2.7.6.21 The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing the efficacy of MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metastatic NRAS mutation-positive melanoma（CMEK162A2301 試験）（評価資料）

2.7.6.21.1 試験方法の概要

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要（CMEK162A2301 試験）

項目	内容
治験の標題	The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing the efficacy of MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metastatic NRAS mutation-positive melanoma
治験実施計画書番号	CMEK162A2301
治験実施医療機関	27 カ国（日本を含むアジア，北米，南米，欧州及びその他）／計 169 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2013 年 7 月 12 日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：2015 年 8 月 24 日 ［2 回目の全生存期間（OS）の解析のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： 前治療なし又は切除不能若しくは転移性疾患に対する免疫療法（治療ライン数不問）の前治療中若しくは前治療後に進行した，進行切除不能若しくは転移性の NRAS 変異陽性の皮膚悪性黒色腫又は原発不明の悪性黒色腫患者を対象に，ダカルバジンに対し binimetinib 治療が無増悪生存期間（PFS）を延長するかを検討する． 副次目的： 重要な副次目的 ・ 投与群間の OS を比較する． その他の副次目的 ・ 投与群間の客観的奏効率（ORR）を比較する． ・ 投与群間の奏効までの期間（TTR）を示す． ・ 投与群間の奏効期間（DOR）を評価する． ・ 投与群間の病勢コントロール率（DCR）を比較する． ・ 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，本試験の被験者集団における binimetinib の安全性及び忍容性を評価する． ・ 本試験の被験者集団における binimetinib の薬物動態の特性を示す． ・ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-30）及び EuroQoL-5D-5 Level（EQ-5D-5L）を用いて投与群間の全般的健康状態を比較する． ・ 投与群間の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status を比較する． ・ 承認申請のために試験で用いた評価法と市販前承認（PMA）を予定しているコンパニオン診断薬との間で NRAS 変異の一致を評価する． 探索的目的： ・ binimetinib の作用機序を明らかにするために，リン酸化細胞外シグナル制御キナーゼ（pERK），Ki67，p27，DUSP6，CyclinD1 などの薬力学的バイオマーカーを評価する． ・ 悪性黒色腫に関連する分子マーカーの状態と binimetinib の抗腫瘍効果の間の相関を探索することで，ベネフィットの予測が可能なバイオマーカーを探索する． ・ binimetinib 抵抗性機序を探索する．

	・　医療資源利用に関する相違を探索する． 本試験は，現在進行中である（登録は完了）．本試験では，PFS を主要評価項目として設定した．また，2015 年 8 月 24 日をデータカットオフ日として，事前に計画した OS の中間解析及びその他の有効性及び安全性について解析した．データカットオフ時点において，42 名（10.4%）の被験者が治療継続中で，18 名（4.5%）の被験者が投与を中止したが，投与後追跡調査期間における評価が継続中であり，合計 125 名（31.1%）の被験者が生存追跡調査中である．2015 年 8 月 24 日のデータカットオフ日以前に収集したデータは，本試験が下記の 2 時点より早期に中止にならない限り，2 つの追加報告により更に要約する計画である． 1 つは OS の最終の仮説検定を実施する時点，もう 1 つは最終の OS 解析の時点（試験の終了）で報告する．
試験デザイン	2 投与群，無作為化，並行群間比較，非盲検，多施設共同試験
治験方法	本試験は，前治療なし又は切除不能若しくは転移性の悪性黒色腫に対する免疫療法（治療ライン数不問）による前治療中若しくは前治療後に進行した，進行切除不能若しくは転移性の NRAS 変異陽性の皮膚悪性黒色腫又は原発不明の悪性黒色腫の成人患者における binimetinib とダカルバジンの有効性及び安全性を比較するデザインであった．腫瘍細胞における NRAS Q61 変異を有することを必須とした． 本試験は，binimetinib（45 mg を 1 日 2 回経口投与）又はダカルバジン（1000 mg/m^2 を 3 週間ごとに静脈内投与）に，被験者を 2 : 1 の比で無作為化する計画であった．American Joint Commitee on Cancer（AJCC）ステージ（ⅢC，ⅣM1a，ⅣM1b vs. ⅣM1c），ECOG Performance status（0 vs. 1）及び切除不能又は転移性疾患に対する免疫療法による前治療（あり vs. なし）により層別割付した．投与群間のクロスオーバーは許可しなかった． 試験期間は 4 つの連続した期間，事前分子スクリーニング期間，スクリーニング期間，投与期間及び追跡期間から構成された．事前分子スクリーニング期間において，中央検査機関での変異解析のための保存組織／新たに採取した腫瘍組織を提出する前に，試験に適合する可能性のあるすべての被験者は事前分子スクリーニング同意説明文書（ICF）に署名した．NRAS 変異状態は，Investigational Device Exempt（IDE，G130073）の NRAS Q61 臨床試験アッセイを用いて検討した．事前スクリーニング ICF に署名した各被験者は双方向自動応答技術（IRT）システムに登録した．腫瘍の NRAS Q61 変異状態は，Novartis 社が指定した中央検査機関で確認した． スクリーニング期間において，NRAS Q61 変異ありと判定された被験者は，スクリーニングの手順を踏む前に，主要な試験への移行に同意し，主要な試験の ICF に署名した．被験者の適格性は，マニュアル確認フォームと IRT システムに組み込まれた適切なチェックプロセスの両方による，すべてのスクリーニング手順が完了した時点で確認した． 中央検査機関から NRAS Q61 変異陽性が確認され，スクリーニング及び Week 1 の Day 1 の評価／手順を完了し，被験者の適格性を確認し，マニュアル適格性チェックリストによる承認を受領し，IRT システムにて実施医療機関の医師による被験者の無作為化後に投与期間を開始した．治験薬投与は，無作為化後 48 時間以内に開始した．投与サイクルは 21 日間とした．治験薬の投与開始（サイクル 1 の Day 1）から投与中止まで，被験者を 3 週間ごとに評価した．盲検下独立評価委員会（BIRC）が判定した進行（PD）（各実施医療機関の医師の判定した PD を確認），許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師判定，試験の終了又はその他の理由による試験の中止（同意の撤回，追跡不能，新たな抗腫瘍療法の開始など）まで治験薬を継続することとした．Week 25 までは 6 週間ごとに，その後は 9 週間ごとに腫瘍画像評価を実施した．治験薬の投与開始から最終投与後 30 日までに発現した有害事象は，投与期間中に発現した有害事象として扱った． 追跡期間において，BIRC による PD 判定なしに投与中止した被験者は，BIRC による PD 判定，同意の撤回又は死亡まで，腫瘍評価のための計画した診察及び患者報告アウトカム（PRO）質問票を継続した．30 日間の安全性追跡調査期間（最終投与後 30 日）終了後は試験の評価期間が完了した被験者とみなし，そ

	れ以降は更なる腫瘍評価を実施しなかった．その後，死亡，追跡不能又は生存追跡調査の同意の撤回まで，若しくは最終生存解析が実施されるまで，12 週ごとに生存及び新たな抗がん治療を追跡した． 治験デザインを図 2.7.6.21-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.21-2 に示した．
被験者数	計画時： ・ 393 名（binimetinib 群：262 名，ダカルバジン群：131 名） 登録時（無作為化された被験者）： ・ 402 名（binimetinib 群：269 名，ダカルバジン群：133 名） 解析時： ・ Full Analysis Set（FAS）：402 名（binimetinib 群：269 名，ダカルバジン群：133 名） ・ Safety Set：383 名（binimetinib 群：269 名，ダカルバジン群：114 名） ・ Per-protocol Set（PPS）：379 名（binimetinib 群：266 名，ダカルバジン群：113 名） ・ Pharmacokinetic Analysis Set（PAS）：267 名（binimetinib 群：267 名）
対象	局所進行切除不能又は転移性 NRAS 変異陽性悪性黒色腫の成人患者
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ⅢC 又はⅣ）と組織学的に確定診断された患者（ブドウ膜悪性黒色腫及び粘膜悪性黒色腫を除く） 4. 中央検査機関による判定により，無作為化前の腫瘍組織に NRAS Q61 変異陽性が確認された患者 5. 未治療の患者又は切除不能若しくは転移性の悪性黒色腫に対する前治療（治療ライン数不問）としての免疫療法実施中又は実施後に病勢が進行した患者 注意：mitogen activated protein kinase（MEK）阻害薬を除き，前治療が補助療法の場合は許容した． 6. 固形がんの効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づき作成した Novartis guideline ver. 3.1 に従って，放射線画像評価又は画像評価により 1 部位以上の測定可能な病変を有する患者 注意：過去に照射を受けた病変は，照射後から治験薬投与開始までに病変の進行が証明できる客観的な根拠のある測定可能な病変と判断した場合に適格部位とする． 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 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／又は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 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］ ・ ベースライン時における Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）を 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（投与中及び追跡調査） 12. 投与開始前 72 時間以内に施設で実施した血清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) 治療後 4 週間以上 CNS に 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又は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のある患者 6. ギルバート症候群の患者 7. 以下の例外を除く悪性腫瘍歴又は所見を有する患者 ・ 適切に治療された皮膚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 ・ 完全切除され，5 年以上にわたる完全寛解（CR）が得られた原発性悪性腫瘍 8. MEK 阻害薬の治療歴を有する患者 9. イピリムマブ又はその他の免疫療法の最終投与後の休薬期間が 6 週間未満の患者 10. 局所進行切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する全身化学療法の治療歴を有する患者 注意：分離式肢灌流，病変部又は病巣内の治療の一部として投与した化学療法は，全身化学療法として扱わなかった． 11. 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，スクリーニング前 6 カ月未満に，症候性慢性心不全，臨床的に重要な心不整脈及び／又は伝導異常の既往歴又は所見を有する患者 12. 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 13. 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 14. クレアチニンキナーゼ（CK）の上昇を伴う神経筋障害（炎症性筋障害，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 15. 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 注意：binimetinib 投与中は，血漿中 CK 濃度が著明に増加する激しい運動などの筋肉活動を避けること． 16. 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 17. 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 18. 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 19. 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． 20. 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．試験中及び治験薬最終投与後 30 日間にわたり，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した． ・ 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その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）又は子宮内避妊システム（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． 注意：経口避妊薬の使用を許可したが，薬物－薬物相互作用の影響が未知であることから，バリア式の避妊法と併用することとした． 女性は，12 カ月間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，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 6 週間以上前に卵管結紮した場合，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． 21. 性的に活動的な男性は，試験期間中及び治験薬投与後 30 日間，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． 注意：ダカルバジン群に割り付けられた被験者は，追加ガイダンスに関して地域の処方薬情報を参照すること． 22. 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
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（高密度ポリエチレンボトル入） ロット番号：X480 1213，X367 0813，X141 0513，X025 0113，X022 0113，X266 1012
投与方法	Binimetinib は，1 回 15 mg 錠×3 錠（45 mg）を 12±2 時間の間隔を空けて 1 日 2 回，食事の有無は問わず，コップ 1 杯の水とともに経口投与した． ダカルバジンは，3 週間ごとに 1000 mg/m^2 を 30～60 分間かけて静脈内投与した．各実施医療機関の方法及び／又は添付文書に従って静脈内投与用溶液を用いて調整した．
治験期間	本治験薬の投与は 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判定，試験終了又はその他の理由による投与中止（同意の撤回，追跡不能，新たな抗がん療法の開始など）まで継続することとした．
併用療法	治験薬投与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 25%超に影響を及ぼす緩和的放射線療法，化学療法，生物学的療法及び手術等） Binimetinib 群では以下の薬剤との併用に注意した． ・ binimetinib の溶解性は pH に依存しており，pH 1～2 では溶解性が 10 倍低下するため，胃内 pH を変化させる薬剤（プロトンポンプ阻害薬など）との併用時には binimetinib 投与後 2 時間以上の間隔を空けて投与した． ・ ウリジン 5 リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 の阻害薬，UGT1A1 の誘導薬，P-糖タンパク阻害薬（カルシウム拮抗薬，プロテアーゼ阻害薬，抗菌薬，抗不整脈薬，アドレナリン遮断薬及び漢方薬などの P-gp），乳がん耐性蛋白質の阻害薬，チトクローム P450（CYP）2B6（アルキル化

