2.7.6.18 An Open-Label, Two-Part Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Posaconazole and Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of Encorafenib in Healthy Adult Subjects（ARRAY-818-105 試験）（評価資料）

2.7.6.18.1 試験方法の概要

表 2.7.6.18-1 試験方法の概要（ARRAY-818-105 試験）

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, Two-Part Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Posaconazole and Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of Encorafenib in Healthy Adult Subjects
治験実施計画書番号	ARRAY-818-105
治験実施医療機関	米国／1 施設
公表文献	なし
治験期間	Part 1： 治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日） Part 2： 治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	Part 1 主要目的：健康成人に encorafenib を単回経口投与したときの薬物動態に対する posaconazole 反復経口投与の影響を評価する． 副次目的：健康成人に対する encorafenib（単回経口）単剤投与並びに encorafenib（単回経口）及び posaconazole（反復経口）併用投与の安全性及び忍容性を評価する． Part 2 主要目的：健康成人に encorafenib を単回経口投与したときの薬物動態に対するジルチアゼム反復経口投与の影響を評価する． 副次目的：健康成人に対する encorafenib（単回経口）単剤投与並びに encorafenib（単回経口）及びジルチアゼム（反復経口）併用投与の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	非盲検，2 パート 2 期，固定順序試験
治験方法	本試験は 2 パートからなり，それぞれ非盲検，2 期，固定順序試験であった．本試験の目的は健康成人を対象に encorafenib を単回経口投与したときの薬物動態に対する posaconazole 及びジルチアゼムの反復経口投与の影響を評価することであった．2 つのパートは同時に実施された．本試験は米国の単一施設で実施された． 各パートに 16 名の健康な非喫煙成人男女を登録した（計 32 名）．被験者はいずれか 1 つのパートにのみ参加した． Part 1 期間 1 の Day 1 に encorafenib（単剤）を単回経口投与した後，72 時間まで薬物動態用の血液検体を採取した．期間 2 では posaconazole BID（約 12 時間ごと）を 9 日間連日投与し（Day 1～Day 9），Day 7 に posaconazole と encorafenib（単回経口）を併用投与した（encorafenib＋posaconazole）．Day 7 の encorafenib 投与後の 72 時間まで encorafenib の薬物動態用の血液検体を採取した．期間 1 の投与と期間 2 の初回投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた． Part 2 期間 1 の Day 1 に encorafenib（単剤）を単回経口投与した後，72 時間まで薬物動態用の血液検体を採取した．期間 2 ではジルチアゼム QD（約 24 時間ごと）を 4 日間連日投与し（Day 1～Day 4），Day 2 にジルチアゼムと encorafenib（単

	回経口）を併用投与した（encorafenib＋ジルチアゼム）．Day 2 の encorafenib 投与後 72 時間まで encorafenib の薬物動態用の血液検体を採取した．期間 1 の投与と期間 2 の初回投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた． Part 1 及び Part 2 両パートの期間 1 では，被験者は Day -1 の実施医療機関（CRU）より指定された時刻から 48 時間後の採血及び／又は Day 3 の試験手順終了まで入院した． Part 1 の期間 2 では，被験者は Day -1 の CRU より指定された時刻から 72 時間後の採血及び／又は Day 10 の試験手順終了まで入院した． Part 2 の期間 2 では，被験者は Day -1 の CRU により指定された時刻から 48 時間後の採血及び／又は Day 4 の試験手順終了まで入院した．被験者は治験実施計画書記載のとおり，試験手順のため再来院した． 安全性は試験期間をとおして，臨床検査の反復評価によりモニターした． 被験者は，治験依頼者の判断により，新たに追加可能とした． 治験スケジュールを表 2.7.6.18-2（Part 1）及び表 2.7.6.18-3（Part 2）に示した．
被験者数	登録時： ・ Part 1：16 名 ・ Part 2：16 名 解析時： ・ PK Population：32 名 ・ Safety Population：32 名 登録された 32 名のすべての被験者が試験を終了した．
対象	健康成人
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす者を登録した． 1. スクリーニング時に 18～60 歳の健康な成人男女又は妊娠する可能性のない成人女性 2. 治験薬投与開始前に 3 カ月以上ニコチン含有製品の使用歴がない非喫煙者 3. スクリーニング時の体格指数（BMI）≧18.5 kg/m^2 及び≦32.0 kg/m^2 4. 既往歴，身体的検査，臨床検査プロファイル，バイタルサイン及び心電図が臨床的に重要でないと実施医療機関の医師により判断された医学的に健康な者 5. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である者 a. 収縮期血圧：≧90 mmHg 及び≦140 mmHg（座位） b. 拡張期血圧：≧40 mmHg 及び≦90 mmHg（座位） c. 脈拍数：≧40 回／分（bpm）及びかつ≦99 回／分（bpm）（座位） 6. 治験薬の投与開始 6 カ月以上前に以下に示すいずれかの女性避妊手術を受けた妊娠する可能性のない女性 a. 子宮鏡下避妊術 b. 両側卵管結紮術又は両側卵管摘出術 c. 子宮摘出術 d. 両側卵巣摘出術［卵胞刺激ホルモン（FSH）値による確認を実施］ 又は閉経後の女性で，治験薬の投与開始前に 2 年以上の無月経及び閉経状態に一致する血清 FSH 値を示すと実施医療機関の医師により判断された者 7. 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 90 日までの間に殺精子剤とともにコンドームを使用する又は性交を控えることに同意し，かつこの期間中に妊娠させない又は精子を提供しないことに同意した精管切除していない男性．治験薬投与開始から治験薬投与終了後 90 日までの間に精液を介した治験薬の送達を避けるために，性交中にコンドームを使用することに同意した精管切除した男性 8. 経口薬の投与が可能な者 9. 同意説明文書の内容を理解し，治験実施計画書を自主的に遵守する意思及び能力がある者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した． Part 1 及び Part 2 1. スクリーニング来院時に精神的，法的に意思決定能力がなかった又は重大な情緒的問題があった者若しくは治験実施中にそれらが予期された者 2. 臨床的に重要な医学的若しくは精神医学的状態又は疾患の既往歴若しくは

	所見を有すると実施医療機関の医師により判断された者 3. 治験の結果の解釈を妨げる可能性又は治験への参加により被験者に更なるリスクがもたらされる可能性があると実施医療機関の医師により判断された疾患の既往歴を有する者 4. スクリーニング時に QTcF 間隔が＞460 ms（男性）又は＞480 ms（女性）を示した者又は実施医療機関の医師若しくは医師に指名された者により臨床的に重要である異常な心電図所見が認められた者 5. 治験薬，その類縁化合物若しくは添加物に対する過敏反応又は特異的反応の既往歴又は所見を有する者 6. 治験薬の吸収に影響を与える可能性のある状態（吸収不良症候群，炎症性腸疾患，胃切除，胃出血，胃バイパス，胆嚢摘出術など）を有する者 7. 妊娠する可能性のある女性 8. 妊娠中又は授乳中の女性 9. スクリーニング時又は入院時に尿中薬物又は尿中アルコール検査で陽性を示した者 10. 治験薬の投与開始前 2 年以内にアルコール中毒若しくは薬物乱用の既往歴又は所見を有する者 11. スクリーニング時又は各入院時の尿中コチニン検査で陽性を示した者 12. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス，B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス検査で陽性を示した者 13. 治験薬の投与開始前 7 日以内に活動性感染症状又は発熱性疾患（消化管，気管支肺，泌尿など）の所見を有する者 14. 以下に示す医薬品の使用を控えることができない又は使用が予期される者 ・ 治験薬の投与開始前 14 日から治験中にかけて，処方薬，市販薬（特に H2 受容体拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬），ビタミン類，漢方薬及び栄養補助食品，グレープフルーツ／グレープフルーツ含有製品，並びにダイダイ／ダイダイ含有製品などの使用．試験期間中のアセトアミノフェン（24 時間につき 1 g まで）及びイブプロフェン（24 時間につき 800 mg まで）の使用は許容した． ・ 治験薬の投与開始 28 日前から治験中に，セイヨウオトギリソウなどのチトクローム P450（CYP）及び／又は P-糖蛋白質の強力な誘導剤として知られる医薬品の使用．治験薬との薬物動態学的及び薬力学的相互作用の欠如を確認するため，適切な情報を実施医療機関の医師又は医師に指名された者に相談することとした． 15. 治験薬の投与開始前 28 日以内及び治験中に治験に適さない食事を摂取したと実施医療機関の医師により判断された者 16. 以下に示す基準により定義される起立性低血圧症が認められる者 ・ 収縮期血圧の＞20 mmHg の下降又は拡張期血圧の＞10 mmHg の下降，かつ脈拍数の＞20 bpm の上昇（立位） ・ バイタルサインを問わない起立性低血圧の臨床所見／症状（めまい，失神など） 17. 治験薬の投与開始前 56 日以内に献血を行った又は大量に失血した者 18. 治験薬の投与開始前 7 日以内に血漿供血を行った者 19. 網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴又は所見を有する若しくは RVO の危険因子を有する者（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症，過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴など） 20. 治験薬の投与開始前 28 日以内に別の治験に参加した者．28 日間とは前試験の最終採血日又は投与日のいずれか遅い日から本試験の期間 1 の Day 1 までの期間とした． 21. 別の治験で以前に encorafenib の投与を受けた者 <u>Part 1 のみ</u> 22. 以下に示す医学的状態の既往歴又は所見を有する者 ・ 実施医療機関の医師により臨床的に重要であると判断された心室機能不全又はトルサード・ド・ポアントの危険因子（心不全，心筋症，QT 延長症候群の家族歴など） ・ スクリーニング時又は入院時に実施医療機関の医師により臨床的に重要であると判断された未補正の低カリウム血症（カリウム値＜3.7）及

	び／又は低マグネシウム血症（マグネシウム値＜1.9） Part 2 のみ 23. 実施医療機関の医師により臨床的に重要であると判断された重度の消化管狭窄症（病原性又は医原性）の既往歴又は所見を有する者 24. 臨床的に重要な洞不全症候群の既往歴を有する者 25. 実施医療機関の医師により臨床的に重要であると判断された第二又は第三度房室（AV）ブロックの所見を有する者
被験薬 用量及びロット番号	encorafenib：50 mg カプセル剤 ロット番号：DP-ARR15-122-G NOXAFIL®（posaconazole）：経口懸濁液 200 mg/5 mL ロット番号：M014030 ジルチアゼム：ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 240 mg ロット番号：ML7251
投与方法	Part 1 期間 1：Day 1 の Hour 0 に encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を投与した． 期間 2：posaconazole 400 mg（40 mg/mL の経口懸濁液 10 mL）を約 12 時間ごとに 9 日間投与し，Day 7 の Hour 0 に posaconazole と encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を併用投与した． 期間 1 では，一晩絶食した後に encorafenib を約 240 mL の水とともに経口投与した．期間 2 では，経口投与用注射器を用いて食後に posaconazole を投与した（一晩絶食した後に posaconazole を投与した Day 7 の朝を除く）．Posaconazole 投与後に注射器を水で 2 回洗浄し，その洗浄水も被験者に投与した．各洗浄時に注射器に流した水は投与した薬剤の容量とほぼ同じであった．各 posaconazole 投与時に投与用及び洗浄用に約 240 mL の水が提供された．被験者は洗浄水を摂取した後，残りの水を 2 回口に含んで（口腔内に残存する posaconazole 液をすべて洗い流すように）口の中をゆすいでから飲み込んだ．期間 2 の Day 7 の朝に posaconazole を投与した直後に encorafenib を残りの水とともに経口投与した． Part 2 期間 1：Day 1 の Hour 0 に encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を投与した． 期間 2：ジルチアゼム 240 mg（1 カプセル 240 mg XR）を約 24 時間ごとに 4 日間投与し，Day 2 の Hour 0 に posaconazole と encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を併用投与した． すべての治験薬は一晩絶食した後に 240 mL の水とともに経口投与した．
治験期間	各被験者の総試験期間は，スクリーニング期間を含めて約 7 週間であった．各パートは 4～10 日間の 2 つの投与期間から構成され，両投与間に 7 日間以上の休薬期間を設けた．
併用療法	治験薬の投与開始 14 日前（セイヨウオトギリソウ などの CYP 誘導剤及び P-糖蛋白質誘導剤については 28 日前）から治験中に，処方薬や一般用医薬品（市販薬，特に H2 受容体拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬などを含む），ビタミン類，漢方薬又は栄養補助食品を使用した被験者はいなかった．実施医療機関の医師の判断により，試験期間にアセトアミノフェン（24 時間につき 1 g まで）及びイブプロフェン（24 時間につき 800 mg まで）を使用してもよいこととした．
評価基準	薬物動態： 期間 1 の Day 1 及び期間 2 の Day 7 又は Day 2 から 72 時間にわたって，Part 1 及び Part 2 の encorafenib 薬物動態用サンプルを採取した．薬物動態パラメータには適宜 AUC24h，AUClast，AUCinf，AUC%extrap，Cmax，Tmax，Kel，T1/2，CL/F，Vz/F などを含めた． 安全性： 有害事象，身体的検査，眼科学的検査［眼圧検査，スネレン視力検査，アムスラー（左眼及び右眼）検査など］，バイタルサイン，起立性バイタルサイン，心電図及び臨床検査を評価し，安全性を確認した．
統計的手法	薬物動態： 血漿中 encorafenib 濃度を一覧表に示し，各パート内の各投与群の採血時点ごとに要約統計量［被験者数（n），算術平均値，標準偏差値（SD），変動係数

	（CV％），標準誤差（SEM），最小値，中央値，最大値，幾何平均値（GM），幾何変動係数（GCV）及び95％信頼区間（CI）］を算出した． 血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（必要に応じて AUC24h，AUClast，AUCinf，AUC%extrap，Cmax，Tmax，Kel，T1/2，CL/F 及び Vz/F）を各パート内の投与群ごとに一覧表に示し，要約統計量（n，mean，SD，CV％，SEM，最小値，中央値，最大値，GM，GCV 及び 95％CI）を用いて要約した． <u>Part 1</u> 主要評価項目： Part 1 の主要評価項目を評価するため，薬物動態パラメータ（AUC24h，AUClast，AUCinf 及び Cmax）を自然対数変換し，分散分析（ANOVA）を実施した．投与を固定効果，被験者を変量効果とする ANOVA により解析した．最小二乗平均値（LSM），各 encorafenib 投与の LSM の差及びその差の標準誤差を算出した．LSM の比率（GMR）は各 encorafenib 投与の LSM の差を指数変換して算出した．GMR は encorafenib 単剤投与に対する相対比率（％）で示した．また，ノンパラメトリック法を用いて Tmax の中央値の差及びその 90％CI を算出した． <u>Part 2</u> 主要評価項目： Part 2 の主要評価項目を評価するため，Part 1 と同様の分析を行った．GMR 及びその 90％CI は encorafenib 単剤投与に対する相対比率（％）で示した．また，Part 1 と同様にノンパラメトリック法を用いて Tmax の中央値の差及びその 90％CI を算出した． 安全性： 各パートのすべての安全性及び忍容性のデータをそれぞれ一覧表に示した．有害事象は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 19.0 を用いて読み替えた． 有害事象を発現した被験者数及び有害事象発現件数を，各パートで投与群及び全体で器官別大分類（SOC）の基本語（PT）ごとに要約した．有害事象を発現した被験者数及び有害事象発現件数を，投与群，重症度及び治験薬との因果関係別に要約し，各パートで各投与群別に一覧表に示した．安全性データは各パートで投与群及び評価時点別に要約した．定量的安全性データは要約統計量（n，mean，SD，最小値，中央値及び最大値）を算出し，定性的安全性データは頻度で分類した．臨床検査，バイタルサイン及び心電図の実測値及びベースラインからの変化を記述的に要約し，起立性バイタルサイン値も要約した．推測統計は実施しなかった．

表 2.7.6.18-2　治験スケジュール：Part 1（ARRAY-818-105 試験）

Study Procedures [a]	Screening [b]	Study Days in Period 1 [c]																	
Days →		-1	1													2		3	4
Hours →		C-I [d]	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	36	48	72
Administrative Procedures																			
Informed Consent	x																		
Inclusion/Exclusion Criteria	x	x																	
Medical History	x																		
Safety Evaluations																			
Physical Examination [e]	x	x																	
Height	x																		
Weight	x	x																	
Vital Signs (HR & BP)			x [f]			x		x					x			x			
Vital Signs (RR & T)	x		x [f]																
Orthostatic Vital Signs (HR & BP)	x																		
Triplicate 12-Lead ECG [g]	x		x [f]			x													
Ophthalmic Examination [h]	x																		
Hem, Serum Chem [i], and UA	x	x																	
Serum Pregnancy Test (females only)	x	x																	
Serum FSH [j]	x																		
Urine Drug and Alcohol Screen	x	x																	
Urine Cotinine Screen	x	x																	
HIV/Hepatitis Screen	x																		
Adverse Events Monitoring										x									
ConMed Monitoring	x									x									
Study Drug Administration / PK																			
Encorafenib Administration			x																
Blood for Encorafenib PK [k]			x [l]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Other Procedures																			
Confinement in the CRU										X									
Visit and Return Visit	x																		x

表 2.7.6.18-2　治験スケジュール：Part 1（ARRAY-818-105 試験）（続き 1）

Study Procedures [a]	Study Days in Period 2 [c]																										FU/EOS [m]
Days →	-1	1		2-5		6		7														8		9		10	
Hours →	C-I [d]	0	12	0	12	0	12	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	36	48	60	72	
Safety Evaluations																											
Physical Examination [e]	X																								x	x [n]
Vital Signs (HR & BP)		x [f]						x [l]			x		x					x			x [l]					
Vital Signs (RR & T)		x [f]						x [l]																		x [n]
Orthostatic Vital Signs (HR & BP)																										x [n]
Triplicate 12-Lead ECG [g]		x [f]						x [l]			x															x [n]
Ophthalmic Examination [h]																										x [n]
Hem, Serum Chem [i], and UA	X					x [l]																			x	x [n]
Serum Pregnancy Test (females only)	X																									x [n]
Urine Drug and Alcohol Screen	X																									
Urine Cotinine Screen	X																									
Adverse Events Monitoring	X																									x
ConMed Monitoring	X																									
Study Drug Administration / PK																										
Posaconazole Administration		x	x	x	x	x	x	x												x	x	x	x	x		
Encorafenib Administration								x																		
Blood for Encorafenib PK [k]								x [l]	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x [l]	x [l]	x [l]	x [l]		x	
Other Procedures																										
Confinement in the CRU	X																									
Return Visit																										x

表 2.7.6.18-2　治験スケジュール：Part 1（ARRAY-818-105 試験）（続き 2）

a. For details on Procedures, refer to Section 11 of the protocol (Appendix 16.1.1).
b. Screening occurred from Days -28 to -1 of Period 1, inclusive.
c. There was a washout period of at least 7 days between dosing in Period 1 and the first dose in Period 2.
d. Subjects were admitted to the CRU on Day -1, at the time indicated by the CRU.
e. A full physical examination was performed at screening and at the follow-up (FU)/EOS visit (or upon early termination from the study). An abbreviated physical examination was performed at each check-in and on Day 10 of Period 2. A symptom-driven physical examination may have been performed at other times, at the PI's discretion.
f. Performed within 24 hours prior to dosing.
g. All ECGs were triplicate 10-second, 12-lead ECGs. Timing and recording technique for ECGs were standardized for all subjects. Subjects were required to lie quietly in a supine position with minimal movement and minimal exposure to noise and other environmental stimuli prior to and during ECG extraction.
h. Performed for all subjects at scheduled time points. If clinically indicated during the study, an unscheduled assessment may have been conducted at any time at the discretion of the PI. All assessments which were clinically indicated were conducted by an ophthalmologist.
i. Samples for serum chemistry were obtained following a fast of at least 8 hours; however, in case of dropouts or rechecks, subjects may not have fasted for 8 hours before the serum chemistry sample was taken.
j. Only for female subjects with bilateral oophorectomy and/or postmenopausal status.
k. Any residual plasma from the PK samples was stored by the Sponsor and may have been used for future analyses (e.g., encorafenib's metabolite and/or posaconazole PK assessment).
l. Performed prior to dosing.
m. Subjects returned to the CRU approximately 7 (± 2) days after the last study drug administration for FU/EOS procedures, and to determine if any AEs had occurred since the last study visit. Subjects who terminated the study early were required to complete the FU/EOS procedures.
n. Performed at the FU/EOS visit or upon early termination from the study.

