2.7.6.20 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 2 Initial Analysis）（評価資料）

2.7.6.20.1 試験方法の概要

表 2.7.6.20-1 試験方法の概要（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）

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 Part 2 Initial Analysis
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 Part 2：24 カ国（北米，欧州及びその他）／計 116 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 11 月 9 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患者を対象に，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． 2016 年 5 月 19 日のデータカットオフ日のデータについて，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の総括報告書では，Primary PFS 解析（Part 1）の結果のみを示し，主要評価項目（PFS：Combo 450 群 vs. ベムラフェニブ群），Part 1 の重要な副次評価項目（PFS：Combo 450 群 vs. encorafenib 群）並びにその他の Part 1 の評価項目である有効性及び安全性の解析結果を記述した． 本報告では，2016 年 11 月 9 日のデータカットオフ日での Part 2 の初回解析の結果を報告する．Part 2 の解析方法で規定したとおり，本報告では Part 1 の encorafenib 群に無作為化された被験者及び Part 2 に無作為化されたすべての被験者のデータカットオフ時点での結果を記述する． 約 900 名の被験者を無作為化した［図 2.7.6.20-1（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 2.7.6.20-1（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. ・ 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. ベムラフェニブ群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 2.7.6.20-2 に示した.
被験者数	計画時（無作為化される被験者）： ・ Part 2：約 320 名［Combo 300 群：encorafenib 群＝3:1］. 登録時（Part 2 に無作為化された被験者）： ・ 344 名（Combo 300 群 258 名，encorafenib 群 86 名） 解析時（Part 2）： ・ Full Analysis Set（FAS）：Part 2 Combo 300 群 258 名，Part 2 encorafenib 群 86 名，Part 1 encorafenib 群 194 名．Part 1 encorafenib 群（194 名）及び Part 2 encorafenib 群（86 名）は併合し，encorafenib（Part 1＋Part 2）群（280 名）として解析した. ・ Safety Set：533 名［Part 2 Combo 300 群 257 名，encorafenib（Part 1＋Part 2）群 276 名］ ・ Pharmacokinetic Analysis Set（PAS）：531 名［Part 2 Combo 300 群 256 名，encorafenib（Part 1＋Part 2）群 275 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 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：X022 0113，X025 0114，X029 0114，X064 0314，X065 0314，X066 0314，X069 0314，X143 0513，X283 0713，X285 0713，X363-0813，X435 1113 encorafenib 50 mg：経口用カプセル剤 ロット番号：AEUS/2013-0031，AEUS/2013-0032，AEUS/2013-0033R，AEUS/2013-0034，AEUS/2013-0039 encorafenib 100 mg：経口用カプセル剤 ロット番号：AEUS/2013-0035，AEUS/2013-0036，AEUS/2013-0038R，AEUS/2013-0043，AEUS/2013-0109，AEUS/2013-0110，H171BK，H224EK，H225EK，H226EK，H227EK，H273CL，H275CL
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

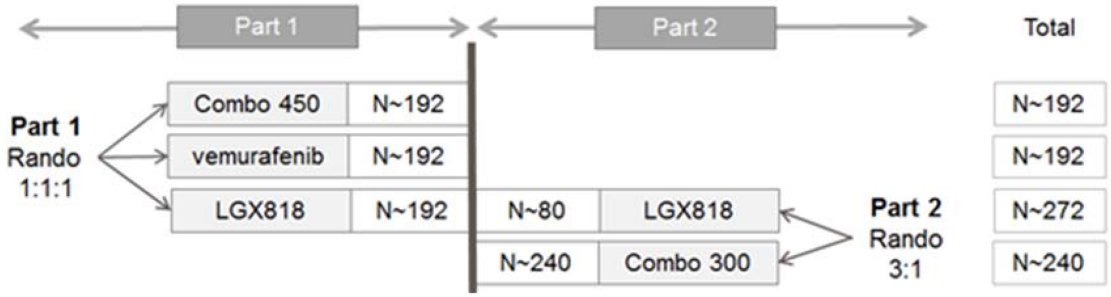
	・ encorafenib 群（Part 1 及び 2）：encorafenib 300 mg QD すべての投与日において，被験者は朝の治験薬投与前 2 時間は絶食し，encorafenib 及び binimetinib 投与後 1 時間は食事の摂取を控えた．Binimetinib を夜に投与する際，食事の有無は問わないが，一貫した方法で投与した．
治験期間	本治験薬の投与は，盲検化独立評価委員会（BIRC）が判定した PD，許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師の判断，試験終了，又はその他の理由による投与中止（同意撤回，追跡不能など）まで継続することとした．
併用療法	試験期間中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（Part 1）：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）． この探索的遺伝子解析は，本試験のスクリーニングへの適格性を評価するための BRAF 変異状況判別には使用しなかった．さらに，すべての被験者に，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 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．治験実施計画書に規定のとおり，本解析では免疫療法の有無による層別化を実施しないこととした． 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 に用いた． 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 初回解析（米国の規制当局との協議により，2016 年 11 月 9 日のデータカットオフ日のデータに基づく）の時点で，Combo 300 vs. encorafenib（Part 1＋Part 2）群の治療効果は FAS を用い，encorafenib 単剤群のデータを encorafenib（Part 1＋Part 2）群として併合して算出することとした． Part 1 の解析又は Part 2 の PFS 初回解析の時点では，OS に関する要約又は検定は実施しないこととした．Part 1 の OS 中間解析では，OS が約 232 イベント認められた時点で行うこととした． Part 2 の PFS 最終解析は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋Part 2）群で PFS が約 340 イベント認められた時点で行うこととした．階層的検定手順により解析を実施し，Part 2 の重要な有効性の副次評価項目である PFS（Combo 300 vs. encorafenib）で統計学的に有意な結果が認められた場合に，副次評価項目である OS（Combo 450 vs. ベムラフェニブ）の検定を行うこととした． OS 最終解析は，Combo 450 vs. ベムラフェニブの比較で，死亡が 309 イベント認められた時点で行うこととした．OS（Combo 450 vs. ベムラフェニブ）に関する治療効果は，統計解析計画書（SAP）に規定したとおり正式に検定することとした．OS（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）に関する治療効果は，FAS を用いて，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して評価することとした． 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 ver. 1.1 に基づき BOR が CR，PR，SD 又は非 CR／非 PD（すなわち，標的腫瘍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，全標的腫瘍病変の直径の合計のベースラインからの変化率を waterfall plots により示すこととした．これらの plots 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要約及び解析は，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，要約統計量を用いて，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． 健康関連 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，確定的に 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要約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．

