2.7.6.　個々の試験のまとめ

全臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験番号（報告書番号）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
ダブラフェニブの生物薬剤学試験							
BRF113479	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ	第 I 相、単施設、非盲検、単回投与	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回 [^{14}C]ダブラフェニブ/約 50 µg（200 nCi）/溶液/静脈内/単回（15 分間点滴）	4 例	完了 治験総括報告書
BRF113468	5.3.1.1	コホート 1：相対的 BA に及ぼす粒子径の影響の評価 コホート 2：高脂肪・高カロリー食の影響の評価	第 I 相、多施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 1（粒子径）： レジメン A: ダブラフェニブ（微粉化）/150 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/空腹時 レジメン B: ダブラフェニブ（非微粉化）/150 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/空腹時 コホート 2：（食事） レジメン C: ダブラフェニブ（微粉化）/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/空腹時 レジメン D: ダブラフェニブ（微粉化）/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/高脂肪・高カロリー食後	コホート 1： 14 例 コホート 2： 14 例	完了 治験総括報告書
トラメチニブの生物薬剤学試験							
MEK115064	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ	第 I 相、非盲検、単回投与、単施設	固形癌患者	トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回 [^{14}C]トラメチニブ/ 5 µg (200 nCi)/ 溶液/ 静注/ 単回 (1 分間-急速)	4 例	完了 治験総括報告書
MEK113709	5.3.1.1	食事の影響	第 I 相、非盲検、単回投与、クロスオーバー	固形癌患者	トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回/ 空腹時 トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回/ 食後	24 例	完了 治験総括報告書
MEK117134	5.3.1.2	薬物動態	第 IIa 相、非盲検、反復投与、多施設、単一群	胆道癌患者	トラメチニブ 0.5 mg 錠 4 錠/ 経口/ 単回 トラメチニブ 2 mg 錠 1 錠/ 経口/ 単回	20 例	継続中 中間報告書

Apr 13 2015 10:59:38

試験番号（報告書番号）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
ダブラフェニブの薬物動態試験							
BRF113463	5.3.3.2	マスバランス	第 I 相、非盲検、単回投与、非無作為化、非対照、単施設	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	[^{14}C]ダブラフェニブ/95 mg（約 80 μCi）/懸濁液/経口/単回	4 例	完了 治験総括報告書
トラメチニブの薬物動態試験							
MEK113708	5.3.3.2	マスバランス	第 I 相、非盲検、単回投与、無作為化	固形癌の男性患者	[^{14}C]トラメチニブ/2 mg（約 79 μCi）/溶液（2 mg/5 mL）/経口/単回	2 例	完了 治験総括報告書
ダブラフェニブの薬物相互作用試験							
BRF113771	5.3.3.4	薬物相互作用、PK	第 I 相、非盲検、固定順序	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者 パート A の被験者は CYP2C9 の遺伝子型が*1/*1（野生型）, *1/*2 又は *1/*3	パート A： ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 8～29 ワルファリン/15 mg/錠/経口/単回（2 回）/Day 1（単独）及び Day 22（ダブラフェニブ併用） パート B： ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1 ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 2～22 ケトコナゾール/400 mg/錠/経口/QD/4 日間（Day 19～22） パート C： ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1 ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 2～22 ゲムフィブロジル/600 mg/錠/経口/BID/4 日間（Day 19～22） パート D： ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1 ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 2～18	パート A： 14 例 パート B： 16 例 パート C： 17 例 パート D： 13 例	完了 治験総括報告書

Apr 13 2015 10:59:38

試験番号（報告書番号）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
トラメチニブの薬物相互作用試験							
MEK112111	5.3.3.4	薬物相互作用	第 IB 相、非盲検、非無作為化、多施設、用量漸増	固形癌患者	トラメチニブ/1, 2 及び 2.5 mg/錠/経口/QD/継続 ゲムシタビン/1000 mg/m^{2}/溶液/静脈内/各サイクル（28 日間）の Day 1, 8 及び 15 に 30 分間点滴	31 例	完了 治験総括報告書
ダブラフェニブ単剤療法の臨床試験							
BRF116056	5.3.5.2	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	第 I 相、非盲検、用量漸増	BRAF 変異陽性固形癌患者	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。 病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまで治験薬の投与を継続する。	12 例（ダブラフェニブ 75 mg 群：3 例、100 mg 群：3 例、150 mg 群：6 例）	継続中 治験総括報告書
BRF113683	5.3.5.1	有効性、安全性、忍容性、薬物動態、QOL	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	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。 病勢進行、死亡、許容できない有害事象の発現もしくは試験を中止するまで治験薬の投与を継続する。	ダブラフェニブ群：187 例 ダカルバジン群：63 例 （クロスオーバー集団：28 例）	継続中 [a] 治験総括報告書
BRF113929	5.3.5.2	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	第 II 相、非盲検	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。 病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまで治験薬の投与を継続する。 コホート A：脳転移に対する局所治療歴がない患者 コホート B：脳転移に対する局所治療歴がある患者	172 例 （コホート A：89 例、コホート B：83 例）	完了 治験総括報告書
BRF113710	5.3.5.2	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	第 II 相、非盲検	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。 病勢進行、死亡又は忍容できない有害事象の発現まで治験薬の投与を継続する。	92 例	継続中 [a] 治験総括報告書

試験番号（報告書番号）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
BRF112680	5.3.5.2	ヒトへの初回投与、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	第 I 相、非盲検、用量漸増	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） 用量漸増コホート 1～10：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。1 サイクル 21 日間。 パート 2（コホート拡大フェーズ） コホート A［悪性黒色腫（脳転移なし）、悪性黒色腫（脳転移あり）］及びコホート B（その他の腫瘍）：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（BRAF V600E 変異陽性のみ） 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。 いずれのコホートも病勢進行、死亡又は許容できない有害事象発現まで治験薬の投与継続が可能。 パート 2 のコホート A 又は B の一部の被験者では、ミダゾラムとの相互作用を検討するため、ミダゾラム液剤（3 mg）を Day -1（単独）及び Day 15（ダブラフェニブと併用）に経口投与。	パート 1：114 例 パート 2：70 例（コホート A：30 例、コホート B：20 例、コホート C：20 例） ［パート 2 のミダゾラム評価集団：12 例（コホート A の 10 例+コホート B の 2 例）］	完了 治験総括報告書
トラメチニブ単剤療法の臨床試験							
MEK114784	5.3.5.2	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	第 I 相、非盲検、用量漸増	固形癌患者	パート 1（単剤療法）：トラメチニブ 1 mg、2 mg、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。 治験薬の投与中止基準[b]に該当するまで、トラメチニブ及びゲムシタビンを投与する。	パート 1：13 例（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） パート 2：5 例	完了 治験総括報告書

Apr 13 2015 10:59:38

試験番号（報告書番号）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
MEK114267	5.3.5.1	有効性、安全性、薬物動態、薬力学、QOL	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	進行性（切除不能な IIIc 期）又は転移性（IV 期）BRAF V600E 又は V600K 変異陽性皮膚悪性黒色腫の患者	トラメチニブ群：トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与。 化学療法群：ダカルバジン 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。 病勢進行、死亡又は試験中止まで治験薬投与を継続する。	トラメチニブ群：214 例 化学療法群：108 例（クロスオーバー集団：51 例）	継続中 [a] 治験総括報告書
MEK113583	5.3.5.2	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	第 II 相、非盲検	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。 治験薬の投与中止基準 [b] に該当するまで治験薬の投与を継続する。 コホート A：BRAF 阻害剤の治療歴がある患者 コホート B：BRAF 阻害剤の治療歴はなく、標準療法による治療歴がある患者	コホート A：40 例 コホート B：57 例	完了 治験総括報告書
MEK111054	5.3.5.2	最大耐量、有効性、安全性、薬物動態、薬力学	第 I 相、非盲検、用量漸増	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 回投与。 QD レジメン：トラメチニブ 2.5、3 又は 4 mg 1 日 1 回投与。 パート 2 トラメチニブ 2 又は 2.5 mg 1 日 1 回投与。 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 mg 又は 2.5 mg 1 日 1 回経口投与。 治験薬の投与中止基準 [b] に該当するまで、トラメチニブを投与する。	206 例（パート 1：55 例、パート 2：112 例、パート 3：39 例）	完了 治験総括報告書

Apr 13 2015 10:59:39

試験番号（報告書番号）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床試験							
MEK116885	5.3.5.2	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／II 相、非盲検	第 I 相：BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌患者 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。 病勢進行、死亡あるいは許容できない有害事象が確認されるまで、治験薬の投与を継続する。	第 I 相部分：6 例 第 II 相部分：6 例	継続中 [a] 治験総括報告書
MEK116513	5.3.5.1	有効性、安全性、QOL	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	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。 ベムラフェニブ単剤療法群：ベムラフェニブ 1 回 960 mg 1 日 2 回を経口投与。 病勢進行、死亡、許容できない毒性又は同意の撤回が確認されるまでいずれの治験薬の投与を継続する。	704 例 （各群 352 例）	継続中 [a] 治験総括報告書
MEK115306	5.3.5.1	有効性、安全性、薬物動態、QOL	第 III 相、無作為化、二重盲検、群間比較	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：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。 病勢進行、死亡、許容できない毒性又は同意の撤回が確認されるまで治験薬の投与を継続する。	423 例 （併用療法群：211 例 ダブラフェニブ単剤療法群：212 例）	継続中 [a] 治験総括報告書

Apr 13 2015 10:59:39

試験番号（報告書番号）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
BRF113220 パート C	5.3.5.1	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	第 II 相、非盲検、無作為化、群間比較	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[c]）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[c]）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[c]）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。 治験薬投与の中止基準[b]に該当するまで、治験薬の投与を継続する。	162 例 （各群 54 例） （クロスオーバー集団：45 例、第 2 回データカットオフ）	継続中[a] 治験総括報告書
BRF113220 パート ABD	5.3.5.2	薬物相互作用、有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	第 I 相、非盲検、用量漸増	パート A 及び B：BRAF 変異陽性の悪性黒色腫又は他の腫瘍を有する患者 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、Day 30 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、以下 HPMC カプセルを投与） 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	パート A：8 例 パート B：135[d]例 パート D：110 例	継続中[a] 治験総括報告書

Apr 13 2015 10:59:39

試験番号（報告書番号）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時被験者数	試験の進行状況 報告書の種類
					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。 いずれのパートも中止基準 [b] に該当するまで投与を継続する。		

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、BID: 1 日 2 回投与

a. 主要評価項目の解析完了

b..病勢進行、治験薬の継続を妨げる併発疾患の発症、治験責任（分担）医師又は医学専門家が治験薬投与を完全に中止する必要があると判断する有害事象の発現、被験者の同意撤回等

c. 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

d. 総括報告書作成のためのデータカットオフ時点の登録被験者数

BRF113479試験

BRF113479 試験

1. 治験の標題

Determination of the Absolute Bioavailability of GSK2118436 Following a Single Oral Dose Co-Administered with an Intravenous Radiolabelled Microtracer of GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutant Solid Tumors

2. 報告書番号

2011N126713_00

3. 治験責任医師

Royce Morrison, MD

4. 実施医療機関

Comprehensive Clinical Development NW, Inc.

5. 公表文献

本報告書作成時においてなし

6. 治験期間

2011 年 6 月 7 日～2011 年 9 月 12 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的：

BRAF 変異陽性固形癌の患者を対象として、GSK2118436（マイクロドーズ）の静脈内投与（IV）とともに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセル入りの GSK2118436 を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（F）を検討する。

副次目的：

1. BRAF 変異陽性固形癌の患者を対象として GSK2118436 を単回経口及び IV 投与後の薬物動態を検討する。
2. BRAF 変異陽性固形癌の患者を対象として GSK2118436 の単回投与時の安全性及び忍容性を評価する。

9. 治験方法

GSK2118436 は BRAF 変異陽性腫瘍の治療薬として開発中の経口投与が可能で、強力かつ選択的な低分子 BRAF 阻害剤である。BRF113479 試験は BRAF V600 変異陽性固形癌の被験者 4 例を対象とした第 I 相、単施設、非盲検試験とした。適格な被験者を-1 日目に臨床研究施設（CRU）に入院させた。全被験者に GSK2118436 の 150 mg 単回経口投与と同時に [^{14}C]GSK2118436（マイクロドーズ）を静脈内投与した（投与方法参照）。被験者は 1 日目の最後（GSK2118436 の経口投与後約 10 時間）の血液検体の採取後に退院させ、2、3 及び 4 日目の朝に来院させた。試験中、安全性及び忍容性［有害事象、バイタルサイン及び心電図（ECG）を含む］を評価するとともに、安全性及び PK 解析用の血液検体を採取した。本試験終了後、被験者は非盲検ロールオーバー試験 BRF114144 に移行し（ウォッシュアウト期間又は追跡調査のための来院不要）、GSK2118436 の投与を継続することができた。4 例とも BRF114144 試験に組み入れられた。

10. 診断及び主要な組入れ基準

同意文書署名時に 18 歳以上、体重が 45 kg 以上、BMI が 19 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の男女を適格とした。適切な遺伝子検査で BRAF 変異陽性腫瘍であることを確認し、スクリーニング時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status は 0 又は 1 とした。

11. 治療及び投与

全被験者に GSK2118436 メシル酸塩の 75 mg HPMC カプセル 2 個を空腹時に単回経口投与した（レジメン A、ロット番号：111281922）。遊離塩基として、約 50 μg（7.4 kBq 又は 200 nCi）の[^{14}C]GSK2118436 メシル酸塩を単回静脈内投与（レジメン B、ロット番号：R18120/22/1）し、最高血漿中濃度を合わせるため経口投与 1.75 時間後に投与を開始し、15 分かけて行った。[^{14}C]GSK2118436 の実際の投与量（53～59 μg）はその場で液体シンチレーションカウンターを用いて確認した。

12. 評価基準

主要評価項目：

- GSK2118436 の絶対的 F

副次評価項目：

- 経口投与：GSK2118436 の最高血漿中濃度（Cmax）、Cmax 到達時間（tmax）、0 時間（投与前）から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-24)］、0 時間（投与前）から定量可能な最終濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-t)］、0 時間（投与前）から無限大時間にまで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-inf)］、半減期（t1/2）及びみかけの経口クリアランス（CL/F）

- 静脈内投与：[^{14}C]GSK2118436 及び総薬物関連物質（放射能）の Cmax、tmax、AUC(0-24)、AUC(0-t)、AUC(0-inf)、t/2、クリアランス［CL（未変化体のみ）］及び定常状態における分布容積［Vdss（未変化体のみ）］
- 有害事象、血圧、心拍数、12 誘導 ECG データ及び臨床検査値

13. 統計手法

本試験の被験者数は評価可能例 6 例と計画した。絶対的 F は被験者を変量効果、治療レジメンを固定効果とする混合効果モデルを用いて、loge に変換し、用量で補正した 0 時間から無限大時間にまで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-inf)］から推定した。PK パラメータ及び経口 F の算出には実際の投与量を用いた。4 例のデータを評価した時点で、症例数 4 例で本試験の目的を十分に達成できると判断した。統計学的仮説の検定も中間解析も実施しなかった。最終解析では、安全性評価は All-treated 集団、PK の評価は PK 解析対象集団を対象とし、結果は要約表及び一覧表にまとめた。要約表には、不連続評価項目については被験者数及び割合、連続評価項目については平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最高値の要約統計量を記載した。

