため [38]，投与スケジュールとして QD 投与を用いることが可能となったと考える．

CMEK162B2301 試験で用いた，encorafenib 単剤投与時の 300 mg QD は，第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）で確認された RP2D に基づいて設定した．また，第 I 相試験（ARRAY-162-111 試験）及び第Ⅱ相試験（CMEK162X2201 試験）から，binimetinib 単剤の最大耐量は 45 mg BID であり，RP2D と決定された．CMEK162B2301 試験及び CLGX818X2109 試験で用いた，encorafenib/binimetinib の併用投与時の Combo 450 は，第 Ib 相／第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）で複数用量の組み合わせを評価して得られた RP2D に基づいて，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID に設定した．CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 で，Combo 300 群と比較して Combo 450 群で PFS 及び DOR が長くなる傾向が認められた．Binimetinib 45 mg BID により，encorafenib 単剤投与時の 300 mg QD と比較して Combo 450 で encorafenib 450 mg QD の忍容性が示された．

CMEK162B2301 試験では，Combo 300 と比較して Combo 450 の安全性又は忍容性で臨床的に問題となる傾向は認められなかった［2.7.4.2］．Binimetinib BID の投与スケジュールは，非臨床及び薬物動態情報から MEK 阻害作用を示す曝露量を維持する用法として設定した．Binimetinib BID を反復投与する際の用量上限は 45 mg である．Binimetinib 45 mg BID を投与した CMEK162B2301 試験では，曝露量と有効性の関係を解析した結果，解析した範囲の曝露量で，曝露量が高いほど有効性も高くなることが示された．以上より，binimetinib の開始用量である 45 mg BID は，安全性に対する用量決定試験に基づき，良好な忍容性を示す最高

用量であり，ベネフィットに対する可能性が最大となり，用量変更によって個々の投与量の最適化が可能となることが示された.

以上より，encorafenib/binimetinib を併用投与する本申請の推奨開始用量は，binimetinib 45 mg BID 及び encorafenib 450 mg QD とした［2.7.3.4.2］.

2.5.4.2 第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験 Part 1）

2.5.4.2.1 患者の特性

CMEK162B2301 試験は，局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした encorafenib/binimetinib の併用投与をベムラフェニブ及び encorafenib の単剤投与と比較する 2 パート，第Ⅲ相，無作為化，非盲検，多施設共同試験であり，現在も継続中である.

Part 1 では，encorafenib（450 mg QD）及び binimetinib（45 mg BID）の併用群，encorafenib（300 mg QD）群又はベムラフェニブ（960 mg BID）群に患者を 1：1：1 の比で無作為化し，許容不可能な毒性の発現，盲検下独立評価委員会（BIRC）による疾患進行（PD）の判定又は実施医療機関の医師／患者による PD の判定まで投与が継続された.

Part 1 では，28 カ国 162 医療機関で，被験者 577 名が無作為化された．最初の被験者は 2013 年 12 月 30 日に，最後の被験者は 2015 年 4 月 10 日に無作為化された．2016 年 5 月 19 日のカットオフデータに基づいて解析を行い，最短の追跡期間は約 13 カ月であった［2.7.3.2.1.1 及び 2.7.3.3.1.1］．ベースライン時の疾患特性は，投与群間で同様であった．年齢の中央値は 56 歳（20～89 歳）であり，白人の割合が 90%，男性の割合が 58%，ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status（PS）が 0 の割合が 72%，ベースライン時のステージⅣM1c の割合が 64%，転移が認められた臓器数が 3 臓器以上の割合が 45%であった［表 2.7.3.3-2，表 2.7.3.3-3］.

Part 1 では，日本人被験者 11 名に治験薬が投与された．その内訳は，Combo 450 群 3 名，encorafenib 群 3 名及びベムラフェニブ群 5 名であった．年齢の中央値は 50 歳（22～73 歳）であり，男性の割合が 54.5%（6 名），ベースライン時の ECOG PS が 0 の割合が 63.6%（7 名），ベースライン時にステージⅣM1c の割合が 54.5%（6 名），転移が認められた臓器数が 3 臓器以上の割合が 36.4%（4 名）であった．日本人被験者の患者特性は被験者全体と比べ同様であった.

2.5.4.2.2 有効性の主要評価項目の解析：PFS

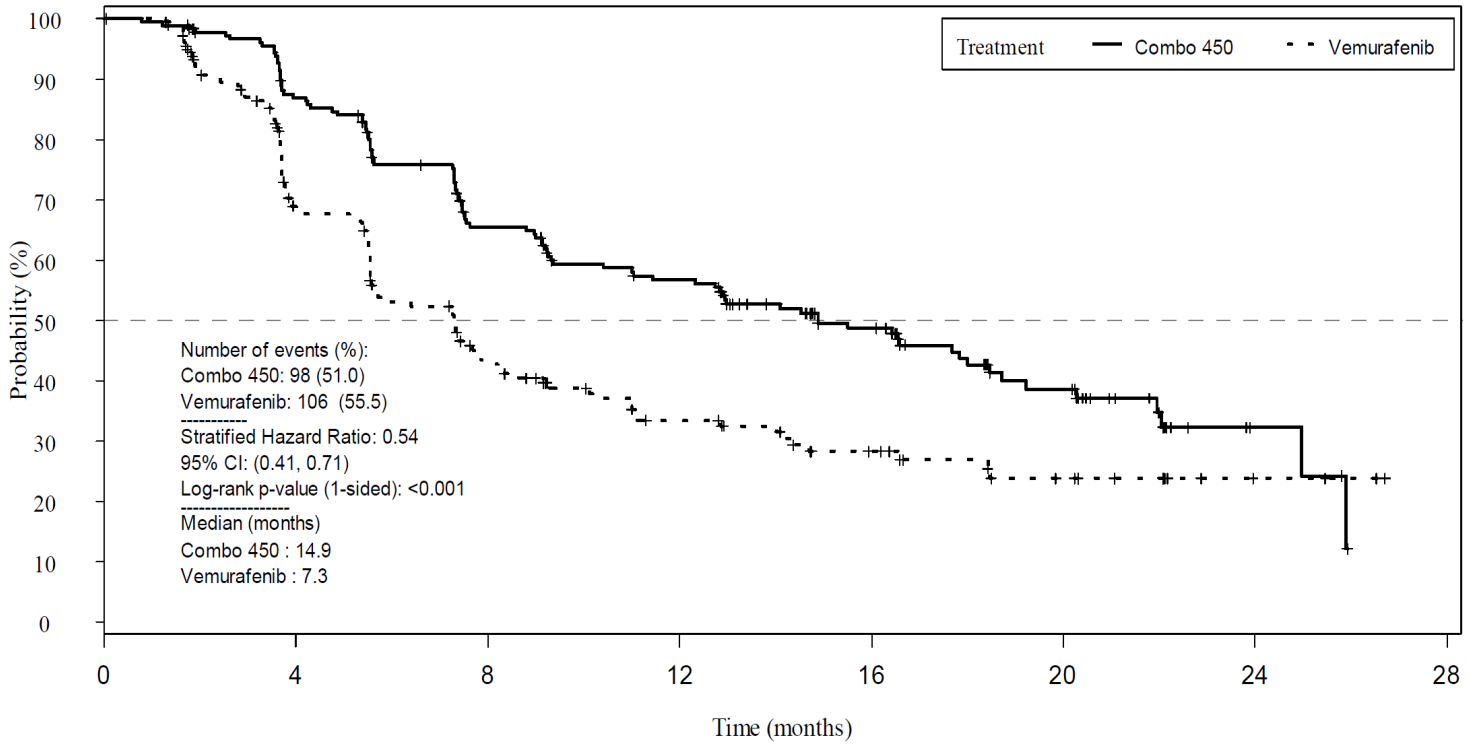
Part 1 の主要評価項目は，BIRC の評価に基づき，Combo 450 群とベムラフェニブ群の PFS を比較することであった．Combo 450 群及びベムラフェニブ群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-1 に示した．

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

日本人被験者における Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.71（95%CI：0.12～4.37）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 450 群では 5.5 カ月［95%CI：3.7～評価不能（NE）］，ベムラフェニブ群では 3.7 カ月（95%CI：2.8～NE）であった．

CMEK162B2301 試験の PFS 評価でのバイアスの可能性を調査したが，大きなバイアスの影響は認められなかった．感度分析として，実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析など，事前に計画した複数の方法を用いて結果の頑健性を検討した［2.7.3.3.2.1 1）］．以上の感度分析の結果は，PFS の主要解析の結果と一貫しており，同程度の HR（0.49～0.58，層別 log-rank 検定 p<0.001）及び PFS の中央値を示した．

図 2.5.4.2-1　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; vs = versus;
Source: 2.7.3　図 2.7.3.3-1

2.5.4.2.3 重要な副次評価項目の解析

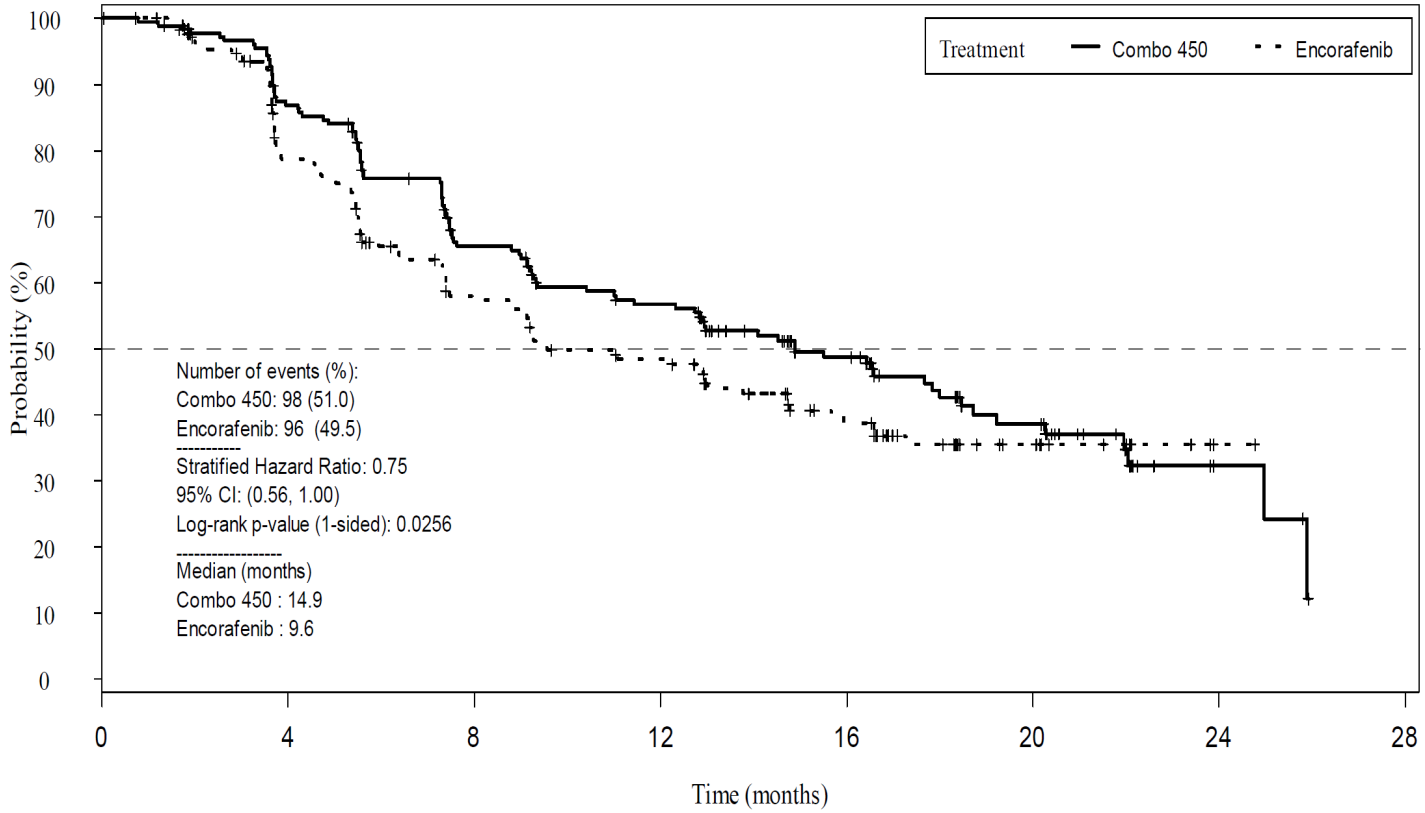
BIRC の評価に基づく PFS を Combo 450 群と encorafenib 群で比較し，Combo 450 への binimetinib の寄与度を階層的な検定手順を用いて評価した．Combo 450 群及び encorafenib 群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-2 に示した．

Combo 450 群の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.75（95%CI：0.56～1.00，層別 log-rank 検定 p=0.0256）であり，事前に規定した統計学的な有意水準を満たさなかった．しかし，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，Combo 450 群では 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5），encorafenib 群では 9.6 カ月（95%CI：7.5～14.8）であり，PFS 中央値の推定値から Combo 450 群で臨床的に意味のある改善が認められたと考えられた．実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析などの感度分析の結果，上記結果の頑健性が確認された．

Part 2 の PFS の初回解析のデータロック（データカットオフ日：2016 年 11 月 9 日）に際してデータを精査した結果，Part 1 の被験者 13 名で，Part 1 のデータカットオフ日前に PFS イベント又は打切りが認められたため，データの更新及び再計算を行った．修正後の Part 1 のデータに基づき，Part 1 のデータカットオフ日（2016 年 5 月 19 日）での再評価を行った結果，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.51（95%CI：0.39～0.68，層別 log-rank 検定 p<0.001）であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は Combo 450 群では 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5），ベムラフェニブ群では 7.3 カ月（95% CI：5.6～7.9）であった．また，Combo 450 群の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.74（95%CI：0.56～0.99，層別 log-rank 検定 p=0.020）であり，Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は Combo 450 群 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5）及び encorafenib 群 9.6 カ月（95%CI：7.4～14.8）であった［表 2.7.3.3-14］．

図 2.5.4.2-2　Combo 450 群及び encorafenib 群の Part 1 における BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験

