2.7.6.24 A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring $BRAF^{V600}$ or NRAS mutations.（CMEK162X2201 試験）（評価資料）

2.7.6.24.1 試験方法の概要

表 2.7.6.24-1 試験方法の概要（CMEK162X2201 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring $BRAF^{V600}$ or NRAS mutations
治験実施計画書番号	CMEK162X2201
治験実施医療機関	5 カ国（ドイツ，イタリア，オランダ，スイス，米国）／計 13 施設
公表文献	Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label Phase 2 study: Lancet Oncol. 2013 Mar; 14(3):249-56.
治験期間	治験開始日：2011 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者の来院日） データカットオフ日：2014 年 1 月 7 日
開発フェーズ	第 II 相
目的	主要目的： · 局所進行切除不能の悪性黒色腫において，i) BRAF V600 変異陽性又は ii) NRAS 変異陽性の成人患者を対象に binimetinib を 45 mg 1 日 2 回（BID）の用量で経口投与したとき及び iii) BRAF V600 変異陽性の成人患者を対象に binimetinib を 60 mg BID の用量で経口投与したときの全奏効率（ORR）を推定する． 副次目的： 重要な目的 · binimetinib を経口投与したときの無増悪生存期間（PFS）に対する効果を評価する． 副次目的 · binimetinib を経口投与したときの時間に関連した有効性パラメータ［全生存期間（OS），奏効期間（DOR）及び奏効までの期間（TTR）］に対する効果を評価する． · binimetinib を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する． その他の目的 · 治験薬投与前及び投与後の腫瘍生検での MEK/MAPK シグナル［リン酸化細胞外シグナル制御キナーゼ（pERK）の分子状態及び DUSP6 の薬力学の変化］に対する binimetinib の効果を評価する． · 血漿中 binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 濃度を測定する． 探索的目的： · 局所進行切除不能の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の成人患者を対象に，binimetinib を 45 mg BID 及び 60 mg BID の用量で経口投与したときの ORR の潜在的な相違を探索する． · NRAS Q61 及び G12/13 変異陽性の腫瘍が認められる患者を対象に，binimetinib を投与したときの ORR の潜在的な相違を探索する． · 薬剤の作用／耐性メカニズム及び／又は悪性黒色腫に関連する腫瘍組織での追加のマーカーと臨床的な結果との間の潜在的な相関を検討する． · 潜在的な薬物動態／薬力学又は薬物動態／有効性及び安全性の相関を明らかにする． · ベースライン時の腫瘍の分子状態を評価し，反応に対するその他の潜在的

	な予測バイオマーカーを探索する.
試験デザイン	3 群，非盲検，多施設共同試験
治験方法	本試験は，BRAF V600 又は NRAS 変異陽性の局所進行悪性黒色腫の成人患者を対象に，binimetinib を経口投与したときの抗腫瘍効果を検討する，多施設共同，非盲検，3 群，第Ⅱ相試験である．本試験への登録前に，保存腫瘍組織又は新たに採取した腫瘍組織を用いて，実施医療機関の検査機関で又は腫瘍組織を中央検査機関（Molecular MD Corp.，1341 SW Custer Drive，Portland，OR 97219，USA）に送り，患者の BRAF 及び NRAS に対する変異状態を評価した．実施医療機関又は中央の検査機関により，腫瘍組織中の BRAF V600 又は NRAS 遺伝子変異の存在が確認された場合，本試験へ登録可能と判断した．スクリーニング時にすべての選択基準を満たし，いずれの除外基準も満たさない場合，患者を本試験へ登録した. 被験者を 3 つの投与群に分類した．Group 1（BRAF 変異陽性）及び Group 2（NRAS 変異陽性）のすべての被験者に，試験期間中 binimetinib 45 mg BID を経口投与した．治験実施計画書の改訂第 2 版に示したように，追加の 25 名の BRAF 変異陽性の被験者には binimetinib 60 mg BID を投与した（Group 3）. 3 つの投与群は以下のように分類した. ・ Group 1：BRAF 変異陽性の binimetinib 45 mg BID ・ Group 2：NRAS 変異陽性の binimetinib 45 mg BID ・ Group 3：BRAF 変異陽性の binimetinib 60 mg BID 完全な治療サイクルは，28 日間の連続投与と定義し，binimetinib の投与開始日を Day 1，最終日を Day 28 とした．Binimetinib の投与を中止したすべての被験者に，binimetinib の最終投与後 30 日間の安全性を追跡するために連絡し，安全性の追跡調査を実施した．治験薬の投与を中止した時点で進行（PD）が認められなかった被験者は PD，その後の腫瘍に対する治療の開始又は死亡のいずれかが最初に認められるまで，8 週（±7 日）ごとに追跡調査を実施した．試験期間中に PD が認められた被験者又は PD による追跡期間の被験者は，生存の追跡調査を 12 週ごとに実施した．生存の追跡調査は，試験に登録した被験者の 80%（以上）が死亡する又は最後に登録した被験者の初回来院の 24 カ月後のいずれか早い日まで継続した．追跡調査に同意したが，追跡不能になった又は治験薬の投与を中止した被験者には，生存に関する情報を確認する連絡を取った．治験薬との関連性が否定できないすべての有害事象は毎週追跡し，臨床的に必要であれば，回復又は安定するまで追跡した. 治験デザインを図 2.7.6.47-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.47-2 に示した.
被験者数	計画時：183 名 登録時：183 名 ・ NRAS 変異陽性：117 名（binimetinib 45 mg BID） ・ BRAF 変異陽性：66 名（binimetinib 45 mg BID：41 名，binimetinib 60 mg BID：25 名） 解析時：183 名 ・ Full Analysis Set（FAS）：183 名 ・ Per Protocol Set（PPS）：162 名 ・ Pharmacokinetic Analysis Set（PAS）：165 名 ・ Safety Set：183 名
対象	BRAF V600 又は NRAS 変異陽性の局所進行切除不能又は転移性の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者を登録した. 1. 18 歳以上の男女 2. 局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫［American Joint Commitee on Cancer（AJCC）分類に基づくステージⅢB，ⅢC 及びⅣ］と組織学的に確定診断され，外科手術では治癒する可能性がない患者 3. 腫瘍組織中に BRAF V600 又は NRAS 変異の存在が記録されている患者. 受け入れ可能な記録は以下のとおり. ・ Novartis（又は指名人）によって，治験薬投与開始前に採取した腫瘍組織又は保存腫瘍組織を用いてスクリーニング前に実施された変異解析の結果 ・ 試験開始前に実施医療機関で実施された変異解析の結果

