2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 承認状況 7
2.5.1.3 結腸・直腸がんの臨床的／病態生理学的側面 7
2.5.1.4 BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対してエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ併用療法の試験を行ったことを支持する科学的背景 10
2.5.1.5 臨床開発計画の簡潔的記述 11
2.5.1.6 規制当局からの助言 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 エンコラフェニブ 19
2.5.3.2 ビニメチニブ 20
2.5.3.3 エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用 20
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 用量設定の根拠 24
2.5.4.2 ARRAY-818-302 試験：全体集団（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 25
2.5.4.3 ARRAY-818-302 試験：日本人集団（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 43
2.5.4.4 CLGX818X2103 試験（2 剤併用投与） 45
2.5.4.5 CMEK162X2110 試験 46
2.5.4.6 併用時の各薬剤の効果の寄与度 48
2.5.4.7 有効性の結論 48
2.5.5 安全性の概括評価 49
2.5.5.1 安全性解析対象集団、評価及び曝露 49
2.5.5.2 死亡及び有害事象 52
2.5.5.3 注目すべき有害事象 53
2.5.5.4 薬物有害反応 55
2.5.5.5 心電図検査値への影響の評価 64
2.5.5.6 特別な患者集団 65
2.5.5.7 日本人被験者での安全性の結果 66

2.5.5.8 安全性の結論 67
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 69
2.5.6.1 治療の背景 69
2.5.6.2 ベネフィット 70
2.5.6.3 リスク 71
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 73
2.5.7 参考文献 75

表

表 2.5.1.5-1 臨床データパッケージ 14
表 2.5.4.2-1 有効性の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 26
表 2.5.4.2-2 OS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 28
表 2.5.4.2-3 BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 31
表 2.5.4.2-4 OS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 33
表 2.5.4.2-5 主要な PRO スケールの確定的 10%悪化までの期間：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 39
表 2.5.4.2-6 有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート 43
表 2.5.4.3-1 有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート 45
表 2.5.4.4-1 有効性の結果の要約：CLGX818X2103 試験第II相パート 2 剤併用 46
表 2.5.4.5-1 有効性の結果の要約：CMEK162X2110 試験第Ib／II相パート 47
表 2.5.5.1-1 有害事象の要約（ARRAY-818-302 試験）（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日） 51
表 2.5.5.4-1 3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のうち、ビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 57
表 2.5.5.4-2 3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のうち、エンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに起因する事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 58

表 2.5.5.4-3　3 剤群で 10%以上の被験者に発現したビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 62
表 2.5.5.4-4　3 剤群で 10%以上の被験者に発現したエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに起因する新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート） 62

図

図 2.5.4.2-1　OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 29
図 2.5.4.2-2　OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート 34

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARAF	A-Raf proto-oncogene. serine/threonine kinase	－
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価委員会
BID	twice daily	1日2回
BOR	best overall response	最良総合効果
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	－
CEA	carcinoembryonic antigen	癌胎児性抗原
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRAF	Raf-1 proto-oncogene. serine/threonine kinase	－
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸がん
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白質
CSLI	Combined Safety Lead-in	統合安全性導入
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
dMMR	deficient mismatch repair	DNAミスマッチ修復機能欠損
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EGFR	epidermal growth factor receptor	－
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire	－
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination	－
FACT-C	Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	－
FOLFIRI	5-fluorouracil + folinic acid + irinotecan	5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋イリノテカン
FOLFOX	5-fluorouracil + folinic acid + oxaliplatin	5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋オキサリプラチン
FOLFOXIRI	5-fluorouracil + folinic acid + oxaliplatin + irinotecan	5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋オキサリプラチン＋イリノテカン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for	医薬品規制調和国際会議

	Human Use	
JSLI	Japan Safety Lead-in	日本人安全性導入
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog B1	－
MAA	marketing authorisation applications	医薬品販売承認申請
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸がん
MAP	Mitogen-activated protein	分裂促進因子活性化プロテイン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	分裂促進因子活性化プロテインキナーゼキナーゼ
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MUGA	multigated acquisition	マルチゲート
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式により補正した QT 間隔
QW	once weekly	週 1 回
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RES	Response Efficacy Set	－
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相パートでの推奨用量
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SLI	Safety Lead-in	安全性導入
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
sNDA	Supplemental New Drug Application	医薬品承認事項変更申請
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VPC	Visual Predictive Check	－

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

エンコラフェニブ（LGX818 又は ONO-7702）は、選択的で経口投与可能なアデノシン三リン酸（ATP）競合型の v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog Bl（BRAF）阻害剤であり、BRAF V600 変異を有する結腸・直腸がん（CRC）を含むヒトがん細胞株の増殖を抑制した。一方、野生型 BRAF を有する細胞株に対して、エンコラフェニブが増殖抑制作用を示した株はほとんどなかった。

ビニメチニブ（MEK162、ARRAY-438162 又は ONO-7703）は、選択的で経口投与可能な ATP 不競合型の Mitogen-activated protein kinase kinase（MEK）阻害剤であり、BRAF V600 変異を有する CRC を含むヒトがん細胞株の増殖を抑制した。

2.5.1.2 承認状況

日本においてエンコラフェニブは、「ビラフトビ®カプセル 50mg」の販売名で、ビニメチニブとの併用療法として、2019 年 1 月に製造販売承認され、効能又は効果は「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」である。また、2019 年 12 月現在、エンコラフェニブは国外では米国、EU、オーストラリア、アルゼンチン、リヒテンシュタイン、アイスランド、ノルウェー及びスイスの 35 カ国で承認されている。

日本においてビニメチニブは、「メクトビ®錠 15mg」の販売名で、エンコラフェニブとの併用療法として、2019 年 1 月に製造販売承認され、効能又は効果は「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」である。また、2019 年 12 月現在、ビニメチニブは国外では米国、EU、オーストラリア、アルゼンチン、リヒテンシュタイン、アイスランド、ノルウェー及びスイスの 35 カ国で承認されている。

2.5.1.3 結腸・直腸がんの臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.3.1 結腸・直腸がん

CRC とは、原発性に結腸又は直腸に発生したがん腫である。結腸は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸及び S 状結腸からなり、直腸は直腸 S 状部、上部直腸及び下部直腸からなる[1)]。

世界における CRC の年間罹患数は 171.6 万人（2016 年）、年間死亡者数は 83.0 万人（2016 年）であり、世界で 2 番目に多いがんと推計されている[2)]。また、日本における CRC の年間罹患数は 138385 人（2015 年）、年間死亡者数は 49658 人（2015 年）であり、日本で最も罹患数の多いがんと報告されている[3)]。

CRCの主な治療法には、内視鏡治療、手術治療、薬物療法及び放射線治療があるが、原則として治癒を目指す治療が行われ、完全切除が可能であれば積極的に切除が考慮される。一方で、治癒切除不能な進行又は再発の CRC（mCRC）については、腫瘍増大の遅延による延命と症状コントロールを目的として、薬物療法が適用される[4)]。

国内外のガイドラインにおいて、mCRC の治療計画を検討する上で抗 EGFR 抗体薬の使用を判断するために RAS 遺伝子検査を行うことが推奨されている[4) ~9)]。RAS 遺伝子野生型 mCRC に対して推奨される標準的な治療について国内外のガイドラインに大きな違いはなく、一次治療及び二次治療として、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、ホリナートカルシウム及びオキサリプラチンの併用療法（FOLFOX）又はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、ホリナートカルシウム及びイリノテカンの併用療法（FOLFIRI）に、抗 VEGF 抗体又は抗 EGFR 抗体を加えた併用療法が推奨されている。また、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン及びイリノテカンの併用療法（FOLFOXIRI）などに抗 VEGF 抗体を加えた併用療法も一次治療として推奨されている。さらに、一次治療及び二次治療に抗 EGFR 抗体が使用されていない場合は、イリノテカン及び抗 EGFR 抗体の併用療法などが三次治療として用いられる。一方で、RAS 遺伝子変異を有する mCRC に対する抗 EGFR 抗体の使用は、有効性が期待できないことから推奨されていない[4) ~9)]。

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含む併用療法による治療後に進行した mCRC に対しては、マルチキナーゼ阻害剤であるレゴラフェニブ又はヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤であるトリフルリジン・チピラシル塩酸塩が用いられる。なお、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又は DNA ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）を有する mCRC においては、免疫チェックポイント阻害剤の使用が推奨されている[4) ~6)]。

2.5.1.3.2　　BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸がん

BRAF タンパク質は、766 個のアミノ酸からなる約 74 kDa のセリンスレオニンキナーゼであり、ARAF（A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase）、CRAF（Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase, RAF-1）などとともに RAF ファミリーと呼ばれる。BRAF タンパク質は、EGFR などの受容体型チロシンキナーゼにより活性化された RAS タンパク質と直接結合し、BRAF や CRAF と二量体を形成することで活性化され、下流の MEK-ERK 経路を活性化し、細胞増殖や生存に関わる[10)]。BRAF 遺伝子変異によりアミノ酸置換が発生すると、上流の RAS タンパク質からの刺激の有無に関わらず MEK-ERK 経路など下流タンパク質に恒常的な活性化が生じる。この過剰なシグナルが、発がんやがんの増殖に関与するとされている[10)]。BRAF 遺伝子の主な変異は BRAF 遺伝子エクソン 15 のコドン 600 のバリンからグルタミン酸への置換（BRAF V600E 遺伝子変異）であり、BRAF 遺伝子変異における 90%以上

を占める[10) 11)]。CRC 患者を対象としたメタ解析の結果、BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC は、女性、60 歳以上及び右側結腸で発生頻度が高く、また、低分化がん及び粘液成分を有している頻度が高いと報告されており[12)]、BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC は、臨床病理学的観点で BRAF 遺伝子野生型の CRC と異なる特徴を有している。

海外において、BRAF V600E 遺伝子変異は CRC 患者の 4.6～20.6%に認められると報告されている[13) ~16)]。日本においては、BRAF V600E 遺伝子変異は CRC 患者の 4.7～6.7%に認められると報告されている[10) 17) ~19)]。

BRAF 遺伝子野生型 CRC に対して BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC は予後不良であることが報告されており、26 研究のメタアナリシスでは、BRAF 遺伝子野生型 CRC に対する BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC の全生存期間（OS）のハザード比は 2.25（95%信頼区間：1.82、2.83）であった[20)]。

薬物治療に関しては、BRAF V600E 遺伝子変異と RAS 遺伝子変異は相互排他的であることから[10) 14) 17)]、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対して RAS 遺伝子野生型 mCRC と同様の治療法が用いられてきた[10)]。しかし、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対する既存の一次治療の有効性は、BRAF 遺伝子野生型 mCRC に対する一次治療と比較して不十分であることが報告されている[15) 21) ~27)]。mCRC の一次治療を対象とした試験の併合解析において、BRAF 遺伝子野生型 mCRC では OS の中央値が 17.2～26.9 カ月、無増悪生存期間（PFS）の中央値が 7.7～10.3 カ月であったが、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC では OS の中央値が 11.4～11.7 カ月、PFS の中央値が 6.2～7.4 カ月であった[28) 29)]。また、二次治療以降における既存治療の有効性は、mCRC では、OS の中央値が 10.0～17.0 カ月、PFS の中央値が 2.6～7.3 カ月及び奏効率（ORR）が 4.2～38.0%であり[14) 30) ~36)]、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC では、OS の中央値が 5.9～6.5 カ月、PFS の中央値が 2.0～2.6 カ月及び ORR が 4～8.3%であった[14) 37) ~39)]。

このように、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC は、BRAF 遺伝子野生型 mCRC と比較して既存治療の有効性が限定的であることから、近年、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対する治療の開発が行われている。少数例のサブグループ解析の結果ではあるが、FOLFOXIRI にベバシズマブを加えた併用療法が、FOLFIRI 及び抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの併用療法よりも良好であったことが報告され[22)]、国内外のガイドラインで一次治療として推奨されている[4) 7) 8)]。

また、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302）の海外で実施した安全性導入パートにおいて、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法の忍容性が確認され、有効性については ORR が 48.3%、PFS の中央値が 8.0 カ月、OS の中央値が未達と良好な結果を示した[40)]ことから、

エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法が BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対して推奨される治療法として NCCN ガイドラインに掲載された[5) 6)]。しかしながら、2019 年 12 月現在、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC の効能・効果で各国の規制当局に承認されている薬剤はない。

以上より、BRAF 遺伝子野生型 mCRC と比較し、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC は予後が不良であり、十分な効果が得られる治療選択肢が限られていることから、アンメットメディカルニーズがあり、新たな治療薬開発の必要性が高いと考えられる。

2.5.1.4 BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対してエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ併用療法の試験を行ったことを支持する科学的背景

BRAF V600E 遺伝子変異型は BRAF 野生型と比較して極めて高いキナーゼ活性を持ち、RAS の活性化の有無にかかわらず MEK 及び ERK を活性化させることで細胞の異常増殖を誘発することが報告されている[41) ~43)]。したがって、BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤は、BRAF V600E 変異を有するがん細胞の増殖シグナルである RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路（MAP キナーゼ経路）の活性化を抑制することで、抗腫瘍効果を発揮することが期待できる。

一方、最近の研究において、BRAF 遺伝子変異を有する CRC では、同変異を有する悪性黒色腫と比し、定常状態で EGFR が高発現しており、BRAF を阻害することで EGFR を介したフィードバック機構が強く働くことが明らかになった[44) ~46)]。実際に、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法は、BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC に対する有効性は限定的であった[47)]。したがって、BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC において、BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤に加えて EGFR を阻害する薬剤を併用することで MAP キナーゼ経路の持続的な抑制が可能になり、更なる抗腫瘍効果を誘導することが期待される[44) 45) 48)]。

非臨床試験において、エンコラフェニブはヒト変異型 BRAF（V600E）のキナーゼ活性を阻害し、BRAF V600 変異を有するヒト大腸がん細胞の増殖を抑制した。ビニメチニブはヒト MEK（MEK1 及び MEK2）のキナーゼ活性を阻害し、BRAF V600 変異を有するヒト CRC 細胞の増殖を抑制した。また、エンコラフェニブ及びビニメチニブは、BRAF V600 変異を有するヒト CRC 細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて、それぞれ単剤で抗腫瘍効果を示した。さらに、同様のモデルにおいて、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用は、それぞれの単剤よりも強力な抗腫瘍効果を示した。したがって、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用は、MAP キナーゼ経路上の BRAF と MEK を同時に阻害することでシグナル伝達を効果的に遮断するとともに、フィードバッ

ク機構による EGFR の活性化を阻害することで同経路の再活性化を抑制することが示唆された。

臨床試験において、BRAF V600 遺伝子変異を有する進行固形がん患者を対象とした海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（CMEK162X2110）において、BRAF V600 遺伝子変異を有する mCRC に対するエンコラフェニブ及びビニメチニブの併用療法の抗腫瘍効果が認められた。また、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC を対象とした国際共同第Ⅰb／Ⅱ相試験（CLGX818X2103）において、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC に対するエンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法の抗腫瘍効果が認められた。なお、二次治療又は三次治療の BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対するイリノテカン及びセツキシマブ（抗 EGFR 抗体）±ベムラフェニブ（BRAF 阻害剤）の併用療法の比較において、ベムラフェニブを併用することで、抗腫瘍効果が増強する傾向が示されたとの報告がある [39]。したがって、BRAF 阻害剤、MEK 阻害剤及び抗 EGFR 抗体の 3 剤併用療法は、臨床においても MAP キナーゼ経路上の BRAF と MEK を同時に阻害することでシグナル伝達を効果的に遮断し、フィードバック機構による EGFR の活性化を抑制することで、同経路の再活性化を阻止することにより更に高い有効性が期待される。

以上より、BRAF 阻害剤であるエンコラフェニブ、MEK 阻害剤であるビニメチニブ及び EGFR 阻害剤であるセツキシマブの 3 剤併用療法は、BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC に対する、新たな薬物療法になると考えた。

2.5.1.5 臨床開発計画の簡潔的記述

2.5.1.5.1 臨床開発の経緯

エンコラフェニブとビニメチニブの製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の大部分は、2015～2016 年にスポンサーシップが Array BioPharma 社（Array 社、Pfizer 社の子会社）に移管されるまで、Novartis Pharmaceuticals 社が治験依頼者として実施した。小野薬品工業株式会社はエンコラフェニブ及びビニメチニブを日本及び韓国で独占的に開発・商業化する権利を Array 社より 2017 年 5 月に取得した。

本一変申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の概略は以下のとおりである。

進行又は転移性固形がん患者、進行若しくは転移性胆道がん患者又は KRAS 若しくは BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ARRAY-162-111 試験）において、ビニメチニブ単剤療法の最大耐用量（MTD）及び第Ⅱ相推奨用量（RP2D）を検討した（最初の被験者登録日：2009 年 8 月 ■ 日）。ビニメチニブ単剤療法は管理可能な忍容性及び安全性プロファイルを示し、ビニメチニブの RP2D は 45 mg BID と結論づけた。

局所進行又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者又は BRAF V600 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象とした国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）において、エンコラフェニブの MTD 及び RP2D などを検討した（最初の被験者の初回来院日：2011 年 9 月 [redacted] 日）。エンコラフェニブ単剤療法は忍容であり、MTD は 450 mg QD と考えられたが、安全性プロファイルを考慮し、エンコラフェニブの RP2D は 300 mg QD と結論づけた。

切除不能の進行性固形がん患者及び RAS 又は BRAF 遺伝子変異を有する切除不能の進行性固形がん患者を対象とした国内第 I 相試験（CMEK162X1101 試験）において、日本人に対するビニメチニブの MTD 及び RP2D を検討した（最初の被験者登録日：2011 年 11 月 [redacted] 日）。CMEK162X1101 試験の中間報告書の結果に基づき、日本人患者に対するビニメチニブの MTD 及び RP2D を 45 mg BID と決定した。

BRAF V600 遺伝子変異を有する進行固形がん患者を対象とした海外第 I b／II 相試験（CMEK162X2110 試験）において、エンコラフェニブ及びビニメチニブの併用療法の MTD 及び RP2D などを検討した。また、第II相パートにおいて、BRAF V600 遺伝子変異を有する mCRC に対する有効性などを検討した（最初の被験者同意取得日：2012 年 5 月 [redacted] 日）。エンコラフェニブ及びビニメチニブの併用療法は忍容であり、RP2D はエンコラフェニブ 450 mg QD 及びビニメチニブ 45 mg BID と結論づけた。また BRAF V600 遺伝子変異を有する mCRC に対するエンコラフェニブ及びビニメチニブの併用療法の抗腫瘍効果が認められた。