Part 1



Patients at risk

Combo 450	192	151	107	87	57	28	4	0
Encorafenib	194	125	84	68	41	17	1	0

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

Source: 2.7.3　図 2.7.3.3-3

副次評価項目である OS の中間解析は，Part 1 を解析対象として実施し，Combo 450 群及びベムラフェニブ群の両群で合計 232 件の OS イベントが観察された時点で実施した（データカットオフ日：2017 年 11 月 7 日）．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，Combo 450 群で 33.6 カ月（95%CI：24.4～39.2），encorafenib 群で 23.5 カ月（95%CI：19.6～33.6），ベムラフェニブ群で 16.9 カ月（95%CI：14.0～24.5）であった．

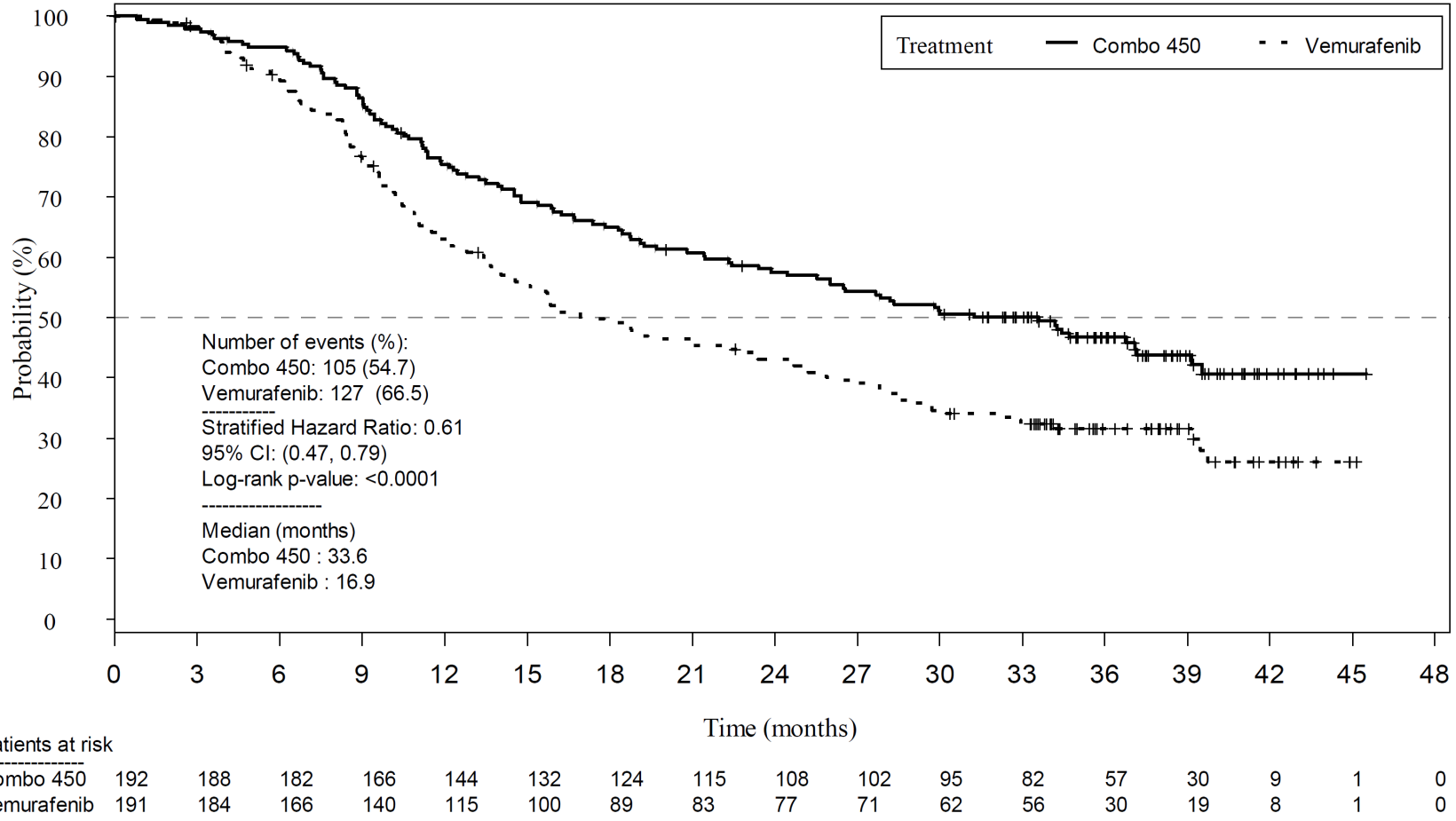
Combo 450 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-3 に示した．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.61（95%CI：0.47～0.79，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群では，ベムラフェニブ群と比較して死亡リスクが 39%軽減した．探索的な検定であるが，Combo 450 群の OS の中央値はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．

Combo 450 群の encorafenib 群に対する OS の HR は 0.81（95%CI：0.61～1.06，層別 log-rank 検定 p=0.0613）であり，Combo 450 群では，encorafenib 群と比較して死亡リスクが 19%軽減した．

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

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

図 2.5.4.2-3　Combo 450 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 1



Abbreviations: CI = confidence interval
Source: 2.7.3　図 2.7.3.3–9

2.5.4.2.4 その他の副次評価項目の解析

BIRC の評価に基づく確定 ORR は，encorafenib 群の 50.5%（95%CI：43.3～57.8）及びベムラフェニブ群の 40.3%（95%CI：33.3～47.6）に対して，Combo 450 群では 63.0%（95%CI：55.8～69.9）であった．実施医療機関の医師判定に基づく確定 ORR は Combo 450 群 75.0%（95%CI：68.3～81.0），encorafenib 群 57.7%（95%CI：50.4～64.8）及びベムラフェニブ群 49.2%（95%CI：41.9～56.5）であり，BIRC の評価に基づく確定 ORR と同様の傾向であったが，BIRC の評価と比べて各群とも高値であった［2.7.3.3.2.1 4）（1）］．Kaplan-Meier 法を用いて推定した BIRC の評価に基づく DOR の中央値は，Combo 450 群では 16.6 カ月（95%CI：12.2～20.4）［5.3.5.1-1 Figure 14］，encorafenib 群では 14.9 カ月［95%CI：11.1～NE］［5.3.5.1-1 Figure 15］，ベムラフェニブ群では 12.3 カ月（95%CI：6.9～16.9）［5.3.5.1-1 Table 14.2 5.3a］であった．奏効までの期間（TTR）は，各群で約 2 カ月であった［5.3.5.1-1 11.3.1.3.3］．

BIRC の評価に基づく日本人サブグループの確定 ORR は Combo 450 群では 33.3%（1/3 名）（95%CI：0.8～90.6）であった．安定（SD）2 名の最大腫瘍縮小率は，それぞれ 51.6%及び 50.3%であった．なお，実施医療機関の医師判定に基づく最良総合効果は，Combo 450 群で 66.7%（2/3 名）に部分奏効（PR）が認められた．

QOL 測定法として広く用いられ，明確な特徴を有する Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma（FACT-M）スコア及び European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30） global health status スコアを用いて評価した結果，encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して，Combo 450 群では患者報告アウトカム（PRO）で臨床上のベネフィットが認められた．層別 Cox 回帰モデルにより，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する FACT-M スコアの確定的 10%悪化までの期間の HR は 0.46（95%CI：0.29～0.72）であり，期間の中央値は Combo 450 群未達（95%CI：22.1～NE）及びベムラフェニブ群 22.1 カ月（95%CI：15.2～NE）であった．層別 Cox 回帰モデルにより，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する EORTC QLQ-C30 スコアの確定的 10%悪化までの期間の HR は 0.55（95%CI：0.37～0.80）であった．期間の中央値は Combo 450 群 23.9 カ月（95%CI：20.4～NE）及びベムラフェニブ群 16.6 カ月（95%CI：11.9～NE）であり，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で 7 カ月以上延長した［2.7.3.3.2.1 4）（4）］．

Encorafenib 群のベムラフェニブ群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.68（95%CI：0.52～0.90，層別 log-rank 検定 p=0.004）であり，PFS の中央値は encorafenib 群では 9.6 カ月，ベムラフェニブ群では 7.3 カ月であった［2.7.3.3.2.1 3）］．

2.5.4.2.5 サブグループ解析

Combo 450 群での臨床上のベネフィットは，主要な人口統計学的変数である年齢，性別及び人種の各サブグループ間で一貫していた．ベムラフェニブ群と比較して，Combo 450 群ではベースライン時に脳転移が認められた被験者 12 名を除き，すべてのサブグループで PFS の改善が認められた．特に，予後不良とされる指標［乳酸脱水素酵素（LDH）高値，ベースライン時の内臓転移及び転移が認められた臓器数が 3 臓器以上］を有するサブグループでは，Combo 450 群で良好な結果を示し，治療が困難な疾患特性を有する被験者でも encorafenib/binimetinib の併用投与による臨床上のベネフィットが裏付けられた［図 2.7.3.3-17］．

2.5.4.3 第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験 Part 2）

2.5.4.3.1 患者の特性

Part 2 では，encorafenib（300 mg QD）及び binimetinib（45 mg BID）の併用群又は encorafenib（300 mg QD）群に 3：1 の比で無作為化された．

Part 2 では，24 カ国 116 医療機関で，被験者 344 名が無作為化された．Part 1 の encorafenib 群の被験者 194 名及び Part 2 の encorafenib 群の被験者 86 名を併合し，encorafenib（Part 1＋2）群 280 名として併合解析を行った．Part 1 の被験者は 2013 年 12 月 30 日～2015 年 4 月 10 日に，Part 2 の被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に無作為化された．2016 年 11 月 9 日のカットオフデータに基づいて解析を行った結果，最短の追跡期間は約 12 カ月であった［2.7.3.2.1.2］．

ベースライン時の人口統計学的特性は，Part 1 と同様であった．年齢の中央値は 56 歳，白人の割合が 91%，男性の割合が 56%，ベースライン時の ECOG PS が 0 の割合が 73%，ベースライン時のステージⅣM1c は 65%，転移が認められた臓器数が 3 臓器以上の割合は 45%であった［表 2.7.3.3-6，表 2.7.3.3-7］．しかし，疾患特性の一部は，Part 1 と Part 2 との間で Combo 群と encorafenib 群ともに差が認められた（5.3.5.1-1 Table 9 及び Table 10，5.3.5.1-2 Table 3 及び Table 4）．ステージⅣM1c の割合は，Part 1 の Combo 450 群の 64.0%と比較して，Part 2 の Combo 300 群では 66.7%と高く，ベースライン時の ECOG PS が 0 の割合は，Part 1 の Combo 450 群の 70.8%と比較して，Part 2 の Combo 300 群では 73.3%と高かった．さらに，LDH 高値の割合は，Part 1 の encorafenib 群の 24.2%と比較して，Part 2 の encorafenib（Part 1＋2）群では 28.2%と高く，ステージⅣM1c の割合は encorafenib 群の 61.9%と比較して，Part 2 の encorafenib（Part 1＋2）群では 63.6%と高かった．

Part 2 では，日本人被験者 10 名に治験薬が投与された．その内訳は，Combo 300 群に 7 名，encorafenib 群に 3 名であった．年齢の中央値は 59.0 歳（46～77 歳）であり，男性の割合が

60.0%（6 名），ベースライン時の ECOG PS が 0 の割合が 80.0%（8 名），ベースライン時にステージⅣM1c の割合が 50.0%（5 名），転移が認められた臓器数が 3 臓器以上の割合が 30.0%（3 名）であった.

2.5.4.3.2 有効性の重要な副次評価項目の解析：PFS

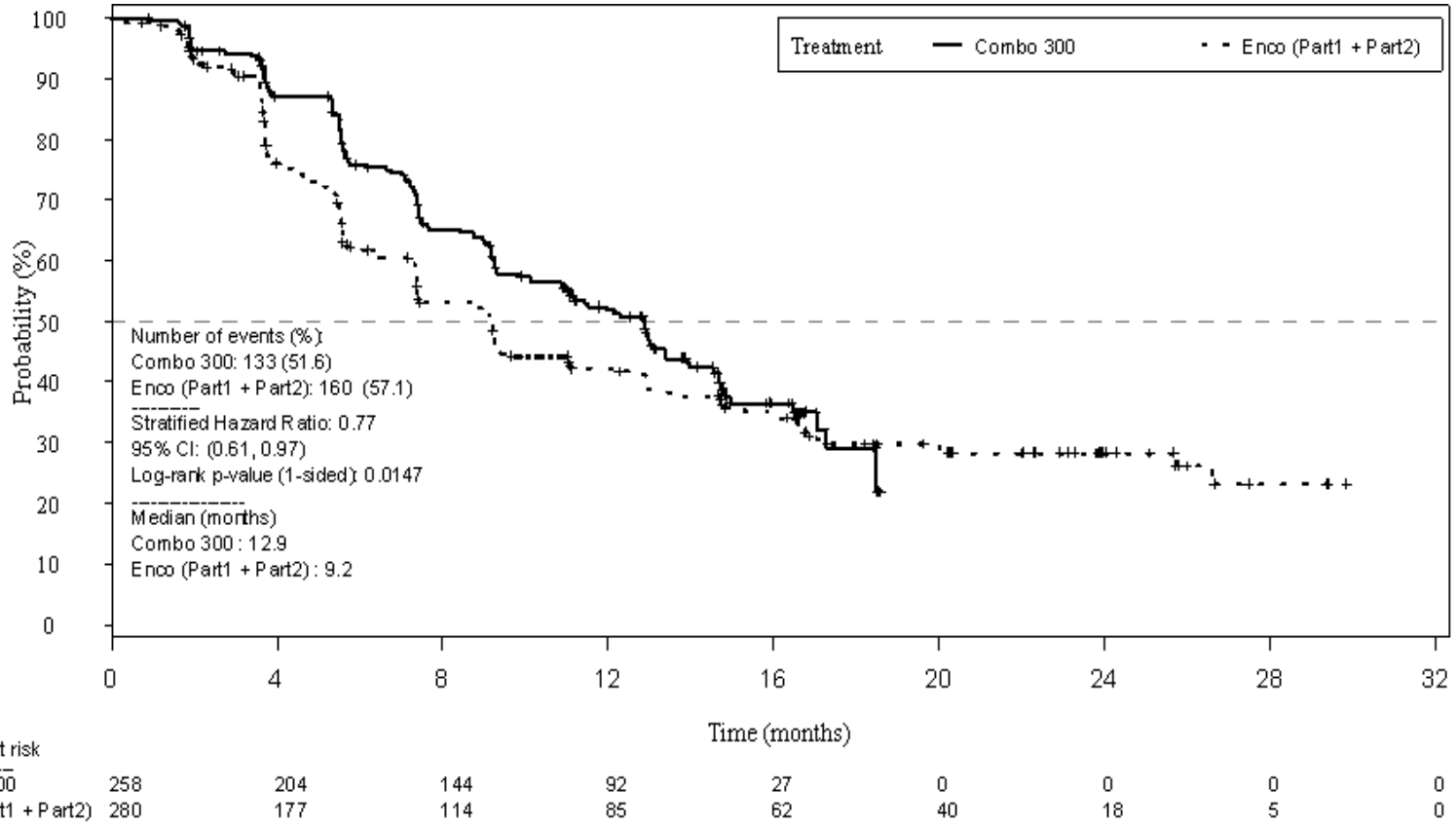
Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する BIRC 評価に基づく PFS の HR は 0.77（95%CI：0.61～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.015）であり，Combo 300 群では，encorafenib（Part 1＋2）群と比べて PD 又は死亡リスクが約 23%減少した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，encorafenib（Part 1＋2）群では 9.2 カ月（95%CI：7.4～11.0），Combo 300 群では 12.9 カ月（95%CI：10.1～14.0）であった（図 2.5.4.3-1），［表 2.7.3.2-2］.

