2.7.4.　臨床的安全性

2.7.4.1.　医薬品への曝露

2.7.4.1.1.　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase（BRAF）V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対するダブラフェニブメシル酸塩（以下、ダブラフェニブ）／トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物（以下、トラメチニブ）併用療法の臨床的安全性を評価するため、以下のダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内外の臨床試験（13 試験）を用いた。

ダブラフェニブ単剤療法（5 試験）

＜評価資料＞

- 国内 BRF116056（第 I 相）
- 海外 BRF113683（第 III 相）

＜参考資料＞

- 海外 BRF113929（第 II 相）
- 海外 BRF113710（第 II 相）
- 海外 BRF112680（第 I 相）

トラメチニブ単剤療法（4 試験）

＜評価資料＞

- 国内 MEK114784（第 I 相）
- 海外 MEK114267（第 III 相）

＜参考資料＞

- 海外 MEK113583（第 II 相）
- 海外 MEK111054（第 I 相）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（4 試験）

＜評価資料＞

- 国内 MEK116885（第 I/II 相）
- 海外 MEK116513（第 III 相）
- 海外 MEK115306（第 III 相）
- 海外 BRF113220（第 I/II 相）

安全性の評価に用いた臨床試験の概略を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験の概略

試験 評価／ 参考資料	デザイン	試験の目的	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路）	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
ダブラフェニブ単剤療法					
国内 BRF116056 評価資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF 変異陽性固形癌の患者	ダブラフェニブ（HPMC カプセル）75 mg、100 mg 又は 150 mg 単回投与。6 日間休薬後、ダブラフェニブ 1 回 75 mg、100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回経口投与。	継続中 治験総括報告書 5.3.5.2
海外 BRF113683 評価資料	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	有効性、安全性、忍容性、薬物動態、QOL	BRAF V600E 変異陽性の進行性（切除不能な III 期）又は転移性（IV 期）悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ単剤療法群：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。 DTIC 群：DTIC 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与。	継続中 （主要評価項目の解析完了） 治験総括報告書 5.3.5.1
海外 BRF113929 参考資料	第 II 相、非盲検	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫（IV 期）で脳転移病変を有する患者	ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。	完了 治験総括報告書 5.3.5.2
海外 BRF113710 参考資料	第 II 相、非盲検	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫（IV 期）の患者	ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。	継続中 （主要評価項目の解析完了） 治験総括報告書 5.3.5.2
海外 BRF112680 参考資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	ヒトへの初回投与、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	BRAF 変異陽性を含む固形癌の患者	パート 1（用量漸増フェーズ）：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）12 mg 1 日 1 回～1 回 300 mg 1 日 2 回経口投与。 パート 2（コホート拡大フェーズ）：＜コホート A 及び B＞ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。＜コホート C＞ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 50 mg 1 日 2 回経口投与。パート 2 のコホート A 又は B の一部の被験者でミダゾラムとの相互作用を検討。	完了 治験総括報告書 5.3.5.2
トラメチニブ単剤療法					
国内 MEK114784 評価資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	固形癌患者	パート 1（単剤療法）：トラメチニブ 1 mg、2 mg 又は 3 mg 1 日 1 回経口投与。 パート 2（併用療法）：トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与及びゲムシタビン 1000 mg/m^2 週 1 回を 3 週間連続して静脈内投与を併用。	完了 治験総括報告書 5.3.5.2
海外 MEK114267	第 III 相、非盲検、無	有効性、安全性、薬物動	進行性（切除不能な IIIc 期）又は転移性	トラメチニブ単剤療法群：トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与。 化学療法群：DTIC 1000 mg/m^2 又はパクリタキセル 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与。	継続中 （主要評価項目

試験 評価／ 参考資料	デザイン	試験の目的	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路）	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
評価資料	作為化、群間比較	態、薬力学、QOL	（IV 期）BRAF V600E 又は V600K 変異陽性皮膚悪性黒色腫の患者		の解析完了） 治験総括報告書 5.3.5.1
海外 MEK113583 参考資料	第 II 相、非盲検	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF 変異陽性の悪性黒色腫（BRAF 阻害剤の治療歴がある及び治療歴がない）の患者	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与。	完了 治験総括報告書 5.3.5.2
海外 MEK111054 参考資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	最大耐量、有効性、安全性、薬物動態、薬力学	パート 1：固形癌又はリンパ腫の患者 パート 2：悪性黒色腫、膵癌、非小細胞肺癌、KRAS 又は BRAF 変異陽性結腸直腸癌、又は BRAF 変異陽性のその他の腫瘍を有する患者 パート 3：固形癌患者	パート 1：＜21/7 レジメン＞トラメチニブ 0.125～2 mg 1 日 1 回 21 日間経口投与した後に 7 日間休薬。＜LD/LD/QD レジメン＞トラメチニブ 6、8 又は 10 mg を 2 日間初期負荷投与後、トラメチニブ 2、2.5 又は 3 mg 1 日 1 回経口投与。＜LD/QD レジメン＞トラメチニブ 6 mg 1 日初期負荷投与後、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与。＜QD レジメン＞トラメチニブ 2.5、3 又は 4 mg 1 日 1 回経口投与。 パート 2：トラメチニブ 2 又は 2.5 mg 1 日 1 回経口投与。 パート 3：＜QD/QD レジメン＞Day 1～15 までトラメチニブ 0.5、1、2 又は 2.5 mg で 1 日 1 回経口投与後、トラメチニブ 2 又は 2.5 mg 1 日 1 回経口投与。	完了 治験総括報告書 5.3.5.2
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床試験					
国内 MEK116885 評価資料	第 I／II 相、非盲検	第 I 相：安全性、忍容性、薬物動態、有効性 第 II 相：有効性、安全性、忍容性	第 I 相：BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌の患者、 第 II 相：BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（IIIc 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回を併用で経口投与。	継続中 （主要評価項目の解析完了） 治験総括報告書 5.3.5.2

試験 評価／ 参考資料	デザイン	試験の目的	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路）	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
海外 MEK116513 評価資料	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	有効性、安全性、QOL	BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性（切除不能な IIIc 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 ベムラフェニブ群：ベムラフェニブ 1 回 960 mg 1 日 2 回を経口投与。	継続中 （主要評価項目の解析完了） 治験総括報告書 5.3.5.1
海外 MEK115306 評価資料	第 III 相、無作為化、二重盲検、群間比較	有効性、安全性、薬物動態、QOL	BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性（切除不能な IIIc 期）又は転移性（IV 期）の悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 ダブラフェニブ単剤療法群：ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブのプラセボ 1 日 1 回を併用で経口投与。	継続中 （主要評価項目の解析完了） 治験総括報告書 5.3.5.1
海外 BRF113220 パート C 評価資料	第 II 相、非盲検、無作為化、群間比較	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF V600 変異陽性転移性悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル [a]）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル [a]）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 1 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 ダブラフェニブ単剤療法群：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル [a]）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。	継続中 （主要評価項目の解析完了） 治験総括報告書 5.3.5.1
海外 BRF113220 パーA/B/D 参考資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	薬物相互作用、有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	パート A 及び B： BRAF 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌（メディカルモニターの承認によりその他の悪性腫瘍も可） パート D：BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者	パート A（薬物間相互作用の検討）：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）75 mg を単回経口投与。その後トラメチニブ 2 mg を 14 日間 1 日 1 回経口投与（Day 2～15）。Day 15 には、ダブラフェニブ 75 mg とトラメチニブ 2 mg を併用で単回経口投与。休薬（Day 16～28）後、Day 29 にはダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回経口投与し、Day30 以降はダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。パート B での併用療法の用量が確立した後は、ダブラフェニブ及びトラメチニブを併用で経口投与。 パート B（用量漸増パート）：コホート B1～B4 においてダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 1 mg、1.5 mg 又は 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 パート D（ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討）：＜コホート D-1＞ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 75 mg 1 日 2 回経口投与。＜コホート D-2＞ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。＜コホート D-3＞ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。＜コホート D-4＞ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。	継続中 （主要評価項目の解析完了） 治験総括報告書 5.3.5.2

DTIC: ダカルバジン、HPMC: ヒプロメロース、LD: 初期負荷投与、QD: 1 日 1 回投与

注: 参考試験の総括報告書に基づく個々の試験の結果は本概括評価では提示せず、2.7.6.の各試験の項に記載する。なお、各単剤療法の参考試験（ダブラフェニブ単剤療法の BRF113929 試験、BRF113710 試験及び BRF112680 試験、トラメチニブ単剤療法の MEK113583 試験及び MEK111054 試験）は併合解析に含まれている（併合解析のデータカットオフ以降に作成された総括報告書の結果も 2.7.6.の各試験の項に含まれている）
注: 海外試験のクロスオーバー集団（BRF113683 試験、MEK114267 試験及び BRF113220 試験パート C）及び国内でトラメチニブ／ゲムシタビン併用療法を検討した MEK114784 試験パート 2 は死亡、死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象のみを提示し、その他の結果は 2.7.6.の各試験の項に記載する（MEK114784 試験パート 2 は注目すべき有害事象に特記すべき結果も提示する）
a. ゼラチンカプセルを投与する予定であったが、誤って 162 例中 104 例に 50 mg の HPMC カプセルが一定期間投与された

上記の 13 試験の個々の結果に加え、米国及び欧州の承認申請時に実施したダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の安全性の併合解析（表 2.7.4.1-2）も評価に用いた。

表 2.7.4.1-2　　ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の安全性の併合解析

併合解析	対象とした海外試験
ダブラフェニブ単剤療法 5 試験併合解析 [a]	BRF113683[c]、BRF113929[d]、BRF113710[d]、BRF112680[d]、BRF113220 パート C
トラメチニブ単剤療法 3 試験併合解析 [b]	MEK114267[e]、MEK113583[d]、MEK111054[d]

a. 2012 年の米国及び欧州の承認申請時に実施。各試験でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした。ダブラフェニブの剤形の検討（2.7.4.2.1.6.）では、ゼラチン及び HPMC カプセルの両方が誤って投与された BRF113220 試験を除く 4 試験を併合対象とした
b. 2012 年の米国の承認申請時に実施（2013 年の欧州の承認申請でも利用）。各試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
c. DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法にクロスオーバーした被験者のデータ（クロスオーバー期のみ）も併合解析の対象とした
d. 本概要では、ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の参考試験は併合解析の結果のみを記載し、総括報告書に基づく個々の試験の結果は 2.7.6.の各試験の項に記載する
e. 化学療法群からトラメチニブ単剤療法にクロスオーバーした被験者のデータは併合解析には含めていない

本概要では、評価資料及び上記の併合解析を対象に、安全性の評価方法及び結果を提示する。ただし、用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）の評価の結果は、各療法の第 I 相試験の結果を提示した。

なお、各単剤療法の参考試験（ダブラフェニブ単剤療法の BRF113929 試験、BRF113710 試験及び BRF112680 試験、トラメチニブ単剤療法の MEK113583 試験及び MEK111054 試験）については本概要では併合解析に含まれる結果のみを含めた。参考試験の総括報告書に基づく個々の試験の結果（併合解析のデータカットオフ以降に作成された総括報告書も含む）は 2.7.6.の各試験の項に記載した。

2.7.4.1.1.1.　　各試験のデザイン

各試験のデザインは、2.7.3.1.1.1.（ダブラフェニブ単剤療法）、2.7.3.1.1.2.（トラメチニブ単剤療法）、2.7.3.1.1.3.（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に記載した。

2.7.4.1.1.2.　　安全性の解析対象集団

安全性解析対象集団及びデータカットオフ日を表 2.7.4.1-3（ダブラフェニブ単剤療法）、表 2.7.4.1-4（トラメチニブ単剤療法）、表 2.7.4.1-5（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に示す。

各試験の安全性の解析対象は、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。

表 2.7.4.1-3　安全性解析対象集団及びデータカットオフ日：ダブラフェニブ単剤療法

試験	総括報告書				5 試験併合解析 [a]		
	データカットオフ日	対象癌腫	治験薬	安全性の解析対象集団	データカットオフ日	対象とした被験者数（1 回 150 mg の 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者）	
BRF116056 評価資料	2014 年 8 月 1 日	固形癌 [b]	ダブラフェニブ単剤療法（1 回 75、100 又は 150 mg 1 日 2 回投与）	12 例 [c]	-	-	
MEK115306 評価資料	2013 年 8 月 26 日	悪性黒色腫	ダブラフェニブ単剤療法（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）	211 例 [d]	-	-	
BRF113683 評価資料	2011 年 12 月 19 日	悪性黒色腫	DTIC 1 回 1000 mg/m^2 3 週毎に静脈内投与	59 例	-	-	
			ダブラフェニブ単剤療法（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）	215 例 [e, f]	2011 年 12 月 19 日	215 例 [e]	
BRF113220 パート C[g] 評価資料	（第 1 回）2012 年 5 月 31 日（第 2 回）2014 年 1 月 15 日	悪性黒色腫	ダブラフェニブ単剤療法（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）	53 例 [d]	2011 年 9 月 1 日 [h]	52 例	
BRF113929 参考資料	（第 1 回）2011 年 11 月 28 日（試験終了）2013 年 4 月 8 日	悪性黒色腫	ダブラフェニブ単剤療法（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）	172 例	2011 年 11 月 28 日	172 例	合計 578 例
BRF113710 参考資料	2011 年 7 月 7 日	悪性黒色腫	ダブラフェニブ単剤療法（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）	92 例	2012 年 2 月 20 日 [h]	92 例	
BRF112680 参考資料	（第 1 回）2011 年 3 月 25 日（試験終了）2012 年 3 月 19 日	固形癌 [i]	ダブラフェニブ単剤療法（12 mg 1 日 1 回～1 回 300 mg 1 日 2 回投与）	184 例	2011 年 3 月 25 日	47 例	

DTIC: ダカルバジン

注: 参考試験（BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験）については、本概要では併合解析に含まれる結果のみを示した。総括報告書に基づく個々の試験の結果（併合解析のデータカットオフ以降に作成された総括報告書も含む）は 2.7.6.の各試験の項に記載する

a. 5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした。ダブラフェニブの剤形の検討（2.7.4.2.1.6.）では、誤って両方のカプセルが投与された BRF113220 試験を除く 4 試験（526 例）を併合対象とした

b. 原発巣の癌腫の内訳は、悪性黒色腫 12 例中 11 例（92%）、甲状腺癌 1 例（8%）であった

c. ダブラフェニブ 1 回 75 mg の 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 100 mg の 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 150 mg の 1 日 2 回投与群 6 例

d ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の表 2.7.4.1-5 にも含めた

e. 無作為化集団 187 例及びクロスオーバー集団 28 例

f. 本概要ではクロスオーバー集団の結果は死亡及び重篤な有害事象のみを記載した

g. 本概要ではパート C の第 2 回データカットオフの結果を提示する。パート A/B/D（第 I 相パート）及びパート C の第 1 回データカットオフの結果は 2.7.6.に記載する

h. このデータカットオフ日に基づく総括報告書は作成されていない
i. 原発巣の癌腫の内訳は、悪性黒色腫 184 例中 156 例（85%）、甲状腺癌 14 例（8%）、結腸／直腸癌 11 例（6%）、非小細胞肺癌、卵巣癌及び消化管間質性腫瘍が各 1 例（1%未満）であった

表 2.7.4.1-4　安全性解析対象集団及びデータカットオフ日：トラメチニブ単剤療法

試験	総括報告書				3 試験併合解析 [a]		
	データカットオフ日	対象癌腫	治験薬	安全性の解析対象集団	データカットオフ日	対象とした被験者数（2 mg の 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者）	
MEK114784 パート 1[b] 評価資料	2013 年 7 月 8 日	固形癌 [c]	トラメチニブ単剤療法（1、2 又は 3 mg 1 日 1 回投与）	13 例 [d]	-	-	
MEK114267 評価資料	2011 年 10 月 26 日	悪性黒色腫	化学療法（DTIC 1000 mg/m^2 又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週毎に静脈内投与）	99 例	-	-	
			トラメチニブ単剤療法（2 mg 1 日 1 回投与）	262 例 [e]	2011 年 10 月 26 日	211 例	合計 329 例
MEK113583 参考資料	（第 1 回）2011 年 7 月 25 日（試験終了）2013 年 1 月 17 日	悪性黒色腫	トラメチニブ単剤療法（2 mg 1 日 1 回投与）	97 例	2011 年 7 月 25 日	97 例	
MEK111054 参考資料	2011 年 6 月 7 日	固形癌等 [f]	トラメチニブ単剤療法（用量の詳細は表 2.7.4.1-1 参照）	206 例	2011 年 6 月 7 日	21 例	

注: 参考試験（MEK113583 試験、MEK111054 試験）については、本概要では併合解析に含まれる結果のみを示した。総括報告書に基づく個々の試験の結果（併合解析のデータカットオフ以降に作成された総括報告書も含む）は 2.7.6.の各試験の項に記載する。
DTIC: ダカルバジン
a. 3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
b. トラメチニブ／ゲムシタビン併用療法を検討したパート 2（5 例）は本概要では死亡及び重篤な有害事象についてのみ記載し、その他の結果は 2.7.6. MEK114784 試験に記載する
c. 原発巣の癌腫の内訳は、結腸／直腸癌が 13 例中 3 例（23%）、膵癌及び黒色腫が各 2 例（15%）、唾液腺癌 1 例（8%）、その他 4 例（十二指腸乳頭部癌、ユーイング肉腫、虫垂癌、胆管癌が各 1 例）（31%）、不明 1 例（8%）であった
d. トラメチニブ 1 mg の 1 日 1 回投与 4 例、2 mg の 1 日 1 回投与 6 例、3 mg の 1 日 1 回投与 3 例
e: 無作為化集団 211 例及びクロスオーバー集団 51 例。本概要ではクロスオーバー集団の結果は死亡及び重篤な有害事象のみを記載した
f: 原発巣の癌腫の主な内訳は、悪性黒色腫 206 例中 81 例（39%）、非小細胞肺癌 30 例（15%）、結腸直腸癌 28 例（14%）及び膵癌 26 例（13%）であった。

表 2.7.4.1-5　安全性解析対象集団及びデータカットオフ日：:ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

試験	総括報告書			
	データカットオフ日	対象癌腫	治験薬	安全性の解析対象集団
MEK116885 評価資料	2014 年 9 月 18 日	第 I 相部分：固形癌 [a] 第 II 相部分：悪性黒色腫	ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／ トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回投与）併用療法	12 例
MEK116513 評価資料	2014 年 4 月 17 日	悪性黒色腫	ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／ トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回投与）併用療法	350 例
			ベムラフェニブ（1 回 960 mg 1 日 2 回投与）	349 例
MEK115306 評価資料	2013 年 8 月 26 日	悪性黒色腫	ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／ トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回投与）併用療法	209 例
			ダブラフェニブ単剤療法（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）[b]	211 例
BRF113220 パート C 評価資料	（第 1 回）2012 年 5 月 31 日 （第 2 回）2014 年 1 月 15 日	悪性黒色腫	ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／ トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法	54 例
			ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／ トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回投与）併用療法	55 例
			ダブラフェニブ単剤療法（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）[b]	53 例 [c]
BRF113220 パート A/B/D 参考資料	パート A 及び B： 2012 年 5 月 25 日 パート D：2012 年 9 月 25 日	パート A 及び B：悪性黒色腫又は結腸直腸癌（メディカルモニターの承認によりその他の悪性腫瘍も可） パート D：悪性黒色腫	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 （用量の詳細は表 2.7.4.1-1 参照）	パート A：8 例 パート B：135 例 パート D：110 例

a. 原発巣の癌腫の内訳は、第 I 相部分の 6 例全例が悪性黒色腫であった
b. ダブラフェニブ単剤療法の表 2.7.4.1-3 にも含めた
c. クロスオーバー集団（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与）43 例の結果は 2.7.6.の BRF113220 パート C に記載した

2.7.4.1.1.3.　安全性の評価項目

安全性の評価項目を表 2.7.4.1-10 に示す。

個々の試験で評価した注目すべき有害事象の一覧を、表 2.7.4.1-6（ダブラフェニブ単剤療法）、表 2.7.4.1-7（トラメチニブ単剤療法）、表 2.7.4.1-8（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に示す。

個々の試験で評価した注目すべき有害事象は、総括報告書作成時点の最新の知見に基づきGSK の社内安全性評価チームが特定した。総括報告書に基づく各試験の注目すべき有害事象の検討結果は、2.7.6.の各試験の項に記載した。

表 2.7.4.1-6　個々の試験で評価した注目すべき有害事象：ダブラフェニブ単剤療法

注目すべき有害事象（カテゴリー）	BRF116056	BRF113683	BRF113929	BRF113710	BRF112680
発熱	○	○	○	○	○
新たな原発性黒色腫	○	-	-	-	-
皮膚有棘細胞癌（又は扁平上皮癌）	○	○	○	○	○
ケラトアカントーマ	○	○	○	○	○
日光性角化症	-	○	○	○	○
治験治療中に発現した他の悪性腫瘍	○（皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌及び新たな原発性黒色腫を除く）	○	○（扁平上皮癌を除く）	○（扁平上皮癌を除く）	○（扁平上皮癌を除く）
腎不全	○	○	急性腎不全	○	-
ブドウ膜炎	○	○	○	○	○
膵炎	○	-	-	-	-
過敏症	○	-	-	-	-
高血糖	○	-	-	-	-
心臓関連事象	-	駆出率異常 心臓弁膜異常	LVEF 低下 心臓弁膜異常	駆出率異常 心臓弁膜異常	心臓弁膜異常 LVEF 低下/ 心不全
好中球減少症	-	○	○	○	○

LVEF: 左室駆出率

表 2.7.4.1-7　個々の試験で評価した注目すべき有害事象：トラメチニブ単剤療法

注目すべき有害事象（カテゴリー）	MEK114784	MEK114267	MEK113583	MEK111054
皮膚毒性	○	○	○	○
下痢	○	○	○	○
眼事象	○	○	○	○
肝事象	○	○	○	○
心臓関連事象	○	心臓関連事象 LVEF 低下	○	○
高血圧	○	○	-	-
肺塞栓症	-	○	-	-
肺臓炎	○	○	○	○

LVEF: 左室駆出率

表 2.7.4.1-8　　個々の試験で評価した注目すべき有害事象：
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

注目すべき有害事象（カテゴリー）	MEK116885	MEK116513	MEK115306	BRF113220 パート C
発熱	○	○	○	○
心臓関連事象	○	○	○	○
肝事象	○	○	○	○
眼事象	○	○	○	○
皮膚有棘細胞癌	○	○	○	○
新たな原発性悪性黒色腫	○	○	○	○
治験治療中に発現した他の悪性腫瘍	○（皮膚以外）	○（皮膚以外）	○（皮膚以外）	○（基底細胞癌を除く）
皮膚毒性	○	○	○	○
下痢	○	○	○	○
腎不全	○	○	○	○
出血	○	○	○	○[a]
好中球減少症	○	○	○	○[a]
高血糖	○	○	○	○[a]
膵炎	○	○	○	○[a]
高血圧	○	○	○	○[a,b]
深部静脈血栓症／肺塞栓症	○	○	○	肺塞栓症[a]
ブドウ膜炎	○	○	（眼事象に含まれる）	（眼事象に含まれる）
肺臓炎	○	○	○	○[a]
過敏症	○	○	○	○[a]
浮腫	○	○	○	○[a]
基底細胞癌	-	-	○	○[a]
過角化	-	○	-	-
疲労	-	○	-	-
腹痛	-	○	-	-
脂肪織炎	-	○	-	○[a]
手掌・足底発赤知覚不全症候群	-	○	（皮膚毒性に含まれる）	（皮膚毒性に含まれる）
低リン酸血症	-	○	-	-
関節痛	-	○	-	-
光線過敏症	-	○	-	○[a]

a. 第 2 回データカットオフの結果でのみ評価
b. 注目すべき有害事象の心臓関連事象のサブカテゴリーで高血圧を検討

本概要で評価した注目すべき有害事象の一覧を表 2.7.4.1-9 に示す。

本概要では申請時に GSK の社内安全性評価チームが特定したダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの最新の注目すべき有害事象について評価した。

表 2.7.4.1-9　　本概要で評価した注目すべき有害事象

ダブラフェニブ単剤療法	**トラメチニブ単剤療法**
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍、発熱、ブドウ膜炎、腎不全、膵炎、高血糖、過敏症	肺臓炎／間質性肺疾患、眼事象、心臓関連事象、出血、皮膚毒性、肝事象、下痢、高血圧、浮腫、過敏症
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	
（ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の注目すべき有害事象に加え） 深部静脈血栓症／肺塞栓症、好中球減少症	

表 2.7.4.1-10　安全性の評価項目

療法	試験	曝露	DLT	有害事象	重篤な有害事象	投与中断又は減量に至った有害事象	投与中止に至った有害事象	死亡	臨床検査	バイタルサイン	心電図	心エコー	ECOG PS
ダブラフェニブ単剤療法	BRF116056	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	BRF113683	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	BRF113929	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	BRF113710	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	BRF112680	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	5 試験併合解析	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	-	○
トラメチニブ単剤療法	MEK114784	○	○	○	○	○[a]	○	○	○	○	○	○	○
	MEK114267	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	MEK113583	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	MEK111054	○	○[b]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3 試験併合解析	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	MEK116885	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	MEK116513	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	MEK115306	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	BRF113220 パート C	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	BRF113220 パート A/B/D	○	○[c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

注: 有害事象は因果関係の判定を含む

5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした, 3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした, DLT: 用量制限毒性

a. 発現例数の合計のみ算出（有害事象の内訳を含む要約表等は作成していない）

b. パート 1 で検討

c. パート B 及び D で検討

2.7.4.1.1.4.　　安全性の評価方法

有害事象

有害事象の評価期間を表 2.7.4.1-11 に示す。

表 2.7.4.1-11　　有害事象の評価期間

療法	試験	有害事象の評価期間
ダブラフェニブ 単剤療法	BRF116056	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 14 日後まで
	BRF113683	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 28 日後まで
	BRF113929	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 30 日後まで
	BRF113710	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 30 日後まで
	BRF112680	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 14 日後まで
	5 試験併合解析	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 28 日後まで
トラメチニブ 単剤療法	MEK114784	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 28 日後まで
	MEK114267	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 30 日後まで
	MEK113583	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与まで
	MEK111054	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 28 日後まで
	3 試験併合解析	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 28 日後まで
ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法	MEK116885	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 30 日後まで
	MEK116513	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 30 日後まで
	MEK115306	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 30 日後まで
	BRF113220	治験薬投与開始時から治験薬の最終投与 14 日後まで

5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）及び米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）のバージョンを表 2.7.4.1-12 に示す。

症例報告書に記録された有害事象は GlaxoSmithKline（GSK）が MedDRA を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語に従って集計した。本概要では、コーディングに使用したバージョンと同じバージョンの MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を用いて有害事象名（器官別大分類及び基本語）を記載した。

有害事象のグレードは、CTCAE に基づき 5 段階（Grade 1～5）で評価した。また、有害事象の重症度別の集計は、最大グレードに基づいた。すなわち、同一被験者で同一の有害事象（基本語）が複数回報告された場合は、最も重症度の高いグレードで 1 例とカウントした。

治験責任医師は個々の有害事象と治験薬との因果関係を 2 段階（あり又はなし）で評価した。併用療法の試験では、治験薬との因果関係を薬剤ごとに評価した。因果関係が評価されていない場合は因果関係ありとして取り扱った。

注目すべき有害事象は、GSK の社内安全性評価チームが特定した MedDRA 基本語を集約してカテゴリーごとに集計した。

表 2.7.4.1-12　　MedDRA 及び NCI CTCAE のバージョン

療法	試験	総括報告書又は併合解析のデータカットオフ	MedDRA バージョン	CTCAE バージョン
ダブラフェニブ単剤療法	BRF116056	2014 年 8 月 1 日	17.0	4.0
	BRF113683	2011 年 12 月 19 日	14.1	4.0
	BRF113929	（第 1 回）2011 年 11 月 28 日	14.1	4.0
		（試験終了）2013 年 4 月 8 日	16.0	4.0
	BRF113710	2011 年 7 月 7 日	14.0	4.0
	BRF112680	（第 1 回）2011 年 3 月 25 日	14.0	3.0
		（試験終了）2012 年 3 月 19 日	15.0	3.0
トラメチニブ単剤療法	MEK114784	2013 年 7 月 8 日	16.0	3.0[a]
	MEK114267	2011 年 10 月 26 日	14.1	4.0
	MEK113583	（第 1 回）2011 年 7 月 25 日	14.0[b]	3.0
		（試験終了）2013 年 1 月 17 日	15.1	3.0
	MEK111054	2011 年 6 月 7 日	14.0[b]	3.0
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	MEK116885	2014 年 9 月 18 日	17.0	4.0
	MEK116513	2014 年 4 月 17 日	17.0	4.0
	MEK115306	2013 年 8 月 26 日	16.1	4.0
	BRF113220 パート C	（第 1 回）2012 年 5 月 31 日	15.0	4.0
		（第 2 回）2014 年 1 月 15 日	16.1	4.0

注: 併合解析の MedDRA バージョンは、ダブラフェニブ単剤療法の 5 試験併合解析及びトラメチニブ単剤療法の 3 試験併合解析のいずれも 14.1 であった。併合解析の有害事象のグレードは、各試験で集計したグレードを用いた
a. APTT は CTCAE ver.4.0 に基づき評価した
b. 総括報告書には ver.14.1 と記載されているが、実際には ver.14.0 でコーティングされている

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、投与量にかかわらず、治験薬が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

- 死亡に至ったもの
- 生命を脅かしたもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となったもの
- 障害／機能不能に至ったもの
- 先天異常を来したもの
- その他の医学的に重要な状態：
  即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象に該当するかどうかを医学的又は科学的根拠に基づき判断した。

上記に加え、治験実施計画書で各試験固有の重篤な有害事象を定義した（表 2.7.4.1-13）。

表 2.7.4.1-13　　各試験固有の重篤な有害事象の定義

療法	試験	各試験固有の重篤な有害事象の定義
ダブラフェニブ単剤療法	BRF116056	薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象／皮膚有棘細胞癌／ベースライン値と比較して 10%（絶対値）を超える低下が見られ、かつ基準値下限を下回り 4 週以内に回復しない無症候性の LVEF 低下／中止基準に該当する症候性の LVEF 低下／中止基準に該当する心臓弁障害／新たな原発性悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）／低血圧・輸液治療が必要な脱水・腎不全・重症（Grade 3 以上）の悪寒（寒気）を伴い明確な感染性の原因がない発熱
	BRF113683	薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象／扁平上皮癌／中止基準に該当する LVEF 低下／中止基準に該当する心臓弁膜毒性／治験治療中に発現した悪性腫瘍／低血圧・悪寒を伴う発熱
	BRF113929	薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象／扁平上皮癌／中止基準に該当した LVEF 低下／中止基準に該当した心臓弁膜毒性／低血圧・悪寒を伴う発熱／新たな原発性悪性腫瘍
	BRF113710	新たな原発性悪性腫瘍、薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象
	BRF112680	胆道閉塞又は病勢進行の徴候がない高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う事象
トラメチニブ単剤療法	MEK114784	薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象
	MEK114267	薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象／新たな原発性悪性腫瘍
	MEK113583	―
	MEK111054	―
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	MEK116885	薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象／新たな原発性悪性腫瘍／中止基準に該当する症候性の LVEF 低下／回復が見られない無症候性の LVEF 低下／網膜色素上皮剥離／網膜静脈閉塞／低血圧・輸液治療が必要な脱水・腎不全・重症（Grade 3 以上）の悪寒（寒気）を伴い明確な感染性の原因がない発熱
	MEK116513	薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象／新たな原発悪性腫瘍／治験治療中に発現した他の悪性腫瘍／LVEF 低下／網膜色素上皮剥離又は網膜静脈閉塞／低血圧・輸液治療が必要な脱水・重度の悪寒を伴う発熱

療法	試験	各試験固有の重篤な有害事象の定義
	MEK115306	薬物起因の可能性がある高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍以上かつビリルビン基準値上限 2 倍以上（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）[a]］を伴う肝事象／原発巣悪性腫瘍と組織学的に異なる新たな悪性腫瘍／中止基準に該当する LVEF／中心性漿液性網膜症又は網膜静脈閉塞／Grade 3 以上又は臨床的に重要な低血圧・輸液治療が必要な脱水・重度の悪寒を伴う発熱
	BRF113220	扁平上皮癌／中止基準に該当した LVEF／中心性漿液性網膜症又は網膜静脈閉塞／中止基準に該当した心臓弁膜毒性／新たな原発性悪性腫瘍／低血圧・悪寒を伴う発熱／高ビリルビン血症［ALT 基準値上限 3 倍超かつビリルビン基準値上限 2 倍超（直接ビリルビン 35%超）（又は ALT 基準値上限 3 倍以上かつ INR 1.5 超）］を伴う事象

INR: プロトロンビン時間の国際標準比
a. Hy's Law

注目すべき有害事象は、MedDRA 基本語を集約してカテゴリーごとに集計した。

用量制限毒性（DLT）

DLT の定義及び評価期間を表 2.7.4.1-14 に示す。

表 2.7.4.1-14　DLT の定義及び評価期間

療法	試験	DLT	
		定義（いずれかに該当）	評価期間
ダブラフェニブ単剤療法	BRF116056	Grade 4 の血液毒性／脱毛症を除く Grade 3 又は 4 の非血液毒性（発疹、悪心、嘔吐及び下痢は、支持療法でコントロールできない場合のみ該当）／治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが DLT と判断する Grade 2 以上の非血液毒性／連続 14 日間以上の休薬が必要となった毒性／Grade 2（無症状、画像検査による中等度の逆流又は狭窄）以上の新規の心臓弁膜症	治験薬投与開始後 28 日間（単回投与後 7 日間及び連日投与開始後 21 日間）
	BRF112680 パート 1	Grade 4 の血液毒性／脱毛症を除く Grade 3 又は 4 の非血液毒性（悪心、嘔吐及び下痢は、支持療法でコントロールできない場合のみ該当）／連続 14 日間以上の休薬が必要となった毒性／治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが DLT と判断する Grade 2 以上の非血液毒性／トロポニンが基準値上限超及び変動係数 10%を超える上昇かつ心毒性に相当する臨床的徴候、症状、臨床検査値、検査結果がベースラインから 50%を超える増加が 3 日間を超える（トロポニンの上昇が病勢進行又は敗血症又は肺塞栓症等の急性事象によるものと考えられる場合は除外）／駆出率が基準値下限未満かつベースラインから相対比で 20%超の減少が 7 日以内の評価で確認された場合／心臓弁膜形態のベースラインからの重要な変化（CTCAE 3.0 で定義される Grade 2 以上の新規の心臓弁膜症を含む）（画像診断による無症候性の中等度の逆流又は狭窄が認められる、又はその悪化）	治験薬投与開始後 21 日間

療法	試験	DLT	
		定義（いずれかに該当）	評価期間
トラメチニブ単剤療法	MEK114784	Grade 4 の血液毒性（出血を伴う Grade 3 の血小板減少症を含む）／Grade 3 又は 4 の非血液毒性（発疹及び標準治療にてコントロール可能な悪心・嘔吐は除外）／支持療法の実施にもかかわらず治験薬の減量を必要とする Grade 3 以上の発疹／毒性による 14 日間以上の投与延期／治験責任医師及び医学専門家が DLT と判断する Grade 2 以上の非血液毒性	治験薬投与開始後 28 日間
	MEK111054 パート 1	Grade 4 の血液毒性／Grade 3 又は 4 の非血液毒性（脱毛症、発疹及び標準治療にてコントロール可能な悪心・嘔吐は除外）／Grade 4 の血小板減少症又は出血を伴う Grade 3 の血小板減少症／支持療法の実施にもかかわらず治験薬の減量を必要とする Grade 3 以上の発疹／毒性による 14 日間以上の投与延期／治験責任医師及び GSK メディカルモニターが DLT と判断する Grade 2 以上の非血液毒性（治療中のいかなる時においても）／基準値上限を超えるトロポニンの上昇、カルシウム・リン積 4.4 $mmol^2/L^2$ (55 mg^2/dL^2)超	治験薬投与開始後 28 日間
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	MEK116885 第 I 相部分	Grade 3 又は 4 の非血液毒性（発疹、悪心、嘔吐、下痢等は支持療法でコントロールできない場合のみ）／支持療法にもかかわらず減量が必要な Grade 3 以上の発疹／治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが DLT と判断する Grade 2 以上の非血液毒性／Grade 4 以上の血液毒性／14 日間以上休薬が必要となる軽快しない毒性／Grade 2（無症状で画像検査による中等度の逆流又は狭窄）以上の新規の心臓弁膜症。心臓弁の形態学的変化がベースラインから見て有意な場合も含む	治験薬投与開始後 21 日間
	BRF113220 パート B/D	Grade 3 又は 4 の非血液毒性（脱毛症及び標準治療にてコントロール可能な発疹、悪心・嘔吐、下痢は除外）／支持療法の実施にもかかわらず治験薬の減量を必要とする Grade 3 以上の発疹／治験責任医師及び GSK メディカルモニターが DLT と判断する Grade 2 以上の非血液毒性／Grade 4 以上の血液毒性／毒性による 14 日間以上の投与延期／カルシウム・リン積> 4.4 $mmol^2/L^2$ (55 mg^2/dL^2)／心臓弁膜形態のベースラインからの重要な変化。CTCAE 4.0 で定義される Grade 2 以上の心臓弁膜症を含む（画像診断による無症候性の中等度の逆流又は狭窄が認められる、又はその悪化）	治験薬投与開始後 21 日間

2.7.4.1.1.5.　被験者の内訳

2.7.4.1.1.5.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験［ダカルバジン（DTIC）群からダブラフェニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の結果も含む］及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.1.1.5.3.に記載した。

2.7.4.1.1.5.1.1.　国内 BRF116056 試験

BRF116056 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-15 に、治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-16 に示す。

合計 12 例を組み入れ、全例に治験薬が投与された。DLT 評価期間中に全被験者が DLT 評価を完了したため、12 例全例を完了例とみなした。

表 2.7.4.1-15　被験者の内訳（BRF116056 試験：ATS 集団）

	ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
被験者の状況				
試験完了	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
試験中止	0	0	0	0

Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 5.01
注：試験の完了例は、DLT の評価を完了した被験者とした。

データカットオフ時点で、2 例が投与を継続していた。治験薬の投与を中止した被験者は合計 12 例中 10 例であり、治験薬投与中止の理由はいずれも病勢進行であった。

表 2.7.4.1-16　治験薬の投与状況（BRF116056 試験：ATS 集団）

	ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
治験薬投与状況				
投与継続（データカットオフ時）	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
投与中止	3 (100)	2 (67)	5 (83)	10 (83)
投与中止の主な理由				
病勢進行	3 (100)	2 (67)	5 (83)	10 (83)

Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 5.02

2.7.4.1.1.5.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-17 に、治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-18 に示す。

250 例を組み入れ、ダブラフェニブ単剤療法群と DTIC 群の 2 群に 3 対 1 の割合で無作為化割り付けした。データカットオフ時点で、無作為化割付けされた投与群での治験薬の投与を継続していたのは、DTIC 群では 22%であったのに対して、ダブラフェニブ単剤療法群では 57%であった。両投与群共に、主な中止理由は病勢進行であった。データカットオフ時点で 30 例が死亡しており、ダブラフェニブ単剤療法群の 11%、DTIC 群の 14%が死亡していた。

DTIC 群の 28 例がクロスオーバー期に移行しダブラフェニブの投与を受け、28 例中 21 例（75%）はダブラフェニブの投与を継続していた。また、クロスオーバー期に移行した 28 例中 4 例（14%）はクロスオーバー期に病勢進行により死亡した。

表 2.7.4.1-17　被験者の内訳（BRF113683 試験：ITT 集団及びクロスオーバー集団）

	無作為化治療期	
	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=63) n (%)
被験者の状況		
死亡	21 (11)	9 (14)
試験継続中	160 (86)	49 (78)
治験薬投与継続中（無作為化治療期） 治験薬投与中止、追跡調査中 治験薬投与継続中（クロスオーバー期）	106 (57) 54 (29) NA	14 (22) 14 (22) 21 (33)
試験中止	6 (3)	5 (8)
試験中止の理由		
追跡不能	2 (1)	1 (2)
治験責任医師の判断	2 (1)	1 (2)
同意撤回	2 (1)	3 (5)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.1101, Table 6.1102
注: 治験薬の初回投与日を Day 1 とする
NA: 該当なし

表 2.7.4.1-18　治験薬の投与状況
（BRF113683 試験：ITT 集団及びクロスオーバー集団）

	無作為化治療期		クロスオーバー集団 (N=28) n (%)
	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=63) n (%)	
治験薬投与の状況			
治験薬投与継続中	107 (57)	17 (27)	21 (75)
治験薬投与中止	80 (43)	46 (73)	7 (25)
治験薬投与中止の主な理由 [a]			
病勢進行	66 (35)	43 (68)	6 (21)
有害事象	5 (3)	0	0
治験責任医師の判断	4 (2)	2 (3)	1 (4)
被験者又は代理人の判断	5 (3)	1 (2)	0

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.1201, Table 6.1202
a. 主要な治験薬投与中止理由は 1 例につき 1 件とした

2.7.4.1.1.5.1.3.　海外 5 試験併合解析

5 試験併合解析の治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-19 に示す。

データカットオフ時点で、46%の被験者がダブラフェニブ単剤療法を継続していた。治験薬投与中止の主な理由は病勢進行（48%）であり、有害事象（2%）は少なかった。

表 2.7.4.1-19　　治験薬の投与状況（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
治験薬投与の状況	
治験薬投与継続中	264 (46)
治験薬投与中止	314 (54)
治験薬投与中止の主な理由 [a]	
病勢進行	280 (48)
有害事象	10 (2)
治験責任医師の判断	12 (2)
被験者又は代理人の判断 [b]	12 (2)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 6.1201
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. 被験者の主な投与中止理由は 1 つとした
b. BRF112680 試験及び BRF113220 試験では「同意撤回」、その他の試験では「被験者又は代理人の判断」が選択された

2.7.4.1.1.5.2.　　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験、海外第 III 相の MEK114267 試験（化学療法群からトラメチニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の結果も含む）及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.1.1.5.2.1.　　国内 MEK114784 試験

MEK114784 試験パート 1 の被験者の内訳を表 2.7.4.1-20 に、治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-21 に示す。

同意を取得した 13 例に治験薬を投与した。1 例が DLT 評価期間中に病勢進行により試験を中止した。DLT が適切に評価された残りの 12 例を完了例とみなした。

表 2.7.4.1-20　　被験者の内訳（MEK114784 試験 パート 1：All subject）

	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 （N=4） n (%)	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 （N=6） n (%)	トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 （N=3） n (%)
被験者の状況			
試験完了	3 (75)	6 (100)	3 (100)
試験中止	1 (25)	0	0
中止の主な理由			
継続基準に抵触	1 (25)[a]	0	0

Data Source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0301
a. DLT 評価期間中に病勢進行が確認された

DLT 評価期間中に試験を中止した 1 例を除き、残りの 12 例は DLT 評価期間を完了後に治験薬の投与を中止した。投与中止の理由は、病勢進行が 11 例、有害事象及び被験者又は代理人の希望が各 1 例であった。

表 2.7.4.1-21　　治験薬の投与状況（MEK114784 試験 パート 1：安全性解析対象集団）

	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 (N=4) n (%)	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 (N=6) n (%)	トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 (N=3) n (%)
治験薬投与状況			
投与継続	0	0	0
投与中止	4 (100)	6 (100)	3 (100)
投与中止の主な理由			
有害事象	0	1 (17)	0
被験者又は代理人の希望	0	1 (17)	0
病勢進行	4 (100)	4 (67)	3 (100)

Data Source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0101

なお、トラメチニブ／ゲムシタビン併用療法を検討したパート 2 では、同意を取得した 5 例に治験薬を投与し、全例が DLT 評価期間を完了後に治験薬の投与を中止した。投与中止の理由は、有害事象が 4 例、病勢進行が 1 例であった。

2.7.4.1.1.5.2.2.　　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-22 に、治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-23 に示す。

322 例の被験者が組み入れられ、トラメチニブ単剤療法群に 214 例、化学療法群に 108 例が無作為化割付けされた。データカットオフ時点で、死亡した被験者はトラメチニブ単剤療法群で 35 例（16%）、化学療法群で 29 例（27%）であった。両群共に半数以上の被験者が本試験を継続中（治験薬投与継続中又は追跡調査・観察中）であった。データカットオフ時点で試験を継続していた被験者の割合は、化学療法群（60%）と比べてトラメチニブ単剤療法群（79%）で高かった。

表 2.7.4.1-22　　被験者の内訳（MEK114267 試験：ITT 集団）

	トラメチニブ単剤療法群 (N=214) n (%)	化学療法群 (N=108) n (%)
被験者の状況		
死亡	35 (16)	29 (27)
継続中	169 (79)	65 (60)
治験薬投与継続中	65 (30)	13 (12)
治験薬投与中止、追跡調査・観察中	104 (49)	35 (32)
クロスオーバー期の治験薬投与中	0	17 (16)
試験中止	10 (5)	14 (13)
試験中止の理由		
追跡不能	2 (<1)	1 (<1)
治験責任医師の判断	2 (<1)	3 (3)
同意撤回	6 (3)	10 (9)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 6.3

データカットオフ時点でトラメチニブ単剤療法群の 69%及び化学療法群の 87%の被験者が治験薬投与を中止しており、中止理由のほとんどは病勢進行であった。有害事象により治

験薬の投与中止に至った被験者の割合は、化学療法群（6%）に比べてトラメチニブ単剤療法群（10%）で高かった。その他の理由（治験責任医師の判断、被験者本人又は代諾者の希望）で投与中止に至った被験者は少数であった。

表 2.7.4.1-23　治験薬の投与状況（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

	トラメチニブ単剤療法群 （N=211） n (%)	化学療法群 （N=99） n (%)
被験者の状況		
治験薬投与継続中	65 (31)	13 (13)
治験薬投与中止	146 (69)	86 (87)
治験薬投与中止の理由		
有害事象 [a]	21 (10)	6 (6)
治験責任医師の判断	5 (2)	4 (4)
被験者又は代諾者の希望	4 (2)	4 (4)
病勢進行（病勢進行による死亡も含む）	116 (55)	72 (73)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 6.5
a. 投与中止に至った有害事象は症例報告書の異なる項（有害事象の項及び治験薬投与中止の項）に記録することになっていたため、表 2.7.4.2-52 及び表 2.7.4.2-53 との間に齟齬が発生している

2.7.4.1.1.5.2.3.　海外 3 試験併合解析

3 試験併合解析の治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-24 に示す。

大半の被験者（75%）は治験薬の投与を中止していた。最も多い投与中止理由は病勢進行であった。

表 2.7.4.1-24　治験薬の投与状況（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=308)[a] n (%)
治験薬の投与状況	
投与継続中	78 (25)
治験薬の投与中止	230 (75)
投与中止理由	
有害事象 [b]	25 (8)
治験実施計画書からの逸脱	1 (<1)
試験打切り／終了	0
追跡不能	0
治験責任医師の判断	5 (2)
被験者又は代理人の希望	5 (2)
病勢進行（病勢進行による死亡を含む）	194 (63)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 6.1
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. MEK111054 試験では、治験薬の投与中止に関するデータは収集されなかった
b. 投与中止に至った有害事象は症例報告書の異なる項（有害事象の項及び治験薬投与中止の項）に記録することになっていたため、表 2.7.4.2-54 との間に齟齬が発生している

2.7.4.1.1.5.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C（ダブラフェニブ単剤療法群からダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行したクロスオーバー集団の結果も含む）の結果を順に提示する。

2.7.4.1.1.5.3.1.　国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-25 に示す。

本試験には、全体で 12 例（第 I 相部分 6 例、第 II 相部分 6 例）の被験者が組み入れられ、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）とトラメチニブ（2 mg 1 日 1 回投与）の併用療法を受けた。

第 I 相部分には 6 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。治験実施計画書に定めた試験完了の定義に基づき、DLT 評価期間を終了し安全性及び忍容性の評価が可能であった 6 例全例を完了例とみなした。DLT 評価期間終後もデータカットオフ時点で 6 例中 4 例が試験を継続していた。試験継続中の 4 例のうち 2 例は治験薬投与を継続していたが、2 例は治験薬投与を終了していた。6 例中 2 例は試験を終了していた。

第 II 相部分には 6 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点で治験実施計画書の試験完了の定義を満たす完了例はいなかった。データカットオフ時点で 6 例中 5 例が試験を継続しており、そのうち 4 例は治験薬投与を継続していたが、1 例は病勢進行により治験薬投与を中止し追跡調査中（End of Study 来院前）であった。6 例中 1 例は有害事象により試験を中止していた。

表 2.7.4.1-25　被験者の内訳（MEK116885 試験：ATS 集団）

	第 I 相部分 (N=6) n (%)	第 II 相部分 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
被験者の状況			
試験完了	2 (33)	0	2 (17)
試験継続	4 (67)[a]	5 (83)[b]	9 (75)
試験中止	0	1 (17)	1 (8)
中止の主な理由 [c]			
有害事象	0	1 (17)	1 (8)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 5.010

第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与

注 試験完了の定義は、第 I 相部分と第 II 相部分で異なる。

＜第 I 相部分＞治験薬投与開始後 21 日間の DLT 評価期間を経過し、安全性及び忍容性の評価が可能な被験者。DLT 評価期間内に DLT が観察された場合は、早期に中止した被験者も本治験の完了例とみなした。

＜第 II 相部分＞治験薬投与中又はフォローアップ期間中に死亡もしくは病勢進行があった場合、該当する被験者は試験を完了したとみなした。死亡もしくは病勢進行以外の理由で中止した場合（被験者が来院しなくなった場合、被験者から同意の撤回があった場合、もしくは治験責任（分担）医師の裁量で中止した場合）、該当する被験者は試験を中止したとみなした。

a. 本表では、第 I 相部分の試験完了例 6 例のうち DLT 評価期間終了後も試験を継続している 4 例（治験薬投与終了後の 2 例を含む）を試験継続に含めた

b. 病勢進行により治験薬投与を中止し追跡調査中（End of Study 来院前）の 1 例を含む

c. 中止例 1 例につき 1 件のみ選択可能であった

治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-26 に示す。

データカットオフ時点で、第 I 相部分の 6 例中 2 例がダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法を継続しており、4 例が両治験薬の投与を中止していた。1 例が有害事象によりトラメチニブの投与を中止した後もダブラフェニブの投与を継続したが、病勢進行のため投与を中止した。残り 3 例の投与中止の主な理由は両治験薬共に病勢進行であった。

第 II 相部分では 6 例中 4 例がダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法を継続しており、2 例が両治験薬の投与を中止していた。投与中止の主な理由は、両治験薬共に病勢進行が 1 例及び有害事象が 1 例であった。

表 2.7.4.1-26　　治験薬の投与状況（MEK116885 試験：ATS 集団）

		ダブラフェニブ n (%)	トラメチニブ n (%)
第 I 相部分 (N=6)	治験薬投与状況		
	投与継続	2 (33)	2 (33)
	投与中止	4 (67)	4 (67)
	投与中止の主な理由 [a]		
	有害事象	0	1 (17)
	病勢進行	4 (67)	3 (50)
第 II 相部分 (N=6)	治験薬投与状況		
	投与継続	4 (67)	4 (67)
	投与中止	2 (33)	2 (33)
	投与中止の主な理由 [a]		
	有害事象	1 (17)	1 (17)
	病勢進行	1 (17)	1 (17)
合計 (N=12)	治験薬投与状況		
	投与継続	6 (50)	6 (50)
	投与中止	6 (50)	6 (50)
	投与中止の主な理由 [a]		
	有害事象	1 (8)	2 (17)
	病勢進行	5 (42)	4 (33)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 5.020, Table 5.021
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与
a.中止例 1 例につき 1 件のみ選択可能であった

2.7.4.1.1.5.3.2.　　海外 MEK116513 試験

MEK116513 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-27 に、各治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-28 に示す。

データカットオフ時点で、ベムラフェニブ群（35%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（28%）の死亡例数は少なかった。試験を中止した被験者の割合は、群間で大きな差は認められなかった。治験薬の投与を継続中の被験者は、ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で約 2 倍であった。

表 2.7.4.1-27　　被験者の内訳（MEK116513 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=352) n (%)
被験者の状況		
死亡	100 (28)	122 (35)
試験継続中	236 (67)	202 (57)
治験薬投与継続中	174 (49)	89 (25)
追跡調査中	62 (18)	113 (32)
試験中止	16 (5)	28 (8)
試験中止の主な理由		
追跡不能	4 (1)	9 (3)
治験責任医師の判断	2 (<1)[a]	1 (<1)[b]
同意撤回	10 (3)	18 (5)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.1110

a. 組入れ基準の逸脱（組織学的に IIIc 期又は IV 期のいずれかの悪性黒色腫との確定診断がなく、かつ BRAF V600E/K 変異陽性ではない）が 1 例（被験者 10642）、追跡不能（母国への帰国）による試験中止が 1 例（被験者 9113）であった

b. 服薬遵守不良が 1 例（被験者 3575）であった

表 2.7.4.1-28　　治験薬の投与状況（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)		ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
	ダブラフェニブ n (%)	トラメチニブ n (%)	
治験薬投与状況			
治験薬投与継続中	169 (48)	169 (48)	89 (26)
治験薬投与中止	181 (52)	181 (52)	260 (74)
治験薬投与中止の理由			
病勢進行（病勢進行による死亡を含む）	135 (39)	139 (40)	200 (57)
有害事象[a]	38 (11)	35 (10)	37 (11)[b]
治験実施計画書からの逸脱	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
治験責任医師の判断	1 (<1)	1 (<1)	10 (3)
被験者又は代諾者の判断	6 (2)[c]	5 (1)	12 (3)[d]

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.1210, Table 1.1211, Table 1.1212

a. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の計 44 例が、有害事象によりダブラフェニブ及び／又はトラメチニブを中止した

b. 投与中止に至った有害事象は症例報告書の異なる項（有害事象の項及び治験薬投与中止の項）に記録することになっていたため、表 2.7.4.2-56 及び表 2.7.4.2-57 との間に齟齬が発生している

c. 被験者 7072 は有害事象により試験を中止した。この中止は試験中止に至る有害事象には含まれなかった

d. 被験者 3316 は主治医の助言により治験を中止した。被験者 5196 は治験責任医師による助言により治験を中止した。これらの中止事例は、治験責任医師の判断カテゴリーには含まれない

2.7.4.1.1.5.3.3.　　海外 MEK115306 試験

MEK115306 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-29 に、治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-30（ダブラフェニブ）及び表 2.7.4.1-31（トラメチニブ又はプラセボ）に示す。

423 例を本試験に組み入れた。データカットオフ時点で、両群の大部分の被験者（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 73%、ダブラフェニブ単剤療法群では 69%）が試験を継続中（治験薬投与継続中又は追跡調査中）であった。試験を中止した被験者の割合は、両群間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.1-29　被験者の内訳（MEK115306 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212) n (%)
被験者の状況		
死亡	40 (19)	55 (26)
試験継続中	154 (73)	147 (69)
治験薬投与継続中	111 (53)	90 (42)
追跡調査中	43 (20)	57 (27)
試験中止	17 (8)	10 (5)
試験中止の主な理由		
追跡不能	4 (2)	3 (1)
治験責任医師の判断	2[a] (<1)	2[b] (<1)
同意撤回	11 (5)	5 (2)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.1110

a. 被験者 1689 は治験薬を服用しなかった。被験者 3604 は誤って無作為化割付けされた

b. 被験者 102 はスクリーニングに不適格であったが、誤って無作為化割付けされた。被験者 1890 はコンプライアンス不良であった

表 2.7.4.1-30　治験薬（ダブラフェニブ）の投与状況（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
治験薬の投与状況		
治験薬投与継続中	110 (53)	90 (43)
治験薬投与中止	99 (47)	121 (57)
治験薬投与中止の理由		
病勢進行（病勢進行による死亡を含む）	75 (36)	102 (48)
有害事象	18 (9)	10 (5)
治験実施計画書からの逸脱	1[a] (<1)	0
追跡不能	0	1 (<1)
治験責任医師の判断	2[b] (<1)	1[c] (<1)
被験者又は代諾者の判断	3 (1)	7 (3)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.1211

a. 被験者 2052 には除外基準である網膜静脈閉塞症又は中心性漿液性網膜症の既往歴があった

b. 被験者 1519 は CR が得られ治験責任医師が治験薬投与中止を判断した。被験者 2112 では肺炎及び非悪性の胸水に関連した悪化が認められ治験薬投与中止となった

c. 被験者 1890 はコンプライアンス不良であった

表 2.7.4.1-31　　治験薬（トラメチニブ又はプラセボ）の投与状況
（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
治験薬の投与状況		
治験薬投与継続中	111 (53)	90 (43)
治験薬投与中止	98 (47)	121 (57)
治験薬投与中止の理由		
病勢進行（病勢進行による死亡を含む）	74 (35)	102 (48)
有害事象	17 (8)	10 (5)
治験実施計画書からの逸脱	1[a] (<1)	0
追跡不能	0	1 (<1)
治験責任医師の判断	2[b] (<1)	1[c] (<1)
被験者又は代諾者の判断	4 (2)	7 (3)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.1210
a. 被験者 2052 には除外基準である網膜静脈閉塞症又は中心性漿液性網膜症の既往歴があった
b. 被験者 1519 は CR が得られ治験責任医師が治験薬の投与中止を判断した。被験者 2112 では肺炎及び非悪性の胸水に関連した悪化が認められ、治験薬投与中止となった
c. 被験者 1890 はコンプライアンス不良であった

2.7.4.1.1.5.3.4.　　海外 BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）の被験者の内訳を表 2.7.4.1-32 に示す。

パート C 全体で 162 例（各群 54 例、3 群）の被験者が組み入れられた。第 2 回データカットオフ時点で、全体で 52 例（32%）が試験を継続していた（無作為化期、追跡調査期、クロスオーバー期の被験者を含む）。また、全体で 99 例（61%）が死亡した。

表 2.7.4.1-32　被験者の内訳
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ITT 集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群（N=54）n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=54）n (%)	合計（N=162）n (%)
被験者の状況				
死亡	36 (67)	31 (57)	32 (59)	99 (61)
試験継続中	17 (31)	14 (26)	21 (39)	52 (32)
治験薬投与継続中	5 (9)	8 (15)	12 (22)	25 (15)
追跡調査中	12 (22)	6 (11)	9 (17)	27 (17)
試験中止	1 (2)	9 (17)	1 (2)	11 (7)
試験中止の主な理由 [a]				
同意撤回	1 (2)	6 (11)	0	7 (4)[b]
追跡不能	0	2 (4)	1 (2)	3 (2)
治験責任医師の判断	0	1 (2)	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.3
注: ダブラフェニブ単剤療法群はクロスオーバー期のデータも含む
a. 1 被験者当たり主な理由は 1 つとした
b. 有害事象により試験を中止した被験者はいなかった

第 2 回データカットオフ時点の ATS 集団の治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-33 に示す。

治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群の 2%に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群では 15%及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群では 22%であった。無作為化期の治験薬の投与中止の主な理由は、いずれの群でも病勢進行（効果不十分）であった。ダブラフェニブ単剤療法群の 45 例（85%）が、病勢進行後にクロスオーバー期［ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法］に移行した。有害事象による中止は、ダブラフェニブ単剤療法群（2%）と比べ併用療法の 2 群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 6%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 15%］で多かった。

表 2.7.4.1-33　　治験薬の投与状況
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群（N=53[a]）n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=55[a]）n (%)	合計（N=162）
治験薬投与状況				
治験薬投与継続中	1 (2)	8 (15)	12 (22)	21 (13)
治験薬投与継続中（クロスオーバー期）	45 (85)	-	-	45 (28)
治験薬投与中止	7 (13)	46 (85)	43 (78)	96 (59)
治験薬投与中止の主な理由 [b]				
効果不十分	5 (9)	39 (72)	35 (64)	79 (49)
有害事象	1 (2)	3 (6)	8 (15)	12 (7)
追跡不能	0	1 (2)	0	1 (<1)
被験者又は代諾者の判断	1 (2)[c]	3 (6)[d]	0	4 (2)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.4
a. 被験者 1061 はダブラフェニブ単剤療法群に割り付けられたが、150 mg/2 mg 併用投与群の治療を受けた。本表では、実際に投与された治験薬に従いダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群に含めて集計した
b. 1 被験者当たり主な理由は 1 つとした
c. 被験者 669 は、標的病変の外科的切除後に試験を中止した
d. 被験者 672 は転居のため、被験者 457 は健康保険が失効したため、被験者 460 は特に具体的な理由はなく試験を中止した

クロスオーバー集団の治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-34 に示す。

ダブラフェニブ単剤療法群からクロスオーバー期に移行した 45 例中 41 例（91%）の被験者が、治験薬の投与を中止していた。最も多かった投与中止理由は病勢進行であった。

表 2.7.4.1-34　　治験薬の投与状況
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：クロスオーバー集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=45）n (%)
治験薬投与状況	
治験薬投与継続中	4 (9)
治験薬投与中止	41 (91)
治験薬投与中止の主な理由 [a]	
効果不十分	36 (80)
有害事象	3 (7)
治験責任医師の判断	2 (4)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.20
a. 1 被験者当たり主な理由は 1 つとした

2.7.4.1.2.　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.1.2.3.に記載した。

2.7.4.1.2.1.1.　国内 BRF116056 試験

BRF116056 試験での治験薬の曝露を表 2.7.4.1-35 に示す。

ダブラフェニブの 1 日投与量の平均値及び中央値は、いずれの群でも計画された投与量に近かった。投与期間の中央値は、ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群で 372.0 日、ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群で 253.0 日、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群で 124.5 日であった。

表 2.7.4.1-35　治験薬の曝露（BRF116056 試験：ATS 集団）

	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6)	合計 (N=12)
1 日投与量（mg）				
平均値	149.79	199.56	297.12	235.90
標準偏差	0.027	0.311	2.695	66.557
中央値	149.80	199.60	297.51	245.97
範囲	149.8-149.8	199.2-199.8	292.1-299.6	149.8-299.6
投与期間（日）				
平均値	362.7	337.0	170.0	259.9
標準偏差	44.74	260.37	159.21	181.99
中央値	372.0	253.0	124.5	267.0
範囲	314-402	129-629	19-425	19-629

Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 5.18

2.7.4.1.2.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験での治験薬の曝露を表 2.7.4.1-36 に示す。

ダブラフェニブ単剤療法群の 1 日投与量の平均値は 284.9 mg、中央値は 300.0 mg であり、計画された投与量（300 mg）に近かった。ダブラフェニブ単剤療法群の投与期間の中央値は 4.9 ヵ月であった。

DTIC 群の投与量の平均値は 311.6 mg/m^2/週、中央値は 332.0 mg/m^2/週であり、計画された投与量（333 mg/m^2/週）に近かった。DTIC 群の投与期間の中央値は 2.8 ヵ月であった。

表 2.7.4.1-36　　治験薬の曝露（安全性解析対象集団：BRF113683 試験）

	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187)	DTIC 群 (N=59)
ダブラフェニブ 1 日投与量（mg）		
平均値	284.9	-
標準偏差	33.54	-
中央値	300.0	-
範囲	118.0-300.0	-
DTIC 投与量（mg/m^2/週）		
平均値	-	311.6
標準偏差	-	34.23
中央値	-	332.0
範囲	-	204.0-350.0
投与期間（ヵ月）		
平均値	5.0	3.2
標準偏差	1.86	2.12
中央値	4.9	2.8
範囲	0.1-10.3	0.7-9.9
投与期間, n (%)		
3 ヵ月未満	33 (18)	32 (54)
3～6 ヵ月	105 (56)	21 (36)
6 ヵ月超～12 ヵ月	49 (26)	6 (10)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.0001, Table 8.0002
注: 無作為化治療期

2.7.4.1.2.1.3.　　海外 5 試験併合解析

5 試験併合解析でのダブラフェニブの曝露を表 2.7.4.1-37 に示す。

ダブラフェニブ 1 日投与量の平均値は 284.77 mg 及び中央値は 300.00 mg であり、計画した 1 日投与量（300 mg）に近い又は同量であった。最大投与量は計画した 1 日投与量を上回っているが、これは BRF112680 試験で病勢進行後にダブラフェニブの投与量を 300 mg 1 日 2 回に増量した 1 例によるものであった（この増量は治験実施計画書で許容されていた）。

6 ヵ月を超えてダブラフェニブの投与を受けた被験者は、161 例（28%）であった。このうち 4 例（1%未満）は 1 年を超えてダブラフェニブの投与を受けた。なお、5 試験併合解析の実施時点で被験者の約半数（46%）が投与継続中であった（表 2.7.4.1-19）。

表 2.7.4.1-37　　ダブラフェニブの曝露（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578)
ダブラフェニブ 1 日投与量（mg）	
平均値	284.77
標準偏差	34.951
中央値	300.00
範囲	90.9-426.2[a]
投与期間（ヵ月）	
25%点	2.990
中央値	4.616
75%点	6.374
範囲	0.07-15.97
投与期間, n (%)	
3 ヵ月未満	145 (25)
3～6 ヵ月	272 (47)
6 ヵ月超～12 ヵ月	157 (27)
12 ヵ月超	4 (<1)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.0001
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. BRF112680 試験の 1 例が病勢進行後にダブラフェニブの投与量を 300 mg 1 日 2 回に増量した（この増量は治験実施計画書で許容されていた）ため、最大投与量は計画した 1 日投与量を上回っている

2.7.4.1.2.2.　　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験パート 1、海外第 III 相の MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.1.2.2.1.　　国内 MEK114784 試験パート 1

MEK114784 試験パート 1 のトラメチニブの曝露を表 2.7.4.1-38 に示す。

1 日平均投与量は、トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群で 1.000 mg（標準偏差：0.0000 mg）、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群で 1.948 mg（標準偏差：0.1269 mg）、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群で 2.423 mg（標準偏差：0.6637 mg）であった。平均投与期間は、トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群で 155.5 日（標準偏差：193.10 日）、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群で 139.2 日（標準偏差：131.16 日）、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群で 160.3 日（標準偏差：171.23 日）であった。

表 2.7.4.1-38　　トラメチニブの曝露
（MEK114784 試験 パート 1：安全性解析対象集団）

		トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 (N=4)	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 (N=6)	トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 (N=3)
1 日投与量（mg）	平均値（標準偏差）	1.000 (0.0000)	1.948 (0.1269)	2.423 (0.6637)
	中央値	1.000	2.000	2.571
	範囲	1.00, 1.00	1.69, 2.00	1.70, 3.00
投与期間（日）	平均値（標準偏差）	155.5 (193.10)	139.2 (131.16)	160.3 (171.23)
	中央値	83.0	83.0	98.0
	範囲	17, 439	29, 340	29, 354

Data Source: CSR (2012N155372_01) Table 5.1501

2.7.4.1.2.2.2.　　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験の治験薬及び対照薬の曝露状況を表 2.7.4.1-39 に示す。

トラメチニブ単剤療法群の投与期間の中央値は 4.34 ヵ月であった。化学療法群の投与サイクル数の中央値はパクリタキセル投与例で 2.0 サイクル、DTIC 投与例で 3.0 サイクルであり、投与期間で約 1.5～2 ヵ月に該当した（1 サイクル 3 週間）。このことから、治験薬の投与期間は化学療法群と比べてトラメチニブ単剤療法群で 2 倍を超えて長かった。トラメチニブ単剤療法群では、1 日投与量の中央値は 2.00 mg であり、治験薬投与期間が 6 ヵ月を超えていた被験者は 18%であった。化学療法群での 1 サイクル当たりの平均投与量は、DTIC で 977.13 mg/m^2/サイクル、パクリタキセルで 173.27 mg/m^2/サイクルであった。

表 2.7.4.1-39　　治験薬及び対照薬の曝露

（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

		トラメチニブ単剤療法群 (N=211)	化学療法群	
			DTIC 投与例 (N=62)	パクリタキセル投与例 (N=37)
1 日投与量（mg）[a]	平均値	1.83	-	-
	標準偏差	0.285	-	-
	中央値	2.00	-	-
	最小値	0.8	-	-
	最大値	2.0	-	-
累積投与量（mg）	平均値	231.79	-	-
	標準偏差	122.878	-	-
	中央値	230.00	-	-
	最小値	18.0	-	-
	最大値	506.0	-	-
サイクルごとの平均投与量（mg/m^2/サイクル）	n	-	62	37
	平均値	-	977.13	173.27
	標準偏差	-	72.938	6.242
	中央値	-	1000.00	175.00
	最小値	-	571.4	147.5
	最大値	-	1000.0	175.0
治験薬投与期間（ヵ月）[b]	最小値	0.3	-	-
	25%点	2.7	-	-
	中央値	4.34	-	-
	75%点	5.5	-	-
	最大値	8.7	-	-
治験薬投与期間, n (%)	2 ヵ月以下	39 (18)	-	-
	2 ヵ月超～4 ヵ月以下	57 (27)	-	-
	4 ヵ月超～6 ヵ月以下	76 (36)	-	-
	6 ヵ月超	39 (18)	-	-
投与サイクル数（サイクル）	最小値	-	1	1
	25%点	-	2	2
	中央値	-	3.0	2.0
	75%点	-	6	5
	最大値	-	12	8
投与サイクル数, n (%)	1～2 サイクル	-	27 (44)	19 (51)
	3～4 サイクル	-	11 (18)	7 (19)
	5～6 サイクル	-	10 (16)	3 (8)
	6 サイクル超	-	14 (23)	8 (22)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.1, Table 8.2

a. 1 日投与量は累積投与量を投与期間で除して算出

b. 治験薬投与期間は初回投与日から投与中断期間を含めた最終投与日までの期間

-: 該当なし

2.7.4.1.2.2.3.　　海外 3 試験併合解析

3 試験併合解析でのトラメチニブの曝露を表 2.7.4.1-40 に示す。

トラメチニブ 1 日投与量の平均値は 1.87 mg 及び中央値は 2.00 mg であり、計画した 1 日投与量（2 mg）に近かった。6 ヵ月を超えてトラメチニブの投与を受けた被験者は、68 例（21%）であった。なお、3 試験併合解析の実施時点で被験者の 4 分の 1（25%）が投与継続中であった（表 2.7.4.1-24）。

表 2.7.4.1-40 トラメチニブの曝露（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329)
1 日平均投与量（mg）	
平均値	1.87
標準偏差	0.253
中央値	2.00
範囲	0.8-2.1
投与期間（ヵ月）[a]	
平均値	4.15
標準偏差	2.605
中央値	3.81
範囲	0.0[b]-17.2
投与期間, n (%)	
2 ヵ月以下	84 (26)
2 ヵ月超～4 ヵ月以下	90 (27)
4 ヵ月超～6 ヵ月以下	87 (26)
6 ヵ月超	68 (21)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.1
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. 治験薬投与期間は初回投与日から投与中断期間を含む最終投与日までの期間
b. 被験者 1 例が治験薬の投与を 1 日のみ（0.03 ヵ月）受けた。

2.7.4.1.2.3. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C の結果を順に提示する。

2.7.4.1.2.3.1. 国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験の治験薬の曝露を表 2.7.4.1-41（ダブラフェニブ）及び表 2.7.4.1-42（トラメチニブ）に示す。

ダブラフェニブの 1 日投与量の平均値は、第 I 相部分が 270.1 mg（標準偏差：44.39 mg）及び第 II 相部分が 296.4 mg（標準偏差：4.11 mg）であり、いずれも計画された 1 日投与量（300 mg）に近かった。ダブラフェニブの投与期間の中央値は、第 I 相部分が 296.5 日（範囲：132～356 日）、第 II 相部分が 247.5 日（範囲：104～287 日）であった。

表 2.7.4.1-41　　ダブラフェニブの曝露（MEK116885 試験：ATS 集団）

		第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
1 日投与量(mg)[a]	平均値	270.1	296.4	283.2
	標準偏差	44.39	4.11	33.06
	中央値	298.0	297.3	297.8
	範囲	206-300	288-299	206-300
累積投与量(mg)	平均値	73512.5	66125.0	69818.8
	標準偏差	23303.72	23011.27	22414.76
	中央値	70375.0	73575.0	70650.0
	範囲	39300-106350	30000-85950	30000-106350
投与期間（日）	平均値	275.2	222.3	248.8
	標準偏差	77.64	75.71	78.14
	中央値	296.5	247.5	280.5
	範囲	132-356	104-287	104-356

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 5.180
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与
a. 累積投与量を投与期間で除算した

トラメチニブの 1 日投与量の平均値は、第 I 相部分が 1.86 mg（標準偏差：0.228 mg）及び第 II 相部分が 2.00mg（標準偏差：0.000 mg）であり、計画された 1 日投与量（2 mg）と同量又は近かった。データカットオフ時点のトラメチニブの投与期間の中央値は、第 I 相部分が 285.0 日（範囲：131～355 日）、第 II 相部分が 245.5 日（範囲：101～287 日）であり、ダブラフェニブとほぼ同様であった。

表 2.7.4.1-42　　トラメチニブの曝露（MEK116885 試験：ATS 集団）

		第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
1 日投与量(mg)[a]	平均値	1.86	2.00	1.93
	標準偏差	0.228	0.000	0.171
	中央値	2.00	2.00	2.00
	範囲	1.5-2.0	2.0-2.0	1.5-2.0
累積投与量(mg)	平均値	499.3	441.3	470.3
	標準偏差	152.88	153.36	149.10
	中央値	495.3	491.0	495.3
	範囲	264-710	202-574	202-710
投与期間（日）	平均値	270.8	220.7	245.8
	標準偏差	77.52	76.68	78.04
	中央値	285.0	245.5	270.5
	範囲	131-355	101-287	101-355

