2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 11
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.2 有害事象 44
2.7.4.3 臨床検査値の評価 178
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 191
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 199
2.7.4.6 市販後データ 203
2.7.4.7 日本人被験者での安全性の結果 204
2.7.4.8 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） 214
2.7.4.9 参考文献 219
2.7.4.10 付録 221

表

表 2.7.4.1-1 臨床試験一覧表 12
表 2.7.4.1-2 20%以上の被験者に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度：CLGX818X2103 試験第Ib 相パート（2 剤併用投与） 21
表 2.7.4.1-3 20%以上の被験者に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度：CLGX818X2103 試験第II相パート（2 剤併用投与） 22
表 2.7.4.1-4 併合データセットでの被験者集団の分類及び安全性評価 32
表 2.7.4.1-5 治験薬の曝露期間（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 34
表 2.7.4.1-6 治験薬の曝露期間（ARRAY-818-302 試験 CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団） 35
表 2.7.4.1-7 用量強度及び相対用量強度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 36
表 2.7.4.1-8 用量強度及び相対用量強度（ARRAY-818-302 試験 CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団） 37
表 2.7.4.1-9 被験者の内訳（ARRAY-818-302 試験） 39
表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性（ARRAY-818-302 試験） 40
表 2.7.4.1-11 ベースライン時の疾患特性（ARRAY-818-302 試験） 42
表 2.7.4.2-1 有害事象の収集及び解析の方法 45
表 2.7.4.2-2 有害事象の要約（ARRAY-818-302 試験） 47

表 2.7.4.2-3　無作為化第III相パートのいずれかの投与群で 10%超の被験者に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....50
表 2.7.4.2-4　3 剤群と対照群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....52
表 2.7.4.2-5　2 剤群と対照群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....53
表 2.7.4.2-6　3 剤群と 2 剤群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....54
表 2.7.4.2-7　無作為化第III相パートのいずれかの投与群で 2%超の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象の PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....56
表 2.7.4.2-8　投与期間中に死亡に至った有害事象の SOC、PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....60
表 2.7.4.2-9　疾患進行以外の原因で投与期間中に死亡したと判断された被験者の一覧（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート）.....61
表 2.7.4.2-10　無作為化第III相パートのいずれかの投与群で 1%超の被験者に発現した重篤な有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....68
表 2.7.4.2-11　無作為化第III相パートのいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現したすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....72
表 2.7.4.2-12　無作為化第III相パートの 3 剤群で 2 名以上の被験者に発現したビニメチニブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....74
表 2.7.4.2-13　無作為化第III相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 2 名以上の被験者に発現したエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....76
表 2.7.4.2-14　無作為化第III相パートのいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現したセツキシマブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....78
表 2.7.4.2-15　無作為化第III相パートの 3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....80

表 2.7.4.2-16　無作為化第III相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 83
表 2.7.4.2-17　無作為化第III相パートのいずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現したセツキシマブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 86
表 2.7.4.2-18　無作為化第III相パートの 3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 89
表 2.7.4.2-19　無作為化第III相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 91
表 2.7.4.2-20　無作為化第III相パートのいずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現したセツキシマブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 93
表 2.7.4.2-21　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 98
表 2.7.4.2-22　ビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 99
表 2.7.4.2-23　3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー及び PT..... 106
表 2.7.4.2-24　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート）..... 112
表 2.7.4.2-25　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のうち、ビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート）..... 114
表 2.7.4.2-26　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のうち、エンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに起因する事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート）..... 115

表 2.7.4.2-27　2 剤群で 10%以上の被験者に発現した 2 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 116
表 2.7.4.2-28　薬物有害反応：嘔吐（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 118
表 2.7.4.2-29　薬物有害反応：腹痛（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 119
表 2.7.4.2-30　薬物有害反応：便秘（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 120
表 2.7.4.2-31　薬物有害反応：下痢（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 121
表 2.7.4.2-32　薬物有害反応：悪心（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 122
表 2.7.4.2-33　薬物有害反応：疲労（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 123
表 2.7.4.2-34　薬物有害反応：発熱（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 124
表 2.7.4.2-35　薬物有害反応：末梢性浮腫（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 125
表 2.7.4.2-36　薬物有害反応：発疹（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 126
表 2.7.4.2-37　薬物有害反応：皮膚乾燥（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 127
表 2.7.4.2-38　薬物有害反応：そう痒症（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 128
表 2.7.4.2-39　薬物有害反応：ざ瘡様皮膚炎（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 129
表 2.7.4.2-40　薬物有害反応：手掌・足底発赤知覚不全症候群（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 130
表 2.7.4.2-41　薬物有害反応：メラノサイト性母斑（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 131
表 2.7.4.2-42　薬物有害反応：出血（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 134
表 2.7.4.2-43　薬物有害反応：ミオパチー（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 135
表 2.7.4.2-44　薬物有害反応：関節痛（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 136
表 2.7.4.2-45　薬物有害反応：四肢痛（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 137
表 2.7.4.2-46　薬物有害反応：末梢性ニューロパチー（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 139
表 2.7.4.2-47　薬物有害反応：頭痛（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 140
表 2.7.4.2-48　薬物有害反応：視力障害（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 141

表 2.7.4.2-49　薬物有害反応：漿液性網膜症（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート）..... 143
表 2.7.4.2-50　薬物有害反応：不眠症（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート）..... 144
表 2.7.4.2-51　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 157
表 2.7.4.2-52　3 剤群で 10%以上の被験者に発現したビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 158
表 2.7.4.2-53　3 剤群で 10%以上の被験者に発現したエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに起因する新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 159
表 2.7.4.2-54　2 剤群で 10%以上の被験者に発現した新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 160
表 2.7.4.2-55　3 剤群、2 剤群及び CSLI コホートで Grade 3 又は 4 の腎不全関連の事象を発現した被験者（ARRAY-818-302 試験）..... 167
表 2.7.4.2-56　3 剤併用投与の薬物有害反応に対する初回の減量の成績（ARRAY-818-302 試験 3 剤群）..... 176
表 2.7.4.2-57　3 剤併用投与の薬物有害反応に対する初回の休薬の成績（ARRAY-818-302 試験 3 剤群）..... 177
表 2.7.4.3-1　新規又はベースライン後に悪化した血液学的検査値異常及び血液凝固検査値異常の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 182
表 2.7.4.3-2　臨床的に重要な血液学的検査値及び血液凝固検査値の Grade の変動（ARRAY-818-302 試験）..... 183
表 2.7.4.3-3　新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的検査値異常の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 186
表 2.7.4.3-4　臨床的に重要な血液生化学的検査値の Grade の変動（ARRAY-818-302 試験）..... 187
表 2.7.4.3-5　新規に発現した臨床的に重要な肝機能検査異常の発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 188
表 2.7.4.4-1　新規に発現した臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 192

表 2.7.4.4-2　新規に発現した臨床的に重要な心電図検査値の発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....194
表 2.7.4.4-3　CTCAE Grade に基づくベースライン後の LVEF 最大低下の発現状況（ARRAY-818-302 試験）.....197
表 2.7.4.7-1　無作為化第III相パートの 3 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....208
表 2.7.4.7-2　無作為化第III相パートの 2 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....210
表 2.7.4.7-3　安全性導入パートの日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）.....212
表 2.7.4.7-4　第II相パートの 2 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験）.....214
表 2.7.4.10-1　治験薬の曝露期間（ARRAY-818-302 試験、日本人）（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）.....221
表 2.7.4.10-2　用量強度及び相対用量強度（ARRAY-818-302 試験、日本人）（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）.....224
表 2.7.4.10-3　治験薬の曝露期間（ARRAY-818-302 試験、日本人）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）.....228
表 2.7.4.10-4　用量強度及び相対用量強度（ARRAY-818-302 試験、日本人）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）.....231
表 2.7.4.10-5　有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験、日本人）（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）.....235
表 2.7.4.10-6　有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験、日本人）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）.....240
表 2.7.4.10-7　重篤な有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験、日本人）（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）.....245
表 2.7.4.10-8　重篤な有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験、日本人）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）.....246
表 2.7.4.10-9　死亡例の一覧（ARRAY-818-302 試験）.....247
表 2.7.4.10-10　死亡例の一覧（CLGX818X2103 試験）.....274
表 2.7.4.10-11　死亡の原因となった有害事象の一覧（ARRAY-818-302 試験）.....296

表 2.7.4.10-12　重篤な有害事象の一覧（ARRAY-818-302 試験）.....302
表 2.7.4.10-13　重篤な有害事象の一覧（CLGX818X2103 試験）.....375

図

図 2.7.4.2.1-1　ARRAY-818-302 試験：被験者番号　*d-001　（3 剤群）の有害事象プロファイル.....166

*承認情報提供時に置き換え

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
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
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
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
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor	—
FA	folinic acid	フォリン酸
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
FOLFOX	5-flouorouracil + folinic acid + oxaliplatin	5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋オキサリプラチン
HLT	high level term	高位語
IgA	immunogloblin A	免疫グロブリンA
JSLI	Japanese Safety Lead-in	日本人安全性導入
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1	—
LLN	lower limit of normal	基準値下限
logMAR	logarithm of the minimum angle of resolution	—
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸がん
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	—
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MUGA	multigated acquisition	マルチゲート

2.7.4 臨床的安全性
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）
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NRAS	neuroblastoma ras viral oncogene homolog	－
PD	progressive disease	進行
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q2W	every two weeks	2 週間隔
QD	once daily	1 日 1 回
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
QW	once weekly	週 1 回
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相パートでの推奨用量
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SLI	Safety Lead-in	安全性導入
SMQ	standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

本申請の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

表 2.7.4.1-1　臨床試験一覧表

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 2.7.4.1-1　臨床試験一覧表（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 名 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/m², 以降は 250 mg/m² 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/m², 以降は 250 mg/m² 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/m², 以降は 250 mg/m² 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 2.7.4.1-1　臨床試験一覧表（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 2.7.4.1-1　臨床試験一覧表（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）

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

1) 申請効能・効果に関する主たる臨床試験

安全性の主要評価には、無作為化試験である ARRAY-818-302 試験を用いた。ARRAY-818-302 試験は以下の 2 パートから構成され、安全性の評価が可能なすべての被験者（治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者）を安全性の解析対象とした。

- 安全性導入パート：無作為化第Ⅲ相パートに先立って、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与の安全性及び忍容性を評価した。米国及び欧州で投与された安全性導入（SLI）コホートの被験者 30 名並びに日本の実施医療機関で投与された日本人安全性導入（JSLI）コホートの被験者 7 名を対象に安全性を評価した。
- 無作為化第Ⅲ相パート：エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤群（222 名）又はエンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤群（216 名）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（193 名）の安全性について比較検討した（2.7.4.1.1.21）（1）を参照）。

エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与の安全性の評価は、ARRAY-818-302 試験の安全性導入パート及び無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群の被験者を併合した 3 剤併用投与集団（259 名）で実施した。このうち、62.9%は 65 歳未満、54.1%は女性、85.7%は白人であった（2.7.4.1.3.2 を参照）。すべての被験者に規定の用量の治験薬、すなわちエンコラフェニブ［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 1 週間 1 回（QW）］が投与された。Kaplan-Meier 法（投与継続中の被験者はデータカットオフ日で打ち切った）を用いて推定した 3 剤併用投与集団の治験薬の曝露期間の中央値は 22.1 週［95%信頼区間（CI）：19.3、24.1］であった（2.7.4.1.2.1 を参照）。

ARRAY-818-302 試験のすべての被験者を対象に、有害事象、臨床検査値、身体検査値、心電図検査値及びバイタルサインの定期的モニタリングを実施した。さらに、2 剤併用投与及び 3 剤併用投与を受けた被験者では、ケラトアカントーマ又は扁平上皮癌が発現していないかをモニタリングし、3 剤併用投与を受けた被験者では眼毒性のモニタリング及びマルチゲート（MUGA）スキャン／心エコー検査を用いた左室機能のモニタリングを実施した。注目すべき有害事象は、B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1（BRAF）阻害剤及び mitogen-activated protein kinase kinase（MEK）阻害剤の既知のクラスエフェクト、エンコラフェニブ及びビニメチニブの臨床開発プログラム並びに規制当局から入手した安全性シグナ

ルに基づいて特定し、その有害事象の特性、Grade 及び臨床経過を十分に理解するために広範囲にわたって解析した（2.7.4.2.1.5 を参照）。

（1） 第Ⅲ相比較対照試験（ARRAY-818-302 試験）

第Ⅲ相比較対照試験である ARRAY-818-302 試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した。

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＋セツキシマブの 3 剤群又はエンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤群と、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と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

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 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）
- 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 1 回（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 Q2W（Day 1 及び Day 15）、以降は 1200 mg/m^2/日×2 日間（合計 2400 mg/m^2）］＋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。3 次治療を受ける被験者（過去に 2 次治療を受けた被験者）の数は、治験実施計画書に従って、第Ⅲ相パートで無作為化された被験者全体の 35%に限定し、以降は、過去に 1 次治療を受けた被験者のみを無作為化することとした。

本試験では、無作為化第Ⅲ相パートの開始前に、SLI コホート（米国および欧州）で 3 剤併用投与の安全性及び忍容性を評価した。さらに、日本でも実施医療機関数を限定して JSLI

コホートを設け、同用量での 3 剤併用投与の評価を行った。JSLI コホートを用いた評価は、日本が無作為化第Ⅲ相パートに移行する前に行った。本項では、SLI コホート（30 名）及び JSLI コホート（7 名）をプールした統合安全性導入（CSLI）コホート（37 名）の結果を示す。CSLI コホートでは、すべての被験者に 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）］が行われた。SLI コホートでの中間解析結果は公表済みである [1]。

Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与され、投与後に 1 回以上評価されたすべての被験者（死亡を含める）で構成され、無作為化第Ⅲ相パートでは 3 剤群の 222 名、2 剤群の 216 名及び対照群の 193 名が対象となり、安全性導入パートでは CSLI コホートの 37 名が対象となった。

本試験への登録は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に完了した。詳細は治験総括報告書［5.3.5.1-1.1］に記載した。

本申請では、無作為化第Ⅲ相パート及び CSLI コホートでの安全性データを個別に示すと共に、両者を併合した 3 剤併用投与集団での安全性データも示す。

（2） 第Ⅰb／Ⅱ相試験（CLGX818X2103 試験）

エンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤併用投与の安全性を評価した、第Ⅰb／Ⅱ相試験である CLGX818X2103 試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した。

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 相パートでは、化学療法による治療歴がない患者については、他に有効な標準治療がないと判断された場合に本試験に適格とした。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 相パートの中間解析結果は公表済みである [2]。

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。第Ⅱ相

パートでは、2 剤併用投与及び 3 剤併用投与の臨床的有効性を評価するとともに、これらの併用投与の安全性について解析した。

治験総括報告書におけるデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに合計 156 名（第Ⅰb 相パート：54 名、第Ⅱ相パート：102 名）が登録・無作為化され、治験薬が投与された。第Ⅰb相パートの54名のうち、26名が2剤併用投与を受け、28名が3剤併用投与を受けた。第Ⅱ相パートの102名のうち、50名が2剤併用投与を受け、52名が3剤併用投与を受けた。データカットオフ日までに、第Ⅰb 相パートのすべての被験者及び第Ⅱ相パートの 3 剤群のすべての被験者が治験薬の投与を中止した。一方、第Ⅱ相パートの 2 剤群では 2 名が治験薬の投与を継続していた。

2 剤併用投与（エンコラフェニブ＋セツキシマブ）

Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与され、投与後に 1 回以上評価されたすべての被験者で構成され、このうち第Ⅰb 相パートの 26 名及び第Ⅱ相パートの 50 名が 2 剤併用投与を受けた。

第Ⅰb 相パートの 26 名の年齢の中央値（範囲）は 63.0 歳（43～80 歳）であり、女性は 15 名であった。ECOG Performance status の分布は、0 が 8 名、1 が 16 名、2 が 2 名であった。実施医療機関のアッセイにより、24/26 名（92.3%）で BRAF V600 変異が検出され、24 名すべてが BRAF V600E 変異を有していた。

第Ⅱ相パートの 50 名の年齢の中央値（範囲）は 60.0 歳（20～79 歳）であり、女性は 36 名であった。ECOG Performance status の分布は、0 が 21 名、1 が 28 名、2 が 1 名であった。実施医療機関のアッセイにより、50 名すべてで BRAF V600 変異が検出され、49 名（98.0%）が BRAF V600E 変異を有していた。また、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 v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1（KRAS）遺伝子が検出された。転移に対する前治療を 3 レジメン以上受けていた被験者の割合は 8.0%であった。

主要解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、2 剤併用投与を受けた被験者の治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は、第Ⅰb 相パートで 14.6 週（0.6～112.1 週）、第Ⅱ相パートで 17.8 週（1.1～181.4 週）であった。

第Ⅰb 相パートの 2 剤併用投与では、4 用量のエンコラフェニブ［100 mg QD（2 名）、200 mg QD（7 名）、400 mg QD（8 名）又は 450 mg QD（7 名）］＋セツキシマブを評価した。用量設定対象集団の 3/24 名（12.5%）に関節痛［エンコラフェニブ 200 mg コホートの 1 名（4.2%）］、嘔吐［エンコラフェニブ 400 mg コホートの 1 名（4.2%）］及び心電図 QT 延長［エンコラフェニブ 450 mg コホートの 1 名（4.2%）］の用量制限毒性（DLT）が発現した。

2剤併用投与ではMTDに達しなかった。2剤併用投与のRP2Dは、DLTの発現率、他の安全性データ、薬物動態データ及び用量に対する統計的な検討（ベイズ流ロジスティック回帰モデルに従って用量漸増を実施）に基づき、エンコラフェニブ 400 mg QD＋セツキシマブと決定した。しかし、第Ⅱ相パートでエンコラフェニブ＋セツキシマブにアルペリシブを上乗せした場合の安全性及び有効性の評価を可能にするため、3剤併用投与のRP2Dと同様に、2剤併用投与のRP2Dをエンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブと決定した。

第Ⅰb相パート及び第Ⅱ相パートで2剤併用投与を受けた被験者の20%以上で発現した有害事象の基本語（PT）、Grade別（全Grade及びGrade 3以上：特に断りがない限り本稿ではこの分類を採用）発現頻度をそれぞれ表2.7.4.1-2及び表2.7.4.1-3に示した。

第Ⅰb相パートの2剤併用コホート全体で、すべての被験者に1件以上の有害事象が発現した。30%以上の被験者に発現した有害事象は、疲労53.8%、嘔吐46.2%、呼吸困難34.6%並びに腹痛、背部痛、便秘、頭痛、注入に伴う反応及び悪心が各30.8%であった。第Ⅱ相パートの2剤群でも、すべての被験者に1件以上の有害事象が発現した。30%以上の被験者に発現した有害事象は、疲労50.0%、悪心46.0%、腹痛42.0%、関節痛40.0%、食欲減退、頭痛及び嘔吐が各34.0%、リパーゼ増加32.0%並びに便秘及び下痢が各30.0%であった。

表 2.7.4.1-2　20%以上の被験者に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度：CLGX818X2103 試験第Ⅰb 相パート（2 剤併用投与）

解析対象集団：Safety Set

	Encorafenib 100 mg QD + Cetuximab N=2		Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=7		Encorafenib 400 mg QD + Cetuximab N=9		Encorafenib 450 mg QD + Cetuximab N=8		Phase 1b Dual Combo Total N=26	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)
Any PT	2 (100)	2 (100)	7 (100)	4 (57.1)	9 (100)	6 (66.7)	8 (100)	7 (87.5)	26 (100)	19 (73.1)
疲労	2 (100)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	5 (55.6)	1 (11.1)	5 (62.5)	1 (12.5)	14 (53.8)	3 (11.5)
嘔吐	1 (50.0)	0	2 (28.6)	0	5 (55.6)	1 (11.1)	4 (50.0)	1 (12.5)	12 (46.2)	2 (7.7)
呼吸困難	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (37.5)	0	9 (34.6)	1 (3.8)
腹痛	1 (50.0)	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (50.0)	2 (25.0)	8 (30.8)	3 (11.5)
背部痛	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (42.9)	0	1 (11.1)	0	3 (37.5)	0	8 (30.8)	1 (3.8)
便秘	0	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	5 (62.5)	1 (12.5)	8 (30.8)	1 (3.8)
頭痛	1 (50.0)	0	3 (42.9)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	8 (30.8)	1 (3.8)
注入に伴う反応	1 (50.0)	0	1 (14.3)	0	4 (44.4)	0	2 (25.0)	0	8 (30.8)	0
悪心	2 (100)	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	4 (50.0)	0	8 (30.8)	0
食欲減退	1 (50.0)	0	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	2 (25.0)	0	7 (26.9)	0
下痢	0	0	0	0	3 (33.3)	0	4 (50.0)	1 (12.5)	7 (26.9)	1 (3.8)
低リン酸血症	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (26.9)	5 (19.2)
筋肉痛	0	0	1 (14.3)	0	3 (33.3)	0	3 (37.5)	0	7 (26.9)	0
発疹	0	0	3 (42.9)	0	2 (22.2)	0	2 (25.0)	0	7 (26.9)	0
体重減少	1 (50.0)	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	0	3 (37.5)	0	7 (26.9)	0
咳嗽	0	0	3 (42.9)	0	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0	6 (23.1)	0
四肢痛	1 (50.0)	0	0	0	2 (22.2)	0	3 (37.5)	0	6 (23.1)	0
口内炎	0	0	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	2 (25.0)	0	6 (23.1)	0

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; PPE = palmar-plantar erythrodysaesthesia
Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.
Source: CLGX818X2103 CSR Table 14.3.1-1.3a

表 2.7.4.1-3　20%以上の被験者に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度：CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パート（2 剤併用投与）

解析対象集団：Safety Set

Preferred Term	Phase 2 Dual Combo Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50	
	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	50 (100)	32 (64.0)
疲労	25 (50.0)	3 (6.0)
悪心	23 (46.0)	1 (2.0)
腹痛	21 (42.0)	6 (12.0)
関節痛	20 (40.0)	1 (2.0)
食欲減退	17 (34.0)	1 (2.0)
頭痛	17 (34.0)	0
嘔吐	17 (34.0)	0
リパーゼ増加	16 (32.0)	12 (24.0)
便秘	15 (30.0)	2 (4.0)
下痢	15 (30.0)	2 (4.0)
発熱	13 (26.0)	0
背部痛	12 (24.0)	1 (2.0)

Abbreviations: AE = adverse event; mg = milligram(s); PT = preferred term; QD = once daily
PTs are sorted in descending frequency of 'All Grades' Total' column for the Dual Combination.
Only AEs occurring during treatment or within 30 days of the last study medication are reported.
A patient is counted once within each PT.
Source: CLGX818X2103 CSR Table 14.3.1-1.3e

第Ⅰb相パートの2剤併用コホート全体で、Grade 3又は4の有害事象を発現した被験者は19名（73.1%）［Grade 3：14名（53.8%）、Grade 4：5名（19.2%）］であった。10%以上の被験者に発現したGrade 3又は4の有害事象は、低リン酸血症19.2%、肺炎15.4%並びに腹痛及び疲労が各11.5%であった。第Ⅱ相パートの2剤群で、Grade 3又は4の有害事象を発現した被験者は32名（64.0%）［Grade 3：27名（54.0%）、Grade 4：5名（10.0%）］であった。10%以上の被験者に発現したGrade 3又は4の有害事象は、リパーゼ増加24.0%及び腹痛12.0%であった。

第Ⅰb相パートの2剤併用コホート全体で、治験薬投与中及び治験薬投与終了後30日以内に死亡した被験者は5名（19.2%）であった。死亡理由は疾患進行4名（15.4%）及び心停止1名（3.8%）（被験者番号 *c-001 ）であった。第Ⅱ相パートの2剤群で、治験薬投与中及び治験薬投与終了後30日以内に死亡した被験者は7名（14.0%）であった。死亡理由は疾患進行6名（12.0%）及び突然の心停止1名（2.0%）（被験者番号 *c-002 ）であった。CLGX818X2103試験のすべての死亡の詳細は［5.3.5.2-1.1 12.3］に記載した。

第Ⅰb相パート及び第Ⅱ相パートの2剤併用投与で、疾患進行以外の理由で死亡に至った2名の叙述を以下に要約する。

- 被験者番号 *c-001 （第Ⅰb相パート、エンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブ）：本被験者はmCRC（登録時ステージIV）の6[redacted]歳の女性であり、骨（骨盤）、肝臓及びリンパ節を含む複数の臓器に転移がみられ、過去に3レジメンの全身性抗腫瘍療法及び1回の結腸切除術を受けていた。過去に放射線療法は受けていなかった。既往歴はなく、ベースライン時に高血圧が認められた。治験34日目にGrade 4の心筋梗塞及びGrade 4の心室細動のため入院した。入院中に心停止したが蘇生した。冠動脈造影検査では、ステントが留置された左前下行枝で狭窄が認められた。また、入院中にGrade 3の肺炎と診断された。治験38日目に心筋梗塞及び心室細動が軽快したと考えられたが、同日に徐脈が認められた後、Grade 4の心停止により死亡した。被験者の希望により、蘇生法及び剖検は実施しなかった。セツキシマブの最終投与日は治験29日目であり、エンコラフェニブの最終投与日は治験34日目であった。実施医療機関の医師の評価では、心筋梗塞、心室細動、肺炎及び心停止について治験薬との因果関係は否定された。冠動脈造影検査の結果から、本被験者はおそらくベースライン時から重大な血管障害を有していたと考えられ、治験依頼者も実施医療機関の医師の評価に同意した。
- 被験者番号 *c-002 （第Ⅱ相パート、エンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブ）：本被験者はmCRC（登録時ステージIVB）の7[redacted]歳の女性で、肺、リンパ節、腹

膜、右心膜及び脾臓周囲の腹膜結節を含む複数の臓器に転移がみられ、過去に 2 レジメンの全身性抗腫瘍療法及び 1 回の右側結腸切除術及び小腸切除術を受けていた。過去に放射線療法は受けていなかった。関連する既往歴として、肺塞栓症及び慢性閉塞性肺疾患があった。治験 20 日目に自宅で転倒し、頭部を打ったほか、重篤な有害事象として Grade 3 の股関節部骨折を生じた。磁気共鳴画像検査の結果、脳の左前頭回に新たなリング状増強病変が認められ、脳転移の可能性があると報告された。治験 22 日目に半関節形成術が実施された。治験 46 日目、リハビリテーション施設に入院中、重篤な有害事象である Grade 4 の心停止が発現し、被験者が死亡した。心電図検査では Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）の延長は認められず、臨床的に重大な異常も認められなかった。心電図テレメトリー検査では重大な心室性期外収縮が認められた。心エコー検査では、中隔の運動亢進を伴う正常な左室収縮機能が示され、弁疾患は認められなかった（日付は報告されていない）。心筋酵素は基準範囲内であった。電解質濃度はこの時点では報告されていなかった。エンコラフェニブの最終投与日は治験 45 日目であり、セツキシマブの最終投与日は治験 31 日目であった。剖検は実施しなかった。実施医療機関の医師の評価では、股関節部骨折について治験薬との因果関係は否定された。治験依頼者も実施医療機関の医師の評価に同意した。心停止について、実施医療機関の医師はエンコラフェニブとの因果関係が否定できないと判断したが、治験依頼者の評価では治験薬との因果関係は否定された。心電図検査での変化や心筋酵素の上昇が認められなかったことから、肺塞栓症の既往歴及び直近の股関節手術が運動性の低下をもたらし、心停止の原因になった可能性が高いと治験依頼者は判断した。

第Ⅰb相パート及び第Ⅱ相パートの 2 剤併用投与で、疾患進行による死亡と判定された 10 名について臨床的に精査し、画像での根拠又は細胞診でのエビデンスがあったかどうかを確認した結果、以下の事実が示された。

- 8 名については、実施医療機関の医師がコンピュータ断層撮影（CT）検査に基づいて疾患進行と判定していた。
- 2名については、実施医療機関の医師が画像での根拠又は細胞診でのエビデンスなしで疾患進行と判定していた。以下に詳細を示す。
  - 被験者番号 *c-003 （第Ⅰb相パート、エンコラフェニブ 400 mg QD＋セツキシマブ）：本被験者では、投与終了時に腫瘍マーカーである癌胎児性抗原（CEA）値の

*承認情報提供時に置き換え

上昇が認められ、独立した放射線科医による後ろ向き評価で CT 検査に基づく進行（PD）が確認された。

- 被験者番号 *c-004 （第Ⅱ相パート、エンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブ）：本被験者は治験 34 日目に死亡した。その 2 日前に、重篤な有害事象である肺炎及び腎不全により治験薬の投与が中断され、CT 検査が実施される前の死亡であった。死因は原疾患によるものと報告された。

第Ⅰb 相パートの 2 剤併用コホート全体で、重篤な有害事象を発現した被験者は 19 名（73.1%）であった。5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、腹痛 19.2%、肺炎 11.5%並びに血中ビリルビン増加、血便排泄、イレウス、疼痛及び腫瘍疼痛が各 7.7%であった。第Ⅱ相パートの 2 剤群で、重篤な有害事象を発現した被験者は 25 名（50.0%）であった。5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、腹痛及び注入に伴う反応が各 10.0%並びに発熱 6.0%であった。

第Ⅰb 相パートの 2 剤併用コホート全体で、投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 4 名（15.4%）であり、内訳は、Grade 3 の血中ビリルビン増加 1 名（3.8%）、Grade 4 の心停止 1 名（3.8%）、Grade 3 の悪性黒色腫 1 名（3.8%）並びに Grade 2 の食欲減退及び悪心各 1 名（3.8%）であった。第Ⅱ相パートの 2 剤群で、投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 5 名（10.0%）であり、内訳は、Grade 1 の悪寒、息詰まり感、紅斑及び潮紅各 1 名（2.0%）、Grade 4 のリパーゼ増加 1 名（2.0%）、Grade 1 の関節痛 1 名（2.0%）、Grade 3 のイレウス 1 名（2.0%）並びに Grade 4 の好中球数減少 1 名（2.0%）であった。

第Ⅰb 相パートの 2 剤併用コホート全体で、治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象を発現した被験者は 19 名（73.1%）であった。5%以上の被験者に発現した治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象は、疲労 15.4%、注入に伴う反応及び肺炎が各 11.5%並びに血中ビリルビン増加、低リン酸血症及びリパーゼ増加が各 7.7%であった。第Ⅱ相パートの 2 剤群で、治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象を発現した被験者は 37 名（74.0%）であった。5%以上の被験者に発現した治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象は、リパーゼ増加 18.0%、注入に伴う反応 12.0%、腹痛 8.0%並びに下痢及び発熱が各 6.0%であった。

第Ⅰb 相パートの 2 剤併用コホート全体で、エンコラフェニブの注目すべき有害事象（［5.3.5.2-1.1 12.3.3.4］に定義した、エンコラフェニブについて臨床的に注目すべき有害事象及びそれらに類似する有害事象の PT に基づくグループ）を発現した被験者は 17 名（65.4%）であった。5%以上の被験者に発現した注目すべき有害事象は、発疹 34.6%、ミオパチー30.8%、肝機能検査異常 15.4%、手掌・足底発赤知覚不全症候群 11.5%、皮膚非扁平

上皮がん 7.7%であった。第Ⅱ相パートの 2 剤群で、エンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者は 24 名（48.0%）であった。5%以上の被験者に発現した注目すべき有害事象は、発疹 22.0%、ミオパチー16.0%、肝機能検査異常 10.0%、皮膚扁平上皮がん 8.0%であった。

第Ⅰb 相パートの 2 剤併用コホート全体及び第Ⅱ相パートの 2 剤群で、QTcF が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。

(3) 第Ⅰb／Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）

CMEK162X2110 試験は、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 相パートの主要目的は、BRAF V600 変異を有する進行性固形がんの患者を対象に、2 剤併用投与（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ）及び 3 剤併用投与（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋ribociclib）の MTD/RP2D を決定することであった。第Ⅱ相パートの主要目的は、2 剤併用投与（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ）及び 3 剤併用投与（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋ribociclib）の臨床効果を評価することであった。第Ⅱ相パートでは 3 群を設定し、第 1 群では BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者を対象に 2 剤併用投与を行い、第 2 群では前治療の選択的 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を対象に 2 剤併用投与を行い、第 3 群及び第 A 群では選択的 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を対象にそれぞれ 2 剤併用投与及び 3 剤併用投与を行った。

登録が完了した 189 名すべてに治験薬が 1 回以上投与された。このうち 126 名（第Ⅰb 相パート：47 名、第Ⅱ相パート：79 名）が 2 剤併用投与を受け、63 名（第Ⅰb 相パート：21 名、第Ⅱ相パート：42 名）が 3 剤併用投与を受けた。治験総括報告書におけるデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、2 剤併用投与を受けた被験者のうち mCRC の被験者 1 名を含む 21 名（16.7%）が治験薬の投与を継続していた。

2 剤併用投与（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ）

Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与され、投与後に 1 回以上評価されたすべての被験者で構成され、2 剤併用投与を受けた第Ⅰb 相パートの 47 名及び第Ⅱ相パートの 79 名が対象となった。

第Ⅰb 相パートの 2 剤併用投与では、7 用量のエンコラフェニブ（50、100、200、400、450、600 及び 800 mg QD）＋ビニメチニブ（45 mg BID）を評価した。2 剤併用コホート全体で、1 名（2.3%）（エンコラフェニブ 800 mg コホート）に Grade 3 の関節炎の DLT が発現した。治験実施計画書で許容されているように、2 剤併用投与の RP2D として、エンコラ

フェニブ 450 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID 及びエンコラフェニブ 600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID の 2 用量を同時に選択した。第Ⅱ相パートでは、64 名を対象に高用量 RP2D（エンコラフェニブ 600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID）で投与を開始した。これらの被験者でクレアチニン増加が認められ、Grade 3 のクレアチニン増加を発現した 3 名では治験薬との因果関係が否定できなかったため、以降は低用量 RP2D（エンコラフェニブ 450 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID）で投与を開始するか又は低用量 RP2D への切り替えを行った。

本試験でエンコラフェニブ 200～600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID が投与された被験者のうち、BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者は 17 名であった。

- 第 I b 相用量漸増パート：BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 6 名を登録し、エンコラフェニブ 200 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID（1 名）、エンコラフェニブ 400 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID（1 名）、エンコラフェニブ 450 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID（2 名）又はエンコラフェニブ 600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID（2 名）を投与した。これらの被験者で DLT は認められなかった。
- 第Ⅱ相パート：BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 11 名を第 1 群に登録し、開始用量としてエンコラフェニブ 450 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID（4 名）又はエンコラフェニブ 600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID（7 名）を投与した。

第Ⅱ相パートに登録された BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 11 名の安全性データ

第Ⅱ相パートに登録された BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 11 名の年齢の中央値（範囲）は 55.0 歳（43～75 歳）であり、女性は 3 名であった。ECOG Performance status の分布は、0 が 6 名、1 が 5 名、2 が 0 名であった。10 名（90.9%）が BRAF V600E 変異を有しており、1 名は「その他」の BRAF V600 変異を有していた。7 名（63.6%）が選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者であり、4 名（36.4%）に前治療として BRAF 阻害剤が投与された。治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は 5.5 カ月（0.2～20.4 カ月）であった。

11 名すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。30%以上の被験者に発現した有害事象は、下痢 72.7%、網膜症 63.6%、悪心、発熱及び嘔吐が各 54.5%並びに関節痛、背部痛及び便秘が各 36.4%であった。Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者は 4 名（36.4%）であった。2 名以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は下痢 18.2%であった。

治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象を発現した被験者は 4 名（36.4%）であった。2 名以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、高クレアチニン血症及び腸閉塞が各 18.2%であった。

投与中止に至った有害事象を発現した被験者は1名（9.1%）であった。この1名はエンコラフェニブ 600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID の投与を受け、Grade 3 の高クレアチニン血症を発現したため、投与中止に至った。

治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象を発現した被験者は 5 名（45.5%）であった。2 名以上の被験者に発現した治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象は、腸閉塞及び発熱が各 18.2%であった。

QTcF が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。

（4） 第Ⅰ相試験（CLGX818X2101 試験）

CLGX818X2101 試験は、用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズからなる第Ⅰ相、非盲検、多施設共同試験である。本試験の主要目的は、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 を決定することであった。用量拡大フェーズでは、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。本試験の悪性黒色腫の被験者での結果は公表済みである[3]。

登録が完了した 107 名すべてに治験薬が 1 回以上投与された。このうち 54 名（すべて悪性黒色腫）には用量漸増フェーズでエンコラフェニブ 50～700 mg QD 及び 75～150 mg BID を投与し、53 名（悪性黒色腫 35 名、mCRC18 名）には用量拡大フェーズでエンコラフェニブ 300～450 mg QD を投与した。主要解析のデータカットオフ日（2014 年 8 月 18 日）時点で、用量漸増フェーズの 5 名及び用量拡大フェーズの 9 名（悪性黒色腫 8 名、mCRC1 名）が治験薬の投与を継続していた。

Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与され、投与後に 1 回以上評価されたすべての被験者で構成され、107 名が対象となった。

用量漸増フェーズで、450 mg QD を MTD と決定した。用量拡大フェーズの MTD 投与に登録した最初の被験者 34 名の安全性及び忍容性を評価した結果、9 名が第 1 サイクルの間に DLT を発現したと判断されたため、この MTD は実行可能な RP2D とみなされなかった。この 9 名のうち、6 名は DLT により 300 mg QD への減量が必要となり、3 名は有害事象（DLT 又は DLT＋その他の有害事象）により治験薬の投与を中止した。DLT が認められなかった 25 名のうち、9 名は有害事象により 300 mg QD への減量が必要となり、1 名は有害事象により治験薬の投与を中止した。以上より、300 mg QD での投与で忍容性が改善すると考えられたため、これを単剤投与の RP2D と決定した。

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（6 名）又は 450 mg QD（12 名）が単剤投与された。

用量拡大フェーズに登録された BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 18 名の安全性データ

用量拡大フェーズに登録された BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 18 名の年齢の中央値（範囲）は 62.0 歳（34～73 歳）であり、女性は 10 名であった。ECOG Performance status の分布は、0 が 6 名、1 が 12 名、2 が 0 名であった。18 名すべての被験者が BRAF V600E 変異を有していた。17 名（94.4%）が選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者であり、1 名（5.6%）に前治療として BRAF 阻害剤が投与された。主要解析のデータカットオフ日（2014 年 8 月 18 日）時点で、曝露期間の中央値（範囲）は 17.7 週（0.9～60.3 週）であった。

18 名すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。30%以上の被験者に発現した有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 66.7%、筋肉痛、嘔吐及びそう痒症が各 44.4%、関節痛、皮膚乾燥、過角化及び食欲減退が各 38.9%ならびに不眠症、体重減少及び発疹が各 33.3%であった。Grade 3 の有害事象を発現した被験者は 13 名（72.2%）であった。Grade 4 の有害事象は報告されなかった。10%以上の被験者に発現した Grade 3 の有害事象は、腸閉塞及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 16.7%ならびに腹痛、関節痛、無力症、背部痛、筋肉痛、腎不全及び嘔吐が各 11.1%であった。

治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に死亡した被験者は 4 名（22.2%）であった。死亡理由はいずれも疾患進行であった。

重篤な有害事象を発現した被験者は 8 名（44.4%）であった。2 名以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、腸閉塞 16.7%並びに腹痛、背部痛及び嘔吐が各 11.1%であった。

投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 3 名（16.7%）であり、内訳は、Grade 3 の関節痛 1 名（5.6%）、Grade 2 の腹痛、Grade 1 の悪心、Grade 2 の亜イレウス、Grade 1 の嘔吐及び Grade 1 の便秘が 1 名（5.6%）並びに Grade 3 の尿路閉塞 1 名（5.6%）であった。

治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象を発現した被験者は 13 名（72.2%）であった。2 名以上の被験者に発現した治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象は、関節痛、食欲減退、筋肉痛及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 11.1%であった。

QTcF が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。

（5） 第 I 相試験（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を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験である。本試験では、用量漸

増フェーズに次いで、胆道がんコホート（進行性又は転移性）、KRAS 遺伝子変異陽性結腸・直腸がん（CRC）コホート及び BRAF 遺伝子変異陽性 CRC コホートの 3 コホートを対象とする用量拡大フェーズを設けた。本試験の結果は公表済みである[4]。

用量漸増フェーズでは 19 名を登録し、4 用量のビニメチニブ（30、45、60 及び 80 mg BID）を評価した。用量拡大フェーズでは 74 名（45 mg BID コホート：40 名、60 mg BID コホート：34 名）に治験薬を投与した。93 名すべての被験者が治験薬の投与を中止した。

Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者で構成され、93 名が対象となった。

用量漸増フェーズで、80 mg BID コホートに Grade 3 の網脈絡膜症（1 名）及び Grade 3 のざ瘡様皮膚炎（1 名）が発現したため、60 mg BID を MTD と決定した。用量拡大フェーズでは、60 mg BID コホートで眼毒性が発現したため、用量を 45 mg BID に減量した。60 mg BID コホートの被験者 41 名のうち、11 名（27%）に網膜関連事象（80%が Grade 2）が発現し、60 mg BID コホートのすべての被験者で用量が 45 mg BID に減量された。これに対し、45 mg BID コホートで網膜関連事象を発現した被験者は 5/44 名（11%）であった。これらの結果から、以降はすべての被験者において 45 mg BID で投与を開始することとし、45 mg BID をビニメチニブ単剤投与の RP2D と決定した。

本試験でビニメチニブ 45 mg BID 又は 60 mg BID が単剤投与された被験者のうち、BRAF 遺伝子変異を有する CRC の被験者は 16 名であった。このうち 1 名は用量漸増フェーズでビニメチニブ 60 mg BID を投与され、その他の 15 名は用量拡大フェーズでビニメチニブ 45 mg BID を投与された。

用量拡大フェーズに登録された BRAF 遺伝子変異を有する CRC の被験者 15 名の安全性データ

用量拡大フェーズに登録された BRAF 遺伝子変異を有する CRC の被験者 15 名の年齢の中央値（範囲）は 57 歳（37～79 歳）であり、女性は 5 名であった。ECOG Performance status の分布は、0 が 5 名、1 が 10 名、2 が 0 名であった。14 名（93.3%）が BRAF V600E 変異を有しており、1 名（6.7%）が BRAF D594 変異を有していた。曝露期間の中央値（範囲）は 42.0 日（15～353 日）であった。

15 名すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。30%以上の被験者に発現した有害事象は、悪心 67%、下痢及び疲労が各 53%、末梢性浮腫及び嘔吐が各 47%並びに発熱及び発疹が各 33%であった。Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者は 8 名（53%）であった。2 名以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血及び呼吸困難が各 13%であった。

治験薬投与中及び治験薬投与終了後30日以内に死亡した被験者は2名（13%）であった。死亡理由はいずれも疾患進行であった。

重篤な有害事象を発現した被験者は 3 名（20%）であった。2 名以上の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。

投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 4 名（27%）であり、内訳は、Grade 1 の疲労、Grade 1 の末梢性浮腫及び Grade 2 の蜂巣炎が 1 名（7%）、Grade 3 の小腸閉塞 1 名（7%）、Grade 2 の腹水、Grade 3 の呼吸困難及び Grade 3 の疲労が 1 名（7%）並びに Grade 3 のざ瘡様皮膚炎 1 名（7%）であった。

治験薬の用量減量を要した有害事象を発現した被験者は 4 名（27%）であり、内訳は、Grade 2 の飛蚊症及び Grade 2 の光視症が 1 名（7%）、Grade 2 の光視症 1 名（7%）、Grade 3 の急性腎不全及び Grade 3 の蜂巣炎が 1 名（7%）並びに Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、Grade 2 の血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加及び Grade 1 のトロポニン増加が 1 名（7%）であった。

QTcF が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。

（6） 第 I 相試験（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を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験である。本試験では、用量漸増フェーズに次いで、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する用量拡大フェーズを設けた。本試験の結果は公表済みである[5]。

用量漸増フェーズでは 14 名を登録し、2 用量のビニメチニブ（30 及び 45 mg BID）を評価した。用量拡大フェーズでは 7 名（45 mg BID コホート）に治験薬を投与した。データカットオフ日（2014 年 2 月 10 日）までに 18 名（85.7%）が治験薬の投与を中止した。

Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与され、投与後に 1 回以上評価されたすべての被験者で構成され、21 名が対象となった。

30 mg BID を投与した被験者 6 名では DLT は認められなかった。45 mg BID を投与した被験者のうち 2 名に Grade 2 の網膜色素上皮剥離が認められ、いずれの被験者も第 1 サイクル中に投与を中断した。その後、30 mg BID に減量して投与再開したところ、いずれの有害事象も同一 Grade で再発したため、DLT と判断した。これらの結果から、45 mg BID を MTD（かつ用量拡大フェーズの推奨用量）と決定した。

用量拡大フェーズでビニメチニブ 45 mg BID が単剤投与された被験者のうち、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者は 3 名であった。mCRC 被験者のみでの安全性評価は実施しなかった。

2)　安全性データの併合解析

併合データセットでの被験者集団の分類及び安全性評価を表 2.7.4.1-4 に示した。

ARRAY-818-302 試験の安全性データについては、無作為化第Ⅲ相パート及び CSLI コホートでの安全性データを個別に示すと共に、両者を併合した集団（3 剤併用投与集団）の安全性データも示した。

3 剤併用投与集団（259 名）は、無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群 222 名及び安全性導入パートの CSLI コホート 37 名から構成され、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）］を受けた BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者すべてを対象に併合解析を実施した。3 剤併用投与を受けた各パートの被験者を併合することにより被験者数が最大化され、より頑健性のある部分集団解析、希少な事象の発現頻度予測及び一般的ではない潜在的な薬物有害反応の検出が可能になると考えられた。

表 2.7.4.1-4　併合データセットでの被験者集団の分類及び安全性評価

Database	Studies	Pooled treatment group	Safety topics Subgroup analyses
Triple Combination Population: encorafenib 300 mg QD + binimetinib 45 mg BID + cetuximab in patients with *BRAF* V600E-mutant mCRC N = 259	1 study: ARRAY-818-302 (BEACON CRC)	Phase 3 Triplet arm + CSLI : encorafenib 300 mg QD + binimetinib 45 mg BID + cetuximab	Topics: exposure, AEs, clinical laboratory data, vital signs, ECGs, cardiac assessments (ECHO/MUGA) and ophthalmic examinations Subgroups: • Age, race, gender, ethnicity, baseline liver metastases, baseline cardiac risk and baseline renal impairment for exposure • Age, race, gender, resection of primary tumor, baseline liver metastases and number lines of prior therapy for AEs. • Baseline liver metastases for hepatic toxicities.

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; CSLI = combined safety lead in; ECG = electrocardiogram; ECHO = echocardiogram; LVEF = left ventricular ejection fraction; mg = milligram(s); MUGA = multigated acquisition; QD = once daily

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　治験薬の曝露

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1-5 に、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団の治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1-6 に示した。

治験薬の曝露期間（実際の観察期間に基づき、データカットオフ日時点で投与を中止又は継続していたかは問わない）の中央値は、3 剤群で 15.9 週、2 剤群で 14.0 週、対照群で 6.3 週であった。3 剤群での各薬剤の曝露期間の中央値は同程度であった（エンコラフェニブ：15.7 週、ビニメチニブ：15.7 週、セツキシマブ：15.8 週）。2 剤群での各薬剤の曝露期間の

中央値は同じであった（エンコラフェニブ：14.0 週、セツキシマブ：14.0 週）。3 剤群及び 2 剤群ではそれぞれ 49.5%及び 45.4%の被験者が 16 週以上治験薬の投与を受けたが、対照群で 16 週以上治験薬の投与を受けた被験者は 16.6%であった。

治験薬の曝露状況は Kaplan-Meier 法を用いても評価した［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。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの用量強度及び相対用量強度を表 2.7.4.1-7 に、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団の用量強度及び相対用量強度を表 2.7.4.1-8 に示した。

3 剤群での相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが 91.1%、ビニメチニブが 87.3%、セツキシマブが 91.2%であった。2 剤群での相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが 98.0%、セツキシマブが 93.5%であった。3 剤群で相対用量強度が 50%未満の被験者の割合は、エンコラフェニブで 8.1%、ビニメチニブで 12.2%、セツキシマブで 5.0%であった。2 剤群で相対用量強度が 50%未満の被験者の割合は、エンコラフェニブで 6.5%、セツキシマブで 3.7%であった。

対照群での相対用量強度の中央値は、セツキシマブが 85.4%、イリノテカンが 75.7%であり、FOLFIRI が選択された被験者 107 名では、5-FU が 75.2%、FA が 74.0%であった。対照群で相対用量強度が 50%未満の被験者の割合は、セツキシマブで 10.9%、イリノテカンで 15.5%、5-FU で 16.8%、FA で 22.4%であった。

表 2.7.4.1-5　治験薬の曝露期間（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3							
	ENCO + BINI + CETUX				ENCO + CETUX			
	ENCO N = 222	BINI N = 222	CETUX N = 222	ENCO + BINI + CETUX N = 222	ENCO N = 216	CETUX N = 216	ENCO + CETUX N = 216	CONTROL N = 193
Duration of exposure (weeks)								
N	222	222	222	222	216	216	216	193
Mean (SD)	19.01 (15.049)	18.93 (15.014)	19.05 (15.039)	19.22 (15.008)	18.85 (15.321)	18.90 (15.300)	19.02 (15.277)	9.68 (9.148)
Median	15.7	15.7	15.8	15.9	14.0	14.0	14.0	6.3
Min, Max	0.1, 89.1	0.1, 89.1	1.0, 89.1	1.0, 89.1	0.1, 89.7	1.0, 89.7	1.0, 89.7	1.0, 52.4
Q1, Q3	8.1, 24.0	8.0, 24.0	8.0, 24.1	8.1, 24.1	7.9, 24.5	7.9, 24.3	7.9, 24.5	4.1, 12.0
Duration of exposure (weeks), n (%)								
< 4	23 (10.4)	24 (10.8)	22 (9.9)	21 (9.5)	12 (5.6)	12 (5.6)	11 (5.1)	36 (18.7)
4 - < 8	30 (13.5)	29 (13.1)	31 (14.0)	30 (13.5)	43 (19.9)	42 (19.4)	43 (19.9)	77 (39.9)
8 - < 12	27 (12.2)	27 (12.2)	27 (12.2)	28 (12.6)	29 (13.4)	29 (13.4)	27 (12.5)	30 (15.5)
12 - < 16	34 (15.3)	34 (15.3)	33 (14.9)	33 (14.9)	35 (16.2)	37 (17.1)	37 (17.1)	18 (9.3)
16 - < 20	29 (13.1)	30 (13.5)	30 (13.5)	29 (13.1)	29 (13.4)	26 (12.0)	28 (13.0)	12 (6.2)
20 - < 24	20 (9.0)	20 (9.0)	19 (8.6)	19 (8.6)	13 (6.0)	16 (7.4)	15 (6.9)	8 (4.1)
24 - < 28	10 (4.5)	10 (4.5)	11 (5.0)	13 (5.9)	9 (4.2)	7 (3.2)	7 (3.2)	2 (1.0)
28 - < 32	11 (5.0)	12 (5.4)	11 (5.0)	10 (4.5)	8 (3.7)	9 (4.2)	10 (4.6)	1 (0.5)
32 - < 36	12 (5.4)	10 (4.5)	12 (5.4)	12 (5.4)	9 (4.2)	10 (4.6)	8 (3.7)	2 (1.0)
36 - < 40	9 (4.1)	9 (4.1)	8 (3.6)	9 (4.1)	9 (4.2)	8 (3.7)	10 (4.6)	3 (1.6)
40 - < 44	3 (1.4)	3 (1.4)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
44 - < 48	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.9)	4 (1.9)	4 (1.9)	2 (1.0)
48 - < 52	4 (1.8)	4 (1.8)	4 (1.8)	5 (2.3)	6 (2.8)	6 (2.8)	6 (2.8)	1 (0.5)
≥ 52	7 (3.2)	7 (3.2)	7 (3.2)	7 (3.2)	9 (4.2)	9 (4.2)	9 (4.2)	1 (0.5)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; SD = standard deviation

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-1.3.1

表 2.7.4.1-6　治験薬の曝露期間（ARRAY-818-302 試験 CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)				CSLI			
	ENCO + BINI + CETUX				ENCO + BINI + CETUX			
	ENCO N = 259	BINI N = 259	CETUX N = 259	ENCO + BINI + CETUX N = 259	ENCO N = 37	BINI N = 37	CETUX N = 37	ENCO + BINI + CETUX N = 37
Duration of exposure (weeks)								
N	259	259	259	259	37	37	37	37
Mean (SD)	21.98 (19.750)	21.86 (19.764)	21.92 (19.737)	22.22 (19.689)	39.83 (31.983)	39.48 (32.300)	39.15 (32.362)	40.19 (31.757)
Median	17.0	17.0	17.0	18.0	32.4	32.4	32.0	33.0
Min, Max	0.1, 114.6	0.1, 114.6	1.0, 114.6	1.0, 114.6	0.1, 114.6	0.1, 114.6	1.0, 114.6	1.0, 114.6
Q1, Q3	8.9, 30.1	8.3, 29.6	9.0, 30.0	9.0, 30.6	18.0, 49.0	18.0, 49.0	18.0, 49.0	18.0, 49.0
Duration of exposure (weeks), n (%)								
< 4	26 (10.0)	27 (10.4)	26 (10.0)	24 (9.3)	3 (8.1)	3 (8.1)	4 (10.8)	3 (8.1)
4 - < 8	32 (12.4)	32 (12.4)	32 (12.4)	31 (12.0)	2 (5.4)	3 (8.1)	1 (2.7)	1 (2.7)
8 - < 12	27 (10.4)	27 (10.4)	28 (10.8)	29 (11.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.7)
12 - < 16	35 (13.5)	35 (13.5)	34 (13.1)	34 (13.1)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.7)
16 - < 20	34 (13.1)	34 (13.1)	35 (13.5)	34 (13.1)	5 (13.5)	4 (10.8)	5 (13.5)	5 (13.5)
20 - < 24	22 (8.5)	22 (8.5)	19 (7.3)	19 (7.3)	2 (5.4)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
24 - < 28	12 (4.6)	12 (4.6)	15 (5.8)	17 (6.6)	2 (5.4)	2 (5.4)	4 (10.8)	4 (10.8)
28 - < 32	13 (5.0)	14 (5.4)	13 (5.0)	12 (4.6)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)
32 - < 36	15 (5.8)	13 (5.0)	16 (6.2)	15 (5.8)	3 (8.1)	3 (8.1)	4 (10.8)	3 (8.1)
36 - < 40	13 (5.0)	13 (5.0)	10 (3.9)	13 (5.0)	4 (10.8)	4 (10.8)	2 (5.4)	4 (10.8)
40 - < 44	5 (1.9)	5 (1.9)	6 (2.3)	6 (2.3)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)
44 - < 48	3 (1.2)	3 (1.2)	4 (1.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
48 - < 52	8 (3.1)	8 (3.1)	7 (2.7)	9 (3.5)	4 (10.8)	4 (10.8)	3 (8.1)	4 (10.8)
≥ 52	14 (5.4)	14 (5.4)	14 (5.4)	14 (5.4)	7 (18.9)	7 (18.9)	7 (18.9)	7 (18.9)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; SD = standard deviation
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-1.3.1

表 2.7.4.1-7　用量強度及び相対用量強度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3								
	ENCO + BINI + CETUX			ENCO + CETUX		CONTROL			
	ENCO N = 222	BINI N = 222	CETUX N = 222	ENCO N = 216	CETUX N = 216	CETUX N = 193	Irinotecan N = 193	5-FU N = 107	Folinic Acid N = 107
Dose intensity (mg/day)									
n	222	222	222	216	216	193	193	107	107
Mean (SD)	251.02 (59.050)	70.69 (21.015)	410.76 (100.332)	266.82 (58.614)	415.56 (96.490)	379.40 (119.040)	234.41 (83.571)	510.18 (195.691)	3275.86 (1345.972)
Median	273.3	78.6	417.1	294.1	417.7	382.5	239.8	525.0	3236.3
Min, Max	32.1, 300.9	4.0, 90.3	25.3, 792.0	27.3, 301.8	100.0, 896.0	0.0, 724.0	0.0, 403.2	0.0, 880.0	0.0, 6150.0
Relative dose intensity (%)									
n	222	222	221	216	216	193	193	107	107
Mean (SD)	83.67 (19.683)	78.54 (23.350)	86.12 (16.556)	88.94 (19.538)	88.30 (15.928)	78.61 (21.672)	73.67 (23.672)	72.30 (25.905)	68.37 (25.988)
Median	91.1	87.3	91.2	98.0	93.5	85.4	75.7	75.2	74.0
Min, Max	10.7, 100.3	4.5, 100.3	5.9, 110.3	9.1, 100.6	14.9, 121.5	0.0, 109.4	0.0, 120.0	0.0, 120.0	0.0, 120.0
Relative dose intensity - n (%)									
< 50%	18 (8.1)	27 (12.2)	11 (5.0)	14 (6.5)	8 (3.7)	21 (10.9)	30 (15.5)	18 (16.8)	24 (22.4)
50 - < 80%	54 (24.3)	66 (29.7)	45 (20.3)	27 (12.5)	37 (17.1)	59 (30.6)	81 (42.0)	46 (43.0)	48 (44.9)
80 - < 100%	108 (48.6)	107 (48.2)	128 (57.7)	108 (50.0)	135 (62.5)	88 (45.6)	60 (31.1)	25 (23.4)	25 (23.4)
= 100%	41 (18.5)	21 (9.5)	6 (2.7)	66 (30.6)	3 (1.4)	8 (4.1)	7 (3.6)	4 (3.7)	2 (1.9)
> 100%	1 (0.5)	1 (0.5)	32 (14.4)	1 (0.5)	33 (15.3)	17 (8.8)	15 (7.8)	14 (13.1)	8 (7.5)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; 5-FU = 5-fluorouracil; SD = standard deviation
Dose Intensity = Cumulative Dose/Duration of Exposure
Relative Dose Intensity = 100*[Dose Intensity/Planned Dose Intensity]
Only Control arm patients receiving cetuximab + FOLFIRI were eligible to receive 5-FU and folinic acid.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-1.1.1

表 2.7.4.1-8　用量強度及び相対用量強度（ARRAY-818-302 試験 CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)			CSLI		
	ENCO + BINI + CETUX			ENCO + BINI + CETUX		
	ENCO N = 259	BINI N = 259	CETUX N = 259	ENCO N = 37	BINI N = 37	CETUX N = 37
Dose intensity (mg/day)						
n	259	259	259	37	37	37
Mean (SD)	251.07 (59.340)	69.80 (21.576)	406.33 (105.052)	251.36 (61.886)	64.45 (24.305)	379.73 (128.242)
Median	274.0	77.9	414.9	274.0	70.9	395.8
Min, Max	10.3, 300.9	1.6, 90.3	0.8, 792.0	10.3, 300.0	1.6, 89.9	0.8, 650.0
Relative dose intensity (%)						
n	259	259	258	37	37	37
Mean (SD)	83.69 (19.780)	77.55 (23.973)	85.77 (85.77)	83.79 (20.629)	71.61 (27.005)	83.68 (24.246)
Median	91.3	86.5	91.5	91.3	78.7	92.2
Min, Max	3.4, 100.3	1.7, 100.3	0.2, 110.3	3.4, 100.0	1.7, 99.9	0.2, 101.0
Relative dose intensity - n (%)						
< 50%	20 (7.7)	34 (13.1)	14 (5.4)	2 (5.4)	7 (18.9)	3 (8.1)
50 - < 80%	63 (24.3)	80 (30.9)	51 (19.7)	9 (24.3)	14 (37.8)	6 (16.2)
80 - < 100%	133 (51.4)	123 (47.5)	154 (59.5)	25 (67.6)	16 (43.2)	26 (70.3)
= 100%	42 (16.2)	21 (8.1)	7 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
> 100%	1 (0.4)	1 (0.4)	33 (12.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; SD = standard deviation
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-1.1.1

2.7.4.1.2.2 部分集団での治験薬の曝露

部分集団（年齢、人種、民族、性別、原発部位の切除の有無、肝転移の有無、前治療のレジメン数、心疾患リスクの有無及びクレアチニンクリアランスに基づく腎機能障害の程度）での治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1-5 と同じ要約統計量を用いて評価した。20 名以上の部分集団における治験薬の曝露期間の中央値は、対応する被験者集団全体（3 剤群、2 剤群、対照群）と同程度であった。部分集団での曝露状況を［5.3.5.1-1.1 12.1.2.1］に要約した。