Abbreviations: BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, ConMed = Concomitant medication, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, EOS = End-of-Study, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, RR = Respiratory rate, T = Temperature, UA = Urinalysis.

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 9-1］

表 2.7.6.18-3　治験スケジュール：Part 2（ARRAY-818-105 試験）

Study Procedures [a]	Screening [b]	Study Days in Period 1 [c]																	
Days →		-1	1												2		3	4	
Hours →		C-I [d]	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	36	48	72
Administrative Procedures																			
Informed Consent	x																		
Inclusion/Exclusion Criteria	x	x																	
Medical History	x																		
Safety Evaluations																			
Physical Examination [e]	x	x																	
Height	x																		
Weight	x	x																	
Vital Signs (HR & BP)			x [f]			x		x					x			x			
Vital Signs (RR & T)	x		x [f]																
Orthostatic Vital Signs (HR & BP)	x																		
Triplicate 12-Lead ECG [g]	x		x [f]			x													
Ophthalmic Examination [h]	x																		
Hem, Serum Chem [i], and UA	x	x																	
Serum Pregnancy Test (females only)	x	x																	
Serum FSH [j]	x																		
Urine Drug and Alcohol Screen	x	x																	
Urine Cotinine Screen	x	x																	
HIV/Hepatitis Screen	x																		
Adverse Events Monitoring		X																	
ConMed Monitoring	x	X																	
Study Drug Administration / PK																			
Encorafenib Administration			x																
Blood for Encorafenib PK [k]			x [l]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Other Procedures																			
Confinement in the CRU		X																	
Visit and Return Visit	x																		x

表 2.7.6.18-3　治験スケジュール：Part 2（ARRAY-818-105 試験）（続き 1）

Study Procedures [a]	Study Days in Period 2 [c]																					FU/EOS [m]
Days →	-1	1			2													3		4	5	
Hours →	C-I [d]	0	4	6	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24	36	48	72	
Safety Evaluations																						
Physical Examination [e]	x																				x	x [n]
Vital Signs (HR & BP)		x [f]	x	x	x [l]			x		x			x	x	x			x [l]			x	
Vital Signs (RR & T)		x [f]																				x [n]
Orthostatic Vital Signs (HR & BP)																						x [n]
Triplicate 12-Lead ECG [g]		x [f]	x	x	x [l]			x					x	x				x [l]				x [n]
Ophthalmic Examination [h]																						x [n]
Hem, Serum Chem [i], and UA	x																				x	x [n]
Serum Pregnancy Test (females only)	x																					x [n]
Urine Drug and Alcohol Screen	x																					
Urine Cotinine Screen	x																					
Adverse Events Monitoring	X																					x
ConMed Monitoring	X																					
Study Drug Administration / PK																						
Diltiazem Administration		x			x													x		x		
Encorafenib Administration					x																	
Blood for Encorafenib PK [k]					x [l]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x [l]	x	x [l]	x	
Other Procedures																						
Confinement in the CRU	X																					
Return Visits																					x	x

表 2.7.6.18-3　治験スケジュール：Part 2（ARRAY-818-105 試験）（続き 2）

a. For details on Procedures, refer to Section 11 of the protocol (Appendix 16.1.1).
b. Screening occurred from Days -28 to -1 of Period 1, inclusive.
c. There was a washout period of at least 7 days between dosing in Period 1 and the first dose in Period 2.
d. Subjects were admitted to the CRU on Day -1, at the time indicated by the CRU.
e. A full physical examination was performed at screening and at the FU/EOS visit (or upon early termination from the study). An abbreviated physical examination was performed at each check-in and on Day 5 of Period 2. A symptom-driven physical examination may have been performed at other times, at the PI's discretion.
f. Performed within 24 hours prior to dosing.
g. All ECGs were triplicate 10-second, 12-lead ECGs. Timing and recording technique for ECGs were standardized for all subjects. Subjects were required to lie quietly in a supine position with minimal movement and minimal exposure to noise and other environmental stimuli prior to and during ECG extraction.
h. Performed for all subjects at scheduled time points. If clinically indicated during the study, an unscheduled assessment may have been conducted at any time at the discretion of the PI. All assessments which were clinically indicated were conducted by an ophthalmologist.
i. Samples for serum chemistry were obtained following a fast of at least 8 hours; however, in case of dropouts or rechecks, subjects may not have fasted for 8 hours before the serum chemistry sample was taken.
j. Only for female subjects with bilateral oophorectomy and/or postmenopausal status.
k. Any residual plasma from the PK samples was stored by the Sponsor and may be used for future analyses (e.g., encorafenib's metabolite and/or diltiazem PK assessment).
l. Performed prior to dosing.
m. Subjects returned to the CRU approximately 7 (± 2) days after the last study drug administration for FU/EOS procedures, and to determine if any AEs had occurred since the last study visit. Subjects who terminated the study early were required to complete the FU/EOS procedures.
n. Performed at the FU/EOS visit or upon early termination from the study.

Abbreviations: BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, ConMed = Concomitant medication, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, EOS = End-of-Study, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, RR = Respiratory rate, T = Temperature, UA = Urinalysis.

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 9-2］

2.7.6.18.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.18-4 に示した.

Part 1 に 16 名の被験者が登録され，16 名すべてが治験薬の投与を終了した.

Part 2 に 16 名の被験者が登録され，16 名すべてが治験薬の投与を終了した.

表 2.7.6.18-4 被験者の内訳（ARRAY-818-105 試験）

（Part 1）

Disposition	Overall
Dosed	16
Completed	16 (100%)
Discontinued	0 (0%)

（Part 2）

Disposition	Overall
Dosed	16
Completed	16 (100%)
Discontinued	0 (0%)

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 10-1，Table 10-2］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Part 1 及び Part 2 の人口統計学的特性の要約を，表 2.7.6.18-5 及び表 2.7.6.18-6 にそれぞれ示した.

Part 1 の被験者の年齢の中央値は 40.5 歳，男性の割合は 88%（14/16 名），白人が 88%（14/16 名）であった.

Part 2 の被験者の年齢の中央値は 40.0 歳，男性の割合は 50%（8/8 名），白人が 75%（12/16 名）であった.

表 2.7.6.18-5　人口統計学的特性の要約：Part 1（ARRAY-818-105 試験）

Trait	Category/Statistics	Overall
Gender	Female	2 (13%)
	Male	14 (88%)
Race	American Indian/Alaska Native	1 (6%)
	Asian	1 (6%)
	White	14 (88%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	11 (69%)
	Not Hispanic or Latino	5 (31%)
Age* (yrs)	N	16
	Mean	42.1
	SD	10.85
	Minimum	22
	Median	40.5
	Maximum	59
Weight (kg)	N	16
	Mean	76.94
	SD	11.817
	Minimum	58.9
	Median	76.15
	Maximum	101.7
Height (cm)	N	16
	Mean	167.1
	SD	8.34
	Minimum	153
	Median	167.0
	Maximum	182
BMI (kg/m^2)	N	16
	Mean	27.506
	SD	2.8839
	Minimum	20.09
	Median	28.190
	Maximum	30.76

BMI = Body mass index
*Age is calculated at the time of dosing.
Source: Table 14.1.3
Program: /CA17578/sas_prg/stsas/intext/t_dem.sas [redacted]20[redacted] 16:23

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 11-1］

表 2.7.6.18-6　人口統計学的特性の要約：Part 2（ARRAY-818-105 試験）

Trait	Category/Statistics	Overall
Gender	Female	8 (50%)
	Male	8 (50%)
Race	Black or African American	4 (25%)
	White	12 (75%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	9 (56%)
	Not Hispanic or Latino	7 (44%)
Age* (yrs)	N	16
	Mean	41.3
	SD	8.26
	Minimum	26
	Median	40.0
	Maximum	58
Weight (kg)	N	16
	Mean	78.80
	SD	12.157
	Minimum	56.3
	Median	76.50
	Maximum	98.0
Height (cm)	N	16
	Mean	167.6
	SD	11.85
	Minimum	146
	Median	167.5
	Maximum	193
BMI (kg/m²)	N	16
	Mean	27.938
	SD	1.7511
	Minimum	25.18
	Median	28.035
	Maximum	31.02

BMI = Body mass index
*Age is calculated at the time of dosing.
Source: Table 14.1.6
Program: /CA17578/sas_prg/stsas/intext/t_dem.sas [redacted]20[redacted] 16:23

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 11-2］

3)　治験薬の投与状況

(1)　Part 1

Part 1 に 16 名の被験者が登録され，治験薬を 1 回以上投与した．これら 16 名の被験者を安全性解析の対象とした．治験実施計画書に従い，16 名の被験者すべてに以下に示す治験薬を投与した．

- encorafenib 単剤投与：Day 1 の Hour 0 に encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を単回経口投与した．
- encorafenib＋posaconazole 併用投与：posaconazole 400 mg BID（40 mg/mL の経口懸濁液 10 mL）を 9 日間反復経口投与し，Day 7 の Hour 0 に posaconazole と encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を併用投与した．

さらに，encorafenib＋posaconazole 併用投与を以下のとおり分類した．

- posaconazole 単剤投与：Day 1～Day 6 に posaconazole 400 mg BID（40 mg/mL の経口懸濁液 10 mL）を反復経口投与した．
- encorafenib＋posaconazole 併用投与：Day 7～Day 9 に posaconazole 400 mg BID（40 mg/mL の経口懸濁液 10 mL）を反復経口投与し，Day 7 の Hour 0 に posaconazole と encorafenib 50 mg （1 カプセル 50 mg）を単回経口投与した．

（2） Part 2

Part 2 に 16 名の被験者が登録され，治験薬を 1 回以上投与した．これら 16 名の被験者を安全性解析の対象とした．治験実施計画書に従い，16 名の被験者すべてに以下に示す治験薬を投与した．

- encorafenib 単剤投与：Day 1 の Hour 0 に encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を単回経口投与した．
- encorafenib＋ジルチアゼム併用投与：ジルチアゼム 240 mg QD（1 カプセル 240 mg XR）を 4 日間反復経口投与し，Day 2 の Hour 0 にジルチアゼムと encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を併用投与した．

さらに，encorafenib＋ジルチアゼム併用投与を以下のとおり分類した．

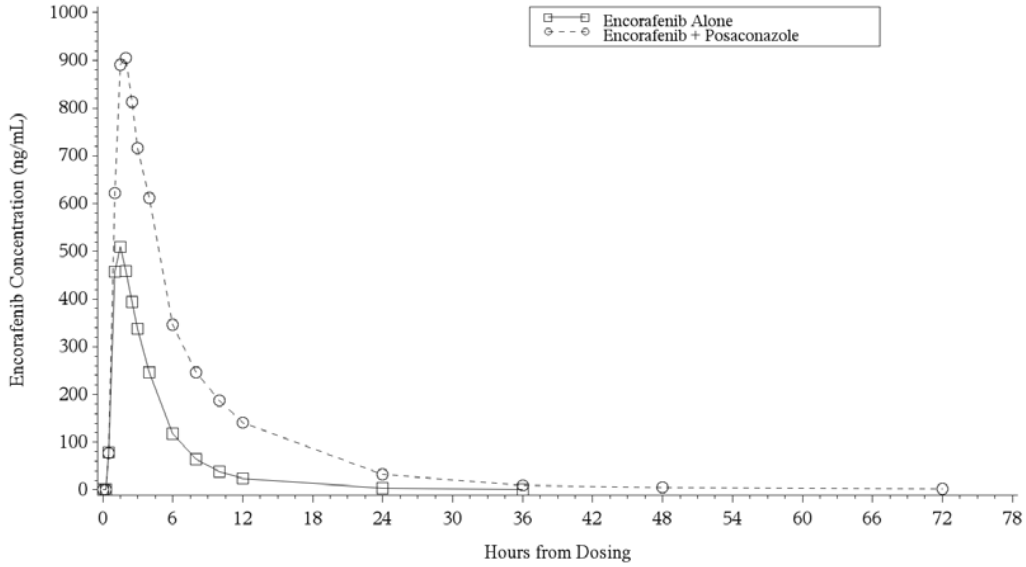
- ジルチアゼム単剤投与：Day 1 にジルチアゼム 240 mg QD（1 カプセル 240 mg XR）を単回経口投与した．
- encorafenib＋ジルチアゼム併用投与：Day 2～Day 4 にジルチアゼム 240 mg QD（1 カプセル 240 mg XR）を反復経口投与し，Day 2 の Hour 0 にジルチアゼムと encorafenib 50 mg（1 カプセル 50 mg）を単回経口投与した．

2.7.6.18.3 薬物動態の結果

2.7.6.18.3.1 Part 1

Encorafenib 50 mg（単回経口）＋posaconazole 400 mg BID（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib 濃度の推移を図 2.7.6.18-1 に示した．

図 2.7.6.18-1　encorafenib 50 mg（単回経口）＋posaconazole 400 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib 濃度の推移（算術平均値）（ARRAY-818-105 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Figure 11-1］

血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.18-7 に示した.

Encorafenib 単剤投与後と比較して，encorafenib＋posaconazole 併用投与後の血漿中の曝露量は上昇した．Encorafenib 投与後の Tmax の中央値は同程度であったが，encorafenib 単剤投与後と比較して encorafenib＋posaconazole 併用投与後の T1/2 の平均値は 3 時間延長した.

表 2.7.6.18-7　encorafenib 50 mg（単回経口）＋posaconazole 400 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-105 試験）

	Encorafenib Alone		Encorafenib + Posaconazole	
Pharmacokinetic Parameters	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	n
AUC0-24 (ng•hr/mL)	2030 (40.1)	16	5500 (35.9)	16
AUC0-last (ng•hr/mL)	2035 (40.4)	16	5785 (38.3)	16
AUC0-inf (ng•hr/mL)	2051 (40.2)	16	5812 (38.3)	16
AUC%extrap (%)	0.7649 ± 0.47174	16	0.4622 ± 0.15331	16
Cmax (ng/mL)	553.5 (32.7)	16	932.1 (31.4)	16
Tmax (hr)	1.500 (0.999, 3.00)	16	1.494 (0.996, 2.49)	16
Kel (1/hr)	0.1720 ± 0.050939	16	0.1015 ± 0.026292	16
T1/2 (hr)	4.309 ± 1.1034	16	7.264 ± 1.8634	16
CL/F (L/hr)	26.01 ± 9.0237	16	9.154 ± 3.2736	16
Vz/F (L)	160.2 ± 68.837	16	95.64 ± 49.834	16

Encorafenib Alone: A single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1
Encorafenib + Posaconazole: Multiple oral doses of 400 mg posaconazole (10 mL of 40 mg/mL oral suspension) administered BID for 9 days, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 7
n = Number of observations used in the analysis
GM = Geometric mean; GCV = Geometric coefficient of variation
Tmax is presented as Median (Minimum, Maximum).
AUC%extrap, Kel, T1/2, CL/F, and Vz/F are presented as Mean ± SD.
Source: Tables 14.2.1.5 through 14.2.1.6
Program: /CA17578/sas_prg/pksas/intext-pk-tables.sas [redacted]20[redacted]13:46

AUC0-24 = AUC24h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 11-3］

血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.18-8 に要約した．Encorafenib＋posaconazole 併用投与により，AUC が encorafenib 単剤投与後と比較して約 3 倍増加し，Cmax が 68％増加した．両投与群の Tmax に有意な差は認められなかった（p=0.3225）．

表 2.7.6.18-8　encorafenib 50 mg（単回経口）＋posaconazole 400 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-818-105 試験）

	Encorafenib Alone		Encorafenib + Posaconazole			Confidence Intervals	
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR	90% Confidence	Intra-subject CV%
AUC0-24 (ng•hr/mL)	2030	16	5500	16	270.98	244.68 - 300.10	16.58
AUC0-last (ng•hr/mL)	2035	16	5785	16	284.27	254.75 - 317.23	17.83
AUC0-inf (ng•hr/mL)	2051	16	5812	16	283.41	254.05 - 316.16	17.78
Cmax (ng/mL)	553.5	16	932.1	16	168.39	153.57 - 184.64	14.94

Encorafenib Alone: A single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1
Encorafenib + Posaconazole: Multiple oral doses of 400 mg posaconazole (10 mL of 40 mg/mL oral suspension) administered BID for 9 days, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 7
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis
Source: Table 14.2.1.13
Program: /CA17578/sas_prg/pksas/intext-pk-tables.sas [redacted]20[redacted] 13:47

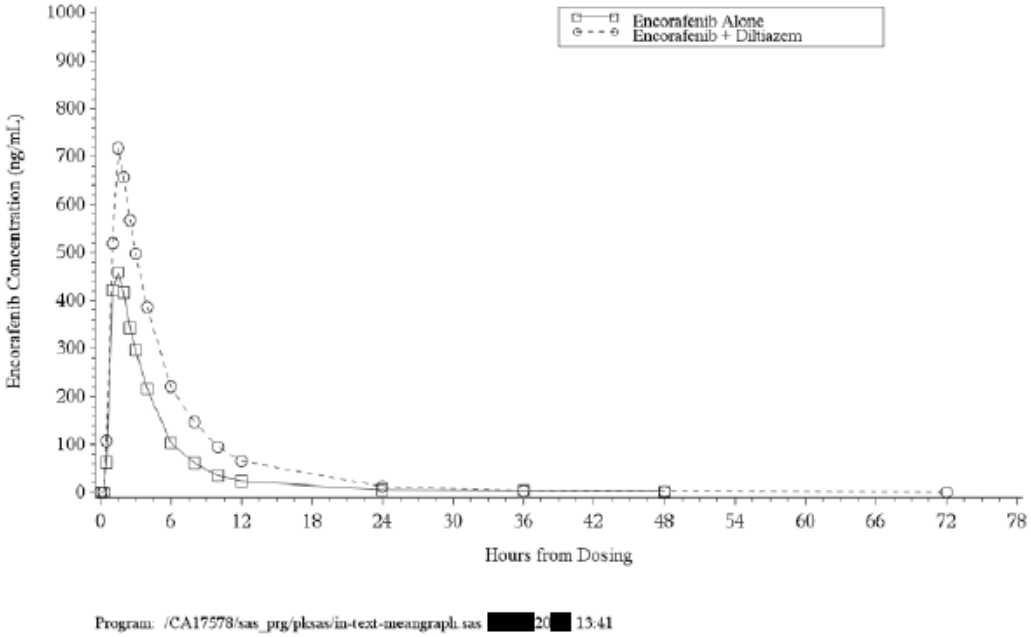
AUC0-24 = AUC24h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 11-4］

