2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

表

表 2.7.1.1.2.3-1 ヒト血清中セツキシマブ濃度分析法バリデーション 4

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

エンコラフェニブ及びビニメチニブの製造販売承認の申請資料に含めた製剤開発過程の概観については既提出であり、再掲しなかった。

2.7.1.1.2 分析法の概観

2.7.1.1.2.1 エンコラフェニブ

血漿中エンコラフェニブ濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法で分析した。CLGX818X2103 試験ではバリデーション報告書番号[redacted]及び[redacted]の分析法を、ARRAY-818-302 試験ではバリデーション報告書番号[redacted]の分析法を用いた（eCTD300411001、［5.3.1.4-1］及び［5.3.1.4-2］）。

2.7.1.1.2.2 ビニメチニブ

ARRAY-818-302 試験において、血漿中ビニメチニブ及び AR00426032 濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法（バリデーション報告書番号[redacted]）で分析した（eCTD300411002 及び［5.3.1.4-3］）。

2.7.1.1.2.3 セツキシマブ

ARRAY-818-302 試験において、血清中セツキシマブ濃度はバリデートされた ELISA 法（バリデーション報告書番号[redacted]）で分析した。用いた分析法のバリデーション試験の詳細を表 2.7.1.1.2.3-1 に示した。

表 2.7.1.1.2.3-1　ヒト血清中セツキシマブ濃度分析法バリデーション

バリデーション報告書番号	[redacted]
実施施設	[redacted]
分析対象物質	セツキシマブ
試料	血清
分析法	ELISA 法
定量下限	40.0 ng/mL
臨床試験	ARRAY-818-302
添付資料番号	［5.3.1.4-4］

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

該当資料なし。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし。

2.7.1.4　　付録

該当資料なし。

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.4 特別な試験 42
2.7.2.5 参考資料 42

表

表 2.7.2.1-1 エンコラフェニブの薬物動態を評価した臨床試験の概要 6
表 2.7.2.1-2 エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ併用時の薬物動態を評価した臨床試験の概要 7
表 2.7.2.2-1 CLGX818X2103 試験における mCRC 患者にエンコラフェニブ 100～450 mg を 1 日 1 回反復投与時の血漿中エンコラフェニブの PK パラメータ（エンコラフェニブ及びセツキシマブ併用投与時） 9
表 2.7.2.2-2 CLGX818X2101 試験の用量拡大フェーズにおける mCRC 患者にエンコラフェニブ 450 mg を 1 日 1 回反復投与時の血漿中エンコラフェニブの PK パラメータ（エンコラフェニブ単剤投与時） 10
表 2.7.2.2-3 ARRAY-818-302 試験における mCRC 患者の血漿中エンコラフェニブ、血漿中ビニメチニブ及び血清中セツキシマブの PK パラメータ（安全性導入パート及び日本人安全性導入パート） 12
表 2.7.2.3-1 エンコラフェニブの各パラメータの個体間変動への影響を評価した共変量候補の一覧（散布図又は箱髭図による視覚的評価） 14
表 2.7.2.3-2 フルモデル法によりエンコラフェニブの PPK モデルに組み込んだ共変量候補の一覧 15
表 2.7.2.3-3 エンコラフェニブの最終モデルにおけるパラメータ推定値 15
表 2.7.2.3-4 現在実施中の海外薬物相互作用試験の概要 17
表 2.7.2.3-5 mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血漿中エンコラフェニブの PK パラメータの要約統計量 19
表 2.7.2.3-6 mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血漿中ビニメチニブの PK パラメータの要約統計量 20

表 2.7.2.3-7　mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血清中セツキシマブの PK パラメータの要約統計量 21
表 2.7.2.3-8　エンコラフェニブの各パラメータの個体間変動への影響を評価した共変量候補の一覧（散布図又は箱髭図による視覚的評価） 23
表 2.7.2.3-9　フルモデル法によりエンコラフェニブの PPK モデルに組み込んだ共変量候補の一覧 24
表 2.7.2.3-10　エンコラフェニブの最終モデルにおけるパラメータ推定値 25
表 2.7.2.3-11　ビニメチニブの各パラメータの個体間変動への影響を評価した共変量候補の一覧（散布図又は箱髭図による視覚的評価） 28
表 2.7.2.3-12　フルモデル法によりビニメチニブの PPK モデルに組み込んだ共変量候補の一覧 29
表 2.7.2.3-13　ビニメチニブの最終モデルにおけるパラメータ推定値 29
表 2.7.2.3-14　Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値 35
表 2.7.2.3-15　Parametric Survival Model のパラメータ推定値 35
表 2.7.2.3-16　Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値 39
表 2.7.2.3-17　Parametric Survival Model のパラメータ推定値 39
表 2.7.2.3-18　ロジスティックモデルのパラメータ推定値 40

図

図 2.7.2.3-1　各共変量がエンコラフェニブの PK パラメータに及ぼす影響の評価 16
図 2.7.2.3-2　mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血漿中エンコラフェニブの PK パラメータの比較 19
図 2.7.2.3-3　mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血漿中ビニメチニブの PK パラメータの比較 20
図 2.7.2.3-4　mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血清中セツキシマブの PK パラメータの比較 21
図 2.7.2.3-5　各共変量がエンコラフェニブの PK パラメータに及ぼす影響の評価 26
図 2.7.2.3-6　各共変量がビニメチニブの PK パラメータに及ぼす影響の評価 30

図 2.7.2.3-7　2 剤群（エンコラフェニブ及びセツキシマブ）におけるエンコラフェニブの AUCss 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（ARRAY-818-302 試験） 33
図 2.7.2.3-8　3 剤群（エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ）におけるエンコラフェニブ又はビニメチニブの AUCss 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（ARRAY-818-302 試験） 34
図 2.7.2.3-9　2 剤群（エンコラフェニブ及びセツキシマブ）におけるエンコラフェニブの AUCss 別の OS の Kaplan-Meier 曲線（ARRAY-818-302 試験） 37
図 2.7.2.3-10　3 剤群（エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ）におけるエンコラフェニブ又はビニメチニブの AUCss 別の OS の Kaplan-Meier 曲線（ARRAY-818-302 試験） 38

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
AUCinf	Area under the curve from time 0 hours to infinity	投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	Area under the curve from time 0 hours to the last measured point	投与 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	Area under the curve from time 0 to the end of the dosing interval tau	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BRAF	B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	－
BSA	Body surface area	体表面積
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高血漿中濃度
Cmin	Minimum concentration	最小血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸がん
MEK	mitogen-activated protein kinase	－
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
T1/2	Terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

エンコラフェニブ及びビニメチニブの製造販売承認の申請資料に含めたヒト生体試料を用いた試験の結果については既提出であり、再掲しなかった。

2.7.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

2.7.2.1.2.1 エンコラフェニブ

mCRC 患者を対象としたエンコラフェニブの臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（CLGX818X2103 試験）では BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象に、セツキシマブ併用下にてエンコラフェニブを 1 日 1 回投与したときの薬物動態を評価した。

また、CLGX818X2103 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用してエンコラフェニブの母集団薬物動態（PPK）解析を実施し、エンコラフェニブの薬物動態を評価した。

その他、エンコラフェニブの製造販売承認の申請資料に含めた臨床薬理評価の結果については既提出であり、再掲しなかった。

表 2.7.2.1-1 エンコラフェニブの薬物動態を評価した臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	エンコラフェニブの用法用量
国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験 CLGX818X2103	BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者	（2 剤併用） **第Ⅰb 相** カプセル剤 100、200、400 及び 450 mg の 1 日 1 回反復経口投与 **第Ⅱ相** カプセル剤 200 mg の 1 日 1 回反復経口投与

2.7.2.1.2.2 ビニメチニブ

ビニメチニブの製造販売承認の申請資料に含めた臨床薬理評価の結果については既提出であり、再掲しなかった。

2.7.2.1.2.3 エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用

mCRC 患者を対象としたエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの臨床薬理評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.2.1-2 に示した。国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）では BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象に、セツキシマブ併用下にてエンコラフェニブを 1 日 1 回及びビニメチニブを 1 日 2 回投与したときの薬物動態を評価した。

また、ARRAY-818-302 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用してエンコラフェニブ及びビニメチニブの PPK 解析を実施し、3 剤併用時のエンコラフェニブ及びビニメチニブの薬物動態を評価した。

表 2.7.2.1-2 エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ併用時の薬物動態を評価した臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法用量		
		エンコラフェニブ	ビニメチニブ	セツキシマブ
国際共同第Ⅲ相試験 ARRAY-818-302	BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC 患者	カプセル剤 300 mg の 1 日 1 回反復経口投与	錠剤 45 mg の 1 日 2 回反復経口投与	第 1 サイクルの Day 1 に注射剤 400 mg/m^2 を投与、以降は 250 mg/m^2 を週 1 回投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 エンコラフェニブ

2.7.2.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験の結果については、エンコラフェニブの製造販売承認の申請資料（既提出）に示した。

2.7.2.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

セツキシマブ併用時のエンコラフェニブのヒト PK を評価した CLGX818X2103 試験の結果を本項に示した。また、ビニメチニブ及びセツキシマブ併用時のエンコラフェニブのヒト PK を評価した ARRAY-818-302 試験の成績は 2.7.2.2.3.1 に記載した。

1) BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象とした国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（CLGX818X2103 試験）

本試験は mCRC 患者を対象とした第Ⅰb/Ⅱ相試験である。第Ⅰb 相パート（用量漸増試験）ではセツキシマブ（第 1 サイクルの Day 1 に 400 mg/m^2 を投与し、以降は 250 mg/m^2 を週 1 回投与）との併用投与において、エンコラフェニブ 100、200、400 及び 450 mg を 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態を評価した。第Ⅱ相パート（無作為化試験）ではセツキシマブ（第Ⅰb 相と同じ用法用量）との併用投与において、エンコラフェニブ 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときのヒト PK を評価した。なお、本試験におけるエンコラフェニブ、セツキシマブ及びアルペリシブの 3 剤併用群における薬物動態情報は、今回のエンコラフェニブ及びビニメチニブの製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）における必須情報ではないため、本項では記載しなかった。

第Ⅰb 相パートのサイクル 1 及び 2 の投与 1 日目における血漿中エンコラフェニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。サイクル 1 と比較して、サイクル 2 の投与 1 日目の曝露量は低値を示し、Cmax 及び AUCtau の累積係数はそれぞれ 0.707～1.27 及び 0.315～1.36 であった。反復投与による曝露量の低下が認められ、エンコラフェニブによる CYP3A4 を介した自己誘導作用の可能性が示唆された。

サイクル 1 及び 2 の投与 1 日目の Cmax 及び AUCtau について、パワーモデルを用いて、100～450 mg の投与量範囲における用量比例性の評価を実施した。回帰直線の傾きの点推定値（90%信頼区間）は、サイクル 1 において Cmax で 0.962（0.551～1.37）、AUCtau で 1.15（0.797～1.51）であり、サイクル 2 において Cmax で 0.896（0.536～1.26）、AUCtau で 0.606（0.311～0.900）であった。回帰直線の傾きの 90%信頼区間は概ね 1 を含んでおり、Cmax 及び AUCtau ともに投与量に比例した増加が認められた。

また、本試験で得られた血漿中濃度を PPK 解析に用いた（2.7.2.3.1.1）。

表 2.7.2.2-1 CLGX818X2103 試験における mCRC 患者にエンコラフェニブ 100～450 mg を 1 日 1 回反復投与時の血漿中エンコラフェニブの PK パラメータ（エンコラフェニブ及びセツキシマブ併用投与時）

用量 (mg)	時期	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)	RCmax	RAUC
100	C1D1	2	1160 (818, 1500)	2.00 (1.98, 2.02)	6100 (5170, 7020)	6000 (5060, 6930)	4.28 (4.10, 4.46)	-	-
	C2D1	2	1510 (964, 2050)	1.51 (1.00, 2.02)	-	7660 (5820, 9510)	3.42 (3.08, 3.76)	1.27 (1.18, 1.37)	1.36 (0.839, 1.88)
200	C1D1	6	3930 (2450)	1.99 (0.97 - 2.05)	22900 (15600)	22500 (15300)	3.83 (0.918)	-	-
	C2D1	5	1620 (752)	2.00 (1.00 - 4.03)	-	7270[a] (3070)	3.10[a] (1.01)	0.707 (0.558)	0.317[a] (0.122)
400	C1D1	9	5660 (2440)	2.03 (1.00 - 4.00)	38100[b] (12700)	38800 (12200)	3.60[b] (0.305)	-	-
	C2D1	6	3660 (719)	1.98 (0.97 - 4.00)	-	12700[a] (903)	2.42[a] (0.950)	0.753 (0.399)	0.315[a] (0.130)
450	C1D1	7	7850 (6130)	2.17 (1.00 - 5.97)	45000[c] (27000)	44600[c] (26900)	3.24[c] (0.899)	-	-
	C2D1	7	4800 (2520)	1.98 (1.05 - 2.05)	-	16500[d] (5290)	3.06[d] (0.586)	0.830 (0.555)	0.621[e] (0.238)

算術平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
100 mg 投与群は評価例数が 2 名のため、Tmax 以外のパラメータは算術平均値（最小値、最大値）で表記した。
C1D1：サイクル 1 の投与 1 日目、C2D1：サイクル 2 の投与 1 日目
RCmax：サイクル 2 の投与 1 日目の Cmax／サイクル 1 の投与 1 日目の Cmax
RAUC：サイクル 2 の投与 1 日目の AUCtau／サイクル 1 の投与 1 日目の AUCtau
a：N＝4、b：N＝8、c：N＝5、d：N＝6、e：N＝3

なお、本試験とは別の試験ではあるが、CLGX818X2101 試験（既提出）にて BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象にエンコラフェニブを 1 日 1 回反復投与したときの血漿中エンコラフェニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。CLGX818X2103 試験と CLGX818X2101 試験の成績を踏まえると、試験間の違い（セツキシマブ併用の有無）がエンコラフェニブの曝露量に及ぼす大きな影響は認められなかった。

表 2.7.2.2-2 CLGX818X2101 試験の用量拡大フェーズにおける mCRC 患者にエンコラフェニブ 450 mg を 1 日 1 回反復投与時の血漿中エンコラフェニブの PK パラメータ（エンコラフェニブ単剤投与時）

用量 (mg)	時期	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	RCmax	RAUC
450	C1D1	10	8760 (2740)	2 (0.667 - 4)	58600 (23100)	57300 (21700)	-	-
	C1D8	5	7080 (6060)	2 (0.5 - 2)	-	17300 (6580)	1.14 (1.42)	0.423 (0.26)
	C1D15	7	5570 (2240)	2 (1.97 - 2.08)	-	18300 (6310)	0.698 (0.37)	0.342 (0.16)

算術平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
C1D1：サイクル 1 の投与 1 日目、C1D8：サイクル 1 の投与 8 日目、C1D15：サイクル 1 の投与 15 日目
RCmax：サイクル 1 の投与 8 又は 15 日目の Cmax／サイクル 1 の投与 1 日目の Cmax
RAUC：サイクル 1 の投与 8 又は 15 日目の AUCtau／サイクル 1 の投与 1 日目の AUCtau

2.7.2.2.2 ビニメチニブ

2.7.2.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験の結果については、ビニメチニブの製造販売承認の申請資料（既提出）に含めた。

2.7.2.2.2.2 薬物動態を評価した臨床試験

エンコラフェニブ及びセツキシマブ併用時のビニメチニブのヒト PK を評価した ARRAY-818-302 試験の成績は 2.7.2.2.3.1 に記載した。

2.7.2.2.3 エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用

2.7.2.2.3.1 薬物動態を評価した臨床試験

エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ 3 剤併用時のヒト PK を評価した ARRAY-818-302 試験の結果を本項に示した。

1) BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）

本試験は mCRC 患者を対象とした第Ⅲ相試験である。米国及び欧州の実施医療機関にて実施された安全性導入パート、日本の実施医療機関にて実施された日本人安全性導入パート、及び無作為化第Ⅲ相パートから構成される。安全性導入及び日本人安全性導入パートでは、エンコラフェニブ（300 mg を 1 日 1 回反復投与）、ビニメチニブ（45 mg を 1 日 2 回反復投与）及びセツキシマブ（第 1 サイクルの Day 1 に 400 mg/m^2 を投与し、以降は 250 mg/m^2 を週 1 回投与）の 3 剤群におけるエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブのヒト PK を評価した。また、無作為化第Ⅲ相パートでは、3 剤群［エンコラフェニブ（300 mg を 1 日 1 回反復投与）、ビニメチニブ（45 mg を 1 日 2 回反復投与）及びセツキシマブ（第 1 サイクルの Day 1 に 400 mg/m^2 を投与し、以降は 250 mg/m^2 を週 1 回投与）］及び 2 剤群［エンコラフェニブ（300 mg を 1 日 1 回反復投与）及びセツキシマブ（第 1 サイクルの Day 1 に 400 mg/m^2 を投与し、以降は 250 mg/m^2 を週 1 回投与）］におけるヒト PK を評価した。

安全性導入パート及び日本人安全性導入パートにて得られた薬物濃度データを用いて、ノンコンパートメントモデル解析により算出した PK パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した。ビニメチニブ及びセツキシマブの PK パラメータについて、サイクル 1 とサイクル 2 の投与 1 日目で大きな違いは認められなかった。また、エンコラフェニブの PK パラメータについて、サイクル 1 と比較して、サイクル 2 の投与 1 日目では低値を示し、エンコラフェニブの CYP3A4 を介した自己誘導作用の可能性が示唆された。安全性導入パートにて得られた日本人と非日本人の PK パラメータの比較は 2.7.2.3.2.1 に記載した。

また、本試験で得られた薬物濃度データを PPK 解析に用いた（2.7.2.3.2.2）。

表 2.7.2.2-3　ARRAY-818-302 試験における mCRC 患者の血漿中エンコラフェニブ、血漿中ビニメチニブ及び血清中セツキシマブの PK パラメータ（安全性導入パート及び日本人安全性導入パート）

評価対象	時期	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)
エンコラフェニブ	C1D1	34	3950 (2270)	2.00 (0.883 - 6.25)	13100 (7170)
	C2D1	29	3010 (1750)	2.00 (0.950 - 5.73)	7650 (3980)
ビニメチニブ	C1D1	35	731 (369)	1.98 (0.883 - 5.67)	2140 (920)
	C2D1	26	624 (366)	1.04 (0.900 - 4.00)	1680 (714)
セツキシマブ	C1D1	34	199000 (42100)	3.77 (1.83 - 6.05)	860000 (178000)
	C2D1	32	207000 (65000)	3.05 (1.00 - 6.17)	989000 (194000)

算術平均値（標準偏差）、Tmax は中央値（最小値、最大値）
C1D1：サイクル 1 の投与 1 日目、C2D1：サイクル 2 の投与 1 日目

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 エンコラフェニブ

2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態解析

[5.3.3.5-1]

エンコラフェニブの製造販売承認の申請資料に含めた既提出の PPK 解析の結果は再掲しなかったが、エンコラフェニブの PPK モデルを更新したため、更新した解析結果を以下に記載する。

悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）のパート 2 の血漿中濃度データを新たに解析用データセットに加え、CYP3A4 を介した自己誘導作用によるエンコラフェニブの CL/F の時間依存的な変動を推定し、その他の PPK パラメータを再推定するとともに、薬物動態に影響を及ぼす要因を探索することを目的に PPK 解析を実施した。健康成人を対象に実施した臨床試験（ARRAY-162-105 試験）及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験（CMEK162B2301、CLGX818X2109、CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）の成績を解析に用いた。健康成人 15 名及びがん患者 1018 名から得られた血漿中エンコラフェニブ濃度を解析対象とした。

血漿中濃度推移を適切に説明するモデルとして 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した。また、CYP3A4 を介した自己誘導作用による CL/F の時間依存的な変動を表現するため、CL/F に Emax モデルを組み込んだ。共変量の検討について、まず表 2.7.2.3-1 に示す共変量候補の影響を散布図又は箱髭図により視覚的に評価した。次に表 2.7.2.3-2 に示した各共変量候補を PPK モデルに組み込み、各共変量候補の影響をフルモデル法により評価した。最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3-3 に示した。PPK パラメータの推定値は ka が 0.351 h^{-1}、吸収ラグタイムが 0.412 h、CL/F が 16.5 L/h、V/F が 15.4 L、V2/F が 44.9 L 及び CL2/F が 1.38 L/h であった。初回投与から CL/F の最大値の 50%値に到達するまでの時間（T50）及び CL/F の時間依存的な変動の最大値（Emax）は、それぞれ 73.1 h 及び -1.76（300 mg 投与時に CL/F は投与 1 日目と比較して定常状態時で 2.76 倍に、450 mg 投与時に CL/F は投与 1 日目と比較して定常状態時で 2.85 倍になる）であった。各共変量がエンコラフェニブの定常状態における曝露量（Cmaxss 及び AUCss）に及ぼす影響を評価した結果を図 2.7.2.3-1 に示した。基準とした被験者（がん患者、男性、体重 78 kg、年齢 55 歳、AST 値 20 U/L、ビリルビン値 0.4678 mg/dL、LDH 値 222 U/L、クレアチニンクリアランス値 108.5 mL/min、ECOG Performance Status が 0、CYP3A4 阻害剤の非併用時）における定常状態時の Cmax 及び AUC と比較して評価した。各共変量が Cmaxss 及び AUCss に与える影響は 0.8～1.25 の範囲内であり、これら共変量はエンコラフェニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.3-1　エンコラフェニブの各パラメータの個体間変動への影響を評価した共変量候補の一覧（散布図又は箱髭図による視覚的評価）

共変量候補		共変量候補の影響を評価したパラメータ
連続変数	体重	CL/F、V/F 及び ka
	年齢	CL/F、V/F 及び ka
	腎機能パラメータ [a]	CL/F 及び V/F
	肝機能パラメータ [b]	CL/F 及び V/F
	乳酸脱水素酵素（LDH）	CL/F 及び V/F
	投与量	CL/F 及び V/F
カテゴリカル変数	年齢層 [c]	CL/F、V/F 及び ka
	性別	CL/F、V/F 及び ka
	人種（Race） [d]	CL/F、V/F 及び ka
	民族（Ethnicity） [e]	CL/F、V/F 及び ka
	腎機能障害 [f]	CL/F、V/F 及び ka
	肝機能障害 [g]	CL/F、V/F 及び ka
	健康成人又はがん患者の別	CL/F、V/F 及び ka
	ECOG Performance Status	CL/F、V/F 及び ka
	CYP3A4 の誘導剤併用の有無 [h]	CL/F、V/F 及び ka
	CYP3A4 の阻害剤併用の有無 [i]	CL/F、V/F 及び ka
	単剤投与又は併用投与の別	CL/F、V/F 及び ka
	がん腫 [j]	CL/F、V/F 及び ka

[a]：eGFR 又はクレアチニンクリアランス、[b]：AST、ALT、ビリルビン、アルブミン及び総蛋白
[c]：65 歳未満、65 歳～74 歳、75～84 歳及び 85 歳以上
[d]：White, Black, Native American, Asian, Other, Unkown
[e]：Hispanic, Japanese, Korean, Asian
[f]：eGFR 又はクレアチニンクリアランスによる重症度分類
[g]：NCI-ODWG（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）基準による重症度分類
[h]：非併用又は弱い誘導剤の併用、強い誘導剤の併用
[i]：非併用又は弱い阻害剤の併用、中程度の阻害剤の併用、強い阻害剤の併用
[j]：黒色腫、mCRC、がん腫不明、なし（健康成人）
CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：中心コンパートメントの分布容積、ka：吸収速度定数

表 2.7.2.3-2　フルモデル法によりエンコラフェニブの PPK モデルに組み込んだ共変量候補の一覧

パラメータ	共変量候補	
CL/F	カテゴリカル変数	健康成人又はがん患者の別、ECOG Performance Status 及び CYP3A4 阻害剤併用の有無
	連続変数	クレアチニンクリアランス、AST、ビリルビン、LDH、年齢及び体重
V/F	連続変数	年齢及び体重
ka	連続変数	年齢、体重
Emax	連続変数	投与量

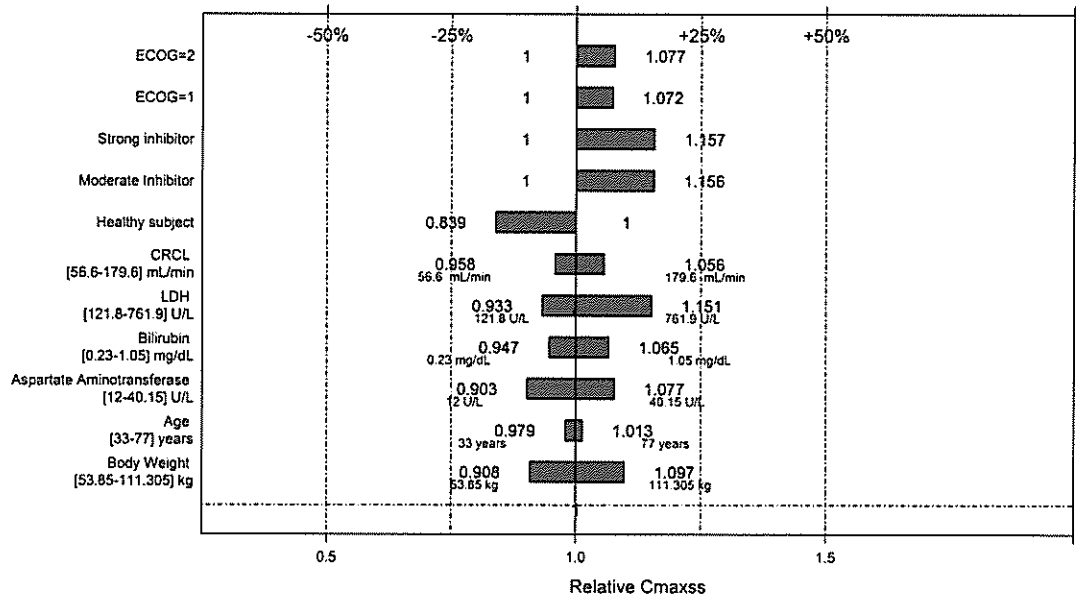
CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：中心コンパートメントの分布容積、ka：吸収速度定数、Emax：CL/F の時間依存的な変動の最大値［CL/F = $\theta_{CL} \times \left(1 - \frac{E_{max} \times time}{T50 + time}\right)$］
T50：初回投与から CL/F の最大値の 50%値に到達するまでの時間

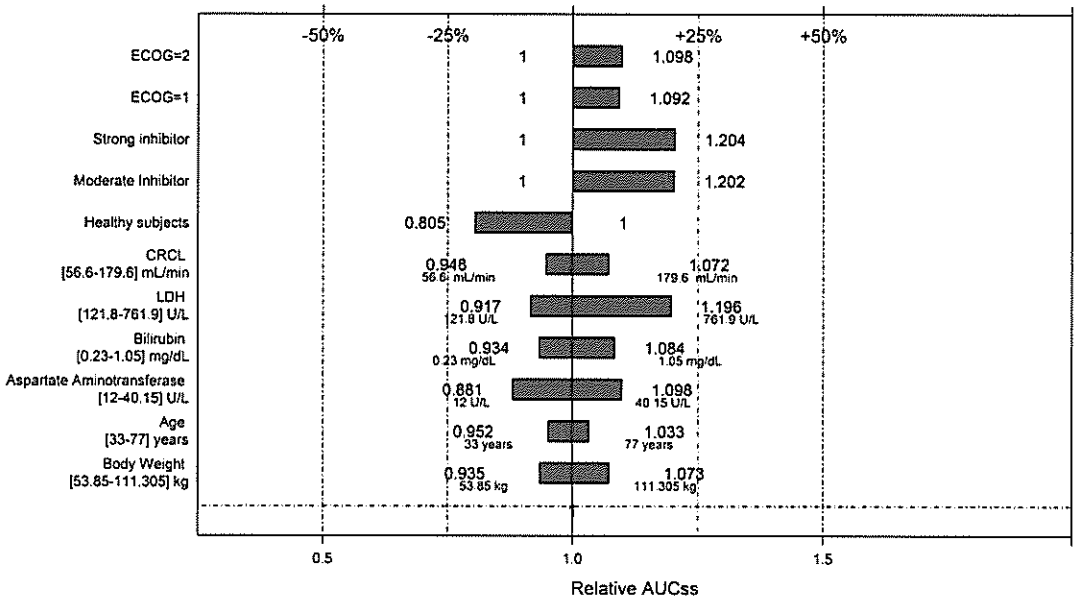
表 2.7.2.3-3　エンコラフェニブの最終モデルにおけるパラメータ推定値

Parameters	Estimate	BSV (Shrinkage)
Ka (h^{-1})	**0.351** × (WT/78)$^{0.052}$ × (Age/55)$^{-0.089}$	44.4% (30.3%)
Absorption Lag (h)	**0.412**	14.2% (43.0%)
CL/F (L/h)	**16.5** × (WT/78)$^{0.189}$ × (Age/55)$^{-0.0959}$ × (BIL/0.4678)$^{-0.0990}$ × (AST/20)$^{0.182}$ × (LDH/222)$^{-0.145}$ × (CRCLCAP/108.5)$^{0.107}$ × 1.24 for healthy subjects × 0.832 if moderate CYP3A4 inhibitors × 0.831 if strong CYP3A4 inhibitors × 0.915 if ECOG=1 × 0.911 if ECOG=2	32.1% (20.9%)
Emax	**-1.76** × (DOSE/300)$^{0.118}$	
T50 (h)	**73.1**	
Vc/F (L)	**15.4** × (WT/78)$^{0.830}$ × (Age/55)$^{-0.197}$	207% (24.1%)
CL2/F (L/h)	**1.38**	
V2/F (L)	**44.9**	
Error Model **Log-additive Error**	**0.619**	

AST = aspartate aminotransferase (U/L); BIL= bilirubin (mg/dL); BSV = between subject variability; CL/F= apparent clearance; CL2/F= apparent inter-compartmental clearance; CRCLCAP = creatinine clearance capped to 150 (ml/min); ECOG= eastern cooperative oncology group; Emax= maximum time effect; LDH = lactate dehydrogenase (U/L); T50= time to reach 50% of the maximum time effect; Tlag= lag time of absorption; Vc/F= apparent central volume of distribution; V2/F= apparent peripheral volume of distribution; WT = body weight (kg).
Note: Time effect on CL/F was implemented using the following equation: 1-Emax*t/(T50+t)

図 2.7.2.3-1　各共変量がエンコラフェニブの PK パラメータに及ぼす影響の評価





上図：各共変量がエンコラフェニブの Cmaxss に与える影響
下図：各共変量がエンコラフェニブの AUCss に与える影響

2.7.2.3.1.2　　薬物相互作用

表 2.7.2.3-4 に示した海外薬物相互作用試験は現在実施中である。

表 2.7.2.3-4　現在実施中の海外薬物相互作用試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法用量	試験概要
薬物相互作用試験 ARRAY-818-103	BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫、又は固形がん患者	エンコラフェニブ 450 mg の 1 日 1 回投与 ビニメチニブ 45 mg の 1 日 2 回投与	**Arm1** ビニメチニブとの併用投与時におけるエンコラフェニブが以下の複数の CYP 基質の薬物動態に与える影響をカクテル基質試験により評価する。 ロサルタン：CYP2C9 の基質 ミダゾラム：CYP3A4 の基質 カフェイン：CYP1A2 の基質 オメプラゾール：CYP2C19 の基質 デキストロメトルファン：CYP2D6 の基質 **Arm2** ビニメチニブとの併用投与時におけるエンコラフェニブがロスバスタチン、ブプロピオンの薬物動態に与える影響を評価する。 ロスバスタチン：OATP 及び BCRP の基質 ブプロピオン：CYP2B6 の基質 **Arm3** 中程度の CYP3A4 の誘導剤であるモダフィニルが、ビニメチニブとの併用投与時におけるエンコラフェニブの薬物動態に与える影響を評価する。

2.7.2.3.2 エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用

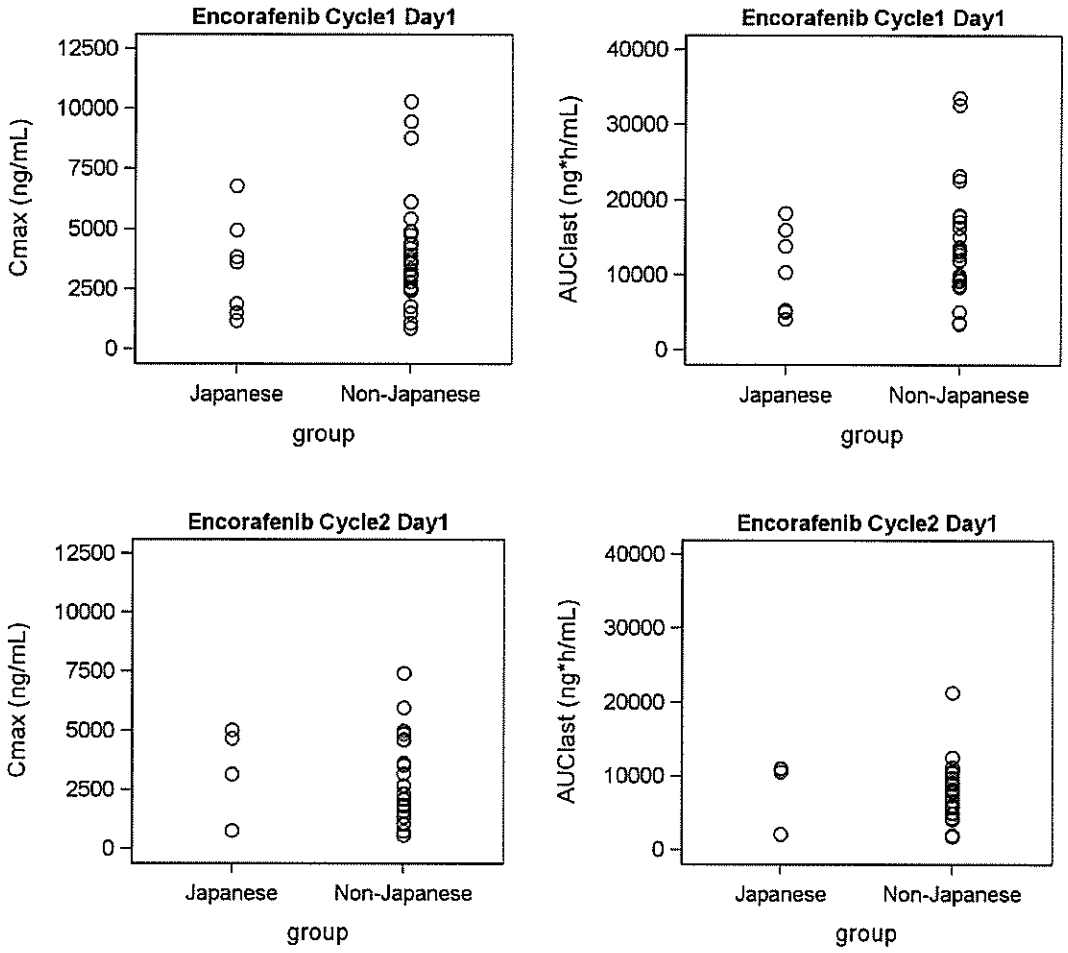
2.7.2.3.2.1 日本人及び非日本人 mCRC 患者における薬物動態の比較

[5.3.3.3-1、5.3.3.3-2]

国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）の安全性導入パート及び日本人安全性パートにおいて、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象にエンコラフェニブ（300 mg を 1 日 1 回投与）、ビニメチニブ（45 mg を 1 日 2 回投与）及びセツキシマブ（第 1 サイクルの Day 1 に 400 mg/m^2 を投与し、以降は 250 mg/m^2 を週 1 回投与）を併用投与したときの PK パラメータを用いて、日本人と非日本人の mCRC 患者におけるエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの薬物動態を比較した。PK パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析により算出した。日本人及び非日本人 mCRC 患者のエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの PK パラメータ（Cmax 及び AUClast）の分布をそれぞれ図 2.7.2.3-2～図 2.7.2.3-4 に示した。PK パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.2.3-5～表 2.7.2.3-7 に示した。

サイクル 1 及びサイクル 2 の投与 1 日目において、日本人と非日本人のエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの PK パラメータの分布に明らかな違いは認められなかった。このことから、エンコラフェニブ及びビニメチニブの一変申請における申請用法・用量［エンコラフェニブ 300 mg の 1 日 1 回投与、ビニメチニブ 45 mg の 1 日 2 回投与及びセツキシマブを週 1 回で投与（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）］で投与したときのエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えられた。

図 2.7.2.3-2 mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血漿中エンコラフェニブの PK パラメータの比較



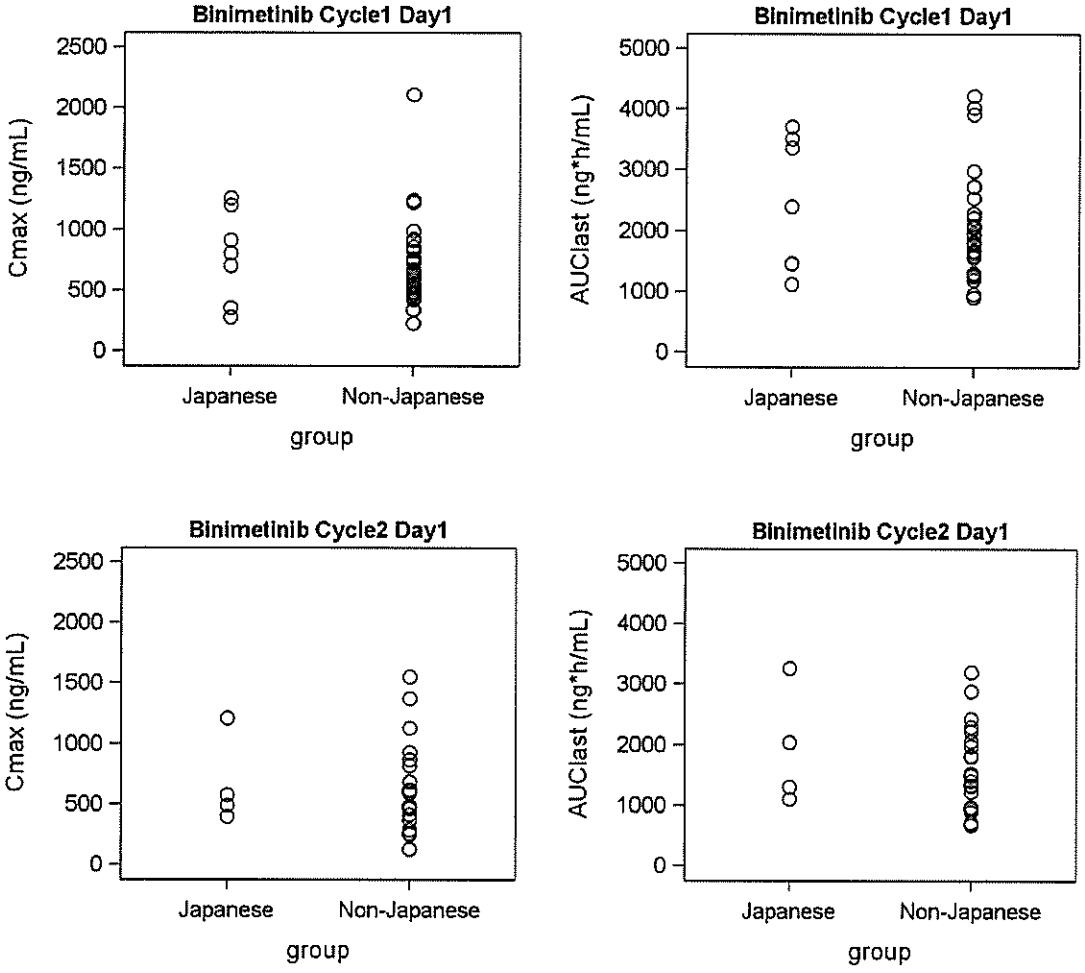
サイクル 1 の Day 1（上段）：日本人 N＝7、非日本人 N＝27
サイクル 2 の Day 1（下段）：日本人 N＝4、非日本人 N＝25

表 2.7.2.3-5 mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血漿中エンコラフェニブの PK パラメータの要約統計量

評価日	日本人又は非日本人の別	N	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)
サイクル 1 投与 1 日目	日本人	7	3390±2030	10400±5770
	非日本人	27	4090±2340	13800±7430
サイクル 2 投与 1 日目	日本人	4	3410±1940	8660±4360
	非日本人	25	2950±1750	7490±3980

算術平均値±標準偏差

図 2.7.2.3-3 mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血漿中ビニメチニブの PK パラメータの比較



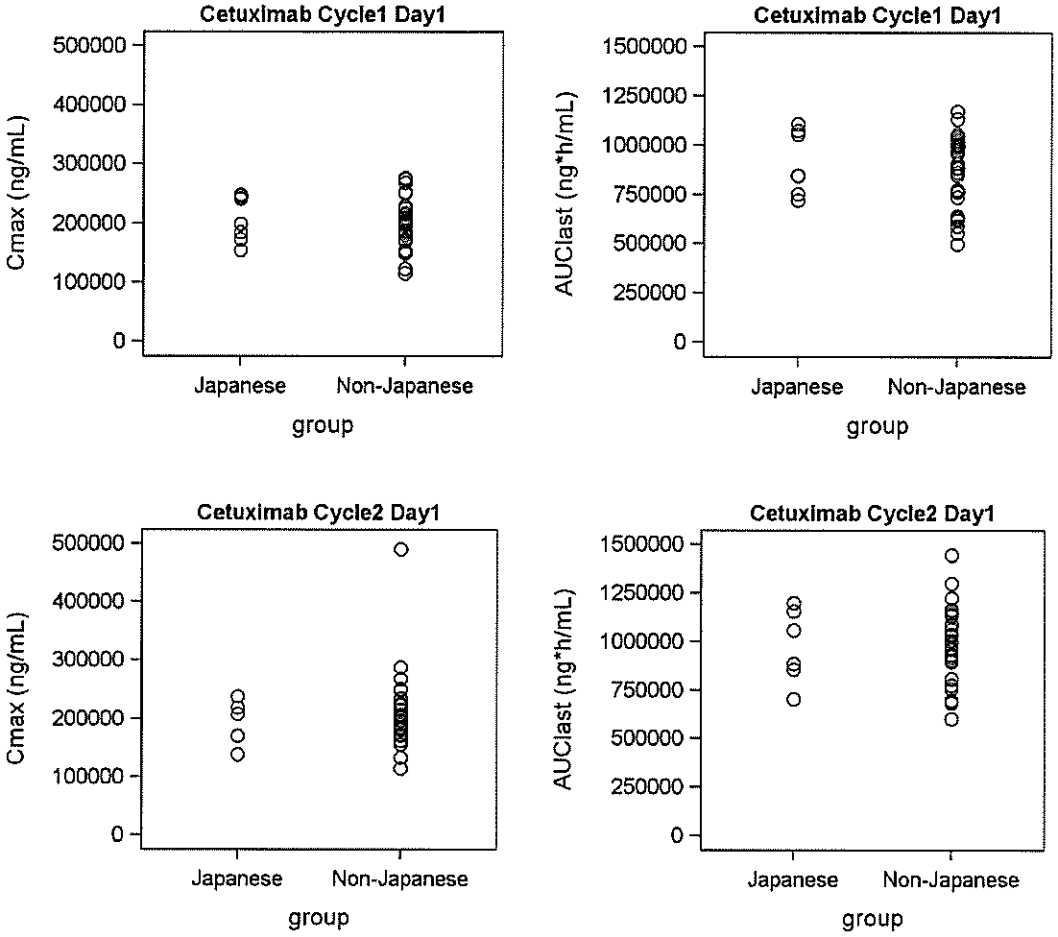
サイクル 1 の Day 1（上段）：日本人 N＝7、非日本人 N＝28
サイクル 2 の Day 1（下段）：日本人 N＝4、非日本人 N＝22

表 2.7.2.3-6 mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血漿中ビニメチニブの PK パラメータの要約統計量

評価日	日本人又は非日本人の別	N	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)
サイクル 1 投与 1 日目	日本人	7	788±379	2430±1100
	非日本人	28	717±372	2060±876
サイクル 2 投与 1 日目	日本人	4	668±368	1930±973
	非日本人	22	616±374	1640±677

算術平均値±標準偏差

図 2.7.2.3-4　mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血清中セツキシマブの PK パラメータの比較



サイクル 1 の Day 1（上段）：日本人 N＝7、非日本人 N＝27
サイクル 2 の Day 1（下段）：日本人 N＝6、非日本人 N＝26

表 2.7.2.3-7　mCRC 患者にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与したときの日本人と非日本人の血清中セツキシマブの PK パラメータの要約統計量

評価日	日本人又は非日本人の別	N	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)
サイクル 1 投与 1 日目	日本人	7	206000±38600	914000±162000
	非日本人	27	197000±43500	846000±182000
サイクル 2 投与 1 日目	日本人	6	190000±37200	977000±194000
	非日本人	26	210000±69800	992000±198000

算術平均値±標準偏差

2.7.2.3.2.2　　母集団薬物動態解析

[5.3.3.5-2]

エンコラフェニブ及びビニメチニブの PPK パラメータを推定するとともに、これらの薬物動態に影響を及ぼす要因を探索することを目的に PPK 解析を実施した。健康成人を対象に実施した臨床試験（ARRAY-162-105 試験）及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験（ARRAY-818-302、CLGX818X2103、CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）の成績を解析に用いた。エンコラフェニブについては健康成人 15 名及びがん患者 379 名から得られた計 4305 時点の血漿中エンコラフェニブ濃度を、ビニメチニブについては健康成人 15 名及びがん患者 166 名から得られた計 1909 時点の血漿中ビニメチニブ濃度を解析対象とした。

エンコラフェニブ

血漿中エンコラフェニブ濃度推移を説明するモデルとして 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した。また、CYP3A4 を介した自己誘導作用による CL/F の時間依存的な変動を表現するため、CL/F に Emax モデルを組み込んだ。共変量の検討について、まず表 2.7.2.3-8 に示す共変量候補の影響を散布図又は箱髭図により視覚的に評価した。次に表 2.7.2.3-9 に示した各共変量候補を PPK モデルに組み込み、各共変量候補の影響をフルモデル法により評価した。最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3-10 に示した。PPK パラメータの推定値は ka が 0.303 h^{-1}、吸収ラグタイムが 0.431 h、CL/F が 16.4 L/h、V/F が 17.0 L、V2/F が 38.0 L 及び CL2/F が 1.37 L/h であった。初回投与から CL/F の最大値の 50%値に到達するまでの時間（T50）及び CL/F の時間依存的な変動の最大値（Emax）は、それぞれ 67.3 h 及び-1.70（300 mg 投与時に CL/F は投与 1 日目と比較して定常状態時で 2.70 倍に、450 mg 投与時に CL/F は投与 1 日目と比較して定常状態時で 2.87 倍になる）であった。エンコラフェニブの最終モデルについて、各共変量による CL/F 及び V/F の変動は個体間変動の範囲内であった（CL/F の個体間変動：35.3%、V/F の個体間変動：226%）。加えて、各共変量がエンコラフェニブの定常状態における曝露量（Cmaxss 及び AUCss）に及ぼす影響を評価した。基準とした被験者（悪性黒色腫患者、体重 71.6 kg、年齢 58 歳、AST 値 24 U/L、ビリルビン値 0.409 mg/dL、LDH 値 238 U/L、総蛋白 69 g/L、CYP3A4 阻害剤の非併用時、腎機能が正常の場合）における定常状態時の Cmax 及び AUC と比較して評価した。各共変量が曝露量に及ぼす影響は図 2.7.2.3-5 に示した通りであり、各共変量が Cmaxss 及び AUCss に与える影響は 0.8～1.25 の範囲内であった。以上の結果より、エンコラフェニブの最終モデルにおける各共変量は、エンコラフェニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.3-8　エンコラフェニブの各パラメータの個体間変動への影響を評価した共変量候補の一覧（散布図又は箱髭図による視覚的評価）

共変量候補		共変量候補の影響を評価したパラメータ
連続変数	体重	CL/F、V/F 及び ka
	BMI	CL/F、V/F 及び ka
	BSA	CL/F、V/F 及び ka
	年齢	CL/F、V/F 及び ka
	腎機能パラメータ [a]	CL/F、V/F 及び ka
	肝機能パラメータ [b]	CL/F、V/F 及び ka
	乳酸脱水素酵素（LDH）	CL/F、V/F 及び ka
カテゴリカル変数	年齢層 [c]	CL/F、V/F 及び ka
	BMI 分類 [d]	CL/F、V/F 及び ka
	性別	CL/F、V/F 及び ka
	人種（Race） [e]	CL/F、V/F 及び ka
	腎機能障害 [f]	CL/F、V/F 及び ka
	肝機能障害 [g]	CL/F、V/F 及び ka
	健康成人又はがん患者の別	CL/F、V/F 及び ka
	ECOG Performance Status	CL/F、V/F 及び ka
	CYP3A4 の誘導剤併用の有無 [h]	CL/F、V/F 及び ka
	CYP3A4 の阻害剤併用の有無 [i]	CL/F、V/F 及び ka
	単剤投与又は併用投与の別 [j]	CL/F、V/F 及び ka
	がん腫 [k]	CL/F、V/F 及び ka
	臨床試験の別 [l]	CL/F、V/F 及び ka

[a]：eGFR 又はクレアチニンクリアランス、[b]：AST、ALT、ビリルビン、アルブミン及び総蛋白
[c]：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満及び 85 歳以上
[d]：<20 kg/m^2, 20 - <30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2 又は<18.5 kg/m^2, 18.5 - <30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2
[e]：White, Black, Native American, Asian, Other, Unkown 又は White vs Non-White 又は Korean vs Non-Korean 又は Japanese vs Non-Japanese 又は Asian vs Non-Asian
[f]：eGFR 又はクレアチニンクリアランスによる重症度分類
[g]：NCI-ODWG（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）基準による重症度分類
[h]：非併用又は弱い誘導剤の併用、中程度の誘導剤の併用
[i]：非併用又は弱い阻害剤の併用、中程度の阻害剤の併用、強い阻害剤の併用
[j]：エンコラフェニブ単剤投与群、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用投与群、エンコラフェニブ＋セツキシマブ併用投与群、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ併用投与群
[k]：黒色腫、mCRC、がん腫不明、なし（健康成人）
[l]：ARRAY-162-105 試験、ARRAY-818-302 試験、CLGX818X2101 試験、CLGX818X2103 試験、CMEK162X2110 試験
CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：中心コンパートメントの分布容積、ka：吸収速度定数

表 2.7.2.3-9　フルモデル法によりエンコラフェニブの PPK モデルに組み込んだ共変量候補の一覧

パラメータ	共変量候補	
CL/F	カテゴリカル変数	がん腫、ECOG Performance Status、CYP3A4 阻害剤併用の有無、腎機能障害
	連続変数	AST、総蛋白、ビリルビン、LDH、年齢及び体重
V/F	連続変数	年齢
ka	連続変数	年齢
Emax	連続変数	投与量

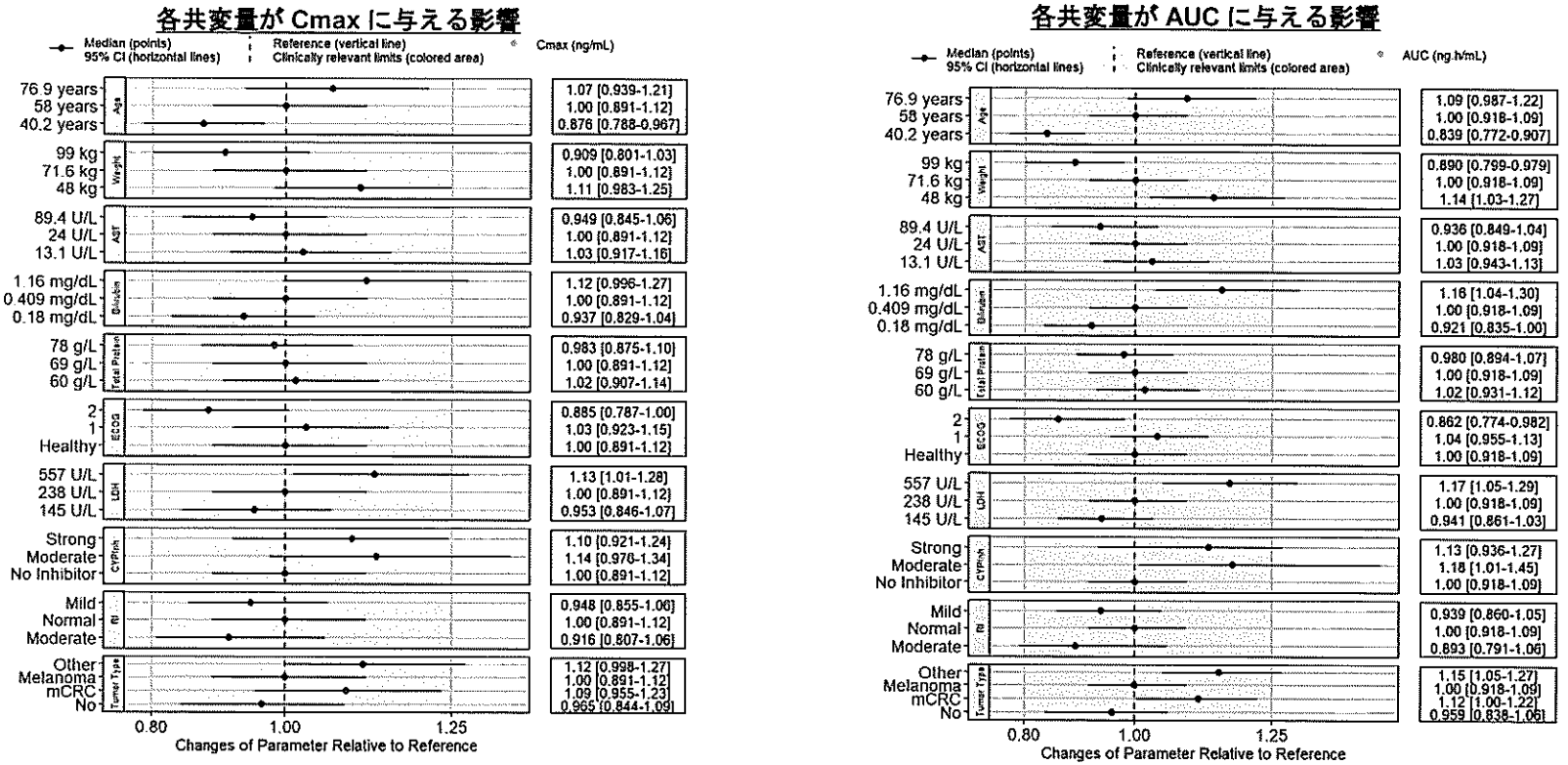
CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：中心コンパートメントの分布容積、ka：吸収速度定数、
Emax：CL/F の時間依存的な変動の最大値［CL/F = $\theta_{CL} \times \left(1 - \frac{E_{max} \times time}{T50 + time}\right)$］
T50：初回投与から CL/F の最大値の 50%値に到達するまでの時間

表 2.7.2.3-10　エンコラフェニブの最終モデルにおけるパラメータ推定値

Parameters	Estimates	BSV(%)	%RSE	95% CI*	Shrinkage (%)
Ka (h^{-1})	0.303	29.6%	4.8	0.283-0.339	22.7%
× $(Age/58)^{theta}$	-0.051		36.2	-0.120- -0.0254	
Absorption Lag (h)	0.431		3.5	0.411-0.459	
CL/F (L/h)	16.4	35.3%	4.3	14.9-17.5	18.7%
× $(WT/72)^{theta}$	0.220		23.8	0.195-0.517	
× $(Age/58)^{theta}$	-0.432		16.8	-0.537- -0.278	
× $(TPROT/69)^{theta}$	0.163		40.8	0.035-0.301	
× $(BIL/0.409)^{theta}$	-0.133		21.9	-0.170- -0.0642	
× $(AST/24)^{theta}$	0.064		41.2	-0.00512- 0.0838	
× $(LDH/238)^{theta}$	-0.176		19.3	-0.230- -0.104	
× for Mild CRCL	1.06		3.5	0.981-1.12	
× for Moderate CRCL	1.08		6.6	0.969-1.24	
× for Healthy Subjects	1.12		3.8	1.01-1.14	
× for Patients with mCRC	0.868		3.8	0.808-0.939	
× for Patients with Other Tumor	0.883		3.6	0.838-0.971	
× Moderate CYP3A4 Inhibitors	0.849		6.9	0.709-0.978	
× Strong CYP3A4 Inhibitors	0.870		6.4	0.798-1.04	
× ECOG=1	0.938		1.5	0.929-0.989	
× ECOG=2	1.15		5.1	1.04-1.27	
Emax	-1.70		6.4	-1.94- -1.51	
× $(DOSE/300)^{theta}$	0.248		24.1	0.179-0.489	
T50 (h)	67.3		22.7	52.0-123.5	
V/F (L)	17.0	226%	17.3	10.6-21.0	16.3%
× $(Age/58)^{theta}$	-0.188		39.9	-0.322- 0.00948	
CL2/F (L/h)	1.37		8.8	1.12-1.57	
V2/F (L)	38.0		16.9	27.1-54.0	
Residual Error	**Estimates**				
Log-additive Error	0.700				

*Bootstrap were performed on 553 resampling runs for final population PK model.
AST = aspartate aminotransferase (U/L); BIL= bilirubin (mg/dL); BSV= between subject variability; CI = confidence intervals; CL/F= apparent clearance; CL2/F= apparent inter-compartmental clearance; CRCL= creatinine clearance; ECOG= eastern cooperative oncology group; Emax= maximum time effect; Ka= first order rate of absorption; LDH = lactate dehydrogenase (U/L); mCRC= metastatic colorectal cancer; RSE = relative standard error; T50= time to reach 50% of the maximum time effect; Tlag= lag time of absorption; TPROT= total protein (g/L); V/F= apparent central volume of distribution; V2/F= apparent peripheral volume of distribution; WT = body weight (kg).
Note: Time effect on CL/F was implemented using the following equation : 1-Emax*t/(T50+t))

図 2.7.2.3-5　各共変量がエンコラフェニブの PK パラメータに及ぼす影響の評価



Simulations were performed based on bootstrap outputs of the final population PK model and oral administration of 300 mg QD at steady-state conditions. The dots and the horizontal segments represent bootstrap-derived mean and 95% CI of covariate effect relative to the reference patient (i.e., a 58 years old, fully active patient with melanoma and normal renal function, having a body weight of 71.6 kg, an AST level of 24 U/L, bilirubin of 0.409 mg/dL, LDH of 238 U/L, total protein level of 69 g/L and not treated with CYP inhibitor). The shaded area represents effect size of 80% -125%.

AST = aspartate aminotransferase; AUC/AUCss = area under the concentration-time curve at steady-state; CI = confidence interval; Cmax/Cmaxss = maximum concentration at steady-state; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group status; LDH = lactate dehydrogenase; mCRC = metastatic colorectal cancer; RI = renal impairment.

Note: missing values were not considered in the distribution.

