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）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（ARRAY-162-111 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	ARRAY-162-111
治験実施医療機関	米国／計 9 施設（用量漸増フェーズ：2 施設、用量拡大フェーズ：9 施設）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2009 年 8 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） データカットオフ日：2013 年 1 月 [redacted] 日（最終の被験者の評価日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	用量漸増フェーズ 標準治療がない又は標準治療に同意が得られない、標準治療に難治性の進行性又は転移性固形がん患者を対象とした。 主要目的： ・ binimetinib の安全性プロファイルを検討する。 ・ サイクル 1 のすべてのデータのレビュー及び用量制限毒性（DLT）の評価により、最大耐用量（MTD）を決定する。 ・ 血漿中 binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態を検討する。 副次目的： ・ binimetinib の有効性の予備的に評価する。 ・ binimetinib の臨床効果として体重及び除脂肪体重の変化を評価する。 ・ 投与前及び投与後の適切な血清、皮膚及び毛包検体により、binimetinib の薬力学的効果を評価する。 ・ 過去に採取した又は投与前に新たに採取した適切な腫瘍組織において、メッセンジャーRNA（mRNA）及び蛋白質の発現状況並びに変異状況を評価する。 ・ 薬物動態／薬力学又は薬物動態／有効性と安全性の相関性を評価する。 ・ 血漿中 AR00426032 のプロファイルを検討する。 用量拡大フェーズ－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）患者を対象とした。 主要目的： ・ binimetinib の安全性プロファイルを更に検討する。 ・ 血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態を更に検討する。 副次目的： ・ binimetinib の有効性の予備的に評価する。 ・ binimetinib の臨床効果として体重及び除脂肪体重の変化を評価する。 ・ 投与前及び投与後の血清検体を用いて、binimetinib の薬力学的効果を評価する。 ・ 過去に採取した又は新たに採取した腫瘍組織及び血液検体を用いて、mRNA 及び蛋白質の発現状況並びに変異状況を評価する。 ・ 薬物動態／薬力学又は薬物動態／有効性と安全性の相関性を評価する。 ・ 血漿中 AR00426032 のプロファイルを検討する。 用量拡大フェーズ－結腸直腸がん（CRC）コホート

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

	V-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（KRAS）変異の転移性 CRC 患者（KRAS 変異 CRC コホート）又は V-raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ B1（BRAF）変異の転移性 CRC 患者（BRAF 変異 CRC コホート）を対象とした。 主要目的： ・ binimetinib の安全性プロファイルを更に検討する。 ・ 血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態を更に検討する。 副次目的： ・ binimetinib の有効性の予備的評価を行う。 ・ binimetinib の臨床効果として体重及び除脂肪体重の変化を評価する。 ・ 投与前及び投与後の血液、腫瘍組織、皮膚及び毛包検体を用いて、binimetinib の薬力学的効果を評価する。 ・ 過去に採取した又は新たに採取した腫瘍組織及び血液検体を用いて、mRNA 及び蛋白質の発現状況並びに変異状況を評価する。 ・ 薬物動態／薬力学又は薬物動態／有効性と安全性の相関性を評価する。 ・ 血漿中 AR00426032 プロファイルを検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量拡大試験
治験方法	本試験は、多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、用量漸増フェーズ及びその後の用量拡大フェーズで構成した。用量拡大フェーズは、胆道がんコホート（進行性又は転移性胆道がん患者を最大約 25 名）、KRAS 変異 CRC コホート（KRAS 変異 CRC 患者を最大約 25 名）及び BRAF 変異 CRC コホート（BRAF 変異 CRC 患者を最大約 15 名）の 3 コホートで構成した。 用量漸増フェーズでは、進行性固形がん患者を対象に、binimetinib を 21 日間のサイクルで 1 日 2 回（BID）連続経口投与したときの MTD を決定し、安全性プロファイルを評価した。薬物動態、予備的な有効性及び薬力学も評価した。評価可能被験者約 30 名に治験薬を投与する計画とした。本試験では、modified 3＋3 用量漸増デザインを用いて、漸増する用量レベルで 3 名以上の評価可能被験者（すなわち、最初の 21 日間のサイクルに、割り当てられた 80%以上を投与された被験者又は投与回数は問わず、サイクル 1 で、binimetinib との因果関係が否定できない有害事象により投与量減量、投与中断又は投与中止に至った被験者）を各コホートに登録することとした。本 modified デザインでは、各コホートに 3 又は 4 名が登録され、DLT 発現時には評価可能被験者を最大 6 名まで拡大可能とした。 各コホートの登録及びサイクル 1 の完了後、実施医療機関の医師及び治験依頼者は安全性データをレビューし、更に用量漸増を行うかを決定した。1 つ以上のコホートで被験者を追加可能とした。臨床上必要で実施医療機関の医師及び治験依頼者が合意した場合には、中間の用量を設定し、漸増することも可能とした。非耐用量の確認後、直前の用量への登録を開始し、評価可能被験者が 6 名となるまで投与した。MTD は、33%以上の被験者に DLT が認められた用量未満の用量と定義し、60 mg BID と決定された。 用量漸増フェーズの完了後、用量拡大フェーズを開始した。用量拡大フェーズ（3 コホートの合計で最大約 65 名）の目的は、binimetinib の安全性プロファイルを更に検討すること、DLT の発現率が 33%未満であることを確認すること、その後の第Ⅱ／Ⅲ相試験のデザインに役立たせるために有効性の予備的評価を行うこと、並びに binimetinib の薬物動態及び薬力学を更に検討することであった。各用量拡大コホートの開始用量は、用量漸増フェーズで決定された MTD とした。 治験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。
被験者数	計画時： 用量漸増フェーズ：評価可能な被験者約 30 名。登録被験者数は、MTD 決定までの用量レベルの数次第であった。 用量拡大フェーズ：評価可能な被験者最大約 65 名（胆道がんコホート：25 名、KRAS 変異 CRC コホート：25 名、BRAF 変異 CRC コホート 15 名） 登録時：93 名 用量漸増フェーズ：19 名

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

	用量拡大フェーズ：74 名（胆道がんコホート：28 名、KRAS 変異 CRC コホート：31 名、BRAF 変異 CRC コホート 15 名） 解析時： ・ Safety Population：93 名（100%） ・ Efficacy Evaluable Population：91 名（98%） ・ Pharmacokinetic Population：89 名（96%） ・ Tumor Tissue Pharmacodynamic Population：85 名（91%） ・ Serum Pharmacodynamic Population：78 名（84%） ・ Skin/Hair Pharmacodynamic Population：33 名（35%）
対象	用量漸増フェーズ：標準治療がない又は標準治療に同意が得られない、標準治療に難治性の進行性又は転移性固形がん患者 用量拡大フェーズ－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 用量拡大フェーズ－CRC コホート：KRAS 変異又は BRAF 変異 CRC 患者
選択基準	用量漸増フェーズ 以下のすべての選択基準を満たす患者を登録した。 1. 標準治療がなく又は標準治療に同意が得られない、標準治療に難治性の進行性固形がんであると組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 2. 測定可能又は測定不能だが評価可能な病変を有する患者 3. 同意書署名時に 18 歳以上の男女 4. ECOG Performance status が 0 又は 1 5. ヘモグロビン：＞9.0 g/dL、好中球数（ANC）：＞1500/μL 及び血小板数：＞100000/μL 6. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）／血清グルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）／血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）≦2.5×基準値上限、肝転移を有する患者では≦5×基準値上限 7. ビリルビン：≦1.5×基準値上限 8. 血清クレアチニンが基準範囲内。異常値の場合は、クレアチニン・クリアランス計算値（Cockcroft Gault 式）≧50 mL/min 9. 以前の化学療法、放射線療法又は免疫療法による臨床的に重要な毒性（不妊症、脱毛症又は Grade 1 のニューロパチーを除く）から回復した患者 10. 心エコー又はマルチゲート（MUGA）スキャンによる測定で、心臓駆出分が実施医療機関の基準値下限以上の患者 11. 経口薬の投与及び投与継続が可能な患者 12. 実施医療機関の医師により、治験実施計画書（治療及び追跡調査）を積極的に遵守する意思があり、地理的に規定の来院が可能な近隣地に居住していると判断される患者 13. 妊娠する可能性のある女性は、治験薬投与開始前に実施した血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）検査で陰性であること 14. 実施医療機関の標準である効果的な避妊法を用いることに同意した男女 15. スクリーニング時又はサイクル 1 の Day 1 の投与前及び Day 15±7 日に皮膚パンチ生検を行うことに同意した患者 16. 治験関連手順開始前に同意説明文書に署名した患者 用量拡大フェーズ－胆道がんコホート 以下のすべての選択基準を満たす患者を登録した。 1. 切除不能、局所進行又は転移性の肝内胆管がん、肝外胆管細胞がん又は胆嚢がんであると組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 2. 全身抗がん治療歴（補助療法を含む）が 1 回のみの患者 ・ 当該 1 回の前治療には化学放射線療法又は化学塞栓を含むが、進行（PD）が記録され、すべての毒性から回復し、登録前 4 週間以内に治療を完了していなければならない。 ・ 標的病変が以前の放射線照射領域に含まれていても良いが、当該病変の PD が明確に記録されていなければならない。 3. 測定可能又は測定不能だが評価可能な病変を有する患者

	4. 適切な胆道ドレナージ 5. 同意書署名時に 18 歳以上の男女 6. ECOG Performance status が 0 又は 1 7. ヘモグロビン：≧9.0 g/dL、ANC：≧1500/μL 及び血小板数：≧100000/μL 8. AST 又は ALT≦2.5×基準値上限、肝転移を有する患者では≦5×基準値上限 9. ビリルビン：≦2×基準値上限 10. 血清クレアチニンが基準範囲内。異常値の場合は、クレアチニン・クリアランス計算値（Cockcroft Gault 式）≧50 mL/min 11. 以前の化学療法、放射線療法又は免疫療法による臨床的に重要な毒性（不妊症、脱毛症又は Grade 1 のニューロパチーを除く）から回復した患者 12. 心エコー又は MUGA スキャンによる測定で、心臓駆出分が実施医療機関の基準値下限以上の患者 13. 経口薬の投与及び投与継続が可能な患者 14. 実施医療機関の医師により、治験実施計画書（治療及び追跡調査）を積極的に遵守する意思があり、地理的に規定の来院が可能な近隣地に居住していると判断される患者 15. 妊娠する可能性のある女性は、治験薬投与開始前に実施した血清 β-hCG 検査で陰性であること 16. 実施医療機関の標準である効果的な避妊法を用いることに同意した男女 17. 薬力学的解析用に、過去に採取した腫瘍組織（コア生検又はより広範囲の生検）を提出するか、新たに腫瘍組織生検を行うことに同意した患者 18. 治験関連手順開始前に同意説明文書に署名した患者 <u>用量拡大フェーズ－CRC コホート（KRAS 及び BRAF 変異）</u> 以下のすべての選択基準（治験実施計画書改訂第 ■ 版で追加）を満たす患者を登録した。 1. 転移性結腸直腸腺がんであると組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 2. 腫瘍に KRAS 又は BRAF 変異が確認されている患者 3. 5-フルオロウラシル（5-FU）、オキサリプラチン、イリノテカン及びベバシズマブ（使用可能な場合）の治療歴を有する又は適応対象とならない患者 4. 測定可能な病変を有する患者 5. 同意書署名時に 18 歳以上の男女 6. ECOG Performance status が 0、1 又は 2 7. ヘモグロビン：≧9.0 g/dL、ANC：≧1500/μL 及び血小板数：≧100000/μL 8. AST 及び／又は ALT≦1.5×基準値上限、肝転移を有する患者では≦3×基準値上限（治験実施計画書改訂第 ■ 版で追加） 9. ビリルビンが基準範囲内。肝転移を有する患者では≦1.5×基準値上限（治験実施計画書改訂第 ■ 版で追加） 10. 血清クレアチニンが基準範囲内。異常値の場合は、クレアチニン・クリアランス計算値（Cockcroft Gault 式）≧50 mL/min 11. 以前の化学療法、放射線療法又は免疫療法による臨床的に重要な毒性（不妊症、脱毛症又は Grade 1 のニューロパチーを除く）から回復した患者 12. 心エコー又は MUGA スキャンによる測定で、心臓駆出分が実施医療機関の基準値下限以上 13. 経口薬の投与及び投与継続が可能な患者 14. 実施医療機関の医師により、治験実施計画書（治療及び追跡調査）を積極的に遵守する意思があり、地理的に規定の来院が可能な近隣地に居住していると判断される患者 15. 妊娠する可能性のある女性は、治験薬投与開始前に実施した血清 β-hCG 検査で陰性であること 16. 実施医療機関の標準である効果的な避妊法を用いることに同意した男女 17. 薬力学的解析用に、過去に採取した腫瘍組織（コア生検又はより広範囲の生検）を提出するか、新たに腫瘍組織生検を行うことに同意した患者 18. スクリーニング時又はサイクル 1 の Day 1 の投与前及び Day 15±7 日に皮膚パンチ生検を行うことに同意した患者 19. 治験関連手順開始前に同意説明文書に署名した患者

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

除外基準	<u>用量漸増フェーズ</u> 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1. コントロール不良又は症候性の脳転移を有する患者（脳転移を有し、ステロイド剤の投与がある場合は、ステロイド剤投与が 30 日以上安定していなければならない） 2. 直近 24 週間以内に、急性冠症候群（不安定狭心症、冠動脈血管形成術又はステント留置を含む）の既往歴を有する患者 3. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラスⅡ、Ⅲ又はⅣの心不全を有する患者（うっ血性心不全患者のみ） 4. 登録時に悪性疾患を有する患者又は悪性疾患の既往歴を有する場合は無病期間が 2 年未満の患者。適切に切除した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がん、子宮頸上皮内がん又はステージ A の低グレードの前立腺がんは、診断時期を問わず登録可能とした。 5. 患者向け説明文書を理解する、試験参加に同意する、治験実施計画書を遵守する又は試験を完了することができない可能性のある、医学的、精神的、認知的又はその他の状態の患者 6. 実施医療機関の医師により試験参加が不適格と判断される、重度の併存症又は状態（活動性の全身感染症及び心室性不整脈を含む）を有する患者 7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎及び／又は活動性 C 型肝炎の血清学的検査陽性 8. 実施医療機関の医師により治験薬の適切な吸収を妨げると判断される、活動性で難治性の悪心及び嘔吐、慢性胃腸疾患（炎症性腸疾患等）又は広範囲な腸切除（ホイップル手術の治療歴は許容した。） 9. 経口薬投与ができない活動性の胃腸疾患（消化性潰瘍性疾患を含む）又は手術の既往歴を有する患者 10. 静脈での栄養摂取を必要とする患者 11. 妊娠中又は授乳中の女性患者 12. 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法又は抗腫瘍免疫療法を受けた患者 13. 治験薬投与開始前 21 日以内にモノクローナル抗体又はその他の蛋白質若しくはペプチド療法を受けた患者 14. 治験薬投与開始前 14 日以内に低分子標的療法又は抗腫瘍ホルモン療法を受けた患者 15. 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法を受けた患者。ただし、照射ポータルが骨髄予備能への影響が 10%以下であれば、放射線療法の終了日を問わず登録可能とした。 16. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術又は治験薬投与開始前 7 日以内に小手術を受けた患者 <u>用量拡大フェーズ－胆道がんコホート</u> 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1. コントロール不良又は症候性の脳転移を有する患者（脳転移を有し、ステロイド剤の投与がある場合は、ステロイド剤の投与量が 30 日以上安定していなければならない） 2. 直近 24 週間以内に、急性冠症候群（不安定狭心症、冠動脈血管形成術又はステント留置術を含む）の既往歴を有する患者 3. NYHA 心機能分類でクラスⅡ、Ⅲ又はⅣの心不全を有する患者（うっ血性心不全患者のみ） 4. 中枢性漿液性網膜症（CSR）（治験実施計画書改訂第 [redacted] 版で追加）、CSR の危険因子と考えられるベースラインとして明白な網膜症（治験実施計画書改訂第 [redacted] 版で追加）又は網膜静脈閉塞症（RVO）（治験実施計画書改訂第 [redacted] 版で追加）の既往を有する患者 5. 登録時に悪性疾患を有する患者、又は悪性疾患の既往歴を有する場合は無病期間が 2 年未満の患者。適切に切除した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がん、子宮頸上皮内がん又はステージ A の低グレードの前立腺がんは、診断時期を問わず登録可能とした。 6. 患者向け説明文書を理解する、試験参加に同意する、治験実施計画書を遵守する又は試験を完了することができない可能性のある、医学的、精神的、認知的又はその他の状態の患者

	7. 実施医療機関の医師により試験参加が不適格と判断される、重度の併存症又は状態（活動性の全身感染症及び心室性不整脈を含む）を有する患者 8. 実施医療機関の医師により治験薬の適切な吸収を妨げると判断される、活動性で難治性の悪心及び嘔吐、慢性胃腸疾患（炎症性腸疾患等）又は広範囲な腸切除（ホイップル手術の治療歴は許容した。） 9. 経口薬投与ができない活動性の胃腸疾患（消化性潰瘍性疾患を含む）又は手術の既往歴を有する患者 10. 静脈での栄養摂取を必要とする患者 11. HIV、B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎の血清学的検査陽性 12. 妊娠中又は授乳中の女性患者 13. マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ（MEK）阻害薬による治療歴を有する患者（治験実施計画書改訂第 ■ 版で追加） 14. 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法又は抗腫瘍免疫療法を受けた患者 15. 治験薬投与開始前 21 日以内にモノクローナル抗体又はその他の蛋白質若しくはペプチド療法を受けた患者 16. 治験薬投与開始前 14 日以内に低分子標的療法又は抗腫瘍ホルモン療法を受けた患者 17. 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法を受けた患者。ただし、照射ポータルが骨髄予備能への影響が 10%以下であれば、放射線療法の終了日を問わず登録可能とした。 18. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術又は治験薬投与開始前 7 日以内に小手術を受けた患者 <u>用量拡大フェーズ－CRC コホート（KRAS 及び BRAF 変異）</u> 以下のいずれかの基準（治験実施計画書改訂第 ■ 版で追加）に該当する患者は除外した。 1. コントロール不良又は症候性の脳転移を有する患者（脳転移を有し、ステロイド剤の投与がある場合は、ステロイド剤の投与量が 30 日以上安定していなければならない） 2. 直近 24 週間以内に、急性冠症候群（不安定狭心症、冠動脈血管形成術又はステント留置を含む）の既往歴を有する患者 3. NYHA 心機能分類でクラスⅡ、Ⅲ又はⅣの心不全を有する患者（うっ血性心不全患者のみ） 4. ベースライン時点で CSR、CSR の危険因子と考えられる明白な網膜症又は RVO の既往を有する患者 5. 登録時に悪性疾患を有する患者、又は悪性疾患の既往歴を有する場合は無病期間が 2 年未満の患者。適切に切除した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がん、子宮頸上皮内がん又はステージ A の低グレードの前立腺がんは、診断時期を問わず登録可能とした。 6. 患者向け説明文書の内容を理解する、治験参加に同意する、治験実施計画書を遵守する又は試験を完了することができない可能性のある医学的、精神的、認知的又はその他の状態の患者 7. 実施医療機関の医師により試験参加が不適格と判断される、重度の併存症又は状態（活動性の全身感染症及び心室性不整脈を含む）を有する患者 8. 実施医療機関の医師により適切な吸収を妨げると判断される、活動性で難治性の悪心及び嘔吐、慢性胃腸疾患（炎症性腸疾患等）又は広範囲な腸切除（ホイップル手術の治療歴は許容した。） 9. 経口薬投与ができない活動性の胃腸疾患（消化性潰瘍性疾患を含む）又は手術の既往歴を有する患者 10. 静脈での栄養摂取を必要とする患者 11. HIV、B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎の血清学的検査陽性 12. 妊娠中又は授乳中の女性患者 13. MEK 阻害薬による治療歴を有する患者 14. 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法又は抗腫瘍免疫療法を受けた患者 15. 治験薬投与開始前 21 日以内にモノクローナル抗体又はその他の蛋白質若しくはペプチド療法を受けた患者 16. 治験薬投与開始前 14 日以内に低分子標的療法又は抗腫瘍ホルモン療法を受けた患者

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

	17. 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法を受けた患者。ただし、照射ポータルが骨髄予備能への影響が 10%以下であれば、放射線療法の終了日を問わず登録可能とした。 18. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術又は治験薬投与開始前 7 日以内に小手術を受けた患者
被験薬 用量及びロット番号	Binimetinib：円形及びカプセル型経口用錠剤。両剤型の錠剤とも、binimetinib、[redacted]、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び[redacted]を含有する。円形錠剤は、黄色、凸状で、5 mg、10 mg 及び 20 mg の含量がある。カプセル型錠剤は、褐色、凸状、カプセル型で、10 mg、15 mg 及び 20 mg の含量がある。 ロット番号： ・ binimetinib 円形錠剤 5 mg（[redacted]） ・ binimetinib 円形錠剤 10 mg（[redacted]） ・ binimetinib 円形錠剤 20 mg（[redacted]） ・ binimetinib カプセル型錠剤 10 mg（[redacted]） ・ binimetinib カプセル型錠剤 15 mg（[redacted]） ・ binimetinib カプセル型錠剤 20 mg（[redacted]）
投与方法	Binimetinib は、食事の有無は問わず、被験者自身で水とともに経口投与した。Binimetinib は 12±2 時間の間隔を空けて BID 投与した。 用量漸増フェーズ：用量レベル 1（30 mg BID）から開始し、21 日間サイクルで以下のとおり投与した。 ・ サイクル 1：Day 1 に binimetinib を単回投与後、Day 2 から Day 21 まで BID 連日投与 ・ その後のサイクル：binimetinib を 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（45 mg BID、60 mg BID、80 mg BID）し、MTD が決定されるまで継続した。 用量拡大フェーズ：サイクル 1 の Day 1 から binimetinib を用量漸増フェーズで決定された MTD で BID 連日投与することとした。各サイクルの期間は 21 日間とした。用量拡大フェーズの binimetinib の用量は、必要に応じて、所定の減量レベル（45 mg BID、30 mg BID、20 mg BID）に減量可能とした。
治験期間	投与中止基準に 1 つ以上該当するまで binimetinib の投与を継続した。
併用療法	全般的に、binimetinib は臨床関連薬物との薬物相互作用の可能性は低いと考えられている。投与期間中、併用薬は、標準的医療行為に従って実施医療機関の医師の判断で投与することとした。ただし、実施医療機関の医師は、併用薬は慎重に処方することとし、処方すべきかが確信できない場合には、治験依頼者に確認することとした。 Binimetinib では、制吐薬の定期的な前投与は不要であった。 ビスホスホネートは、サイクル 1 の Day 1 以前に開始され、投与が 30 日以上安定していれば許容した。 治験期間中は以下の薬剤の使用を禁止した。 ・ 生物反応調節剤若しくは免疫反応調節剤又はがんに対する細胞毒性療法 ・ 治験薬及び治験医療機器 ・ 放射線療法（病巣の緩和放射線療法を含む） ・ 疾患治療のためのコルチコステロイド療法
評価基準	有効性： 腫瘍評価［測定可能病変を有する被験者における、固形がんの治療効果判定規準（RECIST）第 1.1 版を用いた、放射線及び／又は臨床的測定（該当する場合）による腫瘍反応及び進行の判定、血清腫瘍マーカーの測定及び陽電子放射断層撮影法（PET）スキャンによる腫瘍反応の評価（用量拡大フェーズ－胆道がんコホートのみ）］、生存データの収集（用量拡大フェーズのみ）、並びに体重及び除脂肪体重データの収集を評価した。

	薬物動態： 静脈血を採取し、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適合したバリデーション済みの定量的な液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて、血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度を測定した。各被験者の血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度データは、実際の投与及び採血時間を用いて、ノンコンパートメント解析により解析した（Phoenix WinNonlin®、Version 6.3）。すべての薬物動態評価日において、最高血漿中濃度（Cmax）及び投与量で補正した Cmax（Cmax/D）、最初の最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、薬物投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC8h）及び投与量で補正した AUC8h（AUC8h/D）、並びに AUC8h の binimetinib に対する AR00426032 の比（Limited Pharmacokinetic Sampling Scheme：胆道がんコホートの指定外のサイト及び CRC コホートの全サイトの検体採取スケジュール）又は投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCtau）の binimetinib に対する AR00426032 の比（MRAUC）（Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme：用量漸増フェーズの全サイト及び胆道がんコホートの指定サイトの検体採取スケジュール）及び Cmax の binimetinib に対する AR00426032 の比（MRCmax）を算出した。Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme のサイクル 1 の Day 15 のみに、AUC8h の蓄積比（RAUC）及び Cmax の蓄積比（RCmax）を算出した。 利用可能な血漿検体において、binimetinib の AR00426032 プロファイルも検討した。 薬力学： 静脈血を採取し、循環血中のサイトカイン、成長因子、シェディングした受容体及びその他の分析物のレベルを測定し、また遺伝子変異の検出に血液が腫瘍組織の代替として利用できるかどうかを血液から抽出したデオキシリボ核酸（DNA）を用いて関連する成長因子経路遺伝子の変異を判定した。皮膚パンチ生検検体（用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズ-CRC コホートのみ）を採取し、増殖マーカー、アポトーシスマーカー及び関連する成長因子経路蛋白質の発現又はリン酸化状態の変化量、並びに細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）活性により制御される mRNA レベルを測定した。過去又は投与前に新たに採取した腫瘍組織（用量漸増フェーズではオプション、用量拡大フェーズでは必須）により、適宜、関連する成長因子経路遺伝子の変異、MEK 経路蛋白質、その他の成長因子経路及びサイトカイン蛋白質、並びに関連する mRNA の発現又はリン酸化状態を評価した。投与後の腫瘍生検（KRAS 変異 CRC コホートでは≧5 名が必須、BRAF 変異 CRC コホートではオプション）により、増殖マーカー、アポトーシスマーカー及び関連する成長因子経路蛋白質の発現又はリン酸化状態の変化量、並びに ERK 活性により制御される mRNA レベルを測定した。 安全性： 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学検査及び尿検査）、ECOG PS、理学的検査、バイタルサイン、眼科学的検査、心電図及び心エコー（ECHO）又は MUGA スキャンを実施した。オプションとしての骨格筋生検も、血漿中クレアチンキナーゼ（CK）が増加した被験者 5 名を上限に必須とすることとした。治験依頼者及び実施医療機関の医師のレビュー用の記録として提供するための発疹及び眼などを含む写真撮影を許容した。
統計的手法	解析対象集団： Safety Population には、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。 Efficacy Evaluable Population には、Safety Population の中でベースライン時に 1 つ以上の測定可能な病変があり、かつベースライン後に 1 回以上の疾患評価を受けたすべての被験者を含めた。死亡、臨床的若しくは放射線学的進行性疾患又は有害事象のため、ベースライン後の最初の疾患評価前に治験薬の投与を中止した被験者も Efficacy Evaluable Population に含めた。 Pharmacokinetic Population には、Safety Population の中で治験薬投与後に薬物動態解析用採血を 1 回以上行い、かつ関連する分析結果が得られたすべての被験者を含めた。

	Serum Pharmacodynamic Population には、Safety Population の中で治験薬投与後に薬力学的解析用血清検体を 1 つ以上採取し、かつ関連する分析結果が得られたすべての被験者を含めた。 Skin/Hair Pharmacodynamic Population には、Safety Population の中で治験薬投与後に薬力学的解析用の皮膚又は毛髪の検体を 1 つ以上採取し、関連する分析結果が得られたすべての被験者を含めた。 Tumor Tissue Pharmacodynamic Population には、Safety Population の中で薬力学的解析用の腫瘍検体を 1 つ以上採取し、かつ関連する分析結果が得られたすべての被験者を含めた。 有効性： 奏効及び奏効期間（DOR）の解析は、Efficacy Evaluable Population を用いて行った。無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、安定期間、並びに体重及び除脂肪体重の変化の解析は、Safety Population を用いて行った。測定可能病変を有する被験者における腫瘍反応は、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版を用いて、実施医療機関の医師が評価した。DOR は、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した被験者において、CR/PR が最初に確認された日から死亡日（理由は問わない）又は PD が記録された日までの期間と定義した。PFS 及び OS は、用量拡大フェーズの被験者で算出した。PFS は、binimetinib の投与開始日から死亡日（理由は問わない）又は放射線及び／又は臨床／症状で PD が記録された日までの期間と定義した。OS は、binimetinib の投与開始日から死亡日（理由は問わない）までの期間と定義した。腫瘍マーカーのレベルは一覧表とし、適宜、総合効果の評価に含めた。有効性解析は、適宜、投与群別に示したが、投与群間の正式な比較は行わなかった。胆道がんコホートの被験者における 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose（[^{18}F]-FDG）PET 又は PET コンピュータ断層撮影（CT）スキャンの結果を一覧表に示した。体重、並びに体重のベースラインからの変化量及び変化率を一覧表に示した。体重のベースラインからの変化率の最大値を要約統計により要約した［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］。除脂肪体重は、腫瘍評価で取得した腹部 CT スキャンを用いて、独立の臨床医が評価し、絶対値で示した。ベースラインからの変化量及び変化率を一覧表に示した。ベースラインからの変化率の最大値を要約統計により要約した（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）。 薬物動態： 薬物動態の解析は、Pharmacokinetic Population のすべての被験者を用いて行った。血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度は、投与群別に、投与前（トラフ）濃度も含め、すべての予定測定時点で、要約統計［被験者数、算術平均値、SD、変動係数（CV）、幾何平均値、幾何 SD、幾何 CV、最小値、中央値及び最大値］により要約した。薬物動態パラメータは、評価対象、投与群、サイクル及び試験日別に、要約統計（被験者数、算術平均値、SD、CV、幾何平均値、幾何 SD、幾何 CV、最小値、中央値及び最大値）により要約した。Binimetinib の用量比例性を評価するため、すべての用量レベルにおける各被験者の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び Cmax を用いて回帰分析を行った。サイクル 1 の Day 15 の試験フェーズ及び被験者集団間の binimetinib 及び AR00426032 の曝露量の比較は、混合効果モデルを用いた分散分析（ANOVA）により解析した。被験者は、用量拡大フェーズ－胆道がんコホート、KRAS 変異 CRC コホート及び BRAF 変異 CRC コホートのそれぞれで併合した。投与量で補正した AUC（AUC/D）及び Cmax の幾何平均値比の 90%信頼区間（CI）を算出した。薬物動態評価用検体を用いて、binimetinib の AR00426032 の薬物動態を評価した。薬物動態パラメータと薬力学、有効性又は安全性データとの相関性については評価しなかった。 薬力学： 血清中バイオマーカー： 血清の薬力学解析は、Serum Pharmacodynamic Population を用いて行った。腫瘍壊死因子アルファ（TNFα）、C-反応性蛋白（CRP）、インターフェロン（IFN）、インターロイキン（IL）-10、IL-12p70、IL-1β、IL-6 及び IL-8 の血清

	中濃度を評価した。循環血中 DNA の変異の評価は行わなかった。各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率を算出した。絶対値でのレベル、並びにベースラインからの変化量及び変化率を被験者別に一覧表に示した。TNFα のみ、追加解析を行った。Serum Pharmacodynamic Population で、薬力学解析用検体の採取前に binimetinib を連続 5 日以上投与された被験者を対象に、TNFα の絶対値でのレベル、並びにベースラインからの変化量及び変化率を投与群別及び用量群別に、要約統計（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）により要約した。 皮膚バイオマーカー： 皮膚の薬力学解析は、Skin/Hair Pharmacodynamic Population を用いて行った。毛包の解析は行わなかった。Ki67、リン酸化 ERK（pERK）及びリン酸化 MEK（pMEK）の発現は皮膚で評価した。解析結果は、被験者別に一覧表に示した。Ki67 及び pERK の追加解析を行った。Skin/Hair Pharmacodynamic Population における結果を投与群別及び用量群別に、要約統計（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）により要約した。 腫瘍バイオマーカー： 腫瘍組織の薬力学解析は、Tumor Tissue Pharmacodynamic Population を用いて行った。変異及びホスファターゼ・テンシン・ホモログ（PTEN）の発現を評価し、結果を一覧表に示した。関連する蛋白質及び mRNA の発現レベル及び／又はリン酸化状態の解析は行わなかった。Tumor Tissue Pharmacodynamic Population におけるベースライン時の結果を投与群別及び用量群別に、要約統計（被験者数、割合）により要約した。 <u>安全性</u>： 安全性解析は、Safety Population のすべての被験者を用いて行った。有害事象名及び重篤な有害事象名は、国際医薬用語集（MedDRA） ver. 12.0 を用いて、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）に読み替えた。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 3.0 を用いて実施医療機関の医師が評価した。注目すべき有害事象は、眼の関連事象、限局性浮腫の関連事象及び発疹の関連事象の 3 つの関連事象により補足した。有害事象（DLT を含む）は、投与群別に要約統計により要約した。心電図の解析は、心電図パラメータの 3 回の平均値を予定測定時点での観測値とした。心電図パラメータの変化量及び臨床検査値の変化量を要約した。投与群別の要約表に加え、特定の安全性パラメータについて用量群別の併合した安全性データの要約も示した。

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）

（用量漸増フェーズ）

Procedure or Assessment	Pre-study	Cycle 1 Day in Cycle				Subsequent Cycles Day in Cycle	Follow-up		
		1	2	8 ± 1 day	15 ± 1 day	1	Treatment Discontinuation Visit	Safety Interview 30 days ± 3 days	Follow-up Q6W ± 1 week[14]
Informed Consent	X[1]								
Medical History	X[1,4]								
Signs and Symptoms	X[3]	X							
Confirmation of Malignancy	X[1,4]								
Prior Treatments	X[1]								
Demographics	X[1]								
Cardiac Ejection Fraction	X[1]								
Physical Examination	X[3]	X[16]				X[16]	X		
Ophthalmic Examination	X[3,24]					X[16,25,29]	X[29]		
Body Weight	X[4]	X[16]				X[16]	X		
ECOG PS	X[4]	X[16]				X[16]	X		
Hematology and Coagulation[5,7]	X[5]	X[16]		X	X	X[16]	X		
Clinical Chemistry[6]	X[5]	X[16]		X	X	X[16]	X		
Pregnancy Test[8]	X[3]	X[16]				X[9,16]	X		
Urinalysis[26]	X[3]	X[16]				X[16]			
Tumor Assessments (including Tumor Markers)[23]	X[2]					Cycle 2 Day 21 (± 7 days), Cycle 4 Day 21 (± 7 days) and every 2 cycles (± 7 days) thereafter	X[13]		X
Triplicate ECG[10]	X[3]	X		X	X	X	X		
PK Blood Sample[12]		X	X		X	X[20]			
PD Blood Sample[12]	X[5,18]	X[15]		X	X	X			
Skin Punch Biopsy	X[1]				X[17,22,28]				
Tumor Biopsy[21]	X[3]				X[22]				
Study Medication - Dispense and/or Assess Compliance		X[19]	X[7]	X	X	X			
AEs[27]		Review on an ongoing basis					X	X	X[13]
Concomitant Medications	X[4]	Review on an ongoing basis					X		

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 1）

（用量漸増フェーズ）

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ANP = atrial natriuretic peptide; aPTT = activated partial prothrombin time; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; BNP = brain natriuretic peptide; BUN = blood urea nitrogen; CK = creatine kinase; CR = complete response; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; INR = international normalized ratio; LDH = lactate dehydrogenase; OCT = optical coherence tomography; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); pH = hydrogen ion concentration; PO = oral(ly); PR = partial response; proBNP = prohormone brain natriuretic peptide; PS = performance status; Q6W = every 6 weeks; SAE = serious adverse event; WBC = white blood cell(s)

[1] Performed within 30 days of Day 1 dosing.
[2] Performed within 21 days of Day 1 dosing.
[3] Performed within 14 days of Day 1 dosing.
[4] Performed within 7 days of Day 1 dosing.
[5] Hemoglobin, hematocrit, platelets, WBC, neutrophils, lymphocytes, INR/prothrombin time, aPTT.
[6] Sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN/urea, creatinine, calculated creatinine clearance (Cockcroft and Gault) if indicated, total protein, albumin, alkaline phosphatase, AST, ALT, total bilirubin (with indirect bilirubin if total is abnormal), troponin (I or T), calcium, phosphorus, CK (with isoenzymes every 3 weeks if total is elevated), BNP (or proBNP or ANP), LDH and aldolase.
[7] Patient was to begin BID dosing and self-administer the evening PO dose of ARRY-438162 with water, irrespective of food, 12 ± 2 hours after the morning dose.
[8] For women of childbearing potential only; serum or urine test.
[9] Every other cycle only.
[10] Triplicate ECGs (3 serial, resting and supine 12-lead ECGs conducted within approximately 5 to 10 minutes total time) predose and 1 to 2 hours postdose (± 15 minutes).
[11] PK sample time points: See Table 6.
[12] All PD samples were to be taken predose.
[13] Only if was indicated to assess disease.
[14] If the patient was responding (PR or CR) when stopping protocol therapy, the patient was to be followed until disease progression was documented or until the initiation of the first subsequent anticancer therapy.
[15] Related SAEs only.
[16] Procedure did not have to be repeated if was performed within 96 hours from Day 1 of each cycle.
[17] Skin punch biopsy was to be obtained 4 to 6 hours postdose, as specified in the Laboratory Manual.
[18] Two predose PD blood samples were to be collected on separate days during Screening (within 14 days of Day 1), or 1 during Screening and 1 on Day 1.
[19] No evening PO dose of ARRY-438162 was to be administered.
[20] Cycles 2 through 8 predose PK only.
[21] Only for patients with accessible lesions who had consented to pre- and postdose tumor biopsies.
[22] Biopsy on Day 15 was to be performed only if patient had had at least 5 consecutive days of uninterrupted dosing of ARRY-438162 up to and including the morning dose on the day the biopsy was to be performed; otherwise, biopsy was to be performed when this criterion had been fulfilled.
[23] PR/CR was to be confirmed by repeat disease assessment studies performed no less than 4 weeks after the criteria for PR/CR were first met to qualify as a PR/CR.
[24] A fluorescence dye examination was to be performed with the complete ophthalmic examination (visual acuity, a vitreous examination, slit-lamp examination, lens examination, fundoscopy, tonometry and OCT).
[25] Performed on Cycle 2 Day 1, followed by every other cycle only.
[26] Myoglobin, color, appearance, specific gravity, pH, protein, glucose, ketones, blood, nitrite, urobilinogen, leukocyte esterase and microscopy.
[27] Photos, including but not limited to, of rash and eyes were permitted to be taken to provide documentation for review by the Sponsor and Investigator.
[28] Record the time of biopsy.
[29] If new retinal abnormalities (abnormalities not observed at the last assessment) were noted on the complete ophthalmic exam, a fluorescence dye examination was to be performed.

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 2）

（用量拡大フェーズ－胆道がんコホート）

Procedure or Assessment	Pre-study	Cycle 1 Day in Cycle			Subsequent Cycles Day in Cycle	Follow-up		
		1	8 ± 1 day	15 ± 1 day	1	Treatment Discontinuation Visit	Safety Interview 30 days ± 3 days	Follow-up Q6W ± 1 week[14]
Informed Consent	X[1]							
Medical History	X[1]							
Signs and Symptoms	X[3]	X						
Confirmation of Disease	X[1]							
Prior Treatments	X[1,4]							
Demographics	X[1]							
Cardiac Ejection Fraction	X[1]							
Physical Examination	X[3]	X[16]			X[16]	X		
Ophthalmic Examination	X[3,22]				X[16,23,30]	X[30]		
Body Weight	X[4]	X[16]			X[16]	X		
ECOG PS	X[3]	X[16]			X[16]	X		
Hematology and Coagulation[5]	X[3]	X[16]	X	X	X[16]	X		
Clinical Chemistry[6]	X[3]	X[16]	X	X	X[16]	X		
Urinalysis[24]	X[3]	X[16]			X[16]			
Pregnancy Test[5]	X[2]	X[16]			X[9,16]	X		
Tumor Assessments (including Tumor Markers)[21]	X[2]				Cycle 2 Day 21 (± 7 days), Cycle 4 Day 21 (± 7 days) and every 2 cycles (± 7 days) thereafter	X[13]		X
[^{18}F]-FDG PET or PET-CT Scans[25]	X[3]				Cycle 2 Day 21 (± 7 days)			
Triplicate ECG[10,29]	X[3]	X	X	X	X	X		
PK Blood Sample[11,29]		X[18,19]	X[19]	X[18,19]	X[20]			
PD Blood Sample[12]	X[3,17]	X[17]	X	X	X			
Tumor Biopsy[26]	X[2]			X[27]				
Study Medication - Dispense and/or Assess Compliance		X[7]	X	X	X			
AEs[28]		Review on an ongoing basis				X	X	X[15]
Concomitant Medications	X	Review on an ongoing basis				X		

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 3）

（用量拡大フェーズ－胆道がんコホート）

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ANP = atrial natriuretic peptide; aPTT = activated partial prothrombin time; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; BNP = brain natriuretic peptide; BUN = blood urea nitrogen; CK = creatine kinase; CR = complete response; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; [^{18}F]-FDG = 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose; INR = international normalized ratio; LDH = lactate dehydrogenase; OCT = optical coherence tomography; PD = pharmacodynamic(s); PET = positron emission tomography; PK = pharmacokinetic(s); pH = hydrogen ion concentration; PO = oral(ly); PR = partial response; proBNP = prohormone brain natriuretic peptide; PS = performance status; Q6W = every 6 weeks; SAE = serious adverse event; WBC = white blood cell(s)

[1] Performed within 30 days of Day 1 dosing.
[2] Performed within 21 days of Day 1 dosing.
[3] Performed within 14 days of Day 1 dosing.
[4] Performed within 7 days of Day 1 dosing.
[5] Hemoglobin, hematocrit, platelets, WBC, neutrophils, lymphocytes, INR/prothrombin time, aPTT.
[6] Sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN/urea, creatinine, calculated creatinine clearance (Cockcroft and Gault) if indicated, total protein, albumin, alkaline phosphatase, AST, ALT, total bilirubin (with indirect bilirubin if total is abnormal), troponin (I or T), calcium, phosphorus, CK (with isoenzymes every 3 weeks if total is elevated), BNP (or proBNP or ANP), LDH and aldolase.
[7] Patient was to begin BID dosing and self-administer the evening PO dose of ARRY-438162 with water, irrespective of food, 12 ± 2 hours after the morning dose.
[8] For women of childbearing potential only; serum or urine test.
[9] Every other cycle only.
[10] Triplicate ECGs (3 serial, resting and supine 12-lead ECGs conducted within approximately 5 to 10 minutes total time) predose and 1 to 2 hours postdose (± 15 minutes).
[11] PK sample time points: for selected sites that followed the Extended PK Sampling Scheme, see Table 6; for selected sites that followed the Limited PK Sampling Scheme, see Table 7.
[12] All PD samples were to be taken predose.
[13] Only if was indicated to assess disease.
[14] If the patient had not progressed when stopping protocol therapy, the patient was to be followed until disease progression was documented or until the initiation of the first subsequent anticancer therapy; follow-up was to continue to document all subsequent anticancer therapies and the date of death.
[15] Related SAEs only.
[16] Procedure did not have to be repeated if was performed within 96 hours from Day 1 of each cycle.
[17] Two predose PD blood samples were to be collected on separate days during Screening (within 14 days of Day 1), or 1 during Screening and 1 on Day 1.
[18] Selected sites that followed the Extended PK Sampling Scheme, Table 6.
[19] Selected sites that followed the Limited PK Sampling Scheme, Table 7.
[20] Cycles 2 through 8 predose PK only.
[21] PR/CR was to be confirmed by repeat disease assessment studies performed no less than 4 weeks after the criteria for PR/CR were first met to qualify as a PR/CR.
[22] A fluorescence dye examination was to be performed with the complete ophthalmic examination (visual acuity, a vitreous examination, slit-lamp examination, lens examination, fundoscopy, tonometry and OCT).
[23] Performed on Cycle 2 Day 1 followed by every other cycle only.
[24] Myoglobin, color, appearance, specific gravity, pH, protein, glucose, ketones, blood, nitrite, urobilinogen, leukocyte esterase and microscopy.
[25] The same scanning method was to be used at both timepoints.
[26] Only for patients with accessible lesions who had consented to pre- and postdose tumor biopsies.
[27] Biopsy on Day 15 was to be performed only if patient had had at least 5 consecutive days of uninterrupted dosing of ARRY-438162 up to and including the morning dose on the day the biopsy was to be performed; otherwise, biopsy was to be performed when this criterion had been fulfilled.
[28] Photos, including but not limited to, of rash and eyes were permitted to be taken to provide documentation for review by the Sponsor and Investigator.
[29] If a patient did not receive study drug on a day when PK blood samples and postdose ECG measurements were to be scheduled, PK blood samples and postdose ECG measurements were not to be collected.
[30] If new retinal abnormalities (abnormalities not observed at the last assessment) were noted on the complete ophthalmic exam, a fluorescence dye examination was to be performed.

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 4）

［用量拡大フェーズ－結腸直腸がんコホート（KRAS 及び BRAF 変異）］

Procedure or Assessment	Pre-study	Cycle 1 Day in Cycle			Subsequent Cycles Day in Cycle			Follow-up		
		1	8 ± 1 day	15 ± 1 day	1	8 ± 1 day	15 ± 1 day	Treatment Discontinuation Visit	Safety Interview 30 days ± 3 days	Follow-up Q6W ± 1 week[14]
Informed Consent	X[1]									
Medical History	X[1]									
Signs and Symptoms	X[3]	X								
Confirmation of Disease	X[1]									
Prior Treatments	X[1,4]									
Demographics	X[1]									
Cardiac Ejection Fraction[30]	X[1]				X[16,31]			X		
Physical Examination	X[3]	X[16]			X[16]			X		
Ophthalmic Examination	X[3,20]				X[16,21,29]			X[29]		
Body Weight	X[4]	X[16]			X[16]			X		
ECOG PS	X[4]	X[16]			X[16]			X		
Hematology and Coagulation[5]	X[3]	X[16]	X	X	X[16]			X		
Clinical Chemistry[6]	X[3]	X[16]	X	X	X[16]	X[32]	X[33]	X		
Urinalysis[22]	X[3]	X[16]			X[16]					
Pregnancy Test[9]	X[3]	X[16]			X[9,16]			X		
Tumor Assessments (including CEA Tumor Marker)[19]	X[2]				Cycle 2 Day 21 (± 7 days), Cycle 4 Day 21 (± 7 days) and every 2 cycles (± 7 days) thereafter			X[13]		X
Triplicate ECG[10,26]	X[3]	X	X	X	X			X		
PK Blood Sample[11,26]		X	X	X	X[18]					
PD Blood Sample[12]	X[3,17]	X[17]	X	X[27]	X					
Skin Punch Biopsy[28]	X[3]			X[24,28]						
Tumor Biopsy[23]	X[3]			X[24]						
Study Medication - Dispense and/or Assess Compliance		X[7]	X	X	X					
AEs[25]		Review on an ongoing basis						X	X	X[35]
Concomitant Medications	X	Review on an ongoing basis						X		

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 5）

［用量拡大フェーズ－結腸直腸がんコホート（KRAS 及び BRAF 変異）］

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ANP = atrial natriuretic peptide; aPTT = activated partial prothrombin time; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; BNP = brain natriuretic peptide; BUN = blood urea nitrogen; CEA = carcinoembryonic antigen; CHF = congestive heart failure; CK = creatine kinase; CR = complete response; ECG = electrocardiogram; ECHO = echocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; INR = international normalized ratio; LDH = lactate dehydrogenase; LVEF = left ventricular ejection fraction; MUGA = multi-gated acquisition; OCT = optical coherence tomography; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); pH = hydrogen ion concentration; PO = oral(ly); PR = partial response; proBNP = prohormone brain natriuretic peptide; PS = performance status; Q6W = every 6 weeks; SAE = serious adverse event; WBC = white blood cell(s)

[1] Performed within 30 days of Day 1 dosing.
[2] Performed within 21 days of Day 1 dosing.
[3] Performed within 14 days of Day 1 dosing.
[4] Performed within 7 days of Day 1 dosing.
[5] Hemoglobin, hematocrit, platelets, WBC, neutrophils, lymphocytes, INR/prothrombin time, aPTT.
[6] Sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN/urea, creatinine, calculated creatinine clearance (Cockcroft and Gault) if indicated, total protein, albumin, alkaline phosphatase, AST, ALT, total bilirubin (with indirect bilirubin if total is abnormal), troponin (I or T), calcium, phosphorus, CK (with isoenzymes every 3 weeks if total is elevated), BNP (or proBNP or ANP), LDH and aldolase.
[7] Patient was to begin BID dosing and self-administer the evening PO dose of ARRY-438162 with water, irrespective of food, 12 ± 2 hours after the morning dose.
[8] For women of childbearing potential only; serum or urine test.
[9] Every other cycle only.
[10] Triplicate ECGs (3 serial, resting and supine 12-lead ECGs conducted within approximately 5 to 10 minutes total time) predose and 1 to 2 hours postdose (± 15 minutes).
[11] PK sample time points: See Limited PK Sampling Scheme. See Table 6.
[12] PD samples were to be taken predose.
[13] Only if was indicated to assess disease.
[14] If the patient had not progressed when stopping protocol therapy, the patient was to be followed until disease progression was documented or until the initiation of the first subsequent anticancer therapy; follow-up was to continue to document all subsequent anticancer therapies and the date of death.
[15] Related SAEs only.
[16] Procedure did not have to be repeated if was performed within 96 hours from Day 1 of each cycle.
[17] Two predose PD blood samples were to be collected on separate days during Screening (within 14 days of Day 1), or 1 during Screening and 1 on Day 1.
[18] Cycles 2 through 8 predose PK only, except Day 1 of Cycle 3. See Table 7.
[19] PR/CR was to be confirmed by repeat disease assessment studies performed no less than 4 weeks after the criteria for PR/CR were first met to qualify as a PR/CR.
[20] A fluorescence dye examination was to be performed with the complete ophthalmic examination (visual acuity, a vitreous examination, slit-lamp examination, lens examination, fundoscopy, tonometry and OCT).
[21] Performed on Cycle 2 Day 1 followed by every other cycle only.
[22] Myoglobin, color, appearance, specific gravity, pH, protein, glucose, ketones, blood, nitrite, urobilinogen, leukocyte esterase and microscopy.
[23] Only for patients with accessible lesions who had consented to pre- and postdose tumor biopsies.
[24] Biopsy on Day 15 was to be performed only if patient had had at least 5 consecutive days of uninterrupted dosing of ARRY-438162 up to and including the morning dose on the day the biopsy was to be performed; otherwise, biopsy was to be performed when this criterion had been fulfilled.
[25] Photos, including but not limited to, of rash and eyes were permitted to be taken to provide documentation for review by the Sponsor and Investigator.
[26] If a patient did not receive study drug on a day when PK blood samples and postdose ECG measurements were to be scheduled, PK blood samples and postdose ECG measurements were not to be collected.
[27] Two samples were to be taken: 1 predose and 1 at 2 to 4 hours postdose (± 30 minutes).
[28] Biopsy was to be obtained 2 to 4 hours postdose as specified in the Laboratory Manual, including recording the time of biopsy.
[29] If new retinal abnormalities (abnormalities not observed at the last assessment) were noted on the complete ophthalmic exam, a fluorescence dye examination was to be performed.
[30] Patients who developed signs/symptoms of CHF at any point during the study were required to have an evaluation of LVEF measurements by ECHO or MUGA.
[31] Was to be performed in Cycle 2; then every 3 cycles through Cycle 11 (i.e., Cycles 5, 8 and 11); and every 4 cycles thereafter (i.e., Cycles 15, 19, etc.).
[32] Liver function monitoring (i.e., ALT, AST, total bilirubin) was to be performed in Cycles 2 through 4 only, or more frequently if clinically indicated.
[33] Liver function monitoring (i.e., ALT, AST, total bilirubin) was to be performed in Cycle 2 only, or more frequently if clinically indicated.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2.1（ARRAY-162-111 試験）Table 1，Table 2，Table 3］

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

評価可能な被験者最大 95 名を登録する計画とした［用量漸増フェーズ：30 名、用量拡大フェーズ：最大約 65 名（胆道がんコホート：25 名、KRAS 変異 CRC コホート：25 名、BRAF 変異 CRC コホート：15 名）］。

合計 93 名を以下のフェーズに登録した。

- 用量漸増フェーズ：19 名（30 mg BID コホート、45 mg BID コホート及び 80 mg BID コホート：各 4 名、60 mg BID コホート：7 名）
- 用量拡大フェーズ：74 名
  - 胆道がんコホート：28 名（60 mg BID コホート）
  - KRAS 変異 CRC コホート：31 名（60 mg BID コホート：6 名、45 mg BID コホート：25 名）
  - BRAF 変異 CRC コホート：15 名（45 mg BID コホート）

登録した 93 名のすべての被験者に binimetinib が投与され、Safety Population の対象とした。Efficacy Evaluable Population に 91 名（98%）、Pharmacokinetic Population に 89 名（96%）、Tumor Tissue Pharmacodynamic Population に 85 名（91%）、Serum Pharmacodynamic Population に 78 名（84%）及び Skin/Hair Pharmacodynamic Population に 33 名（35%）を対象とした。

93 名のうち 77 名（83%）が PD により binimetinib の投与中止となり、その内訳は 58 名（62%）が放射線学的に、19 名（20%）は臨床／症状により PD とされた。その他の被験者の治験薬の中止理由は、忍容できない有害事象又は binimetinib の忍容性不良が 12 名（13%）、実施医療機関の医師の判断が 3 名（3%）（治療のベネフィットなし 1 名、コンプライアンス違反 1 名及び登録基準違反 1 名）及び 21 日以上の投与中断が 1 名（1%）であった。

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：All Enrolled Patients

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=25)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=93)
Safety Population	4 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	28 (100)	6 (100)	25 (100)	15 (100)	93 (100)
Efficacy Population	4 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	28 (100)	6 (100)	23 (92)	15 (100)	91 (98)
PK Population	4 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	27 (96)	6 (100)	23 (92)	14 (93)	89 (96)
Serum PD Population	4 (100)	4 (100)	7 (100)	1 (25)	21 (75)	6 (100)	22 (88)	13 (87)	78 (84)
Skin/Hair PD Population	4 (100)	3 (75)	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (64)	3 (20)	33 (35)
Tumor Tissue PD Population	3 (75)	3 (75)	5 (71)	3 (75)	25 (89)	6 (100)	25 (100)	15 (100)	85 (91)
Off Treatment	4 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	28 (100)	6 (100)	25 (100)	15 (100)	93 (100)
Disease Progression (Radiological)	2 (50)	1 (25)	6 (86)	2 (50)	15 (54)	4 (67)	18 (72)	10 (67)	58 (62)
Disease Progression (Clinical or Symptomatic)	2 (50)	2 (50)	1 (14)	1 (25)	7 (25)	1 (17)	2 (8)	3 (20)	19 (20)
Nontolerated AEs or Failure to Tolerate ARRY-438162	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	5 (18)	1 (17)	3 (12)	2 (13)	12 (13)
Investigator Decision	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	3 (3)
Delay of 21+ Days to Start of Any Subsequent Treatment Cycle	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s)

出典［総括報告書 5.3.3.2-2.1（ARRAY-162-111 試験）Table 9］

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 2.7.6.2-4 に示した。

93 名のすべての被験者のうち、36 名（39%）は女性、57 名（61%）は男性であり、用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズーCRC コホートでは男性の割合が高かったが、用量拡大フェーズー胆道がんコホートでは女性の割合が高かった。登録した女性のうち 30 名（83%）は、妊娠の可能性はないと判断された。被験者のうち 80 名（86%）が白人であった。被験者全体の年齢の中央値は 58 歳（30～86 歳）であった。年齢の中央値は、他のコホート（55～59 歳）と比較して、用量漸増フェーズの 30 mg BID コホートではわずかに低く（47 歳）、用量拡大フェーズー胆道がんコホートではわずかに高かった（64 歳）。被験者全体の体重の中央値は 75.6 kg（45.3～158.8 kg）であった。体重の中央値は、他のコホート（74.6～84.6 kg）と比較して、用量漸増フェーズの 45 mg BID コホート及び用量拡大フェーズー胆道がんコホートではわずかに低かった（それぞれ 65.9 kg 及び 68.9 kg）。

表 2.7.6.2-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：Safety Population

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
Characteristics Statistic	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=25)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=93)
Gender									
Female	1 (25)	0 (0)	1 (14)	2 (50)	16 (57)	3 (50)	8 (32)	5 (33)	36 (39)
Male	3 (75)	4 (100)	6 (86)	2 (50)	12 (43)	3 (50)	17 (68)	10 (67)	57 (61)
Race									
Asian	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Black/African American	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	2 (8)	2 (13)	7 (8)
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	3 (3)
White	4 (100)	4 (100)	5 (71)	4 (100)	22 (79)	6 (100)	23 (92)	12 (80)	80 (86)
Ethnicity									
Hispanic Or Latino	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)	0 (0)	2 (8)	1 (7)	8 (9)
Not Hispanic Or Latino	3 (75)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	23 (82)	6 (100)	22 (88)	14 (93)	83 (89)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	2 (2)
Child-bearing Potential									
Surgically Sterile	1 (25)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	3 (11)	2 (33)	2 (8)	1 (7)	10 (11)
Post Menopausal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	9 (32)	1 (17)	4 (16)	4 (27)	20 (22)
Of Child-Bearing Potential	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	6 (6)
Not Applicable	3 (75)	4 (100)	6 (86)	2 (50)	12 (43)	3 (50)	17 (68)	10 (67)	57 (61)

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
Characteristics Statistic	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=25)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=93)
Age (Years)									
n	4	4	7	4	28	6	25	15	93
Mean	47.0	55.3	59.3	57.3	61.8	55.8	57.2	58.9	58.4
SD	10.95	18.91	6.16	3.10	13.36	7.57	10.67	12.41	11.73
Median	47	55	59	58	64	54	58	57	58
Min, Max	35, 59	33, 79	51, 67	53, 60	30, 86	49, 70	32, 77	37, 79	30, 86
Weight (kg)									
n	4	4	7	4	27	6	25	15	92
Mean	81.5	70.1	84.9	80.2	74.2	86.6	88.4	84.6	81.7
SD	21.56	9.10	19.40	28.40	19.55	26.07	24.77	14.60	21.19
Median	82.8	65.9	84.0	81.3	68.9	74.6	84.6	83.9	75.6
Min, Max	54.4, 106.0	64.9, 83.7	57.8, 114.0	48.0, 110.0	49.7, 127.9	65.1, 134.9	45.3, 158.8	64.5, 114.0	45.3, 158.8
Height (cm)									
n	4	4	7	4	28	6	25	15	93
Mean	173.3	178.1	172.8	170.3	166.5	171.9	174.5	171.3	171.2
SD	10.71	3.30	11.48	16.25	9.73	7.84	8.46	9.89	9.91
Median	171.2	177.8	175.3	169.4	165.8	172.8	174.0	170.1	172.7
Min, Max	162.6, 188.0	175.3, 181.6	152.4, 183.1	154.4, 188.0	149.8, 183.0	160.0, 182.9	156.0, 188.0	154.0, 188.0	149.8, 188.0

Abbreviations: BID = twice daily; cm = centimeter(s); kg = kilogram(s;) Max = maximum; mg = milligram(s;) Min = minimum; N or n = number; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.3.2-2.1（ARRAY-162-111 試験）Table 10］

3)　治験薬の投与状況

被験者全体の binimetinib の投与期間の中央値は、49 日（5～610 日）であり、用量漸増フェーズ 60 mg BID コホート［98 日（33～421 日）］及び用量拡大フェーズーKRAS 変異 CRC 60 mg BID コホート［74 日（42～168 日）］を除き、各投与群で同様であった。

被験者全体の用量強度の中央値は、40.8 mg/回であり、すべての投与群で同様であった（29.5～43.8 mg/回）。相対用量強度（すなわち、サイクル 1 の Day 1 から投与終了までの間の予定された総投与量に対する実際の総投与量の割合）の中央値は、Safety Population で 78.5%であった。

相対用量強度は、低用量群（30 mg BID 及び 45 mg BID）で 80%超、中等度用量群（60 mg BID）で 65%超及び高用量群（80 mg BID）で 37.1%であった。

2.7.6.2.3　最大耐用量（MTD）の決定

Binimetinib の MTD は、用量漸増フェーズで 60 mg BID と決定した。しかし、用量拡大フェーズの開始後、眼の有害事象の発現頻度が想定よりも高く、MTD での投与継続が困難となったため、用量拡大フェーズのコホートに新規に登録される残りの被験者では、投与量を 45 mg BID に減量した。

2.7.6.2.4　有効性の結果

2.7.6.2.4.1　最良総合効果（BOR）、奏効期間（DOR）、安定期間

最良総合効果（BOR）の結果を表 2.7.6.2-5 に、安定期間の結果を表 2.7.6.2-6 に示した。

Binimetinib 投与により、奏効が 3 名に認められた［CR：1 名（1%、DOR：11.3 カ月）、PR：2 名（2%、それぞれの DOR：10.2 カ月及び 17.9 カ月）］。奏効が認められた 3 名は、いずれも胆道がん患者であった（肝外胆管細胞がん 2 名、肝内胆管がん 1 名）。

Efficacy Evaluable Population で、BOR の安定（SD）は 33 名（36%）に認められた。BOR の SD は、45 mg BID 以下の投与群で 12/46 名（26%）、60 mg BID 以上の投与群で 21/45 名（47%）に認められた。用量拡大フェーズでは、BOR の SD は、胆道がん 60 mg BID コホートで 12/28 名（43%）、KRAS 変異 CRC 60 mg BID コホートで 3/6 名（50%）、KRAS 変異 CRC 45 mg BID コホートで 6/23 名（26%）及び BRAF 変異 CRC 45 mg BID コホートで 3/15 名（20%）に認められた。Safety Population で、SD は 33 名（35%）に認められ、期間の中央値は 3.94 カ月（0.92～11.53 カ月）であった。

表 2.7.6.2-5 最良総合効果（RECIST、Version 1.1）（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：Efficacy Evaluable Population

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

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

出典［総括報告書 5.3.3.2-2.1（ARRAY-162-111 試験）Table 12］

表 2.7.6.2-6 安定期間（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：Safety Population

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
Duration of Stable Disease (months)	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=25)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=93)
N	1	2	5	1	12	3	6	3	33
Median	2.79	4.63	3.29	2.10	5.03	4.40	2.96	Not Reached	3.94
Range	(2.79,2.79)	(3.94,5.32)	(2.83,5.85)	(2.10,2.10)	(0.92⁻,7.33)	(2.66,5.52)	(1.35⁻,9.03)	(2.99,11.53⁻)	(0.92,11.53)

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

⁻ indicates censored observation

出典［総括報告書 5.3.3.2-2.1（ARRAY-162-111 試験）Table 13］

2.7.6.2.4.2 用量拡大フェーズ：無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）

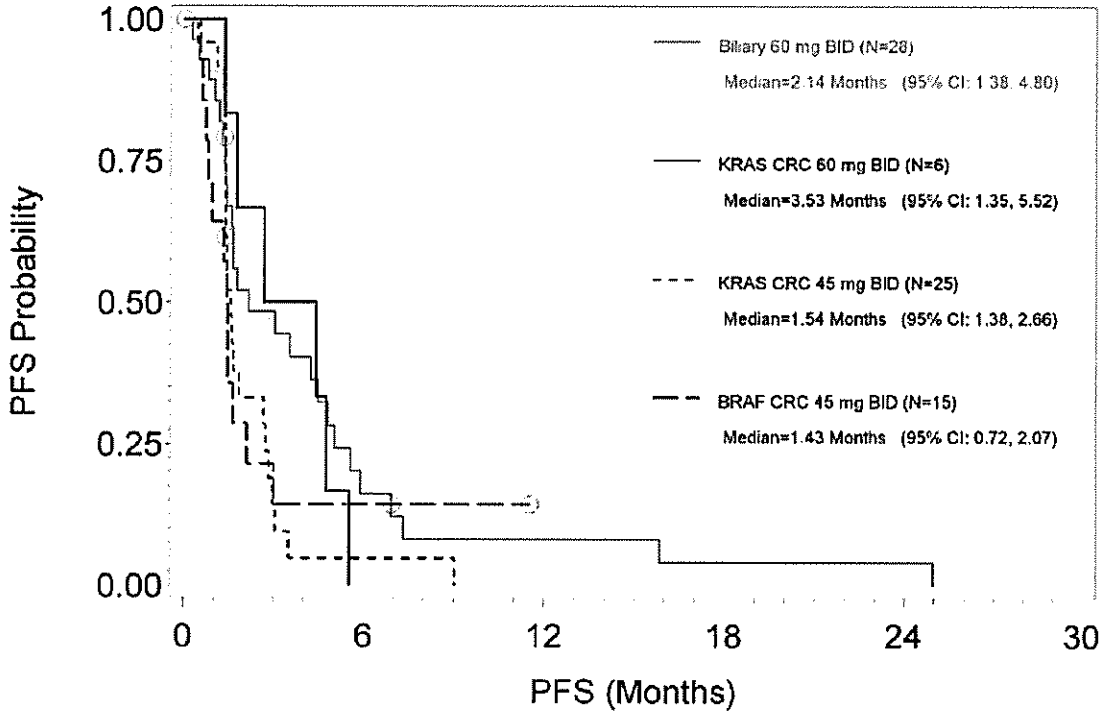
PFS の結果を図 2.7.6.2-1 に、OS の結果を図 2.7.6.2-2 に示した。

PFS 及び OS は、用量拡大フェーズの Safety Population を用いて評価した。用量拡大フェーズの投与群を通して、PFS の中央値の範囲は、1.43 カ月［95%CI（0.72、2.07）、BRAF 変異 CRC 45 mg BID コホート］～3.53 カ月［95%CI（1.35、5.52）、KRAS 変異 CRC 60 mg BID コホート］であり、OS の中央値の範囲は、4.67 カ月［95%CI（2.83、6.83）、KRAS 変異 CRC 45 mg BID コホート］～9.07 カ月［95%CI（2.37、13.67）、KRAS 変異 CRC 60 mg BID コホート］であった。用量拡大フェーズで、3 カ月時の PFS は、胆道がん 60 mg BID コホー

トで 48.4%、KRAS 変異 CRC 60 mg BID コホートで 50.0%、KRAS 変異 CRC 45 mg BID コホートで 14.2%及び BRAF 変異 CRC 45 mg BID コホートで 14.3%であった。

図 2.7.6.2-1　無増悪生存期間（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：用量拡大フェーズの Safety Population

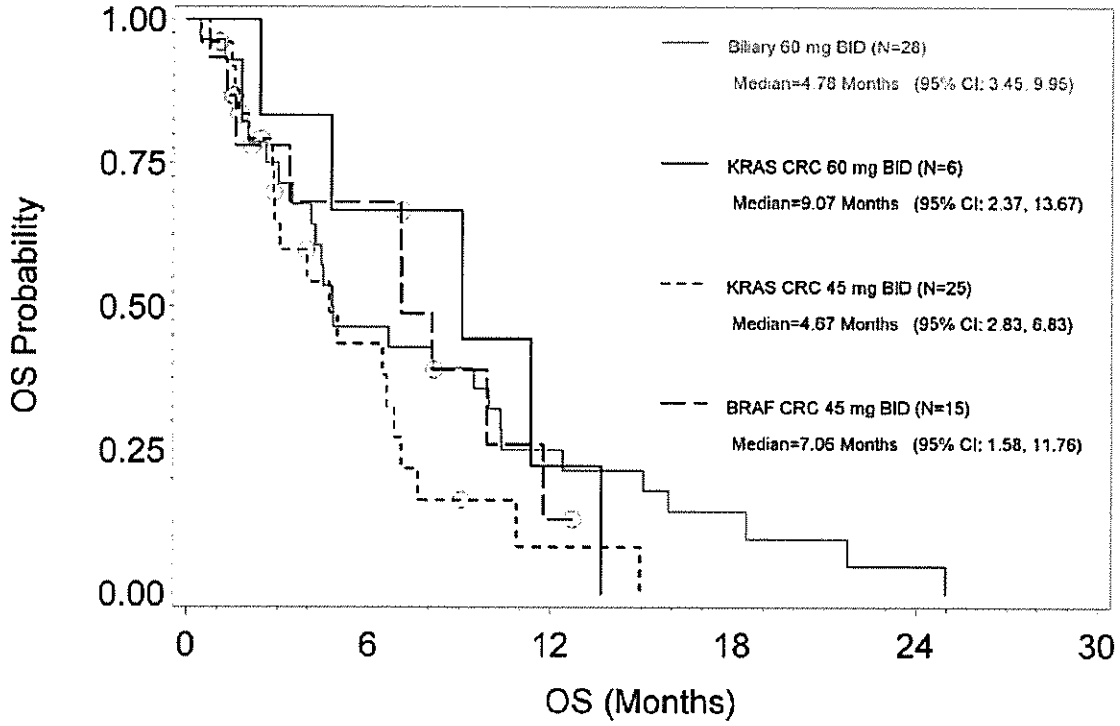


Abbreviations: BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CI = confidence interval; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number; PFS = progression-free survival
Note: Open circles represent patients with censored time points.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2.1（ARRAY-162-111 試験）Figure 1］