2.7.4.1.2.3 用量調節

ARRAY-818-302 試験のすべての投与群で、単剤又は複数の薬剤の減量又は休薬を要した被験者が認められた。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で減量又は休薬を 1 回以上要した被験者の割合を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-1.2.1］に示した。無作為化第Ⅲ相パートでは、QD で経口投与されたエンコラフェニブ又はビニメチニブについて、減量又は休薬を 1 回以上要した被験者の割合は、3 剤群ではエンコラフェニブが 54.1%及びビニメチニブが 62.6%、2 剤群ではエンコラフェニブが 37.0%であった。対照群では静脈内投与された薬剤の投与スケジュール及び曝露期間が異なるため、減量又は休薬について 3 剤群及び 2 剤群との比較は困難である。しかし、セツキシマブの減量又は休薬を 1 回以上要した被験者の割合は、3 剤群で 41.9%、2 剤群で 38.4%、対照群で 26.4%であった。休薬に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.42）に、減量に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.43）に示した。

- 3剤群で、有害事象により、エンコラフェニブ、ビニメチニブ又はセツキシマブの休薬を 1 回以上要した被験者の割合はそれぞれ 46.4%、50.9%及び 32.9%であり、減量を 1 回以上要した被験者の割合はそれぞれ 17.6%、27.0%及び 5.9%であった。2 剤群で、有害事象により、エンコラフェニブ又はセツキシマブの休薬を 1 回以上要した被験者の割合はそれぞれ 27.8%及び 21.8%であり、減量を 1 回以上要した被験者の割合はそれぞれ 8.8%及び 2.8%であった。
- 投薬過誤（例：被験者が治験薬を飲み忘れた、治験薬が間違った用量で投与された）の結果、治験薬を休薬した被験者は、減量した被験者より多かった。3剤群で、投薬過誤により、エンコラフェニブ、ビニメチニブ又はセツキシマブの休薬を 1 回以上要した被験者の割合はそれぞれ 5.9%、11.3%及び 0%であり、減量を 1 回以上要した被験者の割合はそれぞれ 0.5%、0.5%及び 0%であった。2 剤群で、投薬過誤により、エンコラフェニブ又はセツキシマブの休薬を 1 回以上要した被験者の割合はそれぞれ 5.1%及び 0%であり、減量を 1 回以上要した被験者の割合はそれぞれ 0.5%及び 0%であっ

た。投薬過誤による休薬の期間は、多くの場合、わずか 1 日であった［5.3.5.1-1.1 12.1.2］。

2.7.4.1.2.4 患者の内訳

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団の被験者の内訳を表 2.7.4.1-9 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでは被験者 665 名を無作為化した（3 剤群：224 名、2 剤群：220 名、対照群：221 名）。このうち 34 名（5.1%）（3 剤群：2 名、2 剤群：4 名、対照群：28 名）には治験薬が投与されなかったため、Safety Set に含めなかった。

データカットオフ日（2019 年 2 月 11 日）時点で、193 名（30.6%）が無作為化第Ⅲ相パートでの治験薬の投与を継続していた。主な投与中止理由は疾患進行（48.8%）であり、疾患進行により投与を中止した被験者の割合は 3 群間で同程度であった。全体で 32 名（3 剤群：8 名、2 剤群：9 名、対照群：15 名）が、同意撤回、被験者の判断又は医師の判断により投与を中止した。

表 2.7.4.1-9 被験者の内訳（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

Category	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled) ENCO + BINI + CETUX N = 259	CSLI ENCO + BINI + CETUX N = 37	Randomized Phase 3 ENCO + BINI + CETUX N = 222	Randomized Phase 3 ENCO + CETUX N = 216	Randomized Phase 3 CONTROL N = 193
Treatment Ongoing	84 (32.4)	6 (16.2)	78 (35.1)	78 (36.1)	37 (19.2)
Treatment Discontinued	175 (67.6)	31 (83.8)	144 (64.9)	138 (63.9)	156 (80.8)
Progressive Disease	127 (49.0)	23 (62.2)	104 (46.8)	101 (46.8)	103 (53.4)
Unacceptable AEs Or Failure To Tolerate Study Drug	13 (5.0)	2 (5.4)	11 (5.0)	11 (5.1)	10 (5.2)
Changes In The Patient's Condition Or Development Of An Intercurrent Illness	12 (4.6)	3 (8.1)	9 (4.1)	9 (4.2)	13 (6.7)
Death	8 (3.1)	1 (2.7)	7 (3.2)	5 (2.3)	11 (5.7)
Withdrawal Of Consent	5 (1.9)	1 (2.7)	4 (1.8)	3 (1.4)	9 (4.7)
Dose Interruption > 28 consecutive days (Encorafenib or Binimetinib) or 2 Missed Consecutive Irinotecan, 5-FU, or FA or >4 Missed Consecutive Cetuximab	3 (1.2)	1 (2.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (2.1)
Patient Decision To Discontinue Study Treatment	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (2.1)
Physician Decision	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	4 (1.9)	2 (1.0)
Other	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; FA = folinic acid; 5-FU = 5-fluorouracil
Source: ISS Table 2.7.4-1.1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 選択基準及び除外基準

ARRAY-818-302 試験の主な適格基準は［2.7.3.1.1.2 適格基準］に記載した。

2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-10 に示した。人口統計学的特性は、無作為化第Ⅲ相パートの 3 群間で概ね類似していた。

全体では、被験者の 64.3%が欧州で登録された。欧州で無作為化された被験者の割合は、3 剤群で 67.1%、2 剤群で 65.3%、対照群で 60.1%であった。

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 9.0%、2 剤群で 11.6%、対照群で 18.7%であった。女性の割合は、3 剤群で 53.2%、2 剤群で 47.7%、対照群で 57.5%であった。被験者の 63.5%が 65 歳未満であり、全体の中央値は 61 歳であった。

表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
Demographic Variable	ENCO + BINI + CETUX N = 259	ENCO + BINI + CETUX N = 37	ENCO + BINI + CETUX N = 222	ENCO + CETUX N = 216	CONTROL N = 193
Region, n (%)					
North America	34 (13.1)	5 (13.5)	29 (13.1)	28 (13.0)	19 (9.8)
Europe	174 (67.2)	25 (67.6)	149 (67.1)	141 (65.3)	116 (60.1)
Rest of World [a]	51 (19.7)	7 (18.9)	44 (19.8)	47 (21.8)	58 (30.1)
Race, n (%)					
Asian	27 (10.4)	7 (18.9)	20 (9.0)	25 (11.6)	36 (18.7)
White	222 (85.7)	29 (78.4)	193 (86.9)	181 (83.8)	148 (76.7)
Black/African American	3 (1.2)	1 (2.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other [b]	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.6)
Not reported due to confidentiality reasons	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.8)	7 (3.2)	6 (3.1)
Sex, n (%)					
Male	140 (54.1)	22 (59.5)	118 (53.2)	103 (47.7)	111 (57.5)
Female	119 (45.9)	15 (40.5)	104 (46.8)	113 (52.3)	82 (42.5)
Age (years)					
Mean (SD)	59.3 (11.46)	58.3 (10.34)	59.5 (11.65)	60.2 (11.72)	58.9 (12.08)
Median	61	61	62	61	61
Min, Max	26, 85	36, 77	26, 85	30, 91	27, 91
Age category (years), n (%)					
< 65	163 (62.9)	23 (62.2)	140 (63.1)	134 (62.0)	127 (65.8)
65- < 75	79 (30.5)	13 (35.1)	66 (29.7)	62 (28.7)	50 (25.9)
≥ 75	17 (6.6)	1 (2.7)	16 (7.2)	20 (9.3)	16 (8.3)

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: ISS Table 2.7.4-1.2

2.7.4.1.3.3 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、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団のベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-11 に示した。ベースライン時の疾患特性は、無作為化第Ⅲ相パートの 3 群間で概ね類似していた。

疾患特性

ベースライン時の電子症例報告書（eCRF）に基づく ECOG Performance status（無作為化時の Interactive Web Response System に基づくデータとは異なる。［5.3.5.1-1.1 Table 14.1-1.4.1］参照）が 0 及び 1 の被験者の割合はそれぞれ 50.1%及び 49.3%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 50.5%、対照群で 52.8%であった。被験者の 57.4%が原発部位を完全切除しており、その割合は 3 剤群で59.5%、2剤群で56.5%、対照群で56.0%であった。実施医療機関による判定では95.2%、盲検下独立中央評価委員会（BICR）判定では 93.2%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平均値及び中央値はいずれの投与群でも同一であった（それぞれ3及び2）。罹患臓器数が3以上の被験者の割合は、3剤群で48.6%、2剤群で47.2%、対照群で46.1%であった。転移率及び転移部位は、BRAF 遺伝子変異を有する CRC の被験者で予測されるパターンと一致しており[6]、肝臓への転移の割合は、3 剤群で 64.0%、2 剤群で 60.6%、対照群で 59.1%であった。腹膜／大網への転移の割合は、3 剤群で 34.7%、2 剤群で 44.4%、対照群で 45.1%であった。

腫瘍マーカーである CEA のベースライン時の値が 5 μg/L 超であった被験者の割合は、3 剤群で 79.7%、2 剤群で 69.9%、対照群で 81.3%であった。ベースライン時の C 反応性蛋白質（CRP）値が 0.01 g/L 超であった被験者の割合は、3 剤群で 42.3%、2 剤群で 35.6%、対照群で 40.4%であった。

表 2.7.4.1-11　ベースライン時の疾患特性（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

Disease Characteristic	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled) ENCO + BINI + CETUX N = 259	CSLI ENCO + BINI + CETUX N = 37	Randomized Phase 3 ENCO + BINI + CETUX N = 222	Randomized Phase 3 ENCO + CETUX N = 216	Randomized Phase 3 CONTROL N = 193
ECOG PS at Baseline [a], n (%)					
0	138 (53.3)	22 (59.5)	116 (52.3)	110 (50.9)	90 (46.6)
1	121 (46.7)	15 (40.5)	106 (47.7)	102 (47.2)	103 (53.4)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
Stage at Study Entry, n (%)					
Stage IV	259 (100.0)	37 (100.0)	222 (100.0)	216 (100.0)	193 (100.0)
Primary Tumor Location, n (%)					
Left Colon [c]	89 (34.4)	11 (29.7)	78 (35.1)	80 (37.0)	62 (32.1)
Right Colon	148 (57.1)	23 (62.2)	125 (56.3)	109 (50.5)	102 (52.8)
Left and Right Colon	8 (3.1)	0 (0.0)	8 (3.6)	11 (5.1)	19 (9.8)
Unknown	14 (5.4)	3 (8.1)	11 (5.0)	16 (7.4)	10 (5.2)
Primary Tumor Removed, n (%)					
Completely Resected	152 (58.7)	20 (54.1)	132 (59.5)	122 (56.5)	108 (56.0)
Partially Resected/Unresected	107 (41.3)	17 (45.9)	90 (40.5)	94 (43.5)	85 (44.0)
Number of Prior Systemic Regimens for Metastatic Disease- n (%)					
1	166 (64.1)	21 (56.8)	145 (65.3)	143 (66.2)	128 (66.3)
2	92 (35.5)	16 (43.2)	76 (34.2)	73 (33.8)	64 (33.2)
>2	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Number of Organs Involved					
Mean (SD)	3 (1.4)	3 (1.7)	3 (1.3)	3 (1.4)	3 (1.3)
Median	2	3	2	2	2
Min, Max	1, 8	1, 8	1, 7	1, 7	1, 8
Number of Organs Involved, n (%)					
≤ 2	130 (50.2)	16 (43.2)	114 (51.4)	114 (52.8)	104 (53.9)
≥ 3	129 (49.8)	21 (56.8)	108 (48.6)	102 (47.2)	89 (46.1)
Sites of Metastases, n (%)					
Liver	166 (64.1)	24 (64.9)	142 (64.0)	131 (60.6)	114 (59.1)
Lung	95 (36.7)	10 (27.0)	85 (38.3)	81 (37.5)	76 (39.4)
Lymph Node	102 (39.4)	17 (45.9)	85 (38.3)	82 (38.0)	74 (38.3)
Peritoneum/Omentum	94 (36.3)	17 (45.9)	77 (34.7)	96 (44.4)	87 (45.1)
MSI Status (PCR), n (%)					
Abnormal high	22 (8.5)	0 (0.0)	22 (9.9)	19 (8.8)	11 (5.7)
Abnormal low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Normal	187 (72.2)	34 (91.9)	153 (68.9)	157 (72.7)	143 (74.1)
Not evaluable	15 (5.8)	0 (0.0)	15 (6.8)	16 (7.4)	10 (5.2)
Missing	35 (13.5)	3 (8.1)	32 (14.4)	23 (10.6)	28 (14.5)
CEA at Baseline, n (%)					
> 5 µg/L	204 (78.8)	27 (73.0)	177 (79.7)	151 (69.9)	157 (81.3)
≤ 5 µg/L	55 (21.2)	10 (27.0)	45 (20.3)	65 (30.1)	36 (18.7)
CRP at Baseline, n (%)					
> 0.01 g/L	113 (43.6)	20 (54.1)	93 (41.9)	80 (37.0)	79 (40.9)
≤ 0.01 g/L	133 (51.4)	13 (35.1)	120 (54.1)	134 (62.0)	110 (57.0)
Missing	13 (5.0)	4 (10.8)	9 (4.1)	2 (0.9)	4 (2.1)

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: ISS Table 2.7.4-1.3

BRAF 及び KRAS 遺伝子の変異ステータス

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団の BRAF 及び KRAS 遺伝子の変異ステータスを［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-1.4］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで、中央検査機関のアッセイによりベースライン時の BRAF 遺伝子の変異ステータスを評価した結果、解釈可能な結果が得られた被験者 601 名のうち、591 名（98.3%）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 95.0%、2 剤群で 92.1%、対照群で 93.8%であった。BRAF V600E 変異が検出されなかった被験者は全体で 10 名（1.7%）であった。中央検査機関のアッセイによりベースライン時の KRAS 遺伝子の変異ステータスを評価した結果、解釈可能な結果が得られた被験者 595 名のうち、589 名（99.0%）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で 6 名（1.0%）であった。

治療歴及びベースライン時の医学的症状

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団の治療歴及びベースライン時の医学的症状をそれぞれ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-1.5］及び［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-1.6］に示した。無作為化第Ⅲ相パートでは、既往症又はベースライン時の医学的症状について 3 群間で臨床的に意義のある差異は認められなかった。

併用薬

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で治験薬の投与開始前又は投与開始後に使用された併用薬［解剖治療化学（ATC）分類］を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-2.1］に要約した。併用薬の使用状況は、概ね各投与レジメンの毒性プロファイルを反映していた。無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で30%以上の被験者に投与された併用薬（ATC 分類）を以下に示した。

- 治験実施計画書で許容されたセツキシマブ静脈内投与／化学療法に対する前投与としての併用薬：グルココルチコイド（ステロイド）（3 剤群：71.6%、2 剤群：74.1%、対照群：82.4%、以下同順）、置換アルキルアミン（抗ヒスタミン薬）（35.1%、37.5%、39.9%）、セロトニン拮抗薬（制嘔吐薬）（27.0%、19.4%、74.6%）及びベラドンナアルカロイド、半合成の第四級アンモニウム化合物（具体的にはアトロピン）（0%、0%、31.1%）
- 発疹に対する併用薬：テトラサイクリン（3 剤群：54.5%、2 剤群：32.9%、対照群：49.7%）

- 疼痛又は疼痛の既往歴に対する併用薬：アニリド（鎮痛薬）（3 剤群：45.5%、2 剤群：53.2%、対照群：42.0%、以下同順）及び天然アヘンアルカロイド（26.1%、38.4%、31.6%）
- 胃腸毒性又は胃腸毒性の既往歴に対する併用薬：プロトンポンプ阻害剤（3 剤群：46.4%、2 剤群：43.5%、対照群：42.5%、以下同順）、止痢薬（41.9%、20.8%、38.3%）及び運動改善薬（36.5%、29.6%、42.0%）

これらの情報は治験期間中のすべての時点での併用薬の使用状況を反映しているため、投与群間の差異の解釈には曝露期間や使用時期を考慮する必要がある。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性解析に含まれるすべての試験での有害事象の収集及び解析の方法を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象の収集方法について試験間の主な違いは、Grade 5 の有害事象の扱いに関するものであった。有害事象の Grade 分類は米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE）（バージョンは表 2.7.4.2-1 に示した）を用いて評価した。ARRAY-818-302 試験及び ARRAY-162-111 試験を除き、いずれの試験でも Grade 5 は使用せず、他の項（死亡の要約など）で報告することとした。例えば、CLGX818X2103 試験では、Grade 5 に相当する有害事象について、該当する有害事象の転帰を「致命的」と記載することとした。死亡の原因は eCRF の別のページに収集し、国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替えた。

すべての試験で、有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。主要評価試験である ARRAY-818-302 試験では MedDRA ver 21.0 を用いた。他のすべての臨床試験の安全性の結果は試験ごとに示し、治験総括報告書では MedDRA ver 19.0 以下を用いた。

有害事象を 1 回以上発現した被験者の数及び発現頻度を治験薬との因果関係（実施医療機関の医師による判定）、器官別大分類（SOC）、PT、Grade 及び投与群ごとに要約した。同一の有害事象を複数回発現した被験者は、該当する有害事象のカテゴリーにおいて 1 名とカウントした。Grade が異なる同一の有害事象が同じ被験者に発現した場合は、最大の Grade を採用した。有害事象に対して実施された処置（治験薬の減量、休薬及び投与中止）を要約した。また、有害事象の発現頻度を曝露期間で補正し、100 人月当たりの罹患率（有害事象を 1 回以上発現した被験者の数を個々の被験者の曝露期間の総和で除し、100 を乗じた値）を算出した。

表 2.7.4.2-1 有害事象の収集及び解析の方法

Study	Coding of AEs/SAEs MedDRA SCS/ISS	Coding of AEs/SAEs MedDRA CSR	Severity Assessment NCI CTCAE	AE collection methods
ARRAY-818-302	V 21.0	V 21.0	V 4.03	• Collected treatment-related SAEs after prescreening informed consent was provided, all AEs/SAEs after the main study informed consent was provided through 30 days after the last dose, and only treatment-related SAEs after 30 days. • Severity of AEs was to be assessed according to CTCAE Grades 1 to 5. • Progression of malignancy (including fatal outcome), if documented by use of appropriate method (e.g., per RECIST for solid tumors), was not to be reported as an SAE. • An abnormal laboratory value was recorded as an AE if considered clinically significant, induced clinical signs or symptoms, required concomitant therapy or required changes in study treatment.
CLGX818 X2103	NA	V 19.0	V 4.03	• Collected treatment-related SAEs after prescreening informed consent was provided (if applicable), all AEs/SAEs after the main study informed consent was provided through 30 days after the last dose (or 5 half-lives, whichever was longer), and only treatment-related SAEs after 30 days. • Severity of AEs was to be assessed according to CTCAE Grades 1 to 4; CTCAE Grade 5 (death) was not to be used. • An abnormal laboratory value was recorded as an AE if considered clinically significant, induced clinical signs or symptoms, required concomitant therapy or required changes in study treatment.
CMEK162 X2110	NA	V 18.1	V 4.0	• Collected treatment-related SAEs after prescreening informed consent was provided (if applicable), all AEs/SAEs after the main study informed consent was provided through 30 days after the last dose, and only treatment-related SAEs after 30 days. • Severity of AEs was to be assessed according to CTCAE Grades 1 to 4; CTCAE Grade 5 (death) was not to be used. • An abnormal laboratory value was recorded as an AE if considered clinically significant, induced clinical signs or symptoms, required concomitant therapy or required changes in study treatment.

表 2.7.4.2-1　有害事象の収集及び解析の方法（続き）

Study	Coding of AEs/SAEs MedDRA SCS/ISS	Coding of AEs/SAEs MedDRA CSR	Severity Assessment NCI CTCAE	AE collection methods
CLGX818 X2101	NA	V 16.1	V 4.0	• Collected treatment-related SAEs after prescreening informed consent was provided (if applicable), all AEs/SAEs after the main study informed consent was provided through 30 days after the last dose, and only treatment-related SAEs after 30 days. • Severity of AEs was to be assessed according to CTCAE Grades 1 to 4; CTCAE Grade 5 (death) was not to be used. • Progression of malignancy (including fatal outcome), if documented by use of appropriate method (e.g., per RECIST for solid tumors), was not to be reported as an SAE. • An abnormal laboratory value was recorded as an AE if considered clinically significant, induced clinical signs or symptoms, required concomitant therapy or required changes in study treatment.
ARRAY-162-111	NA	V 12.0	V 3.0	• Collected any AE/SAE that occurred from first dose through 30 days after the last dose; only treatment-related SAEs after 30 days • Severity of AEs was to be assessed according to CTCAE Grades 1 to 5 • An abnormal laboratory value that was not already associated with an AE (e.g., symptoms or diagnosis) was recorded as an AE only if an action on the study drug was made as a result of the abnormality or at the discretion of the Investigator
CMEK162 X1101	NA	V 18.1	V 4.0	• Collected any AE/SAE that occurred after patient's signed informed consent was obtained. • Severity of AEs was to be assessed according to CTCAE Grades 1 to 4; CTCAE Grade 5 (death) was not to be used. • Abnormal laboratory values or test results occurring after informed consent constituted adverse events only if they induced clinical signs or symptoms, were considered clinically significant, required therapy (e.g., hematologic abnormality that requires transfusion or hematological stem cell support), or required changes in study medication(s)

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CSR = clinical study report; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = not applicable; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAE = serious adverse event; SCS = Summary of Clinical Safety; V = version

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO+BINI + CETUX N = 259		ENCO+BINI + CETUX N = 37		ENCO+BINI + CETUX N = 222		ENCO +CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Category	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Patients with AE leading to death on treatment	9 (3.5)		0 (0.0)		9 (4.1)		7 (3.2)		8 (4.1)	
Patients with at least 1 AE	254 (98.1)	154 (59.5)	37 (100.0)	26 (70.3)	217 (97.7)	128 (57.7)	212 (98.1)	108 (50.0)	188 (97.4)	117 (60.6)
Patients with at least 1 SAE	115 (44.4)	100 (38.6)	22 (59.5)	17 (45.9)	93 (41.9)	83 (37.4)	71 (32.9)	61 (28.2)	71 (36.8)	64 (33.2)
Patients with at least 1 AE leading to discontinuation of all study treatment	18 (6.9)	14 (5.4)	2 (5.4)	1 (2.7)	16 (7.2)	13 (5.9)	18 (8.3)	16 (7.4)	22 (11.4)	18 (9.3)
Patients with at least 1 AE leading to discontinuation of any study drug	41 (15.8)	25 (9.7)	8 (21.6)	3 (8.1)	33 (14.9)	22 (9.9)	25 (11.6)	22 (10.2)	33 (17.1)	24 (12.4)
Patients with at least 1 AE requiring dose reduction of any study drug	84 (32.4)	35 (13.5)	16 (43.2)	5 (13.5)	68 (30.6)	30 (13.5)	22 (10.2)	8 (3.7)	58 (30.1)	29 (15.0)
Patients with at least 1 AE requiring dose interruption of any study drug	176 (68.0)	101 (39.0)	30 (81.1)	18 (48.6)	146 (65.8)	83 (37.4)	98 (45.4)	65 (30.1)	103 (53.4)	69 (35.8)
Patients with at least 1 AE requiring additional therapy	246 (95.0)	132 (51.0)	37 (100.0)	20 (54.1)	209 (94.1)	112 (50.5)	200 (92.6)	91 (42.1)	180 (93.3)	94 (48.7)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; SAE = serious adverse event
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.1.1

2.7.4.2.1.1　　比較的よくみられる有害事象

1)　比較的よくみられる有害事象の表示

(1)　器官別大分類による有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した有害事象の SOC、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 71、Table 14.3.1-1.2.1］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 97.7%、2 剤群で 98.1%、対照群で 97.4%であった。無作為化第Ⅲ相パートのすべての群で 50%超の被験者に発現した SOC 別の有害事象は、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。

(2)　基本語による有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 10%超の被験者に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-3 に示した。無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群と対照群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した。2 剤群と対照群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-5 に示した。3 剤群と 2 剤群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した。

3 剤群、2 剤群及び対照群で発現頻度の高かった有害事象は類似していた。25%以上の被験者に発現した有害事象は、3 剤群で下痢 61.7%、ざ瘡様皮膚炎 48.6%、悪心 45.0%、嘔吐 38.3%、貧血 36.0%、疲労 32.9%、腹痛 29.3%及び食欲減退 28.4%、2 剤群で悪心 34.3%、下痢 33.3%、疲労 30.1%、ざ瘡様皮膚炎 29.2%及び食欲減退 26.9%、対照群で下痢 48.2%、悪心 41.5%、ざ瘡様皮膚炎 39.4%、嘔吐 29.0%、疲労 27.5%、食欲減退 26.9%及び無力症 25.4%であった。

対照群と比較して 3 剤群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、貧血、皮膚乾燥、下痢及び霧視であった。3 剤群と比較して対照群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症及び好中球数減少であった。

対照群と比較して 2 剤群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、関節痛、頭痛、メラノサイト性母斑、筋肉痛及び筋骨格痛であった。2 剤群と比較して対照群で 10%以上高かった有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、下痢、好中球減少症、好中球数減少及び口内炎であった。

2 剤群と比較して 3 剤群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、貧血、ざ瘡様皮膚炎、下痢、悪心及び嘔吐であった。3 剤群と比較して 2 剤群で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、頭痛及びメラノサイト性母斑であった。

曝露期間で調整した PT 別の有害事象の罹患率を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.45.1］に示した。100 人月当たりの有害事象の罹患率は、3 剤群で 485.66、2 剤群で 359.69、対照群で 526.91 であった。

表 2.7.4.2-3　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 10%超の被験者に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE	254 (98.1)	154 (59.5)	37 (100.0)	26 (70.3)	217 (97.7)	128 (57.7)	212 (98.1)	108 (50.0)	188 (97.4)	117 (60.6)
下痢	165 (63.7)	24 (9.3)	28 (75.7)	2 (5.4)	137 (61.7)	22 (9.9)	72 (33.3)	4 (1.9)	93 (48.2)	19 (9.8)
ざ瘡様皮膚炎	133 (51.4)	5 (1.9)	25 (67.6)	0 (0.0)	108 (48.6)	5 (2.3)	63 (29.2)	1 (0.5)	76 (39.4)	5 (2.6)
悪心	122 (47.1)	12 (4.6)	22 (59.5)	2 (5.4)	100 (45.0)	10 (4.5)	74 (34.3)	1 (0.5)	80 (41.5)	2 (1.0)
嘔吐	103 (39.8)	11 (4.2)	18 (48.6)	2 (5.4)	85 (38.3)	9 (4.1)	46 (21.3)	3 (1.4)	56 (29.0)	5 (2.6)
貧血	96 (37.1)	42 (16.2)	16 (43.2)	5 (13.5)	80 (36.0)	37 (16.7)	35 (16.2)	10 (4.6)	37 (19.2)	12 (6.2)
疲労	93 (35.9)	9 (3.5)	20 (54.1)	4 (10.8)	73 (32.9)	5 (2.3)	65 (30.1)	9 (4.2)	53 (27.5)	8 (4.1)
腹痛	79 (30.5)	14 (5.4)	14 (37.8)	1 (2.7)	65 (29.3)	13 (5.9)	49 (22.7)	5 (2.3)	48 (24.9)	9 (4.7)
食欲減退	77 (29.7)	6 (2.3)	14 (37.8)	2 (5.4)	63 (28.4)	4 (1.8)	58 (26.9)	3 (1.4)	52 (26.9)	6 (3.1)
無力症	61 (23.6)	7 (2.7)	6 (16.2)	0 (0.0)	55 (24.8)	7 (3.2)	46 (21.3)	7 (3.2)	49 (25.4)	9 (4.7)
便秘	69 (26.6)	0 (0.0)	14 (37.8)	0 (0.0)	55 (24.8)	0 (0.0)	33 (15.3)	0 (0.0)	35 (18.1)	2 (1.0)
皮膚乾燥	65 (25.1)	2 (0.8)	19 (51.4)	0 (0.0)	46 (20.7)	2 (0.9)	24 (11.1)	0 (0.0)	13 (6.7)	1 (0.5)
発熱	60 (23.2)	4 (1.5)	15 (40.5)	0 (0.0)	45 (20.3)	4 (1.8)	35 (16.2)	2 (0.9)	27 (14.0)	1 (0.5)
発疹	45 (17.4)	2 (0.8)	3 (8.1)	1 (2.7)	42 (18.9)	1 (0.5)	25 (11.6)	0 (0.0)	27 (14.0)	3 (1.6)
口内炎	37 (14.3)	1 (0.4)	6 (16.2)	0 (0.0)	31 (14.0)	1 (0.5)	12 (5.6)	0 (0.0)	44 (22.8)	4 (2.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	34 (13.1)	0 (0.0)	6 (16.2)	0 (0.0)	28 (12.6)	0 (0.0)	9 (4.2)	1 (0.5)	14 (7.3)	0 (0.0)
そう痒症	31 (12.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	28 (12.6)	0 (0.0)	20 (9.3)	0 (0.0)	9 (4.7)	0 (0.0)
背部痛	33 (12.7)	3 (1.2)	8 (21.6)	1 (2.7)	25 (11.3)	2 (0.9)	22 (10.2)	2 (0.9)	23 (11.9)	2 (1.0)
霧視	37 (14.3)	0 (0.0)	12 (32.4)	0 (0.0)	25 (11.3)	0 (0.0)	8 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
末梢性浮腫	30 (11.6)	1 (0.4)	6 (16.2)	0 (0.0)	24 (10.8)	1 (0.5)	18 (8.3)	0 (0.0)	13 (6.7)	1 (0.5)
体重減少	27 (10.4)	1 (0.4)	3 (8.1)	0 (0.0)	24 (10.8)	1 (0.5)	21 (9.7)	1 (0.5)	11 (5.7)	0 (0.0)
関節痛	32 (12.4)	0 (0.0)	9 (24.3)	0 (0.0)	23 (10.4)	0 (0.0)	41 (19.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
咳嗽	28 (10.8)	0 (0.0)	5 (13.5)	0 (0.0)	23 (10.4)	0 (0.0)	16 (7.4)	1 (0.5)	10 (5.2)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	26 (10.0)	3 (1.2)	6 (16.2)	0 (0.0)	20 (9.0)	3 (1.4)	22 (10.2)	1 (0.5)	17 (8.8)	2 (1.0)
筋肉痛	25 (9.7)	0 (0.0)	7 (18.9)	0 (0.0)	18 (8.1)	0 (0.0)	29 (13.4)	1 (0.5)	4 (2.1)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-3　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 10%超の被験者に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
呼吸困難	29 (11.2)	4 (1.5)	12 (32.4)	2 (5.4)	17 (7.7)	2 (0.9)	23 (10.6)	2 (0.9)	17 (8.8)	5 (2.6)
頭痛	22 (8.5)	1 (0.4)	6 (16.2)	1 (2.7)	16 (7.2)	0 (0.0)	42 (19.4)	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)
低カリウム血症	18 (6.9)	6 (2.3)	3 (8.1)	2 (5.4)	15 (6.8)	4 (1.8)	13 (6.0)	2 (0.9)	27 (14.0)	5 (2.6)
四肢痛	18 (6.9)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	15 (6.8)	0 (0.0)	22 (10.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
不眠症	13 (5.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	11 (5.0)	0 (0.0)	24 (11.1)	0 (0.0)	11 (5.7)	0 (0.0)
筋骨格痛	8 (3.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	27 (12.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
好中球減少症	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	36 (18.7)	19 (9.8)
メラノサイト性母斑	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	31 (14.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	21 (10.9)	16 (8.3)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; PPE = palmar-plantar erythrodysaesthesia

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.3.1

表 2.7.4.2-4　3 剤群と対照群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3				
	ENCO + BINI + CETUX N = 222		CONTROL N = 193		Difference in Percent Incidence (All Grades)
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	(%)
貧血	80 (36.0)	37 (16.7)	37 (19.2)	12 (6.2)	16.8
皮膚乾燥	46 (20.7)	2 (0.9)	13 (6.7)	1 (0.5)	14.0
下痢	137 (61.7)	22 (9.9)	93 (48.2)	19 (9.8)	13.5
霧視	25 (11.3)	0	1 (0.5)	0	10.8
関節痛	23 (10.4)	0	1 (0.5)	0	9.9
嘔吐	85 (38.3)	9 (4.1)	56 (29.0)	5 (2.6)	9.3
ざ瘡様皮膚炎	108 (48.6)	5 (2.3)	76 (39.4)	5 (2.6)	9.2
そう痒症	28 (12.6)	0	9 (4.7)	0	7.9
血中クレアチニン増加	18 (8.1)	5 (2.3)	1 (0.5)	0	7.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (9.0)	8 (3.6)	3 (1.6)	0	7.4
便秘	55 (24.8)	0	35 (18.1)	2 (1.0)	6.7
発熱	45 (20.3)	4 (1.8)	27 (14.0)	1 (0.5)	6.3
四肢痛	15 (6.8)	0	1 (0.5)	0	6.3
筋肉痛	18 (8.1)	0	4 (2.1)	0	6.0
筋痙縮	17 (7.7)	1 (0.5)	4 (2.1)	0	5.6
疲労	73 (32.9)	5 (2.3)	53 (27.5)	8 (4.1)	5.4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (12.6)	0	14 (7.3)	0	5.3
咳嗽	23 (10.4)	0	10 (5.2)	0	5.2
体重減少	24 (10.8)	1 (0.5)	11 (5.7)	0	5.1
白血球数減少	1 (0.5)	0	14 (7.3)	8 (4.1)	-6.8
脱毛症	4 (1.8)	0	17 (8.8)	0	-7.0
低カリウム血症	15 (6.8)	4 (1.8)	27 (14.0)	5 (2.6)	-7.2
口内炎	31 (14.0)	1 (0.5)	44 (22.8)	4 (2.1)	-8.8
好中球数減少	1 (0.5)	0	21 (10.9)	16 (8.3)	-10.4
好中球減少症	3 (1.4)	1 (0.5)	36 (18.7)	19 (9.8)	-17.3

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CK = creatine phosphokinase; ENCO = encorafenib; PPE = palmar-plantar erythrodysaesthesia; PT = preferred term; WBC = white blood cell

Preferred terms are presented by descending order of difference in percent incidence between the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column and the Control all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.3.1

表 2.7.4.2-5　2 剤群と対照群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3				
	ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193		Difference in Percent Incidence (All Grades)
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	(%)
関節痛	41 (19.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	18.5
頭痛	42 (19.4)	0	5 (2.6)	0	16.8
メラノサイト性母斑	31 (14.4)	0	0	0	14.4
筋肉痛	29 (13.4)	1 (0.5)	4 (2.1)	0	11.3
筋骨格痛	27 (12.5)	0	3 (1.6)	0	10.9
四肢痛	22 (10.2)	0	1 (0.5)	0	9.7
皮膚病変	17 (7.9)	0	1 (0.5)	0	7.4
皮膚色素過剰	16 (7.4)	0	2 (1.0)	0	6.4
不眠症	24 (11.1)	0	11 (5.7)	0	5.4
皮膚乳頭腫	11 (5.1)	0	0	0	5.1
脱毛症	8 (3.7)	0	17 (8.8)	0	-5.1
爪囲炎	8 (3.7)	0	17 (8.8)	0	-5.1
白血球数減少	1 (0.5)	0	14 (7.3)	8 (4.1)	-6.8
悪心	74 (34.3)	1 (0.5)	80 (41.5)	2 (1.0)	-7.2
嘔吐	46 (21.3)	3 (1.4)	56 (29.0)	5 (2.6)	-7.7
低カリウム血症	13 (6.0)	2 (0.9)	27 (14.0)	5 (2.6)	-8.0
ざ瘡様皮膚炎	63 (29.2)	1 (0.5)	76 (39.4)	5 (2.6)	-10.2
好中球数減少	1 (0.5)	1 (0.5)	21 (10.9)	16 (8.3)	-10.4
下痢	72 (33.3)	4 (1.9)	93 (48.2)	19 (9.8)	-14.9
口内炎	12 (5.6)	0	44 (22.8)	4 (2.1)	-17.2
好中球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	36 (18.7)	19 (9.8)	-18.2

Abbreviations: CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; WBC = white blood cell

Preferred terms are presented by descending order of difference in percent incidence between the Randomized Phase 3 ENCO+CETUX all-grades column and the Control all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.3.1

表 2.7.4.2-6　3 剤群と 2 剤群で発現頻度の差が 5%超の有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3				
	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		Difference in Percent Incidence (All Grades)
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	(%)
下痢	137 (61.7)	22 (9.9)	72 (33.3)	4 (1.9)	28.4
貧血	80 (36.0)	37 (16.7)	35 (16.2)	10 (4.6)	19.8
ざ瘡様皮膚炎	108 (48.6)	5 (2.3)	63 (29.2)	1 (0.5)	19.4
嘔吐	85 (38.3)	9 (4.1)	46 (21.3)	3 (1.4)	17.0
悪心	100 (45.0)	10 (4.5)	74 (34.3)	1 (0.5)	10.7
皮膚乾燥	46 (20.7)	2 (0.9)	24 (11.1)	0	9.6
便秘	55 (24.8)	0	33 (15.3)	0	9.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (9.0)	8 (3.6)	1 (0.5)	0	8.5
口内炎	31 (14.0)	1 (0.5)	12 (5.6)	0	8.4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (12.6)	0	9 (4.2)	1 (0.5)	8.4
霧視	25 (11.3)	0	8 (3.7)	0	7.6
発疹	42 (18.9)	1 (0.5)	25 (11.6)	0	7.3
腹痛	65 (29.3)	13 (5.9)	49 (22.7)	5 (2.3)	6.6
筋痙縮	17 (7.7)	1 (0.5)	3 (1.4)	0	6.3
血中クレアチニン増加	18 (8.1)	5 (2.3)	4 (1.9)	1 (0.5)	6.2
皮膚乳頭腫	0	0	11 (5.1)	0	-5.1
筋肉痛	18 (8.1)	0	29 (13.4)	1 (0.5)	-5.3
不眠症	11 (5.0)	0	24 (11.1)	0	-6.1
皮膚色素過剰	1 (0.5)	0	16 (7.4)	0	-6.9
注入に伴う反応	5 (2.3)	1 (0.5)	20 (9.3)	2 (0.9)	-7.0
皮膚病変	1 (0.5)	0	17 (7.9)	0	-7.4
関節痛	23 (10.4)	0	41 (19.0)	2 (0.9)	-8.6
筋骨格痛	6 (2.7)	0	27 (12.5)	0	-9.8
頭痛	16 (7.2)	0	42 (19.4)	0	-12.2
メラノサイト性母斑	1 (0.5)	0	31 (14.4)	0	-13.9

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CK = creatine phosphokinase; ENCO = encorafenib; PPE = palmar-plantar erythro 異常感覚;
Preferred terms are presented by descending order of difference in percent incidence between the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX and the ENCO+ CETUX all-grades column.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.3.1

2)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

薬物有害反応の可能性がある有害事象の判定方法は 2.7.4.2.1.61）に記載した。実施医療機関の医師による因果関係の判定は、薬物有害反応の判定の主要評価指標としなかった。

各有害事象と治験薬との因果関係（否定できる／否定できない）は実施医療機関の医師が判定した。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の概要を［5.3.5.1-1.1 Table 77、Table 14.3.1-1.1.1］に示した。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.5.1］に、PT、Grade 別の発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.6.1］に示した。無作為化第Ⅲ相パートで治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 93.7%、2 剤群で 88.4%、対照群で 91.2%であった。

3) Grade 3 以上の有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した有害事象の PT、Grade 別（全 Grade 並びに Grade 1、2、3、4 及び 5）発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.4］に、無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 2%超の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで Grade 3 又は 4（重度又は生命を脅かす）の有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 53.6%、2 剤群で 46.3%、対照群で 55.4%であった。死亡に至った有害事象（Grade 5）は 2.7.4.2.1.2 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで 2 名以上の被験者に発現した Grade 4 の有害事象は、3 剤群で急性腎障害、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、腸閉塞及び敗血症、2 剤群で血中ビリルビン増加、癌疼痛及び敗血症、対照群で発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球数減少及び敗血症性ショックであった。

5%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象は、3 剤群で貧血 16.7%（2.7.4.3.3 を参照）、下痢 9.9%及び腹痛 5.9%、対照群で下痢及び好中球減少症が各 9.8%、好中球数減少 8.3%並びに貧血 6.2%であり、2 剤群ではなかった。

無作為化第Ⅲ相パートにおける Grade 3 以上の有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線をすべての被験者及びイベントが発現した被験者について、それぞれ［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3.1-1.1］及び［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3.1-1.2］に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無作為化第Ⅲ相パートのすべての被験者における Grade 3 以上の有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 3.3 カ月（95%CI：2.3、4.2）、2 剤群で 4.6 カ月（95%CI：3.5、5.9）、対照群で 1.4 カ月（95%CI：1.1、2.1）であった。イベントが発現した被験者における Grade 3 以上の有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 1.1 カ月（95% CI：0.9、1.4）、2 剤群で 1.2 カ月（95%CI：0.8、1.9）、対照群で 0.6 カ月（95%CI：0.5、0.8）であった。

表 2.7.4.2-7　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 2%超の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象の PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
	ENCO+BINI + CETUX N = 259	ENCO+BINI + CETUX N = 37	ENCO+BINI + CETUX N = 222	ENCO +CETUX N = 216	CONTROL N = 193
Preferred Term	Grade 3+ n (%)	Grade 3+ n (%)	Grade 3+ n (%)	Grade 3+ n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE	154 (59.5)	26 (70.3)	128 (57.7)	108 (50.0)	117 (60.6)
貧血	42 (16.2)	5 (13.5)	37 (16.7)	10 (4.6)	12 (6.2)
下痢	24 (9.3)	2 (5.4)	22 (9.9)	4 (1.9)	19 (9.8)
腹痛	14 (5.4)	1 (2.7)	13 (5.9)	5 (2.3)	9 (4.7)
悪心	12 (4.6)	2 (5.4)	10 (4.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
肺塞栓症	10 (3.9)	1 (2.7)	9 (4.1)	3 (1.4)	7 (3.6)
嘔吐	11 (4.2)	2 (5.4)	9 (4.1)	3 (1.4)	5 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (4.2)	3 (8.1)	8 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	7 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.2)	7 (3.2)	9 (4.7)
急性腎障害	7 (2.7)	1 (2.7)	6 (2.7)	4 (1.9)	1 (0.5)
低ナトリウム血症	6 (2.3)	0 (0.0)	6 (2.7)	4 (1.9)	2 (1.0)
腸閉塞	6 (2.3)	0 (0.0)	6 (2.7)	9 (4.2)	5 (2.6)
血中クレアチニン増加	7 (2.7)	2 (5.4)	5 (2.3)	1 (0.5)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	5 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.3)	1 (0.5)	5 (2.6)
疲労	9 (3.5)	4 (10.8)	5 (2.3)	9 (4.2)	8 (4.1)
イレウス	5 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.3)	3 (1.4)	3 (1.6)
食欲減退	6 (2.3)	2 (5.4)	4 (1.8)	3 (1.4)	6 (3.1)
低カリウム血症	6 (2.3)	2 (5.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	5 (2.6)
高血圧	4 (1.5)	1 (2.7)	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (2.6)
小腸閉塞	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (2.6)
呼吸困難	4 (1.5)	2 (5.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (2.6)
尿路感染	6 (2.3)	4 (10.8)	2 (0.9)	5 (2.3)	2 (1.0)
癌疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (2.3)	1 (0.5)
全身健康状態低下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.1)
好中球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	19 (9.8)

表 2.7.4.2-7　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 2%超の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象の PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
	ENCO+BINI + CETUX N = 259	ENCO+BINI + CETUX N = 37	ENCO+BINI + CETUX N = 222	ENCO +CETUX N = 216	CONTROL N = 193
Preferred Term	Grade 3+ n (%)	Grade 3+ n (%)	Grade 3+ n (%)	Grade 3+ n (%)	Grade 3+ n (%)
口内炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (2.1)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	16 (8.3)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.1)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CK = creatine phosphokinase; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; WBC = white blood cell

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX Grade 3+ column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.3.1

4)　有害事象の発現時期及び持続時間

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で投与開始後 3、6 及び 12 カ月以内に発現した有害事象の PT、Grade 別発現頻度をそれぞれ［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.48.1］、［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.49.1］及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.50.1］に示した。

2.7.4.2.1.2　死亡

1)　ARRAY-818-302 試験

ARRAY-818-302 試験では、投与期間中の死亡及び投与期間中に死亡に至った Grade 5 の有害事象について、治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内のデータを収集した。主要死因を死亡理由とし、一部の被験者では主要死因が特定の Grade 5 の有害事象に一致した。

投与期間中の死亡

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団での投与期間中（治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内）に死亡に至った有害事象の SOC、PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した。無作為化第Ⅲ相パートで疾患進行以外の原因で投与期間中に死亡したと判断された被験者の一覧を表 2.7.4.2-9 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでは、投与期間中の死亡の頻度は、3 剤群で 10.4%、2 剤群で 14.8%、対照群で 13.5%であった。CSLI コホートでは、5 名（13.5%）が死亡に至った。無作為化第Ⅲ相パートでの主な死亡理由は疾患進行であり、CSLI コホートではすべての死亡の理由が疾患進行であった。

無作為化第Ⅲ相パートで疾患進行以外の原因で死亡したと判断された被験者は、3 剤群で 9 名（4.1%）、2 剤群で 6 名（2.8%）、対照群で 8 名（4.1%）であった。

対照群では QD で投与された薬剤がなかったため、治験薬投与終了後 30 日以内に認められた投与期間中の死亡については一定のバイアスが入り込む余地がある。QD で投与される薬剤の場合、投与中止の判断が下された日と最終投与日がほぼ一致する。一方、間欠投与される薬剤の場合、最終投与日から投与中止の判断が下されるまで一定の期間が開くため、QD で投与される薬剤とは結果が一致しない可能性が考えられる。そこで、投与間隔の違いによるバイアスを排除するため、実施医療機関の医師により投与中止の判断が下された日から 30 日以内に認められたすべての死亡についてデータを収集し、投与期間中に死亡に至った有害事象として、SOC、PT 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.42］に示した。この方法を用いた場合、無作為化第Ⅲ相パートの投与期間中の死亡の頻度は、3 剤群で 14.4%、2 剤群で 16.7%、対照群で 20.7%であり、主な死亡理由は疾患進行であった。PT 別の各有害

事象の発現頻度は表 2.7.4.2-8 と同程度であったが、3 剤群では遠隔転移を伴う結腸直腸癌及び新生物進行が各 1 名、2 剤群では肝不全 1 名、対照群では大腸穿孔及び呼吸不全が各 1 名追加された。

治験依頼者により、実施医療機関で疾患進行と判定されてからも治験薬の投与継続が許容された（投与継続の基準については［5.3.5.1-1.1 9.3.3］を参照）。疾患進行確定日から 28 日以上治験薬が投与された被験者は、3 剤群で 14 名（6.3%）、2 剤群で 9 名（4.2%）、対照群で 1 名（0.5%）であった。これらの被験者のうち、4 名（3 剤群：1 名、2 剤群：3 名）が投与期間中に死亡に至った。この 4 名の死亡理由はいずれも疾患進行であった（これらの被験者は表 2.7.4.2-8、［5.3.5.1-1.1 Listing 14.3.2-1.1.1、12.3.1］に含まれる）。

治験薬投与終了後 30 日より後に認められた死亡について、死亡に至った有害事象の SOC、PT 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.41］に示した。

表 2.7.4.2-8 投与期間中に死亡に至った有害事象の SOC、PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
Primary SOC Preferred term	ENCO+BINI + CETUX N = 259	ENCO+BINI + CETUX N = 37	ENCO+BINI + CETUX N = 222	ENCO + CETUX N = 216	CONTROL N = 193
Number of patients with on-treatment	28 (10.8)	5 (13.5)	23 (10.4)	32 (14.8)	26 (13.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.2)	4 (10.8)	12 (5.4)	20 (9.3)	15 (7.8)
疾患進行	14 (5.4)	4 (10.8)	10 (4.5)	20 (9.3)	15 (7.8)
死亡	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.5)
消化管穿孔	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸穿孔	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
亜イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.9)	1 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.8)	3 (1.6)
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性新生物進行	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生物進行	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
結腸癌	1 (0.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
結腸直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
心停止	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (1.0)
誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

Abbreviations: incl = including; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; PT = preferred term; SOC = system organ class

System organ classes and PTs within an SOC are sorted in descending frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX column.

Deaths during treatment or within 30 days of last study treatment are included.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.40

表 2.7.4.2-9　疾患進行以外の原因で投与期間中に死亡したと判断された被験者の一覧（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ARRAY-818-302 Patient ID	Age	Gender	Cause of death by PT	Study day of death	Days post last dose
Triplet arm (ENCO + BINI + CETUX)					
*d-002	6	M	イレウス [a]	35	2
*d-003	7	F	消化管穿孔 [a,b]	44	3
*d-004	5	M	肝不全 [a,b,c]	76	2
*d-001	7	F	大腸穿孔	120	17
*d-005	6	F	死亡	70	13
*d-006	7	F	肝不全 [a,b]	37	16
*d-007	7	M	死亡 [a]	141	15
*d-008	7	F	心停止 [a,b]	15	1
*d-009	6	F	腸閉塞 [a,b,d]	115	23
Doublet arm (ENCO + CETUX)					
*d-010	5	F	敗血症 [a]	134	3
*d-011	7	M	誤嚥 [a]	18	12
*d-012	6	F	誤嚥	91	13
*d-013	5	M	大腸穿孔 [a,b]	267	10
*d-014	6	M	心肺停止 [a,b]	33	29
*d-015	5	M	胃腸出血 [a]	4	3
Control arm (Irinotecan/CETUX or FOLFIRI/CETUX)					
*d-016	6	M	亜イレウス [a]	21	13
*d-017	6	F	呼吸窮迫 [a]	24	23
*d-018	6	F	脳虚血	3	0
*d-019	7	F	アナフィラキシー反応	1	0
*d-020	5	M	腹膜炎 [a]	126	5
*d-021	6	M	気道感染	108	23
*d-022	3	M	心肺停止	12	11
*d-023	5	F	呼吸不全	56	20

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; F = female; FOLFIRI = 5-fluorouracil/folinic acid/irinotecan; ID = identification number; M = male; PT = preferred term

[a] Clinical review of the on-treatment deaths showed the patient also had evidence of disease progression.

[b] Patient has an abbreviated narrative or other information related to an SAE presented in ARRAY-818-302 CSR Section 12.3.2.

[c] Patient noted to have a verbatim cause of death of "hepatic failure due to progression disease".

[d] Patient noted to have a verbatim cause of death of "disease progression / bowel obstruction".

Source: ARRAY-818-302 CSR Listing 14.3.2-1.1.1; ARRAY-818-302 CSR Listing 14.3.2-1.1.2

Grade 5 の有害事象

ARRAY-818-302 試験の治験期間中、投与期間中（治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内）に死亡に至った Grade 5 の有害事象も報告された。投与期間中に死亡に至った Grade 5 の有害事象の SOC、PT 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.43.1］に、PT 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.44］に示した。無作為化第Ⅲ相パートで、投与期間中に死亡に至った Grade 5 の有害事象は、3 剤群で 9 名（4.1%）、2 剤群で 7 名（3.2%）、対照群で 8 名（4.1%）に発現した。

*承認情報提供時に置き換え

投与期間中の死亡と Grade 5 の有害事象の比較

疾患進行以外の原因による死亡と判断された投与期間中の死亡の頻度及び死因を、投与群ごとに投与期間中の Grade 5 の有害事象と比較した［5.3.5.1-1.1 Listing 14.3.2-1.1.1、Listing 14.3.2-1.1.2］。

- 3剤群：疾患進行以外の原因による死亡と判断された投与期間中の死亡は9名（4.1%）にみられ、Grade 5 の有害事象は 9 名（4.1%）に発現した。7 名では死因として報告された PT 別の有害事象と Grade 5 の有害事象が一致し、2 名では異なっていた。死因として報告された PT 別の有害事象と Grade 5 の有害事象が異なる 2 名の詳細を以下に示す。
  - 被験者番号　*d-024　（3 剤群）：死因として報告された PT 別の有害事象は疾患進行であり、Grade 5 の有害事象は肝不全であった。
  - 被験者番号　*d-007　（3 剤群）：死因として報告された PT 別の有害事象は死亡であり、Grade 5 の有害事象は報告されなかった。
- 2剤群：疾患進行以外の原因による死亡と判断された投与期間中の死亡は6名（2.8%）にみられ、Grade 5 の有害事象は 7 名（3.2%）に発現した。6 名では死因として報告された PT 別の有害事象と Grade 5 の有害事象が一致し、1 名では異なっていた。死因として報告された PT 別の有害事象と Grade 5 の有害事象が異なる 1 名の詳細を以下に示す。
  - 被験者番号　*d-025　（2 剤群）：死因として報告された PT 別の有害事象は疾患進行であり、Grade 5 の有害事象は疾患進行及び腸閉塞であった。
- 対照群：疾患進行以外の原因による死亡と判断された投与期間中の死亡は 8 名（4.1%）にみられ、Grade 5 の有害事象は 8 名（4.1%）に発現した。6 名では死因として報告された PT 別の有害事象と Grade 5 の有害事象が一致し、2 名では異なっていた。死因として報告された PT 別の有害事象と Grade 5 の有害事象が異なる 2 名の詳細を以下に示す。
  - 被験者番号　*d-017　（対照群）：死因として報告された PT 別の有害事象は呼吸窮迫であり、Grade 5 の有害事象は肺感染であった。
  - 被験者番号　*d-021　（対照群）：死因として報告された PT 別の有害事象は気道感染であり、Grade 5 の有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。

曝露期間で調整した投与期間中に死亡に至った有害事象の PT 別罹患率を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.46.1］に示した。100 人月当たりの死亡に至った有害事象の罹患率は、3 剤群で 0.92、2 剤群で 0.74、対照群で 2.06 であった。

治験薬の初回投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象の SOC、PT 別発現頻度も［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.47.1］に示した。治験薬の初回投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、全体で 9 名（3 剤群：2 名、2 剤群：2 名、対照群：5 名）に発現した。これらの有害事象の内訳は、3 剤群で心停止及び肝不全、2 剤群で胃腸出血及び誤嚥、対照群で心肺停止、亜イレウス、アナフィラキシー反応、肺感染及び脳虚血であった（これらの被験者は表 2.7.4.2-9 に含まれる）。

疾患進行以外の原因による死亡

無作為化第Ⅲ相パートの投与期間中に疾患進行以外の原因で死亡したと当初判断された被験者 23 名（3 剤群：9 名、2 剤群：6 名、対照群：8 名）（表 2.7.4.2-9）について臨床的に精査した結果、15 名（3 剤群：7 名、2 剤群：5 名、対照群：3 名）で疾患進行のエビデンスが認められた。

疾患進行による死亡

無作為化第Ⅲ相パート及び CSLI コホートで投与期間中に mCRC に関連する原因で死亡した被験者 63 名（表 2.7.4.2-8）について臨床的に精査し、画像での根拠又は細胞診でのエビデンスがあったかどうかを確認した結果、12 名（3 剤群：1 名、2 剤群：9 名、対照群：3 名、CSLI コホート：2 名）では、実施医療機関の医師が画像での根拠又は細胞診でのエビデンスなしで疾患進行と判定していた。この 12 名のうち 5 名は、BICR による後ろ向き評価により X 線画像に基づいて疾患進行と判定された。

投与期間中の死亡及び投与期間中に死亡に至った有害事象の叙述は［5.3.5.1-1.1 14.3.3］に示した。

2)　継続中のその他の試験での死亡

人道的見地からの治験及び医師主導治験の被験者について報告された、被験者ごとの重篤な有害事象の一覧表は、致命的な転帰となったものを含め、［5.3.5.4-1］に示した。この一覧表には、2019年2月11日までの安全性データベースに収集されたデータが含まれている。

人道的見地からの治験及び医師主導治験では、CRC の被験者 252 名にビニメチニブ（±追加の薬剤）の投与又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの併用投与を行った（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ又はエンコラフェニブ＋セツキシマブの併用投与に関す

る継続中のその他の試験はない）。この 252 名のうち、13 名に致命的な転帰に至った重篤な有害事象が認められた。この 13 名はいずれもビニメチニブ（±追加の薬剤）の試験に登録されていた（詳細を以下に示した）。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の試験では、致命的な転帰に至った重篤な有害事象は報告されなかった。

- 2 名は新生物に関係する重篤な有害事象により致命的な転帰に至った。PT 別の有害事象の内訳は、肺転移及び呼吸不全が 1 名（CMEK162XUS09T 試験）、中枢神経系転移が 1 名（IST-162-101X 試験）であった。
- 10 名はその他の重篤な有害事象により致命的な転帰に至った。PT 別の有害事象の内訳は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 2 名（いずれもステロイド剤を慢性的に使用）（ARRAY-162-202 試験）、急性冠動脈症候群が 1 名（ARRAY-162-202 試験）、呼吸不全が 1 名（ARRAY-162-202 試験）、蓄膿が 1 名（ARRAY-162-202 試験）、自殺既遂が 1 名（CMEK162XUS09T 試験）、多臓器機能不全症候群が 1 名（IST-162-203X 試験）、うっ血性心不全及び敗血症が 1 名（IST-162-203X 試験）、肺塞栓症が 1 名（IST-162-101X 試験）、心不全が 1 名（IST-162-101X 試験）であった。
- 1 名については死亡（PT では突然死）以外の情報が得られなかった。
  - 本被験者は mCRC を有する 7[redacted] 歳の女性であり、ビニメチニブ（投与日及び用量は報告されていない）と FOLFOX（5-FU＋FA＋オキサリプラチン）の併用投与を受けた（CMEK162XUS09T 試験）。関連する既往歴として、糖尿病、高血圧及び喘息があった。死亡が発生した日、被験者は疲労を訴え、仮眠した。仮眠中、「呼吸が止まり、救急救命士に連絡が取られた」。被験者に脈拍がないことを救急救命士が確認し、病院で死亡が確認された。剖検は行われなかった。心血管系データについて追加情報はなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1) ARRAY-818-302 試験

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した重篤な有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.7.1］に、無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 1%超の被験者に発現した重篤な有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 41.9%、2 剤群で 32.9%、対照群で 36.8%であった。

2%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、3 剤群で下痢及び肺塞栓症が各 3.6%、急性腎障害及び悪心が各 3.2%、腸閉塞 2.7%並びにイレウス 2.3%、2 剤群で腸閉塞 4.6%、尿路感染及び癌疼痛が各 2.3%、対照群で下痢 5.2%、腸閉塞 3.6%、発熱性好中球減少症 2.6%並びに肺塞栓症、腹痛及び小腸閉塞が各 2.1%であった。3 剤群及び対照群で最も高頻度に発現した下痢の重篤な有害事象は、2 剤群では報告されなかった。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.9.1］に、PT、Grade 別の発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.10.1］に示した。無作為化第Ⅲ相パートで治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 16.2%、2 剤群で 9.3%、対照群で 13.0%であった。

無作為化第Ⅲ相パートにおける重篤な有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線をすべての被験者及びイベントが発現した被験者について、それぞれ［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3.1-1.3］及び［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3.1-1.4］に示した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した無作為化第Ⅲ相パートのすべての被験者における重篤な有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 6.0 カ月（95%CI：5.3、8.7）、2 剤群で 12.4 カ月（95%CI：6.8、未達）、対照群で 4.4 カ月（95%CI：3.2、未達）であった。イベントが発現した被験者における重篤な有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.2、2.1）、2 剤群で 1.5 カ月（95%CI：0.9、1.8）、対照群で 0.8 カ月（95%CI：0.4、1.1）であった。

3 剤群、2 剤群及び CSLI コホートで認められたすべての重篤な有害事象（表 2.7.4.2-10 及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.7.1］）について臨床的に精査した結果、臨床的に重要である可能性のある以下の重篤な有害事象が特定された。これらの有害事象の詳細及び叙述は［5.3.5.1-1.1 12.3.2］に示した。

- 肺塞栓症：重篤な有害事象として、肺塞栓症（PT）が 3 剤群の 8 名（3.6%）、2 剤群の 3 名（1.4%）及び CSLI コホートの 1 名（2.7%）に認められた。
- 深部静脈血栓症：重篤な有害事象として、深部静脈血栓症（PT）が 2 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 腎機能異常：重篤な有害事象として、腎機能異常（PT では急性腎障害、腎不全、腎前性腎不全及び腎炎）が 3 剤群の 10 名（4.5%）、2 剤群の 4 名（1.9%）及び CSLI コホートの 2 名（5.4%）に認められた。
- 肝不全：Grade 5 の重篤な有害事象として、肝不全（PT）が 3 剤群の 3 名（1.4%）に認められた。