	4. BRAF 又は NRAS 変異を中央判定し，治験実施計画書に示した追加解析が実施できるように，ベースライン時に十分な新規の腫瘍組織又は保存腫瘍組織を提供できる患者 5. 固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.0 版に基づき，1 カ所以上の病変で，従来の放射線画像評価により 1 方向以上で≧20 mm 又はスパイラルコンピュータ断層撮影（CT）スキャン画像評価により≧10 mm の大きさが正確に測定可能な病変を有する患者．皮膚病変については，辺縁がはっきりとしており，1 方向以上の大きさが≧5 mm で，カラー写真で記録されている患者．標的病変での明らかな PD の所見が認められない限り，これまでに標的病変への放射線照射が行われていない患者． 6. 世界保健機関（WHO）Performance status が 0～2 の患者 7. 十分な臓器機能があり，臨床検査値が以下の基準を満たす患者 ・ 好中球数：≧1.5×10^9/L ・ ヘモグロビン量：≧10 g/dL ・ 治験薬投与開始前 21 日以内の輸血なしの血小板数：≧75×10^9/L ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ：≦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：≦2×基準値上限 ・ クレアチニンクリアランスの計算値又は直接測定値：≧60 mL/min/1.73m^2 8. これまでの抗腫瘍療法による可逆的な有害事象がベースライン時まで又は≦Grade 1 まで回復した患者（ただし，脱毛症及び≦Grade 2 の末梢性感覚ニューロパチーは除く） 9. マルチゲート（MUGA）スキャン又は経胸壁心エコーにより判定した左室駆出率（LVEF）が≧50%の患者 10. 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り（投与期間及び追跡期間），地理的に近く，必要な来院が可能と判断される患者 11. 妊娠する可能性のある女性患者は，治験薬投与開始前 72 時間以内に実施した血清βーヒト絨毛性ゴナドトロピン検査で陰性であること 12. スクリーニングの前に文書による同意が得られた患者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した． 1. 中心性漿液性網膜症（CSR）若しくは網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴又は所見を有する患者及びスクリーニング時に CSR 又は RVO のリスク要因と判断される眼疾患が認められた患者 2. 中枢神経系転移を有する患者，ただし，これまでに外科手術，全脳照射又は定位放射線手術を受け，ステロイド未使用で病変が 2 カ月以上安定している患者又は binimetinib の初回投与の 1 カ月以上前から定量のステロイドを投与している患者は登録可能とした． 3. MEK 阻害薬の治療歴を有する患者 4. 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，冠動脈形成術，ステント留置などの既往歴／所見を有する患者 ・ 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 ・ コントロール不良の動脈性高血圧を有する患者（連続した 3 回の測定の平均で，血圧が＞140/100 mmHg） 5. 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 型肝炎感染に対する血清検査が陽性の患者 6. 安全性の懸念又は治験手順の遵守の点で，実施医療機関の医師により試験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 7. 以下の期間内でこれまでに全身性の抗腫瘍療法による治療歴を有する患者

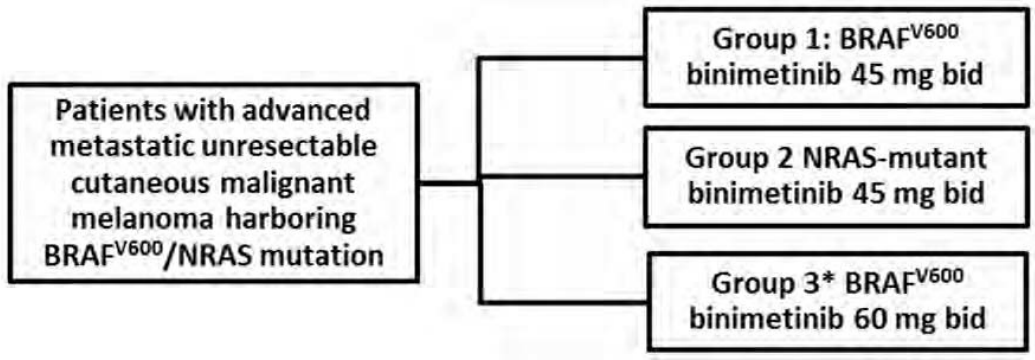
	・ 治験薬投与開始前の通常より短いサイクルで用いられた周期的化学療法（6 週間のニトロソウレア，マイトマイシン-C など） ・ 治験薬投与開始前 4 週間以内の生物学的療法（抗体など） ・ 半減期の 5 倍の期間以内若しくは半減期が不明な場合は治験薬投与開始前 4 週間以内の低分子治療の継続投与又は間欠的投与 ・ 通常のサイクル期間よりも短い期間で用いられた又は治験薬投与開始前 4 週間以内（いずれか短い期間）のその他の治験薬 ・ 治験薬投与開始前 28 日以内の放射線治療，ただし，照射ポータルが骨髄予備能への影響が 10%以下であれば，放射線治療の終了日を問わず登録可能とした． 8. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術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 9. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠は，ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性（＞5 IU/mL）で確認することとし，受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする． 10. 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．ただし，以下の場合は除外する． ・ 男性パートナーとの性交渉を排除する性的指向の女性 ・ 精管切除術又はその他の手段で不妊化した男性がパートナーである女性 ・ 効果の高い避妊法（すなわち，避妊用インプラントホルモン避妊法，注射用避妊薬，経口避妊薬及び子宮内避妊具などの継続的かつ正しく使用した場合の避妊失敗確率が 1%未満の避妊法）を使用する場合．周期的な禁欲（カレンダー法，胚卵法，体温法，排卵後法）は許容される避妊方法ではない．試験期間中及び治験薬投与中止後 3 カ月間は信頼できる避妊法を継続する． 女性は，12 カ月の自然無月経かつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢，血管運動症状の既往歴など）を有する場合，6 カ月の自然無月経であり，卵胞刺激ホルモン（FSH）値が＞40 mIU/mL（及び米国のみでエストラジオールが＜20 pg/mL）の場合，両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無を問わない）からスクリーニングまで 6 週間以上経過している場合，閉経後又は妊娠する可能性はないと判断する．卵巣摘出術単独の場合，女性の生殖状態が追跡調査ホルモンレベル評価によって確認されたときに，妊娠する可能性がないと判断する． 11. 患者向け説明文書の理解，試験参加への同意，治験実施計画書の遵守又は試験の完了を妨げる医学的，精神的，認知的若しく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：高密度ポリエチレンのボトルに充填された楕円形カプセル型の経口用フィルムコーティング錠剤 ロット番号：X379 0810，X067 0111，X256 1011，X296 1211，U012 0710，X026 0113
投与方法	45 mg BID 又は 60 mg BID でコップ一杯の水とともに食事に関係なく経口投与した．12±2 時間の間隔を空けて 1 日 2 回，噛んだり砕いたりせずに服用するよう被験者に指示した．
治験期間	binimetinib 45 mg BID 又は 60 mg BID の投与は，更なる投与を妨げる許容できない毒性の発現，被験者又は実施医療機関の医師の判断による投与中止，新たな抗腫瘍治療の開始若しくは死亡まで継続することとした．
併用療法	許容される併用療法： 実施医療機関の医師は，治験薬投与開始後に服用したすべての薬剤を実施医療機関へ知らせるよう被験者に指示した．治験薬投与開始前 4 週間以内に受けた非薬物療法（生薬，理学療法及び輸血など）及び服用した薬剤すべてを電子症例報告書（eCRF）に記録し，治験薬投与開始後に服用した薬剤及び用量変更については eCRF の併用薬／重大な非薬物療法の項に記録することとした． 注意及び／又は対応を要する許容される併用療法： 治験実施計画書の作成時に，binimetinib はチトクローム P450（CYP）のアイソフォーム，特に CYP3A 及び CYP1A2 の基質，並びに CYP2C アイソフォームの一部の基質であると考えられた．CYP3A4，CYP3A5，CYP3A7，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP1A2 の強力な阻害剤又は誘導剤であ