14. 治験対象集団の結果

被験者の内訳

被験者の内訳	例数
計画例数：N	6
登録例数：N	4
完了例数、n (%)：	4 (100)
試験中止例数（すべての理由）、n (%)：	0
All Treated populatiom、n (%)：	4 (100)
PK 解析対象集団、n (%)：	4 (100)

人口統計学的特性

人口統計学的特性	
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	59.8 (5.19)
中央値（範囲）	59.0 (55-66)
性別、n（%）	
女	2 (50)
男	2 (50)
身長 (cm)、平均値（標準偏差）	166.5 (154-180)
体重 (kg)、平均値（標準偏差）	75.30 (58.0-86.0)
民族、n (%)	
ヒスパニック又はラテン系：	0
非ヒスパニック又はラテン系：	4 (100)
人種、n (%)	
白人- 白人/コーカサス/欧州系	4 (100)

15. 安全性の結果

15.1. 有害事象

GSK2118436 の 150 mg 単回経口投与及び[^{14}C]GSK2118436（マイクロドーズ）の静脈内投与後に死亡例、重篤な有害事象（AE）又は AE による中止例はなかった。AE はすべてグレード 1 又はグレード 2 で、回復した。発現率が高かった AE は潮紅（4 例中 2 例に発現）であった。上気道感染を除くすべての AE は治験薬と関連ありと判定された。臨床検査、ECG 又はバイタルサインの変化に関連する AE はなかった。

有害事象（基本語）	例数（%）
重篤な有害事象が発現した例数（%）	0
有害事象が発現した例数（%）	3 (75)
潮紅	2 (50)[1]
腹痛	1 (25)[1]
疲労	1 (25)[1]
上気道感染	1 (25)
多　汗症	1 (25)[1]

1. 治験薬と関連あり

16. ヘルスアウトカム、PK、薬力学及び薬理遺伝学　等

PK：

GSK2118436 の HPMC カプセルを投与したときの絶対的 F の最小二乗平均値［90%信頼区間（CI）］は 94.5%（81.3, 109.7）であり、範囲は 79.3～105.9%であった。

単回経口投与後の GSK2118436、並びに静脈内投与後の[^{14}C]GSK2118436 及び総放射能の薬物動態パラメータ（n=4）の一部を以下の表にまとめた。

薬物動態パラメータ [1]	GSK2118436 (経口)	[^{14}C]GSK2118436 (IV)	総放射能 [2] (IV)
tmax[3] (hr)	2.0 (2.0, 4.0)	0.25 (0.22, 0.23)	0.29 (0.22, 0.33)
Cmax (ng/mL)	2527 (1318, 4845)	3.3 (1.6, 6.8)	4.2 (2.0, 8.6)
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	10723 (6989, 16451)	4.1 (3.1, 5.3)	41.1 (21.4, 79.2)
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	10751 (6996, 16523)	4.2 (3.2, 5.4)	43.9 (22.8, 84.5)
t1/2 (hr)	4.8 (3.0, 7.6)	2.6 (1.8, 3.7)	18.3 (14.7, 22.7)
CL 又は CL/F (L/h)	14.0 (9.1, 21.4)	12.0 (9.2, 15.7)	NA
Vdss (L)	NA	45.5 (28.1, 73.7)	NA

1. Tmax は中央値 (範囲)で示す、それ以外の結果は幾何平均値 (95% CI)で示す
2. 放射能濃度は GSK2118436/mL と同量で表す
3. [^{14}C]GSK2118436 の tmax 及び総放射能は IV 用量投与の時間を基準とする

NA=該当せず

17. 結論

- 絶対的 F の最小二乗平均値（90% CI）は 94.5%（81.3, 109.7）であり、GSK2118436 は経口投与でほぼ完全に吸収された。
- 静脈内投与後のクリアランスは 12.0 L/h であり、肝血流量と比較して低かった。

- BRAF 変異陽性固形癌の被験者に GSK2118436 の 150 mg 単回経口投与と同時に [^{14}C]GSK2118436（マイクロドーズ）を静脈内投与したとき、本試験の条件下で忍容性は良好であった。発現率が高かった AE は潮紅であった。

18. 報告書の日付

2012 年 3 月

BRF113468試験

BRF113468 試験

1. 治験の標題

An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutation-Positive Tumor

2. 報告書番号

2011N118208_00

3. 治験責任医師

Michael Gordon, MD、Sunil Sharma, MD、Patricia LoRusso, DO 及び Jeffrey Infante, MD

4. 実施医療機関

米国の 4 施設で実施された

5. 公表文献

本報告書作成時においてなし

6. 治験期間

2010 年 10 月 21 日～2011 年 5 月 13 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的：

- BRAF 変異陽性固形癌の患者に投与したときの GSK2118436 の相対的のバイオアベイラビリティ（F）に対する粒子サイズの影響を評価する。
- BRAF 変異陽性固形癌の患者に単回投与したときの薬物動態（PK）に対する高脂肪食の影響を評価する。

副次目的：

- BRAF 変異陽性固形癌の患者に GSK2118436 150 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を本試験の条件下で評価する。
- BRAF 変異陽性固形癌の患者に単回投与したときの GSK2118436 及びその代謝物である GSK2285403、GSK2167542 及び GSK2298683 の PK を検討する。

9. 治験方法

GSK2118436 は BRAF 変異陽性腫瘍の治療薬として、開発中の経口投与が可能で、強力かつ選択的な低分子 BRAF 阻害剤である。BRF113468 試験は BRAF 変異陽性固形癌の 28 例を対象とした第 I 相、多施設共同、非盲検、無作為化試験とした。試験は 2 コホート（コホート 1 及びコホート 2 にそれぞれ 14 例）を対象とし、それぞれ 2 期クロスオーバーデザインで実施した。コホート 1（粒子サイズコホート）では、14 例にレジメン A（GSK2118436 の 150 mg、微粉化粒子、ゼラチンカプセルの空腹時投与）及びレジメン B（GSK2118436 の 150 mg、非微粉化粒子、ゼラチンカプセルの空腹時投与）を無作為化して投与した。コホート 2（食事の影響コホート）では、14 例にレジメン C（GSK2118436 の 150 mg、微粉化粒子、HPMC カプセルの空腹時投与）及びレジメン D（GSK2118436 の 150 mg、微粉化粒子、HPMC カプセルの高脂肪食摂取後投与）を無作為化して投与した。

各期の 1 日目の朝に治験薬を投与した。各期の投与は 1 週間以上の間隔を設けた。各期の 1 日目の投与前及び投与後約 10 時間にわたって、安全性及び忍容性［有害事象、バイタルサイン及び心電図（ECG）を含む］を評価するとともに、安全性及び PK 解析用の血液検体を採取した。各期の 1 日目の 10 時間の評価終了後、被験者を退院させた。2 日目から 5 日目まで PK 用検体採取及び安全性評価のため被験者を来院させた。各被験者の試験参加期間（スクリーニング、投与及び経過観察のための来院を含む）は約 2～7 週間であった。

10. 診断及び主要な組入れ基準

同意文書署名時に 18 歳以上で、体重が 45 kg 以上、BMI が 19 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の男女を適格とした。適切な遺伝子検査で BRAF 変異陽性腫瘍であることを確認し、スクリーニング時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status は 0 又は 1 とした。

11. 治療及び投与

前夜から 10 時間以上絶食した後、レジメン A、B 及び C の被験者に 240 mL（8 オンス）の水とともに治験薬を投与した。投与後 4 時間以上絶食とした。投与前後 1 時間を除き、水は自由に摂取させた。

レジメン D の被験者には高脂肪食とともに投与した。前夜から 10 時間以上絶食した後、被験者は治験薬投与予定時間の 30 分前に高脂肪・高カロリー食を食べ始め、30 分で食事を終えた。高脂肪食は、バターで調理した卵 2 個、ベーコン 2 切れ、トースト 2 枚、バター小さじ 2 杯、ハッシュブラウンポテト 4 オンス、全乳 8 オンスとした［1020 カロリー（炭水化物：58 g、蛋白質：33 g、脂肪：58～75 g）に相当］。食事開始から 30 分後に治験薬を 240 mL（8 オンス）の水とともに治験薬を投与した。投与後 4 時間以上絶食とした。

レジメン	薬物/剤形	投与量/投与方法	頻度	ロット番号
A	GSK2118436/ゼラチンカプセル/メシル酸塩/微粉化粒子	単回経口投与（2×75 mg カプセル）	単回投与	101244650 及び 10127484
B	GSK2118436/ゼラチンカプセル/メシル酸塩/非微粉化粒子	単回経口投与（2×75 mg カプセル）	単回投与	10124912
C	GSK2118436/HPMC カプセル/メシル酸塩/微粉化粒子	単回経口投与（2×75 mg カプセル）	単回投与	101260783
D	GSK2118436/HPMC カプセル/メシル酸塩/微粉化粒子	単回経口投与（2×75 mg カプセル）	単回投与	101260783

12. 評価基準

主要評価項目：

- 血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（Cmax）及び Cmax 到達時間（tmax）

副次評価項目：

- 消失半減期（t1/2）
- バイタルサイン、ECG、臨床検査、及び有害事象を含む安全性及び忍容性データ
- GSK2285403、GSK2167542 及び GSK2298683 の AUC、Cmax、Tmax 及び t1/2、並びに各代謝物／未変化体（GSK2118436）比

13. 統計手法

本試験は、1）GSK2118436 の相対的 F に対する粒子サイズの影響（コホート 1）及び 2）GSK2118436 の PK に及ぼす高脂肪食の影響（コホート 2）を推定できるようにデザインした。本試験の被験者数、各コホート 14 例（計 28 例）は仮説の検定のための仮定に基づくものではなく、推定できるように設定した。正式な仮説の検定は行わなかった。

主要な各連続 PK 評価項目［AUC(0-t)、AUC(0-inf)及び Cmax］について、被験レジメンの幾何平均値／参照レジメンの幾何平均値の比の点推定値（PE）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。主要な 2 つの比較において、GSK2118436 の非微粉化粒子（レジメン B）及び GSK2118436 の食後投与（レジメン D）をそれぞれのレジメンとした。ゼラチン又は HPMC カプセル入りの GSK2118436 の微粉化粒子の空腹時投与（レジメン A 及び C）をそれぞれの比較の参照レジメンとした。PK パラメータの tmax については、Hodges-Lehmann のノンパラメトリック法を用いて 1）非微粉化粒子と微粉化粒子及び 2）高脂肪食後と空腹時の tmax の差の中央値及び 90% CI を推定した。

2 つのコホートのデータを併合する計画はなかったため、2 コホート間で無作為化は行わなかった。しかし、探索的、仮説生成型の試験であるため、GSK2118436 の HPMC カプセルと GSK2118436 のゼラチンカプセルの相対的 F は GSK2118436 の空腹時投与のレジメンで評価した。主要解析と同様の手順で、HPMC カプセル（レジメン C）を被験レジメン及びゼラ

チンカプセル（レジメン A）を参照レジメンとしたときの AUC(0-t)、AUC(0-inf)及び Cmax の PE 及び 90%CI を算出した。

PK パラメータの統計解析に加えて、GSK2118436 及び 3 種類の各代謝物の PK データを適宜、一覧表にし、要約し、図示した。安全性データは一覧表にし、要約し、図示した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

予定された 28 例全例が試験を完了した。全被験者が白人で、多くは男性（28 例中 20 例、71%）であったものの、女性の割合はコホート 2 よりコホート 1 で多かった。

被験者の内訳

	コホート 1 粒子サイズコホート	コホート 2 食事の影響コホート
予定被験者数（N）	14	14
組み入れ被験者数（N）	14	14
試験完了例数、n (%)	14 (100)	14 (100)
試験中止例数、n (%)	0	0
All Treated Subjects population、n (%)	14 (100)	14 (100)

人口統計学的特性

	コホート 1 粒子サイズコホート	コホート 2 食事の影響コホート
年齢（歳）、平均値（標準偏差）	52.6 (12.01)	60.1 (8.48)
性別、n (%)		
女性	6 (43)	2 (14)
男性	8 (57)	12 (86)
身長（cm）、平均値（標準偏差）	171.1 (10.40)	175.4 (9.88)
体重（kg）、平均値（標準偏差）	73.81 (15.867)	86.00 (17.471)
民族 n (%)		
ヒスパニック又はラテン系	2 (14)	0
非ヒスパニック又はラテン系	12 (86)	14 (100)
人種、n (%)		
白人 – 白人/コーカサス/欧州系	14 (100)	14 (100)

15. 安全性の結果

15.1. 有害事象

試験中に死亡例はなかった。1 期の投与後、1 例に重篤な有害事象（AE）であるグレード 2 の腹痛及びグレード 3 の貧血が発現した。これらの AE は消失し、被験者は計画通り試験を完了した。いずれの重篤な AE も治験責任医師により GSK2118436 と関連なしと判断された。試験の中止に至った AE はなかった。AE の発現率（79%）はコホート 1（粒子サイズコホート）とコホート 2（食事の影響コホート）で同じであった。全体として発現率が高かった AE は発熱であった。複数の被験者に発現した AE を以下の表にまとめた。

基本語	コホート 1 粒子サイズコホート （レジメン A 及び B） （N=14）	コホート 2 食事の影響コホート （レジメン C 及び D） （N=14）	合計 （N=28）
すべての有害事象	11 (79)	11 (79)	22 (79)
発熱	2 (14)	4 (29)	6 (21)
腹痛	1 (7)	2 (14)	3 (11)
疲労	1 (7)	2 (14)	3 (11)
悪心	2 (14)	1 (7)	3 (11)
発疹	2 (14)	1 (7)	3 (11)
嘔吐	3 (21)	0	3 (11)
背部痛	2 (14)	0	2 (7)
下痢	2 (14)	0	2 (7)
皮膚乾燥	2 (14)	0	2 (7)
味覚障害	2 (14)	0	2 (7)
高血圧	1 (7)	1 (7)	2 (7)
歯痛	1 (7)	1 (7)	2 (7)

n (%)

16. ヘルスアウトカム、PK、薬力学及び薬理遺伝学　等

粒子サイズの評価：

ゼラチンカプセル入り GSK2118436 の非微粉化粒子（レジメン B）を投与すると、ゼラチンカプセル入り GSK2118436 の微粉化粒子（レジメン A）と比較して、GSK2118436 の Cmax 及び AUC(0-inf)が増加した。2 つのレジメンを比較した解析結果を以下の表に示した。

PK パラメータ	微粉化レジメン A[1]	非微粉化レジメン B[1]	比率 (90% CI)[1]
Cmax (ng/mL)	1068	1522	1.42 (1.06, 1.91)
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	6548	8080	1.23 (0.95, 1.61)
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	6664[2]	9608	1.44 (1.13, 1.83)
	中央値の差		90% CI
tmax (hr)	0.54		-1.24, 1.30

1. Cmax 及び AUC は GLS の平均値、比率は微粉化 vs 非微粉化の最小二乗幾何平均値 (90% CI)
2. N=13（特記のない限りは N=14）
3. N=12（特記のない限りは N=14）

食事の影響の評価：

HPMC カプセル入りの GSK2118436 の微粉化粒子を高脂肪・高カロリー食後（レジメン D）に投与すると、空腹時投与（レジメン C）と比較して、GSK2118436 の Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)が低下した。

空腹時投与（2 時間）と比較して高脂肪食後の投与（6 時間）で GSK2118436 の tmax の中央値は延長した。2 つのレジメンを比較した解析結果を以下の表に示した。