- 肝性脳症：重篤な有害事象として、肝性脳症（PT）が 2 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 膵炎：重篤な有害事象として、膵炎（PT では膵炎、急性膵炎及び再発性膵炎）が 3 剤群の 2 名（0.9%）及び 2 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 腸閉塞：重篤な有害事象として、腸閉塞（PT では腸閉塞、大腸閉塞、小腸閉塞、胃腸管閉塞及び十二指腸閉塞）が 3 剤群の 10 名（4.5%）及び 2 剤群の 15 名（6.9%）に認められた。
- 腸管穿孔：重篤な有害事象として、腸管穿孔（PT では腸管穿孔、消化管穿孔、大腸穿孔及び穿孔）が 3 剤群の 5 名（2.3%）、2 剤群の 2 名（0.9%）及び CSLI コホートの 1 名（2.7%）に認められた。
- 注入に伴う反応：重篤な有害事象として、注入に伴う反応（PT）が 2 剤群の 3 名（1.4%）及び CSLI コホートの 3 名（8.1%）に認められた。
- 薬物過敏症：重篤な有害事象として、薬物過敏症（PT）が 2 剤群の 2 名（0.9%）に認められた。
- アナフィラキシー反応：重篤な有害事象として、アナフィラキシー反応（PT）が 2 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 急性心筋梗塞：重篤な有害事象として、急性心筋梗塞（PT）が 3 剤群の 1 名（0.5%）及び 2 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 失神：重篤な有害事象として、失神（PT）が 3 剤群の 1 名（0.5%）、2 剤群の 1 名（0.5%）及び CSLI コホートの 1 名（2.7%）に認められた。
- 心房細動：重篤な有害事象として、心房細動（PT）が 2 剤群の 3 名（1.4%）に認められた。
- 心停止：Grade 5 の重篤な有害事象として、心停止（PT）が 3 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 心肺停止：Grade 5 の重篤な有害事象として、心肺停止（PT）が 2 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 死亡：重篤な有害事象として、死亡（PT）が 3 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 横紋筋融解症：重篤な有害事象として、横紋筋融解症（PT）が CSLI コホートの 1 名（2.7%）に認められた。
- 悪性黒色腫：重篤な有害事象として、悪性黒色腫（PT）が 2 剤群の 2 名（0.9%）に認められた。
- 各種物質毒性：重篤な有害事象として、各種物質毒性（PT）が 3 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。

- 脳血管発作：重篤な有害事象として、脳血管発作（PT）が 3 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。
- 虚血性脳卒中：重篤な有害事象として、虚血性脳卒中（PT）が 3 剤群の 1 名（0.5%）に認められた。

治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は［5.3.5.1-1.1 14.3.3］に示した。

表 2.7.4.2-10　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 1%超の被験者に発現した重篤な有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any SAE	115 (44.4)	100 (38.6)	22 (59.5)	17 (45.9)	93 (41.9)	83 (37.4)	71 (32.9)	61 (28.2)	71 (36.8)	64 (33.2)
下痢	9 (3.5)	7 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	8 (3.6)	7 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (5.2)	7 (3.6)
肺塞栓症	9 (3.5)	8 (3.1)	1 (2.7)	1 (2.7)	8 (3.6)	7 (3.2)	3 (1.4)	3 (1.4)	4 (2.1)	4 (2.1)
急性腎障害	7 (2.7)	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.2)	5 (2.3)	4 (1.9)	4 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
悪心	8 (3.1)	5 (1.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.2)	5 (2.3)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
腸閉塞	6 (2.3)	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	5 (2.3)	10 (4.6)	9 (4.2)	7 (3.6)	5 (2.6)
イレウス	5 (1.9)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	4 (1.8)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)
腹痛	4 (1.5)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.8)	3 (1.4)	3 (1.4)	4 (2.1)	3 (1.6)
貧血	5 (1.9)	5 (1.9)	1 (2.7)	1 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
発熱	6 (2.3)	3 (1.2)	2 (5.4)	0 (0.0)	4 (1.8)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝不全	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸穿孔	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (2.7)	1 (2.7)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
直腸出血	4 (1.5)	2 (0.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (2.7)	1 (2.7)	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)
小腸閉塞	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (2.1)	4 (2.1)
嘔吐	5 (1.9)	3 (1.2)	2 (5.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.6)
胆管閉塞	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)
尿路感染	6 (2.3)	5 (1.9)	4 (10.8)	3 (8.1)	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (2.3)	5 (2.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
癌疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)	4 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
大腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (1.0)
亜イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.6)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)	5 (2.6)

表 2.7.4.2-10　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 1%超の被験者に発現した重篤な有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
注入に伴う反応	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (8.1)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (1.0)	1 (0.5)

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

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.8.1

2)　継続中のその他の試験での重篤な有害事象

人道的見地からの治験及び医師主導治験の被験者について報告された、被験者ごとの重篤な有害事象の一覧表は、致命的な転帰となったものを含め、［5.3.5.4-1］に示した。この一覧表には、2019年2月11日までの安全性データベースに収集されたデータが含まれている。

人道的見地からの治験及び医師主導治験では、CRC の被験者 252 名にビニメチニブ（±追加の薬剤）の投与又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの併用投与を行った（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ又はエンコラフェニブ＋セツキシマブの併用投与に関する継続中のその他の試験はない）。この 252 名のうち、85 名に合計 138 件の重篤な有害事象が発現した。

- 83 名に、疾患進行又は新たな転移以外の重篤な有害事象が合計 135 件発現した。
- 13 名に、致命的な転帰を伴う重篤な有害事象が発現した。
- 上記の 13 名のうち、1 名に死亡の重篤な有害事象が発現したが、死亡以外の情報は得られていない（2.7.4.2.1.22）を参照）。

人道的見地からの治験及び医師主導治験で報告された重篤な有害事象は、ARRAY-818-302 試験の安全性データで示された既知の事象であった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象及び追加治療を必要とした有害事象とした。

1)　投与中止に至った有害事象

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、有害事象及び曝露のデータに基づき、治験依頼者が判定した。この過程には、「投与中止」の措置が取られた各有害事象の評価と、投与中止に至った有害事象の発現時期と曝露データに記録された各薬剤の投与中止日の比較が含まれた。治験実施計画書の規定に従い、併用投与群（3 剤群及び 2 剤群）でエンコラフェニブ、ビニメチニブ又はセツキシマブのいずれかに不耐容となった場合、すべての治験薬の投与を中止することとした（［5.3.5.1-1.1 9.4.2.1］を参照）。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.16.1］に、無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に

発現したすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-11 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートですべての治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 7.2%、2 剤群で 8.3%、対照群で 11.4%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 2 名以上の被験者に発現したすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 剤群で肝不全及び敗血症が各 0.9%、2 剤群で注入に伴う反応及び腸閉塞が各 0.9%、対照群で小腸閉塞 1.6%並びに全身健康状態低下及び注入に伴う反応が各 1.0%であった。

無作為化第Ⅲ相パートにおけるすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線をすべての被験者及びイベントが発現した被験者について、それぞれ［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3.1-1.7］及び［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3.1-1.8］に示した。無作為化第Ⅲ相パートのすべての被験者におけるすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の中央値は推定不能であったが、Kaplan-Meier 曲線を評価した結果、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現率は 2 カ月時点まで 3 群間で同程度であり、その後、3 剤群及び 2 剤群と比較して対照群では大幅に上昇し、3 剤群及び 2 剤群では約 17 カ月時点まで同程度で推移していた。イベントが発現した被験者におけるすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 1.4 カ月（95%CI：0.6、2.3）、2 剤群で 3.7 カ月（95%CI：1.2、4.3）、対照群で 1.2 カ月（95%CI：0.7、1.7）であった。

表 2.7.4.2-11　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現したすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI				Randomized Phase 3			
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Discontinuation	18 (6.9)	14 (5.4)	2 (5.4)	1 (2.7)	16 (7.2)	13 (5.9)	18 (8.3)	16 (7.4)	22 (11.4)	18 (9.3)
肝不全	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
小腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.6)
注入に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)

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

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.21.1

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.12］に、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.17］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 14.9%、2 剤群で 11.6%、対照群で 17.1%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 1%超の被験者に発現したいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 剤群で下痢及び悪心が各 1.8%、対照群で好中球減少症及び小腸閉塞が各 1.6%であり、2 剤群ではなかった。

無作為化第Ⅲ相パートにおけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線をすべての被験者及びイベントが発現した被験者について、それぞれ［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3.1-1.5］及び［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3.1-1.6］に示した。無作為化第Ⅲ相パートのすべての被験者におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の中央値は推定不能であったが、Kaplan-Meier 曲線を評価した結果、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現率は 3 カ月時点まで 3 群間で同程度であり、その後、3 剤群及び 2 剤群と比較して対照群では上昇し、3 剤群及び 2 剤群では約 16 カ月時点まで同程度で推移していた。イベントが発現した被験者におけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 1.9 カ月（95% CI：1.1、2.3）、2 剤群で 3.0 カ月（95%CI：1.2、4.3）、対照群で 1.3 カ月（95%CI：0.7、1.7）であった。

ビニメチニブの投与中止に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したビニメチニブの投与中止に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.13］に、無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 2 名以上の被験者に発現したビニメチニブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群の 24 名（10.8%）にビニメチニブの投与中止に至った有害事象が発現した。3 剤群で 2 名以上の被験者に発現したビニメチニブの投与中止に至った有害事象は、無力症、血中クレアチニン増加、下痢、疲労、肝不全、悪心及び敗血症が各 2 名（0.9%）であった。

表 2.7.4.2-12　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 2 名以上の被験者に発現したビニメチニブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled) ENCO + BINI + CETUX N = 259		CSLI ENCO + BINI + CETUX N = 37		Randomized Phase 3 ENCO + BINI + CETUX N = 222	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Discontinuation	30 (11.6)	17 (6.6)	6 (16.2)	2 (5.4)	24 (10.8)	15 (6.8)
無力症	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	4 (1.5)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
下痢	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
疲労	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
肝不全	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
悪心	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)

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

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.18

エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.14］に、無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 2 名以上の被験者に発現したエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-13 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 9.5%、2 剤群で 9.7%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 2 名以上の被験者に発現したエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象は、3 剤群で悪心 3 名（1.4%）並びに無力症、下痢、肝不全及び敗血症が各 2 名（0.9%）、2 剤群で腸閉塞 2 名（0.9%）であった。3 剤群では、エンコラフェニブの投与中止に至った有害事象の多くは、ビニメチニブの投与中止に至った有害事象としても報告された（表 2.7.4.2-12）。

表 2.7.4.2-13　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 2 名以上の被験者に発現したエンコラフェニブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3			
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Discontinuation	25 (9.7)	18 (6.9)	4 (10.8)	2 (5.4)	21 (9.5)	16 (7.2)	21 (9.7)	19 (8.8)
悪心	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝不全	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)

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

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.19

セツキシマブの投与中止に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したセツキシマブの投与中止に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.15］に、無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現したセツキシマブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでセツキシマブの投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 11.3%、2 剤群で 8.8%、対照群で 13.5%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 2 名以上の被験者に発現したセツキシマブの投与中止に至った有害事象は、3 剤群で下痢、肝不全、悪心及び敗血症が各 2 名（0.9%）、2 剤群で急性腎障害、注入に伴う反応及び腸閉塞が各 2 名（0.9%）、対照群で小腸閉塞 3 名（1.6%）並びに下痢、全身健康状態低下及び注入に伴う反応が各 2 名（1.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の叙述は［5.3.5.1-1.1 14.3.3］に示した。

表 2.7.4.2-14　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 2 名以上の被験者に発現したセツキシマブの投与中止に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Discontinuation	30 (11.6)	21 (8.1)	5 (13.5)	2 (5.4)	25 (11.3)	19 (8.6)	19 (8.8)	18 (8.3)	26 (13.5)	21 (10.9)
下痢	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
肝不全	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
注入に伴う反応	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
小腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)

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

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.20

2)　休薬に至った有害事象

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.22.1］に、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.26.1］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 65.8%、2 剤群で 45.4%、対照群で 53.4%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 5%以上の被験者に発現したいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、3 剤群で下痢 18.5%、嘔吐 8.6%、悪心 7.2%及び貧血 5.4%、対照群で下痢 9.3%、好中球減少症 7.8%、好中球数減少 5.7%及び注入に伴う反応 5.2%であり、2 剤群ではなかった。

ビニメチニブの休薬に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したビニメチニブの休薬に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.23］に、無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群の 127 名（57.2%）にビニメチニブの休薬に至った有害事象が発現した。

無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 5%以上の被験者に発現したビニメチニブの休薬に至った有害事象は、下痢 15.8%、嘔吐 5.9%及び悪心 5.4%であった。

表 2.7.4.2-15　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3	
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Dose Interruption	154 (59.5)	84 (32.4)	27 (73.0)	14 (37.8)	127 (57.2)	70 (31.5)
下痢	42 (16.2)	17 (6.6)	7 (18.9)	1 (2.7)	35 (15.8)	16 (7.2)
嘔吐	15 (5.8)	7 (2.7)	2 (5.4)	1 (2.7)	13 (5.9)	6 (2.7)
悪心	16 (6.2)	6 (2.3)	4 (10.8)	1 (2.7)	12 (5.4)	5 (2.3)
貧血	9 (3.5)	8 (3.1)	1 (2.7)	1 (2.7)	8 (3.6)	7 (3.2)
無力症	8 (3.1)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)	3 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (3.5)	5 (1.9)	1 (2.7)	1 (2.7)	8 (3.6)	4 (1.8)
血中クレアチニン増加	15 (5.8)	2 (0.8)	7 (18.9)	1 (2.7)	8 (3.6)	1 (0.5)
発熱	12 (4.6)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	8 (3.6)	0 (0.0)
疲労	7 (2.7)	3 (1.2)	2 (5.4)	1 (2.7)	5 (2.3)	2 (0.9)
霧視	6 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)
食欲減退	6 (2.3)	1 (0.4)	2 (5.4)	1 (2.7)	4 (1.8)	0 (0.0)
尿路感染	6 (2.3)	4 (1.5)	2 (5.4)	2 (5.4)	4 (1.8)	2 (0.9)
急性腎障害	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)
膀胱炎	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.5)	3 (1.2)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)
網膜色素上皮剥離	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
駆出率減少	6 (2.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
イレウス	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
腸閉塞	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)
肺塞栓症	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)

表 2.7.4.2-15　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled) ENCO + BINI + CETUX N = 259		CSLI ENCO + BINI + CETUX N = 37		Randomized Phase 3 ENCO + BINI + CETUX N = 222	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
直腸出血	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
網膜剥離	5 (1.9)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CK = creatine phosphokinase; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.27

エンコラフェニブの休薬に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したエンコラフェニブの休薬に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.24］に、無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブの休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 53.6%、2 剤群で 33.3%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 5%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの休薬に至った有害事象は、3 剤群で下痢 13.1%並びに嘔吐及び悪心が各 5.9%であり、2 剤群ではなかった。3 剤群では、エンコラフェニブの休薬に至った有害事象の多くは、ビニメチニブの休薬に至った有害事象としても報告された（表 2.7.4.2-15）。

表 2.7.4.2-16　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3			
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Dose Interruption	143 (55.2)	82 (31.7)	24 (64.9)	13 (35.1)	119 (53.6)	69 (31.1)	72 (33.3)	50 (23.1)
下痢	33 (12.7)	15 (5.8)	4 (10.8)	0 (0.0)	29 (13.1)	15 (6.8)	6 (2.8)	1 (0.5)
悪心	18 (6.9)	5 (1.9)	5 (13.5)	1 (2.7)	13 (5.9)	4 (1.8)	8 (3.7)	0 (0.0)
嘔吐	16 (6.2)	7 (2.7)	3 (8.1)	1 (2.7)	13 (5.9)	6 (2.7)	9 (4.2)	2 (0.9)
貧血	11 (4.2)	9 (3.5)	2 (5.4)	1 (2.7)	9 (4.1)	8 (3.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
無力症	8 (3.1)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)	3 (1.4)	4 (1.9)	3 (1.4)
発熱	12 (4.6)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	8 (3.6)	0 (0.0)	6 (2.8)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	12 (4.6)	3 (1.2)	5 (13.5)	1 (2.7)	7 (3.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	8 (3.1)	4 (1.5)	2 (5.4)	1 (2.7)	6 (2.7)	3 (1.4)	4 (1.9)	4 (1.9)
霧視	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	6 (2.3)	1 (0.4)	2 (5.4)	1 (2.7)	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
尿路感染	6 (2.3)	4 (1.5)	2 (5.4)	2 (5.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
急性腎障害	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
膀胱炎	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.5)	3 (1.2)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
網膜色素上皮剥離	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.4)
腸閉塞	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	4 (1.9)	4 (1.9)
肺塞栓症	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-16　無作為化第Ⅲ相パートの３剤群又は２剤群で 1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3			
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
網膜剥離	5 (1.9)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CK = creatine phosphokinase; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.28

セツキシマブの休薬に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したセツキシマブの休薬に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.25］に、無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現したセツキシマブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-17 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでセツキシマブの休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 43.2%、2 剤群で 30.6%、対照群で 40.9%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 5%以上の被験者に発現したセツキシマブの休薬に至った有害事象は、3 剤群で下痢 5.4%、対照群で下痢 5.7%であり、2 剤群ではなかった。

表 2.7.4.2-17　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現したセツキシマブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Dose Interruption	114 (44.0)	59 (22.8)	18 (48.6)	10 (27.0)	96 (43.2)	49 (22.1)	66 (30.6)	46 (21.3)	79 (40.9)	56 (29.0)
下痢	14 (5.4)	7 (2.7)	2 (5.4)	0 (0.0)	12 (5.4)	7 (3.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	11 (5.7)	7 (3.6)
悪心	7 (2.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
嘔吐	8 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (3.1)	0 (0.0)
貧血	9 (3.5)	4 (1.5)	3 (8.1)	1 (2.7)	6 (2.7)	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	0 (0.0)
無力症	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (2.6)	3 (1.6)
肺塞栓症	5 (1.9)	5 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	5 (2.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	5 (1.9)	2 (0.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (2.1)	4 (2.1)
膿疱性皮疹	4 (1.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
尿路感染	7 (2.7)	4 (1.5)	3 (8.1)	3 (8.1)	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	7 (2.7)	1 (0.4)	4 (10.8)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
疲労	5 (1.9)	2 (0.8)	2 (5.4)	1 (2.7)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.6)	2 (1.0)
全身健康状態低下	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
低マグネシウム血症	3 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
腸閉塞	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (2.8)	5 (2.3)	4 (2.1)	2 (1.0)
倦怠感	4 (1.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	5 (1.9)	2 (0.8)	3 (8.1)	1 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.5)	9 (4.2)	2 (0.9)	8 (4.1)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	2 (1.0)
インフルエンザ	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.1)	3 (1.6)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-17　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現したセツキシマブの休薬に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (1.6)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.1)	7 (3.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	4 (2.1)

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

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.29

3)　減量に至った有害事象

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.30.1］に、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.34.1］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでいずれかの治験薬の減量に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 30.6%、2 剤群で 10.2%、対照群で 30.1%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 5%以上の被験者に発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、3 剤群で下痢 10.4%、対照群で下痢 8.8%及び好中球減少症 7.8%であり、2 剤群ではなかった。

ビニメチニブの減量に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したビニメチニブの減量に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.31］に、無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-18 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群の 60 名（27.0%）にビニメチニブの減量に至った有害事象が発現した。

無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 5%以上の被験者に発現したビニメチニブの減量に至った有害事象は、下痢 9.9%であった。

表 2.7.4.2-18　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3	
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Dose Reduction	76 (29.3)	35 (13.5)	16 (43.2)	5 (13.5)	60 (27.0)	30 (13.5)
下痢	25 (9.7)	14 (5.4)	3 (8.1)	0 (0.0)	22 (9.9)	14 (6.3)
疲労	5 (1.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	1 (0.5)
悪心	8 (3.1)	4 (1.5)	3 (8.1)	1 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.9)	4 (1.5)	1 (2.7)	1 (2.7)	4 (1.8)	3 (1.4)
食欲減退	5 (1.9)	1 (0.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.8)	1 (0.5)
駆出率減少	6 (2.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CK = creatine phosphokinase; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.35

エンコラフェニブの減量に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したエンコラフェニブの減量に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.32］に、無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブの減量に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 17.6%、2 剤群で 8.8%であった。

無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群でも 2 剤群でも 5%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの減量に至った有害事象はなかった。3 剤群で最も多く認められたエンコラフェニブの減量に至った有害事象は下痢（4.5%）であり、最も多く認められたビニメチニブの減量に至った有害事象と同じであったが、発現頻度はそれよりも低かった（表 2.7.4.2-18）。2 剤群で最も多く認められたエンコラフェニブの減量に至った有害事象は、無力症、末梢性ニューロパチー及び筋骨格痛が各 1.4%であった。

表 2.7.4.2-19　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群又は 2 剤群で 1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3			
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Dose Reduction	49 (18.9)	22 (8.5)	10 (27.0)	3 (8.1)	39 (17.6)	19 (8.6)	19 (8.8)	8 (3.7)
下痢	10 (3.9)	7 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.5)	7 (3.2)	1 (0.5)	0 (0.0)
悪心	6 (2.3)	4 (1.5)	1 (2.7)	1 (2.7)	5 (2.3)	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
食欲減退	5 (1.9)	1 (0.4)	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)
疲労	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)
嘔吐	4 (1.5)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
発熱	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)

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

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.36

セツキシマブの減量に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したセツキシマブの減量に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.33］に、無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現したセツキシマブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでセツキシマブの減量に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 5.9%、2 剤群で 2.3%、対照群で 5.7%であった。

無作為化第Ⅲ相パートのいずれの投与群でも 5%以上の被験者に発現したセツキシマブの減量に至った有害事象はなかった。1%以上の被験者に発現したセツキシマブの減量に至った有害事象は、3 剤群でざ瘡様皮膚炎 1.4%、対照群で下痢 1.6%であり、2 剤群ではなかった。

表 2.7.4.2-20　無作為化第Ⅲ相パートのいずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現したセツキシマブの減量に至った有害事象の PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any AE Leading to Dose Reduction	16 (6.2)	3 (1.2)	3 (8.1)	0 (0.0)	13 (5.9)	3 (1.4)	5 (2.3)	0 (0.0)	11 (5.7)	6 (3.1)
ざ瘡様皮膚炎	5 (1.9)	1 (0.4)	2 (5.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)

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

Preferred terms are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.37

4)　追加治療を必要とした有害事象

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した追加治療を必要とした有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.38］に、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.39］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで追加治療を必要とした有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 94.1%、2 剤群で 92.6%、対照群で 93.3%であった。

無作為化第Ⅲ相パートで 25%超の被験者に発現した追加治療を必要とした有害事象は、3 剤群でざ瘡様皮膚炎 38.3%、下痢 36.9%、悪心 30.6%及び貧血 26.1%（2.7.4.3.3 を参照）、対照群でざ瘡様皮膚炎 33.2%、下痢 30.6%及び悪心 28.0%であり、2 剤群ではなかった。2 剤群で最も多く認められた追加治療を必要とした有害事象は悪心 19.9%であった。

2.7.4.1.3.3 に示した特定のクラスの併用薬の使用状況は、使用頻度及び使用の原因となった有害事象の種類の点で、追加治療を必要とした有害事象で報告されたものと同様であった（例：下痢に対し止瀉薬）。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別の有害事象の解析

器官別又は症候群別の有害事象の解析として、注目すべき有害事象を本項に要約した。注目すべき有害事象は、エンコラフェニブ及びビニメチニブの臨床開発プログラムにおける過去の試験で観察された安全性シグナルに基づき、治験実施計画書で事前に定義した。また、一部の注目すべき有害事象は、他の BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤の既知の毒性であり、安全性の累積データに基づき治験期間中も適宜更新した。

注目すべき有害事象には、治験依頼者が定義した各薬剤の症例検索基準（エンコラフェニブ症例検索基準及びビニメチニブ症例検索基準）の用語に基づいて同定された事象を含めた。注目すべき有害事象のカテゴリーは、エンコラフェニブ若しくはビニメチニブの投与と関連する臨床的に注目すべき有害事象、又は性質が同一ではなくとも類似した有害事象で構成される。エンコラフェニブ症例検索基準及びビニメチニブ症例検索基準は、関連性が疑われる有害事象を同定するための広範な検索基準であり、特定のクラスの事象の発現頻度を報告することは目的としていない。注目すべき有害事象を有害事象のカテゴリーとして報告する目的は、関連性が疑われるすべての有害事象を把握し、広く解析することで、薬物有害反応の定義付け及び特徴の明確化に役立てることである。ただし、注目すべき有害事象のカテゴリーは薬物有害反応を表しているのではない。薬物有害反応については 2.7.4.2.1.6 に記載した。

各薬剤の症例検索基準には、注目すべき有害事象の各カテゴリーの PT を含めた。注目すべき有害事象のカテゴリーは、関連する MedDRA 標準検索式（SMQ）又は高位語（HLT）

に主に由来しており、定義された基礎病理を反映していない無関係な PT は除外した。一部の注目すべき有害事象のカテゴリーは、独自に設定した関連する PT のリストを用いて定義し、場合によっては単一の PT で構成された。

エンコラフェニブ症例検索基準及びビニメチニブ症例検索基準で特定したエンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーを以下に示した。

- エンコラフェニブ：急性腎不全、皮膚非扁平上皮がん、皮膚扁平上皮がん、黒色腫、出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群、光線過敏症、発疹、重度の皮膚有害反応、顔面不全麻痺、頻脈、肝不全、肝機能検査異常、ミオパチー及びぶどう膜炎様事象。エンコラフェニブ症例検索基準（ver. 6）は［5.3.5.1-1.1 12.3.3.5］に示した。
- ビニメチニブ：徐脈、左室機能不全、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、発疹、重度の皮膚有害反応、皮膚感染、末梢性浮腫、出血、高血圧、肝不全、肝機能検査異常、筋酵素／蛋白質変化、ミオパチー、横紋筋融解症、網膜静脈閉塞症、網膜静脈閉塞症を除く網膜症、肺臓炎及び静脈血栓塞栓症。ビニメチニブ症例検索基準（ver. 5）は［5.3.5.1-1.1 12.3.3.5］に示した。

エンコラフェニブ症例検索基準とビニメチニブ症例検索基準で共通する注目すべき有害事象のカテゴリー（発疹、重度の皮膚有害反応、出血、肝機能検査異常及びミオパチー）では、各カテゴリーに含まれる PT の種類も同じである。

注目すべき有害事象のカテゴリーはエンコラフェニブ又はビニメチニブの投与に対して個別に評価し、エンコラフェニブについては 3 剤群及び 2 剤群での結果を要約し、ビニメチニブについては 3 剤群での結果を要約した。一方、エンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象の発現頻度は、対照群を含むすべての投与群について提示し、セツキシマブの投与及び基礎疾患の存在下で各有害事象を評価できるようにした。

注目すべき有害事象の概要

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現したエンコラフェニブの注目すべき有害事象の概要を［5.3.5.1-1.1 Table 93、Table 14.3.1-1.51］に、ビニメチニブの注目すべき有害事象の概要を［5.3.5.1-1.1 Table 94、Table 14.3.1-1.61］に示した。エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に、ビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 64.9%、2 剤群で 60.2%、対照群（エンコラフェニブの投与なし）で 50.3%であった。

- 10%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群で発疹 36.0%、出血 18.9%、手掌・足底発赤知覚不全症候群 12.6%及び肝機能検査異常 12.2%、2 剤群で発疹 28.2%、出血 19.0%、ミオパチー13.9%及び肝機能検査異常 11.1%、対照群で発疹 29.0%及び肝機能検査異常 10.9%であった。
- 2 剤群と比較して 3 剤群で発現頻度が 5%以上高かったエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、発疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎不全であった。3 剤群と比較して 2 剤群で発現頻度が 5%以上高かったエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーはなかった。
- 顔面不全麻痺及びぶどう膜炎様事象はいずれの投与群でも認められなかったが、3 剤群の 1 名に角膜ぶどう膜炎（ぶどう膜炎様事象に含まれない PT）が 1 件発現した。

無作為化第Ⅲ相パートでビニメチニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 89.2%、2 剤群（ビニメチニブの投与なし）で 74.1%、対照群（ビニメチニブの投与なし）で 76.7%であった。

- 10%以上の被験者に発現したビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群でざ瘡様皮膚炎 51.4%、発疹 36.0%、網膜静脈閉塞症を除く網膜症 24.3%、出血 18.9%、末梢性浮腫 13.5%、皮膚感染 12.6%及び肝機能検査異常 12.2%、2 剤群でざ瘡様皮膚炎 31.0%、発疹 28.2%、出血 19.0%、ミオパチー13.9%、皮膚感染 11.6%及び肝機能検査異常 11.1%、対照群でざ瘡様皮膚炎 40.9%、発疹 29.0%、皮膚感染 11.4%及び肝機能検査異常 10.9%であった。
- 2 剤群と比較して 3 剤群で発現頻度が 5%以上高かったビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、ざ瘡様皮膚炎、発疹、網膜静脈閉塞症を除く網膜症及び筋酵素／蛋白質変化であった。3 剤群と比較して 2 剤群で発現頻度が 5%以上高かったビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーはなかった。
- 網膜静脈閉塞症はいずれの投与群でも認められなかった。

エンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別（全 Grade 並びに Grade 1、2、3、4 及び 5）発現頻度をそれぞれ［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.53］及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.63］に示した。

曝露期間で調整したエンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT 別罹患率をそれぞれ［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.60］及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.70］に示した。100 人月当たりのエンコラフェニブの注目すべき有害事象（すべての PT）の罹患率は、3 剤群で 33.02、2 剤群で 26.41、対照群で 45.90 であった。100 人月当たりのビニメチニブの注目すべき有害事象（すべての PT）の罹患率は、3 剤群で 138.80、2 剤群で 50.89、対照群で 127.83 であった。最も多く認められたエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーである発疹の 100 人月当たりの罹患率は、3 剤群で 5.21、2 剤群で 3.07、対照群で 8.34 であった。最も多く認められたビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーであるざ瘡様皮膚炎の 100 人月当たりの罹患率は、3 剤群で 21.36、2 剤群で 9.55、対照群で 31.40 であった。

表 2.7.4.2-21　エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
AESI Grouping	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any Encorafenib AESI	171 (66.0)	42 (16.2)	27 (73.0)	8 (21.6)	144 (64.9)	34 (15.3)	130 (60.2)	26 (12.0)	97 (50.3)	9 (4.7)
発疹	91 (35.1)	7 (2.7)	11 (29.7)	1 (2.7)	80 (36.0)	6 (2.7)	61 (28.2)	1 (0.5)	56 (29.0)	4 (2.1)
出血	54 (20.8)	10 (3.9)	12 (32.4)	1 (2.7)	42 (18.9)	9 (4.1)	41 (19.0)	4 (1.9)	18 (9.3)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	34 (13.1)	0 (0.0)	6 (16.2)	0 (0.0)	28 (12.6)	0 (0.0)	9 (4.2)	1 (0.5)	14 (7.3)	0 (0.0)
肝機能検査異常	37 (14.3)	12 (4.6)	10 (27.0)	4 (10.8)	27 (12.2)	8 (3.6)	24 (11.1)	8 (3.7)	21 (10.9)	4 (2.1)
ミオパチー[a]	29 (11.2)	0 (0.0)	7 (18.9)	0 (0.0)	22 (9.9)	0 (0.0)	30 (13.9)	1 (0.5)	5 (2.6)	0 (0.0)
急性腎不全[b]	24 (9.3)	10 (3.9)	3 (8.1)	2 (5.4)	21 (9.5)	8 (3.6)	4 (1.9)	4 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
頻脈	6 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	12 (5.6)	5 (2.3)	5 (2.6)	0 (0.0)
肝不全[c]	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の皮膚関連副作用[d]	4 (1.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
光線過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚非扁平上皮癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚扁平上皮癌	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黒色腫[e]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CK = creatine kinase; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; LFT = liver function test; PPE = palmar-plantar erythrodysaesthesia; PT = preferred term; rxns = reactions; SAE = serious adverse event

Groupings are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

[a] Events in the myopathy grouping analyzed relative to worst laboratory CK elevation are discussed in Section 3.5.1.

[b] Events in the acute renal failure grouping that were reported as SAEs (PTs of acute kidney injury, renal failure and prerenal failure; ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.55) are discussed in Section 2.1.6.5.2 and ARRAY-818-302 CSR Section 12.3.2.

[c] Events in the hepatic failure grouping that were reported as SAEs (PTs of hepatic failure and hepatic encephalopathy; ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.55) are discussed in Section 3.4.1 and ARRAY-818-302 CSR Section 12.3.2.

[d] Events reported in the severe cutaneous adverse reactions grouping were dermatitis exfoliative generalized (1 patient each Triplet, Doublet and Control arms), erythema multiforme (1 patient Triplet arm) and toxic skin eruption (1 patient Triplet arm). All were Grade 1/2 in severity and none were reported as SAEs.

[e] Events in the melanomas grouping that were reported as SAEs (PTs of malignant melanoma; ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.55) are discussed in Section 2.1.6.3.10 and ARRAY-818-302 CSR Section 12.3.2.

Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.52.1

表 2.7.4.2-22　ビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
AESI Grouping	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)	All Grades n (%)	Grade 3+ n (%)
Any Binimetinib AESI	233 (90.0)	59 (22.8)	35 (94.6)	11 (29.7)	198 (89.2)	48 (21.6)	160 (74.1)	24 (11.1)	148 (76.7)	29 (15.0)
ざ瘡様皮膚炎	139 (53.7)	5 (1.9)	25 (67.6)	0 (0.0)	114 (51.4)	5 (2.3)	67 (31.0)	1 (0.5)	79 (40.9)	6 (3.1)
発疹	91 (35.1)	7 (2.7)	11 (29.7)	1 (2.7)	80 (36.0)	6 (2.7)	61 (28.2)	1 (0.5)	56 (29.0)	4 (2.1)
網膜静脈閉塞を除く網膜症	75 (29.0)	1 (0.4)	21 (56.8)	0 (0.0)	54 (24.3)	1 (0.5)	19 (8.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)
出血	54 (20.8)	10 (3.9)	12 (32.4)	1 (2.7)	42 (18.9)	9 (4.1)	41 (19.0)	4 (1.9)	18 (9.3)	0 (0.0)
末梢性浮腫	37 (14.3)	1 (0.4)	7 (18.9)	0 (0.0)	30 (13.5)	1 (0.5)	20 (9.3)	0 (0.0)	14 (7.3)	1 (0.5)
皮膚感染	36 (13.9)	1 (0.4)	8 (21.6)	0 (0.0)	28 (12.6)	1 (0.5)	25 (11.6)	2 (0.9)	22 (11.4)	0 (0.0)
肝機能検査異常	37 (14.3)	12 (4.6)	10 (27.0)	4 (10.8)	27 (12.2)	8 (3.6)	24 (11.1)	8 (3.7)	21 (10.9)	4 (2.1)
ミオパチー[a]	29 (11.2)	0 (0.0)	7 (18.9)	0 (0.0)	22 (9.9)	0 (0.0)	30 (13.9)	1 (0.5)	5 (2.6)	0 (0.0)
筋酵素/蛋白変性	33 (12.7)	11 (4.2)	13 (35.1)	3 (8.1)	20 (9.0)	8 (3.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)
静脈血栓塞栓症	13 (5.0)	10 (3.9)	2 (5.4)	1 (2.7)	11 (5.0)	9 (4.1)	7 (3.2)	5 (2.3)	10 (5.2)	8 (4.1)
左室機能不全[b]	15 (5.8)	1 (0.4)	6 (16.2)	0 (0.0)	9 (4.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	11 (4.2)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	9 (4.1)	0 (0.0)	12 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
高血圧	10 (3.9)	4 (1.5)	4 (10.8)	1 (2.7)	6 (2.7)	3 (1.4)	7 (3.2)	2 (0.9)	6 (3.1)	5 (2.6)
肝不全[c]	3 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の皮膚関連副作用[d]	4 (1.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎[e]	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
横紋筋融解症[a,f]	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (2.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CK = creatine kinase; CSLI = Combined Safety Lead-in; EF = ejection fraction; ENCO = encorafenib; LFT = liver function test; LV = left ventricular; PT = preferred term; RVO = retinal vein occlusion; rxns = reactions; SAE = serious adverse event

Groupings are presented in descending order of frequency in the Randomized Phase 3 ENCO+BINI+CETUX all-grades column.

Note: No AESIs were reported in the binimetinib AESI grouping of RVO.

[a] Events in the myopathy and rhabdomyolysis groupings analyzed relative to worst laboratory CK elevation are discussed in Section 3.5.1.

[b] Events in the LV dysfunction grouping reported under the PT of EF decreased are discussed in Section 2.1.6.3.4.

[c] Events in the hepatic failure grouping that were reported as SAEs (PTs of hepatic failure and hepatic encephalopathy; ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.65) are discussed in Section 3.4.1 and ARRAY-818-302 CSR Section 12.3.2.

[d] Events reported in the severe cutaneous adverse reactions grouping were PTs of dermatitis exfoliative generalized (1 patient each Triplet, Doublet and Control arms), erythema multiforme (1 patient Triplet arm) and toxic skin eruption (1 patient Triplet arm) are discussed in Section 2.1.6.5.4. All were Grade 1-2 in severity and none were reported as SAEs.
[e] Events reported in the pneumonitis grouping were PTs of pneumonitis (1 patient Triplet arm) and interstitial lung disease (2 patients Control arm). The event of pneumonitis (verbatim "features of the left lung inflammation") was Grade 2 in severity, not reported as an SAE and no action was taken with study drugs.
[f] Event in the rhabdomyolysis grouping was reported as an SAE (PT of rhabdomyolysis; ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.65) and is discussed in Section 2.1.6.3.7 and Section 3.5.1.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3.1-1.62.1

治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象

治験薬との因果関係が否定できないエンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度をそれぞれ［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.54］及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.64］に示した。

重篤な注目すべき有害事象

重篤なエンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度をそれぞれ［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.55］及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.65］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで重篤なエンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 11.3%、2 剤群で 6.5%、対照群で 1.0%であった。重篤なビニメチニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 10.8%、2 剤群で 5.1%、対照群で 3.6%であった。2%以上の被験者に発現した重篤な注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群で出血（エンコラフェニブ及びビニメチニブ）、急性腎不全（エンコラフェニブ）及び静脈血栓塞栓症（ビニメチニブ）、2 剤群で出血（エンコラフェニブ及びビニメチニブ）であった。

投与中止に至った注目すべき有害事象

エンコラフェニブの投与中止に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.56］に、ビニメチニブの投与中止に至ったビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.66］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブの投与中止に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 1.8%、2 剤群で 1.4%であった。1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの投与中止に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、いずれの投与群でもなかった。

ビニメチニブの投与中止に至ったビニメチニブの注目すべき有害事象は 3 剤群の 2.7%に発現した。3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの投与中止に至ったビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーはなかった。

休薬に至った注目すべき有害事象

エンコラフェニブの休薬に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.57］に、ビニメチニブの休薬に至ったビ

ニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.67］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブの休薬に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 10.8%、2 剤群で 4.6%であった。2%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの休薬に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群で出血、急性腎不全及び肝機能検査異常であり、2 剤群ではなかった。

ビニメチニブの休薬に至ったビニメチニブの注目すべき有害事象は 3 剤群の 22.5%に発現した。3 剤群で 2%以上の被験者に発現したビニメチニブの休薬に至ったビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、網膜静脈閉塞症を除く網膜症、出血、筋酵素／蛋白質変化及び肝機能検査異常であった。

減量に至った注目すべき有害事象

エンコラフェニブの減量に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.58］に、ビニメチニブの減量に至ったビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.68］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブの減量に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 3.2%、2 剤群で 0%であった。1%以上の被験者に発現したエンコラフェニブの減量に至ったエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群で急性腎不全であり、2 剤群ではなかった。

ビニメチニブの減量に至ったビニメチニブの注目すべき有害事象は 3 剤群の 9.0%に発現した。3 剤群で 1%以上の被験者に発現したビニメチニブの減量に至ったビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、網膜静脈閉塞症を除く網膜症、筋酵素／蛋白質変化及び左室機能不全であった。

追加治療を必要とした注目すべき有害事象

追加治療を必要としたエンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度をそれぞれ［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.59］及び［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.69］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで追加治療を必要としたエンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 37.4%、2 剤群で 31.5%、対照群（エンコラフェニブの投与なし）で 30.6%であった。5%以上の被験者に発現した追加治療を必要としたエンコラ

フェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群で発疹及び急性腎不全、2 剤群で発疹、出血及びミオパチーであった。

全体で、ビニメチニブの注目すべき有害事象により追加治療を受けた被験者は、エンコラフェニブの注目すべき有害事象により追加治療を受けた被験者より多かった。追加治療を必要としたビニメチニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 73.9%、2 剤群（ビニメチニブの投与なし）で 50.0%、対照群（ビニメチニブの投与なし）で 62.7%であった。5%以上の被験者に発現した追加治療を必要としたビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群でざ瘡様皮膚炎、発疹、末梢性浮腫及び皮膚感染、2 剤群でざ瘡様皮膚炎、発疹、皮膚感染、出血及びミオパチーであった。

肝不全、重度の皮膚有害反応、皮膚非扁平上皮がん、頻脈及び急性腎不全の Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象を発現した被験者の叙述を［5.3.5.1-1.1 14.3.3］に示した。

2.7.4.2.1.6　　薬物有害反応の検討

1)　　薬物有害反応の定義方法

BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の被験者にエンコラフェニブ及びビニメチニブを投与した CMEK162B2301 試験で用いた薬物有害反応カテゴリー（eCTD[redacted] 及び eCTD[redacted] の 5.3.5.3-1 2.1.6 を参照）、ARRAY-818-302 試験で用いた注目すべき有害事象のカテゴリー（［5.3.5.1-1.1 12.3.3.5］を参照）並びに SMQ、HLT 及び SOC に基づき、ARRAY-818-302 試験のエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与及びエンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤併用投与の潜在的な薬物有害反応の包括的リストを作成した。潜在的な薬物有害反応の各カテゴリーについて、悪性黒色腫に対する既存の薬物有害反応のカテゴリーを土台として PT のリストを作成し、CMEK162B2301 試験で認められなかったその他の関連する PT を追加した。

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の潜在的な薬物有害反応として、ARRAY-818-302 試験で対照群と比較して 3 剤群又は 2 剤群で発現頻度が高かった有害事象［10%超（両群とも 10%超の場合）又は 5%超（一方の投与群で 10%未満の場合）］及び添付文書に記載されたセツキシマブ、イリノテカン又は 5-FU の薬物有害反応と発現頻度が同程度のすべての事象を検討した。

薬物有害反応の最終リストは、ARRAY-818-302 試験の各投与群で発現した潜在的な薬物有害反応の各カテゴリーの発現頻度の評価に基づいて作成し、既知のクラスエフェクトを考慮するとともに、悪性黒色腫を対象とした CMEK162B2301 試験のエンコラフェニブ 300 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID 群での発現頻度との比較も考慮した。3 剤併用投与と潜在的な薬物有害反応との因果関係は、主に ARRAY-818-302 試験の 3 剤群及び対照群での発現頻度

を比較することにより判定した。2 剤併用投与と潜在的な薬物有害反応との因果関係は、主に ARRAY-818-302 試験の 2 剤群及び対照群での発現頻度を比較することにより判定した。曝露期間で調整した有害事象の罹患率の比較（3 剤群又は 2 剤群 vs. 対照群）では、対照群と比較して 3 剤群及び 2 剤群で曝露期間が約 2.5 倍長いことも考慮に入れた（3 剤群及び 2 剤群：約 14～16 週、対照群：約 6 週、2.7.4.1.2.1 を参照）。

エンコラフェニブ及びビニメチニブの添付文書の警告及び使用上の注意に記載された各薬剤の潜在的な重篤な薬物有害反応については、関連するすべてのデータについて更新が必要か検討した。これには、CSLI コホートのデータ、CLGX818X2103 試験の関連するデータ（2.7.4.1.1.21）（2）を参照）及び関連する医師主導治験での重篤な有害事象（2.7.4.2.1.32）を参照）を含めた。CLGX818X2103 試験での重篤な有害事象及び重度の有害事象（Grade 3 又は 4）及び関連するすべての医師主導治験での重篤な有害事象を評価した結果、重篤な薬物有害反応に追加すべき重要な事象は認められなかった。ARRAY-818-302 試験の CSLI コホートのデータの評価に基づき、3 剤併用投与の薬物有害反応に横紋筋融解症を追加した。

以上の評価に基づき、mCRC での薬物有害反応カテゴリーの最終リストを作成し、3 剤併用投与に限定される薬物有害反応、2 剤併用投与に限定される薬物有害反応、3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応に分類した（表 2.7.4.2-23）。

- 3 剤併用投与に限定される薬物有害反応：2 剤群と比較して 3 剤群で発現頻度が高かった事象。主にビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象として評価した。
- 2 剤併用投与に限定される薬物有害反応：3 剤群と比較して 2 剤群で発現頻度が高かった事象。主にエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象として評価した。
- 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応：原則として、3 剤群と 2 剤群で発現頻度が同程度の事象又は対照群と比較して 3 剤群若しくは 2 剤群で発現頻度が高かった事象とした。対照群で投与されたセツキシマブ以外の薬剤（イリノテカン又は FOLFIRI）に対する薬物有害反応は、3 剤群又は 2 剤群で対照群と発現頻度が同程度の場合、3 剤併用投与又は 2 剤併用投与の薬物有害反応（例：便秘）として評価した。

悪性黒色腫での薬物有害反応（eCTD[redacted]及び eCTD[redacted]の 5.3.5.3-1 2.1.6 を参照）の大半は、mCRC でも引き続き同じカテゴリーに分類された。mCRC と悪性黒色腫で薬物有害反応の分類が異なる場合、その主な理由は、mCRC のデータセットに、悪性黒色腫の

データセットには存在しない新たな PT が追加されたことによるものであった。もう 1 つの理由は、報告者の用語が類似の臨床病理学的特徴を示唆する場合、新たな PT を悪性黒色腫の薬物有害反応カテゴリーに追加したことによるものであった（例：報告者の用語による筋骨格痛の大半は肩の疼痛を伴うため、筋骨格痛を関節痛のカテゴリーに追加した）。少数のケースでは、悪性黒色腫での分類が不適切であったという結論から、悪性黒色腫の特定の薬物有害反応カテゴリーに含まれる一部の PT を mCRC の薬物有害反応カテゴリーから除外した（例：静脈血栓症と動脈血栓症では病理学的特徴が異なるため、末梢動脈血栓症を静脈血栓塞栓症のカテゴリーから除外した）。mCRC の薬物有害反応カテゴリーについて、悪性黒色腫の薬物有害反応カテゴリーからの変更点を表 2.7.4.2-23 に要約した。

mCRC では、悪性黒色腫では同定されていなかった新たな薬物有害反応が認められた（いずれも 2 剤併用投与の薬物有害反応）。これらの薬物有害反応の詳細については後述する。同様に、悪性黒色腫での薬物有害反応の一部（脱毛症、背部痛、基底細胞癌、浮動性めまい、味覚異常、紅斑、顔面不全麻痺、高血圧及びぶどう膜炎のカテゴリー）は、全体での発現頻度若しくは Grade 又は対照群との発現頻度の比較を踏まえ、mCRC では薬物有害反応とみなされなかった［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-7.1］。

表 2.7.4.2-23　3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー及び PT

ADR Grouping	Triple t ADR	Double t ADR	Preferred Terms
腹痛	X	X	腹部不快感, 腹痛, 下腹部痛, 上腹部痛, 心窩部不快感, 消化器痛, 肝臓痛, 骨盤痛
ざ瘡様皮膚炎	X		ざ瘡, 膿疱性ざ瘡, ざ瘡様皮膚炎, *膿疱性皮疹*[c]
関節痛[a]	X	X	関節痛, 関節障害, 関節硬直, *筋骨格痛*[c]
大腸炎	X		大腸炎, 潰瘍性大腸炎, 腸炎, 直腸炎
便秘	X	X	便秘
皮膚扁平上皮癌		X	ケラトアカントーマ, 口唇扁平上皮癌, 扁平上皮癌, 皮膚有棘細胞癌, *ボーエン病*[c]
下痢	X		下痢, 排便回数増加
薬物過敏症[a,c]	X	X	血管浮腫, 薬物過敏症, 過敏症, 過敏性血管炎, 蕁麻疹, *アナフィラキシー反応*[b]
皮膚乾燥	X	X	皮脂欠乏症, 皮膚乾燥, 乾皮症, 乾燥症, *皮膚亀裂*[c]
疲労	X	X	無力症, 疲労, 嗜眠
頭痛		X	頭痛, 頭部不快感, 片頭痛
出血	X	X	肛門出血, 脳出血, 結膜出血, 血性下痢, 鼻出血, 胃出血, 出血性胃潰瘍, 胃腸出血, 吐血, 血便排泄, 血精液症, 血尿, 喀血, 出血, 出血性嚢胞, 痔出血, 頭蓋内腫瘍出血, 大腸出血, 下部消化管出血, メレナ, 月経過多, 不正子宮出血, 粘膜出血, 便潜血, 頻発月経, 処置後出血, 閉経後出血, 肺胞出血, 直腸出血, 網膜出血, 硬膜下血腫, 腫瘍出血, 上部消化管出血, 子宮出血, 膣出血, 創傷出血, *尿中血*[c], *尿中血陽性*[c], *Ciliary body*[b] *出血*, *出血性胃炎*[b], *性器出血*[c], *歯肉出血*[c], *頭蓋内出血*[c], *出血性貧血*[b], *出血性卵巣嚢胞*[b], *腸出血*[c], *腹腔内血腫*[c], *出血性大腸潰瘍*[b], *母斑出血*[b], *視神経鞘出血*[b], *肺出血*[c], *皮膚出血*[c], *出血性皮膚潰瘍*[c], *くも膜下出血*[c], *潰瘍性出血*[b]
過角化		X	過角化, 毛包毛包傍角化症, 毛孔性角化症, 苔癬様角化症, 掌蹠角皮症, 不全角化, 皮膚過形成
不眠症		X	*不眠症, 睡眠障害*
心筋症[a]	X		心不全, 駆出率異常, 駆出率減少, 左室機能不全, *駆出率*[b]
メラノサイト性母斑		X	*メラノサイト性母斑*
ミオパチー[a]	X	X	筋痙縮, 筋損傷, 筋力低下, 筋肉痛, ミオパチー, 筋炎, *筋肉疲労*[c], *中毒性ミオパチー*[b]
悪心	X		悪心
新規の原発性黒色腫		X	*悪性黒色腫, 表皮内悪性黒色腫, 悪性黒色腫第 1 期, 表在拡大型黒色腫、病期不明*
四肢痛	X	X	四肢痛
手掌・足底発赤知覚不全症候群	X		手掌・足底発赤知覚不全症候群
膵炎	X	X	膵炎, 急性膵炎, *再発性膵炎*[b]
脂肪織炎	X		結節性紅斑, 脂肪織炎
末梢性ニューロパチー[d]	X	X	異常感覚, 知覚過敏, 感覚鈍麻, 神経痛, 末梢性ニューロパチー, 錯感覚, 末梢性運動ニューロパチー, 末梢性感覚運動ニューロパチー, 末梢性感覚ニューロパチー, 多発ニューロパチー, 感覚障害, 感覚消失
末梢性浮腫	X		体液貯留, 全身性浮腫, 局所腫脹, 限局性浮腫 , 浮腫, 性器浮腫, 末梢性浮腫, 陰茎浮腫, 末梢腫脹, 陰嚢浮腫

表 2.7.4.2-23　3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー及び PT（続き）

ADR Grouping	Triple t ADR	Double t ADR	Preferred Terms
そう痒症	X	X	そう痒症, 全身性そう痒症, 陰部そう痒症
発熱	X	X	体温上昇, 異常高熱, 高熱, 発熱
発疹 [d]	X	X	発疹, 紅斑性皮疹, 毛孔性皮疹, 全身性皮疹, 斑状皮疹, 斑状丘疹状皮疹, 斑水疱性皮疹, 丘疹性皮疹, そう痒性皮疹, 小水疱性皮疹, ***薬疹*** [e]
漿液性網膜症 [a]	X		脈絡網膜炎, 網脈絡膜症, 嚢胞様黄斑浮腫, 黄斑網膜色素上皮剥離, 網膜色素上皮剥離, 滲出性網膜症, 黄斑剥離, 黄斑浮腫, 黄斑症, 変視症, 網膜剥離, 網膜障害, 網膜滲出物, 網膜浮腫, 網膜色素上皮症, 網膜炎, 網膜症, 網膜下液, ***網膜肥厚*** [b], ***網膜分離症*** [c], ***Serous 網膜剥離*** [b]
横紋筋融解症	X		横紋筋融解症
皮膚色素過剰		X	***皮膚色素過剰***
皮膚乳頭腫		X	眼瞼乳頭腫, 口腔乳頭腫, 乳頭腫, 皮膚乳頭腫
静脈血栓塞栓症 [d]	X		深部静脈血栓症, 塞栓症, 静脈塞栓症, 腸間膜静脈血栓症, 骨盤静脈血栓症, 静脈炎, 門脈血栓症, 肺塞栓症, 血栓性静脈炎, 血栓症, 静脈血栓症, 肝静脈血栓症, 深部静脈炎, 鎖骨下静脈血栓症, ***頭静脈血栓症*** [b], ***脾静脈血栓症*** [b], ***上大静脈症候群*** [c], ***大静脈血栓症*** [b]
視力障害	X		霧視, 視力低下, 視力障害
嘔吐	X	X	レッチング, 嘔吐

Abbreviations: ADR = adverse drugs reaction; CRC = colorectal cancer; PT = preferred term; RPED = retinal pigment epithelial detachment

Note: ADR grouping names and PTs in bold italics represent those newly added to the CRC population.

Note: The following melanoma ADR groupings were not considered CRC ADRs following review of these groupings in the CRC dataset: Alopecia, Back pain, Basal cell carcinoma, Dizziness, Dysgeusia, Erythema, Facial paresis, Hypertension and Uveitis.

[a] The ADR grouping name is termed in the ISS tables and Listings as follows: Arthralgia is termed Arthralgia/Musculoskeletal pain; Drug hypersensitivity is termed Drug hypersensitivity (Hypersensitivity); Cardiomyopathy is termed Left ventricular dysfunction (Cardiomyopathy); Myopathy is termed Myopathy/Muscular disorders; Serous retinopathy is termed RPED (Serous retinopathy).

[b] Addition due to new PT reported in CRC dataset not previously reported in melanoma dataset.

[c] Addition due to verbatim term suggesting a similar disease entity.

[d] The following PTs were not included for the CRC ADR groupings relative to the corresponding melanoma ADR groupings because it was determined they do not appropriately fit in the ADR grouping from a clinicopathologic standpoint:

- Drug hypersensitivity: Cutaneous vasculitis, Vasculitis.
- Neuropathy: Sciatica
- Rash : Exfoliative rash
- Venous thromboembolism: Peripheral artery thrombosis, Thrombophlebitis superficial, Phlebitis superficial

[e] PT of Drug eruption was moved from melanoma ADR grouping of Drug hypersensitivity to CRC ADR grouping of Rash.

Source: ISS Listing 2.7.4-4.1; ISS Listing 2.7.4-6.1; NDA 210496, S0001, Module 5.3.5.3 ISS Listing 2.1.9a

ARRAY-818-302 試験の 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の薬物有害反応を要約した表（2.7.4.2.1.62）及び 2.7.4.2.1.63）の根拠となる表）を以下に示した。

- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.1］3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.1.1］3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、男女、Grade 別発現頻度

- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.1.2］3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、年齢、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.1.3］3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、人種、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.2］3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別（全 Grade 及び最大 Grade）発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.3］いずれかの治験薬の投与中止に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.4］エンコラフェニブの投与中止に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.5］ビニメチニブの投与中止に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.6］セツキシマブの投与中止に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.7］すべての治験薬の投与中止に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.8］いずれかの治験薬の休薬に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.9］エンコラフェニブの休薬に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.10］ビニメチニブの休薬に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.11］セツキシマブの休薬に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.12］いずれかの治験薬の減量に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.13］エンコラフェニブの減量に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.14］ビニメチニブの減量に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.15］セツキシマブの減量に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度

- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.16］追加治療を必要とした 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.17］曝露期間で調整した 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT 別罹患率
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.18］重篤な 3 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.19］3 剤併用投与のカテゴリー、Grade 別薬物有害反応の初回発現までの期間
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.20］3 剤併用投与のカテゴリー別薬物有害反応の初回発現から回復までの期間
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.21.1］3 剤併用投与のカテゴリー別薬物有害反応（全 Grade）の初回発現の有害事象の転帰
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.21.2］3 剤併用投与のカテゴリー別薬物有害反応（Grade 3 以上）の初回発現の有害事象の転帰
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.22］3 剤併用投与の薬物有害反応及び減量／休薬
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.23］3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与の薬物有害反応（全 Grade）のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.24］3 剤併用投与の薬物有害反応（全 Grade）に対する 3 剤群でのカテゴリー、PT 別休薬
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.25］3 剤併用投与の薬物有害反応（全 Grade）に対する 3 剤群でカテゴリー、PT 別の減量
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.1］2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.1.1］2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、男女、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.1.2］2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、年齢、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.1.3］2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、人種、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.2］2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別（全 Grade 及び最大 Grade）発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.3］いずれかの治験薬の投与中止に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度

- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.4］エンコラフェニブの投与中止に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.5］ビニメチニブの投与中止に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.6］セツキシマブの投与中止に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.7］すべての治験薬の投与中止に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.8］いずれかの治験薬の休薬に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.9］エンコラフェニブの休薬に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.10］ビニメチニブの休薬に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.11］セツキシマブの休薬に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.12］いずれかの治験薬の減量に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.13］エンコラフェニブの減量に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.14］ビニメチニブの減量に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.15］セツキシマブの減量に至った 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.16］追加治療を必要とした 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.17］曝露期間で調整した 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT 別罹患率
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.18］重篤な 2 剤併用投与の薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.19］2 剤併用投与のカテゴリー、Grade 別薬物有害反応の初回発現までの期間

- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.20］2 剤併用投与のカテゴリー別薬物有害反応の初回発現から回復までの期間
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.21.1］2 剤併用投与のカテゴリー別薬物有害反応（全 Grade）の初回発現の有害事象の転帰
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.21.2］2 剤併用投与のカテゴリー別薬物有害反応（Grade 3 以上）の初回発現の有害事象の転帰
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.22］2 剤併用投与の薬物有害反応及び減量／休薬
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.23］2 剤群で 10%以上の被験者に発現した 2 剤併用投与の薬物有害反応（全 Grade）のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度

3 剤群及び 2 剤群で薬物有害反応を発現した被験者の一覧はそれぞれ［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-1.1］及び［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-5.1］に示した。

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の薬物有害反応の MedDRA 用語はそれぞれ［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-4.1］及び［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-6.1］に示した。

2)　比較的よくみられる薬物有害反応

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応は、薬物有害反応の評価対象とした PT のカテゴリーから発現頻度に基づいて事前に選定した。このカテゴリー及び個々の PT について、ARRY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの安全性データセットを用いて、3 剤群又は 2 剤群で 10%以上の被験者に発現した比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）を事前に規定した基準に照らして解析した。事前に規定した基準を満たす 3 剤群及び 2 剤群で比較的よくみられる薬物有害反応のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-24 及び表 2.7.4.2-27 に示した。発現頻度に基づいて同定された比較的よくみられる薬物有害反応は、BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤に関連する既知の毒性と概ね一致していた。

さらに、3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応を、主にビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する薬物有害反応（表 2.7.4.2-25）及び主にエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに起因する薬物有害反応（表 2.7.4.2-26）に分類した。この分類は、発現頻度（3 剤群と 2 剤群での発現頻度の比較）及び各薬剤の既知のクラスエフェクトに基づいて行った。

表 2.7.4.2-24　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Adverse Drug Reaction	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)
胃腸障害						
下痢[a]	137 (61.7)	22 (9.9)	72 (33.3)	4 (1.9)	93 (48.2)	19 (9.8)
悪心[b]	100 (45.0)	10 (4.5)	74 (34.3)	1 (0.5)	80 (41.5)	2 (1.0)
腹痛[c]	85 (38.3)	14 (6.3)	64 (29.6)	9 (4.2)	61 (31.6)	10 (5.2)
嘔吐[d]	85 (38.3)	9 (4.1)	46 (21.3)	3 (1.4)	56 (29.0)	5 (2.6)
便秘[e]	55 (24.8)	0 (0.0)	33 (15.3)	0 (0.0)	35 (18.1)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労[f]	126 (56.8)	13 (5.9)	111 (51.4)	16 (7.4)	96 (49.7)	16 (8.3)
発熱[g]	46 (20.7)	4 (1.8)	36 (16.7)	3 (1.4)	28 (14.5)	1 (0.5)
浮腫[h]	29 (13.1)	1 (0.5)	20 (9.3)	0 (0.0)	14 (7.3)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎[i]	122 (55.0)	9 (4.1)	69 (31.9)	2 (0.9)	83 (43.0)	6 (3.1)
発疹[j]	71 (32.0)	1 (0.5)	56 (25.9)	0 (0.0)	51 (26.4)	4 (2.1)
皮膚乾燥[k]	58 (26.1)	3 (1.4)	29 (13.4)	0 (0.0)	23 (11.9)	1 (0.5)
そう痒症[l]	33 (14.9)	1 (0.5)	31 (14.4)	0 (0.0)	12 (6.2)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群[m]	28 (12.6)	0 (0.0)	9 (4.2)	1 (0.5)	14 (7.3)	0 (0.0)
血管障害						
出血[n]	43 (19.4)	9 (4.1)	41 (19.0)	4 (1.9)	17 (8.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害						
ミオパチー[o]	35 (15.8)	1 (0.5)	33 (15.3)	1 (0.5)	8 (4.1)	0 (0.0)
関節痛[p]	29 (13.1)	0 (0.0)	59 (27.3)	2 (0.9)	5 (2.6)	0 (0.0)
四肢痛[q]	15 (6.8)	0 (0.0)	22 (10.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害						
末梢性ニューロパチー[r]	33 (14.9)	3 (1.4)	26 (12.0)	3 (1.4)	12 (6.2)	0 (0.0)
眼障害						
視力障害[s]	29 (13.1)	0 (0.0)	13 (6.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
網膜症[t]	27 (12.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PPE = palmar-plantar erythrodysaesthesia; PT = preferred term

†Note: Grade 4 ADRs were limited to diarrhea (n=2) and pruritus (n=1) in the Triplet arm and diarrhea (n=1) in the Control arm; Grade 5 common ADRs were limited to haemorrhage (n=1) in the Doublet arm (ISS Table 2.7.4-2.2).