ビニメチニブ

血漿中ビニメチニブ濃度推移を説明するモデルとして 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した。共変量の検討について、まず表 2.7.2.3-11 に示す共変量候補の影響を散布図又は箱髭図により視覚的に評価した。次に表 2.7.2.3-12 に示した各共変量候補を PPK モデルに組み込み、各共変量候補の影響をフルモデル法により評価した。

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3-13 に示した。PPK パラメータの推定値は ka が 1.41 h^{-1}、吸収ラグタイムが 0.222 h、CL/F が 19.0 L/h、V/F が 55.7 L、V2/F が 106 L 及び CL2/F が 5.53 L/h であった。ビニメチニブの最終モデルにおいて、健康成人と悪性黒色腫患者の違いによる CL/F 及び V/F の変動（悪性黒色腫患者と比較して健康成人の CL/F 及び V/F はそれぞれ 1.32 及び 2.57 倍）、体重による V/F の変動［基準値 73.6 kg（PPK 解析対象集団の中央値）の被験者と比較して 48.4 kg（5%値）の被験者で 0.704 倍、99.5 kg（95%値）の被験者で 1.286 倍］は、CL/F 及び V/F の個体間変動を上回る結果であった（CL/F の個体間変動：27.0%、V/F の個体間変動：18.2%）。その他の共変量による CL/F 及び V/F の変動は個体間変動の範囲内であった。加えて、各共変量が定常状態におけるビニメチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）に及ぼす影響を評価した。基準とした被験者（悪性黒色腫患者、体重 73.6 kg、年齢 58 歳、AST 値 23 U/L、ビリルビン値 0.409 mg/dL、腎機能が正常の場合）における定常状態時の Cmax 及び AUC と比較して評価した。各共変量が曝露量に及ぼす影響は図 2.7.2.3-6 に示した通りであり、健康成人と悪性黒色腫患者の違い及び体重を除き、各共変量が Cmax 及び AUC に及ぼす影響は 0.8～1.25 の範囲内であった。健康成人と悪性黒色腫患者の違いが Cmax 及び AUC に与える影響について、悪性黒色腫患者と比較して健康成人の Cmax 及び AUC はそれぞれ 0.530 及び 0.760 倍と推定された。しかしながら、ビニメチニブはがん患者への投与を想定していることから、健康成人と悪性黒色腫患者の曝露量の違いに臨床的意義はないと考えられた。また、体重が Cmax 及び AUC に与える影響について、基準値 73.6 kg の被験者と比較して 48.4 kg の被験者の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.33 及び 1.29 倍と推定され、99.5 kg の被験者の Cmax 及び AUC はそれぞれ 0.785 及び 0.804 倍と推定された。体重が Cmax 及び AUC に及ぼす影響（点推定値）は 0.8～1.25 の範囲外であったものの、推定値の 95%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲と重なっており、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。以上の結果より、ビニメチニブの最終モデルにおける各共変量は、ビニメチニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.3-11　ビニメチニブの各パラメータの個体間変動への影響を評価した共変量候補の一覧（散布図又は箱髭図による視覚的評価）

共変量候補		共変量候補の影響を評価したパラメータ
連続変数	体重	CL/F 及び V/F
	BMI	CL/F 及び V/F
	BSA	CL/F 及び V/F
	年齢	CL/F 及び V/F
	腎機能パラメータ [a]	CL/F 及び V/F
	肝機能パラメータ [b]	CL/F 及び V/F
	乳酸脱水素酵素（LDH）	CL/F 及び V/F
カテゴリカル変数	年齢層 [c]	CL/F 及び V/F
	BMI 分類 [d]	CL/F 及び V/F
	性別	CL/F 及び V/F
	人種（Race） [e]	CL/F 及び V/F
	腎機能障害 [f]	CL/F 及び V/F
	肝機能障害 [g]	CL/F 及び V/F
	健康成人又はがん患者の別	CL/F 及び V/F
	ECOG Performance Status	CL/F 及び V/F
	単剤投与又は併用投与の別 [h]	CL/F 及び V/F
	がん腫 [i]	CL/F 及び V/F
	臨床試験の別 [j]	CL/F 及び V/F

[a]：eGFR 又はクレアチニンクリアランス、[b]：AST、ALT、ビリルビン、アルブミン及び総蛋白
[c]：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満及び 85 歳以上
[d]：<20 kg/m^2, 20 - <30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2 又は<18.5 kg/m^2, 18.5 - <30 kg/m^2, ≥30 kg/m^2
[e]：White, Black, Asian, Other 又は White vs Non-White 又は Korean vs Non-Korean 又は Japanese vs Non-Japanese 又は Asian vs Non-Asian
[f]：eGFR 又はクレアチニンクリアランスによる重症度分類
[g]：NCI-ODWG（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）基準による重症度分類
[h]：ビニメチニブ単剤投与群、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用投与群、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ併用投与群
[i]：黒色腫、mCRC、なし（健康成人）
[j]：ARRAY-162-105 試験、ARRAY-818-302 試験、CMEK162X2110 試験
CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：中心コンパートメントの分布容積

表 2.7.2.3-12　フルモデル法によりビニメチニブの PPK モデルに組み込んだ共変量候補の一覧

パラメータ	共変量候補	
CL/F	カテゴリカル変数	がん腫、腎機能障害
	連続変数	AST、ビリルビン、年齢及び体重
V/F	カテゴリカル変数	がん腫
	連続変数	体重

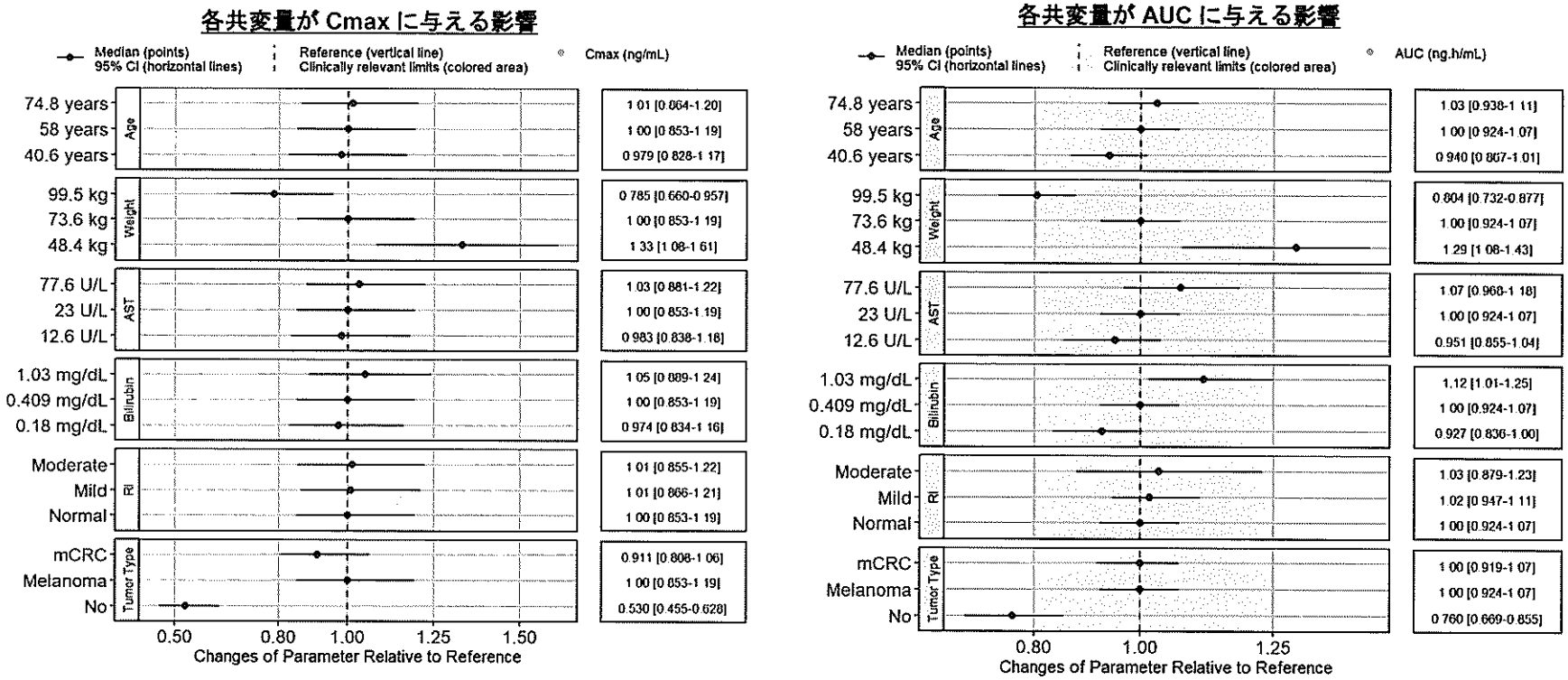
CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：中心コンパートメントの分布容積

表 2.7.2.3-13　ビニメチニブの最終モデルにおけるパラメータ推定値

Parameters	Estimates	%RSE	95% CI*	
Lag (h)	0.222	32.6	0.154-0.417	
Ka (1/h)	1.41	31.7	1.21-3.72	
CL/F (L/h)	19.0	4.37	17.7-20.6	
× (age/58)^{theta}	-0.149	39.3	-0.264--0.00927	
× (WT/73.6)^{theta}	0.673	20.6	0.357-0.853	
× (AST/23)^{theta}	-0.0803	85.9	-0.158-0.00463	
× (BIL/0.409)^{theta}	-0.105	33.7	-0.176–0.0508	
× for Mild CRCL	0.992	4.32	0.882-1.02	
× for Moderate CRCL	0.962	8.89	0.797-1.12	
× for Healthy Subjects	1.32	6.91	1.15-1.52	
× for Patients with mCRC	1.00	5.73	0.917-1.07	
V/F (L)	55.7	9.74	52.0-71.8	
× (WT/73.6)^{theta}	0.835	23.5	0.434-1.11	
× for Healthy Subjects	2.57	12.0	1.97-3.12	
× for Patients with mCRC	1.19	10.5	0.990-1.36	
V2/F (L)	106	11.6	82.3-125	
CL2/F (L/h)	5.53	8.48	4.35-6.32	
Random effects	**Estimates (%)**	**%RSE**	**95 % CI**	**Shrinkage (%)**
BSV on Ka	195	25.1	1.09-2.94	22.7
BSV on CL/F	27.0	18.7	0.0524-0.111	21.8
BSV on V/F	18.2	87.3	0.00365-0.39	22.2
Residual error	**Estimates**	**%RSE**		
Log-additive Error	0.572	--	--	

*Bootstrap were performed on 500 resampling runs for final population PK model.
Note: 95%CI were derived from the bootstrap results.
AST = aspartate aminotransferase (U/L); BIL= bilirubin (mg/dL); BSV= between subject variability; CI = confidence interval; CL/F = apparent clearance; CL2/F = apparent inter-compartmental clearance; CRCL= creatinine clearance; Ka= absorption rate constant; mCRC= metastatic colorectal cancer; RSE = relative standard error; V/F = apparent central volume of distribution; V2/F = apparent peripheral volume of distribution; WT = body weight (kg).

図 2.7.2.3-6　各共変量がビニメチニブの PK パラメータに及ぼす影響の評価



Simulations were performed based on bootstrap outputs of the final population PK model and oral administration of 45 mg BID at steady-state conditions. The dots and the horizontal segments represent bootstrap-derived mean and 95% CI of covariate effect relative to the reference patient (i.e., a 58 years old patient with melanoma, normal renal function, having a body weight of 73.6 kg, an AST level of 23 U/L and bilirubin of 0.409 mg/dL). The shaded area represents effect size of 80% -125%.
AST = aspartate aminotransferase; AUC/AUCss = area under the concentration-time curve at steady-state; CI = confidence interval;
Cmax/Cmaxss = maximum concentration at steady-state; mCRC = metastatic colorectal cancer; RI = renal impairment
Note: missing values were not considered for the distribution.

2.7.2.3.2.3　セツキシマブがエンコラフェニブ及びビニメチニブの薬物動態に及ぼす影響

[5.3.3.5-3]

セツキシマブがエンコラフェニブ及びビニメチニブの曝露量に及ぼす影響を評価するため、悪性黒色腫患者にエンコラフェニブ及びビニメチニブを併用投与したときのエンコラフェニブの PPK モデル（2.7.2.3.1.1）及びビニメチニブの PPK モデル（eCTD300411002 5.3.3.5-1.1）を用いて予測した血漿中エンコラフェニブ及びビニメチニブ濃度の予測値と、mCRC 患者を対象にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブを併用投与とした国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）にて得られた血漿中エンコラフェニブ及びビニメチニブ濃度の実測値を比較する External Visual Predictive Check（以下、VPC）を実施した。血漿中エンコラフェニブ及びビニメチニブ濃度それぞれについて、mCRC 患者の実測値は、悪性黒色腫患者の PPK モデルに基づく予測値の範囲内に概ね含まれていた。このことから、セツキシマブの併用は、エンコラフェニブ及びビニメチニブの曝露量に対して大きな影響を与えないと考えられた。

2.7.2.3.2.4　エンコラフェニブ及びビニメチニブがセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響

[5.3.3.5-3]

エンコラフェニブ及びビニメチニブがセツキシマブの曝露量に及ぼす影響を評価するため、mCRC 患者におけるセツキシマブの PPK モデル [1] を用いて予測した血清中セツキシマブ濃度の予測値と、ARRAY-818-302 試験にて得られた血清中セツキシマブ濃度の実測値を比較する VPC を実施した。血清中セツキシマブ濃度について、mCRC 患者の実測値は、mCRC 患者の PPK モデルに基づく予測値の範囲内に概ね含まれていた。このことから、エンコラフェニブ及びビニメチニブの併用は、セツキシマブの曝露量に対して大きな影響を与えないと考えられた。

2.7.2.3.2.5　曝露量と有効性の関係

[5.3.3.5-2]

ARRAY-818-302 試験の 3 剤群（エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ）92 名、2 剤群（エンコラフェニブ及びセツキシマブ）68 名及び対照群［イリノテカン／セツキシマブ、又は FOLFIRI（5-フルオロウラシル／フォリン酸／イリノテカン）／セツキシマブ群］99 名のデータを用いて、曝露量と有効性の関係を評価した。

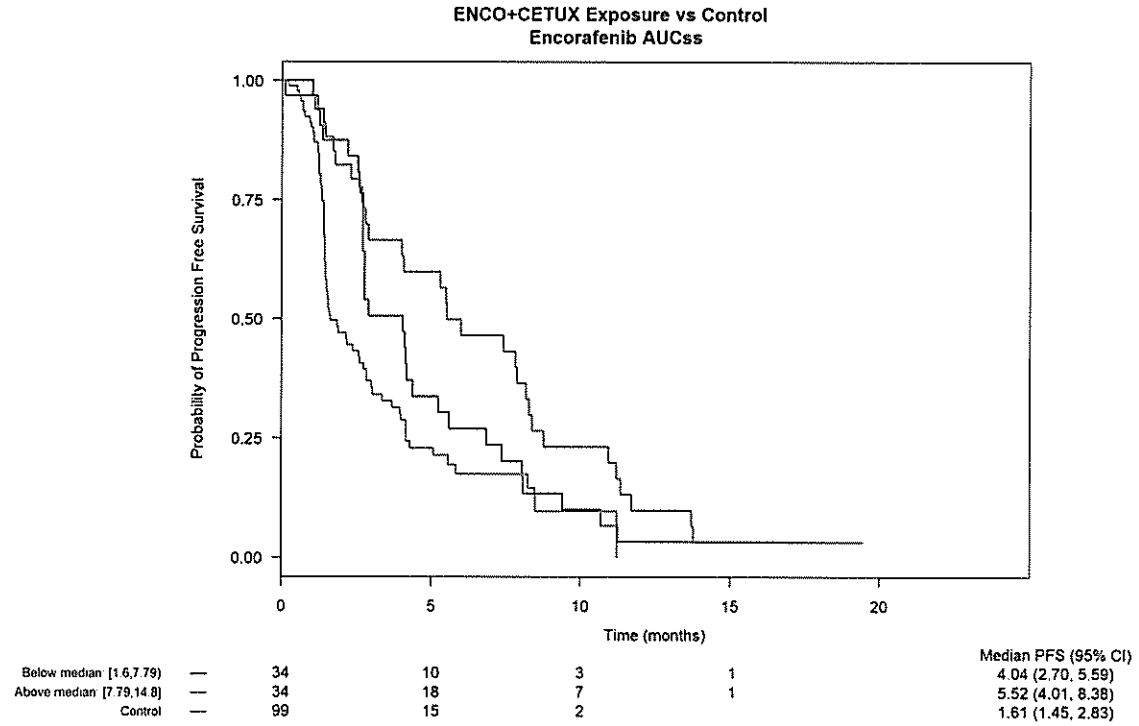
1)　曝露量と PFS との関係

エンコラフェニブ又はビニメチニブの AUCss の中央値に基づく区分（＜中央値、又は＞中央値）に従い、Progression Free Survival（以下、PFS）の Kaplan-Meier 曲線を作成し、AUCss と PFS の関係を評価した（図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8）。なお、エンコラフェニブ及びビニメチニブの AUCss は、PPK モデル（2.7.2.3.2.2）における各被験者の PPK パラメータのベイズ推定値を用いて算出した。2 剤群における AUCss と PFS の関係について、エンコラフェニブの AUCss が中央値を下回る群における PFS は 4.04 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における PFS は 5.52 カ月であった。いずれの場合においても PFS は本試験の対照群（1.61 カ月）よりも長い結果であった。3 剤群における AUCss と PFS の関係について、エンコラフェニブの AUCss が中央値を下回る群における PFS は 5.42 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における PFS は 5.13 カ月であった。また、ビニメチニブの AUCss が中央値を下回る群における PFS は 5.52 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における PFS は 4.50 カ月であった。いずれの場合においても PFS は本試験の対照群（1.61 カ月）よりも長い結果であった。

次に、曝露量と PFS の関係をモデル解析により評価した。PFS に関する Cox 比例ハザードモデルにより、エンコラフェニブの AUCss が PFS に及ぼす影響を評価した。Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-14 に示した。エンコラフェニブの AUCss は PFS に対する有意な因子と検出され（$p < 0.01$）、AUCss の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められた。ハザード比及びその 95%信頼区間はそれぞれ 0.90［exp（-0.109 又は-0.107）］及び 0.87～0.93 と推定された。これはエンコラフェニブの AUCss が 1 μg· h/mL 上昇すれば、死亡又は病態進行の確率が 10.0%低下することを意味している。また、PFS に関する Parametric Survival Model により、エンコラフェニブ及びビニメチニブの Cavg（平均血漿中濃度）が PFS に及ぼす影響を評価した。Parametric Survival Model のパラメータ推定値を表 2.7.2.3-15 に示した。エンコラフェニブの Cavg の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められ、ハザード比及びその 95%信頼区間はそれぞれ 0.798（0.725～0.880）と推定された。これはエンコラフェニブの Cavg が 100 ng· h/mL 上昇すれば、死亡又は病態進行の確率が 20.2%低

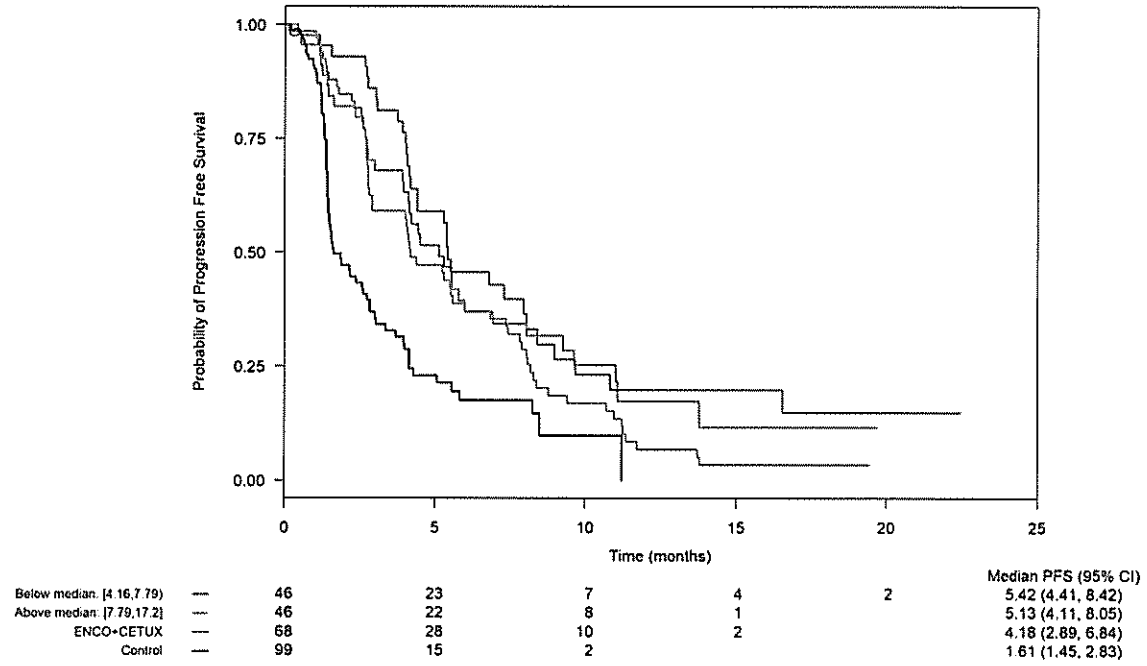
下することを意味している。同様に、ビニメチニブの Cavg の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められ、ハザード比及びその 95%信頼区間はそれぞれ 0.606（0.498～0.739）と推定された。これはビニメチニブの Cavg が 100 ng· h/mL 上昇すれば、死亡又は病態進行の確率が 39.4%低下することを意味している。

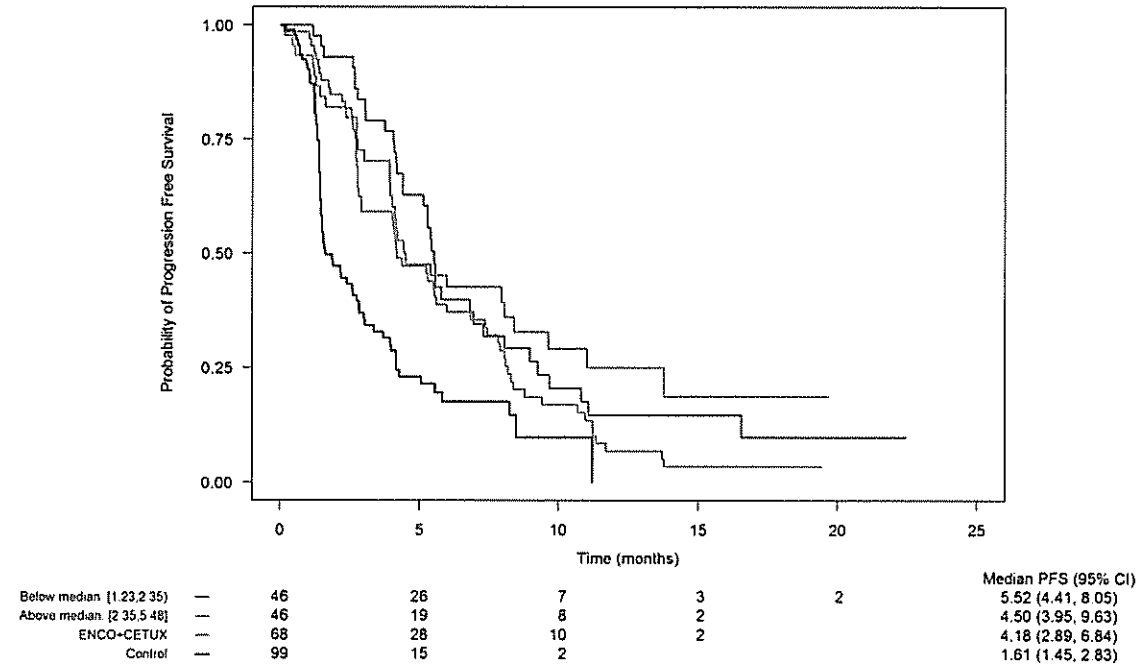
図 2.7.2.3-7　2 剤群（エンコラフェニブ及びセツキシマブ）におけるエンコラフェニブの AUCss 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（ARRAY-818-302 試験）



エンコラフェニブの AUCss 別（＜中央値、又は＞中央値）の Kaplan-Meier 曲線
対照群：イリノテカン／セツキシマブ、又は FOLFIRI／セツキシマブ群

図 2.7.2.3-8　3 剤群（エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ）におけるエンコラフェニブ又はビニメチニブの AUCss 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（ARRAY-818-302 試験）





上図：エンコラフェニブの AUCss 別（＜中央値、又は＞中央値）の Kaplan-Meier 曲線
下図：ビニメチニブの AUCss 別（＜中央値、又は＞中央値）の Kaplan-Meier 曲線
対照群：イリノテカン／セツキシマブ、又は FOLFIRI／セツキシマブ群

表 2.7.2.3-14　Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値

Model	Parameters	Retained Cox Model for PFS	
		Coefficient (95% CIs)	P-value
AUCss of ENCO and CETUX with Risk Factors	log2(LDH (U/L))	0.494 (0.230, 0.757)	<0.01
	Presence of liver metastasis	1.025 (0.682, 1.368)	<0.01
	ECOG	0.178 (-0.117, 0.473)	0.234
	AUCss Encorafenib (AUCss-median)	-0.109 (-0.145, -0.0736)	<0.01
	AUCss Cetuximab (AUCss-median)	3.42e-05(6.44e-06, 6.19e-05)	<0.05
AUCss of ENCO and CETUX with Risk Factors with Multiplicative Term	log2(LDH (U/L))	0.587 (0.314, 0.861)	<0.01
	Presence of liver metastasis	1.019 (0.676, 1.362)	<0.01
	ECOG	0.188 (-0.106, 0.481)	0.210
	AUCss Encorafenib (AUCss-median)	-0.107 (-0.142, -0.071)	<0.01
	AUCss Cetuximab (AUCss-median)	3.00e-05 (-7.63e-07,6.07e-05)	0.0560
	Multiplicative term Encorafenib/Cetuximab	-6.99e-06 (-1.34e-05,-6.14e-07)	<0.05

AUCss= area under the concentration-time curve at steady-state; CIs= confidence intervals; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; LDH= lactate dehydrogenase; PFS= progression free survival
Note= Levels of AUCss are based on randomized dose at treatment assignment assuming steady-state conditions.

表 2.7.2.3-15　Parametric Survival Model のパラメータ推定値

Parameters	Point Estimate	RSE%	95% CI
Baseline hazard term 0	-7.60	7.44	-8.70 – -6.49
Baseline hazard term 1	-0.00350	43.4	-0.00648 – -0.000526
Baseline hazard term 2	0.763	20.5	0.456 – 1.07
HR 100 ng/mL ↑ Encorafenib Cavg	0.798	4.94	0.725 – 0.880
HR 100 ng/mL ↑ Binimetinib Cavg	0.606	10.1	0.498 – 0.739
HR 100 µg/mL ↑ Cetuximab Cavg	0.498	16.2	0.362 – 0.685
HR $\log_2$(baseline LDH)	1.73	12.1	1.37 – 2.20
HR baseline liver metastatsis	2.59	16.4	1.88 – 3.58
HR baseline ECOG	1.10	15.0	0.821 – 1.48

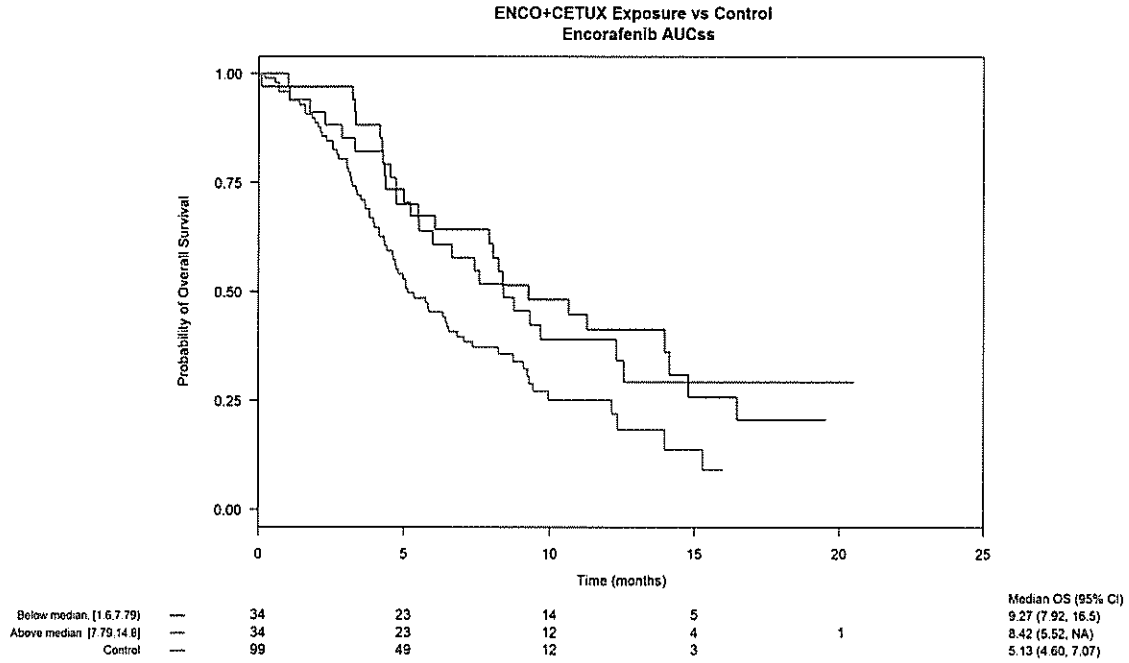
Cavg= average concentration; CI= confidence interval; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; HR= hazard ratio; LDH= lactate dehydrogenase; PFS= progression free survival; RSE= relative standard error
Note: Parameter effects of HR were converted with the exponent term.

2)　曝露量と OS の関係

エンコラフェニブ又はビニメチニブの AUCss の中央値に基づく区分（＜中央値、又は＞中央値）に従い、Overall Survival（以下、OS）の Kaplan-Meier 曲線を作成し、AUCss と OS の関係を評価した（図 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-10）。なお、エンコラフェニブ及びビニメチニブの AUCss は、PPK モデル（2.7.2.3.2.2）における各被験者の PPK パラメータのベイズ推定値を用いて算出した。2 剤群における AUCss と OS の関係について、エンコラフェニブの AUCss が中央値を下回る群における OS は 9.27 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における OS は 8.42 カ月であった。いずれの場合においても OS は本試験の対照群（5.13 カ月）よりも長い結果であった。3 剤群における AUCss と OS の関係について、エンコラフェニブの AUCss が中央値を下回る群における OS は 13.8 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における OS は 9.30 カ月であった。また、ビニメチニブの AUCss が中央値を下回る群における OS は 14.5 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における OS は 9.01 カ月であった。いずれの場合においても OS は本試験の対照群（5.13 カ月）よりも長い結果であった。

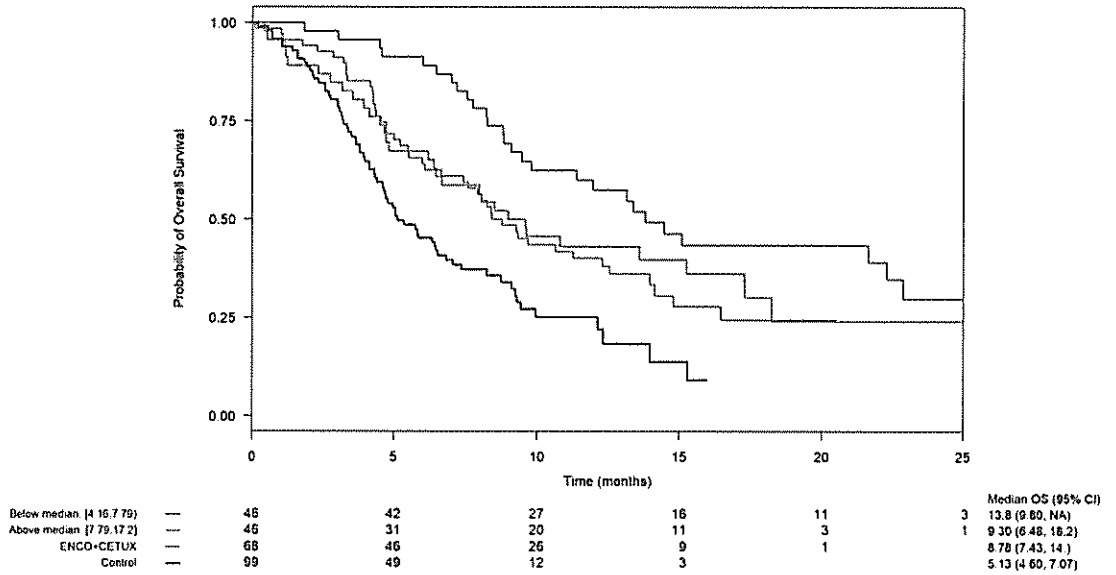
次に、曝露量と OS の関係をモデル解析により評価した。OS に関する Cox 比例ハザードモデルにより、エンコラフェニブの AUCss が OS に及ぼす影響を評価した。Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-16 に示した。エンコラフェニブの AUCss は OS に対する有意な因子と検出され（$p < 0.01$）、AUCss の上昇に伴い OS が延長する傾向が認められた。ハザード比及びその 95%信頼区間はそれぞれ 0.93［exp（-0.077）］及び 0.89～0.96 と推定された。これはエンコラフェニブの AUCss が 1 μg· h/mL 上昇すれば、死亡の確率が 7.0%低下することを意味している。また、OS に関する Parametric Survival Model により、エンコラフェニブ及びビニメチニブの Cavg が OS に及ぼす影響を評価した。Parametric Survival Model のパラメータ推定値を表 2.7.2.3-17 に示した。エンコラフェニブの Cavg の上昇に伴い死亡の確率が低下する傾向が認められ、ハザード比及びその 95%信頼区間はそれぞれ 0.353（0.172～0.725）と推定された。一方、ビニメチニブの Cavg の上昇に伴う死亡の確率の低下は認められず、ハザード比及びその 95%信頼区間はそれぞれ 1.02（0.874～1.20）と推定された。

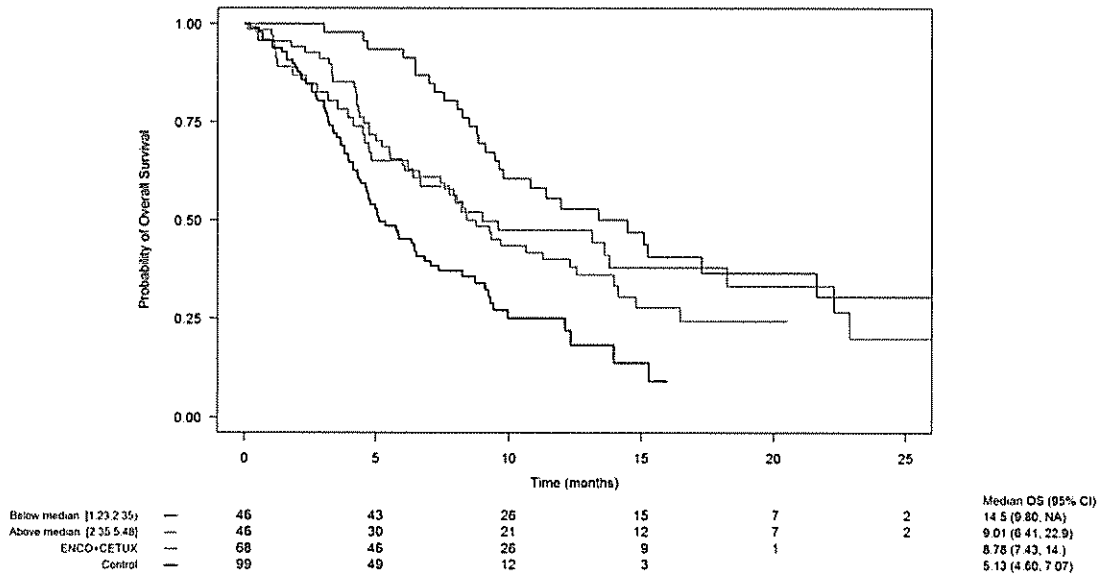
図 2.7.2.3-9　2 剤群（エンコラフェニブ及びセツキシマブ）におけるエンコラフェニブの AUCss 別の OS の Kaplan-Meier 曲線（ARRAY-818-302 試験）



エンコラフェニブの AUCss 別（＜中央値、又は＞中央値）の Kaplan-Meier 曲線
対照群：イリノテカン／セツキシマブ、又は FOLFIRI／セツキシマブ群

図 2.7.2.3-10　3 剤群（エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ）におけるエンコラフェニブ又はビニメチニブの AUCss 別の OS の Kaplan-Meier 曲線（ARRAY-818-302 試験）





上図：エンコラフェニブの AUCss 別（＜中央値、又は＞中央値）の Kaplan-Meier 曲線
下図：ビニメチニブの AUCss 別（＜中央値、又は＞中央値）の Kaplan-Meier 曲線
対照群：イリノテカン／セツキシマブ、又は FOLFIRI／セツキシマブ群

表 2.7.2.3-16　Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値

Model	Parameters	Retained Cox Model for OS	
		Coefficient (95% CIs)	P-value
AUCss of Encorafenib and Cetuximab with Risk Factors	log_2(LDH (U/L))	0.717 (0.431, 1.004)	<0.01
	Presence of liver metastasis	0.742 (0.379, 1.105)	<0.01
	ECOG	0.669 (0.344, 0.995)	<0.01
	AUCss Encorafenib (AUCss-median)	-0.077 (-0.113, -0.041)	<0.01
	AUCss Cetuximab (AUCss-median)	8.99e-06 (-2.01e-05, 3.81e-05)	0.545

AUCss= area under the concentration-time curve at steady-state; CIs= confidence intervals; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; LDH= lactate dehydrogenase; OS= overall survival
Note= Levels of AUCss are based on randomized dose at treatment assignment assuming steady-state conditions.

表 2.7.2.3-17　Parametric Survival Model のパラメータ推定値

Parameters	Point Estimate	RSE%	95% CI
Baseline hazard term 0	-5.83	8.26	-6.78 – -4.89
Baseline hazard term 1	-0.00254	39.1	-0.00449 – -0.000594
Baseline hazard term 2	0.119	104	-0.123 – 0.362
HR 100 ng/mL ↑ Encorafenib Cavg	0.353	36.7	0.172 – 0.725
HR 100 ng/mL ↑ Binimetinib Cavg	1.02	8.04	0.874 – 1.20
HR 100 µg/mL ↑ Cetuximab Cavg	0.0478	55.3	0.0162 – 0.141
HR log_2(baseline LDH)	1.62	14.2	1.23 – 2.14
HR baseline liver metastatsis	1.73	17.8	1.22 – 2.46
HR baseline ECOG	1.61	14.8	1.20 – 2.15

Cavg= average concentration; CI= confidence interval; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; HR= hazard ratio; LDH= lactate dehydrogenase; OS= overall survival; RSE= relative standard error
Note: Parameter effects of HR were converted with the exponent term.

3) 曝露量と ORR の関係

曝露量と Overall Response Rate（以下、ORR）の関係について、ロジステック回帰分析により解析した。ロジステックモデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-18 に示した。エンコラフェニブの AUCss は ORR に対する有意な因子と検出され（$p < 0.01$）、AUCss の上昇に伴い ORR が改善する傾向が認められた。オッズ比及びその 95%信頼区間は 1.19［exp（0.170）］及び 1.07～1.32 と推定された。これはエンコラフェニブの AUCss が 1 μg· h/mL 上昇すれば、ORR が 19.0%上昇することを意味している。ビニメチニブの AUCss は ORR に対する有意な因子と検出されなかったものの（$p = 0.0957$）、オッズ比は 1.27 と推定された。これはビニメチニブの AUCss が 1 μg· h/mL 上昇すれば、ORR が 27.0%上昇することを意味している。

表 2.7.2.3-18 ロジスティックモデルのパラメータ推定値

Model	Parameters	Logistic Regression of Probability of ORR	
		Coefficient (95% CIs)	P-value
Model 18: AUCss of Encorafenib Binimetinib and Cetuximab with Risk Factors	$\log_2$(LDH (U/L))	-0.992 (-1.71, -0.355)	<0.01
	Age – 10 years	-0.407 (-0.715, -0.107)	<0.01
	AUCss Encorafenib (AUCss)	0.170 (0.0652, 0.281)	<0.01
	AUCss Binimetinib (AUCss)	0.239 (-0.0389, 0.527)	0.0957
	AUCss Cetuximab (AUCss)	-9.04E-05 (-1.74E-04, 1.51E-05)	<0.05
	Intercept	8.53 (3.27, 14.3)	<0.01

AUCss= area under the concentration-time curve at steady-state; CIs= confidence intervals; LDH= lactate dehydrogenase; ORR= overall response rate
Note= Levels of AUCss are based on randomized dose at treatment assignment assuming steady-state conditions.

2.7.2.3.2.6　　曝露量と安全性の関係

[5.3.3.5-2]

mCRC 患者を対象とした国際共同試験（CLGX818X2103 及び ARRAY-818-302 試験）成績を用いて、有害事象［関節痛／筋骨格痛（グレード 2 以上）、下痢（グレード 2 以上）、血中クレアチニン上昇（全グレード）、クレアチンホスホキナーゼ上昇（全グレード）、皮膚障害（グレード 2 以上）、網膜関連事象（グレード 2 以上）］と定常状態時のエンコラフェニブ及びビニメチニブの曝露量（Cmaxss、AUCss 及び Cminss）の関係について、ロジスティック回帰分析により解析した。

まず、これら有害事象を対象に評価した理由について言及する。関節痛／筋骨格痛及び皮膚障害はエンコラフェニブ／ビニメチニブの臨床試験において認められていることから評価項目として選択した。下痢については非臨床試験成績においてエンコラフェニブの消化器への影響が認められていること（eCTD300411001 4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-5）、ARRAY-818-302 試験の 3 剤群で最も多く認められた胃腸障害は下痢であったことから、胃腸障害の代表的な有害事象として選択した。MEK 阻害剤に関連する注目すべき有害事象として横紋筋融解症があり（eCTD300411001 2.5.6.2）、横紋筋融解症に関連した事象である血中クレアチニン上昇及びクレアチンホスホキナーゼ上昇はビニメチニブの臨床試験においても認められていることから評価項目として選択した。網膜関連事象は MEK 阻害剤であるトラメチニブにおいて認められている有害事象であり、実際にこれらの有害事象はビニメチニブの臨床試験においても認められていることから評価項目として選択した。なお、解析に用いた各有害事象の Grade は、臨床試験における発現頻度や臨床的な重要性を考慮し選択した。

ビニメチニブの Cmaxss と網膜関連事象の発現頻度に統計学的に有意な関係が認められた（$p < 0.05$）。網膜関連事象の発現頻度は、Cmaxss の第一四分位範囲では 0.44%であるのに対し、Cmaxss の第四四分位範囲では 16.1%であり、Cmaxss の上昇に伴い網膜関連事象の発現頻度が上昇する傾向が認められた。また、エンコラフェニブの Cmaxss 及び AUCss と関節痛／筋骨格痛の発現頻度に統計学的に有意な関係が認められたものの（$p < 0.05$）、曝露量パラメータの上昇とともに関節痛／筋骨格痛の発現頻度は低下する傾向が認められた。その他、曝露量パラメータと有害事象との関係に統計学的に有意な関係は認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験はない。

2.7.2.5 参考資料

1) Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, Boisdron-Celle M, Piller F, Morel A, et al. Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. Clin Cancer Res. 2011 Oct 1;17(19):6329-37

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 12
2.7.3.1 背景及び概観 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.4 推奨用量に関連する臨床上の情報 118
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 120
2.7.3.6 日本人被験者での有効性の結果 121
2.7.3.7 ARRAY-818-302 試験：全体集団フォローアップ（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日） 149
2.7.3.8 ARRAY-818-302 試験：日本人集団フォローアップ（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日） 180
2.7.3.9 参考文献 200

表

表 2.7.3.1-1 有効性を裏付ける試験 13
表 2.7.3.1-2 ARRAY-818-302 試験の主な選択基準 22
表 2.7.3.1-3 CLGX818X2103 試験第II相パートの主な選択基準 23
表 2.7.3.1-4 ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート、ARRAY-818-302 試験安全性導入パート及び CLGX818X2103 試験第II相パートの有効性評価項目 24
表 2.7.3.2-1 有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 26
表 2.7.3.2-2 有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート 27
表 2.7.3.2-3 有効性の結果の要約：CLGX818X2103 試験第II相パート 2 剤併用 28
表 2.7.3.2-4 有効性の結果の要約：CMEK162X2110 試験第Ib／II相パート 29
表 2.7.3.2-5 有効性の結果の要約：CLGX818X2101 試験用量拡大フェーズ 30
表 2.7.3.2-6 有効性の結果の要約：ARRAY-162-111 試験 31
表 2.7.3.2-7 有効性の結果の要約：CMEK162X1101 試験 32
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート 34
表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート 35
表 2.7.3.3-3 ベースライン時の疾患特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート 37

表 2.7.3.3-4　変異ステータス：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート 39
表 2.7.3.3-5　全身性抗腫瘍薬による治療歴：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート 40
表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の試験間比較 45
表 2.7.3.3-7　有効性評価項目の階層検定の要約：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 46
表 2.7.3.3-8　OS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 47
表 2.7.3.3-9　OS（3 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 49
表 2.7.3.3-10　BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 52
表 2.7.3.3-11　実施医療機関の医師判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 55
表 2.7.3.3-12　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 58
表 2.7.3.3-13　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 60
表 2.7.3.3-14　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の補助解析及び感度分析：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 61
表 2.7.3.3-15　OS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 62
表 2.7.3.3-16　OS（2 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 64
表 2.7.3.3-17　BICR 判定による BOR（2 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 66
表 2.7.3.3-18　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 71
表 2.7.3.3-19　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 73
表 2.7.3.3-20　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の補助解析及び感度分析：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 74

表 2.7.3.3-21　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 75
表 2.7.3.3-22　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 77
表 2.7.3.3-23　BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 2 剤群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 79
表 2.7.3.3-24　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 84
表 2.7.3.3-25　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 86
表 2.7.3.3-26　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の補助解析及び感度分析：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 87
表 2.7.3.3-27　EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコアの確定的 10%悪化までの期間：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 88
表 2.7.3.3-28　FACT-C の機能的健康感スコアの確定的 10%悪化までの期間：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 90
表 2.7.3.3-29　EQ-5D-5L VAS の確定的 10%悪化までの期間：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 91
表 2.7.3.3-30　PGIC の結果の要約：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 92
表 2.7.3.3-31　PGIC をアンカーとした MID に対する PRO スケールごとのレスポンダー：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 93
表 2.7.3.3-32　BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート 94
表 2.7.3.3-33　BICR 判定による ORR（3 剤群）の部分集団解析：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 100
表 2.7.3.3-34　BICR 判定による ORR（2 剤群）の部分集団解析：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 104
表 2.7.3.3-35　1 レジメンの治療歴を有する患者集団での OS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 109
表 2.7.3.3-36　1 レジメンの治療歴を有する患者集団での BICR 判定による ORR：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 110
表 2.7.3.3-37　1 レジメンの治療歴を有する患者集団での BICR 判定による PFS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 110

表 2.7.3.3-38　2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での OS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 111
表 2.7.3.3-39　2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での BICR 判定による ORR：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 112
表 2.7.3.3-40　2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での BICR 判定による PFS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 112
表 2.7.3.3-41　有効性（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 116
表 2.7.3.3-42　ARRAY-818-302 試験及び CLGX818X2103 試験における有効性の結果 118
表 2.7.3.6-1　日本人被験者における被験者の内訳：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 122
表 2.7.3.6-2　日本人被験者における人口統計学的特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 124
表 2.7.3.6-3　日本人被験者におけるベースライン時の疾患特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 127
表 2.7.3.6-4　日本人被験者における全身性抗腫瘍薬による治療歴：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 131
表 2.7.3.6-5　日本人被験者における OS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 134
表 2.7.3.6-6　日本人被験者における BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 139
表 2.7.3.6-7　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 141
表 2.7.3.6-8　日本人被験者における BICR 判定による PFS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 143
表 2.7.3.6-9　有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート（日本人）（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 147
表 2.7.3.6-10　BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 148

表 2.7.3.7-1　被験者の内訳：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 150
表 2.7.3.7-2　OS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 151
表 2.7.3.7-3　BICR 判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 153
表 2.7.3.7-4　実施医療機関の医師判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 156
表 2.7.3.7-5　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 159
表 2.7.3.7-6　OS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 162
表 2.7.3.7-7　BICR 判定による BOR（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 164
表 2.7.3.7-8　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 169
表 2.7.3.7-9　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 172
表 2.7.3.7-10　BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 2 剤群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 174
表 2.7.3.7-11　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 178
表 2.7.3.8-1　日本人被験者における OS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 182
表 2.7.3.8-2　日本人被験者における BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 187
表 2.7.3.8-3　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 189
表 2.7.3.8-4　日本人被験者における BICR 判定による PFS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 191
表 2.7.3.8-5　日本人被験者における BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 196
表 2.7.3.8-6　日本人併合集団における BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験..... 199

図

図 2.7.3.3-1　OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 48
図 2.7.3.3-2　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 53
図 2.7.3.3-3　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 59
図 2.7.3.3-4　OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 63
図 2.7.3.3-5　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（2 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 68
図 2.7.3.3-6　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 72
図 2.7.3.3-7　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 76
図 2.7.3.3-8　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（3 剤群 vs. 2 剤群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 81
図 2.7.3.3-9　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 85
図 2.7.3.3-10　OS（3 剤群 vs. 対照群）の部分集団解析の Forest Plot：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 99
図 2.7.3.3-11　OS（2 剤群 vs. 対照群）の部分集団解析の Forest Plot：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 103
図 2.7.3.3-12　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の部分集団解析の Forest Plot：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 107
図 2.7.3.6-1　日本人被験者における OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 135
図 2.7.3.6-2　日本人被験者における OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 136

図 2.7.3.6-3　日本人被験者における OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）..... 137
図 2.7.3.6-4　日本人被験者における BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）..... 144
図 2.7.3.6-5　日本人被験者における BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）..... 145
図 2.7.3.6-6　日本人被験者における BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）..... 146
図 2.7.3.7-1　OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 152
図 2.7.3.7-2　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 160
図 2.7.3.7-3　OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 163
図 2.7.3.7-4　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（2 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 166
図 2.7.3.7-5　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 170
図 2.7.3.7-6　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 173
図 2.7.3.7-7　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（3 剤群 vs. 2 剤群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 176
図 2.7.3.7-8　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 179

図 2.7.3.8-1　日本人被験者における OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 183
図 2.7.3.8-2　日本人被験者における OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 184
図 2.7.3.8-3　日本人被験者における OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 185
図 2.7.3.8-4　日本人被験者における BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 192
図 2.7.3.8-5　日本人被験者における BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 193
図 2.7.3.8-6　日本人被験者における BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）..... 194
図 2.7.3.8-7　日本人併合集団における OS の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験..... 198
図 2.7.3.8-8　日本人併合集団における BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験..... 199

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療化学
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価委員会
BID	twice daily	1日2回
BOR	best overall response	最良総合効果
BRAF	B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	－
CA19-9	carbohydrate antigen 19-9	糖鎖抗原 19-9
CEA	carcinoembryonic antigen	癌胎児性抗原
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸がん
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白質
CSLI	Combined Safety Lead-in	統合安全性導入
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EGFR	epidermal growth factor receptor	－
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire	－
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination	－
FA	folinic acid	フォリン酸
FACT-C	Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal	－
FAS	Full Analysis Set	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOLFIRI	5-fluorouracil + folinic acid + irinotecan	5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋イリノテカン
IWRS	Interactive Web Response System	－
JSLI	Japanese Safety Lead-in	日本人安全性導入
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1	－
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸がん
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	－
MID	minimally important difference	最小重要差
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-H	microsatellite instability-high	－
MSS	microsatellite stable	－
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NRAS	neuroblastoma ras viral oncogene homolog	－
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応

2.7.3 臨床的有効性
エンコラフェニブ／ビニメチニブ mCRC

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
PD-1	programmed cell death protein 1	－
PD-L1	programmed death-ligand 1	－
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PGIC	Patient Global Impression of Change	－
PPS	Per Protocol Set	－
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
Q2W	every two weeks	2 週間隔
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QW	once weekly	週 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RES	Response Efficacy Set	－
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相パートでの推奨用量
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	stable disease	安定
SLI	Safety Lead-in	安全性導入
T1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた試験を表 2.7.3.1-1 に示した。

本申請の効能・効果における主たる臨床的有効性は、1 次治療又は 2 次治療後に進行した B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1（BRAF）V600E 変異を有する転移性結腸・直腸がん（mCRC）の患者を対象に、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ又はエンコラフェニブ＋セツキシマブと、治験担当医師が選択したイリノテカン＋セツキシマブ又は FOLFIRI［5-フルオロウラシル（5-FU）＋フォリン酸（FA）＋イリノテカン］＋セツキシマブのいずれかの対照群を比較検討した、ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの結果に基づいて評価した。

また、BRAF V600E 変異を有する mCRC 患者での有効性を裏付ける試験として、ARRAY-818-302 試験の安全性導入パート及び CLGX818X2103 試験の第Ⅱ相パートの 2 試験を評価した。ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートに先立って実施された安全性導入パートでは、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与を行った。米国及び欧州で実施された安全性導入（SLI）コホートで 30 名が組み入れられ、日本の実施医療機関で実施された日本人安全性導入（JSLI）コホートで 7 名が組み入れられた。本稿では、SLI コホート及び JSLI コホートをプールした統合安全性導入（CSLI）コホートの結果を示す（JSLI に関する詳細は 2.7.3.1.1.12）及び［5.3.5.1-1.1］参照）。本稿では、CLGX818X2103 試験の第Ⅱ相パートでのエンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤併用投与の結果のみを記載した。

なお、ARRAY-818-302 試験は、データカットオフ日として 2019 年 2 月 11 日のデータを基に主要な解析を行った。また、フォローアップとして 2019 年 8 月 15 日のデータを基に解析を行っており、その全体集団の結果を 2.7.3.7 に、日本人集団の結果を 2.7.3.8 に示した。

さらに、mCRC 患者のコホートが含まれた第Ⅰ相又は第Ⅱ相試験 4 試験［CMEK162X2110 試験（エンコラフェニブ＋ビニメチニブの 2 剤併用投与）、CLGX818X2101 試験（エンコラフェニブ単剤投与）、ARRAY-162-111 試験（ビニメチニブ単剤投与）及び CMEK162X1101 試験（ビニメチニブ単剤投与）］を有効性の評価に用いた。

表 2.7.3.1-1　有効性を裏付ける試験

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第Ⅲ相試験 （評価資料）	ARRAY-818-302	5.3.5.1-1.1	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	702 名 安全性導入パート（3 剤併用）：37 名 SLI コホート：30 名 JSLI コホート：7 名 無作為化第Ⅲ相パート：665 名 3 剤群：224 名 2 剤群：220 名 対照群：221 名	多施設共同 無作為化 非盲検 3 群間比較	3 剤併用及び 2 剤併用： エンコラフェニブ 300 mg QD 経口投与 ビニメチニブ（3 剤併用のみ） 45 mg BID 経口投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に初回用量として 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 対照群： イリノテカン＋セツキシマブ イリノテカン 180 mg/m^2 Q2W 静脈内投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に初回用量として 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 FOLFIRI＋セツキシマブ FA 400 mg/m^2 Q2W 静脈内投与 5-FU ボーラス投与（400 mg/m^2）とその後の 2 日間連続投与（1200 mg/m^2/日、合計 2400 mg/m^2）をセットで Q2W 静脈内投与 イリノテカン 180 mg/m^2 Q2W 静脈内投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に初回用量として 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 ※1 サイクル 28 日間	BRAF V600E 変異を有する mCRC 患者	疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回、後治療の開始、死亡又はその他の理由（追跡不能など）による投与中止まで投与継続	継続中 中間報告書

表 2.7.3.1-1　有効性を裏付ける試験（続き 1）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅰb/Ⅱ相試験 （評価資料）	CLGX818X2103	5.3.5.2-1.1	MTD/RP2D 有効性 安全性 忍容性 薬物動態	156 例 第Ⅰb相：54 名 2 剤併用：26 名 3 剤併用：28 名 第Ⅱ相：102 名 2 剤併用：50 名 3 剤併用：52 名	多施設共同 非盲検 （第Ⅰb相） 用量漸増 非対照 （第Ⅱ相） 無作為化 実薬対照	第Ⅰb相 2 剤併用： エンコラフェニブ 100、200、400 又は 450 mg QD 経口投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に初回用量として 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 3 剤併用： エンコラフェニブ 200 又は 300 mg QD 経口投与 アルペリシブ 100、200 又は 300 mg QD 経口投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に初回用量として 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 第Ⅱ相 3 剤併用及び 2 剤併用： エンコラフェニブ 200 mg QD 経口投与 アルペリシブ（3 剤併用のみ） 300 mg QD 経口投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に初回用量として 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 ※1 サイクル 28 日間	BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者	疾患進行、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又は被験者の同意撤回まで投与継続	継続中 中間報告書

表 2.7.3.1-1　有効性を裏付ける試験（続き 2）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅰb/Ⅱ相試験 （評価資料）	CMEK162X2110	5.3.3.2-3.1	有効性 薬物動態 安全性	126 名 第Ⅰb相：47 名 第Ⅱ相： 79 名 第 1 群（mCRC）：11 名 第 2 群（BRAF 阻害剤投与後に進行した悪性黒色腫）：26名 第 3 群（BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫）：42 名	多施設共同 非盲検 用量漸増 非対照	第Ⅰb相： ビニメチニブ 45 mg BID で経口投与 エンコラフェニブ 50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、450 mg、600 mg 又は 800 mg QD で経口投与 第Ⅱ相： ビニメチニブ 45 mg BID エンコラフェニブ 450 mg QD 又は 600 mg QD で経口投与	第Ⅰb相： 悪性黒色腫、mCRC 又は他の固形がん患者 第Ⅱ相： mCRC 又は悪性黒色腫患者	PD、その後の治療を妨げる許容できない毒性の発現、実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回による投与中止まで 2 剤併用療法を継続	継続中 中間報告書
第Ⅰ相試験 （参考資料）	CLGX818X2101	5.3.3.2-4.1	MTD/RP2D 安全性 薬物動態	107 名 用量漸増：54 名 用量拡大：53 名 mCRC：18 名 悪性黒色腫：35 名	多施設共同 非盲検 用量漸増 用量拡大 非対照	エンコラフェニブ 50～700 mg QD、75～150 mg BID 又は 300～450 mg QD で 2 段階、反復経口投与	BRAF V600 変異を有する局所進行又は転移性の悪性黒色腫及び BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者	PD、許容できない毒性の発現又は同意撤回のいずれかが生じた時点まで継続	継続中 中間報告書

表 2.7.3.1-1　有効性を裏付ける試験（続き 3）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験 （参考資料）	ARRAY-162-111	5.3.3.2-2.1	有効性 薬物動態 薬力学 安全性	93 名 用量漸増：19 名 用量拡大：74 名 胆道がん：28 名 KRAS 遺伝子変異陽性 CRC：31 名 BRAF 遺伝子変異陽性 CRC：15 名	多施設共同 非盲検 用量漸増 用量拡大 非対照	用量漸増： ビニメチニブ 30 mg BID（用量レベル 1）から開始し、21 日間サイクルで以下のとおり経口投与 サイクル 1 の Day 1 に単回投与後、Day 2 から Day 21 まで BID 連日投与。以降のサイクルでは 21 日間、BID 連日投与 その後のコホートでは、評価可能被験者 3 名以上を登録し、用量レベルを漸増（ビニメチニブ 45 mg BID、60 mg BID、80 mg BID）、MTD が決定されるまで継続 用量拡大： ビニメチニブ サイクル 1 の Day 1 から用量漸増フェーズで決定された MTD で BID 連日投与。各サイクルの期間は 21 日間。必要に応じて、規定した減量レベル（ビニメチニブ 45 mg BID、30 mg BID、20 mg BID）に減量可能	用量漸増： 標準治療に難治性の進行性又は転移性固形がん患者 用量拡大： 胆道がんコホート：進行性又は転移性胆道がん（肝内胆管がん、肝外胆管細胞がん又は胆嚢がんを含む）患者 CRC コホート：KRAS 遺伝子変異又は BRAF 遺伝子変異陽性 CRC 患者	投与中止基準に 1 つ以上該当するまで投与を継続	完了 最終報告書
第 I 相試験 （参考資料）	CMEK162X1101	5.3.3.2-1.1	MTD/RP2D 薬物動態 薬力学 安全性	21 名 用量漸増：14 名 用量拡大：7 名	多施設共同 非盲検 用量漸増 非対照	用量漸増： ビニメチニブ 30～45 mg BID 反復経口投与 用量拡大： ビニメチニブ 45 mg BID 反復経口投与 ※1 サイクル 28 日間	日本人進行性固形がん患者	更なる治療が不可能な許容できない毒性の発現、PD 及び／又は実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回による投与中止まで継続	完了 最終報告書

5-FU：5-フルオロウラシル、BID：1 日 2 回、BRAF：B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1、CRC：結腸・直腸がん、FA：フォリン酸、FOLFIRI：5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋イリノテカン、JSLI：Japanese Safety Lead-in（日本人安全性導入）、KRAS：v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1、mCRC：

転移性結腸・直腸がん、MTD：最大耐用量、PD：進行、QD：1日1回、QW：週1回、Q2W：2週間隔、RP2D：第Ⅱ相パートでの推奨用量、SLI：Safety Lead-in（安全性導入）

2.7.3 臨床的有効性
エンコラフェニブ／ビニメチニブ mCRC

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 有効性を裏付ける試験の概要

1) ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

ARRAY-818-302 試験は、過去に 1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF V600E 変異を有する mCRC の患者を対象に、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ又はエンコラフェニブ＋セツキシマブと、治験担当医師が選択したイリノテカン＋セツキシマブ又は FOLFIRI＋セツキシマブのいずれかの対照群を比較検討する多施設共同、無作為化、非盲検、3 群間比較の第Ⅲ相試験である。試験デザインの詳細は治験実施計画書［5.3.5.1-1.3］に示した。固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版 [1] に基づく測定可能病変又は測定不能であるが評価可能な病変を有し、実施医療機関又は中央検査機関のアッセイ［ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）又は次世代シーケンシング］により、腫瘍組織に BRAF V600E 変異を有することが確定された患者を対象とした。実施医療機関のアッセイ結果に基づき登録した患者については、中央検査機関に腫瘍検体を提出し、BRAF V600E 変異を確認することとした。

本試験の無作為化第Ⅲ相パートでは、以下の 3 群に 1：1：1 の比で被験者を無作為化した。

- 3 剤群：エンコラフェニブ［300 mg 1 日 1 回（QD）］＋ビニメチニブ［45 mg 1 日 2 回（BID）］＋セツキシマブ［標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 週 1 回（QW）］
- 2 剤群：エンコラフェニブ（300 mg QD）＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）
- 対照群：治験担当医師が選択した以下のいずれかの治療
  - イリノテカン＋セツキシマブ：イリノテカン［180 mg/m^2 2 週間隔（Q2W）（Day 1 及び Day 15）］＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）

    又は
  - FOLFIRI＋セツキシマブ：イリノテカン［180 mg/m^2 Q2W（Day 1 及び Day 15）］＋FA［400 mg/m^2 Q2W（Day 1 及び Day 15）］＋5-FU［400 mg/m^2、以降は 1200 mg/m^2/日×2 日間（合計 2400 mg/m^2）をセットで Q2W（Day 1 及び Day 15）］＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）

無作為化の層別因子は、ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status（0 vs. 1）、イリノテカンの使用歴（有 vs.無）及びセツキシマブの供給源（米国認可 vs.欧州承認）とした。これらの3因子を、有効性評価項目の層別解析に含めた。

28 日を 1 サイクルとし、疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回、後治療の開始、死亡又はその他の理由（追跡不能など）による投与中止まで投与継続可能とした。また、治験薬投与中止後、30 日間の安全性追跡期間を設けた。さらに、生存状況追跡に対する同意撤回まで、全生存期間（OS）を追跡した。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの被験者数は、重要な副次評価項目である OS（2 剤群 vs. 対照群）に基づいて決定した。この比較において、本試験では OS の 2.1 カ月の延長（OS 中央値：7.1 カ月 vs. 5 カ月、ハザード比：0.70）を確認できる検出力 90%以上を確保するために必要なイベント数を算出し、イベントの集積期間及び打ち切り数を加味した上で被験者数を設定した。主要評価項目について、治験開始当初は、無作為化第Ⅲ相パートにおける OS（3 剤群 vs. 対照群）と設定していたが、SLI コホートの結果に基づき、米国食品医薬品局（FDA）との協議後、治験実施計画書を改訂し、第 [redacted] 版では、第 2 の主要評価項目として奏効率（ORR）［盲検下独立中央評価委員会（BICR）判定、3 剤群 vs. 対照群）］を加え、最初に無作為化された約 330 名が初回奏効後約 6 カ月以上追跡調査を受けられると見込まれ、かつ事前に規定した件数の OS イベントが発生した時点で初回解析を実施することとした。詳細は統計解析計画書（SAP）［5.3.5.1-1.7］に示した。さらに、SLI コホートの結果を受け、予定していた OS（3 剤群 vs. 対照群）の中間解析の内容を変更した。当初の計画では無益性の評価を予定していたが、OS に基づく有効性評価のための早期中止も許容する計画に変更した。この中間解析は、ORR（3 剤群 vs. 対照群）の主要解析と同時点で実施することとした。

ARRAY-818-302 試験の統計的手法の詳細は SAP［5.3.5.1-1.7］に示した。

有効性の結果の概要を 2.7.3.2.1 に、詳細を 2.7.3.3 に示した。

2)　ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートに先立ち、米国及び欧州の 7 施設で、3 剤併用投与［エンコラフェニブ（300 mg QD）＋ビニメチニブ（45 mg BID）＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）］の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価するための安全性導入パートが実施された。安全性導入パートの結果の評価は、本試験の無作為化第Ⅲ相パート開始前に実施した。日本の 2 施設でも JSLI コホートを用いた安全性評価を実施し、日本人被験者における 3 剤併用投与レジメンの忍容性を確認した。日本が無作為化第Ⅲ相パートに移行する前に、日本人安全性導入パートにて日本人