PK パラメータ	空腹時レジメン C[1]	高脂肪・高カロリー食後 レジメン D[1]	比率 (90% CI)[1]
Cmax (ng/mL)	2160	1066	0.49 (0.35, 0.69)
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	11843	8329	0.70 (0.58, 0.85)
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	12126[2]	8415[2]	0.69 (0.57, 0.85)
	中央値の差		90% CI
tmax (hr)	3.65		2.39, 5.01

1. Cmax 及び AUC は GLS 平均値；比率は空腹時 vs 高脂肪・高カロリー食後の GLS 平均値 (90% CI)
2. N=13（特記のない限りは N=14）

カプセルの比較-HPMC とゼラチン：

HPMC カプセル入りの GSK2118436 の微粉化粒子（空腹時、レジメン C）を投与すると、ゼラチンカプセル入りの GSK2118436 の微粉化粒子（空腹時、レジメン A）と比較して、GSK2118436 の Cmax 及び AUC(0-inf)が増加した。2 つのレジメンを比較した解析結果を以下の表に示した。

PK パラメータ	ゼラチンカプセル レジメン A[1]	HPMC カプセル レジメン D[1]	比率 (90% CI)[1]
Cmax (ng/mL)	1068	2160	2.02 (1.48, 2.87)
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	6548	11843	1.81 (1.36, 2.41)
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	6767[2]	12168[2]	1.80 (1.32, 2.46)

1. Cmax 及び AUC は GSL 平均値；比率は HPMC カプセル vs ゼラチンカプセルの GLS 平均値 (90% CI)
2. N=13（特記のない限りは N=14）

代謝物データ：

HPMC カプセル入りの GSK2118436 の 150 mg を空腹時に単回投与（レジメン C）したときの GSK2118436 及び 3 種類の主な代謝物である GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542 の一部の PK パラメータを以下にまとめた。

PK パラメータ	GSK2118436	GSK2285403	GSK2298683	GSK2167542
tmax (hr)	2.0 (1.0, 4.0)	4.0 (2.0, 10.0)	10.0 (6.0, 24.0)	36.2 (10.0-72.2)
Cmax (ng/mL)	2160 (56) (578-5219)	1009 (58) (259-2249)	2394 (64) (790-4594)	114 (54) (50.4-258)
AUC(0-t) (ng*hr/mL)	11843 (49) (4375-30066)	10390 (54) (3781-31437)	77667 (53) (26803-150476)	5871 (58) (2785-15782)
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	12120 (49)[2] (4947-30083)	10812 (54)[2] (4207-33168)	83346 (54) (27032-166527)	6721 (32)[3] (4314-9657)
t1/2 (hr)	8.4 (113)[2] (2.4-38.2)	9.7 (85)[2] (2.8-36.7)	20.9 (29) (12.1-30.9)	22.2 (43)[3] (11.0-35.4)
比率 代謝物/未変化体比	NA	0.9 (23)[2] (0.7-1.4)	7.0 (71)[2] (1.7-14.5)	0.5 (65)[4] (0.2-1.5)

1. 各レジメン：tmax は中央値 (範囲)で示す。その他の PK パラメータは幾何平均値（CVb%）及び範囲で示す。代謝物/未変化体の AUC(0-inf)比：代謝物と GSK2118436 の AUC(0-inf)、N：該当せず N=14（特記のない限り）
2. N=13
3. N=6
4. AUC(0-t)の代謝物/未変化体比

17. 結論

- GSK2118436 の相対的 F は微粉化粒子投与よりも非微粉化粒子投与の方が高く、Cmax 及び AUC(0-inf)の LS 幾何平均値の比（90%CI）は、それぞれ 1.42（1.06, 1.91）及び 1.44（1.33, 1.83）であった。微粉化粒子と非微粉化粒子の tmax（中央値）の差の（90% CI）は 0.54 時間（-1.24, 1.30）であった。
- 空腹時投与と比較して高脂肪食により GSK2118436 の相対的 F は低下した［Cmax 及び AUC(0-inf)の LS 幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.49（0.35, 0.69）及び 0.69（0.57, 0.85）］。高脂肪食後と空腹時投与の tmax（中央値）の差（90% CI）は 3.65 時間（2.39, 5.01）であった。これらのデータは、GSK2118436 の現行の推奨用法である空腹時投与を裏付けた。
- ゼラチンカプセルと比較して HPMC カプセルで投与すると GSK2118436 の相対的 F は高く、Cmax 及び AUC(0-inf)の LS 幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 2.02（1.42, 2.87）及び 1.80（1.32, 2.46）であった。
- BRAF 変異陽性固形癌の被験者において、本試験の条件下で、GSK2118436 の 150 mg を単回経口投与（2 回）したときの忍容性は良好であった。GSK2118436 の毒性プロファイルと一致して、発熱が最も発現率が高い AE であった。
- 代謝物である GSK2285403 の t1/2 は未変化体と同程度であったが、GSK2298683 及び GSK2167542 の t1/2 は長かった（約 20 時間）。
- レジメン C（HPMC カプセル）において、GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542 の未変化体に対する AUC 比は、それぞれ 0.9、7.0 及び 0.5 であった。

18. 報告書の日付

2012 年 1 月

MEK115064試験

MEK115064 試験

1. 治験の標題

Determination of the Absolute Bioavailability of GSK1120212 Following a Single Oral Dose Co-Administered with an Intravenous Radiolabelled Microdose of GSK1120212 in Subjects with Solid Tumors

2. 報告書番号

2011N124034_00

3. 治験責任医師

Morrison, Royce A, MD

4. 実施医療機関

Comprehensive Clinical Development Northwest, Inc.

5. 公表文献

本報告書作成時においてなし

6. 治験期間

治験開始日：2011 年 6 月 17 日

治験終了日：2011 年 12 月 17 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的：

固形癌患者を対象として、GSK1120212 をマイクロドーズで静脈内投与すると同時に GSK1120212 を単回経口投与し、GSK1120212 の絶対的なバイオアベイラビリティ（F）を検討する。

副次的目的：

- 固形癌患者に GSK1120212 を単回経口及び静脈内投与したときの薬物動態（PK）を検討する。
- 固形癌患者に GSK1120212 を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

9. 治験方法

第 I 相、単施設、非盲検、1 期、非無作為化試験とし、固形癌患者に治療 A（非標識の GSK1120212［錠剤］2 mg の経口投与）及び治療 B（[^{14}C]GSK1120212 の 5 µg（7.4 kBq）をマイクロドーズで静脈内投与）を同時投与して、GSK1120212 の絶対的 F を検討した。約 6 例が評価可能となるように十分な数の被験者を組み入れることとした。被験者数は実施可能性に基づき、放射能に曝露される被験者数を抑えるように設定した。適格な被験者を-1 日目に臨床研究施設（CRU）に入院させ、空腹時に治療 A 及び B を投与し、10 時間にわたって PK 用検体を採取した。10 時間の検体採取期間終了後、被験者は CRU を退院した。その後、2、3、4、6、8 及び 11 日目の朝に被験者を CRU に来院させ、PK 用検体を採取した。本試験終了後、適格な被験者は非盲検、ロールオーバー試験（MEK114375 試験）に移行し、GSK1120212 の投与を継続することができた。

10. 診断及び主要な組入れ基準

18 歳以上で、固形癌を有し、Eastern Oncology Cooperative Group（ECOG）Performance Status が 0 又は 1 の男女を対象とした。体重は 45 kg 以上、BMI は 19 kg/m^2 以上 45 kg/m^2 以下とした。妊娠の可能性のある女性パートナーがいる男性被験者は精管切除術を受けているか、有効な避妊法を用いることに同意しなければならなかった。妊娠の可能性のある女性被験者は認められた方法で避妊しなければならなかった。更に、妊娠の可能性のある女性被験者は治験薬の初回投与前 14 日以内に血清妊娠検査が陰性でなければならなかった。

11. 治療及び投与

[^{14}C]GSK1120212 の 5 µg（7.4 kBq、ロット番号 R17793/9/1 及び R17793/38/1）のマイクロドーズ（インフュージョンラインへの 1 分間注入）を単回静脈内投与すると同時に GSK1120212 の 2 mg 錠（ロット番号 101252121 及び 101245225）を単回経口投与した。

12. 評価基準

主要評価項目

GSK1120212 の絶対的 F は経口投与と静脈内投与の投与量で補正した 0 時間（投与前）から定量可能な最終濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC(0-t)）の比として算出した。

副次的評価項目

標準的なノンコンパートメント PK パラメータ；有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、12 誘導心電図（ECG）、心エコー検査（ECHO）及び臨床検査データとした。

13. 統計手法

約 6 例が評価可能となるように十分な数の被験者が組み入れられると予測した。被験者数は実施可能性に基づき、放射能に曝露される被験者数を抑えるように設定した。中間解析は計画しなかった。正式な統計的仮説の検定は行わなわず、記述的及び探索的解析を行った。

GSK1120212、[^{14}C]GSK1120212 及び総放射能の標準的なノンコンパートメント PK パラメータを求めた。GSK1120212 の絶対的 F は経口投与と静脈内投与の投与量で補正した AUC(0-t) の比として算出し、被験者別に示した。

14. 治験対象集団の結果

被験者数：計 4 例が組み入れられた。

被験者の内訳

被験者の内訳	
計画例数、N：	6
登録例数、N：	4
All treated (safety) population、n (%)：	4 (100)
PK 解析対象集団、n (%)：	4 (100)
試験完了例数、n (%)：	4 (100)
中止例数（すべての理由）、n (%)：	0 (0)

人口統計学的特性

人口統計学的特性	
年齢	
平均値（標準偏差）：	65.0 (12.57)
性別、n (%)	
女：	2 (50)
男：	2 (50)
身長 cm、平均値（標準偏差）	176.0 (18.17)
体重 kg、平均値（標準偏差）	81.5 (16.64)
民族、n (%)	
ヒスパニック又はラテン系：	0
非ヒスパニック又はラテン系：	4 (100)
人種、n (%)	
白人– 白人/コーカサス/欧州系	4 (100)

15. 安全性の結果

有害事象

本試験中、2 例に計 7 件の有害事象が発現し、すべてグレード 1 であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。下痢及びカテーテル留置部位関連反応は投与日に発現し、被験者がロールオーバー試験に移行する前に消失した。他の 5 件の有害事象のうち 3 件（頭痛、斑状出血及び擦過傷）は当該被験者がロールオーバー試験に移行する時点で消失していなかった。本試験中、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かった。臨床検査、バイタルサイン、ECG 又は ECHO に臨床的に有意な所見はなかった。

有害事象の要約

事象名 （基本語）	被験者数 （N=4）
有害事象を発現したすべての患者	2 (50)
関節痛	1 (25)
カテーテル留置部位関連反応	1 (25)
下痢	1 (25)
斑状出血	1 (25)
擦過傷	1 (25)
頭痛	1 (25)
手掌紅斑	1 (25)

n (%)

16. ヘルスアウトカム、PK、薬力学及び薬理遺伝学　等

PK：

GSK1120212 の絶対的 F の最小二乗幾何（GLS）平均値（90% 信頼区間［CI］）を AUC(0-t)で算出した結果、72.3%（50.0、104.6）であった。評価項目として、AUC(0-t)及び 0 時間（投与前）から無限大時間にまで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC(0-inf)）を用いて算出した絶対的 F は、それぞれ 45.7～92.8%及び 65.9～109%であった。外挿部分が大きいため、主要な比較は AUC(0-t)に基づき行った。経口投与後の tmax の中央値は 1.5 時間であり、静脈内投与終了時（静注後 0.08 時間）の最高血漿中濃度到達時間（tmax）と一致した。

血漿中 GSK1120212、[^{14}C]GSK1120212 及び総放射能の薬物動態パラメータ (N = 4)

パラメータ (単位)	GSK1120212 (経口)	[^{14}C]GSK1120212 (IV)	総放射能 [3] (IV)
Tmax[2] (hr)	1.50 (1.00, 1.58)	0.08 (0.08, 0.08)	0.08 (0.08,0.08)
Cmax[1] (ng/mL)	8.03 [1.82, 35.4] (2.56, 24.31)	0.105 [0.038, 0.289] (0.044, 0.190)	0.118 [0.053, 0.262] (0.058, 0.177)
AUC(0-t)[1] (ng*hr/mL)	248 [78.1, 790] (99.8, 580)	0.858 [0.368, 2.00] (0.546, 1.76)	1.68 [0.734, 3.83] (1.18, 3.60)
AUC(0-inf) (ng*hr/mL)	525 [300, 917] (333, 783)[1]	1.56 [0.965, 2.51] (1.26, 2.39)[1]	4.92[4], 5.91[4]
t1/2 (hr)	264 [106, 655] (130, 481)[1]	229 [125, 419] (144, 348)[1]	643[4], 176[4]
CL 又は CL/F[1] (L/hr)	3.81 [2.18, 6.66] (2.56, 6.01)	3.21 [1.99, 5.18] (2.09, 3.97)	NA
分布容積 [1] (L)	ND	1060 [365, 3073] (435, 1985)[1]	ND

IV, 静脈内；max, 最大；min, 最小；NA, 該当せず；ND, 未決定
1. 結果は例数>2 の幾何平均 [95% 信頼区間]（最小、最大）を示す
2. Tmax の結果は中央値（最小、最大）を示す
3. 総放射能濃度単位は ng 等価物 GSK1120212/mL である
4. 患者 4 例のうち 2 例で推定される総放射能の消失半減期及び AUC(0-inf)を個々の患者の値で示した

静脈内投与と経口投与の投与量には、400 倍の差があり、Cmax 及び AUC(0-t)の幾何平均値は経口投与ではマイクロドーズで静脈内投与したときのそれぞれ 77 及び 289 倍であった。経口投与後及びマイクロドーズで静脈内投与後の GSK1120212 の t1/2 の幾何平均値は、同程

度（それぞれ 264 及び 229 時間）であった。しかしながら、検体採取期間が t1/2 の 3 倍を超えなかったため、これらの推定値は真の t1/2 の近似値であると考えられた。マイクロドーズで静脈内投与したときのクリアランスの幾何平均値は 3.21 L/hr であった。

血漿中[^{14}C]GSK1120212 濃度は、3 相性の指数関数的に減少し、長い消失期であった。[^{14}C]GSK1120212 を静脈内投与後の分布容積（Vd）の幾何平均値は 1060 L であった。総放射能の t1/2 が推定可能な症例は 2 例のみであり、643 及び 176 時間であった。総血漿中放射能に対する[^{14}C]GSK1120212 の Cmax 及び AUC(0-t)の幾何平均値の比で評価した総放射能に対する未変化体の割合は、約 89 及び 51%であった。

17. 結論

- GSK1120212 の 2 mg 錠を投与したときの AUC(0-t)に基づく絶対的 F の GLS 平均値（90% CI）は 72.3%（50.0, 104.6）と中程度～高度であった。
- GSK1120212 を静脈内投与後の血漿クリアランスの幾何平均値は 3.21 L/hr であり、血液／血漿比で補正すると肝血流量の約 1%であった。静脈内投与後の分布容積（Vd）は大きかった（1060 L）。また、経口投与後の t1/2 は 11 日と推定された。
- [^{14}C]GSK1120212 の 5 µg 単回静脈内投与と同時に GSK1120212 の 2 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。また、死亡、重篤な有害事象又は有害事象による中止例はなかった。

18. 報告書の日付

2012 年 5 月

MEK113709試験

MEK113709 試験

1. 治験の標題

An Open-Label, Two-Period, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of the MEK Inhibitor, GSK1120212, in Subjects with Solid Tumors