上記の結果は，実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析を含む，PFS に対する複数の事前に規定した感度分析及び事後感度分析を実施しても同様であった［2.7.3.3.2.2 1）］.

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

Part 2 で無作為化された被験者のみを対象に，治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）に従って PFS の解析を行った．Combo 300 群の Part 2 の encorafenib 群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.57（95%CI：0.41～0.78，層別 log-rank 検定 p<0.001）であった［2.7.3.3.2.2］.

図 2.5.4.3-1　Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋2）群の BIRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験 Part 2



Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CI = confidence interval; enco = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs = versus.
Source: 2.7.3　図 2.7.3.3-12

2.5.4.3.3 その他の副次評価項目の解析

各評価項目の解析により，PFS で認められた腫瘍効果が裏付けられた［2.7.3.3.2.2 2）］．BIRC の評価に基づく確定 ORR は，encorafenib（Part 1＋2）群の 50.4%（95%CI：44.3～56.4）に対して Combo 300 群では 65.9%（95%CI：59.8～71.7）であった．BIRC の評価に基づく DOR の中央値は，Combo 300 群で 12.7 カ月（95%CI：9.3～15.1），encorafenib（Part 1＋2）群で 12.9 カ月（95%CI：8.9～15.5）であり，いずれの群も 1 年を超え，効果は持続的であった．奏効が 6 カ月以上持続した被験者は，encorafenib（Part 1＋2）群 32.5%（91 名）に対して Combo 300 群 42.2%（109 名）であった．奏効が 9 カ月以上持続した被験者は，encorafenib（Part 1＋2）群 25.0%（70 名）に対して Combo 300 群 34.1%（88 名）であった．

FACT-M スコア及び EORTC QLQ-C30 global health status スコアを用いて QOL 解析を行った結果，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群でより良好な結果が示された［2.7.3.3.2.2 2）（4）］．

2.5.4.3.4 サブグループ解析

多くのサブグループ解析では，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で BIRC の評価に基づく PFS の改善が認められた．サブグループ解析で，Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR の多くは，層別しない解析の HR である 0.80 と同程度であったことから，Combo 300 群での効果がサブグループ間で同様であることが示された．BRAF V600K 遺伝子変異，American Joint Committee on Cancer（AJCC）分類によるステージⅢb～ⅣM1b 及びベースライン時に転移が認められた臓器数が 1 臓器のサブグループ解析では，encorafenib（Part 1＋2）群と比較して Combo 300 群で PFS の改善は認められなかったが，95%CI は広く，各カテゴリーの他のサブグループと重なっていた［図 2.7.3.3-19］．

2.5.4.4 併用時の各薬剤の効果の寄与度

Encorafenib 及び binimetinib の効果の寄与度の裏付けとなる臨床成績を以下に要約し，詳細を［2.7.3.3.4］に示した．

Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.77（95%CI：0.61～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.015），Part 2 の encorafenib 群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.57（95%CI：0.41～0.78，層別 log-rank 検定 p<0.001）であったことから，encorafenib 300 mg QD のレジメンに併用した binimetinib の臨床的に意味のある寄与が直接的に示された［2.7.3.3.2.2］．

Binimetinib による併用のベネフィットは，実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析を含む，PFS に対する複数の事前に規定した感度分析及び事後感度分析でも同様に認められた［2.7.3.3.2.2 1）］．Binimetinib による併用のベネフィットは，より高い持続的な ORR 及び PRO からのデータによっても支持され，encorafenib 単剤投与群と比較して Combo 300 群での改善を示した［2.7.3.3.2.2 2）］．認められた併用のベネフィットは，サブグループでも概ね同様に認められた［2.7.3.3.3.2］．さらに，encorafenib 及び binimetinib の曝露－反応データより，binimetinib の寄与が裏付けられた［2.7.3.4.1］．

Binimetinib 単剤の BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する抗腫瘍効果は限定的であるため，第Ⅰ相／第Ⅱ相試験以降の臨床試験は実施しなかった．このため，encorafenib/binimetinib の併用投与に対する encorafenib の寄与は，主に BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する encorafenib 単剤の有意な効果及び実薬対照薬のベムラフェニブと比較した encorafenib 単剤の有効性データに基づき裏付けられた［2.7.3.3.2.1 3）］．

2.5.4.5　第Ⅱ相試験（CLGX818X2109 試験）

CLGX818X2109 試験は，局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象に，Part 1 では，encorafenib/binimetinib を併用投与し，Part 2 では PD が認められた後に 3 剤目の分子標的薬を追加する合理的併用療法に移行する，2 パート，非盲検，多施設共同第Ⅱ相試験であり，現在も継続中である．Part 1 での有効性の主要評価項目は，固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST） v.1.1 を用いて評価した実施医療機関の医師判定に基づく ORR である．有効性の副次評価項目は，PFS，TTR，DOR 及び病勢コントロール率（DCR）である．本試験の Part 1 の BRAF/MEK 阻害剤の治療歴を有しない被験者集団は，CMEK162B2301 試験の Combo 450 群と類似した被験者集団であったことから，この被験者集団について得られた有効性結果のみを本項に示した．本試験の BRAF/MEK 阻害剤の治療歴を有しない被験者では，年齢の中央値は 56 歳であり，白人が 98.7%，男性が 62.7%，ベースライン時の ECOG PS で 0 が 73.3%であった．

2014 年 7 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，9 カ国 16 医療機関で，被験者 158 名が本試験に組み入れられた．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフデータに基づいて解析を行い，最短の追跡期間は約 1 カ月であった．投与開始日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日までの期間の中央値は，約 9.4 カ月であった．BRAF/MEK 阻害剤による治療歴を有しない被験者は 75 名であった［2.7.3.2.2］．

Part 1 の BRAF/MEK 阻害剤の治療歴を有しない被験者に対する実施医療機関の医師判定に基づく確定 ORR は 69.3%（95%CI：57.6～79.5）であり，CMEK162B2301 試験で示され

た結果と同様であった［2.7.3.3.2.3 1）］．有効性の結果に関する詳細は，［2.7.3.3.2.3］に示した．

2.5.4.6 有効性の結論

CMEK162B2301 試験は，局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした，encorafenib/binimetinib の併用投与をベムラフェニブ単剤投与及び encorafenib 単剤投与と比較する無作為化，実薬対照，国際共同第Ⅲ相試験であり，臨床的有効性を主に評価した．Part 1 では，2016 年 5 月 19 日のカットオフデータ 577 名に基づいて解析を行い，ベムラフェニブ単剤投与と比較して encorafenib/binimetinib の併用投与での臨床的有効性を示した．Part 2 では，2016 年 11 月 9 日のカットオフデータ 344 名に基づいて解析し，同じ用量の encorafenib（300 mg QD）を用いて encorafenib/binimetinib の併用投与と encorafenib 単剤投与を比較し，併用投与での binimetinib の寄与を示した．CLGX818X2109 試験は，encorafenib/binimetinib の併用投与による 2 パート，非盲検，多施設共同第Ⅱ相試験である．Part 1 では BRAF/MEK 阻害剤の治療歴を有しない被験者 75 名に基づいて解析し，臨床的有効性の裏付けのために評価した．

- CMEK162B2301 試験の Part 1 の解析で，有効性の主要評価項目を検討した結果，Combo 450 群（encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与群）で，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の改善が認められた．ベムラフェニブ群と比較して，Combo 450 群では PD 又は死亡リスクが 46%減少すると推定された．事前に規定した主要解析に基づくと，Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する BIRC の評価に基づく PFS の HR は 0.54（95%CI：0.41～0.71，層別 log-rank 検定 p<0.001）であった．PFS の中央値は，ベムラフェニブ群の 7.3 カ月に対して Combo 450 群では 14.9 カ月であった［2.7.3.3.2.1 1）］．
  - Combo 450 群のベネフィットは，実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析を含む，PFS に対する複数の事前に規定した感度分析及び事後感度分析を実施しても同様に認められた［2.7.3.3.2.1 1）（2）］．
- 有効性の副次評価項目について，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群ではすべての項目で良好な結果が示された．BIRC の評価に基づく確定 ORR は，ベムラフェニブ群の 40.3%と比較して Combo 450 群では 63.0%と高かった．効果は持続的であり，BIRC の評価に基づく DOR の中央値の推定値は，Combo 450 群では 16.6 カ月，ベムラフェニブ群では 12.3 カ月であった［2.7.3.3.2.1 4）］．

- CMEK162B2301 試験で 3 つの QOL 測定法による PRO で，ベムラフェニブ群と比べて Combo 450 群で臨床上のベネフィット及び高い忍容性が一貫して認められた［2.7.3.3.2.1 4）（4）］.
- BIRC の評価に基づく PFS のサブグループ解析の結果，Combo 450 群では，年齢，性別，人種，その他の様々な患者特性及び疾患特性を含むほぼすべてのサブグループで PFS の改善が認められた．予後不良とされる指標［LDH 高値，ベースライン時の内臓転移（ステージⅣM1c）及び転移が認められた臓器数が 3 臓器以上］を有するサブグループでは，Combo 450 群で良好な結果を示し，治療が困難な疾患特性を有する被験者でも encorafenib/binimetinib の併用投与による臨床上のベネフィットが示された［2.7.3.3.3.1］.
- CMEK162B2301 試験の Part 1 の主な副次評価項目は，Combo 450 群と encorafenib 単剤投与群の PFS を比較することであった．Combo 450 群の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.75（95%CI：0.56～1.00，層別 log-rank 検定 p=0.0256）であり，事前に規定した統計学的な有意水準を満たさなかった．しかし，PFS 中央値の推定値には臨床的に意味のある改善が認められ，encorafenib 群の 9.6 カ月（95%CI：7.5～14.8）と比較して Combo 450 群では 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5）と 5.3 カ月延長した［2.7.3.3.2.1 2）］.
  - Combo 450 群のベネフィットは，実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析を含む，PFS に対する複数の事前に規定した感度分析及び事後感度分析を実施しても同様に認められた［2.7.3.3.2.1 2）（2）］.
  - 持続的かつ高い ORR の割合及び良好な PRO データが，encorafenib 群と比較して Combo 450 群で示されたことからも，Combo 450 群のベネフィットが裏付けられた［2.7.3.3.2.1 4）］.
  - Combo 450 群のベネフィットは，各サブグループでも概ね同様に認められた［2.7.3.3.3.1］.
- CMEK162B2301 試験の Part 1 の副次評価項目である OS の中間解析の結果（データカットオフ日：2017 年 11 月 7 日），Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，Combo 450 群で 33.6 カ月（95%CI：24.4～39.2），encorafenib 群で 23.5 カ月（95%CI：19.6～33.6），ベムラフェニブ群で 16.9 カ月（95%CI：14.0～24.5）であった．Combo 450 群のベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.61（95%CI：0.47～0.79，層別 log-rank 検定 p<0.001）であり，Combo 450 群の OS の中央値はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．Combo 450 群の encorafenib 群に対する OS の HR は

0.81（95%CI：0.61～1.06，層別 log-rank 検定 p=0.0613）であった．Encorafenib 群のベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.76（95%CI：0.58～0.98，層別 log-rank 検定 p=0.0163）であり，encorafenib 群の OS の中央値はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．また，日本人被験者の OS の中央値は，Combo 450 群で 17.4 カ月（95%CI：8.9～NE），encorafenib 群で 23.1 カ月（95%CI：18.5～36.3），ベムラフェニブ群で 28.5 カ月（95%CI：3.9～NE）であった［2.7.3.3.2.1 6）］．

- CMEK162B2301 試験の Part 2 では，Combo 300 群（binimetinib と encorafenib 300 mg QD の併用投与群）を，同じ用量の encorafenib 単剤投与群と比較することにより，併用投与に対する binimetinib の臨床的に意味のある寄与が直接的に示された．
- Combo 300 群の encorafenib（Part 1＋2）群に対する PFS の HR は 0.77（95%CI：0.61～0.97，層別 log-rank 検定 p=0.015），Part 2 の encorafenib 群に対する PFS の HR は 0.57（95%CI：0.41～0.78，層別 log-rank 検定 p<0.001）であったことから，いずれも統計学的に有意な PFS の延長を示した［2.7.3.3.2.2］．
  - Combo 300 群のベネフィットは，実施医療機関の医師判定に基づく PFS，PFS の主要解析の打切り，PFS の主要解析に対する腫瘍評価の時期並びに代替の被験者集団及び方法による解析を含む，PFS に対する複数の事前に規定した感度分析及び事後感度分析を実施しても同様に認められた［2.7.3.3.2.2 1）（2）］．
  - 持続的かつ高い ORR の割合及び良好な PRO データが，encorafenib 群と比較して Combo 300 群で示されたことからも，Combo 300 群のベネフィットが裏付けられた［2.7.3.3.2.2 2）］．
  - Combo 300 群のベネフィットは，各サブグループでも概ね同様に認められた［2.7.3.3.3.2］．
- 日本人被験者の Combo 450 群で 3 名中 1 名に奏効が確認され，すべての日本人被験者で腫瘍が縮小していた．
- CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 の臨床データに基づいて，encorafenib/binimetinib の併用投与に対する binimetinib の寄与が裏付けられた［2.7.3.3.4 及び 2.7.3.3.5］．
- Encorafenib/binimetinib の併用投与の結果は，CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 で一貫した有効性が示された．Part 1 の Combo 450 群では，ベムラフェニブ群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められ，Part 2 の Combo 300 群では，直接的な比較はできないものの，Part 1 のベムラフェニブ群と比較して良好な結果を示した［2.7.3.3.2.1 及び 2.7.3.3.2.2］．

- CMEK162B2301 試験及び CLGX818X2109 試験の有効性の結果から，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する encorafenib/binimetinib の併用投与の効果が確認された［2.7.3.3.2.3］.
- 本試験での両薬剤の用量設定の根拠は，臨床試験データに基づく曝露－反応モデル及び 2.7.4 臨床的安全性に示した安全性データである.