図 2.7.6.2-2　全生存期間（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：用量拡大フェーズの Safety Population



Abbreviations: BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CI = confidence interval; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number; OS = overall survival
Note: Open circles represent patients with censored time points.
出典［総括報告書 5.3.3.2-2.1（ARRAY-162-111 試験）Figure 2］

2.7.6.2.4.3　　[^{18}F]-FDG PET 又は PET-CT による腫瘍反応

[^{18}F]-FDG PET 又は PET-CT による腫瘍反応は、用量拡大フェーズ－胆道がんコホートの被験者で評価した。Standardized uptake value（SUV）による定量結果が得られた 13 名のうち、partial metabolic response は 4 名（31%）、stable metabolic disease は 3 名（23%）及び progressive metabolic disease は 2 名（15%）に認められた。Binimetinib 投与後に RECIST で奏効が認められた用量拡大フェーズ－胆道がんコホートの 2 名は、[^{18}F]-FDG PET で stable metabolic disease であった。

2.7.6.2.4.4　　体重及び除脂肪体重

体重及び除脂肪体重の変化量は、Safety Population を用いて評価した。すべての投与群を通して、体重のベースラインからの最大変化率の中央値は、2.2%（-8.6%～41.4%）であった。除脂肪体重の変化量は、用量漸増フェーズ（16名）及び用量拡大フェーズ－胆道がんコホート（17名）の被験者でのみ評価した。これらの投与群を通して、筋肉及び総脂肪組織の

ベースラインからの最大変化率の中央値は、それぞれ 1.3%（-11.7%～11.8%）及び 2.9%（-64.3%～78.3%）であった。

2.7.6.2.5 薬物動態の結果

用量漸増フェーズにおいて、血漿中 binimetinib 濃度の幾何平均値は投与量の増加に伴い上昇した。用量比例性の評価の結果、限られた例数での評価結果ではあるものの、サイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の両日の binimetinib の曝露量は、概ね投与量の増加に伴い上昇した。しかし、各日の被験者数が少ないこと、用量漸増フェーズ 45 mg BID コホートの Day 15 の曝露量が低かったことが、全体的な評価結果に影響している可能性がある。

Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme（用量漸増フェーズの全サイト及び胆道がんコホートの指定サイトの検体採取スケジュール）において、RAUC（AUC の累積係数）は用量漸増フェーズ 45 mg BID コホートで 1.50、用量漸増フェーズ 60 mg BID コホートで 1.17 及び用量拡大フェーズ－胆道がん 60 mg BID コホートで 2.50 であった。Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme におけるサイクル 1 の Day 1 の投与後 12 時間の濃度（単回投与後の最小濃度）に対して、サイクル 1 の Day 15 の投与前濃度（反復投与後の最小濃度）に 3 倍以上の増加が認められた。詳細な定常状態の評価は実施していないが、Limited Pharmacokinetic Sampling Scheme（胆道がんコホートの指定外のサイト及び CRC コホートの全サイトの検体採取スケジュール）における 45 mg BID 用量群及び 60 mg BID 用量群の血漿中 binimetinib 濃度は、サイクル 3 の Day 1 の投与前とサイクル 1 の Day 15 の投与前で同程度の値を示したことから、1 日 2 回反復投与したときの血漿中 binimetinib 濃度は、投与開始後 15 日以内に定常状態に到達すると考えられた。

すべての用量及び Sampling Scheme を通して、全般的な Tmax は同様で、0.558～3.83 時間の範囲であり、MRAUC 及び MRCmax（binimetinib に対する AR00426032 の曝露量比）の幾何平均値は＜23%であった。

2.7.6.2.6 薬力学の結果

サイクル 1 の Day 8 及び Day 15 の投与前及び投与後の薬力学解析用検体において、30 mg BID～80 mg BID 用量群の全測定時点で、ベースラインからの TNFα 低下の中央値は 33%～49%の範囲であった。用量群内では、TNFα の低下はすべての測定時点で同様であった。用量依存性の傾向は認められなかった。また、TNFα 値は、サイクル 1 の Day 15 の投与前及び投与後 4 時間で同様であった。CRP、IFN、IL-10、IL-12p70、IL-1β、IL-6 又は IL-8 では、binimetinib 投与後にベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

サイクル 1 の Day 15 の投与前及び投与後の皮膚パンチ生検において、30 mg BID～60 mg BID の用量群を通して、Ki67 のベースラインに対する割合の中央値は 31%～44%の範囲であった。これらの検体において、pERK のベースラインに対する割合の中央値は 59%～88%の範囲であった。用量依存性の傾向は認められなかった。pMEK では、binimetinib 投与後にベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

投与前の被験者の腫瘍組織の解析で、Tumor Tissue Pharmacodynamic Population の≧5%で認められた変異（投与群又は用量群を問わない）は、KRAS（33%）、BRAF（12%）、KRAS＋PTEN（7%）、KRAS＋PI3KCa（5%）及び PTEN（5%）であった。

2.7.6.2.7　　安全性の結果

1)　有害事象

有害事象名は、MedDRA ver. 12.0 を用いて読み替えた。また、すべての有害事象の Grade は、NCI-CTCAE ver. 3.0 を用いて評価した。

(1)　有害事象の要約

安全性の要約を表 2.7.6.2-7 に示した。

有害事象は 93 名のすべての被験者に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 87/93 名（94%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は各用量群で同様であり（93%～100%）、用量漸増フェーズの 19 名のすべての被験者及び用量拡大フェーズの 68/74 名（92%）に認められた。

表 2.7.6.2-7　安全性の要約（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：Safety Population

	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=44)	60 mg BID (N=41)	80 mg BID (N=4)	Total (N=93)
Patients with at least one AE	4 (100)	44 (100)	41 (100)	4 (100)	93 (100)
Patients with at least one treatment-related AE	4 (100)	41 (93)	38 (93)	4 (100)	87 (94)
Patients with AEs Regardless of Causality by worst severity					
Grade 1	0 (0)	2 (5)	1 (2)	0 (0)	3 (3)
Grade 2	2 (50)	22 (50)	12 (29)	2 (50)	38 (41)
Grade 3	2 (50)	18 (41)	24 (59)	2 (50)	46 (49)
Grade 4	0 (0)	2 (5)	4 (10)	0 (0)	6 (6)
Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patients with AEs Related to ARRY-438162 by worst severity					
Grade 1	0 (0)	12 (27)	5 (12)	1 (25)	18 (19)
Grade 2	4 (100)	23 (52)	26 (63)	1 (25)	54 (58)
Grade 3	0 (0)	6 (14)	5 (12)	2 (50)	13 (14)
Grade 4	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	2 (2)
Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patients with at least one SAE	2 (50)	9 (20)	17 (41)	0 (0)	28 (30)
Patients with at least one SAE related to ARRY-438162	0 (0)	2 (5)	4 (10)	0 (0)	6 (6)
Patients who discontinued ARRY-438162 due to AE	0 (0)	7 (16)	6 (15)	1 (25)	14 (15)
Patients who discontinued ARRY-438162 due to treatment-related AE	0 (0)	4 (9)	3 (7)	1 (25)	8 (9)
Patients who died on-study or within 30 days of last treatment	1 (25)	8 (18)	11 (27)	0 (0)	20 (22)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; mg = milligram(s); N = number; SAE = serious adverse event

出典［総括報告書 5.3.3.2-2.1（ARRAY-162-111 試験）Table 18］

(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 SOC、PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.2.9-1 及び表 2.7.6.2.9-2 に示した。

Safety Population で、20%以上の被験者に発現した有害事象は、発疹 59%（55/93 名）、悪心 56%（52/93 名）、嘔吐 52%（48/93 名）、下痢 51%（47/93 名）、末梢性浮腫 46%（43/93 名）、疲労 43%（40/93 名）、貧血 26%（24/93 名）及び腹痛 22%（20/93 名）であった。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、発疹 58%（54/93 名）、下痢 42%（39/93 名）、悪心 41%（38/93 名）、末梢性浮腫 34%（32/93 名）、嘔吐 32%（30/93 名）及び疲労 25%（23/93 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、60 mg BID 群で発現頻度が高かった発疹を除き、45 mg BID 及び 60 mg BID 群で同様であった。また、注目すべき有害事象のうち、発疹の関連事象の有害事象の発現頻度が最も高く、81%（75/93 名）の被験者に認められた。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 78%（73/93 名）であった。

Grade 3 及び 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 14%（13/93 名）及び 2%（2/93 名）の被験者に認められ、いずれも 45 mg BID 以上の用量群であった。2 名以上の被験者に発現した Grade 3 の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 3%（3/93 名）、ざ瘡様皮膚炎、低カリウム血症及び発疹が各 2%（2/93 名）であった。

Grade 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2%（2/93 名）の被験者に認められ、60 mg BID 群であり、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び全身性浮腫が各 1%（1/93 名）であった。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）に 22%（20/93 名）の被験者が死亡した。Binimetinib との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）に、重篤な有害事象が 30%（28/93 名）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 6%（6/93 名）の被験者に認められ、60 mg BID 群［それぞれ 41%（17/41 名）及び 10%（4/41 名）］は、45 mg BID 群［それぞれ 20%（9/44 名）及び 5%（2/44 名）］と比較して発現頻度がいずれも約 2 倍高かった。2%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、貧血 4%（4/93 名）、並びに菌血症、脱水、胃腸出血、小腸閉塞、肺炎及び潰瘍性出血が各 2%（2/93 名）であった。2%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重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

a) 用量制限毒性（DLT）

用量漸増フェーズの DLT は、Grade 3 の網脈絡膜症 1%（1/93 名）及び Grade 3 のざ瘡様皮膚炎 1%（1/93 名）であり、いずれも 80 mg BID 群であった。

b) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（15%、14/93 名）及び治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象（9%、8/93 名）は、いずれも 45 mg BID 群［それぞれ 16%（7/44 名）及び 9%（4/44 名）］及び 60 mg BID 群［それぞれ 15%（6/41 名）及び 7%（3/41 名）］で発現頻度は同様であった。

2%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投与中止に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、疲労及び悪心が各 2%（2/93 名）であった。

c） 用量減量に至った有害事象

Binimetinib の用量減量に至った有害事象（32%、30/93 名）及び binimetinib との因果関係が否定できない binimetinib の用量減量に至った有害事象（29%、27/93 名）は、いずれも、60 mg BID 群［それぞれ 49%（20/41 名）及び 44%（18/41 名）］で、45 mg BID 群［それぞれ 16%（7/44 名）及び 14%（6/44 名）］と比較して発現頻度が約 3 倍高かった。2%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用量減量に至った有害事象は、網脈絡膜症 9%（8/93 名）、光視症、発疹及び網膜剥離が各 3%（3/93 名）、並びに下痢、疲労、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、黄斑浮腫、飛蚊症、網膜症、視力障害及び嘔吐が各 2%（2/93 名）であった。有害事象により binimetinib の用量減量に至った被験者の最終用量レベルは 45 mg BID が最も多く、45 mg BID より高い用量で binimetinib の投与を開始した 19%（18/93 名）が最終的に本用量レベルに減量した。また、有害事象により binimetinib の用量減量に至った被験者の最終用量レベルは、30 mg BID が 10 名及び 20 mg BID が 2 名であった。

d） 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、binimetinib の作用機序及びこれまでの臨床使用経験に基づき、発疹の関連事象、眼の関連事象及び限局性浮腫の関連事象により補足し、それぞれ複数の有害事象の PT により評価した。

その他の注目すべき有害事象は、その他の浮腫事象（限局性浮腫の関連事象に含まれない、すべての浮腫を含む PT）、胃腸事象（PT：悪心、嘔吐、下痢）、CK 増加（PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、肝機能検査異常（ALT、AST、アルブミン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）及び ECHO/MUGA スキャン検査異常（PT：駆出率減少、心エコー像異常）とした。

- 発疹及び関連する皮膚障害（発疹の関連事象の事象とは、ざ瘡様皮膚炎、ざ瘡、皮膚剥脱及びすべての発疹を含むすべての PT）は、81%（75/93 名）の被験者に認められ、そのうち 78%（73/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった。治験薬との因果関係が否定できない発疹の関連事象の発現頻度（約 80%）及び発現時期（約 9 日）は、45 mg BID 群及び 60 mg BID 群で同様であった。発疹の関連事象は、主に Grade 1（44%、41/93 名）又は Grade 2（33%、31/93 名）であり、概して用量調節を必要とせ

ず、多くは併用薬により処置された。3%（3/93 名）の被験者に Grade 3 の発疹の関連事象が発現し、用量調節（投与中断及び用量減量）又は投与中止に至った。

- 眼の関連事象（眼の関連事象の事象とは、網膜沈着物、網膜症、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、黄斑浮腫、網膜剥離、網膜障害及びすべての網膜症を含むすべての PT）は、19%（18/93 名）に認められ、いずれも binimetinib との因果関係が否定できなかった。眼の関連事象の発現頻度は、binimetinib の用量増加に伴い上昇した［45 mg BID 群、60 mg BID 群及び 80 mg BID 群で、それぞれ 11%（5/44 名）、27%（11/41 名）及び 50%（2/4 名）］。30 mg BID 群では、眼の関連事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない眼の関連事象が認められた 19%（18/93 名）において、binimetinib 投与開始後眼の関連事象発現までの期間の中央値は、17 日（2～168 日）であった。眼の関連事象は、主に Grade 1（5%、5/93 名）又は Grade 2（13%、12/93 名）であり、主に用量調節（投与中断及び用量減量）により管理された。これらの眼の関連事象は、大部分の被験者において、binimetinib の用量減量又は投与中止により可逆的であった。1%（1/93 名）で Grade 3 の眼の関連事象（PT：網脈絡膜症）が発現し、用量減量及び併用薬により管理された。眼血管事象は眼の関連事象に含まれていたが（PT：静脈うっ滞網膜症）、1 件の Grade 1 の静脈うっ滞網膜症が、1%（1/93 名）に認められ、binimetinib との因果関係が否定できない有害事象であり、投与中止に至った。
- 限局性浮腫の関連事象（限局性浮腫の関連事象の事象とは、限局性浮腫及び眼窩周囲浮腫を含むすべての PT）は、14%（13/93 名）の被験者に認められ、そのうち 11%（10/93 名）に binimetinib との因果関係が否定できない限局性浮腫の関連事象が認められた。限局性浮腫の関連事象の発現頻度は、binimetinib の用量増加に伴い上昇した［45 mg BID 群、60 mg BID 群及び 80 mg BID 群で、それぞれ 11%（5/44 名）、17%（7/41 名）及び 25%（1/4 名）］。30 mg BID 群では、限局性浮腫の関連事象は認められなかった。限局性浮腫の関連事象は、主に Grade 1（13%、12/93 名）であり、主に併用薬により管理された。限局性浮腫の関連事象により用量調節又は投与中止に至った被験者はなかった。
- 末梢性浮腫は、Safety Population で 46%（43/93 名）の被験者に認められ、そのうち 34%（32/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった。末梢性浮腫の発現頻度は、45 mg BID 群、60 mg BID 群及び 80 mg BID 群で同様であった［それぞれ 45%（20/44 名）、51%（21/41 名）及び 50%（2/4 名）］。30 mg BID 群では、末梢性浮腫は認められなかった。末梢性浮腫の最大の重症度は Grade 1（32%、30/93 名）又は Grade 2（14%、13/93 名）であり、主に併用薬により管理された。Grade 3 又は Grade 4

の末梢性浮腫は認められなかった。1%（1/93 名）が治験薬との因果関係が否定できない Grade 1 の末梢性浮腫 2 件により投与中止に至った。

- Safety Population で認められたその他の浮腫事象は、全身性浮腫 5%（5/93 名）、顔面浮腫 3%（3/93 名）、並びに眼瞼浮腫及び浮腫が各 1%（1/93 名）であり、そのうち、全身性浮腫 5%（5/93 名）及び顔面浮腫 3%（3/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった。全身性浮腫及び顔面浮腫は、主に併用薬により管理された。1%（1/93 名）が Grade 3 の全身性浮腫により用量調節（用量減量の後、投与中断）に至り、1%（1/93 名）が Grade 4 の全身性浮腫により投与中止に至った。
- 胃腸事象は、悪心 56%（52/93 名）、嘔吐 52%（48/93 名）及び下痢 51%（47/93 名）であり、そのうち、悪心 41%（38/93 名）、嘔吐 32%（30/93 名）及び下痢 42%（39/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった。悪心及び嘔吐の発現頻度は、45 mg BID 群及び 60 mg BID 群で同様（49%～61%）であったが、下痢の発現頻度は、60 mg BID 群（61%、25/41 名）が、45 mg BID 群（39%、17/44 名）と比較して高かった。悪心、嘔吐及び下痢の最大の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 又は Grade 4 の悪心、嘔吐又は下痢は認められなかった。悪心、嘔吐又は下痢は、主に併用薬により管理されたが、用量調節に至った事象もあった。3%（3/93 名）の被験者が悪心により投与中止に至ったが、嘔吐又は下痢により投与中止に至った被験者はいなかった。
- 投与期間中に 69%（64/93 名）の被験者に CK 増加が認められ、10%（9/93 名）に臨床的に重要な CK 値（すなわち、ベースライン値からの 3 グレード以上の増加及び／又は Grade 4）が認められた。CK 値異常の有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 13%（12/93 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加 1%（1/93 名）が認められ、いずれも binimetinib との因果関係が否定できなかった。CK 増加の大部分は無症候性であった。4%（4/93 名）の被験者は、治験薬との因果関係が否定できない血中クレアチンホスホキナーゼ増加により用量調節（投与中断及び／又は用量減量）に至った。CK 増加により投与中止に至った被験者は認められなかった。CK 増加が認められた被験者の大部分で、CK-MM が約 90%～100%であり、CK-MB 及び CK-BB の割合は少なかった（＜10%）。
- 投与期間中に AST 増加が 70%（65/93 名）及びアルブミン減少が 68%（63/93 名）の被験者に認められ、アルカリホスファターゼ増加が 42%（39/93 名）、ALT 増加が 32%（30/93 名）及びビリルビン増加が 16%（15/93 名）の被験者に認められた。大部分は、ベースライン値からの 1 又は 2 グレードの増加であった。臨床的に重要な肝機能検査値（すなわち、ベースライン値からの 3 グレード以上の増加及び／又は Grade 4）

は、主に 3 グレード増加のアルブミン減少並びに 3 及び 4 グレード増加の総ビリルビン増加で、8%（7/93 名）の被験者に認められた。肝機能検査関連の有害事象は、ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び低アルブミン血症が各 8%（7/93 名）、高ビリルビン血症 3%（3/93 名）、血中ビリルビン増加、胆管炎及び黄疸が各 2%（2/93 名）、並びに胆管閉塞及び胆汁うっ滞性黄疸が各 1%（1/93 名）であった。AST 増加 3%（3/93 名）、ALT 増加 2%（2/93 名）及び血中アルカリホスファターゼ増加 1%（1/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった。本試験で Hy's Law に該当する被験者は認められなかった。

- ECHO/MUGA スキャン検査異常として、Grade 2 の駆出率減少 2%（2/93 名）及び心エコー像異常 1%（1/93 名）が認められた。駆出率減少 1%（1/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できず、binimetinib の投与中断に至った。

（4） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.2.9.2 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

赤血球パラメータ 5%（5/93 名）、白血球パラメータ 4%（4/93 名）又は血小板その他の凝固パラメータ 4%（4/93 名）で臨床的に重大な検査値（すなわち、ベースライン値からの 3 グレード以上の増加又は Grade 4 の重症度）が認められた被験者はほとんどなかった。

腎機能を示唆する臨床的に重大な臨床検査値（すなわち、ベースライン値からの 3 グレード以上の増加又は Grade 4 の重症度）として、主に Grade 3 のナトリウム減少又はカリウム減少 11%（10/93 名）が認められた。

（2） 尿検査

尿検査の異常に関連する有害事象は、尿路感染が 9%（8/93 名）、血尿及び蛋白尿が各 2%（2/93 名）、並びに着色尿が 1%（1/93 名）の被験者に認められた。尿路感染 2%（2/93 名）及び蛋白尿 1%（1/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった。

これらの有害事象の最大の重症度は、Grade 1 が 3%（3/93 名）及び Grade 2 が 8%（7/93 名）であった。Binimetinib との因果関係が否定できない有害事象の最大の重症度は、Grade 1 が 1%（1/93 名）及び Grade 2 が 2%（2/93 名）であった。

その他の臨床的に重大な尿検査の異常又は尿検査に関連する有害事象は認められなかった。

4)　心機能検査

(1)　心電図

臨床的に重要な心電図の結果［すなわち、Bazett 式に基づく補正 QT 間隔（QTcB）のベースライン値からの 2 グレード以上の増加又は QTcB の 3 回の平均値の 60 ms 超の変化］は、8%（7/93 名）の被験者に認められ、用量との関連は認められなかった。

5)　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

身体的所見の異常に関連する有害事象は、高血圧が 6%（6/93 名：Grade 1 が 1/93 名、Grade 2 が 3/93 名及び Grade 3 が 2/93 名）、低血圧が 6%（6/93 名：Grade 1 が 2/93 名及び Grade 2 が 4/93 名）、並びに呼吸音異常（Grade 1 が 1/93 名及び Grade 2 が 1/93 名）、体重減少（Grade 1 が 2/93 名）及び体重増加（Grade 1 が 2/93 名）が各 2%（2/93 名）であった。高血圧 2%（2/93 名：いずれも Grade 2）及び体重増加 1%（1/93 名）は、binimetinib との因果関係が否定できなかった。

2.7.6.2.8　結論

本第 I 相試験では、進行又は転移性がん患者を対象に、binimetinib を BID 投与したときの MTD を確認し、安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価した。Binimetinib の MTD は、用量漸増フェーズで 60 mg BID と決定した。しかし、用量拡大フェーズで認められた眼毒性により、60 mg BID での投与継続が困難となり、用量拡大フェーズのコホートに新規に登録される残りの被験者では、投与量を 45 mg BID とした。投与期間を通して、60 mg BID 群の相対用量強度の中央値は、投与中断及び減量により、約65%であった。また、被験者全体の用量強度の中央値は 40.8 mg/回であり、すべての投与群で同様であったことにより、45 mg BID がその後の臨床試験での評価用量として支持された。

Binimetinib との因果関係が否定できない発現頻度が高い有害事象は、発疹、下痢、悪心、末梢性浮腫、嘔吐及び疲労であった。また、binimetinib との因果関係が否定できなかった眼の関連事象、CK 増加及び肝機能検査値上昇が認められた。これらの有害事象は、いずれも、その他の MEK 阻害薬で認められる有害事象と一貫している。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、大部分の被験者の用量群（45 mg BID 及び 60 mg BID 群）で同程度であったが、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、用量とともに増加する傾向が認められ、60 mg BID 群で 45 mg BID 群と比較して発現頻度が約 2 倍高かった。また、Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、binimetinib≧45 mg BID の用量群でのみ認められた。投与中止に至った有害事象の発現頻度は比較的に低く（15%、14/93 名）、45 mg BID 群及び 60 mg BID 群で同程度であった。しかし、binimetinib

の用量減量に至った有害事象（32%、30/93 名）（主に眼の関連事象）の発現頻度は、60 mg BID 群で 45 mg BID 群と比較して約 3 倍高いため、本試験での 60 mg BID の用量での評価中止に至った。

用量漸増フェーズにおいて、血漿中 binimetinib 濃度の幾何平均値は用量依存的に増加した。用量比例性の評価の結果、binimetinib の曝露量は、本試験で投与した用量を通して概ね用量比例性を示すことが示唆された。

Binimetinib 投与による標的阻害が示された。血清検体で投与後の TNFα レベルの低下が認められ、また、皮膚パンチ生検で投与後の Ki67 及び pERK レベルの低下が認められた。これらのバイオマーカーの変化は MEK 酵素の阻害と一貫する。

本試験で、binimetinib の抗腫瘍活性が示された。胆道がん患者 3 名（肝外胆管細胞がん 2 名、肝内胆管がん 1 名）で、binimetinib 投与による持続的な奏効が認められた［CR：1 名（DOR：11.3 カ月）、PR：2 名（それぞれの DOR：10.2 カ月及び 17.9 カ月）］。このうち 1 名は、化学療法を含め、長期の全身治療歴を有していた。このうち 2 名は評価した遺伝子の変異を有せず、1 名は、神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（NRAS）変異を有していた。したがって、本試験では、胆道がん患者での変異状況と奏効との相関性は認められなかった。

本試験では、binimetinib の管理可能な安全性及び忍容性プロファイルが示され、標的阻害及び抗腫瘍活性が認められた。また、更なる臨床評価に適した用量（45 mg BID）が確認された。

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）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（CMEK162X2110 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	CMEK162X2110
治験実施医療機関	5 カ国（欧州、米国、オーストラリア、カナダ及びシンガポール）／計 17 施設
公表文献	J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9007)
治験期間	治験開始日：2012 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅰb 相／第Ⅱ相
目的	本報告には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日時点での第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験の 2 剤併用療法（第 1 群～第 3 群）のみ、結果を記載する。 主要目的： 第Ⅰb 相試験：V-raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ B1（BRAF）V600 依存性進行固形がんの被験者を対象に、encorafenib＋binimetinib（2 剤併用療法）及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib（3 剤併用療法）の最大耐用量（MTD）及び／又は第Ⅱ相試験推奨用量（RP2D）を決定する。 第Ⅱ相試験：以下の各被験者集団を対象に、encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の臨床効果を評価する： ・ 第 1 群（2 剤併用療法）：BRAF V600 変異陽性転移性大腸がん（mCRC）の被験者 ・ 第 2 群（2 剤併用療法）：前治療で選択的 BRAF 阻害薬（BRAFi）の投与後に進行（PD）した BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者 ・ 第 3 群（2 剤併用療法）及び第 A 群（3 剤併用療法）：選択的 BRAFi 未治療の BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者 副次目的： ・ 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験：encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の安全性及び忍容性を評価する。 ・ 第Ⅰb 相試験：encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の単回投与及び反復投与の薬物動態を検討する。 ・ 第Ⅰb 相試験：encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の予備的な抗腫瘍効果を評価する。 ・ 第Ⅱ相試験：第Ⅱ相試験の被験者集団を対象に encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の臨床的有効性を詳細に評価する。 ・ 第Ⅱ相試験：腫瘍組織中の V-raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子（RAF）／分裂促進因子活性化蛋白キナーゼ（MEK）／細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）及び上皮増殖因子受容体（EGFR）／ホスファチジルイノシトール 3'キナーゼ（PI3K）／AKT シグナル伝達に関する分子のベースライン時の特性を検討する。 探索的目的： ・ 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験：腫瘍組織及び皮膚組織での encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の薬力学的作用並びに臨床効果との関連性を評価する。

	・ 第Ⅰb相／第Ⅱ相試験：腫瘍組織中の RAF/MEK/ERK 及び PI3K/AKT シグナル伝達（2 剤及び 3 剤併用療法）に関する分子のベースライン時の状態、サイクリン D-サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 経路（3 剤併用療法）のベースライン時の分子異常並びに臨床効果との関連性を評価する。 ・ 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験：腫瘍組織（再発患者から採取した腫瘍組織も含む）及び血液中の encorafenib＋binimetinib 又は encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の作用機序に関連するマーカーの変化（及び関連性）、臨床効果及び耐性を検討する。 ・ 第Ⅱ相試験：encorafenib＋binimetinib 及び encorafenib＋binimetinib＋ribociclib の薬物動態-薬力学的作用を探索する。［第 2 群、第 3 群及び第 A 群（及び薬物動態試料を採取した場合は第 1 群）］ 第Ⅱ相試験：2 剤併用療法（第 3 群）と 3 剤併用療法（第 A 群）で治療した被験者を対象とした抗腫瘍効果の予備的な類似点及び相違点を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増試験
治験方法	本試験は、encorafenib＋binimetinib の 2 剤併用療法の MTD 及び RP2D を決定する多施設共同、非盲検、用量設定、第Ⅰb 相用量漸増試験であり、続く第Ⅱ相パートでは、特定の被験者集団を対象に併用療法の臨床効果及び安全性を評価した。 治験デザインを図 2.7.6.3-1 に、治験スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。 第Ⅰb 相試験 本試験の用量漸増パートは、BRAF V600 変異陽性進行性固形がんを有する成人患者を対象とし、2 剤併用療法で 18 名以上を登録することとした。用量漸増は、ベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）に従った。各判断時点で、適応的 BLRM によって、過量投与制御を伴う用量漸増（EWOC）の原則を満たす併用の上限を推定した。得られた毒性情報、薬物動態、薬力学、有効性及び適応的 BLRM による結果を用いて、次群の用量を決定した。MTD が決定されるまで及び／又は治験依頼者及び実施医療機関の医師との間で、これ以上の用量漸増は有用性がないと判断される合意が得られるまで、異なる用量の組合せを検討した。 第Ⅱ相試験 2 剤併用療法の MTD 及び RP2D を決定後、3 投与群のいずれかに被験者を登録した。第 1 群は有効な標準治療薬がほかにない BRAF V600 変異陽性 mCRC の被験者 28 名、第 2 群は前治療で選択的 BRAFi の投与後に進行した BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者 41 名、第 3 群は選択的 BRAFi 未治療の BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者 40 名とした。 第 1 群ですべての被験者数の 50%（14 名）が 4 サイクルの投与を終了した時点で中間解析を実施する計画とし、治療効果がなく無効の場合に早期中止することを可能とした。しかし、計画された被験者数に到達する前に第 1 群の募集を終了したため、中間解析は実施しなかった。 第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験の被験者は、PD、許容できない毒性発現又は同意の撤回のいずれかが生じるまで 4 週間サイクルで投与を継続した。安全性の評価として、治験薬最終投与後最長 30 日間すべての被験者を追跡調査した。本試験の第Ⅱ相パートに登録し、PD 以外の理由で投与を中止した被験者の PD について追跡調査した。本試験の第Ⅱ相パートに登録したすべての被験者の生存について追跡調査した。 各実施医療機関の医師は、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版によって、第 1 サイクル終了時（第Ⅱ相パートに登録した被験者は該当せず）、第 2 サイクル終了時、その後治験薬投与期間中 8 週間（2 サイクル）ごとに PD が認められるまで腫瘍評価を行った。
被験者数	計画時（2 剤併用療法）： ・ 約 127 名［第Ⅰb 相試験：18 名、第Ⅱ相試験：109 名（第 1 群：28 名、第 2 群：41 名及び第 3 群：40 名）］ 登録時（2 剤併用療法）：

	・ 126 名［第Ⅰb 相試験：47 名、第Ⅱ相試験：79 名（第 1 群：11 名、第 2 群：26 名及び第 3 群：42 名）］ 解析時（2 剤併用療法）： Full Analysis Set（FAS）及び Safety Set：126 名（第Ⅰb 相試験：47 名、第Ⅱ相試験：79 名）
対象	第Ⅰb 相試験：BRAF V600E 変異陽性若しくはほかの BRAF V600 変異陽性局所進行若しくは転移性悪性黒色腫、mCRC 又はほかの固形がんの患者 第Ⅱ相試験（2 剤併用療法）： 第 1 群：有効な標準治療薬がほかにない BRAF V600 変異陽性 mCRC の患者 第 2 群：前治療で選択的 BRAFi の投与後に進行した BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の患者 第 3 群：選択的 BRAFi 未治療の BRAF V600 変異陽性局所進行又は転移性悪性黒色腫の患者
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす者を登録した。 1. 18 歳以上 2. 用量漸増試験（第Ⅰb 相試験）：局所進行又は転移性悪性黒色腫（AJCC の分類に基づくステージⅢB～Ⅳ）と組織学的に確定診断された患者、切除不能の進行期 mCRC と確定診断された患者、治験依頼者との合意に基づくその他の固形がんの患者で、前治療の抗腫瘍治療後に進行した腫瘍又はほかに有効な標準治療のない腫瘍を有する患者 第Ⅱ相試験第 1 群（2 剤併用療法）：ほかに有効な標準治療のない切除不能の進行期 mCRC と確定診断された患者 第Ⅱ相試験第 2 群（2 剤併用療法）：前治療の選択的 BRAFi 投与後に進行した局所進行又は転移性悪性黒色腫（AJCC 分類に基づくステージⅢB～Ⅳ）と組織学的に確定診断された患者 3. 第Ⅱ相試験第 3 群（2 剤併用療法）及び第 A 群（3 剤併用療法）：選択的 BRAFi 未治療の局所進行又は転移性悪性黒色腫（AJCC 分類に基づくステージⅢB～Ⅳ）と組織学的に確定診断された患者 4. BRAF V600E 変異陽性又はその他の BRAF V600 変異陽性の診断記録を有する患者 5. RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 6. 世界保健機関（WHO）Performance status が 2 以下の患者 7. 妊娠する可能のある女性は、治験薬投与開始前 72 時間以内に実施した血清妊娠検査で陰性であること 8. 同意文書及び説明文書を理解することができ、自らの自由意思により同意文書への署名が可能であり、かつ本試験の来院スケジュール及び治験実施計画書に定めるその他の要件を遵守することができる患者。文書による同意は、すべてのスクリーニング手順開始前に取得すること 9. 第Ⅱ相試験：スクリーニング／ベースライン時に新規の腫瘍組織が採取可能な患者（各実施医療機関での事前スクリーニング中に、治験依頼者指定の検査施設に提出できる十分な新規の腫瘍組織を採取できていない場合）。試験登録前 2 カ月以内に最後の抗腫瘍治療後の腫瘍組織を採取した場合、この保存された腫瘍組織を新規の腫瘍組織の代わりに使用できることとした。
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した。 1. 第Ⅰb 相試験のみ：過去に RAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用投与後に PD が認められた患者 2. 症候性又は未治療の軟膜疾患を有する患者 3. 症候性脳転移を有する患者。過去に副腎皮質ステロイド療法を受けていない無症候性脳転移の患者の登録は可とした。脳転移は、画像で安定していることが確認されていること［例：スクリーニング時に実施した脳磁気共鳴画像法（MRI）によって進行性脳転移の所見が現時点で認められないことが示されている］。酵素誘導作用がある抗てんかん薬の投与を受けている患者は不可とした。3 剤併用療法スクリーニング時に脳のコンピュータ断層撮影（CT）/MRI によって検出された脳転移の患者は除外した。 4. 急性膵炎又は慢性膵炎を有する患者

	5. 網膜疾患［中心性漿液性網膜症（CSR）、網膜静脈閉塞症（RVO）など］又はベースライン時に眼科学的検査によって CSR/RVO の危険因子（視神経乳頭陥没、視野欠損、眼圧が 21 mmHg 超）を有すると判断された既往歴又は所見を有する患者 6. 臨床的に重要な心疾患又は以下のいずれかを含む心事象を有する患者 ・ 治療を必要とするうっ血性心不全（NYHA 分類≧Grade 2）、左室駆出率（LVEF）がマルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーにより＜45%（3 剤併用療法の注意：施設の基準値下限と比較し LVEF が低い患者も試験から除外する）若しくはコントロール不良の高血圧（WHO-ISH を参照） ・ 臨床的に重要な心室性不整脈又は心房細動歴又は所見を有する患者 ・ 治験薬投与開始前 12 カ月以内の臨床的に重要な安静時徐脈 ・ 治験薬投与開始前 12 カ月以内の不安定狭心症又は症候性心膜炎 ・ 治験薬投与開始前 12 カ月以内の急性心筋梗塞 ・ 2 剤併用療法：Fridericia 式を用いた心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が＞480 ms の患者。3 剤併用療法：スクリーニング時に 3 回測定した QTcF の平均値が＞450 ms 又はスクリーニング時に不確定（判読不能又は解釈不能）の患者 ・ 3 剤併用療法：治験薬投与開始前 12 カ月以内に心室性頻脈性不整脈、完全左脚ブロック又は右脚ブロックかつ左脚前枝ブロック（二束ブロック）の既往歴又は所見を有する患者 ・ 3 剤併用療法：先天性 QT 延長症候群又は予測できない心臓突然死の家族歴を有する患者 ・ 3 剤併用療法：治験薬投与開始前 3 カ月以内に心臓ペースメーカー又は植え込み型除細動器を必要とする心疾患又はその他の臨床的に重要な心疾患（うっ血性心不全、心筋症の記録など） 7. スクリーニング／ベースライン時に以下の臨床検査値を有する患者 ・ 好中球数：＜1.5×10^9/L ・ 血小板数：＜100×10^9/L ・ ヘモグロビン：＜9.0 g/dL ・ 血清クレアチニン：1.5×基準値上限、又はクレアチニンクリアランス計算値又は実測値：＜50%×基準値下限 ・ 血清総ビリルビン：＞1.5×基準値上限 ・ 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、及び／又は肝転移の患者：＞5×基準値上限 ・ 3 剤併用療法：血清マグネシウム、カリウム、ナトリウム、無機リン酸及びカルシウム（血清アルブミンによる補正値）：＜基準値下限、又は治験薬投与開始前に基準値以内にサプリメントで補正不可及びプロトロンビン時間／国際標準比又は活性化部分トロンボプラスチン時間：＞1.5×基準値上限 8. encorafenib、binimetinib 又は ribociclib の経口吸収に対して顕著に影響しうる胃腸（GI）機能障害又は GI 疾患（潰瘍性疾患、コントロール不良の悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群、小腸切除など）の患者 9. 悪性腫瘍歴又は所見を有する患者。対象外：適切な治療を受けた基底細胞がん又は皮膚扁平上皮がん、治癒的治療を実施し、試験登録前 3 年以上再発の所見が認められない子宮頸上皮内がん、又は治癒的治療を実施し、試験登録前 3 年以上再発の所見が認められないその他の固形がん 10. 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠はヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性（＞5 mIU/mL）で確認することとし、受胎から妊娠期間を終了するまでの女性の状態とする。生理学的に妊娠可能な女性は、すべて妊娠する可能性があるとみなし、試験中及び治験薬投与中止後 3 カ月間にわたり、効果の高い避妊法を使用しない場合は、本試験への参加を不可とした。効果の高い避妊法を以下に示す。 ・ 完全な禁欲 ・ 男性又は女性の避妊手術

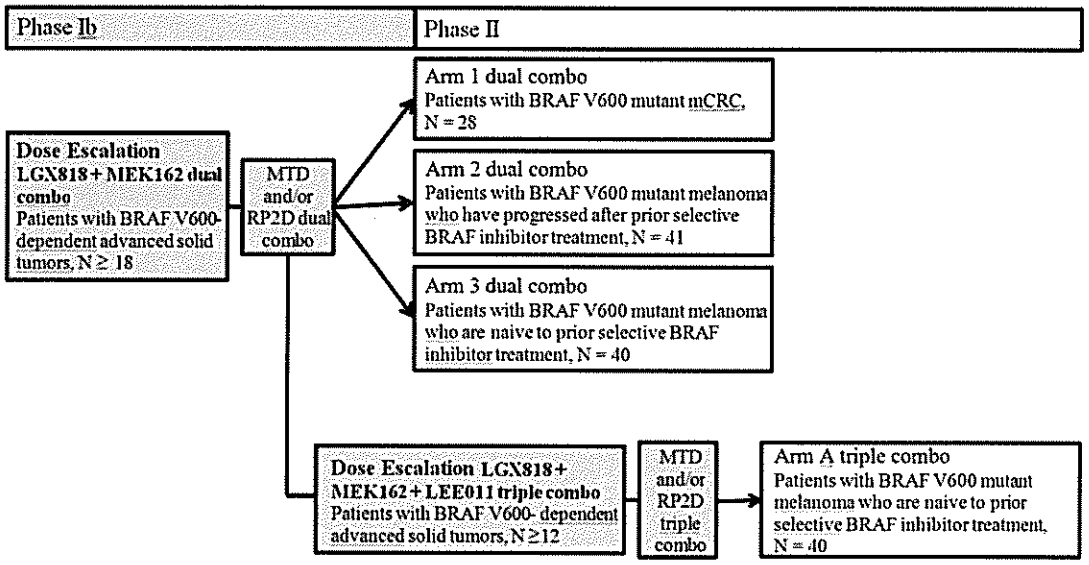
	・ 以下のいずれか 2 つの避妊法を組み合わせること（a+b、a+c、b+c） a 経口避妊薬、注射用避妊薬、避妊用インプラントホルモン性避妊法 b 子宮内避妊具又は子宮内システム c バリア式の避妊法：殺精子剤／ゲル／フィルム／クリーム／膣座薬付きのコンドーム又は密封キャップ（ペッサリー又は頸管キャップ／アーチ型キャップ） 閉経後の女性は本試験に登録可能とした。女性は、12 カ月の自然無月経でかつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢、血管運動症状の既往歴など）を有する場合、6 カ月の自然無月経であり、卵胞刺激ホルモン値が 40 mIU/mL 超の場合、スクリーニングの 6 週間以上前に両側卵巣摘出術を受けた（子宮摘出の有無を問わない）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に、妊娠する可能性がないと判断する。性的に活動的な男性は、試験期間中及び治験薬投与中止後半減期の 5 倍の期間には性交中にコンドームを使用し、この期間中に妊娠させてはならない。精管切除した男性は、精液を介した治験薬の送達を避けるために、コンドームを使用する必要がある。 11. 過去 6 カ月以内に一過性虚血発作、脳血管障害、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの血栓塞栓症又は脳血管事象の既往歴を有する患者 12. 4 週間（ニトロソウレア、マイトマイシン C は 6 週間）以内に骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす放射線療法、化学療法又は生物学的療法（抗体など）を受けた患者、低分子治療薬の継続投与又は間欠的投与、若しくは治験薬の投与を、当該薬物の血中消失半減期の 5 倍の期間以内（半減期が不明な場合は 4 週間以内）に受けた患者、若しくは上記治療による副作用（脱毛症を除く）から回復していない患者 13. 治験薬投与開始前 2 週間以内に大手術を受けた患者又は過去の手術から十分に回復していない患者 14. ヒト免疫不全ウイルスに感染している患者 15. その他、重度の急性又は慢性の内科学的疾患、精神疾患若しくは臨床検査値異常により本試験への参加や治験薬投与に伴うリスクを増大させる、若しくは試験結果の解釈に影響する可能性があり、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 16. 3 剤併用療法：補正した QT 間隔の延長を引き起こす、又はヒトでトルサード・ド・ポアントを誘発することが知られている薬剤を使用している患者及びサイクル 1 の Day 1 の 7 日前に投与を中止した患者 17. 3 剤併用療法：チトクローム P450（CYP）3A4 の強力な誘導作用を有する薬剤及び漢方薬又は治療域の狭い CYP3A4 の基質である薬剤を使用している患者、かつサイクル 1 の Day 1 の 7 日前に投与を中止できなかった患者 18. 強力な CYP3A4 の阻害剤を使用している患者
被験薬 用量	encorafenib 10 mg、25 mg、50 mg 及び 100 mg：経口用カプセル剤 binimetinib 15 mg：経口用フィルムコーティング錠剤
投与方法	Encorafenib は 1 日 1 回（QD）及び binimetinib は 12±2 時間間隔で 1 日 2 回（BID）経口投与した。1 サイクルは 28 日間とした。 毎日朝のほぼ同一の時刻に約 250 mL の水で治験薬を服用するよう被験者に指示した。すべての投与日において、被験者は朝の治験薬投与前 2 時間は絶食し、encorafenib 及び binimetinib 投与後 2 時間は食事を控えた。Binimetinib の 2 回目の投与時は、食事の有無を問わず水で投与した。
治験期間	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 剤併用療法を継続することとした。
併用療法	2 剤併用療法中は以下の療法を禁止した。 ・ 他の試験的治療 ・ 抗腫瘍療法（化学療法、生物学的療法若しくは放射線療法、骨髄予備能の 25%超に影響を及ぼす緩和放射線療法及び手術）。このような治療が被験者に必要な場合は、投与を中止することとした。 ・ 強力な CYP3A4 の阻害剤の併用

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

評価基準	有効性： 第Ⅰb相試験 ・ 副次評価項目：ORR 第Ⅱ相試験 ・ 主要評価項目：第1群の病勢コントロール率（DCR）、第2群及び第3群／A群の客観的奏効率（ORR） ・ 副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）、奏効までの時間（TTR）、奏効期間（DOR）、全生存期間（OS）、可能な場合は腫瘍縮小効果又は耐性の予測マーカーを評価 ・ 探索的評価項目：第2群、第3群及びA群（及び薬物動態試料を採取した場合は第1群）において、血漿濃度及び腫瘍の治療前及び治療中のリン酸ERK及びリン酸pRBレベル（3剤併用療法の場合のみ）のPD変化、並びにCTによるSPRY4及びDUSP6値の変化の相関性を評価。また、RECIST 1.1版によりORR、PFS、TTR及びDOR並びにOSを評価。 第Ⅰb相／第Ⅱ相試験 ・ 探索的評価項目：可能な場合、腫瘍及び皮膚の治療前及び治療中のリン酸ERK及びリン酸pRBレベルのPD変化の評価（CTによるSPRY4及びDUSP6値の変化）、突然変異の状態（2剤及び3剤併用療法の場合にはNRAS、PTEN、c-Kit、PIK3CA、p16、CCND1、CDK4など）及びPTEN発現並びに腫瘍反応との相関性の評価、ベースライン、治療中及び／又は腫瘍進行時の被験者の腫瘍組織のエキソームシーケンシング及びプロテオミックプロファイル（蛋白質の過剰発現又は活性化など）により評価された分子プロファイルの変化（遺伝子の突然変異、増幅及び／又は欠落など）を評価。 薬物動態： 第Ⅰb相／第Ⅱ相の部分集団において、2剤併用療法の単回及び反復投与時の薬物動態評価として、血漿中濃度推移並びにencorafenib、binimetinib及びその代謝物AR00426032の薬物動態パラメータにより評価した。 安全性： 第Ⅰb相試験の主要目的として、2剤併用時のMTD及びRP2Dを用量制限毒性（DLT）の発現頻度として評価した。第Ⅰb相／第Ⅱ相試験の副次目的として、2剤併用の安全性及び忍容性を発現した有害事象の重症度により評価した。安全性の評価は理学的検査、バイタルサイン、体重、Performance status、心電図（ECG）、心臓イメージング、眼科学的検査、臨床検査を実施し、すべての非重篤及び重篤な有害事象を収集した。毒性評価は米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.0に基づき実施した。
統計的手法	有効性： すべての有効性の解析は、特に指定がない限りFASを用いた。 全評価項目は、第Ⅰb相試験では投与群別、第Ⅱ相試験では被験者群別及び全体で要約した。アダプティブデザインに基づくベイズ流の解析を計画していたが、実施せず、DCR及びORRの実測値を示した。DCR及びORRは、Clopper-Pearson法により、対応する正確な95%信頼区間（CI）とともに示した。PFS、TTR及びDORはKaplan-Meier法を用いて推定し、生存期間の中央値の95%CIとともに示した。初回投与日から死亡日までの期間としたOSをKaplan-Meier法を用いて推定し、生存期間中央値の95%CIとともに示し、3、6、9、12、15及び18カ月時の生存確率を示した。 薬物動態： すべての薬物動態解析は、特に指定がない限りFASを用いた。薬物動態パラメータ（Cmax、Cmax,ss、Ctrough、Ctrough,ss、AUCinf、AUClast、AUClast,ss、AUCtau、AUCtau,ss、T1/2、T1/2,ss、RA、CL/F、CL,ss/F、Vz/F、Vz,ss/F、Tmax、Tmax,ss、Tlast及びTlast,ss）を必要に応じて算出した。薬物動態パラメータは、適切な統計を用いて一覧表に示した。TmaxおよびTlastについては、中央値、最小値及び最大値を算出した。その他の薬物動態パラメータについては、平均値、標準偏差、CV平均値、幾何平均値、幾何変動係数、中央値、最小値及び最大値を算出した。薬物動態パラメータの算

	出から除外し、その旨を一覧表で表示した血漿中濃度は、要約統計量の算出からも除外した。 主な薬物動態パラメータについては、混合効果モデルを用いて用量比例性、反復投与による累積の程度を評価した。 Encorafenib 及び binimetinib の用量比例性は、AUCτ,ss 及び Cmax,ss について評価した。 分散分析は、被験者をランダム効果とし、log（用量）を固定効果とした混合効果モデルを用い、対数変換したパラメータで実施した。 安全性： すべての安全性の解析は、特に指定がない限り Safety Set を用いた。 第Ⅰb相試験のみ 併用投与の MTD は、2 剤併用に対する 5 パラメータ BLRM を用いて、用量決定解析対象集団（DDS）を対象に第 1 サイクルでの DLT 発生確率に基づいて推定した。 第Ⅰb相／第Ⅱ相試験 特に指定がない限り有害事象の発現頻度を器官別大分類（SOC）ではアルファベット順に、各 SOC 内の基本語（PT）では発現頻度の高い順に示した。また、有害事象の発現頻度及び割合も示した。バイタルサインのデータはパラメータ、投与群、被験者及び測定時点（サイクル）ごとに一覧表で示し、ベースライン後のバイタルサインの異常値（両方向、すなわち臨床的に顕著な高値及び低値）を 1 つ以上有する被験者数及びその割合を集計した。試験期間中の臨床検査値の異常について、臨床検査値パラメータごとに、最大の重症度を用い、シフトテーブル（ベースラインからベースライン後の臨床検査値異常へのシフト）で要約した。WHO Performance scale の分類に関する頻度及び割合は来院別に要約した。心電図検査値は、Fridericia 式補正法及び Bazett 式補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔、心拍数、PR 間隔、QT 間隔及び QRS 間隔のパラメータについて、来院別に要約した。LVEF の低下を示す心臓イメージングについて、CTC の最大のグレードに基づいて一覧表で示した。すべての皮膚検査及び眼科学的検査のデータについては、一覧表でのみ示した。 有害事象は国際医薬用語集（MedDRA） ver. 18.1 を用いて読み替えた。有害事象の Grade 分類は、CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した。Grade 5 は使用しないこととした。

図 2.7.6.3-1　治験デザイン（CMEK162X2110 試験）



Abbreviations: *BRAF* = V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; LEE011 = ribocicilib; LGX818 = encorafenib; mCRC = metastatic colorectal cancer; MEK162 = binimetinib; MTD = maximum tolerated dose; N = number of patients; RP2D = recommended Phase 2 dose.
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験） Figure 1］

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	1	2	3	4	5	6	7	8		10	201	11	202		13	14		777			778	
Day of cycle		-14 to -1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	28	1	15	28	≤ 14 days from last dose				
Molecular pre-screening informed consent, if applicable	X																					
Documented *BRAF* mutation		X																				
Obtain Study informed consent		X																				
Demography	X[a] (if needed)	X																				
Inclusion/exclusion criteria		X																				
Relevant medical history/current medical conditions		X																				
Diagnosis and extent of cancer		X																				

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）（続き 1）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**		**10**	**201**	**11**	**202**		**13**	**14**		**777**			**778**	
Day of cycle		**-14 to -1**	**1**	**2**	**8**	**15**	**16**	**22**	**28**	**1**	**8**	**15**	**22**	**28**	**1**	**15**	**28**	**≤ 14 days from last dose**				
Prior antineoplastic therapy		X																				
Prior/concomitant medications		X	CONTINUOUS																			
Physical examination		X	X		X[g]	X		X[g]		X		X[g]			X	C3[b,g]		X				
Vital signs		X	X		X[g]	X		X[g]		X		X			X	C3[g]		X				
Performance status (WHO)		X	X		X[g]	X				X		X[g]			X	C3[g]		X				
Height		X																				
Weight		X	X							X					X			X				
Hematology		X	X		X	X		X		X		X			X	C3		X				
Clinical chemistry		X	X		X	X		X		X		X			X	C3		X				
Additional LFT											X		X			C4						
Coagulation		X	X							X					X			X				
Urinalysis (and 24-hour urine collection, if applicable)		X	X			X				X					X			X				

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）（続き 2）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	1	2	3	4	5	6	7	8		10	201	11	202		13	14		777			778	
Day of cycle		-14 to -1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	28	1	15	28	≤ 14 days from last dose				
Pregnancy test		X								X					X			X				
Dermatologic evaluation		X													C3, C5 etc.			X				
Ophthalmologic examination		X				X				X		X			X			X				
ECG 12-lead		X	X			X				X		X			X			X				
Cardiac imaging		X								X					C5, C8 C11[f]			X				
Tumor imaging assessments (RECIST 1.1)		X							X[c,g]					X			C4,C6 etc.	X		X		
Brain MRI/CT scan		X[h]																				
Phone calls for disease progression FU, if applicable																				X (monthly)		
Adverse events	X (procedure-related SAEs only)	CONTINUOUS																				

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）（続き 3）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	1	2	3	4	5	6	7	8		10	201	11	202		13	14		777			778	
Day of cycle		-14 to -1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	28	1	15	28	≤ 14 days from last dose				
encorafenib administration			CONTINUOUS																			
binimetinib administration			CONTINUOUS																			
ribociclib administration (for triple combination)			3 week on, 1 week off schedule (once daily for 21 days followed by a 7-day rest (28-day cycle).																			
Blood for PK (up to Cycle 10), not for Phase 2 Arm 1 unless required			X	X		X	X			X					X							
Archival tumor sample (paraffin block/slides) with an accompanying pathology report		X																				
Fresh tumor sample from biopsy/resection	X (if needed)	X[d]					X											X (at relapse)		X (at relapse)		
Fresh skin biopsy (only applicable for those patients from whom fresh tumor sample is collected)		X					X											X (at relapse)		X (at relapse)		
Blood for genetic analysis							X (or any other visit)															

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）（続き 4）

	Molecular Pre-Screening	Screening/Baseline	Cycle 1							Cycle 2					Subsequent Cycles			EOT	30-Day Safety FU	Disease Progression FU (Phase 2 only)	SEC	Survival FU (Phase 2 only)
Visit Name	1	2	3	4	5	6	7	8		10	201	11	202		13	14		777			778	
Day of cycle		-14 to -1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	28	1	15	28	≤ 14 days from last dose				
Phone calls for survival FU (every 3 months)																				X		X
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment																		X	X	X		X
End of study evaluation																					X[c]	

Abbreviations: *BRAF* = V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; C = cycle; CT = computed topography; ECG = electrocardiogram; eCRF = electronic case report form; EOT = end of treatment; FU = follow-up; LFT = liver function test; MRI = magnetic resonance imaging; PK = pharmacokinetics, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAE = serious adverse event, SEC = study evaluation completion; WHO = World Health Organization.

[a] For only those patients who signed the molecular pre-screening informed consent; did not have to be repeated at Screening for these patients.
[b] C3 = only during Cycle 3.
[c] Was to be performed between Weeks 3 and 4 of Cycle 1.
[d] Fresh tumor sample was only to be collected at Screening/Baseline if not sufficient fresh tumor tissue was collected during local molecular pre-screening. Please note: Fresh tumor samples were mandatory for all patients in the Phase 2 parts of the study at Screening/Baseline, although archival tissue was acceptable in some cases.
[e] Note: The SEC eCRF was to be completed once the 30-day safety FU period was completed for the Phase 1b patients and for those Phase 2 patients who had progressed during study treatment. For patients enrolled in the Phase 2 parts who discontinued study treatment for any reason other than disease progression, the SEC eCRF was to be completed upon progression, the initiation of subsequent anticancer therapies or death.
[f] Day 1 of every third cycle until Cycle 11 (i.e., Day 1 of Cycles 5, 8 and 11) and Day 1 of every fourth cycle thereafter (i.e., Day 1 of Cycles 15, 19 etc.).
[g] Not applicable for patients enrolled in the Phase 2 parts of the study.
[h] Applicable only for patients enrolled in the triple combination part of the study.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 2］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

第Ⅰb相試験及び第Ⅱ相試験での被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示した。

第Ⅰb 相試験には 47 名を登録し、binimetinib 45 mg をすべての被験者に 1 日 2 回、encorafenib 50 mg を 6 名、100 mg を 5 名、200 mg を 4 名、400 mg を 5 名、450 mg を 13 名、600 mg を 8 名及び 800 mg を 6 名に 1 日 1 回投与した。第Ⅰb相試験の被験者の 36 名（76.6%）には悪性黒色腫が認められ、41 名（87.2%）は抗悪性腫瘍剤による前治療を受けており、そのうちの 11 名は dabrafenib［9 名（19.1%）］、vemurafenib［14 名（29.8%）］などの BRAF 阻害剤の投与を受けていた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日で 37 名が治験薬の投与を中止しており、すべての被験者が試験評価を終了していた。10 名が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与を中止した主な理由は、疾患進行 29 名（61.7%）であり、次いで有害事象 4 名（8.5%）、同意撤回 2 名（4.3%）及び死亡 2 名（4.3%）であった。

第Ⅱ相試験の 2 剤併用療法には 79 名［第 1 群（mCRC 患者）：11 名、第 2 群（前治療に BRAFi を投与した悪性黒色腫患者）：26 名、第 3 群（BRAFi 未治療の悪性黒色腫患者）：42 名］を登録した。治験依頼者の判断により登録が中断されたため、実際に治験に登録された被験者数は、登録予定数より少なかった。すべての被験者集団で、64 名に encorafenib の開始用量として 600 mg QD を投与し、15 名に encorafenib の開始用量として 450 mg QD を投与した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日で 68 名が治験薬の投与を中止しており、11 名が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与を中止した主な理由は疾患進行 57 名（72.2%）であり、次に有害事象 6 名（7.6%）、同意撤回 2 名（2.5%）及び死亡 2 名（2.5%）であった。

表 2.7.6.3-3　被験者の内訳：第Ⅰb相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Binimetinib 45 mg BID							
Encorafenib QD Dose:	50 mg N = 6 n (%)	100 mg N = 5 n (%)	200 mg N = 4 n (%)	400 mg N = 5 n (%)	450 mg N = 13 n (%)	600 mg N = 8 n (%)	800 mg N = 6 n (%)	All Patients N = 47 n (%)
Patients treated								
Treatment discontinued	3 (50.0)	4 (80.0)	4 (100)	5 (100)	9 (69.2)	7 (87.5)	5 (83.3)	37 (78.7)
Treatment ongoing[a]	3 (50.0)	1 (20.0)	0	0	4 (30.8)	1 (12.5)	1 (16.7)	10 (21.3)
Primary reason for treatment discontinuation								
Adverse event(s)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	0	4 (8.5)
Patient withdrew consent	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)	2 (4.3)
Death	0	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	0	2 (4.3)
Disease progression	2 (33.3)	4 (80.0)	3 (75.0)	2 (40.0)	8 (61.5)	6 (75.0)	4 (66.7)	29 (61.7)
Study evaluation after completion of treatment[b]								
Patients no longer being followed up for SEC	3 (50.0)	4 (80.0)	4 (100)	5 (100)	9 (69.2)	7 (87.5)	5 (83.3)	37 (78.7)
Patients continuing to be followed up for SEC	3 (50.0)	1 (20.0)	0	0	4 (30.8)	1 (12.5)	1 (16.7)	10 (21.3)
Primary reason for SEC								
Adverse event(s)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
Patient withdrew consent	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.1)
Lost to follow-up	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (4.3)
Death	1 (16.7)	0	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (15.4)	0	1 (16.7)	7(14.9)
New cancer therapy	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0	3 (23.1)	2 (25.0)	0	8(17.0)
Follow-up phase completed	0	3 (60.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	4 (30.8)	4 (50.0)	4 (66.7)	18 (38.3)

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily; SEC = study evaluation completion.

[a] Patients ongoing at the time of the cutoff, [redacted] 20[redacted].

[b] Study evaluation completion corresponds to the evaluation performed 30 days following treatment discontinuation.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 5］

表 2.7.6.3-4　被験者の内訳：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11 n (%)	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26 n (%)	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42 n (%)	All Patients N = 79 n (%)
Patients treated				
Treatment discontinued	10 (90.9)	23 (88.5)	35 (83.3)	68 (86.1)
Treatment ongoing[a]	1 (9.1)	3 (11.5)	7 (16.7)	11 (13.9)
Primary reason for treatment discontinuation				
Adverse event(s)	1 (9.1)	2 (7.7)	3 (7.1)	6 (7.6)
Patient withdrew consent	0	0	2 (4.8)	2 (2.5)
Death	0	1 (3.8)	1 (2.4)	2 (2.5)
Disease progression	9 (81.8)	19 (73.1)	29 (69.0)	57 (72.2)
Protocol deviation	0	1 (3.8)	0	1 (1.3)
Study evaluation after completion of treatment[b]				
Patients no longer being followed for SEC	10 (90.9)	23 (88.5)	33 (78.6)	66 (83.5)
Patients continuing to be followed for SEC	1 (9.1)	3 (11.5)	9 (21.4)	13 (16.5)
Primary reason for SEC				
Adverse event(s)	1 (9.1)	0	0	1 (1.3)
Patient withdrew consent	1 (9.1)	1 (3.8)	2 (4.8)	4 (5.1)
Lost to follow-up	0	1 (3.8)	1 (2.4)	2 (2.5)
Death	4 (36.4)	6 (23.1)	3 (7.1)	13 (16.5)
New cancer therapy	1 (9.1)	7 (26.9)	14 (33.3)	22 (27.8)
Disease progression	0	2 (7.7)	1 (2.4)	3 (3.8)
Follow-up phase completed	3 (27.3)	6 (23.1)	12 (28.6)	21 (26.6)

Abbreviations: *BRAF*i = *BRAF* inhibitor; mCRC = metastatic colorectal cancer; SEC = study evaluation completion.

[b] Patients ongoing at the time of the cutoff, [redacted] 20[redacted].

[c] Study evaluation completion corresponds to the evaluation performed 30 days following treatment discontinuation.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 7］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験での人口統計学的特性の要約をそれぞれ表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.3-6 に示した。

第Ⅰb相試験では、白人が 42 名（89.4%）、男性が 25 名（53.2%）であった。年齢の中央値は 54 歳（24～89 歳）であり、65 歳未満が 36 名（76.6%）であった。全体で、22 名（46.8%）の ECOG Performance status は 1 であり、残りの 25 名（53.2%）の ECOG Performance status は 0 であった。投与群間の人口学的特性は同程度であった。

第Ⅱ相試験では、白人が 72 名（91.1%）、男性が 53 名（67.1%）であった。年齢の中央値は 55 歳（23～86 歳）であり、65 歳未満が 64 名（81.0%）であった。全体で、28 名（35.4%）の ECOG Performance status は 1 であり、50 名（63.3%）の ECOG Performance status は 0、1 名（1.3%）は 2 であった。

第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験の encorafenib 投与群間で人口学的特性に臨床的に顕著な差は認められなかった。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Encorafenib QD Dose:	Binimetinib 45 mg BID							All Patients
	50 mg N = 6	100 mg N = 5	200 mg N = 4	400 mg N = 5	450 mg N = 13	600 mg N = 8	800 mg N = 6	N = 47
Age (years)								
Mean (SD)	55.5 (18.17)	55.2 (6.9)	44.0 (14.1)	49.0 (16.4)	52.2 (17.7)	52.0 (16.9)	55.5 (14.7)	52.3 (15.4)
Median (min, max)	60.5 (33, 75)	54.0 (48, 66)	44.0 (30, 58)	40.0 (33, 70)	49.0 (24, 89)	52.5 (25, 74)	61.0 (26, 65)	54.0 (24, 89)
Age group (years), n (%)								
< 65	3 (50.0)	4 (80.0)	4 (100)	4 (80.0)	10 (76.9)	6 (75.0)	5 (83.3)	36 (76.6)
≥ 65	3 (50.0)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	3 (23.1)	2 (25.0)	1 (16.7)	11 (23.4)
Sex, n (%)								
Female	2 (33.3)	3 (60.0)	4 (100)	1 (20.0)	5 (38.5)	3 (37.5)	4 (66.7)	22 (46.8)
Male	4 (66.7)	2 (40.0)	0	4 (80.0)	8 (61.5)	5 (62.5)	2 (33.3)	25 (53.2)
Predominant race, n (%)								
Caucasian	4 (66.7)	5 (100)	2 (50.0)	5 (100)	12 (92.3)	8 (100)	6 (100)	42 (89.4)
Asian	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0	1 (7.7)	0	0	5 (10.6)
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	6 (100)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	13 (100)	8 (100)	6 (100)	47 (100)
Geographic region, n (%)								
Asia Pacific	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (75.0)	1 (20.0)	4 (30.8)	1 (12.5)	1 (16.7)	16 (34.0)
North America	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	7 (53.8)	4 (50.0)	4 (66.7)	22 (46.8)
Western Europe	0	2 (40.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)	3 (37.5)	1 (16.7)	9 (19.1)
Height (cm)								
Mean (SD)	170.4 (15.0)	168.3 (8.3)	160.4 (3.0)	171.7 (10.4)	172.6 (10.1)	172.5 (7.6)	168.6 (13.3)	170.2 (10.3)

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）（続き 1）

解析対象集団：Full Analysis Set

Encorafenib QD Dose:	Binimetinib 45 mg BID							All Patients
	50 mg N = 6	100 mg N = 5	200 mg N = 4	400 mg N = 5	450 mg N = 13	600 mg N = 8	800 mg N = 6	N = 47
Median (min, max)	171.0 (152.0, 187.1)	164.0 (161.0, 180.7)	161.3 (156.0, 163.0)	176.8 (154.9, 181.0)	173.0 (158.5, 186.7)	171.6 (161.3, 183.0)	163.8 (156.0, 191.0)	170.0 (152.0, 191.0)
Weight (kg)								
Mean (SD)	65.9 (22.2)	75.4 (12.2)	62.0 (28.9)	71.9 (10.1)	81.0 (14.8)	82.1 (31.2)	80.9 (25.7)	76.1 (21.3)
Median (min, max)	62.1 (44.0, 92.5)	73.6 (64.0, 94.0)	51.2 (41.9, 103.6)	71.5 (56.2, 83.0)	89.0 (57.2, 99.5)	81.1 (44.1, 144.0)	70.4 (50.4, 114.3)	71.5 (41.9, 144.0)
Weight category (kg)								
< 55	3 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	2 (25.0)	1 (16.7)	8 (17.0)
≥ 55 to < 75	1 (16.7)	3 (60.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	6 (46.2)	1 (12.5)	3 (50.0)	18 (38.3)
≥ 75	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	7 (53.8)	5 (62.5)	2 (33.3)	21 (44.7)
BMI[a] (kg/m^2)								
Mean (SD)	22.1 (4.3)	26.9 (5.9)	24.0 (10.8)	24.4 (2.9)	27.1 (4.0)	27.1 (8.5)	28.5 (8.9)	26.1 (6.4)
Median (min. max)	21.9 (17.5,28.2)	23.8 (21.9,35.4)	19.8 (16.5,39.7)	23.4 (21.6,29.1)	27.1 (21.5,33.4)	26.5 (16.9,43.0)	26.3 (20.7,45.2)	25.5 (16.5,45.2)
BSA[b] (m^2)								
Mean (SD)	1.76 (0.37)	1.89 (0.14)	1.65 (0.39)	1.86 (0.17)	1.98 (0.22)	1.97 (0.41)	1.95 (0.35)	1.90 (0.30)
Median (min. max)	1.71 (1.4, 2.2)	1.91 (1.7, 2.1)	1.52 (1.4, 2.2)	1.89 (1.6, 2.0)	2.05 (1.6, 2.3)	2.00 (1.4, 2.7)	1.83 (1.5, 2.4)	1.89 (1.4, 2.7)
WHO/ECOG performance status, n (%)								
0	4 (66.7)	2 (40.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	7 (53.8)	4 (50.0)	6 (100)	25 (53.2)
1	2 (33.3)	3 (60.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	6 (46.2)	4 (50.0)	0	22 (46.8)

表 2.7.6.3-5　人口統計学的特性の要約：第 I b 相試験（CMEK162X2110 試験）（続き 2）

解析対象集団：Full Analysis Set

Encorafenib QD Dose:	Binimetinib 45 mg BID							
	50 mg N = 6	100 mg N = 5	200 mg N = 4	400 mg N = 5	450 mg N = 13	600 mg N = 8	800 mg N = 6	All Patients N = 47
***BRAF* V600 mutation type, n (%)**								
V600E	5 (83.3)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	13 (100)	8 (100)	5 (83.3)	45 (95.7)
V600K	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.3)
LDH, n (%)								
≤ Upper limit of the normal range	5 (83.3)	3 (60.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	6 (46.2)	3 (37.5)	4 (66.7)	25 (53.2)
> Upper limit of the normal range	1 (16.7)	2 (40.0)	2 (50.0)	3 (60.0)	7 (53.8)	5 (62.5)	2 (33.3)	22 (46.8)

Abbreviations: BID = twice daily; BMI = body mass index; *BRAF* = V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; BSA = body surface area; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactate dehydrogenase; max = maximum; min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization.

[a] BMI (kg/m^2) = $weight/height^2$.