2. 報告書番号

2011N124061_00

3. 治験責任医師

Kyriakos Papadopoulos, MD; Patricia LoRusso, MD; Kent Shih, MD

4. 実施医療機関

米国の 3 施設

5. 公表文献

本報告書作成時においてなし

6. 治験期間

治験開始日：2011 年 5 月 2 日

治験終了日：2011 年 9 月 30 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的：

固形癌患者に GSK1120212 を単回投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響を評価する。

副次目的：

- 固形癌患者に空腹時及び食後に GSK1120212 を単回投与したときの PK パラメータを算出する。
- 本試験の条件下で固形癌患者に GSK1120212 2 mg を単回投与したときの短期安全性及び忍容性を評価する。

9.　治験方法

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、固形癌患者に GSK1120212 の 2 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響を評価した。適格な被験者を AB（A 空腹時／B 高脂肪・高カロリー食）及び BA（B 高脂肪・高カロリー食／A 空腹時）の 2 群のいずれかに無作為に割り付けた。試験期 1 及び 2 の各投与後 7 日間、PK 解析用の血液検体を採取した。試験期 1 及び 2 で投与後 10 時間、PK 用検体を採取した後、臨床研究施設（CRU）から退院させた。被験者は 7 日間の PK 用検体採取期間中に定期的に CRU に来院し、さらに PK 用検体を採取した。試験期 2 の PK パラメータは試験期 1 から残存している濃度で補正した。本試験終了後、適格な被験者はロールオーバー試験（MEK114375 試験）に移行し、GSK1120212 の投与を継続することができた。

10. 診断及び主要な組入れ基準

18 歳以上で、悪性の固形癌を有し、Eastern Oncology Cooperative Group（ECOG）Performance Status が 0 又は 1 の男女を適格な被験者とした。

11. 治療及び投与

投与方法

各投与順で、GSK1120212 の 2 mg（1 錠）を 2 回（食後 1 回／空腹時 1 回）経口投与した。GSK1120212（ロット番号：101245225）は GlaxoSmithKline 社が提供した。

食後：

前夜から 10 時間以上の絶食後に高脂肪・高カロリー食の摂取開始から 30 分以内に GSK1120212 を投与した。被験者は食後 5 分以内に約 240 mL（8 オンス）の水で GSK1120212 を服用することとし、投与後 4 時間以上は絶食とした。GSK1120212 の投与前後 1 時間を除き、水は自由摂取とした。被験者は各試験期で同じ時間に標準的な昼食を摂取した。

空腹時：

前夜から 10 時間以上の絶食後に約 240 mL（8 オンス）の水で GSK1120212 を服用した。投与後 4 時間以上は絶食とした。GSK1120212 の投与前後 1 時間を除き、水は自由摂取とした。被験者は各試験期で同じ時間に標準的な昼食を摂取した。

12. 評価基準

12.1.　主要評価項目

0 時間（投与前）から各被験者の定量可能な最終濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC(0-t)）、AUC(0-inf)、Cmax 及び Cmax 到達時間（tmax）。GSK1120212 の消失半減期（t1/2）が長く、試験デザイン（ウォッシュアウト期間が不十分）により、試験期 2 のみ補正 Cmax（corrCmax）、補正 AUC(0-t)（corrAUC(0-t)）及び補正 AUC(0-inf)（corrAUC(0-inf)）を算出し、治験実施計画書に規定したように、解析の主要パラメータとみなした。

12.2. 副次評価項目

PK パラメータ：0 時間（投与前）から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC(0-24)）、試験期 2 の投与前濃度（C0）、消失期速度定数（λz）及び t1/2
安全性パラメータ：有害事象、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、診察、眼科学的検査、心電図（ECG）、心エコー検査（ECHO）又は心臓スキャンマルチゲート収集法（MUGA）及び臨床検査

13. 統計手法

本試験では、固形癌患者に GSK1120212 を単回投与したときの PK に及ぼす食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を検討することを主要目的とした。本試験で計画した被験者数は評価可能例として 20 例であった。正式な仮説の検定は行わなかった。正式な中間解析は実施しなかったが、随時中間データを検討した。

14. 治験対象集団の結果

被験者数：計 24 例が試験に組み入れられた。10 例が投与順 AB、14 例が投与順 BA に無作為に割り付けられた。

被験者の内訳

	投与順 AB	投与順 BA	合計
計画例数、N：	10	10	20
登録例数、N：	10	14	24
All-Treated (safety) population、n (%)：	10 (100)	14 (100)	24 (100)
PK 解析対象集団、n (%)：	10 (100)	14 (100)	24 (100)
完了例数、n (%)：	10 (100)	12 (86)	22 (82)
ロールオーバー試験に登録した例数、n (%):	9 (90)	12 (86)	21 (88)
試験中止例数（すべての理由）、n (%)：	0	2 (14)	2 (8)
重篤な有害事象により試験を中止した例数、n (%)：	0	0	0
試験中止理由、n (%)			
有害事象	0	1 (7)	1 (4)
治験責任医師の判断	0	1 (7)	1 (4)

人口統計学的特性

	投与順 AB	投与順 BA	合計
年齢、平均値(標準偏差)	57.6 (12.67)	63.4 (8.70)	61.0 (10.67)
性別、n (%)			
女	8 (80)	6 (43)	14 (58)
男	2 (20)	8 (57)	10 (42)
BMI (kg/m^2)、平均値(標準偏差)	26.45 (5.40)	25.37 (5.03)	25.82 (5.10)
身長 (cm)、平均値(標準偏差)	167.0 (5.72)	168.9 (9.06)	168.1 (7.75)
体重 (kg)、平均値(標準偏差)	73.5 (14.58)	72.6 (16.35)	73.0 (15.32)
民族性、n (%)			
ヒスパニック又はラテン系：	1 (10)	0	1 (4)
非ヒスパニック又はラテン系：	9 (90)	14 (100)	23 (96)
人種、n (%)			
アフリカ系アメリカ人/アフリカ系	1 (10)	1 (7)	2 (8)
白人– アラブ系/北アメリカ系	0	1 (7)	1 (4)
白人– 白人/コーカサス/欧州系	9 (90)	12 (86)	21 (88)

15. 安全性の結果

有害事象

投与順にかかわらず、発現率が高かった有害事象は嘔吐及び腫瘍疼痛であった。治験薬に関連する有害事象は 3 件のみで、粘膜の炎症（投与順 AB）、並びに下痢及びざ瘡様皮膚炎（投与順 BA）が各 1 件であった。2 件の重篤な有害事象が報告され、グレード 3 の嘔吐及びグレード 3 の代謝性脳症であった。いずれも治験薬との関連はなく、治験薬投与又は試験の中止には至らなかった。投与順 AB では、有害事象による中止例はなかった。投与順 BA では、1 例が GSK1120212 の初回投与後にグレード 1 の嘔吐を発現し、試験を中止した。本試験中に死亡又は妊娠の報告はなかった。臨床検査、バイタルサイン、ECG、及び ECHO に臨床的に有意な所見はなかった。

有害事象の概要

基本語	投与順 AB (N=10)	投与順 BA (N=14)	合計 (N=24)
有害事象発現例数	9 (90.0)	9 (64.3)	18 (75.0)
嘔吐	2 (20.0)	2 (14.3)	4 (16.7)
腫瘍疼痛	1 (10.0)	2 (14.3)	3 (12.5)
悪心	1 (10.0)	1 (7.1)	2 (8.3)
疲労	0	2 (14.3)	2 (8.3)
関節痛	2 (20.0)	0	2 (8.3)
筋骨格痛	1 (10.0)	1 (7.1)	2 (8.3)

n (%)

因果関係ありと判断された有害事象

基本語	投与順 AB (N=10)	投与順 BA (N=14)	合計 (N=24)
因果関係ありの有害事象を発現した例数	1 (10)	2 (14.3)	3 (12.5)
下痢	0	1 (7.1)	1 (4.2)
粘膜の炎症	1 (10)	0	1 (4.2)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (7.1)	1 (4.2)

n (%)

15.1. 死亡

本試験中に死亡の報告はなかった。

15.2. 重篤な有害事象

本試験中に 2 件の重篤な有害事象が報告された（グレード 3 の嘔吐及び代謝性脳症）。いずれも治験薬との関連はなく、治験薬の投与中止又は試験の中止には、至らなかった。

15.3. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

1 例が GSK1120212 の初回投与後に嘔吐（グレード 1）を発現し、試験を中止した。

16. ヘルスアウトカム、PK、薬力学及び薬理遺伝学　等

PK

GSK1120212 を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与すると空腹時投与と比較して、GSK1120212 の補正した 0 時間（投与前）から定量可能な最終濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（corrAUC(0-last)）及び corrAUC(0-inf)は、それぞれ 24 及び 10%低下し、corrCmax は 70%低下した。未補正の PK パラメータを用いた解析結果も類似していた。

GSK1120212 の PK パラメータに及ぼす食事の影響（混合効果モデルで解析）

薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値		比率(90% CI)
	2.0 mg/高脂肪、高カロリー食	2.0 mg/空腹時	
corrAUC(0-inf) (ng*hr/mL)	365.90	407.73	0.897 (0.800, 1.007)
corrAUC(0-last) (ng*hr/mL)	195.81	257.83	0.759 (0.697, 0.828)
corrCmax (ng/mL)	2.739	9.111	0.301 (0.243, 0.371)

corrAUC(0-inf), 補正した 0 時間（投与前）から無限大時間にまで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積；corrAUC(0-last), 補正した 0 時間（投与前）から定量可能な最終濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；corrCmax, 補正した最高血中濃度；CI, 信頼区間

GSK1120212 を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与すると tmax は遅延した（差の中央値：約 4 時間）。

GSK1120212 の tmax に及ぼす食事の影響（ノンパラメトリック法で解析）

比較 (対照/試験)	比較対象数	推定中央値の差 (hr)	90% CI
A (空腹時)/B (高脂肪・高カロリー食摂取後)	22	3.865	2.3, 5.49

CI, 信頼区間；tmax, 最高血中濃度到達時間

17. 結論

- GSK1120212 の 2 mg 錠を高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与すると空腹時の投与と比較して、吸収速度及び吸収率に影響が確認され、GSK1120212 の corrAUC(0-last)及び corrAUC(0-inf)は、それぞれ 24 及び 10%低下し、corrCmax は 70%低下した。Cmax が大きく低下し、tmax が遅延したものの、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)の低下は小さかったことから、GSK1120212 の単回投与では、吸収率よりも吸収速度に対する影響が大きいと考えられた。
- これまでに得られているデータでは、GSK1120212 の反復投与に及ぼす食事の影響の臨床的意義は不明である。GSK1120212 は第 III 相試験における投与方法と同様に、食事の 1 時間前又は 2 時間後の空腹時に投与することが推奨される。
- t1/2 は空腹時投与で 127 時間（5.3 日）、食後投与で 150 時間（6.3 日）であった。
- GSK1120212 の 2 mg を空腹時に 1 回、食後に 1 回、計 2 回単回投与したときの忍容性は良好であった。投与期間中に死亡例はなかったものの、試験中止後に 1 例の死亡が報告された。2 件の重篤な有害事象が報告されたが、治験薬との関連はなしと判断された。投与順 AB では有害事象による中止例はなかった。投与順 BA では 1 例が GSK1120212 の 1 回目の投与後にグレード 1 の嘔吐を発現し、試験を中止した。

18. 報告書の日付

2012 年 4 月

BRF113463試験

BRF113463 試験

1. 治験の標題

An Open-Label Study to Characterize the Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination of a Single Oral 14C Labeled Dose of GSK2118436 in Subjects with BRAF mutant Solid Tumors

2. 報告書番号

2011N114097_00

3. 治験責任医師

Royce Morrison, MD

4. 実施医療機関

Charles River Clinical Services（注：2011 年 3 月 28 日に Comprehensive Clinical Development NW, Inc.に名称変更）

5. 公表文献

本報告書作成時においてなし

6. 治験期間

2011 年 1 月 26 日～2011 年 4 月 8 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的：

- BRAF 変異陽性固形癌の患者に[^{14}C]GSK2118436 の約 80 μCi を含む懸濁液 95 mg を単回経口投与し、尿糞中の放射能の総回収率及び相対的排泄率を検討する。

副次目的：

- 血漿及び尿糞中の GSK2118436 の代謝物を検討し、定量するための検体を採取する（データは別途報告）。
- 薬物関連物質と血漿蛋白質との共有結合の可能性を検討するための検体を採取する（データは別途報告）。
- 血液及び血漿中の総放射能濃度-時間プロファイルを比較する。

- 血漿中の GSK2118436 及びその 3 つの既知の血中代謝物（GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542）の薬物動態（PK）パラメータを検討する。
- GSK2118436 の安全性プロファイルを評価する。

9. 治験方法

GSK2118436 は BRAF 変異陽性腫瘍の治療薬として開発中の経口投与が可能で、強力かつ選択的な低分子 BRAF 阻害剤である。BRF113463 試験は BRAF 変異陽性固形癌の被験者 4 例を対象とした第 I 相、単施設、非盲検試験とした。適格な被験者を-1 日目に臨床研究施設（CRU）に入院させた。1 日目の朝に全被験者に[^{14}C]GSK2118436 の懸濁液 95 mg を経口投与した。試験中、安全性及び忍容性［有害事象、バイタルサイン及び心電図（ECG）を含む］を評価するとともに、安全性及び PK 解析用の血液検体を採取した。投与後最低 96 時間、最高 240 時間まで尿糞をすべて回収した。投与量の 90%以上が回収され、48～72 時間及び 72～96 時間の検体の測定値から 24 時間検体中の放射能が 2 回連続して投与放射能の 1%以下であれば、尿糞の回収を中止し、被験者を CRU から退院させた。本試験終了後、被験者は非盲検ロールオーバー試験 BRF114144 に移行し（ウォッシュアウト期間又は追跡調査のための来院不要）、GSK2118436 の投与を継続することができた。4 例とも BRF114144 試験に組み入れられた。

10. 診断及び主要な組入れ基準

同意文書署名時に 18 歳以上、体重が 45 kg 以上、BMI が 19 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の男女を適格とした。適切な遺伝子検査で BRAF 変異陽性腫瘍であることを確認し、スクリーニング時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status は 0 又は 1 とした。

11. 治療及び投与

全被験者に[^{14}C]GSK2118436 の懸濁液 95 mg を 1 日目の朝の空腹時に経口投与した。

12. 評価基準

主要評価：

- [^{14}C]GSK2118436 の経口投与後の尿糞中の放射能の総回収率及び相対的排泄率

副次的評価：

- 血漿及び尿糞中の GSK2118436 の代謝物を検討し、定量するための検体（データは別途報告）
- 薬物関連物質と血漿蛋白質との共有結合の可能性を検討するための検体（データは別途報告）
- 0 時間（投与前）から定量可能な最終濃度時間までの血中及び血漿中放射能濃度-時間曲線下面積［AUC(0-t)］、0 時間（投与前）から無限大時間にまで外挿した濃度-時間曲線

下面積［AUC(0-inf)］、最高濃度（Cmax）、最高濃度到達時間（tmax）、及び半減期（t1/2）

- 総薬物関連物質（放射能）の血中／血漿比
- 血漿中の GSK2118436、GSK2285403、GSK2167542 及び GSK2298683 の AUC(0-t)、AUC(0-inf)、Cmax、tmax 及び t1/2
- 安全性パラメータ：有害事象、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査

13. 統計手法

本試験の被験者数は評価可能例 4 例とした。統計学的な仮説の検定及び中間解析は実施しなかった。最終解析は All-treated 集団及び PK 解析対象集団を対象とし、結果は要約表及び一覧表にまとめた。要約表には、不連続評価項目については被験者数及び割合、連続評価項目については、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最高値の要約統計量を記載した。