[a] Includes reported PTs of diarrhoea, frequent bowel movements.
[b] Includes reported PT of nausea.
[c] Includes reported PTs of abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, epigastric discomfort, gastrointestinal pain, hepatic pain, pelvic pain.
[d] Includes reported PT of vomiting.
[e] Includes reported PT of constipation.
[f] Includes reported PTs of asthenia, fatigue, lethargy.
[g] Includes reported PTs of body temperature increased, hyperpyrexia, hyperthermia, pyrexia.
[h] Includes reported PTs of generalised oedema, localised oedema, oedema, oedema peripheral, penile oedema, peripheral swelling.
[i] Includes reported PTs of acne, dermatitis acneiform, rash pustular.
[j] Includes reported PTs of rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic.
[k] Includes reported PTs of dry skin, skin fissures, xeroderma, xerosis.
[l] Includes reported PTs of pruritus, pruritus generalised.
[m] Includes reported PT of palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome.
[n] Includes reported PTs of anal haemorrhage, conjunctival haemorrhage, epistaxis, gastric haemorrhage, gastritis haemorrhagic, gastrointestinal haemorrhage, gingival bleeding, haematemesis, haematochezia, haematospermia, haematuria, haemoptysis, haemorrhoidal haemorrhage, large intestinal haemorrhage, lower gastrointestinal haemorrhage, melaena, menorrhagia, metrorrhagia, naevus haemorrhage, rectal haemorrhage, retinal haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage, vaginal haemorrhage.
[o] Includes reported PTs of muscle spasms, muscular weakness, myalgia, myopathy.
[p] Includes reported PTs of arthralgia, joint stiffness, musculoskeletal pain.
[q] Includes reported PT of pain in extremity.
[r] Includes reported PTs of dysaesthesia, hyperaesthesia, hypoaesthesia, neuralgia, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy.

[s] Includes reported PTs of vision blurred, visual acuity reduced, visual impairment.
[t] Includes reported PTs of chorioretinopathy, cystoid macular oedema, detachment of retinal pigment epithelium, macular detachment, macular oedema, maculopathy, retinal detachment, retinal disorder, retinal oedema, retinal pigment epitheliopathy, retinal thickening, retinopathy, serous retinal detachment, subretinal fluid.
Source: ISS Table 2.7.4-2.23

表 2.7.4.2-25　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のうち、ビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Adverse Drug Reaction	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)
胃腸障害						
下痢[a]	137 (61.7)	22 (9.9)	72 (33.3)	4 (1.9)	93 (48.2)	19 (9.8)
悪心[b]	100 (45.0)	10 (4.5)	74 (34.3)	1 (0.5)	80 (41.5)	2 (1.0)
腹痛[c]	85 (38.3)	14 (6.3)	64 (29.6)	9 (4.2)	61 (31.6)	10 (5.2)
嘔吐[d]	85 (38.3)	9 (4.1)	46 (21.3)	3 (1.4)	56 (29.0)	5 (2.6)
便秘[e]	55 (24.8)	0 (0.0)	33 (15.3)	0 (0.0)	35 (18.1)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労[f]	126 (56.8)	13 (5.9)	111 (51.4)	16 (7.4)	96 (49.7)	16 (8.3)
発熱[g]	46 (20.7)	4 (1.8)	36 (16.7)	3 (1.4)	28 (14.5)	1 (0.5)
末梢性浮腫[h]	29 (13.1)	1 (0.5)	20 (9.3)	0 (0.0)	14 (7.3)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎[i]	122 (55.0)	9 (4.1)	69 (31.9)	2 (0.9)	83 (43.0)	6 (3.1)
発疹[j]	71 (32.0)	1 (0.5)	56 (25.9)	0 (0.0)	51 (26.4)	4 (2.1)
皮膚乾燥[k]	58 (26.1)	3 (1.4)	29 (13.4)	0 (0.0)	23 (11.9)	1 (0.5)
血管障害						
出血[l]	43 (19.4)	9 (4.1)	41 (19.0)	4 (1.9)	17 (8.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害						
ミオパチー[m]	35 (15.8)	1 (0.5)	33 (15.3)	1 (0.5)	8 (4.1)	0 (0.0)
眼障害						
視力障害[n]	29 (13.1)	0 (0.0)	13 (6.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
漿液性網膜症[o]	27 (12.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PT = preferred term

†Note: Grade 4 common ADRs were limited to diarrhea in the Triplet arm (n=2) and Control arm (n=1); Grade 5 common ADRs were limited to haemorrhage (n=1) in the Doublet arm (ISS Table 2.7.4-2.2).

[a] Includes reported PTs of diarrhoea, frequent bowel movements.
[b] Includes reported PT of nausea.
[c] Includes reported PTs of abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, epigastric discomfort, gastrointestinal pain, hepatic pain, pelvic pain.
[d] Includes reported PT of vomiting.
[e] Includes reported PT of constipation.
[f] Includes reported PTs of asthenia, fatigue, lethargy.
[g] Includes reported PTs of body temperature increased, hyperpyrexia, hyperthermia, pyrexia.
[h] Includes reported PTs of generalised oedema, localised oedema, oedema, oedema peripheral, penile oedema, peripheral swelling.
[i] Includes reported PTs of acne, dermatitis acneiform, rash pustular.
[j] Includes reported PTs of rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic.
[k] Includes reported PTs of dry skin, skin fissures, xeroderma, xerosis.
[l] Includes reported PTs of anal haemorrhage, conjunctival haemorrhage, epistaxis, gastric haemorrhage, gastritis haemorrhagic, gastrointestinal haemorrhage, gingival bleeding, haematemesis, haematochezia, haematospermia, haematuria, haemoptysis, haemorrhoidal haemorrhage, large intestinal haemorrhage, lower gastrointestinal haemorrhage, melaena, menorrhagia, metrorrhagia, naevus haemorrhage, rectal haemorrhage, retinal haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage, vaginal haemorrhage.
[m] Includes reported PTs of muscle spasms, muscular weakness, myalgia, myopathy.
[n] Includes reported PTs of vision blurred, visual acuity reduced, visual impairment.
[o] Includes reported PTs of chorioretinopathy, cystoid macular oedema, detachment of retinal pigment epithelium, macular detachment, macular oedema, maculopathy, retinal detachment, retinal disorder, retinal oedema, retinal pigment epitheliopathy, retinal thickening, retinopathy, serous retinal detachment, subretinal fluid.

Source: ISS Table 2.7.4-2.23

表 2.7.4.2-26　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のうち、エンコラフェニブ又はエンコラフェニブ+ビニメチニブ+セツキシマブに起因する事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Adverse Drug Reaction	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)
胃腸障害						
悪心 [a]	100 (45.0)	10 (4.5)	74 (34.3)	1 (0.5)	80 (41.5)	2 (1.0)
腹痛 [b]	85 (38.3)	14 (6.3)	64 (29.6)	9 (4.2)	61 (31.6)	10 (5.2)
嘔吐 [c]	85 (38.3)	9 (4.1)	46 (21.3)	3 (1.4)	56 (29.0)	5 (2.6)
便秘 [d]	55 (24.8)	0 (0.0)	33 (15.3)	0 (0.0)	35 (18.1)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労 [e]	126 (56.8)	13 (5.9)	111 (51.4)	16 (7.4)	96 (49.7)	16 (8.3)
発熱 [f]	46 (20.7)	4 (1.8)	36 (16.7)	3 (1.4)	28 (14.5)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害						
発疹 [g]	71 (32.0)	1 (0.5)	56 (25.9)	0 (0.0)	51 (26.4)	4 (2.1)
皮膚乾燥 [h]	58 (26.1)	3 (1.4)	29 (13.4)	0 (0.0)	23 (11.9)	1 (0.5)
そう痒症 [i]	33 (14.9)	1 (0.5)	31 (14.4)	0 (0.0)	12 (6.2)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群 [j]	28 (12.6)	0 (0.0)	9 (4.2)	1 (0.5)	14 (7.3)	0 (0.0)
血管障害						
出血 [k]	43 (19.4)	9 (4.1)	41 (19.0)	4 (1.9)	17 (8.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害						
ミオパチー [l]	35 (15.8)	1 (0.5)	33 (15.3)	1 (0.5)	8 (4.1)	0 (0.0)
関節痛 [m]	29 (13.1)	0 (0.0)	59 (27.3)	2 (0.9)	5 (2.6)	0 (0.0)
四肢痛 [n]	15 (6.8)	0 (0.0)	22 (10.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害						
末梢性ニューロパチー [o]	33 (14.9)	3 (1.4)	26 (12.0)	3 (1.4)	12 (6.2)	0 (0.0)

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PPE = palmar-plantar erythrodysaesthesia; PT = preferred term

†Note: Grade 4 common ADRs were limited to pruritus (n=1) in the Triplet arm; Grade 5 common ADRs were limited to haemorrhage (n=1) in the Doublet arm (ISS Table 2.7.4-2.2).

[a] Includes reported PT of nausea.

[b] Includes reported PTs of abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, epigastric discomfort, gastrointestinal pain, hepatic pain, pelvic pain.

[c] Includes reported PT of vomiting.

[d] Includes reported PT of constipation.

[e] Includes reported PTs of asthenia, fatigue, lethargy.

[f] Includes reported PTs of body temperature increased, hyperpyrexia, hyperthermia, pyrexia.

[g] Includes reported PTs of rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic.

[h] Includes reported PTs of dry skin, skin fissures, xeroderma, xerosis.

[i] Includes reported PTs of pruritus, pruritus generalised.

[j] Includes reported PT of palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome

[k] Includes reported PTs of anal haemorrhage, conjunctival haemorrhage, epistaxis, gastric haemorrhage, gastritis haemorrhagic, gastrointestinal haemorrhage, gingival bleeding, haematemesis, haematochezia, haematospermia, haematuria, haemoptysis, haemorrhoidal haemorrhage, large intestinal haemorrhage, lower gastrointestinal haemorrhage, melaena, menorrhagia, metrorrhagia, naevus haemorrhage, rectal haemorrhage, retinal haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage, vaginal haemorrhage.

[l] Includes reported PTs of muscle spasms, muscular weakness, myalgia, myopathy.

[m] Includes reported PTs of arthralgia, joint stiffness, musculoskeletal pain.

[n] Includes reported PT of pain in extremity

[o] Includes reported PTs of dysaesthesia, hyperaesthesia, hypoaesthesia, neuralgia, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy.

Source: ISS Table 2.7.4-2.23

表 2.7.4.2-27　2 剤群で 10%以上の被験者に発現した 2 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Adverse Drug Reaction	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3† n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労 [a]	126 (56.8)	13 (5.9)	111 (51.4)	16 (7.4)	96 (49.7)	16 (8.3)
発熱 [b]	46 (20.7)	4 (1.8)	36 (16.7)	3 (1.4)	28 (14.5)	1 (0.5)
胃腸障害						
腹痛 [c]	85 (38.3)	14 (6.3)	64 (29.6)	9 (4.2)	61 (31.6)	10 (5.2)
嘔吐 [d]	85 (38.3)	9 (4.1)	46 (21.3)	3 (1.4)	56 (29.0)	5 (2.6)
便秘 [e]	55 (24.8)	0 (0.0)	33 (15.3)	0 (0.0)	35 (18.1)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛 [f]	29 (13.1)	0 (0.0)	59 (27.3)	2 (0.9)	5 (2.6)	0 (0.0)
ミオパチー [g]	35 (15.8)	1 (0.5)	33 (15.3)	1 (0.5)	8 (4.1)	0 (0.0)
四肢痛 [h]	15 (6.8)	0 (0.0)	22 (10.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
発疹 [i]	71 (32.0)	1 (0.5)	56 (25.9)	0 (0.0)	51 (26.4)	4 (2.1)
そう痒症 [j]	33 (14.9)	1 (0.5)	31 (14.4)	0 (0.0)	12 (6.2)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑 [k]	1 (0.5)	0 (0.0)	31 (14.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥 [l]	58 (26.1)	3 (1.4)	29 (13.4)	0 (0.0)	23 (11.9)	1 (0.5)
神経系障害						
頭痛 [m]	16 (7.2)	0 (0.0)	43 (19.9)	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー [n]	33 (14.9)	3 (1.4)	26 (12.0)	3 (1.4)	12 (6.2)	0 (0.0)
血管障害						
出血 [o]	43 (19.4)	9 (4.1)	41 (19.0)	4 (1.9)	17 (8.8)	0 (0.0)
精神障害						
不眠症 [p]	11 (5.0)	0 (0.0)	28 (13.0)	0 (0.0)	11 (5.7)	0 (0.0)

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; PT = preferred term

†Note: Grade 4 common ADRs were limited to pruritus (n=1) in the Triplet arm; Grade 5 common ADRs were limited to haemorrhage (n=1) in the Doublet arm (ISS Table 2.7.4-5.2).

[a] Includes reported PTs of asthenia, fatigue, lethargy.
[b] Includes reported PTs of body temperature increased, hyperpyrexia, hyperthermia, pyrexia.
[c] Includes reported PTs of abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, epigastric discomfort, gastrointestinal pain, hepatic pain, pelvic pain.
[d] Includes reported PT of vomiting.
[e] Includes reported PT of constipation.
[f] Includes reported PTs of arthralgia, joint stiffness, musculoskeletal pain.
[g] Includes reported PTs of muscle spasms, muscular weakness, myalgia, myopathy.
[h] Includes reported PT of pain in extremity.
[i] Includes reported PTs of rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic.
[j] Includes reported PTs of pruritus, pruritus generalised.
[k] Includes reported PT of melanocytic naevus.
[l] Includes reported PTs of dry skin, skin fissures, xeroderma, xerosis.
[m] Includes reported PTs of headache, migraine.
[n] Includes reported PTs of dysaesthesia, hyperaesthesia, hypoaesthesia, neuralgia, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy.
[o] Includes reported PTs of anal haemorrhage, conjunctival haemorrhage, epistaxis, gastric haemorrhage, gastritis haemorrhagic, gastrointestinal haemorrhage, gingival bleeding, haematemesis, haematochezia, haematospermia, haematuria, haemoptysis, haemorrhoidal haemorrhage, large intestinal haemorrhage, lower gastrointestinal haemorrhage, melaena, menorrhagia, metrorrhagia, naevus haemorrhage, rectal haemorrhage, retinal haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage, vaginal haemorrhage.
[p] Includes reported PTs of insomnia, sleep disorder.

Source: ISS Table 2.7.4-5.23

比較的よくみられる薬物有害反応の詳細を SOC 別に以下の項に示した。発現頻度、Grade 及び発現パターンが BRAF V600E/K 変異陽性悪性黒色腫でのデータと概ね一致する薬物有害反応については、簡潔な記載に留め、要約の表で結果を示した。

（1） 胃腸障害

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

胃腸障害のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応は、嘔吐（表 2.7.4.2-28）、腹痛（表 2.7.4.2-29）及び便秘（表 2.7.4.2-30）であった。

嘔吐

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた嘔吐の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-28 に示した。嘔吐は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。また、イリノテカン及び 5-FU の既知の薬物有害反応でもある。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで嘔吐の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 38.3%、2 剤群で21.3%、対照群で29.0%であり、BRAF阻害剤及びMEK阻害剤の既知のクラスエフェクトに相当することから、3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応として分類した。

3 剤群及び 2 剤群で薬物有害反応として認められた Grade 3 の嘔吐の発現頻度は、それぞれ 4.1%及び 1.4%であった。Grade 4 の嘔吐は認められなかった。Grade 3 の嘔吐を発現した 3 剤群の 9 名及び 2 剤群の 3 名について臨床的に精査した結果、3 剤群の 7 名及び 2 剤群の 1 名で併用薬が使用されていた。3 剤群の 9 名及び 2 剤群の 2 名で嘔吐が回復していた。被験者の大半で嘔吐に伴い悪心が発現していた。

表 2.7.4.2-28　薬物有害反応：嘔吐（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)				ENCO+ CETUX (N = 216)			CONTROL (N = 193)			
All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)		All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	
85 (38.3)		9 (4.1)		46 (21.3)		3 (1.4)	56 (29.0)		5 (2.6)	
ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
53 (23.9)	23 (10.4)	9 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	13 (5.9)	13 (5.9)	2 (0.9)	4 (1.8)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.72 months (range 0.03 to 15.97 months)										
ENCO + CETUX (N = 216)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO		ENCO		ENCO	
26 (12.0)	17 (7.9)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		9 (4.2)		1 (0.5)	
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.53 months (range 0.03 to 7.79 months)										

腹痛

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた腹痛の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-29 に示した。腹痛は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-29　薬物有害反応：腹痛（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)				ENCO+ CETUX (N = 216)			CONTROL (N = 193)			
All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)		All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	
85 (38.3)		14 (6.3)		64 (29.6)		9 (4.2)	61 (31.6)		10 (5.2)	
ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
39 (17.6)	32 (14.4)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.28 months (range 0.03 to 15.54 months)										
ENCO + CETUX (N = 216)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO		ENCO		ENCO	
36 (16.7)	19 (8.8)	9 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		3 (1.4)		0 (0.0)	
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 1.02 months (range 0.03 to 11.53 months)										

便秘

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた便秘の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-30 に示した。便秘は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-30　薬物有害反応：便秘（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
55 (24.8)	0 (0.0)	33 (15.3)	0 (0.0)	35 (18.1)	2 (1.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
43 (19.4)	12 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.41 months (range 0.03 to 11.14 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
23 (10.6)	10 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.95 months (range 0.07 to 7.36 months)							

3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

胃腸障害のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与に限定される薬物有害反応は、下痢（表 2.7.4.2-31）及び悪心（表 2.7.4.2-32）であった。

下痢

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた下痢の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-31 に示した。下痢は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応であり、MEK 阻害剤の既知のクラスエフェクトである。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでは、下痢は 3 剤群で最も多く認められた胃腸障害の薬物有害反応であった。下痢を発現した被験者の割合は、3 剤群で 61.7%、2 剤群で 33.3%、対照群で 48.2%であり、主にビニメチニブに起因する事象と考えられることから、3 剤併用投与に限定される薬物有害反応として分類した。この毒性は主にビニメチニブの用量調節により管理される（2.7.4.2.1.66）（2）を参照）。

薬物有害反応として認められた Grade 3 又は 4 の下痢の発現頻度は、3 剤群で 9.9%、2 剤群で 1.9%、対照群で 9.8%、CSLI コホートで 5.4%であった。3 剤群の 2 名（被験者番号

*d-026 、被験者番号 *d-027 ）は、下痢によりビニメチニブ及びエンコラフェニブの投与を中止した。3 剤群で下痢を発現した 137 名のうち、106 名が回復又は軽快に至った。その他の31名のうち、1名は後遺症を伴って回復し、30名は報告時点で回復していなかった。下痢の初回発現は、3 剤群の被験者の大半で投与開始後 2 週間以内にみられた。

下痢に伴う有害事象（全Grade）として下痢の薬物有害反応カテゴリー及びPTの脱水を臨床的に精査した結果、脱水を発現した被験者は、3 剤群で 6 名、2 剤群では 0 名、対照群で 5 名、CSLI コホートで 1 名であった。下痢に伴う有害事象として低血圧を発現した被験者は、3 剤群で 3 名、2 剤群で 1 名、対照群で 2 名、CSLI コホートで 2 名であった。

表 2.7.4.2-31 薬物有害反応：下痢（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）
解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
137 (61.7)	22 (9.9)	72 (33.3)	4 (1.9)	93 (48.2)	19 (9.8)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
69 (31.1)	46 (20.7)	20 (9.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	35 (15.8)	29 (13.1)	22 (9.9)	10 (4.5)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.26 months (range 0.03 to 8.90 months)										

悪心

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた悪心の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-32 に示した。悪心は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで悪心を発現した被験者の割合は、3 剤群で 45.0%、2 剤群で 34.3%、対照群で 41.5%であり、主にビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象と考えられることから、3 剤併用投与に限定される薬物有害反応として分類した。

表 2.7.4.2-32　薬物有害反応：悪心（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
100 (45.0)	10 (4.5)	74 (34.3)	1 (0.5)	80 (41.5)	2 (1.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
52 (23.4)	38 (17.1)	10 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.4)	12 (5.4)	13 (5.9)	5 (2.3)	5 (2.3)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.49 months (range 0.03 to 9.13 months)										

（2）　一般・全身障害および投与部位の状態

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

一般・全身障害および投与部位の状態のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応は、疲労（表 2.7.4.2-33）及び発熱（表 2.7.4.2-34）であった。

疲労

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた疲労の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-33 に示した。疲労は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-33　薬物有害反応：疲労（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)				ENCO+ CETUX (N = 216)			CONTROL (N = 193)			
All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)		All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	
126 (56.8)		13 (5.9)		111 (51.4)		16 (7.4)	96 (49.7)		16 (8.3)	
ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
61 (27.5)	52 (23.4)	13 (5.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)	14 (6.3)	15 (6.8)	7 (3.2)	6 (2.7)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.56 months (range 0.03 to 9.26 months)										
ENCO + CETUX (N = 216)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO		ENCO		ENCO	
61 (28.2)	34 (15.7)	16 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		8 (3.7)		5 (2.3)	
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.30 months (range 0.03 to 15.05 months)										

発熱

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた発熱の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-34 に示した。発熱は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-34　薬物有害反応：発熱（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
46 (20.7)	4 (1.8)	36 (16.7)	3 (1.4)	28 (14.5)	1 (0.5)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
28 (12.6)	14 (6.3)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)	8 (3.6)	2 (0.9)	3 (1.4)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.82 months (range 0.03 to 8.57 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
28 (13.0)	5 (2.3)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.49 months (range 0.03 to 12.19 months)							

3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

一般・全身障害および投与部位の状態のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与に限定される薬物有害反応は、末梢性浮腫（表 2.7.4.2-35）であった。

末梢性浮腫

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた末梢性浮腫の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-35 に示した。末梢性浮腫は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-35　薬物有害反応：末梢性浮腫（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
29 (13.1)	1 (0.5)	20 (9.3)	0 (0.0)	14 (7.3)	1 (0.5)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
19 (8.6)	9 (4.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 2.27 months (range 0.43 to 9.26 months)										

（3）　皮膚および皮下組織障害

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

皮膚および皮下組織障害のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応は、発疹（表 2.7.4.2-36）、皮膚乾燥（表 2.7.4.2-37）及びそう痒症（表 2.7.4.2-38）であった。

発疹

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた発疹の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-36 に示した。発疹は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

発疹を発現した被験者について臨床的に精査した結果、3 剤群の 1 名が発疹によりセツキシマブの投与を中止し、対照群の 2 名がすべての治験薬の投与を中止していた。発疹により追加治療を必要とした被験者の割合は、3 剤群で 21.6%、2 剤群で 12.0%、対照群で 19.7%であった。発疹はすべての投与群で比較的よくみられたが、Grade は概ね低く、用量調節や投与中止に至ることはまれであった。

表 2.7.4.2-36　薬物有害反応：発疹（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
71 (32.0)	1 (0.5)	56 (25.9)	0 (0.0)	51 (26.4)	4 (2.1)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
41 (18.5)	29 (13.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.39 months (range 0.07 to 10.81 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
52 (24.1)	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.57 months (range 0.03 to 11.50 months)							

皮膚乾燥

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた皮膚乾燥の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-37 に示した。皮膚乾燥は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-37　薬物有害反応：皮膚乾燥（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
58 (26.1)	3 (1.4)	29 (13.4)	0 (0.0)	23 (11.9)	1 (0.5)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
48 (21.6)	7 (3.2)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.15 months (range 0.03 to 6.47 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
24 (11.1)	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 1.87 months (range 0.10 to 5.82 months)							

そう痒症

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められたそう痒症の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-38 に示した。そう痒症は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-38　薬物有害反応：そう痒症（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
33 (14.9)	1 (0.5)	31 (14.4)	0 (0.0)	12 (6.2)	0 (0.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
26 (11.7)	6 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.22 months (range 0.03 to 4.17 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
27 (12.5)	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.85 months (range 0.03 to 13.86 months)							

3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

皮膚および皮下組織障害のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与に限定される薬物有害反応は、ざ瘡様皮膚炎（表 2.7.4.2-39）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（表 2.7.4.2-40）であった。

ざ瘡様皮膚炎

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められたざ瘡様皮膚炎の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-39 に示した。ざ瘡様皮膚炎は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。MEK 阻害剤の投与に関連するざ瘡様発疹は、主に頭部、頸部、上半身及び四肢に発現する [7) 8)]。膿疱性皮疹について、報告者の用語では、ざ瘡様皮膚炎に典型的な部位における丘疹性膿疱性病変の分布と記載されたため、これを悪性黒色腫ではざ瘡様皮膚炎の薬物有害反応カテゴリーに含めた。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでざ瘡様皮膚炎を発現した被験者の割合は、3 剤群で 55.0%、2 剤群で 31.9%、対照群で 43.0%であり、主にビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象と考えられることから、3 剤併用投与に限定される薬物有害反応として分類した。3 剤

群でのざ瘡様皮膚炎の発現頻度は、悪性黒色腫を対象とした CMEK162B2301 試験のエンコラフェニブ 300 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID 群で確認されている発現頻度と比較しても高く、ビニメチニブの既知の毒性に対するセツキシマブの寄与が示唆された（ざ瘡様皮膚炎はセツキシマブの既知の薬物有害反応でもある）。

表 2.7.4.2-39　薬物有害反応：ざ瘡様皮膚炎（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）
解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)				ENCO+ CETUX (N = 216)			CONTROL (N = 193)			
All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)		All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	
122 (55.0)		9 (4.1)		69 (31.9)		2 (0.9)	83 (43.0)		6 (3.1)	
ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
71 (32.0)	42 (18.9)	9 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	6 (2.7)	3 (1.4)	2 (0.9)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.38 months (range 0.03 to 6.70 months)										

手掌・足底発赤知覚不全症候群

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた手掌・足底発赤知覚不全症候群の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-40 に示した。手掌・足底発赤知覚不全症候群は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。手掌・足底発赤知覚不全症候群は、エンコラフェニブを含む BRAF 阻害剤に比較的よくみられる皮膚障害の 1 つである [9) 10)]。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現した被験者の割合は、3 剤群で 12.6%、2 剤群で 4.2%、対照群で 7.3%であり、主にビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象と考えられることから、3 剤併用投与に限定される薬物有害反応として分類した。3 剤群での手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現頻度は、悪性黒色腫を対象とした CMEK162B2301 試験のエンコラフェニブ 300 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID 群で確認されている発現頻度と比較しても高く、エンコラフェニブの既知の毒性に対するセツキシマブの寄与が示唆された（手掌・足底発赤知覚不全症候群はセツキシマブの既知の薬物有害反応でもある）。

表 2.7.4.2-40　薬物有害反応：手掌・足底発赤知覚不全症候群（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
28 (12.6)	0 (0.0)	9 (4.2)	1 (0.5)	14 (7.3)	0 (0.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
19 (8.6)	9 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.41 months (range 0.07 to 4.60 months)										

2 剤併用投与に限定される薬物有害反応

皮膚および皮下組織障害のカテゴリーで比較的よくみられた 2 剤併用投与に限定される薬物有害反応は、メラノサイト性母斑（表 2.7.4.2-41）であった。

メラノサイト性母斑

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められたメラノサイト性母斑の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-41 に示した。メラノサイト性母斑は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者では認められなかった薬物有害反応である。BRAF 阻害剤を用いた治療中にメラノサイト性母斑が新たに発現することはいくつかの文献で報告されている[11)12)]。

2 剤群で薬物有害反応として認められたメラノサイト性母斑の 93.5%は Grade 1 であり、Grade 2 のメラノサイト性母斑を発現した被験者は 2 名であった。いずれの事象も重篤な有害事象ではなく、メラノサイト性母斑の薬物有害反応により用量調節に至った被験者もいなかった。Grade 2 のメラノサイト性母斑を発現した被験者のうち 1 名は、ベースライン時に Grade 1 のメラノサイト性母斑の既往歴を有していた。メラノサイト性母斑は良性の病変であるため、大半の被験者で特別な療法や処置は実施されなかった。

表 2.7.4.2-41　薬物有害反応：メラノサイト性母斑（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
1 (0.5)	0 (0.0)	31 (14.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
29 (13.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 1.41 months (range 0.23 to 6.70 months)							

（4）　血管障害

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

血管障害のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応は、出血（表 2.7.4.2-42）であった。

出血

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた出血の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-42 に示した。出血は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

ARRAY-818-302 試験で出血を発現した被験者の割合は、3 剤群で 19.4%、2 剤群で 19.0%、対照群で 8.8%であった。Grade 3 又は 4 の出血を発現した被験者の割合は、3 剤群で 4.1%、2 剤群で 1.4%、対照群で 0%であった。

- 3 剤群：最も多く認められた出血は消化器系の事象であり（全 Grade：14.0%、Grade 3 又は 4：3.2%）、PT 別の内訳は、肛門出血、胃腸出血、吐血、血便排泄、痔出血、大腸出血、下部消化管出血、メレナ、直腸出血及び上部消化管出血であった。消化器系以外の出血は、血尿（全 Grade：4.5%、Grade 3 又は 4：0.5%）及び鼻出血（全 Grade：3.2%、Grade 3 又は 4：0.5%）であった。
- 2 剤群：最も多く認められた出血は消化器系の事象であり（全 Grade：8.8%、Grade 3 又は 4：1.4%、Grade 5：0.5%［被験者番号　*d-015　］）、PT 別の内訳は、肛門出血、

*承認情報提供時に置き換え

胃出血、出血性胃炎、胃腸出血、血便排泄、痔出血、下部消化管出血、メレナ及び直腸出血であった。消化器系以外の出血は、血尿（全 Grade：1.9%、Grade 3 又は 4：0%）及び鼻出血（全 Grade：6.9%、Grade 3 又は 4：0%）であった。

曝露期間で調整した出血の罹患率は、3 剤群で 5.13、2 剤群で 5.28、対照群で 4.70、CSLI コホートで 5.68 であり、いずれの投与群及びコホートでも同程度であった。

Grade 3 以上の出血を発現した被験者について臨床的に精査した。

・ 3 剤群：Grade 3 以上の消化器系の出血の PT 別内訳は、直腸出血 2 名（被験者番号 *d-028 、 *d-029 ）、胃腸出血 1 名（被験者番号 *d-030 ）、吐血 1 名（被験者番号 *d-031 ）、大腸出血 1 名（被験者番号 *d-032 ）、メレナ 1 名（被験者番号 *d-033 ）及び上部消化管出血 1 名（被験者番号 *d-034 ）であった。これらの被験者で行われた用量調節は、エンコラフェニブ及びビニメチニブの休薬 3 名、エンコラフェニブ及びビニメチニブの休薬並びに両薬剤の 1 回の減量 1 名、エンコラフェニブ及びビニメチニブの休薬並びにビニメチニブの 1 回の減量 1 名であり、2 名ではエンコラフェニブ又はビニメチニブの用量調節は行われなかった。いずれの出血も回復し、出血により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。致命的な出血も認められなかった。関連する既往歴、併用薬、血液凝固・血小板異常及びその他の出血との関連が疑われる因子について精査した結果、胃腸出血の薬物有害反応を発現した被験者 7 名のうち、関連する前治療として原発部位の未切除、原発部位の部分切除及び骨盤・腹部への放射線療法が各 2 名にみられ、1 名はベースライン時に結腸に病変を有していた。血小板数減少や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長が認められた被験者はいなかった。出血への寄与が疑われる併用薬は、アセチルサリチル酸 2 名、非ステロイド性抗炎症薬 1 名及び抗凝固薬 1 名であった。Grade 3 の血尿が 1 名（被験者番号 *d-035 ）に認められ、水腎症を伴っていた。実施医療機関の医師の報告では、治験薬の投与開始前の尿管ステント留置後に肉眼的血尿が継続してみられており、これが血尿の他の原因として考えられた。同被験者に合併した水腎症は疾患進行によるものと判定されたが、膀胱や尿管への腫瘍浸潤のエビデンスはなかった。血尿に対するもう 1 つの寄与因子は、抗凝固薬を用いた併用療法であった。Grade 3 の鼻出血が 1 名（被験者番号 *d-036 ）に認められ、Grade 1 の血小板減少症を伴っていた。この鼻出血に関連する既往歴や併用薬は報告されなかった。鼻出血は用量調節なしで回復した。

*承認情報提供時に置き換え

- CSLI コホート：Grade 3 以上の出血は 1 名（被験者番号　*d-037 ）に発現した（PT：直腸出血及び出血性大腸潰瘍）。関連する前治療として、原発部位の部分切除があった。結腸内視鏡検査の結果、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性の十二指腸潰瘍が認められた。治験薬の休薬が行われた後、これらの出血の事象により投与が中止された。すべての治験薬の投与中止後、出血は回復した。併用薬のアスピリン、カリウム補充及びデキサメタゾンが出血に対する潜在的な寄与因子として考えられた。
- 2 剤群：Grade 3 以上の消化器系の出血の PT 別内訳は、胃腸出血 2 名（被験者番号 *d-038 、 *d-015 ）、メレナ 1 名（被験者番号　*d-039 ）及び肛門出血 1 名（被験者番号　*d-040 ）であった。Grade 2 の重篤な有害事象として下部消化管出血が 1 名（被験者番号　*d-041 ）に認められたが、用量調節なしで回復した。メレナを発現した被験者（被験者番号　*d-039 ）では、発現時に治験薬の投与が中止され、胃腸出血を発現した被験者 2 名のうち 1 名（被験者番号　*d-038 ）では、疾患進行により、発現時には既に治験薬の投与を中止していた。肛門出血を発現した被験者（被験者番号 *d-040 ）は、ベースライン時に結腸に病変を有しており、喀血の重篤な有害事象を伴っていた。同被験者では治験薬の用量調節は行われなかったが、肛門出血の回復から 18 日後に緩和的放射線療法を受け、10 日後に疾患進行に至った。胃腸出血を発現した被験者 2 名のうち 1 名（被験者番号　*d-015 ）は治験 4 日目に死亡した。同被験者では、腫瘍マーカーの糖鎖抗原 19-9（CA19-9）及び CEA がベースライン時と比較して治験 1 日目に上昇していた（それぞれ 2988.60～4828.80 U/mL 及び 24.0～39.8 μg/L）。実施医療機関の医師の報告では、血管への腫瘍浸潤がみられており、これが胃腸出血の他の原因として考えられた。Grade 3 以上の出血又は重篤な出血を発現した被験者 5 名のうち、1 名は原発部位が未切除であり、4 名は原発部位の完全切除を受け、1 名は骨盤・腹部への放射線療法を受けていた。1 名はベースライン時に結腸に病変を有していた。出血への寄与が疑われる併用薬は、非ステロイド性抗炎症薬 1 名及び抗凝固薬 2 名であった。

表 2.7.4.2-42　薬物有害反応：出血（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
43 (19.4)	9 (4.1)	41 (19.0)	3 (1.4)[a]	17 (8.8)	0 (0.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
28 (12.6)	6 (2.7)	9 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)	8 (3.6)	2 (0.9)	1 (0.5)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.35 months (range 0.03 to 17.05 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
33 (15.3)	4 (1.9)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 1.71 months (range 0.10 to 14.69 months)							

[a] One patient in the Doublet arm (ARRAY-818-302 Patient *d-015) had a Grade 5 event of gastrointestinal hemorrhage not included in the Grade 3/4 incidence.

（5）　筋骨格系および結合組織障害

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

筋骨格系および結合組織障害のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応は、ミオパチー（表 2.7.4.2-43）、関節痛（表 2.7.4.2-44）及び四肢痛（表 2.7.4.2-45）であった。

ミオパチー

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められたミオパチーの薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-43 に示した。ミオパチーは、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-43　薬物有害反応：ミオパチー（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
35 (15.8)	1 (0.5)	33 (15.3)	1 (0.5)	8 (4.1)	0 (0.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
28 (12.6)	6 (2.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.18 months (range 0.03 to 5.16 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
22 (10.2)	10 (4.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.13 months (range 0.03 to 8.28 months)							

関節痛

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた関節痛の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-44 に示した。関節痛は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。悪性黒色腫での薬物有害反応カテゴリーとは異なり、mCRC での関節痛の薬物有害反応カテゴリーには筋骨格痛を追加した。この PT 追加の理由は、報告者の用語による筋骨格痛の大半が肩の疼痛を指しており、関節痛に読み替え可能な肩関節痛に類似していたことによるものであった。

表 2.7.4.2-44　薬物有害反応：関節痛（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)				ENCO+ CETUX (N = 216)			CONTROL (N = 193)			
All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)		All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	
29 (13.1)		0 (0.0)		59 (27.3)		2 (0.9)	5 (2.6)		0 (0.0)	
ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
24 (10.8)	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 2.43 months (range 0.03 to 6.70 months)										
ENCO + CETUX (N = 216)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO		ENCO		ENCO	
38 (17.6)	19 (8.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		4 (1.9)		4 (1.9)	
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 1.18 months (range 0.03 to 8.48 months)										

四肢痛

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた四肢痛の薬物有害反応の主要な結果を表2.7.4.2-45に示した。四肢痛は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与されたBRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-45　薬物有害反応：四肢痛（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
15 (6.8)	0 (0.0)	22 (10.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
14 (6.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.35 months (range 0.30 to 8.48 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
16 (7.4)	6 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 1.99 months (range 0.03 to 13.83 months)							

（6）　神経系障害

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

神経系障害のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応は、末梢性ニューロパチー（表 2.7.4.2-46）であった。

末梢性ニューロパチー

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた末梢性ニューロパチーの薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-46 に示した。末梢性ニューロパチーは、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

3 剤群及び 2 剤群では、Grade 3 の末梢性ニューロパチーを発現した各 3 名（1.4%）を除き、すべての末梢性ニューロパチーが Grade 1 又は 2 であった。対照群では、Grade 2 の末梢性ニューロパチーを発現した 2 名（1.0%）を除き、すべての末梢性ニューロパチーが Grade 1 であった。重篤な末梢性ニューロパチーや Grade 4 の末梢性ニューロパチーはいずれの投与群でも認められなかった。

曝露期間で調整した末梢性ニューロパチーの罹患率は、3 剤群で 3.80、2 剤群で 3.04、対照群で 3.24 であった。末梢性ニューロパチーの初回発現までの期間の中央値（月）は 3 剤群と 2 剤群で同程度であった。3 剤群及び 2 剤群で末梢性ニューロパチーにより追加治療を必要とした被験者は、それぞれ 2.3%及び 3.2%であった。3 剤群及び 2 剤群でエンコラフェニブ又はビニメチニブの休薬・減量に至った被験者は少なかった。末梢性ニューロパチーの薬物有害反応によるすべての治験薬の投与中止は、2 剤群の 1 名（0.5%）に認められ、3 剤群及び CSLI コホートではなかった。

既往歴（高血圧、糖尿病、自己免疫障害）及びベースライン時での末梢性ニューロパチーの症状の有無を臨床的に精査した結果、Grade 3 の末梢性ニューロパチーを発現した被験者の大半はベースライン時にこれらの症状を有していなかった。

- 3 剤群：3 名以上の被験者に発現した末梢性ニューロパチーの薬物有害反応の PT 別内訳は、末梢性ニューロパチー5.9%、末梢性感覚ニューロパチー3.6%、錯感覚 3.2%及び異常感覚 1.8%であった。Grade 3 の末梢性ニューロパチーは 3 名に認められ、内訳は、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチーが各 1 名であり、いずれも重篤ではなかった。この 3 名のうち、1 名はビニメチニブ及びエンコラフェニブを 2 日間休薬し、エンコラフェニブを 1 段階減量して再開した。Grade 3 の末梢性ニューロパチーを発現した被験者 3 名のうち、2 名では末梢性ニューロパチーが回復した。他の 1 名では末梢性運動ニューロパチーが持続していたが、データカットオフ日時点で治験薬の投与を継続していた。この 3 名のうち 1 名はベースライン時に Grade 2 の末梢性感覚ニューロパチーを有しており、3 名すべてが前治療としてオキサリプラチンの投与を 1～6 カ月以上受け、治験薬の投与開始 4 カ月～1 年超以内に中止していた。
- CSLI コホート：3 名以上の被験者に発現した末梢性ニューロパチーの薬物有害反応は PT の末梢性感覚ニューロパチー16.2%のみであった。いずれの末梢性ニューロパチーも Grade 1 又は 3（各 8.1%）であり、これらの事象により用量調節や投与中止を必要とした被験者はいなかった。
- 2 剤群：3 名以上の被験者に発現した末梢性ニューロパチーの薬物有害反応の PT 別内訳は、末梢性ニューロパチー3.7%、錯感覚 3.2%、末梢性感覚ニューロパチー1.9%並びに異常感覚及び感覚鈍麻が各 1.4%であった。Grade 3 の末梢性ニューロパチーは 3 名に認められ、内訳は、異常感覚 1 名（Grade 3 の事象が 3 件発現）、末梢性ニューロパチー1 名（Grade 3 の事象が 3 件発現）、末梢性ニューロパチーと異常感覚の両方を発現した被験者が 1 名（Grade 3 の末梢性ニューロパチーが 4 件、Grade 3 の異常感覚が 1

件発現）であった。いずれの末梢性ニューロパチーも重篤ではなく、すべてが回復又は軽快した。Grade 3 の末梢性ニューロパチーが発現した 3 名のうち、2 名ではエンコラフェニブの複数回の休薬及び 2 回の減量並びにセツキシマブの休薬が行われ、1 名ではエンコラフェニブ及びセツキシマブの休薬及び両薬剤の 2 回の減量が行われた。この 1 名は最終的に、末梢性ニューロパチーによりすべての治験薬の投与を中止した。この 3 名のうち 1 名はベースライン時に Grade 1 の神経毒性を有しており、3 名すべてが前治療としてオキサリプラチンの投与を 4～5 カ月受け、治験薬の投与開始 1 カ月以内に中止していた。

表 2.7.4.2-46　薬物有害反応：末梢性ニューロパチー（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
33 (14.9)	3 (1.4)	26 (12.0)	3 (1.4)	12 (6.2)	0 (0.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
25 (11.3)	5 (2.3)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 1.08 months (range 0.03 to 7.43 months)										

ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
15 (6.9)	8 (3.7)	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)	4 (1.9)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 1.02 months (range 0.07 to 5.06 months)							

2 剤併用投与に限定される薬物有害反応

神経系障害のカテゴリーで比較的よくみられた 2 剤併用投与に限定される薬物有害反応は、頭痛（表 2.7.4.2-47）であった。

頭痛

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた頭痛の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-47 に示した。頭痛は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

表 2.7.4.2-47　薬物有害反応：頭痛（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)				ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)		All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
16 (7.2)		0 (0.0)		43 (19.9)	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)
ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
31 (14.4)	12 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.07 months (range 0.03 to 8.80 months)							

（7）　眼障害

眼毒性はビニメチニブ単剤投与及びエンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用投与に関連する毒性であるため、ARRAY-818-302 試験では 3 剤併用投与を受ける被験者（3 剤群及び CSLI コホート）を対象に、定期的な眼科的検査を実施した（［5.3.5.1-1.1 9.5.2.8］を参照）。2 剤群及び対照群に無作為化された被験者では、投与期間中に定期的な眼科的検査を実施せず、2 剤群の被験者では必要に応じて適切な時点及び投与終了時に実施することとした。

3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

眼障害のカテゴリーで比較的よくみられた 3 剤併用投与に限定される薬物有害反応は、視力障害（表 2.7.4.2-48）及び漿液性網膜症（表 2.7.4.2-49）であった。

視力障害

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた視力障害の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-48 に示した。視力障害は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

- 3 剤群：視力障害の薬物有害反応はいずれも Grade 1 又は 2 であった。視力障害により用量調節を必要とした被験者は少なく、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。視力障害の初回発現までの期間の中央値は 0.1 カ月であった。視力障害の薬物有害反応を発現した被験者 29 名のうち、27 名（93.1%）で最終評価時点の転帰が「回復又は軽快」であった。
- CSLI コホート：15 名（40.5%）が視力障害の薬物有害反応を発現した。CSLI コホートでの視力障害の発現状況は 3 剤群での発現状況と類似しており、いずれの事象も Grade 1 又は 2 で、初回発現までの期間の中央値は 3 剤群と同じ 0.1 カ月であり、視力障害の薬物有害反応を発現した被験者 15 名のうち 13 名（86.7%）で最終評価時点の転帰が「回復又は軽快」であった。また、視力障害により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。
- 2 剤群：視力障害の薬物有害反応はいずれも Grade 1（5.1%）又は 2（0.9%）であり、発現頻度は 3 剤群と比較して低かった。視力障害によりエンコラフェニブの用量調節を必要とした被験者は少なく、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。視力障害の初回発現までの期間の中央値は 1.3 カ月であった。視力障害の薬物有害反応を発現した被験者 13 名のうち、7 名（53.8%）で最終評価時点の転帰が「回復又は軽快」であった。

表 2.7.4.2-48　薬物有害反応：視力障害（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）
解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
29 (13.1)	0 (0.0)	13 (6.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
25 (11.3)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	5 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.07 months (range 0.03 to 4.40 months)										

漿液性網膜症

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた漿液性網膜症の薬物有害反応の主要な結果を表 2.7.4.2-49 に示した。漿液性網膜症は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投

与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。本申請では、MEK 阻害剤のクラスエフェクト関連の網膜毒性として、網膜剥離、網膜下液、網脈絡膜症、網膜色素上皮剥離、漿液性網膜剥離など、様々な用語を使用した。

- 3 剤群：主な漿液性網膜症の薬物有害反応の PT 別内訳は、網膜剥離 2.7%、網膜下液 2.3%並びに網脈絡膜症、網膜色素上皮剥離及び漿液性網膜剥離が各 1.4%であった。漿液性網膜症の薬物有害反応を臨床的に精査した結果、これらの事象は概ね可逆的であることが示された。漿液性網膜症の薬物有害反応を発現した被験者 27 名のうち、23 名（85.2%）で転帰が「回復又は軽快」であり、4 名では未回復であった。この 4 名で発現した漿液性網膜症の薬物有害反応はいずれも Grade 1 であり、2 名はデータカットオフ日時点で治験薬の投与を継続しており、2 名は疾患進行により投与を中止した。3 剤群で発現した漿液性網膜症の薬物有害反応は 1 名を除きいずれも Grade 1 又は 2 であった。1 名では治験 2 日目に Grade 3 の嚢胞様黄斑浮腫が報告された。この被験者はベースライン時に両側白内障及び緑内障を有していた。同被験者では、ビニメチニブ及びエンコラフェニブの休薬が行われ、減量した用量で再開された。嚢胞様黄斑浮腫は持続中と判断されたが、疾患進行による投与中止時には軽快に至っていた。3 剤群では、漿液性網膜症の薬物有害反応によりすべての治験薬の投与を中止した被験者は認められず、いずれの事象も可逆的かつ管理可能であり、5.4%の被験者がビニメチニブ及びエンコラフェニブの休薬を必要とし、2.3%の被験者がビニメチニブの減量を必要とし、0.5%の被験者がエンコラフェニブの減量を必要とした。漿液性網膜症の薬物有害反応を発現した被験者のうち、6 名は Grade 1 又は 2 の視力障害の薬物有害反応を伴っていた。
- CSLI コホート：11 名（29.7%）が漿液性網膜症の薬物有害反応を発現した。いずれの事象も Grade 1（21.6%）又は Grade 2（8.1%）であり、ビニメチニブ及びエンコラフェニブの休薬を必要とした被験者の割合は各 13.5%、ビニメチニブ及びエンコラフェニブの減量を必要とした被験者の割合はそれぞれ 5.4%及び 0%であった。漿液性網膜症の初回発現までの期間の中央値は 0.9 カ月であった。漿液性網膜症の薬物有害反応を発現した被験者 11 名のうち、8 名（72.7%）で転帰が回復であり、3 名では疾患進行による投与中止時に Grade 1 の漿液性網膜症が持続していた。この 3 名では、投与終了時及び追跡期間中の各時点で眼科的検査が実施されなかった。漿液性網膜症の薬物有害反応を発現した被験者 11 名のうち、3 名（27.3%）は視力障害を伴っていた。

・ 2 剤群：1 名（0.5%）が治験 60 日目に Grade 3 の網膜剥離を発現し、エンコラフェニブの 3 日間の休薬を必要とした。この網膜剥離に視力障害の薬物有害反応は伴わなかった。眼科的検査の結果や関連する症状についての記録はなかった。同被験者は外科的介入（詳細は不明）を受けており、併用薬としてトブラマイシン及びシクロペントラート塩酸塩が投与されていた。この網膜剥離は、疾患進行により投与が中止された最終評価時点で持続中と判断された。

表 2.7.4.2-49　薬物有害反応：漿液性網膜症（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）
解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)		ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
27 (12.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)										
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)			Led to Dose Interruption n (%)		Led to Dose Reduction n (%)	
1	2	3	4	All Study Treatment	BINI	ENCO	BINI	ENCO	BINI	ENCO
14 (6.3)	12 (5.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (5.4)	12 (5.4)	5 (2.3)	1 (0.5)
Median time to first onset in Triplet arm (any grade) = 0.89 months (range 0.03 to 8.28 months)										

（8）　精神障害

2 剤併用投与に限定される薬物有害反応

精神障害のカテゴリーで比較的よくみられた 2 剤併用投与に限定される薬物有害反応は、不眠症（表 2.7.4.2-50）であった。

不眠症

BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で認められた不眠症の薬物有害反応の主要な結果を表2.7.4.2-50に示した。不眠症は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与されたBRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者では認められなかった薬物有害反応である。ただし、不眠症はエンコラフェニブ単剤投与の潜在的なリスクとして過去に報告されている。

3 剤群及び 2 剤群で不眠症を発現した被験者を臨床的に精査した結果、データカットオフ日時点で不眠症が持続していた被験者の割合はそれぞれ 2.7%及び 8.2%であり、不眠症に対する併用薬を使用していた被験者の割合はそれぞれ 3.2%及び 6.9%であった。

表 2.7.4.2-50　薬物有害反応：不眠症（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

ENCO + BINI + CETUX (N = 222)				ENCO+ CETUX (N = 216)		CONTROL (N = 193)	
All Grades n (%)		Grade 3/4 n (%)		All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
11 (5.0)		0 (0.0)		28 (13.0)	0 (0.0)	11 (5.7)	0 (0.0)
ENCO + CETUX (N = 216)							
Grade n (%)				Led to Discontinuation n (%)		Led to Dose Interruption n (%)	Led to Dose Reduction n (%)
1	2	3	4	All Study Treatment	ENCO	ENCO	ENCO
20 (9.3)	8 (3.7)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median time to first onset in Doublet arm (any grade) = 0.87 months (range 0.03 to 8.64 months)							

（9）　比較的よくみられる薬物有害反応の部分集団解析

3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応について、年齢［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.1.2、Table 2.7.4-5.1.2］、性別［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.1.1、Table 2.7.4-5.1.1］及び人種［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.1.3、Table 2.7.4-5.1.3］に関する部分集団での解析を実施した。本項では 20 名未満の部分集団での結果は割愛したが、各項目の参照先の表にはすべてのデータが含まれる。3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応について、3 剤群又は 2 剤群で認められた重要な結果を部分集団ごとに以下に要約した。

年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上）

- 3 剤群：65 歳未満（140 名）vs. 65 歳以上（82 名）
  - 65 歳以上と比較して 65 歳未満で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：なし
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：なし
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし
  - 65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：疲労（72.0% vs. 47.9%）及び末梢性ニューロパチー（24.4% vs. 9.3%）
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：末梢性浮腫（24.4% vs. 6.4%）及び下痢（70.7% vs. 56.4%）
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし
- 2 剤群：65 歳未満（134 名）vs. 65 歳以上（82 名）
  - 65 歳以上と比較して 65 歳未満で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応

- 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：なし
- 3 剤群に限定される薬物有害反応：なし
- 2 剤群に限定される薬物有害反応：メラノサイト性母斑（19.4% vs. 6.1%）
- 65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
  - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：疲労（61.0% vs. 45.5%）、嘔吐（29.3% vs. 16.4%）及び出血（25.6% vs. 14.9%）
  - 3 剤群に限定される薬物有害反応：なし
  - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし

性別（男性 vs. 女性）

- 3 剤群：男性（104 名）vs. 女性（118 名）
  - 女性と比較して男性で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：なし
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：なし
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし
  - 男性と比較して女性で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：腹痛（44.9% vs. 30.8%）、皮膚乾燥（32.2% vs. 19.2%）及び嘔吐（44.1% vs. 31.7%）
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：悪心（50.8% vs. 38.5%）
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし
- 2 剤群：男性（113 名）vs. 女性（103 名）
  - 女性と比較して男性で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：なし
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：なし
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし
  - 男性と比較して女性で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：そう痒症（24.3% vs. 5.3%）、腹痛（38.8% vs. 21.2%）及び嘔吐（30.1% vs. 13.3%）
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：悪心（40.8% vs. 28.3%）及び下痢（38.8% vs. 28.3%）
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：頭痛（27.2% vs. 13.3%）

人種（白人 vs. アジア人）

- 3 剤群：白人（193 名）vs. アジア人（20 名）
  - アジア人と比較して白人で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：疲労（60.1% vs. 20.0%）、皮膚乾燥（27.5% vs. 5.0%）、嘔吐（39.9% vs. 20.0%）、そう痒症（16.6% vs. 5.0%）及び末梢性ニューロパチー（15.0% vs. 5.0%）
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：悪心（47.2% vs. 20.0%）及び下痢（63.2% vs. 45.0%）
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし
  - 白人と比較してアジア人で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：発熱（40.0% vs. 19.7%）
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：なし
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：不眠症（15.0% vs. 4.1%）
- 2 剤群：白人（181 名）vs. アジア人（25 名）
  - アジア人と比較して白人で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：疲労（55.8% vs. 20.0%）、腹痛（34.3% vs. 8.0%）及び皮膚乾燥（13.3% vs. 0%）
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：ざ瘡様皮膚炎（35.4% vs. 12.0%）
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし
  - 白人と比較してアジア人で発現頻度が 10%超高かった薬物有害反応
    - 3 剤群及び 2 剤群の両方に関連する薬物有害反応：ミオパチー（36.0% vs. 13.3%）
    - 3 剤群に限定される薬物有害反応：なし
    - 2 剤群に限定される薬物有害反応：なし

薬物有害反応の部分集団解析では、比較する 2 つの部分集団で低い方の発現頻度が 10%未満の場合は 10%のリスク増加を基準とし、低い方の発現頻度が 10%超の場合は 15%のリスク増加を基準とした。全体として、各部分集団での薬物有害反応の発現頻度は、ARRAY-818-302 試験の Safety Set での対応する投与群全体で認められた発現頻度と同程度であった。例外は年齢及び人種に関する部分集団であり、3 剤群全体と比較して、3 剤群の 65 歳以上では疲労の発現頻度が高く（72.0% vs. 56.8%）、3 剤群のアジア人では発熱及び不眠症の発現頻度が高かった（それぞれ 40.0% vs. 20.7%及び 15.0% vs. 5.0%）。また、2 剤群全体と比較して 2 剤群のアジア人では、ミオパチーの発現頻度が高かった（36.0% vs. 15.3%）。た

だし、アジア人の被験者は全体的に少なく、この部分集団での解析結果の解釈には注意が必要である。

3) その他の薬物有害反応

薬物有害反応の発現頻度に基づく指標を満たさなかった比較的よくみられる薬物有害反応を以下の小項目に示した。

(1) 膵炎：3剤併用投与及び2剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

膵炎は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。

ARRAY-818-302 試験で膵炎の薬物有害反応を発現した被験者は、3剤群で3名（1.4%）、2剤群で1名（0.5%）であり、対照群及び CSLI コホートではいなかった。

- 3剤群：膵炎の薬物有害反応を発現した被験者3名のうち、膵炎、胆石又は胆管閉塞の既往歴を有する被験者はいなかった。2 名（被験者番号 *d-042 、被験者番号 *d-043 ）では Grade 3 の重篤な有害事象として膵炎が報告され、いずれの被験者でもアミラーゼ上昇又はリパーゼ上昇が過去に報告されていた。残りの 1 名（被験者番号 *d-044 ）では、Grade 2 の非重篤な膵炎に伴い、胆管閉塞の重篤な有害事象が発現していた（アミラーゼ上昇及びリパーゼ上昇の有無は不明）。この3名のうち、2名（被験者番号 *d-043 、被験者番号 *d-044 ）には、膵炎の発現に伴う腫瘍に起因する胆管狭窄又は閉塞のエビデンスがあり、いずれの被験者も胆管に対する介入を必要とした。膵炎の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 4.2 カ月（0.8～5.8 カ月）であった。すべての治験薬の休薬は 1 名に認められ、その他の 2 名では用量調節は報告されなかった。追加治療を必要とした被験者は 2 名であり、1 名（被験者番号 *d-043 ）は追加治療として輸液の静脈内投与及び疼痛管理を受け、1 名（被験者番号 *d-044 ）は内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査後に止血薬の投与を受けた。その他の 1 名では、経口摂取の中断後、膵炎が回復した。膵炎の薬物有害反応は、2 名では回復し、1 名では疾患進行による死亡時まで 3 週間持続していた。
- 2 剤群：1 名（被験者番号 *d-045 ）が膵炎の薬物有害反応を発現した。この被験者では 3 件の膵炎が発現し、このうち 2 件は Grade 3 の重篤な有害事象として報告され、1 件は Grade 2 の非重篤な有害事象と判断された。膵炎の初回発現までの期間は 0.2 カ月であった。同被験者に、膵炎、胆石又は胆管閉塞の既往歴はなかった。Grade 3 の膵炎はアミラーゼ上昇及びリパーゼ上昇を伴っていた。これらの膵炎の薬物有害反応に

*承認情報提供時に置き換え

対し、休薬及び減量を含む用量調節が行われ、いずれの事象も追加治療なしで回復した。

(2) 薬物過敏症：3剤併用投与及び2剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

薬物過敏症は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与されたBRAF V600E/K変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の10%未満に認められた薬物有害反応である。

ARRAY-818-302試験で薬物過敏症の薬物有害反応を発現した被験者は、3剤群で2名（0.9%）、2剤群で3名（1.4%）、対照群で3名（1.6%）であり、CSLIコホートではいなかった。

薬物過敏症の薬物有害反応について臨床的に精査した結果、3剤群では、2名がGrade 1の蕁麻疹を発現しており、このうち1名はセツキシマブの静脈内投与が行われた日に蕁麻疹を発現していた。2剤群では、2名（被験者番号 *d-046 、被験者番号 *d-047 ）が重篤な有害事象としてPTの薬物過敏症を発現しており、いずれもセツキシマブに起因する事象であった。2剤群の他の1名（被験者番号 *d-048 ）は、タゾバクタム／ピペラシリンを用いた抗生物質療法によりアナフィラキシー反応を発現したが、回復した。