2.7.6.18.3.2　Part 2

Encorafenib 50 mg（単回経口）＋ジルチアゼム 240 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib 濃度の推移を図 2.7.6.18-2 に示した．

Encorafenib 単剤投与後と比較して，encorafenib＋ジルチアゼム併用投与後の血漿中濃度は上昇した．

図 2.7.6.18-2　encorafenib 50 mg（単回経口）＋ジルチアゼム 240 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib 濃度の推移（算術平均値）（ARRAY-818-105 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Figure 11-3］

血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.18-9 に示した．

Encorafenib 単剤投与後と比較して，encorafenib＋ジルチアゼム併用投与後の Cmax 及び AUC は上昇した．両投与群において encorafenib 投与後の Tmax の中央値及び T1/2 の平均値は同様であった．

表 2.7.6.18-9　encorafenib 50 mg（単回経口）＋ジルチアゼム 240 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-105 試験）

	Encorafenib Alone		Encorafenib + Diltiazem	
Pharmacokinetic Parameters	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	n
AUC0-24 (ng•hr/mL)	1866 (38.9)	16	3397 (46.5)	16
AUC0-last (ng•hr/mL)	1895 (39.7)	16	3495 (47.9)	16
AUC0-inf (ng•hr/mL)	1882 (42.1)	14	3511 (49.5)	15
AUC%extrap (%)	1.325 ± 1.3637	14	0.6709 ± 0.52713	15
Cmax (ng/mL)	482.3 (37.6)	16	697.7 (40.5)	16
Tmax (hr)	1.499 (0.998, 2.01)	16	1.501 (0.999, 2.50)	16
Kel (1/hr)	0.1587 ± 0.086228	14	0.1107 ± 0.046617	15
T1/2 (hr)	6.644 ± 6.0599	14	7.924 ± 4.7039	15
CL/F (L/hr)	28.99 ± 14.895	14	15.99 ± 9.1287	15
Vz/F (L)	259.8 ± 272.34	14	165.0 ± 91.345	15

Encorafenib Alone: A single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1
Encorafenib + Diltiazem: Multiple oral doses of 240 mg diltiazem hydrochloride (1 x 240 mg XR capsule) administered QD for 4 days, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 2
n = Number of observations used in the analysis
GM = Geometric mean; GCV = Geometric coefficient of variation
Tmax is presented as Median (Minimum, Maximum).
AUC%extrap, Kel, T1/2, CL/F, and Vz/F are presented as Mean ± SD.
Source: Tables 14.2.1.7 through 14.2.1.8
Program: /CA17578/sas_prg/pksas/intext-pk-tables.sas [redacted] 15:21

AUC0-24 = AUC24h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 11-5］

血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.18-10 に要約した．Encorafenib＋ジルチアゼム併用投与により AUC が encorafenib 単剤投与後と比較して約 2 倍増加し，Cmax が 45%増加した．

表 2.7.6.18-10　encorafenib 50 mg（単回経口）＋ジルチアゼム 240 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-818-105 試験）

	Encorafenib Alone		Encorafenib + Diltiazem			Confidence Intervals	
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR	90% Confidence	Intra-subject CV%
AUC0-24 (ng•hr/mL)	1866	16	3397	16	182.12	165.07 - 200.93	15.96
AUC0-last (ng•hr/mL)	1895	16	3495	16	184.44	167.71 - 202.83	15.43
AUC0-inf (ng•hr/mL)	1919	14	3511	15	183.01	164.64 - 203.42	15.93
Cmax (ng/mL)	482.3	16	697.7	16	144.67	124.14 - 168.58	25.06

Encorafenib Alone: A single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1
Encorafenib + Diltiazem: Multiple oral doses of 240 mg diltiazem hydrochloride (1 x 240 mg XR capsule) administered QD for 4 days, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 2
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis
Source: Table 14.2.1.14
Program: /CA17578/sas_prg/pksas/intext-stats-tables-mixed.sas [redacted] 20[redacted] 15:38

AUC0-24 = AUC24h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 11-6］

2.7.6.18.4　　安全性の結果

1）　安全性の要約

Encorafenib（単回経口）単剤投与又は encorafenib（単回経口）＋posaconazole 若しくはジルチアゼム（反復経口）併用投与を受けた被験者の 88%（28/32 名）に有害事象が認められた．本試験期間に重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められず，本試験のレジメンの忍容性は良好であった．有害事象の多くは，重症度が軽度（Grade 1）であった．Encorafenib 単剤投与群と比較して，encorafenib＋posaconazole 併用投与群の有害事象の発現頻度は高く，この結果は薬物動態の高曝露と一致していた．有害事象プロファイルは既知の encorafenib 安全性プロファイルと概ね一致していた．バイタルサイン，心電図，臨床検査，眼科学的検査及び身体的検査に対して，その他の安全性評価に注目すべき所見は認められなかった．

2）　有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 19.0 を用いて読み替えた．

（1） 有害事象の要約

a） Part 1

Part 1 で発現した投与群別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18-11 に，投与群別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18-12 に示した．

Part 1 の被験者に死亡の報告はなく，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった．94%（15/16 名）の被験者に 189 件の有害事象が認められ，そのうち 75%（12/16 名）が encorafenib 単剤投与後に，25%（4/16 名）が posaconazole 単剤投与後及び 94%（15/16 名）が encorafenib＋posaconazole 併用投与後に有害事象を発現した．全体で発現頻度の高かった有害事象は，紅斑 88%（14/16 名），熱感 75%（12/16 名），頭痛 69%（11/16 名），悪寒 56%（9/16 名），顔面浮腫 56%（9/16 名），そう痒症 44%（7/16 名），皮膚剥脱 44%（7/16 名），眼窩周囲浮腫 31%（5/16 名），悪心 25%（4/16 名），筋肉痛 25%（4/16 名）及び口唇のひび割れ 19%（3/16 名）であった．重症度は，175 件が軽度（Grade 1）であり，14 件が中等度（Grade 2）であった．

実施医療機関の医師により，94%（15/16 名）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断され，6%（1/16 名）は治験薬との因果関係はなしと判断された．

表 2.7.6.18-11　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 1（ARRAY-818-105 試験）

	Treatment				
TE Adverse Events*	**A**	**B1**	**B2**	**B**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
Number of Subjects With TE Adverse Events	12 (75%)	4 (25%)	15 (94%)	15 (94%)	15 (94%)
Number of Subjects Without TE Adverse Events	4 (25%)	12 (75%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
動悸	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
耳鳴	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
眼障害	4 (25%)	0 (0%)	6 (38%)	6 (38%)	6 (38%)
眼脂	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼刺激	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
眼そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼部不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼充血	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼窩周囲浮腫	3 (19%)	0 (0%)	5 (31%)	5 (31%)	5 (31%)
霧視	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
胃腸障害	2 (13%)	1 (6%)	7 (44%)	8 (50%)	8 (50%)
腹痛	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	2 (13%)
口唇のひび割れ	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)	3 (19%)	3 (19%)
下痢	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
口内乾燥	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
痔核	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
悪心	1 (6%)	0 (0%)	4 (25%)	4 (25%)	4 (25%)
直腸出血	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
嘔吐	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (63%)	1 (6%)	14 (88%)	14 (88%)	15 (94%)
悪寒	0 (0%)	0 (0%)	9 (56%)	9 (56%)	9 (56%)
顔面浮腫	4 (25%)	0 (0%)	7 (44%)	7 (44%)	9 (56%)
熱感	9 (56%)	0 (0%)	9 (56%)	9 (56%)	12 (75%)
末梢性浮腫	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
感染症および寄生虫症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
口腔ヘルペス	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0 (0%)	6 (38%)	6 (38%)	6 (38%)
関節痛	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
背部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
筋肉痛	0 (0%)	0 (0%)	4 (25%)	4 (25%)	4 (25%)

表 2.7.6.18-11　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 1（ARRAY-818-105 試験）（続き 1）

	Treatment				
TE Adverse Events*	**A**	**B1**	**B2**	**B**	**Overall**
神経系障害	8 (50%)	0 (0%)	10 (63%)	10 (63%)	11 (69%)
頭痛	8 (50%)	0 (0%)	10 (63%)	10 (63%)	11 (69%)
錯感覚	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
感覚障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
精神障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
乳頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
呼吸時疼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
湿性咳嗽	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
皮膚および皮下組織障害	8 (50%)	2 (13%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)
ざ瘡	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
水疱	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
紅斑	7 (44%)	1 (6%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)
皮膚疼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
丘疹	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
そう痒症	2 (13%)	1 (6%)	5 (31%)	6 (38%)	7 (44%)
紅斑性皮疹	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
斑状丘疹状皮疹	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
皮膚剥脱	0 (0%)	0 (0%)	7 (44%)	7 (44%)	7 (44%)
顔面腫脹	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)

Treatment A: A single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1
Treatment B1: Multiple oral doses of 400 mg posaconazole (10 mL of 40 mg/mL oral suspension) administered BID on Days 1 to 6
Treatment B2: Multiple oral doses of 400 mg posaconazole (10 mL of 40 mg/mL oral suspension) administered BID on Days 7 to 9, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 7
Treatment B: Multiple oral doses of 400 mg posaconazole (10 mL of 40 mg/mL oral suspension) administered BID for 9 days, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 7
B = B1 + B2
*Adverse events are classified according to MedDRA® Version 19.0.
If a subject has 2 or more clinical adverse events, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.
TE = Treatment-emergent

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 12-1］

表 2.7.6.18-12　投与群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 1（ARRAY-818-105 試験）

	Treatment				
TE Drug-Related Adverse Events*	**A**	**B1**	**B2**	**B**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
Number of Subjects With TE Drug-Related Adverse Events	12 (75%)	4 (25%)	15 (94%)	15 (94%)	15 (94%)
Number of Subjects Without TE Drug-Related Adverse Events	4 (25%)	12 (75%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
動悸	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
耳鳴	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
眼障害	4 (25%)	0 (0%)	6 (38%)	6 (38%)	6 (38%)
眼脂	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼刺激	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
眼そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼部不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼充血	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼窩周囲浮腫	3 (19%)	0 (0%)	5 (31%)	5 (31%)	5 (31%)
霧視	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
胃腸障害	1 (6%)	1 (6%)	7 (44%)	8 (50%)	8 (50%)
腹痛	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	2 (13%)
口唇のひび割れ	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)	3 (19%)	3 (19%)
下痢	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
口内乾燥	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
悪心	1 (6%)	0 (0%)	4 (25%)	4 (25%)	4 (25%)
嘔吐	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (63%)	1 (6%)	14 (88%)	14 (88%)	15 (94%)
悪寒	0 (0%)	0 (0%)	9 (56%)	9 (56%)	9 (56%)
顔面浮腫	4 (25%)	0 (0%)	7 (44%)	7 (44%)	9 (56%)
熱感	9 (56%)	0 (0%)	9 (56%)	9 (56%)	12 (75%)
末梢性浮腫	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
感染症および寄生虫症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
口腔ヘルペス	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0 (0%)	6 (38%)	6 (38%)	6 (38%)
関節痛	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
背部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
筋肉痛	0 (0%)	0 (0%)	4 (25%)	4 (25%)	4 (25%)
神経系障害	8 (50%)	0 (0%)	10 (63%)	10 (63%)	11 (69%)
頭痛	8 (50%)	0 (0%)	10 (63%)	10 (63%)	11 (69%)
錯感覚	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
感覚障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
精神障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)

表 2.7.6.18-12　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の投与群別発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 1（ARRAY-818-105 試験）（続き 1）

	Treatment				
TE Drug-Related Adverse Events*	**A**	**B1**	**B2**	**B**	**Overall**
乳頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
呼吸時疼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
湿性咳嗽	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
皮膚および皮下組織障害	8 (50%)	2 (13%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)
ざ瘡	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
水疱	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
紅斑	7 (44%)	1 (6%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)
皮膚疼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
丘疹	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
そう痒症	2 (13%)	1 (6%)	5 (31%)	6 (38%)	7 (44%)
紅斑性皮疹	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
斑状丘疹状皮疹	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
皮膚剥脱	0 (0%)	0 (0%)	7 (44%)	7 (44%)	7 (44%)
顔面腫脹	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)

Treatment A: A single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1
Treatment B1: Multiple oral doses of 400 mg posaconazole (10 mL of 40 mg/mL oral suspension) administered BID on Days 1 to 6
Treatment B2: Multiple oral doses of 400 mg posaconazole (10 mL of 40 mg/mL oral suspension) administered BID on Days 7 to 9, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 7
Treatment B: Multiple oral doses of 400 mg posaconazole (10 mL of 40 mg/mL oral suspension) administered BID for 9 days, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 7
B = B1 + B2
*Adverse events are classified according to MedDRA® Version 19.0.
If a subject has 2 or more clinical adverse events, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.
TE = Treatment-emergent

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 12-2］

b） Part 2

Part 2 で発現した投与群別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18-13 に，投与群別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18-14 に示した．

本試験の Part 2 の被験者に死亡又は重篤な有害事象の報告はなく，治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった．81%（13/16 名）の被験者に 51 件の有害事象が認められ，そのうち 56%（9/16 名）が encorafenib 単剤投与後，38%（6/16 名）がジルチアゼム単剤投与後及び 63%（10/16 名）が encorafenib＋ジルチアゼム併用投与後に有害事象を発現した．全体で発現頻度の高かった有害事象は，頭痛 44%（7/16 名）及び紅斑 19%（3/16 名）であった．重症度は，40 件が軽度（Grade 1）であり，11 件が中等度（Grade 2）であった．

実施医療機関の医師により，75%（12/16 名）は治験薬との因果関係が否定できないと判断され，6%（1/16 名）は治験薬との因果関係はなしと判断された．

表 2.7.6.18-13　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 2（ARRAY-818-105 試験）

	Treatment				
TE Adverse Events*	**C**	**D1**	**D2**	**D**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
Number of Subjects With TE Adverse Events	9 (56%)	6 (38%)	10 (63%)	12 (75%)	13 (81%)
Number of Subjects Without TE Adverse Events	7 (44%)	10 (63%)	6 (38%)	4 (25%)	3 (19%)
耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
耳鳴	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼障害	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	3 (19%)
眼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼瞼浮腫	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
眼窩周囲浮腫	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
胃腸障害	3 (19%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (19%)
便秘	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
消化不良	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
悪心	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)	3 (19%)
顔面浮腫	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
疲労	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
熱感	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)
疼痛	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
代謝および栄養障害	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
食欲減退	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (19%)
筋攣縮	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
筋肉痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
顎痛	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
神経系障害	3 (19%)	5 (31%)	5 (31%)	8 (50%)	8 (50%)
味覚異常	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
頭部不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
頭痛	3 (19%)	5 (31%)	3 (19%)	7 (44%)	7 (44%)
傾眠	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
精神障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
外陰腟そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)
鼻出血	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
副鼻腔不快感	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
皮膚および皮下組織障害	5 (31%)	0 (0%)	3 (19%)	3 (19%)	7 (44%)
接触性皮膚炎	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
紅斑	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	3 (19%)
皮膚疼痛	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
そう痒症	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)

表 2.7.6.18-13　有害事象の投与群別発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 2（ARRAY-818-105 試験）（続き 1）

	Treatment				
TE Adverse Events*	**C**	**D1**	**D2**	**D**	**Overall**
全身性そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
皮膚色素過剰	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
血管障害	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
潮紅	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)

Treatment C: A single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1
Treatment D1: A single oral dose of 240 mg diltiazem hydrochloride (1 x 240 mg XR capsule) administered on Day 1
Treatment D2: Multiple oral doses of 240 mg diltiazem hydrochloride (1 x 240 mg XR capsule) administered QD on Days 2 to 4, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 2
Treatment D: Multiple oral doses of 240 mg diltiazem hydrochloride (1 x 240 mg XR capsule) administered QD for 4 days, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 2
D = D1 + D2
*Adverse events are classified according to MedDRA® Version 19.0.
If a subject has 2 or more clinical adverse events, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.
TE = Treatment-emergent

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 12-3］

表 2.7.6.18-14　投与群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 2（ARRAY-818-105 試験）

	Treatment				
TE Drug-Related Adverse Events*	**C**	**D1**	**D2**	**D**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
Number of Subjects With TE Drug-Related Adverse Events	8 (50%)	6 (38%)	10 (63%)	12 (75%)	12 (75%)
Number of Subjects Without TE Drug-Related Adverse Events	8 (50%)	10 (63%)	6 (38%)	4 (25%)	4 (25%)
耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
耳鳴	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼障害	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	3 (19%)
眼痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
眼瞼浮腫	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
眼窩周囲浮腫	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
胃腸障害	3 (19%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (19%)
便秘	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
消化不良	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
悪心	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)	3 (19%)
顔面浮腫	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
疲労	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)
熱感	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)
疼痛	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
代謝および栄養障害	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
食欲減退	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (19%)
筋攣縮	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)

表 2.7.6.18-14　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の投与群別発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 2（ARRAY-818-105 試験）（続き 1）

	Treatment				
TE Drug-Related Adverse Events*	**C**	**D1**	**D2**	**D**	**Overall**
筋肉痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
顎痛	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
神経系障害	3 (19%)	5 (31%)	5 (31%)	8 (50%)	8 (50%)
味覚異常	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
頭部不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
頭痛	3 (19%)	5 (31%)	3 (19%)	7 (44%)	7 (44%)
傾眠	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
精神障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
外陰腟そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	2 (13%)
鼻出血	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
副鼻腔不快感	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
皮膚および皮下組織障害	4 (25%)	0 (0%)	3 (19%)	3 (19%)	6 (38%)
紅斑	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	3 (19%)
皮膚疼痛	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
そう痒症	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
全身性そう痒症	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
皮膚色素過剰	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
血管障害	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
潮紅	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)

Treatment C: A single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1
Treatment D1: A single oral dose of 240 mg diltiazem hydrochloride (1 x 240 mg XR capsule) administered on Day 1
Treatment D2: Multiple oral doses of 240 mg diltiazem hydrochloride (1 x 240 mg XR capsule) administered QD on Days 2 to 4, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 2
Treatment D: Multiple oral doses of 240 mg diltiazem hydrochloride (1 x 240 mg XR capsule) administered QD for 4 days, with a single oral dose of 50 mg encorafenib (1 x 50 mg capsule) coadministered at Hour 0 on Day 2
D = D1 + D2
*Adverse events are classified according to MedDRA® Version 19.0.
If a subject has 2 or more clinical adverse events, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.
TE = Treatment-emergent

出典［総括報告書 5.3.3.4-5（ARRAY-818-105 試験）Table 12-4］

（2）　有害事象の分析

a）　Part 1

有害事象の器官別大分類（SOC），基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.18.6-1 に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現数を表 2.7.6.18.6-2 にそれぞれ示した．

全体で発現頻度が高かった有害事象は，軽度（Grade 1）の紅斑 88%（14/16 名）であり，44%（7/16 名）が encorafenib 単剤投与後，6%（1/16 名）が posaconazole 単剤投与後及び 88%（14/16 名）が encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．実施医療機関の医師により，すべての紅斑は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

75%（12/16 名）の被験者に熱感が認められ，56%（9/16 名）が encorafenib 単剤投与後及び 56%（9/16 名）が encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．このうち 4 名が氷嚢

での治療を受けた．重症度は，18 件が軽度（Grade 1）であり，1 件が中等度（Grade 2）であった．実施医療機関の医師により，すべての熱感は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