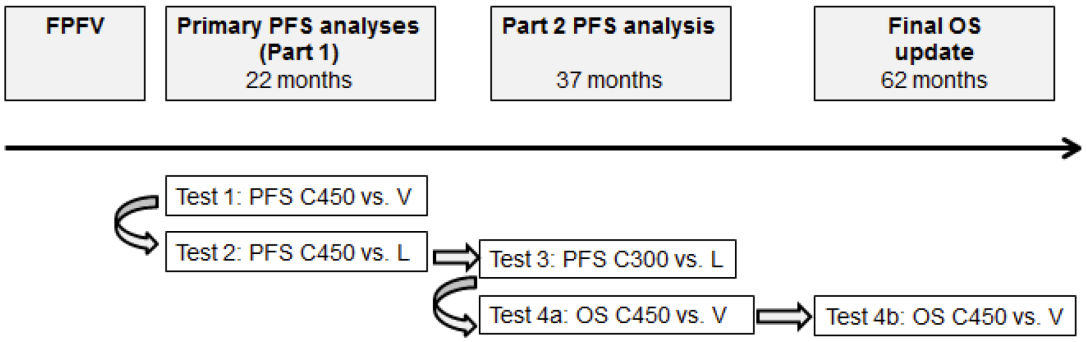
図 2.7.6.20-1　治験デザイン（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）

（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 5.3.5.1-2（CMEK162B2301 試験 Part 1）Figure 1，Figure 2］

表 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）

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 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（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 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（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 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（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 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（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 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（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 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（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 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（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 5.3.5.1-2（CMEK162B2301 試験 Part 1）Table 2］

2.7.6.20.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.20-3 に示した．

344 名が Part 2 で無作為化され，FAS に採用された（Combo 300 群 258 名，Part 2 encorafenib 群 86 名）．Part 1 encorafenib 群 194 名及び Part 2 encorafenib 群 86 名は併合し，encorafenib（Part 1＋Part 2）群 280 名として解析した．Part 1 の被験者は 2013 年 12 月 30 日～2015 年 4 月 10 日に無作為化され，Part 2 の被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に無作為化された．Combo 300 群に無作為化された被験者のうち，1 名を除き，すべての被験者に治験薬が投与された．1 名は医師の判断（放射線療法の適応）により，治験薬の投与を受けなかった．Encorafenib 群では 4 名（Part 1 及び Part 2 で各 2 名）が治験薬の投与を受けなかった．治験薬の投与を受けなかった理由は，被験者／保護者の決定による中止 3 名（Part 1 で 1 名，Part 2 で 2 名）及び技術的な問題 1 名（Part 1）であった．

2016 年 11 月 9 日のデータカットオフ日で，156 名｛29.0%［Combo 300 群 39.1%，encorafenib（Part 1＋Part 2）群 19.6%］｝が治験薬の投与を継続していた．Part 1 では治験期間がより長期にわたったことから，Part 1 encorafenib 群［17.0%（33/194 名）］は Part 2 encorafenib 群［25.6%（22/86 名）］と比較して，治験薬の投与を継続していた被験者が少なかった．治験薬の投与を中止した主な理由は，PD であり，発現頻度は，Combo 300 群［37.2%（96/258 名）］が encorafenib（Part 1＋Part 2）群［47.9%（134/280 名）］と比較して低かった．データカットオフ時点で，死亡，PD（BIRC 判定），同意撤回又は追跡不能以外の理由による治験薬の投与中止後，30 日間の安全性追跡調査を終了し，治験薬の投与終了後の追跡調査を継続中であった被験者は 4.1%（22 名）であった［Combo 300 群 4.3%（11/258 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群 3.9%（11/280 名）］．治験薬の投与終了後の安全性追跡調査における主な中止理由は，PD であった．すべての被験者うち，約 20%がデータカットオフ時点で生存追跡調査段階であった．Part 1 では治療及び追跡調査期間がより長期にわたったことから，Part 1 encorafenib 群［82.0%（159/194 名）］では Part 2 encorafenib 群［72.1%（62/86 名）］と比較して，中止した被験者が多かった．