14. 治験対象集団の結果

被験者の内訳

	例数
計画例数：N	4
登録例数：N	4
計画通りに完了した被験者数、n (%)：	4 (100)
試験を中止した被験者数（すべての理由）、n (%)：	0 (0)
All Treated population、n (%)：	4 (100)
薬物動態解析対象集団、n (%)：	4 (100)

人口統計学的特性

人口統計学的特性	
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	44.3 (15.95)
中央値（範囲）	48.5 (23-57)
性別、n（%）	
女	1 (25)
男	3 (75)
身長（cm）、平均値（標準偏差）	171.0 (11.17)
体重（kg)、平均値（標準偏差）	71.85 (16.942)
民族、n (%)	
ヒスパニック又はラテン系：	1 (25)
非ヒスパニック又はラテン系：	3 (75)
人種、n (%)	
白人- 白人/コーカサス/欧州系	4 (100)

15. 安全性の結果

死亡も重篤な有害事象（AE）も認められなかった。臨床検査、ECG 又はバイタルサインに関する有意な所見はなかった。AE による中止例はなかった。全 4 例に 1 件以上の AE が発現し、発現率が高かった AE は下痢であった（4 例中 2 例、50%）。

有害事象

基本語	発現例数（%）
すべての有害事象	4 (100)
下痢	2 (50)
咳嗽後嘔吐	1 (25)
疲労	1 (25)
咽頭炎	1 (25)
脱水	1 (25)1
頭痛	1 (25)2
鼻閉	1 (25)
発疹	1 (25)

1. Grade 3（本事象以外は Grade 1 又は 2 と判断された）
2. 因果関係ありと判断された

16. ヘルスアウトカム、PK、薬力学及び薬理遺伝学　等

PK：

放射能の総回収率（平均値）は投与量の 93.8%（88.4～100%）で、主な排泄経路は糞中で経口投与量の 71.1%を占めた。放射能の尿中回収率は経口投与量の 22.7%であった。放射能と赤血球との結合はわずかであった。血漿中放射能のうち、バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）法で定量した GSK2118436 及びその代謝物（GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542 を含む）は、それぞれ血漿中放射能の AUC(0-inf)の約 11、8、54 及び 3%を占めた（計約 76%）。

17. 結論

- 放射能の総回収率（平均値）は投与量の 93.8%（88.4～100%）であった。
- 放射能の大部分は糞中に回収された（71.1%）。
- 放射能の尿中回収率は 22.7%であった。
- 放射能の赤血球との結合はわずかであった。
- 血漿中の主な薬物関連物質（総放射能の約 76%）は未変化体及び既知の代謝物である GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542 であった。
- 血漿中では、GSK2298683 が最も多い代謝物であった（血漿中薬物関連物質の約 54%）。
- BRAF 変異陽性固形癌の被験者に[^{14}C]GSK2118436 の約 80 μCi を含む懸濁液 95 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。発現率が高かった AE は下痢であった。

18. 報告書の日付

2011 年 11 月

MEK113708試験

MEK113708 試験

1. 治験の標題

An Open-Label Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination of a Single Oral Dose of MEK Inhibitor [14C]GSK1120212 in Male Subjects with Solid Tumors

2. 報告書番号

2011N124060

3. 治験責任医師

Morrison, Royce A., MD

4. 実施医療機関

Comprehensive Clinical Development, Inc.（旧 Charles River Clinical Services Northwest, Inc.）

5. 公表文献

本報告書作成時においてなし

6. 治験期間

治験開始日：2011 年 1 月 11 日

治験終了日：2011 年 7 月 18 日

治験中止日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

主要目的：

固形癌の男性患者に[^{14}C]GSK1120212 の約 79 μCi を含む経口液剤 2 mg を単回投与し、尿糞中の放射能の総回収率及び相対的排泄率を検討する。

副次目的：

- 血液及び血漿中の総放射能濃度-時間プロファイルを比較する。
- 血漿及び尿糞中の GSK1120212 の代謝プロファイルを検討し、定量するための検体を採取する（薬物代謝及び薬物動態［DMPK］の治験実施計画書で別途検討）。
- 薬物関連物質（DRM）と血漿蛋白質との共有結合の可能性を検討するための検体を採取する（DMPK の治験実施計画書で別途検討）。

- 総 DRM（放射能）の血液／血漿比を算出する。
- 経口液剤 2 mg を単回投与したときの血漿中 GSK1120212 の薬物動態（PK）パラメータを算出する。
- GSK1120212 の安全性プロファイルを検討する。

9. 治験方法

本試験は第 I 相、非盲検、非無作為化、単回投与試験であり、固形癌の男性患者に MEK 阻害薬である[^{14}C]GSK1120212 に約 79 μCi を含む経口液剤 2 mg（2 mg/5 mL）を単回投与し、吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）を検討した。適格な被験者を-1 日目から最長 240 時間（11 日目）まで医療機関に入院させた。期間中、PK 用検体とともに尿糞（及び、吐瀉物、該当する場合）はすべて採取した。1 日目の朝に[^{14}C]GSK1120212 の経口液剤 2 mg/5 mL を全被験者に投与した。本試験終了後、適格な被験者はロールオーバー試験の MEK114375 試験に移行し、GSK1120212 の投与を継続することができた。

10. 診断及び主要な組入れ基準

18 歳以上の男性で、Eastern Oncology Cooperative Group（ECOG）Performance Status が 0 又は 1（ECOG PS が 2 の場合、GSK のメディカルモニターによる検討及び承認を必要とした）の固形癌患者を適格とした。更に、体重は 45 kg 以上、BMI は 19 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下とし、規則的（約 1 日 1 回）に便通があることとした。男性被験者は、女性パートナーが妊娠しないように、あるいはパートナーが精液を介して治験薬の曝露を受けないように避妊法を用いなければならなかった。本試験では、女性に投与した放射能の体内動態に関する情報がなかったため男性被験者のみを対象とした。

11. 治療及び投与

GlaxoSmithKline 社から提供された GSK1120212 の約 79 μCi を含む経口液剤 5 mL（2 mg）を投与した。調製した治験薬のロット番号は R17793/38/1、R11793/9/1、R17684/29/1 及び R17707/45/1 であった。

12. 評価基準

主要評価項目は、[^{14}C]GSK1120212 経口液剤 2 mg の単回投与後の尿中及び糞中の放射能の総回収率及び相対的排泄率とした。副次的評価項目は、1）血液及び血漿中総放射能、各被験者の 0 時間（投与前）から定量可能な最終濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC(0-t)）、0 時間（投与前）から無限大時間にまで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC(0-inf)）、最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）及び消失半減期（t1/2）；2）血漿及び尿糞中 GSK1120212 の代謝物を検討し、定量するための検体（DMPK の治験実施計画書で別途検討）；3）DRM と血漿蛋白質との共有結合の可能性を検討するための検体（DMPK の治験実施計画書で別途検討）；4）総 DRM（放射能）の血液／血漿比；5）血漿中 GSK1120212 の AUC(0-t)、AUC(0-inf)、Cmax、tmax 及び t1/2；並び

に 6）安全性パラメータ［有害事象、バイタルサイン、心電図（ECG）、心エコー検査（ECHO）及び臨床検査］とした。

13. 統計手法

約 4 例が評価可能となるために、4～6 例の男性被験者の組み入れが必要と予測した。中間解析は計画しなかった。正式な統計的仮説の検定は行わなわず、記述的及び探索的解析を行った。被験者数が少ないため（N=2）、すべてのデータを一覧にし、要約しなかった。

14. 治験対象集団の結果

計 2 例が組み入れられた。DRM の半減期が長く、その結果、放射能の曝露時間が長く（危険性が増大する）、計画した 10 日間の採取期間中の放射能の回収が少なかったため、試験を中止した。治験対象が健康被験者ではなく、癌患者であるため、本被験者集団で採取期間を延長することはできないと考えた。

被験者の内訳

被験者の内訳	
計画例数、N：	4 - 6
登録例数、N：	2
All-Treated (safety) population、n (%)：	2 (100)
PK 解析対象集団、n (%)：	2 (100)
完了被験者数、n (%)：	2 (100)
中止被験者数（すべての理由）、n (%)：	0
重篤な有害事象により試験を中止した被験者数、n (%)：	0
有害事象により試験を中止した被験者数、n (%)：	0

人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性	
年齢[1]（歳）	54[1], 66[1]
性別、n (%)	
男	2 (100)
身長 (cm)[1]	172[1], 189[1]
体重 (kg)[1]	82.9[1], 106.2[1]
民族、n (%)	
ヒスパニック又はラテン系	0
非ヒスパニック又はラテン系	2 (100)
人種、n (%)	
アフリカ系アメリカ人/アフリカ系	2 (100)

1. 個別値

15. 安全性の結果

15.1.　有害事象

本試験中に有害事象、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かった。1 例に血圧上昇が 1 回、1 例に心拍数低下が 1 回認められ、臨床的に重要な可能性のある所見と考えられたが、いずれの事象も有害事象として報告されなかった。

臨床検査又は ECHO で臨床的に有意な所見は認められなかった。1 例で Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）が臨床的に重要な可能性のある所見（484 msec）と考えられたが、投与前の QTcB も同程度であり（456 msec）、報告すべき有害事象ではないと判断された。

16. ヘルスアウトカム、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学　等

排泄

経口投与した放射能の 10 日間の採取期間中の各被験者での総回収率は 48.2 及び 37.1%であり、主な排泄経路は糞中であった（放射能の糞中排泄率：経口投与後の放射能の 39.2 及び 35.0%、排泄量の 81.3 及び 94.3%）。放射能の尿中回収率は経口投与で 9.0 及び 2.1%であり、排泄量の 18.6 及び 5.6%であった。放射能の血液／血漿比から、放射能は赤血球（RBC）と結合しやすく、投与後 3 時間でプラトーに達することが示唆された（血液／血漿比：約 3）。GSK1120212（未変化体）は血漿中放射能の AUC(0-t)の約 20 及び 50%を占めた。

17. 結論

- DRM の半減期が長かったため、放射能の曝露時間が長く、計画した 10 日間の採取期間中に回収された放射能は少なかった。
- [^{14}C]GSK1120212 を経口液剤として投与したとき、各被験者の 10 日間の採取期間中の放射能の総回収率は 48.2 及び 37.1%であった。
- 放射能の主な排泄経路は糞中であり、各被験者の排泄量の 81.3 及び 94.3%、経口投与した放射能の 39.2 及び 35.0%を占めた。
- 各被験者の尿中回収率は排泄量の 18.6 及び 5.6%、経口投与した放射能の 9.0 及び 2.1%であった。
- 投与 3 時間後の血液／血漿比は約 3 と大きく、投与後 240 時間まで同程度で推移したことから DRM は RBC と結合しやすいことが示された。
- 未変化体は総放射能 AUC(0-t)の約 20 及び 50%であったことから、血漿中の主な DRM は代謝物である可能性が高いと考えられた。[^{14}C]GSK1120212 の経口液剤 2 mg を単回投与後の有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止又は死亡は報告されなかった。

18. 報告書の日付

2012 年 3 月

BRF113771試験

BRF113771 試験

1. 治験の標題

A Four-Part, Open-Label Study to Evaluate the Effects of Repeat Dose GSK2118436 on the Single Dose Pharmacokinetics of Warfarin, the Effects of Repeat Dose Oral Ketoconazole and Oral Gemfibrozil on the Repeat Dose Pharmacokinetics of GSK2118436, and the Repeat Dose Pharmacokinetics of GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutant Solid Tumors

2. 報告書番号

2012N157619_00

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

本試験は米国の 8 施設、英国の 2 施設及びオーストラリアの 1 施設で実施されたが、オーストラリアの施設から被験者は組み入れられなかった。

5. 公表文献

本報告書作成時においてなし

6. 治験期間

2011 年 7 月 27 日～2012 年 11 月 15 日

7. 開発のフェーズ

第 I 相

8. 目的

目的及び評価基準（評価項目）：

パート A（ワルファリン）

	目的	評価項目
主要	BRAF 変異陽性の固形癌患者を対象に S-ワルファリンの単回投与の薬物動態（PK）に対する GSK2118436 の反復投与の影響を評価する	GSK2118436 を併用又は非併用時の S-ワルファリンの Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)
副次	・R-ワルファリンの単回投与の PK に対する GSK2118436 の反復投与の影響を評価する ・GSK2118436 の曝露量を確認する ・GSK2118436 及びワルファリンの短期安全性及び忍容性を評価する	・GSK2118436 を併用又は非併用時の R-ワルファリンの Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf) ・R-及び S-ワルファリンの tmax 及び t1/2 ・GSK2118436 のトラフ濃度（Ctau）及び Cmax ・有害事象；心電図（ECG）、臨床検査値の変化、バイタルサイン、INR

パート B（ケトコナゾール）及びパート C（Gemfibrozil）

パート B 及び C		
	目的	評価項目
主要	・BRAF 変異陽性の固形癌患者を対象に GSK2118436 の反復投与時の PK に及ぼす阻害薬であるケトコナゾール（パート B）又は gemfibrozil（パート C）の反復経口投与の影響を評価する ・GSK2118436 75 mgHPMC カプセルを単回又は反復投与したときの GSK2118436 及び代謝物（GSK2285403、GSK2167542 及び GSK2298683）の PK を評価する	・阻害剤を併用又は非併用時の GSK2118436 の Cmax 及び AUC(0-tau) ・1 日目：tmax、Cmax 及び AUC(0-tau)、AUC(0-24)、AUC(0-inf)及び t1/2 ・18 日目：tmax、Cmax、AUC(0-tau)及び Ctau
副次	・ケトコナゾール（パート B）及び gemfibrozil（パート C）と併用投与したときの GSK2118436 及び代謝物（GSK2285403、GSK2167542 及び GSK2298683）の PK を評価する ・GSK2118436 と併用投与したときのケトコナゾール（パート B）及び gemfibrozil（パート C）の短期安全性及び忍容性を評価する ・阻害薬であるケトコナゾール（パート B）及び gemfibrozil（パート C）の曝露量を確認する	・22 日目：GSK2118436 の tmax 及び Ctau、GSK2285403、GSK2167542 及び GSK2298683 の AUC(0-tau)、Cmax、tmax 及び Ctau、未変化体と代謝物の AUC(0-tau)の比 ・安全性及び忍容性評価として、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び有害事象 ・22 日目のケトコナゾール及び gemfibrozil の濃度

パート D（GSK2118436 との反復併用投与）

	目的	評価項目
主要	GSK2118436 の 150mgHPMC カプセルを 1 日 2 回投与したときの GSK2118436 とその代謝物（GSK2285403、GSK2167542 及び GSK2298683）の単回及び反復投与時の PK を評価する	1 日目: tmax、Cmax、AUC(0-tau)、AUC(0-24)、AUC(0-inf)、t1/2 18 日目: tmax、Cmax、AUC(0-tau)、Ctau、時間不変性及び蓄積比
副次	GSK2118436 の反復投与時の短期安全性及び忍容性を評価する	有害事象、心電図、臨床検査及びバイタルサインの変化

パート B 及び D（GSK2118436 との反復併用投与）

	目的	評価項目
主要	GSK2118436 の 75mg を 1 日 2 回（又はそれ以下、パート B）又は 150mg を 1 日 2 回（パート D）投与したときの GSK2118436 とその代謝物（GSK2285403、GSK2167542 及び GSK2298683）の用量反応性を評価する	PK パラメータの用量依存性［1 日目：Cmax、AUC(0-24)、AUC(0-inf)；18 日目：Cmax、Ctau、AUC(0-tau)］