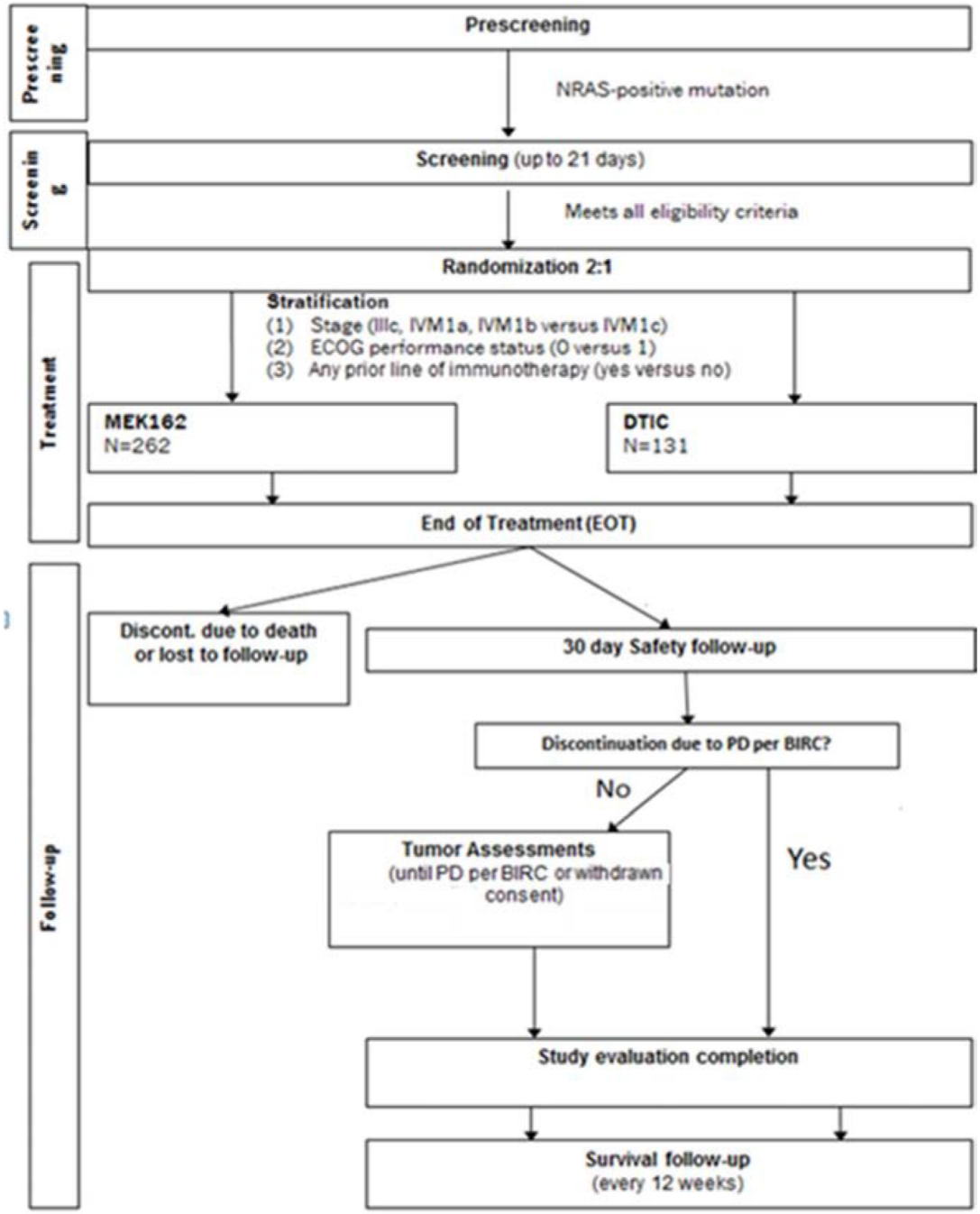
	剤などの基質），トルサード・ド・ポアント発症の危険性（conditional or possible risk）のある薬剤，QT 間隔（QT）延長が知られている薬剤 ダカルバジン群では以下の薬剤との併用に注意した． ・ 以下の薬剤は化学的に配合禁忌であるため同時に投与しないこと；allopurinol sodium，セフェピム塩酸塩，ヘパリンナトリウム及びピペラシリンナトリウム ・ ダカルバジンは，主に CYP1A2 で代謝され，影響は少ないが CYP2E1 でも代謝される．これらの阻害薬及び誘導薬との併用時には注意する．タバコは CYP1A2 を誘導しダカルバジンの効果を減弱化する可能性があるため，ダカルバジン投与を受けた被験者は禁煙した． ・ ダカルバジン投与などで骨髄抑制のリスクのある被験者は，出血リスクが増加するためにアスピリンを含む薬物療法を禁止した． ・ ダカルバジン投与中は，黄熱病ワクチンを投与しないこととした．
評価基準	有効性： すべての既知及び疑われる病変をコンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴画像（MRI）を用いて X 線撮影法により評価した．ただし，皮膚病変が認められた場合は，カラー撮影法（メートル定規など）により視覚的に評価した． 放射線技術は静脈造影 CT を推奨した．抗腫瘍効果は，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて作成した Novartis guideline ver. 3.1 に従って実施医療機関及び中央判定を行った． 画像評価は，無作為化前 21 日以内のスクリーニング時に，胸部，腹部及び骨盤の CT/MRI を実施した．脳 MRI 又は CT スキャンにより CNS 病変を評価し，造影脳 MRI を推奨した．骨転移が疑われた場合のみ全身の骨スキャンを行うこととした．胸部，腹部及び骨盤の CT/MRI で認められない場合でも，スクリーニング時の骨スキャンで特定されたすべての骨格系の病変に対して局所 CT，MRI 又は X 線を実施することとした．臨床的判断により，適宜，その他の病変部位（例えば，頸部）の CT 又は MRI を実施することとした．すべての皮膚病変について病変サイズを推定するため，メートル定規などのカラー撮影法を実施することとした． スクリーニング後の腫瘍評価は，無作為化後 Week 25 までは 6 週間ごと，その後は 9 週間ごと（±7 日）に，投与中断又は投与実施にかかわらず，ベースライン時と同じ画像方法を用いて実施することとした．臨床症状又は身体的検査により PD の可能性を示唆する症状が認められた場合には追加の腫瘍評価を実施することも可能とした．有効性の評価のために取得したすべての画像データ（例えば，MRI，CT，皮膚病変のデジタル写真）は，BIRC の判定のため，画像検査会社に提出した． 実施医療機関の医師判定で PD が認められたすべての被験者は，抗腫瘍効果の BIRC による迅速判定を必要とした．画像検査会社は，BIRC による中央判定にかかわる放射線科医に対して，読影が迅速対応であるかどうかに関する盲検性が確実に維持されるようにした．BIRC による判定が実施されている間，治験薬の投与を継続した．BIRC による画像データの判定結果は実施医療機関に迅速に戻すこととした（5 労働日以内）． ・BIRC が実施医療機関判定による PD を確定した場合は，被験者に対する治験薬の投与を中止し，その後の腫瘍評価の追跡調査は必要ないものとした． ・BIRC が実施医療機関判定による PD を確定しなかった場合は，医学的に治療を直ちに変更する必要がなければ，被験者に対する治験薬の投与を継続することとした．BIRC が PD と判定するまで，治験実施計画書に従って被験者に対する画像検査を継続することとした． 安全性： 安全性の評価は，有害事象，重篤な有害事象，妊娠，身体的所見，眼科学的検査，心臓評価（心電図，MUGA スキャン／心エコー図），ECOG Performance status，バイタルサイン，体重，血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査及び尿検査を実施した．毒性評価は NCI-CTCAE ver. 4.03 に基づき実施した． 実施医療機関の医師が PD と判定しなかった時点においても，BIRC も画像を評価した．BIRC が PD の判定した場合でも，その読影結果は実施医療機関の

	医師には伝えられなかった． 薬物動態： Binimetinib 群のすべての被験者における血漿中 binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 濃度分析のために静脈血検体（各測定時点に 4 mL）を採取した．初回の投与前（空腹時）及び投与後 3 時点に検体を採取した．それ以降の診察時にも追加の検体採取を実施した． 遺伝薬理学： 遺伝薬理学解析のために binimetinib 又はダカルバジンの投与開始前にすべての被験者の血液検体（6 mL）を採取した．UGT1A1 遺伝子変異による binimetinib 曝露量への影響を探索するために，UGT1A1 遺伝子の遺伝子変異解析を実施した． バイオマーカー： NRAS 変異状態の事前スクリーニングのための腫瘍組織（ホルマリンで固定した保存又は新たに採取した腫瘍組織）をすべての被験者から採取した．無作為化し治験薬を投与した被験者における binimetinib 感受性の予測マーカーの可能性を特定するために，この検体もその他の既存の分子変異プロファイルに使用する可能性があった． Binimetinib 群に無作為化した被験者は，治験薬投与前，治験開始後の Day 22 及び PD 時点において，新たに採取した腫瘍組織を追加で提供するための同意が任意で打診された．この任意の生検は，同意が得られ，採取可能な腫瘍を有する被験者を対象とした．評価する可能性の高い薬力学的バイオマーカーは pERK，p27，DUSP6，CyclinD1 及び細胞増殖マーカーKi67 であった． 初回の治験薬投与前のすべての被験者，並びに Day 22 及び PD 時点（BIRC 判定）の binimetinib 群の被験者から血清及び血漿検体（1 回あたりの採取時点で 6 mL×2 本）を採取した．これらの検体は，酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）やその他の適切な分析方法を用いて，binimetinib の有効性又は抵抗性に関連する可能性のある可溶性バイオマーカーの探索に有効であった．
統計的手法	解析集団： FAS：Intention-to-Treat（ITT）の原則に従って定義した．FAS は無作為化されたすべての被験者から収集したデータにより構成され，投与群と無作為化された層別因子を用いて解析した． Safety Set：治験薬の投与を 1 回以上受け，かつベースライン後の安全性を 1 回以上評価したすべての被験者から収集したデータにより構成された．被験者データは実際に投与された治験薬ごとに解析した． PPS：FAS から重要な治験実施計画書違反のあった被験者を除外し，かつ治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者から収集したデータにより構成された． PAS：1 回以上の binimetinib 投与を受け，ベースライン後の血漿中 binimetinib 濃度測定を 1 回以上評価したすべての被験者から収集したデータにより構成された． 有効性： <u>主要評価項目</u> PFS は，無作為化した日から最初に PD を確認した日又は理由を問わない死亡日までと定義した．解析のためのデータカットオフ時点又は新たな抗腫瘍療法の開始時点までにイベントが発生しなかった被験者は，最終の適切な腫瘍評価日を PFS の打切り日とした． 2 投与群間における PFS の分布の比較を主要有効性解析とし，片側 2.5%累積有意水準で層別 log-rank 検定を用いて解析した． 層別因子は無作為化に用いた，AJCC ステージ（ⅢC，ⅣM1a，ⅣM1b vs. ⅣM1c），切除不能又は転移性疾患に対する免疫療法による前治療（あり vs. なし），及び ECOG Performance status（0 vs. 1）の 3 つとし，8 つに層別した． 盲検化による腫瘍評価は BIRC による中央判定とし，主要有効性解析（Primary PFS 解析）に用いた．実施医療機関の医師判定による PFS は supportive analysis として用いた． さらに supportive analysis 及び感度分析を実施した． 正式な中間解析は，FAS における BIRC による PFS の判定が計画した 260 イ