表 2.7.6.20-3　被験者の内訳（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）

解析対象集団：FAS, Part 2 Initial

Disposition Reason	Combo 300 N=258 n (%)	Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=280 n (%)	Encorafenib (Part 1) N=194 n (%)	Encorafenib (Part 2) N=86 n (%)
Patients randomized				
Treated	257 (99.6)	276 (98.6)	192 (99.0)	84 (97.7)
Untreated	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (1.0)	2 (2.3)
Reason for not being treated [a]				
Physician Decision	1 (0.4)	0	0	0
Subject/Guardian Decision	0	3 (1.1)	1 (0.5)	2 (2.3)
Technical Problems	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Patients treated				
Treatment ongoing [b]	101 (39.1)	55 (19.6)	33 (17.0)	22 (25.6)
Discontinued from treatment	156 (60.5)	221 (78.9)	159 (82.0)	62 (72.1)
Primary reason for treatment discontinuation				
Adverse Event	22 (8.5)	32 (11.4)	26 (13.4)	6 (7.0)
Death	8 (3.1)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (1.2)
Lost To Follow-Up	0	1 (0.4)	0	1 (1.2)
Physician Decision	22 (8.5)	29 (10.4)	21 (10.8)	8 (9.3)
Progressive Disease	96 (37.2)	134 (47.9)	95 (49.0)	39 (45.3)
Protocol Deviation	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0
Subject/Guardian Decision	8 (3.1)	22 (7.9)	15 (7.7)	7 (8.1)
Post-treatment follow-up phase [c]				
Patients who completed post-treatment follow-up	91 (35.3)	148 (52.9)	113 (58.2)	35 (40.7)
Patients continuing to be followed for post-treatment follow-up	11 (4.3)	11 (3.9)	8 (4.1)	3 (3.5)
Primary reason for post-treatment follow-up phase completion				
Adverse Event	5 (1.9)	4 (1.4)	3 (1.5)	1 (1.2)
Completed	0	1 (0.4)	0	1 (1.2)
Death	17 (6.6)	27 (9.6)	21 (10.8)	6 (7.0)
Lost To Follow-Up	0	3 (1.1)	2 (1.0)	1 (1.2)
New Therapy For Study Indication	7 (2.7)	13 (4.6)	11 (5.7)	2 (2.3)
Physician Decision	5 (1.9)	4 (1.4)	3 (1.5)	1 (1.2)
Progressive Disease	57 (22.1)	94 (33.6)	71 (36.6)	23 (26.7)
Subject/Guardian Decision	2 (0.8)	6 (2.1)	3 (1.5)	3 (3.5)
Patients continuing to be followed for survival follow-up [d]	50 (19.4)	60 (21.4)	38 (19.6)	22 (25.6)

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 09 November 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 5.3.5.1-2（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）Table 2］

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 2.7.6.20-4 に示した.

Combo 300 群で encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して 65 歳以上の割合が高かった［Combo 300 群 32.2%（83/258 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群 23.6%（66/280 名）］. 年齢の平均値及び中央値は，両投与群で同様であった．全体の 90.7%（488/538 名）が白人

で，全体の 72.7%（391/538 名）の ECOG Performance status が 0 であった．Encorafenib 群の Part 1 と Part 2 との差異は，65 歳以上の被験者の割合が，Part 2 が 30.2%（26/86 名）で Part 1 の 20.6%（40/194 名）と比較して高かったことであった．

表 2.7.6.20-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）

解析対象集団：FAS, Part 2 Initial

Demographic Variable	Encorafenib 300mg+ Binimetinib N=258	Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=280	Encorafenib (Part 1) N=194	Encorafenib (Part 2) N=86	Total N=538
Age (years)					
n	258	280	194	86	538
Mean	57.4	55.0	54.6	55.8	56.1
SD	13.99	13.29	12.63	14.72	13.68
Median	58.0	55.0	54.0	57.0	56.0
Minimum	20	19	23	19	19
Maximum	94	88	88	81	94
Age category (years), n (%)					
<65	175 (67.8)	214 (76.4)	154 (79.4)	60 (69.8)	389 (72.3)
>= 65	83 (32.2)	66 (23.6)	40 (20.6)	26 (30.2)	149 (27.7)
Sex, n (%)					
Female	107 (41.5)	128 (45.7)	86 (44.3)	42 (48.8)	235 (43.7)
Male	151 (58.5)	152 (54.3)	108 (55.7)	44 (51.2)	303 (56.3)
Race, n (%)					
Caucasian	236 (91.5)	252 (90.0)	174 (89.7)	78 (90.7)	488 (90.7)
Black	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)
Asian	15 (5.8)	13 (4.6)	6 (3.1)	7 (8.1)	28 (5.2)
Native American	0	2 (0.7)	2 (1.0)	0	2 (0.4)
Other	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	4 (0.7)
Unknown	4 (1.6)	9 (3.2)	9 (4.6)	0	13 (2.4)
Missing	0	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.4)

表 2.7.6.20-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（続き 1）

解析対象集団：FAS, Part 2 Initial

Demographic Variable	Encorafenib 300mg+ Binimetinib N=258	Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=280	Encorafenib (Part 1) N=194	Encorafenib (Part 2) N=86	Total N=538
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	41 (15.9)	45 (16.1)	33 (17.0)	12 (14.0)	86 (16.0)
Japanese	7 (2.7)	6 (2.1)	3 (1.5)	3 (3.5)	13 (2.4)
Korean	8 (3.1)	6 (2.1)	2 (1.0)	4 (4.7)	14 (2.6)
Russian	12 (4.7)	15 (5.4)	8 (4.1)	7 (8.1)	27 (5.0)
Turkish	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (1.0)	0	3 (0.6)
Mixed ethnicity	2 (0.8)	3 (1.1)	3 (1.5)	0	5 (0.9)
Other	158 (61.2)	160 (57.1)	116 (59.8)	44 (51.2)	318 (59.1)
Other South Asian	0	1 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Unknown	22 (8.5)	31 (11.1)	22 (11.3)	9 (10.5)	53 (9.9)
Missing	7 (2.7)	11 (3.9)	4 (2.1)	7 (8.1)	18 (3.3)
Weight (kg)					
n	258	277	192	85	535
Mean	79.97	80.48	82.33	76.29	80.23
SD	18.165	18.247	18.412	17.251	18.192
Median	79.00	78.90	80.30	75.00	79.00
Minimum	34.3	40.0	46.3	40.0	34.3
Maximum	141.4	151.0	151.0	124.0	151.0