Combo 450 投与は，統計学的に頑健で臨床的に意義のある PFS の延長をもたらし，様々な感度分析及び OS をはじめとする副次評価項目でもこのベネフィットが裏付けられた．以上のデータから，局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者の治療で，encorafenib/binimetinib の併用投与による臨床上のベネフィットが証明された.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性解析対象集団，評価及び曝露

2.5.5.1.1 安全性解析対象集団及び評価

本申請に用いた安全性データセットは，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［2.7.4.1.1.1］.

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

3 つの臨床試験（CMEK162B2301 試験 Part 1，CLGX818X2109 試験及び CMEK162X2110 試験：計 433 名）で，encorafenib 400～600 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID を併用投与した転移性悪性黒色腫被験者の安全性データを併合した.

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

3 つの臨床試験（CMEK162B2301 試験 Part 1，CLGX818X2109 試験及び CMEK162X2110 試験：計 274 名）で，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与群に組入れ又は無作為化した，BRAF 阻害薬又は MEK 阻害薬の治療歴を有しない，転移性悪性黒色腫被験者の安全性データを併合した.

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

3 つの臨床試験（CMEK162B2301 試験 Part 1，CLGX818X2102 試験及び CLGX818X2101 試験：計 217 名）で，encorafenib 300 mg QD の単剤投与群に組入れ又は無作為化した，BRAF 阻害薬の治療歴を有しない，転移性悪性黒色腫被験者の安全性データを併合した.

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

2 つの臨床試験（CMEK162A2301 試験及び CMEK162X2201 試験：計 427 名）で，binimetinib 45 mg BID の単剤投与群に組入れ又は無作為化した，MEK 阻害薬の治療歴を有しない，転移性悪性黒色腫被験者の安全性データを併合した．

5） CMEK162B2301 試験の安全性データ

CMEK162B2301 試験 Part 1 は，転移性 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象に，申請用量である 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（2.5.5.4）．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 試験及び 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．

臨床開発プログラムを通じて，有害事象，臨床検査値，心電図（ECG）及びバイタルサインをモニタリングし，眼毒性に対する各試験固有のモニタリング手順を設けた［ISS Table 2-19］．さらに，左室機能不全，クレアチンキナーゼ（CK）上昇及び皮膚毒性の日常的なモニタリング，肝機能の頻回モニタリング及び各試験固有の手順による高血圧をモニタリングした．注目すべき有害事象は，BRAF 及び MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクト並びに臨

床開発プログラム及び規制当局から得られた安全性シグナルに基づいて特定し，これら有害事象の特性，重症度及び臨床経過を十分に理解するため詳細に解析した［2.7.4.2.1.5］．

2.5.5.1.2 治験薬の曝露

CMEK162B2301 試験 Part 1 での治験薬の曝露期間の中央値は，Combo 450 群（51.2 週）では encorafenib 群（31.4 週）又はベムラフェニブ群（27.1 週）と比較して長かった［表 2.7.4.1-3］．これは，Combo 450 群で，encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比べて PFS が延長していることに起因している．48 週以上の治験薬投与は Combo 450 群で被験者の 52.6%であったが，Part 1 の encorafenib 群及びベムラフェニブ群では，それぞれ 39.1%及び 25.3%であった．相対用量強度の中央値は，Combo 450 群では encorafenib が 100%，binimetinib が 99.6%であり，Part 1 の encorafenib 群では 86.2%，ベムラフェニブ群では 94.5%であった［ISS Figure 1-1］．併用治験薬の曝露期間の中央値は，Combo 投与併合集団では 34.0 週，Combo 450 投与集団では 41.9 週であった［表 2.7.4.1-4］．Combo 投与併合集団の 36.3%及び Combo 450 投与集団の 44.2%が 48 週以上にわたって治験薬の投与を受けていた．相対用量強度の中央値は，Combo 投与併合集団の encorafenib 及び binimetinib では 99.4%であり，Combo 450 投与集団では encorafenib が 100%，binimetinib が 99.6%であった［表 2.7.4.1-4］．

CMEK162B2301 試験 Part 2 での治験薬の曝露期間の中央値は，Combo 300 群（52.1 週）では encorafenib（Part 1＋2）群（31.5 週）と比較して長かった．48 週以上の治験薬投与は Combo 300 群で被験者の 54.9%であったが，encorafenib（Part 1＋2）群では 37.3%と少なかった［5.3.5.1-2 Table 23］．

日本人被験者の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［2.7.4.1.2.1］．

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.1.1 有害事象の重症度

CMEK162B2301 試験及び併合集団で，有害事象の全体的な発現率（いずれも 98%以上）及び有害事象の重症度は同様であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で認め

られた 20%超の有害事象は，悪心（41.1%），下痢（36.5%），嘔吐（29.7%），疲労（28.6%），関節痛（25.5%），血中 CK 増加（22.9%），便秘及び頭痛（各 21.9%）であった［表 2.7.4.2-3］．血中 CK 増加及び霧視の割合は，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 10%超多く，また下痢の割合は，Combo 450 群では Part 1 の encorafenib 群と比較して 10%超，便秘，嘔吐及び腹痛の割合は，Combo 450 群ではベムラフェニブ群と比較して 10%超多かった［表 2.7.4.2-3，ISS Table 2-6 及び ISS Table 2-7］．

CMEK162B2301 試験の Part 1 で，Grade 別に報告された有害事象を解析した結果，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，Grade 3 又は 4 の有害事象は少なかった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の 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，5%超の Grade 3 又は 4 の有害事象は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（Combo 450 群：9.4%，Part 1 の encorafenib 群：4.7%，ベムラフェニブ群：3.2%）及び血中 CK 増加（Combo 450 群：6.8%，Part 1 の encorafenib 群：0%，ベムラフェニブ群：0%）であった．Part 1 の encorafenib 群では，Combo 450 群と比較して 5%超の Grade 3 又は 4 の有害事象は，PPED（Combo 450 群：0%，Part 1 の encorafenib 群：13.5%），筋肉痛（Combo 450 群：0%，Part 1 の encorafenib 群：9.9%）及び関節痛（Combo 450 群：0.5%，Part 1 の encorafenib 群：9.4%）であり，ベムラフェニブ群では，Combo 450 群と比較して 5%超の Grade 3 又は 4 の有害事象は，関節痛（Combo 450 群：0.5%，ベムラフェニブ群：5.9%）であった［2.7.4.2.1.1 3）］．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で 2 名以上に認められた Grade 4 の有害事象は，血中 CK 増加，脳出血及び死亡（各 1.0%）であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と比較した場合，2 つの Combo 投与集団で，Grade 別の有害事象の発現率に全体としてほとんど違いが認められなかった．CMEK162B2301 試験の Part 1 の encorafenib 群で 2 名以上に認められた Grade 4 の有害事象は，中枢神経系への転移（1.6%）及び脳出血（1.0%）であった．CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 群と比較した場合，encorafenib 300 mg 投与集団で Grade 別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 2 名以上に認められた Grade 4 の有害事象は，全身健康状態低下（1.1%）であった［2.7.4.2.1.1 3）］．

日本人被験者は，Combo 450 群，Combo 300 群，encorafenib 群及び binimetinib 群のいずれにおいても全被験者に有害事象が認められた．そのうち，Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた割合は，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（CPK）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，GGT 増加，体重減少，PPED，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 CPK 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（AST）増加，アミラーゼ増加，ALT 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，蛋白尿及び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 Combo 300 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 CPK 増加（10/21 名）であった．

Combo 450 投与集団及び Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群及び Combo 300 群のみに認められた 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．

2.5.5.2.2 有害事象の発現時期

Kaplan-Meier 法を用いて推定したすべての被験者での Grade 3 以上の有害事象の初回発現までの期間の中央値は，Part 1 の encorafenib 群の 2.8 カ月（95%CI：1.2～5.8）又はベムラフェニブ群の 3.7 カ月（95%CI：2.4～6.5）と比較して Combo 450 群で 8.4 カ月（95%CI：6.1～11.8）と長かった［ISS Figure 2-1］．

2.5.5.2.3 死亡

CMEK162B2301 試験 Part 1 で，投与期間中の死亡率は 3 群間で同程度であった（Combo 450 群：8.9%，Part 1 の encorafenib 群：7.3%，ベムラフェニブ群：10.2%）［ISS Table 2-9］．投与期間中に最も多かった死亡理由は，悪性黒色腫の進行であった［ISS Table 2-9］．CMEK162B2301 試験の Combo 450 群で，死亡に至った有害事象は，死亡（1.0%），安楽死，多臓器機能不全症候群，脳出血及び自殺既遂（各 0.5%）であった．Combo 投与併合集団及び Combo 450 投与集団での死亡率（それぞれ 10.2%及び 8.4%）は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の死亡率（8.9%）と同程度であった．CMEK162B2301 試験と同様に，これらの併合集団での投与期間中の死亡理由の大多数は疾患進行であった［2.7.4.2.1.2］．

CMEK162B2301 試験の Part 2 で，投与期間中の死亡率は 2 つの投与群間で同程度であり［Combo 300 群：9.7%，encorafenib（Part 1＋2）群：7.6%］，Part 1 の encorafenib 群（7.8%）及び Part 2 の encorafenib 群（7.1%）と同程度であった．投与期間中に最も多かった死亡理由は，悪性黒色腫の進行であった．Part 2 で投与期間中の死亡 3 名は，疾患進行以外の有害事象［心膜炎，腎機能障害及び梗塞（各 1 名，0.4%）］によるものと判断され，いずれも Combo 300 群の被験者であった［ISS 2.1.2］．

日本人被験者で投与期間中の死亡は，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．

2.5.5.2.4 その他の重篤な有害事象

CMEK162B2301 試験 Part 1 の重篤な有害事象の発現率は，Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群では同程度であり，ベムラフェニブ群ではわずかに高かった（Combo 450 群：34.4%，Part 1 の encorafenib 群：33.9%，ベムラフェニブ群：37.1%）［表 2.7.4.2-8］．CMEK162B2301 試験の Combo 450 群で 1%超の重篤な有害事象は，発熱（3.1%），腹痛及び貧血（各 2.1%）並びに急性腎不全，脳出血，全身健康状態低下，肺炎，肺塞栓症及び嘔吐（各 1.6%）であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群における主な重篤な有害事象は，発熱 6 名（3.1%）であったが，いずれの被験者でも低血圧，悪寒，脱水，腎不全又は失神の併発は認められなかった．6 名中 2 名で，発熱の再発が認められた［2.7.4.2.1.3］．6 名中 4 名で，PD 又は発熱の原因と考えられる基礎疾患としての感染症が同時に認められた．

CMEK162B2301 試験 Part 1 で，Kaplan-Meier 法を用いて推定した重篤な有害事象の初回発現までの期間の中央値は，Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群では推定不能，ベムラフェニブ群では 22.1 カ月（95%CI：10.1～NE）であった［ISS Figure 2-2］．重篤な有害事象が認められた被験者での重篤な有害事象の初回発現までの推定期間の中央値は，Part 1 の

encorafenib 群の 1.8 カ月（95%CI：0.4～3.1）又はベムラフェニブ群の 2.5 カ月（95%CI：1.9～3.4）と比較して Combo 450 群で 3.5 カ月（95%CI：2.4～4.9）と長かった［ISS Figure 2.3.2］.

Combo 投与併合集団及び Combo 450 投与集団の重篤な有害事象の発現率（それぞれ 36.5%及び 35.8%）は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の発現率と同程度であった．全体として，CMEK162B2301 試験で重篤な有害事象の発現率は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群（34.4%）では，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群（29.2%）と比較してわずかに高かったが，encorafenib の増量によって，著しく多くの毒性が発現するわけではないことが示された［2.7.4.2.1.3］.

日本人被験者で重篤な有害事象が認められた割合は，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 CPK 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，encorafenib 300 mg 投与集団及び binimetinib 45 mg 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 300 群，encorafenib 群及び 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 投与集団及び Combo 300 投与集団と比較して，日本人被験者の Combo 450 群及び Combo 300 群にのみに認められ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.