BRAF 遺伝子変異を有する mCRC を対象とした国際共同第 I b／II 相試験（CLGX818X2103 試験）において、エンコラフェニブ及びセツキシマブ±アルペリシブ（PI3K 阻害剤）併用における MTD、RP2D 及び有効性などを検討した（最初の被験者登録日：2012 年 11 月 [redacted] 日）。エンコラフェニブ及びセツキシマブ±アルペリシブの併用において、MTD は認められなかった。エンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法の RP2D におけるエンコラフェニブの用量は 400 mg QD と結論づけた。一方、アルペリシブを含めた 3 剤併用療法において、エンコラフェニブの RP2D は 200 mg QD と結論づけたことから、CLGX818X2103 試験の第II相パートでは、エンコラフェニブ 200 mg QD を用いて有効性を評価した。その結果、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC に対する抗腫瘍効果が認められた。

BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC を対象とした国際共同第III相試験（ARRAY-818-302 試験）の海外で実施した安全性導入パートにおいて、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法（3 剤併用療法）の忍容性、安全性及び有効性などを検討した（最初の被験者登録日：2016 年 10 月 [redacted] 日）。海外で実施した安全性導入パートにおいて 3 剤併用療法の忍容性が確認できたことから、無作為化第III相パートにおいてエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用群（3 剤群）の標準治療群（対照群）に対する有

効性及び安全性を検討した（最初の被験者登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。日本では、日本人を対象とした安全性導入パート（最初の被験者登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、3 剤併用療法の忍容性を確認した上で、無作為化第Ⅲ相パートに参画した。

ARRAY-818-302 試験の開始当初、無作為化第Ⅲ相パートの主要評価項目は対照群に対する 3 剤群の OS と設定しており、中間解析では対照群に対する 3 剤群の無益性を評価し、優越性の評価は最終解析で行う計画であった。海外で実施した安全性導入パートの副次評価項目である有効性評価において、3 剤併用療法がこれまでに報告されている既存治療と比較し数値上高い ORR を示したことを踏まえ[40]、エンコラフェニブ及びビニメチニブは、2018 年 8 月に、「一次治療又は二次治療後に進行し、FDA が承認した検査法により検出された BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC 患者」の治療薬として、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法に関して、FDA よりブレークスルーセラピーの指定を受けた。また、米国における迅速承認申請を行うために、無作為化第Ⅲ相パートの主要評価項目を ORR 及び OS に変更する治験実施計画書の改訂を行い、中間解析において対照群に対する 3 剤群の無益性及び優越性の解析を実施する計画に変更した（第[redacted]版、改訂日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。治験実施計画書で規定した中間解析を行った結果（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）、対照群との比較において 3 剤群は統計学的有意に主要評価項目である OS の延長及び ORR の向上を示した。以上より、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対するエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法の有効性及び安全性を説明する主たる試験を ARRAY-818-302 試験とした。

海外の承認申請について、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法は、米国ではエンコラフェニブが「BRAFTOVI is a kinase inhibitor indicated, in combination with binimetinib and cetuximab, for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with a BRAF V600E mutation, as detected by an FDA-approved test, after prior therapy.」、ビニメチニブが「MEKTOVI is a kinase inhibitor indicated, in combination with encorafenib and cetuximab, for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with a BRAF V600E mutation, as detected by an FDA-approved test, after prior therapy.」の効能・効果で、2019 年 10 月に Array 社が医薬品承認事項変更申請（sNDA）を提出し、2019 年 12 月にエンコラフェニブの sNDA が「BRAFTOVI is a kinase inhibitor indicated, in combination with cetuximab, for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with a BRAF V600E mutation, as detected by an FDA-approved test, after prior therapy.」として受理された。

また、欧州では、エンコラフェニブが「Encorafenib is indicated in combination with binimetinib and cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy」、ビニメチニブが

「Binimetinib is indicated in combination with encorafenib and cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy」の効能・効果で2019年10月にPierre Fabre Médicament社（Pierre Fabre社）が医薬品販売承認申請（MAA）を提出し、2019年[redacted]月に審査が開始された。

日本では、ARRAY-818-302 試験の中間解析の結果及び日本人被験者の観察期間を延長した追加データについても有効性及び安全性を評価した（データカットオフ日：2019 年 8 月 15 日）。その結果、日本人の BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対する臨床的有用性が期待されたため、本一変申請に至った。

2.5.1.5.2 臨床データパッケージ

日本における本一変申請における予定される効能又は効果を「BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とする臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 に示した。

エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法の有効性及び安全性を説明する主たる試験を ARRAY-818-302 試験とし、評価資料とした。BRAF 遺伝子変異を有する mCRC に対するエンコラフェニブ及びセツキシマブの有効性及び安全性を補足的に説明するために CLGX818X2103 試験を、エンコラフェニブ及びビニメチニブの有効性及び安全性を補足的に説明するために CMEK162X2110 試験を評価資料とした。また、エンコラフェニブ又はビニメチニブの単剤療法の忍容性及び安全性を補足的に説明するため、CLGX818X2101 試験、CMEK162X1101 試験及び ARRAY-162-111 試験を参考資料とした。

日本及び海外で実施した臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき実施した。

表 2.5.1.5-1 臨床データパッケージ

試験の種類 治験実施計画書の番号 評価／参考の別	試験デザイン	対象	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
エンコラフェニブの国際共同試験				
第 I 相試験 CLGX818X2101※ 参考資料	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量拡大、非対照	局所進行又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者（用量漸増及び用量拡大）又は mCRC 患者（用量拡大のみ）	エンコラフェニブ 50 又は 100 mg（いずれもカプセル剤及び[redacted]）、150、200、300、450、550 又は 700 mg（いずれもカプセル剤）、1 日 1 回、経口投与 エンコラフェニブ 75、100 又は 150 mg（いずれもカプセル剤）、1 日 2 回、経口投与	107 用量漸増：54 用量拡大：53 （日本人：4）
第 I b/II 相試験 CLGX818X2103	多施設共同、非盲検、	BRAF 遺伝子変異を有する mCRC	第 I b 相 2 剤併用：	156 第 I b 相：54

2.5 臨床に関する概括評価
エンコラフェニブ／ビニメチニブ mCRC

試験の種類 治験実施計画書の番号 評価／参考の別	試験デザイン	対象	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
評価資料[#]	用量漸増（第Ⅰb相） 無作為化（第Ⅱ相） 非対照（第Ⅰb相） 実薬対照（第Ⅱ相）	患者	エンコラフェニブ 100、200、400 又は 450 mg、1 日 1 回、経口投与 セツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）、週 1 回、静脈内投与 3 剤併用： エンコラフェニブ 200 又は 300 mg、1 日 1 回、経口投与 アルペリシブ 100、200 又は 300 mg、1 日 1 回、経口投与 セツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）、週 1 回、静脈内投与 第Ⅱ相 2 剤併用： エンコラフェニブ 200 mg、1 日 1 回、経口投与 セツキシマブ、週 1 回、静脈内投与（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2） 3 剤併用： エンコラフェニブ 200 mg、1 日 1 回、経口投与 アルペリシブ 300 mg、1 日 1 回、経口投与 セツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）、週 1 回、静脈内投与	2 剤併用群：26 3 剤併用群：28 第Ⅱ相：102 2 剤併用群：50 （日本人：6） 3 剤併用群：52
ビニメチニブの国内試験				
第Ⅰ相試験 CMEK162X1101 参考資料	多施設共同、非盲検、用量漸増、非対照	日本人進行性固形がん患者（用量漸増）、RAS 又は BRAF 遺伝子変異を有する固形がん患者（用量拡大）	用量漸増： ビニメチニブ 30 又は 45 mg、1 日 2 回、経口投与 用量拡大： ビニメチニブ 45 mg、1 日 2 回、経口投与	21 用量漸増：14 30 mg：6 45 mg：8 用量拡大（45 mg）：7
ビニメチニブの海外試験				
第Ⅰ相試験 ARRAY-162-111[*] 参考資料	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量拡大、非対照	進行性固形がん患者（用量漸増）、局所進行若しくは転移性胆道がん患者又は KRAS 若しくは BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者（用量拡大）	ビニメチニブ 30、45、60 又は 80 mg、1 日 2 回、経口投与 （用量拡大では、MTD として決定された 60 mg で開始し、必要に応じて 45、30 又は 20 mg、1 日 2 回に減量可能）	93 用量漸増：19 用量拡大：74 （胆道がん：28） （結腸・直腸がん：46）
エンコラフェニブ及びビニメチニブの海外試験				
第Ⅰb/Ⅱ相試験 CMEK162X2110[*] 評価資料	多施設共同、非盲検、用量漸増、非対照	第Ⅰb相 BRAF V600 遺伝子変異を有する進行固形がん患者	第Ⅰb相、用量漸増パート： ビニメチニブ 45 mg、1 日 2 回、経口投与 エンコラフェニブ 50、100、200、400、450、600 又は 800	126 第Ⅰb相：47 第Ⅱ相：79 Arm 1：11 Arm 2：26

2.5 臨床に関する概括評価
エンコラフェニブ／ビニメチニブ mCRC

試験の種類 治験実施計画書の番号 評価／参考の別	試験デザイン	対象	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（名）
		第Ⅱ相 Arm 1：BRAF V600 遺伝子変異を有する mCRC 患者 Arm 2：BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者（BRAF 阻害剤既治療） Arm 3：BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者（BRAF 阻害剤未治療）	mg、1 日 1 回、経口投与 第Ⅱ相パート： ビニメチニブ 45 mg、1 日 2 回、経口投与 エンコラフェニブ 450 又は 600 mg、1 日 1 回、経口投与	Arm 3：42
エンコラフェニブ及びビニメチニブの国際共同試験				
第Ⅲ相試験 ARRAY-818-302 評価資料	安全性導入パート： 多施設共同、非盲検、非対照 第Ⅲ相パート： 多施設共同、無作為化、非盲検、群間比較、実薬対照	BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC	3 剤併用（安全性導入パート及び第Ⅲ相パート）： エンコラフェニブ 300 mg、1 日 1 回、経口投与 ビニメチニブ 45 mg、1 日 2 回、経口投与 セツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）、週 1 回、静脈内投与 2 剤併用（第Ⅲ相パート）： エンコラフェニブ 300 mg、1 日 1 回、経口投与 セツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）、週 1 回、静脈内投与 対照群（第Ⅲ相パート）： イリノテカン 180 mg/m^2、2 週間隔、静脈内投与 セツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）、週 1 回、静脈内投与 又は イリノテカン 180 mg/m^2、2 週間隔、静脈内投与 フォリン酸 400 mg/m^2、2 週間隔、静脈内投与又は過去のレジメンで忍容された最大用量 5-FU 400 mg/m^2 を急速静脈内投与した後、1200 mg/m^2/日×2 日連続静脈内投与又は過去のレジメンで忍容された最大用量 セツキシマブ（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）、週 1 回、静脈内投与	安全性導入パート： 海外：30 日本人：7 第Ⅲ相パート： 665 3 剤併用群：224（日本人：3） 2 剤併用群：220（日本人：6） 対照群：221（日本人：11）

※：悪性黒色腫での初回申請時に審査済みであり試験成績の更新はない。
＃：本申請では、2 剤併用群の結果のみを使用する。

2.5.1.5.3 実施中の臨床試験及び今後予定される開発計画

申請の効能及び効果、並びに既承認の効能及び効果以外の疾患を対象とした臨床試験を実施中である。主な臨床試験について、以下に示す（20[redacted]年[redacted]月時点）。

エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用において、未治療の RAS 野生型 BRAF V600E 変異 mCRC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（W00090GE 201 試験）を実施している。

ビニメチニブについては、ニボルマブ（抗 PD-1 抗体）の併用において、進行性又は転移性固形がんに対する国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-4538-68 試験）を実施している。

2.5.1.6 規制当局からの助言

2.5.1.6.1 米国

Array 社は[redacted]の開始に際して、[redacted]について FDA と相談した。[redacted]試験において、FDA は、「[redacted]必要がある。更に[redacted]必要がある」との見解を示した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

[redacted]で実施した[redacted]である[redacted]（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を踏まえ、Array 社は[redacted]に基づき[redacted]を目的とした[redacted]を行う旨を FDA に提案した。その結果、FDA は、「[redacted]及び[redacted]に対する[redacted]を支持し得るものである」との見解を示した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

[redacted]の結果（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を踏まえ、[redacted]の有効性及び安全性を説明する[redacted]とした[redacted]について FDA と合意し（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、2019 年 10 月 18 日に米国で sNDA を提出した。その後、[redacted]（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を踏まえて FDA と Pfizer 社が協議し、エンコラフェニブの sNDA が受理された（2019 年 12 月 18 日）。

2.5.1.6.2 日本

日本では、[redacted]の開始に際し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験国内管理人である[redacted]株式会社（以下、[redacted]社）が[redacted]、[redacted]に関する[redacted]相談（オーファン以外）を実施した（受付番号：[redacted]）。本相談では、[redacted]、[redacted]及び[redacted]について医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に相談した。

[redacted]社は、[redacted]、[redacted]、[redacted]について[redacted]、[redacted]が確認されていることを踏まえ、[redacted]について機構に相談した。機構は[redacted]の安全性を[redacted]ために、[redacted]、[redacted]及び安全性[redacted]が必要であり、[redacted]ことを勧めた。[redacted]社は、[redacted]を設定し、[redacted]、[redacted]、[redacted]で評価した上で、[redacted]こととした。

最終的に、[redacted]は、[redacted]。

また、[redacted]について、[redacted]、[redacted]場合には、[redacted]により、[redacted]を検討することについて相談した。機構は、相談者が提示した[redacted]により[redacted]を[redacted]に評価することは可能との見解を示した。

同相談において、[redacted]社は、[redacted]を考慮し、[redacted]について、[redacted]と設定した。機構は、[redacted]を設定することは可能と考える。ただし、[redacted]が得られるよう、[redacted]方策を講じることを勧めるとの見解を示した。

最終的に、[redacted]は、[redacted]。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに小野薬品は[redacted]、[redacted]の[redacted]相談（オーファン以外）を実施した（受付番号：[redacted]）。本相談では、[redacted]などを踏まえ、[redacted]を目的とした一変申請の[redacted]について相談した。機構は、小野薬品が提示する[redacted]をもって、[redacted]の一変申請を行うことは可能と考える旨の見解を示した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

エンコラフェニブ及びビニメチニブの製造販売承認の申請資料に含めた生物薬剤学試験の評価の結果については既提出であり、再掲しなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 エンコラフェニブ

国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（CLGX818X2103 試験）ではBRAF 遺伝子変異を有するmCRC 患者を対象に、セツキシマブ併用下にてエンコラフェニブを 1 日 1 回投与したときの薬物動態を評価した。また、悪性黒色腫患者におけるエンコラフェニブの母集団薬物動態（PPK）モデルを更新したため、2.5.3.1.1 項に記載した。その他、個々の臨床試験における臨床薬理評価の結果は、エンコラフェニブの製造販売承認の申請資料に含めており既提出であることから、再掲しなかった。

2.5.3.1.1 母集団薬物動態解析

製造販売承認の申請資料に含めていた悪性黒色腫患者におけるエンコラフェニブのPPK モデルを更新した。悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）のパート 2 の血漿中濃度データを新たに解析用データセットに加え、健康成人を対象に実施した臨床試験（ARRAY-162-105 試験）及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験（CMEK162B2301、CLGX818X2109、CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）の成績に基づき、エンコラフェニブのPPK 解析を実施した。肝機能パラメータ、腎機能パラメータ、ECOG Performance Status（以下、ECOG）、年齢、体重、健康成人又はがん患者の別、人種／民族を含む共変量候補がエンコラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。最終モデルにおいて各共変量が定常状態におけるエンコラフェニブの曝露量（Cmaxss 及び AUCss）に及ぼす影響を評価した結果、各共変量が Cmax 及び AUC に及ぼす影響は 0.8～1.25 の範囲

内であり、これら共変量はエンコラフェニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.2 ビニメチニブ

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

2.5.3.3 エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用

国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）では BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象に、セツキシマブ併用下にてエンコラフェニブを 1 日 1 回投与、ビニメチニブを 1 日 2 回投与したときの薬物動態を評価した。ARRAY-818-302 試験を含む複数の臨床試験のデータを利用して、エンコラフェニブ及びビニメチニブの PPK 解析を実施し、また血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係についても評価した。

2.5.3.3.1 日本人及び非日本人の薬物動態の比較

ARRAY-818-302 試験の安全性導入コホート及び日本人安全性パートにおいて、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象にエンコラフェニブ（300 mg を 1 日 1 回投与）、ビニメチニブ（45 mg を 1 日 2 回投与）及びセツキシマブ（第 1 サイクルの Day 1 に 400 mg/m^2 を投与し、以降は 250 mg/m^2 を週 1 回投与）を併用投与したときの薬物動態パラメータを用いて、日本人と非日本人の mCRC 患者におけるエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの薬物動態を比較した。サイクル 1 の投与 1 日目及びサイクル 2 の投与 1 日目において、日本人と非日本人のエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの薬物動態パラメータの分布に明らかな違いは認められなかった。このことから、エンコラフェニブ及びビニメチニブの一変申請における申請用法・用量［エンコラフェニブ 300 mg の 1 日 1 回投与、ビニメチニブ 45 mg の 1 日 2 回投与及びセツキシマブを週 1 回で投与（初回のみ 400 mg/m^2、その後 250 mg/m^2）］で投与したときのエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えられた。

2.5.3.3.2 母集団薬物動態解析

健康成人を対象に実施した臨床試験（ARRAY-162-105 試験）及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験（ARRAY-818-302、CLGX818X2103、CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）の成績に基づき、エンコラフェニブ及びビニメチニブの PPK 解析を実施した。肝機能パラメータ、腎機能パラメータ、ECOG、年齢、体重、健康成人又はがん

患者の別、人種／民族を含む共変量候補がエンコラフェニブ及びビニメチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

エンコラフェニブの最終モデルについて、各共変量による CL/F 及び V/F の変動は個体間変動の範囲内であった。加えて、各共変量がエンコラフェニブの曝露量（Cmaxss 及び AUCss）に及ぼす影響を評価した結果、各共変量が Cmaxss 及び AUCss に与える影響は 0.8～1.25 の範囲内であった。以上の結果より、エンコラフェニブの最終モデルにおける各共変量は、エンコラフェニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