表 2.7.6.20-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（続き 2）

解析対象集団：FAS, Part 2 Initial

Demographic Variable	Encorafenib 300mg+ Binimetinib N=258	Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=280	Encorafenib (Part 1) N=194	Encorafenib (Part 2) N=86	Total N=538
Body surface area (m2) [1]					
n	251	271	188	83	522
Mean	1.911	1.921	1.943	1.870	1.916
SD	0.2406	0.2392	0.2385	0.2343	0.2397
Median	1.911	1.909	1.951	1.867	1.909
Minimum	1.17	1.33	1.45	1.33	1.17
Maximum	2.67	2.80	2.80	2.46	2.80
Body mass index (kg/m2)					
n	251	271	188	83	522
Mean	27.404	27.465	28.024	26.201	27.436
SD	5.5178	5.3960	5.4190	5.1549	5.4497
Median	26.147	26.758	27.030	25.565	26.363
Minimum	13.84	16.87	17.30	16.87	13.84
Maximum	50.81	48.99	48.99	46.10	50.81
ECOG performance status, n(%) [2]					
0	189 (73.3)	202 (72.1)	140 (72.2)	62 (72.1)	391 (72.7)
1	68 (26.4)	78 (27.9)	54 (27.8)	24 (27.9)	146 (27.1)
2	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)

[1] DuBois and DuBois formula was used to calculate body surface area.
[2] 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.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）Table 14.1-3.1.1b］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の投与期間の中央値は，Combo 300 群（52.1 週間）で encorafenib（Part 1＋Part 2）群（31.5 週間）と比較して長かった．

Encorafenib の用量強度は Combo 300 群で encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して高く，相対用量強度の中央値は，それぞれ 100%及び 89.1%であった．Encorafenib の相対用量強度が 80%未満であった被験者の割合は，それぞれ 10.9%及び 47.5%，encorafenib の相対用量強度が 50%未満であった被験者の割合は，それぞれ 0.8%及び 19.9%，試験中に用量調節を要した被験者の割合はそれぞれ 44.7%及び 68.8%であった．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．

2.7.6.20.3　有効性の結果

2.7.6.20.3.1　有効性の結果（Part 1）：無増悪生存期間（PFS）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の治験総括報告書には，2016 年 5 月 19 日のデータカットオフ日のデータを用いて解析した Part 1 の結果のみが記載されている．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 倍を超える有意な改善が認められたことから（14.9 カ月 vs. 7.3 カ月），本試験の Part 1 での主要目的が達成された．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 HR は 0.54［95%CI（0.41，0.71），片側層別 log-rank 検定，p<0.001］であった．Part 1 の重要な副次評価項目［PFS（Combo 450 vs. encorafenib）］では，統計学的有意性について事前に規定した閾値に達しなかった［HR 0.75，95%CI（0.56，1.00），片側 p=0.026］．

2.7.6.20.3.2　有効性の結果（Part 2）

1)　無増悪生存期間（PFS）

PFS（BIRC 判定）の結果を表 2.7.6.20-5 に，PFS（BIRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.20-2 に示した．

本試験の Part 2 の主要解析は，Combo 300 群と encorafenib 単剤群の PFS（BIRC 判定）を比較し，Combo 300 に対する binimetinib の寄与を追加検討することであり，重要な副次目的であった．Combo 300 を投与された被験者の PD 又は死亡の割合は，encorafenib を投与された被験者と比較して，23%のリスク低下が認められ，binimetinib の寄与が示された［HR 0.77，95%CI（0.61，0.97），片側 p=0.015］．Combo 300 群の PFS は encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して 3.7 カ月延長し，PFS の中央値はそれぞれ 12.9 カ月［95%CI（10.1，14.0）］及び 9.2 カ月［95%CI（7.4，11.0）］であった．

表 2.7.6.20-5 PFS（BIRC 判定）の結果：Combo 300 群 vs. encorafenib 群（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）

解析対象集団：FAS, Part 2 Initial

	Combo 300 N=258	Encorafenib (Parts 1 + 2) N=280
Patients with events/Patients included in analysis (%)	133/258 (51.6)	160/280 (57.1)
Percentiles (95% CI)[a]		
25th	6.7 (5.6, 7.4)	4.4 (3.7, 5.5)
50th	12.9 (10.1, 14.0)	9.2 (7.4, 11.0)
75th	18.5 (17.1, NE)	26.6 (16.9, NE)
Event-free probability estimates (95% CI)[b]		
4 months	87.2 (82.2, 90.8)	76.1 (70.2, 81.0)
8 months	65.2 (58.7, 71.0)	53.1 (46.5, 59.3)
12 months	51.9 (45.1, 58.2)	42.3 (35.8, 48.7)
16 months	36.5 (29.1, 44.0)	34.0 (27.7, 40.4)
20 months	NE (NE, NE)	29.8 (23.7, 36.2)
24 months	NE (NE, NE)	28.3 (22.2, 34.7)
28 months	NE (NE, NE)	23.2 (15.5, 31.9)
32 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