(3) 静脈血栓塞栓症：3剤併用投与に限定される薬物有害反応

静脈血栓塞栓症は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与されたBRAF V600変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の10%未満に認められた薬物有害反応であり、MEK阻害剤の既知の毒性である。

ARRAY-818-302試験で静脈血栓塞栓症を発現した被験者の割合は、3剤群で6.8%、2剤群で4.6%、対照群で6.7%であった。静脈血栓塞栓症はCSLIコホートの8.1%の被験者にも発現した。いずれかの投与群及びコホートで3名以上の被験者に発現した静脈血栓塞栓症のPTは、肺塞栓症（3剤群：4.5%、2剤群：1.4%、対照群：4.1%、CSLIコホート：5.4%）及び深部静脈血栓症（3剤群：0.5%、2剤群 0.5%、対照群：1.6%、CSLIコホート：0%）のみであった。曝露期間で調整した静脈血栓塞栓症の罹患率は、3剤群で1.58（PT別では、肺塞栓症：1.05、深部静脈血栓症：0.10）、2剤群で1.08（PT別では、肺塞栓症：0.32、深部静脈血栓症：0.43）、対照群で3.50（PT別では、肺塞栓症：2.13、深部静脈血栓症：0.78）、CSLIコホートで0.97（PT別では、肺塞栓症：0.64、深部静脈血栓症はなし）であった。これらの静脈血栓塞栓症を発現した大半の被験者に対して抗凝固薬が投与された。静脈血栓塞栓症の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、3剤群で2.7カ月（0.3～5.3カ月）、2剤群で1.3カ月（0.3～5.2カ月）、対照群で1.4カ月（1.0～5.6カ月）、CSLIコホートで4.4カ月

*承認情報提供時に置き換え

（1.4～5.5 カ月）であった。静脈血栓塞栓症による死亡はいずれの投与群及びコホートでも認められなかった。

- 3 剤群： 静脈血栓塞栓症を発現した被験者 15 名のうち、10 名（4.5%）が PT の肺塞栓症を発現し、8 名（3.6%）は Grade 3 で、Grade 2 及び 4 が各 1 名（0.5%）に認められ、Grade 1 の事象はなかった。その他の静脈血栓塞栓症の PT 別内訳は、Grade 1 の静脈炎、深部静脈炎及び静脈血栓症が各 1 名並びに Grade 2 の深部静脈血栓症、門脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症及び血栓性静脈炎が各 1 名であった。静脈血栓塞栓症の薬物有害反応により、5 名ではセツキシマブの休薬が行われ、3 名ではエンコラフェニブ及びビニメチニブの休薬が行われた。静脈血栓塞栓症によりいずれかの治験薬の減量に至った被験者はいなかった。1 名（被験者番号 *d-049 ）は Grade 3 の肺塞栓症によりすべての治験薬の投与を中止した。別の 1 名（被験者番号 *d-050 ）は、非重篤な事象［静脈血栓症（治験 84 日目、Grade 1）及び鎖骨下静脈血栓症（治験 95 日目、Grade 2）］を発現した後、エンコラフェニブ及びビニメチニブの投与を中止し、セツキシマブの投与のみ継続した。これらの事象の発現時に同被験者に静脈カテーテルが留置されていたかは不明である。重篤な有害事象として静脈血栓塞栓症（いずれも PT の肺塞栓症）が報告された被験者は 8 名（被験者番号 *d-026 、 *d-051 、*d-052 、 *d-049 、 *d-053 、 *d-054 、 *d-055 、 *d-056 ）であり、1 名（被験者番号 *d-055 ）を除いていずれの事象も最終評価時点で回復していた。
- CSLI コホート：PT の肺塞栓症が 2 名（5.4%）に認められ、Grade 2 及び 3 が各 1 名（2.7%）であった。その他の静脈血栓塞栓症として、1 名で治験 134 日目に Grade 2 の頚静脈血栓症が発現した。この被験者では、それ以前の治験 93 日目及び 100 日目に非重篤な血栓塞栓性カテーテル閉塞が発現していた。頚静脈血栓症は治験薬の用量調節なしで回復した。静脈血栓塞栓症によりいずれかの治験薬の用量調節又は投与中止に至った被験者はいなかった。重篤な有害事象として静脈血栓塞栓症が報告された被験者は 1 名（被験者番号 *d-057 ）（PT の肺塞栓症）であり、この事象は回復した。
- 2 剤群：静脈血栓塞栓症を発現した被験者 10 名のうち、3 名（1.4%）が PT の肺塞栓症を発現し、いずれの事象も Grade 3 であった。その他の静脈血栓塞栓症の PT 別内訳は、Grade 2 の深部静脈血栓症 2 名（0.9%）、頚静脈血栓症及び脾静脈血栓症が各 1 名（0.5%）、Grade 3 の深部静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症及び頚静脈血栓症が各 1 名（0.5%）並びに Grade 4 の深部静脈血栓症 1 名（0.5%）であった。脾静脈血栓症を発現した被験者のリスク因子として、後腹膜及び大網／腹膜性リンパ節転移があった。非重篤な鎖骨下静脈血栓症及び頚静脈血栓症を発現した被験者に静脈カテーテルが留

置されていたかは不明である。3名は治験薬の休薬を必要とし、静脈血栓塞栓症によりいずれかの治験薬の減量に至った被験者はいなかった。1 名（被験者番号　*d-058 ）は治験 36 日目に Grade 4 の深部静脈血栓症を、すべての治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象として静脈血栓塞栓症が報告された被験者は4名であり、3名（被験者番号　*d-046 、 *d-059 、 *d-060 ）は肺塞栓症を、1名（被験者番号　*d-058 ）は深部静脈血栓症を発現し、1名を除いていずれの事象も最終評価時点で回復していた。

(4)　心筋症：3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

心筋症は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。左室機能不全はビニメチニブの投与に関連する毒性であるため、ARRAY-818-302 試験では 3 剤併用投与を受ける被験者（3 剤群及び CSLI コホート）を対象に、MUGA スキャン／心エコー検査を用いた心室機能の定期モニタリングを実施した。2 剤群及び対照群に無作為化された被験者では、投与期間中に定期的な MUGA スキャン／心エコー検査を必須としなかった。

MUGA スキャン／心エコー検査による左室機能不全の評価の詳細は 2.7.4.4.3.1 に示した。3 剤群の 3 名（1.4%）では、左室駆出率（LVEF）がベースライン時から 10%以上低下し、いずれの被験者の駆出率も各実施医療機関の基準値下限（LLN）を下回っており、20%以上の低下が認められた被験者はいなかった。

ARRAY-818-302 試験で心筋症は 3 剤群の 9 名（4.1%）に発現した。重篤な有害事象として心筋症が報告された被験者はいなかった。この 9 名のうち、3 名が駆出率低下を複数回発現した。この 3 名のいずれの被験者もビニメチニブの休薬又は減量に至り、そのうち 2 名はその後ビニメチニブの投与を中止したが、エンコラフェニブ及びセツキシマブの投与は継続した。駆出率低下を1回発現した被験者6名のうち、3名では治験薬の用量調節は行われず、2 名はビニメチニブの休薬に続いて減量が行われ、1 名は重篤な脳血管発作により 4 日前に既にすべての治験薬の投与を中止していた。駆出率低下を発現した 9 名の転帰は、回復が 6 名、未回復が 3 名であった（［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-1.1］、［5.3.5.1-1.1 12.5.2］）。

MUGA スキャン／心エコー検査による LVEF に応じて判定された心筋症の薬物有害反応カテゴリーにおける各有害事象の Grade を臨床的に精査したが（［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-1.1］、［5.3.5.1-1.1 12.5.2］）、いずれの有害事象の Grade も実施医療機関の医師判定による Grade と同一であり、訂正は行われなかった。この精査では、3 剤群の 9 名及び CSLI コホートの 6 名に、心筋症の薬物有害反応カテゴリーに属する有害事象が発現していたことが示され、5 名では報告された有害事象と LVEF の値が一致しなかった。

- 3 剤群：Grade 3 の有害事象が報告された 1 名について、CTCAE の定義による Grade 2 に合致した。さらに、Grade 1 の駆出率低下が報告された 2 名について、1 名では LVEF の値が CTCAE の定義による Grade 2 に合致し、1 名は投与開始後の LVEF の測定値を有していなかった。したがって、この 1 名は、表 2.7.4.4-3 に示したベースライン後の LVEF 最悪値が CTCAE の定義で Grade 2 であった 26 名には含まれない［5.3.5.1-1.1 12.5.2］。
- CSLI コホート：6 名に Grade 2 の心筋症が発現した。このうち 2 名は、CTCAE の定義による Grade 2 に合致する投与開始後の LVEF の測定値を有していなかった。したがって、この 2 名は、表 2.7.4.4-3 に示したベースライン後の LVEF 最悪値が CTCAE の定義で Grade 2 であった 9 名には含まれない［5.3.5.1-1.1 12.5.2］。

(5)　大腸炎：3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

大腸炎は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。

ARRAY-818-302 試験で大腸炎の薬物有害反応を発現した被験者は、3 剤群で 3 名（1.4%）、2 剤群で 2 名（0.9%）、対照群で 2 名（1.0%）であった。大腸炎は CSLI コホートの 2 名（5.4%）にも発現した。内視鏡検査／生検に基づく診断結果を有する被験者はいなかったが、対照群の 1 名（被験者番号　*d-061 ）のみ、便培養により感染の原因が特定された。Grade 1 の直腸炎を発現した 2 剤群の 1 名（被験者番号　*d-062 ）を除き、すべての被験者に輸液の静脈内投与又は抗生物質の投与が行われた。いずれの投与群及びコホートでも大腸炎により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

- 3 剤群：大腸炎を発現した被験者 3 名に、関連する既往歴は認められなかった。重篤な有害事象として大腸炎が報告された被験者は 2 名であり、1 名（被験者番号　*d-063 ）は治験 9 日目に Grade 3 の事象を発現し、1 名（被験者番号　*d-064 ）は治験 96 日目に Grade 2 の事象を発現した。大腸炎により休薬に至った被験者は 2 名であった。いずれの大腸炎も回復したが、1 名（被験者番号　*d-001 ）は治験 96 日目に大腸炎を発現し、その 6 日後（治験 102 日目）に症状が回復したものの、その後、腸管穿孔の重篤な有害事象を発現し、介入を拒否し、死亡に至った（2.7.4.2.1.65）（1）を参照）。
- CSLI コホート：大腸炎を発現した被験者 2 名に、関連する既往歴は認められなかった。いずれの被験者も Grade 2 の大腸炎を発現し、1 名（被験者番号　*d-065 ）では、治験 14 日目に発現した 2 件目の大腸炎が重篤な有害事象として報告された。3 件の大腸炎のうち、2 件は休薬に至った。上述の 1 名（被験者番号　*d-065 ）では、疾患進行

により既に治験薬の投与中止に至っており、2件目の大腸炎に対して治験薬の用量調節は行われなかった。いずれの大腸炎も転帰は回復と報告された。

- 2 剤群：大腸炎を発現した被験者 2 名に糖尿病の既往歴があった。1 名（被験者番号 *d-066 ）では、治験 89 日目に発現した Grade 4 の大腸炎が重篤な有害事象として報告された。大腸炎を発現した 2 名で治験薬の用量調節は行われなかった。いずれの大腸炎も転帰は回復と判定されたが、1名（被験者番号 *d-066 ）では治験 90 日目に大腸炎が回復したものの、その 1 日後に誤嚥のため死亡に至った。

(6) 脂肪織炎：3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

脂肪織炎は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。

ARRAY-818-302 試験で脂肪織炎を発現した被験者の割合は、3 剤群で 0.5%であり、2 剤群、対照群及び CSLI コホートでは 0%であった。3 剤群では治験 88 日目に Grade 2 の結節性紅斑が 1 件発現し、プレドニゾンにより治療された。この事象は 10 日後に回復し、治験薬の用量調節は行われなかった。

(7) 横紋筋融解症：3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

横紋筋融解症は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートでは、いずれの投与群でも横紋筋融解症は認められなかった。しかし、CSLI コホートの 1 名では、重篤な有害事象として横紋筋融解症が報告された。この 1 名の簡潔な叙述を以下に示した。

- 被験者番号 *d-067 （CSLI コホート）：本被験者は 5[redacted] 歳の女性で、治験 134 日目に Grade 4 の横紋筋融解症の重篤な有害事象を発現した。クレアチンキナーゼ（CK）増加［CK：11768 U/L、基準値上限（ULN）：167 U/L）］がみられ、腎機能障害はなかった（血清クレアチニン：0.71 mg/dL、ULN：0.90 mg/dL）。Grade 1 の筋肉痛を伴っており、これは治験 78 日目から持続していた。CK 増加のため入院となり、治験 134～141 日目に輸液の静脈内投与が行われ、すべての治験薬の休薬が行われた。末梢組織の損傷は報告されなかった。この横紋筋融解症は治験 141 日目に回復したと判断され、CK が正常（86 U/L、ULN：167 U/L）となった。すべての治験薬が治験 141 日目に再開され、ビニメチニブは減量した用量で再開された。実施医療機関の医師は、この横紋筋融解症について治験薬との因果関係が否定できないと判断した。データ

カットオフ日（2019 年 2 月 11 日、治験 7[redacted] 日目）時点で治験薬の投与を継続しており、横紋筋融解症に類似する事象の再発は報告されていない。末梢組織の損傷のエビデンスはなく、入院措置が取られ水分補給点滴が行われたことに基づき診断が下された（［5.3.5.1-1.1 12.4.2.2］を参照）。

(8) 皮膚扁平上皮癌：2 剤併用投与に限定される薬物有害反応

皮膚扁平上皮癌は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。

ARRAY-818-302 試験で皮膚扁平上皮癌の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 0%、2 剤群で 1.4%、対照群で 0%、CSLI コホートで 2.7%であった。いずれの投与群及びコホートでも重篤な有害事象としての皮膚扁平上皮癌は認められず、皮膚扁平上皮癌により治験薬の用量調節を必要とした被験者もいなかった。CSLI コホートの 1 名は Grade 1 のケラトアカントーマを発現し、それに対する処置が行われた。この事象は回復したと報告された。ケラトアカントーマの初回発現までの期間は 15.7 カ月であった。2 剤群では、2 名がケラトアカントーマを発現し、1 名は Grade 1 の事象を 2 件発現し、1 名は Grade 2 の事象を 1 件発現した。この 3 件のうち、1 件は処置が行われ回復したが、2 名に発現した 2 件は最終評価時点で持続中と判断された。2 剤群の 1 名は Grade 2 の扁平上皮癌（左頸部下の病変）を発現したが、処置が行われ、回復に至った。2 剤群での皮膚扁平上皮癌の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 0.6 カ月（0.5～3.6 カ月）であった。

(9) 過角化：2 剤併用投与に限定される薬物有害反応

過角化は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%以上に認められた薬物有害反応である。

ARRAY-818-302 試験で過角化の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 0.5%、2 剤群で 3.7%、対照群で 0%、CSLI コホートで 2.7%であった。いずれの投与群及びコホートでも重篤な有害事象としての過角化は認められず、過角化により治験薬の用量調節を必要とした被験者もいなかった。3 剤群では、1 名に Grade 1 の過角化が発現し、最終評価時点で未回復と報告された。過角化の初回発現までの期間は 1.9 カ月であった。CSLI コホートの 1 名は Grade 1 の過角化を発現し、転帰は軽快と報告された。この被験者は追加治療を受けた。過角化の初回発現までの期間は 5.5 カ月であった。2 剤群で認められた過角化は、Grade 2 の 1 件を除き、いずれも Grade 1 であった。被験者の半数が追加治療を受け、2 名を除くすべての被験者が最終評価時点で回復又は軽快に至っていた。2 剤群での過角化の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 1.5 カ月（0.7～1.9 カ月）であった。

（10） 新規の原発性黒色腫：2剤併用投与に限定される薬物有害反応

新規の原発性黒色腫は、BRAF 阻害剤の既知のクラスエフェクトであり、過去に安全性検討事項として特定されていたが、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者では薬物有害反応に含められなかった。

ARRAY-818-302 試験で新規の原発性黒色腫（PT では悪性黒色腫及び表皮内悪性黒色腫）は 2 剤群の 3 名（1.4%）に発現し、3 剤群、対照群及び CSLI コホートでは認められなかった。この 3 名のうち、2 名（被験者番号 *d-068 、 *d-069 ）は Grade 3 の事象を発現し、重篤な有害事象として報告された。1 名（被験者番号 *d-070 ）は Grade 2 の非重篤な表皮内悪性黒色腫を顔面に発現した。その発現部位は、スクリーニング時に病変が認められた範囲と同じであった。実施医療機関の医師の判定では、表皮内悪性黒色腫と治験薬との因果関係は否定された。1 名（被験者番号 *d-069 ）は治験薬の投与開始前に、腎移植を受けた後、タクロリムス及びプレドニゾンの投与を 14 年間受けていた。2 剤群での新規の原発性黒色腫の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 3.4 カ月（2.4～6.7 カ月）であった。治験薬の用量調節は 1 名で報告され（エンコラフェニブを 1 日休薬）、3 名すべてが治験薬の投与を継続した。いずれの被験者も外科的切除が行われ、すべての新規の原発性黒色腫が回復に至った。悪性黒色腫の重篤な有害事象を発現した被験者で、組織中の RAS 遺伝子変異ステータス判定は実施されなかった。非重篤な悪性黒色腫を発現した被験者で RAS 遺伝子変異ステータス判定が実施されたかは不明である。

（11） 皮膚色素過剰：2剤併用投与に限定される薬物有害反応

皮膚色素過剰は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600E/K 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者では薬物有害反応として特定されなかったが、エンコラフェニブの単剤投与の潜在的なリスクとして報告されている。

ARRAY-818-302 試験で皮膚色素過剰を発現した被験者の割合は、3 剤群で 0.5%（1 名のみ）、2 剤群で 7.4%、対照群で 1.0%であった。CSLI コホートでは 2 名（5.4%）に皮膚色素過剰が発現した。いずれの事象も Grade 1 であった。皮膚色素過剰の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、2 剤群で 1.3 カ月（0.5～3.3 カ月）、対照群で 2.5 カ月（2.1～2.8 カ月）であり、3 剤群の 1 名での皮膚色素過剰の初回発現までの期間は 2.3 カ月であった。

（12） 皮膚乳頭腫：2剤併用投与に限定される薬物有害反応

皮膚乳頭腫は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者の 10%未満に認められた薬物有害反応である。

*承認情報提供時に置き換え

ARRAY-818-302 試験では皮膚乳頭腫は 2 剤群の 5.6%に発現し、3 剤群及び対照群では認められなかった。CSLI コホートでは 1 名（2.7%）に皮膚乳頭腫が発現した。いずれの被験者も、皮膚乳頭腫により治験薬の用量調節や投与中止には至らず、いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。2 剤群での皮膚乳頭腫の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 1.5 カ月（1.0～6.7 カ月）であった。

4)　臨床検査値異常

ARRAY-818-302 試験のデータで、3 剤群で 10%以上の被験者に発現した、事前に定義した量的指標を満たす新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全Grade）のGrade別発現頻度を表2.7.4.2-51に示した。さらに、3剤併用投与で比較的よくみられる臨床検査値異常を、ビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに主に起因する異常（表 2.7.4.2-52）及びエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに主に起因する異常（表2.7.4.2-53）に分類した。この分類は、主に3剤群と2剤群での発現頻度の比較（例：血清 CK の発現頻度は 2 剤群と比較して 3 剤群で高い）に基づいて行った。

ARRAY-818-302 試験のデータで、2 剤群で 10%以上の被験者に発現した、事前に定義した量的指標を満たす新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全Grade）のGrade別発現頻度を表2.7.4.2-54に要約した。

ARRAY-818-302 試験の Safety Set で認められた臨床検査値異常を要約した表（2.7.4.2.1.64）、2.7.4.2.1.65）（5）及び 2.7.4.2.1.65）（6）の根拠となる表）を以下に示した。

- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-4.1］3 剤群で 10%以上の被験者に発現した新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-4.2］対照群と比較して 3 剤群で発現頻度が 5%以上（全 Grade）又は 2%以上（Grade 3 以上）高かった新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常の Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-4.3］2 剤群で 10%以上の被験者に発現した新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度

Safety Set で臨床検査値異常が認められた被験者の一覧は以下に示した。

- ［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-3.1］新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常が認められた被験者：血液生化学的検査
- ［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-3.2］新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常が認められた被験者：血液学的検査
- ［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-3.3］新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常が認められた被験者：血液凝固検査
- ［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-3.4］Grade 3 以上の肝機能検査異常が認められた被験者

表 2.7.4.2-51　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Laboratory Parameter	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Hematology						
Increased APTT	36 (16.2)	4 (1.8)	26 (12.0)	2 (0.9)	13 (6.7)	1 (0.5)
Decreased Hemoglobin	125 (56.3)	24 (10.8)	70 (32.4)	9 (4.2)	85 (44.0)	8 (4.1)
Decreased Lymphocytes	26 (11.7)	6 (2.7)	50 (23.1)	14 (6.5)	60 (31.1)	9 (4.7)
Chemistry						
Decreased Albumin	88 (39.6)	3 (1.4)	35 (16.2)	0	45 (23.3)	0
Increased ALP	49 (22.1)	6 (2.7)	37 (17.1)	9 (4.2)	51 (26.4)	12 (6.2)
Increased ALT	51 (23.0)	4 (1.8)	36 (16.7)	0	50 (25.9)	5 (2.6)
Increased AST	50 (22.5)	4 (1.8)	31 (14.4)	3 (1.4)	38 (19.7)	3 (1.6)
Increased Creatine Kinase	52 (23.4)	6 (2.7)	6 (2.8)	0	13 (6.7)	0
Increased Creatinine	166 (74.8)	10 (4.5)	109 (50.5)	5 (2.3)	65 (33.7)	2 (1.0)
Decreased Potassium	28 (12.6)	5 (2.3)	26 (12.0)	6 (2.8)	56 (29.0)	9 (4.7)
Decreased Magnesium	31 (14.0)	3 (1.4)	40 (18.5)	0	38 (19.7)	1 (0.5)
Decreased Sodium	25 (11.3)	9 (4.1)	22 (10.2)	4 (1.9)	22 (11.4)	4 (2.1)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; APTT = activated partial thromboplastin time; AST = aspartate aminotransferase; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib; g = gram(s); IU = international unit(s); L = liter(s); µmol = micromole(s); mmol = millimole(s); sec = second(s)
Presented values represent new or worsening post-Baseline abnormalities per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
Source: ISS Table 2.7.4-4.1

表 2.7.4.2-52　3 剤群で 10%以上の被験者に発現したビニメチニブ又はビニメチニブ+エンコラフェニブ+セツキシマブに起因する新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Laboratory Parameter	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Hematology						
Decreased Hemoglobin	125 (56.3)	24 (10.8)	70 (32.4)	9 (4.2)	85 (44.0)	8 (4.1)
Chemistry						
Decreased Albumin	88 (39.6)	3 (1.4)	35 (16.2)	0	45 (23.3)	0
Increased ALP	49 (22.1)	6 (2.7)	37 (17.1)	9 (4.2)	51 (26.4)	12 (6.2)
Increased ALT	51 (23.0)	4 (1.8)	36 (16.7)	0	50 (25.9)	5 (2.6)
Increased AST	50 (22.5)	4 (1.8)	31 (14.4)	3 (1.4)	38 (19.7)	3 (1.6)
Increased Creatine Kinase	52 (23.4)	6 (2.7)	6 (2.8)	0	13 (6.7)	0
Increased Creatinine	166 (74.8)	10 (4.5)	109 (50.5)	5 (2.3)	65 (33.7)	2 (1.0)
Decreased Potassium	28 (12.6)	5 (2.3)	26 (12.0)	6 (2.8)	56 (29.0)	9 (4.7)
Decreased Magnesium,	31 (14.0)	3 (1.4)	40 (18.5)	0	38 (19.7)	1 (0.5)
Decreased Sodium	25 (11.3)	9 (4.1)	22 (10.2)	4 (1.9)	22 (11.4)	4 (2.1)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib; g = gram(s); IU = international unit(s); L = liter(s); µmol = micromole(s); mmol = millimole(s)
Presented values represent new or worsening post-Baseline abnormalities per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
Source: ISS Table 2.7.4-4.1

表 2.7.4.2-53　3 剤群で 10%以上の被験者に発現したエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに起因する新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Laboratory Parameter	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Hematology						
Decreased Lymphocytes	26 (11.7)	6 (2.7)	50 (23.1)	14 (6.5)	60 (31.1)	9 (4.7)
Chemistry						
Increased ALP	49 (22.1)	6 (2.7)	37 (17.1)	9 (4.2)	51 (26.4)	12 (6.2)
Increased ALT	51 (23.0)	4 (1.8)	36 (16.7)	0	50 (25.9)	5 (2.6)
Increased AST	50 (22.5)	4 (1.8)	31 (14.4)	3 (1.4)	38 (19.7)	3 (1.6)
Increased Creatinine	166 (74.8)	10 (4.5)	109 (50.5)	5 (2.3)	65 (33.7)	2 (1.0)
Decreased Potassium	28 (12.6)	5 (2.3)	26 (12.0)	6 (2.8)	56 (29.0)	9 (4.7)
Decreased Magnesium	31 (14.0)	3 (1.4)	40 (18.5)	0	38 (19.7)	1 (0.5)
Decreased Sodium	25 (11.3)	9 (4.1)	22 (10.2)	4 (1.9)	22 (11.4)	4 (2.1)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib; IU = international unit(s); L = liter(s); µmol = micromole(s); mmol = millimole(s)
Presented values represent new or worsening post-Baseline abnormalities per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
Source: ISS Table 2.7.4-4.1

表 2.7.4.2-54　2 剤群で 10%以上の被験者に発現した新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Laboratory Parameter	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Hematology						
Increased APTT	36 (16.2)	4 (1.8)	26 (12.0)	2 (0.9)	13 (6.7)	1 (0.5)
Decreased Hemoglobin	125 (56.3)	24 (10.8)	70 (32.4)	9 (4.2)	85 (44.0)	8 (4.1)
Decreased Lymphocytes	26 (11.7)	6 (2.7)	50 (23.1)	14 (6.5)	60 (31.1)	9 (4.7)
Chemistry						
Decreased Albumin	88 (39.6)	3 (1.4)	35 (16.2)	0	45 (23.3)	0
Increased ALP	49 (22.1)	6 (2.7)	37 (17.1)	9 (4.2)	51 (26.4)	12 (6.2)
Increased ALT	51 (23.0)	4 (1.8)	36 (16.7)	0	50 (25.9)	5 (2.6)
Increased AST	50 (22.5)	4 (1.8)	31 (14.4)	3 (1.4)	38 (19.7)	3 (1.6)
Decreased Creatinine	166 (74.8)	10 (4.5)	109 (50.5)	5 (2.3)	65 (33.7)	2 (1.0)
Decreased Potassium	28 (12.6)	5 (2.3)	26 (12.0)	6 (2.8)	56 (29.0)	9 (4.7)
Decreased Magnesium	31 (14.0)	3 (1.4)	40 (18.5)	0	38 (19.7)	1 (0.5)
Decreased Sodium	25 (11.3)	9 (4.1)	22 (10.2)	4 (1.9)	22 (11.4)	4 (2.1)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; APTT = activated partial thromboplastin time; AST = aspartate aminotransferase; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib; g = gram(s); IU = international unit(s); L = liter(s); µmol = micromole(s); mmol = millimole(s); sec = second(s)
Presented values represent new or worsening post-Baseline abnormalities per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
Source: ISS Table 2.7.4-4.3

(1) クレアチニン増加：3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

クレアチニン増加は、ARRAY-818-302 試験の 3 投与群すべてで最も多く認められた新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的異常（3 剤群：74.8%、2 剤群：50.5%、対照群：33.7%）であり、Grade 3 又は 4 のクレアチニン増加を発現した被験者は、3 剤群で 10 名（4.5%）、2 剤群で 5 名（2.3%）、対照群で 2 名（1.0%）であった。

クレアチニン増加の解析結果は 2.7.4.3.4 に示した。

(2) 肝機能検査異常：3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

ARRAY-818-302 試験での肝機能関連の臨床検査値異常の発現頻度について、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇は 3 剤群で 23.0%、2 剤群で 16.7%、対照群で 25.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇は 3 剤群で 22.5%、2 剤群で 14.4%、対照群で 19.7%、アルカリホスファターゼ（ALP）上昇は 3 剤群で 22.1%、2 剤群で 17.1%、対照群で 26.4%であった。Grade 3 又は 4 の肝機能関連の臨床検査値異常の発現頻度について、ALT 上昇は 3 剤群で 1.8%、2 剤群で 0%、対照群で 2.6%、AST 上昇は 3 剤群で 1.8%、2 剤群で 1.4%、対照群で 1.6%、ALP 上昇は 3 剤群で 2.7%、2 剤群で 4.2%、対照群で 6.2%であった。ビリルビン上昇は事前に定義した基準を満たさなかったため、表 2.7.4.2-51 に含まれなかった。

ARRAY-818-302 試験では、いずれの投与群でも ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超かつ ALP が ULN の 2 倍未満に同時に上昇した被験者は認められなかった（Hy's Law に対する症例検索方針は表 2.7.4.3-5 を参照）。

(3) マグネシウム減少：3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応

マグネシウム減少は、セツキシマブを含む epidermal growth factor receptor（EGFR）阻害剤の有害事象として知られており、作用機序的には腎臓でのマグネシウム排泄に起因する事象である[13]。

ARRAY-818-302 試験で新規又はベースライン後に悪化したマグネシウム減少を発現した被験者の割合は、3 剤群で 14.0%、2 剤群で 18.5%、対照群で 19.7%、CSLI コホートで 32.4%であった。Grade 3 の低マグネシウム血症を発現した被験者は、3 剤群で 3 名（1.4%）、対照群で 1 名（0.5%）であった。Grade 4 の低マグネシウム血症を発現した被験者はいなかった。

Grade 2 又は 3 のマグネシウム減少を発現した被験者を対象に、低カルシウム血症又は神経筋の症状（振戦、線維束性収縮、テタニー、医学的に説明できない無力症）若しくは頻脈

性不整脈などの一般的な随伴症状について臨床的に精査した。2.7.4.4.2.2 に示したように、QT 延長を伴っていた被験者はいなかった。

- 3 剤群：Grade 2 又は 3 のマグネシウム減少を発現した被験者 9 名のうち、2 名が低カルシウム血症を伴い、この 2 名のうち 1 名は低アルブミン血症も伴っていた。上記の 9 名のうち、頻脈性不整脈に関連する有害事象又は神経筋の有害事象を伴っていた被験者はいなかった。治験 112 日目に Grade 2 の低マグネシウム血症を発現した 1 名（被験者番号 *d-044 ）は、QT 延長の有害事象を 2 件発現していたが、1 件は治験 1 日目に発現し、同日に回復し、もう 1 件は治験 85 日目に発現し、治験 91 日目に回復しており、低マグネシウム血症に随伴する事象ではなかった。
- CSLI コホート：Grade 2 又は 3 のマグネシウム減少を発現した被験者 4 名のうち、1 名では、治験 85 日目から低マグネシウム血症が持続しており、Grade 2 のカルシム低値を伴っていた。この被験者は Grade 2 の低アルブミン血症も伴っており、これが低カルシウム血症（非イオン化）に寄与した可能性が考えられる。上記の 4 名のうち、1 名は筋痙攣（Grade 1）を伴っていた。頻脈性不整脈に関連する有害事象を伴っていた被験者はいなかった。
- 2 剤群：Grade 2 のマグネシウム減少を発現した被験者 3 名のうち、1 名は低カルシウム血症を伴っていた。神経筋の有害事象又は頻脈性不整脈に関連する有害事象を伴っていた被験者はいなかった。

(4) ヘモグロビン減少：3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

ヘモグロビン減少は、ARRAY-818-302 試験の 3 投与群すべてで最も多く認められた新規又はベースライン後に悪化した血液学的異常（3 剤群：56.3%、2 剤群：32.4%、対照群：44.0%）であり、Grade 3 又は 4 のヘモグロビン減少を発現した被験者は、3 剤群で 24 名（10.8%）、2 剤群で 9 名（4.2%）、対照群で 8 名（4.1%）であった。

ヘモグロビン減少の解析結果は 2.7.4.3.3 に示した。

(5) アルブミン減少：3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

アルブミン減少は、ARRAY-818-302 試験で比較的よくみられた新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的異常（3 剤群：39.6%、2 剤群：16.2%、対照群：23.3%）であり、3 剤群で最も発現頻度が高かった。Grade 3 又は 4 のアルブミン減少は 3 剤群の 3 名（1.4%）にみられ、2 剤群及び対照群では認められなかった。

アルブミン減少の解析結果は 2.7.4.3.4 に示した。

(6) CK 増加：3 剤併用投与に限定される薬物有害反応

可逆的な血中 CK 増加は、ビニメチニブを含む MEK 阻害剤の投与に関連して頻繁にみられる臨床検査所見であり、筋症状又は横紋筋融解症との関連が疑われる。

CK 増加は 3 剤群で比較的よくみられた新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的異常（3 剤群：23.4%、2 剤群：2.8%、対照群：6.7%）であり、Grade 3 又は 4 の CK 増加は 3 剤群の 6 名（2.7%）にみられ、2 剤群及び対照群では認められなかった。

CK 増加の解析結果は 2.7.4.3.4 に示した。

5) 薬物有害反応に含まれない 3 剤併用投与又は 2 剤併用投与のその他の安全性検討事項

3 剤併用投与又は 2 剤併用投与の薬物有害反応の基準を満たさないその他の有害事象又は臨床検査値異常を本項に記載した。

ARRAY-818-302 試験の Safety Set で 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の薬物有害反応に含まれなかったその他の安全性検討事項を要約した表（2.7.4.2.1.65）の根拠となる表）を以下に示した。

- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.1］安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.2］いずれかの治験薬の投与中止に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.3］エンコラフェニブの投与中止に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.4］ビニメチニブの投与中止に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.5］セツキシマブの投与中止に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.6］すべての治験薬の投与中止に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.7］いずれかの治験薬の休薬に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.8］エンコラフェニブの休薬に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.9］ビニメチニブの休薬に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度

- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.10］セツキシマブの休薬に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.11］いずれかの治験薬の減量に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.12］エンコラフェニブの減量に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.13］ビニメチニブの減量に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.14］セツキシマブの減量に至った安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.15］曝露期間で調整した安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別罹患率
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.16］重篤な安全性検討事項のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度
- ［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-3.17］カテゴリー、Grade 別安全性検討事項の初回発現までの期間

Safety Set で安全性検討事項が認められた被験者の一覧は［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-2.1］に示した。選択した安全性検討事項の MedDRA 用語は［5.3.5.3-1 Listing 2.7.4-4.2］に示した。

（1） 腸穿孔

トラメチニブ＋ダブラフェニブの併用投与を受けた転移性悪性黒色腫の患者では、腸炎から穿孔に至る例が報告されている。CRC の患者では疾患進行による腸管穿孔のリスクが高く、薬剤による腫瘍縮小効果が原因で出血に至るリスクもある。そこで、治験薬による腸管穿孔の発現を評価した。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで、曝露期間で調整した腸管穿孔の罹患率は、3 剤群で 0.51、2 剤群で 0.32、対照群で 0.52 であった。腸穿孔のカテゴリーの重篤な有害事象を発現した被験者は、3 剤群で 5 名（2.3%）、2 剤群で 2 名（0.9%）、CSLI コホートで 1 名（2.7%）であった。加えて 2 剤群では 1 名（被験者番号 *d-071 ）に Grade 4 の非重篤な事象が発現し、すべての治験薬の投与中止に至った。一方、対照群で腸管穿孔の重篤な有害事象を発現した被験者は 2 名（1.0%）であった。

- 3 剤群：腸管穿孔の重篤な有害事象を発現した被験者は 5 名（被験者番号 *d-003 、*d-050 、 *d-072 、 *d-001 、 *d-073 ）であり、1 名を除いてすべての被験者

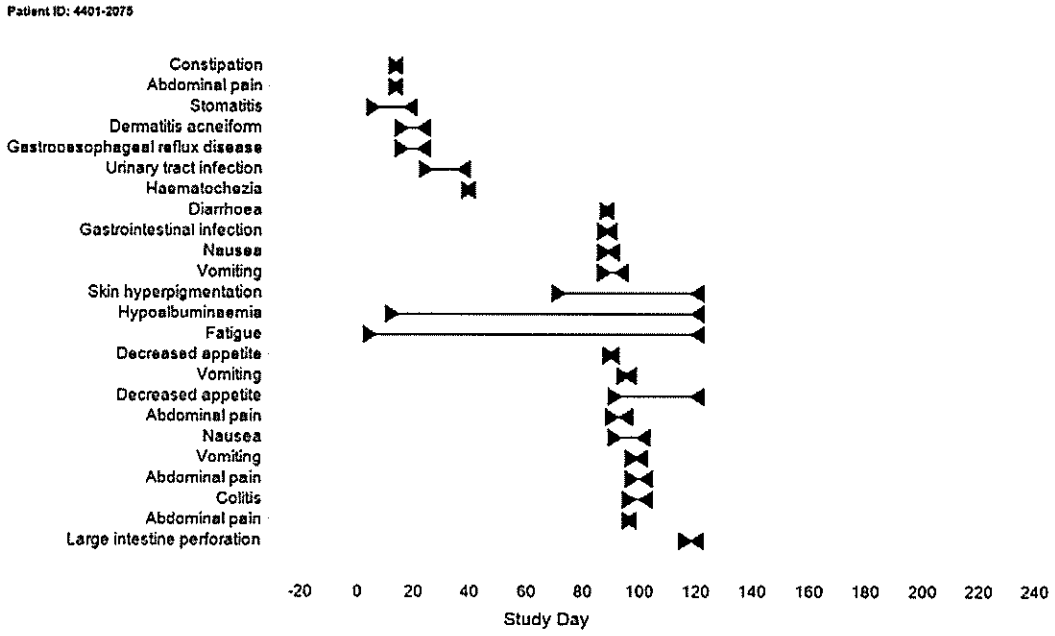
がベースライン時に直腸又は腹膜／大網に標的又は非標的病変を有していた。腸管穿孔の発現時期は治験16～116日目であった。5名のうち、2名（被験者番号　*d-003　、　*d-072　）にはベバシズマブの使用歴があり、最終投与日は腸管穿孔の発現前60日以内であった。腸管穿孔のGradeは、Grade 3が3名、Grade 5が2名であり、1名を除いてすべての事象で治験薬との因果関係が否定された。Grade 3の腸管穿孔はいずれも回復し、2名（被験者番号　*d-050　、　*d-073　）は外科手術により回復に至った。腸管穿孔により2名が治験薬を休薬した。2名［被験者番号　*d-001　（簡潔な叙述を以下に示した）、　*d-003　］が投与を中止し、死亡に至った。死亡した被験者のうち、1名（被験者番号　*d-003　）は、消化管穿孔により治験薬の投与を中止してから3日後（治験44日目）に死亡した。

・ 被験者番号　*d-001　：本被験者は7[redacted]歳の女性であり、ベースライン時に直腸、骨盤及び肺に病変を有していた。治験83日目、実施医療機関の医師判定及びBICR判定により部分奏効（PR）と報告された。実施医療機関の評価では、ベースライン時と比較して治験 83 日目に、2 箇所の標的病変で大幅な縮小がみられた（直腸：61 mm から 17 mm に縮小、骨盤：120 mm から 37 mm に縮小）。治験 96 日目、Grade 3 の大腸炎が発現し、発現中に治験薬の休薬が行われた。大腸炎の発現前には、悪心、嘔吐及び腹痛が発現していた。被験者の判断によりエンコラフェニブの投与が中止され、最終投与日は治験 96 日目であった。その後、ビニメチニブ及びセツキシマブの投与も中止された。治験 116 日目、腹痛が発現し、救急外来を受診した。被験者は穿孔に対する外科的処置を拒否し、治験 120 日目に同事象により死亡した。直腸又は骨盤での顕著な腫瘍縮小とこの直腸穿孔に関連があったかどうかは不明である。大腸炎に関連する症状（悪心、嘔吐及び腹痛）は、穿孔と診断される前の治験 102 日目の退院時に回復していたことから（図 2.7.4.2.1-1）、この穿孔と大腸炎の因果関係は否定される。別の死因としては基礎疾患が考えられる。CTでは、穿孔が直腸の病変の退縮に関連していた可能性を示唆するエビデンスが得られている。この現象はトラメチニブに関する文献でも報告されている[14]。

・ 2剤群：腸管穿孔の重篤な有害事象を発現した被験者は2名（被験者番号　*d-074　、　*d-013　）であり、いずれの被験者もベースライン時に直腸又は腹膜／大網に標的又は非標的病変を有していた。腸管穿孔の発現日はそれぞれ治験52日目及び258日目であった。1名（被験者番号　*d-074　）にはベバシズマブの使用歴があり、最終投与日は腸管穿孔が発現する60日超前であった。腸管穿孔のGradeはそれぞれGrade 4及び5であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。1名（被験者番号　*d-074　）では結腸切除後に回復し、治験薬の投与が継続された。もう 1 名（被験者番号 *d-013

）は、腸管穿孔に随伴した疾患進行により、すべての治験薬の投与を中止し、死亡に至った。

図 2.7.4.2.1-1 ARRAY-818-302 試験：被験者番号 *d-001 （3 剤群）の有害事象プロファイル



（2） 腎不全／腎炎

腎不全

腎不全に関連する事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 9.0%、2 剤群で 1.9%、対照群で 1.0%、CSLI コホートで 8.1%であった。3 剤群では、65%の事象が Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の事象を発現した被験者の割合は 3.2%であった。Grade 3 又は 4 の事象を発現した被験者について臨床的に精査した（表 2.7.4.2-55）。3 剤群、2 剤群及び CSLI コホートで発現した Grade 3 又は 4 の腎不全関連の事象の 53.8%が、下痢や経口摂取低下による脱水などの腎前性因子に起因するものであり、一部の被験者では敗血症性ショックに起因していた。その他の被験者では、腎前性因子に加えて医学的腎臓病（高血圧や腎臓病などの腎症に関連する医学的症状）を伴っているか、腹部内の疾患進行による急性水腎症に起因する閉塞性尿路疾患が認められたため、多因子性の事象と考えられた。

*承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-55　3 剤群、2 剤群及び CSLI コホートで Grade 3 又は 4 の腎不全関連の事象を発現した被験者（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

ARRAY-818-302 Patient ID/ Age/Sex	PT/verbatim	Grade/ Onset	Pre-renal/ Renal/ Post renal or Multi factorial/ Concurrent factors	Dose Modification or Discontinuation/ Treatment Required or Relevant Concomitant Treatments	Duration of Event (Days)	Outcome
Triplet Arm						
*d-003 7[redacted]/F	急性腎障害/ 急性腎不全	Grade 3/ Day 43	Pre-renal: Day 37 dehydration (Grade 3) & Day 41 GI perforation (Grade 5)	Study drugs not modified/ IV fluids	Ongoing at time of death	Ongoing at time of death on Day 44 due to GI perforation
*d-075 7[redacted]/M	急性腎障害/ 急性腎不全	Grade 4/ Day 27	Pre-renal: hyperuricemia, decreased PO intake; per SAE CIOMS, renal consultant noted patient was "peripherally dry" on exam	BINI, ENCO and CETUX interrupted, with BINI and ENCO resumed at a reduced dose (CETUX was resumed at the same dose)/ IV fluids	5	Recovered
*d-076 [a] 5[redacted]/M	急性腎障害/ 急性腎障害	Grade 3/ Day 3	Pre-renal: Excessive ileostomy drainage + "Intense thirst," hyperuricemia	BINI interrupted and reduced/IV fluids + diuresis	3	Recovered
*d-077 7[redacted]/M	急性腎障害/ 慢性腎臓病の急性増悪	Grade 3/ Day 164	Multifactorial: Medical history of kidney disease + diarrhea & decreased PO intake	Study drugs not modified/ IV fluids	14	Recovered
*d-078 6[redacted]/F	腎不全/ 腎不全	Grade 3/ Day 172	Multifactorial: Acute pyelonephritis, septic shock + urinary tract obstruction requiring percutaneous nephrostomy	BINI, ENCO and CETUX interrupted, with all resumed at same dose	23	Recovered
*d-079 [a] 6[redacted]/M	急性腎障害/ 急性腎障害	Grade 3/ Day 46	Multifactorial: Bactrim for acute pyelonephritis + hyperglycemia & dehydration	BINI and ENCO interrupted, and then resumed at a reduced dose (no change to CETUX)/ IV fluids + prednisone	3	Recovered

*承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-55　3 剤群、2 剤群及び CSLI コホートで Grade 3 又は 4 の腎不全関連の事象を発現した被験者（ARRAY-818-302 試験）（続き 1）

解析対象集団：Safety Set

ARRAY-818-302 Patient ID/ Age/Sex	PT/verbatim	Grade/ Onset	Pre-renal/ Renal/ Post renal or Multi factorial/ Concurrent factors	Dose Modification or Discontinuation/ Treatment Required or Relevant Concomitant Treatments	Duration of Event (Days)	Outcome
*d-009 6[redacted]/F	急性腎障害/ 急性腎障害	Grade 4/ Day 102	Pre-renal: Concurrent with intestinal obstruction (Day 102) & decreased PO intake	Study drugs not modified/ Discharged to hospice	Ongoing at time of death	Ongoing at time of death on Day 115 due to intestinal obstruction
CSLI						
*d-080 6[redacted]/F	急性腎障害/ 急性腎機能不全	Grade 3/ Day 250	Pre-renal: Preceded by hypotension/ sepsis	Study drugs not modified/ IV fluids + Pip-Tazo for sepsis	5	Recovered
*d-081 [a] 6[redacted]/M	腎不全/ 腎機能不全	Grade 3/ Day 330	Multifactorial: Poor T2DM control + HTN AE + gastroenteritis + anemia	BINI and ENCO interrupted, and then resumed at same dose (no change to CETUX)/2 units packed RBC for anemia	3	Recovered
Doublet Arm						
*d-082 5[redacted]/M	急性腎障害/ 急性腎不全	Grade 3/ Day 20	Pre-renal: CT showed dilated small bowel indicative of intestinal obstruction. Sponsor assessed this as fluid accumulation in interstitial spaces	Not-applicable - all study drugs were discontinued on Day 2 due to infusion reaction/IV fluids	4	Recovered/ Resolved
*d-083 5[redacted]/F	急性腎障害/ 急性腎障害	Grade 3/ Day 144	Multifactorial: Dehydration+ chronic hydronephrosis	ENCO interrupted and CETUX discontinued/IV fluids	4	Recovered/ Resolved
*d-011 7[redacted]/M	急性腎障害/ 急性腎不全	Grade 3/ Day 8	Multifactorial: Medical history of AKI; developed acute hydronephrosis secondary to obstructive uropathy	ENCO interrupted then discontinued and CETUX interrupted and not resumed/ percutaneous nephrostomy + antibiotics	Ongoing at time of death	Ongoing at time of death on Day 18 due to aspiration

*承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2-55　3 剤群、2 剤群及び CSLI コホートで Grade 3 又は 4 の腎不全関連の事象を発現した被験者（ARRAY-818-302 試験）（続き 2）

解析対象集団：Safety Set

ARRAY-818-302 Patient ID/ Age/Sex	PT/verbatim	Grade/ Onset	Pre-renal/ Renal/ Post renal or Multi factorial/ Concurrent factors	Dose Modification or Discontinuation/ Treatment Required or Relevant Concomitant Treatments	Duration of Event (Days)	Outcome
*d-014 6[redacted]/M	急性腎障害/ 急性腎不全	Grade 4/ Day 4	Pre-renal: Septic shock /hypotension (Day 4) due to urosepsis	ENCO interrupted (no change to CETUX), and then never resumed due to death/IV fluids, antibiotics for sepsis and dialysis on Day 10	Ongoing at time of death	Ongoing at time of death on Day 33 due to cardio-respiratory arrest and disease progression

[a] Patients also had a reported AE of nephritis (either concurrently or subsequently) that is discussed in section below.

腎炎

腎不全関連の事象を発現した被験者のうち 3 名では腎炎関連の事象も発現しており、内訳は、腎炎 2 名（3 剤群及び CSLI コホートで各 1 名）、尿細管間質性腎炎 1 名（3 剤群）であった。3 剤群の 2 名は、入院先の腎臓内科を受診した後、腎生検を受け、治験依頼者側の腎臓内科専門家による評価も行われた。腎不全の状況下で発現した腎炎関連の事象について臨床的に評価した結果、これらの事象は医学的腎臓病や脱水などの交絡因子により説明されることが示された。

- 被験者番号　*d-076　（3 剤群）：治験依頼者側の腎臓内科専門家による評価の詳細な結果は［5.3.5.4-2］に示した。本被験者に発現した急性腎障害と治験薬との因果関係は否定され、体液量減少に起因する事象と判断された。腎炎に関しても治験薬との因果関係はありそうにないと判断された。この判定を支持する所見として、腎炎／腎機能低下は、輸液の静脈内投与後約 2 週間で回復していたことが挙げられる。腎炎は治験開始前から被験者が有していた既存の症状と思われるが、治験薬の影響を完全に排除することはできない。この腎炎は、複雑な症状を呈する腎不全の一面と考えられる。治験前に生検を実施していないため、治験参加以前に構造的な炎症性の変化がなかったと断定することは難しい。腎生検で検出された免疫グロブリン A（IgA）については、血尿の発現との関連が考えられる。IgA 腎症とがんの関連性を示唆する文献も公表されている[15]。
- 被験者番号　*d-079　（3 剤群）：治験依頼者側の腎臓内科専門家による評価の詳細な結果は［5.3.5.4-2］に示した。本被験者には、治験 43～48 日目に Bactrim（サ

*承認情報提供時に置き換え

ルファメソキサゾール／トリメトプリム合剤）が投与された。Bactrim 投与期間中、クレアチニン上昇がみられた。Bactrim に含まれるトリメトプリムがクレアチニンの尿細管分泌を阻害したと考えられる。このクレアチニン上昇は、尿素窒素の同程度の上昇を伴っていなかったため、腎機能そのものの変化を示すものではない。低用量での治験薬投与下でプレドニゾンに対する速やかな反応が認められ、良好な回復がみられたことから、むしろ Bactrim に関連する間質性腎炎がクレアチニン上昇の要因として示唆された。ただし、脱水及び高血糖症の影響を完全に排除することはできない。以上より、本被験者の急性腎障害及び尿細管間質性腎炎は、いくつかの重要な交絡因子の存在による事象であり、治験薬との因果関係はありそうにないと判断された。

- 被験者番号 *d-081 （CSLI コホート）：本被験者は高血圧、2 型糖尿病及び前立腺障害の随伴症状を有する 6[redacted] 歳の男性であり、治験 85 日目に Grade 1 の非重篤な腎炎を発現し、治験 98 日目に回復した。また、治験 330 日目に腎不全（renal failure：報告者の用語では renal insufficiency）の重篤な有害事象を発現し、治験 332 日目に回復した。ベースライン時のクレアチニン値は 67 μmol/L（基準範囲：40～119 μmol/L）と正常で、尿検査では尿蛋白が 1+であったが、尿潜血は認められなかった。ベースライン時及び治験期間を通じて血糖コントロール不良がみられたほか、治験期間中に高血圧の有害事象が複数回報告され、血圧の管理不良が示唆された。治験 57 及び 127 日目の尿検査で尿潜血が 2+となったが、この 2 日を除くと治験期間を通じて尿潜血はほぼ“negative”～“trace”の範囲であった。尿蛋白も治験期間を通じて“negative”～“trace”の範囲であった。治験 85 日目に発現した腎炎は、高血圧及び糖尿病による医学的腎臓病と考えられる。

（3） 尿路感染

CRC の切除及び管理は、長期的及び短期的に排尿機能に悪影響を及ぼすことが示されており、CRC の患者に高頻度で尿路感染をもたらす[16) 17)]。進行性 CRC に影響を及ぼすその他の因子としては、腫瘍浸潤による閉塞性尿路疾患を発現した患者に対し腎瘻造設又はウロストミーを実施する際の感染のリスクが挙げられる。ARRAY-818-302 試験では、尿路感染（PT では尿路感染、膀胱炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、膿尿、細菌性尿路感染、尿路性敗血症及び腎感染）が 3 剤群の 28 名（12.6%）、2 剤群の 17 名（7.9%）及び対照群の 7 名（3.6%）に発現した。CSLI コホートでは、8 名（21.6%）に尿路感染の事象が発現した。3 剤群、CSLI コホート及び 2 剤群で認められた尿路感染は、いずれも好中球減少症を伴っていなかっ

*承認情報提供時に置き換え

た。Grade 3 又は 4 の尿路感染を発現した被験者について臨床的に精査した結果を以下に示した。

- 3 剤群：Grade 3 又は 4 の尿路感染の事象が 4 名（1.8%）に発現した。1 名は Grade 3 の尿路感染並びに Grade 4 の尿路性敗血症及び腎盂腎炎を発現し、別の 1 名はクレブシエラ肺炎桿菌（2 型糖尿病患者でよくみられる尿路感染の原因菌）に起因する Grade 3 の細菌性尿路感染を発現した。この 2 名はいずれもリスク因子として治験期間中に高血糖症を有していた。残りの 2 名のうち、1 名は閉塞性尿路疾患を発現し、もう 1 名には尿路感染の明らかなリスク因子はなかった。後者の 1 名では、症状発現までの期間が長かった（治験 92 日目）が、抗生物質の投与開始後 2 日間で回復に至った。
- CSLI コホート：Grade 3 の尿路感染の事象が 5 名（13.5%）に発現した。このうち 4 名は閉塞性尿路疾患に関連する尿路感染を発現し、残りの 1 名は副腎機能不全のため免疫抑制療法（デキサメタゾン）を受けていた。1 名（データカットオフ日時点で水腎症が持続中）を除いてすべての被験者が抗生物質の投与後に回復した。
- 2 剤群：Grade 3 の尿路感染の事象が 5 名（2.3%）に発現した。このうち 2 名はリスク因子として閉塞性尿路疾患を有し、1 名は尿路結石症を発現し、1 名には高緊張性膀胱機能障害の既往歴があった。残りの 1 名には尿路感染の明らかなリスク因子はなかったが、尿路感染の発現時期が遅かった（治験 534 日目）。尿路感染の事象はいずれも抗生物質の投与後に回復した。

(4) 重度の皮膚有害反応

「重度の皮膚有害反応」と定義した事象は、BRAF 阻害剤の既知のクラスエフェクトであり、過去に安全性検討事項として特定されていたが、エンコラフェニブ＋ビニメチニブが投与された BRAF V600 変異を有する転移性悪性黒色腫被験者では認められなかった薬物有害反応である。

重度の皮膚有害反応は、ビニメチニブ単剤投与、エンコラフェニブ単剤投与、エンコラフェニブ＋ビニメチニブの併用投与、又はこれらの薬剤（単剤若しくは両方）と他の治験薬の併用投与を受けた被験者で報告されていることから、ARRAY-818-302 試験の注目すべき重度の有害事象に含めた（2.7.4.2.1.5 を参照）。

ARRAY-818-302 試験での重度の皮膚有害反応の検索には、SMQ の「重症皮膚副作用」を用いた。安全性検討事項として重度の皮膚有害反応を発現した被験者は、3 剤群で 3 名（1.4%）、2 剤群で 1 名（0.5%）、対照群で 1 名（0.5%）であった。いずれの事象も重症ではなく、重篤な有害事象として報告された事象もなかった。3 剤群で認められた事象の PT

別の内訳は、Grade 1 の全身性剥脱性皮膚炎 1 名、Grade 1 の多形紅斑 1 名及び Grade 2 の中毒性皮疹 1 名であった。2 剤群及び対照群で認められた事象はいずれも Grade 1 の全身性剥脱性皮膚炎（各 1 名）であった。このように、安全性検討事項としての重度の皮膚有害反応は、3 剤群での発現頻度（3 名）及び Grade が低かったため、3 剤併用投与の薬物有害反応の基準を満たさなかった。

(5) APTT 延長

ARRAY-818-302 試験で新規又はベースライン後に悪化した APTT 延長が認められた被験者の割合は、3 剤群で 16.2%、2 剤群で 12.0%、対照群で 6.7%、CSLI コホートで 24.3%であった。APTT 延長の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の APTT 延長を発現した被験者は、3 剤群で 4 名（1.8%）、2 剤群で 2 名（0.9%）、対照群で 1 名（0.5%）、CSLI コホートで 1 名（2.7%）であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.3.1］。

Grade 2 又は 3 の APTT 延長を発現した被験者について臨床的に精査した結果を以下に示した。

- 3 剤群：Grade 2 又は 3 の APTT 異常値が認められた被験者 9 名のうち、2 名は APTT 延長を単独で発現し、5 名はプロトロンビン時間の延長を伴っていた。この 5 名のうち、2 名は低分子ヘパリン製剤による血栓予防を実施中で、3 名は肝転移（被験者によってはアルブミン低値を伴う）を有していた。この 3 名のうち、2 名では肝転移以外に APTT 延長の明らかな理由が認められず、プロトロンビン時間は正常であった。
  - 1 名は数回の検査で APTT 延長が認められた。APTT 延長に加えて、Grade 1 の血尿（85 日間持続）が認められたが、1 日を除き持続期間中は APTT 延長を随伴していなかったため、APTT 延長に関連する事象ではないと考えられた。
  - 別の 1 名では、APTT 延長に関連する出血は報告されていない。

  3 剤群で抗凝固薬を使用していなかった被験者 7 名のうち、5 名では APTT 延長が自然回復し、医学的介入を必要としなかった。その他の 2 名では転帰は報告されなかった。
- CSLI コホート：Grade 2 又は 3 の APTT 異常値が認められた被験者 3 名のうち、2 名は APTT 延長を単独で発現し、1 名はプロトロンビン時間の延長を伴っていたが、その理由は明らかでない。この被験者で APTT 延長に関連する出血は発現しておらず、APTT を正常化するための医学的処置は必要とせずに自然回復した。
- 2 剤群：Grade 2 又は 3 の APTT 異常値が認められた被験者 9 名のうち、2 名は APTT 延長を単独で発現し、1 名は治験薬の投与開始前に APTT 延長を有しており、2 名は低分子ヘパリン製剤による血栓予防を実施中であった。残りの 4 名のうち、2 名が肝転移を

有しており（このうち1名は血小板数低値を伴っていた）、その他の2名ではAPTT異常値の原因は不明であった（このうち 1 名はプロトロンビン時間延長を伴っていた）。いずれの被験者でも出血は報告されておらず、APTT延長は自然回復し、医学的介入を必要としなかった。

明確な原因がないAPTT延長は入院患者の32%で認められることが文献で報告されている[18]。以上より、誘発因子がない場合、3 剤併用投与又は 2 剤併用投与が臨床的に意義のあるAPTT延長をもたらす可能性は低いと考えられた。

(6) トロポニン上昇

トロポニン I 上昇は原発性心筋虚血損傷の高感度マーカーであるが、心不全、高血圧（左室肥大の有無は問わない）、その他の心筋症、頻脈性不整脈、敗血症、腎機能障害などその他の原因によりトロポニンI上昇がみられる場合もある[19]。ARRAY-818-302試験で新規又はベースライン後に悪化したトロポニンI上昇が認められた被験者の割合は、3剤群で7.7%、2剤群で9.7%、対照群で3.1%、CSLIコホートで10.8%であった。トロポニンI上昇の大半は単発で発現し、Grade 1 であった。Grade 2 以上のトロポニン I 上昇は報告されなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.7.1］。心筋梗塞を伴う被験者はいなかった。

Grade 1 のトロポニンI上昇を発現した被験者について臨床的に精査した結果を以下に示した。

- 3剤群：トロポニンI上昇が認められた被験者17名のうち、13名はトロポニンI上昇を単発で発現した。残りの4名ではトロポニンIの持続的な上昇がみられた（2回以上の臨床検査で連続して異常値が検出された）。この4名のうち、3名には関連する既往歴があった。この3名のうち、1名は頻脈性不整脈及び慢性的な高血圧の既往歴を有していた。別の1名は高血圧及び心筋梗塞（2件の異なる事象）の既往歴を有していたほか、治験期間中に頻脈を伴っていた。残りの 1 名には高血圧の既往歴があり、治験期間中にLVEFが10%低下したが、LVEFの値は基準範囲内であった。トロポニンIの持続的な上昇がみられた残りの1名では、トロポニンI上昇の発現時に腎機能障害が報告されていた。
- CSLIコホート：トロポニンI上昇が認められた被験者4名のうち、3名はトロポニンI上昇を単発で発現した。残りの1名ではトロポニンIの持続的な上昇がみられ、発現時には心臓への酸素運搬量低下を示唆する呼吸困難がベースライン時から持続していた。

・ 2 剤群：トロポニン I 上昇が認められた被験者 21 名のうち、15 名はトロポニン I 上昇を単発で発現した。残りの 6 名には、大動脈弁硬化症、房室ブロック、冠動脈閉塞、高血圧、心房細動、狭心症又は LVEF 低下などの心血管疾患を示唆する既往歴があった。この 6 名のうち 2 名は他の症状を伴い、1 名は房室ブロック、もう 1 名は頻脈を随伴していた。

このように、急性冠動脈症候群に関連するトロポニン I 上昇を発現した被験者はいなかった。いずれの被験者でもトロポニン I の値は自然に正常化し、医学的処置は必要としなかった。

6) エンコラフェニブ及びビニメチニブに対する推奨される用量調節

(1) 用量調節に至った薬物有害反応

ARRAY-818-302 試験で、エンコラフェニブの休薬に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 36.5%、2 剤群で 18.1%であった。エンコラフェニブとの因果関係が否定できないと判定されたエンコラフェニブの休薬に至った 3 剤併用投与の主な薬物有害反応は、3 剤群で疲労 6.8%、悪心及び嘔吐が各 5.9%、2 剤群で嘔吐 4.2%、疲労及び悪心が各 3.7%並びに発熱 3.2%であった［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.9］。

エンコラフェニブの減量に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 13.5%、2 剤群で 7.4%であった。エンコラフェニブとの因果関係が否定できないと判定されたエンコラフェニブの減量に至った 3 剤併用投与の主な薬物有害反応は、3 剤群では疲労 2.7%及び悪心 2.3%であり、2 剤群で 2%超の被験者に発現した事象は疲労（2.3%）のみであった［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.13］。

エンコラフェニブの投与中止に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 3.2%、2 剤群で 1.4%であった。エンコラフェニブとの因果関係が否定できないと判定されたエンコラフェニブの投与中止に至った 3 剤併用投与の主な薬物有害反応は、3 剤群では悪心 1.4%であり、2 剤群では 2 名以上に発現した事象はなかった［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.4］。

ARRAY-818-302 試験で、ビニメチニブの休薬に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 38.7%であった。ビニメチニブとの因果関係が否定できないと判定されたビニメチニブの休薬に至った 3 剤併用投与の主な薬物有害反応は、下痢 15.8%、疲労 6.3%及び嘔吐 5.9%であった［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.10］。

ビニメチニブの減量に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 20.7%であった。ビニメチニブとの因果関係が否定できないと判定されたビニメチニ

ブの減量に至った 3 剤併用投与の主な薬物有害反応は、下痢 9.9%、疲労 3.2%、悪心 2.3%及び漿液性網膜症 2.3%であった［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.14］。

ビニメチニブの投与中止に至った 3 剤併用投与の薬物有害反応を発現した被験者の割合は、3 剤群で 4.1%であった。ビニメチニブとの因果関係が否定できないと判定されたビニメチニブの投与中止に至った 3 剤併用投与の主な薬物有害反応は、疲労 1.4%であった［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.5］。

(2) 用量調節の効果

ARRAY-818-302 試験の治験実施計画書の用量調節の規定は、局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）に基づいており、中程度の事象が発現した場合は当該事象に最も関連すると考えられるいず

れか一方の薬剤の用量調整を行い、より重度の事象が発現した場合は両薬剤の用量調整を行うことを推奨した。ARRAY-818-302 試験の治験実施計画書の用量調節の規定では、ビニメチニブに関連する毒性と考えられる有害事象（例：左室収縮機能障害、CK 上昇）の発現に対してはビニメチニブのみの用量調節を行い、エンコラフェニブに関連する毒性と考えられる有害事象（例：手掌・足底発赤知覚不全症候群）の発現に対してはエンコラフェニブのみの用量調節を行うことを推奨した。

ARRAY-818-302 試験で、特定の 3 剤併用投与の薬物有害反応カテゴリーに属する一部の PT 別有害事象について初回の用量調節（減量又は休薬）の効果を評価した結果、薬物有害反応の初回発現時に減量又は休薬が行われた場合、その 14 日以内に回復又は改善に至ったことが明らかになった［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-2.22］。エンコラフェニブ及びビニメチニブの推奨される用量調節に基づく、特定の 3 剤併用投与の薬物有害反応カテゴリーに対する初回の減量の成績を表 2.7.4.2-56 に、休薬の成績を表 2.7.4.2-57 に示した。最も多く認められた下痢に対しては、半数以上の被験者でビニメチニブのみの減量が行われ、大半の被験者でビニメチニブ及びエンコラフェニブ両方の休薬が行われた。

2 剤併用投与の薬物有害反応に対する初回の減量及び休薬の成績を［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-5.22］に要約した。

表 2.7.4.2-56　3 剤併用投与の薬物有害反応に対する初回の減量の成績（ARRAY-818-302 試験 3 剤群）

解析対象集団：Safety Set

ADR (Number of patients with ADR)	BINI reduced n	Patients with at least 1 dose reduction due to ADR: Only BINI reduced[a] n	Patients with at least 1 dose reduction due to ADR: ENCO reduced n	Patients with at least 1 dose reduction due to ADR: Only ENCO reduced[a] n	Patients with resolution or improvement of ADR within 14 days of 1st dose reduction for ADR: BINI n	Patients with resolution or improvement of ADR within 14 days of 1st dose reduction for ADR: ENCO n	Patients with same PT within 30 days of 1st reduction: BINI n	Patients with same PT within 30 days of 1st reduction: ENCO n
下痢[a] (137)	22	12	10	0	21	10	10	6
心筋症[b] (9)	3	3	0	0	3	0	0	0
発疹[c] (71)	1	0	1	0	0	0	0	0
漿液性網膜症[d] (27)	5	4	1	0	4	1	0	0

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; BINI = binimetinib; ENCO = encorafenib; PT = preferred term; RPED = retinal pigment epithelial detachment
[a] Includes reported PTs of diarrhea, frequent bowel movements.
[b] Includes reported PTs of ejection fraction decreased, ejection fraction.
[c] Includes reported PTs of rash, rash maculo-papular, rash macular, rash generalised, rash papular, rash erythematous, rash follicular.
[d] Includes reported PTs of retinal detachment, subretinal fluid, chorioretinopathy, detachment of retinal pigment epithelium, serous retinal detachment, cystoid macular oedema, maculopathy, retinal oedema, retinal thickening, macular detachment, macular oedema, retinal disorder, retinal pigment epitheliopathy, retinopathy
[e] Includes number of patients in which given agent (BINI or ENCO) was the only agent reduced in every instance of the event requiring a reduction.
Source: ISS Table 2.7.4-2.22; ISS Table 2.7.4-2.25; ISS Table 2.7.4-2.1

表 2.7.4.2-57　3 剤併用投与の薬物有害反応に対する初回の休薬の成績（ARRAY-818-302 試験 3 剤群）

解析対象集団：Safety Set

ADR (Number of patients with ADR)	BINI interrupted n	Patients with at least 1 dose interruption due to ADR: Only BINI interrupted[z] n	Patients with at least 1 dose interruption due to ADR: ENCO interrupted n	Patients with at least 1 dose interruption due to ADR: Only ENCO interrupted[z] n	Patients with resolution or improvement of ADR within 14 days of 1st dose interruption for ADR: BINI n	Patients with resolution or improvement of ADR within 14 days of 1st dose interruption for ADR: ENCO n	Patients with rechallenge: BINI n	Patients with rechallenge: ENCO n	Patients with same PT within 30 days of 1st rechallenge: BINI n	Patients with same PT within 30 days of 1st rechallenge: ENCO n
下痢[a](137)	35	8	29	2	32	27	29	22	15	10
心筋症[b](9)	3	2	1	0	3	1	3	1	0	0
発疹[c](71)	2	0	2	0	2	2	2	2	2	2
漿液性網膜症[d](27)	12	1	12	1	12	12	12	12	4	3
視力障害[e](29)	6	1	5	0	5	4	5	4	1	1
静脈血栓塞栓症[f](15)	3	0	3	0	3	3	3	3	0	0

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; BINI = binimetinib; ENCO = encorafenib; PT = preferred term; RPED = retinal pigment epithelial detachment

[a] Includes reported PTs of diarrhea, frequent bowel movements.