ビニメチニブの最終モデルにおいて、健康成人又はがん患者の別による CL/F 及び V/F の変動（がん患者と比較して健康成人の CL/F 及び V/F はそれぞれ 1.32 及び 2.57 倍）及び体重による V/F の変動［基準値 73.6 kg（PPK 解析対象集団の中央値）の被験者と比較して 48.4 kg（5%値）の被験者で 0.704 倍、99.5 kg（95%値）の被験者で 1.286 倍］は、CL/F 及び V/F の個体間変動を上回る結果であった（CL/F の個体間変動：27.0%、V/F の個体間変動：18.2%）。その他の共変量による CL/F 及び V/F の変動は個体間変動の範囲内であった。加えて、各共変量が定常状態におけるビニメチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）に及ぼす影響を評価した結果、健康成人又はがん患者の別及び体重を除き、各共変量が Cmax 及び AUC に及ぼす影響は 0.8～1.25 の範囲内であった。健康成人又はがん患者の別が Cmax 及び AUC に与える影響について、がん患者と比較して健康成人の Cmax 及び AUC はそれぞれ 0.530 及び 0.760 倍と推定された。しかしながら、ビニメチニブはがん患者への投与を想定していることから，健康成人とがん患者の曝露量の違いに臨床的意義はないと考えられた。また、体重が Cmax 及び AUC に与える影響について、基準値 73.6 kg の被験者と比較して 48.4 kg の被験者の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.33 及び 1.29 倍と推定され、99.5 kg の被験者の Cmax 及び AUC はそれぞれ 0.785 及び 0.804 倍と推定された。体重が Cmax 及び AUC に及ぼす影響（点推定値）は 0.8～1.25 の範囲外であったものの、推定値の 95%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲と重なっており、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。以上の結果より、ビニメチニブの最終モデルにおける各共変量は、ビニメチニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

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

セツキシマブがエンコラフェニブ及びビニメチニブの曝露量に及ぼす影響を評価するため、悪性黒色腫患者にエンコラフェニブ及びビニメチニブを併用投与したときのエンコラフェニブの PPK モデル（2.5.3.1.1 参照）及び既提出のビニメチニブの PPK モデルを用いて予測した血漿中エンコラフェニブ及びビニメチニブ濃度の予測値と、ARRAY-818-302 試験にて得

られた血漿中エンコラフェニブ及びビニメチニブ濃度の実測値を比較する External Visual Predictive Check（以下、VPC）を実施した。血漿中エンコラフェニブ及びビニメチニブ濃度それぞれについて、mCRC 患者の実測値は、悪性黒色腫患者の PPK モデルに基づく予測値の範囲内に概ね含まれていた。このことから、セツキシマブの併用は、エンコラフェニブ及びビニメチニブの曝露量に対して大きな影響を与えないと考えられた。

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

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

2.5.3.3.5　　血漿中曝露量と有効性の関係

ARRAY-818-302 試験のデータを用いて、エンコラフェニブ又はビニメチニブの AUCss の中央値に基づく区分（＜中央値、又は＞中央値）に従い、Progression Free Survival（以下、PFS）及び Overall Survival（以下、OS）の Kaplan-Meier 曲線を作成し、AUCss と PFS 又は OS の関係を評価した。3 剤併用群における AUCss と PFS の関係について、エンコラフェニブの AUCss が中央値を下回る群における PFS は 5.42 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における PFS は 5.13 カ月であった。また、ビニメチニブの AUCss が中央値を下回る群における PFS は 5.52 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における PFS は 4.50 カ月であった。いずれの場合においても本試験の対照群［イリノテカン／セツキシマブ、又は FOLFIRI（5-フルオロウラシル／フォリン酸／イリノテカン）／セツキシマブ群］の PFS（1.61 カ月）よりも長い結果であった。3 剤併用群における AUCss と OS の関係について、エンコラフェニブの AUCss が中央値を下回る群における OS は 13.8 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における OS は 9.30 カ月であった。また、ビニメチニブの AUCss が中央値を下回る群における OS は 14.5 カ月に対し、AUCss が中央値を上回る群における OS は 9.01 カ月であった。いずれの場合においても本試験の対照群の OS（5.13 カ月）よりも長い結果であった。

次に、ARRAY-818-302 試験のデータを用いて、PFS 又は OS に関する Cox 比例ハザードモデルにより、エンコラフェニブの曝露量が PFS 又は OS に及ぼす影響を評価した。エンコラフェニブの AUCss は PFS に対する有意な因子と検出され（$p<0.01$）、AUCss の上昇に伴い

PFS が延長する傾向が認められ，ハザード比及びその 95%信頼区間は 0.90（0.87～0.93）と推定された。また、エンコラフェニブの AUCss は OS に対する有意な因子と検出され（p<0.01）、AUCss の上昇に伴い OS が延長する傾向が認められ，ハザード比及びその 95%信頼区間は 0.93（0.89～0.96）と推定された。

2.5.3.3.6　　血漿中曝露量と安全性の関係

mCRC 患者を対象とした国際共同試験（CLGX818X2103 及び ARRAY-818-302 試験）成績を用いて、有害事象（関節痛／筋骨格痛、下痢、血中クレアチニン上昇、クレアチンホスホキナーゼ上昇、皮膚障害、網膜関連事象）と定常状態時のエンコラフェニブ及びビニメチニブの血漿中曝露量（Cmax、AUC 及び Cmin）の関係について、ロジスティック回帰分析により解析した。ビニメチニブの Cmax と網膜関連事象の発現頻度に統計学的に有意な関係が認められ、Cmax の上昇とともに網膜関連事象の発現頻度が上昇する傾向が認められた。また、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC と関節痛／筋骨格痛の発現頻度に統計学的に有意な関係が認められたものの、曝露量パラメータの上昇とともに関節痛／筋骨格痛の発現頻度は低下する傾向が認められた。その他、曝露量パラメータと有害事象との関係に統計学的に有意な関係は認められなかった。

2.5.4　　有効性の概括評価

本申請の効能・効果における主たる臨床的有効性は、1 次治療又は 2 次治療後に進行した BRAF V600E 変異を有する mCRC の患者を対象に、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブ又はエンコラフェニブ＋セツキシマブと、治験担当医師が選択したイリノテカン＋セツキシマブ又は FOLFIRI＋セツキシマブのいずれかの対照群を比較検討した ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの結果に基づいて評価した。

BRAF V600E 変異を有する mCRC 患者での有効性を裏付けるため、ARRAY-818-302 試験の安全性導入パート及び CLGX818X2103 試験の第Ⅱ相パートの結果も評価した。ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートに先立って実施された安全性導入パートでは、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与を行った。米国及び欧州で投与された 30 名を安全性導入（SLI）コホート、日本の実施医療機関で投与された 7 名を日本人安全性導入（JSLI）コホートとして結果を示し、SLI コホート及び JSLI コホートをプールした統合安全性導入（CSLI）コホートについても結果を示す。CLGX818X2103 試験の第Ⅱ相パートでは、エンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤併用投与を行った。

さらに、BRAF V600 変異を有する mCRC 患者のコホートが含まれた第Ⅰ相又は第Ⅱ相試験 4 試験［CMEK162X2110 試験（エンコラフェニブ＋ビニメチニブの 2 剤併用投与）、

CLGX818X2101 試験（エンコラフェニブ単剤投与）、ARRAY-162-111 試験（ビニメチニブ単剤投与）及び CMEK162X1101 試験（ビニメチニブ単剤投与）］を有効性の評価に用いた。

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者の有効性評価については、2019 年 2 月 11 日データカットオフの結果を 2.5.4.3 に示した。また、フォローアップデータとして ARRAY-818-302 試験の 2019 年 8 月 15 日データカットオフの有効性の結果として、全体集団を［2.7.3.7.2］、日本人被験者を［2.7.3.8.2］に示した。

2.5.4.1　　用量設定の根拠

［2.7.3.4.1.2］

ARRAY-818-302 試験におけるエンコラフェニブ及びビニメチニブの用量は、CLGX818X2101 試験、ARRAY-162-111 試験及び CLGX818X2103 試験に基づいて設定した。

CLGX818X2101 試験において、エンコラフェニブ単剤投与の第Ⅱ相パートでの推奨用量（RP2D）は 300 mg 1 日 1 回（QD）であり、450 mg QD は許容可能な用量ではないことが示された。

CLGX818X2103 試験の第Ⅰb 相パートでは、セツキシマブの標準的な用法・用量［初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 週 1 回（QW）］にエンコラフェニブ 100 mg QD、200 mg QD、400 mg QD 及び 450 mg QD を併用した場合の忍容性及び安全性を検討した結果、いずれの併用用量においても最大耐用量（MTD）には達しなかった。用量制限毒性の発現率、その他の安全性データ及び薬物動態データを考慮し、エンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法におけるエンコラフェニブの推奨用量は、400 mg QD と結論付けられた。一方、CLGX818X2101 試験において単剤投与時のエンコラフェニブの推奨用法・用量が 300 mg QD であったこと、CLGX818X2103 試験においてセツキシマブ併用時のエンコラフェニブの推奨用法・用量は 400 mg QD と結論付けられたものの評価例数が少なかったことから、セツキシマブ併用時の安全性に配慮した結果、ARRAY-818-302 試験で用いるエンコラフェニブの用法・用量は、300 mg QD がより適切であると判断した。

また、ARRAY-162-111 試験におけるビニメチニブ単剤の忍容性及び安全性評価の結果、45 mg 1 日 2 回（BID）が RP2D と決定された。よって、ARRAY-818-302 試験で用いるビニメチニブの用量は 45 mg BID とした。

一方、ARRAY-818-302 試験で、エンコラフェニブ（300 mg QD）、ビニメチニブ（45 mg BID）及びセツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）の 3 剤併用療法を用いるにあたり、本用法・用量での忍容性に関する情報が十分に得られていなかったため、無作為化第Ⅲ相パートの前に SLI コホートを設定し、3 剤併用療法の安全性及び忍容性を評価した。SLI コホートの結果、3 剤併用療法の忍容性及び

安全性が確認されたため、無作為化第Ⅲ相パートでは、SLI コホートと同じ用法・用量を用いた。

以上より、3剤併用投与の推奨用量は、エンコラフェニブ 300 mg QD、ビニメチニブ 45 mg BID、セツキシマブは標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW とした。

2.5.4.2 ARRAY-818-302 試験：全体集団（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

2.5.4.2.1 ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、28 カ国 221 施設で被験者 665 名を無作為化した。2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行った［2.7.3.2.1］。

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。年齢の中央値は 61 歳であった。被験者の 82.7%が白人であり、52.8%が女性であった［表 2.7.3.3-2］。ベースライン時の疾患特性は、3 剤群、2 剤群及び対照群の 3 群間で概ね類似していた［表 2.7.3.3-3］。

2.5.4.2.1.1 有効性の結果の要約

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの有効性の結果を表 2.5.4.2-1 に要約した。ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの全体で、全生存期間（OS）に対する追跡期間の中央値は 7.8 カ月であり、無増悪生存期間（PFS）［盲検下独立中央評価委員会（BICR）判定］に対する追跡期間の中央値は 5.4 カ月であった［2.7.3.3.2.1］。

表 2.5.4.2-1　有効性の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パート

	ENCO + BINI + CETUX	ENCO + CETUX	Control
OS (FAS)	N = 224	N = 220	N = 221
OS median, months (95% CI)	9.0 (8.0, 11.4)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)	0.52 (0.39, 0.70)		
1-sided p value (Triplet vs. Control arm)	< 0.0001		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.60 (0.45, 0.79)	
1-sided p value (Doublet vs. Control arm)		0.0002	
HR (95% CI) (Triplet vs. Doublet arm)	0.79 (0.59, 1.06)		
1-sided p value (Triplet vs. Doublet arm)	0.0582		
ORR by BICR (Phase 3 Response Efficacy Set)	N = 111	N = 113	N = 107
Confirmed ORR % (95% CI)	26.1 (18.2, 35.3)	20.4 (13.4, 29.0)	1.9 (0.2, 6.6)
1-sided p value (Triplet vs. Control arm)	< 0.0001		
1-sided p value (Doublet vs. Control arm)		< 0.0001	
1-sided p value (Triplet vs. Doublet arm)	0.1928		
ORR by Investigator (Phase 3 Response Efficacy Set)			
Confirmed ORR % (95% CI)	26.1 (18.2, 35.3)	15.9 (9.7, 24.0)	3.7 (1.0, 9.3)
1-sided p value (Triplet vs. Control arm)	< 0.0001		
1-sided p value (Doublet vs. Control arm)		0.0011	
1-sided p value (Triplet vs. Doublet arm)	0.0357		
DOR by BICR (confirmed responders)			
DOR median, months (95% CI)	4.8 (3.0, 9.7)	6.1 (4.1, 8.3)	not reported[a]
DOR by Investigator (confirmed responders)			
DOR median, months (95% CI)	4.8 (3.3, 6.6)	5.7 (3.7, 6.7)	not reported[a]
TTR by BICR (confirmed responders)			
TTR median, months (95% CI)	1.5 (1.4, 2.0)	1.5 (1.4, 1.6)	not reported[a]
TTR by Investigator (confirmed responders)			
TTR median, months (95% CI)	1.5 (1.4, 1.6)	1.5 (1.4, 1.6)	not reported[a]
PFS by BICR (FAS)	N = 224	N = 220	N = 221
PFS median, months (95% CI)	4.3 (4.1, 5.2)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5, 1.7)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)	0.38 (0.29, 0.49)		
1-sided p value (Triplet vs. Control arm)	< 0.0001		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.40 (0.31, 0.52)	
1-sided p value (Doublet vs. Control arm)		< 0.0001	
HR (95% CI) (Triplet vs. Doublet arm)	0.84 (0.65, 1.09)		
1-sided p value (Triplet vs. Doublet arm)	0.1004		
PFS by Investigator (FAS)	N = 224	N = 220	N = 221
PFS median, months (95% CI)	4.5 (4.2, 5.4)	4.3 (4.0, 5.4)	1.6 (1.5, 2.1)
HR (95% CI) (Triplet vs. Control arm)	0.37 (0.28, 0.48)		
1-sided p value (Triplet vs. Control arm)	p < 0.0001		
HR (95% CI) (Doublet vs. Control arm)		0.38 (0.30, 0.50)	
1-sided p value (Doublet vs. Control arm)		p < 0.0001	
HR (95% CI) (Triplet vs. Doublet arm)	0.96 (0.74, 1.24)		
1-sided p value (Triplet vs. Doublet arm)	0.3724		

Abbreviations: BINI = binimetinib; BICR = blinded independent central review; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; DOR = duration of response; ENCO = encorafenib; FAS = Full Analysis Set; HR = hazard ratio; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response; vs. = versus
Note: For OS and PFS, HRs (95% CI) are from the stratified model and p values are from the stratified log-rank test; for ORR p values are from the Cochran-Mantel-Haenszel test; the stratified analyses for all 3 endpoints (OS, ORR, PFS) were adjusted for the stratification factors (ECOG PS at baseline, prior irinotecan, and cetuximab source); DOR and TTR estimates are based on Kaplan-Meier analyses.

[a] In the Control arm (Phase 3 Response Efficacy Set), 2 patients had confirmed responses by BICR (DOR 2.6 and 6.9 months; TTR 1.4 and 1.5 months) and 4 patients had confirmed responses by investigator (DOR 2.6, 5.6, 5.8 and 8.5 months; TTR 1.5, 2.8, 2.8 and 2.8 months).

Source: Module 2.7.3 Table 3-8, Module 2.7.3 Table 3-10, Module 2.7.3 Table 3-11, Module 2.7.3 Table 3-12, Module 2.7.3 Table 3-15, Module 2.7.3 Table 3-17, Module 2.7.3 Table 3-18, Module 2.7.3 Table 3-21, Module 2.7.3 Table 3-23, Module 2.7.3 Table 3-24, ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-1.12.1, ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-3.12.1, ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-4.1.1, ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-4.4.1, ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-5.1.1, ARRAY-818-302 CSR Table 14.2-5.4.1

2.5.4.2.1.2 主要評価項目：OS（3 剤群 vs. 対照群）

3 剤群及び対照群での OS の結果を表 2.5.4.2-2 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-1 に示した。

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

Full Analysis Set（FAS）では、データカットオフ日時点で、3 剤群の 90/224 名（40.2%）及び対照群の 114/221 名（51.6%）で死亡が認められた。奏効率（ORR）の主要解析の結果［2.7.3.3.2.1 1）（2）］に基づき、統計解析計画書（SAP）［5.3.5.1-1.7］で事前に規定したとおり、OS の片側有意水準は 0.025 とした。O'Brien-Fleming の試験中止限界に近似する Lan-DeMets の α 消費関数に基づき、予定イベント数の 76%に達した時点（最終解析時の予定イベント数 268 に対し、204 名の被験者が死亡した時点）での有意水準を 0.0102 とした。独立したデータモニタリング委員会がこれらの解析結果を評価し、治験依頼者に対しすべての評価項目について盲検解除を推奨した。

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

表 2.5.4.2-2　OS（3 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

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

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

[a] Reference group for comparisons is Control.

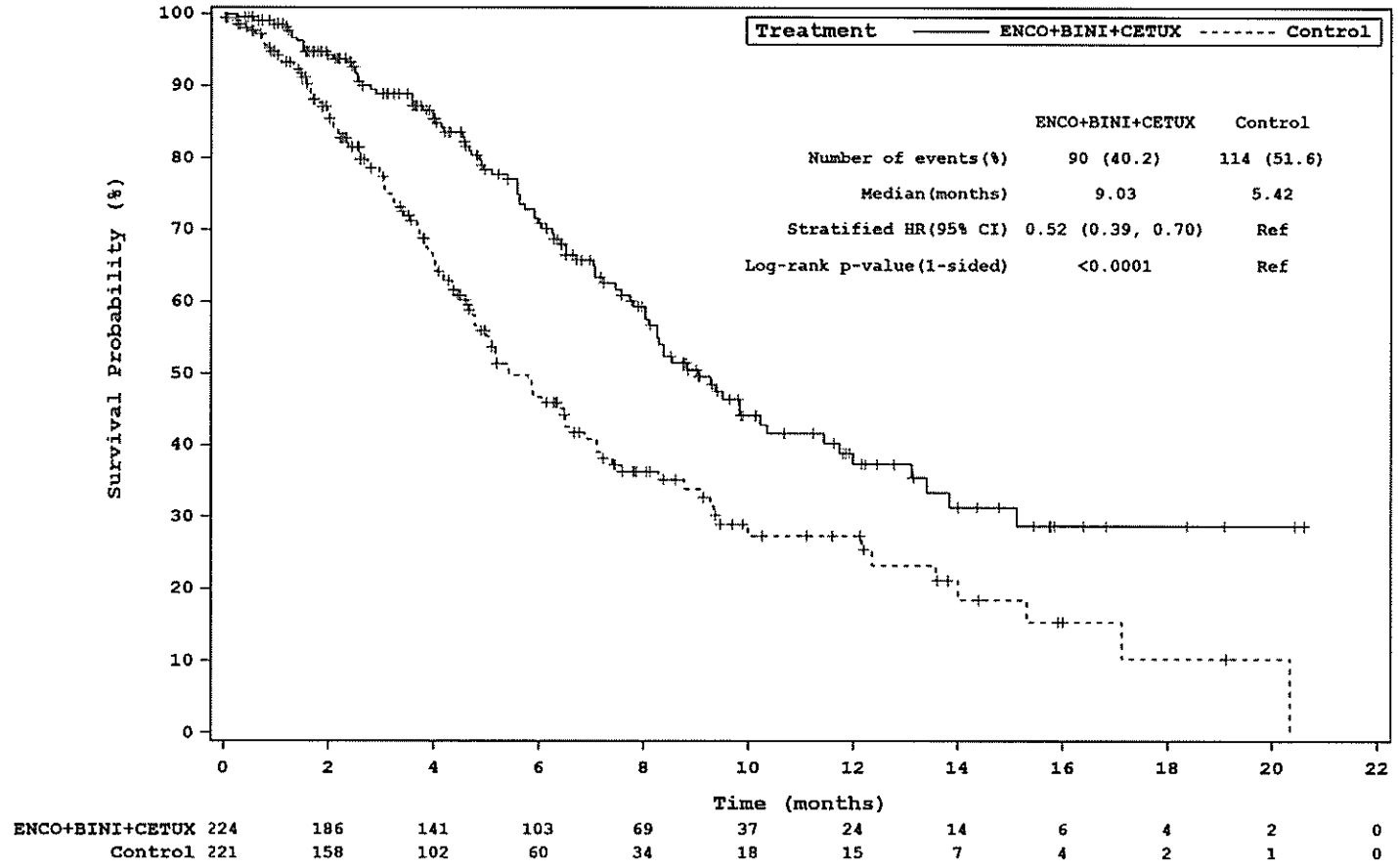
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization per interactive web response system (IWRS).