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

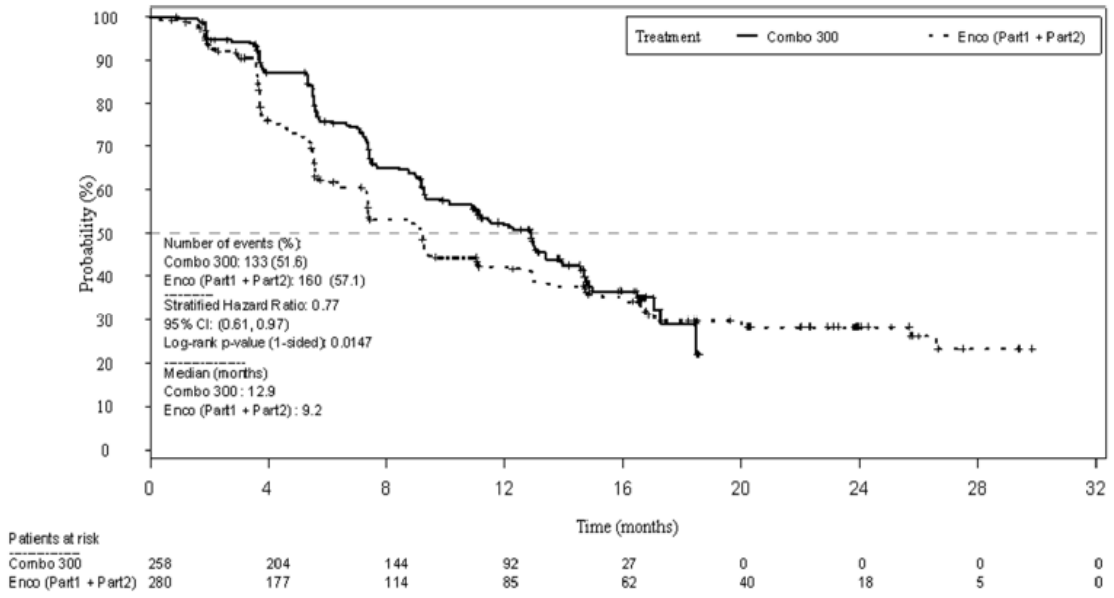
[a] Represents the estimated time (95% CI), reported in months, at which the specified percentiles occur based on the Kaplan-Meier analysis. Note that the 50th percentile is the same as the median time to event. Values were calculated using the Brookmeyer and Crowley method in PROC LIFETEST.

[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 5.3.5.1-2（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）Table 10］

図 2.7.6.20-2　PFS（BIRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線：Combo 300 群 vs. encorafenib 群（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）

解析対象集団：FAS, Part 2 Initial



Abbreviations: BIRC = Blinded Independent Review Committee; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; vs. = versus
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）Figure 1］

本解析は，実施医療機関の医師判定に基づくデータ［HR 0.72，95%CI（0.57，0.91），p=0.003］により裏付けられ，Combo 300 群と encorafenib（Part 1＋Part 2）群の PFS 中央値は，BIRC による判定と同様で，それぞれ 12.9 カ月［95%CI（10.9，14.8）］及び 9.2 カ月［95% CI（7.4，11.1）］であった．

PFS の複数の感度分析の結果，Primary PFS 解析と同様の HR 値（95%CI）及び PFS 中央値が得られた．それぞれの解析結果では，Combo 300 群で encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して，BIRC 判定に基づく PFS と同程度の PFS 延長が認められ，PFS の結果の頑健性が示された．

PFS（BIRC 判定）の部分集団解析の大部分で Combo 300 群に優位な点推定値が示された．encorafenib（Part 1＋Part 2）群に優位な点推定値が示された 3 部分集団（すなわち，BRAF V600K 変異状況，AJCC 病期分類Ⅲb-IVM1B 及びベースライン時の転移臓器が 1 カ所）では，いずれも 95%CI の幅が広く，各カテゴリーのその他の部分集団と重複していた．

Part 2 の主要解析には，Combo 300 群の被験者と同時に無作為化されなかった encorafenib 単剤群の被験者（すなわち，Part 1 で無作為化された被験者）が含まれていたため，治験実施計画書及び SAP に基づき，Part 2 で無作為化された被験者のみを対象とした PFS 解析を実施した．本試験の Part 2 で無作為化された被験者において，Combo 300 群の PFS（BIRC 判

定）は encorafenib 単剤群と比較して 43%のリスク低下が認められた［HR 0.57，95%CI（0.41，0.78），層別 log-rank 検定，片側 p<0.001］．PFS 中央値（95%CI）は，それぞれ 12.9 カ月（10.1，14.0）及び 7.4 カ月（5.6，9.2）であった．

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）

Binimetinib と encorafenib の併用投与に対する binimetinib の寄与は，すべての治療効果の評価項目で認められた．

（1） 客観的奏効率（ORR）

確定 ORR（BIRC 判定）は，Combo 300 群で 65.9%［95%CI（59.8，71.7）］，encorafenib（Part 1＋Part 2）群で 50.4%［95%CI（44.3，56.4）］であった．

ORR（実施医療機関の医師判定）は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋Part 2）群のいずれも ORR（BIRC 判定）と比較して高かったが，BIRC 判定と同様に Combo 300 群の ORR は encorafenib（Part 1＋Part 2）群に比較して高かった｛Combo 300 群 72.5%［95%CI（66.6，77.8）］，encorafenib（Part 1＋Part 2）群 56.4%［95%CI（50.4，62.3）］｝．

（2） 病勢コントロール率（DCR）

DCR（BIRC 判定）は，Combo 300 群で 90.7%［95%CI（86.5，93.9）］，encorafenib（Part 1＋Part 2）群で 82.5%［95%CI（77.5，86.8）］であった．

DCR（実施医療機関の医師判定）の結果も同様であった｛Combo 300 群 94.6%［95%CI（91.1，97.0）］，encorafenib（Part 1＋Part 2）群 85.4%［95%CI（80.7，89.3）］｝．

（3） 奏効までの期間（TTR）

奏効（確定不要）が認められた被験者を対象とした TTR（BIRC 判定）の中央値は，両投与群で 1.9 カ月［95%CI（NE，NE）］であった．

TTR（実施医療機関の医師判定）中央値も，両投与群で 1.9 カ月［95%CI（NE，NE）］であった．

（4） 奏効期間（DOR）

治療効果は持続し，確定 DOR（BIRC 判定）の中央値は各投与群で 1 年間を超えた｛Combo 300 群：12.7 カ月［95%CI（9.3，15.1）］，encorafenib（Part 1＋Part 2）群：12.9 カ月［95%CI（8.9，15.5）］｝．治療効果の持続が 6 カ月間以上及び 9 カ月間以上であった

被験者の割合は，それぞれ Combo 300 群で 42.2%及び 34.1%，encorafenib（Part 1＋Part 2）群で 32.5%及び 25.0%であった．

各投与群の DOR（実施医療機関の医師判定）は約 13 カ月であった｛Combo 300 群：13.1 カ月［95%CI（10.8，16.6）］，encorafenib（Part 1＋Part 2）群：13.0 カ月［95%CI（9.5，15.0）］｝．