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 5.181
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与
注：トラメチニブの 0.5 mg 錠は減量時にのみ服薬することを規定していた
a. 累積投与量を投与期間で除算した

2.7.4.1.2.3.2.　　海外 MEK116513 試験

MEK116513 試験の治験薬（トラメチニブ、ダブラフェニブ及びベムラフェニブ）の曝露を表 2.7.4.1-43 に示す。

治験薬の曝露の集計には PD 以降の投与も含めた。いずれの治験薬も、1 日投与量は計画された投与量に近かった。ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群において、投与期間の中央値は長く、12 ヵ月を超えて治験薬を投与した被験者の割合も高かった。

表 2.7.4.1-43　　治験薬の曝露（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)		ベムラフェニブ群 (N=349)
	トラメチニブ	ダブラフェニブ	
1 日投与量 (mg)			
平均値	1.8	261.0	1615.9
標準偏差	0.27	52.58	358.76
中央値	2.0	291.9	1846.0
範囲	0.8-2	112.4-300	450.4-1920
累積投与量 (mg)			
平均値	535.8	75867.7	354889.9
標準偏差	279.68	41304.20	240452.07
中央値	554.0	75312.5	322560.0
範囲	8-1238	1200-186000	2880-1006080
治験薬投与期間（ヵ月）			
平均値	9.1	9.1	6.8
標準偏差	4.80	4.84	4.63
中央値	10.0	10.0	6.0
範囲	0-21	0-21	0-18
治験薬投与期間, n (%)			
<3 ヵ月	33 (9)	32 (9)	81 (23)
3-6 ヵ月	85 (24)	84 (24)	96 (28)
>6-12 ヵ月	143 (41)	145 (41)	129 (37)
>12 ヵ月	89 (25)	89 (25)	43 (12)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.0009, Table 3.0010, Table 3.0011
注：トラメチニブの 0.5 mg 錠は減量時にのみ服薬することを規定していた。

2.7.4.1.2.3.3.　　海外 MEK115306 試験

MEK115306 試験の治験薬の曝露を表 2.7.4.1-44 に示す。トラメチニブ（又はプラセボ）とダブラフェニブの曝露を群別に集計した。また、該当する場合は PD 以降の投与も含めた。

1 日投与量の中央値は、いずれの薬剤でも両群で同様であった。投与期間の中央値は、いずれの薬剤でもダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が長かった。治験薬の投与期間は、両群共に 6～12 ヵ月が最も多かった。

表 2.7.4.1-44　　治験薬の曝露（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	トラメチニブ（又はプラセボ）		ダブラフェニブ	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
1 日投与量 (mg)				
平均値	1.9	1.9	275.0	285.6
標準偏差	0.20	0.13	40.54	31.44
中央値	2.0	2.0	297.7	300.0
範囲	0.9-2	1.2-2	127.5-300	118.6-300
累積投与量 (mg)				
平均値	485.8	434.0	70385.6	64256.9
標準偏差	203.42	226.07	30716.01	33493.38
中央値	502.0	454.0	73200.0	66750.0
範囲	22-904	6-954	3300-135150	900-143100
治験薬投与期間（ヵ月）				
平均値	7.9	6.8	7.9	6.9
標準偏差	3.42	3.83	3.42	3.79
中央値	8.0	7.0	8.0	7.0
範囲	0-14	0-15	0-14	0-15
治験薬投与期間, n (%)				
<3 ヵ月	16 (8)	34 (16)	16 (8)	33 (16)
3-6 ヵ月	44 (21)	57 (27)	44 (21)	57 (27)
>6-12 ヵ月	133 (64)	110 (52)	132 (63)	111 (53)
>12 ヵ月	16 (8)	10 (5)	17 (8)	10 (5)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.0010, Table 3.0011
注：トラメチニブの 0.5 mg 錠は減量時にのみ服薬することを規定していた。

2.7.4.1.2.3.4.　　海外 BRF113220 試験パート C

第 2 回データカットオフ時点の BRF113220 試験パート C の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-45 に示す。

併用療法の 2 群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群］のダブラフェニブの 1 日投与量の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群と同程度であった。ダブラフェニブの投与期間の中央値は併用療法の 2 群の方が長かったため、累積投与量の中央値もダブラフェニブ単剤療法群（51000.00 mg）に比べて併用療法の 2 群（78075.00～79500.00 mg）で高かった。各群のダブラフェニブの 1 日投与量の中央値は、計画された 1 日投与量に近かった。併用療法の 2 群のトラメチニブの 1 日投与量の中央値は、計画された 1 日投与量に近かった。

表 2.7.4.1-45　　治験薬の曝露状況
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

		ダブラフェニブ単剤療法群（N=53）n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=55）n (%)
ダブラフェニブ	1 日投与量（mg）			
	平均値	286.27	248.83	251.99
	標準偏差	23.472	61.042	56.530
	中央値	295.70	278.98	282.56
	範囲	165.6-300.0	38.3-300.0	121.5-300.0
	投与期間（ヵ月）			
	平均値	7.06	14.31	16.15
	標準偏差	5.126	11.113	11.995
	中央値	6.08	10.50	10.94
	範囲	1.8-31.5	1.0-35.7	1.9-35.9
トラメチニブ	1 日投与量（mg）			
	平均値	-	0.94	1.76
	標準偏差	-	0.094	0.346
	中央値	-	0.96	1.91
	範囲	-	0.5-1.0	0.3-2.0
	投与期間（ヵ月）			
	平均値	-	14.09	15.62
	標準偏差	-	11.244	11.848
	中央値	-	9.72	10.91
	範囲	-	1.1-35.7	1.8-35.9

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.1
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までのデータのみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた

2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.1.3.3.に記載した。

2.7.4.1.3.1.1.　国内 BRF116056 試験

BRF116056 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-46 に示す。

被験者の平均年齢は、49.4 歳（標準偏差 13.91 歳）であり、男性が 6 例（50%）、女性が 6 例（50%）であった。また、被験者はすべて日本人であった。

表 2.7.4.1-46　人口統計学的特性（BRF116056 試験：ATS 集団）

	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6)	合計 (N=12)
年齢（歳）				
平均値	34.7	55.3	53.8	49.4
標準偏差	10.69	8.02	13.39	13.91
中央値	37.0	56.0	50.5	47.5
範囲	23-44	47-63	39-71	23-71
性別, n (%)				
女性	2 (67)	2 (67)	2 (33)	6 (50)
男性	1 (33)	1 (33)	4 (67)	6 (50)
体重(kg)				
平均値	63.67	53.53	60.43	59.52
標準偏差	25.377	4.405	7.914	12.807
中央値	50.80	52.00	58.90	55.95
範囲	47.3-92.9	50.1-58.5	53.4-75.3	47.3-92.9

Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 5.04

2.7.4.1.3.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-47 に示す。

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。いずれの群でも大半の被験者が男性であり、全例が白人であった。

表 2.7.4.1-47　人口統計学的特性（BRF113683 試験：ITT 集団）

	無作為化治療期	
	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)
年齢（歳）		
平均値	53.5	51.6
標準偏差	13.76	14.22
中央値	53.0	50.0
範囲	22-93	21-82
性別, n (%)		
女性	75 (40)	26 (41)
男性	112 (60)	37 (59)
民族, n (%)		
ヒスパニック／ラテン民族	7 (4)	0
ヒスパニック／ラテン民族ではない	180 (96)	63 (100)
人種, n (%)		
n	186	63
白人	186 (100)	63 (100)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.2001, Table 6.2003

2.7.4.1.3.1.3.　海外 5 試験併合解析試験

5 試験併合解析の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-48 に示す。

大半の被験者は男性であり、ほとんどの被験者が 65 歳未満であった。95%を超える被験者が白人であった。5 試験併合解析の人口統計学的特性は BRF113683 試験のダブラフェニブ単剤療法群と同様であった。

表 2.7.4.1-48　　人口統計学的特性（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578)
年齢（歳）	
平均値	53.0
標準偏差	14.04
中央値	53.0
範囲	18-93
年齢, n (%)	
65 歳未満	453 (78)
65-74 歳	93 (16)
75-84 歳	29 (5)
75 歳以上	32 (6)
85 歳以上	3 (<1)
性別, n (%)	
女性	226 (39)
男性	352 (61)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	17 (3)
ヒスパニック／ラテン民族ではない	556 (96)
不明	5 (<1)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 6.2001
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.1.3.2.　　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験パート 1、海外第 III 相の MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.1.3.2.1.　　国内 MEK114784 試験パート 1

MEK114784 試験パート 1 の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-49 に示す。

被験者の平均年齢は 58.8 歳（標準偏差 11.33 歳）であり、男性が 9 例（69%）、女性が 4 例（31%）であった。また、被験者はすべて日本人であった。

表 2.7.4.1-49　人口統計学的特性（MEK114784 試験 パート 1：安全性解析対象集団）

	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 (N=4)	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 (N=6)	トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 (N=3)	合計 (N=13)
年齢（歳）				
平均値	55.3	58.8	63.7	58.8
標準偏差	15.50	9.97	10.02	11.33
中央値	56.5	62.5	63.0	63.0
範囲	39-69	42-68	54-74	39-74
性別、n (%)				
女性	2 (50)	1 (17)	1 (33)	4 (31)
男性	2 (50)	5 (83)	2 (67)	9 (69)
体重（kg）				
平均値	61.53	63.42	68.20	63.94
標準偏差	14.427	2.764	9.226	8.719
中央値	61.20	64.15	65.00	64.30
範囲	45.0-78.7	58.0-65.7	61.0-78.6	45.0-78.7

Data Source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0501

2.7.4.1.3.2.2.　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-50 に示す。

ベースラインの人口統計学的特性は両群でほぼ同様であった。本試験に組み入れられた悪性黒色腫患者の年齢の中央値は 54.0 歳であり、被験者の 22%は 65 歳以上であった。また、全例が白人であった。

表 2.7.4.1-50　人口統計学的特性（MEK114267 試験：ITT 集団）

	トラメチニブ 単剤療法群 (N=214)	化学療法群 (N=108)	合計 (N=322)
年齢（歳）			
中央値	54.5	54.0	54.0
範囲	23-85	21-77	21-85
年齢, n (%)			
65 歳未満	165 (77)	86 (80)	251 (78)
65 歳以上	49 (23)	22 (20)	71 (22)
75 歳超	9 (4)	3 (3)	12 (4)
性別, n (%)			
女性	94 (44)	55 (51)	149 (46)
男性	120 (56)	53 (49)	173 (54)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 6.9

2.7.4.1.3.2.3.　海外 3 試験併合解析

3 試験併合解析の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-51 に示す。

大半の被験者は男性であり、ほとんどの被験者が 65 歳未満であった。ほぼすべての被験者が白人であった。これらの人口統計学的特性は、MEK114267 試験のトラメチニブ単剤療法群と同様であった。

表 2.7.4.1-51　　人口統計学的特性（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329)
年齢（歳）	
平均値	54.3
標準偏差	13.25
中央値	54.0
範囲	19-85
年齢, n (%)	
65 歳未満	249 (76)
65 歳以上～75 歳以下	67 (20)
75 歳超	13 (4)
性別, n (%)	
女性	131 (40)
男性	198 (60)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族	8 (2)
ヒスパニック／ラテン民族以外	321 (98)
人種, n (%)	
アラブ系白人／北アフリカ系白人	3 (<1)
白人／コーカサス系白人／欧州系白人	326 (>99)
白人（混血）	0
体重 (kg)	
平均値	81.1
標準偏差	19.17
中央値	80
範囲	37-152

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 6.2, Table 6.5, Table 8.42
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.1.3.3.　　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C の結果を順に提示する。

2.7.4.1.3.3.1.　　国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-52 に示す。

試験全体での被験者の平均年齢は 55.6 歳（標準偏差 15.70 歳）であった。女性が 7 例（58%）及び男性が 5 例（42%）であり、12 例全例が日本人であった。

表 2.7.4.1-52　人口統計学的特性（MEK116885 試験：ATS 集団）

	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
年齢（歳）			
平均値	52.2	59.0	55.6
標準偏差	19.83	10.99	15.70
中央値	52.5	54.0	54.0
範囲	21-76	49-77	21-77
性別, n (%)			
女性	5 (83)	2 (33)	7 (58)
男性	1 (17)	4 (67)	5 (42)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 5.040
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与

2.7.4.1.3.3.2.　海外 MEK116513 試験

MEK116513 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-53 に示す。

人口統計学的特性は両群でほぼ同様であったが、ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では男性が多かった。ほとんどの被験者（96%超）が白人であり、被験者の 2%がアジア人（東アジア人）であった。

表 2.7.4.1-53　人口統計学的特性（MEK116513 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)	ベムラフェニブ群 (N=352)	合計 (N=704)
年齢（歳）			
平均値	54.1	54.3	54.2
標準偏差	13.83	14.06	13.94
中央値	55.0	54.0	54.5
範囲	18-91	18-88	18-91
年齢, n (%)			
65 歳未満	274 (78)	264 (75)	538 (76)
65 歳以上	78 (22)	88 (25)	166 (24)
性別, n (%)			
女性	144 (41)	172 (49)	316 (45)
男性	208 (59)	180(51)	388 (55)
人種, n (%)			
白人	340 (97)	339 (96)	679 (96)
アジア人	8 (2)	8 (2)	16 (2)
東アジア人	8 (2)	8 (2)	16 (2)
日本人	0	0	0
白人及びアフリカ系アメリカ人／アフリカ人	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ人	0	1 (<1)	1 (<1)
アメリカ系インディアン／アラスカ人	0	1 (<1)	1 (<1)
白人及びアメリカ系インディアン／アラスカ人	0	1 (<1)	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.2010, Table 1.2020, Table 1.2030

2.7.4.1.3.3.3.　海外 MEK115306 試験

MEK115306 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-54 に示す。

人口統計学的特性は両群で同様であった。ほとんどの被験者（99%超）は白人であった。

表 2.7.4.1-54　　人口統計学的特性（MEK115306 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)	合計 (N=423)
年齢（歳）			
平均値	55.1	55.3	55.2
標準偏差	13.33	13.75	13.52
中央値	55.0	56.5	56.0
範囲	22-89	22-86	22-89
年齢, n (%)			
65 歳未満	154 (73)	151 (71)	305 (72)
65 歳以上	57 (27)	61 (29)	118 (28)
性別, n (%)			
女性	100 (47)	98 (46)	198 (47)
男性	111 (53)	114 (54)	225 (53)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.0020

2.7.4.1.3.3.4.　　海外 BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-55 に示す。

人口統計学的特性は 3 群間で大きな偏りは見られなかった。ほとんどの被験者は白人（99%超）で、全被験者の年齢の中央値は 53.0 歳、81%の被験者が 65 歳未満であった。年齢の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群（49.5 歳）及びダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（49.0 歳）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（57.5 歳）で高かった。

表 2.7.4.1-55　　人口統計学的特性

（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ITT 集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=54）	合計（N=162）
年齢（歳）				
平均値	51.8	49.9	55.9	52.5
標準偏差	15.19	14.70	11.85	14.13
中央値	49.5	49.0	57.5	53.0
範囲	18-82	23-85	27-79	18-85
年齢, n (%)				
65 歳未満	42 (78)	46 (85)	43 (80)	131 (81)
65 歳以上	12 (22)	8 (15)	11 (20)	31 (19)
75 歳未満	51 (94)	51 (94)	52 (96)	154 (95)
75 歳以上	3 (6)	3 (6)	2 (4)	8 (5)
性別, n (%)				
女性	25 (46)	24 (44)	20 (37)	69 (43)
男性	29 (54)	30 (56)	34 (63)	93 (57)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.7, Table 12.1

2.7.4.2.　有害事象

2.7.4.2.1.　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.2.1.1.3.に記載した。

2.7.4.2.1.1.1.1.　国内 BRF116056 試験

BRF116056 試験全体（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 6 例の合計 12 例）で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-1（最大グレード別）及び表 2.7.4.2-2（因果関係別）に示す。

試験全体でよく見られた有害事象（12 例中 3 例以上）は、脱毛症 7 例（58%）、発熱、関節痛及び白血球減少症が各 6 例（50%）、過角化及び悪心が各 4 例（33%）、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、便秘、頭痛、鼻咽頭炎及び食欲減退各 3 例（25%）であった。このうち、治験薬との因果関係がある有害事象は、脱毛症、発熱及び関節痛が各 6 例（50%）、白血球減少症 5 例（42%）、過角化 4 例（33%）、悪心 3 例（25%）であったが、いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。

有害事象のグレード別の内訳は、Grade 1 が 2 例、Grade 2 が 9 例、Grade 3 が 1 例であった。Grade 3 の有害事象は、ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例に発現した疼痛及びリンパ球減少症であった。Grade 4 及び 5 の有害事象の発現は認められなかった。

試験全体でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（12 例中 4 例以上）は、脱毛症、発熱及び関節痛が各 6 例（50%）、白血球減少症 5 例（42%）、過角化 4 例（33%）であった。

表 2.7.4.2-1　試験全体で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（BRF116056 試験：ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3)			ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3)			ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6)			合計 (N=12)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	3 (100)	0	0	3 (100)	0	0	6 (100)	1 (17)	0	12 (100)	1 (8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	1 (33)	0	0	1 (33)	0	0	4 (67)	0	0	6 (50)	0	0
疲労	3 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	2 (67)	0	0	2 (67)	0	0	3 (50)	0	0	7 (58)	0	0
過角化	2 (67)	0	0	0	0	0	2 (33)	0	0	4 (33)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	2 (67)	0	0	0	0	0	2 (17)	0	0
発疹	1 (33)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (17)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (33)	0	0	2 (17)	0	0
臨床検査												
ALT 増加	2 (67)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
AST 増加	1 (33)	0	0	2 (67)	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
血中 ALP 増加	0	0	0	2 (67)	0	0	1 (17)	0	0	3 (25)	0	0
体重減少	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	2 (17)	0	0
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	0	0	0	3 (100)	0	0	3 (50)	0	0	6 (50)	0	0
血液およびリンパ系障害												
白血球減少症	2 (67)	0	0	2 (67)	0	0	2 (33)	0	0	6 (50)	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	2 (33)	1 (17)	0	2 (17)	1 (8)	0
血小板減少症	1 (33)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (17)	0	0
胃腸障害												
悪心	3 (100)	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	4 (33)	0	0
便秘	2 (67)	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	3 (25)	0	0
消化不良	1 (33)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (17)	0	0
神経系障害												
頭痛	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (33)	0	0	3 (25)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3)			ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3)			ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6)			合計 (N=12)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	1 (33)	0	0	1 (33)	0	0	1 (17)	0	0	3 (25)	0	0
代謝および栄養障害												
食欲減退	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (33)	0	0	3 (25)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2 (33)	0	0	2 (17)	0	0
精神障害												
不眠症	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	2 (17)	0	0

Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.05

表 2.7.4.2-2　試験全体で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別（BRF116056 試験：ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	因果関係を問わない				因果関係あり			
	ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)	ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
有害事象発現例数	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100)	2 (67)	5 (83)	10 (83)	3 (100)	2 (67)	4 (67)	9 (75)
発熱	1 (33)	1 (33)	4 (67)	6 (50)	1 (33)	1 (33)	4 (67)	6 (50)
疲労	3 (100)	0	0	3 (25)	3 (100)	0	0	3 (25)
皮膚および皮下組織障害	3 (100)	3 (100)	4 (67)	10 (83)	3 (100)	3 (100)	4 (67)	10 (83)
脱毛症	2 (67)	2 (67)	3 (50)	7 (58)	1 (33)	2 (67)	3 (50)	6 (50)
過角化	2 (67)	0	2 (33)	4 (33)	2 (67)	0	2 (33)	4 (33)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (67)	0	2 (17)	0	2 (67)	0	2 (17)
発疹	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (33)	2 (17)	0	0	2 (33)	2 (17)
臨床検査	2 (67)	3 (100)	4 (67)	9 (75)	2 (67)	3 (100)	4 (67)	9 (75)
ALT 増加	2 (67)	1 (33)	0	3 (25)	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	因果関係を問わない				因果関係あり			
	ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)	ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
AST 増加	1 (33)	2 (67)	0	3 (25)	0	2 (67)	0	2 (17)
血中 ALP 増加	0	2 (67)	1 (17)	3 (25)	0	2 (67)	1 (17)	3 (25)
体重減少	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33)	3 (100)	4 (67)	8 (67)	0	3 (100)	4 (67)	7 (58)
関節痛	0	3 (100)	3 (50)	6 (50)	0	3 (100)	3 (50)	6 (50)
血液およびリンパ系障害	2 (67)	2 (67)	3 (50)	7 (58)	2 (67)	2 (67)	1 (17)	5 (42)
白血球減少症	2 (67)	2 (67)	2 (33)	6 (50)	2 (67)	2 (67)	1 (17)	5 (42)
リンパ球減少症	0	0	2 (33)	2 (17)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)
胃腸障害	3 (100)	1 (33)	1 (17)	5 (42)	3 (100)	0	0	3 (25)
悪心	3 (100)	0	1 (17)	4 (33)	3 (100)	0	0	3 (25)
便秘	2 (67)	0	1 (17)	3 (25)	0	0	0	0
消化不良	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)	1 (33)	0	0	1 (8)
神経系障害	1 (33)	1 (33)	3 (50)	5 (42)	0	1 (33)	2 (33)	3 (25)
頭痛	1 (33)	0	2 (33)	3 (25)	0	0	2 (33)	2 (17)
感染症および寄生虫症	1 (33)	2 (67)	1 (17)	4 (33)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (33)	1 (33)	1 (17)	3 (25)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (33)	1 (33)	2 (33)	4 (33)	0	1 (33)	0	1 (8)
食欲減退	1 (33)	0	2 (33)	3 (25)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (33)	2 (33)	3 (25)	0	1 (33)	2 (33)	3 (25)
皮膚乳頭腫	0	0	2 (33)	2 (17)	0	0	2 (33)	2 (17)
精神障害	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)	0	0	0	0
不眠症	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)	0	0	0	0

Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.03, Table 7.07

2.7.4.2.1.1.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験でいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-3（最大グレード別）及び表 2.7.4.2-4（因果関係別）に示す。

ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、過角化（37%）、頭痛（32%）、発熱（28%）、関節痛（27%）、皮膚乳頭腫（24%）、脱毛症（22%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（20%）であった。これらの有害事象はいずれも DTIC 群に比べて発現率が高く、相対リスクの 95%信頼区間は 1 を含んでいなかった。これらの他に、DTIC 群に比べてダブラフェニブ単剤療法群で発現率が高く相対リスクが 1 を超えていた有害事象は、発疹及び筋肉痛であった。DTIC 群では、細胞毒性がある化学療法に典型的に見られる消化器症状（悪心、嘔吐、腹痛）や各種血球減少（好中球減少症、貧血、血小板減少症を含む）等の有害事象がダブラフェニブ単剤療法群に比べて発現率が高く、いずれもダブラフェニブ単剤療法群に対する相対リスクは 1 を超えていた（図 2.7.4.2-1）。疲労及び無力症は両投与群共に 15%以上で見られた。

Grade 3 の有害事象は両投与群ともほぼ同程度発現した（ダブラフェニブ単剤療法群 29%、DTIC 群 27%）。ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は発熱、扁平上皮癌及び背部痛（各 3%）であり、DTIC 群では好中球減少症（7%）、食欲減退、骨痛及び白血球減少症（各 3%）であった。Grade 4 の有害事象はダブラフェニブ単剤療法群の 4%及び DTIC 群の 14%に発現した。ダブラフェニブ単剤療法群で報告された Grade 4 の各有害事象はすべて 1 例ずつに発現したものであった。DTIC 群で 2 例以上で発現した Grade 4 の有害事象は、好中球減少症（4 例）及び血小板減少症（2 例）であった。Grade 5 の有害事象はダブラフェニブ単剤療法群で 1 例（安楽死）及び DTIC 群で 1 例［亜イレウス（医師記載用語 Subocclusive syndrome）］に発現した。治験責任医師は DTIC 群の 1 例の死亡理由を原疾患によるものと判断したため、この Grade 5 の有害事象は重篤として報告されず、死亡に至った重篤な有害事象の表にも含まれていない。

表 2.7.4.2-3　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187)			DTIC 群 (N=59)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	185 (99)	55 (29)	7 (4)	54 (92)	16 (27)	8 (14)
皮膚および皮下組織障害						
過角化	69 (37)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
脱毛症	41 (22)	0	0	1 (2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	37 (20)	4 (2)	0	1 (2)	0	0
発疹	31 (17)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	52 (28)	6 (3)	0	6 (10)	0	0
疲労	36 (19)	2 (1)	0	14 (24)	0	0
無力症	33 (18)	1 (<1)	0	9 (15)	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	51 (27)	2 (1)	0	1 (2)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187)			DTIC 群 (N=59)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
背部痛	22 (12)	5 (3)	0	4 (7)	0	0
四肢痛	16 (9)	1 (<1)	0	7 (12)	0	0
筋肉痛	20 (11)	0	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	59 (32)	0	0	5 (8)	0	0
胃腸障害						
悪心	35 (19)	0	1 (<1)	30 (51)	0	0
嘔吐	23 (12)	1 (<1)	1 (<1)	15 (25)	0	0
便秘	21 (11)	2 (1)	1 (<1)	8 (14)	0	0
下痢	20 (11)	1 (<1)	0	7 (12)	0	0
腹痛	7 (4)	1 (<1)	0	8 (14)	0	1 (2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	45 (24)	0	0	1 (2)	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	19 (10)	0	0	2 (3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	23 (12)	0	0	3 (5)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	7 (4)	1 (<1)	0	7 (12)	1 (2)	1 (2)
好中球減少症	2 (1)	1 (<1)	0	10 (17)	4 (7)	4 (7)
白血球減少症	1 (<1)	0	0	6 (10)	2 (3)	0

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1011

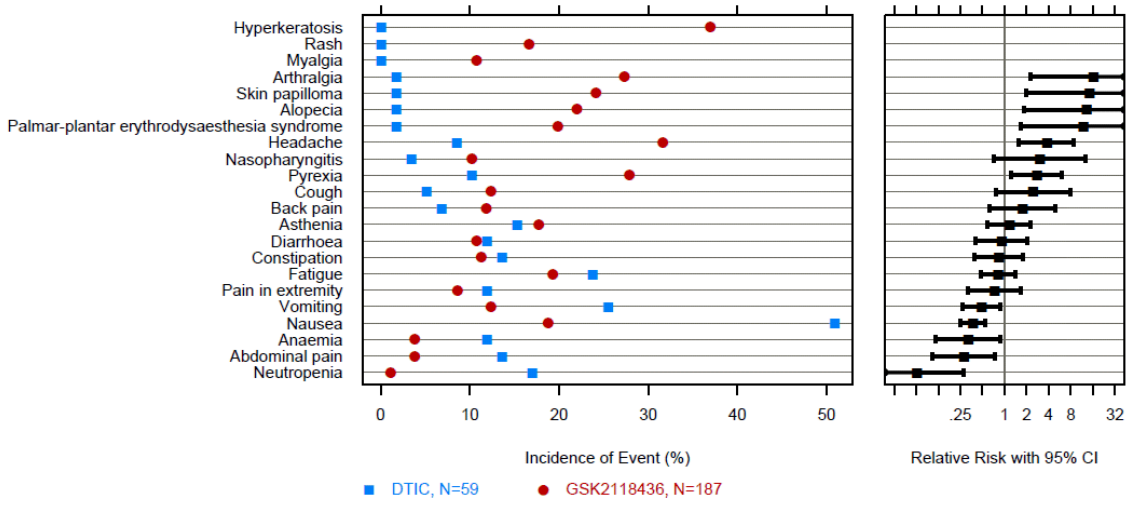


図 2.7.4.2-1　　よく見られた有害事象の相対リスク
（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 18.0001
注: 有害事象は相対リスクの順に並べた。DTIC 群での発現率が 0 の場合、相対リスク及び信頼区間は特定されていない

治験薬との因果関係があると判断された有害事象の発現率は、DTIC 群と比べてダブラフェニブ単剤療法群の方が高かった（ダブラフェニブ単剤療法群 88%、DTIC 群 73%）。ダブラフェニブ単剤療法群においてよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（発現率

15%以上）は過角化（34%）、皮膚乳頭腫（21%）、脱毛症（20%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（19%）、疲労及び頭痛（各 17%）、発疹及び関節痛（各 16%）、発熱（15%）であった。疲労を除き、いずれも発現率は DTIC 群に比べて高かった。一方、DTIC 群でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象は、化学療法に特徴的な事象（悪心、嘔吐、好中球減少症及び血小板減少症）であり、その発現率はダブラフェニブ単剤療法群よりも高かった。

表 2.7.4.2-4　　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別
（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	因果関係を問わない		因果関係あり	
	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=59) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=59) n (%)
有害事象発現例数	185 (99)	54 (92)	164 (88)	43 (73)
皮膚および皮下組織障害	149 (80)	14 (24)	133 (71)	9 (15)
過角化	69 (37)	0	63 (34)	0
脱毛症	41 (22)	1 (2)	37 (20)	1 (2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	37 (20)	1 (2)	35 (19)	1 (2)
発疹	31 (17)	0	29 (16)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	120 (64)	29 (49)	83 (44)	21 (36)
発熱	52 (28)	6 (10)	28 (15)	0
疲労	36 (19)	14 (24)	32 (17)	13 (22)
無力症	33 (18)	9 (15)	26 (14)	7 (12)
胃腸障害	87 (47)	40 (68)	48 (26)	28 (47)
悪心	35 (19)	30 (51)	18 (10)	21 (36)
嘔吐	23 (12)	15 (25)	8 (4)	12 (20)
便秘	21 (11)	8 (14)	7 (4)	3 (5)
下痢	20 (11)	7 (12)	13 (7)	3 (5)
腹痛	7 (4)	8 (14)	2 (1)	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	100 (53)	16 (27)	53 (28)	2 (3)
関節痛	51 (27)	1 (2)	30 (16)	0
背部痛	22 (12)	4 (7)	3 (2)	0
四肢痛	16 (9)	7 (12)	10 (5)	2 (3)
筋肉痛	20 (11)	0	16 (9)	0
神経系障害	93 (50)	13 (22)	52 (28)	6 (10)
頭痛	59 (32)	5 (8)	32 (17)	2 (3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	80 (43)	2 (3)	69 (37)	0
皮膚乳頭腫	45 (24)	1 (2)	40 (21)	0
感染症および寄生虫症	59 (32)	16 (27)	16 (9)	0
鼻咽頭炎	19 (10)	2 (3)	2 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52 (28)	11 (19)	10 (5)	2 (3)
咳嗽	23 (12)	3 (5)	5 (3)	1 (2)
血液およびリンパ系障害	12 (6)	16 (27)	8 (4)	12 (20)
貧血	7 (4)	7 (12)	3 (2)	2 (3)
好中球減少症	2 (1)	10 (17)	2 (1)	9 (15)
白血球減少症	1 (<1)	6 (10)	1 (<1)	3 (5)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1003, Table 8.1101, 表 2.7.4.7-1

2.7.4.2.1.1.1.3.　海外 5 試験併合解析

5 試験併合解析で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-5（最大グレード別）及び表 2.7.4.2-6（因果関係別）に示す。

よく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、過角化（29%）、頭痛（28%）、発熱（26%）、関節痛及び疲労（各 25%）、悪心（22%）及び皮膚乳頭腫（20%）であった。5 試験併合解析と BRF113683 試験で認められた有害事象（2.7.4.2.1.1.1.2.）はほぼ同様であったが、過角化（37%対 29%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（20%対 13%）、無力症（18%対 10%）は BRF113683 試験の方が発現率が高かった。一方、5 試験併合解析の方が発現率の高かった事象は疲労（25%対 19%）であった。

大半の被験者（58%）の有害事象のグレードは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3（32%）及び Grade 4（5%）の有害事象の発現率は、BRF113683 試験（2.7.4.2.1.1.1.2.）と同様であった。よく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は扁平上皮癌及び低リン酸血症（各 4%）及びリンパ球減少症（3%）であった。Grade 4 の有害事象の発現率は 5%（578 例中 28 例）と低かった。578 例中 2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象はリパーゼ増加 4 例（1%未満）、敗血症及び好中球減少症各 2 例（1%未満）であった。Grade 3 以上の良性の皮膚障害の発現はまれであり、手掌・足底発赤知覚不全症候群（7 例）、過角化（4 例）、紅斑、斑及び類天疱瘡（各 1 例）等が認められた。

表 2.7.4.2-5　10%以上に発現した有害事象：最大グレード別
（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	554 (96)	184 (32)	28 (5)
皮膚および皮下組織障害			
過角化	166 (29)	3 (<1)	1 (<1)
脱毛症	110 (19)	0	0
発疹	105 (18)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	78 (13)	7 (1)	0
神経系障害			
頭痛	159 (28)	7 (1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	153 (26)	9 (2)	0
疲労	142 (25)	7 (1)	0
悪寒	65 (11)	2 (<1)	0
無力症	57 (10)	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	145 (25)	4 (<1)	0
筋肉痛	75 (13)	1 (<1)	0
四肢痛	75 (13)	2 (<1)	0
胃腸障害			
悪心	127 (22)	5 (<1)	1 (<1)
嘔吐	89 (15)	4 (<1)	1 (<1)
下痢	80 (14)	3 (<1)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
皮膚乳頭腫	113 (20)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	68 (12)	4 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	64 (11)	0	0

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.1019
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

ほとんどの被験者（86%）に治験薬との因果関係がある有害事象が発現した。ダブラフェニブの 5 試験併合解析でよく見られた治験薬との因果関係のある有害事象（発現率 15%以上）は過角化（26%）、疲労（19%）、皮膚乳頭腫（18%）、関節痛、発熱及び発疹（各 17%）及び脱毛症（16%）であった。

表 2.7.4.2-6　10%以上に発現した有害事象：因果関係別
（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578)	
	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)
有害事象発現例数	554 (96)	499 (86)
皮膚および皮下組織障害		
過角化	166 (29)	150 (26)
脱毛症	110 (19)	94 (16)
発疹	105 (18)	97 (17)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	78 (13)	74 (13)
神経系障害		
頭痛	159 (28)	77 (13)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	153 (26)	97 (17)
疲労	142 (25)	108 (19)
悪寒	65 (11)	52 (9)
無力症	57 (10)	40 (7)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	145 (25)	100 (17)
筋肉痛	75 (13)	57 (10)
四肢痛	75 (13)	42 (7)
胃腸障害		
悪心	127 (22)	74 (13)
嘔吐	89 (15)	36 (6)
下痢	80 (14)	49 (8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚乳頭腫	113 (20)	105 (18)
代謝および栄養障害		

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578)	
	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)
食欲減退	68 (12)	44 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	64 (11)	13 (2)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.1019, Table 8.1101
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.2.1.1.2.　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験パート 1、海外第 III 相の MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.1.2.1.　国内 MEK114784 試験パート 1

MEK114784 試験パート 1 全体（トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 4 例、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 6 例、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 3 例の合計 13 例）で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-7（最大グレード別）及び表 2.7.4.2-8（因果関係別）に示す。

すべての被験者で何らかの有害事象が発現した。試験全体でよく見られた有害事象（13 例中 4 例以上）は、発疹 11 例（85%）、AST 増加 10 例（77%）、ALT 増加 7 例（54%）、下痢 6 例（46%）、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血中 ALP 増加が各 5 例（38%）、血中乳酸脱水素酵素増加、悪心、疲労及び食欲減退が各 4 例（31%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は、トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群の 1 例（Grade 3 の呼吸困難）、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群の 1 例（Grade 3 の肺炎）、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群の 2 例（Grade 3 の蜂巣炎、Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に発現した。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

すべての被験者で何らかの治験薬との因果関係がある有害事象が発現した。試験全体でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（13 例中 4 例以上）は、発疹 11 例（85%）、AST 増加 8 例（62%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、ALT 増加、下痢及び口内炎が各 5 例（38%）であった。

表 2.7.4.2-7　試験全体で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（MEK114784 試験パート 1：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 (N=4)			トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 (N=6)			トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 (N=3)			合計 (N=13)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	4 (100)	1 (25)	0	6 (100)	1 (17)	0	3 (100)	1 (33)	1 (33)	13 (100)	3 (23)	1 (8)
皮膚および皮下組織障害												
発疹	4 (100)	0	0	5 (83)	0	0	2 (67)	0	0	11 (85)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (25)	0	0	2 (33)	0	0	2 (67)	0	0	5 (38)	0	0
脱毛症	0	0	0	2 (33)	0	0	0	0	0	2 (15)	0	0
そう痒症	0	0	0	2 (33)	0	0	0	0	0	2 (15)	0	0
臨床検査												
AST 増加	3 (75)	0	0	5 (83)	0	0	2 (67)	0	0	10 (77)	0	0
ALT 増加	2 (50)	0	0	3 (50)	0	0	2 (67)	0	0	7 (54)	0	0
血中 ALP 増加	1 (25)	0	0	2 (33)	0	0	2 (67)	0	0	5 (38)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (75)	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	4 (31)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (33)	0	0	1 (33)	0	1 (33)	3 (23)	0	1 (8)
胃腸障害												
下痢	3 (75)	0	0	2 (33)	0	0	1 (33)	0	0	6 (46)	0	0
口内炎	1 (25)	0	0	2 (33)	0	0	2 (67)	0	0	5 (38)	0	0
悪心	0	0	0	2 (33)	0	0	2 (67)	0	0	4 (31)	0	0
便秘	1 (25)	0	0	1 (17)	0	0	1 (33)	0	0	3 (23)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態												
疲労	1 (25)	0	0	2 (33)	0	0	1 (33)	0	0	4 (31)	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (17)	0	0	2 (67)	0	0	3 (23)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (17)	0	0	2 (67)	0	0	3 (23)	0	0
感染症および寄生虫症												
膀胱炎	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (33)	0	0	2 (15)	0	0
鼻咽頭炎	1 (25)	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	2 (15)	0	0
爪囲炎	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (33)	0	0	2 (15)	0	0
代謝および栄養障害												
食欲減退	0	0	0	1 (17)	0	0	3 (100)	0	0	4 (31)	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	2 (33)	0	0	0	0	0	2 (15)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 (N=4)			トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 (N=6)			トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 (N=3)			合計 (N=13)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
神経系障害												
傾眠	1 (25)	0	0	2 (33)	0	0	0	0	0	3 (23)	0	0
眼障害												
視力障害	0	0	0	0	0	0	2 (67)	0	0	2 (15)	0	0
腎および尿路障害												
蛋白尿	1 (25)	0	0	1 (17)	0	0	0	0	0	2 (15)	0	0
心臓障害												
左室機能不全	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (33)	0	0	2 (15)	0	0

Data Source: CSR (2012N155372_01) Table 7.0301, Table 7.0501

表 2.7.4.2-8　試験全体で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別（MEK114784 試験パート 1：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 (N=4)		トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 (N=6)		トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 (N=3)		合計 (N=13)	
	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)
有害事象発現例数	4 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	3 (100)	13 (100)	13 (100)
皮膚および皮下組織障害	4 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	3 (100)	13 (100)	13 (100)
発疹	4 (100)	4 (100)	5 (83)	5 (83)	2 (67)	2 (67)	11 (85)	11 (85)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (25)	1 (25)	2 (33)	2 (33)	2 (67)	2 (67)	5 (38)	5 (38)
脱毛症	0	0	2 (33)	2 (33)	0	0	2 (15)	2 (15)
そう痒症	0	0	2 (33)	2 (33)	0	0	2 (15)	2 (15)
臨床検査	3 (75)	2 (50)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	3 (100)	12 (92)	11 (85)
AST 増加	3 (75)	2 (50)	5 (83)	4 (67)	2 (67)	2 (67)	10 (77)	8 (62)
ALT 増加	2 (50)	1 (25)	3 (50)	2 (33)	2 (67)	2 (67)	7 (54)	5 (38)
血中 ALP 増加	1 (25)	0	2 (33)	1 (17)	2 (67)	2 (67)	5 (38)	3 (23)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (75)	2 (50)	1 (17)	1 (17)	0	0	4 (31)	3 (23)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (33)	2 (33)	1 (33)	1 (33)	3 (23)	3 (23)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 (N=4)		トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 (N=6)		トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 (N=3)		合計 (N=13)	
	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)
胃腸障害	3 (75)	3 (75)	4 (67)	3 (50)	2 (67)	2 (67)	9 (69)	8 (62)
下痢	3 (75)	3 (75)	2 (33)	2 (33)	1 (33)	0	6 (46)	5 (38)
口内炎	1 (25)	1 (25)	2 (33)	2 (33)	2 (67)	2 (67)	5 (38)	5 (38)
悪心	0	0	2 (33)	1 (17)	2 (67)	1 (33)	4 (31)	2 (15)
便秘	1 (25)	0	1 (17)	0	1 (33)	0	3 (23)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50)	0	3 (50)	3 (50)	3 (100)	3 (100)	8 (62)	6 (46)
疲労	1 (25)	0	2 (33)	2 (33)	1 (33)	1 (33)	4 (31)	3 (23)
倦怠感	0	0	1 (17)	1 (17)	2 (67)	2 (67)	3 (23)	3 (23)
末梢性浮腫	0	0	1 (17)	1 (17)	2 (67)	1 (33)	3 (23)	2 (15)
代謝および栄養障害	1 (25)	1 (25)	3 (50)	2 (33)	3 (100)	2 (67)	7 (54)	5 (38)
食欲減退	0	0	1 (17)	1 (17)	3 (100)	2 (67)	4 (31)	3 (23)
低アルブミン血症	0	0	2 (33)	2 (33)	0	0	2 (15)	2 (15)
感染症および寄生虫症	1 (25)	1 (25)	4 (67)	2 (33)	2 (67)	1 (33)	7 (54)	4 (31)
膀胱炎	0	0	1 (17)	0	1 (33)	0	2 (15)	0
鼻咽頭炎	1 (25)	1 (25)	1 (17)	0	0	0	2 (15)	1 (8)
爪囲炎	0	0	1 (17)	1 (17)	1 (33)	1 (33)	2 (15)	2 (15)
神経系障害	3 (75)	1 (25)	3 (50)	2 (33)	1 (33)	1 (33)	7 (54)	4 (31)
傾眠	1 (25)	1 (25)	2 (33)	2 (33)	0	0	3 (23)	3 (23)
眼障害	1 (25)	0	1 (17)	0	3 (100)	3 (100)	5 (38)	3 (23)
視力障害	0	0	0	0	2 (67)	2 (67)	2 (15)	2 (15)
腎および尿路障害	2 (50)	1 (25)	1 (17)	1 (17)	0	0	3 (23)	2 (15)
蛋白尿	1 (25)	1 (25)	1 (17)	1 (17)	0	0	2 (15)	2 (15)
心臓障害	0	0	1 (17)	1 (17)	1 (33)	1 (33)	2 (15)	2 (15)
左室機能不全	0	0	1 (17)	1 (17)	1 (33)	1 (33)	2 (15)	2 (15)

Data Source: CSR (2012N155372_01) Table 7.0301, Table 7.0701

2.7.4.2.1.1.2.2.　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を、表 2.7.4.2-9（最大グレード別）及び表 2.7.4.2-10（因果関係別）に示す。

トラメチニブ単剤療法群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、発疹（57%）、下痢（43%）、疲労及び末梢性浮腫（各 26%）であった。よく見られた有害事象の発現率は、疲労を除き化学療法群に比べてトラメチニブ単剤療法群で高かった。疲労の発現率はトラメチニブ単剤療法群（26%）と化学療法群（27%）で同程度であった。化学療法群では、トラメチニブ単剤療法群に比べて悪心（37%対 18%）、便秘（23%対 14%）及び嘔吐（19%対 13%）の発現率が高かった。脱毛症や頭痛等、その他の有害事象の発現率は両群でほぼ同程度であった。

トラメチニブ単剤療法群では、Grade 3 の有害事象が 211 例中 88 例（42%）、Grade 4 の有害事象が 8 例（4%）に発現した。よく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、高血圧（12%）、発疹（7%）及び疲労（4%）であった。Grade 4 の有害事象の内訳は、発疹、食欲減退、呼吸困難、脱水、血中ビリルビン増加、伝導障害、角膜移植片拒絶反応、高カリウム血症及び虚血性脳卒中が各 1 例（1%未満）であった。なお、トラメチニブ単剤療法群では皮膚有棘細胞癌／過剰増殖性皮膚病変の発現はなかった。

化学療法群では、Grade 3 の有害事象が 28 例（28%）、Grade 4 の有害事象が 5 例（5%）に発現した。化学療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、好中球数減少（4%）（DTIC 投与例で発現）、疲労（3%）（DTIC 投与例とパクリタキセル投与例で発現）及び高血圧（3%）（DTIC 投与例及びパクリタキセル投与例で発現）であった。化学療法群で発現した Grade 4 の有害事象のうち、DTIC 投与例のみで発現したのは好中球減少症 2 例、血小板減少症、脱水及び骨髄浮腫が各 1 例、パクリタキセル投与例のみで発現したのは白血球減少症及び下痢が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-9　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211)			化学療法群 (N=99)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	209 (>99)	88 (42)	8 (4)	91 (92)	28 (28)	5 (5)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	121 (57)	15 (7)	1 (<1)	10 (10)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	40 (19)	2 (<1)	0	1 (1)	0	0
脱毛症	36 (17)	1 (<1)	0	19 (19)	0	0
皮膚乾燥	24 (11)	0	0	0	0	0
そう痒症	21 (10)	4 (2)	0	1 (1)	0	0
胃腸障害						
下痢	91 (43)	0	0	16 (16)	1 (1)	1 (1)
悪心	38 (18)	2 (<1)	0	37 (37)	1 (1)	0
便秘	30 (14)	0	0	23 (23)	1 (1)	0
嘔吐	27 (13)	2 (<1)	0	19 (19)	2 (2)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211)			化学療法群 (N=99)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	54 (26)	8 (4)	0	27 (27)	3 (3)	0
末梢性浮腫	54 (26)	2 (<1)	0	3 (3)	0	0
無力症	12 (6)	1 (<1)	0	10 (10)	1 (1)	0
発熱	12 (6)	1 (<1)	0	10 (10)	1 (1)	0
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	21 (10)	0	0	1 (1)	0	0
神経系障害						
頭痛	26 (12)	2 (<1)	0	13 (13)	0	0
血管障害						
高血圧	32 (15)	26 (12)	0	7 (7)	3 (3)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	15 (7)	1 (<1)	1 (<1)	10 (10)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	12 (6)	4 (2)	0	10 (10)	0	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.25

トラメチニブ単剤療法群でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（発現率 15%以上）は、発疹（56%）、下痢（33%）、疲労及びざ瘡様皮膚炎（各 18%）、脱毛症及び末梢性浮腫（各 15%）であった。このうち、化学療法群と比べて発現率の高かった事象は、発疹、下痢、ざ瘡様皮膚炎及び末梢性浮腫であった。

表 2.7.4.2-10　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別
（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	因果関係を問わない		因果関係あり	
	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
有害事象発現例数	209 (>99)	91 (92)	205 (97)	77 (78)
皮膚および皮下組織障害	195 (92)	36 (36)	191 (91)	24 (24)
発疹	121 (57)	10 (10)	118 (56)	2 (2)
ざ瘡様皮膚炎	40 (19)	1 (1)	39 (18)	0
脱毛症	36 (17)	19 (19)	32 (15)	19 (19)
皮膚乾燥	24 (11)	0	23 (11)	0
そう痒症	21 (10)	1 (1)	20 (9)	0
胃腸障害	147 (70)	63 (64)	113 (54)	44 (44)
下痢	91 (43)	16 (16)	70 (33)	11 (11)
悪心	38 (18)	37 (37)	27 (13)	29 (29)
便秘	30 (14)	23 (23)	15 (7)	8 (8)
嘔吐	27 (13)	19 (19)	12 (6)	15 (15)
一般・全身障害および投与部位の状態	124 (59)	52 (53)	90 (43)	32 (32)
疲労	54 (26)	27 (27)	38 (18)	20 (20)
末梢性浮腫	54 (26)	3 (3)	31 (15)	0
無力症	12 (6)	10 (10)	9 (4)	6 (6)
発熱	12 (6)	10 (10)	3 (1)	5 (5)
感染症および寄生虫症	81 (38)	18 (18)	50 (24)	6 (6)

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	因果関係を問わない		因果関係あり	
	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
爪囲炎	21 (10)	1 (1)	19 (9)	1 (1)
神経系障害	59 (28)	37 (37)	30 (14)	25 (25)
頭痛	26 (12)	13 (13)	8 (4)	4 (4)
血管障害	52 (25)	16 (16)	24 (11)	6 (6)
高血圧	32 (15)	7 (7)	15 (7)	1 (1)
代謝および栄養障害	36 (17)	14 (14)	21 (10)	5 (5)
食欲減退	15 (7)	10 (10)	8 (4)	4 (4)
血液およびリンパ系障害	19 (9)	21 (21)	12 (6)	16 (16)
貧血	12 (6)	10 (10)	5 (2)	7 (7)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.17, Table 8.36

2.7.4.2.1.1.2.3.　海外 3 試験併合解析

3 試験併合解析で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-11（最大グレード別）及び表 2.7.4.2-12（因果関係別）に示す。

トラメチニブ単剤療法の 3 試験併合解析でよく見られた有害事象は、MEK114267 試験とほぼ同様であった。3 試験併合解析でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、発疹（57%）、下痢（50%）、疲労及び末梢性浮腫（各 31%）、悪心（27%）及びざ瘡様皮膚炎（22%）であった。

大半の被験者（53%）の有害事象のグレードは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象が 329 例中 130 例（40%）、Grade 4 の有害事象が 18 例（5%）に認められた。よく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、高血圧（8%）、発疹（7%）、疲労（4%）及び貧血（3%）であった。よく見られた Grade 4 の有害事象（2 例以上に発現）は、肺塞栓症 3 例（1%未満）及び貧血 2 例（1%未満）であった。

表 2.7.4.2-11　　10%以上に発現した有害事象：最大グレード別
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	326 (>99)	130 (40)	18 (5)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	187 (57)	22 (7)	1 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	72 (22)	6 (2)	0
皮膚乾燥	53 (16)	0	0
そう痒症	51 (16)	5 (2)	0
脱毛症	49 (15)	1 (<1)	0
胃腸障害			
下痢	163 (50)	4 (1)	0
悪心	89 (27)	3 (<1)	0
嘔吐	60 (18)	4 (1)	0
便秘	59 (18)	0	0
腹痛	42 (13)	4 (1)	1 (<1)
口内乾燥	33 (10)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	103 (31)	13 (4)	0
末梢性浮腫	101 (31)	5 (2)	0
発熱	32 (10)	2 (<1)	0
血管障害			
高血圧	45 (14)	27 (8)	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	39 (12)	3 (<1)	1 (<1)
神経系障害			
頭痛	36 (11)	2 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	32 (10)	0	0
呼吸困難	32 (10)	3 (<1)	1 (<1)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.13
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
Grade 5：MEK113583 試験；胃腸管瘻（1 例）。MEK114267 試験；肝不全及び腎不全（1 例）、心筋梗塞（1 例）、腎不全（1 例）、十二指腸穿孔（1 例）

ほぼすべての被験者に治験薬との因果関係がある有害事象が発現した。トラメチニブ単剤療法の 3 試験併合解析でよく見られた治験薬と因果関係のある有害事象（発現率 15%以上）は、発疹（56%）、下痢（40%）、ざ瘡様皮膚炎及び疲労（各 22%）、末梢性浮腫（20%）、悪心（18%）、皮膚乾燥及びそう痒症（各 15%）であった。

表 2.7.4.2-12　10%以上に発現した有害事象：因果関係別
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329)	
	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)
有害事象発現例数	326 (>99)	314 (95)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	187 (57)	183 (56)
ざ瘡様皮膚炎	72 (22)	71 (22)
皮膚乾燥	53 (16)	48 (15)
そう痒症	51 (16)	48 (15)
脱毛症	49 (15)	43 (13)
胃腸障害		
下痢	163 (50)	131 (40)
悪心	89 (27)	59 (18)
嘔吐	60 (18)	31 (9)
便秘	59 (18)	30 (9)
腹痛	42 (13)	25 (8)
口内乾燥	33 (10)	28 (9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	103 (31)	71 (22)
末梢性浮腫	101 (31)	66 (20)
発熱	32(10)	10 (3)
血管障害		
高血圧	45 (14)	21 (6)
代謝および栄養障害		
食欲減退	39 (12)	22 (7)
神経系障害		
頭痛	36 (11)	12 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	32 (10)	7 (2)
呼吸困難	32 (10)	11 (3)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.12, Table 8.17
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.2.1.1.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.1.3.1.　国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験全体（第 I 相部分 6 例、第 II 相部分 6 例の合計 12 例）で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-13（最大グレード別）及び表 2.7.4.2-14（因果関係別）に示す。

試験全体でよく見られた有害事象（12 例中 3 例以上）は、発熱 9 例（75%）、AST 増加 7 例（58%）、末梢性浮腫及び鼻咽頭炎が各 6 例（50%）、血中 ALP 増加、口内炎及び頭痛が各 5 例（42%）、ざ瘡様皮膚炎、紅斑及び斑状丘疹状皮疹が各 4 例（33%）、便秘、悪心、

嘔吐、関節痛、筋肉痛、脱毛症、食欲減退が各 3 例（25%）であった。なお、好中球減少症及び好中球数減少が各 2 例で認められており、好中球減少に関連した事象は合算すると 4 例（33%）で報告された。

試験全体での有害事象のグレード別の内訳は、Grade 2 が 5 例（42%）、Grade 3 が 6 例（50%）、Grade 4 が 1 例（8%）であった。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

Grade 4 の有害事象は、血中リン減少（第 I 相部分の被験者 7）であった。Grade 3 の有害事象は、好中球数減少（第 I 相部分の被験者 202）、好中球減少症（第 II 相部分の被験者 12）、血中 ALP 増加（第 I 相部分の被験者 1）、ALT 増加（第 I 相部分の被験者 9）、血中リン減少（第 II 相部分の被験者 10）、ブドウ膜炎（第 II 相部分の被験者 11）であった。

表 2.7.4.2-13　試験全体で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（MEK116885 試験：ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	第 I 相部分 N=6			第 II 相部分 N=6			合計 N=12		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	6 (100)	3 (50)	1 (17)	6 (100)	3 (50)	0	12 (100)	6 (50)	1 (8)
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	5 (83)	0	0	4 (67)	0	0	9 (75)	0	0
末梢性浮腫	2 (33)	0	0	4 (67)	0	0	6 (50)	0	0
悪寒	1 (17)	0	0	1 (17)	0	0	2 (17)	0	0
倦怠感	1 (17)	0	0	1 (17)	0	0	2 (17)	0	0
臨床検査									
AST 増加	4 (67)	0	0	3 (50)	0	0	7 (58)	0	0
血中 ALP 増加	3 (50)	1 (17)	0	2 (33)	0	0	5 (42)	1 (8)	0
ALT 増加	2 (33)	1 (17)	0	0	0	0	2 (17)	1 (8)	0
血中ブドウ糖増加	1 (17)	0	0	1 (17)	0	0	2 (17)	0	0
血中リン減少	1 (17)	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0	2 (17)	1 (8)	1 (8)
好中球数減少	2 (33)	1 (17)	0	0	0	0	2 (17)	1 (8)	0
胃腸障害									
口内炎	2 (33)	0	0	3 (50)	0	0	5 (42)	0	0
便秘	1 (17)	0	0	2 (33)	0	0	3 (25)	0	0
悪心	2 (33)	0	0	1 (17)	0	0	3 (25)	0	0
嘔吐	2 (33)	0	0	1 (17)	0	0	3 (25)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	1 (17)	0	0	2 (33)	0	0	3 (25)	0	0
筋肉痛	2 (33)	0	0	1 (17)	0	0	3 (25)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
ざ瘡様皮膚炎	3 (50)	0	0	1 (17)	0	0	4 (33)	0	0
紅斑	4 (67)	0	0	0	0	0	4 (33)	0	0
斑状丘疹状皮疹	4 (67)	0	0	0	0	0	4 (33)	0	0
脱毛症	3 (50)	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	4 (67)	0	0	2 (33)	0	0	6 (50)	0	0
神経系障害									
頭痛	3 (50)	0	0	2 (33)	0	0	5 (42)	0	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	0	0	0	2 (33)	0	0	2 (17)	0	0
好中球減少症	0	0	0	2 (33)	1 (17)	0	2 (17)	1 (8)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	第 I 相部分 N=6			第 II 相部分 N=6			合計 N=12		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
代謝および栄養障害									
食欲減退	3 (50)	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 7.050
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与

試験全体でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（12 例中 4 例以上）は、発熱 8 例（67%）、AST 増加及び末梢性浮腫が各 6 例（50%）、口内炎及び頭痛が各 5 例（42%）、血中 ALP 増加、ざ瘡様皮膚炎、紅斑及び斑状丘疹状皮疹が各 4 例（33%）であった。なお、治験薬との因果関係がある好中球減少症及び好中球数減少が各 2 例で認められており、治験薬との因果関係がある好中球減少に関連した事象は合算すると 4 例（33%）で報告された。本試験でよく見られた有害事象のほとんどが治験薬との因果関係があると判断された。

表 2.7.4.2-14　試験全体で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別（MEK116885 試験：ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	因果関係を問わない			因果関係あり		
	第 I 相部分 N=6 n (%)	第 II 相部分 N=6 n (%)	合計 N=12 n (%)	第 I 相部分 N=6 n (%)	第 II 相部分 N=6 n (%)	合計 N=12 n (%)
有害事象発現例数	6 (100)	6 (100)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (100)	5 (83)	11 (92)	6 (100)	4 (67)	10 (83)
発熱	5 (83)	4 (67)	9 (75)	5 (83)	3 (50)	8 (67)
末梢性浮腫	2 (33)	4 (67)	6 (50)	2 (33)	4 (67)	6 (50)
悪寒	1 (17)	1 (17)	2 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (17)
倦怠感	1 (17)	1 (17)	2 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (17)
臨床検査	5 (83)	6 (100)	11 (92)	4 (67)	5 (83)	9 (75)
AST 増加	4 (67)	3 (50)	7 (58)	3 (50)	3 (50)	6 (50)
血中 ALP 増加	3 (50)	2 (33)	5 (42)	2 (33)	2 (33)	4 (33)
ALT 増加	2 (33)	0	2 (17)	1 (17)	0	1 (8)
血中ブドウ糖増加	1 (17)	1 (17)	2 (17)	1 (17)	0	1 (8)
血中リン減少	1 (17)	1 (17)	2 (17)	1 (17)	1 (17)	2 (17)
好中球数減少	2 (33)	0	2 (17)	2 (33)	0	2 (17)
胃腸障害	4 (67)	5 (83)	9 (75)	3 (50)	4 (67)	7 (58)
口内炎	2 (33)	3 (50)	5 (42)	2 (33)	3 (50)	5 (42)
便秘	1 (17)	2 (33)	3 (25)	0	1 (17)	1 (8)
悪心	2 (33)	1 (17)	3 (25)	1 (17)	1 (17)	2 (17)
嘔吐	2 (33)	1 (17)	3 (25)	1 (17)	1 (17)	2 (17)
筋骨格系および結合組織障害	4 (67)	4 (67)	8 (67)	4 (67)	4 (67)	8 (67)
関節痛	1 (17)	2 (33)	3 (25)	1 (17)	2 (33)	3 (25)
筋肉痛	2 (33)	1 (17)	3 (25)	2 (33)	1 (17)	3 (25)
皮膚および皮下組織障害	6 (100)	1 (17)	7 (58)	6 (100)	1 (17)	7 (58)
ざ瘡様皮膚炎	3 (50)	1 (17)	4 (33)	3 (50)	1 (17)	4 (33)
紅斑	4 (67)	0	4 (33)	4 (67)	0	4 (33)
斑状丘疹状皮疹	4 (67)	0	4 (33)	4 (67)	0	4 (33)
脱毛症	3 (50)	0	3 (25)	3 (50)	0	3 (25)

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	因果関係を問わない			因果関係あり		
	第 I 相部分 N=6 n (%)	第 II 相部分 N=6 n (%)	合計 N=12 n (%)	第 I 相部分 N=6 n (%)	第 II 相部分 N=6 n (%)	合計 N=12 n (%)
感染症および寄生虫症	4 (67)	2 (33)	6 (50)	1 (17)	0	1 (8)
鼻咽頭炎	4 (67)	2 (33)	6 (50)	0	0	0
神経系障害	3 (50)	3 (50)	6 (50)	3 (50)	3 (50)	6 (50)
頭痛	3 (50)	2 (33)	5 (42)	3 (50)	2 (33)	5 (42)
血液およびリンパ系障害	0	3 (50)	3 (25)	0	3 (50)	3 (25)
貧血	0	2 (33)	2 (17)	0	2 (33)	2 (17)
好中球減少症	0	2 (33)	2 (17)	0	2 (33)	2 (17)
代謝および栄養障害	3 (50)	0	3 (25)	3 (50)	0	3 (25)
食欲減退	3 (50)	0	3 (25)	3 (50)	0	3 (25)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 7.030, Table 7.070
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与

2.7.4.2.1.1.3.2.　海外 MEK116513 試験

MEK116513 試験のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-15（最大グレード別）及び表 表 2.7.4.2-16（因果関係別）に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、発熱（53%）、悪心（35%）、下痢（32%）、悪寒（31%）、疲労、頭痛及び嘔吐（各 29%）、高血圧（26%）、関節痛（24%）、発疹（22%）及び咳嗽（20%）であった。ベムラフェニブ群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、関節痛（51%）、発疹（43%）、脱毛症（39%）、下痢（38%）、悪心（36%）、疲労（33%）、過角化（25%）、高血圧（24%）、皮膚乳頭腫（23%）、光線過敏性反応及び頭痛（各 22%）、発熱及びそう痒症（各 21%）及び食欲減退（20%）であった。ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、発熱、悪寒、嘔吐及び咳嗽であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、関節痛、発疹、脱毛症、過角化、そう痒症、光線過敏性反応、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群 、皮膚乳頭腫、毛孔性角化症及びサンバーンであった。

Grade 3 及び 4 の有害事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 350 例中 167 例（48%）及び 16 例（5%）、ベムラフェニブ群の 349 例中 198 例（57%）及び 23 例（7%）に認められた。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、高血圧（14%）、好中球減少症（5%）、発熱、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加、駆出率減少及び低ナトリウム血症（各 4%）、ALT 増加（3%）であった。また、2 例以上で発現した Grade 4 の有害事象は血中クレアチニンホスキナーゼ増加 3 例（1%未満）及び高血糖 2 例（1%未満）であった。ベムラフェニブ群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、高血圧、扁平上皮癌、ケラトアカントーマ及び発疹（各 9%）、皮膚有棘細胞癌（5%）、GGT 増加、ALT 増加、斑状丘疹状皮疹及び関節痛（各 4%）、AST 増加（3%）であった。また、2 例以上で発現した Grade 4 の有害事象は、GGT 増加 3 例（1%未満）、ALT 増加、肝酵素上昇及び低カルシウム血症が各 2

例（1%未満）であった。Grade 3 の駆出率減少がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で被験者の 4%に発現したが、ベムラフェニブ群では認められなかった。

表 2.7.4.2-15　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別
（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	343 (98)	167 (48)	16 (5)	345 (99)	198 (57)	23 (7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	184 (53)	15 (4)	0	73 (21)	2 (<1)	0
悪寒	110 (31)	3 (<1)	0	27 (8)	0	0
疲労	101 (29)	4 (1)	0	115 (33)	6 (2)	0
無力症	55 (16)	4 (1)	1 (<1)	57 (16)	4 (1)	0
末梢性浮腫	42 (12)	1 (<1)	0	35 (10)	1 (<1)	0
胃腸障害						
悪心	121 (35)	1 (<1)	0	125 (36)	2 (<1)	0
下痢	112 (32)	4 (1)	0	131 (38)	1 (<1)	0
嘔吐	101 (29)	4 (1)	0	53 (15)	3 (<1)	0
便秘	45 (13)	0	0	23 (7)	0	1 (<1)
神経系障害						
頭痛	101 (29)	3 (<1)	1 (<1)	77 (22)	2 (<1)	0
浮動性めまい	34 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	1 (<1)	0
味覚異常	23 (7)	0	0	46 (13)	0	0
血管障害						
高血圧	92 (26)	48 (14)	0	84 (24)	32 (9)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	84 (24)	3 (<1)	0	178 (51)	15 (4)	0
筋肉痛	58 (17)	0	0	51 (15)	4 (1)	0
筋痙縮	34 (10)	0	0	11 (3)	0	0
四肢痛	33 (9)	4 (1)	0	41 (12)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	76 (22)	4 (1)	0	149 (43)	30 (9)	0
紅斑	30 (9)	0	0	40 (11)	3 (<1)	0
そう痒症	30 (9)	0	0	75 (21)	3 (<1)	0
皮膚乾燥	29 (8)	0	0	62 (18)	1 (<1)	0
脱毛症	20 (6)	0	0	137 (39)	1 (<1)	0
過角化	15 (4)	0	0	86 (25)	2 (<1)	0
光線過敏性反応	13 (4)	0	0	78 (22)	1 (<1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2)	0	0	55 (16)	1 (<1)	0
掌蹠角皮症	6 (2)	0	0	40 (11)	0	0
毛孔性角化症	4 (1)	0	0	44 (13)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	69 (20)	0	0	34 (10)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	48 (14)	9 (3)	0	61 (17)	13 (4)	2 (<1)
AST 増加	40 (11)	4 (1)	1 (<1)	45 (13)	9 (3)	0
体重減少	15 (4)	0	0	41 (12)	1 (<1)	0
血中クレアチニン増加	14 (4)	0	0	37 (11)	1 (<1)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
代謝および栄養障害						
食欲減退	42 (12)	2 (<1)	0	70 (20)	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	40 (11)	0	0	27 (8)	0	0
結膜炎	9 (3)	0	0	34 (10)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	6 (2)	0	0	80 (23)	2 (<1)	0
扁平上皮癌	3 (<1)	3 (<1)	0	34 (10)	32 (9)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症						
サンバーン	2 (<1)	0	0	50 (14)	2 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1070

治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（91%）とベムラフェニブ群（98%）で同程度であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（発現率 15%以上）は、発熱（47%）、悪寒（28%）、悪心（23%）、疲労及び下痢（各 20%）、発疹（19%）、嘔吐及び関節痛（各 17%）、頭痛（15%）であった。ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高かった治験薬との因果関係がある有害事象は発熱及び悪寒であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ群で発現率が 10%以上高かった治験薬との因果関係がある有害事象は下痢、発疹、関節痛、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症、過角化、光線過敏性反応、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乳頭腫、毛孔性角化症及びサンバーンであった。

表 2.7.4.2-16　　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別
（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA17.0/J 17.0	因果関係を問わない		因果関係あり	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
有害事象発現例数	343 (98)	345 (99)	320 (91)	342 (98)
一般・全身障害および投与部位の状態	271 (77)	245 (70)	229 (65)	194 (56)
発熱	184 (53)	73 (21)	163 (47)	54 (15)
悪寒	110 (31)	27 (8)	98 (28)	21 (6)
疲労	101 (29)	115 (33)	70 (20)	92 (26)
無力症	55 (16)	57 (16)	43 (12)	43 (12)
末梢性浮腫	42 (12)	35 (10)	24 (7)	20 (6)
胃腸障害	228 (65)	244 (70)	156 (45)	189 (54)
悪心	121 (35)	125 (36)	81 (23)	97 (28)
下痢	112 (32)	131 (38)	71 (20)	104 (30)
嘔吐	101 (29)	53 (15)	59 (17)	30 (9)
便秘	45 (13)	23 (7)	15 (4)	6 (2)

器官別大分類 基本語 MedDRA17.0/J 17.0	因果関係を問わない		因果関係あり	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
皮膚および皮下組織障害	220 (63)	317 (91)	188 (54)	310 (89)
発疹	76 (22)	149 (43)	68 (19)	146 (42)
そう痒症	30 (9)	75 (21)	22 (6)	67 (19)
皮膚乾燥	29 (8)	62 (18)	21 (6)	59 (17)
脱毛症	20 (6)	137 (39)	18 (5)	136 (39)
紅斑	30 (9)	40 (11)	16 (5)	36 (10)
過角化	15 (4)	86 (25)	12 (3)	79 (23)
光線過敏性反応	13 (4)	78 (22)	12 (3)	78 (22)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2)	55 (16)	8 (2)	55 (16)
掌蹠角皮症	6 (2)	40 (11)	6 (2)	39 (11)
毛孔性角化症	4 (1)	44 (13)	2 (<1)	43 (12)
感染症および寄生虫症	178 (51)	162 (46)	59 (17)	77 (22)
鼻咽頭炎	40 (11)	27 (8)	3 (<1)	0
結膜炎	9 (3)	34 (10)	4 (1)	29 (8)
筋骨格系および結合組織障害	176 (50)	248 (71)	114 (33)	201 (58)
関節痛	84 (24)	178 (51)	58 (17)	162 (46)
筋肉痛	58 (17)	51 (15)	46 (13)	46 (13)
筋痙縮	34 (10)	11 (3)	18 (5)	6 (2)
四肢痛	33 (9)	41 (12)	14 (4)	28 (8)
神経系障害	178 (51)	162 (46)	108 (31)	108 (31)
頭痛	101 (29)	77 (22)	51 (15)	39 (11)
浮動性めまい	34 (10)	21 (6)	14 (4)	9 (3)
味覚異常	23 (7)	46 (13)	20 (6)	45 (13)
血管障害	132 (38)	105 (30)	72 (21)	44 (13)
高血圧	92 (26)	84 (24)	45 (13)	31 (9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	127 (36)	94 (27)	42 (12)	32 (9)
咳嗽	69 (20)	34 (10)	23 (7)	12 (3)
臨床検査	152 (43)	167 (48)	114 (33)	131 (38)
ALT 増加	48 (14)	61 (17)	35 (10)	49 (14)
AST 増加	40 (11)	45 (13)	32 (9)	37 (11)
体重減少	15 (4)	41 (12)	10 (3)	26 (7)
血中クレアチニン増加	14 (4)	37 (11)	7 (2)	28 (8)
代謝および栄養障害	100 (29)	107 (31)	47 (13)	65 (19)
食欲減退	42 (12)	70 (20)	23 (7)	55 (16)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	34 (10)	148 (42)	20 (6)	134 (38)
皮膚乳頭腫	6 (2)	80 (23)	6 (2)	76 (22)
扁平上皮癌	3 (<1)	34 (10)	3 (<1)	34 (10)
傷害、中毒および処置合併症	38 (11)	65 (19)	5 (1)	43 (12)
サンバーン	2 (<1)	50 (14)	2 (<1)	40 (11)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1020, Table 3.1090, 表 2.7.4.7-1

発現率の群間差が 10%超であった有害事象の発現リスクの差を図 2.7.4.2-2 に示す。

ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現リスクが高い有害事象は、発熱、悪寒及び嘔吐であった。一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ群で発現リスクが高い有害事象は、皮膚毒性（毛孔性角化症、そ

う痒症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、過角化、発疹及び皮膚乳頭腫）、サンバーン、光線過敏性反応、関節痛及び脱毛であった。

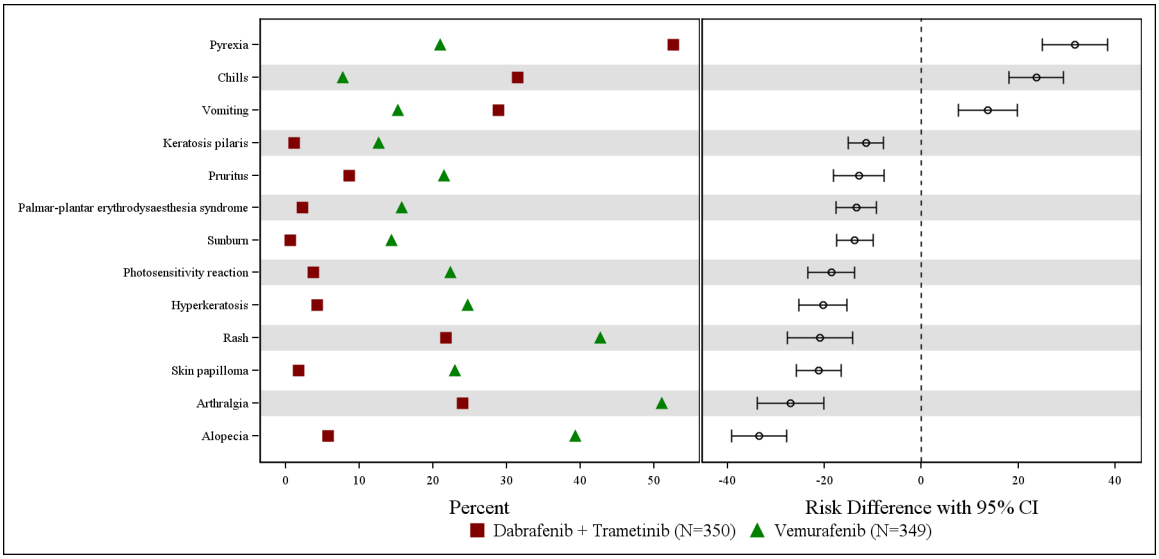


図 2.7.4.2-2　　発現率の群間差が 10%超であった有害事象の発現リスクの差
（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 13.0071
注：発現率の群間差が 10%超の有害事象を対象とした。発現リスクの差が 0 を超える場合は、ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現リスクが高いことを示す。発現リスクの差が 0 未満の場合はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ群で発現リスクが高いことを示す。治験実施計画書においては有害事象の集計期間は治験薬の初回投与から治験薬投与中止後 30 日後までとした。