	ベント中約 130 イベント（50%）発生した時点とした．この中間解析の主要目的は，有効性の欠如（無効）が認められた場合に早期に試験を中止することであった． 副次評価項目 副次評価項目は FAS を用いて解析し，重要な副次評価項目として OS，ORR，TTR，DOR，DCR 及び PRO を評価した． 重要な副次評価項目 投与群間における OS を比較した．OS は，無作為化した日から理由を問わない死亡日までと定義した．解析のためのデータカットオフ時点までにイベントが発生しなかった被験者は，最終の連絡日を OS の打切り日とした． 第 I 種の過誤確率を管理するために階層的検定手順を採用し，主要評価項目の PFS において binimetinib 群が統計学的に有意に優れていた場合のみに，重要な副次評価項目の OS を正式な検定として実施することとした．2 投与群間における OS の分布の比較は，片側 2.5%累積有意水準で無作為化層別因子により層別し，log-rank 検定を用いて解析した． 層別因子を用いた OS のハザード比（HR）と，その Wald 型 95%信頼区間（CI）は，層別 Cox 回帰モデルを用いて推定した． OS は，O'Brien-Fleming 型の中止基準による Lan DeMets 消費関数を用いて最大 2 回の正式な検定を実施した．OS の検定は，PFS の最終解析時点で PFS が有意であることが認められた場合に実施した．その時点における OS が有意でなかった場合，死亡者数が 224 名に到達した時点で 2 回目の解析を実施することとした． その他の副次評価項目 ORR，TTR，DOR 及び DCR の主な解析に BIRC による判定を用いた． 最良総合効果（BOR）は，RECIST 1.1 版，Novartis guideline ver. 3.1 に基づいて評価した． ORR は，BOR の著効（CR）又は部分寛解（PR）の被験者の割合と定義した．奏効が確定した ORR と確定していない ORR の 2 セットを検討した． ORR は，投与群ごとに正確な 95%CI とともに表示した．無作為化により層別した投与群の比較は，両側有意水準を 0.05 とした Cochran-Mante-Haenszel 検定を用いた． TTR は，無作為化した日から最初に CR 又は PR を確認した日までの期間と定義した． DOR は，最初に CR 又は PR を確認した日から最初に PD を確認した日又は基礎疾患である悪性腫瘍による死亡日までの期間を算出した． DCR は，RECIST 1.1 版，Novartis Guideline ver. 3.1 に基づいて評価した BOR が CR，PR，安定（SD）又は non-CR/non-PR の被験者の割合を算出した． 健康関連生活の質（QOL）は，PRO として収集し，バリデートされた患者質問票である EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L を用いて評価した．健康関連 QOL データは，FAS を用いて解析した．全般的健康状態／QLQ-C30 の QOL スコアを関心領域の主要 PRO 変数として同定した．QLQ-C30 の身体機能，情緒機能及び社会機能スケールスコア，並びに EQ-5D-5L の指標スコアを副次的評価とした．EORTC scoring manual 及び EQ-5D-5L User's Guide に基づいて QOL の生データをスコア化した．スケール中の欠測データは各指標の仕様書に基づいて取り扱った．EQ-5D-5L の指標スコアには，イギリス独自の設定値を用いた． 主要 PRO 解析は，FAS における 2 投与群間の全般的健康状態／QOL が確定的な悪化である 10%低下までの期間の分布の差を評価した．確定的な悪化である 10%の低下までの期間は無作為化の日からイベント発生日までと定義し，イベントは理由を問わない死亡又は対応するスケールスコアがベースラインから 10%以上低下し，治療によってもこの閾値を超えて改善しない場合と定義した． 薬物動態： すべての薬物動態の解析は，特に規定がない限り PAS を用いて実施した．血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度は，要約統計量を用いて，測定時点及び投与群別に要約した． 遺伝薬理学：

	UGT1A1 遺伝子型について，投与群ごとに FAS を用いて要約した． 医療資源利用の解析（探索的解析）： 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実施した． バイオマーカー（探索的解析）： バイオマーカーを目的とした探索的解析は本報告書には記述しなかった． 安全性： すべての安全性の解析は，Safety Set を用いて実施した． 投与群別に安全性の結果を要約した．安全性プロファイルは，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，治験薬の減量／投与中断に至った有害事象，すべての有害事象，留意すべき有害事象及び臨床検査値異常，身体的所見，眼科学的検査，心臓評価，ECOG Performance status，バイタルサイン，体重の要約により評価した． 有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 18.1 を用いて読み替えた． 有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．すべての臨床検査値は SI 単位に変換した．臨床検査値は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて分類した．Grade 5 は使用しないこととした．NCI-CTCAE で分類できない場合は，臨床検査値の基準値範囲に基づいて，低値／正常値／高値に分類した．

図 2.7.6.21-1　治験デザイン（CMEK162A2301 試験）



出典［総括報告書 5.3.5.1-3　（CMEK162A2301 試験）Figure 9-1］

表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CMEK162A2301 試験）

Cycle	Category	Protocol Section	Screening Phase		Treatment Phase									Follow-up Phase			
					Cycle 1	Cycles 2 -Cycle 9							Cycle 10. . .				
Visit Name			Pre-Screening	Screening	Week 1 Day 1	Week 4 Day 1	Week 7 Day 1	Week 10 Day 1	Week 13 Day 1	Week 16 Day 1	Week 19 Day 1	Week 22 Day 1	Week 25 Day 1		End of Treatment (EoT)	Follow-up 30-Day Safety and/or progression	Study Evaluation Completion	Survival Follow-up
Prescreen Mutation Informed Consent	D	7.1.1.1.1	X														
NRAS Mutation testing- Prescreen	D	7.1.1.1.1	X														
Main study informed consent	D	7.1.1.1.2		X													
IRT Registration	S	4.1/6.6.1	X	X													
Optional biomarker Informed Consent	D	7.1.1.1.2		X													
Demography	D	7.1.1.3		X													
Inclusion/exclusion criteria	D	5.2/5.3		X													
Relevant medical history/current medical conditions	D	7.1.1.3		X													
Diagnosis and extent of cancer	D	7.1.1.3		X													
Smoking history	D	7.1.1.3		X													

表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CMEK162A2301 試験）（続き 1）

Cycle	Category	Protocol Section	Screening Phase		Treatment Phase									Follow-up Phase			
					Cycle 1	Cycles 2 -Cycle 9							Cycle 10. . .				
Visit Name			**Pre-Screening**	**Screening**	**Week 1 Day 1**	**Week 4 Day 1**	**Week 7 Day 1**	**Week 10 Day 1**	**Week 13 Day 1**	**Week 16 Day 1**	**Week 19 Day 1**	**Week 22 Day 1**	**Week 25 Day 1**		**End of Treatment (EoT)**	**Follow-up 30-Day Safety and/or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Prior/concomitant medications	D	6.5		Continuous until 30-day safety follow-up													
Prior surgery, radiotherapies and adjuvant therapy	D	7.1.1.3		X													
IRT Randomization	D	6.6.2/ 7.1.2			X												
Physical examination	S	7.2.2.1		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Performance status	D	7.2.2.4		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Ophthalmic Exam	D	7.2.2.6		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Height	D	7.2.2.3		X														
Weight	D	7.2.2.3		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Vital signs	D	7.2.2.2		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Hematology	D	7.2.2.5.1		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Chemistry	D	7.2.2.5.2		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Coagulation	D	7.2.2.5.3		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		

表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CMEK162A2301 試験）（続き 2）

Cycle	Category	Protocol Section	Screening Phase		Treatment Phase									Follow-up Phase			
					Cycle 1	Cycles 2 -Cycle 9							Cycle 10. . .				
Visit Name			Pre-Screening	Screening	Week 1 Day 1	Week 4 Day 1	Week 7 Day 1	Week 10 Day 1	Week 13 Day 1	Week 16 Day 1	Week 19 Day 1	Week 22 Day 1	Week 25 Day 1		End of Treatment (EoT)	Follow-up 30-Day Safety and/or progression	Study Evaluation Completion	Survival Follow-up
Cardiac/Muscle Enzymes (If CK ≥3x ULN, follow with isoenzymes and myoglobin in blood or urine weekly and troponin in blood as applicable)	D	7.2.2.5.4		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Urinalysis (Central at baseline: local for follow-up, however if abnormal send to central)	D	7.2.2.5.5		X (central)	X (local)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Serum pregnancy	D	7.2.2.5.6		-3 to -1														
Urine Pregnancy test	D	7.2.2.5.6			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Tumor evaluation (RECIST)	D	7.2.1		-14 to -1			X		X		X		X	Every 9 weeks thereafter until progression				
Chest CT/MRI	D	7.2.1		-14 to -1			X		X		X		X	Every 9 weeks thereafter until progression				
Abdomen and Pelvis (CT/MRI)	D	7.2.1		-14 to -1			X		X		X		X	Every 9 weeks thereafter until progression				