[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: Module 2.7.3 Table 3-8

図 2.5.4.2-1　OS（3 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO= encorafenib; HR= hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: Module 2.7.3 Figure 3-1

OS の感度分析として、Per Protocol Set（PPS）を対象とした層別検定、Response Efficacy Set（RES）を対象とした層別検定及び FAS を対象とした非層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［2.7.3.3.2.1 1）（1）］。

補助解析として、多変量 Cox 回帰モデルを用いて OS を評価した結果、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の対照群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.45（95% CI：0.33、0.61）であり（両側 $p<0.0001$）、主要解析結果と同様の傾向であった［2.7.3.3.2.1 1）（1）］。ベースライン時の共変量のうち、以下の 2 項目で強い関連（両側 $p<0.0001$）が検出された。

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

さらに、事後解析として、OS とベースライン時の共変量［例：Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance status、イリノテカンの使用歴及びセツキシマブの供給源）］の関係を評価するため、無作為化第Ⅲ相パートの FAS 全体（3 剤群、2 剤群及び対照群を併合）を対象に、治療効果をモデルに含めない非層別単変量 Cox 回帰分析を実施した［2.7.3.3.2.1 1）（1）］。層別因子のうち、ベースライン時の ECOG Performance status が 0 の被験者と比較して 1 の被験者では死亡のリスクが 1.78 倍上昇し［ハザード比：1.78（95% CI：1.41、2.24）、両側 $p<0.0001$］、イリノテカンの使用歴がない被験者と比較して使用歴がある被験者では死亡のリスクが 1.35 倍上昇した［ハザード比：1.35（95%CI：1.07、1.69）、両側 $p=0.0103$］。その他のベースライン時の共変量では、CRP 値が ULN 以下の被験者と比較して ULN 超の被験者、肝転移なしの被験者と比較して肝転移ありの被験者、癌胎児性抗原（CEA）値が ULN 以下の被験者と比較して ULN 超の被験者、糖鎖抗原 19-9 値が ULN 以下の被験者と比較して ULN 超の被験者及び病変のある臓器数が 2 以下の被験者と比較して 3 以上の被験者で、それぞれ死亡リスク上昇との強い関連（両側 $p<0.0001$）が検出された。

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

3 剤群及び対照群での BICR 判定による最良総合効果（BOR）の要約を表 2.5.4.2-3 に示した。

RES で、対照群と比較して 3 剤群で BICR 判定による ORR は統計学的に有意に高く、主要評価試験である ARRAY-818-302 試験の主要目的が達成された。

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

ORR は、3 剤群で 26.1%（95%CI：18.2、35.3）、対照群で 1.9%（95%CI：0.2、6.6）であり、対照群に対して 3 剤群で ORR が統計学的に有意に高いことが認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）［2.7.3.3.2.1 1）（2）］。BICR 判定による完全奏効（CR）は 3 剤群の 3.6%に認められ、対照群では認められなかった。

表 2.5.4.2-3 BICR 判定による BOR（3 剤群 vs. 対照群）：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Response Efficacy Set

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

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

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

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

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

Source: Module 2.7.3 Table 3-10

RES での 3 剤群及び対照群の腫瘍径和のベースラインからの最大変化率（BICR 判定）の waterfall plot で、腫瘍径和の減少が認められた被験者の割合は、3 剤群で 80.5%、対照群で 35.6%であった［2.7.3.3.2.1 1） （2）］。

ORR の感度分析として、RES を対象とした非層別検定、FAS を対象とした層別検定、FAS を対象とした非層別検定及びRES のうちベースライン時に測定可能病変を有していた被験者を対象とした層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［2.7.3.3.2.1 1） （2） a）］。

ORR に対して層別多変量ロジスティック回帰分析を実施した。この多変量回帰分析では、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の ORR の結果は、治療効果のみをモデルに含めた層別単変量ロジスティック回帰分析の結果と同様の傾向であった［2.7.3.3.2.1 1） （2） b）］。

2.5.4.2.1.4 重要な副次評価項目：OS（2 剤群 vs. 対照群）

2 剤群及び対照群での OS の結果を表 2.5.4.2-4 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2-2 に示した。

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

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

対照群に対する 2 剤群の OS のハザード比は 0.60（95%CI：0.45、0.79）であり、対照群と比較して 2 剤群で死亡のリスクが 40%減少した（層別 log-rank 検定、p = 0.0002）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、2 剤群で 8.4 カ月（95%CI：7.5、11.0）、対照群で 5.4 カ月（95%CI：4.8、6.6）であり、対照群と比較して 2 剤群では OS が 3.0 カ月延長した。2 剤群及び対照群の全生存率は、6 カ月時点ではそれぞれ 65.1%及び 46.7%であり、12 カ月時点ではそれぞれ 35.7%及び 27.4%であった［表 2.7.3.3-15］。

表 2.5.4.2-4　OS（2 剤群 vs. 対照群）の結果：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

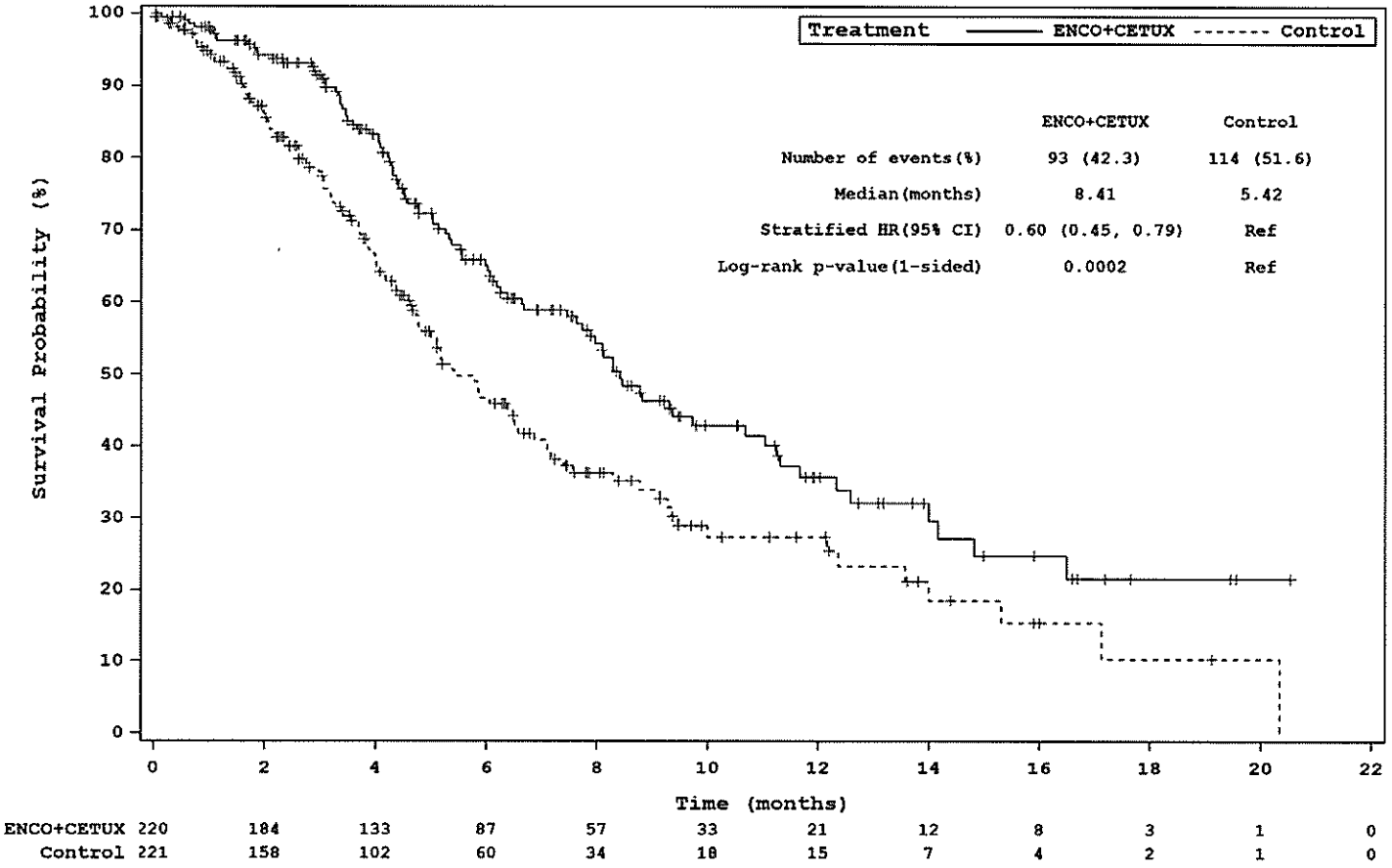
解析対象集団：Full Analysis Set

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

Abbreviations: CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO = encorafenib; NR = not reached; OS = overall survival; vs. = versus.
[a] Reference group for comparisons is Control.
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization.
[c] Probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point. Event-free probability estimates were obtained from Kaplan-Meier survival estimates. Greenwood formula was used for CIs of Kaplan-Meier estimates.
Source: Module 2.7.3 Table 3-15

図 2.5.4.2-2　OS（2 剤群 vs. 対照群）の Kaplan-Meier 曲線：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set



Abbreviations: CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; HR = hazard ratio; OS = overall survival; Ref = reference; vs. = versus
+ indicates censoring.
Source: Module 2.7.3 Figure 3-4

OS（2 剤群 vs. 対照群）の感度分析として、PPS を対象とした層別検定、RES を対象とした層別検定及びFAS を対象とした非層別検定を実施した結果、いずれも主要解析結果と同様の傾向であった［2.7.3.3.2.1 2）（1）b）］。多変量 Cox 回帰モデルを用いて OS を評価した結果、事前に規定したベースライン時の共変量で調整後の対照群に対する 2 剤群の OS のハザード比は 0.49（95%CI：0.36、0.67）であり（両側 $p < 0.0001$）、主要解析結果と同様の傾向であった［2.7.3.3.2.1 2）（1）c）］。

2.5.4.2.1.5 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の結果の要約を表 2.5.4.2-1 に示した。

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

実施医療機関の医師判定による ORR（3 剤群 vs. 対照群）

［2.7.3.3.2.1 1）（3）］

- RES での実施医療機関の医師判定による ORR は、3 剤群で 26.1%（95%CI：18.2、35.3）、対照群で 3.7%（95%CI：1.0、9.3）であり、対照群に対する 3 剤群のオッズ比は 9.14（95%CI：3.08、27.08）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）。
- 実施医療機関の医師判定による CR は 3 剤群の 1.8%に認められ、対照群では認められなかった［表 2.7.3.3-11］。

DOR（3 剤群 vs. 対照群）

［2.7.3.3.2.1 1）（4）a）］

- RES で BICR 判定による確定奏効が認められた被験者は、3 剤群で 29 名、対照群で 2 名であった。確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による奏効期間（DOR）の中央値は、3 剤群で 4.8 カ月（95%CI：3.0、9.7）であった。
  - 3 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.4～15.0 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 7 名（24.1%）であった。
  - 対照群の確定奏効例 2 名の DOR はそれぞれ 2.6 カ月及び 6.9 カ月であった。
- 確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、3 剤群で 4 名（13.8%）（当該 4 名の DOR はそれぞれ 1.4 カ月、3.2 カ月、5.6 カ月及び 5.6 カ月）であったのに対し、対照群では認められなかった。
- RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった。また、FAS での DOR の解析でも、RES での解析と同様の傾向が認められた。

TTR（3 剤群 vs. 対照群）

［2.7.3.3.2.1 1）（4）b）］

- RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による奏効までの期間（TTR）の中央値は、3 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、2.0）であり、初回の治療効果判定を行う時期（無作為化後 6 週間）と TTR が一致した。
  - CR が認められた 3 剤群の 4 名の CR までの期間はそれぞれ 1.4 カ月、4.2 カ月、4.4 カ月及び 16.6 カ月であった。
  - 対照群の確定奏効例 2 名の TTR はそれぞれ 1.4 カ月及び 1.5 カ月であった。
- RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による TTR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった。また、FAS での TTR の解析でも、RES での解析結果と同様の傾向が認められた。

PFS（3 剤群 vs. 対照群）

［2.7.3.3.2.1 1）（5）］

- FAS で、対照群に対する 3 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.38（95%CI：0.29、0.49）であり、対照群と比較して 3 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 62%減少した（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）（表 2.5.4.2-1）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、3 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.1、5.2）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.5、1.7）であった。
- 4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 62.9%、対照群で 23.0%であった。
- 実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は、3 剤群で 4.5 カ月（95%CI：4.2、5.4）、対照群で 1.6 カ月（95%CI：1.5、2.1）であり、対照群に対する 3 剤群の PFS のハザード比は 0.37（95%CI：0.28、0.48）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。
- 4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 63.7%、対照群で 24.1%であった。

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

ORR（2 剤群 vs. 対照群）

［2.7.3.3.2.1 2）（2）］

- RES で、BICR 判定による ORR は、2 剤群で 20.4%（95%CI：13.4、29.0）、対照群で 1.9%（95%CI：0.2、6.6）であった（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、$p < 0.0001$）（表 2.5.4.2-1）。

- BICR 判定による CR は 2 剤群の 5.3%に認められ、対照群では認められなかった［表 2.7.3.3-17］。
- RES での実施医療機関の医師判定による ORR は、2 剤群で 15.9%（95%CI：9.7、24.0）、対照群で 3.7%（95%CI：1.0、9.3）であった。対照群に対する 2 剤群のオッズ比は 5.04（95%CI：1.63、15.56）（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p = 0.0011）であり、BICR 判定による結果と同様の傾向であった。
- 実施医療機関の医師判定による CR は 2 剤群の 1.8%に認められ、対照群では認められなかった。

DOR（2 剤群 vs. 対照群）

［2.7.3.3.2.1 2）（3）a）］

- RES で確定奏効が認められた被験者は、2 剤群で 23 名、対照群で 2 名であった。確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による DOR の中央値は、2 剤群で 6.1 カ月（95%CI：4.1、8.3）であった。
  - 2 剤群の個々の被験者の DOR の範囲は 1.2～15.3 カ月であり、確定奏効例のうち、DOR が 6 カ月以上の被験者は 10 名（43.5%）であった。
  - 対照群の確定奏効例 2 名の DOR はそれぞれ 2.6 カ月及び 6.9 カ月であった。
- 確定奏効例のうち、データカットオフ日時点で奏効が継続中の DOR が 6 カ月未満の被験者は、2 剤群で 1 名（4.3%）（当該 1 名の DOR は 5.8 カ月）であったのに対し、対照群では認められなかった。
- RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した実施医療機関の医師判定による DOR の中央値は、BICR 判定による解析結果と同程度であった。また、FAS での DOR の解析でも、RES での解析と同様の傾向が認められた。

TTR（2 剤群 vs. 対照群）

［2.7.3.3.2.1 2）（3）b）］

- RES で、確定奏効に対して Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による TTR の中央値は、2 剤群で 1.5 カ月（95%CI：1.4、1.6）であり、初回の治療効果判定を行う時期（無作為化後 6 週間）と TTR が一致した。
  - 確定 CR が認められた 2 剤群の 6 名の CR までの期間はそれぞれ 1.3 カ月、1.5 カ月、1.6 カ月、1.7 カ月、2.5 カ月及び 4.2 カ月であった。
  - 対照群の確定奏効例 2 名の TTR はそれぞれ 1.4 カ月及び 1.5 カ月であった。

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

PFS（2 剤群 vs. 対照群）

[2.7.3.3.2.1 2） (4)]

・ FAS で、対照群に対する 2 剤群の BICR 判定による PFS のハザード比は 0.40（95%CI：0.31、0.52）であり、対照群と比較して 2 剤群で死亡又は疾患進行のリスクが 60%減少した（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）（表 2.5.4.2-1）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、2 剤群で 4.2 カ月（95%CI：3.7、5.4）、対照群で 1.5 カ月（95%CI：1.5、1.7）であった。

  ・ 4 カ月時点の無増悪生存率は、2 剤群で 57.6%、対照群で 23.0%であった。

・ 実施医療機関の医師判定による PFS の解析結果は、BICR 判定による解析結果と同様であった。実施医療機関の医師判定による PFS の中央値は、2 剤群で 4.3 カ月（95%CI：4.0、5.4）、対照群で 1.6 カ月（95%CI：1.5、2.1）であり、対照群に対する 2 剤群の PFS のハザード比は 0.38（95%CI：0.30、0.50）であった（層別 log-rank 検定、$p < 0.0001$）。

  ・ 4 カ月時点の無増悪生存率は、2 剤群で 59.7%、対照群で 24.1%であった。

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

[2.7.3.3.2.1 4）]

健康関連 QOL、機能、がんの症状及び投与に伴う副作用を探索するため、QOL 質問票を用いて患者報告アウトカム（PRO）の評価を行った。PRO スケールの主要な 3 項目［European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire（EORTC QLQ-C30）全般的健康状態スコア、Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal（FACT-C）機能的健康感スコア及び EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination（EQ-5D-5L）視覚的アナログ尺度］について、明らかな増悪（確定的 10%悪化）までの期間を表 2.5.4.2-5 に要約した。EORTC QLQ-C30、FACT-C 及び EQ-5D-5L について、遵守状況及び結果をそれぞれ示した。

表 2.5.4.2-5　主要な PRO スケールの確定的 10%悪化までの期間：ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

	ENCO+ BINI+ CETUX (N=224)	ENCO+ CETUX (N=220)	Control (N=221)
EORTC QLQ-C30 global health status score			
Patients with events/Patients included in analysis (%)	138/224 (61.6)	146/220 (66.4)	151/221 (68.3)
Median time to 10% deterioration, months (95% CI)	4.96 (4.14, 5.91)	4.60 (3.81, 6.11)	2.20 (1.61, 3.06)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	0.55 (0.43, 0.70)	0.54 (0.43, 0.69)	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	1.00 (0.79, 1.27)		
FACT-C functional well-being score			
Patients with events/Patients included in analysis (%)	142/224 (63.4)	146/220 (66.4)	151/221 (68.3)
Median time to 10% deterioration, months (95% CI)	5.06 (4.17, 6.05)	4.63 (3.94, 6.11)	2.04 (1.87, 3.22)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	0.56 (0.44, 0.71)	0.57 (0.45, 0.72)	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	1.00 (0.78, 1.27)		
EQ-5D-5L VAS			
Patients with events/Patients included in analysis (%)	123/224 (54.9)	131/220 (59.5)	145/221 (65.6)
Median time to 10% deterioration, months (95% CI)	5.59 (4.76, 6.83)	5.36 (4.50, 6.37)	2.37 (1.68, 3.71)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[a,c]	0.49 (0.38, 0.63)	0.49 (0.39, 0.63)	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)[b,c]	0.95 (0.74, 1.23)		

Abbreviations: BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CI = confidence interval; ENCO = encorafenib; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients; EQ-5D-5L = EuroQoL-5D-5 Level; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy - Colon Cancer; VAS = visual analog score

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

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

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

[a] Reference group for comparisons is Control.