2.7.4.2.1.1.3.3.　　海外 MEK115306 試験

MEK115306 試験のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を最大グレード別に表 2.7.4.2-17 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、発熱（51%）、疲労（35%）、頭痛、悪心及び悪寒（各 30%）、下痢及び関節痛（各 24%）、発疹（23%）、高血圧（22%）及び嘔吐（20%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は疲労（35%）、過角化（32%）、頭痛（29%）、発熱（28%）、関節痛（27%）、脱毛症及び悪心（各 26%）、発疹（22%）及び皮膚乳頭腫（21%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高い有害事象は、発熱、悪寒及び下痢であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてダブラフェニブ単剤療法群で発現率が 10%以上高い有害事象は、過角化、皮膚乳頭腫、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び掌蹠角皮症であった。

Grade 3 及び 4 の有害事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 209 例中 66 例（32%）及び 7 例（3%）、ダブラフェニブ単剤療法群の 211 例中 72 例（34%）及び 7 例（3%）に認められ、各群で同程度であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、発熱（6%）、高血圧（4%）、AST

増加及び好中球減少症（各 3%）であった。Grade 4 の有害事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 209 例中 7 例（3%）に 8 件発現した（貧血、リンパ球数減少、低血糖症、肺塞栓症、肝血腫及び汎血球減少症が各 1 例、脳浮腫及び中枢神経系転移が 1 例に併発）。ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は高血圧（5%）及び貧血（3%）であった。Grade 4 の有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群の 211 例中 7 例（3%）に 8 件発現した（呼吸困難、血小板減少症、低カリウム血症、脳浮腫、高カルシウム血症及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックが 1 例に併発）。

表 2.7.4.2-17　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	199 (95)	66 (32)	7 (3)	203 (96)	72 (34)	7 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	107 (51)	12 (6)	0	59 (28)	4 (2)	0
疲労	74 (35)	4 (2)	0	74 (35)	2 (<1)	0
悪寒	62 (30)	0	0	33 (16)	0	0
無力症	20 (10)	1 (<1)	0	27 (13)	1 (<1)	0
末梢性浮腫	30 (14)	1 (<1)	0	10 (5)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	48 (23)	0	0	46 (22)	2 (<1)	0
過角化	7 (3)	0	0	68 (32)	1 (<1)	0
脱毛症	15 (7)	0	0	55 (26)	0	0
皮膚乾燥	19 (9)	0	0	28 (13)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (4)	0	0	39 (18)	1 (<1)	0
そう痒症	17 (8)	0	0	26 (12)	0	0
掌蹠角皮症	2 (<1)	0	0	23 (11)	0	0
胃腸障害						
悪心	63 (30)	0	0	54 (26)	3 (1)	0
下痢	51 (24)	2 (<1)	0	30 (14)	2 (<1)	0
嘔吐	42 (20)	2 (<1)	0	29 (14)	1 (<1)	0
便秘	22 (11)	1 (<1)	0	18 (9)	0	0
腹痛	22 (11)	2 (<1)	0	14 (7)	3 (1)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	51 (24)	1 (<1)	0	58 (27)	0	0
四肢痛	30 (14)	3 (1)	0	33 (16)	1 (<1)	0
背部痛	19 (9)	2 (<1)	0	30 (14)	4 (2)	0
筋肉痛	22 (11)	1 (<1)	0	24 (11)	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	20 (10)	0	0	15 (7)	0	0
神経系障害						
頭痛	63 (30)	1 (<1)	0	62 (29)	3 (1)	0
浮動性めまい	20 (10)	0	0	12 (6)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	22 (11)	4 (2)	0	10 (5)	1 (<1)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
AST 増加	22 (11)	6 (3)	0	7 (3)	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	34 (16)	0	0	35 (17)	0	0
血管障害						
高血圧	46 (22)	8 (4)	0	29 (14)	10 (5)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	23 (11)	1 (<1)	0	25 (12)	2 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	3 (1)	0	0	45 (21)	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1070

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を因果関係別に表 2.7.4.2-18 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、両群で同様であった。よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（発現率 15%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発熱（47%）、悪寒（27%）、疲労（25%）、発疹（21%）、悪心（19%）、頭痛（18%）、下痢（17%）及び関節痛（16%）、ダブラフェニブ単剤療法群では過角化（30%）、疲労（27%）、脱毛症（25%）、発熱（23%）、関節痛（22%）、発疹（20%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（18%）、皮膚乳頭腫（18%）及び頭痛（16%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高い治験薬との因果関係がある有害事象は、発熱及び悪寒であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてダブラフェニブ単剤療法群で発現率が 10%以上高い治験薬との因果関係がある有害事象は、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乳頭腫及び掌蹠角皮症であった。

表 2.7.4.2-18　　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別
（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	因果関係を問わない		因果関係あり	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
有害事象発現例数	199 (95)	203 (96)	179 (86)	186 (88)
一般・全身障害および投与部位の状態	165 (79)	147 (70)	136 (65)	118 (56)
発熱	107 (51)	59 (28)	98 (47)	49 (23)
疲労	74 (35)	74 (35)	52 (25)	56 (27)
悪寒	62 (30)	33 (16)	57 (27)	27 (13)
無力症	20 (10)	27 (13)	15 (7)	18 (9)
末梢性浮腫	30 (14)	10 (5)	14 (7)	2 (<1)
皮膚および皮下組織障害	135 (65)	158 (75)	111 (53)	148 (70)
発疹	48 (23)	46 (22)	44 (21)	43 (20)
過角化	7 (3)	68 (32)	6 (3)	63 (30)
脱毛症	15 (7)	55 (26)	9 (4)	52 (25)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	因果関係を問わない		因果関係あり	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
皮膚乾燥	19 (9)	28 (13)	16 (8)	25 (12)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (4)	39 (18)	8 (4)	39 (18)
そう痒症	17 (8)	26 (12)	11 (5)	20 (9)
掌蹠角皮症	2 (<1)	23 (11)	1 (<1)	21 (10)
胃腸障害	126 (60)	112 (53)	85 (41)	66 (31)
悪心	63 (30)	54 (26)	40 (19)	30 (14)
下痢	51 (24)	30 (14)	36 (17)	17 (8)
嘔吐	42 (20)	29 (14)	28 (13)	19 (9)
便秘	22 (11)	18 (9)	7 (3)	5 (2)
腹痛	22 (11)	14 (7)	8 (4)	5 (2)
筋骨格系および結合組織障害	100 (48)	126 (60)	60 (29)	78 (37)
関節痛	51 (24)	58 (27)	33 (16)	47 (22)
四肢痛	30 (14)	33 (16)	19 (9)	19 (9)
背部痛	19 (9)	30 (14)	3 (1)	5 (2)
筋肉痛	22 (11)	24 (11)	16 (8)	14 (7)
感染症および寄生虫症	100 (48)	85 (40)	21 (10)	25 (12)
鼻咽頭炎	20 (10)	15 (7)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	96 (46)	97 (46)	59 (28)	58 (27)
頭痛	63 (30)	62 (29)	38 (18)	33 (16)
浮動性めまい	20 (10)	12 (6)	11 (5)	6 (3)
臨床検査	71 (34)	59 (28)	44 (21)	39 (18)
ALT 増加	22 (11)	10 (5)	15 (7)	7 (3)
AST 増加	22 (11)	7 (3)	17 (8)	5 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69 (33)	68 (32)	23 (11)	22 (10)
咳嗽	34 (16)	35 (17)	10 (5)	11 (5)
血管障害	65 (31)	54 (26)	32 (15)	25 (12)
高血圧	46 (22)	29 (14)	15 (7)	12 (6)
代謝および栄養障害	48 (23)	39 (18)	24 (11)	18 (9)
食欲減退	23 (11)	25 (12)	16 (8)	13 (6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	30 (14)	95 (45)	20 (10)	81 (38)
皮膚乳頭腫	3 (1)	45 (21)	2 (<1)	39 (18)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090, 表 2.7.4.7-1

MEK115306 試験のよく見られた有害事象の相対リスクを図 2.7.4.2-3 に示す。

ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で相対リスクの高い有害事象（相対リスクの 95%信頼区間が 1 を含まない）は、発熱、悪寒、下痢、高血圧、末梢性浮腫、ALT 増加及び AST 増加であった。

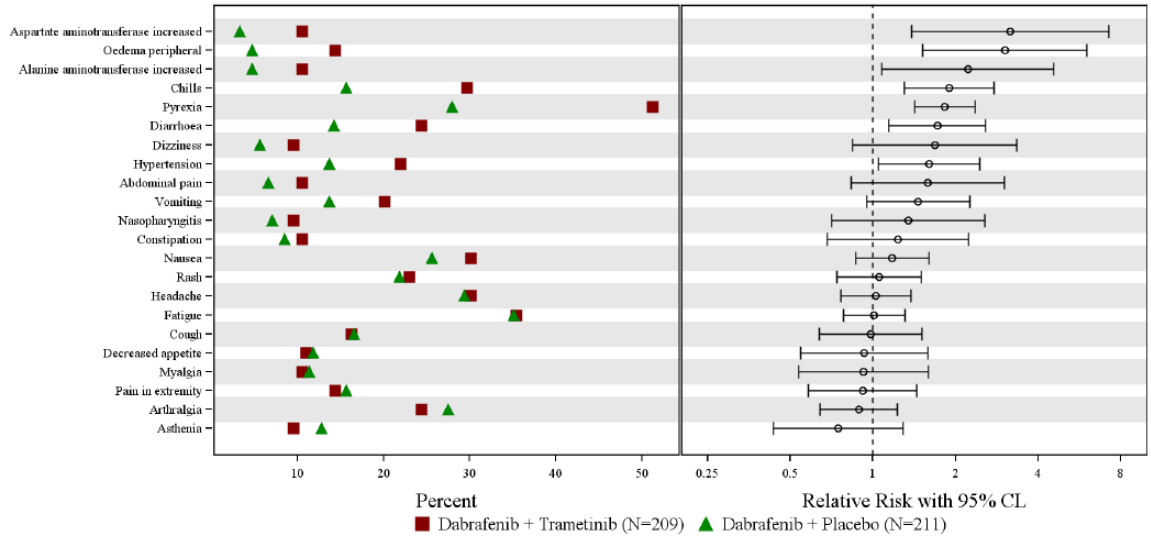


図 2.7.4.2-3　　よく見られた有害事象の相対リスク
（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 13.0070
注：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群での発現率が高い有害事象を選択した。相対リスク>1 は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の有害事象発現リスクが、ダブラフェニブ単剤療法群より高いことを示す。

2.7.4.2.1.1.3.4.　　海外 BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）で、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を、表 2.7.4.2-19（最大グレード別）及び表 2.7.4.2-20（因果関係別）に示す。

ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は疲労（42%）、発疹（36%）、関節痛及び脱毛症（各 34%）、頭痛（32%）、過角化（30%）、下痢（28%）、発熱（26%）、筋肉痛（23%）、悪心、咳嗽、四肢痛及び食欲減退（各 21%）であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、発熱（72%）、疲労（65%）、悪心（56%）、関節痛及び悪寒（各 52%）、頭痛（46%）、嘔吐（43%）、食欲減退（33%）、下痢（31%）、筋肉痛（30%）、末梢性浮腫、便秘及び発疹（各 24%）、四肢痛、インフルエンザ様疾患及び GGT 増加（各 22%）、浮動性めまい、貧血、寝汗、血中 ALP 増加、AST 増加及び ALT 増加（各 20%）であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群でよく見られた有害事象（発現率 20%以上）は、発熱（69%）、悪寒（60%）、疲労（58%）、悪心、嘔吐及び下痢（各 47%）、咳嗽（33%）、関節痛、頭痛及び発疹（各 31%）、食欲減退（29%）、末梢性浮腫及び寝汗（各 25%）、便秘、筋肉痛（各 24%）、背部痛、貧血、四肢痛（各 22%）、日光性角化症、皮膚乾燥（各 20%）であった。このうち、ほとんどの有害事象の発現率はダブラフェニブ単剤療法群に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の 2 群で高かったが、発疹、脱毛症及び過角化はダブラフェニブ単剤療法群の方が高頻度に認められた。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群とダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群でよく見られた有害事象とその発現率はほぼ同程度であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群［53 例中 24 例（45%）及び 1 例（2%）］と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群［54 例中 25 例（46%）及び 4 例（7%）］及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群［55 例中 27 例（49%）及び 8 例（15%）］で高かった。ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、皮膚有棘細胞癌（9%）、扁平上皮癌及び疲労（各 8%）、高カリウム血症、低カリウム血症及び心房細動（各 4%）であった。Grade 4 の有害事象は 1 例（脊椎圧迫骨折）に発現した。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、発熱及び GGT 増加（各 11%）、低ナトリウム血症（7%）、リンパ球数減少及び嘔吐（各 6%）、無力症、下痢、悪心、筋力低下、低リン酸血症、駆出率減少、ALT 増加、血中 ALP 増加、失神、高血糖、血中リン減少、高ビリルビン血症、貧血及び好中球減少症（各 4%）であった。Grade 4 の有害事象は 4 例に各 1 件発現し、その内訳は高カルシウム血症、リパーゼ増加、頚髄圧迫及び悪心が各 1 例であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 3%以上）は、低ナトリウム血症（7%）、好中球減少症、背部痛、リンパ球減少症、発熱、急性腎不全、肺炎（各 5%）、肺塞栓症、貧血、疲労、GGT 増加、失神、高血圧、白血球減少症、高カリウム血症、ALT 増加及び皮膚有棘細胞癌（各 4%）であった。Grade 4 の有害事象は 9 例に各 1 件発現し、その内訳は好中球減少症 3 例、低カリウム血症 1 例、血小板減少症 1 例、胃腸出血 1 例、血中クレアチニン増加 1 例、腸管穿孔 1 例及び発熱 1 例であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、いずれの群でも同程度であった。ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（発現率 15%以上）は疲労及び発疹（各 36%）、脱毛症（30%）、過角化（28%）、関節痛（26%）、下痢及び発熱（各 23%）、頭痛（21%）、悪心、筋肉痛及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 17%）、悪寒、食欲減退及び皮膚乳頭腫（各 15%）であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（発現率 15%以上）は、発熱（65%）、疲労（50%）、関節痛（46%）、悪寒（43%）、悪心（33%）、嘔吐（31%）、筋肉痛（26%）、発疹（22%）、食欲減退、下痢、頭痛、寝汗及び四肢痛（各 19%）、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患及び血中 ALP 増加（各 17%）、GGT 増加及び好中球減少症（各 15%）であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群でよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象（発現率 15%以上）は、発熱（69%）、悪寒（55%）、疲労（47%）、嘔吐（40%）、下痢（36%）、悪心（35%）、関節痛及び発疹（各 25%）、寝汗（24%）、食欲減退、頭痛及び筋肉痛（各 20%）、ざ瘡様皮膚炎（18%）、日光性角化症、便秘、咳嗽、皮膚乾燥及び末梢性浮腫（各 16%）、貧血、紅斑、過角化及び好中球減少症（各 15%）であった。治験薬との因果関係がある有害事象の個々の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高い傾向が見られた。治験薬との因果関係の有無にかかわらず、よく見られた有害事象は同様であり、群間で見られた有害事象の発現率の差も同様であった。

表 2.7.4.2-19　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53)			ダブラフェニブ／トラメチニブ （1 mg）併用療法群 （N=54）			ダブラフェニブ／トラメチニブ （2 mg）併用療法群 （N=55）		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
有害事象発現例数	53 (100)	24 (45)	1 (2)[a]	53 (98)	25 (46)	4 (7)[b]	55 (100)	27 (49)	8 (15)[c]
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	14 (26)	0	0	39 (72)	6 (11)	0	38 (69)	3 (5)	1 (2)
悪寒	9 (17)	0	0	28 (52)	1 (2)	0	33 (60)	1 (2)	0
疲労	22 (42)	4 (8)	0	35 (65)	1 (2)	0	32 (58)	2 (4)	0
末梢性浮腫	9 (17)	0	0	13 (24)	0	0	14 (25)	0	0
インフルエンザ様疾患	4 (8)	0	0	12 (22)	1 (2)	0	7 (13)	0	0
無力症	3 (6)	0	0	2 (4)	2 (4)	0	6 (11)	0	0
疼痛	4 (8)	0	0	6 (11)	0	0	3 (5)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
発疹	19 (36)	0	0	13 (24)	0	0	17 (31)	0	0
寝汗	3 (6)	0	0	11 (20)	0	0	14 (25)	0	0
日光性角化症	7 (13)	1 (2)	0	6 (11)	0	0	11 (20)	0	0
皮膚乾燥	2 (4)	0	0	6 (11)	0	0	11 (20)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	0	0	6 (11)	0	0	10 (18)	0	0
紅斑	1 (2)	0	0	4 (7)	0	0	9 (16)	0	0
過角化	16 (30)	0	0	4 (7)	0	0	8 (15)	0	0
そう痒症	7 (13)	0	0	7 (13)	1 (2)	0	8 (15)	0	0
全身性皮疹	3 (6)	0	0	2 (4)	1 (2)	0	6 (11)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (17)	0	0	4 (7)	1 (2)	0	4 (7)	0	0
脱毛症	18 (34)	0	0	7 (13)	0	0	3 (5)	0	0
全身性そう痒症	8 (15)	0	0	4 (7)	0	0	2 (4)	0	0
胃腸障害									
下痢	15 (28)	0	0	17 (31)	2 (4)	0	26 (47)	1 (2)	0
悪心	11 (21)	0	0	30 (56)	2 (4)	1 (2)	26 (47)	1 (2)	0
嘔吐	8 (15)	0	0	23 (43)	3 (6)	0	26 (47)	1 (2)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53)			ダブラフェニブ／トラメチニブ （1 mg）併用療法群 （N=54）			ダブラフェニブ／トラメチニブ （2 mg）併用療法群 （N=55）		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
便秘	6 (11)	0	0	13 (24)	1 (2)	0	13 (24)	0	0
腹痛	7 (13)	1 (2)	0	10 (19)	1 (2)	0	10 (18)	1 (2)	0
上腹部痛	4 (8)	0	0	4 (7)	0	0	10 (18)	0	0
口内乾燥	3 (6)	0	0	8 (15)	0	0	6 (11)	0	0
消化不良	3 (6)	0	0	7 (13)	0	0	6 (11)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	18 (34)	0	0	28 (52)	0	0	17 (31)	0	0
筋肉痛	12 (23)	1 (2)	0	16 (30)	0	0	13 (24)	1 (2)	0
背部痛	6 (11)	1 (2)	0	7 (13)	0	0	12 (22)	3 (5)	0
四肢痛	11 (21)	0	0	12 (22)	1 (2)	0	12 (22)	0	0
筋痙縮	2 (4)	0	0	3 (6)	0	0	10 (18)	0	0
筋骨格痛	6 (11)	0	0	3 (6)	0	0	7 (13)	1 (2)	0
頚部痛	5 (9)	0	0	4 (7)	0	0	7 (13)	0	0
筋力低下	0	0	0	8 (15)	2 (4)	0	6 (11)	1 (2)	0
神経系障害									
頭痛	17 (32)	0	0	25 (46)	1 (2)	0	17 (31)	0	0
浮動性めまい	5 (9)	0	0	11 (20)	0	0	10 (18)	0	0
錯感覚	6 (11)	0	0	0	0	0	4 (7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	11 (21)	0	0	10 (19)	0	0	18 (33)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	6 (11)	0	0	9 (16)	0	0
呼吸困難	4 (8)	0	0	5 (9)	1 (2)	0	7 (13)	0	0
鼻閉	1 (2)	0	0	4 (7)	0	0	6 (11)	0	0
湿性咳嗽	2 (4)	0	0	8 (15)	0	0	3 (5)	0	0
感染症および寄生虫症									
尿路感染	4 (8)	1 (2)	0	2 (4)	0	0	7 (13)	1 (2)	0
上気道感染	5 (9)	0	0	7 (13)	0	0	4 (7)	0	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	11 (21)	0	0	18 (33)	0	0	16 (29)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53)			ダブラフェニブ／トラメチニブ （1 mg）併用療法群 （N=54）			ダブラフェニブ／トラメチニブ （2 mg）併用療法群 （N=55）		
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
脱水	1 (2)	0	0	4 (7)	1 (2)	0	7 (13)	0	0
低ナトリウム血症	1 (2)	0	0	6 (11)	4 (7)	0	6 (11)	4 (7)	0
低リン酸血症	4 (8)	0	0	6 (11)	2 (4)	0	3 (5)	1 (2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
基底細胞癌	0	0	0	3 (6)	1 (2)	0	7 (13)	1 (2)	0
脂漏性角化症	3 (6)	0	0	6 (11)	0	0	6 (11)	0	0
皮膚乳頭腫	8 (15)	0	0	4 (7)	0	0	2 (4)	0	0
皮膚有棘細胞癌	7 (13)	5 (9)	0	0	0	0	2 (4)	2 (4)	0
臨床検査									
AST 増加	1 (2)	0	0	11 (20)	1 (2)	0	8 (15)	1 (2)	0
駆出率減少	0	0	0	5 (9)	2 (4)	0	6 (11)	1 (2)	0
GGT 増加	1 (2)	0	0	12 (22)	6 (11)	0	6 (11)	2 (4)	0
ALT 増加	1 (2)	0	0	11 (20)	2 (4)	0	5 (9)	2 (4)	0
血中 ALP 増加	2 (4)	0	0	11 (20)	2 (4)	0	5 (9)	0	0
体重減少	4 (8)	0	0	8 (15)	0	0	5 (9)	0	0
精神障害									
不眠症	4 (8)	1 (2)	0	7 (13)	0	0	10 (18)	0	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	4 (8)	1 (2)	0	11 (20)	2 (4)	0	12 (22)	2 (4)	0
好中球減少症	1 (2)	1 (2)	0	8 (15)	2 (4)	0	8 (15)	3 (5)	3 (5)
眼障害									
霧視	5 (9)	0	0	9 (17)	0	0	6 (11)	0	0
血管障害									
高血圧	2 (4)	0	0	3 (6)	1 (2)	0	9 (16)	2 (4)	0
潮紅	4 (8)	0	0	6 (11)	0	0	1 (2)	0	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.7

注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた

a. 内訳は、脊椎圧迫骨折（1 例）であった

b. 内訳は、本表で提示されている悪心（1 例）の他に高カルシウム血症（1 例）、リパーゼ増加（1 例）及び頚髄圧迫（1 例）であった

c. 内訳は、本表で提示されている好中球減少症（3 例）及び発熱（1 例）の他に、胃腸出血（1 例）、血小板減少症（1 例）、血中クレアチニン増加（1 例）、腸管穿孔（1 例）及び低カリウム血症（1 例）であった。実際には Grade 4 の有害事象を発現した被験者は 9 例であったが、有害事象の最大グレードで分類したため 1 例は Grade 5 として計上されている

表 2.7.4.2-20　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別

（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	因果関係を問わない			因果関係あり		
	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)
有害事象発現例数	53 (100)	53 (98)	55 (100)	51 (96)	52 (96)	55 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (75)	49 (91)	49 (89)	32 (60)	45 (83)	47 (85)
発熱	14 (26)	39 (72)	38 (69)	12 (23)	35 (65)	38 (69)
悪寒	9 (17)	28 (52)	33 (60)	8 (15)	23 (43)	30 (55)
疲労	22 (42)	35 (65)	32 (58)	19 (36)	27 (50)	26 (47)
末梢性浮腫	9 (17)	13 (24)	14 (25)	3 (6)	9 (17)	9 (16)
インフルエンザ様疾患	4 (8)	12 (22)	7 (13)	3 (6)	9 (17)	5 (9)
無力症	3 (6)	2 (4)	6 (11)	1 (2)	1 (2)	4 (7)
疼痛	4 (8)	6 (11)	3 (5)	3 (6)	4 (7)	2 (4)
皮膚および皮下組織障害	48 (91)	40 (74)	48 (87)	47 (89)	37 (69)	46 (84)
発疹	19 (36)	13 (24)	17 (31)	19 (36)	12 (22)	14 (25)
寝汗	3 (6)	11 (20)	14 (25)	3 (6)	10 (19)	13 (24)
日光性角化症	7 (13)	6 (11)	11 (20)	6 (11)	5 (9)	9 (16)
皮膚乾燥	2 (4)	6 (11)	11 (20)	1 (2)	4 (7)	9 (16)
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	6 (11)	10 (18)	2 (4)	6 (11)	10 (18)
紅斑	1 (2)	4 (7)	9 (16)	1 (2)	3 (6)	8 (15)
過角化	16 (30)	4 (7)	8 (15)	15 (28)	4 (7)	8 (15)
そう痒症	7 (13)	7 (13)	8 (15)	6 (11)	7 (13)	5 (9)
全身性皮疹	3 (6)	2 (4)	6 (11)	2 (4)	1 (2)	4 (7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (17)	4 (7)	4 (7)	9 (17)	3 (6)	4 (7)
脱毛症	18 (34)	7 (13)	3 (5)	16 (30)	3 (6)	3 (5)
全身性そう痒症	8 (15)	4 (7)	2 (4)	7 (13)	3 (6)	1 (2)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	因果関係を問わない			因果関係あり		
	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ (1 mg) 併用療法群 (N=54) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ (2 mg) 併用療法群 (N=55) n (%)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ (1 mg) 併用療法群 (N=54) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ (2 mg) 併用療法群 (N=55) n (%)
胃腸障害	36 (68)	44 (81)	47 (85)	24 (45)	31 (57)	37 (67)
下痢	15 (28)	17 (31)	26 (47)	12 (23)	10 (19)	20 (36)
悪心	11 (21)	30 (56)	26 (47)	9 (17)	18 (33)	19 (35)
嘔吐	8 (15)	23 (43)	26 (47)	6 (11)	17 (31)	22 (40)
便秘	6 (11)	13 (24)	13 (24)	1 (2)	2 (4)	9 (16)
腹痛	7 (13)	10 (19)	10 (18)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
上腹部痛	4 (8)	4 (7)	10 (18)	1 (2)	1 (2)	6 (11)
口内乾燥	3 (6)	8 (15)	6 (11)	2 (4)	5 (9)	1 (2)
消化不良	3 (6)	7 (13)	6 (11)	0	3 (6)	2 (4)
筋骨格系および結合組織障害	43 (81)	38 (70)	41 (75)	27 (51)	32 (59)	31 (56)
関節痛	18 (34)	28 (52)	17 (31)	14 (26)	25 (46)	14 (25)
筋肉痛	12 (23)	16 (30)	13 (24)	9 (17)	14 (26)	11 (20)
背部痛	6 (11)	7 (13)	12 (22)	3 (6)	2 (4)	2 (4)
四肢痛	11 (21)	12 (22)	12 (22)	3 (6)	10 (19)	3 (5)
筋痙縮	2 (4)	3 (6)	10 (18)	1 (2)	3 (6)	6 (11)
筋骨格痛	6 (11)	3 (6)	7 (13)	0	0	1 (2)
頚部痛	5 (9)	4 (7)	7 (13)	0	1 (2)	3 (5)
筋力低下	0	8 (15)	6 (11)	0	3 (6)	4 (7)
神経系障害	31 (58)	38 (70)	37 (67)	20 (38)	19 (35)	27 (49)
頭痛	17 (32)	25 (46)	17 (31)	11 (21)	10 (19)	11 (20)
浮動性めまい	5 (9)	11 (20)	10 (18)	1 (2)	2 (4)	6 (11)
錯感覚	6 (11)	0	4 (7)	2 (4)	0	2 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (43)	27 (50)	35 (64)	4 (8)	9 (17)	15 (27)
咳嗽	11 (21)	10 (19)	18 (33)	2 (4)	3 (6)	9 (16)
口腔咽頭痛	0	6 (11)	9 (16)	0	0	0
呼吸困難	4 (8)	5 (9)	7 (13)	2 (4)	0	3 (5)
鼻閉	1 (2)	4 (7)	6 (11)	0	1 (2)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	因果関係を問わない			因果関係あり		
	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)
湿性咳嗽	2 (4)	8 (15)	3 (5)	0	3 (6)	1 (2)
感染症および寄生虫症	16 (30)	27 (50)	32 (58)	1 (2)	3 (6)	18 (33)
尿路感染	4 (8)	2 (4)	7 (13)	0	0	1 (2)
上気道感染	5 (9)	7 (13)	4 (7)	0	0	0
代謝および栄養障害	24 (45)	29 (54)	28 (51)	14 (26)	16 (30)	20 (36)
食欲減退	11 (21)	18 (33)	16 (29)	8 (15)	10 (19)	11 (20)
脱水	1 (2)	4 (7)	7 (13)	0	1 (2)	3 (5)
低ナトリウム血症	1 (2)	6 (11)	6 (11)	0	1 (2)	1 (2)
低リン酸血症	4 (8)	6 (11)	3 (5)	4 (8)	4 (7)	2 (4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22 (42)	18 (33)	24 (44)	19 (36)	10 (19)	17 (31)
基底細胞癌	0	3 (6)	7 (13)	0	1 (2)	5 (9)
脂漏性角化症	3 (6)	6 (11)	6 (11)	3 (6)	5 (9)	5 (9)
皮膚乳頭腫	8 (15)	4 (7)	2 (4)	8 (15)	3 (6)	2 (4)
皮膚有棘細胞癌	7 (13)	0	2 (4)	7 (13)	0	2 (4)
臨床検査	14 (26)	27 (50)	23 (42)	8 (15)	25 (46)	16 (29)
AST 増加	1 (2)	11 (20)	8 (15)	0	7 (13)	5 (9)
駆出率減少	0	5 (9)	6 (11)	0	5 (9)	4 (7)
GGT 増加	1 (2)	12 (22)	6 (11)	1 (2)	8 (15)	5 (9)
ALT 増加	1 (2)	11 (20)	5 (9)	0	7 (13)	3 (5)
血中 ALP 増加	2 (4)	11 (20)	5 (9)	1 (2)	9 (17)	3 (5)
体重減少	4 (8)	8 (15)	5 (9)	1 (2)	3 (6)	4 (7)
精神障害	10 (19)	18 (33)	22 (40)	1 (2)	5 (9)	3 (5)
不眠症	4 (8)	7 (13)	10 (18)	0	1 (2)	0
血液およびリンパ系障害	10 (19)	18 (33)	21 (38)	7 (13)	13 (24)	16 (29)
貧血	4 (8)	11 (20)	12 (22)	2 (4)	7 (13)	8 (15)
好中球減少症	1 (2)	8 (15)	8 (15)	1 (2)	8 (15)	8 (15)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	因果関係を問わない			因果関係あり		
	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)
眼障害	10 (19)	20 (37)	20 (36)	7 (13)	11 (20)	10 (18)
霧視	5 (9)	9 (17)	6 (11)	3 (6)	5 (9)	4 (7)
血管障害	9 (17)	18 (33)	18 (33)	6 (11)	9 (17)	7 (13)
高血圧	2 (4)	3 (6)	9 (16)	0	1 (2)	3 (5)
潮紅	4 (8)	6 (11)	1 (2)	4 (8)	6 (11)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.6, Table 10.16, 表 2.7.4.7-1

注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた

2.7.4.2.1.2.　死亡

2.7.4.2.1.2.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験（DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の結果も含む）及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.2.1.2.3.に記載した。

2.7.4.2.1.2.1.1.　国内 BRF116056 試験

死亡

BRF116056 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-21 示す。

ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群で、原疾患による死亡が 1 例見られた（被験者 203）。この被験者は、治験薬の最終投与から 7 日目に、原疾患の病勢進行及びこれに起因した食欲低下と胸水貯留により死亡に至った。

表 2.7.4.2-21　死亡の要約（BRF116056 試験：ATS 集団）

	ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
被験者の状況				
死亡	0	0	1 (17)	1 (8)
生存（最終連絡時）	3 (100)	3 (100)	5 (83)	11 (92)
主な死因				
原疾患	0	0	1 (17)	1 (8)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0	0	0
その他	0	0	0	0
治験薬最終投与から死亡までの期間				
28 日以内	0	0	1 (17)	1 (8)
28 日超	0	0	0	0

Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.11

死亡に至った重篤な有害事象

死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.1.2.　海外 BRF113683 試験

死亡

BRF113683 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-22 に示す。

無作為化治療期にダブラフェニブ単剤療法群では 21 例（11%）、DTIC 群では 9 例（15%）が死亡し、両投与群の死亡した被験者の割合は同程度であった。DTIC 群で死亡し

た 9 例中 4 例はクロスオーバー期での死亡であった。主な死因は、ダブラフェニブ単剤療法群の 1 例のその他（安楽死）を除き、いずれも原疾患であった。

表 2.7.4.2-22　　死亡の要約（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群（N=187）n (%)	DTIC 群 (N=59) n (%)
被験者の状況		
死亡	21 (11)	9 (15)
生存、追跡調査終了	5 (3)	2 (3)
生存、追跡調査継続中	161 (86)	48 (81)
主な死因		
原疾患	20 (11)	9 (15)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0
その他	1 (<1)	0
治験薬最終投与から死亡までの期間		
30 日以内	8 (4)	4 (7)
30 日超	13 (7)	5 (8)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.2012

死亡に至った重篤な有害事象

無作為化治療期にダブラフェニブ単剤療法群の 1 例に死亡に至った重篤な有害事象（安楽死）が発現した。治験責任医師はこの安楽死は治験薬との因果関係はないと判断した。

クロスオーバー集団では、1 例に死亡に至った重篤な有害事象（呼吸不全）が発現した。治験責任医師は、この呼吸不全と治験薬（DTIC 又はダブラフェニブ）との因果関係はないと判断した。

2.7.4.2.1.2.1.3.　　海外 5 試験併合解析

死亡

5 試験併合解析の死亡の要約を表 2.7.4.2-23 に示す。

578 例中 141 例（24%）の死亡が報告された。主な死因のほとんどが原疾患であった。141 例中 67 例（48%）が治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡であった。

表 2.7.4.2-23　死亡の要約（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
被験者の状況	
死亡	141 (24)
生存、追跡調査終了	56 (10)
生存、追跡調査継続	381 (66)
主な死因	
原疾患	137 (24)
その他	2 (<1)
不明	2 (<1)[a]
治験薬最終投与から死亡までの期間	
30 日以内	67 (12)
30 日超	74 (13)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.2001
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. BRF113929 試験及び BRF113710 試験で各 1 例。これらの試験のデータカットオフ日以降に、治験責任医師より両被験者の主な死因は病勢進行であるとの新たな情報を入手した

死亡に至った重篤な有害事象

死亡に至った重篤な有害事象を表 2.7.4.2-24 に示す。

5 試験併合解析では、死亡に至った重篤な有害事象は 578 例中 5 例（1%未満）に認められた。その内訳は、脳出血が 2 例、頭蓋内出血、呼吸不全及び安楽死が各 1 例であった。選択的な安楽死であった 1 例を除き、主な死因は治験責任医師により原疾患と判断された。

表 2.7.4.2-24　死亡に至った重篤な有害事象（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
死亡に至った重篤な有害事象発現例数	5 (<1)
脳出血	2 (<1)[a]
安楽死	1 (<1)[b]
頭蓋内出血	1 (<1)[c]
呼吸不全	1 (<1)[d]

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.1401
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. BRF113929 試験の 2 例
b. BRF113683 試験の 1 例
c. BRF113929 試験の 1 例
d. BRF113683 試験の 1 例は DTIC 群に無作為割付けされたが、クロスオーバー期にダブラフェニブの投与を受けていた

2.7.4.2.1.2.2.　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験、海外第 III 相の MEK114267 試験（化学療法群からトラメチニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の結果も含む）及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.2.2.1.　国内 MEK114784 試験

死亡

MEK114784 試験のパート 1（トラメチニブ単剤療法）で死亡は認められなかった。なお、パート 2（トラメチニブ／ゲムシタビン併用療法）で 1 例が重篤な有害事象の間質性肺疾患により死亡した。

死亡に至った重篤な有害事象

MEK114784 試験のパート 1 で死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。なお、パート 2（トラメチニブ／ゲムシタビン併用療法）では、5 例中 1 例が重篤な有害事象（間質性肺疾患）により治験薬の投与開始から 90 日目、治験薬の最終投与から 6 日目に死亡した。この事象は、治験責任医師により治験薬（トラメチニブ及びゲムシタビン）との因果関係があると判断された（2.7.6. MEK114784 試験　15.4.項）。

2.7.4.2.1.2.2.2.　海外 MEK114267 試験

死亡

MEK114267 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-25 に示す。

MEK114267 試験のデータカットオフ時点で、無作為化治療期に死亡した被験者の割合は両群で同程度であった［トラメチニブ単剤療法群 16%、化学療法群 13%（DTIC 投与 6 例及びパクリタキセル投与 7 例）］。トラメチニブ単剤療法群及び化学療法群の主な死因のほとんどが原疾患であった。トラメチニブ単剤療法群では治験薬との因果関係がある重篤な有害事象で 1 例（腎不全）が死亡し、その他の理由で 4 例が死亡した。治験薬投与終了後 28 日以内に死亡した被験者の割合は、化学療法群と比べてトラメチニブ単剤療法群で高かった。

表 2.7.4.2-25　死亡の要約（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
被験者の状況		
死亡	34 (16)	13 (13)
生存、追跡調査終了	8 (4)	4 (4)
生存、追跡調査継続	169 (80)	31 (31)
クロスオーバー時点で生存	-	51 (52)
主な死因		
原疾患	29 (14)	12 (12)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	1 (<1)	0
その他	4 (2)[a]	1 (1)[b]
治験薬最終投与から死亡までの期間		
28 日以内	17 (8)	2 (2)
28 日超	17 (8)	11 (11)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.42

a. 不明 2 例、敗血症 1 例、併発疾患 1 例［治験薬との因果関係のない重篤な有害事象（心筋梗塞）による死亡］

b. 併発疾患 1 例［治験薬との因果関係のない重篤な有害事象（肺炎）による死亡］

クロスオーバー集団では 51 例中 14 例（27%）の死亡が認められ、主な死因は全例が原疾患であった。

死亡に至った重篤な有害事象

MEK114267 試験の死亡に至った重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-26 に示す。

死亡に至った重篤な有害事象は、無作為化治療期にトラメチニブ単剤療法群の 4 例、化学療法群の 2 例の被験者に発現した。そのうち、トラメチニブ単剤療法群の 1 例で発現した腎不全は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。クロスオーバー期に死亡に至った重篤な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4.2-26　死亡に至った重篤な有害事象の一覧
（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢 人種/性別	死亡に至った重篤な有害事象 （基本語） MedDRA 14.1/J14.1	治験薬との因果関係	発現日	
				初回投与からの日数	最終投与からの日数
トラメチニブ単剤療法群					
400379	77 歳 白人/男性	心筋梗塞	なし	65	3
402007	61 歳 白人/女性	腎不全	あり	10	1
402110	74 歳 白人/男性	十二指腸穿孔	なし	49	2
402229	23 歳 白人/男性	肝不全、腎不全	なし	115	12
化学療法群					
402446	57 歳 白人/男性	肺炎	なし	4	4
403664	56 歳 白人/女性	胆嚢炎	なし	105	62

Data Source: CSR (2011N125978_00) Listing 18.16

2.7.4.2.1.2.2.3.　海外 3 試験併合解析

死亡

3 試験併合解析の死亡の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。

329 例中 91 例（28%）の死亡が認められた。主な死因のほとんどが原疾患であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象で MEK114267 試験の 1 例（腎不全）が死亡し、その他の理由で 8 例が死亡した。

表 2.7.4.2-27　　死亡の要約（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329) n (%)
被験者の状況	
死亡	91 (28)
生存、追跡調査終了	27 (8)
生存、追跡調査継続	211 (64)
主な死因	
原疾患	82 (25)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	1 (<1)
その他	8 (2)[a]
治験薬最終投与から死亡までの期間	
28 日以内	34 (10)
28 日超	57 (17)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.20
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. MEK114267 試験のトラメチニブ単剤療法群の不明 2 例、敗血症 1 例、併発疾患 1 例、MEK111054 試験の脳転移の進行による脳出血 1 例、MEK113583 試験のデータなしのため不明 1 例、不明 1 例、不明だが心内膜炎の疑いあり 1 例

死亡に至った重篤な有害事象

3 試験併合解析の死亡に至った重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-28 に示す。

329 例中 5 例（2%）に死亡に至った重篤な有害事象が認められた。その内訳は、胃腸管瘻が 1 例、心筋梗塞が 1 例、腎不全が 1 例、十二指腸穿孔が 1 例、肝不全及び腎不全が 1 例であった（胃腸管瘻の 1 例を除き、すべて MEK114267 試験での発現であった）。腎不全の 1 例を除き、いずれの死亡に至った重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.7.4.2-28　　死亡に至った重篤な有害事象の一覧
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

被験者番号	死亡に至った重篤な有害事象 （基本語） MedDRA 14.1/J14.1	治験薬との因果関係	発現日 初回投与からの日数／ 最終投与からの日数
MEK113583 試験のトラメチニブ単剤療法群			
201003[a]	胃腸管瘻	なし	63/35
MEK114267 試験のトラメチニブ単剤療法群			
400379[b]	心筋梗塞	なし	65/3
402007[c]	腎不全	あり	10/1
402110[d]	十二指腸穿孔	なし	49/2
402229[a]	肝不全	なし	115/12
	腎不全	なし	115/12

Data Source: CSR(2011N123011_00) Listing 10.8, CSR (2011N125978_00) Listing 18.16
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
注：MEK111054 試験の 3 試験併合解析に含まれる被験者では、死亡に至った重篤な有害事象の報告はなかった
a. 主な死因は原疾患
b. 主な死因はその他、併発疾患
c. 主な死因は治験薬との因果関係がある重篤な有害事象
d. 主な死因はその他、敗血症

2.7.4.2.1.2.3. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C（ダブラフェニブ単剤療法群からダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行したクロスオーバー集団の結果も含む）の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.2.3.1. 国内 MEK116885 試験

死亡

MEK116885 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-29 に示す。

原疾患の進行による死亡が第 I 相部分の 2 例で報告されたが、死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。第 II 相部分では、死亡は報告されなかった。

第 I 相部分では、試験期間中の死亡が 1 例及び試験期間終了後（治験薬投与中止後 30 日超）の死亡が 1 例報告された。試験期間中に死亡した 1 例は治験薬の最終投与 12 日目（投与開始 143 日目）に、試験期間終了後に死亡した 1 例は治験薬の最終投与 59 日目（投与開始 312 日目）に、いずれも原疾患の進行により死亡した。

表 2.7.4.2-29 死亡の要約（MEK116885 試験：ATS 集団）

	第 I 相部分 (N=6) n (%)	第 II 相部分 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
被験者の状況			
死亡	2 (33)[a]	0	2 (17)
生存、追跡調査終了	0	1 (17)	1 (8)
生存、追跡調査継続	4 (67)	5 (83)	9 (75)
主な死因			
原疾患	2 (33)	0	2 (17)
治験薬最終投与から死亡までの期間			
28 日以内	1 (17)	0	1 (8)
28 日超	1 (17)	0	1 (8)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 7.120
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与
a. 試験期間終了後（治験薬投与中止後 30 日超）の死亡 1 例を含む

死亡に至った重篤な有害事象

死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.3.2. 海外 MEK116513 試験

死亡

MEK116513 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-30 に示す。

データカットオフ時点の死亡例数は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 99 例（28%）と比べてベムラフェニブ群では 122 例（35%）と多かった。大部分の死因が原疾患であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 99 例中 96 例（97%）、ベムラフェニ

ブ群で 122 例中 115 例（94%）であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象による死亡は認められなかった。死亡が確認された被験者のうち、治験薬の最終投与後 30 日超に死亡した被験者はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 99 例中 73 例（74%）、ベムラフェニブ群で 122 例中 83 例（68%）であった。

表 2.7.4.2-30　死亡の要約（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
被験者の状況		
死亡	99 (28)	122 (35)
生存、追跡調査終了	16 (5)	25 (7)
生存、追跡調査継続	235 (67)	202 (58)
主な死因		
原疾患	96 (27)	115 (33)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0
その他	3 (<1)[a]	7 (2)[b]
治験薬最終投与から死亡までの期間		
30 日以内	26 (7)	39 (11)
30 日超	73 (21)	83 (24)
不明	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.2010

a. 治験薬との因果関係がない死亡に至った重篤な有害事象

b. 治験薬との因果関係がない死亡に至った重篤な有害事象 3 例、Grade 3 の腎不全 1 例、頭蓋内出血 1 例（治験薬の投与中止 5 ヵ月後に発現したが有害事象の調査期間外のため有害事象としては報告されていない）、不明 1 例、原疾患又は毒性（確定不能）1 例

死亡に至った重篤な有害事象

MEK116513 試験の死亡に至った重篤な有害事象を表 2.7.4.2-31 に示す。

死亡に至った重篤な有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群及びベムラフェニブ群で各 3 例報告された。いずれも治験薬との因果関係がないと治験責任医師により判断された。

表 2.7.4.2-31　死亡に至った重篤な有害事象（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
死亡に至った重篤な有害事象発現例数	3 (<1)	3 (<1)
脳出血	2 (<1)	0
脳幹出血	1 (<1)	0
急性冠動脈症候群	0	1 (<1)
脳虚血	0	1 (<1)
胸膜感染	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1410

2.7.4.2.1.2.3.3.　海外 MEK115306 試験

死亡

MEK115306 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-32 に示す。

データカットオフ時点の死亡例数は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（40 例、19%）と比べてダブラフェニブ単剤療法群（55 例、26%）の方が多かった。大部分の死因は原疾患であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 40 例中 34 例（85%）、ダブラフェニブ単剤療法群で 55 例中 54 例（98%）であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象による死亡は認められなかった。治験薬の最終投与から 30 日を超えて死亡した被験者に比べて 30 日以内に死亡した被験者は少なかった。なお、死亡の割合及び主な死因は、全体集団と部分集団（男女及び年齢）で同様であった。

表 2.7.4.2-32　死亡の要約（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
被験者の状況		
死亡	40 (19)	55 (26)
生存、追跡調査終了	15 (7)	9 (4)
生存、追跡調査継続	154 (74)	147 (70)
主な死因		
原疾患	34 (16)	54 (26)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0
その他	6 (3)[a]	1 (<1)[b]
治験薬最終投与から死亡までの期間		
30 日以内	14 (7)	18 (9)
30 日超	26 (12)	37 (18)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.2010

a. 治験薬との因果関係がない死亡に至った重篤な有害事象 4 例、治験薬の投与中止から 28 日以降に発現し重篤な有害事象として報告されなかった肺炎 1 例及び心発作 1 例

b. 肝内胆管癌の進行

死亡に至った重篤な有害事象

MEK115306 試験の死亡に至った重篤な有害事象を表 2.7.4.2-33 に示す。

死亡に至った重篤な有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 4 例に発現した。このうち、治験薬との因果関係があると判断された有害事象はなかった。ダブラフェニブ単剤療法群では死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-33　死亡に至った重篤な有害事象（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ 併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
死亡に至った重篤な有害事象発現例数	4 (2)	0
脳出血	2 (<1)	0
脳血管発作	1 (<1)[a]	0
肺炎	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1410
a. 脳血管発作と最初に報告されたが、脳血管出血に変更された。

2.7.4.2.1.2.3.4.　海外 BRF113220 試験パート C

死亡

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）での死亡の要約を表 2.7.4.2-34 に示す。

ATS 集団で 69 例（43%）が死亡した。クロスオーバーした被験者 45 例のうち 30 例（67%）が死亡した。主な死因は、原疾患であった。

BRF113220 試験パート C で死亡した 99 例のうち、重篤な有害事象による死亡は 6 例（6%）であった。その内訳は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の 2 群の 5 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群にクロスオーバーした 1 例であった。

表 2.7.4.2-34　死亡の要約（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団及びクロスオーバー集団）

	ダブラフェニブ 単剤療法群		ダブラフェニブ／トラメチニブ (1 mg) 併用療法群	ダブラフェニブ／トラメチニブ (2 mg) 併用療法群
	無作為化集団 (N=53) n (%)	クロスオーバー集団 (N=45) n (%)	(N=54) n (%)	(N=55) n (%)
被験者の状態				
死亡	5 (9)	30 (67)	31 (57)	33 (60)
最終調査時点で生存、追跡調査終了	0	1 (2)	9 (17)	1 (2)
最終調査時点で生存、追跡調査継続	3 (6)	14 (31)	14 (26)	21 (38)
クロスオーバー時点で生存	45 (85)	-	-	-
主な死因				
原疾患	5 (9)	29 (64)	28 (52)	28 (51)
その他	0	1 (2)[a]	3 (6)[b]	5 (9)[c]
治験薬最終投与から死亡までの期間				
28 日以内	1 (2)	6 (13)	4 (7)	7 (13)
28 日超	4 (8)	24 (53)	27 (50)	26 (47)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.27, Table 10.197
注: ダブラフェニブ単剤療法群からダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法へ移行した被験者をクロスオーバー集団とした
a. 重篤な有害事象による死亡が 1 例
b. 重篤な有害事象による死亡が 1 例。2 例は、原疾患に関連すると治験責任医師が判断した事象（そのため有害事象／重篤な有害事象として記録されていない）により治験薬を中止し、その期間に被験者が死亡したが、主な死因に原疾患が選択されなかった
c. 重篤な有害事象による死亡が 4 例。1 例の死因は報告されていないが、治験薬投与を中止して 274 日目の死亡であった

死亡に至った重篤な有害事象

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）の死亡に至った重篤な有害事象を表 2.7.4.2-35 に示す。

重篤な有害事象により 5 例が死亡に至り、その内訳はダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 1 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 4 例であった。死亡に至った重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。ダブラフェニブ単剤療法群では死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-35　死亡に至った重篤な有害事象
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)
死亡に至った重篤な有害事象発現例数	0	1 (2)	4 (7)
脳幹出血	0	0	1 (2)[a]
脳出血	0	0	1 (2)[a]
脳血管発作	0	0	1 (2)
頭蓋内出血	0	0	1 (2)
肺塞栓症	0	0	1 (2)
敗血症	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.23
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた
a. 脳幹出血と脳出血は同一被験者に同時発現し、脳転移は認められていない

クロスオーバー集団の 45 例中 1 例に死亡に至った重篤な有害事象が発現した。この 1 例に発現した重篤な有害事象（神経学的代償不全）は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.2.1.3.　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験（DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の結果も含む）及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.2.1.3.3.に記載した。

2.7.4.2.1.3.1.1.　国内 BRF116056 試験

BRF116056 試験の死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-36 に示す。

治験薬の投与を受けた 12 例（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 6 例）のうち、2 例[1]に死亡以外の重篤な有害事象が認められた。ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群の 1 例で発現した Grade 1 の気管支炎は、治験薬との因果関係はなしと判断され、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例で発現した Grade 1 の心筋虚血は、治験薬との因果関係があると判断された。いずれの重篤な有害事象も、転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-36　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（BRF116056 試験：ATS 集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	死亡以外の重篤な有害事象（基本語）MedDRA 17.0/J17.0	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群（N=3）						
66	56 歳/日本人/女性	気管支炎	なし	147	Grade 1	回復
ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群（N=6）						
203	69 歳/日本人/男性	心筋虚血	あり	105	Grade 1	回復

Data Source: CSR (2014N196180_00) Listing 7.06
a. 投与開始日からの日数

2.7.4.2.1.3.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験の無作為化治療期でのいずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-37 に示す。BRF113683 試験では、死亡に至った重篤な有害事象を含めて重篤な有害事象を集計した。

重篤な有害事象が認められた被験者の割合は両投与群で同程度であった。ダブラフェニブ単剤療法群において発現率が 1%を超えていた重篤な有害事象は皮膚有棘細胞癌（基本語で扁平上皮癌[2]4%及び皮膚有棘細胞癌 2%）、発熱（4%）及び悪性黒色腫（2%）であった。DTIC 群において 2 例以上で認められた重篤な有害事象は腹痛であった。

表 2.7.4.2-37　いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=59) n (%)
重篤な有害事象発現例数	43 (23)	13 (22)
発熱	7 (4)	0
扁平上皮癌	7 (4)	0
悪性黒色腫	3 (2)	0
皮膚有棘細胞癌	3 (2)	0
嘔吐	2 (1)	1 (2)
心房細動	2 (1)	0
駆出率減少	2 (1)	0
低血圧	2 (1)	0

[1] この他に、同意取得後にスクリーニング脱落により治験薬の投与に至らなかった 1 例（被験者 201）に重篤な有害事象の Grade 3 の出血が発現した

[2] 扁平上皮癌はすべて皮膚に発現したものであった

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=59) n (%)
貧血	1 (<1)	1 (2)
便秘	1 (<1)	1 (2)
肝臓痛	1 (<1)	1 (2)
悪心	1 (<1)	1 (2)
肺塞栓症	1 (<1)	1 (2)
腹痛	0	2 (3)
狭心症	0	1 (2)
うつ病	0	1 (2)
眼瞼浮腫	0	1 (2)
発熱性好中球減少症	0	1 (2)
消化管感染	0	1 (2)
血尿	0	1 (2)
多汗症	0	1 (2)
嗜眠	0	1 (2)
好中球減少症	0	1 (2)
疼痛	0	1 (2)
敗血症	0	1 (2)
脾破裂	0	1 (2)
白血球数減少	0	1 (2)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1201

BRF113683 試験のクロスオーバー集団での重篤な有害事象を表 2.7.4.2-38 に示す。

クロスオーバー集団で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）は皮膚有棘細胞癌であり、28 例中 4 例（14%）［基本語で扁平上皮癌 3 例（11%）及び皮膚有棘細胞癌 1 例（4%）］に発現した。皮膚有棘細胞癌は治験実施計画書で重篤な有害事象として報告することが規定されており、すべての皮膚有棘細胞癌が治験薬との因果関係があると判断された。また、重篤な有害事象である発熱も治験薬との因果関係があると判断された。

表 2.7.4.2-38　　重篤な有害事象（BRF113683 試験：クロスオーバー集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=28) n (%)
重篤な有害事象発現例数	6 (21)
扁平上皮癌	3 (11)
腹痛	1 (4)
腹水	1 (4)
低ナトリウム血症	1 (4)
低血圧	1 (4)
肺炎	1 (4)
発熱	1 (4)
呼吸不全	1 (4)
敗血症	1 (4)
皮膚有棘細胞癌	1 (4)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1202

2.7.4.2.1.3.1.3.　海外 5 試験併合解析

5 試験併合解析で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-39 に示す。5 試験併合解析では、死亡に至った重篤な有害事象も含めて集計した。

重篤な有害事象は 578 例中 150 例（26%）に認められた。よく見られた重篤な有害事象（発現率 2%以上）は、扁平上皮癌（6%）、発熱（5%）及び皮膚有棘細胞癌（2%）であった。

表 2.7.4.2-39　2 例以上に発現した重篤な有害事象
（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA14.1/J 14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
重篤な有害事象発現例数	150 (26)
扁平上皮癌	32 (6)
発熱	27 (5)
皮膚有棘細胞癌	9 (2)
心房細動	7 (1)
低血圧	7 (1)
貧血	6 (1)
嘔吐	6 (1)
悪寒	6 (1)
頭痛	6 (1)
悪心	5 (<1)
基底細胞癌	5 (<1)
頭蓋内出血	5 (<1)
失神	5 (<1)
駆出率減少	4 (<1)
疲労	4 (<1)
悪性黒色腫	4 (<1)
胸水	4 (<1)
肺塞栓症	3 (<1)
脳出血	3 (<1)
脱水	3 (<1)
低ナトリウム血症	3 (<1)
肺炎	3 (<1)
腹痛	2 (<1)
好中球減少症	2 (<1)
敗血症	2 (<1)
失語症	2 (<1)
錯乱状態	2 (<1)
深部静脈血栓症	2 (<1)
低リン酸血症	2 (<1)
インフルエンザ様疾患	2 (<1)
頭蓋内腫瘍出血	2 (<1)
限局性感染	2 (<1)
筋力低下	2 (<1)
非心臓性胸痛	2 (<1)
膵炎	2 (<1)
汎血球減少症	2 (<1)

基本語 MedDRA14.1/J 14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
失神寸前の状態	2 (<1)
急性腎不全	2 (<1)
血小板減少症	2 (<1)
尿路性敗血症	2 (<1)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.1201
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.2.1.3.2.　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験、海外第 III 相の MEK114267 試験（化学療法群からトラメチニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の結果も含む）及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.3.2.1.　国内 MEK114784 試験

MEK114784 試験では死亡以外の重篤な有害事象を集計した。

MEK114784 試験のパート 1 で、13 例中 3 例（23%）に重篤な有害事象が発現した。その内訳は、トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群の同一の被験者で発現した Grade 2 の喉頭浮腫及び Grade 3 の呼吸困難、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群の 1 例で発現した Grade 3 の肺炎、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群の同一の被験者で発現した Grade 2 及び Grade 3 の蜂巣炎であった（Grade 2 の蜂巣炎は 2 件発現した）。そのうち、治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象は、トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群の 1 例で発現した Grade 2 の喉頭浮腫、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群の 1 例で発現した Grade 3 の肺炎、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群の同一の被験者で発現した Grade 2 及び Grade 3 の蜂巣炎であった。いずれの重篤な有害事象も、転帰は回復であった。

なお、トラメチニブ／ゲムシタビン併用療法を検討した MEK114784 試験のパート 2 で、5 例中 3 例（60%）に重篤な有害事象が発現した。その内訳は、1 例で発現した Grade 3 の間質性肺疾患、Grade 2 の肺胞出血及び Grade 3 の腹膜炎、1 例で発現した Grade 2 の間質性肺疾患、Grade 2 の肺炎及び Grade 3 の意識変容状態、1 例で発現した Grade 4 のアミラーゼ増加であった。腹膜炎及び意識変容状態は治験薬との因果関係はないと判断され、アミラーゼ増加はトラメチニブとの因果関係があると判断された。その他の事象は、トラメチニブ／ゲムシタビンとの因果関係があると判断された。腹膜炎の転帰は未回復であったが、その他の重篤な有害事象の転帰は回復又は軽快であった。

2.7.4.2.1.3.2.2.　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-40 に示す。MEK114267 試験では、死亡に至った重篤な有害事象を含めて重篤な有害事象を集計した。

無作為化治療期に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両群で同程度であり、トラメチニブ単剤療法群では 38 例（18%）であり、化学療法群では 20 例（20%）であった。トラ

メチニブ単剤療法群で最も発現率の高かった重篤な有害事象は蜂巣炎 4 例（2%）であり、その他の重篤な有害事象の発現率はすべて 2%未満であった。トラメチニブ単剤療法群では皮膚有棘細胞癌／過剰増殖性皮膚病変の発現例は認められなかった。

表 2.7.4.2-40　　重篤な有害事象（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
重篤な有害事象発現例数	38 (18)	20 (20)
感染症および寄生虫症	13 (6)	2 (2)
蜂巣炎	4 (2)	0
丹毒	2 (<1)	0
感染	2 (<1)	0
気管支炎	0	1 (1)
気管支肺炎	1 (<1)	0
眼感染	1 (<1)	0
クレブシエラ感染	1 (<1)	0
限局性感染	1 (<1)	0
リンパ管炎	1 (<1)	0
肺炎	0	1 (1)
膿疱性皮疹	1 (<1)	0
敗血症	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2)	6 (6)
発熱	1 (<1)	4 (4)
腋窩痛	0	1 (1)
全身健康状態低下	1 (<1)	0
局所腫脹	1 (<1)	0
浮腫	1 (<1)	0
疼痛	0	1 (1)
臨床検査	5 (2)	4 (4)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	1 (1)
駆出率減少	2 (<1)	0
ヘモグロビン減少	1 (<1)	1 (1)
ALT 増加	1 (<1)	0
血中アルブミン減少	0	1 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0
肝酵素上昇	0	1 (1)
胃腸障害	5 (2)	3 (3)
嘔吐	2 (<1)	1 (1)
悪心	1 (<1)	1 (1)
便秘	0	1 (1)
下痢	0	1 (1)
十二指腸穿孔	1 (<1)	0
嚥下障害	1 (<1)	0
胃出血	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1)	4 (4)
貧血	3 (1)	2 (2)
白血球減少症	0	1 (1)
汎血球減少症	0	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3)	0
肺塞栓症	3 (1)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
呼吸困難	2 (<1)	0
胸水	2 (<1)	0
肺臓炎	2 (<1)	0
間質性肺疾患	1 (<1)	0
心臓障害	4 (2)	1 (1)
急性冠動脈症候群	0	1 (1)
心不全	1 (<1)	0
伝導障害	1 (<1)	0
左室機能不全	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	0
肝胆道系障害	2 (<1)	3 (3)
胆嚢炎	0	2 (2)
胆管炎	0	1 (1)
胆嚢閉塞	1 (<1)	0
肝不全	1 (<1)	0
黄疸	1 (<1)	0
免疫系障害	2 (<1)	1 (1)
アナフィラキシー反応	0	1 (1)
角膜移植片拒絶反応	1 (<1)	0
過敏症	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	2 (<1)	1 (1)
脱水	1 (<1)	1 (1)
食欲減退	1 (<1)	0
神経系障害	3 (1)	0
てんかん	1 (<1)	0
虚血性脳卒中	1 (<1)	0
失神	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (<1)	0
背部痛	1 (<1)	0
横紋筋融解症	1 (<1)	0
腎および尿路障害	2 (<1)	0
腎不全	2 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (<1)	0
発疹	2 (<1)	0
血管障害	2 (<1)	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0
起立性低血圧	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1)
注入に伴う反応	0	1 (1)
精神障害	1 (<1)	0
不安	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1)
精巣痛	0	1 (1)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.50

MEK114267 試験のクロスオーバー集団での重篤な有害事象を表 2.7.4.2-41 に示す。

クロスオーバー集団において、重篤な有害事象は 8 例（16%）に発現した。このうち、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象は失語症 1 例のみであった。一方で、1 例に発現した重篤な肺塞栓症は治験責任医師により治験薬との因果関

係はないと判断された。クロスオーバー集団において重篤な発熱は 2 例（4%）に発現し、トラメチニブ群に無作為化割付けされた被験者に比べて発現率は高かった。

表 2.7.4.2-41　　重篤な有害事象（MEK114267 試験：クロスオーバー集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	トラメチニブ単剤療法 (N=51) n (%)
重篤な有害事象発現例数	8 (16)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6)
発熱	2 (4)
腋窩痛	1 (2)
感染症および寄生虫症	2 (4)
細菌性関節炎	1 (2)
処置後感染	1 (2)
レンサ球菌性敗血症	1 (2)
胃腸障害	1 (2)
嘔吐	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2)
ミオパチー	1 (2)
神経系障害	1 (2)
失語症	1 (2)
精神障害	1 (2)
幻覚	1 (2)
腎および尿路障害	1 (2)
尿閉	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2)
肺塞栓症	1 (2)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.52

2.7.4.2.1.3.2.3.　　海外 3 試験併合解析

3 試験併合解析で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-42 に示す。3 試験併合解析では、死亡に至った重篤な有害事象を含めて重篤な有害事象を集計した。

329 例中 62 例（19%）に重篤な有害事象が発現した。よく見られた重篤な有害事象（発現率 1%以上）は、蜂巣炎 9 例（3%）、肺塞栓症 7 例（2%）、貧血及び嘔吐が各 4 例（1%）であった。重篤な有害事象のほとんどが 2 例以下での発現であった。

表 2.7.4.2-42　　2 例以上に発現した重篤な有害事象
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA14.1/J 14.1	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法群 (N=329) n (%)
重篤な有害事象発現例数	62 (19)
蜂巣炎	9 (3)
肺塞栓症	7 (2)
貧血	4 (1)
嘔吐	4 (1)
脱水	3 (<1)

基本語 MedDRA14.1/J 14.1	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法群 (N=329) n (%)
呼吸困難	3 (<1)
背部痛	2 (<1)
食欲減退	2 (<1)
駆出率減少	2 (<1)
丹毒	2 (<1)
感染	2 (<1)
悪心	2 (<1)
胸水	2 (<1)
肺炎	2 (<1)
肺臓炎	2 (<1)
発熱	2 (<1)
発疹	2 (<1)
腎不全	2 (<1)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.25
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.2.1.3.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C（ダブラフェニブ単剤療法群からダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行したクロスオーバー集団の結果も含む）の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.3.3.1.　国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験の死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-43 に示す。

死亡以外の重篤な有害事象は、12 例中 1 例（肺臓炎）に発現した。

表 2.7.4.2-43　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（MEK116885 試験：ATS 集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	死亡以外の重篤な有害事象（基本語）MedDRA 17.0/J17.0	治験薬との因果関係		発現日 [a]	グレード	転帰
			ダブラフェニブ	トラメチニブ			
(第 I 相部分) 1	48 歳/日本人/女性	肺臓炎	あり	あり	59	Grade 2	回復

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 7.060
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与
a. 投与開始日からの日数

2.7.4.2.1.3.3.2.　海外 MEK116513 試験

MEK116513 試験のいずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-44 に示す。MEK116513 試験では、死亡に至った重篤な有害事象を含めて重篤な有害事象を集計した。

重篤な有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（37%）とベムラフェニブ群（35%）で同様であった。よく見られた重篤な有害事象（上位 3 事象）は、ダブ

ラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では発熱、駆出率減少及び悪寒、ベムラフェニブ群では扁平上皮癌、ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌であった。

表 2.7.4.2-44　いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象
（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ/ トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
重篤な有害事象発現例数	131 (37)	122 (35)
発熱	49 (14)[a]	6 (2)[b]
駆出率減少	24 (7)	0
悪寒	13 (4)	0
脱水	8 (2)	2 (<1)
嘔吐	7 (2)	1 (<1)
尿路感染	6 (2)	1 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1)	8 (2)
低ナトリウム血症	5 (1)	0
低血圧	5 (1)[c]	0
丹毒	4 (1)	0
肝酵素上昇	4 (1)	6 (2)
悪心	4 (1)	1 (<1)
肺塞栓症	4 (1)	0
腎不全	4 (1)[d]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	5 (1)
扁平上皮癌 [f]	3 (<1)	33 (9)
心房細動	2 (<1)	4 (1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	6 (2)
ケラトアカントーマ	1 (<1)	21 (6)
悪性黒色腫	1 (<1)	4 (1)
皮膚有棘細胞癌 [f]	1 (<1)[e]	17 (5)
心膜炎	0	4 (1)
肺炎	0	4 (1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1210
a. 重篤な有害事象と報告された発熱の 49 例中 39 例が入院した
b. 重篤な有害事象と報告された発熱の 6 例中 5 例が入院した
c. 重篤な有害事象と報告された低血圧の 5 例中 4 例が発熱に関連した低血圧で、1 例が高カルシウム血症及び脱水に関連していた
d. 重篤な有害事象と報告された腎不全の 4 例中 2 例が発熱と悪寒を伴い、1 例が敗血症を疑われた。他の 1 例の原因は不明
e. この事象は病理報告書では扁平上皮癌として報告された
f. 異なる基本語に分類されたが、いずれも有棘細胞癌（皮膚に発現した扁平上皮癌）であった

2.7.4.2.1.3.3.3.　海外 MEK115306 試験

MEK115306 試験のいずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-45 に示す。MEK115306 試験では、死亡に至った重篤な有害事象を含めて重篤な有害事象を集計した。

重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 35%、ダブラフェニブ単剤療法群で 30%であった。重篤な有害事象と判断された発熱及び悪寒の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

群で高かった。扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で低かった。

表 2.7.4.2-45　いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
重篤な有害事象発現例数	73 (35)	64 (30)
発熱	31 (15)	14 (7)
悪寒	8 (4)	2 (<1)
駆出率減少	6 (3)	5 (2)
低血圧	6 (3)	2 (<1)
基底細胞癌	4 (2)	8 (4)
腹痛	3 (1)	1 (<1)
ALT 増加	3 (1)	1 (<1)
錯乱状態	3 (1)	0
疲労	3 (1)	1 (<1)
肺炎	3 (1)	2 (<1)
失神	3 (1)	1 (<1)
嘔吐	3 (1)	0
貧血	2 (<1)	3 (1)
扁平上皮癌 [a]	2 (<1)	8 (4)
皮膚有棘細胞癌 [a]	2 (<1)	10 (5)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1210

a. 異なる基本語に分類されたが、いずれも有棘細胞癌（皮膚に発現した扁平上皮癌）であった

2.7.4.2.1.3.3.4.　海外 BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）でいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-46 に示す。BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）では、死亡に至った重篤な有害事象を含めて重篤な有害事象を集計した。

重篤な有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群の 53 例中 14 例（26%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の 54 例中 23 例（43%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の 55 例中 38 例（69%）に認められた。重篤な有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で高かった。よく見られた重篤な有害事象（上位 2 事象）は、併用療法の 2 群では発熱及び悪寒、ダブラフェニブ単剤療法群では皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌であった。

表 2.7.4.2-46　　いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)
重篤な有害事象発現例数	14 (26)	23 (43)	38 (69)
発熱	1 (2)	10 (19)	16 (29)
悪寒	1 (2)	7 (13)	12 (22)
駆出率減少	0	4 (7)	3 (5)
肺炎	1 (2)	1 (2)	3 (5)
脱水	0	1 (2)	2 (4)
胃腸出血	0	0	2 (4)[a]
好中球減少症	0	0	2 (4)
肺塞栓症	0	0	2 (4)
急性腎不全	0	1 (2)	2 (4)
扁平上皮癌	4 (8)	1 (2)	2 (4)
皮膚有棘細胞癌	5 (9)	0	2 (4)
貧血	1 (2)	2 (4)	0
悪心	0	2 (4)	0
嘔吐	0	3 (6)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.18
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた
a. このうち 1 例は、第 1 回データカットオフ時に医師記載用語で Suspected Gastric Hemorrhage（基本語で胃出血）と報告されていたが、その後医師記載用語が Gi Bleed（基本語で胃腸出血）に変更された

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）のクロスオーバー集団で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-47 に示す。

クロスオーバー集団での重篤な有害事象の発現率は 53%（45 例中 24 例）であった。

表 2.7.4.2-47　　2 例以上に発現した重篤な有害事象
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：クロスオーバー集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法 (N=45) n (%)
重篤な有害事象発現例数	24 (53)
発熱	7 (16)
悪寒	5 (11)
駆出率減少	5 (11)
基底細胞癌	4 (9)
皮膚有棘細胞癌	3 (7)
痙攣	2 (4)
悪心	2 (4)
嘔吐	2 (4)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.194

2.7.4.2.1.4.　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止及び中断に至った有害事象の結果を示す。治験薬の減量に至った有害事象については、2.7.6.に記載した。

2.7.4.2.1.4.1.　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.2.1.4.1.3.に記載した。

2.7.4.2.1.4.1.1.1.　国内 BRF116056 試験

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。

2.7.4.2.1.4.1.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-48（要約）及び表 2.7.4.2-49（一覧）に示す。

無作為化治療期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、両投与群共に 3%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

クロスオーバー集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4.2-48　治験薬の投与中止に至った有害事象
（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=59) n (%)
投与中止に至った有害事象発現例数	5 (3)	2 (3)
肝臓痛	1 (<1)	1 (2)
便秘	1 (<1)	0
僧帽弁疾患	1 (<1)	0
筋力低下	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	0
三尖弁疾患	1 (<1)	0
腹痛	0	1 (2)
血尿	0	1 (2)
亜イレウス	0	1 (2)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1501

表 2.7.4.2-49　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 14.1/J14.1	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
ダブラフェニブ単剤療法群						
10605	75 歳/白人/女性	筋力低下	あり	4	Grade 3	回復
1470	63 歳/白人/男性	便秘	なし	84	Grade 4	回復
1587	72 歳/白人/男性	肝臓痛	なし	41	Grade 3	回復
4686	71 歳/白人/女性	僧帽弁疾患	あり	40	Grade 2	未回復
		三尖弁疾患	あり	40	Grade 2	未回復
3964	68 歳/白人/男性	心筋梗塞	あり	118	Grade 3	回復
DTIC 群						
4653	52 歳/白人/男性	血尿	なし	64	Grade 3	回復
591	29 歳/白人/女性	腹痛	なし	31	Grade 4	未回復
		肝臓痛	なし	31	Grade 4	未回復
		亜イレウス	なし	31	Grade 4	未回復

Data Source: CSR (2011N119043_00) Listing 28.1505
a. 投与開始日からの日数

2.7.4.2.1.4.1.1.3.　海外 5 試験併合解析

5 試験併合解析の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-50 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は 2%であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は汎血球減少症（2 例）のみであった。

表 2.7.4.2-50　治験薬の投与中止に至った有害事象
（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
投与中止に至った有害事象発現例数	10 (2)
汎血球減少症	2 (<1)
肝臓痛	1 (<1)
脳出血	1 (<1)
便秘	1 (<1)
頭蓋内腫瘍出血	1 (<1)
リンパ球減少症	1 (<1)
僧帽弁疾患	1 (<1)
筋力低下	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)
三尖弁疾患	1 (<1)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.1501
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.2.1.4.1.2.　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験パート 1、海外第 III 相の MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.4.1.2.1.　国内 MEK114784 試験パート 1

MEK114784 試験のパート 1 での治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-51 に示す。

13 例中 1 例が発疹により治験薬の投与を中止した（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群）。この有害事象は治験薬との因果関係があると判断された。

表 2.7.4.2-51　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（MEK114784 試験パート 1：安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 16.0/J 16.0	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群（N=6）						
100104	61 歳/日本人/女性	発疹	あり	41	Grade 2	軽快

Data Source: CSR (2012N155372_01) Listing 7.07
a. 投与開始日からの日数

2.7.4.2.1.4.1.2.2.　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-52（要約）及び表 2.7.4.2-53（一覧）に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、トラメチニブ単剤療法群 20 例、化学療法群 9 例に発現し、発現率は両群共に 9%であった。トラメチニブ単剤療法群では、治験薬の投与中止に至ったいずれの有害事象も、1%未満の発現率であった。