における 3 剤併用投与の安全性及び忍容性を確認した。SLI コホート及び JSLI コホートの用法・用量は、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの用量を含め、無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群と同じである。また、選択基準も SLI コホート及び JSLI コホートと無作為化第Ⅲ相パートで同じである。SLI コホートと JSLI コホートを合わせて CSLI コホートとし、有効性を評価した。

CSLI コホートを用いた解析では、有効性の副次的・探索的評価項目として、ORR（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定）、奏効期間（DOR）（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定）、無増悪生存期間（PFS）（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定）、奏効までの期間（TTR）（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定）及び OS を評価した。BICR による評価は後ろ向きに実施した。

有効性の結果の概要を 2.7.3.2.2 に、詳細を 2.7.3.3 に示した。

3) CLGX818X2103 試験

CLGX818X2103 試験は、1 種類以上の標準治療レジメン施行後に進行が認められた又はイリノテカンベースの治療レジメンに不耐容である BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の患者を対象に、2 剤併用投与（エンコラフェニブ＋セツキシマブ）及び 3 剤併用投与（エンコラフェニブ＋アルペリシブ＋セツキシマブ）の安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検の用量漸増第Ⅰb 相及び無作為化第Ⅱ相試験である。第Ⅰb 相パートは 2 つの用量漸増ステージで構成された。第 1 ステージでは、エンコラフェニブ＋セツキシマブを最大耐用量（MTD）及び／又は第Ⅱ相パートでの推奨用量（RP2D）が決定されるまで漸増投与することとした。第 2 ステージでは、エンコラフェニブ＋アルペリシブ＋セツキシマブを MTD/RP2D が決定されるまで漸増投与することとした。第Ⅰb 相パート及び第Ⅱ相パートの用量範囲、並びに第Ⅱ相パートの 2 剤併用投与及び 3 剤併用投与の用量設定の根拠は、［5.3.5.2-1.1 9.4.5］に記載した。第Ⅱ相パートでは、2 剤群［エンコラフェニブ（200 mg QD）＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）］又は 3 剤群［エンコラフェニブ（200 mg QD）＋アルペリシブ（300 mg QD）＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）］に被験者を 1：1 の比で無作為化した。本稿では、第Ⅱ相パートの 2 剤併用投与の結果のみを記載した。第Ⅱ相パートの主要評価項目は PFS とした。

有効性の結果の概要を 2.7.3.2.3 に、詳細を 2.7.3.3 に示した。

4)　CMEK162X2110 試験

CMEK162X2110 試験は、2 剤併用投与（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ）の MTD 及び RP2D を決定し、続く第Ⅱ相パートで特定の被験者集団を対象に併用投与の臨床的有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、用量設定、第Ⅰb／Ⅱ相用量漸増試験である。第Ⅰb 相用量漸増パートは、BRAF V600 変異を有する進行性固形がんの成人患者を対象とした。エンコラフェニブの用量は第Ⅰb 相パートでは 50～800 mg QD とし、第Ⅱ相パートでは 450～600 mg QD とした。ビニメチニブの用量はいずれのパートでも 45 mg BID とした。2 剤併用投与の MTD/RP2D を決定後、以下の 3 群のいずれかに被験者を登録した。

- 第 1 群：ほかに有効な標準治療のない切除不能の BRAF V600 変異を有する進行期 mCRC の被験者
- 第 2 群：前治療の BRAF 阻害剤投与後に進行した BRAF V600 変異を有する局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者
- 第 3 群：BRAF 阻害剤未治療の BRAF V600 変異を有する局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者

第Ⅰb 相パートの主要評価項目は用量制限毒性（DLT）の発現頻度とし、第Ⅱ相パートの主要評価項目は RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく ORR 及び病勢コントロール率（DCR）とした。本稿では、各パートの BRAF V600 変異を有する進行期 mCRC の被験者の結果を示す。

5)　CLGX818X2101 試験

CLGX818X2101 試験は、BRAF V600 変異を有する局所進行又は転移性の悪性黒色腫の成人患者を対象に、エンコラフェニブ単剤投与の MTD/RP2D を決定する多施設共同、非盲検、第Ⅰ相試験である。本試験では用量拡大フェーズを設け、BRAF V600 変異を有する局所進行若しくは転移性の悪性黒色腫の患者又は BRAF V600 変異を有する切除不能の進行期 mCRC の患者を対象として、推定した MTD/RP2D の安全性評価及び抗腫瘍活性の予備的評価を行った。エンコラフェニブの用量は、用量漸増フェーズでは 50～700 mg QD 及び 75～150 mg BID、用量拡大フェーズでは 300～450 mg QD とした。

本稿では、BRAF V600 変異を有する進行期 mCRC の被験者の結果を示す。

6) ARRAY-162-111 試験

ARRAY-162-111 試験は、進行性又は転移性固形がんの成人患者を対象に、ビニメチニブ単剤投与の MTD を決定する多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験である。本試験では用量拡大フェーズを設け、進行性又は転移性胆道がん及び v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1（KRAS）遺伝子変異又は BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸がん（CRC）の患者を対象として、安全性評価及び有効性の予備的評価を行った。ビニメチニブの用量は 30～80 mg BID とした。

本稿では、BRAF 遺伝子変異を有する進行期 mCRC の被験者の結果を示す。

7) CMEK162X1101 試験

CMEK162X1101 試験は、日本人進行性固形がん患者を対象に、ビニメチニブ単剤投与の MTD/RP2D を決定する多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験である。本試験では用量拡大フェーズを設け、KRAS、neuroblastoma ras viral oncogene homolog（NRAS）又は BRAF 遺伝子変異を有する患者を対象として、安全性評価及び抗腫瘍効果の予備的評価を行った。ビニメチニブの用量は 30～45 mg BID とした。

2.7.3.1.1.2 適格基準

ARRAY-818-302 試験の主な選択基準を表 2.7.3.1-2 に、CLGX818X2103 試験第 II 相パートの主な選択基準を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-2 ARRAY-818-302 試験の主な選択基準

1.	同意取得時に 18 歳以上の患者
2.	mCRC であることが組織学的又は細胞学的に確定診断された患者
3.	スクリーニング前のいずれかの時点で、実施医療機関又は中央検査機関のアッセイにより、腫瘍組織に BRAF V600E 変異を有することが確定された患者
4.	中央検査機関による BRAF 及び KRAS 遺伝子変異ステータス確定検査に十分な量（最低 6 スライド、最大 15 スライドが最適）の腫瘍検体（原発又は転移検体、保管又は新たに取得した検体）を提供できる患者
5.	腫瘍の RAS ステータスに関する現地の承認表示ラベルに従い、セツキシマブの投与に適格な患者
6.	過去に 1 次治療又は 2 次治療後に進行した患者
7.	RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変又は測定不能であるが評価可能な病変を有する患者
8.	ECOG Performance status が 0 又は 1 の患者

BRAF：B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、KRAS：v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1、mCRC：転移性結腸・直腸がん、RECIST：固形がんの治療効果判定基準

表 2.7.3.1-3　CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パートの主な選択基準

1.	18 歳以上の患者
2.	mCRC であることが組織学的又は細胞学的に確定診断された患者
3.	1 種類以上の標準治療レジメン施行後に進行が認められた患者又はイリノテカンベースの治療レジメンに不耐容である患者
4.	KRAS 野生型及び BRAF V600 変異、又はその他の BRAF V600 変異が確認された患者
5.	ベースライン時に生検を受け腫瘍組織を提供できる患者
6.	RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者
7.	余命 3 カ月以上の患者
8.	ECOG Performance status が 0 又は 1 の患者

BRAF：B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、KRAS：v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1、mCRC：転移性結腸・直腸がん、RECIST：固形がんの治療効果判定基準

2.7.3.1.1.3　　評価項目

セツキシマブを併用した試験（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、ARRAY-818-302 試験安全性導入パート及び CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パート）の有効性評価項目を表 2.7.3.1-4 に示した。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでは、主要評価項目及び副次評価項目の検定手順並びに 3 群を含めた試験デザインを踏まえ、単一の評価項目（例：CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パートでの実施医療機関の医師判定による PFS）ではなく、特定の対比較に基づく評価項目（例：BICR 判定による確定 ORR、3 剤群 vs. 対照群）を設定した。OS を主要評価項目としたのは ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（3 剤群 vs. 対照群）のみであり、重要な副次評価項目として OS（2 剤群 vs. 対照群）も設定した。いずれの試験でも確定 ORR などの評価項目を含めた。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの主要評価項目である ORR については BICR 判定による評価を実施した。CLGX818X2103 試験の主要評価項目である PFS については実施医療機関の医師判定に基づく解析を実施した。

表 2.7.3.1-4 ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、ARRAY-818-302 試験安全性導入パート及び CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パートの有効性評価項目

Endpoint	ARRAY-818-302 Randomized Phase 3	ARRAY-818-302 Safety Lead-in	CLGX818X2103 Phase 2
Primary	OS, Triplet arm vs. Control arm		PFS by Investigator[a]
	Confirmed ORR by BICR, Triplet arm vs. Control arm		
Key secondary	OS, Doublet arm vs. Control arm		
Secondary	Confirmed ORR by Investigator, Triplet arm vs. Control arm	Confirmed ORR by Investigator and BICR	OS
	Confirmed ORR by BICR and Investigator, Doublet arm vs. Control arm	DOR by Investigator and BICR	Confirmed ORR by Investigator and BICR
	PFS by BICR and Investigator, Triplet arm vs. Control arm	PFS by Investigator and BICR	DOR by Investigator and BICR
	PFS by BICR and Investigator, Doublet arm vs. Control arm	TTR by Investigator and BICR	TTR by Investigator and BICR
	OS, Triplet arm vs. Doublet arm		
	Confirmed ORR by BICR and Investigator, Triplet arm vs. Doublet arm		
	PFS by BICR and Investigator, Triplet arm vs. Doublet arm		
	DOR by BICR and Investigator, Triplet arm vs. Control arm, Doublet arm vs. Control arm and Triplet arm vs. Doublet arm		
	TTR by BICR and Investigator, Triplet arm vs. Control arm, Doublet arm vs. Control arm and Triplet arm vs. Doublet arm		
	Change from Baseline in EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L and PGIC, Triplet arm vs. Control arm, Doublet arm vs. Control arm and Triplet arm vs. Doublet arm		
Exploratory	OS		

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; DOR = duration of response; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients; EQ-5D-5L = EuroQoL-5D-5 Level; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy - Colon Cancer; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PGIC = Patient Global Impression of Change; PFS = progression-free survival; TTR = time to response; vs. = versus

[a] In Study CLGX818X2103 a supportive analysis was performed of PFS by BICR.

Source: ARRAY-818-302 CSR Appendix 16.1.1; CLGX818X2103 CSR Appendix 16.1.1

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-1 に示し、試験対象集団の詳細を 2.7.3.3.1.1 に、有効性の結果の詳細を 2.7.3.3.2.1 に記載した。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、28 カ国 221 施設で、過去に 1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者 665 名を無作為化した（3 剤群：224 名、2 剤群：220 名、対照群：221 名）［5.3.5.1-1.1 10.1］。2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行った。

第Ⅲ相パート全体の年齢の中央値（範囲）は 61 歳（26～91 歳）であった。被験者の 82.7%が白人で、男性より女性の割合（52.8%）が高かった。全身性抗腫瘍薬による前治療のレジメン数は、1 レジメンの被験者の割合（65.7%）が 2 レジメンの被験者の割合（34.0%）より高かった。ECOG Performance status の分布は、0 が 50.5%、1 が 48.9%、2 が 0.6%であった。OS の中央値は、3 剤群で 9.0 カ月、2 剤群で 8.4 カ月、対照群で 5.4 カ月であった。BICR 判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.1%、2 剤群で 20.4%、対照群で 1.9%であった。

表 2.7.3.2-1　有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート

Table 2-1: ARRAY-818-302 Randomized Phase 3: Summary of Efficacy Results

	ENCO + BINI + CETUX	ENCO + CETUX	Control
OS (FAS)	N = 224	N = 220	N = 221
OS median (months) (95% CI)	9.0 (8.0, 11.4)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)[a]	0.52 (0.39, 0.70)		
1-sided p value (Triplet vs. Control arm)[a]	< 0.0001		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.60 (0.45, 0.79)	
1-sided p value (Doublet vs. Control arm)		0.0002	
ORR by BICR (Phase 3 Response Efficacy Set)	N = 111	N = 113	N = 107
Confirmed ORR % (95% CI)	26.1 (18.2, 35.3)	20.4 (13.4, 29.0)	1.9 (0.2, 6.6)
1-sided p value (Triplet vs. Control arm)[a]	< 0.0001		
1-sided p value (Doublet vs. Control arm)		< 0.0001	
DOR median by BICR (confirmed responders), months (95% CI)	4.8 (3.0, 9.7)	6.1 (4.1, 8.3)	not reported[b]
TTR median by BICR (confirmed responders), months (95% CI)	1.5 (1.4, 2.0)	1.5 (1.4, 1.6)	not reported[b]
PFS by BICR (FAS)	N = 224	N = 220	N = 221
PFS median (months) (95% CI)	4.3 (4.1, 5.2)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5, 1.7)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)	0.38 (0.29, 0.49)		
1-sided p value (Triplet vs. Control arm)	< 0.0001		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.40 (0.31, 0.52)	
1-sided p value (Doublet vs. Control arm)		< 0.0001	
PFS by Investigator (FAS)	N = 224	N = 220	N = 221
PFS median (months) (95% CI)	4.5 (4.2, 5.4)	4.3 (4.0, 5.4)	1.6 (1.5, 2.1)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)	0.37 (0.28, 0.48)		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.38 (0.30, 0.50)	
QoL (FAS)[c]	N = 224	N = 220	N = 221
EORTC QLQ-C30 global health status score – time to definitive 10% deterioration[d]			
Median (months) (95% CI)	5.0 (4.1, 5.9)	4.6 (3.8, 6.1)	2.2 (1.6, 3.1)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)	0.55 (0.43, 0.70)		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.54 (0.43, 0.69)	
FACT-C functional well-being score – time to definitive 10% deterioration[d]			
Median (months) (95% CI)	5.1 (4.2, 6.1)	4.6 (3.9, 6.1)	2.0 (1.9, 3.2)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)	0.56 (0.44, 0.71)		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.57 (0.45, 0.72)	
EQ-5D-5L VAS - time to definitive 10% deterioration[d]			
Median (months) (95% CI)	5.6 (4.8, 6.8)	5.4 (4.5, 6.4)	2.4 (1.7, 3.7)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)	0.49 (0.38, 0.63)		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.49 (0.39, 0.63)	

Abbreviations: BINI = binimetinib; BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel test; DOR = duration of response; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients; ENCO = encorafenib; EQ-5D-5L = EuroQoL-5D-5 Level; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy - Colon Cancer; FAS = Full Analysis Set; HR = hazard ratio; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PGIC = Patient Global Impression of Change; PFS = progression-free survival; QoL= quality of life; TTR = time to response; VAS = visual analog score; vs. = versus

Note: For OS and PFS, HRs (95% CI) are from the stratified model and p values are from the stratified log-rank test, for ORR p values are from the CMH test, and DOR and TTR estimates are based on Kaplan-Meier analyses.

[a] A primary endpoint of the study (see Section 3.2.1.1.1).

[b] Two patients in the Control arm (Phase 3 Response Efficacy Set) had confirmed responses (DOR 2.6 and 6.9 months; TTR 1.4 and 1.5 months).

[c] The PGIC was used as an anchoring method; no analysis of its time to definitive deterioration was conducted.

[d] Time to definitive deterioration was defined as the time from the date of randomization to the date of event, defined as ≥ 10% worsening relative to Baseline with no later improvement above this threshold or death due to any cause.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-2.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-1.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-5.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-1.12.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-4.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-5.4.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-3.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-3.12.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-8.7; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-8.9; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-8.8

2.7.3.2.2 ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

ARRAY-818-302 試験安全性導入パートの有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-2 に示し、有効性の結果の詳細を 2.7.3.3.2.2 に記載した。

ARRAY-818-302 試験安全性導入パートでは、2016 年 10 月 [redacted] 日から 2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、過去に 1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者 30 名を SLI コホート（米国及び欧州）に登録し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、7 名を JSLI コホートに登録した。合計で、5 カ国 9 施設で 37 名を CSLI コホートに登録した。このうち、スクリーニング時の実施医療機関又は中央検査機関のアッセイにより BRAF V600E 変異を有することが確定された 36 名を安全性導入パートの有効性解析対象集団に含めた［5.3.5.1-1.1 10.1］。2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行い、追跡期間の最小値は約 10.5 カ月であった。

安全性導入パートの年齢の中央値（範囲）は 61 歳（36～77 歳）であった。被験者の 78.4%が白人で、男性より女性の割合（59.5%）が高かった。全身性抗腫瘍薬による前治療のレジメン数は、1 レジメンの被験者の割合（56.8%）が 2 レジメンの被験者の割合（43.2%）より高かった。3 レジメン以上受けた後に疾患が進行した被験者はいなかった。ECOG Performance status の分布は、0 が 59.5%、1 が 40.5%であった。BICR 判定による確定 ORR は 41.7%であり、BICR 判定による DOR の中央値は 8.2 カ月であった。

表 2.7.3.2-2 有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

Efficacy Parameter	Results N = 36
Confirmed ORR by Investigator (95% CI)[a]	52.8% (35.5, 69.6)
Confirmed ORR by BICR (95% CI)[a]	41.7% (25.5, 59.2)
DOR by Investigator, median (95% CI)[b]	6.5 months (4.2, 11.1)
DOR by BICR, median (95% CI)[b]	8.2 months (2.8, NR)
TTR by Investigator, median (95% CI)[b]	1.5 months (1.4, 1.6)
TTR by BICR, median (95% CI)[b]	1.5 months (1.4, 1.6)
PFS by Investigator, median (95% CI)[b]	8.1 months (5.6, 9.3)
PFS by BICR, median (95% CI)[b]	5.6 months (4.4, 9.3)
OS, median (95% CI)[b]	15.3 months (9.7, 22.9)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DOR = duration of response; JSLI = Japan Safety Lead-in; NR = not reached; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SLI = Safety Lead-in; TTR = time to response

Note: The SLI Efficacy Set comprises the 36 patients from the SLI and JSLI cohorts with a *BRAF* V600E mutation at screening per local or central testing.

[a] The CIs for ORR were computed using Clopper-Pearson's method.

[b] Greenwood formula is used for CIs of Kaplan Meier estimates for DOR, TTR, PFS and OS.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 58

2.7.3.2.3 CLGX818X2103 試験

CLGX818X2103 試験の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-3 に示し、有効性の結果の詳細を 2.7.3.3.2.3 に記載した。

CLGX818X2103 試験では、12 カ国 28 施設で、1 種類以上の標準治療レジメン施行後に進行が認められた又はイリノテカンベースの治療レジメンに不耐容である BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者 156 名を登録・無作為化した。このうち 50 名が、第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた［5.3.5.2-1.1 10.1］。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行った。

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者の年齢の中央値（範囲）は 60.0 歳（20～79 歳）であった。被験者の 72.0%が白人で、男性より女性の割合（72.0%）が高かった。転移に対する抗腫瘍療法による前治療のレジメン数の分布は、1 レジメンが 62.0%、2 レジメンが 30.0%、3 レジメン以上が 8.0%であった。ECOG Performance status の分布は、0 が 42.0%、1 が 56.0%、2 が 2.0%であった。実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は 4.2 カ月であり、実施医療機関の医師判定による確定 ORR は 24.0%であった。

表 2.7.3.2-3　有効性の結果の要約：CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パート 2 剤併用

Efficacy Parameter	Results N = 50
Confirmed ORR by Investigator (95% CI)	24.0% (13.1, 38.2)
Confirmed ORR by BICR (95% CI)	22.0% (11.5, 36.0)
DCR by Investigator (95% CI)	82.0% (68.6, 91.4)
DCR by BICR (95% CI)	78.0% (64.0, 88.5)
DOR by Investigator, median (95% CI)	4.6 months (2.8, 6.7)
DOR by BICR, median (95% CI)	5.6 months (2.0, NE)
TTR by Investigator, median (95% CI)	1.7 months (1.2, 7.7)
TTR by BICR, median (95% CI)	2.6 months (1.6, 3.0)
PFS by Investigator, median (95% CI)	4.2 months (3.0, 5.1)
PFS by BICR, median (95% CI)	4.2 months (2.9, 5.4)
OS, median (95% CI)	9.3 months (5.8, 15.6)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response
Note: All time-to-event analyses were performed using the Kaplan-Meier method.
Source: CLGX818X2103 CSR Table 27; CLGX818X2103 CSR Table 30; CLGX818X2103 CSR Table 31; CLGX818X2103 CSR Table 32; CLGX818X2103 CSR Table 33; CLGX818X2103 CSR Table 14.2-1.6c; CLGX818X2103 CSR Table 14.2-1.6.1c; CLGX818X2103 CSR Table 14.2-1.5c; CLGX818X2103 CSR Table 14.2-1.5.1c

2.7.3.2.4　CMEK162X2110 試験

CMEK162X2110 試験の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-4 に示した。

CMEK162X2110 試験では、第Ⅰb／Ⅱ相サブセットのうち、BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者は 16 名であった。7 名にエンコラフェニブ 400 mg QD 又は 450 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID を投与し、9 名にエンコラフェニブ 600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID を投与した。

エンコラフェニブ 400 mg QD 又は 450 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID を投与した 7 名では、スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 49.0 歳（46～63 歳）であった。被験者は

いずれも白人で、女性より男性の割合（71.4%）が高かった。6/7 名（85.7%）に、抗悪性腫瘍薬による治療歴が 3 回以上あった。世界保健機関（WHO）Performance status の分布は、0 が 42.9%、1 が 57.1%であった。確定 ORR は 28.6%であり、DCR は 71.4%であった。

エンコラフェニブ 600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID を投与した 9 名では、スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 57.0 歳（43～75 歳）であった。被験者はいずれも白人で、女性より男性の割合（66.7%）が高かった。8/9 名（88.9%）に、抗悪性腫瘍薬による治療歴が 3 回以上あった。WHO Performance status の分布は、0 が 44.4%、1 が 55.6%であった。確定 ORR は 0%であり、DCR は 55.6%であった。

本試験の詳細な結果は［5.3.3.2-3.1］に示した。

表 2.7.3.2-4　有効性の結果の要約：CMEK162X2110 試験第Ⅰb／Ⅱ相パート

	BRAF V600 mutant mCRC	
	LGX818 400/450 mg qd + MEK162 45 mg bid N=7 n (%)	LGX818 600 mg qd + MEK162 45 mg bid N=9 n (%)
Best overall response (Confirmed) [1]		
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	2 (28.6)	0
Stable Disease (SD)	3 (42.9)	5 (55.6)
Progressive Disease (PD)	2 (28.6)	3 (33.3)
Unknown	0	1 (11.1)
Overall Response Rate (Confirmed) (ORR: CR+PR)	2 (28.6)	0
95% CI [2]	(3.7 - 71.0)	
Disease Control Rate (Confirmed) (DCR: CR+PR+SD)	5 (71.4)	5 (55.6)
95% CI [2]	(29.0 - 96.3)	(21.2 - 86.3)

[1] Best overall response is based on investigator's assessment using RECIST v1.1.
[2] Estimate (95% CI) for ORR and DCR were obtained using exact method.
Source: 5.3.3.2-3.1 Table 14.2-1.1.1C

2.7.3.2.5　CLGX818X2101 試験

CLGX818X2101 試験の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-5 に示した。

CLGX818X2101 試験では、BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 18 名を用量拡大フェーズに登録し、このうち 6 名にエンコラフェニブ 300 mg QD を投与し、12 名にエンコ

ラフェニブ 450 mg QD を投与した。スクリーニング時の年齢について、12/18 名（66.7%）が 65 歳未満であった。被験者はいずれも白人で、男性より女性の割合（55.6%）が高かった。12/18 名（66.7%）に、抗悪性腫瘍薬による治療歴が 3 回以上あった。WHO Performance status の分布は、0 が 33.3%、1 が 66.7%であった。確定 ORR は 5.6%［95%信頼区間（CI）：0.1、27.3］であり、DCR は 66.7%（95%CI：41.0、86.7）であった。

本試験の詳細な結果は［5.3.3.2-4.1］に示した。

表 2.7.3.2-5　有効性の結果の要約：CLGX818X2101 試験用量拡大フェーズ

	Mel Nai 300 mg (N=9) n (%)	Mel Nai 450 mg (N=6) n (%)	Mel Pre 300 mg (N=2) n (%)	Mel Pre 450 mg (N=16) n (%)	Mel Step-wise group (N=2) n (%)	All Mel Nai (N=15) n (%)	All Mel Pre (N=18) n (%)	All Melanoma (N=35) n (%)	mCRC 300 mg (N=6) n (%)	mCRC 450 mg (N=12) n (%)	All mCRC (N=18) n (%)
Best overall response											
Complete Response (CR)	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.9)	0	0	0
Partial Response (PR)	6 (66.7)	2 (33.3)	0	4 (25.0)	1 (50.0)	8 (53.3)	4 (22.2)	13 (37.1)	1 (16.7)	0	1 (5.6)
Unconfirmed CR	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.9)	0	0	0
Stable Disease	0	1 (16.7)	0	2 (12.5)	1 (50.0)	1 (6.7)	2 (11.1)	4 (11.4)	3 (50.0)	8 (66.7)	11 (61.1)
Unconfirmed CR/PR	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (5.6)	1 (2.9)	0	2 (16.7)	2 (11.1)
Progressive Disease	1 (11.1)	0	2 (100)	8 (50.0)	0	1 (6.7)	10 (55.6)	11 (31.4)	1 (16.7)	3 (25.0)	4 (22.2)
Unconfirmed CR/PR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2 (11.1)
Unknown	1 (11.1)	3 (50.0)	0	2 (12.5)	0	4 (26.7)	2 (11.1)	6 (17.1)	1 (16.7)	1 (8.3)	2 (11.1)
Unconfirmed CR/PR	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.9)	0	0	0
Overall response rate (ORR) (CR or PR)	7 (77.8)	2 (33.3)	0	4 (25.0)	1 (50.0)	9 (60.0)	4 (22.2)	14 (40.0)	1 (16.7)	0	1 (5.6)
95% Confidence interval	(40.0, 97.2)	(4.3, 77.7)	(0.0, 84.2)	(7.3, 52.4)	(1.3, 98.7)	(32.3, 83.7)	(6.4, 47.6)	(23.9, 57.9)	(0.4, 64.1)	(0, 26.5)	(0.1, 27.3)
Disease control rate (DCR) (CR or PR or SD)	7 (77.8)	3 (50.0)	0	6 (37.5)	2 (100)	10 (66.7)	6 (33.3)	18 (51.4)	4 (66.7)	8 (66.7)	12 (66.7)
95% Confidence interval	(40.0; 97.2)	(11.8; 88.2)	(0.0; 84.2)	(15.2; 64.6)	(15.8; 100.0)	(38.4; 88.2)	(13.3; 59.0)	(34.0; 68.6)	(22.3; 95.7)	(34.9; 90.1)	(41.0; 86.7)

FAS = Full Analysis Set; mCRC = metastatic colorectal cancer; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated.
Best overall response is based on Investigator's assessment of disease status using RECIST 1.1.
CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response is first met.
The 95% Confidence Interval (CI) is calculated using the exact method.

Source: 5.3.3.2-4.1 Table 11-9

2.7.3.2.6　ARRAY-162-111 試験

ARRAY-162-111 試験の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-6 に示した。

ARRAY-162-111 試験では、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者 15 名を用量拡大フェーズに登録し、すべての被験者にビニメチニブ 45 mg BID を投与した。スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は、57 歳（37～79 歳）であった。被験者の 80%が白人であり、女性より男性の割合（67%）が高かった。進行性又は転移性固形がんに対する治療歴について、レジメン数の中央値（範囲）は 3 レジメン（0～10 レジメン）であった。ECOG Performance status の分布は、1 が 67%、0 が 33%であった。確定 ORR は 0%であり、20%の被験者で最良総合効果（BOR）が安定（SD）と判定された。

本試験の詳細な結果は［5.3.3.2-2.1］に示した。

表 2.7.3.2-6　有効性の結果の要約：ARRAY-162-111 試験

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
Best Overall Response	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=23)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=91)
Complete Response	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Partial Response	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Stable Disease	1 (25)	2 (50)	5 (71)	1 (25)	12 (43)	3 (50)	6 (26)	3 (20)	33 (36)
Progressive Disease	3 (75)	1 (25)	2 (29)	1 (25)	12 (43)	2 (33)	14 (61)	11 (73)	46 (51)
Not Evaluable	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	2 (7)	1 (17)	3 (13)	1 (7)	9 (10)

Abbreviations: BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Source: 5.3.3.2-2.1 Table 12

2.7.3.2.7　　CMEK162X1101 試験

CMEK162X1101 試験の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-7 に示した。

CMEK162X1101 試験では、mCRC の被験者を含む合計 21 名を登録し、このうち 6 名にビニメチニブ 30 mg BID を投与し、15 名にビニメチニブ 45 mg BID を投与した。スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は、58 歳（27～77 歳）であった。被験者はいずれも日本人であり、女性より男性の割合（61.9%）が高かった。ECOG Performance status の分布は、1 が 38.1%、0 が 61.9%であった。確定 ORR は 0%であり、66.7%の被験者で BOR が SD と判定された。

本試験の詳細な結果は［5.3.3.2-1.1］に示した。

表 2.7.3.2-7　有効性の結果の要約：CMEK162X1101 試験

	Binimetinib 30 mg BID N = 6 n (%)	Binimetinib 45 mg BID N = 15 n (%)	All Patients N = 21 n (%)
Best overall response			
Complete response	0	0	0
Partial response	0	0	0
Stable disease	5 (83.3)	9 (60.0)	14 (66.7)
Progressive disease	1 (16.7)	4 (26.7)	5 (23.8)
Non-CR/Non-progressive disease	0	0	0
Unknown	0	2 (13.3)	2 (9.5)
Overall response rate (CR or PR)	0	0	0
95% confidence interval	(0.0, 45.9)	(0.0, 21.8)	(0.0, 16.1)
Disease control rate (CR, PR, or SD)	5 (83.3)	9 (60.0)	14 (66.7)
95% confidence interval	(35.9, 99.6)	(32.3, 83.7)	(43.0, 85.4)

Abbreviations: BID = twice daily; CR = complete response; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

Notes: Best overall response was based on Investigator's assessment of disease status using RECIST Version 1.1. The 95% confidence interval was calculated using the exact (Clopper-Pearson) interval.

Source: 5.3.3.2-1.1 Table 3

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

1)　ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に要約した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、被験者 665 名を 1：1：1 の比で無作為化し、Full Analysis Set（FAS）とした（3 剤群：224 名、2 剤群：220 名、対照群：221 名）。ORR の主要解析には Response Efficacy Set（RES）を用いた（3 剤群：111 名、2 剤群：113 名、対照群：107 名）。

地域別では、87 名（13.1%）が北米（メキシコを除く）で無作為化され、420 名（63.2%）が欧州で無作為化され、158 名（23.8%）がその他の地域（アジア、オーストラリア、南アメリカ、南アフリカ、メキシコ）で無作為化された（2.7.3.3.3 の部分集団解析及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.1.1］を参照）。欧州で無作為化された被験者の割合は、対照群（56.6%）と比較して 3 剤群（67.0%）及び 2 剤群（65.9%）で高かった。北米で登録された被験者の割合は 3 群間で同程度であった。

層別因子の解析は、無作為化に使用した Interactive Web Response System（IWRS）のデータに基づいて実施した。無作為化の層別因子は、ベースライン時の ECOG Performance status、イリノテカンの使用歴及びセツキシマブの供給源であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-1.5.1］。

治験薬の曝露状況はKaplan-Meier法を用いて評価した［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-1.3.13、Figure 14.3-2.1］。この方法では、データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者をイベントとみなし、投与継続中の被験者をデータカットオフ日時点で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法を用いて推定した治験薬の曝露期間の中央値は、3 剤群で 20.7 週（95%CI：18.9、23.9）、2 剤群で 19.0 週（95%CI：17.0、23.0）、対照群で 7.0 週（95%CI：6.1、8.0）であった。

無作為化した被験者のうち、3 剤群の 222 名（99.1%）、2 剤群の 216 名（98.2%）及び対照群の 193 名（87.3%）に治験薬を投与した。対照群では、無作為化された被験者のうち 28 名に治験薬が投与されなかった。治験薬が投与されなかった理由は、同意撤回（75.0%）、被験者の判断（14.3%）及び被験者の症状の変化又は併発性疾患の発症（10.7%）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-1.3.4］。

データカットオフ日時点で腫瘍評価の追跡調査を継続していた被験者は全体で 193 名（29.0%）であり、いずれの被験者も治験薬投与期間中であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-1.3.1］。腫瘍評価の追跡調査を継続中の被験者の割合は、対照群（16.7%）と比較して 3 剤群（35.3%）及び 2 剤群（35.0%）で高かった。腫瘍評価の追跡調査中止の主な理由は、疾患進行（全体の 50.7%）であった。データカットオフ日時点で生存追跡調査を継続していた被験者の割合は、対照群（40.7%）と比較して 3 剤群（58.5%）及び 2 剤群（55.5%）で高かった。治験薬の投与を中止した被験者については、疾患進行、同意撤回、後治療の開始、被験者の追跡不能又は死亡まで、腫瘍評価を伴う追跡調査を継続することとした。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート

解析対象集団：Full Analysis Set

Category	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled) ENCO + BINI + CETUX N = 261	CSLI ENCO + BINI + CETUX N = 37	Randomized Phase 3 ENCO + BINI + CETUX N = 224	Randomized Phase 3 ENCO + CETUX N = 220	Randomized Phase 3 CONTROL N = 221
Randomized, Not Treated[a]	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.8)	28 (12.7)
Treatment Ongoing	84 (32.2)	6 (16.2)	78 (34.8)	78 (35.5)	37 (16.7)
Treatment Discontinued	175 (67.0)	31 (83.8)	144 (64.3)	138 (62.7)	156 (70.6)
Progressive Disease	127 (48.7)	23 (62.2)	104 (46.4)	101 (45.9)	103 (46.6)
Unacceptable AEs Or Failure To Tolerate Study Drug	13 (5.0)	2 (5.4)	11 (4.9)	11 (5.0)	10 (4.5)
Changes In The Patient's Condition Or Development Of An Intercurrent Illness	12 (4.6)	3 (8.1)	9 (4.0)	9 (4.1)	13 (5.9)
Death	8 (3.1)	1 (2.7)	7 (3.1)	5 (2.3)	11 (5.0)
Withdrawal Of Consent	5 (1.9)	1 (2.7)	4 (1.8)	3 (1.4)	9 (4.1)
Dose Interruption > 28 consecutive days (Encorafenib or Binimetinib) or 2 Missed Consecutive Irinotecan, 5-FU, or FA or >4 Missed Consecutive Cetuximab	3 (1.1)	1 (2.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)
Patient Decision To Discontinue Study Treatment	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.8)
Physician Decision	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)
Other	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)
Tumor Assessment Follow-up Ongoing	86 (33.0)	7 (18.9)	79 (35.3)	77 (35.0)	37 (16.7)
Tumor Assessment Follow-up Discontinued	175 (67.0)	30 (81.1)	145 (64.7)	143 (65.0)	184 (83.3)
Progressive Disease	137 (52.5)	24 (64.9)	113 (50.4)	111 (50.5)	113 (51.1)
Death	18 (6.9)	4 (10.8)	14 (6.3)	22 (10.0)	27 (12.2)
Withdrawal Of Consent	7 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.1)	5 (2.3)	35 (15.8)
Other	6 (2.3)	0 (0.0)	6 (2.7)	2 (0.9)	6 (2.7)
Physician Decision	4 (1.5)	2 (5.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)
Initiation Of Subsequent Therapy	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
Survival Follow-up Ongoing	144 (55.2)	13 (35.1)	131 (58.5)	122 (55.5)	90 (40.7)
Study Discontinued	117 (44.8)	24 (64.9)	93 (41.5)	98 (44.5)	131 (59.3)
Death	113 (43.3)	23 (62.2)	90 (40.2)	93 (42.3)	112 (50.7)
Withdrawal Of Consent	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (1.4)	18 (8.1)
Lost To Follow-Up	1 (0.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; FA = folinic acid; 5-FU = 5-fluorouracil

[a] CSLI patients are not included.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 10

2) ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：人口統計学的特性

FAS でのベースライン時の人口統計学的特性を投与群ごとに表 2.7.3.3-2 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.1.1］に示した。人口統計学的特性は、3 剤群、2 剤群及び対照群の 3 群間で概ね類似していた。

被験者の 82.7%が白人であった。アジア人の割合は、3 剤群で 8.9%、2 剤群で 11.4%、対照群で 17.6%であった。女性の割合は、3 剤群で 53.1%、2 剤群で 47.7%、対照群で 57.5%であった。被験者の 64.2%が 65 歳未満であり、年齢の中央値は 61 歳であった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
Demographic Variable	ENCO + BINI + CETUX N = 261	ENCO + BINI + CETUX N = 37	ENCO + BINI + CETUX N = 224	ENCO + CETUX N = 220	CONTROL N = 221
Region, n (%)					
North America	35 (13.4)	5 (13.5)	30 (13.4)	28 (12.7)	29 (13.1)
Europe	175 (67.0)	25 (67.6)	150 (67.0)	145 (65.9)	125 (56.6)
Rest of World [a]	51 (19.5)	7 (18.9)	44 (19.6)	47 (21.4)	67 (30.3)
Race, n (%)					
Asian	27 (10.3)	7 (18.9)	20 (8.9)	25 (11.4)	39 (17.6)
White	224 (85.8)	29 (78.4)	195 (87.1)	183 (83.2)	172 (77.8)
Black/African American	3 (1.1)	1 (2.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other [b]	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	4 (1.8)	3 (1.4)
Not reported due to confidentiality reasons	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.8)	8 (3.6)	7 (3.2)
Sex, n (%)					
Male	120 (46.0)	15 (40.5)	105 (46.9)	115 (52.3)	94 (42.5)
Female	141 (54.0)	22 (59.5)	119 (53.1)	105 (47.7)	127 (57.5)
Age (years)					
Mean (SD)	59.3 (11.46)	58.3 (10.34)	59.5 (11.65)	60.2 (11.65)	58.4 (12.07)
Median	61	61	62	61	60
Min, Max	26, 85	36, 77	26, 85	30, 91	27, 91
Age category (years), n (%)					
< 65	164 (62.8)	23 (62.2)	141 (62.9)	137 (62.3)	149 (67.4)
65- < 75	80 (30.7)	13 (35.1)	67 (29.9)	63 (28.6)	55 (24.9)
≥ 75	17 (6.5)	1 (2.7)	16 (7.1)	20 (9.1)	17 (7.7)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

[a] Mexico is included in Rest of World rather than North America due to the use of European-approved cetuximab.

[b] "Other" includes categories of American Indian/Alaska Native and Other.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 11

3)　ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：ベースライン時の疾患特性

FAS でのベースライン時の疾患特性を投与群ごとに表 2.7.3.3-3 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.2.1］に示した。ベースライン時の疾患特性は、3 剤群、2 剤群及び対照群の 3 群間で概ね類似していた。ベースライン時の電子症例報告書に基づく ECOG Performance status（無作為化時の IWRS に基づくデータとは異なる。［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-1.4.1］を参照）が 0 及び 1 の被験者の割合はそれぞれ 50.5%及び 48.9%であり、2 の被験者は 4 名（0.6%）であった（いずれも無作為化時の ECOG Performance status は 1 であった）。

腫瘍の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、3 剤群で 56.3%、2 剤群で 50.0%、対照群で 53.8%であった。被験者の 56.8%が原発部位を完全切除しており、その割合は 3 剤

群で59.4%、2剤群で55.9%、対照群で55.2%であった。実施医療機関による判定では94.9%、BICR 判定では 92.8%の被験者がベースライン時に測定可能病変を有していた。

ベースライン時の罹患臓器数の中央値はいずれの投与群でも 2 であった。罹患臓器数が 3 以上の被験者の割合は、3 剤群で 49.1%、2 剤群で 46.8%、対照群で 44.3%であった。肝臓への転移の割合は、3 剤群で 64.3%、2 剤群で 60.9%、対照群で 57.9%であった。腹膜／大網への転移の割合は、3 剤群で 34.4%、2 剤群で 44.1%、対照群で 42.1%であった。

IHC によるマイクロサテライト不安定性（MSI）ステータスの評価が可能な腫瘍組織検体を有していた被験者のうち、83.3%が microsatellite stable（MSS）と判定された。PCR により microsatellite instability-high（MSI-H）と判定された被験者の割合は、3 剤群で 9.8%、2 剤群で 8.6%、対照群で 5.4%であった。PCR による MSI ステータスについて、FAS の 153 名（23.0%）が評価不能又は欠測と判定され、その割合は、3 剤群で 21.9%、2 剤群で 19.6%、対照群で 27.6%であった。ただし、提出された腫瘍組織検体の解析は階層的に行われたため、BRAF 遺伝子の変異ステータスの評価後、多くの被験者で、MSI ステータス評価のための十分な検体が残っていなかった。

腫瘍マーカーである癌胎児性抗原（CEA）のベースライン時の値が 5 μg/L 超（5 ng/mL 超）であった被験者の割合は、3 剤群で 79.9%、2 剤群で 69.5%、対照群で 80.5%であった。ベースライン時の C 反応性蛋白質（CRP）が 0.01 g/L 超（10 μg/mL 超）であった被験者の割合は、3 剤群で 42.4%、2 剤群で 35.9%、対照群で 40.7%であった。

表 2.7.3.3-3　ベースライン時の疾患特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート及び安全性導入パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
Disease Characteristic	ENCO + BINI + CETUX N = 261	ENCO + BINI + CETUX N = 37	ENCO + BINI + CETUX N = 224	ENCO + CETUX N = 220	CONTROL N = 221
ECOG PS at Baseline [a], n (%)					
0	138 (52.9)	22 (59.5)	116 (51.8)	112 (50.9)	108 (48.9)
1	123 (47.1)	15 (40.5)	108 (48.2)	104 (47.3)	113 (51.1)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8) [b]	0 (0.0)
Stage at Study Entry, n (%)					
Stage IV	261 (100.0)	37 (100.0)	224 (100.0)	220 (100.0)	221 (100.0)
Primary Tumor Location, n (%)					
Left Colon [c]	90 (34.5)	11 (29.7)	79 (35.3)	83 (37.7)	68 (30.8)
Right Colon	149 (57.1)	23 (62.2)	126 (56.3)	110 (50.0)	119 (53.8)
Left and Right Colon	8 (3.1)	0 (0.0)	8 (3.6)	11 (5.0)	22 (10.0)
Unknown	14 (5.4)	3 (8.1)	11 (4.9)	16 (7.3)	12 (5.4)
Primary Tumor Removed, n (%)					
Completely Resected	153 (58.6)	20 (54.1)	133 (59.4)	123 (55.9)	122 (55.2)
Partially Resected/Unresected	108 (41.4)	17 (45.9)	91 (40.6)	97 (44.1)	99 (44.8)
Number of Organs Involved					
Mean (SD)	3 (1.4)	3 (1.7)	3 (1.3)	3 (1.4)	3 (1.3)
Median	3	3	2	2	2
Min, Max	1, 8	1, 8	1, 7	0, 7	1, 8
Number of Organs Involved, n (%)					
≤ 2	130 (49.8)	16 (43.2)	114 (50.9)	117 (53.2)	123 (55.7)
≥ 3	131 (50.2)	21 (56.8)	110 (49.1)	103 (46.8)	98 (44.3)
Sites of Metastases, n (%)					
Liver	168 (64.4)	24 (64.9)	144 (64.3)	134 (60.9)	128 (57.9)
Lung	96 (36.8)	10 (27.0)	86 (38.4)	83 (37.7)	86 (38.9)
Lymph Node	103 (39.5)	17 (45.9)	86 (38.4)	82 (37.3)	88 (39.8)
Peritoneum/Omentum	94 (36.0)	17 (45.9)	77 (34.4)	97 (44.1)	93 (42.1)
MSI Status (PCR), n (%)					
Abnormal high	22 (8.4)	0 (0.0)	22 (9.8)	19 (8.6)	12 (5.4)
Abnormal low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Normal	187 (71.6)	34 (91.9)	153 (68.3)	157 (71.4)	147 (66.5)
Not evaluable	15 (5.7)	0 (0.0)	15 (6.7)	16 (7.3)	10 (4.5)
Missing	37 (14.2)	3 (8.1)	34 (15.2)	27 (12.3)	51 (23.1)
CEA at Baseline, n (%)					
> 5 µg/L (> 5 ng/mL)	206 (78.9)	27 (73.0)	179 (79.9)	153 (69.5)	178 (80.5)
≤ 5 µg/L (≤ 5 ng/mL)	55 (21.1)	10 (27.0)	45 (20.1)	67 (30.5)	42 (19.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
CRP at Baseline, n (%)					
> 0.01 g/L (> 10 µg/mL)	115 (44.1)	20 (54.1)	95 (42.4)	79 (35.9)	90 (40.7)
≤ 0.01 g/L (≤ 10 µg/mL)	136 (52.1)	15 (40.5)	121 (54.0)	139 (63.2)	126 (57.0)
Missing	10 (3.8)	2 (5.4)	8 (3.6)	2 (0.9)	5 (2.3)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CEA = carcinoembryonic antigen; CETUX = cetuximab; CRP = C-reactive protein; CSLI = Combined Safety Lead-in; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF = electronic case report form; ENCO = encorafenib; IWRS = interactive web response system; Max = maximum; Min = minimum; MSI = microsatellite instability; PCR = polymerase chain reaction; SD = standard deviation

[a] ECOG PS as per eCRF at Baseline and not per IWRS at randomization.

[b] All 4 patients were ECOG PS 1 at randomization per the IWRS (ARRAY-818-302 CSR Table 14.1-1.4.1).

[c] "Left colon" includes rectum.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 12

FAS での BRAF、RAS 及び KRAS 遺伝子の変異ステータスを投与群ごとに表 2.7.3.3-4 に示した。

ベースライン時の BRAF 遺伝子の変異ステータスについて、中央検査機関のアッセイにより、被験者の 92.5%で BRAF V600E 変異が検出された。BRAF V600E 変異が検出された被験者の割合は、3 剤群で 95.1%、2 剤群で 91.4%、対照群で 91.0%であった。BRAF V600E 変異が検出されなかった被験者は全体の 1.5%で、残りの被験者の判定は、組織中に腫瘍細胞なし、判定不能又は欠測のいずれかであった。ベースライン時の KRAS 遺伝子の変異ステータスについては、中央検査機関のアッセイにより、被験者の 92.2%で野生型 KRAS 遺伝子が検出された。KRAS 遺伝子変異が検出された被験者は全体の 1.1%（7/665 例）で、残りの被験者の判定は、判定不能又は欠測のいずれかであった。

FAS での BRAF 遺伝子の変異ステータスについて、実施医療機関による判定と中央検査機関による判定の比較を投与群ごとに［5.3.5.1-1.1 Table 14］に示した。実施医療機関による判定と中央検査機関による判定の両方が得られた被験者は 470 名であり、このうち 462 名（98.3%）で結果の一致がみられた。

実施医療機関で BRAF V600E 変異が検出されたが中央検査機関では変異を確認できなかった被験者 39 名（組織中に腫瘍細胞なし、判定不能又は欠測）のうち、29 名からベースライン時の血漿検体が得られた。このうち 25 名（86.2%）で、血中循環腫瘍 DNA 解析（[redacted]）により BRAF V600E 変異が検出された［5.3.5.1-1.1 10.2.2.1.1］。

中央検査機関の BRAF V600E 変異解析で判定不能となった、又は実施医療機関の判定との不一致がみられた被験者が治験実施計画書で規定した例数に達したため、以降の被験者の適格性判定には中央検査機関の BRAF V600E 変異の確定を必須とした。

表 2.7.3.3-4　変異ステータス：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
	ENCO + BINI + CETUX N = 261	ENCO + BINI + CETUX N = 37	ENCO + BINI + CETUX N = 224	ENCO + CETUX N = 220	CONTROL N = 221
BRAF V600E Mutation Status (Local), n (%)					
Detected	205 (78.5)	36 (97.3)	169 (75.4)	166 (75.5)	173 (78.3)
Not Detected	1 (0.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
Not Available	55 (21.1)	0 (0.0)	55 (24.6)	52 (23.6)	48 (21.7)
BRAF V600E Mutation Status (Central), n (%)					
Mutation Detected	246 (94.3)	33 (89.2)	213 (95.1)	201 (91.4)	201 (91.0)
No Mutation Detected	4 (1.5)	2 (5.4)	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (2.3)
No Neoplastic Cell in Tissue	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.4)
Indeterminate	10 (3.8)	2 (5.4)	8 (3.6)	11 (5.0)	9 (4.1)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	3 (1.4)
RAS Wild-type Status (Local), n (%)					
Detected	187 (71.6)	35 (94.6)	152 (67.9)	147 (66.8)	159 (71.9)
Not Detected	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
Not Available	71 (27.2)	2 (5.4)	69 (30.8)	73 (33.2)	60 (27.1)
KRAS Status (Central), n (%)					
Mutation Detected	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	5 (2.3)
No Mutation Detected	249 (95.4)	37 (100.0)	212 (94.6)	201 (91.4)	200 (90.5)
Indeterminate	7 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.1)	7 (3.2)	4 (1.8)
Missing	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.8)	11 (5.0)	12 (5.4)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 13

4)　ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：治療歴

FAS での全身性抗腫瘍薬による治療歴を投与群ごとに表 2.7.3.3-5 に示した。mCRC に対する全身性抗腫瘍薬を用いた 1 次治療又は 2 次治療後に進行した被験者の割合は、3 剤群で 99.6%、2 剤群で 100%、対照群で 99.5%であった。全身性抗腫瘍薬による前治療のレジメン数について、1 レジメンの被験者の割合は 65.7%、2 レジメンの被験者の割合は 34.0%であった。ただし、2 レジメンの被験者の割合は、治験実施計画書の規定により、無作為化された被験者全体の 35%に限定されていた。被験者の 52.2%にイリノテカンによる治療歴があり、91.7%にオキサリプラチンによる治療歴があった。イリノテカン治療歴がある被験者の割合は、3 剤群で 51.8%、2 剤群で 51.8%、対照群で 52.9%であった。オキサリプラチンによる治療歴がある被験者の割合は、3 剤群で 88.8%、2 剤群で 95.5%、対照群で 91.0%であった。

表 2.7.3.3-5　全身性抗腫瘍薬による治療歴：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
	ENCO + BINI + CETUX N = 261	ENCO + BINI + CETUX N = 37	ENCO + BINI + CETUX N = 224	ENCO + CETUX N = 220	CONTROL N = 221
Prior Systemic Therapy, n (%)	261 (100.0)	37 (100.0)	224 (100.0)	220 (100.0)	221 (100.0)
Number of Prior Systemic Regimens for Metastatic Disease- n (%) [a]					
1	167 (64.0)	21 (56.8)	146 (65.2)	146 (66.4)	145 (65.6)
2	93 (35.6)	16 (43.2)	77 (34.4)	74 (33.6)	75 (33.9)
> 2	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
Prior Irinotecan, n (%)	134 (51.3)	18 (48.6)	116 (51.8)	114 (51.8)	117 (52.9)
Prior Oxaliplatin, n (%)	235 (90.0)	36 (97.3)	199 (88.8)	210 (95.5)	201 (91.0)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib

[a] Based on a Sponsor assessment (see ARRAY-818-302 CSR Section 9.7.1.5.3).

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 15

2.7.3.3.1.2　ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

1)　ARRAY-818-302 試験安全性導入パート：被験者の内訳

ベースライン時の CSLI コホートの被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に要約した。2016 年 10 月 ■ 日から 2017 年 ■ 月 ■ 日までに、37 名を CSLI コホートに登録した（SLI コホート：30 名、JSLI コホート：7 名）。このうち、実施医療機関で BRAF V600E 変異が検出されなかった 1 名を除く 36 名（97.3%）で有効性の評価が可能であった［5.3.5.1-1.1 Table 17］。地域別では、CSLI コホートの 13.5%の被験者が米国で登録され、67.6%が欧州で登録され、18.9%が日本で登録された［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-1.1］。

2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点での 3 剤併用投与レジメンの曝露期間の中央値（範囲）は、CSLI コホートで 33.0 週（1.0～114.6 週）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-1.3.1］。登録日からデータカットオフ日までの期間の中央値は 23.9 カ月であった。

CSLI コホートのすべての被験者に治験薬が投与された。データカットオフ日時点で、CSLI コホートの 6 名（16.2%）が治験薬投与期間中であった。腫瘍評価の追跡調査中止の主な理由は、疾患進行（64.9%）であった。データカットオフ日時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、治験薬投与期間中の被験者を含め、CSLI コホートで 35.1%であった。

2)　ARRAY-818-302 試験安全性導入パート：人口統計学的特性

ベースライン時の CSLI コホートの人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.1.1］に示した。被験者の 78.4%が白人であり、アジア人の割合は 18.9%であった。年齢の中央値は 61 歳であり、女性の割合は 59.5%であった。

3) ARRAY-818-302 試験安全性導入パート：ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の CSLI コホートの疾患特性を表 2.7.3.3-3 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.2.1］に示した。ベースライン時の ECOG Performance status が 0 及び 1 の被験者の割合はそれぞれ 59.5%及び 40.5%であった。腫瘍の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は 62.2%であり、被験者の 54.1%が原発部位を完全切除していた。すべての被験者がベースライン時に実施医療機関及び BICR 判定に基づく測定可能病変を有していた。

ベースライン時の罹患臓器数の中央値は 3 であり、罹患臓器数が 3 以上の被験者の割合は 56.8%であった。肝臓への転移は 64.9%の被験者で報告され、腹膜／大網への転移は 45.9%の被験者で報告された。

IHC による MSI ステータスの評価が可能な腫瘍組織検体を有していた被験者のうち、75.7%が MSS と判定された。PCR による MSI ステータスの評価が可能な腫瘍組織検体を有していた被験者のうち、MSI-H と判定された被験者はいなかった。PCR による MSI ステータスについて、3 名（8.1%）が欠測と判定された。腫瘍マーカーである CEA のベースライン時の値が 5 μg/L 超（5 ng/mL 超）であった被験者の割合は 73.0%であり、ベースライン時の CRP が 0.01 g/L 超（10 μg/mL 超）であった被験者の割合は 54.1%であった。

CSLI コホートの BRAF、RAS 及び KRAS 遺伝子の変異ステータスを表 2.7.3.3-4 に示した。ベースライン時の BRAF 遺伝子の変異ステータスについて、中央検査機関のアッセイにより、被験者の 89.2%で BRAF V600E 変異が検出された。BRAF V600E 変異が検出されなかった被験者の割合及び判定不能であった被験者の割合はいずれも 5.4%であった。実施医療機関のアッセイでは、97.3%の被験者で BRAF V600E 変異が検出され、2.7%の被験者で変異が検出されなかった。ベースライン時の KRAS 遺伝子の変異ステータスについては、中央検査機関のアッセイにより、すべての被験者で野生型 KRAS 遺伝子が検出された。

4) ARRAY-818-302 試験安全性導入パート：治療歴

ベースライン時の CSLI コホートの全身性抗腫瘍薬による治療歴を表 2.7.3.3-5 に示した。全身性抗腫瘍薬による前治療のレジメン数について、1 レジメンの被験者の割合は 56.8%、2 レジメンの被験者の割合は 43.2%であった。3 レジメン以上受けた後に疾患が進行した被験者はいなかった。被験者の 48.6%にイリノテカンによる治療歴があり、97.3%にオキサリプラチンによる治療歴があった。

抗腫瘍療法の治療歴の要約は［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.7.1］に示した。全身性抗腫瘍薬による治療歴の内訳は［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.8.1］に、放射線療法による治療歴の内訳は［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.10.1］に、外科手術による治療歴の内訳は［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.11.1］に示した。

2.7.3.3.1.3 CLGX818X2103 試験

1) CLGX818X2103 試験：被験者の内訳

CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パートでは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者 102 名を無作為化した［5.3.5.2-1.1 10.1.2］。本稿では、無作為化された 102 名のうち 2 剤併用投与［エンコラフェニブ（200 mg QD）＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）］を受けた 50 名での有効性の結果を示す。

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者の登録地域は、北米が 38.0%、欧州が 34.0%、アジアが 24.0%、オーストラリアが 4.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 14.1-2.1c］。データカットオフ日の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で登録が完了していた。データカットオフ日時点での治験薬の曝露期間の中央値は 17.8 週であり、被験者の 58.0%が 16 週以上の曝露期間を有し、被験者の 18.0%が 32 週以上の曝露期間を有していた［5.3.5.2-1.1 12.1.2.2］。

データカットオフ日時点で 2 剤併用投与を継続していた被験者の割合は 4.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 11］。投与中止の主な理由は、投与期間中の疾患進行を含む有効性の欠如であり、被験者の 78.0%を占めていた。データカットオフ日時点で治験薬の投与中止後の追跡調査を終了していた被験者の割合は 20.0%であった。

2) CLGX818X2103 試験：人口統計学的特性

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者の年齢の中央値（範囲）は 60.0 歳（20～79 歳）であり、男性の割合は 28.0%、女性の割合は 72.0%であった。被験者の 72.0%が白人であり、アジア人の割合は 24.0%であった。ECOG Performance status の分布は、0 が 42.0%、1 が 56.0%、2 が 2.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 14］。

3) CLGX818X2103 試験：ベースライン時の疾患特性

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者のうち、腫瘍の原発部位が結腸であった被験者の割合は 92.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 17］。主な転移部位は、肝臓（54.0%）、肺（36.0%）、腹膜（28.0%）及びリンパ節（24.0%）であった［5.3.5.2-1.1 Table 14.1-2.2c］。ベースライン時の転移臓器数が 2 以上の被験者の割合は 74.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 17］。

ベースライン時の BRAF 遺伝子の変異ステータスについて、実施医療機関のアッセイにより、49 名の被験者で BRAF V600 変異が検出され、被験者の 96.0%が BRAF V600E 変異を有していた［5.3.5.2-1.1 Table 14.1-2.2c］。ベースライン時の KRAS 遺伝子の変異ステータスに

ついては、実施医療機関のアッセイにより、すべての被験者で野生型 KRAS 遺伝子が検出された。MSI ステータスの評価が可能であった被験者 29 名のうち、86.2%が MSS と判定され、13.8%が MSI-H と判定された［5.3.5.2-1.1 Table 17］。

4)　CLGX818X2103 試験：治療歴

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者において、抗腫瘍療法による前治療のレジメン数の分布は、1 レジメンが 62.0%、2 レジメンが 30.0%、3 レジメン以上が 8.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 14.1-2.5.1c］。前治療の主な中止理由は疾患進行（72.0%）であった［5.3.5.2-1.1 Table 14.1-2.5c］。

被験者の 20.0%以上で使用されていた抗腫瘍薬の内訳は、解剖治療化学（ATC）分類で、ピリミジン類似体（92.0%）、白金化合物（72.0%）、抗悪性腫瘍治療用解毒剤（66.0%）、モノクローナル抗体（62.0%）及びその他の抗悪性腫瘍薬（54.0%）であった［5.3.5.2-1.1 Table 14.1-2.6c］。放射線療法による治療歴を有する被験者は 5 名（10.0%）であった。このうち、最後に受けた放射線療法が抗腫瘍療法の一環であった被験者の割合は 4.0%であり、補助療法、術前補助療法及び緩和療法の一環であった被験者の割合はいずれも 2.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 14.1-2.4c］。

被験者の 80.0%が外科手術（生検は含まない）を受けていた［5.3.5.2-1.1 Table 14.1-2.3c］。

2.7.3.3.1.4　　試験対象集団の比較検討

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、ARRAY-818-302 試験安全性導入パート及び CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パート（2 剤併用投与）では、年齢、性別、人種及び ECOG Performance status を含め、被験者の主な人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性が概ね類似していた（表 2.7.3.3-6）。いずれの試験でも、被験者の 72.0%～82.7%が白人であり、年齢の中央値は 60～61 歳であった。被験者の 42.0%～59.5%で ECOG Performance status が 0 であった。女性の割合は、ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでは 52.8%、ARRAY-818-302 試験安全性導入パートでは 59.5%、CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パートでは 72.0%であった。

これらの 3 試験では、BRAF V600 変異を有する被験者を適格とした。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び ARRAY-818-302 試験安全性導入パートでは BRAF V600E 変異に限定したが、CLGX818X2103 試験ではその他の BRAF V600 変異も許容した。中央検査機関のアッセイにより、ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの 615/665 名（92.5%）、ARRAY-818-302 試験安全性導入パートの CSLI コホートの 33/37 名（89.2%）で BRAF V600E 変異が確定された。CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パートでは、2 剤併用投与を受けた被験者の

うち 1 名のみが V600E 以外の BRAF V600 変異（V600G）を有していた。MSI ステータスが MSI-H と判定された被験者の割合は、ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パート（2 剤併用投与）ではいずれも 8.0%であったが、ARRAY-818-302 試験安全性導入パートでは該当する被験者がいなかった。

転移部位では肝臓が多く、転移に対する前治療のレジメン数が 1 又は 2 レジメンの被験者の割合は、ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで 99.7%、ARRAY-818-302 試験安全性導入パートで 100%、CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パート（2 剤併用投与）で 92.0%であった。3 レジメン以上の被験者の割合は、ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで 0.3%、ARRAY-818-302 試験安全性導入パートで 0%、CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パート（2 剤併用投与）で 8.0%であった。

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の試験間比較

	Study ARRAY-818-302 Randomized Phase 3 N = 665	Study ARRAY-818-302 CSLI N = 37	Study CLGX818X2103 Phase 2 Dual Combination N = 50
Median age (years)	61	61	60.0
Females (%)	52.8	59.5	72.0
White (%)	82.7	78.4	72.0[a]
BRAF V600E (%)[b]	92.5	89.2	98.0
MSI-H (%)	8.0	0	8.0
Primary tumor completely resected (%)	56.8	54.1	NA
No. prior regimens in the metastatic setting (%)			
1	65.7	56.8	62.0
2	34.0	43.2	30.0
> 2	0.3	0	8.0
Measurable disease at study entry[b] (%)	92.8	100	100
Right-sided tumor (%)	53.4	62.2	NA
No. of study centers	221	9	20
Region (%)			
North America[c]	13.1	13.5	38.0
Europe	63.2	67.6	34.0
Rest of world	23.8	18.9	28.0
Baseline CRP > 0.01 g/L (10 µg/mL) (%)	39.7	54.1	NA
Baseline CEA > 5 µg/L (> 5 ng/mL) (%)	76.7	73.0	NA
Baseline CA19-9 > 35 U/mL (%)	69.8	70.3	63.6[d]
Liver metastasis (%)	61.1	64.9	54.0
ECOG PS 0 at study entry (%)	50.5	59.5	42.0

Abbreviations: CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; CSLI = Combined Safety Lead-in; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MSI-H = microsatellite instability-high; No. = number; NA = not available

[a] Collected as Caucasian in Study CLGX818X2103.