	る他の薬剤による併用療法を受けている被験者に対して，注意することが推奨された．一方で，酵素やトランスポーターの表現型解析及び薬物相互作用についての知識は治験実施計画書作成時より進展した．非臨床試験の *in vitro* 及び *in vivo* のデータより，binimetinib は主にグルクロン酸抱合経路によって代謝され（最大 60%），次いで酸化経路（主に CYP1A2 及び CYP2C19 による）によって代謝されることが示された．Binimetinib は，*in vitro* では可逆的な CYP2B6 阻害剤である可能性があることから，注意を要する併用治療薬は CYP2B6 酵素の基質，並びに P-糖蛋白質（p-gp）及び乳がん耐性蛋白質（BCRP）トランスポーターの基質である．ミダゾラムを用いた最近の薬物相互作用（DDI）試験の結果より，binimetinib は *in vivo* で CYP3A4 を誘導しないことが示された（CMEK162A2105 試験）． Binimetinib は臨床的に関連する DDI を誘発する可能性が低いが，がん患者に対する binimetinib の臨床実績が少ないため，実施医療機関の医師は併用薬の処方時に注意を払った．すべての併用薬及び栄養補助食品並びに被験者のニコチン使用歴について eCRF に記録した． 経口避妊薬の使用は許可されたが，治験薬との相互作用による影響が未知のためバリア式の避妊法と併せて使用することとした． 併用禁止療法： 以下に示す療法を禁止した． · 他の治験治療 · 本試験中に治験治療以外の抗がん剤治療（化学療法，生物学的療法又は症状緩和を目的とした赤色骨髄予備能の 25%超に影響を及ぼす放射線療法及び手術）を禁止した．そのような治療処置が必要となった場合は，当該被験者に対する試験を中止した．
評価基準	有効性： すべての既知及び潜在的な腫瘍病変は，CT／核磁気共鳴画像（MRI）を用いて X 線写真上で判断した．ただし，皮膚病変はカラー写真を用いて視覚的に判断した．腫瘍反応評価は RECIST 1.0 版に基づき，実施医療機関の医師により，あらかじめ判断された．胸部，骨盤及び上腹部の造影 CT 又は MRI を，腫瘍評価のために登録前 7 日以内のベースライン時と反応判定のためにサイクル 1 の Day 1 以降 8 週ごとに実施した．ベースライン後の腫瘍評価について，ベースライン時に認められたすべての病変は，一貫して比較できるようにベースライン時と同じ手法を用いるように考慮した． 実施医療機関の医師の判定による PD，RECIST の定義の PD の判定がない治験薬の投与中止，新たな抗腫瘍治療の開始，死亡，追跡不能又は同意撤回が認められるまで，腫瘍評価は継続した．PD の判定なしで binimetinib の投与を中止した場合は，実施医療機関の医師の判定による RECIST の定義の PD が認められるまで，腫瘍評価は 8 週ごとに継続した． 薬物動態： 登録したすべての被験者から薬物動態評価のために血液検体（2 mL）を採取した．トラフ時点における薬物動態用の検体採取は，binimetinib 45 mg BID の投与が行われた 12 名以上の被験者及び binimetinib 60 mg BID の投与が行われたすべての被験者（25 名）で実施した．これとは別途，45 mg の binimetinib 投与が行われたすべての被験者において，母集団薬物動態解析のため，スパース薬物動態（PK）サンプリングを実施した． バイオマーカー： 腫瘍組織（保存腫瘍組織又は新たに採取した腫瘍組織検体）をスクリーニング前又はベースライン時にすべての被験者から採取した．この検体を用いて，本試験に登録した被験者の変異状態を実施医療機関の検査機関の結果に基づき再評価した．Binimetinib 投与前及び投与中に採取した腫瘍組織及び血液検体を用いて，分子レベル及び細胞レベルでの治験薬の効果並びに薬剤曝露及び臨床効果との潜在的な相関を検討した．ベースライン時及び試験期間中に新たに採取した腫瘍組織検体を用いて，薬力学的パラメータである pERK 及び DUSP6 に対する解析を実施した． ヒットスコア（すなわち，H-Score）を用いて，染色された細胞の割合の合計にその強度を乗じて計算されるそれぞれの細胞コンパートメントに対する pERK を評価した．デルタ Ct（サイクルの閾値）を用いて DUSP6 を測定し

	た．これは PCR 反応での標的濃度の相対的測定法である．Ct は蛍光シグナルが閾値を超えるために必要なサイクル数である． 安全性： すべての有害事象，重篤な有害事象，並びに妊娠のモニタリング及び記録，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の通常のモニタリング，バイタルサイン（座位脈拍数，座位血圧及び体温，体重），WHO Performance status，心電図及び身体的所見の日常的なモニタリングによって，安全性の評価を実施した． ベースライン時／スクリーニング時，評価するパラメータが関連する投与サイクルごとに様々な頻度で及び必要な場合は最終投与時点で評価を実施した．毒性評価は有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.03 に基づき実施した．
統計的手法	解析対象集団： · FAS：binimetinib の投与を 1 回以上受けたすべての被験者 · PPS：治験実施計画書の条件に準拠した FAS の被験者の部分集団 · PAS：薬物動態のデータが評価可能な血液検体を 1 つ以上有するすべての被験者 · Safety Set：binimetinib の投与を 1 回以上受け，ベースライン後の有効な安全性評価を 1 つ以上有するすべての被験者 有効性： <u>主要評価項目：</u> Binimetinib の抗腫瘍効果を評価するために用いられた主要評価項目は，ORR であり，最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と，実施医療機関の医師により RECIST 1.0 版に従って評価された被験者の割合と定義した．ベイズ流の方法を用いて，本試験でのそれぞれの投与群（BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群，NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群及び BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群）の ORR を推定した． BOR は，異なる評価時点での病変の反応の報告に基づき評価した．CR 及び PR はともに，反応に対する基準を最初に満たしてから 4 週以上経過後に，反復評価を実施して確認した． 主要解析の感度分析は，PPS を用いて実施した．NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群では，有効性の評価項目（ORR）に対して，ipilimumab による前治療のあり／なしで層別して解析を実施した．両階層（あり／なし）に対する ORR は 95%信頼区間（CI）とともに要約した．両階層（あり／なし）に対する割合は，NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群の割合と同程度であった． <u>重要な副次的評価項目：</u> PFS に対する binimetinib の効果を評価した．主な解析は，各投与群に対する Kaplan-Meier 法に従った PFS の中央値の推定値及びその 95%CI であった． OS は，治験薬投与開始日から何らかの理由により死亡した日までの期間と定義した．判明している最終連絡時点で生存していた被験者は，その時点で打ち切りとした．OS に対する Kaplan-Meier プロットを各投与群に対して作成した． 薬物動態： 必要に応じて，ノンコンパートメント法及び標準的薬物動態ソフトウェア（WinNonlin 6.2：Pharsight，Mountain View，CA）を用いて，binimetinib 及び AR00426032 に対する薬物動態パラメータを評価した．全身クリアランス（CL/F）は binimetinib に対してのみ評価した．本試験の検体採取は投与後 8 時間までのため，見かけの分布容積（Vz/F）及び消失半減期（T1/2）を適切に評価できなかった． 予定された各時点での血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度の算術平均値（±SD）及び幾何平均値を投与量別に図で示した． バイオマーカー： 分子レベル及び細胞レベルでの薬物効果及び薬剤曝露と臨床効果との潜在的な相関を検討した．pERK 及びデルタ Ct 値に対する免疫組織化学（IHC）スコア及び IHC スコアのベースライン時からの変化の割合，並びに DUSP6 に対する相対的な遺伝子発現の変化の倍率を，被験者ごとに一覧表に示し，時点及び投与群ごとに要約した．

	安全性： すべての一覧表は FAS を対象として作成し，表は Safety Set で示した． 治験薬投与期間中に発現した有害事象（以下，有害事象）は器官別大分類（SOC）及び／又は基本語（PT）で要約した．有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 16.0 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，米国国立がん研究所（NCI）-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した． 死亡及びその他の重篤な有害事象を被験者別に一覧表に示し，有害事象の種類及び層別に表を作成した．また，安全性に関わる特定の有害事象の分類を検討し，注目すべき有害事象として報告した． 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン，心電図を一覧表に示し，要約した．すべての臨床検査値は，SI 単位に変換した（適用可能な場合）．特に記載がない限り，臨床検査値は，CTCAE ver. 4.0 を用いて分類した．WHO／Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status は頻度及び割合を来院別に要約した．

図 2.7.6.24-1　治験デザイン（CMEK162X2201 試験）



*Binimetinib (MEK162) was reduced to 45 mg as per Amendment 3
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CMEK162X2201 試験）Figure 9-1］