化学療法群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、パクリタキセル投与例（16%）と比較して DTIC 投与例（5%）で低かった。パクリタキセル投与例でよく見られた事象は、潮紅及び末梢性感覚ニューロパチーであった（発現率は各 5%）。

表 2.7.4.2-52　治験薬の投与中止に至った有害事象
（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
投与中止に至った有害事象発現例数	20 (9)	9 (9)
胃腸障害		
下痢	1 (<1)	1 (1)
上腹部痛	1 (<1)	0
十二指腸穿孔	1 (<1)	0
食道炎	1 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
顔面浮腫	1 (<1)	0
疲労	1 (<1)	0
末梢性浮腫	1 (<1)	0
発熱	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症		
肺炎	0	1 (1)
肝胆道系障害		

器官別大分類 　基本語 MedDRA 14.1/J14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
肝不全	1 (<1)	0
肝炎	1 (<1)	0
肝胆道系疾患	1 (<1)	0
眼障害		
網脈絡膜症	1 (<1)	0
網膜剥離	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	0	1 (1)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (<1)	0
骨髄浮腫	0	1 (1)
血管障害		
潮紅	0	2 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺臓炎	2 (<1)	0
心臓障害		
左室機能不全	2 (<1)	0
心不全	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	0
頻脈	1 (<1)	0
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (2)
脳血管発作	0	1 (1)
腎および尿路障害		
腎不全	2 (<1)	0
代謝および栄養障害		
細胞死	1 (<1)	0
食欲減退	1 (<1)	0
脱水	0	1 (1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	2 (<1)	0
結節性紅斑	1 (<1)	0
免疫系障害		
アナフィラキシー反応	0	1 (1)
角膜移植片拒絶反応	1 (<1)	0
過敏症	1 (<1)	0
臨床検査		
駆出率減少	2 (<1)	0
ALT 増加	1 (<1)	0
血中ビリルビン増加	1 (<1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0
GGT 増加	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.55
注: 投与中止に至った有害事象は症例報告書の異なる項（有害事象の項及び治験薬投与中止の項）に記録することになっていたため、表 2.7.4.1-23 との間に齟齬が発生している

表 2.7.4.2-53　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 14.1/J14.1	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
トラメチニブ単剤療法群						
400379	77 歳/白人/男性	心筋梗塞	なし	65	Grade 5	死亡
400263	78 歳/白人/男性	心不全	あり	108	Grade 3	未回復
		駆出率減少	あり	108	Grade 3	回復
		肺臓炎	あり	108	Grade 3	回復
		頻脈	あり	108	Grade 1	回復
403429	74 歳/白人/女性	末梢性浮腫	あり	44	Grade 3	軽快
401271	58 歳/白人/女性	左室機能不全	あり	34	Grade 3	回復
402007	61 歳/白人/女性	腎不全	あり	10	Grade 5	死亡
402061	47 歳/白人/男性	貧血	あり	6	Grade 3	未回復
402110	74 歳/白人/男性	十二指腸穿孔	なし	49	Grade 5	死亡
402119	72 歳/白人/男性	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	なし	22	Grade 3	回復
		GGT 増加	あり	22	Grade 3	回復
402229	23 歳/白人/男性	嘔吐	なし	104	Grade 2	未回復
		肝不全	なし	115	Grade 5	死亡
		腎不全	なし	115	Grade 5	死亡
403826	63 歳/白人/男性	肺臓炎	あり	79	Grade 2	回復
403629	78 歳/白人/男性	低ナトリウム血症	あり	127	Grade 3	未回復
403077	45 歳/白人/女性	網脈絡膜症	あり	43	Grade 3	回復
402816	65 歳/白人/女性	過敏症	あり	8	Grade 3	回復
		発熱	あり	8	Grade 1	回復
		網膜剥離	あり	8	Grade 1	軽快
		結節性紅斑	あり	10	Grade 2	回復
		細胞死	あり	17	Grade 3	回復
		肝炎	あり	17	Grade 3	回復
402584	74 歳/白人/女性	発疹	あり	31	Grade 3	回復
402906	53 歳/白人/女性	角膜移植片拒絶反応	あり	35	Grade 4	回復
402956	73 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	155	Grade 1	回復
402423	34 歳/白人/男性	ALT 増加	あり	10	Grade 3	未回復
		血中ビリルビン増加	あり	10	Grade 4	未回復
		肝胆道系疾患	あり	12	Grade 3	未回復
402424	59 歳/白人/男性	食道炎	あり	22	Grade 2	未回復
402395	65 歳/白人/女性	左室機能不全	あり	70	Grade 2	未回復
402449	39 歳/白人/男性	上腹部痛	あり	3	Grade 1	回復
		下痢	あり	3	Grade 1	未回復
		発疹	あり	11	Grade 1	未回復
		疲労	あり	12	Grade 1	未回復
		食欲減退	あり	13	Grade 1	未回復
		顔面浮腫	あり	16	Grade 2	回復
化学療法群（パクリタキセル投与例）						
403358	72 歳/白人/女性	背部痛	あり	56	Grade 2	回復
		潮紅	あり	56	Grade 2	回復
403364	62 歳/白人/男性	潮紅	あり	42	Grade 2	回復
403103	37 歳/白人/男性	末梢性感覚ニューロパチー	あり	86	Grade 3	未回復
404286	60 歳/白人/女性	末梢性感覚ニューロパチー	あり	21	Grade 3	未回復
402391	66 歳/白人/女性	アナフィラキシー反応	あり	22	Grade 3	回復
402445	65 歳/白人/女性	下痢	あり	36	Grade 4	回復
化学療法群（DTIC 投与例）						

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 14.1/J14.1	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
403387	31 歳/白人/男性	骨髄浮腫	なし	103	Grade 4	未回復
403664	56 歳/白人/女性	脳血管発作	あり	57	Grade 2	未回復
402446	57 歳/白人/男性	肺炎	なし	4	Grade 5	死亡
		脱水	あり	6	Grade 4	未回復

Data Source: CSR (2011N125978_00) Listing 18.20
a. 投与開始日からの日数
注: 投与中止に至った有害事象は症例報告書の異なる項（有害事象の項及び治験薬投与中止の項）に記録することになっていたため、表 2.7.4.1-23 との間に齟齬が発生している

2.7.4.2.1.4.1.2.3.　海外 3 試験併合解析

3 試験併合解析の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-54 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 8%であり、MEK114267 試験のいずれの投与群とも同程度であった。駆出率減少（1%）を除き、いずれの事象の発現率も 1%未満であった。

表 2.7.4.2-54　治験薬の投与中止に至った有害事象
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J14.1	MEK114267 (N=211) n (%)	MEK113583 (N=97) n (%)	MEK111054 (N=21) n (%)	合計 (N=329) n (%)
投与中止に至った有害事象発現例数	20 (9)	5 (5)	1 (5)	26 (8)
駆出率減少	2 (<1)	2 (2)	0	4 (1)
腎不全	2 (<1)	0	0	2 (<1)
左室機能不全	2 (<1)	0	0	2 (<1)
肺臓炎	2 (<1)	0	0	2 (<1)
発疹	2 (<1)	0	0	2 (<1)
ALT 増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
GGT 増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細胞死	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食欲減退	1 (<1)	0	0	1 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心不全	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	1 (<1)
頻脈	1 (<1)	0	0	1 (<1)
結節性紅斑	1 (<1)	0	0	1 (<1)
下痢	1 (<1)	0	0	1 (<1)
上腹部痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)
十二指腸穿孔	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食道炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嘔吐	1 (<1)	0	0	1 (<1)
顔面浮腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
疲労	1 (<1)	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
発熱	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝不全	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)

基本語 MedDRA 14.1/J14.1	MEK114267 (N=211) n (%)	MEK113583 (N=97) n (%)	MEK111054 (N=21) n (%)	合計 (N=329) n (%)
肝胆道系疾患	1 (<1)	0	0	1 (<1)
網脈絡膜症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
網膜剥離	1 (<1)	0	0	1 (<1)
角膜移植片拒絶反応	1 (<1)	0	0	1 (<1)
過敏症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
貧血	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胃腸管瘻	0	1 (1)	0	1 (<1)
腸管穿孔	0	1 (1)	0	1 (<1)
肺塞栓症	0	1 (1)	0	1 (<1)
腹水	0	0	1 (5)	1 (<1)
高カリウム血症	0	0	1 (5)	1 (<1)
高リン酸塩血症	0	0	1 (5)	1 (<1)
高尿酸血症	0	0	1 (5)	1 (<1)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.29
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
注: MEK114267 試験及び MEK113583 試験では投与中止に至った有害事象は症例報告書の異なる項（有害事象の項及び治験薬投与中止の項）に記録することになっていたため、表 2.7.4.1-24 との間に齟齬が発生している

2.7.4.2.1.4.1.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.4.1.3.1.　国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-55 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2 例に 2 件（第 I 相部分の 1 例に 1 件、第 II 相部分の 1 例に 1 件）に発現した。第 I 相部分の 1 例は、Grade 3 の血中 ALP 増加によりダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中断後に減量して投与を再開したが、再度血中 ALP の増加（Grade 3 に該当）が見られたため、トラメチニブの投与中止に至った。第 II 相部分の 1 例は、Grade 3 のブドウ膜炎によりダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中止に至った。いずれの事象も、治験責任医師によりダブラフェニブ及びトラメチニブとの因果関係があると判断され、転帰は未回復であった。

表 2.7.4.2-55　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（MEK116885 試験：ATS 集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語） MedDRA 17.0/J17.0	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
(第 I 相部分)1	48 歳/日本人/女性	血中 ALP 増加	あり [b]	8	Grade 3	未回復
(第 II 相部分)11	49 歳/日本人/女性	ブドウ膜炎	あり [b]	84	Grade 3	未回復

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 7.070
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与
a. 投与開始日からの日数
b. ダブラフェニブ及びトラメチニブ両剤

2.7.4.2.1.4.1.3.2.　海外 MEK116513 試験

MEK116513 試験のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-56 に示す。治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の一覧を表 2.7.4.2-57 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（13%）とベムラフェニブ群（12%）で同様であった。最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では発熱及び駆出率減少（各 3%）、ベムラフェニブ群では関節痛（2%）であった。

表 2.7.4.2-56　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ/ トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
投与中止に至った有害事象発現例数	44 (13)	41 (12)[a]
発熱	12 (3)	1 (<1)
駆出率減少	10 (3)	0
ALT 増加	3 (<1)	4 (1)
低ナトリウム血症	3 (<1)	0
AST 増加	2 (<1)	5 (1)
呼吸困難	2 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	2 (<1)	3 (<1)
疲労	1 (<1)	2 (<1)
そう痒症	1 (<1)	2 (<1)
関節痛	0	7 (2)
血中 ALP 増加	0	2 (<1)
血中ビリルビン増加	0	3 (<1)
心電図 QT 延長	0	3 (<1)
高血圧	0	2 (<1)
発疹	0	2 (<1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1510
注: 複数の有害事象により治験薬の投与中止に至った可能性がある
a. 1 例が有害事象（全身健康状態低下）により治験薬の投与を中止したが、本有害事象は治験薬の投与中止に至った有害事象と記録されなかったため、本表には記載されていない。その後の調査により、データベースは修正された

表 2.7.4.2-57　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象 （基本語） MedDRA 17.0/J 17.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群						
3730	71 歳/白人/女性	血中クレアチニン増加	なし	231	Grade 2	回復
3187	60 歳/白人/男性	発熱	あり	37	Grade 3	回復
3209	65 歳/白人/女性	発熱	あり	110	Grade 2	回復
3342	77 歳/白人/女性	低ナトリウム血症	あり	15	Grade 3	回復

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 17.0/J 17.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
3472	18 歳/白人/女性	ALT 増加	あり	45	Grade 3	軽快
		AST 増加	あり	45	Grade 4	軽快
3521	45 歳/白人/男性	ALT 増加	あり	109	Grade 3	回復
		AST 増加	あり	109	Grade 3	回復
3157	66 歳/白人/女性	インフルエンザ様疾患	あり	5	Grade 3	回復
3937	61 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	163	Grade 3	回復
3951	50 歳/白人/女性	発熱	あり	90	Grade 1	回復
6681	86 歳/白人/女性	食欲減退	あり	-	Grade 1	回復
		うつ病	あり	-	Grade 1	未回復
		心電図再分極異常	あり	52	Grade 1	回復
		大腸菌性尿路感染	あり	52	Grade 2	回復
		低ナトリウム血症	あり	52	Grade 3	回復
		静脈炎	あり	52	Grade 2	回復
9468	35 歳/白人/女性	発熱	あり	52	Grade 2	回復
6757	52 歳/白人/男性	肝細胞損傷	あり	317	Grade 3	未回復
6664	69 歳/白人/女性	疲労	あり	133	Grade 3	回復
		そう痒症	あり	180	Grade 2	回復
		発熱	あり	180	Grade 2	回復
		肝酵素上昇	あり	189	Grade 3	回復
6738	72 歳/白人/女性	胸痛	あり	404	Grade 1	未回復
		呼吸困難	あり	404	Grade 2	未回復
		駆出率減少	あり	419	Grade 3	回復
10454	68 歳/白人/男性	腎不全	あり	141	Grade 3	回復
10700	58 歳/白人/女性	肝酵素上昇	あり	33	Grade 2	回復
8789	78 歳/白人/男性	倦怠感	あり	-	Grade 2	回復
		発熱	あり	309	Grade 1	回復
8812	52 歳/白人/女性	発熱	あり	119	Grade 1	回復
8795	64 歳/白人/女性	低ナトリウム血症	なし	226	Grade 3	回復
3317	70 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	32	Grade 2	回復
10410	74 歳/白人/男性	無力症	なし	127	Grade 3	未回復
		呼吸困難	なし	167	Grade 3	未回復
		腫瘍破裂	なし	167	Grade 4	未回復
		頭痛	なし	168	Grade 4	未回復
5003	36 歳/白人/男性	発熱	あり	97	Grade 1	回復
5298	60 歳/白人/男性	発熱	あり	80	Grade 3	回復
5208	53 歳/白人/女性	嘔吐	あり	59	Grade 3	回復
5579	67 歳/白人/男性	GGT 増加	あり	60	Grade 3	回復
6006	80 歳/白人/女性	駆出率減少	あり	333	Grade 3	回復
8233	71 歳/白人/女性	脳幹出血	なし	236	Grade 5	死亡
6076	56 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	172	Grade 2	回復
9036	65 歳/白人/男性	急性骨髄性白血病	あり	320	Grade 4	未回復
5014	74 歳/白人/男性	好中球減少症	あり	82	Grade 3	回復
9246	62 歳/白人/女性	浮動性めまい	あり	3	Grade 2	回復
		悪心	あり	4	Grade 2	回復
10542	71 歳/白人/女性	心室性不整脈	あり	196	Grade 2	回復
		心室性不整脈	あり	259	Grade 2	回復
7956	91 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	29	Grade 3	未回復
6148	59 歳/白人/男性	末梢性浮腫	なし	462	Grade 1	回復
6959	73 歳/白人/女性	駆出率減少	あり	85	Grade 2	回復
6963	43 歳/白人/女性	発熱	あり	252	Grade 1	回復

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 17.0/J 17.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
7141	64 歳/白人/女性	駆出率減少	あり	168	Grade 2	回復
7147	77 歳/白人/女性	駆出率減少	あり	15	Grade 3	回復
7065	47 歳/白人/女性	心嚢液貯留	あり	29	Grade 2	未回復
9232	71 歳/白人/女性	発熱	あり	254	Grade 2	回復
9142	58 歳/白人/男性	中毒性ネフロパシー	あり	112	Grade 2	回復
8636	55 歳/白人/男性	網脈絡膜症	あり	137	Grade 1	未回復
6101	41 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	88	Grade 3	回復
9670	41 歳/白人/女性	発熱	あり	27	Grade 2	回復
		ALT 増加	あり	35	Grade 3	回復
ベムラフェニブ群[b]						
3522	72 歳/白人/女性	血中ビリルビン増加	あり	26	Grade 4	回復
		ALT 増加	あり	33	Grade 3	回復
		AST 増加	あり	33	Grade 3	回復
		血中 ALP 増加	あり	40	Grade 3	回復
3892	57 歳/白人/女性	関節痛	あり	3	Grade 2	回復
3972	44 歳/白人/男性	関節痛	あり	5	Grade 3	未回復
9362	52 歳/白人/女性	関節痛	あり	73	Grade 3	回復
6661	42 歳/白人/男性	腱鞘炎	あり	83	Grade 2	回復
		ブドウ膜炎	あり	208	Grade 3	回復
		末梢性浮腫	あり	225	Grade 2	回復
6751	47 歳/白人/男性	全身健康状態低下	なし	100	Grade 4	未回復
6659	50 歳/白人/女性	斑状丘疹状皮疹	あり	9	Grade 3	回復
		肝細胞損傷	あり	13	Grade 2	回復
		四肢痛	あり	16	Grade 2	回復
		そう痒症	あり	16	Grade 2	回復
6734	54 歳/白人/男性	肝炎	あり	57	Grade 3	回復
10239	80 歳/白人/男性	肝酵素上昇	あり	56	Grade 4	回復
3656	60 歳/白人/男性	ALT 増加	あり	51	Grade 3	回復
		AST 増加	あり	51	Grade 3	回復
10149	42 歳/白人/男性	高ビリルビン血症	あり	135	Grade 3	未回復
		血中 ALP 増加	あり	167	Grade 3	未回復
		GGT 増加	あり	167	Grade 4	未回復
10414	47 歳/白人/女性	副腎機能不全	あり	10	Grade 3	回復
		心電図 QT 延長	あり	20	Grade 4	回復
		高血圧	なし	20	Grade 3	軽快
5029	54 歳/白人/女性	関節痛	あり	191	Grade 3	回復
5126	76 歳/白人/女性	肝酵素上昇	あり	95	Grade 3	回復
5129	65 歳/白人/男性	疲労	あり	3	Grade 3	回復
		斑状丘疹状皮疹	あり	31	Grade 3	回復
		スティーブンス・ジョンソン症候群	あり	35	Grade 3	回復
5170	39 歳/白人/男性	ALT 増加	あり	29	Grade 4	回復
		AST 増加	あり	29	Grade 3	回復
		血中ビリルビン増加	あり	29	Grade 1	回復
6478	24 歳/白人/女性	関節痛	あり	23	Grade 3	回復
8380	63 歳/白人/男性	顔面浮腫	あり	93	Grade 3	回復
		そう痒症	あり	93	Grade 3	軽快
10174	76 歳/白人/女性	肝毒性	あり	55	Grade 3	回復
8232	47 歳/白人/男性	肝酵素上昇	あり	17	Grade 2	回復
5011	54 歳/白人/女性	AST 増加	あり	97	Grade 2	回復
10372	41 歳/白人/女性	心電図 QT 延長	あり	15	Grade 3	回復

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 17.0/J 17.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
9698	72 歳/白人/男性	呼吸困難	なし	21	Grade 3	回復
7952	58 歳/白人/女性	ALT 増加	あり	169	Grade 2	回復
		AST 増加	あり	169	Grade 2	回復
		血中ビリルビン増加	あり	169	Grade 2	未回復
6137	55 歳/白人/女性	脂肪織炎	あり	71	Grade 3	回復
6612	45 歳/白人/女性	関節痛	あり	6	Grade 3	回復
		筋肉痛	あり	6	Grade 3	回復
		発熱	あり	6	Grade 1	回復
8997	75 歳/白人/男性	過敏症	あり	12	Grade 3	回復
6901	70 歳/白人/女性	心電図 QT 延長	あり	55	Grade 2	回復
6927	50 歳/白人/女性	湿疹	あり	6	Grade 1	未回復
		疼痛	あり	41	Grade 1	未回復
		関節痛	あり	49	Grade 1	未回復
		悪心	あり	270	Grade 1	未回復
6941	74 歳/白人/男性	悪性黒色腫	なし	308	Grade 3	回復
7088	51 歳/白人/女性	末梢性ニューロパチー	あり	31	Grade 3	未回復
10046	72 歳/白人/女性	発疹	あり	337	Grade 2	回復
9231	53 歳/白人/女性	局所腫脹	あり	42	Grade 3	回復
		発疹	あり	42	Grade 3	回復
9092	84 歳/白人/男性	血小板数減少	あり	84	Grade 2	軽快
8631	38 歳/白人/男性	肝損傷	あり	27	Grade 3	未回復
		肝損傷	あり	27	Grade 3	回復
3861	67 歳/白人/女性	大腸穿孔	なし	31	Grade 4	回復
9660	34 歳/白人/女性	蕁麻疹	あり	9	Grade 4	回復
10192	41 歳/白人/男性	胆汁うっ滞	あり	57	Grade 3	回復
10522	62 歳/白人/男性	疲労	あり	275	Grade 2	未回復
10567	45 歳/白人/男性	脳虚血	なし	218	Grade 5	死亡
		高血圧	なし	218	Grade 4	未回復
10574	67 歳/白人/女性	イレウス	なし	104	Grade 4	回復

Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1060
a. 投与開始日からの日数
b. 1 例が有害事象（全身健康状態低下）により治験薬の投与を中止したが、本有害事象は治験薬の投与中止に至った有害事象と記録されなかったため、本表には記載されていない。その後の調査により、データベースは修正された

2.7.4.2.1.4.1.3.3.　海外 MEK115306 試験

MEK115306 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-58（要約）及び表 2.7.4.2-59（一覧）に示す。

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両群共に 10%未満であり、ダブラフェニブ単剤療法群（5%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（9%）の方が高かった。

表 2.7.4.2-58　治験薬の投与中止に至った有害事象
（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211) n (%)
投与中止に至った有害事象発現例数	19 (9)	11 (5)
発熱	5 (2)	2 (<1)
駆出率減少	3 (1)	3 (1)
ALT 増加	2 (<1)	0
錯乱状態	2 (<1)	0
貧血	1 (<1)	1 (<1)
関節痛	1 (<1)	0
AST 増加	1 (<1)	0
血中 ALP 増加	1 (<1)	0
脳出血	1 (<1)	0
脳血管発作 [a]	1 (<1)	0
悪寒	1 (<1)	0
脈絡網膜障害	1 (<1)	0
肝血腫	1 (<1)	0
虹彩毛様体炎	1 (<1)	0
中枢神経系転移	1 (<1)	0
運動性低下	1 (<1)	0
筋力低下	1 (<1)	0
悪心	1 (<1)	0
網膜症	1 (<1)	0
坐骨神経痛	1 (<1)	0
霧視	1 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	1 (<1)
胆管腺癌	0	1 (<1)
嚥下障害	0	1 (<1)
過角化	0	1 (<1)
四肢痛	0	1 (<1)
くも膜下出血	0	1 (<1)
視力障害	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1510
注: 同一被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象が複数発現している場合がある
a. 最初に脳血管発作と報告されたが、その後脳血管出血に変更された

表 2.7.4.2-59　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 16.1/J 16.1	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群						
301	59 歳/白人/男性	発熱	あり	90	Grade 2	回復
302	64 歳/白人/男性	悪寒	あり	5	Grade 1	回復
		発熱	あり	5	Grade 3	回復
204	64 歳/白人/女性	関節痛	あり	245	Grade 2	回復

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 16.1/J 16.1	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
343	72 歳/白人/女性	発熱	あり	76	Grade 2	回復
		ALT 増加	なし	77	Grade 2	回復
		AST 増加	なし	77	Grade 3	回復
		血中 ALP 増加	なし	77	Grade 3	回復
241	66 歳/白人/男性	ALT 増加	あり	131	Grade 3	回復
		発熱	あり	131	Grade 2	回復
22	38 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	32	Grade 2	回復
1071	61 歳/白人/女性	脳血管発作 [b]	なし	126	Grade 5	死亡
2034	74 歳/白人/男性	坐骨神経痛	なし	59	Grade 3	後遺症ありの回復
2117	77 歳/白人/女性	嘔吐	あり	30	Grade 2	回復
		悪心	あり	75	Grade 2	回復
		霧視	あり	88	Grade 1	回復
		錯乱状態	あり	110	Grade 2	回復
		脈絡網膜障害	あり	115	Grade 1	回復
		網膜症	あり	115	Grade 1	回復
1943	75 歳/白人/男性	脳出血	なし	144	Grade 5	死亡
1124	75 歳/白人/女性	錯乱状態	あり	253	Grade 2	回復
		運動性低下	あり	253	Grade 2	後遺症ありの回復
1719	64 歳/白人/女性	中枢神経系転移	なし	162	Grade 4	回復
1748	63 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	29	Grade 2	回復
1422	63 歳/白人/女性	筋力低下	あり	233	Grade 2	未回復
1796	68 歳/白人/男性	虹彩毛様体炎	あり	53	Grade 3	未回復
1899	73 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	249	Grade 3	未回復
1521	61 歳/白人/女性	肝血腫	なし	98	Grade 4	未回復
1692	47 歳/白人/女性	貧血	なし	134	Grade 4	回復
1672	50 歳/白人/女性	発熱	あり	85	Grade 2	回復
ダブラフェニブ単剤療法群						
362	62 歳/白人/男性	発熱	あり	52	Grade 2	回復
503	40 歳/白人/女性	発熱	あり	262	Grade 1	回復
		嘔吐	あり	262	Grade 2	回復
1080	43 歳/白人/女性	視力障害	あり	70	Grade 2	未回復
2058	47 歳/白人/男性	四肢痛	なし	60	Grade 2	回復
		過角化	あり	144	Grade 1	未回復
1254	71 歳/白人/男性	胆管腺癌	あり	160	Grade 3	未回復
3689	78 歳/白人/女性	くも膜下出血	あり	4	Grade 2	回復
1394	55 歳/白人/男性	嚥下障害	なし	51	Grade 3	未回復
1410	50 歳/白人/女性	貧血	なし	43	Grade 3	未回復
1342	72 歳/白人/女性	駆出率減少	あり	197	Grade 2	未回復
3072	75 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	29	Grade 2	未回復
1363	61 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	28	Grade 2	回復

Data Source: CSR (2013N176386_00) Listing 23.1060

a. 投与開始日からの日数

b. 最初に脳血管発作と報告されたが、その後脳血管出血に変更された

2.7.4.2.1.4.1.3.4.　海外 BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）での治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-60（要約）及び表 2.7.4.2-61（一覧）に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群の 2%と比べ併用療法の 2 群で高かった。併用療法の 2 群の比較では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の 15%に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群では 6%と低かった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は発熱のみであり、その他の事象に特定の発現傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-60　治験薬の投与中止に至った有害事象
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ 単剤療法群 （N=53） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ （2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)
投与中止に至った有害事象発現例数	1 (2)	3 (6)	8 (15)
発熱	0	1 (2)	2 (4)
脳出血	0	0	1 (2)
呼吸困難	0	0	1 (2)
駆出率減少	0	0	1 (2)
疲労	0	0	1 (2)
頭蓋内出血	0	0	1 (2)
悪心	0	0	1 (2)
肺塞栓症	0	0	1 (2)
腎不全	0	0	1 (2)
血中クレアチニン増加	1 (2)	0	0
悪寒	0	1 (2)	0
大腸炎	0	1 (2)	0
四肢痛	0	1 (2)	0
敗血症	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.26
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた

表 2.7.4.2-61　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語） MedDRA 16.1/J16.1	治験薬との因果関係	発現時期	発現日 [a]	グレード	転帰
ダブラフェニブ単剤療法群							
451	47 歳/白人/男性	血中クレアチニン増加	あり	無作為化期	309	Grade 2	未回復
ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群							
555	71 歳/白人/女性	大腸炎	なし	無作為化期	33	Grade 3	回復
		敗血症	なし	無作為化期	33	Grade 5	死亡
560	65 歳/白人/男性	四肢痛	あり	無作為化期	37	Grade 3	回復
		発熱	あり	無作為化期	37	Grade 1	回復
429	28 歳/白人/女性	悪寒	あり	無作為化期	14	Grade 1	未回復
ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群							
377	48 歳/白人/女性	発熱	あり	無作為化期	24	Grade 2	回復

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 16.1/J16.1	治験薬との因果関係	発現時期	発現日 [a]	グレード	転帰
561	64 歳/白人/男性	発熱	あり	無作為化期	87	Grade 2	回復
463	54 歳/白人/男性	腎不全	あり	無作為化期	84	Grade 3	回復
435	55 歳/白人/女性	脳出血	なし	無作為化期（投与終了後）	261	Grade 5	死亡
16	77 歳/白人/女性	悪心	あり	無作為化期	2	Grade 1	回復
		疲労	あり	無作為化期	43	Grade 3	未回復
		呼吸困難	なし	無作為化期	155	Grade 1	未回復
36	37 歳/白人/女性	駆出率減少	なし	無作為化期	679	Grade 3	未回復
674	67 歳/白人/男性	肺塞栓症	なし	無作為化期（投与終了後）	124	Grade 5	死亡
1257	74 歳/白人/男性	頭蓋内出血	なし	無作為化期（投与終了後）	375	Grade 5	死亡

Data Source: CSR (2014N194662_00) Listing 10.26
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた
a. 投与開始日からの日数

2.7.4.2.1.4.2.　治験薬の投与中断に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.2.1.4.2.3.に記載した。

2.7.4.2.1.4.2.1.1.　国内 BRF116056 試験

治験薬の投与中断に至った有害事象は 2 例に発現した。ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群の 1 例が、気管支炎により治験薬の投与を 4 日間中断したが、その後中断前の用量で投与を再開した。この有害事象は治験薬との因果関係はないと判断された。また、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例が、発熱により治験薬の投与を 2 日間にわたって中断（中断開始日の夕方の服用及び翌日の夕方を服用せず）したが、その後中断前の用量で投与を再開した。この有害事象は治験薬との因果関係があると判断された。いずれの事象も転帰は回復であった。

2.7.4.2.1.4.2.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験のいずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-62 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、両群共に 27%であった。最もよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群では発熱（11%）、DTIC 群では好中球減少症（14%）であった。

表 2.7.4.2-62　　いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象
（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=59) n (%)
投与中断に至った有害事象発現例数	51 (27)	16 (27)
発熱	20 (11)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (3)	0
悪寒	5 (3)	0
ALT 増加	3 (2)	0
過角化	3 (2)	0
悪心	2 (1)	1 (2)
嘔吐	2 (1)	1 (2)
下痢	2 (1)	0
疲労	2 (1)	0
頭痛	2 (1)	0
低リン酸血症	2 (1)	0
筋肉痛	2 (1)	0
胸水	2 (1)	0
好中球減少症	1 (<1)	8 (14)
血小板減少症	1 (<1)	4 (7)
血中 ALP 増加	1 (<1)	1 (2)
GGT 増加	1 (<1)	1 (2)
白血球減少症	0	2 (3)
貧血	0	1 (2)
うつ病	0	1 (2)
発熱性好中球減少症	0	1 (2)
ヘマトクリット異常	0	1 (2)
ヘモグロビン異常	0	1 (2)
リンパ球数異常	0	1 (2)
リンパ球数減少	0	1 (2)
好中球数異常	0	1 (2)
好中球数減少	0	1 (2)
血小板障害	0	1 (2)
赤血球数異常	0	1 (2)
出血性皮膚潰瘍	0	1 (2)
白血球数異常	0	1 (2)
白血球数減少	0	1 (2)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1505

2.7.4.2.1.4.2.1.3.　　海外 5 試験併合解析

5 試験併合解析で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-63 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は 29%であり、BRF113683 試験のいずれの投与群とも同程度であった。発現率の最も高かった治験薬の投与中断に至った有害事象は、発熱であった。

表 2.7.4.2-63　1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象
（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J14.1	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
投与中断に至った有害事象発現例数	170 (29)
発熱	53 (9)
低リン酸血症	12 (2)
悪寒	11 (2)
嘔吐	10 (2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (2)
心房細動	7 (1)
頭痛	7 (1)
悪心	6 (1)
ALT 増加	6 (1)
疲労	6 (1)
低血圧	6 (1)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.1503
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.2.1.4.2.2.　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験パート 1、海外第 III 相の MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.4.2.2.1.　国内 MEK114784 試験パート 1

MEK114784 試験パート 1 の治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-64 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 8 例に 22 件発現した。インフルエンザ様疾患及び鼻咽頭炎を除き、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。

表 2.7.4.2-64　治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧
（MEK114784 試験パート 1：安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中断に至った有害事象（基本語）MedDRA 16.0/J16.0	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群（N=4）						
100103	69 歳/日本人/女性	貧血	あり	36	Grade 2	回復
		インフルエンザ様疾患	なし	286	Grade 2	回復
トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群（N=6）						
100007	64 歳/日本人/男性	鼻咽頭炎	なし	58	Grade 2	回復
		倦怠感	あり	122	Grade 2	回復
100104	61 歳/日本人/女性	肺炎	あり	19	Grade 3	回復
		発疹	あり	41	Grade 2	軽快
100105	68 歳/日本人/男性	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	あり	28	Grade 2	回復

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中断に至った有害事象（基本語） MedDRA 16.0/J16.0	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
100106	52 歳/日本人/男性	ALT 増加	あり	21	Grade 2	回復
		AST 増加	あり	21	Grade 2	回復
		蛋白尿	あり	148	Grade 2	回復
		蛋白尿	あり	175	Grade 2	回復
		蛋白尿	あり	221	Grade 2	回復
		蛋白尿	あり	260	Grade 2	回復
		蛋白尿	あり	288	Grade 2	回復
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	あり	337	Grade 1	回復
トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群（N=3）						
100008	54 歳/日本人/女性	発疹	あり	11	Grade 2	軽快
100009	74 歳/日本人/男性	左室機能不全	あり	36	Grade 2	回復
100109	63 歳/日本人/男性	蜂巣炎	あり	43	Grade 3	回復
		蜂巣炎	あり	75	Grade 3	回復
		蜂巣炎	あり	281	Grade 2	回復
		蜂巣炎	あり	353	Grade 2	回復
		中毒性皮疹	あり	374	Grade 2	回復

Data Source: CSR (2012N1155372_00) Listing 7.08
a. 投与開始日からの日数

2.7.4.2.1.4.2.2.2.　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験のいずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-65 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率はトラメチニブ単剤療法群で 35%、化学療法群で 22%であった。トラメチニブ単剤療法群でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象（発現率 2%以上）は、発疹、駆出率減少、下痢、ALT 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び末梢性浮腫であった。これらの事象の発現率は、化学療法群と比べてトラメチニブ単剤療法群で高かった。化学療法群でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象（発現率 2%以上）は、血小板数減少、好中球減少症、疲労、貧血、汎血球減少症、好中球数減少、末梢性感覚ニューロパチー及び血小板減少症であった。

表 2.7.4.2-65　いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
投与中断に至った有害事象発現例数	74 (35)	22 (22)
発疹	19 (9)	0
駆出率減少	8 (4)	0
下痢	6 (3)	0
疲労	3 (1)	2 (2)
ALT 増加	4 (2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2)	0
好中球減少症	1 (<1)	3 (3)
末梢性浮腫	4 (2)	0
血小板数減少	0	4 (4)
発熱	3 (1)	1 (1)

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
貧血	1 (<1)	2 (2)
AST 増加	3 (1)	0
高血圧	3 (1)	0
粘膜の炎症	3 (1)	0
汎血球減少症	1 (<1)	2 (2)
口内炎	3 (1)	0
好中球数減少	0	2 (2)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (2)
血小板減少症	0	2 (2)
硝子体剥離	1 (<1)	1 (1)
腹水	0	1 (1)
背部痛	0	1 (1)
血中ビリルビン増加	0	1 (1)
脳血管発作	0	1 (1)
胆汁うっ滞	0	1 (1)
便秘	0	1 (1)
肝細胞融解性肝炎	0	1 (1)
うつ病	0	1 (1)
潮紅	0	1 (1)
白血球減少症	0	1 (1)
赤血球数減少	0	1 (1)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.58

2.7.4.2.1.4.2.2.3.　　海外 3 試験併合解析

3 試験併合解析で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-66 に示す。

3 試験併合解析でよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象（発現率 2%以上）は、発疹、駆出率減少、下痢、ALT 増加、末梢性浮腫、脱水、左室機能不全及び発熱であった。

表 2.7.4.2-66　　1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J14.1	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329) n (%)
投与中断に至った有害事象発現例数	111 (34)
発疹	26 (8)
下痢	11 (3)
駆出率減少	10 (3)
末梢性浮腫	7 (2)
ALT 増加	6 (2)
脱水	5 (2)
左室機能不全	5 (2)
発熱	5 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1)
蜂巣炎	4 (1)
疲労	4 (1)

基本語 MedDRA 14.1/J14.1	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329) n (%)
粘膜の炎症	4 (1)
悪心	4 (1)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.30
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.2.1.4.2.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C の結果を順に提示する。

2.7.4.2.1.4.2.3.1.　国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験の治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-67 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、12 例中 4 例に 7 件発現した。1 件（Grade 3 の ALT 増加）を除き、いずれの事象も治験責任医師によりダブラフェニブ及びトラメチニブとの因果関係があると判断された。

表 2.7.4.2-67　治験薬の投与中断に至った有害事象の一覧
（MEK116885 試験：ATS 集団）

被験者番号	年齢/人種/性別	投与中断に至った有害事象 （基本語）MedDRA 17.0/J17.0	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
(第 I 相部分)1	48 歳/日本人/女性	血中 ALP 増加	あり [b]	8	Grade 3	未回復
		肺臓炎	あり [b]	59	Grade 2	回復
		ALT 増加	あり [b]	226	Grade 2	回復
		AST 増加	あり [b]	226	Grade 2	回復
(第 I 相部分)7	69 歳/日本人/女性	血中リン減少	あり [b]	8	Grade 4	回復
(第 I 相部分)9	42 歳/日本人/女性	ALT 増加	なし [b]	21	Grade 3	回復
(第 II 相部分)14	54 歳/日本人/男性	駆出率減少	あり [b]	84	Grade 2	未回復

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 7.080
第 I 相部分及び第 II 相部分: ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与
a. 投与開始日からの日数
b. ダブラフェニブ及びトラメチニブ両剤

2.7.4.2.1.4.2.3.2.　海外 MEK116513 試験

MEK116513 試験でいずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-68 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（55%）とベムラフェニブ群（56%）で同様であった。

最もよく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では発熱で、ベムラフェニブ群では発疹であった。

表 2.7.4.2-68　　いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象
（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 17.0/J17.0	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
投与中断に至った有害事象発現例数	192 (55)	197 (56)
発熱	106 (30)	14 (4)
悪寒	27 (8)	2 (<1)
駆出率減少	20 (6)	0
好中球減少症	20 (6)	3 (<1)
悪心	18 (5)	14 (4)
下痢	15 (4)	8 (2)
嘔吐	15 (4)	6 (2)
ALT 増加	13 (4)	21 (6)
疲労	10 (3)	10 (3)
GGT 増加	10 (3)	7 (2)
脱水	9 (3)	1 (<1)
発疹	9 (3)	48 (14)
頭痛	8 (2)	1 (<1)
尿路感染	8 (2)	0
AST 増加	7 (2)	14 (4)
低血圧	7 (2)	1 (<1)
倦怠感	7 (2)	0
筋肉痛	7 (2)	3 (<1)
関節痛	6 (2)	22 (6)
無力症	6 (2)	7 (2)
高血圧	6 (2)	3 (<1)
低ナトリウム血症	6 (2)	0
白血球減少症	6 (2)	3 (<1)
食欲減退	5 (1)	3 (<1)
肝酵素上昇	5 (1)	3 (<1)
腎不全	5 (1)	0
上腹部痛	4 (1)	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	4 (1)	3 (<1)
末梢性浮腫	4 (1)	2 (<1)
腹痛	3 (<1)	4 (1)
血中クレアチニン増加	3 (<1)	14 (4)
斑状丘疹状皮疹	3 (<1)	13 (4)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	8 (2)
結膜炎	1 (<1)	4 (1)
呼吸困難	1 (<1)	4 (1)
紅斑	1 (<1)	6 (2)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (1)
心電図 QT 延長	0	8 (2)
光線過敏性反応	0	6 (2)
そう痒症	0	6 (2)
全身性皮疹	0	5 (1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1530

2.7.4.2.1.4.2.3.3.　海外 MEK115306 試験

MEK115306 試験でいずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-69 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（33%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（49%）の方が高かった。いずれの投与群でも最もよく見られた事象は発熱であったが、その発現率はダブラフェニブ単剤療法群（13%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（32%）の方が高かった。

表 2.7.4.2-69　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211) n (%)
投与中断に至った有害事象発現例数	103 (49)	70 (33)
発熱	67 (32)	28 (13)
悪寒	19 (9)	8 (4)
嘔吐	10 (5)	1 (<1)
疲労	8 (4)	5 (2)
悪心	8 (4)	3 (1)
下痢	6 (3)	2 (<1)
駆出率減少	6 (3)	4 (2)
低血圧	6 (3)	3 (1)
ALT 増加	5 (2)	1 (<1)
頭痛	5 (2)	2 (<1)
腹痛	4 (2)	1 (<1)
AST 増加	4 (2)	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	4 (2)	0
振戦	4 (2)	0
錯乱状態	3 (1)	0
咳嗽	3 (1)	0
好中球減少症	3 (1)	0
末梢性浮腫	3 (1)	2 (<1)
四肢痛	3 (1)	2 (<1)
貧血	2 (<1)	4 (2)
関節痛	2 (<1)	0
心房細動	2 (<1)	1 (<1)
血中 ALP 増加	2 (<1)	1 (<1)
食欲減退	2 (<1)	2 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	2 (<1)	0
浮動性めまい	2 (<1)	0
呼吸困難	2 (<1)	2 (<1)
多汗症	2 (<1)	0
高血圧	2 (<1)	0
インフルエンザ	2 (<1)	0
白血球減少症	2 (<1)	0
好中球数減少	2 (<1)	0
尿路感染	2 (<1)	0

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211) n (%)
白血球数減少	2 (<1)	1 (<1)
背部痛	1 (<1)	3 (1)
脱水	1 (<1)	3 (1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (<1)	5 (2)
発疹	1 (<1)	2 (<1)
ブドウ膜炎	1 (<1)	2 (<1)
心電図 QT 延長	0	2 (<1)
発熱性好中球減少症	0	2 (<1)
過角化	0	2 (<1)
リンパ球減少症	0	2 (<1)
掌蹠角皮症	0	2 (<1)
そう痒症	0	2 (<1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<1)
頻脈	0	2 (<1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1530

2.7.4.2.1.4.2.3.4.　海外 BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）でいずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-70 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（34%）と比べて併用療法の 2 群で高かった［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 69%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 73%］。いずれの投与群でも最もよく見られた事象は発熱であったが、その発現率はダブラフェニブ単剤療法群（6%）と比べて併用療法の 2 群で高かった［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 39%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 42%］。

表 2.7.4.2-70　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ 単剤療法群 （N=53） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ（1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ（2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)
投与中断に至った有害事象発現例数	18 (34)	37 (69)	40 (73)
発熱	3 (6)	21 (39)	23 (42)
悪寒	3 (6)	13 (24)	14 (25)
駆出率減少	0	3 (6)	5 (9)
疲労	2 (4)	3 (6)	5 (9)
好中球減少症	0	2 (4)	5 (9)
嘔吐	1 (2)	6 (11)	5 (9)
関節痛	0	3 (6)	4 (7)
下痢	0	0	4 (7)
悪心	1 (2)	2 (4)	4 (7)
筋肉痛	0	1 (2)	3 (5)
脱水	0	1 (2)	2 (4)

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ 単剤療法群 （N=53） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ（1 mg） 併用療法群 （N=54） n (%)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ（2 mg） 併用療法群 （N=55） n (%)
GGT 増加	0	3 (6)	2 (4)
胃腸出血	0	0	2 (4)
頭痛	0	1 (2)	2 (4)
低ナトリウム血症	0	1 (2)	2 (4)
インフルエンザ様疾患	1 (2)	4 (7)	2 (4)
白血球減少症	0	1 (2)	2 (4)
肺炎	0	0	2 (4)
急性腎不全	0	1 (2)	2 (4)
ALT 増加	0	5 (9)	1 (2)
貧血	1 (2)	3 (6)	1 (2)
心房細動	2 (4)	0	1 (2)
血中 ALP 増加	0	2 (4)	1 (2)
多汗症	0	3 (6)	1 (2)
筋力低下	0	2 (4)	1 (2)
上気道感染	0	2 (4)	1 (2)
AST 増加	0	3 (6)	0
血中クレアチニン増加	1 (2)	2 (4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2)	2 (4)	0
血中リン減少	0	2 (4)	0
精神状態変化	0	2 (4)	0
硝子体浮遊物	0	2 (4)	0
転倒	0	2 (4)	0
光視症	0	2 (4)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.25
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた

2.7.4.2.1.4.3.　最大耐量（MTD）及び用量制限毒性（DLT）

2.7.4.2.1.4.3.1.　ダブラフェニブ単剤療法

海外 BRF112680 試験パート 1 では、BRAF 変異陽性固形癌の患者（114 例）を対象にダブラフェニブを反復投与（12～35 mg を 1 日 1 回投与、1 回 35～300 mg を 1 日 2 回投与又は 1 回 100 mg を 1 日 3 回投与）した結果、MTD には到達しなかった。パート 1 での薬物動態、薬力学、有効性及び安全性の結果から、パート 2 では 1 回 150 mg 1 日 2 回投与が選択された。

国内 BRF116056 試験では、日本人の BRAF 変異陽性固形癌の患者（12 例）を対象にダブラフェニブ 1 回 75、100 又は 150 mg 1 日 2 回反復投与した結果、DLT の発現は認められなかった。日本人におけるダブラフェニブ 1 回 75、100 又は 150 mg 1 日 2 回投与の良好な忍容性が確認された。

2.7.4.2.1.4.3.2.　トラメチニブ単剤療法

海外 MEK111054 試験パート 1 では、固形癌又はリンパ腫の患者（55 例）を対象にトラメチニブを投与（0.125～2 mg を 1 日 1 回反復投与、1 回 6～10 mg を 1 又は 2 日間投与後 2～3 mg を 1 日 1 回反復投与又は 2.5～4 mg を 1 日 1 回投与）した結果、MTD は 3 mg 1 日 1 回

投与と決定された。バイオマーカー、薬物動態及び有効性等の結果から、第 II 相試験では 2 mg 1 日 1 回投与が選択された。

国内 MEK114784 試験パート 1 では、トラメチニブ 1、2 又は 3 mg 1 日 1 回反復投与した日本人の固形癌患者（12 例）を対象に DLT を評価した。トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群の 3 例に DLT は認められなかった。トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群の 3 例中 1 例に DLT（Grade 3 の肺炎）が認められたが、追加した 3 例では認められなかった。トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群の 3 例に DLT は認められなかった。日本人におけるトラメチニブ 1、2 又は 3 mg 1 日 1 回投与の良好な忍容性が確認された。

2.7.4.2.1.4.3.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

海外 BRF113220 試験パート B では、BRAF 変異陽性の悪性黒色腫又は他の腫瘍を有する患者（135 例）を対象にダブラフェニブ（1 回 75 又は 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（1、1.5 又は 2 mg 1 日 1 回）併用で反復投与した結果、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（2 mg 1 日 2 回）併用投与群（79 例）の 1 例に DLT（Grade 1 の好中球性脂肪織炎）が認められた。DLT が認められた投与量は各単剤の推奨用量であったことから、それ以上の増量は行わなかった。

ダブラフェニブの剤形をゼラチンカプセル剤から HPMC カプセル剤に変更することになったため、海外 BRF113220 試験パート D では HPMC カプセル投与における DLT を評価した（ゼラチンカプセル剤は、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート A/B/C で使用）。コホート D-4 の BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者（15 例）を対象にダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）併用で反復投与した結果、DLT は認められなかった。

国内 MEK116885 試験では、日本人の BRAF V600E/K 変異陽性の進行固形癌の患者（5 例）を対象にダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）を併用投与した結果、DLT の発現は認められなかった。日本人におけるダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）併用投与の良好な忍容性が確認された。

2.7.4.2.1.5.　器官別又は症候群別有害事象の解析

ダブラフェニブ及びトラメチニブの注目すべき有害事象は、同種同効薬に共通する既知の副作用（クラスエフェクト）に相当する事象、非臨床試験又は初期の臨床試験で確認された事象又は生命を脅かす可能性のある事象とした。注目すべき有害事象のカテゴリー及び各カテゴリーに含まれる有害事象（MedDRA 基本語）は、各試験の解析計画時点の最新の知見をもとに GSK 社内の安全性評価チームにより特定された。本申請時点で特定されている注目すべき有害事象（カテゴリー名）を、療法別に表 2.7.4.2-71 に示す。そのうち、ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与を受けた患者に特異的に発現することが確認されており、重症度が高く医師による管理が必要と考えられる事象を、特に注目すべき有害事象として特定した。表 2.7.4.2-71 のうち、特に注目すべき有害事象には下線を記載した。

表 2.7.4.2-71　注目すべき有害事象（カテゴリー名）

ダブラフェニブ単剤療法	**トラメチニブ単剤療法**
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍、発熱、ブドウ膜炎、腎不全、膵炎、高血糖、過敏症	肺臓炎／間質性肺疾患、眼事象、心臓関連事象、出血、皮膚毒性、肝事象、下痢、高血圧、浮腫、過敏症
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	
（ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の注目すべき有害事象に加え） 深部静脈血栓症／肺塞栓症、好中球減少症	

本項では、注目すべき有害事象について、海外評価試験を対象に本邦での申請用量（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与及び／又はトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与）を投与した群を対象に検討した。また、評価例数は少ないが国内試験での結果も記載した。注目すべき有害事象の各カテゴリーには複数の有害事象（MedDRA 基本語）を含むものもあるが、本項では主にカテゴリー名を用いた総称で表記し、必要な場合のみ基本語での内訳を提示した。

2.7.4.2.1.5.1.　治験治療中に発現した悪性腫瘍

本項では、ダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍を評価した。

2.7.4.2.1.5.1.1.　皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法と比べて低かった。皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の海外評価試験を通しての発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 1～7%、ダブラフェニブ単剤療法で 9～17%[1]であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 18%であった（表 2.7.4.2-72）。

[1]　皮膚有棘細胞癌とケラトアカントーマを個別に検討した BRF113683 試験を除く

表 2.7.4.2-72　皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の要約（海外評価試験）

試験 注目すべき有害事象 （カテゴリー名）	ダブラフェニブ 単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ 単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ ／トラメチニブ 併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683					
皮膚有棘細胞癌	9/187 (5)			0/59	
ケラトアカントーマ	5/187 (3)			0/59	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			5/350 (1)		63/349 (18)
MEK115306	20/211 (9)		5/209 (2)		
BRF113220 パート C	9/53 (17)		4/55 (7)[a]		

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33, CSR (2011N119043_00) Table 8.1601

NA: 注目すべき有害事象として評価せず

注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団

注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与

注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与

a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 1 例（2%）に発現

皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 5 例全例、MEK115306 試験の 5 例中 4 例、BRF113220 試験パート C の 4 例中 3 例、ダブラフェニブ単剤療法では BRF113683 試験の 14 例中 8 例、MEK115306 試験の 20 例中 7 例、BRF113220 試験パート C の 9 例中 7 例に認められた。また、Grade 4 の皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）は認められなかった[2]。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群では Grade 3 の事象は 63 例中 60 例、Grade 4 は 2 例に認められた。

皮膚有棘細胞癌の概略を表 2.7.4.2-73 に示す。

ダブラフェニブ単剤療法と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では最初に皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が発現するまでの期間に延長が認められた。海外評価試験を通して最初に皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 159.3～188.0 日（平均値）及び 139～222 日（中央値）、ダブラフェニブ単剤療法[3]では 38.6～74.1 日（平均値）及び 29.0～57 日（中央値）であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法又はダブラフェニブ単剤療法では、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）を発現した大半の被験者の発現回数は 1～2 回であり、病変切除後にほとんどの事象で回復が確認された。また、皮膚有棘細胞癌により治験薬の投与中止、減量又は中断に至った被験者は認められなかった。

2　ダブラフェニブ単剤療法で MEK115306 試験の 1 例に Grade 4 の皮膚有棘細胞癌が報告されたが、その後 Grade 1 に修正された

3　皮膚有棘細胞癌とケラトアカントーマを個別に検討した BRF113683 試験を除く

表 2.7.4.2-73　皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の概略（海外評価試験）

試験	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）		発現回数 n			転帰 n	治験薬への処置 [a] n		
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）	1 回	2 回	3 回以上	回復	中止	減量	中断
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法										
MEK116513 (N=350)	5	180.0 (128.51)	139 (56～364)	4	1	0	4	0	0	0
MEK115306 (N=209)	5	188.0 (106.72)	222 (56～328)	3	1	1	4	0	0	0
BRF113220 パート C (N=55)	4	159.3 (28.99)	152.0 (136～197)	1	1	2	4	0	0	0
ダブラフェニブ単剤療法										
BRF113683 (N=187)										
皮膚有棘細胞癌	9	11.4 (6.89)	12 (3～21)	-	-	-	9	0	0	0
ケラトアカントーマ	5	7.5 (4.86)	5 (4～15)	-	-	-	4	0	0	0
MEK115306 (N=211)	20	74.1 (47.72)	57 (9～169)	13	6	1	18	0	0	0
BRF113220 パート C (N=53)	9	38.6 (31.86)	29.0 (9～110)	2	5	2	9	0	0	0
ベムラフェニブ										
MEK116513 (N=349)	63	95.9 (73.06)	63 (15～338)	28	17	18	55	0	0	1

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1719, Table 3.1819, CSR (2014N194662_00) Table 10.44, Table 10.45, CSR (2013N176386_00) Table 3.1719, Table 3.1819, CSR (2011N119043_00) Table 8.1603, Table 8.1607, Table 8.1611, Table 8.1613
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: BRF113683 試験では発現回数は集計されていない
a. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験ではトラメチニブへの処置、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C ではダブラフェニブ及び／又はトラメチニブへの処置

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現は認められなかった。

詳細は 2.7.6. BRF113683 試験の 15.6.1.項（皮膚有棘細胞癌）及び 15.6.3.項（ケラトアカントーマ）、MEK116513 試験の 15.7.2.1.項、MEK115306 試験の 15.7.2.1.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.1.2.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.1.2.　新たな原発性悪性黒色腫

新たな原発性悪性黒色腫の海外評価試験を通しての発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 0～1%未満、ダブラフェニブ単剤療法で 1～2%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 2%であった（表 2.7.4.2-74）。

表 2.7.4.2-74　　新たな原発性悪性黒色腫の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	3/187 (2)[a]			0/59	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			2/350 (<1)		7/349 (2)
MEK115306	3/211 (1)		1/209 (<1)		
BRF113220 パート C	1/53 (2)		0/55[b]		

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33, CSR (2011N119043_00) Listing 28.1004
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. BRF113683 試験の注目すべき有害事象のカテゴリー「その他の悪性腫瘍」から新たな原発性悪性黒色腫のみを抽出
b. ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群（54 例）では発現なし

新たな原発性悪性黒色腫のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 2 例全例、MEK115306 試験の 1 例全例、ダブラフェニブ単剤療法では BRF113683 試験の 3 例中 2 例、MEK115306 試験の 3 例中 0 例、BRF113220 試験パート C の 1 例中 0 例に認められた。Grade 4 の新たな原発性悪性黒色腫は認められなかった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群では Grade 3 の事象は 7 例中 6 例に認められた。

新たな原発性悪性黒色腫の概略を表 2.7.4.2-75 に示す。

海外評価試験を通して最初に新たな原発性悪性黒色腫が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 110.0～284.0 日（平均値）及び 284 日（中央値）、ダブラフェニブ単剤療法で 59～64.3 日（平均値）及び 57 日（中央値）であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法又はダブラフェニブ単剤療法では、新たな原発性悪性黒色腫を発現した大半の被験者の発現回数は 1 回であった。また、病変切除後に全例で回復が確認された。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の 1 例（投与中断）を除き、新たな原発性悪性黒色腫により治験薬の投与中止、中断又は減量に至った被験者は認められなかった。

表 2.7.4.2-75　　新たな原発性悪性黒色腫の概略（海外評価試験）

試験	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）		発現回数 n			転帰 n	治験薬への処置 [a] n		
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）	1 回	2 回	3 回以上	回復	中止	減量	中断
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法										
MEK116513 (N=350)	2	284.0 (55.15)	284 (245～323)	1	1	0	2	0	0	0
MEK115306 (N=209)	1	110.0	-	1	0	0	1	0	0	1
BRF113220 パート C (N=55)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダブラフェニブ単剤療法										
BRF113683(N=187)	3	-[b]	-[b]	3	0	0	3	0	0	0
MEK115306 (N=211)	3	64.3 (13.58)	57 (56～80)	3	0	0	3	0	0	0
BRF113220 パート C (N=53)	1	59	-	1	0	0	1	0	0	0
ベムラフェニブ										
MEK116513 (N=349)	7	82.0 (58.50)	61 (20～197)	6	1	0	7	1	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1721, Table 3.1821, CSR (2014N194662_00) Table 10.32, Listing 10.20, CSR (2013N176386_00) Table 3.1721, Table 3.1821, CSR (2011N119043_00) Listing 28.1004

注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団

a. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験ではトラメチニブへの処置、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C ではダブラフェニブ及び／又はトラメチニブへの処置

b. 最初に発現するまでの期間は集計されていない（初回投与 36 日目、65 日目、144 日目が各 1 例）

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で新たな原発性悪性黒色腫の発現は認められなかった。

詳細は 2.7.6. BRF113683 試験の 15.6.4.項、MEK116513 試験の 15.7.2.2.項、MEK115306 試験の 15.7.2.2.項、BRF113220 試験パート C の 13.3.6.5 項及び 14.3.6.1.2.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.1.3.　　皮膚以外の悪性腫瘍

皮膚以外の悪性腫瘍の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験で 1%未満（350 例中 3 例、Grade 4 の急性骨髄性白血病 1 例、Grade 3 の肺腺癌及び卵巣新生物[4]各 1 例）、MEK115306 試験で 1%未満（209 例中 2 例、Grade 3 の前立腺癌 1 例、Grade 2 の乳頭様甲状腺癌 1 例）、BRF113220 試験パート C で 2%（55 例中 1 例、Grade 3 の腎明細胞癌 1 例）であった。ダブラフェニブ単剤療法では、BRF113683 試験で 1%未満（187 例中 1 例、Grade 1 の菌状息肉症第 1 期 1 例）、MEK115306 試験で 1%（211 例中 3 例、Grade 3 の胆管腺癌及び浸潤性乳管癌各 1 例、Grade 1 の胃腺癌 1 例）、BRF113220 試験パート C で 0%（53 例中 0 例）であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群では 1%未満（349 例中 2 例、Grade 3 の移行上皮癌及び上皮内癌[5]各 1 例）であった（表 2.7.4.2-76）。

[4] データカットオフ後の再検討により悪性黒色腫の転移／進行性病変と診断された

[5] データカットオフ後の再検討により皮膚の悪性腫瘍と診断された

上記の発現例のうち、RAS 変異検査が実施され陽性が確認された被験者は MEK116513 試験のベムラフェニブ群で 1 例（Grade 3 の移行上皮癌 1 例）のみであった。

表 2.7.4.2-76　　皮膚以外の悪性腫瘍の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	1/187 (<1)[a]			0/59	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			3/350 (<1)		2/349 (<1)
MEK115306	3/211 (1)		2/209 (<1)		
BRF113220 パート C	0/53		1/55 (2)[b]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1601, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. BRF113683 試験の注目すべき有害事象のカテゴリー「その他の悪性腫瘍」から皮膚以外の悪性腫瘍のみを抽出
b. ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群（54 例）では発現なし

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で皮膚以外の悪性腫瘍の発現は認められなかった。

詳細は 2.7.6. BRF113683 試験の 15.6.4.項、MEK116513 試験の 15.7.2.3.項、MEK115306 試験の 15.7.2.4.項、BRF113220 試験パート C の 13.3.6.5 項及び 14.3.6.1.2.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.2.　　発熱

発熱はダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の発熱の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法及びベムラフェニブ群と比べて高かった。海外評価試験を通しての発熱の発現率はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 56～75%、ダブラフェニブ単剤療法で 28～32%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 26%であった（表 2.7.4.2-77）。

表 2.7.4.2-77　　発熱の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	53/187 (28)			6/59 (10)	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			200/350 (57)		89/349 (26)
MEK115306	65/211 (31)		116/209 (56)		
BRF113220 パート C	17/53 (32)		41/55 (75)[a]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1601, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2012N143453_01) Table 10.326, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 40 例（74%）に発現

Grade 3 及び重篤な発熱を表 2.7.4.2-78 に示す。

発熱の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の発熱の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で高かった。海外評価試験を通しての Grade 3 の発熱の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 5～6%、ダブラフェニブ単剤療法で 0～3%であった。Grade 4 の発熱は認められなかった。MEK116513 試験のベムラフェニブ群の Grade 3 の発熱の発現率は 1%未満であった。

ダブラフェニブ単剤療法の初期の試験で重篤な非感染性の発熱が認められた。そのため、低血圧、輸液治療が必要な脱水、腎不全又は重症（Grade 3 以上）の悪寒／寒気を伴う発熱で明確な感染性の原因がない場合は重篤な有害事象として報告することとした。海外評価試験を通しての重篤な発熱の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 15～31%、ダブラフェニブ単剤療法で 2～7%であった。MEK116513 試験のベムラフェニブ群の重篤な発熱の発現率は 2%であった。

表 2.7.4.2-78　　Grade 3 及び重篤な発熱（海外評価試験）

	Grade 3 の発熱 n (%)	重篤な発熱 n (%)
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法		
MEK116513 (N=350)	21 (6)	51 (15)
MEK115306 (N=209)	13 (6)	32 (15)
BRF113220 パート C (N=55)	3 (5)	17 (31)
ダブラフェニブ単剤療法		
BRF113683 (N=187)	6 (3)	7 (4)
MEK115306 (N=211)	4 (2)	14 (7)
BRF113220 パート C (N=53)	0	1 (2)
ベムラフェニブ		
MEK116513 (N=349)	2 (<1)	6 (2)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1718, CSR (2013N176386_00) Table 3.1718, CSR (2014N194622_00) Table 10.37, CSR (2011N119043_00) Table 8.1619
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団

発熱の概略を表 2.7.4.2-79 に示す。

最初に発熱が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ単剤療法とダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でほぼ同様であった。海外評価試験を通しての最初に発熱が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 53.4～57.2 日（平均値）及び 29～31 日（中央値）、ダブラフェニブ単剤療法で 47.4～57.1 日（平均値）及び 13～23.0 日（中央値）であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で発熱を発現した被験者の約半数が、28 日以内に最初の発熱が認められた。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群で最初に発熱が発現するまでの期間は、49.9 日（平均値）及び 13 日（中央値）であった。

投与中止に至った発熱は少なく、ほとんどの発熱が投与中断、減量あるいは解熱薬の使用により管理可能と考えられた。

表 2.7.4.2-79　　発熱の概略（海外評価試験）

試験	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）		最初に発現するまでの期間 n			転帰 n	治験薬への処置 [a] n		
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）	1-14 日	15-28 日	>28 日	回復	中止	減量	中断
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法										
MEK116513 (N=350)	200	56.7 (74.31)	29 (1-399)	64	34	100	189	13	50	109
MEK115306 (N=209)	116	57.2 (62.22)	31 (1-295)	28	26	60	111	5	27	68
BRF113220 パート C (N=55)	41	53.4 (63.51)	30.0 (2-330)	9	10	21	39	2	23	24
ダブラフェニブ単剤療法										
BRF113683 (N=187)	53	6.9[b] (8.39)	2[b] (0～29)	27[c]	3[c]	23[c]	52	0	16	20
MEK115306 (N=211)	65	47.4 (75.83)	13 (1-337)	34	9	22	63	2	6	28
BRF113220 パート C (N=53)	17	57.1 (89.95)	23.0 (2-368)	7	2	8	16	0	4	4
ベムラフェニブ										
MEK116513 (N=349)	89	49.9 (92.06)	13 (1-428)	47	16	22	85	1	10	16

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1718, Table 3.1818, CSR (2014N194662_00) Table 10.36, Table 10.37, CSR (2013N176386_00) Table 3.1718, Table 3.1818, CSR (2011N119043_00) Table 8.1619, Table 8.1621

注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団

a. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験ではトラメチニブへの処置、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C ではダブラフェニブ及び／又はトラメチニブへの処置

b. 単位は週

c. 集計した日数の区分は左から順に 1-13 日、14-27 日、28 日以上であった

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 9 例、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で 12 例中 6 例に発熱が発現した。国内試験で認められたすべての発熱が Grade 1 又は 2 であった。最初に発熱が発現するまでの期間の範囲は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 4～38 日及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で 1～12 日であった。

バイタルサインでの体温の結果は、2.7.4.4.1.（ダブラフェニブ単剤療法）及び 2.7.4.4.3.（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に記載した。

詳細は 2.7.6. BRF113683 試験の 15.6.5.項、MEK116513 試験の 15.7.1.項、MEK115306 試験の 15.7.1.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.1.1.項、MEK116885 試験の 15.9.1.項及び BRF116056 試験の 15.9.1.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.3.　肺臓炎／間質性肺疾患

肺臓炎／間質性肺疾患はトラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての肺臓炎／間質性肺疾患の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法及びトラメチニブ単剤療法のいずれも 1%以下であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 1%未満であった（表 2.7.4.2-80）。

表 2.7.4.2-80　肺臓炎／間質性肺疾患の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		2/211 (<1)		0/99	
MEK116513			4/350 (1)		1/349 (<1)
MEK115306	0/211		1/209 (<1)		
BRF113220 パート C	NA		NA		

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.64, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与

肺臓炎／間質性肺疾患のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 4 例中 1 例、MEK115306 試験の 1 例中 0 例、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 2 例中 1 例（同一被験者で肺臓炎及び間質性肺疾患が各 1 件）に認められた。Grade 4 の肺臓炎／間質性肺疾患は認められなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 1 例に Grade 2 の肺臓炎／間質性肺疾患が発現した。トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1（13 例）では肺臓炎／間質性肺疾患は認められなかった。しかし、トラメチニブとゲムシタビンの併用療法を検討した MEK114784 試験パート 2 では、5 例中 3 例に肺臓炎／間質性肺疾患が発現した（Grade 5、Grade 3、Grade 2 の間質性肺疾患が各 1 例）。トラメチニブとゲムシタビンの併用療法を検討した海外第 I/II 相試験（MEK112111 試験／MEK113487 試験）でも肺臓炎／間質性肺疾患は、111 例中 11 例（9.9%）に報告されている [Infante, 2013; Infante, 2014]。

詳細は 2.7.6. MEK114267 試験の 15.6.6.項、MEK116513 試験の 15.7.8.項、MEK115306 試験の 15.7.6.項、MEK116885 試験の 15.9.7.項、MEK114784 試験の 15.7.5.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.4.　眼事象（ブドウ膜炎を含む）

眼事象（特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離）はトラメチニブの注目すべき有害事象として、ブドウ膜炎はダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての眼事象（ブドウ膜炎を含む）の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 11～29%、ダブラフェニブ単剤療法で 11～17%であった。ダブラフェニブ単剤療法のブドウ膜炎のみの発現率は 1%未満であった。トラメチニブ単剤療法の眼事象（ブドウ膜炎を含まない）の発現率は 9%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 13%であった（表 2.7.4.2-81）。

表 2.7.4.2-81　眼事象（ブドウ膜炎を含む）の要約（海外評価試験）

試験 注目すべき有害事象 （カテゴリー名）	ダブラフェニブ 単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ 単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ ／トラメチニブ 併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683					
ブドウ膜炎	1/187 (<1)			0/59	
MEK114267[a]		18/211 (9)[a]		3/99 (3)[a]	
MEK116513			39/350 (11)		47/349 (13)
MEK115306	23/211 (11)		22/209 (11)		
BRF113220 パート C	9/53 (17)		16/55 (29)[b]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1601, CSR (2011N125978_00) Table 8.64, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. ブドウ膜炎は含まない
b. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 16 例（30%）に発現

海外評価試験を通して発現率 2%以上（発現例数 1 例の事象は除く）の眼事象（ブドウ膜炎を含む）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の霧視（4%）及び視力障害（2%）、MEK115306 試験の眼乾燥（3%）、霧視（2%）及び視力障害（2%）、BRF113220 試験パート C の霧視（11%）及び眼乾燥（5%）、ダブラフェニブ単剤療法では MEK115306 試験の霧視（2%）及び視力低下（2%）、BRF113220 試験パート C の霧視（9%）、眼乾燥（4%）及び硝子体浮遊物（4%）であった。トラメチニブ単剤療法で発現率 2%以上の眼事象（ブドウ膜炎を含まない）は MEK114267 試験の霧視（4%）及び眼乾燥（3%）であった。

眼事象（ブドウ膜炎を含む）の大半は Grade 1 又は 2 であった。眼事象（ブドウ膜炎を含む）のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 39 例中 2 例（ブドウ膜炎 1 例、虹彩毛様体炎 1 例）、MEK115306 試験の 22 例中 2 例（ブドウ膜炎 1 例、虹彩毛様体炎 1 例）、BRF113220 試験パート C の 16 例中 0 例に認められた。MEK114267 試験の眼事象（ブドウ膜炎を含まない）のうち Grade 3 の事象は、トラメチニブ単剤療法では 18 例中 1 例（網脈絡膜症）、化学療法では 3 例中 0 例であった。ダ

ブラフェニブ単剤療法の BRF113683 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C では、Grade 3 の眼事象（ブドウ膜炎を含む）は認められなかった。Grade 4 の眼事象（ブドウ膜炎を含む）は認められなかった。

眼事象の中でも、特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離は MEK 阻害剤のクラスエフェクトとして注目されている[Haura, 2010; LoRusso, 2010; Renouf, 2012]。また、網膜静脈閉塞は失明の要因になることも多く注意が必要と考えられる。網膜静脈閉塞は、トラメチニブ単剤療法の MEK114267 試験でデータカットオフ以降に 2 例（Grade 3 及び Grade 4 が各 1 例）で報告されている。なお、参考試験であるトラメチニブ単剤療法の第 I 相試験の MEK111054 試験では網膜出血（Grade 3）を発現した 1 例に網膜中心静脈閉塞が認められた。網膜色素上皮剥離（個々の試験総括報告書及び 2.7.6.では、中心性漿液性網膜症又は網脈絡膜症として報告されている）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 2 例（いずれも Grade 1）、MEK115306 試験の 1 例（Grade 1）、BRF113220 試験パート C の 1 例（Grade 2）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 1 例（Grade 3）に認められた。

国内試験では、眼事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 2 例（Grade 1：視力障害 1 例、網膜剥離 1 例）、トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 で 13 例中 3 例（Grade 1：霧視 1 例、視力障害 1 例、光視症、硝子体浮遊物及び視力障害 1 例）に発現した。ブドウ膜炎はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 1 例（Grade 3）に発現し、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験（12 例）では認められなかった。

詳細は 2.7.6. BRF113683 試験の 15.6.8.項、MEK114267 試験の 15.6.3.項、MEK116513 試験の 15.7.6.項及び 15.7.7.項（ブドウ膜炎）、MEK115306 試験の 15.7.5.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.1.5.項、MEK116885 試験の 15.9.6.項及び 15.9.17.項、MEK114784 試験の 15.7.7.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.5.　心臓関連事象

心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）はトラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての心臓関連事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 4～11%、トラメチニブ単剤療法で 7%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 1%未満であった（表 2.7.4.2-82）。

表 2.7.4.2-82　　心臓関連事象の要約（海外評価試験）

試験 注目すべき有害事象 （カテゴリー名）	ダブラフェニブ 単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ 単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ ／トラメチニブ 併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683					
駆出率異常	3/187 (2)			0/59	
心臓弁膜異常	3/187 (2)			0/59	
MEK114267		14/211 (7)		0/99	
MEK116513			29/350 (8)		1/349 (<1)
MEK115306	7/211 (3)		9/209 (4)		
BRF113220 パート C	0/53		6/55 (11)[a]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1601, CSR (2011N125978_00) Table 8.64, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 6 例（11%）に発現

海外評価試験を通して発現率 1%以上（発現例数 1 例の事象は除く）の心臓関連事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の駆出率減少（8%）、MEK115306 試験の駆出率減少（4%）、BRF113220 試験パート C の駆出率減少（11%）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の駆出率減少（5%）及び左室機能不全（1%）であった。

心臓関連事象の大半は Grade 1 又は 2 であった。心臓関連事象のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 29 例中 13 例（駆出率減少 12 例、左室機能不全及び駆出率減少 1 例）、MEK115306 試験の 9 例中 1 例（駆出率減少）、BRF113220 試験パート C の 6 例中 1 例（駆出率減少）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 14 例中 2 例（心不全及び駆出率減少 1 例、左室機能不全 1 例）に認められた。Grade 4 の心臓関連事象は認められなかった。

心臓関連事象の概略を表 2.7.4.2-83 に示す。

海外評価試験を通しての最初に心臓関連事象が発現するまでの期間はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 123.0～207.3 日（平均値）及び 88～128.5 日（中央値）であり、トラメチニブ単剤療法では最初に左室機能不全又は駆出率減少が発現するまでの期間が 66.3 日（平均値）及び 63 日（中央値）であった。