[b] Determined centrally in Study ARRAY-818-302 and locally in Study CLGX818X2103.

[c] For ARRAY-818-302 Mexico is included in Rest of World rather than North America due to the use of European-approved cetuximab.

[d] Proportion calculated using a denominator of 44 patients with documented Baseline values.

Source: CLGX818X2103 CSR Table 14; CLGX818X2103 CSR Table 17; CLGX818X2103 CSR Table 14.1-2.1c; CLGX818X2103 CSR Table 14.1-2.2c; CLGX818X2103 CSR Table 14.1-2.5.1c; CLGX818X2103 CSR Listing 16.1.1-1; CLGX818X2103 CSR Listing 16.2.8-7; ARRAY-818-302 CSR Table 11; ARRAY-818-302 CSR Table 12; ARRAY-818-302 CSR Table 13; ARRAY-818-302 CSR Table 15; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-9.2

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　有効性の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの有効性評価項目の階層検定の要約を表 2.7.3.3-7 に示した。

対照群と比較して 3 剤群で、有効性の主要評価項目である ORR（BICR 判定）及び OS で統計学的に有意な改善が示された。この結果を受け、重要な副次評価項目である OS（2 剤群 vs. 対照群）の正式な検定が許容され、2 剤群でも対照群と比較して統計学的に有意な改善が示された。階層検定を適用したその他の有効性の副次評価項目 3 項目では、いずれも対照群と比較して統計学的に有意な改善が示された。3 剤群と 2 剤群の比較は、いずれも数値上の比較によるものであり、正式な階層検定の枠外で実施した。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの全体で、OS に対する潜在的な追跡期間の中央値は 7.8 カ月であり、PFS（BICR 判定）に対する潜在的な追跡期間の中央値は 5.4 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.9、Table 14.2-3.11］。

特に記載がない限り、本項に示した有意水準は片側検定による値である。

表 2.7.3.3-7　有効性評価項目の階層検定の要約：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

Primary / Secondary	Endpoint		Criterion for Significance (p value[a])	Actual P Value[a]	Location
	Assessment	Treatment Arms			
Primary	ORR by BICR[b]	Triplet vs. Control	0.005	< 0.0001	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.2
	OS[c]	Triplet vs. Control	0.0102	< 0.0001	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.1
Key Secondary	OS[c]	Doublet vs. Control	0.0042	0.0002	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.1
Secondary	ORR by BICR[b]	Doublet vs. Control	0.025	< 0.0001	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.2
	PFS by BICR[c]	Triplet vs. Control	0.0112	< 0.0001	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.6
	PFS by BICR[c]	Doublet vs. Control	0.0117	< 0.0001	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.5

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; FAS= Full Analysis Set; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; vs. = versus
[a] All p values provided here are one-sided.
[b] Analysis of ORR was based on the Phase 3 Response Efficacy Set.
[c] Analyses of OS and PFS were based on the FAS; critical p values with O'Brien-Fleming stopping boundaries calculated using Lan-DeMets spending functions.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 20

1)　ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：3 剤群と対照群の比較

（1）　主要評価項目：OS（3 剤群 vs. 対照群）

3 剤群及び対照群での OS の結果を表 2.7.3.3-8 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。

対照群と比較して 3 剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められ、主要評価試験である ARRAY-818-302 試験の主要目的が達成された。

FAS では、データカットオフ日時点で、3 剤群の 90/224 名（40.2%）及び対照群の 114/221 名（51.6%）で死亡が認められた。ORR の主要解析の結果（2.7.3.3.2.11）（2））に基づき、SAP［5.3.5.1-1.7］で事前に規定したとおり、OS の片側有意水準は 0.025 とした。O'Brien-Fleming の試験中止限界に近似する Lan-DeMets のα消費関数に基づき、予定イベント数の 76%に達した時点（最終解析時の予定イベント数 268 に対し、204 名の被験者が死亡した時

点）での有意水準を 0.0102 とした。独立したデータモニタリング委員会がこれらの解析結果を評価し、治験依頼者に対しすべての評価項目について盲検解除を推奨した。

対照群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.52（95%CI：0.39、0.70）であり、対照群と比較して 3 剤群で死亡のリスクが 48%減少した（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.0 カ月（95%CI：8.0、11.4）、対照群で 5.4 カ月（95%CI：4.8、6.6）であり、対照群と比較して 3 剤群では OS が 3.6 カ月延長した。3 剤群及び対照群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 70.8%及び 46.7%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 37.3%及び 27.4%であった。

表 2.7.3.3-8　OS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	90/224 (40.2)	114/221 (51.6)
Percentiles (95% CI), months		
25th	5.59 (4.67, 6.41)	3.19 (2.60, 3.84)
Median (50th)	9.03 (8.02, 11.43)	5.42 (4.76, 6.57)
75th	NR (13.40, NR)	12.35 (9.13, 17.12)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.52 (0.39, 0.70)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	< 0.0001	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
6 months	70.8 (63.2, 77.2)	46.7 (38.6, 54.4)
12 months	37.3 (28.2, 46.5)	27.4 (19.4, 36.0)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; OS = overall survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is Control.

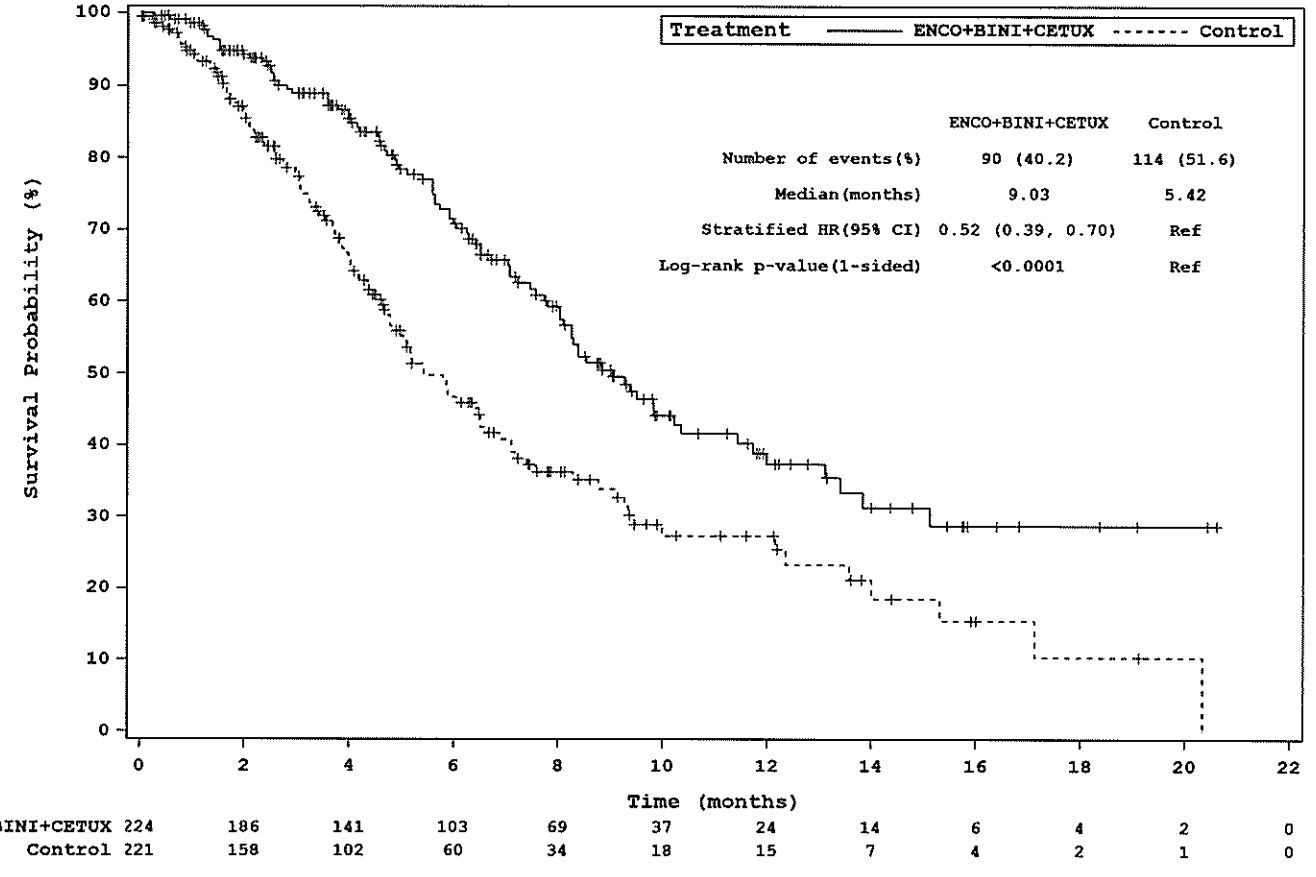
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 21

図 2.7.3.3-1　OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO= encorafenib; HR= hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 3

a） OS（3 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切り

3 剤群及び対照群での OS の解析の打ち切りの理由を表 2.7.3.3-9 に示した。

FAS で、OS の解析で打ち切られた被験者の割合は、3 剤群で 59.8%、対照群で 48.4%であった。打ち切りの時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、3 剤群で 131/134 名、対照群で 90/107 名であった。最後に生存を確認してからデータカットオフ日までの期間について解析した結果、打ち切られた生存中の被験者のうち、3 剤群では 99.2%、対照群では 95.6%で、データカットオフ日の 3 カ月以内に最後の生存確認が行われていた［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.12］。

無作為化からデータカットオフ日までの期間の中央値は 8.6 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.13］。打ち切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した OS に対する潜在的な追跡期間の中央値は、3 剤群で 8.7 カ月、対照群で 7.2 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.9、Figure 14.2-2.6.1］。

表 2.7.3.3-9 OS（3 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Number of subjects censored (%)	134 (59.8)	107 (48.4)
Reason for censoring		
Ongoing without event	131 (58.5)	90 (40.7)
Withdrawal of consent	3 (1.3)	16 (7.2)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.5)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; OS = overall survival; vs. = versus
Source: ARRAY-818-302 Table 22

b） OS（3 剤群 vs. 対照群）の感度分析

OS の感度分析として、Per Protocol Set（PPS）を対象とした層別検定、RES を対象とした層別検定及び FAS を対象とした非層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.1.2］。

c） OS（3 剤群 vs. 対照群）の補助解析：多変量 Cox 回帰分析

補助解析として、多変量 Cox 回帰モデルを用いて OS を評価した結果、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の対照群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.45（95% CI：0.33、0.61）であり（両側 $p < 0.0001$）、主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-

1.1 Table 14.2-2.8.1］。ベースライン時の共変量のうち、以下の 2 項目で強い関連（両側 $p < 0.0001$）が検出された。

- ベースライン時の肝転移の有無：転移なしの被験者と比較して転移ありの被験者では死亡のリスクが 2.68 倍上昇した［ハザード比：2.68（95%CI：1.88、3.81）］。
- ベースライン時の CRP 値：基準値上限（ULN）以下の被験者と比較して ULN 超の被験者では死亡のリスクが 2.70 倍上昇した［ULN 超に対する ULN 以下のハザード比：0.37（95%CI：0.27、0.51）］。

さらに、事後解析として、OS と層別因子（ECOG Performance status、イリノテカンの使用歴及びセツキシマブの供給源）及びベースライン時の共変量との関係を評価するため、無作為化第Ⅲ相パートの FAS 全体（3 投与群を併合）を対象に、治療効果をモデルに含めない非層別単変量 Cox 回帰分析を実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.17］。層別因子のうち、ベースライン時の ECOG Performance status が 0 の被験者と比較して 1 の被験者では死亡のリスクが 1.78 倍上昇し［ハザード比：1.78（95%CI：1.41、2.24）、両側 $p < 0.0001$］、イリノテカンの使用歴がない被験者と比較して使用歴がある被験者では死亡のリスクが 1.35 倍上昇した［ハザード比：1.35（95%CI：1.07、1.69）、両側 $p = 0.0103$］。

検討した共変量のうち、以下の 5 項目で死亡リスク上昇との強い関連（両側 $p < 0.0001$）が検出された。

- ベースライン時の CRP 値：ULN 以下の被験者と比較して ULN 超の被験者では死亡のリスクが 3.13 倍上昇した［ULN 超に対する ULN 以下のハザード比：0.32（95%CI：0.25、0.40）］。
- ベースライン時の肝転移の有無：転移なしの被験者と比較して転移ありの被験者では死亡のリスクが 2.60 倍上昇した［ハザード比：2.60（95%CI：1.99、3.38）］。
- ベースライン時の CEA 値：ULN 以下の被験者と比較して ULN 超の被験者では死亡のリスクが 2.56 倍上昇した［ULN 超に対する ULN 以下のハザード比：0.39（95%CI：0.28、0.53）］。
- ベースライン時の糖鎖抗原 19-9（CA19-9）値：ULN 以下の被験者と比較して ULN 超の被験者では死亡のリスクが 1.96 倍上昇した［ULN 超に対する ULN 以下のハザード比：0.51（95%CI：0.38、0.68）］。

・ ベースライン時の罹患臓器数：2以下の被験者と比較して3以上の被験者では死亡のリスクが 1.61 倍上昇した［3 以上に対する 2 以下のハザード比：0.62（95%CI：0.50、0.78）］。

d） 後治療（3剤群 vs. 対照群）

FAS での後治療（ATC 分類）の要約を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-3.2.1］に示した。投与を中止した被験者又は治験薬が投与されなかった被験者は3剤群で 146 名及び対照群で 184 名であり（表 2.7.3.3-1）、このうちのそれぞれ 49.3%及び 44.6%に後治療として全身性抗腫瘍薬が投与された。後治療として使用された全身性抗腫瘍薬の組み合わせのうち、BRAF 阻害剤＋mitogen-activated protein kinase kinase（MEK）阻害剤＋epidermal growth factor receptor（EGFR）阻害剤が投与された被験者の割合は3剤群及び対照群でそれぞれ 0%及び 7.7%、BRAF 阻害剤＋EGFR 阻害剤はそれぞれ 0.9%及び 1.4%、イリノテカン＋BRAF 阻害剤＋EGFR 阻害剤は 0.4%及び 4.1%であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-3.2.6］。後治療として programmed cell death protein 1（PD-1）/programmed death-ligand 1（PD-L1）阻害薬が投与された被験者は3剤群の 5.5%及び対照群の 2.2%で報告された［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.1.5］。

投与を中止した被験者における後治療としての全身性抗腫瘍薬及び無作為化されたが治験薬が投与されなかった被験者における後治療としての全身性抗腫瘍薬については［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.1.5］に記載した。

（2） 主要評価項目：BICR 判定による ORR（3剤群 vs. 対照群）

3剤群及び対照群での BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.3-10 に示した。

RES で、対照群と比較して3剤群で BICR 判定による確定 ORR の統計学的に有意な増加が認められ、主要評価試験である ARRAY-818-302 試験の主要目的が達成された。

2つの主要評価項目（OS 及び ORR）のうち、BICR 判定による ORR（3剤群 vs. 対照群）を最初に検討し、片側有意水準を 0.005 とした。SAP［5.3.5.1-1.7］に記載したとおり、確定 ORR の主要解析は RES で実施し、最初に無作為化された 331 名を含めた。RES の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は［5.3.5.1-1.1 10.5］に記載した。

確定 ORR は、3剤群で 26.1%（95%CI：18.2、35.3）、対照群で 1.9%（95%CI：0.2、6.6）であり、対照群に対する3剤群の統計学的に有意な ORR の増加が認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.1.1］。BICR 判定による確定完全奏効（CR）は3剤群の 3.6%に認められ、対照群では認められなかった。

BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3剤群で 24 名、対照群で 38 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行の

エビデンス又は有害事象の発現」を理由にBORが「評価不能」と判断された被験者は、3剤群で15名、対照群で17名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由にBORが「評価不能」と判断された被験者は、3剤群で9名、対照群で21名であった。BICR判定によるBORが「評価不能」と判断された理由を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.6.1］に要約した。

表 2.7.3.3-10　BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 111)	CONTROL (N = 107)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	4 (3.6)	0 (0.0)
Partial Response	25 (22.5)	2 (1.9)
Stable Disease	41 (36.9)	26 (24.3)
Progressive Disease	11 (9.9)	36 (33.6)
Non-CR/Non-PD[b]	6 (5.4)	5 (4.7)
Not Evaluable	24 (21.6)	38 (35.5)
Evidence of disease progression or AE	15 (13.5)	17 (15.9)
Insufficient information to assess response	9 (8.1)	21 (19.6)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	29 (26.1)	2 (1.9)
95% CI[c]	(18.2, 35.3)	(0.2, 6.6)
99% CI[c]	(16.2, 38.2)	(0.1, 8.4)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	76 (68.5)	33 (30.8)
95% CI[c]	(59.0, 77.0)	(22.3, 40.5)

Abbreviations: AE= adverse event; BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus

[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.

[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.

[c] The CIs were computed using Clopper-Pearson's method.

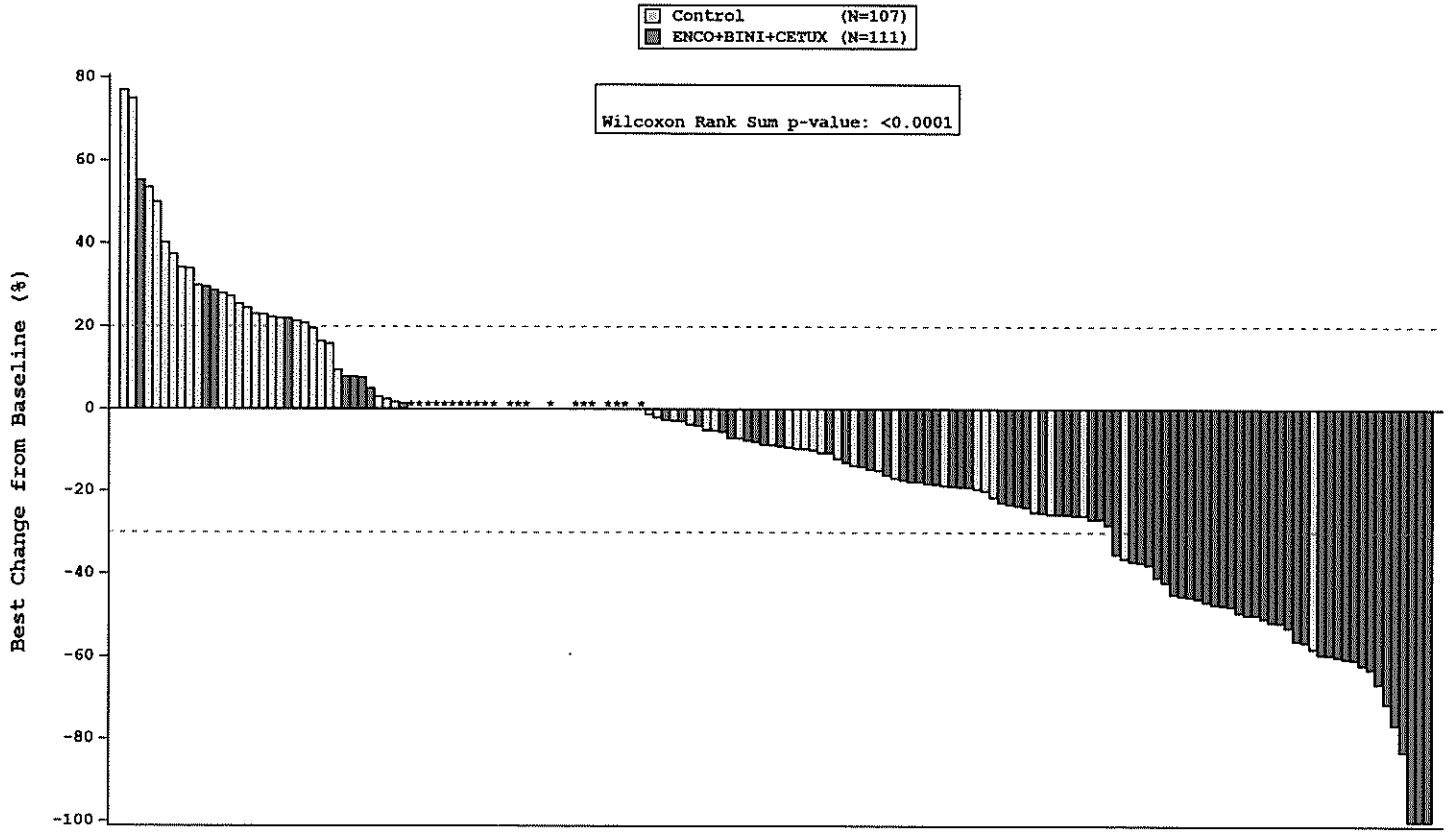
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 24

RES での 3 剤群及び対照群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を［5.3.5.1-1.1 Figure 6］に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。腫瘍径和の減少が認められた被験者の割合は、3 剤群で 80.5%、対照群で 35.6%であった。腫瘍径和がベースラインから増加又は変化しなかった被験者の割合は、3 剤群で 11.5%、対照群で 43.8%であった。

3 剤群及び対照群での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率について事後的な比較を行った結果、名目上の両側 p 値（Wilcoxon rank sum 検定）が 0.0001 未満となり、対照群と比較して 3 剤群ではベースラインからの腫瘍縮小率が大きくなる傾向が示唆された（図 2.7.3.3-2）。

図 2.7.3.3-2　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PD = progressive disease; vs. = versus
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 7

a） ORR（3 剤群 vs. 対照群）の感度分析

ORR の感度分析として、RES を対象とした非層別検定、FAS を対象とした層別検定、FAS を対象とした非層別検定及びRES のうちベースライン時に測定可能病変を有していた被験者を対象とした層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.2.1］。

b） ORR（3 剤群 vs. 対照群）の補助解析：多変量ロジスティック回帰分析

投与群（3 剤群 vs. 対照群）のみを考慮した層別単変量ロジスティック回帰分析及び層別多変量ロジスティック回帰分析のいずれにおいても、対照群と比較して 3 剤群で統計学的に有意な ORR の増加が認められた。層別単変量ロジスティック回帰分析では、対照群に対する 3 剤群の確定 ORR のオッズ比は 19.10（95%CI：4.41、82.80）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.1.1］。層別多変量ロジスティック回帰分析では、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の対照群に対する 3 剤群の確定 ORR のオッズ比は 25.26（95%CI：5.38、118.7）であり（両側 $p < 0.0001$）、層別単変量ロジスティック回帰分析の結果と同様の傾向が認められた［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.10.1］。事前に規定した共変量のうち、投与群で最大の効果が検出された。ベースライン時に肝転移を有していた被験者では、肝転移なしの被験者と比較して、ORR が低値であった。また、転移臓器数が 1 の被験者では、転移臓器数が 2 以上の被験者と比較して、ORR が高値であった。

さらに、事後解析として、層別因子（ECOG Performance status、イリノテカンの使用歴及びセツキシマブの供給源）、ベースライン時の疾患特性及び潜在的な予後因子の影響を評価するため、無作為化第Ⅲ相パートの RES を対象に、治療効果をモデルに含めない非層別単変量ロジスティック回帰分析を実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.19］。ORR に影響を与える層別因子は検出されなかった。事前に規定したベースライン時の共変量のうち、2 項目（ベースライン時の CRP 値が ULN 超及び転移に対する前治療のレジメン数が 2 以上）で ORR 低値との相関が検出された［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.2.2］。

（3） 実施医療機関の医師判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）

3 剤群及び対照群での実施医療機関の医師判定による BOR の要約を表 2.7.3.3-11 に示した。

RES での実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.1%（95%CI：18.2、35.3）、対照群で 3.7%（95%CI：1.0、9.3）であり、対照群に対する 3 剤群のオッズ比は 9.14（95%CI：3.08、27.08）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.12.1］。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 3 剤群の 1.8%に認められ、対照群では認められなかった。

実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 15 名、対照群で 33 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 3 名、対照群で 5 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 12 名、対照群で 28 名であった。RES での実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された理由を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.15.1］に要約した。

FAS での実施医療機関の医師判定による確定 ORR の解析結果は、RES での解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.13.1］。FAS での実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された理由を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.16.1］に示した。

表 2.7.3.3-11　実施医療機関の医師判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

	ENCO + BINI + CETUX N = 111	CONTROL N = 107
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	2 (1.8)	0 (0.0)
Partial Response	27 (24.3)	4 (3.7)
Stable Disease	52 (46.8)	25 (23.4)
Progressive Disease	12 (10.8)	39 (36.4)
Non-CR/Non-PD[b]	3 (2.7)	6 (5.6)
Not Evaluable	15 (13.5)	33 (30.8)
Evidence of disease progression or AE	3 (2.7)	5 (4.7)
Insufficient information to assess response	12 (10.8)	28 (26.2)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	29 (26.1)	4 (3.7)
95% CI[c]	(18.2, 35.3)	(1.0, 9.3)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	84 (75.7)	35 (32.7)
95% CI[c]	(66.6, 83.3)	(24.0, 42.5)

Abbreviations: AE= adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus

[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.

[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.

[c] The CIs for the frequency distribution of each variable were computed using Clopper-Pearson's method.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 26

BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による ORR の結果の比較を［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.3］に記載した。

RES及びFASでの腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（実施医療機関の医師判定）のwaterfall plotを［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-5.4、Figure 14.2-5.5］に示した。

RESでのBICR判定及び実施医療機関の医師判定によるORRの結果の比較の要約を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.18.1、11.3.1.1.3］に示した。

(4) DOR及びTTR（3剤群 vs. 対照群）

a) DOR（3剤群 vs. 対照群）

RESで確定奏効が認められた被験者は、3剤群で29名、対照群で2名であった。確定奏効に対してKaplan-Meier法を用いて推定したBICR判定によるDORの中央値は、3剤群で4.8カ月（95%CI：3.0、9.7）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.1.1］。3剤群の個々の被験者のDORの範囲は1.4～15.0カ月であり、確定奏効例のうち、DORが6カ月以上の被験者は7名（24.1%）であった。対照群の確定奏効例2名のDORはそれぞれ2.6カ月及び6.9カ月であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-3.1］。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中のDORが6カ月未満の被験者は、3剤群で4名（13.8%）（当該4名のDORはそれぞれ1.4カ月、3.2カ月、5.6カ月及び5.6カ月）であったのに対し、対照群では認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.1.1、Listing 14.2-3.1］。

RESで、確定奏効に対してKaplan-Meier法を用いて推定した実施医療機関の医師判定によるDORの中央値は、BICR判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.4］。また、FASでのDORの解析でも、RESでの解析と同様の傾向が認められた。

b) TTR（3剤群 vs. 対照群）

RESで、確定奏効に対してKaplan-Meier法を用いて推定したBICR判定によるTTRの中央値は、3剤群で1.5カ月（95%CI：1.4、2.0）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-5.1.1］。対照群の確定奏効例2名のTTRはそれぞれ1.4カ月及び1.5カ月であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-3.1］。多くの被験者で、初回の治療効果判定を行う時期［無作為化後6週間（±7日）］とTTRが一致した。確定CRが認められた3剤群の4名のCRまでの期間はそれぞれ1.4カ月、1.6カ月、1.4カ月及び16.6カ月であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-1.1、Listing 14.2-3.1］。

RESで、確定奏効に対してKaplan-Meier法を用いて推定した実施医療機関の医師判定によるTTRの中央値は、BICR判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.5］。また、FASでのTTRの解析でも、RESでの解析結果と同様の傾向が認められた。

(5) PFS（3 剤群 vs. 対照群）

FAS の 3 剤群及び対照群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.3-12 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した。

階層検定で先行するすべての評価項目について統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の PFS（3 剤群 vs. 対照群）についても正式な検定を実施した。FAS では、両群合わせて 246 名［3 剤群：118 名（52.7%）、対照群：128 名（57.9%）］に PFS イベントが発生し、SAP［5.3.5.1-1.7］で事前に規定した最終解析時の予定イベント数 315 件の 78%に達した。したがって、本項に記載した結果は、O'Brien-Fleming の試験中止限界に近似する Lan-DeMets の α 消費関数に基づく有効性評価のための早期中止の限界値を超えた（$p = 0.0112$）。

FAS で、対照群に対する 3 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.38（95%CI：0.29、0.49）であり、対照群と比較して 3 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 62%減少した（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、3 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.1、5.2）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.5、1.7）であった。4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 62.9%、対照群で 23.0%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による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、3 剤群で 4.5 カ月（95%CI：4.2、5.4）、対照群で 1.6 カ月（95%CI：1.5、2.1）であり、対照群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.37（95%CI：0.28、0.48）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.12.1、Figure 14.2-3.4.1］。4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 63.7%、対照群で 24.1%であった。

表 2.7.3.3-12 BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	118/224 (52.7)	128/221 (57.9)
Death	15/224 (6.7)	27/221 (12.2)
Disease Progression	103/224 (46.0)	101/221 (45.7)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.50, 3.29)	1.31 (1.22, 1.41)
Median (50th)	4.30 (4.14, 5.19)	1.51 (1.45, 1.71)
75th	8.18 (5.82, 11.04)	3.38 (2.76, 4.30)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.38 (0.29, 0.49)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	< 0.0001	
Patients event-free probability estimates, % (95% CI)[c]		
4 months	62.9 (54.9, 69.8)	23.0 (16.3, 30.5)
6 months	31.3 (23.5, 39.4)	12.4 (6.9, 19.5)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is Control.

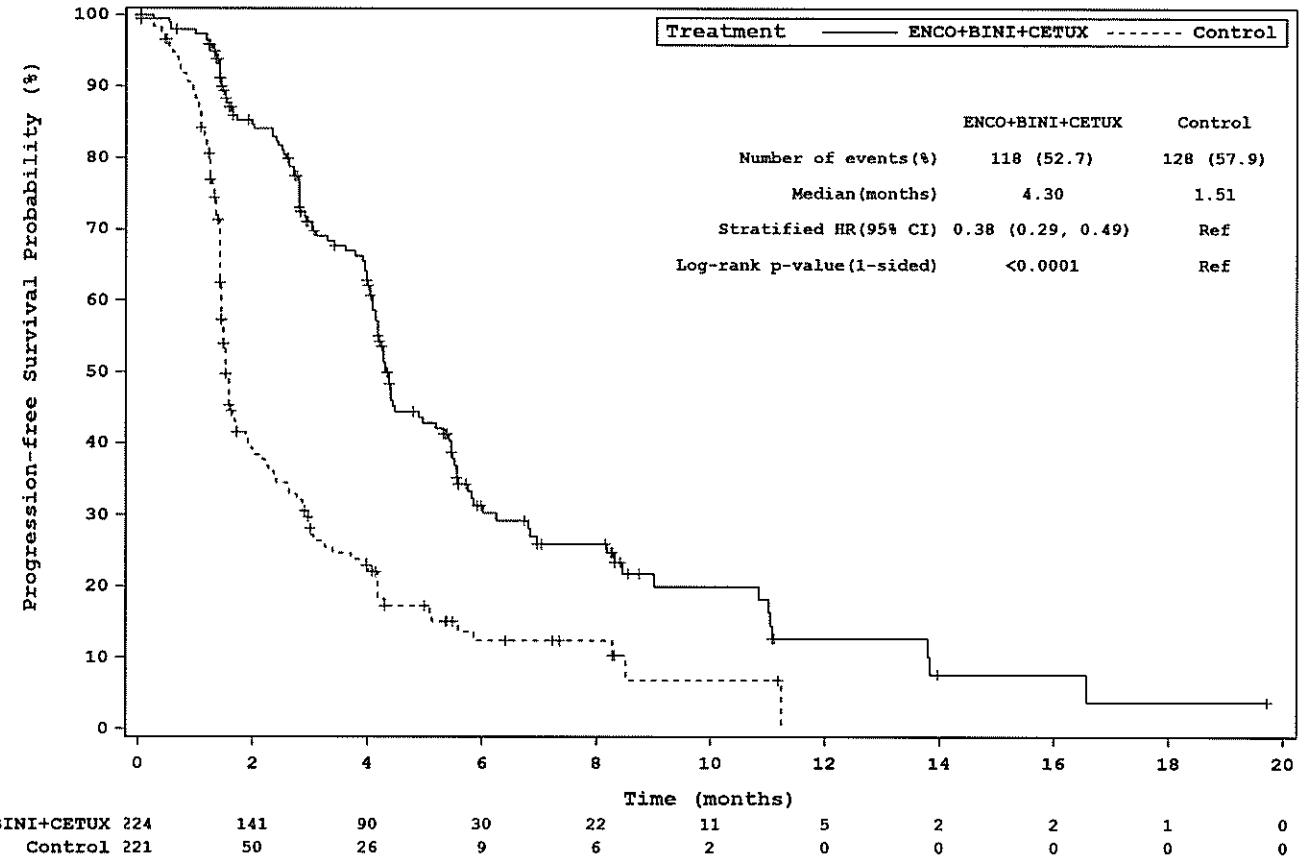
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 27

図 2.7.3.3-3　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 8

a） PFS（3 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切り

3 剤群及び対照群での BICR 判定による PFS の解析の打ち切りの理由を表 2.7.3.3-13 に示した。

FAS で、BICR 判定による PFS の解析で打ち切られた被験者の割合は、3 剤群で 47.3%、対照群で 42.1%であった。打ち切りの主な理由は腫瘍評価の継続であった（3 剤群：29.9%、対照群：13.6%）。打ち切りの基準は SAP［5.3.5.1-1.7 Table 7.1］に示した。実施医療機関の医師判定による PFS の解析の打ち切りよりも、BICR 判定による PFS の解析の打ち切りの方が多く認められた［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.6.1、Table 14.2-3.14.1］。

表 2.7.3.3-13 BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Number of Subjects Censored (%)	106 (47.3)	93 (42.1)
Reason for Censoring		
No Baseline Assessment	6 (2.7)	4 (1.8)
No Adequate Post-baseline Assessment	3 (1.3)	4 (1.8)
Subsequent Therapy Given	20 (8.9)	15 (6.8)
Progression After 2 or more Missed Assessments	1 (0.4)	0 (0.0)
Death After 2 or more Missed Assessments	1 (0.4)	6 (2.7)
Last Adequate Assessment	3 (1.3)	5 (2.3)
Withdrawal of Consent	5 (2.2)	29 (13.1)
Ongoing Tumor Assessments	67 (29.9)	30 (13.6)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review, BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs. = versus
Note: See SAP Table 7-1 (ARRAY-818-302 CSR Appendix 16.1.9) for censoring rules.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 28

打ち切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した BICR 判定による PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は、3 剤群で 5.6 カ月、対照群で 4.1 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.11、Figure 14.2-3.8］。

b） PFS（3 剤群 vs. 対照群）の補助解析及び感度分析

BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）について実施した補助解析及び感度分析を表 2.7.3.3-14 に示した。

事後解析として、RES を用いて BICR 判定による PFS を評価した結果、対照群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.43（95%CI：0.30、0.62）であり、対照群と比較して 3 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 57%減少した［5.3.5.3-3 Table 2.7.3-2.1、Figure 2.7.3-2.1］。

表 2.7.3.3-14 BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の補助解析及び感度分析：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

Analysis Performed	Location (Triplet Arm vs. Control Arm)
Analysis of Timing of Tumor Assessments	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.6.2
Comparison of PFS by BICR and Investigator Review	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.6.3
Sensitivity Analyses	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.6.4
Supportive Analysis (Cox regression)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.6.5
Progression After Next Line of Therapy (PFS2)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.6.7
Time to Second Subsequent Therapy (TSST)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.1.6.7

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CSR = clinical study report; PFS = progression-free survival; PFS2 = progression after next line of therapy; TSST = time to second subsequent therapy; vs. = versus

2) ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：2 剤群と対照群の比較

(1) 重要な副次評価項目：OS（2 剤群 vs. 対照群）

2 剤群及び対照群での OS の結果を表 2.7.3.3-15 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示した。

主要評価項目の OS（3 剤群 vs. 対照群）で統計学的な有意差が認められたため、SAP［5.3.5.1-1.7］で事前に規定したとおり、重要な副次評価項目である FAS での OS（2 剤群 vs. 対照群）について正式な検定を実施した。

FAS では、データカットオフ日時点で、2 剤群の 93/220 名（42.3%）及び対照群の 114/221 名（51.6%）で死亡が認められた。O'Brien-Fleming の試験中止限界に近似する Lan-DeMets の α 消費関数に基づき、予定イベント数の 61%に達した時点（最終解析時の予定イベント数 338 に対し、207 名の被験者が死亡した時点）での有意水準を 0.0042 とした（表 2.7.3.3-7）。

対照群に対する 2 剤群の OS のハザード比は 0.60（95%CI：0.45、0.79）であり、対照群と比較して 2 剤群で死亡のリスクが 40%減少した（層別 log-rank 検定、p = 0.0002）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、2 剤群で 8.4 カ月（95%CI：7.5、11.0）、対照群で 5.4 カ月（95%CI：4.8、6.6）であり、対照群と比較して 2 剤群では OS が 3.0 カ月延長した。2 剤群及び対照群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 65.1%及び 46.7%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 35.7%及び 27.4%であった。

表 2.7.3.3-15　OS（2剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302試験無作為化第III相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	93/220 (42.3)	114/221 (51.6)
Percentiles (95% CI), months		
25th	4.50 (4.07, 5.36)	3.19 (2.60, 3.84)
Median (50th)	8.41 (7.46, 11.04)	5.42 (4.76, 6.57)
75th	14.82 (12.32, NR)	12.35 (9.13, 17.12)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.60 (0.45, 0.79)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	0.0002	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
6 months	65.1 (57.2, 72.0)	46.7 (38.6, 54.4)
12 months	35.7 (26.5, 45.0)	27.4 (19.4, 36.0)

Abbreviations: CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; OS = overall survival; vs. = versus.

[a] Reference group for comparisons is Control.

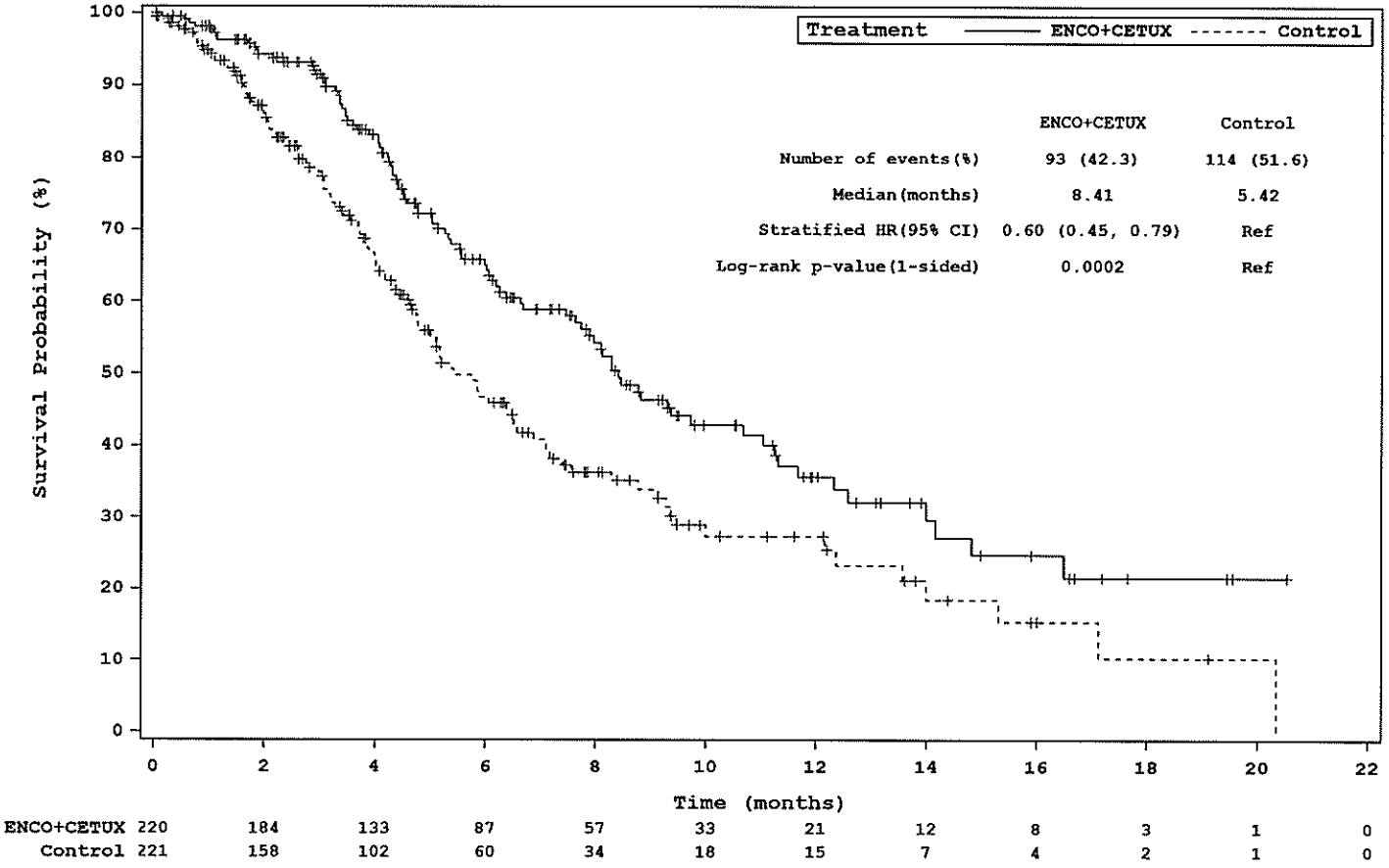
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 29

図 2.7.3.3-4　OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 9

a） OS（2 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切り

2 剤群及び対照群での OS の解析の打ち切りの理由を表 2.7.3.3-16 に示した。

FAS で、OS の解析で打ち切られた被験者の割合は、2 剤群で 57.7%、対照群で 48.4%であった。打ち切りの時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、2 剤群で 122/127 名、対照群で 90/107 名であった。同意撤回による打ち切りは、2 剤群（3/127 名）の方が対照群（16/107 名）より少なかった。最後に生存を確認してからデータカットオフ日までの期間について解析した結果、打ち切られた生存中の被験者のうち、2 剤群では 99.2%、対照群では 95.6%で、データカットオフ日の 3 カ月以内に最後の生存確認が行われていた［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.12］。

無作為化からデータカットオフ日までの期間の中央値は 3 群全体で 8.6 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.13］。打ち切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した OS に対する潜在的な追跡期間の中央値は、2 剤群で 7.6 カ月、対照群で 7.2 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.9、Figure 14.2-2.7］。

表 2.7.3.3-16 OS（2 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Number of subjects censored (%)	127 (57.7)	107 (48.4)
Reason for censoring		
Ongoing without event	122 (55.5)	90 (40.7)
Withdrawal of consent	3 (1.4)	16 (7.2)
Lost to follow-up	2 (0.9)	1 (0.5)

Abbreviations: CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; OS = overall survival; vs. = versus
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 30

b） OS（2 剤群 vs. 対照群）の感度分析

OS（2 剤群 vs. 対照群）の感度分析として、PPS を対象とした層別検定、RES を対象とした層別検定及び FAS を対象とした非層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.2.1.2］。

c） OS（2 剤群 vs. 対照群）の補助解析：多変量 Cox 回帰分析

補助解析として、多変量 Cox 回帰モデルを用いて OS を評価した結果、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の対照群に対する 2 剤群の OS のハザード比は 0.49（95% CI：0.36、0.67）であり（両側 $p < 0.0001$）、主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.8.2］。ベースライン時の共変量のうち、以下の 2 項目で強い関連（両側 $p < 0.0001$）が検出された。

・ ベースライン時の肝転移の有無：転移なしの被験者と比較して転移ありの被験者では死亡のリスクが 2.33 倍上昇した［ハザード比：2.33（95%CI：1.68、3.22）］。
・ ベースライン時の CRP 値：ULN 以下の被験者と比較して ULN 超の被験者では死亡のリスクが 2.22 倍上昇した［ULN 超に対する ULN 以下のハザード比：0.45（95%CI：0.33、0.61）］。

d） 後治療（2 剤群 vs. 対照群）

FAS での後治療（ATC 分類）の要約を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-3.2.1］に示した。投与を中止した被験者又は治験薬が投与されなかった被験者は 2 剤群で 142 名及び対照群で 184 名であり（表 2.7.3.3-1）、このうちのそれぞれ 43.0%及び 44.6%に全身性抗腫瘍薬が投与された。使用された全身性抗腫瘍薬の組み合わせのうち、BRAF 阻害剤＋MEK 阻害剤＋EGFR 阻害剤が投与された被験者の割合は 2 剤群及び対照群でそれぞれ 0.5%及び 7.7%、BRAF 阻害剤＋EGFR 阻害剤はそれぞれ 0.5%及び 1.4%、イリノテカン＋BRAF 阻害剤＋EGFR 阻害剤はそれぞれ 0%及び 4.1%であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-3.2.6］。後治療として PD-1/PD-L1 阻害薬が投与された被験者は 2 剤群の 3.5%及び対照群の 2.2%で報告された［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.1.5］。

投与を中止した被験者における後治療としての全身性抗腫瘍薬及び無作為化されたが治験薬が投与されなかった被験者における後治療としての全身性抗腫瘍薬については［5.3.5.1-1.1 11.3.1.1.1.5］に記載した。

（2） ORR（2 剤群 vs. 対照群）

2 剤群及び対照群での BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.3-17 に示した。

階層検定で先行するすべての評価項目について統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の ORR（2 剤群 vs. 対照群）についても正式な検定を実施した。SAP［5.3.5.1-1.7］に記載したとおり、確定 ORR の主要解析は RES で実施し、最初に無作為化された 331 名を含めた。RES の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は［5.3.5.1-1.1 10.5］に記載した。

ORR（2 剤群 vs. 対照群）の解析では、すべての被験者で治療効果の十分な追跡調査が可能と考えられたため、予定イベント数の 100%が達成されることを想定し、有意水準を 0.025 とした。BICR 判定による確定 ORR は、2 剤群で 20.4%（95%CI：13.4、29.0）、対照群で 1.9%（95%CI：0.2、6.6）であり、対照群に対する 2 剤群の統計学的に有意な ORR の増加が認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.1.1］。BICR 判定による確定 CR は 2 剤群の 5.3%に認められ、対照群では認められなかった。

BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 21 名、対照群で 38 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 19 名、対照群で 17 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 2 名、対照群で 21 名であった。BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された理由を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.6.1］に要約した。

表 2.7.3.3-17　BICR 判定による BOR（2 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

	ENCO + CETUX (N = 113)	CONTROL (N = 107)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	6 (5.3)	0 (0.0)
Partial Response	17 (15.0)	2 (1.9)
Stable Disease	57 (50.4)	26 (24.3)
Progressive Disease	8 (7.1)	36 (33.6)
Non-CR/Non-PD[b]	4 (3.5)	5 (4.7)
Not Evaluable	21 (18.6)	38 (35.5)
Evidence of disease progression or AE	19 (16.8)	17 (15.9)
Insufficient information to assess response	2 (1.8)	21 (19.6)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	23 (20.4)	2 (1.9)
95% CI[c]	(13.4, 29.0)	(0.2, 6.6)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	84 (74.3)	33 (30.8)
95% CI[c]	(65.3, 82.1)	(22.3, 40.5)

Abbreviations: AE= adverse event; BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus

[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.

[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.

[c] The CIs for the frequency distribution of each variable were computed using Clopper-Pearson's method.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 32

RES での 2 剤群及び対照群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を［5.3.5.1-1.1 Figure 11］に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。腫瘍径和の減少が認められた被験者の割合は、2 剤群で 76.5%、対照群で 35.6%であった。腫瘍径和がベースラインから増加又は変化しなかった被験者の割合は、2 剤群で 21.4%、対照群で 43.8%であった。

2 剤群及び対照群での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率について事後的な比較を行った結果、名目上の両側 p 値（Wilcoxon rank sum 検定）が 0.0001 未満となり、対照群と比

較して2剤群ではベースラインからの腫瘍縮小率が大きくなる傾向が示唆された（図2.7.3.3-5）。

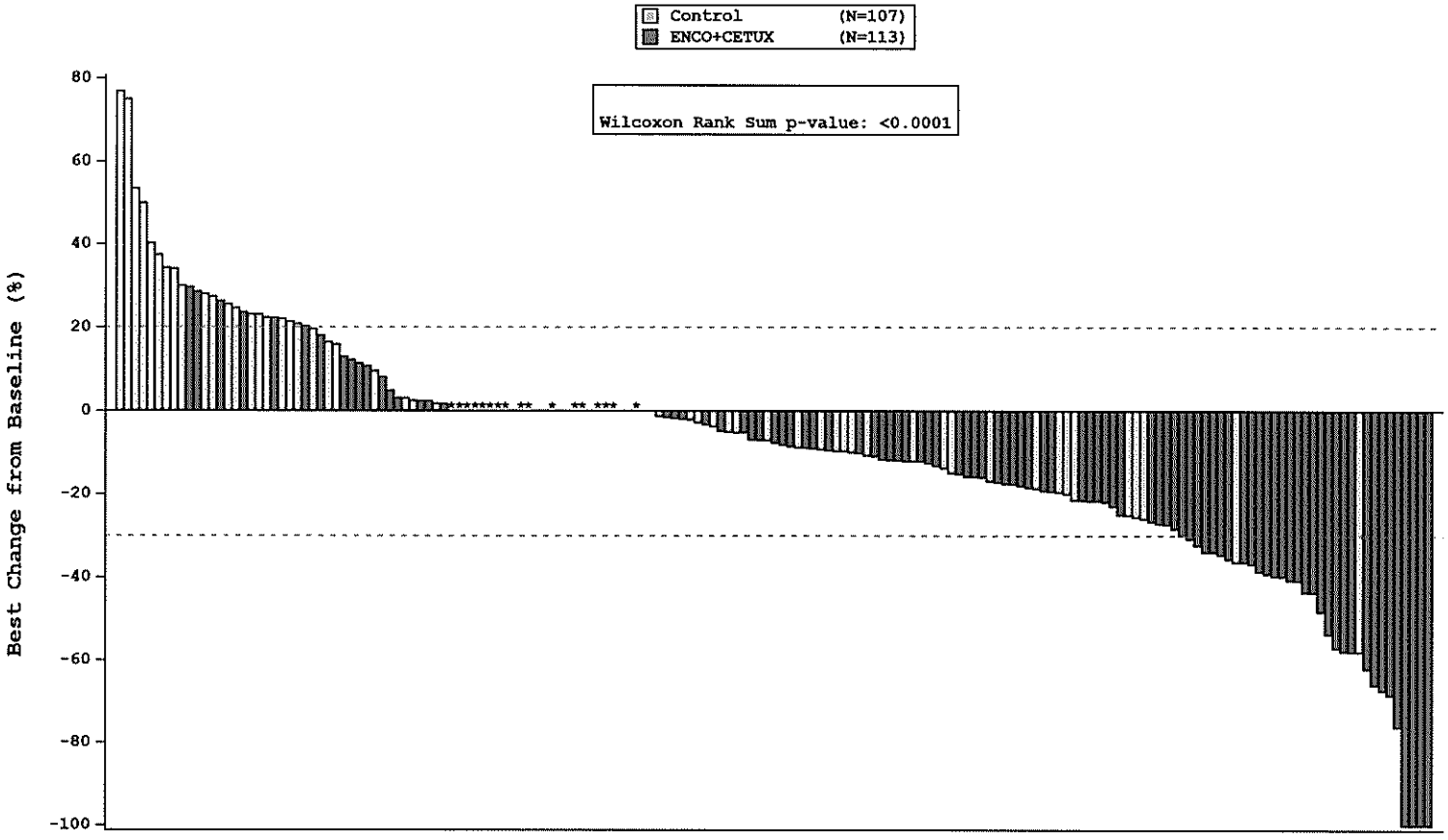
RES での実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、2 剤群で 15.9%（95%CI：9.7、24.0）、対照群で 3.7%（95%CI：1.0、9.3）であり、2 剤群では BICR 判定による確定 ORR より低値であったものの、対照群に対する 2 剤群のオッズ比は 5.04（95%CI：1.63、15.56）（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p＝0.0011）であり、BICR 判定による結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.12.1］。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 2 剤群の 1.8%に認められ、対照群では認められなかった。

実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 19 名、対照群で 33 名であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.12.1］。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 10 名、対照群で 5 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 9 名、対照群で 28 名であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.15.4］。実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された理由を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.15.1］に要約した。

RES での BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による ORR の結果の比較の要約を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.18.1、11.3.1.2.2］に示した。

図 2.7.3.3-5　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（2 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PD = progressive disease; vs. = versus
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 12

a) ORR（2 剤群 vs. 対照群）の感度分析

ORR の感度分析として、RES を対象とした非層別検定、FAS を対象とした層別検定、FAS を対象とした非層別検定及びRES のうちベースライン時に測定可能病変を有していた被験者を対象とした層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.2.2.1］。

b) ORR（2 剤群 vs. 対照群）の補助解析：多変量ロジスティック回帰分析

投与群（2 剤群 vs. 対照群）のみを考慮した層別単変量ロジスティック回帰分析及び層別多変量ロジスティック回帰分析のいずれにおいても、対照群と比較して 2 剤群で統計学的に有意な ORR の増加が認められた。層別単変量ロジスティック回帰分析では、対照群に対する 2 剤群の確定 ORR のオッズ比は 13.72（95%CI：3.15、59.80）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.1.1］。層別多変量ロジスティック回帰分析では、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の対照群に対する 2 剤群の確定 ORR のオッズ比は 15.74（95%CI：3.44、72.06）であり（両側 p＝0.0004）、層別単変量ロジスティック回帰分析の結果と同様の傾向が認められた［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.10.2］。

(3) DOR 及び TTR（2 剤群 vs. 対照群）

a) DOR（2 剤群 vs. 対照群）

RES で確定奏効が認められた被験者は、2 剤群で 23 名、対照群で 2 名であった。確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、2 剤群で 6.1 カ月（95%CI：4.1、8.3）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.1.1］。2 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.2～15.3 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 10 名（43.5%）であった。対照群の確定奏効例 2 名の DOR はそれぞれ 2.6 カ月及び 6.9 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-3.1］。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、2 剤群で 1 名（4.3%）（当該 1 名の DOR は 5.8 カ月）であったのに対し、対照群では認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.1.1、Listing 14.2-3.1］。

RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.2.3］。また、FAS での DOR の解析でも、RES での解析と同様の傾向が認められた。

b） TTR（2 剤群 vs. 対照群）

RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、2 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.6）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-5.1.1］。対照群の確定奏効例 2 名の TTR はそれぞれ 1.4 カ月及び 1.5 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-3.1］。多くの被験者で、初回の治療効果判定を行う時期［無作為化後 6 週間（±7 日）］と TTR が一致した。確定 CR が認められた 2 剤群の 6 名の CR までの期間はそれぞれ 1.3 カ月、1.5 カ月、1.6 カ月、1.7 カ月、1.5 カ月及び 4.2 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-1.1、Listing 14.2-3.1］。

RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.2.4］。また、FAS での TTR の解析でも、RES での解析結果と同様の傾向が認められた。

（4） PFS（2 剤群 vs. 対照群）

FAS の 2 剤群及び対照群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.3-18 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-6 に示した。

階層検定で先行するすべての評価項目について統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の PFS（2 剤群 vs. 対照群）についても正式な検定を実施した。FAS では、両群合わせて 261 名［2 剤群：133 名（60.5%）、対照群：128 名（57.9%）］に PFS イベントが発生し、SAP［5.3.5.1-1.7］で事前に規定した最終解析時の予定イベント数 330 件の 79%に達した。したがって、本項に記載した結果は、O'Brien-Fleming の試験中止限界に近似する Lan-DeMets の α 消費関数に基づく有効性評価のための早期中止の限界値を超えた（$p = 0.0117$）。

FAS で、対照群に対する 2 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.40（95%CI：0.31、0.52）であり、対照群と比較して 2 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 60%減少した（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、2 剤群で 4.2 カ月（95%CI：3.7、5.4）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.5、1.7）であった。4 カ月時点の無増悪生存率は、2 剤群で 57.6%、対照群で 23.0%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による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、2 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.0、5.4）、対照群で 1.6 カ月（95%CI：1.5、2.1）であり、対照群に対する 2 剤群の PFS のハザード比は 0.38（95%CI：0.30、0.50）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.12.1、Figure 14.2-3.5.1］。4 カ月時点の無増悪生存率は、2 剤群で 59.7%、対照群で 24.1%であった。

表 2.7.3.3-18　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験

無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	133/220 (60.5)	128/221 (57.9)
Death	23/220 (10.5)	27/221 (12.2)
Disease Progression	110/220 (50.0)	101/221 (45.7)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.73 (2.53, 2.83)	1.31 (1.22, 1.41)
Median (50th)	4.21 (3.71, 5.36)	1.51 (1.45, 1.71)
75th	8.08 (6.01, 8.34)	3.38 (2.76, 4.30)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.40 (0.31, 0.52)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	< 0.0001	
Patients event-free probability estimates, % (95% CI)[c]		
4 months	57.6 (49.6, 64.8)	23.0 (16.3, 30.5)
6 months	32.8 (25.0, 40.8)	12.4 (6.9, 19.5)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is Control.

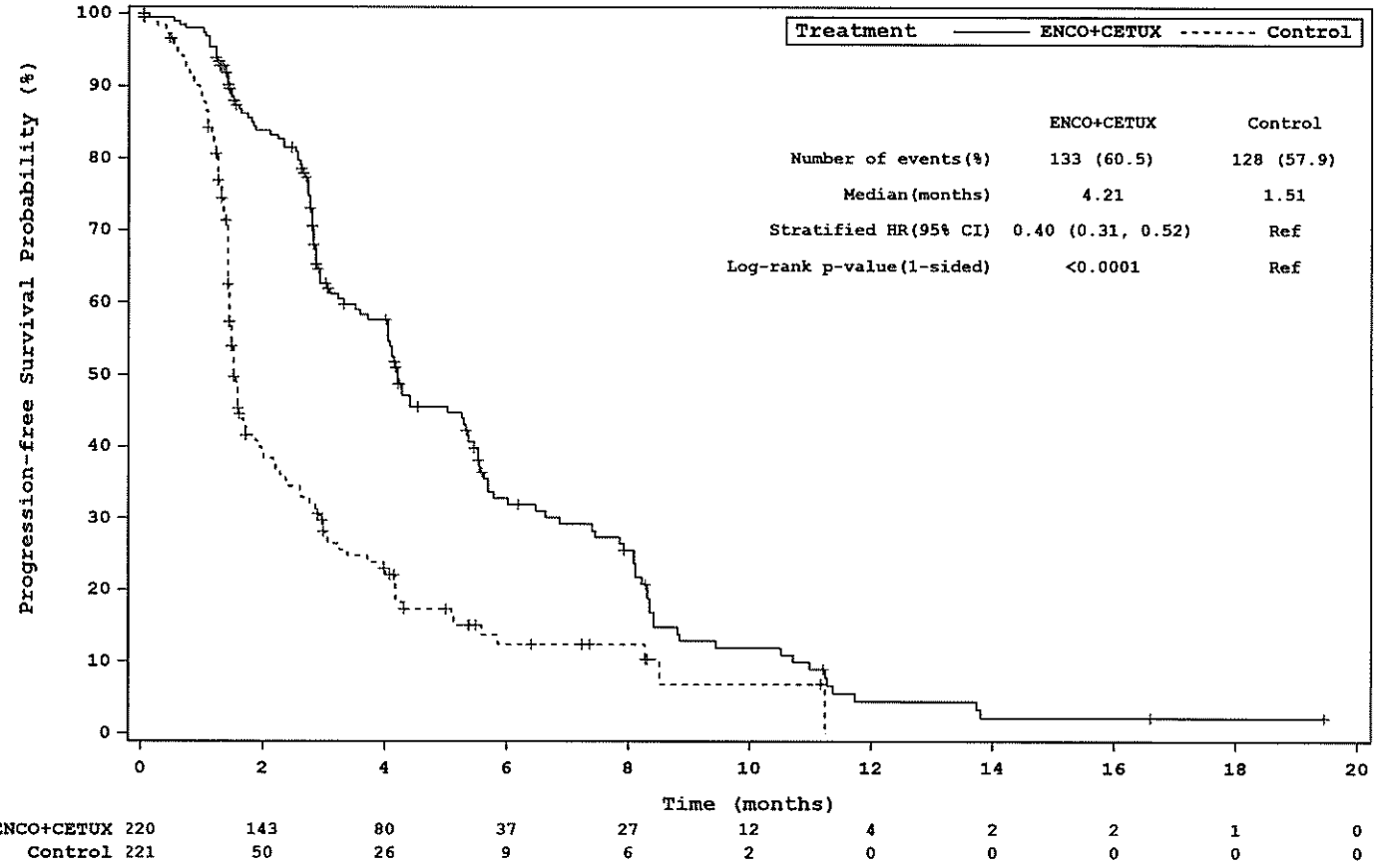
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 34

図 2.7.3.3-6　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 13

a) PFS（2 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切り

2 剤群及び対照群での BICR 判定による PFS の解析の打ち切りの理由を表 2.7.3.3-19 に示した。

FAS で、BICR 判定による PFS の解析で打ち切られた被験者の割合は、2 剤群で 39.5%、対照群で 42.1%であった。打ち切りの基準は SAP［5.3.5.1-1.7］に示した。実施医療機関の医師判定による PFS の解析の打ち切りについて、対照群では打ち切られた被験者の割合（37.6%）が BICR 判定に基づく割合（42.1%）より低値であったものの、概ね BICR 判定による PFS の解析の打ち切りと同様の傾向が認められた［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.6.1、Table 14.2-3.14.1］。

表 2.7.3.3-19 BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Number of Subjects Censored (%)	87 (39.5)	93 (42.1)
Reason for Censoring		
No Baseline Assessment	7 (3.2)	4 (1.8)
No Adequate Post-baseline Assessment	1 (0.5)	4 (1.8)
Subsequent Therapy Given	10 (4.5)	15 (6.8)
Progression After 2 or more Missed Assessments	1 (0.5)	0 (0.0)
Death After 2 or more Missed Assessments	0 (0.0)	6 (2.7)
Last Adequate Assessment	2 (0.9)	5 (2.3)
Withdrawal of Consent	3 (1.4)	29 (13.1)
Ongoing Tumor Assessments	63 (28.6)	30 (13.6)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review, CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs. = versus
Note: See SAP Table 7-1 (ARRAY-818-302 CSR Appendix 16.1.9) for censoring rules.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 35

打ち切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は、2 剤群で 7.9 カ月、対照群で 4.1 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.11、Figure 14.2-3.9］。

b) PFS（2 剤群 vs. 対照群）の補助解析及び感度分析

BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）について実施した補助解析及び感度分析を表 2.7.3.3-20 に示した。

事後解析として、RES を用いて BICR 判定による PFS を評価した結果、対照群に対する 2 剤群の PFS のハザード比は 0.44（95%CI：0.31、0.63）であり、対照群と比較して 2 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 56%減少した［5.3.5.3-3 Table 2.7.3-2.1、Figure 2.7.3-2.2］。

表 2.7.3.3-20　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の補助解析及び感度分析：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

Analysis Performed	Location (Doublet Arm vs. Control Arm)
Analysis of Timing of Tumor Assessments	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.5.2
Comparison of PFS by BICR and Investigator Review	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.5.3
Sensitivity Analyses	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.5.4
Supportive Analysis (Cox regression)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.5.5
Progression After Next Line of Therapy (PFS2)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.5.7
Time to Second Subsequent Therapy (TSST)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.2.5.7

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CSR = clinical study report; PFS = progression-free survival; PFS2 = progression after next line of therapy; TSST = time to second subsequent therapy; vs. = versus

3)　ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：3 剤群と 2 剤群の比較

ARRAY-818-302 試験は、3 剤群と 2 剤群の直接比較を目的としてデザインされた試験ではなく、群間差の検出を想定していない。本項での解析結果での p 値はいずれも記述的な数値と捉える。

（1）　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）

3 剤群及び 2 剤群での OS の結果を表 2.7.3.3-21 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 に示した。

2 剤群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.79（95%CI：0.59、1.06）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡のリスクが 21%減少した（層別 log-rank 検定、p＝0.0582）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.0 カ月（95%CI：8.0、11.4）、2 剤群で 8.4 カ月（95%CI：7.5、11.0）であり、2 剤群と比較して 3 剤群では OS が 0.6 カ月延長した。3 剤群及び 2 剤群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 70.8%及び 65.1%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 37.3%及び 35.7%であった。

表 2.7.3.3-21　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	90/224 (40.2)	93/220 (42.3)
Percentiles (95% CI), months		
25th	5.59 (4.67, 6.41)	4.50 (4.07, 5.36)
Median (50th)	9.03 (8.02, 11.43)	8.41 (7.46, 11.04)
75th	NR (13.40, NR)	14.82 (12.32, NR)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.79 (0.59, 1.06)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	0.0582	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
6 months	70.8 (63.2, 77.2)	65.1 (57.2, 72.0)
12 months	37.3 (28.2, 46.5)	35.7 (26.5, 45.0)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; OS= overall survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is ENCO + CETUX.