2.5.5.2.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.2.5.1 投与中止に至った有害事象

CMEK162B2301 試験 Part 1 で，有害事象によって治験薬の投与中止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わずかに低かった（Combo 450 群：12.5%，Part 1 の encorafenib 群：14.1%，ベムラフェニブ群：16.7%）

［2.7.4.2.1.4 1）］．Combo 450 群で，治験薬の投与中止に至った 1%超の有害事象は，ALT 増加及び AST 増加（各 2.6%）であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群で，有害事象によって治験薬の投与中止に至った被験者の割合（いずれも 12.5%）に差が認められなかったことから，併用投与時に高用量の encorafenib を用いても，被験者の忍容性への影響は小さいことが示された［2.7.4.2.1.4 1）］．

日本人被験者で投与中止に至った有害事象が認められた割合は，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 CPK 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．

2.5.5.2.6 Encorafenib 投与で予期された有害事象

Encorafenib 投与で予期された有害事象の多くは，高用量の encorafenib を用いても，binimetinib の併用により軽減され，CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で皮膚関連の有害事象の多くは，単剤の encorafenib 300 mg QD 群よりも発現率が低下した［PPED（Combo 450 群：6.8%，Part 1 の encorafenib 群：51.0%），掌蹠角皮症（Combo 450 群：8.9%，Part 1 の encorafenib 群：25.5%），皮膚乾燥（Combo 450 群：14.1%，Part 1 の encorafenib 群：30.2%）］．このような発現率の低下は，筋骨格関連の有害事象でも同様に

認められた［関節痛（Combo 450 群：25.5%，Part 1 の encorafenib 群：43.8%），筋肉痛（Combo 450 群：13.5%，Part 1 の encorafenib 群：28.1%）］［表 2.7.4.2-5］.

2.5.5.2.7 Combo 450 群及び Combo 300 群の有害事象発現率の比較

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群と CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群を比較して，発現率が 5%超高い有害事象を精査した．上記 2 つの併用群は同時に無作為化していないため，確認された差の解釈に交絡が生じる可能性があるが，同時に無作為化した対照群（encorafenib 300 mg QD 群）の有害事象の発現率を用いて補正した.

Combo 300 群と比較して Combo 450 群で調整後の発現率が 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．これらの事象は，補正前及び補正後のいずれでも，Combo 450 群の発現率が Combo 300 群と比較して高かったことから，発現率の差は高用量の encorafenib の使用によるものであり，被験者集団の潜在的な差に起因する可能性は少ないことが示唆された［2.7.4.2.1.1 1）（2）及び表 2.7.4.2-6］.

2.5.5.3 器官別又は症候群別有害事象

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．ただし，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.

注目すべき有害事象の詳細は［2.7.4.2.1.5］に示した．注目すべき有害事象のグループの一部は，binimetinib 投与及び encorafenib 投与のいずれにも共通であったが，その他は binimetinib 投与又は encorafenib 投与に固有の有害事象グループであった.

治験薬との因果関係を問わない注目すべき有害事象の一覧を表 2.5.5.3-1 に示した.

日本人被験者で 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．日本人被験者で 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 2.5.5.3-1 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
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)

表 2.5.5.3-1 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 (%)
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)
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)

表 2.5.5.3-1 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 (%)

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: 2.7.4 表 2.7.4.2–13

2.5.5.4 薬物有害反応

薬物有害反応を，複数の異なる手法を用いて特定した［2.7.4.2.1.6 1）］．主な薬物有害反応は，CMEK162B2301 試験 Part 1 の有害事象データの解析によって特定した．実際の臨床検査データに基づいて個別に解析するため，臨床検査に関連する PT は考慮しなかった（2.5.5.4.2）．Combo 450 で認められた有害事象の因果関係は，binimetinib と関連する薬物有害反応を明らかにする Combo 450 と encorafenib の差及びベムラフェニブの既知の副作用に対する Combo 450 との発現率を比較するためのベムラフェニブとの比較など，複数の要因に基づいて判断した．最終定義に基づく Combo 450 の薬物有害反応のグループ及び PT の一覧を，［表 2.7.4.2-15］に示した．

Combo 450 の主な薬物有害反応は，薬物有害反応として検討対象にした PT のグループから定量的に事前に規定され，CMEK162B2301 試験 Part 1 で Combo 450 が投与された被験者の 10%以上に認められた有害事象とした［2.7.4.2.1.6 2）］．Combo 450 に関連した主な薬物有害反応は，主に binimetinib 投与に関連した薬物有害反応及び encorafenib 投与に関連した薬物有害反応に細分化した． CMEK162B2301 試験 Part 1 の encorafenib 単剤投与群と比較して，Combo 450 群で発現率が高かった薬物有害反応（すべての Grade で 5%以上又は Grade 3 若しくは 4 で 2%以上）は，主に binimetinib に起因するものであると判断した（表 2.5.5.4-1）．こ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 に起因するもと判断した（表 2.5.5.4-2）．

表 2.5.5.4-1 に記載した基準を満たさず，表 2.5.5.4-2 にのみ記載した他の薬物有害反応（発疹，ミオパチー，末梢性浮腫）のうち BRAF 及び MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトであるものは，両薬剤に起因するものと判断した．

表 2.5.5.4-1　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: 2.7.4　表 2.7.4.2-16

表 2.5.5.4-2　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: 2.7.4　表 2.7.4.2-17

2.5.5.4.1　　薬物有害反応

2.5.5.4.1.1　　皮膚新生物

皮膚新生物，特に皮膚扁平上皮癌（cuSCC）及びケラトアカントーマは，BRAF 阻害薬の既知のクラスエフェクトである．これらの薬物有害反応，並びに基底細胞癌（BCC）及び皮膚乳頭腫は，［2.7.4.2.1.6 3）（6）］に詳細を記載した．

薬物有害反応である cuSCC には，ケラトアカントーマ，扁平上皮癌，口唇扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌が含まれた．CMEK162B2301 試験 Part 1 で，cuSCC の発現率は，Combo 450 群では最も低く（2.6%，Grade 1：2.1%，Grade 2：0.5%，Grade 3 又は 4：0%），Part 1

の encorafenib 群では 7.8%，ベムラフェニブ群では 17.2%であった．Combo 450 群では，cuSCC によって治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の BCC の発現率は，Combo 450 群では 1.6%（Grade 1：1.0%，Grade 2：0.5%及び Grade 3 又は 4：0%），Part 1 の encorafenib 群では 1.0%，ベムラフェニブ群では 1.6%であった．Combo 450 群では，BCC によって治験薬の投与中止となった被験者は認められなかった．

皮膚乳頭腫は，ダブラフェニブ及びベムラフェニブの既知のクラスエフェクトである[39)][40)]．CMEK162B2301 試験 Part 1 で，皮膚乳頭腫は，Combo 450 群では 7.3%（Grade 1：6.8%，Grade 2：0.5%，Grade 3 又は 4：0%），Part 1 の encorafenib 群では 10.4%，ベムラフェニブ群では 19.4%の被験者に発現した．全体として，皮膚乳頭腫については，皮膚悪性腫瘍のモニタリングが推奨される状況下で皮膚関連有害事象が増加しても，臨床的な重要性は限定的であると判断されている．Combo 450 群では，皮膚乳頭腫によって治験薬の投与中止又は用量変更となった被験者は認められなかった．

薬物有害反応である皮膚新生物は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に，「皮膚新生物」と記載し，注意喚起した．

2.5.5.4.1.2 左室機能不全

症候性又は無症候性の駆出率減少を伴う左室機能不全は，MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトであり，CMEK162B2301 試験 Part 1 では Combo 450 群の 7.8%（Grade 1：2.1%，Grade 2：4.2%，Grade 3：1.6%，Grade 4：0%），Part 1 の encorafenib 群の 2.1%，ベムラフェニブ群の 0.5%の被験者に認められた［2.7.4.2.1.6 3）（3）］．Combo 450 群で，左室機能不全によって治験薬の投与中止となった被験者は認められなかったが，休薬又は用量変更となった被験者は 6.3%であった．

CMEK162B2301 試験 Part 1 での左室機能不全について臨床的に精査した結果，減量又は投与中止によって通常消失する可逆的な有害事象であったことが示された．左室機能不全が認められた Combo 450 群の 15 名中 14 名（93%）の転帰は「回復又は軽快」であり，そのうち「回復」は 13 名で，「軽快」は 1 名であった．

薬物有害反応である左室機能不全は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に，「心不全」と記載し，注意喚起した．

2.5.5.4.1.3 ぶどう膜炎

薬物有害反応であるぶどう膜炎には，虹彩炎，虹彩毛様体炎及びぶどう膜炎が含まれた［2.7.4.2.1.6 3）（2）］．CMEK162B2301 試験 Part 1 で，薬物有害反応であるぶどう膜炎は，

Combo 450 群では 3.6%（Grade 2：3.1%，Grade 3：0.5%，Grade 4：0%），Part 1 の encorafenib 群では 0.5%，ベムラフェニブ群では 3.8%の被験者に認められた．Combo 450 群では，ぶどう膜炎によって治験薬の投与中止となった被験者は認められなかったが，休薬又は用量変更となった被験者は 3.1%であった．

2.5.5.4.1.4 肝機能検査異常

CMEK162B2301 試験 Part 1 で，Grade 3 又は 4 の肝機能検査異常は，ALT で Combo 450 群の 5.7%，Part 1 の encorafenib 群の 1.6%，ベムラフェニブ群の 2.2%，AST で Combo 450 群の 2.6%，Part 1 の encorafenib 群の 0.5%，ベムラフェニブ群の 1.6%，アルカリホスファターゼ（ALP）で Combo 450 群の 0.5%，Part 1 の encorafenib 群の 0%，ベムラフェニブ群の 2.2%の被験者に認められた．Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群では，Grade 3 又は 4 の血清ビリルビン上昇は認められなかったものの，Grade 2 の血清ビリルビン上昇は，Combo 450 群及び Part 1 の encorafenib 群のいずれも被験者の 0.5%（1/192 名）に認められた［表 2.7.4.2-57］．

薬物有害反応である肝機能検査異常は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に，「肝機能障害」と記載し，注意喚起した．

2.5.5.4.1.5 出血

薬物有害反応である出血は MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトである．CMEK162B2301 試験 Part 1 で薬物有害反応である出血は Combo 450 群では 18.8%（Grade 1：13.0%，Grade 2：2.6%，Grade 3：1.6%，Grade 4：1.6%），Part 1 の encorafenib 群では 10.9%，ベムラフェニブ群では 8.6%の被験者に認められた［2.7.4.2.1.6 2）（7）］．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，直腸出血が 4.2%，血便排泄が 3.1%及び痔出血が 1.0%であった．Combo 450 群で出血によって治験薬の投与中止となった被験者は 1.6%であり，休薬又は用量変更となった被験者は 1.0%であった．Part 1 の encorafenib 群で出血の有害事象について臨床的に精査した結果，多くは直腸出血に関連していたが，実施医療機関の医師によって治験薬との因果関係は認められないと判断された．

新たな脳転移又は進行性の脳転移での致死的な頭蓋内出血は，Combo 450 群では 1.6%，encorafenib 群では 1.0%の被験者に認められたが，ベムラフェニブ群では認められなかった［ISS 2.1.6.2.7］．

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．

薬物有害反応である出血は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に記載し，注意喚起した．

2.5.5.4.1.6 静脈血栓塞栓症

薬物有害反応である静脈血栓塞栓症は，trametinib 及び binimetinib などの MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトである．薬物有害反応である静脈血栓塞栓症には，肺塞栓症，深部静脈血栓症，血栓性静脈炎，腸間膜静脈血栓症及び門脈血栓症が含まれた．CMEK162B2301 試験 Part 1 で薬物有害反応である静脈血栓塞栓症は，Combo 450 群では 5.7%（Grade 1：1.0%，Grade 2：3.1%，Grade 3：1.0%，Grade 4：0.5%），Part 1 の encorafenib 群では 3.1%，ベムラフェニブ群では 1.6%の被験者に認められた．Combo 450 群では，静脈血栓塞栓症によって治験薬の投与中止となった被験者は認められず，休薬又は用量変更となった被験者は 1.6%であった．

薬物有害反応である静脈血栓塞栓症は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に記載し，注意喚起した．

2.5.5.4.1.7 漿液性網膜症

薬物有害反応である漿液性網膜症［表 2.5.5.4-1 では Serious retinopathy と記載］は，MEK 阻害薬関連の網膜症に関連し，網膜色素上皮症，RPED，脈絡網膜炎，網脈絡膜症，網膜下液及び黄斑剥離が含まれた．CMEK162B2301 試験 Part 1 で薬物有害反応である漿液性網膜症は，Combo 450 群では 19.8%（Grade 1：12.0%，Grade 2：5.2%，Grade 3：2.6%，Grade 4：0%），Part 1 の encorafenib 群では 2.1%，ベムラフェニブ群では 1.6%の被験者に認められた．Combo 450 群では，薬物有害反応である漿液性網膜症によって治験薬の投与中止となった被験者は認められなかったが，休薬又は用量変更となった被験者は 5.7%であった．CMEK162B2301 試験の Part 1 の Combo 450 群で臨床的に精査した結果，漿液性網膜症は全般的に可逆的な有害事象であった．

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

薬物有害反応である漿液性網膜症は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に，「網膜障害」と記載し，注意喚起した．

2.5.5.4.1.8 横紋筋融解症

薬物有害反応である横紋筋融解症は，CMEK162B2301 試験 Part 1 で，Combo 450 群の被験者 1 名に認められたが，Grade 3 の CK 上昇に加え，筋肉症状及び腎機能障害の徴候を特徴

としていた．Encorafenib/binimetinib を併用投与したすべての被験者では，このほかに横紋筋融解症は認められなかった［0.1％，690 名（併用投与の併合集団の 433 名及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の 257 名）中 1 名］．Part 1 の encorafenib 群又はベムラフェニブ群では，横紋筋融解症は認められなかった．Combo 450 群に認められた横紋筋融解症により，治験薬の投与中止に至った．

CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群で，被験者の 57.8%に血清 CK のベースラインからの上昇が認められ，そのうち 7 名（6.3%）では CK 上昇の 15 日前から 30 日後の間に 1 件以上の症候性の筋肉関連の有害事象が認められた［表 2.7.4.2-57 及び 2.7.4.2.1.6 3）（9）］．CMEK162B2301 試験 Part 1 の Combo 450 群の被験者について臨床的に精査した結果，CK 上昇は治験薬の減量又は投与中止によって通常消失する可逆的な有害事象であった［ISS 2.1.6.3.9］．

薬物有害反応である横紋筋融解症は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に，「横紋筋融解症」と記載し，注意喚起した．