[b] BSA (m^2) = $234.94 \times (height^{0.422}) \times (weight^{0.515})/10000$.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 8］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42	All Patients N = 79
Age (years)				
n	11	26	42	79
Mean (SD)	55.3 (9.2)	52.0 (14.2)	54.7 (14.0)	53.9 (13.4)
Median (min, max)	55.0 (43, 75)	53.5 (25, 81)	55.5 (23, 86)	55.0 (23, 86)
Age group (years), n (%)				
< 65	9 (81.8)	22 (84.6)	33 (78.6)	64 (81.0)
≥ 65	2 (18.2)	4 (15.4)	9 (21.4)	15 (19.0)
Sex, n (%)				
Female	3 (27.3)	11 (42.3)	12 (28.6)	26 (32.9)
Male	8 (72.7)	15 (57.7)	30 (71.4)	53 (67.1)
Predominant race, n (%)				
Caucasian	11 (100)	24 (92.3)	37 (88.1)	72 (91.1)
Asian	0	1 (3.8)	0	1 (1.3)
Other	0	1 (3.8)	5 (11.9)	6 (7.6)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic/Latino	0	2 (7.7)	1 (2.4)	3 (3.8)
Not Hispanic or Latino	11 (100)	24 (92.3)	41 (97.6)	76 (96.2)
Geographic region, n (%)				
Asia Pacific	0	3 (11.5)	0	3 (3.8)

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）（続き 1）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42	All Patients N = 79
North America	1 (9.1)	11 (42.3)	22 (52.4)	34 (43.0)
Western Europe	10 (90.9)	12 (46.2)	20 (47.6)	42 (53.2)
Height (cm)				
n	10	26	41	77
Mean (SD)	170.8 (6.0)	171.1 (8.2)	172.2 (9.2)	171.7 (8.5)
Median (min, max)	171.0 (162.0, 180.0)	170.1 (158.0, 186.5)	172.1 (154.9, 191.0)	171.0 (154.9, 191.0)
Weight (kg)				
n	11	26	42	79
Mean (SD)	78.2 (15.4)	73.6 (15.8)	82.0 (20.6)	78.7 (18.7)
Median (min, max)	78.0 (56.0, 109.0)	70.6 (50.0, 106.1)	77.1 (42.5, 138.5)	76.0 (42.5, 138.5)
Weight category (kg)				
< 55	0	4 (15.4)	3 (7.1)	7 (8.9)
≥ 55 to < 75	4 (36.4)	11 (42.3)	16 (38.1)	31 (39.2)
≥ 75	7 (63.6)	11 (42.3)	23 (54.8)	41 (51.9)
BMI[a] (kg/m²)				
n	10	26	41	77
Mean (SD)	27.2 (5.8)	25.1 (4.6)	27.6 (6.0)	26.7 (5.6)

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）（続き 2）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42	All Patients N = 79
Median (min, max)	27.3 (21.1, 38.3)	24.0 (18.3, 35.4)	27.3 (16.4, 50.9)	26.0 (16.4, 50.9)
BSA[b] (m^2)				
n	10	26	41	77
Mean (SD)	1.95 (0.20)	1.87 (0.23)	1.99 (0.28)	1.94 (0.26)
Median (min, max)	1.95 (1.6, 2.3)	1.82 (1.5, 2.3)	1.90 (1.4, 2.7)	1.90 (1.4, 2.7)
WHO/ECOG performance status, n (%)				
0	6 (54.5)	13 (50.0)	31 (73.8)	50 (63.3)
1	5 (45.5)	12 (46.2)	11 (26.2)	28 (35.4)
2	0	1 (3.8)	0	1 (1.3)

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）（続き 3）

解析対象集団：Full Analysis Set

	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42	All Patients N = 79
***BRAF* V600 mutation type, n (%)**				
V600E	10 (90.9)	22 (84.6)	37 (88.1)	69 (87.3)
V600K	0	1 (3.8)	4 (9.5)	5 (6.3)
V600R	0	1 (3.8)	0	1 (1.3)
Other	1 (9.1)	2 (7.7)	1 (2.4)	4 (5.1)
LDH, n (%)				
≤ Upper limit of the normal range	7 (63.6)	14 (53.8)	22 (52.4)	43 (54.4)
> Upper limit of the normal range	4 (36.4)	12 (46.2)	18 (42.9)	34 (43.0)
Missing	0	0	2 (4.8)	2 (2.5)

Abbreviations: BMI = body mass index; *BRAF* = V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; BSA = body surface area; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactate dehydrogenase; max = maximum; min = minimum; mCRC = metastatic colorectal cancer; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization.

[a] BMI (kg/m^2) = $weight/height^2$.

[b] BSA (m^2) = $234.94 \times (height^{0.422}) \times (weight^{0.515})/10000$.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 9］

3) 治験薬の投与状況

第Ⅰb相試験で治験薬を投与したすべての被験者の投与期間の中央値は、5.91カ月（0.2～38.6カ月）であり、第Ⅰb相試験のすべての被験者47名のうち36名（76.6%）が3カ月超の投与を受けた。相対用量強度の中央値はencorafenibで94.7%、binimetinibで97.0%であった。被験者の大半［encorafenib：32名（68.1%）、binimetinib：38名（80.9%）］の相対用量強度は90%以上であった。

第Ⅱ相試験で治験薬を投与したmCRCの被験者の投与期間の中央値は5.52カ月（0.2～20.4カ月）、前治療にBRAFiを投与した悪性黒色腫の被験者で4.25カ月（0.2～23.2カ月）、BRAFi未治療の悪性黒色腫の被験者で11.10カ月（0.8～26.4カ月）であった。第Ⅱ相試験のすべての被験者79名のうち44名（55.7%）が6カ月超の投与を受けた。相対用量強度の中央値はencorafenibで93.7%、binimetinibで97.9%であった。被験者の大半［encorafenib：43名（54.4%）、binimetinib：51名（64.6%）］の相対用量強度は90%以上であった。

2.7.6.3.3 有効性の結果

1) 第Ⅰb相試験

(1) 副次評価項目

確定ORRは、encorafenib 450 mg＋binimetinib 45 mg群で53.8%（7/13名）、encorafenib 600 mg＋binimetinib 45 mg群で25.0%（2/8名）であった。

確定した腫瘍縮小効果はRP2Dを下回る用量のすべての群で認められ、ORRの範囲は25.0%（encorafenib 200 mg＋binimetinib 45 mg群）から66.7%（encorafenib 50 mg＋binimetinib 45 mg群）であった。

2) 第Ⅱ相試験

(1) 主要評価項目

最良総合効果、ORR及びDCRの結果を表2.7.6.3-7に示した。

DCRは、mCRCの被験者集団で63.6%［95%CI（30.8、89.1）］、前治療としてBRAFi治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で73.1%［95%CI（52.2、88.4）］及びBRAFi未治療の悪性黒色腫の被験者集団で95.2%［95%CI（83.8、99.4）］であった。

確定ORRは、mCRCの被験者集団で18.2%［95%CI（2.3、51.8）］、前治療としてBRAFi治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で42.3%［95%CI（23.4、63.1）］及びBRAFi未治療の悪性黒色腫の被験者集団で66.7%［95%CI（50.5、80.4）］であった。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Tumor Response	mCRC N = 11	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42
Best overall response[a] (Confirmed)			
Complete response (n %)	0	1 (3.8)	2 (4.8)
Partial response (n %)	2 (18.2)	10 (38.5)	26 (61.9)
Stable disease (n %)	5 (45.5)	8 (30.8)	12 (28.6)
Progressive disease (n %)	3 (27.3)	4 (15.4)	2 (4.8)
Unknown (n %)	1 (9.1)	3 (11.5)	0
Objective response rate (CR + PR) (n %)	2 (18.2)	11 (42.3)	28 (66.7)
95% CI[b]	2.3 - 51.8	23.4 - 63.1	50.5 - 80.4
Disease control rate (CR + PR + SD) (n %)	7 (63.6)	19 (73.1)	40 (95.2)
95% CI[b]	30.8 - 89.1	52.2 - 88.4	83.8 - 99.4
Best overall response[a] (Confirmed and Unconfirmed)			
Complete response (n %)	0	1 (3.8)	3 (7.1)
Partial response (n %)	3 (27.3)	14 (53.8)	32 (76.2)
Stable disease (n %)	4 (36.4)	4 (15.4)	5 (11.9)
Progressive disease (n %)	3 (27.3)	4 (15.4)	2 (4.8)
Unknown (n %)	1 (9.1)	3 (11.5)	0
Objective response rate (CR + PR) (n %)	3 (27.3)	15 (57.7)	35 (83.3)
95% CI[b]	6.0 - 61.0	36.9 - 76.6	68.6 - 93.0
Disease control rate (CR + PR + SD) (n %)	7 (63.6)	19 (73.1)	40 (95.2)
95% CI[b]	30.8 - 89.1	52.2 - 88.4	83.8 - 99.4

Abbreviations: *BRAF*i = *BRAF* inhibitor; CI = confidence interval; CR = complete response; mCRC = metastatic colorectal cancer; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; ORR = objective response rate; DCR = disease control rate.

a. Best overall response is based on Investigator's assessment using RECIST version 1.1.

b. Estimates (95% CI) for ORR and DCR were obtained using exact method.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 10］

(2)　副次評価項目

PFS 中央値は mCRC の被験者集団で 5.4 カ月［95%CI（2.1、9.0）］、前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 3.8 カ月［95%CI（3.4、9.3）］及び BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 7.5 カ月［95%CI（5.7、12.2）］であった。

DOR 中央値は、mCRC の被験者集団で 7.1 カ月［95%CI（3.8、10.5）］、前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 3.8 カ月［95%CI（2.9、12.9）］及び BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 10.9 カ月［95%CI（6.5、19.5）］であった。

OS の中央値は、mCRC の被験者集団で 9.5 カ月［95%CI（7.7、評価不能）］、前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 11.4 カ月［95%CI（5.7、20.4）］及び BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 21.6 カ月［95%CI（14.0、評価不能）］であった。

第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験の被験者集団別並びに encorafenib 投与量別の解析により、encorafenib の投与量 400/450 mg 及び 600 mg において PFS、DOR 及び OS は同等と推定された。

2.7.6.3.4 薬物動態の結果

1） encorafenib

Encorafenib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-8 に示した。

Encorafenib は速やかに吸収され、最高濃度到達時間（Tmax）の中央値は 0.50～2.50 時間であった。反復投与 15 日目において、血漿中 encorafenib の濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（Cmax）は、50～800 mg の投与量範囲において、わずかに用量比未満の増加を示したものの、概ね投与量に比例した増加が認められた。第Ⅰb 相試験の encorafenib 450 mg＋binimetinib 45 mg 群における encorafenib の薬物動態パラメータの変動について、投与 0 時間から最終定量可能時点までの AUC（AUClast）の変動係数（CV）%値は、Day 1 が 55.8%及び Day 15 が 58.9%であった。Cmax の変動は同程度であり、Day 1 が 41.7%及び Day 15 が 62.6%であった。血漿中 encorafenib 濃度は Cmax に到達した後、速やかに減少し、消失半減期（T1/2）の幾何平均値は、Day 1 及び Day 15 で 2.88～4.63 時間であり、投与量間で同程度であった。累積係数の幾何平均値は 0.294～0.811 であり、反復投与による encorafenib の蓄積は認められず、反復投与による血漿中曝露量の低下が認められた。本試験での encorafenib の曝露パラメータは、encorafenib 単剤投与時の試験成績と類似していたことから、血漿中 encorafenib の曝露量に及ぼす binimetinib 併用投与の影響は認められないことが示された。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Study Day	Encorafenib Dose Level[a]	AUC_{inf} (h*ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Cycle 1 Day 1	50 mg (N=6)	2910 (106.1)	2830 (112.0)	2890 (105.4)	704 (88.1)	3.63 (19.2)
	100 mg (N=5)	10500 (55.2)	10400 (54.9)	10400 (54.9)	1850 (32.7)	3.64 (9.9)
	200 mg (N=4)	20600 (42.9)	20500 (42.9)	20500 (42.9)	3580 (43.6)	2.88 (4.2)
	400 mg (N=5)	36700 (68.4)	35500 (64.3)	35500 (64.3)	6740 (26.7)	3.87 (45.5)
	450 mg (N=13)	32400 (54.1)	31800 (55.8)	32200 (53.7)	7040 (41.7)	3.45 (11.2)
	600 mg (N=8)	52600 (46.7)	52200 (46.5)	52200 (46.5)	9880 (31.8)	3.18 (16.4)
	800 mg (N=6)	34500 (42.2)	33200 (38.3)	34300 (42.2)	5840 (57.5)	3.04 (3.1)
Study Day	**Treatment[a]/Arm**	**$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)**	**$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)**	**$C_{max,ss}$ (ng/mL)**	**$t_{1/2,ss}$ (h)**	**RA**
Cycle 1 Day 15	50 mg (N=6)	2340 (59.2)	2340 (59.2)	498 (75.5)	4.63 (24.7)	0.811 (35.7)
	100 mg (N=5)	5370 (27.0)	5370 (27.0)	1140 (34.1)	4.45 (8.7)	0.518 (72.4)
	200 mg (N=4)	4470 (37.5)	4470 (37.5)	1050 (18.5)	4.23 (30.0)	0.294 (23.4)
	400 mg (N=5)	10100 (21.4)	10100 (21.4)	3610 (35.2)	4.17 (17.4)	0.331 (41.8)
	450 mg (N=13)	13900 (58.9)	13900 (58.9)	3760 (62.6)	3.52 (17.1)	0.421 (47.4)
	600 mg (N=8)	23200 (68.9)	23200 (68.9)	6970 (123.1)	3.39 (6.6)	0.426 (56.5)
	800 mg (N=6)	17000 (103.1)	23800 (28.0)	6110 (46.7)	3.24 (14.7)	0.736 (14.5)

Geo-mean (CV% geo-mean) values were reported for the parameters.
[a]The dual combination treatment had a fixed dose of binimetinib at 45 mg BID for all encorafenib dose levels.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 12］

2） binimetinib

Binimetinib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-9 に示した。

第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験において、binimetinib は速やかに吸収され、Tmax の中央値は 0.50～2.50 時間であった。第Ⅰb 相試験の encorafenib 450 mg＋binimetinib 45 mg 群における binimetinib の薬物動態パラメータの変動について、AUClast の CV%値は、Day 1 が 47.2%及び Day 15 が 33.9%であった。Cmax の変動は同程度であり、Day 1 が 45.4%及び Day 15 が 39.0%であった。Encorafenib 併用投与時の Day 1 の T1/2 の幾何平均値は 1.81～2.52 時間、Day 15 の定常状態における T1/2（T1/2,ss）の幾何平均値は 2.46～6.37 時間であった。累積係数の幾何平均値は 0.506～1.50 であり、反復投与による binimetinib の蓄積は認められなかった。本試験での binimetinib の曝露パラメータは、binimetinib 単剤投与時の試験成績と類似していたことから、血漿中 binimetinib の曝露量に及ぼす encorafenib 併用投与の影響は認められないことが示された。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Study Day	Encorafenib Dose Level[a]	AUC_{inf} (h*ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Cycle 1 Day 1	50 mg (N=6)	1850 (73.6)	1720 (66.9)	1790 (74.7)	527 (78.9)	2.33 (17.5)
	100 mg (N=5)	1880 (28.6)	1890 (37.6)	1810 (29.5)	572 (25.8)	2.29 (29.7)
	200 mg (N=4)	3070 (103.6)	2740 (99.4)	2970 (101.5)	770 (112.5)	2.06 (25.8)
	400 mg (N=5)	1770 (57.7)	1720 (49.7)	1700 (57.8)	493 (48.9)	2.48 (18.6)
	450 mg (N=13)	2470 (49.3)	2110 (47.2)	2390 (48.2)	735 (45.4)	2.18 (20.3)
	600 mg (N=8)	2800 (49.3)	2530 (48.5)	2730 (49.1)	821 (46.1)	2.10 (14.0)
	800 mg (N=6)	2310 (18.9)	2080 (21.5)	2240 (20.0)	605 (26.8)	1.92 (31.5)
Study Day	**Treatment[a]/Arm**	**$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)**	**$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)**	**$C_{max,ss}$ (ng/mL)**	**$t_{1/2,ss}$ (h)**	**RA**
Cycle 1 Day 15	50 mg (N=6)	2690 (50.0)	2690 (50.0)	648 (40.9)	4.63 (31.4)	1.50 (16.8)
	100 mg (N=5)	2480 (37.7)	2480 (37.7)	526 (48.9)	4.65 (30.1)	1.25 (12.3)
	200 mg (N=4)	2300 (92.2)	2300 (92.2)	532 (92.0)	3.28 (NE)	1.06 (13.4)
	400 mg (N=5)	1880 (59.0)	1880 (59.0)	464 (84.9)	4.01 (38.8)	0.938 (40.1)
	450 mg (N=13)	2420 (33.9)	2420 (33.9)	595 (39.0)	3.48 (28.5)	0.987 (32.0)
	600 mg (N=8)	2210 (67.9)	2210 (67.9)	651 (52.1)	NE (NE)	0.928 (34.4)
	800 mg (N=6)	2500 (20.2)	2500 (20.2)	705 (27.5)	2.91 (5.3)	1.13 (36.7)

Geo-mean (CV% geo-mean) values were reported for the parameters. NE: not estimable.
[a] The dual combination treatment had a fixed dose of binimetinib at 45 mg BID for all encorafenib dose levels..

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 13］

3)　AR00426032

第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験において、AR00426032 の Tmax の中央値は 1.50～2.50 時間であった。第Ⅰb 相試験の encorafenib 450 mg＋binimetinib 45 mg 群における AR00426032 の薬物動態パラメータの変動について、AUClast の CV%値は、Day 1 が約 40.9%及び Day 15 が 82.0%であった。Cmax の変動は同程度であり、Day 1 が 40.4%及び Day 15 が 67.6%であった。Binimetinib に対する AR00426032 の AUC の比（AUC の幾何平均値より算出）は、Day 1 及び Day 15 において 2.93%～19.4%であった。Encorafenib 併用投与時 T1/2 の幾何平均値は、Day 1 が 2.00～3.10 時間、Day 15 が 2.07～6.12 時間であった。累積係数の幾何平均値は 0.285～0.953 であり、反復投与による AR00426032 の蓄積は認められず、血漿中曝露量の低下が認められた。

4)　バイオマーカー

サンプル数が十分ではなかったため、バイオマーカーの解析は計画通り実施できなかった。バイオマーカーの結果は被験者ごとに一覧表に示した。

2.7.6.3.5　　安全性の結果

1)　有害事象

有害事象名は、MedDRA ver. 18.1 を用いて読み替えた。有害事象の Grade 分類は、NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した。

(1)　有害事象の要約

第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験の安全性の要約を表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11 にそれぞれ示した。

a)　第Ⅰb 相試験

第Ⅰb 相試験で治験薬を投与した 93.6%（44/47 名）に有害事象が発現した。重篤な有害事象は 40.4%（19/47 名）に発現し、各群 1～4 名に発現が認められた。試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）に 14.9%（7/47 名）が死亡したが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。用量調節又は投与中断に至った有害事象は 70.2%（33/47 名）に発現し、最も発現頻度の高かった有害事象は投与群間で類似していた。投与中止に至った有害事象は、8.5%（4/47 名）に発現した。

検討したすべての群のうち、DLT が encorafenib 800 mg 群 2.3%（1/44 名）のみに発現した。DLT を発現した被験者（被験者識別コード *b-001 ）は、治験薬との因果関係が否定できない非重篤な有害事象である Grade 3 の関節炎を発現した。Encorafenib＋binimetinib の併用投与の RP2D は、最終的に encorafenib 450 mg QD＋binimetinib 45 mg BID と決定した。

表 2.7.6.3-10　安全性の要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Binimetinib 45 mg BID							
Encorafenib QD Dose:	50 mg N = 6 n (%)	100 mg N = 5 n (%)	200 mg N = 4 n (%)	400 mg N = 5 n (%)	450 mg N = 13 n (%)	600 mg N = 8 n (%)	800 mg N = 6 n (%)	All Patients N = 47 n (%)
Number (%) of patients with AEs regardless of causality by worst severity[a]	6 (100)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	13 (100)	8 (100)	6 (100)	47 (100)
Grade 1	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	1 (12.5)	0	3 (6.4)
Grade 2	1 (16.7)	3 (60.0)	2 (50.0)	1 (20.0)	5 (38.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	14 (29.8)
Grade 3	3 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (80.0)	7 (53.8)	5 (62.5)	4 (66.7)	27 (57.4)
Grade 4	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (6.4)
Grade 3 or 4	4 (66.7)	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (80.0)	7 (53.8)	6 (75.0)	5 (83.3)	30 (63.8)
Deaths[a]	1 (16.7)	0	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (15.4)	0	1 (16.7)	7 (14.9)
SAE[b]	3 (50.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	4 (30.8)	4 (50.0)	3 (50.0)	19 (40.4)
Treatment-related AEs (all grades)	6 (100)	4 (80.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	13 (100)	8 (100)	6 (100)	44 (93.6)
AEs leading to discontinuation (all grades)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	0	4 (8.5)
AEs requiring dose interruption and/or change (all grades)	4 (66.7)	2 (40.0)	4 (100)	4 (80.0)	8 (61.5)	6 (75.0)	5 (83.3)	33 (70.2)
AEs requiring additional therapy (all grades)	6 (100)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	12 (92.3)	6 (75.0)	6 (100)	44 (93.6)
AEs of special interest (all grades)[b]	6 (100)	4 (80.0)	4 (100)	4 (80)	13 (100)	8 (100)	6 (100)	45 (95.7)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients with the event; QD = once daily; SAE = serious AE.
MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of AEs.
[a] Only deaths and AEs occurring during treatment or within 30 days of the last study treatment were reported. Categories are not mutually exclusive. Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 19］

b）　第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験で治験薬を投与した 97.5%（77/79 名）に有害事象が発現した。重篤な有害事象は、mCRC の被験者集団で 36.4%（4/11 名）、前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で 46.2%（12/26 名）、BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 35.7%（15/42 名）に発現した。治験薬投与期間中に 10.1%（8/79 名）が死亡したが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。用量調節又は投与中断に至った有害事象は 49.4%（39/79 名）に発現し、BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団に発現した有害事象の頻度 54.8%（23/42 名）は、前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団 42.3%（11/26 名）及び mCRC の被験者集団 45.5%（5/11 名）と同程度であった。

表 2.7.6.3-11　安全性の要約：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）

解析対象集団：Safety Set

	mCRC N = 11 n (%)	Prior *BRAF*i Melanoma N = 26 n (%)	*BRAF*i-naïve Melanoma N = 42 n (%)	All Patients N = 79 n (%)
Number (%) of patients with AEs regardless of causality by worst severity[a]	11 (100)	26 (100)	42 (100)	79 (100)
Grade 1	1 (9.1)	4 (15.4)	8 (19.0)	13 (16.5)
Grade 2	6 (54.5)	7 (26.9)	9 (21.4)	22 (27.8)
Grade 3	4 (36.4)	13 (50.0)	19 (45.2)	36 (45.6)
Grade 4	0	2 (7.7)	6 (14.3)	8 (10.1)
Grade 3 or 4	4 (36.4)	15 (57.7)	25 (59.5)	44 (55.7)
Deaths[a]	0	5 (19.2)	3 (7.1)	8 (10.1)
SAE[b]	4 (36.4)	12 (46.2)	15 (35.7)	31 (39.2)
Treatment- related AEs (all grades)	11 (100)	26 (100)	40 (95.2)	77 (97.5)
AEs leading to discontinuation (all grades)	1 (9.1)	2 (7.7)	4 (9.5)	7 (8.9)
AEs requiring dose interruption and/or change (all grades)	5 (45.5)	11 (42.3)	23 (54.8)	39 (49.4)
AEs requiring additional therapy (all grades)	9 (81.8)	23 (88.5)	32 (76.2)	64 (81.0)
AEs of special interest (all grades)	11 (100)	26 (100)	41 (97.6)	78 (98.7)

Abbreviations: AE = adverse event; *BRAF*i = *BRAF* inhibitor; DLT = dose-limiting toxicity; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients with the event; SAE = serious AE.
[a] Only deaths and AEs occurring during treatment or within 30 days of the last study treatment were reported. Categories are not mutually exclusive. Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.
Note: MedDRA Version 18.1 was used for the reporting of AEs.
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CMEK162X2110 試験）Table 20］

(2)　有害事象の分析

第Ⅰb 相試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験について、Grade 1～4 の有害事象の SOC、PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.3.7-1、表 2.7.6.3.7-2 及び表 2.7.6.3.7-3 に、Grade 5（死亡）の有害事象の SOC、PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.3.7-4、表 2.7.6.3.7-5 及び表 2.7.6.3.7-6 に、Grade 1～4 の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 2.7.6.3.7-7、表 2.7.6.3.7-8 及び表 2.7.6.3.7-9 に示した。

a)　第Ⅰb 相試験

すべての投与群で 40%以上の被験者に発現した有害事象は、悪心 55.3%（26/47 名）、下痢 53.2%（25/47 名）、疲労 44.7%（21/47 名）及び便秘 40.4%（19/47 名）であった。これらの発現頻度は投与群間で概ね同程度であり、高用量の encorafenib 群で悪心及び下痢の発現頻度が高かった。

10%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、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及びリパーゼ増加が各 10.6%（5/47 名）であった。全体的に、最も発現頻度の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は高用量群で概ね高かった。

すべての投与群で 3 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、リパーゼ増加 10.6%（5/47 名）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 6.4%（3/47 名）であった。

b） 第Ⅱ相試験

mCRC の被験者集団及び前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団で最も発現頻度の高かった有害事象は、下痢［それぞれ72.7%（8/11名）及び53.8%（14/26名）］であったが、BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で最も発現頻度の高かった有害事象は悪心［47.6%（20/42 名）］であり、他の被験者集団で両事象が発現した頻度と類似していた。すべての被験者集団で嘔吐も発現頻度が高く、mCRC の被験者集団で 54.5%（6/11 名）、前治療として BRAFi 治療歴のある悪性黒色腫の患者集団で 34.6%（9/26 名）、BRAFi 未治療の悪性黒色腫の被験者集団で 33.3%（14/42 名）であった。

6名以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8.9%（7/79 名）、次いで貧血、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及びリパーゼ増加が各 7.6%（6/79 名）であった。全体的に、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度は mCRC の被験者集団で低かった。

3 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8.9%（7/79 名）、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が各 7.6%（6/79 名）、下痢及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 5.1%（4/79 名）並びに高クレアチニン血症 3.8%（3/79 名）であった。

2） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）の死亡は、第Ⅰb相／第Ⅱ相試験で 15 名［第Ⅰb相試験：14.9%（7/47 名）、第Ⅱ相試験：10.1%（8/79 名）］であった。1 名（2.1%）のみ（第Ⅰb相試験の encorafenib 200 mg 群）第 1 サイクルの治験薬投与中に死亡した。

第Ⅰb相試験での死亡理由はすべて PD であった。第Ⅱ相試験では、8 名中 6 名が PD により死亡した。また、心筋梗塞による死亡が 1 名、原因不明の死亡が 1 名認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

（2） その他の重篤な有害事象

第Ⅰb相試験で、最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は癌疼痛 6.4%（3/47 名）、次いで腹痛、悪心、嘔吐、発熱、浮動性めまい、痙攣発作及び急性腎不全が各 4.3%（2/47 名）であった。

第Ⅱ相試験で、最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は嘔吐 7.6%（6/79 名）であり、次いで、悪心及び発熱が各 6.3%（5/79 名）、高クレアチニン血症 5.1%（4/79 名）、低ナト

リウム血症 3.8%（3/79 名）並びに貧血、下痢、腸閉塞及び頭痛が各 2.5%（2/79 名）であった。

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

第Ⅰb相試験で、投与中止に至った有害事象の発現頻度は 8.5%（4/47 名）であった。投与中止に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 4.3%（2/47 名）並びに網膜静脈閉塞及び発熱が各 2.1%（1/47 名）であった。

第Ⅱ相試験で、投与中止に至った有害事象の発現頻度は 8.9%（7/79 名）であった。投与中止に至った有害事象は急性腎不全、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、高クレアチニン血症、心筋梗塞、四肢痛及び末梢性ニューロパチーが各 1.3%（1/79 名）であった。

b) 治験薬の投与延期／投与中断又は減量に至った有害事象

第Ⅰb 相試験で、治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現頻度は 70.2%（33/47 名）で、このうち Grade 3 の治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現頻度は 46.8%（22/47 名）であった。Encorafenib 又は binimetinib の減量又は投与中断に至った発現頻度の高い有害事象は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、リパーゼ増加、霧視、悪心及び発熱であったが、これらの有害事象以外の発現頻度は各投与群で 2 名未満であった。

第Ⅱ相試験で、治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現頻度は 49.4%（39/79 名）で、このうち Grade 3 の治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象の発現頻度は 30.4%（24/79 名）であった。治験薬の減量又は投与中断に至った発現頻度の高い有害事象（全体集団で 2 名超に発現）は、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、貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、下痢、疲労、高クレアチニン血症，リパーゼ増加、悪心、発熱及び網膜症であった。

c) 注目すべき有害事象

第Ⅰb 相試験で、注目すべき有害事象（Grade を問わず）は、97.9%（46/47 名）の被験者に発現した。Grade を問わず 20%以上の被験者に発現した注目すべき有害事象は、悪心 55.3%（26/47 名）、下痢 53.2%（25/47 名）、便秘 40.4%（19/47 名）、嘔吐及び腹痛が各

38.3%（18/47 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 21.3%（10/47 名）、疲労 44.7%（21/47 名）、四肢痛 25.5%（12/47 名）及び霧視 23.4%（11/47 名）であった。ほとんどの注目すべき有害事象は、Grade 1 又は 2 であった。

第Ⅱ相試験で、注目すべき有害事象（Grade を問わず）は、100%（79/79 名）の被験者に発現した。20%以上の被験者に発現した注目すべき有害事象は、疲労 30.4%（24/79 名）、下痢 51.9%（41/79 名）、悪心 46.8%（37/79 名）、嘔吐 36.7%（29/79 名）、便秘 25.3%（20/79 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 25.3%（20/79 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 22.8%（18/79 名）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 24.1%（19/79 名）、霧視 20.3%（16/79 名）及び網膜症 21.5%（17/79 名）であった。ほとんどの注目すべき有害事象は、Grade 1 又は 2 であった。

（4） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.3.7.2 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

第Ⅰb 相試験で、ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 3 になった血液学的検査の項目は、フィブリノゲン減少 8.5%（4/47 名）、リンパ球減少 2.1%（1/47 名）及び好中球減少 4.3%（2/47 名）であった。

第Ⅱ相試験で、ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 3 になった血液学的検査の項目は、フィブリノゲン減少 10.1%（8/79 名）、ヘモグロビン減少 2.5%（2/79 名）、白血球増加 1.3%（1/79 名）及びリンパ球減少 5.1%（4/79 名）であった。

ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 4 になった血液学的検査の項目は、第Ⅰb 相試験及び第Ⅱ相試験ともに認められなかった。

第Ⅰb 相試験で、ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 3 になった血液生化学検査の項目は、アミラーゼ増加 2.1%（1/47 名）、ブドウ糖増加 4.3%（2/47 名）、リパーゼ増加 10.6%（5/47 名）及びナトリウム減少 6.4%（3/47 名）であった。

第Ⅱ相試験で、ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 3 になった血液生化学検査の項目は、アルブミン減少 1.3%（1/79 名）、アミラーゼ増加 2.5%（2/79 名）、クレアチニン増加 5.1%（4/79 名）、ブドウ糖増加 2.5%（2/79 名）、リパーゼ増加 10.1%（8/79 名）、マグネシウム増加 1.3%（1/79 名）、リン酸塩減少 1.3%（1/79 名）、ナトリウム減少 3.8%（3/79 名）及びトリグリセリド増加 1.3%（1/79 名）であった。

ベースライン時の Grade 0 から投与後 Grade 4 になった血液生化学検査の項目は、第Ⅰb相試験及び第Ⅱ相試験ともに認められなかった。

(2) 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

a) バイタルサイン

第Ⅰb相試験中にバイタルサインの異常所見として、高血圧が 4.3%（2/47 名）、低血圧が 2.1%（1/47 名）に発現した。脈拍数増加が 4.3%（2/47 名）、脈拍数減少が 2.1%（1/47 名）に発現した。体温上昇が 2.1%（1/47 名）、体温低下が 12.8%（6/47 名）に発現した。体重増加が 27.7%（13/47 名）、体重減少が 6.4%（3/47 名）に発現した。ベースラインからの顕著なバイタルサイン変化の割合は encorafenib の投与群間で臨床的に著明な差は認められなかった。

第Ⅱ相試験中にバイタルサインの異常所見として、高血圧が 2.5%（2/79 名）、低血圧が 5.1%（4/79 名）に発現した。脈拍数増加は認められず、脈拍数減少が 1.3%（1/79 名）に発現した。体温上昇が 2.5%（2/79 名）、体温低下が 3.8%（3/79 名）に発現した。体重増加が 17.7%（14/79 名）、体重減少が 11.4%（9/79 名）に発現した。ベースラインからの顕著なバイタルサイン変化の割合は被験者集団間で臨床的に著明な差は認められなかった。

b) WHO/Eastern Cooperative Oncology Group Performance status（WHO/ECOG Performance status）

被験者の大部分はベースライン時の ECOG Performance status が 0 又は 1 であった。一部の被験者は、治験期間中により高いスコアに転じたが、大多数の被験者は 2 を上回ることはなかった。第Ⅰb相／第Ⅱ相試験における、被験者集団別及び encorafenib 投与群別の解析結果から、400/450 mg 及び 600 mg の encorafenib 投与群別の ECOG Performance status は同等の結果であることが示された。

c) 心電図

第Ⅰb 相試験中に QTcF 又は Bazett's 式を用いた心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）が 500 ms 超となった被験者は認められず、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に関連する有害事象は認められなかった。

第Ⅱ相試験中に QTcF 又は QTcB が 500 ms 以上となった被験者は認められなかった。第Ⅱ相試験で Grade 3 の ECG QT 延長が 1 名に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された。当該有害事象は 6 日後に回復した。

第Ⅰb相／第Ⅱ相試験における、被験者集団別及びencorafenib投与群別の解析結果から、QTcF値のベースラインからの変化量は、400/450 mg及び600 mgのencorafenibの投与群間で同等の結果であることが示された。

2.7.6.3.6 結論

本第Ⅰb相／第Ⅱ相試験でencorafenib 450 mg QD及びbinimetinib 45 mg BIDの2剤併用療法は、管理可能な安全性プロファイルを示し、有効性の結果は第Ⅲ相試験での更なる検討を支持するものであった。

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）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（CLGX818X2101 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral LGX818 in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF mutant melanoma
治験実施計画書番号	CLGX818X2101
治験実施医療機関	7カ国（フランス、ノルウェー、スイス、スペイン、オーストラリア、米国及び日本）／計 13 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2011 年 9 月 ■ 日（最初の被験者の初回来院日） データカットオフ日：2014 年 8 月 18 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 局所進行又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の成人患者を対象に、encorafenib 経口投与時の最大耐用量（MTD）及び／又は第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する。 副次目的： ・ encorafenib 経口投与時の安全性及び忍容性を明らかにする。 ・ encorafenib 経口投与時の臨床抗腫瘍活性を予備的に評価する。 ・ encorafenib 経口投与時の薬物動態を検討する。 ・ 用量拡大フェーズにおいて、腫瘍組織における RAF/MEK/MAPK 及び PI3K/AKT シグナル伝達に関連する分子のベースライン時の状況を明らかにする。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量拡大試験
治験方法	本試験は、成人患者を対象とした多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズで構成した。用量漸増フェーズでは、局所進行又は転移性の悪性黒色腫の患者（BRAF 阻害剤による治療歴を問わず）を対象として、MTD/RP2D を決定した。用量拡大フェーズでは、局所進行又は転移性の悪性黒色腫の患者（BRAF 阻害剤による治療歴を問わず）又は転移性大腸がん（mCRC）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。 用量漸増フェーズ： 各コホートに 1～3 名の被験者を登録し、治験薬の投与を開始した。事前に定めた基準に該当する毒性が明らかになった場合、コホートの被験者数を 3～6 名に増加し、抗腫瘍効果を示す用量及び過量投与制御の基準を満たす用量を特定した場合に、評価可能な被験者 1～6 名から成るコホートを本試験に追加できることとした。MTD の決定まで又は治験依頼者及び実施医療機関の医師で用量を増量してもそれ以上のベネフィットが得られないと見解が一致するまで、用量漸増を継続した。利用可能なデータをすべて用いて評価した結果に基づき、RP2D を推定することとした。推定した RP2D 又は MTD は、用量拡大フェーズにて安全性の観点から更に検討し、最終的な RP2D 又は MTD を確定した。 用量拡大フェーズ： MTD/RP2D 投与を行う用量拡大フェーズでは、被験者約 72 名を、選択的 BRAF 阻害剤未治療及び既治療（各 15 名以上）の悪性黒色腫の被験者（A 群：約 40 名）、mCRC の被験者（B 群：約 22 名）及び 2 段階投与により開始用量 300 mg から最大用量 450 mg まで投与量を増量する選択的 BRAF 阻害剤未治療又は既治療の悪性黒色腫の被験者（C 群：約 10 名）の 3 グループに登録した。拡大フェーズに登録した被験者のうち、進行（PD）を除く理由で投与を中止した被

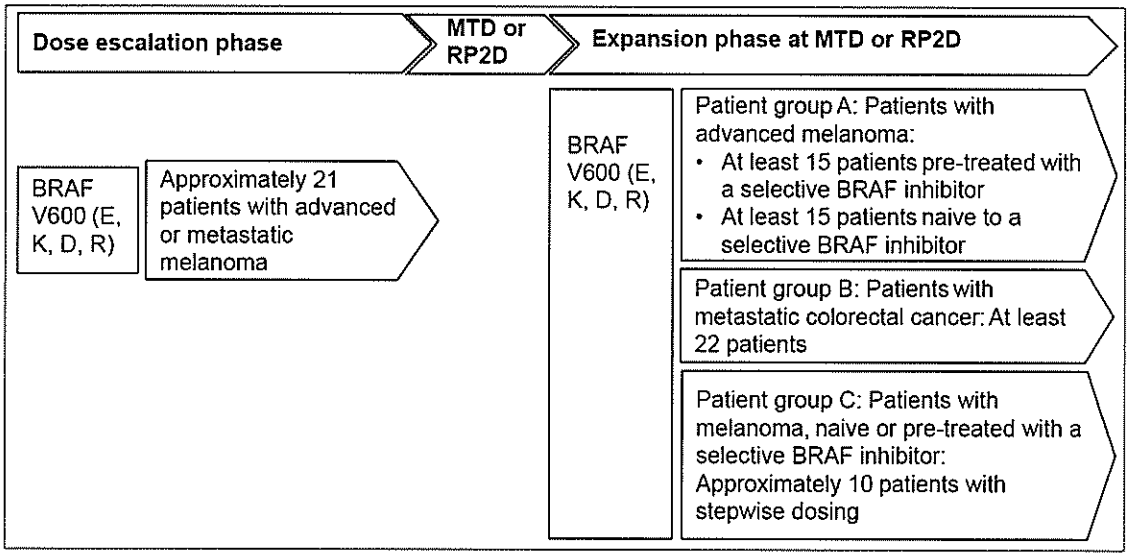
	験者には、PD 又は他の抗がん剤の治療開始まで、月 1 回の電話と 2 カ月に 1 回の画像評価により追跡調査を行った。試験を中止した被験者には、3 カ月ごとに生存追跡調査を行った。 治験デザインを図 2.7.6.4-1 に、治験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。
被験者数	計画時：約 120 名 登録時：107 名（用量漸増フェーズ：54 名、用量拡大フェーズ：53 名） 解析時： ・ Full Analysis Set（FAS）：107 名（用量漸増フェーズ：54 名、用量拡大フェーズ：53 名）
対象	BRAF V600E 遺伝子変異を有する又は BRAF 遺伝子のコドン V600 にその他のアミノ酸置換を生じる変異（V600K、V600D、V600R 等）を有する 18 歳以上の患者
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす患者を登録した。 1. 18 歳以上の男女 2. 用量漸増フェーズ：局所進行又は転移性の悪性黒色腫［American Joint Committee on Cancer（AJCC）分類に基づくステージⅢB/Ⅳの切除不能の悪性黒色腫］の組織学的に確定診断を受けた患者 用量拡大フェーズ：a）局所進行又は転移性の悪性黒色腫（AJCC 分類に基づくステージⅢB/Ⅳの切除不能の悪性黒色腫）の組織学的に確定診断を受けた患者、又は b）ほかに有効な標準治療が存在しない切除不能進行期転移性大腸がん（mCRC）の確定診断を受けた患者 3. BRAF V600E 遺伝子変異陽性又はその他の BRAF V600 遺伝子変異を有するとの診断記録がある患者 4. 測定可能な病変の有無：用量漸増フェーズへの登録時に、少なくとも 1 次元で正確に測定でき、従来の手法により≧20 mm 又はスパイラルコンピュータ断層撮影（CT）により≧10 mm と測定された病変を 1 つ以上有する患者。皮膚病変は辺縁明瞭であり、短径若しくは長径のいずれか又は両方が≧5 mm であること。用量拡大フェーズでは、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に準じた測定可能な病変を 1 つ以上有する患者。 5. 世界保健機関（WHO）Performance status が 2 以下である患者 6. 妊娠する可能性がある女性は、治験薬投与開始前 72 時間以内に実施した血清妊娠検査が陰性であること 7. 妊娠可能な男性及び女性は、試験期間中及び投与完了後少なくとも 90 日間は、医師が承認した二重バリア法による避妊法を用いる又は性交渉を行わないこと 8. 同意文書及び説明文書の内容を理解することができ、自らの自由意思により同意文書への署名が可能であり、かつ本試験の来院スケジュール及び治験計画書に定めるその他の要件を遵守することができる患者 9. 用量拡大フェーズに登録する場合は、可能であれば、ベースライン時に新規の腫瘍組織の提供が可能である患者。各実施医療機関における分子スクリーニングの際に新たに十分量の腫瘍組織を採取しており、本試験のスクリーニング時に Novartis 社が指定した検査機関へ提供することが可能な場合、又は抗がん剤治療の最終施行日以降の試験登録前 2 カ月以内に腫瘍組織を採取していた場合は、腫瘍生検時に保存した組織を用いてもよいこととした。
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. MEK 阻害薬による治療歴を有する患者 2. 症候性又は未治療の軟髄膜疾患を有する患者 3. 症候性又は未治療の脳転移を有する患者。脳転移に対する治療歴を有し、ステロイド剤未使用下で無症候性である場合は、画像診断により安定が確認可能であることを条件として登録可能とした。酵素誘導する抗てんかん薬の使用は禁じた。 4. 急性膵炎又は慢性膵炎を有する患者 5. 以下に記載する臨床的に重要な心疾患を有する患者 ・ 治療を必要とするうっ血性心不全（CHF）（NYH グレード≧2）、マルチゲートスキャン又は心エコー検査により判定される左室駆出率

	＜45%、若しくはコントロール不良の高血圧（WHO-ISH ガイドライン参照） ・ 臨床的に重大な悪性心室性不整脈又は心房細動 ・ 臨床的に重大な安静時徐脈 ・ 治験薬投与開始前 3 カ月以内の不安定狭心症 ・ 治験薬投与開始前 3 カ月以内の急性心筋梗塞 ・ スクリーニング時の心電図検査で QTcF＞480 ms 6. スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準のいずれかに該当した患者 ・ 好中球数：＜1500/mm^3（1.5×10^9/L） ・ 血小板数：＜100000/mm^3（100×10^9/L） ・ ヘモグロビン量：＜9.0 g/dL ・ 血清クレアチニン：＞1.5×基準値上限 ・ 血清総ビリルビン：＞1.5×基準値上限 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／SGOT 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ／SGPT：＞2.5×基準値上限（肝転移を有する場合は＞5×基準値上限） 7. encorafenib 経口投与時の吸収を著しく変化させる可能性がある胃腸機能障害又は胃腸疾患（例：潰瘍性疾患、コントロール不良の悪心、嘔吐、吸収不良症候群、小腸切除術の既往） 8. 悪性腫瘍の既往歴又は合併症。ただし、適切に治療された基底細胞がん又は皮膚扁平上皮細胞がん、治験薬投与 3 年以上前に根治治療を行い、再発の徴候が認められない子宮頸上皮内がん又はその他の固形がんを除く。 9. 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠は hCG 検査陽性で確認され、受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする。 10. 過去 6 カ月間における、一過性脳虚血発作、脳血管障害、深部静脈血栓症又は肺塞栓症などの血栓塞栓性又は脳血管事象の既往歴 11. 治験薬投与開始前 4 週間（ニトロソウレア系薬剤、マイトマイシン C は 6 週間）以内に骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす放射線療法、化学療法、生物学的療法（抗体など）を受けた患者又は低分子治療薬の継続投与若しくは間欠的投与又は治験薬の投与を、当該薬物の血中消失半減期の 5 倍の期間以内（半減期が不明な場合は 4 週間以内）に受けた患者又は上記治療による副作用（脱毛を除く）から回復していない患者 12. 治験薬投与開始前 2 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 13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染している患者 14. その他、重度の急性若しくは慢性の内科的疾患、精神疾患又は臨床検査値異常により本試験への参加や治験薬投与に付随するリスクを増大させる、若しくは試験結果の解釈に影響する可能性があり、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
被験薬 用量及びロット番号	encorafenib（m）30 mg[redacted]：1[redacted]中に encorafenib として 30 mg を含有する[redacted]（[redacted]） ロット番号：[redacted] encorafenib（cps）10 mg：1 カプセル中に encorafenib として 10 mg を含有するカプセル剤 ロット番号：[redacted] encorafenib（cps）25 mg：1 カプセル中に encorafenib として 25 mg を含有するカプセル剤 ロット番号：[redacted]、[redacted] encorafenib（cps）50 mg：1 カプセル中に encorafenib として 50 mg を含有するカプセル剤 ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted] encorafenib（cps）100 mg：1 カプセル中に encorafenib として 100 mg を含有するカプセル剤 ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
投与方法	用量漸増フェーズでは、encorafenib 50～700 mg QD 及び 75～150 mg BID を投与した。用量拡大フェーズでは、開始用量 300 mg QD を 14 日間投与し、300 mg 投

	与中に治験薬との因果関係が否定できない臨床的に重大な Grade 3 又は 4 の有害事象が認められなかった場合は、Day 15 に 450 mg QD に増量した。その後、減量が必要となる毒性が発現するまで、450 mg QD の用量を継続投与した。1 サイクルを 28 日間とした。
治験期間	試験継続中の被験者を対象に、進行（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 encorafenib の投与を継続し、投与終了後 30 日間は毒性に関する安全性評価のため追跡調査を実施した。
併用療法	治験実施計画書改訂第 [redacted] 版（2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日以前に発行した最終改訂版）まで、治験薬投与期間中の併用禁止薬を規定していなかったが、強力な CYP3A4 阻害剤と併用した場合、encorafenib の曝露量が著しく増大すると考えられたため、改訂第 [redacted] 版以降は本試験期間中の併用を禁じた。治験実施計画書に記載した強力な CYP3A4 阻害剤の併用を禁止し、また中等度の CYP3A4 阻害剤又は強力な CYP3A4 誘導剤の併用は注意しながら慎重に投与可能とした。
評価基準	有効性： 主要評価項目：サイクル 1 における用量制限毒性（DLT）の発現率 事前に定めた基準に基づき、DLT を判定した。 副次的評価項目：臨床的抗腫瘍効果の予備的評価による全奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS） 腫瘍病変が存在しうる部位すべてについて放射線画像を用い、用量漸増フェーズでは RECIST 1.0 版、用量拡大フェーズでは RECIST 1.1 版に従って評価した。放射線画像評価は、本試験全体を通して同一種類を用いた。完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）はすべて 4 週間後に行う 2 回目の評価により確認することとした。ベースライン時、本試験実施期間中及び投与終了後に入手した放射線画像評価はすべて各実施医療機関の放射線検査の評価に基づいた。 薬物動態： 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いて、血漿中 encorafenib 濃度を測定した。定量限界下限値（LLOQ）の 1.00 ng/mL 未満は、0.00 ng/mL として記録した。 バイオマーカー 遺伝子変異と抗腫瘍効果との関係を検討するため、中央機関にて次世代シーケンス解析を用いて特定の遺伝子変異を評価した。 安全性： 有害事象及び重篤な有害事象（重症度、治験薬との因果関係等）、臨床検査値、バイタルサイン、体重、身体的所見、WHO/ECOG Performance status、心電図モニタリングによる心機能の反復評価、皮膚病学的評価（皮膚科学的評価）及び眼科検査（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発効の緊急安全措置後に施行、改訂第 [redacted] 版にて正式に規定）に基づき評価した。心電図は、独立中央読影機関が評価した。
統計的手法	有効性： 過量投与制御を伴う用量漸増（EWOC）の原理に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）を用いて、encorafenib を MTD まで漸増した。用量漸増フェーズにて集積した投与開始 28 日間の DLT データ（DLT の有無）を BLRM にあてはめ、encorafenib の用量－毒性関係をモデル化した。MTD は、投与スケジュールの encorafenib 初回投与サイクルにおいて、治験薬を投与した被験者の 33%を超えて DLT が生じないと予想される最大用量であった。 FAS を用い、MTD 又は RP2D を投与した被験者のすべての有効性パラメータについて、用量漸増フェーズでは用量群別に、用量拡大フェーズでは被験者別及び用量群別に、データを一覧にして要約又は解析した。用量漸増フェーズでは RECIST 第 1.0 版、用量拡大フェーズでは RECIST 第 1.1 版に基づき、実施医療機関の医師が読影し評価したコンピュータ断層撮影（CT）画像／磁気共鳴画像（MRI）の判定を用いて、抗腫瘍効果を予備的に評価した。 RECIST 1.0 版及び 1.1 版に従って評価した最良総合効果（BOR）を一覧表にし要約した。ORR 及び病勢コントロール率（DCR）は、95%信頼区間（CI）とともに要約した。用量拡大フェーズの ORR については、95%CI も示した。

	PFS 及び OS（拡大フェーズのみ）は、Kaplan-Meier 曲線及び要約統計量を用いて、各中央値並びに 1、2、4、6 及び 12 カ月時の PFS 推定値及び OS 推定値を 95%CI とともに記述的に示した。PFS 及び OS は、被験者を 10 名以上登録した用量群について用量群別に示した。 薬物動態： 薬物動態の評価可能なすべての被験者について、用量漸増フェーズではサイクル 1 の Day 1、Day 8 及び Day 15 に、用量拡大フェーズではグループ A（BRAF 阻害剤治療歴を問わず悪性黒色腫患者）及びグループ B（mCRC 患者）を対象に、Phoenix（Pharsight 社、カリフォルニア州マウンテンビュー）を用いノンコンパートメント法によって、encorafenib の薬物動態パラメータを算出した。用量拡大フェーズでは、グループ C（BRAF 阻害剤治療歴を問わず、2 段階で encorafenib 450 mg QD の最大用量を投与する悪性黒色腫患者）の薬物動態の評価可能なすべての被験者を対象に、サイクル 1 の Day 1、Day 15 及び第 2 サイクルの Day 1 に薬物動態パラメータを算出した。 バイオマーカー： 次世代シーケンス解析データは、用量拡大フェーズについてのみ、変異タイプ別及び遺伝子の変異別に図に示し、一覧表にした。体細胞変異を起源とする変異及び表現型又は発がん性（既知、おそらく既知又は未知）への影響についてのみ、記述し、一覧表に示した。 安全性： 有害事象の種類及び発現頻度、並びに事前に定めた基準範囲を外れた臨床検査値の件数に基づき評価した。また、身体的所見、バイタルサイン、眼科検査及び心電図の評価も考慮した。安全性データはすべて FAS に基づき一覧表に示した。安全性の要約には Safety Set を用い、用量漸増フェーズでは用量群別に、用量拡大フェーズでは被験者別及び用量群別に記載した。DLT の要約には Dose-Determining Set（DDS）を用いた。 有害事象名は、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 分類は、米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.0 を用いて評価した。

図 2.7.6.4-1 治験デザイン（CLGX818X2101 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.2-4.1（CLGX818X2101 試験）Figure 9-1］

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）

	Molecular Screening	Screening/ Baseline	Cycle 1						Cycle 2 and Cycle 3		≥ Cycle 4	≥ Cycle 9 reduced assessments after primary CSR cut-off reached[11]	End Of Treatment[12]	DP Follow-up	Study Evaluation Completion (≥ 30-Day Follow up)	Survival Follow-up
Day of cycle		≤14	1	2	8	15	16	22	1	15	1	1	≤ 7 days from last dose		Last	
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9/11	10/12	13...		777		778	
Obtain Informed Consent	x (If needed)	x														
Patient history																
Demography	x (If needed)	x														
Inclusion/exclusion criteria		x														
Relevant medical history/current medical conditions		x														
Diagnosis and extent of cancer		x														
Prior antineoplastic therapy		x														
Prior/concomitant medications		x	Continuous													
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment														x	x	x

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）（続き 1）

	Molecular Screening	Screening/ Baseline	Cycle 1						Cycle 2 and Cycle 3		Cycle 4 ≥	≥ Cycle 9 reduced assessments after primary CSR cut-off reached[11]	End Of Treatment[12]	DP Follow-up	Study Evaluation Completion (≥ 30-Day Follow up)	Survival Follow-up
Day of cycle		**≤14**	**1**	**2**	**8**	**15**	**16**	**22**	**1**	**15**	**1**	**1**	**≤ 7 days from last dose**		**Last**	
Visit Number	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9/11**	**10/12**	**13...**		**777**		**778**	
Documented BRAF mutation	x															
Physical examination & Vital signs		x	x		x	x		x	x	x	x	x	x			
Performance status (WHO)		x	x		x	x			x	x	x	x	x			
Height/Weight*		x	x						x		x	x	x			
Dermatologic Evaluation		x							c3		x[1]	x[1]	x			
Ophthalmologic evaluation		x									x[13]	x[13]	x			
Laboratory assessments																
Hematology & Chemistry		x	x		x	x		x	x	x	x	x (reduced set of tests)	x			
Coagulation		x	x						x		x		x			
Urinalysis		x	x			x			x		x		x			
Pregnancy test		x							x		x	x	x			
CEA for mCRC		x							c2		x[1]	x[1]	x			
Tumor evaluation (RECIST)[1] (CT/MRI)		x[2]						x[3]	c3		x[1]	x[1]	x[4]	x[5]		
ECG		x	x	x	x	x	x	x	x		x		x			

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）（続き 2）

	Molecular Screening	Screening/ Baseline	Cycle 1						Cycle 2 and Cycle 3		≥ Cycle 4	≥ Cycle 9 reduced assessments after primary CSR cut-off reached[11]	End Of Treatment[12]	DP Follow-up	Study Evaluation Completion (≥ 30-Day Follow up)	Survival Follow-up
Day of cycle		≤14	1	2	8	15	16	22	1	15	1	1	≤ 7 days from last dose		Last	
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9/11	10/12	13...		777		778	
Cardiac imaging		x											x			
Adverse events[9]			Monitor Continuously													
Biomarkers																
Collection of archival paraffin blocks/slides	x[6] (If needed)	x														
Collection of fresh tumor from biopsy/resection		x					x[p]						x[r]			
Collection of fresh skin biopsy		x[7]					x[p]						x[r]			
Whole Blood Sample (tumor specific gene alterations)							x									
KA/SCC sample collection			In case of occurrence. To be collected with a paired skin biopsy													
Drug administration			Dosing according to assigned regimen													
PK sampling (only up to Cycle 10)			x	x[p]	x[10]	x	x[p]		x[p,10]		x[p]		x			
Survival information (Contact every 3 months for survival and death information)																x[8]

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）（続き 3）

	Molecular Screening	Screening/ Baseline	Cycle 1						Cycle 2 and Cycle 3		≥ Cycle 4	≥ Cycle 9 reduced assessments after primary CSR cut-off reached[11]	End Of Treatment[12]	DP Follow-up	Study Evaluation Completion (≥ 30-Day Follow up)	Survival Follow-up
Day of cycle		≤14	1	2	8	15	16	22	1	15	1	1	≤ 7 days from last dose		Last	
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9/11	10/12	13...		777		778	

1. Every 8 weeks (±1 week)
2. Within 21 days of Start of treatment
3. Within 3 to 4 weeks after start of Start of treatment
4. For patients who discontinued for any reason other than progression of disease
* Height only at Screening/Baseline
5. Follow-up until progression of disease (phone call every month and radiological assessment every 2 months), only applicable during the dose expansion phase.
6. For all patients if available and mandatory for all patients not providing a fresh tumor biopsy.
7. For all patients providing a fresh tumor biopsy.
8. For all patients in the expansion phase who discontinue for any reason other than death.
9. For suspected to be related HFSR/PPED syndrome ≥ grade 2, a photograph was to be taken.
10. For patients in expansion Group C: On Cycle 1 Day 8 no PK samples were to be taken. On Cycle 2 Day 1 a full PK sampling was to be performed.
11. Sites were to be informed once the primary CSR cut-off was reached.
12. After primary CSR cut-off was reached the following assessments were no longer to be done at EOT (end of treatment): ECGs, trough level PK sample, urine analysis, coagulation profile, some of the laboratory parameters including total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, TSH, free T4 and free T3.
13. C4D1 (Day 85), every 3 cycles on Day 1 (every 12 weeks) thereafter, EOT and as clinically indicated.
p: pre-dose/ c2: Cycle 2/ c3: Cycle 3 / r: at relapse if feasible

出典［総括報告書 5.3.3.2-4.1（CLGX818X2101 試験） Table 9-5］

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者 107 名（50 mg～700 mg QD の 11 種類の用量を投与する用量漸増フェーズに 54 名、MTD/450 mg QD 又は RP2D/300 mg QD のいずれかを投与する用量拡大フェーズに 53 名）を登録した。Encorafenib を 1 回以上投与した 107 名の被験者を FAS とした。用量漸増フェーズ（54 名）の用量群及び各用量群の被験者数は、50 mg QD が 4 名、100 mg QD が 10 名、150 mg QD が 6 名、75 mg BID が 3 名、200 mg QD が 4 名、100 mg BID が 5 名、300 mg QD が 5 名、150 mg BID が 4 名、450 mg QD が 6 名、550 mg QD が 5 名、700 mg QD が 2 名であった。用量拡大フェーズ（53 名）の用量群及び各用量群の被験者数は、BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では 300 mg が 9 名、450 mg が 6 名、既治療の悪性黒色腫の被験者では 300 mg が 2 名、450 mg が 16 名、悪性黒色腫の被験者の段階的用量（step-wise）群が 2 名、mCRC 患者では 300 mg が 6 名、450 mg が 12 名であった。

DDS は、12 種類の用量レベルを投与した被験者 93 名を対象とした［用量範囲：悪性黒色腫の被験者の段階的用量（step-wise）群を含めた 50 mg QD～700 mg QD］。

用量漸増フェーズの被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に、用量拡大フェーズの被験者の内訳を表 2.7.6.4-4 に示した。

用量漸増フェーズにおいて、2011 年 9 月 [redacted] 日（最初の患者の初回来院日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（MTD 決定日）までに、悪性黒色腫の患者 54 名を登録し、治験薬を投与した。このうち 49 名（90.7%）が投与を中止し、2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日に投与を継続していた被験者は 5 名であった。投与中止理由は、PD 41 名（75.9%）、有害事象 5 名（9.3%）のほか、同意撤回 2 名（3.7%）及び死亡 1 名（1.9%）であった。

用量拡大フェーズにおいて、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（MTD 決定日）から 2014 年 8 月 18 日（データカットオフ日）までに、悪性黒色腫の患者 35 名及び mCRC の患者 18 名を登録し、治験薬を投与した。悪性黒色腫の被験者 35 名中 27 名が投与を中止し、2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日に投与を継続していた被験者は 8 名であった。投与中止理由は、PD 17 名（48.6%）、有害事象 8 名（22.9%）及び同意撤回 2 名（5.7%）であった。

mCRC の被験者 18 名中 17 名が投与を中止し、2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日に投与を継続していた被験者は 1 名であった。投与中止理由は、PD 13 名（72.2%）、有害事象 3 名（16.7%）及び死亡 1 名（5.6%）であった。

表 2.7.6.4-3　被験者の内訳：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition reason	50 mg qd N=4	100 mg qd N=10	150 mg qd N=6	75 mg bid N=3	200 mg qd N=4	100 mg bid N=5	300 mg qd N=5	150 mg bid N=4	450 mg qd N=6	550 mg qd N=5	700 mg qd N=2	All Mel Nai N=25	All Mel Pre N=29	Encor-afenib All patients N=54
Patients treated														
Treatment discontinued	3 (75.0)	10 (100)	5 (83.3)	3 (100)	3 (75.0)	5 (100)	4 (80.0)	3 (75.0)	6 (100)	5 (100)	2 (100)	22 (88.0)	27 (93.1)	49 (90.7)
Treatment ongoing[a]	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.0)	2 (6.9)	5 (9.3)
Primary reason for treatment discontinuation														
Adverse Event(s)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	5 (20.0)	0	5 (9.3)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)	1 (1.9)
Disease progression	3 (75.0)	9 (90.0)	5 (83.3)	3 (100)	3 (75.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	16 (64.0)	25 (86.2)	41 (75.9)
Subject withdrew consent	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
Primary reason for study evaluation completion														
Administrative problems	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (1.9)
Death	1 (25.0)	3 (30.0)	1 (16.7)	0	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	0	0	5 (20.0)	6 (20.7)	11 (20.4)
F/u phase complete as per protocol	1 (25.0)	6 (60.0)	4 (66.7)	3 (100)	2 (50.0)	2 (40.0)	0	2 (50.0)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	12 (48.0)	16 (55.2)	28 (51.9)
Lost to follow-up	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (6.9)	2 (3.7)
New cancer therapy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
Subject withdrew consent	0	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (50.0)	4 (16.0)	1 (3.4)	5 (9.3)

FAS = Full Analysis Set; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated.
a: Patients ongoing at the time of the cut-off date (18-Aug-2014).

出典［総括報告書 5.3.3.2-4.1（CLGX818X2101 試験）Table 10-1］

表 2.7.6.4-4　被験者の内訳：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition reason	Mel Nai 300 mg N=9 n (%)	Mel Nai 450 mg N=6 n (%)	Mel Pre 300 mg N=2 n (%)	Mel Pre 450 mg N=16 n (%)	Mel Step-wise group N=2 n (%)	All Mel Nai N=15 n (%)	All Mel Pre N=18 n (%)	All Mel-anoma N=35 n (%)	mCRC 300 mg N=6 n (%)	mCRC 450 mg N=12 n (%)	All mCRC N=18 n (%)
Patients treated											
Treatment discontinued	5 (55.6)	5 (83.3)	2 (100)	14 (87.5)	1 (50.0)	10 (66.7)	16 (88.9)	27 (77.1)	5 (83.3)	12 (100)	17 (94.4)
Treatment ongoing[a]	4 (44.4)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	1 (50.0)	5 (33.3)	2 (11.1)	8 (22.9)	1 (16.7)	0	1 (5.6)
Primary reason for treatment discontinuation											
Adverse Event(s)	3 (33.3)	3 (50.0)	0	2 (12.5)	0	6 (40.0)	2 (11.1)	8 (22.9)	1 (16.7)	2 (16.7)	3 (16.7)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
Disease progression	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (100.0)	12 (75.0)	1 (50.0)	2 (13.3)	14 (77.8)	17 (48.6)	3 (50.0)	10 (83.3)	13 (72.2)
Subject withdrew consent	1 (11.1)	1 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (5.7)	0	0	0
Primary reason for study evaluation completion											
Death	0	1 (16.7)	0	3 (18.8)	0	1 (6.7)	3 (16.7)	4 (11.4)	3 (50.0)	3 (25.0)	6 (33.3)
Disease progression	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.9)	0	1 (8.3)	1 (5.6)
F/u phase complete as per protocol	1 (11.1)	0	1 (50.0)	7 (43.8)	1 (50.0)	1 (6.7)	8 (44.4)	10 (28.6)	2 (33.3)	4 (33.3)	6 (33.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (25.0)	3 (16.7)
New cancer therapy	1 (11.1)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0	2 (13.3)	2 (11.1)	4 (11.4)	0	0	0
Subject withdrew consent	1 (11.1)	3 (50.0)	1 (50.0)	2 (12.5)	0	4 (26.7)	3 (16.7)	7 (20.0)	0	1 (8.3)	1 (5.6)

FAS = Full Analysis Set; F/u = follow-up; mCRC = metastatic colorectal cancer; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated.
a: Patients ongoing at the time of the cut-off date (18-Aug-2014).

出典［総括報告書 5.3.3.2-4.1（CLGX818X2101 試験）Table 10-2］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

用量漸増フェーズの人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.4-5 に、用量拡大フェーズの人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.4-6 に示した。

用量漸増フェーズにおいて、被験者の年齢の中央値は 50.5 歳（22～78 歳）であり、42 名（77.8%）の被験者がスクリーニング時に 65 歳未満であった。また、36 名（66.7%）が男性であり、52 名（96.3%）が白人であった。WHO Performance status は、0 が 35 名（64.8%）、1 が 17 名（31.5%）であった。BRAF V6000 変異については、49 名（90.7%）が V600E、4 名（7.4%）が V600K、その他が 1 名（1.9%）であった。皮膚悪性黒色腫の被験者は 52 名（96.3%）であり、46 名（85.2%）の被験者で最新の診断に基づく病期がステージIVc であった。

用量拡大フェーズ（悪性黒色腫）において、悪性黒色腫の被験者では、年齢の中央値は 59.0 歳（26～79 歳）であり、24 名（68.6%）の被験者がスクリーニング時に 65 歳未満であった。また、15 名（42.9%）が男性、20 名（57.1%）が女性であり、30 名（85.7%）が白人であった。WHO Performance status の被験者の割合は、0 が 20 名（57.1%）、1 が 15 名（42.9%）であった。BRAF V600 変異については、31 名（88.6%）が V600E、その他が 4 名（11.4%）であった。皮膚悪性黒色腫の被験者は 27 名（77.1%）であり、26 名（74.3%）の被験者で最新の診断に基づく病期がステージIVc であった。

用量拡大フェーズ（mCRC）において、mCRC の被験者では、年齢の中央値は 62.0 歳（34～73 歳）であり、12 名（66.7%）の被験者がスクリーニング時に 65 歳未満であった。8 名（44.4%）が男性、10 名（55.6%）が女性であり、18 名すべての mCRC の被験者が白人であった。WHO Performance status は、0 が 6 名（33.3%）、1 が 12 名（66.7%）であった。BRAF V600 変異については、すべての被験者が V600E であった。腫瘍の原発部位が結腸である被験者は 15 名（83.3%）であり、最新の診断に基づく病期がステージIVb である被験者は 17 名（94.4%）であった。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demo-graphic Variable	50 mg qd N=4	100 mg qd N=10	150 mg qd N=6	75 mg bid N=3	200 mg qd N=4	100 mg bid N=5	300 mg qd N=5	150 mg bid N=4	450 mg qd N=6	550 mg qd N=5	700 mg qd N=2	All Mel Nai N=25	All Mel Pre N=29	Encor-afenib All patients N=54
Age (Years at screening)														
n	4	10	6	3	4	5	5	4	6	5	2	25	29	54
Mean	47.0	50.8	54.8	52.7	35.5	54.4	60.6	40.5	46.8	57.6	62.0	50.1	51.8	51.0
SD	3.83	14.26	14.05	22.74	6.66	3.13	13.30	15.72	11.43	8.20	9.90	10.55	15.20	13.16
Median	48.0	47.5	58.0	46.0	37.5	56.0	66.0	40.0	46.0	57.0	62.0	51.0	50.0	50.5
Min	42	33	30	34	26	51	44	22	32	50	55	33	22	22
Max	50	70	68	78	41	57	74	60	65	71	69	70	78	78
Age category (Years at screening), n (%)														
<65	4 (100)	7 (70.0)	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (100)	5 (100)	2 (40.0)	4 (100)	5 (83.3)	4 (80.0)	1 (50.0)	21 (84.0)	21 (72.4)	42 (77.8)
≥ 65	0	3 (30.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	0	0	3 (60.0)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	4 (16.0)	8 (27.6)	12 (22.2)
Sex, n (%)														
Female	2 (50.0)	3 (30.0)	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0	1 (20.0)	2 (50.0)	4 (66.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	8 (32.0)	10 (34.5)	18 (33.3)
Male	2 (50.0)	7 (70.0)	4 (66.7)	3 (100)	2 (50.0)	5 (100)	4 (80.0)	2 (50.0)	2 (33.3)	4 (80.0)	1 (50.0)	17 (68.0)	19 (65.5)	36 (66.7)
Predominant race, n (%)														
Caucasian	4 (100)	10 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (80.0)	5 (100)	4 (100)	6 (100)	4 (80.0)	2 (100)	24 (96.0)	28 (96.6)	52 (96.3)
Other	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
Ethnicity, n (%)														
Hispanic/ Latino	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.9)
Mixed Ethnicity	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (50.0)	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
Other	4 (100)	10 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	4 (66.7)	5 (100)	1 (50.0)	23 (92.0)	28 (96.6)	51 (94.4)
WHO Performance Status[a], n (%)														
0	4 (100)	7 (70.0)	5 (83.3)	1 (33.3)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	2 (40.0)	1 (50.0)	19 (76.0)	16 (55.2)	35 (64.8)
1	0	2 (20.0)	1 (16.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (60.0)	1 (50.0)	5 (20.0)	12 (41.4)	17 (31.5)

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）（続き）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demo-graphic Variable	50 mg qd N=4	100 mg qd N=10	150 mg qd N=6	75 mg bid N=3	200 mg qd N=4	100 mg bid N=5	300 mg qd N=5	150 mg bid N=4	450 mg qd N=6	550 mg qd N=5	700 mg qd N=2	All Mel Nai N=25	All Mel Pre N=29	Encor-afenib All patients N=54
2	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
BRAF V600 mutation status, n (%)														
V600E	4 (100)	8 (80.0)	6 (100)	2 (66.7)	3 (75.0)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	6 (100)	4 (80.0)	2 (100)	23 (92.0)	26 (89.7)	49 (90.7)
V600K	0	2 (20.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	2 (8.0)	2 (6.9)	4 (7.4)
Other	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (1.9)
Geographic region, n (%)														
North America	0	3 (30.0)	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	5 (20.0)	3 (10.3)	8 (14.8)
Australia	0	0	1 (16.7)	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	1 (4.0)	3 (10.3)	4 (7.4)
Western Europe	4 (100)	7 (70.0)	5 (83.3)	2 (66.7)	4 (100)	4 (80.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	3 (60.0)	1 (50.0)	19 (76.0)	23 (79.3)	42 (77.8)
LDH at baseline, n (%)														
≤ Upper limit of the normal range	1 (25.0)	6 (60.0)	5 (83.3)	2 (66.7)	4 (100.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	16 (64.0)	16 (55.2)	32 (59.3)
> Upper limit of the normal range	3 (75.0)	4(40.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (50.0)	9 (36.0)	13 (44.8)	22 (40.7)

FAS = Full Analysis Set; LDH = lactic dehydrogenase; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization.
a: 0=Fully active, able to carry out all normal activity without restriction, 1=Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work, 2=Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours, 3=Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours, 4=Completely disabled. Cannot carry out any self-care. Totally confined to bed or chair.