[b] Includes reported PTs of ejection fraction decreased, ejection fraction.

[c] Includes reported PTs of rash, rash maculo-papular, rash macular, rash generalised, rash papular, rash erythematous, rash follicular.

[d] Includes reported PTs of retinal detachment, subretinal fluid, chorioretinopathy, detachment of retinal pigment epithelium, serous retinal detachment, cystoid macular oedema, maculopathy, retinal oedema, retinal thickening, macular detachment, macular oedema, retinal disorder, retinal pigment epitheliopathy, retinopathy.

[e] Includes reported PTs of vision blurred, visual impairment, visual acuity reduced.

[f] Includes reported PTs of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, phlebitis, phlebitis deep, portal vein thrombosis, subclavian vein thrombosis, thrombophlebitis, venous thrombosis.

[z] Includes number of patients in which given agent (BINI or ENCO) was the only agent interrupted in every instance of the event requiring an interruption

Source: ISS Table 2.7.4-2.22; ISS Table 2.7.4-2.24; ISS Table 2.7.4-2.1

2.7.4.2.1.7 個別有害事象の文章による説明

各試験の安全性解析で示した被験者の叙述は、各試験の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査結果の概要

ARRAY-818-302 試験では、安全性モニタリングの一環として、治験実施計画書で規定した各時点で臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査及び妊娠検査：［5.3.5.1-1.1 Table 8］を参照）を実施した（［5.3.5.1-1.1 9.5.2.2］を参照）。臨床的に必要な場合又は実施医療機関の医師の判断で、追加の臨床検査を実施できることとした。血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査のために治験期間中に採取された血液検体及び尿検体はすべて中央検査機関により解析された。結果に時間的制約（被験者の安全性、治験薬の用量調節、スケジュールの変更など）がある場合は、実施医療機関での臨床検査結果も使用可能とし、治療の決定がなされた理由や有害事象が記録された理由が明確であれば、その臨床検査結果を記録することとした。

2.7.4.3.2 臨床検査結果の解析

臨床検査データの Grade の評価には NCI CTCAE ver. 4.03 を用いた。好塩基球やヘマトクリットなど、CTCAE で Grade 分類ができない臨床検査パラメータについては基準範囲を用いて結果を要約した。臨床検査データは、中央検査機関及び実施医療機関での結果を併合した。治験薬の投与開始日又はそれより前に最後に記録された測定値を各臨床検査値のベースライン値とした。

新規又はベースライン後に悪化（1 Grade 以上）した臨床検査値異常の Grade 別発現頻度を要約し、ベースライン値が欠測の場合は、該当する被験者のベースライン値を正常とみなした。ベースライン後に Grade が悪化した被験者を Grade 別に要約した。

さらに、ベースライン値が欠測ではない被験者、又はベースラインから 2 Grade 以上悪化した、若しくは Grade 3 以上となった被験者について、臨床的に重要な臨床検査値異常を要約した。

血液学的検査値、血液凝固検査値、尿検査値及び血液生化学的検査値の Grade の変動をシフトテーブルに要約し、ベースライン値とベースライン後の最悪値を比較した。シフトテーブルでは、ベースライン時又は治験期間中に欠測があった被験者の数も示した。

2.7.4.3.3 血液学的検査

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した新規又はベースライン後に悪化した血液学的検査値異常及び血液凝固検査値異常の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで 10%以上の被験者に認められた新規又はベースライン後に悪化した血液学的検査値異常及び血液凝固検査値異常は、3 剤群及び 2 剤群でヘモグロビン減少、APTT 延長及びリンパ球数減少、対照群でヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少であった。

2%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の新規又はベースライン後に悪化した血液学的検査値異常及び血液凝固検査値異常は、3 剤群及び 2 剤群でヘモグロビン減少及びリンパ球数減少、対照群でヘモグロビン減少、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少であった。

ベースラインから 2 Grade 以上悪化又は Grade 3 以上となった臨床的に重要な血液学的検査値及び血液凝固検査値の Grade の変動を表 2.7.4.3-2 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで 10%以上の被験者に認められた臨床的に重要な血液学的検査値及び血液凝固検査値の変動は、3 剤群でヘモグロビン減少、2 剤群でリンパ球数減少、対照群で好中球数減少、リンパ球数減少及び白血球数減少であった。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で認められた血液学的検査値の Grade の変動（ベースライン値 vs.ベースライン後の最悪値）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.3.1］に示した。CTCAE で Grade 分類ができない臨床検査パラメータについては基準範囲を用いて同様の解析を実施し、その結果を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.4.1］に示した。

ヘモグロビン

無作為化第Ⅲ相パートの 3 投与群すべてにおいて最も多く認められた新規又はベースライン後に悪化した血液学的検査値異常はヘモグロビン減少であった（3 剤群：56.3%、2 剤群：32.4%、対照群：44.0%、表 2.7.4.3-1）。

- 3 剤群：新規又はベースライン後に悪化したヘモグロビン減少が発現した 125 名の Grade の内訳は、Grade 1 が 33 名、Grade 2 が 68 名、Grade 3 が 24 名であり、Grade 4 の被験者はいなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.3.1］。

- 2剤群：新規又はベースライン後に悪化したヘモグロビン減少が発現した70名のGradeの内訳は、Grade 1が35名、Grade 2が26名、Grade 3が9名であり、Grade 4の被験者はいなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.3.1］。
- 対照群：新規又はベースライン後に悪化したヘモグロビン減少が発現した 85 名のGradeの内訳は、Grade 1が41名、Grade 2が36名、Grade 3が8名であり、Grade 4の被験者はいなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.3.1］。

PTで貧血の有害事象を発現した被験者の割合は、3剤群で36.0%、2剤群で16.2%、対照群で19.2%であった（表2.7.4.2-3）。PTでヘモグロビン減少を発現した被験者は全体で2名（3 剤群及び対照群で各 1 名）であり、3 剤群の 1 名では貧血の有害事象も報告された［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.3.1、12.4.1］。曝露期間で調整した 100 人月当たりの貧血の罹患率は、3 剤群で 10.49、2 剤群で 4.06、対照群で 11.02 であった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.45.1］。

対照群と比較して3剤群でGrade 3のヘモグロビン減少の臨床検査値に数値上の不均衡がみられたため、3剤群でGrade 3の臨床検査値異常が認められた被験者24名について臨床的に精査した。

- 24名のうち、18名は貧血により濃厚赤血球輸血を受けていた。白血球数減少又は血小板数減少を伴っていた被験者はいなかった。
- Grade 3の貧血のリスク因子に関して、15名では消化器系由来の潜在的な要因が考えられた。12 名は原発部位未切除の被験者又は腸転移を有する被験者であり、2 名は治験期間中に消化器出血の有害事象（直腸出血及びメレナ）を発現していた。
- その他の 2 名について、1 名（被験者番号　*d-084 ）は血尿（膀胱の移行上皮癌のGrade 2の重篤な有害事象）を発現しており、1名ではGrade 3のヘモグロビン減少について、ベースライン時のヘモグロビン低値又は出血に関連する事象との因果関係は認められなかった。

3剤群でGrade 3の貧血を発現した被験者37名［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.4］について臨床的に精査した結果、16名では中央検査機関又は実施医療機関の臨床検査に基づくGrade 3のヘモグロビン低値は記録されていなかった。この16名のうち、15名は濃厚赤血球輸血を受けていた。16名のうち10名ではGrade 3の貧血が報告されるより以前にヘモグロビン減少がみられた。その他の6名では1名を除いてすべての被験者が輸血を受けていた。以上より、

*承認情報提供時に置き換え

この 16 名でのリスク因子は、ヘモグロビン低値の被験者にみられるリスク因子に概ね一致することが示された。

表 2.7.4.3-1　新規又はベースライン後に悪化した血液学的検査値異常及び血液凝固検査値異常の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Laboratory Parameter	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
APTT (sec), Hyper	45 (17.4)	5 (1.9)	9 (24.3)	1 (2.7)	36 (16.2)	4 (1.8)	26 (12.0)	2 (0.9)	13 (6.7)	1 (0.5)
Hemoglobin (g/L), Hypo	149 (57.5)	26 (10.0)	24 (64.9)	2 (5.4)	125 (56.3)	24 (10.8)	70 (32.4)	9 (4.2)	85 (44.0)	8 (4.1)
Hemoglobin (g/L), Hyper	2 (0.8)	0	1 (2.7)	0	1 (0.5)	0	5 (2.3)	0	1 (0.5)	0
Prothrombin (INR Units), Hyper	21 (8.1)	2 (0.8)	6 (16.2)	0	15 (6.8)	2 (0.9)	10 (4.6)	0	18 (9.3)	2 (1.0)
Lymphocytes (10^9/L), Hypo	34 (13.1)	11 (4.2)	8 (21.6)	5 (13.5)	26 (11.7)	6 (2.7)	50 (23.1)	14 (6.5)	60 (31.1)	9 (4.7)
Lymphocytes (10^9/L), Hyper	12 (4.6)	0	1 (2.7)	0	11 (5.0)	0	2 (0.9)	0	3 (1.6)	0
Neutrophils (10^9/L), Hypo	18 (6.9)	1 (0.4)	3 (8.1)	0	15 (6.8)	1 (0.5)	12 (5.6)	1 (0.5)	82 (42.5)	30 (15.5)
Platelets (10^9/L), Hypo	14 (5.4)	0	3 (8.1)	0	11 (5.0)	0	16 (7.4)	2 (0.9)	13 (6.7)	2 (1.0)
Leukocytes (10^9/L), Hypo	14 (5.4)	0	4 (10.8)	0	10 (4.5)	0	16 (7.4)	3 (1.4)	85 (44.0)	18 (9.3)
Leukocytes (10^9/L), Hyper	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: APTT = activated partial thromboplastin time; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib; g = gram(s); INR = international normalized ratio; L = liter(s); sec = second(s)
Presented values represent new or worsening post-Baseline abnormalities per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-4.2

表 2.7.4.3-2 臨床的に重要な血液学的検査値及び血液凝固検査値の Grade の変動（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
Laboratory Parameter	ENCO+BINI + CETUX N = 259 n/m (%)	ENCO+BINI + CETUX N = 37 n/m (%)	ENCO+BINI + CETUX N = 222 n/m (%)	ENCO + CETUX N = 216 n/m (%)	CONTROL N = 193 n/m (%)
APTT (sec) Hyper	10/256 (3.9)	3/36 (8.3)	7/220 (3.2)	8/215 (3.7)	4/189 (2.1)
Hemoglobin (g/L) Hyper	0/259	0/37	0/220	0/213	0/190
Hemoglobin (g/L) Hypo	68/258 (26.4)	9/37 (24.3)	59/221 (26.7)	17/212 (8.0)	14/190 (7.4)
Leukocytes (10^9/L) Hyper	0/232	0/34	0/198	0/194	0/169
Leukocytes (10^9/L) Hypo	3/259 (1.2)	1/37 (2.7)	2/222 (0.9)	7/213 (3.3)	48/190 (25.3)
Lymphocytes (10^9/L) Hyper	12/259 (4.6)	1/37 (2.7)	11/222 (5.0)	2/213 (0.9)	3/190 (1.6)
Lymphocytes (10^9/L) Hypo	28/255 (11.0)	8/37 (21.6)	20/218 (9.2)	41/206 (19.9)	52/185 (28.1)
Neutrophils (10^9/L) Hypo	4/259 (1.5)	1/37 (2.7)	3/222 (1.4)	6/213 (2.8)	61/190 (32.1)
Platelets (10^9/L) Hypo	1/255 (0.4)	1/35 (2.9)	0/220	4/213 (1.9)	5/188 (2.7)
Prothrombin (INR Units) Hyper	2/256 (0.8)	0/36	2/220 (0.9)	0/215	2/189 (1.1)

Abbreviations: APTT = activated partial thromboplastin time; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib; g = gram(s); INR = international normalized ratio; L = liter(s); sec = second(s)
Note: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.
Clinically notable = worsening by at least 2 grades or to ≥ Grade 3.
n: number of patients who met the criteria at least once.
m: number of patients with non-missing values at Baseline or with any post-Baseline ≥ Grade 3.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-4.1

2.7.4.3.4 血液生化学的検査

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的検査値異常の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.3-3 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで20%以上の被験者に認められた新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的検査値異常は、3 剤群でクレアチニン増加、アルブミン減少、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加及び CK 増加、2 剤群でクレアチニン増加、対照群でクレアチニン増加、カリウム減少、ALP 増加、ALT 増加及びアルブミン減少であった。

2%以上の被験者に認められた Grade 3 又は 4 の新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的検査値異常は、3 剤群で ALP 増加、ビリルビン増加、カルシウム減少、CK 増加、クレアチニン増加、グルコース増加、カリウム減少及びナトリウム減少、2 剤群で ALP 増加、ビリルビン増加、クレアチニン増加、グルコース増加、カリウム減少及びカリウム増加、対照群で ALP 増加、ALT 増加、ビリルビン増加、カリウム減少及びナトリウム減少であった。

ベースラインから 2 Grade 以上悪化又は Grade 3 以上となった臨床的に重要な血液生化学的検査値の Grade の変動を表 2.7.4.3-4 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで10%以上の被験者に認められた臨床的に重要な血液生化学的検査値の変動は、3 剤群でアルブミン減少及びクレアチニン増加、2 剤群でグルコース増加であり、対照群では認められなかった。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で認められた血液生化学的検査値の Grade の変動（ベースライン値 vs.ベースライン後の最悪値）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.7.1］に示した。CTCAE で Grade 分類ができない臨床検査パラメータについては基準範囲を用いて同様の解析を実施し、その結果を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.8.1］に示した。

クレアチニン

無作為化第Ⅲ相パートの 3 投与群すべてにおいて最も多く認められた新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的検査値異常はクレアチニン増加であり（3 剤群：74.8%、2 剤群：50.5%、対照群：33.7%）、Grade 3 又は 4 のクレアチニン増加は、3 剤群の 10 名（4.5%）、2 剤群の 5 名（2.3%）及び対照群の 2 名（1.0%）に認められた（表 2.7.4.3-3）。

3 剤群及び 2 剤群で Grade 3 又は 4 のクレアチニン増加を発現した被験者について臨床的に精査した結果、60.0%の被験者で腎前性因子が示唆され、主に脱水による現象と考えられた。3 剤群で Grade 3 又は 4 のクレアチニン増加を発現した 10 名のうち、6 名では腎前性因子が主な原因であり、4 名は治験期間中に管理不良の高血圧又は糖尿病を有していた。2 剤群で Grade 3 又は 4 のクレアチニン増加を発現した 5 名のうち、3 名では腎前性因子が主な原因であり、1 名は管理不良の糖尿病及び高血圧を有しており、1 名は両側尿管への腫瘍浸潤による閉塞性尿路疾患を発現していた。腎不全関連の事象を発現した被験者については 2.7.4.2.1.65）（2）に記載した。

アルブミン

新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的検査値異常として、アルブミン減少も比較的よくみられた（3 剤群：39.6%、2 剤群：16.2%、対照群：23.3%、表 2.7.4.3-3）。アルブミンのベースライン値は大半の被験者で Grade 0 であった（3 剤群：93.7%、2 剤群：96.8%、対照群：94.8%）［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.7.1］。

3 剤併用投与を受けた CSLI コホート及び無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群で Grade 2 以上のアルブミン減少を発現した被験者（それぞれ 14 名及び 46 名）について臨床的に精査し、潜在的な要因を評価した［5.3.5.1-1.1 12.4.2］。被験者の大半（CSLI コホート：13/14 名、3 剤群：44/46 名）は、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐などの消化器系症状を先行して発現又は随伴していた。アルブミン減少がみられた被験者で、臨床的に意義のある蛋白尿（尿検査で

3+）が認められた被験者はいなかった。3 剤群の 2 名では、治験期間中に検出限界～2+の範囲で蛋白尿が認められた。

Grade 3 以上のアルブミン減少を発現した 3 剤群の 3 名では、ベースライン時に肝転移及び CRP 上昇が認められていた。この 3 名では、治験期間を通じて血液凝固パラメータ（APTT、プロトロンビン時間、プロトロンビン時間国際標準比）が基準範囲内であったが、このうちの 1 名では治験 1 日目に Grade 1 の APTT 延長が単発で認められた。この被験者は治験期間中に Grade 1 の ALT 増加及び AST 増加も発現していた。その他の 2 名では、ALT 及び AST は基準範囲内であり、Grade 3 のアルブミン減少は疾患進行の発現時に記録されていた。

表 2.7.4.3-3　新規又はベースライン後に悪化した血液生化学的検査値異常の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)		CSLI		Randomized Phase 3					
	ENCO + BINI + CETUX N = 259		ENCO + BINI + CETUX N = 37		ENCO + BINI + CETUX N = 222		ENCO + CETUX N = 216		CONTROL N = 193	
Laboratory Parameter	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Albumin (g/L), Hypo	110 (42.5)	5 (1.9)	22 (59.5)	2 (5.4)	88 (39.6)	3 (1.4)	35 (16.2)	0	45 (23.3)	0
ALP (IU/L), Hyper	61 (23.6)	9 (3.5)	12 (32.4)	3 (8.1)	49 (22.1)	6 (2.7)	37 (17.1)	9 (4.2)	51 (26.4)	12 (6.2)
ALT (IU/L), Hyper	66 (25.5)	7 (2.7)	15 (40.5)	3 (8.1)	51 (23.0)	4 (1.8)	36 (16.7)	0	50 (25.9)	5 (2.6)
AST (IU/L), Hyper	67 (25.9)	8 (3.1)	17 (45.9)	4 (10.8)	50 (22.5)	4 (1.8)	31 (14.4)	3 (1.4)	38 (19.7)	3 (1.6)
Bilirubin (µmol/L), Hyper	17 (6.6)	7 (2.7)	5 (13.5)	2 (5.4)	12 (5.4)	5 (2.3)	16 (7.4)	5 (2.3)	16 (8.3)	6 (3.1)
Calcium (mmol/L), Hypo	18 (6.9)	7 (2.7)	5 (13.5)	2 (5.4)	13 (5.9)	5 (2.3)	11 (5.1)	1 (0.5)	7 (3.6)	1 (0.5)
Calcium (mmol/L), Hyper	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)	0	0	0
Creatine Kinase (IU/L), Hyper	69 (26.6)	9 (3.5)	17 (45.9)	3 (8.1)	52 (23.4)	6 (2.7)	6 (2.8)	0	13 (6.7)	0
Creatinine (µmol/L), Hyper	199 (76.8)	13 (5.0)	33 (89.2)	3 (8.1)	166 (74.8)	10 (4.5)	109 (50.5)	5 (2.3)	65 (33.7)	2 (1.0)
Glucose (mmol/L), Hypo	20 (7.7)	0	5 (13.5)	0	15 (6.8)	0	9 (4.2)	0	9 (4.7)	0
Glucose (mmol/L), Hyper	10 (3.9)	10 (3.9)	3 (8.1)	3 (8.1)	7 (3.2)	7 (3.2)	12 (5.6)	12 (5.6)	3 (1.6)	3 (1.6)
Potassium (mmol/L), Hypo	35 (13.5)	9 (3.5)	7 (18.9)	4 (10.8)	28 (12.6)	5 (2.3)	26 (12.0)	6 (2.8)	56 (29.0)	9 (4.7)
Potassium (mmol/L), Hyper	25 (9.7)	3 (1.2)	3 (8.1)	0	22 (9.9)	3 (1.4)	16 (7.4)	6 (2.8)	8 (4.1)	0
Magnesium (mmol/L), Hypo	43 (16.6)	3 (1.2)	12 (32.4)	0	31 (14.0)	3 (1.4)	40 (18.5)	0	38 (19.7)	1 (0.5)
Magnesium (mmol/L), Hyper	15 (5.8)	0	5 (13.5)	0	10 (4.5)	0	6 (2.8)	1 (0.5)	5 (2.6)	2 (1.0)
Sodium (mmol/L), Hypo	34 (13.1)	12 (4.6)	9 (24.3)	3 (8.1)	25 (11.3)	9 (4.1)	22 (10.2)	4 (1.9)	22 (11.4)	4 (2.1)
Sodium (mmol/L), Hyper	21 (8.1)	0	2 (5.4)	0	19 (8.6)	0	13 (6.0)	0	9 (4.7)	1 (0.5)
Troponin I (µg/L), Hyper	21 (8.1)	0	4 (10.8)	0	17 (7.7)	0	21 (9.7)	0	6 (3.1)	0
Urate (µmol/L), Hyper	6 (2.3)	1 (0.4)	2 (5.4)	0	4 (1.8)	1 (0.5)	5 (2.3)	2 (0.9)	5 (2.6)	1 (0.5)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib g = gram(s); IU = international unit(s); L = liter(s); µg = microgram(s); µmol = micromole(s); mmol = millimole(s)
Presented values represent new or worsening post-Baseline abnormalities per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-4.6

表 2.7.4.3-4　臨床的に重要な血液生化学的検査値の Grade の変動（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

Laboratory Parameter	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled) ENCO+BINI + CETUX N = 259 n/m (%)	CSLI ENCO+BINI + CETUX N = 37 n/m (%)	Randomized Phase 3 ENCO+BINI + CETUX N = 222 n/m (%)	Randomized Phase 3 ENCO + CETUX N = 216 n/m (%)	Randomized Phase 3 CONTROL N = 193 n/m (%)
ALT (IU/L) Hyper	13/258 (5.0)	4/37 (10.8)	9/221 (4.1)	5/212 (2.4)	6/192 (3.1)
Albumin (g/L) Hypo	51/259 (19.7)	13/37 (35.1)	38/222 (17.1)	13/216 (6.0)	18/193 (9.3)
ALP (IU/L) Hyper	12/244 (4.9)	3/35 (8.6)	9/209 (4.3)	10/210 (4.8)	16/188 (8.5)
AST (IU/L) Hyper	9/258 (3.5)	4/37 (10.8)	5/221 (2.3)	5/210 (2.4)	6/191 (3.1)
Bilirubin (µmol/L) Hyper	11/258 (4.3)	3/37 (8.1)	8/221 (3.6)	12/214 (5.6)	11/193 (5.7)
Calcium (mmol/L) Hyper	1/258 (0.4)	0/37	1/221 (0.5)	0/215	0/193
Calcium (mmol/L) Hypo	14/257 (5.4)	5/37 (13.5)	9/220 (4.1)	6/215 (2.8)	4/193 (2.1)
Creatine Kinase (IU/L) Hyper	21/257 (8.2)	7/37 (18.9)	14/220 (6.4)	1/215 (0.5)	2/193 (1.0)
Creatinine (µmol/L) Hyper	47/259 (18.1)	11/37 (29.7)	36/222 (16.2)	8/216 (3.7)	6/193 (3.1)
Glucose (mmol/L) Hyper	10/129 (7.8)	3/19 (15.8)	7/110 (6.4)	12/109 (11.0)	3/99 (3.0)
Glucose (mmol/L) Hypo	3/259 (1.2)	0/37	3/222 (1.4)	0/215	1/193 (0.5)
Magnesium (mmol/L) Hyper	0/259	0/37	0/222	1/216 (0.5)	2/193 (1.0)
Magnesium (mmol/L) Hypo	13/259 (5.0)	4/37 (10.8)	9/222 (4.1)	2/216 (0.9)	6/193 (3.1)
Potassium (mmol/L) Hyper	12/258 (4.7)	2/37 (5.4)	10/221 (4.5)	8/216 (3.7)	5/193 (2.6)
Potassium (mmol/L) Hypo	9/259 (3.5)	4/37 (10.8)	5/222 (2.3)	6/216 (2.8)	9/193 (4.7)
Sodium (mmol/L) Hyper	0/259	0/37	0/222	1/216 (0.5)	2/193 (1.0)
Sodium (mmol/L) Hypo	12/256 (4.7)	3/37 (8.1)	9/219 (4.1)	4/209 (1.9)	4/192 (2.1)
Troponin I (µg/L) Hyper	0/259	0/37	0/222	0/216	0/193
Urate (µmol/L) Hyper	2/257 (0.8)	0/37	2/220 (0.9)	2/214 (0.9)	1/193 (0.5)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib; g = gram(s); IU = international unit(s); L = liter(s); µg = microgram(s); µmol = micromole(s); mmol = millimole(s)
Note: Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment.
Clinically notable = worsening by at least 2 grades or to ≥ Grade 3.
n: number of patients who met the criteria at least once.
m: number of patients with non-missing values at Baseline or with any post-Baseline ≥ Grade 3.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-4.5

2.7.4.3.4.1　　肝臓の安全性

肝毒性は、CMEK162X2201 試験でビニメチニブ 60 mg BID を投与した被験者に認められた 1 件の死亡に至った肝不全に基づき、注目すべき有害事象として特定した（eCTD[redacted]及び eCTD[redacted] の 5.3.5.3-1 3.4.1 を参照）。

肝機能検査値異常

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で認められた新規に発現した臨床的に重要な肝機能検査異常の発現頻度を表 2.7.4.3-5 に示した。この表では、at risk の被験者（ベースライン値が欠測ではなく、かつ異常値の定義に合致しない被験者）を対象とした。いずれの投与群及びコホートでも Hy's Law の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超かつ ALP が ULN の 2 倍未満）に該当する被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-5 新規に発現した臨床的に重要な肝機能検査異常の発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

Laboratory Parameter	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled) ENCO+BINI + CETUX N = 259 n/m (%)	CSLI ENCO+BINI + CETUX N = 37 n/m (%)	Randomized Phase 3 ENCO+BINI + CETUX N = 222 n/m (%)	Randomized Phase 3 ENCO + CETUX N = 216 n/m (%)	Randomized Phase 3 CONTROL N = 193 n/m (%)
ALT					
> 5 × ULN	7/254 (2.8)	3/37 (8.1)	4/217 (1.8)	0/211	5/186 (2.7)
AST					
> 5 × ULN	8/254 (3.1)	4/37 (10.8)	4/217 (1.8)	3/209 (1.4)	3/186 (1.6)
Total bilirubin (TBL)					
> 2 × ULN	8/253 (3.2)	3/37 (8.1)	5/216 (2.3)	8/214 (3.7)	8/188 (4.3)
ALP					
> 3 × ULN	14/223 (6.3)	2/32 (6.3)	12/191 (6.3)	18/196 (9.2)	25/176 (14.2)
ALT or AST (AT) and TBL					
AT > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	3/256 (1.2)	2/37 (5.4)	1/219 (0.5)	2/215 (0.9)	4/189 (2.1)
ALP and TBL					
ALP > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	3/255 (1.2)	2/37 (5.4)	1/218 (0.5)	4/214 (1.9)	5/189 (2.6)
ALT or AST and TBL and ALP					
AT > 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN [a]	0/256	0/37	0/219	0/216	0/189

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; AT = ALT or AST; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; TBL = total bilirubin; ULN = upper limit of normal
Newly occurring = patients not meeting criterion at Baseline and meeting criterion post-Baseline.
n: number of patients who meet the criteria at least once.
m: number of patients at risk, i.e., with non-missing values at Baseline, and with a Baseline value that does not already meet the abnormality.
N: Total number of patients in the treatment group in this analysis set.
[a] These parameters define the case-finding criteria for Hy's Law.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-4.13

肝不全

表 2.7.4.2-21 及び表 2.7.4.2-22 に示したように、注目すべき有害事象として、4 名［3 剤群：3 名（1.4%）、2 剤群：1 名（0.5%）に肝不全が発現した。報告された肝不全の PT 別内訳を以下に示した。

- Grade 5 の肝不全が 3 剤群の 3 名（被験者番号 *d-004 、 *d-006 、 *d-024 ）に発現した。3 名すべてにおいて、死亡時に疾患進行のエビデンスが認められた（2.7.4.2.1.2 を参照）。
- Grade 4 の肝性脳症が 2 剤群の 1 名（被験者番号 *d-014 ）に発現し、重篤な有害事象として報告された（簡潔な叙述は［5.3.5.1-1.1 12.3.2］の心肺停止の重篤な有害事象の項を参照）。

*承認情報提供時に置き換え

ARRAY-818-302 試験で報告された肝不全に起因する死亡 3 件（2.7.4.2.1.2 に記載）に加えて、他の臨床試験で重篤な有害事象として報告されたその他の肝不全関連事象（MedDRA ver. 21.0 HLT で「肝不全およびその関連疾患」）を特定するため、エンコラフェニブ及びビニメチニブの安全性データベースを包括的に検索した。その結果、過去申請時に特定・記載された肝不全の事象が 11 件検出された。過去申請時の 4-Month Safety Update 以降（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2019 年 2 月 11 日）に条件を変更して再検索した結果、新たな肝不全関連事象は検出されなかった。

2.7.4.3.5 特別な臨床検査値評価

2.7.4.3.5.1 CK、ミオパチー及び横紋筋融解症

可逆的な血中 CK 増加は、ビニメチニブを含む MEK 阻害剤の投与に関連して頻繁にみられる臨床検査所見であり、随伴する筋症状又は横紋筋融解症との関連が疑われる。このため、ビニメチニブの臨床開発プログラムに特有の臨床検査値評価として、CK 及びクレアチニンの測定を含め、CK 増加（治験実施計画書で定義）がみられた場合は、血液検体又は尿検体中の CK アイソザイム及びミオグロビンの測定も行った。

CK 及び筋症状

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で認められた CK の Grade の変動（ベースライン値 vs.ベースライン後の最悪値）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.14］に示した。

CK の最悪値が測定された日の 15 日前から 30 日後に認められたミオパチー及び横紋筋融解症のカテゴリーの注目すべき有害事象（2.7.4.2.1.5 を参照。筋酵素／蛋白質変化のカテゴリーの PT は含まない）として報告された症候性の筋肉関連の有害事象について投与群ごとに解析した［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.15］。無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群でベースライン後の CK の最悪値が Grade 1 以上であった被験者 56 名のうち、1 件以上の症候性の筋肉関連の有害事象が認められた被験者は 5 名（8.9%）であり、いずれも PT は筋肉痛（Grade 1 が 4 名、Grade 2 が 1 名）であった。

標準化 CK 及び標準化クレアチニンの scatter plot では、CK 増加とクレアチニンとの関係は認められなかった［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3-1.1］。

横紋筋融解症

横紋筋融解症は、筋壊死及び血流への筋肉細胞内成分の放出を特徴とする症候群である。横紋筋融解症は、利用可能なガイダンス文書[20)21)]に基づいて定義し、以下の基準を設けた。

・ CK が ULN の 50 倍超及び末梢組織の損傷の形跡（下記基準 3）が認められる

又は

・ 以下の 3 項目すべての基準に該当する

1. 筋肉症状
2. Grade 4 の CK 増加（ULN の 10 倍超）又は CK が 10000 IU/L 超
3. 末梢組織の損傷：血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍かつ ULN の 1.5 倍に増加（クレアチニン測定値が両基準を同時に満たし、CK 増加の発生から 15 日以内に認められる）又は入院／水分補給点滴による治療を必要とする状態

上記の定義に基づき判定した結果、CSLI コホートの 1 名［被験者番号 *d-067 （簡潔な叙述は 2.7.4.2.1.63） (7) を参照］で横紋筋融解症の重篤な有害事象が報告された。末梢組織の損傷のエビデンスはなく、水分補給点滴のために入院を必要としたことに基づき、実施医療機関の医師により診断が下された。

CK 増加（Grade 4 又は測定値が 10000 IU/L 超）及びクレアチニン増加（ベースライン値の 2 倍かつ ULN の 1.5 倍）が認められる被験者の臨床検査値（CK、クレアチニン、ミオグロビン）の一覧の作成を試みたが、これらの基準を満たす被験者はいなかった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.3.4-1.5］。

2.7.4.3.6 尿検査

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で発現した新規又はベースライン後に悪化した尿検査値異常の Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.10］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートの 3 投与群すべてで、新規又はベースライン後に悪化した尿蛋白増加が認められた（3 剤群：33.8%、2 剤群：29.2%、対照群：31.6%）。いずれの異常値も Grade 1 又は 2 であった。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で認められたベースライン時から 2 Grade 以上悪化又は Grade 3 以上となった臨床的に重要な尿検査値の Grade の変動を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.9］に要約した。無作為化第Ⅲ相パートで 5%以上の被験者に認められた臨床的に重要な尿検査値の変動［尿蛋白（増加）］はなかった。

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で認められた尿検査値の Grade の変動（ベースライン値 vs.ベースライン後の最悪値）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.11.1］に示した。CTCAE で Grade 分類ができない臨床検査パラメータについ

*承認情報提供時に置き換え

ては基準範囲を用いて同様の解析を実施し、その結果を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-4.12.1］に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

ARRAY-818-302 試験では、安全性モニタリングの一環として、治験実施計画書で規定した各時点でバイタルサイン（血圧、心拍数、体重及び体温）の測定を実施した。

2.7.4.4.1.1 バイタルサインのデータ解析

at risk の被験者（ベースライン値が欠測ではなく、かつ異常値の定義に合致しない被験者）を対象に、新規に発現した臨床的に重要なバイタルサインの異常を要約した。

高血圧の CTCAE Grade に基づいて血圧［収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）及びそれら両方］の Grade を判定し、その変動をシフトテーブルに要約し、ベースライン値とベースライン後の最悪値を比較した。シフトテーブルでは、ベースライン時又は治験期間中に欠測があった被験者の数も示した。

2.7.4.4.1.2 バイタルサインの結果

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団の at risk の被験者で新規に発現した臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現頻度を表 2.7.4.4-1 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで、10%以上の体重増加及び SBP の異常値（高血圧及び低血圧）が認められた被験者の割合は、3 剤群で最も高く、対照群で最も低かった。DBP の異常低値が認められた被験者の割合は、2 剤群で最も高く、対照群で最も低かった。

無作為化第Ⅲ相パートの 3 群間で、その他のバイタルサインについて臨床的に意義のある差は認められなかった。

血圧の変動

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団で認められた血圧の Grade の変動（ベースライン値 vs.ベースライン後の最悪値）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-6.2］に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで、ベースライン時の血圧（SBP 又は DBP の異常）の分布は 3 群間で類似しており、いずれの投与群でも Grade 1 の割合が最も高かった。

ベースライン後の血圧が欠測ではない被験者のうち、SBP 又は DBP がベースライン時から 1 Grade 以上悪化した被験者の割合は、3 剤群で 52.1%、2 剤群で 40.2%、対照群で 46.2%

であった。SBP 又は DBP がベースライン時から 2 Grade 以上悪化した被験者の割合は、3 剤群で 15.7%、2 剤群で 9.6%、対照群で 7.1%であった。

表 2.7.4.4-1　新規に発現した臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

		Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
		ENCO+BINI + CETUX N = 259	ENCO+BINI + CETUX N = 37	ENCO+BINI + CETUX N = 222	ENCO + CETUX N = 216	CONTROL N = 193
Vital Sign	Category	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Pulse Rate (bpm)	High	19/258 (7.4)	3/37 (8.1)	16/221 (7.2)	12/212 (5.7)	19/193 (9.8)
	Low	5/258 (1.9)	2/37 (5.4)	3/221 (1.4)	1/214 (0.5)	3/192 (1.6)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	High	23/251 (9.2)	6/37 (16.2)	17/214 (7.9)	9/209 (4.3)	3/188 (1.6)
	Low	32/257 (12.5)	5/36 (13.9)	27/221 (12.2)	19/215 (8.8)	9/192 (4.7)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	High	12/257 (4.7)	5/37 (13.5)	7/220 (3.2)	5/214 (2.3)	5/192 (2.6)
	Low	20/259 (7.7)	5/37 (13.5)	15/222 (6.8)	21/216 (9.7)	4/191 (2.1)
Weight (kg)	High	21/254 (8.3)	5/37 (13.5)	16/217 (7.4)	9/214 (4.2)	1/186 (0.5)
	Low	3/254 (1.2)	0/37	3/217 (1.4)	2/214 (0.9)	2/186 (1.1)
Body temperature (°C)	High	36/250 (14.4)	10/32 (31.3)	26/218 (11.9)	18/212 (8.5)	22/189 (11.6)
	Low	101/211 (47.9)	19/33 (57.6)	82/178 (46.1)	80/175 (45.7)	53/148 (35.8)

Abbreviations: bpm = beats per minute; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; DBP = diastolic blood pressure; ENCO = encorafenib; kg = kilogram(s); mmHg = millimeters of mercury; SBP = systolic blood pressure
Newly occurring = patients not meeting criterion at Baseline and meeting criterion post-Baseline.
n: number of patients who meet the criteria at least once.
m: number of patients at risk, i.e., with non-missing values at Baseline, and with a Baseline value that does not already meet the abnormality.
Notably abnormal vital signs:
Low/high SBP [mmHg]: ≤ 90 mmHg with decrease from Baseline of ≥ 20 mmHg / ≥ 160 mmHg with increase from Baseline of ≥ 20 mmHg
Low/high DBP [mmHg]: ≤ 50 mmHg with decrease from Baseline of ≥15 mmHg / ≥100 mmHg with increase from Baseline of ≥ 15 mmHg
Low/high Pulse rate [bpm]: ≤ 50 bpm with decrease from Baseline of ≥15 bpm / ≥ 120 bpm with increase from Baseline of ≥ 15 bpm
Low/high Weight [kg]: ≥ 20% decrease from Baseline / ≥ 10% increase from Baseline
Low/high Body temperature [°C]: ≤ 36°C/ ≥ 37.5°C
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-6.1

2.7.4.4.2　心電図

ARRAY-818-302 試験では、安全性モニタリングの一環として、スクリーニング時及び治験期間中に心電図検査を実施した。

2.7.4.4.2.1　心電図のデータ解析

at risk の被験者（ベースライン値が欠測ではなく、かつ異常値の定義に合致しない被験者）を対象に、新規に発現した臨床的に重要な心電図検査値の異常を要約した。ベースライン時からの増加量など、ベースライン時からの変化の解析は、ベースライン値を有するすべての被験者を対象とした。ベースライン値は、第 1 サイクルの 1 日目の投与前に得られた 3 回の測定値の平均とした。

2.7.4.4.2.2 心電図の結果

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート、CSLI コホート及び 3 剤併用投与集団の at risk の被験者で新規に発現した臨床的に重要な心電図検査値の発現頻度を表 2.7.4.4-2 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートで、at risk の被験者のうち QTcF が新たに 500 ms 超となった被験者の割合は、3 剤群で 0.5%、2 剤群で 3.2%、対照群で 1.2%であった。2 名［2 剤群の 1 名（被験者番号　*d-085 ）、対照群の 1 名（被験者番号　*d-086 ）］を除き、いずれの異常所見も 1 回の来院時にみられた単発の事象であり、発現時期にパターンは認められず、有害事象として報告されなかった。

ベースライン時から 30 ms 超及び 60 ms 超の QTcF 延長が認められた被験者の割合は、3 剤群でそれぞれ 21.8%及び 4.5%、2 剤群でそれぞれ 25.9%及び 8.8%、対照群でそれぞれ 11.2%及び 2.9%であった。

心拍数がベースライン時から 25%超減少し、絶対値が 50 bpm 未満となった被験者の割合は、無作為化第Ⅲ相パートのいずれの投与群でも 1.0%未満であった。心拍数がベースライン時から 25%超増加し、絶対値が 100 bpm 超となった被験者の割合は、3 剤群で 8.6%、2 剤群で 8.8%、対照群で 14.4%であった。

ARRAY-818-302 試験の全体で QTcF が新たに 500 ms 超となった被験者は 11 名（3 剤群：1 名、2 剤群：7 名、対照群：2 名、CSLI コホート：1 名）であった。このうち 2 名ではベースライン時から最大 30 ms 超 60 ms 以下の QTcF 延長がみられ、9 名では 60 ms 超の QTcF 延長がみられた［5.3.5.1-1.1 Listing 14.3.4-1.9］。この 11 名のうち、10 名では QT 延長に該当する有害事象が報告されておらず、1 名（対照群）では 500 ms 超の QTcF に関連する Grade 3 の心電図 QT 延長が認められた［5.3.5.1-1.1 12.5.1］。3 剤群、2 剤群及び CSLI コホートの 9 名のうち 8 名では、500 ms 超の QTcF が単発の事象として認められた。アミオダロンの投与を受けていた 1 名（被験者番号　*d-085 ）では、治験薬の投与期間中に 500 ms 超の QTcF が 2 回認められた。

3 剤群、2 剤群及び CSLI コホートで新たに 500 ms 超の QTcF が認められた被験者 9 名の叙述を［5.3.5.1-1.1 12.5.1］に示した。

*承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.4-2　新規に発現した臨床的に重要な心電図検査値の発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
	ENCO+BINI + CETUX N = 259	ENCO+BINI + CETUX N = 37	ENCO+BINI + CETUX N = 222	ENCO + CETUX N = 216	CONTROL N = 193
Category	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
QT (ms)					
New > 450	19/250 (7.6)	4/37 (10.8)	15/213 (7.0)	23/210 (11.0)	4/163 (2.5)
New > 480	4/254 (1.6)	1/37 (2.7)	3/217 (1.4)	6/216 (2.8)	2/170 (1.2)
New > 500	3/255 (1.2)	0/37	3/218 (1.4)	3/216 (1.4)	0/170
Increase from baseline > 30	110/257 (42.8)	22/37 (59.5)	88/220 (40.0)	82/216 (38.0)	29/170 (17.1)
Increase from baseline > 60	22/257 (8.6)	4/37 (10.8)	18/220 (8.2)	16/216 (7.4)	10/170 (5.9)
QTcF (ms)					
New > 450	39/248 (15.7)	5/37 (13.5)	34/211 (16.1)	45/196 (23.0)	17/162 (10.5)
New > 480	10/254 (3.9)	2/37 (5.4)	8/217 (3.7)	16/215 (7.4)	5/169 (3.0)
New > 500	2/256 (0.8)	1/37 (2.7)	1/219 (0.5)	7/216 (3.2)	2/169 (1.2)
Increase from baseline > 30	57/257 (22.2)	9/37 (24.3)	48/220 (21.8)	56/216 (25.9)	19/170 (11.2)
Increase from baseline > 60	11/257 (4.3)	1/37 (2.7)	10/220 (4.5)	19/216 (8.8)	5/170 (2.9)
Heart rate (bpm)					
Decrease from baseline > 25% and to a value < 50	2/252 (0.8)	1/37 (2.7)	1/215 (0.5)	1/215 (0.5)	0/169
Increase from baseline > 25% and to a value > 100	25/244 (10.2)	7/34 (20.6)	18/210 (8.6)	18/204 (8.8)	23/160 (14.4)

Abbreviations: bpm = beats per minute; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ECG = electrocardiogram; ENCO = encorafenib; ms = millisecond(s); QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula
Newly occurring = patients not meeting criterion at Baseline and meeting criterion post-Baseline.
New = newly occurring post-Baseline value.
n: number of patients who meet the criteria at least once.
m: number of patients at risk, i.e., with non-missing values at Baseline, and with a Baseline value that does not already meet the abnormality.
All scheduled and unscheduled visits are included.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-7.1

QTcF の補助解析

ARRAY-818-302 試験で eCRF に記録された心電図検査値は自動計測値であり、心臓専門医ではない実施医療機関の医師が評価を行った場合もあった。心電図の異常を有する被験者での自動計測値は常に信頼できるものではないため、ベースライン後に 500 ms 超の QTcF が認められた被験者の測定値について、QT 専門家による後ろ向き評価を行った。この評価のため、心電図の波形データ、自動計測値並びに既往歴、併存疾患及び使用治療薬を含む被験者の臨床データへのアクセスを QT 専門家に許容した［5.3.5.4-3］。

ARRAY-818-302 試験の CSLI コホート又は無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブが投与された 475 名（3 剤併用投与：259 名、2 剤併用投与：216 名）のうち、8 名から QTcF が 500 ms を超える 9 の波形データが得られた。この 8 名のうち 7 名では、自動計測値から算出された QTcF は 500 ms 超であったが、QT 専門家の評価では 500 ms 未満と判定された。この

7 名のうち 2 名では、データベースに記録された QTcF と波形データ上の数値が一致せず、データ入力ミスが示唆された。

QTcF が新たに 500 ms 超となった被験者 8 名のうち、1 名（被験者番号 *d-087 ）では、QTcF が実際に 500 ms 超であったことが QT 専門家により確認された。この被験者は 3 剤群に無作為化された被験者で、第 1 サイクルの 15 日目（投与前）に 500 ms 超の QTcF を示す波形データを 1 回有していた。心電図の波形データでは、新たに全部 ST 低下を伴う 2 相性 T 波がみられ、顕著な QTcF 延長（556 ms）が計測された。次の心電図検査の結果では、QTcF 延長が 2 時間 51 分以内に回復したことが示された。QTcF 延長に随伴する事象として、悪心、嘔吐及び重度の下痢の状況下での Grade 3 の低カリウム血症（血清カリウム濃度：2.5 mmol/L）及び腎前性腎不全が認められた。第 1 サイクルの 1 日目（投与約 3 時間後）及び第 1 サイクルの 15 日目から投与終了時（第 5 サイクル）までのすべての心電図検査で、QTcF は 500 ms 未満であった。これらの総合的なデータから、QT 専門家の判定では、第 1 サイクルの 15 日目に認められた 500 ms 超の QTcF についてエンコラフェニブとの因果関係は否定された。

以上より、ARRAY-818-302 試験の QTcF データを専門家が精査した結果、治験薬の投与と因果関係のある 500 ms 超の QTcF は確認されなかった。

2.7.4.4.3 その他の安全性評価

ビニメチニブ又はエンコラフェニブの臨床開発プログラムでの安全性評価として、左室機能の評価（2.7.4.4.3.1）、眼科的検査（2.7.4.4.3.2）及び皮膚科検査（2.7.4.4.3.3）を実施した。

2.7.4.4.3.1 MUGA スキャン／心エコー検査

左室機能不全は、ビニメチニブを含む MEK 阻害剤の既知のクラスエフェクトである。そこで、3 剤併用投与を受けた被験者（3 剤群及び CSLI コホート）を対象に、定期的な心電図検査に加えて、MUGA スキャン／心エコー検査を用いた左室機能のモニタリングを実施した。各被験者の左室機能のモニタリングについて、治験参加中はすべて同じ評価方法（経胸的心エコー検査又は MUGA スキャン）を用いるよう実施医療機関に指示した。2 剤群及び対照群に無作為化された被験者では投与期間中に定期的な MUGA スキャン／心エコー検査を実施しなかった。心筋症の薬物有害反応については 2.7.4.2.1.63） (4) に示した。

CTCAE Grade に基づくベースライン後の LVEF 最大低下

CTCAE Grade に基づくベースライン後の LVEF 最大低下の発現状況を表 2.7.4.4-3 に示した。

*承認情報提供時に置き換え

Grade 2 の LVEF 最大低下が認められた被験者は、3 剤群で 26 名（11.7%）、CSLI コホートで 9 名（24.3%）であった。

3 剤群で Grade 2 の LVEF 最大低下が認められた 26 名のうち、13 名ではベースライン後の LVEF の最低値は各実施医療機関の LLN 以上に相当する 50%～66%であり、ベースライン時からの変化量は-1%～-18%であった。ベースライン後に Grade 2 の LVEF 最大低下が認められ、LVEF が各実施医療機関の LLN 未満であった 6 名では、ベースライン後の LVEF の最低値は 43%～50%であり、ベースライン時からの変化量は-3%～-18%であった。LLN が報告されていない実施医療機関で登録された 7 名では、ベースライン後の LVEF の最低値は 48％～79.8％であり、ベースライン時からの変化量は-4％～-18％であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.3.4-1.8］。

CSLI コホートで Grade 2 の LVEF 最大低下が認められた 9 名のうち、7 名ではベースライン後の LVEF の最低値は各実施医療機関の LLN 以上に相当する 50%～64%であり、ベースライン時からの変化量は-10%～-15%であった。その他の 2 名では、ベースライン後に Grade 2 の LVEF 最大低下が 2 回以上認められ、LVEF が各実施医療機関の LLN 未満の 52%～57%であり、ベースライン時からの変化量は-10％～-15％であった［5.3.5.1-1.1 Listing 14.3.4-1.8］。

LVEF に基づく駆出率低下に関する有害事象の Grade について臨床的に精査した結果を 2.7.4.2.1.63）（4）に示した。

ARRAY-818-302 試験の Safety Set で、LVEF の異常（LVEF が 50%未満又はベースライン時からの低下量が 10%以上）の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線をすべての被験者及びイベントが発現した被験者について、それぞれ［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3-1.2］及び［5.3.5.1-1.1 Figure 14.3-1.3］に示した。イベントが発現した 3 剤群の被験者における LVEF の異常の発現までの期間の中央値は 1.45 カ月（95%CI：0.95、3.68）であった。

表 2.7.4.4-3 CTCAE Grade に基づくベースライン後の LVEF 最大低下の発現状況（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Randomized Phase 3 + CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Phase 3		
Worst Post-Baseline Value CTCAE grade	ENCO+BINI + CETUX N = 259 n (%)	ENCO+BINI + CETUX N = 37 n (%)	ENCO+BINI + CETUX N = 222 n (%)	ENCO + CETUX N = 216 n (%)	CONTROL N = 193 n (%)
Grade 0	196 (75.7)	26 (70.3)	170 (76.6)	4 (1.9)	1 (0.5)
Grade 2	35 (13.5)	9 (24.3)	26 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing [a]	28 (10.8)	2 (5.4)	26 (11.7)	212 (98.1)	192 (99.5)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ENCO = encorafenib; LVEF = left ventricular ejection fraction
[a] Patients randomized to the Doublet arm and the Control arm did not have required routine ECHO/MUGA scans while on treatment, and were categorized as "missing" when not performed.
Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study treatment. Patients were counted only for the worst grade observed post-Baseline. Percentage for worst post-Baseline value is based on N.
Grade 0: Non missing value below Grade 2.
Grade 2: LVEF between 40% and 50% or absolute reduction from Baseline ≥ 10% and < 20%.
Grade 3: LVEF between 20% and 39% or absolute reduction from Baseline ≥ 20%.
Grade 4: LVEF lower than 20%.
Source: ARRAY-818-302 CSR Table 14.3-8.2

ベースライン時からの LVEF の低下量が 10%以上かつ各実施医療機関の LLN 未満の基準に基づく LVEF 最大低下

CTCAE の Grade 2 には各実施医療機関の LLN 未満には相当しない安静時の駆出率が 50%以下の被験者や LVEF の著しい低下を必要とした被験者も含まれ、駆出率の 51%から 50%への低下も Grade 2 の事象と判定される。したがって、代替の基準として、「LVEF がベースライン時から 10%以上低下かつ各実施医療機関の LLN 未満」を設定した。3 剤群でベースライン後に CTCAE の基準で Grade 2 の LVEF 最大低下が認められた 26 名のうち、上記の基準を満たした被験者は 3 名のみであった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-8.3］。この 3 名について以下に示した。

- 被験者番号　*d-088　：投与終了時の心エコー検査で Grade 3 の非重篤な駆出率低下（CTCAE の Grade 2 の基準を満たす LVEF 低下）が認められ、追跡期間最終日の時点で転帰は持続中であった。本被験者は、駆出率低下とは関係のない重篤な有害事象（Grade 3 の脳血管発作）により治験薬の投与を中止した。
- 被験者番号　*d-089　：Grade 2 の LVEF 低下が 1 回発現し、Grade 2 の非重篤な有害事象として報告された。本事象は回復し、ビニメチニブの休薬及び減量後、再発することなく、治験薬の投与が継続された。

*承認情報提供時に置き換え

・ 被験者番号　*d-056　：複数回の非重篤な駆出率低下によりビニメチニブの休薬及び減量が行われた後、ビニメチニブの投与中止に至った。エンコラフェニブ及びセツキシマブの投与は継続された。

ARRAY-818-302 試験の Safety Set で認められた LVEF の Grade の変動（ベースライン値 vs. ベースライン後の最悪値）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-8.1］に示し、ベースライン時からの LVEF の変動のカテゴリー別の要約を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-8.3］に示した。

2.7.4.4.3.2　　眼科的検査

眼毒性はビニメチニブ単剤投与及びエンコラフェニブ＋ビニメチニブ併用投与に関連する毒性である。そこで、3 剤併用投与を受けた被験者（3 剤群及び CSLI コホート）を対象に、定期的な眼科的検査を実施した。2 剤群及び対照群に無作為化された被験者では、投与期間中に定期的な眼科的検査を実施しなかったが、2 剤群の被験者に対しては必要に応じて適切な時点及び投与終了時に実施することとした。

眼科的検査には、最高矯正視力検査、自動視野検査、細隙灯検査、眼圧及び散瞳眼底検査を含め、網膜の異常に注意しながら実施した。追加検査として、血管異常がない場合は光干渉断層撮影による黄斑検査を行い、血管異常がある場合は中心 30 度の視野の蛍光眼底血管造影検査を実施した。これらの検査で認められた臨床的に意義のあるベースライン後の結果を有害事象として報告することとした。