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

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

Source: Module 2.7.3 Table 3-27, Module 2.7.3 Table 3-28, Module 2.7.3 Table 3-29

EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態スコア以外のスコアについても、明らかな増悪（確定的 10%悪化）までの期間は全般的健康状態スコアでの結果と同様の傾向であった。FACT-C の機能的健康感スコア以外のスコアについても、確定的10%悪化までの期間は機能的健康感スコアでの結果と同様の傾向であった。

また、Patient Global Impression of Change をアンカーとして、意義のある最小重要差を設定し、各 PRO スケールについてレスポンダーの例数を投与群ごとに要約した。FAS では、各 PRO スケールのレスポンダーの割合は、対照群（5.4%～19.9%）と比較して 3 剤群（16.5%～36.2%）及び 2 剤群（11.8%～39.5%）で高値であった［表 2.7.3.3-31］。RES でも FAS と同様の傾向であった。

4)　部分集団解析

層別因子及びその他の重要なベースライン時の変数に基づいて部分集団解析を実施した。OS、ORR 及び PFS の部分集団解析の結果を以下に示した。OS 及び PFS の部分集団解析について、本項では、イベントが 10 以上認められた部分集団の解析結果のみを記載した。

OS の部分集団解析

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの OS の部分集団解析について、3 剤群と対照群の比較の結果を［2.7.3.3.3.1 1）（1）］に、2 剤群と対照群の比較の結果を［2.7.3.3.3.1 2）（1）］に、3 剤群と 2 剤群の比較の結果を［2.7.3.3.3.1 3）（1）］に示した。さらに、OS の部分集団解析について、3 剤群と対照群を比較した forest plot を［図 2.7.3.3-10］に、2 剤群と対照群を比較した forest plot を［図 2.7.3.3.-11］に示した。

OS（3 剤群 vs. 対照群）の部分集団解析では、BRAF 遺伝子の変異ステータス（中央判定）が陰性又は不明の被験者（24 名）を除くすべての部分集団において、対照群と比較して 3 剤群で一貫して OS の延長が認められた。対照群と比較して 3 剤群での OS の延長効果が最も小さかった部分集団は、米国より供給されたセツキシマブが投与された被験者［北米（メキシコを除く）で無作為化された被験者と同一の集団］であった［ハザード比：0.91（95% CI：0.45、1.86）］。

OS（2 剤群 vs. 対照群）の部分集団解析では、マイクロサテライト不安定性（MSI）ステータスが不明の被験者及び米国より供給されたセツキシマブが投与された被験者［北米（メキシコを除く）で無作為化された被験者と同一の集団］を除くすべての部分集団において、対照群と比較して 2 剤群で一貫して OS の延長が認められた。

3 剤群と 2 剤群で OS を比較した結果、FAS での 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、部分集団解析でも同様の傾向が認められた。OS イベントが 10 以上認められた 31 の部分集団のうち 27 集団で、2 剤群と比較して 3 剤群で OS の延長が認められ、ハザード比は 1 を下回った。その他の 4 集団［病変のある臓器数が 2 以下の被験者、ECOG Performance status が 0 の被験者、その他の地域（米国、カナダ及び欧州以外の地域）で無作為化された被験者及びイリノテカンの使用歴がない被験者］では、2 剤群と比較して 3 剤群で OS の延長が認められなかったが、包括的な交互作用の検定の結果、各部分集団での 3 剤群と 2 剤群の比較結果は全体的な比較結果と一致することが示された（p = 0.69）。

ORR の部分集団解析

対照群では確定奏効が認められたのは 2 名であったため、対照群と 3 剤群又は 2 剤群の間で意義のある比較ができなかった。そこで、3 剤群及び 2 剤群の各投与群内での比較に限定し、性別、年齢及び人種並びにその他の臨床的に重要な 5 項目に基づく部分集団解析を実施した［2.7.3.3.3.1 1） （2）］［2.7.3.3.3.1 2） （2）］。また、上記の部分集団について、3 剤群と 2 剤群の比較も実施した。

3 剤群内の比較では、性別、年齢及び病変のある臓器数（2 以下 vs. 3 以上）に基づく部分集団解析において、BICR 判定による ORR が同程度であった（±10%）。1 次治療後に疾患進行が認められた被験者、CEA 値が基準範囲内の被験者、CRP 値が基準範囲内の被験者及び肝転移なしの被験者では、それぞれの比較対象集団より ORR が 10%超高値であった。

2 剤群内の比較では、性別、前治療のレジメン数、CEA 値及び肝転移の有無に基づく部分集団解析において、BICR 判定による ORR が同程度であった（±10%）。65 歳未満の被験者、病変のある臓器数が 2 以下の被験者及び CRP 値が基準範囲内の被験者では、それぞれの比較対象集団より ORR が 10%超高値であった。

3 剤群と 2 剤群の比較［2.7.3.3.3.1 3） （2）］では、奏効例が 5 名以上認められた 29 の部分集団のうち、23 集団で ORR が 2 剤群と比較して 3 剤群で高値であった。性別、年齢及び人種に基づく部分集団解析では、65 歳未満の被験者（3 剤群及び 2 剤群で ORR は同程度）を除き、すべての部分集団で ORR が 2 剤群と比較して 3 剤群で高値であった。人種に基づく部分集団解析については、3 剤群及び 2 剤群の非白人（12 名以下）及びアジア人（10 名以下）が少なかったため、結果の解釈は困難である。2 剤群と比較して 3 剤群で ORR が 10%以上高値であった部分集団は、ECOG Performance status が 1 の被験者、1 次治療後に疾患進行が認められた被験者、65 歳以上の被験者、病変のある臓器数が 3 以上の被験者、CEA 値が基準範囲内の被験者及び肝転移なしの被験者であった。3 剤群と比較して 2 剤群で ORR が高値であった部分集団は、ECOG Performance status が 0 の被験者、2 次治療以降に疾患進行が認められた被験者、病変のある臓器数が 2 以下の被験者及び肝転移ありの被験者であった。

PFS の部分集団解析

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの PFS の部分集団解析について、3 剤群と対照群の比較の結果を［2.7.3.3.3.1 1） （3）］に、2 剤群と対照群の比較の結果を［2.7.3.3.3.1 2） （3）］に、3 剤群と 2 剤群の比較の結果を［2.7.3.3.3.1 3） （3）］に示した。

すべての部分集団で、対照群に対する 3 剤群及び 2 剤群の PFS のハザード比は 1 を下回り、対照群と比較して 3 剤群及び 2 剤群で PFS の延長が認められた。

PFS の部分集団解析では、3 剤群と 2 剤群の比較も行った。PFS イベントが 10 以上認められた 34 の部分集団のうち 27 集団で、2 剤群と比較して 3 剤群で PFS の延長が認められ、ハザード比は 1 を下回った。7 集団（ECOG Performance status が 0 の被験者、非白人の被験者、アジア人の被験者、原発部位を完全切除した被験者、肝転移ありの被験者、イリノテカンの使用歴がない被験者及び MSI ステータスが正常の被験者）では、2 剤群と比較して 3 剤群で PFS の延長が認められず、ハザード比は 1 以上であった。包括的な交互作用の検定の結果、各部分集団での 3 剤群と 2 剤群の比較結果は全体的な比較結果と一致することが示された（p = 0.15）。

2.5.4.2.2 ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートに先立ち、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を評価するため、安全性導入パートを実施した。2016 年 10 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、BRAF V600E 変異を有する被験者 30 名を SLI コホート（米国及び欧州）に登録し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、7 名を JSLI コホートに登録した。合計で、5 カ国 9 施設で 37 名を CSLI コホートに登録し、このうち 36 名を有効性の評価対象とした。2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行い、追跡期間の最小値は 10.5 カ月であった［2.7.3.2.2］。

CSLI コホートの被験者の人口統計学的特性は、ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートと類似していた。年齢の中央値は 61 歳であった。被験者の 78.4%が白人であり、59.5%が女性であった［表 2.7.3.3-6］。安全性導入パートの詳細な試験デザインは［2.7.3.1.1.1 2）］に示した。安全性導入パートの有効性の結果の詳細を［2.7.3.3.2.2］に、有効性の結果の要約を表 2.5.4.2-6 に示した。

表 2.5.4.2-6　有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

解析対象集団：Safety Lead-in Efficacy Set

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

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

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

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

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

Source: Module 2.7.3 Table 2-2

2.5.4.3　ARRAY-818-302 試験：日本人集団（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

2.5.4.3.1　ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート

無作為化第Ⅲ相パートで無作為化された日本人被験者は 20 名（3 剤群：3 名、2 剤群：6 名、対照群：11 名）であった［2.7.3.6.1.1］。

女性の割合は、3 剤群で 33.3%、2 剤群で 66.7%、対照群で 81.8%であった。被験者の 65.0%が 65 歳未満であり、年齢の中央値は 60 歳であった［2.7.3.6.1.2］。ベースライン時の ECOG Performance status が 0 の被験者は 15 名（75.0%）、1 の被験者は 5 名（25.0%）であり、2 の被験者は認められなかった［2.7.3.6.1.3］。全身性抗腫瘍薬による前治療のレジメン数は、1 レジメンの被験者が 10 名（50.0%）、2 レジメンの被験者が 10 名（50.0%）であった［2.7.3.6.1.4］。

2.5.4.3.1.1　OS

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における OS の結果の詳細は［2.7.3.6.2.1］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 7.1 カ月（95%CI：未達、未達）、2 剤群で未達（95%CI：2.1、未達）、対照群で未達（95%CI：2.0、未達）であった。6 カ月時点の全生存率は、3 剤群で 100.0%、2 剤群で未達、対照群で 88.9%であった。

2.5.4.3.1.2 BICR 判定による ORR

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における BICR 判定による BOR の結果の詳細は［2.7.3.6.2.2］に示した。

いずれの投与群においても BICR 判定による確定奏効例は認められなかった。

2.5.4.3.1.3 実施医療機関の医師判定による ORR

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における実施医療機関の医師判定による BOR の結果の詳細は［2.7.3.6.2.3］に示した。

実施医療機関の医師判定による確定 ORR は、3 剤群及び 2 剤群では認められず、対照群で 9.1%（95%CI：0.2、41.3）であった。

2.5.4.3.1.4 DOR 及び TTR

1) DOR

BICR 判定による確定奏効例は認められなかった［2.7.3.6.2.4 1）］。実施医療機関の医師判定による確定奏効は、対照群で 1 名に認められ、3 剤群及び 2 剤群では認められなかった。

2) TTR

BICR 判定による確定奏効例は認められなかった［2.7.3.6.2.4 2）］。実施医療機関の医師判定による確定奏効は、対照群で 1 名に認められ、3 剤群及び 2 剤群では認められなかった。

2.5.4.3.1.5 PFS

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者における BICR 判定による PFS の結果の詳細は［2.7.3.6.2.5］に示した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 判定による PFS の中央値は、3 剤群で 4.2 カ月（95%CI：未達、未達）、2 剤群で未達（95%CI：1.3、未達）、対照群で 1.4 カ月（95% CI：1.0、2.0）であった。4 カ月時点の無増悪生存率は、3 剤群で 100.0%、2 剤群で未達、対照群で 11.1%であった。

2.5.4.3.2 ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

安全性導入パートに登録された日本人被験者は 7 名であった［2.7.3.6.1.1］。

年齢の中央値は 65 歳であり、女性の割合は 71.4%であった［2.7.3.6.1.2］。ベースライン時の ECOG Performance status が 0 の被験者は 5 名（71.4%）、1 の被験者は 2 名（28.6%）であった［2.7.3.6.1.3］。全身性抗腫瘍薬による前治療のレジメン数は、1 レジメンの被験者が

4 名（57.1%）、2 レジメンの被験者が 3 名（42.9%）であった［2.7.3.6.1.4］。安全性導入パートの有効性の結果の詳細を［2.7.3.6.3］に、有効性の結果の要約を表 2.5.4.3-1 に示した。

表 2.5.4.3-1　有効性の結果の要約：ARRAY-818-302 試験安全性導入パート

解析対象集団：Safety Lead-in Efficacy Set（日本人）

Efficacy Parameter	Results N=7
Confirmed ORR by Investigator (95% CI)[a]	57.1% (18.4, 90.1)
Confirmed ORR by BICR (95% CI)[a]	42.9% (9.9, 81.6)
DOR by Investigator, median (95% CI)[b]	NR (6.5, NR)
DOR by BICR, median (95% CI)[b]	7.2 (6.5, NR)
TTR by Investigator, median (95% CI)[b]	2.6 (1.5, NR)
TTR by BICR, median (95% CI)[b]	NR (1.6, NR)
PFS by Investigator, median (95% CI)[a]	8.1 (0.4, NR)
PFS by BICR, median (95% CI)[a]	8.1 (0.2, NR)
OS, median (95% CI)[b]	NR (1.9, NR)

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DOR = duration of response; JSLI = Japan Safety Lead-in; NR = not reached; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response
Note: The JSLI Efficacy Set comprises the 7 patients with a *BRAF* V600E mutation at screening per local or central testing.
[a] The CIs for ORR were computed using Clopper-Pearson's method.
[b] Greenwood formula is used for CIs of Kaplan Meier estimates for DOR, TTR, PFS and OS.
Source: 5.3.5.1-1.1 Table 14.2-1.14; Table 14.2-1.5; Table 14.2-4.6; Table 14.2-4.3; Table 14.2-5.6; Table 14.2-5.3; Table 14.2-3.13; Table 14.2-3.5; Table 14.2-2.4

2.5.4.4　CLGX818X2103 試験（2 剤併用投与）

CLGX818X2103 試験は、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の患者を対象に、2 剤併用投与（エンコラフェニブ＋セツキシマブ）及び 3 剤併用投与（エンコラフェニブ＋アルペリシブ＋セツキシマブ）の安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検の用量漸増第 I b 相及び無作為化第 II 相試験である。第 II 相パートの有効性の主要評価項目は、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づく PFS（実施医療機関の医師判定）であった。その他の有効性の評価項目は、実施医療機関の医師判定による ORR、DOR 及び TTR 並びに OS であった。なお、CLGX818X2103 試験の 2 剤併用投与で用いられたエンコラフェニブの用量（200 mg QD）は、ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パートの 2 剤群で用いられた用量（300 mg QD）よりも低い用量が用いられた。

CLGX818X2103 試験では、12 カ国 28 施設で、BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の被験者 156 名を登録・無作為化した。このうち 50 名が、第 II 相パートで 2 剤併用投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日のデータに基づいて解析を行った。2 剤併用投与を受けた被験者の人口統計学的特性は、ARRAY-818-302 試験無作為化第III相パートと類似していた［2.7.3.3.1.3］。年齢の中央値は 60.0 歳であった。被験者の 72.0%が白人であり、72.0%

が女性であった［表 2.7.3.3-6］。CLGX818X2103 試験の詳細な試験デザインは［2.7.3.1.1.13）］に示した。CLGX818X2103 試験の有効性の結果の詳細を［2.7.3.3.2.3］に、有効性の結果の要約を表 2.5.4.4-1 に示した。

表 2.5.4.4-1　有効性の結果の要約：CLGX818X2103 試験第Ⅱ相パート 2 剤併用

解析対象集団：Full Analysis Set

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

Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response
Note: All time-to-event analyses were performed using the Kaplan-Meier method.
Source: Module 2.7.3 Table 2-3

2.5.4.5　CMEK162X2110 試験

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

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

・ 第 3 群：BRAF 阻害薬未治療の BRAF V600 変異を有する局所進行又は転移性悪性黒色腫の被験者

第Ⅰb 相パートの主要評価項目は用量制限毒性の発現頻度とし、第Ⅱ相パートの主要評価項目は RECIST 1.1 版に基づく ORR 及び病勢コントロール率（DCR）とした。

CMEK162X2110 試験では、BRAF V600 変異を有する mCRC の被験者 16 名を登録し、第Ⅰb 相パートでは 7 名にエンコラフェニブ 400 mg QD 又は 450 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID を投与し、第Ⅱ相パートでは 9 名にエンコラフェニブ 600 mg QD＋ビニメチニブ 45 mg BID を投与した。

第Ⅰb 相パートでは、年齢の中央値は 49.0 歳であった。被験者はいずれも白人で、71.4%が男性であった。第Ⅱ相パートでは、年齢の中央値は 57.0 歳であった。被験者はいずれも白人で、66.7%が男性であった。

CMEK162X2110 試験の詳細な試験デザインは［2.7.3.1.1.1 4）］に示した。CMEK162X2110 試験の mCRC の被験者に対する有効性の結果の要約を［2.7.3.2.4］に、有効性の結果の要約を表 2.5.4.5-1 に示した。