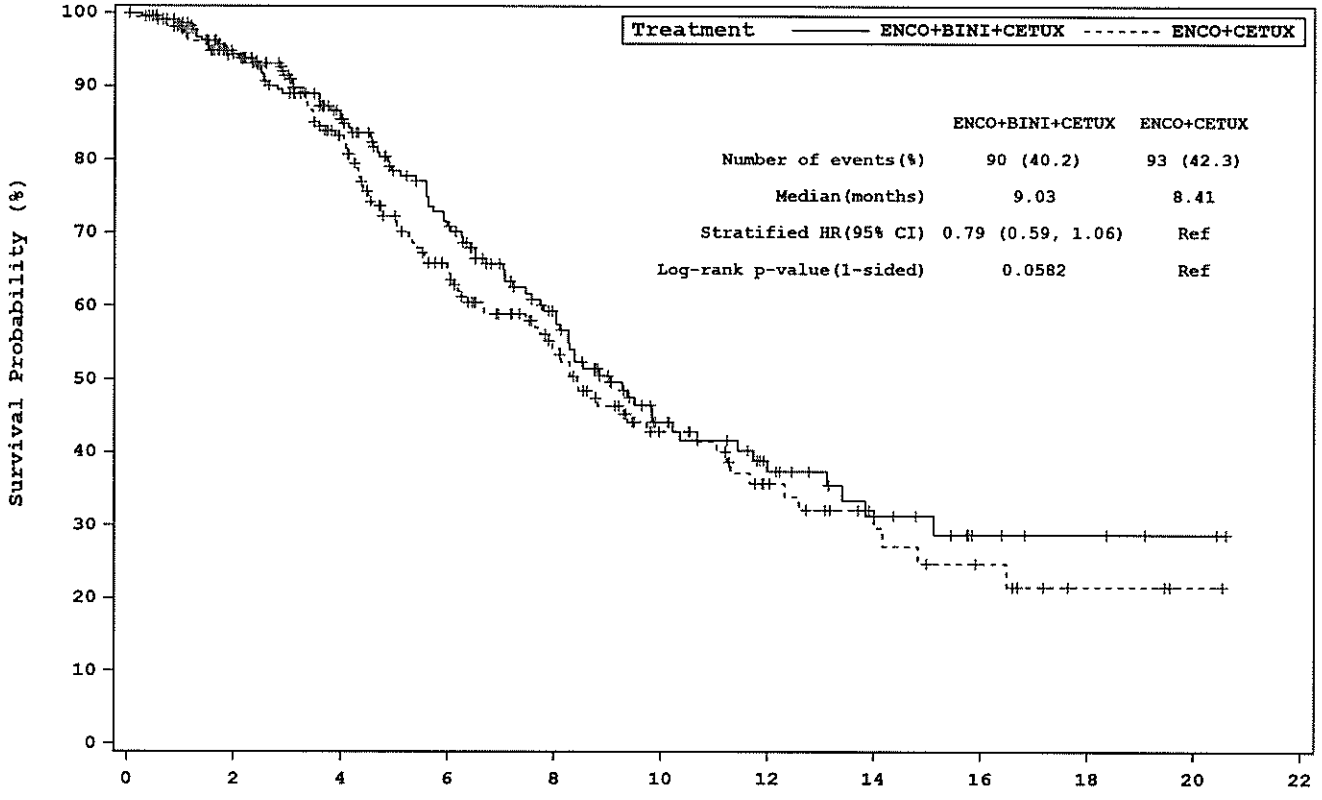
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 36

図 2.7.3.3-7　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 14

a) OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の解析の打ち切り

3 剤群及び 2 剤群での OS の解析の打ち切りの理由を表 2.7.3.3-22 に示した。

FAS で、OS の解析で打ち切られた被験者の割合は、3 剤群で 59.8%、2 剤群で 57.7%であった。いずれの投与群でも、打ち切りの時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、3 剤群で 131/134 名、2 剤群で 122/127 名であった。最後に生存を確認してからカットオフ日までの期間について解析した結果、打ち切られた生存中の被験者のうち、両群とも 99.2%で、データカットオフ日の 3 カ月以内に最後の生存確認が行われていた［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.12］。

無作為化からデータカットオフ日までの期間の中央値は 3 群全体で 8.6 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.13］。打ち切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した OS に対する潜在的な追跡期間の中央値は、3 剤群で 8.7 カ月、2 剤群で 7.6 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.9、Figure 14.2-2.8］。

表 2.7.3.3-22 OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Number of subjects censored (%)	134 (59.8)	127 (57.7)
Reason for censoring		
Ongoing without event	131 (58.5)	122 (55.5)
Withdrawal of consent	3 (1.3)	3 (1.4)
Lost to follow-up	0 (0.0)	2 (0.9)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; OS = overall survival; vs. = versus
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 37

b) OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の感度分析

OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の感度分析として、PPS を対象とした層別検定、RES を対象とした層別検定及び FAS を対象とした非層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.3.1.2］。

c) OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の補助解析：多変量 Cox 回帰分析

補助解析として、多変量 Cox 回帰モデルを用いて OS を評価した結果、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の 2 剤群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.75（95% CI：0.55、1.03）であり（両側 $p = 0.0754$）、主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.8.3］。ベースライン時の共変量のうち、以下の 2 項目で強い関連（両側 $p < 0.0001$）が検出された。

- ベースライン時の CRP 値：ULN 以下の被験者と比較して ULN 超の被験者では死亡のリスクが 3.13 倍上昇した［ULN 超に対する ULN 以下のハザード比：0.32（95%CI：0.23、0.44）］。
- ベースライン時の肝転移の有無：転移なしの被験者と比較して転移ありの被験者では死亡のリスクが 2.35 倍上昇した［ハザード比：2.35（95%CI：1.60、3.46）］。

d） 後治療（3 剤群 vs. 2 剤群）

FAS での後治療（ATC 分類）の要約を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-3.2.1］に示した。投与を中止した被験者及び治験薬が投与されなかった被験者の合計は 3 剤群で 146 名、2 剤群で 142 名であり（表 2.7.3.3-1）、このうちのそれぞれ 49.3%及び 43.0%に全身性抗腫瘍薬が投与された。後治療としてプロテインキナーゼ阻害薬が投与された被験者の割合は 3 剤群（4.9%）と 2 剤群（4.5%）で同程度であった。使用された全身性抗腫瘍薬の組み合わせのうち、BRAF 阻害剤＋MEK 阻害剤＋EGFR 阻害剤が投与された被験者の割合は 3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 0%及び 0.5%、BRAF 阻害剤＋EGFR 阻害剤はそれぞれ 0.9%及び 0.5%、イリノテカン＋BRAF 阻害剤＋EGFR 阻害剤はそれぞれ 0.4%及び 0%であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-3.2.6］。後治療として PD-1/PD-L1 阻害薬が投与された被験者は 3 剤群の 5.5%及び 2 剤群の 3.5%で報告された［5.3.5.1-1.1 11.3.1.3.1.5］。

投与を中止した被験者における後治療としての全身性抗腫瘍薬及び無作為化されたが治験薬が投与されなかった被験者における後治療としての全身性抗腫瘍薬については［5.3.5.1-1.1 11.3.1.3.1.5］に記載した。

（2） ORR（3 剤群 vs. 2 剤群）

3 剤群及び 2 剤群での BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.3-23 に示した。

SAP［5.3.5.1-1.7］に記載したとおり、確定 ORR の主要解析は RES で実施し、最初に無作為化された 331 名を含めた。RES の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は［5.3.5.1-1.1 10.5］に記載した。

BICR 判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.1%（95%CI：18.2、35.3）、2 剤群で 20.4%（95%CI：13.4、29.0）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p＝0.1928）［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.1.1］。BICR 判定による確定 CR は 3 剤群の 3.6%及び 2 剤群の 5.3%に認められた。

BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 24 名、2 剤群で 21 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群

で 15 名、2 剤群で 19 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 9 名、2 剤群で 2 名であった。BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された理由を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.6.1］に要約した。

表 2.7.3.3-23　BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 2 剤群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 111)	ENCO + CETUX (N = 113)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	4 (3.6)	6 (5.3)
Partial Response	25 (22.5)	17 (15.0)
Stable Disease	41 (36.9)	57 (50.4)
Progressive Disease	11 (9.9)	8 (7.1)
Non-CR/Non-PD[b]	6 (5.4)	4 (3.5)
Not Evaluable	24 (21.6)	21 (18.6)
Evidence of disease progression or AE	15 (13.5)	19 (16.8)
Insufficient information to assess response	9 (8.1)	2 (1.8)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	29 (26.1)	23 (20.4)
95% CI[c]	(18.2, 35.3)	(13.4, 29.0)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	76 (68.5)	84 (74.3)
95% CI[c]	(59.0, 77.0)	(65.3, 82.1)

Abbreviations: AE= adverse event; BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus

[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.

[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.

[c] The CIs for the frequency distribution of each variable were computed using Clopper-Pearson's method.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 39

RES での 3 剤群及び 2 剤群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を図 2.7.3.3-8 に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。腫瘍径和の減少が認められた被験者の割合は、3 剤群で 80.5%、2 剤群で 76.5%であった。腫瘍径和がベースラインから増加又は変化しなかった被験者の割合は、3 剤群で 11.5%、2 剤群で 21.4%であった［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-5.1］。

3 剤群及び 2 剤群での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率について事後的な比較を行った結果、名目上の両側 p 値（Wilcoxon rank sum 検定）が 0.0331 となり、2 剤群と比較して 3 剤群ではベースラインからの腫瘍縮小率が大きくなる傾向が示唆された。

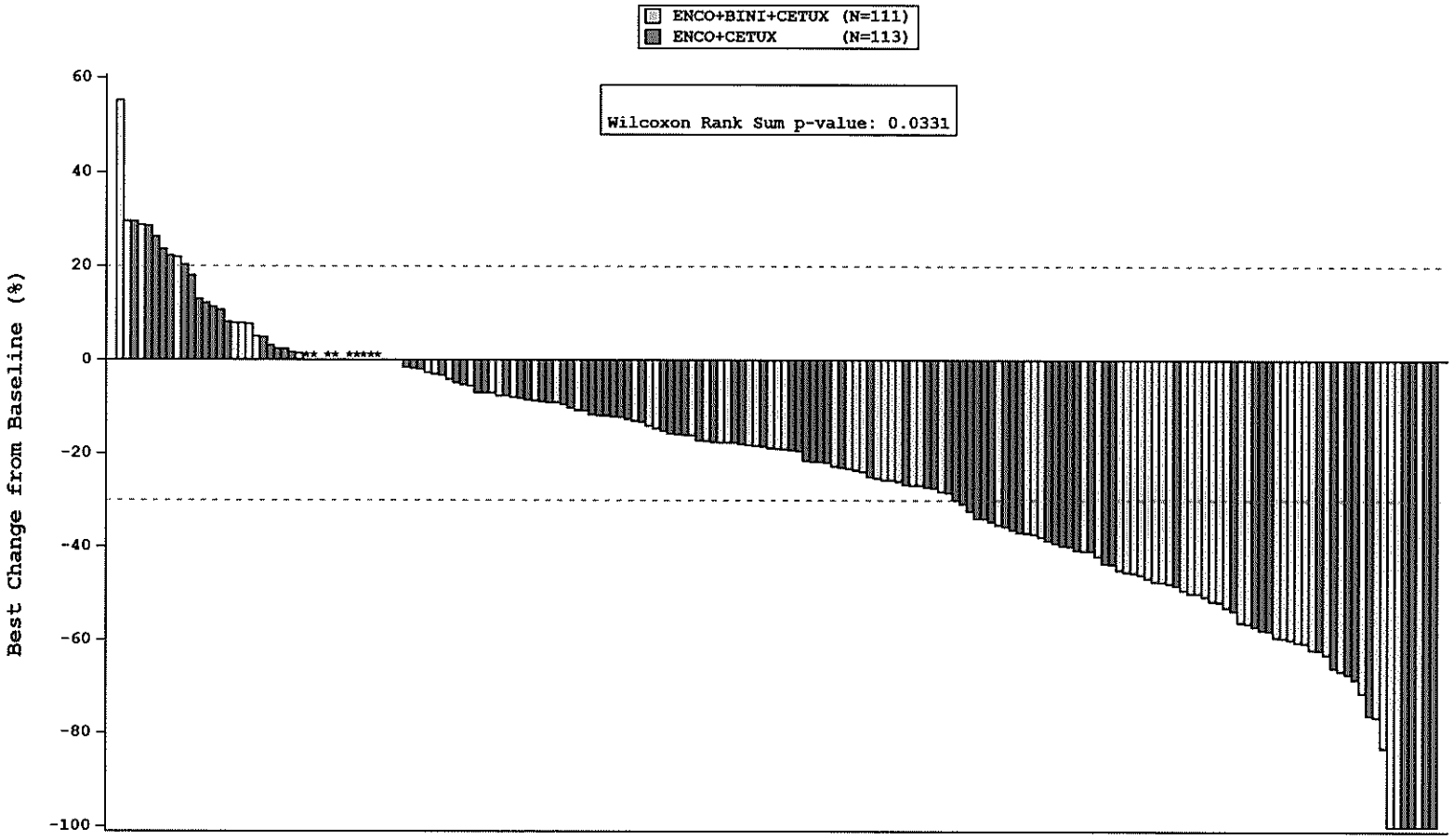
RES での実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.1%（95%CI：18.2、35.3）、2 剤群で 15.9%（95%CI：9.7、24.0）であり、2 剤群では BICR 判定による確定 ORR より低値であったものの、2 剤群に対する 3 剤群のオッズ比は 1.84（95%CI：0.94、3.61）（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p＝0.0357）であり、BICR 判定による結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.12.1］。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 3 剤群及び 2 剤群の各 1.8%に認められた。

実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 15 名、2 剤群で 19 名であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.12.1］。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 3 名、2 剤群で 10 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 12 名、2 剤群で 9 名であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.15.4］。実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された理由を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.15.1］に要約した。

RES での BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による ORR の結果の比較の要約を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.18.1、11.3.1.3.2］に示した。

図 2.7.3.3-8　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（3 剤群 vs. 2 剤群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; vs. = versus
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 16

a) ORR（3 剤群 vs. 2 剤群）の感度分析

ORR の感度分析として、RES を対象とした非層別検定、FAS を対象とした層別検定、FAS を対象とした非層別検定及びRES のうちベースライン時に測定可能病変を有していた被験者を対象とした層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.3.2.1］。

b) ORR（3 剤群 vs. 2 剤群）の補助解析：多変量ロジスティック回帰分析

投与群（3 剤群 vs. 2 剤群）のみを考慮した層別単変量ロジスティック回帰分析及び層別多変量ロジスティック回帰分析のいずれにおいても、2 剤群と比較して 3 剤群で ORR の増加が認められた。層別単変量ロジスティック回帰分析では、2 剤群に対する 3 剤群の確定 ORR のオッズ比は 1.32（95%CI：0.70、2.50）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.1.1］。層別多変量ロジスティック回帰分析では、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の 2 剤群に対する 3 剤群の確定 ORR のオッズ比は 1.53（95%CI：0.76、3.08）であり（両側 p = 0.2308）、層別単変量ロジスティック回帰分析の結果と同様の傾向が認められた［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.10.3］。ベースライン時の CRP 値が ULN 以下の被験者では、ULN 超の被験者と比較して確定 ORR のオッズ比が増加した［ULN 超に対する ULN 以下のオッズ比：2.49（95%CI：1.11、5.57）］（p = 0.0262）。

(3) DOR 及び TTR（3 剤群 vs. 2 剤群）

a) DOR（3 剤群 vs. 2 剤群）

RES で確定奏効が認められた被験者は、3 剤群で 29 名、2 剤群で 23 名であった。確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、3 剤群で 4.8 カ月（95%CI：3.0、9.7）、2 剤群で 6.1 カ月（95%CI：4.1、8.3）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.1.1］。3 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.4～15.0 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 7 名（24.1%）であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-3.1］。2 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.2～15.3 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 10 名（43.5%）であった。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、3 剤群で 4 名（13.8%）、2 剤群で 1 名（4.3%）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.1.1、Listing 14.2-3.1］。

事後解析として、RES での予想 DOR を算出した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.1.1］。この手法では、非奏効例の DOR を 0 とし、奏効の確率と DOR の平均値の積を予想 DOR とした[2)]。また、DOR の平均値は、DOR の Kaplan-Meier 曲線下面積とした。BICR 判定による予想 DOR

は、3 剤群で 1.8 カ月（95%CI：1.2、2.8）、2 剤群で 1.3 カ月（95%CI：0.9、2.0）であった。対照群では奏効例数が限定されたため、予想 DOR を算出しなかった。

RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.3.3］。また、FAS での DOR の解析でも、RES での解析と同様の傾向が認められた。

b） TTR（3 剤群 vs. 2 剤群）

RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、3 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、2.0）、2 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.6）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-5.1.1］。多くの被験者で、初回の治療効果判定を行う時期［無作為化後 6 週間（±7 日）］と TTR が一致した。確定 CR が認められた 3 剤群の 4 名の CR までの期間はそれぞれ 1.4 カ月、1.4 カ月、1.6 カ月及び 16.6 カ月であった。確定 CR が認められた 2 剤群の 6 名の CR までの期間はそれぞれ 1.3 カ月、1.5 カ月、1.6 カ月、1.7 カ月、1.5 カ月及び 4.2 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-1.1、Listing 14.2-3.1］。

RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.1 11.3.1.3.4］。また、FAS での TTR の解析でも、RES での解析結果と同様の傾向が認められた。

（4） PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）

FAS の 3 剤群及び 2 剤群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.3-24 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-9 に示した。

FAS で、2 剤群に対する 3 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.84（95%CI：0.65、1.09）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 16%減少した（層別 log-rank 検定、p＝0.1004）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、3 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.1、5.2）、2 剤群で 4.2 カ月（95%CI：3.7、5.4）であった。4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 62.9%、2 剤群で 57.6%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による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、3 剤群で 4.5 カ月（95%CI：4.2、5.4）、2 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.0、5.4）であり、2 剤群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.96（95%CI：0.74、1.24）であった（層別 log-rank 検定、p＝0.3724）［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.12.1、Figure 14.2-3.6.1］。4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 63.7%、2 剤群で 59.7%であった。

表 2.7.3.3-24　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	118/224 (52.7)	133/220 (60.5)
Death	15/224 (6.7)	23/220 (10.5)
Disease Progression	103/224 (46.0)	110/220 (50.0)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.50, 3.29)	2.73 (2.53, 2.83)
Median (50th)	4.30 (4.14, 5.19)	4.21 (3.71, 5.36)
75th	8.18 (5.82, 11.04)	8.08 (6.01, 8.34)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.84 (0.65, 1.09)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	0.1004	
Patients event-free probability estimates, % (95% CI)[c]		
4 months	62.9 (54.9, 69.8)	57.6 (49.6, 64.8)
6 months	31.3 (23.5, 39.4)	32.8 (25.0, 40.8)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is ENCO + CETUX.

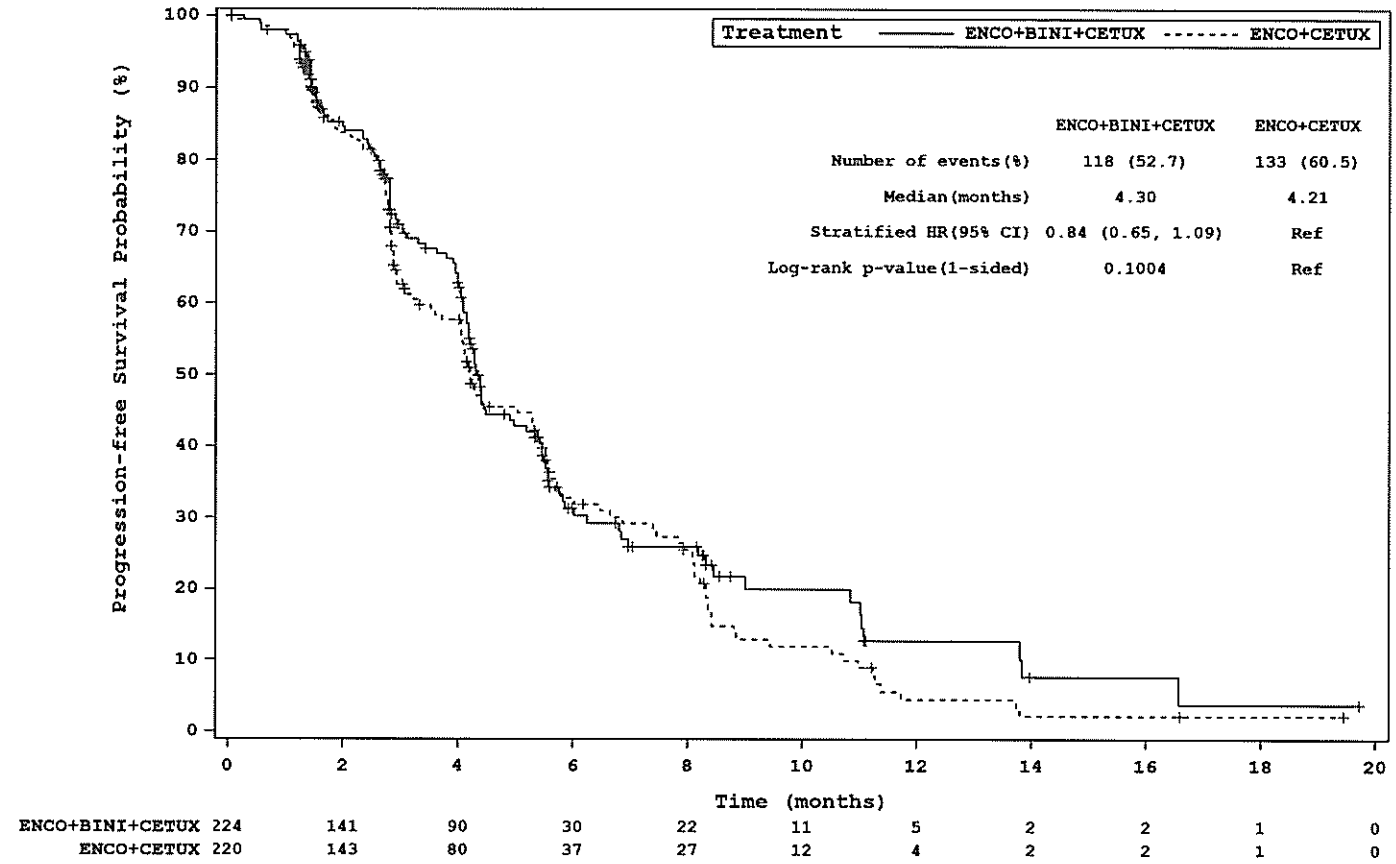
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 41

図 2.7.3.3-9　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 17

a） PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の解析の打ち切り

3 剤群及び 2 剤群での BICR 判定による PFS の解析の打ち切りの理由を表 2.7.3.3-25 に示した。

FAS で、BICR 判定による PFS の解析で打ち切られた被験者の割合は、3 剤群で 47.3%、2 剤群で 39.5%であった。打ち切りの主な理由は腫瘍評価の継続であった（3 剤群：29.9%、2 剤群：28.6%）。打ち切りの基準は SAP［5.3.5.1-1.7 Table 7-1］に示した。実施医療機関の医師判定による PFS の解析の打ち切りについては、2 剤群では BICR 判定による PFS の解析の打ち切りと同様の傾向が認められたが、3 剤群で打ち切られた被験者の割合は、実施医療機関の医師判定（42.4%）より BICR 判定（47.3%）で高かった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.6.1、Table 14.2-3.14.1］。

表 2.7.3.3-25 BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の解析の打ち切りの理由：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Number of Subjects Censored (%)	106 (47.3)	87 (39.5)
Reason for Censoring		
No Baseline Assessment	6 (2.7)	7 (3.2)
No Adequate Post-baseline Assessment	3 (1.3)	1 (0.5)
Subsequent Therapy Given	20 (8.9)	10 (4.5)
Progression After 2 or more Missed Assessments	1 (0.4)	1 (0.5)
Death After 2 or more Missed Assessments	1 (0.4)	0 (0.0)
Last Adequate Assessment	3 (1.3)	2 (0.9)
Withdrawal of Consent	5 (2.2)	3 (1.4)
Ongoing Tumor Assessments	67 (29.9)	63 (28.6)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review, BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs. = versus
Note: See SAP Table 7-1 (ARRAY-818-302 CSR Appendix 16.1.9) for censoring rules.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 42

打ち切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した PFS に対する潜在的な追跡期間の中央値は、3 剤群で 5.6 カ月、2 剤群で 7.9 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.11、Figure 14.2-3.10］。

b） PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の補助解析及び感度分析

BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）について実施した補助解析及び感度分析を表 2.7.3.3-26 に示した。

事後解析として、RES を用いて BICR 判定による PFS を評価した結果、2 剤群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.81（95%CI：0.58、1.12）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 19%減少した［5.3.5.3-3 Table 2.7.3-2.1、Figure 2.7.3-2.3］。

表 2.7.3.3-26　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の補助解析及び感度分析：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

Analysis Performed	Location (Triplet Arm vs. Doublet Arm)
Analysis of Timing of Tumor Assessments	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.3.5.2
Comparison of PFS by BICR and Investigator Review	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.3.5.3
Sensitivity Analyses	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.3.5.4
Supportive Analysis (Cox regression)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.3.5.5
Progression After Next Line of Therapy (PFS2)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.3.5.7
Time to Second Subsequent Therapy (TSST)	ARRAY-818-302 CSR Section 11.3.1.3.5.7

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CSR = clinical study report; PFS = progression-free survival; PFS2 = progression after next line of therapy; TSST = time to second subsequent therapy; vs. = versus

4)　ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：患者報告アウトカム

健康関連 QOL、機能、癌の症状及び投与に伴う副作用を探索するため、QOL 質問票を用いて患者報告アウトカム（PRO）の評価を行った。European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire（EORTC QLQ-C30）については、全般的健康状態スコアを主要評価に用い、身体的機能スコア、精神的機能スコア及び社会的機能スコアを副次評価に用いた。Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal（FACT-C）については、機能的健康感スコアを主要評価に用い、身体的健康感スコア、社会的／家庭的幸福感スコア、精神的健康感スコア及びその他の CRC 関連サブスケールスコアを副次評価に用いた。EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination（EQ-5D-5L）は、5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込み）で構成され、各項目について「問題はない」「少し問題がある」「中程度の問題がある」「かなり問題がある」「できない／極度に問題がある」の 5 段階で評価した。Patient Global Impression of Change（PGIC）では、治療開始後の CRC の症状について、「非常に改善した」「かなり改善した」「少しだけ改善した」「変化なし」「少しだけ悪化した」「かなり悪化した」「非常に悪化した」の 7 段階で評価した。また、PGIC をアンカーとして、意義のある最小重要差（MID）を設定し、各 PRO スケールについてレスポンダーの例数を投与群ごとに要約した。

(1)　EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 評価のベースライン時から第 4 サイクルまでの遵守状況は、対照群（83%～95%）と比較して、3 剤群（88%～94%）及び 2 剤群（88%～96%）で同程度で

あった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.1］。各投与群の EORTC QLQ-C30 の評価完了状況（完了又は部分的に完了）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.2］に示した。

ベースライン時の全般的健康状態スコアの中央値は、いずれの投与群でも 67 であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.4］。第 4 サイクルまでのスコアの中央値の推移について、3 剤群及び 2 剤群ではベースライン時から一定で、対照群ではベースライン時から大きな変化がなかった。第 4 サイクルの全般的な健康状態スコアの中央値は、いずれの投与群でも同一であった。EORTC QLQ-C30 の身体的機能スコア、精神的機能スコア及び社会的機能スコアの詳細については［5.3.5.1-1.1 11.3.1.4］に記載した。

EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコアについて、確定的 10%悪化までの期間を表 2.7.3.3-27 に示した。

全般的健康状態スコアの確定的 10%悪化のリスクは、対照群に対し 3 剤群では 45%低下し、対照群に対し 2 剤群では 46%低下した［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-6.1］。確定的 10%悪化までの期間の中央値は、3 剤群で 5.0 カ月、2 剤群で 4.6 カ月、対照群で 2.2 カ月であった。EORTC QLQ-C30 のその他のスコアについても、確定的 10%悪化までの期間は全般的健康状態スコアでの結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-6.2、Figure 14.2-6.3、Figure 14.2-6.4、Table 14.2-8.7］。

表 2.7.3.3-27　EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコアの確定的 10%悪化までの期間：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+ BINI+ CETUX (N=224)	ENCO+ CETUX (N=220)	Control (N=221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	138/224 (61.6)	146/220 (66.4)	151/221 (68.3)
Median time to 10% deterioration, months (95% CI)	4.96 (4.14, 5.91)	4.60 (3.81, 6.11)	2.20 (1.61, 3.06)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	0.55 (0.43, 0.70)	0.54 (0.43, 0.69)	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	1.00 (0.79, 1.27)		

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients

Note: Definitive deterioration is at least 10% worsening relative to Baseline with no later improvement above this threshold or death due to any cause.

Note: Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using the method of Brookmeyer and Crowley.

Note: 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 Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

[a] Reference group for comparisons is Control.

[b] Reference group for comparisons is ENCO+CETUX.

[c] Stratified by Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-8.7

(2) FACT-C

FACT-C 評価のベースライン時から第 4 サイクルまでの遵守状況は、対照群（80%～94%）と比較して、3 剤群（88%～94%）及び 2 剤群（87%～97%）で高かった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.1］。各投与群の FACT-C の評価完了状況（完了又は部分的に完了）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.2］に示した。

ベースライン時の機能的健康感スコアの中央値は 3 投与群間で同程度であった（3 剤群：16、2 剤群：16、対照群：17）［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.6］。第 4 サイクルまでのスコアの中央値の推移について、3 剤群及び 2 剤群ではベースライン時から大きな変化がなく、対照群ではわずかな変動を伴って低下した。第 4 サイクルの機能的健康感スコアの中央値は、対照群と比較して 3 剤群及び 2 剤群で高値であった。身体的健康感スコア、社会的／家庭的幸福感スコア、精神的健康感スコア及びその他の CRC 関連サブスケールスコアの詳細については［5.3.5.1-1.1 11.3.1.4］に記載した。

FACT-C の機能的健康感スコアについて、確定的 10%悪化までの期間を表 2.7.3.3-28 に示した。

機能的健康感スコアの確定的 10%悪化のリスクは、対照群に対し 3 剤群では 44%低下し、対照群に対し 2 剤群では 43%低下した［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-6.5］。確定的 10%悪化までの期間の中央値は、3 剤群で 5.1 カ月、2 剤群で 4.6 カ月、対照群で 2.0 カ月であった。FACT-C のその他のスコアについても、確定的 10%悪化までの期間は機能的健康感スコアでの結果と同様の傾向であった［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-6.6、Figure 14.2-6.7、Figure 14.2-6.8、Figure 14.2-6.9、Table 14.2-8.9］。

表 2.7.3.3-28　FACT-C の機能的健康感スコアの確定的 10%悪化までの期間：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+ BINI+ CETUX (N=224)	ENCO+ CETUX (N=220)	Control (N=221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	142/224 (63.4)	146/220 (66.4)	151/221 (68.3)
Median time to 10% deterioration, months (95% CI)	5.06 (4.17, 6.05)	4.63 (3.94, 6.11)	2.04 (1.87, 3.22)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	0.56 (0.44, 0.71)	0.57 (0.45, 0.72)	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	1.00 (0.78, 1.27)		

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy - Colon Cancer

Note: Definitive deterioration is at least 10% worsening relative to Baseline with no later improvement above this threshold or death due to any cause.

Note: Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using the method of Brookmeyer and Crowley.

Note: 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 Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

[a] Reference group for comparisons is Control.

[b] Reference group for comparisons is ENCO+CETUX.

[c] Stratified by Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-8.9

(3)　EQ-5D-5L

EQ-5D-5L 評価のベースライン時から第 4 サイクルまでの遵守状況は、対照群（83%～94%）と比較して、3 剤群（87%～94%）及び 2 剤群（86%～95%）で高かった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.1］。各投与群の EQ-5D-5L の評価完了状況（完了又は部分的に完了）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.2］に示した。

ベースライン時の EQ-5D-5L 視覚的アナログ尺度（VAS）の中央値は、いずれの投与群でも 70 であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.5］。第 4 サイクルまでのスコアの中央値の推移について、いずれの投与群でも、ベースライン時からわずかな変動を伴って上昇した。第 4 サイクルの EQ-5D-5L VAS の中央値は、3 剤群及び対照群と比較して 2 剤群で高値であった。

EQ-5D-5L VAS について、確定的 10%悪化までの期間を表 2.7.3.3-29 に示した。

EQ-5D-5L VAS の確定的 10%悪化のリスクは、対照群に対し 3 剤群及び 2 剤群では 51%低下した［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-6.10］。確定的 10%悪化までの期間の中央値は、3 剤群で 5.6 カ月、2 剤群で 5.4 カ月、対照群で 2.4 カ月であった。

表 2.7.3.3-29　EQ-5D-5L VAS の確定的 10%悪化までの期間：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+ BINI+ CETUX (N=224)	ENCO+ CETUX (N=220)	Control (N=221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	123/224 (54.9)	131/220 (59.5)	145/221 (65.6)
Median time to 10% deterioration, months (95% CI)	5.59 (4.76, 6.83)	5.36 (4.50, 6.37)	2.37 (1.68, 3.71)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	0.49 (0.38, 0.63)	0.49 (0.39, 0.63)	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	0.95 (0.74, 1.23)		

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; EQ-5D-5L = EuroQoL-5D-5 Level

Note: Definitive deterioration is at least 10% worsening relative to Baseline with no later improvement above this threshold or death due to any cause.

Note: Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using the method of Brookmeyer and Crowley.

Note: 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 Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula is used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

[a] Reference group for comparisons is Control.

[b] Reference group for comparisons is ENCO+CETUX.

[c] Stratified by Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-8.8

(4)　PGIC

PGIC 評価のベースライン時から第 4 サイクルまでの遵守状況は、対照群（67%～83%）と比較して、3 剤群（66%～87%）及び 2 剤群（69%～89%）で高かった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.1］。各投与群の PGIC の評価完了状況（完了又は部分的に完了）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.2］に示した。

PGIC の結果の要約を表 2.7.3.3-30 に示した。

第 2 サイクル及び第 4 サイクルで「かなり改善した」又は「非常に改善した」と回答した被験者の割合は、対照群と比較して 3 剤群及び 2 剤群で高く、第 2 サイクルで「かなり悪化した」又は「非常に悪化した」と回答した被験者の割合は、3 剤群及び 2 剤群と比較して対照群で高かった。PGIC 質問票に対する回答を投与群及び来院日ごとに［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-8.3］に要約した。

表 2.7.3.3-30　PGIC の結果の要約：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

Visit	Response to PGIC Questionnaire	ENCO+ BINI+ CETUX (N=224)	ENCO+ CETUX (N=220)	Control (N=221)
CYCLE 2 DAY 1				
	Very Much Improved	18/205 (8.8)	10/203 (4.9)	8/154 (5.2)
	Much Improved	40/205 (19.5)	53/203 (26.1)	15/154 (9.7)
	Minimally Improved	50/205 (24.4)	55/203 (27.1)	33/154 (21.4)
	No change	55/205 (26.8)	50/203 (24.6)	46/154 (29.9)
	Minimally Worse	13/205 (6.3)	12/203 (5.9)	10/154 (6.5)
	Much Worse	2/205 (1.0)	0/203	5/154 (3.2)
	Very Much Worse	0/205	0/203	1/154 (0.6)
CYCLE 4 DAY 1				
	Very Much Improved	15/142 (10.6)	14/132 (10.6)	2/46 (4.3)
	Much Improved	42/142 (29.6)	41/132 (31.1)	11/46 (23.9)
	Minimally Improved	33/142 (23.2)	26/132 (19.7)	13/46 (28.3)
	No change	21/142 (14.8)	26/132 (19.7)	8/46 (17.4)
	Minimally Worse	7/142 (4.9)	4/132 (3.0)	3/46 (6.5)
	Much Worse	2/142 (1.4)	0/132	1/46 (2.2)
	Very Much Worse	0/142	0/132	0/46

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PGIC = patient global impression of change

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-8.10

(5)　アンカーに基づく PRO スケールの解析

各 PRO スケールについてレスポンダー（ベースライン時からの変化量が MID に到達した又は MID を超えた被験者）の例数を投与群ごとに要約した。MID の算出には PGIC をアンカーとして用い、対象となる各時点で PGIC が「少しだけ改善した」と回答した 3 投与群のすべての被験者におけるベースライン時からの変化量の平均値を MID とした。MID が 0 を下回る場合は、MID を 0.001 とみなした。

FAS での PGIC をアンカーとした MID に対する PRO スケールごとのレスポンダーの結果の要約を表 2.7.3.3-31 に、RES での結果を［5.3.5.3-3 Table 2.7.3-2.3］に示した。

FAS では、各 PRO スケールのレスポンダーの割合は、対照群（5.4%～19.9%）と比較して 3 剤群（16.5%～36.2%）及び 2 剤群（11.8%～39.5%）で高かった。RES でも FAS と同様の傾向であった。これらの結果から、3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の忍容性は同程度であることが示唆された。

表 2.7.3.3-31　PGIC をアンカーとした MID に対する PRO スケールごとのレスポンダー：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX N = 224	ENCO + CETUX N = 220	Control N = 221
Cycle 2 Day 1, n (%)			
FACT-C Total Score	79 (35.3)	83 (37.7)	40 (18.1)
FACT-C: Emotional Well-being	76 (33.9)	83 (37.7)	41 (18.6)
FACT-C: Functional Well-being	81 (36.2)	70 (31.8)	44 (19.9)
FACT-C: Physical Well-being	70 (31.3)	83 (37.7)	38 (17.2)
FACT-C: Social/Family Well-being	60 (26.8)	43 (19.5)	37 (16.7)
FACT-C: CRC subscale	64 (28.6)	80 (36.4)	35 (15.8)
EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL	54 (24.1)	75 (34.1)	41 (18.6)
EQ-5D-5L: Utility Index	78 (34.8)	87 (39.5)	43 (19.5)
Cycle 4 Day 1, n (%)			
FACT-C Total Score	67 (29.9)	62 (28.2)	13 (5.9)
FACT-C: Emotional Well-being	80 (35.7)	59 (26.8)	20 (9.0)
FACT-C: Functional Well-being	60 (26.8)	47 (21.4)	12 (5.4)
FACT-C: Physical Well-being	57 (25.4)	58 (26.4)	14 (6.3)
FACT-C: Social/Family Well-being	45 (20.1)	26 (11.8)	15 (6.8)
FACT-C: CRC subscale	56 (25.0)	53 (24.1)	14 (6.3)
EORTC QLQ-C30: Global health status/QoL	37 (16.5)	47 (21.4)	13 (5.9)
EQ-5D-5L: Utility Index	52 (23.2)	39 (17.7)	13 (5.9)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients; EQ-5D-5L = EuroQoL-5D-5 Level; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy - Colon Cancer; MID = minimal important difference; PRO = patient-reported outcome; QoL = quality of life

Note: Responders are patients with changes from Baseline that exceeded the MID. The MID was calculated as the mean change from Baseline in the subscale for the given visit across all patients in the 3 arms with a PGIC response of "minimally improved" for that visit.

Source: ISE Table 2.7.3-2.2

2.7.3.3.2.2　有効性の結果：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

1)　ORR

安全性導入パートでの BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.3-32 に示した。

安全性導入パートの有効性解析対象集団での BICR 判定による確定 ORR は 41.7%（95% CI：25.5、59.2）であり、実施医療機関の医師判定による確定 ORR は 52.8%（95%CI：35.5、69.6）であった（表 2.7.3.2-2）。確定 CR が認められた被験者の割合は、BICR 判定、実施医療機関の医師判定のいずれの場合でも 8.3%であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.14、Table 14.2-1.5］。BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された理由を［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.9、Table 14.2-1.17］に要約した。

安全性導入パートの有効性解析対象集団での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-5.3］に示した。

この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者35名を対象とした。腫瘍径和の減少が認められた被験者の割合は88.6%であった。腫瘍径和がベースラインから増加又は変化しなかった被験者の割合は 11.4%であった。実施医療機関の医師判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率の waterfall plot は［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-5.6］に示した。

表 2.7.3.3-32　BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート
解析対象集団：Safety Lead-in Efficacy Set

	CSLI (N = 36)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)	
Complete Response	3 (8.3)
Partial Response	12 (33.3)
Stable Disease	16 (44.4)
Progressive Disease	1 (2.8)
Non-CR/Non-PD[b]	0 (0.0)
Not Evaluable	4 (11.1)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	15 (41.7)
95% CI[c]	(25.5, 59.2)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	31 (86.1)
95% CI[c]	(70.5, 95.3)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; CR = complete response; CSLI = Combined Safety Lead-in; DCR = disease control rate; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SLI = Safety Lead-in
Note: Efficacy analyses in the SLI portion of the study were performed on the 36 patients with a *BRAF* V600E mutation at screening per local or central testing (i.e., the SLI Efficacy Set).
[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.
[c] The CIs were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-1.5

2)　DOR 及び TTR

（1）　DOR

安全性導入パートの有効性解析対象集団で確定奏効が認められた被験者は 15 名であった。確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は 8.2 カ月（95%CI：2.8、未達）であった（表 2.7.3.2-2）。個々の被験者の DOR の範囲は 1.4～21.1 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 10 名（66.7%）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.3、Listing 14.2-3.1］。

実施医療機関の医師判定による DOR の解析でも、BICR 判定による解析結果と同様の傾向が認められた（表 2.7.3.2-2 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.6］）。

(2) TTR

安全性導入パートの有効性解析対象集団で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.6）であり、これは初回の治療効果判定を行う時期［無作為化後 6 週間（±7 日）］に一致した（表 2.7.3.2-2 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-5.3］）。確定 CR が認められた 3 名の CR までの期間はそれぞれ 1.4 カ月、1.5 カ月及び 4.0 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.2-1.1、Listing 14.2-3.1］。

実施医療機関の医師判定による TTR の解析でも、BICR 判定による解析結果と同様の傾向が認められた（表 2.7.3.2-2 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-5.6］）。

3) PFS

安全性導入パートの有効性解析対象集団では、26 名（72.2%）に PFS イベントが発生し、Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による PFS の中央値は 5.6 カ月（95%CI：4.4、9.3）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.5］。4 カ月時点及び 8 カ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 80.0%及び 42.3%であった。BICR 判定による PFS の解析で打ち切られた被験者の割合は 27.8%であった。打ち切りの理由は、後治療の開始（13.9%）及び腫瘍評価の継続（13.9%）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.7］。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様の傾向であった（表 2.7.3.2-2 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.13］）。実施医療機関の医師判定による PFS の解析で打ち切られた被験者の割合は 22.2%であった。打ち切りの主な理由は、腫瘍評価の継続（13.9%）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.15］。

BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-3.11］は、実施医療機関の医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-3.12］と同様の傾向を示した。

4) OS

安全性導入パートの有効性解析対象集団での OS の結果を表 2.7.3.2-2 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-2.12］に示した。

安全性導入パートの有効性解析対象集団で、Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は 15.3 カ月（95%CI：9.7、22.9）であった。6 カ月時点及び 12 カ月時点の全生存率は、それぞれ 83.3%及び 63.6%であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.4］。

OS の解析で打ち切られた被験者の割合は 38.9%であり、打ち切りの時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、13/14 名であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.6］。

登録日からデータカットオフ日までの期間の中央値は 23.9 カ月であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.13］。打ち切りをイベントとした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した OS に対する潜在的な追跡期間の中央値は 23.3 カ月（95%CI：20.6、26.1）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.10、Figure 14.2-2.13］。

2.7.3.3.2.3 有効性の結果：CLGX818X2103 試験

1) PFS

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者では、42 名（84.0%）に PFS イベントが発生し、Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は 4.2 カ月（95%CI：3.0、5.1）であった［5.3.5.2-1.1 Table 28、Figure 2］。6 カ月時点及び 12 カ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 28.5%及び 12.9%であった。PFS の解析で打ち切られた被験者の割合は 16.0%であった。打ち切りの主な理由は、後治療の開始（8.0%）であった［5.3.5.2-1.1 Table 29］。

中央判定による PFS の解析結果は、実施医療機関の医師判定による解析結果と同様の傾向であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した中央判定による PFS の中央値は 4.2 カ月（95% CI：2.9、5.4）であった。PFS の解析結果は［5.3.5.2-1.1 Table 30、Figure 14.2.-1.1.1c］に要約した。

2) ORR

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者で、実施医療機関の医師判定による確定 ORR は 24.0%であり、確定 DCR は 82.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 31］。

中央判定による確定 ORR は 22.0%であり、確定 DCR は 78.0%であった［5.3.5.2-1.1 Table 32］。

3) DOR 及び TTR

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者で、実施医療機関の医師判定により確定奏効が認められた被験者は 12 名であった。確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は 4.6 カ月（95%CI：2.8、6.7）であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 4 名（33.3%）であった（5.3.5.2-1.1 Table 14.2-1.6c、Listing 16.2.6-4）。

中央判定により確定奏効が認められた被験者は 11 名であった。中央判定による DOR の中央値は 5.6 カ月（95%CI：2.0、推定不能）であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 3 名（27.3%）であった［5.3.5.2-1.1 Table 14.2-1.6.1c、Listing 16.2.6-4.1］。

確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR［無作為化から CR 又は部分奏効（PR）が最初に確認された日までの期間］の中央値は 1.7 カ月（95%CI：1.2、7.7）であり、これは初回の治療効果判定を行う時期（投与開始後 6 週間）に一致した（［5.3.5.2-1.1 Table 14.2-1.5c、9.5.1.1］）。

中央判定による TTR の中央値は 2.6 カ月（95%CI：1.6、3.0）であった［5.3.5.2-1.1 Table 14.2-1.5.1c］。

4) OS

第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者で、Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は 9.3 カ月（95%CI：5.8、15.6）であった。6 カ月時点及び 12 カ月時点の全生存率は、それぞれ 65.3%及び 40.1%であった［5.3.5.2-1.1 Table 33］。被験者の 72.0%がデータカットオフ日までに死亡した。OS の解析で打ち切られた被験者の割合は 28.0%であり、11/14 名の被験者は打ち切りの時点で生存していた［5.3.5.2-1.1 Table 34］。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでの部分集団解析の結果は 2.7.3.3.3.1 に示した。この部分集団解析では、各評価項目の主要解析で用いた解析対象集団を使用し、OS 及び PFS は FAS、ORR は RES に基づいて評価した。

ARRAY-818-302 試験安全性導入パートでは部分集団解析を実施しなかった。

2.7.3.3.3.1 部分集団解析：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

1) ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：3 剤群と対照群の比較

(1) OS の部分集団解析（3 剤群 vs. 対照群）

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの OS（3 剤群 vs. 対照群）の部分集団解析の forest plot を図 2.7.3.3-10 に示した。

OS の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.11］。本項では、OS イベントが各投与群の各部分集団で 10 以上認められた部分集団の解析結果のみを記載した。

性別、年齢及び人種に基づく部分集団解析では、一貫して対照群と比較して 3 剤群で OS の延長が認められ、ハザード比はいずれの部分集団でも 0.60 以下であった。

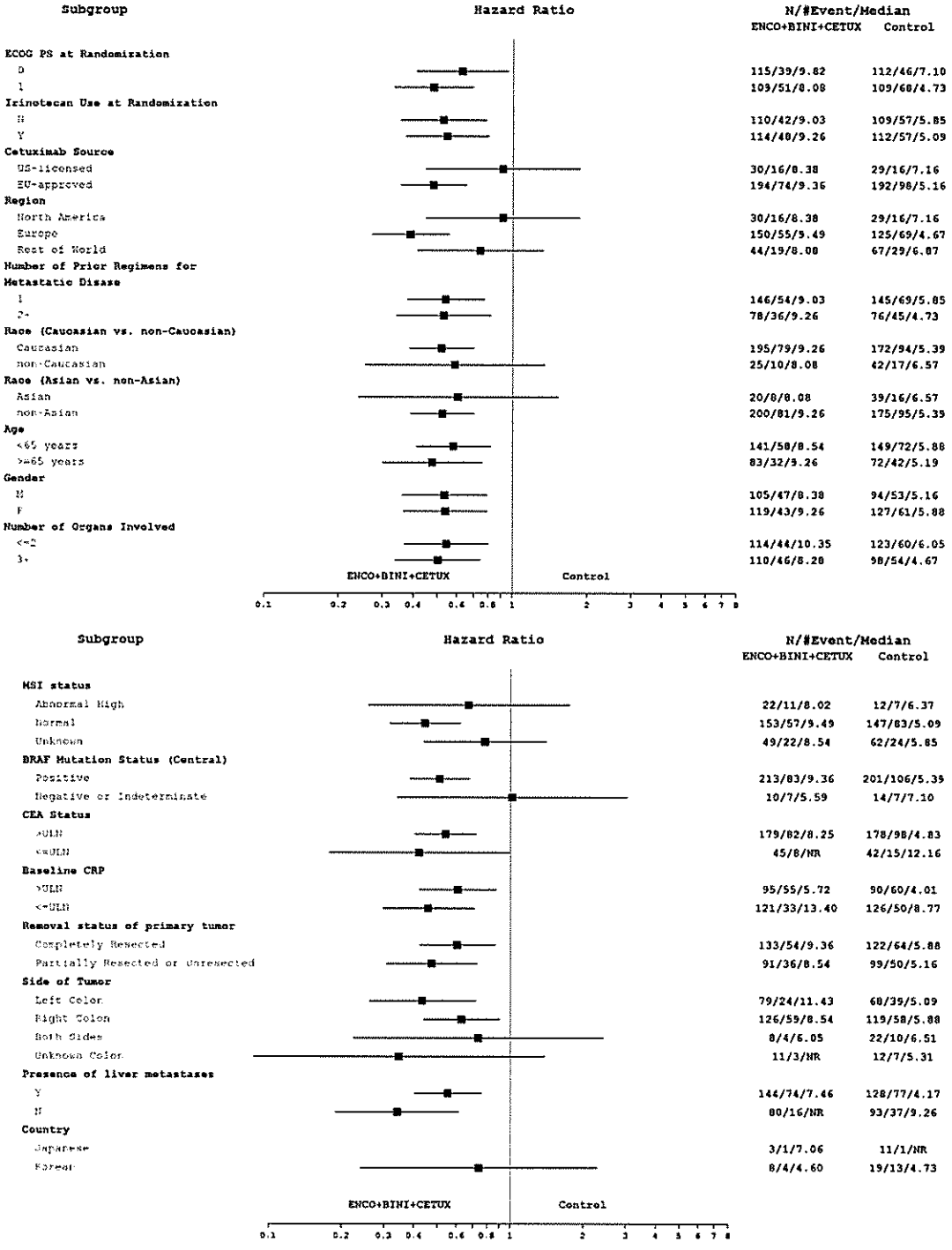
2.7.3 臨床的有効性
エンコラフェニブ／ビニメチニブ mCRC

対照群と比較して 3 剤群で OS の延長が認められなかった唯一の部分集団は、BRAF 遺伝子の変異ステータスが陰性又は不明の被験者（24 名、OS イベント：14）であり、対照群に対する 3 剤群のハザード比は 1.01（95%CI：0.34、3.05）であった。これらの被験者の OS の中央値は、3 剤群で 5.6 カ月（95%CI：2.5、7.5）、対照群で 7.1 カ月（95%CI：2.1、9.3）であった。その他の部分集団では、いずれの場合も対照群と比較して 3 剤群で OS の延長が認められ、ハザード比は 1 を下回った。対照群と比較して 3 剤群での OS の延長効果が最も大きかった部分集団は、肝転移なしの被験者［ハザード比：0.34（95%CI：0.19、0.62）］であった。

対照群と比較して 3 剤群での OS の延長効果が最も小さかった部分集団は、米国認可のセツキシマブが投与された被験者［北米（メキシコを除く）で無作為化された被験者の集団と同一］［ハザード比は 0.91（95%CI：0.45、1.86）］であった。この部分集団での 3 剤群及び対照群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、無作為化後約 2 カ月で分離し、無作為化後約 8 カ月までほぼ一定の間隔を空けて推移した後、対照群では無作為化後約 15 カ月まで死亡が認められずプラトーとなった［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-2.1.5］。無作為化後 8 カ月時点で生存していた被験者数は、3 剤群で 12 名、対照群で 9 名であった。

図 2.7.3.3-10　OS（3 剤群 vs. 対照群）の部分集団解析の Forest Plot：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CEA = carcinoembryonic antigen; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; EU = European Union; F = female; HR = hazard ratio; M = male; MSI = microsatellite instability; N/Y = no/yes; NR = not reached; OS = overall survival; ULN = upper limit of normal; US = United States; vs. = versus
Note: The HR is obtained from an unstratified Cox model. The error bars represent 95% CI.
Source: ARRAY-818-302 CSR Figure 5

(2) BICR 判定による ORR の部分集団解析（3 剤群 vs. 対照群）

BICR 判定による ORR の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.11］。無作為化第Ⅲ相パートの RES で、対照群では確定奏効が 2 名にしか認められなかったため、本項では 3 剤群での結果に限定し、性別、年齢及び人種並びにその他の臨床的に重要な 5 項目に基づく ORR の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-33 に示した。

表 2.7.3.3-33 BICR 判定による ORR（3 剤群）の部分集団解析：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

Subgroup	ARRAY-818-302 Triplet Arm N = 111 Confirmed ORR, % (95% CI)
Gender	
Male (n = 53)	30.2 (18.3, 44.3)
Female (n = 58)	22.4 (12.5, 35.3)
Age	
< 65 years (n = 72)	26.4 (16.7, 38.1)
≥ 65 years (n = 39)	25.6 (13.0, 42.1)
Race (Caucasian vs. non-Caucasian)	
Caucasian (n = 99)	27.3 (18.8, 37.1)
non-Caucasian (n = 12)	16.7 (2.1, 48.4)
Race (Asian vs. non-Asian)	
Asian (n = 9)	22.2 (2.8, 60.0)
non-Asian (n = 102)	26.5 (18.2, 36.1)
Prior therapies	
Progressed after 1 prior regimen (n = 67)	34.3 (23.2, 46.9)
Progressed after ≥ 2 prior regimens (n = 44)	13.6 (5.2, 27.4)
Organs involved at Baseline	
≤ 2 (n = 58)	24.1 (13.9, 37.2)
≥ 3 (n = 53)	28.3 (16.8, 42.3)
Baseline CEA	
≤ ULN (n = 21)	38.1 (18.1, 61.6)
> ULN (n = 90)	23.3 (15.1, 33.4)
Baseline CRP	
≤ ULN (n = 57)	33.3 (21.4, 47.1)
> ULN (n = 49)	18.4 (8.8, 32.0)
Liver metastases at Baseline	
No (n = 41)	41.5 (26.3, 57.9)
Yes (n = 70)	17.1 (9.2, 28.0)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CEA = carcinoembryonic antigen; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; ORR = overall response rate; ULN = upper limit of normal
The CIs were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-1.11

（3） BICR 判定による PFS の部分集団解析（3 剤群 vs. 対照群）

BICR 判定による PFS の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.10］。本項では、PFS イベントが 10 以上認められた部分集団の解析結果のみを記載した。

すべての部分集団で、対照群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 1 を下回り、対照群と比較して 3 剤群で PFS の延長が認められた。性別、年齢及び人種に基づく部分集団解析では、一貫して対照群と比較して 3 剤群で PFS の延長が認められ、ハザード比はいずれの部分集団でも 0.51 以下であった。ただし、アジア人の被験者ではハザード比の 95%CI の上限が 1.0 以上であった。

対照群と比較して 3 剤群での PFS の延長効果が最も大きかった部分集団は、肝転移ありの被験者［ハザード比：0.28（95%CI：0.21、0.38）］、原発部位を部分切除した又は非切除の被験者［ハザード比：0.29（95%CI：0.19、0.43）］及びイリノテカンの使用歴がある被験者［ハザード比：0.29（95%CI：0.20、0.42）］であった。対照群と比較して 3 剤群での PFS の延長効果が最も小さかった部分集団は、アジア人の被験者［ハザード比：0.51（95%CI：0.25、1.03）］であった。

層別因子（ECOG Performance status、イリノテカンの使用歴及びセツキシマブの供給源）の組み合わせに基づく PFS の部分集団解析の結果は［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.8］に示した。

2） ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：2 剤群と対照群の比較

（1） OS の部分集団解析（2 剤群 vs. 対照群）

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの OS（2 剤群 vs. 対照群）の部分集団解析の forest plot を図 2.7.3.3-11 に示した。

OS の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.11］。本項では、OS イベントが 10 以上認められた部分集団の解析結果のみを記載した。

性別、年齢及び人種に基づく部分集団解析では、一貫して対照群と比較して 2 剤群で OS の延長が認められ、ハザード比はいずれの部分集団でも 0.68 以下であった。

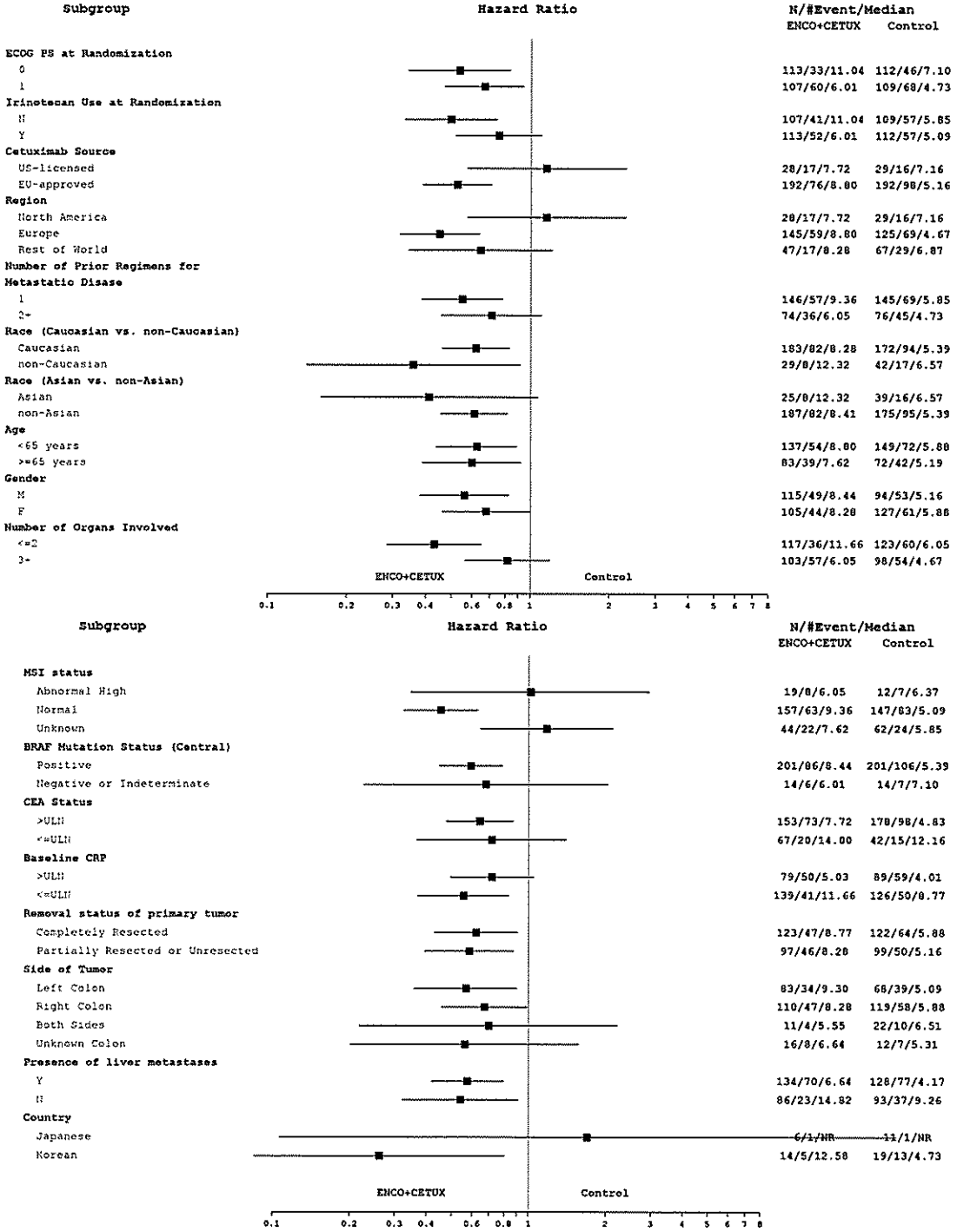
対照群と比較して 2 剤群で OS の延長が認められなかった部分集団は、MSI ステータスが不明の被験者［ハザード比：1.18（95%CI：0.64、2.14）］及び米国認可のセツキシマブが投与された被験者［北米（メキシコを除く）で無作為化された被験者と同一の集団］［ハザード比：1.15（95%CI：0.57、2.32）］のみであった。その他の部分集団では、いずれの場合も対照群と比較して 2 剤群で OS の延長が認められ、ハザード比は 1 を下回った。MSI ステータスが不明の被験者の OS の中央値は、2 剤群で 7.6 カ月（95%CI：5.3、9.3）、対照

群で 5.9 カ月（95%CI：4.8、20.3）であった。米国認可のセツキシマブが投与された被験者の OS の中央値は、2 剤群で 7.7 カ月（95%CI：5.3、9.3）、対照群で 7.2 カ月（95%CI：3.8、20.3）であった。

対照群と比較して 2 剤群での OS の延長効果が最も大きかった部分集団は、罹患臓器数が 2 以下の被験者［ハザード比：0.43（95%CI：0.28、0.65）］、MSI ステータスが正常の被験者［ハザード比：0.45（95%CI：0.32、0.63）］及び欧州で無作為化された被験者［ハザード比：0.45（95%CI：0.32、0.64）］であった。

図 2.7.3.3-11　OS（2 剤群 vs. 対照群）の部分集団解析の Forest Plot：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CEA = carcinoembryonic antigen; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; EU = European Union; F = female; HR = hazard ratio; M = male; MSI = microsatellite instability; N/Y = no/yes; NR = not reached; OS = overall survival; ULN = upper limit of normal; US = United States; vs. = versus
Note: The HR is obtained from an unstratified Cox model. The error bars represent 95% CI.