表 2.7.6.24-2　治験スケジュール（CMEK162X2201 試験）

	Pre-Screening	Baseline/Screening	Cycle1				Cycle 2				Subsequent Cycles		EOT[#]	30 day Safety Follow-up[5]	Disease Progression Follow-up	Study Evaluation Completion	Survival
Visit no.		1	2	201	3	202	4	203	204	205	5, 6, 7	206	777	501		778	
Day of cycle		-14 to -1	1	8	15	22	1	8	15	22	1	15					
Informed consent	X	X															
Inclusion/exclusion criteria		X															
Demography		X															
Relevant medical history/current medical conditions		X															
Diagnosis/confirmation of mutation status (from archived/fresh tumor biopsy)	X[1]	X															
Prior anti-neoplastic therapy		X															
Height (baseline Screening only), Weight, Vital signs		X	X[2]		X		X				X		X				
Physical examination		X	X[2]		X		X				X		X				
WHO performance status		X	X[2]				X				X		X				
Left ventricular ejection fraction[3] (TTE/MUGA)		X					x				C5, C8 C11[7]		X				
Hematology[3]		X	X[2]		X		X				X		X				
Coagulation[3]		X	X[2]		X		X				X		X				
Clinical biochemistry[3]		X	X[2]		X		X				X		X				
Liver function tests		X	X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				

表 2.7.6.24-2　治験スケジュール（CMEK162X2201 試験）（続き 1）

	Pre-Screening	Baseline/Screening	Cycle1				Cycle 2				Subsequent Cycles		EOT[#]	30 day Safety Follow-up[5]	Disease Progression Follow-up	Study Evaluation Completion	Survival
Visit no.		**1**	**2**	**201**	**3**	**202**	**4**	**203**	**204**	**205**	**5, 6, 7**	**206**	**777**	**501**		**778**	
Day of cycle		**-14 to -1**	**1**	**8**	**15**	**22**	**1**	**8**	**15**	**22**	**1**	**15**					
Urinalysis[3]		X	X[2]				X				X		X				
Pregnancy test		X	X[2]										X				
ECG 12-lead[3]		X	X[2]				X				X		X				
Prior/concomitant medications		X	CONTINUOUS and for 30 days after last dose														
AEs reporting		X	CONTINUOUS and for 30 days after last dose														
RECIST Response assessment (CT/MRI)[4]		X					at the end of every 2nd cycle/every 8 weeks until progression (as per RECIST)										
Genetic blood sample			X														
Tumor biopsy		X			X											X[6]	
Binimetinib bid daily dosing			X CONTINUOUS														
Blood for PK			X		X						X						
Anti-neoplastic therapies since discontinuation of study drug													X	X	X	X	X
Survival status																	X[8]
Ophthalmological examination[3]		X			X		X				X		X				

表 2.7.6.24-2　治験スケジュール（CMEK162X2201 試験）（続き 2）

	Pre-Screening	Baseline/Screening	Cycle1				Cycle 2				Subsequent Cycles		EOT[#]	30 day Safety Follow-up[5]	Disease Progression Follow-up	Study Evaluation Completion	Survival
Visit no.		**1**	**2**	**201**	**3**	**202**	**4**	**203**	**204**	**205**	**5, 6, 7**	**206**	**777**	**501**		**778**	
Day of cycle		**-14 to -1**	**1**	**8**	**15**	**22**	**1**	**8**	**15**	**22**	**1**	**15**					

[1] Patients with unknown tumor mutation status were pre-screened for assessment of eligible BRAF/ NRAS mutation
[2] If assessments have been conducted <72 hours they did not need to be repeated on Cycle 1 Day 1
[3] Analysis was to be conducted when clinically indicated
[4] A repeated CT/MRI scan was to be performed at every other cycle, commencing at the end of Cycle 2/beginning of Cycle 3 and continued throughout the treatment period. CT/MRI was only performed at EOT visit if the last scan was >21 days
[5] Only concomitant medication relating to ongoing AEs were to be recorded during the 30 day safety follow-up
[6] Tumor biopsy at EOT was required for patients discontinuing treatment due to disease progression and who had consented to this collection
[7] Day 1 of every third cycle until Cycle 11 (i.e., Day 1 of Cycle 5, 8 and 11) and Day 1 of every fourth Cycle thereafter (i.e., Day 1 of Cycle 15, 19 etc.),
[8] All patients were to be followed for survival every 12 weeks
[#]EOT=End of treatment

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CMEK162X2201 試験）Table 9-3］

2.7.6.24.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.24-3 に示した．

局所進行 BRAF V600 又は NRAS 変異型悪性黒色腫の患者 183 名が 5 カ国 13 施設で登録され，すべての被験者に binimetinib が投与された．158 名の被験者（NRAS 変異陽性が 117 名，BRAF 変異陽性が 41 名）は 45 mg BID で投与された．25 名の被験者は 60 mg BID で投与され，治験薬との関連性が否定できない 2 件の重篤な有害事象（急性肝不全：1 件，駆出率低下：1 件）が発現したため，その時点で全員が 45 mg BID に減量された．

表 2.7.6.24-3 被験者の内訳（CMEK162X2201 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition reason	Binimetinib 45 mg BRAF	Binimetinib 45 mg NRAS	All binimetinib 45 mg patients	Binimetinib 60 mg BRAF	All patients
	N=41	N=117	N=158	N=25	N=183
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients treated					
Treatment discontinued	41 (100)	104 (88.9)	145 (91.8)	23 (92.0)	168 (91.8)
Treatment ongoing*	0	13 (11.1)	13 (8.2)	2 (8.0)	15 (8.2)
Primary reason for end of treatment					
Adverse Event (s)	12 (29.3)	14 (12.0)	26 (16.5)	5 (20.0)	31 (16.9)
Patient withdrew consent	2 (4.9)	4 (3.4)	6 (3.8)	1 (4.0)	7 (3.8)
Disease progression	26 (63.4)	86 (73.5)	112 (70.9)	16 (64.0)	128 (69.9)
Protocol deviation	1 (2.4)	0	1 (0.6)	1 (4.0)	2 (1.1)

*Patient ongoing at the time of the cutoff 07-Jan-2014
Study evaluation completion corresponds to the evaluation performed 30-day following treatment discontinuation.

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CMEK162X2201 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 2.7.6.24-4 に示した．

被験者はすべて白人で，62.3%（114/183 名）は男性であった．年齢の中央値は，本試験に登録されたすべての被験者で 58 歳（21～84 歳），NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群では 62 歳（26～84 歳），BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群では 57 歳（21～81 歳），BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群では 52 歳（27～70 歳）であった．ベースライン時の WHO Performance status は，全体では 96.7%（177/183 名）の被験者が 0 又は 1 であり，NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群の 5 名及び BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群の 1 名では 2 であった．

本試験に登録された 66 名の BRAF 変異陽性の被験者のうち，87.9%（58/66 名）は BRAF V600E 変異，9.1%（6/66 名）は BRAF V600K 変異及び 3.0%（2/66 名）は BRAF V600R 変異であった（中央及び実施医療機関の検査機関での評価に基づく）．

本試験に登録された 117 名の NRAS 変異陽性の被験者のうち，49.6%（58/117 名）は Q61R 変異，31.6%（37/117 名）は Q61K 変異，9.4%（11/117 名）は Q61L 変異，4.3%（5/117 名）は Q61H 変異，2.6%（3/117 名）は G12 変異及び 0.9%（1/117 名）は G13 変異であった．1.8%（2/117 名）は Q61 変異であったが，それ以上の情報は不明である．

ベースライン時の疾患特性は 3 投与群間でバランスが取れていた．悪性黒色腫は，95.1%（174/183 名）の被験者に認められ，その分布は投与群間でバランスが取れており，92%～97%の範囲であった．ベースライン時の乳酸デヒドロゲナーゼの中央値は，BRAF 変異陽性群の被験者間では同程度であったが（BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群で 326 U/L，BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群で 367.5 U/L），NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群では低かった（273 U/L）．

これまでの腫瘍療法に関しては，投与群間でバランスが取れていた．全体では，69.9%（128/183 名）の被験者で 1 種類以上の抗腫瘍療法が実施されていた［NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群：71.8%（84/117 名），BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群：65.9%（27/41 名）及び BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群：68.0%（17/25 名）］．これまでの全身投与レジメンの種類数の中央値は，NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群及び BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群で 1 種類及び BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群で 2 種類であった．最も多かったこれまでの抗腫瘍療法は，投与群に関係なく化学療法であった［すべての被験者の 46.4%（85/183 名）］．BRAF 変異陽性の被験者の 31.8%（21/66 名）では，これまでに BRAF 阻害薬が投与された．これまでに 44.8%（82/183 名）の被験者に免疫療法が実施された［ipilimumab：21.9%（40/183 名），interferon：19.7%（36/183 名）及びその他：17.5%（32/183 名）］．