69%（11/16 名）の被験者に頭痛が認められ，50%（8/16 名）が encorafenib 単剤投与後及び 63%（10/16 名）が encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．このうち 5 名が氷嚢による治療を受け，5 名がアセトアミノフェンの投与を受けた．重症度は，11 件が軽度（Grade 1）であり，8 件が中等度（Grade 2）であった．実施医療機関の医師により，すべての頭痛は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

56%（9/16 名）の被験者に軽度（Grade 1）の悪寒が認められ，9 名すべてが encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．実施医療機関の医師により，すべての悪寒は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

56%（9/16 名）の被験者に軽度（Grade 1）の顔面浮腫が認められ，25%（4/16 名）が encorafenib 単剤投与後及び 44%（7/16 名）が encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．実施医療機関の医師により，すべての顔面浮腫は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

44%（7/16 名）の被験者に軽度（Grade 1）のそう痒症が認められ，13%（2/16 名）が encorafenib 単剤投与後，6%（1/16 名）が posaconazole 単剤投与後及び 31%（5/16 名）が encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．このうち 1 名がワセリンによる治療を受けた．実施医療機関の医師により，すべてのそう痒症の有害事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

44%（7/16 名）の被験者に軽度（Grade 1）の皮膚剥脱が認められ，7 名すべてが encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．このうち 1 名が保湿ローション，1 名がワセリン及び 1 名が Eucerin ローションによる治療を受けた．実施医療機関の医師により，すべての皮膚剥脱は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

31%（5/16 名）の被験者に軽度（Grade 1）の眼窩周囲浮腫が認められ，19%（3/16 名）が encorafenib 単剤投与後及び 31%（5/16 名）が encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．実施医療機関の医師により，すべての眼窩周囲浮腫は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

25%（4/16 名）の被験者に悪心が認められ，6%（1/16 名）が encorafenib 単剤投与後及び 25%（4/16 名）が encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．このうち 1 名がオンダンセトロン経口剤による治療を受けた．重症度は，4 件が軽度（Grade 1）であり，1 件が中等度（Grade 2）であった．実施医療機関の医師により，すべての悪心は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

25%（4/16 名）の被験者に筋肉痛が認められ，4 名すべてが encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．重症度は，3 件が軽度（Grade 1）であり，1 件が中等度（Grade 2）であった．実施医療機関の医師により，すべての筋肉痛は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

19%（3/16 名）の被験者に口唇のひび割れが認められ，3 名すべてが encorafenib＋posaconazole 併用投与後に発現した．このうち 1 名がワセリンによる治療を受けた．実施医療機関の医師により，すべての口唇のひび割れは治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

その他の有害事象はすべて，発現した被験者数は 2 名以下（13%以下）であった．

b） Part 2

有害事象の SOC，PT 別発現頻度を表 2.7.6.18.6-3 に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現数を表 2.7.6.18.6-4 にそれぞれ示した．

全体で発現頻度が高かった有害事象は，頭痛 44%（7/16 名）であり，19%（3/16 名）が encorafenib 単剤投与後，31%（5/16 名）がジルチアゼム単剤投与後及び 19%（3/16 名）が encorafenib＋ジルチアゼム併用投与後に発現した．このうち 6 名が氷嚢，1 名がホットパック，5 名がアセトアミノフェンによる治療を受けた．重症度は，4 件が軽度（Grade 1）であり，8 件が中等度（Grade 2）であった．実施医療機関の医師により，すべての頭痛は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

19%（3/16 名）の被験者に軽度（Grade 1）の紅斑が認められ，6%（1/16 名）が encorafenib 単剤投与後及び 13%（2/16 名）が encorafenib＋ジルチアゼム併用投与後に発現した．実施医療機関の医師により，すべての紅斑は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

その他の有害事象はすべて，2 名以下（13%以下）の被験者での発現であった．

3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

Part 1，Part 2 ともに，試験期間中に死亡の報告はなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

Part 1，Part 2 ともに，試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

Part 1，Part 2 ともに，試験期間中に投与中止に至った有害事象は認められなかった．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

該当なし．

4） 臨床検査値

（1） 血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査

Part 1 及び Part 2 の血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査のパラメータの平均値は，投与後の各評価時点ですべて参照範囲内であり，ベースライン時の測定値からの変化はわずかであった．

a） Part 1

Part 1 の被験者 4 名のヘモグロビン値［参照範囲：12.1～15.4 g/dL（女性），13.6～17.4 g/dL（男性）］が投与後にベースライン時の基準値から低下した．このうち 3 名が期間 2 の Day -1，2 名が期間 2 の Day 10 及び 1 名が治験終了時に低ヘモグロビン値を示した．投与後の最低値は治験終了時に女性被験者で観測された 11.3 g/dL（0.93×基準値下限）であった．実施医療機関の医師により観測されたすべての検査値は臨床的に重大ではないと判断された．

5 名の好塩基球百分率値（参照範囲：0%～0.7%）に，投与後にベースライン時の基準値からの上昇が認められた．このうち 3 名が期間 2 の Day -1，2 名が期間 2 の Day 10 及び 2 名が治験終了時に高い好塩基球百分率値を示した．投与後の最高値は期間 2 の Day -1 に観測された 1.8%（2.57×基準値上限）であった．実施医療機関の医師により観測されたすべての検査値は臨床的に重大ではないと判断された．

期間 2 の Day 10 に 5 名の単球百分率値（参照範囲：3.9%～11.5%）に，投与後にベースライン時の基準値からの上昇が認められた．投与後の最高値は 15.8%（1.37×基準値上限）であった．実施医療機関の医師により観測されたすべての検査値は臨床的に重大ではないと判断された．

本試験の Part 1 の血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査のパラメータに，その他の臨床的に注目すべきベースライン時の基準値から異常値への変動は認められなかった．

b） Part 2

Part 2 の被験者 5 名のヘモグロビン値［参照範囲：12.1～15.4 g/dL（女性），13.6～17.4 g/dL（男性）］に，投与後にベースライン時の基準値からの低下が認められた．このう

ち 4 名が期間 2 の Day -1 及び 1 名が治験終了時に低ヘモグロビン値を示した．投与後の最低値は期間 2 の Day -1 に女性被験者で観測された 11.4 g/dL（0.94×基準値下限）であった．実施医療機関の医師により観測されたすべての検査値は臨床的に重大ではないと判断された．

8 名の尿中血液検査値［基準値：微量／陰性（女性），陰性（男性）］に，投与後にベースライン時の基準値から陽性値への変動が認められた．このうち 2 名が期間 2 の Day -1，5 名が期間 2 の Day 5 及び 3 名が治験終了時に陽性値を示した．尿中血液の最大量は期間 2 の Day 5 に観測された 4＋であった．実施医療機関の医師により観測されたすべての検査値は臨床的に重大ではないと判断された．

本試験の Part 2 の血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査のパラメータに，他の臨床的に注目すべきベースライン時の基準値から異常値への変動は認められなかった．

（2） 臨床的に重大な検査値の異常

Part 1，Part 2 ともに臨床的に重大な臨床検査の所見又は臨床検査に関する有害事象は認められなかった．

5） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

Part 1 において，すべてのバイタルサイン（座位及び立位の収縮期及び拡張期の血圧，座位及び立位の脈拍，RR 及び体温）の平均値は治験薬投与後のすべての評価時点で基準範囲内の値を示した．脈拍の平均値は変動し，最大の下降幅は期間 1，Day 1 の Hour 1.9 に観測された－10.1 bpm，最大の上昇幅は期間 2 の Day 8 に観測された＋17.8 bpm であった．

Part 2 において，すべてのバイタルサイン（座位及び立位の収縮期及び拡張期の血圧，座位及び立位の脈拍，RR 及び体温）の平均値は治験薬投与後のすべての評価時点で基準範囲内の値を示した．多くの評価時点で脈拍の平均値が上昇し，最大の上昇幅は Day 2 の Hour 31.9 に観測された＋15.2 bpm であった．

本試験の Part 1 及び Part 2 にバイタルサインに関連する有害事象は認められず，実施医療機関の医師により，その他のバイタルサイン異常値はすべて臨床的に重大ではないと判断された．

（2） 心電図

Part 1 において，心電図パラメータ（HR，PR，QRS，QT 及び QTcB）の平均値は治験薬投与後の評価時点で基準範囲内の値を示し，ベースライン時からの変化はわずかであった．

Part 2 において，心電図パラメータ（HR，PR，QRS，QT 及び QTcB）の平均値は治験薬投与後の評価時点で基準範囲内の値を示し，ベースライン時からの変化はわずかであった．1 名の被験者に Part 2 の投与後に＞450 ms の平均 QTcF 間隔が観測された．被験者 t-001- 番（4[redacted]歳女性）に，期間 2 の Day -1（encorafenib 単剤投与後 6 日目）に 456 ms の平均 QTcF 間隔（ベースライン時の 3 回測定の平均値よりも 16 ms 増加）が認められた．心電図にベースライン時の基準値から治験薬投与後の臨床的に重大な異常値への変化は認められなかった．本試験の Part 1 及び Part 2 に心電図検査に関連する有害事象は認められず，実施医療機関の医師により，その他の心電図異常値はすべて臨床的に重大ではないと判断された．

（3） 眼科学的検査

実施医療機関の医師により，すべての眼科学的検査値に異常はない又は臨床的に重大ではないと判断された．

2.7.6.18.5 結論

薬物動態：encorafenib＋posaconazole 併用投与により encorafenib の AUC が encorafenib 単剤投与時と比較して約 3 倍増加（GMR 値：270.98～284.27）し，Cmax が 68%増加（GMR 値：168.39）した．Encorafenib＋ジルチアゼム併用投与により encorafenib の AUC が encorafenib 単剤投与時と比較して約 2 倍増加（GMR 値：182.12～184.44）し，Cmax が 45%増加（GMR 値：144.67）した．

安全性：encorafenib（単回経口）単剤投与又は encorafenib（単回経口）＋posaconazole 若しくはジルチアゼム（反復経口）併用投与を受けた被験者のうち 88%（28/32 名）に有害事象が認められ，このうち 84%（27/32 名）が実施医療機関の医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された．本試験期間に重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められず，本試験のレジメンの忍容性は概ね良好であった．Encorafenib 単回経口投与群の被験者と比較して，encorafenib＋posaconazole 併用投与群の被験者では有害事象の発現頻度がより高く，悪寒，筋肉痛，皮膚剥脱などが認められた．Encorafenib＋ジルチアゼム併用投与群で発現した有害事象の被験者数は，encorafenib 単回経口投与群より多くても 2 名以下であった．有害事象プロファイルは概ね既知の encorafenib の安全性プロファイルと一致していた．

2.7.6.19 A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma（CMEK162B2301 試験 Part 1）（評価資料）

2.7.6.19.1 試験方法の概要

表 2.7.6.19-1 試験方法の概要（CMEK162B2301 試験）

項目	内容
治験の標題	A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma
治験実施計画書番号	CMEK162B2301
治験実施医療機関	Part 1：28 カ国（北米，欧州及びその他）／計 162 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2013 年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：2016 年 5 月 19 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： Part 1：局所進行切除不能又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の患者を対象に，ベムラフェニブと比較して Combo 450［encorafenib 450 mg 1 日 1 回（QD）及び binimetinib 45 mg 1 日 2 回（BID）の併用療法］が無増悪生存期間（PFS）を延長するかを検討する． 副次目的： 重要な副次目的： Part 1：Combo 450 群と encorafenib 単剤群の PFS を比較し，Combo 450 に対する binimetinib の寄与を検討する． Part 2：Combo 300 群と encorafenib 単剤群の PFS を比較し，Combo 300 に対する binimetinib の寄与を追加検討する． その他の副次目的： Part 1 のみ： ・ Combo 450 群とベムラフェニブ群の全生存期間（OS）を比較する． ・ Combo 450 群と encorafenib 群の OS を比較する． ・ 本被験者集団を対象に Combo 450 と encorafenib の安全性及び忍容性を比較検討する． Part 2 のみ： ・ 本被験者集団を対象に Combo 300 と encorafenib の安全性及び忍容性を比較する． ・ 本被験者集団を対象に Combo 300 と Combo 450 の安全性及び忍容性を比較する． ・ Combo 300 群と encorafenib 群の OS を比較する． ・ Combo 300 群とベムラフェニブ群の PFS 及び OS を比較する． ・ Combo 300 群と Combo 450 群の PFS 及び OS を比較する． Part 1 及び Part 2： ・ encorafenib 群とベムラフェニブ群の PFS 及び OS を比較する． ・ 投与群ごとの客観的奏効率（ORR）を評価する． ・ 奏効までの期間（TTR）を示す． ・ 投与群ごとの病勢コントロール率（DCR）を評価する． ・ 奏効期間（DOR）を評価する． ・ 投与群間の患者報告アウトカム（PRO）を比較する． ・ 投与群間の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status を比較する． ・ 本被験者集団を対象に encorafenib 及び binimetinib の薬物動態特性を評

	価する． 探索的目的： Part 1 のみ： ・ 血中循環腫瘍 DNA の BRAF 変異と腫瘍組織から抽出した DNA の BRAF 変異の関連性を評価する． Part 1 及び Part 2： ・ 腫瘍組織における RAF/MEK/ERK 及び PI3K/AKT のシグナル伝達に関連する遺伝子のベースライン時の分子状態及び有効性の結果との潜在的な相関を探索する． ・ encorafenib 及び encorafenib＋binimetinib に対する獲得耐性の潜在的マーカーを探索する． ・ 医療資源利用に関する相違を探索する．
試験デザイン	2 パート，非盲検，無作為化，多施設共同，並行群間比較試験
治験方法	本試験は，局所進行切除不能又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者を対象に，encorafenib＋binimetinib の有効性及び安全性をベムラフェニブ単剤及び encorafenib 単剤と比較する，2 パート，多施設共同，無作為化，非盲検，第Ⅲ相試験であった．本報告では，Part 1 の Primary PFS 解析のみのデータを示し，主要評価項目（PFS：Combo 450 群 vs. ベムラフェニブ群）及び Part 1 の重要な副次評価項目（PFS：Combo 450 群 vs. encorafenib 群）の解析結果を記述する．また，2016 年 5 月 19 日のデータカットオフ日でのその他の Part 1 の評価項目である有効性及び安全性についても記述する． 約 900 名の被験者を無作為化した［図 2.7.6.19-1（無作為化スキーム）］． Part 1 では，約 576 名を 1:1:1 の比で以下の 3 投与群に無作為化することとした． ・ Combo 450 群：encorafenib 450 mg QD＋binimetinib 45 mg BID ・ encorafenib 群：encorafenib 300 mg QD 単剤 ・ ベムラフェニブ群：ベムラフェニブ 960 mg BID 単剤 Part 2 では，約 320 名を 3:1 の比で以下の 2 投与群に無作為化することとした． ・ Combo 300 群：encorafenib 300 mg QD＋binimetinib 45 mg BID ・ encorafenib 群：encorafenib 300 mg QD 単剤 無作為化の層別因子は以下のとおりとした． i) AJCC ステージ（ⅢB＋ⅢC＋ⅣM1a＋ⅣM1b vs. ⅣM1c） ii) ECOG Performance status（0 vs. 1） iii) 治験実施計画書の第 2 回改訂後：一次治療としての免疫療法の治療歴（有 vs. 無）．治験実施計画書の第 2 回改訂前：BRAF 変異状況（V600E vs. V600K） 主要評価項目及び重要な副次評価項目は図 2.7.6.19-1（主要評価項目及び重要な副次評価項目の評価時点）の評価時点で検定した．主な解析時点は以下の 3 時点とした． ・ Part 1 の Primary PFS 解析：Primary PFS 解析では Combo 450 群を中心に Part 1 の結果を解析した．主要評価項目の PFS（Combo 450 vs. ベムラフェニブ）及び Part 1 の重要な副次評価項目の PFS（Combo 450 vs. encorafenib）を解析した．解析は，発生イベントに基づくものであり，Part 1 の登録が完了し（すなわち，約 576 名が Part 1 に無作為化されたとき），最終の主要評価項目及び Part 1 の重要な副次評価項目の両解析に十分な PFS イベントが認められたとき（すなわち，Combo 450 vs. ベムラフェニブでは PFS が 145 イベント，Combo 450 vs. encorafenib では PFS が 191 イベント）に行うこととした．階層的検定手順を採用し，主要評価項目の PFS（Combo 450 vs. ベムラフェニブ）が統計学的に有意であった場合に，Part 1 の重要な副次評価項目の PFS（Combo 450 vs. encorafenib）の検定を行うこととした．本報告では，Part 1 の Primary PFS 解析の結果のみを記載する． ・ Part 2 の PFS 解析：Part 2 の PFS 解析では Combo 300 を中心に Part 2 の結果を解析することとした．Primary PFS 解析の時点で，主要評価項目及び Part 1 の重要な副次評価項目が統計学的に有意であった場合に，Part 2 の PFS 解析の時点で，Part 2 の重要な副次評価項目の PFS（Combo 300 vs.

	encorafenib）の検定を行うこととした．Part 2 の解析では，encorafenib 群に無作為化された被験者（part を問わない）を主な解析対象とした．Part 2 の PFS 解析は，発生イベントに基づくものであり，encorafenib 群（両 part）及び Combo 300 群の合計で，PFS が 340 イベント認められたときに行うこととした．階層的検定手順を採用し，Part 2 の重要な副次評価項目の PFS（Combo 300 vs. encorafenib）が統計学的に有意であった場合に，副次評価項目の OS（Combo 450 vs. ベムラフェニブ）の検定を行うこととした． ・ 最終の OS 解析：最終の OS 解析では Combo 450 vs. ベムラフェニブの最終解析を行うこととした．解析は，死亡が 309 イベント認められたときに行うこととした． 治験スケジュールを表 2.7.6.19-2 に示した．
被験者数	計画時（無作為化される被験者）： ・ Part 1：約 576 名［Combo 450 群：encorafenib 群：ベムラフェニブ群＝1:1:1］ ・ Part 2：約 320 名［Combo 300 群：encorafenib 群＝3:1］ 登録時（Part 1 に無作為化された被験者）： ・ 577 名（Combo 450 群 192 名，encorafenib 群 194 名，ベムラフェニブ群 191 名） 解析時（Part 1）： ・ Full Analysis Set（FAS）：577 名（Combo 450 群 192 名，encorafenib 群 194 名，ベムラフェニブ群 191 名） ・ 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：556 名（Combo 450 群 188 名，encorafenib 群 184 名，ベムラフェニブ群 184 名） ・ Pharmacokinetic Analysis Set（PAS）：383 名（Combo 450 群 192 名，encorafenib 群 191 名） ・ Safety Set : 570 名（Combo 450 群 192 名，encorafenib 群 192 名，ベムラフェニブ群 186 名）
対象	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の患者
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす患者を登録した． 1. 文書による同意取得が得られた患者 2. 18 歳以上の男女 3. 局所進行切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫若しくは原発不明の悪性黒色腫（AJCC ステージⅢB，ⅢC 及びⅣ）と組織学的に確定診断された患者 4. 中央判定により，登録前の腫瘍組織に BRAF V600E 又は V600K 変異を有することが確認された患者 5. 未治療の患者又は局所進行切除不能若しくは転移性の悪性黒色腫に対する一次治療としての免疫療法実施後に疾患が進行した患者 6. 固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づき，放射線画像評価，画像評価により測定可能な病変を有する患者 7. ECOG Performance status が 0 又は 1 の患者 8. 骨髄，臓器機能及び臨床検査値が以下の基準を満たす患者 ・ 好中球数（ANC）：≧1.5×10^9/L ・ 輸血なしのヘモグロビン（Hgb）：≧9.0 g/dL ・ 輸血なしの血小板数（PLT）：≧100×10^9/L ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：≦2.5×基準値上限（ただし，肝転移の患者は≦5×基準値上限） ・ 総ビリルビン（TBL）：≦2×基準値上限 ・ クレアチニン：≦1.5 mg/dL，又はクレアチニンクリアランス計算値（Cockcroft-Gault 式）：≧50 mL/min 9. 心機能が以下の基準を満たす患者 ・ 左室駆出率（LVEF）：≧50%［マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーによる測定］ ・ ベースラインの心拍数で補正した QT 間隔（QTc）の 3 回測定した平均値：≦480 ms 10. 経口薬の投与が可能な患者