出典［総括報告書 5.3.3.2-4.1（CLGX818X2101 試験）Table 11-3］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic Variable	Mel Nai 300 mg N=9	Mel Nai 450 mg N=6	Mel Pre 300 mg N=2	Mel Pre 450 mg N=16	Mel Step-wise group N=2	All Mel Nai N=15	All Mel Pre N=18	All Melanoma N=35	mCRC 300 mg N=6	mCRC 450 mg N=12	All mCRC N=18
Age (Years at screening)											
n	9	6	2	16	2	15	18	35	6	12	18
Mean	60.8	59.7	66.5	51.6	52.0	60.3	53.3	56.2	61.3	58.7	59.6
SD	5.85	14.02	2.12	15.87	15.56	9.49	15.67	13.42	7.47	11.36	10.08
Median	61.0	56.5	66.5	48.0	52.0	61.0	54.0	59.0	61.5	62.0	62.0
Min	51	43	65	26	41	43	26	26	52	34	34
Max	71	79	68	74	63	79	74	79	71	73	73
Age category (Years at screening) , n (%)											
<65	7 (77.8)	4 (66.7)	0	11 (68.8)	2 (100)	11 (73.3)	11 (61.1)	24 (68.6)	4 (66.7)	8 (66.7)	12 (66.7)
≥ 65	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (100)	5 (31.3)	0	4 (26.7)	7 (38.9)	11 (31.4)	2 (33.3)	4 (33.3)	6 (33.3)
Sex, n (%)											
Female	4 (44.4)	1 (16.7)	1 (50.0)	13 (81.3)	1 (50.0)	5 (33.3)	14 (77.8)	20 (57.1)	3 (50.0)	7 (58.3)	10 (55.6)
Male	5 (55.6)	5 (83.3)	1 (50.0)	3 (18.8)	1 (50.0)	10 (66.7)	4 (22.2)	15 (42.9)	3 (50.0)	5 (41.7)	8 (44.4)
Predominant race, n (%)											
Asian	3 (33.3)	0	1 (50.0)	0	0	3 (20.0)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
Caucasian	6 (66.7)	5 (83.3)	1 (50.0)	16 (100)	2 (100)	11 (73.3)	17 (94.4)	30 (85.7)	6 (100)	12 (100)	18 (100)
Native American	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.9)	0	0	0
Ethnicity, n (%)											
Hispanic/Latino	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (5.7)	0	5 (41.7)	5 (27.8)
Japanese	3 (33.3)	0	1 (50.0)	0	0	3 (20.0)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
Other	6 (66.7)	4 (66.7)	1 (50.0)	16 (100)	2 (100)	10 (66.7)	17 (94.4)	29 (82.9)	6 (100)	7 (58.3)	13 (72.2)
WHO Performance Status[a], n (%)											
0	8 (88.9)	4 (66.7)	0	8 (50.0)	0	12 (80.0)	8 (44.4)	20 (57.1)	2 (33.3)	4 (33.3)	6 (33.3)
1	1 (11.1)	2 (33.3)	2 (100)	8 (50.0)	2 (100)	3 (20.0)	10 (55.6)	15 (42.9)	4 (66.7)	8 (66.7)	12 (66.7)
Geographic region, n (%)											

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）（続き）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic Variable	Mel Nai 300 mg N=9	Mel Nai 450 mg N=6	Mel Pre 300 mg N=2	Mel Pre 450 mg N=16	Mel Step-wise group N=2	All Mel Nai N=15	All Mel Pre N=18	All Melanoma N=35	mCRC 300 mg N=6	mCRC 450 mg N=12	All mCRC N=18
North America	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (5.6)	1 (2.9)	0	0	0
Australia	2 (22.2)	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0	3 (20.0)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
Western Europe	4 (44.4)	5 (83.3)	0	15 (93.8)	2 (100)	9 (60.0)	15 (83.3)	26 (74.3)	6 (100)	12 (100)	18 (100)
Other	3 (33.3)	0	1 (50.0)	0	0	3 (20.0)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
BRAF V600 mutation status, n (%)											
V600E	8 (88.9)	5 (83.3)	1 (50.0)	16 (100)	1 (50.0)	13 (86.7)	17 (94.4)	31 (88.6)	6 (100)	12 (100)	18 (100)
Other	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (50.0)	0	1 (50.0)	2 (13.3)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
LDH at baseline, n (%)											
≤ Upper limit of the normal range	5 (55.6)	5 (83.3)	0 (0.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	10 (66.7)	4 (22.2)	14 (40.0)	3 (50.0)	7 (58.3)	10 (55.6)
> Upper limit of the normal range	4 (44.4)	1 (16.7)	2 (100.0)	12 (75.0)	2 (100.0)	5 (33.3)	14 (77.8)	21 (60.0)	3 (50.0)	5 (41.7)	8 (44.4)

FAS = Full Analysis Set; LDH = lactic dehydrogenase; mCRC = metastatic colorectal cancer; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization..
a: 0=Fully active, able to carry out all normal activity without restriction. 1=Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work, 2=Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours. 3=Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours. 4=Completely disabled. Cannot carry out any self-care. Totally confined to bed or chair.

出典［総括報告書 5.3.3.2-4.1（CLGX818X2101 試験）Table 11-4］

3)　治験薬の投与状況

用量漸増フェーズのすべての被験者において、曝露期間の中央値は、15.1 週（0.7～142 週）であり、MTD 群では 24.6 週（8～85.7 週）及び RP2D 群では 6.1 週（4.1～116.9 週）であった。用量漸増フェーズの被験者 26 名（48.1%）が 16 週以上にかけて encorafenib の投与を受けた。

用量拡大フェーズのすべての悪性黒色腫の被験者において、曝露期間の中央値は、12.1 週（0.1～90.7 週）であった。BRAF 阻害剤既治療の悪性黒色腫の被験者の曝露期間の中央値は、MTD 群では 8.9 週（0.4～90.7 週）、RP2D 群では 5.6 週（0.4～10.9 週）であった。BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者の曝露期間の中央値は、MTD 群では 6.3 週（0.1～71.7 週）、RP2D 群では 38.6 週（0.4～53.9 週）であった。

用量拡大フェーズのすべての mCRC の被験者において、曝露期間の中央値は、17.7 週（0.9～60.3 週）であり、MTD 群では 15.0 週（3.1～60.3 週）、RP2D 群では 23.6 週（0.9～41.7 週）であった。悪性黒色腫の被験者 17 名（48.6%）及び mCRC の被験者 9 名（50%）が 16 週以上にかけて encorafenib の投与を受けた。

概して、RP2D 群は MTD 群と比較して、また BRAF 阻害剤未治療の被験者は選択的 BRAF 阻害剤既治療の被験者と比較して、投与期間が長くなる傾向にあった。

2.7.6.4.3　有効性の結果

用量漸増フェーズの悪性黒色腫の被験者（全用量レベルを併合）において、ORR は選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者では 60.0% [95%CI（38.7、78.9）] であり、既治療の被験者の 10.3% [95%CI（2.2、27.4）] と比較して高値であった。

DCR についても、未治療の被験者では 80.0% [95%CI（59.3、93.2）] であり、既治療の被験者の 44.8% [95%CI（26.4、64.3）] と比較して高値であった。

用量拡大フェーズの悪性黒色腫の被験者（段階的用量群を除いた 300 mg 投与群及び 450 mg 投与群を併合）において、ORR は用量漸増フェーズの結果と整合性が認められ、選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者では 60.0% [95%CI（32.3、83.7）] であり、既治療の被験者の 22.2% [95%CI（6.4、47.6）] と比較して高値であった。

DCR についても、未治療の被験者では 66.7% [95%CI（38.4、88.2）] であり、既治療の被験者の 33.3% [95%CI（13.3、59.0）] と比較して高値であった。

すべての悪性黒色腫の被験者（BRAF 阻害剤による治療歴を問わず、全用量レベルを併合）の ORR は 40.0% [95%CI（23.9、57.9）] であり、DCR は 51.4% [95%CI（34.0、68.6）] であった。全体として、選択的 BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では、450 mg 投与と比較して 300 mg 投与で ORR 及び DCR が高値になる傾向がみられた。

PFS の中央値は選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者では 12.4 カ月［95%CI（7.4、評価不能）］、既治療の被験者では 1.9 カ月［95%CI（0.9、3.7）］であった。6 カ月時の PFS 率は、未治療の被験者では91.7%［95%CI（76.0、100）］、既治療の被験者では11.8%［95% CI（0.0、27.1）］であった。

悪性黒色腫の被験者では、選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者の OS の中央値は未到達であり、既治療の被験者では 9.07 カ月［95%CI（3.68、10.84）］であった。

用量拡大フェーズの encorafenib を投与した mCRC の被験者（300 mg 投与及び 450 mg 投与を併合）において、ORR の中央値は5.6%［95%CI（0.1、27.3）］であった。Encorafenib 300 mg を投与した mCRC の被験者 1 名で部分奏効（PR）が得られたことから、300 mg 投与の ORR は 450 mg 投与と比較して高値となった。

Encorafenib 300 mg 又は 450 mg を投与した mCRC の被験者及びすべての mCRC の被験者の DCR は 66.7%［95%CI：300 mg 群（22.3、95.7）、450 mg 群（34.9、90.1）、すべての mCRC の被験者（41.0、86.7）］であった。

mCRC の被験者の OS の中央値は 7.23 カ月［95%CI（4.73、9.10）］、PFS の中央値は 4.0 カ月［95%CI（2.3、5.5）］であった。また、6 カ月時の PFS 率は 13.5%［95%CI（0.0、30.8）］であった。

2.7.6.4.4　　薬物動態の結果

Encorafenib を経口投与したとき、encorafenib は速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間の平均値は 2 時間であった。また、血漿中 encorafenib 濃度は速やかに消失し、消失半減期は 2～4 時間であった。見かけの血漿クリアランス（CL/F）の平均値は、サイクル 1 の Day 1 では 9～20 L/h、Day 15 では 19～40 L/h であった。見かけの分布容積（Vz/F）の平均値は、サイクル 1 の Day 1 では 51～92 L/h であり、Day 15 では 103～221 L/h であった。Encorafenib を 1 日 1 回反復投与したとき、血漿中 encorafenib 濃度は Day 15 までに定常状態に到達し、血漿中曝露量は Day 1 と比較して Day 15 で低値を示し、時間依存型の薬物動態を示すことが示唆された。Encorafenib の曝露量（AUCinf 及び Cmax）は、投与量に比例した増加が認められた。

2.7.6.4.5　　バイオマーカーの結果

解析の結果、すべての標的病変の長径和におけるベースラインからの最大増減率と次世代特定の遺伝子変異（シーケンス解析を用いた中央評価に基づく）には、明らかな関連性は認められなかった。

2.7.6.4.6 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。有害事象の Grade 分類は、NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した。

(1) 有害事象の要約

本試験期間中に、用量漸増フェーズにおいてすべての被験者（54 名）が 1 件以上の有害事象を発現した。Grade 3 又は 4 の有害事象は 70.4%（38/54 名）に認められ、このうち 11.1%（6/54 名）に Grade 4 の有害事象が認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、用量漸増フェーズの被験者では 96.3%（52/54 名）に発現した。用量拡大フェーズでは、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、悪性黒色腫の被験者では 97.1%（34/35 名）に、mCRC の被験者では 94.4%（17/18 名）であった。

(2) 有害事象の分析

用量漸増フェーズの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発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.4.9-1 及び表 2.7.6.4.9-3 に、用量拡大フェーズの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発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.4.9-2 及び表 2.7.6.4.9-4 に示した。

用量漸増フェーズにおいて、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 51.9%（28/54 名）、過角化 50.0%（27/54 名）、関節痛及び悪心が各 44.4%（24/54 名）、そう痒症 40.7%（22/54 名）、毛孔性角化症 38.9%（21/54 名）、脱毛症 37.0%（20/54 名）、食欲減退及び疲労が各 35.2%（19/54 名）、無力症 33.3%（18/54 名）、皮膚乾燥及び頭痛が各 31.5%（17/54 名）であった。

用量拡大フェーズにおいて、30%以上の被験者に発現した有害事象は、用量漸増フェーズで認められた有害事象と同様であった。

手掌・足底発赤知覚不全症候群は、用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズのいずれでも比較的高い頻度で発現し、悪性黒色腫の被験者では約 50%に、mCRC の被験者では約 65%に認められた。また、本事象は重症度が Grade 3 であることが多く、用量漸増フェーズでは発現頻度が最も高い投与中止に至った有害事象であった。用量拡大フェーズ（段階的用量群を除く）では、がん腫を問わず、450 mg QD（MTD）投与の被験者では手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現頻度が 61.8%（21/34 名）であり、300 mg QD（RP2D）投与の被験者の

47.1%（8/17 名）と比較して高値であった。450 mg QD で発現した手掌・足底発赤知覚不全症候群はすべて Grade 3 であり、Grade 4 は認められなかった。

概して、有害事象の多くは重症度が Grade 3 以下であった。用量漸増フェーズでは、Grade 3 又は 4 の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 70.4%（38/54 名）であった。このうち、被験者 11.1%（6/54 名）が Grade 4 であった。用量拡大フェーズでは、因果関係を問わない Grade 3 の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、悪性黒色腫の被験者では 80.0%（28/35 名）、mCRC の被験者では 72.2%（13/18 名）であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

用量拡大フェーズにおいて、選択的 BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では、450 mg QD（MTD）投与は 300 mg QD（RP2D）投与と比較して Grade 3 の有害事象の発現頻度が高値となる傾向が認められた。mCRC の被験者でも、同様の傾向が認められた。

用量拡大フェーズ（段階的用量群を除く）では、がん腫を問わず Grade 3 の有害事象の発現頻度は、450 mg QD（MTD）投与の被験者では 85.3%（29/34 名）であり、300 mg QD（RP2D）投与の被験者の 58.8%（10/17 名）と比較して高値であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本試験で死亡した被験者は 17 名であった［用量漸増フェーズ：20.4%（11/54 名）、用量拡大フェーズ：33.3%（6/18 名）］。このうち 16 名は PD による死亡（用量漸増フェーズ：10 名、用量拡大フェーズ：6 名）であり、1 名（用量漸増フェーズ）は全身健康状態低下による死亡であった。全身健康状態低下により死亡した被験者 1 名は、実施医療機関の医師により治験薬との因果関係が否定できないと評価されたが、入手したデータから、原疾患から生じた PD の影響も妥当な理由と考えられる。

(2) その他の重篤な有害事象

用量漸増フェーズにおいて、重篤な有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 57.4%（31/54 名）であった。発現頻度が高かった重篤な有害事象（Grade を問わず、すべての被験者の 5%以上に発現）は、全身健康状態低下 9.3%（5/54 名）、錯乱状態 5.6%（3/54 名）及び頭痛 5.6%（3/54 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、錯乱状態が 3.7%（2/54 名）に発現した。

用量拡大フェーズにおいて、重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、悪性黒色腫では 51.4%（18/35 名）、mCRC では 44.4%（8/18 名）であった。BRAF 阻害剤既治療の悪性黒色

腫の被験者では61.1%（11/18名）に、BRAF阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では33.3%（5/15 名）に重篤な有害事象が発現した点には注目すべきである。段階的用量群を除く用量拡大フェーズでは、がん腫を問わず450 mg QD（MTD）投与の被験者でのGradeを問わない重篤な有害事象の発現頻度が 55.9%（19/34 名）であり、300 mg QD（RP2D）投与の被験者での29.4%（5/17名）と比較して高値であった。

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

用量漸増フェーズにおいて、投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は 9.3%（5/54 名）であり、5.6%（3/54 名）が Grade 3 であった。Grade 4 の事象は認められなかった。

用量拡大フェーズにおいて、投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は、悪性黒色腫の被験者では22.9%（8/35名）、mCRCの被験者では16.7%（3/18名）であり、発現頻度が高かった有害事象は関節痛（悪性黒色腫：5.7%、2/35名、mCRC：5.6%、1/18名）であった。用量拡大フェーズ（段階的用量群を除く）において、がん腫を問わず投与中止に至った有害事象の発現頻度は、450 mg QD（MTD）投与では20.6%（7/34名）、300 mg QD（RP2D）投与では23.5%（4/17名）と同程度であったが、Grade 3の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、450 mg QD（MTD）では17.6%（6/34名）であり、300 mg QD（RP2D）の11.8%（2/17名）と比較して若干高値であった。Grade 4は認められなかった。

b) 注目すべき有害事象

用量漸増フェーズにおいて、発現頻度が高かった分類別の注目すべき有害事象は、発疹を除く皮膚関連事象81.5%（44/54名）、胃腸関連事象70.4%（38/54名）、筋骨格障害／疼痛50.0%（27/54 名）及び皮膚関連事象の発疹48.1%（26/54名）であった。その他の分類（発現頻度 5%以上）では、頭痛31.5%（17/54名）、肝関連事象20.4%（11/54名）、他の眼の関連事象9.3%（5/54名）、二次性新生物7.4%（4/54名）、心拍数増加7.4%（4/54名）、顔面不全麻痺（顔面不全麻痺及び第7脳神経麻痺など）5.6%（3/54 名）及び急性腎不全5.6%（3/54名）であった。

発現頻度が高かった発疹を除く皮膚関連事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 51.9%（28/54名）、過角化50.0%（27/54名）、そう痒症40.7%（22/54名）、毛孔性角化症38.9%（21/54名）及び脱毛症37.0%（20/54名）であった。

発現頻度が高かった胃腸関連事象は、悪心44.4%（24/54名）、嘔吐24.1%（13/54名）及び便秘22.2%（12/54名）であった。

二次性新生物の関連事象は、ケラトアカントーマ及び扁平上皮癌が各 3.7%（2/54 名）、基底細胞癌及び悪性黒色腫が各 1.9%（1/54 名）であった。扁平上皮癌、基底細胞癌及び悪性黒色腫が、RP2D を投与した被験者 1 名に発現した点には注目すべきである。

顔面不全麻痺の関連事象は、顔面不全麻痺 3.7%（12/54 名）及び第 7 脳神経麻痺 1.9%（2/54 名）であった。

被験者の 9.3%に発現した他の眼の関連事象は、羞明 3.7%（2/54 名）、虹彩毛様体炎、流涙増加、ぶどう膜炎及び視力障害が各 1.9%（2/54 名）であった。

用量拡大フェーズの悪性黒色腫の被験者において、発現頻度が高かった分類別の有害事象は、胃腸関連事象 85.7%（30/35 名）、皮疹を除く皮膚関連事象 74.3%（26/35 名）、皮膚関連事象（発疹）45.7%（16/35 名）、頭痛 37.1%（13/35 名）及び筋骨格障害／疼痛 34.3%（12/35 名）であった。

発現頻度が高かった胃腸関連事象は、悪心 65.7%（23/35 名）、嘔吐 48.6%（17/35 名）及び便秘 31.4%（11/35 名）であった。

発現頻度が高かった発疹を除く皮膚関連事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 54.3%（19/35 名）、脱毛症 42.9%（15/35 名）及び皮膚乾燥 42.9%（15/35 名）であった。

悪性黒色腫の被験者では、二次性新生物の関連事象は、全体で 5.7%（2/35 名）［基底細胞癌 2.9%（1/35 名）、頭頸部扁平上皮癌 2.9%（1/35 名）］に発現した。

顔面不全麻痺の関連事象 11.4%（4/35 名）は、第 7 脳神経麻痺 11.4%（4/35 名）のみであった。

他の眼の関連事象は、悪性黒色腫の被験者の 11.4%（4/35 名）に発現したが、mCRC の被験者では認められなかった。

用量拡大フェーズの mCRC の被験者において、発現頻度が高かった分類別の有害事象は、発疹を除く皮膚関連事象 88.9%（16/18 名）、胃腸関連事象 77.8%（14/18 名）、皮膚関連事象（発疹）44.4%（8/18 名）、筋骨格障害／疼痛 38.9%（7/18 名）及び肝関連事象 33.3%（6/18 名）であった。

発現頻度が高かった発疹を除く皮膚関連事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 66.7%（12/18 名）、そう痒症 44.4%（8/18 名）、皮膚乾燥及び過角化が各 38.9%（7/18 名）であった。

発現頻度が高かった胃腸関連事象は、嘔吐 44.4%（8/18 名）、便秘 22.2%（4/18 名）及び腹痛 22.2%（4/18 名）であった。

mCRC の被験者では、二次性新生物の関連事象は全体で 11.1%（2/18 名）であった。特に注目すべき有害事象の内訳は、ケラトアカントーマ及び扁平上皮癌が各 5.6%（1/18 名）であった。顔面不全麻痺の関連事象は認められなかった。

(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

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.9.2 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

用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズともに、血液学的検査値及び血液生化学検査値に重大な異常は認められなかった。

(2) 尿検査

用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズともに、尿検査値に変化は認められなかった。

(3) 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

a) バイタルサイン

用量漸増フェーズでは、低体重が 16.0%（8/50 名）の被験者に認められたが、重大なバイタルサインの変動は認められなかった。用量漸増フェーズでは、血圧上昇及び心拍数増加が認められ、一部の被験者では血圧低下も認められた。

用量拡大フェーズでは、悪性黒色腫の被験者の 27.3%（9/33 名）［未治療 50.0%（7/14 名）、既治療 11.8%（2/17 名）］、mCRC の被験者の 35.7%（5/14 名）体重減少が認められた。また、mCRC の被験者では、収縮期血圧の低下が 23.5%（4/17 名）に、拡張期血圧の低下が 11.8%（2/17 名）に認められた。mCRC の被験者では、体温低下も 29.4%（5/17 名）に認められた。

b) 心電図

QTcF が新たに 480 ms を超えた被験者は 1.9%（2 名）であり［用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズで各 1.9%（1 名）］、QTcF が 500 ms を超えた被験者の報告はなかった。

2.7.6.4.7 用量制限毒性／第Ⅱ相試験の推奨用量の決定

Encorafenib の MTD は、用量漸増フェーズの DDS の被験者 49 名（11 種類の用量レベルの合計）におけるサイクル 1 の DLT に基づき、ベイズモデルを用いて推定した。過度の毒性が発現するリスクを 16.6%と推定し 450 mg QD の用量を MTD とした。しかし、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、450 mg の用量レベルで生じた忍容性の問題から、MTD は実行可能な RP2D とみなされな

かった。実際、被験者 34 名中 10 名がサイクル 1 の間に DLT を発現したと判断され、このうち 7 名は 300 mg への減量が必要であった。以上より、300 mg の用量レベルで忍容性が改善すると考えられたため、300 mg QD を RP2D と決定した。この時点で過度の毒性が発現するリスクは、MTD では 37.9%であり、EWOC 基準を満たさなかったが、300 mg 投与では 0.6%であった。2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日の DLT 発現率の概算平均値は、MTD では 28.2%、RP2D では 16.2%であった。MTD 及び RP2D はいずれも EWOC 基準を満たし、過度の毒性が発現するリスクは、それぞれ 21.6%及び 0.1%であった。

用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズで発現した DLT をそれぞれ表 2.7.6.4-7 及び表 2.7.6.4-8 に示した。

全体として、治験薬投与開始後 28 日以内に 1 件以上の DLT を発現した被験者は、用量漸増フェーズでは 14.3%（7/49 名）、用量拡大フェーズの悪性黒色腫では 33.3%（9/27 名）、用量拡大フェーズの mCRC の被験者では 17.6%（3/17 名）であった。用量拡大フェーズにおいて、MTD を投与した悪性黒色腫の被験者の 5%以上に発現した DLT は、筋肉痛 33.3%、関節痛 26.7%、疲労 20.0%、無力症 13.3%、第 7 脳神経麻痺及び不眠症が各 6.7%であった。用量拡大フェーズにおいて、MTD を投与した mCRC の被験者の 5%以上に発現した DLT は、筋肉痛 16.7%、関節痛、骨痛、嘔吐及び不眠症が各 8.3%であった。

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）

解析対象集団：Dose-Determining Set

Primary system organ class Preferred term	100 mg qd N=9 n (%)	100 mg bid N=4 n (%)	300 mg qd N=5 n (%)	150 mg bid N=3 n (%)	550 mg qd N=4 n (%)	700 mg qd N=2 n (%)	Encor-afenib All patients N=49 n (%)
Any primary system organ class	**1 (11.1)**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**2 (100.0)**	**7 (14.3)**
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**1 (2.0)**
下痢	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (50.0)**	**2 (4.1)**
無力症	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)
疲労	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**
筋骨格痛	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (2.0)
頚部痛	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (2.0)
神経系障害	**0**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (50.0)**	**4 (8.2)**
神経痛	0	0	1 (20.0)	1 (33.3)	0	0	2 (4.1)
顔面不全麻痺	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.0)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)
精神障害	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**2 (4.1)**
錯乱状態	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.0)
不眠症	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**2 (4.1)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)
発疹	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the "All patients" column.

A patient with multiple occurrences of a DLTs under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.

A subject with multiple DLTs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

出典［総括報告書 5.3.3.2-4.1（CLGX818X2101 試験）Table 12-5］

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）

解析対象集団：Dose-Determining Set

Demographic Variable	Mel Nai 300 mg N=9 n (%)	Mel Nai 450 mg N=2 n (%)	Mel Pre 450 mg N=13 n (%)	Mel Step-wise group N=2 n (%)	All Mel Nai N=11 n (%)	All Mel Pre N=14 n (%)	All Melanoma N=27 n (%)	mCRC 450 mg N=12 n (%)	All mCRC N=17 n (%)
Any primary system organ class	**2 (22.2)**	**2 (100.0)**	**4 (30.8)**	**1 (50.0)**	**4 (36.4)**	**4 (28.6)**	**9 (33.3)**	**3 (25.0)**	**3 (17.6)**
胃腸障害	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (3.7)**	**1 (8.3)**	**1 (5.9)**
急性膵炎	1 (11.1)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (3.7)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (100.0)**	**3 (23.1)**	**0**	**2 (18.2)**	**3 (21.4)**	**5 (18.5)**	**0**	**0**
疲労	0	2 (100.0)	1 (7.7)	0	2 (18.2)	1 (7.1)	3 (11.1)	0	0
無力症	0	0	2 (15.4)	0	0	2 (14.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**2 (100.0)**	**3 (23.1)**	**1 (50.0)**	**2 (18.2)**	**3 (21.4)**	**6 (22.2)**	**3 (25.0)**	**3 (17.6)**
関節痛	0	2 (100.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	2 (18.2)	2 (14.3)	5 (18.5)	1 (8.3)	1 (5.9)
筋肉痛	0	2 (100.0)	3 (23.1)	0	2 (18.2)	3 (21.4)	5 (18.5)	2 (16.7)	2 (11.8)
骨痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (5.9)
神経系障害	**0**	**1 (50.0)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (3.7)**	**0**	**0**
第 7 脳神経麻痺	0	1 (50.0)	0	0	1 (9.1)	0	1 (3.7)	0	0
精神障害	**1 (11.1)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**1 (9.1)**	**1 (7.1)**	**2 (7.4)**	**1 (8.3)**	**1 (5.9)**
不眠症	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (7.4)	1 (8.3)	1 (5.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the "All Melanoma" column.
A patient with multiple occurrences of a DLTs under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple DLTs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

出典［総括報告書 5.3.3.2-4.1（CLGX818X2101 試験）Table 12-6］

2.7.6.4.8 結論

- 本試験において、encorafenib の MTD を 450 mg QD と定義したが、DLT、Grade 3 の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度が高かったこと、また有害事象のため減量が必要であったことなど、450 mg QD 投与時の全般的な安全性プロファイルが良好ではなかったことから、その後、用量拡大フェーズで 300 mg QD を RP2D と決定した。
- 発現頻度が高かった encorafenib の DLT は、関節痛 18.5%、筋肉痛 18.5%、疲労 11.1%、無力症 7.4%、不眠症 7.4%、嘔吐 5.9%、骨痛 5.9%、神経痛 4.1%、急性膵炎 3.7%及び第 7 脳神経麻痺 3.7%であった。
- 臨床効果が得られた多くの被験者、特に BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者で、予備的評価に基づく抗腫瘍効果のエビデンスが認められた。用量漸増フェーズでは、未治療の悪性黒色腫の被験者の ORR は 60.0%［95%CI（38.7、78.9）］であり、選択的 BRAF 阻害剤既治療の被験者の 10.3%［95%CI（2.2、27.4）］と比較して高値であった。同様に、DCR は未治療の被験者では 80.0%［95%CI（59.3、93.2）］であり、既治療の被験者の 44.8%［95%CI（26.4、64.3）］と比較して高値であった。用量拡大

フェーズでは、すべての悪性黒色腫の被験者（BRAF 阻害剤による治療歴を問わず全用量レベルを併合）の ORR は 40.0%［95%CI（23.9、57.9）］であり、DCR は 51.4%［95%CI（34.0、68.6）］であった。全体として、選択的 BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では、450 mg 投与と比較して 300 mg 投与で ORR 及び DCR が高値になる傾向が認められた。用量拡大フェーズの mCRC の被験者の抗腫瘍効果は限定的であり、encorafenib 300 mg 又は 450 mg を投与した mCRC の被験者及びすべての mCRC の被験者の DCR は 66.7%［95%CI：300 mg 群（22.3、95.7）、450 mg 群（34.9、90.1）、mCRC のすべての被験者（41.0、86.7）］であった。mCRC の被験者では、450 mg 投与と比較して 300 mg で ORR が高値であった。

- encorafenib を QD 投与したとき、速やかに吸収されたのち速やかに排泄され、サイクル 1 の Day 15 に定常状態に到達すると考えられた。
- 全体として、encorafenib 450 mg QD の MTD は忍容性が低く、減量及び休薬の頻度が高かったが、encorafenib 300 mg QD の RP2D の忍容性は良好であった。
- 高用量の encorafenib 450 mg QD 単剤投与は、300 mg 投与と比較して、有効性の結果に明らかな優位性は認められなかった。これは、忍容性に問題があり、高用量では減量が必要になるためと考えられる。MEK 阻害剤との併用により、高用量の encorafenib の忍容性が改善し、有効性が向上する可能性が考えられる。

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）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（CLGX818X2103 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	CLGX818X2103
治験実施医療機関	欧州、米国、カナダ、日本、韓国及びオーストラリア／計 28 施設
公表文献	van Geel RMJM, Tabernero J, Elez E 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(6):610-9.
治験期間	治験開始：2012 年 11 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅰb/Ⅱ相試験
目的	主要目的： 第Ⅰb 相：エンコラフェニブとセツキシマブ±alpelisib の併用投与による最大耐用量（MTD）及び／又は第Ⅱ相での推奨用量（RP2D）を推定する。 第Ⅱ相：2 剤（エンコラフェニブ、セツキシマブ）併用投与及び 3 剤（エンコラフェニブ、alpelisib、セツキシマブ）併用投与による有効性［無増悪生存期間（PFS）］を比較する。 副次目的： 第Ⅰb 相及び第Ⅱ相： ・ エンコラフェニブとセツキシマブ±alpelisib の併用投与による安全性及び忍容性を明らかにする。 ・ エンコラフェニブとセツキシマブ±alpelisib の併用による単回及び反復投与時の薬物動態を検討する。 ・ エンコラフェニブとセツキシマブ±alpelisib の併用投与による抗腫瘍活性を評価する。 第Ⅱ相： 腫瘍組織の RAF/MEK/ERK 及び EGFR/PI3K/AKT 経路に関連する遺伝子変異／発現を評価する。 探索的目的： 第Ⅰb 相及び第Ⅱ相： ・ エンコラフェニブとセツキシマブ±alpelisib の併用投与による薬力学的作用及び臨床転帰との潜在的な関連性を評価する。 ・ 腫瘍組織の RAF/MEK/ERK 及び EGFR/PI3K/AKT 経路に関連する遺伝子変異／発現並びに臨床転帰との潜在的な相関性を評価する。 ・ エンコラフェニブとセツキシマブ±alpelisib の併用投与による潜在的な薬剤耐性機序を探索する。 ・ エンコラフェニブとセツキシマブ±alpelisib の併用投与による腫瘍マーカーに対する効果を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増（第Ⅰb 相）、無作為化（第Ⅱ相）
治験方法	本試験は、抗腫瘍療法による治療にもかかわらず進行が認められた又は他に有効な標準治療がない B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1（BRAF）遺伝子変異を有する転移性大腸がん（mCRC）の患者を対象とした多施設共同、非盲検の用量漸増第Ⅰb 相及び無作為化第Ⅱ相試験であった。第Ⅰb 相では、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 相に約 24 名及び第Ⅱ相に約 100 名、合計で約 124 名を登録する計画とした。

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

	第Ⅰb相は2つの用量漸増ステージで構成された。用量漸増はベイズ流ロジスティック回帰モデルに従って実施した。第1ステージでは、エンコラフェニブ＋セツキシマブ（2剤併用）をMTD/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＋alpelisib＋セツキシマブ（3剤併用）をMTD/RP2Dが決定されるまで漸増投与することとした。 第Ⅱ相では、2剤併用群又は3剤併用群に被験者を1：1の割合で無作為化し、2剤併用投与及び3剤併用投与したときの有効性を評価し、安全性を更に明らかにした。 本試験のスクリーニング期に、生検で得られた腫瘍組織（推奨）又は直近の保存腫瘍組織を用いて、実施医療機関でv-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1（KRAS）野生型及びBRAF V600変異の有無を確認することとした。その他のBRAF変異を有することが確認された被験者については、治験依頼者との協議後に第Ⅰb相に参加可能とした。本試験外で腫瘍の変異の有無が既に評価されている場合を除き、分子事前スクリーニング参加への同意を取得後、分子事前スクリーニングを実施することとした。 本試験の同意取得後、スクリーニング時のすべての評価を実施し、被験者の適格性を判断した。第Ⅰb相では、治験依頼者又は委託機関により適格と判断された被験者が各併用コホートへ割り付けられた。第Ⅱ相では、適格と判断された被験者がInteractive Response Technologyを用いて1：1の割合でいずれかの投与群に無作為に割り付けられ、無作為化後1週間以内に治験薬の投与を開始することとした。 28日間を1サイクルとし、疾患進行、許容できない毒性の発現、同意の撤回又は死亡が認められるまで治験薬投与を継続した。すべての被験者に対して、治験薬の最終投与後14日以内に治験薬投与終了時（EOT）の評価を実施し、治験薬の最終投与後約30日目に安全性の追跡調査を実施することとした。疾患進行以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は、疾患進行、抗腫瘍療法の開始、死亡又は治験完了まで1カ月ごとに電話で連絡を取り、6週ごとにコンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴映像（MRI）を実施することとした。また、すべての被験者に対して、死亡又はすべての被験者が治験を完了するまで2カ月ごとに生存状況及び抗腫瘍療法の開始について確認することとした。
被験者数	計画時： 約124名を登録 ・　第Ⅰb相：約24名を登録 ・　第Ⅱ相：約100名を2剤併用群又は3剤併用群に1：1の割合で無作為化 登録時： 156名を登録 ・　第Ⅰb相：54名（2剤併用群26名、3剤併用群28名） ・　第Ⅱ相：102名（2剤併用群50名、3剤併用群52名） 解析時： 安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団：156名 ・　第Ⅰb相：54名（2剤併用群26名、3剤併用群28名） ・　第Ⅱ相：102名（2剤併用群50名、3剤併用群52名） 用量設定対象集団：第Ⅰb相：50名（2剤併用群24名、3剤併用群26名） 薬物動態解析対象集団：117名 ・　第Ⅰb相：53名（2剤併用群26名、3剤併用群27名） ・　第Ⅱ相：64名（2剤併用群28名、3剤併用群36名）
対象	BRAF遺伝子変異を有するmCRC
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす患者を本試験に適格とした。 1.　18歳以上の患者 2.　mCRCであることが組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 3.　1種類以上の標準治療レジメン施行後に進行が認められた患者又はイリノテカンベースの治療レジメンに不耐用である患者 第Ⅰb相のみ：治験責任医師により有効な標準治療がないと判断された場合は例外とする。 4.　KRAS野生型及びBRAF V600変異、又はその他のBRAF V600変異が確認された患者。その他のBRAF変異が確認された患者については、治験依頼者との協議後に第Ⅰb相に参加可能とする。

	5. 第Ⅱ相のみ：ベースライン時に生検を受け腫瘍組織を提供できる患者 6. 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を有する患者。前治療の放射線療法又は他の局所療法（経皮アブレーションなど）を施行した部位の病変は、その後に進行が確認された場合のみ測定可能病変とみなす。 7. 余命 3 カ月以上の患者 8. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status が≤1 の患者 9. 妊娠可能な女性患者の場合、治験薬投与開始前 72 時間以内に実施する血清妊娠検査が陰性の患者 10. 同意説明文書を理解し、スクリーニングの手順開始前に自由意思により本試験参加に文書で同意できる患者。試験スケジュールやその他の治験実施計画書の規定事項を遵守する能力のある患者。
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は除外することとした。 1. 第Ⅱ相のみ：セツキシマブ、パニツムマブ又はその他の EGFR 阻害薬による前治療歴のある患者 2. 第Ⅱ相のみ：RAF 阻害薬、PI3K 阻害薬又は MEK 阻害薬による前治療歴のある患者 3. 症候性又は未治療の軟髄膜疾患を有する患者 4. 症候性の脳転移を有する患者。コルチコステロイド療法を受けずに無症候性である患者は治療歴の有無を問わず登録可とする。脳転移は、画像診断により安定が確認されている必要がある（スクリーニング時の脳 MRI 又は CT で脳転移の進行が認められないなど）。酵素を誘導する抗てんかん薬の投与は禁止とする。 5. インスリン治療を要する糖尿病患者、臨床的徴候のある若しくは空腹時血糖値が≥140 mg/dL/7.8 mmol/L の糖尿病患者、臨床的に重要な妊娠糖尿病の既往がある患者、又はステロイド誘発性糖尿病の既往が確認できる患者。ただし、第Ⅰb 相のエンコラフェニブとセツキシマブの 2 剤併用群に割り付けられた被験者は例外とする。 6. 急性又は慢性膵炎を有する患者 7. 以下のいずれかに該当する臨床的に重要な心血管疾患を有する患者 ・ 治療を要するうっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）Grade ≥2］、マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーにより判定した左室駆出率＜45%、又はコントロール不良の高血圧（世界保健機構／国際高血圧学会ガイドラインを参照） ・ 臨床的に重要な心室性不整脈又は心房細動の既往又は合併 ・ 臨床的に重要な安静時徐脈 ・ 治験薬投与開始前 3 カ月以内の不安定狭心症 ・ 治験薬投与開始前 3 カ月以内の急性心筋梗塞 ・ Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）＞480 msec 8. スクリーニング／ベースライン時の臨床検査値が以下のいずれかに該当する患者 ・ 好中球数：＜1500/mm^3（1.5×10^9/L） ・ 血小板数：＜100000/mm^3（100×10^9/L） ・ ヘモグロビン：＜9.0 g/dL ・ 血清クレアチニンが＞1.5×基準値上限又はクレアチニンクリアランス算出値若しくは測定値が基準値下限の＜50% ・ 血清総ビリルビン：＞1.5×基準値上限、ただし、ギルバート症候群の患者で、総ビリルビンが≤3.0×基準値上限、かつ、直接ビリルビンが≤1.5×基準値上限の場合は登録可とする。 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が＞2.5×基準値上限又は肝転移を有する場合は＞5×基準値上限 9. 胃腸機能障害又は経口エンコラフェニブ/alpelisib の吸収を著しく変化させる可能性のある消化器疾患（潰瘍性疾患、コントロール不良の悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群、小腸切除など）を有する患者 10. 悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者。ただし、適切に治療された皮膚基底細胞がん若しくは皮膚扁平上皮がんの患者、又は根治的治療が行われ、

	かつ、治験登録前3年間以上再発が認められていない子宮頸部上皮内がんの患者、又は根治的治療が行われ、かつ、治験登録前3年間以上再発が認められていないその他の固形がんの患者を除く。 11. 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性（>5 mIU/mL）により確認され、受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする。 生理学的に妊娠する可能性のある女性は、治験期間中及び治験薬最終投与後3カ月間、効果の高い避妊法を用いる必要がある。効果の高い避妊法には以下のものを含む： ・ 完全な禁欲 ・ 男性又は女性の避妊手術 ・ 以下のいずれか2つの組み合わせによる避妊 a. 経口薬、注射薬又は埋め込み式のホルモン避妊法の使用 b. 子宮内避妊具又は子宮内避妊システムの設置 c. バリア法：殺精子フォーム／ゲル／フィルム／クリーム／膣坐剤とコンドーム又は閉鎖キャップ（ペッサリー又は子宮頸部／膣円蓋キャップ）の併用 閉経後の女性は本治験に参加可能とする。12カ月間の自然無月経で、かつ、適切な臨床プロファイル（適切な年齢、血管運動症状の既往歴など）を有する場合、6カ月間の自然無月経で、かつ、血清卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度が>40 mIU/mL の場合、スクリーニングの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）又は卵管結紮した場合、閉経後及び妊娠の可能性がないと判断する。卵巣摘出単独の場合、女性の生殖状態が術後のホルモン濃度評価によって確認されたときのみ妊娠する可能性がないと判断する。 12. 男性の場合は、治験薬投与期間中及び治験薬最終投与後3カ月間はコンドームを用いて、妊娠を避ける必要がある。精管切除を受けた男性も精液からの薬剤移行を防ぐためコンドームを使用する必要がある。 13. 治験薬投与開始前6カ月以内に血栓塞栓性又は脳血管性の事象を呈した患者。これらの事象には一過性脳虚血発作、脳血管障害、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む。 14. 治験薬投与開始前4週間以内（ニトロソウレア及びマイトマイシンCについては6週間以内）に化学療法、生物学的製剤（抗体など）又は放射線療法（骨髄予備能の30%超に影響を及ぼすもの）による治療を受けた患者、治験薬投与開始前、血中消失半減期（T1/2）の5倍の期間以内（血中T1/2不明の場合は4週間以内）に低分子治療薬又は治験薬の継続投与又は間欠的投与を受けた患者、これらの治療（alopecia を除く）の副作用から未回復である患者。 15. 治験薬投与開始前2週間以内に大手術を受けた患者又は過去の手術から完全に回復していない患者 16. ヒト免疫不全ウイルスに感染している患者 17. その他、重度、急性又は慢性の医学的状態、精神状態又は臨床検査値異常を有し、これにより治験への参加若しくは治験薬の投与によるリスクが増大する又は試験結果の解釈を妨げる可能性があり、治験責任医師によって本治験への参加が不適切と判断される患者 18. チトクローム P450（CYP）3A4 の強力な阻害薬を投与中であり、エンコラフェニブの投与開始前7日間及び治験期間中に当該薬剤の投与を中止できない患者、治療用量のワルファリン（Coumadin®）又はその他のクマリン系抗凝固薬を投与中であり、alpelisib の投与期間をとおして当該薬剤の投与を中止できない患者。
被験薬 用量及び製造番号	エンコラフェニブ： 1カプセル中にエンコラフェニブ 10 mg、25 mg、50 mg 及び 100 mg を含有 ロット番号： エンコラフェニブ 10 mg カプセル：[redacted]、エンコラフェニブ 25 mg カプセル：[redacted]、エンコラフェニブ 50 mg カプセル：[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、エンコラフェニブ

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

	100 mg カプセル：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted] alpelisib： 1 錠中に alpelisib 10 mg、50 mg 及び 200 mg を含有 ロット番号： alpelisib 10 mg 錠：[redacted]、alpelisib 50 mg 錠：[redacted]、alpelisib 200 mg 錠：[redacted]及び[redacted]
対照治療 用量	セツキシマブ： セツキシマブ注射剤 250 mg/m^2 及び 400 mg/m^2 を投与
投与方法	エンコラフェニブ±alpelisib を 1 日 1 回（QD）経口投与し、セツキシマブを 1 週間 1 回（QW）静脈内投与した。薬物動態用血液検体採取日を除き、エンコラフェニブ±alpelisib は、軽い朝食後約 1 時間、毎日同一の時間に約 250 mL の水とともに服用するよう被験者を指導した。投与後 1 時間は絶食することとした。血液検体採取日は実施医療機関で投与することとした。 2 剤併用群： 第 I b 相では、エンコラフェニブの開始用量を 100 mg QD とした。MTD/RP2D を決定するまで用量漸増を継続することとした。第 II 相では、第 I b 相で決定した RP2D のエンコラフェニブを投与することとした。用量は、第 I b 相及び第 II 相とも、体重又は体表面積換算によらず固定用量とした。セツキシマブは、第 I b 相及び第 II 相とも、第 1 サイクルの Day 1 に 400 mg/m^2 を投与し、以降は 250 mg/m^2 を QW（Day 8、Day 15 及び Day 22）投与することとした。 3 剤併用群： 第 I b 相では、エンコラフェニブの開始用量は、2 剤併用投与の用量漸増に基づいた用量とし、2 剤併用投与の用量の 50%を超えない用量とした。Alpelisib の開始用量は 100 mg QD とした。MTD/RP2D を決定するまで用量漸増を継続することとした。第 II 相では、第 I b 相で決定した RP2D のエンコラフェニブ及び alpelisib を投与することとした。用量は、第 I b 相及び第 II 相とも、体重又は体表面積によらず固定用量とした。セツキシマブは、第 I b 相及び第 II 相とも、第 1 サイクルの Day 1 に 400 mg/m^2 を投与し、以降は 250 mg/m^2 を QW（Day 8、Day 15 及び Day 22）投与することとした。
治験期間	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可能とした。
併用療法	治験期間中は、以下の併用を禁止した。 ・ 他の治験中の抗腫瘍療法［化学療法、生物学的製剤による治療、放射線療法（骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼすものを含む）及び手術］ ・ 西洋ハーブ医薬品（治験薬投与開始 7 日前から併用禁止） ・ ワルファリン及びその他のクマリン系抗凝固薬（alpelisib を投与する被験者に対して治療用量での投与を禁止） ・ 強力な CYP3A4 阻害薬
評価基準	有効性：抗腫瘍効果は RECIST 1.1 版の基準に従って実施医療機関の医師が評価した。スクリーニング／ベースライン時及び治験薬投与開始後は疾患進行が認められるまで 6 週間ごと（±7 日）に腫瘍を評価し、進行（PD）以外の理由で治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止前 21 日以内に腫瘍を評価していない場合は、EOT（±3 日）でも腫瘍を評価した。PD 以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は、PD、抗腫瘍療法の開始又は死亡のいずれか早い時点まで 1 カ月ごとに電話で連絡を取り、6 週間（±7 日）ごとに腫瘍を評価した。 胸部、腹部及び骨盤に対して造影剤の静脈投与（禁忌でない場合）による CT、脳転移を有する場合は造影剤投与による脳の CT 又は MRI、臨床的に適応がある場合は各国の標準治療に基づく画像撮影法を用いた全身骨スキャン、皮膚病変がある場合は皮膚病変のカラー写真撮影によって腫瘍を評価した。スクリーニング／ベースライン時に測定した各病変に対して一貫した比較を行うため、治験期間中は同じ手法を用いて評価するよう努めた。第 II 相では、中央判定による抗腫瘍効果の評価も実施した。生存状況は 2 カ月ごとに調査した。 安全性：

	第Ⅰb相では、第1サイクルの用量制限毒性（DLT）の発現率に基づいて、2剤併用投与及び3剤併用投与時のMTDを推定した。第Ⅰb相及び第Ⅱ相において、安全性は、非重篤な有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、尿検査、血糖値モニタリング、腫瘍崩壊症候群モニタリング、腫瘍マーカー検査及び妊娠検査）、身体所見、皮膚科学的検査、眼科的検査及び心臓の評価（心電図検査、心エコー図検査／MUGAスキャン）並びにECOG performance status、バイタルサイン及び体重に基づき評価した。毒性は有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 4.03に基づき評価した。 薬物動態： 血漿中エンコラフェニブ（及び3剤併用群のみalpelisib）の薬物動態解析用の血液検体を第Ⅰb相ではすべての被験者、第Ⅱ相では各併用群の最初の10名を対象に規定の測定時間（第1サイクル及び第2サイクルのDay 1の投与前及び投与後24時間まで）に採取することとした。さらに、3剤併用群では、エンコラフェニブとalpelisib間の薬物相互作用の可能性を早期に評価するため、用量漸増期間中、第1サイクルのDay 8に投与後8時間まで血漿中エンコラフェニブ及びalpelisibの薬物動態解析用の血液検体を採取することとした。第Ⅱ相のその他の被験者に対しては一部異なる採血スケジュールに従って血液検体を採取することとした。また、すべての被験者を対象に第3サイクルから第10サイクルの各Day 1の投与前に血漿中エンコラフェニブ（及び3剤併用群のみalpelisib）の薬物動態用の血液検体を採取することとした。 バイオマーカー： 第Ⅰb相及び第Ⅱ相において、生検で得られた腫瘍組織又は保存腫瘍組織を用いて以下の評価を実施した： ・ 免疫組織化学的検査（IHC）によるリン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ（pERK）、リン酸化上皮増殖因子受容体（pEGFR）及びリン酸化蛋白質キナーゼ（pAKT）Bの蛋白発現レベル ・ 逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）による二重特異性ホスファターゼ6（DUSP6）のリボ核酸（RNA）発現量 ・ 次世代シーケンシング（NGS）によるRAF/MEK/ERK若しくはEGFR/PI3K/AKT経路又はがんに関連する分子発現又はマーカー 遺伝子プロファイルをより理解し、有効性の予測因子となる可能性のあるマーカーを特定するため、ベースライン時に腫瘍サンプルを用いて包括的な遺伝子解析を実施した。
統計的手法	解析対象集団： Full Analysis Set（FAS）1には、第Ⅰb相で治験薬を1回以上（2剤又は3剤のすべて又は一部）投与したすべての被験者を含めた。FAS2には、第Ⅱ相に無作為化したすべての被験者を含めた。Intent-to-treat（ITT）の原則に沿って、無作為割り付けした投与群に従って解析した。以下、FAS1及びFAS2をFASと記載した。特に断りのない限り、FASをすべての評価項目の解析に用いた。 安全性解析対象集団には、FASの被験者のうち、エンコラフェニブ、alpelisib又はセツキシマブを1回以上投与し、ベースライン後に有効な安全性の評価結果が1つ以上得られた被験者を含めた。 用量設定対象集団には、第Ⅰb相の安全性解析対象集団の被験者のうち、最小曝露基準（最初の28日間に規定用量の治験薬を21日以上経口投与し、セツキシマブを負荷用量に加え、規定用量で2回投与した被験者）を満たし、かつ、規定の安全性評価を実施した被験者、又はDLTにより治験薬の投与を中止した被験者を含めた。 薬物動態解析対象集団には、薬物動態用の採血を1回以上実施し評価可能な薬物動態データがあり、治験薬を1回以上投与し、かつ、薬物動態データに影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者を含めた。 有効性の解析： 特に断りのない限り、有効性の解析はすべてFASを用いて実施した。 主要評価項目（第Ⅱ相）： 第Ⅱ相の有効性の主要評価項目はMTD/RP2Dの2剤併用投与とMTD/RP2Dの3剤併用投与間でのPFSの比較とした。PFSは無作為化された日からPD又はあ

	らゆる理由による死亡が確認された日までと定義した。RECIST 1.1 版に基づく PD が認められなかった被験者、データカットオフ日までに死亡が確認されなかった被験者、又は抗腫瘍療法を開始した被験者は、最後に適切に腫瘍が評価された日又は抗腫瘍療法を開始した日のいずれか早い時点で打ち切りとした。主要解析では、PD は実施医療機関の医師による腫瘍評価の結果を用いた。PFS の中央値とその 95%信頼区間（CI）、第一四分位点及び第三四分位点並びに Kaplan-Meier 法による複数時点の無増悪生存率の推定値とその 95%CI（Greenwood 式）を示した。 副次評価項目： 副次評価項目は PFS（第Ⅰb 相）並びに全生存期間（OS）、最良総合効果（BOR）、奏効期間（DOR）及び奏効までの期間（TTR）（いずれも第Ⅰb 相及び第Ⅱ相）とし、FAS を用いて解析した。 OS は、治験薬投与開始（第Ⅰb 相）又は無作為化された日（第Ⅱ相）からあらゆる理由による死亡までの期間と定義した。データカットオフ日までに死亡が認められなかった場合は、生存の最終確認日で打ち切りとした。ベースライン後の生存情報がない被験者は無作為化された日で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法による 4 カ月、6 カ月、8 カ月、10 カ月、12 カ月、14 カ月、16 カ月及び 18 カ月時点の生存率の推定値とその 95%CI を示した。 BOR［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定、PD、不明（UNK）］は、RECIST 1.1 版の基準に従った実施医療機関の医師の判定に基づき評価した。PR 又は CR は、最初に奏効基準に合致した日から 4 週間以降に、再度、腫瘍を評価して判定を確定することとした。全奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）とこれらの 95%CI を正確な二項分布に基づき算出した。DCR は BOR が CR、PR 又は安定の被験者の割合とした。確定した奏効に対する DCR 及び未確定の奏効と確定した奏効を合わせた DCR を示した。 DOR は奏効例（確定）のみを対象とし、最初に奏効（CR 又は PR）が確認された日から最初に PD が確認された日又は mCRC による死亡日までの期間とした。PD 又は mCRC による死亡が認められなかった場合は、不明である場合を除き、最終の腫瘍評価日で打ち切りとした。DOR とその 95%CI、第一四分位点及び第三四分位点並びに Kaplan-Meier 法による複数時点での奏効持続割合の推定値とその 95%CI（Greenwood 式）を示した。 TTR は無作為化された日から最初に奏効（CR 又は PR）が確認された日までの期間と定義した。PR 又は CR が認められなかった被験者は打ち切りとした。 TTR とその 95%CI、第一四分位点及び第三四分位点並びに Kaplan-Meier 法による複数時点での奏効割合の推定値とその 95%CI（Greenwood 式）を示した。 安全性の解析： 第Ⅰb 相の主要目的として、用量設定対象集団を用いて 2 剤併用投与及び 3 剤併用投与時の MTD を第 1 サイクルでの DLT の発現率に基づき評価した。その他の安全性の評価項目は安全性解析対象集団を用いて解析した。特に断りがない場合、有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）ver.19.0 を用いて読み替え、有害事象の Grade 分類は CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した。Grade 5 は使用しないこととした。CTCAE で Grade が定義されていない臨床検査値は臨床検査機関の基準値範囲に基づき低値／正常値／高値に分類し、評価した。 薬物動態の解析： 血漿中薬物濃度の要約及び薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団を用いて実施した。薬物動態の評価が可能なすべての被験者を対象に、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中の濃度及び薬物動態パラメータの一覧及び要約統計量を示した。さらに、評価対象、投与群及び測定日ごとに要約統計量［平均値、標準偏差、変動係数（CV）%、幾何平均値、幾何変動係数、中央値、最小値及び最大値］を示した。 エンコラフェニブ及び alpelisib の薬物動態パラメータの用量比例性の評価について、用量漸増期のデータに基づき、0 時間から投与間隔時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCtau）及び最高血漿中濃度（Cmax）に対して、対数変換後、パワーモデルを用いて解析した。

	蓄積性［定常状態の AUCtau（AUCtau,ss）／AUCtau、定常状態の Cmax（Cmax,ss）／Cmax］の評価は、対数変換後、被験者を変量効果、測定日を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。 バイオマーカーの解析： バイオマーカーはすべて FAS を用いて解析し、一覧及び要約を示した。 腫瘍組織の RAF/MEK/ERK 及び EGFR/PI3K/AKT 経路に関連する遺伝子変異／発現を評価するため、治療効果又は薬剤耐性の予測因子となる可能性のあるマーカーのベースライン時の状況（変異／増幅／発現）を要約した。 RAF/MEK/ERK 及び EGFR/PI3K/AKT 経路以外の経路での治療効果又は薬剤耐性の予測因子となる可能性のあるマーカー特定のため、6 名以上に認められた遺伝子変異を要約した。 IHC によるデータは、第 I b 相の被験者を対象として、各バイオマーカーのベースライン時及び第 1 サイクルの Day 15 の値並びに H スコアのベースラインからの変化率を要約した。H スコアが細胞内局在別に報告された IHC 分析について、細胞内局在の要約統計量は別途報告した。RT-PCR 法によるデータは閾値サイクル値として報告された。DUSP6 は、第 I b 相の被験者を対象として、ベースライン時及び第 1 サイクルの Day 15 の値及び閾値サイクル値の変動におけるベースラインからの変化率を要約した。NGS 法によるデータは、各遺伝子について、バリアントの種類［小規模（短範囲）バリアント（塩基配列バリアント）、コピー数バリアント又は染色体再構成］及び突然変異の種類に基づき要約及び一覧を示した。遺伝子のバリアントが 1 つ以上認められた被験者に対してのみ要約を示した。体細胞変異に由来するもの及び表現型又は造腫瘍性への影響（すなわち、既知、可能性あり）のみを含めた。

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（CLGX818X2103 試験）

	Screening Phase		Treatment Phase											Post-treatment Follow-up Phase			Survival Phase
	Molecular Prescreening	Screening/ Baseline	Cycle 1					Subsequent Cycles					End of Treatment	30-Day Safety	Disease Progression (Phase 2)	Study Completion	Survival
Study Day Assessment		-14 to -1	1[a]	2	8	15	22	1	2	8	15	22	≤ 14 days from last dose				
Molecular prescreening ICF[b]	X																
Main study ICF		X															
Document *BRAF* mutation/*KRAS* WT		X															
IRT registration (Phase 2)		X															
Demography	X																
Eligibility criteria		X															
Medical history		X															
Diagnosis/extent of cancer		X															
Prior/concomitant medications		X	Continuous														
Physical examination/Vital signs		X	X		X	X	X	X			X		X				
ECOG performance status		X	X					X					X				
Height		X															
Weight		X	X					X					X				
Hematology/Chemistry		X	X		X	X	X	X			X		X				
Tumor lysis panel		X	See Section 9.5.2.2														
TSH (and free T4 and T3, if applicable)			Day 1 of Cycles 1, 4, 7 and every 3 cycles thereafter										X				
Coagulation		X	X										X				
Fasting plasma glucose[c]		X	X		X	X	X	X			X		X				
Hemoglobin A1c		X	Day 1 of Cycles 1, 3 and every 3 cycles thereafter										X				
Urinalysis[d]		X	X			X		X					X				
Pregnancy test		X						X					X				
Dermatologic evaluation		X (≤ 21 days)	Every 8 weeks										X				
ECG 12-lead[e]		X	X			X		X					X				
Cardiac imaging[f]		X											X				

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（CLGX818X2103 試験）（続き 1）

	Screening Phase		Treatment Phase											Post-treatment Follow-up Phase			Survival Phase
	Molecular Prescreening	Screening/ Baseline	Cycle 1					Subsequent Cycles					End of Treatment	30-Day Safety	Disease Progression (Phase 2)	Study Completion	Survival
Study Day Assessment		-14 to -1	1[a]	2	8	15	22	1	2	8	15	22	≤14 days from last dose				
Ophthalmic assessments		X	Day 1 of Cycle 4 (Day 85), and every 3 cycles thereafter, and as clinically indicated										X				
Tumor evaluation (RECIST v1.1)		X (≤ 21 days)	Every 6 weeks[g]										X		X (every 6 weeks		
Phone calls for PD follow-up (if applicable)															X (monthly)		
Adverse events	X[h]	Continuous															
Cetuximab dosing			X		X	X	X	X		X	X	X					
Encorafenib dosing			Continuous														
Alpelisib dosing (if applicable)			Continuous														
Blood PK[i]			X	X	X[i]			X (C2-10)	X (C2 only)								
Tumor markers (CEA and CA19-9)		X	X					X					X				
Meal record			X					X (C2 only)									
Archival tumor sample (paraffin block/slides)	X																
Fresh tumor sample from biopsy/resection	X					X							X (at relapse)				
Blood for genetic analysis						X											
Phone calls for survival follow-up (Q8W)																	X
Antineoplastic therapies since treatment discontinuation													X	X	X		X
Disposition	X												X			X	

Abbreviations: C = Cycle;CA19-9 = carbohydrate antigen 19-9; CEA = carcinoembryonic antigen; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ICF = informed consent form; IRT = interactive response technology; PD = progressive disease; PK = pharmacokinetics; Q8W = every 8 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TSH = thyroid-stimulating hormone; WT = wild type

Note: For all visits, there was a general ± 3-day window on assessments to take into account scheduling over public or religious holidays, if not explicitly specified otherwise.

[a] Assessments performed at Screening/Baseline were only repeated on Cycle 1 Day 1 if the Screening/Baseline assessment was > 3 days earlier.

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（CLGX818X2103 試験）（続き 2）

	Screening Phase		Treatment Phase											Post-treatment Follow-up Phase			Survival Phase
	Molecular Prescreening	Screening/ Baseline	Cycle 1					Subsequent Cycles					End of Treatment	30-Day Safety	Disease Progression (Phase 2)	Study Completion	Survival
Study Day Assessment		-14 to -1	1[b]	2	8	15	22	1	2	8	15	22	≤ 14 days from last dose				

[b] Not applicable if the mutational status was already assessed outside of the study.
[c] Fasting was defined as no caloric intake for ≥ 8 hours prior to analysis.
[d] And 24-hour urine collection, if applicable
[e] ECGs were to be taken predose at all indicated time points and also postdose on Cycle 1 Day1 and Cycle 2 Day 1 at 1.5 hrs (+ 0.5 hr) after the administration of encorafenib (and alpelisib, if applicable) and before the start of the cetuximab infusion.
[f] A ±7-day window was permitted for imaging assessments.
[g] The first postbaseline tumor assessment was to be performed 6 weeks (± 7-day window permitted) after starting treatment.
[h] Procedure related serious adverse events only.
[i] PK samples may have been obtained ± 1 day from the scheduled date (except for PK sampling on Cycle 1 Day 1).
[j] Day 8 PK samples were collected for the triple combination dose-escalation phase only.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 1］

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

(1) 第Ⅰb相

第Ⅰb相の2剤併用投与及び3剤併用投与の被験者の内訳をそれぞれ表2.7.6.5-3及び表2.7.6.5-4に示した。

a) 2剤併用投与

第Ⅰb相試験の2剤併用投与には26名を登録し、エンコラフェニブ（100 mg QD、200 mg QD、400 mg QD又は450 mg QD）をセツキシマブと併用投与した。すべての被験者が治験薬の投与及び追跡調査を中止した。投与中止理由は、投与期間中の疾患進行を含む有効性の欠如が19名（73.1%）、有害事象が3名（11.5%）、治験担当医師の判断が2名（7.7%）、死亡が1名（3.8%）及び被験者／代諾者の判断が1名（3.8%）であった。生存追跡調査を継続中の被験者はいなかった。

b) 3剤併用投与

第Ⅰb相試験の3剤併用投与には28名を登録し、エンコラフェニブ（200 mg QD又は300 mg QD）をセツキシマブ及びalpelisib（100 mg QD、200 mg QD又は300 mg QD）と併用投与した。すべての被験者が治験薬の投与及び追跡調査を中止した。投与中止理由は、投与期間中の疾患進行を含む有効性の欠如が26名（92.9%）及び有害事象が2名（7.1%）であった。生存追跡調査を継続中の被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-3　被験者の内訳（CLGX818X2103 試験、第Ⅰb相 2 剤併用投与）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition Reason	Encorafenib 100 mg QD + Cetuximab N=2 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Encorafenib 400 mg QD + Cetuximab N=9 n (%)	Encorafenib 450 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Phase 1b Dual Combo Total N=26 n (%)
Patients treated					
Treatment discontinued	2 (100)	7 (100)	9 (100)	8 (100)	26 (100)
Primary reason for end of treatment					
Adverse event	0	0	1 (11.1)	2 (25.0)	3 (11.5)
Lack of efficacy [a]	2 (100)	6 (85.7)	5 (55.6)	6 (75.0)	19 (73.1)
Physician decision	0	0	2 (22.2)	0	2 (7.7)
Subject/guardian decision	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
Death	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.8)
Post-treatment follow-up phase					
Not applicable [b]	2 (100)	6 (85.7)	7 (77.8)	7 (87.5)	22 (84.6)
Patients who completed post-treatment follow-up	0	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (12.5)	4 (15.4)
Primary reason for post-treatment follow-up phase completion					
Adverse event	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.8)
Death	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (11.5)
Patients continuing to be followed for survival follow-up	0	0	0	0	0

Abbreviations: mg = milligram(s); QD = once daily
[a] Lack of efficacy includes disease progression at any point during treatment.
[b] Patients who did not enter post-treatment follow-up phase or discontinued treatment due to lack of efficacy.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 9］

表 2.7.6.5-4　被験者の内訳（CLGX818X2103 試験、第Ⅰb相 3 剤併用投与）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition Reason	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 100 mg QD + Cetuximab N=3 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=10 n (%)	Encorafenib 300 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Phase 1b Triple Combo Total N=28 n (%)
Patients treated					
Treatment discontinued	3 (100)	8 (100)	10 (100)	7 (100)	28 (100)
Primary reason for end of treatment					
Adverse event	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	2 (7.1)
Lack of efficacy [a]	3 (100)	7 (87.5)	10 (100)	6 (85.7)	26 (92.9)
Post-treatment follow-up phase					
Not applicable [b]	2 (66.7)	7 (87.5)	9 (90.0)	6 (85.7)	24 (85.7)
Patients who completed post-treatment follow-up	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (10.0)	1 (14.3)	4 (14.3)
Primary reason for post-treatment follow-up phase completion					
Adverse event	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.6)
Death	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (10.0)	0	3 (10.7)
Patients continuing to be followed for survival follow-up	0	0	0	0	0

Abbreviations: mg = milligram(s); QD = once daily
[a] Lack of efficacy includes disease progression at any point during treatment.
[b] Patients who did not enter post-treatment follow-up phase, or discontinued treatment due to lack of efficacy.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 10］

(2) 第Ⅱ相

第Ⅱ相の 2 剤併用群及び 3 剤併用群の被験者の内訳を表 2.7.6.5-5 に示した。

a) 2 剤併用投与

第Ⅱ相試験の 2 剤併用群には 50 名を無作為化し、エンコラフェニブ（200 mg QD）をセツキシマブと併用投与した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点で 48 名（96.0%）が治験薬の投与を中止し、2 名（4.0%）が治験薬の投与を継続していた。投与中止理由は、投与期間中の疾患進行を含む有効性の欠如が 39 名（78.0%）、有害事象が 4 名（8.0%）、死亡が 3 名（6.0%）及び被験者／代諾者の判断が 2 名（4.0%）であった。3 名（6.0%）が生存追跡調査を継続していた。

b) 3 剤併用投与

第Ⅱ相の 3 剤併用群には 52 名を登録し、エンコラフェニブ（200 mg QD）をセツキシマブ及び alpelisib（300 mg QD）と併用投与した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点ですべての被験者が治験薬の投与を中止していた。投与中止理由は、投与期間中の疾患進行を含む有効性の欠如が 42 名（80.8%）、有害事象が 3 名（5.8%）、死亡が 3 名（5.8%）、被験者／代諾者の判断が 2 名（3.8%）、治験薬投与完了が 1 名（1.9%）及び治験担当医師の判断が 1 名（1.9%）であった。3 名（5.8%）が生存追跡調査を継続していた。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition Reason	Dual Combination: Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50 n (%)	Triple Combination: Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=52 n (%)
Patients randomized		
Untreated	0	0
Treated	50 (100)	52 (100)
Patients treated	50 (100)	52 (100)
Treatment discontinued	48 (96.0)	52 (100)
Treatment ongoing [a]	2 (4.0)	0
Primary reason for end of treatment		
Completed	0	1 (1.9)
Adverse event	4 (8.0)	3 (5.8)
Lack of efficacy [b]	39 (78.0)	42 (80.8)
Physician decision	0	1 (1.9)
Subject/guardian decision	2 (4.0)	2 (3.8)
Death	3 (6.0)	3 (5.8)
Post-treatment follow-up phase		
Not applicable [c]	40 (80.0)	44 (84.6)
Patients who completed post-treatment follow-up	10 (20.0)	8 (15.4)
Primary reason for post-treatment follow-up phase completion		
Adverse event	1 (2.0)	1 (1.9)
Lack of efficacy	2 (4.0)	0
Lost to follow-up	1 (2.0)	0
Physician decision	0	1 (1.9)
Subject/guardian decision	0	1 (1.9)
Death	6 (12.0)	5 (9.6)
Patients continuing to be followed for survival follow-up	3 (6.0)	3 (5.8)

Abbreviations: mg = milligram(s); QD = once daily

[a] Patients ongoing at the time of the cutoff.