表 2.7.6.24-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162X2201 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Binimetinib 45 mg BRAF*	Binimetinib 45 mg NRAS*	All Binimetinib 45 mg patients	Binimetinib 60 mg BRAF*	All patients
	N=41	N=117	N=158	N=25	N=183
Age					
Mean (SD)	53.7 (14.59)	59.6 (13.74)	58.0 (14.15)	51.3 (9.81)	57.1 (13.82)
Median	57.0	62.0	60.0	52.0	58.0
Min-Max	21.0 - 81.0	26.0 - 84.0	21.0 - 84.0	27.0 - 70.0	21.0 - 84.0
Age category n (%)					
<65	30 (73.2)	67 (57.3)	97 (61.4)	23 (92.0)	120 (65.6)
≥ 65	11 (26.8)	50 (42.7)	61 (38.6)	2 (8.0)	63 (34.4)
Sex -n (%)					
Male	22 (53.7)	84 (71.8)	106 (67.1)	8 (32.0)	114 (62.3)
Female	19 (46.3)	33 (28.2)	52 (32.9)	17 (68.0)	69 (37.7)
Race n (%)					
Caucasian	41 (100)	117 (100)	158 (100)	25 (100)	183 (100)
Ethnicity -n (%)					
Hispanic/ Latino	0	10 (8.5)	10 (6.3)	0	10 (5.5)
Other	41 (100)	107 (91.5)	148 (93.7)	25 (100)	173 (94.5)
Body Mass Index (kg/m^2)					
N	40	116	156	25	181
Mean (SD)	26.3 (6.02)	26.7 (5.36)	26.6 (5.52)	27.0 (6.86)	26.7 (5.70)
Median	24.8	25.9	25.7	25.2	25.6
Min-Max	17.2 - 39.9	16.6 - 51.0	16.6 -51.0	18.2 -45.7	16.6-51.0
WHO performance statusn (%)**					
0	33 (80.5)	82 (70.1)	115 (72.8)	19 (76.0)	134 (73.2)
1	8 (19.5)	30 (25.6)	38 (24.1)	5 (20.0)	43 (23.5)
2	0	5 (4.3)	5 (3.2)	1 (4.0)	6 (3.3)

*Mutation status based on central data
**WHO performance: 0 - Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 1 - Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work; 2 – Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours; 3 Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours; 4-Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CMEK162X2201 試験）Table 11-2］

3）　治験薬の投与状況

治験薬への曝露期間の中央値は，NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群で最長であり，全体で 73.8%（135/183 名）の被験者に 8 週以上の累積曝露が認められた．

54.1%（99/183 名）の被験者は，1 回以上の減量を必要とした．減量の主な理由は有害事象［45.9%（84/183 名）］であった．

27.3%（50/183 名）の被験者は，最初の投与サイクル中に 1 回以上の減量を必要とし，投与中断回数の中央値は 1.0 回（1.0～3.0 回）であった．最初の投与サイクル中の減量の主な理由は有害事象［23.0%（42/183 名）］であった．

すべてのサイクルでのすべての被験者に対する相対用量強度の中央値は，0.911 であった．

2.7.6.24.3 有効性の結果

2.7.6.24.3.1 実施医療機関の医師判定による BOR

実施医療機関の医師判定による BOR を表 2.7.6.24-5 に，真の ORR の事後分布を図 2.7.6.24-2 に，投与群ごとの真の ORR の事前及び事後の要約を表 2.7.6.24-6 に示した．

実施医療機関の医師判定に基づくと，ORR（CR 又は PR）は，NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群では 14.5%（17/117 名）の被験者に認められ（CR：1/117 名，PR：16/117 名），BOR が安定（SD） 41.9%（49/117 名），PD 33.3%（39/117 名）であった．BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群では，BOR が PR 4.9%（2/41 名），SD 46.3%（19/41 名），PD 34.1%（14/41 名）であった．BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群では，BOR が PR 12.0%（3/25 名），SD 28.0%（7/25 名），PD 52.0%（13/25 名）であった．

病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は，NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群，BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群及び BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群で，それぞれ 56.4%［95%CI（46.9%，65.6%）］，51.2%［95%CI（35.1%，67.1%）］及び 40%［95%CI（21.1%，61.3%）］であった．

FAS で示された反応率は NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群がわずかに高かったが，PPS での結果は，FAS と同程度であった．

情報量の少ないデータに基づいて設定された事前確率に基づき，様々な範囲に対して ORR のベイズ流事後確率を算出した．NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群については，ORR が 0.3 より大きい事後確率は非常に低く，0.2～0.3 の間隔にある事後確率は 0.43 であった．BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群及び BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群については，ORR が 0.2～0.3 の間隔にある事後確率は，それぞれ 0.002 及び 0.135 であった．治験実施計画書が作成された時点では，BRAF 変異陽性の集団での MEK 阻害薬の臨床上の効果に関する利用可能なデータは非常に限られていた．特に，BRAF 阻害薬による前治療が行われた被験者に対する利用可能な情報はなかった．

さらに，NRAS 変異陽性の被験者に対する MEK 阻害薬（又はその他の薬剤）の潜在的な効果について公表されているデータはなかった．情報が不足していたため，治療効果の分類は，許容不可能，限定的，中等度及び臨床的に重大とした．これらの分類は，治験実施計画書作成以降に利用可能となったデータを考慮すると，臨床的に妥当ではないと考えられた．

そのため，結果の報告は，より慣習的な用語を用いて行われた．BRAF 変異陽性群及び特に NRAS 変異陽性群において，腫瘍の縮小又は安定の継続で評価した binimetinib で示された効果の臨床的意義は，内部的には Novartis 社内で，外部的には実施医療機関の医師及び規制当局によって認識されていた．主要な有効性の結果の頑健性及び一貫性は，腫瘍サイズの直径の合計に対するベースライン時からの最大変化率に基づく補助的解析によって確認された．BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群の 16 名，BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群の 8 名及び NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群の 72 名の合計 96 名（59.0%）の被験者で，RECIST 1.0 版の評価による長径の合計に基づくベースライン時のサイズと比べて，腫瘍サイズの縮小が認められた．31 名（28.4%）の被験者では，30%を超える腫瘍サイズの縮小が認められた．

Kaplan-Meier 法に基づく PFS イベントまでの期間の中央値は，NRAS 変異陽性の 45 mg BID 群では 3.6 カ月［95%CI（2.6，3.8）］であった．BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群及び BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群では，PFS イベントまでの期間の中央値は，それぞれ 3.5 カ月［95%CI（1.9，3.8）］及び 1.8 カ月［95%CI（1.5，3.7）］であった．

OS のデータは，解析の時点では時期尚早と判断された．データカットオフ日（2014 年 1 月 7 日）時点で試験継続中であった 15 名の被験者（13 名は NRAS 変異陽性の被験者）を含む，83 名（70.9%）の NRAS 変異陽性の被験者が打ち切られたため，OS の中央値は未到達であった．BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群では，試験継続中であった 2 名を含む 36 名（87.8%）の被験者が打ち切られた．BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群では，16 名（64.0%）の被験者が打ち切られたが，OS の中央値は 16.6 カ月［95%CI（4.9，推定不能）］であった．

NRAS 変異陽性の被験者では，CR 又は PR の 17 名の被験者に対する TTR の中央値は 1.9 カ月［95%CI（1.8，3.7）］であった．その他の 2 投与群については，極めて少数のレスポンダー（BRAF 変異陽性の 45 mg BID 群の 2 名及び BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群の 3 名）のデータに基づいて，TTR 及び DOR の推定値を算出した．