表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CMEK162A2301 試験）（続き 3）

Cycle	Category	Protocol Section	Screening Phase		Treatment Phase									Follow-up Phase			
					Cycle 1	Cycles 2 -Cycle 9							Cycle 10. . .				
Visit Name			**Pre-Screening**	**Screening**	**Week 1 Day 1**	**Week 4 Day 1**	**Week 7 Day 1**	**Week 10 Day 1**	**Week 13 Day 1**	**Week 16 Day 1**	**Week 19 Day 1**	**Week 22 Day 1**	**Week 25 Day 1**		**End of Treatment (EoT)**	**Follow-up 30-Day Safety and/or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Brain CT/MRI- (Follow-up only required if positive at baseline)	D	7.2.1		-14 to -1			X		X		X		X	Every 9 weeks thereafter until progression (only if positive at baseline)				
Color Digital Photography (including a metric ruler) of skin lesions	D	7.2.1		-14 to -1			X		X		X		X	Every 9 weeks thereafter until progression				
Full Body Bone Scan (If bone mets suspected at baseline and follow-up only if mets are confirmed at baseline)	D	7.2.1		-14 to -1			X		X		X		X	Every 9 weeks thereafter until progression (only if positive at baseline)				
MUGA/Ultrasound	D	7.2.2.7.2		X		X	X			X			X	Every 9 weeks	X	30-day safety FU		
12-Lead ECG	D	7.2.2.7.1		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	30-day safety FU		
Adverse events and Serious Adverse Events	D	8.1	Continuous Monitoring until 30 days after EOT															

表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CMEK162A2301 試験）（続き 4）

Cycle	Category	Protocol Section	Screening Phase		Treatment Phase									Follow-up Phase			
					Cycle 1	Cycles 2 -Cycle 9							Cycle 10. . .				
Visit Name			**Pre-Screening**	**Screening**	**Week 1 Day 1**	**Week 4 Day 1**	**Week 7 Day 1**	**Week 10 Day 1**	**Week 13 Day 1**	**Week 16 Day 1**	**Week 19 Day 1**	**Week 22 Day 1**	**Week 25 Day 1**		**End of Treatment (EoT)**	**Follow-up 30-Day Safety and/or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
Tumor biopsies (MEK162 arm only-optional)	D	7.2.4.1.2			X	X									If PD is reason			
Serum & Plasma biomarker collection (all patients at baseline then only MEK162 patients at Day 22 and PD)	D	7.2.4.3		X		X									If PD is reason	When PD occurs		
Pharmacogenetics	D	7.2.4.2			X													
EORTC (QLQ-C30) and EQ-5D	D	7.2.6			X	X	X		X		X		X		X	30-day safety FU		
MEK162 Dispensing	D	6.7.1/ 6.7.3.1			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
MEK162 administration	D	6.1.1			Twice Daily													
Dacarbazine Administration	D	6.1.1			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				

表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CMEK162A2301 試験）（続き 5）

Cycle	Category	Protocol Section	Screening Phase		Treatment Phase									Follow-up Phase			
					Cycle 1	Cycles 2 -Cycle 9							Cycle 10. . .				
Visit Name			**Pre-Screening**	**Screening**	**Week 1 Day 1**	**Week 4 Day 1**	**Week 7 Day 1**	**Week 10 Day 1**	**Week 13 Day 1**	**Week 16 Day 1**	**Week 19 Day 1**	**Week 22 Day 1**	**Week 25 Day 1**		**End of Treatment (EoT)**	**Follow-up 30-Day Safety and/or progression**	**Study Evaluation Completion**	**Survival Follow-up**
PK sampling (MEK162 only) (Disease Progression per BIRC) (When possible at time of AEs suspected to be related to study drug requiring unscheduled visit or SAE unless patient has interrupted MEK162 for 4 days or more)	D	7.2.3			Predose and post dose X 2	X	X	X	X						If PD is reason	At time of PD		
End of Treatment Evaluation	D	7.1.3													X			
Disposition Assessment (at the end of each study phase)	D			X											X		X	
Survival Follow-up	D	7.1.5																X

表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CMEK162A2301 試験）（続き 6）

Cycle	Category	Protocol Section	Screening Phase		Treatment Phase									Follow-up Phase			
					Cycle 1	Cycles 2 -Cycle 9							Cycle 10. . .				
Visit Name			Pre-Screening	Screening	Week 1 Day 1	Week 4 Day 1	Week 7 Day 1	Week 10 Day 1	Week 13 Day 1	Week 16 Day 1	Week 19 Day 1	Week 22 Day 1	Week 25 Day 1		End of Treatment (EoT)	Follow-up 30-Day Safety and/or progression	Study Evaluation Completion	Survival Follow-up
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment	D	7.1.5														X	X	X

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CMEK162A2301 試験）Appendix 16.1.1-Table 7-1］

2.7.6.21.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.21-3 に示した．

本試験は，26 カ国 118 施設において合計 402 名（binimetinib 群 269 名，ダカルバジン群 133 名）の被験者が無作為化され，FAS に採用された．Binimetinib 群に無作為化されたすべての被験者に治験薬が投与された．ダカルバジン群に無作為化された被験者のうち，19 名はダカルバジン投与前に試験を中止した．

Binimetinib 群の FAS 及び Safety Set は 269 名，ダカルバジン群は FAS が 133 名であったが，Safety Set は 19 名を除外して 114 名であった．また，重要な治験実施計画書違反が認められた binimetinib 群の 3 名（測定可能な病変なし：2 名，化学療法による前治療あり：1 名）及びダカルバジン群の 1 名（中央判定で NRAS Q61 変異を確認できず）を FAS から除外し，PPS はそれぞれ 266 名及び 113 名であった．

データカットオフ日（2015 年 8 月 24 日）で，42 名（binimetinib 群 32 名，ダカルバジン群 10 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，両投与群ともに PD 及び有害事象であった．

表 2.7.6.21-3　被験者の内訳（CMEK162A2301 試験）

解析対象集団：FAS

Disposition Reason	Binimetinib N=269 n (%)	Dacarbazine N=133 n (%)	Total N=402 n (%)
Patients randomized			
Untreated	0	19 (14.3)	19 (4.7)
Treated	269 (100)	114 (85.7)	383 (95.3)
Patients treated			
Treatment ongoing [1]	32 (11.9)	10 (7.5)	42 (10.4)
Discontinued from treatment	237 (88.1)	104 (78.2)	341 (84.8)
Primary reason for treatment discontinuation			
Adverse event	56 (20.8)	8 (6.0)	64 (15.9)
Death	11 (4.1)	2 (1.5)	13 (3.2)
Physician decision	19 (7.1)	10 (7.5)	29 (7.2)
Progressive disease	124 (46.1)	70 (52.6)	194 (48.3)
Protocol deviation	0	1 (0.8)	1 (0.2)
Subject/guardian decision	27 (10.0)	13 (9.8)	40 (10.0)
Post-treatment follow-up period			
Not applicable [2]	65 (24.2)	35 (26.3)	100 (24.9)
Patients no longer being followed for post-treatment follow-up	157 (58.4)	66 (49.6)	223 (55.5)
Patients continuing to be followed for post-treatment follow-up	15 (5.6)	3 (2.3)	18 (4.5)
Primary reason for post-treatment follow-up period completion			
Adverse event	13 (4.8)	1 (0.8)	14 (3.5)
Death	17 (6.3)	4 (3.0)	21 (5.2)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (0.2)
New therapy for study indication	10 (3.7)	3 (2.3)	13 (3.2)
Physician decision	7 (2.6)	2 (1.5)	9 (2.2)
Progressive disease	102 (37.9)	54 (40.6)	156 (38.8)
Subject/guardian decision	7 (2.6)	2 (1.5)	9 (2.2)
Patients continuing to be followed for survival follow-up	84 (31.2)	41 (30.8)	125 (31.1)

EOT = end of treatment
[1] Patients ongoing at the time of the cutoff 24-Aug-2015
[2] Patients who did not continue into the post-treatment follow-up period or who continued into the survival follow-up after the EOT period.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CMEK162A2301 試験）Table 10-1］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.21-4 に示した．

全体的に人口統計学的特性は両投与群で類似していた．両投与群における白人の被験者は，binimetinib 群で 89.6%（241/269 名），ダカルバジン群で 89.5%（119/133 名）であった．65 歳以上の被験者は，binimetinib 群で 51.7%（139/269 名），ダカルバジン群で 39.8%（53/133 名）であったが，年齢の平均値及び中央値は両投与群間で類似していた．

表 2.7.6.21-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2301 試験）

解析対象集団：FAS

Demographic variable	Binimetinib N=269	Dacarbazine N=133	Total N=402
Age (years)			
Mean (SD)	63.6 (12.28)	60.6 (13.35)	62.6 (12.71)
Median	65.0	62.0	64.0
Min-Max	18 - 90	27 - 89	18 - 90
Age category (years) – n (%)			
< 65	130 (48.3)	80 (60.2)	210 (52.2)
≥ 65	139 (51.7)	53 (39.8)	192 (47.8)
Gender – n (%)			
Male	166 (61.7)	85 (63.9)	251 (62.4)
Female	103 (38.3)	48 (36.1)	151 (37.6)
Race – n (%)			
Caucasian	241 (89.6)	119 (89.5)	360 (89.6)
Asian	7 (2.6)	4 (3.0)	11 (2.7)
Other	2 (0.7)	3 (2.3)	5 (1.2)
Unknown	19 (7.1)	7 (5.3)	26 (6.5)
ECOG performance status – n (%) [1]			
0	193 (71.7)	96 (72.2)	289 (71.9)
1	76 (28.3)	36 (27.1)	112 (27.9)
2	0	1 (0.8)	1 (0.2)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = electronic case report form; PS = performance status
Last non-missing assessment prior to or on the start of study treatment for treated patients; prior to or on randomization date for patients who never received study treatment.
[1] ECOG PS as entered on the eCRF.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CMEK162A2301 試験）Table 11-2］

3）　治験薬の投与状況

曝露量の中央値は，binimetinib 群（12.6 週間）がダカルバジン群（9.0 週間）よりも長く，全体として投与期間が 12 週間以上の被験者の割合は，binimetinib 群で 58.7%，ダカルバジン群で 40.4%であった．

相対用量強度の中央値は，binimetinib 群が 83.8%，ダカルバジン群が 98.1%であった．この相違は，有害事象による治験薬の減量／投与中断に起因すると同時に，binimetinib 投与が 1 日 2 回に対してダカルバジン投与が 3 週間ごとの静脈内投与という投与ミスも含めた投与方法の違いによる可能性があった．Binimetinib 群では有害事象による 1 回以上の減量が 60.6%，1 回以上の投与中断が 58.4%であり，ダカルバジン群では有害事象による 1 回以上の減量が 15.8%及び有害事象による投与延期が 28.9%であった．

2.7.6.21.3 有効性の結果

2.7.6.21.3.1 主要評価項目

BIRC 判定 PFS の結果を表 2.7.6.21-5 に，BIRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.21-2 に示した．

BIRC 判定による PFS は，ダカルバジン群と比較して binimetinib 群で統計学的に有意な延長を示し［HR：0.62，95%CI（0.47，0.80），層別 log-rank 検定 p<0.001］，本試験の主要目的は達成された．PFS の中央値は，binimetinib 群及びダカルバジン群でそれぞれ 2.83 カ月［95%CI（2.76，3.55）］及び 1.51 カ月［95%CI（1.48，1.71）］であった．