[b] Lack of efficacy includes disease progression at any point during treatment.

[c] Patients who were still on-treatment, did not enter post-treatment follow-up phase or discontinued treatment due to lack of efficacy.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 11］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

（1） 第Ⅰb相

第Ⅰb相の 2 剤併用投与及び 3 剤併用投与の人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.5-6 及び表 2.7.6.5-7 に、ベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.6.5-8 及び表 2.7.6.5-9 に、前治療の要約を表 2.7.6.5-10 及び表 2.7.6.5-11 に示した。

a) 2剤併用投与

第Ⅰb相の2剤併用投与では、エンコラフェニブ400 mg＋セツキシマブの併用コホートの年齢（中央値：57.0歳）がその他の併用コホート（中央値の範囲：63.0～65.0歳）と比較してやや低かったが、人口統計学的特性は併用コホート間で概ね類似していた。性別の割合が併用コホート間で異なっており、全体では男性が11/26名（42.3%）、女性が15/26名（57.7%）であった。人種は白人が24/26名（92.3%）、黒人及びアジア人が各1/26名（3.8%）であった。ECOG performance statusは0が8/26名（30.8%）、1が16/26名（61.5%）、2が2/26名（7.7%）であった。

腫瘍の原発部位は、結腸が24/26名（92.3%）、直腸が2/26名（7.7%）であった。登録時の腫瘍の病期はIV期が20/26名（76.9%）、IVA期が2/26名（7.7%）、IVB期が3/26名（11.5%）、不明が1/26名（3.8%）であった。ベースライン時の転移臓器数が2以上であった被験者は18/26名（69.2%）であった。

すべての被験者に抗腫瘍薬による治療歴が1回以上あり、レジメン数の中央値（最小値～最大値）は2レジメン（1～5）であった。8/26名（30.8%）に放射線療法の治療歴があった。すべての被験者に手術による治療歴があり、24/26名（92.3%）に生検以外の手術歴があった。

b) 3剤併用投与

第Ⅰb相の3剤併用投与では、エンコラフェニブ300 mg＋alpelisib 200 mg＋セツキシマブの併用コホートの年齢（中央値55.0歳）がその他の併用コホート（中央値の範囲：60.5～64.0歳）と比較してやや低かったが、人口統計学的特性は併用コホート間で概ね類似していた。性別の割合は、全体では男性が10/28名（35.7%）、女性が18/28名（64.3%）であり、エンコラフェニブ200 mg＋alpelisib 100 mg＋セツキシマブの併用コホート［男性2/3名（66.7%）、女性1/3名（33.3%）］を除き、すべての併用コホートで全体と同様であった。人種は白人が23/28名（82.1%）、アジア人が5/28名（17.9%）であった。ECOG performance statusは0が18/28名（64.3%）、1が10/28名（35.7%）であった。

腫瘍の原発部位は、結腸が25/28名（89.3%）、直腸が3/28名（10.7%）であった。登録時の腫瘍の病期はIV期が22/28名（78.6%）、IVB期が6/28名（21.4%）であった。ベースライン時の転移臓器数が2以上であった被験者は19/28名（67.9%）であった。

すべての被験者に抗腫瘍薬による治療歴が1回以上あり、レジメン数の中央値（最小値～最大値）は2レジメン（1～6）であった。3/28名（10.7%）に放射線療法の治療歴があった。22/28名（78.6%）に手術による治療歴があり、19/28名（67.9%）に生検以外の手術歴があった。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic Variable	Encorafenib 100 mg QD + Cetuximab N=2 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Encorafenib 400 mg QD + Cetuximab N=9 n (%)	Encorafenib 450 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Phase 1b Dual Combo Total N=26 n (%)
Age (years)					
Mean (SD)	65.0 (1.41)	64.9 (9.32)	58.6 (7.95)	61.3 (8.19)	61.6 (8.20)
Median	65.0	63.0	57.0	63.5	63.0
Min – Max	64 - 66	53 - 80	46 - 70	43 - 69	43 - 80
Age category (years), n (%)					
< 65	1 (50.0)	4 (57.1)	7 (77.8)	5 (62.5)	17 (65.4)
≥ 65	1 (50.0)	3 (42.9)	2 (22.2)	3 (37.5)	9 (34.6)
Sex, n (%)					
Female	2 (100)	3 (42.9)	6 (66.7)	4 (50.0)	15 (57.7)
Male	0	4 (57.1)	3 (33.3)	4 (50.0)	11 (42.3)
Race, n (%)					
Caucasian	2 (100)	6 (85.7)	8 (88.9)	8 (100)	24 (92.3)
Black	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.8)
Asian	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
ECOG performance status, n (%)					
0	1 (50.0)	1 (14.3)	3 (33.3)	3 (37.5)	8 (30.8)
1	1 (50.0)	4 (57.1)	6 (66.7)	5 (62.5)	16 (61.5)
2	0	2 (28.6) [a]	0	0	2 (7.7) [a]

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

[a] The inclusion criterion pertaining to ECOG performance status originally permitted patients with ECOG performance status of 0-2 and was modified to only include patients with ECOG performance status 0-1 upon protocol version [redacted] (see Section 9.8.1). Both patients with ECOG performance status of 2 (Patient *c-006 and Patient *c-007) were enrolled prior to protocol version 4 (Listing 16.1.1-1; Listing 16.2.4-1).

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 12］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic Variable	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 100 mg QD + Cetuximab N=3 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=10 n (%)	Encorafenib 300 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Phase 1b Triple Combo Total N=28 n (%)
Age (years)					
Mean (SD)	61.0 (10.82)	59.4 (9.32)	57.0 (11.36)	55.6 (11.39)	57.8 (10.32)
Median	64.0	62.0	60.5	55.0	59.5
Min – Max	49 - 70	46 - 68	40 - 74	40 - 76	40 - 76
Age category (years), n (%)					
< 65	2 (66.7)	4 (50.0)	8 (80.0)	6 (85.7)	20 (71.4)
≥ 65	1 (33.3)	4 (50.0)	2 (20.0)	1 (14.3)	8 (28.6)
Sex, n (%)					
Female	1 (33.3)	5 (62.5)	7 (70.0)	5 (71.4)	18 (64.3)
Male	2 (66.7)	3 (37.5)	3 (30.0)	2 (28.6)	10 (35.7)
Race, n (%)					
Caucasian	3 (100)	7 (87.5)	8 (80.0)	5 (71.4)	23 (82.1)
Black	0	0	0	0	0
Asian	0	1 (12.5)	2 (20.0)	2 (28.6)	5 (17.9)
ECOG performance status, n (%)					
0	2 (66.7)	4 (50.0)	6 (60.0)	6 (85.7)	18 (64.3)
1	1 (33.3)	4 (50.0)	4 (40.0)	1 (14.3)	10 (35.7)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 13］

*承認情報提供時に置き換え

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Encorafenib 100 mg QD + Cetuximab N=2 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Encorafenib 400 mg QD + Cetuximab N=9 n (%)	Encorafenib 450 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Phase 1b Dual Combo Total N=26 n (%)
Primary site of cancer, n (%)					
Colon	2 (100)	6 (85.7)	8 (88.9)	8 (100)	24 (92.3)
Colonic lymph nodes	0	0	0	0	0
Rectum	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
Other	0	0	0	0	0
Stage grouping at study entry, n (%)					
IV	2 (100)	5 (71.4)	6 (66.7)	7 (87.5)	20 (76.9)
IVA	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (7.7)
IVB	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (11.5)
unknown	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.8)
Time since initial diagnosis of primary site (months)					
n	2	7	8	8	25
Mean (SD)	57.48 (61.447)	26.64 (16.243)	26.43 (17.549)	22.97 (16.866)	27.87 (21.869)
Median	57.48	23.13	19.25	22.59	23.13
Min - Max	14.0 - 100.9	10.2 - 55.9	11.8 - 57.8	4.6 - 41.9	4.6 - 100.9
Number of organs with metastases at Baseline, n (%)					
1	2 (100)	1 (14.3)	3 (33.3)	2 (25.0)	8 (30.8)
> 1	0	6 (85.7)	6 (66.7)	6 (75.0)	18 (69.2)
MSI Status, n (%)					
MSI unknown	0	0	0	0	0
MSI-H	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	4 (15.4)
MSS	0	5 (71.4)	4 (44.4)	5 (62.5)	14 (53.8)
Missing	1 (50.0)	1 (14.3)	4 (44.4)	2 (25.0)	8 (30.8)

Abbreviations: Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSS = microsatellite stable; QD = once daily; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 15］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 100 mg QD + Cetuximab N=3 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=10 n (%)	Encorafenib 300 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Phase 1b Triple Combo Total N=28 n (%)
Primary site of cancer, n (%)					
Colon	3 (100)	7 (87.5)	9 (90.0)	6 (85.7)	25 (89.3)
Colonic lymph nodes	0	0	0	0	0
Rectum	0	1 (12.5)	1 (10.0)	1 (14.3)	3 (10.7)
Other	0	0	0	0	0
Stage grouping at study entry, n (%)					
IV	2 (66.7)	4 (50.0)	10 (100)	6 (85.7)	22 (78.6)
IVA	0	0	0	0	0
IVB	1 (33.3)	4 (50.0)	0	1 (14.3)	6 (21.4)
Time since initial diagnosis of primary site (months)					
n	3	8	10	7	28
Mean (SD)	22.58 (18.215)	21.93 (17.468)	18.66 (17.648)	19.28 (12.586)	20.17 (15.663)
Median	12.81	13.39	11.19	20.30	13.50
Min - Max	11.3 - 43.6	5.7 - 57.5	3.7 - 51.3	5.3 - 42.8	3.7 - 57.5
Number of organs with metastases at Baseline, n (%)					
1	1 (33.3)	4 (50.0)	2 (20.0)	2 (28.6)	9 (32.1)
> 1	2 (66.7)	4 (50.0)	8 (80.0)	5 (71.4)	19 (67.9)
MSI Status, n (%)					
MSI unknown	0	0	2 (20.0)	0	2 (7.1)
MSI-H	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	2 (7.1)
MSS	2 (66.7)	4 (50.0)	6 (60.0)	4 (57.1)	16 (57.1)
Missing	1 (33.3)	3 (37.5)	2 (20.0)	2 (28.6)	8 (28.6)

Abbreviations: Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSS = microsatellite stable; QD = once daily; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 16］

表 2.7.6.5-10　前治療の要約（CLGX818X2103 試験、第Ⅰb 相 2 剤併用投与）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Encorafenib 100 mg QD + Cetuximab N=2 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Encorafenib 400 mg QD + Cetuximab N=9 n (%)	Encorafenib 450 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Phase 1b Dual Combo Total N=26 n (%)
Prior antineoplastic medication	2 (100)	7 (100)	9 (100)	8 (100)	26 (100)
Number of regimens					
Mean (SD)	2.5 (0.71)	2.3 (1.11)	3.1 (1.45)	1.8 (1.04)	2.4 (1.27)
Median	2.5	2.0	3.0	1.0	2.0
Min - Max	2 - 3	1 - 4	1 - 5	1 - 3	1 - 5
Number of regimens, n (%)					
1	0	2 (28.6)	1 (11.1)	5 (62.5)	8 (30.8)
2	1 (50.0)	2 (28.6)	3 (33.3)	0	6 (23.1)
> 2	1 (50.0)	3 (42.9)	5 (55.6)	3 (37.5)	12 (46.2)
Prior radiotherapy	1 (50.0)	3 (42.9)	3 (33.3)	1 (12.5)	8 (30.8)
Prior surgery	2 (100)	7 (100)	9 (100)	8 (100)	26 (100)

Abbreviations: Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 18］

表 2.7.6.5-11　前治療の要約（CLGX818X2103 試験、第Ⅰb 相 3 剤併用投与）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 100 mg QD + Cetuximab N=3 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=10 n (%)	Encorafenib 300 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Phase 1b Triple Combo Total N=28 n (%)
Prior antineoplastic medication	3 (100)	8 (100)	10 (100)	7 (100)	28 (100)
Number of regimens					
Mean (SD)	3.3 (2.31)	1.8 (1.04)	2.0 (1.25)	1.7 (0.49)	2.0 (1.22)
Median	2.0	1.5	2.0	2.0	2.0
Min - Max	2 - 6	1 - 4	1 - 5	1 - 2	1 - 6
Number of regimens, n (%)					
1	0	4 (50.0)	4 (40.0)	2 (28.6)	10 (35.7)
2	2 (66.7)	3 (37.5)	4 (40.0)	5 (71.4)	14 (50.0)
> 2	1 (33.3)	1 (12.5)	2 (20.0)	0	4 (14.3)
Prior radiotherapy	0	1 (12.5)	1 (10.0)	1 (14.3)	3 (10.7)
Prior surgery	2 (66.7)	6 (75.0)	8 (80.0)	6 (85.7)	22 (78.6)

Abbreviations: Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 19］

(2) 第Ⅱ相

第Ⅱ相の 2 剤併用群及び 3 剤併用群の人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.5-12 に、ベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.6.5-13 に、前治療の要約を表 2.7.6.5-14 に示した。

65 歳以上の被験者の割合が 3 剤併用群［14/52 名（26.9%）］より 2 剤併用群［18/50 名（36.0%）］でやや高かったことを除き、ベースライン時の統計学的特性は両群間で同様であった。

a) 2 剤併用投与

第Ⅱ相の 2 剤併用群では、年齢の中央値（最小値～最大値）は 60.0 歳（20～79）であり、男性が 14/50 名（28.0%）、女性が 36/50 名（72.0%）であった。人種で最も多かったのは白人で 36/50 名（72.0%）であり、次いでアジア人で 12/50 名（24.0%）であった。ECOG performance status は 0 が 21/50 名（42.0%）、1 が 28/50 名（56.0%）、2 が 1/50 名（2.0%）であった。

腫瘍の原発部位は、結腸が 46/50 名（92.0%）、直腸が 4/50 名（8.0%）であった。登録時の腫瘍の病期は IIIC 期が 2/50 名（4.0%）、IV 期が 29/50 名（58.0%）、IVA 期が 5/50 名（10.0%）、IVB 期が 14/50 名（28.0%）であった。ベースライン時の転移臓器数が 2 以上であった被験者は 37/50 名（74.0%）であった。

すべての被験者に抗腫瘍薬による治療歴が 1 回以上あり、レジメン数の中央値（最小値～最大値）は 2 レジメン（1～6）であった。5/50 名（10.0%）に放射線療法の治療歴があった。44/50 名（88.0%）に手術による治療歴があり、40/50 名（80.0%）に生検以外の手術歴があった。

b) 3 剤併用投与

第Ⅱ相の 3 剤併用群では、年齢の中央値（最小値～最大値）は 60.0 歳（29～76）であり、男性が 25/52 名（48.1%）、女性が 27/52 名（51.9%）であった。人種で最も多かったのは白人で 39/52 名（75.0%）であり、次いでアジア人で 11/52 名（21.2%）であった。ECOG performance status は 0 が 20/52 名（38.5%）、1 が 29/52 名（55.8%）、2 が 3/52 名（5.8%）であった。

腫瘍の原発部位は、結腸が 44/52 名（84.6%）、直腸が 8/52 名（15.4%）であった。登録時の腫瘍の病期は IIB 期が 1/52 名（1.9%）、IV 期が 35/52 名（67.3%）、IVA 期が 3/52 名（5.8%）、IVB 期が 13/52 名（25.0%）であった。ベースライン時の転移臓器数が 2 以上であった被験者は 39/52 名（75.0%）であった。

すべての被験者に抗腫瘍薬による治療歴が 1 回以上あり、レジメン数の中央値（最小値～最大値）は 2 レジメン（1～4）であった。9/52 名（17.3%）に放射線療法の治療歴があった。45/52 名（86.5%）に手術による治療歴があり、42/52 名（80.8%）に生検以外の手術歴があった。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic Variable	Dual Combination: Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50 n (%)	Triple Combination: Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=52 n (%)
Age (years)		
Mean (SD)	58.3 (13.02)	57.1 (11.84)
Median	60.0	60.0
Min - Max	20 - 79	29 - 76
Age category (years), n (%)		
< 65	32 (64.0)	38 (73.1)
≥ 65	18 (36.0)	14 (26.9)
Sex, n (%)		
Female	36 (72.0)	27 (51.9)
Male	14 (28.0)	25 (48.1)
Race, n (%)		
Caucasian	36 (72.0)	39 (75.0)
Black	0	0
Asian	12 (24.0)	11 (21.2)
Unknown	0	1 (1.9)
Other	1 (2.0)	1 (1.9)
Missing	1 (2.0)	0
ECOG performance status, n (%)		
0	21 (42.0)	20 (38.5)
1	28 (56.0)	29 (55.8)
2	1 (2.0)	3 (5.8)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; mg = milligram(s); Min = mininum; QD = once daily; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 14］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Dual Combination: Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50 n (%)	Triple Combination: Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=52 n (%)
Primary site of cancer, n (%)		
Colon	46 (92.0)	44 (84.6)
Colonic lymph nodes	0	0
Rectum	4 (8.0)	8 (15.4)
Other	0	0
Stage grouping at study entry, n (%)		
IIB	0	1 (1.9)
IIIC	2 (4.0)	0
IV	29 (58.0)	35 (67.3)
IVA	5 (10.0)	3 (5.8)
IVB	14 (28.0)	13 (25.0)
Time since initial diagnosis of primary site (months)		
n	50	52
Mean (SD)	28.99 (42.370)	20.98 (24.714)
Median	14.36	10.66
Min - Max	4.0 - 210.5	3.7 - 127.8
Number of organs with metastases at Baseline, n (%)		
0	1 (2.0) [a]	2 (3.8) [b]
1	12 (24.0)	11 (21.2)
> 1	37 (74.0)	39 (75.0)
MSI Status, n (%)		
MSI unknown	2 (4.0)	1 (1.9)
MSI-H	4 (8.0)	5 (9.6)
MSS	25 (50.0)	27 (51.9)
Missing	19 (38.0)	19 (36.5)

Abbreviations: Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; MSI = microsatellite instability; MSI-H = microsatellite instability-high; MSS = microsatellite stable; QD = once daily; SD = standard deviation

[a] One patient in the Dual Combination arm (Patient *c-008) had no sites of metastatic disease listed as part of disease history at Baseline (Listing 16.2.4-2) but had lymph nodes reported as target lesions at Baseline (Listing 16.2.6-1).

[b] Two patients in the Triple Combination arm (Patient *c-009 and Patient *c-010) had no sites of metastatic disease listed as part of disease history at Baseline (Listing 16.2.4-2); however, both patients had target and non-target lesions reported at Baseline (Patient *c-009 : abdominal and peritoneal disease; Patient *c-010 : lymph nodes and rectal disease) (Listing 16.2.6-1).

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 17］

*承認情報提供時に置き換え

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）
解析対象集団：Full Analysis Set

	Dual Combination: Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50 n (%)	Triple Combination: Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=52 n (%)
Prior antineoplastic medication	50 (100)	52 (100)
Number of regimens		
Mean (SD)	1.8 (1.11)	1.9 (0.93)
Median	2.0	2.0
Min - Max	1 - 6	1 - 4
Number of regimens, n (%)		
1	22 (44.0)	23 (44.2)
2	21 (42.0)	16 (30.8)
> 2	7 (14.0)	13 (25.0)
Prior radiotherapy	5 (10.0)	9 (17.3)
Prior surgery	44 (88.0)	45 (86.5)

Abbreviations: Max = maximum; mg = milligram(s); Min = minimum; QD = once daily; SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 20］

3)　治験薬の投与状況

(1)　第Ⅰb相

a)　2 剤併用投与

2 剤併用コホート全体での治験薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、14.64 週（0.6～112.1）であった。各併用コホートの治験薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、エンコラフェニブ 100 mg＋セツキシマブ、エンコラフェニブ 200 mg＋セツキシマブ、エンコラフェニブ 400 mg＋セツキシマブ及びエンコラフェニブ 450 mg＋セツキシマブの併用コホート（併用コホート、以下同順）でそれぞれ 55.93 週（51.0～60.9）、16.14 週（4.9～26.7）、11.86 週（0.6～112.1）及び 32.79 週（3.0～69.3）であった。

2 剤併用コホート全体での相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、エンコラフェニブが 98.63%（43.3～100.0）及びセツキシマブが 92.38%（59.0～105.7）であった。各併用コホートのエンコラフェニブの相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 97.34%（94.7～100.0）、100.00%（43.3～100.0）、100.00%（64.9～100.0）及び 87.29%（54.6～100.0）であった。各併用コホートでのセツキシマブの相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 93.75%（92.4～95.1）、97.70%（85.8～105.7）、90.15%（59.0～102.3）及び 92.16%（70.7～101.0）であった。

2 剤併用コホート全体で、エンコラフェニブ又はセツキシマブの減量を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 8/26 名（30.8%）及び 4/26 名（15.4%）であった。各併用コホートでエン

コラフェニブの減量を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 0/2 名、1/7 名（14.3%）、3/9 名（33.3%）及び 4/8 名（50.0%）であった。各併用コホートでセツキシマブの減量を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 0/2 名、1/7 名（14.3%）、1/9 名（11.1%）及び 2/8 名（25.0%）であった。

b） 3 剤併用投与

3 剤併用コホート全体での治験薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、19.00 週（0.7～73.0）であった。各併用コホートの治験薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、エンコラフェニブ 200 mg＋alpelisib 100 mg＋セツキシマブ、エンコラフェニブ 200 mg＋alpelisib 200 mg＋セツキシマブ、エンコラフェニブ 200 mg＋alpelisib 300 mg＋セツキシマブ及びエンコラフェニブ 300 mg＋alpelisib 200 mg＋セツキシマブの併用コホート（併用コホート、以下同順）で、それぞれ 24.14 週（14.9～40.0）、19.36 週（10.9～62.6）、15.57 週（5.1～73.0）及び 19.00 週（0.7～53.4）であった。

3 剤併用コホート全体での相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、エンコラフェニブが 95.97%（40.8～100.0）、alpelisib が 98.11%（48.3～113.2）及びセツキシマブが 89.57%（67.7～101.9）であった。各併用コホートのエンコラフェニブの相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 100.00%（93.9～100.0）、92.64%（78.7～100.0）、97.35%（61.3～100.0）及び 96.94%（40.8～100.0）であった。各併用コホートの alpelisib の相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 100.00%（100.0～113.2）、94.90%（53.8～100.0）、100.00%（64.0～100.0）及び 95.00%（48.3～100.0）であった。各併用コホートのセツキシマブの相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 96.14%（87.7～99.8）、87.44%（74.9～101.2）、91.96%（78.1～100.1）及び 86.69%（67.7～101.9）であった。

3 剤併用コホート全体で、エンコラフェニブ、alpelisib 又はセツキシマブの減量を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 4/28 名（14.3%）、5/28 名（17.9%）及び 2/28 名（7.1%）であった。各併用コホートでエンコラフェニブの減量を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 0/3 名、1/8 名（12.5%）、2/10 名（20.0%）及び 1/7 名（14.3%）であった。各併用コホートで alpelisib の減量を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 0/3 名、1/8 名（12.5%）、2/10（20.0%）及び 2/7 名（28.6%）であった。各併用コホートでセツキシマブの減量を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 0/3 名、0/8 名、1/10 名（10.0%）及び 1/7 名（14.3%）であった。

（2） 第Ⅱ相

a） 2 剤併用投与

2 剤併用群の治験薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、17.79 週（1.1～181.4）であった。

相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、エンコラフェニブが 97.28%（10.7～100.0）及びセツキシマブが 91.59%（53.4～100.7）であった。

エンコラフェニブ又はセツキシマブの減量を 1 回以上要した被験者は、いずれも 7/50 名（14.0%）であった。

b） 3 剤併用投与

3 剤併用群の治験薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、22.14 週（0.3～161.4）であった。

相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、エンコラフェニブが 97.85%（15.6～101.0）、alpelisib が 95.35%（18.0～105.0）及びセツキシマブが 92.26%（44.8～101.8）であった。

エンコラフェニブ、alpelisib 又はセツキシマブの減量を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 12/52 名（23.1%）、20/52 名（38.5%）及び 12/52 名（23.1%）であった。

2.7.6.5.3 有効性の結果

1） 主要評価項目

（1） 無増悪生存期間（PFS）（第Ⅱ相）

2 剤併用群及び 3 剤併用群における実施医療機関の医師判定による PFS の中央値を表 2.7.6.5-15 に、PFS の無増悪生存率を表 2.7.6.5-16 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-1 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は、2 剤併用群で 4.2 カ月（95%CI：3.0、5.1）及び 3 剤併用群で 4.9 カ月（95%CI：4.0、7.1）であり、2 剤併用群と比較して 3 剤併用群で有意な PFS の延長は認められなかった。2 剤併用群に対する 3 剤併用群の PFS のハザード比は 0.790（95%CI：0.517、1.205）であった（log-rank 検定、$p = 0.1375$）。

6 カ月時点の無増悪生存率は、2 剤併用群及び 3 剤併用群でそれぞれ 28.5%（95%CI：15.9、42.4）及び 38.9%（95%CI：25.3、52.2）であり、12 カ月時点ではそれぞれ 12.9%（95%CI：4.8、25.2）及び 25.6%（95%CI：14.2、38.6）であった。

中央判定による PFS の解析結果は、実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果と一貫していた。PFS（中央判定）の中央値は、2 剤併用群で 4.2 カ月（95%CI：2.9、5.4）及び 3 剤併用群で 4.2 カ月（95%CI：3.0、5.7）であった［ハザード比：0.970（95%CI：0.616、1.528）log-rank 検定、p = 0.4464］。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

			Log-rank Test	Cox Model	
	Event/N (%)	Median Time (95% CI) (months)[a]	p-value[b]	Hazard Ratio[c]	95% CI[d]
All patients[a]					
Dual combination	42/50 (84.0)	4.2 (3.0 5.1)			
Triple combination	47/52 (90.4)	4.9 (4.0, 7.1)	0.1375	0.790	(0.517, 1.205)

Abbreviation: CI = confidence interval

[a] Median (time to event) and its 95% CI were generated by Kaplan-Meier estimation.

[b] P-value is one-sided and the alternative hypothesis is that progression-free survival was prolonged in the triple combination.

[c] Hazard ratio of triple combination versus dual combination, where the dual combination is encorafenib 200 mg + cetuximab and the triple combination is encorafenib 200 mg + alpelisib 300 mg + cetuximab; the hazard ratio was unstratified and an estimate less than 1 favors the triple combination.

[d] Confidence interval was calculated based on the Wald test.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 27］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Dual Combination: Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50 n (%)	Triple Combination: Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=52 n (%)
Number of PFS events, n (%)	42 (84.0)	47 (90.4)
Progression	40 (80.0)	41 (78.8)
Death	2 (4.0)	6 (11.5)
Percentiles (95% CI)[a]		
25th	2.8 (1.8, 3.4)	3.0 (1.5, 4.1)
50th	4.2 (3.0, 5.1)	4.9 (4.0, 7.1)
75th	7.1 (4.6, 12.5)	12.5 (7.0, 13.9)
Kaplan-Meier estimates (%) PFS rate [95% CI] at[b]:		
2 months	87.5 (74.3, 94.2)	82.6 (69.2, 90.5)
4 months	53.1 (37.9, 66.1)	64.1 (49.1, 75.7)
6 months	28.5 (15.9, 42.4)	38.9 (25.3, 52.2)
8 months	18.1 (8.2, 31.2)	32.4 (19.8, 45.7)
10 months	12.9 (4.8, 25.2)	27.9 (16.1, 41.1)
12 months	12.9 (4.8, 25.2)	25.6 (14.2, 38.6)
14 months	7.8 (2.0, 18.7)	11.6 (4.3, 22.9)
16 months	7.8 (2.0, 18.7)	9.3 (3.0, 20.0)
18 months	7.8 (2.0, 18.7)	7.0 (1.8, 17.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; mg = milligram(s); PFS = progression-free survival; QD = once daily

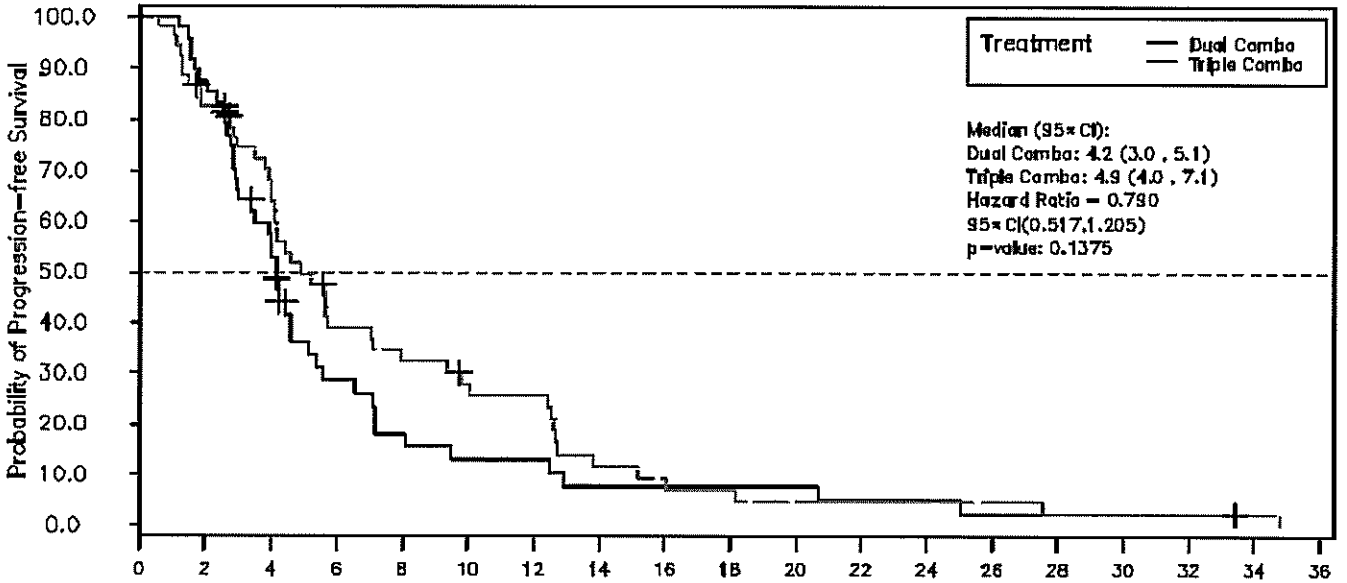
[a] Confidence interval computed using Brookmeyer and Crowley.

[b] Greenwood formula was used for confidence intervals of Kaplan-Meier estimates.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 28］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set



Patients at risk																			
Dual Combo	50	42	24	11	7	5	5	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0
Triple Combo	52	42	31	18	15	12	11	5	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0

Abbreviation: CI = confidence interval
Note: Progression-free survival times are in months.
+ indicates censoring.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Figure 2］

2） 副次評価項目

（1） 第Ⅱ相試験

a） 総合効果（Overall response）

実施医療機関の医師判定による BOR の要約を表 2.7.6.5-17 に示した。

確定した ORR（実施医療機関の医師判定）は、2 剤併用群及び 3 剤併用群でそれぞれ 24.0%（95%CI：13.1、38.2）及び 28.8%（95%CI：17.1、43.1）であり、確定した DCR は、それぞれ 82.0%（95%CI：68.6、91.4）及び 86.5%（95%CI：74.2、94.4）であった。

確定及び未確定の奏効を合わせた場合、ORR は 2 剤併用群及び 3 剤併用群でそれぞれ 34.0%（95%CI：21.2、48.8）及び 34.6%（95%CI：22.0、49.1）であり、DCR は、それぞれ 82.0%（95%CI：68.6、91.4）及び 86.5%（95%CI：74.2、94.4）であった。

中央判定による ORR 及び DCR は、実施医療機関の医師判定による ORR 及び DCR と同様であった。確定した ORR（中央判定）は、2 剤併用群及び 3 剤併用群でそれぞれ 22.0%（95%CI：11.5、36.0）及び 26.9%（95%CI：15.6、41.0）であり、確定した DCR は、それぞれ 78.0%（95%CI：64.0、88.5）及び 84.6%（95%CI：71.9、93.1）であった。

確定及び未確定の奏効を合わせた場合、ORR は 2 剤併用群及び 3 剤併用群でそれぞれ 30.0%（95%CI：17.9、44.6）及び 38.5%（95%CI：25.3、53.0）であり、DCR は、それぞれ 78.0%（95%CI：64.0、88.5）及び 84.6%（95%CI：71.9、93.1）であった。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Dual Combination: Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50 n (%)	Triple Combination: Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=52 n (%)
Best Overall Response (Confirmed), n (%)[ab]		
Complete Response (CR)	0	1 (1.9)
Partial Response (PR)	12 (24.0)	14 (26.9)
Stable Disease	29 (58.0)	30 (57.7)
Progressive Disease (PD)	5 (10.0)	5 (9.6)
Unknown (UNK)	4 (8.0)	2 (3.8)
Overall Response Rate (Confirmed) (ORR: CR+PR), n (%)	12 (24.0)	15 (28.8)
95% CI[c]	(13.1, 38.2)	(17.1, 43.1)
Disease Control Rate (Confirmed) (DCR: CR+PR+stable disease), n (%)	41 (82.0)	45 (86.5)
95% CI[c]	(68.6, 91.4)	(74.2, 94.4)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; mg = milligram(s); ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; QD = once daily; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UNK = unknown

[a] Best overall response was based on local assessment of disease status using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.

[b] Complete response and partial response were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response were first met.

[c] The 95% confidence interval was obtained using the exact Clopper-Pearson method.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 31］

b）　全生存期間（OS）

Kaplan-Meier 法による OS を表 2.7.6.5-18 に示した。

2 剤併用群及び 3 剤併用群の OS の中央値は、それぞれ 9.3 カ月（95%CI：5.8、15.6）及び 8.5 カ月（95%CI：6.1、15.2）であった。6 カ月時点の生存率は、2 剤併用群及び 3 剤併用群でそれぞれ 65.3%及び 68.4%であり、12 カ月時点の生存率はそれぞれ 40.1%及び 43.8%であった。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Dual Combination: Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50 n (%)	Triple Combination: Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=52 n (%)
Number of deaths, n (%)	36 (72.0)	39 (75.0)
Percentiles of events (95% CI)[a,b]		
25th	4.9 (3.7, 6.8)	4.3 (2.2, 6.9)
50th	9.3 (5.8, 15.6)	8.5 (6.1, 15.2)
75th	21.7 (12.4, NE)	20.8 (13.1, 39.6)
Kaplan-Meier estimates (%) OS rate [95% CI] at [a]:		
4 months	87.6 (74.5, 94.3)	78.8 (65.1, 87.7)
6 months	65.3 (49.7, 77.2)	68.4 (53.7, 79.4)
8 months	56.3 (40.8, 69.3)	57.4 (42.3, 69.9)
10 months	45.1 (30.3, 58.8)	46.3 (31.7, 59.6)
12 months	40.1 (25.7, 54.0)	43.8 (29.4, 57.4)
14 months	37.4 (23.3, 51.5)	38.8 (24.8, 52.6)
16 months	34.5 (20.7, 48.7)	33.6 (20.2, 47.6)
18 months	31.6 (18.2, 45.9)	31.0 (18.0, 45.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; mg = milligram(s); NE = not estimable; OS = overall survival; QD = once daily
[a] Greenwood formula was used for confidence intervals of Kaplan-Meier estimates.
[b] Confidence interval computed using Brookmeyer and Crowley.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 33］

c） 奏効期間（DOR）

2 剤併用群及び 3 剤併用群における実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、それぞれ 4.6 カ月（95%CI：2.8、6.7）及び 6.5 カ月（95%CI：2.8、9.9）であり、DOR が 6 カ月以上であった奏効例は、それぞれ 12 名中 4 名及び 15 名中 7 名であった。

2 剤併用群及び 3 剤併用群における中央判定による DOR の中央値は、それぞれ 5.6 カ月（95%CI：2.0、推定不能）及び 5.3 カ月（95%CI：2.7、10.8）であり、DOR が 6 カ月以上であった奏効例は、それぞれ 11 名中 3 名及び 14 名中 6 名であった。

d） 奏効までの期間（TTR）

2 剤併用群及び 3 剤併用群における実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、それぞれ 1.7 カ月（95%CI：1.2、7.7）及び 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.7）であった。

2 剤併用群及び 3 剤併用群における中央判定による TTR の中央値は、それぞれ 2.6 カ月（95%CI：1.6、3.0）及び 1.5 カ月（95%CI：1.5、2.4）であった。

(2) 第Ⅰb相

a) 総合効果（Overall response）

2剤併用投与及び3剤併用投与における実施医療機関の医師判定によるBORの要約をそれぞれ表2.7.6.5-19及び表2.7.6.5-20に示した。

各2剤併用コホートにおける確定したORR（実施医療機関の医師判定）は、11.1%（95% CI：0.3、48.2）～50.0%（95%CI：1.3、98.7）であり、全体では19.2%（5/26名）であった。各2剤併用コホートにおける確定したDCRは、57.1%（95%CI：18.4、90.1）～100.0%（95%CI：15.8、100.0）であった。2剤併用コホート間でORRに明らかな傾向は認められなかった。

各3剤併用コホートにおける確定したORR（実施医療機関の医師判定）は、0.0%（95% CI：0.0、41.0）～33.3%（95%CI：0.8、90.6）であり、全体では17.9%（5/28名）であった。各3剤併用コホートにおける確定したDCRは、85.7%（95%CI：42.1、99.6）～100.0%（3つの併用コホート、それぞれ95%CI：29.2、100.0；63.1、100.0；69.2、100.0）であった。3剤併用コホート間でORRに明らかな傾向は認められなかった。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Encorafenib 100 mg QD + Cetuximab N=2 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)	Encorafenib 400 mg QD + Cetuximab N=9 n (%)	Encorafenib 450 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)
Best Overall Response (Confirmed), n (%)[ab]				
Complete Response (CR)	0	0	0	1 (12.5)
Partial Response (PR)	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (12.5)
Stable Disease	1 (50.0)	3 (42.9)	6 (66.7)	5 (62.5)
Progressive Disease (PD)	0	2 (28.6)	1 (11.1)	1 (12.5)
Unknown (UNK)	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0
Overall Response Rate (Confirmed) (ORR: CR+PR), n (%)	1 (50.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	2 (25.0)
95% CI[c]	(1.3, 98.7)	(0.4, 57.9)	(0.3, 48.2)	(3.2, 65.1)
Disease Control Rate (Confirmed) (DCR: CR+PR+stable disease), n (%)	2 (100)	4 (57.1)	7 (77.8)	7 (87.5)
95% CI[c]	(15.8, 100.0)	(18.4, 90.1)	(40.0, 97.2)	(47.3, 99.7)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; mg = milligram(s); ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; QD = once daily; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UNK = unknown

[a] Best overall response was based on local assessment of disease status using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.

[b] Complete response and partial response were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response were first met.

[c] The 95% confidence interval was obtained using the exact Clopper-Pearson method.

出典［総括報告書5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103試験）Table 35］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 100 mg QD + Cetuximab N=3 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=8 n (%)	Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=10 n (%)	Encorafenib 300 mg QD + Alpelisib 200 mg QD + Cetuximab N=7 n (%)
Best Overall Response (Confirmed), n (%)[ab]				
Complete Response (CR)	0	0	0	0
Partial Response (PR)	1 (33.3)	2 (25.0)	2 (20.0)	0
Stable Disease	2 (66.7)	6 (75.0)	8 (80.0)	6 (85.7)
Progressive Disease (PD)	0	0	0	0
Unknown (UNK)	0	0	0	1 (14.3)
Overall Response Rate (Confirmed) (ORR: CR+PR), n (%)	1 (33.3)	2 (25.0)	2 (20.0)	0
95% CI[c]	(0.8, 90.6)	(3.2, 65.1)	(2.5, 55.6)	(0.0, 41.0)
Disease Control Rate (Confirmed) (DCR: CR+PR+stable disease), n (%)	3 (100)	8 (100)	10 (100)	6 (85.7)
95% CI[c]	(29.2, 100.0)	(63.1, 100.0)	(69.2, 100.0)	(42.1, 99.6)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; mg = milligram(s); ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; QD = once daily; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UNK = unknown

[a] Best overall response was based on local assessment of disease status using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.

[b] Complete response and partial response were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response were first met.

[c] The 95% confidence interval was obtained using the exact Clopper-Pearson method.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 36］

b） 無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）

各 2 剤併用コホートにおける実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は 2.8 カ月（95%CI：1.3、4.3）～12.0 カ月（2 つの併用コホート、それぞれ 95%CI：10.6、13.4；1.8、12.3）であった。OS の中央値は 5.4 カ月（95%CI：1.2、7.8）～16.6 カ月（95%CI：3.9、23.5）（1 つの併用コホートではデータカットオフ日時点で半数以上の被験者が生存していたため推定不能）であった。

各 3 剤併用コホートにおける実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は 4.1 カ月（95%CI：1.7、5.8）～5.4 カ月（95%CI：4.4、9.1）であった。OS の中央値は 6.6 カ月（95%CI：5.0、推定不能）～9.8 カ月（95%CI：3.7、25.2）（1 つの併用コホートではデータカットオフ日時点で半数以上の被験者が生存していたため推定不能）であった。

c) 奏効期間（DOR）及び奏効までの期間（TTR）

2 剤併用投与における実施医療機関の医師判定による奏効は、3 つの併用コホートで各 1 名及びエンコラフェニブの最高用量コホート（エンコラフェニブ 450 mg QD＋セツキシマブ）で 2 名に認められ、これらの奏効例の DOR はそれぞれ 2.3 カ月、10.6 カ月、21.7 カ月、5.4 カ月及び 10.9 カ月であった。TTR の中央値は 1.4 カ月（95%CI：推定不能）～4.0 カ月（95% CI：1.4、6.7）であった。

3 剤併用投与における実施医療機関の医師判定による奏効は、エンコラフェニブの最高用量コホート（エンコラフェニブ 300 mg QD＋alpelisib 200 mg QD＋セツキシマブ）を除く 3 つの併用コホートで各 1 又は 2 名に認められ、これらの奏効例の DOR はそれぞれ 3.9 カ月、4.4 カ月、2.8 カ月、2.8 カ月及び 3.8 カ月であった。TTR の中央値は 1.5 カ月（95%CI：推定不能）～3.5 カ月（95%CI：1.4、5.6）であった。

2.7.6.5.4 薬物動態の結果

1) 2 剤併用投与でのエンコラフェニブの薬物動態

(1) 第Ⅰb 相

第Ⅰb 相の 2 剤併用投与における第 1 サイクル及び第 2 サイクルの Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.5-21 及び表 2.7.6.5-22 に示した。

2 剤併用投与において、エンコラフェニブ 100～450 mg QD（セツキシマブ併用）を経口投与したとき、第 2 サイクル Day 1 の AUCtau,ss を除き、第 1 サイクル及び第 2 サイクルの Day 1 のエンコラフェニブの曝露量（Cmax 及び AUCtau）は、概ね用量比例的に増加した。第 2 サイクル Day 1 の AUCtau,ss は用量比を下回る増加を示し、これは、エンコラフェニブの CYP 誘導作用との関連性が考えられたものの、各用量コホート、サイクル及び測定日の被験者数が限られていることから、確定的な結論は得られなかった。エンコラフェニブ 200 mg QD、400 mg QD 及び 450 mg QD の各用量において、第 1 サイクルの Day 1 と第 2 サイクルの Day 1 の間で比較した結果、エンコラフェニブの曝露量に経時的な減少が認められた。エンコラフェニブ 100 mg QD では、エンコラフェニブの曝露量が経時的にわずかに増加したが、当該コホートの被験者数（2 名）は限られており、適切に評価できなかった可能性が考えられた。両サイクル及び測定日の T1/2 の平均値は 2.42～4.28 時間であった。

(2) 第Ⅱ相

第Ⅱ相の 2 剤併用投与における第 2 サイクルの Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-23 に示した。

第Ⅱ相の 2 剤併用投与時のエンコラフェニブの薬物動態パラメータは、第Ⅰb 相のエンコラフェニブ 200 mg QD（セツキシマブ併用）投与時の薬物動態パラメータと類似していた。エンコラフェニブの曝露量は経時的に減少し、第 1 サイクル及び第 2 サイクルの Day 1 の T1/2 の平均値はそれぞれ 3.42 時間及び 2.96 時間であった。

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）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

	PK Parameter, Arithmetic Mean (SD)					
Encorafenib Dose Level	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	AUC_{tau}/D (h*ng/mL/mg)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100 mg QD (N=2)	6000 (1320)	6100 (1310)	6000 (1320)	60.0 (13.2)	1160 (482)	4.28 (0.251)
200 mg QD (N=6)	22300 (15300)	22900 (15600)	22500 (15300)	112 (76.3)	3930 (2450)	3.83 (0.918)
400 mg QD (N=9)	39000 (12400)	38100 (12700)[8]	38800 (12200)	97.1 (30.6)	5660 (2440)	3.60 (0.305)[8]
450 mg QD (N=7)	43500 (22700)	45000 (27000)[5]	44600 (26900)[5]	99.2 (59.8)[5]	7850 (6130)	3.24 (0.899)[5]

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration–time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration–time curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time 0 to tau; AUC_{tau}/D = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to tau; C_{max} = maximum observed plasma concentration; h = hour(s); mg = milligram(s); mL = milliliter(s); ng = nanogram(s); PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life
Where n < N, superscript number represents n.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 37］

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）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

	PK Parameter, Arithmetic Mean (SD)						
Encorafenib Dose Level	$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}/D$ (h*ng/mL/mg)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2,ss}$ (h)	R_{Cmax}	R_{acc}
100 mg QD (N=2)	7660 (2610)	7660 (2610)	76.6 (26.1)	1510 (768)	3.42 (0.481)	1.27 (0.133)	1.36 (0.734)
200 mg QD (N=5)	6870 (2820)	7270 (3070)[4]	36.4 (15.3)[4]	1620 (752)	3.10 (1.01)[4]	0.707 (0.558)	0.317 (0.122)[4]
400 mg QD (N=6)	14700 (7800)	12700 (903)[5]	31.7 (2.26)[4]	3660 (719)	2.42 (0.950)[4]	0.753 (0.399)	0.315 (0.130)[4]
450 mg QD (N=7)	16100 (4800)	16500 (5290)[6]	36.6 (11.8)[6]	4800 (2520)	3.06 (0.586)[6]	0.830 (0.555)	0.621 (0.238)[3]

Abbreviations: $AUC_{last,ss}$ = area under the concentration–time curve from time 0 to the last measurable concentration at steady state; $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $AUC_{tau,ss}/D$ = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; h = hour(s); mg = milligram(s); mL = milliliter(s); ng = nanogram(s); PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; R_{acc} = accumulation ratio of $AUC_{tau,ss}/AUC_{tau}$; R_{Cmax} = accumulation ratio of $C_{max,ss}/C_{max}$; SD = standard deviation; $t_{1/2,ss}$ = apparent terminal half-life at steady state
Where n < N, superscript number represents n.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 38］

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）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

	PK Parameter, Arithmetic Mean (SD)						
Encorafenib Dose Level	$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}/D$ (h*ng/mL/mg)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2,ss}$ (h)	R_{Cmax}	R_{acc}
200 mg QD (N=11)	7610 (2610)	7810 (2700)[10]	39.0 (13.5)[10]	2380 (1120)	2.96 (0.774)[10]	0.792 (0.362)	0.515 (0.218)[10]

Abbreviations: $AUC_{last,ss}$ = area under the concentration–time curve from time 0 to the last measurable concentration at steady state; $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $AUC_{tau,ss}/D$ = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; h = hour(s); mg = milligram(s); mL = milliliter(s); ng = nanogram(s); PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; R_{acc} = accumulation ratio of $AUC_{tau,ss}/AUC_{tau}$; R_{Cmax} = accumulation ratio of $C_{max,ss}/C_{max}$; SD = standard deviation; $t_{1/2,ss}$ = apparent terminal half-life at steady state
Where n < N, superscript number represents n.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 39］

2)　3 剤併用投与でのエンコラフェニブ及び alpelisib の薬物動態

(1)　第Ⅰb 相

第Ⅰb 相の 3 剤併用投与における第 1 サイクルの Day 1 及び Day 8 並びに第 2 サイクルの Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.5-24、表 2.7.6.5-25 及び表 2.7.6.5-26 に示した。

3 剤併用投与したとき（エンコラフェニブ 200 mg QD＋alpelisib 100～300 mg QD＋セツキシマブ併用、又はエンコラフェニブ 300 mg QD＋alpelisib 200 mg QD＋セツキシマブ併用）、第 1 サイクルの Day 1 及び Day 8 のエンコラフェニブの曝露量（Cmax 及び AUCtau）は、概ね用量比例的に増加した。第 2 サイクルの Day 1 では、エンコラフェニブ 300 mg 投与時の曝露量が 200 mg 投与時から減少したものの、各用量コホート、サイクル及び測定日の被験者数が、特に第 2 サイクルの Day 1 では限られており、確定的な結論は得られなかった。第 1 サイクルの Day 1 と第 2 サイクルの Day 1 の間で比較した結果、エンコラフェニブの曝露量に経時的な減少が認められた。全サイクル及び測定日の T1/2 の平均値は 2.72～4.63 時間であった。

3 剤併用投与したとき、第 2 サイクルの Day 1 の AUCtau を除き、alpelisib の曝露量（Cmax 及び AUCtau）は、概ね用量比例的に増加した。なお、第 2 サイクルの Day 1 の AUCtau は用量比を上回る増加を示した。各用量コホート、サイクル及び測定日の被験者数が限られていることから確定的な結論は得られなかった。第 1 サイクルの Day 1 と第 2 サイクルの Day 1 の間で比較した結果、血漿中 alpelisib の曝露量の明らかな蓄積は認められなかった。全サイクル及び測定日の T1/2 の平均値は 4.62～6.39 時間であった。

(2) 第Ⅱ相

第Ⅱ相の 3 剤併用投与における第 2 サイクルの Day 1 のエンコラフェニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-27 に示した。

第Ⅱ相の 3 剤併用投与におけるエンコラフェニブ及び alpelisib の薬物動態パラメータは、第Ⅰb 相でセツキシマブと併用投与したときの薬物動態パラメータと類似していた。2 剤併用投与での結果と同様に、第 1 サイクルの Day 1 と第 2 サイクルの Day 1 の間で比較した結果、エンコラフェニブの曝露量に経時的な減少が認められた。第 1 サイクル及び第 2 サイクルの Day 1 のエンコラフェニブの T1/2 の平均値はそれぞれ 4.98 時間及び 3.09 時間であった。第 1 サイクルの Day 1 と第 2 サイクルの Day 1 の間で比較した結果、血漿中 alpelisib の曝露量の明らかな蓄積は認められなかった。第 1 サイクル及び第 2 サイクルの Day 1 の alpelisib の T1/2 の平均値はそれぞれ 6.05 時間及び 5.62 時間であった。

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）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

		PK Parameter, Arithmetic Mean (SD)					
Encorafenib Dose Level	Alpelisib Dose Level	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	AUC_{tau}/D (h*ng/mL/mg)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
200 mg QD	100 mg QD (N=3)	27700 (9180)	28600 (9700)	27800 (9190)	139 (45.9)	4430 (1260)	4.63 (0.953)
	200 mg QD (N=8)	14800 (5680)	16300 (6310)	16000 (6240)	79.8 (31.2)	3060 (935)	3.76 (1.13)
	300 mg QD (N=9)	15700 (4770)	15100 (4230)[6]	15200 (3810)[7]	75.8 (19.0)[7]	2860 (939)	3.23 (0.701)[6]
300 mg QD	200 mg QD (N=5)	24700 (15800)	27900 (16300)[4]	27800 (16100)[4]	92.5 (53.8)[4]	3510 (1080)	2.72 (0.571)[4]

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration–time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the concentration–time curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve from time 0 to tau; AUC_{tau}/D = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to tau; C_{max} = maximum observed plasma concentration; h = hour(s); mg = milligram(s); mL = milliliter(s); ng = nanogram(s); PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = apparent terminal half-life

Where n < N, superscript number represents n.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 40］

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 I b 相 3 剤併用投与）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

		PK Parameter, Arithmetic Mean (SD)				
Encorafenib Dose Level	Alpelisib Dose Level	$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}/D$ (h*ng/mL/mg)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2,ss}$ (h)
200 mg QD	100 mg QD (N=3)	12100 (2200)	12100 (2200)	60.3 (11.0)	2940 (1550)	3.22 (0.220)
	200 mg QD (N=8)	10500 (5080)	11100 (5070)	55.3 (25.3)	2610 (1520)	2.77 (0.795)
	300 mg QD (N=10)	14300 (5560)	14300 (5560)	71.4 (27.8)	3030 (1060)	3.47 (0.812)
300 mg QD	200 mg QD (N=5)	21500 (15200)	21800 (17600)[4]	72.7 (58.5)[4]	3750 (2350)	3.12 (0.741)[4]

Abbreviations: $AUC_{last,ss}$ = area under the concentration–time curve from time 0 to the last measurable concentration at steady state; $AUC_{tau,ss}$= area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $AUC_{tau,ss}/D$ = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; h = hour(s); mg = milligram(s); mL = milliliter(s); ng = nanogram(s); PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; SD = standard deviation; $t_{1/2,ss}$ = apparent terminal half-life at steady state
Where n < N, superscript number represents n.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 41］

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 I b 相 3 剤併用投与）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

		PK Parameter, Arithmetic Mean (SD)						
Encorafenib Dose Level	Alpelisib Dose Level	$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}/D$ (h*ng/mL/mg)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2,ss}$ (h)	R_{Cmax}	R_{acc}
200 mg QD	100 mg QD (N=3)	6130 (1500)	6310 (1190)	31.5 (5.95)	1550 (534)	3.08 (1.21)	0.391 (0.239)	0.255 (0.129)
	200 mg QD (N=7)	9740 (4960)	11100 (3820)[6]	55.4 (19.1)[6]	2430 (2140)	3.08 (0.192)[6]	0.774 (0.543)	0.712 (0.163)[6]
	300 mg QD (N=8)	9100 (1950)	9240 (2160)[7]	46.2 (10.8)[7]	1890 (948)	3.05 (0.775)[7]	0.826 (0.489)	0.676 (0.120)[6]
300 mg QD	200 mg QD (N=3)	9150 (2770)	8600 (3680)[2]	28.7 (12.3)[2]	1600 (876)	3.34 (0.189)[2]	0.496 (0.180)	0.309 (NA)[1]

Abbreviations: $AUC_{last,ss}$ = area under the concentration–time curve from time 0 to the last measurable concentration at steady state; $AUC_{tau,ss}$= area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $AUC_{tau,ss}/D$ = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; h = hour(s); mg = milligram(s); mL = milliliter(s); NA = not applicable; ng = nanogram(s); PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; R_{acc} = accumulation ratio of $AUC_{tau,ss}/AUC_{inf}$; R_{Cmax} = accumulation ratio of $C_{max,ss}/C_{max}$; SD = standard deviation; $t_{1/2,ss}$ = apparent terminal half-life at steady state
Where n < N, superscript number represents n.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 42］

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）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

		PK Parameter, Arithmetic Mean (SD)						
Encorafenib Dose Level	Alpelisib Dose Level	$AUC_{last,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	$AUC_{tau,ss}/D$ (h*ng/mL/mg)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2,ss}$ (h)	R_{Cmax}	R_{acc}
200 mg QD	300 mg QD (N=16)	9830 (4550)[14]	10400 (4610)[12]	52.2 (23.1)[12]	2210 (971)[14]	3.09 (0.691)[11]	0.906 (0.654)[14]	0.602 (0.233)[11]

Abbreviations: $AUC_{last,ss}$ = area under the concentration–time curve from time 0 to the last measurable concentration at steady state; $AUC_{tau,ss}$= area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $AUC_{tau,ss}/D$ = dose-normalized area under the concentration-time curve from time 0 to tau at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; h = hour(s); mg = milligram(s); mL = milliliter(s); ng = nanogram(s); PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; R_{acc} = accumulation ratio of $AUC_{tau,ss}/AUC_{inf}$; R_{Cmax} = accumulation ratio of $C_{max,ss}/C_{max}$; SD = standard deviation; $t_{1/2,ss}$ = apparent terminal half-life at steady state
Where n < N, superscript number represents n.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 47］

2.7.6.5.5　バイオマーカーの結果

ベースライン時に腫瘍組織を用いて RAF/MEK/ERK 及び EGFR/PI3K/AKT シグナル伝達経路に関連する遺伝子変異を解析した。RAF/MEK/ERK 経路において、NGS を用いた中央検査により、BRAF の小規模（短範囲）バリアントが検出された。本試験に登録された 156 名のうち 98 名で BRAF V600 変異についての中央検査の結果が得られ、98 名中 95 名（96.9%）で BRAF V600 変異が検出された。EGFR/PI3K/AKT 経路に関連する遺伝子変異として、phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha（PIK3CA）の小規模（短範囲）バリアント並びに phosphatase and tensin homolog（PTEN）のコピー数バリアント及び小規模（短範囲）バリアントが最も多く検出された。検査した遺伝子のうち、6 名以上の被験者で検出されたコピー数バリアントを有する遺伝子は 9 個であり、小規模（短範囲）バリアントを有する遺伝子は 121 個であった。ベースライン時及び第 1 サイクルの Day 15 に IHC により pAKT 及び pERK の発現並びに RT-PCR 法により DUSP6 メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の発現を検査した。しかし、ベースライン時及び第 1 サイクルの Day 15 の両時点の検体を有する被験者数が限られており、バイオマーカー発現量における治験薬投与に関連したベースライン時からの変化を評価するには検体数が不十分であった。

2.7.6.5.6　安全性の結果

1)　有害事象

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver. 19.0 を用いて読み替えた。また、有害事象の Grade 分類及び臨床検査値の変動は、米国国立がん研究所（NCI）-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した。Grade 5 は使用しなかった。CTCAE で Grade が定義されていない有害事象については、CTCAE の Grade 1：軽症、Grade 2：中等症、Grade 3：重症及び Grade 4：「生命

を脅かす」の基準で評価することとした。CTCAE で Grade が定義されていない臨床検査値については、臨床検査機関の基準値範囲に基づき低値／正常値／高値を使用した。

（1） 有害事象の要約

a） 第Ⅰb相

2 剤併用コホート全体において、有害事象はすべての被験者（26/26 名）に発現し、Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者は 73.1%（19/26 名）であった。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被験者は 80.8%（21/26 名）であった。治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象は 73.1%（19/26 名）の被験者に認められ、重篤な有害事象の発現頻度は 2 剤併用コホート間でほぼ同程度であった。Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象を発現した被験者は 69.2%（18/26 名）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は 15.4%（4/26 名）であり、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 73.1%（19/26 名）であった。追加治療を要した有害事象はすべての被験者（26/26 名）に発現した。第 1 サイクル（すなわち、最初の 28 日間）中、用量設定対象集団 24 名中 3 名（12.5%）に DLT が発現した。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 19.2%（5/26 名）であり、死亡理由は疾患進行 15.4%（4/26 名）及び心停止 3.8%（1/26 名）であった。

3 剤併用コホート全体において、有害事象はすべての被験者（28/28 名）に発現し、Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者は 75.0%（21/28 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべての被験者（28/28 名）に発現した。治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象は 60.7%（17/28 名）の被験者に認められ、重篤な有害事象の発現頻度は 3 剤併用コホート間でほぼ同程度であった。Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象を発現した被験者は 46.4%（13/28 名）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は 10.7%（3/28 名）であり、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 60.7%（17/28 名）であった。追加治療を要した有害事象はすべての被験者（28/28 名）の被験者に発現した。第 1 サイクル（すなわち、最初の 28 日間）中、用量設定対象集団 26 名中 2 名（7.7%）に DLT が発現した。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 3.6%（1/28 名）であり、死亡理由は疾患進行であった。

b） 第Ⅱ相

2 剤併用群において、有害事象はすべての被験者（50/50 名）に発現し、Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者は 64.0%（32/50 名）であった。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被験者は 96.0%（48/50 名）であった。治験薬投与中及び治験薬投

与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象は 50.0%（25/50 名）の被験者に認められ、Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象を発現した被験者は 38.0%（19/50 名）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は 10.0%（5/50 名）であり、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 74.0%（37/50 名）であった。追加治療を要した有害事象を発現した被験者は 94.0%（47/50 名）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 14.0%（7/50 名）であり、死亡理由は疾患進行 12.0%（6/50 名）及び突然の心停止 2.0%（1/50 名）であった。

3 剤併用群において、有害事象はすべての被験者（52/52 名）に発現し、Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者は 82.7%（43/52 名）であった。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被験者は 96.2%（50/52 名）であった。治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象は 63.5%（33/52 名）の被験者に認められ、Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象を発現した被験者は 48.1%（25/52 名）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は 9.6%（5/52 名）であり、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 78.8%（41/52 名）であった。追加治療を要した有害事象を発現した被験者は 98.1%（51/52 名）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 17.3%（9/52 名）であり、死亡理由は疾患進行 13.5%（7/52 名）並びに胸水増悪及び腹膜感染が各 1.9%（1/52 名）であった。

(2) 有害事象の分析

a) 第Ｉｂ相

2 剤併用投与での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器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.5.9-1 及び表 2.7.6.5.9-2 に、3 剤併用投与での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 2.7.6.5.9-3 及び表 2.7.6.5.9-4 に示した。

2 剤併用コホート全体において、30%以上の被験者に発現した有害事象は、疲労 53.8%（14/26 名）、嘔吐 46.2%（12/26 名）、呼吸困難 34.6%（9/26 名）、腹痛、背部痛、便秘、頭痛、注入に伴う反応及び悪心が各 30.8%（8/26 名）であった。30%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、疲労 46.2%（12/26 名）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%（5/26 名）、肺炎 15.4%（4/26 名）、腹痛及び疲労が各 11.5%（3/26 名）であった。5%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労、低リン酸血症及びリパーゼ増加が各 7.7%（2/26 名）であった。

3 剤併用コホート全体において、30%以上の被験者に発現した有害事象は、下痢及び悪心が各 60.7%（17/28 名）、嘔吐 50.0%（14/28 名）、疲労 42.9%（12/28 名）、高血糖及び体重減少が各 39.3%（11/28 名）、腹痛、皮膚乾燥及び発疹が各 32.1%（9/28 名）であった。30%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、悪心 53.6%（15/28 名）、下痢 35.7%（10/28 名）、高血糖及び嘔吐が各 32.1%（9/28 名）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、腹痛、呼吸困難及び高血糖が各 10.7%（3/28 名）であった。5%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の因果関係が否定できない有害事象は、高血糖 10.7%（3/28 名）、リパーゼ増加 7.1%（2/28 名）であった。

b） 第Ⅱ相

2 剤併用投与及び 3 剤併用投与での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 2.7.6.5.9-5 及び表 2.7.6.5.9-6 に示した。

2 剤併用群において、30%以上の被験者に発現した有害事象は、疲労 50.0%（25/50 名）、悪心 46.0%（23/50 名）、腹痛 42.0%（21/50 名）、関節痛 40.0%（20/50 名）、食欲減退、頭痛及び嘔吐が各 34.0%（17/50 名）、リパーゼ増加 32.0%（16/50 名）、便秘及び下痢が各 30.0%（15/50 名）であった。30%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、悪心 38.0%（19/50 名）、疲労 36.0%（18/50 名）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%（12/50 名）、腹痛 12.0%（6/50 名）であった。5%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、リパーゼ増加 20.0%（10/50 名）であった。

3 剤併用群において、30%以上の被験者に発現した有害事象は、悪心 57.7%（30/52 名）、下痢 55.8%（29/52 名）、疲労及び嘔吐が各 51.9%（27/52 名）、腹痛 44.2%（23/52 名）、食欲減退 38.5%（20/52 名）、高血糖及び体重減少が各 36.5%（19/52 名）、発疹及び口内炎が各 34.6%（18/52 名）あった。30%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 44.2%（23/52 名）、悪心 40.4%（21/52 名）、疲労、高血糖及び発疹が各 34.6%（18/52 名）、口内炎 32.7%（17/52 名）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、貧血 21.2%（11/52 名）、高血糖 15.4%（8/52 名）、下痢 11.5%（6/52 名）であった。5%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高血糖 15.4%（8/52 名）、下痢 9.6%（5/52 名）、悪性黒色腫及びリパーゼ増加が各 5.8%（3/52 名）であった。

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

a)　第Ⅰb相

2剤併用コホート全体において、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19.2%（5/26名）であった。死亡理由は疾患進行15.4%（4/26名）及び心停止3.8%（1/26名）であった。

3剤併用コホート全体において、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3.6%（1/28名）であった。死亡理由は疾患進行であった。

b)　第Ⅱ相

2剤併用群において、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14.0%（7/50名）であった。死亡理由は疾患進行12.0%（6/50名）及び突然の心停止2.0%（1/50名）であった。

3剤併用群において、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17.3%（9/52名）であった。死亡理由は疾患進行13.5%（7/52名）並びに胸水増悪及び腹膜感染が各1.9%（1/52名）であった。

(2)　その他の重篤な有害事象

a)　第Ⅰb相

2剤併用投与での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SOC、PT別発現頻度をそれぞれ表2.7.6.5.9-7及び表2.7.6.5.9-8に、3剤併用投与での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SOC、PT別発現頻度をそれぞれ表2.7.6.5.9-9及び表2.7.6.5.9-10に示した。

2剤併用コホート全体において、治験薬投与中及び治験薬投与終了後30日以内に発現した重篤な有害事象は73.1%（19/26名）の被験者に認められた。Grade 3又は4の重篤な有害事象を発現した被験者は69.2%（18/26名）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%（5/26名）、肺炎11.5%（3/26名）、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%（2/26名）であった。重篤な有害事象の発現頻度は2剤併用コホート間で同程度であり、発現頻度に用量依存的な傾向は認められなかった。

3剤併用コホート全体において、治験薬投与中及び治験薬投与終了後30日以内に発現した重篤な有害事象は60.7%（17/28名）の被験者に認められた。Grade 3又は4の重篤な有害事象を発現した被験者は46.4%（13/28名）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10.7%（3/28名）、急性腎障害、イレウス、悪心及び嘔吐が各7.1%（2/28名）

であった。重篤な有害事象の発現頻度は 3 剤併用コホート間で同程度であり、発現頻度に用量依存的な傾向は認められなかった。

b） 第Ⅱ相

2 剤併用投与及び 3 剤併用投与での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 SOC、PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.5.9-11 及び表 2.7.6.5.9-12 に示した。また、2 名以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.5-28 に示した。

2 剤併用群において、治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象は 50.0%（25/50 名）の被験者に認められた。Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象は 38.0%（19/50 名）の被験者に発現した。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%（5/50 名）、発熱 6.0%（3/50 名）であった。

3 剤併用群において、治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象は 63.5%（33/52 名）の被験者に認められた。Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象は 48.1%（25/52 名）の被験者に発現した。5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、腹痛 9.6%（5/52 名）、悪性黒色腫、発熱及び嘔吐が各 5.8%（3/52 名）であった。