表 2.7.6.24-5　投与群ごとの実施医療機関の医師判定による BOR の要約の結果（CMEK162X2201 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

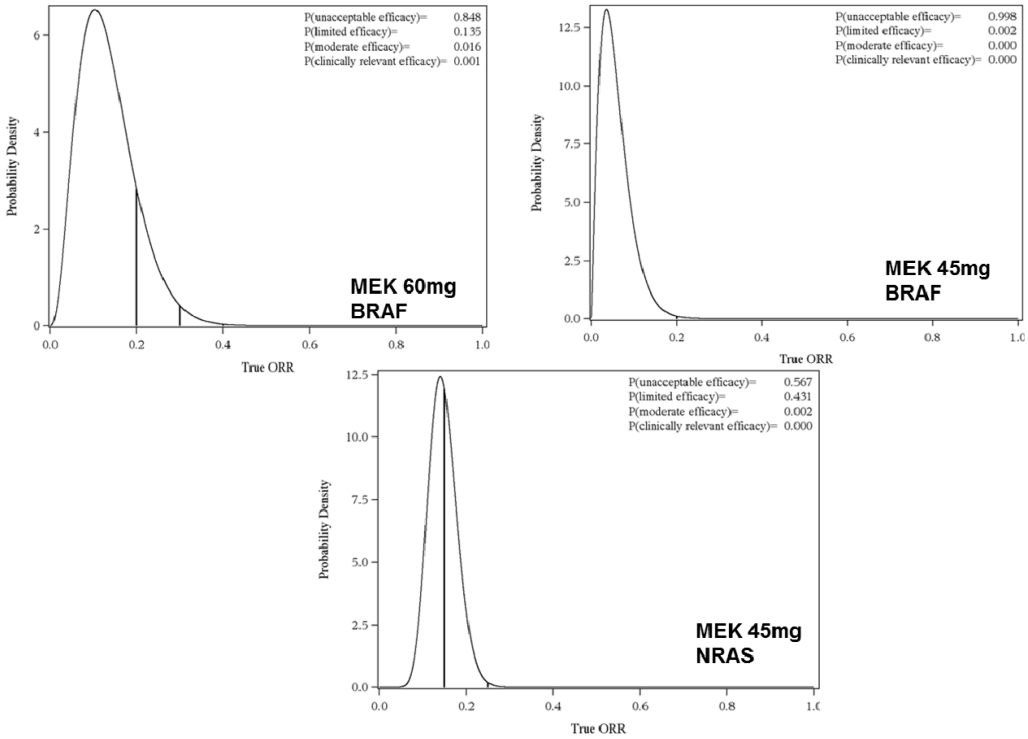
	Binimetinib 45 mg BRAF	Binimetinib 45 mg NRAS	Binimetinib 60 mg BRAF
	N=41	N=117	N=25
	n (%)	n (%)	n (%)
Best overall response			
Complete Response (CR)	0	1 (0.9)	0
Partial Response (PR)	2 (4.9)	16 (13.7)	3 (12.0)
Stable Disease (SD)	19 (46.3)	49 (41.9)	7 (28.0)
Progressive Disease	14 (34.1)	39 (33.3)	13 (52.0)
Unknown	6* (14.6)	12** (10.3)	2*** (8.0)
Overall response rate (ORR) (CR or PR)	2 (4.9)	17 (14.5)	3 (12.0)
95% CI	(0.6; 16.5)	(8.7; 22.2)	(2.5; 31.2)
Disease control rate (DCR) (CR or PR or SD)	21 (51.2)	66 (56.4)	10 (40.0)
95% CI	(35.1; 67.1)	(46.9; 65.6)	(21.1; 61.3)

*Two patients had all post-baseline assessments as unknown (at least one lesion was not evaluated), one patient reported SD too early and three patients did not have any valid post-baseline assessment (evaluation was performed not after 6 weeks after randomization/start of treatment).
**Two patients had all post-baseline assessments as unknown (at least one lesion was not evaluated), two patients reported PD late (previous evaluations were unknown instead of CR, PR or SD because at least one lesion was not evaluated), two patients reported SD too early and six patients did not have any valid post-baseline assessment (evaluation was performed not after 6 weeks after randomization/start of treatment).
***Three patients did not have any valid post-baseline assessment (evaluation was performed not after 6 weeks after randomization/start of treatment).
Best overall response is based on Investigator's's assessment of disease status using RECIST criteria.
Estimate (95% CI) for ORR and DCR were obtained using exact CIs implemented in SAS.

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CMEK162X2201 試験）Table 11-6］

図 2.7.6.24-2　投与群ごとの真の ORR の事後分布（CMEK162X2201 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set



出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CMEK162X2201 試験）Figure 11-1］

表 2.7.6.24-6　投与群ごとの真の ORR の事前及び事後分布の要約（CMEK162X2201 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Binimetinib 45 mg BRAF N=41 True ORR	Binimetinib 45 mg NRAS N=117 True ORR	Binimetinib 60 mg BRAF N=25 True ORR
Prior distribution			
Beta parameters (a, b)	(0.43,1.00)	(0.33,1.00)	(0.54,1.00)
Mean	0.30	0.25	0.35
Median	0.20	0.12	0.28
SD	0.294	0.283	0.299
Interval possibilities * (%)			
Unacceptable efficacy	50.2	53.1	42.0
Limited efficacy	9.5	9.9	10.3
Moderate efficacy	7.8	7.5	8.8
Clinically relevant efficacy	32.5	29.5	38.9
Posterior distribution			
Beta parameters (a, b)	(2.43,40.00)	(17.33,101.0)	(3.54,23.00)
Mean	0.06	0.15	0.13
Median	0.05	0.14	0.12
SD	0.035	0.032	0.065
Interval possibilities * (%)			
Unacceptable efficacy	99.8	56.7	84.8
Limited efficacy	0.2	43.1	13.5
Moderate efficacy	0.0	0.2	1.6
Clinically relevant efficacy	0.0	0.0	0.1

*Efficacy intervals for MEK162 45 mg BRAF and MEK162 60 mg BRAF: Unacceptable efficacy: 0.0 – 0.2, Limited efficacy: 0.2 – 0.3, Moderate efficacy: 0.3 – 0.4 and clinically relevant efficacy: 0.4 – 1.
*Efficacy intervals for MEK162 45 mg NRAS: Unacceptable efficacy: 0.0 – 0.15, Limited efficacy: 0.15 – 0.25, Moderate efficacy: 0.25 – 0.35 and clinically relevant efficacy: 0.35 – 1.

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CMEK162X2201 試験）Table 11-7］

2.7.6.24.4　　薬物動態の結果

Binimetinib は速やかに吸収された．最高血漿中濃度（Cmax）に到達した後，血漿中 binimetinib 濃度は二相性の消失相に従って減少した．薬物動態パラメータ［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC），Cmax 及びトラフ濃度（Ctrough）］は，Day 1 及び Day 15 の両日において 45 mg から 60 mg への増量に伴い増加した．未変化体に対する代謝物の比の平均は 16%であった．

2.7.6.24.5　　バイオマーカーの結果

薬力学的バイオマーカー解析のため，新鮮腫瘍組織を 25 ペア（ベースライン時及びベースライン後）採取した（15 ペアは pERK 解析に対して評価可能であり，14 ペアは DUSP6 解析に対して評価可能であった）．投与後の生検において，pERK に対する H-Score の平均値及び DUSP6 に対するデルタ Ct の平均値は，binimetinib 投与により低下した．

2.7.6.24.6 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 16.0 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.24-7 に示した．

主な有害事象は，下痢，末梢性浮腫，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，ざ瘡様皮膚炎，疲労，悪心，発疹及び嘔吐であったが，標準的な対症療法及び必要な場合は治験薬の用量変更で管理可能であった．Grade 3 又は Grade 4 の有害事象では，血中クレアチンホスホキナーゼの一過性の増加が多く認められ，大部分の被験者は無症候性であった．