投与中止に至った心臓関連事象を発現した被験者の割合から、大半の心臓関連事象が投与中断、減量により管理可能と考えられた。

表 2.7.4.2-83　　心臓関連事象の概略（海外評価試験）

試験	発現例数	最初に発現するまでの期間（日）		転帰 n	治験薬への処置[a] n		
		平均値（標準偏差）	中央値（範囲）	回復	中止	減量	中断
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法							
MEK116513 (N=350)	29	142.6 (119.11)	88 (15～419)	25	10	13	20
MEK115306 (N=209)	9	123.0 (92.56)	99 (28～271)	8	3	2	6
BRF113220 パート C (N=55)	6	207.3 (247.09)	128.5 (27～679)	5	1	6	5
トラメチニブ単剤療法							
MEK114267 (N=211)	14	66.3[b] (48.38)	63[b] (16～156)	10	4	7	10

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1714, Table 3.1814, CSR (2013N176386_00) Table 3.1714, Table 3.1814, CSR (2014N194662_00) Table 10.46, Table 10.47, CSR (2011N125978_00) Table 8.71, Table 9.5
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
a. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験ではトラメチニブへの処置、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C ではダブラフェニブ及び／又はトラメチニブへの処置
b. 左室機能不全又は駆出率減少

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 1 例（Grade 2 の駆出率減少）、トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 で 13 例中 2 例（Grade 2 の左室機能不全 2 例）に心臓関連事象が発現した。なお、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験（12 例）では、心臓関連事象を注目すべき有害事象として集計していないが、駆出率減少及び左室機能不全（基本語）の報告はなかった。

心機能検査の結果は、2.7.4.4.2.（トラメチニブ単剤療法）及び 2.7.4.4.3.（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に記載した。

詳細は 2.7.6. BRF113683 試験の 15.6.6.項（駆出率異常）及び 15.6.7.項（心臓弁膜異常）、MEK114267 試験の 15.6.4.項、MEK116513 試験の 15.7.4.項、MEK115306 試験の 15.7.4.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.1.4.項、MEK116885 試験の 15.9.4.項、MEK114784 試験の 15.7.4.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.6.　　出血

出血は、トラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての出血の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 17～31%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 7%であった（表 2.7.4.2-84）。

トラメチニブ単剤療法の MEK114267 試験では注目すべき有害事象として集計していないが、出血に関連した主な有害事象（基本語）の発現率は鼻出血 6%、歯肉出血 2%、挫傷、直腸出血及び膣出血が各 1%であった（化学療法群では挫傷 1%を除きいずれも認められていない）。死亡に至った出血に関連した有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4.2-84　　出血の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			62/350 (18)		25/349 (7)
MEK115306	27/211 (13)		35/209 (17)		
BRF113220 パート C	3/53 (6)		17/55 (31)[a]		

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 14 例（26%）に発現

海外評価試験を通して発現率 1%以上（発現例数 1 例の事象は除く）の出血は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の鼻出血（7%）及び血腫（1%）、MEK115306 試験の鼻出血（7%）及び直腸出血（1%）、BRF113220 試験パート C の鼻出血（9%）、挫傷（5%）、脳出血、胃腸出血、喀血及び点状出血（各 4%）であった。

出血の大半は Grade 1 又は 2 であった。出血のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 62 例中 6 例（紫斑 2 例、血尿 1 例、血尿及び出血性十二指腸潰瘍 1 例、血腫感染 1 例、硬膜下血腫 1 例）及び MEK115306 試験の 35 例中 2 例（ヘモグロビン減少及び直腸出血 1 例、筋肉内出血 1 例）、BRF113220 試験パート C の 17 例中 2 例（脳出血 1 例、胃腸出血 1 例）に認められた。Grade 4 の出血は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 1 例（出血性十二指腸潰瘍）、MEK115306 試験の 1 例（肝血腫）、BRF113220 試験パート C の 1 例（胃腸出血）に認められた。Grade 5 の出血は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で MEK116513 試験の 3 例（脳出血 2 例、脳幹出血 1 例）、MEK115306 試験の 3 例（脳出血 2 例、脳血管出血[6]1 例）に認められた。トラメチニブ単剤療法群では Grade 5 の出血に関連した有害事象の報告はなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で出血の発現は認められなかった。トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 では注目すべき有害事象として集計していないが、出血に関連した主な有害事象（基本語）が 13 例中 3 例（Grade 1 の血便排泄 1 例、結膜出血 1 例、鼻出血 1 例）に発現した。なお、ゲムシタビンとの併用療法を検討した MEK114784 試験パート 2 では 5 例中 2 例［Grade 2 の肺胞出血（重篤）、Grade 1 の血尿が各 1 例］、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験では 12 例中 2 例（Grade 1 の頭蓋内出血、鼻出血及び挫傷が各 1 例）に発現が認められた。

[6] 脳血管発作と報告されたが、CT 検査及び死亡後の剖検からデータカットオフ後脳血管出血に修正された

詳細は 2.7.6. MEK116513 試験の 15.7.3.項、MEK115306 試験の 15.7.3.項、BRF113220 試験のパート C の 14.3.6.1.3.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.7.　　腎不全

腎不全は、ダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての腎不全の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 3～7%、ダブラフェニブ単剤療法で 0～4%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 12%であった（表 2.7.4.2-85）。

表 2.7.4.2-85　　腎不全の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	0			0	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			24/350 (7)		42/349 (12)
MEK115306	4/211 (2)		7/209 (3)		
BRF113220 パート C	2/53 (4)		4/55 (7)[a]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1639, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.32
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 5 例（9%）に発現

腎不全の大半は Grade 1 又は 2 であった。腎不全のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 24 例中 4 例（腎不全 2 例、急性腎不全 1 例、糸球体濾過率減少 1 例）、MEK115306 試験の 7 例中 2 例（血中クレアチニン増加 1 例、腎炎 1 例）、BRF113220 試験パート C の 4 例中 3 例（急性腎不全 3 例、腎不全 1 例）、ダブラフェニブ単剤療法では MEK115306 試験の 4 例中 0 例に認められた。Grade 4 の腎不全は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験の 1 例（腎不全）及び BRF113220 試験パート C の 1 例（血中クレアチニン増加）に認められた。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で腎不全の発現は認められなかった。

詳細は 2.7.6. BRF113683 試験の 15.6.10.項、MEK116513 試験の 15.7.21.項、MEK115306 試験の 15.7.16.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.2.7.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.8.　　膵炎

膵炎は、ダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての膵炎の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法及びダブラフェニブ単剤療法で各 1%未満であった（表 2.7.4.2-86）。そのうち Grade 3 の膵炎は、

ダブラフェニブ単剤療法の 1 例（リパーゼ増加）に認められた。Grade 4 の膵炎は認められなかった。

表 2.7.4.2-86　膵炎の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			NA		NA
MEK115306	1/211 (<1)		1/209 (<1)		
BRF113220 パート C	NA		NA		

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で膵炎の発現は認められなかった。

詳細は 2.7.6. MEK115306 試験の 15.7.14.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.9.　高血糖

高血糖は、ダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての高血糖の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 6～11%、ダブラフェニブ単剤療法で 1%未満～6%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 5%であった（表 2.7.4.2-87）。

表 2.7.4.2-87　高血糖の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			23/350 (7)		17/349 (5)
MEK115306	2/211 (<1)		13/209 (6)		
BRF113220 パート C	3/53 (6)		6/55 (11)[a]		

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.32
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 6 例（11%）に発現

高血糖の大半は Grade 1 又は 2 であった。高血糖のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験で 23 例中 7 例（高血糖 6 例、血中ブドウ糖増加 1 例、糖尿病 1 例）及び MEK115306 試験で 13 例中 4 例（高血糖 4 例）、BRF113220 試験パート C で 6 例中 2 例（高血糖 1 例、2 型糖尿病 1 例）、ダブラフェニブ単剤療法の MEK115306 試験で 2 例中 1 例（2 型糖尿病）、BRF113220 試験パート C で 3 例中 0 例に認められた。Grade 4 の高血糖は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験で 2 例（高血糖 2 例）に認められた。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 2 例（Grade 1 の血中ブドウ糖増加 1 例、Grade 2 の血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖陽性 1 例）に高血糖が発現した。ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験での高血糖の発現は認められなかった。

臨床検査の血糖値異常に関する結果は、2.7.4.3.1.（ダブラフェニブ単剤療法）及び 2.7.4.3.3.（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に記載した。

詳細は 2.7.6. MEK116513 試験の 15.7.12.項、MEK115306 試験の 15.7.9.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.1.8.項、MEK116885 試験の 15.9.11.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.10.　過敏症

過敏症は、ダブラフェニブ及びトラメチニブ両剤の注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての過敏症の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 6～11%、ダブラフェニブ単剤療法では 3～4%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 13%であった（表 2.7.4.2-88）。すべての過敏症が Grade 1 又は 2 であった。

トラメチニブ単剤療法の MEK114267 試験では注目すべき有害事象として過敏症を検討していないが、過敏症に関連した主な有害事象（基本語）の発現率は顔面浮腫 5%及び湿疹 4%であった。

表 2.7.4.2-88　　過敏症の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			36/350 (10)		44/349 (13)
MEK115306	6/211 (3)		12/209 (6)		
BRF113220 パート C	2/53 (4)		6/55 (11)[a]		

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.32
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 3 例（6%）に発現

海外評価試験を通して発現率 1%以上の過敏症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の湿疹（5%）、顔面浮腫及び顔面腫脹（各 1%）、MEK115306 試験の蕁麻疹（2%）、BRF113220 試験パート C の蕁麻疹（5%）、薬物過敏症、眼瞼浮腫及び顔面腫脹（各 2%）であった。また、ダブラフェニブ単剤療法では BRF113220 試験パート C の眼瞼浮腫、過敏症及び眼窩周囲浮腫（各 2%）であった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 2 例（Grade 1 の蕁麻疹及び造影剤アレルギー1 例、Grade 1 の過敏症 1 例）、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で 12 例中 1 例（Grade 2 の蕁麻疹）に過敏症が発現した。トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 では注目すべき有害事象として過敏症を検討していないが、過敏症に関連した主な有害事象（基本語）として蕁麻疹、眼瞼浮腫及び喉頭浮腫が各 1 例に認められた。

詳細は 2.7.6. MEK116513 試験の 15.7.17.項、MEK115306 試験の 15.7.12.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.2.3.項、MEK116885 試験の 15.9.12.項、BRF116056 試験の 15.9.8.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.11.　　皮膚毒性

皮膚毒性はトラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

皮膚毒性の発現率は、トラメチニブ単剤療法と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で低かった。海外評価試験を通しての皮膚毒性の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 40～65%、トラメチニブ単剤療法では 87%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 77%であった（表 2.7.4.2-89）。

表 2.7.4.2-89　　皮膚毒性の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		184/211 (87)		13/99 (13)	
MEK116513			157/350 (45)		267/349 (77)
MEK115306	98/211 (46)		84/209 (40)		
BRF113220 パート C	35/53 (66)		36/55 (65)[a]		

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.67, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.32

NA: 注目すべき有害事象として評価せず

注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団

注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与

注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与

a. ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 33 例（61%）に発現

海外評価試験を通して発現率 5%以上の皮膚毒性は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の発疹（22%）、紅斑（9%）及びざ瘡様皮膚炎（6%）、MEK115306 試験の発疹（23%）、紅斑（5%）、ざ瘡様皮膚炎（8%）及び斑状丘疹状皮疹（5%）、BRF113220 試験パート C の発疹（31%）、ざ瘡様皮膚炎（18%）、紅斑（16%）、全身性皮疹（11%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（7%）、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹及びそう痒性皮疹（各 5%）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の発疹（57%）、ざ瘡様皮膚炎（19%）及び膿疱性皮疹（5%）であった。

皮膚毒性の大半は Grade 1 又は 2 であった。皮膚毒性のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 157 例中 7 例（発疹 4 例、斑状丘疹状皮疹 2 例、皮膚炎 1 例）、MEK115306 試験の 84 例中 0 例、BRF113220 試験パート C の 36 例中 0 例、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 184 例中 24 例（発疹 15 例、ざ瘡様皮膚炎及び膿疱性皮疹が各 2 例、紅斑、斑状丘疹状皮疹、光線過敏性反応、ざ瘡、皮膚炎及び全身性皮疹が各 1 例）に認められた。Grade 4 の皮膚毒性は、トラメチニブ単剤療法の MEK114267 試験で 1 例（発疹）に認められた。

投与中止に至った皮膚毒性はほとんど認められず、皮膚毒性は用量調整なし又は投与中断、減量により管理可能と考えられた。

表 2.7.4.2-90　　皮膚毒性の概略（海外評価試験）

試験	発現例数	転帰 n	治験薬への処置 [a] n		
		回復	中止	減量	中断
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法					
MEK116513 (N=350)	157	99	0	7	15
MEK115306 (N=209)	84	65	0	7	4
BRF113220 パート C (N=55)	36	32	0	0	1
トラメチニブ単剤療法					
MEK114267 (N=211)	184	85	2	25	25

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1710, CSR (2013N176386_00) Table 3.1710, CSR (2014N194662_00) Table 10.35, CSR (2011N125978_00) Table 8.67

a. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験ではトラメチニブへの処置、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C ではダブラフェニブ及び／又はトラメチニブへの処置

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 7 例、トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 で 13 例全例に皮膚毒性が発現した。すべての皮膚毒性が Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の皮膚毒性は認められなかった。

詳細は 2.7.6. MEK114267 試験の 15.6.1.項、MEK116513 試験の 15.7.9.項、MEK115306 試験の 15.7.7.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.1.6.項、MEK116885 試験の 15.9.8.項、MEK114784 試験の 15.7.1.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.12.　　肝事象

肝事象は、トラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての肝事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 13～26%、トラメチニブ単剤療法では 9%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 32%であった（表 2.7.4.2-91）。

表 2.7.4.2-91　　肝事象の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		20/211 (9)		4/99 (4)	
MEK116513			92/350 (26)		110/349 (32)
MEK115306	15/211 (7)		28/209 (13)		
BRF113220 パート C	2/53 (4)		10/55 (18)[a]		

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.64, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.32

NA: 注目すべき有害事象として評価せず

注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団

注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与

注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与

a. ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 16 例（30%）に発現

海外評価試験を通して発現率 1%以上（発現例数 1 例の事象は除く）の肝事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の ALT 増加（14%）、AST 増加（11%）、GGT 増加（9%）、血中 ALP 増加（7%）及び肝酵素上昇（3%）、MEK115306 試験の ALT 増加（11%）及び AST 増加（11%）、BRF113220 試験パート C の AST 増加（15%）及び ALT 増加（9%）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の AST 増加（9%）及び ALT 増加（7%）であった。

肝事象の大半は Grade 1 又は 2 であった。肝事象のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 92 例中 32 例（ALT 増加 9 例、AST 増加 4 例、GGT 増加 15 例、血中 ALP 増加 7 例、血中ビリルビン増加 1 例、肝酵素上昇 4 例、肝細胞損傷 1 例、肝機能異常 1 例）及び MEK115306 試験の 28 例中 10 例（ALT 増加 4 例、AST 増加 6 例、肝酵素上昇 1 例、血中ビリルビン増加 1 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例）、BRF113220 試験パート C の 10 例中 2 例（ALT 増加 2 例及び AST 増加 1 例）、トラメチニブ単剤療法の MEK114267 試験で 20 例中 4 例（AST 増加 2 例、ALT 増加 4 例）に認められた。Grade 4 の肝事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 3 例（AST 増加、肝酵素上昇、高トランスアミナーゼ血症が各 1 例）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 1 例（血中ビリルビン増加）に認められた。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 10 例、トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 で 13 例中 10 例の肝事象が発現した。肝事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の肝事象は MEK116885 試験の 2 例（血中 ALP 増加及び ALT 増加が各 1 例）に発現し、MEK114784 試験パート 1 では認められなかった。

臨床検査の肝機能検査値異常に関する結果は、2.7.4.3.2.（トラメチニブ単剤療法）及び 2.7.4.3.3.（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に記載した。

詳細は 2.7.6. MEK114267 試験の 15.6.5.項、MEK116513 試験の 15.7.11.項、MEK115306 試験の 15.7.11 項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.2.2.項、MEK116885 試験の 15.9.10.項、MEK114784 試験の 15.7.3.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.13.　下痢

下痢は、トラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての下痢の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 24～47%、トラメチニブ単剤療法では 43%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 38%であった（表 2.7.4.2-92）。

表 2.7.4.2-92　　下痢の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		91/211 (43)		16/99 (16)	
MEK116513			112/350 (32)		131/349 (38)
MEK115306	30/211 (14)		51/209 (24)		
BRF113220 パート C	15/53 (28)		26/55 (47)[a]		

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.69, CSR (2014N210212_00) Table 3.1712, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.32
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 17 例（31%）に発現

下痢の大半は Grade 1 又は 2 であった。下痢のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 112 例中 4 例、MEK115306 試験の 51 例中 2 例、BRF113220 試験パート C の 26 例中 1 例、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 91 例中 0 例に認められた。Grade 4 の下痢は認められなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験では下痢の発現は認められなかった。トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 では下痢が 13 例中 6 例（Grade 1 が 5 例、Grade 2 が 1 例）に発現した。

詳細は 2.7.6. MEK114267 試験の 15.6.2.項、MEK116513 試験の 15.7.10.項、MEK115306 試験の 15.7.8.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.1.7.項、MEK114784 試験の 15.7.2.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.14.　　高血圧

高血圧は、トラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての高血圧の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 16～27%、トラメチニブ単剤療法では 15%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 26%であった（表 2.7.4.2-93）。

表 2.7.4.2-93　　高血圧の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		32/211 (15)		7/99 (7)	
MEK116513			94/350 (27)		90/349 (26)
MEK115306	29/211 (14)		46/209 (22)		
BRF113220 パート C[a]	2/53 (4)		9/55 (16)[b]		

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.17,CSR (2014N210212_00) Table 3.1716, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.32
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. 注目すべき有害事象の心臓関連事象のサブカテゴリーで高血圧を検討
b. ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 3 例（6%）に発現

高血圧のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 94 例中 49 例（高血圧 48 例、収縮期血圧上昇 1 例）、MEK115306 試験の 46 例中 8 例（高血圧 8 例）、BRF113220 試験パート C の 9 例中 2 例（高血圧 2 例）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 32 例中 26 例（高血圧 26 例）に認められた。Grade 4 の高血圧は認められなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 1 例（Grade 1 の血圧上昇）、トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 で 13 例中 1 例（Grade 1 の高血圧）に高血圧が発現した。

バイタルサインでの血圧の結果は、2.7.4.4.2.（トラメチニブ単剤療法）及び 2.7.4.4.3.（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に記載した。

詳細は 2.7.6. MEK114267 試験の 15.6.4.2.項、MEK116513 試験の 15.7.5.項、MEK115306 試験の 15.7.4.2.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.1.4.項、MEK116885 試験の 15.9.5.項、MEK114784 試験の 15.7.6.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.15.　　浮腫

浮腫は、トラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての浮腫の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 18～27%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 13%であった（表 2.7.4.2-94）。

トラメチニブ単剤療法の MEK114267 試験では特定される前であったため注目すべき有害事象として浮腫を検討していない。なお、浮腫に関連した主な有害事象（基本語）の発現率は、末梢性浮腫 26%、顔面浮腫 5%、浮腫 3%であった。

表 2.7.4.2-94　　浮腫の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			63/350 (18)		44/349 (13)
MEK115306	12/211 (6)		37/209 (18)		
BRF113220 パート C	9/53 (17)		15/55 (27)[a]		

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N210212_00) Table 3.1726, CSR (2014N194662_00) Table 10.32
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 15 例（28%）に発現

浮腫の大半は Grade 1 又は 2 であった。浮腫のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 63 例中 1 例（末梢性浮腫）、MEK115306 試験の 37 例中 2 例（末梢性浮腫 1 例、浮腫 1 例）、BRF113220 試験パート C の 15 例中 0 例に認められた。Grade 4 の浮腫は認められなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 7 例（Grade 2：末梢性浮腫 1 例、Grade 1：浮腫 1 例、末梢性浮腫 5 例）に浮腫が発現した。トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 では注目すべき有害事象として検討していないが、浮腫に関連した有害事象として末梢性浮腫 13 例中 3 例、眼瞼浮腫 1 例、喉頭浮腫 1 例（いずれも基本語）が認められた。

詳細は 2.7.6. MEK116513 試験の 15.7.18.項、MEK115306 試験の 15.7.10.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.2.1.項、MEK116885 試験の 15.9.13 項に記載した。

2.7.4.2.1.5.16.　　好中球減少症

好中球減少症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての好中球減少症の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 11～18%であった。なお、ダブラフェニブ単剤療法では 1%未満～4%であり、トラメチニブ単剤療法では検討していない。MEK116513 試験のベムラフェニブ群での好中球減少症の発現率は 3%であった（表 2.7.4.2-95）。

表 2.7.4.2-95　　好中球減少症の要約（海外評価試験）

試験 注目すべき有害事象 （カテゴリー名）	ダブラフェニブ 単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ 単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ ／トラメチニブ 併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683					
重篤又は Grade 3 以上の好中球減少症	1/187 (<1)			9/59 (15)	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			50/350 (14)		10/349 (3)
MEK115306	4/211 (2)		22/209 (11)		
BRF113220 パート C	2/53 (4)		10/55 (18)[a]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1635, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.32
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 10 例（19%）に発現

好中球減少症のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験で 50 例中 23 例（好中球減少症 17 例、白血球減少症 4 例、白血球数減少 3 例、好中球数減少 3 例、発熱性好中球減少症 2 例）、MEK115306 試験で 22 例中 8 例（好中球減少症 7 例、好中球数減少 1 例）、BRF113220 試験パート C で 10 例中 5 例（好中球減少症 3 例、発熱性好中球減少症 1 例、好中球数減少 1 例）に認められた。Grade 4 の好中球減少症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK115306 試験で 1 例（汎血球減少症）、BRF113220 試験パート C で 3 例（好中球減少症）に認められた。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 4 例に好中球減少症が発現した。肝事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の肝事象は 2 例（好中球数減少 2 例）に発現した。

臨床検査の好中球数異常に関する結果は 2.7.4.3.3.（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に記載した。

詳細は 2.7.6. BRF113683 試験の 15.6.9.項、MEK116513 試験の 15.7.19.項、MEK115306 試験の 15.7.13.項、BRF113220 試験パート C の 14.3.6.2.4.項、MEK116885 試験の 15.9.14.項に記載した。

2.7.4.2.1.5.17.　　深部静脈血栓症／肺塞栓症

深部静脈血栓症／肺塞栓症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての深部静脈血栓症／肺塞栓症の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 2%であった。なお、ダブラフェニブ単剤療法では 1%未満であった。更に、トラメチニブ単剤療法の肺塞栓症の発現率は 1%であった。MEK116513 試験のベムラフェニブ群での深部静脈血栓症／肺塞栓症の発現率は 1%未満であった（表 2.7.4.2-96）。

表 2.7.4.2-96　　深部静脈血栓症／肺塞栓症の要約（海外評価試験）

試験 注目すべき有害事象 （カテゴリー名）	ダブラフェニブ 単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ 単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ ／トラメチニブ 併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267					
肺塞栓症		3/211 (1)		1/99 (1)	
MEK116513			8/350 (2)		2/349 (<1)
MEK115306	1[a]/211 (<1)		4[b]/209 (2)		
BRF113220 パート C	NA		NA		

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.20, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, Table 3.1612
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. この他に表在性血栓性静脈炎が 1 例に認められているが、深部静脈血栓症／肺塞栓症からは除外した
b. 1 例の発現時期は、治験薬投与開始 2 日前であった。

深部静脈血栓症／肺塞栓症のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験で 8 例中 7 例（肺塞栓症 7 例、深部静脈血栓症 1 例）及び MEK115306 試験で 4 例中 2 例（深部静脈血栓症 1 例、肺塞栓症 1 例）、トラメチニブ単剤療法の MEK114267 試験で 3 例中 2 例（肺塞栓症 2 例）、ダブラフェニブ単剤療法の MEK115306 試験で 1 例全例（肺塞栓症）に認められた。Grade 4 の深部静脈血栓症／肺塞栓症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK115306 試験で 1 例（肺塞栓症）に認められた。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験では注目すべき有害事象として検討していないが、深部静脈血栓症／肺塞栓症の発現は認められなかった。なお、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験及びトラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験でも深部静脈血栓症／肺塞栓症は認められなかった。

詳細は 2.7.6. MEK114267 試験の 15.6.4.3 項（肺塞栓症）、MEK116513 試験の 15.7.20.項、MEK115306 試験の 15.7.15.項に記載した。

2.7.4.2.1.6.　　ダブラフェニブの剤形

各試験で使用したダブラフェニブの剤形を表 2.7.4.2-97 に示す。ダブラフェニブを投与した初期の 3 試験（BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート A/B/C）では、ダブラフェニブの剤形はゼラチンカプセルであった。その後の試験では、安定性に優れ有効期限の長いヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセルを用いた。BRF113220 試験パート C を除き、本申請の評価試験はいずれも HPMC カプセルを使用していた。ダブラフェニブ単剤療法の 5 試験併合解析に含まれる被験者の 67%が HPMC カプセルを服用していた。

表 2.7.4.2-97　　ダブラフェニブの剤形

療法	試験	剤形
ダブラフェニブ 単剤療法	BRF116056	HPMC カプセル
	MEK115306	HPMC カプセル
	BRF113683	HPMC カプセル
	BRF113929	HPMC カプセル
	BRF113710	ゼラチンカプセル
	BRF112680	ゼラチンカプセル
ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法	MEK116885	HPMC カプセル
	MEK116513	HPMC カプセル
	MEK115306	HPMC カプセル
	BRF113220[a]	パート A/B/C：ゼラチンカプセル パート D：HPMC カプセル

a. 一部の被験者では誤って両方のカプセルが投与された

ダブラフェニブの曝露量はゼラチンカプセル反復投与時と比べて HPMC カプセル反復投与時で 42%高いことが確認されている（2.7.2.3.1.2.3）。このため、本項ではダブラフェニブ単剤療法の 5 試験併合解析のうち誤って両方のカプセルが投与された BRF113220 試験を除く 4 試験併合解析を用いて、ダブラフェニブの剤形による安全性の違いを剤形別の部分集団（ゼラチンカプセル 139 例、HPMC カプセル 387 例）で検討した。

ダブラフェニブの剤形別での有害事象の要約を表 2.7.4.2-98 に示す。

ゼラチンカプセル集団及び HPMC カプセル集団の安全性プロファイルは同様であった。有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、減量及び中断に至った有害事象の発現率は、ゼラチンカプセル集団と HPMC カプセル集団でほぼ同等であった。死亡に至った重篤な有害事象は HPMC カプセル群でのみ認められたが（5 例）、主な死因はいずれも病勢進行又は原疾患に関連したものであった（病勢進行 4 例、選択的安楽死 1 例）。

表 2.7.4.2-98　　有害事象の要約：ダブラフェニブの剤形別
（4 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	4 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=526)[a] n (%)	
	ゼラチンカプセル集団 (N=139)	HPMC カプセル集団 (N=387)
有害事象発現例数	133 (96)	369 (95)
治験薬との因果関係がある有害事象	123 (88)	328 (85)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (<1)	9 (2)
治験薬の減量に至った有害事象	17 (12)	60 (16)
治験薬の投与中断に至った有害事象	44 (32)	112 (29)
重篤な有害事象	39 (28)	100 (26)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	28 (20)	62 (16)
死亡に至った重篤な有害事象	0	5 (1)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.0103

a. 5 試験併合解析のうち誤って両方のカプセルが投与された BRF113220 試験パート C を除く 4 試験（BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験及び BRF112680 試験）でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

2.7.4.2.1.7.　臨床薬理試験における安全性のまとめ

2.7.4.2.1.7.1.　ダブラフェニブ単剤療法

BRF113463 試験

本試験は、第 I 相、単施設、非盲検試験であり、BRAF 変異陽性固形癌患者 4 例に[^{14}C]ダブラフェニブの 95 mg（約 80 μCi）を単回経口投与したときの薬物動態及びマスバランスを検討した。その際、有害事象が全 4 例で 1 件以上発現し、4 例中 2 例（50%）で下痢が報告された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査、ECG 又はバイタルサインに関する有意な所見は認められなかった。有害事象による中止例はなかった。

BRF113468 試験

本試験は、第 I 相、多施設共同、非盲検、無作為化試験であり、BRAF 変異陽性固形癌患者 28 例にダブラフェニブの 150 mg を 2 コホート（コホート 1：粒子サイズのコホート、コホート 2：食事の影響のコホート）で単回経口投与したときの薬物動態を検討した。その際、有害事象は発熱（6 例、21%）が最も多く報告され、コホート 1 及び 2 のすべての有害事象の発現率は 79%と同じであった。1 期投与後の 1 例で Grade 2 の腹痛及び Grade 3 の貧血が発現したが、これらの事象は消失が確認され、試験が完了した。いずれも事象は治験薬との因果関係はないと判断された。本試験中に死亡は認められず、有害事象による中止例はなかった。

BRF113479 試験

本試験は、第 I 相、単施設、非盲検試験であり、BRAF V600 変異陽性固形癌患者 4 例にダブラフェニブの 150 mg の単回経口投与及び[^{14}C]ダブラフェニブ（マイクロドーズ）の約 50 μg（7.4 kBq）を静脈内投与したときの薬物動態を検討した。その際、有害事象は潮紅（4 例中 2 例）が最も多く報告された。上気道感染以外の有害事象はいずれも治験薬との因果関係があると判断された。有害事象はすべて Grade 1 又は 2 であった。臨床検査、ECG 及びバイタルサインの変化に臨床的に意義のある所見は報告されなかった。本試験中に死亡、重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。

BRF113771 試験

本試験は、4 期（パート A：CYP2C9 基質のワルファリンに対する影響、パート B：CYP3A4 阻害剤のケトコナゾールの影響、パート C：CYP2C8 阻害剤のゲムフィブロジルの影響、パート D：HPMC カプセルで反復投与）、多施設、非盲検、固定順序の試験であり、BRAF 変異陽性の固形癌患者を対象とした。パート A に組み入れられた 14 例のうち、12 例（86%）から 1 件以上の有害事象が報告された。最も多く見られた有害事象は発疹、次いで関節痛であった。最も多く治験薬との因果関係があると判断された有害事象は発疹、次いで関節痛及び潮紅であった。パート A の 1 例が重篤な有害事象として肺炎を発現した。死亡は報告されず、有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった。試験期間中に多くの被験者で臨床検査値、バイタルサイン及び ECG は正常範囲内であった。パート B に組み入れられた 16 例のうち、14 例（88%）から 1 件以上の有害事象が報告された。最も多く見ら

れた有害事象は発熱及び皮膚乳頭腫であった。最も多く治験薬との因果関係があると判断された有害事象は皮膚乳頭腫であった。2 例から重篤な有害事象が報告され、1 例では下部消化管出血、もう 1 例では敗血症及び心嚢液貯留を発現して敗血症により投与を中止した。死亡は報告されず、上記以外の有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった。試験期間中に多くの被験者で臨床検査値、バイタルサイン及び ECG は正常範囲内であった。パート C に組み入れられた 17 例のうち、15 例（88%）から 1 件以上の有害事象が報告された。最も多く見られた有害事象は皮膚乳頭腫であり、最も多く治験薬との因果関係があると判断された有害事象でもあった。2 例から重篤な有害事象が報告され、1 例では呼吸困難、もう 1 例では発熱を発現した。病勢進行により、1 例が死亡した。有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった。試験期間中に多くの被験者で臨床検査値、バイタルサイン及び ECG は正常範囲内であった。パート D に組み入れられた 13 例全例（100%）から 1 件以上の有害事象が報告された。最も多く見られた有害事象は皮膚乳頭腫であり、最も多く治験薬との因果関係があると判断された有害事象でもあった。2 例から重篤な有害事象が報告され、1 例は心房粗動を発現し、1 例では小腸閉塞を発現して投与を中止した。この他に有害事象により投与中止に至った被験者は認められず、死亡も報告されなかった。試験期間中に多くの被験者で臨床検査値、バイタルサイン及び ECG は正常範囲内であった。

2.7.4.2.1.7.2.　トラメチニブ単剤療法

MEK113708 試験

本試験は、第 I 相、非盲検、非無作為化、単回投与試験であり、男性固形癌患者 2 例に［^{14}C］トラメチニブの 2 mg（約 79 μCi）を単回投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。その際、有害事象、重篤な有害事象、死亡又は妊娠の報告はなく、有害事象による投与中止例もなかった。また、臨床検査及び心エコー検査に臨床的に有意な所見は認められなかった。

MEK113709 試験

本試験は、第 I 相、非盲検、無作為化、2 群、2 期クロスオーバー試験であり、固形癌患者 24 例にトラメチニブの 2 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。その際、有害事象は嘔吐及び腫瘍疼痛が多く報告された。治験薬に関連する有害事象は 3 件（粘膜の炎症、下痢及びざ瘡様皮膚炎が各 1 例）であった。重篤な有害事象が 2 例（Grade 3 の嘔吐及び代謝性脳症）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。食後投与後に空腹時投与した 1 例でトラメチニブの初回投与後に Grade 1 の嘔吐が発現し、試験を中止した。本試験中に死亡又は妊娠の報告はなく、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査及び心エコー検査に臨床的に有意な所見は認められなかった。

MEK115064 試験

本試験は、第 I 相、単施設、非盲検、1 期、非無作為化試験であり、固形癌患者 4 例にトラメチニブの 2 mg 錠の単回経口投与及び［^{14}C］トラメチニブの 5 μg（7.4 kBq）の静脈内投与を同時投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。その際、Grade 1 の有

害事象が 2 例 7 件報告されたが、治験薬との因果関係のある有害事象は認められなかった。投与日に下痢及びカテーテル留置部位関連反応が発現したが、その後のロールオーバー試験移行前には消失した。他の 5 件のうちの 3 件（頭痛、斑状出血及び擦過傷）はロールオーバー試験移行時点では消失していなかった。本試験中に重篤な有害事象、死亡又は妊娠の報告はなかった。有害事象による中止例はなく、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査及び心エコー検査に臨床的に有意な所見は認められなかった。

MEK112111 試験

本試験は、第 IB 相、非盲検、単群、用量漸増、多施設共同、非無作為化試験であり、固形癌患者 31 例にトラメチニブの 1、2 及び 2.5 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、ゲムシタビンの 1000 mg/m^2 を 1、8 及び 15 日目に静脈内投与した。その際、有害事象は全被験者に 1 件以上報告され、ほぼ全例（97%）が治験薬との因果関係があると判断された。有害事象は、疲労、悪心、血小板減少症、嘔吐、食欲減退及び下痢が多く報告された。多くの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。肝酵素上昇が 6 例（19%）報告され、1 例が試験を中止した。本試験では、軽度及び散発的な一過性の血圧上昇も見られた（拡張期血圧 100 mmHg 以上 1 例、収縮期血圧 160 mmHg 以上 4 例）。ベースラインの 20%超の症候性の左室駆出率（LVEF）低下が 1 例、ベースラインの 10%以下の LVEF 低下が 5 例、更に 20%以下の低下が 5 例報告された。本試験中に死亡に至った重篤な有害事象の報告はなかった。重篤な有害事象は、1 mg 群の 6 例中 3 例（50%）、2 mg 群の 21 例中 8 例（38%）及び 2.5 mg 群の 4 例中 3 例（75%）で報告された。1 mg 群の 6 例中 1 例、2 mg 群の 21 例中 5 例、及び 2.5 mg 群の 4 例中 2 例が有害事象により試験を中止した。

2.7.4.2.2.　個別有害事象の文章による説明

死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象の叙述は各試験の総括報告書に記載しており、記載箇所を表 2.7.4.2-99 に示す。また、評価資料である 8 試験（BRF116056 試験、BRF113683 試験、MEK114784 試験、MEK114267 試験、MEK116885 試験、MEK116513 試験、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）では、死亡に至った重篤な有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.の各試験の項に記載した。

表 2.7.4.2-99　死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象発現例の叙述に関する総括報告書の記載箇所一覧

療法	試験	総括報告書番号	記載箇所	添付場所
ダブラフェニブ単剤療法	BRF116056	2014N196180_00	14. 症例の叙述	5.3.5.2
	BRF113683	2011N119043_00	14. CASE NARRATIVES	5.3.5.1
	BRF113929	2011N113653_00	12. CASE NARRATIVES	5.3.5.2
		2011N113653_02	11. CASE NARRATIVES	5.3.5.2
	BRF113710	2010N110758_00	13. CASE NARRATIVES	5.3.5.2
	BRF112680	RM2009/00673/00	20. CASE NARRATIVES	5.3.5.2
		RM2009/00673/01	ATTACHMENT 14 AMENDMENT TO BRF112680: FINAL DATA 9. CASE NARRATIVES	5.3.5.2
トラメチニブ単剤療法	MEK114784	2012N155372_00	14. 症例の叙述	5.3.5.2
	MEK114267	2011N125978_00	13. CASE NARRATIVES	5.3.5.1
	MEK113583	2011N123011_00	12. CASE NARRATIVES	5.3.5.2
		2013N181431_00	CASE NARRATIVES	5.3.5.2
	MEK111054	RM2008/00524/00	17. CASE NARRATIVES	5.3.5.2
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	MEK116885	2014N196181_00	11. 症例の叙述	5.3.5.2
	MEK116513	2014N210212_00	12. CASE NARRATIVES	5.3.5.1
	MEK115306	2013N176386_00	14. CASE NARRATIVES	5.3.5.1
	BRF113220 パート C	2012N143453_01	12. CASE NARRATIVES	5.3.5.1
		2014N194662_00	11. CASE NARRATIVES	5.3.5.1
	BRF113220 パート A/B/D	2012N143155_01	9. CASE NARRATIVES	5.3.5.2

2.7.4.3.　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.3.3.に記載した。

2.7.4.3.1.1.　国内 BRF116056 試験

BRF116056 試験全体（ダブラフェニブ 1 回 75 mg の 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 100 mg の 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 150 mg の 1 日 2 回投与群 6 例の合計 12 例）でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（12 例中 4 例以上）は、リンパ球数減少 11 例（92%）、高血糖 10 例（83%）、ヘモグロビン減少 7 例（58%）、ALP 増加 7 例（58%）、血中リン減少 7 例（58%）、白血球数減少 6 例（50%）、低ナトリウム血症 6 例（50%）、低カルシウム血症 5 例（42%）、血中アルブミン減少 4 例（33%）、ALT 増加 4 例（33%）であった。

血液学的検査値及び血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化は、ほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。Grade 3 への悪化は 2 例（いずれもダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群）で 3 件認められた。1 例に認められた Grade 3 の低ナトリウム血症及びリンパ球数減少は、治験責任医師により臨床的に重要でないと判断され、有害事象と判断されなかった。もう 1 例に認められた Grade 3 のリンパ球数減少（治験薬投与終了後に発現）は、有害事象（リンパ球減少症）として報告された。Grade 4 への悪化は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験の血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-1 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液生化学検査値（10%以上）は、ダブラフェニブ単剤療法群で高血糖（50%）、血中リン減少（37%）、ALP 増加（19%）及び ALT 増加（11%）、DTIC 群で高血糖（43%）、ALT 増加（22%）、血中リン減少（14%）、ALP 増加（14%）及び AST 増加（10%）であった。

血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化は、ほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。ダブラフェニブ単剤療法群では Grade 4 への悪化が 1 例（血中リン減少）に認められた。ダブラフェニブ単剤療法群で 2 例以上に認められた Grade 3 への悪化は、高血糖 12 例（6%）、血中リン減少 10 例（5%）、低ナトリウム血症 4 例（2%）、ALT 増加及び低カリウム血症が各 2 例（1%）であった。ALP 増加、低カリウム血症及び高カリウム血症を除き、Grade 3 又は 4 への悪化は DTIC 群に比べてダブラフェニブ単剤療法群で多く認められた。

Hy's Law に該当した被験者は認められず、肝細胞損傷の疑いがある被験者も認められなかった。なお、両投与群とも ALT 増加及び AST 増加はほぼ同程度認められた。ダブラフェニブ単剤療法群では、基準値上限の 8 倍を超える ALT 値が 1 例で、基準値上限の 5 倍を超える ALT 値が 1 例で認められた（2.7.6. BRF113683 試験　15.7 項参照）。

表 2.7.4.3-1　　血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化
（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187)				DTIC 群 (N=59)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ALP 増加	185	35 (19)	0	0	58	8 (14)	1 (2)	0
ALT 増加	186	21 (11)	2 (1)	0	58	13 (22)	0	0
AST 増加	185	15 (8)	1 (<1)	0	58	6 (10)	0	0
血中ビリルビン増加	185	3 (2)	0	0	58	1 (2)	0	0
クレアチニン増加	186	9 (5)	0	0	58	3 (5)	0	0
高血糖	185	93 (50)	12 (6)	0	58	25 (43)	0	0
低血糖	185	11 (6)	0	0	58	1 (2)	0	0
高カリウム血症	186	9 (5)	1 (<1)	0	58	4 (7)	1 (2)	0
低カリウム血症	186	4 (2)	2 (1)	0	58	1 (2)	1 (2)	0
高マグネシウム血症	185	2 (1)	0	0	58	0	0	0
低マグネシウム血症	185	0	0	0	58	2 (3)	0	0
高ナトリウム血症	185	10 (5)	0	0	58	1 (2)	0	0
低ナトリウム血症	185	14 (8)	4 (2)	0	58	2 (3)	0	0
血中リン減少	186	68 (37)	10 (5)	1 (<1)	58	8 (14)	1 (2)	0

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.3103
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数。測定値を有する被験者が少ない検査項目は評価対象外とした

BRF113683 試験の血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-2 に示す。

血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化は、ダブラフェニブ単剤療法群に比べて DTIC 群で多く認められた。ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液学的検査値（10%以上）は、ダブラフェニブ単剤療法群でヘモグロビン減少（21%）、リンパ球数減少（17%）及び白血球数減少（12%）、DTIC 群で好中球数減少（43%）、白血球数減少（43%）、血小板数減少（38%）、ヘモグロビン減少（34%）及びリンパ球数減少（28%）であった。

ダブラフェニブ単剤療法群で認められた Grade 3 又は 4 への悪化は少なかった。Grade 4 への悪化は、ダブラフェニブ単剤療法群ではリンパ球数減少 1 例（1%未満）、DTIC 群では好中球数減少 6 例（10%）、血小板数減少 2 例（3%）及び白血球数減少 1 例（2%）に認められた。ダブラフェニブ単剤療法群で認められた Grade 3 への悪化は、リンパ球数減少 6 例（3%）、ヘモグロビン減少及び好中球数減少が各 1 例（1%未満）であった。DTIC 群で認められた Grade 3 への悪化は、白血球数減少 7 例（12%）、リンパ球数減少及び好中球数減少が各 5 例（9%）、ヘモグロビン減少 3 例（5%）、血小板数減少 2 例（3%）であった。

表 2.7.4.3-2　　血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化
（BRF113683 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187)				DTIC 群 (N=59)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ヘモグロビン増加	184	2 (1)	0	0	58	0	0	0
ヘモグロビン減少	184	39 (21)	1 (<1)	0	58	20 (34)	3 (5)	0
リンパ球数増加	184	2 (1)	0	0	58	0	0	0
リンパ球数減少	184	31 (17)	6 (3)	1 (<1)	58	16 (28)	5 (9)	0
好中球数減少	185	11 (6)	1 (<1)	0	58	25 (43)	5 (9)	6 (10)
血小板数減少	184	5 (3)	0	0	58	22 (38)	2 (3)	2 (3)
白血球数減少	184	22 (12)	0	0	58	25 (43)	7 (12)	1 (2)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.3205
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

2.7.4.3.1.3.　　海外 5 試験併合解析

5 試験併合解析の血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-3 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液生化学検査値（10%以上）は、高血糖（48%）、血中リン減少（35%）、ALP 増加（22%）、ALT 増加（16%）、低ナトリウム血症（14%）及び AST 増加（13%）であった。

血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液生化学検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（2%以上）は血中リン減少（5%）、高血糖（4%）、低ナトリウム血症（2%）及び低カリウム血症（2%）であった。

表 2.7.4.3-3　　血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化
（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
低血糖	566	49 (9)	0	0
高血糖	566	270 (48)	25 (4)	1 (<1)
低ナトリウム血症	567	78 (14)	14 (2)	1 (<1)
高ナトリウム血症	567	22 (4)	0	0
低カリウム血症	566	45 (8)	9 (2)	1 (<1)
高カリウム血症	566	26 (5)	2 (<1)	0
血中リン減少	565	197 (35)	31 (5)	1 (<1)
クレアチニン増加	568	35 (6)	0	1 (<1)
ALP 増加	567	125 (22)	7 (1)	0
ALT 増加	567	88 (16)	4 (<1)	0
AST 増加	567	73 (13)	2 (<1)	0
血中ビリルビン増加	565	13 (2)	0	0

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.3101
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数。測定値を有する被験者が少ない検査項目は評価対象外とした

5 試験併合解析での治験治療中の最大グレード別の肝機能検査値を表 2.7.4.3-4 に示す。

Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者は少なかった。5 試験併合解析に含まれる試験で、薬剤誘発性肝障害又は Hy's Law 基準を満たす被験者は認められなかった（2.7.6. BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験、BRF113220 試験パート C）。

表 2.7.4.3-4　　治験治療中の最大グレード別の肝機能検査値
（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

肝機能検査値 最大グレード	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
ALP 増加	n=567
Grade 0	390 (69)
Grade 1	139 (25)
Grade 2	30 (5)
Grade 3	8 (1)[a]
Grade 4	0
ALT 増加	n=567
Grade 0	454 (80)
Grade 1	100 (18)
Grade 2	9 (2)
Grade 3	4 (<1)
Grade 4	0
AST 増加	n=567
Grade 0	474 (84)
Grade 1	83 (15)

肝機能検査値 最大グレード	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
Grade 2	8 (1)
Grade 3	2 (<1)
Grade 4	0
血中ビリルビン増加	n=565
Grade 0	552 (98)
Grade 1	8 (1)
Grade 2	5 (<1)
Grade 3	0
Grade 4	0

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.9002
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. ベースラインから治験治療中にかけて Grade 3 の ALP 増加が継続して認められた BRF112680 試験の 1 例（被験者 5124）を含む。そのため、シフトテーブルである表 2.7.4.3-3 には含まれていない。

5 試験併合解析の血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-5 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液学的検査値（10%以上）は、ヘモグロビン減少（29%）、リンパ球数減少（20%）、白血球数減少（17%）及び好中球数減少（11%）であった。

血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液学的検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（発現率 2%以上）は、リンパ球数減少（6%）及びヘモグロビン減少（3%）であった。

表 2.7.4.3-5　　血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化
（5 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法 (N=578)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ヘモグロビン減少	467	135 (29)	12 (3)	0
リンパ球数減少	467	93 (20)	26 (6)	2 (<1)
好中球数減少	567	63 (11)	3 (<1)	5 (<1)
血小板数減少	566	39 (7)	4 (<1)	1 (<1)
白血球数減少	566	97 (17)	4 (<1)	2 (<1)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.3201
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

2.7.4.3.2.　　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験パート 1、海外第 III 相の MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.3.2.1.　国内 MEK114784 試験パート 1

MEK114784 試験パート 1 全体（トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 4 例、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 6 例、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 3 例の合計 13 例）でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（13 例中 4 例以上）は、血中アルブミン減少及び AST 増加（各 12 例）、ALT 増加（11 例）、高血糖（8 例）、リンパ球数減少、ALP 増加及び高カリウム血症（各 7 例）、ヘモグロビン減少、血小板数減少、白血球数減少及び低カルシウム血症（各 5 例）、好中球数減少及び低マグネシウム血症（各 4 例）であった。

臨床検査値のベースラインからのグレードの悪化は、ほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。Grade 3 への悪化は 3 例に認められた。その内訳は、リンパ球数減少が 2 例及び ALP 増加が 1 例（いずれもトラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）であった。規定された検査項目ではないが Grade 4 への悪化に該当するクレアチンホスホキナーゼ（CPK）上昇が 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）に認められ、有害事象（血中 CPK 増加）として報告された。この他に、Grade 4 への悪化は認められなかった。また、肝機能検査値の中止及び追跡調査基準に該当した被験者は認められなかった。

2.7.4.3.2.2.　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験での血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-6 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液生化学検査値（10%以上）は、トラメチニブ単剤療法群で AST 増加（60%）、高血糖（48%）、血中アルブミン減少（42%）、ALT 増加（39%）及び ALP 増加（24%）、化学療法群で高血糖（51%）、血中アルブミン減少（23%）、ALT 増加（20%）、ALP 増加（18%）、AST 増加（16%）及び高カルシウム血症（13%）であった。

血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。化学療法群と比べてトラメチニブ単剤療法群で多く認められた Grade 1 又は 2 への悪化は、ALP 増加、ALT 増加、AST 増加、血中アルブミン減少及び低血糖であった。血液生化学検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（いずれかの群で 3%以上）は、トラメチニブ単剤療法群で ALT 増加（3%）、化学療法群で ALP 増加、ALT 増加及び低ナトリウム血症（各 3%）であった。

表 2.7.4.3-6　血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化
（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

	トラメチニブ単剤療法群 (N=211)				化学療法群 (N=99)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
血中アルブミン減少	209	88 (42)	4 (2)	0	93	21 (23)	1 (1)	0
ALP 増加	209	50 (24)	4 (2)	0	94	17 (18)	3 (3)	0
ALT 増加	209	81 (39)	6 (3)	0	94	19 (20)	3 (3)	0
AST 増加	209	126 (60)	5 (2)	0	94	15 (16)	1 (1)	0

	トラメチニブ単剤療法群 (N=211)				化学療法群 (N=99)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
血中ビリルビン増加	206	7 (3)	0	1 (<1)	91	4 (4)	1 (1)	0
高カルシウム血症	209	7 (3)	0	0	93	12 (13)	2 (2)	0
低カルシウム血症	209	2 (<1)	0	0	93	3 (3)	1 (1)	0
血中クレアチニン増加	210	9 (4)	0	0	94	6 (6)	0	0
高血糖	209	101 (48)	1 (<1)	0	95	48 (51)	1 (1)	0
低血糖	209	18 (9)	0	0	95	3 (3)	0	0
高カリウム血症	209	11 (5)	1 (<1)	0	94	6 (6)	0	0
低カリウム血症	209	7 (3)	0	0	94	5 (5)	1 (1)	0
高ナトリウム血症	209	6 (3)	0	0	94	2 (2)	0	0
低ナトリウム血症	209	12 (6)	3 (1)	0	94	7 (7)	3 (3)	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.82
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

MEK114267 試験での血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-7 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液学的検査値（10%以上）は、トラメチニブ単剤療法群でヘモグロビン減少（38%）、血小板数減少（15%）、白血球数減少（14%）、好中球数減少（13%）及びリンパ球減少（11%）、化学療法群でリンパ球数減少（31%）、白血球数減少（31%）、ヘモグロビン減少（26%）、好中球数減少（21%）及び血小板数減少（21%）であった。ヘモグロビン減少のグレードの悪化は、化学療法群に比べてトラメチニブ単剤療法群で多く認められた。リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少のグレードの悪化は、トラメチニブ単剤療法群に比べて化学療法群で多く認められた。

血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液学的検査値で Grade 3 又は 4 への悪化が認められた被験者は、トラメチニブ単剤療法群と比べ化学療法群で多かった。血液学的検査値で最もよく見られた Grade 3 への悪化は、トラメチニブ単剤療法群ではヘモグロビン減少（2%）、化学療法群では好中球数減少及び白血球数減少（各 5%）であった。

表 2.7.4.3-7　血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化
（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

	トラメチニブ単剤療法群 (N=211)				化学療法群 (N=99)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ヘモグロビン増加	209	1 (<1)	0	0	94	2 (2)	0	0
ヘモグロビン減少	209	80 (38)	5 (2)	0	94	24 (26)	3 (3)	0
リンパ球数増加	209	8 (4)	0	0	94	2 (2)	0	0
リンパ球数減少	209	23 (11)	3 (1)	0	94	29 (31)	4 (4)	0
好中球数減少	209	27 (13)	0	0	94	20 (21)	5 (5)	2 (2)
血小板数減少	208	32 (15)	0	0	94	20 (21)	0	2 (2)
白血球数減少	209	29 (14)	0	0	94	29 (31)	5 (5)	1 (1)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.74
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

2.7.4.3.2.3.　海外 3 試験併合解析

3 試験併合解析の血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-8 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液生化学検査値（10%以上）は、AST 増加（62%）、血中アルブミン減少及び高血糖（各 48%）、ALT 増加（34%）、ALP 増加（25%）、低マグネシウム血症（23%）、低カルシウム血症（15%）、低ナトリウム血症（13%）、血中リン減少（12%）及び低血糖（10%）であった。

血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。Grade 3 又は 4 への悪化が認められた被験者は少なかった。血液生化学検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（3%以上）は、低マグネシウム血症（8%）、低ナトリウム血症（3%）、AST 増加（3%）及び血中アルブミン減少（3%）であった。

Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者は少なかった。Grade 3 又は 4 の ALP 増加、ALT 増加及び AST 増加の発現率は 3%以下であった。Grade 3 又は 4 の血中ビリルビン増加の発現率は 1%未満であった。3 試験併合解析に含まれる試験で、Hy's Law 基準を満たす被験者は認められなかった。

表 2.7.4.3-8　血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
血中アルブミン減少	327	157 (48)	9 (3)	0
ALP 増加	327	82 (25)	8 (2)	0
ALT 増加	325	110 (34)	8 (2)	0
AST 増加	327	203 (62)	10 (3)	0
血中ビリルビン増加	322	10 (3)	1 (<1)	1 (<1)
高カルシウム血症	327	9 (3)	0	0

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
低カルシウム血症	327	48 (15)	0	0
血中クレアチニン増加	328	18 (5)	0	0
高血糖	327	157 (48)	4 (1)	0
低血糖	327	34 (10)	1 (<1)	0
高カリウム血症	327	27 (8)	1 (<1)	0
低カリウム血症	327	24 (7)	5 (2)	0
高ナトリウム血症	327	9 (3)	0	0
低ナトリウム血症	327	41 (13)	11 (3)	0
高マグネシウム血症	115	0	0	0
低マグネシウム血症	115	26 (23)	9 (8)	0
血中リン減少	118	14 (12)	0	0

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.74
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

3 試験併合解析での血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-9 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液学的検査値（10%以上）は、ヘモグロビン減少（37%）、血小板数減少（18%）、白血球数減少（14%）、リンパ球数減少（13%）及び好中球数減少（13%）であった。

血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液学的検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（3%以上）は、ヘモグロビン減少（4%）及びリンパ球数減少（3%）であった。

表 2.7.4.3-9　血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ヘモグロビン増加	327	4 (1)	2 (<1)	0
ヘモグロビン減少	327	121 (37)	12 (4)	0
リンパ球数増加	327	15 (5)	0	0
リンパ球数減少	327	44 (13)	10 (3)	0
好中球数減少	327	41 (13)	0	0
血小板数減少	325	60 (18)	0	1 (<1)
白血球数減少	326	45 (14)	0	0

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.73
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

2.7.4.3.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C の結果を順に提示する。

2.7.4.3.3.1.　国内 MEK116885 試験

ベースライン値からグレードが悪化した被験者が多かった臨床検査値異常（12 例中 4 例以上）は、血中アルブミン減少及び高血糖が各 10 例（83%）、ALP 増加、AST 増加及び好中球数減少が各 9 例（75%）、リンパ球数減少又は増加が 8 例（67%）、白血球数減少が 7 例（58%）、低ナトリウム血症及びヘモグロビン減少が各 6 例（50%）、ALT 増加が 5 例（42%）であり、ほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。

治験薬投与開始後に、臨床検査値の Grade 4 への悪化は 1 例（血中リン減少）に、Grade 3 への悪化は 6 例（ALP 増加 1 例、ALT 増加 1 例、リンパ球数減少 1 例、AST 増加、高マグネシウム血症、低ナトリウム血症及び好中球数減少 1 例、好中球数減少 1 例、血中リン減少 1 例）に認められた。

2.7.4.3.3.2.　海外 MEK116513 試験

MEK116513 試験の血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-10 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液生化学検査値（10%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で AST 増加（58%）、高血糖（57%）、ALT 増加（50%）、ALP 増加（49%）、GGT 増加及び血中アルブミン減少（各 45%）、血中リン減少（39%）、低ナトリウム血症（25%）、血中クレアチニン増加（12%）、低カリウム血症（11%）及び低血糖（10%）、ベムラフェニブ群で ALT 増加（50%）、高血糖（49%）、AST 増加（46%）、GGT 増加（42%）、ALP 増加（41%）、血中ビリルビン増加及び血中クレアチニン増加（各 35%）、血中リン減少（23%）、低ナトリウム血症（21%）、血中アルブミン減少（15%）、低カリウム血症（14%）及び低血糖（11%）であった。ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でベースラインからグレードが悪化した被験者の割合が高かった検査項目（群間差 10%以上）は、AST 増加、血中アルブミン減少及び血中リン減少であった。

血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液生化学検査でよく見られた Grade 3 への悪化（3%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で GGT 増加及び低ナトリウム血症（各 9%）、血中リン減少（7%）、ALP 増加及び ALT 増加（各 4%）、AST 増加及び高血糖（各 3%）、ベムラフェニブ群で GGT 増加（9%）、低ナトリウム血症（6%）、ALT 増加及び AST 増加（各 5%）、ALP 増加（4%）、血中ビリルビン増加及び高血糖（各 3%）であった。Grade 3 の血中リン減少の発現率は、ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

CTCAE 基準でグレード分類が規定されていない血液生化学検査項目のうち、血中乳酸脱水素酵素（LDH）では基準値上限を超えた被験者の割合がベムラフェニブ群（34%）と比べ

てダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（53%）で高かった。その他の検査項目で基準値上限又は下限を超えた被験者の割合は、両群で同様であった（2.7.6. MEK116513 試験 表 56）。

表 2.7.4.3-10　血液生化学検査のベースラインからのグレードの悪化（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)				ベムラフェニブ群 (N=349)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ALP 増加	348	170 (49)	13 (4)	0	347	142 (41)	14 (4)	0
ALT 増加	348	175 (50)	15 (4)	2 (<1)	346	173 (50)	18 (5)	3 (<1)
AST 増加	348	202 (58)	12 (3)	2 (<1)	345	157 (46)	17 (5)	2 (<1)
血中ビリルビン増加	347	13 (4)	1 (<1)	1 (<1)	346	120 (35)	11 (3)	1 (<1)
GGT 増加	348	157 (45)	32 (9)	1 (<1)	347	146 (42)	31 (9)	9 (3)
血中アルブミン減少	348	158 (45)	3 (<1)	0	345	53 (15)	0	0
血中クレアチニン増加	348	42 (12)	3 (<1)	1 (<1)	346	121 (35)	1 (<1)	0
高血糖	348	198 (57)	12 (3)	3 (<1)	346	169 (49)	11 (3)	1 (<1)
高カリウム血症	348	19 (5)	3 (<1)	0	347	18 (5)	1 (<1)	1 (<1)
高ナトリウム血症	348	8 (2)	0	0	347	3 (<1)	1 (<1)	0
低カルシウム血症	348	20 (6)	1 (<1)	0	346	7 (2)	0	1 (<1)
低血糖	348	35 (10)	0	0	346	37 (11)	0	0
低カリウム血症	348	40 (11)	5 (1)	0	347	49 (14)	5 (1)	0
低ナトリウム血症	348	88 (25)	31 (9)	1 (<1)	347	73 (21)	20 (6)	0
血中リン減少	348	137 (39)	25 (7)	1 (<1)	346	80 (23)	8 (2)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.3021, Table 3.3022
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

MEK116513 試験の肝機能検査値異常の要約を表 2.7.4.3-11 に示す。

肝機能検査項目では、ALT 増加（基準値上限の 3 倍以上）及び血中ビリルビン増加（基準値上限の 2 倍以上）がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 3 例、ベムラフェニブ群では 12 例に認められた。このうち独立判定委員会により Hy's Law に該当すると判定された被験者は、ベムラフェニブ群で 3 例であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では認められなかった。

表 2.7.4.3-11　肝機能検査値異常の要約（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

検査値の基準[a]	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
Hy's Law に該当する可能性のある被験者		
ALT が基準値上限 3 倍以上かつ血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上[b]	3 (<1)	12 (3)
ALT が基準値上限 3 倍以上かつ INR が基準値上限 1.5 倍超[c]	0	1 (<1)
ALT が基準値上限 3 倍以上かつ血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上[b] かつ ALP が基準値上限 2 倍未満（又は ALP 欠測）	3 (<1)	11 (3)

検査値の基準 [a]	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
肝細胞損傷 [d]	13 (4)	26 (7)
肝細胞損傷 [d] かつ血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上 [b, d]	0	4 (1)
ALT 又は AST が基準値上限 3 倍以上	58 (17)	61 (17)
ALT 又は AST が基準値上限 5 倍以上	20 (6)	29 (8)
ALT 又は AST が基準値上限 8 倍以上	11 (3)	18 (5)
ALT 又は AST が基準値上限の 20 倍以上	3 (<1)	4 (1)
ALT が基準値上限 3 倍以上	42 (12)	57 (16)
ALT が基準値上限 5 倍以上	18 (5)	22 (6)
ALT が基準値上限 8 倍以上	6 (2)	16 (5)
ALT が基準値上限 20 倍以上	2 (<1)	3 (<1)
ALT が基準値上限 3 倍以上かつベースラインの ALT が基準値上限 3 倍未満（又はベースラインの ALT 欠測）	41 (12)	57 (16)
血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上 [b]	5 (1)	15 (4)
血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上かつベースラインの血中ビリルビンが基準値上限 2 倍未満（又はベースライン欠測） [b]	5 (1)	15 (4)
ALT が基準値上限 3 倍以上かつ血中ビリルビン欠測で直接ビリルビンが基準値上限 2 倍以上	0	0
ALP が基準値上限 2 倍以上	65 (19)	44 (13)
ALP が基準値上限 2 倍以上かつベースラインの ALP が基準値上限 2 倍未満（又はベースラインの ALP 欠測）	54 (15)	40 (11)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.6021
INR: 国際標準比
a. 検査値の基準には同一被験者で 2 つ以上の基準に集計されている場合がある
b. 直接ビリルビン値を測定している場合、この基準を満たすには、総ビリルビン値が基準値上限 2 倍以上かつ直接ビリルビン 35%超でなくてはならない。ビリルビン値の測定は ALT 値の測定と同日又はその 28 日後までとする
c. INR と ALT の測定は同日とする
d. 肝細胞損傷の定義は（ALT/ALT 基準値上限）/（ALP/ALP 基準値上限）5 以上かつ ALT が基準値上限の 3 倍以上とする（ALT と ALP の測定は同日）

MEK116513 試験の血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-12 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液学的検査値（10%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でヘモグロビン減少（44%）、好中球数減少（43%）、白血球数減少（42%）、リンパ球数減少（28%）及び血小板数減少（23%）、ベムラフェニブ群でリンパ球数減少（41%）、ヘモグロビン減少（38%）及び白血球数減少（14%）であった。

血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液学的検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（3%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で好中球数減少（7%）、リンパ球数減少（6%）及び白血球数減少（4%）、ベムラフェニブ群でリンパ球数減少（9%）であった。Grade 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合は、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少及び血小板数減少では両群で同様であったが、好中球数減少及び白血球数減少ではダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が高かった。

表 2.7.4.3-12　　血液学的検査のベースラインからのグレードの悪化
（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)				ベムラフェニブ群 (N=349)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ヘモグロビン減少	348	152 (44)	8 (2)	0	344	132 (38)	6 (2)	0
ヘモグロビン増加	348	2 (<1)	0	0	344	3 (<1)	0	0
リンパ球数減少	348	99 (28)	22 (6)	1 (<1)	343	140 (41)	31 (9)	0
リンパ球数増加	348	7 (2)	0	0	343	3 (<1)	0	0
好中球数減少	348	151 (43)	23 (7)	1 (<1)	342	26 (8)	2 (<1)	2 (<1)
血小板数減少	348	79 (23)	3 (<1)	0	344	19 (6)	1 (<1)	0
白血球数減少	348	145 (42)	14 (4)	0	344	48 (14)	3 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.3020
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

2.7.4.3.3.3.　　海外 MEK115306 試験

MEK115306 試験の血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-13 に示す。

MEK115306 試験でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液生化学検査値（発現率 10%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高血糖（58%）、AST 増加（53%）、血中アルブミン減少（46%）、ALP 増加（45%）、ALT 増加（38%）、血中リン減少（34%）、低ナトリウム血症（21%）、低カリウム血症（13%）及び低血糖（10%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群では、高血糖（54%）、血中リン減少（31%）、ALT 増加（25%）、血中アルブミン減少（24%）、ALP 増加（20%）、AST 増加（17%）及び低ナトリウム血症（12%）であった。グレードの悪化が最も多く認められた臨床検査値はいずれの群でも高血糖であり、その割合は群間で同様であった。ALP 増加、ALT 増加、AST 増加、血中アルブミン減少、低カリウム血症及び低ナトリウム血症ではグレードが悪化した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液生化学検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（3%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高血糖及び低ナトリウム血症（各 5%）、血中リン減少、ALT 増加及び AST 増加（各 3%）、ダブラフェニブ単剤療法群で血中リン減少（6%）及び高血糖（3%）であった。

CTCAE 基準でグレード分類が規定されていない血液生化学検査項目のうち、LDH では基準値上限を超えた被験者の割合がダブラフェニブ単剤療法群（12%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（43%）で高かった。その他の検査項目で基準値上限又は下限を超えた被験者の割合は、両群で同様であった（2.7.6. MEK115306 試験 表 51）。

表 2.7.4.3-13　　血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化
（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)				ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ALP 増加	208	94 (45)	2 (<1)	0	209	42 (20)	1 (<1)	0
ALT 増加	208	79 (38)	7 (3)	1 (<1)	209	53 (25)	2 (<1)	0
AST 増加	208	111 (53)	7 (3)	1 (<1)	208	36 (17)	2 (<1)	0
血中ビリルビン増加	207	8 (4)	2 (<1)	1 (<1)	209	5 (2)	0	0
血中アルブミン減少	208	95 (46)	3 (1)	0	209	50 (24)	0	0
血中クレアチニン増加	208	17 (8)	1 (<1)	0	209	13 (6)	1 (<1)	0
高血糖	208	120 (58)	10 (5)	0	209	112 (54)	7 (3)	0
高カリウム血症	208	8 (4)	3 (1)	0	209	10 (5)	2 (<1)	0
高ナトリウム血症	208	6 (3)	0	0	209	2 (<1)	0	0
低カルシウム血症	208	6 (3)	0	0	209	1 (<1)	0	0
低血糖	208	21 (10)	1 (<1)	0	209	14 (7)	0	0
低カリウム血症	208	26 (13)	4 (2)	0	209	15 (7)	4 (2)	1 (<1)
低ナトリウム血症	208	43 (21)	10 (5)	0	209	26 (12)	5 (2)	0
血中リン減少	208	71 (34)	7 (3)	0	208	65 (31)	12 (6)	1 (<1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.3021, Table 3.3022
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数。測定値を有する被験者が少ない検査項目は評価対象外とした

MEK115306 試験の肝機能検査値異常の要約を表 2.7.4.3-14 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、ALT 増加（基準値上限の 3 倍超）及び血中ビリルビン増加（基準値上限の 2 倍以上）が同時に認められた被験者が 3 例いたが、Hy's Law に該当する被験者は認められなかった。

臨床検査値から、ガイドラインの胆汁うっ滞性肝損傷の基準［ALP が基準値上限の 3 倍以上、ALT が基準値上限の 2 倍超かつ総ビリルビン 2.5 mg/dL（42.75 μmol/L）超］に該当する被験者を特定した。また、肝損傷の特性を判断するため、R 比（ALT の基準値上限に対する倍数／ALP の基準値上限に対する倍数）を計算した。R 値が 2 未満の場合、胆汁うっ滞性肝損傷と考えられる。この基準に該当した被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 3 例（1%）、ダブラフェニブ単剤療法群では認められなかった。これら 3 例は Hy's Law に該当する可能性のある被験者と一致していることからも、胆汁うっ滞性の肝事象であることが示唆されている。

有害事象として胆汁うっ滞が認められた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 4 例（2%）であり、ダブラフェニブ単剤療法群では認められなかった。これらの事象はいずれも重篤な有害事象とは判断されなかった。本試験では、有害事象として胆汁うっ滞性肝損傷、胆汁うっ滞性黄疸又は胆汁うっ滞性肝炎の報告は認められなかった。有害事象として胆汁うっ滞が認められた 2 例全例が胆汁うっ滞性肝損傷のガイドラインの基準に該当していた（2.7.6. MEK115306 試験 15.7.11.2.）。

表 2.7.4.3-14　　肝機能検査値異常の要約
（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

検査値の基準 [a]	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
Hy' s Law に該当する可能性のある被験者		
ALT が基準値上限 3 倍超かつ血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上 [b] 又は ALT が基準値上限 3 倍超かつ INR が基準値上限 1.5 倍超 [c]	3 (1)	0
ALT が基準値上限 3 倍超かつ血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上 [b]	3 (1)	0
ALT 及び INR の増加		
ALT が基準値上限 3 倍超かつ INR が基準値上限 1.5 倍超 [c]	0	0
肝細胞損傷 [d]		
肝細胞損傷 [d]	6 (3)	5 (2)
肝細胞損傷 [d] かつ血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上 [b]	1 (<1)	0
ALT 又は AST の増加		
ALT 又は AST が基準値上限 3 倍超	29 (14)	7 (3)
ALT 又は AST が基準値上限 5 倍超	12 (6)	2 (<1)
ALT 又は AST が基準値上限 8 倍超	6 (3)	2 (<1)
ALT 又は AST が基準値上限 20 倍超	1 (<1)	0
ALT の増加		
ALT が基準値上限 3 倍超	22 (11)	6 (3)
ALT が基準値上限 5 倍超	8 (4)	2 (<1)
ALT が基準値上限 8 倍超	4 (2)	2 (<1)
ALT が基準値上限 20 倍超	1 (<1)	0
ALT が基準値上限 3 倍超かつベースラインの ALT が基準値上限 3 倍以下（又はベースラインの ALT 欠測）	22 (11)	5 (2)
血中ビリルビンの増加		
血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上 [b]	3 (1)	0
血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上かつベースラインの血中ビリルビンが基準値上限 2 倍未満（又はベースラインの血中ビリルビン欠測） [b]	3 (1)	0
ALP の増加		
ALP が基準値上限 3 倍以上	8 (4)	10 (5)
ALP が基準値上限 3 倍以上かつベースラインの ALP が基準値上限 3 倍未満（又はベースラインの ALP 欠測）	6 (3)	8 (4)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.6020
INR: 国際標準比
a. 検査値の基準には同一被験者で 2 つ以上の基準に集計されている場合がある
b. 直接ビリルビン値を測定している場合、この基準を満たすには、総ビリルビン値が基準値上限 2 倍超かつ直接ビリルビン 35%超でなくてはならない。ビリルビン値の測定は ALT 値の測定と同日又はその 28 日後までとする
c. INR と ALT の測定は同日とする
d. 肝細胞損傷の定義は（ALT/ALT 基準値上限）/（ALP/ALP 基準値上限）>5 とし、ALT と ALP の測定は同日かつ治験薬投与中止前とした

MEK115306 試験の血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-15 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液学的検査値（10%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で好中球数減少（45%）、白血球数減少（42%）、ヘモグロビン減少（40%）、リンパ球数減少（31%）及び血小板数減少（17%）、ダブラフェニブ単剤療法群でヘモグロビン減少（33%）、リンパ球数減少（26%）、白血球数減少

（17%）及び好中球数減少（13%）であった。好中球数減少及び白血球数減少のグレードがベースラインから悪化した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液学的検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（3%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でリンパ球数減少（7%）及び好中球数減少（6%）、ダブラフェニブ単剤療法群でリンパ球数減少（7%）及びヘモグロビン減少（3%）であった。ヘモグロビン、リンパ球数、血小板数減少及び白血球数減少のグレードがベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は群間で同様であった。好中球数減少の Grade 3 又は 4 への悪化が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

表 2.7.4.3-15　　血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化
（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)				ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ヘモグロビン減少	208	84 (40)	3 (1)	0	208	68 (33)	7 (3)	0
ヘモグロビン増加	208	3 (1)	1 (<1)	0	208	1 (<1)	0	0
リンパ球数減少	208	65 (31)	14 (7)	3 (1)	208	55 (26)	15 (7)	0
リンパ球数増加	208	4 (2)	0	0	208	4 (2)	0	0
好中球数減少	208	93 (45)	12 (6)	0	208	27 (13)	2 (<1)	1 (<1)
血小板数減少	208	35 (17)	1 (<1)	0	206	17 (8)	0	1 (<1)
白血球数減少	208	88 (42)	4 (2)	0	208	36 (17)	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.3020
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数

2.7.4.3.3.4.　　海外 BRF113220 パート C

BRF113220 試験パート C の血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-16 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液生化学検査値（10%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で ALP 増加、AST 増加及び高血糖（各 64%）、GGT 増加及び低ナトリウム血症（各 62%）、血中アルブミン減少（55%）、ALT 増加及び血中リン減少（各 49%）、低カリウム血症（35%）、血中クレアチニン増加（25%）、高カリウム血症（22%）、低マグネシウム血症（20%）、高カルシウム血症（18%）、血中ビリルビン増加及び低カルシウム血症（各 16%）及び高ナトリウム血症（13%）であった（評価例数が 3 例であったクレアチンキナーゼ増加を除く）。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群では、ALP 増加及び高血糖（各 69%）、AST 増加（63%）、GGT 増加及び低ナトリウム血症（各 56%）、血中アルブミン減少（48%）、血中リン減少（46%）、ALT 増加（41%）、低カルシウム血症及び高カリウム血症（各 24%）、