Source: 5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-2.10

(2) BICR 判定による ORR の部分集団解析（2 剤群 vs. 対照群）

BICR 判定による ORR の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.11］。無作為化第Ⅲ相パートの RES で、対照群では確定奏効が 2 名にしか認められなかったため、本項では 2 剤群での結果に限定し、性別、年齢及び人種とその他の臨床的に重要な 5 項目に基づく ORR の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-34 に示した。

表 2.7.3.3-34 BICR 判定による ORR（2 剤群）の部分集団解析：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

Subgroup	ARRAY-818-302 Doublet Arm N = 113 Confirmed ORR, % (95% CI)
Gender	
Male (n = 62)	22.6 (12.9, 35.0)
Female (n = 51)	17.6 (8.4, 30.9)
Age	
< 65 years (n = 68)	26.5 (16.5, 38.6)
≥ 65 years (n = 45)	11.1 (3.7, 24.1)
Race	
Caucasian (n = 102)	19.6 (12.4, 28.6)
non-Caucasian (n = 11)	27.3 (6.0, 61.0)
Race (Asian vs. non-Asian)	
Asian (n = 10)	30.0 (6.7, 65.2)
non-Asian (n = 103)	19.4 (12.3, 28.4)
Prior therapies	
Progressed after 1 prior regimen (n = 76)	22.4 (13.6, 33.4)
Progressed after ≥ 2 prior regimens (n = 37)	16.2 (6.2, 32.0)
Organs involved at Baseline	
≤ 2 (n = 58)	29.3 (18.1, 42.7)
≥ 3 (n = 55)	10.9 (4.1, 22.2)
Baseline CEA	
≤ ULN (n = 34)	26.5 (12.9, 44.4)
> ULN (n = 79)	17.7 (10.0, 27.9)
Baseline CRP	
≤ ULN (n = 65)	27.7 (17.3, 40.2)
> ULN (n = 46)	10.9 (3.6, 23.6)
Liver metastases at Baseline	
No (n = 40)	20.0 (9.1, 35.6)
Yes (n = 73)	20.5 (12.0, 31.6)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CEA = carcinoembryonic antigen; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; ORR = overall response rate; ULN = upper limit of normal
The CIs were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-1.11

(3) BICR 判定による PFS の部分集団解析（2 剤群 vs. 対照群）

BICR 判定による PFS の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.10］。本項では、PFS イベントが 10 以上認められた部分集団の解析結果のみを記載した。

すべての部分集団で、対照群に対する 2 剤群の PFS のハザード比は 1 を下回り、対照群と比較して 2 剤群で PFS の延長が認められた。性別、年齢及び人種に基づく部分集団解析では、一貫して対照群と比較して 2 剤群で PFS の延長が認められ、ハザード比はいずれの部分集団でも 0.47 以下であった。対照群と比較して 2 剤群での PFS の延長効果が最も大きかった部分集団は、肝転移ありの被験者［ハザード比：0.28（95%CI：0.20、0.38）］及び ECOG Performance status が 0 の被験者［ハザード比：0.32（95%CI：0.22、0.48）］であった。対照群と比較して 2 剤群での PFS の延長効果が最も小さかった部分集団は、肝転移なしの被験者［ハザード比：0.54（95%CI：0.34、0.86）］、ECOG Performance status が 1 の被験者［ハザード比：0.51（95%CI：0.37、0.72）］及びその他の地域（米国、カナダ及び欧州以外の地域）で無作為化された被験者［ハザード比：0.51（95%CI：0.30、0.85）］であった。

層別因子（ECOG Performance status、イリノテカンの使用歴及びセツキシマブの供給源）の組み合わせに基づく PFS の部分集団解析の結果は［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.8］に示した。

3) ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：3 剤群と 2 剤群の比較

(1) OS の部分集団解析（3 剤群 vs. 2 剤群）

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の部分集団解析の forest plot を図 2.7.3.3-12 に示した。

OS の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.11］。本項では、OS イベントが 10 以上認められた部分集団の解析結果のみを記載した。

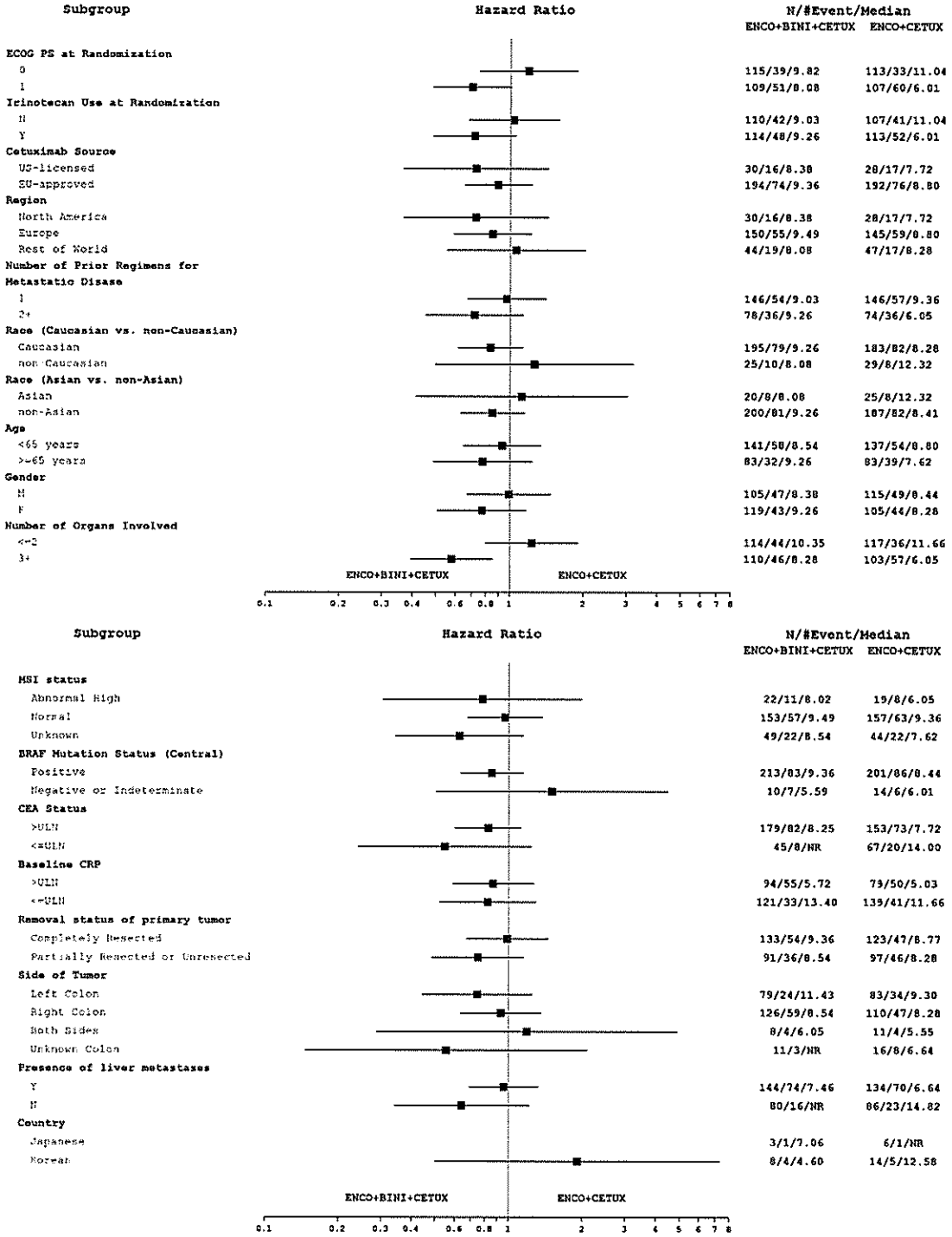
性別、年齢及び人種に基づく部分集団解析では、すべての部分集団で、2 剤群と比較して 3 剤群で OS の延長が認められ、ハザード比は 1 を下回った。ハザード比の 95%CI の上限はいずれの部分集団でも 1.0 以上であった。

OS イベントが 10 以上認められた 31 の部分集団のうち 27 集団で、2 剤群と比較して 3 剤群で OS の延長が認められ、ハザード比は 1 を下回った。その他の 4 集団［罹患臓器数が 2 以下の被験者、ECOG Performance status が 0 の被験者、その他の地域（米国、カナダ及び欧州以外の地域）で無作為化された被験者及びイリノテカンの使用歴がない被験者］では、2 剤群と比較して 3 剤群で OS の延長が認められず、ハザード比は 1.04～1.23 であった。ただし、ハザード比の 95%CI の下限はいずれの場合も 1 を下回った。

層別因子（ECOG Performance status、イリノテカンの使用歴及びセツキシマブの供給源）の組み合わせに基づく OS の部分集団解析の結果は［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.7］に示した。

図 2.7.3.3-12　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の部分集団解析の Forest Plot：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CEA = carcinoembryonic antigen; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; EU = European Union; F = female; HR = hazard ratio; M = male; MSI = microsatellite instability; N/Y = no/yes; NR = not reached; OS = overall survival; ULN = upper limit of normal; US = United States; vs. = versus
Note: The HR is obtained from an unstratified Cox model. The error bars represent 95% CI.

Source: 5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-2.11

(2) BICR 判定による ORR の部分集団解析（3 剤群 vs. 2 剤群）

BICR 判定による ORR の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.11］。

性別、年齢及び人種について、男女いずれの被験者でも 2 剤群と比較して 3 剤群で ORR が高値であった。年齢別では、65 歳未満の被験者では 3 剤群及び 2 剤群で ORR は同程度であったが、65 歳以上の被験者では 2 剤群と比較して 3 剤群で ORR が顕著に高値であった。人種別では、白人及び非アジア人の被験者では 2 剤群と比較して 3 剤群で ORR が高値であり、非白人及びアジア人の被験者では 2 剤群と比較して 3 剤群で ORR が低値であった。3 剤群と 2 剤群の ORR の 95%CI はいずれの部分集団でも重なっていた。

2 剤群と比較して 3 剤群で ORR が 10%以上高値であった部分集団は、ECOG Performance status が 1 の被験者、1 次治療後に疾患進行が認められた被験者、65 歳以上の被験者、罹患臓器数が 3 以上の被験者、CEA 値が ULN 以下の被験者及び肝転移なしの被験者であった。

3 剤群と比較して 2 剤群で ORR が高値であった部分集団は、ECOG Performance status が 0 の被験者、2 次治療以降に疾患進行が認められた被験者、罹患臓器数が 2 以下の被験者及び肝転移ありの被験者であった。奏効例が 5 名以上認められた 30 の部分集団のうち、2 集団（65 歳未満の被験者及び左側結腸に原発部位を有する被験者）では、3 剤群と 2 剤群の確定 ORR の差が 1%未満であった。その他の 24 集団では 2 剤群と比較して 3 剤群で確定 ORR が高値であり、4 集団では 3 剤群と比較して 2 剤群で確定 ORR が高値であった（詳細は［5.3.5.1-1.1 11.3.1.3.2.3］）。

(3) BICR 判定による PFS の部分集団解析（3 剤群 vs. 2 剤群）

BICR 判定による PFS の部分集団解析は、層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて実施した［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.10］。本項では、PFS イベントが 10 以上認められた部分集団の解析結果のみを記載した。

性別、年齢及び人種に基づく部分集団解析では、非白人及びアジア人の被験者を除くすべての部分集団で、2 剤群と比較して 3 剤群で PFS の延長が認められ、ハザード比は 1 を下回った。ハザード比の 95%CI の上限はいずれの部分集団でも 1.0 以上であった。

PFS イベントが 10 以上認められた 34 の部分集団のうち 27 集団で、2 剤群と比較して 3 剤群で PFS の延長が認められ、ハザード比は 1 を下回った。2 剤群と比較して 3 剤群での PFS 延長効果が最も大きかった部分集団は、左側結腸に原発部位を有する被験者［ハザード比：0.64（95%CI：0.42、0.99）］であった。PFS イベントが 10 以上認められた 34 の部分集団のうち 7 集団（ECOG Performance status が 0 の被験者、非白人の被験者、アジア人の被験者、原発部位を完全切除した被験者、肝転移ありの被験者、イリノテカンの使用歴がない被験者

及びMSIステータスが正常の被験者）では、2剤群と比較して3剤群でPFSの延長が認められず、ハザード比は1以上であった。これらの部分集団での2剤群に対する3剤群のハザード比は1.00～1.20であったが、ハザード比の95%CIの下限はいずれの場合も1を下回った。

層別因子（ECOG Performance status、イリノテカンの使用歴及びセツキシマブの供給源）の組み合わせに基づくPFSの部分集団解析の結果は［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.8］に示した。

4) ARRAY-818-302試験無作為化第Ⅲ相パート：治療歴（レジメン数）別の有効性

(1) 1レジメンの治療歴を有する患者集団における有効性

無作為化第Ⅲ相パートに組み入れられた665名（3剤群：224名、2剤群：220名、対照群：221名）のうち、BRAF V600E変異を有するmCRCに対して1レジメンの治療歴を有する437名（3剤群：146名、2剤群：146名、対照群：145名）における有効性を評価した。なお、ORRはRESの331名（3剤群：111名、2剤群：113名、対照群：107名）のうち、206名（3剤群：67名、2剤群：76名、対照群：63名）を対象として評価した。

a) OS

1レジメンの治療歴を有する患者集団でのOSの結果を表2.7.3.3-35に示した。

1レジメンの治療歴を有する患者集団でのOSの中央値は、3剤群で9.0カ月（95%CI：8.0、12.0）、2剤群で9.4カ月（95%CI：8.1、11.7）、対照群で5.9カ月（95%CI：5.0、7.6）であった。

表2.7.3.3-35 1レジメンの治療歴を有する患者集団でのOSの結果：ARRAY-818-302試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

投与群	3剤群 N=146	2剤群 N=146	対照群 N=145
OSの中央値（カ月） (95%信頼区間)	9.03 (8.02, 11.99)	9.36 (8.08, 11.66)	5.85 (4.99, 7.56)
ハザード比（vs. 対照群） (95%信頼区間)	0.54 (0.38, 0.77)	0.55 (0.38, 0.78)	-
ハザード比（vs. 2剤群） (95%信頼区間)	0.97 (0.67, 1.41)	-	-

OS：全生存期間
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.11

b) ORR

1レジメンの治療歴を有する患者集団でのBICR判定によるORRを表2.7.3.3-36に示した。

1 レジメンの治療歴を有する患者集団での確定 ORR は、3 剤群で 34.3%（23/67 名、95% CI：23.2、46.9）、2 剤群で 22.4%（17/76 名、95%CI：13.6、33.4）、対照群で 1.6%（1/63 名、95%CI：0.0、8.5）であった。

表 2.7.3.3-36　1 レジメンの治療歴を有する患者集団での BICR 判定による ORR：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

投与群	3 剤群 N=67	2 剤群 N=76	対照群 N=63
ORR、n（%） （95%信頼区間）	23（34.3） （23.2, 46.9）	17（22.4） （13.6, 33.4）	1（1.6） （0.0, 8.5）

BICR：盲検下独立中央評価委員会、ORR：奏効率
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.11

c)　PFS

1 レジメンの治療歴を有する患者集団での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.3-37 に示した。

1 レジメンの治療歴を有する患者集団での PFS の中央値は、3 剤群で 4.4 カ月（95%CI：4.1、5.6）、2 剤群で 4.2 カ月（95%CI：3.5、5.5）、対照群で 1.6 カ月（95%CI：1.5、2.4）であった。

表 2.7.3.3-37　1 レジメンの治療歴を有する患者集団での BICR 判定による PFS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

投与群	3 剤群 N=146	2 剤群 N=146	対照群 N=145
PFS の中央値（カ月） （95%信頼区間）	4.37 （4.07, 5.55）	4.21 （3.52, 5.45）	1.58 （1.45, 2.37）
ハザード比（vs. 対照群） （95%信頼区間）	0.39 （0.28, 0.54）	0.43 （0.31, 0.58）	-
ハザード比（vs. 2 剤群） （95%信頼区間）	0.92 （0.68, 1.26）	-	-

BICR：盲検下独立中央評価委員会、PFS：無増悪生存期間
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.10

（2）　2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団における有効性

無作為化第Ⅲ相パートに組み入れられた 665 名（3 剤群：224 名、2 剤群：220 名、対照群：221 名）のうち、BRAF V600E 変異を有する mCRC に対して 2 レジメン以上の治療歴を有する 228 名（3 剤群：78 名、2 剤群：74 名、対照群：76 名）で評価した。3 剤群及び対照

群でそれぞれ 1 名が 3 レジメン以上の前治療歴を有していた。なお、ORR は RES の 331 名（3 剤群：111 名、2 剤群：113 名、対照群：107 名）のうち、125 名（3 剤群：44 名、2 剤群：37 名、対照群：44 名）を対象として評価した。

a） OS

2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での OS の結果を表 2.7.3.3-38 に示した。

2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での OS の中央値は、3 剤群で 9.3 カ月（95% CI：6.5、13.8）、2 剤群で 6.1 カ月（95%CI：4.4、8.1）、対照群で 4.7 カ月（95%CI：3.7、6.9）であった。

表 2.7.3.3-38　2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での OS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

投与群	3 剤群 N=78	2 剤群 N=74	対照群 N=76
OS の中央値（カ月） （95%信頼区間）	9.26 (6.51, 13.83)	6.05 (4.40, 8.11)	4.73 (3.68, 6.87)
ハザード比（vs. 対照群） （95%信頼区間）	0.53 (0.34, 0.82)	0.71 (0.46, 1.11)	-
ハザード比（vs. 2 剤群） （95%信頼区間）	0.71 (0.45, 1.14)	-	-

OS：全生存期間
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.11

b） ORR

2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での BICR 判定による ORR を表 2.7.3.3-39 に示した。

2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での確定 ORR は、3 剤群で 13.6%（6/44 名、95%CI：5.2、27.4）、2 剤群で 16.2%（6/37 名、95%CI：6.2、32.0）、対照群で 2.3%（1/44 名、95%CI：0.1、12.0）であった。

表 2.7.3.3-39　2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での BICR 判定による ORR：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

投与群	3 剤群 N=44	2 剤群 N=37	対照群 N=44
ORR、n（%） （95%信頼区間）	6（13.6） （5.2, 27.4）	6（16.2） （6.2, 32.0）	1（2.3） （0.1, 12.0）

BICR：盲検下独立中央評価委員会、ORR：奏効率
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.11

c)　PFS

2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.3-40 に示した。

2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での PFS の中央値は、3 剤群で 4.3 カ月（95% CI：4.0、4.9）、2 剤群で 4.1 カ月（95%CI：2.8、5.6）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.6）であった。

表 2.7.3.3-40　2 レジメン以上の治療歴を有する患者集団での BICR 判定による PFS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

投与群	3 剤群 N=78	2 剤群 N=74	対照群 N=76
PFS の中央値（カ月） （95%信頼区間）	4.30 （3.98, 4.90）	4.14 （2.79, 5.62）	1.48 （1.41, 1.61）
ハザード比（vs. 対照群） （95%信頼区間）	0.38 （0.24, 0.58）	0.39 （0.26, 0.61）	-
ハザード比（vs. 2 剤群） （95%信頼区間）	0.83 （0.54, 1.27）	-	-

BICR：盲検下独立中央評価委員会、PFS：無増悪生存期間
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.10

2.7.3.3.4　効果の寄与

エンコラフェニブ及びビニメチニブの効果の寄与度に関するデータを以下に示す。

2.7.3.3.4.1　非臨床データ

BRAF 遺伝子変異を有する CRC の異種移植モデルにおいて、セツキシマブにエンコラフェニブ又はビニメチニブを併用投与したとき、腫瘍増殖が静止状態に至った。一方、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与では腫瘍が退縮し、2 剤併用投与及び単剤投与と比較して抗腫瘍効果が増大することが確認された。これらの結果から、BRAF

V600E 変異を有する CRC の患者に対するエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの併用投与が支持された。非臨床データの概要は［2.6.2 薬理試験の概要文］に示した。

2.7.3.3.4.2 エンコラフェニブの寄与に関する臨床的な根拠

BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者にエンコラフェニブを単剤投与したとき、一定の効果が示された。CLGX818X2101 試験の用量拡大フェーズでは、BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 18 名にエンコラフェニブ 300 mg QD 又は 450 mg QD を投与した結果、確定 ORR は 5.6%（95%CI：0.1、27.3）であり、PFS の中央値は 4.0 カ月（95%CI：2.3、5.5）であった。CLGX818X2101 試験の有効性の結果の詳細は［5.3.3.2-4.1 11.4.1.2］に示した。

BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者にビニメチニブの RP2D である 45 mg BID を単剤投与したとき、効果は限定的であった。ARRAY-162-111 試験の用量拡大フェーズでは、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者 15 名にビニメチニブ 45 mg BID を投与した。この試験での確定 ORR は 0%であり、PFS の中央値は 1.4 カ月（95%CI：0.7、2.1）であった。ARRAY-162-111 試験の有効性の結果の詳細は［5.3.3.2-2.1 11.3.1］に示した。別の試験でも同様に、BRAF 遺伝子変異を有する進行性 mCRC の被験者に MEK 阻害薬トラメチニブと EGFR 阻害薬パニツムマブを併用投与した場合の効果も限定的であった。この試験では、被験者 31 名中 25 名が 1 次治療又は 2 次治療を受けており、ORR は 0%、PFS の中央値は 2.6 カ月（95%CI：1.4、2.8）であった [3)]。以上の結果から、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者でのビニメチニブの更なる臨床試験は、単剤投与についても EGFR 阻害薬との併用投与についても支持されなかった。

CMEK162X2110 試験の BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者では、エンコラフェニブ又はビニメチニブの単剤投与と比較して、エンコラフェニブ＋ビニメチニブの併用投与の効果が大きいことが示された。この試験の第Ⅰb／Ⅱ相パートでは、BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 16 名を対象に有効性を評価し、エンコラフェニブ 400～600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID を投与した。この試験での確定 ORR は 12.5%であった。CMEK162X2110 試験の有効性の結果の詳細は［5.3.3.2-3.1 11.3.1］に示した。

CLGX818X2103 試験の第Ⅱ相パートで、1 種類以上の標準治療レジメンが施行された BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者にエンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブを併用投与したとき、意義のある効果が示された。被験者 50 名での確定 ORR は 24.0%（95% CI：13.1、38.2）であり、OS の中央値は 9.3 カ月（95%CI：5.8、15.6）、PFS の中央値は 4.2 カ月（95%CI：3.0、5.1）であった。CLGX818X2103 試験の有効性の結果の詳細は［5.3.5.2-1.1 11.3］に示した。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで、1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者にエンコラフェニブ 300 mg QD＋セツキシマブを併用投与したとき、同程度の効果が示された。確定 ORR は 20.4%（95%CI：13.4、29.0）であり、OS の中央値は 8.4 カ月（95%CI：7.5、11.0）、PFS の中央値は 4.2 カ月（95%CI：3.7、5.4）であった。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでの 2 剤併用投与の有効性の結果の詳細は 2.7.3.3.2.12）に示した。

以上のように、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者に対するビニメチニブ単剤投与及び他の MEK 阻害剤＋抗 EGFR モノクローナル抗体の併用投与の効果は限定的であり、臨床的及び倫理的配慮により、ビニメチニブ＋セツキシマブの 2 剤併用投与との比較からはエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与におけるエンコラフェニブの寄与を特定することはできない。しかし、非臨床データ（2.7.3.3.4.1）、エンコラフェニブの曝露と有効性パラメータ（ORR 及び PFS）の間に正の関係があることを示す曝露－反応データ［2.7.2 臨床薬理試験］及び OS の延長に対するエンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤併用投与の意義のある効果（ビニメチニブ＋他の MEK 阻害剤の投与の効果は「最小限」であったのに対し、エンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤併用投与の効果は「中程度」と判断された）（2.7.3.3.2.12））から、エンコラフェニブの寄与が示された。

2.7.3.3.4.3　　ビニメチニブの寄与に関する臨床的な根拠

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群と 2 剤群の比較から、エンコラフェニブ＋セツキシマブの併用投与に対するビニメチニブの寄与の直接的な根拠が示された。

ARRAY-818-302 試験は 3 剤群と 2 剤群の比較を目的としてデザインされた試験ではないが、記述的な有効性解析の結果はいずれの評価項目でも 3 剤群で良好であった。2 剤群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.79（95%CI：0.59、1.06）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡のリスクが 21%減少した（表 2.7.3.3-41）。このことから、エンコラフェニブ＋セツキシマブの併用投与に対するビニメチニブの直接的かつ臨床的に意義のある寄与が示された。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.0 カ月（95%CI：8.0、11.4）、2 剤群で 8.4 カ月（95%CI：7.5、11.0）であり、2 剤群と比較して 3 剤群では OS が 0.6 カ月延長した。6 カ月時点での全生存率は、3 剤群で 70.8%、2 剤群で 65.1%であった。複数の感度分析及び部分集団解析でも 2 剤群と比較して 3 剤群での OS の延長が認められ、主要解析の結果が支持された。

OS の初回解析のデータカットオフ日は、無作為化が完了してからわずか 11 日後であった。そこで、追跡期間がより長期の被験者で OS を評価できるよう、RES（最初に無作為化された 331 例）を対象に事後解析を実施した。この事後解析で、2 剤群に対する 3 剤群の OS の

ハザード比は 0.74（95%CI：0.53、1.04）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡のリスクが 26%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.5 カ月（95% CI：8.1、12.0）、2 剤群で 8.3 カ月（95%CI：6.2、10.7）であり、2 剤群と比較して 3 剤群では OS が 1.2 カ月延長した。6 カ月時点での全生存率は、3 剤群で 72.7%、2 剤群で 63.5%であった。

さらに、BICR 判定による ORR が 2 剤群（20.4%）と比較して 3 剤群（26.1%）で高値であり、BICR 判定による PFS の 2 剤群に対する 3 剤群のハザード比は 0.84（95%CI：0.65、1.09）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 16%減少したことからも、エンコラフェニブ＋セツキシマブの併用投与に対するビニメチニブの直接的かつ臨床的に意義のある寄与が示された。

これらの結果の解釈にはベースライン時の予後不良因子を考慮する必要があり、2 剤群と比較して 3 剤群で被験者の割合が高かった予後不良因子は、肝転移あり（3 剤群：64.3%、2 剤群：60.9%、以下同順）、罹患臓器数が 3 以上（49.1%、46.8%）、CRP 値が 0.01 g/L 超（10 μg/mL 超）（42.4%、35.9%）、CEA 値が 5 μg/L 超（5 ng/mL 超）（79.9%、69.5%）及び CA19-9 値が 35 U/mL 超（71.0%、67.7%）であった（表 2.7.3.3-3 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-9.2］）。

事前に規定した多変量 Cox 回帰分析により OS を評価した結果、上記の因子を含む共変量で調整後の 2 剤群に対する 3 剤群の OS のハザード比が 0.75 であったことから、3 剤併用投与の臨床的ベネフィットに対するビニメチニブの寄与がさらに支持された。

表 2.7.3.3-41　有効性（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

	ARRAY-818-302 (Randomized Phase 3 Portion)	
Efficacy Assessment	**Triplet Arm ENCO + BINI + CETUX**	**Doublet Arm ENCO + CETUX**
OS, median (FAS) (95% CI)	9.0 months (8.0, 11.4)	8.4 months (7.5, 11.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.79 (0.59, 1.06)	
OS, median (Phase 3 Response Efficacy Set)[a] (95% CI)	9.5 months (8.1, 12.0)	8.3 months (6.2, 10.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.74 (0.53, 1.04)	
ORR by BICR (Phase 3 Response Efficacy Set) (95% CI)	26.1% (18.2, 35.3)	20.4% (13.4, 29.0)
DOR by BICR, median (Phase 3 Response Efficacy Set) (95% CI)	4.8 months (3.0, 9.7)	6.1 months (4.1, 8.3)
PFS by BICR, median (FAS) (95% CI)	4.3 months (4.1, 5.2)	4.2 months (3.7, 5.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.84 (0.65, 1.09)	

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; DOR = duration of response; ENCO = encorafenib; FAS = Full Analysis Set; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

[a] Post hoc analysis

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 36; ARRAY-818-302 CSR Table 38; ARRAY-818-302 CSR Table 39; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-4.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 41

これらの結果は、BRAF V600 変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした CMEK162B2301 試験でエンコラフェニブ単剤投与と比較してエンコラフェニブ＋ビニメチニブの併用投与で優れた反応及び高い有効性が得られたことと一致する [4) 5)]。エンコラフェニブ＋ビニメチニブの併用投与に対するビニメチニブの寄与は FDA にも認識されており、エンコラフェニブ単剤投与群が含まれた CMEK162B2301 試験の全般的なデータから、臨床的ベネフィットを最大化するためには両剤が必要であるとの結論に至っている [6)]。

2.7.3.3.5　試験間における有効性の結果の解析

ARRAY-818-302 試験及び CLGX818X2103 試験の全体的な有効性の比較を表 2.7.3.3-42 に示した。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートのデータから、対照群と比較して 3 剤群で、主要評価項目である OS 及び ORR に対する臨床的に意義のあるベネフィットが示された。

PFS、DOR、TTR及びPROなどの他の評価項目においても、同様の傾向が示された。また、2 剤群との比較でも 3 剤群でベネフィットが示され、エンコラフェニブ＋セツキシマブにビニメチニブを追加することで効果が増大することが示唆された。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群と ARRAY-818-302 試験安全性導入パートの CSLI コホートの比較では、被験者数が少ない CSLI コホートで臨床的ベネフィットがより顕著であることが示唆された。ただし、ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでは 28 カ国 221 施設で無作為化された被験者を対象としたのに対し、ARRAY-818-302 試験安全性導入パートでは 5 カ国 9 施設で単一のコホート（SLI コホート又は JSLI コホート）に被験者を登録し、無作為化は実施しなかった。このため、両パートの被験者背景は異なると考えられる。さらに、確定 ORR は無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群と比較して CSLI コホートで顕著に高値であったが、腫瘍径和のベースラインからの最大変化率の waterfall plot［5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-5.3、Figure 6］を確認した結果、腫瘍径和がベースラインから増加又は変化しなかった被験者の割合は 3 剤群で 11.5%、CSLI コホートで 11.4%と同程度であり、ORR の数値上の差ほど実際の臨床的効果の差は顕著ではないことが示唆された。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの 2 剤群と CLGX818X2103 試験の第Ⅱ相パートで 2 剤併用投与を受けた被験者では、適格基準が異なるだけでなく、エンコラフェニブの用量も異なり、ARRAY-818-302 試験では 300 mg QD、CLGX818X2103 試験では 200 mg QD であった。

表 2.7.3.3-42　ARRAY-818-302 試験及び CLGX818X2103 試験における有効性の結果

	ARRAY-818-302				
	Randomized Phase 3			SLI	CLGX818X2103 Phase 2 Dual Combination N = 50
Parameter	ENCO + BINI + CETUX N = 224	ENCO + CETUX N = 220	Control N = 221	CSLI N = 36	
OS, median (95% CI)	9.0 months (8.0, 11.4)	8.4 months (7.5, 11.0)	5.4 months (4.8, 6.6)	15.3 months (9.7, 22.9)	9.3 months (5.8, 15.6)
Confirmed ORR by BICR (95% CI)	26.1%[a] (18.2, 35.3)	20.4%[a] (13.4, 29.0)	1.9%[a] (0.2, 6.6)	41.7% (25.5, 59.2)	22.0% (11.5, 36.0)
DOR by BICR, median (95% CI)	4.8 months[a] (3.0, 9.7)	6.1 months[a] (4.1, 8.3)	not reported[a,b]	8.2 months (2.8, NR)	5.6 months (2.0, NE)
TTR by BICR, median (95% CI)	1.5 months[a] (1.4, 2.0)	1.5 months[a] (1.4, 1.6)	not reported[a,b]	1.5 months (1.4, 1.6)	2.6 months (1.6, 3.0)
PFS by BICR, median (95% CI)	4.3 months (4.1, 5.2)	4.2 months (3.7, 5.4)	1.5 months (1.5, 1.7)	5.6 months (4.4, 9.3)	4.2 months (2.9, 5.4)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CSLI = Combined Safety Lead-in; DOR = duration of response; ENCO = encorafenib; NE = not estimable; NR = not reached; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response

Note: Although Investigator assessments were primary in Study CLGX818X2103 and secondary in the SLI portion of Study ARRAY-818-302, ORR, DOR, TTR and PFS results reported here are by BICR for purposes of comparison.

[a] Phase 3 randomized ORR, DOR and TTR results presented here were based on the Phase 3 Response Efficacy Set.

[b] Two patients in the Control arm (Phase 3 Response Efficacy Set) had confirmed responses (DOR 2.6 and 6.9 months; TTR 1.4 and 1.5 months).

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 58; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-1.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-2.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-3.1.1; ARRAY-818-301 CSR Table 14.2-4.1.1; ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-5.1.1; CLGX818X2103 CSR Table 30; CLGX818X2103 CSR Table 32; CLGX818X2103 CSR Table 33; CLGX818X2103 CSR Table 14.2-1.6.1c; CLGX818X2103 CSR Table 14.2-1.5.1c

2.7.3.4　推奨用量に関連する臨床上の情報

2.7.3.4.1　用量及び投与間隔の選択

セツキシマブを標準の用法・用量で投与する場合、初回用量としてエンコラフェニブ 300 mg QD 及びビニメチニブ 45 mg BID が推奨される。この用量及び投与間隔は、両薬剤の *in vitro*、*in vivo* 及び臨床データに基づいて選択され、その有効性及び忍容性は ARRAY-818-302 試験の 3 剤群で示された。

2.7.3.4.1.1　エンコラフェニブ及びビニメチニブの投与間隔の選択

エンコラフェニブの非臨床データにより、持続的に BRAF を阻害するために連続投与スケジュールを用いることが裏付けられた。がん患者での薬物動態試験において、エンコラフェニブの最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は約 2 時間、消失半減期（T1/2）は約 3.5 時間であった（CMEK162X2110 試験）。生化学アッセイにおける BRAF V600E からのエンコラフェ

ニブの解離半減期は 24 時間超であり、ウォッシュアウト後も持続的な選択的阻害効果が認められた[7]。これらの結果から、エンコラフェニブの半減期が比較的短いにもかかわらず、投与スケジュールとして QD 投与を用いることが支持された。

ビニメチニブの非臨床データにより、持続的に MEK を阻害するために連続投与スケジュールを用いることが裏付けられた［2.6.2 薬理試験の概要文］。健康成人での薬物動態試験において、ビニメチニブの血漿中曝露量は投与量に比例して上昇し、Tmax は 1～2 時間、T1/2 は約 3.5 時間であり、12 時間以内に最小濃度まで減少した。以上の薬物動態の特性により、持続的に MEK を阻害するために十分な血漿中濃度を維持するためには、ビニメチニブの BID 投与が最適であることが示唆された。

2.7.3.4.1.2　　エンコラフェニブ及びビニメチニブの用量の選択

ARRAY-818-302 試験におけるエンコラフェニブ及びビニメチニブの用量は、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫を対象としたエンコラフェニブ単剤療法の第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）、固形がん、胆道がん又は mCRC を対象としたビニメチニブ単剤療法第 I 相試験（ARRAY-162-111 試験）及び BRAF 遺伝子変異を有する mCRC を対象としたエンコラフェニブ及びセツキシマブ±アルペリシブ併用療法の第 I b／II 相試験（CLGX818X2103 試験）に基づいて設定した。

CLGX818X2101 試験において、DLT 数及び減量を必要とする患者数に基づくと、エンコラフェニブは単剤で用いた場合、300 mg QD が推奨用法・用量であり、450 mg QD は MTD を上回る可能性が示唆された。

CLGX818X2103 試験の第 I b 相パートにおいて、セツキシマブの標準的な用法・用量（初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）にエンコラフェニブ 100 mg QD、200 mg QD、400 mg QD 及び 450 mg QD を併用することの忍容性及び安全性を検討した結果、いずれの併用用量においても MTD には達しなかった。DLT の発現率、その他の安全性データ、薬物動態データを考慮し、エンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法におけるエンコラフェニブの推奨用法・用量は、400 mg QD と結論付けられた。

CLGX818X2101 試験において単剤投与時のエンコラフェニブの推奨用法・用量が 300 mg QD であったこと、CLGX818X2103 試験においてセツキシマブ併用時のエンコラフェニブの推奨用法・用量は 400 mg QD と結論付けられたものの評価例数が少なかったことから、セツキシマブ併用時の安全性に配慮した結果、ARRAY-818-302 試験で用いるエンコラフェニブの用法・用量として 400 mg QD ではなく 300 mg QD がより適切であると判断し設定した。

また、ARRAY-162-111 試験においてビニメチニブ単剤の忍容性及び安全性を評価した結果、45 mg BID がその後の臨床試験での評価に用いる用法・用量として支持された。よって、ARRAY-818-302 試験で用いるビニメチニブの用法・用量は 45 mg BID とした。

一方、2.7.3.4.1 で述べたエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法の用法・用量を用いるにあたり、エンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法にビニメチニブを併用することによる被験者の忍容性に関する情報が十分に得られていなかったため、ARRAY-818-302 試験では無作為化第Ⅲ相パートの前に SLI を設定し [7]、エンコラフェニブ（300 mg QD）、ビニメチニブ（45 mg BID）及びセツキシマブ（初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）の併用療法の忍容性を評価することとした。SLI の結果、3 剤併用療法の忍容性及び安全性が確認されたことから、無作為化第Ⅲ相パートでは、SLI と同じ用法・用量を用いることとした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続は、ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パートでの PFS 及び DOR に基づき評価した。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで、FAS での BICR 判定による PFS の中央値は、3 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.1、5.2）、2 剤群で 4.2 カ月（95%CI：3.7、5.4）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.5、1.7）であり、対照群と比較して 3 剤群及び 2 剤群で PFS の延長が認められた（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）（2.7.3.3.2.11）（5）、2.7.3.3.2.12）（4））。4 カ月時点の無増悪生存率は、対照群で 23.0%に対し、3 剤群では 62.9%、2 剤群では 57.6%であった。6 カ月時点の無増悪生存率は、対照群で 12.4%に対し、3 剤群では 31.3%、2 剤群では 32.8%であった。ARRAY-818-302 試験安全性導入パートでは、有効性の評価が可能であったすべての被験者の PFS の中央値は 5.6 カ月（95%CI：4.4、9.3）であり［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.5］、4 カ月時点及び 6 カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 80.0%及び 48.6%であった。実施医療機関の医師判定による PFS の解析でも同様の結果が得られた。

これらの結論は DOR の解析結果により裏付けられた。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、3 剤群で 4.8 カ月（95%CI：3.0、9.7）、2 剤群で 6.1 カ月（95%CI：4.1、8.3）であった。対照群の確定奏効例は 2 名であり、DOR はそれぞれ 2.6 カ月及び 6.9 カ月であった。DOR が 6 カ月以上の確定奏効例の割合は、3 剤群で 24.1%、2 剤群で 43.5%であった（2.7.3.3.2.11）（4）、2.7.3.3.2.12）（3））。ARRAY-818-302 試験安全性導入パートでは、BICR 判定による DOR の中央値は 8.2 カ月（95%CI：2.8、未達）であり、DOR が 6 カ月以

上の確定奏効例の割合は 66.7%であった（2.7.3.3.2.22））。実施医療機関の医師判定による DOR の解析でも同様の結果が得られた。

2.7.3.5.1 離脱症状及び反跳作用

離脱症状及び反跳作用に関する新たな情報は得られていない。離脱症状及び反跳作用を評価するための臨床試験は実施されていない。

2.7.3.6 日本人被験者での有効性の結果

本項では、ARRAY-818-302 試験の主要解析のデータカットオフ日である 2019 年 2 月 11 日時点における日本人被験者での有効性の結果について記載した。

2.7.3.6.1 試験対象集団

2.7.3.6.1.1 被験者の内訳

日本人被験者における被験者の内訳を表 2.7.3.6-1 に要約した。

無作為化第Ⅲ相パートでは、無作為化した被験者は 3 剤群で 3 名、2 剤群で 6 名、対照群で 11 名であり、いずれも治験薬の投与を受けた。データカットオフ日時点で腫瘍評価の追跡調査を継続していた被験者は、3 剤群で 2 名（66.7%）、2 剤群で 4 名（66.7%）、対照群で 3 名（27.3%）認められた。腫瘍評価の追跡調査中止の主な理由は、疾患進行（3 剤群：33.3%、2 剤群：16.7%、対照群：72.7%）であった。データカットオフ日時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、3 剤群で 2 名（66.7%）、2 剤群で 5 名（83.3%）、対照群で 10 名（90.9%）であった。

安全性導入パートでは、7 名を登録し、すべての被験者に治験薬が投与された。データカットオフ日時点で腫瘍評価の追跡調査を継続していた被験者は 3 名（42.9%）認められた。腫瘍評価の追跡調査中止の主な理由は、疾患進行（42.9%）であった。データカットオフ日時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、5 名（71.4%）であった。

表 2.7.3.6-1　日本人被験者における被験者の内訳：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized and CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Portion			
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=10)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=7)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)	Phase 3 Total (N=20)
Randomized, Not Treated[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment Ongoing	5 (50.0)	3 (42.9)	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (27.3)	9 (45.0)
Treatment Discontinued	5 (50.0)	4 (57.1)	1 (33.3)	2 (33.3)	8 (72.7)	11 (55.0)
Progressive Disease	4 (40.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	1 (16.7)	7 (63.6)	9 (45.0)
Changes In The Patient's Condition Or Development Of An Intercurrent Illness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.0)
Dose Interruption Of > 28 Consecutive Days (Encorafenib Or Binimetinib) Or 2 Missed Consecutive Irinotecan, 5-Fu, Or Fa Or >4 Missed Consecutive Cetuximab Doses	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
Withdrawal Of Consent	1 (10.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tumor Assessment Follow-up Ongoing	5 (50.0)	3 (42.9)	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (27.3)	9 (45.0)
Tumor Assessment Follow-up Discontinued	5 (50.0)	4 (57.1)	1 (33.3)	2 (33.3)	8 (72.7)	11 (55.0)
Progressive Disease	4 (40.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	1 (16.7)	8 (72.7)	10 (50.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.0)
Physician Decision	1 (10.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Survival Follow-up Ongoing	7 (70.0)	5 (71.4)	2 (66.7)	5 (83.3)	10 (90.9)	17 (85.0)
Study Discontinued	3 (30.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (9.1)	3 (15.0)
Death	3 (30.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (9.1)	3 (15.0)

[a] CSLI patients are not included.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.1-1.3.2

2.7.3.6.1.2 人口統計学的特性

日本人被験者における FAS でのベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-2 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでは、女性の割合は、3 剤群で 33.3%、2 剤群で 66.7%、対照群で 81.8%であった。被験者の 65.0%が 65 歳未満であり、年齢の中央値は 60 歳であった。

安全性導入パートでは、年齢の中央値は 65 歳であり、女性の割合は 71.4%であった。

表 2.7.3.6-2　日本人被験者における人口統計学的特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized and CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Portion			
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=10)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=7)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)	Phase 3 Total (N=20)
Region- n (%)						
Rest of World	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Race- n (%)						
Asian	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Japanese	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Ethnicity- n (%)						
Not Hispanic or Latino	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Sex- n (%)						
M	4 (40.0)	2 (28.6)	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (18.2)	6 (30.0)
F	6 (60.0)	5 (71.4)	1 (33.3)	4 (66.7)	9 (81.8)	14 (70.0)
Age (years)						
N	10	7	3	6	11	20
Mean	59.3	58.9	60.3	61.2	56.8	58.7
SD	13.22	14.92	10.79	11.44	11.78	11.14
Median	65	65	65	62	59	60
Min, Max	36, 74	36, 74	48, 68	47, 76	39, 74	39, 76
Age Category- n (%)						
<65 years	4 (40.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	4 (66.7)	8 (72.7)	13 (65.0)
65 to <75	6 (60.0)	4 (57.1)	2 (66.7)	1 (16.7)	3 (27.3)	6 (30.0)
>=75 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.0)

表 2.7.3.6-2　日本人被験者における人口統計学的特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）（続き）
解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized and CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Portion			
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=10)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=7)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)	Phase 3 Total (N=20)
Height (cm)						
N	10	7	3	6	11	20
Mean	158.3	155.2	165.5	160.8	160.5	161.3
SD	10.38	9.60	9.79	9.92	5.50	7.43
Median	153.6	152.8	171.0	158.0	159.7	159.7
Min, Max	146.5, 171.3	146.5, 171.0	154.2, 171.3	148.8, 174.0	153.3, 170.0	148.8, 174.0
Weight (kg)						
N	10	7	3	6	11	20
Mean	56.3	54.4	60.6	56.8	55.2	56.5
SD	12.70	11.33	17.35	13.41	14.58	13.95
Median	56.0	52.5	69.6	59.6	51.9	54.6
Min, Max	36.9, 71.6	36.9, 68.3	40.6, 71.6	40.2, 73.6	39.5, 86.4	39.5, 86.4
BSA (m^2)						
N	10	7	3	6	11	20
Mean	1.56	1.52	1.66	1.59	1.56	1.58
SD	0.214	0.187	0.280	0.213	0.185	0.199
Median	1.57	1.48	1.82	1.56	1.53	1.55
Min, Max	1.24, 1.83	1.24, 1.75	1.34, 1.83	1.34, 1.86	1.35, 1.89	1.34, 1.89

DuBois and DuBois formula was used to calculate body surface area
Mexico is categorized in 'Rest of World' region rather than 'North America' due to its use of EU-approved source of cetuximab.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.1.2

2.7.3.6.1.3 ベースライン時の疾患特性

日本人被験者における FAS でのベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.6-3 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでは、ベースライン時の ECOG Performance status が 0 の被験者は 15 名（75.0%）、1 の被験者は 5 名（25.0%）であり、2 の被験者は認められなかった。腫瘍の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は、3 剤群で 66.7%、2 剤群で 66.7%、対照群で 72.7%であった。被験者の 75.0%が原発部位を完全切除していた。実施医療機関による判定では 95.0%、BICR 判定では 90.0%の被験者がベースライン時に測定可能病変を有していた。

安全性導入パートでは、ベースライン時の ECOG Performance status が 0 の被験者は 5 名（71.4%）、1 の被験者は 2 名（28.6%）であった。腫瘍の原発部位が右側結腸であった被験者の割合は 71.4%であり、被験者の 71.4%が原発部位を完全切除していた。実施医療機関による判定及び BICR 判定のいずれの場合でもすべての被験者がベースライン時に測定可能病変を有していた。

表 2.7.3.6-3　日本人被験者におけるベースライン時の疾患特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

Characteristics	Randomized and CSLI (Pooled) ENCO+ BINI+ CETUX (N=10)	CSLI ENCO+ BINI+ CETUX (N=7)	Randomized Portion ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	Randomized Portion ENCO+ CETUX (N=6)	Randomized Portion Control (N=11)	Randomized Portion Phase 3 Total (N=20)
ECOG PS at Baseline- n (%)						
0	6 (60.0)	5 (71.4)	1 (33.3)	5 (83.3)	9 (81.8)	15 (75.0)
1	4 (40.0)	2 (28.6)	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (18.2)	5 (25.0)
Stage at Study Entry- n (%)						
Stage IV	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Primary Tumor Location- n (%)						
Left Colon	2 (20.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (9.1)	2 (10.0)
Right Colon	7 (70.0)	5 (71.4)	2 (66.7)	4 (66.7)	8 (72.7)	14 (70.0)
Left and Right Colon	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
Unknown	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (9.1)	3 (15.0)
Primary Tumor Removed- n (%)						
Completely Resected	7 (70.0)	5 (71.4)	2 (66.7)	5 (83.3)	8 (72.7)	15 (75.0)
Partially Resected or Unresected	3 (30.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (27.3)	5 (25.0)
Number of Prior Systemic Regimens for Metastatic Disease- n (%)						
1	4 (40.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	3 (50.0)	7 (63.6)	10 (50.0)
2	6 (60.0)	3 (42.9)	3 (100.0)	3 (50.0)	4 (36.4)	10 (50.0)
Number of Organs Involved						
n	10	7	3	6	11	20
Mean	3	3	3	2	3	3
SD	1.3	1.3	1.5	0.8	1.0	1.0
Median	3	2	3	3	3	3
Min, Max	1, 5	1, 5	1, 4	1, 3	1, 4	1, 4
Number of Organs Involved- n (%)						
<=2	5 (50.0)	4 (57.1)	1 (33.3)	3 (50.0)	5 (45.5)	9 (45.0)
3+	5 (50.0)	3 (42.9)	2 (66.7)	3 (50.0)	6 (54.5)	11 (55.0)

表 2.7.3.6-3　日本人被験者におけるベースライン時の疾患特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）（続き 1）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized and CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Portion			
Characteristics	ENCO+ BINI+ CETUX (N=10)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=7)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)	Phase 3 Total (N=20)
Liver Metastases- n (%)						
No	4 (40.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	1 (16.7)	7 (63.6)	9 (45.0)
Yes	6 (60.0)	4 (57.1)	2 (66.7)	5 (83.3)	4 (36.4)	11 (55.0)
Only Liver Metastases- n (%)						
No	9 (90.0)	7 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	10 (90.9)	17 (85.0)
Yes	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (9.1)	3 (15.0)
Lung Metastases- n (%)						
No	8 (80.0)	6 (85.7)	2 (66.7)	5 (83.3)	9 (81.8)	16 (80.0)
Yes	2 (20.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (18.2)	4 (20.0)
Lymph Node Metastases- n (%)						
No	6 (60.0)	4 (57.1)	2 (66.7)	2 (33.3)	6 (54.5)	10 (50.0)
Yes	4 (40.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (45.5)	10 (50.0)
Peritoneum/Omentum Metastases- n (%)						
No	3 (30.0)	1 (14.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (27.3)	8 (40.0)
Yes	7 (70.0)	6 (85.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	8 (72.7)	12 (60.0)
Disease Type (per local assessment)- n (%)						
Measurable Disease	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	10 (90.9)	19 (95.0)
Non-measurable Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
Disease Type (per central assessment)- n (%)						
Measurable Disease	9 (90.0)	7 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	11 (100.0)	18 (90.0)
Non-measurable Disease	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (10.0)

表 2.7.3.6-3　日本人被験者におけるベースライン時の疾患特性：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）（続き 2）

解析対象集団：Full Analysis Set

Characteristics	Randomized and CSLI (Pooled) ENCO+ BINI+ CETUX (N=10)	CSLI ENCO+ BINI+ CETUX (N=7)	Randomized Portion ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	Randomized Portion ENCO+ CETUX (N=6)	Randomized Portion Control (N=11)	Randomized Portion Phase 3 Total (N=20)
MSI Status (IHC)- n (%)						
Missing	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
MSI Status (PCR)- n (%)						
Abnormal High	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (15.0)
Normal	9 (90.0)	7 (100.0)	2 (66.7)	4 (66.7)	11 (100.0)	17 (85.0)
CEA						
Baseline Value > 5 ug/L	8 (80.0)	6 (85.7)	2 (66.7)	6 (100.0)	7 (63.6)	15 (75.0)
Baseline Value <= 5 ug/L	2 (20.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	4 (36.4)	5 (25.0)
CEA at Baseline (ug/L)						
n	10	7	3	6	11	20
Mean	40.6	14.0	102.8	95.5	19.5	54.8
SD	85.74	11.69	156.19	135.36	17.51	95.70
Median	11.7	5.9	23.4	20.7	16.9	20.6
Min, Max	2.2, 282.7	4.5, 32.9	2.2, 282.7	9.6, 342.6	1.1, 46.0	1.1, 342.6
CRP						
Baseline Value > .01 g/L	2 (20.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (9.1)	2 (10.0)
Baseline Value <=.01 g/L	8 (80.0)	5 (71.4)	3 (100.0)	5 (83.3)	10 (90.9)	18 (90.0)
CRP at Baseline (g/L)						
n	10	7	3	6	11	20
Mean	0.01177	0.01587	0.00220	0.05847	0.00418	0.02017
SD	0.020742	0.024053	0.002103	0.136993	0.007565	0.075043
Median	0.00270	0.00305	0.00107	0.00101	0.00096	0.00102
Min, Max	0.00055, 0.05810	0.00055, 0.05810	0.00091, 0.00463	0.00037, 0.33800	0.00028, 0.02530	0.00028, 0.33800

Disease type based on target and non-target lesions at baseline.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.2.2

2.7.3.6.1.4 治療歴

日本人被験者における FAS での全身性抗腫瘍薬による治療歴を表 2.7.3.6-4 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでは、全身性抗腫瘍薬による前治療のレジメン数は、1 レジメンの被験者が 10 名（50.0%）、2 レジメンの被験者が 10 名（50.0%）であった。被験者の 70.0%にイリノテカンによる治療歴があり、90.0%にオキサリプラチンによる治療歴があった。

安全性導入パートでは、全身性抗腫瘍薬による前治療のレジメン数は、1 レジメンの被験者が 4 名（57.1%）、2 レジメンの被験者が 3 名（42.9%）であった。被験者の 71.4%にイリノテカンによる治療歴があり、85.7%にオキサリプラチンによる治療歴があった。

表 2.7.3.6-4　日本人被験者における全身性抗腫瘍薬による治療歴：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized and CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Portion			
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=10)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=7)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)	Phase 3 Total (N=20)
Any prior systemic anticancer therapy	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Number of Prior Systemic Regimens for Metastatic Disease- n (%)						
1	4 (40.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	3 (50.0)	7 (63.6)	10 (50.0)
2	6 (60.0)	3 (42.9)	3 (100.0)	3 (50.0)	4 (36.4)	10 (50.0)
Prior Irinotecan Use						
Yes	8 (80.0)	5 (71.4)	3 (100.0)	4 (66.7)	7 (63.6)	14 (70.0)
No	2 (20.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (36.4)	6 (30.0)
Prior Oxaliplatin Use						
Yes	8 (80.0)	6 (85.7)	2 (66.7)	6 (100.0)	10 (90.9)	18 (90.0)
No	2 (20.0)	1 (14.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
Best Response (at last prior regimen)- n (%)						
Complete Response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response	3 (30.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	3 (50.0)	4 (36.4)	7 (35.0)
Stable Disease	1 (10.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (45.5)	6 (30.0)
Disease Progression	4 (40.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (10.0)
Not Evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown or N/A	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (18.2)	5 (25.0)
Indication- n (%)						
Neoadjuvant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
Adjuvant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.0)
Maintenance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Locally Advanced	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Advanced/Metastatic Disease	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3.6-4　日本人被験者における全身性抗腫瘍薬による治療歴：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート及び安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）（続き）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized and CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Portion			
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=10)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=7)	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)	Phase 3 Total (N=20)
Type of Treatment- n (%)						
Chemotherapy	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Chemoradiotherapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hormonal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Biologic	10 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	10 (90.9)	18 (90.0)
Targeted Therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

For Indication and Type of Treatment a patient may be counted in more than one category.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.1-3.9.2

2.7.3.6.2 有効性の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

2.7.3.6.2.1 OS

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における OS の結果を表 2.7.3.6-5 に、OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-1 に、OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-2 に、OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-3 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 7.1 カ月（95%CI：未達、未達）、2 剤群で未達（95%CI：2.1、未達）、対照群で未達（95%CI：2.0、未達）であった。6 カ月時点の全生存率は、3 剤群で 100.0%、2 剤群で未達、対照群で 88.9%であった。

表 2.7.3.6-5　日本人被験者における OS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

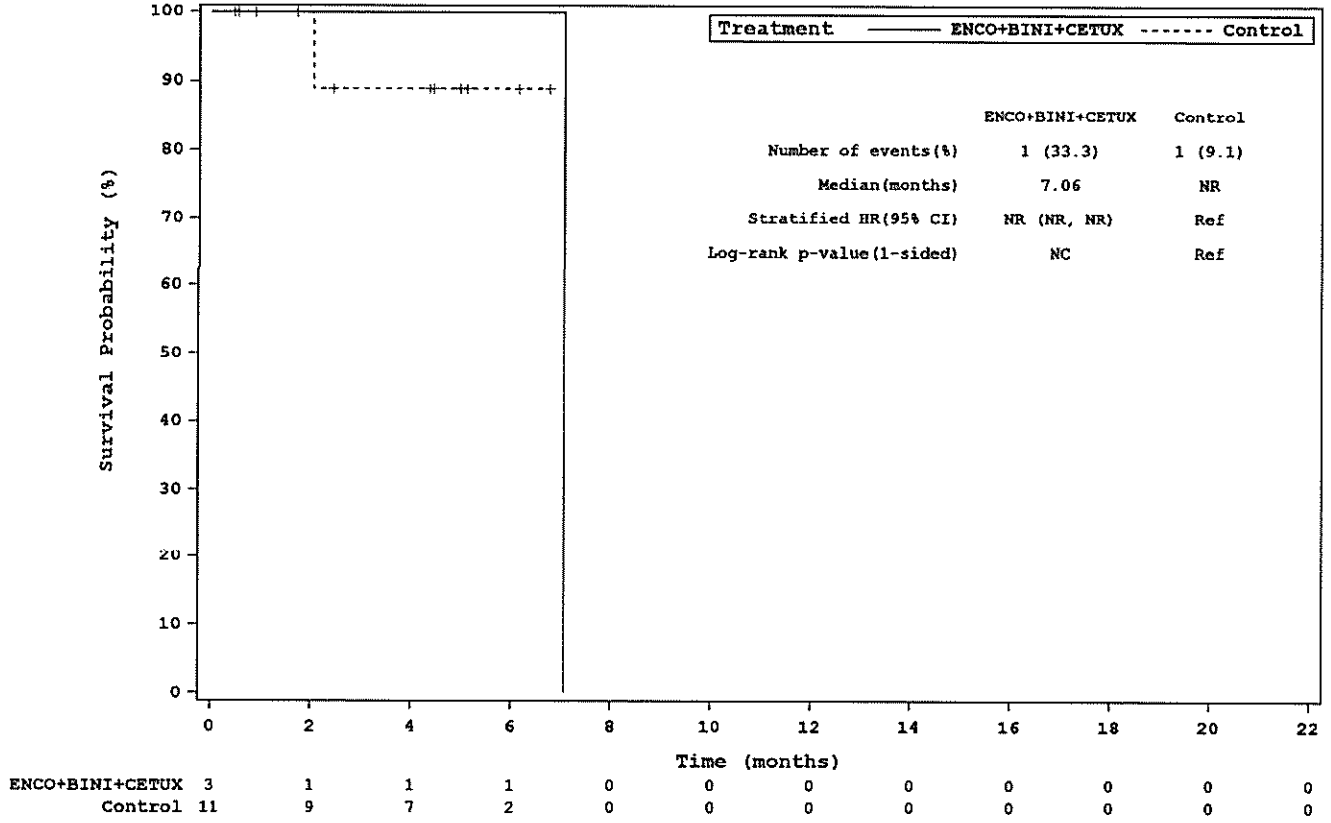
解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Portion		
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	1/3 (33.3)	1/6 (16.7)	1/11 (9.1)
Percentiles (95% CI), months			
25th	7.06 (NR, NR)	NR (2.14, NR)	NR (2.04, NR)
Median (50th)	7.06 (NR, NR)	NR (2.14, NR)	NR (2.04, NR)
75th	7.06 (NR, NR)	NR (2.14, NR)	NR (NR, NR)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	NR (NR, NR)	1.58 (0.09, 27.19)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,c]	NC	0.6248	
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[a]	0.00 (0.00, NR)	1.70 (0.11, 27.16)	
Unstratified Log-rank (1-sided) p-value[a]	0.3694	0.6474	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	0.00 (0.00, NR)		
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[b,c]	0.1587		
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.00 (0.00, NR)		
Unstratified Log-rank (1-sided) p-value[b]	0.3274		
Survival Probability Estimates, % (95% CI)			
2 months	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
4 months	100.0 (100.0, 100.0)	NR (NR, NR)	88.9 (43.3, 98.4)
6 months	100.0 (100.0, 100.0)	NR (NR, NR)	88.9 (43.3, 98.4)
8 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
10 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
12 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
14 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.
[b] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.
[c] Stratified by ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.1.2