	11. 実施医療機関の医師により，治験実施計画書を積極的に遵守する意思があると判断される患者 12. 投与開始前 72 時間以内の血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査で陰性の患者（妊娠する可能性のある女性患者のみ）
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1. 未治療の中枢神経系（CNS）病変を有する患者．ただし，a) 確認されているすべての CNS 病変が放射線療法又は手術で治療されている患者，b) 4 週間以上 CNS に進行（PD）を示す所見が認められない患者の登録は可能とし，c) 患者は 3 週間以上の副腎皮質ステロイド療法の中止を必要とする． 2. ブドウ膜悪性黒色腫及び粘膜悪性黒色腫の患者 3. 軟膜・髄膜転移歴のある患者 4. 網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴又は所見がある若しくは RVO の危険因子を有する患者（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症，過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴など） 5. 同種骨髄移植又は臓器移植の治療歴を有する患者 6. ギルバート症候群の既往歴を有する患者 7. 以下の例外を除く悪性腫瘍歴又は所見を有する患者 ・ 適切に治療された基底細胞がん又は皮膚扁平上皮がん（試験の登録前に十分な創傷治癒が必要） ・ 治癒的治療を受け，本試験前 3 年以上再発所見が認められない子宮頚部上皮内がんの患者 ・ 治癒的治療を受け，試験登録前 3 年以上の再発所見が認められないその他の固形がんの患者 8. BRAF 阻害薬（ベムラフェニブ，ダブラフェニブ，encorafenib，XL281/BMS-908662 など）及び／又は MEK 阻害薬（トラメチニブ，AZD6244，binimetinib，GDC-0973，RDEA119 など）の治療歴を有する患者 9. 全身化学療法，広範な放射線療法又は免疫療法以外の治験薬，若しくは 2 回以上の免疫療法による治療歴のある局所進行切除不能又は転移性悪性黒色腫の患者 10. 以下のいずれかの心血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する患者 ・ スクリーニング前 6 カ月未満の急性冠症候群（心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス移植，冠動脈血管形成術，冠動脈ステント留置など）の既往歴を有する患者 ・ 心房細動及び発作性上室性頻脈を除き，症候性慢性心不全の病歴又は所見があり，スクリーニング前 6 カ月未満に臨床的に重要な心不整脈及び／又は伝導異常の症状を有する患者 11. 治療実施にもかかわらず，コントロール不良の動脈性高血圧を有する患者 12. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），活動性 B 型肝炎及び／又は活動性 C 型肝炎感染による血清検査陽性の患者 13. クレアチニンキナーゼ（CK）の上昇を伴う神経筋障害（炎症性ミオパチー，筋ジストロフィー，筋萎縮性側索硬化症，脊髄性筋萎縮症など）を有する患者 14. 治験薬投与開始後に新たに激しい運動療法を開始する予定の患者 15. 胃腸機能障害（活動性潰瘍性疾患，コントロール不良の悪心，嘔吐，下痢，吸収不良症候群）を有する患者 16. 安全性の懸念又は試験手順の遵守の点で，実施医療機関の医師により試験への患者の参加が禁忌と判断される状態（感染症／炎症，腸閉塞，嚥下不能，社会的／心理的問題など）の患者 17. 治験薬投与開始前 3 週間以内に大手術又は放射線療法を受けた患者又はその処置の副作用から回復していない患者 18. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠は hCG 検査陽性で確認され，受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする． 19. 妊娠する可能性のある女性．妊娠する可能性のある女性は，生理学的に妊娠可能なすべての女性とする．試験中及び治験薬投与中止後 8 週間（ベムラフェニブ群に無作為に割り付けられた妊娠する可能性のある女性は 6 カ

	月間）にわたり，効果の高い避妊法を使用する場合は対象外とする．効果の高い避妊法を以下に示す． ・ 患者の嗜好及び生活スタイルと一致している場合の完全な禁欲．周期的な禁欲（カレンダー法，排卵法，体温法，排卵後法）及び膣外射精は許容される避妊方法ではない． ・ 治験薬投与開始 6 週間以上前の女性避妊手術（子宮摘出の有無にかかわらず両側卵巣摘出術）又は卵管結紮．卵巣摘出のみの場合，女性の生殖状態を追跡調査のホルモンレベル評価によって確認する必要がある． ・ 男性避妊手術（スクリーニングの 6 カ月以上前）．女性が被験者の場合は，精管切除術を受けた男性パートナーが当該被験者の唯一の性交渉の相手であること． ・ 以下のいずれか 2 つの避妊法を組み合わせること（a＋b，a＋c，b＋c） a 経口避妊薬，注射用避妊薬，避妊用インプラントホルモン避妊法又は同等の有効性を有する他のホルモン避妊法（避妊失敗確率 1%未満，ホルモン膣リング，経皮ホルモン避妊法など） b 子宮内避妊具（IUD）又は子宮内システム（IUS） c バリア式の避妊法：殺精子剤／ゲル／フィルム／クリーム／膣座薬付きのコンドーム又は密封キャップ（ペッサリー又は頸管キャップ／アーチ型キャップ） 経口避妊薬を使用する場合，治験薬投与開始前に同一薬の使用で安定していること． 女性は，12 カ月の自然無月経でかつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢，血管運動症状の既往歴など）を有する場合，6 週間以上前に両側卵巣摘出術を受けた（子宮摘出の有無を問わず）場合又は卵管結紮した場合，閉経後若しくは妊娠する可能性がないと判断する．卵巣摘出単独の場合，女性の生殖状態が追跡調査のホルモンレベル評価によって確認されたときのみ妊娠する可能性はないと判断する． 20. 性的に活動的な男性は，試験期間中及び治験薬投与終了後 8 週間，性交中にコンドームを使用し，この期間中に妊娠させてはならない．精管切除した男性は，精液を介した治験薬の送達を避けるために，コンドームを使用する必要がある． 21. 患者向け説明文書を理解する，試験参加に同意する，治験実施計画書を遵守する又は試験を完了することができない可能性のある，医学的，精神的，認知的又はその他の状態の患者 22. チトクローム P450（CYP）3A4 の強力な阻害薬であることが知られている非局所的薬剤を使用している患者．しかし，無作為化の 3 日以上前に，治療を中止するか又は別の薬剤に切り替えた患者は適格とする．
被験薬 用量及びロット番号	binimetinib 15 mg：経口用フィルムコーティング錠剤 ロット番号：X068 0314，X065 0314，X066 0314，X283 0713，X022 0113，X143 0513，X363 0813，X435 1113，X025 0114，X029 0114，X064 0314 encorafenib 50 mg：経口用カプセル剤 ロット番号：AEUS/2013-0034，AEUS/2013-0033R，AEUS/2013-0039，AEUS/2013-0031，AEUS/2013-0032 encorafenib 100 mg：経口用カプセル剤 ロット番号：H273CL，H224EK，H226EK，H227EK，H171BK，AEUS/2013-0110，AEUS/20130038R，AEUS/2013-0043，AEUS/2013-0109，AEUS/2013-0035，AEUS/2013-0036，H225EK
投与方法	Encorafenib は 1 日 1 回，及び binimetinib は 12±2 時間の間隔を空けて 1 日 2 回経口投与した． 下記に示すように，毎日ほぼ同時刻に約 250 mL の水とともに治験薬を服用するよう被験者に指示した． ・ Combo 450 群（Part 1）：encorafenib 450 mg QD＋binimetinib 45 mg BID ・ Combo 300 群（Part 2）：encorafenib 300 mg QD＋binimetinib 45 mg BID ・ encorafenib 群（Part 1 及び 2）：encorafenib 300 mg QD すべての投与日において，被験者は朝の治験薬投与前 2 時間は絶食し，

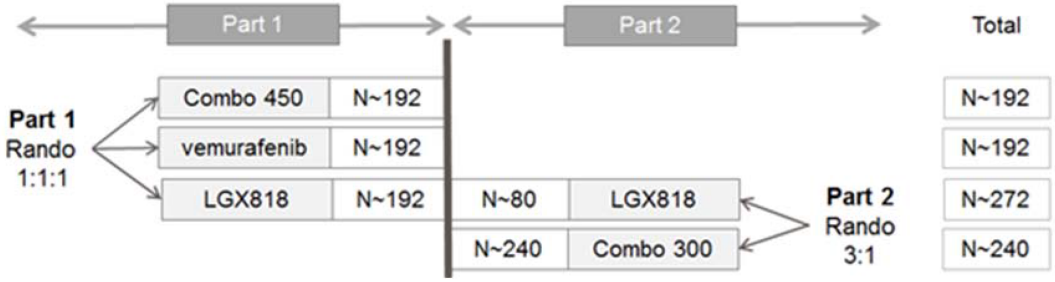
	encorafenib 及び binimetinib 投与後 1 時間は食事の摂取を控えた．Binimetinib を夜に投与する際，食事の有無は問わないが，一貫した方法で投与した．
治験期間	本治験薬の投与は，盲検下独立評価委員会（BIRC）が判定した PD，許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師の判断，試験終了，又はその他の理由による投与中止（同意撤回，追跡不能など）まで継続することとした．
併用療法	試験期間中は以下の薬剤の使用を禁止した． ・ 抗腫瘍療法（赤色骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす化学療法，生物学的療法又は放射線療法，及び手術等） ・ CYP3A4 基質の強力な阻害薬 また，緩和放射線療法及び／又は定位放射線療法を必要とする被験者は，放射線療法の前後及びこのような処置の副作用から回復した後に，各治験薬の半減期の 5 倍以上の期間は治験薬の投与を中断することとした（例：encorafenib は約 1 日，encorafenib＋binimetinib は 2 日，ベムラフェニブは 12 日の投与中断とした）．
評価基準	有効性： ・ 主要評価項目：PFS（Combo 450 vs. ベムラフェニブ） ・ 重要な副次評価項目（Part 1）：PFS（Combo 450 vs. encorafenib） ・ 重要な副次評価項目（Part 2）：PFS（Combo 300 vs. encorafenib） ・ その他の副次評価項目（Part 1）：OS（Combo 450 vs. ベムラフェニブ），OS（Combo 450 vs. encorafenib） ・ その他の副次評価項目（Part 2）：OS（Combo 300 vs. encorafenib），PFS 及び OS（Combo 300 vs. ベムラフェニブ），PFS 及び OS（Combo 300 vs. Combo 450） ・ その他の副次評価項目（Part 1 及び 2）：PFS 及び OS（encorafenib vs. ベムラフェニブ），ORR，TTR，DCR，DOR 薬物動態： Encorafenib 群，Combo 450 群，Combo 300 群に無作為化されたすべての被験者から採血し，血漿中 encorafenib，binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 濃度を測定した． バイオマーカー： 腫瘍組織検体：BRAF V600 変異（すべての被験者を対象とした事前スクリーニング） 血液検体：血中循環腫瘍 DNA を抽出し，BRAF V600E 及び V600K 変異を解析し，事前スクリーニングで収集した腫瘍生検から得た変異プロファイルと比較した（事前スクリーニング来院時における最初の被験者 350 名）．この探索的バイオマーカー解析のための新たな腫瘍組織及び血液検体を採取し，提供することに同意するかどうかを選択できることとした． 安全性： 安全性の評価は，有害事象，重篤な有害事象，理学的検査，眼科学的検査，皮膚検査，心機能評価（心電図，心エコー又は MUGA スキャン），ECOG Performance status，バイタルサイン及び臨床検査値に基づき実施した．毒性評価は米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.03 に基づき実施した． PRO： Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma （FACT-M）4 版，European Organization for Research and Treatment of Cancer’s core quality of life questionnaire（EORTC QLQ-C30）3.0 版及び EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination（EQ-5D-5L）4.0 版を用いた健康関連 QOL の評価を実施した．
統計的手法	有効性： すべての有効性の解析は，特に指定がない限り FAS を用いて実施した． <u>主要評価項目及び重要な副次評価項目：</u> 主要評価項目及び重要な副次評価項目である PFS は，無作為化した日から PD が最初に記録された日まで，又は死亡日（理由は問わない）までのいずれか早い方の期間と定義した．解析のデータカットオフ時点まで，又は新規の抗腫瘍治療開始時までにイベントが発生しない被験者の PFS は，最終腫瘍評価日で打切りとした． 主要な有効性解析は，片側 2.5%累積有意水準で層別 log-rank 検定により，

	Combo 450 群とベムラフェニブ群の PFS の分布を比較した． PFS は FAS を用いて，投与群及び 2 つの無作為化層別因子（腫瘍ステージ及び ECOG Performance status）により解析した．免疫療法の既治療者が少なかったため（約 15%），免疫療法の有無による層別化は解析時には併合して解析を行った．そのため，log-rank 検定は腫瘍ステージ及び ECOG Performance status の 2 つの無作為化層別因子により層別化して行った． 主要な有効性評価には，BIRC の中央判定による盲検下腫瘍評価データを用いた．地域の実施医療機関の医師判定は PFS の supportive analysis で用いた． 重要な副次評価項目の解析も主要な有効性評価項目の解析及び supportive analysis と同様に行った．Part 1 の重要な副次評価項目（Combo 450 vs. encorafenib）は，Primary PFS 解析の際に FAS を用いて行った．Encorafenib 群には Part 1 で無作為化された被験者のみを解析に含めた．Part 2 の重要な副次目的は，FAS を用いて Combo 300 群と encorafenib 群の PFS を Part 2 の PFS 解析の時点で比較し，評価することであった．留意すべき点は，Part 1，Part 2 にかかわらず，encorafenib 群に無作為化されたすべての被験者を併合することであった． <u>その他の副次評価項目</u> 治験依頼者の OS に対する盲検性を維持し，計画された初回の中間解析の完全性を保つために，Primary PFS の解析（Part 1）の時点では OS に関する正式な検定は行わなかった． OS は，無作為化した日から死亡した日までの期間と定義した．解析のカットオフ時点までに死亡が認められなかった場合，OS は最終のコンタクト日に打切りとした．2 つの層別因子（腫瘍ステージ及び ECOG Performance status）により，層別 Cox 回帰モデルを用いて，OS のハザード比（HR）を Wald 型の 95%信頼区間（CI）とともに推定した． Part 2 の PFS 解析の時点で，Combo 450 vs. ベムラフェニブの OS の治療効果は，統計解析計画書（SAP）の記述に従って実施された．Combo 300 vs. ベムラフェニブ，Combo 300 vs. encorafenib，Combo 300 vs. Combo 450，Combo 450 vs. encorafenib，及び encorafenib vs. ベムラフェニブの治療効果は，被験者が割り付けられた Part にかかわらず FAS の併合データで評価された． 最終の OS アップデート解析の時点で，Combo 450 vs. ベムラフェニブの治療効果は，SAP の記述に従って実施された．Combo 300 vs. ベムラフェニブ，Combo 300 vs. encorafenib，Combo 300 vs. Combo 450，Combo 450 vs. encorafenib，及び encorafenib vs. ベムラフェニブの治療効果は，被験者が割り付けられた Part にかかわらず FAS の併合データで評価された． 主要評価項目及び重要な副次評価項目以外の PFS の分布は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した． 最良総合効果（BOR），ORR，TTR，DCR 及び DOR の主な解析には BIRC 判定を用いた．BOR［完全奏効（CR），部分奏効（PR），安定（SD），PD，不明］は RECIST 1.1 版に基づき評価した． ORR は，BOR が CR 又は PR と認められた被験者の割合と定義した．ORR は，確定分並びに確定及び未確定の併合分の 2 種類について算出した．ORR は投与群別に 95%CI とともに提示した． TTR は無作為化された日から CR 又は PR が最初に記録された日までの期間と定義した．CR 又は PR は，確定不要とした． DCR は，RECIST 1.1 版に基づき BOR が CR，PR，SD 又は非 CR／非 PD（すなわち，標的病変を有しない被験者）と認められた被験者の割合と定義した．DCR は，確定分並びに確定及び未確定の併合分の 2 種類について算出した． DOR は，CR 又は PR が最初に記録された日から PD 又は基礎疾患であるがんによる死亡が最初に記録された日までの期間により算出した．DOR は，確定分並びに確定及び未確定の併合分の 2 種類について算出した． 腫瘍サイズの変化は，全標的病変の直径の合計のベースラインからの変化率を waterfall plot により示すこととした．これらの plot は，各被験者の全標的病変の直径の合計のベースラインからの変化率を示した． 無作為化された日からデータカットオフ時点までの期間及び PFS／OS の追跡調査期間（SAP で定義した）を要約することとした．PFS の算出は BIRC 判

	定を用いることとした． 薬物動態： すべての薬物動態濃度の解析は，特に指定がない限り，PAS を用いて実施した．血漿中 encorafenib，binimetinib 及び AR00426032 濃度は，記述統計量を用いて，時点及び投与群別に要約した． バイオマーカー： 中央判定で確定された BRAF 変異タイプ（BRAF V600E vs. BRAF V600K vs. BRAF V600E 及び V600K vs. 野生型）は，スクリーニングしたすべての被験者及び FAS を用いて要約した．探索的バイオマーカーについては，本報告では記載しない． 安全性： すべての安全性の解析は，Safety Set を用いて実施した． 有害事象は国際医薬用語集（MedDRA） ver. 19.0 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．すべての臨床検査値は SI 単位に変換した．臨床検査値は，CTCAE ver. 4.03 を用いて分類した（CTCAE で分類できない場合は，臨床検査値の基準範囲に基づき，低値／正常値／高値に分類した）．Grade 5 は使用しないこととした． QOL： 健康関連 QOL データは，PRO を利用して収集した．FACT-M，EQ-5D-5L，及び EORTC QLQ-C30 が，本試験において検証された被験者向けの質問票として使用された．FACT-M メラノーマサブスケール，EQ-5D-5L の指標スコア及び EORTC QLQ-C30 の全体的健康状態／QOL スコアを主要な PRO 変数として同定した．EORTC QLQ-C30 の身体機能，情緒機能及び社会機能スケールのスコアは，副次的なものとみなした．QOL データのスコアリングは，各質問票のスコアリングマニュアルに従って行った．スケールの欠測項目は各マニュアルに従って取り扱った． 主要な PRO 分析は，FAS を用いて FACT-M サブスケールの確定的な 10%低下までの時間に関する投与群間の分布差を評価することとした．最終的な 10%低下までの時間は，無作為化の日から事象発現日までの時間として定義され，治療中に改善が認められない又は死亡が認められた場合においてスケールスコアがベースライン時に対し，相対的に 10%低下した場合と定義した． 医療資源利用の解析： 医療資源利用の解析は，治験薬投与期間中に発生した入院の記述統計量を中心に行った．初回入院までの期間は，治験薬投与開始から入院事象の初回発現日までの期間とした．