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）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Dual Combination: Encorafenib 200 mg QD + Cetuximab N=50		Triple Combination: Encorafenib 200 mg QD + Alpelisib 300 mg QD + Cetuximab N=52	
Preferred Term	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	25 (50.0)	19 (38.0)	33 (63.5)	25 (48.1)
腹痛	5 (10.0)	4 (8.0)	5 (9.6)	5 (9.6)
注入に伴う反応	5 (10.0)	1 (2.0)	0	0
発熱	3 (6.0)	0	3 (5.8)	0
便秘	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0
食欲減退	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
イレウス	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
倦怠感	2 (4.0)	0	0	0
悪心	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	2 (3.8)
肺炎	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (1.9)	0
小腸閉塞	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (1.9)	0
嘔吐	2 (4.0)	0	3 (5.8)	0
亜イレウス	1 (2.0)	0	2 (3.8)	2 (3.8)
腹水	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)
胆管炎	0	0	2 (3.8)	0
胆嚢炎	0	0	2 (3.8)	0
高血糖	0	0	2 (3.8)	2 (3.8)
悪性黒色腫	0	0	3 (5.8)	3 (5.8)
胸水	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)

Abbreviations: AE = adverse event; mg = milligram(s); PT = preferred term; QD = once daily; SOC = system organ class
PTs are sorted in descending frequency of 'All Grades' 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.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1.1（CLGX818X2103 試験）Table 70］

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

1. 第Ⅰb相

2 剤併用コホート全体において、投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 15.4%（4/26 名）であった。内訳は、Grade 3 の血中ビリルビン増加 3.8%（1/26 名）、Grade 4 の心停止 3.8%（1/26 名）、Grade 3 の悪性黒色腫 3.8%（1/26 名）、Grade 2 の食欲減退及び悪心 3.8%（1/26 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は 2 剤併用コホート間で同程度であり、発現頻度に用量依存的な傾向は認められなかった。

3 剤併用コホート全体において、投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 10.7%（3/28 名）であった。内訳は、Grade 4 の急性腎障害 3.6%（1/28 名）、Grade 1 の食欲減退 3.6%（1/28 名）、Grade 3 の小腸閉塞 3.6%（1/28 名）であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は 3 剤併用コホート間で同程度であり、発現頻度に用量依存的な傾向は認められなかった。

2. 第Ⅱ相

2 剤併用群において、投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 10.0%（5/50 名）であった。内訳は、Grade 1 の悪寒、息詰まり感、紅斑及び潮紅 2.0%（1/50 名）、Grade 4 のリパーゼ増加 2.0%（1/50 名）、Grade 1 の関節痛 2.0%（1/50 名）、Grade 3 のイレウス 2.0%（1/50 名）、Grade 4 の好中球数減少 2.0%（1/50 名）であった。

3 剤併用群において、投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 9.6%（5/52 名）であった。内訳は、Grade 3 の慢性腎臓病並びに Grade 4 の医療機器関連敗血症及び呼吸窮迫 1.9%（1/52 名）、Grade 3 の食欲減退及び末梢性浮腫並びに Grade 4 の腹膜炎 1.9%（1/52 名）、Grade 2 の胆管炎 1.9%（1/52 名）、Grade 2 の高血糖 1.9%（1/52 名）、Grade 3 のイレウス 1.9%（1/52 名）であった。

b) 治験薬の用量調整又は投与中断を要した有害事象

1. 第Ⅰb相

2 剤併用コホート全体において、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 73.1%（19/26 名）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%（4/26 名）、注入に伴う反応及び肺炎が各 11.5%（3/26 名）、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%（2/26 名）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の発現頻度は用量の増加に伴って増加し、発現頻度に用量依存的な傾向が認められた。

3 剤併用コホート全体において、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 60.7%（17/28 名）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、血中クレアチニン増加、下痢、呼吸困難及び嘔吐が各 10.7%（3/28 名）、血中ビリルビン増加、疲労、高血圧、低マグネシウム血症及び悪心が各 7.1%（2/28 名）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の発現頻度は、3 剤併用コホート間で同程度であり、発現頻度に用量依存的な傾向は認められなかった。

2. 第Ⅱ相

2 剤併用群において、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 74.0%（37/50 名）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%（9/50 名）、注入に伴う反応 12.0%（6/50 名）、腹痛 8.0%（4/50 名）、下痢及び発熱が各 6.0%（3/50 名）であった。

3 剤併用群において、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 78.8%（41/52 名）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、高血糖 19.2%（10/52 名）、嘔吐 17.3%（9/52 名）、下痢 13.5%（7/52 名）、疲労 11.5%（6/52 名）、リパーゼ増加、悪心及び発熱が各 7.7%（4/52 名）、腹痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、胃腸炎及び口内炎が各 5.8%（3/52 名）であった。

c） 追加治療を要した有害事象

1. 第Ⅰb相

2 剤併用コホート全体において、追加治療を要した有害事象はすべての被験者（26/26 名）に発現した。10%以上の被験者に発現した追加治療を要した有害事象は、腹痛、背部痛及び注入に伴う反応が各 26.9%（7/26 名）、悪心及び低リン酸血症が各 23.1%（6/26 名）、便秘及び嘔吐が各 19.2%（5/26 名）、呼吸困難及び肺炎が各 15.4%（4/26 名）、貧血、下痢、頭痛、低マグネシウム血症、疼痛、四肢痛及び尿路感染が各 11.5%（3/26 名）であった。

3 剤併用コホート全体において、追加治療を要した有害事象はすべての被験者（28/28 名）に発現した。10%以上の被験者に発現した追加治療を要した有害事象は、悪心 46.4%（13/28 名）、下痢 32.1%（9/28 名）、ざ瘡様皮膚炎及び高血糖が各 28.6%（8/28 名）、発疹 25.0%（7/28 名）、腹痛及び低マグネシウム血症が各 21.4%（6/28 名）、嘔吐 17.9%（5/28 名）、筋骨格痛、斑状丘疹状皮疹及び口内炎が各 14.3%（4/28 名）、背部痛及び消化不良が各 10.7%（3/28 名）であった。

2. 第Ⅱ相

2剤併用群において、追加治療を要した有害事象を発現した被験者は94.0%（47/50名）であった。10%以上の被験者に発現した追加治療を要した有害事象は、悪心 36.0%（18/50名）、腹痛及び便秘が各 26.0%（13/50名）、関節痛 20.0%（10/50名）、背部痛、頭痛、注入に伴う反応及び発熱が各 16.0%（8/50名）、ざ瘡様皮膚炎 14.0%（7/50名）、下痢、皮膚乾燥及び発疹が各 12.0%（6/50名）、ざ瘡、食欲減退、低カリウム血症、不眠症及び嘔吐が各 10.0%（5/50名）であった。

3剤併用群において、追加治療を要した有害事象を発現した被験者は98.1%（51/52名）であった。10%以上の被験者に発現した追加治療を要した有害事象は、悪心 34.6%（18/52名）、腹痛 30.8%（16/52名）、下痢 26.9%（14/52名）、高血糖 25.0%（13/52名）、発疹 23.1%（12/52名）、貧血及び嘔吐が各 21.2%（11/52名）、食欲減退、低カリウム血症及び口内炎が各 19.2%（10/52名）、関節痛及びざ瘡様皮膚炎が各 17.3%（9/52名）、低マグネシウム血症 15.4%（8/52名）、皮膚乾燥、消化不良、筋肉痛、そう痒症及び発熱が各 13.5%（7/52 名）、背部痛、低リン酸血症、爪囲炎、斑状丘疹状皮疹及び尿路感染が各 11.5%（6/52名）であった。

d） 注目すべき有害事象

エンコラフェニブの臨床的に注目すべき有害事象は、発疹、重度の皮膚有害反応、ミオパチー、肝機能検査異常、肝不全、急性腎不全、頻脈、顔面不全麻痺、ぶどう膜炎、光線過敏症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚扁平上皮がん、皮膚非扁平上皮がん及び黒色腫とした（5.3.5.2-1.1　Listing 16.2.7-7）。

1. 第Ⅰb相

2剤併用コホート全体において、注目すべき有害事象を発現した被験者は65.4%（17/26名）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%（9/26 名）、ミオパチー30.8%（8/26 名）、肝機能検査異常 15.4%（4/26 名）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 11.5%（3/26名）、皮膚非扁平上皮がん 7.7%（2/26名）であった。Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象を発現した被験者は 23.1%（6/26 名）であり、これらの事象のうち、発現頻度が最も高かった事象は肝機能検査異常 11.5%（3/26名）であった。

2. 第Ⅱ相

2 剤併用群において、注目すべき有害事象を発現した被験者は 48.0%（24/50 名）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%（11/50 名）、ミオパ

チー16.0%（8/50 名）、肝機能検査異常 10.0%（5/50 名）、皮膚扁平上皮がん 8.0%（4/50 名）であった。Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象を発現した被験者は 6.0%（3/50 名）であり、これらの事象のうち、発現頻度が最も高かった事象は肝機能検査異常 4.0%（2/50 名）であった。

（4） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は総括報告書［5.3.5.2-1.1］に示した。

3） 臨床検査値

臨床検査値において、ベースラインから少なくとも 2 Grade、又は Grade 3 以上へ悪化した変動を臨床的に注目すべき変動と定義した。

（1） 血液学的検査

a） 第Ⅰb 相

2 剤併用コホート全体において、5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血液学的検査値の変動は、リンパ球減少 20.8%（5/24 名）及びヘモグロビン減少 11.5%（3/26 名）であった。

3 剤併用コホート全体において、5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血液学的検査値の変動は、リンパ球減少及び好中球減少が各 15.0%（3/20 名）、ヘモグロビン減少 10.7%（3/28 名）、リンパ球増加 5.0%（1/20 名）であった。

b） 第Ⅱ相

2 剤併用群において、5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血液学的検査値の変動は、リンパ球減少 29.0%（9/31 名）、好中球減少 16.1%（5/31 名）、ヘモグロビン減少 10.2%（5/49 名）、白血球減少 6.1%（3/49 名）であった。

3 剤併用群において、5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血液学的検査値の変動は、ヘモグロビン減少 17.3%（9/52 名）、リンパ球減少 14.0%（6/43 名）、リンパ球増加 11.6%（5/43 名）、血小板減少 7.7%（4/52 名）であった。

（2） 血清生化学検査

a） 第Ⅰb 相

2 剤併用コホート全体において、5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血清生化学検査値の変動は、リン酸塩減少 57.7%（15/26 名）、アルブミン減少 34.6%（9/26 名）、

アルカリホスファターゼ（ALP）増加 23.1%（6/26 名）、トリアシルグリセロールリパーゼ増加 15.4%（4/26 名）、ビリルビン増加、補正カルシウム増加及びクレアチニン増加が各 11.5%（3/26 名）、血清ブドウ糖減少 8.3%（2/24 名）であった。

3剤併用コホート全体において、5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血清生化学検査値の変動は、リン酸塩減少 57.1%（16/28 名）、トリアシルグリセロールリパーゼ増加 28.6%（8/28 名）、血清ブドウ糖増加 28.0%（7/25 名）、クレアチニン増加 17.9%（5/28 名）、ALT 増加 14.3%（4/28 名）、補正カルシウム減少 10.7%（3/28 名）、アミラーゼ増加 7.4%（2/27 名）、ALP 増加、ビリルビン増加、マグネシウム減少及びカリウム減少が各 7.1%（2/28 名）であった。

b） 第Ⅱ相

2剤併用群において、5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血清生化学検査値の変動は、トリアシルグリセロールリパーゼ増加 40.8%（20/49 名）、リン酸塩減少 30.6%（15/49 名）、アルブミン減少 12.2%（6/49 名）、クレアチニン増加 10.2%（5/49 名）、アミラーゼ増加 8.3%（4/48 名）、カリウム減少 8.2%（4/49 名）、血清ブドウ糖増加 6.8%（3/44 名）、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、補正カルシウム減少及びカリウム増加が各 6.1%（3/49 名）であった。

3剤併用群において、5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血清生化学検査値の変動は、リン酸塩減少 51.9%（27/52 名）、トリアシルグリセロールリパーゼ増加 32.7%（17/52 名）、血清ブドウ糖増加 29.8%（14/47 名）、アルブミン減少 17.3%（9/52 名）、ALT 増加、クレアチニン増加及び補正カルシウム減少が各 13.5%（7/52 名）、マグネシウム減少 11.8%（6/51 名）、ALP 増加及びビリルビン増加が各 11.5%（6/52 名）、ナトリウム減少 9.6%（5/52 名）、カリウム増加 7.7%（4/52 名）、補正カルシウム増加 5.8%（3/52 名）であった。

（3） 尿検査

a） 第Ⅰb相

2 剤併用コホート全体において、臨床的に注目すべき尿検査値の変動は認められなかった。

3 剤併用コホート全体において、認められた臨床的に注目すべき尿検査値の変動は尿蛋白増加 14.3%（4/28 名）であった。

b） 第Ⅱ相

2剤併用群で認められた臨床的に注目すべき尿検査値の変動は尿蛋白増加 8.2%（4/49 名）であった。

3 剤併用群で認められた臨床的に注目すべき尿検査値の変動も尿蛋白増加 15.4%（8/52 名）であった。

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

a） 第Ⅰb相

2剤併用コホート全体において、5%以上の被験者に認められた注目すべきバイタルサインの異常は、体重減少 37.5%（9/24 名）、収縮期血圧低下 12.0%（3/25 名）、脈拍増加 8.0%（2/25 名）であった。

3剤併用コホート全体において、5%以上の被験者に認められた注目すべきバイタルサインの異常は、体重減少 35.7%（10/28 名）、脈拍増加 10.7%（3/28 名）、収縮期血圧低下 7.1%（2/28 名）であった。

b） 第Ⅱ相

2剤併用群において、5%以上の被験者に認められた注目すべきバイタルサインの異常は、体重減少 8.2%（4/49 名）、拡張期血圧低下及び収縮期血圧低下が各 8.0%（4/50 名）であった。

3剤併用群において、5%以上の被験者に認められた注目すべきバイタルサインの異常は、体重減少 42.9%（21/49 名）、脈拍増加 13.7%（7/51 名）であった。

（2） 心電図

a） 第Ⅰb相

2 剤併用コホート全体において、QTcF が 480 ms を超えた被験者は 3.8%（1/26 名）であり、500 ms を超えた被験者は認められなかった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は 15.4%（4/26 名）であった。

3 剤併用コホート全体において、QTcF が 480 ms を超えた被験者は 14.8%（4/27 名）であり、500 ms を超えた被験者は認められなかった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は 18.5%（5/27 名）であった。

b） 第Ⅱ相

2 剤併用群において、QTcF が 480 ms を超えた被験者は 2.0%（1/50 名）であり、500 ms を超えた被験者は認められなかった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は 2.0%（1/50 名）であった。

3 剤併用群において、QTcF が 480 ms を超えた被験者は 6.0%（3/50 名）であり、500 ms を超えた被験者は 4.0%（2/50 名）であった。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は 3.9%（2/51 名）であった。

2.7.6.5.7 MTD／RP2D の決定

第Ⅰb 相の 2 剤併用投与では、4 用量のエンコラフェニブ＋セツキシマブ（エンコラフェニブ 100、200、400 又は 450 mg QD＋セツキシマブ）を評価した。用量設定対象集団の 24 名中 3 名（12.5%）に関節痛［1 名（4.2%）：エンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブ］、嘔吐［1 名（4.2%）：エンコラフェニブ 400 mg QD＋セツキシマブ］及び心電図 QT 延長［1 名（4.2%）：エンコラフェニブ 450 mg QD＋セツキシマブ］の 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、治験責任医師と治験依頼者の協議により、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相でエンコラフェニブ＋セツキシマブに alpelisib を上乗せしたとき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（下記参照）と合わせて、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 相の 3 剤併用投与では、4 用量のエンコラフェニブ＋alpelisib＋セツキシマブ（エンコラフェニブ 200 又は 300 mg QD＋alpelisib 100、200 又は 300 mg QD＋セツキシマブ）を評価した。用量設定対象集団の 26 名中 2 名（7.7%）に間質性肺疾患［1 名（3.8%）：エンコラフェニブ 200 mg QD＋alpelisib 300 mg QD＋セツキシマブの併用コホート］及び急性腎障害［1 名（3.8%）：エンコラフェニブ 300 mg QD＋alpelisib 200 mg QD＋セツキシマブの併用コホート］の DLT が発現した。

3 剤併用投与では MTD に達しなかった。3 剤併用投与の RP2D は、治験責任医師と治験依頼者の協議により、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に基づき、エンコラフェニブ 200 mg QD＋alpelisib 300 mg QD＋セツキシマブと決定した。

2.7.6.5.8 結論

第Ⅱ相でエンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブの 2 剤併用投与に alpelisib 300 mg を上乗せしたとき、エンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブの 2 剤併用投与と比較して PFS の中央値に統計学的有意差は認められず、臨床的に意味のあるベネフィットは認められなかった。この結果は、第Ⅱ相の副次評価項目である ORR、OS の中央値、DOR の中央値及びその他の有効性評価項目において、2 剤併用投与と比較して 3 剤併用投与で臨床的に意味のある改善が認められなかったことにより裏付けられている。

第Ⅰb 相では、2 剤併用及び 3 剤併用の用量漸増投与で MTD には達しなかった。第Ⅰb 相において、DLT の発現率、その他の安全性データ、薬物動態データ及び用量に対する統計的な検討に基づき、2 剤併用投与の RP2D はエンコラフェニブ 400 mg QD＋セツキシマブ、3 剤併用投与の RP2D はエンコラフェニブ 200 mg QD＋alpelisib 300 mg QD＋セツキシマブに決定した。しかし、第Ⅱ相でエンコラフェニブ＋セツキシマブに alpelisib を上乗せしたとき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 と合わせて、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。

本試験では、RP2D として決定したエンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブの 2 剤併用投与時の管理可能な安全性及び忍容性プロファイルが示された。RP2D として決定したエンコラフェニブ 200 mg QD＋alpelisib 300 mg QD＋セツキシマブの 3 剤併用投与時についても管理可能な安全性及び忍容性プロファイルが示された。第Ⅱ相において、治験薬投与中の死亡、有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、用量調整又は投与中断に至った有害事象及び追加治療を要した有害事象の発現頻度は、RP2D として決定した 2 剤併用投与と 3 剤併用投与間で同程度であった。しかし、3 剤併用投与と比較して 2 剤併用投与における Grade 3 又は 4 の有害事象（2 剤併用投与 64.0%、3 剤併用投与 82.7%、以下同順）及び重篤な有害事象（50.0%、63.5%）の発現頻度は低かった。さらに、2 剤併用投与と比較して、3 剤併用投与における消化器関連の有害事象（主に悪心、嘔吐及び下痢）、皮膚関連の有害事象（主に発疹、斑状丘疹状皮疹及び皮膚乾燥）及び高血糖の発現頻度は顕著に高く、これは alpelisib の追加によるものである可能性が考えられた。3 剤併用投与で特異的に認められた毒性は alpelisib の既知の安全性プロファイルと一致していた。

本試験において、エンコラフェニブ 200 mg QD＋セツキシマブの 2 剤併用投与時の管理可能な安全性プロファイルが示された。また、有効性の結果は、第Ⅲ相試験でこれら 2 剤の併用投与を更に検討することを支持するものである。エンコラフェニブ 200 mg QD＋alpelisib 300 mg QD＋セツキシマブの 3 剤併用投与による有効性及び安全性は、2 剤併用投与を上回るものではないため、本試験の総括報告書作成時点では 3 剤併用投与による開発を継続する予定はない。

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）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（ARRAY-818-302 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	ARRAY-818-302
治験実施医療機関	欧州、米国、カナダ、日本、韓国及びオーストラリアなど／計 221 施設
公表文献	Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study. J Clin Oncol 2019;37(17):1460-9.
治験期間	治験開始日：2016 年 10 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日 データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日（2.7.6.6.9 フォローアップデータ）
開発フェーズ	第Ⅲ相試験
目的	安全性導入パート 安全性導入パートの主要目的は、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの安全性及び忍容性評価とした。副次目的は、実施医療機関の医師判定及び中央判定による有効性評価［奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び奏効までの期間（TTR）］及び薬物動態解析（エンコラフェニブ、セツキシマブ並びにビニメチニブ及びその代謝物 AR00426032）とした。また、探索的目的は全生存期間（OS）とした。 無作為化第Ⅲ相パート 主要目的： ・ OS を指標に、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ（3 剤群）とイリノテカン／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（対照群）の効果を比較する。 ・ 盲検下独立中央評価委員会（BICR）判定による ORR を指標に、3 剤群と対照群の効果を比較する。 副次目的： 重要な副次目的： ・ OS を指標に、エンコラフェニブ＋セツキシマブ（2 剤群）と対照群の効果を比較する。 その他の副次目的： ・ 実施医療機関の医師判定による ORR について、3 剤群と対照群を比較する。 ・ BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による ORR について、2 剤群と対照群を比較する。

	・ BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による PFS について、3 剤群と対照群を比較する。 ・ BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による PFS について、2 剤群と対照群を比較する。 ・ OS を指標に、3 剤群と 2 剤群の効果を比較する。 ・ BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による ORR について、3 剤群と 2 剤群を比較する。 ・ BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による PFS について、3 剤群と 2 剤群を比較する。 ・ BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による DOR について、3 剤群と対照群、2 剤群と対照群、並びに 3 剤群と 2 剤群を比較する。 ・ BICR 判定及び実施医療機関の医師判定による TTR について、3 剤群と対照群、2 剤群と対照群、並びに 3 剤群と 2 剤群を比較する。 ・ 3 剤群、2 剤群及び対照群の安全性及び忍容性を評価する。 ・ QOL への効果について、3 剤群と対照群、2 剤群と対照群、並びに 3 剤群と 2 剤群を比較。 ・ エンコラフェニブ、セツキシマブ並びにビニメチニブ及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態を検討する。 ・ 薬物動態モデリングに基づいて、エンコラフェニブ、セツキシマブ並びにビニメチニブ及びその代謝物 AR00426032 間の薬物相互作用を評価する。 探索的目的： ・ 治験薬投与に対する腫瘍マーカー［癌胎児性抗原（CEA）及び糖鎖抗原 19-9（CA19-9）］の変動と画像診断による治療効果との関連性を評価する。 ・ 血液及び組織由来の活性予測バイオマーカーを評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、3 群間比較
治験方法	本試験は、過去に 1 次治療又は 2 次治療後に進行した B-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1（BRAF）V600E 変異を有する転移性結腸・直腸がん（mCRC）の患者を対象に、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ又はエンコラフェニブ＋セツキシマブと、治験責任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。本試験では、無作為化第Ⅲ相パート前に、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与による安全性及び忍容性を評価するため、安全性導入（SLI）コホート（米国及び欧州）が設けられた。これとは別に、日本の実施医療機関においても、日本人安全性導入（JSLI）コホートが設けられた。予定被験者数は全体で約 646～651 名とし、SLI 及び JSLI コホートに合計で 31～36 名（低用量での評価が必要な場合は、被験者を追加することとした）、無作為化第Ⅲ相パートに約 615 名（各群約 205 名）を登録する計画とした。 <u>安全性導入パート</u> 米国及び欧州において、実施医療機関数を限定して、SLI コホートを用いたエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与による安全性及び忍容性を評価した。用量制限毒性（DLT）は第 1 サイクル（治験薬投与後 28 日以内）に基づいて検討し、治験依頼者と治験責任医師がほぼ週 1 回連絡を取り合い、3 剤併用投与レジメンの忍容性を評価した。事前に規定された間隔及び必要な場合は SLI コホート評価期間中の追加時点で、データモニタリング委員会（DMC）が安全性データを評価した。最初の評価可能な被験者 9 名を逐次ベースで単一コホートに登録し、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）］の併用投与を評価した。DMC による安全性データの評価に基づき、必要に応じて被験者を追加登録することとした。評価可能な被験者 9 名のうち DLT の観察された被験者が 3 例未満の場合は、上記用量に対する忍容性を確認するために 9 例目の被験者を 1 サイクル以上追跡した後、DMC がデータを評価することとした。最初の評価可能な被験者 9 名において上記用量が忍容可能であると DMC が判断した場合、SLI コホートを拡大し 16～21 名の被験者を追加することとした。SLI コホートの 25～30 名の被験者すべてを 1 サイクル以上追跡し、無作為化第Ⅲ相

	パート開始前に、DMC が安全性に関するすべての蓄積データを再び検討し、3 剤併用レジメンの上記用量が忍容可能であることを確認することとした。 日本人安全性導入パート 日本でも別途、実施医療機関数を限定して、JSLI コホートを用いた安全性評価を行った。JSLI コホートを用いた評価は、海外で無作為化第Ⅲ相パートの実施中に、日本の無作為化開始前のタイミングで行った。SLI コホートで忍容性が確認された開始用量である 3 剤併用投与レジメンを評価するために、評価可能な被験者 6 名を逐次ベースで単一コホートに登録し、DMC が安全性データを評価することによって、日本人被験者における忍容性を確認した。 無作為化第Ⅲ相パート 本試験の無作為化第Ⅲ相パートでは、過去に 1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF V600E 変異を有する mCRC の適格患者合計約 615 名を無作為化し、1：1：1 の割合で以下の 3 群のいずれかに割り付けることとした。 ・ 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：治験責任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。いずれを選択するかについては無作為化前に宣言することとした。 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。35%（215 名）に達した時点で過去に 2 次治療を受けた被験者がスクリーニング期に入っていた場合は、それ以外について適格と判断されれば、引き続き本試験に参加可能とした。 無作為化の層別因子は以下のとおりとした。 ・ 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） ・ セツキシマブの供給源（米国認可 vs.欧州承認） 忍容性を確認するため、無作為化第Ⅲ相パートの最初の 30 名（各群約 10 名）が 1 サイクル（28 日）以上完了できると見込まれた後、入手可能なすべての安全性情報を DMC が検討した。本試験の残りの期間中、DMC は定期的に安全性データを検討することとした。 無作為化第Ⅲ相パートの初回解析は、以下の 3 つの基準をすべて満たした時点で実施することとした。 ・ 330 例目の被験者（各群約 110 名）が無作為化割り付けされてから約 9 カ月後、すなわち無作為化第Ⅲ相パートの被験者 330 名のうち奏効例の大半が初回奏効後約 6 カ月以上追跡調査を受けられると見込まれる時点 ・ 3 剤群と対照群を合わせて OS イベントが 188 以上発生した時点（約 70%の情報） ・ 2 剤群と対照群を合わせて OS イベントが 169 以上発生した時点（約 50%の情報） この時点で、最初に無作為化された 330 名を対象に、BICR 判定による ORR について、3 剤群と対照群を比較する主要解析を実施することとした。さらに、ORR 主要解析の時点で、3 剤群と対照群の OS の比較について、入手可能なすべてのデータに基づき、優越性又は（拘束力のない）無益性を評価する中間解析を実施することとした。独立した統計担当者が両主要評価項目の解析を実施した上で、独立した DMC がその結果を検討及び解釈した。3 剤群と対照群の OS の比較についての中間解析で優越性を示した場合は、3 剤群及び 2 剤群の被験者を対象に追跡調査を継続し、より正確なデータに基づき比較することとした。 OS の中間解析の結果が優越性を示さなかった場合は、OS イベントが 3 剤群と対照群を合わせて 268 以上、並びに 2 剤群と対照群を合わせて 338 以上発生した時点で、OS の最終解析を実施することとした。

	OS の比較において対照群に対する 3 剤群の p 値が中間解析又は最終解析のいずれかの時点で優越性を示した場合、その時点で以下の評価項目について順番に解析を実施することとした。 1. 2 剤群と対照群の OS の比較 2. 2 剤群と対照群の ORR（BICR 判定）の比較 3. 3 剤群と対照群の PFS（BICR 判定）の比較 4. 2 剤群と対照群の PFS（BICR 判定）の比較
被験者数	計画時： ・ 安全性導入パート（SLI 及び JSLI コホート）：31～36 名（低用量での評価が必要な場合は、被験者を追加することとした） ・ 無作為化第Ⅲ相パート：約 615 名を 3 剤群、2 剤群又は対照群に 1：1：1 の割合で無作為化（各群約 205 名） ・ 合計：約 646～651 名 登録時： ・ 安全性導入パート：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） ・ 合計：702 名 解析時： 有効性解析対象集団：702 名 ・ 安全性導入パート：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） 安全性解析対象集団：668 名 ・ 安全性導入パート：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：631 名（3 剤群 222 名、2 剤群 216 名、対照群 193 名） 用量設定対象集団：安全性導入パート：34 名（SLI コホート 28 名、JSLI コホート 6 名） 薬物動態解析対象集団：267 名 ・ 安全性導入パート：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：230 名（3 剤群 58 名、2 剤群 73 名、対照群 99 名） Response Efficacy Set（RES）（主要評価項目の ORR 及びその他の有効性評価項目の解析に使用）：無作為化第Ⅲ相パート：331 名（3 剤群 111 名、2 剤群 113 名、対照群 107 名）
対象	BRAF V600E 変異を有する mCRC
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす患者を本試験に適格とした。 1. 署名及び日付入りのスクリーニング同意説明文書を提出した患者 2. 同意取得時に 18 歳以上の患者 3. mCRC であることが組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 4. スクリーニング前のいずれかの時点で、実施医療機関又は中央検査機関のアッセイにより、腫瘍組織に BRAF V600E 変異を有することが確定された患者 注： a. 実施医療機関ではポリメラーゼ連鎖反応及び次世代シーケンシングベースのアッセイ結果のみを許容した。 b. 本試験の無作為化第Ⅲ相パート中のいずれかの時点で合計 37 名の患者で中央検査機関により BRAF V600E 変異が確定されない場合（結果の不一致又は採取された組織が不適切であるなど理由の如何を問わない）若しくは実施医療機関のアッセイと中央検査機関の結果（中央検査機関での妥当な判定結果は BRAF V600E 変異陰性）が一致しない場合（実施医療機関の結果が偽陽性の可能性）又は 18 名の患者で BRAF V600E 変異が確定されない場合、以降の患者すべてについて、登録には中央検査機関の BRAF V600E 変異の確定を必須とした。

	c. 一度中央検査機関が確定結果（陽性又は陰性）を出した場合は、実施医療機関の結果との不一致を解消するために中央検査機関による検査を繰り返し実施することはできないものとした。 d. 中央検査機関による検査で結果が確定できなかった場合又は検体が検査に不適切と判断された場合は、検体を追加提出する場合があるものとした。 e. 患者登録時の実施医療機関による検査で、2 回以上不一致があった場合、以降の患者の登録を認めないこととした。 f. 治験実施計画書第 [redacted] 版の発効以降に、無作為化された患者のうち結果が不確定の患者が 2 例を超えた実施医療機関では、以降の患者登録はすべて、中央検査機関のアッセイ結果のみに基づいて行うこととした。 5. 中央検査機関による BRAF 及び v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1（KRAS）遺伝子変異ステータス確定検査に十分な量（最低 6 スライド、最大 15 スライドが最適）の腫瘍検体（原発又は転移検体、保管又は新たに取得した検体）を提供できる患者 注：実施医療機関の BRAF 変異アッセイに基づき登録した患者については、分子プレスクリーニング同意説明文書への署名取得後できるだけ早く中央検査機関に腫瘍検体を提出し、BRAF 検査を受ける必要があるものとした。BRAF ステータスは治験薬の初回投与後 30 日以内に確定しなければならないこととした。提出された検体が解析に不適切であると中央検査機関が判断した場合は、別の検体を提出する場合があるものとした。 6. 腫瘍の RAS ステータスに関する現地の承認表示ラベルに従い、セツキシマブの投与に適格な患者 7. 過去に 1 次治療又は 2 次治療後に進行した患者 注： a. 投与期間中又は補助療法後 6 カ月以内の再発は転移性疾患とみなした。 b. 過去に 2 次治療を受けた患者（3 次治療で本試験に組み入れられた患者）は、基礎疾患のため禁忌でない限り、オキサリプラチンの投与を受けているか、若しくは提案されたが拒否していなければならないものとした。 c. 転移状況下で実施された維持療法は別のレジメンとはみなさないものとした。 d. 本試験の無作為化第Ⅲ相パートでは、過去に 2 次治療を受けた患者を 215 名（無作為化された患者全体の 35%）に限定した。215 名に達した時点で過去に 2 次治療を受けた患者がスクリーニング期に入っていた場合は、それ以外について適格と判断されれば、引き続き本試験に参加可能とした。 8. 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 9. ECOG Performance status が 0 又は 1 の患者 10. スクリーニング時に以下の基準を満たし十分な骨髄機能を有する患者 a. 好中球数：≧1.5×10^9/L b. 血小板：≧100×10^9/L c. ヘモグロビン：≧9.0 g/dL 注：この値に達するための輸血は許容されるものとした。この基準に達するため過去 4 週間に 2 単位を上回る赤血球を投与していない場合は、輸血が許容されるものとした。 11. スクリーニング時に血清クレアチニンが≦1.5×基準値上限、又はクレアチニンクリアランス算出値（Cockcroft-Gault 計算式）若しくは測定値が≧50 mL/min であり、十分な腎機能を有する患者 12. ベースライン時の電解質濃度が適切で、血清中のカリウム値及びマグネシウム値が施設基準値内の患者 注：適切な電解質濃度に達するための補充投与は許容されるものとした。 13. スクリーニング時に以下の基準を満たし十分な肝機能を有する患者 a. 血清総ビリルビン：≦1.5×基準値上限かつ<2 mg/dL

	注：総ビリルビンが＞1.5×基準値上限の患者は、間接ビリルビン値が≦1.5×基準値上限であれば登録可とした。 b. アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが≦2.5×基準値上限又は肝転移を有する場合は≦5×基準値上限 14. スクリーニング時に以下の基準を満たし十分な心機能を有する患者 a. マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーにより判定した左室駆出率：≧50% b. Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）の 3 回の平均値：≦480 ms 15. 経口薬の服用が可能な患者 16. 予定来院、投与計画、臨床検査及び他の治験手順を遵守する意思があり、遵守する能力のある患者 17. 女性患者は、閉経後 1 年以上経過している、外科的不妊から 6 週間以上経過している、妊娠の可能性がある場合はスクリーニングから追跡調査期間を通して適切な避妊手段を取ることに同意しているのいずれかでなければならないものとした。 注：治験実施計画書に記載された許容される避妊法を患者に伝え、患者が理解したことを確認することとした。すべての女性でスクリーニング時の妊娠検査結果が陰性でなければならないものとした。 18. 男性患者は、スクリーニングから治療終了後 90 日までの間、避妊する手段を講じることに同意しなければならないものとした。 注：治験実施計画書に記載された許容される避妊法を患者に伝え、患者が理解したことを確認することとした。 19. 完全後見又は限定後見下の患者は、現地の法律又は実施医療機関／中央の倫理委員会（フランス、ドイツなど）により禁止されている場合を除き適格とした。認められる場合は、法律で規定されたすべての手順に従わなければならないものとした。
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は除外することとした。 1. RAF 阻害薬、MEK 阻害薬、セツキシマブ、パニツムマブ又はその他の EGFR 阻害薬による前治療歴のある患者 2. 2 週間ごとのイリノテカン 180 mg/m^2 を忍容できないことを示唆するイリノテカンの過敏症又は毒性が発現した患者 3. 症候性の脳転移を有する患者 注：コルチコステロイド療法及び抗てんかん療法を受けずに無症候性である患者は治療歴の有無を問わず登録可とした。脳転移は、画像診断［例：磁気共鳴画像（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）］により 4 週間以上安定していなければならず、スクリーニング時に脳転移進行のエビデンスがないことが示されていなければならないものとした。 4. 軟髄膜疾患を有する患者 5. 網膜静脈閉塞症（RVO）の既往若しくは合併又は RVO の危険因子（コントロール不良の緑内障若しくは高眼圧症、又は過粘稠症候群若しくは凝固亢進症候群の既往など）を有する患者 6. 治験薬投与開始前 1 週間以内に西洋ハーブ医薬品／サプリメント又はチトクローム P450（CYP）3A4/5 の強力な阻害若しくは誘導作用を示す薬剤／食物を摂取した患者 7. 急性又は慢性膵炎の既往がある患者 8. 無作為化前 12 カ月以内に医学的介入（免疫調節薬若しくは免疫抑制薬の投与又は手術）を要する慢性炎症性腸疾患又はクローン病の既往がある患者 9. 以下のいずれかに該当する心血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する患者 a. 治験薬投与開始前 6 カ月以内の急性心筋梗塞及び急性冠症候群（不安定狭心症、冠動脈バイパス移植、冠動脈血管形成術、冠動脈ステント留置術など）の既往 b. 治験投与開始前 6 カ月以内の症候性うっ血性心不全（Grade 2 以上）又は臨床的に重要な心不整脈／心伝導異常の既往又は合併。ただし、心房細動及び発作性上室性頻拍は除く。

	10. 治療実施中にもかかわらず、コントロール不良の高血圧（収縮期血圧が≧150 mmHg 又は拡張期血圧が≧100 mmHg の上昇が持続）を有する患者 11. Child-Pugh 分類 B 又は C の肝機能障害を有する患者 12. エンコラフェニブ又はビニメチニブの吸収を著しく変化させる可能性のある胃腸機能障害又は消化器疾患（潰瘍性疾患、コントロール不良の嘔吐、吸収不良症候群、小腸切除に伴う腸管吸収の低下など）を有する患者 13. 治験登録前 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者。ただし、治癒した基底細胞皮膚がん若しくは扁平上皮細胞皮膚がん、表在性膀胱がん、前立腺上皮内腫瘍、子宮頸部上皮内がん、又はその他の非侵襲的若しくは緩慢性の悪性腫瘍（治験依頼者の承認不要）は除く。 14. 治験薬投与開始前 6 カ月以内の血栓塞栓性事象又は脳血管事象（一過性脳虚血発作、脳血管障害、深部静脈血栓症、肺動脈塞栓など）の既往がある患者 15. クレアチニンキナーゼ上昇の可能性を伴う神経筋障害（炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症など）を有する患者 16. 以下のいずれかの投与を受けた患者 a. 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 b. 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、ベバシズマブ若しくはアフリベルセプトを除く生物学的製剤（例：抗体）の投与、低分子治療薬の継続投与若しくは間欠的投与又はその他の治験薬の投与を受けた患者 c. 治験薬投与開始前 3 週間以内にベバシズマブ又はアフリベルセプトの投与を受けた患者 d. 骨髄の 30%超に影響を及ぼす放射線療法を受けた患者 17. 過去の抗腫瘍療法に起因する Grade 2 以上の残留毒性を有する患者。ただし Grade 2 の脱毛症及び Grade 2 のニューロパチーは除く。 18. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往がある患者（イタリアでは治験実施計画書第[redacted]版に従い、スクリーニング時の HIV 検査を必須とした） 19. 活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎感染症の患者 20. ジルベール症候群の既往がある患者又は次の遺伝子型のいずれかを有する患者：UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28 又は UGT1A1*6/*28 21. セツキシマブ又はイリノテカンの予定用量での投与が禁忌の患者。必要に応じて、セツキシマブ及びイリノテカンの最新の製品概要又は各国の添付文書を参照すること。 22. CYP3A4 の強力な阻害薬であることが知られている非局所的薬剤を使用している患者。ただし、治験薬投与開始の 7 日以上前に治療を中止するか又は別の薬剤に切り替えた患者は適格とする。 23. セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリ）を併用している患者 24. 他の重度、急性若しくは慢性の内科的／精神的疾患又は臨床検査値の異常を有し、治験参加若しくは治験薬投与に伴いリスク上昇の可能性がある、又は治験結果の解釈を妨げる可能性があるため、治験責任医師の判断で本試験に不適格になると考えられる患者 25. ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性により妊娠が確認された患者又は授乳中の患者 26. 過去に本試験に参加したことがある患者
被験薬 用量及びロット番号	エンコラフェニブ： 1 カプセル中にエンコラフェニブ 75 mg を含有する経口用カプセル剤 ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、

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

	ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、

	CEA が正常化していることを必須とした。治験薬投与開始から 5 週間以上の時点で、RECIST に基づく総合効果が安定（SD）以上の被験者について、最良総合効果（BOR）が CR 又は PR の定義を満たさない場合、BOR は SD と判定した。 治験実施計画書第[redacted]版に従い、有効性評価の目的で入手したすべての画像データ（CT、MRI など）を画像処理ベンダーに送信し、BICR による評価を行った。画像データの読影は、投与割り付け及びその他の臨床データに対して盲検化された放射線科医が行った。BICR による画像データの評価は後ろ向きに実施し、結果が治験責任医師に提供されて被験者の治療に関する判断に用いられることはなかった。BICR による判定は放射線学的所見のみに基づき、腫瘍マーカーの臨床検査結果は考慮しなかった。 生存状況：治験薬投与中止後、同意撤回、追跡不能、死亡又は規定の治験終了まで、生存状況について被験者を3カ月ごとに追跡した。 患者報告アウトカム（PRO）：European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire（EORTC QLQ-C30）、Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal（FACT-C）、EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination（EQ-5D-5L）及びPatient Global Impression of Change（PGIC）を用いて、健康関連QOL、機能、癌の症状及び投与に伴う副作用を探索した。評価時点は、スクリーニング／ベースライン時、治験薬投与期間中は各サイクルのDay 1、治験薬投与終了時及び30日後の追跡調査来院時とした。 安全性： 安全性は、すべての有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、尿検査及び妊娠検査）、身体所見、皮膚科学的検査、眼科的検査及び心臓の評価（心電図検査、心エコー図検査／MUGA スキャン）並びに ECOG Performance status、バイタルサイン及び体重に基づき評価した。ベースライン時以降、一部の項目の評価は、投与群又はベースライン時の結果に応じて異なるスケジュールで実施するか、又は実施しなかった。毒性は有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 4.03 に基づき評価した。 薬物動態： SLI 及び JSLI コホートについては、すべての被験者から、血漿中エンコラフェニブ、血清中セツキシマブ並びに血漿中ビニメチニブ及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態解析用の血液検体を規定の測定時間（第 1 サイクル及び第 2 サイクルの Day 1 の投与前並びに投与後 1、2、4 及び 6 時間）に採取した。 3 剤群及び 2 剤群については、最初の被験者約 50 名から、血漿中エンコラフェニブ、血清中セツキシマブ、並びに血漿中ビニメチニブ及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態解析用の血液検体を規定の測定時間（第 1 サイクルの Day 1 の投与後 2 及び 6 時間並びに第 2 サイクルの Day 1 の投与前及び投与後 2 時間）に採取することとした。 対照群については、最初の被験者約 100 名から、血清中セツキシマブの薬物動態解析用の血液検体を規定の測定時間（第 1 サイクルの Day 1 の投与後 2 及び 6 時間並びに第 2 サイクルの Day 1 の投与前及び投与後 2 時間）に採取した。 バイオマーカー： BRAF V600E 変異、KRAS 遺伝子の変異ステータス及びマイクロサテライト不安定性（MSI）ステータスを評価するため、プレスクリーニング時にすべての被験者から腫瘍組織検体を採取した。C 反応性蛋白質を測定するための血液検体をスクリーニング時にすべての被験者から採取した。コンパニオン診断アッセイの開発、MSI ステータスの評価及び潜在的活性予測バイオマーカー（遺伝子／タンパク質）の探索を行うための血液検体を第 1 サイクルの Day 1 の投与前にすべての被験者から採取した。CEA 及び CA19-9 を測定するための血液検体をスクリーニング時、第 1 サイクルの Day 1 の投与前、治験参加期間中の以降の各サイクルの Day 1 及び治験薬投与終了時にすべての被験者から採取した。疾患進行により投与中止に至った被験者については、治療抵抗性の予測

	マーカー（血中循環腫瘍 DNA）を探索するため、疾患進行の時点で血液検体を採取した。さらに、病変が採取可能で、追加で同意取得が得られた被験者については、潜在的薬力学的バイオマーカーの検討及び治療抵抗性の推定機序を評価するため、疾患進行の時点及び投与中止後 3 日以内に新鮮な腫瘍検体を採取した。
統計的手法	解析対象集団： 安全性導入パート［SLI コホート（米国および欧州の被験者）及び JSLI コホート（日本の被験者）をプールした統合安全性導入（CSLI）コホートで評価］の Full Analysis Set（FAS）は、治験薬が 1 回以上投与され、投与後の評価を 1 回以上有するすべての被験者（死亡を含める）で構成された。無作為化第Ⅲ相パートの FAS は、無作為化されたすべての被験者で構成された。Intention-to-treat の原則に基づき、無作為化時に割り付けられた投与群及び層別因子に基づいて被験者を解析した。 Safety Set は、治験薬が 1 回以上投与され、投与後の評価を 1 回以上有するすべての被験者（死亡を含める）で構成された。被験者は実際の投与群に基づいて解析した。 Dose-determining Set は、Safety Set に含まれた安全性導入パートの被験者のうち、最低曝露基準（ビニメチニブ、エンコラフェニブ及びセツキシマブの各予定用量に対する用量強度が 75%以上）を満たし十分な安全性評価を有するか又は DLT が発現したすべての被験者で構成された。 安全性導入パートの有効性評価対象集団は、安全性導入パートの FAS のうち、スクリーニング時に BRAF V600E 変異（実施医療機関又は中央検査機関での検査結果に基づく）が認められたすべての被験者で構成された。 無作為化第Ⅲ相パートの RES は、最初に無作為化された 330 名と、330 例目の被験者と同日に無作為化された追加の被験者で構成された。 Per Protocol Set（PPS）は、無作為化第Ⅲ相パートの FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱（又は有効性の結果に重大な影響を与え得るその他の問題）がなく、かつ治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された。 Pharmacokinetic Set は、Safety Set のうち、薬物動態解析を目的とした採血が投与後に 1 回以上実施され、生物学的分析結果を有するすべての被験者で構成された。被験者は、実際の投与レジメン及び用量に基づいて解析した。 有効性の解析： 無作為化第Ⅲ相パートの有効性主要評価項目である ORR（3 剤群 vs. 対照群）の主要解析は、RES を用いて実施した。特に断りがない限り、その他の有効性の解析は FAS を用いて実施した。 有効性の主要評価項目は ORR（BICR 判定、3 剤群 vs. 対照群）及び OS（3 剤群 vs. 対照群）とした。有効性の重要な副次評価項目は、OS（2 剤群 vs. 対照群）であり、その他の副次評価項目には、ORR（実施医療機関の医師判定、3 剤群 vs. 対照群）、ORR（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定、2 剤群 vs. 対照群）、PFS（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定、3 剤群 vs. 対照群、2 剤群 vs. 対照群）、OS（3 剤群 vs. 2 剤群）、ORR（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定、3 剤群 vs. 2 剤群）、DOR（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定、3 剤群 vs. 対照群、2 剤群 vs. 対照群、3 剤群 vs. 2 剤群）及び TTR（BICR 判定及び実施医療機関の医師判定、3 剤群 vs. 対照群、2 剤群 vs. 対照群、3 剤群 vs. 2 剤群）を含めた。 主要評価項目の第 1 種の過誤率の制御には fallback 法を用いた。 合計約 615 名を 1：1：1 の割合で各群に割り付けることとした。被験者数は、重要な副次評価項目である OS（2 剤群 vs. 対照群）に基づいて決定した。この比較において、本試験は OS の 2.1 カ月の延長（OS 中央値：7.1 カ月 vs. 5 カ月、ハザード比：0.70）を検出できる検出力があった。338 件の OS イベントがあれば、群逐次法デザインを用い、片側有意水準を 0.025 としたとき、約 90%の検出力を確保できた。OS の最終解析は、3 剤群及び対照群合わせて 268 件以上、2 剤群及び対照群合わせて 338 件以上のイベントが観察された時点で実施することとした。3 剤群 vs. 対照群の最終解析には、最初の 268 件の OS イベントのみ含めた。268 件の OS イベントの場合、片側有意水準を 0.025 としたとき、約 90%の検出力で、OS の 2.5 カ月の延長（OS 中央値：7.5 カ月 vs. 5 カ

	月、ハザード比：0.67）を検出することが可能であった。各群 110 名ずつ無作為化され、3 剤群及び対照群の ORR がそれぞれ 30%及び 10%と仮定し、片側有意水準を 0.005 としたとき、ORR（3 剤群 vs. 対照群）の検出力は約 88%であった。 本試験の初回解析は、以下の基準をすべて満たした時点で実施することとした。 ・ 330 例目の被験者（各群約 110 名）が無作為化割り付けされてから約 9 カ月後、すなわち無作為化第Ⅲ相パートの被験者 330 名のうち奏効例の大半が初回奏効後約 6 カ月以上追跡調査を受けられると見込まれる時点 ・ 3 剤群及び対照群を合わせて OS イベントが 188 件以上発生した時点（約 70%の情報） ・ 2 剤群及び対照群を合わせて OS イベントが 169 件以上発生した時点（約 50%の情報） 主要評価項目の ORR（BICR 判定、3 剤群 vs. 対照群）は、最初に無作為化された 331 例（予定より 1 名多いが、この 1 名は 330 例目の被験者と同日に無作為化されたため、解析に含めた）を対象として、本解析時に初めて正式な検定を行った。帰無仮説（群間で同等の ORR）は、無作為化時の層別因子を用いて Cochran-Mantel-Haenszel 検定により検定した。ORR（3 剤群 vs. 対照群）の比較で有意差（$p < 0.005$）が認められた場合、事前に規定された fallback 法に基づき、OS（3 剤群 vs. 対照群）の比較には全体の片側有意水準 0.025 を割り当てた。 OS（3 剤群 vs. 対照群）について、ORR の主要解析時に、入手可能なすべてのデータに基づいて、優越性又は（拘束力のない）無益性に関する中間解析を実施した。無益性及び優越性の限界は、O'Brien-Fleming の試験中止限界に近似する Lan-DeMets の消費関数を用いて算出した。生存期間関数について群間で差がないという帰無仮説は、無作為化時の層別因子を用いて層別 log-rank 検定により検定した。OS（3 剤群 vs. 対照群）の中間解析の結果は、優越性の試験中止限界を超えた。 全体的な第 I 種の過誤率を制御するため、階層検定を用いたゲートキーピング法を実施した。OS（3 剤群 vs. 対照群）の中間解析時に有意差が認められたため、3 剤群と対照群の OS の比較と同じ全体の片側有意水準を用いて、以下の検定を順次に実施した。 1. OS：2 剤群 vs 対照群 2. ORR（BICR 判定）：2 剤群 vs 対照群 3. PFS（BICR 判定）：3 剤群 vs 対照群 4. PFS（BICR 判定）：2 剤群 vs 対照群 安全性の解析： すべての安全性の解析は、Safety Set を用いて実施した。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA） ver. 21.0 を用いて読み替え、有害事象の Grade 分類は CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した。CTCAE で Grade 分類できない有害事象については、Grade 1～5 に対応する用語として、「軽度」、「中等度」、「重度」、「生命を脅かす」及び「死亡」を用いることとした。すべての臨床検査値は国際単位系の単位に変換した。臨床検査値は、項目により適宜、CTCAE ver. 4.03 に基づく Grade に分類した。 薬物動態の解析： 治験実施計画書で規定された用量群及び被分析物について、薬物濃度の定量を実施した。安全性導入パート及び無作為化第Ⅲ相パートの両方において、セツキシマブの血清中濃度、並びにエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びその代謝物 AR00426032 の血漿中濃度を、時点及び投与群別に、記述統計を用いて要約した。安全性導入パートでは、選択した薬物動態パラメータについて、ノンコンパートメント解析により推定し、記述統計を用いて要約した。 バイオマーカーの解析： FAS を対象として、中央検査機関及び実施医療機関による腫瘍変異ステータス（BRAF V600E 変異、RAS 及び KRAS）及び腫瘍マーカー（CEA 及び CA19-9）の評価を要約した。

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）

Procedure/Assessment	Prescreening Phase	Screening Phase	
	Any time prior to Screening	Day −28 to −1	Randomization[b]
Molecular Prescreening informed consent	X		
Molecular prescreen inclusion/exclusion criteria	X		
Tumor sample (archival or fresh) for *BRAF* V600E and *RAS*wt status, companion diagnostic assay and MSI testing to be submitted for central laboratory testing	X		
Register in IWRS	X		
Screening informed consent		X	
Screening inclusion/exclusion criteria		X	
Demographics		X	
Medical history		X	
Prior medications/therapies/procedures		X	
Height		X	
Weight		X	
Vital signs		X	
Physical examination		X	
ECOG PS		X	
EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L, PGIC[b]		X	
ECG		X	
Ophthalmic examination		X	
Dermatologic examination		X	
ECHO/MUGA		X	
Pregnancy test[a]		X	
LH, FSH and/or estradiol[a]		X	
Hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody		X	
Hematology		X	
Clinical chemistry		X	
Coagulation		X	
Urinalysis		X	

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）（続き）

Procedure/Assessment	Prescreening Phase Any time prior to Screening	Screening Phase Day –28 to –1	Randomization[b]
Tumor evaluation (CT scan, MRI)		X	
Blood sample for CRP		X	
Blood sample for tumor markers (CEA, CA19-9)		X	
Concomitant medications/therapies		X	
Randomize patient via IWRS[c]			X
Determination of study drug for patients in the Control arm[d]			X

Abbreviations: CA19-9 = carbohydrate antigen 19-9; CEA = carcinoembryonic antigen; CRP = C-reactive protein; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; ECHO = echocardiogram; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L = EuroQol-5D-5L; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy-Colon Cancer; FOLFIRI = 5-fluorouracil/folinic acid/irinotecan; FSH = follicle-stimulating hormone; IWRS = interactive web response system; JSLI = Japanese Safety Lead-in; LH = luteinizing hormone; MRI = magnetic resonance imaging; MSI = microsatellite instability; MUGA = multi-gated acquisition; PGIC = Patient Global Impression of Change; SLI = Safety Lead-in; wt = wild type.

[a] Serum test for women of childbearing potential only (LH, FSH and/or estradiol measurements, if applicable).

[b] Did not apply to patients participating in SLI/JSLI cohorts. Only for randomized Phase 3 patients.

[c] Patients must have received their first dose of study drug within 5 days of randomization.

[d] For the Phase 3 Control arm, the Investigator was to determine the best treatment option for the patient (irinotecan/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab) prior to randomization, and the IWRS was notified of the treatment decision.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 1］

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）

Procedure/Assessment (± 3-day window for procedures/assessments)	Treatment Phase								Follow-up Phase		
	Cycle 1				Subsequent Cycles						
	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	End of Treatment	30-Day Follow-up[m]	Survival Follow-up
Verify inclusion/exclusion criteria	X[b]										
Medical history from screening to Day 1	X										
Weight	X[c]				X				X	X	
BSA	X[c]				X						
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical examination	X[c]				X				X	X	
ECOG PS	X[c]				X				X	X	
EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L, PGIC[a]	X				X				X	X	
ECG	X[d]		X		X[d]				X	X	
Ophthalmic examination					X[e]				X	X[e]	
Dermatologic examination	X				X[f]				X	X	
ECHO/MUGA					X[g]				X		
Pregnancy test[h]	X[c]				X				X[h]	X	
Hematology	X[c]		X	X	X				X	X	
Clinical chemistry	X[c]		X		X				X	X	
Coagulation	X[c]				X				X	X	
Urinalysis	X[c]				X				X	X	
Tumor evaluation (CT scan, MRI)	Every 6 weeks (±7 days) from randomization date (or from first dose for SLI/JSLI cohorts) for the first 24 weeks, then every 12 weeks[i] (±7 days)										
PK blood samples	X[j]				X[j]						
Blood sample for companion diagnostic assay development	X										
Blood sample for tumor markers (CEA, CA19-9)	X				X				X		
Blood sample for predictive biomarkers	X										
Blood sample for MSI testing	X										
Blood sample for markers of resistance									X[k]		
Tumor biopsy (optional)									X[k]		

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）（続き）

Procedure/Assessment (± 3-day window for procedures/assessments)	Treatment Phase								Follow-up Phase		
	Cycle 1				Subsequent Cycles						
	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	End of Treatment	30-Day Follow-up[m]	Survival Follow-up
Encorafenib dispense (plus dosing diary)	X				X						
Assess encorafenib compliance					X				X		
Binimetinib dispense (plus dosing diary)	X				X						
Assess binimetinib compliance					X				X		
Cetuximab IV infusion	X	X	X	X	X	X	X	X			
Adverse Events	Assess continuously										
Concomitant medications/therapies	Assess continuously										
Survival status										X	Every 3 months[l]
Documentation of subsequent anticancer therapy										X	Every 3 months[l]
Documentation of PD after subsequent anticancer therapy[a]											Every 3 months[l]

Abbreviations: BSA = body surface area; CA19-9 = carbohydrate antigen 19-9; CEA = carcinoembryonic antigen; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; ECHO = echocardiogram; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT = end of treatment; EQ-5D-5L = EuroQol-5D-5L; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy-Colon Cancer; IV = intravenous(ly); JSLI = Japanese Safety Lead-in; MRI = magnetic resonance imaging; MSI = microsatellite instability; MUGA = multi-gated acquisition; PD = progressive disease; PGIC = Patient Global Impression of Change; PK = pharmacokinetic(s); SLI = Safety Lead-in

[a] Did not apply to patients participating in SLI/JSLI cohorts; only for randomized Phase 3 patients.

[b] Inclusion/exclusion criteria were to be verified before the first dose of study drug.

[c] Procedure did not have to be repeated if was performed within 72 hours prior to Cycle 1 Day 1 (i.e., first day of dosing).

[d] Electrocardiograms were to be performed in triplicate predose on Cycle 1 Day 1 (conducted within approximately 5 to 10 minutes total time), followed by a single ECG at 2.0 (± 0.5) hours after administration of encorafenib and binimetinib and before the start of the cetuximab infusion. Single ECGs were to be performed on Cycle 2 Day 1 predose and at 2.0 (± 0.5) hours after administration of encorafenib and binimetinib and before the start of the cetuximab infusion. Single ECGs were to be performed predose at remaining time points. Electrocardiograms were to be performed prior to PK and pharmacodynamics blood collection at equivalent nominal timepoints.

[e] Ophthalmic examinations were to be performed on Cycle 2 Day 1 and then every 8 weeks from Cycle 2 Day 1 (i.e., on Day 1 of Cycles 4, 6, 8…) and EOT. An ophthalmic examinations at the 30-day follow up was only required if a clinically significant abnormality was noted at EOT.

[f] Dermatologic examinations were to be performed every 8 weeks from Cycle 1 Day 1 (i.e., on Day 1 of Cycles 3, 5, 7…).

[g] ECHO/MUGA scans were to be performed on Cycle 2 Day 1 and Cycle 5 Day 1, then every 12 weeks and EOT

[h] Local urine test for women of childbearing potential only, except for EOT visit, which was to be a central laboratory serum pregnancy test.

[i] Tumor evaluations were to be performed every 6 weeks (±7 days) from randomization (or from first dose for SLI/JSLI cohorts) for the first 24 weeks, then every 12 weeks (±7 days) until PD was determined.

[j] PK samples were to be collected during Cycle 1 and Cycle 2 only. For the PK sampling times, see Appendix 16.1.1, Protocol Table 23 for the SLI/JSLI cohorts and Appendix 16.1.1, Protocol Table 24 for the Phase 3 portion of the study.

[k] Blood biomarker sample and optional tumor sample were to be requested only for patients who discontinued study due to disease progression.

[l] Patients were to be contacted by telephone for collection of information during the survival follow-up period. This may have been conducted more frequently as needed.

[m] Following the 30-day follow up, when clinically appropriate, it was recommended that patients be monitored with physical examinations, dermatological examinations and chest CT scans for cutaneous and non-cutaneous secondary malignancies for up to 6 months after the last encorafenib dose or until initiation of another antineoplastic therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 2］

表 2.7.6.6-4　治験スケジュール（2 剤群）（ARRAY-818-302 試験）

Procedure/Assessment (± 3-day window for procedures/assessments)	Treatment Phase								Follow-up Phase		
	Cycle 1				Subsequent Cycles						
	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	End of Treatment	30-Day Follow-up[k]	Survival Follow-up
Verify inclusion/exclusion criteria	X[a]										
Medical history from screening to Day 1	X										
Weight	X[b]				X				X	X	
BSA	X[b]				X						
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical examination	X[b]				X				X	X	
ECOG PS	X[b]				X				X	X	
EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L, PGIC	X				X				X	X	
ECG	X[c]		X		X[c]				X	X	
Ophthalmic exam[d]									X		
Dermatologic exam	X				X[e]				X	X	
Pregnancy test[f]	X[b]				X				X[f]	X	
Hematology	X[b]	-	X	X	X				X	X	
Clinical chemistry	X[b]		X		X				X	X	
Coagulation	X[b]				X				X	X	
Urinalysis	X[b]				X				X	X	
Tumor evaluation (CT scan, MRI)	Every 6 weeks (±7 days) from randomization date for the first 24 weeks, then every 12 weeks[g] (±7 days)										
PK blood samples	X[h]				X[a]						
Blood sample for companion diagnostic assay development	X										
Blood sample for tumor markers (CEA, CA19-9)	X				X				X		
Blood sample for predictive biomarkers	X										
Blood sample for MSI testing	X										
Blood sample for markers of resistance									X[i]		
Tumor biopsy (optional)									X[j]		
Encorafenib dispense (plus dosing diary)	X				X						

表 2.7.6.6-4　治験スケジュール（2 剤群）（ARRAY-818-302 試験）（続き）

Procedure/Assessment (≒ 3-day window for procedures/assessments)	Treatment Phase								Follow-up Phase		
	Cycle 1				Subsequent Cycles						
	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	End of Treatment	30-Day Follow-up[k]	Survival Follow-up
Assess encorafenib compliance					X				X		
Cetuximab IV infusion	X	X	X	X	X	X	X	X			
Adverse Events	Assess continuously										
Concomitant medications/therapies	Assess continuously										
Survival status										X	Every 3 months[j]
Documentation of subsequent anticancer therapy										X	Every 3 months[j]
Documentation of PD after subsequent anticancer therapy											Every 3 months[j]

Abbreviations: BSA = body surface area; CA19-9 = carbohydrate antigen 19-9; CEA = carcinoembryonic antigen; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT = end of treatment; EQ-5D-5L = EuroQol-5D-5L; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy-Colon Cancer; IV = intravenous(ly); MRI = magnetic resonance imaging; MSI = microsatellite instability; PD = progressive disease; PGIC = Patient Global Impression of Change; PK = pharmacokinetic(s).

[a] Inclusion/exclusion criteria were to be verified before the first dose of study drug.

[b] Procedure did not have to be repeated if was performed within 72 hours prior to Cycle 1 Day 1 (i.e., first day of dosing).

[c] Electrocardiograms were to be performed in triplicate predose on Cycle 1 Day 1 (conducted within approximately 5 to 10 minutes total time), followed by a single ECG at 2.0 (≒ 0.5) hours after administration of encorafenib and before the start of the cetuximab infusion. Single ECGs were to be performed on Cycle 2 Day 1 predose and at 2.0 (+ 0.5) hours after administration of encorafenib and before the start of the cetuximab infusion. Single ECGs were to be performed predose at remaining time points. Electrocardiograms were to be performed prior to PK and pharmacodynamics blood collection at equivalent nominal timepoints.

[d] Ophthalmic examinations were to be performed as needed during on-study treatment phase and at EOT.

[e] Dermatologic examinations were to be performed every 8 weeks from Cycle 1 Day 1 (i.e., on Day 1 of Cycles 3, 5, 7…).

[f] Local urine test for women of childbearing potential only, except for EOT visit, which was to be a central laboratory serum pregnancy test.

[g] Tumor evaluations were to be performed every 6 weeks (≒7 days) from randomization for the first 24 weeks, then every 12 weeks (≒7 days) until PD was determined

[h] PK samples were to be collected during Cycle 1 and Cycle 2 only. For the PK sampling times, see Appendix 16.1.1, Protocol Table 24.

[i] Blood biomarker sample and optional tumor sample were to be requested only for patients who discontinued study due to disease progression.

[j] Patients were to be contacted by telephone for collection of information during the survival follow-up period. This may have been conducted more frequently as needed.

[k] Following the 30-day follow up, when clinically appropriate, it was recommended that patients be monitored with physical examinations, dermatological examinations and chest CT scans for cutaneous and non-cutaneous secondary malignancies for up to 6 months after the last encorafenib dose or until initiation of another antineoplastic therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 3］

表 2.7.6.6-5　治験スケジュール（対照群）（ARRAY-818-302 試験）

Procedure/Assessment (± 3-day window for procedures/assessments)	Treatment Phase								Follow-up Phase		
	Cycle 1				Subsequent Cycles						
	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	End of Treatment	30-Day Follow-up	Survival Follow-up
Verify inclusion/exclusion criteria	X[a]										
Medical history from screening to Day 1	X										
Weight	X[b]				X				X	X	
BSA	X[b]				X						
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical examination	X[b]				X				X	X	
ECOG PS	X[b]				X				X	X	
EORTC QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L, PGIC	X				X				X	X	
ECG	X[c]		X		X[c]				X	X	
Pregnancy test[d]	X[b]				X				X[d]	X	
Hematology	X[b]		X	X	X		X[e]		X	X	
Clinical chemistry	X[b]		X		X				X	X	
Coagulation	X[b]				X				X	X	
Urinalysis	X[b]				X				X	X	
Tumor evaluation (CT scan, MRI)	Every 6 weeks (±7 days) from randomization date for the first 24 weeks, then every 12 weeks[f] (±7 days)										
PK blood sample	X[g]				X[g]						
Blood sample for companion diagnostic assay development	X										
Blood sample for tumor markers (CEA, CA19-9)	X				X				X		
Blood sample for predictive biomarkers	X										
Blood sample for MSI testing	X										
Blood sample for markers of resistance									X[h]		
Tumor biopsy (optional)									X[h]		
Irinotecan IV infusion[i]	X		X		X		X				
5-FU and FA IV infusion[j]	X		X		X		X				
Cetuximab IV infusion	X	X	X	X	X	X	X	X			
Adverse Events	Assess continuously										

表 2.7.6.6-5　治験スケジュール（対照群）（ARRAY-818-302 試験）（続き）

Procedure/Assessment (±3-day window for procedures/assessments)	Treatment Phase								Follow-up Phase		
	Cycle 1				Subsequent Cycles						
	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	End of Treatment	30-Day Follow-up	Survival Follow-up
Concomitant medications/therapies	Assess continuously										
Survival status										X	Every 3 months[k]
Documentation of subsequent anticancer therapy										X	Every 3 months[k]
Documentation of PD after subsequent anticancer therapy											Every 3 months[k]

Abbreviations: BSA = body surface area; CA19-9 = carbohydrate antigen 19-9; CEA = carcinoembryonic antigen; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EOT = end of treatment; EQ-5D-5L = EuroQol-5D-5L; FA = folinic acid; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy-Colon Cancer; FOLFIRI = 5-fluorouracil/folinic acid/irinotecan; 5-FU = 5-fluorouracil; IV = intravenous(ly); MRI = magnetic resonance imaging; MSI = microsatellite instability; PD = progressive disease; PGIC = Patient Global Impression of Change.

[a] Inclusion/exclusion criteria were to be verified before the first dose of study drug.

[b] Procedure did not have to be repeated if was performed within 72 hours prior to Cycle 1 Day 1 (i.e., first day of dosing).

[c] Electrocardiograms were to be performed in triplicate predose on Cycle 1 Day 1 (conducted within approximately 5 to 10 minutes total time). Single ECGs were to be performed predose at remaining time points. Electrocardiograms were to be performed prior to predose PK and pharmacodynamics blood collection at equivalent nominal timepoints.

[d] Local urine test for women of childbearing potential only, except for EOT visit, which was to be a central laboratory serum pregnancy test.

[e] A blood sample for hematology was to be drawn on Day 15 of cycles subsequent to Cycle 1 for patients only while they were receiving irinotecan.

[f] Tumor evaluations were to be performed every 6 weeks (±7 days) from randomization for the first 24 weeks, then every 12 weeks (±7 days) until PD was determined.

[g] PK samples were to be collected during Cycle 1 and Cycle 2 only. For the PK sampling times, see Appendix 16.1.1, Protocol Table 24.

[h] Blood biomarker sample and optional tumor sample were to be requested only for patients who discontinued study due to disease progression.

[i] Irinotecan was to be administered in both control groups (irinotecan plus cetuximab or FOLFIRI).

[j] 5-FU and FA were to be administered in the FOLFIRI plus cetuximab control group. The initial 5-FU dose was to be given as a bolus (not to exceed 15 minutes) on Days 1 and 15, followed by continuous IV infusion over 46-48 hours (2 days) or as per institutional standards.