視力検査では、スネレン指標に基づく分数視力を logarithm of the minimum angle of resolution（logMAR）スコアに換算した。ARRAY-818-302 試験の Safety Set で認められた logMAR スコアの変動（ベースライン値 vs.ベースライン後の最悪値）を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3-9.1］に示した。logMAR スコアの 0.0 は分数視力の 20/20（フィート）に相当し、logMAR スコアが 0.1 増加するごとにスネレン指標が 1 段階上がる。したがって、logMAR スコアの 0.3 はスネレン指標に基づく分数視力の 20/40 に相当する。

logMAR スコアの 0.3 以上の悪化は 3 剤群の 7 名（3.2%）に認められた。この 7 名のうち、6 名は両眼とも視力が 20/25 以上に回復した。もう 1 名はデータカットオフ日より前の最終評価時点で治験薬の投与を継続しており、視力は左眼が 20/20、右眼が 20/40 であった。

2.7.4.4.3.3　　皮膚科検査

続発性皮膚悪性腫瘍は BRAF 阻害剤の既知のクラスエフェクトであり、エンコラフェニブの投与で認められている。そこで、3 剤併用投与を受けた被験者（3 剤群及び CSLI コホート）及び 2 剤併用投与を受けた被験者を対象に、ケラトアカントーマ又は扁平上皮癌が発現していないかをモニタリングするため、定期的な皮膚科検査（臨床的に必要な場合に皮膚科

専門医が実施）を行った。これらの検査で認められた臨床的に意義のあるベースライン後の結果を有害事象として報告することとした。対照群に無作為化された被験者では投与期間中に定期的な皮膚科検査を実施しなかった。

ARRAY-818-302 試験の 3 剤群及び 2 剤群で、皮膚関連の薬物有害反応が認められた被験者の割合を以下に示した。

- 皮膚扁平上皮癌：3 剤群で 0%、2 剤群で 1.4%（2.7.4.2.1.63）（8））
- 過角化：3 剤群で 0.5%、2 剤群で 3.7%（2.7.4.2.1.63）（9））
- 新規の原発性黒色腫：3 剤群で 0%、2 剤群で 1.4%（2.7.4.2.1.63）（10））
- メラノサイト性母斑：3 剤群で 0.5%、2 剤群で 14.4%（2.7.4.2.1.62）（3））
- 皮膚乳頭腫：3 剤群で 0%、2 剤群で 5.6%（2.7.4.2.1.63）（12））

これらの皮膚関連の事象はいずれも主に 2 剤群で認められ、ほとんどが 2 剤併用投与に限定される薬物有害反応であった。

SOC の「皮膚および皮下組織障害」に属するその他の比較的よくみられる薬物有害反応（発疹、皮膚乾燥、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群）については 2.7.4.2.1.62）（3）に記載した。皮膚色素過剰の薬物有害反応については 2.7.4.2.1.63）（11）に記載した。

エンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーで、皮膚非扁平上皮がん、皮膚扁平上皮がん及び黒色腫の有害事象は［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.52.1］に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 有害事象が報告された部分集団

年齢、人種、性別、原発部位の切除の有無、肝転移の有無及び前治療のレジメン数の部分集団ごとに有害事象を評価し、その結果を［5.3.5.1-1.1 Table 97］に示した。これらの部分集団での投与量データに基づく治験薬の曝露を 2.7.4.1.2.2 に要約した。

部分集団解析での有害事象に関する重要な結果を［5.3.5.1-1.1 12.3.4］に要約した。

年齢、人種及び性別の部分集団解析で認められた 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応の重要な結果は 2.7.4.2.1.62）（9）に要約した。

2.7.4.5.1.2 肝毒性が報告された部分集団

ARRAY-818-302 試験で新規に発現した臨床的に重要な肝機能検査異常（全体の結果は表 2.7.4.3-5 に示した）を、ベースライン時の肝転移の有無ごとに［5.3.5.3-1 Table 2.7.4-4.4］に要約し、肝転移あり＋AST 及び ALT が ULN の 3 倍未満の被験者、肝転移あり＋AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上の被験者、肝転移あり＋ベースライン時の AST 又は ALT がない被験者及び肝転移なしの被験者に分類した。肝転移の有無は、eCRF に記録された疾患特性及び腫瘍病変に基づいて判断した。

ARRAY-818-302 試験では、臨床的に重要な肝機能検査異常が認められた被験者が全体的に少なかったため、部分集団間の差を検出することができなかった。

2.7.4.5.1.3 腎機能障害

腎機能障害を有する患者へのエンコラフェニブ又はビニメチニブの投与については、既提出 CTD（eCTD[redacted]、eCTD[redacted]）に情報を記載している。本申請時点では、新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.1.4 肝機能障害

肝機能障害を有する患者へのエンコラフェニブ又はビニメチニブの投与については、既提出 CTD（eCTD[redacted]、eCTD[redacted]）に情報を記載している。本申請時点では、新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.2 外因性要因

エンコラフェニブ又はビニメチニブに関連する外因性要因については、既提出 CTD（eCTD[redacted]、eCTD[redacted]）に情報を記載している。本申請時点では、新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

エンコラフェニブ及びビニメチニブとセツキシマブの相互作用については、セツキシマブの併用投与がエンコラフェニブ及びビニメチニブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示されている。同様に、エンコラフェニブ及びビニメチニブもセツキシマブの薬物動態に影響を及ぼさないと思われる。詳細は［2.7.2 臨床薬理試験］に示した。

その他の薬物相互作用については、既提出 CTD（eCTD[redacted]、eCTD[redacted]）に情報を記載している。本申請時点では、薬物相互作用について新たな情報は得られてない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験において、ビニメチニブの胚に対する致死的影響がラット及びウサギで認められ、催奇形性がウサギで認められた。エンコラフェニブについては、高用量（曝露量）での胚に対する致死的異常及び骨格発達異常がラット及びウサギで認められた。ウサギでは、少量のエンコラフェニブが胎仔の血漿から検出されたため、エンコラフェニブの胎盤通過が確認された。ビニメチニブ、エンコラフェニブ又はそれぞれの主要代謝物がヒト又は動物の乳汁中に存在するかどうかは不明である。したがって、ARRAY-818-302 試験及び安全性評価に用いたその他の試験では妊娠および授乳中の患者は除外し、いずれの試験でも妊娠は認められなかった。

ARRAY-818-302 試験及び安全性評価に用いたその他の試験では、妊娠の可能性がある女性患者は各治験実施計画書の規定に従って効果的な避妊法を使用することとした。また、男性患者も各治験実施計画書の規定に従って適切な避妊手段を取ることとした。

「先天性、家族性および遺伝性障害」の SOC に分類される事象

ARRAY-818-302 試験で妊娠は認められなかったが、有害事象［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.2.1］を臨床的に精査した結果、本来は報告されるはずのない「先天性、家族性および遺伝性障害」の SOC に分類される事象が 3 名（3 剤群：1 名、2 剤群：2 名）で認められた。このうち 2 名で認められた事象は多軸性、すなわち 2 種類以上の SOC に関係付けられる。これら 2 つの事象は、正しい下層語を選択すると、事前にプライマリーSOC として「先天性、家族性および遺伝性障害」が割り当てられた高位の階層の用語に、自動的に分類されていた。これらの事象のプライマリーSOC は［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.2.1］に示されているが、PT はセカンダリーSOC で分類した方がより正確であると考えられる。その他の 1 名で認められた事象は、「先天性、家族性および遺伝性障害」以外の SOC に属する PT に読み替えられるべき事象であった。

以上より、ARRAY-818-302 試験の 3 名で認められた事象が、誤って「先天性、家族性および遺伝性障害」の SOC に分類されていた。

- 3 剤群の 1 名：PT で睫毛重生（報告者の用語で睫毛重生）が認められたが、セカンダリーSOC の「眼障害」への分類がより適切であった。
- 2 剤群の 1 名：PT で魚鱗癬（報告者の用語で魚鱗癬）が認められたが、セカンダリーSOC の「皮膚および皮下組織障害」への分類がより適切であった。

・ 2 剤群の 1 名：PT で疣贅状肢端角化症（報告者の用語で両部眼瞼の疣贅状肢端角化症）が認められたが、プライマリーSOC の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する PT に読み替えられるべき事象であった。

2.7.4.5.5 過量投与

ARRAY-818-302 試験では、PT で過量投与又は偶発的過量投与の有害事象が 7 名（3 剤群：4 名、2 剤群：1 名、CSLI コホート：2 名）に認められた［5.3.5.1-1.1 12.1.1］。これらの有害事象について投与量データとの関連を評価した結果、6 名（3 剤群：4 名、CSLI コホート：2 名）で治験薬の過量投与が認められ、1 名（2 剤群）でオピオイドの過量投与が認められた。

治験薬の過量投与が認められた 6 名のうち、5 名（3 剤群：4 名、CSLI コホート：1 名）ではエンコラフェニブの過量投与（1 日の総投与量が 450～600 mg の日が 1 回、又は少数の被験者では複数回）が認められ、1 名（CSLI コホート）ではビニメチニブの過量投与（30 mg BID に減量されている被験者で 1 日の総投与量が 90 mg の日が 1 回）が認められた。治験薬（エンコラフェニブ又はビニメチニブ）の過量投与の有害事象は、Grade が報告されていない 1 名を除いていずれも Grade 1 であり、いずれも重篤な有害事象ではなかった。

CLGX818X2103 試験及び安全性評価に用いたその他の試験では、過量投与の有害事象は認められなかった。

エンコラフェニブ又はビニメチニブに対する既知の解毒剤はない。エンコラフェニブもビニメチニブも蛋白結合率が高いため（それぞれ中程度及び高度）、両薬剤の過量投与に対する処置として血液透析は効果的ではないと考えられる。

エンコラフェニブ単剤投与、ビニメチニブ単剤投与及びエンコラフェニブ＋ビニメチニブの併用投与に関して、用量漸増試験での用量を超える投与について新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

乱用／依存の可能性に関して、本申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。エンコラフェニブ及びビニメチニブの抗腫瘍薬としての性質を考慮すると、乱用の可能性は極めて低いと考えられる。乱用を評価するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関して、本申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関して、本申請の裏付けとなる新たな情報は得られていない。自動車運転又は機械操作の能力に対するエンコラフェニブ及びビニメチニブの影響を評価するための臨床試験は実施していない。なお、ビニメチニブ及びエンコラフェニブは視力に影響を及ぼす可能性がある（2.7.4.4.3.2）。

2.7.4.6 市販後データ

エンコラフェニブ及びビニメチニブの市販後安全性情報を定期的ベネフィット・リスク評価報告［5.3.6-1、5.3.6-2］に基づいて以下に示した。

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

2.7.4.6.1.1 エンコラフェニブ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の臨床試験実施の認可を受けた日）以来、エンコラフェニブの臨床開発プログラムにおいて、1,584 名の患者にエンコラフェニブが単剤又は他の薬剤との併用で 1 回以上投与された。加えて、継続中の盲検臨床試験で 629 名に盲検治験薬が投与された。2018 年 6 月 27 日（最初の販売承認日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後曝露量は 284,790 患者日と推定され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積曝露量は 470,930 患者日と推定される。

2.7.4.6.1.2 ビニメチニブ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の臨床試験実施の認可を受けた日）以来、ビニメチニブの臨床開発プログラムにおいて、2,909 名の患者にビニメチニブが単剤又は他の薬剤との併用で 1 回以上投与された。加えて、継続中の盲検臨床試験で 629 名に盲検治験薬が投与された。2018 年 6 月 27 日（最初の販売承認日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後曝露量は 298,627 患者日と推定され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積曝露量は 480,921 患者日と推定される。

2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象

2.7.4.6.2.1 エンコラフェニブ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの調査期間データでは、エンコラフェニブの薬物有害反応（自発報告）が 1,439 件認められ、このうち 242 件（16.8%）が重篤な薬物有害反応であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積データでは、エンコラフェニブの薬物有害反応（自発報告）が809名に2,090件認められ、このうちの368件（17.6%）が重篤な薬物有害反応であった。最も多くみられた薬物有害反応は、悪心、下痢、嘔吐、発熱、疲労及び発疹であった。

市販後のエンコラフェニブの有害事象の発現頻度及び重症度は、累積データ及びエンコラフェニブの既知の安全性プロファイルと同様の傾向であり、新たな安全性上の懸念点は報告されていない。

2.7.4.6.2.2 ビニメチニブ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの調査期間データでは、ビニメチニブの薬物有害反応（自発報告）が1,443件認められ、このうち246件（17.0%）が重篤な薬物有害反応であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積データでは、ビニメチニブの薬物有害反応（自発報告）が813名に2,092件認められ、このうちの375件（17.9%）が重篤な薬物有害反応であった。最も多くみられた薬物有害反応は、悪心、下痢、嘔吐、発熱、疲労及び発疹であった。

市販後のビニメチニブの有害事象の発現頻度及び重症度は、累積データ及びビニメチニブの既知の安全性プロファイルと同様の傾向であり、新たな安全性上の懸念点は報告されていない。

2.7.4.7 日本人被験者での安全性の結果

2.7.4.7.1 ARRAY-818-302 試験

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安全性の結果について記載する。

2.7.4.7.1.1 治験薬の曝露

ARRAY-818-302試験の日本人被験者における2019年2月11日のデータカットオフ日時点での治験薬の曝露期間を表2.7.4.10-1に、用量強度及び相対用量強度を表2.7.4.10-2に示した。

日本人被験者における治験薬の曝露期間の中央値は、3剤群で7.9週、2剤群で11.6週、対照群で6.0週、JSLIコホートで35.1週であった。3剤群での相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが90.5%、ビニメチニブが68.5%、セツキシマブが88.4%であった。2剤群での相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが81.7%、セツキシマブが82.4%であった。JSLIコホートでの相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが63.6%、ビニメチニブが59.1%、セツキシマブが96.9%であった。

2.7.4.7.1.2 比較的よくみられる有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者で発現した 2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点での有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.10-5 に示した。

有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 100%（6/6 名）、対照群で 100%（11/11 名）、JSLI コホートで 100%（7/7 名）であった。

25%以上の日本人被験者に発現した有害事象は、3 剤群でざ瘡様皮膚炎 66.7%（2/3 名）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、貧血、便秘、悪心、倦怠感、過量投与、食欲減退、腫瘍疼痛及び血尿が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で倦怠感 83.3%（5/6 名）、悪心 50.0%（3/6 名）並びに便秘、下痢、食欲減退及び頭痛が各 33.3%（2/6 名）、対照群でざ瘡様皮膚炎 63.6%（7/11 名）、悪心 54.5%（6/11 名）、倦怠感 45.5%（5/11 名）、好中球数減少、白血球数減少、下痢、口内炎、食欲減退及び爪囲炎が各 36.4%（4/11 名）、血中アルカリホスファターゼ増加 27.3%（3/11 名）、JSLI コホートでざ瘡様皮膚炎 71.4%（5/7 名）、下痢及び発熱が各 57.1%（4/7 名）、皮膚乾燥、口内炎及び霧視が各 42.9%（3/7 名）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、そう痒症、貧血、悪心、大腸炎、嘔吐、食欲減退、低アルブミン血症、黄斑浮腫、爪囲炎及び浮動性めまいが各 28.6%（2/7 名）であった。

2.7.4.7.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者で発現した 2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.5.8］に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 100%（6/6 名）、対照群で 100%（11/11 名）、JSLI コホートで 100%（7/7 名）であった。

2.7.4.7.1.4 Grade 3 以上の有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者において、2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点での Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 33.3%（2/6 名）、対照群で 54.5%（6/11 名）、JSLI コホートで 57.1%（4/7 名）であった（表 2.7.4.10-5）。

日本人被験者に発現したGrade 3以上の有害事象は、3剤群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び貧血が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で血中クレアチニン増加、血小板数減少、貧血、発熱、脱水、皮膚感染及び肺塞栓症が各 16.7%（1/6 名）、対照群で好中球数減少 27.3%（3/11 名）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、ざ瘡、腸炎、胆管狭窄及び肝機能異常が各 9.1%（1/11 名）、JSLI コホートで血中クレアチニン増加 28.6%（2/7 名）並びに貧血、大腸穿孔、低アルブミン血症、水腎症、尿路感染及び高血圧が各 14.3%（1/7 名）であった。

2.7.4.7.1.5　　死亡

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者では、2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点において、投与期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.43.8］。

2.7.4.7.1.6　　その他の重篤な有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者における 2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点での重篤な有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.10-7 に示した。

重篤な有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 33.3%（1/3 名）、2 剤群で 16.7%（1/6 名）、対照群で 27.3%（3/11 名）、JSLI コホートで 42.9%（3/7 名）であった。

日本人被験者に発現した重篤な有害事象は、3 剤群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 33.3%（1/3 名）、2 剤群で皮膚感染、脱水及び肺塞栓症が各 16.7%（1/6 名）、対照群で腸炎、胆管狭窄及び肝機能異常が各 9.1%（1/11 名）、JSLI コホートで大腸炎、下痢、大腸穿孔及び水腎症が各 14.3%（1/7 名）であった。

2.7.4.7.1.7　　その他の重要な有害事象

1)　投与中止に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者では、2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点において、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.16.8］。

2)　休薬に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者で発現した 2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点でのいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.22.8］に示した。

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 66.7%（4/6 名）、対照群で 63.6%（7/11 名）、JSLI コホートで 85.7%（6/7 名）であった。

日本人被験者に発現したいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、3 剤群で倦怠感、過量投与、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び食欲減退が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で倦怠感及び食欲減退が各 33.3%（2/6 名）並びに発熱、血小板数減少、脱水、悪心及びインフルエンザが各 16.7%（1/6 名）、対照群で好中球数減少 18.2%（2/11 名）並びに疲労、下痢、腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、爪囲炎、ざ瘡及び発疹が各 9.1%（1/11 名）、JSLI コホートで発熱、血中クレアチニン増加、黄斑浮腫、大腸炎及び下痢が各 28.6%（2/7 名）並びに食欲減退、高血糖、低アルブミン血症、貧血、網膜血管瘤、網膜出血、大腸穿孔、悪心、ざ瘡様皮膚炎及び紅斑が各 14.3%（1/7 名）であった。

3)　減量に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者で発現した 2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点でのいずれかの治験薬の減量に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.30.8］に示した。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 33.3%（2/6 名）、対照群で 54.5%（6/11 名）、JSLI コホートで 42.9%（3/7 名）であった。

日本人被験者に発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、3 剤群で倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び食欲減退が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で食欲減退 33.3%（2/6 名）並びに倦怠感及び悪心が各 16.7%（1/6 名）、対照群で倦怠感 27.3%（3/11 名）並びに好中球数減少、食欲減退、下痢及びざ瘡が各 9.1%（1/11 名）、JSLI コホートで血中クレアチニン増加、食欲減退、黄斑浮腫、網膜血管瘤及びざ瘡様皮膚炎が各 14.3%（1/7 名）であった。

2.7.4.7.1.8　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群での安全性（日本人被験者 vs.非日本人被験者）

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-1 に示した。

3 剤群で非日本人被験者と比較して日本人被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトラン

スフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血尿、倦怠感、過量投与、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び腫瘍疼痛であった。

3 剤群の日本人被験者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び貧血が各 33.3%（1/3 名）であった（表 2.7.4.10-5）。このうち、エンコラフェニブ、ビニメチニブ又はセツキシマブとの因果関係が否定されなかった事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（同一被験者に Grade 4 の事象が 1 件及び Grade 2 の事象が 3 件発現）であり、転帰はいずれも回復と報告された［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.5.8］。

3 剤群の日本人被験者で認められた重篤な有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 33.3%（1/3 名）であり、転帰は回復と報告された［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.7.8、Listing 14.3.2-1.2］。

3 剤群の日本人被験者では、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.16.8］。

表 2.7.4.7-1　無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）
解析対象集団：Safety Set

	有害事象			
	日本人集団 N＝3		非日本人集団 N＝219	
PT	n	(%)	n	(%)
全体	2	(66.7)	215	(98.2)
ざ瘡様皮膚炎	2	(66.7)	106	(48.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	14	(6.4)
貧血	1	(33.3)	79	(36.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	12	(5.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(33.3)	19	(8.7)
血中クレアチニン増加	1	(33.3)	17	(7.8)
便秘	1	(33.3)	54	(24.7)
血尿	1	(33.3)	9	(4.1)
倦怠感	1	(33.3)	5	(2.3)
悪心	1	(33.3)	99	(45.2)
過量投与	1	(33.3)	3	(1.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(33.3)	27	(12.3)
腫瘍疼痛	1	(33.3)	2	(0.9)
食欲減退	1	(33.3)	62	(28.3)

MedDRA ver 21.0J、CTCAE ver 4.0
集計は治験薬投与開始日から治験薬最終投与後 30 日時点までに発現した有害事象を対象に行った。

2.7.4.7.1.9　無作為化第Ⅲ相パートの 2 剤群での安全性（日本人被験者 vs.非日本人被験者）

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの 2 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-2 に示した。

2 剤群で非日本人被験者と比較して日本人被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、倦怠感、悪心、便秘、頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、膀胱炎、脱水、発声障害、鼻出血、インフルエンザ、頚部痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血小板数減少、肺塞栓症、皮膚感染、皮膚潰瘍、白血球数減少及び挫傷であった。

2 剤群の日本人被験者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、血中クレアチニン増加、血小板数減少、貧血、発熱、脱水、皮膚感染及び肺塞栓症が各 16.7%（1/6 名）であった（表 2.7.4.10-5）。このうち、エンコラフェニブ又はセツキシマブとの因果関係が否定されなかった事象は発熱であり、転帰は回復と報告された［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.5.8］。

2 剤群の日本人被験者で認められた重篤な有害事象は、脱水、皮膚感染及び肺塞栓症が各 16.7%（1/6 名）（同一被験者に発現）であり、転帰はいずれも未回復と報告された［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.7.8、Listing 14.3.2-1.2］。

2 剤群の日本人被験者では、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.16.8］。

表 2.7.4.7-2 無作為化第III相パートの 2 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	有害事象			
	日本人集団 N＝6		非日本人集団 N＝210	
PT	n	(%)	n	(%)
全体	6	(100.0)	206	(98.1)
倦怠感	5	(83.3)	0	
悪心	3	(50.0)	71	(33.8)
便秘	2	(33.3)	31	(14.8)
下痢	2	(33.3)	70	(33.3)
頭痛	2	(33.3)	40	(19.0)
食欲減退	2	(33.3)	56	(26.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	11	(5.2)
貧血	1	(16.7)	34	(16.2)
関節痛	1	(16.7)	40	(19.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	7	(3.3)
血中クレアチニン増加	1	(16.7)	3	(1.4)
膀胱炎	1	(16.7)	0	
脱水	1	(16.7)	3	(1.4)
発声障害	1	(16.7)	10	(4.8)
鼻出血	1	(16.7)	14	(6.7)
インフルエンザ	1	(16.7)	7	(3.3)
メラノサイト性母斑	1	(16.7)	30	(14.3)
筋肉痛	1	(16.7)	28	(13.3)
頚部痛	1	(16.7)	0	
末梢性浮腫	1	(16.7)	17	(8.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(16.7)	8	(3.8)
血小板数減少	1	(16.7)	0	
肺塞栓症	1	(16.7)	2	(1.0)
発熱	1	(16.7)	34	(16.2)
斑状丘疹状皮疹	1	(16.7)	16	(7.6)
皮膚感染	1	(16.7)	2	(1.0)
皮膚潰瘍	1	(16.7)	1	(0.5)
嘔吐	1	(16.7)	45	(21.4)
白血球数減少	1	(16.7)	0	
挫傷	1	(16.7)	0	

MedDRA ver 21.0J、CTCAE ver 4.0
集計は治験薬投与開始日から治験薬最終投与後30日時点までに発現した有害事象を対象に行った。

2.7.4.7.1.10 安全性導入パートでの安全性（日本人被験者 vs.非日本人被験者）

ARRAY-818-302 試験安全性導入パートの日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-3 に示した。

安全性導入パートで非日本人被験者と比較して日本人被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、発熱、口内炎、霧視、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、大腸炎、低アルブミン血症、黄斑浮腫、爪囲炎、そう痒症、脱水、全身性剥脱性皮膚炎、鼻出血、紅斑、水腎症、高血糖、不眠症、大腸穿孔、食道潰瘍、過量投与、咽頭炎、網膜出血、漿液性網膜剥離及び網膜血管瘤であった。

安全性導入パートの日本人被験者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、血中クレアチニン増加 28.6%（2/7 名）並びに貧血、大腸穿孔、低アルブミン血症、水腎症、尿路感染及び高血圧が各 14.3%（1/7）名であった（表 2.7.4.10-5）。このうち、エンコラフェニブ、ビニメチニブ又はセツキシマブとの因果関係が否定されなかった事象は血中クレアチニン増加（2 名）であり、転帰はいずれも回復と報告された［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.5.8］。

安全性導入パートの日本人被験者で認められた重篤な有害事象は、大腸炎、下痢、大腸穿孔及び水腎症が各 14.3%（1/7）名であり、転帰は、軽快の水腎症を除き、いずれも回復と報告された［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.7.8、Listing 14.3.2-1.2］。

安全性導入パートの日本人被験者では、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1.1 Table 14.3.1-1.16.8］。

表 2.7.4.7-3　安全性導入パートの日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Safety Set

	有害事象			
	日本人集団 N＝7		非日本人集団 N＝30	
PT	n	(%)	n	(%)
全体	7	(100.0)	30	(100.0)
ざ瘡様皮膚炎	5	(71.4)	20	(66.7)
下痢	4	(57.1)	24	(80.0)
発熱	4	(57.1)	11	(36.7)
皮膚乾燥	3	(42.9)	16	(53.3)
口内炎	3	(42.9)	3	(10.0)
霧視	3	(42.9)	9	(30.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	4	(13.3)
貧血	2	(28.6)	14	(46.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(28.6)	11	(36.7)
血中クレアチニン増加	2	(28.6)	9	(30.0)
大腸炎	2	(28.6)	0	
浮動性めまい	2	(28.6)	6	(20.0)
低アルブミン血症	2	(28.6)	2	(6.7)
黄斑浮腫	2	(28.6)	1	(3.3)
悪心	2	(28.6)	20	(66.7)
爪囲炎	2	(28.6)	4	(13.3)
そう痒症	2	(28.6)	1	(3.3)
嘔吐	2	(28.6)	16	(53.3)
食欲減退	2	(28.6)	12	(40.0)
腹痛	1	(14.3)	13	(43.3)
関節痛	1	(14.3)	8	(26.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.3)	6	(20.0)
背部痛	1	(14.3)	7	(23.3)
便秘	1	(14.3)	13	(43.3)
脱水	1	(14.3)	1	(3.3)
全身性剥脱性皮膚炎	1	(14.3)	0	
味覚異常	1	(14.3)	5	(16.7)
消化不良	1	(14.3)	3	(10.0)
鼻出血	1	(14.3)	0	
紅斑	1	(14.3)	1	(3.3)
水腎症	1	(14.3)	0	
高血糖	1	(14.3)	0	
高血圧	1	(14.3)	3	(10.0)
低マグネシウム血症	1	(14.3)	5	(16.7)
不眠症	1	(14.3)	1	(3.3)
大腸穿孔	1	(14.3)	0	
上咽頭炎	1	(14.3)	2	(6.7)
食道潰瘍	1	(14.3)	0	
過量投与	1	(14.3)	0	
咽頭炎	1	(14.3)	0	
網膜出血	1	(14.3)	0	
漿液性網膜剥離	1	(14.3)	0	
腫瘍疼痛	1	(14.3)	3	(10.0)
尿路感染	1	(14.3)	6	(20.0)
硝子体浮遊物	1	(14.3)	3	(10.0)
網膜血管瘤	1	(14.3)	0	

MedDRA ver 21.0J、CTCAE ver 4.0
集計は治験薬投与開始日から治験薬最終投与後30日時点までに発現した有害事象を対象に行った。

2.7.4.7.2 CLGX818X2103 試験

2.7.4.7.2.1 第Ⅱ相パートの 2 剤群での安全性（日本人被験者 vs.非日本人被験者）

CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パートの 2 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-4 に示した。

2 剤群で非日本人被験者と比較して日本人被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は、リパーゼ増加、食欲減退、悪心、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、口角口唇炎、関節炎、胃炎、低リン酸血症、低血圧、汗疹、好中球減少症、皮膚疼痛、頻尿、斑状丘疹状皮疹、網膜症、失神、血小板減少症、上部消化管出血及び下部消化管出血であった。

2 剤群の日本人被験者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加が 33.3%（2/6 名、このうち 1 名では 3 件の事象が発現）並びに失神、好中球減少症、貧血、疲労、アミラーゼ増加及び食欲減退が各 16.7%（1/6 名）であった［5.3.5.2-1.8 Listing 16.2.7-2］。このうち、エンコラフェニブ又はセツキシマブとの因果関係が否定されなかった事象は、リパーゼ増加 33.3%（2/6 名）並びに失神、好中球減少症及びアミラーゼ増加が各 16.7%（1/6 名）であり、転帰は、失神及び好中球減少症は回復、リパーゼ増加の 1 名及びアミラーゼ増加は未回復と報告された［5.3.5.2-1.8 Listing 16.2.7-2］。リパーゼ増加を複数件発現した 1 名（被験者番号 *c-005 ）では、当初 Grade 4 のリパーゼ増加が認められたが、Grade 2 に軽快し、その後回復した。さらに、新たに Grade 4 のリパーゼ増加が認められたが、Grade 3 に軽快後、Grade 1 に軽快し、その後回復した。また、同被験者では 20[redacted] 年 1 月 28 日に Grade 3 のアミラーゼ増加が認められ、担当医師は未回復と判断しているが、20[redacted] 年 2 月 27 日には基準範囲内に回復していた［5.3.5.2-1.1 14.3.3］。

2 剤群の日本人被験者で認められた重篤な有害事象は、食欲減退 33.3%（2/6 名）並びに失神及び疲労が各 16.7%（1/6 名）であり、転帰は、食欲減退の 1 名は軽快、もう 1 名は未回復、失神は回復、疲労は未回復と報告された［5.3.5.2-1.8 Listing 16.2.7-2］。

2 剤群の日本人被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、リパーゼ増加 16.7%（1/6 名）であった。この被験者では治験薬の投与中止に至ったリパーゼ増加が 2 件発現し、1 件の転帰は軽快、もう 1 件の転帰は未回復と報告された［5.3.5.2-1.8 Listing 16.2.7-2］。

*承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-4　第Ⅱ相パートの 2 剤群の日本人被験者で認められた有害事象の日本人集団及び非日本人集団における PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験）

解析対象集団：Safety Set

	有害事象			
	日本人集団 N = 6		非日本人集団 N = 44	
PT	n	(%)	n	(%)
全体	6	(100.0)	44	(100.0)
リパーゼ増加	5	(83.3)	11	(25.0)
食欲減退	5	(83.3)	12	(27.3)
悪心	4	(66.7)	19	(43.2)
発熱	3	(50.0)	10	(22.7)
腹痛	2	(33.3)	19	(43.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(33.3)	3	(6.8)
貧血	2	(33.3)	6	(13.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(33.3)	3	(6.8)
下痢	2	(33.3)	13	(29.5)
嘔吐	2	(33.3)	15	(34.1)
上腹部痛	1	(16.7)	4	(9.1)
アミラーゼ増加	1	(16.7)	5	(11.4)
口角口唇炎	1	(16.7)	0	
関節炎	1	(16.7)	0	
便秘	1	(16.7)	14	(31.8)
皮膚乾燥	1	(16.7)	8	(18.2)
疲労	1	(16.7)	24	(54.5)
胃炎	1	(16.7)	0	
頭痛	1	(16.7)	16	(36.4)
低リン酸血症	1	(16.7)	2	(4.5)
低血圧	1	(16.7)	0	
不眠症	1	(16.7)	6	(13.6)
汗疹	1	(16.7)	0	
筋肉痛	1	(16.7)	7	(15.9)
好中球減少症	1	(16.7)	1	(2.3)
四肢痛	1	(16.7)	7	(15.9)
皮膚疼痛	1	(16.7)	0	
頻尿	1	(16.7)	0	
発疹	1	(16.7)	8	(18.2)
斑状丘疹状皮疹	1	(16.7)	1	(2.3)
網膜症	1	(16.7)	1	(2.3)
皮膚乳頭腫	1	(16.7)	4	(9.1)
失神	1	(16.7)	0	
血小板減少症	1	(16.7)	0	
上部消化管出血	1	(16.7)	0	
下部消化管出血	1	(16.7)	0	
注入に伴う反応	1	(16.7)	8	(18.2)

MedDRA ver 19.0J、CTCAE ver 4.0
集計は治験薬投与開始日から治験薬最終投与後 30 日時点までに発現した有害事象を対象に行った。
Source　5.3.5.3-2　2.7.4-13

2.7.4.8　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安全性の結果について記載する。

2.7.4.8.1.1 治験薬の曝露

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者における 2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点での治験薬の曝露期間を表 2.7.4.10-3 に、用量強度及び相対用量強度を表 2.7.4.10-4 に示した。

日本人被験者における治験薬の曝露期間の中央値は、3 剤群で 21.0 週、2 剤群で 34.4 週、対照群で 6.0 週、JSLI コホートが 35.1 週であった。3 剤群での相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが 80.2%、ビニメチニブが 59.1%、セツキシマブが 85.6%であった。2 剤群での相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが 83.3%、セツキシマブが 86.8%であった。JSLI コホートでの相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが 63.6%、ビニメチニブが 59.1%、セツキシマブが 96.2%であった。

2.7.4.8.1.2 比較的よくみられる有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者で発現した 2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点での有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.10-6 に示した。

有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 100%（3/3 名）、2 剤群で 100%（6/6 名）、対照群で 100%（11/11 名）、JSLI コホートで 100%（7/7 名）であった。

25%以上の日本人被験者に発現した有害事象は、3 剤群でざ瘡様皮膚炎 100%（3/3 名）、下痢及び悪心が各 66.7%（2/3 名）並びに便秘、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、貧血、倦怠感、過量投与、食欲減退、腫瘍疼痛及び血尿が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で倦怠感 83.3%（5/6 名）、悪心 50.0%（3/6 名）並びに下痢、便秘、貧血、末梢性浮腫、発熱、食欲減退、上咽頭炎及び頭痛が各 33.3%（2/6 名）、対照群でざ瘡様皮膚炎 63.6%（7/11 名）、悪心 54.5%（6/11 名）、倦怠感 45.5%（5/11 名）、下痢、口内炎、好中球数減少、白血球数減少、食欲減退及び爪囲炎が各 36.4%（4/11 名）並びに血中アルカリホスファターゼ増加 27.3%（3/11 名）、JSLI コホートでざ瘡様皮膚炎 71.4%（5/7 名）、下痢及び発熱が各 57.1%（4/7 名）、口内炎、皮膚乾燥及び霧視が各 42.9%（3/7 名）並びに悪心、大腸炎、嘔吐、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、貧血、食欲減退、低アルブミン血症、黄斑浮腫、爪囲炎及び浮動性めまいが各 28.6%（2/7 名）であった。

2.7.4.8.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者で発現した 2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.8 Table 14.3.1-1.5.8］に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 100%（3/3 名）、2 剤群で 100%（6/6 名）、対照群で 100%（11/11 名）、JSLI コホートで 100%（7/7 名）であった。

2.7.4.8.1.4 Grade 3 以上の有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者において、2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点での Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 50.0%（3/6 名）、対照群で 54.5%（6/11 名）、JSLI コホートで 57.1%（4/7 名）であった（表 2.7.4.10-6）。

日本人被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象は、3 剤群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び貧血が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で貧血 33.3%（2/6 名）並びに血中クレアチニン増加、血小板数減少、発熱、脱水、皮膚感染及び肺塞栓症が各 16.7%（1/6 名）、対照群で好中球数減少 27.3%（3/11 名）並びに腸炎、ざ瘡、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、胆管狭窄及び肝機能異常が各 9.1%（1/11 名）、JSLI コホートで血中クレアチニン増加 28.6%（2/7 名）並びに大腸穿孔、貧血、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、水腎症、尿路感染及び高血圧が各 14.3%（1/7 名）であった。

2.7.4.8.1.5 死亡

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者では、2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点において、投与期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1.8 Table 14.3.1-1.43.8］。

2.7.4.8.1.6 その他の重篤な有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者における 2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点での重篤な有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を表 2.7.4.10-8 に示した。

重篤な有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 33.3%（1/3 名）、2 剤群で 16.7%（1/6 名）、対照群で 27.3%（3/11 名）、JSLI コホートで 42.9%（3/7 名）であった。

日本人被験者に発現した重篤な有害事象は、3 剤群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 33.3%（1/3 名）、2 剤群で皮膚感染、脱水及び肺塞栓症が各 16.7%（1/6 名）、対照群で腸炎、胆管狭窄及び肝機能異常が各 9.1%（1/11 名）、JSLI コホートで大腸炎、下痢、大腸穿孔及び水腎症が各 14.3%（1/7 名）であった。

2.7.4.8.1.7 その他の重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者では、2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点において、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［5.3.5.1-1.8 Table 14.3.1-1.16.8］。

2) 休薬に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者で発現した 2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点でのいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.8 Table 14.3.1-1.22.8］に示した。

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 66.7%（4/6 名）、対照群で 63.6%（7/11 名）、JSLI コホートで 85.7%（6/7 名）であった。

日本人被験者に発現したいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、3 剤群で倦怠感、過量投与、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び食欲減退が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で倦怠感及び食欲減退が各 33.3%（2/6 名）並びに発熱、血小板数減少、脱水、心不全、悪心及びインフルエンザが各 16.7%（1/6 名）、対照群で好中球数減少 18.2%（2/11 名）並びに疲労、下痢、腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、爪囲炎、ざ瘡及び発疹が各 9.1%（1/11 名）、JSLI コホートで発熱、血中クレアチニン増加、黄斑浮腫、大腸炎及び下痢が各 28.6%（2/7 名）並びに食欲減退、高血糖、貧血、網膜血管瘤、網膜出血、大腸穿孔、悪心、ざ瘡様皮膚炎及び紅斑が各 14.3%（1/7 名）であった。

3) 減量に至った有害事象

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者で発現した 2019 年 8 月 15 日のデータカットオフ日時点でのいずれかの治験薬の減量に至った有害事象の SOC、PT、Grade 別発現頻度を［5.3.5.1-1.8 Table 14.3.1-1.30.8］に示した。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 33.3%（2/6 名）、対照群で 63.6%（7/11 名）、JSLI コホートで 42.9%（3/7 名）であった。

日本人被験者に発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、3 剤群で倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び食欲減退が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で食欲減退 33.3%（2/6 名）並びに倦怠感及び悪心が各 16.7%（1/6 名）、対照群で倦怠感 27.3%（3/11 名）、好中球数減少 18.2%（2/11 名）並びに食欲減退、下痢及びざ瘡が各 9.1%（1/11 名）、JSLI コホートで血中クレアチニン増加、食欲減退、黄斑浮腫、網膜血管瘤及びざ瘡様皮膚炎が各 14.3%（1/7 名）であった。

2.7.4.9 参考文献

1) 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;37:1460-9.
2) van Geel RMJM, Tabernero J, Elez E, Bendell JC, Spreafico A, Schuler M, et al. A Phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic BRAF-mutant colorectal cancer. Cancer Discov. 2017;7:610-9.
3) Delord JP, Robert C, Nyakas M, McArthur GA, Kudchakar R, Mahipal A, et al. Phase I dose-escalation and -expansion study of the BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) in metastatic BRAF-mutant melanoma. Clin Cancer Res. 2017;23:5339-48.
4) Bendell JC, Javle M, Bekaii-Saab TS, Finn RS, Wainberg ZA, Laheru DA, et al. A phase 1 dose-escalation and expansion study of binimetinib (MEK162), a potent and selective oral MEK1/2 inhibitor. Br J Cancer. 2017;116:575-83.
5) Watanabe K, Otsu S, Hirashima Y, Morinaga R, Nishikawa K, Hisamatsu Y, et al. A phase I study of binimetinib (MEK162) in Japanese patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2016;77:1157-64.
6) Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. J Gastrointest Oncol. 2015;6:660-7.
7) Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. J Am Acad Dermatol. 2015;72:221-36.
8) Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A, et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. Australas J Dermatol. 2014;55:250-4.
9) Rutkowski P, Blank C. Dabrafenib for the treatment of BRAF V600-positive melanoma: a safety evaluation. Expert Opin Drug Saf. 2014;13:1249-58.
10) Rajczykowski M, Kaminska-Winciorek G, Nowara E, Samborska-Plewicka M, Giebel S. Dermoscopic assessment of skin toxicities in patients with melanoma during treatment with vemurafenib. Postepy Dermatol Alergol. 2018;35:39-46.

11) Mochel MC, Hammond MR, Frederick DT, Alora-Palli MB, Piris A, Flaherty KT, et al. Melanocytic nevi excised during B-Raf proto-oncogene (BRAF) inhibitor therapy: A study of 19 lesions from 10 patients. J Am Acad Dermatol. 2015;73:491-9.
12) Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. J Clin Oncol. 2012;30:2375-83.
13) Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal caner: a prospective study. Lancet Oncol. 2007;8:387-94.
14) Kass SL, Linden AF, Jackson PG, De Brito PA, Atkins MB. Bowel perforation associated with robust response to BRAF/MEK inhibitor therapy for BRAF-mutant melanoma: a case report. Melanoma Manag. 2015;2:115-20.
15) Faria TV, Baptista MA, Burdmann EA, Cury PM. Renal glomerular alterations in patients with cancer: a clinical and immunohistochemical autopsy study. Ren Fail. 2010;32:918-22.
16) Kaskarelis IS, Papadaki MG, Malliaraki NE, Robotis ED, Malagari KS, Piperopoulos PN. Complications of percutaneous nephrostomy, percutaneous insertion of ureteral endoprosthesis, and replacement procedures. Cardiovasc Intervent Radiol. 2001;24:224-8.
17) Kwaan MR, Fan Y, Jarosek S, Elliott SP. Long-term Risk of Urinary Adverse Events in Curatively Treated Patients With Rectal Cancer: A Population-Based Analysis. Dis Colon Rectum. 2017;60:682-690.
18) Chng WJ, Sum C, Kuperan P. Causes of isolated prolonged activated partial thromboplastin time in an acute care general hospital. Singapore Med J. 2005;46:450-6.
19) Januzzi JL Jr, Mahler SA, Christenson RH, Rymer J, Newby LK, Body R, et al. Recommendations for institutions transitioning to high-sensitivity troponin testing: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1059-77.
20) Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004;13:417-26.
21) Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol. 2002;40:567-72.

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

［2.7.2.5］に示した。

2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.9］に示した。

2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の参考文献

［2.7.4.9］に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 15
2.7.6.1 A Phase I study of oral MEK162 in Japanese patients with advanced solid tumors（CMEK162X1101 試験）（参考資料） 20
2.7.6.2 A Phase I dose-escalation study of oral ARRY-438162 in patients with advanced solid tumors followed by expansion cohorts in patients with advanced or metastatic biliary cancer or metastatic colorectal cancer（ARRAY-162-111 試験）（参考資料） 73
2.7.6.3 A phase 1b/2, multicenter, open-label, dose escalation study of encorafenib in combination with binimetinib in adult patients with BRAF V600-dependent advanced solid tumors（CMEK162X2110 試験）（評価資料） 154
2.7.6.4 A Phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral LGX818 in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF mutant melanoma（CLGX818X2101 試験）（参考資料） 1244
2.7.6.5 A Phase Ib/II Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of LGX818 and Cetuximab or LGX818, BYL719, and Cetuximab in Patients with BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer（CLGX818X2103 試験）（評価資料） 1649
2.7.6.6 The BEACON CRC Study (Binimetinib, Encorafenib, And Cetuximab COmbiNed to Treat BRAF-mutant ColoRectal Cancer): A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-arm Phase III Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer（ARRAY-818-302 試験）（評価資料） 1864

表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 16
表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（CMEK162X1101 試験） 20
表 2.7.6.1-2 治験スケジュール（CMEK162X1101 試験） 26
表 2.7.6.1-3 被験者の内訳（CMEK162X1101 試験） 30
表 2.7.6.1-4 人口統計学的特性の要約（CMEK162X1101 試験） 31

表 2.7.6.1-5　実施医療機関の医師判定による最良総合効果（CMEK162X1101 試験）.....33
表 2.7.6.1-6　ビニメチニブの薬物動態パラメータ：第 1 サイクル Day 1
（CMEK162X1101 試験）.....35
表 2.7.6.1-7　ビニメチニブの薬物動態パラメータ：第 1 サイクル Day 15
（CMEK162X1101 試験）.....36
表 2.7.6.1-8　重篤な有害事象の発現頻度（CMEK162X1101 試験）.....41
表 2.7.6.1.8-1　有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CMEK162X1101 試験）.....47
表 2.7.6.1.8-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT 別発現頻度
（CMEK162X1101 試験）.....56
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ARRAY-162-111 試験）.....73
表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）.....83
表 2.7.6.2-3　被験者の内訳（ARRAY-162-111 試験）.....90
表 2.7.6.2-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-162-111 試験）.....91
表 2.7.6.2-5　最良総合効果（RECIST、Version 1.1）（ARRAY-162-111 試験）.....93
表 2.7.6.2-6　安定期間（ARRAY-162-111 試験）.....93
表 2.7.6.2-7　安全性の要約（ARRAY-162-111 試験）.....98
表 2.7.6.2.9-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-162-111 試験）.....107
表 2.7.6.2.9-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度
（ARRAY-162-111 試験）.....123
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CMEK162X2110 試験）.....154
表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）.....162
表 2.7.6.3-3　被験者の内訳：第Ib 相試験（CMEK162X2110 試験）.....168
表 2.7.6.3-4　被験者の内訳：第II相試験（CMEK162X2110 試験）.....169
表 2.7.6.3-5　人口統計学的特性の要約：第Ib 相試験（CMEK162X2110 試験）.....171
表 2.7.6.3-6　人口統計学的特性の要約：第II相試験（CMEK162X2110 試験）.....174
表 2.7.6.3-7　最良総合効果、ORR 及び DCR の結果：第II相試験（CMEK162X2110 試
験）.....179
表 2.7.6.3-8　encorafenib の薬物動態パラメータの要約：第Ib 相試験
（CMEK162X2110 試験）.....181
表 2.7.6.3-9　binimetinib の薬物動態パラメータの要約：第Ib 相試験
（CMEK162X2110 試験）.....182
表 2.7.6.3-10　安全性の要約：第Ib 相試験（CMEK162X2110 試験）.....184
表 2.7.6.3-11　安全性の要約：第II相試験（CMEK162X2110 試験）.....185

表 2.7.6.3.7-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ib 相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 192
解析対象集団：Safety Set..... 192
表 2.7.6.3.7-2　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第II相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 422
表 2.7.6.3.7-3　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ib 相試験／第II相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 552
表 2.7.6.3.7-4　死亡の SOC，PT 別発現頻度（第Ib 相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 856
表 2.7.6.3.7-5　死亡の SOC，PT 別発現頻度（第II相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 858
表 2.7.6.3.7-6　死亡の SOC，PT 別発現頻度（第Ib 相試験／第II相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 859
表 2.7.6.3.7-7　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ib 相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 863
表 2.7.6.3.7-8　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第II相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 979
表 2.7.6.3.7-9　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ib 相試験／第II相試験）（CMEK162X2110 試験）..... 1047
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（CLGX818X2101 試験）..... 1244
表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）..... 1249
表 2.7.6.4-3　被験者の内訳：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1254
表 2.7.6.4-4　被験者の内訳：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1255
表 2.7.6.4-5　人口統計学的特性の要約：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1257
表 2.7.6.4-6　人口統計学的特性の要約：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1259
表 2.7.6.4-7　投与開始 28 日間に発現した用量制限毒性：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1269
表 2.7.6.4-8　投与開始 28 日間に発現した用量制限毒性：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1270
表 2.7.6.4.9-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1273
表 2.7.6.4.9-2　有害事象の SOC，PT 別発現頻度：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1387
表 2.7.6.4.9-3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1483

表 2.7.6.4.9-4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）..... 1557
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CLGX818X2103 試験）..... 1649
表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（CLGX818X2103 試験）..... 1657
表 2.7.6.5-3　被験者の内訳（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与）..... 1661
表 2.7.6.5-4　被験者の内訳（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与）..... 1661
表 2.7.6.5-5　被験者の内訳（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1663
表 2.7.6.5-6　人口統計学的特性の要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与）..... 1665
表 2.7.6.5-7　人口統計学的特性の要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与）..... 1665
表 2.7.6.5-8　ベースライン時の疾患特性の要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与）..... 1666
表 2.7.6.5-9　ベースライン時の疾患特性の要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与）..... 1667
表 2.7.6.5-10　前治療の要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与）..... 1668
表 2.7.6.5-11　前治療の要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与）..... 1668
表 2.7.6.5-12　人口統計学的特性の要約（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1670
表 2.7.6.5-13　ベースライン時の疾患特性の要約（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1671
表 2.7.6.5-14　前治療の要約（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1672
表 2.7.6.5-15　PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値（log-rank 検定及び Cox 回帰モデル）（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1675
表 2.7.6.5-16　無増悪生存率（実施医療機関の医師判定）（Kaplan-Meier 法）（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1676
表 2.7.6.5-17　最良総合効果（BOR）の要約（RECIST に基づく実施医療機関の医師判定）（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1679
表 2.7.6.5-18　OS（Kaplan-Meier 法）（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1680

表 2.7.6.5-19　最良総合効果（BOR）の要約（RECIST に基づく実施医療機関の医師判定）（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与） 1681
表 2.7.6.5-20　最良総合効果（BOR）の要約（RECIST に基づく実施医療機関の医師判定）（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与） 1682
表 2.7.6.5-21　第 1 サイクル Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与） 1684
表 2.7.6.5-22　第 2 サイクル Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与） 1684
表 2.7.6.5-23　第 2 サイクル Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用投与） 1685
表 2.7.6.5-24　第 1 サイクル Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与） 1686
表 2.7.6.5-25　第 1 サイクル Day 8 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与） 1687
表 2.7.6.5-26　第 2 サイクル Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与） 1687
表 2.7.6.5-27　第 2 サイクル Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約（CLGX818X2103 試験、第II相 3 剤併用投与） 1688
表 2.7.6.5-28　いずれかの群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与） 1694
表 2.7.6.5.9-1　有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与） 1704
表 2.7.6.5.9-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与） 1730
表 2.7.6.5.9-3　有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与） 1744
表 2.7.6.5.9-4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与） 1774
表 2.7.6.5.9-5　有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与） 1790
表 2.7.6.5.9-6　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与） 1816

表 2.7.6.5.9-7　重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与）..... 1830
表 2.7.6.5.9-8　治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 2 剤併用投与）..... 1838
表 2.7.6.5.9-9　重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与）..... 1840
表 2.7.6.5.9-10　治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第Ib 相 3 剤併用投与）..... 1846
表 2.7.6.5.9-11　重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第II 相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1850
表 2.7.6.5.9-12　治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1857
表 2.7.6.5.9-13　治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧（CLGX818X2103 試験、第Ib 相、2 剤併用投与）..... 1860
表 2.7.6.5.9-14　治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧（CLGX818X2103 試験、第Ｉb 相、3 剤併用投与）..... 1860
表 2.7.6.5.9-15　治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧（CLGX818X2103 試験、第Ⅱ相、2 剤併用投与）..... 1860
表 2.7.6.5.9-16　治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧（CLGX818X2103 試験、第Ⅱ相、3 剤併用投与）..... 1861
表 2.7.6.5.9-17　重篤な副作用を発現した被験者一覧（CLGX818X2103 試験、第Ｉb 相、2 剤併用投与）..... 1862
表 2.7.6.5.9-18　重篤な副作用を発現した被験者一覧（CLGX818X2103 試験、第Ｉb 相、3 剤併用投与）..... 1862
表 2.7.6.5.9-19　重篤な副作用を発現した被験者一覧（CLGX818X2103 試験、第Ⅱ相、2 剤併用投与）..... 1862
表 2.7.6.5.9-20　重篤な副作用を発現した被験者一覧（CLGX818X2103 試験、第Ⅱ相、3 剤併用投与）..... 1863
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（ARRAY-818-302 試験）..... 1864
表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（プレスクリーニング及びスクリーニング）（ARRAY-818-302 試験）..... 1875
表 2.7.6.6-3　治験スケジュール（安全性導入パート及び 3 剤群）（ARRAY-818-302 試験）..... 1877

表 2.7.6.6-4　治験スケジュール（2 剤群）（ARRAY-818-302 試験）..... 1879
表 2.7.6.6-5　治験スケジュール（対照群）（ARRAY-818-302 試験）..... 1881
表 2.7.6.6-6　被験者の内訳（ARRAY-818-302 試験）..... 1884
表 2.7.6.6-7　人口統計学的特性の要約（ARRAY-818-302 試験）..... 1886
表 2.7.6.6-8　ベースライン時の疾患特性の要約（ARRAY-818-302 試験）..... 1887
表 2.7.6.6-9　全身性抗腫瘍薬による前治療の要約（ARRAY-818-302 試験）..... 1888
表 2.7.6.6-10　解析対象集団..... 1891
表 2.7.6.6-11　OS の結果：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1892
表 2.7.6.6-12　BOR（BICR 判定）：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1895
表 2.7.6.6-13　BOR（実施医療機関の医師判定）：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1896
表 2.7.6.6-14　PFS（BICR 判定）の結果：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1897
表 2.7.6.6-15　OS の結果：2 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1899
表 2.7.6.6-16　PFS（BICR 判定）の結果：2 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1901
表 2.7.6.6-17　BOR（BICR 判定）：2 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1903
表 2.7.6.6-18　OS の結果：3 剤群 vs. 2 剤群（ARRAY-818-302 試験）..... 1905
表 2.7.6.6-19　BOR（BICR 判定）：3 剤群 vs. 2 剤群（ARRAY-818-302 試験）..... 1907
表 2.7.6.6-20　PFS（BICR 判定）の結果：3 剤群 vs. 2 剤群（ARRAY-818-302 試験）..... 1909
表 2.7.6.6-21　安全性の要約（ARRAY-818-302 試験）..... 1915
表 2.7.6.6-22　被験者の内訳：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1925
表 2.7.6.6-23　OS（3 剤群 vs. 対照群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1926
表 2.7.6.6-24　BICR 判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1928
表 2.7.6.6-25　実施医療機関の医師判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1932
表 2.7.6.6-26　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1934

表 2.7.6.6-27　OS（2 剤群 vs. 対照群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1937
表 2.7.6.6-28　BICR 判定による BOR（2 剤群 vs. 対照群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1940
表 2.7.6.6-29　BICR 判定による PFS（2 剤群 vs. 対照群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1945
表 2.7.6.6-30　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1947
表 2.7.6.6-31　BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 2 剤群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1949
表 2.7.6.6-32　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1953
表 2.7.6.6.10-1　有害事象の SOC、PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 1956
表 2.7.6.6.10-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 2020
表 2.7.6.6.10-3　重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 2057
表 2.7.6.6.10-4　治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の SOC、PT 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験）..... 2072
表 2.7.6.6.10-5　治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧（ARRAY-818-302 試験、安全性導入パート）..... 2078
表 2.7.6.6.10-6　治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧（ARRAY-818-302 試験、無作為化第III相パート、3 剤群）..... 2078
表 2.7.6.6.10-7　治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧（ARRAY-818-302 試験、無作為化第III相パート、2 剤群）..... 2079
表 2.7.6.6.10-8　治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者一覧（ARRAY-818-302 試験、無作為化第III相パート、対照群）..... 2079
表 2.7.6.6.10-9　重篤な副作用を発現した被験者一覧（安全性導入パート）..... 2081
表 2.7.6.6.10-10　重篤な副作用を発現した被験者一覧（無作為化第III相パート、3 剤群）..... 2081
表 2.7.6.6.10-11　重篤な副作用を発現した被験者一覧（無作為化第III相パート、2 剤群）..... 2082
表 2.7.6.6.10-12　重篤な副作用を発現した被験者一覧（無作為化第III相パート、対照群）..... 2082

図

図 2.7.6.1-1　実施医療機関の医師判定による腫瘍径のベースラインからの最大変化率（CMEK162X1101 試験）..... 34
図 2.7.6.2-1　無増悪生存期間（ARRAY-162-111 試験）..... 94
図 2.7.6.2-2　全生存期間（ARRAY-162-111 試験）..... 95
図 2.7.6.3-1　治験デザイン（CMEK162X2110 試験）..... 161
図 2.7.6.4-1　治験デザイン（CLGX818X2101 試験）..... 1248
図 2.7.6.5-1　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CLGX818X2103 試験、第II相 2 剤併用及び 3 剤併用投与）..... 1677
図 2.7.6.6-1　OS の Kaplan-Meier 曲線：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1893
図 2.7.6.6-2　PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1898
図 2.7.6.6-3　OS の Kaplan-Meier 曲線：2 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1900
図 2.7.6.6-4　PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線：2 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）..... 1902
図 2.7.6.6-5　OS の Kaplan-Meier 曲線：3 剤群 vs. 2 剤群（ARRAY-818-302 試験）..... 1906
図 2.7.6.6-6　PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier 曲線：3 剤群 vs. 2 剤群（ARRAY-818-302 試験）..... 1910
図 2.7.6.6-7　OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1927
図 2.7.6.6-8　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. 対照群）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1930
図 2.7.6.6-9　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1935
図 2.7.6.6-10　OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1938
図 2.7.6.6-11　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）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1942

図 2.7.6.6-12　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）..... 1946
図 2.7.6.6-13　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1948
図 2.7.6.6-14　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）：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1951
図 2.7.6.6-15　BICR 判定による PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）の Kaplan-Meier 曲線：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）（ARRAY-818-302 試験）..... 1954

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）
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
AKT	－	プロテインキナーゼ B
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球数
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC12h	area under the concentration-time curve from time 0 to 12h	0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	area under the concentration–time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価委員会
BID	twice daily	1 日 2 回
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BOR	best overall response	最良総合効果
BRAF	B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	－
β-hCG	β-human chorionic gonadotropin	β－ヒト絨毛性ゴナドトロピン
CABG	coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス移植
CCND1	－	がん関連遺伝子
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CEA	carcinoembryonic antigen	癌胎児性抗原
CHF	congestive heart failure	うっ血性心不全
CI	confidence interval	信頼区間
c-Kit	－	がん関連遺伝子
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸がん
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白質
CSLI	combined safety lead-in	統合安全性導入
CSR	central serous retinopathy	中心性漿液性網膜症
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CVA	cerebrovascular accident	脳血管障害
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDS	dose-determining set	－
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DOR	duration of response	奏効期間
DUSP6	dual-specificity phosphatase 6	二重特異性ホスファターゼ 6

2.7.6 個々の試験のまとめ
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）
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ECHO	echocardiogram	心エコー図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EOT	end of treatment	投与終了
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
EWOC	escalation with overdose control	過量投与制御を伴う用量漸増
FA	folinic acid	フォリン酸
FAS	full analysis set	—
FDG	fluoro-2-deoxy-D-glucose	—
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
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準
HBs Ag	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV Ab	hepatitis C virus antibody	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ITT	intention-to-Treat	—
IU	international unit	国際単位
JSLI	Japan Safety Lead-in	日本人安全性導入
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1	—
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantitation	定量限界下限値
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸がん
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MUGA	multigated acquisition	マルチゲート
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NGS	next-generation sequencing	次世代シーケンシング
NRAS	neuroblastoma RAS viral oncogene homolog	—
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PAS	PK analysis set	—
PD	progressive disease	進行
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
Pi	inorganic phosphorus/phosphate	無機リン

2.7.6 個々の試験のまとめ
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）
PIK3CA	－	がん関連遺伝子
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
PTEN	phosphatase and tensin homolog	がん関連遺伝子
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QTc	QT interval corrected	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett 式により補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
QW	once weekly	週 1 回
Racc	accumulation ratio calculated using AUC values	AUC 値を用いて算出した累積係数
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	－
RB	retinoblastoma Gene	がん抑制遺伝子
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
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	stable disease	安定
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SLI	safety lead-in	安全性導入
SOC	system organ class	器官別大分類
SPRY4	－	がん関連遺伝子
tCa	total calcium	総カルシウム
Tmax	time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF-α	tumor necrosis factor-α	－
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー
TTR	time to response	奏効までの期間
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	ウリジン 5 リン酸-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
WHO-ISH	World Health Organization - International Society of Hypertension	世界保健機関-国際高血圧学会

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

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）	CMEK162X1101	中間報告書 5.3.3.2-1.1 最終報告書 5.3.3.2-1.2	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	用量漸増： 日本人進行性固形がん患者 用量拡大： 日本人 RAS 又は BRAF 遺伝子変異を有する固形がん患者	更なる治療が困難と判断される忍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 中間報告書 最終報告書
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 変異 CRC 31 名 ・BRAF 変異 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 以降の残りの期間は 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 変異又は BRAF 変異 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