9. 治験方法

本試験は BRAF 変異陽性の固形癌患者を対象とした 4 期、多施設、非盲検、固定順序の試験であった。被験者は本試験のいずれかの期に組み入れられた。

初回の治験薬投与の 35 日以内にスクリーニングを実施した。試験実施予定に従い、PK 検体用の採血、臨床検査、安全性及び忍容性の評価（有害事象、バイタルサイン及び ECG）が実施された。同意書の取得前に検査は実施しなかった。試験終了後、dabrafenib を継続して投与するためにロールオーバー試験（BRF114144 試験）に全例が組み入れられた（ウォッシュアウト期間又は追跡調査期間は設けなかった）。

パート A（ワルファリン）

被験者は Day 1 に医療機関に入院し、ワルファリンの 15 mg を単回投与（午前中）され、投与約 10 時間後まで滞在した。Day 1 から 7 日間、ワルファリン投与後に PK、プロトロンビン時間又は INR 用の検体を収集した（Day 2、3、4、6 及び 8）。Day 8～21 まで dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回 14 日間投与した。Day 22 に被験者は医療機関に戻り、dabrafenib の 150 mg と 2 回目のワルファリン 15 mg を単回投与（午前中）され、投与約 10 時間後まで滞在した。Day 22 から 7 日間、2 回目のワルファリン投与後に PK、プロトロンビン時間又は INR 用の検体を収集した（Day 23、24、25、27 及び 29）。Day 22 に被験者は自宅で dabrafenib の 150 mg を夜に服用した。Day 23～29 まで被験者は dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回継続投与した。Day 29 に PK 検体を採取後、パート A を終了した。

パート B（ケトコナゾール）及びパート C（gemfibrozil）

被験者は Day 1 の朝、医療機関に来院し、dabrafenib の 75 mg（75 mg HPMC カプセル 1 錠）を 1 回服用した。PK 検体を投与後 12 時間収集した。被験者は Day 2 の朝に 24 時間の検体採取のために戻った。反復投与は Day 2 の 24 時間後の PK 検体採取後に開始した。被験者は dabrafenib を朝服用し、dabrafenib を提供後に自宅で Day 2 の夜に服用した。更に、被験者は 15 日間（Day 3～17）dabrafenib の 75 mg を自宅で服用した。Day 18 に被験者は医療機関に来院し、朝に dabrafenib の 75 mg を服用した。Day 18 に投与後 12 時間の PK 検体を採取した。被験者は投与後 12 時間の PK 検体採取後に退院し、ケトコナゾール又は gemfibrozil の提供を受けた。Day 18 の PK 検体採取後に被験者は dabrafenib を夜服用した。Day 19～21 まで被験者は自宅で dabrafenib を 1 日 2 回、ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回又は gemfibrozil の 600 mg を 1 日 2 回服用した。Day 22 の朝に被験者は医療機関に来院し、dabrafenib、ケトコナゾール及び gemfibrozil を併用した。Day 22 に投与 12 時間の PK 検体を採取し、被験者は医療機関を退院した。Day 22 の 12 時間後の PK 検体採取後にパート B 又は C を終了した。

パート D（dabrafenib 併用の反復投与）

被験者は Day 1 の朝に医療機関に来院し、dabrafenib の 150 mg（75 mg HPMC カプセル×2）を服用した。Day 1 は単回投与であった。Day 1 に 24 時間の PK 検体を採取した。被験者は Day 2 に 24 時間の検体採取のために戻った。Day 2 の 24 時間の検体採取後に反復投与を開始した。24 時間の PK 検体採取後、dabrafenib が被験者に提供され、16 日間（Day 2～17）被験者は dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回服用した。被験者は Day 18 に医療機関に来院し、朝に dabrafenib の 150 mg を服用した。Day 18 に 12 時間の PK 検体を採取した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

全パートの主な選択基準は Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）又は同等の機関により BRAF V600 陽性が確認され、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0 又は 1、及び十分な臓器機能を有する患者とした。

全パートの主な除外基準は治験薬の初回投与前 3 週間以内に癌治療を受けた、又は治験薬の初回投与前 2 週間以内に遅滞なく化学療法を受けた、又はヘパリン又はヘパリン誘発血小板減少症、消失しない毒性（脱毛を除く以前の抗癌剤のグレード 2 以上の毒性）の既往、又は活性消化管疾患又は明らかに薬剤の吸収を阻害する他の症状（小腸又は大腸の切除など）を有することとした。

11. 治療及び投与

	Dabrafenib (パート A、B、C、D)	ワルファリン (パート A)	ケトコナゾール (パート B)	Gemfibrozil (パート C)
用量	75 mg（50 mg 相当） 遊離塩基換算量	5 mg	200 mg	600 mg
剤型	カプセル	錠剤	錠剤	錠剤
投与方法	経口	経口	経口	経口
期間	パート A 150 mg を 1 日 2 回 22 日間 パート B 及びパート C 75 mg を Day 1 は 1 回、Day 2～22 は 1 日 2 回 パート D 150 mg を Day 1 は 1 回、Day 2～18 は 1 日 2 回	15 mg （5 mg 錠 3 錠）を 2 回投与	400 mg （200 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回 4 日間	600 mg （600 mg 錠 1 錠）を 1 日 2 回 4 日間
ロット番号	111281887 (50 mg HPMC カプセル) 111281882 (75 mg HPMC カプセル) 111281883 (75 mg HPMC カプセル) 111281922 (75 mg HPMC カプセル) 0000453259 (75 mg HPMC カプセル)	NA	NA	NA

12. 統計手法

本試験では、仮説検定に基づく症例数の設定を行わなかった。本試験の評価項目を妥当な精度で推定できるように症例数を設定した。

2012 年に規制当局へ提出した dabrafenib の申請資料をサポートするために中間解析報告書が作成された（データカットオフ日：2012 年 3 月 19 日）。2012 年 3 月 19 日時点で、パート D のデータは最終データ、パート B のデータは中間データであった。

All Treated Subjects Population は少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者とした。PK Population は少なくとも 1 時点の PK 用検体が採取され、解析が行われた被験者とした。

人口統計学的データはコホート及び被験者毎に集計し、コホート毎に要約した。安全性データ（AE 及び SAE を含む）は被験者、治療及び試験期間毎に集計し、治療及び試験期間毎に要約した。臨床検査データの要約は、各検査予定時点毎に実施し、最大の毒性グレード（maximum toxicity grade）毎に要約した。バイタルサイン及びそのベースラインからの変化量（心拍数、体温、収縮期及び拡張期血圧）の要約も行った。ECG 所見及び ECG 間隔をそれぞれ集計・要約した。

PK

パートA

S-及びR-ワルファリンのPKパラメータ（tmax、Cmax、AUC(0-t)、AUC(0-inf)、みかけの経口クリアランス（CL/F）及びt1/2）をDay 1（ワルファリン単独投与時）及びDay 22（ワルファリンとdabrafenibの併用投与時）の血漿中薬物濃度-時間データを用いて算出した。tmax以外の各PKパラメータについては、評価日毎に以下の要約統計量を算出した：中央値、最大値、最小値、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、幾何平均値、幾何平均値の95%信頼区間（CI）及び対数変換後のSD。tmaxについては、以下の要約統計量を算出した：中央値、最大値、最小値、算術平均値及びSD。

パートAにおける主要評価項目の解析はBRAF変異陽性の固形癌患者にdabrafenibを反復投与したときのS-ワルファリン（単回投与時）のPKに及ぼす影響を評価することであった。連続変数の各PKパラメータ（AUC(0-inf)、AUC(0-t)及びCmax）については、自然対数変換後、混合効果モデルにより解析した。なお、治療（ワルファリン単独投与及びワルファリンとdabrafenibの併用投与）を固定効果、被験者（subject）を変量効果とした。本混合モデルはSAS Proc Mixedを用いて適合させた。

自然対数変換した主要なPKの各評価項目については、S-ワルファリンとdabrafenib併用時（test）の平均値とS-ワルファリン単独投与時（reference）の平均値の差（μ_{test}-$\mu_{reference}$）の点推定値と90% CIを算出した。その後、点推定値と90% CIを逆変換し、幾何平均値の比（Test：Reference）を算出した。

DabrafenibのR-ワルファリンに及ぼす影響についても上記のS-ワルファリンと同様の方法で評価した。

パートB

Dabrafenibとその代謝物のPKパラメータは、Day 1（dabrafenib単回投与時）、Day 18（dabrafenib反復投与時）及びDay 22（dabrafenibとケトコナゾールの併用投与時）の血漿中薬物濃度-時間データを用いて算出した。Dabrafenibの75 mgを単回及び1日2回反復投与したときのdabrafenib、代謝物である水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体のPKを検討した。PKパラメータはDay 1、18及び22毎に集計・要約した。Dabrafenibとケトコナゾール併用投与時とdabrafenib単独投与時のPKパラメータの差（$Test_{dabrafenib\ +ketoconazole}$-$Reference_{dabrafenib}$）の点推定値及び90% CIを算出した。その後、点推定値と90% CIを逆変換し、幾何平均値の比（Test：Reference）を算出した。

データが十分であった場合はAUC(0-t)及びAUC(0-inf)について、分子量で補正した上で親化合物に対する代謝物の比も算出した。

パートC

Dabrafenibとその代謝物のPKパラメータは、Day 1（dabrafenibの単回投与時）、Day 18（dabrafenibの反復投与時）及びDay 22（dabrafenibとgemfibrozilの併用投与時）の血漿中薬物濃度-時間データを用いて算出した。PK解析及び統計解析手法はパートBと同様の方法で実施した。

パート D

主要目的は dabrafenib の 150 mg（HPMC カプセル）を単回及び 1 日 2 回反復投与したときの dabrafenib 及び代謝物の PK を評価することであった。自然対数変換後の AUC(0-inf)、AUC(0-tau)及び Cmax の各パラメータについて、混合効果モデルを用いて解析した。なお、日（day）を固定効果、被験者（subject）を変量効果とした。各パラメータの差（Day 18-Day 1）の点推定値及び 90% CI を残差分散を用いて算出した。点推定値及び 90% CI を逆変換し、各パラメータに対する比（Day 18：Day 1）の点推定値及び 90% CI を算出した。

用量比例性（パート B、C 及び D）

パート B、C 及び D の Day 1 及び 18 の PK パラメータを統合し、HPMC カプセルで投与したときの dabrafenib と代謝物の用量比例性について検討した。用量比例性は下記のパラメータに対し、ANOVA により検討した。

- Day 1：Cmax、AUC(0-24)及び AUC(0-inf)
- Day 18：Cmax、Ctau 及び AUC(0-tau)

比（150 mg：75 mg）の点推定値とその 90% CI を算出した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

被験者の内訳

	パート A	パート B	パート C	パート D
計画例数：N	12	12	12	10 to 12
登録例数：N	14	16	17	13
完了例数、n (%)：	13 (93)	14 (88)	15 (88)	11 (85)
全被験者集団（安全性）、n (%)	14 (100)	16 (100)	17 (100)	13 (100)
PK 解析対象集団、n (%)	14 (100)	16 (100)	17 (100)	13 (100)
中止例数（すべての理由）、n (%)	1 (7)	2 (13)	2 (12)	2 (15)
重篤な有害事象、n (%)	0	1 (6)	0	1 (8)
プロトコール違反、n (%)	1 (7)	1 (6)	1 (6)	1 (8)
医師の判断、n (%)	0	0	1 (6)	0

人口統計学的特性

	パートA	パートB	パートC	パートD
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	58.8 (13.95)	58.6 (11.53)	54.4 (16.94)	52.0 (13.40)
中央値（範囲）	61.5 (32 – 81)	57.0 (34 – 79)	53.0 (21 – 88)	51.0 (25 – 83)
性別、n (%):				
女性	7 (50)	6 (38)	6 (35)	7 (54)
男性	7 (50)	10 (63)	11 (65)	6 (46)
BMI (kg/m^2)、平均値（標準偏差）	28.01 (5.493)	25.96 (4.007)	28.05 (4.242)	24.50 (3.752)
身長 (cm)、平均値（標準偏差）	171.3 (8.81)	170.9 (10.10)	171.2 (6.24)	173.9 (7.8)
体重 (kg)、平均値（標準偏差）	82.44 (18.712)	76.03 (14.817)	82.33 (13.631)	74.58 (15.235)
民族、n (%)				
ヒスパニック又はラテン系	0	0	0	1 (8)
非ヒスパニック又はラテン系	14 (100)	16 (100)	17 (100)	12 (92)
人種、n (%)				
白人-コーカサス/欧州系	14 (100)	16 (100)	17 (100)	13 (100)

14. 安全性の結果

14.1.　有害事象

パートA:

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（AE）が報告された。最も多くみられたAEは発疹及び関節痛であった。最も多く因果関係ありと判断されたAEは発疹、関節痛及び潮紅であった。パートAの1例がSAEとして肺炎を発現した。死亡は報告されず、AE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:

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AEが報告された。最も多くみられたAEは発熱及び皮膚乳頭腫であった。最も多く因果関係ありと判断されたAEは発熱であった。2例からSAE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、本事象により投与を中止した。死亡は報告されず、上記以外のAE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:

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AEが報告された。最も多くみられたAEは皮膚乳頭腫であり、最も多く因果関係ありと判断されたAEでもあった。2例からSAE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。疾患進行により、1例が死亡した。AE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:

パート D に組み入れられた全例（100%）から 1 件以上の AE が報告された。最も多くみられた AE は皮膚乳頭腫であり、最も多く因果関係ありと判断された AE でもあった。2 例から SAE が報告され、1 例では小腸閉塞であり、投与を中止し、もう 1 例では心房粗動を発現した。疾患進行により、1 例が死亡した。死亡は報告されず、AE 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。

15. ヘルスアウトカム、PK、薬力学及び薬理遺伝学　等

PK

パート A

Dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回とワルファリンを併用投与したときの S-ワルファリンの AUC(0-inf)はワルファリン単独投与時と比べて、37%減少した。dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回とワルファリンを併用投与したときの S-ワルファリンの Cmax はワルファリン単独投与時と比べて 18%増加した。

ワルファリンの 15 mg 単回単独投与と dabrafenib の 150mg を 1 日 2 回反復投与したときの S-ワルファリンの PK パラメータ

PK パラメータ	n	最小二乗幾何平均値		比 [a]	90% CI [a]	
		ワルファリンの 15 mg と Dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回 (Day 22、被験薬)	ワルファリンの 15 mg (Day 1、対照薬)		下限	上限
AUC(0-∞) (ng*h/mL)	13	17815	28201	0.63	0.59	0.68
AUC(0-t) (ng*h/mL)	14	18195	28246	0.64	0.60	0.69
Cmax (ng/mL)	14	956	808	1.18	1.02	1.37

a. Dabrafenib とワルファリン併用投与とワルファリン単独投与の比

Dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回とワルファリンを併用投与したとき、R-ワルファリンの AUC(0-inf)はワルファリン単独投与時と比べて 33%減少した。dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回とワルファリンを併用投与したときの R-ワルファリンの Cmax はワルファリン単独投与時と比べて 19%増加した。

ワルファリンの 15 mg 単回単独投与と dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回反復投与したときの R-ワルファリンの PK パラメータ