表 2.5.4.5-1　有効性の結果の要約：CMEK162X2110 試験第Ⅰb／Ⅱ相パート

解析対象集団：Full Analysis Set

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

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

2.5.4.6 併用時の各薬剤の効果の寄与度

BRAF V600 変異を有する mCRC に対するビニメチニブ単剤投与の抗腫瘍効果は限定的であるため、第 I 相試験以降の臨床試験は実施しなかった。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＋セツキシマブの併用投与に対するエンコラフェニブの寄与は、主に非臨床データ［2.7.3.3.4.1］と、BRAF V600E 変異を有する mCRC に対するエンコラフェニブ単剤投与のデータによって裏付けられた［2.7.3.3.4.2］。

2.5.4.6.1 各薬剤の効果の寄与度を裏付ける非臨床データ

BRAF V600E 変異を有する結腸・直腸がんの異種移植モデルにおいて、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブを併用投与したとき、腫瘍が退縮し、2 剤併用投与及び単剤投与と比較して抗腫瘍効果の様々な程度の向上が認められた［2.7.3.3.4.1］。

2.5.4.6.2 各薬剤の効果の寄与度を裏付ける臨床データ

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートで、2 剤群に対する 3 剤群の OS のハザード比は 0.79（95%CI：0.59、1.06）であり、2 剤群と比較して 3 剤群で死亡のリスクが 21%減少したことから、エンコラフェニブ＋セツキシマブの併用投与に対するビニメチニブの直接的かつ臨床的に意義のある寄与が示された［2.7.3.3.2.1 3）（1）、2.7.3.3.4］。複数の感度分析及び部分集団解析でも 2 剤群と比較して 3 剤群での OS の延長が認められ、主要解析の結果が支持された［2.7.3.3.2.1 3）（1）］。

エンコラフェニブ＋セツキシマブの併用投与に対するビニメチニブの直接的かつ臨床的に意義のある寄与は、2 剤群と比較して 3 剤群で BICR 判定による ORR が高値であったことや、PFS において死亡又は疾患進行のリスクが 16%減少したことからも支持された［2.7.3.3.2.1 3）（2）、2.7.3.3.2.1 3）（4）］。

2.5.4.7 有効性の結論

ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの有効性データから、BRAF V600E 変異を有する mCRC の被験者で、対照群と比較して 3 剤群で統計学的に頑健性があり臨床的に意義のあるベネフィットが示された。対照群での有効性の結果は、既治療の BRAF V600E 変異を有する mCRC の患者を対象とした過去の臨床試験の結果と一致しており [14) 41) 43)]、対照群に対する 3 剤群の優越性が示唆された。有効性の主要評価項目の結果は、PFS 及び QOL 評価を含む複数の副次評価項目の解析及び部分集団解析により裏付けられ、一貫して 3 剤群の優越性が示された。同様に、対照群に対する 2 剤群の優越性も、重要な副次評価項目である OS 並びに ORR、PFS 及び QOL 評価を含む複数の副次評価項目の解析により示された。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートにおいて 3 剤群の投与を受けた日本人被験者で奏効例が認められず、OS については全体集団の結果と相違があったものの、PFS については日本人と全体集団でほぼ同様の結果であった。また、JSLI コホートにおける ORR は 42.9%であり、SLI コホートの ORR と同程度であった。さらに、OS 及び PFS においても日本人と全体集団で大きく異ならなかった。以上から、ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの日本人データは限られているものの、日本人においても 3 剤併用投与による有効性は期待できると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性解析対象集団、評価及び曝露

ARRAY-818-302 試験の安全性データの要約を主要解析結果とし、2019 年 2 月 11 日にデータカットオフした ARRAY-818-302 試験の安全性解析対象集団のデータにおける有害事象の要約を表 2.5.5.1-1 に示した。その他の試験の結果は［2.7.4.1.1.2］に示した。

ARRAY-818-302 試験の日本人被験者の安全性評価については、2019 年 2 月 11 日データカットオフの結果を 2.5.5.7 に示した。また、フォローアップデータとして ARRAY-818-302 試験の 2019 年 8 月 15 日データカットオフにおける日本人被験者の結果を［2.7.4.8］に示した。

被験者数が最大化され、より頑健性のある部分集団解析、希少な事象の発現頻度予測及び一般的ではない潜在的な薬物有害反応の検出が可能になるよう、ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群及び安全性導入パートの CSLI コホートを併合した 3 剤併用投与集団（259 名）も評価の対象とした［2.7.4.1.1.2 2）］。

ARRAY-818-302 試験のすべての被験者を対象に、有害事象、臨床検査値、身体検査値、心電図検査値及びバイタルサインの定期的モニタリングを実施した。さらに、2 剤併用投与及び 3 剤併用投与を受けた被験者では、ケラトアカントーマ又は扁平上皮癌が発現していないかをモニタリングし、3 剤併用投与を受けた被験者では、眼毒性のモニタリング及びマルチゲート（MUGA）スキャン／心エコー検査を用いた左室機能のモニタリングを実施した。注目すべき有害事象は、BRAF 阻害薬及び mitogen-activated protein kinase kinase（MEK）阻害薬の既知のクラスエフェクト、エンコラフェニブ及びビニメチニブの臨床開発プログラム並びに規制当局から入手した安全性シグナルに基づいて特定し、その有害事象の特性、Grade 及び臨床経過を十分に理解するために広範囲にわたって解析した［2.7.4.2.1.5］。

治験薬の曝露期間（実際の観察期間）の中央値は、3 剤群で 15.9 週、2 剤群で 14.0 週、対照群で 6.3 週であった。3 剤群での各薬剤の曝露期間の中央値は同程度であった（エンコラフェニブ：15.7 週、ビニメチニブ：15.7 週、セツキシマブ：15.8 週）。2 剤群での各薬剤の

曝露期間の中央値も同程度であった（エンコラフェニブ：14.0 週、セツキシマブ：14.0 週）。16 週以上治験薬の投与を受けた被験者は、3 剤群で 49.5%、2 剤群で 45.4%、対照群で 16.6%であった［表 2.7.4.1-5］。

治験薬の曝露状況は Kaplan-Meier 法を用いても評価した。この方法では、データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者をイベントとみなし、投与継続中の被験者をデータカットオフ日時点で打ち切りとした［2.7.4.1.2.1］。Kaplan-Meier 法を用いて推定した治験薬の曝露期間の中央値は、3 剤群で 20.7 週（95%CI：18.9、23.9）、2 剤群で 19.0 週（95% CI：17.0、23.0）、対照群で 7.0 週（95%CI：6.1、8.0）であった［2.7.4.1.2.1］。

3 剤群での相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが 91.1%、ビニメチニブが 87.3%、セツキシマブが 91.2%であった。2 剤群での相対用量強度の中央値は、エンコラフェニブが 98.0%、セツキシマブが 93.5%であった。3 剤群で相対用量強度が 50%未満の被験者の割合は、エンコラフェニブで 8.1%、ビニメチニブで 12.2%、セツキシマブで 5.0%であった。2 剤群で相対用量強度が 50%未満の被験者の割合は、エンコラフェニブで 6.5%、セツキシマブで 3.7%であった［表 2.7.4.1-7］。

表 2.5.5.1-1　有害事象の要約（ARRAY-818-302 試験）（データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日）

解析対象集団：Safety Set

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

Abbreviations: AE = adverse event; BINI = binimetinib; CETUX = cetuximab; CSLI = Combined Safety Lead-in; ENCO = encorafenib; SAE = serious adverse event
Source: Module 2.7.4 Table 2-2

2.5.5.2 死亡及び有害事象

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートでの死亡及び有害事象について以下に示す。

- 投与期間中（治験薬投与中及び治験薬投与終了後 30 日以内）の死亡は、3 剤群の 23 名（10.4%）、2 剤群の 32 名（14.8%）、対照群の 26 名（13.5%）で報告された［表 2.7.4.2-8］。
  - 8 名（3 剤群：2 名、2 剤群：1 名、対照群：5 名）を除くすべての死亡の原因は、治験依頼者の評価で疾患進行と確認された［2.7.4.2.1.2、表 2.7.4.2-9］。
  - 治験依頼者により、3 剤群及び 2 剤群の死亡はいずれも治験薬と関連なしと判定された［2.7.4.2.1.2］。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 41.9%、2 剤群で 32.9%、対照群で 36.8%であった［表 2.7.4.2-10］。
  - 2%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、3 剤群で下痢及び肺塞栓症が各 3.6%、急性腎障害及び悪心が各 3.2%、腸閉塞 2.7%並びにイレウス 2.3%、2 剤群で腸閉塞 4.6%並びに尿路感染及び癌疼痛が各 2.3%、対照群で下痢 5.2%、腸閉塞 3.6%、発熱性好中球減少症 2.6%並びに肺塞栓症、腹痛及び小腸閉塞が各 2.1%であった［表 2.7.4.2-10］。

    Kaplan-Meier 法を用いて推定した無作為化第Ⅲ相パートのすべての被験者における重篤な有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 6.0 カ月（95%CI：5.3、8.7）、2 剤群で 12.4 カ月（95%CI：6.8、未達）、対照群で 4.4 カ月（95%CI：3.2、未達）であった。
- 有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 97.7%、2 剤群で 98.1%、対照群で 97.4%であり、25%以上の被験者に発現した有害事象は各群で概ね類似していた［表 2.7.4.2-3］。
  - 3 剤群：下痢 61.7%、ざ瘡様皮膚炎 48.6%、悪心 45.0%、嘔吐 38.3%、貧血 36.0%、疲労 32.9%、腹痛 29.3%及び食欲減退 28.4%
  - 2 剤群：悪心 34.3%、下痢 33.3%、疲労 30.1%、ざ瘡様皮膚炎 29.2%及び食欲減退 26.9%
  - 対照群：下痢 48.2%、悪心 41.5%、ざ瘡様皮膚炎 39.4%、嘔吐 29.0%、疲労 27.5%、食欲減退 26.9%及び無力症 25.4%
- Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 57.7%、2 剤群で 50.0%、対照群で 60.6%であった［表 2.7.4.2-3］。
  - 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%、下痢 9.9%及び腹痛 5.9%、対照群で下痢及び好中球減少症が各 9.8%、好中球数減少 8.3%並びに貧血 6.2%であり、2 剤群ではなかった［表 2.7.4.2-7］。

- Kaplan-Meier 法を用いて推定した無作為化第Ⅲ相パートのすべての被験者における Grade 3 以上の有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 3.3 カ月（95% CI：2.3、4.2）、2 剤群で 4.6 カ月（95%CI：3.5、5.9）、対照群で 1.4 カ月（95% CI：1.1、2.1）であった。
- 2 名以上の被験者に発現した Grade 4 の有害事象は、3 剤群で急性腎障害、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、腸閉塞及び敗血症、2 剤群で血中ビリルビン増加、癌疼痛及び敗血症、対照群で発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球数減少及び敗血症性ショックであった［2.7.4.2.1.1 3）］。

- すべての治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 7.2%、2 剤群で 8.3%、対照群で 11.4%であった［2.7.4.2.1.4 1）］。
  - 2 名以上の被験者に発現したすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 剤群で肝不全及び敗血症が各 0.9%、2 剤群で注入に伴う反応及び腸閉塞が各 0.9%、対照群で小腸閉塞 1.6%並びに全身健康状態低下及び注入に伴う反応が各 1.0%であった。
  - Kaplan-Meier 法を用いて推定したイベントが発現した被験者におけるすべての治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の中央値は、3 剤群で 1.4 カ月（95%CI：0.6、2.3）、2 剤群で 3.7 カ月（95%CI：1.2、4.3）、対照群で 1.2 カ月（95%CI：0.7、1.7）であった［2.7.4.2.1.4 1）］。
- 3 剤群で、ビニメチニブ、エンコラフェニブ及びセツキシマブの休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、それぞれ 57.2%、53.6%及び 43.2%であった。2 剤群で、エンコラフェニブ及びセツキシマブの休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は、それぞれ 33.3%及び 30.6%であった。対照群で、セツキシマブの休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は 40.9%であった［2.7.4.2.1.4 2）］。
- 3 剤群で、ビニメチニブ、エンコラフェニブ及びセツキシマブの減量に至った有害事象を発現した被験者の割合は、それぞれ 27.0%、17.6%及び 5.9%であった。2 剤群で、エンコラフェニブ及びセツキシマブの減量に至った有害事象を発現した被験者の割合は、それぞれ 8.8%及び 2.3%であった。対照群で、セツキシマブの減量に至った有害事象を発現した被験者の割合は 5.7%であった［2.7.4.2.1.4 3）］。

2.5.5.3　　注目すべき有害事象

エンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象は、これらの薬剤の臨床開発プログラムにおける過去の試験で観察された安全性シグナルに基づき、治験実施計画書で事前に定義した。また、一部の注目すべき有害事象は、他の BRAF 阻害薬及び MEK 阻害薬の既

知の毒性であり、安全性の累積データに基づき治験期間中も適宜更新した。注目すべき有害事象には、治験依頼者が定義したエンコラフェニブ症例検索基準（ver. 6）及びビニメチニブ症例検索基準（ver. 5）の用語に基づいて同定された事象を含めた［2.7.4.2.1.5］。注目すべき有害事象のカテゴリーは、エンコラフェニブ若しくはビニメチニブの投与と関連する臨床的に注目すべき有害事象、又は性質が同一ではなくとも類似した有害事象で構成される。各薬剤の症例検索基準には、注目すべき有害事象の各カテゴリーの基本語（PT）［国際医薬用語集（MedDRA）ver. 21.0］を含めた。

ARRAY-818-302 試験の注目すべき有害事象の詳細は［2.7.4.2.1.5］に示す。エンコラフェニブ及びビニメチニブの注目すべき有害事象の発現頻度は、対照群を含むすべての投与群について提示し、セツキシマブの投与及び基礎疾患の存在下で各有害事象を評価できるようにした。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートでエンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 64.9%、2 剤群で 60.2%、対照群で 50.3%であり、Grade 3 以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 15.3%、2 剤群で 12.0%、対照群で 4.7%であった［表 2.7.4.2-21］。

- 2 名以上に発現した Grade 3 以上のエンコラフェニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群で出血 4.1%、急性腎不全及び肝機能検査異常が各 3.6%、発疹 2.7%並びに肝不全 1.4%、2 剤群で肝機能検査異常 3.7%、頻脈 2.3%、急性腎不全及び出血が各 1.9%並びに黒色腫 0.9%、対照群で肝機能検査異常及び発疹が各 2.1%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、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎不全であった。3 剤群と比較して 2 剤群で発現頻度が 5%以上高かったエンコラフェニブの注目すべき有害事象はなかった。
- 無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群若しくは 2 剤群又は安全性導入パートの CSLI コホートで、顔面不全麻痺及びぶどう膜炎様事象は認められなかったが、3 剤群の 1 名に Grade 2 の角膜ぶどう膜炎（症例検索基準のぶどう膜炎様事象に含まれない PT）が 1 件発現し、3 剤併用投与集団全体での発現頻度は 0.4%（1/259 名）であった［2.7.4.2.1.5］。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートでビニメチニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 89.2%、2 剤群で 74.1%、対照群で 76.7%であり、Grade 3 以上のビニメチニブの注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 21.6%、2 剤群で 11.1%、対照群で 15.0%であった。

- 2 名以上に発現した Grade 3 以上のビニメチニブの注目すべき有害事象のカテゴリーは、3 剤群で静脈血栓塞栓症及び出血が各 4.1%、肝機能検査異常及び筋酵素／蛋白質変化が各 3.6%、発疹 2.7%、ざ瘡様皮膚炎 2.3%並びに肝不全及び高血圧が各 1.4%、2 剤群で肝機能検査異常 3.7%、静脈血栓塞栓症 2.3%、出血 1.9%並びに高血圧及び皮膚感染が各 0.9%、対照群で静脈血栓塞栓症 4.1%、ざ瘡様皮膚炎 3.1%、高血圧 2.6%、肝機能検査異常及び発疹が各 2.1%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、発疹、網膜静脈閉塞症を除く網膜症及び筋酵素／蛋白質変化であった。3 剤群と比較して 2 剤群で発現頻度が 5%以上高かったビニメチニブの注目すべき有害事象はなかった。
- 本試験では網膜静脈閉塞症は認められなかった。

2.5.5.4 薬物有害反応

エンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの 3 剤併用投与の薬物有害反応及びエンコラフェニブ＋セツキシマブの 2 剤併用投与の薬物有害反応は、［2.7.4.2.1.6 1）］に詳細を示した複数の異なる方法により特定された。mCRC での 3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の薬物有害反応カテゴリー及び各カテゴリーに含まれる PT を［表 2.7.4.2-23］に示した。悪性黒色腫の薬物有害反応の PT の大半は、mCRC でも引き続き同じカテゴリーに分類された。mCRC と悪性黒色腫で薬物有害反応の分類が異なる場合、その主な理由は、mCRC のデータセットに、悪性黒色腫のデータセットには存在しない新たな PT が追加されたことによるものであった。もう 1 つの理由は、報告者が使用した用語が類似の臨床病理学的特徴を示唆する場合に、新たな PT を悪性黒色腫の薬物有害反応カテゴリーに追加したことによるものであった。少数のケースでは、悪性黒色腫での分類が不適切であったという結論から、悪性黒色腫の特定の薬物有害反応カテゴリーに含まれる一部の PT を mCRC の薬物有害反応カテゴリーから除外した。mCRC の薬物有害反応カテゴリーについて、悪性黒色腫の薬物有害反応カテゴリーからの変更点及び変更の根拠を［表 2.7.4.2-23］に示した。

3 剤併用投与と潜在的な薬物有害反応との因果関係は、主に ARRAY-818-302 試験の 3 剤群と対照群との発現頻度を比較することにより判定した。2 剤併用投与と潜在的な薬物有害反応との因果関係は、主に ARRAY-818-302 試験の 2 剤群と対照群との発現頻度を比較することにより判定した。臨床検査値にのみ関連する PT は、実際の臨床検査データに基づいて別に解析を行ったため考慮しなかった（2.5.5.4.2）。

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

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

3 剤併用投与［表 2.7.4.2-24］及び 2 剤併用投与［表 2.7.4.2-27］で比較的よくみられる薬物有害反応は、薬物有害反応の評価対象とした PT のカテゴリーから発現頻度に基づいて事前に選定した。このカテゴリー及び個々の PT について、ARRY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パートの安全性データセットを用いて、3 剤群又は 2 剤群で 10%以上の被験者に発現した比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）を事前に規定した基準に照らして解析した。

さらに、3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応を、主にビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する薬物有害反応（表 2.5.5.4-1）及び主にエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに起因する薬物有害反応（表 2.5.5.4-2）に分類した。この分類は、発現頻度（3 剤群と 2 剤群での発現頻度の比較）及び各薬剤の既知の懸念事項に基づいて行った。

表 2.5.5.4-1　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のうち、ビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに起因する事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

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

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

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

[b] Includes reported PT of nausea.