2.5.5.4.1.9　その他の臨床的に重要な薬物有害反応

1）　薬物過敏症

薬物有害反応である薬物過敏症には，蕁麻疹，血管浮腫，薬物過敏症，過敏症，過敏性血管炎，皮膚血管炎，血管炎及び薬疹が含まれた［2.7.4.2.1.6 3）（13）］．CMEK162B2301 試験 Part 1 で薬物有害反応である薬物過敏症は，Combo 450 群の 3.6%（Grade 1：1.0%，Grade 2：2.6%，Grade 3：0%，Grade 4：0%），Part 1 の encorafenib 群では 4.7%，ベムラフェニブ群では 4.8%の被験者に認められた．Combo 450 群では，薬物過敏症によって治験薬の投与中止又は休薬若しくは用量変更となった被験者は認められなかった．

2）　顔面不全麻痺

薬物有害反応である顔面不全麻痺には，顔面麻痺，顔面神経障害及び顔面不全麻痺が含まれた［2.7.4.2.1.6 3）（1）］．CMEK162B2301 試験 Part 1 で薬物有害反応である顔面不全麻痺は，Combo 450 群では 1.0%（Grade 1：0.5%，Grade 2：0%，Grade 3：0.5%），Part 1 の encorafenib 群では 7.3%，ベムラフェニブ群では 0.5%の被験者に認められた．Combo 450 群では，薬物有害反応である顔面不全麻痺によって治験薬の投与中止となった被験者は認められなかったが，休薬又は用量変更となった被験者は 0.5%であった．

3） 膵炎

膵炎は BRAF 阻害薬の既知のクラスエフェクトである[41]．薬物有害反応である膵炎は，膵炎及び急性膵炎が含まれた［2.7.4.2.1.6 3）（8）］．CMEK162B2301 試験 Part 1 で膵炎は，Combo 450 群では 1.0%（いずれも Grade 3）に認められ，Part 1 の encorafenib 群では認められず，ベムラフェニブ群では被験者の 1.1%に認められた．Combo 450 群では，薬物有害反応である膵炎によって治験薬の投与中止となった被験者は認められなかったが，休薬又は用量変更となった被験者は 0.5%であった．

4） 脂肪織炎

薬物有害反応である脂肪織炎には，脂肪織炎及び結節性紅斑が含まれた［2.7.4.2.1.6 3）（15）］．CMEK162B2301 試験 Part 1 で薬物有害反応である脂肪織炎は，Combo 450 群では 1.6%（Grade 1：1.0%，Grade 2：0.5%，Grade 3：0%），Part 1 の encorafenib 群では 0.5%，ベムラフェニブ群では 3.2%の被験者に認められた．Combo 450 群では，脂肪織炎によって治験薬の投与中止又は休薬若しくは用量変更となった被験者は認められなかった．

5） 大腸炎

薬物有害反応である大腸炎は，大腸炎，潰瘍性大腸炎，腸炎及び直腸炎が含まれた［2.7.4.2.1.6 3）（11）］．CMEK162B2301 試験 Part 1 で薬物有害反応である大腸炎は，Combo 450 群では 2.1%（Grade 2：1.0%，Grade 3：1.0%），Part 1 の encorafenib 群では 1.0%，ベムラフェニブ群では 0.5%の被験者に認められた．Combo 450 群では，薬物有害反応である大腸炎によって，治験薬の投与中止となった被験者は認められなかったが，休薬又は用量変更となった被験者は 1.6%であった．

6） 高血圧

高血圧は MEK 阻害剤のクラスエフェクトである．高血圧の薬物有害反応は，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．また，薬物有害反応として特定されていないが，高血圧クリーゼは Combo 450 群で 0.5%（1/192 名，Grade 2 以下）に認められ，encorafenib 群及びベムラフェニブ群で認められなかった［2.7.4.2.1.6］．

高血圧は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に，「高血圧，高血圧クリーゼ」と記載し，注意喚起した．

7） 間質性肺疾患／肺臓炎

間質性肺疾患／肺臓炎は薬物有害反応と特定されなかったが，Combo 投与併合集団の 433 名及び CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群の 257 名を合わせた 690 名のうち 2 名に認められた［2.7.4.2.1.6 5）］．

間質性肺疾患／肺臓炎は，encorafenib 及び binimetinib の添付文書案の重大な副作用の項に記載し，注意喚起した．

2.5.5.4.2 臨床検査値異常

CMEK162B2301 試験 Part 1 のデータに基づいて，臨床検査値異常の薬物有害反応に関して事前に規定した定量的な基準に該当し，発現率がすべての Grade で 10%以上若しくは Grade 3 又は 4 で 2%以上の臨床検査値を表 2.5.5.4-3 に要約した．新規又はベースライン後に悪化したすべての臨床検査値異常を表に示した．血中マグネシウム上昇は臨床検査値異常の薬物有害反応に含める際の基準を満たしていたが［ISS Table 2-82］，臨床的な精査の結果，多くが単剤による Grade 1 の臨床検査値異常であったため，薬物有害反応から除外した［2.7.4.2.1.6 4）（4）］．

表 2.5.5.4-3 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: 2.7.4 表 2.7.4.2-57

評価したすべてのパラメータの臨床検査値異常についての詳細な解析は，［2.7.4.3］に記載した.

2.5.5.5 QTc に対する心電図検査

2.5.5.5.1 Encorafenib

Encorafenib の QT 延長作用の評価について，thorough QT 試験は実施していない.

CLGX818X2101 試験の encorafenib 単剤投与時のデータを用いて心臓に対する安全性解析を実施した．Encorafenib 450 mg を単剤投与時の定常状態での平均最大血中濃度での QTc の変化量は，平均値で 12.2 ms（両側 90%CI の上限：18.8 ms）と推定された．この結果から，encorafenib の臨床推奨用量 450 mg 投与により，QTc の延長作用が生じる可能性が示された.

本解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理試験］及び［5.3.3.5］の encorafenib の心臓に関する安全性解析に示した.

Encorafenib 450 mg QD を投与した日本人被験者の encorafenib 群で，ベースライン時からの QTcF 値の延長が 30 ms 超であった被験者は 3/10 名，60 ms 超であった被験者は 1/10 名であった．また，QTcF の絶対値のカテゴリー変化で 450 ms 超への延長が認められた被験者は 4/10 名，480 ms 超への延長が認められた被験者は 1/10 名，500 ms 超への延長が認められた被験者は 1/10 名であった.

2.5.5.5.2 Binimetinib

Binimetinib の QT 延長作用の評価について，thorough QT 試験は実施していない.

CMEK162A2301 試験，CMEK162X2201 試験，CMEK162A2101J 試験，CMEK162X1101 試験，ARRAY-162-111 試験，ARRY-162-0601 試験及び ARRY-162-0602 試験のデータを併合し，心臓に関する安全性解析を実施した．解析の結果，binimetinib を投与された健康成人及び患者では，1.1%（7/649 名）の被験者で 500 ms を超える QTc が認められ，2.0%（13/649 名）の被験者でベースラインから 60 ms 以上の QTc の延長が認められた．Binimetinib 45 mg BID 投与時の定常状態での平均最大血中濃度の QTc の変化量について，QTc の変化量は 3.03 ms であり，臨床推奨用量での臨床的に意味のある QT 延長は認められないことが示された.

本解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理試験］及び［5.3.3.5］の binimetinib の心臓に関する安全性解析に示した.

Binimetinib 45 mg BID を投与した日本人被験者の binimetinib 群で，ベースライン時からの QTcF 値の延長が 30 ms 超であった被験者は 2/21 名であった．また，QTcF の絶対値のカテゴリー変化で 450 ms 超への延長が認められた被験者は 1/19 名であった.

2.5.5.5.3 Encorafenib 及び Binimetinib の併用

CLGX818X2109 試験，CMEK162X2110 試験及び CMEK162B2301 試験 Part 1 のデータを併合し解析した結果，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与後，定常状態での最大血中濃度（予測値）の QTc の変化量は，平均値で 13.7 ms（両側 90%CI の上限：16.6 ms）であった．Encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID を併用投与した被験者で，0.7%（2/268 名）に 500 ms を超える QTc が認められたのに対し，encorafenib 300 mg QD 単剤投与では 2.5%（5/203 名）であった．60 ms を超える QTc の延長が認められた被験者の割合は，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID を併用投与した被験者では 4.9%（13/268 名）であったのに対し，encorafenib 300 mg QD を投与した被験者では 3.4%（7/203 名）であった．2 剤を併用した被験者集団で，有害事象としてトルサード ド ポアント又は心室性不整脈は認められなかった［ISS Table 2.2.3］．

本解析の詳細は，［2.7.2 臨床薬理試験］及び［5.3.3.5］の encorafenib の心臓に関する安全性解析に示した．

Encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID を併用投与した日本人被験者の Combo 450 群で，ベースライン時からの QTcF 値の延長が 30 ms 超であった被験者は，2/3 名であった．また，QTcF の絶対値のカテゴリー変化で 450 ms 超への延長が認められた被験者は 2/2 名，480 ms 超への延長が認められた被験者は 1/3 名であった．

2.5.5.6 特別な患者集団

2.5.5.6.1 試験対象集団のサブグループ

有害事象の報告のために定義したサブグループは，年齢（65 歳未満及び 65 歳以上），性別，人種（白人，アジア人及びその他）及びベースライン時の脳転移の有無であった．サブグループ間を比較して，臨床的に重要な差は認められなかった．また，上記サブグループは，CMEK162B2301 試験の被験者集団全体と比較して，安全性上の傾向又は差は認められなかった［2.7.4.5.1.1］．

さらに，以下のサブグループ解析を実施した．

1） ベースライン時の肝転移の有無による肝毒性への影響

CMEK162B2301 試験 Part 1 各群及び encorafenib 300 mg 投与集団では，全体として肝臓の臨床検査値に注目すべき点が認められた被験者は極めて少数であり，更にベースライン時に肝転移が認められた被験者も少数であったため，差は検出できなかった．Combo 450 投与集団では，肝転移を有しない被験者と比較して肝転移を有する被験者では，注目すべき肝機能検査値の増加は認められなかった．Binimetinib 45 mg 投与集団では，被験者全体及び肝転移

を有しない被験者と比較して，肝転移を有する被験者でより多くの肝臓に関連する注目すべき臨床検査値異常［ALT，AST 及び ALP］が認められた．しかし，全体として肝臓に関連する注目すべき臨床検査値が認められた被験者は少なかった［2.7.4.5.1.2］．

2） ベースライン時の心臓リスクの有無，ベースライン時の左室機能不全リスクの有無及びベースライン時の高血圧リスクの有無による LVEF への影響

Combo 450 群で 3 つのリスク因子［2.7.4.5.1.3］についてそれぞれ評価したところ，2 つのサブグループ（ベースライン時のリスク要因を有していた被験者及びベースライン時のリスク要因を有しない被験者）間には，LVEF の「ベースラインからの最大の悪化」の発現率に差は認められなかった．また，LVEF の「変化」の発現率にわずかな差が認められ，Combo 450 群で Grade 2 又は 3 の変化が認められた被験者は，ベースライン時のリスク要因を有する被験者と比較してリスク要因を有しない被験者で多かった．

3） スタチンの併用投与の有無による CK への影響

解析の結果，CK にわずかな差が認められ，Combo 450 群で CK が 2 Grade 悪化していた被験者数は，スタチンの併用投与を受けた被験者と比較して，スタチン併用投与を受けていない被験者で多かった［2.7.4.5.1.4］．

2.5.5.6.2 腎機能障害

2.5.5.6.2.1 Encorafenib

母集団薬物動態解析の結果，軽度（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）の腎機能障害者での encorafenib の CL/F は，腎機能正常者に比べて低下すると予測されたが，その低下の程度は 5%以下であり臨床的に重要であるとは考えられなかった．本解析の詳細は，［2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.3.1.2 4）］並びに［5.3.3.5］の encorafenib の母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析に記載した．

2.5.5.6.2.2 Binimetinib

重度腎機能障害者が 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 binimetinib の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.21 及び 1.29 倍であった．本試験で認められた重度腎機能障害者と腎機能正常者の薬物動態パラメータの差は，本試験の両コホートでの薬物動態パラメータの変動（25%～49%）の範囲内であったことから，臨床的に重要であるとは考えられなかった［2.7.2.2.2.2 及び 2.7.2.3.2.2 4）］．

2.5.5.6.3 肝機能障害

2.5.5.6.3.1 Encorafenib

ARRAY-818-101 試験で，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者（Child-Pugh Class A）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．［2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.3.1.2 3）］．さらに，母集団薬物動態解析の結果からは，軽度肝機能障害者での encorafenib の CL/F は，肝機能正常者に比べて低下傾向は認められなかった．中等度又は重度肝機能障害者に対して至適用量を決定する十分なデータは得られていない［5.3.3.5］．Encorafenib は主に肝臓で代謝，排泄されることから，中等度から重度の肝機能障害者では encorafenib の曝露量が増加する可能性がある．このため，中等度又は重度肝機能障害者への encorafenib の投与には注意が必要である．

2.5.5.6.3.2 Binimetinib

CMEK162A2104 試験で，肝機能障害者［National Cancer Institute（NCI）Organ Dysfunction Working Group の定義による分類］での binimetinib の薬物動態を肝機能正常者と比較した．その結果，binimetinib の血漿中曝露量は肝機能正常者と比較して，軽度肝機能障害者で著しく変化しないものの，中等度及び重度肝機能障害者で約 2 倍の増加が認められた．この試験成績に基づき，中等度及び重度肝機能障害者での投与量は，15 mg BID へ減量することが推奨される［2.7.2.2.2.2 及び 2.7.2.3.2.2 3）］．

2.5.5.7 安全性の結論

転移性悪性黒色腫被験者 433 名で，様々な用量の encorafenib（400～600 mg QD の範囲）及び binimetinib 45 mg BID を用い，encorafenib/binimetinib の併用投与を評価した．このうち，転移性悪性黒色腫被験者 274 名には，推奨併用用量である encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID による併用投与（Combo 450）を行った．さらに，CMEK162B2301 試験 Part 2 で，被験者 257 名に encorafenib 300 mg の併用投与（Combo 300）を行った．Combo 450 投与併合集団で，48 週以上の治験薬投与は被験者の 44.2%であった．全体として，安全性データセットの被験者数及び曝露量は，進行性 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の治療に対する，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与時の安全性を明らかにするのに十分であった．