パラメータ	n	最小二乗幾何平均値		比 [a]	90% CI [a]	
		ワルファリンの 5 mg と Dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回 (Day 22、被験薬)	ワルファリンの 15 mg (Day 1、対照薬)		下限	上限
AUC(0-inf) (ng*h/mL)	13	38660	58109	0.67	0.62	0.71
AUC(0-t) (ng*h/mL)	14	36102	50712	0.71	0.67	0.75
Cmax (ng/mL)	14	985	828	1.19	1.08	1.31

a. Dabrafenib とワルファリン併用投与とワルファリン単独投与の比

パート B 及びパート C

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールの 400 mg の 1 日 1 回と dabrafenib の 75 mg を 1 日 2 回で併用投与したとき、dabrafenib の 75 mg を 1 日 2 回単独投与と比べて、dabrafenib の AUC(0-tau)は 71%増加し、Cmax は 33%増加した。強力な CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil 600 mg の 1 日 2 回と dabrafenib 75 mg の 1 日 2 回併用投与したとき、dabrafenib の AUC(0-tau)は 47%増加したものの、Cmax に変化はみられなかった。

Dabrafenib の 75 mg を 1 日 2 回単独投与（Day 18）と dabrafenib の 75 mg を 1 日 2 回とケトコナゾールの 400 mg を 1 日 1 回又は gemfibrozil の 600 mg を 1 日 2 回併用投与した時（Day 22）の血漿中 dabrafenib の AUC(0-tau)及び Cmax の比較

阻害剤	N	最小二乗幾何平均値		比 [a]	90% CI [a]	
		Dabrafenib の 75 mg を 1 日 2 回と阻害薬（Day 22、被験薬）	Dabrafenib の 75 mg を 1 日 2 回（(Day 18、対照薬）		下限	上限
Cmax (ng/mL)						
ケトコナゾール (CYP3A4)	15	1285	966	1.33	1.14	1.55
Gemfibrozil (CYP2C8)	16	1117	1137	0.98	0.75	1.29
AUC(0-tau) (ng*h/mL)						
ケトコナゾール (CYP3A4)	15	5084	2966	1.71	1.55	1.90
Gemfibrozil (CYP2C8)	16	4835	3288	1.47	1.20	1.80

a. Dabrafenib と阻害剤の併用投与と Dabrafenib 単独投与の比

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールを投与した結果、水酸化体及び脱メチル体の曝露量は、それぞれ 82 及び 68%増加したものの、カルボン酸体の曝露量は 16%減少した。強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールの影響とは異なり、強力な CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil の併用では、dabrafenib の代謝物の曝露量に臨床的な影響を及ぼさなかった（13%未満）。

パート D

Dabrafenib

血漿中 dabrafenib 濃度は dabrafenib の 150 mg を単回投与後及び Day 18 での dabrafenib の 150 mg を投与後の 1.5～2 時間後に最大となった。dabrafenib を 1 日 2 回投与した際に蓄積はみられず、時間不変性の比は 1 未満であり、dabrafenib は反復投与により自己代謝を誘導することが示唆された。

Dabrafenib の 150 mg（HPMC カプセル）を単回投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復投与（Day 18）したときの血漿中 dabrafenib の PK パラメータ

Parameter	Day 1 (n=13)	Day 18 (n=11)
Cmax[a] (ng/mL)	2521 (1849, 3435) (55)	2458 (1583, 3818) (73)
tmax[b] (h)	2.0 (0.5 – 3.1)	1.5 (1.0 – 2.1)
AUC(0-tau)[a] (ng*hr/mL)	9359 (7115, 12311) (48)	6545 (4383, 9771) (61)[d]
AUC(0-24)[a] (ng*hr /mL)	10274 (7610, 13871) (53)	NA
AUC(0-inf)[a,c] (ng*hr /mL)	9626 (7342, 12622) (45)[c]	NA
t1/2[a] (h)	4.15 (3.07, 5.61) (53)	2.13 (1.61, 2.81) (43)
Ctau [b](ng/mL)	103.2 (40.2 – 1036.2)	31.1 (12.9 – 120.5)[d]
Ro[e]	NA	0.73 (0.62, 0.86)
Rt[e]	NA	0.68 (0.57, 0.80)
Rcmax[e]	NA	1.00 (0.80, 1.24)

NA：該当しない、Ro：AUC(0-tau)の蓄積比、Rt：時間不変性の比、Rcmax：Cmax の蓄積比
a. 幾何平均値（95% CI）及び CVb%を示す
b. 中央値（範囲）
c. n = 12
d. n=10
e. 最小二乗幾何平均値の比（90% CI）を示す

水酸化体、脱メチル体及びカルボン酸体

Dabrafenib を単回投与したとき、水酸化体の tmax は未変化体の tmax（中央値）である 3.8 時間と比べて 1 時間以上延長した。水酸化体及び未変化体の t1/2 は約 4 時間であった。また、dabrafenib を反復投与したとき、水酸化体の t1/2 は未変化体と同程度であった（未変化体で 2.1 時間、水酸化体で 2.6 時間）。未変化体と同様に、dabrafenib を 1 日 2 回投与したとき、水酸化体の蓄積はみられなかった。Dabrafenib を単回及び反復投与したとき、未変化体と比べてカルボン酸体の曝露量は大きかった。Dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回反復投与したところ、血漿中カルボン酸体及び脱メチル体の蓄積がみられた。Day 18 の未変化体に対する水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体の AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.580、10.7 及び 0.759 であった。

用量依存性

Day 1 の dabrafenib の AUC(0-inf)の 75 mg に対する 150 mg の用量で補正した比は 1 に近く、90% CI は 1 を含んでいた。Dabrafenib の AUC(0-tau)及び Cmax の 75 mg に対する 150 mg の用量で補正した比は 1 より大きかった（それぞれ 1.13 及び 1.17）ものの、90% CI は 1 を含んでいた。これらのことから、投与量を 75 mg から 150 mg に増量した際、単回及び反復投与時の dabrafenib の曝露量は概ね用量依存的に増加すると考えられた。

Day 18 の反復投与時の dabrafenib の AUC(0-tau)の 75 mg に対する 150 mg の用量で補正した比は 1 に近く、90% CI は 1 を含んでいた。Day 18 の dabrafenib の Cmax の 75 mg に対する 150 mg の用量で補正した比は 1.17 であったものの、90% CI は 1 を含んでいた。これらのことから、投与量を 75 mg から 150 mg に増量した際、反復投与時の dabrafenib の曝露量は概ね用量依存的に増加すると考えられた。

16. 結論

- ワルファリンの単回投与と dabrafenib の 150 mg を 1 日 2 回を併用投与したとき、S-及び R-ワルファリンの AUC は低下し、Cmax はわずかに上昇した。
- Dabrafenib は CYP2C9 で代謝される薬剤と併用する際には注意が必要であると考えられた。Dabrafenib との併用投与では、CYP2C9 で代謝される薬剤の効果を観察する必要があると考えられた。
- 強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールと定常状態の dabrafenib を併用した際、dabrafenib の曝露量が増加した。Dabrafenib 単独投与と比べて、水酸化体、脱メチル体及びカルボン酸体の曝露量は増加し、代謝経路と一致していた。
- Dabrafenib は強力な CYP3A4 阻害薬と併用する際には注意が必要であると考えられた。強力な CYP3A4 阻害薬を併用する際には、dabrafenib の減量を検討する必要があると考えられた。
- 強力な CYP2C8 阻害薬である gemfibrozil と dabrafenib を併用投与した結果、dabrafenib 単独投与時と比べて、dabrafenib の曝露量が増加したが、水酸化体、脱メチル体及びカルボン酸体の曝露量に影響はみられなかった。
- Dabrafenib を強力な CYP2C8 阻害薬と併用する際には注意が必要であると考えられた。強力な CYP2C8 阻害薬を併用する際には、dabrafenib の減量を検討する必要があると考えられた。
- Dabrafenib（HPMC カプセル）の投与量を 75 mg から 150 mg に増量した際、単回又は反復投与時の dabrafenib とその代謝物の曝露量は概ね用量依存的に増加した。
- Dabrafenib（HPMC カプセル）の 150 mg を単回投与したとき、dabrafenib の Cmax は投与 2 時間後に達し、その後は双指数関数的に減少した。Dabrafenib の t1/2（平均値）は約 4 時間であった。
- Dabrafenib に蓄積はみられず、150 mg（HPMC カプセル）を 1 日 2 回投与したとき、Day 18 の AUC は Day 1 と比べて低下し、曝露量の減少は自己代謝の誘導と一致した。
- Dabrafenib（HPMC カプセル）の 150 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、t1/2 は水酸化体と未変化体で同程度であり、水酸化体の蓄積はみられなかった。一方、カルボン酸体と脱メチル体の t1/2 は未変化体より長く、蓄積がみられた。
- BRAF V600 変異陽性患者に dabrafenib の 150 mg を反復投与したとき、忍容性は良好であり、本試験頻度の高かった AE は皮膚乳頭腫であった。安全性プロファイルはこれまでに得られている dabrafenib の安全性プロファイルと合致していた。ケトコナゾール又は gemfibrozil との併用投与により dabrafenib の安全性及び忍容性に影響は及ぼさなかった。

17. 報告書の日付

2013 年 5 月

MEK112111試験

MEK112111 試験

1. 治験の標題

A Phase 1B combination study of MEK inhibitor GSK1120212 with gemcitabine in subjects with solid tumors

2. 報告書番号

2011N124805_00

3. 治験責任医師

（1）Jeffrey Infante, MD 及び（2）Anthony Tolcher, MD

4. 実施医療機関

（1）Sarah Cannon Research Institute, 250 25th Avenue North, Suite 110, Nashville TN 37203 及び（2）South Texas Accelerated Research Therapeutics, 4383 Medical Drive, 4th floor, San Antonio TX 78229

5. 公表文献

Tolcher AW, Bendell JC, Patnaik A, Papadopoulos K, Bellew KM, Cox DS, et al. A Phase IB Study of the MEK inhibitor GSK1120212 Combined with Gemcitabine in Patients with Solid Tumors – Interim Results. Abstract presented at ASCO GI 2010.

6. 治験期間

治験開始日：2009 年 8 月 12 日

治験終了日：2011 年 7 月 18 日

7. 開発のフェーズ

第 IB 相

8. 目的

主要目的：

固形癌患者を対象として GSK1120212 とゲムシタビンの併用療法の安全性、忍容性並びに第Ⅱ相試験の推奨用量及びレジメンを検討する

副次目的：

- GSK1120212 とゲムシタビンの反復投与後の定常状態における薬物動態（PK）を検討する
- 固形癌患者を対象として GSK1120212 とゲムシタビンの臨床効果を探索的に評価する

9. 治験方法

固形癌患者を対象としてGSK1120212の経口投与とゲムシタビンの静脈内投与を併用したときの安全性及び有効性を評価する第ⅠB相、非盲検、単群、用量漸増、多施設共同、非無作為化試験とした。固形癌患者を対象として第Ⅱ相試験の推奨レジメン（RP2R）を決定した後、さらに転移性膵癌患者を組み入れた拡大コホートでRP2Rの安全性及び忍容性を評価した。

GSK1120212を1日1回経口反復投与した。GSK1120212の1日1回投与に加えて、ゲムシタビンを28日間サイクルで1、8及び15日目に30分かけて点滴静注した。

10. 診断及び主要な組入れ基準

18歳以上で、十分な臓器機能があり、再発／難治性、あるいはゲムシタビンの効果が期待できる、あるいは標準的又は治癒的療法がない、あるいは被験者が標準的な治療法を拒否した、組織学的又は細胞学的検査に確認された固形癌を有する被験者を対象とした。膵癌拡大コホートには、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）v1.1に基づく測定可能又は測定不能病変を有する、組織学的又は細胞学的検査に確認された膵臓の転移性（Ⅳ期）腺癌の被験者を組み入れた。

11. 治療及び投与

GSK1120212（0.25 mg：ロット番号081169933、0.5 mg：ロット番号101238978、1 mg：ロット番号101238979、101241579、081169934、2 mg：ロット番号101245225）の錠剤を毎日経口投与した。ゲムシタビンは28日間サイクルで1、8及び15日目に30分かけて点滴静注した。本試験で検討した用量を以下に示す。

用量レベル	MEK(反復投与)	ゲムシタビン (30分間の点滴静注1、8及び15日目)
0	1 mg	1000 mg/m^2
1	2 mg	1000 mg/m^2
2	2.5 mg	1000 mg/m^2

12. 評価基準

安全性は体重、心拍数、血圧、体温、臨床検査、心エコー検査（ECHO）又は心臓スキャンマルチゲート収集法（MUGA）、12誘導心電図（ECG）、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status、眼科学的検査及び診察で評価した。有害事象及び臨床検査結果については米国国立癌研究所有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0に従ってグレードを判定した。

GSK1120212及びゲムシタビンのPK解析用の血液検体は最初のサイクルの15日目の投与前（投与開始前15分以内）、投与1、2、4、及び6時間後に採取した。

対象疾患は画像検査（コンピュータ断層撮影、磁気共鳴画像法、骨シンチグラフィー、X線撮影等）及び診察（触診可能／表層病巣の場合）で評価した。

13. 統計手法

本試験ではゲムシタビンと併用投与したときに得られた GSK1120212 の安全性、PK 及び臨床効果に基づき最大耐用量（MTD）又は第 II 試験の推奨用量を決定することを主要目的とした。したがって、正式な統計的仮説の検定は行わなかった。用量コホート間の比較を中心に、記述的及び探索的解析を行った。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

本試験には主に白人の計 31 例が組み入れられ、平均年齢は 58 歳であった。全例が試験を中止した。

用量漸増コホート（n=6）、拡大コホート（n=12）、又は膵癌コホート（n=3）のいずれに組み入れられたかにかかわらず、2 mg 投与群（GSK1120212 の 2 mg＋ゲムシタビンの 1000 mg/m^2）の被験者としてまとめて集計した。

被験者の内訳

	1 mg (N=6)	2 mg (N=21)	2.5 mg (N=4)	合計 (N=31)
All treated population、n (%)：	6 (100%)	21 (100%)	4 (100%)	31 (100%)
PK 解析対象集団、n (%)：	5 (83%)	19 (90%)	2 (50%)	26 (84%)
中止理由、 n (%)				
効果不十分（病勢進行又は死亡）	4 (67%)	12 (57%)	1 (25%)	17 (55%)
有害事象	0	4 (19%)	2 (50%)	6 (19%)
治験責任医師の判断	2 (33%)	3 (14%)	1 (25%)	6 (19%)
試験終了/中止	0	1 (5%)[1]	0	1 (3%)[1]
その他	0	1 (5%)[2]	0	1 (3%)[2]

1 mg 投与群=GSK1120212 1 mg 1 日 1 回投与+ ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与
2 mg 投与群=GSK1120212 2 mg 1 日 1 回投与+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与
2.5 mg 投与群=GSK1120212 2.5 mg 1 日 1 回投与+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与
1.ロールオーバー試験に移行
2.同意撤回

人口統計学的特性

	1 mg (N=6)	2 mg (N=21)	2.5 mg (N=4)	合計 (N=31)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	57.8 (10.89)	58.3 (12.66)	56.3 (8.92)	57.9 (11.62)
中央値（範囲）	62.5 (39-67)	60.0 (25-76)	60.0 (43-62)	60.0 (25-76)
性別、n (%)				
女	3 (50%)	12 (57%)	3 (75%)	18 (58%)
男	3 (50%)	9 (43%)	1 (25%)	13 (42%)
身長 (cm)、平均値（標準偏差）	170.0 (12.88)	169.1 (10.49)	169.0 (6.32)	169.3 (10.25)
体重 (kg)、平均値（標準偏差）	68.6 (17.88)	83.6 (21.61)	75.9 (18.66)	79.7 (20.90)
民族、n (%)				
ヒスパニック又はラテン系：	0	2 (10%)	0	2 (6%)
非ヒスパニック又はラテン系：	6 (100%)	19 (90%)	4 (100%)	29 (94%)
人種、n (%)				
アフリカ系アメリカ人/アフリカ系	0	1 (5%)	0	1 (3%)
アジア人-中央/南アジア系	1 (17%)	0	0	1 (3%)
白人-コーカサス/欧州系	5 (83%)	20 (95%)	4 (100%)	29 (94%)