高カルシウム血症、血中クレアチニン増加及び低血糖（各 20%）、低カリウム血症（19%）及び高マグネシウム血症（15%）であった。また、ダブラフェニブ単剤療法群では、高血糖（49%）、血中リン減少（42%）、GGT 増加（38%）、低ナトリウム血症（36%）、ALP 増加（26%）、血中アルブミン減少及び低カリウム血症（各 23%）、AST 増加及び高カリウム血症（各 15%）及び ALT 増加（11%）であった。

血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常が認められた被験者は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で多かった。血液生化学検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（3%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で、GGT 増加及び低ナトリウム血症（各 11%）、高血糖（9%）、血中リン減少（7%）、AST 増加（5%）、ALT 増加及び血中クレアチニン増加（各 4%）であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群では、GGT 増加（20%）、低ナトリウム血症（17%）、血中リン減少（11%）、高血糖（7%）、ALP 増加（6%）、ALT 増加、血中ビリルビン増加及び高マグネシウム血症（各 4%）で、ダブラフェニブ単剤療法群では、低カリウム血症（6%）及び高カリウム血症（4%）であった。併用療法の 2 群間の比較では、Grade 3 の GGT 増加、低ナトリウム血症及び血中リン減少が認められた被験者の割合がダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群でやや高かった。Grade 4 の血液生化学検査値異常は 4 例に認められた［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で高カルシウム血症 1 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で血中クレアチニン増加、GGT 増加及び低カリウム血症が各 1 例］。

肝機能検査値の中止基準（ALT が基準値上限の 5 倍超）に合致していた被験者は、4 例［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の各 2 例］であった。

BRF113220 試験パート C での血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-17 に示す。

ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた血液学的検査値（10%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で、白血球数減少（69%）、ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少（各 60%）、好中球数減少（58%）、血小板数減少（42%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群でリンパ球数減少（65%）、白血球数減少（50%）、ヘモグロビン減少（48%）、好中球数減少（39%）、血小板数減少（33%）及びリンパ球数増加（11%）であった。またダブラフェニブ単剤療法群では、リンパ球数減少（43%）、ヘモグロビン減少（32%）、白血球数減少（23%）及び好中球数減少（11%）であった。

血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化のほとんどが、Grade 1 又は 2 への悪化であった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常が認められた被験者は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で多かった。血液学的検査値でよく見られた Grade 3 への悪化（3%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群でリンパ球数減少（20%）、白血球数減少（9%）、好中球数減少（7%）、血小板数減少（5%）及びヘモグロビン減少（4%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群でリンパ球数減

少（17%）、ヘモグロビン減少（7%）、白血球数減少（6%）、好中球数減少及び血小板数減少（各 4%）、ダブラフェニブ単剤療法群では、リンパ球数減少（6%）であった。最もよく見られた Grade 3 の血液学的検査値異常はいずれの群でもリンパ球数減少であったが、Grade 4 のリンパ球数減少が認められたのは併用療法の 2 群のみであった。

表 2.7.4.3-16　血液生化学検査値のベースラインからのグレードの悪化
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=53)				ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 (N=54)				ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 (N=55)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
血中アルブミン減少	53	12 (23)	0	0	54	26 (48)	1 (2)	0	55	30 (55)	1 (2)	0
ALP 増加	53	14 (26)	0	0	54	37 (69)	3 (6)	0	55	35 (64)	1 (2)	0
ALT 増加	53	6 (11)	0	0	54	22 (41)	2 (4)	0	55	27 (49)	2 (4)	0
AST 増加	53	8 (15)	0	0	54	34 (63)	1 (2)	0	55	35 (64)	3 (5)	0
血中ビリルビン増加	53	0	0	0	54	5 (9)	2 (4)	0	55	9 (16)	0	0
高カルシウム血症	53	3 (6)	0	0	54	11 (20)	0	1 (2)	55	10 (18)	0	0
低カルシウム血症	53	4 (8)	0	0	54	13 (24)	0	0	55	9 (16)	0	0
クレアチンキナーゼ増加	-	-	-	-	1	1 (100)	0	1 (100)	2	1 (50)	0	0
血中クレアチニン増加	53	5 (9)	0	0	54	11 (20)	1 (2)	0	55	14 (25)	2 (4)	1 (2)
GGT 増加	53	20 (38)	1 (2)	0	54	30 (56)	11 (20)	0	55	34 (62)	6 (11)	1 (2)
高血糖	53	26 (49)	1 (2)	0	54	37 (69)	4 (7)	0	55	35 (64)	5 (9)	0
低血糖	53	1 (2)	0	0	54	11 (20)	0	0	55	4 (7)	0	0
高カリウム血症	53	8 (15)	2 (4)	0	54	13 (24)	0	0	55	12 (22)	1 (2)	0
低カリウム血症	53	12 (23)	3 (6)	0	54	10 (19)	1 (2)	0	55	19 (35)	1 (2)	1 (2)
高マグネシウム血症	53	4 (8)	0	0	53	8 (15)	2 (4)	0	55	3 (5)	1 (2)	0
低マグネシウム血症	53	3 (6)	0	0	53	4 (8)	0	0	55	11 (20)	1 (2)	0
高ナトリウム血症	53	2 (4)	0	0	54	4 (7)	0	0	55	7 (13)	0	0
低ナトリウム血症	53	19 (36)	0	0	54	30 (56)	9 (17)	0	55	34 (62)	6 (11)	0
血中リン減少	53	22 (42)	0	0	54	25 (46)	6 (11)	0	55	27 (49)	4 (7)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.67
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした
a. 規定時点に測定値を有する被験者数
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までのデータのみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた

表 2.7.4.3-17　血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=53)				ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 (N=54)				ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 (N=55)			
	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	n[a]	全グレード n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ヘモグロビン増加	53	1 (2)	0	0	54	1 (2)	0	0	55	1 (2)	0	0
ヘモグロビン減少	53	17 (32)	0	0	54	26 (48)	4 (7)	0	55	33 (60)	2 (4)	0
リンパ球数増加	53	0	0	0	54	6 (11)	0	0	55	1 (2)	0	0
リンパ球数減少	53	23 (43)	3 (6)	0	54	35 (65)	9 (17)	1 (2)	55	33 (60)	11 (20)	3 (5)
好中球数減少	53	6 (11)	1 (2)	0	54	21 (39)	2 (4)	0	55	32 (58)	4 (7)	4 (7)
血小板数減少	53	4 (8)	0	0	54	18 (33)	2 (4)	0	55	23 (42)	3 (5)	1 (2)
白血球数減少	53	12 (23)	0	0	54	27 (50)	3 (6)	0	55	38 (69)	5 (9)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.64

注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を Grade 0 とみなした

a. 規定時点に測定値を有する被験者数

注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までのデータのみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた

2.7.4.4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1.　ダブラフェニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の BRF116056 試験、海外第 III 相の BRF113683 試験及び海外 5 試験併合解析の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.7.4.4.3.に記載した。

2.7.4.4.1.1.　国内 BRF116056 試験

BRF116056 試験全体（ダブラフェニブ 1 回 75 mg、100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回投与群の合計 12 例）での結果を以下に示す。

バイタルサイン

ベースラインからの血圧のグレードの悪化が認められた被験者は、収縮期血圧上昇で 12 例中 10 例（83%）、拡張期血圧上昇で 6 例（50%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 への悪化であった。治験薬投与開始後に 38°C 以上の体温の上昇が認められた被験者は、4 例（33%：ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 1 例、ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 1 例、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 2 例）であった。一方、有害事象として発熱が報告された被験者は、6 例（50%：ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 1 例、ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 1 例、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 4 例）であった。体重の要約統計量から治験薬投与開始後に特徴的な変化は同定できなかった。有害事象として体重減少が報告された被験者は 2 例［ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群の 1 例（Grade 1）及びダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例（Grade 2）］であった。

心電図検査

臨床的に意義のある心電図の異常が 12 例中 1 例に 1 回報告された（ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群）。この被験者のベースラインの Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）は 433 msec であり、治験薬投与開始後の最悪値は 457 msec であった。この心電図の異常は、有害事象（心電図 QT 延長）として報告された。

治験薬投与後に、QTcB が 480 msec を超えた被験者は認められなかった。ベースラインから 30 msec を超える QTcB 延長が認められた被験者は 2 例（いずれもダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群）であり、60 msec を超えた被験者は認められなかった。

心エコー検査

心エコー検査でベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者は認められなかった。また、LVEF の投与中断基準に該当した被験者も認められなかった。

ECOG PS

ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者は 12 例中 5 例、ECOG PS が 1 は 7 例であった。治験薬投与後、ECOG PS の改善が見られたのは、ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群の 1 例のみであり、1 から 0 に改善した。ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群の別の 1 例も 1 から 0 に改善したものの、その後 3 へ悪化（ベースラインから 2 段階悪化）した。ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群の 1 例は、治験薬投与後に 1 から 2 へ悪化し、治験薬の投与中止後、更に 4 へ悪化した。

ECOG PS の最終評価時点では、大半の被験者（12 例中 9 例）でベースラインからの ECOG PS の変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.2.　海外 BRF113683 試験

バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温等）の顕著な変化はいずれの投与群でも認められなかった。

血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者の割合はダブラフェニブ単剤療法群で 8%（拡張期血圧）及び 9%（収縮期血圧）、DTIC 群で 11%（拡張期血圧）及び 12%（収縮期血圧）であった。体温が 38°C 以上へ上昇した被験者の割合はダブラフェニブ単剤療法群で 12%、DTIC 群で 7%であった。

心電図検査

いずれの投与群でも、QTcB が 501 msec 以上の被験者は認められなかった。ベースライン以降に 480 msec を超え 500 msec 以下の QTcB を示した被験者がダブラフェニブ単剤療法群で 6 例（4%）及び DTIC 群で 2 例（5%）認められた。一部の治験責任医師が Bazett 法以外の QTc を用いていたため QTc もデータ一覧にて評価した結果、QTc の延長は認められなかった。

ダブラフェニブ単剤療法群の 3 例（2%）及び DTIC 群の 1 例（3%）にベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長が認められた。しかし、これらの被験者のベースライン時の QTcB は 400 msec 未満であり、ベースライン以降の QTcB も 480 msec 以下であった。ベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長はいずれも無症候性であった。

心エコー検査

LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者はダブラフェニブ単剤療法群で 4 例（2%）であり、DTIC 群では認められなかった。このうちダブラフェニブ単剤療法群の 3 例（2%）は LVEF の投与中断基準に該当した。2 例は重篤な有害事象として Grade 2 の LVEF 低下が報告され、1 例は Grade 3 の心筋梗塞として報告された。また、LVEF の投与中断基準に該当していないが LVEF の低下がベースラインと比較して 10%を超えており、Grade 3 の有害事象として LVEF 低下が報告された被験者が 1 例認められた。これら 4 例全例の駆出率異常に関連した有害事象は、治験責任医師により治験薬との

因果関係ありと判断された。また、このうち心エコー画像のあった 2 例について専門医が独立評価を行ったが、LVEF の低下は確認できなかった。

DTIC 群では駆出率異常の発現はなかった。

ECOG PS

ベースライン時の ECOG PS は、ダブラフェニブ単剤療法群の 66%及び DTIC 群の 75%で 0 であった。治験薬の投与中止時又は投与中止前の最終評価時点で ECOG PS が 0 より悪化した被験者は、ダブラフェニブ単剤療法群の 36 例（19%）及び DTIC 群の 8 例（15%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群の 6 例（3%）の ECOG PS が 2 となり、3 例（2%）の ECOG PS が 3 となった。DTIC 群では 2 例（4%）の ECOG PS が 2 となった。一方、ECOG PS の改善が認められたのは、いずれの群でも 9%であった。

2.7.4.4.1.3.　海外 5 試験併合解析

バイタルサイン

血圧上昇又は低下に一貫した傾向は見られなかった。5 試験併合解析で、収縮期血圧がベースラインから 160 mmHg 以上に上昇した被験者は 8%であり、拡張期血圧がベースラインから 100 mmHg 以上に上昇した被験者は 5%であった。これらのうち、収縮期血圧の上昇が認められた 44 例中 29 例（66%）のベースラインの収縮期血圧は 140 mmHg 以上で、拡張期血圧の上昇が認められた 29 例中 16 例（55%）の拡張期血圧は 90 mmHg 以上とベースラインから血圧の高い傾向が認められた。

5 試験併合解析の被験者の大半（71%）は、治療期間中の心拍数が正常範囲内であった。ベースラインからの心拍数の悪化に一貫した傾向は認められなかった。これらの結果は、BRF113683 試験の結果と同様であった。

治療期間中にベースラインから 38℃ 以上への悪化が見られた被験者（規定来院時データ）は 54 例（10%）であった。

心電図検査

BRF113683 試験、BRF113929 試験及び BRF113710 試験の規定来院時及び予定外来院時データを用いて、治療期間中の QTcB（機械読み取り式）の最悪値を評価した。

被験者の大半（74%）の治療期間中の QTcB は 450 msec 未満であった。QTcB が 480 msec を超えた被験者は少なかった（2%）。治療期間中に QTcB が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。ベースラインから 31～60 msec 及び 60 msec を超えた QTcB 延長が認められた被験者は、それぞれ 16%と 3%であり、BRF113683 試験のダブラフェニブ単剤療法群又は DTIC 群とほぼ同様であった。

また、ヒトへの初回投与試験である BRF112680 試験の結果から曝露量 - QTc 分析を実施した結果、ダブラフェニブの濃度によって QTc（手動読み取り式）が明らかに変化する所見は認められなかった。同様の曝露量分析を代謝物で行った結果では濃度相関性が認められ、ダブラフェニブ 150 mg 又は 300 mg を 1 日 2 回投与した際の平均最高血漿中濃度（Cmax）の集団補正 QTc の最大変化量は 5.5 msec 以下であった（2.7.2.3.1.4.）。

心エコー検査

5 試験併合解析に含まれる試験では、ベースラインの LVEF が実施医療機関の基準値下限未満の被験者は組入れ除外とした。なお、BRF113710 試験では、定期的に実施した心エコー図検査値と共に LVEF についても検討し、心臓専門医による盲検下独立中央判定を行った。この結果、LVEF がベースラインから 10%以上低下かつ基準値下限未満となる被験者は 1%とまれであり、心不全の徴候及び症状との関連性は認められなかった。

2.7.4.4.2.　トラメチニブ単剤療法

本項では、国内第 I 相の MEK114784 試験パート 1、海外第 III 相の MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析の結果を順に提示する。

2.7.4.4.2.1.　国内 MEK114784 試験パート 1

MEK114784 試験のパート 1 全体（トラメチニブ 1、2 又は 3 mg 1 日 1 回投与群の合計 13 例）での結果を以下に示す。

バイタルサイン

ベースラインからの血圧のグレードの悪化が認められた被験者は、収縮期血圧上昇で 8 例（62%）、拡張期血圧上昇で 8 例（62%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 への悪化であった。治験薬の投与後に血圧がやや上昇する傾向が認められたが、有害事象の高血圧として報告されたのは 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群、Grade 1）のみであった。脈拍数、体温及び体重の変動に明らかな傾向は認められなかった。

心電図検査

臨床的に重要な心電図異常が 1 例（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群）に認められた。この被験者の心電図所見はスクリーニング時から治験期間のすべての心電図検査で臨床的に重要な異常を示しており、この心電図異常は有害事象としては報告されていない。その他の被験者に臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

QTcB が休薬基準である 500 msec を超えた被験者は認められなかった。

心エコー検査

LVEF の低下が認められた被験者は、11 例（トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 3 例、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 5 例、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 3 例）であった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者は、3 例（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 2 例、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 1 例）であった。

治験責任医師が臨床的に重要と判断した LVEF の低下が 2 例で認められた。スクリーニング時から臨床的に重要な LVEF の低下が認められていた 1 例（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群）には、治験薬の投与中断後（治験薬の直前の投与から 25 日後）に治験薬との因果

関係がある Grade 2 の左室機能不全が認められた。残りの 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）では、治験薬との因果関係のある Grade 2 の左室機能不全が認められ治験薬の投与中断に至ったが、転帰は回復であった。これら 2 例のうち、LVEF の投与中断基準（ベースラインから 10%を超えて低下し、かつ施設基準値下限を下回る）に合致した被験者は 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）であった。

ECOG PS

ECOG PS が治験薬の投与開始後に 2 段階以上悪化したのは、1 例（トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群、ベースライン時 0 で最終観察時 2）のみであった。

2.7.4.4.2.2.　海外 MEK114267 試験

バイタルサイン

化学療法群に比べてトラメチニブ単剤療法群では、血圧の上昇傾向が認められた。Grade 3 又は 4 の血圧上昇は、化学療法群（収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれも 8%）に比べてトラメチニブ単剤療法群（収縮期血圧 20%及び拡張期血圧 21%）で高かった。

心拍数のベースラインからの変化は、両群のほとんどの被験者で正常又は変化なしであった（トラメチニブ単剤療法群 76%及び化学療法群 82%）。心拍数の減少が認められた被験者は、化学療法群（4%）と比べてトラメチニブ単剤療法群（16%）で多かった。一方、心拍数の増加が認められた被験者は、化学療法群（14%）と比べてトラメチニブ単剤療法群（8%）で少なかった。

ベースラインからの体重の平均増加率（試験終了時）は、化学療法群（0.14%）と比べてトラメチニブ単剤療法群（1.56%）で高かった。

心電図検査

501 msec 以上の QTcB 延長の発現率は、いずれの投与群でも低く同程度であった（トラメチニブ単剤療法群 2%、化学療法群 1%）。トラメチニブ単剤療法群の 4 例及び化学療法群の 2 例はベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長（最悪値）が認められた。501 msec 以上の QTcB 延長が認められた被験者のうち、臨床的に重要な延長が見られたのは 1 例のみであった。この 1 例の治療期間中の QTc が 686 msec と報告された（治験責任医師評価に基づくベースラインの補正前 QTc は 360 msec であった）。循環器専門医が心電図データを独立評価した結果、ベースラインの未補正の QTc は 400 msec、QTcB は 358 msec、Fridericia 法による補正 QTc（QTcF）は 371 msec であった。実施医療機関の心電図判定では、QTc が 683 msec 時点の心拍数は 149～167 bpm であり、心房細動を示唆するものであった。一方、独立評価では、平均 QT 値 263 msec、QTcB が 439 msec、QTcF が 374 msec であった。

501 msec 以上の QTcB 延長の発現率は、パクリタキセル投与例（0%）と比べて DTIC 投与例（2%）で高かった。

心エコー検査又は MUGA 検査

MEK114267 試験の LVEF のベースラインからの変化を表 2.7.4.4-1 に示す。

トラメチニブ単剤療法群の 73%、化学療法群の 51%の被験者で LVEF の低下が認められた。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は、化学療法群の 86 例中 2 例（2%）と比べてトラメチニブ単剤療法群の 200 例中 14 例（7%）で高かった。トラメチニブ単剤療法群の 14 例中 12 例の被験者が LVEF の投与中断基準（ベースラインから 10%を超えて低下し、かつ施設基準値下限を下回る）に該当し、CTCAE に基づく Grade 3 の左室機能不全が 1 例に認められた。

表 2.7.4.4-1　　LVEF のベースラインからの変化
（MEK114267 試験：安全性解析対象集団）

カテゴリー	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)
評価例数	200	86
変化なし又はすべての LVEF 上昇	55 (28)	42 (49)
すべての LVEF 低下	145 (73)	44 (51)
0～10%未満の低下	97 (49)	34 (40)
10～19%の低下	38 (19)	10 (12)
20%以上の低下	10 (5)	0
10%以上の低下及び基準値下限以上	34 (17)	8 (9)
10%以上の低下及び基準値下限未満	14 (7)[a]	2 (2)
20%以上の低下及び基準値下限以上	2 (1)	0
20%以上の低下及び基準値下限未満	8 (4)	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.125
注：ベースライン時の測定値及びベースライン後の測定値が少なくとも 1 つある被験者を本表に含めた
a. 治験実施計画書では LVEF の投与中断基準（ベースラインから 10%を超えて低下し、かつ施設基準値下限を下回る）に合致した無症候性の被験者はトラメチニブの投与を一時中断すべきであるとしている。トラメチニブ単剤療法群の被験者 14 例のうちの 12 例がこの基準に該当した

ECOG PS

試験期間中の ECOG PS に著明な変化は認められなかった。ただし、化学療法群の DTIC 投与例の 7 例（12%）及びパクリタキセル投与例の 2 例（6%）が、試験期間中の最終評価時の ECOG PS が 2 になった。

2.7.4.4.2.3.　　海外 3 試験併合解析

バイタルサイン

3 試験併合解析での心拍数のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.4-2 に示す。

心拍数のベースラインからの変化で、3 試験併合解析の被験者の大半（71%）が正常値に変化又は変化なしであった。

表 2.7.4.4-2　心拍数のベースラインからのグレードの悪化
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	n	60 bpm 未満に減少 n (%)	正常値に変化、又は変化なし n (%)	100 bpm 超に増加 n (%)
3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法（N=329）	325	57 (17)	233 (71)	38 (12)

3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.38

3 試験併合解析の血圧のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.3-3 に示す。

Grade 3 又は 4 の血圧上昇が、収縮期及び拡張期に各 17%の被験者に認められた。

表 2.7.4.4-3　血圧のベースラインからのグレードの悪化
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329)	
	収縮期血圧 [a]	拡張期血圧 [b]
n	325	325
全グレード	183 (56)	210 (64)
Grade 2	86 (26)	95 (29)
Grade 3 又は 4	57 (17)	56 (17)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.40, Table 8.41
a. Grade 1（120～139 mmHg）、Grade 2（140～159 mmHg）、Grade 3 又は 4 (160 mmHg 以上）。ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を 120 mmHg 未満とみなした
b. Grade 1（80～89 mmHg）、Grade 2（90～99 mmHg）、Grade 3 又は 4 (100 mmHg 以上）。ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を 80 mmHg 未満とみなした

3 試験併合解析の体重の要約統計量を表 2.7.4.4-4 に示す。

3 試験併合解析の結果、平均体重に経時的な増加が認められた。この結果は、MEK114267 試験と同様であった。

表 2.7.4.4-4　体重の要約統計量（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	測定時点	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 （N=329）	スクリーニング（kg）	329	80.4	18.80	79.7	40	152
	4 週目（kg）	316	81.1	18.62	79.7	39	154
	12 週目（kg）	203	82.4	19.11	80.6	40	155
	24 週目（kg）	79	82.9	20.46	83.0	45	158
	スクリーニングから最終評価までの変化（%）	203	0.3	6.99	0	-	-

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.42, Table 8.46
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
注：MEK114267 試験のデータは 1 サイクル（3 週間）ごとに記録した。サイクル 2、サイクル 5、サイクル 9 のデータを 4 週目、12 週目、24 週目として取り扱った。MEK111054 試験のデータは 1 サイクル（4 週間）ごとに記録した。サイクル 2、サイクル 4、サイクル 7 のデータを 4 週目、12 週目、24 週目として取り扱った。

心電図検査

心電図の評価では、QTcF を用いた MEK111054 試験を除いた 2 試験を併合解析の対象とした。2 試験併合解析の QTcB のベースラインからの延長を表 2.7.4.4-5 に示す。

QTcB のベースラインからの悪化で Grade 3 又は 4（501 msec 以上）の発現率は低かった。501 msec 以上の QTcB 延長が認められた被験者のうち、臨床的に重要な延長が見られたのは 1 例のみであった（MEK114267 試験、2.7.4.4.2.2.）。ベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長が認められた被験者は 7 例であった。

表 2.7.4.4-5　QTcB のベースラインからの変化
（2 試験併合解析：安全性解析対象集団）

	ベースラインからの延長			ベースラインからのグレード悪化 [a]			
	n[b]	31～60 msec n (%)	60 msec 超 n (%)	n[c]	全グレード n (%)	Grade 2 (481～500 msec) n (%)	Grade 3 以上 (501 msec 以上) n (%)
2 試験併合解析 トラメチニブ 単剤療法 (N=308)	280	21 (7)	7 (2)	291	39 (13)	4 (1)	4 (1)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.43, Table 8.44
2 試験併合解析: 3 試験併合解析（MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験）のうち QTcF を用いた MEK111054 試験を除いた 2 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
レビューのために試験データが個々の心臓病専門医から送付されてきた場合は、実施医療機関の測定装置又は手動でデータの読み取りが行われた
a. ベースラインのデータがない被験者は、ベースライン値を 450 msec 以下とみなした
b. ベースライン時及び規定時点に測定値を有する被験者数
c. 規定時点に測定値を有する被験者数

心エコー検査

3 試験併合解析の LVEF のベースラインからの変化を表 2.7.4.4-6 に示す。

臨床的に意味のある LVEF 低下（ベースラインから 10%以上低下かつ基準値下限を下回る）が認められた被験者の割合は、300 例中 26 例（9%）であった。このうち 24 例（329 例中 24 例、7.3%）が LVEF の投与中断基準に合致していた。24 例中 15 例の LVEF 値はベースラインから 20%以上低下していた。LVEF の最悪値が認められるまでの期間の範囲は 28～196 日であった。13 例が投与を再開し、このうち 6 例に再発が認められた。

3 試験併合解析で認められた LVEF 低下のほとんどは無症候性であった。

表 2.7.4.4-6　　LVEF のベースラインからの変化
（3 試験併合解析：安全性解析対象集団）

カテゴリー	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法 (N=329) n (%)
被験者数	300
変化なし又はすべての LVEF 上昇	83 (28)
すべての LVEF 低下	217 (72)
0～10%未満の低下	136 (45)
10～19%の低下	61 (20)
20%以上の低下	20 (7)
10%以上の低下及び基準値下限以上	55 (18)
10%以上の低下及び基準値下限未満	26 (9)[a]
20%以上の低下及び基準値下限以上	5 (2)
20%以上の低下及び基準値下限未満	15 (5)

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.45
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
注：ベースライン時の測定値及びベースライン後の測定値が少なくとも 1 つある被験者を本表に含めた
a. 各試験の治験実施計画書ではベースラインから 10%を超えて低下し、かつ施設基準値下限を下回った無症候性の被験者はトラメチニブの投与を一時中断すべきと規定した（LVEF の投与中断基準）。LVEF の投与中断基準に合致した被験者は 26 例中 24 例（MEK114267 試験 14 例中 12 例、MEK111054 試験 1 例全例、MEK113583 試験 11 例全例）であった

2.7.4.4.3.　　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、国内第 I/II 相の MEK116885 試験、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験パート C の結果を順に提示する。

2.7.4.4.3.1.　　国内 MEK116885 試験

バイタルサイン

収縮期血圧でベースライン値からグレードの悪化が見られた被験者は 12 例中 8 例（67%）であり、いずれも Grade 1 又は 2 の上昇であった。拡張期血圧でベースライン値からのグレードの悪化が見られた被験者は 12 例中 11 例（92%）であり、Grade 3 の 1 例を除きいずれも Grade 1 又は 2 の上昇であった。

体温でベースライン値からのグレードの悪化が見られた被験者は 3 例であった。いずれも Grade 1（38.0～39.0 度以下）又は 2（39.0 度超～40.0 度以下）への上昇であった。

心電図検査

心電図所見で、臨床的に意義のある異常及び QTcB が 501 msec 以上となった被験者は認められなかった。QTcB がベースラインから 30 msec を超えて延長した被験者は第 I 相部分で 2 例認められたが、60 msec を超えて延長した被験者は認められなかった。

心エコー検査

LVEF 低下が認められた被験者は 11 例（92%）であった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者は認められず、投与中断基準に該当した被験者はいなかった。

臨床的に意義のある LVEF の異常が 2 例（第 II 相部分）に認められた。1 例はスクリーニング時から治験薬投与開始後にかけて臨床的に意義のある LVEF の異常が認められた。残りの 1 例の LVEF 値は、スクリーニング時が基準値下限（50%）であり治験薬投与開始後は 42～50%を推移した。

ECOG PS

ベースライン時の ECOG PS は、0 が 12 例中 6 例（50%）、1 が 5 例（42%）、2 が 1 例（8%）であった。治験薬の投与開始後最終評価時の ECOG PS は、0 が 8 例（67%）、1 が 4 例（33%）であった。

治験薬の投与開始後の ECOG PS の最良値は改善が 3 例（25%）及び不変が 9 例（75%）、最悪値は不変が 10 例（83%）及び悪化が 1 例（8%）であった。最悪値で悪化が認められた 1 例の ECOG PS はベースライン時は 0、Week 8 及び 12 で 1 となり、Week 24 では 0 であった。

2.7.4.4.3.2.　海外 MEK116513 試験

バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.4-7 に示す。

収縮期血圧でベースラインからグレードの悪化が見られた被験者の割合、Grade 2、Grade 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は、両群で同様であった。一方、拡張期血圧でベースラインからグレードの悪化が見られた被験者の割合及び最大グレードが Grade 2、Grade 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は、ベムラフェニブ群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

表 2.7.4.4-7　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからのグレードの悪化（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)				ベムラフェニブ群 (N=349)			
	評価例数 [a]	全グレード [b] n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)	評価例数 [a]	全グレード [b] n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)
収縮期血圧	346	190 (55)	111 (32)	43 (12)	341	203 (60)	126 (37)	40 (12)
拡張期血圧	346	218 (63)	104 (30)	44 (13)	341	159 (47)	73 (21)	21 (6)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.4040, Table 3.4041

a. ベースライン及び規定来院時に測定値のある例数

b. 収縮期血圧（mmHg）：Grade 0（120 未満）、Grade 1（120～139）、Grade 2（140～159）、Grade 3 又は 4（160 以上）／拡張期血圧（mmHg）：Grade 0（80 未満）、Grade 1（80～89）、Grade 2（90～99）、Grade 3 又は 4（100 以上）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 61%及びベムラフェニブ群の 73%の被験者の心拍数は、基準値範囲内又はベースラインからの変化は認められなかった。心拍数が 60 bpm 未満に減少した被験者の割合は、ベムラフェニブ群（12%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（23%）で高かった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 67%及びベムラフェニブ群の 92%の被験者の治験薬投与中の体温の最悪値は、基準値範囲内又はベースラインからの変化が認められな

かった。治験薬投与中に体温が 38°C 以上となった被験者の割合は、ベムラフェニブ群（6%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（30%）で高かった。

試験終了時のベースラインからの体重（平均値）の変動は、両群ともに 5%未満であった。体重の変化に両群で顕著な差は認められなかった。

心電図検査

ベースラインから QTcB のグレードが悪化した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（19%）と比べて、ベムラフェニブ群（46%）で高かった。

501 msec 以上の QTcB 延長が認められた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 4 例（1%）及びベムラフェニブ群で 10 例（3%）であった。このうち、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例及びベムラフェニブ群の 8 例では、501 msec 以上かつベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長が認められた。

MEK116513 試験のベースラインからの QTcB 延長を表 2.7.4.4-8 に示す。

ベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長が見られた被験者はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 6 例（2%）、ベムラフェニブ群で 26 例（9%）であった。このうち治験薬投与中の QTcB が 501 msec 以上の被験者は 2 例であった。

表 2.7.4.4-8　　ベースラインからの QTcB 延長
（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)			ベムラフェニブ群 (N=349)		
評価例数	31～60 msec n (%)	60 msec 超 n (%)	評価例数	31～60 msec n (%)	60 msec 超 n (%)
305	29 (10)	6 (2)	295	89 (30)	26 (9)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.5030

心エコー検査

LVEF のベースラインからの変化を表 2.7.4.4-9 に示す。

LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は、ベムラフェニブ群（1%未満）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（8%）で高かった。

治験実施計画書では LVEF の投与中断基準（ベースラインから 10%を超えて低下し、かつ施設基準値下限を下回る）を規定し、重篤な有害事象として報告することとした。LVEF の低下に関する治験薬の投与中断基準に該当した被験者の割合は、ベムラフェニブ群（1%未満）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（7%）で高かった。

表 2.7.4.4-9　　LVEF のベースラインからの変化
（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)
評価対象 [a]	344 (100)	333 (100)
LVEF 変化なし	55 (16)	81 (24)
LVEF 上昇	40 (12)	62 (19)
LVEF 低下	249 (72)	190 (57)
0 以上 10%未満の LVEF 低下	167 (49)	150 (45)
10～19%の LVEF 低下	66 (19)	36 (11)
20%以上の LVEF 低下	16 (5)	4 (1)
10%以上の LVEF 低下かつ基準値下限未満	27 (8)	1 (<1)
10%超の LVEF 低下かつ基準値下限未満 [b]	24 (7)[c]	1 (<1)[d]
20%以上の LVEF 低下かつ基準値下限以上	3 (<1)	3 (<1)
20%以上の LVEF 低下かつ基準値下限未満	13 (4)	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.4070
a. LVEF の最悪値（投与中）を確認できた例数
b. 治験実施計画書においては、LVEF（絶対値）のベースラインから 10%を超える低下かつ基準値下限未満の場合、治験薬の投与を中断するものとした
c. LVEF 低下の有害事象が認められたが、LVEF の投与中断基準（ベースラインから 10%を超えて低下し、かつ施設基準値下限を下回る）に該当しなかった被験者は 7 例であり、本表には含まれていない。
d. この被験者における LVEF 低下は有害事象／重篤な有害事象として報告されなかった。この事象が見られたときには、治験実施計画書改訂第 2 版を使用していたためである。治験実施計画書改訂第 2 版ではこの事象を有害事象／重篤な有害事象として報告することを規定していなかった。

ECOG PS

治験薬投与中における ECOG PS の最良値について、ベースラインから改善が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 3%、ベムラフェニブ群で 2%であった。治験薬投与期間中の最終評価時の ECOG PS は大部分の被験者で 0 又は 1 であり、両群ともに ECOG PS が 0 の被験者が多かった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 63%、ベムラフェニブ群で 55%）。

2.7.4.4.3.3.　　海外 MEK115306 試験

バイタルサイン

MEK115306 試験の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.4-10 に示す。

収縮期血圧でグレードの悪化が見られた被験者の割合は、群間で同様であった。拡張期血圧のすべてのグレード悪化、Grade 2、Grade 3 又は 4 への悪化が見られた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

表 2.7.4.4-10　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからのグレードの悪化（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)				ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)			
	評価例数 [a]	全グレード [b] n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)	評価例数 [a]	全グレード [b] n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)
収縮期血圧	208	98 (47)	47 (23)	22 (11)	208	85 (41)	42 (20)	14 (7)
拡張期血圧	208	122 (59)	55 (26)	16 (8)	208	85 (41)	26 (13)	7 (3)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.4040, Table 3.4041
a. 規定時点に測定値があった例数
b. 収縮期血圧（mmHg）：Grade 0（120 未満）、Grade 1（120～139）、Grade 2（140～159）、Grade 3 又は 4（160 以上）；拡張期血圧（mmHg）：Grade 0（80 未満）、Grade 1（80～89）、Grade 2（90～99）、Grade 3 又は 4（100 以上）

心拍数の変化は、大部分の被験者（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 70%、ダブラフェニブ単剤療法群 75%）で、基準値範囲内での変化又はベースラインから変化なしであった。心拍数の最低値が 60 bpm 未満に減少した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（9%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（17%）で高かった。

治験薬投与中の体温（体温上昇又は体温低下の最悪値）は、大部分の被験者（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 80%、ダブラフェニブ単剤療法群の 89%）で、基準値範囲内での変化又はベースラインから変化なしであった。治験薬投与中の体温（最悪値）が 38°C 以上となった被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（8%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（18%）で高かった。

体重の変化に両群で顕著な差は認められなかった。

心電図検査

501 msec 以上かつベースラインから 60 msec を超えた QTcB 延長を示した被験者は認められなかった。ダブラフェニブ単剤療法群の 2 例に一過性の 501 msec 以上の QTcB 延長が認められた。

ベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長が認められた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 3 例、ダブラフェニブ単剤療法群が 6 例であった。いずれも治験薬投与中の QTcB は 500 msec 以下であった。

心エコー検査

MEK115306 試験の LVEF のベースラインからの変化を表 2.7.4.4-11 に示す。

LVEF 低下が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（56%）と比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（69%）で高かった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 4%、ダブラフェニブ単剤療法群 2%であった。このうち LVEF の投与中断基準（ベースラインから 10%を超えて低下し、かつ施設基準値下限を下回る）に該当した被験者の割合は、群間で同様であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 3%、ダブラフェニブ単剤療法群 2%）。

表 2.7.4.4-11　　LVEF のベースラインからの変化

（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
評価対象 [a]	206 (100)	207 (100)
LVEF 変化なし	30 (15)	36 (17)
LVEF 上昇	34 (17)	55 (27)
LVEF 低下	142 (69)	116 (56)
0 以上 10%未満の LVEF 低下	105 (51)	91 (44)
10～19%の LVEF 低下	33 (16)	21 (10)
20%以上の LVEF 低下	4 (2)	4 (2)
10%以上の LVEF 低下かつ基準値下限以上	29 (14)	20 (10)
10%以上の LVEF 低下かつ基準値下限未満	8 (4)	5 (2)
10%超の LVEF 低下かつ基準値下限未満 [b]	6 (3)	5 (2)
20%以上の LVEF 低下かつ基準値下限以上	2 (<1)	1 (<1)
20%以上の LVEF 低下かつ基準値下限未満	2 (<1)	3 (1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.4070
LVEF: 左室駆出率
a. LVEF の最悪値（投与中）を確認できた例数
b. 治験実施計画書の投与中断基準として、LVEF のベースラインからの低下（絶対値）が 10%を超えて基準値下限未満の場合、治験薬の投与を中断するものとした

ECOG PS

治験薬の投与中に、ECOG PS の最良値にベースラインから改善が見られた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 18%、ダブラフェニブ単剤療法群が 15%であった。治験薬投与中の最終評価時の ECOG PS は、大部分の被験者が 0 又は 1 であり、両群ともに ECOG PS が 0 の被験者（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 67%、ダブラフェニブ単剤療法群では 58%）の方が多かった。

2.7.4.4.3.4.　　海外 BRF113220 試験パート C

バイタルサイン[1]

BRF113220 試験パート C の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからのグレードの悪化を表 2.7.4.4-12 に示す。

バイタルサインでベースラインからの血圧上昇が認められた被験者の割合（最大グレード）は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で高かった。Grade 3 又は 4 への血圧上昇を示した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群とダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で同程度であったが、収縮期血圧ではダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で高かった。

[1] バイタルサインのうち血圧を除く項目は、第 2 回データカットオフの簡略総括報告書に解析結果が含まれていないため第 1 回データカットオフのデータを提示する

表 2.7.4.4-12　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからのグレードの悪化（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

	評価例数 [a]	全グレード [b] n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 又は 4 n (%)
収縮期血圧				
ダブラフェニブ単剤療法群（N=53）	53	25 (47)	7 (13)	5 (9)
ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	54	32 (59)	17 (31)	5 (9)
ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=55）	55	36 (65)	18 (33)	15 (27)
拡張期血圧				
ダブラフェニブ単剤療法群（N=53）	53	22 (42)	5 (9)	4 (8)
ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	54	33 (61)	13 (24)	5 (9)
ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=55）	55	40 (73)	18 (33)	7 (13)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.62
注: ベースラインのデータがない被験者は、ベースラインを Grade 0 とみなした。クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた
a. ベースライン及び規定来院時に測定値のある例数
b. 収縮期血圧（mmHg）：Grade 0（120 未満）、Grade 1（120～139）、Grade 2（140～159）、Grade 3 又は 4（160 以上）／拡張期血圧（mmHg）：Grade 0（80 未満）、Grade 1（80～89）、Grade 2（90～99）、Grade 3 又は 4（100 以上）

試験期間の来院時体温は、いずれの群でも被験者の過半数が正常値であった。38°C 以上の体温上昇が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（8%）に比べて併用療法の 2 群で高かった。併用療法の 2 群間の比較では、38°C 以上の体温上昇（最悪値）を示した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（20%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（29%）では高かった。

心拍数が 60 bpm 未満に減少した被験者の割合は 3 群間で同程度であったが（15～20%）、100 bpm 超に増加した被験者の割合はダブラフェニブ単剤療法群（19%）に比べて併用療法の 2 群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 30%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 33%］で高かった。しかし、心拍数の基準値範囲外への変化は単発性の事象と考えられ、各群の心拍数の平均値及び中央値を再検討した結果、いずれの群でも臨床的傾向は確認されなかった。

心電図検査

501 msec 以上の QTcF 延長の発現率は低く、ダブラフェニブ単剤療法群（2%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（4%）及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（5%）で同程度であった。

ベースラインから 60 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（2%）及びダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（6%）に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（16%）で高かった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の 2 例及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の 3 例で 501 msec 以上かつベースラインから 60 msec を超える QTcF 延長が認められたが、いずれも単発性の事象であった。

心エコー検査

BRF113220 試験パート C の LVEF のベースラインからの変化を表 2.7.4.4-13 に示す。

いずれの群でも、過半数の被験者に LVEF 低下が認められた。LVEF 低下が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（62%）に比べ併用療法の 2 群で高く、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（76%）に比べダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（84%）で高かった。

LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（0%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（13%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（13%）であった。LVEF の投与中断基準（ベースラインから 10%を超えて低下し、かつ施設基準値下限を下回る）に合致した被験者は 11 例［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 6 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 5 例］であった。

表 2.7.4.4-13　　LVEF のベースラインからの変化
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

	被験者数（%）		
	ダブラフェニブ単剤療法群（N=53）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=55）
LVEF 変化なし又は LVEF 上昇	20 (38)	13 (24)	9 (16)
すべての LVEF 低下	33 (62)	41 (76)	46 (84)
0 以上 10%未満の LVEF 低下	24 (45)	29 (54)	30 (55)
10～19%の LVEF 低下	8 (15)	8 (15)	13 (24)
20%以上の LVEF 低下	1 (2)	4 (7)	3 (5)
10%以上の LVEF 低下及び基準値下限以上	9 (17)	5 (9)	9 (16)
10%以上の LVEF 低下及び基準値下限未満	0	7 (13)	7 (13)
10%超の LVEF 低下及び基準値下限未満	0	6 (11)	5 (9)
20%以上の LVEF 低下及び基準値下限以上	1 (2)	1 (2)	0
20%以上の LVEF 低下及び基準値下限未満	0	3 (6)	3 (5)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.76
注: 病勢進行によりダブラフェニブ単剤療法群からクロスオーバーした被験者は、初回併用投与までのデータを対象にした

2.7.4.5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1.　内因性要因

内因性要因として年齢及び性別を検討した。各療法の安全性の評価対象の大多数が白人であったため、人種については検討しなかった。ダブラフェニブ単剤療法では、脳転移のある被験者を主に組み入れた BRF113929 試験データを主に用いて脳転移の有無に関しても検討した。本項では、腎機能障害及び肝機能障害に関する情報も記載した。

ダブラフェニブ単剤療法は 5 試験併合解析、トラメチニブ単剤療法は 3 試験併合解析、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は海外第 III 相試験（MEK116513 試験及び

MEK115306 試験）を対象とした内因性要因の評価を以下に示す。MEK115306 試験のダブラフェニブ単剤療法の結果はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の結果に記載した。

2.7.4.5.1.1.　年齢

2.7.4.5.1.1.1.　ダブラフェニブ単剤療法

5 試験併合解析の有害事象の概略を、年齢別に表 2.7.4.5-1 に示す。

有害事象の発現率は 65 歳未満の部分集団と 65 歳以上の部分集団で同様であった。治験薬の投与中断、減量に至った有害事象、重篤な有害事象の発現率は、65 歳未満の部分集団と比べて 65 歳以上の部分集団で高かった。重篤な有害事象の発現率は 65 歳未満の部分集団と比べて 65 歳以上の部分集団で約 2 倍であった。各部分集団の重篤な有害事象の大半が治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

65 歳未満の部分集団と比べて 65 歳以上の部分集団でよく見られた有害事象（発現率の差 5%以上）は、過角化（27%対 34%）、疲労（23%対 30%）、皮膚乳頭腫（17%対 29%）、悪寒（9%対 21%）、便秘（7%対 16%）、脂漏性角化症（5%対 15%）、末梢性浮腫（5%対 13%）、日光性角化症（6%対 12%）、体重減少（4%対 10%）及び呼吸困難（4%対 9%）であった。65 歳以上の部分集団と比べて 65 歳未満の部分集団でよく見られた有害事象（発現率の差 5%以上）は、脱毛症（14%対 21%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（9%対 15%）であった。

なお、5 試験併合解析で 75 歳以上の部分集団は 32 例であり、安全性プロファイルの解析には十分な被験者数ではなかった。

表 2.7.4.5-1　有害事象の概略：年齢別（5 試験併合解析、安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法	
	65 歳未満 （N=453） n (%)	65 歳以上 （N=125） n (%)
有害事象発現例数	431 (95)	123 (98)
治験薬との因果関係がある有害事象	380 (84)	119 (95)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (1)	4 (3)
治験薬の減量に至った有害事象	53 (12)	27 (22)
治験薬の投与中断に至った有害事象	121 (27)	49 (39)
重篤な有害事象発現例数	99 (22)	51 (41)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	63 (14)	33 (26)
死亡に至った重篤な有害事象	4 (<1)	1 (<1)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.0101
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

年齢別の部分集団でのダブラフェニブの薬物動態を解析した結果、年齢はダブラフェニブの曝露量に明らかな影響を及ぼさなかった［クリアランス（CL/F）の年齢別部分集団の差は 5%未満］。しかし、75 歳以上の部分集団でのカルボン酸体及び脱メチル体（活性代謝物）の投与前の血中濃度は 65 歳未満の部分集団と比べて約 40%高かった（2.7.2.3.1.1.7.3.）。

2.7.4.5.1.1.2.　トラメチニブ単剤療法

3 試験併合解析の有害事象の概略を、年齢別に表 2.7.4.5-2 に示す。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は、65 歳未満の部分集団と 65 歳以上の部分集団で同様であった。65 歳未満の部分集団では、治験薬の投与中止、中断及び減量に至った有害事象の発現率が 65 歳以上の部分集団と比べて低かった。

65 歳未満の部分集団と比べて 65 歳以上の部分集団でよく見られた有害事象（発現率の差 5%以上）は、末梢性浮腫（27%対 41%）、そう痒症（14%対 20%）、四肢痛（5%対 10%）、低アルブミン血症（4%対 9%）、悪寒（4%対 9%）、霧視（4%対 13%）、消化不良（2%対 10%）及び失神（1%対 6%）であった。65 歳以上の部分集団と比べて 65 歳未満の部分集団でよく見られた有害事象（発現率の差 5%以上）は、発疹（50%対 59%）、疲労（25%対 33%）、悪心（23%対 29%）、嘔吐（11%対 20%）、頭痛（6%対 12%）、不眠症（4%対 10%）及び蜂巣炎（1%対 6%）であった。

なお、3 試験併合解析で 75 歳超の部分集団は 13 例であり、安全性プロファイルの解析には十分な被験者数ではなかった。

表 2.7.4.5-2　有害事象の概略：年齢別（3 試験併合解析、安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法	
	65 歳未満 (N=249) n (%)	65 歳以上 (N=80) n (%)
有害事象発現例数	248 (>99)	78 (98)
治験薬との因果関係がある有害事象	240 (96)	74 (93)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (6)	12 (15)
治験薬の減量に至った有害事象	48 (19)	27 (34)
治験薬の投与中断に至った有害事象	80 (32)	31 (39)
重篤な有害事象発現例数	46 (18)	16 (20)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	19 (8)	7 (9)
死亡に至った重篤な有害事象	3 (1)	2 (3)
治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	1 (<1)	0

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.6
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

母集団薬物動態解析で 65 歳未満の部分集団と比較した CL/F の比（95%信頼区間）は、65 歳以上 75 歳未満の部分集団では 0.919（0.853～0.982）、75 歳以上の部分集団では 0.871（0.758～1.03）であり、臨床的に重要な年齢の影響は見られなかった（2.7.2.3.2.1.6.3.）。

2.7.4.5.1.1.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

MEK116513 試験の有害事象の概略を、年齢別に表 2.7.4.5-3 に示す。

有害事象の発現率は 65 歳未満の部分集団と 65 歳以上の部分集団で同様であった。治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中止、中断、減量に至った有害事象、重篤な有

害事象、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象及び死亡に至った重篤な有害事象の発現率は、65 歳未満の部分集団と比べて 65 歳以上の部分集団で高かった。しかし、治験薬との因果関係がある有害事象及び死亡に至った重篤な有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-3　　有害事象の概要：年齢別（MEK116513 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	
	65 歳未満 (N=273) n (%)	65 歳以上 (N=77) n (%)
有害事象発現例数	267 (98)	76 (99)
治験薬との因果関係がある有害事象	246 (90)	74 (96)
治験薬の投与中止に至った有害事象	23 (8)	21 (27)
治験薬の減量に至った有害事象	78 (29)	37 (48)
治験薬の投与中断に至った有害事象	139 (51)	53 (69)
重篤な有害事象発現例数	92 (34)	39 (51)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	63 (23)	29 (38)
死亡に至った重篤な有害事象	1 (<1)	2 (3)
治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1022

MEK115306 試験の有害事象の概略を、年齢別に表 2.7.4.5-4 に示す。

有害事象の発現率は 65 歳未満の部分集団と 65 歳以上の部分集団で同様であった。いずれの部分集団でも、治験薬の投与中断、減量に至った有害事象の発現率はダブラフェニブ単剤療法群に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

Grade 3 の有害事象の発現率は、65 歳未満の部分集団（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 25%、ダブラフェニブ単剤療法群で 31%）と比べて、65 歳以上の部分集団（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 48%、ダブラフェニブ単剤療法群 42%）で高かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では Grade 4 の有害事象は、65 歳未満の部分集団では 5%に発現したが、65 歳以上の部分集団では認められなかった。ダブラフェニブ単剤療法群では Grade 4 の有害事象の発現率は、65 歳未満の部分集団及び 65 歳以上の部分集団のいずれも 3%であった。また、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では Grade 3 の高血圧の発現率は、65 歳未満の部分集団で 1%未満であるのに対し、65 歳以上の被験者では 13%と高かった。ダブラフェニブ単剤療法群では Grade 3 の高血圧の発現率は、いずれの部分集団でも 5%であった。

表 2.7.4.5-4　有害事象の概要：年齢別（MEK115306 試験：安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群		ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	
	65 歳未満 (N=151) n (%)	65 歳以上 (N=60) n (%)	65 歳未満 (N=153) n (%)	65 歳以上 (N=56) n (%)
有害事象発現例数	143 (95)	60 (100)	144 (94)	55 (98)
治験薬との因果関係がある有害事象	131 (87)	55 (92)	128 (84)	51 (91)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (5)	4 (7)	11 (7)	8 (14)
治験薬の減量に至った有害事象	16 (11)	12 (20)	33 (22)	19 (34)
治験薬の投与中断に至った有害事象	41 (27)	29 (48)	74 (48)	29 (52)
重篤な有害事象発現例数	41 (27)	23 (38)	45 (29)	28 (50)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	30 (20)	18 (30)	30 (20)	24 (43)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	2 (1)	2 (4)
治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1011

2.7.4.5.1.2.　性別

2.7.4.5.1.2.1.　ダブラフェニブ単剤療法

5 試験併合解析の有害事象の概略を、性別に表 2.7.4.5-5 に示す。

安全性プロファイルに性別で明らかな違いは認められなかった。有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、中断、減量に至った有害事象の発現率は、男性と女性で同様であった。死亡に至った重篤な有害事象を発現した被験者の主な死因は治験薬以外と判断されており、男性と女性での発現の差は臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

表 2.7.4.5-5　有害事象の概略：性別（5 試験併合解析、安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法	
	男性 (N=352) n (%)	女性 (N=226) n (%)
有害事象発現例数	337 (96)	217 (96)
治験薬との因果関係がある有害事象	304 (86)	195 (86)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (1)	5 (2)
治験薬の減量に至った有害事象	51 (14)	29 (13)
治験薬の投与中断に至った有害事象	111 (32)	59 (26)
重篤な有害事象発現例数	95 (27)	55 (24)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	59 (17)	37 (16)
死亡に至った重篤な有害事象	1 (<1)	4 (2)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.0102
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

男性と比べて女性でよく見られた有害事象（発現率の差 5%以上）は、頭痛（23%対 35%）、関節痛（21%対 32%）、悪心（19%対 27%）、脱毛症（14%対 27%）、嘔吐（13%対 20%）、下痢（11%対 18%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（11%対 17%）、であっ

た。女性と比べて男性でよく見られた有害事象（発現率の差 5%以上）は、発疹（15%対 20%）であった。

Grade 3 及び 4 の有害事象の発現率も男女で同様であった。女性と比べて男性でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率の差 2%以上）は、背部痛及び失神であった（いずれも 0%対 2%）。男性と比べて女性でよく見られた Grade 3 の有害事象（発現率の差 2%以上）は、低カリウム血症（1%対 3%）及び扁平上皮癌（3%対 6%）であった。母集団薬物動態解析では、ダブラフェニブ及び代謝物の曝露量に男女間で意義のある差は認められなかった（2.7.2.3.1.1.5.）。

2.7.4.5.1.2.2.　トラメチニブ単剤療法

3 試験併合解析の有害事象の概略を、性別に表 2.7.4.5-6 に示す。

安全性プロファイルに性別で明らかな違いは認められなかった。有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、男女で同様であった。治験薬の投与中断、減量に至った有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は男性の方がやや低かった。

表 2.7.4.5-6　有害事象の概略：性別（3 試験併合解析、安全性解析対象集団）

	3 試験併合解析 トラメチニブ単剤療法	
	女性 (N=131) n (%)	男性 (N=198) n (%)
有害事象発現例数	130 (>99)	196 (99)
治験薬との因果関係がある有害事象	125 (95)	189 (95)
治験薬の投与中止に至った有害事象	8 (6)	18 (9)
治験薬の減量に至った有害事象	35 (27)	40 (20)
治験薬の投与中断に至った有害事象	48 (37)	63 (32)
重篤な有害事象発現例数	25 (19)	37 (19)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	16 (12)	10 (5)
死亡に至った重篤な有害事象	1 (<1)	4 (2)
治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	1 (<1)	0

Data Source: ISS (2012N136426_00) Table 8.72
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

女性と比べて男性によく見られた有害事象（発現率の差 5%以上）は、発疹（52%対 60%）及び疲労（27%対 34%）であった。男性と比べて女性によく見られた有害事象（発現率の差 5%以上）は、下痢（45%対 56%）、末梢性浮腫（28%対 35%）、嘔吐（15%対 23%）、皮膚乾燥（14%対 20%）、脱毛症（5%対 30%）、腹痛（10%対 17%）、鼻出血（4%対 11%）、口内炎（3%対 12%）及び尿路感染（2%対 8%）であった。

母集団薬物動態解析（493 例）では、トラメチニブの CL/F は女性と比べて男性は 26%高く、体重が重いほど高くなる傾向が認められた（体重の及ぼす影響は標準的な CL/F に対して 15%以内）（2.7.2.3.2.1.5.）。このため体重の軽い女性患者は、体重の重い男性患者より

も曝露量が高いと考えられる。このように性別及び体重はトラメチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性があるが、影響の程度は臨床的に重要ではないと考えられた（2.7.2.3.2.1.5.）。

2.7.4.5.1.2.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

MEK116513 試験

MEK116513 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群での有害事象の発現率は、男女で同様（男性 97%、女性 99%超）であった。重篤な有害事象の発現率は、男性 33%及び女性 43%であった。男性と比べて女性でよく見られた有害事象（発現率の差 10%以上）は、悪心（26%対 48%）、嘔吐（24%対 36%）であった。その他のほとんどの事象の発現率に男女で大きな違いは見られなかった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、男女で同様であった。

MEK115306 試験

MEK115306 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群での有害事象の発現率は、男女で同様（男性 97%、女性 93%）であった。重篤な有害事象の発現率は、男性 40%及び女性 30%であった。男性と比べて女性でよく見られた有害事象（発現率の差 10%以上）は、悪心（24%対 37%）、発疹（17%対 30%）、関節痛（18%対 32%）及び脱毛症（<1%対 14%）であった。女性と比べて男性でよく見られた有害事象（発現率の差 10%以上）は、疲労（28%対 42%）であった。その他のほとんどの事象の発現率に男女で大きな違いは見られなかった。

2.7.4.5.1.3.　脳転移の有無

脳転移の有無の影響をダブラフェニブ単剤療法の 5 試験併合解析を用いて検討した。

脳転移のある被験者を主に組み入れた BRF113929 試験の 172 例、BRF113683 試験で DTIC 群からダブラフェニブ群へのクロスオーバーした際に脳転移が認められた 3 例、BRF112680 試験パート 2 の悪性黒色腫を対象としたコホートのうち脳転移が認められた 10 例を脳転移のある部分集団（185 例）に含めた。脳転移のない部分集団には、5 試験併合解析に含まれる残りの 393 例（スクリーニング時に脳転移のない被験者）を対象とした。

有害事象の概略を、脳転移の有無別に表 2.7.4.5-7 に示す。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象及び治験薬の投与中止、中断、減量に至った有害事象の発現率は、脳転移のある部分集団と脳転移のない部分集団で同程度であった。死亡に至った重篤な有害事象の発現率は、脳転移のある部分集団の方がやや高かった。死亡に至った重篤な有害事象の大半は、原疾患の進行に関係した事象であった（2.7.4.2.1.2.1.3.）。

表 2.7.4.5-7　　有害事象の概略：脳転移の有無別
（5 試験併合解析、安全性解析対象集団）

	5 試験併合解析 ダブラフェニブ単剤療法	
	脳転移なし (N=393) n (%)	脳転移あり (N=185) n (%)
有害事象発現例数	383 (97)	171 (92)
治験薬との因果関係がある有害事象	345 (88)	154 (83)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (2)	4 (2)
治験薬の減量に至った有害事象	55 (14)	25 (14)
治験薬の投与中断に至った有害事象	112 (28)	58 (31)
重篤な有害事象発現例数	96 (24)	54 (29)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	63 (16)	33 (18)
死亡に至った重篤な有害事象	2 (<1)	3 (2)

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.0104
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

脳転移のない部分集団と比べて脳転移のある部分集団で発現率の高かった有害事象（発現率の差 5%以上）は、悪心（20%対 26%）、嘔吐（13%対 21%）及び筋力低下（1%対 6%）であった。脳転移のある部分集団と比べて脳転移のない部分集団で発現率の高かった有害事象（発現率の差 5%以上）は、過角化（24%対 31%）、関節痛（19%対 28%）、皮膚乳頭腫（15%対 22%）、脱毛症（16%対 21%）、無力症（4%対 12%）及び筋骨格痛（4%対 9%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、脳転移のない部分集団（35%）と比べて脳転移のある部分集団（39%）で高かった。脳転移のない部分集団と比べて脳転移のある部分集団で発現率の高かった Grade 3 の有害事象（発現率の差 2%以上）は、低カリウム血症（1%対 3%）及び脱水（0%対 2%）であった。脳転移のある部分集団と比べて脳転移のない部分集団で発現率の高かった Grade 3 の有害事象（発現率の差 2%以上）は、背部痛（0%対 2%）、皮膚有棘細胞癌（0%対 2%）及び扁平上皮癌（3%対 5%）であった。

重篤な有害事象の発現率は、脳転移のない部分集団（24%）と比べて脳転移のある部分集団（29%）で高かった。脳転移のない部分集団と比べて脳転移のある部分集団で発現率の高かった重篤な有害事象（発現率の差 2%以上）は、発熱（4%対 7%）及び疲労（0%対 2%）であった。頭蓋内出血／脳出血の重篤な有害事象の発現率は、予想通り脳転移のある部分集団で高かった。脳転移のない部分集団で頭蓋内出血／脳出血の重篤な有害事象は 1 例（BRF112680 試験の被験者 7204、Grade 3 の小脳出血）に認められた。この被験者はスクリーニング時には脳転移が認められなかったが、重篤な有害事象発現時には脳転移が認められていた。また、この被験者は小脳出血発現時に、深部静脈血栓症の治療として抗凝固療法を受けていた。

2.7.4.5.1.4.　　腎機能障害

ダブラフェニブ

ダブラフェニブの薬物動態に及ぼす腎機能低下の影響を評価するための臨床試験は実施していない。ダブラフェニブは尿中排泄率が低く、腎機能低下はダブラフェニブ又は代謝物の薬物動態に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられる。母集団薬物動態解析においてもダブラフェニブの CL/F に対する腎機能低下の影響は小さく、軽度及び中程度の腎機能低下者と腎機能正常者との差は 6%未満であったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。更に、軽度及び中等度の腎機能低下はダブラフェニブの代謝物濃度にも有意な影響を及ぼさなかった。なお、重度の腎機能低下者のデータは得られていない（2.7.2.3.1.1.7.1.）。

トラメチニブ

トラメチニブの薬物動態に及ぼす腎機能低下の影響を評価する臨床試験は実施していない。トラメチニブは尿中排泄率が低く、絶対的バイオアベイラビリティは 72.3%であったことから、腎機能低下がトラメチニブの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。母集団薬物動態解析においてもトラメチニブの CL/F に対する腎機能低下の影響は小さく、軽度及び中程度の腎機能低下者と腎機能正常者との差は 6%未満であったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。なお、重度の腎機能低下者でのデータは得られていない（2.7.2.3.2.1.6.1.）。

2.7.4.5.1.5.　　肝機能障害

ダブラフェニブ

ダブラフェニブの薬物動態に及ぼす肝機能低下の影響を評価するための臨床試験は実施していない。ダブラフェニブはチトクローム P450（CYP）酵素で代謝されるため、肝機能低下はダブラフェニブの薬物動態を変化させる可能性がある。母集団薬物動態解析では、肝機能低下者と肝機能正常者の間でダブラフェニブの薬物動態に有意差は認められなかった。また、軽度の肝機能低下はダブラフェニブの代謝物濃度に有意な影響を及ぼさなかった。しかし、中等度～重度の肝機能低下の患者にダブラフェニブを投与する場合には注意する必要がある（2.7.2.3.1.1.7.2.）。

トラメチニブ

トラメチニブの薬物動態に及ぼす肝機能低下の影響を評価する臨床試験は実施していない。現在、米国 NCI で重度に肝機能が低下した悪性腫瘍患者にトラメチニブを投与する薬物動態試験が進行中である。肝機能低下はトラメチニブの薬物動態を変化させる可能性があると考えられる。母集団薬物動態解析では、肝機能正常者と軽度の肝機能低下者の CL/F に有意差は認められなかった。しかし、中等度～重度の肝機能低下を有する患者へのトラメチニブの投与は注意して行うことが必要であると考えられた（2.7.2.3.2.1.6.2.）。

2.7.4.5.2.　外因性要因

2.7.4.5.2.1.　食事の影響

ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）を高脂肪・高カロリー食後に投与すると空腹時投与と比べてバイオアベイラビリティは低下し、吸収は遅延した（2.7.1.2.1.3.2.）。トラメチニブ（2 mg 錠）を高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与した結果、Cmax の顕著な低下、tmax の遅延、AUC のわずかな低下が認められた。反復投与時の曝露量に及ぼす食事の影響の臨床的な重要性は不明である（2.7.1.3.2.）。食事の影響を避けるため、ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブは食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降の空腹時に投与する必要がある。

2.7.4.5.3.　薬物相互作用

ダブラフェニブ

- 他剤がダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、ダブラフェニブは主に CYP3A4 及び CYP2C8 で代謝された（2.7.2.2.1.1.1.）。ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）又はゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害剤）をダブラフェニブと併用するとダブラフェニブの AUC がそれぞれ 71%及び 47%増加した（2.7.2.2.1.1.4.2.）。したがって CYP3A4 又は CYP2C8 に対する強力な阻害又は誘導作用を有する薬物をダブラフェニブと併用すると血漿中ダブラフェニブ濃度は各々増加又は低下すると考えられる。ダブラフェニブの投与中には、可能であれば、これらの代替薬を考慮するべきである。CYP3A4 又は CYP2C8 に対する強力な阻害作用を有する薬物（例：ケトコナゾール、nefazodone、クラリスロマイシン、リトナビル、ゲムフィブロジル）又は誘導作用を有する薬物（例：リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート）をダブラフェニブと併用する場合には慎重に投与する必要があると考えられる。

また、胃内 pH を変化させる薬物（例：プロトンポンプ阻害薬、H2-受容体拮抗薬、制酸剤）は、ダブラフェニブの溶解性（2.7.1.3.1.1.）に影響を及ぼし、そのバイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。しかし、これまで、胃内 pH を変化させる薬物がダブラフェニブの曝露量に及ぼす影響について評価した正式な臨床試験はない。ダブラフェニブをこれらの薬剤（プロトンポンプ阻害薬、H2-受容体拮抗薬、制酸剤）と併用した際に、ダブラフェニブの曝露量が減少する可能性があるものの、これらの薬物がダブラフェニブの有効性に及ぼす影響は不明である。

- ダブラフェニブが他剤の薬物動態に及ぼす影響

ダブラフェニブは CYP3A4 及び CYP2C9 による代謝を誘導する。また、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）を含むその他の酵素あるいはトランスポーター（例：P-糖タンパク）を誘導する可能性がある。ミダゾラム（CYP3A4 の基質）及び S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）の AUC はダブラフェニブを併用することで低下した（2.7.2.3.1.1.7.4.）。ダブラフェニブをこれらの酵素等の誘導の影響を受ける薬物（例：経口避妊薬、ワルファリン、デキサメタゾン）と併用すると、被併用薬の濃度を低下

させ、効果を減弱させる可能性がある。これらの薬物の併用が必要な場合は、当該患者での効果をモニターする、又は代替薬の使用を考慮するべきである。

トラメチニブ

トラメチニブの主代謝経路は加水分解酵素による脱アセチル化であり、他剤がトラメチニブの薬物動態に及ぼす影響は低いと考えられた。CYP3A4 の誘導作用を有する薬物を併用してもトラメチニブ反復投与後の曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.1.7.）。また、非臨床試験の結果、トラメチニブが CYP 酵素又はトランスポーターに関連する薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ダブラフェニブとトラメチニブの併用

ダブラフェニブ（150 mg 1 日 2 回）とトラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）の併用では、血漿中のダブラフェニブ及びトラメチニブの Cmax 及び AUC に臨床的意義のある変化は確認されなかった（2.7.2.3.3.）。

2.7.4.5.4.　妊娠及び授乳時の使用

ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブを投与された妊婦に関する十分な情報は得られていない。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験で 2 例の妊娠が報告され、妊娠の転帰はいずれも人工流産であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116513 試験及び BRF113220 試験パート C で各 1 例のパートナーの妊娠が報告され、いずれも正常児を分娩した。

ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれも、動物実験で生殖発生毒性が認められていることから（タフィンラーCTD 2.6.6.9.4.及びメキニスト CTD 2.6.6.9.4.）、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へのダブラフェニブ及びトラメチニブの投与は避けるべきと考える。また、薬物相互作用の結果（2.7.4.5.3.）からダブラフェニブは経口避妊薬の効果を減弱させる可能性があり、他の適切な代替手段を用いる必要がある。更に、ダブラフェニブは動物試験で雄生殖器官への影響が認められていることから（タフィンラーCTD 2.6.6.9.4）、男性患者には不可逆的な精子形成能障害が発現する可能性を知らせる必要がある。

ダブラフェニブ及びトラメチニブのヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。

2.7.4.5.5.　過量投与

ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの過量投与時の徴候と症状は知られていない。

ダブラフェニブの過量投与例として、300 mg を超える単回投与又は 600 mg を超える反復投与を受けた被験者が 1 例認められた。ダブラフェニブ単剤療法の BRF112680 試験で、1 例がダブラフェニブ 900 mg（1 回 300 mg 1 日 3 回）を過って 47 日間服薬した。

トラメチニブの過量投与例として、4 mg を超える単回投与又は反復投与を受けた被験者は認められなかった。

なお、BRF112680 試験ではダブラフェニブを 1 日用量で最大 600 mg 投与するデザインであった。また、MEK111054 試験ではトラメチニブを 1 日用量で最大 4 mg 投与し、トラメチニブ 10 mg を初期負荷投与として 2 日間投与するデザインであった。BRF112680 試験及び MEK111054 試験の安全性の結果は 2.7.6.に記載した。

トラメチニブ及び／又はダブラフェニブの過量投与時の解毒剤は知られていないため、過量投与が疑われた場合には患者の状態を観察し適切な対症療法を実施すべきである。また、トラメチニブ及びダブラフェニブのいずれも血漿蛋白結合が強いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

2.7.4.5.6.　　薬物乱用

薬物乱用あるいは薬物依存の可能性については検討されていない。現在までダブラフェニブ及び／又はトラメチニブが違法に乱用される可能性は確認されていない。

2.7.4.5.7.　　離脱症状及び反跳現象

ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの臨床試験において、離脱症状又は反跳現象の報告はない。

2.7.4.5.8.　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブが自動車運転又は機械操作に及ぼす影響を調査した試験はない。

2.7.4.6.　　市販後データ

2.7.4.6.1.　　海外におけるダブラフェニブの市販後データ

ダブラフェニブは、2013 年 5 月に BRAF V600（E）遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫を適応として、米国で初めて承認され、すべての欧州連合加盟国及びカナダ、オーストラリアを含む 10 ヵ国以上において、成人における BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫に対する単剤療法での承認を取得している。また、米国、チリ及びオーストラリアにおいては、BRAF V600（E 又は K）遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫を適応として、MEK 阻害剤であるトラメチニブとの併用療法の承認を取得している。

一人あたりの平均投与量を 300 mg/日として販売量から推定すると、2013 年 4 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日までのダブラフェニブの使用患者数は 1,211.86 患者・年と推定される。

ダブラフェニブの企業中核安全性データシート（CCDS）は、新たな副作用が特定された際などに継続的に更新される。ダブラフェニブの安全性は現在も監視が続けられており、その安全性プロファイルは最新の CCDS（1.6.2.）に適切に反映されていると考える。

2.7.4.6.2.　　海外で報告されたダブラフェニブの重篤な有害事象

2014 年 8 月 25 日までに報告された、海外の臨床試験（未開鍵症例は除く）及び自発報告由来の本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.1 に示す。

表 2.7.4.1　英国 GlaxoSmithKline 社によって収集された ダブラフェニブの重篤な有害事象一覧

対象期間：2013 年 5 月 29 日から 2014 年 8 月 25 日まで

本表は以下のデータを含む。
・対象期間内に海外の文献報告及び規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外した）から入手した重篤な有害事象
・対象期間内に海外の臨床試験及び市販後の調査もしくは試験から入手した本剤との関連が否定できないすべての重篤な有害事象
・本表では報告された有害事象に対し MedDRA（Version 17.0）用語の基本語（PT）を用いて分類・表記した。
・ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用における重篤な有害事象を含む
・重篤な有害事象の発現件数を示している。1 例で複数の重篤な有害事象を発現している例もあり、発現件数の総計は重篤な有害事象を発現した被験者数とは異なる。

表器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
感染症および寄生虫症	ウイルス感染症	インフルエンザ	1
		発汗熱	2
	細菌感染症	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1
		クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1
		せつ	1
		蜂巣炎	1
	詳細不明な感染体による感染症	胃腸炎	1
		下気道感染	2
		感染	5
		気道感染	1
		胆道性敗血症	1
		虫垂炎	2
		乳腺炎	1
		尿路感染	6
		膿疱性皮疹	1
		敗血症	1
		敗血症性ショック	2
		肺炎	3
		腹膜炎	2
		網膜炎	1
	真菌感染症	カンジダ感染	1
		食道カンジダ症	1

表器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物	悪性新生物進行	4
		遠隔転移を伴う新生物	2
		扁平上皮癌	39
		結腸癌	1
		口唇扁平上皮癌	1
		再発結腸癌	1
		膵腺癌	1
		脳新生物	1
		移行上皮癌	2
		遠隔転移を伴う前立腺癌	1
		前立腺癌	1
		甲状腺未分化癌	1
		乳頭様甲状腺癌	1
		乳癌	2
		ケラトアカントーマ	11
		悪性黒子	1
		悪性黒色腫	8
		異型線維黄色腫	1
		遠隔転移を伴う悪性黒色腫	7
		基底細胞癌	26
		皮膚有棘細胞癌	31
		表在拡大型黒色腫、病期不明	2
		表在拡大型黒色腫第３期	1
		表皮内悪性黒色腫	2
	新生物関連疾患	悪性胸水	1
		腫瘍出血	3
		腫瘍破裂	1
		頭蓋内腫瘍出血	1
	転移	リンパ節転移	1
		心転移	1
		中枢神経系転移	4
		転移	2
		肺転移	1
		脾臓転移	1
		膵転移	1
	白血病	急性骨髄性白血病	1
血液およびリンパ系障害	凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く）	出血性素因	1
		播種性血管内凝固	2
	血小板障害	血小板減少症	3
		血栓性血小板減少性紫斑病	1
	白血球障害	好中球減少症	34
		白血球減少症	14
		発熱性好中球減少症	7
	非溶血性貧血と骨髄抑制	汎血球減少症	4
		貧血	3
	溶血およびその関連状態	溶血性貧血	1
免疫系障害	免疫障害ＮＥＣ	サルコイドーシス	1
内分泌障害	甲状腺障害	自己免疫性甲状腺炎	1
	視床下部および下垂体障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	1