Encorafenib（450 mg QD）及び binimetinib（45 mg BID）の併用投与は，概ね良好な忍容性及び臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示した．CMEK162B2301 試験 Part 1 及び Part 2 で，併用投与と encorafenib 単剤投与のデータを直接比較した結果，併用投与は encorafenib

単剤投与と比較して，より良好な忍容性を示し，用量強度が改善し，重度及び重篤な毒性も少なく，用量調節又は追加治療の必要がないことが示された［ISS 1.2 及び 2.1］．さらに，併用投与は binimetinib 単剤投与と比較して忍容性が改善し，MEK 阻害薬に関連した特徴的な毒性の多くが減弱した．

休薬，用量変更及び投与中止，重篤な有害事象の発現率，Grade 3 又は 4 の有害事象，著しい臨床検査値異常及び QTc の変化に対する影響などを評価した結果，encorafenib 300 mg と比較して，より高用量の encorafenib 450 mg を併用することによる安全性上のリスク増加は許容可能であり，全般的な忍容性に対する影響も小さいことが示された．

安全性データの評価の結果，encorafenib 又は binimetinib 単剤投与と比べて，encorafenib/binimetinib の併用投与による未知の重篤な毒性は示されなかった．Encorafenib/binimetinib の併用投与に伴う臨床的に重要な毒性は，皮膚新生物，左室機能不全，ぶどう膜炎，肝機能検査異常，出血，静脈血栓塞栓症，重篤な網膜症，横紋筋融解症，高血圧及び間質性肺炎である．ほとんどの有害事象は，Grade 1 又は 2 であり，治験薬の休薬又は減量によって管理可能で，被験者の多くでは投与中止になったことはなかった．毒性は，治験実施計画書に記載されている用量変更によって管理可能であった．

日本人被験者に認められた有害事象を，全体集団と比較した結果，安全性及び忍容性プロファイルに大きな違いはなく，日本人に特徴的な毒性も認められなかった．

以上のデータから，encorafenib 450 mg QD の安全性及び忍容性プロファイルは，binimetinib 45 mg BID と併用することで改善することが確認され，encorafenib 450 mg QD 及び binimetinib 45 mg BID の併用投与は，局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者の治療に適した用量であると考えられた．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）で得られた有効性評価の結果を踏まえ，encorafenib と binimetinib の併用療法のベネフィットを以下に示す．

CMEK162B2301 試験では，主要評価項目を PFS とし，encorafenib 450 mg QD と binimetinib 45 mg BID の併用療法（以下，Combo 450）のベムラフェニブに対する優越性を検証した．CMEK162B2301 試験の主要評価項目である PFS（BIRC 判定）の中央値は，Combo 450 群で 14.9 カ月（95%CI：11.0～18.5），ベムラフェニブ群で 7.3 カ月（95%CI：5.6～8.2）であり，Combo 450 群はベムラフェニブ群と比較して統計学的に有意に PFS

（BIRC 判定）を延長し，Combo 450 群の優越性が検証された［（HR：0.54（95%CI：0.41～0.71），層別 log-rank 検定，p<0.0001］．

全身化学療法の目的の一つとしては，腫瘍の縮小又は進行停止による症状緩和や延命を目指すこととされている[42]．悪性黒色腫は生物学的悪性度の高い腫瘍で，高頻度に遠隔転移を起こす[43]．悪性黒色腫の転移巣として多く認められるのは，皮膚，肺，リンパ節，脳，肝，消化管であり[44]，なかでも，脳転移の発症率が高いことが特徴の一つである[45]．脳転移は 50%を超えるステージⅣ患者に認められ，そのうちの 60%に症状が現れると報告されており[44]，腫瘍内出血，痙攣発作，神経機能障害などの症状を認めることがある[14]．また，肺転移では呼吸困難，肝転移では疲労感などの症状が考えられ，剖検により 26～60%の患者に認められるとされる消化管転移[46]についても，疼痛，腸閉塞，消化管出血といった症状がしばしば引き起こされる[44]．PFS には腫瘍の縮小又は進行停止などのベネフィットが含まれており[47]，PFS が延長することにより，症状の良好な状態が長期間継続することが期待される．

なお，CMEK162B2301 試験において，QOL 評価法として広く用いられている FACT-M スコアを用いた検討では，10%悪化するまでの期間の中央値は，Combo 450 群で未到達（95% CI：22.1～NE），ベムラフェニブ群で 22.1 カ月（95%CI：15.2～NE）であり，HR は 0.46（95%CI：0.29～0.72）であった．さらに， EORTC QLQ-C30 global health status スコアを用いた検討では，10%悪化するまでの期間の中央値は，Combo 450 群で 23.9 カ月（95%CI：20.4～NE），ベムラフェニブ群で 16.6 カ月（95%CI：11.9～NE）であり，HR は 0.55（95% CI：0.37～0.80）であった．これらの QOL における良好な結果は，PFS が延長することで得られる臨床的ベネフィットと整合している．

また，CMEK162B2301 試験 Part 1 の副次評価項目である OS の中間解析において，Combo 450 群はベムラフェニブ群と比較して，死亡リスクを 39%軽減した［HR：0.61（95%CI：0.47～0.79），層別 log-rank 検定，片側 p<0.001］．OS の中央値は，Combo 450 群で 33.6 カ月（95%CI：24.4～39.2），ベムラフェニブ群で 16.9 カ月（95%CI：14.0～24.5）であり，探索的な検定であるが，Combo 450 群はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．

日本において「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」，「BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」の効能・効果で承認されている治療薬は，BRAF 阻害剤のベムラフェニブ又はダブラフェニブの単剤療法及びダブラフェニブと MEK 阻害剤トラメチニブの併用療法である．ベムラフェニブ又はダブラフェニブの単剤療法は，6 カ月程度で薬剤耐性が生じ[17)～21)]，DOR は短期間であることが多い．BRAF 阻害剤に対する耐性発現までの期間の延長を検討するため，BRAF 遺伝子変異を有する進行期悪性黒色腫を対象に，BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法が開発された．切除不能又は転移性 BRAF V600E/K 遺伝子変

異を有する悪性黒色腫（一次療法）を対象とした海外第Ⅲ相試験（MEK116513 試験）において，ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法は，ベムラフェニブに対し OS を有意に延長することが示されたことから [24]，日本における BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に対する一次療法は，ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法が中心に使用されていると考えられる．しかし，ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法では副作用である発熱が高頻度で認められ，十分な治療を継続できない場合があることが課題とされており，より有用な薬剤開発の必要性は依然として高いと考える．

MEK116513 試験においては，ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法群で，発熱が 184/350 名（53%），Grade 3 の発熱が 15/350 名（4%）に認められ，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象としての発熱は，それぞれ 3%及び 30%に認められたことが報告されている [24]．一方，CMEK162B2301 試験においては，encorafenib と binimetinib の併用療法群（Combo 450 群）で，発熱は 35/192 名（18.2%），Grade 3 の発熱は 7/192 名（3.6%）に認められ，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象としての発熱は，それぞれ 1/192 名（0.5%）及び 8/192 名（4.2%）に認められた．encorafenib と binimetinib の併用療法における発熱が忍容性に与える影響は限定的であったことより，既存療法であるダブラフェニブとトラメチニブの併用療法より患者への身体的負担が少ないことが期待できる．

また，CMEK162B2301 試験における Combo 450 群の PFS 中央値は 14.9 カ月，ベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.54（95%CI：0.41～0.71）であったのに対し，MEK116513 試験における既存療法のダブラフェニブとトラメチニブの併用療法群の PFS 中央値は 11.4 カ月，ベムラフェニブ群に対する PFS の HR は 0.56（95%CI：0.46～0.69）であり [24]，Combo 450 群は，PFS 中央値及びベムラフェニブ群に対する PFS の HR で既存療法であるダブラフェニブとトラメチニブの併用療法を数値的に上回っていた．さらに，CMEK162B2301 試験における Combo 450 群の OS 中央値は 33.6 カ月，ベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.61（95%CI：0.47～0.79）であったのに対し，MEK116513 試験における既存療法のダブラフェニブとトラメチニブの併用療法群の OS 中央値は 25.6 カ月，ベムラフェニブ群に対する OS の HR は 0.66（95%CI：0.53～0.81）であり [48]，Combo 450 群は，OS 中央値及びベムラフェニブ群に対する OS の HR で既存療法であるダブラフェニブとトラメチニブの併用療法群を数値的に上回っていた．なお，MEK116513 試験及び CMEK162B2301 試験における対照薬ベムラフェニブ単剤療法の PFS 中央値はいずれも 7.3 カ月，OS 中央値は 18 カ月及び 16.9 カ月であり，類似していた [24] [48]．このことから，既存療法であるダブラフェニブとトラメチニブの併用療法と同等以上の有効性が期待できると考える．

日本人の有効性に関して，CMEK162B2301 試験 Part 1 における Combo 450 群の ORR（BIRC 判定）は 33.3%（1/3 名）（95%CI：0.8～90.6），ORR（実施医療機関の医師判定）は 66.7%（2/3 名）であった．Combo 450 群の日本人 3 名の最大腫瘍縮小率（BIRC 判定）はそれぞれ 44.4%，51.6%及び 50.3%であった．日本人でも Combo 450 群において PR が認められ，日本人 3 名全員で腫瘍径の縮小が認められたことより，encorafenib と binimetinib の併用療法は日本人においても有効であると考えられた．

以上より，予後不良を示す悪性度の高い疾患である BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫において，encorafenib と binimetinib の併用療法は，ベムラフェニブと比較して無増悪生存期間を延長することが検証され，全生存期間を有意に延長した．さらに，既存療法であるダブラフェニブとトラメチニブの併用療法と同等以上の有効性をもたらすことが期待できる．また，encorafenib と binimetinib の併用療法では，臨床現場で問題となっているダブラフェニブとトラメチニブの併用療法に伴う発熱による患者への身体的負担が少ないことが期待できると考えた．

2.5.6.2 リスク

切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）で得られた安全性の結果を踏まえ，encorafenib と binimetinib の併用投与のリスクを以下に示す．

CMEK162B2301 試験 Part 1 における治験薬への曝露期間の中央値は，Combo 450 群で 51.2 週間，encorafenib 群で 31.4 週間，ベムラフェニブ群で 27.1 週間であり，Combo 450 群の曝露期間の中央値は，encorafenib 群及びベムラフェニブ群における曝露期間の中央値よりも長かった．一方，Combo 450 群，encorafenib 群及びベムラフェニブ群で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は，それぞれ 57.8%（111/192 名），66.1%（127/192 名）及び 63.4%（118/186 名），重篤な有害事象は，34.4%（66/192 名），33.9%（65/192 名）及び 37.1%（69/186 名）並びに投与中止に至った有害事象は，12.5%（24/192 名），14.1%（27/192 名）及び 16.7%（31/186 名）であり，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で低かった．Combo 450 では，encorafenib 単剤又はベムラフェニブ単剤と比較して MEK 阻害薬の毒性により重症化する事象（後述）もあるが，適切なモニタリング及び用量調節によりほとんどは管理可能であり，Combo 450 の全体的な安全性プロファイルは，encorafenib 単剤又はベムラフェニブ単剤と比較して良好な忍容性を示した．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群の日本人集団において，有害事象は 3 名（100%），重篤な有害事象は 1 名（33.3%）に認められ，発現率は全体集団と同程度であった．Grade 3 又は 4 の有害事象は 2 名（66.7%）に認められた．その内訳は，貧血及び好中球減少症の各

1 名（33.3%）であり，いずれも Combo 450 との因果関係が否定されなかった．貧血は重篤な有害事象と判断されたが，回復しており管理可能であった．好中球減少症の転帰は未回復であったが，Grade 4 をピークとし，最終観察時点で Grade 3 であった．重篤な有害事象と判断されなかったことから，臨床的に問題となる重大な事象ではないと判断した．投与中止に至った有害事象は 1 名（33.3%）に認められ，前述の好中球減少症であった．Grade 3 又は 4 の有害事象は適切なモニタリング及び用量変更により管理可能であった．

以上より，encorafenib と binimetinib の併用療法は，既存薬であるベムラフェニブと比較して良好な安全性プロファイルを示し，日本人においても忍容であると考える．

国内外の臨床試験で得られたこれまでの安全性情報を踏まえ，encorafenib 及び binimetinib に関する安全性上で重要なリスクについて以下に示す．

1．皮膚新生物

皮膚新生物（cuSCC，BCC 等）は，BRAF 阻害剤のクラスエフェクトとして知られており，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，cuSCC は，全体で 2.6%（5/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．cuSCC は，いずれも Grade 1 又は 2 であり，休薬又は用量変更，並びに投与中止を要した被験者は認められなかった．また，BCC は，全体で 1.6%（3/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．BCC は，いずれも Grade 1 又は 2 であり，投与中止を要した被験者は認められなかった．臨床試験では，早期に発見し，切除術を施すことにより管理可能であったことから，休薬、減量することなく治療を継続することが可能と考える．早期に発見するためには，臨床医によるモニタリングだけでなく，新たな皮膚病変に気付いた場合には，速やかに申し出るように患者を指導する必要がある．

2．眼障害

網膜障害（漿液性網膜症及び網膜静脈閉塞等）は MEK 阻害剤，ぶどう膜炎は BRAF 阻害剤のクラスエフェクトとして知られており，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，漿液性網膜症は，全体で 19.8%（38/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．Grade 3 又は 4 の漿液性網膜症は 2.6%（5/192 名）に認められ，休薬又は用量変更の措置が必要であった漿液性網膜症は 5.7%（11/192 名）に認められたが，投与中止に至った被験者は認められなかった．CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，網膜静脈閉塞は認められなかったが，

encorafenib と binimetinib を併用投与した 690 名（Combo 投与併合集団：433 名，CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群：257 名）においては，0.1%（1/690 名）に認められた．CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，ぶどう膜炎は，全体で 3.6%（7/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．Grade 3 又は 4 のぶどう膜炎は 0.5%（1/192 名）に認められたが，投与中止に至った被験者は認められなかった．