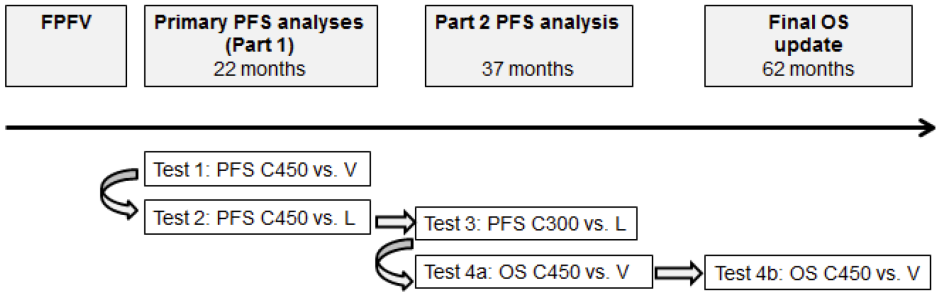
図 2.7.6.19-1　試験デザイン（CMEK162B2301 試験）

（無作為化スキーム）



Abbreviations: LGX818 = encorafenib; Rando = randomization

（主要評価項目及び重要な副次評価項目の評価時点）



C450=Combo 450; C300=Combo 300; L=LGX818; V=vemurafenib

⇨ Hierachial testing sequence

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CMEK162B2301 試験）Figure 1，Figure 2］

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）

Cycle/Phase	Screening Phase		Treatment Phase													Follow-up Phase		
			Cycle 1				Cycles 2 –Cycle 9								Subseq Cycles	EOT			
Visit Name	**Molecular Prescreening**	**Screening**	**Cycle 1 Day 1**	**Cycle 1 Day 2 Japan only**	**Cycle 1 Day 15 Japan only**	**Cycle 1 Day 16 Japan only**	**Cycle 2 Day 1**	**Cycle 3 Day 1**	**Cycle 4 Day 1**	**Cycle 5 Day 1**	**Cycle 6 Day 1**	**Cycle 7 Day 1**	**Cycle 8 Day 1**	**Cycle 9 Day 1**	**Cycle 10 Day 1 and beyond**	**End of Treatment**	**Follow-up 30-Day Safety and/ or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Study Day		**-21 to -1**	**1**	**2**	**15**	**16**	**29**	**57**	**85**	**113**	**141**	**169**	**197**	**225**	**253 + every 28 days**				
Molecular Prescreening Informed Consent	X																		
BRAF Mutation testing- Prescreen	X																		
Main study informed consent		X																	
IRT Registration	X	X																	
Optional biomarker Informed Consent		X																	
Demography		X																	
Inclusion/ Exclusion criteria		X																	
Relevant medical history/current medical conditions		X																	
Diagnosis and extent of cancer		X																	
Prior/concomitant medications		Continuous monitoring until 30 days after last dose of study drug																	
Prior surgery, radiotherapies and adjuvant therapy		X																	

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）（続き 1）

Cycle/Phase	Screening Phase		Treatment Phase														Follow-up Phase		
			Cycle 1				Cycles 2 –Cycle 9								Subseq Cycles	EOT			
Visit Name	Molecular Prescreening	Screening	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 2 Japan only	Cycle 1 Day 15 Japan only	Cycle 1 Day 16 Japan only	Cycle 2 Day 1	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1	Cycle 5 Day 1	Cycle 6 Day 1	Cycle 7 Day 1	Cycle 8 Day 1	Cycle 9 Day 1	Cycle 10 Day 1 and beyond	End of Treatment	Follow-up 30-Day Safety and/or progression	Study Evaluation Completion	Survival Follow-up
Study Day		-21 to -1	1	2	15	16	29	57	85	113	141	169	197	225	253 + every 28 days				
IRT Randomization			X																
Physical examination		X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-D safety FU		
ECOG PS		X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-D safety FU		
Ophthalmic Exam for all patients in Combo 450 and Combo 300 arms and only patients on encorafenib and vemurafenib arms with baseline retinal abnormalities		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-D safety FU		
Ophthalmic Exam for patients in encorafenib or vemurafenib arm with no baseline retinal abnormalities		X							X			X			Every 12 weeks	X	30-D safety FU		
Dermatologic Exam by site			X					X		X		X		X	Every 2 cycles	X	30-D safety FU		
Dermatologic Exam by Dermatologist			Only if clinically indicated																

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）（続き 2）

Cycle/Phase	Screening Phase		Treatment Phase													Follow-up Phase		
			Cycle 1				Cycles 2 –Cycle 9								Subseq Cycles	EOT			
Visit Name	**Molecular Prescreening**	**Screening**	**Cycle 1 Day 1**	**Cycle 1 Day 2 Japan only**	**Cycle 1 Day 15 Japan only**	**Cycle 1 Day 16 Japan only**	**Cycle 2 Day 1**	**Cycle 3 Day 1**	**Cycle 4 Day 1**	**Cycle 5 Day 1**	**Cycle 6 Day 1**	**Cycle 7 Day 1**	**Cycle 8 Day 1**	**Cycle 9 Day 1**	**Cycle 10 Day 1 and beyond**	**End of Treatment**	**Follow-up 30-Day Safety and/or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Study Day		**-21 to -1**	**1**	**2**	**15**	**16**	**29**	**57**	**85**	**113**	**141**	**169**	**197**	**225**	**253 + every 28 days**				
Dermatologic Biopsy			Only if clinically indicated for KA/SCC																
Height		X																	
Weight		X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-D safety FU		
Vital signs		X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-D safety FU		
Home Blood Pressure Monitoring for patients meeting risk factors at baseline			Day 14 and Day 42																
Hematology		X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-D safety FU		
Chemistry		X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-D safety FU		
Coagulation		X														X	30-D safety FU		
Cardiac/Muscle Enzymes		X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-D safety FU		
Urinalysis		X	Only if clinically indicated																

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）（続き 3）

Cycle/Phase	Screening Phase		Treatment Phase													Follow-up Phase		
			Cycle 1				Cycles 2 –Cycle 9								Subseq Cycles	EOT			
Visit Name	**Molecular Prescreening**	**Screening**	**Cycle 1 Day 1**	**Cycle 1 Day 2 Japan only**	**Cycle 1 Day 15 Japan only**	**Cycle 1 Day 16 Japan only**	**Cycle 2 Day 1**	**Cycle 3 Day 1**	**Cycle 4 Day 1**	**Cycle 5 Day 1**	**Cycle 6 Day 1**	**Cycle 7 Day 1**	**Cycle 8 Day 1**	**Cycle 9 Day 1**	**Cycle 10 Day 1 and beyond**	**End of Treatment**	**Follow-up 30-Day Safety and/or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Study Day		**-21 to -1**	**1**	**2**	**15**	**16**	**29**	**57**	**85**	**113**	**141**	**169**	**197**	**225**	**253 + every 28 days**				
Serum pregnancy		X -3 to -1														X	X		
Urine Pregnancy test			X				X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Tumor evaluation (RECIST v1.1)		X						X		X		X		X	Every 8 weeks during the first 24 months (until week 105) and then every 12 weeks thereafter until progression or EOT whichever came last				
Chest, Abdomen and Pelvis (CT/MRI)		X						X		X		X		X	Every 8 weeks during the first 24 months (until week 105) and then every 12 weeks thereafter until progression or EOT whichever came last				
Brain CT/MRI- (Follow-up only required if positive at screening)		X						X		X		X		X	Every 8 weeks during the first 24 months (until week 105) and then every 12 weeks thereafter until progression or EOT whichever came last				
Color Digital Photography (including a metric ruler) of skin lesions		X						X		X		X		X	Every 8 weeks during the first 24 months (until week 105) and then every 12 weeks thereafter until progression or EOT whichever came last				

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）（続き 4）

Cycle/Phase	Screening Phase		Treatment Phase														Follow-up Phase		
			Cycle 1				Cycles 2 –Cycle 9								Subseq Cycles	EOT			
Visit Name	**Molecular Prescreening**	**Screening**	**Cycle 1 Day 1**	**Cycle 1 Day 2 Japan only**	**Cycle 1 Day 15 Japan only**	**Cycle 1 Day 16 Japan only**	**Cycle 2 Day 1**	**Cycle 3 Day 1**	**Cycle 4 Day 1**	**Cycle 5 Day 1**	**Cycle 6 Day 1**	**Cycle 7 Day 1**	**Cycle 8 Day 1**	**Cycle 9 Day 1**	**Cycle 10 Day 1 and beyond**	**End of Treatment**	**Follow-up 30-Day Safety and/or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Study Day		**-21 to -1**	**1**	**2**	**15**	**16**	**29**	**57**	**85**	**113**	**141**	**169**	**197**	**225**	**253 + every 28 days**				
Whole Body Bone Scan (only If bone mets suspected at screening)		X																	
Localized bone CT/MRI/X-ray		If any bone lesions identified on the screening whole body bone scan that were not visible on the chest, abdomen and pelvis CT/MRI, then was to be conducted at screening and then every 8 weeks during the first 24 months (until week 105) and then every 12 weeks thereafter until progression or EOT, whichever came last																	
Cardiac Imaging		X					X	X			X			X	Every 12 weeks	X	30-D safety FU		
12-Lead ECG (post dose ECGs performed prior to the collection of the 1.5 hour postdose PK sample)		Triplicate	1.5 h post dose combo arms only				X	X			X			X	Every 12 weeks	X	30-D safety FU		
AEs/SAEs	Continuous monitoring until 30 days after last dose of study drug																		
Tumor biopsies (optional)			X (pre-dose)													X (at progression)			
Blood for genetic analysis (if a tumor biopsy is collected)			X (pre-dose)																

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）（続き 5）

Cycle/Phase	Screening Phase		Treatment Phase														Follow-up Phase		
			Cycle 1				Cycles 2 –Cycle 9								Subseq Cycles	EOT			
Visit Name	**Molecular Prescreening**	**Screening**	**Cycle 1 Day 1**	**Cycle 1 Day 2 Japan only**	**Cycle 1 Day 15 Japan only**	**Cycle 1 Day 16 Japan only**	**Cycle 2 Day 1**	**Cycle 3 Day 1**	**Cycle 4 Day 1**	**Cycle 5 Day 1**	**Cycle 6 Day 1**	**Cycle 7 Day 1**	**Cycle 8 Day 1**	**Cycle 9 Day 1**	**Cycle 10 Day 1 and beyond**	**End of Treatment**	**Follow-up 30-Day Safety and/or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Study Day		**-21 to -1**	**1**	**2**	**15**	**16**	**29**	**57**	**85**	**113**	**141**	**169**	**197**	**225**	**253 + every 28 days**				
Plasma collection for circulating tumor DNA (first 350 samples)	X																		
Resource utilization of Hospitalizations			Continuous monitoring until 30 days after last dose of study drug																
EORTC QLQ-C30		X						X		X		X		X	Every 8 weeks during the first 24 months (until week 105) and then every 12 weeks thereafter until progression or EOT whichever came last (including EOT and 30-day safety FU)				
FACT-M		X						X		X		X		X	Every 8 weeks during the first 24 months (until week 105) and then every 12 weeks thereafter until progression or EOT whichever came last (including EOT and 30-day safety FU)				

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）（続き 6）

Cycle/Phase	Screening Phase		Treatment Phase													Follow-up Phase		
			Cycle 1				Cycles 2 –Cycle 9								Subseq Cycles	EOT			
Visit Name	**Molecular Prescreening**	**Screening**	**Cycle 1 Day 1**	**Cycle 1 Day 2 Japan only**	**Cycle 1 Day 15 Japan only**	**Cycle 1 Day 16 Japan only**	**Cycle 2 Day 1**	**Cycle 3 Day 1**	**Cycle 4 Day 1**	**Cycle 5 Day 1**	**Cycle 6 Day 1**	**Cycle 7 Day 1**	**Cycle 8 Day 1**	**Cycle 9 Day 1**	**Cycle 10 Day 1 and beyond**	**End of Treatment**	**Follow-up 30-Day Safety and/ or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Study Day		**-21 to -1**	**1**	**2**	**15**	**16**	**29**	**57**	**85**	**113**	**141**	**169**	**197**	**225**	**253 + every 28 days**				
EQ-5D-5L		X						X		X		X		X	Every 8 weeks during the first 24 months (until week 105) and then every 12 weeks thereafter until progression or EOT whichever came last (including EOT and 30-D safety FU)				
Study Drug Dispensing			X				X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Patient Diary			X																
Study Drug administration			Combo 450 and Combo 300 arm: encorafenib QD and binimetinib BID Encorafenib Arm: encorafenib QD Vemurafenib Arm: vemurafenib BID																
PK sampling for encorafenib, Combo 450 and Combo 300 arms only			X				X	X											
[JAPAN ONLY: PK sampling for Japan patients in the encorafenib, Combo 450 and Combo 300 arms]			X	X	X	X	X	X											

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）（続き 7）

Cycle/Phase	Screening Phase		Treatment Phase													Follow-up Phase		
			Cycle 1				Cycles 2 –Cycle 9								Subseq Cycles	EOT			
Visit Name	Molecular Prescreening	Screening	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 2 Japan only	Cycle 1 Day 15 Japan only	Cycle 1 Day 16 Japan only	Cycle 2 Day 1	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1	Cycle 5 Day 1	Cycle 6 Day 1	Cycle 7 Day 1	Cycle 8 Day 1	Cycle 9 Day 1	Cycle 10 Day 1 and beyond	End of Treatment	Follow-up 30-Day Safety and/or progression	Study Evaluation Completion	Survival Follow-up
Study Day		-21 to -1	1	2	15	16	29	57	85	113	141	169	197	225	253 + every 28 days				
End of Treatment Evaluation																X			
Disposition Assessment (at the end of each study phase)		X														X		X	
Survival Follow-up																			X
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment																	X	X	X

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; *BRAF* = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CT = computed tomography; D = day; DNA = deoxyribonucleic acid; ECG = electrocardiogram; EORTC QLQ-30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire; EOT = end of treatment; EQ-5D-5L = EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination; FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma; FU = follow-up; IRT = Interactive Response Technology; KA/SCC = keratoacanthoma/squamous cell carcinoma; mets = metastases; MRI = magnetic resonance imaging, PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAE = serious adverse event; v = version.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CMEK162B2301 試験）Table 2］

2.7.6.19.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.19-3 に示した.

Combo 450 群に 192 名，encorafenib 群に 194 名及びベムラフェニブ群に 191 名が無作為化され，このうち，Combo 450 群 192 名，encorafenib 群 192 名及びベムラフェニブ群 186 名に治験薬が投与された.

2016 年 5 月 19 日のデータカットオフ日で，141 名｛24.4%［Combo 450 群 35.4%（68/192 名），encorafenib 群 23.7%（46/194 名），ベムラフェニブ群 14.1%（27/191 名）］｝が治験薬の投与を継続していた．治験薬の投与を中止した主な理由は，疾患進行であり，発現頻度は，Combo 450 群［43.2%（83/192 名）］及び encorafenib 群［44.8%（87/194 名）］と比較してベムラフェニブ群［52.9%（101/191 名）］で高かった．データカットオフ時点で死亡以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者は 4.0%（23/577 名）であり，中止理由は，PD, 同意撤回又は追跡不能，30 日間の安全性追跡調査終了であった［Combo 450 群 4.2%（8/192 名），encorafenib 群 5.2%（10/194 名），ベムラフェニブ群 2.6%（5/191 名）］．すべての被験者の約 23%がデータカットオフ時点で生存追跡調査段階であった.

表 2.7.6.19-3　被験者の内訳（CMEK162B2301 試験）

解析対象集団：FAS，Part 1

Disposition Reason	Combo 450 N=192 n (%)	Encorafenib N=194 n (%)	Vemurafenib N=191 n (%)
Patients randomized			
Treated	192 (100)	192 (99.0)	186 (97.4)
Untreated	0	2 (1.0)	5 (2.6)
Reason for not being treated [a]			
Subject/Guardian Decision	0	2 (1.0)	5 (2.6)
Patients treated			
Treatment ongoing [b]	68 (35.4)	46 (23.7)	27 (14.1)
Discontinued from treatment	124 (64.6)	146 (75.3)	159 (83.2)
Primary reason for treatment discontinuation			
Adverse Event	16 (8.3)	24 (12.4)	26 (13.6)
Death	7 (3.6)	1 (0.5)	4 (2.1)
Lost To Follow-Up	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Physician Decision	8 (4.2)	19 (9.8)	13 (6.8)
Progressive Disease	83 (43.2)	87 (44.8)	101 (52.9)
Protocol Deviation	2 (1.0)	1 (0.5)	0
Subject/Guardian Decision	7 (3.6)	13 (6.7)	15 (7.9)
Post-treatment follow-up phase [c]			
Patients who completed post-treatment follow-up	90 (46.9)	103 (53.1)	120 (62.8)
Patients continuing to be followed for post-treatment follow-up	8 (4.2)	10 (5.2)	5 (2.6)
Primary reason for post-treatment follow-up phase completion			
Adverse Event	7 (3.6)	3 (1.5)	3 (1.6)
Death	18 (9.4)	19 (9.8)	24 (12.6)
Lost To Follow-Up	0	2 (1.0)	3 (1.6)
New Therapy For Study Indication	3 (1.6)	11 (5.7)	11 (5.8)
Physician Decision	3 (1.6)	4 (2.1)	4 (2.1)
Progressive Disease	55 (28.6)	62 (32.0)	71 (37.2)
Protocol Deviation	1 (0.5)	0	0
Subject/Guardian Decision	6 (3.1)	3 (1.5)	8 (4.2)
Patients continuing to be followed for survival follow-up [d]	42 (21.9)	45 (23.2)	48 (25.1)

Abbreviations: BIRC = Blinded Independent Review Committee; eCRF = electronic case report form; PD = progressive disease

[a] Reason for not being treated is from Completion eCRF.

[b] Patients ongoing at the time of data cutoff 19 May 2016.

[c] The post-treatment follow-up phase includes patients who discontinued study drug for reasons other than documented PD per the BIRC, withdrawal of consent, lost to follow-up or death.

[d] Does not include patients still on-treatment or in post-treatment follow-up; however, these patients also continued to be followed for survival.

Percentage is based on N.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CMEK162B2301 試験）Table 8］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.19-4 に示した.

Combo 450 群では，encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して 65 歳以上の割合が高かった［Combo 450 群 31.3%（60/192 名），encorafenib 群 20.6%（40/194 名），ベムラフェニブ群 26.7%（51/191 名）］．年齢の中央値は各群で類似していた（Combo 450 群 56.2 歳，

encorafenib 群 54.6 歳，ベムラフェニブ群 55.2 歳）．全体の 90.3%（521/577 名）が白人［Combo 450 群 94.3%（181/192 名），encorafenib 群 89.7%（174/194 名），ベムラフェニブ群 86.9%（166/191 名）］であった．

表 2.7.6.19-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162B2301 試験）

解析対象集団：FAS，Part 1

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

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

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

[b] Unknown denotes “unknown” was selected on the eCRF if the patient’s race was unknown.