3） QOL

QOL 質問票による QOL データの解析では，Combo 300 群で encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して優位な結果が示された．FACT-M スコアで確定的な 10%低下までの期間の中央値は，Combo 300 群では未到達であり，encorafenib（Part 1＋Part 2）群では 20.5 カ月［95%CI（16.6，30.5）］であった［HR 0.46，95%CI（0.31，0.69）］．EORTC QLQ-C30 の全体的な健康状態スコアは，同様に頑健性があり，確定的な 10%低下までの期間の中央値は，Combo 300 群［18.4 カ月，95%CI（16.8，19.1）］では，encorafenib（Part 1＋Part 2）群［11.1 カ月，95%CI（7.7，20.2）］と比較して，7 カ月を超えて延長した［HR 0.45，95%CI（0.33，0.62）］．

2.7.6.20.4 薬物動態の結果

Combo 300 群における血漿中 encorafenib 濃度は，Part 1 及び Part 2 の encorafenib 群の血漿中濃度とほぼ一致した．平均濃度は，いずれの分析対象物でも，投与後 1.5 時間が最大であった．

2.7.6.20.5 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. 4.03 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

安全性の要約を表 2.7.6.20-6 に示した．

Grade 3 又は 4 の有害事象［Combo 300 群 46.7%（120/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群 63.0%（174/276 名），以下同順］，投与中断に至った有害事象［42.4%（109/257 名），61.6%（170/276 名）］，用量調節に至った有害事象［12.1%（31/257 名），31.2%（86/276 名）］及び追加治療を要した有害事象［82.1%（211/257 名），93.8%（259/276 名）］の発現頻度は Combo 300 群で低く，有害事象（全 Grade）［98.1%（252/257 名），

98.6%（272/276 名）］，重篤な有害事象［29.2%（75/257 名），33.3%（92/276 名）］及び治験薬の投与中止に至った有害事象［12.5%（32/257 名），13.4%（37/276 名）］の発現頻度は同程度であった（曝露量の差について補正せず）．また，有害事象を発現した被験者では，Combo 300 群で，encorafenib（Part 1＋Part 2）単剤群と比較して，重要な忍容性パラメータである初発の重篤な有害事象（4.7 カ月，1.7 カ月），初発の Grade 3 又は 4 の有害事象（3.8 カ月，0.4 カ月）及び初発の治験薬の投与中止に至った有害事象（4.7 カ月，2.3 カ月）の発現までの期間の中央値が大きかった．

表 2.7.6.20-6　安全性の要約（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）

解析対象集団：Safety Set, Part 2 Initial

	Combo 300 N=257		Encorafenib (Part 1 + Part 2) N=276	
	Median duration of exposure: 52.14 weeks		Median duration of exposure: 31.50 weeks	
Category	All Grades [a] n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades [a] n (%)	Grade 3/4 n (%)
On-treatment deaths [b]	25 (9.7)		21 (7.6)	
AEs	252 (98.1)	120 (46.7)	272 (98.6)	174 (63.0)
Serious AEs	75 (29.2)	65 (25.3)	92 (33.3)	78 (28.3)
AEs leading to discontinuation	32 (12.5)	23 (8.9)	37 (13.4)	24 (8.7)
AEs requiring dose interruption and/or adjustment	115 (44.7)	59 (23.0)	190 (68.8)	122 (44.2)
AEs requiring dose interruption [c]	109 (42.4)	55 (21.4)	170 (61.6)	111 (40.2)
AEs requiring dose adjustment [d]	31 (12.1)	9 (3.5)	86 (31.2)	24 (8.7)
AEs requiring additional therapy [e]	211 (82.1)	77 (30.0)	259 (93.8)	145 (52.5)

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 (but not the "Grade 3/4" column) includes 1 patient with a Grade 5 event (Patient a-008* [encorafenib (Parts 1 + 2) group]) and 2 patients (Patient b-011* [Combo 300 arm], Patient b-012* [Combo 300 arm]) with several AEs of toxicity grade "unknown"; Listing 16.2.7-1.1b, 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 5.3.5.1-2（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）Table 24］

（2）　有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.20.7-1 及び表 2.7.6.20.7-2 に示した．

両投与群で発現頻度の高かった有害事象は，PT 別では類似していたが，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（Part 1＋Part 2）群と比較して Combo 300 群で 10%超の被験者に発現が認められた有害事象は，血中クレアチンキナーゼ増加 19.8%（51/257 名）及び下痢 28.4%（73/257 名）であった．

＊新薬承認情報提供時に置換

Combo 300 群と比較して encorafenib（Part 1＋Part 2）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 23.9%（66/276 名），脱毛症 49.3%（136/276 名），過角化 39.5%（109/276 名），関節痛 43.1%（119/276 名），皮膚乾燥 27.9%（77/276 名），掌蹠角皮症 23.9%（66/276 名），発疹 22.8%（63/276 名），頭痛 26.1%（72/276 名），毛孔性角化症 15.6%（43/276 名），筋肉痛 26.8%（74/276 名），そう痒症 18.8%（52/276 名），筋骨格痛 14.9%（41/276 名），不眠症 17.0%（47/276 名）及び嘔吐 25.4%（70/276 名）であった.

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）の死亡の発現頻度は両投与群で同様であった［Combo 300 群 9.7%（25/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群 7.6%（21/276 名）］．試験期間中の主な死亡理由は PD であった．試験期間中に Combo 300 群 1.2%（3/257 名）及び encorafenib（Part 1＋Part 2）群 0.7%（2/276 名）が，PD 以外の原因で死亡した．これらの死亡に至った有害事象は，Combo 300 群で心膜炎，腎機能障害及び梗塞が各 0.4%（1/276 名）であり，encorafenib（Part 1＋Part 2）群で急性心筋梗塞及び死亡が各 0.4%（1/276 名）であった.