臨床試験において，漿液性網膜症は全般的に可逆的であったことから，binimetinib を休薬又は減量することで管理可能であると考える．また，臨床試験において，ぶどう膜炎のほとんどが Grade 1 又は 2 であり，encorafenib を休薬又は減量することで管理可能であると考える．さらに，臨床試験において，網膜静脈閉塞の発現頻度は低かったが，発現した場合は失明の恐れがあるため，binimetinib の投与を中止する必要がある．

これらの眼障害は，重症化すると患者の QOL を損ねる可能性がある．encorafenib 及び binimetinib の投与開始前及び投与期間中には，眼科検査を定期的に実施し，慎重にモニタリングするとともに，眼の症状や徴候に気付いた場合には，速やかに申し出るように患者を指導することが必要である．また，網膜静脈閉塞の既往歴のある患者に binimetinib を投与した際に，網膜静脈閉塞が再発する可能性が否定できないため，特に入念な注意喚起とモニタリングが必要である．

3．左室機能不全

左室機能不全は，MEK 阻害剤のクラスエフェクトとして知られており，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，左室機能不全は，全体で 7.8%（15/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．Grade 3 又は 4 の左室機能不全は 1.6%（3/192 名）に認められ，休薬又は用量変更の措置が必要であった左室機能不全は 6.3%（12/192 名）に認められたが，投与中止に至った被験者は認められなかった．心不全を管理する上で，LVEF をマルチゲートスキャン及び心エコーにより頻回にモニタリングを行うことが重要である．encorafenib 及び binimetinib の投与開始前には心エコーなどで心機能を確認し，投与期間中においては左室駆出率がベースラインから 10%以上低下かつ施設基準値下限を下回った場合，binimetinib を休薬し，回復した後は，binimetinib を減量した上で再開するとともに患者の状態を慎重に観察することで管理可能であると考える．また，症状や徴候に気付いた場合には，速やかに申し出るように患者を指導することが必要である．

4．肝機能検査異常

肝機能検査異常は，MEK 阻害剤単剤及び BRAF 阻害剤との併用療法において高頻度で報告されており，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，AST 増加及び ALT 増加は，全体でそれぞれ 26.6%（51/192 名）及び 29.2%（56/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．そのうち，Grade 3 又は 4 の AST 増加及び ALT 増加は，全体でそれぞれ 2.6%（5/192 名）及び 5.7%（11/192 名）に認められた．なお，Combo 450 群におけるビリルビン上昇は，0.5%（1/192 名）に Grade 2 の重症度で認められたが，Hy の法則には該当しなかった．

肝機能検査異常を管理する上で，encorafenib 及び binimetinib の投与開始前及び投与期間中には，AST 及び ALT 等の肝トランスアミナーゼ値を定期的に評価し，異常が認められた場合は，encorafenib 及び binimetinib の休薬，減量又は投与を中止するなど，適切な処置を行う必要がある．

5．横紋筋融解症

横紋筋融解症は，MEK 阻害剤に関連する注目すべき有害事象であり，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，横紋筋融解症は，全体で 0.5%（1/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．Combo 450 群の 1 名で発現した横紋筋融解症は Grade 3 であり，投与中止に至った．このように，発現頻度は低いものの，横紋筋融解症の発現は治療継続に影響を与える有害事象であり，モニタリングにより重症化を防ぐことが重要である．encorafenib 及び binimetinib の投与開始前及び投与期間中には，血中 CK 値，血中クレアチニン値，血中及び尿中ミオグロブリン値の推移を定期的に評価し，変動が認められた場合は速やかに十分な輸液を投与する等の措置が重要と考えられる．また，重症化した場合は，binimetinib を減量，休薬又は投与を中止するなど，適切な処置を行う必要がある．臨床検査値の評価と平行し，筋肉症状や脱力感等の横紋筋融解症の徴候と考えられる症状の発現を早期に発見するため，患者自身にもこのような症状の発現を認めた場合は速やかに申し出るように指導しておくことが必要である．

6．高血圧

高血圧は，MEK 阻害剤のクラスエフェクトとして知られており，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，高血圧は，全体で 11.5%（22/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．Grade 3 又は 4 の高血圧は 5.7%（11/192 名）に認

められ，休薬又は用量変更の措置が必要であった高血圧は 2.6%（5/192 名）に認められたが，投与中止に至った被験者は認められなかった．binimetinib 単剤又は encorafenib と binimetinib との併用投与を行ったその他の臨床試験において，高血圧の発症又は合併症の高血圧の悪化が報告され，一部の患者で高血圧クリーゼを引き起こした事例も報告されている．高血圧を管理する上で，encorafenib 及び binimetinib の投与開始前及び投与期間中には，血圧の推移等に十分注意し，異常が認められた場合は速やかに対症療法を実施し，重症化させないように対処する必要がある．また，高血圧クリーゼが認められた場合には，休薬，減量又は投与を中止するなど，適切な処置を行う必要がある．

7．出血

出血は，binimetinib 及び他の MEK 阻害剤の臨床試験において発現が報告されていることから，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，出血は，全体で 18.8%（36/192 名）に認められ，日本人では 66.7%（2/3 名）に認められた．主な出血の有害事象の発現率は，直腸出血を含む消化管出血が 4.2%（8/192 名），血便出血が 3.1%（6/192 名）及び痔出血が 1.0%（2/192 名）であり，Grade 3 又は 4 の出血は 3.1%（6/192 名）に認められた．また，既存の脳転移巣の進行又は新規に脳に出現した転移巣に関連した致死的な頭蓋内出血が 1.6%（3/192 名）に認められた．日本人に認められた出血は，痔出血及び子宮出血であったが，いずれも Grade 1 又は 2 であり，臨床的に問題となる事象ではなかった．臨床試験において認められた出血の多くは Grade 1 又は 2 であったが，致死的な出血も発現していることから，出血に関連する症状及び徴候について十分にモニタリングすることで早期発見に努めることが重要である．また，出血が認められた場合には，速やかに適切な処置を行うように注意喚起する必要がある．

8．間質性肺疾患／肺臓炎

間質性肺疾患／肺臓炎は，binimetinib 及び他の MEK 阻害剤の臨床試験において発現が報告されていることから，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，間質性肺疾患／肺臓炎は，全体で 0.5%（1/192 名）に認められ，日本人では認められなかった．Combo 450 群の 1 名で発現した間質性肺疾患／肺臓炎は Grade 2 であり，投与中止には至らなかった．臨床試験で発現した間質性肺疾患／肺臓炎は，低頻度であり転帰は回復に至ったが，重症度によっては生命を脅かす事象である．そのため，間質性肺疾患／肺臓炎が発現した場合は，重症化する前に

binimetinib を休薬する必要がある．軽快した後は，binimetinib を減量した上で再開するとともに患者の状態を慎重に観察することで管理可能であると考える．また，呼吸困難，咳嗽等の症状の発現及び胸部 X 線検査の実施等を通じて注意深く観察し，このような症状を認めた場合は速やかに申し出るように患者を指導しておくことが必要である．

9．静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺塞栓症等）は，binimetinib 及び他の MEK 阻害剤の臨床試験において発現が報告されていることから，encorafenib と binimetinib の併用療法においても注意が必要な有害事象である．

CMEK162B2301 試験の Combo 450 群において，静脈血栓塞栓症は，全体で 5.7%（11/192 名）に認められたが，日本人では認められなかった．Grade 3 又は 4 の静脈血栓塞栓症は 1.6%（3/192 名）に認められたが，投与中止に至った被験者は認められなかった．また，静脈血栓塞栓症のうち肺塞栓症は，全体で 3.1%（6/192 名）に認められたが，日本人では認められなかった．Grade 3 又は 4 の肺塞栓症は 1.0%（2/192 名）に認められたが，投与中止に至った被験者は認められなかった．臨床試験で発現した Grade 3 又は 4 の静脈血栓塞栓症は低頻度であったが，重症度によっては生命を脅かす事象である．そのため，静脈血栓塞栓症が発現した場合は，重症化する前に binimetinib を休薬する必要がある．軽快した後は，binimetinib を減量した上で再開するとともに患者の状態を慎重に観察することで管理可能であると考える．また，息切れ，胸痛，四肢の浮腫等の症状の発現について注意深く観察し，このような症状を認めた場合は速やかに申し出るように患者を指導しておくことが必要である．

2.5.6.3　ベネフィット・リスク評価

近年，日本において BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する様々な薬物療法が承認されてきたが，安全管理上の問題により治療を継続できない場合があるなど，より有用な薬剤開発の必要性は依然として高い．

CMEK162B2301 試験の成績から，encorafenib と binimetinib の併用療法は，ベムラフェニブ単剤療法と比較して PFS を延長することが検証され，OS を有意に延長した．直接的な比較はできないが，その結果からは，既存療法であるダブラフェニブとトラメチニブの併用療法と同等以上の有効性をもたらすことが期待できる．また安全性の面では，encorafenib と binimetinib の併用療法は，ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法で問題となっている発熱による患者への身体的負担が少なく，BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する新たな治療選択肢になると考える．

BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対し，encorafenib と binimetinib の併用療法の安全性プロファイルは，encorafenib 単剤又はベムラフェニブ単剤と比較して良好な忍容性を示した．Encorafenib と binimetinib の併用投与で認められる有害事象は，定期的なモニタリング及びリスクに対する患者への適切な指導に加え，休薬，減量又は投与を中止するなど，適切な処置を行うことで概ね管理可能であり，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識及び経験を有する医師のもとで適正使用されることにより，リスクを最小限に抑えることが可能であると考える．

以上より，BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する encorafenib 及び binimetinib の併用療法のベネフィットはリスクを上回ると考えられ，当該疾患に対して有益な治療選択肢になると考えた．

2.5.7 参考文献

1） Berwick M, Halpern A. Melanoma epidemiology. Curr Opin Oncol. 1997;9:178-82.

2） 高田実．メラノーマ研究の最近の進歩．信州医学雑誌．2007 Feb 10 ;55(1):3-9.

3） Stevens NG, Liff JM, Weiss NS. Plantar melanoma: is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? Int J Cancer. 1990;45:691-3.

4） Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11.

5） 石原和之，斎田俊明，山本明史．悪性黒色腫の発生数に関する全国アンケート（1992～1998 年）．Skin Cancer. 2000;15:7-14.

6） 財団法人 がん研究振興財団．がんの統計’11.

7） Panka DJ, Atkins MB, Mier JW. Targeting the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in the Treatment of Malignant Melanoma. Clin Cancer Res. 2006 Apr 1;12(7 Pt 2):2371s-5s.

8） Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002 Jun 27 ; 417(6892): 949-54

9） Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, Oguchi M, Murata H, Goto Y, et al. Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. J Dermatol Sci. 2012 Jun;66(3):240-2.

10） Sasaki Y, Niu C, Makino R, Kudo C, Sun C, Watanabe H, et al. BRAF point mutations in primary melanoma show different prevalences by subtype. J Invest Dermatol. 2004; 123(1):177-83.

11） Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. J Clin Oncol. 2012 Jul 10; 30(20):2522-9.

12） Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. Cancer. 2012 Aug 15; 118(16):4014-23.

13） Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1239-46.

14） National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, Version 1.2018.

15） 一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会．悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引 version 1. 2016. Skin Cancer. 2017;32(1):1-5.

16） Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2015 Jun 10;33(17):1889-94.

17） Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 26; 363(9):809-19.

18） Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600- mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012 Feb 23; 366(8):707-14.

19） 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 Jun 30; 364(26):2507-16.

20） McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323-32.

21） Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28; 380(9839):358-65.

22） Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012 Jul 12; 367(2):107-14.

23） Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1877-88.

24） Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9.

25） Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2; 373(1):23-34.

26） Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-60.

27） Samatar AA, Poulikakos PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2014 December;13:928-42.

28） Lito P, Rosen N, Solit DB. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. Nat Med. 2013 November;19:1401-9.

29） Alcalá AM, Flaherty KT. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: clinical trials and mechanisms of resistance. Clin Cancer Res. 2012 January;18(1):33-9.

30） Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulikakos PI. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. Nat Rev Cancer. 2017 November 1;17(11):676-91

31） Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. 2004 March 19;116(16):855-67.

32） Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. Cancer Discov. 2014 January;4(1):80-93.

33） Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. Lancet Oncol. 2013 January;14(1):e11-8.

34） Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D. BRAF, MEK and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management. Chin Clin Oncol. 2014 September;3(3):29.

35） Carnahan J, Beltran PJ, Babij C, Le Q, Rose MJ, Vonderfecht S, et al. Selective and potent Raf inhibitors paradoxically stimulate normal cell proliferation and tumor growth. Mol Cancer Ther. 2010 August;9(8):2399-410.

36） Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature. 2010 March 18;464:431-5.

37） Gibney GT, Messina JL, Fedorenko IV, Sondak VK, Smalley KS. Paradoxical oncogenesis-the long-term effects of BRAF inhibition in melanoma. Nat Rev Clin Oncol. 2013 July;10:390-9.

38） 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 Research. 2012; 72(8):3790.

39） 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）

40） 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 月作成（第 1 版）

41） Muluneh B, Buie LW, Collichio F. Vemurafenib-associated pancreatitis. Pharmacotherapy. 2013 February 22;33(4):e43-4.

42）爲政大幾．遠隔転移に対する治療（生物化学療法を含む）．日本臨床．2013;71(増刊号 4):344-8.

43）山崎直也．悪性黒色腫に対する IFNαを用いた術後補助療法．日本臨床．2013;71(増刊号 4):336-40.

44）Leung AM, Hari DM, Morton DL. Surgery for distant melanoma metastasis. Cancer J. 2012 March;18(2):176-84.

45）爲政大幾．転移性悪性黒色腫の診断と治療．日本臨床．2013;71(増刊号 4):406-10.

46）Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. J Surg Oncol. 2004 June 21;86:172-8.

47）Ascierto PA, Long GV. Progression-free survival landmark analysis: a critical endpoint in melanoma clinical trials. Lancet Oncol. 2016;17(8):1037-9.

48）Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. Eur J Cancer 2015 September;51(Suppl. 3):S720-3.