表 2.7.6.21-5 PFS（BIRC 判定）の結果（CMEK162A2301 試験）

解析対象集団：FAS

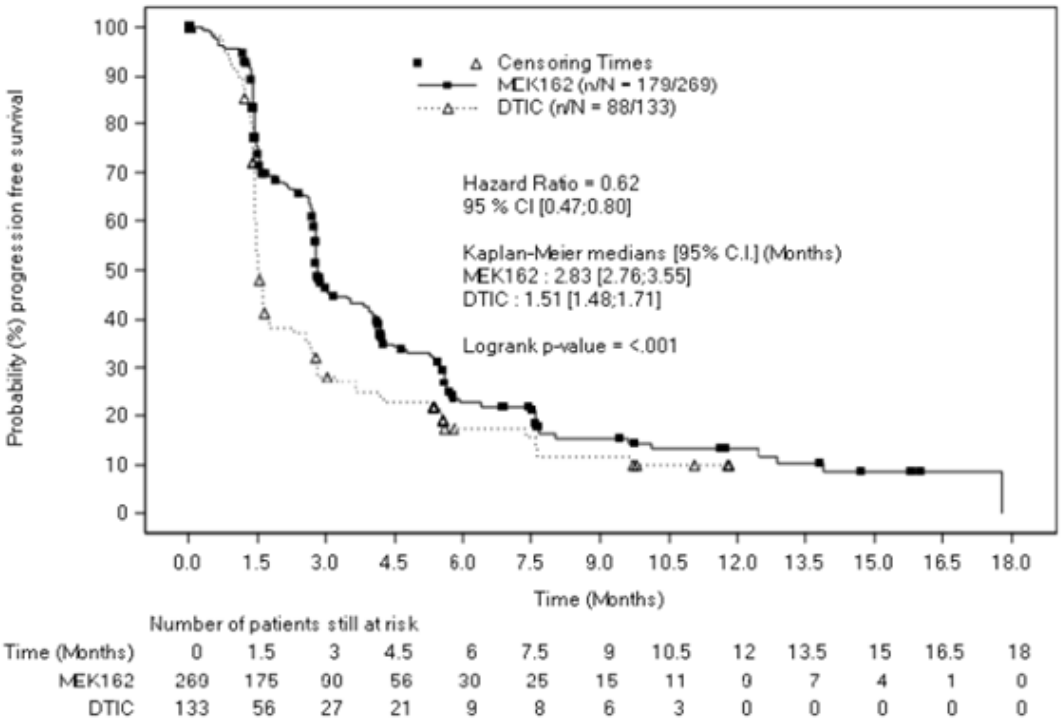
Category	Binimetinib N=269	Dacarbazine N=133
Number of events – n (%)	179 (66.5)	88 (66.2)
Number censored – n (%)	90 (33.5)	45 (33.8)
P-value binimetinib vs. dacarbazine [1]	< 0.001*	
Hazard ratio (95% CI) binimetinib vs. dacarbazine [2]	0.62 (0.47, 0.80)	
Percentiles (95% CI)		
25th percentile	1.51 (1.45, 1.74)	1.41 (1.31, 1.45)
Median	2.83 (2.76, 3.55)	1.51 (1.48, 1.71)
75th percentile	5.62 (5.45, 7.59)	3.68 (2.69, 7.39)
Kaplan-Meier estimate (95% CI)		
1.5 months	75.28 (69.39,80.20)	53.82 (43.86,62.77)
3.0 months	46.21 (39.59,52.57)	28.00 (19.66,36.92)
4.5 months	34.37 (27.97,40.85)	22.61 (14.97,31.23)
6.0 months	22.58 (16.75,28.97)	17.42 (10.45,25.87)
9.0 months	15.40 (10.05,21.79)	11.61 (5.49,20.26)
12.0 months	13.11 (7.97,19.54)	NE (NE, NE)
15.0 months	8.49 (3.94,15.26)	NE (NE, NE)

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PFS = progression-free survival; NE = not estimable
* Indicates statistical significance for the main analysis (1-sided) at the alpha 0.0242 level.
[1] P-value was obtained from the one-sided stratified log-rank test.
[2] Hazard ratio was obtained from the stratified unadjusted Cox model.
Stratification factors: AJCC stage, prior line immunotherapy and ECOG performance status.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CMEK162A2301 試験）Table 11-8］

図 2.7.6.21-2　PFS（BIRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（CMEK162A2301 試験）

解析対象集団：FAS



Number of patients still at risk

Time (Months)	0	1.5	3	4.5	6	7.5	9	10.5	12	13.5	15	16.5	18
MEK162	269	175	90	56	30	25	15	11	9	7	4	1	0
DTIC	133	56	27	21	9	8	6	3	0	0	0	0	0

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CI = confidence interval; DTIC = dacarbazine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MEK162 = binimetinib; PFS = progression-free survival
Stratified log-rank test and stratified Cox model using strata defined by AJCC stage, prior line immunotherapy and ECOG performance status.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CMEK162A2301 試験）Figure 11-1］

BIRC 判定に対する感度分析として，主解析と同じ解析方法による実施医療機関の医師判定に基づくデータを用いた Primary PFS 解析を実施した．実施医療機関の医師判定に基づくデータによる HR は 0.63［95%CI（0.48，0.82）］で，BIRC 判定に基づく解析結果と同様であった．実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は，binimetinib 群及びダカルバジン群でそれぞれ 3.02 カ月［95%CI（2.83，4.11）］及び 1.77 カ月［95%CI（1.51，2.79）］であった．

Primary PFS 解析の結果の頑健性評価のために実施した supportive analysis 及び感度分析でも同様の HR（95%CI）及び PFS の中央値が示された．

BIRC 判定による PFS の部分集団解析の結果は，ほぼすべての集団において binimetinib 群を優位とする点推定値を示した．Binimetinib 群を優位とする大きな差異がみられた部分集団は，免疫療法の前治療がある集団及び予後不良の特徴を有する集団［乳酸脱水素酵素（LDH）増加，ベースライン時の内臓疾患あり及び 3 カ所以上の病変臓器あり］であった．

臨床的に関連する，切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する免疫療法の前治療（層別因子）の部分集団は，両投与群のベースライン特性は均一であり，関連する予後因子で調整し

た事後回帰分析でも同様の結果が得られた［HR：0.46，95%CI（0.26，0.81）］．前治療の免疫療法の種類にかかわらず一貫したベネフィットが認められた．

2.7.6.21.3.2 重要な副次評価項目

OS の結果を表 2.7.6.21-6 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.21-3 に示した．

治験実施計画書で特定した重要な副次目的である OS の中間解析結果では，死亡者数が 174 名［binimetinib 群：44.6%（120/269 名），ダカルバジン群：40.6%（54/133 名）］であった．生存追跡期間（無作為化の日から死亡又は打切りの日まで）の中央値は 6.00 カ月であった．HR は 0.81［95%CI（0.59，1.13），p=0.109］であった．

なお，治験実施計画書に記載されているとおり，死亡者が 224 名に達した時点で正式な OS の解析を実施することとした．

表 2.7.6.21-6　OS の結果（CMEK162A2301 試験）

解析対象集団：FAS

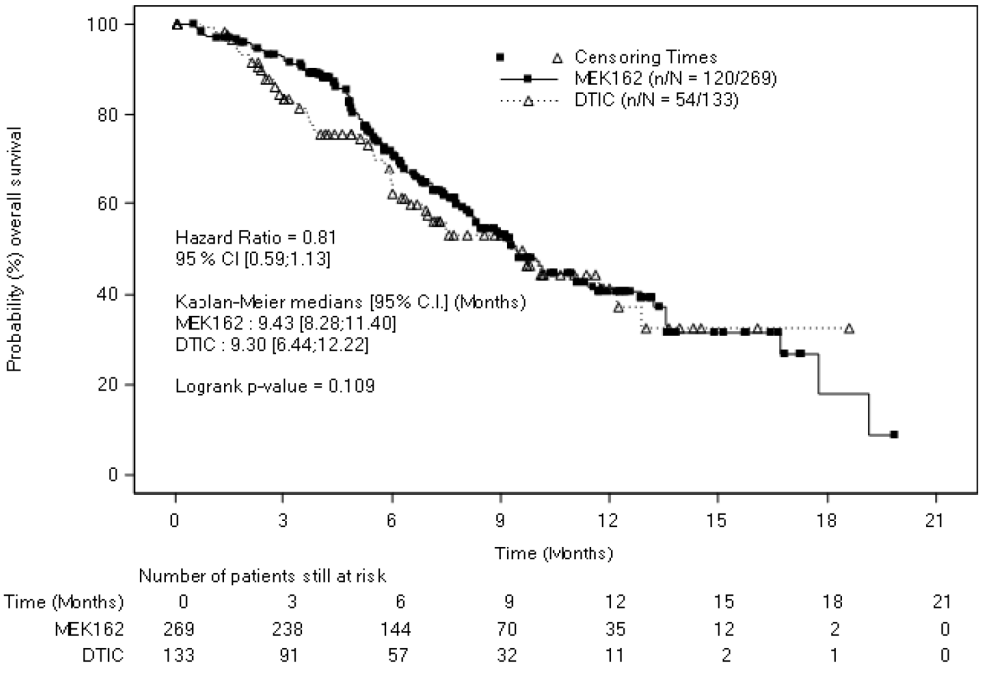
Category	Binimetinib N=269	Dacarbazine N=133
Number of events – n (%)	120 (44.6)	54 (40.6)
Number censored – n (%)	149 (55.4)	79 (59.4)
P-value binimetinib vs. dacarbazine[1]	0.109	
Hazard ratio (95% CI) binimetinib vs. dacarbazine[2]	0.81 (0.59; 1.13)	
Percentiles (95% CI)		
25th percentile	5.49 (4.93, 6.24)	5.13 (3.29, 5.95)
Median	9.43 (8.28, 11.40)	9.30 (6.44, 12.22)
75th percentile	17.77 (13.57, NE)	NE (12.22, NE)
Kaplan-Meier estimate (95% CI)		
3.0 months	92.77 (88.90, 95.33)	84.34 (76.28, 89.84)
6.0 months	71.98 (65.69, 77.32)	64.45 (54.25, 72.95)
9.0 months	53.03 (45.62, 59.89)	53.15 (42.39, 62.78)
12.0 months	40.47 (32.46, 48.31)	41.22 (29.37, 52.66)
15.0 months	31.34 (22.22, 40.85)	32.46 (18.94, 46.72)
18.0 months	17.91 (5.43, 36.23)	32.46 (18.94, 46.72)

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NE = not estimable
[1] P-value was obtained from the one-sided stratified log rank test.
[2] Hazard ratio was obtained from the stratified unadjusted Cox model.
Stratification factors: AJCC stage, prior line immunotherapy and ECOG performance status.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CMEK162A2301 試験）Table 11-13］

図 2.7.6.21-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（CMEK162A2301 試験）

解析対象集団：FAS



Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21
MEK162	269	238	144	70	35	12	2	0
DTIC	133	91	57	32	11	2	1	0

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CI = confidence interval; DTIC = dacarbazine; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MEK162 = binimetinib
Stratified log-rank test and stratified Cox model using strata defined by AJCC stage, prior line immunotherapy and ECOG performance status.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CMEK162A2301 試験）Figure 11-6］

OS データに対して，統計解析計画書で特定した共変量を用いた Cox 多変量回帰分析も適用した．この解析において，binimetinib は死亡リスクを 10%低下すると推定された［HR：0.90，95%CI（0.66，1.22）］．共変量である LDH，性別，ベースライン時の内臓疾患（肺を除く），年齢及び主ながん病変の部位は統計学的に有意であった．