[k] Patients were to be contacted by telephone for collection of information during the survival follow-up period. This may have been conducted more frequently as needed.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 4］

2.7.6.6.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

安全性導入パートでは、SLI 及び JSLI コホート合わせて 37 名を登録し、すべての被験者に治験薬を投与した。2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点で 31 名（83.8%）が治験薬の投与を中止していた。主な投与中止理由は、疾患進行［23 名（62.2%）］であった。治験薬投与中の被験者を含め、13 名（35.1%）が生存追跡調査を継続していた。

無作為化第Ⅲ相パートでは、3 剤群に 224 名、2 剤群に 220 名及び対照群に 221 名を無作為化し、このうち、3 剤群の 222 名、2 剤群の 216 名及び対照群の 193 名に治験薬を投与した。2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点で 3 剤群の 144 名（64.3%）、2 剤群の 138 名（62.7%）及び対照群の 156 名（70.6%）が治験薬の投与を中止していた。主な投与中止理由は疾患進行であり、3 剤群で 104 名（46.4%）、2 剤群で 101 名（45.9%）及び対照群で 103 名（46.6%）であった。治験薬投与中の被験者を含め、3 剤群の 131 名（58.5%）、2 剤群の 122 名（55.5%）及び対照群の 90 名（40.7%）が生存追跡調査を継続していた。

表 2.7.6.6-6　被験者の内訳（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

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

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; FA = folinic acid; 5-FU = 5-fluorouracil
[a] CSLI patients are not included.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 10］

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 2.7.6.5-6 に、ベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.6.5-8 に、全身性抗腫瘍薬による前治療の要約を表 2.7.6.5-10 に示した。

人口統計学的特性は、3 剤群、2 剤群及び対照群の 3 群間で概ね類似していた。被験者の大半［420/665 名（63.2%）］が欧州で登録されており、その割合は対照群［125/221 名（56.6%）］と比較して 3 剤群［150/224 名（67.0%）］及び 2 剤群［145/220 名（65.9%）］で高かった。北米で登録された被験者の割合は 3 群間で同程度であり、全体では 87/665 名（13.1%）であった。人種については、被験者の大半［550/665 名（82.7%）］が白人であり、アジア人の割合は 3 剤群［20/224 名（8.9%）］及び 2 剤群［25/220 名（11.4%）］と比較して対照群［39/221 名（17.6%）］で高かった。全体では男性が 314/665 名（47.2%）、女性が 351/665 名（52.8%）であり、男性よりも女性が多く、女性の割合は対照群［127/221 名（57.5%）］で最も高かった。年齢については、被験者の大半［427/665 名（64.2%）］が 65 歳未満であり、全体の中央値は 61 歳であった。

ECOG Performance status は 3 群間で概ね類似しており、全体では 0 が 336/665 名（50.5%）、1 が 325/665 名（48.9%）、2 が 4/665 名（0.6%）であった。腫瘍の原発部位は 3 群間で概ね類似しており、全体では右側結腸が 355/665 名（53.4%）、左側結腸が 230/665 名（34.6%）、左右両側結腸が 41/665 名（6.2%）、不明が 39/665 名（5.9%）であり、右側結腸がその他の部位よりも多かった。転移部位は 3 群間で概ね類似しており、全体では肝臓が 406/665 名（61.1%）、肺が 255/665（38.3%）、リンパ節が 256/665（38.5%）、腹膜／大網が 267/665 名（40.2%）であり、肝臓が最も多かった。

すべての被験者に全身性抗腫瘍薬による治療歴が 1 回以上あった。レジメン数は 3 群間で概ね類似しており、全体では 1 レジメンが 437/665 名（65.7%）、2 レジメンが 226/665 名（34.0%）、3 レジメン以上が 2/665 名（0.3%）であり、1 レジメンが最も多かった。被験者の約半数［347/665 名（52.2%）］にイリノテカンによる治療歴があり、ほぼすべての被験者［610/665 名（91.7%）］にオキサリプラチンによる治療歴があった。イリノテカン及びオキサリプラチンによる治療歴がある被験者の割合は 3 群間で同程度であった。

表 2.7.6.6-7　人口統計学的特性の要約（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

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

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

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 11］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

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

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

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

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

[c] "Left colon" includes rectum.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 12］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

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

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib
[a] Based on a Sponsor assessment (see Section 9.7.1.5.3).

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 15］

3)　治験薬の投与状況

治験薬の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、3 剤群で 15.9 週（1.0～89.1）、2 剤群で 14.0 週（1.0～89.7）及び対照群で 6.3 週（1.0～52.4）であり、2 剤群及び対照群と比較して 3 剤群で長かった。3 剤群における各薬剤の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は同程度であり、エンコラフェニブが 15.7 週（0.1～89.1）、ビニメチニブが 15.7 週（0.1～89.1）及びセツキシマブが 15.8 週（1.0～89.1）であった。2 剤群においても各薬剤の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は同程度であり、エンコラフェニブが 14.0 週（0.1～89.7）及びセツキシマブが 14.0 週（1.0～89.7）であった。

3 剤群での相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、エンコラフェニブが 91.1%（10.7～100.3）、ビニメチニブが 87.3%（4.5～100.3）及びセツキシマブが 91.2%（5.9～110.3）であった。2 剤群での相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、エンコラフェニブが 98.0%（9.1～100.6）及びセツキシマブが 93.5%（14.9～121.5）であった。対照群における相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は、セツキシマブが 85.4%（0.0～109.4）、イリノテカンが 75.7%（0.0～120.0）、5-FU が 75.2%（0.0～120.0）及び FA が 74.0%（0.0～120.0）であった。

3 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減量又は休薬を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 120/222 名（54.1%）、139/222 名（62.6%）及び 93/222 名（41.9%）であった。2 剤群でエンコラフェニブ又はセツキシマブの減量又は休薬を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 80/216 名（37.0%）及び 83/216 名（38.4%）であった。対照群でセツキシマブ、イリノテカン、FA 又は 5-FU の減量又は休薬を 1 回以上要した被験者は、それぞれ 51/193 名（26.4%）、67/193 名（34.7%）、27/107 名（25.2%）及び 44/107 名（41.1%）であった。

2.7.6.6.3　有効性の結果

2.7.6.6.3.1　解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.6-10 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートでは、無作為化されたすべての被験者 665 名を FAS とした。このうち治験薬が 1 回以上投与された被験者 631 名を Safety Set とした。FAS のうち、最初に無作為化された 330 名及び 330 例目の被験者と同日に無作為化された 1 名を合わせた合計 331 名を RES とした。FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱（又は有効性の結果に重大な影響を与え得るその他の問題）がなく、かつ治験薬が 1 回以上投与された被験者 586 名を PPS とした。

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

無作為化第Ⅲ相パートの主要評価項目のうち、OS についてはFAS を用い、ORR についてはRES を用いて解析を実施した。

表 2.7.6.6-10　解析対象集団

	Randomized and CSLI (Pooled)	CSLI	Randomized Portion			
	ENCO + BINI + CETUX (N = 261)	ENCO + BINI + CETUX (N = 37)	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)	Phase 3 Total (N = 665)
Full Analysis Set[a]	261 (100.0)	37 (100.0)	224 (100.0)	220 (100.0)	221 (100.0)	665 (100.0)
Safety Set[b]	259 (99.2)	37 (100.0)	222 (99.1)	216 (98.2)	193 (87.3)	631 (94.9)
Phase 3 Response Efficacy Set[c, d]	111 (42.5)	0 (0.0)	111 (49.6)	113 (51.4)	107 (48.4)	331 (49.8)
Per Protocol Set[c, e]	209 (80.1)	0 (0.0)	209 (93.3)	199 (90.5)	178 (80.5)	586 (88.1)
Pharmacokinetic Set[f]	95 (36.4)	37 (100.0)	58 (25.9)	73 (33.2)	99 (44.8)	230 (34.6)
Dose-determining Set[g, h]	34 (13.0)	34 (91.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SLI Efficacy Set[g, i]	36 (13.8)	36 (97.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; FAS = Full Analysis Set; JSLI = Japanese Safety Lead-in; PK = pharmacokinetic(s); SLI = Safety Lead-in

[a] For patients in the SLI and JSLI, the FAS includes all patients who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 post-treatment assessment, which may include death. For the randomized Phase 3 portion of the study, the FAS consists of all randomized patients.

[b] The Safety Set includes all patients who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 post-treatment assessment, which may include death.

[c] Applies to patients in the Randomized portion only.

[d] The Phase 3 Response Efficacy Set includes the first 330 randomized patients and any additional patients randomized on the same day as the 330th randomized patient.

[e] The Per-protocol Set includes all Phase 3 patients from the FAS without any major protocol deviations (or other criteria that could largely impact efficacy results) and who received at least 1 dose of study drug.

[f] The Pharmacokinetic Set includes all patients in the Safety Set who had at least at least 1 postdose blood collection for PK with associated analytical results.

[g] Applies to patients in CSLI only.

[h] The Dose-determining Set includes all SLI and JSLI patients from the Safety Set who either completed a minimum exposure requirement and have sufficient safety evaluations or experienced a dose-limiting toxicity.

[i] The SLI Efficacy Set includes all SLI and JSLI patients in the FAS who were identified at screening as having a *BRAF* V600E mutation per local or central testing.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 17］

2.7.6.6.3.2　　3 剤群と対照群の比較

1)　主要評価項目

(1)　全生存期間（OS）：3 剤群 vs. 対照群

OS の結果を表 2.7.6.5-15 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-1 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.03 カ月［95%信頼区間（CI）：8.02、11.43］及び対照群で 5.42 カ月（95%CI：4.76、6.57）であり、対照群と比較して 3 剤群で有意な OS の延長が認められた。対照群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.52（95%CI：0.39、0.70）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

6 カ月時点の全生存率は、3 剤群及び対照群でそれぞれ 70.8%（95%CI：63.2、77.2）及び 46.7%（95%CI：38.6、54.4）であり、12 カ月時点ではそれぞれ 37.3%（95%CI：28.2、46.5）及び 27.4%（95%CI：19.4、36.0）であった。

OS の感度分析として、PPS を対象とした層別 log-rank 検定及び FAS を対象とした非層別 log-rank 検定を実施したところ、結果はいずれも主要解析結果と同様の傾向であり、対照群と比較して 3 剤群で有意な OS の延長が認められたことから、OS の結果の頑健性が示された［5.3.5.1-1.1 総括報告書（ARRAY-818-302 試験）Table 23］。

OS の部分集団解析の結果は、BRAF 変異ステータスが陰性又は不明の部分集団を除き、いずれも OS のハザード比の点推定値は対照群と比較して 3 剤群で延長を示した。

表 2.7.6.6-11　OS の結果：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	90/224 (40.2)	114/221 (51.6)
Percentiles (95% CI), months		
25th	5.59 (4.67, 6.41)	3.19 (2.60, 3.84)
Median (50th)	9.03 (8.02, 11.43)	5.42 (4.76, 6.57)
75th	NR (13.40, NR)	12.35 (9.13, 17.12)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.52 (0.39, 0.70)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	< 0.0001	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.3 (90.3, 96.8)	86.1 (80.4, 90.2)
4 months	85.5 (79.6, 89.8)	66.2 (58.6, 72.7)
6 months	70.8 (63.2, 77.2)	46.7 (38.6, 54.4)
8 months	59.3 (50.9, 66.7)	36.3 (28.3, 44.3)
10 months	44.2 (35.3, 52.7)	27.4 (19.4, 36.0)
12 months	37.3 (28.2, 46.5)	27.4 (19.4, 36.0)
14 months	31.3 (21.7, 41.4)	18.5 (10.4, 28.5)

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

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.

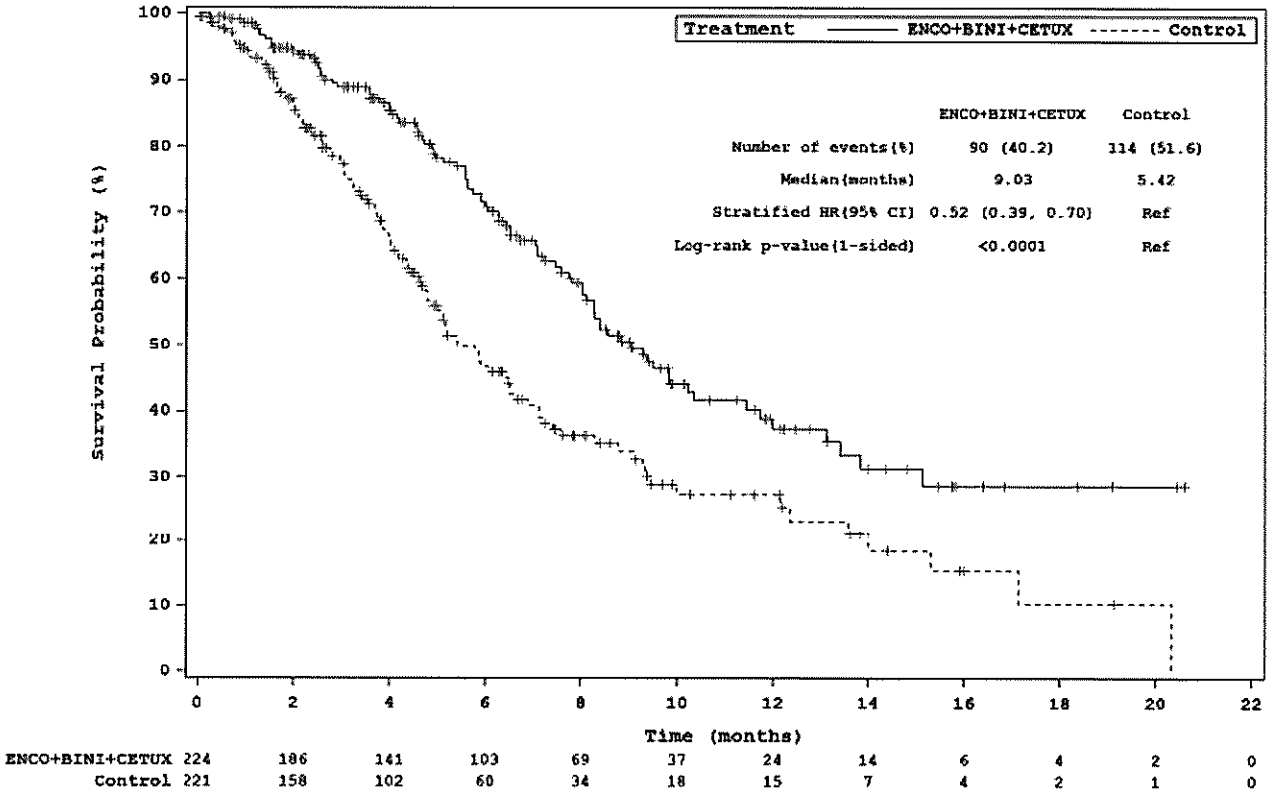
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 21］

図 2.7.6.6-1　OS の Kaplan-Meier 曲線：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO= encorafenib; HR= hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Figure 3］

(2) BICR 判定による奏効率（ORR）：3 剤群 vs. 対照群

BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.6.5-17 に示した。

確定 ORR（BICR 判定）は、3 剤群及び対照群でそれぞれ 26.1%（95%CI：18.2、35.3）及び 1.9%（95%CI：0.2、6.6）であり、対照群と比較して 3 剤群で高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）。BICR 判定による確定 CR は 3 剤群で 4/111 名（3.6%）に認められ、対照群では認められなかった。

ORR（BICR 判定）の感度分析として、RES を対象とした非層別検定（Chi-squared test）、FAS を対象とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、FAS を対象とした非層別検定（Chi-squared test）及び RES のうちベースライン時に測定可能病変を有していた被験者を対象とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施したところ、結果はいずれも主要解析結果と同様の傾向であり、対照群と比較して 3 剤群で ORR（BICR 判定）が高かったことから、ORR（BICR 判定）の結果の頑健性が示された［5.3.5.1-1.1 総括報告書（ARRAY-818-302 試験）Table 25］。

ORR（BICR 判定）の部分集団解析の主な結果を以下に示す。なお、対照群では確定奏効が 2 名にしか認められなかったため、3 剤群での結果のみを記載した。

- 3 剤群で、1 次治療後に進行した被験者での確定 ORR は 34.3%（23/67 名、95%CI：23.2、46.9）であったのに対し、2 次治療後に進行した被験者での確定 ORR は 13.6%（6/44 名、95%CI：5.2、27.4）であった。
- 3 剤群で、ベースライン時の罹患臓器数が 2 以下の被験者での確定 ORR は 24.1%（14/58 名、95%CI：13.9、37.2）であったのに対し、ベースライン時の罹患臓器数が 3 以上の被験者での確定 ORR は 28.3%（15/53 名、95%CI：16.8、42.3）であった。
- 3 剤群で、ベースライン時の CEA 値が基準値上限（ULN）未満の被験者での確定 ORR は 38.1%（8/21 名、95%CI：18.1、61.6）であったのに対し、ベースライン時の CEA 値が ULN 超の被験者での確定 ORR は 23.3%（21/90 名、95%CI：15.1、33.4）であった。
- 3 剤群で、ベースライン時の CRP 値が ULN 未満の被験者での確定 ORR は 33.3%（19/57 名、95%CI：21.4、47.1）であったのに対し、ベースライン時の CRP 値が ULN 超の被験者での確定 ORR は 18.4%（9/49 名、95%CI：8.8、32.0）であった。
- 3 剤群で、ベースライン時に肝転移がなかった被験者での確定 ORR は 41.5%（17/41 名、95%CI：26.3、57.9）であったのに対し、ベースライン時に肝転移があった被験者での確定 ORR は 17.1%（12/70 名、95%CI：9.2、28.0）であった。

表 2.7.6.6-12　BOR（BICR 判定）：3 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Response Efficacy Set

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

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

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

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 24］

2）　副次評価項目

（1）　実施医療機関の医師判定による奏効率（ORR）：3 剤群 vs. 対照群

実施医療機関の医師判定による BOR の要約を表 2.7.6.6-13 に示した。

RES において、確定 ORR（実施医療機関の医師判定）は、3 剤群及び対照群でそれぞれ 26.1%（95%CI：18.2、35.3）及び 3.7%（95%CI：1.0、9.3）であり、対照群と比較して 3 剤群で高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 3 剤群及び対照群でそれぞれ 2/111 名（1.8%）及び 0/107 名（0%）に認められた。

FAS における ORR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

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）

解析対象集団：Response Efficacy Set

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

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ENCO = encorafenib; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; vs. = versus
[a] CR and PR were confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after criteria for response were met.
[b] Patients with only non-measurable disease, whose best non-target lesion response was Non-CR/non-PD and did not have any new lesions.
[c] The CIs for the frequency distribution of each variable were computed using Clopper-Pearson's method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 26］

(2)　奏効期間（DOR）：3 剤群 vs. 対照群

RES において、3 剤群及び対照群における BICR 判定による DOR の中央値は、それぞれ 4.80 カ月（95%CI：2.96、9.69）及び推定不能（95%CI：2.56、推定不能）であり、DOR が 6 カ月以上であった奏効例は、それぞれ 29 名中 7 名及び 2 名中 1 名であった。実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、それぞれ 4.80 カ月（95%CI：3.29、6.57）及び 5.75 カ月（95%CI：2.56、推定不能）であり、DOR が 6 カ月以上であった奏効例は、それぞれ 29 名中 9 名及び 4 名中 1 名であった。

FAS における DOR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

(3)　奏効までの期間（TTR）：3 剤群 vs. 対照群

RES において、3 剤群及び対照群における BICR 判定による TTR の中央値は、それぞれ 1.48 カ月（95%CI：1.41、2.00）及び 1.43 カ月（95%CI：1.41、1.45）であった。実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、それぞれ 1.48 カ月（95%CI：1.41、1.58）及び 2.79 カ月（95%CI：1.45、2.79）であった。

FAS における TTR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

(4) 無増悪生存期間（PFS）：3 剤群 vs. 対照群

BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.6.6-14 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-2 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（BICR 判定）の中央値は、3 剤群で 4.30 カ月（95% CI：4.14、5.19）及び対照群で 1.51 カ月（95%CI：1.45、1.71）であり、対照群と比較して 3 剤群で有意な PFS の延長が認められた。対照群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.38（95%CI：0.29、0.49）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

6 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群及び対照群でそれぞれ 31.3%（95%CI：23.5、39.4）及び 12.4%（95%CI：6.9、19.5）であり、12 カ月時点ではそれぞれ 12.7%（95%CI：6.3、21.4）及び 0%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は、3 剤群で 4.47 カ月（95%CI：4.24、5.36）及び対照群で 1.58 カ月（95%CI：1.51、2.07）であり、対照群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.37（95%CI：0.28、0.48）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

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）
解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	118/224 (52.7)	128/221 (57.9)
Death	15/224 (6.7)	27/221 (12.2)
Disease Progression	103/224 (46.0)	101/221 (45.7)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.50, 3.29)	1.31 (1.22, 1.41)
Median (50th)	4.30 (4.14, 5.19)	1.51 (1.45, 1.71)
75th	8.18 (5.82, 11.04)	3.38 (2.76, 4.30)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.38 (0.29, 0.49)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	< 0.0001	
Patients event-free probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	84.7 (78.6, 89.2)	39.2 (31.3, 47.0)
4 months	62.9 (54.9, 69.8)	23.0 (16.3, 30.5)
6 months	31.3 (23.5, 39.4)	12.4 (6.9, 19.5)
8 months	26.0 (18.5, 34.1)	12.4 (6.9, 19.5)
10 months	20.0 (12.7, 28.5)	6.9 (2.0, 16.0)
12 months	12.7 (6.3, 21.4)	0.0 (0.0, 0.0)
14 months	7.6 (2.5, 16.7)	0.0 (0.0, 0.0)

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

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.

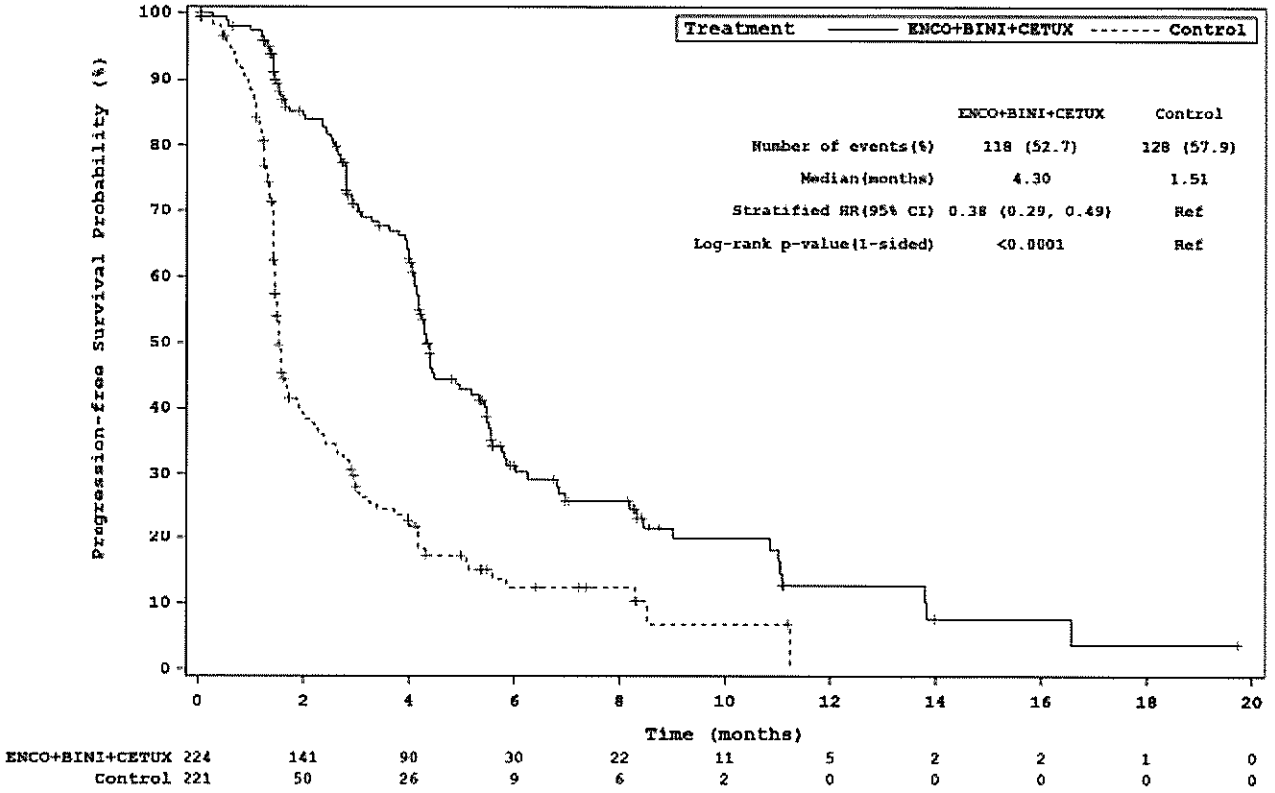
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 27］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set



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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Figure 8］

2.7.6.6.3.3　　2 剤群と対照群の比較

1)　副次評価項目

(1)　全生存期間（OS）：2 剤群 vs. 対照群

2 剤群及び対照群における OS の結果を表 2.7.6.6-15 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-3 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、2 剤群で 8.41 カ月（95%CI：7.46、11.04）及び対照群で 5.42 カ月（95%CI：4.76、6.57）であり、対照群と比較して 2 剤群で有意な OS の延長が認められた。対照群に対する 2 剤群の OS のハザード比は 0.60（95%CI：0.45、0.79）であった（層別 log-rank 検定、p = 0.0002）。

6 カ月時点の全生存率は、2 剤群及び対照群でそれぞれ 65.1%（95%CI：57.2、72.0）及び 46.7%（95%CI：38.6、54.4）であり、12 カ月時点ではそれぞれ 35.7%（95%CI：26.5、45.0）及び 27.4%（95%CI：19.4、36.0）であった。

表 2.7.6.6-15　OS の結果：2 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	93/220 (42.3)	114/221 (51.6)
Percentiles (95% CI), months		
25[th]	4.50 (4.07, 5.36)	3.19 (2.60, 3.84)
Median (50[th])	8.41 (7.46, 11.04)	5.42 (4.76, 6.57)
75[th]	14.82 (12.32, NR)	12.35 (9.13, 17.12)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.60 (0.45, 0.79)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	0.0002	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.2 (90.0, 96.7)	86.1 (80.4, 90.2)
4 months	83.2 (77.0, 87.9)	66.2 (58.6, 72.7)
6 months	65.1 (57.2, 72.0)	46.7 (38.6, 54.4)
8 months	54.3 (45.7, 62.1)	36.3 (28.3, 44.3)
10 months	42.9 (33.9, 51.5)	27.4 (19.4, 36.0)
12 months	35.7 (26.5, 45.0)	27.4 (19.4, 36.0)
14 months	29.7 (20.1, 39.9)	18.5 (10.4, 28.5)

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

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.

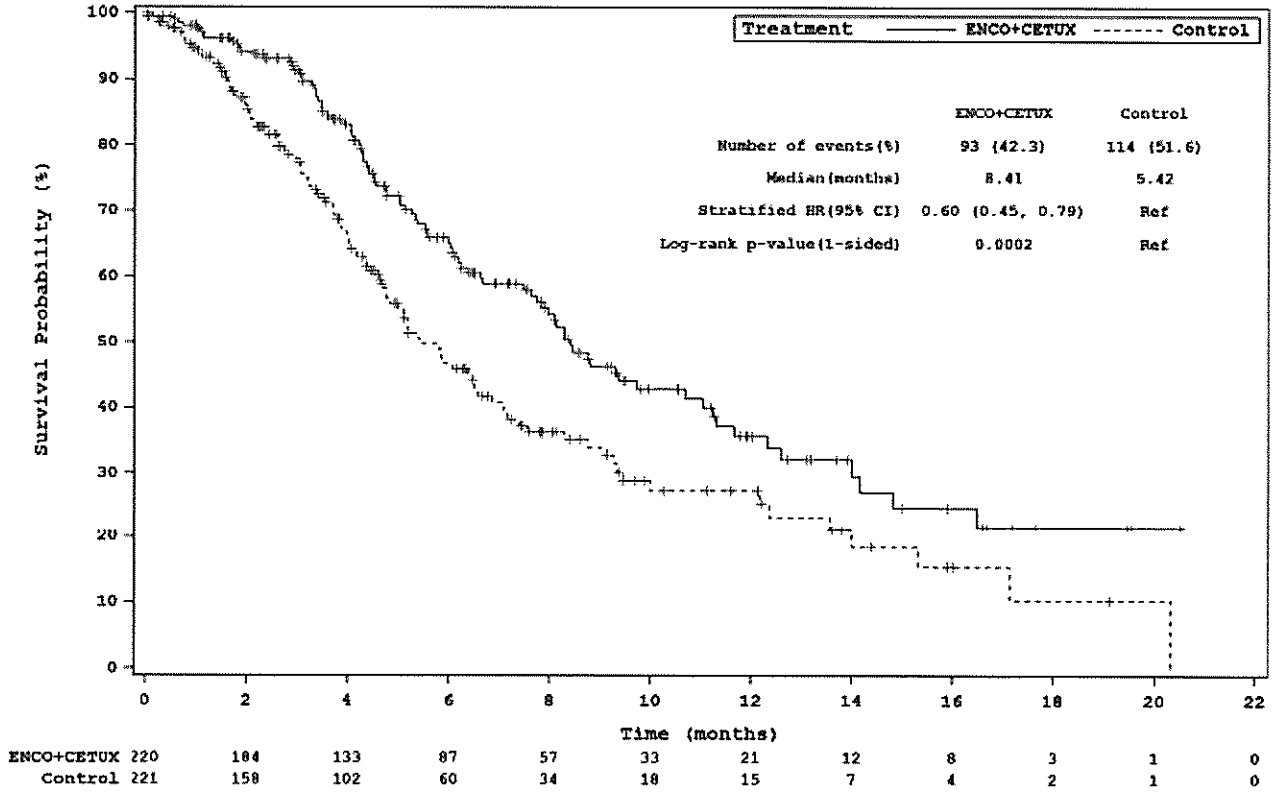
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 29］

図 2.7.6.6-3　OS の Kaplan-Meier 曲線：2 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Figure 9］

（2） 無増悪生存期間（PFS）：2 剤群 vs. 対照群

BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.6.6-16 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-4 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（BICR 判定）の中央値は、2 剤群で 4.21 カ月（95% CI：3.71、5.36）及び対照群で 1.51 カ月（95%CI：1.45、1.71）であり、対照群と比較して 2 剤群で有意な PFS の延長が認められた。対照群に対する 2 剤群の PFS のハザード比は 0.40（95%CI：0.31、0.52）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

6 カ月時点の無増悪生存率は、2 剤群及び対照群でそれぞれ 32.8%（95%CI：25.0、40.8）及び 12.4%（95%CI：6.9、19.5）であり、12 カ月時点ではそれぞれ 4.5%（95%CI：1.5、9.9）及び 0%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は、2 剤群で 4.27 カ月（95%CI：4.04、5.36）及び対照群で 1.58 カ月（95%CI：1.51、2.07）であり、対照群に対する 2 剤群の PFS のハザード比は 0.38（95%CI：0.30、0.50）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

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）
解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	133/220 (60.5)	128/221 (57.9)
Death	23/220 (10.5)	27/221 (12.2)
Disease Progression	110/220 (50.0)	101/221 (45.7)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.73 (2.53, 2.83)	1.31 (1.22, 1.41)
Median (50th)	4.21 (3.71, 5.36)	1.51 (1.45, 1.71)
75th	8.08 (6.01, 8.34)	3.38 (2.76, 4.30)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.40 (0.31, 0.52)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	< 0.0001	
Patients event-free probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	83.8 (77.7, 88.4)	39.2 (31.3, 47.0)
4 months	57.6 (49.6, 64.8)	23.0 (16.3, 30.5)
6 months	32.8 (25.0, 40.8)	12.4 (6.9, 19.5)
8 months	25.5 (18.3, 33.4)	12.4 (6.9, 19.5)
10 months	11.9 (6.7, 18.7)	6.9 (2.0, 16.0)
12 months	4.5 (1.5, 9.9)	0.0 (0.0, 0.0)
14 months	2.2 (0.4, 6.9)	0.0 (0.0, 0.0)

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

[a] Reference group for comparisons is 'Control'.

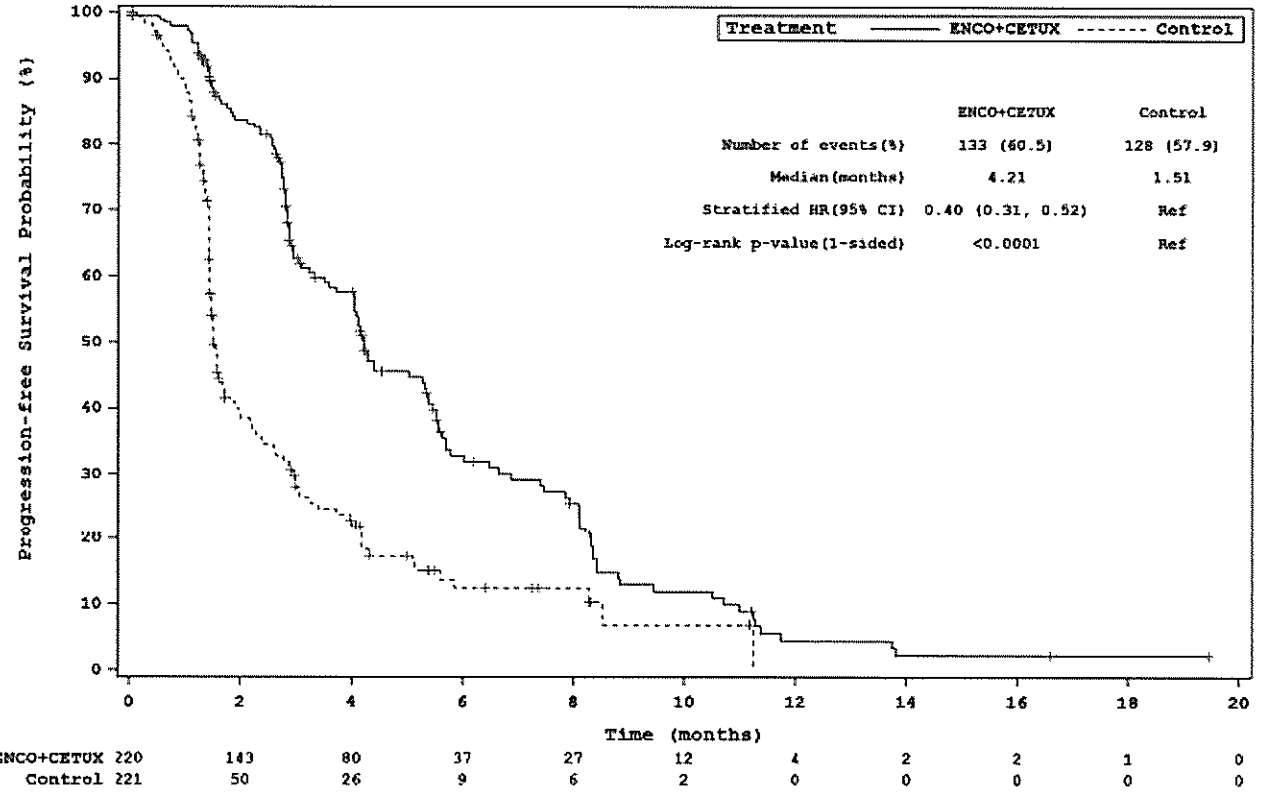
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 34］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set



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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Figure 13］

(3) 奏効率（ORR）：2 剤群 vs. 対照群

BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.6.6-17 に示した。

RES において、確定 ORR（BICR 判定）は、2 剤群及び対照群でそれぞれ 20.4%（95% CI：13.4、29.0）及び 1.9%（95%CI：0.2、6.6）であり、対照群と比較して 2 剤群で高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）。BICR 判定による確定 CR は 2 剤群及び対照群でそれぞれ 6/113 名（5.3%）及び 0/107 名（0%）に認められた。

実施医療機関の医師判定による ORR の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。確定 ORR（実施医療機関の医師判定）は、2 剤群及び対照群でそれぞれ 15.9%（95%CI：9.7、24.0）及び 3.7%（95%CI：1.0、9.3）であり、対照群と比較して 2 剤群で高かった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p = 0.0011$）。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 2 剤群及び対照群でそれぞれ 2/113 名（1.8%）及び 0/107 名（0%）に認められた。

FAS における ORR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

表 2.7.6.6-17 BOR（BICR 判定）：2 剤群 vs. 対照群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Response Efficacy Set

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

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

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

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 32］

(4) 奏効期間（DOR）：2 剤群 vs. 対照群

RES において、2 剤群及び対照群における BICR 判定による DOR の中央値は、それぞれ 6.06 カ月（95%CI：4.07、8.28）及び推定不能（95%CI：2.56、推定不能）であり、DOR が 6 カ月以上であった奏効例は、それぞれ 23 名中 10 名及び 2 名中 1 名であった。実施医療機

関の医師判定による DOR の中央値は、それぞれ 5.70 カ月（95%CI：3.65、6.74）及び 5.75 カ月（95%CI：2.56、推定不能）であり、DOR が 6 カ月以上であった奏効例は、それぞれ 18 名中 9 名及び 4 名中 1 名であった。

FAS における DOR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

（5） 奏効までの期間（TTR）：2 剤群 vs. 対照群

RES において、2 剤群及び対照群における BICR 判定による TTR の中央値は、それぞれ 1.54 カ月（95%CI：1.41、1.64）及び 1.43 カ月（95%CI：1.41、1.45）であった。実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、それぞれ 1.48 カ月（95%CI：1.38、1.58）及び 2.79 カ月（95%CI：1.45、2.79）であった。

FAS における TTR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

2.7.6.6.3.4 3 剤群と 2 剤群の比較

1） 副次評価項目

（1） 全生存期間（OS）：3 剤群 vs. 2 剤群

3 剤群及び 2 剤群における OS の結果を表 2.7.6.6-18 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-5 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.03 カ月（95%CI：8.02、11.43）及び 2 剤群で 8.41 カ月（95%CI：7.46、11.04）であり、2 剤群と比較して 3 剤群の方が数値上長かった。2 剤群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.79（95%CI：0.59、1.06）であり、有意ではないが 2 剤群と比較して 3 剤群で 21%の死亡リスクの減少が観察された（層別 log-rank 検定、p = 0.0582）。

6 カ月時点の全生存率は、3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 70.8%（95%CI：63.2、77.2）及び 65.1%（95%CI：57.2、72.0）であり、12 カ月時点ではそれぞれ 37.3%（95%CI：28.2、46.5）及び 35.7%（95%CI：26.5、45.0）であった。

表 2.7.6.6-18　OS の結果：3 剤群 vs. 2 剤群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	90/224 (40.2)	93/220 (42.3)
Percentiles (95% CI), months		
25th	5.59 (4.67, 6.41)	4.50 (4.07, 5.36)
Median (50th)	9.03 (8.02, 11.43)	8.41 (7.46, 11.04)
75th	NR (13.40, NR)	14.82 (12.32, NR)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.79 (0.59, 1.06)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	0.0582	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.3 (90.3, 96.8)	94.2 (90.0, 96.7)
4 months	85.5 (79.6, 89.8)	83.2 (77.0, 87.9)
6 months	70.8 (63.2, 77.2)	65.1 (57.2, 72.0)
8 months	59.3 (50.9, 66.7)	54.3 (45.7, 62.1)
10 months	44.2 (35.3, 52.7)	42.9 (33.9, 51.5)
12 months	37.3 (28.2, 46.5)	35.7 (26.5, 45.0)
14 months	31.3 (21.7, 41.4)	29.7 (20.1, 39.9)

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

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

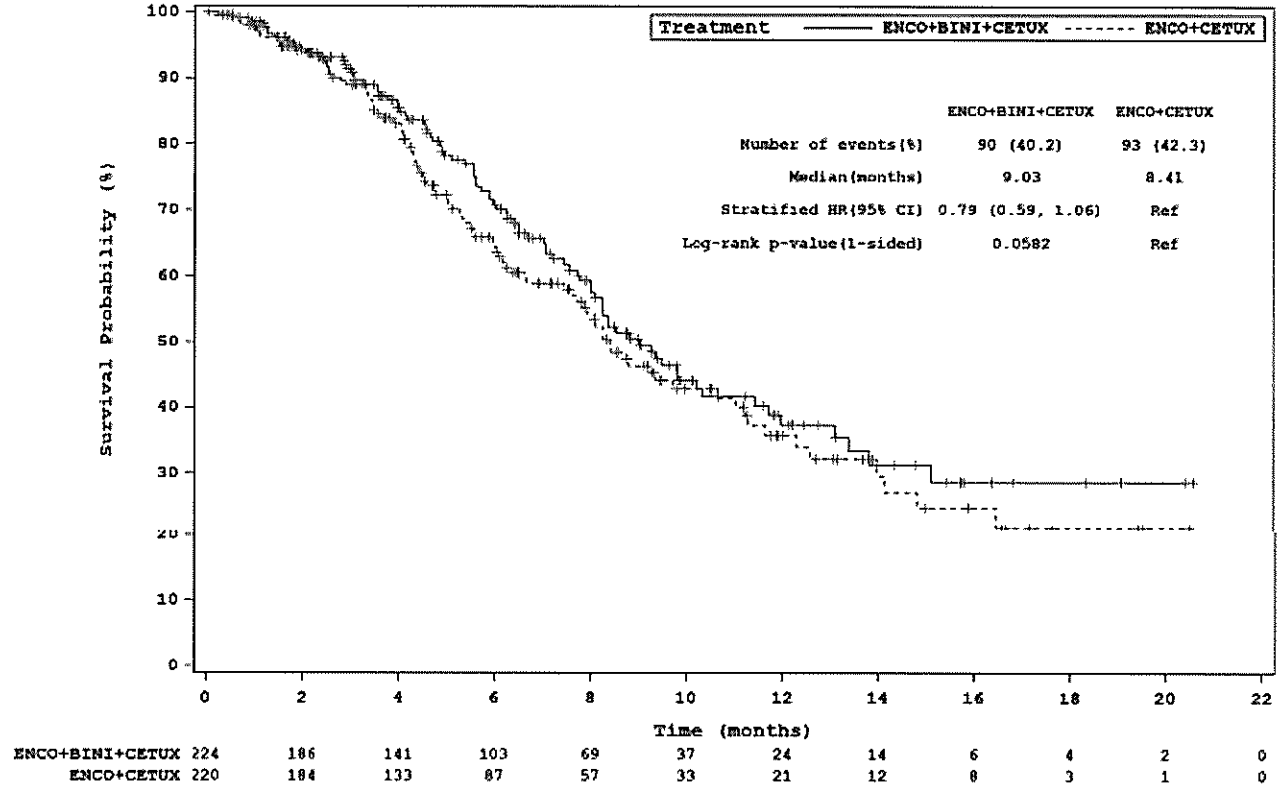
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験） Table 36］

図 2.7.6.6-5　OS の Kaplan-Meier 曲線：3 剤群 vs. 2 剤群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Figure 14］

(2) 奏効率（ORR）：3 剤群 vs. 2 剤群

BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.6.6-19 に示した。

RES において、確定 ORR（BICR 判定）は、3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 26.1%（95%CI：18.2、35.3）及び 20.4%（95%CI：13.4、29.0）であり、有意ではないが 3 剤群の方が数値上高かった。BICR 判定による確定 CR は 3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 4/111 名（3.6%）及び 6/113 名（5.3%）に認められた。

実施医療機関の医師判定による ORR の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。確定 ORR（実施医療機関の医師判定）は、3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 26.1%（95%CI：18.2、35.3）及び 15.9%（95%CI：9.7、24.0）であり、有意ではないが 3 剤群の方が数値上高かった。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 2/111 名（1.8%）及び 2/113 名（1.8%）に認められた。

FAS における ORR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

表 2.7.6.6-19 BOR（BICR 判定）：3 剤群 vs. 2 剤群（ARRAY-818-302 試験）

解析対象集団：Response Efficacy Set

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

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

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

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 39］

(3) 無増悪生存期間（PFS）：3 剤群 vs. 2 剤群

BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.6.6-20 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-6 に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（BICR 判定）の中央値は、3 剤群で 4.30 カ月（95% CI：4.14、5.19）及び 2 剤群で 4.21 カ月（95%CI：3.71、5.36）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で有意な PFS の延長は認められなかった。2 剤群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.84（95%CI：0.65、1.09）であり、有意ではないが 3 剤群の方が増悪のリスクが 16%低下していた（層別 log-rank 検定、p = 0.1004）。

6 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 31.3%（95%CI：23.5、39.4）及び 32.8%（95%CI：25.0、40.8）であり、12 カ月時点ではそれぞれ 12.7%（95%CI：6.3、21.4）及び 4.5%（95%CI：1.5、9.9）であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。PFS（実施医療機関の医師判定）の中央値は、3 剤群で 4.47 カ月（95%CI：4.24、5.36）及び 2 剤群で 4.27 カ月（95%CI：4.04、5.36）であり、2 剤群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.96（95%CI：0.74、1.24）であった（層別 log-rank 検定、p = 0.3724）。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	118/224 (52.7)	133/220 (60.5)
Death	15/224 (6.7)	23/220 (10.5)
Disease Progression	103/224 (46.0)	110/220 (50.0)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.50, 3.29)	2.73 (2.53, 2.83)
Median (50th)	4.30 (4.14, 5.19)	4.21 (3.71, 5.36)
75th	8.18 (5.82, 11.04)	8.08 (6.01, 8.34)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.84 (0.65, 1.09)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	0.1004	
Patients event-free probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	84.7 (78.6, 89.2)	83.8 (77.7, 88.4)
4 months	62.9 (54.9, 69.8)	57.6 (49.6, 64.8)
6 months	31.3 (23.5, 39.4)	32.8 (25.0, 40.8)
8 months	26.0 (18.5, 34.1)	25.5 (18.3, 33.4)
10 months	20.0 (12.7, 28.5)	11.9 (6.7, 18.7)
12 months	12.7 (6.3, 21.4)	4.5 (1.5, 9.9)
14 months	7.6 (2.5, 16.7)	2.2 (0.4, 6.9)

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

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

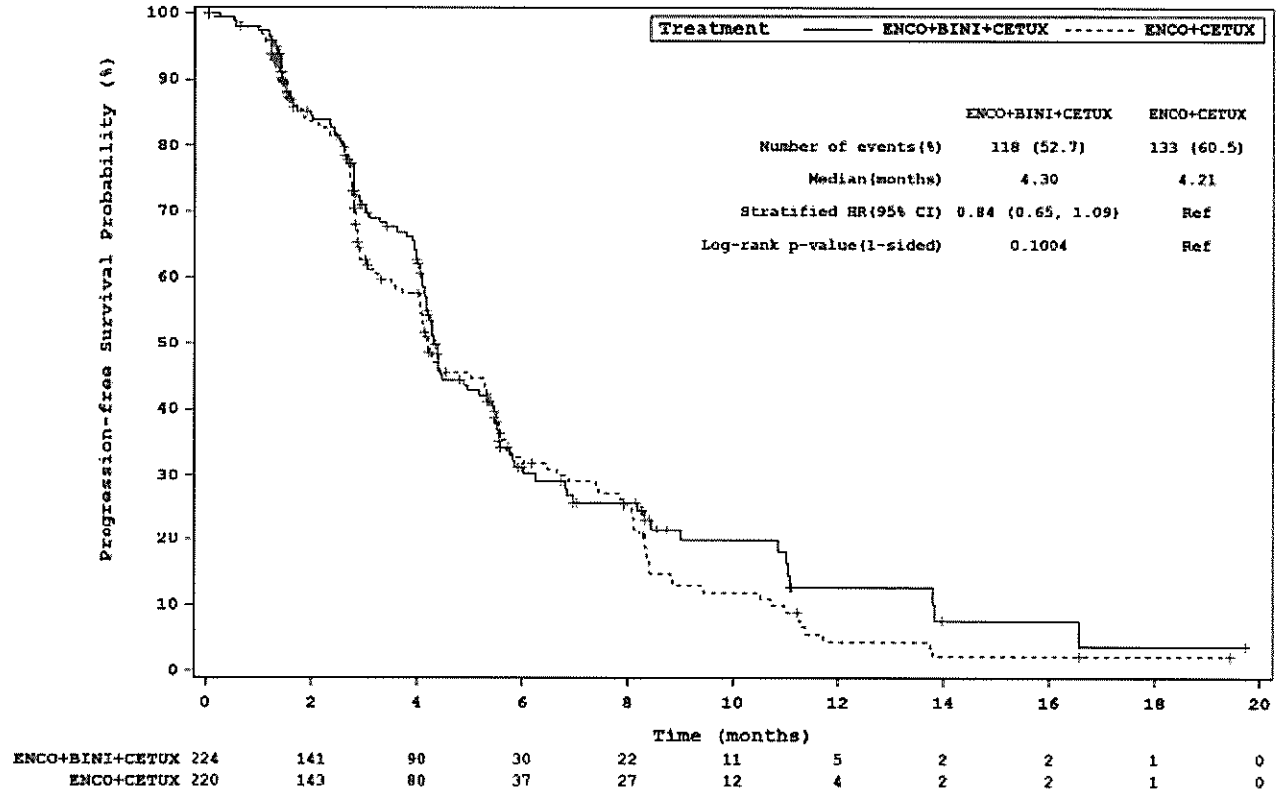
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 41］

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）

解析対象集団：Full Analysis Set



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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Figure 17］

(4) 奏効期間（DOR）：3 剤群 vs. 2 剤群

RES において、3 剤群及び 2 剤群における BICR 判定による DOR の中央値は、それぞれ 4.80 カ月（95%CI：2.96、9.69）及び 6.06 カ月（95%CI：4.07、8.28）であり、DOR が 6 カ月以上であった奏効例は、それぞれ 29 名中 7 名及び 23 名中 10 名であった。実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、それぞれ 4.80 カ月（95%CI：3.29、6.57）及び 5.70 カ月（95%CI：3.65、6.74）であり、DOR が 6 カ月以上であった奏効例は、それぞれ 29 名中 9 名及び 18 名中 9 名であった。

FAS における DOR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

(5) 奏効までの期間（TTR）：3 剤群 vs. 2 剤群

RES において、3 剤群及び 2 剤群における BICR 判定による TTR の中央値は、それぞれ 1.48 カ月（95%CI：1.41、2.00）及び 1.54 カ月（95%CI：1.41、1.64）であった。実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、それぞれ 1.48 カ月（95%CI：1.41、1.58）及び 1.48 カ月（95%CI：1.38、1.58）であった。

FAS における TTR の解析結果は、RES における解析結果と同様の傾向であった。

2.7.6.6.4 QOL

2.7.6.6.4.1 3 剤群と対照群の比較

EORTC QLQ-C30 の全体的な健康状態スコアについて、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、対照群の 2.20 カ月（95%CI：1.61、3.06）に対して 3 剤群では 4.96 カ月（95%CI：4.14、5.91）であり、約 2.8 カ月の延長が認められた［ハザード比：0.55（95%CI：0.43、0.70）］。

FACT-C スコアの機能的健康感について、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、対照群の 2.04 カ月（95%CI：1.87、3.22）に対して 3 剤群では 5.06 カ月（95%CI：4.17、6.05）であり、約 3.0 カ月の延長が認められた［ハザード比：0.56（95%CI：0.44、0.71）］。

EQ-5D-5L 視覚的アナログ尺度（VAS）について、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、対照群の 2.37 カ月（95%CI：1.68、3.71）に対して 3 剤群では 5.59 カ月（95%CI：4.76、6.83）であり、約 3.2 カ月の延長が認められた［ハザード比：0.49（95%CI：0.38、0.63）］。

ベースライン時の PGIC スコアの中央値は 3 剤群と対照群で同一であり、両群とも治験薬投与開始から第 8 サイクルまでわずかに悪化する傾向が認められた。第 8 サイクル Day 1 の PGIC スコアの中央値は両群で同一であった。

2.7.6.6.4.2 2剤群と対照群の比較

EORTC QLQ-C30 の全体的な健康状態スコアについて、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、対照群の 2.20 カ月（95%CI：1.61、3.06）に対して 2 剤群では 4.60 カ月（95%CI：3.81、6.11）であり、約 2.4 カ月の延長が認められた［ハザード比：0.54（95%CI：0.43、0.69）］。

FACT-C スコアの機能的健康感について、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、対照群の 2.04 カ月（95%CI：1.87、3.22）に対して 2 剤群では 4.63 カ月（95%CI：3.94、6.11）であり、約 2.6 カ月の延長が認められた［ハザード比：0.57（95%CI：0.45、0.72）］。

EQ-5D-5L VAS について、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、対照群の 2.37 カ月（95%CI：1.68、3.71）に対して 2 剤群では 5.36 カ月（95%CI：4.50、6.37）であり、約 3.0 カ月の延長が認められた［ハザード比：0.49（95%CI：0.39、0.63）］。

ベースライン時の PGIC スコアの中央値は 2 剤群と対照群で同一であり、両群とも治験薬投与開始から第 8 サイクルまでわずかに悪化する傾向が認められた。第 8 サイクル Day 1 の PGIC スコアの中央値は両群で同一であった。

2.7.6.6.4.3 3剤群と2剤群の比較

EORTC QLQ-C30 の全体的な健康状態スコアについて、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、2 剤群の 4.60 カ月（95%CI：3.81、6.11）に対して 3 剤群では 4.96 カ月（95%CI：4.14、5.91）であり、有意な延長は認められなかった［ハザード比：1.00（95%CI：0.79、1.27）］。

FACT-C スコアの機能的健康感について、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、2 剤群の 4.63 カ月（95%CI：3.94、6.11）に対して 3 剤群では 5.06 カ月（95%CI：4.17、6.05）であり、有意な延長は認められなかった［ハザード比：1.00（95%CI：0.78、1.27）］。

EQ-5D-5L VAS について、確定的な 10%悪化までの期間の中央値は、2 剤群の 5.36 カ月（95%CI：4.50、6.37）に対して 3 剤群では 5.59 カ月（95%CI：4.76、6.83）であり、有意な延長は認められなかった［ハザード比：0.95（95%CI：0.74、1.23）］。

ベースライン時の PGIC スコアの中央値は 3 剤群と 2 剤群で同一であり、両群とも治験薬投与開始から第 8 サイクルまでわずかに悪化する傾向が認められた。第 8 サイクル Day 1 の PGIC スコアの中央値は両群で同一であった。

2.7.6.6.5 薬物動態の結果

ビニメチニブ、エンコラフェニブ及びセツキシマブの濃度は、安全性導入パートの CSLI コホートと無作為化第Ⅲパートの 3 剤群及び 2 剤群の間で概ね一致していた。

ビニメチニブ、エンコラフェニブ及びセツキシマブの薬物動態パラメータについて、日本人被験者数が少なかったため確定的な結論は下せないが、JSLI コホートと SLI コホートの間で概ね一致していた。

2.7.6.6.6 バイオマーカーの結果

無作為化第Ⅲパートにおいて、ベースライン時の CEA 値の中央値は、2 剤群（18.0 μg/L）及び対照群（23.3 μg/L）よりも 3 剤群（29.4 μg/L）で高かった。

ベースライン時の CEA 値が 5 μg/L を超えていた被験者の割合は、2 剤群（69.5%）よりも 3 剤群（79.9%）及び対照群（80.5%）で高かった。これらの被験者において、ベースライン時から CEA 最低値までの低下率の中央値は、対照群（-34.5%）よりも 3 剤群（-87.3%）及び 2 剤群（-86.1%）で高かった。

ベースライン時の CA19-9 値の中央値は、対照群（187.6 U/mL）よりも 3 剤群（224.3 U/mL）及び 2 剤群（221.2 U/mL）で高かった。

ベースライン時の CA19-9 値が 35 U/mL を超えていた被験者の割合は、3 群間で同程度であった（3 剤群：71.0%、2 剤群：67.7%、対照群：70.6%）。これらの被験者において、ベースライン時から CA19-9 最低値までの低下率の中央値は、対照群（-40.1%）よりも 3 剤群（-89.1%）及び 2 剤群（-91.5%）で高かった。

2.7.6.6.7 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象名は、MedDRA ver. 21.0 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. 4.03 を用いて評価した。

(1) 有害事象の要約

安全性の要約を表 2.7.6.6-21 に示した。

無作為化第Ⅲ相パートにおいて、有害事象［3 剤群 97.7%（217/222 名）、2 剤群 98.1%（212/216 名）、対照群 97.4%（188/193 名）、以下同順］、Grade 3 以上の有害事象［57.7%（128/222 名）、50.0%（108/216 名）、60.6%（117/193 名）］、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象［7.2%（16/222 名）、8.3%（18/216 名）、11.4%（22/193 名）］及び追加治療を必要とした有害事象［94.1%（209/222 名）、92.6%（200/216 名）、93.3%（180/193 名）］の発現頻度は、3 群間で同程度であった。いずれかの治験薬の減量を必要とした有害事象［30.6%（68/222 名）、10.2%（22/216 名）、30.1%（58/193 名）］の発現頻度は、3 剤群と対照群で同程度であり、2 剤群では低かった。重篤な有害事象［41.9%（93/222 名）、

32.9%（71/216 名）、36.8%（71/193 名）］及びいずれかの治験薬の休薬を必要とした有害事象［65.8%（146/222 名）、45.4%（98/216 名）、53.4%（103/193 名）］の発現頻度は、3 剤群で最も高く、2 剤群で最も低かった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象［14.9%（33/222 名）、11.6%（25/216 名）、17.1%（33/193 名）］の発現頻度は 2 剤群と比較して 3 剤群で高く、対照群と比較して 3 剤群で低かった。

表 2.7.6.6-21　安全性の要約（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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（ARRAY-818-302 試験）Table 70］

(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器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.5.9-1 及び表 2.7.6.6.10-2 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%（137/222 名）、ざ瘡様皮膚炎 48.6%（108/222 名）、悪心 45.0%（100/222 名）、嘔吐 38.3%（85/222 名）、貧血 36.0%（80/222 名）、疲労 32.9%（73/222 名）、腹痛 29.3%（65/222 名）及び食欲減退 28.4%（63/222 名）、2 剤群で悪心 34.3%（74/216 名）、下痢 33.3%（72/216 名）、疲労 30.1%（65/216 名）、ざ瘡様皮膚炎 29.2%（63/216 名）及び食欲減退 26.9%（58/216 名）、対照群で下痢 48.2%（93/193 名）、悪心 41.5%（80/193 名）、ざ瘡様皮膚炎 39.4%（76/193 名）、嘔吐 29.0%（56/193 名）、疲労 27.5%（53/193 名）、食欲減退 26.9%（52/193 名）及び無力症 25.4%（49/193 名）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、下痢（3 剤群：61.7%、対照群：48.2%、以下同順）、貧血（36.0%、19.2%）、皮膚乾燥（20.7%、6.7%）及び霧視（11.3%、0.5%）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（3 剤群：1.4%、対照群：18.7%、以下同順）及び好中球数減少（0.5%、10.9%）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、頭痛（2 剤群：19.4%、対照群：2.6%、以下同順）、関節痛（19.0%、0.5%）、メラノサイト性母斑（14.4%、0%）、筋肉痛（13.4%、2.1%）及び筋骨格痛（12.5%、1.6%）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、下痢（2剤群：33.3%、対照群：48.2%、以下同順）、ざ瘡様皮膚炎（29.2%、39.4%）、口内炎（5.6%、22.8%）、好中球減少症（0.5%、18.7%）及び好中球数減少（0.5%、10.9%）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、下痢（3 剤群：61.7%、2 剤群：33.3%、以下同順）、ざ瘡様皮膚炎（48.6%、29.2%）、悪心（45.0%、34.3%）、嘔吐（38.3%、21.3%）及び貧血（36.0%、16.2%）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（3 剤群：7.2%、2 剤群：19.4%、以下同順）及びメラノサイト性母斑（0.5%、14.4%）であった。

25%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、3 剤群で下痢 53.2%（118/222 名）、ざ瘡様皮膚炎 48.2%（107/222 名）、悪心 35.6%（79/222 名）、疲労 27.5%（61/222 名）及び嘔吐 25.7%（57/222 名）、2 剤群でざ瘡様皮膚炎 27.8%（60/216 名）、対照群で下痢 44.0%（85/193 名）、ざ瘡様皮膚炎 38.9%（75/193 名）及び悪心 36.3%（70/193 名）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%（37/222 名）、下痢 9.9%（22/222 名）及び腹痛 5.9%（13/222 名）、対照群で下痢及び好中球減少症が各 9.8%（19/193 名）、好中球数減少 8.3%（16/193 名）並びに貧血 6.2%（12/193 名）であり、2 剤群ではなかった。5%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 Grade 3 以上の有害事象は、3 剤群で下痢 9.9%（22/222 名）及び貧血 5.9%（13/222 名）、対照群で好中球減少症 9.3%（18/193 名）、下痢 8.3%（16/193 名）及び好中球数減少 7.8%（15/193 名）であり、2 剤群ではなかった。

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1)　死亡

治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に認められた死亡の頻度は、3 剤群で 10.4%（23/222 名）、2 剤群で 14.8%（32/216 名）及び対照群で 13.5%（26/193 名）であり、2 剤群及び対照群と比較して 3 剤群で低かった。主な死亡理由は、いずれの投与群においても疾患進行であった。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 4.1%（9/222 名）、2 剤群で 2.8%（6/216 名）及び対照群で 4.1%（8/193 名）であった。

死亡に至った有害事象の発現頻度は、3 剤群で 4.1%（9/222 名）、2 剤群で 3.2%（7/216 名）及び対照群で 4.1%（8/193 名）であった。3 剤群で発現した死亡に至った有害事象は、肝不全 1.4%（3/222 名）、消化管穿孔、イレウス、腸閉塞、大腸穿孔、心停止及び死亡が各 0.5%（1/222 名）であった。このうち、大腸穿孔の 0.5%（1/222 名）については、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。2 剤群で発現した死亡に至った有害事象は、誤嚥 0.9%（2/216 名）並びに腸閉塞、大腸穿孔、胃腸出血、心肺停止及び敗血症が各 0.5%（1/216 名）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象はなかった。対照群で発現した死亡に至った有害事象は、亜イレウス、心肺停止、アナフィラキシー反応、肺感染、腹膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、脳虚血及び呼吸不全が各 0.5%（1/193 名）であった。このうち、アナフィラキシー反応及び呼吸不全の各 0.5%（1/193 名）については、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

(2)　その他の重篤な有害事象

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 SOC、PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.6.10-3 及び表 2.7.6.6.10-4 に示した。

治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内に発現した重篤な有害事象の発現頻度は、3 剤群で 41.9%（93/222 名）、2 剤群で 32.9%（71/216 名）及び対照群で 36.8%（71/193 名）であり、3 剤群で最も高く、2 剤群で最も低かった。治験薬との因果関係が否定できない重

篤な有害事象の発現頻度は、3 剤群で 16.2%（36/222 名）、2 剤群で 9.3%（20/216 名）及び対照群で 13.0%（25/193 名）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%（8/222 名）、急性腎障害及び悪心が各 3.2%（7/222 名）、腸閉塞 2.7%（6/222 名）並びにイレウス 2.3%（5/222 名）、2 剤群で腸閉塞 4.6%（10/216 名）、尿路感染及び癌疼痛が各 2.3%（5/216 名）、対照群で下痢 5.2%（10/193 名）、腸閉塞 3.6%（7/193 名）、発熱性好中球減少症 2.6%（5/193 名）並びに肺塞栓症、腹痛及び小腸閉塞が各 2.1%（4/193 名）であった。

2%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重篤な有害事象は、3 剤群で下痢 3.6%（8/222 名）、悪心 2.7%（6/222 名）及び急性腎障害 2.3%（5/222 名）、対照群で下痢 4.1%（8/193 名）及び発熱性好中球減少症 2.6%（5/193 名）であり、2 剤群ではなかった。

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、3 剤群で 7.2%（16/222 名）、2 剤群で 8.3%（18/216 名）及び対照群で 11.4%（22/193 名）であり、3 剤群及び 2 剤群と比較して対照群で高かった。治験薬との因果関係が否定できないいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、3 剤群で 8.6%（19/222 名）、2 剤群で 4.2%（9/216 名）及び対照群で 11.9%（23/193 名）であった。

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%（2/222 名）、2 剤群で注入に伴う反応及び腸閉塞が各 0.9%（2/216 名）、対照群で小腸閉塞 1.6%（3/193 名）並びに全身健康状態低下及び注入に伴う反応が各 1.0%（2/193 名）であった。

2 名以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない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%（4/222 名）並びに無力症、血中クレアチニン増加、駆出率減少及び疲労が各 0.9%（2/222 名）、2 剤群で注入に伴う反応 0.9%（2/216 名）、対照群で好中球減少症 1.6%（3/193 名）並びに下痢、無力症、注入に伴う反応、好中球数減少及び口内炎が各 1.0%（2/193 名）であった。

b) 治験薬の休薬を必要とした有害事象

いずれかの治験薬の休薬を必要とした有害事象の発現頻度は、3 剤群で 65.8%（146/222 名）、2 剤群で 45.4%（98/216 名）及び対照群で 53.4%（103/193 名）であり、3 剤群で最も

高く、2 剤群で最も低かった。治験薬との因果関係が否定できないいずれかの治験薬の休薬を必要とした有害事象の発現頻度は、3 剤群で 51.4%（114/222 名）、2 剤群で 26.4%（57/216 名）及び対照群で 38.3%（74/193 名）であった。

5%以上の被験者に発現したいずれかの治験薬の休薬を必要とした有害事象は、3 剤群で下痢 18.5%（41/222 名）、嘔吐 8.6%（19/222 名）、悪心 7.2%（16/222 名）及び貧血 5.4%（12/222 名）、対照群で下痢 9.3%（18/193 名）、好中球減少症 7.8%（15/193 名）、好中球数減少 5.7%（11/193 名）及び注入に伴う反応 5.2%（10/193 名）であり、2 剤群ではなかった。

5%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いずれかの治験薬の休薬を必要とした有害事象は、3 剤群で下痢 18.0%（40/222 名）、悪心 5.9%（13/222 名）及び嘔吐 5.0%（11/222 名）、対照群で下痢及び好中球減少症が各 7.8%（15/193 名）、好中球数減少 5.7%（11/193 名）並びに注入に伴う反応 5.2%（10/193 名）であり、2 剤群ではなかった。

c） 治験薬の減量を必要とした有害事象

いずれかの治験薬の減量を必要とした有害事象の発現頻度は、3 剤群で 30.6%（68/222 名）、2 剤群で 10.2%（22/216 名）及び対照群で 30.1%（58/193 名）であり、3 剤群及び対照群と比較して 2 剤群で低かった。治験薬との因果関係が否定できないいずれかの治験薬の減量を必要とした有害事象の発現頻度は、3 剤群で 30.2%（67/222 名）、2 剤群で 9.7%（21/216 名）及び対照群で 29.0%（56/193 名）であった。

5%以上の被験者に発現したいずれかの治験薬の減量を必要とした有害事象は、3 剤群で下痢 10.4%（23/222 名）、対照群で下痢 8.8%（17/193 名）及び好中球減少症 7.8%（15/193 名）であり、2 剤群ではなかった。

5%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いずれかの治験薬の減量を必要とした有害事象は、3 剤群で下痢 10.4%（23/222 名）、対照群で下痢 8.8%（17/193 名）及び好中球減少症 7.3%（14/193 名）であり、2 剤群ではなかった。

d） 追加治療を必要とした有害事象

追加治療を必要とした有害事象の発現頻度は、3 剤群で 94.1%（209/222 名）、2 剤群で 92.6%（200/216 名）及び対照群で 93.3%（180/193 名）であり、3 群間で同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない追加治療を必要とした有害事象の発現頻度は、3 剤群で 86.5%（192/222 名）、2 剤群で 71.8%（155/216 名）及び対照群で 82.9%（160/193 名）であった。

10%以上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%（85/222 名）、下痢 36.9%（82/222 名）、悪心 30.6%（68/222 名）、貧血 26.1%（58/222 名）、嘔吐 16.2%（36/222 名）、腹痛及び発熱が各 15.8%（35/222 名）並びに便秘 14.4%（32/222 名）、2 剤群で悪心 19.9%（43/216 名）、ざ瘡様皮膚炎 18.1%（39/216 名）、腹痛 14.8%（32/216 名）、下痢 13.9%（30/216 名）、嘔吐 12.0%（26/216 名）及び関節痛 10.6%（23/216 名）、対照群でざ瘡様皮膚炎 33.2%（64/193 名）、下痢 30.6%（59/193 名）、悪心 28.0%（54/193 名）、腹痛 19.7%（38/193 名）、嘔吐 14.5%（28/193 名）、口内炎 13.5%（26/193 名）、便秘 11.9%（23/193 名）及び低カリウム血症 11.4%（22/193 名）であった。

10%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 37.4%（83/222 名）、下痢 32.9%（73/222 名）、悪心 23.9%（53/222 名）及び嘔吐 10.4%（23/222 名）、2 剤群でざ瘡様皮膚炎 16.7%（36//216 名）及び悪心 12.0%（26/216 名）、対照群でざ瘡様皮膚炎 32.6%（63/193 名）、下痢 29.5%（57/193 名）、悪心 24.9%（48/193 名）及び口内炎 13.0%（25/193 名）であった。

e） 注目すべき有害事象

エンコラフェニブの臨床的に注目すべき有害事象は、急性腎不全、皮膚非扁平上皮がん、皮膚扁平上皮がん、メラノーマ、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とした（5.3.5.1-1.1　Listing 16.2.7-1.3）。

ビニメチニブの臨床的に注目すべき有害事象は、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とした（5.3.5.1-1.1　Listing 16.2.7-1.4）。

エンコラフェニブの注目すべき有害事象の発現頻度は、3 剤群で 64.9%（144/222 名）、2 剤群で 60.2%（130/216 名）及び対照群で 50.3%（97/193 名）であり、エンコラフェニブを含まない対照群と比較して 3 剤群及び 2 剤群でやや高かった。