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相／第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	第Ⅰb相： 47名 第Ⅱ相： 79名 第1群：11名 第2群：26名 第3群：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	107名 用量漸増：54名 用量拡大：53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	局所進行又は転移性のBRAF V600変異陽性悪性黒色腫及びBRAF変異陽性CRC患者	BIRCが判定した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

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 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 alpelisib 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 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 第Ⅱ相 2 剤併用： エンコラフェニブ 200 mg QD 経口投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に 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 mg QD 経口投与 alpelisib 300 mg QD 経口投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に 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

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 addendum 5.3.5.1-1.8	有効性 薬物動態 安全性	SLI： 海外 30 名 日本 7 名 第III相： 665 名 3 剤併用群 224 名 （日本人 3 名） 2 剤併用群 220 名 （日本人 6 名） 対照群 221 名 （日本人 11 名）	SLI： 多施設共同 非盲検 非対照 第III相： 多施設共同 無作為化 非盲検 群間比較 実薬対照	3 剤併用（SLI 及び第III相）： エンコラフェニブ 300 mg QD 経口投与 ビニメチニブ 45 mg BID 経口投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 2 剤併用（第III相）： エンコラフェニブ 300 mg QD 経口投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 対照群（第III相）： イリノテカン 180 mg/m^2 を Day 1 及び 15 に静脈内投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW 静脈内投与 又は イリノテカン 180 mg/m^2 を Day 1 及び 15 に静脈内投与 FA 400 mg/m^2 を Day 1 及び 15 に静脈内投与 5-FU Day 1 及び 15 に、400 mg/m^2 を急速静脈内投与した後、1200 mg/m^2/d を 2 日間連続静脈内投与 セツキシマブ 第 1 サイクル Day 1 に 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	同意撤回、PD、許容できない毒性の発現、妊娠などが生じた時点まで継続	継続中 中間報告書

QD：1 日 1 回投与、QW：週 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、5-FU：5-フルオロウラシル、FA：フォリン酸、mCRC：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、PD：進行、SLI：Safety Lead-in

2.7.6.1 A Phase I study of oral MEK162 in Japanese patients with advanced solid tumors（CMEK162X1101 試験）（参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（CMEK162X1101 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase I study of oral MEK162 in Japanese patients with advanced solid tumors
治験実施計画書番号	CMEK162X1101
治験実施医療機関	日本／計 2 施設（[redacted]及び[redacted]）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2011 年 11 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） データカットオフ日：2014 年 2 月 10 日（中間報告書） 治験終了日：2018 年 2 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終評価日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 日本人進行性固形がん患者に対し、ビニメチニブを単剤として経口投与したときの最大耐用量（MTD）及び／又は第 II 相での推奨用量（RP2D）を決定する。 副次目的： ・ ビニメチニブ経口投与時の安全性及び忍容性を明らかにする。 ・ 単回投与時及び反復投与時のビニメチニブ並びに代謝物 AR00426032 の薬物動態を検討する。 ・ ビニメチニブの抗腫瘍効果を予備的に評価する。 ・ 皮膚組織及び腫瘍組織の MEK シグナル伝達阻害に関する薬力学的バイオマーカーに対する薬物効果を評価する。 探索的目的： ・ ベースライン時点の変異に基づき、腫瘍組織を用いて、ビニメチニブの効果を予測する潜在的バイオマーカーを特定する。 ・ ビニメチニブの薬物作用を明らかにする、及び／又は有効性、安全性若しくは薬物耐性と相関する可能性があるバイオマーカーを特定する（任意項目）。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増
治験方法	本試験は、日本人で最初のビニメチニブを検討する多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験としてデザインされた。1）進行性固形がん患者に対しビニメチニブを 1 日 2 回（BID）反復経口投与したときの安全性及び忍容性に基づき、MTD/RP2D を決定する用量漸増パートに続いて、2）rat sarcoma viral oncogene homologue（RAS）又は B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1（BRAF）変異陽性腫瘍を有する患者を対象として、安全性を詳細に評価し抗腫瘍効果を予備的に検討する拡大パートの 2 段階で実施する計画とした。MTD/RP2D を決定するまでは、過量投与制御を伴う用量漸増（EWOC）の原則に基づく適応的ベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）の推奨に従って、次用量段階への漸増を決定した。BLRM の推奨に加え、得られた毒性情報、薬物動態、薬力学及び有効性情報を臨床的に総合し、用量漸増を検討する会議で次のコホートの用量レベルを決定した。MTD/RP2D を決定した時点で、MTD 又は本試験及び欧米試験のデータに基づく適切な用量を用いて拡大パートを開始した。 分子スクリーニング： 拡大パートのみ、分子スクリーニングを実施した。分子スクリーニング参加への同意取得後、腫瘍の変異を評価した。腫瘍細胞に RAS 又は BRAF 遺伝子変異を有する患者のみを、本試験の拡大パートに登録した。膵臓がん患者では、RAS 又は BRAF 遺伝子変異が約 90%でみられたため、膵臓がん患者については、本試験の登録前に分子スクリーニングは不要とした。実施医療機関の原資

	料から腫瘍の分子情報が得られる場合は、治験薬投与前の RAS 又は BRAF 変異の確認を不要とし、BRAF 又は RAS の変異が実施医療機関で確認できない場合は、分子スクリーニング参加への同意取得後に、治験依頼者若しくは委託機関で保存されている腫瘍組織又は新規の腫瘍組織を提供し RAS 又は BRAF 変異の有無を確認した。結果が陽性であると確認されるまで、被験者の登録は不可とした。 スクリーニング期： 本試験の同意取得後、選択基準及び除外基準に対し被験者の適格性を判断した。拡大パートでは、本試験の同意取得後、RAS 又は BRAF 変異を有すると記録されている患者を評価した。適格と判断した被験者には、コンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴映像（MRI）を除き、スクリーニング開始から 14 日以内に治験薬の初回投与を行った。CT/MRI はすべて、治験薬の初回投与前の 28 日以内に行った。 治療期： 本試験の開始用量は 30 mg BID とし、これ以降の用量レベルへの用量漸増は実施医療機関の医師と治験依頼者の協議によって決定した。決定した MTD は、BLRM を用いて事前に定めたプロセスを反復し継続的に更新した。用量漸増パートでは、1 コホートに被験者を 4 名以上登録する場合、治験依頼者と実施医療機関の医師の間で協議し決定した。1 コホート内の被験者 2 名以上に用量制限毒性（DLT）が発現した場合は、DLT データに基づいてモデルを更新したのちに、投与開始前の被験者に投与を開始する、また、当該コホートに被験者を追加登録する方針とした。用量漸増を検討する会議で投与を継続する用量レベルを決定した。 また、拡大パートでは、開始前に 6 名以上の評価可能な被験者を MTD 又は RP2D に登録した。RP2D は、BLRM の推奨並びに利用可能な安全性及び忍容性の情報に基づき、最終的に確定した。 追跡調査期間： すべての被験者に対して、最終投与後 28 日間の安全性評価を実施した。 治験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した。
被験者数	計画時： 用量漸増パートでは MTD 又は RP2D への 6 名以上を含めて各コホートに 3 名以上を登録し、拡大パートでは MTD 又は RP2D に 6 名以上を追加登録することとした。 解析時： 用量漸増パート：14 名（30 mg BID 用量コホート：6 名、45 mg BID 用量コホート：8 名） 拡大パート：7 名（45 mg BID）
対象	切除不能の進行性固形がんを有する 18 歳以上の日本人患者。拡大パートは、v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1（KRAS）、neuroblastoma RAS viral oncogene homolog（NRAS）又は BRAF 遺伝子変異を有することとした。
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす患者を登録した。 1. 18 歳以上の男女 2. 組織学的に切除不能の進行性固形がんの確定診断を受け、標準治療に不耐容である患者、若しくは標準治療施行中に進行が認められた患者又は有効な標準治療がない患者 3. スクリーニング時に新規の腫瘍組織又は保存腫瘍組織を提供できる登録患者 4. 固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変又は測定不能であるが評価可能病変を有する患者 5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） Performance status が 0～2 の患者 6. 十分な骨髄機能を有する患者 a. 好中球数（ANC）：≧1.5×10^9/L b. ヘモグロビン：≧9 g/dL c. 初回投与前 21 日以内に輸血をしていない状態における血小板数：≧100×10^9/L

	7. 十分な肝機能及び腎機能を有する患者 a. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：≦2.5×基準値上限又は肝転移を有する場合は≦5.0×基準値上限 b. 血清ビリルビン：≦2×基準値上限 c. クレアチニンクリアランス（CrCL）算出値（Cockcroft-Gault 計算式）又は測定値≧基準値下限の 50% 8. 総カルシウム（tCa）×無機リン（Pi）≦45 mg^2/dL^2（治験実施計画書改訂第[redacted]版で削除） 現在実施中のビニメチニブの臨床研究から得られたデータからは、リン酸カルシウムの代謝を阻害する作用は示されなかったため、tCa×Pi≦45 mg^2/dL^2 の要件を選択基準から除外したが、本試験を通して、リン酸カルシウム生成物はモニター対象とし、DLT の基準も変更しなかった。 9. 十分な心血管機能を有する患者 a. マルチゲート（MUGA）スキャン又は経胸壁心エコー（TTE）により判定した左室駆出率（LVEF）低下：≧50% b. ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類：≦Ⅱ度 c. 補正 QT 間隔（QTc）：≦480 ms 10. 前治療の抗がん療法による回復可能な有害事象がすべて有害事象共通用語規準（CTCAE） Grade 1 まで回復している患者（脱毛症を除く） 11. 閉経前の女性又は自然無月経が 12 カ月未満の女性は、治験薬投与開始前 7 日以内に実施した血清妊娠検査が陰性［子宮摘出術、（男性パートナーの）精管切除、不可逆的性腺摘除術の手術歴を有する場合は検査不要］。また、スクリーニング期で治験薬投与開始 8 日以上前に血清妊娠検査を実施した場合は、治験薬投与開始前 3 日以内に尿妊娠検査を実施。 12. スクリーニング手順開始前に、文書による同意が得られた患者 拡大パート： 13. 腫瘍の KRAS、NRAS 又は BRAF 遺伝子に活性型体細胞突然変異が確認された患者（膵臓がん患者は分子スクリーニングを実施せず登録可能とした） 腫瘍の変異に関して、許容可能な診断記録は以下とした。 ・ 分子スクリーニングのため提供した前処理済み新規の腫瘍組織又は保存された腫瘍組織を用いて治験依頼者又は委託機関が実施した変異分析の結果 ・ 試験前に得られた（実施医療機関で取得）変異分析の結果
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1. 中枢神経系（CNS）に原発腫瘍又は浸潤腫瘍を有する患者。ただし、治療（放射線及び／又は外科的手術）完了後 4 週間を経過し、本試験登録時に CNS 腫瘍が臨床的に安定した状態であり、ステロイド療法施行中又は漸減中でなく、かつ脳転移に対する抗痙攣剤を服用していない場合は、CNS への腫瘍の転移は登録可とした。 2. 以下の期間に全身抗がん治療歴を有する患者 ・ 治験薬投与開始前、その薬物の投与サイクル未満の期間（例：ニトロソウレア、マイトマイシン C では 6 週間）に周期的化学療法を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前、血中消失半減期の 5 倍の期間又は 4 週間のいずれか短い期間以内に生物学的製剤（例：抗体）の投与を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前、血中消失半減期の 5 倍の期間又は 4 週間のいずれか短い期間以内に低分子治療薬の継続投与又は間欠的投与を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前、その薬物の投与サイクル未満の期間又は 4 週間のいずれか短い期間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 ・ 骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす放射線療法を投与開始前 4 週間以内に受けた患者 3. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術を受けた患者又はその処置の副作用から回復していない患者

2.7.6 個々の試験のまとめ
エンコラフェニブ／ビニメチニブ mCRC

	4. 網膜疾患［例：中心性漿液性網膜症（CSR）、網膜静脈閉塞症（RVO）、網膜剥離、黄斑変性症］の既往若しくは合併又はその疑いがある症状［例：視神経の乳頭陥凹、視野欠損、眼圧＞21 mmHg］を有する患者 5. 以下のいずれかの心機能／血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する患者 ・ 治験薬投与開始前 6 カ月以内に急性冠症候群［心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス移植（CABG）、冠動脈血管形成術、冠動脈ステント留置術など］の既往／徴候が認められる ・ 治験薬投与開始前 6 カ月以内の血栓塞栓性事象［深部静脈血栓症（DVT）、脳血管障害（CVA）、肺塞栓症（PE）］ ・ 症候性うっ血性心不全（CHF）、臨床的に重要な心不整脈及び／又は心伝導異常の既往又は合併 ・ 連続 3 回測定の平均値で、収縮期血圧（SBP）＞140 mmHg 及び／又は拡張期血圧（DBP）＞100 mmHg のコントロール不良の動脈性高血圧 6. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の血清学的検査が陽性である患者（HIV 検査は必須ではない）。B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs Ag）陽性又は C 型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）陽性である患者 7. その他、感染症／炎症、腸閉塞、治療薬の嚥下不能、社会的／心理学的問題など、安全性の問題又は治験手順遵守の観点から、本試験への参加が不適切であると実施医療機関の医師が判断した患者 8. 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠はヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性で確認され、受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする。 9. 妊娠する又は妊娠させることを避けるため、スクリーニングから追跡期間まで、効果の高い避妊法を用いることに同意する意思がない生殖能力を有する男性及び女性 ・ 女性は、12 カ月の自然無月経でかつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢、血管運動症状の既往歴など）を有する場合、6 週間以上前に両側卵巣摘出術を受けた（子宮摘出の有無を問わず）場合又は卵管結紮した場合、閉経後若しくは妊娠する可能性がないと判断する。卵巣摘出単独の場合、女性の生殖状態が追跡調査のホルモンレベル評価によって確認されたときのみ妊娠する可能性はないと判断する。 ・ 妊娠する可能性のある女性については、効果の高い適切な予防措置を講じ、妊娠を回避することとした。このような避妊方法を被験者に伝え、被験者の理解が得られたことを確認した。 ・ 男性については、試験期間中及び消失半減期の 5 倍の期間（約 2 日間）はコンドームを用いることとした。 10. 患者向け説明文書を理解する、同意文書を提出する、治験実施計画書を遵守する又は試験を完了することができない可能性のある、医学的、精神的、認知的又はその他の状態の患者
被験薬 用量及びロット番号	ビニメチニブ：1 錠中にビニメチニブを 15 mg 含有するカプセル型フィルムコート錠 ロット番号：[redacted] 及び [redacted]
投与方法	用量漸増パートでは、第 1 サイクルの Day 1 に 1 日 1 回（QD）投与し、その後第 1 サイクルの Day 2 からは 1 日 2 回（BID）、第 2 サイクル以降は各サイクルの Day 1 から BID 投与した。規定用量のビニメチニブを、食事にかかわらず 12±2 時間間隔で水とともに経口投与した。被験者には、薬物動態用血液検体採取日を除き毎日同一の時間にビニメチニブを服用するよう指導し、血液検体採取日は実施医療機関で投与することとした。MTD 又は RP2D を決定するまで用量漸増を継続した。また、用量は体重又は体表面積によらず一律とした。拡大パートでは、第 1 サイクルの Day 1 に 15 mg QD を、その後は 45 mg BID（すなわち MTD）を投与した。
治験期間	1 サイクルを 28 日間とし、更なる治療が困難と判断される忍容できない毒性の発現、進行（PD）、及び／又は実施医療機関の医師の判断又は被験者の同意の撤回による投与中止まで投与を継続した。
併用療法	試験期間中は、以下の併用使用を禁止した。

2.7.6 個々の試験のまとめ
エンコラフェニブ／ビニメチニブ mCRC

	・ 他の治験薬 ・ ビニメチニブ以外の抗腫瘍治療（化学療法、生物学的療法、放射線療法、外科的手術など） ・ 治療用量のクマリン系抗凝血剤（例：ワルファリンナトリウム、ワルファリンカリウム） ・ QT 延長を生じる可能性のあるあらゆる治療薬。ただし、実施医療機関の医師の判断により、制吐剤の使用は可能とした。 チトクローム P450（CYP）アイソザイム（特に CYP1A2 及び CYP2C19）の強力な阻害剤又は誘導剤の併用は可能としたが、注意喚起し慎重に投与することとした。ステロイド剤の使用は、CSR の原因因子である可能性が指摘されているが、必要に応じて、ビニメチニブにより発現した皮疹の管理に用いた。
評価基準	有効性： 主要評価項目： 用量漸増パートの DLT 発現率を主要評価項目とし、Dose-Determining Set（DDS）を用いて評価した。DLT とは、ビニメチニブ初回投与後 28 日以内（第 1 サイクル）に発現した臨床的に重要な有害事象又は臨床検査値異常値と定義した。事前に定めた基準に基づき、DLT を判定した。 DDS を対象として推定した第 1 サイクルでの DLT 発現率に基づき、用量漸増パートで MTD を推定した。 副次的評価項目： 抗腫瘍効果の予備的評価は、Full Analysis Set（FAS）を用い、実施医療機関の医師判定に基づいて行った。CT 若しくは MRI 又は適切な場合には視触診（例：皮膚小結節、触知可能なリンパ節腫大）に基づき、RECIST 1.1 版の基準を用いて判定した腫瘍縮小効果により評価した。 最良総合効果（BOR）、全奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）を要約した。ORR 及び DCR の Clopper-Pearson 正確信頼区間を示した。 奏効［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］までの期間、奏効期間（CR 又は PR）及び病勢安定期間［CR、PR 又は安定（SD）］は、FAS の被験者のうち BOR が CR、PR 又は SD と判定された被験者を対象に算出した。本試験では、生存時間解析（例：Kaplan- Meier 推定値）は行わなかった。 腫瘍縮小効果の waterfall plots は、実施医療機関の医師判定による腫瘍評価を用いて作成した。すべての標的病変の径和について、ベースラインからの最大変化率を被験者ごとに示した。KRAS/NRAS/BRAF の変異の状況も図に示した。 薬物動態： 薬物動態主要評価項目を血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）とし、PK Analysis Set（PAS）を用いて評価した。 バリデーション済みの高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用い、血漿中ビニメチニブ及びその代謝物 AR00426032 濃度を測定した。ビニメチニブ及び AR00426032 の薬物動態パラメータの測定には、ノンコンパートメント法を用いた。 45 mg BID（すなわち MTD）用量コホートに割り付けたにもかかわらず第 1 サイクルの Day 1 に 15 mg QD、その後は 45 mg BID を投与した一部の被験者については、第 1 サイクルの Day 1 のデータを用いた薬物動態解析の際は 15 mg 投与群として解析し、この他の解析はすべて（第 1 サイクルの Day 15 の薬物動態解析、安全性及び有効性）、割付時の用量レベル（すなわち 45 mg）として解析した。 バイオマーカー： ビニメチニブの作用機序に関連する複数のバイオマーカーを、標的遺伝子変異に基づいて被験者を層別するために採用した。FAS を対象とし、臨床転帰及び薬剤耐性と関連した標的に対するビニメチニブの影響を評価した。 分子スクリーニング及び潜在的予測バイオマーカー特定のため、腫瘍組織を用いて KRAS/NRAS/BRAF 変異の状況を検証した。薬力学的バイオマーカーについては、皮膚組織及び／又は腫瘍組織を用い、リン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ（pERK）を評価した。薬理遺伝学的バイオマーカーについて

	は、血液検体を用いて UGT1A1 遺伝子型（UGT1A1*28 及び UGT1A1*6）を評価した。 安全性： 安全性は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値の評価（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、尿検査）、身体的所見、バイタルサイン、身長、体重、ECOG Performance status、胸部 X 線検査、心機能評価（12 誘導心電図、心臓イメージング、心筋逸脱酵素）、眼科的検査及び妊娠検査に基づき評価した。 DLT とは、ビニメチニブの初回投与後 28 日以内（第 1 サイクル）に発現し、原疾患（基礎疾患となる腫瘍）、原疾患の増悪、併発疾患又は併用薬との関連がなく、かつ治験実施計画書に規定した基準のいずれかに該当し、ビニメチニブの曝露と少なくとも関連する可能性がある有害事象又は臨床検査値異常と定義した。 上記項目はすべて、Safety Set を用いて評価した。
統計的手法	主要目的は、日本人進行性固形がん患者に対し、ビニメチニブを単剤として経口投与したときの MTD（及び／又は RP2D）を決定することであった。目的に対応する主要解析は、EWOC の原則に基づき適応的 BLRM を用いて実施した。本試験に参加した各実施医療機関のデータを併合し、解析対象とする被験者数を適正化した。各実施医療機関の登録被験者数が少数であったため、施設効果は評価しなかった。すべての被験者で 6 サイクル以上の投与の完了が見込まれるまで又は試験中止に至るまで、用量漸増パート及び拡大パートのデータに基づき、報告と解析を行った。本解析では、用量漸増パートで MTD/RP2D を投与した被験者と拡大パートで同一スケジュール・同一用量を投与した被験者を併合した。また、用量漸増パートで同一スケジュール・同一用量のビニメチニブを投与した被験者を単一の用量群として併合した。 人口統計学的特性及び他のベースライン特性、安全性、有効性、薬物動態並びにバイオマーカーの測定に関するデータ解析には記述的要約を用いた。定性的データ（カテゴリカルデータ）は、度数及び割合を用いて要約した。定量的データ（連続データ）は、サンプル数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値などの適切な要約統計を用いて要約した。 治験薬投与を割り付け、ビニメチニブを 1 回以上投与したすべての被験者を FAS とした。ビニメチニブを 1 回以上投与し、ベースライン後の安全性評価を 1 回以上有するすべての被験者を Safety Set とした。Safety Set のうち、最低曝露量基準を満たし、十分な安全性評価を有する又は第 1 サイクル中に DLT が認められたすべての被験者を DDS とした。評価可能な薬物動態データが得られた血漿サンプルを 1 つ以上有するすべての被験者を PAS とした。 有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA） ver. 16.1 を用いて読み替えた。有害事象の Grade 分類及び臨床検査値の変動は、CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した。2014 年 2 月 10 日をデータカットオフ日として初回の総括報告書（中間報告書）を作成した。また、データカットオフ日以降もビニメチニブ投与を継続した 3 名の被験者の追加データを含めた結果は、すべての被験者が本試験を中止した時点で作成した総括報告書（最終報告書）として報告した。 最終報告書では、有害事象は MedDRA ver. 19.0 を用いて読み替え、有害事象の Grade 分類及び臨床検査値の変動は CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した。

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（CMEK162X1101 試験）

Visit Name	Category	Molecular screening	Screening	Cycle 1							Cycle 2				Subsequent cycles		End of treatment	End of Post-treatment evaluation
Visit number		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10.5	11	11.5	12	13		
Day of cycle		Prior to screening	−14 to −1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	1	15	Last	
Obtain informed consent	D	X[a)]	X							X[b)]								
Inclusion/exclusion criteria	D		X															
Demography/relevant medical history/current medical conditions	D		X															
Diagnosis and extent of cancer/confirmation of mutation status (from archived/fresh tumor biopsy)[c)]	D	X	X															
Prior antineoplastic therapy	D		X															
Pregnancy test[d)]	D		X															
Height	D		X															
Weight	D		X	X			X				X		X		X		X	
Vital signs	D		X	X		X	X		X		X		X		X	X	X	
Physical examination	D		X	X		X	X		X		X		X		X	X	X	
ECOG performance status	D		X	X			X				X				X		X	
Chest X-ray	D		X															

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（CMEK162X1101 試験）（続き 1）

Visit Name	Category	Molecular screening	Screening	Cycle 1							Cycle 2				Subsequent cycles		End of treatment	End of Post-treatment evaluation
Visit number		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10.5	11	11.5	12	13		
Day of cycle		Prior to screening	−14 to −1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	1	15	Last	
Hematology	D		X	X[e)]		X	X		X		X		X		X	X	X	
Coagulation	D		X	X[e)]			X				X				X		X	
Biochemistry	D		X	X[e)]		X	X		X		X		X		X	X	X	
Liver function test	D											X		X				
Urinalysis and 24-hour urine collection (if clinically indicated)	D		X	X[e)]							X				X		X	
12-lead ECG	D		X	X		X	X		X		X		X		X		X	
Cardiac imaging	D		X								X				X[f)]		X	
Cardiac enzymes	D					Follow-up for elevations in total creatine kinase (CK) included weekly assessment of isoenzymes, and myoglobin in blood and urine.													
Ophthalmic examination	D		X			X			X		X		X		X		X	
Prior/concomitant medications	D		X			CONTINUOUS X												
Adverse events	D		X			CONTINUOUS X												
Tumor evaluation (CT or MRI)	D		X												X[g)]		X	
Blood for PK	D			X	X	X	X	X			X				X[h)]			
Blood for pharmacogenetic biomarker assessments	D			X														

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（CMEK162X1101 試験）（続き 2）

Visit Name	Category	Molecular screening	Screening	Cycle 1							Cycle 2				Subsequent cycles		End of treatment	End of Post-treatment evaluation
Visit number		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10.5	11	11.5	12	13		
Day of cycle		Prior to screening	−14 to −1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	1	15	Last	
Archival tumor sample for biomarker assessments	D		X															
Fresh tumor sample for biomarker assessments (if feasible)	D		X				X										X[i]	
Fresh (on study) skin biopsy for biomarker assessments	D		X				X											
Blood for tumor markers (as relevant for the cancer)	D			X											X[g]			
Anti-neoplastic therapies since discontinuation of study drug	D																	X

ECG = electrocardiogram

a) In the expansion part only.

b) Even if a patient experienced DLT during Cycle 1, he/she was allowed to re-treat with reduced dose of study drug if the investigator considered that continuing study drug was beneficial to the patient and he/she gave written informed consent. In case patient had not experienced DLT, the investigator obtained written informed consent from the patient before starting Cycle 2.

c) Subjects with unknown tumor mutation status were pre-screened for assessment of eligible BRAF/RAS mutation in expansion part with the exception of patients with pancreatic cancer.

d) Serum pregnancy tests required for women of childbearing potential only. It had to be performed within 7 days before first dose. Had to be negative. If the serum pregnancy test was performed > 7 days in the screening period, urine pregnancy test was done within 3 days before starting the study treatment.

e) If tests were performed within 72 hours pre-dose, they did not need to be repeated.

f) Day 1 of every third cycle until Cycle 11 (i.e. Day 1 of Cycle 5, 8, and 11) and Day 1 of every fourth cycle thereafter (i.e. Day 1 of Cycle 15, 19 etc.).

g) Only odd cycles

h) Cycle 3

i) Within 3 days from the last MEK162 dose; Optional at tumor progression

出典［総括報告書 5.3.3.2-1.1（CMEK162X1101 試験）Table 9-4］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した。

患者 49 名（用量漸増パート：17 名、拡大パート：32 名）をスクリーニングし、スクリーニングでの脱落が 28 名、本試験に登録した被験者は 21 名であった。このうち、用量漸増パートには 30 mg BID 用量コホートに 6 名、45 mg BID 用量コホートに 8 名の合計 14 名、拡大パートには 45 mg BID 用量コホートに 7 名を登録した。ビニメチニブの 45 mg BID 投与を行ったのは、合計 15 名であった。本試験に登録したすべての被験者を FAS、Safety Set 及び PAS とした。用量漸増パートに登録した被験者 14 名（66.7%）を DDS とした。

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で、被験者 21 名のうち 18 名（85.7%）が投与を中止していた。投与中止理由は、PD が 11 名（52.4%）、有害事象が 6 名（28.6%）、被験者／代諾者の判断が 1 名（4.8%）であった。また、被験者 1 名が PD のため追跡調査期間中（ビニメチニブ最終投与後 37 日目）に死亡した。

表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition Reason	30 mg N=6 n (%)	45 mg N=15 n (%)	All patients N=21 n (%)
Patients treated			
Treatment discontinued	6 (100)	12 (80.0)	18 (85.7)
Treatment ongoing[a)]	0	3 (20.0)	3 (14.3)
Primary reason for end of treatment			
Adverse event	1 (16.7)	5 (33.3)	6 (28.6)
Progressive disease	5 (83.3)	6 (40.0)	11 (52.4)
Subject/guardian decision	0	1 (6.7)	1 (4.8)
Study evaluation after completion of treatment			
Patients no longer being followed for study evaluation completion	6 (100)	12 (80.0)	18 (85.7)
Patients continuing to be followed for study evaluation completion[a)]	0	0	0
Primary reason for study evaluation completion[b)]			
Completed	5 (83.3)	11 (73.3)	16 (76.2)
Lost to follow-up	0	1 (6.7)	1 (4.8)
Death[c)]	1 (16.7)	0	1 (4.8)

a) Patients ongoing at the time of the cut-off 10-Feb-2014.

b) Study evaluation completion corresponding to the evaluation performed 28-day following treatment discontinuation.

c) One patient (patient number *a-001) died 37 days after the last administration of MEK162 due to disease progression.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1.1（CMEK162X1101 試験）Table 10-1］

最終報告書では、データカットオフ日に投与を継続していた 3 名（いずれも 45 mg BID 用量コホート）すべてが投与を中止していた。これら 3 名の投与中止理由は PD であり、PD により投与を中止した被験者は合計 14 名（66.7%）であった（5.3.3.2-1.1　Table 2）。

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.1-4 に示した。

被験者の年齢の中央値は 58.0 歳（27～77 歳）であり、18 名（85.7%）が 65 歳未満であった。女性 8 名（38.1%）、男性 13 名（61.9%）であり、女性よりも男性が多かった。腫瘍の原発部位で最も多かったのは、肺（45 mg BID 用量コホート 4 名）であり、次に膵臓（45 mg BID 用量コホート 3 名）及び直腸（45 mg BID 用量コホート 3 名）であった。その他の原発部位は、30 mg BID 用量コホートでは胆管がんが 2 名、肝内胆管がん、膵頭部がん及び気管・気管支がんが各 1 名、45 mg BID 用量コホートでは胸腺がん及び胃異所性膵がんが各 1 名であった。ECOG Performance status は、0 が 13 名（61.9%）、1 が 8 名（38.1%）であった。

*承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic variable	30 mg N=6	45 mg N=15	All patients N=21
Age (years, at screening)			
n	6	15	21
Mean	52.8	56.6	55.5
SD	8.01	12.43	11.28
Median	54.0	60.0	58.0
Minimum	43	27	27
Maximum	63	77	77
Age category (years, at screening) (n [%])			
< 65	6 (100)	12 (80.0)	18 (85.7)
≥ 65	0	3 (20.0)	3 (14.3)
Sex (n [%])			
Female	2 (33.3)	6 (40.0)	8 (38.1)
Male	4 (66.7)	9 (60.0)	13 (61.9)
Predominant race (n [%])			
Asian	6 (100)	15 (100)	21 (100)
Ethnicity (n [%])			
Japanese	6 (100)	15 (100)	21 (100)
Weight (kg, at baseline)			
n	6	15	21
Mean	57.47	61.65	60.45
SD	9.500	9.819	9.685
Median	55.70	62.30	57.90
Minimum	46.5	45.8	45.8
Maximum	74.0	74.2	74.2
Height (cm, at screening)			
n	6	15	21
Mean	166.38	163.85	164.58
SD	4.789	9.510	8.391
Median	166.55	163.50	164.20
Minimum	160.5	141.2	141.2
Maximum	171.8	178.2	178.2
Body surface area[a] (m^2)			
n	6	15	21
Mean	1.634	1.684	1.670
SD	0.1454	0.1699	0.1614
Median	1.632	1.695	1.667
Minimum	1.45	1.36	1.36
Maximum	1.88	1.92	1.92
Body mass index[b] (kg/m^2)			
n	6	15	21
Mean	20.738	22.897	22.280
SD	3.1493	2.6873	2.9212
Median	19.455	22.970	21.240
Minimum	18.05	19.44	18.05
Maximum	25.94	29.21	29.21
ECOG performance status (n [%])			
0	2 (33.3)	11 (73.3)	13 (61.9)
1	4 (66.7)	4 (26.7)	8 (38.1)

a) Body surface area (BSA [Gehan and George]): BSA [m^2] = 234.94 × (height [cm]$^{0.422}$) × (weight [kg]$^{0.515}$)/10000

b) Body mass index (BMI): BMI [kg/m^2] = weight [kg]/(height [$m]^2$)

出典［総括報告書 5.3.3.2-1.1（CMEK162X1101 試験）Table 11-2］

3)　治験薬の投与状況

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で、ビニメチニブの曝露期間の中央値は、全体として 8.86 週（1.1～95.0 週）であった。30 mg BID 用量コホートの曝露期間の中央値は 12.00 週（4.0～51.1 週）であり、45 mg BID 用量コホートの 8.86 週（1.1～95.0 週）と比較して相対的に長期であった。

相対用量強度の中央値は、全体として 0.833（0.17～0.99）であり、30 mg BID 用量コホートでは 0.910（0.52～0.97）、45 mg BID 用量コホートでは 0.813（0.17～0.99）であった。30 mg BID 用量コホートの被験者 1 名（16.7%）及び 45 mg BID 用量コホートの被験者 10 名（66.7%）が 1 回以上の減量を要した。減量の理由は、有害事象（30 mg BID 用量コホート：1 名、45 mg BID 用量コホート：9 名）、投薬過誤（45 mg BID 用量コホート：1 名）及び技術的問題（45 mg BID 用量コホート：1 名）であった。

最終報告書では、ビニメチニブの曝露期間の中央値は、全体として 8.86 週（1.1～279.4 週）であった。30 mg BID 用量コホートの曝露期間の中央値は 12.00 週（4.0～51.1 週）であり、45 mg BID 用量コホートでは 8.86 週（1.1～279.4 週）であった（5.3.3.2-1.1　Table 4）。

2.7.6.1.3　有効性の結果

1)　最良総合効果（BOR）

BOR の要約を表 2.7.6.1-5 に示した。

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた被験者は、いずれの用量コホートでもいなかった。BOR として安定（SD）が得られた被験者は、全体で 14 名（66.7%）であり、内訳は 30 mg BID 用量コホートでは 5 名、45 mg BID 用量コホートでは 9 名であった。BOR が PD であった被験者は、30 mg BID 用量コホートでは 1 名、45 mg BID 用量コホートでは 4 名であった。被験者 2 名（9.5%：45 mg BID 用量コホート 2 名）の BOR は不明であった。DCR（CR、PR 又は SD）は全体で 66.7%［95%信頼区間（CI）（43.0、85.4）］であった。

表 2.7.6.1-5　実施医療機関の医師判定による最良総合効果（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	30 mg N=6 n (%)	45 mg N=15 n (%)	All patients N=21 n (%)
Best overall response (BOR)			
Complete response (CR)	0	0	0
Partial response (PR)	0	0	0
Stable disease (SD)	5 (83.3)	9 (60.0)	14 (66.7)
Progressive disease (PD)	1 (16.7)	4 (26.7)	5 (23.8)
Unknown	0	2 (13.3)	2 (9.5)
Not assessed	0	0	0
Overall response rate (ORR) (CR or PR)	0	0	0
95% CI	(0.0 - 45.9)	(0.0 - 21.8)	(0.0 - 16.1)
Disease control rate (DCR) (CR, PR, or SD)	5 (83.3)	9 (60.0)	14 (66.7)
95% CI	(35.9 - 99.6)	(32.3 - 83.7)	(43.0 - 85.4)

- BOR 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 (Clopper-Pearson) interval.

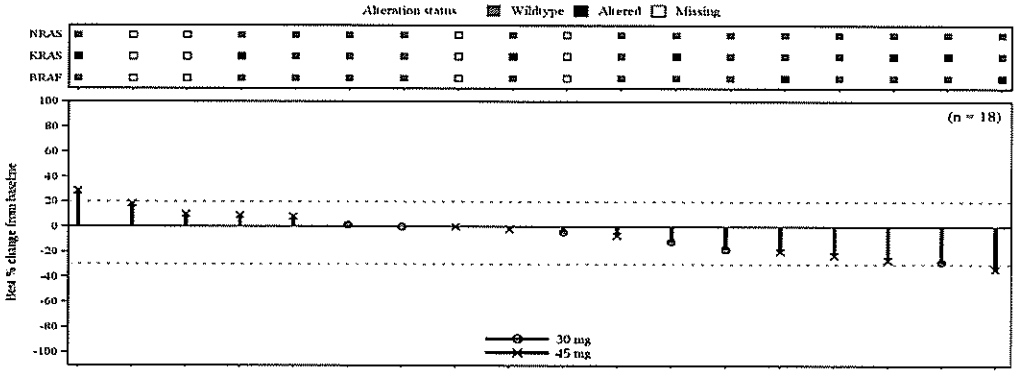
出典［総括報告書 5.3.3.2-1.1（CMEK162X1101 試験）Table 11-5］

最終報告書では、データカットオフ日に投与を継続していた 45 mg BID 用量コホートの 3 名の BOR はいずれも SD であり、データカットオフ日での BOR と同じであった（5.3.3.2-1.1 Table 3）。45 mg BID 用量コホートの 1 名では、腫瘍径和実測値で 30%超の腫瘍縮小が認められた。当該被験者は BRAF 変異陽性甲状腺乳頭がん患者であり、第 2 サイクルで不確定 PR と判定された。

実施医療機関の医師判定による腫瘍径のベースラインからの最大変化率を図 2.7.6.1-1 に示した。

図 2.7.6.1-1　実施医療機関の医師判定による腫瘍径のベースラインからの最大変化率（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set



- Patients with missing/unknown best percentage change from baseline are not included.
- Waterfall plot shows the cut-off limits for target lesions for PD (+20%) and PR (−30%) as dotted lines.
- Alteration status is based on the Next Generation Sequencing data. If a sample is not available or not evaluable, the status is denoted by 'Missing'.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1.1（CMEK162X1101 試験）Figure 11-1］

2.7.6.1.4　　薬物動態の結果

1)　ビニメチニブ

ビニメチニブ投与時の第 1 サイクルの Day 1 及び Day 15 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-6 及び表 2.7.6.1-7 に示した。

ビニメチニブの経口投与後、ビニメチニブは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値は投与後 1.5～2.0 時間であった。Tmax 到達後、血漿中ビニメチニブ濃度は 2 次指数関数的に減少した。15～45 mg の投与量範囲において、血漿中ビニメチニブの曝露量は投与量の増加に伴い上昇した。ビニメチニブを反復投与したときの AUC 値を用いて算出した累積係数（Racc）［第 1 サイクルの Day 15 の 0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC12h）値／第 1 サイクルの Day 1 の AUC12h 値］の平均値は、30 mg BID 投与では 1.45、45 mg BID 投与では 1.80 であった。血漿中ビニメチニブのトラフ濃度の推移より、BID 投与において投与開始後約 2 週間以内に定常状態に到達したと考えられた。

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日後に、追加の薬物動態の解析は実施しなかった。

表 2.7.6.1-6　ビニメチニブの薬物動態パラメータ：第 1 サイクル Day 1（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：PK Analysis Set

Treatment	Statistics	AUClast (hr*ng/mL)	AUC0-12h (hr*ng/mL)	AUC0-24h (hr*ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
15 mg	n	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	940 (167)	776 (159)	941 (168)	210 (60.9)	N/A
	CV% mean	17.8	20.5	17.9	28.9	N/A
	Geo-mean	928	762	929	202	N/A
	CV% geo-mean	17.8	20.5	17.9	33.8	N/A
	Median	891	730	892	221	1.5
	[Min; Max]	[734; 1150]	[585; 979]	[734; 1150]	[114; 283]	[0.5; 2]
30 mg	n	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	2310 (884)	1870 (726)	2310 (882)	498 (226)	N/A
	CV% mean	38.3	38.9	38.2	45.3	N/A
	Geo-mean	2160	1750	2170	443	N/A
	CV% geo-mean	41.1	42.2	41.0	62.9	N/A
	Median	2190	1720	2190	486	1.5
	[Min; Max]	[1270; 3580]	[992; 2830]	[1270; 3580]	[156; 795]	[0.5; 4]
45 mg	n	9	9	9	9	9
	Mean (SD)	2400 (587)	2030 (475)	2430 (572)	559 (145)	N/A
	CV% mean	24.4	23.4	23.6	25.9	N/A
	Geo-mean	2330	1970	2360	538	N/A
	CV% geo-mean	28.0	29.2	27.4	32.2	N/A
	Median	2470	2070	2470	592	1.5
	[Min; Max]	[1290; 3220]	[985; 2650]	[1290; 3220]	[259; 786]	[0.5; 4]

N/A: not applicable.

- n: number of patients with non-missing values.
- CV% = coefficient of variation (%) = SD/Mean × 100, CV% geo-mean = sqrt (exp (variance for log transformed data) − 1) × 100.

AUC0-12h = AUC12h、AUC0-24h = AUC24h

出典［総括報告書 5.3.3.2-1.1（CMEK162X1101 試験）Table 11-6］

表 2.7.6.1-7　ビニメチニブの薬物動態パラメータ：第 1 サイクル Day 15（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：PK Analysis Set

Treatment	Statistics	AUClast (hr*ng/mL)	AUC0-12h (hr*ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	Racc[a)]	Cmin,ss (ng/mL)
30 mg	n	5	4	5	5	4	5
	Mean (SD)	2630 (846)	2550 (896)	431 (207)	N/A	1.45 (0.154)	112 (45.2)
	CV% mean	32.2	35.1	48.0	N/A	10.7	40.4
	Geo-mean	2510	2430	400	N/A	1.44	104
	CV% geo-mean	36.8	38.3	41.9	N/A	10.7	44.5
	Median	2640	2520	352	2.016	1.44	106
	[Min; Max]	[1460; 3570]	[1510; 3660]	[274; 793]	[0.5; 8]	[1.29; 1.62]	[55.2; 181]
45 mg	n	9	9	9	9	5	9
	Mean (SD)	3590 (1070)	3670 (1100)	805 (274)	N/A	1.80 (0.605)	94.6 (47.1)
	CV% mean	29.8	29.8	34.1	N/A	33.6	49.8
	Geo-mean	3470	3550	771	N/A	1.72	85.6
	CV% geo-mean	27.7	27.7	31.0	N/A	33.6	49.1
	Median	3200	3240	685	1.5	1.49	79.1
	[Min; Max]	[2500; 5460]	[2570; 5510]	[538; 1350]	[0.5; 2]	[1.19; 2.66]	[44.5; 187]

N/A: not applicable.

- n: number of patients with non-missing values.

- CV% = coefficient of variation (%) = SD/Mean × 100, CV% geo-mean = sqrt (exp (variance for log transformed data) −1) × 100.

a) Racc = (AUC0-12h on Cycle 1 Day 15)/(AUC0-12h on Cycle 1 Day 1)

AUC0-12h = AUC12h

出典［総括報告書 5.3.3.2-1.1（CMEK162X1101 試験）Table 11-7］

2)　AR00426032

ビニメチニブの経口投与後、AR00426032 の Tmax（中央値）は投与後 1.5～3.0 時間であった。15～45 mg の投与量範囲において、血漿中 AR00426032 の曝露量は投与量の増加に伴い上昇した。血漿中 AR00426032 の曝露量は、血漿中ビニメチニブの曝露量と比較して低値であり、第 1 サイクルの Day 1 及び Day 15 におけるビニメチニブに対する AR00426032 の薬物動態パラメータの比は、0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUClast）で 0.039～0.089 であり、Cmax で 0.040～0.099 であった。ビニメチニブの反復投与において、血漿中 AR00426032 濃度の著しい蓄積は認められず、Racc（第 1 サイクルの Day 15 の AUC12h 値／第 1 サイクルの Day 1 の AUC12h 値）の平均値は、30 mg BID 投与では 0.919、45 mg BID 投与では 1.08 であった。

3)　UGT1A1 遺伝子型

薬物動態パラメータと各 UGT1A1 遺伝子多型（UGT1A1*6 及び UGT1A1*28）との間には、明らかな関連性は認められなかった。

4)　薬力学的バイオマーカー

ビニメチニブ阻害の薬力学的サロゲートマーカーの可能性として、ベースライン時（投与前）及び第 1 サイクルの Day 15（投与後）について、皮膚組織の pERK 発現を評価した。

投与前及び投与後の皮膚組織を有する被験者 17 名のうち 11 名（30 mg BID 用量コホート：4/6 名、45 mg BID 用量コホート：7/11 名）では、pERK H スコアがベースライン時と比較して減少していた。ベースラインから第 1 サイクルの Day 15 までの変化率の中央値は-34.62%（-95.3%～108.3%）であり、評価した用量のいずれにおいても標的の阻害が確認された。

2.7.6.1.5　安全性の結果

1)　有害事象

有害事象名は、MedDRA ver. 16.1 を用いて読み替えた。また、有害事象の Grade 分類及び臨床検査値の変動は、米国国立がん研究所（NCI）-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した。

最終報告書では、有害事象名は MedDRA ver. 19.0 を用いて読み替え、有害事象の Grade 分類及び臨床検査値の変動は NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した。

（1）　有害事象の要約

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で、全体として発現頻度が最も高かった有害事象の器官別大分類（SOC）は「臨床検査」であり、次に「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。発現頻度が最も高かった有害事象の基本語（PT）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。「臨床検査」に関連する有害事象を除くと、網膜剥離の発現頻度が最も高かったが、重症度はすべて Grade 1 又は 2 であり、用量調整又は休薬によって回復可能又は管理可能と判断された。

Grade 3 又は 4 の有害事象は被験者の 81.0%（17/21 名）に発現し、そのうち Grade 4 は 23.8%（5/21 名）であった。Grade 4 の有害事象は、リンパ球減少症を除いたすべてが SOC では「臨床検査」（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加）に分類された。

全体として、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び発現頻度は、すべての有害事象で認められた傾向と同様であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4

の有害事象は被験者の 57.1%（12/21 名）に発現し、そのうち Grade 4 は 9.5%（2/21 名）であった。Grade 4 の有害事象は、SOC で「臨床検査」（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びリパーゼ増加）に分類された。

最終報告書でも、全体として発現頻度が最も高かった有害事象の SOC は「臨床検査」、次に「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であり、発現頻度が最も高かった有害事象の PT は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。「臨床検査」に関連する有害事象を除き、発現頻度が最も高かった有害事象は下痢であったが、重症度はすべて Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象の全体の発現頻度は、データカットオフ日での発現頻度と同じであった。（5.3.3.2-1.1 Table 5、Table 6 及び Table 14.3.1-1.2）データカットオフ日に投与を継続していた 3 名中 1 名に、データカットオフ日後に Grade 4 のリパーゼ増加が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC、PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.1.8-1 及び表 2.7.6.1.8-2 に示した。

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日までに、すべての被験者に有害事象が 1 件以上発現した。

20%以上の被験者に発現した有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 81.0%（17/21 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 71.4%（15/21 名）、網膜剥離 61.9%（13/21 名）、下痢及びリパーゼ増加が各 57.1%（12/21 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 52.4%（11/21 名）、発熱、血中アルカリホスファターゼ増加、低アルブミン血症及びざ瘡様皮膚炎が各 47.6%（10/21 名）、アミラーゼ増加及び皮膚乾燥が各 42.9%（9/21 名）、口内炎、爪囲炎及び発疹が各 38.1%（8/21 名）、疲労、末梢性浮腫及び食欲減退が各 33.3%（7/21 名）、口唇炎、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びヘモグロビン減少が各 28.6%（6/21 名）、リンパ球減少症、便秘、血中クレアチニン増加、鼻出血及びそう痒症が各 23.8%（5/21 名）であった。

すべての被験者で、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 1 件以上認められた。

20%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 76.2%（16/21 名）、網膜剥離及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 61.9%（13/21 名）、下痢 52.4%（11/21 名）、ざ瘡様皮膚炎 47.6%（10/21 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 42.9%（9/21 名）、口内炎、爪囲炎、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び発疹が各 38.1%（8/21 名）、疲労、発熱、低アルブミン

血症及び皮膚乾燥が各 33.3%（7/21 名）、口唇炎、末梢性浮腫、血中アルカリホスファターゼ増加及び食欲減退が各 28.6%（6/21 名）であった。

最終報告書では、20%以上の被験者に発現した有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 81.0%（17/21 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 71.4%（15/21 名）、下痢 61.9%（13/21 名）、リパーゼ増加 57.1%（12/21 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 52.4%（11/21 名）、血中アルカリホスファターゼ増加、ざ瘡様皮膚炎、低アルブミン血症、発熱及び網膜剥離が各 47.6%（10/21 名）、アミラーゼ増加、皮膚乾燥及び口内炎が各 42.9%（9/21 名）、爪囲炎及び発疹が各 38.1%（8/21 名）、食欲減退、疲労及び末梢性浮腫が各 33.3%（7/21 名）、網膜色素上皮剥離、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少及び悪心が各 28.6%（6/21 名）、血中クレアチニン増加、口唇炎、便秘、鼻出血、リンパ球減少症及びそう痒症が各 23.8%（5/21 名）であった（5.3.3.2-1.1 Table 6）。

20%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 76.2%（16/21 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 61.9%（13/21 名）、下痢 52.4%（11/21 名）、ざ瘡様皮膚炎及び網膜剥離が各 47.6%（10/21 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び口内炎が各 42.9%（9/21 名）、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、爪囲炎及び発疹が各 38.1%（8/21 名）、皮膚乾燥、疲労、低アルブミン血症及び発熱が各 33.3%（7/21 名）、血中アルカリホスファターゼ増加、食欲減退、網膜色素上皮剥離及び末梢性浮腫が各 28.6%（6/21 名）、口唇炎 23.8%（5/21 名）であった（5.3.3.2-1.1 Table 14.3.1-1.5）。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で、治験薬の投与期間中に死亡した被験者の報告はなかった。追跡調査期間中に死亡した被験者は 4.8%（1/21 名）であった。死亡は PD によるものであり、実施医療機関の医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

最終報告書で、データカットオフ日後に死亡した被験者の報告はなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1-8 に示した。

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で、治験薬投与期間中又はビニメチニブ最終投与後 28 日以内に重篤な有害事象を発現した被験者は 47.6%（10/21 名）であった。このうち 28.6%（6/21 名）では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 件以上発現

した。被験者 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎 9.5%（2/21 名）のみであった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はいずれも、1 名に 1 件発現した。重篤な有害事象の重症度は、Grade 2 が 9.5%（2/21 名）、Grade 3 が 33.3%（7/21 名）、Grade 4 が 4.8%（1/21 名）であった。Grade 4 の重篤な有害事象は、45 mg BID 用量コホートの被験者 4.8%（1/21 名）に発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

最終報告書では、全体として、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度はデータカットオフ日での発現頻度と同じであった。被験者 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎 14.3%（3/21 名）のみであった。Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象の発現頻度は 38.1%（8/21 名）であった。データカットオフ日に投与を継続していた 45 mg BID 用量コホートの 3 名中 1 名に、データカットオフ日後に重篤な有害事象が 2 件発現した。内訳は、上気道感染及び肺炎であり、重症度はいずれも Grade 3 であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（5.3.3.2-1.1　Table 5、Table 14.3.1-1.6）。

表 2.7.6.1-8　重篤な有害事象の発現頻度（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Safety Set

Primary system organ class -Preferred term	30 mg N=6 n (%)	45 mg N=15 n (%)	All patients N=21 n (%)
-Any primary system organ class			
-Total	4 (66.7)	6 (40.0)	10 (47.6)
胃腸障害			
-Total	1 (16.7)	0	1 (4.8)
悪心	1 (16.7)	0	1 (4.8)
嘔吐	1 (16.7)	0	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
-Total	1 (16.7)	0	1 (4.8)
限局性浮腫	1 (16.7)	0	1 (4.8)
末梢性浮腫	1 (16.7)	0	1 (4.8)
肝胆道系障害			
-Total	1 (16.7)	1 (6.7)	2 (9.5)
胆管炎	1 (16.7)	0	1 (4.8)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (6.7)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症			
-Total	2 (33.3)	1 (6.7)	3 (14.3)
肺炎	1 (16.7)	1 (6.7)	2 (9.5)
感染	1 (16.7)	0	1 (4.8)
臨床検査			
-Total	0	1 (6.7)	1 (4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (6.7)	1 (4.8)
代謝および栄養障害			
-Total	0	1 (6.7)	1 (4.8)
高血糖	0	1 (6.7)	1 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
-Total	1 (16.7)	0	1 (4.8)
癌疼痛	1 (16.7)	0	1 (4.8)
神経系障害			
-Total	0	1 (6.7)	1 (4.8)
てんかん	0	1 (6.7)	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
-Total	1 (16.7)	2 (13.3)	3 (14.3)
鼻出血	0	1 (6.7)	1 (4.8)
低酸素症	1 (16.7)	0	1 (4.8)
気胸	0	1 (6.7)	1 (4.8)
喘鳴	0	1 (6.7)	1 (4.8)

- Primary SOCs are presented alphabetically; PTs are sorted within primary SOC in descending frequency, as reported in the 'All patients' column.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple AEs within a primary SOC is counted only once in the total row.
- Only AEs occurring during treatment or within 28 days of the last study medication are reported.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1.1（CMEK162X1101 試験）Table 12-6］

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、被験者の 28.6%（6/21 名）に発現した。これらの被験者では、いずれも 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象により投与中止となった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［45 mg BID 用量コホートで 13.3%（2/15 名）］であった。

最終報告書で、データカットオフ日後に投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

b) 用量調節又は投与延期を必要とした有害事象

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で、用量調節又は投与延期を必要とした有害事象は、95.2%（20/21 名）の被験者に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない用量調節又は投与延期を必要とした有害事象は 90.5%（19/21 名）であった。2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない用量調節又は投与延期を必要とする有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 28.6%（6/21 名）、網膜剥離 23.8%（5/21 名）、網膜色素上皮剥離及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 14.3%（3/21 名）、口内炎及びリパーゼ増加が各 9.5%（2/21 名）であった。

最終報告書では、全体として、用量調節又は投与延期を必要とした有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない用量調節又は投与延期を必要とした有害事象の発現頻度は、データカットオフ日での発現頻度と同じであった。また、2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない用量調節又は投与延期を必要とする有害事象及びそれらの発現頻度も、データカットオフ日と同じであった。データカットオフ日に投与を継続していた 3 名中 1 名に、データカットオフ日後に用量調節又は投与延期を必要とした有害事象が 2 件発現した。内訳は、上気道感染及び口腔カンジダ症であり、重症度はいずれも Grade 2 であった。これらの事象のうち、上気道感染は治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.3.2-1.1 Table 5、Section 12.3.1）。

c) 注目すべき有害事象

臨床的に注目すべき有害事象は、心血管事象、薬物－薬物相互作用、疲労／無力症、胃腸障害、肝毒性事象、筋疾患、浮腫事象、その他の眼関連事象、QTc 延長、生殖毒性、網膜関連事象、皮膚及び発疹事象（発疹）、皮膚及び発疹事象（皮膚）、眼球血管事象とした。

全体として、すべての被験者に 1 件以上の注目すべき有害事象が発現した。被験者 85.7%（18/21 名）に、網膜関連の有害事象が発現した。網膜関連事象はいずれも Grade 1 又は 2 と判断された。網膜関連事象のため併用薬を投与した被験者はいなかった。また、本事象によ

り治験薬の投与中止に至った被験者は認められず、休薬は 42.9%（9/21 名）、減量は 19.0%（4/21 名）であった。Grade 1 又は 2 にもかかわらず休薬又は減量を行った背景には、治験実施計画書■版では Grade 1 又は 2 の網膜関連事象が発現した場合は Grade 1 未満に回復するまで休薬し、その後 1 段階の減量を行うよう推奨されていたため、この用量調節基準に従ったことが挙げられる。

Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は被験者の 57.1%（12/21 名）に、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は被験者の 38.1%（8/21 名）に発現した。発現頻度が最も高かった治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 28.6%（6/21 名）であった。

最終報告書で、データカットオフ日後に追記すべき注目すべき有害事象の報告はなかった。

（4） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

その他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.1.8.2 項に示した。

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常に関連する有害事象で発現頻度が高かった（30%以上）のは、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。血清クレアチンホスホキナーゼ増加が認められたが、臨床的に意味のある相関はなかった。

全体として、本試験では血液学的検査値異常はまれであった。Day 32 に、30 mg BID 用量コホートの被験者 1 名に Grade 4 のリンパ球減少（0.18×10^9/L、基準値範囲：0.93～2.9×10^9/L）が発現したが、当該被験者はベースライン時に Grade 3（0.23×10^9/L）の異常値を呈していた。臨床的に意味のある相関は認められなかった。

発現頻度が最も高かった Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 45 mg BID 用量コホートの被験者 40.0%（6/15 名）に、Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 45 mg BID 用量コホートの被験者 6.7%（1/15 名）に発現した。

この他、30 mg BID 用量コホートの被験者 16.7%（1/6 名）に Day 147 に Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1078 U/L、基準値範囲：13～33 U/L）が発現した。当該被験者のベースライン時の AST 値は正常（22 U/L）であった。被験者は当初ステージⅡ

の胆管腺がんと診断され、本試験登録時に肝転移があった。実施医療機関の医師により、本事象は治験薬との因果関係はなしと判断された。

45 mg BID 用量コホートの被験者 13.3%（2/15 名）に Grade 4 のトリアシルグリセロール・リパーゼの増加が発現した。いずれの被験者もベースライン時は正常値であった。1 名の被験者はベースライン時の正常値 47 U/L から Day 170 に Grade 4（251 U/L、基準値範囲：13～49 U/L）へ、もう 1 名の被験者はベースライン時の正常値 14 U/L から Day 86 に Grade 4（313 U/L、基準値範囲：13～49 U/L）への増加が認められた。

最終報告書で、データカットオフ後の血液学的検査及び血液生化学検査の結果について追記すべき報告はなかった。

(2) 尿検査

Grade 3 又は 4 の尿検査値異常が認められた被験者はいなかった。尿検査値異常に関連する有害事象は、血尿、蛋白尿、尿路感染及び高尿酸血症であった。治験薬との因果関係が否定できない尿検査値異常に関連する有害事象は、血尿及び蛋白尿であった。

最終報告書で、データカットオフ後の尿検査の結果について追記すべき報告はなかった。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

主に DBP 及び体重に注目すべき異常値（基準値範囲よりも高値及び低値）が認められた。DBP 高値は 45 mg BID 用量コホートの被験者 13.3%（2/15 名）のみに、DBP 低値は 45 mg BID 用量コホートの被験者 6.7%（1/15 名）のみに認められた。体重増加は 30 mg BID 用量コホートの被験者 33.3%（2/6 名）及び 45 mg BID 用量コホートの被験者 20.0%（3/15 名）のみに、体重減少は 30 mg BID 用量コホートの被験者 16.7%（1/6 名）のみに認められた。

バイタルサインに関連する有害事象は、体重減少であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

最終報告書で、データカットオフ後のバイタルサインの結果について追記すべき報告はなかった。

(2) 心電図

Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）が 480 ms を超えた被験者は認められず、QTcF が 450 ms を超えた被験者は 2/20 名（10.0%）であった。また、QTcF がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は認められず、Bazett 式により補正した QT 間隔（QTcB）

がベースラインから 30 ms を超えて増加した被験者は 7/21 名（33.3%）であった。QT 延長に関連する有害事象の報告はなかった。

最終報告書で、データカットオフ後の心電図の結果について追記すべき報告はなかった。

2.7.6.1.6 MTD の決定

30 mg BID を投与した被験者 6 名では DLT は認められなかった。45 mg BID を投与した被験者のうち 2 名に Grade 2 の網膜色素上皮剥離が認められ、いずれの被験者も第 1 サイクル中に投与を中断した。その後、30 mg BID に減量し投与再開したところ、いずれの有害事象も同一 Grade で再発したことから、DLT と判断した。用量漸増パートで得られた DLT データに基づき、ベイズモデルによる推定、安全性及び薬物動態プロファイルを考慮して、45 mg BID を MTD（かつ拡大パートの推奨用量）と決定した。用量漸増パート及び拡大パートで得られた DLT 情報を用いてベイズモデルにより推定した DLT 発現率によると、45 mg BID は EWOC の基準を満たすことから、耐容可能と考えられた。

さらに、安全性データ、薬物動態プロファイル及びベイズモデルによる推定から、用量漸増パート終了時に MTD と決定した 45 mg BID は、実施医療機関の医師及び治験依頼者の判断に基づき、MTD であることを再確認した。

2.7.6.1.7 結論

本第 I 相試験は、日本人にビニメチニブを投与する最初の試験として、ビニメチニブ単剤で BID 投与したときの MTD（及び／又は RP2D）を決定し、ビニメチニブの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価する目的でデザインされた。

本試験の中間報告書のデータカットオフ日での結果に基づき、日本人患者に対するビニメチニブの MTD を 45 mg BID と決定した。日本人がん患者において、ビニメチニブはいずれの用量でも許容可能な安全性プロファイルを示し、標的阻害及び抗腫瘍効果が認められた。

最終報告書でのビニメチニブの安全性及び抗腫瘍効果の結果は、本試験の中間報告書での結論と一致していた。