層別 Cox 回帰モデルで評価した各層内における投与群の影響（HR）は，ほとんどが OS の主解析と一致することが示された．

最終の OS の解析で打切りとした被験者数は，binimetinib 群［40.1%（108/269 名）］と比較してダカルバジン群［49.6%（66/133 名）］で多かった．本解析では，データカットオフ時点の 18 週以前に最終連絡日となった場合に「追跡不能」と定義しており，追跡不能の被験者の割合は，binimetinib 群［6.3%（17/269 名）］と比較してダカルバジン群［15.8%（21/133 名）］で高かった．打切りとなった残りの被験者［binimetinib 群：33.8%（91/269 名），ダカルバジン群：33.8%（45/133 名）］は，データカットオフ時点の 18 週以内に連絡が取れた日が存在したことに基づいて，生存とした．

2.7.6.21.3.3 その他の副次評価項目

BIRC 判定による確定 ORR は，binimetinib 群で 15.2%［95%CI（11.2，20.1）］，ダカルバジン群で 6.8%［95%CI（3.1，12.5）］であり，実施医療機関の医師判定による確定 ORR も同様な結果｛binimetinib 群：17.1%［95%CI（12.8，22.1）］，ダカルバジン群：9.0%［95%CI（4.7，15.2）］｝であった．

DOR の中央値（95%CI）は，binimetinib 群で 6.87 カ月［95%CI（4.21，11.07）］，ダカルバジン群で推定不能［95%CI（4.14，推定不能）］であった．Binimetinib 群における各被験者の DOR は 1.28～14.69 カ月の範囲で，データカットオフ時点に奏効であった 41 名のうち 23 名が打切りとなった．ダカルバジン群では各被験者の DOR は 1.61～8.77 カ月で，9 名中 8 名が打切りとなった．

BIRC 判定による TTR の中央値は，binimetinib 群で 1.45 カ月［95%CI（1.45，1.48）］，ダカルバジン群で 2.79 カ月［95%CI（1.22，3.38）］であった．実施医療機関の医師の判定による TTR の中央値は，binimetinib 群で 1.48 カ月［95%CI（1.45，1.48）］と同程度であったが，ダカルバジン群では短かった［1.45 カ月，95%CI（1.41，2.83）］．

BIRC 判定による確定 DCR は，binimetinib 群で 58.4%［95%CI（52.2，64.3）］，ダカルバジン群で 24.8%［95%CI（17.7，33.0）］であった．実施医療機関の医師の判定による確定 DCR も同様の結果｛binimetinib 群：65.8%［95%CI（59.8，71.5）］，ダカルバジン群：35.3%［95%CI（27.3，44.1）］｝であった．

QOL スコアの確定的な悪化である 10%低下は，ダカルバジン群と比較して binimetinib 群の被験者でより大きく減少し，10%低下までの期間はより短期間であったが，早期脱落の割合（ベースライン後の評価なし）は，ダカルバジン群で有意に高かった［EORTC QLQ-C30：binimetinib 群 15.2%（41/269 名）及びダカルバジン群：36.1%（48/133 名），EQ-5D-5L：binimetinib 群 14.9%（40/269 名）及びダカルバジン群：36.1%（48/133 名）］．初回 EORTC QLQ-C30 スコアが低いほど早期に脱落し，死亡リスクが高いことが特徴付けられた．ダカルバジン群において全体的に確認された質問票への低い回答率，早期脱落及び情報のある打切り，並びに非ランダムの欠測データパターンは，QOL 解析の解釈を難しくしている．

2.7.6.21.4 薬物動態の結果

PK 用の血液検体採取はわずかしか実施されなかった．Week 1 の Day 1 における投与後 1.5 時間では血漿中 binimetinib 濃度は予測通り増加し，binimetinib の他の臨床試験の過去のデータと同様であった．全体的に，UGT1A1 遺伝子多型の違いによる定常状態における投与前の血漿中 binimetinib 濃度の分布に明らかな相違はみられなかった．定常状態における投与前及び投与後 1.5 時間時点の血漿中濃度に基づくベースラインからの QTcF の変化量はわずかであり，臨床上意味のある影響は認められなかった．

2.7.6.21.5 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象名は，MedDRA ver 18.1 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

安全性の要約を表 2.7.6.21-7 に示した．

有害事象の発現頻度は，binimetinib 群で 100%（269/269 名）及びダカルバジン群で 91.2%（104/114 名）であり，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は，それぞれ 68.0%（183/269 名）及び 45.6%（52/114 名）であった．

死亡に至った有害事象の発現頻度（治験薬最終投与後 30 日以降に死亡した被験者を含む）は，binimetinib 群で 44.6%（120/269 名）及びダカルバジン群で 43.9%（50/114 名）であり，治験薬投与期間（治験薬最終投与後 30 日以内を含む）に死亡に至った有害事象は，それぞれ 8.6%（23/269 名）及び 2.6%（3/114 名）であった．

重篤な有害事象の発現頻度は，binimetinib 群で 33.8%（91/269 名）及びダカルバジン群で 21.9%（25/114 名）であった．治験薬の投与中止及び治験薬の減量／投与中断に至った有害

事象の発現頻度は，binimetinib 群で 24.5%（66/269 名）及び 69.5%（187/269 名），ダカルバジン群で 7.9%（9/114 名）及び 36.0%（41/114 名）であった．

表 2.7.6.21-7　安全性の要約（CMEK162A2301 試験）

解析対象集団：Safety Set

Category	Binimetinib N=269		Dacarbazine N=114	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
All deaths[1]	120 (44.6)	--	50 (43.9)	--
On-treatment deaths[2]	23 (8.6)	--	3 (2.6)	--
Adverse events	269 (100)	183 (68.0)	104 (91.2)	52 (45.6)
Serious adverse events	91 (33.8)	74 (27.5)	25 (21.9)	18 (15.8)
AEs leading to discontinuation	66 (24.5)	45 (16.7)	9 (7.9)	6 (5.3)
AEs requiring dose reduction or study drug interruption	187 (69.5)	116 (43.1)	41 (36.0)	23 (20.2)
AEs requiring additional therapy	255 (94.8)	112 (41.6)	73 (64.0)	29 (25.4)

AE = adverse event; EOT = end of treatment
Categories are not mutually exclusive. Patients with multiple events in the same category were counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.
[1] All deaths including those > 30 days after EOT.
[2] Deaths occurring > 30 days after EOT were not included.
Additional therapy includes all non-drug therapy and concomitant medications.

出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CMEK162A2301 試験）Table 12-2］

（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 2.7.6.21.7-1 及び表 2.7.6.21.7-2 に示した．

20%超の被験者に発現した有害事象は，binimetinib 群では，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 42.0%（113/269 名），下痢 40.1%（108/269 名），発疹 36.4%（98/269 名），末梢性浮腫 36.1%（97/269 名），ざ瘡様皮膚炎 35.3%（95/269 名），悪心 29.4%（79/269 名），疲労 22.3%（60/269 名）及び嘔吐 21.2%（57/269 名）であり，ダカルバジン群では，悪心 32.5%（37/114 名）及び疲労 31.6%（36/114 名）であった．

ダカルバジン群と比較して binimetinib 群で 10%以上発現頻度が高かった有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，発疹，ざ瘡様皮膚炎，末梢性浮腫，下痢，網膜剥離，皮膚亀裂，高血圧及びそう痒症であった．Binimetinib 群と比較してダカルバジン群で 10%以上発現頻度が高かった有害事象は，好中球減少症及び血小板減少症であった．

Grade 3 又は 4 の有害事象は，binimetinib 群で 68.0%（183/269 名）及びダカルバジン群で 45.6%（52/114 名）であった．10%超の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，binimetinib 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 19.3%（52/269 名）であり，ダカルバジン群では認められなかった．両投与群間で発現頻度の差が大きかった Grade 3 又は 4 の有害事象は，binimetinib 群に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加 19.3%（52/269 名）

であった．Grade 3 又は 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除くと，binimetinib 群で Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度が低下し，ダカルバジン群に近い値となった［binimetinib 群：57.6%（155/269 名），ダカルバジン群：45.6%（52/114 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類似しており，ほとんどの死亡は被験者の基礎疾患である悪性黒色腫によるものであった．Binimetinib 群において試験期間中に死亡した 8.6%（23/269 名）の被験者うち，1.5%（4/269 名）は有害事象［敗血症 0.7%（2/269 名），多臓器不全及び塞栓症が各 0.4%（1/269 名）］によるものと判断された．これらの試験期間中に死亡した被験者のうち 3 名に発現した有害事象（敗血症 2 名，塞栓症 1 名）は，基礎疾患及び併発疾患と混在しており，治験薬との因果関係はなしと判断された．1 名の被験者に発現した横紋筋融解症を伴う多臓器不全は，binimetinib との因果関係が否定できないと判断された．残りの死亡は PD によるものであった．

治験薬最終投与後 30 日以降に死亡した被験者を含むすべての死亡に至った有害事象の発現頻度は，binimetinib 群で 44.6%（120/269 名）及びダカルバジン群で 43.9%（50/114 名）であり，試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）に死亡に至った有害事象は，それぞれ 8.6%（23/269 名）及び 2.6%（3/114 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，ダカルバジン群と比較して binimetinib 群で高かった［binimetinib 群：33.8%（91/269 名），ダカルバジン群：21.9%（25/114 名）］．この違いは両投与群の試験期間の差による可能性があった．重篤な有害事象の初回発現までの期間は両投与群で同様であった．Kaplan-Meier 法を用いて推定した binimetinib 群の投与開始後 1，2 及び 3 カ月に重篤な有害事象が認められた確率は，それぞれ 13.4%，22.3%及び 27.2%であり，ダカルバジン群の同時点の確率は，それぞれ 14.2%，20.2%及び 26.0%であった．Binimetinib 群における 2%超の被験者に発現した重篤な有害事象は，全身健康状態低下 4.5%（12/269 名）であり，BIRC による PD 判定の数日以内に認められた．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，ダカルバジン群と比較して binimetinib 群で高かった［binimetinib 群：24.5%（66/269 名），ダカルバジン群：7.9%（9/114 名）］．binimetinib 群における 2%超の被験者に発現した投与中止に至った有害事象は，駆出率（EF）減少（3.7%，10/269 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，ダカルバジン群と比較して binimetinib 群で高かった［binimetinib 群：69.5%（187/269 名），ダカルバジン群：36.0%（41/114 名）］．5%超の被験者に発現し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，binimetinib 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 18.2%（49/269 名），発疹 9.3%（25/269 名），ざ瘡様皮膚炎 7.1%（19/269 名），EF 減少 6.3%（17/269 名），嘔吐 5.9%（16/269 名），下痢及び網膜剥離が各 5.6%（15/269 名）であり，ダカルバジン群では好中球減少症 13.2%（15/114 名），血小板減少症 10.5%（12/114 名），血小板数減少 7.0%（8/114 名）及び好中球数減少 6.1%（7/114 名）であった．

c） 注目すべき有害事象

Binimetinib 群の注目すべき有害事象は，binimetinib の臨床開発プログラムにおける過去の臨床試験で認められたシグナル及び他の MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトを踏まえて定義し，眼の関連事象（網膜事象，眼血管事象及びその他の眼事象），皮膚の関連事象（発疹又は発疹以外の皮膚事象），浮腫事象，クレアチンホスホキナーゼ増加を含むミオパチー／横紋筋融解症事象，心臓の関連事象（EF 減少の関連事象），高血圧，肝臓の関連事象，胃腸事象，疲労／無力症，肺臓炎，出血事象及び血栓症／塞栓症事象にグループ分けして収集された．