表器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
代謝および栄養障害	脂質代謝障害	高コレステロール血症	1
		高トリグリセリド血症	1
	食欲および総合的栄養摂取障害	食欲減退	3
	電解質および水分バランス異常	腫瘍崩壊症候群	1
		脱水	7
		低ナトリウム血症	2
	糖代謝障害（糖尿病を含む）	コントロール不良の糖尿病	1
		高血糖	2
精神障害	譫妄（錯乱を含む）	錯乱状態	3
		譫妄	2
神経系障害	神経学的障害ＮＥＣ	意識レベルの低下	1
		失神寸前の状態	1
		浮動性めまい	2
	精神的機能障害	精神的機能障害	1
		認知症	1
	脊髄および神経根障害	髄膜神経根炎	1
	中枢神経系感染および炎症	硬膜炎	1
		脳サルコイドーシス	1
	中枢神経系血管障害	一過性脳虚血発作	1
		中枢神経系出血	1
		頭蓋内出血	4
		脳血管発作	2
		脳出血	2
	頭蓋内圧亢進および水頭症	血管原性脳浮腫	2
		頭蓋内圧上昇	1
	頭痛	頭痛	4
		片頭痛	1
	脳器質性疾患	硬膜下ヒグローマ	1
	脳症	脳症	2
	脳神経障害（新生物を除く）	第７脳神経麻痺	1
	発作（亜型を含む）	単純部分発作	1
		痙攣	3
	末梢性ニューロパチー	脱髄性多発ニューロパチー	1
		末梢性ニューロパチー	3
眼障害	眼部感染、刺激症状および炎症	ぶどう膜炎	15
		角膜炎	1
		硝子体炎	1
		虹彩炎	1
		虹彩毛様体炎	1
		網膜浮腫	1
	眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	視神経乳頭浮腫	2
		網膜剥離	3
		網脈絡膜症	5
	眼部出血および血管障害ＮＥＣ	虚血性視神経症	1

表器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
	視覚障害	視力低下	2
		失明	1
	緑内障および高眼圧症	高眼圧症	1
耳および迷路障害	聴覚障害	難聴	1
心臓障害	冠動脈障害	急性心筋梗塞	2
		心筋虚血	1
		心筋梗塞	1
		不安定狭心症	1
	心筋障害	左室機能不全	2
	心障害徴候および症状	心毒性	2
	心臓弁膜障害	僧帽弁閉鎖不全症	1
	心不全	心不全	3
	不整脈	心房細動	3
		第二度房室ブロック	1
		洞性徐脈	1
		不整脈	1
血管障害	血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	血液量減少性ショック	1
		循環虚脱	1
		低血圧	12
	血管の炎症	血管炎	4
	血管障害ＮＥＣ	血管障害	1
	血管性出血障害	出血	2
	塞栓症および血栓症	深部静脈血栓症	1
		大静脈血栓症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	下気道障害（閉塞および感染を除く）	アレルギー性胞隔炎	1
		間質性肺疾患	1
		急性肺水腫	1
		肺臓炎	1
	呼吸器系障害ＮＥＣ	咳嗽	3
		呼吸困難	1
		呼吸不全	1
	肺血管障害	肺高血圧症	1
		肺塞栓症	5
胃腸障害	口腔内軟部組織疾患	口内炎	1
	消化管運動および排泄障害	胃食道逆流性疾患	1
		下痢	4
		血性下痢	1
	消化管炎症性疾患	大腸炎	2
	消化管狭窄および閉塞	腸閉塞	2
	消化管出血ＮＥＣ	メレナ	1
		胃腸出血	2
		血便排泄	1
		小腸出血	1
		大腸出血	1
	消化管徴候および症状	悪心	6
		上腹部痛	1
		腹痛	2
		嘔吐	13
		嚥下不能	1

表器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		胃潰瘍	1
		十二指腸潰瘍	1
		大腸穿孔	2
		腸管穿孔	1
	腹膜および後腹膜疾患	腹膜出血	2
	膵外分泌障害	急性膵炎	2
		膵炎	3
		膵壊死	1
		膵臓障害	1
肝胆道系障害	肝および肝胆道系障害	肝炎	3
		肝細胞損傷	1
		肝毒性	2
		高ビリルビン血症	1
		薬物性肝障害	1
皮膚および皮下組織障害	角化および皮膚異栄養性障害	過角化	1
		日光角化症	1
	皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	結節性紅斑	1
		脂肪織炎	18
		手掌・足底発赤知覚不全症候群	1
	皮膚付属器状態	ざ瘡様皮膚炎	1
	表皮および皮膚異常	そう痒症	1
		急性熱性好中球性皮膚症	1
		水疱性皮膚炎	1
		全身性皮疹	2
		多形紅斑	2
		中毒性皮疹	3
		発疹	4
		皮膚乾燥	1
		皮膚病変	2
筋骨格系および結合組織障害	滑膜および滑液包障害	滑液包炎	1
	関節障害	関節痛	3
	筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	筋骨格痛	1
		側腹部痛	1
	筋障害	横紋筋融解症	5
		筋痙縮	1
腎および尿路障害	腎症	腎炎	1
		中毒性ネフロパシー	1
	腎障害（腎症を除く）	急性腎不全	5
		腎機能障害	1
		腎不全	10
		水腎症	1
	尿路系徴候および症状	尿閉	3
一般・全身障害および投与部位の状態	全身障害ＮＥＣ	インフルエンザ様疾患	5
		悪寒	50
		倦怠感	3
		終末期状態	2
		全身健康状態低下	3

表器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		全身性炎症反応症候群	1
		多臓器不全	1
		粘膜の炎症	1
		疲労	4
		浮腫	1
		歩行不能	1
		無力症	1
	体温異常	異常高熱	2
		発熱	207
	致命的転帰	死亡	29
		心突然死	1
臨床検査	肝胆道系検査	GGT 増加	2
		AST	2
		AST 増加	6
		ALT	2
		ALT 増加	10
		トランスアミナーゼ上昇	2
		肝機能検査異常	5
		肝酵素上昇	1
		血中ビリルビン	1
		血中ビリルビン増加	2
	血液学的検査（血液型検査を含む）	血小板数減少	1
		好中球数減少	1
		白血球数減少	1
	酵素検査ＮＥＣ	トロポニン増加	1
		血中 ALP	1
		血中 ALP 増加	1
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2
	心血管系検査（酵素検査を除く）	駆出率減少	35
		心電図ＱＴ延長	7
	身体的診察および器官系の状態に関する事項	体温上昇	1
	腎尿路系検査および尿検査	血中クレアチニン増加	1
	代謝、栄養学的および血液ガス検査	血中ブドウ糖増加	2
傷害、中毒および処置合併症	骨および関節損傷	関節脱臼	1
		大腿骨骨折	1
外科および内科処置	血液およびリンパ組織治療手技	リンパ節切除	1
	呼吸器系治療手技	気管内挿管	1
		酸素補充	1
	治療的手技および補助療法ＮＥＣ	緩和ケア	1
		腫瘍切除	1
		入院	7
	頭頚部治療手技	耳下腺摘出	1
	内分泌腺治療手技	甲状腺摘除	1

NEC: Not elsewhere classified

2.7.4.6.3.　海外におけるトラメチニブの市販後データ

トラメチニブは、2013 年 5 月に BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫を適応として、米国で初めて承認されて以降、2014 年 8 月 28 日までに、カナダ、欧州連合加盟国及びオーストラリアにおいて承認されている。また、米国及びオーストラリアにおいて、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫を適応として、トラメチニブとダブラフェニブの併用療法の承認を取得している。

一人あたりの平均投与量を 2mg/日として販売量から推定すると、2013 年 7 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日までのトラメチニブの使用患者数は 608.4 患者・年と推定される。

トラメチニブの CCDS は、新たな副作用が特定された際などに継続的に更新される。トラメチニブの安全性は現在も監視が続けられており、その安全性プロファイルは最新の CCDS（1.6.2.）に適切に反映されていると考える。

2.7.4.6.4.　海外で報告されたトラメチニブの重篤な有害事象

2014 年 8 月 25 日までに報告された、海外の臨床試験（未開鍵症例は除く）および自発報告由来の本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2 に示す。

表 2.7.4.2　英国 GlaxoSmithKline 社によって収集されたトラメチニブの重篤な有害事象一覧

対象期間：2013 年 5 月 29 日から 2014 年 8 月 25 日まで
本表は以下のデータを含む。
・対象期間内に海外の文献報告及び規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外した）から入手した重篤な有害事象
・対象期間内に海外の臨床試験及び市販後の調査もしくは試験から入手した本剤との関連が否定できないすべての重篤な有害事象
・本表では報告された有害事象に対し MedDRA（Version 17.0）用語の基本語（PT）を用いて分類・表記した。
・トラメチニブ及びダブラフェニブの併用における重篤な有害事象を含む
・重篤な有害事象の発現件数を示している。1 例で複数の重篤な有害事象を発現している例もあり、発現件数の総計は重篤な有害事象を発現した被験者数とは異なる。

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
感染症および寄生虫症	ウイルス感染症	インフルエンザ	1
		帯状疱疹	1
		播種性帯状疱疹	1
		発汗熱	2
	細菌感染症	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2
		クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		ブドウ球菌性敗血症	1
		蜂巣炎	2
	詳細不明な感染体による感染症	胃腸炎	1
		下気道感染	2
		感染	5
		胆道性敗血症	1
		虫垂炎	1
		乳腺炎	1
		尿路感染	6
		膿疱性皮疹	1
		敗血症	1
		敗血症性ショック	2
		肺炎	2
		網膜炎	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物	悪性新生物進行	2
		遠隔転移を伴う新生物	2
		扁平上皮癌	18
		膵癌	1
		脳新生物	1
		移行上皮癌	1
		遠隔転移を伴う前立腺癌	1
		前立腺癌	1
		乳頭様甲状腺癌	1
		乳癌	1
		ケラトアカントーマ	1
		悪性黒子	1
		悪性黒色腫	3
		遠隔転移を伴う悪性黒色腫	3
		基底細胞癌	10
		皮膚有棘細胞癌	10
		表在拡大型黒色腫、病期不明	1
		表在拡大型黒色腫第３期	1
		表皮内悪性黒色腫	1
	形質細胞新生物	形質細胞性骨髄腫	1
	新生物関連疾患	悪性胸水	1
		腫瘍破裂	1
		頭蓋内腫瘍出血	1
	転移	リンパ節転移	1
		心転移	1
		中枢神経系転移	1
		転移	2
	白血病	急性骨髄性白血病	1
血液およびリンパ系障害	凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く）	播種性血管内凝固	1
	血小板障害	血小板減少症	3
	白血球障害	好中球減少症	26
		白血球減少症	12
		発熱性好中球減少症	4
	非溶血性貧血と骨髄抑制	汎血球減少症	5

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		貧血	3
免疫系障害	アレルギー性疾患	過敏症	1
	免疫障害ＮＥＣ	サルコイドーシス	1
内分泌障害	視床下部および下垂体障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	1
代謝および栄養障害	脂質代謝障害	高コレステロール血症	1
		高トリグリセリド血症	1
	食欲および総合的栄養摂取障害	食欲減退	4
	電解質および水分バランス異常	脱水	8
		低ナトリウム血症	2
	糖代謝障害（糖尿病を含む）	高血糖	1
		糖尿病	1
精神障害	精神医学的障害ＮＥＣ	精神状態変化	2
	譫妄（錯乱を含む）	錯乱状態	4
		譫妄	2
神経系障害	運動障害（パーキンソニズムを含む）	振戦	1
	神経学的障害ＮＥＣ	意識消失	1
		失神	1
		失神寸前の状態	2
		浮動性めまい	2
	精神的機能障害	精神的機能障害	1
	脊髄および神経根障害	髄膜神経根炎	1
	中枢神経系感染および炎症	硬膜炎	1
		脳サルコイドーシス	1
	中枢神経系血管障害	中枢神経系出血	1
		頭蓋内出血	3
		脳血管発作	3
		脳出血	2
	頭蓋内圧亢進および水頭症	血管原性脳浮腫	1
	頭痛	頭痛	3
		片頭痛	1
	脳器質性疾患	硬膜下ヒグローマ	1
	脳症	可逆性後白質脳症症候群	1
		脳症	1
	脳神経障害（新生物を除く）	第７脳神経麻痺	1
	発作（亜型を含む）	痙攣	4
	末梢性ニューロパチー	脱髄性多発ニューロパチー	1
		末梢性ニューロパチー	1
眼障害	眼部感染、刺激症状および炎症	ぶどう膜炎	7
		硝子体炎	1
		虹彩炎	1
		虹彩毛様体炎	1
		網膜浮腫	1
	眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	視神経乳頭浮腫	2
		脈絡膜滲出	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		網膜剥離	3
		網脈絡膜症	6
	視覚障害	失明	1
	網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	網膜症	1
	緑内障および高眼圧症	高眼圧症	1
耳および迷路障害	聴覚障害	難聴	1
心臓障害	冠動脈障害	急性心筋梗塞	2
		心筋梗塞	1
		不安定狭心症	1
	心筋障害	左室機能不全	4
	心障害徴候および症状	心毒性	2
	心不全	うっ血性心不全	2
		心不全	2
	不整脈	心房細動	2
		第二度房室ブロック	1
		洞性徐脈	1
		不整脈	1
血管障害	血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	循環虚脱	1
		低血圧	10
	血管の炎症	血管炎	3
	血管性出血障害	出血	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	下気道障害（閉塞および感染を除く）	間質性肺疾患	1
		肺臓炎	2
	呼吸器系障害ＮＥＣ	咳嗽	2
		呼吸困難	2
		呼吸不全	2
	肺血管障害	肺高血圧症	1
		肺塞栓症	6
胃腸障害	口腔内軟部組織疾患	口内炎	2
	消化管運動および排泄障害	胃食道逆流性疾患	1
		下痢	10
	消化管炎症性疾患	食道炎	1
		大腸炎	3
	消化管狭窄および閉塞	腸閉塞	1
	消化管血行障害	痔出血	1
	消化管出血ＮＥＣ	メレナ	1
		小腸出血	1
		大腸出血	1
		直腸出血	1
		吐血	1
	消化管徴候および症状	悪心	10
		上腹部痛	1
		腹痛	2
		嘔吐	18
		十二指腸潰瘍	1
		大腸穿孔	2
		腸管穿孔	1
	膵外分泌障害	急性膵炎	1

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
		膵炎	2
		膵臓障害	1
肝胆道系障害	肝および肝胆道系障害	肝炎	3
		肝機能異常	1
		肝細胞損傷	1
		肝毒性	2
		肝不全	1
		高ビリルビン血症	1
		薬物性肝障害	1
皮膚および皮下組織障害	角化および皮膚異栄養性障害	日光角化症	1
	皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	結節性紅斑	1
		脂肪織炎	18
	皮膚付属器状態	ざ瘡様皮膚炎	1
	表皮および皮膚異常	スティーブンス・ジョンソン症候群	1
		そう痒症	1
		急性熱性好中球性皮膚症	1
		全身性皮疹	2
		多形紅斑	1
		発疹	7
		斑状丘疹状皮疹	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	筋骨格痛	1
	筋障害	横紋筋融解症	6
		筋痙縮	1
	骨障害（先天性障害および骨折を除く）	顎骨壊死	1
腎および尿路障害	腎症	腎炎	1
		中毒性ネフロパシー	1
	腎障害（腎症を除く）	急性腎不全	4
		腎機能障害	1
		腎不全	7
		水腎症	1
	尿路系徴候および症状	尿閉	1
一般・全身障害および投与部位の状態	全身障害ＮＥＣ	インフルエンザ様疾患	4
		悪寒	45
		倦怠感	2
		全身健康状態低下	3
		全身性炎症反応症候群	1
		多臓器不全	1
		粘膜の炎症	4
		疲労	5
		浮腫	1
		歩行不能	1
		無力症	1
		潰瘍性出血	1
	体温異常	異常高熱	3
		発熱	173

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
	致命的転帰	死亡	17
		心突然死	1
臨床検査	肝胆道系検査	GGT 増加	1
		AST	2
		AST 増加	6
		ALT	2
		ALT 増加	9
		トランスアミナーゼ上昇	2
		肝機能検査異常	4
		肝酵素上昇	1
		血中ビリルビン	1
		血中ビリルビン増加	1
		好中球数減少	1
	酵素検査ＮＥＣ	トロポニンＴ増加	1
		トロポニン増加	1
		血中 ALP	1
		血中 ALP 増加	1
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2
	心血管系検査（酵素検査を除く）	駆出率減少	37
		血圧上昇	1
		心電図ＱＴ延長	6
	身体的診察および器官系の状態に関する事項	体温上昇	1
	代謝、栄養学的および血液ガス検査	血中ブドウ糖増加	2
外科および内科処置	血液およびリンパ組織治療手技	リンパ節切除	1
	呼吸器系治療手技	酸素補充	1
	治療的手技および補助療法ＮＥＣ	腫瘍切除	1
		入院	6
		放射線療法	1
	頭頚部治療手技	耳下腺摘出	1

NEC: Not elsewhere classified

2.7.4.7.　付録

以下の表を添付した。

表 2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧

- BRF116056 試験
- BRF113683 試験
- BRF113929 試験
- BRF113710 試験
- BRF112680 試験
- MEK114784 試験
- MEK114267 試験
- MEK113583 試験
- MEK111054 試験
- MEK116885 試験
- MEK116513 試験
- MEK115306 試験
- BRF113220 試験パート C
- BRF113220 試験パート A/B/D

表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧

- BRF116056 試験
- BRF113683 試験
- BRF113929 試験
- BRF113710 試験
- BRF112680 試験
- MEK114784 試験
- MEK114267 試験
- MEK113583 試験
- MEK111054 試験
- MEK116885 試験
- MEK116513 試験
- MEK115306 試験
- BRF113220 試験パート C
- BRF113220 試験パート A/B/D

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF116056試験)

No data to report

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Listing 7.04
Population: ATS集団
T010_17.sas 1.732.646.349

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
086749 Netherlands	54	42	M	White - White/Caucasian/European Heritage	安楽死	36	1	No	Grade 5	Yes		Fatal	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_2.sas 1.730.729.540

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
082820 United States	7350	50	F	White - White/Caucasian/European Heritage	嚥下障害	1	44	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	1	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嚥下痛	1	44	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疼痛	1	30	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	8	23	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乳房腫脹	9	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					不安	10	77	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					うつ病	10	77	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					紅斑	10	19	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	10	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					処置後分泌物	10	19	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					外因性気管閉塞症	14	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					尿路感染	21	10	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_2.sas 1.730.729.540

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					腹痛	22	9	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					腹痛	22	9	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					下痢	1	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					放射線性粘膜炎	3	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					体重減少	8	57	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					末梢性感覚ニューロパチー	14	51	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹部膨満	48	17	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹痛	48	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					悪心	48	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					嘔吐	48	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					筋骨格系胸痛	51	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹痛	54	5	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹水	54	5	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_2.sas 1.730.729.540

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					低ナトリウム血症	54	-	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					低アルブミン血症	58	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					低リン酸血症	58	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					腹痛	59	6	No	Grade 2	No		Recovered/resolved	Crossover Phase
					カンジダ症	60	5	No	Grade 2	No		Recovered/resolved	Crossover Phase
					低血圧	63	-	No	Grade 3	Yes		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					敗血症	63	-	No	Grade 4	Yes		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					呼吸不全	64	1	No	Grade 5	Yes		Fatal	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_2.sas 1.730.729.540

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083955 United States	1058	65	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	37	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	1	37	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	1	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アクロコルドン	8	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	8	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	9	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腟感染	9	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	11	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					メラノサイト性母斑	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					早期満腹	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_7.sas 1.730.733.679

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					頭痛	39	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					羞明	43	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					副鼻腔うっ血	43	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ブドウ膜炎	43	11	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	54	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	58	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	66	15	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腓骨神経麻痺	68	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	69	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	81	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	91	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	97	7	No	Grade 5	Yes	Dose not changed	Fatal
086628 Australia	610	32	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下気道感染	1	16	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					関節痛	5	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	12	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻咽頭炎	12	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_7.sas 1.730.733.679

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					耳鳴	12	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					味覚異常	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					感覚障害	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚病変	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	47	3	No	Grade 5	Yes	IP stopped permanently	Fatal

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_7.sas 1.730.733.679

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083866 United States	808	56	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	4	7	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	4	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内出血	5	6	No	Grade 5	Yes	Dose interrupted	Fatal
					悪心	5	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	5	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_7.sas 1.730.733.679

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083955 United States	1058	65	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	37	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	1	37	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	1	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アクロコルドン	8	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	8	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	9	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腟感染	9	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	11	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					メラノサイト性母斑	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					早期満腹	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_8.sas 1.730.733.947

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					頭痛	39	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					羞明	43	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					副鼻腔うっ血	43	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ブドウ膜炎	43	11	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	54	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	58	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	66	15	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腓骨神経麻痺	68	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	69	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	81	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	91	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	97	7	No	Grade 5	Yes	Dose not changed	Fatal
086627 Australia	553	71	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪寒	2	6	Yes	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					筋肉痛	2	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	2	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					尿路感染	11	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_8.sas 1.730.733.947

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					悪寒	18	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	18	1	Yes	Grade 1	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					咳嗽	22	70	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					浮動性めまい	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	41	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	41	2	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					腋窩痛	41	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	43	1	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪寒	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	55	7	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	55	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球数減少	56	8	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	56	6	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					糖尿病	86	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					多汗症	87	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_8.sas 1.730.733.947

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					霧視	101	97	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					悪寒	112	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	117	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	140	58	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	143	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尋常性白斑	164	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	165	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂肪織炎	197	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					紅斑	242	42	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					膀胱炎	269	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					側腹部痛	274	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	275	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					上腹部痛	281	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					便秘	286	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	292	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					浮動性めまい	292	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	292	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_8.sas 1.730.733.947

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					肺塞栓症	305	5	No	Grade 5	Yes		Fatal
					急性腎不全	305	5	No	Grade 5	Yes		Fatal
					尿路感染	305	5	No	Grade 5	Yes		Fatal
					心停止	309	1	No	Grade 5	Yes		Fatal
086628 Australia	610	32	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下気道感染	1	16	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					関節痛	5	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	12	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻咽頭炎	12	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					耳鳴	12	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					味覚異常	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					感覚障害	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_8.sas 1.730.733.947

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					皮膚病変	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	47	3	No	Grade 5	Yes	IP stopped permanently	Fatal
088089 France	11	39	M	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	2	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	2	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	29	4	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	29	103	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不安	31	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					体重減少	117	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	142	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	142	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					色素沈着障害	169	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					色素沈着障害	169	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	184	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_8.sas 1.730.733.947

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					髄膜転移	220	21	No	Grade 5	Yes	Dose not changed	Fatal
					肛門膿瘍	223	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_8.sas 1.730.733.947

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083866 United States	808	56	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	4	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	4	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内出血	5	6	No	Grade 5	Yes	Dose interrupted	Fatal
					悪心	5	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	5	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T010_8.sas 1.730.733.947

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

No data to report

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T010_9.sas 1.730.734.049

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

No data to report

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T010_10.sas 1.730.150.272

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、試験終了時

No data to report

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/01)　Table 2.166
Population: ATS集団
T010_11.sas 1.730.150.288

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK114784試験)

投与群: トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m^2 投与群 (N=5)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
086518 Japan	200007	43	M	Asian - Japanese Heritage	悪心	6	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咽頭炎	13	25	No	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					発疹	13	25	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	14	4	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板数減少	14	7	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口内炎	14	24	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	24	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					左室機能不全	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted/delayed, Dose reduced	Not recovered/not resolved
					疲労	37	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	44	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	44	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	44	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					血小板数減少	51	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	58	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ヘモグロビン減少	72	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性感覚ニューロパチー	72	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	79	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N155372_00) Listing 7.04
Population: 安全性解析対象集団
T010_1.sas 1.730.729.223

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK114784試験)

投与群: トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m^2 投与群 (N=5)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					血小板数減少	79	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	79	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数減少	79	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					間質性肺疾患	86	5	Yes	Grade 5	Yes	Study treatment withdrawn	Fatal

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N155372_00) Listing 7.04
Population: 安全性解析対象集団
T010_1.sas 1.730.729.223

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK114267試験)

投与群: トラメチニブ群 (N=211)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
084087 United States	400379	77	M	White - White/Caucasian/European Heritage	貧血	11	3	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					冠動脈疾患	11	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					脱水	11	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					浮動性めまい	11	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					失神	11	3	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	11	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					大腿骨骨折	14	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					心筋梗塞	15	5	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					高脂血症	15	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					駆出率減少	16	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					丘疹性皮疹	17	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					下痢	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					貧血	40	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N125978_00) Listing 18.15
Population: 安全性解析対象集団
注: 化学療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はトラメチニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_3.sas 1.730.732.002

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK114267試験)

投与群: トラメチニブ群 (N=211)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					治癒不良	40	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					擦過傷	40	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					挫傷	40	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					下痢	42	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					鼻出血	42	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					腹痛	63	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					労作性呼吸困難	63	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚障害	63	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					体重減少	63	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	63	-	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					心筋梗塞	65	1	No	Grade 5	Yes	Investigational product withdrawn	Fatal	Randomized Phase
085258 Germany	402007	61	F	White - White/Caucasian/European Heritage	咳嗽	1	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					胸水	6	3	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N125978_00) Listing 18.15
Population: 安全性解析対象集団
注: 化学療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はトラメチニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_3.sas 1.730.732.002

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK114267試験)

投与群: トラメチニブ群 (N=211)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					脱水	10	11	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					胃腸障害	10	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					腎不全	10	11	Yes	Grade 5	Yes	Investigational product withdrawn	Fatal	Randomized Phase
					失神	10	1	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					腹腔内血腫	10	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
085265 Germany	402110	74	M	White - White/Caucasian/European Heritage	咳嗽	4	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					発疹	10	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					血中クレアチン増加	20	29	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ浮腫	20	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					眼窩周囲浮腫	20	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					血中ナトリウム減少	48	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					十二指腸穿孔	49	6	No	Grade 5	Yes	Investigational product withdrawn	Fatal	Randomized Phase
085270 Germany	402229	23	M	White - White/Caucasian/European Heritage	嘔吐	1	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N125978_00) Listing 18.15
Population: 安全性解析対象集団
注: 化学療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はトラメチニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_3.sas 1.730.732.002

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK114267試験)

投与群: トラメチニブ群 (N=211)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					頭痛	3	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					寝汗	3	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					ほてり	4	9	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					鼻出血	10	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					ざ瘡様皮膚炎	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					鼻出血	15	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					鼻出血	23	43	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					胆嚢閉塞	27	2	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱毛症	30	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					爪囲炎	45	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	66	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					疲労	71	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					下痢	75	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N125978_00) Listing 18.15
Population: 安全性解析対象集団
注: 化学療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はトラメチニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_3.sas 1.730.732.002

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK114267試験)

投与群: トラメチニブ群 (N=211)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					嘔吐	76	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	104	-	No	Grade 2	Yes	Investigational product withdrawn	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					肝不全	115	5	No	Grade 5	Yes	Investigational product withdrawn	Fatal	Randomized Phase
					腎不全	115	5	No	Grade 5	Yes	Investigational product withdrawn	Fatal	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N125978_00) Listing 18.15
Population: 安全性解析対象集団
注: 化学療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はトラメチニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_3.sas 1.730.732.002

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK114267試験)

投与群: 化学療法群：ダカルバジン (N=62)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
086717 Russian Federation	403664	56	F	White - White/Caucasian/European Heritage	脳血管発作	57	-	Yes	Grade 2	No	Investigational product withdrawn, Dose interrupted/delayed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					胆嚢炎	105	50	No	Grade 5	Yes	Dose not changed	Fatal	Post-therapy Randomized
088241 UK - CMD	402446	57	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	1	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					肺炎	4	28	No	Grade 5	Yes	Investigational product withdrawn	Fatal	Randomized Phase
					脱水	6	-	Yes	Grade 4	Yes	Investigational product withdrawn	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嘔吐	6	2	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N125978_00) Listing 18.15
Population: 安全性解析対象集団
注: 化学療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はトラメチニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_3.sas 1.730.732.002

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK113583試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=57)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
070938 United States	201003	62	M	White - White/Caucasian/European Heritage	粘膜の炎症	1	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	1	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					創部膿瘍	6	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					貧血	15	9	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	15	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱水	15	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カルシウム血症	15	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低カリウム血症	15	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					貧血	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					口唇炎	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.18, Table 10.19
Population: ATS集団
T010_12.sas 1.730.145.176

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK113583試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=57)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					食欲減退	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					胃腸管瘻	63	5	No	Grade 5	Yes	Investigational product withdrawn	Fatal

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.18, Table 10.19
Population: ATS集団
T010_12.sas 1.730.145.176

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK113583試験)、2011年7月25日～試験終了時　発現事象

No data to report

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2013N181431_00) Listing 10.1
Population: ATS集団
T010_13.sas 1.730.136.603

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK111054試験)

投与群: 用量漸増コホート9: トラメチニブ2.5 mg（QD） (N=9)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
052852 United States	1117	59	M	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	8	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	36	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	57	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					Hemorrhaging brain mets	84	2	No	Grade 5	Yes	Not applicable	Fatal

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2008/00524/00) Listing 10.7
Population: ATS集団
注：Hemorrhaging brain mets（被験者1117）はMedDRAコーディング情報なし
T010_14.sas 1.730.136.615

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK111054試験)

投与群: 拡大コホート: トラメチニブ2 mg（QD） (N=62)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
053505 United States	2310	48	M	White - White/Caucasian/European Heritage	嘔吐	3	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	18	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					呼吸困難	22	53	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					胸部不快感	50	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	64	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					呼吸困難	74	1	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肺塞栓症	74	1	No	Grade 5	Yes	Investigational product withdrawn	Fatal
070380 United States	2535	67	F	White - White/Caucasian/European Heritage	高血糖	1	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低アルブミン血症	15	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低マグネシウム血症	15	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2008/00524/00) Listing 10.7
Population: ATS集団
注：Hemorrhaging brain mets（被験者1117）はMedDRAコーディング情報なし
T010_14.sas 1.730.136.615

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK111054試験)

投与群: 拡大コホート: トラメチニブ2 mg（QD） (N=62)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					下痢	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					眼乾燥	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					口内乾燥	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					眼窩周囲浮腫	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒性皮疹	29	99	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					無力症	57	10	No	Grade 3	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					呼吸困難	57	10	No	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					成長障害	57	10	No	Grade 3	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	57	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2008/00524/00) Listing 10.7
Population: ATS集団
注：Hemorrhaging brain mets（被験者1117）はMedDRAコーディング情報なし
T010_14.sas 1.730.136.615

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK111054試験)

投与群: 拡大コホート: トラメチニブ2 mg（QD） (N=62)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					リンパ球減少症	57	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					胸水	57	10	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					肺炎	57	10	No	Grade 3	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					駆出率減少	57	4	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					貧血	58	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					網状皮斑	58	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	58	-	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Not recovered/not resolved
					脂漏性皮膚炎	58	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					睡眠時無呼吸症候群	59	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血圧	60	7	No	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2008/00524/00) Listing 10.7
Population: ATS集団
注：Hemorrhaging brain mets（被験者1117）はMedDRAコーディング情報なし
T010_14.sas 1.730.136.615

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK111054試験)

投与群: 拡大コホート: トラメチニブ2 mg（QD） (N=62)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					胃食道逆流性疾患	65	75	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高カリウム血症	66	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					骨痛	113	27	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	113	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					毛髪成長異常	113	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					感覚鈍麻	113	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋攣縮	113	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性浮腫	113	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	128	12	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					突然死	139	1	Yes	Grade 5	Yes	Not applicable	Fatal

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2008/00524/00) Listing 10.7
Population: ATS集団
注：Hemorrhaging brain mets（被験者1117）はMedDRAコーディング情報なし
T010_14.sas 1.730.136.615

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK111054試験)

投与群: 薬力学的用量設定: トラメチニブ2 mg QD (N=8)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
070380 United States	3510	72	F	White - White/Caucasian/European Heritage	浮腫	15	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					尿路感染	15	71	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚炎	29	29	No	DO NOT USE Not applicable	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					トランスアミナーゼ上昇	56	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					蛋白尿	57	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	57	54	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	68	18	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					限局性感染	74	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					ブドウ球菌感染	74	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2008/00524/00) Listing 10.7
Population: ATS集団
注：Hemorrhaging brain mets（被験者1117）はMedDRAコーディング情報なし
T010_14.sas 1.730.136.615

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK111054試験)

投与群: 薬力学的用量設定: トラメチニブ2 mg QD (N=8)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					失神	75	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					大腸炎	102	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Not recovered/not resolved
					腎不全	102	9	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Fatal
					脳出血	104	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Not recovered/not resolved
					呼吸窮迫	109	2	No	DO NOT USE Not applicable	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2008/00524/00) Listing 10.7
Population: ATS集団
注：Hemorrhaging brain mets（被験者1117）はMedDRAコーディング情報なし
T010_14.sas 1.730.136.615

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116885試験)

No data to report

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N196181_00) Listing 7.040
Population: ATS集団
T010_18.sas 1.733.309.028

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
102049 AUT	006005	41	M	WHITE	疲労	1	112	No	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	22	8	No	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					血中クレアチニン増加	26	17	No	Grade 2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	26	34	Yes	Grade 3	No	Trametinib:DRUG INTERRUPTED/ Dabrafenib:DOSE REDUCED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					消化管感染	26	6	Yes	Grade 3	Yes	Trametinib:DRUG INTERRUPTED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					肝酵素上昇	29	14	No	Grade 2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					高血圧	143	-	No	Grade 3	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					脳出血	148	19	No	Grade 5	Yes	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	FATAL
					疼痛	149	-	No	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					発熱	152	10	No	Grade 2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
102068 NLD	008233	71	F	WHITE	そう痒症	-	-	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					悪寒	11	2	Yes	Grade 1	Yes	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RES OLVED
					悪心	11	2	Yes	Grade 1	Yes	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RES OLVED
					発熱	11	2	Yes	Grade 1	Yes	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RES OLVED
					下痢	12	3	Yes	Grade 3	Yes	Trametinib:DRUG INTERRUPTED DOSE REDUCED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED DOSE REDUCED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RES OLVED
					白血球減少症	12	7	Yes	Grade 2	Yes	Trametinib:DRUG INTERRUPTED DOSE REDUCED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED DOSE REDUCED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RES OLVED
					血小板減少症	12	7	Yes	Grade 1	Yes	Trametinib:DRUG INTERRUPTED DOSE REDUCED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED DOSE REDUCED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RES OLVED
					嘔吐	12	1	Yes	Grade 1	Yes	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RES OLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	47	2	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					高血圧	54	30	No	Grade 2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					疲労	-	-	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					発熱	80	5	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					心房細動	83	-	Yes	Grade 2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					労作性呼吸困難	83	-	No	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					血小板数減少	83	5	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	94	3	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					ざ瘡様皮膚炎	104	-	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					発熱	113	4	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					体温上昇	165	2	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					高血圧	166	30	No	Grade 2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					下肢静止不能症候群	-	-	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					下痢	199	29	No	Grade 1	No	Trametinib:DRUG INTERRUPTED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					脳幹出血	236	1	No	Grade 5	Yes	Trametinib:DRUG WITHDRAWN/ Dabrafenib:DRUG WITHDRAWN/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	FATAL
102079 SWZ	009036	65	M	WHITE	心筋梗塞	61	34	Yes	Grade 3	Yes	Trametinib:DRUG INTERRUPTED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	140	30	Yes	Grade 2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					腎不全	142	28	Yes	Grade 1	No	Trametinib:DRUG INTERRUPTED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					急性腎不全	144	54	No	Grade 3	Yes	Trametinib:DOSE REDUCED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					関節痛	225	-	No	Grade 1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					白血球減少症	282	28	No	Grade 3	No	Trametinib:DRUG INTERRUPTED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					好中球減少症	282	28	No	Grade 3	No	Trametinib:DRUG INTERRUPTED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					貧血	303	-	No	Grade 3	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					急性骨髄性白血病	320	-	Yes	Grade 4	Yes	Trametinib:DRUG WITHDRAWN/ Dabrafenib:DRUG WITHDRAWN/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					肺塞栓症	320	-	No	Grade 3	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					血小板減少症	320	-	No	Grade 3	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					脳出血	334	1	No	Grade 5	Yes	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	FATAL

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ベムラフェニブ群 (N=349)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
101583 BRA	005378	36	M	MULTIPLE	消化不良	6	-	Yes	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					疲労	11	-	Yes	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					筋肉痛	11	4	Yes	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					サンバーン	18	3	Yes	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					発疹	24	27	Yes	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					胸膜感染	72	16	No	Grade 5	Yes	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	FATAL
101925 DNK	006481	75	M	WHITE	血中リン減少	27	29	No	Grade 3	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55	29	No	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					血中アルカリホスファターゼ増加	55	-	No	Grade 3	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RE SOLVING
					下痢	55	29	No	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ベムラフェニブ群 (N=349)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					疲労	55	-	No	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	55	-	Yes	Grade 4	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RE SOLVING
					流涙増加	55	-	No	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					発疹	55	31	Yes	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					嘔吐	55	-	No	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					血中ブドウ糖増加	83	-	No	Grade 3	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					食欲減退	83	-	No	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					筋肉痛	86	-	No	Grade 3	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					急性冠動脈症候群	88	6	No	Grade 5	Yes	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	FATAL
					呼吸困難	88	-	No	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ベムラフェニブ群 (N=349)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					悪心	88	-	No	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					眼感染	89	-	No	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					口内炎	92	-	No	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
201927 UKR	010567	45	M	WHITE	血中ビリルビン増加	15	64	Yes	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					光線過敏性反応	19	-	Yes	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55	86	Yes	Grade 2	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	55	86	Yes	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	71	97	No	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					血中重炭酸塩減少	140	28	No	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					血中アルカリホスファターゼ増加	167	17	No	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK116513試験)

投与群: ベムラフェニブ群 (N=349)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					血中ビリルビン増加	183	-	No	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED
					血中カルシウム増加	183	14	No	Grade 1	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					脳虚血	218	1	No	Grade 5	Yes	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DRUG WITHDRAWN	FATAL
					高血圧	218	-	No	Grade 4	Yes	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE/ Vemurafenib:DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NO T RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_16.sas 1.732.702.938

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK115306試験)

投与群: ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
100351 SWE	001071	61	F	WHITE	発熱	11	6	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					悪心	14	7	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発疹	14	12	Yes	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					膀胱炎	15	6	No	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					高血圧	15	47	No	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発疹	36	11	Yes	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					疲労	49	-	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					発疹	52	18	Yes	2	No	Trametinib:DOSE REDUCED/ Dabrafenib:DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
					咳嗽	-	-	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					下痢	-	-	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					皮膚乾燥	76	-	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					悪寒	77	4	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	77	2	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発疹	77	4	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_4.sas 1.730.806.414

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK115306試験)

投与群: ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発疹	-	-	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					鼻咽頭炎	108	12	No	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	109	5	No	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					脳血管発作	126	21	No	5	Yes	Trametinib:DRUG WITHDRAWN/ Dabrafenib:DRUG WITHDRAWN	FATAL
					尿路感染	145	-	No	3	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
101044 ITA	001943	75	M	WHITE	高血糖	85	-	No	3	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					脳出血	144	11	No	5	Yes	Trametinib:DRUG WITHDRAWN/ Dabrafenib:DRUG WITHDRAWN	FATAL
101047 ITA	001270	67	F	WHITE	発熱	12	4	No	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	53	5	No	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					筋骨格系胸痛	64	11	No	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					背部痛	68	-	No	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					悪寒	76	3	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	76	3	Yes	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					失神寸前の状態	79	1	Yes	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_4.sas 1.730.806.414

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(MEK115306試験)

投与群: ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					骨痛	87	-	No	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					脳出血	124	3	No	5	Yes	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE	FATAL
101338 DEU	001361	40	M	WHITE	不眠症	22	-	No	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					高血圧	29	-	No	2	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					発疹	30	-	Yes	1	No	Trametinib:DOSE NOT CHANGED/ Dabrafenib:DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					呼吸困難	129	-	No	3	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					肺炎	129	10	No	5	Yes	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE	FATAL
					全身健康状態低下	129	-	No	3	No	Trametinib:NOT APPLICABLE/ Dabrafenib:NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Listing 23.1030
Population: 安全性解析対象集団
T010_4.sas 1.730.806.414

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ1 mg 併用療法群 (N=54)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
072215 USA	555	71	F	White - White/Caucasian/European Heritage	高血糖	1	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					膀胱炎	14	24	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					薬物過敏症	14	13	No	Grade 3	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					悪心	14	-	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					嘔吐	14	4	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					脱水	15	1	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					頭痛	15	13	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					血中クレアチニン増加	17	2	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ1 mg 併用療法群 (N=54)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					転倒	17	2	No	Grade 3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	17	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					低ナトリウム血症	17	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					筋力低下	17	-	No	Grade 3	No	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					浮動性めまい	18	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					低アルブミン血症	18	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ1 mg 併用療法群 (N=54)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					呼吸困難	25	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					頭痛	28	8	Yes	Grade 3	No	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					大腸炎	33	3	No	Grade 3	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					敗血症	33	5	No	Grade 5	Yes	DRUG INTERRUPTED	FATAL	Randomized Phase
					腹痛	34	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					白血球数増加	35	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
075735 USA	435	55	F	White - White/Caucasian/European Heritage	悪寒	67	75	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	67	75	Yes	Grade 1	No	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					寝汗	70	72	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					皮膚色素過剰	85	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					発疹	112	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					霧視	125	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					疲労	220	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					末梢性浮腫	223	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					四肢痛	248	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					筋肉痛	260	-	No	Grade 3	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					背部痛	261	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					脳幹出血	261	2	No	Grade 5	Yes	DOSE NOT CHANGED	FATAL	Randomized Post-Treatment
					脳出血	261	2	No	Grade 5	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Randomized Post-Treatment
					悪心	261	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					呼吸不全	261	-	No	Grade 3	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					血小板減少症	261	-	Yes	Grade 4	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					嘔吐	261	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
083455 USA	674	67	M	White - White/Caucasian/European Heritage	湿疹	16	44	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					夜間頻尿	26	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					多尿	26	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					腹痛	107	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					背部痛	114	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					悪心	115	-	Yes	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					嘔吐	115	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Randomized Post-Treatment
					低酸素症	124	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					肺塞栓症	124	4	No	Grade 5	Yes	NOT APPLICABLE	FATAL	Randomized Post-Treatment
					急性腎不全	124	2	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					発作性頻脈	124	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					トロポニン増加	124	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
085395 USA	1257	74	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	9	4	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					インフルエンザ様疾患	9	4	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					便秘	10	48	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					悪心	10	2	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					基底細胞癌	28	29	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					インフルエンザ様疾患	92	50	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					基底細胞癌	197	29	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					脂漏性角化症	197	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	212	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Randomized Phase
					悪寒	247	2	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					結節性紅斑	247	8	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	248	1	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					悪寒	271	2	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	272	1	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					錯乱状態	287	48	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、第1回データカットオフ

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					インフルエンザ様疾患	288	3	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					肺塞栓症	337	4	No	Grade 3	Yes	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					頭蓋内出血	375	2	No	Grade 5	Yes	NOT APPLICABLE	FATAL	Randomized Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_5.sas 1.730.720.171

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg 単剤療法群 (N=53)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
078250 USA	521	59	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	2	140	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					頻尿	2	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					咳嗽	5	53	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					疲労	5	-	Yes	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					四肢痛	5	-	Yes	Grade 2	No	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					上気道感染	5	5	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					眼乾燥	16	210	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	24	286	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg 単剤療法群 (N=53)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					低リン酸血症	29	29	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	138	1	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					便秘	141	85	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					痛風	224	26	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					毛包炎	309	106	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Crossover Phase
					麦粒腫	309	5	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Crossover Phase
					耐糖能障害	337	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Crossover Phase
					不安	365	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg 単剤療法群 (N=53)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	456	-	Yes	Grade 3	No	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Crossover Phase
					排尿困難	489	18	No	Grade 2	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Crossover Phase
					発熱	489	2	Yes	Grade 2	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Crossover Phase
					前立腺感染	489	18	No	Grade 2	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Crossover Phase
					運動失調	576	-	No	Grade 2	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Crossover Post-Treatment
					複視	576	-	No	Grade 3	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Crossover Post-Treatment
					歩行障害	576	-	No	Grade 3	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Crossover Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg 単剤療法群 (N=53)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					髄膜転移	576	-	No	Grade 2	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Crossover Post-Treatment
					便秘	599	3	No	Grade 4	Yes	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	Crossover Post-Treatment
					低ナトリウム血症	599	-	No	Grade 3	Yes	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Crossover Post-Treatment
					神経学的代償不全	599	5	No	Grade 5	Yes	NOT APPLICABLE	FATAL	Crossover Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ1 mg 併用療法群 (N=54)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
072215 USA	555	71	F	White - White/Caucasian/European Heritage	高血糖	1	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					膀胱炎	14	-	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					薬物過敏症	14	13	No	Grade 3	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					悪心	14	-	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					嘔吐	14	4	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					脱水	15	1	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					頭痛	15	13	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					血中クレアチニン増加	17	2	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ1 mg 併用療法群 (N=54)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					転倒	17	2	No	Grade 3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	17	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					低ナトリウム血症	17	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					筋力低下	17	385	No	Grade 3	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					浮動性めまい	18	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					低アルブミン血症	18	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					呼吸困難	25	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ1 mg 併用療法群 (N=54)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					頭痛	28	8	Yes	Grade 3	No	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					大腸炎	33	3	No	Grade 3	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					敗血症	33	5	No	Grade 5	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Randomized Phase
					腹痛	34	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					白血球数増加	35	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
075735 USA	435	55	F	White - White/Caucasian/European Heritage	悪寒	67	75	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	67	75	Yes	Grade 1	No	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					寝汗	70	72	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					皮膚色素過剰	85	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					発疹	104	431	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					霧視	125	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					疲労	220	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					関節痛	223	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					末梢性浮腫	223	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					四肢痛	248	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					筋肉痛	260	-	No	Grade 3	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					背部痛	261	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					脳幹出血	261	2	No	Grade 5	Yes	DOSE NOT CHANGED	FATAL	Randomized Post-Treatment
					脳出血	261	2	No	Grade 5	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Randomized Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					悪心	261	-	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					呼吸不全	261	-	No	Grade 3	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					血小板減少症	261	-	Yes	Grade 4	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					嘔吐	261	-	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					関節腫脹	589	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
083455 USA	674	67	M	White - White/Caucasian/European Heritage	湿疹	16	44	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					夜間頻尿	26	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					多尿	26	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					腹痛	107	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					背部痛	114	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					悪心	115	-	Yes	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					嘔吐	115	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Randomized Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					低酸素症	124	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					肺塞栓症	124	4	No	Grade 5	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Randomized Post-Treatment
					急性腎不全	124	2	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					発作性頻脈	124	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
					トロポニン増加	124	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Post-Treatment
085394 USA	1065	57	M	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	15	75	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					筋肉痛	15	75	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	15	67	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					便秘	29	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					下痢	29	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					疲労	89	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					光線性皮膚症	89	8	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					日光性角化症	138	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					悪寒	275	11	Yes	Grade 1	Yes	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					頭痛	275	558	Yes	Grade 1	No	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					感染	275	11	No	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	275	11	Yes	Grade 2	Yes	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	389	3	Yes	Grade 2	No	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					四肢痛	482	4	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					関節痛	615	2	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					筋肉痛	615	2	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	615	2	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					副鼻腔うっ血	615	2	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					胃炎	646	3	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					不安	727	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	Randomized Phase
					食欲減退	727	108	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					被角血管腫	832	1	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					視力障害	861	28	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					脳血管発作	955	7	No	Grade 5	Yes	NOT APPLICABLE	FATAL	Randomized Post-Treatment
085395 USA	1257	74	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	9	4	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					インフルエンザ様疾患	9	4	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					便秘	10	48	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					悪心	10	2	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					基底細胞癌	28	29	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					インフルエンザ様疾患	92	50	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					基底細胞癌	197	1	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					脂漏性角化症	197	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	212	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	Randomized Phase
					悪寒	247	2	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					結節性紅斑	247	8	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					発熱	248	1	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					悪寒	271	2	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートC)、試験終了時

投与群: ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法群 (N=55)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
					発熱	272	1	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					錯乱状態	287	48	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					インフルエンザ様疾患	288	3	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					肺塞栓症	337	4	No	Grade 3	Yes	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED	Randomized Phase
					頭蓋内出血	375	2	No	Grade 5	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL	Randomized Post-Treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2014N194662_00) Listing 10.20
Population: ATS集団
注: ダブラフェニブ150mg単剤療法群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ150mg/トラメチニブ2mg併用投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
T010_6.sas 1.730.720.363

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: パートA (N=8)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
075735 USA	401	77	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発疹	9	36	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	12	2	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					疲労	58	-	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					紅斑	86	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					末梢性浮腫	86	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					蜂巣炎	240	6	No	Grade 3	Yes	DOSE REDUCED, DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					悪心	240	-	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					敗血症	240	6	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					嘔吐	240	-	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					食欲減退	240	33	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					錯乱状態	253	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: パートA (N=8)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					直腸出血	259	-	No	Grade 2	Yes	DOSE REDUCED, DOSE INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					注意力障害	260	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					憩室	261	12	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					痔核	261	12	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					痙攣	262	1	No	Grade 2	No	DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					痙攣	270	3	No	Grade 5	Yes	INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) WITHDRAWN	FATAL

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートB-4 (N=79)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
072211 USA	1601	69	M	White - White/Caucasian/European Heritage	咳嗽	13	9	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					乾癬	14	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					眼瞼炎	21	8	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					乾癬	28	30	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					末梢性浮腫	31	4	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					皮膚乾燥	85	55	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					表在性異物	86	1	No		No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					ざ瘡様皮膚炎	114	26	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					湿疹	114	85	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					疲労	114	26	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					サンバーン	114	26	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					口唇の悪性新生物、病期不明	139	11	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					処置後下痢	139	32	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートB-4 (N=79)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					下腹部痛	166	87	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					関節痛	198	28	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					丘疹	198	28	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					咳嗽	231	4	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					頭痛	231	4	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					鼻閉	231	4	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					悪寒	232	2	Yes	Grade 1	No	DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	233	1	Yes	Grade 1	No	DOSE REDUCED, DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					寝汗	240	1	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	240	1	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					悪寒	245	4	Yes	Grade 2	Yes	DOSE REDUCED, DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					発熱	245	4	Yes	Grade 2	Yes	DOSE REDUCED, DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					胃食道逆流性疾患	252	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートB-4 (N=79)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					手根管症候群	267	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					第７脳神経麻痺	269	-	Yes	Grade 2	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					耳痛	296	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					疲労	308	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					頭痛	308	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					浮動性めまい	321	8	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					悪心	321	8	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					食欲減退	321	8	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					悪寒	327	1	Yes	Grade 1	No	DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					潮紅	327	1	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					心室性不整脈	328	18	Yes	Grade 5	Yes	INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) WITHDRAWN	FATAL
					低カリウム血症	329	1	No	Grade 3	No		RECOVERED/RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートB-4 (N=79)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
072218 USA	283	39	F	White - White/Caucasian/European Heritage	尿路感染	15	42	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					便秘	22	35	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					白血球減少症	22	8	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					嘔吐	22	1	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					低ナトリウム血症	29	28	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					悪心	29	28	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					低血糖症	55	4	No	Grade 3	Yes	DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					低血圧	55	1	No	Grade 2	Yes	DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					下痢	56	1	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					体重減少	56	-	No	Grade 1	No	DOSE REDUCED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					腹痛	57	3	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					大静脈血栓症	57	-	No	Grade 1	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートB-4 (N=79)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					疲労	58	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					低アルブミン血症	58	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					食欲減退	58	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					低ナトリウム血症	61	10	No	Grade 5	Yes	DOSE NOT CHANGED	FATAL
					低血糖症	68	2	No	Grade 3	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					低血圧	68	2	No	Grade 2	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートD-2 (N=15)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
072215 USA	2068	81	M	White - White/Caucasian/European Heritage	高血糖	1	-	No	Grade 3	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					低アルブミン血症	1	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					貧血	29	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					側腹部痛	29	45	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					高マグネシウム血症	29	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					便秘	32	6	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					腹痛	37	1	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					下痢	38	6	Yes	Grade 1	No	DOSE REDUCED, DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RES OLVED
					体重減少	43	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					高カリウム血症	56	18	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RES OLVED
					低ナトリウム血症	56	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					膵炎	59	8	Yes	Grade 4	Yes	DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RES OLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートD-2 (N=15)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					精神状態変化	59	8	No	Grade 3	Yes	DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					脳血管発作	62	5	No	Grade 3	Yes	DOSE INTERRUPTED	RECOVERED/RESOLVED
					挫傷	71	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					尿路感染	72	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					自殺既遂	78	1	No	Grade 5	Yes	INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) WITHDRAWN	FATAL
085397 USA	2553	90	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					潮紅	2	4	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					全身性そう痒症	2	4	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					四肢痛	7	31	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					アクロコルドン	22	16	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					過角化	27	11	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					皮膚剥脱	37	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートD-2 (N=15)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					下痢	41	2	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					貧血	56	59	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					咳嗽	70	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					好中球減少症	70	8	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					脱毛症	99	-	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
					発疹	196	57	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					上気道咳症候群	209	-	No	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					低マグネシウム血症	224	29	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					側腹部痛	247	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	252	-	Yes	Grade 3	No	DOSE REDUCED, DOSE INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					低アルブミン血症	252	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					低リン酸血症	252	-	Yes	Grade 2	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-1 死亡に至った有害事象を発現した症例一覧(BRF113220試験パートABD)

投与群: コホートD-2 (N=15)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					トランスアミナーゼ上昇	252	14	Yes	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					心臓内腫瘤	252	-	No	Grade 1	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					急性膵炎	292	-	Yes	Grade 4	Yes	DOSE INTERRUPTED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
					肺塞栓症	315	1	No	Grade 5	Yes	INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) WITHDRAWN	FATAL

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver15.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2012N143155_01) Listing 10.2
Population: ATS集団
T010_15.sas 1.730.811.267

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF116056試験)

投与群: 治験薬投与前発現例 (N=1)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
107070 Japan	201	-	F	Asian - Japanese Heritage	出血	-	8	No	Grade 3	Yes	Not applicable	Recovered/resolved	Pre-therapy

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Listing 7.04, Listing 7.34
Population: 全被験者集団
T020_17.sas 1.732.646.398

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF116056試験)

投与群: ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
098828 Japan	66	56	F	Asian - Japanese Heritage	末梢性感覚ニューロパチー	9	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					発疹	12	369	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					皮膚硬結	16	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					白血球減少症	28	9	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					血小板減少症	28	9	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					口腔咽頭痛	34	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					脱毛症	87	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					関節痛	113	268	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					血中アルカリホスファターゼ増加	113	86	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					気管支炎	147	5	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved	On-therapy
					皮膚乾燥	380	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	513	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Listing 7.04, Listing 7.34
Population: 全被験者集団
T020_17.sas 1.732.646.398

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF116056試験)

投与群: ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰	Phase
107070 Japan	203	69	M	Asian - Japanese Heritage	発熱	12	5	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved	On-therapy
					白血球減少症	15	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					発熱	28	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					皮膚乳頭腫	72	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					関節可動域低下	72	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					心筋虚血	105	54	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					脱毛症	114	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					体重減少	114	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					鼻出血	158	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	On-therapy
					食欲減退	254	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					胸水	261	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					呼吸窮迫	276	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy
					貧血	282	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	On-therapy

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver17.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Listing 7.04, Listing 7.34
Population: 全被験者集団
T020_17.sas 1.732.646.398

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
082820 United States	7352	70	M	White - White/Caucasian/European Heritage	末梢性感覚ニューロパチー	1	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					湿性咳嗽	7	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					高血糖	22	85	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脂漏性角化症	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					体重減少	22	106	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					食欲減退	22	106	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乾燥	48	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					白内障	71	15	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					尿路感染	106	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乳房腫脹	119	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚色素過剰	119	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					高血糖	127	21	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					気管支炎	157	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					高血糖	169	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
083041 United States	7453	76	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	2	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	3	5	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頭痛	7	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					斑状丘疹状皮疹	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					貧血	87	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					発熱	119	4	No	Grade 1	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚有棘細胞癌	140	3	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋骨格痛	181	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
083041 United States	7455	75	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	2	44	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					胸痛	5	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脂漏性角化症	6	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					精巣痛	6	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					虹彩炎	9	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					日光性角化症	13	176	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	60	9	Yes	Grade 3	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					便秘	64	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱水	99	2	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	99	48	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					低血圧	99	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					失神	99	2	No	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					低血圧	101	46	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	102	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪寒	157	3	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					低血圧	157	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					発熱	157	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
083041 United States	7465	61	M	White - White/Caucasian/European Heritage	扁平上皮癌	25	29	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	41	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	41	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					過角化	62	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱毛症	83	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					過角化	116	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
083582 United States	7153	47	F	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	7	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					筋肉痛	7	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					発疹	7	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	10	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					発疹	10	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					皮膚灼熱感	10	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					インフルエンザ様疾患	22	11	Yes	Grade 4	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ球増加症	23	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					低酸素症	26	7	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					胸膜痛	26	7	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					肺水腫	26	7	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					呼吸窮迫	26	7	Yes	Grade 1	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					貧血	28	-	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪寒	43	22	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	43	22	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋肉痛	45	20	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋骨格系胸痛	45	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					多汗症	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					嘔吐	46	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					呼吸困難	64	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					全身性皮疹	64	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					上気道感染	71	11	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚剥脱	73	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					月経障害	84	17	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					血中ブドウ糖増加	134	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱毛症	148	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					食欲減退	148	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
084022 Canada	10605	75	F	White - White/Caucasian/European Heritage	意識レベルの低下	4	3	Yes	Grade 2	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋力低下	4	12	Yes	Grade 3	Yes	IP stopped permanently	Recovered/resolved	Randomized Phase
					血中クレアチニン増加	5	-	No	Grade 2	Yes		Recovering/resolving	Randomized Phase
					脱水	5	1	Yes	Grade 2	No		Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					低リン酸血症	5	1	Yes	Grade 2	Yes		Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	5	1	Yes	Grade 2	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					低カリウム血症	6	10	Yes	Grade 3	No		Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					悪心	6	5	Yes	Grade 1	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					うっ血性心不全	7	5	No	Grade 3	Yes		Recovered/resolved	Randomized Phase
					クレブシエラ感染	8	10	No	Grade 2	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
084023 Canada	10630	40	F	White - White/Caucasian/European Heritage	紅斑	3	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					丘疹性皮疹	8	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	17	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	24	13	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	24	13	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					鼻咽頭炎	33	13	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪性黒色腫	36	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					熱感	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					口腔咽頭痛	81	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	82	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱毛症	88	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					日光性角化症	141	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
084096 United States	10168	41	F	White - White/Caucasian/European Heritage	筋肉痛	5	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					胸部不快感	6	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					紅斑性皮疹	15	57	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋肉痛	19	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					末梢性ニューロパチー	19	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					咳嗽	21	51	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	37	7	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	37	7	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					脳浮腫	41	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	69	3	No	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	69	3	No	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	75	8	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	75	8	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
084750 Germany	1751	44	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頭痛	1	11	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					ほてり	1	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	5	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					四肢痛	5	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	10	54	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱毛症	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					消化不良	49	37	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					気管支炎	94	7	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					心房細動	113	2	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	148	18	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					鼻咽頭炎	150	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	150	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					メラニン細胞過形成	165	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					無力症	192	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					腎臓痛	199	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
084750 Germany	1752	51	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	4	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					咳嗽	6	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					呼吸困難	6	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					上腹部痛	19	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	26	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					上腹部痛	45	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					イレウス	46	3	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					上腹部痛	57	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					イレウス	63	-	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					胸水	64	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					小腸穿孔	64	-	No	Grade 4	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					蓄膿	73	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
084791 Ireland	3452	41	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	2	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					口腔ヘルペス	4	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					ほてり	5	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					胸膜痛	8	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					小結節	8	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					高血圧	22	9	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					発熱	25	4	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					上腹部痛	26	3	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	28	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	29	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					背部痛	32	3	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					末梢性浮腫	60	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					下気道感染	62	-	No	Grade 2	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					口腔内潰瘍形成	63	-	No	Grade 2	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					斑状皮疹	63	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
084791 Ireland	3456	46	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	1	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	4	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	7	37	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発疹	14	33	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					食欲亢進	22	28	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					紅斑	30	41	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					爪の不快感	30	41	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発疹	30	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					サンバーン	52	29	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					四肢不快感	62	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					毛質異常	107	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					鼻咽頭炎	108	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					四肢痛	116	12	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					口腔ヘルペス	117	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱毛症	122	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					乳房分泌	124	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	147	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					変色便	164	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					インフルエンザ様疾患	186	6	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	189	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
084795 Ireland	3482	54	M	White - White/Caucasian/European Heritage	高リパーゼ血症	22	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					爪真菌症	25	46	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					薬疹	29	42	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚反応	29	42	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					洞性徐脈	39	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚病変	39	25	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚反応	49	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					腹痛	51	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					高血圧	63	24	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					腹部膨満	72	-	No	Grade 3	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					食欲減退	76	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					無気肺	77	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					疲労	77	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嘔吐	77	10	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					便秘	78	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					呼吸困難	81	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					洞性頻脈	81	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
084822 Germany	1567	36	M	White - White/Caucasian/European Heritage	リンパ浮腫	2	17	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ浮腫	6	13	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚変色	6	13	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					背部痛	8	9	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乳頭腫	10	34	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					片頭痛	106	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					片頭痛	203	1	No	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved	Randomized Phase
084824 Germany	1470	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	過角化	64	41	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					便秘	70	28	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					背部痛	84	14	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					便秘	84	14	No	Grade 4	Yes	IP stopped permanently	Recovered/resolved	Randomized Phase
					全身健康状態低下	86	12	Yes	Grade 4	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
084825 Germany	1587	72	M	White - White/Caucasian/European Heritage	上腹部痛	2	5	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					背部痛	2	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					便秘	2	5	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					痒疹	2	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					鼓腸	4	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	4	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					肝臓痛	41	3	No	Grade 3	Yes	IP stopped permanently	Recovered/resolved	Randomized Phase
084962 Canada	10632	41	F	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	3	-	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					疲労	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					筋肉痛	5	-	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	6	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					アクロコルドン	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					背部痛	95	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					便秘	95	62	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	95	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脊髄圧迫	115	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪寒	125	1	Yes	Grade 1	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	125	1	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	128	4	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
084970 Germany	1488	67	M	White - White/Caucasian/European Heritage	菌状息肉症第１期	44	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	44	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					心房細動	156	12	No	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	170	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
084970 Germany	1493	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚乳頭腫	41	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	62	65	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
084971 Germany	1529	53	M	White - White/Caucasian/European Heritage	脱毛症	75	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					血管腫	146	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					駆出率減少	164	-	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
085126 Spain	5155	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発疹	1	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱毛症	22	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					便秘	22	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	22	169	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					失神寸前の状態	31	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	31	3	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					心臓瘤	37	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					口内炎	44	42	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					腋窩痛	44	147	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乾燥	64	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					錯感覚	78	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					そう痒症	78	50	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					注意力障害	85	43	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					記憶障害	85	43	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					咳嗽	86	42	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					毛包炎	106	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	107	28	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	107	28	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚障害	107	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					毛質異常	127	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚疼痛	127	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋障害	149	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					小結節	169	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					口腔ヘルペス	204	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
085130 Spain	5151	37	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	3	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚乾燥	42	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					外陰腟乾燥	42	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					関節滲出液	60	12	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					四肢痛	60	103	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					不眠症	64	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					便秘	84	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嘔吐	84	79	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	85	19	No	Grade 2	Yes		Recovered/resolved	Randomized Phase
					口内炎	85	8	No	Grade 1	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					不安	88	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					乏尿	89	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					低血圧	99	-	No	Grade 1	Yes		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
085130 Spain	5209	53	F	White - White/Caucasian/European Heritage	手掌・足底発赤知覚不全症候群	5	-	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					顎痛	13	72	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					不安	18	26	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					四肢痛	18	18	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					悪心	38	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					上腹部痛	43	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					関節痛	63	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋骨格痛	63	58	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚有棘細胞癌	84	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					頭痛	105	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	105	23	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					鼻咽頭炎	119	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					肝臓痛	127	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					発熱	128	3	No	Grade 1	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					浮動性めまい	133	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					失語症	141	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
085155 Australia	12330	65	M	White - White/Caucasian/European Heritage	潮紅	1	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					寝汗	1	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					関節痛	5	26	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					関節痛	5	26	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	7	68	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					挫傷	9	36	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					痔出血	16	9	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	27	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					ケラトアカントーマ	27	19	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脂漏性角化症	27	19	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋肉痛	54	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					結腸ポリープ	66	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					口腔咽頭痛	76	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発疹	98	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					日光性角化症	106	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					ケラトアカントーマ	106	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頭痛	114	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					霧視	114	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					咳嗽	117	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					副鼻腔炎	121	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
085157 Australia	12362	38	M	White - White/Caucasian/European Heritage	膵炎	3	41	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					皮膚乾燥	6	133	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頭痛	25	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頭痛	28	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	43	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	43	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乾燥症	43	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					骨格損傷	58	81	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嚥下障害	64	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					筋骨格系胸痛	64	27	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					上気道感染	75	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					関節痛	78	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					寝汗	78	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					リパーゼ増加	80	-	No	Grade 4	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嗜眠	83	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	83	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					食欲減退	83	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	90	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					呼吸時疼痛	91	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					咳嗽	93	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嚥下障害	93	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					呼吸困難	93	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
085157 Australia	12363	58	M	White - White/Caucasian/European Heritage	熱感	21	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					四肢痛	21	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					皮膚硬結	21	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					過角化	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					メラノサイト性母斑	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	29	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	43	137	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					関節痛	51	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					関節痛	51	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					過角化	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					過角化	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					ラ音	64	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	64	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					日光性角化症	85	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					毛包炎	85	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	85	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	85	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	85	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚有棘細胞癌	85	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					爪成長異常	85	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					背部痛	106	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
085157 Australia	12368	71	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪寒	4	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					嗜眠	9	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					基底細胞癌	23	2	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					毛髪障害	23	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					毛髪障害	23	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					過角化	23	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	23	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	23	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	23	2	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					一過性棘融解性皮膚症	23	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					日光性角化症	45	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	45	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					過角化	45	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	45	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					瘢痕	45	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					過角化	66	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	66	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	66	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	66	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					一過性棘融解性皮膚症	66	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					苔癬様角化症	66	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					一過性棘融解性皮膚症	86	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					一過性棘融解性皮膚症	86	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					一過性棘融解性皮膚症	87	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					一過性脳虚血発作	95	1	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					便秘	108	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					皮膚病変	108	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					皮膚病変	108	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚病変	108	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	118	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					肺塞栓症	120	3	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					鼻咽頭炎	125	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					湿性咳嗽	125	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					口腔咽頭痛	125	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					歯肉痛	127	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					上気道感染	129	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					体位性めまい	138	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚剥脱	139	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					過角化	142	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					関節痛	150	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					関節痛	150	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚剥脱	150	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚剥脱	150	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚剥脱	150	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					発熱	159	6	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
085253 Poland	4660	59	F	White - White/Caucasian/European Heritage	糖尿病	22	10	No	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					高トリグリセリド血症	26	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					喉頭の炎症	72	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
085262 Poland	4671	38	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	2	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋骨格系胸痛	77	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					便秘	87	4	No	Grade 2	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					精神病性障害	96	-	No	Grade 4	Yes		Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					鼻出血	104	1	No	Grade 1	No		Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					眼球突出症	104	3	No	Grade 1	No		Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
086749 Netherlands	54	42	M	White - White/Caucasian/European Heritage	安楽死	36	1	No	Grade 5	Yes		Fatal	Randomized Phase
086749 Netherlands	64	47	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	2	98	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	83	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発疹	3	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頻脈	21	22	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					関節痛	57	43	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	60	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					下痢	63	37	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	63	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	74	2	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					上室性頻脈	74	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					疲労	84	-	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					発熱	88	8	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	116	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
087059 France	673	64	M	White - White/Caucasian/European Heritage	腹痛	2	42	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乳頭腫	2	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	23	84	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	24	20	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脂漏性角化症	43	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪性黒色腫	65	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乳頭腫	65	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	65	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	65	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					乳頭腫	85	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	106	22	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	106	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乳頭腫	127	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					眼瞼乳頭腫	127	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
087059 France	675	33	M	White - White/Caucasian/European Heritage	無力症	1	7	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					下痢	17	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					第７脳神経麻痺	38	26	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	42	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					掌蹠角化症	42	106	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					腱炎	64	42	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	84	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	84	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					腎結石症	100	5	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	105	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					駆出率減少	121	27	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
087119 France	600	81	F	White - White/Caucasian/European Heritage	無力症	1	62	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	3	18	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	4	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					コントロール不良の糖尿病	20	50	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					僧帽弁閉鎖不全症	41	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					咳嗽	46	24	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					多尿	46	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					体重減少	61	24	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					低ナトリウム血症	62	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					無力症	71	-	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					高血糖	106	22	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					低ナトリウム血症	106	-	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					便秘	110	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					血腫	147	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					高血糖	147	23	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					関節障害	148	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
087119 France	636	79	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	2	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					水疱	6	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					膿疱性皮疹	8	25	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	8	99	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	12	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	22	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脱毛症	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					筋肉痛	38	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					真菌感染	126	42	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	127	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					丹毒	136	32	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	136	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					出血	170	6	No	Grade 1	Yes		Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	171	6	No	Grade 1	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					貧血	172	-	No	Grade 2	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					リンパ球減少症	172	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嘔吐	172	2	No	Grade 1	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
087121 France	622	84	M	White - White/Caucasian/European Heritage	無力症	2	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					乳頭腫	2	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					体重減少	2	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					血小板数増加	24	64	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					血尿	36	31	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					尿閉	36	8	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					膀胱ポリープ	36	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					貧血	45	43	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					基底細胞癌	45	43	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					呼吸困難	45	43	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	66	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					頻尿	66	62	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					血中アルカリホスファターゼ増加	66	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					日光性角化症	87	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					血尿	105	51	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頚動脈狭窄	121	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					静脈炎	121	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					血小板数増加	155	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					鼻出血	157	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					血尿	188	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
087121 France	692	63	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	1	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頭痛	1	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					食欲減退	1	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					無力症	2	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	2	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	2	161	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					体重減少	26	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					日光性角化症	86	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					過角化	86	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					過角化	86	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					脱毛症	105	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					間擦疹	105	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	105	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					下痢	111	42	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	125	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
087169 France	617	46	M	White - White/Caucasian/European Heritage	過角化	19	68	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					胸膜感染	49	72	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	66	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	66	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	66	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					胸膜感染	86	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					貧血	107	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					炎症	107	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
087170 France	646	64	M	White - White/Caucasian/European Heritage	倦怠感	1	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					無力症	2	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					下痢	2	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	44	43	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	44	106	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					無力症	68	40	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	86	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					下痢	87	42	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪性黒色腫	144	6	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
087170 France	647	55	M	White - White/Caucasian/European Heritage	無力症	22	105	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					紅斑	22	12	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頭痛	22	105	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					上室性期外収縮	22	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	26	101	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋肉痛	36	91	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	43	169	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乳頭腫	43	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	64	84	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					鼻炎	85	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					毛孔性角化症	85	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋骨格系胸痛	102	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					過角化	106	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					皮膚異常臭	106	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					サンバーン	126	65	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					扁平上皮癌	147	27	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
087248 Italy	3964	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	心筋梗塞	118	5	Yes	Grade 3	Yes	IP stopped permanently, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
087248 Italy	3968	41	M	White - White/Caucasian/European Heritage	咳嗽	51	51	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					限局性感染	69	35	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋骨格痛	102	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					喉頭炎	107	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
087254 Italy	4012	74	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	6	-	Yes	Grade 3	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovering/resolving	Randomized Phase
					貧血	7	14	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発疹	7	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					体重減少	10	13	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					浮動性めまい	23	38	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					夜間頻尿	30	76	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					貧血	41	22	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					頭痛	43	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					錯乱状態	57	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					振戦	57	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	58	7	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					便秘	60	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					低血圧	65	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					下痢	73	3	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					幻視	74	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					尿閉	74	10	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダブラフェニブ群 (N=187)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					不眠症	78	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					水疱性皮膚炎	91	25	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋骨格硬直	100	14	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
082820 United States	7350	50	F	White - White/Caucasian/European Heritage	嚥下障害	1	44	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	1	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嚥下痛	1	44	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疼痛	1	30	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	8	23	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					乳房腫脹	9	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					不安	10	77	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					うつ病	10	77	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					紅斑	10	19	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	10	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					処置後分泌物	10	19	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					外因性気管閉塞症	14	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					尿路感染	21	10	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					腹痛	22	9	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					腹痛	22	9	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					下痢	1	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					放射線性粘膜炎	3	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					体重減少	8	57	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					末梢性感覚ニューロパチー	14	51	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹部膨満	48	17	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹痛	48	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					悪心	48	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					嘔吐	48	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					筋骨格系胸痛	51	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹痛	54	5	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹水	54	5	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					低ナトリウム血症	54	-	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					低アルブミン血症	58	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					低リン酸血症	58	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					腹痛	59	6	No	Grade 2	No		Recovered/resolved	Crossover Phase
					カンジダ症	60	5	No	Grade 2	No		Recovered/resolved	Crossover Phase
					低血圧	63	-	No	Grade 3	Yes		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					敗血症	63	-	No	Grade 4	Yes		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					呼吸不全	64	1	No	Grade 5	Yes		Fatal	Crossover Phase
083582 United States	7152	43	M	White - White/Caucasian/European Heritage	失神寸前の状態	1	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					低血圧	22	51	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ球数減少	22	84	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					好中球数減少	22	84	Yes	Grade 3	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					血小板数減少	22	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					疲労	93	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					貧血	96	54	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					脾破裂	96	5	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					精巣腫脹	96	54	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	102	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Post-treatment
					Orange palms-skin breakdown	22	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					血中乳酸脱水素酵素増加	22	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					悪寒	22	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					多汗症	22	20	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					低リン酸血症	22	4	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Crossover Phase
					発熱	22	22	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					失神	25	1	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	31	13	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
084095 United States	7204	62	F	White - White/Caucasian/European Heritage	節足動物咬傷	3	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					丘疹性皮疹	9	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					発疹	10	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					丘疹性皮疹	10	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					扁平上皮癌	69	24	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					扁平上皮癌	153	8	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					筋骨格痛	177	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
084715 Germany	1386	47	M	White - White/Caucasian/European Heritage	高血圧	1	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					骨痛	22	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嘔吐	57	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					疼痛	125	5	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
084752 Germany	1446	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	23	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	23	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					消化管感染	24	2	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					低血圧	24	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	24	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	24	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					肺塞栓症	144	2	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚転移	190	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					外耳炎	209	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
084825 Germany	1586	75	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	1	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					食欲減退	1	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					悪心	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					疲労	22	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					食欲減退	22	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪寒	4	2	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					発熱	5	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					過角化	7	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					皮膚乳頭腫	8	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					全身性そう痒症	8	103	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					疲労	11	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					扁平上皮癌	53	1	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					脱毛症	54	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					便秘	110	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					腹痛	113	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					血中甲状腺刺激ホルモン増加	116	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					トリヨードチロニン減少	116	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					腹痛	140	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					腹痛	155	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					関節痛	158	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
084962 Canada	10633	77	F	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	10	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					錯乱状態	16	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					うつ病	16	8	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					転倒	16	8	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					出血性皮膚潰瘍	42	-	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Post-treatment
					悪心	43	37	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Post-treatment