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CMEK162B2301 試験）Table 9］

3）　治験薬の投与状況

Combo 450 群で治験薬を投与された被験者の投与期間の中央値（51.2 週間）は，encorafenib 群及びベムラフェニブ群で治験薬を投与された被験者の投与期間の中央値（それぞれ 31.4 週間及び 27.1 週間）と比較して長かった．

Combo 450 群の encorafenib の相対用量強度は encorafenib 群と比較して高く，高用量にもかかわらず中央値は 100%であった．Encorafenib 群で相対用量強度が 80%未満であった被験者の割合は 48.4%，相対用量強度が 50%未満であった被験者の割合は 21.9%であった．

2.7.6.19.3 有効性の結果

2.7.6.19.3.1 ベムラフェニブ群との比較

PFS（BIRC 判定）の結果を表 2.7.6.19-5 に，PFS（BIRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.19-2 に示した．

1） 無増悪生存期間（PFS）

Encorafenib 450 mg QD と binimetinib 45 mg BID の併用投与の PFS の中央値は，ベムラフェニブ単剤投与時と比較して 2 倍以上延長し［14.9 カ月（95%CI：11.0，18.5） vs. 7.3 カ月（95%CI：5.6，8.2）］，本試験の主要目的は達成された．事前に規定した主要解析に基づき，ベムラフェニブ群に対する Combo 450 群の PFS のハザード比（HR）は 0.54［95%CI（0.41，0.71），層別 log-rank 検定 p<0.001］であった．

表 2.7.6.19-5 PFS（BIRC 判定）の結果：Combo 450 群 vs. ベムラフェニブ群（CMEK162B2301 試験）

解析対象集団：FAS，Part 1

	Combo 450 N=192	Vemurafenib N=191
Patients with events/Patients included in analysis (%)	98/192 (51.0)	106/191 (55.5)
Percentiles (95% CI) [a]		
25th	7.3 (5.5, 7.5)	3.7 (3.6, 4.0)
50th	14.9 (11.0, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
75th	25.0 (22.0, NE)	18.5 (12.8, NE)
Event-free probability estimates (95% CI) [b]		
4 months	86.9 (80.9, 91.1)	68.9 (61.1, 75.5)
8 months	65.6 (57.9, 72.2)	42.7 (34.6, 50.6)
12 months	56.7 (48.8, 63.9)	33.4 (25.6, 41.4)
16 months	48.7 (40.6, 56.2)	28.3 (20.7, 36.4)
20 months	38.6 (30.0, 47.1)	23.9 (16.2, 32.3)
24 months	32.3 (22.7, 42.2)	23.9 (16.2, 32.3)

Abbreviations: BIRC = Blinded Independent Review Committee; CI = confidence interval; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; vs. = versus

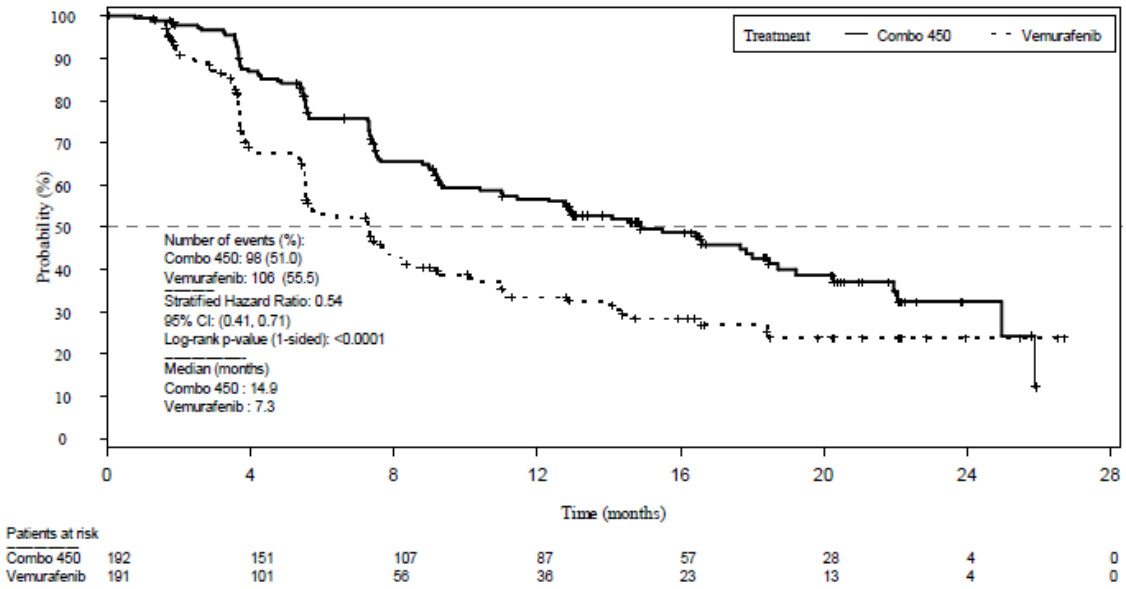
[a] Represents the estimated time (95% CI), reported in months, at which the specified percentiles occur based on the Kaplan-Meier analysis. Note that the 50th percentile is the same as the median time to event. Values were calculated using the Brookmeyer and Crowley method in PROC LIFETEST.

[b] Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates for all treatment groups. Greenwood formula is used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CMEK162B2301 試験）Table 17］

図 2.7.6.19-2　PFS（BIRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線：Combo 450 群 vs. ベムラフェニブ群（CMEK162B2301 試験）

解析対象集団：FAS，Part 1



Abbreviations: BIRC = Blinded Independent Review Committee; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; vs. = versus

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CMEK162B2301 試験）Figure 4］

実施医療機関の医師判定に基づくデータにより Primary PFS 解析を行った結果は，BIRC 判定に基づく解析結果と一貫していた．PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は Combo 450 群で 14.8 カ月（95%CI：10.4，18.4），ベムラフェニブ群で 7.3 カ月（95%CI：5.7，8.5）であった［HR 0.49，95%CI（0.37，0.64），p<0.001］．

PFS の感度分析の結果［HR（95%CI）及び PFS の中央値］は，Primary PFS 解析と同様であった．PFS の感度分析の結果は各解析の主要解析結果と同程度であり，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で統計学的に有意な PFS の延長が認められたことから，PFS に対する効果の頑健性が示された．

PFS（BIRC 判定）の部分集団解析の結果は，ベースライン時に脳転移が存在した 12 名のみの部分集団を除き，いずれも Combo 450 群に優位な点推定値を示した．ベムラフェニブ群に対する Combo 450 群の HR の大部分は，全体集団で認められた HR の範囲に含まれていた．

2） 客観的奏効率（ORR），病勢コントロール率（DCR），奏効までの期間（TTR），奏効期間（DOR），

（1） 客観的奏効率（ORR）

確定 ORR（BIRC 判定）は，Combo 450 群で 63.0%［95%CI（55.8，69.9）］，ベムラフェニブ群で 40.3%［95%CI（33.3，47.6）］であった．

ORR（実施医療機関の医師判定）は，Combo 450 群及びベムラフェニブ群のいずれも ORR（BIRC 判定）と比較して高かったが，Combo 450 群とベムラフェニブ群の差は同程度であった｛Combo 450 群 75.0%［95%CI（68.3，81.0）］，ベムラフェニブ群 49.2%［95% CI（41.9，56.5）］｝．

（2） 病勢コントロール率（DCR）

最良総合効果については，大部分の被験者が PR 又は SD であり，DCR（BIRC 判定）は Combo 450 群で 92.2%［DCR（実施医療機関の医師判定）93.2%］，ベムラフェニブ群 81.7%［DCR（実施医療機関の医師判定）83.8%］であった．

（3） 奏効までの期間（TTR）

治療効果は投与開始後早期に認められ，TTR（BIRC 判定又は実施医療機関の医師判定）の中央値は，各群で約 2 カ月であった｛BIRC 判定：Combo 450 群 1.9 カ月［95%CI（1.9，1.9）］，ベムラフェニブ群 2.1 カ月［95%CI（1.9，3.7）］，実施医療機関の医師判定：Combo 450 群 1.9 カ月，ベムラフェニブ群 1.9 カ月）｝．この結果は，最初に計画された腫瘍評価のスケジュールがサイクル 3 の Day 1（Day 57）であったという治験デザインが部分的に影響していた．

（4） 奏効期間（DOR）

治療効果は持続し，確定 DOR（BIRC 判定）の中央値は Combo 450 群で 16.6 カ月［95% CI（12.2，20.4）］，ベムラフェニブ群で 12.3 カ月［95%CI（6.9，16.9）］であった．

DOR（実施医療機関の医師判定）の中央値は，Combo 450 群で 16.2 カ月［95%CI（11.1，20.4）］，ベムラフェニブ群で 8.4 カ月［95%CI（5.8，11.0）］であった．

3） QOL

QOL データの解析では，ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で良好な結果が示された．FACT-M スコアで確定的な 10%低下までの期間の中央値は，Combo 450 群では未到達であり，ベムラフェニブ群では 22.1 カ月［95%CI（15.2，評価不能）］であった［HR

0.46，95%CI（0.29，0.72）］．EORTC QLQ-C30 の全体的な健康状態スコアは，確定的な 10%低下までの期間の中央値は，ベムラフェニブ群 16.6 カ月［95%CI（11.9，評価不能）］と比較して Combo 450 群で 23.9 カ月［95%CI（20.4，評価不能）］であり，7 カ月以上の延長［HR 0.55，95%CI（0.37，0.80）］であった．初回入院までの期間及び頻度は，Combo 450 群がベムラフェニブ群と比較して良好であった．

2.7.6.19.3.2 Encorafenib 群との比較

Part 1 の重要な副次目的の一つは，Combo 450 と encorafenib 単剤投与の PFS（BIRC 判定）を比較し，Combo 450 に対する binimetinib の寄与を検討することであった．PFS の中央値は Combo 450 群で 14.9 カ月，encorafenib 群で 9.6 カ月であった［HR 0.75，95%CI（0.56，1.00），p=0.026］．実施医療機関の医師判定を用いた解析は，BIRC 判定による解析と比較してイベント数が大きいため，わずかに差の検出力が高かったが，BIRC 判定による解析結果と一貫性があり，片側有意水準 0.025 で有意であった［HR 0.68，95%CI（0.52，0.90），p=0.003］．主要評価項目と同様に，複数の感度分析及び部分集団間で得られた結果は，主要結果と一貫していた．Combo 450 群と encorafenib 群との間の encorafenib 曝露量を調整した探索的解析の結果は，encorafenib 曝露量とかかわりなく，encorafenib 単剤投与と比較しての Combo 450 による治療効果に対する binimetinib の直接の寄与と一致し，binimetinib との併用により PFS の同様の延長が示された（2.7.6.19.4 を参照）．

確定 ORR は encorafenib 群と比較して，Combo 450 群で BIRC 判定（Combo 450 群 63.0%，encorafenib 群 50.5%）及び実施医療機関の医師判定（Combo 450 群 75.0%，encorafenib 群 57.7%）のいずれでも高かった．

副次評価項目である PFS（BIRC 判定）はベムラフェニブ群と比較して，encorafenib 群で約 2.3 カ月の中程度の延長が認められた［encorafenib 群 9.6 カ月，ベムラフェニブ群 7.3 カ月，log-rank 検定名目片側 p=0.004，HR 0.68，95%CI（0.52，0.90）］．

QOL データの解析では，encorafenib 群と比較して Combo 450 群で良好な結果が示された．FACT-M スコアで確定的な 10%低下までの期間の中央値は，Combo 450 群で未到達であり，encorafenib 群で 20.3 カ月であった［HR 0.48，95%CI（0.31，0.75）］．EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコアの確定的な 10%低下までの期間の中央値は，Combo 450 群（23.9 カ月）と比較して encorafenib 群（14.7 カ月）と延長した［HR 0.45，95%CI（0.31，0.65）］．初回入院までの期間及び頻度は Combo 450 群が encorafenib 群と比較して良好であった．

現時点で OS の解析は実施しておらず，Combo 450 群とベムラフェニブ群との間の OS のあらかじめ計画された比較解析は，Part 2 の主要解析の時点で実施する予定である．Part 2 の解析の時点で，これらの投与群で死亡者数の合計は約 232 名であることが予想される．

2.7.6.19.4 薬物動態の結果

Combo 450 群で，血漿中 encorafenib 濃度は，encorafenib 群と比較して概して高かった．すべての測定対象について，投与後 1.5 時間の平均血漿中濃度が最も高かった．Encorafenib 群では，encorafenib の平均曝露量［時点ごとの時間平均トラフ濃度（Cmin）の平均値，時間平均 Cmin］と PFS に関連性は認められなかった．また，Combo 450 群では，binimetinib の平均曝露量（時間平均 Cmin）と PFS との間に統計学的に有意な関連性は認められなかったが，encorafenib の平均曝露量と PFS との間に統計学的に有意な関連性が認められた．Kaplan-Meier 曲線から，PFS の延長が，より低い Cmin 四分位で観察されることが示されたが，この結果は，最も長期間にわたり試験を継続している被験者では，減量又は投与を中断した可能性が高く，時間平均 Cmin が低くなった可能性が高いことが関係している可能性がある．時間平均用量と PFS の関連性も同様の結果であると解釈された．

線形回帰分析の結果，encorafenib 又は binimetinib の濃度と Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量との間に有意な関連性は認められなかった．

さらに，CYP3A4 阻害薬並びに UGT1A1 阻害薬及び誘導薬を含む併用薬が薬物動態に与える影響を評価した結果，血漿中 encorafenib 又は binimetinib 濃度にこれら併用薬の明確な影響は認められなかった．

時間平均 Cmin を参考に類似した血漿中曝露であった Combo 450 群及び encorafenib 群の被験者のみを対象として，探索的解析を実施した．PFS の中央値は，Combo 450 群の部分集団 14.5 カ月［95%CI（7.5，18.5）］，encorafenib 群の部分集団 8.7 カ月［95%CI（5.5，14.8）］であった［HR 0.70，95%CI（0.45，1.07）］．この探索的解析の結果は，FAS の結果と同様であった．時間平均曝露量と投与期間の関係による交絡の可能性はあるものの，これらのデータは，encorafenib の曝露量に関係なく，併用投与における有効性に binimetinib が寄与していることを示している．

2.7.6.19.5 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 19.0 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

安全性の要約を表 2.7.6.19-6 に示した.

Grade 3 又は 4 の有害事象［Combo 450 群 57.8%（111/192 名），encorafenib 群 66.1%（127/192 名），ベムラフェニブ群 63.4%（118/186 名），以下同順］，投与中止に至った有害事象［12.5%（24/192 名），14.1%（27/192 名），16.7%（31/186 名）］，投与中断に至った有害事象［45.8%（88/192 名），63.5%（122/192 名），52.7%（98/186 名）］，用量調節に至った有害事象［11.5%（22/192 名），27.1%（52/192 名），22.6%（42/186 名）］及び追加療法を要した有害事象［85.9%（165/192 名），94.3%（181/192 名），91.9%（171/186 名）］の発現頻度は Combo 450 群で低く，重篤な有害事象の発現頻度は各群で同程度であった［34.4%（66/192 名），33.9%（65/192 名），37.1%（69/186 名）］. なお，有害事象を発現した被験者では，encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で重要な忍容性パラメータである初発の重篤な有害事象の発現までの期間（3.5 カ月，1.8 カ月，2.5 カ月），初発の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現までの期間（2.5 カ月，0.4 カ月，1.3 カ月）及び初発の投与中止に至った有害事象の発現までの期間（3.8 カ月，1.8 カ月，1.8 カ月）の中央値が大きかった.

Combo 450 群の encorafenib の相対用量強度は encorafenib 群と比較して高く，高用量にもかかわらず中央値は 100%であった. Encorafenib 群で相対用量強度が 80%未満であった被験者の割合は 48.4%，相対用量強度が 50%未満であった被験者の割合は 21.9%，用量の調節を必要とした被験者の割合が 70%を超えており，このデータは単剤投与での最大耐量（MTD）が 300 mg QD であるとの結論を支持するものであった.

表 2.7.6.19-6　安全性の要約（CMEK162B2301 試験）

解析対象集団：Safety Set，Part 1

Category	Combo 450 N=192 Median duration of exposure: 51.21 weeks		Encorafenib N=192 Median duration of exposure: 31.36 weeks		Vemurafenib N=186 Median duration of exposure: 27.14 weeks	
	All Grades [a] n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades [a] n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades [a] n (%)	Grade 3/4 n (%)
On-treatment deaths [b]	17 (8.9)	--	14 (7.3)	--	19 (10.2)	--
AEs	189 (98.4)	111 (57.8)	191 (99.5)	127 (66.1)	185 (99.5)	118 (63.4)
Serious AEs	66 (34.4)	57 (29.7)	65 (33.9)	54 (28.1)	69 (37.1)	60 (32.3)
AEs leading to discontinuation	24 (12.5)	22 (11.5)	27 (14.1)	21 (10.9)	31 (16.7)	18 (9.7)
AEs requiring dose interruption and/or adjustment	92 (47.9)	63 (32.8)	135 (70.3)	85 (44.3)	114 (61.3)	71 (38.2)
AEs requiring dose interruption [c]	88 (45.8)	62 (32.3)	122 (63.5)	77 (40.1)	98 (52.7)	64 (34.4)
AEs requiring dose adjustment [d]	22 (11.5)	4 (2.1)	52 (27.1)	17 (8.9)	42 (22.6)	10 (5.4)
AEs requiring additional therapy [e]	165 (85.9)	67 (34.9)	181 (94.3)	106 (55.2)	171 (91.9)	91 (48.9)

Abbreviations: AE = adverse event; EOT = end of treatment; PT = preferred term
Categories are not mutually exclusive. Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

[a] In the summaries of AEs, if applicable, the "All Grades" column includes 3 patients with Grade 5 events (1 patient Combo 450 arm [Patient a-017*], 1 patient encorafenib arm [Patient a-008*] and 1 patient vemurafenib arm [Patient a-016*]; Listing 16.2.7-1.1a), described in Section 12.2.1.2.

[b] Deaths occurring >30 days after EOT were not included.

[c] A patient may have had both a dose interruption and a dose adjustment for a single AE PT.

[d] A patient with only a dose adjustment with no dose interruption for a single AE PT.