- Binimetinib 群において，30%超の被験者に発現した注目すべき有害事象は，皮膚の関連事象［発疹 81.4%（219/269 名）］，胃腸事象 64.3%（173/269 名），ミオパチー／横紋筋融解症事象 49.4%（133/269 名），浮腫事象 43.5%（117/269 名），皮膚の関連事象［発疹以外の皮膚事象 42.4%（114/269 名）］，疲労／無力症 39.8%（107/269 名），網膜事象 34.2%（92/269 名）であり，重症度は主に Grade 1 又は 2 であった．Binimetinib 群における 10%超の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は，ミオパチー／横紋筋融解症事象のみであり，その大部分はクレアチンホスホキナーゼ増加であった．ほとんどの注目すべき有害事象は可逆的かつ非累積的であった．

- 眼の関連事象は，ほぼ binimetinib 群にのみ認められた．眼の関連事象は，網膜事象（網膜剥離及びその他の事象），眼血管事象（網膜静脈閉塞症及びその他の事象）及びその他の眼事象（網膜及び眼血管の事象以外の事象）の 3 つの注目すべき有害事象に分類して報告された．
  - Binimetinib 群において網膜事象は 34.2%（92/269 名）に認められた．治験薬の投与中止に至った網膜事象は 1.9%（5/269 名）に認められた．Binimetinib 群において，5%超の被験者に発現した網膜事象は，網膜剥離 14.5%（39/269 名），黄斑浮腫及び網膜障害が各 5.2%（14/269 名）であった．最大の重症度は，ほとんどが無症候性の Grade 1（19.7%，53/269 名）及び Grade 2（13.4%，36/269 名）であった．Grade 3（1.1%，3/269 名）はわずかであり，Grade 4 は認められなかった．
  - Binimetinib 群で網膜事象が発現した被験者の 71.7%（66/92 名）が，投与開始後 1 カ月以内に網膜事象が発現した．網膜事象は，ほとんどの被験者が自己限定的，可逆的で，容易に管理することができ，10.8%（29/269 名）が治験薬の減量／投与中断が必要となり，1.9%（5/269 名）が治験薬の投与を中止した．永久失明に関連する網膜事象はみられなかった．
  - 網膜異常は，光干渉断層法（OCT）により，網膜層，網膜嚢胞及び網膜剥離（黄斑視神経，無涙症による剥離）の漿液滲出及び／又は浮腫の観察として最もよく視覚化された．網膜異常は，中心窩，中心窩下又は両方の部位などに認められ，網膜浮腫（中央部，網膜内及び黄斑部など）の存在及び異常 OCT 所見のある大部分の被験者は両眼に認められた．
  - 治験実施計画書改訂第 4 版により OCT のモニタリング頻度を増加した．Binimetinib 群における無症候性の Grade 1 の眼事象は，モニタリング頻度を増加した被験者 26.5%（26/98 名）が，モニタリング頻度の少なかった被験者 15.8%（27/171 名）と比較して多かった．
  - Binimetinib 群における視力低下（logMAR スコア≧0.2）のあった被験者 68 名のうち，27.9%（19/68 名）は網膜事象に含まれる 1 件以上の併発した有害事象が認められた．視力低下は，網膜事象の発現及び異常 OCT 所見が確認された時点で記録された．そのうち 68.4%（13/19 名）の被験者は，ベースライン時のスコアと同等以上の視力に回復した．6 名の視力は，入手した最終評価時点においてベースライン時のスコアレベルまで回復していなかったが，永久失明した被験者は認められなかった．

- Binimetinib 群において，8.9%（24/269 名）の被験者は，網膜事象に含まれる有害事象，並びにその他の眼事象に含まれる軽度の視力障害の症候性有害事象である，霧視，視力障害，光のちらつき及び光視症などを発現した．
- 網膜静脈閉塞症は binimetinib 群にのみ発現し，6 名（2.2%）の被験者に認められた．網膜静脈閉塞症の発現は，binimetinib 投与後約 1.5 カ月に認められた 1 名を除いて，投与後約 3 カ月以降に認められた．最終評価時点では，2 名の被験者が回復した．3 名の被験者は回復せず，2 件の有害事象が発現した 1 名では，1 件は回復したが残りの 1 件の転帰は不明であった．回復しなかった 3 名の被験者は，それ以降の試験の追跡評価は報告されず，2 名は次の抗腫瘍療法が開始された．永久失明した被験者は認められなかった．
- 眼の症状や機能障害を特定せずに収集したその他の眼事象は，binimetinib 群で 17.5%（47/269 名）及びダカルバジン群で 1.8%（2/114 名）に認められた．Binimetinib 群におけるその他の眼事象で認められた最大の重症度は，ほとんどが Grade 1（15.2%，41/269 名）で，5%超の被験者に発現したその他の眼事象は，霧視 7.4%（20/269 名）及び視力障害 5.9%（16/269 名）であった．治験薬の投与中止に至ったその他の眼事象は，0.4%（1/269 名）であった．

- 皮膚の関連事象（発疹）は，binimetinib 群で 81.4%（219/269 名）及びダカルバジン群で 3.5%（4/114 名）に発現した．Binimetinib 群の 73.6%（198/269 名）の被験者の重症度は，Grade 1 又は 2 であった．5%超の被験者に発現した皮膚の関連事象（発疹）は，発疹 36.4%（98/269 名），ざ瘡様皮膚炎 35.3%（95/269 名），膿疱性皮疹 6.7%（18/269 名）及び斑状丘疹状皮疹 6.3%（17/269 名）であった．Binimetinib 群において，治験薬の減量／投与中断が必要になった被験者は 17.5%（47/269 名）及び治験薬の投与中止に至った皮膚の関連事象（発疹）は 2.2%（6/269 名）であった．発疹の治療は，抗生物質，局所皮膚軟化／保護剤及び経口抗生物質との併用又は非併用による局所ステロイド剤で実施した．
- 皮膚の関連事象（発疹以外の皮膚事象）は，binimetinib 群で 42.4%（114/269 名）及びダカルバジン群で 8.8%（10/114 名）に発現した．Binimetinib 群の 39.4%（106/269 名）の被験者の最大の重症度は，Grade 1 又は 2 であった．5%超の被験者に発現した皮膚の関連事象（発疹以外の皮膚事象）は，そう痒症 11.9%（32/269 名），皮膚亀裂 10.4%（28/269 名），皮膚乾燥 9.3%（25/269 名），脱毛症 8.9%（24/269 名）及び紅斑 5.6%（15/269 名）であった．Binimetinib 群において，治験薬の減量／投与中断が必要になった被験者は 3.7%（10/269 名）及び治験薬の投与中止に至った皮膚の関連事象（発疹以外の皮膚事象）は 1.5%（4/269 名）であった．

- 浮腫事象は，binimetinib 群で 43.5%（117/269 名）及びダカルバジン群で 2.6%（3/114 名）に発現した．Binimetinib 群において，浮腫事象の最大の重症度は，ほとんどが Grade 1（31.6%，85/269 名）及び Grade 2（11.2%，30/269 名）であった．Binimetinib 群における治験薬の投与中止に至った浮腫事象は 0.4%（1/269 名）であった．Binimetinib 群において，5%超の被験者に発現した浮腫事象は，末梢性浮腫 36.1%（97/269 名），眼瞼浮腫 9.7%（26/269 名）及び眼窩周囲浮腫 5.2%（14/269 名）であった．
- ミオパチー／横紋筋融解症事象は，binimetinib 群で 49.4%（133/269 名）及びダカルバジン群で 11.4%（13/114 名）に発現した．本事象に分類されたほとんどの有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［binimetinib 群：42.0%（113/269 名），ダカルバジン群：2.6%（3/114 名）］であり，これらは全般的に無症候性であった．Binimetinib 群におけるベースライン後の最大の血中 CK 値の多くは Grade 1 又は 2（55.8%，150/269 名）であり，症候性の筋肉関連の有害事象（筋力低下，筋肉痛など）の発現頻度（14.6%，22/150 名）は低かった．ベースライン後の最大の CK 値が Grade 3 又は 4（20.8%，56/269 名）であった被験者では，症候性の筋肉関連の有害事象の発現頻度（28.6%，16/56 名）が高かった．症候性の筋肉関連の有害事象の最大の重症度は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，ベースライン後の最大の血中 CK 値のグレードとは関連しなかった．Binimetinib 群では 7 名の被験者が Grade 3 又は 4 の症候性の筋肉関連の有害事象がみられた．Binimetinib 群において，治験薬の減量／投与中断が必要になった被験者は 20.1%（54/269 名）であったが，治験薬の投与中止は 3.0%（8/269 名）であった．血中クレアチンホスホキナーゼ増加（すべて Grade 3 又は 4）及び筋力低下による binimetinib 投与の中止は，それぞれ 1.9%（5/269 名）及び 1.1%（3/269 名）であった．
- 心臓の関連事象（治験実施計画書で規定した MUGA スキャン／心エコー図により判定した EF 減少事象）は，binimetinib 群で 13.0%（35/269 名）及びダカルバジン群で 1.8%（2/114 名）の被験者に発現した．Binimetinib 群において，治験薬の減量／投与中断が必要になった心臓の関連事象は 6.7%（18/269 名）であった．Binimetinib 群における治験薬の投与中止に至った心臓の関連事象は 4.5%（12/269 名）に認められ（12 名中 8 名は既存の心疾患が存在），3.7%（10/269 名）が EF 減少及び 0.7%（2/269 名）が左室機能不全であった．41.7%（5/12 名）の被験者は，本事象に先立って投与中断及び 30 mg 1 日 2 回（BID）への減量を行った後，投与中止に至った．12 名における 12 事象のうち，7 事象（58.3%）は回復し，3 事象（25.0%）は回復せず，2 事象（16.7%）の転帰は不明であった．EF 減少の関連事象を有する被験者に関する臨床的

レビューでは，呼吸困難又は起坐呼吸の合併はみられなかった．少数の被験者で疲労及び末梢性浮腫の有害事象を併発したが，binimetinib 群全体と比較して，これらの被験者における疲労及び末梢性浮腫の発現頻度は高くなかった．