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

[d] Includes reported PT of vomiting.

[e] Includes reported PT of constipation.

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

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

[h] Includes reported PTs of generalised oedema, localised oedema, oedema, oedema peripheral, penile oedema, peripheral swelling.

[i] Includes reported PTs of acne, dermatitis acneiform, rash pustular.

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

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

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

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

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

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

Source: ISS Table 2.7.4-2.23

表 2.5.5.4-2　3 剤群で 10%以上の被験者に発現した 3 剤併用投与で比較的よくみられる薬物有害反応（全 Grade）のうち、エンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに起因する事象のカテゴリー、PT、Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

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

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

[a] Includes reported PT of nausea.

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

[c] Includes reported PT of vomiting.

[d] Includes reported PT of constipation.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[n] Includes reported PT of pain in extremity

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

Source: ISS Table 2.7.4-2.23

2 剤併用投与に限定される薬物有害反応で、2 剤群で 10%以上の被験者に発現した比較的よくみられる薬物有害反応は、頭痛、不眠症及びメラノサイト性母斑であった［表 2.7.4.2-27］。また、2 剤併用投与に限定される薬物有害反応で、2 剤群で 10%未満の被験者に発現した薬物有害反応は、皮膚扁平上皮癌、過角化、新規の原発性黒色腫、皮膚色素過剰及び皮膚乳頭腫であった。3 剤併用投与及び 2 剤併用投与の両方に関連する薬物有害反応カテゴリー及び各カテゴリーに含まれる PT を［表 2.7.4.2-23］に示し、［2.7.4.2.1.6］に記述した。

2.5.5.4.1 臨床的に重要な薬物有害反応

以下の項に臨床的に重要な薬物有害反応について記載した。

2.5.5.4.1.1 皮膚の新生物

皮膚の新生物［特に皮膚扁平上皮癌（ケラトアカントーマを含む）及び新規の原発性黒色腫］は、BRAF 阻害薬の既知のクラスエフェクトである。これらの薬物有害反応の詳細は［2.7.4.2.1.6 3）（8）］に記載した。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートでは、皮膚扁平上皮癌／ケラトアカントーマは 2 剤群の 1.4%の被験者に発現し、新規の原発性黒色腫は 2 剤群の 1.4%の被験者に発現した。いずれの事象も 3 剤群ではみられなかった。

2.5.5.4.1.2 心筋症

症候性又は無症候性の駆出率の低下を伴う左室機能不全を呈する心筋症は、MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトであるため、3 剤併用投与を受ける被験者（3 剤群及び CSLI コホート）を対象に、マルチゲート（MUGA）スキャン／心エコー検査を用いた心室機能の定期モニタリングを実施した。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群では、心筋症の薬物有害反応は 4.1%の被験者に発現した。心筋症のエビデンス（MUGA スキャン／心エコー検査で、左室駆出率が ULN 未満に低下かつ左室駆出率の絶対値がベースラインから 10%以上低下）は、3 剤群の 1.4%の被験者で認められた［2.7.4.2.1.6 3）（4）］。左室駆出率が 20%以上低下した被験者はいなかった。

2.5.5.4.1.3 漿液性網膜症

漿液性網膜症は MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトであるため、3 剤併用投与を受ける被験者（3 剤群及び CSLI コホート）を対象に、定期的な眼科的検査を実施した。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群では、漿液性網膜症は 12.2%の被験者に発現した［表 2.7.4.2-25］。

2.5.5.4.1.4 肝毒性

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群では、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値の上昇として、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇が 1.8%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇が 1.8%、アルカリホスファターゼ上昇が 2.7%の被験者に認められた。肝転移における Grade 3 又は 4 のビリルビン上昇が 2.3%の被験者に認められた［2.7.4.2.1.6 4） （2）］。

2.5.5.4.1.5 出血

出血の薬物有害反応は MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトである。ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群では、出血（全 Grade）は 19.4%の被験者に発現し、Grade 3 の出血が 4.1%の被験者に発現し、Grade 4 の出血はみられなかった［表 2.7.4.2-42］。最もよくみられた出血の事象は、直腸出血 5.4%、血尿 4.5%、血便排泄 4.1%及び鼻出血 3.2%であった［2.7.4.2.1.6 2） （4）］。

2.5.5.4.1.6 静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症の薬物有害反応は、MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトである。ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群では、静脈血栓塞栓症は 6.8%の被験者に発現し、これには肺塞栓症を発現した 4.5%の被験者も含まれた［2.7.4.2.1.6 3） （3）］。

2.5.5.4.1.7 横紋筋融解症

ARRAY-818-302 試験の安全性導入パート又は無作為化第Ⅲ相パートで 3 剤併用投与を受けた被験者（259 名）のうち、横紋筋融解症は 1 名（0.4%）に発現した［2.7.4.2.1.6 3） （7）］。

2.5.5.4.1.8 その他の臨床的に重要な薬物有害反応

薬物有害反応の発現頻度に基づく指標を満たさなかった比較的よくみられる薬物有害反応を以下に記載した。

1)　薬物過敏症

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートでは、薬物過敏症の薬物有害反応は 3 剤群の 0.9%及び 2 剤群の 1.4%の被験者に発現した。これらの多くはセツキシマブに起因する急性過敏反応であった［2.7.4.2.1.6 3）（2）］。

2)　膵炎

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートでは、膵炎の薬物有害反応は 3 剤群の 1.4%及び 2 剤群の 0.5%の被験者に発現した［2.7.4.2.1.6 3）（1）］。

3)　脂肪織炎

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートでは、脂肪織炎の薬物有害反応は 3 剤群の 0.5%の被験者に発現した［2.7.4.2.1.6 3）（6）］。

4)　大腸炎

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートでは、大腸炎の薬物有害反応は 3 剤群の 1.4%及び 2 剤群の 0.9%の被験者に発現した［2.7.4.2.1.6 3）（5）］。

2.5.5.4.2　臨床検査値異常

ARRAY-818-302 試験のデータで、3 剤群で 10%以上の被験者に発現した、事前に定義した量的指標を満たす新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全Grade）のGrade 別発現頻度を［表 2.7.4.2-51］に示した。3 剤群でよくみられた臨床検査値異常は、さらに、3 剤併用投与で比較的よくみられる臨床検査値異常を、ビニメチニブ又はビニメチニブ＋エンコラフェニブ＋セツキシマブに主に起因する異常（表 2.5.5.4-3）及びエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブに主に起因する異常（表 2.5.5.4-4）に分類した。この分類は、主に 3 剤群と 2 剤群での発現頻度の比較（例：血清 CK の発現頻度は 2 剤群と比較して 3 剤群で高い）に基づいて行った。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長は、臨床検査値の薬物有害反応の基準に合致したものの［表 2.7.4.2-51］、その多くが治験薬と関連のない Grade 1 の異常値であり、臨床的精査の結果、除外された（2.5.5.4.3.5）。

表 2.5.5.4-3　3 剤群で 10%以上の被験者に発現したビニメチニブ又はビニメチニブ+エンコラフェニブ+セツキシマブに起因する新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

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

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

表 2.5.5.4-4　3 剤群で 10%以上の被験者に発現したエンコラフェニブ又はエンコラフェニブ+ビニメチニブ+セツキシマブに起因する新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全 Grade）の Grade 別発現頻度（ARRAY-818-302 試験無作為化第Ⅲ相パート）

解析対象集団：Safety Set

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

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

ARRAY-818-302 試験のデータで、2 剤群で 10%以上の被験者に発現した、事前に定義した量的指標を満たす新規又はベースライン後に悪化した臨床検査値異常（全Grade）のGrade別発現頻度を［表 2.7.4.2-54］に示した。因果関係の判定は、主に 2 剤群と 3 剤群での発現頻度の比較に基づいた。

評価した全パラメータの臨床検査値異常の完全な解析については、［2.7.4.3］に記載した。

2.5.5.4.3　その他の潜在的な安全性の懸念

詳細なレビューに基づき、以下に記載する新たに定義された重要な潜在的な安全性の懸念は、いずれも 3 剤併用投与又は 2 剤併用投与との関係があると考えられるものはなかった。

2.5.5.4.3.1　腸穿孔

CRC 患者では、腸穿孔は発現頻度の低い疾患進行の合併症である。様々な臨床試験（黒色腫、非小細胞肺がん、様々な固形がん）でトラメチニブとダブラフェニブの併用投与を受けた患者に大腸炎発現後に穿孔が認められている。ARRAY-818-302 試験では、腸穿孔のカテゴリーの重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 2.3%、2 剤群で 1.4%、対照群で 1.0%、CSLI コホートで 2.7%であった。曝露期間で調整した腸穿孔の罹患率は 3 群間で同程度であった。3 剤群及び 2 剤群では、消化管穿孔は腫瘍穿孔又は疾患進行に関連していた。致死的な穿孔が発現した 3 剤群の 2 名（1 名は介入を拒否）のうち、1 名で直腸の腫瘍病変の悪化を示唆するコンピュータ断層撮影（CT）所見がみられた。3 剤群で消化管穿孔が認められた残りの 3 名は回復し、そのうち 2 名は外科的介入後の回復であった。過去に腸閉塞によるステント留置により致死的な結腸穿孔を発現した 2 剤群の 1 名では疾患進行が認められた。穿孔の臨床経過及び転帰について、対照群と比較して 3 剤群及び 2 剤群に差はみられなかった［2.7.4.2.1.6 5）（1）］。

2.5.5.4.3.2　腎不全／腎炎

腎不全／腎炎に関連する事象の多くは、下痢や経口摂取低下による脱水などの腎前性因子に起因するものであった。その他の被験者では、腎前性因子に加えて医学的腎臓病（高血圧や腎臓病などの腎症に関連する医学的症状）を伴っているか、腹部内の疾患進行による急性水腎症に起因する閉塞性尿路疾患が認められたため、多因子性の事象と考えられた。3 剤併用投与又は 2 剤併用投与の直接的な腎毒性のエビデンスは不十分である［2.7.4.2.1.6 5）（2）］。

2.5.5.4.3.3 尿路感染

尿路感染（多くは Grade 1 又は 2）は、3 剤群の 12.6%及び 2 剤群の 7.9%の被験者に発現し、いずれも好中球減少症を伴っていなかった。Grade 3 の事象の多くは、閉塞性尿路感染又は糖尿病に関連するリスク因子により説明可能であると考えられた［2.7.4.2.1.6 5）（3）］。

2.5.5.4.3.4 重度の皮膚有害反応

ARRAY-818-302 試験のデータセットにおける重度の皮膚有害反応の検索には、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「重症皮膚副作用」を用いた。重度の皮膚有害反応は 3 剤群の 1.4%、2 剤群の 0.5%及び対照群の 0.5%の被験者に発現した。いずれも Grade 1 又は 2 の非重篤の事象であり、重要な臨床的懸念としては限定的であると考えられた［2.7.4.2.1.6 5）（4）］。

2.5.5.4.3.5 APTT 延長

ARRAY-818-302 試験で新規又はベースライン後に悪化した APTT 延長が認められた被験者の割合は、3 剤群で 16.2%、2 剤群で 12.0%、対照群で 6.7%であった。APTT 延長の大半は、プロトロンビン時間の延長を伴わない Grade 1 又は 2 の事象であった。Grade 3 の APTT 延長は、3 剤群の 4 名（1.8%）、2 剤群の 2 名（0.9%）、対照群の 1 名（0.5%）及び CSLI コホートの 1 名（2.7%）に発現した。臨床的に精査した結果、誘発因子がない場合、3 剤併用投与及び 2 剤併用投与が臨床的に意義のある APTT 延長をもたらす可能性は低いと考えられた［2.7.4.2.1.6 5）（5）］。

2.5.5.4.3.6 トロポニン上昇

ARRAY-818-302 試験で新規又はベースライン後に悪化したトロポニン I 上昇が認められた被験者の割合は、3 剤群で 7.7%、2 剤群で 9.7%、対照群で 3.1%、CSLI コホートで 10.8%であった。トロポニン I 上昇の大半は Grade 1 の事象であり、単発で発現した。急性冠動脈症候群に関連するトロポニン I 上昇を発現した被験者は認められず、いずれの被験者でもトロポニン I の値は自然に正常化し、医学的処置は必要としなかった［2.7.4.2.1.6 5）（6）］。

2.5.5.5 心電図検査値への影響の評価

本申請時点で、エンコラフェニブ、ビニメチニブ又はエンコラフェニブとビニメチニブの併用療法の薬物濃度－Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）及び薬物濃度－心拍数の解析について新たな情報は得られていない。

ARRAY-818-302 試験の被験者で新規に発現した臨床的に重要な心電図検査値の発現頻度を［表 2.7.4.4-2］に示し、無作為化第Ⅲ相パートでの結果を以下に要約した。

- ベースライン時から 60 ms 超の QTcF 延長が認められた被験者の割合は、3 剤群で 4.5%、2 剤群で 8.8%であった。
- QTcF が新たに 450 ms 超となった被験者の割合は、3 剤群で 16.1%、2 剤群で 23.0%であった。
- QTcF が新たに 480 ms 超となった被験者の割合は、3 剤群で 3.7%、2 剤群で 7.4%であった。
- QTcF が新たに 500 ms 超となった被験者の割合は、3 剤群で 0.5%、2 剤群で 3.2%であった。
    - QTcF が新たに 500 ms 超となった被験者のうち、2 剤群の 1 名では治験薬の投与期間中に 500 ms 超の QTcF が 2 回認められたが、その他の被験者ではいずれの異常所見も 1 回の来院時にみられた単発の事象であり、発現時期にパターンは認められず、有害事象として報告されなかった。
    - QTcF 500 ms 超と同時に発現したトルサード ド ポアント、心室性不整脈、失神寸前の状態、失神、突然死又は心停止の有害事象はなかった。

ARRAY-818-302 試験で 3 剤併用投与又は 2 剤併用投与の実施中に 500 ms 超の QTcF が認められた 8 名に関する心臓専門医による独立評価の結果、以下の結論に至った。

- 3 剤群の 1 名で 500 ms 超の QTcF が確認され、同時に Grade 3 の低カリウム血症が発現していた。
- 500 ms 超の QTcF は、いずれも QT 間隔に対する治験薬の直接的な影響とは関連していなかった。

心臓専門医による独立評価の詳細を［2.7.4.4.2.2］に示した。

2.5.5.6 特別な患者集団

2.5.5.6.1 試験対象集団の部分集団

［2.7.4.2.1.6 2） （9）］

3 剤群及び 2 剤群で比較的よくみられる薬物有害反応の報告で定義された部分集団は、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）、性別及び人種（白人及びアジア人）であった。全体として各部分集団での薬物有害反応の発現頻度は、ARRAY-818-302 試験の安全性解析対象集団での対応する全体集団で認められた発現頻度と同程度であった。3 剤併用投与集団（259 名）では、疲労、末梢性ニューロパチー、末梢性浮腫及び下痢は、65 歳未満の被験者（n = 163）

と比較して 65 歳以上の被験者（n＝96）で多くみられたが、いずれも臨床的に重要な事象とは考えられなかった。

2.5.5.6.2 腎機能障害

腎機能障害を有する患者へのエンコラフェニブ又はビニメチニブの投与については、既提出 CTD（eCTD[redacted]、eCTD[redacted]）に情報を記載している。本申請時点では、新たな情報は得られていない。

2.5.5.6.3 肝機能障害

肝機能障害を有する患者へのエンコラフェニブ又はビニメチニブの投与については、既提出 CTD（eCTD[redacted]、eCTD[redacted]）に情報を記載している。本申請時点では、新たな情報は得られていない。

2.5.5.7 日本人被験者での安全性の結果

本項では、ARRAY-818-302 試験のプライマリーのデータカットオフ日である 2019 年 2 月 11 日時点における日本人被験者での安全性の結果について記載する。

2.5.5.7.1 治験薬の曝露

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者（3 剤群：3 名、2 剤群：6 名、対照群：11 名）では、2019 年 2 月 11 日のデータカットオフ日時点での治験薬の曝露期間の中央値は、3 剤群で 7.9 週、2 剤群で 11.6 週、対照群で 6.0 週であった［表 2.7.4.10-1］。治験薬の相対用量強度の中央値は、3 剤群ではエンコラフェニブが 90.5%、ビニメチニブが 68.5%、セツキシマブが 88.4%であり、2 剤群ではエンコラフェニブが 81.7%、セツキシマブが 82.4%であった［表 2.7.4.10-2］。

2.5.5.7.2 死亡及び有害事象

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者での死亡及び有害事象について以下に示す。

- 投与期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.5］。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、3 剤群で 33.3%（1/3 名）、2 剤群で 16.7%（1/6 名）、対照群で 27.3%（3/11 名）であった。日本人被験者に発現した重篤な有害事象は、3 剤群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.3%（1/3 名）、2 剤群で皮膚感染、脱水及び肺塞栓症が各 16.7%（1/6 名）、対照群で腸炎、胆管狭窄及び肝機能異常が各 9.1%（1/11 名）であった［表 2.7.4.10-7］。

- 有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 100.0%（6/6 名）、対照群で 100.0%（11/11 名）であった。25%以上の日本人被験者に発現した有害事象は、3 剤群でざ瘡様皮膚炎 66.7%（2/3 名）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、貧血、便秘、悪心、倦怠感、過量投与、食欲減退、腫瘍疼痛及び血尿が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で倦怠感 83.3%（5/6 名）、悪心 50.0%（3/6 名）並びに便秘、下痢、食欲減退及び頭痛が各 33.3%（2/6 名）、対照群でざ瘡様皮膚炎 63.6%（7/11 名）、悪心 54.5%（6/11 名）、倦怠感 45.5%（5/11 名）、好中球数減少、白血球数減少、下痢、口内炎、食欲減退及び爪囲炎が各 36.4%（4/11 名）並びに血中アルカリホスファターゼ増加 27.3%（3/11 名）であった［表 2.7.4.10-5］。
- Grade 3 以上の有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 33.3%（2/6 名）、対照群で 54.5%（6/11 名）であった。日本人被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象は、3 剤群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び貧血が各 33.3%（1/3 名）、2 剤群で血中クレアチニン増加、血小板数減少、貧血、発熱、脱水、皮膚感染及び肺塞栓症が各 16.7%（1/6 名）、対照群で好中球数減少 27.3%（3/11 名）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、ざ瘡、腸炎、胆管狭窄及び肝機能異常が各 9.1%（1/11 名）であった［表 2.7.4.10-5］。
- すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.7.1.7 1）］。
- いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 66.7%（4/6 名）、対照群で 63.6%（7/11 名）であった［2.7.4.7.1.7 2）］。
- いずれかの治験薬の減量に至った有害事象を発現した日本人被験者の割合は、3 剤群で 66.7%（2/3 名）、2 剤群で 33.3%（2/6 名）、対照群で 54.5%（6/11 名）であった［2.7.4.7.1.7 3）］。