図 2.7.3.6-1　日本人被験者における OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

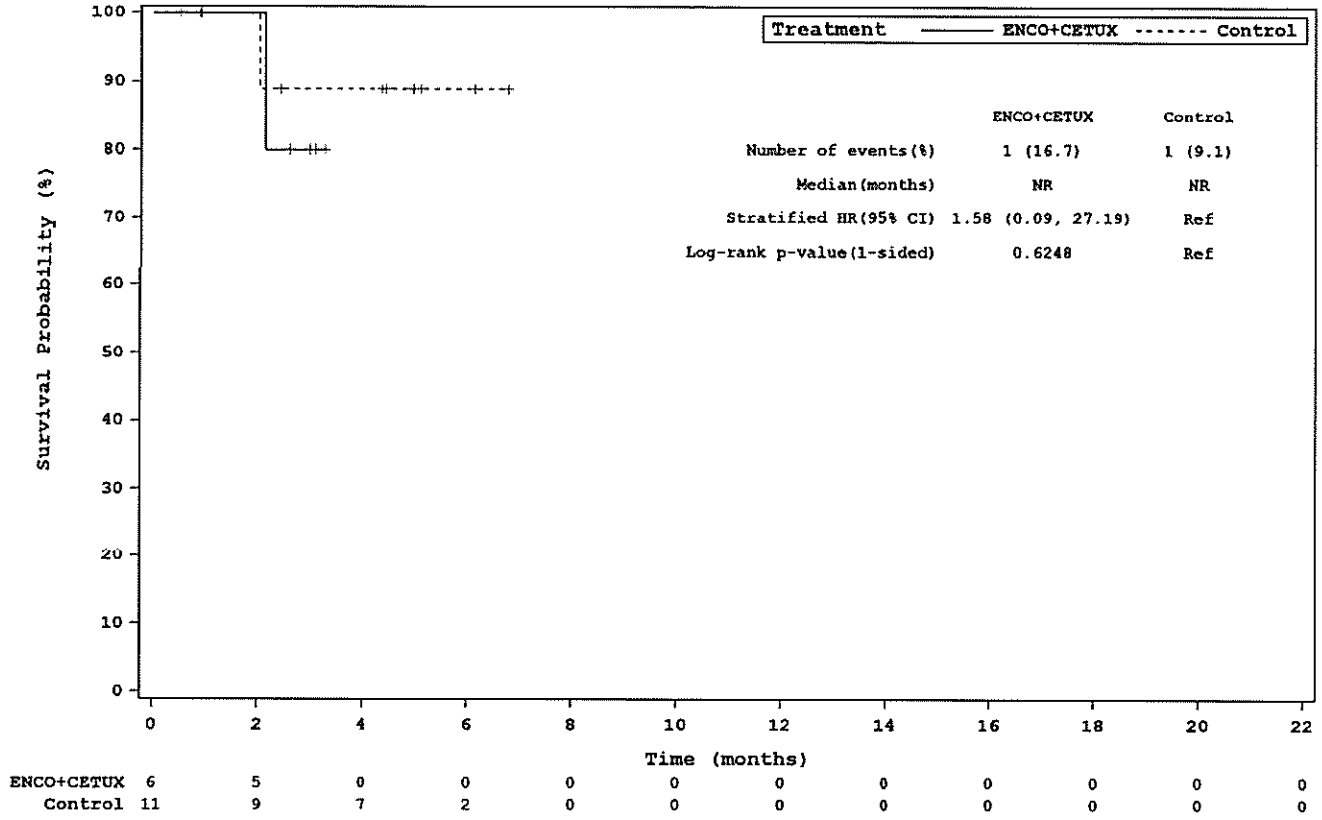
解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-2.1.2

図 2.7.3.6-2　日本人被験者における OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

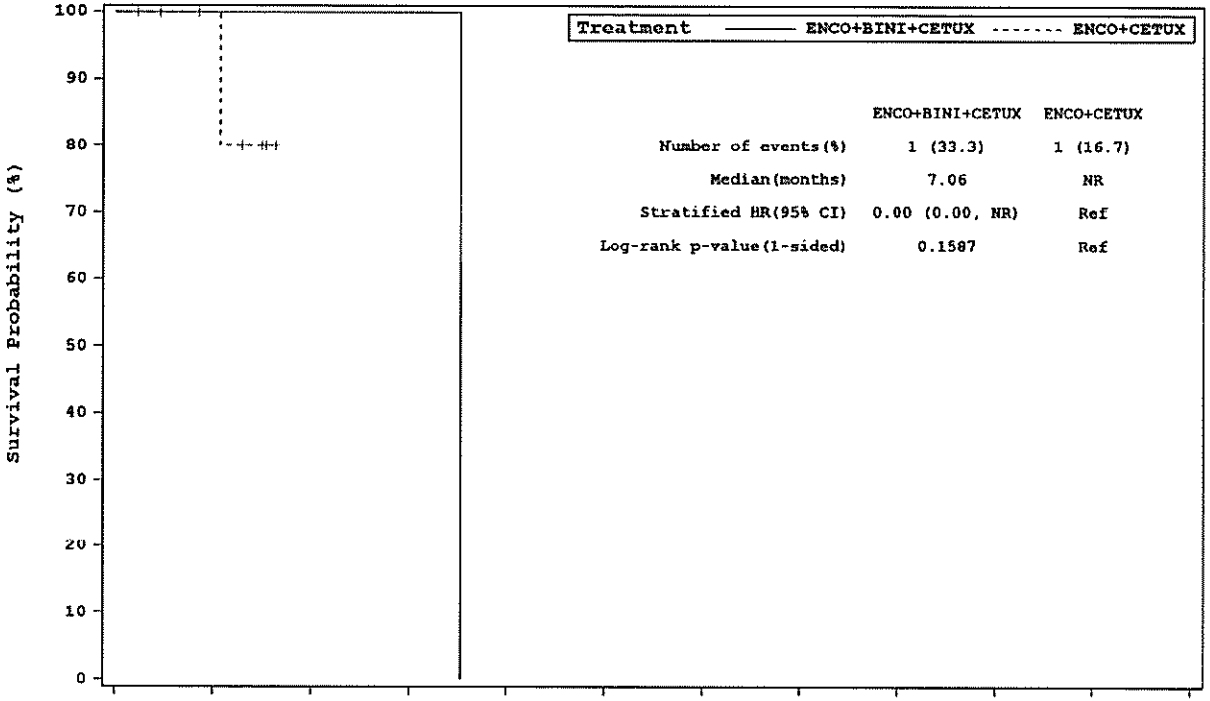
解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-2.3.2

図 2.7.3.6-3　日本人被験者における OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-2.5.2

2.7.3.6.2.2 BICR 判定による ORR

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.6-6 に示した。

いずれの投与群においても BICR 判定による確定奏効例は認められなかった。

表 2.7.3.6-6　日本人被験者における BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Portion		
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)			
Complete Response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stable Disease	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (18.2)
Progressive Disease	0 (0.0)	2 (33.3)	7 (63.6)
Non-CR/Non-PD[b]	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Evaluable	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (18.2)
Confirmed Objective Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
95% CI[g]	(0.0, 70.8)	(0.0, 45.9)	(0.0, 28.5)
99% CI[g]	(0.0, 82.9)	(0.0, 58.6)	(0.0, 38.2)
P-value (stratified)[c,e]	NC	NC	
P-value (stratified)[d,e]	NC		
P-value (unstratified)[c,f]	NC	NC	
P-value (unstratified)[d,f]	NC		
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-PD/Non-CR), n (%)	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (18.2)
95% CI[g]	(9.4, 99.2)	(4.3, 77.7)	(2.3, 51.8)
99% CI[g]	(4.1, 99.8)	(1.9, 85.6)	(1.0, 60.8)

[a] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions
[c] Reference group for comparisons is 'Control'.
[d] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.
[e] Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization. The p-values are 1-sided.
[f] P-value calculated using Chi-squared test. The p-values are 1-sided.
[g] Confidence intervals were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.2.2

2.7.3.6.2.3 実施医療機関の医師判定による ORR

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR の要約を表 2.7.3.6-7 に示した。

実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群及び 2 剤群では認められず、対照群で 9.1%（95%CI：0.2、41.3）であった。

表 2.7.3.6-7　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Portion		
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)			
Complete Response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Stable Disease	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (18.2)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (63.6)
Non-CR/Non-PD[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Evaluable	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (9.1)
Confirmed Objective Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
95% CI[g]	(0.0, 70.8)	(0.0, 45.9)	(0.2, 41.3)
99% CI[g]	(0.0, 82.9)	(0.0, 58.6)	(0.0, 50.9)
P-value (stratified)[c,e]	NC	0.7602	
P-value (stratified)[d,e]	NC		
P-value (unstratified)[c,f]	0.7061	0.7768	
P-value (unstratified)[d,f]	NC		
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-PD/Non-CR), n (%)	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (27.3)
95% CI[g]	(9.4, 99.2)	(11.8, 88.2)	(6.0, 61.0)
99% CI[g]	(4.1, 99.8)	(6.6, 93.4)	(3.3, 69.3)

[a] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions
[c] Reference group for comparisons is 'Control'.
[d] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.
[e] Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization. The p-values are 1-sided.
[f] P-value calculated using Chi-squared test. The p-values are 1-sided.
[g] Confidence intervals were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.13.2

2.7.3.6.2.4 DOR 及び TTR

1) DOR

BICR 判定による確定奏効例は認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.2.2］。実施医療機関の医師判定による確定奏効は、対照群で 1 例に認められ、3 剤群及び 2 剤群では認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.5.2］。

2) TTR

BICR 判定による確定奏効例は認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-5.2.2］。実施医療機関の医師判定による確定奏効は、対照群で 1 例に認められ、3 剤群及び 2 剤群では認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-5.5.2］。

2.7.3.6.2.5 PFS

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.6-8 に、PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-4 に、PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-5 に、PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.6-6 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による PFS の中央値は、3 剤群で 4.2 カ月（95%CI：未達、未達）、2 剤群で未達（95%CI：1.3、未達）、対照群で 1.4 カ月（95% CI：1.0、2.0）であった。4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 100.0%、2 剤群で未達、対照群で 11.1%であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.1.2］。

表 2.7.3.6-8　日本人被験者における BICR 判定による PFS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

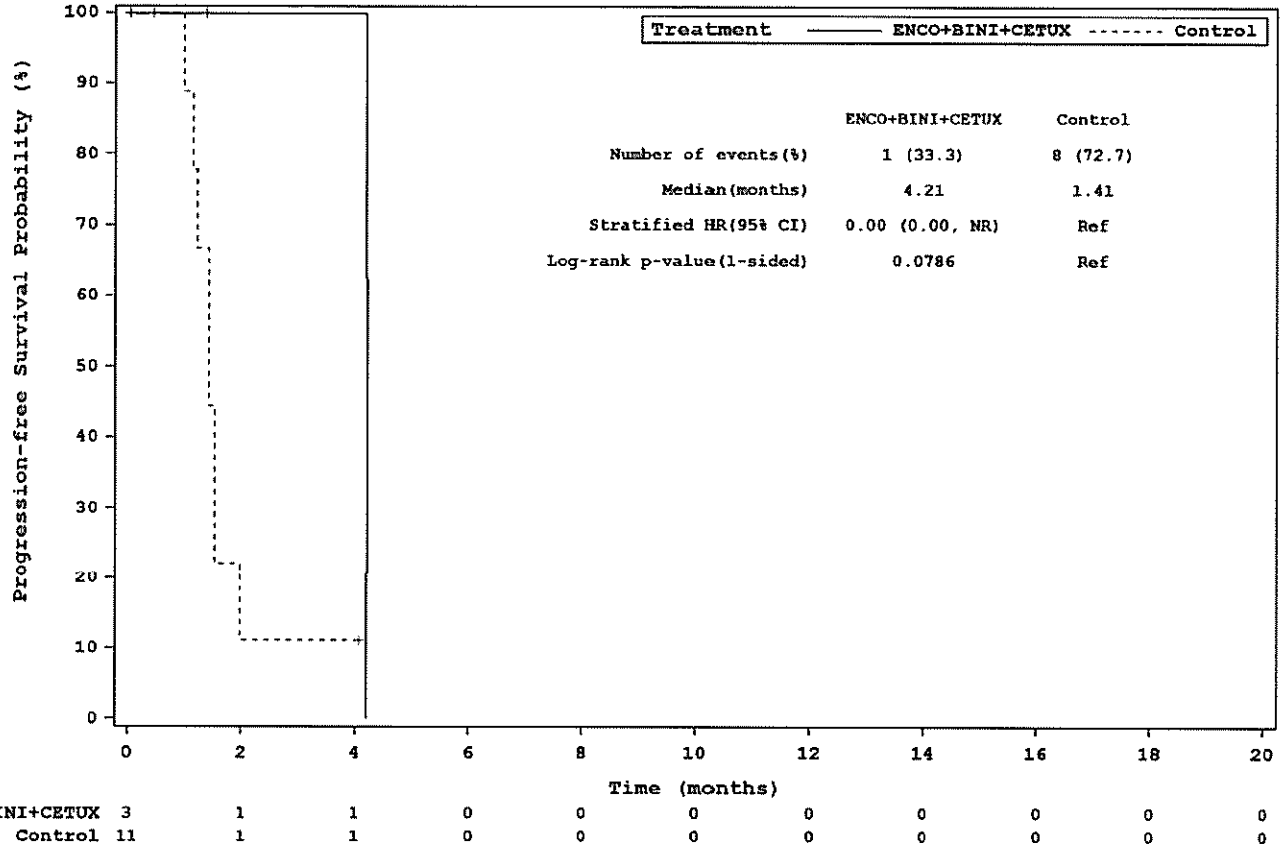
解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Portion		
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	1/3 (33.3)	2/6 (33.3)	8/11 (72.7)
Progression	1/3 (33.3)	2/6 (33.3)	8/11 (72.7)
Percentiles (95% CI), months			
25th	4.21 (NR, NR)	1.36 (1.25, NR)	1.22 (0.99, 1.41)
Median (50th)	4.21 (NR, NR)	NR (1.25, NR)	1.41 (0.99, 1.97)
75th	4.21 (NR, NR)	NR (1.25, NR)	1.51 (1.41, NR)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	0.00 (0.00, NR)	0.22 (0.03, 1.82)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,c]	0.0786	0.0626	
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[a]	0.00 (0.00, NR)	0.38 (0.08, 1.81)	
Unstratified Log-rank (1-sided) p-value[a]	0.0649	0.1093	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	0.00 (0.00, NR)		
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[b,c]	0.1587		
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.00 (0.00, NR)		
Unstratified Log-rank (1-sided) p-value[b]	0.1811		
Patients Event-free Probability Estimates, % (95% CI)			
2 months	100.0 (100.0, 100.0)	50.0 (5.8, 84.5)	11.1 (0.6, 38.8)
4 months	100.0 (100.0, 100.0)	NR (NR, NR)	11.1 (0.6, 38.8)
6 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
8 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
10 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
12 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
14 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.
[b] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.
[c] Stratified by ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.1.2

図 2.7.3.6-4　日本人被験者における BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

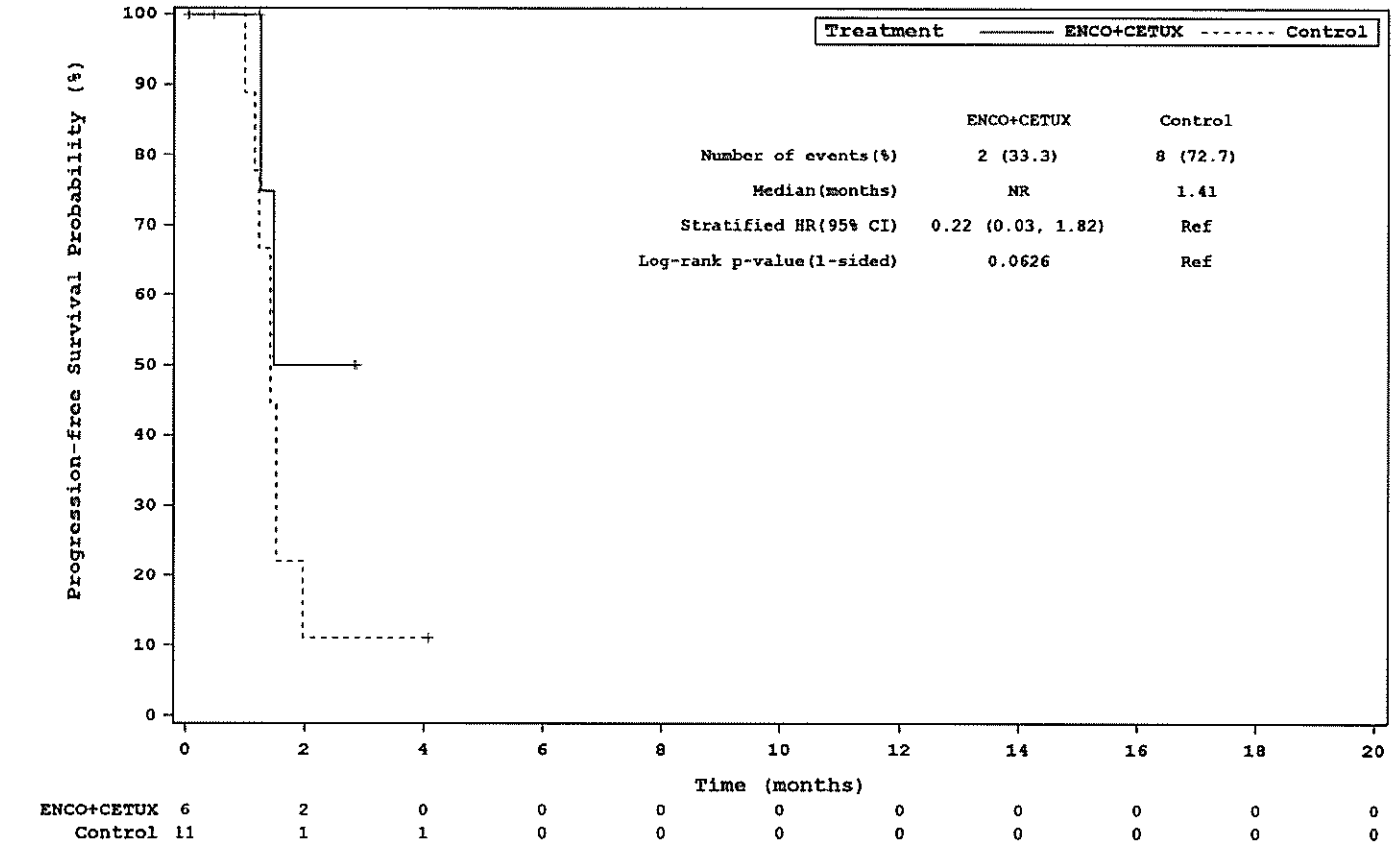
解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-3.1.2

図 2.7.3.6-5　日本人被験者における BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

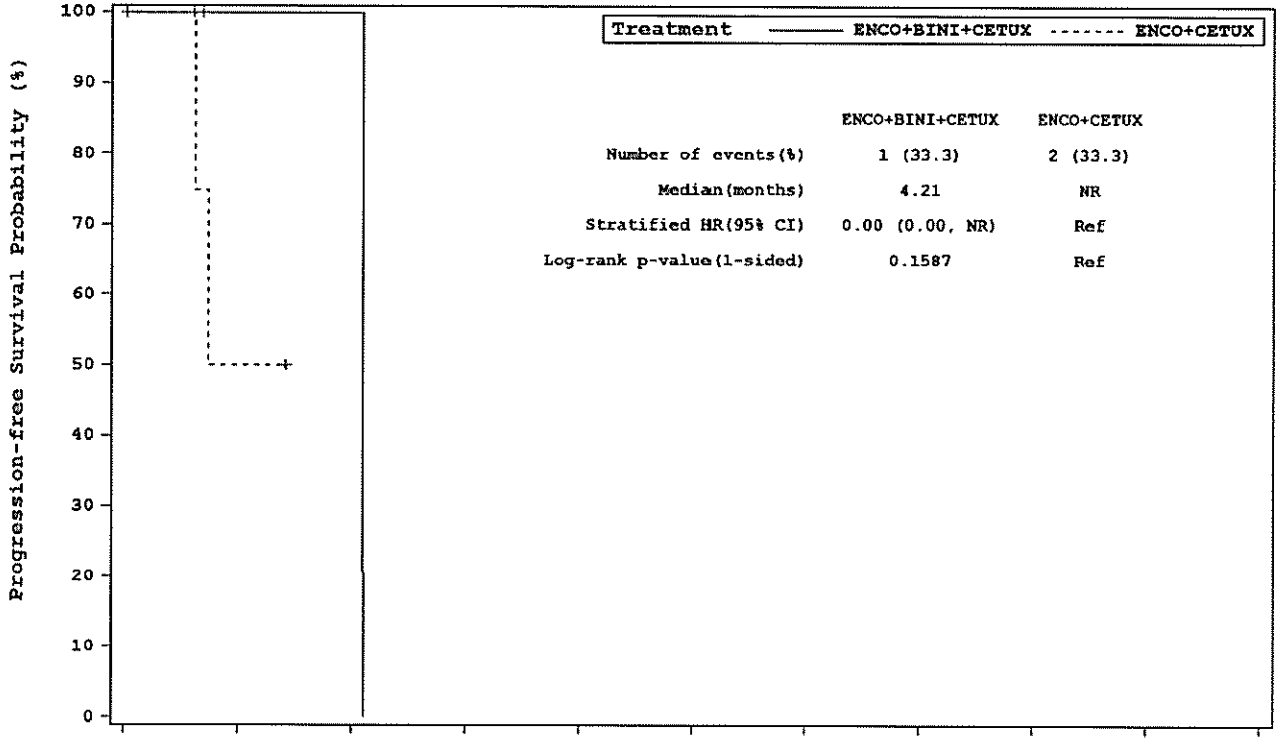
解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-3.2.2

図 2.7.3.6-6　日本人被験者における BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.1 Figure 14.2-3.3.2

2.7.3.6.3 有効性の結果：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート（日本人）

安全性導入パートの有効性の結果の詳細を以下に示し、要約を表 2.7.3.6-9 に示した。

表 2.7.3.6-9 有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート（日本人）

（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Safety Lead-in Efficacy Set

Efficacy Parameter	Results N=7
Confirmed ORR by Investigator (95% CI)[a]	57.1% (18.4, 90.1)
Confirmed ORR by BICR (95% CI)[a]	42.9% (9.9, 81.6)
DOR by Investigator, median (95% CI)[b]	NR (6.5, NR)
DOR by BICR, median (95% CI)[b]	7.2 (6.5, NR)
TTR by Investigator, median (95% CI)[b]	2.6 (1.5, NR)
TTR by BICR, median (95% CI)[b]	NR (1.6, NR)
PFS by Investigator, median (95% CI)[a]	8.1 (0.4, NR)
PFS by BICR, median (95% CI)[a]	8.1 (0.2, NR)
OS, median (95% CI)[b]	NR (1.9, NR)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DOR = duration of response; JSLI = Japan Safety Lead-in; NR = not reached; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response
Note: The JSLI Efficacy Set comprises the 7 patients with a *BRAF* V600E mutation at screening per local or central testing.
[a] The CIs for ORR were computed using Clopper-Pearson's method.
[b] Greenwood formula is used for CIs of Kaplan Meier estimates for DOR, TTR, PFS and OS.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.14; Table 14.2-1.5; Table 14.2-4.6; Table 14.2-4.3; Table 14.2-5.6; Table 14.2-5.3; Table 14.2-3.13; Table 14.2-3.5; Table 14.2-2.4

2.7.3.6.3.1 ORR

安全性導入パートでの日本人被験者における BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.6-10 に示した。

安全性導入パートの有効性解析対象集団での BICR 判定による確定 ORR は 42.9%（95% CI：9.9、81.6）であった。

表 2.7.3.6-10　BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Safety Lead-in Efficacy Set

	CSLI		
	SLI (N=29)	JSLI (N=7)	CSLI (N=36)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)			
Complete Response	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (8.3)
Partial Response	9 (31.0)	3 (42.9)	12 (33.3)
Stable Disease	13 (44.8)	3 (42.9)	16 (44.4)
Progressive Disease	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (2.8)
Non-CR/Non-PD[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Evaluable	4 (13.8)	0 (0.0)	4 (11.1)
Confirmed Objective Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	12 (41.4)	3 (42.9)	15 (41.7)
95% CI[c]	(23.5, 61.1)	(9.9, 81.6)	(25.5, 59.2)
99% CI[c]	(19.2, 66.4)	(5.5, 88.2)	(21.5, 64.1)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-PD/Non-CR), n (%)	25 (86.2)	6 (85.7)	31 (86.1)
95% CI[c]	(68.3, 96.1)	(42.1, 99.6)	(70.5, 95.3)
99% CI[c]	(62.6, 97.6)	(31.5, 99.9)	(65.4, 96.9)

[a] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions
[c] Confidence intervals were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.5

2.7.3.6.3.2 DOR 及び TTR

1) DOR

安全性導入パートの有効性解析対象集団での BICR 判定による DOR の中央値は 7.2 カ月（95%CI：6.5、未達）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-4.3］。

2) TTR

安全性導入パートの有効性解析対象集団での BICR 判定による TTR の中央値は 1.6 カ月（95%CI：1.6、2.6）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-5.3］。

2.7.3.6.3.3 PFS

安全性導入パートの有効性解析対象集団での Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による PFS の中央値は 8.1 カ月（95%CI：0.2、未達）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-3.5］。4 カ月時点及び 8 カ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 85.7%及び 57.1%であった。

2.7.3.6.3.4 OS

安全性導入パートの有効性解析対象集団での打ち切りをイベントした Kaplan-Meier 解析を用いて推定した OS に対する潜在的な追跡期間の中央値は 11.1 カ月（95%CI：10.1、11.3）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.2-2.10］。6 カ月時点及び 12 カ月時点の全生存率は、それぞれ 100.0%及び 0.0%であった。

2.7.3.7 ARRAY-818-302 試験：全体集団フォローアップ（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

本項では、ARRAY-818-302 試験を 2019 年 8 月 15 日時点でデータカットオフしたフォローアップデータによる、全体集団の有効性の結果について示した。

2.7.3.7.1 試験対象集団

全体集団における被験者の内訳を表 2.7.3.7-1 に要約した。

表 2.7.3.7-1　被験者の内訳：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Phase 3		
Category, n (%)	ENCO + BINI + CETUX N = 224	ENCO + CETUX N = 220	CONTROL N = 221
Randomized, Not Treated	2 (0.9)	4 (1.8)	28 (12.7)
Treatment Ongoing	30 (13.4)	30 (13.6)	7 (3.2)
Treatment Discontinued	192 (85.7)	186 (84.5)	186 (84.2)
Progressive Disease	140 (62.5)	145 (65.9)	123 (55.7)
Changes In The Patient's Condition Or Development Of An Intercurrent Illness	14 (6.3)	11 (5.0)	16 (7.2)
Unacceptable AEs Or Failure To Tolerate Study Drug	13 (5.8)	11 (5.0)	10 (4.5)
Death	8 (3.6)	6 (2.7)	11 (5.0)
Withdrawal Of Consent	4 (1.8)	3 (1.4)	11 (5.0)
Dose Interruption Of > 28 Consecutive Days (Encorafenib Or Binimetinib) Or 2 Missed Consecutive Irinotecan, 5-FU, Or FA Or >4 Missed Consecutive Cetuximab Doses	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)
Patient Decision To Discontinue Study Treatment	3 (1.3)	3 (1.4)	5 (2.3)
Physician Decision	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)
Other	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
Receipt Of Subsequent Anti-Cancer Therapy	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
Tumor Assessment Follow-up Ongoing	32 (14.3)	29 (13.2)	10 (4.5)
Tumor Assessment Follow-up Discontinued	192 (85.7)	191 (86.8)	211 (95.5)
Progressive Disease	153 (68.3)	155 (70.5)	136 (61.5)
Death	16 (7.1)	25 (11.4)	27 (12.2)
Withdrawal Of Consent	7 (3.1)	6 (2.7)	37 (16.7)
Other	8 (3.6)	2 (0.9)	6 (2.7)
Initiation Of Subsequent Therapy	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (1.4)
Physician Decision	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)
Survival Follow-up Ongoing	84 (37.5)	85 (38.6)	49 (22.2)
Study Discontinued	140 (62.5)	135 (61.4)	172 (77.8)
Death	137 (61.2)	128 (58.2)	151 (68.3)
Withdrawal Of Consent	3 (1.3)	5 (2.3)	20 (9.0)
Lost To Follow-Up	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; FA = folinic acid; 5-FU = 5-fluorouracil
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.1-1.3.1

2.7.3.7.2 有効性の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

1) ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：3 剤群と対照群の比較

(1) 主要評価項目：OS（3 剤群 vs. 対照群）

3 剤群及び対照群での OS の結果を表 2.7.3.7-2 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.7-1 に示した。

対照群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.60（95%CI：0.47、0.75）であり、対照群と比較して 3 剤群で死亡のリスクが 40%減少した（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.3 カ月（95%CI：8.3、10.8）、対照群で 5.9 カ月（95%CI：5.1、7.1）であり、対照群と比較して 3 剤群では OS が 3.4 カ月延長した。3 剤群及び対照群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 72.0%及び 49.9%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 39.8%及び 24.8%であった。

表 2.7.3.7-2 OS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	137/224 (61.2)	157/221 (71.0)
Percentiles (95% CI), months		
25th	5.62 (4.93, 6.51)	3.25 (2.73, 3.94)
Median (50th)	9.26 (8.25, 10.81)	5.88 (5.09, 7.10)
75th	17.77 (15.11, NR)	11.60 (9.56, 15.31)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.60 (0.47, 0.75)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	<0.0001	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.6 (90.8, 96.9)	86.9 (81.6, 90.8)
4 months	86.1 (80.8, 90.0)	67.8 (61.1, 73.7)
6 months	72.0 (65.6, 77.4)	49.9 (42.9, 56.4)
8 months	59.6 (52.7, 65.9)	39.9 (33.1, 46.6)
10 months	44.5 (37.4, 51.4)	29.2 (22.7, 35.9)
12 months	39.8 (32.6, 46.8)	24.8 (18.5, 31.5)
14 months	35.6 (28.4, 42.8)	19.4 (13.4, 26.1)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; OS = overall survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.

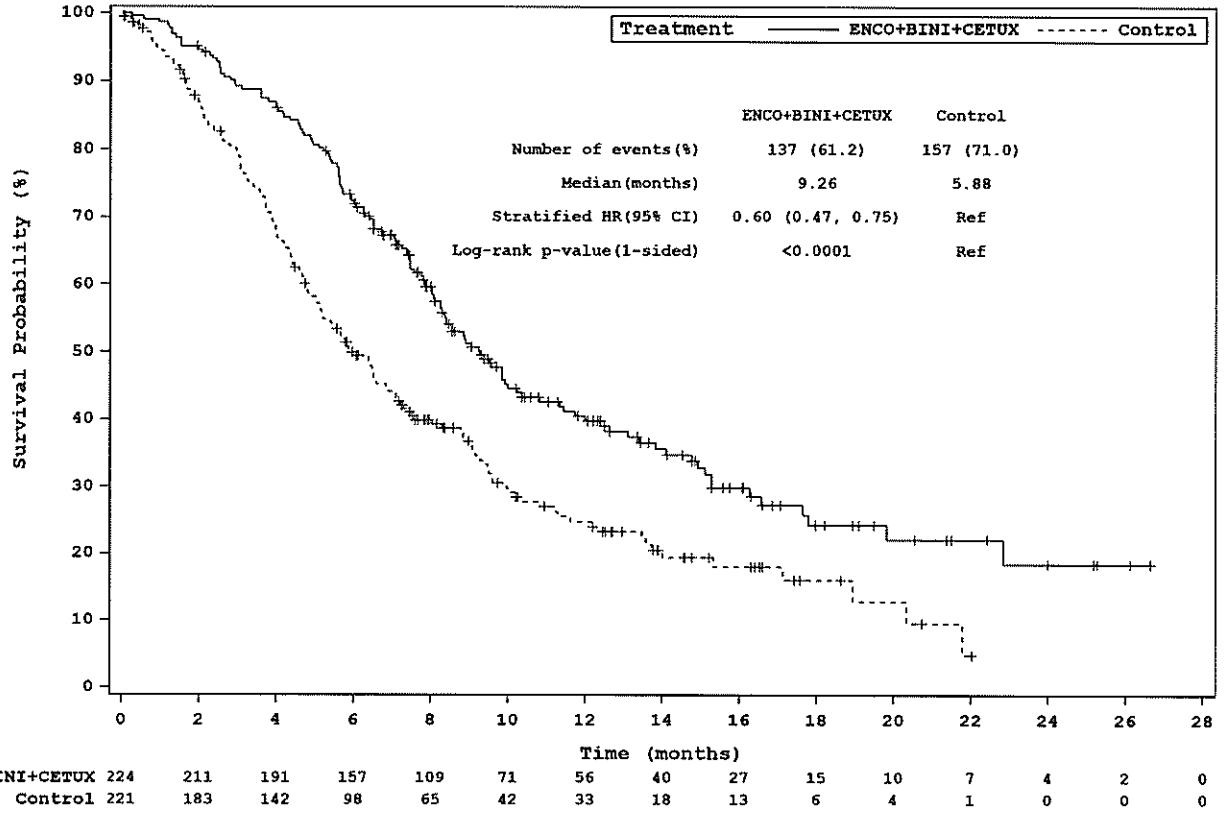
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-2.1.1

図 2.7.3.7-1　OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.1.1

（2） 主要評価項目：BICR 判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）

3 剤群及び対照群での BICR 判定による ORR の結果を表 2.7.3.7-3 に示した。

確定 ORR は、3 剤群で 26.8%（95%CI：21.1、33.1）、対照群で 1.8%（95%CI：0.5、4.6）であり、対照群に対する 3 剤群の統計学的に有意な ORR の増加が認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.1］。BICR 判定による確定 CR は 3 剤群の 3.6%に認められ、対照群では認められなかった。

BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 32 名、対照群で 70 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 19 名、対照群で 30 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 13 名、対照群で 40 名であった。

表 2.7.3.7-3 BICR 判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	8 (3.6)	0 (0.0)
Partial Response	52 (23.2)	4 (1.8)
Stable Disease	98 (43.8)	59 (26.7)
Progressive Disease	24 (10.7)	82 (37.1)
Non-CR/Non-PD[b]	10 (4.5)	6 (2.7)
Not Evaluable	32 (14.3)	70 (31.7)
Evidence of disease progression or AE	19 (8.5)	30 (13.6)
Insufficient information to assess response	13 (5.8)	40 (18.1)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	60 (26.8)	4 (1.8)
95% CI[c]	(21.1, 33.1)	(0.5, 4.6)
99% CI[c]	(19.5, 35.1)	(0.3, 5.6)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	168 (75.0)	69 (31.2)
95% CI[c]	(68.8, 80.5)	(25.2, 37.8)

Abbreviations: AE = adverse event; BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus

[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.

[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.

[c] The CIs were calculated using Clopper-Pearson's method.

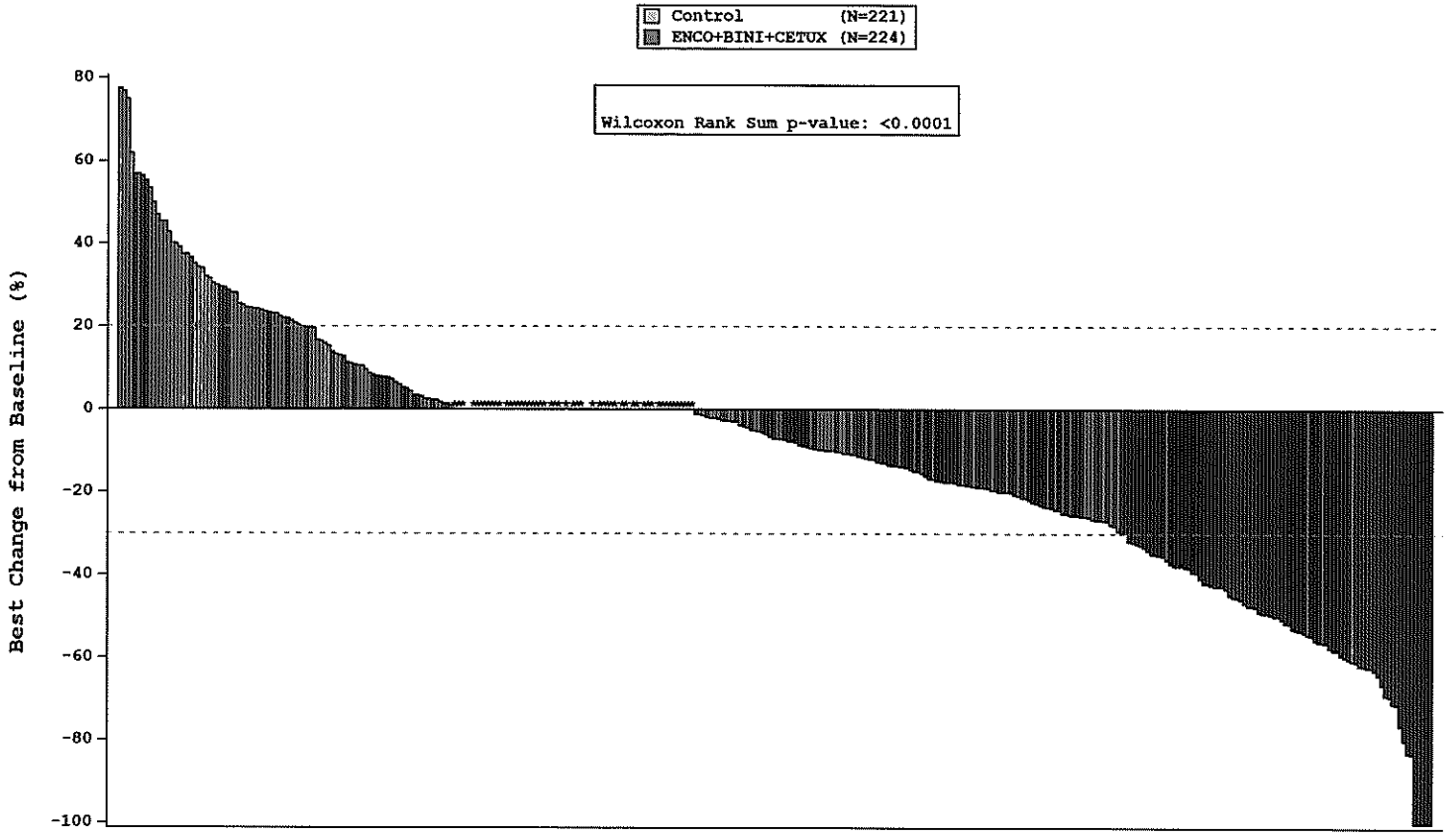
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.1; Table 14.2-1.7.4

FAS での 3 剤群及び対照群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を図 2.7.3.7-2 に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。

3 剤群及び対照群での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率について事後的な比較を行った結果、名目上の両側 p 値（Wilcoxon rank sum 検定）が 0.0001 未満となり、対照群と比較して 3 剤群ではベースラインからの腫瘍縮小率が大きくなる傾向が示唆された。

図 2.7.3.7-2　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; vs. = versus
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-5.7.1

(3) 実施医療機関の医師判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）

FAS での 3 剤群及び対照群での実施医療機関の医師判定による BOR の要約を表 2.7.3.7-4 に示す。

実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.8%（95%CI：21.1、33.1）、対照群で 3.2%（95%CI：1.3、6.4）であり、対照群に対する 3 剤群のオッズ比は 11.13（95% CI：4.95、25.00）であった（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、$p < 0.0001$）。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 3 剤群の 0.9%に認められ、対照群では認められなかった。

実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 26 名、対照群で 65 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 5 名、対照群で 18 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 21 名、対照群で 47 名であった。

表 2.7.3.7-4 実施医療機関の医師判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX N = 224	CONTROL N = 221
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	2 (0.9)	0 (0.0)
Partial Response	58 (25.9)	7 (3.2)
Stable Disease	109 (48.7)	61 (27.6)
Progressive Disease	23 (10.3)	81 (36.7)
Non-CR/Non-PD[b]	6 (2.7)	7 (3.2)
Not Evaluable	26 (11.6)	65 (29.4)
Evidence of disease progression or AE	5 (2.2)	18 (8.1)
Insufficient information to assess response	21 (9.4)	47 (21.3)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	60 (26.8)	7 (3.2)
95% CI[c]	(21.1, 33.1)	(1.3, 6.4)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	175 (78.1)	75 (33.9)
95% CI[c]	(72.1, 83.4)	(27.7, 40.6)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; BOR = best overall response; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus

[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.

[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.

[c] The CIs were calculated using Clopper-Pearson's method.

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.13.1; Table 14.2-1.15.4

(4) DOR 及び TTR（3 剤群 vs. 対照群）

a) DOR（3 剤群 vs. 対照群）

FAS で確定奏効が認められた被験者は、3 剤群で 60 名、対照群で 4 名であった。確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、3 剤群で 4.4 カ月（95%CI：3.8、7.3）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.2.1］。3 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.1～15.0 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 19 名（31.7%）であった。対照群の確定奏効例 4 名の DOR はそれぞれ 2.6 カ月、3.1 カ月、5.6 カ月及び 12.5 カ月であった［5.3.5.1-1.8 Listing 14.2-3.1］。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、3 剤群で 4 名（6.7%）（当該 4 名の DOR はそれぞれ 1.1 カ月、1.7 カ月、3.0 カ月及び 5.3 カ月）であったのに対し、対照群では認められなかった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、3 剤群で 5.3 カ月（95%CI：4.0、6.5）であり、BICR 判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.5.1］。対照群の確定奏効例 7 名の DOR の範囲は 2.6～11.1 カ月であった［5.3.5.1-1.8 Listing 14.2-3.2］。

b) TTR（3 剤群 vs. 対照群）

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、3 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.6）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.2.1］。確定 CR が認められた 3 剤群の 8 名の TTR の範囲は 1.2～16.6 カ月であった［5.3.5.1-1.8 Listing 14.2-3.1］。対照群の確定奏効例 4 名の TTR はそれぞれ 1.4 カ月、1.5 カ月、2.6 カ月及び 3.0 カ月であった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.5.1］。

(5) PFS（3 剤群 vs. 対照群）

FAS の 3 剤群及び対照群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.7-5 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.7-2 に示す。

階層検定で先行するすべての評価項目について統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の PFS（3 剤群 vs. 対照群）についても正式な検定を実施した。FAS では、両群合わせて 304 名［3 剤群：157 名（70.1%）、対照群：147 名（66.5%）］に PFS イベントが発生した。

FAS で、対照群に対する 3 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.42（95%CI：0.33、0.53）であり、3 剤群の疾患進行又は死亡のリスクは対照群と比較して 58%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、3 剤群で 4.5 カ月（95%CI：4.2、5.5）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.5、1.9）であり、3 剤群では対照群より 2.9 カ月長かった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。3 剤群及び対照群の無増悪生存率は、6 カ月時点でそれぞれ 33.9%及び 14.3%であり、12 カ月時点それぞれ 13.6%及び 6.2%であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線では、3 剤群と対照群の間に早期から（無作為化約 1 カ月後）乖離がみられ、最初の 8 カ月間はこれが維持された。4 カ月時点の生存例は、3 剤群及び対照群でそれぞれ 126 名及び 34 名であり、無増悪生存率はそれぞれ 64.8%及び 22.7%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による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、3 剤群で 5.1 カ月（95%CI：4.3、5.5）、対照群で 1.6 カ月（95%CI：1.5、2.2）であり、3 剤群では対照群より 3.5 カ月長かった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.12.1］。実施医療機関の医師判定による 4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 66.1%、対照群で 24.6%であった。

表 2.7.3.7-5 BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+BINI+ CETUX (N=224)	Control (N=221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	157/224 (70.1)	147/221 (66.5)
Death	22/224 (9.8)	31/221 (14.0)
Progression	135/224 (60.3)	116/221 (52.5)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.56, 3.42)	1.35 (1.22, 1.41)
Median (50th)	4.47 (4.21, 5.45)	1.54 (1.48, 1.91)
75th	8.44 (6.83, 10.91)	3.35 (2.86, 5.09)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,b]	0.42 (0.33, 0.53)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,b]	<0.0001	
Patients Event-free Probability Estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	84.8 (79.2, 89.0)	41.6 (34.1, 48.9)
4 months	64.8 (57.8, 71.0)	22.7 (16.5, 29.5)
6 months	33.9 (27.1, 40.7)	14.3 (9.1, 20.6)
8 months	29.3 (22.7, 36.1)	13.2 (8.1, 19.5)
10 months	19.9 (14.0, 26.6)	9.2 (4.7, 15.6)
12 months	13.6 (8.3, 20.3)	6.2 (2.4, 12.5)
14 months	9.1 (4.4, 16.0)	NR (NR, NR)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; PFS = progression-free survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.

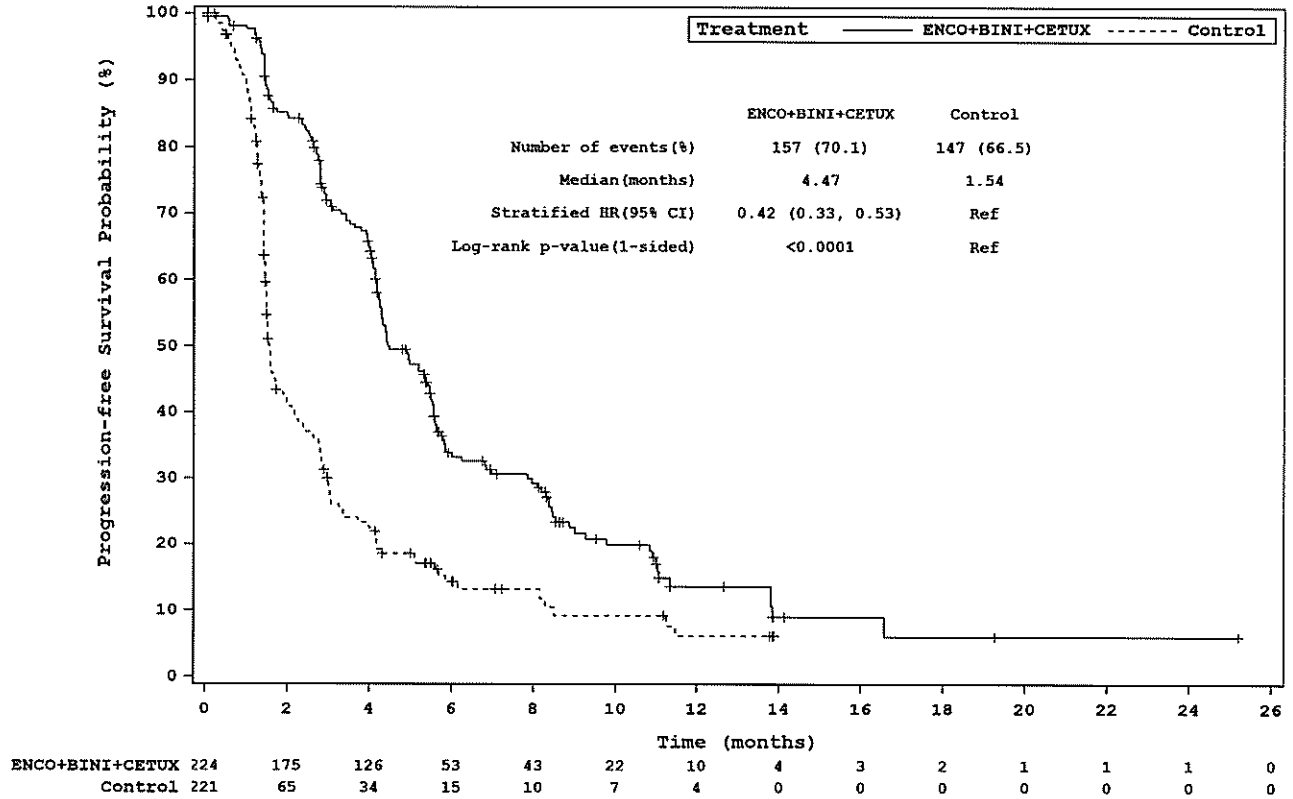
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.1.1

図 2.7.3.7-2　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.1.1

2) ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：2 剤群と対照群の比較

(1) 重要な副次評価項目：OS（2 剤群 vs. 対照群）

2 剤群及び対照群での OS の結果を表 2.7.3.7-6 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.7-3 に示した。

FAS では、データカットオフ日時点で、2 剤群の 128/220 名（58.2%）及び対照群の 157/221 名（71.0%）で死亡が認められた。

対照群に対する 2 剤群の OS のハザード比は 0.61（95%CI：0.48、0.77）であり、2 剤群での死亡のリスクは対照群と比較して 39%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、2 剤群で 9.3 カ月（95%CI：8.1、11.3）、対照群で 5.9 カ月（95%CI：5.1、7.1）であり、対照群と比較して 2 剤群では OS が 3.4 カ月延長した（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。2 剤群及び対照群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 67.9%及び 49.9%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 41.5%及び 24.8%であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線では、2 剤群と対照群の間に早期（無作為化 2 カ月後）からの乖離が維持された。2 剤群及び対照群の生存例は、6 カ月時点でそれぞれ 143 名及び 98 名であり、12 カ月時点でそれぞれ 47 名及び 33 名であった。

表 2.7.3.7-6　OS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	128/220 (58.2)	157/221 (71.0)
Percentiles (95% CI), months		
25th	4.76 (4.24, 5.85)	3.25 (2.73, 3.94)
Median (50th)	9.30 (8.05, 11.30)	5.88 (5.09, 7.10)
75th	18.89 (16.49, NR)	11.60 (9.56, 15.31)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.61 (0.48, 0.77)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	<0.0001	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.5 (90.5, 96.8)	86.9 (81.6, 90.8)
4 months	84.3 (78.7, 88.5)	67.8 (61.1, 73.7)
6 months	67.9 (61.2, 73.7)	49.9 (42.9, 56.4)
8 months	57.5 (50.5, 63.9)	39.9 (33.1, 46.6)
10 months	46.8 (39.6, 53.7)	29.2 (22.7, 35.9)
12 months	41.5 (34.2, 48.7)	24.8 (18.5, 31.5)
14 months	36.5 (29.0, 44.1)	19.4 (13.4, 26.1)

Abbreviations: CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; OS = overall survival; vs. = versus.

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.

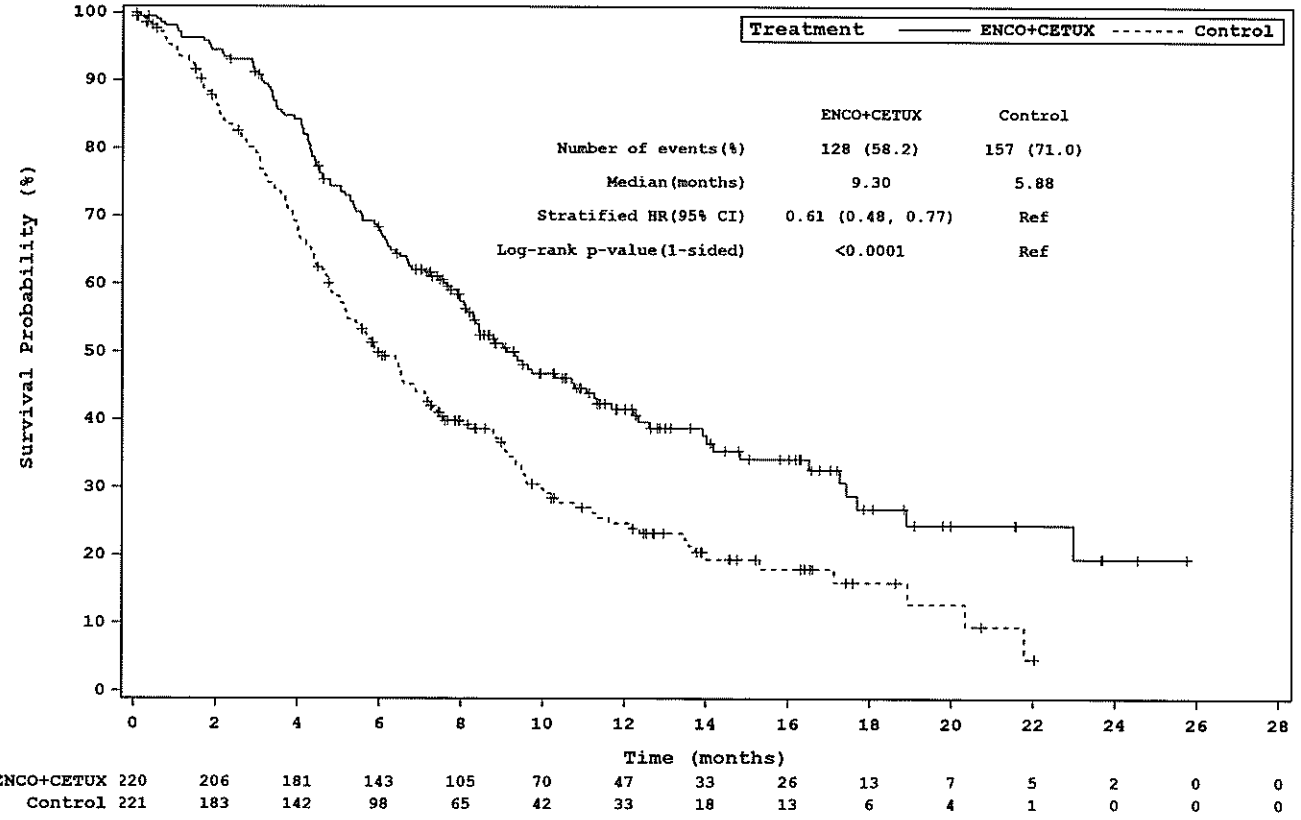
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-2.1.1

図 2.7.3.7-3　OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.3.1

（2） ORR（2 剤群 vs. 対照群）

2 剤群及び対照群での BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.7-7 に示した。

BICR 判定による確定 ORR は、2 剤群で 19.5%（95%CI：14.5、25.4）、対照群で 1.8%（95%CI：0.5、4.6）であり、対照群に対する 2 剤群の統計学的に有意な ORR の増加が認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）。BICR 判定による確定 CR は 2 剤群の 3.2%に認められ、対照群では認められなかった。

BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 32 名、対照群で 70 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 22 名、対照群で 30 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 10 名、対照群で 40 名であった。

表 2.7.3.7-7 BICR 判定による BOR（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	7 (3.2)	0 (0.0)
Partial Response	36 (16.4)	4 (1.8)
Stable Disease	117 (53.2)	59 (26.7)
Progressive Disease	21 (9.5)	82 (37.1)
Non-CR/Non-PD[b]	7 (3.2)	6 (2.7)
Not Evaluable	32 (14.5)	70 (31.7)
Evidence of disease progression or AE	22 (10.0)	30 (13.6)
Insufficient information to assess response	10 (4.5)	40 (18.1)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	43 (19.5)	4 (1.8)
95% CI[c]	(14.5, 25.4)	(0.5, 4.6)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	167 (75.9)	69 (31.2)
95% CI[c]	(69.7, 81.4)	(25.2, 37.8)

Abbreviations: AE = adverse event; BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus

[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.

[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.

[c] The CIs were calculated using Clopper-Pearson's method.