- 高血圧は，binimetinib 群で 15.2%（41/269 名）及びダカルバジン群で 3.5%（4/114 名）に発現した．Binimetinib 群において Grade 1 又は 2 の事象は 6.7%（18/269 名）及び Grade 3 又は 4 の事象は 8.6%（23/269 名）にみられた．Binimetinib 群における治験薬の投与中止に至った高血圧は 0.4%（1/269 名）に認められた．バイタルサインとして評価された高血圧の重症度の変化は，ベースライン時に血圧が高かった被験者においてのみ，対照群と比較して binimetinib 群でより高い頻度であった．
- 肝臓の関連事象は，binimetinib 群で 18.6%（50/269 名）及びダカルバジン群で 10.5%（12/114 名）に発現した．これらのほとんどは Grade 1 又は 2 の AST 及び／又は ALT の増加であった．治験薬の減量／投与中断が必要になった事象及び治験薬の投与中止に至った事象は，両投与群で同様の割合であった．Hy’s law の基準に合致した被験者はみられなかった．
- 胃腸事象は，binimetinib 群で 64.3%（173/269 名）及びダカルバジン群で 50.9%（58/114 名）に発現した．Binimetinib 群において，治験薬の減量／投与中断が必要になった胃腸事象は 12.6%（34/269 名）であったが，治験薬の投与中止に至った胃腸事象は 1.5%（4/269 名）であった．Binimetinib 群及びダカルバジン群の両投与群において，5%超の被験者に発現した胃腸事象は，下痢［binimetinib 群：40.1%（108/269 名），ダカルバジン群：11.4%（13/114 名），以下同順］，悪心［29.4%（79/269 名），32.5%（37/114 名）］，嘔吐［21.2%（57/269 名），12.3%（14/114 名）］，便秘［13.8%（37/269 名），18.4%（21/114 名）］及び腹痛［8.9%（24/269 名），7.9%（9/114 名）］であった．Binimetinib 群における胃腸事象の最大の重症度は，ほとんどが Grade 1 又は 2（58.7%，158/269 名）であり，Grade 4 の事象は認められなかった．Binimetinib 群の 40.1%（108/269 名）の被験者は 1 回以上の下痢を発現したが，治験薬の投与中止に至った下痢は 0.4%（1/269 名）のみだった．ただし，注意すべき点として，ダカルバジン群の被験者は，投与前には毎回ステロイド剤とセロトニン拮抗薬の併用投与による制吐治療での予防を受けていた．
- 疲労／無力症は，binimetinib 群で 39.8%（107/269 名）及びダカルバジン群で 46.5%（53/114 名）に発現した．Binimetinib 群における疲労／無力症は，ほとんどが Grade 1［20.4%（55/269 名）］及び Grade 2［14.1%（38/269 名）］であった．Binimetinib 群における治験薬の投与中止に至った疲労／無力症は 0.4%（1/269 名）であった．

- 肺臓炎は，binimetinib 群で 1.9%（5/269 名）及びダカルバジン群で 0%であり，肺臓炎が 1.1%（3/269 名），好酸球数増加及び努力呼気量減少が各 0.4%（1/269 名）であった．Binimetinib 群において，治験薬の減量／投与中断が必要になった，又は治験薬の投与中止に至った肺臓炎は，いずれも 0.7%（2/269 名）であった．
- 出血事象は，binimetinib 群で 11.2%（30/269 名）及びダカルバジン群で 4.4%（5/114 名）に発現した．Binimetinib 群の事象の多くは低グレード（Grade 1 又は 2）の鼻出血［3.0%（8/269 名）］であった．治験薬の減量／投与中断が必要になった，又は治験薬の投与中止に至った出血事象は，いずれも 0.7%（2/269 名）であった．
- 血栓症／塞栓症事象は，binimetinib 群で 7.4%（20/269 名）及びダカルバジン群で 1.8%（2/114 名）に発現した．この注目すべき有害事象には RVO が含まれており，注目すべき有害事象の眼血管事象にも含まれていた．Binimetinib 群で RVO を発現した 6 名（2.2%）には，その他の血栓症／塞栓症事象は認められなかった．血栓症／塞栓症事象全体からこれら 6 名の被験者を除外すると，binimetinib 群における被験者に認められた RVO 以外の血栓症／塞栓症事象の発現率は 5.2%（14/269 名）であった．RVO 以外の血栓症／塞栓症事象には binimetinib 投与による肺塞栓症を発現した被験者 2.2%（6/269 名）も含まれた．治験薬の投与中止に至った血栓症／塞栓症事象は 1.9%（5/269 名）の被験者に認められ，すべて RVO を発現した被験者であった．

（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 2.7.6.21.7.1 項に示した．

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

血液学的検査において 10%超の被験者に認められたベースラインから 2 グレード以上の悪化，若しくは Grade 3 又は 4 となった項目は，binimetinib 群ではリンパ球減少 13.0%（35/269 名）のみであったが，ダカルバジン群ではヘモグロビン減少 11.5%（13/113 名），リンパ球減少 16.8%（19/113 名），好中球減少 18.6%（21/113 名），血小板減少 15.0%（17/113 名）及び白血球減少 23.0%（26/113 名）であった．また，同様に血液生化学検査における 10%超の被験者に認められたベースラインから 2 グレード以上の悪化，若しくは Grade 3 又は 4 となった項目は，binimetinib 群ではアルブミン減少 10.0%（27/269 名）であったが，ダカルバジン群では認められなかった．

（2） 尿検査

Binimetinib 群において，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 3.0%（8/269 名），3 グレード以上悪化した被験者は 2.6%（7/269 名）であった．ダカルバジン群では，尿蛋白が 2 グレード又は 3 グレード以上悪化し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

Binimetinib 群において，新たに収縮期血圧の異常（≦90 mmHg かつベースラインから≧20 mmHg 低下，又は≧160 mmHg かつベースラインから≧20 mmHg 上昇）及び拡張期血圧の異常（≦50 mmHg かつベースラインから≧15 mmHg 低下，又は≧100 mmHg かつベースラインから≧15 mmHg 上昇）が認められた被験者は，それぞれ 17.3%（43/249 名）及び 10.9%（28/258 名）であった．一方，ダカルバジン群では収縮期血圧の異常及び拡張期血圧の異常は，それぞれ 7.8%（8/102 名）及び 3.8%（4/104 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投与群間の差は認められなかった．

（2） ECOG Performance status

ECOG Performance status が確定的に 1 ポイント悪化した被験者の割合は，ダカルバジン群（11.4%，12/105 名）と比較して binimetinib 群（30.9%，81/262 名）で高かったが，これは binimetinib 群の曝露期間が長かったことに起因する可能性があった．確定的な ECOG Performance status の 1 ポイント悪化までの期間の中央値は両投与群で推定できなかった．

無作為化の層別には ECOG Performance status も含まれており，各投与群の ECOG Performance status 0 の割合は同程度（binimetinib 群：71.7%，ダカルバジン群：71.9%）であり，ダカルバジン群の ECOG Performance status 2 の 1 名を除いて，残りの被験者はすべて ECOG Performance status 1 であった．Binimetinib 群における ECOG Performance status 0 の被験者の割合は，Week 4 で 57.0%となり，Week 25 までの評価時点では 53.0%～63.8%であった．ダカルバジン群における ECOG Performance status 0 の被験者の割合は，Week 4 で 68.0%となり，Week 25 までの評価時点では 63.8%～80.0%であった．

（3） 心電図

心電図を測定した被験者におけるベースラインから QTcF＞30 ms の増加は，binimetinib 群で 19.8%（52/262 名）及びダカルバジン群で 23.6%（25/106 名），QTcF＞60 ms の増加は，binimetinib 群で 3.4%（9/262 名）及びダカルバジン群で 4.7%（5/106 名）であった．新たに QTcF＞500 ms となった被験者の発現頻度は，binimetinib 群で 1.9%（5/262 名），ダカルバ

ジン群で 0.9%（1/106 名）であった．これらの異常所見は，すべて 1 回の検査時にのみ単独で認められ，また投与前にも頻繁に発現しており，発症時期のパターン及び臨床的意義は認められなかった．

定常状態における投与前及び投与後 1.5 時間時点の血漿中濃度の中央値に基づく平均 QTcF のベースラインからの予測変化量はわずかであり，臨床的に意義はなかった．

2.7.6.21.6 結論

Binimetinib は，被験者全体及び臨床的に意義のある免疫療法による治療歴がある部分集団（部分集団解析に基づく）において，ダカルバジンと比較して PFS 延長効果を示し，臨床的に意義のある免疫療法による治療歴がある部分集団で全体集団よりもその効果が大きかった．さらに，binimetinib は約 15%の被験者に持続的奏効を，約 60%の被験者に疾患の安定化をもたらし，その割合はダカルバジンの約 2 倍であった．OS の中間解析では，OS の中央値は両投与群間で類似していたが，ダカルバジン群と比較して binimetinib 群の死亡リスクは 19%低下することが推定された［HR：0.81，95%CI（0.59，1.13），p=0.109］．なお，治験実施計画書に記載されているとおり，死亡者が 224 名に達した時点で正式な OS の解析を実施することとした．

Binimetinib の安全性プロファイルは，その作用機序及び薬理学的分類に基づいた予測と一致し，binimetinib による治療を指し示す一方で，RVO など重篤な毒性発現の可能性もみられたが，全般的に良好な忍容性を示した．多くの毒性は自己制御でき，又は症状に対する適切な治療，一時的な投与の中断又は減量により管理可能である．

NRAS 変異陽性悪性黒色腫患者集団には依然として高いアンメットメディカルニーズが残されていることを考慮すると，binimetinib は管理可能な安全性プロファイルを有する有効な治療法であることが示され，かつダカルバジンによる治療と比較して binimetinib による治療のベネフィット・リスク評価は良好である．

事前に規定した OS（2 回目の解析）の解析

OS の中間解析で，binimetinib 群とダカルバジン群との間に有意差が認められなかったことから，治験実施計画書で事前に規定した 2 回目の OS の解析を，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日として実施した（CMEK162A2301 Clinical Study Report Addendum: OS-main Analysis 参照）．

2 回目の解析における OS の結果を表 2.7.6.21.7-3 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.21.7-1 に示した．

2 回目の解析では，データカットオフ時点で 228 名の死亡が認められた［binimetinib 群：59.9%（161/269 名），ダカルバジン群：50.4%（67/133 名）］．OS は，投与群間に統計学的な有意差が認められなかった［層別 log-rank 検定 p=0.499（片側検定）］．ダカルバジン群と比較した binimetinib 群の死亡の相対リスクは 1 であった［HR：1.00，95%CI（0.75，1.33）］．OS の中央値は，binimetinib 群及びダカルバジン群でそれぞれ 10.97 カ月［95%CI（8.94，13.60）］及び 10.09 カ月［95%CI（7.03，16.46）］であった．

Cox 多変量回帰分析による binimetinib 群の死亡リスクは，10%低下することが推定された［HR：0.90，95%CI（0.66，1.22）］．全体として，9 カ月（すなわち，生存曲線の中央値前後）以降打切りが多く発生していることから，9 カ月を超えた時点では推定値が不安定であることが示唆された．

なお，binimetinib 群の 1 名（被験者番号 u-006* ）は，死亡例として報告されたが，死亡日データが欠損していたため，OS の解析にカウントされず，総イベント 228 名の中に含まれなかった．本被験者の生存期間は，最後に生存が確認された日を打切りとした．

＊新薬承認情報提供時に置換