（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両投与群で同様であった［Combo 300 群 29.2%（75/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群 33.3%（92/276 名）］.

2%超の被験者に認められた重篤な有害事象は，Combo 300 群では認められず，encorafenib（Part 1＋Part 2）群では，悪心及び嘔吐が各 2.2%（6/276 名）であった.

2%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，encorafenib（Part 1＋Part 2）群の嘔吐 2.2%（6/276 名）であった.

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，Combo 300 群［全 Grade：8.2%（21/257 名），Grade 3 又は 4：7.0%（18/257 名）］で encorafenib（Part 1＋Part 2）群［全 Grade：16.3%（45/276 名），Grade 3 又は 4：12.0%（33/276 名）］と比較して低かった.

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現頻度は両投与群で同様であった［Combo 300 群 12.5%（32/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群 13.4%（37/276 名）］.

1%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 300 群では，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が各 1.9%（5/257 名），並びに関節痛，駆出率減少，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，筋肉痛及びぶどう膜炎が各 1.2%（3/257 名）であり，encorafenib（Part 1＋Part 2）群では，手掌・足底発赤知覚不全症候群 2.9%（8/276 名）及び嘔吐 1.4%（4/276 名）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両投与群で同様であった［Combo 300 群 8.9%（23/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群 8.7%（24/276 名）］.

1%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，Combo 300 群では，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が各 1.9%（5/257 名）であり，encorafenib（Part 1＋Part 2）群では，手掌・足底発赤知覚不全症候群及び嘔吐が各 1.1%（3/276 名）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（Part 1＋Part 2）群と比較して Combo 300 群で低かった［Combo 300 群：44.7%（115/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群：68.8%（190/276 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 300 群で下痢 5.4%（14/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 22.1%（61/276 名），関節炎 12.0%（33/276 名），筋肉痛 11.2%（31/276 名），悪心 8.0%（22/276 名）並びに頭痛 5.8%（16/276 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（Part 1＋Part 2）群と比較して Combo 300 群で低かった［Combo 300 群：23.0%（59/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群：44.2%（122/276 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 300 群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧，各 2.3%（6/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 9.8%（27/276 名），筋肉痛 7.6%（21/276 名），関節痛 6.5%（18/276 名），過角化 2.5%（7/276 名），並びに皮疹及び悪心，各 2.2%（6/276 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（［5.3.5.1-2 CMEK162B2301 Part 2 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，すべての注目すべき有害事象を両投与群について解析した．

- binimetinib の注目すべき有害事象（Grade を問わない）の発現頻度は，encorafenib（Part 1＋Part 2）群 85.1%（235/276 名）と比較して，Combo 300 群 77.0%（198/257 名）で数値上低く，encorafenib の注目すべき有害事象（Grade を問わない）の発現頻度も，encorafenib（Part 1＋Part 2）群 87.7%（242/276 名）と比較して，Combo 300 群 72.4%（186/257 名）と低かった．
- 発現頻度が高かった分類別の注目すべき有害事象（10.0%超の被験者）は，Combo 300 群で RVO を除く網膜症 30.7%（79/257 名），肝機能検査異常及び筋酵素／蛋白質変化が各 19.8%（51/257 名），発疹 17.1%（44/257 名），ミオパチー15.2%（39/257 名），並びに末梢性浮腫及び皮膚感染が各 11.7%（30/257 名）であり，encorafenib（Part 1＋Part 2）群で発疹 47.1%（130/276 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 46.7%（129/276 名），ミオパチー30.4%（84/276 名），肝機能検査異常 13.4%（37/276 名），RVO を除く網膜症 12.7%（35/276 名）及び出血 11.2%（31/276 名）であった．
- 発現頻度が高かった Grade 3 又は 4 の分類別の注目すべき有害事象（5.0%超の被験者）は，Combo 300 群で肝機能検査異常 9.3%（24/257 名）及び筋蛋白質酵素変化 5.4%（14/257 名）であり，encorafenib（Part 1＋Part 2）群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 10.9%（30/276 名），ミオパチー9.4%（26/276 名）及び肝機能検査異常 5.1%（14/276 名）であった．注目すべき有害事象の大部分は回復が認められた．
- RVO を除く網膜症，筋酵素／蛋白質変化（主としてクレアチンキナーゼ増加に起因）及び肝機能検査異常の分類別の注目すべき有害事象は，encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して，Combo 300 群で発現頻度が 10.0%を超えて高かった．発疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群及びミオパチーの分類別の注目すべき有害事象は，Combo 300 群と比較して，encorafenib（Part 1＋Part 2）群で発現頻度が 10.0%を超えて高かった．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.20.7.1 項に示した．

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

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 300 群でリンパ球減少 10.9%（28/257 名）であり，血液生化学検査では，Combo 300 群でγ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）14.8%（38/257 名），クレアチニン 17.1%（44/257 名），クレアチンキナーゼ 16.5%（40/242 名）及びリン酸塩減少 10.1%（26/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群で GGT13.8%（38/275 名）及びリン酸塩減少 12.0%（33/274 名）であった．また，臨床的に重大なヘモグロビンの臨床検査値低下は，Combo 300 群 6.2%（16/257 名）及び encorafenib（Part 1＋Part 2）群 5.8%（16/276 名）で発現頻度は同様であった．