表 2.7.6.24-7　10%以上の被験者に発現した有害事象（CMEK162X2201 試験）

解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Binimetinib 45 mg BRAF N=41		Binimetinib 45 mg NRAS N=117		All binimetinib 45 mg patients N=158		Binimetinib 60 mg BRAF N=25		All patients N=183	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Total	41 (100)	27 (65.9)	117 (100)	73 (62.4)	158 (100)	100 (63.3)	25 (100)	18 (72.0)	183 (100)	118 (64.5)
下痢	18 (43.9)	1 (2.4)	57 (48.7)	3 (2.6)	75 (47.5)	4 (2.5)	13 (52.0)	0	88 (48.1)	4 (2.2)
末梢性浮腫	17 (41.5)	1 (2.4)	57 (48.7)	1 (0.9)	74 (46.8)	2 (1.3)	14 (56.0)	0	88 (48.1)	2 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (29.3)	9 (22.0)	60 (51.3)	29 (24.8)	72 (45.6)	38 (24.1)	14 (56.0)	6 (24.0)	86 (47.0)	44 (24.0)
ざ瘡様皮膚炎	15 (36.6)	3 (7.3)	63 (53.8)	1 (0.9)	78 (49.4)	4 (2.5)	8 (32.0)	0	86 (47.0)	4 (2.2)
疲労	12 (29.3)	2 (4.9)	39 (33.3)	6 (5.1)	51 (32.3)	8 (5.1)	12 (48.0)	0	63 (34.4)	8 (4.4)
悪心	10 (24.4)	0	37 (31.6)	1 (0.9)	47 (29.7)	1 (0.6)	12 (48.0)	3 (12.0)	59 (32.2)	4 (2.2)
発疹	16 (39.0)	0	24 (20.5)	1 (0.9)	40 (25.3)	1 (0.6)	5 (20.0)	0	45 (24.6)	1 (0.5)
嘔吐	5 (12.2)	1 (2.4)	21 (17.9)	1 (0.9)	26 (16.5)	2 (1.3)	9 (36.0)	3 (12.0)	35 (19.1)	5 (2.7)
高血圧	2 (4.9)	1 (2.4)	24 (20.5)	11 (9.4)	26 (16.5)	12 (7.6)	5 (20.0)	1 (4.0)	31 (16.9)	13 (7.1)
便秘	3 (7.3)	0	23 (19.7)	0	26 (16.5)	0	4 (16.0)	0	30 (16.4)	0
そう痒症	4 (9.8)	0	22 (18.8)	2 (1.7)	26 (16.5)	2 (1.3)	3 (12.0)	0	29 (15.8)	2 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.9)	0	21 (17.9)	3 (2.6)	23 (14.6)	3 (1.9)	3 (12.0)	2 (8.0)	26 (14.2)	5 (2.7)
食欲減退	5 (12.2)	0	18 (15.4)	0	23 (14.6)	0	3 (12.0)	0	26 (14.2)	0
貧血	4 (9.8)	0	17 (14.5)	5 (4.3)	21 (13.3)	5 (3.2)	3 (12.0)	1 (4.0)	24 (13.1)	6 (3.3)
皮膚乾燥	1 (2.4)	0	18 (15.4)	0	19 (12.0)	0	5 (20.0)	0	24 (13.1)	0
発熱	5 (12.2)	0	17 (14.5)	0	22 (13.9)	0	1 (4.0)	0	23 (12.6)	0
網膜症	1 (2.4)	0	12 (10.3)	0	13 (8.2)	0	10 (40.0)	1 (4.0)	23 (12.6)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	18 (15.4)	3 (2.6)	19 (12.0)	3 (1.9)	2 (8.0)	1 (4.0)	21 (11.5)	4 (2.2)
顔面浮腫	6 (14.6)	0	11 (9.4)	1 (0.9)	17 (10.8)	1 (0.6)	4 (16.0)	0	21 (11.5)	1 (0.5)
脱毛症	3 (7.3)	0	15 (12.8)	0	18 (11.4)	0	2 (8.0)	0	20 (10.9)	0
関節痛	3 (7.3)	0	10 (8.5)	0	13 (8.2)	0	6 (24.0)	0	19 (10.4)	0

Preferred terms are sorted in descending frequency of 'All grades' column. As reported in the 'All patients' column.
A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A patient with multiple AEs is counted only once in the total row. Only AEs occurring during treatment or within 30 days of the last study medication are reported.

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CMEK162X2201 試験）Table 12-4］

（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 2.7.6.24.8-1 及び表 2.7.6.24.8-2 に示した．

試験期間中，すべての被験者に有害事象が認められた．30%以上の被験者に発現した有害事象は，下痢 48.1%（88/183 名），末梢性浮腫 48.1%（88/183 名），ざ瘡様皮膚炎 47.0%（86/183 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 47.0%（86/183 名），疲労 34.4%（63/183 名）及び悪心 32.2%（59/183 名）であった．97.3%（178/183 名）の被験者に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた．25%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，ざ瘡様皮膚炎 47.0%（86/183 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 46.4%（85/183 名），末梢性浮腫 40.4%（74/183 名），下痢 38.3%（70/183 名）及び疲労 25.1%（46/183 名）であった．

Grade 3 又は 4 の有害事象は，64.5%（118/183 名）の被験者に認められ，そのうち 52.5%（96/183 名）の被験者に Grade 3 の有害事象，12.0%（22/183 名）の被験者に Grade 4 の有害事象が認められた．5%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 24.0%（44/183 名）及び高血圧 7.1%（13/183 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）に 14.2%（26/183 名）の死亡が認められた［45 mg BID 群：14.6%（23/158 名），60 mg BID 群：12.0%（3/25 名）］．死因は，23 件が疾患進行であり，3 件がその他の理由［安楽死，呼吸困難及び肝不全（肝損傷）］であった．

（2） その他の重篤な有害事象

30.1%（55/183 名）の被験者に重篤な有害事象が認められた［45 mg BID 群：29.1%（46/158 名），60 mg BID 群：36.0%（9/25 名）］．2%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（全 Grade）は，丹毒及び全身健康状態低下が各 2.7%（5/183 名）であった［45 mg BID 群：各 2.5%（4/158 名），60 mg BID 群：各 4.0%（1/25 名）］．

8.2%（15/183 名）の被験者に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められた［45 mg BID 群：7.0%（11/158 名），60 mg BID 群：16.0%（4/25 名）］．1%（2 名）以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，下痢［1.6%，3/183 名（すべて 45 mg BID 群）］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［1.1%，2/183 名

（いずれも 45 mg BID 群）］及び全身健康状態低下［1.1%，2/183 名（いずれも 45 mg BID 群）］であった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，18.0%（33/183 名）の被験者に認められ，そのうち 13.7%（25/183 名）の被験者は Grade 3 又は 4 の有害事象により binimetinib の投与を中止した．3 名以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は駆出率減少［2.2%，4/183 名（すべて 45 mg BID 群）］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［1.6%，3/183 名（45 mg BID 群：1 名及び 60 mg BID 群：2 名）］及び全身健康状態低下［1.6%，3/183 名（すべて 45 mg BID 群）］であった．

b） 注目すべき有害事象

Binimetinib に対する臨床的に注目すべき有害事象は，98.4%（180/183 名）の被験者に認められた［45 mg BID 群：98.7%（156/158 名），60 mg BID 群：96.0%（24/25 名）］．30%以上の被験者に発現した注目すべき有害事象は，皮膚関連の有害事象［発疹 77.6%（142/183 名），発疹以外 40.4%（74/183 名）］，消化管関連の有害事象 67.8%（124/183 名），心臓関連の有害事象 55.2%（101/183 名），浮腫関連の有害事象 55.7%（102/183 名），筋肉障害 63.4%（116/183 名），疲労／無力症 41.5%（76/183 名），眼関連の有害事象［網膜関連の有害事象 34.4%（63/183 名），眼の血管関連の有害事象 1.1%（2/183 名）及びその他の眼関連の有害事象 16.9%（31/183 名）］であった．5%以上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，筋肉障害［26.8%（49/183 名），そのうち 44 名の被験者にクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた］及び心臓関連の有害事象 7.7%（14/183 名）であった．