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
085155 Australia	12323	64	M	White - White/Caucasian/European Heritage	腹痛	3	26	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋痙縮	8	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					四肢痛	8	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					錯感覚	8	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					労作性呼吸困難	15	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					起立性低血圧	15	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					動悸	15	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	15	185	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					メレナ	22	5	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	22	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					筋痙縮	37	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					下気道感染	64	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					敗血症	66	5	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					呼吸困難	81	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	81	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					背部痛	1	45	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					錯感覚	2	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					非心臓性胸痛	13	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					発疹	19	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					脊椎圧迫骨折	38	8	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					脊髄圧迫	44	2	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					術後貧血	46	1	No	Grade 3	No		Recovered/resolved	Crossover Phase
					リンパ球減少症	49	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
085155 Australia	12326	26	M	White - White/Caucasian/European Heritage	不安	1	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					尿路感染	7	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					錯感覚	13	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					脱毛症	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					発熱	32	15	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Crossover Phase
					骨盤痛	36	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					寝汗	37	-	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					非心臓性胸痛	40	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					高血糖	86	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					低血糖症	86	1	No	Grade 2	No		Recovered/resolved	Crossover Phase
085155 Australia	12328	65	F	White - White/Caucasian/European Heritage	体重減少	1	120	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					疲労	2	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	7	71	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	7	94	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					腹痛	8	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					喘鳴	9	76	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					食欲減退	23	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					耳不快感	9	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					皮膚乳頭腫	37	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					日光性角化症	63	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					嘔吐	80	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					体重減少	85	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					肺炎	89	4	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					末梢性浮腫	97	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					脱水	117	1	No	Grade 2	No		Recovered/resolved	Crossover Phase
					気管支痙攣	118	1	No	Grade 1	No		Recovered/resolved	Crossover Phase
085253 Poland	4653	52	M	White - White/Caucasian/European Heritage	背部痛	1	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
					嘔吐	1	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					便秘	10	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					便秘	16	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	49	-	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					血中アルカリホスファターゼ増加	49	-	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					貧血	64	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					血尿	64	5	No	Grade 3	Yes	IP stopped permanently	Recovered/resolved	Randomized Phase
					尿路感染	64	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					末梢性浮腫	65	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
086488 Canada	10611	52	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	2	9	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	2	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					上気道感染	14	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					貧血	17	104	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					発熱性好中球減少症	17	7	No	Grade 4	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					血小板減少症	17	12	Yes	Grade 4	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					好中球減少症	23	52	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ球減少症	98	50	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					好中球減少症	98	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovering/resolving	Randomized Phase
087059 France	591	29	F	White - White/Caucasian/European Heritage	無力症	1	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					便秘	1	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	2	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嘔吐	2	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					末梢性浮腫	22	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					腹痛	31	-	No	Grade 4	Yes	IP stopped permanently	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					肝臓痛	31	-	No	Grade 4	Yes	IP stopped permanently	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					亜イレウス	31	-	No	Grade 4	No	IP stopped permanently	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					食欲減退	32	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					不安	40	-	No	Grade 2	No		Not recovered/not resolved	Randomized Phase
087059 France	632	64	F	White - White/Caucasian/European Heritage	貧血	18	13	No	Grade 4	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					発熱	21	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					気管支炎	33	23	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					尿路感染	37	35	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					皮膚乳頭腫	43	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					乳頭腫	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					扁平上皮癌	64	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					皮膚乾燥	85	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					皮膚乳頭腫	85	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					肝細胞融解性肝炎	85	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					関節痛	106	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					過角化	106	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					皮膚乳頭腫	106	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					皮膚有棘細胞癌	106	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
087116 France	610	48	M	White - White/Caucasian/European Heritage	貧血	18	36	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					好中球減少症	18	10	Yes	Grade 4	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					白血球数減少	18	10	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					好中球減少症	49	8	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ球数減少	53	4	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					白血球数減少	53	4	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	59	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					白血球数減少	71	40	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					好中球減少症	77	34	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					間擦疹	82	23	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ球数減少	82	7	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					血小板数減少	90	8	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ球数減少	97	7	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved	Randomized Phase
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	116	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					血中アルカリホスファターゼ増加	116	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					好中球減少症	131	7	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved with sequelae	Randomized Phase
					白血球数減少	131	10	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					無力症	141	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	141	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					鼻炎	154	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					リンパ球数減少	161	16	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
087119 France	598	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	嘔吐	1	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					丘疹	3	69	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					丘疹	3	69	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					狭心症	63	12	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
087119 France	670	70	M	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	21	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					高血糖	21	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					悪心	21	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					不安	29	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					無力症	29	71	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					不眠症	33	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					複視	66	24	No	Grade 1	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					眼瞼浮腫	66	41	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					第３脳神経麻痺	66	41	No	Grade 1	No		Recovered/resolved	Randomized Phase
					腹痛	67	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					咳嗽	18	26	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					日光性角化症	22	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					消化不良	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					頻尿	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					掌蹠角化症	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					知覚過敏	44	20	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					皮膚乳頭腫	44	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					悪心	53	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
087233 Australia	12383	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	腹痛	7	8	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					便秘	7	8	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					多汗症	7	8	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嗜眠	7	8	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					悪心	7	8	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					嘔吐	7	8	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					腹痛	16	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					下痢	16	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					嗜眠	16	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Randomized Phase
					直腸出血	21	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Randomized Phase
					色素沈着障害	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					ケラトアカントーマ	43	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					ケラトアカントーマ	43	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					ケラトアカントーマ	43	37	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved	Crossover Phase
					ケラトアカントーマ	64	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					筋骨格痛	77	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					悪心	88	-	No	Grade 1	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					寝汗	92	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113683試験)

投与群: ダカルバジン群 (N=59)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰	Phase
					レッチング	92	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase
					便秘	106	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Crossover Phase

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N119043_00) Listing 28.1004
Population: 安全性解析対象集団
注：ダカルバジン群のクロスオーバー期に発現した有害事象はダブラフェニブ投与中に発現又は悪化した事象であり、発現日はクロスオーバー期の投与開始日を1日目とした。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし
T020_2.sas 1.730.729.587

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083867 United States	851	61	M	White - White/Caucasian/European Heritage	インフルエンザ様疾患	4	5	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ様疾患	18	3	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	29	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低マグネシウム血症	29	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球数減少	29	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数減少	29	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鎖骨骨折	56	30	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	82	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	85	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	85	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	85	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球数減少	85	8	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					血小板数減少	85	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数減少	85	8	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	92	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	92	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	111	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	111	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					低ナトリウム血症	114	57	No	Grade 3	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					低リン酸血症	114	57	No	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					皮膚感染	114	29	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	114	-	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					高血糖	115	56	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	115	28	No	Grade 3	No		Recovered/resolved
					リンパ球数減少	115	-	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved
					疲労	127	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	129	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					インフルエンザ様疾患	135	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頚部痛	139	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	142	56	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	183	15	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	183	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					インフルエンザ様疾患	185	41	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	197	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					低マグネシウム血症	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低ナトリウム血症	197	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	225	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					霧視	233	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083867 United States	852	55	F	White - White/Caucasian/European Heritage	全身性そう痒症	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					ざ瘡様皮膚炎	7	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	28	29	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	52	35	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	52	4	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	52	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球数減少	52	35	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	52	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	53	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低カルシウム血症	53	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数減少	54	33	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					好中球数減少	55	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	56	31	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血糖症	56	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ブドウ膜炎	65	-	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					頭痛	74	3	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	86	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	107	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	109	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	114	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低ナトリウム血症	114	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					リンパ球数減少	114	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083922 United States	958	47	M	White - White/Caucasian/European Heritage	眼瞼痙攣	1	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	6	52	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					上気道感染	6	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	7	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節炎	22	7	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					限局性感染	22	36	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数増加	22	36	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	28	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球数増加	29	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球数増加	29	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	60	26	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	76	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					血小板数増加	85	62	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	110	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	169	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	169	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	169	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	169	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	194	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					上気道感染	195	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
083924 United States	1009	59	F	White - White/Caucasian/European Heritage	斑	6	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	6	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					扁平上皮癌	42	64	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					疼痛	122	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083955 United States	1053	44	M	White - White/Caucasian/European Heritage	そう痒症	2	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	2	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	3	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	4	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	8	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アクロコルドン	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					ざ瘡様皮膚炎	22	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	22	37	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性ニューロパチー	22	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	29	5	Yes	Grade 3	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					口内炎	29	30	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					眼乾燥	73	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					眼充血	73	36	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	87	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	92	108	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					鼻閉	92	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					湿性咳嗽	92	93	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	92	77	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内出血	117	2	No	Grade 2	Yes		Recovered/resolved
					頭痛	117	2	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	117	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	117	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	117	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
083955 United States	1058	65	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	37	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	1	37	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	1	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アクロコルドン	8	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	8	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	9	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腟感染	9	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	11	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					関節痛	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					メラノサイト性母斑	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					早期満腹	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	39	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					羞明	43	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					副鼻腔うっ血	43	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ブドウ膜炎	43	11	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	54	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	58	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	66	15	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腓骨神経麻痺	68	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	69	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					頭痛	81	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	91	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	97	7	No	Grade 5	Yes	Dose not changed	Fatal
086404 Canada	710	60	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頻尿	5	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	6	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ほてり	6	13	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					眼充血	23	63	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					眼刺激	27	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					眼そう痒症	27	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					末梢冷感	33	24	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	57	33	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
086542 Germany	259	76	F	White - White/Caucasian/European Heritage	脂漏性角化症	33	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	33	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					大腿骨頚部骨折	88	12	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	88	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	173	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	173	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
086542 Germany	268	69	M	White - White/Caucasian/European Heritage	失神	6	1	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					落ち着きのなさ	7	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋痙縮	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					平衡障害	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					基底細胞癌	58	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					棘細胞腫	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					棘細胞腫	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					棘細胞腫	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086563 Germany	374	43	M	White - White/Caucasian/European Heritage	振戦	51	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					片麻痺	67	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					失語症	87	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					失見当識	87	-	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					失語症	97	-	No	Grade 3	Yes		Not recovered/not resolved
					リンパ球数減少	113	-	No	Grade 2	No		Not recovered/not resolved
086626 Australia	502	64	M	White - White/Caucasian/European Heritage	痙攣	8	1	Yes	Grade 4	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱水	10	3	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					膵炎	10	15	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	10	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					横紋筋融解症	10	13	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					横紋筋融解症	10	13	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					横紋筋融解症	10	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					横紋筋融解症	10	104	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頻脈	10	76	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿失禁	10	12	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹部膨満	11	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	11	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	12	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	12	4	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					消化管運動低下	13	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	14	11	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					貧血	17	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口内炎	17	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻出血	19	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	19	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	44	42	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	85	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					糖尿病	113	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	115	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	119	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	133	65	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					足部白癬	217	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	553	71	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪寒	2	6	Yes	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					筋肉痛	2	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	2	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					尿路感染	11	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	18	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	18	1	Yes	Grade 1	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					咳嗽	22	70	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					浮動性めまい	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	41	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	41	2	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					腋窩痛	41	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	43	1	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪寒	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	55	7	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	55	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球数減少	56	8	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	56	6	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					糖尿病	86	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					多汗症	87	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					霧視	101	97	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					悪寒	112	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	117	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	140	58	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	143	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尋常性白斑	164	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	165	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂肪織炎	197	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					紅斑	242	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	555	62	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚乳頭腫	6	25	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内腫瘍出血	8	12	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					運動機能障害	8	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不眠症	13	47	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	15	2	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	15	2	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪寒	20	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	28	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					過角化	30	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	30	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	30	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	30	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	30	1	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	63	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	64	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	64	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ケラトアカントーマ	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ケラトアカントーマ	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心房細動	67	1	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					咳嗽	80	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	119	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	119	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
086627 Australia	566	41	M	White - White/Caucasian/European Heritage	胸水	16	4	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	24	15	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					心房細動	25	14	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	25	9	No	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					ウイルス性心膜炎	25	14	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					筋肉痛	26	142	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心嚢液貯留	26	12	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	46	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	53	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					心房粗動	54	7	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					頻脈	65	2	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
086628 Australia	610	32	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下気道感染	1	16	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					関節痛	5	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	12	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻咽頭炎	12	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					耳鳴	12	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					味覚異常	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					そう痒症	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					感覚障害	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚病変	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	47	3	No	Grade 5	Yes	IP stopped permanently	Fatal
086628 Australia	613	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	4	86	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	4	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	4	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					ほてり	5	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	26	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	46	25	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	61	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	62	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下痢	71	42	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	77	5	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	77	5	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					駆出率減少	90	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻咽頭炎	104	17	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	113	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					扁平上皮癌	144	1	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
087071 United States	1203	57	M	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	1	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	1	57	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛髪変色	1	57	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	1	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	1	57	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	2	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	2	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					頭痛	2	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	2	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	2	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	3	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					皮膚肥厚	57	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					扁平上皮癌	85	113	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					感情不安定	141	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					膿疱性皮疹	197	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					坐骨神経痛	197	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					副鼻腔炎に伴う頭痛	222	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発汗障害	225	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
088089 France	1	44	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚乳頭腫	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					紅斑	24	84	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚嚢腫	52	56	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	78	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					乳頭腫	78	30	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					関節痛	108	71	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					真菌感染	108	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					膿疱性皮疹	108	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	113	66	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					亜イレウス	160	19	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					白血球数増加	165	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
088089 France	10	69	M	White - White/Caucasian/European Heritage	歯膿瘍	10	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	14	4	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					顎痛	17	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	24	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					紅斑	25	37	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頻脈	50	94	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	79	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					無力症	79	89	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	79	65	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	79	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	93	79	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
					光線過敏性反応	101	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋痙縮	112	60	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					副腎機能不全	160	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					胆汁うっ滞	197	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					細胞死	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
088090 France	53	41	M	White - White/Caucasian/European Heritage	紅斑	25	32	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尋常性白斑	50	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					過角化	78	26	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯感覚	80	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					不全麻痺	80	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					不全単麻痺	84	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					部分発作	84	22	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					低カリウム血症	105	13	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	112	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					運動機能障害	113	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					失語症	115	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					記憶障害	115	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	117	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	146	32		Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	146	55		Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板減少症	146	20	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	147	-		Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頻脈	147	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性浮腫	151	2	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球減少症	158	16	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球減少症	158	16	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					感染	159	3	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	169	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					肺塞栓症	173	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					洞性頻脈	173	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					構語障害	176	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭蓋内出血	176	18	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					嘔吐	176	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高熱	183	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
088093 France	202	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	腎不全	-	6	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板減少症	5	87	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球減少症	19	23	Yes	Grade 4	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					貧血	21	-	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					駆出率減少	29	30	Yes	Grade 2	Yes		Recovered/resolved
					過角化	52	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳浮腫	57	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
088093 France	205	38	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	11	4	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					腹痛	13	4	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	13	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	13	4	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved with sequelae
					低カルシウム血症	57	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					口腔真菌感染	64	11	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	75	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083866 United States	801	56	M	White - White/Caucasian/European Heritage	食欲減退	11	12	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	12	11	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	12	11	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	12	11	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					播種性血管内凝固	15	10	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					低カルシウム血症	15	2	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肝機能異常	16	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					ミオクローヌス	16	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					急性腎不全	16	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					譫妄	19	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	25	96	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					脱毛症	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	29	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					無力症	29	64	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					心房細動	29	36	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	29	50	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	29	33	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	29	50	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	58	1	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					貧血	64	29	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					斑状丘疹状皮疹	92	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不全片麻痺	120	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋攣縮	120	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083866 United States	807	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	低ナトリウム血症	2	30	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	2	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻出血	29	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					頭痛	29	19	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嗜眠	29	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	29	19	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					運動性低下	29	19	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					錯乱状態	31	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					低血圧	31	14	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					嚥下障害	44	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					便秘	47	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					肺塞栓症	58	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	70	2	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
083866 United States	808	56	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	4	7	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	4	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内出血	5	6	No	Grade 5	Yes	Dose interrupted	Fatal
					悪心	5	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	5	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
083867 United States	855	45	M	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	1	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不安	9	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	14	11	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性浮腫	14	11	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アクロコルドン	15	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	43	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					うつ病	45	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					霧視	61	-	No	Grade 1	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	70	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					筋力低下	82	9	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯感覚	82	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低アルブミン血症	85	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋力低下	91	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					錯感覚	91	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083867 United States	861	63	F	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	2	48	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ様疾患	4	24	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	8	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					浮動性めまい	14	36	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	18	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	28	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	28	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	28	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	28	2	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ様疾患	28	22	Yes	Grade 3	Yes		Recovered/resolved
					扁平上皮癌	32	-	Yes	Grade 4	Yes		Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
083869 United States	904	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	21	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪寒	22	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	22	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					汎血球減少症	22	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					関節痛	40	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
083922 United States	954	48	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	113	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					深部静脈血栓症	9	24	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					無力症	18	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下痢	30	28	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心拍数増加	32	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	32	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					悪心	36	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					低カリウム血症	57	29	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	85	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板数増加	113	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
083922 United States	957	45	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	1	56	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	15	42	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚の新生物	25	32	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疼痛	25	32	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	25	32	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					耳痛	26	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					レッチング	29	4	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Recovered/resolved with sequelae
					インフルエンザ	32	53	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved with sequelae
					血中アルカリホスファターゼ増加	56	50	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	140	5	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					開頭	155	1	No	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	172	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	219	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	219	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083922 United States	963	87	M	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	1	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	1	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					疲労	1	47	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋骨格痛	1	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					胆嚢炎	12	2	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					痔核	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	29	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	48	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
083924 United States	1001	86	M	White - White/Caucasian/European Heritage	錯乱状態	1	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	3	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	3	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	4	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性運動ニューロパチー	5	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					傾眠	5	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内出血	6	8	Yes	Grade 4	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					不全片麻痺	6	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					記憶障害	9	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					尿失禁	9	23	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	23	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					感染	23	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
083924 United States	1004	80	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚腫瘤	1	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頻尿	54	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					四肢痛	140	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	145	-	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovering/resolving
083924 United States	1007	50	M	White - White/Caucasian/European Heritage	末梢性浮腫	4	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	5	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	8	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	18	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋力低下	18	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋攣縮	26	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					食欲減退	49	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低血圧	51	-	No	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovering/resolving
					急性腎不全	51	11	No	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					傾眠	51	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					尿閉	51	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					精神状態変化	51	11	No	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					深部静脈血栓症	56	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083924 United States	1012	58	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発疹	5	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					局所腫脹	11	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					肺塞栓症	42	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					肺炎	54	20	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					深部静脈血栓症	72	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083955 United States	953	27	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	3	4	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					うつ病	15	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	17	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					浮動性めまい	22	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	29	10	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	29	9	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	42	4	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	42	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	42	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	43	90	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	44	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	44	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	56	58	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	56	77	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	69	85	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	71	83	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	83	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083955 United States	1051	51	M	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	1	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	42	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					食欲減退	42	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭蓋内出血	63	8	No	Grade 3	Yes		Recovered/resolved
086101 United States	1111	61	M	-	メラノサイト性母斑	24	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					苔癬様角化症	24	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					冷感	28	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脂漏性角化症	28	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					痙攣	67	1	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					意識レベルの低下	67	4	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪心	67	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	67	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	84	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086403 Canada	702	31	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	5	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	5	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	5	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	6	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	6	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					貧血	7	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不安	7	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					骨痛	7	3	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	7	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	7	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	10	39	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					灼熱感	14	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					消化不良	21	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					消化不良	22	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					リンパ球数減少	34	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚病変	53	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	54	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疼痛	54	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					汎血球減少症	57	12	Yes	Grade 3	Yes	IP stopped permanently, Dose interrupted	Recovered/resolved
086542 Germany	252	72	M	White - White/Caucasian/European Heritage	知覚過敏	8	158	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					知覚過敏	8	158	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					無力症	14	152	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					皮膚乳頭腫	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	57	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ボーエン病	57	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	57	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	84	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	84	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	84	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	90	3	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved with sequelae
086542 Germany	255	67	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚乳頭腫	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	56	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	56	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脳血管発作	124	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086562 Germany	309	41	F	White - White/Caucasian/European Heritage	背部痛	1	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					リンパ球減少症	2	15	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	2	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	3	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	3	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	5	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	5	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口内乾燥	6	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	6	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	14	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	16	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	16	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	17	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	23	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	24	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	25	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	26	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	35	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	42	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	45	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					眼帯状疱疹	50	28	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					リンパ球減少症	50	-	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					頭痛	51	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	53	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	56	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	56	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚転移	59	1	No	Grade 4	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					失見当識	77	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					尿路感染	77	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					脳浮腫	79	13	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
086626 Australia	501	40	F	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	18	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	18	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	18	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	23	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					脱水	23	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	23	5	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	23	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					嘔吐	25	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					頭痛	27	84	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					過角化	48	84	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋力低下	80	30	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086626 Australia	503	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	嗜眠	8	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嗜眠	42	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	43	2	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					悪心	43	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					関節痛	50	36	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	50	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					失神	50	4	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					挫傷	50	36	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	52	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	52	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086626 Australia	506	48	F	White - White/Caucasian/European Heritage	咳嗽	15	39	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	15	39	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	15	39	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	15	39	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					基底細胞癌	29	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					クッシング様	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					過角化	29	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	31	4	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	31	4	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					食欲減退	69	44	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	76	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛包炎	113	36	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					霧視	113	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不眠症	136	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	137	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	554	59	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	7	86	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					レッチング	8	45	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱水	10	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					消化不良	10	43	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	10	87	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚消失	11	91	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	11	15	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	11	42	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					錯感覚	22	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	26	20	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					口腔カンジダ症	29	12	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					爪成長異常	113	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					毛質異常	114	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					異形成母斑	115	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					レッチング	141	47	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	174	73	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	221	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	221	26	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嗜眠	231	12	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086627 Australia	556	50	F	White - White/Caucasian/European Heritage	過角化	3	63	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					日光性角化症	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	31	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	59	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					斑状丘疹状皮疹	59	26	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	64	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	64	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	64	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	64	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	84	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	113	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	162	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	162	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	171	27	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086627 Australia	557	62	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					食欲減退	22	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	23	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	23	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	23	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	24	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					浮動性めまい	24	5	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					筋骨格痛	24	78	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	24	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	24	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	24	5	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					脱水	25	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					創傷血腫	25	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	29	10	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板減少症	29	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血管腫	51	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	55	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					感覚鈍麻	55	87	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋骨格痛	71	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	71	111	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					体重減少	114	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋骨格痛	117	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	149	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	163	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯乱状態	181	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	181	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	182	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	182	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					化膿性肉芽腫	182	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	192	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	217	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	233	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	560	39	F	White - White/Caucasian/European Heritage	ざ瘡様皮膚炎	1	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	1	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	2	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					灼熱感	3	111	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	25	47	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	25	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	25	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	25	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					丘疹	25	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頻発月経	28	48	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	29	10	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肝機能検査異常	31	30	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					せつ	54	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	60	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	60	58	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					小結節	60	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	69	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					血中アルカリホスファターゼ増加	85	29	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	113	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚嚢腫	115	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	115	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					苔癬様角化症	115	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086627 Australia	564	56	M	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	3	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	11	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	29	3	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	30	51	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛包炎	57	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	57	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	57	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	57	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	58	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	115	1	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	128	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					体位性めまい	136	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
					嗜眠	136	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086996 Italy	403	55	F	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	7	7	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14	26	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	26	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					低カルシウム血症	14	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					無顆粒球症	16	7	Yes	Grade 4	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					貧血	17	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低アルブミン血症	17	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					会話障害	33	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					会話障害	37	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					上腹部痛	44	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	56	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高リパーゼ血症	63	9	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高トランスアミナーゼ血症	63	9	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					高トランスアミナーゼ血症	63	9	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					血栓症	64	8	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	80	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、第1回データカットオフ

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					嘔吐	80	2	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内腫瘍出血	81	-	No	Grade 4	Yes	IP stopped permanently	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_00) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_7.sas 1.730.733.837

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083867 United States	851	61	M	White - White/Caucasian/European Heritage	インフルエンザ様疾患	4	5	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ様疾患	18	3	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	29	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低マグネシウム血症	29	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球数減少	29	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数減少	29	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鎖骨骨折	56	30	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	82	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	85	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	85	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	85	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球数減少	85	8	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					血小板数減少	85	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数減少	85	8	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	92	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	92	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	111	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	111	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					蜂巣炎	114	29	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	114	57	No	Grade 3	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					低リン酸血症	114	57	No	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	114	-	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					高血糖	115	56	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	115	28	No	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					リンパ球数減少	115	-	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved
					疲労	127	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	129	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					インフルエンザ様疾患	135	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頚部痛	139	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	142	56	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	183	15	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	183	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					インフルエンザ様疾患	185	41	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	197	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					低マグネシウム血症	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低ナトリウム血症	197	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	225	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					霧視	233	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083867 United States	852	55	F	White - White/Caucasian/European Heritage	全身性そう痒症	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					ざ瘡様皮膚炎	7	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	28	29	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52	35	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	52	4	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	52	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球数減少	52	35	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	52	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	53	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低カルシウム血症	53	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数減少	54	33	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					好中球数減少	55	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	56	31	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	56	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ブドウ膜炎	65	-	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					頭痛	74	3	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	86	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	107	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	109	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	114	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低ナトリウム血症	114	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					リンパ球数減少	114	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083922 United States	958	47	M	White - White/Caucasian/European Heritage	眼瞼痙攣	1	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	6	52	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					上気道感染	6	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	7	220	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					関節炎	22	7	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					限局性感染	22	36	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球数増加	22	36	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	28	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球数増加	29	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球数増加	29	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	60	26	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	76	71	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					血小板数増加	85	62	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	110	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	169	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	169	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	169	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	169	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	194	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					上気道感染	195	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
083924 United States	1009	59	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	1	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					斑	6	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	6	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					筋骨格痛	36	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					扁平上皮癌	42	64	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					疼痛	122	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083955 United States	1053	44	M	White - White/Caucasian/European Heritage	そう痒症	2	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	2	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	3	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	4	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	8	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アクロコルドン	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					ざ瘡様皮膚炎	22	70	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	22	37	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性ニューロパチー	22	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	29	5	Yes	Grade 3	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					口内炎	29	30	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					眼乾燥	73	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					眼充血	73	36	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					下痢	87	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	92	108	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻閉	92	17	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					湿性咳嗽	92	93	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	92	77	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内出血	117	2	No	Grade 2	Yes		Recovered/resolved
					頭痛	117	2	Yes	Grade 2	No		Recovered/resolved
					悪心	117	2	No	Grade 1	No		Recovered/resolved
					発熱	117	4	Yes	Grade 1	No		Recovered/resolved
					嘔吐	117	2	No	Grade 1	No		Recovered/resolved
083955 United States	1058	65	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	37	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	1	37	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	1	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アクロコルドン	8	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	8	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	9	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腟感染	9	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					過角化	11	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	14	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					メラノサイト性母斑	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					早期満腹	30	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	39	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					羞明	43	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					副鼻腔うっ血	43	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ブドウ膜炎	43	11	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	54	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	58	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	66	15	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腓骨神経麻痺	68	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					脱毛症	69	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	81	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	91	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	97	7	No	Grade 5	Yes	Dose not changed	Fatal
083955 United States	1059	51	M	White - White/Caucasian/European Heritage	潮紅	1	9	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	1	57	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋骨格系胸痛	1	57	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	3	41	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					消化不良	3	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	5	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	5	25	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					眼痛	8	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	11	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	11	60	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アクロコルドン	18	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					ざ瘡様皮膚炎	18	68	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					歯痛	21	25	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	29	113	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	36	333	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ様疾患	41	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	71	64	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	85	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	122	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	128	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	130	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	135	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	139	177	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					頚部痛	139	178	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					脱毛症	169	15	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					しゃっくり	169	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脳浮腫	169	183	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					浮動性めまい	190	7	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	193	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					浮動性めまい	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					動悸	205	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	229	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					霧視	239	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					口腔内潰瘍形成	253	29	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	316	36	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	344	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					しゃっくり	344	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	351	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	352	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	352	4	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脳浮腫	352	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					処置による疼痛	352	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	367	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ様疾患	368	6	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	368	2	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	368	2	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					腹痛	369	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					疲労	369	5	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔カンジダ症	369	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	374	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					インフルエンザ様疾患	374	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	395	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	413	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086404 Canada	709	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	アクロコルドン	1	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					消化不良	6	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					非心臓性胸痛	35	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛孔性角化症	54	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					胸部不快感	95	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					視力障害	110	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	168	44	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					駆出率減少	280	85	Yes	Grade 2	Yes	IP stopped permanently	Recovered/resolved
086404 Canada	710	60	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頻尿	5	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	6	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ほてり	6	13	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					眼充血	23	63	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					眼刺激	27	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					眼そう痒症	27	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					末梢冷感	33	24	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	57	33	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
086542 Germany	259	76	F	White - White/Caucasian/European Heritage	脂漏性角化症	33	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	33	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					大腿骨頚部骨折	88	12	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	88	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	173	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	173	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086542 Germany	268	69	M	White - White/Caucasian/European Heritage	失神	6	1	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					落ち着きのなさ	7	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋痙縮	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					平衡障害	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					基底細胞癌	58	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					棘細胞腫	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					棘細胞腫	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					棘細胞腫	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086563 Germany	374	43	M	White - White/Caucasian/European Heritage	振戦	51	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					片麻痺	67	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					失語症	87	5	Yes	Grade 3	Yes		Recovered/resolved
					失見当識	87	-	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					失語症	97	-	No	Grade 3	Yes		Not recovered/not resolved
					リンパ球数減少	113	-	No	Grade 2	No		Not recovered/not resolved
086626 Australia	502	64	M	White - White/Caucasian/European Heritage	痙攣	8	1	Yes	Grade 4	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱水	10	3	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					膵炎	10	15	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	10	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					横紋筋融解症	10	13	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					横紋筋融解症	10	13	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					横紋筋融解症	10	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					横紋筋融解症	10	104	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頻脈	10	76	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿失禁	10	12	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹部膨満	11	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	11	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	12	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	12	4	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					消化管運動低下	13	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	14	11	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	17	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口内炎	17	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻出血	19	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	19	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	44	42	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	85	57	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					糖尿病	113	29	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	115	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					関節痛	119	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	133	65	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					基底細胞癌	217	100	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					足部白癬	217	37	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
086627 Australia	553	71	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪寒	2	6	Yes	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					筋肉痛	2	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	2	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					尿路感染	11	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	18	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	18	1	Yes	Grade 1	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					咳嗽	22	70	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					浮動性めまい	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	41	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	41	2	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					腋窩痛	41	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	43	1	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪寒	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	55	7	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	55	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球数減少	56	8	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	56	6	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					糖尿病	86	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					多汗症	87	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					霧視	101	97	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					悪寒	112	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	117	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	140	58	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					異形成母斑	143	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尋常性白斑	164	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	165	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂肪織炎	197	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					紅斑	242	42	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					膀胱炎	269	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					側腹部痛	274	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	275	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					上腹部痛	281	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					便秘	286	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	292	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					浮動性めまい	292	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	292	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					肺塞栓症	305	5	No	Grade 5	Yes		Fatal
					急性腎不全	305	5	No	Grade 5	Yes		Fatal
					尿路感染	305	5	No	Grade 5	Yes		Fatal
					心停止	309	1	No	Grade 5	Yes		Fatal
086627 Australia	555	62	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚乳頭腫	6	25	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内腫瘍出血	8	12	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					運動機能障害	8	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不眠症	13	47	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	15	2	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	15	2	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪寒	20	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	28	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	30	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	30	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	30	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	30	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	30	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	63	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	64	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	64	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ケラトアカントーマ	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心房細動	67	1	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					咳嗽	80	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					過角化	91	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	119	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	119	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086627 Australia	562	40	F	White - White/Caucasian/European Heritage	脱毛症	4	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	7	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	10	204	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	10	204	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚疼痛	10	204	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アクロコルドン	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	24	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔咽頭痛	28	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	30	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ浮腫	30	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					リンパ嚢腫	30	180	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	35	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	35	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	35	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	55	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					皮膚乾燥	55	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	56	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					丘疹性皮疹	56	59	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	56	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	114	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嗜眠	149	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					毛質異常	170	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	182	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	182	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	185	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	185	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					基底細胞癌	198	89	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	201	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					漿液腫	202	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻径部感染	202	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	229	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					化膿性肉芽腫	286	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脂漏性角化症	286	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					下痢	288	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	288	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔咽頭痛	307	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	370	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	370	29	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻咽頭炎	384	37	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	385	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					創傷	398	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	428	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	428	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					胃食道逆流性疾患	436	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	441	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					尿路感染	441	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	454	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	566	41	M	White - White/Caucasian/European Heritage	胸水	16	4	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	24	15	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					心房細動	25	14	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	25	9	No	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					ウイルス性心膜炎	25	14	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					筋肉痛	26	142	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心嚢液貯留	26	12	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	46	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	53	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					心房粗動	54	7	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					頻脈	65	2	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					多汗症	177	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	177	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚アミロイドーシス	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発声障害	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	197	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					メラノサイト性母斑	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					伝染性軟属腫	197	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086628 Australia	610	32	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下気道感染	1	16	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					関節痛	5	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					頭痛	12	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻咽頭炎	12	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					耳鳴	12	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					味覚異常	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					感覚障害	16	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚病変	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	47	3	No	Grade 5	Yes	IP stopped permanently	Fatal
086628 Australia	613	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	4	86	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	4	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	4	177	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ほてり	5	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	26	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	46	25	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	61	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	62	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下痢	71	42	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	77	5	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	77	5	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					駆出率減少	90	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻咽頭炎	104	17	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	113	68	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	144	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
087071 United States	1203	57	M	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	1	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	1	57	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛髪変色	1	57	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	1	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	1	57	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	2	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	2	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					頭痛	2	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	2	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	2	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	3	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚肥厚	57	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					扁平上皮癌	85	113	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					感情不安定	141	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					膿疱性皮疹	197	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					坐骨神経痛	197	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					副鼻腔炎に伴う頭痛	222	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					異汗性湿疹	225	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	281	9	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好塩基球数増加	281	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					カンジダ症	307	11	No	Grade 2	No		Recovered/resolved
					浮動性めまい	309	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					味覚異常	309	-	No	Grade 2	No		Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					聴覚障害	309	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					多汗症	309	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					筋肉痛	309	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					悪心	309	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					視力障害	309	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					食欲減退	309	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
088089 France	1	44	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚乳頭腫	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					紅斑	24	84	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚嚢腫	52	56	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	78	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					乳頭腫	78	30	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	108	71	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					真菌感染	108	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					膿疱性皮疹	108	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	113	66	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					亜イレウス	160	19	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					白血球数増加	165	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
088089 France	10	69	M	White - White/Caucasian/European Heritage	歯膿瘍	10	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	14	4	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					顎痛	17	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	24	232	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					紅斑	25	37	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頻脈	50	94	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	79	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					無力症	79	89	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	79	65	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	79	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	93	79	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					光線過敏性反応	101	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋痙縮	112	60	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					副腎機能不全	160	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					胆汁うっ滞	197	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					肝細胞損傷	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					運動機能障害	241	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
088089 France	11	39	M	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	2	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	2	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	29	4	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	29	103	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不安	31	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					体重減少	117	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	142	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	142	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					色素沈着障害	169	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					色素沈着障害	169	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					頭痛	184	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					髄膜転移	220	21	No	Grade 5	Yes	Dose not changed	Fatal
					肛門膿瘍	223	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
088090 France	53	41	M	White - White/Caucasian/European Heritage	紅斑	25	32	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尋常性白斑	50	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	78	26	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯感覚	80	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不全麻痺	80	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不全単麻痺	84	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					部分発作	84	22	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					低カリウム血症	105	13	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	113	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					運動機能障害	113	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					失語症	115	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					記憶障害	115	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	117	-	No	Grade 4	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	146	32		Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	146	55		Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板減少症	146	20	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	147	-		Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	147	142	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頻脈	147	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	151	2	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球減少症	158	16	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球減少症	158	16	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					感染	159	3	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					起坐呼吸	169	12	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肺塞栓症	173	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					構語障害	176	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭蓋内出血	176	18	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	176	81	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					高熱	183	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					炎症	183	22	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	204	83	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					表在性血栓性静脈炎	236	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					静脈炎	255	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					糖尿病	258	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	304	5	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内圧上昇	306	-	No	Grade 4	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
088093 France	202	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	腎不全	-	6	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板減少症	5	87	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球減少症	19	23	Yes	Grade 4	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					貧血	21	-	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					駆出率減少	29	30	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	52	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	57	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートA (N=89)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					脳浮腫	57	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
088093 France	205	38	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	11	4	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					腹痛	13	4	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	13	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	13	4	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved with sequelae
					貧血	16	95	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カルシウム血症	57	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					口腔真菌感染	64	11	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	75	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083866 United States	801	56	M	White - White/Caucasian/European Heritage	食欲減退	11	12	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	12	11	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	12	11	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	12	11	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					播種性血管内凝固	15	10	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					低カルシウム血症	15	2	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肝機能異常	16	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					ミオクローヌス	16	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					急性腎不全	16	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					譫妄	19	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	25	96	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					脱毛症	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	29	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					無力症	29	64	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					心房細動	29	36	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	29	50	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	29	33	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	29	50	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	58	1	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					貧血	64	29	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					斑状丘疹状皮疹	92	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不全片麻痺	120	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋攣縮	120	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083866 United States	807	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	低ナトリウム血症	2	30	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	2	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻出血	29	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					頭痛	29	19	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嗜眠	29	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	29	19	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					運動性低下	29	19	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					錯乱状態	31	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					低血圧	31	14	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					嚥下障害	44	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					便秘	47	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					肺塞栓症	58	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脳出血	70	2	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
083866 United States	808	56	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	4	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	4	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内出血	5	6	No	Grade 5	Yes	Dose interrupted	Fatal
					悪心	5	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	5	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
083867 United States	855	45	M	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	1	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不安	9	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	14	11	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性浮腫	14	11	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アクロコルドン	15	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	43	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					うつ病	45	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					霧視	61	-	No	Grade 1	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	70	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					筋力低下	82	9	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯感覚	82	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低アルブミン血症	85	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋力低下	91	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					錯感覚	91	-	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083867 United States	861	63	F	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	2	48	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ様疾患	4	24	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	8	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					浮動性めまい	14	36	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	18	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	28	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	28	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	28	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	28	2	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ様疾患	28	22	Yes	Grade 3	Yes		Recovered/resolved
					扁平上皮癌	32	60	Yes	Grade 3	Yes		Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
083869 United States	904	68	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	21	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪寒	22	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	22	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					汎血球減少症	22	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					関節痛	40	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
083922 United States	954	48	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	1	113	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					深部静脈血栓症	9	24	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					無力症	18	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下痢	30	28	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心拍数増加	32	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	32	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					悪心	36	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					低カリウム血症	57	29	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	85	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板数増加	113	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
083922 United States	957	45	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	1	56	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	15	42	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚の新生物	25	32	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疼痛	25	32	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	25	32	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					耳痛	26	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					レッチング	29	4	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Recovered/resolved with sequelae
					インフルエンザ	32	53	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved with sequelae
					血中アルカリホスファターゼ増加	56	50	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	105	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	140	5	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					脳新生物	155	1	No	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					悪心	219	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	219	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083922 United States	963	87	M	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	1	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	1	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					疲労	1	46	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋骨格痛	1	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					胆嚢炎	12	2	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					痔核	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	29	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	47	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
083924 United States	1001	86	M	White - White/Caucasian/European Heritage	錯乱状態	1	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	3	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	3	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	4	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性運動ニューロパチー	5	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					傾眠	5	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内出血	6	8	No	Grade 4	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					不全片麻痺	6	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					記憶障害	9	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					尿失禁	9	23	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	23	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					感染	23	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
083924 United States	1004	80	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚腫瘤	1	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頻尿	54	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					四肢痛	140	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	145	-	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovering/resolving
083924 United States	1007	50	M	White - White/Caucasian/European Heritage	末梢性浮腫	4	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	5	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	8	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	18	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋力低下	18	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋攣縮	26	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	49	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					低血圧	51	-	No	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovering/resolving
					急性腎不全	51	11	No	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					傾眠	51	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					尿閉	51	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					精神状態変化	51	11	No	Grade 2	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					深部静脈血栓症	56	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083924 United States	1012	58	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発疹	5	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性ニューロパチー	7	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					局所腫脹	11	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					肺炎	54	20	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					肺炎	54	40	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性浮腫	55	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	62	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肺塞栓症	72	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					深部静脈血栓症	72	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					扁平上皮癌	80	22	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	92	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	112	15	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					歯膿瘍	112	15	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
083955 United States	953	27	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	3	4	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					うつ病	15	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	17	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					浮動性めまい	22	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	10	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	29	9	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	42	4	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	42	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	42	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	43	90	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	44	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	44	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	56	58	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					下痢	56	77	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	69	85	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	71	83	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	83	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
083955 United States	1051	51	M	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	1	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	42	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	42	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭蓋内出血	63	8	No	Grade 3	Yes		Recovered/resolved
086101 United States	1111	61	M	-	メラノサイト性母斑	24	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					苔癬様角化症	24	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					冷感	28	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	28	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					痙攣	67	1	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					意識レベルの低下	67	4	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	67	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	67	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					日光性角化症	84	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086403 Canada	702	31	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	5	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	5	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	5	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	6	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	6	4	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	7	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不安	7	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					骨痛	7	3	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	7	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	7	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	10	39	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					灼熱感	14	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					消化不良	21	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					消化不良	22	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					リンパ球数減少	34	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚病変	53	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					関節痛	54	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疼痛	54	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					汎血球減少症	57	12	Yes	Grade 3	Yes	IP stopped permanently, Dose interrupted	Recovered/resolved
086542 Germany	252	72	M	White - White/Caucasian/European Heritage	知覚過敏	8	158	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					知覚過敏	8	158	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					無力症	14	152	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					皮膚乳頭腫	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	57	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ボーエン病	57	1	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	57	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	84	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	84	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	84	1	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					高血糖	90	3	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved with sequelae
086542 Germany	255	67	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚乳頭腫	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					皮膚乳頭腫	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	56	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	56	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脳血管発作	124	-	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086562 Germany	334	58	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	9	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					紅斑	22	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					紅斑	22	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	22	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	22	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	110	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	110	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低血圧	110	1	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	110	2	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	140	85	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					歯の障害	184	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	223	30	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮脂欠乏性湿疹	280	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	336	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
086626 Australia	501	40	F	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	18	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	18	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	18	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	23	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					脱水	23	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	23	5	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					嘔吐	25	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					頭痛	27	84	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	48	84	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋力低下	80	30	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086626 Australia	503	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	嗜眠	8	3	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嗜眠	42	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	43	2	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					悪心	43	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					関節痛	50	36	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	50	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					失神	50	4	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					挫傷	50	36	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	52	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	52	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086626 Australia	506	48	F	White - White/Caucasian/European Heritage	咳嗽	15	39	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	15	39	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	15	39	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	15	39	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					基底細胞癌	29	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					クッシング様	29	113	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	29	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	31	4	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					食欲減退	69	44	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	76	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛包炎	113	36	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					霧視	113	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					不眠症	136	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	137	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	554	59	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	7	86	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					レッチング	8	45	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱水	10	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					消化不良	10	43	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	10	87	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚消失	11	91	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	11	15	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	11	42	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯感覚	22	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	26	20	Yes	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					口腔カンジダ症	29	12	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	46	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					爪成長異常	113	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					毛質異常	114	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					異形成母斑	115	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					レッチング	141	47	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	174	73	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	221	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	221	26	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嗜眠	231	12	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	243	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	277	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086627 Australia	556	50	F	White - White/Caucasian/European Heritage	過角化	3	63	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	31	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	31	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	59	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					斑状丘疹状皮疹	59	26	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	64	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	64	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	64	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					過角化	64	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	84	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					毛質異常	84	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	113	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	162	2	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	162	2	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	171	27	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	287	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋痙縮	306	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					部分発作	315	22	No	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					筋力低下	337	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					部分発作	337	6	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					過角化	364	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	364	4	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					振戦	414	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	420	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	448	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	448	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	448	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					日光性角化症	448	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不全単麻痺	458	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	458	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	476	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					日光性角化症	504	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	557	62	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	22	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	23	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	23	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	23	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	24	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					浮動性めまい	24	5	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					筋骨格痛	24	78	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	24	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	24	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	24	5	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					脱水	25	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					創傷血腫	25	31	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	29	10	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血小板減少症	29	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血管腫	51	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	55	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					感覚鈍麻	55	87	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋骨格痛	71	44	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	71	111	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	114	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋骨格痛	117	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	149	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	163	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯乱状態	181	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	181	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	182	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	182	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					化膿性肉芽腫	182	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	192	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	217	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	233	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	560	39	F	White - White/Caucasian/European Heritage	ざ瘡様皮膚炎	1	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	1	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	2	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					灼熱感	3	111	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	22	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	25	47	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	25	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	25	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					掌蹠角皮症	25	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					丘疹	25	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頻発月経	28	48	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	10	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肝機能検査異常	31	30	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					せつ	54	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	60	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	60	58	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					小結節	60	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	69	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	85	29	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	113	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚嚢腫	115	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					メラノサイト性母斑	115	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					苔癬様角化症	115	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
086627 Australia	564	56	M	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	3	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	11	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	29	1	No	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	29	3	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					扁平上皮癌	30	51	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛包炎	57	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	57	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	57	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	57	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	58	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	115	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	128	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					体位性めまい	136	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嗜眠	136	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
086627 Australia	574	66	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪寒	1	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻咽頭炎	1	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	3	117	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔ヘルペス	4	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	21	72	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	24	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	24	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					脂漏性角化症	24	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	24	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	29	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					季節性アレルギー	31	55	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	40	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	52	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚反応	52	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	71	18	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	92	149	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	113	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					一過性棘融解性皮膚症	113	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	120	94	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					視力障害	120	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	186	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	186	33	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔カンジダ症	186	49	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚剥脱	186	28	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
					日光性角化症	196	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	196	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血管腫	196	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	196	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹部膨満	216	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	241	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	241	-	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					発熱	243	12	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
086996 Italy	403	55	F	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	7	7	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	26	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	26	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					低カルシウム血症	14	9	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					無顆粒球症	16	7	Yes	Grade 4	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					貧血	17	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低アルブミン血症	17	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					会話障害	33	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					会話障害	37	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113929試験)、試験終了時

投与群: コホートB (N=83)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					上腹部痛	44	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	56	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高リパーゼ血症	63	9	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					高トランスアミナーゼ血症	63	9	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					高トランスアミナーゼ血症	63	9	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
					血栓症	64	8	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	80	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	80	2	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭蓋内腫瘍出血	81	-	No	Grade 4	Yes	IP stopped permanently	Not recovered/not resolved
086996 Italy	419	59	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	7	6	Yes	Grade 3	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					発熱	7	6	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					痙攣	272	2	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver16.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2011N113653_01) Listing 28.1003
Population: ATS集団
T020_8.sas 1.730.733.986

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
071922 United States	2	44	M	White - White/Caucasian/European Heritage	筋肉痛	4	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	11	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	17	7	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	21	11	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球減少症	63	20	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛包炎	84	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	84	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚有棘細胞癌	106	27	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	122	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	122	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					日光性角化症	125	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疼痛	138	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					リンパ球減少症	139	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	139	15	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	143	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					血中ナトリウム減少	143	6	Yes	Grade 1	No		Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					低カリウム血症	143	4	Yes	Grade 1	No		Recovered/resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	146	6	No	Grade 1	No		Recovered/resolved
					貧血	147	8	Yes	Grade 2	No		Recovered/resolved
					便秘	147	5	Yes	Grade 2	No		Recovered/resolved
					呼吸困難	147	-	Yes	Grade 2	No		Not recovered/not resolved
					低マグネシウム血症	147	2	Yes	Grade 1	No		Recovered/resolved
					血小板減少症	152	-	Yes	Grade 2	No		Not recovered/not resolved
071983 United States	93	69	F	White - White/Caucasian/European Heritage	扁平上皮癌	35	107	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					黒子	92	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚病変	113	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚病変	113	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚病変	113	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					基底細胞癌	169	-	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	246	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					基底細胞癌	250	-	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
072085 United States	37	73	M	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	4	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	6	9	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	37	158	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不安	117	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					蜂巣炎	117	14	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					非心臓性胸痛	117	2	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	189	52	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	189	62	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚病変	189	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚有棘細胞癌	194	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					百日咳	216	9	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尋常性白斑	222	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
072085 United States	39	65	F	American Indian or Alaskan Native	紅斑	7	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心電図ＱＴ延長	13	7	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	13	7	No	Grade 4	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					低リン酸血症	13	7	No	Grade 3	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	15	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					嘔吐	33	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					胸水	74	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					肺塞栓症	74	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					深部静脈血栓症	74	-	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
072085 United States	40	64	M	White - White/Caucasian/European Heritage	斑状丘疹状皮疹	15	24	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	18	145	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	38	151	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	38	151	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	60	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚有棘細胞癌	66	22	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	101	146	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	106	148	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚有棘細胞癌	146	19	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	164	27	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	247	-	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					関節痛	247	-	Yes	Grade 2	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
073093 United States	154	68	F	White - White/Caucasian/European Heritage	腹痛	8	2	Yes	Grade 1	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					関節痛	8	9	Yes	Grade 1	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					頭痛	8	2	Yes	Grade 1	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					膣出血	14	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					第一度房室ブロック	16	20	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	16	48	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血腫	28	79	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					関節痛	29	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	35	19	No	Grade 3	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					関節炎	35	19	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心拍数不整	35	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	74	33	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	74	33	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	74	18	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					貧血	77	30	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	77	-	Yes	Grade 3	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					食道炎	91	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					過角化	133	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					結膜炎	161	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					蜂巣炎	193	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					転倒	193	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					裂傷	193	39	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血腫	208	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
073093 United States	155	45	M	White - White/Caucasian/European Heritage	皮膚有棘細胞癌	28	1	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					汎血球減少症	35	-	No	Grade 2	No	IP stopped permanently	Not recovered/not resolved
					局所腫脹	95	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					勃起不全	95	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					基底細胞癌	154	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					急性骨髄性白血病	181	-	No	Grade 4	Yes		Not recovered/not resolved
073093 United States	157	66	F	White - White/Caucasian/European Heritage	疲労	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	15	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	15	170	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					筋肉痛	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	23	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻咽頭炎	23	34	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	37	120	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					気管支炎	48	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					心雑音	56	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	56	129	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	101	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	101	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	182	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚嚢腫	184	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					上腹部痛	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下痢	197	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	240	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	240	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					基底細胞癌	241	-	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
073093 United States	158	52	M	White - White/Caucasian/European Heritage	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					紅斑	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	15	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					褥瘡性潰瘍	36	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	36	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					喘息	41	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					甲状腺機能低下症	55	-	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋萎縮	55	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					転移部痛	64	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頻脈	70	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
073093 United States	162	49	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	4	32	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心窩部不快感	13	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					関節痛	35	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	35	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	35	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	35	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	35	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	35	71	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻咽頭炎	56	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球減少症	77	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	140	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					基底細胞癌	189	-	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
077404 United States	242	76	M	White - White/Caucasian/European Heritage	貧血	32	3	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					低アルブミン血症	32	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					低ナトリウム血症	32	47	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					尿路性敗血症	32	47	No	Grade 4	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					低マグネシウム血症	33	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血管穿刺部位血腫	35	23	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					そう痒症	57	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					挫傷	57	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					副鼻腔炎	66	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
077404 United States	244	77	F	White - White/Caucasian/European Heritage	不安	1	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					うつ病	8	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発疹	19	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒性皮疹	19	38	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	22	36	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	44	-	Yes	Grade 3	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved
					筋骨格痛	52	-	Yes	Grade 1	No	Dose reduced, Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					挫傷	107	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					毛質異常	155	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					小結節	163	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乾燥	191	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					扁平上皮癌	191	18	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
077404 United States	247	33	F	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	1	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					潮紅	2	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					多汗症	2	15	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					紅斑	5	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					水疱	14	3	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	22	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頚部痛	26	49	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					上気道咳症候群	26	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乾燥	28	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					メラノサイト性母斑	28	106	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	56	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	103	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚良性新生物	133	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					うつ病	133	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					腱炎	159	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					扁平上皮癌	189	6	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
079587 France	1017	41	M	White - White/Caucasian/European Heritage	四肢痛	1	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					創傷出血	17	70	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	44	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					乳頭腫	44	94	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					眼瞼乳頭腫	44	94	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					乳房の良性新生物	65	73	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	72	35	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腱炎	72	34	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					乳頭腫	86	52	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					乳頭腫	86	52	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	137	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	164	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	178	9	No	Grade 1	Yes		Recovered/resolved
					嘔吐	180	7	No	Grade 1	No		Recovered/resolved
					頚部痛	184	17	No	Grade 1	No		Recovered/resolved
					錯感覚	184	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					食欲減退	184	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間[3]	治験薬との因果関係	Grade	重篤度	治験薬の処置	転帰
					C－反応性蛋白増加	185	-	No	Grade 2	No		Not recovered/not resolved
					咳嗽	185	16	No	Grade 1	No		Recovered/resolved
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	185	-	No	Grade 3	No		Not recovered/not resolved
					好中球数増加	185	-	No	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
079587 France	1020	39	M	White - White/Caucasian/European Heritage	貧血	15	42	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮脂欠乏性湿疹	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	15	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	35	47	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	35	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛包性角化症	56	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	56	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					掌蹠角化症	56	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	60	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					上腹部痛	61	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					膀胱拡大	61	10	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					感覚鈍麻	61	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					便秘	70	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					放射線皮膚損傷	78	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					貧血	81	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					高血糖	81	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					リンパ球減少症	81	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					血中アルカリホスファターゼ増加	81	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	92	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	95	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性浮腫	95	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					呼吸困難	99	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
079590 France	1029	56	M	White - White/Caucasian/European Heritage	筋肉痛	21	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下痢	41	2	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯感覚	64	76	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					小結節	114	48	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	138	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					限局性感染	139	50	No	Grade 3	Yes		Recovered/resolved
080452 Australia	2054	60	F	White - White/Caucasian/European Heritage	貧血	22	26	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					浮動性めまい	35	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	41	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					転移部痛	41	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	41	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
080453 Australia	2004	71	M	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	5	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	5	88	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	5	88	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	8	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	10	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	25	13	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					貧血	27	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱水	27	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	27	7	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					大葉性肺炎	30	8	No	Grade 3	Yes		Recovered/resolved
					血小板減少症	30	8	No	Grade 2	Yes		Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					皮膚病変	36	29	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性浮腫	39	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚剥脱	41	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	60	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					日光性角化症	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					湿疹	106	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	106	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脂漏性角化症	107	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咳嗽	126	6	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻漏	126	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	162	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					軟骨損傷	162	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					便秘	162	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					メラノサイト性母斑	162	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	175	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					光線性弾性線維症	190	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
080453 Australia	2006	56	F	White - White/Caucasian/European Heritage	下痢	35	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					膣出血	35	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	37	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	37	2	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	37	2	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					斑状丘疹状皮疹	44	-	Yes	Grade 1	No		Not recovered/not resolved
					敗血症	49	-	No	Grade 4	Yes		Not recovered/not resolved
080453 Australia	2007	66	F	White - White/Caucasian/European Heritage	光線過敏性反応	1	53	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	7	20	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚疼痛	7	20	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	17	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	17	10	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	17	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	17	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	17	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	17	10	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					悪寒	20	9	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	20	9	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嗜眠	20	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	20	9	Yes	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	20	9	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					肝機能検査異常	21	22	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					上腹部痛	24	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	52	96	Yes	Grade 1	No		Recovered/resolved
080553 Italy	1301	32	M	White - White/Caucasian/European Heritage	腸閉塞	58	1	Yes	Grade 4	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					貧血	68	58	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
080553 Italy	1316	39	F	White - White/Caucasian/European Heritage	失語症	60	-	No	Grade 4	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					錯乱状態	60	-	No	Grade 4	Yes	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					嘔吐	60	1	No	Grade 3	No	Dose interrupted	Recovered/resolved
080899 Germany	1152	65	M	White - White/Caucasian/European Heritage	血中アミラーゼ増加	15	17	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted	Recovered/resolved
					リパーゼ増加	15	103	Yes	Grade 4	Yes	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
080902 Germany	1198	79	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	15	1	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	17	-	Yes	Grade 3	No	Dose reduced, Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					体重減少	17	-	Yes	Grade 1	No	Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					悪寒	161	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	193	-	No	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Not recovered/not resolved
					急性腎不全	218	-	Yes	Grade 4	Yes		Not recovered/not resolved
080902 Germany	1200	71	M	White - White/Caucasian/European Heritage	腎臓痛	5	5	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	11	34	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	17	121	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					駆出率減少	40	11	Yes	Grade 2	No	Dose reduced, Dose interrupted	Recovered/resolved
					非心臓性胸痛	104	-	Yes	Grade 2	Yes	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	107	2	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	109	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF113710試験)

投与群: ダブラフェニブ (N=92)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					腫瘍疼痛	109	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	183	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(2010N110758_00) Listing 28.8
Population: ATS集団
T020_9.sas 1.730.734.073

投与群: Dose Escalation Cohort 1: 12 mg QD (N=1)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
065927 Australia	2101	63	M	White - White/Caucasian/European Heritage	便秘	1	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					カテーテル留置部位腫脹	16	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	18	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	19	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	20	11	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					嘔吐	26	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					体重減少	29	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					寝汗	30	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嘔吐	33	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腸閉塞	43	7	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					嘔吐	43	7	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 2: 35 mg QD (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
065927 Australia	2103	41	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	4	31	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					創傷感染	22	11	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					霰粒腫	23	52	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					創傷感染	58	49	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	70	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	77	1	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	144	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					インフルエンザ	144	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	150	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					好中球減少症	151	17	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	151	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腹痛	182	22	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	195	10	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 2: 35 mg QD (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					創傷感染	215	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					腹痛	238	-	No	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Not recovered/not resolved
065961 Australia	3101	83	F	White - White/Caucasian/European Heritage	上腹部痛	4	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	5	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心房細動	8	5	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					眼感染	146	66	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頚部痛	161	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	170	48	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	205	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					切迫性尿失禁	206	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体温変動感	206	65	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	216	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: Dose Escalation Cohort 2: 35 mg QD (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					食欲減退	216	63	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	217	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低クロール血症	219	4	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					低ナトリウム血症	219	4	No	Grade 4	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					嗜眠	219	57	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿路感染	219	47	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					視力低下	221	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節炎	222	27	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					浮動性めまい	230	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					転倒	230	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	230	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					挫傷	230	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	232	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 2: 35 mg QD (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					皮膚障害	232	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻出血	234	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					喀血	234	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					浮動性めまい	254	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					転倒	254	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					末梢性浮腫	265	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					錯感覚	270	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					鼻出血	278	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					敗血症	287	7	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					失神	287	1	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					心房細動	300	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 3: 35 mg BID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
065961 Australia	3103	35	M	White - White/Caucasian/European Heritage	発熱	5	4	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔咽頭痛	6	3	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	8	54	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸困難	19	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					丘疹性皮疹	50	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	114	7	No	Grade 1	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					発熱	114	7	No	Grade 1	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					リンパ浮腫	120	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下肢静止不能症候群	120	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	121	13	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					呼吸困難	121	13	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 3: 35 mg BID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					疲労	121	13	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					発熱	121	12	No	Grade 2	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	122	2	Yes	Grade 4	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	123	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔カンジダ症	127	7	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 3: 35 mg BID (N=5)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
061575 United States	5108	48	F	White - White/Caucasian/European Heritage	インフルエンザ様疾患	12	5	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	15	51	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	15	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	15	9	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	15	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	15	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					蕁麻疹	15	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	15	51	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	44	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	44	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	44	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	47	19	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿路感染	47	13	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: PK/PD Expansion Cohort 3: 35 mg BID (N=5)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	55	5	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚病変	106	65	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	127	23	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					そう痒症	128	43	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	128	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	128	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	149	22	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	149	22	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					挫傷	170	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋骨格系胸痛	170	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					発熱	171	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	207	27	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	212	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					悪寒	224	10	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: PK/PD Expansion Cohort 3: 35 mg BID (N=5)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					発熱	225	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	233	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	272	77	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	288	72	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	316	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	316	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	338	64	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	338	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球増加症	380	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	385	16	Yes	Grade 1	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					悪心	391	100	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	391	100	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	395	6	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: PK/PD Expansion Cohort 3: 35 mg BID (N=5)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					乾性角結膜炎	395	138	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	396	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					血中クレアチニン増加	401	62	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					網膜滲出物	402	131	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	407	84	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					角膜浮腫	421	112	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					虹彩毛様体炎	421	9	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					視神経乳頭浮腫	421	111	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乾燥	422	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					魚鱗癬	422	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性ニューロパチー	422	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒症	422	19	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 3: 35 mg BID (N=5)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					丘疹性皮疹	422	19	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球増加症	428	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	438	25	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Recovered/resolved
					ブドウ膜炎	452	81	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					大葉性肺炎	456	55	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性黒内障	457	1	Yes	Grade 4	Yes	Dose reduced	Recovered/resolved
					口腔ヘルペス	457	55	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					血中クレアチニン増加	462	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪寒	469	22	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頚部痛	472	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	483	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 3: 35 mg BID (N=5)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	490	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					白内障	532	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 4: 70 mg BID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
065961 Australia	3104	51	M	White - White/Caucasian/European Heritage	そう痒症	3	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					一過性棘融解性皮膚症	9	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					上腹部痛	82	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚異常臭	86	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					日光性角化症	92	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔咽頭痛	179	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					丘疹性皮疹	181	18	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	187	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚炎	188	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚症	188	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛質異常	190	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					過角化	190	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: Dose Escalation Cohort 4: 70 mg BID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					扁平上皮癌	196	21	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					せつ	259	50	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					インフルエンザ	298	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					滑液包炎	302	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節損傷	302	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿路感染	360	10	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	470	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
065961 Australia	3105	58	M	White - White/Caucasian/European Heritage	帯状疱疹	13	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					知覚過敏	13	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋肉痛	13	60	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋骨格硬直	16	14	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 4: 70 mg BID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					寝汗	22	18	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔乳頭腫	22	45	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	35	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下痢	36	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚病変	44	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					下痢	65	72	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋骨格痛	75	54	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					小腸出血	92	17	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved with sequelae
					皮膚乳頭腫	101	1	No	Grade 1	No	Not applicable	Recovered/resolved
					肝臓痛	129	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
065961 Australia	3106	36	M	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	4	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					咽頭炎	4	2	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: Dose Escalation Cohort 4: 70 mg BID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					熱感	22	125	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	23	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脂漏性角化症	29	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脂漏性角化症	29	13	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	66	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発声障害	101	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					湿性咳嗽	101	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					鼻漏	101	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔咽頭痛	101	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	103	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					関節痛	103	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節腫脹	103	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	108	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: Dose Escalation Cohort 4: 70 mg BID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					四肢膿瘍	190	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚炎	191	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ざ瘡様皮膚炎	236	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					中耳炎	256	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					痛風	259	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 4: 70 mg BID (N=10)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
065961 Australia	3111	43	M	White - White/Caucasian/European Heritage	上気道感染	29	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					上気道咳症候群	29	6	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯感覚	33	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					便秘	63	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	63	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					呼吸窮迫	66	5	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	67	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	76	11	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved with sequelae
					嘔吐	76	11	Yes	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved with sequelae
					体重減少	86	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
065961 Australia	3115	56	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	8	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	14	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 4: 70 mg BID (N=10)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					筋肉痛	15	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	15	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肋骨の変形	15	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					頭痛	42	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	42	20	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	53	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					咳嗽	59	24	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	62	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					リンパ球減少症	65	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					口渇	78	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					上腹部痛	79	5	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	80	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: PK/PD Expansion Cohort 4: 70 mg BID (N=10)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					上腹部痛	83	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					関節痛	92	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疼痛	92	-	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					便秘	94	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	96	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
065961 Australia	3116	58	F	White - White/Caucasian/European Heritage	悪心	3	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					夜間頻尿	15	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頻尿	15	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					熱感	20	126	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下痢	22	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	22	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	22	21	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 4: 70 mg BID (N=10)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					末梢性浮腫	35	29	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	42	23	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	63	2	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	64	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					睡眠障害	82	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					ざ瘡	87	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					ざ瘡	87	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					脱毛症	89	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					裂毛	89	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋骨格痛	138	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					頭痛	152	11	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: PK/PD Expansion Cohort 4: 70 mg BID (N=10)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					疲労	161	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					耳痛	164	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	164	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					睫毛眉毛脱落症	245	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嗜眠	297	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					歩行障害	299	47	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					錯感覚	299	69	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	307	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔咽頭痛	307	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					背部痛	344	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					肉離れ	344	4	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	360	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					局所腫脹	392	12	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: PK/PD Expansion Cohort 4: 70 mg BID (N=10)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					不眠症	433	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	464	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					処置後血腫	470	8	No	Grade 2	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					処置による疼痛	470	8	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
068292 Australia	4102	47	F	White - White/Caucasian/European Heritage	関節痛	17	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	17	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					筋力低下	101	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱性好中球減少症	106	9	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					低カリウム血症	110	2	No	Grade 1	No	Not applicable	Recovered/resolved
					過角化	360	40	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					上気道感染	366	8	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 4: 70 mg BID (N=10)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					咬傷感染	440	10	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					ウイルス性消化管感染	490	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 5: 100 mg BID (N=6)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
064045 Australia	1102	57	M	White - White/Caucasian/European Heritage	頭痛	1	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					処置による疼痛	1	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	5	164	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					食欲減退	8	120	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					味覚異常	15	175	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	22	11	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					滑膜炎	25	229	Yes	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					消化不良	43	85	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					下腹部痛	50	57	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	57	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	64	211	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					便秘	85	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: Dose Escalation Cohort 5: 100 mg BID (N=6)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					悪心	85	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	169	21	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食欲減退	169	169	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					寝汗	177	13	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	184	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節炎	235	8	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					不眠症	235	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					α溶血性レンサ球菌感染	235	8	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	253	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					腹痛	293	2	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					食中毒	293	3	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	293	2	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	293	2	No	Grade 3	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: Dose Escalation Cohort 5: 100 mg BID (N=6)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					食中毒	294	4	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	400	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					消化不良	442	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					そう痒性皮疹	452	18	Yes	Grade 2	No	Not applicable	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 6: 100 mg TID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
065961 Australia	3119	65	F	White - White/Caucasian/European Heritage	耳痛	4	2	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					斑状丘疹状皮疹	5	25	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔乳頭腫	5	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					耳痛	11	9	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	15	15	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	19	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	43	85	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	43	85	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	46	20	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚肥厚	64	120	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿路感染	64	15	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢不快感	64	89	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	81	144	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: Dose Escalation Cohort 6: 100 mg TID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					鼻漏	83	24	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					口腔咽頭痛	83	24	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿路感染	91	7	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	106	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					皮膚乳頭腫	106	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					背部痛	128	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					熱感	134	19	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	134	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	136	64	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿路感染	149	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					毛質異常	189	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					四肢痛	212	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 6: 100 mg TID (N=4)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					四肢痛	212	16	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					四肢痛	213	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					便秘	232	65	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	256	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					口腔ヘルペス	271	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					食欲減退	288	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					悪心	296	41	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					嘔吐	296	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	303	28	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発疹	306	25	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					多汗症	386	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					嗜眠	400	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 6: 100 mg TID (N=16)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
061572 United States	6102	74	F	White - White/Caucasian/European Heritage	発疹	12	54	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					せつ	22	22	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	25	41	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋肉痛	25	41	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					粘膜の炎症	28	8	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					発熱	28	1	No	Grade 1	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					レッチング	28	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					敗血症	28	6	No	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					尿失禁	28	6	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	30	36	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	43	46	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					小結節	87	9	No	Grade 1	No	Not applicable	Recovered/resolved
					過角化	88	8	Yes	Grade 1	No	Not applicable	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: PK/PD Expansion Cohort 6: 100 mg TID (N=16)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					頻尿	88	-	No	Grade 1	No	Not applicable	Not recovered/not resolved
061575 United States	5127	74	F	Asian - East Asian Heritage	紅斑	1	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					紅斑	1	21	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	1	86	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					顔面腫脹	1	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	15	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					末梢性ニューロパチー	21	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脂漏性角化症	21	87	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚肥厚	21	64	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					過角化	42	45	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					心嚢液貯留	65	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					胸膜痛	65	22	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	107	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: PK/PD Expansion Cohort 6: 100 mg TID (N=16)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					インフルエンザ様疾患	233	-	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved
					疼痛	233	-	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					発熱	233	-	Yes	Grade 2	No	Dose reduced	Not recovered/not resolved
					ＣＤ４リンパ球減少	258	-	No	Grade 3	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					疲労	273	-	No	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Not recovered/not resolved
					肺炎	287	7	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					食欲減退	293	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
061575 United States	5129	71	M	White - White/Caucasian/European Heritage	貧血	1	64	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					日光性角化症	8	16	Yes	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					低リン酸血症	8	16	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					倦怠感	8	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 6: 100 mg TID (N=16)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					血小板減少症	8	-	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					高血圧	15	24	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					白血球減少症	15	15	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪寒	28	5	No	Grade 1	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					発熱	28	5	No	Grade 2	No	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	16	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					腎不全	29	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	101	1	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
065927 Australia	2110	46	M	White - White/Caucasian/European Heritage	耳痛	1	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	2	3	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					乳頭腫	11	27	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	57	43	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	57	42	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 6: 100 mg TID (N=16)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					軟部組織損傷	59	13	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肛径部痛	92	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					腹痛	132	2	No	Grade 3	No	Not applicable	Recovered/resolved
065927 Australia	2111	65	F	White - White/Caucasian/European Heritage	胸部不快感	2	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	2	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					裂傷	3	25	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					筋痙縮	6	8	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	12	2	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					皮膚乳頭腫	12	14	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					扁平上皮癌	23	40	Yes	Grade 3	Yes	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	29	1	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					気管支炎	32	27	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

表2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧(BRF112680試験)、第1回データカットオフ

投与群: PK/PD Expansion Cohort 6: 100 mg TID (N=16)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
					悪心	32	29	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
					皮膚病変	64	25	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					関節痛	107	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					爪成長異常	107	-	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					気道うっ血	129	12	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					肺炎	140	15	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					気管支炎	182	20	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					仙骨骨折	182	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					紅斑	208	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovering/resolving
					上気道感染	226	17	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					体重減少	230	22	No	Grade 2	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					脱毛症	235	-	No	Grade 1	No	Dose not changed	Not recovered/not resolved
					肺炎	349	15	No	Grade 3	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954

投与群: Dose Escalation Cohort 7: 150 mg BID (N=6)

施設番号 国	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日 (日目)[2]	発現期間 [3]	治験薬との 因果関係	Grade	重篤度	治験薬の 処置	転帰
065961 Australia	3121	55	M	White - White/Caucasian/European Heritage	インフルエンザ様疾患	3	4	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					悪心	4	4	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					疲労	28	1	Yes	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved
					頭痛	28	5	No	Grade 1	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					低血圧	28	11	Yes	Grade 1	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					発熱	28	11	Yes	Grade 2	Yes	Dose interrupted/delayed	Recovered/resolved
					胸部不快感	33	1	No	Grade 1	No	Not applicable	Recovered/resolved
					頭痛	33	1	No	Grade 1	No	Not applicable	Recovered/resolved
					低リン酸血症	33	3	No	Grade 3	No	Not applicable	Recovered/resolved
					悪心	33	1	No	Grade 1	No	Not applicable	Recovered/resolved
					頻脈	33	1	No	Grade 1	No	Not applicable	Recovered/resolved
					筋骨格痛	49	44	No	Grade 1	No	Dose not changed	Recovered/resolved

[1] 有害事象(PT): MedDRA/J Ver14.0　[2] 投与開始日を1日目とした。　[3] 発現日から回復日または死亡日までの日数（回復または死亡していない場合は出力されない）。
Data Source: CSR(RM2009/00673/00) Table 2.25
Population: ATS集団
T020_10.sas 1.730.148.954