（2） 心機能検査

a） 心電図

Fridericia 式に基づく補正 QT 間隔解析（QTcF）が新たに 500 ms 超となった被験者の割合は，Combo 300 群 0.8%（2/250 名）と encorafenib（Part 1＋Part 2）群 2.3%（6/256 名）で同様であった．Encorafenib（Part 1＋Part 2）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，可逆的で，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．

b） マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコー（ECHO）

ベースライン後に LVEF 値が Grade 2 となった被験者の割合は，encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して Combo 300 群で高かった［encorafenib（Part 1＋Part 2）群 8.0%（22/276 名），Combo 300 群 27.6%（71/257 名）］．ベースライン後に LVEF 値が Grade 3 となった被験者の割合は低く，Combo 300 群と encorafenib（Part 1＋Part 2）群で同様であった［Combo 300 群 1.2%（3/257 名），encorafenib（Part 1＋Part 2）群 1.4%（4/276 名）］．ベースライン後に LVEF 値が Grade 4 となった被験者は認められなかった．

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

Encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して Combo 300 群で 2%超の発現頻度が高かったバイタルサインの異常所見は，体重増加（ベースラインから 10%以上の増加），収縮期血圧上昇（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

（ベースラインから 15 mmHg 以上の上昇を示し 100 mmHg 以上）及び体温低下（36°C 以下）であった．

Combo 300 群で 10%超に認められたバイタルサイン異常値は，体重増加 18.0%（46/256 名），収縮期血圧上昇（ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇を示し 160 mmHg 以上）16.5%（40/243 名），拡張期血圧上昇（ベースラインから 15 mmHg 以上の上昇を示し 100 mmHg 以上）16.2%（41/253 名）及び体温低下（36°C 以下）59.7%（120/201 名）であった．Encorafenib（Part 1＋Part 2）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（36°C 以下）50.8%（96/189 名）であった．

その他のバイタルサイン検査項目で臨床的に意義のある両投与群間の差は認められなかった．

（2） ECOG Performance status

本試験期間中，ECOG Performance status が 0 である被験者の割合は，encorafenib（Part 1＋Part 2）群（約 55%）と比較して Combo 300 群（約 70%）で高かった．

2.7.6.20.6 結論

本試験の Part 2 の主要目的は，Combo 300 群（encorafenib 300 mg QD＋binimetinib 45 mg BID）と encorafenib 群（300 mg QD）の PFS（BIRC 判定）を比較し，binimetinib と encorafenib の併用投与に対する binimetinib の寄与を追加検討することであった．Part 1 及び Part 2 で encorafenib 群に無作為化された被験者の併合との PFS 比較（HR 0.77，95%CI［0.61，0.97］，p=0.015）並びに Part 2 で無作為化された被験者のみとの PFS 比較（HR 0.57，95% CI［0.41，0.78］，p<0.001）の解析結果より，encorafenib 300 mg QD との併用投与に対する binimetinib の直接かつ臨床的意義のある寄与が示された．これらの PFS の結果は，複数の感度分析において BIRC 判定に基づく PFS と同程度の PFS 延長が認められたこと，部分集団間の結果に全体的な一貫性が認められたこと，ORR 及び CR の割合が Combo 300 群で encorafenib 群と比較して高かったこと，並びに数種類の PRO 手法より Combo 300 群で encorafenib 群と比較して QOL 維持に優れていたことから裏付けられた．

治験薬の投与期間の中央値は，Combo 300 群で encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して長かった．しかし，Combo 300 群で，Grade 3 又は 4 の有害事象，用量調節又は投与中断に至った有害事象及び追加治療を要した有害事象の発現頻度は低く，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は同程度であった．また，有害事象を発現した被験者では，encorafenib（Part 1＋Part 2）単剤群と比較して Combo 300 群で重要な忍容性パラメータの発現までの期間の中央値は延長した．試験期間中の死亡の発現頻度は両投与群で同

程度であった．試験期間中の主な死亡理由は，両投与群ともに PD であった．Encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して Combo 300 群で 10%超の発現頻度が高かった有害事象は，血中クレアチンキナーゼ増加及び下痢であった．Combo 300 群と比較して encorafenib（Part 1＋Part 2）群で 10%超の発現頻度が高かった有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，脱毛症，過角化，関節痛，皮膚乾燥，掌蹠角皮症，発疹，頭痛，毛孔性角化症，筋肉痛，そう痒症，筋骨格痛，不眠症及び嘔吐であった．

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．注目すべき有害事象並びに encorafenib 及び binimetinib に共通する毒性又は encorafenib に特異的な毒性を比較したところ，BRAF 阻害薬の重要なクラスエフェクトの一部である事象の発現頻度は，Combo 300 群で encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して低かった．また，ベムラフェニブに認められた光線過敏症及びダブラフェニブに認められた発熱など，その他の BRAF 阻害薬に認められた化合物に特異的な毒性の発現頻度は，Combo 300 群及び encorafenib（Part 1＋Part 2）群でその他の化合物にこれまでに報告された発現頻度よりそれぞれ低かった．

Combo 300 群（encorafenib と binimetinib を併用）で，encorafenib（Part 1＋Part 2）群と比較して，新たに MEK 阻害薬のクラスエフェクトの一部である複数の毒性が認められた．これらの事象は，眼毒性，肝機能異常，クレアチンキナーゼ増加，出血，高血圧及び左室機能不全であった．Binimetinib 投与に関連する事象は概して管理可能であり，投与中断，用量調節又は投与中止に至ることはほとんどなかった．

全体的な毒性プロファイル及び達成された用量強度を考慮すると，これらの所見は，encorafenib 単剤と比較して Combo 300 で忍容性プロファイルが改善したことを示唆している．Binimetinib の併用によりいくつかの MEK 阻害薬関連毒性が新たに認められたが，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，これらの毒性は，binimetinib 単剤療法のこれまでの発現頻度と比較して減弱していると考えられ，binimetinib と encorafenib の併用投与に対する binimetinib の直接かつ臨床的意義のある寄与が示された．

本試験で得られた有効性及び安全性データは，本試験の Part 1 で得られたデータと一貫しており，encorafenib と binimetinib の併用投与における有効性及び忍容性は，encorafenib 単剤療法と比較して改善を示し，安全性プロファイルは管理可能であるとのエビデンスが得られた．