皮膚関連の有害事象（発疹及び皮膚の有害事象）：

77.6%（142/183 名）の被験者に発疹の有害事象が，40.4%（74/183 名）の被験者に発疹以外の皮膚の有害事象が認められた．主な発疹の有害事象はざ瘡様皮膚炎 47.0%（86/183 名）であり，主な皮膚の有害事象はそう痒症 15.8%（29/183 名）であった．4 名の被験者に Grade 3 の発疹の有害事象が認められ，2 名の被験者に Grade 3 の皮膚の有害事象が認められた．

消化管関連の有害事象：

67.8%（124/183 名）の被験者に認められた［45 mg BID 群：65.8%（104/158 名），60 mg BID 群：80.0%（20/25 名）］．主な有害事象は下痢 48.1%（88/183 名），悪心 32.2%（59/183 名）及び嘔吐 19.1%（35/183 名）であった．

心臓関連の有害事象：

55.2%（101/183 名）の被験者に認められた．主な有害事象は高血圧関連及び LVEF の変化（減少）であった．

- 高血圧関連の有害事象：18.0%（33/183 名）の被験者に認められ，そのうち 7.7%（14/183 名）の被験者の有害事象は Grade 3 であった．
- LVEF の変化：6.0%（11/183 名）の被験者に有害事象である駆出率減少が認められ，そのうち 2.7%（5/183 名）の被験者の有害事象は Grade 3 又は 4 であった．

浮腫関連の有害事象：55.7%（102/183 名）の被験者に認められた．Grade 3 又は 4 の有害事象は 1.1%（2/183 名）の被験者に認められた．主な有害事象は末梢性浮腫 48.1%（88/183 名）であった．

筋肉障害：

63.4%（116/183 名）の被験者に認められた．筋肉障害はクレアチンホスホキナーゼ増加を伴う可能性があった．主な有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（血中クレアチンホスホキナーゼ値の可逆的な増加）であり，47.0%（86/183 名）の被験者に認められた．

網膜関連の有害事象：

34.4%（63/183 名）の被験者に網膜関連の有害事象が認められ，そのうち 2.2%（4/183 名）の被験者に Grade 3 又は 4 の網膜関連の有害事象が認められた．Grade 3 の網膜関連の有害事象［網膜症，網脈絡膜症及び黄斑浮腫が各 0.5%（1/183 名）］は，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．76.2%（48/63 名）の被験者は，最初の網膜関連の有害事象から回復し，22.2%（14/63 名）の被験者は，データカットオフ日時点で最初の網膜関連の有害事象から完全には回復していなかった．

肝臓関連の有害事象：

19.1%（35/183 名）の被験者に肝毒性関連の有害事象が認められ，そのうち 6.6%（12/183 名）の被験者に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の肝毒性関連の有害事象が認められた．急性肝不全の 1 件は，60 mg BID 群に認められ，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

（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 2.7.6.24.8.1 項に示した．

3)　臨床検査値

(1)　血液学的検査及び血液生化学検査

血液学的検査において，異常は少なかったが，以下のようにいくかのパラメータでベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常値への上昇が認められた．

- リンパ球減少：1 名の被験者に Grade 0 及び Grade 1 から Grade 3 への悪化が認められ，4 名の被験者に Grade 2 から Grade 3 へのベースライン後のリンパ球減少が認められた．
- 好中球減少：2 名の被験者に Grade 0 から Grade 3 への悪化が認められた．
- ヘモグロビン減少：1 名の被験者に Grade 0 から Grade 3 への悪化が認められ，4 名の被験者に Grade 1 から Grade 3 へのベースライン後のヘモグロビン減少が認められた．

血液生化学検査において，以下のようにいくつかの Grade の悪化が認められた．

- クレアチニン：ベースライン後の Grade の悪化が 80.9%（148/183 名）の被験者に認められた［45 mg BID 群：78.7%（130 名），60 mg BID 群：72%（18/25 名）］．94.0%（172/183 名）の被験者はベースライン時に Grade 0 であった．77.9%（134/172 名）の被験者が試験期間中に Grade 1 へ悪化，5.8%（10/172 名）の被験者が Grade 2 へ悪化し，そのうち 5 名の被験者は回復した．BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群において，クレアチニンが Grade 3 に悪化した 1 名の被験者は，肝不全のため死亡した（被験者　　x-005*　　）．
- リン酸：ベースライン後の Grade の悪化が 12.1%（19 名）の被験者に認められた．886.0%（135 名）の被験者はベースライン時に Grade 0 であった．そのうち，Grade 3 へ悪化した被験者は 5 名であった（ベースライン後の値を欠測した 3 名の被験者を除く）．
- カリウム増加：カリウム増加のベースライン後の Grade の悪化が 8.4%（15 名）の被験者に認められた．96.7%（177/183 名）の被験者はベースライン時に Grade 0 であった．Grade 3 へ悪化した被験者及び Grade 4 へ悪化した被験者はそれぞれ 1 名であった．
- カリウム減少：カリウム減少のベースライン後の Grade の悪化が 17.6%（32/183 名）の被験者に認められた．96.2%（176/183 名）の被験者はベースライン時に Grade 0 であった．Grade 3 へ悪化した被験者及び Grade 4 へ悪化した被験者はそれぞれ 1 名であったが，いずれもベースライン時には Grade 0 であった．Grade 2 から Grade 4 に悪化した被験者は 2 名であった．

(2)　尿検査

24.6%（45/183 名）の被験者で，尿検査パラメータ（蛋白尿のディップスティック試験紙法）のベースライン後の上昇（全 Grade）が認められた．全体では，ベースライン後に

＊新薬承認情報提供時に置換

Grade 0 から Grade 3 への悪化及び Grade 1 から Grade 3 への悪化がそれぞれ 1 名に認められた．Grade 0 から Grade 3 への悪化が認められた 45 mg BID 群では，同時に Grade 2 のクレアチニン増加及び Grade 2 の腎不全が認められた．Grade 1 から Grade 3 への悪化が認められた 45 mg BID 群では，重要な腎臓関連の有害事象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

体重測定が行われた 180 名の被験者のうち，13.9%（25/180 名）の被験者にベースライン後に 10%以上の体重増加が認められ，5.6%（10/180 名）の被験者にベースライン後に 10%以上の体重減少が認められた．血圧に関しては，20 mmHg 以上の拡張期血圧上昇が 6.1%（11/180 名）の被験者に認められ，20 mmHg 以上の収縮期血圧上昇が 2.2%（4/180 名）の被験者に認められた．試験期間中の 33.3%（8/24 名）の被験者に認められた体重増加及び 16.7%（4/24 名）の被験者に認められた拡張期血圧上昇の発現頻度は，BRAF 変異陽性の 60 mg BID 群で高かったが，この群の被験者数は少なかったため，このデータの解釈には注意が必要である．

2.7.6.24.7 結論

45 mg BID の用量の binimetinib は，BRAF V600 及び NRAS 変異陽性の被験者で抗腫瘍効果を示した．本試験は，アンメットメディカルニーズがある患者集団を代表する，NRAS 変異型悪性黒色腫の患者での MEK 阻害薬の有効性及び安全性を前向きに評価した，最初の臨床試験である．

全般的に，binimetinib は良好な忍容性を示し，有害事象は標準的な治療及び用量変更により管理可能であった．

Binimetinib は NRAS 変異型悪性黒色腫の患者で効果及び許容可能な安全性プロファイルを示した初めての標的分子治療薬である．以上の結果より，現在進行中の NRAS 変異型悪性黒色腫の患者での無作為化試験（CMEK162A2301 試験：NEMO 試験）における binimetinib の臨床評価が支持される．