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.1; Table 14.2-1.7.4

FAS での 2 剤群及び対照群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を図 2.7.3.7-4 に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。

2 剤群及び対照群での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率について事後的な比較を行った結果、名目上の両側 p 値（Wilcoxon rank sum 検定）が 0.0001 未満となり、対照群と比較して 2 剤群ではベースラインからの腫瘍縮小率が大きくなる傾向が示唆された。

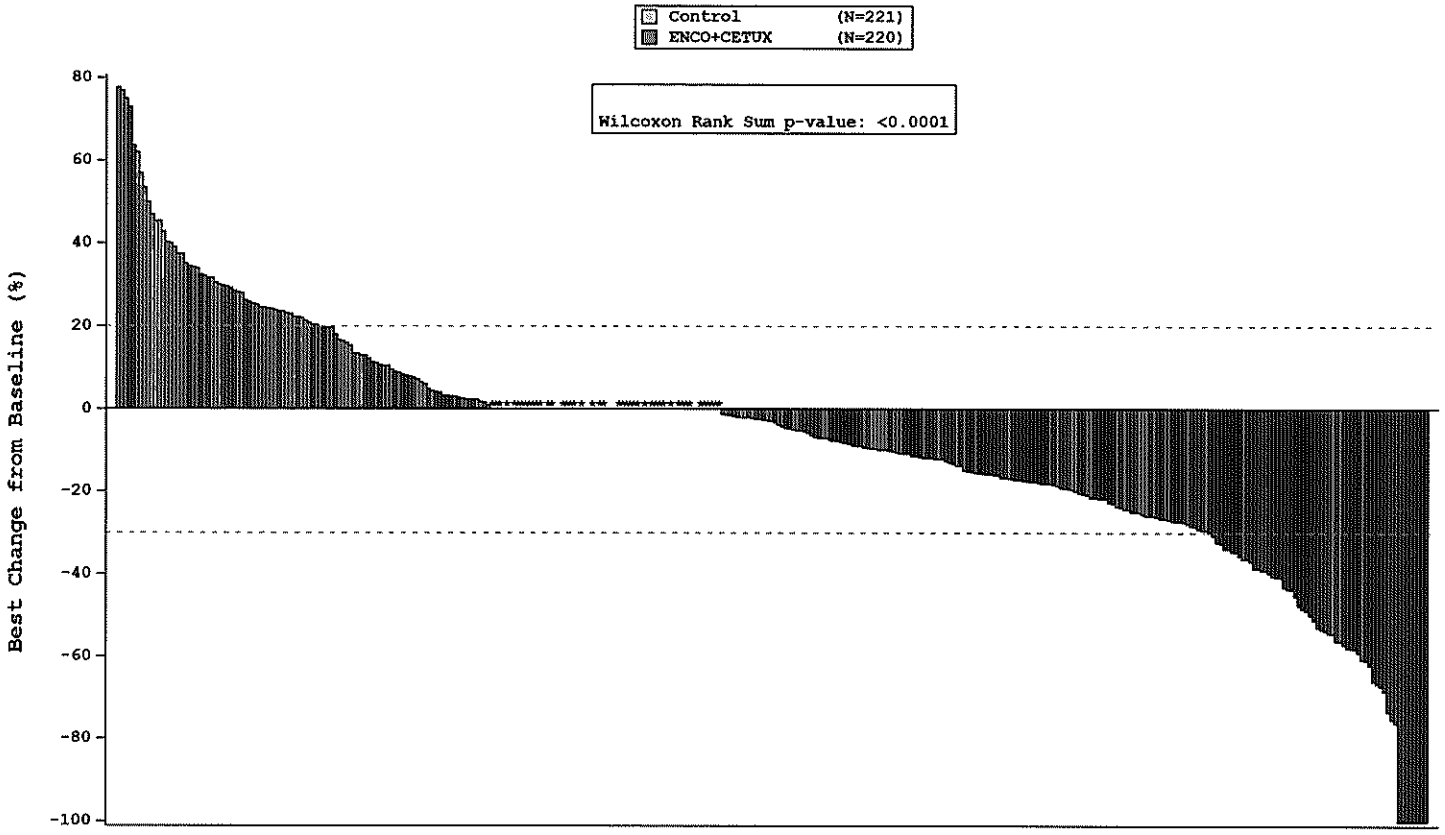
FAS での実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、2 剤群で 19.5%（95%CI：14.5、25.4）、対照群で 3.2%（95%CI：1.3、6.4）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.13.1］。対照群に対する 2 剤群のオッズ比は 7.72（95%CI：3.35、17.79）（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）であり、BICR 判定による結果と同様の傾向であった。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 2 剤群の 1.4%に認められ、対照群では認められなかった。

実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 28 名、対照群で 65 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 12 名、対照群で 18 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 16 名、対照群で 47 名であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.15.4］。

図 2.7.3.7-4　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（2 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; vs. = versus
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-5.7.2

(3) DOR 及び TTR (2 剤群 vs. 対照群)

a) DOR (2 剤群 vs. 対照群)

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、2 剤群で 5.6 カ月 (95%CI : 4.1、8.3) であった [5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.2.1]。対照群の確定奏効例 4 例の DOR はそれぞれ 2.6 カ月、3.1 カ月、5.6 カ月及び 12.5 カ月であった [5.3.5.1-1.8 Listing 14.2-3.1]。2 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.2～20.8 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 16 名 (37.2%) であった。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、2 剤群で 4 名 (9.3%) (それぞれの DOR は 2.8 カ月、4.4 カ月、4.5 カ月及び 5.6 カ月) であったのに対し、対照群では認められなかった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、2 剤群で 6.2 カ月 (95%CI : 5.1、7.1) であり、BICR 判定による解析結果と同程度であった [5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.5.1]。対照群の確定奏効例 7 名の DOR の範囲は 2.6～11.1 カ月であった [5.3.5.1-1.8 Listing 14.2-3.2]。

b) TTR (2 剤群 vs. 対照群)

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、2 剤群で 1.5 カ月 (95%CI : 1.4、1.5) であった [5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.2.1]。確定 CR が認められた 2 剤群の 7 名の TTR の範囲は 1.3～4.2 カ月であった。対照群の確定奏効例 4 名の TTR はそれぞれ 1.4 カ月、1.5 カ月、2.6 カ月及び 3.0 カ月であった [5.3.5.1-1.8 Listing 14.2-3.1]。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった [5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.5.1]。

(4) PFS (2 剤群 vs. 対照群)

FAS の 2 剤群及び対照群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.7-8 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.7-5 に示した。

階層検定で先行するすべての評価項目について統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の PFS (2 剤群 vs. 対照群) についても正式な検定を実施した。FAS では、両群合わせて 314 名 [2 剤群 : 167 名 (75.9%)、対照群 : 147 名 (66.5%)] に PFS イベントが発生した。

FAS で、対照群に対する 2 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.44（95%CI：0.35、0.55）であり、対照群と比較して 2 剤群で疾患進行又は死亡のリスクが 56%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、2 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.1、5.5）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.5、1.9）であり、2 剤群では対照群より 2.7 カ月長かった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

PFS の Kaplan-Meier 曲線では、2 剤群と対照群の間に早期から（無作為化約 1 カ月後）乖離がみられ、最初の 6 カ月間はこれが維持された。4 カ月時点の生存例は、2 剤群及び対照群でそれぞれ 118 例及び 34 例であり、無増悪生存率はそれぞれ 60.5%及び 22.7%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による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、2 剤群で 4.4 カ月（95%CI：4.2、5.5）、対照群で 1.6 カ月（95%CI：1.5、2.2）であり、2 剤群では対照群より 2.8 カ月長かった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.12.1］。実施医療機関の医師判定による 4 カ月時点の無増悪生存率は、2 剤群で 62.2%、対照群で 24.6%であった。

表 2.7.3.7-8　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

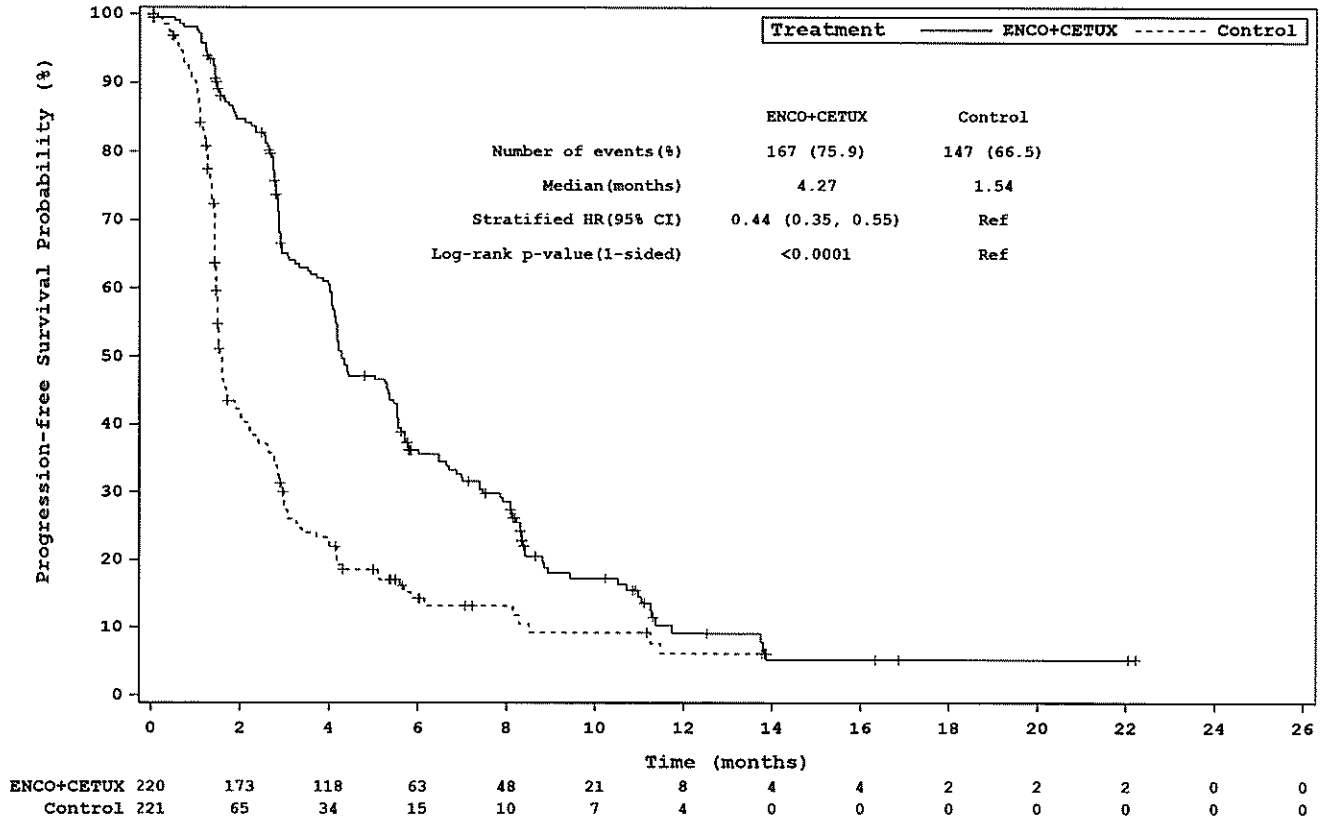
解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	167/220 (75.9)	147/221 (66.5)
Death	26/220 (11.8)	31/221 (14.0)
Progression	141/220 (64.1)	116/221 (52.5)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.60, 2.86)	1.35 (1.22, 1.41)
Median (50th)	4.27 (4.07, 5.45)	1.54 (1.48, 1.91)
75th	8.31 (7.39, 8.94)	3.35 (2.86, 5.09)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,b]	0.44 (0.35, 0.55)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,b]	<0.0001	
Patients Event-free Probability Estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	84.7 (79.0, 88.9)	41.6 (34.1, 48.9)
4 months	60.5 (53.4, 66.9)	22.7 (16.5, 29.5)
6 months	36.2 (29.5, 42.9)	14.3 (9.1, 20.6)
8 months	28.7 (22.4, 35.2)	13.2 (8.1, 19.5)
10 months	17.3 (11.8, 23.5)	9.2 (4.7, 15.6)
12 months	9.2 (4.8, 15.2)	6.2 (2.4, 12.5)
14 months	5.3 (1.9, 11.1)	NR (NR, NR)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; PFS = progression-free
survival; vs. = versus
[a] Reference group for comparisons is 'Control'.
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.1.1

図 2.7.3.7-5　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.2.1

3） ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート：3 剤群と 2 剤群の比較

（1） OS（3 剤群 vs. 2 剤群）

3 剤群及び 2 剤群での OS の結果を表 2.7.3.7-9 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.7-6 に示した。

2 剤群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.95（95%CI：0.74、1.21）であり、3 剤群での死亡のリスクは 2 剤群と比較して 5%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.26 カ月（95%CI：8.3、10.8）、2 剤群で 9.30 カ月（95%CI：8.1、11.3）であり、3 剤群と比較して 2 剤群では OS が 0.04 カ月延長した（層別 log-rank 検定、p = 0.3288）。3 剤群及び 2 剤群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 72.0%及び 67.9%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 39.8%及び 41.5%であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線では、3 剤群と 2 剤群で大部分が重なっていた。3 剤群及び 2 剤群の生存例は、6 カ月時点でそれぞれ 157 名及び 143 名であり、12 カ月時点でそれぞれ 56 名及び 47 名であった。

表 2.7.3.7-9　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	137/224 (61.2)	128/220 (58.2)
Percentiles (95% CI), months		
25th	5.62 (4.93, 6.51)	4.76 (4.24, 5.85)
Median (50th)	9.26 (8.25, 10.81)	9.30 (8.05, 11.30)
75th	17.77 (15.11, NR)	18.89 (16.49, NR)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.95 (0.74, 1.21)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	0.3288	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.6 (90.8, 96.9)	94.5 (90.5, 96.8)
4 months	86.1 (80.8, 90.0)	84.3 (78.7, 88.5)
6 months	72.0 (65.6, 77.4)	67.9 (61.2, 73.7)
8 months	59.6 (52.7, 65.9)	57.5 (50.5, 63.9)
10 months	44.5 (37.4, 51.4)	46.8 (39.6, 53.7)
12 months	39.8 (32.6, 46.8)	41.5 (34.2, 48.7)
14 months	35.6 (28.4, 42.8)	36.5 (29.0, 44.1)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; OS = overall survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is 'ENCO + CETUX'.

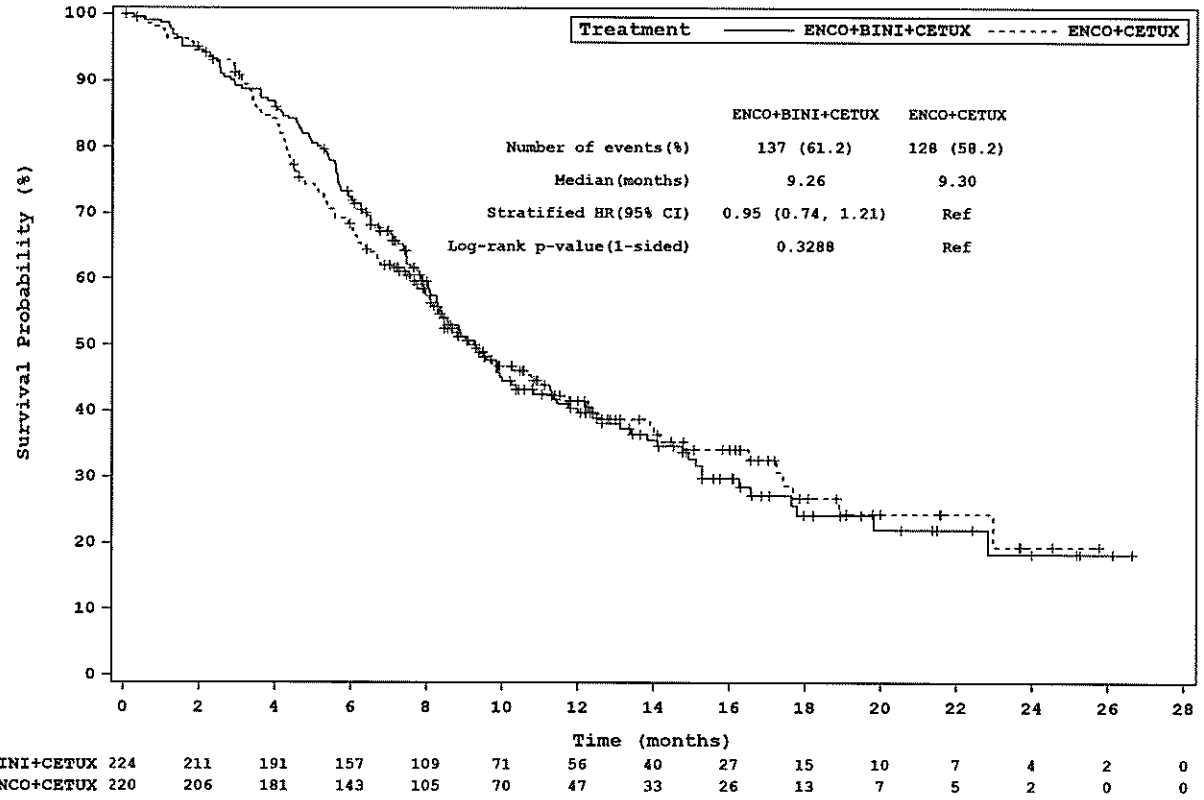
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-2.1.1

図 2.7.3.7-6　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.5.1

(2) ORR（3 剤群 vs. 2 剤群）

3 剤群及び 2 剤群での BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.7-10 に示した。

BICR 判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.8%（95%CI：21.1、33.1）、2 剤群で 19.5%（95%CI：14.5、25.4）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p = 0.0313）［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.1］。BICR 判定による確定 CR は 3 剤群の 3.6%及び 2 剤群の 3.2%に認められた。

「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 19 名、2 剤群で 22 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 13 名、2 剤群で 10 名であった。

表 2.7.3.7-10 BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 2 剤群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	8 (3.6)	7 (3.2)
Partial Response	52 (23.2)	36 (16.4)
Stable Disease	98 (43.8)	117 (53.2)
Progressive Disease	24 (10.7)	21 (9.5)
Non-CR/Non-PD[b]	10 (4.5)	7 (3.2)
Not Evaluable	32 (14.3)	32 (14.5)
Evidence of disease progression or AE	19 (8.5)	22 (10.0)
Insufficient information to assess response	13 (5.8)	10 (4.5)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	60 (26.8)	43 (19.5)
95% CI[c]	(21.1, 33.1)	(14.5, 25.4)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	168 (75.0)	167 (75.9)
95% CI[c]	(68.8, 80.5)	(69.7, 81.4)

Abbreviations: AE = adverse event; BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; BOR = best overall response; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus
[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.
[c] The CIs were calculated using Clopper-Pearson's method.
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.1; Table 14.2-1.7.4

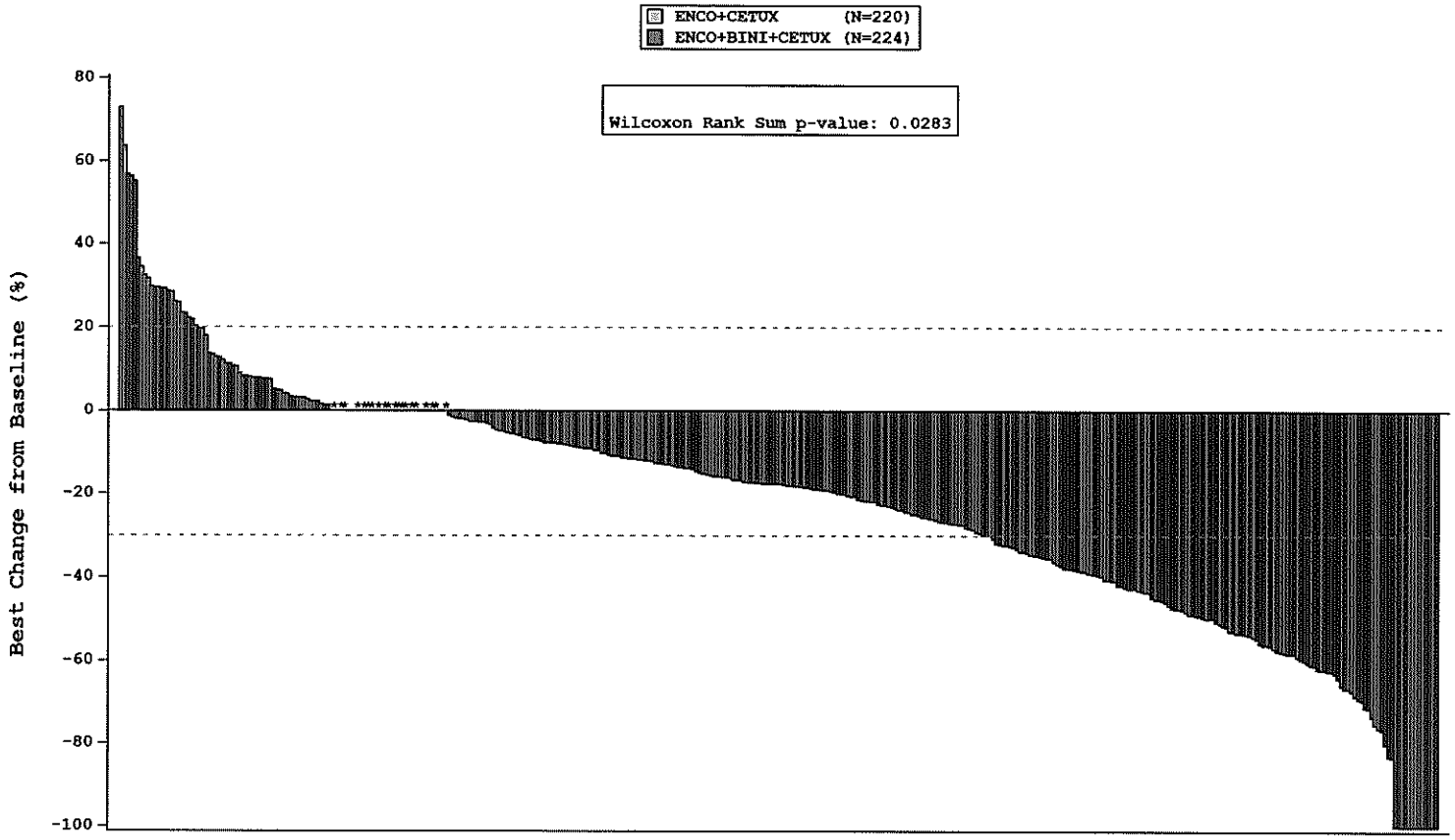
FAS での 3 剤群及び 2 剤群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を図 2.7.3.7-7 に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。

3 剤群及び 2 剤群での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率について事後的な比較を行った結果、名目上の両側 p 値（Wilcoxon rank sum 検定）が 0.0283 となり、2 剤群と比較して 3 剤群ではベースラインからの腫瘍縮小率が大きくなる傾向が示唆された。

FAS での実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.8%（95%CI：21.1、33.1）、2 剤群で 19.5%（95%CI：14.5、25.4）であった。2 剤群に対する 3 剤群のオッズ比は 1.54（95%CI：0.98、2.41）（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p＝0.0303）であり、BICR 判定による結果と同様の傾向であった。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 3 剤群及び 2 剤群のそれぞれ 0.9%及び 1.4%に認められた。

「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 21 名、2 剤群で 16 名であった。「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 5 名、2 剤群で 12 名であった。

図 2.7.3.7-7　BICR 判定による腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（3 剤群 vs. 2 剤群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート
（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）
解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; vs. = versus
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-5.7.3

(3) DOR 及び TTR（3 剤群 vs. 2 剤群）

a) DOR（3 剤群 vs. 2 剤群）

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、3 剤群で 4.4 カ月（95%CI：3.8、7.3）、2 剤群で 5.6 カ月（95%CI：4.1、8.3）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.2.1］。3 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.1～15.0 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 19 名（31.7%）であった［5.3.5.1-1.8 Listing 14.2-3.1］。2 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.2～20.8 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 16 名（37.2%）であった。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、3 剤群で 4 名（6.7%）、2 剤群で 4 名（9.3%）であった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、3 剤群で 5.3 カ月（95%CI：4.0、6.5）、2 剤群で 6.2 カ月（95%CI：5.1、7.1）であり、BICR 判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.5.1］。

b) TTR（3 剤群 vs. 2 剤群）

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、3 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.6）、2 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.5）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.2.1］。確定 CR が認められた 3 剤群の 8 名の TTR の範囲は 1.2～16.6 カ月であった。確定 CR が認められた 2 剤群の 7 名の TTR の範囲は 1.3～4.2 カ月であった［5.3.5.1-1.8 Listing 14.2-3.1］。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.5.1］。

(4) PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）

FAS の 3 剤群及び 2 剤群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.7-11 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.7-8 に示した。

FAS で、2 剤群に対する 3 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.90（95%CI：0.72、1.13）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 10%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、3 剤群で 4.5 カ月（95%CI：4.2、5.5）、2 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.1、5.5）であった（層別 log-rank 検定、$p = 0.1869$）。

3 剤群及び 2 剤群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、22 カ月を通して同様であった。4 カ月時点の生存例は、3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 126 例及び 118 例であり、無増悪生存率はそれぞれ 64.8%及び 60.5%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による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、3 剤群で 5.1 カ月（95%CI：4.3、5.5）、2 剤群で 4.4 カ月（95%CI：4.2、5.5）であり、2 剤群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.94（95%CI：0.75、1.16）であった（層別 log-rank 検定、p＝0.2779）［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.12.1］。実施医療機関の医師判定による 4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 66.1%、2 剤群で 62.2%であった。

表 2.7.3.7-11　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+BINI+ CETUX (N=224)	ENCO+CETUX (N=220)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	157/224 (70.1)	167/220 (75.9)
Death	22/224 (9.8)	26/220 (11.8)
Progression	135/224 (60.3)	141/220 (64.1)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.56, 3.42)	2.79 (2.60, 2.86)
Median (50th)	4.47 (4.21, 5.45)	4.27 (4.07, 5.45)
75th	8.44 (6.83, 10.91)	8.31 (7.39, 8.94)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,b]	0.90 (0.72, 1.13)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,b]	0.1869	
Patients Event-free Probability Estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	84.8 (79.2, 89.0)	84.7 (79.0, 88.9)
4 months	64.8 (57.8, 71.0)	60.5 (53.4, 66.9)
6 months	33.9 (27.1, 40.7)	36.2 (29.5, 42.9)
8 months	29.3 (22.7, 36.1)	28.7 (22.4, 35.2)
10 months	19.9 (14.0, 26.6)	17.3 (11.8, 23.5)
12 months	13.6 (8.3, 20.3)	9.2 (4.8, 15.2)
14 months	9.1 (4.4, 16.0)	5.3 (1.9, 11.1)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; PFS = progression-free survival; vs. = versus

[a] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.

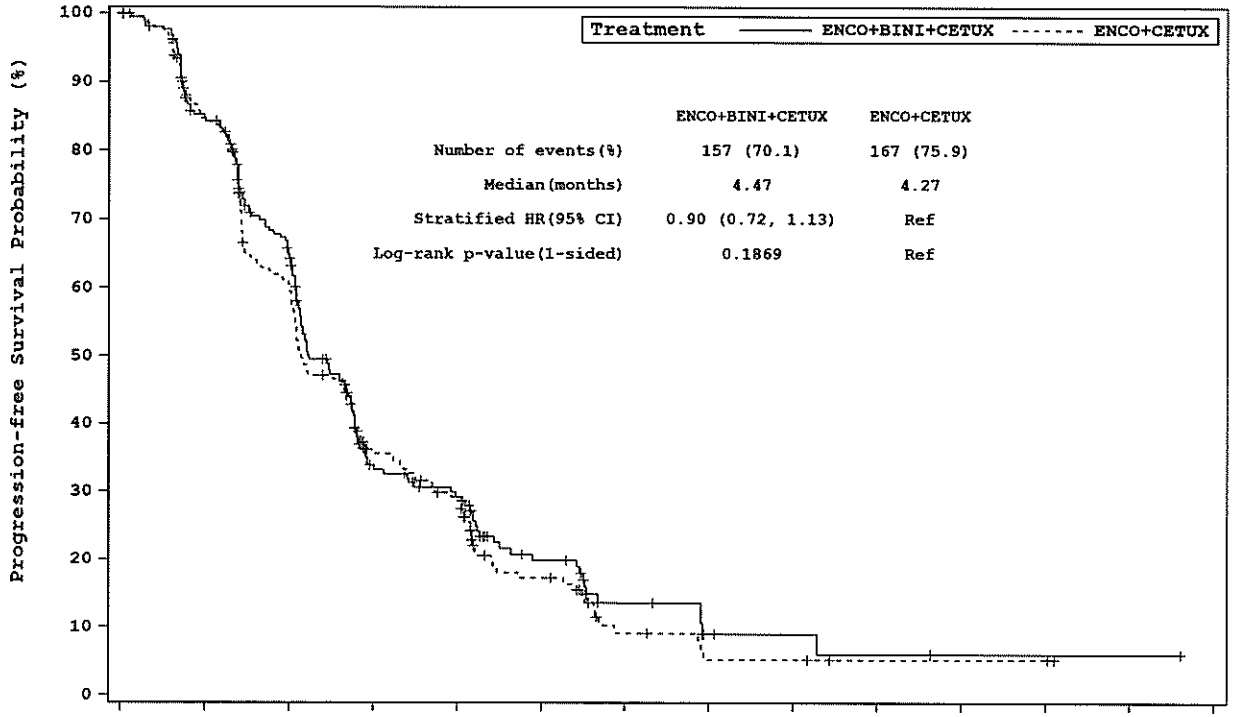
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.1.1

図 2.7.3.7-8　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.3.1

2.7.3.8 ARRAY-818-302 試験：日本人集団フォローアップ（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

本項では、ARRAY-818-302 試験を 2019 年 8 月 15 日時点でデータカットオフしたフォローアップデータに基づく日本人集団の有効性の結果について記載した。

2.7.3.8.1 試験対象集団

2.7.3.8.1.1 被験者の内訳

日本人被験者における被験者の内訳を［5.3.5.1-1.8 Table 14.1-1.3.2］に要約した。

無作為化第Ⅲ相パートでは、無作為化した被験者は 3 剤群で 3 名、2 剤群で 6 名、対照群で 11 名であり、いずれも治験薬の投与を受けた。データカットオフ日時点で腫瘍評価を継続していた被験者は、2 剤群で 4 名（66.7%）認められ、3 剤群及び対照群では認められなかった。腫瘍評価の追跡調査中止の主な理由は、疾患進行（3 剤群：100%、2 剤群：16.7%、対照群：100%）であった。データカットオフ日時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、3 剤群で 1 名（33.3%）、2 剤群で 4 名（66.7%）、対照群で 4 名（36.4%）であった。

安全性導入パートでは、7 名を登録し、すべての被験者に治験薬が投与された。データカットオフ日時点で 1 名（14.3%）が治験薬投与期間中であった。腫瘍評価の追跡調査中止の主な理由は、疾患進行（71.4%）であった。データカットオフ日時点で生存追跡調査を継続していた被験者は、3 名（42.9%）であった。

2.7.3.8.1.2 人口統計学的特性

日本人被験者における FAS でのベースライン時の人口統計学的特性を［5.3.5.1-1.8 Table 14.1-3.1.2］に示した。

2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点での日本人被験者の人口統計学的特性は、2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点での日本人被験者の人口統計学的特性（表 2.7.3.6-2）と同じであった。

2.7.3.8.1.3 ベースライン時の疾患特性

日本人被験者における FAS でのベースライン時の疾患特性を［5.3.5.1-1.8 Table 14.1-3.2.2］に示した。

2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点での日本人被験者のベースライン時の疾患特性は、安全性導入パートでベースライン時に測定可能病変（BICR 判定）を有していた被験者の割合が 85.7%（1/7 名は「不明」と判定された）であったことを除き、2019 年 2 月 11 日

のデータカットオフ日時点での日本人被験者のベースライン時の疾患特性（表 2.7.3.6-3）と同じであった。

2.7.3.8.1.4 治療歴

日本人被験者における FAS での全身性抗腫瘍薬による治療歴を［5.3.5.1-1.8 Table 14.1-3.9.2］に示した。

2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点での日本人被験者の全身性抗腫瘍薬による治療歴は、2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点での日本人被験者の全身性抗腫瘍薬による治療歴（表 2.7.3.6-4）と同じであった。

2.7.3.8.2 有効性の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

2.7.3.8.2.1 OS

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における OS の結果を表 2.7.3.8-1 に、OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.8-1 に、OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.8-2 に、OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.8-3 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 7.1 カ月（95%CI：5.6、7.1）、2 剤群で未達（95%CI：2.1、未達）、対照群で 8.9 カ月（95%CI：4.7、10.3）であった。6 カ月時点の全生存率は、3 剤群で 66.7%、2 剤群で 66.7%、対照群で 81.8%であった。

表 2.7.3.8-1　日本人被験者における OS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

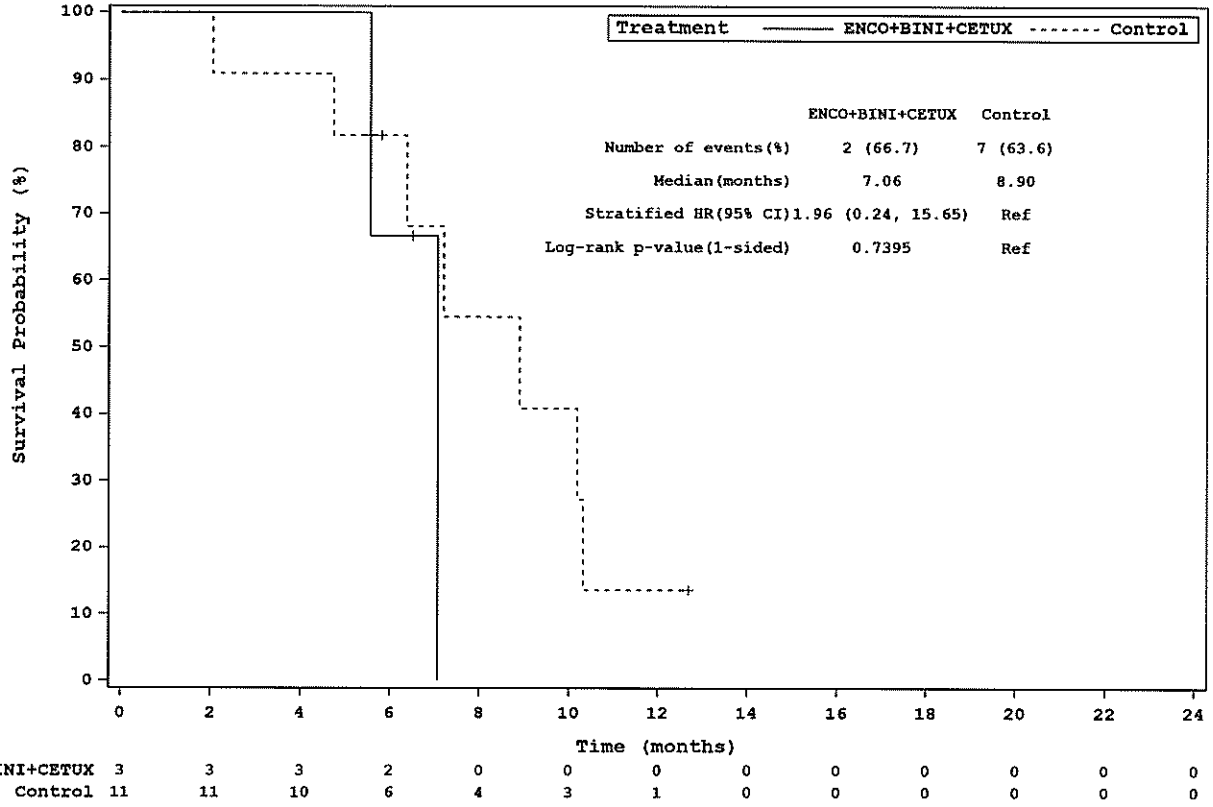
解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Portion		
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	2/3 (66.7)	2/6 (33.3)	7/11 (63.6)
Percentiles (95% CI), months			
25th	5.55 (5.55, 7.06)	4.57 (2.14, NR)	6.37 (2.04, 8.90)
Median (50th)	7.06 (5.55, 7.06)	NR (2.14, NR)	8.90 (4.73, 10.32)
75th	7.06 (5.55, 7.06)	NR (4.57, NR)	10.32 (7.20, NR)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	1.96 (0.24, 15.65)	0.63 (0.12, 3.29)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,c]	0.7395	0.2911	
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[a]	2.35 (0.39, 14.14)	0.74 (0.14, 3.83)	
Unstratified Log-rank (1-sided) p-value[a]	0.8310	0.3588	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	0.00 (0.00, NR)		
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[b,c]	0.0761		
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[b]	2.04 (0.28, 15.11)		
Unstratified Log-rank (1-sided) p-value[b]	0.7625		
Survival Probability Estimates, % (95% CI)			
2 months	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
4 months	100.0 (100.0, 100.0)	83.3 (27.3, 97.5)	90.9 (50.8, 98.7)
6 months	66.7 (5.4, 94.5)	66.7 (19.5, 90.4)	81.8 (44.7, 95.1)
8 months	0.0 (0.0, 0.0)	66.7 (19.5, 90.4)	54.5 (18.0, 80.7)
10 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	40.9 (10.0, 70.7)
12 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	13.6 (0.7, 44.8)
14 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.
[b] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.
[c] Stratified by ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-2.1.2

図 2.7.3.8-1　日本人被験者における OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

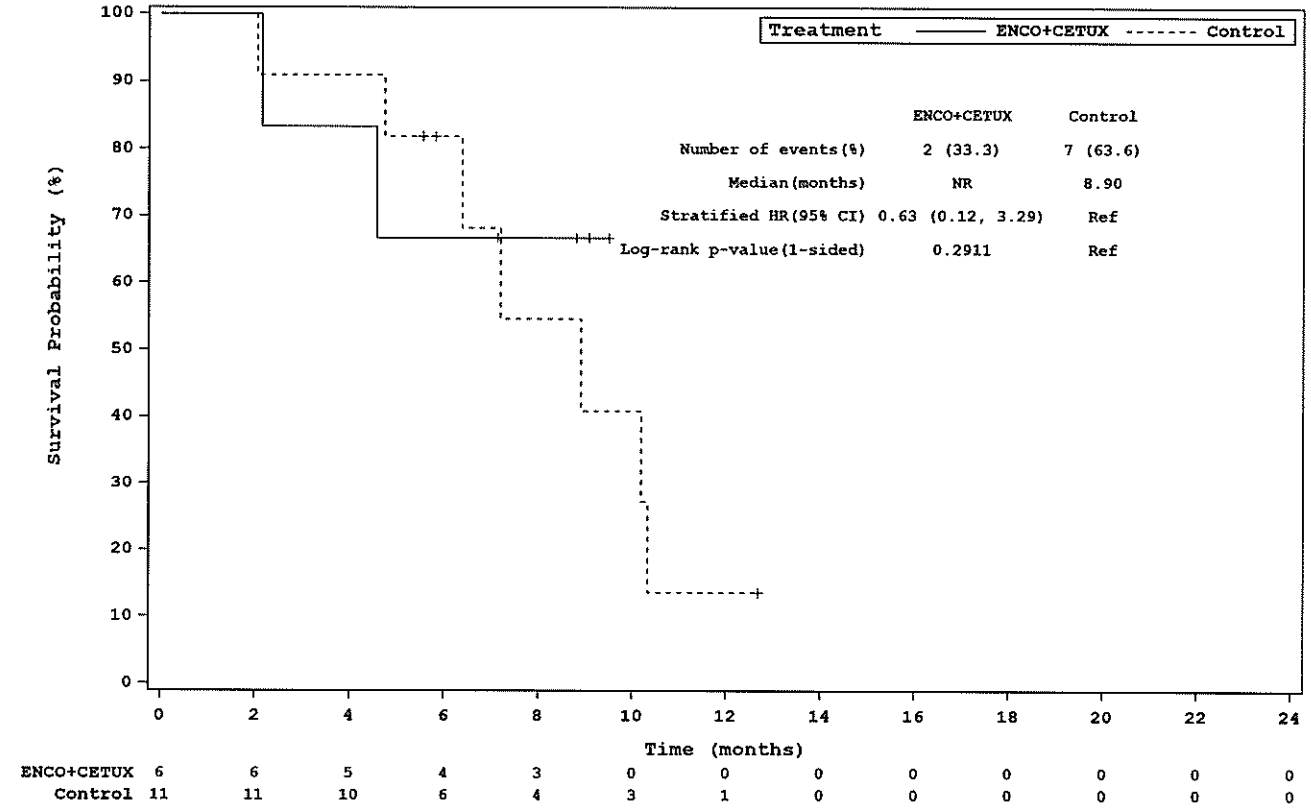
解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.1.2

図 2.7.3.8-2　日本人被験者における OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

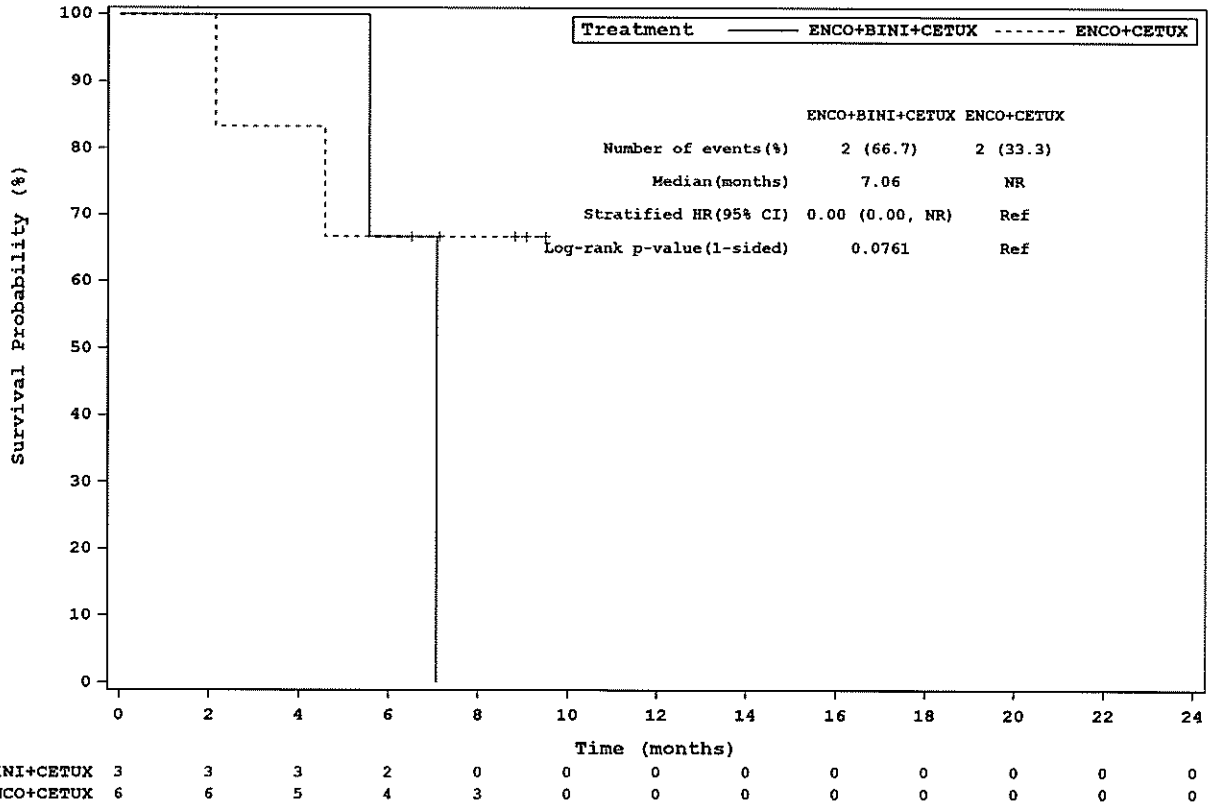
解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.3.2

図 2.7.3.8-3　日本人被験者における OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.5.2

2.7.3.8.2.2 BICR 判定による ORR

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.8-2 に示した。

3 剤群及び対照群において、BICR 判定による確定奏効例は認められなかった。2 剤群では、BICR 判定による確定 ORR は 16.7%（95%CI：0.4、64.1）であった。

表 2.7.3.8-2　日本人被験者における BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Portion		
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)			
Complete Response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Stable Disease	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (18.2)
Progressive Disease	0 (0.0)	2 (33.3)	7 (63.6)
Non-CR/Non-PD[b]	1 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
Not Evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
Confirmed Objective Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
95% CI[g]	(0.0, 70.8)	(0.4, 64.1)	(0.0, 28.5)
99% CI[g]	(0.0, 82.9)	(0.1, 74.6)	(0.0, 38.2)
P-value (stratified)[c,e]	NC	0.0786	
P-value (stratified)[d,e]	NC		
P-value (unstratified)[c,f]	NC	0.0814	
P-value (unstratified)[d,f]	0.7734		
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-PD/Non-CR), n (%)	3 (100.0)	4 (66.7)	2 (18.2)
95% CI[g]	(0.0, 70.8)	(22.3, 95.7)	(2.3, 51.8)
99% CI[g]	(0.0, 82.9)	(14.4, 98.1)	(1.0, 60.8)

[a] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions
[c] Reference group for comparisons is 'Control'.
[d] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.
[e] Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization. The p-values are 1-sided.
[f] P-value calculated using Chi-squared test. The p-values are 1-sided.
[g] Confidence intervals were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.2

2.7.3.8.2.3 実施医療機関の医師判定による ORR

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR の要約を表 2.7.3.8-3 に示した。

実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群で 33.3%（95%CI：0.8、90.6）、2 剤群で 50.0%（95%CI：11.8、88.2）、対照群で 9.1%（95%CI：0.2、41.3）であった。

表 2.7.3.8-3　日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Portion		
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)			
Complete Response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial Response	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (9.1)
Stable Disease	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (18.2)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (63.6)
Non-CR/Non-PD[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Evaluable	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (9.1)
Confirmed Objective Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (9.1)
95% CI[g]	(0.8, 90.6)	(11.8, 88.2)	(0.2, 41.3)
99% CI[g]	(0.2, 95.9)	(6.6, 93.4)	(0.0, 50.9)
P-value (stratified)[c,e]	0.0127	0.0207	
P-value (stratified)[d,e]	0.8413		
P-value (unstratified)[c,f]	0.1437	0.0287	
P-value (unstratified)[d,f]	0.6824		
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-PD/Non-CR), n (%)	3 (100.0)	5 (83.3)	3 (27.3)
95% CI[g]	(0.0, 70.8)	(35.9, 99.6)	(6.0, 61.0)
99% CI[g]	(0.0, 82.9)	(25.4, 99.9)	(3.3, 69.3)

[a] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions
[c] Reference group for comparisons is 'Control'.
[d] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.
[e] Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization. The p-values are 1-sided.
[f] P-value calculated using Chi-squared test. The p-values are 1-sided.
[g] Confidence intervals were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.13.2

2.7.3.8.2.4 DOR 及び TTR

1) DOR

3 剤群及び対照群において、BICR 判定による確定奏効例は認められなかった。2 剤群では、BICR 判定による DOR の中央値は未達であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.2.2］。

実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、3 剤群で 4.0 カ月、2 剤群で未達、対照群で 4.6 カ月であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.5.2］。

2) TTR

3 剤群及び対照群において、BICR 判定による確定奏効例は認められなかった。2 剤群では、BICR 判定による TTR の中央値は未達であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.2.2］。

実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、いずれの投与群でも未達であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.5.2］。

2.7.3.8.2.5 PFS

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.3.8-4 に、PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.8-4 に、PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.8-5 に、PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.8-6 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による PFS の中央値は、3 剤群で 4.9 カ月（95%CI：4.2、5.6）、2 剤群で未達（95%CI：1.3、未達）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.0、2.0）であった。4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 100%、2 剤群で 66.7%、対照群で 10.0%であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.1.2］。

表 2.7.3.8-4　日本人被験者における BICR 判定による PFS の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

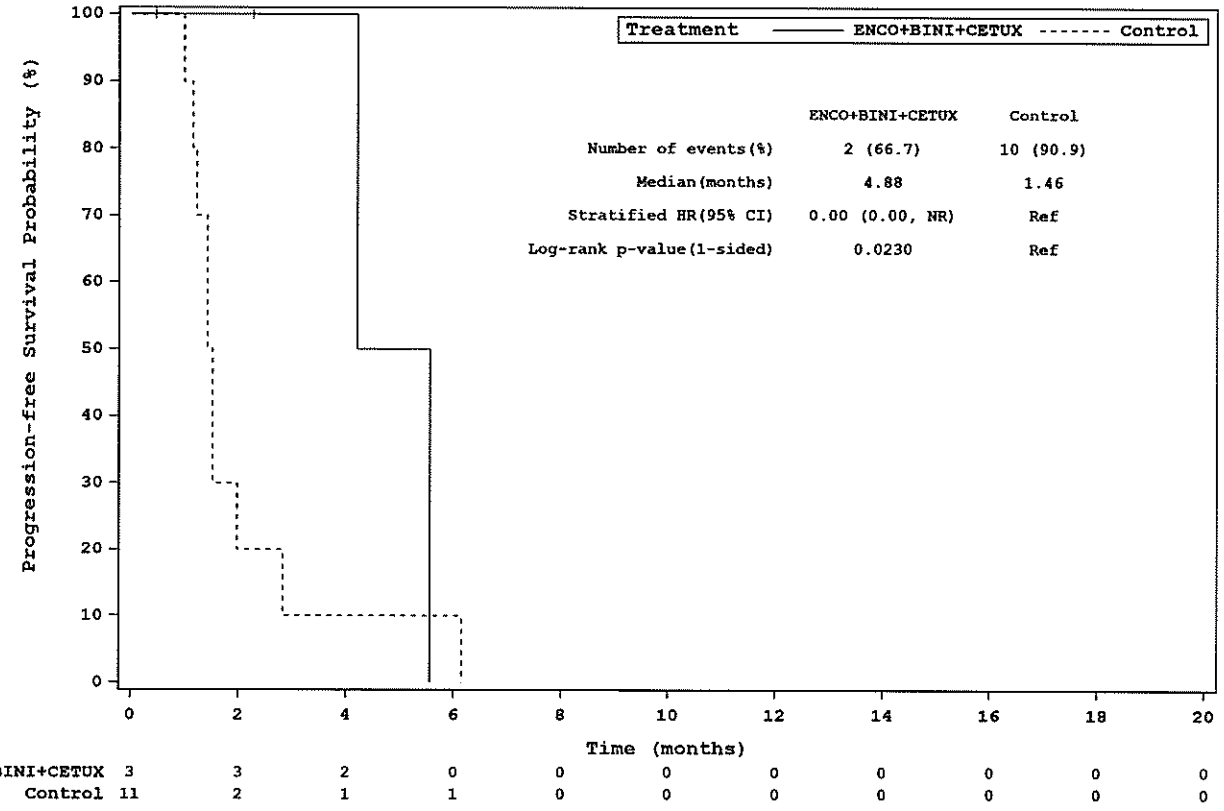
解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Portion		
	ENCO+ BINI+ CETUX (N=3)	ENCO+ CETUX (N=6)	Control (N=11)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	2/3 (66.7)	2/6 (33.3)	10/11 (90.9)
Progression	2/3 (66.7)	2/6 (33.3)	10/11 (90.9)
Percentiles (95% CI), months			
25th	4.21 (4.21, 5.55)	1.48 (1.25, NR)	1.22 (0.99, 1.51)
Median (50th)	4.88 (4.21, 5.55)	NR (1.25, NR)	1.46 (0.99, 1.97)
75th	5.55 (4.21, 5.55)	NR (1.48, NR)	1.97 (1.41, 6.14)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	0.00 (0.00, NR)	0.11 (0.01, 0.84)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,c]	0.0230	0.0053	
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[a]	0.32 (0.07, 1.52)	0.19 (0.04, 0.88)	
Unstratified Log-rank (1-sided) p-value[a]	0.0677	0.0097	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	0.66 (0.05, 8.69)		
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[b,c]	0.3766		
Unstratified Hazard Ratio (95% CI)[b]	2.27 (0.31, 16.52)		
Unstratified Log-rank (1-sided) p-value[b]	0.7962		
Patients Event-free Probability Estimates, % (95% CI)			
2 months	100.0 (100.0, 100.0)	66.7 (19.5, 90.4)	20.0 (3.1, 47.5)
4 months	100.0 (100.0, 100.0)	66.7 (19.5, 90.4)	10.0 (0.6, 35.8)
6 months	0.0 (0.0, 0.0)	66.7 (19.5, 90.4)	10.0 (0.6, 35.8)
8 months	0.0 (0.0, 0.0)	66.7 (19.5, 90.4)	0.0 (0.0, 0.0)
10 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	0.0 (0.0, 0.0)
12 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	0.0 (0.0, 0.0)
14 months	0.0 (0.0, 0.0)	NR (NR, NR)	0.0 (0.0, 0.0)

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.
[b] Reference group for comparisons is 'ENCO+CETUX'.
[c] Stratified by ECOG Performance Status, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.1.2

図 2.7.3.8-4　日本人被験者における BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

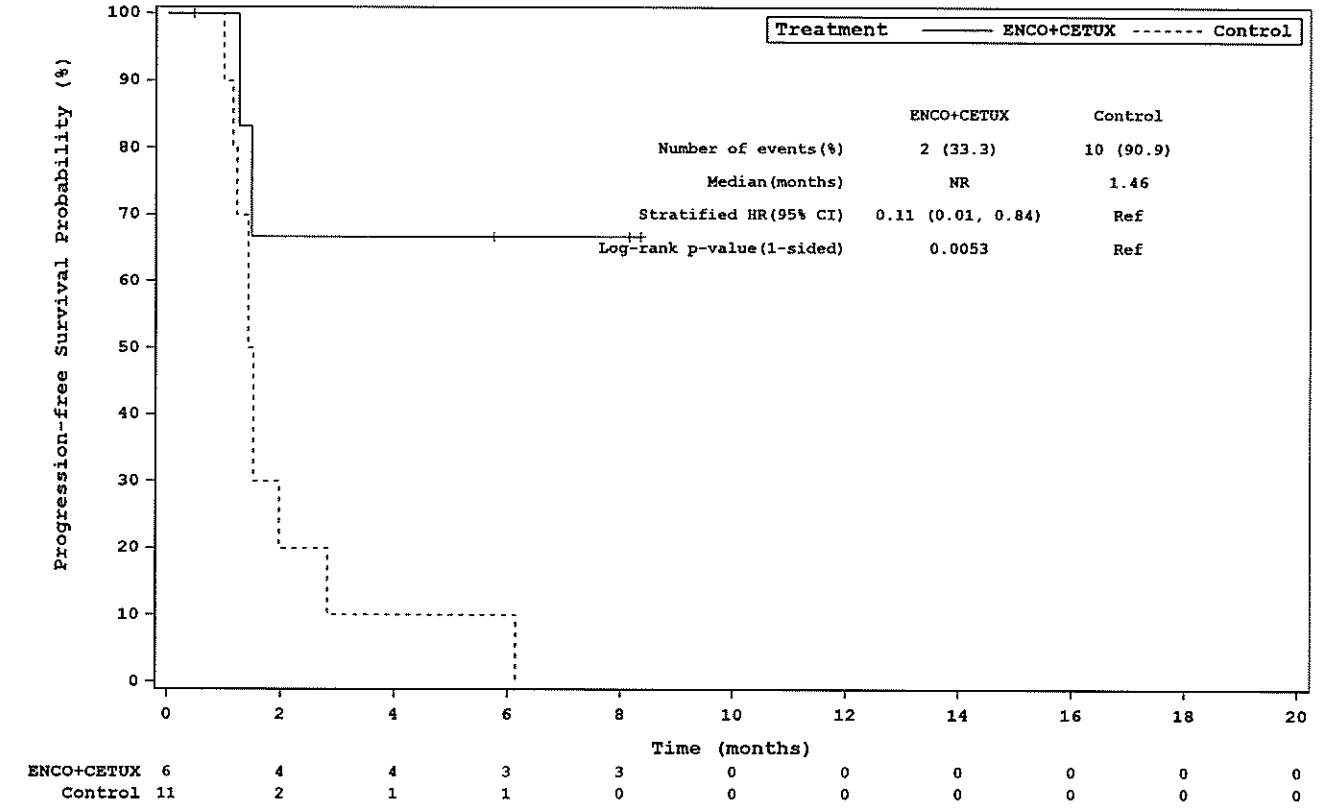
解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.1.2

図 2.7.3.8-5　日本人被験者における BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

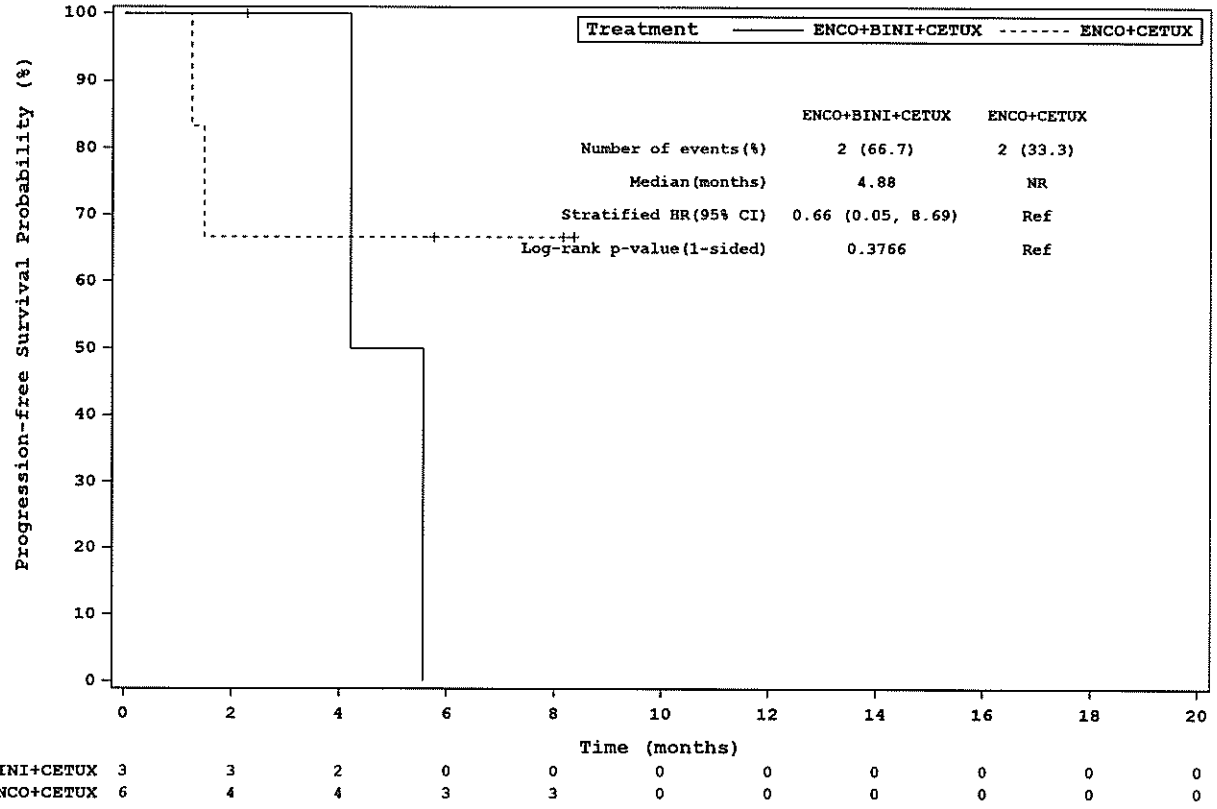
解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.2.2

図 2.7.3.8-6　日本人被験者における BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.3.2

2.7.3.8.3 有効性の結果：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

2.7.3.8.3.1 ORR

安全性導入パートの日本人被験者における BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.8-5 に示した。

安全性導入パートの有効性解析対象集団での BICR 判定による確定 ORR は 42.9%（95% CI：9.9、81.6）であった。

表 2.7.3.8-5　日本人被験者における BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

解析対象集団：Safety Lead-in Efficacy Set

	SLI (N=29)	CSLI JSLI (N=7)	CSLI (N=36)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)			
Complete Response	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (5.6)
Partial Response	9 (31.0)	3 (42.9)	12 (33.3)
Stable Disease	13 (44.8)	2 (28.6)	15 (41.7)
Progressive Disease	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (2.8)
Non-CR/Non-PD[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Evaluable	5 (17.2)	1 (14.3)	6 (16.7)
Confirmed Objective Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	11 (37.9)	3 (42.9)	14 (38.9)
95% CI[c]	(20.7, 57.7)	(9.9, 81.6)	(23.1, 56.5)
99% CI[c]	(16.7, 63.2)	(5.5, 88.2)	(19.3, 61.5)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-PD/Non-CR), n (%)	24 (82.8)	5 (71.4)	29 (80.6)
95% CI[c]	(64.2, 94.2)	(29.0, 96.3)	(64.0, 91.8)
99% CI[c]	(58.4, 96.1)	(20.3, 98.4)	(58.8, 94.0)

[a] CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions
[c] Confidence intervals were calculated using the Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.5

2.7.3.8.3.2 DOR 及び TTR

1) DOR

安全性導入パートの有効性解析対象集団での BICR 判定による DOR の中央値は 7.2 カ月（95%CI：6.5、未達）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-4.3］。

2) TTR

安全性導入パートの有効性解析対象集団での BICR 判定による TTR の中央値は 1.6 カ月（95%CI：1.6、2.6）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-5.3］。

2.7.3.8.3.3 PFS

安全性導入パートの有効性解析対象集団での Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による PFS の中央値は 6.8 カ月（95%CI：0.2、未達）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-3.5］。4 カ月時点及び 8 カ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 83.3%及び 50.0%であった。

2.7.3.8.3.4 OS

安全性導入パートの有効性解析対象集団での Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は 15.7 カ月（95%CI：1.9、未達）であった［5.3.5.1-1.8 Table 14.2-2.4］。6 カ月時点及び 12 カ月時点の全生存率は、いずれも 71.4%であった。

2.7.3.8.4 ARRAY-818-302 試験の安全性導入パートと無作為化第Ⅲ相パートの併合解析

ARRAY-818-302 試験では被験者が競合的に組み入れられ、最終的に無作為化第Ⅲ相パートに組み入れられた日本人被験者数は 20 名であった。また、日本人被験者の各群への割り付けに想定以上の偏りが生じ、3 剤群に割り付けられた日本人被験者は 3 名となった。これらを踏まえ、より多くの被験者で日本人における 3 剤群の有効性及び安全性を考察するために、2019 年 8 月 15 日をデータカットオフ日として、安全性導入パートの JSLI コホートに組み入れられた 7 名と無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群に組み入れられた 3 名を併合して集計した（日本人併合集団）。

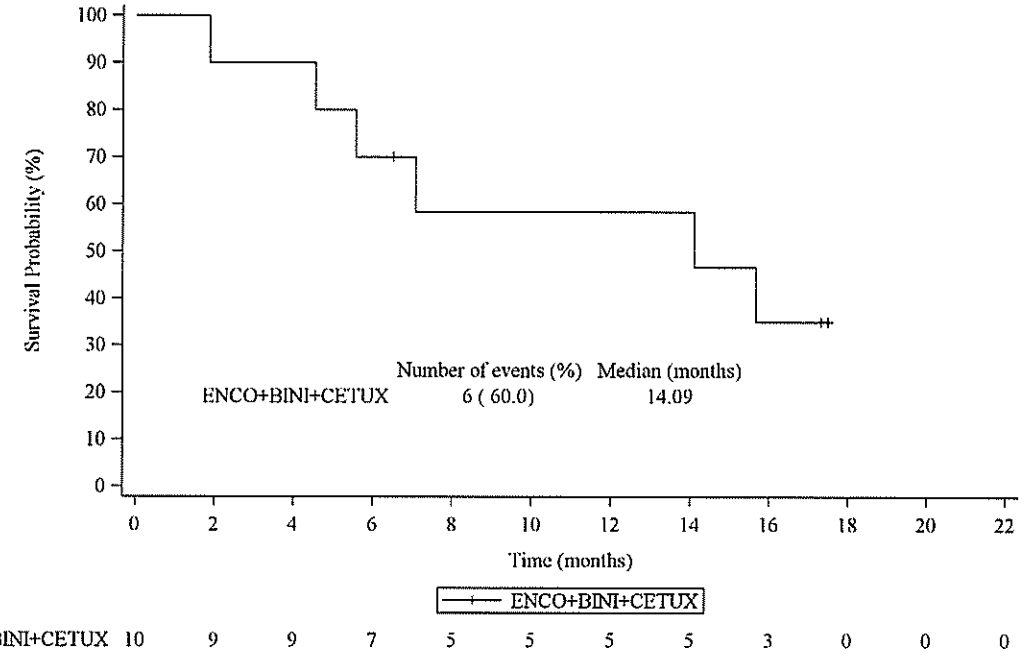
日本人併合集団（10 名）における観察期間の中央値は 17.5 カ月（95%CI：6.5、17.5）であった［5.3.5.3-2 T4］。

2.7.3.8.4.1 OS

日本人併合集団における OS の Kaplan-Meier 曲線を表 2.7.3.8-6 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、14.1 カ月（95%CI：1.9、未達）であった［5.3.5.3-2 T1］。

図 2.7.3.8-7　日本人併合集団における OS の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験

解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.3-2 Figure 1

2.7.3.8.4.2　　ORR

日本人併合集団における BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.3.8-6 に示した。日本人併合集団における BICR 判定による確定 ORR は 30.0%（3 名、95%CI：6.7、65.2）であった［5.3.5.3-2 T3］。

表 2.7.3.8-6　日本人併合集団における BICR 判定による BOR：ARRAY-818-302 試験

解析対象集団：Full Analysis Set

	日本人併合集団 N=10
ORR、n（%） （95%信頼区間）	3（30.0） （6.7, 65.2）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	3（30.0）
安定（SD）	4（40.0）
進行（PD）	1（10.0）
Non-CR/Non-PD	1（10.0）
評価不能	1（10.0）

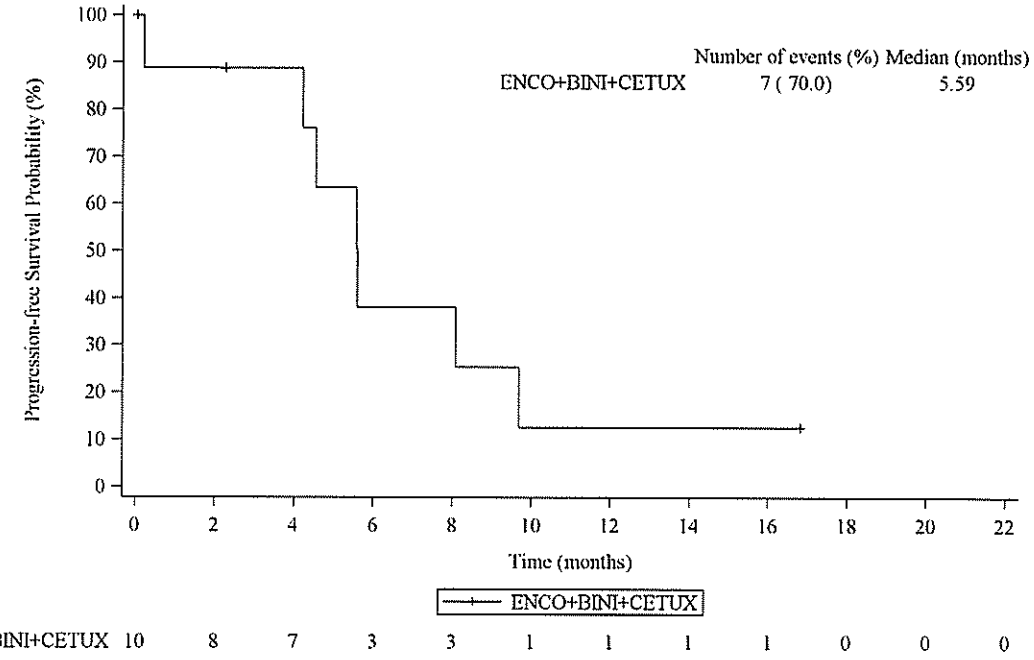
BICR：盲検下独立中央評価委員会、BOR：最良総合効果、ORR：奏効率
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.2.2; Table 14.2-1.5; 5.3.5.3-2 T3

2.7.3.8.4.3　　PFS

日本人併合集団における BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.8-8 に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による PFS の中央値は、5.6 カ月（95%CI：0.2、9.7）であった［5.3.5.3-2 T2］。

図 2.7.3.8-8　日本人併合集団における BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験

解析対象集団：Full Analysis Set



Source: 5.3.5.3-2 Figure 2

2.7.3.9 参考文献

1) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

2) Ellis S, Carroll KJ, Pemberton K. Analysis of duration of response in oncology trials. Contemp Clin Trials. 2008;29(4):456-65.

3) Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with $BRAF^{V600E}$-mutant colorectal cancer. Cancer Discov. 2018;8(4):428-43.

4) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018a;19(5):603-15.

5) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018b;19(10):1315-27.

6) US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Multi-Disciplinary Review and Evaluation NDA 210496. 25 June 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210496Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed 18 September 2019.

7) Stuart DD, Li N, Poon DJ, Aardalen K, Kaufman S, Merritt H et al. Preclinical profile of LGX818: A potent and selective RAF kinase inhibitor. Cancer Res. 2012;72(8 suppl):3790.

8) Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the Phase III BEACON colorectal cancer study. J Clin Oncol. 2019;37(17):1460-9.