5%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は、3 剤群で発疹 36.0%（80/222 名）、出血 18.9%（42/222 名）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 12.6%（28/222 名）、肝機能検査異常 12.2%（27/222 名）、ミオパチー9.9%（22/222 名）及び急性腎不全 9.5%（21/222 名）、2 剤群で発疹 28.2%（61/216 名）、出血 19.0%（41/216 名）、ミオパチー13.9%（30/216 名）、肝機能検査異常 11.1%（24/216 名）及び頻脈 5.6%（12/216 名）、対照群で発疹 29.0%（56/193 名）、肝機能検査異常 10.9%（21/193 名）、出血 9.3%

（18/193 名）及び PPE 症候群 7.3%（14/193 名）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は、発疹（3 剤群：36.0%、2 剤群：28.2%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（12.6%、4.2%）及び急性腎不全（9.5%、1.9%）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はなかった。肝機能検査異常の発現頻度は 3 群間で同程度であった。発疹の発現頻度は 2 剤群と対照群で同程度であった。頻脈の発現頻度は 3 剤群と対照群で同程度であった。顔面不全麻痺及びぶどう膜炎様事象はいずれの投与群において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。

Grade 3 以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象の発現頻度は、3 剤群で 15.3%（34/222 名）、2 剤群で 12.0%（26/216 名）及び対照群で 4.7%（9/193 名）であった。

2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象は、3 剤群で出血 4.1%（9/222 名）、肝機能検査異常及び急性腎不全が各 3.6%（8/222 名）並びに発疹 2.7%（6/222 名）、2 剤群で肝機能検査異常 3.7%（8/216 名）及び頻脈 2.3%（5//216 名）、対照群で発疹及び肝機能検査異常が各 2.1%（4/193 名）であった。

ビニメチニブの注目すべき有害事象の発現頻度は、3 剤群で 89.2%（198/222 名）、2 剤群で 74.1%（160/216 名）及び対照群で 76.7%（148/193 名）であり、ビニメチニブを含まない 2 剤群及び対照群と比較して 3 剤群で高かった。

5%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は、3 剤群でざ瘡様皮膚炎 51.4%（114/222 名）、発疹 36.0%（80/222 名）、網膜静脈閉塞症を除く網膜症 24.3%（54/222 名）、出血 18.9%（42/222 名）、末梢性浮腫 13.5%（30/222 名）、皮膚感染 12.6%（28/222 名）、肝機能検査異常 12.2%（27/222 名）、ミオパチー9.9%（22/222 名）、筋酵素／蛋白質変化 9.0%（20/222 名）及び静脈血栓塞栓症 5.0%（11/222 名）、2 剤群でざ瘡様皮膚炎 31.0%（67/216 名）、発疹 28.2%（61/216 名）、出血 19.0%（41/216 名）、ミオパチー13.9%（30/216 名）、皮膚感染 11.6%（25/216 名）、肝機能検査異常 11.1%（24/216 名）、末梢性浮腫 9.3%（20/216 名）、網膜静脈閉塞症を除く網膜症 8.8%（19/216 名）及び爪の障害 5.6%（12/216 名）、対照群でざ瘡様皮膚炎 40.9%（79/193 名）、発疹 29.0%（56/193 名）、皮膚感染 11.4%（22/193 名）、肝機能検査異常 10.9%（21/193 名）、出血 9.3%（18/193 名）、末梢性浮腫 7.3%（14/193 名）及び静脈血栓塞栓症 5.2%（10/193 名）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は、ざ瘡様皮膚炎（3 剤群：51.4%、2 剤群：31.0%、以下同順）、発疹（36.0%、28.2%）、網膜静脈閉塞症を除く網膜症（24.3%、8.8%）及び筋酵素／蛋白質変化（9.0%、0.9%）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は

なかった。肝機能検査異常、皮膚感染、静脈血栓塞栓症及び高血圧の発現頻度は 3 群間で同程度であった。発疹の発現頻度は 2 剤群と対照群で同程度であった。網膜静脈閉塞症はいずれの投与群においても認められなかった。

Grade 3 以上のビニメチニブの注目すべき有害事象の発現頻度は、3 剤群で 21.6%（48/222 名）、2 剤群で 11.1%（24/216 名）及び対照群で 15.0%（19/193 名）であった。

2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上のビニメチニブの注目すべき有害事象は、3 剤群で出血及び静脈血栓塞栓症が各 4.1%（9/222 名）、肝機能検査異常及び筋酵素／蛋白質変化が各 3.6%（8/222 名）、発疹 2.7%（6/222 名）並びにざ瘡様皮膚炎 2.3%（5/222 名）、2 剤群で肝機能検査異常 3.7%（8/216 名）及び静脈血栓塞栓症 2.3%（5/216 名）、対照群で静脈血栓塞栓症 4.1%（8/193 名）、ざ瘡様皮膚炎 3.1%（6/193 名）並びに高血圧 2.6%（5/193 名）、発疹及び肝機能検査異常が各 2.1%（4/193 名）であった。

（4） 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は総括報告書［5.3.5.1-1.1］に示した。

3） 臨床検査値

臨床検査値において、ベースラインから少なくとも 2 Grade、又は Grade 3 以上へ悪化した変動を臨床的に注目すべき変動と定義した。

（1） 血液学的検査

5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血液学的検査値の変動は、3 剤群でヘモグロビン減少 26.7%（59/221 名）、リンパ球増加 5.0%（11/222 名）及びリンパ球減少 9.2%（20/218 名）、2 剤群でリンパ球減少 19.9%（41/206 名）及びヘモグロビン減少 8.0%（17/212 名）、対照群で好中球減少 32.1%（61/190 名）、リンパ球減少 28.1%（52/185 名）、白血球減少 25.3%（48/190 名）及びヘモグロビン減少 7.4%（14/190 名）であった。

（2） 血清生化学検査

5%以上の被験者に認められた臨床的に注目すべき血液生化学検査値の変動は、3 剤群でアルブミン減少 17.1%（38/222 名）、クレアチニン増加 16.2%（36/222 名）、クレアチンキナーゼ増加 6.4%（14/229 名）及びグルコース増加 6.4%（7/110 名）、2 剤群でグルコース増加 11.0%（12/109 名）、アルブミン低下 6.0%（13/216 名）及びビリルビン増加 5.6%（12/214 名）、対照群でアルブミン低下 9.3%（18/193 名）、アルカリホスファターゼ増加 8.5%（16/188 名）及びビリルビン増加 5.7%（11/193 名）であった。

(3) 尿検査

発現頻度が 5%以上の臨床的に注目すべき尿検査値の変動は、いずれの投与群においても認められなかった。

4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

5%以上の被験者に認められた注目すべきバイタルサインの異常は、3 剤群で体温低下 46.1%（82/178 名）、収縮期血圧低下 12.2%（27/221 名）、体温上昇 11.9%（26/218 名）、収縮期血圧上昇 7.9%（17/214 名）、体重増加 7.4%（16/217 名）、脈拍増加 7.2%（16/221 名）及び拡張期血圧低下 6.8%（15/222 名）、2 剤群で体温低下 45.7%（80/175 名）、拡張期血圧低下 9.7%（21/216 名）、収縮期血圧低下 8.8%（19/215 名）、体温上昇 8.5%（18/212 名）及び脈拍増加 5.7%（12/212 名）、対照群で体温低下 35.8%（53/148 名）、体温上昇 11.6%（22/189 名）及び脈拍増加 9.8%（19/193 名）であった。

その他のバイタルサイン検査項目で臨床的に重要な投与群間の差は認められなかった。

(2) 心電図

QTcF が 500 ms を超えた被験者の割合は、3 剤群で 0.5%（1/219 名）、2 剤群で 3.2%（7/216 名）及び対照群で 1.2%（2/169 名）であった。これらの異常所見は 2 名を除きすべて独立した事象であり、一度の来院時に認められたのみであり、発症時期の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。QTcF がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者の割合は、3 剤群で 4.5%（10/220 名）、2 剤群で 8.8%（19/216 名）及び対照群で 2.9%（5/170 名）であった。

2.7.6.6.8 結論

1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF V600E 変異を有する mCRC 患者において、対照群で用いられたレジメン（イリノテカン／セツキシマブ又は FOLFIRI／セツキシマブ）と比較して、3 剤群（エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ）及び 2 剤群（エンコラフェニブ＋セツキシマブ）では、OS 及び確定 ORR の大幅な改善が示された。対照群は、同様の集団にて実施された最近の治験及び公表済みの遡及的解析に基づいた想定通りの結果を示し、現在利用可能な治療法が最小限の利益だけをもたらすことが確認された。本試験は、3 剤群と 2 剤群の比較を目的としてデザインされたものではなかったが、記述統計による有効性の解析は、OS を含むすべての評価項目で、3 剤群が 2 剤群を上回る効果であったことを

支持した。2 剤併用投与に対する 3 剤併用投与の相対的なベネフィットについては、より長期の追跡調査により明らかにする予定である。

MEK 阻害薬を追加した 3 剤併用投与は、MEK 阻害に関連する毒性をもたらす一方、MEK 阻害薬非併用下でみられる BRAF 阻害薬に関連する毒性を軽減した。PRO のいずれの解析結果においても、全体的な忍容性に対する最終的な効果は中立的であり、到達した用量強度及び投与を中止した被験者の割合から、3 剤併用投与及び 2 剤併用投与のいずれにおいても、対象疾患の重症度を考慮すると、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルが示された。

2.7.6.6.9 フォローアップデータ（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

本項では、ARRAY-818-302 試験を 2019 年 8 月 15 日時点でデータカットオフしたフォローアップデータによる、無作為化第Ⅲ相パートの有効性の結果について示した［5.3.5.1-1.8］。

2.7.6.6.9.1 試験対象集団

無作為化第Ⅲ相パートにおける被験者の内訳を表 2.7.6.6-22 に要約した。

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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Randomized Phase 3		
Category	ENCO + BINI + CETUX N = 224	ENCO + CETUX N = 220	CONTROL N = 221
Randomized, Not Treated	2 (0.9)	4 (1.8)	28 (12.7)
Treatment Ongoing	30 (13.4)	30 (13.6)	7 (3.2)
Treatment Discontinued	192 (85.7)	186 (84.5)	186 (84.2)
Progressive Disease	140 (62.5)	145 (65.9)	123 (55.7)
Changes In The Patient's Condition Or Development Of An Intercurrent Illness	14 (6.3)	11 (5.0)	16 (7.2)
Unacceptable AEs Or Failure To Tolerate Study Drug	13 (5.8)	11 (5.0)	10 (4.5)
Death	8 (3.6)	6 (2.7)	11 (5.0)
Withdrawal Of Consent	4 (1.8)	3 (1.4)	11 (5.0)
Dose Interruption Of > 28 Consecutive Days (Encorafenib Or Binimetinib) Or 2 Missed Consecutive Irinotecan, 5-FU, Or FA Or >4 Missed Consecutive Cetuximab Doses	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)
Patient Decision To Discontinue Study Treatment	3 (1.3)	3 (1.4)	5 (2.3)
Physician Decision	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)
Other	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
Receipt Of Subsequent Anti-Cancer Therapy	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
Tumor Assessment Follow-up Ongoing	32 (14.3)	29 (13.2)	10 (4.5)
Tumor Assessment Follow-up Discontinued	192 (85.7)	191 (86.8)	211 (95.5)
Progressive Disease	153 (68.3)	155 (70.5)	136 (61.5)
Death	16 (7.1)	25 (11.4)	27 (12.2)
Withdrawal Of Consent	7 (3.1)	6 (2.7)	37 (16.7)
Other	8 (3.6)	2 (0.9)	6 (2.7)
Initiation Of Subsequent Therapy	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (1.4)
Physician Decision	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)
Survival Follow-up Ongoing	84 (37.5)	85 (38.6)	49 (22.2)
Study Discontinued	140 (62.5)	135 (61.4)	172 (77.8)
Death	137 (61.2)	128 (58.2)	151 (68.3)
Withdrawal Of Consent	3 (1.3)	5 (2.3)	20 (9.0)
Lost To Follow-Up	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; FA = folinic acid; 5-FU = 5-fluorouracil
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.1-1.3.1

2.7.6.6.9.2 有効性の結果：無作為化第Ⅲ相パート

1) 3 剤群と対照群の比較

(1) 主要評価項目：OS（3 剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

3 剤群及び対照群での OS の結果を表 2.7.6.6-23 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-7 に示した。

対照群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.60（95%CI：0.47、0.75）であり、対照群と比較して 3 剤群で死亡のリスクが 40%減少した（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.26 カ月（95%CI：8.25、10.81）、対照群で 5.88 カ月（95%CI：5.09、7.10）であり、対照群と比較して 3 剤群では OS が 3.38 カ月延長した。3 剤群及び対照群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 72.0%及び 49.9%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 39.8%及び 24.8%であった。

表 2.7.6.6-23 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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	137/224 (61.2)	157/221 (71.0)
Percentiles (95% CI), months		
25th	5.62 (4.93, 6.51)	3.25 (2.73, 3.94)
Median (50th)	9.26 (8.25, 10.81)	5.88 (5.09, 7.10)
75th	17.77 (15.11, NR)	11.60 (9.56, 15.31)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.60 (0.47, 0.75)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	<0.0001	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.6 (90.8, 96.9)	86.9 (81.6, 90.8)
4 months	86.1 (80.8, 90.0)	67.8 (61.1, 73.7)
6 months	72.0 (65.6, 77.4)	49.9 (42.9, 56.4)
8 months	59.6 (52.7, 65.9)	39.9 (33.1, 46.6)
10 months	44.5 (37.4, 51.4)	29.2 (22.7, 35.9)
12 months	39.8 (32.6, 46.8)	24.8 (18.5, 31.5)
14 months	35.6 (28.4, 42.8)	19.4 (13.4, 26.1)

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

[a] Reference group for comparisons is Control.

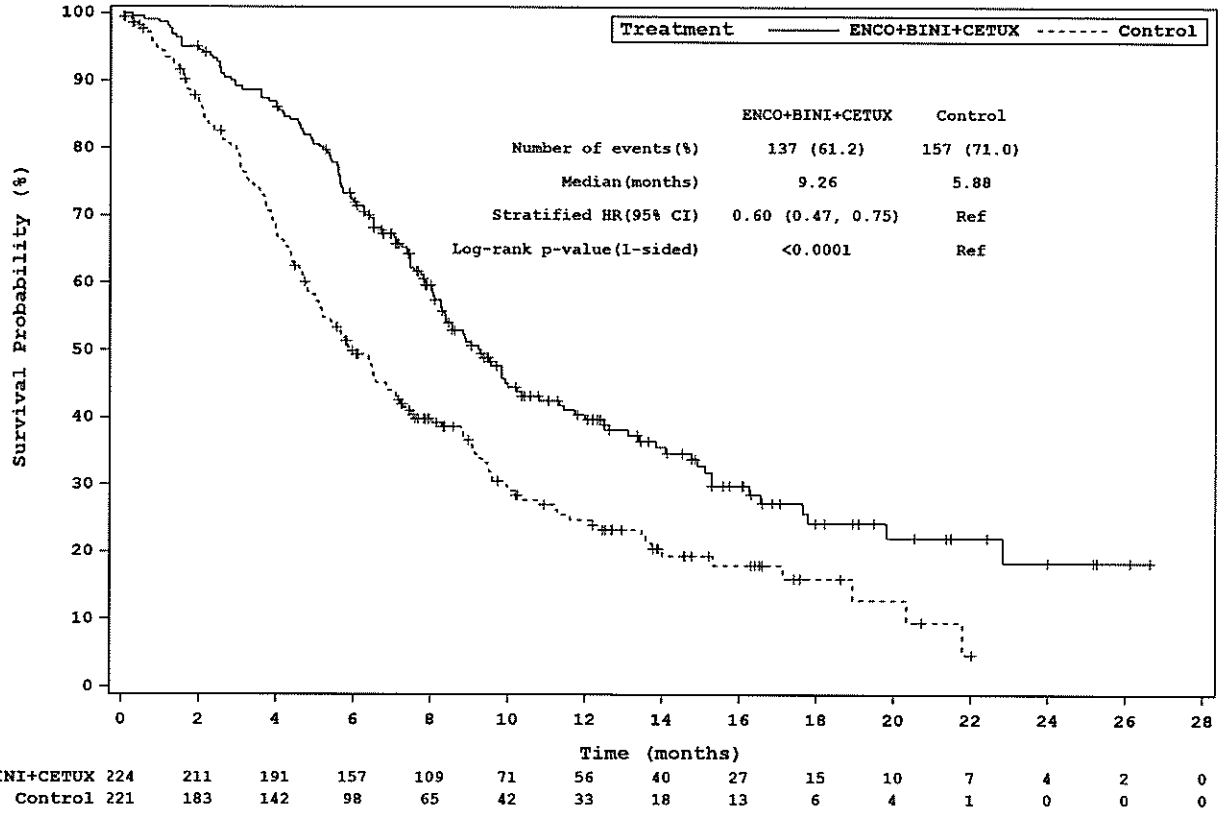
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-2.1.1

図 2.7.6.6-7　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）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.1.1

(2) 主要評価項目：BICR 判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

3 剤群及び対照群での BICR 判定による ORR の結果を表 2.7.6.6-24 に示した。

確定 ORR は、3 剤群で 26.8%（95%CI：21.1、33.1）、対照群で 1.8%（95%CI：0.5、4.6）であり、対照群に対する 3 剤群の統計学的に有意な ORR の増加が認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）。BICR 判定による確定 CR は 3 剤群の 3.6%に認められ、対照群では認められなかった。

BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 32 名、対照群で 70 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 19 名、対照群で 30 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 13 名、対照群で 40 名であった。

表 2.7.6.6-24 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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	CONTROL (N = 221)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	8 (3.6)	0 (0.0)
Partial Response	52 (23.2)	4 (1.8)
Stable Disease	98 (43.8)	59 (26.7)
Progressive Disease	24 (10.7)	82 (37.1)
Non-CR/Non-PD[b]	10 (4.5)	6 (2.7)
Not Evaluable	32 (14.3)	70 (31.7)
Evidence of disease progression or AE	19 (8.5)	30 (13.6)
Insufficient information to assess response	13 (5.8)	40 (18.1)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	60 (26.8)	4 (1.8)
95% CI[c]	(21.1, 33.1)	(0.5, 4.6)
99% CI[c]	(19.5, 35.1)	(0.3, 5.6)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	168 (75.0)	69 (31.2)
95% CI[c]	(68.8, 80.5)	(25.2, 37.8)

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

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

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

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

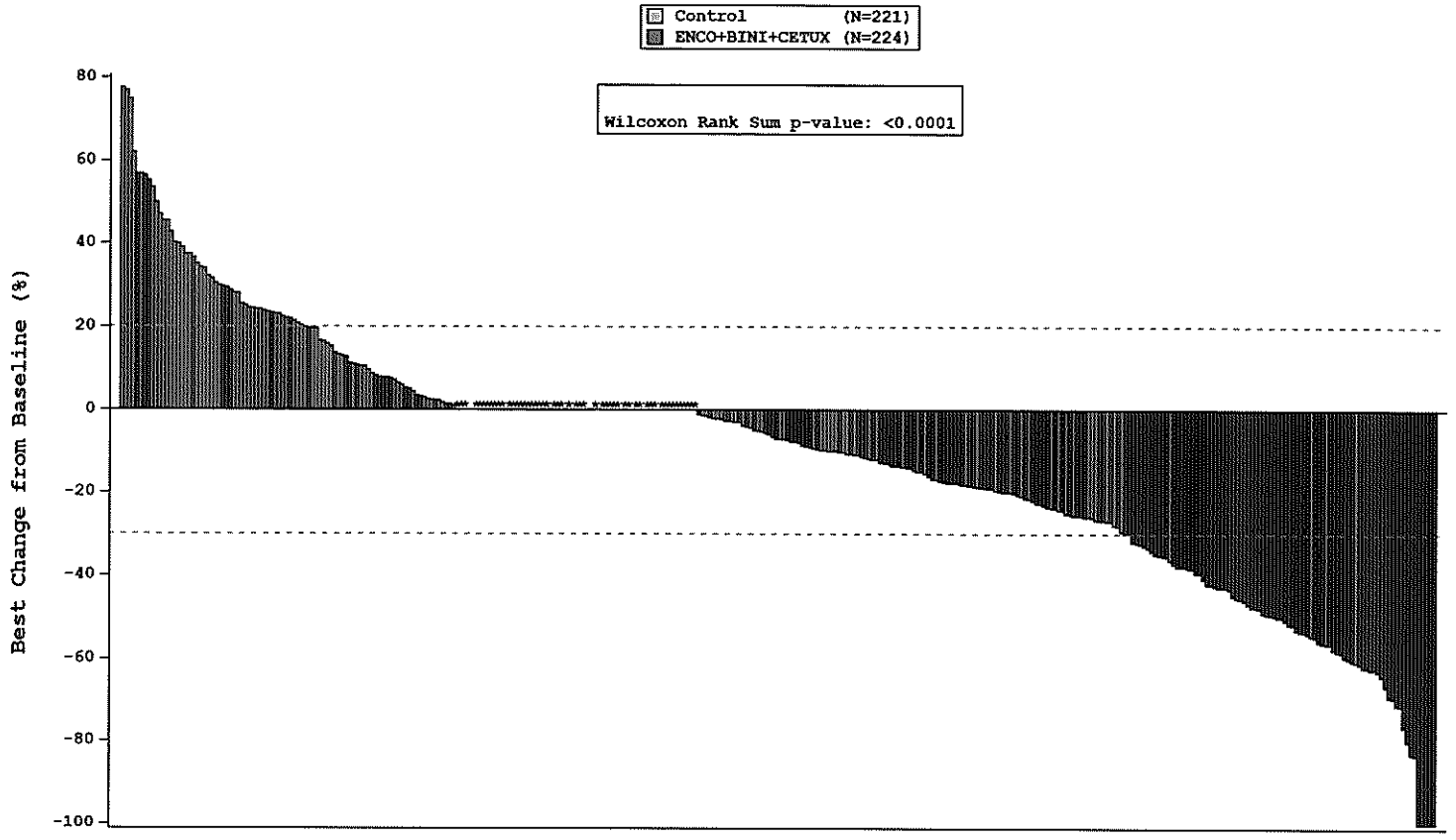
Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.1; Table 14.2-1.7.4

FAS での 3 剤群及び対照群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を図 2.7.6.6-8 に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。腫瘍径和の減少が認められた被験者の割合は、3 剤群で 77.0%、対照群で 30.4%であった。腫瘍径和がベースラインから増加又は変化しなかった被験者の割合は、3 剤群で 15.8%、対照群で 45.6%であった。

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

図 2.7.6.6-8　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）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; vs. = versus
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-5.7.1

（3） 実施医療機関の医師判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

FAS での 3 剤群及び対照群での実施医療機関の医師判定による BOR の要約を表 2.7.6.6-25 に示す。

実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.8%（95%CI：21.1、33.1）、対照群で 3.2%（95%CI：1.3、6.4）であり、対照群に対する 3 剤群のオッズ比は 11.13（95% CI：4.95、25.00）であった（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、$p < 0.0001$）。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 3 剤群の 0.9%に認められ、対照群では認められなかった。

実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 26 名、対照群で 65 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 5 名、対照群で 18 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 21 名、対照群で 47 名であった。

表 2.7.6.6-25 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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX N = 224	CONTROL N = 221
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	2 (0.9)	0 (0.0)
Partial Response	58 (25.9)	7 (3.2)
Stable Disease	109 (48.7)	61 (27.6)
Progressive Disease	23 (10.3)	81 (36.7)
Non-CR/Non-PD[b]	6 (2.7)	7 (3.2)
Not Evaluable	26 (11.6)	65 (29.4)
Evidence of disease progression or AE	5 (2.2)	18 (8.1)
Insufficient information to assess response	21 (9.4)	47 (21.3)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	60 (26.8)	7 (3.2)
95% CI[c]	(21.1, 33.1)	(1.3, 6.4)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	175 (78.1)	75 (33.9)
95% CI[c]	(72.1, 83.4)	(27.7, 40.6)

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

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

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

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

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.13.1; Table 14.2-1.15.4

(4) DOR 及び TTR（3 剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

a) DOR（3 剤群 vs. 対照群）

FAS で確定奏効が認められた被験者は、3 剤群で 60 名、対照群で 4 名であった。確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、3 剤群で 4.40 カ月（95%CI：3.75、7.33）であった。3 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.12～15.01 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 19 名（31.7%）であった。対照群の確定奏効例 4 名の DOR はそれぞれ 2.56 カ月、3.09 カ月、5.55 カ月及び 12.45 カ月であった。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、3 剤群で 4 名（6.7%）（当該 4 名の DOR はそれぞれ 1.1.2 カ月、1.68 カ月、3.02 カ月及び 5.32 カ月）であったのに対し、対照群では認められなかった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、3 剤群で 5.32 カ月（95%CI：3.98、6.51）であり、BICR 判定による解

析結果と同程度であった。対照群の確定奏効例 7 名の DOR の範囲は 2.56～11.07 カ月であった。

b) TTR（3 剤群 vs. 対照群）

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、3 剤群で 1.45 カ月（95%CI：1.41、1.58）であった。確定 CR が認められた 3 剤群の 8 名の TTR の中央値は 1.18～16.56 カ月であった。対照群の確定奏効例 4 名の TTR はそれぞれ 1.41 カ月、1.45 カ月、2.63 カ月及び 2.99 カ月であった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった。

(5) PFS（3 剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

FAS の 3 剤群及び対照群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.6.6-26 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-9 に示す。

階層検定で先行するすべての評価項目について統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の PFS（3 剤群 vs. 対照群）についても正式な検定を実施した。FAS では、両群合わせて 304 名［3 剤群：157 名（70.1%）、対照群：147 名（66.5%）］に PFS イベントが発生した。

FAS で、対照群に対する 3 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.42（95%CI：0.33、0.53）であり、3 剤群の疾患進行又は死亡のリスクは対照群と比較して 58%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、3 剤群で 4.47 カ月（95%CI：4.21、5.45）、対照群で 1.54 カ月（95%CI：1.48、1.91）であり、3 剤群では対照群より 2.93 カ月長かった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。3 剤群及び対照群の無増悪生存率は、6 カ月時点でそれぞれ 33.9%及び 14.3%であり、12 カ月時点それぞれ 13.6%及び 6.2%であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線では、3 剤群と対照群の間に早期から（無作為化約 1 カ月後）乖離がみられ、最初の 8 カ月間はこれが維持された。4 カ月時点の生存例は、3 剤群及び対照群でそれぞれ 126 名及び 34 名であり、無増悪生存率はそれぞれ 64.8%及び 22.7%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は、3 剤群で 5.06 カ月（95%CI：4.30、5.49）、対照群で 1.58 カ月（95%CI：1.51、2.17）であり、3 剤群では対照群より 3.48 カ月長かった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。実施医療機関の医師判定による 4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 66.1%、対照群で 24.6%であった。

表 2.7.6.6-26 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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+BINI+ CETUX (N=224)	Control (N=221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	157/224 (70.1)	147/221 (66.5)
Death	22/224 (9.8)	31/221 (14.0)
Progression	135/224 (60.3)	116/221 (52.5)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.56, 3.42)	1.35 (1.22, 1.41)
Median (50th)	4.47 (4.21, 5.45)	1.54 (1.48, 1.91)
75th	8.44 (6.83, 10.91)	3.35 (2.86, 5.09)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,b]	0.42 (0.33, 0.53)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,b]	<0.0001	
Patients Event-free Probability Estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	84.8 (79.2, 89.0)	41.6 (34.1, 48.9)
4 months	64.8 (57.8, 71.0)	22.7 (16.5, 29.5)
6 months	33.9 (27.1, 40.7)	14.3 (9.1, 20.6)
8 months	29.3 (22.7, 36.1)	13.2 (8.1, 19.5)
10 months	19.9 (14.0, 26.6)	9.2 (4.7, 15.6)
12 months	13.6 (8.3, 20.3)	6.2 (2.4, 12.5)
14 months	9.1 (4.4, 16.0)	NR (NR, NR)

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

[a]Reference group for comparisons is Control.

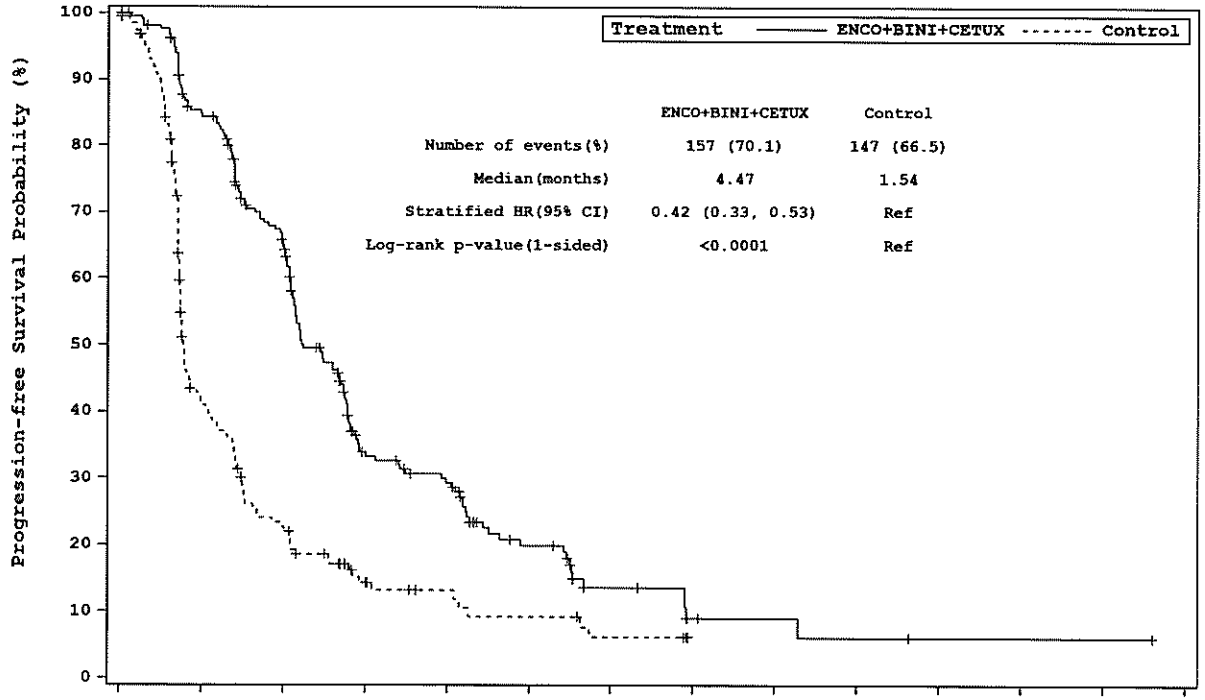
[b]Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

Souce: ARRAY-818-302 CSR Addendum Table 14.2-3.1.1

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）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.1.1

2） 2剤群と対照群の比較

（1） 重要な副次評価項目：OS（2剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019年8月15日）

2剤群及び対照群でのOSの結果を表2.7.6.6-27に、OSのKaplan-Meier曲線を図2.7.6.6-10に示した。

FASでは、データカットオフ日時点で、2剤群の128/220名（58.2%）及び対照群の157/221名（71.0%）で死亡が認められた。

対照群に対する2剤群のOSのハザード比は0.61（95%CI：0.48、0.77）であり、2剤群での死亡のリスクは対照群と比較して39%減少した。Kaplan-Meier法を用いて推定したOSの中央値は、2剤群で9.30カ月（95%CI：8.05、11.30）、対照群で5.88カ月（95%CI：5.09、7.10）であり、対照群と比較して2剤群ではOSが3.42カ月延長した（層別log-rank検定、$p < 0.0001$）。2剤群及び対照群の全生存率は、6カ月時点ではそれぞれ67.9%及び44.9%であり、12カ月時点ではそれぞれ41.5%及び24.8%であった。

OSのKaplan-Meier曲線では、2剤群と対照群の間に早期（無作為化2カ月後）からの乖離が維持された。2剤群及び対照群の生存例は、6カ月時点でそれぞれ143名及び98名であり、12カ月時点でそれぞれ47名及び33名であった。

表 2.7.6.6-27 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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	128/220 (58.2)	157/221 (71.0)
Percentiles (95% CI), months		
25th	4.76 (4.24, 5.85)	3.25 (2.73, 3.94)
Median (50th)	9.30 (8.05, 11.30)	5.88 (5.09, 7.10)
75th	18.89 (16.49, NR)	11.60 (9.56, 15.31)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.61 (0.48, 0.77)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	<0.0001	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.5 (90.5, 96.8)	86.9 (81.6, 90.8)
4 months	84.3 (78.7, 88.5)	67.8 (61.1, 73.7)
6 months	67.9 (61.2, 73.7)	49.9 (42.9, 56.4)
8 months	57.5 (50.5, 63.9)	39.9 (33.1, 46.6)
10 months	46.8 (39.6, 53.7)	29.2 (22.7, 35.9)
12 months	41.5 (34.2, 48.7)	24.8 (18.5, 31.5)
14 months	36.5 (29.0, 44.1)	19.4 (13.4, 26.1)

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

[a] Reference group for comparisons is Control.

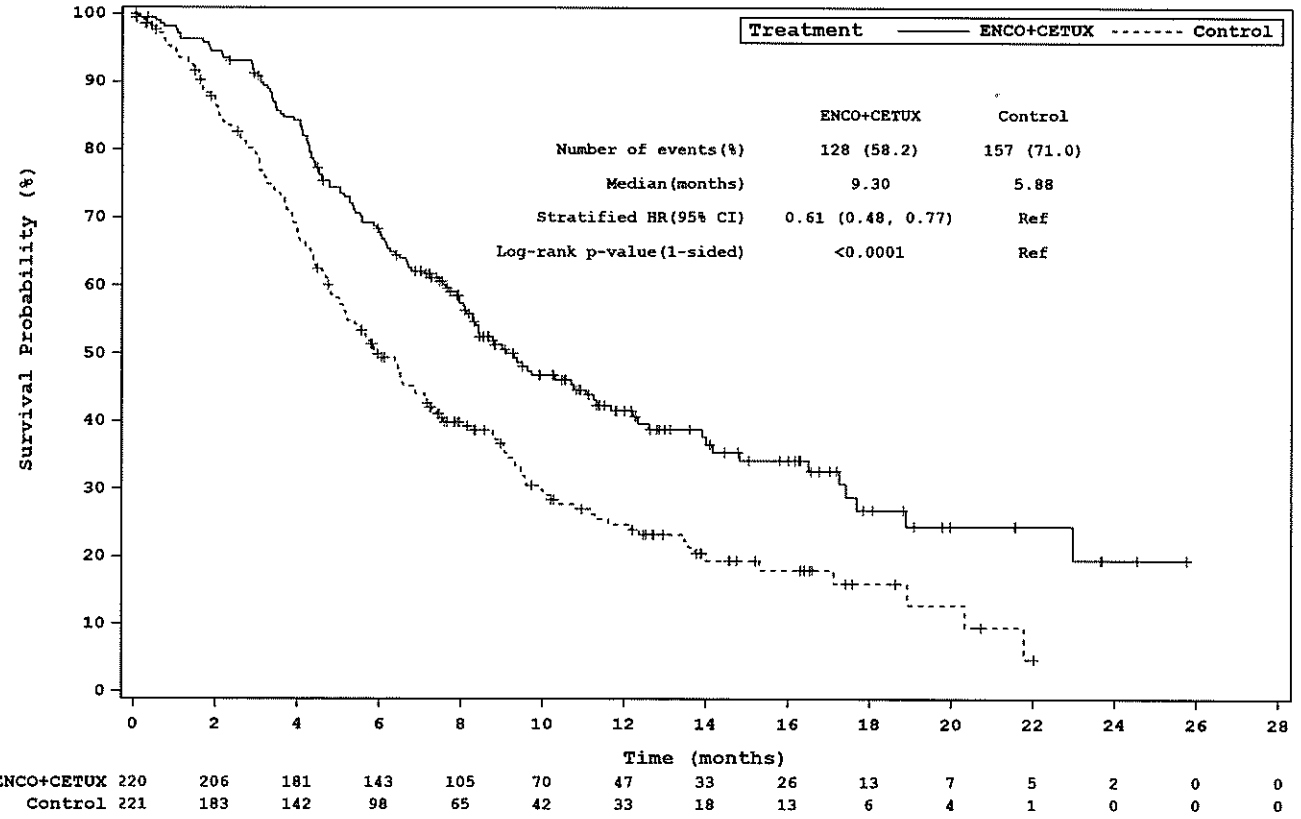
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-2.1.1

図 2.7.6.6-10　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）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.3.1

(2)　ORR（2 剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

2 剤群及び対照群での BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.6.6-28 に示した。

BICR 判定による確定 ORR は、2 剤群で 19.5%（95%CI：14.5、25.4）、対照群で 1.8%（95%CI：0.5、4.6）であり、対照群に対する 2 剤群の統計学的に有意な ORR の増加が認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）。BICR 判定による確定 CR は 2 剤群の 3.2%に認められ、対照群では認められなかった。

BICR 判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 32 名、対照群で 70 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 22 名、対照群で 30 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 10 名、対照群で 40 名であった。

表 2.7.6.6-28 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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + CETUX (N = 220)	CONTROL (N = 221)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)		
Complete Response	7 (3.2)	0 (0.0)
Partial Response	36 (16.4)	4 (1.8)
Stable Disease	117 (53.2)	59 (26.7)
Progressive Disease	21 (9.5)	82 (37.1)
Non-CR/Non-PD[b]	7 (3.2)	6 (2.7)
Not Evaluable	32 (14.5)	70 (31.7)
Evidence of disease progression or AE	22 (10.0)	30 (13.6)
Insufficient information to assess response	10 (4.5)	40 (18.1)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	43 (19.5)	4 (1.8)
95% CI[c]	(14.5, 25.4)	(0.5, 4.6)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	167 (75.9)	69 (31.2)
95% CI[c]	(69.7, 81.4)	(25.2, 37.8)

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

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

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

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

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.1; Table 14.2-1.7.4

FAS での 2 剤群及び対照群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を図 2.7.6.6-11 に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。

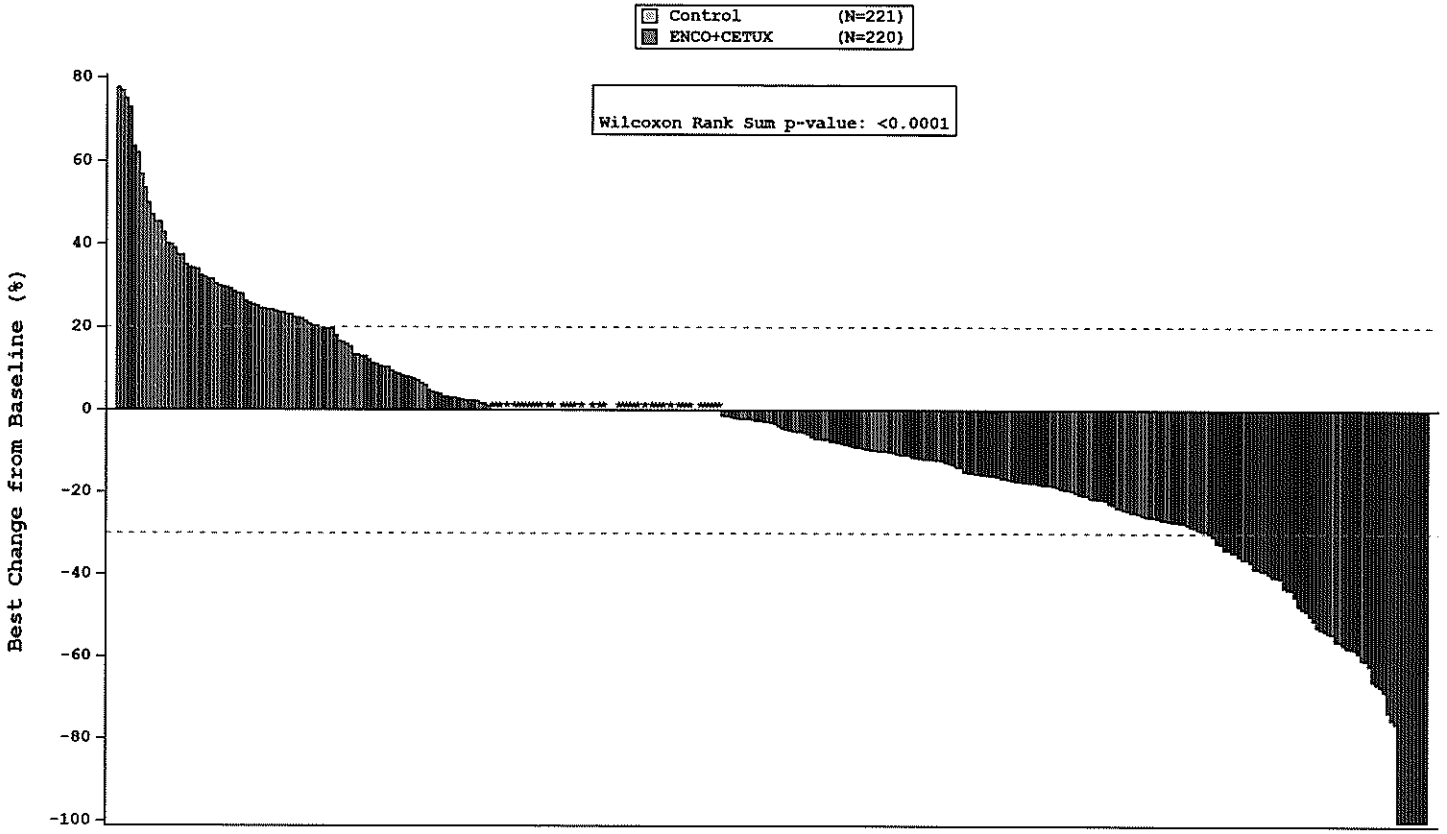
2 剤群及び対照群での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率について事後的な比較を行った結果、名目上の両側 p 値（Wilcoxon rank sum 検定）が 0.0001 未満となり、対照群と比較して 2 剤群ではベースラインからの腫瘍縮小率が大きくなる傾向が示唆された。

FAS での実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、2 剤群で 19.5%（95%CI：14.5、25.4）、対照群で 3.2%（95%CI：1.3、6.4）であった。対照群に対する 2 剤群のオッズ比は 7.72（95%CI：3.35、17.79）（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）であり、BICR 判定による結果と同様の傾向であった。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 2 剤群の 1.4%に認められ、対照群では認められなかった。

実施医療機関の医師判定による BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 28 名、対照群で 65 名であった。「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 12 名、対照群で 18 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、2 剤群で 16 名、対照群で 47 名であった。

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）

解析対象集団：Response Efficacy Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; vs. = versus
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-5.7.2

(3) DOR 及び TTR（2 剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

a) DOR（2 剤群 vs. 対照群）

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、2 剤群で 5.55 カ月（95%CI：4.14、8.28）であった。対照群の確定奏効例 4 例の DOR はそれぞれ 2.56 カ月、3.09 カ月、5.55 カ月及び 12.45 カ月であった。2 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.18～20.76 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 16 名（37.2%）であった。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、2 剤群で 4 名（9.3%）（それぞれの DOR は 2.79 カ月、4.40 カ月、4.53 カ月及び 5.55 カ月）であったのに対し、対照群では認められなかった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、2 剤群で 6.24 カ月（95%CI：5.13、7.10）であり、BICR 判定による解析結果と同程度であった。対照群の確定奏効例 7 名の DOR の範囲は 2.56～11.07 カ月であった。

b) TTR（2 剤群 vs. 対照群）

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、2 剤群で 1.48 カ月（95%CI：1.41、1.54）であった。確定 CR が認められた 2 剤群の 7 名の TTR の範囲は 1.31～4.17 カ月であった。対照群の確定奏効例 4 名の TTR はそれぞれ 1.41 カ月、1.45 カ月、2.63 カ月及び 2.99 カ月であった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった。

(4) PFS（2 剤群 vs. 対照群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

FAS の 2 剤群及び対照群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.6.6-29 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-12 に示した。

階層検定で先行するすべての評価項目について統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の PFS（2 剤群 vs. 対照群）についても正式な検定を実施した。FAS では、両群合わせて 314 名［2 剤群：167 名（75.9%）、対照群：147 名（66.5%）］に PFS イベントが発生した。

FAS で、対照群に対する 2 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.44（95%CI：0.35、0.55）であり、対照群と比較して 2 剤群で疾患進行又は死亡のリスクが 56%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、2 剤群で 4.27 カ月（95%CI：4.07、5.45）、

対照群で 1.54 カ月（95%CI：1.48、1.91）であり、2 剤群では対照群より 2.73 カ月長かった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

PFS の Kaplan-Meier 曲線では、2 剤群と対照群の間に早期から（無作為化約 1 カ月後）乖離がみられ、最初の 6 カ月間はこれが維持された。4 カ月時点の生存例は、2 剤群及び対照群でそれぞれ 118 例及び 34 例であり、無増悪生存率はそれぞれ 60.5%及び 22.7%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は、2 剤群で 4.37 カ月（95%CI：4.17、5.49）、対照群で 1.58 カ月（95%CI：1.51、2.17）であり、2 剤群では対照群より 2.79 カ月長かった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。実施医療機関の医師判定による 4 カ月時点の無増悪生存率は、2 剤群で 62.2%、対照群で 24.6%であった。

表 2.7.6.6-29 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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+CETUX (N=220)	Control (N=221)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	167/220 (75.9)	147/221 (66.5)
Death	26/220 (11.8)	31/221 (14.0)
Progression	141/220 (64.1)	116/221 (52.5)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.60, 2.86)	1.35 (1.22, 1.41)
Median (50th)	4.27 (4.07, 5.45)	1.54 (1.48, 1.91)
75th	8.31 (7.39, 8.94)	3.35 (2.86, 5.09)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,b]	0.44 (0.35, 0.55)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,b]	<0.0001	
Patients Event-free Probability Estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	84.7 (79.0, 88.9)	41.6 (34.1, 48.9)
4 months	60.5 (53.4, 66.9)	22.7 (16.5, 29.5)
6 months	36.2 (29.5, 42.9)	14.3 (9.1, 20.6)
8 months	28.7 (22.4, 35.2)	13.2 (8.1, 19.5)
10 months	17.3 (11.8, 23.5)	9.2 (4.7, 15.6)
12 months	9.2 (4.8, 15.2)	6.2 (2.4, 12.5)
14 months	5.3 (1.9, 11.1)	NR (NR, NR)

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

[a]Reference group for comparisons is Control.

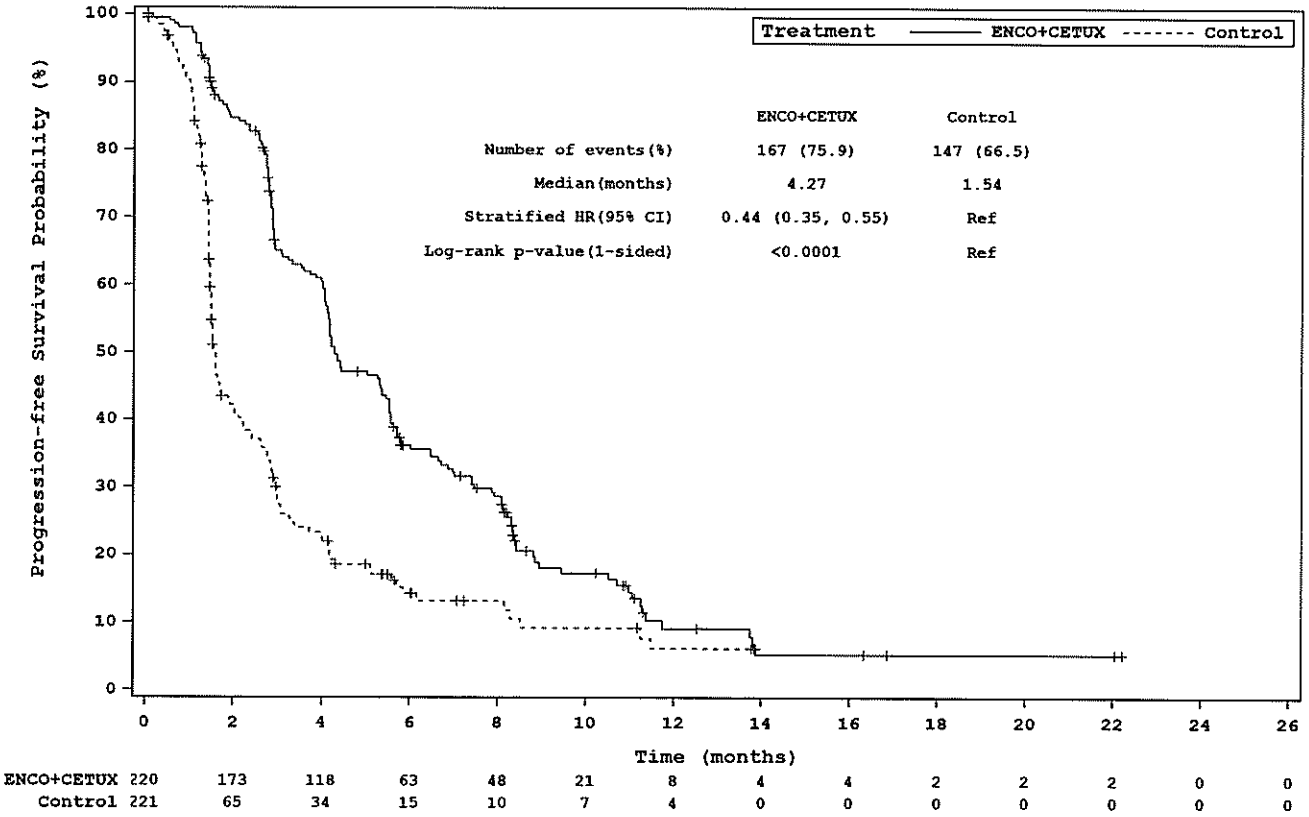
[b]Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

Souce: ARRAY-818-302 CSR Addendum Table 14.2-3.1.1

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）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.2.1

3)　3 剤群と 2 剤群の比較

(1)　OS（3 剤群 vs. 2 剤群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

3 剤群及び 2 剤群での OS の結果を表 2.7.6.6-30 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-13 に示した。

2 剤群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.95（95%CI：0.74、1.21）であり、3 剤群での死亡のリスクは 2 剤群と比較して 5%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、3 剤群で 9.26 カ月（95%CI：8.25、10.81）、2 剤群で 9.30 カ月（95%CI：8.05、11.30）であり、3 剤群と比較して 2 剤群では OS が 0.04 カ月延長した（層別 log-rank 検定、p = 0.3288）。3 剤群及び 2 剤群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 72.0%及び 67.9%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 39.8%及び 41.5%であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線では、3 剤群と 2 剤群で大部分が重なっていた。3 剤群及び 2 剤群の生存例は、6 カ月時点でそれぞれ 157 名及び 143 名であり、12 カ月時点でそれぞれ 56 名及び 47 名であった。

表 2.7.6.6-30　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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	137/224 (61.2)	128/220 (58.2)
Percentiles (95% CI), months		
25th	5.62 (4.93, 6.51)	4.76 (4.24, 5.85)
Median (50th)	9.26 (8.25, 10.81)	9.30 (8.05, 11.30)
75th	17.77 (15.11, NR)	18.89 (16.49, NR)
Stratified hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.95 (0.74, 1.21)	
Stratified log-rank (one-sided) p value[a,b]	0.3288	
Survival probability estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	94.6 (90.8, 96.9)	94.5 (90.5, 96.8)
4 months	86.1 (80.8, 90.0)	84.3 (78.7, 88.5)
6 months	72.0 (65.6, 77.4)	67.9 (61.2, 73.7)
8 months	59.6 (52.7, 65.9)	57.5 (50.5, 63.9)
10 months	44.5 (37.4, 51.4)	46.8 (39.6, 53.7)
12 months	39.8 (32.6, 46.8)	41.5 (34.2, 48.7)
14 months	35.6 (28.4, 42.8)	36.5 (29.0, 44.1)

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

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

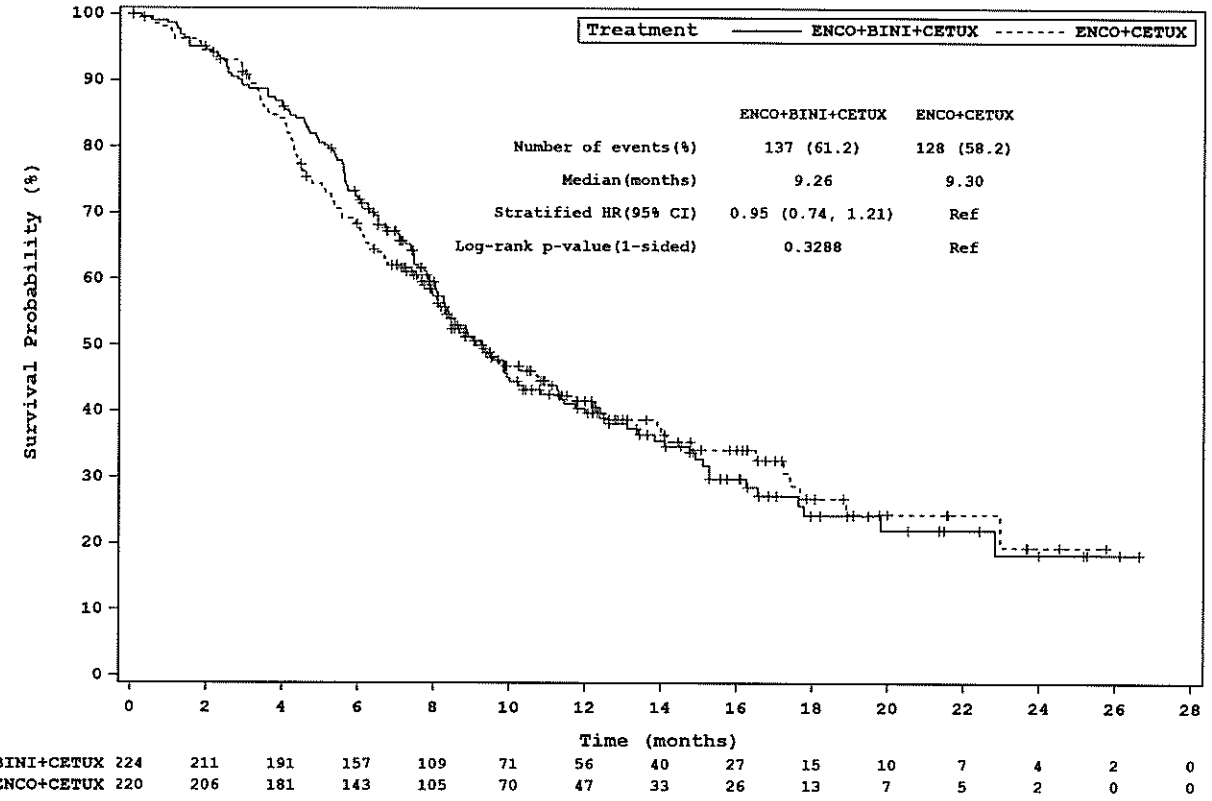
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.

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

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-2.1.1

図 2.7.6.6-13　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）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-2.5.1

(2) ORR（3 剤群 vs. 2 剤群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

3 剤群及び 2 剤群での BICR 判定による BOR の要約を表 2.7.6.6-31 に示した。

BICR 判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.8%（95%CI：21.1、33.1）、2 剤群で 19.5%（95%CI：14.5、25.4）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p = 0.0313）。BICR 判定による確定 CR は 3 剤群の 3.6%及び 2 剤群の 3.2%に認められた。

「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 19 名、2 剤群で 22 名であった。「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 13 名、2 剤群で 10 名であった。

表 2.7.6.6-31 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）

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO + BINI + CETUX (N = 224)	ENCO + CETUX (N = 220)
Best Confirmed Overall Response[a], n (%)	8 (3.6)	7 (3.2)
Complete Response	52 (23.2)	36 (16.4)
Partial Response	98 (43.8)	117 (53.2)
Stable Disease	24 (10.7)	21 (9.5)
Progressive Disease	10 (4.5)	7 (3.2)
Non-CR/Non-PD[b]	32 (14.3)	32 (14.5)
Not Evaluable	8 (3.6)	7 (3.2)
Evidence of disease progression or AE	19 (8.5)	22 (10.0)
Insufficient information to assess response	13 (5.8)	10 (4.5)
Confirmed Overall Response Rate (ORR: CR+PR), n (%)	60 (26.8)	43 (19.5)
95% CI[c]	(21.1, 33.1)	(14.5, 25.4)
Confirmed Disease Control Rate (DCR: CR+PR+stable disease+Non-PD/Non-CR), n (%)	168 (75.0)	167 (75.9)
95% CI[c]	(68.8, 80.5)	(69.7, 81.4)

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

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

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

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

Source: 5.3.5.1-1.8 Table 14.2-1.2.1; Table 14.2-1.7.4

FAS での 3 剤群及び 2 剤群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot を図 2.7.6.6-14 に示した。この解析では、測定可能病変を有し、ベースライン時と投与開始後の評価を有する被験者を対象とした。

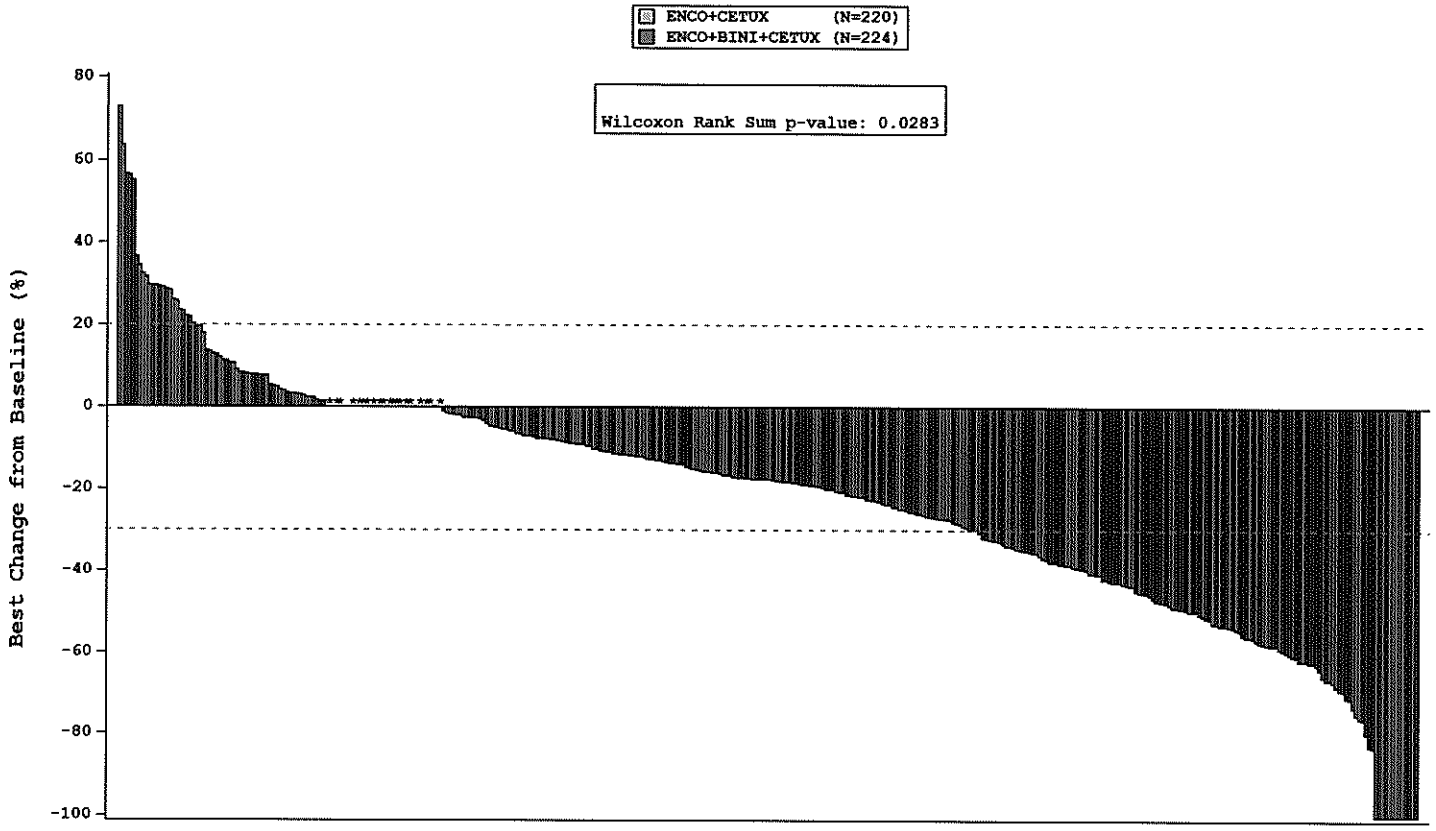
3 剤群及び 2 剤群での腫瘍径和のベースラインからの最大変化率について事後的な比較を行った結果、名目上の両側 p 値（Wilcoxon rank sum 検定）が 0.0283 となり、2 剤群と比較して 3 剤群ではベースラインからの腫瘍縮小率が大きくなる傾向が示唆された。

FAS での実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群で 26.8%（95%CI：21.1、33.1）、2 剤群で 19.5%（95%CI：14.5、25.4）であった。2 剤群に対する 3 剤群のオッズ比は 1.54（95%CI：0.98、2.41）（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p＝0.0354）であり、BICR 判定による結果と同様の傾向であった。実施医療機関の医師判定による確定 CR は 3 剤群及び 2 剤群のそれぞれ 0.9%及び 1.4%に認められた。

「評価不能」と判断された理由を治験依頼者が評価した結果、「効果判定のための情報が不十分」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 21 名、2 剤群で 6 名であった。「疾患進行のエビデンス又は有害事象の発現」を理由に BOR が「評価不能」と判断された被験者は、3 剤群で 5 名、2 剤群で 12 名であった。

図 2.7.6.6-14　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）

解析対象集団：Response Efficacy Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; ENCO = encorafenib; vs. = versus
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-5.7.3

（3） DOR 及び TTR（3 剤群 vs. 2 剤群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

a） DOR（3 剤群 vs. 2 剤群）

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、3 剤群で 4.40 カ月（95%CI：3.75、7.33）、2 剤群で 5.55 カ月（95%CI：4.18、8.28）であった。3 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.12～15.01 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 19 名（31.7%）であった。2 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.18～20.76 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 16 名（37.2%）であった。確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、3 剤群で 4 名（6.7%）、2 剤群で 4 名（9.3%）であった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、3 剤群で 5.32 カ月（95%CI：3.98、6.51）、2 剤群で 6.24 カ月（95%CI：5.13、7.10）であり、BICR 判定による解析結果と同程度であった。

b） TTR（3 剤群 vs. 2 剤群）

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、3 剤群で 1.45 カ月（95%CI：1.41、1.58）、2 剤群で 1.48 カ月（95%CI：1.41、1.54）であった。確定 CR が認められた 3 剤群の 8 名の TTR の範囲は 1.18～16.56 カ月であった。確定 CR が認められた 2 剤群の 7 名の TTR の範囲は 1.31～4.17 カ月であった。

FAS で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった。

（4） PFS（3 剤群 vs. 2 剤群）（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）

FAS の 3 剤群及び 2 剤群での BICR 判定による PFS の結果を表 2.7.6.6-32 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-15 に示した。

FAS で、2 剤群に対する 3 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.90（95%CI：0.72、1.13）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 10%減少した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、3 剤群で 4.47 カ月（95%CI：4.21、5.45）、2 剤群で 4.27 カ月（95%CI：4.07、5.45）であった（層別 log-rank 検定、p = 0.1869）。

3 剤群及び 2 剤群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、22 カ月を通して同様であった。4 カ月時点の生存例は、3 剤群及び 2 剤群でそれぞれ 126 例及び 118 例であり、無増悪生存率はそれぞれ 64.8%及び 60.5%であった。

実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は、3 剤群で 5.06 カ月（95%CI：4.30、

5.49）、2 剤群で 4.37 カ月（95%CI：4.17、5.49）であり、2 剤群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.94（95%CI：0.75、1.16）であった（層別 log-rank 検定、p＝0.2779）。実施医療機関の医師判定による 4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 66.1%、2 剤群で 62.2%であった。

表 2.7.6.6-32　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）

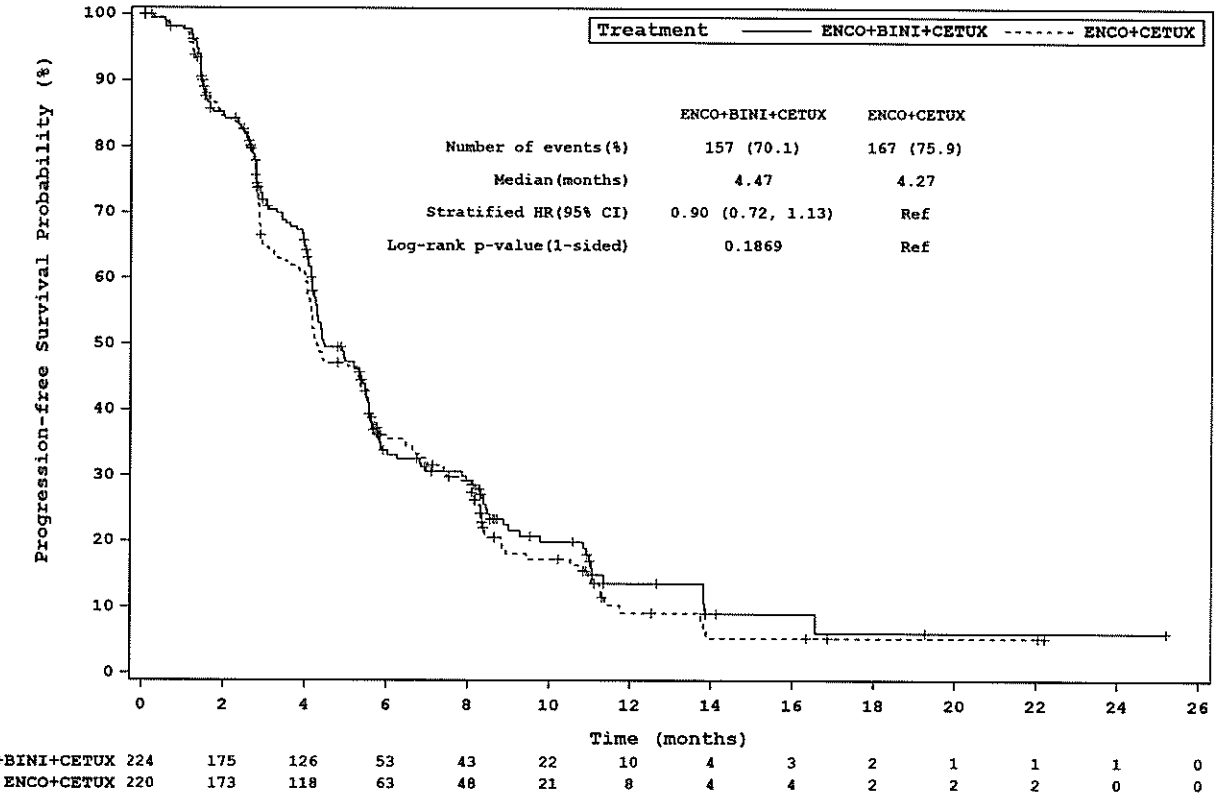
解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+BINI+ CETUX (N=224)	ENCO+CETUX (N=220)
Patients with events/Patients included in analysis (%)	157/224 (70.1)	167/220 (75.9)
Death	22/224 (9.8)	26/220 (11.8)
Progression	135/224 (60.3)	141/220 (64.1)
Percentiles (95% CI), months		
25th	2.79 (2.56, 3.42)	2.79 (2.60, 2.86)
Median (50th)	4.47 (4.21, 5.45)	4.27 (4.07, 5.45)
75th	8.44 (6.83, 10.91)	8.31 (7.39, 8.94)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,b]	0.90 (0.72, 1.13)	
Stratified Log-rank (1-sided) p-value[a,b]	0.1869	
Patients Event-free Probability Estimates, % (95% CI)[c]		
2 months	84.8 (79.2, 89.0)	84.7 (79.0, 88.9)
4 months	64.8 (57.8, 71.0)	60.5 (53.4, 66.9)
6 months	33.9 (27.1, 40.7)	36.2 (29.5, 42.9)
8 months	29.3 (22.7, 36.1)	28.7 (22.4, 35.2)
10 months	19.9 (14.0, 26.6)	17.3 (11.8, 23.5)
12 months	13.6 (8.3, 20.3)	9.2 (4.8, 15.2)
14 months	9.1 (4.4, 16.0)	5.3 (1.9, 11.1)

Abbreviation: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; PFS = progression-
free survival; vs. = versus
[a]Reference group for comparisons is ENCO+CETUX.
[b]Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
[c]Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for
CIs of Kaplan-Meier estimates.
Souce: ARRAY-818-302 CSR Addendum Table 14.2-3.1.1

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）

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: 5.3.5.1-1.8 Figure 14.2-3.3