[e] Additional therapy includes all nondrug therapy and concomitant medications.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CMEK162B2301 試験）Table 35］

（2）　有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.19.8-1 及び表 2.7.6.19.8-2 に示した．

すべての投与群で発現頻度の高かった有害事象は類似していたが，投与群ごとの有害事象のプロファイルの違いにより，忍容性は異なった．

Encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で 10%超の被験者に発現が認められた有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 22.9%（44/192 名）及び霧視 15.6%（30/192 名）であった．

ベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で 10%超の被験者に発現が認められた有害事象は，便秘 21.9%（42/192 名），嘔吐 29.7%（57/192 名），腹痛 16.7%（32/192 名）であった．

Combo 450 群と比較して encorafenib 群で 10%超の被験者に発現が認められた有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群 51.0%（98/192 名），脱毛症 55.7%（107/192 名），過角化 37.5%（72/192 名），関節痛 43.8%（84/192 名），掌蹠角皮症 25.5%（49/192 名），皮膚乾

燥 30.2%（58/192 名），筋肉痛 28.1%（54/192 名），毛孔性角化症 17.2%（33/192 名），食欲減退 20.8%（40/192 名），体重減少 15.1%（29/192 名），筋骨格痛 16.7%（32/192 名），四肢痛 21.9%（42/192 名）及びそう痒症 21.9%（42/192 名）であった．

Combo 450 群と比較してベムラフェニブ群で 10%超の被験者に発現が認められた有害事象は，脱毛症 36.6%（68/186 名），光線過敏性反応 24.2%（45/186 名），関節痛 44.6%（83/186 名），毛孔性角化症 23.1%（43/186 名），発疹 29.0%（54/186 名），過角化 29.0%（54/186 名），斑状丘疹状皮疹 14.5%（27/186 名），食欲減退 19.4%（36/186 名），皮膚乳頭腫 16.7%（31/186 名）及びサンバーン 10.2%（19/186 名）であった．

Encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して，Combo 450 群の有害事象の発現頻度は，Grade 3 又は 4 で低く［Combo 450 群 57.8%（111/192 名），encorafenib 群 66.1%（127/192 名），ベムラフェニブ群 63.4%（118/186 名）］，Grade 1 又は 2 で高かった［Combo 450 群 40.6%（78/192 名），encorafenib 群 33.3%（64/192 名），ベムラフェニブ群 36.0%（67/186 名）］．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中（治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内）の死亡の頻度は各投与群で類似していた［Combo 450 群 8.9%（17/192 名），encorafenib 群 7.3%（14/192 名），ベムラフェニブ群 10.2%（19/186 名）］．試験期間中の主な死亡理由は，転移性黒色腫の PD であった．試験期間中に Combo 450 群 3.1%（6/192 名），encorafenib 群 1.0%（2/192 名）及びベムラフェニブ群 1.0%（2/186 名）が，疾患進行以外の原因で死亡したと判断された．これらの死亡に至った有害事象は，Combo 450 群で死亡 1.0%（2/192 名）並びに脳出血，自殺既遂，安楽死及び多臓器機能不全症候群，各 0.5%（1/192 名），encorafenib 群で急性心筋梗塞及び死亡，各 0.5%（1/192 名），ベムラフェニブ群で腸敗血症及び肺感染，各 0.5%（1/186 名）であった．Combo 450 群の死亡及び自殺既遂，各 0.5%（1/192 名）については，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は各群で類似していた［Combo 450 群：34.4%（66/192 名），encorafenib 群：33.9%（65/192 名），ベムラフェニブ群：37.1%（69/186 名）］．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は，encorafenib 群 17.2%（33/192 名）又はベムラフェニブ群 13.4%（25/186 名）と比較して，Combo 450 群 10.9%（21/192 名）で低かった．

2.0%超の被験者に認められた重篤な有害事象は，Combo 450 群で発熱 3.1%（6/192 名）並びに腹痛及び貧血，各 2.1%（4/192 名），encorafenib 群で悪心及び嘔吐，各 3.1%（6/192 名）並びに背部痛及び疼痛，各 2.1%（4/192 名），ベムラフェニブ群で全身健康状態低下 3.2%（6/186 名）であった．

Grade 3 又は 4 の有害事象は，Combo 450 群で 57.8%（111/192 名），encorafenib 群で 66.1%（127/192 名），ベムラフェニブ群で 63.4%（118/186 名）であった．

2.0%超の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象は，Combo 450 群で発熱 2.6%（5/192 名）及び貧血 2.1%（4/192 名），encorafenib 群で嘔吐 3.1%（6/192 名）並びに悪心及び疼痛，各 2.1%（4/192 名），ベムラフェニブ群で全身健康状態低下 3.2%（6/186 名）であった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現頻度は，encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で低かった［Combo 450 群：12.5%（24/192 名），encorafenib 群：14.1%（27/192 名），ベムラフェニブ群：16.7%（31/186 名）］．

2%超の被験者に認められた投与中止に至った有害事象は，Combo 450 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2.6%（5/192 名），encorafenib 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 2.6%（5/192 名）であった．ベムラフェニブ群では，投与中止に至った有害事象はいずれも 2.0%以下であった．

Grade 3 又は 4 の投与中止に至った有害事象の発現頻度は投与群間で類似していた［Combo 450 群：11.5%（22/192 名），encorafenib 群：10.9%（21/192 名），ベムラフェニブ群：9.7%（18/186 名）］．Combo 450 群で 2.0%超の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2.1%（4/192 名）であった．Encorafenib 群及びベムラフェニブ群では，Grade 3 又は 4 の投与中止に至った有害事象はいずれも 2.0%以下であった．

b） 治験薬の用量調節／投与中断を必要とした有害事象

治験薬の用量調節又は投与中断を必要とした有害事象の発現頻度は，encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で低かった［Combo 450 群：47.9%（92/192 名），encorafenib 群：70.3%（135/192 名），ベムラフェニブ群：61.3%（114/186 名）］．

5%超の被験者に認められた治験薬の用量調節又は投与中断を必要とした有害事象は，Combo 450 群で悪心 8.3%（16/192 名），嘔吐 6.8%（13/192 名）並びに駆出率減少 5.2%

（10/192 名），encorafenib 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 25.0%（48/192 名），関節痛及び筋肉痛各 12.5%（24/192 名），悪心 8.9%（17/192 名），頭痛 6.3%（12/192 名），並びに過角化及び嘔吐，各 5.2%（10/192 名），ベムラフェニブ群で関節痛 8.6%（16/186 名），悪心，発熱及び発疹，各 7.5%（14/186 名），並びに全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹，各 5.4%（10/186 名）であった.

Grade 3 又は 4 の治験薬の用量調節又は投与中断を必要とした有害事象は，encorafenib 群又はベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で低かった［Combo 450 群：32.8%（63/192 名），encorafenib 群：44.3%（85/192 名），ベムラフェニブ群：38.2%（71/186 名）］.

2%超の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の治験薬の用量調節又は投与中断を必要とした有害事象は，Combo 450 群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 4.7%（9/192 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.1%（6/192 名），並びに高血圧及び発熱各，2.1%（4/192 名），encorafenib 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 11.5%（22/192 名），筋肉痛 8.9%（17/192 名），関節痛 7.3%（14/192 名），過角化 3.1%（6/192 名），悪心 2.6%（5/192 名）並びに嘔吐 2.1%（4/192 名），ベムラフェニブ群で関節炎 4.3%（8/186 名），全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹，各 3.8%（7/186 名），皮疹 3.2%（6/186 名），無力症 2.7%（5/186 名）並びに全身健康状態低下 2.2%（4/186 名）であった.

c） 注目すべき有害事象

Binimetinib 及び encorafenib の注目すべき有害事象は，両薬剤のこれまでの臨床試験で認められたシグナル及び／又は他の MEK 及び BRAF 阻害薬の既知の毒性を踏まえて定義した（［5.3.5.1-1 CMEK162B2301 CSR 12.3.3.4 項］参照）．一部の注目すべき有害事象の分類は binimetinib 及び encorafenib 投与に共通し，その他は binimetinib 又は encorafenib に特異的であるものとして，3 投与群のすべての注目すべき有害事象をそれぞれ解析した．Binimetinib 又は encorafenib それぞれの注目すべき有害事象（Grade を問わない）の発現頻度は，encorafenib 群［88.0%（169/192 名）及び 90.6%（174/192 名）］又はベムラフェニブ群［88.7%（165/186 名）及び 90.3%（168/186 名）］と比較して，Combo 450 群［85.9%（165/192 名）及び 81.3%（156/192 名）］と低かった.

20%超の被験者に発現した分類別の注目すべき有害事象は，Combo 450 群で RVO を除く網膜症 48.4%（93/192 名），発疹 26.0%（50/192 名），肝機能検査異常 25.0%（48/192 名）及び筋酵素／蛋白質変化 22.9%（44/192 名），encorafenib 群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 51.0%（98/192 名），発疹 49.5%（95/192 名）及びミオパチー31.3%（60/192 名），ベムラフェニブ群で発疹 59.7%（111/186 名），光線過敏症 37.6%（70/186 名）及び肝機能検査異常 21.0%（39/186 名）であった.

Encorafenib 及び binimetinib の両方に共通する注目すべき有害事象又は encorafenib に特異的な注目すべき有害事象の比較では，以下に示す重要な BRAF 阻害薬のクラスエフェクトと関連する事象を発現した被験者の割合は，encorafenib 群と比較して Combo 450 群で低かった．

- 発疹の関連事象［Combo 450 群 26.0%（50/192 名），encorafenib 群 49.5%（95/192 名）］
- ミオパチーの関連事象［Combo 450 群 16.7%（32/192 名），encorafenib 群 31.3%（60/192 名）］
- 脱毛症［Combo 450 群 13.5%（26/192 名），encorafenib 群 55.7%（107/192 名）］
- PPE 症候群の関連事象［Combo 450 群 6.8%（13/192 名），encorafenib 群 51.0%（98/192 名）］
- 皮膚扁平上皮がんの関連事象［Combo 450 群 2.6%（5/192 名），encorafenib 群 7.8%（15/192 名）］
- 頻脈の関連事象［Combo 450 群 1.6%（3/192 名），encorafenib 群 6.3%（12/192 名）］
- 顔面不全麻痺の関連事象［Combo 450 群 1.0%（2/192 名），encorafenib 群 7.3%（14/192 名）］

ベムラフェニブ群で認められた光線過敏症の関連事象［Combo 450 群 4.7%（9/192 名），encorafenib 群 4.7%（9/192 名），ベムラフェニブ群 37.6%（70/186 名）］及び他の BRAF 阻害薬であるダブラフェニブで認められた発熱［Combo 450 群 18.2%（35/192 名），encorafenib 群 15.1%（29/192 名），ベムラフェニブ群 28.0%（52/186 名）］など化合物特異的な毒性は，Combo 450 群及び encorafenib 群では発現頻度が低かった．

Combo 450 群で，encorafenib に binimetinib を併用することで，encorafenib 群と比較して MEK 阻害薬のクラスエフェクトである一部の毒性が追加され，以下の分類の注目すべき有害事象が認められた．

- RVO を除く網膜症［Combo 450 群 48.4%（93/192 名），encorafenib 群 13.5%（26/192 名）］

  Combo 450 群の 37.0%（71/192 名）の被験者に発現した RVO を除く網膜症の大部分は，Grade 1 で無症状であった．RVO を除く網膜症により，Combo 450 群の 8.3%（16/192 名）の被験者は投与中断又は減量を必要としたが，投与を中止した被験者は認められなかった．
- 肝機能検査異常［Combo 450 群 25.0%（48/192 名），encorafenib 群 14.6%（28/192 名）］

Combo 450 群の 14.6%（28/192 名）の被験者に発現した肝機能検査異常は Grade 3 で，Grade 4 の当該事象は認められなかった．肝機能検査異常により，Combo 450 群の 2.6%（5/192 名）被験者は投与を中止した．

- 筋酵素／蛋白質変化（筋肉症状をほとんど伴わない血中 CK の増加）［Combo 450 群 22.9%（44/192 名），encorafenib 群 1.6%（3/192 名）］
  Combo 450 群で発現した筋酵素／蛋白質変化（筋肉症状をほとんど伴わない血中 CK の増加）の大部分は Grade 1（11.5%，22/192 名）であり，Grade 2 以上の発現は低かった［Grade 2（4.7%，9/192 名），Grade 3（5.7%，11/192 名）及び Grade 4（1.0%，2/192 名）］．これらの事象により，Combo 450 群の 3.1%（6/192 名）の被験者は投与中断又は減量を必要とし，0.5%（1/192 名）の被験者は投与を中止した．
- 出血［Combo 450 群 18.2%（35/192 名），encorafenib 群 12.5%（24/192 名）］
  Encorafenib 群 2.1%（4/192 名）と比較して Grade 3 又は 4 の出血の発現頻度は Combo 450 群 3.1%（6/192 名）で高かった．Combo 450 群の 1.6%（3/192 名）の被験者に投与中止に至った出血が認められ，encorafenib 群には認められなかった．Grade 3 又は 4 の出血事象を発現した被験者のうち，大部分の事象は CNS における PD と関連していた．
- 高血圧［Combo 450 群 11.5%（22/192 名），encorafenib 群 6.3%（12/192 名）］
  Combo 450 群で Grade 1 又は 2 及び Grade 3 の高血圧の発現頻度は，それぞれ 5.8%（11/192 名）及び 5.7%（11/192 名）であり，Grade 4 は認められなかった．高血圧により Combo 450 群の 2.6%（5/192 名）の被験者は投与中断又は減量を必要としたが，投与を中止した被験者は認められなかった．
- 左室機能不全［Combo 450 群 7.8%（15/192 名），encorafenib 群 2.1%（4/192 名）］
  Combo 450 群で発現した左室機能不全は，Grade 1 が 2.1%（4/192 名），Grade 2 が 4.2%（8/192 名）及び Grade 3 が 1.6%（3/192 名）であり，Grade 4 は認められなかった．左室機能不全により，Combo 450 群の 6.3%（12/192 名）の被験者は投与中断又は減量を必要としたが，投与を中止した被験者は認められなかった．

Binimetinib 投与に関連する事象は管理可能であり，投与中断，用量調節及び投与中止に至ることはまれであった．

これらの結果を総合すると，encorafenib 単剤又はベムラフェニブ単剤に比べ，Combo 450 の忍容性プロファイルが向上していると考えられた．Binimetinib との併用による忍容性の改善が認められたことに加え，単剤投与時では encorafenib 300 mg QD が本被験者集団の MTD

であることが示唆された．これは，encorafenib 群で 66.1%（127/192 名）の被験者に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現したこと，70.3%（135/192 名）に用量調節又は中断を必要とする有害事象が発現したこと，及び 94.3%（181/192 名）に追加療法の必要な有害事象が発現したことによって支持される．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.19.8.1 項に示した．

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

10%超の被験者に認められた臨床的に重大な臨床検査値変化（ベースラインから 2 グレード以上の悪化又は Grade 3 以上への悪化と定義）は，血液学的検査では Combo 450 群及びベムラフェニブ群でリンパ球減少［Combo 450 群：10.4%（20/192 名），ベムラフェニブ群：22.0%（41/186 名）］であり，血液生化学検査では Combo 450 群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ 22.4%（43/192 名），クレアチニン 18.2%（35/192 名），クレアチンキナーゼ 17.2%（32/186 名）及び空腹時血清グルコース増加 12.9%（20/155 名），encorafenib 群でγ－グルタミルトランスフェラーゼ 14.7%（28/191 名）及びリン酸塩減少 11.6%（22/190 名），ベムラフェニブ群でクレアチニン 25.8%（48/186 名）及びリン酸塩減少 18.8%（35/186 名）であった．また，ヘモグロビン減少の発現頻度は，encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で高かった［Combo 450 群：9.9%（19/192 名），encorafenib 群：5.2%（10/192 名），ベムラフェニブ群：7.0%（13/186 名）］．これらのデータと一致して，貧血の発現頻度は encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で高かった．

（2） 尿検査

尿蛋白がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者は，Combo 450 群で 1.1%（2/192 名），encorafenib 群で 1.7%（4/192 名）及びベムラフェニブ群で 3.9%（1/186 名）であった．尿蛋白が 3 グレード以上悪化した被験者は，いずれの投与群でも認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサインの異常所見として，体重増加（ベースラインから 10%以上の増加）及び体温低下（36°C 以下）が encorafenib 群及びベムラフェニブ群と比較して Combo 450 群で多

く認められた．Combo 450 群で 10%超に認められたバイタルサイン異常値は，体温低下 57.6%（76/132 名），体重増加 23.5%（44/187 名），収縮期血圧上昇 15.3%［27/177 名（ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇を示し 160 mmHg 以上）］，拡張期血圧上昇 12.6%［23/182 名（ベースラインから 15 mmHg 以上の上昇を示し 100 mmHg 以上）］及び体温上昇 10.3%［19/185 名（37.5°C 以上）］であった．Encorafenib 群で体温低下 54.5%（, 73/134 名）が 10%超に認められ，ベムラフェニブ群で体温低下 40.4%（57/141 名）及び収縮期血圧上昇 17.9%（31/173 名）が認められた．

その他のバイタルサイン検査項目で臨床的に重要な投与群間の差は認められなかった．

（2） ECOG Performance status

本試験全体をとおして，ECOG Performance status が 0 である被験者の割合は，encorafenib 群（約 55%）又はベムラフェニブ群（約 60%）と比較して Combo 450 群（約 70%）で高かった．

（3） 心電図

QTcF が 500 ms 超となった被験者の発現頻度は，encorafenib 群 2.8%（5/178 名）及びベムラフェニブ群 1.7%（3/179 名）と比較して Combo 450 群 0.5%（1/186 名）で低かった．Encorafenib 群で QTcF が 500 ms 超の症状を複数回発現した 1 名を除き，これらの異常所見はすべて独立した事象であり，来院中の定期的な心電図検査で認められ，発症時期のパターン及び臨床的な意義は認められなかった．

2.7.6.19.6 結論

Encorafenib に binimetinib を併用することによって，encorafenib 450 mg の有用な使用が可能となる．本用量における併用によって，対照薬ベムラフェニブと比較して，PFS において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある効果が示され，その効果は ORR 及び QOL の改善によって裏付けられた．また，300 mg QD 投与を MTD とする encorafenib 単剤療法と比較して，PFS に臨床的に意義のあるベネフィット（副次評価項目で一貫して効果があった）が示された．

Combo 450 では，Grade 3 又は 4 の有害事象，投与中止に至った有害事象及び用量調節に至った有害事象など重要な有害事象の発現頻度が他群と比較して全体的に低かった．Combo 450 は encorafenib 単剤又はベムラフェニブ単剤と比較して全体的に良好な忍容性を示した．Combo 450 では，特定の MEK 阻害薬のクラスエフェクトの一部である毒性により重篤にな

るものもあるが，適切なモニタリング及び用量調節で一般的には管理可能であり，投与中止に至ることはほとんどなかった．

Combo 450 の安全性及び忍容性のプロファイルは，既存の BRAF 阻害薬及び MEK 阻害薬との併用療法と比較して優れており，発熱及び光線過敏症などの一部の特定の毒性に関して，より臨床的に有用なプロファイルとなる可能性がある．

Encorafenib の曝露と PFS との関連性の解析により，Combo 450 群の PFS の延長が，高用量の encorafenib のみに起因するものとは考えにくい．これは，BRAF 変異陽性悪性黒色腫の治療において，BRAF 阻害薬に MEK 阻害薬を併用することで有用性を確立した同種の薬剤の前臨床データ及び臨床データとも一致する．また，到達可能な用量強度及び全体的な忍容性に関するデータから，binimetinib を追加投与することにより，被験者の大多数において実際に到達できる encorafenib の用量は 450 mg であることが示された．したがって，Combo 450 において観察された有効性と忍容性に，binimetinib が寄与することは明らかである．

本試験において，対照薬であった encorafenib，ベムラフェニブ単剤と比較して Combo 450 で認められた全体的なベネフィット・リスクプロファイルは良好である．

2.7.6.19.7 OS の中間解析

副次評価項目である OS の中間解析は，Part 1 を解析対象として，Combo 450 群及びベムラフェニブ群の両群で合計 232 件の OS イベントが観察された 2017 年 11 月 7 日をデータカットオフ日として実施した（CMEK162B2301 CSR Addendum: Part 1 OS Analysis 参照）．

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.19.8-1～図 2.7.6.19.8-3 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．Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，Combo 450 群が 33.6 カ月（95%CI：24.4，39.2），ベムラフェニブ群が 16.9 カ月（95%CI：14.0，24.5）であり，探索的な検定であるが，Combo 450 群はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．12 カ月及び 24 カ月時点の生存率は，Combo 450 群でそれぞれ 75.5%（95%CI：68.8，81.0）及び 57.6%（95%CI：50.3，64.3）であり，ベムラフェニブ群でそれぞれ 63.1%（95%CI：55.7，69.6）及び 43.2%（95%CI：35.9，50.2）であった．

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

57.6%（95%CI：50.3，64.3）であり，encorafenib 群でそれぞれ 74.6%（95%CI：67.6，80.3）及び 49.1%（95%CI：41.5，56.2）であった．

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

日本人サブグループの OS の解析結果を表 2.7.6.19.8-3 に示した．日本人サブグループ解析における OS の中央値は，Combo 450 群で 17.4 カ月（95%CI：8.9，NE），encorafenib 群で 23.1 カ月（95%CI：18.5，36.3），ベムラフェニブ群で 28.5 カ月（95%CI：3.9，NE）であった．