2.5.5.8　　安全性の結論

3 剤併用投与［エンコラフェニブ（300 mg QD）＋ビニメチニブ（45 mg BID）＋セツキシマブ（標準用法・用量である初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 QW）］の安全性評価は、主に無作為化第Ⅲ相試験である ARRAY-818-302 試験の 3 剤群 222 名を対象に実施した。さ

らに、同じ 3 剤併用投与が行われた CSLI コホート 37 名を併合した 3 剤併用投与集団（259 名）を対象とした併合解析も実施した。

ARRAY-818-302 試験の 3 剤併用投与の忍容性は概ね良好であり、3 剤併用投与を構成する薬剤で既に報告されている安全性プロファイルと一致し、MEK 阻害薬、BRAF 阻害薬及び epidermal growth factor receptor（EGFR）阻害薬の既知の効果とも一致した。重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、休薬及び減量の発現頻度は 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）、216 名］と比較して 3 剤群で高かったものの、有害事象によりすべての治験薬の投与を中止した被験者の割合は低く、両群で同程度であった。また、両群ともに用量強度は高く、毒性は管理可能であることが示された。

3 剤併用投与に含まれるビニメチニブによって、漿液性網膜症や左室機能不全等の MEK 阻害薬関連の毒性が増え、下痢、貧血、ざ瘡様皮膚炎及び嘔吐の発現頻度が 2 剤併用投与より高くなる。しかし、これらの多くは Grade 1 又は 2 の事象であり、用量調節により概ね管理可能である。BRAF 関連毒性を軽減する MEK 阻害能に矛盾することなく、頭痛、関節痛、筋肉痛、不眠症、並びに扁平及び非扁平皮膚病変の発現頻度は 2 剤群で高く、その多くは治験薬の投与中止に至らなかった。エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法へのセツキシマブの追加により、ざ瘡様皮膚炎、末梢性ニューロパチー、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、発疹及び皮膚乾燥が増加した。これらはセツキシマブの既知の薬物有害反応であるが、いずれも管理可能であり、投与中止に至った事象はわずかであった。3 剤群と 2 剤群の安全性プロファイルの差は、4 つの異なる PRO により測定された QOL における意義のある差には至らなかった［2.7.3.3.2.1 4）］。以上の安全性データの評価の結果から、エンコラフェニブ及びビニメチニブにおいて現在特定されているリスク以外の新たな薬物有害反応のリスクは特定されなかった。また、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法の投与を受けた日本人において、全体集団と比較して日本人で発現率の高い有害事象及び副作用が認められたが、大部分は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上と判断された副作用においては、概ね回復又は軽快に至っていた。少ない日本人被験者数での検討のため限界があるが、日本人におけるエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法並びにエンコラフェニブ及びセツキシマブの併用療法の安全性は管理可能な範囲内であり、日本人と非日本人の安全性プロファイルに明らかな違いは認められないと考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

CRC は、世界で 2 番目に多いがんと推計されており[2]、日本では最も罹患数の多いがんと報告されている[3]。その中で、BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC は、臨床病理学的観点で BRAF 遺伝子野生型の CRC と異なる特徴を有している。BRAF タンパク質は、下流の MEK-ERK 経路を活性化し、細胞増殖や生存に関わるが、BRAF 遺伝子変異によりアミノ酸置換が発生すると、MEK-ERK 経路など下流タンパク質に恒常的な活性化が生じ、発がんやがんの増殖に関与するとされている[10]。BRAF V600E 遺伝子変異は、海外では CRC 患者の 4.6～20.6%[13)~16)]、日本では CRC 患者の 4.7～6.7%に認められている[10) 17)~19)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

mCRC については、腫瘍増大の遅延による延命と症状コントロールを目的として、薬物療法が適用される[4]。BRAF V600E 遺伝子変異と RAS 遺伝子変異は相互排他的であることから[10) 14) 17)]、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対して RAS 遺伝子野生型 mCRC と同様の治療法が用いられてきた[10]。RAS 遺伝子野生型 mCRC に対して推奨される標準的な治療について国内外のガイドラインに大きな違いはなく、一次治療及び二次治療として、FOLFOX 又は FOLFIRI などに抗 VEGF 抗体又は抗 EGFR 抗体を加えた併用療法が推奨されている。

BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC に対する既存の一次治療の有効性は、BRAF 遺伝子野生型の mCRC に対する一次治療と比較して不十分であることが報告されている[15) 21)~27)]。また、二次治療以降の既存治療は、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC の OS 及び PFS において、ともに低い効果であった[14) 37)~39)]。このように、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC では、既存治療の有効性が限定的である。

また、一次治療又は二次治療後に進行した BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験の SLI コホート）で、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法が良好な結果を示した[40]ことから、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC の治療法として NCCN ガイドラインで推奨された[5) 6)]。しかしながら、2019 年 12 月現在、BRAF V600E 遺伝子変異を有する mCRC の効能・効果で各国の規制当局に承認されている薬剤はなく、新たな治療薬の開発が切望されている。

2.5.6.2 ベネフィット

エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法、エンコラフェニブ及びセツキシマブの 2 剤併用療法は、既存の標準療法よりも高い有効性が期待できる

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートにおいて、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法（3 剤群）と、FOLFIRI 及びセツキシマブの併用療法又はイリノテカン及びセツキシマブの併用療法（対照群）を比較した。3 剤群の患者背景の分布は対照群と大きく異ならなかった。2019 年 2 月 11 日カットオフデータにおいて、主要評価項目である OS の中央値はそれぞれ、9.03 カ月及び 5.42 カ月であり、3 剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比：0.52［95%CI：0.39、0.70］、層別 log-rank 検定：p＜0.0001）。また、BICR 判定による ORR は 3 剤群及び対照群でそれぞれ 26.1%及び 1.9%であり、3 剤群で統計学的に有意な改善を示した（オッズ比：19.10［95%CI：4.41、82.80］、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：p＜0.0001）。副次評価項目である BICR 判定による PFS の中央値は、3 剤群及び対照群でそれぞれ 4.30 カ月及び 1.51 カ月であり、3 剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比：0.38［95%CI：0.29、0.49］、層別 log-rank 検定：p＜0.0001）。

ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの OS について、患者背景別及び対照群のレジメン別に部分集団解析を行い、3 剤群と対照群を比較した結果、BRAF 遺伝子変異が陰性又は不確定である集団を除くすべての部分集団でハザード比が 1.0 未満であり、全体集団と概ね一貫していた。以上より、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法は、BRAF 遺伝子変異が陰性又は不確定である集団を除いて、患者背景の違いに関わらず、対照群と比べて有用である可能性が示唆された。

副次評価項目として、エンコラフェニブ及びセツキシマブの 2 剤併用療法（2 剤群）と対照群の OS を比較した。2 剤群及び対照群における OS の中央値は、それぞれ 8.41 カ月及び 5.42 カ月であり、2 剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比：0.60［95%CI：0.45、0.79］、層別 log-rank 検定：p=0.0002）。BICR 判定による ORR についても、2 剤群及び対照群でそれぞれ 20.4%及び 1.9%であり、2 剤群で統計学的に有意な改善を示した（オッズ比：13.72［95%CI：3.15、59.80］、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定：p＜0.0001）。また、BICR 判定による PFS の中央値は、2 剤群及び対照群でそれぞれ 4.21 カ月及び 1.51 カ月であり、2 剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比：0.40［95%CI：0.31、0.52］、層別 log-rank 検定：p＜0.0001）。

EORTC QLQ-C30、FACT-C 及び EQ-5D-5L を指標とした QOL の PRO 評価では、QOL スコアがベースラインから 10%低下するまでの期間（中央値）を比較した結果、3 剤群と 2 剤

群は同様の期間を示し、いずれも対照群と比較して長く、QOL の悪化が抑制されることが示唆された。

3 剤併用療法は日本人集団においても有効性が期待できる

日本人に対する有効性は、2.5.4.3 に示したとおり、ARRAY-818-302 試験の無作為化第Ⅲ相パートの 3 剤群 3 名において BICR 判定による奏効例が認められなかったものの、JSLI コホート（7 名）と SLI コホート（29 名）を比較した結果では、日本人と非日本人で同様の有効性が認められた。また、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法による有用性については、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの薬物動態が日本人と非日本人で大きく異ならないこと、ARRAY-818-302 試験開始時における治癒切除不能な進行・再発の BRAF V600E 遺伝子変異を有する CRC に対する治療体系に明確な国内外差がないことから、人種差が生じる可能性は低いと考えられる。

以上より、無作為化第Ⅲ相パートのデータで全体集団と日本人集団との間の一貫性を評価することに限界があるものの、全体集団に対する 3 剤群の有効性と同様に、日本人に対しても 3 剤群の有効性が期待できると考える。

2.5.6.3　　リスク

3 剤併用療法及び 2 剤併用療法で認められた有害事象

ARRAY-818-302 試験におけるいずれかの治験薬の曝露期間の中央値（最小、最大）は、3 剤群で 15.9 週（1.0、89.1）、2 剤群で 14.0 週（1.0、89.7）、対照群で 6.3 週（1.0、52.4）であった。Grade 3 以上の有害事象は、3 剤群で 57.7%（128/222 名）、2 剤群で 50.0%（108/216 名）及び対照群で 60.6%（117/193 名）に認められた。重篤な有害事象は、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）に認められた。いずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象は、3 剤群で 14.9%（33/222 名）、2 剤群で 11.6%（25/216 名）及び対照群で 17.1%（33/193 名）に認められた。すべての治験薬が投与中止に至った有害事象は、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）に認められた。いずれかの治験薬が減量に至った有害事象は、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）に認められた。いずれかの治験薬が休薬に至った有害事象は、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）に認められた。

全体集団において、対照群と比較して 3 剤群で重篤な有害事象、いずれかの治験薬が減量に至った有害事象及びいずれかの治験薬が休薬に至った有害事象の発現率が高かった。3 剤群では重篤な有害事象のうち重篤な副作用と判断された事象について、死亡に至った 1 名を

除きすべての被験者で回復に至った。また、3 剤群ではいずれかの治験薬が休薬に至った有害事象の発現率が高かったが、相対用量強度は概ね80%を維持されており、管理可能であったと考えられる。また、3 剤群と 2 剤群の比較では、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬が減量に至った有害事象及びいずれかの治験薬が休薬に至った有害事象の発現率は、3 剤群においてより高かったが、すべての治験薬を中止した被験者の割合は 3 剤群で 7.2%及び 2 剤群で 8.3%であり、3 剤群においても、発現した有害事象を管理しながら投与を継続することが可能であった。なお、3 剤群及び 2 剤群で認められた有害事象は、これまでに報告されている BRAF 阻害剤、MEK 阻害剤及び抗 EGFR 抗体に認められる有害事象におおよそ一致していた。

日本人集団における安全性プロファイルについて

ARRAY-818-302 試験の 3 剤群に組み入れられた日本人に対する安全性は、2.5.5.7 に示したとおり、全体集団と比較して日本人で発現率の高い有害事象及び副作用が認められたが、大部分は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の副作用は回復に至った。限られた日本人被験者数での検討のため日本人の安全性評価には限界があるが、日本人に対するエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法の安全性は管理可能な範囲内であり、日本人と非日本人の安全性プロファイルに明らかな違いは認められないと考える。

エンコラフェニブ及びビニメチニブにおいて新たに特定された重要なリスク

これまでに得られている臨床試験及び市販後データから、重要なリスクとして、エンコラフェニブでは、皮膚悪性腫瘍、眼障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が特定されている。また、ビニメチニブでは、心機能障害、高血圧、横紋筋融解症、肝機能障害、眼障害及び出血が特定されている。これらの特定された重要なリスクについては、BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸がん患者を対象としてエンコラフェニブ及びビニメチニブを投与する際においても、引き続き注意が必要なリスクであると考えられる。

ARRAY-818-302 試験の結果から、両剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして新たに設定すべきものはないと判断した。一方で、BRAF 遺伝子変異を有する CRC に対しては、エンコラフェニブ及びビニメチニブに加えてセツキシマブを併用して投与することから、3 剤併用療法においてセツキシマブに起因する有害事象が認められるリスクがある。そのため、セツキシマブの添付文書において重大な副作用として重度の infusion reaction、重度の皮膚症状、間質性肺疾患、心不全、重度の下痢、血栓塞栓症及び感染症が記載されており特に注意が必要であると考えられるが、臨床現場において患者の状態が慎重に観察され、有害事象に対する適切な処置がなされると考えられる。よって、これらのリスクについて、

エンコラフェニブ及びビニメチニブの添付文書において改めて注意喚起する必要はないと判断した。

以上より、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法において懸念されるリスクはあるものの、それらのリスクは既にエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの添付文書において注意喚起されている。ARRAY-818-302 試験の結果から、3 剤群で認められた有害事象は、定期的なモニタリング及びリスクに対する患者への適切な指導に加え、休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うことで概ね管理可能であった。また、エンコラフェニブ及びビニメチニブの添付文書において新たに注意喚起が必要となるリスクは認められなかった。したがって、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識及び経験を有する医師のもとで適正使用されることにより、リスクを最小限に抑えることが可能であると考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ARRAY-818-302 試験において、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法は、既存治療である FOLFIRI 及びセツキシマブの併用療法又はイリノテカン及びセツキシマブの併用療法と比べて、OS を延長し、ORR を改善することが確認された。そのため、腫瘍増大の遅延による延命と症状コントロールを目的として薬物療法が適用される BRAF 遺伝子変異を有する mCRC に対して、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法には臨床的意義があると考える。

3 剤併用療法で認められたリスクには、重篤又は生命を脅かす可能性のある毒性もあるものの、エンコラフェニブ、ビニメチニブ又はセツキシマブの休薬、減量又は投与の中止によって管理可能であったことから、安全性プロファイルは忍容かつ管理可能であると判断した。

無作為化第Ⅲ相パートの日本人被験者は、少数例のため評価に限界はあるが、JSLI コホートの結果も踏まえると、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法は、日本人でも有効性が期待でき、安全性プロファイルは管理可能な範囲内であると考えられた。さらに、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブは内因性及び外因性の民族的要因の影響を受けにくいことを踏まえると、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法は、日本人に対しても臨床的有用性が期待できると考えた。

以上より、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法は、予後不良を示す悪性度の高い疾患である BRAF 遺伝子変異を有する mCRC に対して、抗腫瘍効果及び生存期間延長のベネフィットが確認され、リスクは管理可能な範囲であった。したがって、

エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの 3 剤併用療法は、既存の治療では十分な治療効果が得られず、治療選択肢が限られている BRAF 遺伝子変異を有する mCRC の二次治療以降に対して、有効な新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

2.5.7 参考文献

1) 大腸癌研究会 編. 大腸癌取扱い規約. 第 9 版. 金原出版株式会社; 2018 年 7 月.

2) Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2018;4:1553-68.

3) 全国がん罹患モニタリング集計 2015 年罹患数・率報告. 国立研究開発法人 国立がん研究センター がん対策情報センター : 2019 年 3 月.

4) 大腸癌研究会 編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用. 2019 年版. 金原出版株式会社; 2019 年 1 月.

5) Benson AB 3rd, Venook AP, AI-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019.

6) Benson AB 3rd, Venook AP, AI-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer Version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019.

7) Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2018;29:44-70.

8) Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27:1386-422.

9) 日本臨床腫瘍学会 編. 大腸がん患者における RAS 遺伝子（KRAS/NRAS 遺伝子）変異の測定に関するガイダンス. 第 2 版. 2014 年 4 月.

10) 日本臨床腫瘍学会 編. 大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス. 第 3 版. 金原出版株式会社; 2016 年 11 月.

11) Luu LJ and Price TJ. BRAF Mutation and Its Importance in Colorectal Cancer. DOI: 10.5772/intechopen.82571.

12) Chen D, Huang JF, Liu K, Zhang LQ, Yang Z, Chuai ZR, et al. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9:e90607.

13) Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer. 2011;117:4623-32.

14) De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol. 2010;11:753-62.

15) Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol. 2012;30:1755-62.

16) Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. PLoS One. 2015;10:e0131046.

17) Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer. 2011;104:856-62.

18) Nakanishi R, Harada J, Tuul M, Zhao Y, Ando K, Saeki H, et al. Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 2013;18:1042-8.

19) Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, Kuboki Y, Bando H, Okamoto W, et al. A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2015;15:258.

20) Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e47054.

21) Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011;377:2103-14.

22) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16:1306-15.

23) Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;361:98-9.

24) Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. J Clin Oncol. 2009;27:5931-7.

25) Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011;29:2011-9.

26) Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2011;29:2675-82.

27) Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369:1023-34.

28) Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. Ann Oncol. 2016;27:1746-53.

29) Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30.

30) Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2008;26:4544-50.

31) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-9.

32) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized

trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012;30:3499-506.

33) Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16:499-508.

34) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25:1539-44.

35) Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. Ann Oncol. 2015;26:1427-33.

36) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014;25:107-16.

37) Morris VK, Overman MJ, Jiang ZQ, Garrett C, Agarwal S, Eng C, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2014;13(3):164-71.

38) Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, et al. The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with BRAF V600E mutation. Ther Adv Med Oncol. 2019; 11:1-11.

39) Kopetz S, McDonough S, Lenz HJ, Magliocco A, Atreya C, Diaz Jr. LA, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). ASCO ANNUAL MEETING 2017 (abstr 3505).

40) Van Cutsem E, Cuyle P, Huijberts S, Schellens J, Elez E, Yaeger, R, et al. BEACON CRC study safety lead-in: Assessment of the BRAF inhibitor encorafenib + MEK inhibitor binimetinib + anti–epidermal growth factor receptor antibody cetuximab for BRAF V600E metastatic colorectal cancer. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2018 (O-027).

41) Lito P, Rosen N, Solit DB. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. Nat Med. 2013;19:1401-9.

42) Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulikakos PI. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17:676-91.

43) Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. 2004;116:855-67.

44) Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. Cancer Discov. 2012;2:227-35.

45) Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. Nature. 2012;483:100-3.

46) 衣斐寛倫. RAS/MAPK 系に対する治療開発と課題. 実験医学. 2018 年;36 巻:2530-4.

47) Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2015;33:4023-31.

48) Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. Cancer Discov. 2018;8:428-43.