1 mg 投与群=GSK1120212 1 mg 1 日 1 回投与+ ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与
2 mg 投与群=GSK1120212 2 mg 1 日 1 回投与+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与
2.5 mg 投与群=GSK1120212 2.5 mg 1 日 1 回投与+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与

15. 有効性の結果

抗腫瘍効果：

前治療歴が多い様々な固形癌を有する被験者の 52%に病勢コントール（完全奏効［CR］＋部分奏効［PR］＋安定［SD］）が認められ、RP2R を投与したトリプルネガティブ乳癌の 1 例は完全奏効であった。1 mg 投与群（n=6）及び 2.5 mg 投与群（n=4）の症例数は少なかったものの、GSK1120212 のすべての用量群で病勢コントールが認められた。

膵癌の 11 例のうち、10 例は測定可能病変を有し、部分奏効率は 30%であった。11 例中 8 例（73%）に病勢コントールが認められた。

16. 安全性の結果

全被験者に少なくとも 1 件の有害事象が発現し、ほぼ全例（97%）に治験責任医師により治験薬（GSK1120212 のみ、ゲムシタビンのみ、又は両方）と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上発現した。基本語別では、発現率が高かった 6 つの有害事象は疲労、悪心、血小板減少症、嘔吐、食欲減退、及び下痢であった。しかしながら、GSK1120212 の投与では、皮膚関連毒性がよくみられるため、臨床的に関連する基本語をまとめると、皮膚毒性の発現率が最も高かった（全被験者の 74%）。基本語をまとめると、視覚障害の発現率も高かった（全被験者の 26%）。有害事象の多くはグレード 1 又は 2 で、グレード 3 以上の有害事象は非常に少なく、すべてモニターリング及び管理が可能な事象であった。

発現頻度の高い有害事象	1 mg (N=6)	2 mg (N=21)	2.5 mg (N=4)	合計 (N=31)
いずれの有害事象を発現した被験者数	6 (100%)	21 (100%)	4 (100%)	31 (100%)
治験薬に関連する有害事象を発現した被験者数	6 (100%)	20 (95%)	4 (100%)	30 (97%)
発現率の高い有害事象（すべての患者の 45%超）：				
疲労	3 (50%)	16 (76%)	2 (50%)	21 (68%)
悪心	5 (83%)	12 (57%)	2 (50%)	19 (61%)
血小板減少症	4 (67%)	14 (67%)	1 (25%)	19 (61%)
嘔吐	2 (33%)	12 (57%)	2 (50%)	16 (52%)
食欲減退	2 (33%)	12 (57%)	1 (25%)	15 (48%)
下痢	1 (17%)	11 (52%)	3 (75%)	15 (48%)
重篤な有害事象を発現した患者数	3 (50%)	8 (38%)	3 (75%)	14 (45%)
治験薬に関連する重篤な有害事象を発現した被験者数	1 (17%)	2 (10%)	3 (75%)	6 (19%)
致死的かつ重篤な有害事象を発現した被験者数	0	0	0	0
有害事象により投与中止又は試験中止に至った被験者数	1 (17%)	5 (24%)	2 (50%)	8 (26%)

1 mg 投与群=GSK1120212 1 mg 1 日 1 回投与+ ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与
2 mg 投与群=GSK1120212 2 mg 1 日 1 回投与+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与
2.5 mg 投与群=GSK1120212 2.5 mg 1 日 1 回投与+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 の各 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与

有害事象として肝酵素増加が 6 例（19%）に認められ、全例が組入れ時に少なくとも 1 つの肝酵素の増加があり、4 例はベースライン時に肝転移があった。ほとんどが投与中断で消失した。肝酵素増加により試験を中止したのは 1 例のみで、再投与によりアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）及びアラニントランスアミナーゼ（ALT）が再度増加した。

血液毒性（グレード 3 及びグレード 4 の総好中球数、血小板数及び白血球数減少）はゲムシタビンの投与によると考えられた。

本試験では、軽度かつ散発的であり、通常一過性の血圧上昇が認められたものの、拡張期血圧が 100 mmHg 以上となったのは 1 例のみ、収縮期血圧が 160 mmHg 以上となったのは 4 例であった。21 例から ECHO/MUGA データが得られ、ベースラインと比べて 20%超の症候性の左室駆出率（LVEF）低下が 1 件報告された。さらに、ベースラインと比べて 10%以下の LVEF 低下が 5 例、20%以下の低下がさらに 5 例で認められた。

17. ヘルスアウトカム、PK、薬力学及び薬理遺伝学　等

PK：

ゲムシタビンの 1000 mg/m^2 を 28 日間サイクルで 1、8 及び 15 日目に静脈内投与し、GSK1120212 の 1.0～2.5 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、GSK1120212 は速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値は 2.0～4.0 時間の範囲であった。GSK1120212 の 0 時間（投与前）から定量可能な最終濃度時間までの血漿中濃度-時間曲線下

面積（AUC(0-t)）及び最高血漿中濃度（Cmax）の平均値は、概ね GSK1120212 の投与量増加の割合に比例して増加した。GSK1120212 の 2.5 mg を投与時の曝露量はそれまでの用量と比べてやや高かったが、PK 解析対象集団とした被験者は、この投与群の 4 例中 2 例のみであった。GSK1120212 の AUC(0-t)及び Cmax の被験者間変動は中程度～高く、AUC(0-t)の変動係数（CV%）は 44.0～121%、Cmax の CV%は 58.0～196%であった。

GSK1120212 の 1.0～2.5 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 28 日間サイクルで 1、8 及び 15 日目に静脈内投与したとき、ゲムシタビンは急速に消失し、投与 4 時間後までに血漿中濃度は定量限界未満となった。投与 4 及び 6 時間後に定量限界を超えるデータが少なかったため、投与 1 及び 2 時間後の血漿中ゲムシタビン濃度の記述統計量を算出した結果、Cmax は投与 1 時間後に認められた。GSK1120212 の 1.0、2.0 及び 2.5 mg とゲムシタビンの 1000 mg/m^2 を併用投与したときの Cmax の平均値はそれぞれ 1950、1550 及び 1320 ng/mL であった。GSK1120212 の 1.0、2.0、及び 2.5 mg とゲムシタビンの 1000 mg/m^2 を併用投与したとき投与 2 時間後の血漿中ゲムシタビン濃度の平均値はそれぞれ 203、1810 及び 436 ng/mL であった。

18. 結論

- MTD 及び RP2R は GSK1120212 2 mg の 1 日 1 回とゲムシタビン 1000 mg/m^2（28 日間サイクルの 1、8 及び 15 日目）の併用投与と決定された。
- 悪心、嘔吐、下痢、疲労及び発熱に加えて、発現率が高かった事象は皮膚毒性及び血液毒性であった。
- 全用量で GSK1120212 の曝露量はヒトへの初回投与（FTIH）試験での曝露量と同程度であった。
- 被験者間変動が大きいことから、解釈には注意が必要であるものの、ゲムシタビン 1000 mg/m^2 と GSK1120212 の 1.0～2.5 mg を反復併用投与したときの GSK1120212 の Cmax 及び AUC は投与量増加の割合に比例して増加した。
- 投与 1 及び 2 時間後の血漿中ゲムシタビン濃度の平均値は同用量で投与した文献値とほぼ一致した。
- 他の癌とともに膵癌の被験者で病勢コントール（CR＋PR＋SD）が認められた。

19. 報告書の日付

2012 年 2 月

BRF116056試験

BRF116056 試験

1. 治験の標題

BRAF 遺伝子変異陽性の日本人固形癌患者を対象とした GSK2118436 の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検用量漸増第 I 相試験

2. 報告書番号

2014N196180_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、国内の 2 医療機関で実施された（治験責任医師 2 名）。

4. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし

5. 試験期間

試験開始：2012 年 5 月 11 日（最初の被験者のスクリーニング開始日）
データカットオフ：2014 年 8 月 1 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

本試験の目的は以下のとおりであった。

主要目的

- BRAF 変異陽性固形癌患者におけるダブラフェニブの安全性及び忍容性を検討する。

副次的目的

- ダブラフェニブ単回投与及び反復投与時のダブラフェニブ及びその代謝物（GSK2285403、GSK2298683、GSK2167542 等）の薬物動態（PK）を検討する。
- BRAF 変異陽性固形癌患者におけるダブラフェニブによる抗腫瘍効果を検討する。
- 今後の日本での開発におけるダブラフェニブの推奨用量を決定する。

探索的目的

- 腫瘍及び血液検体における遺伝子及びタンパク質プロファイルについて臨床評価項目及び PK 評価項目との関連性を検討する。

8. 治験方法

本試験は、第 I 相、非盲検、非対照の用量漸増試験であった。本試験では用量漸増を実施して、BRAF V600 変異陽性腫瘍を有する日本人被験者を対象にダブラフェニブ連日投与における安全性、忍容性、単回投与時及び反復投与時の PK 及び予備的な抗腫瘍効果を検討した。

用量漸増開始時の用法・用量は 1 日 150 mg（1 回 75 mg を 1 日 2 回）投与とし、標準的な 3+3 デザインに従い、用量制限毒性（DLT）評価期間終了後に次の用量コホートへ漸増した。DLT 評価期間は、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）とした。DLT の定義を以下に示す。

- Grade 4 の血液毒性
- Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性（脱毛症を除く）。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する。
- 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 日間以上にわたり休薬が必要となった毒性
- Grade 2（症状がない;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みて有意な場合も含む。

Day 1 以降は治験薬は連日投与し、病勢の進行、死亡あるいは許容できない有害事象が確認されるまでダブラフェニブの投与継続を可能とした。

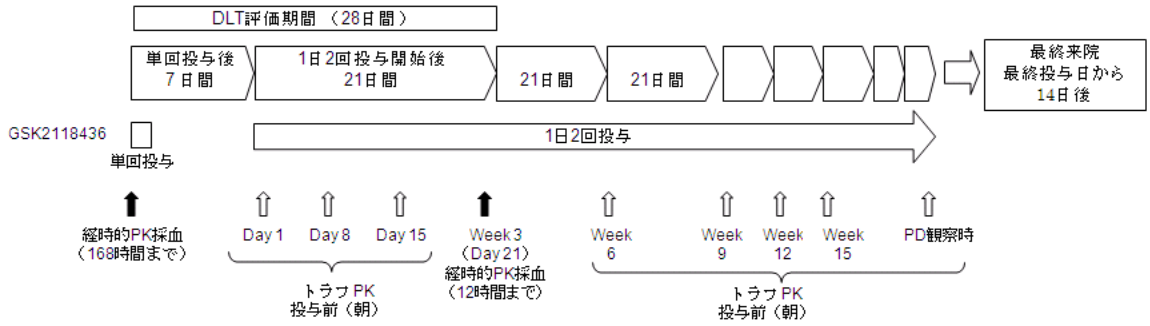


図 1　　試験デザイン

9. 診断及び主要な組入れ基準

組織診又は細胞診により固形腫瘍と確定診断され、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない腫瘍をもち、BRAF V600E 又は K 変異陽性腫瘍（ダイレクトシークエンス法で診断）をもつ 20 歳以上の患者を対象とした。また、組入れ時に十分な臓器機能を有し、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の評価尺度に基づく一般状態（PS）が 0 又は 1 の患者とした。過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往がある患者、抗癌治療中の患者、及び投与開始前 28 日以内又は半減期の 5 倍以内の期間に他の抗癌剤治験薬を使用した患者は除外とした。加えて、過去 24 週間以内の急性冠動脈症候群、冠動脈

形成術又はステント留置術の既往のある患者、コントロールされていない不整脈、心臓弁膜症、QTc 間隔が 480 msec 以上又はニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス II～IV の心不全に罹患している患者も除外とした。

10. 治療及び投与

治験薬	剤形・製剤組成・性状	製造番号（使用期限）
ダブラフェニブ 50 mg	1 カプセル当たり遊離塩基として 50 mg のダブラフェニブ B を含む（B はメシル酸塩であることを示す）。濃い帯黄赤色の不透明なヒプロメロース（HPMC）カプセルであった。	111326938（2013 年 8 月） 122366069（2014 年 4 月） 132376749（2014 年 10 月） 142382376（2016 年 2 月）
ダブラフェニブ 75 mg	1 カプセル当たり遊離塩基として 75 mg のダブラフェニブ B を含む（B はメシル酸塩であることを示す）。淡紅白色の不透明な HPMC カプセルであった。	111298978（2013 年 3 月） 122366073（2014 年 4 月） 122367127（2014 年 6 月） 132377938（2015 年 5 月） 142382299（2015 年 9 月）

ダブラフェニブは、Day -7 の朝に単回投与し Day -6～-1 は休薬とした。単回投与 168 時間後の採血を Day 1 に実施後、1 日 2 回の連続投与を開始した。病勢の進行、死亡あるいは許容できない有害事象が確認されるまでダブラフェニブの投与継続を可能とした。

用量漸増開始時の用法・用量は、1 日 150 mg（1 回 75 mg を 1 日 2 回）投与とした。本試験で評価を予定した用量レベルを以下に示す。

用量レベル	ダブラフェニブ用法・用量 [1]
-1	1 回 50 mg を 1 日 2 回 [2]
1	1 回 75 mg を 1 日 2 回
2	1 回 100 mg を 1 日 2 回
3	1 回 150 mg を 1 日 2 回

1. 必要に応じて用量レベルを追加し検討する。
2. 1 回 75mg を 1 日 2 回投与において忍容性がないと判断された場合には、1 回 50 mg を 1 日 2 回投与への漸減を検討することとしていたが、実際には検討されなかった。

11. 評価基準

主要評価項目

- 有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの変化、理学的検査、各種検査によって評価される安全性及び忍容性

副次的評価項目

- ダブラフェニブ単回投与後及び反復投与後のダブラフェニブ及びその代謝物（GSK2285403、GSK2298683、GSK2167542 等）の PK パラメータ：AUC(0-∞)、AUC(0-τ)、Cmax、tmax、t1/2（消失相半減期及び／又は有効半減期）、蓄積比（Ro）及び時間不変性（Rs）、代謝物／親化合物の AUC 比（分子量の差を調整する）

- 固形癌の治療効果判定規準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST v1.1）によって定義される腫瘍縮小効果（tumor response）

探索的評価項目

- 遺伝薬理学的バイオマーカー
- 腫瘍組織における遺伝子変異
- 血中遊離 DNA（circulating cell free DNA, cfDNA）における遺伝子変異
- 血清中バイオマーカー（サイトカイン等）
- 腫瘍バイオマーカー
- 臨床及び PK 評価項目と、腫瘍組織の遺伝子及びタンパク質プロファイルとの関係

抗腫瘍効果の評価のための画像診断等については、試験期間全体を通して同一の判定法及び同一の検査技術を用いることとした。抗腫瘍効果は、RECIST v1.1 に従い、電子症例報告書（eCRF）に完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、又は進行（PD）と記録することとした。

安全性の評価は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査等について行った。

バイタルサイン、理学的検査、安全性に関わる臨床検査等、安全性に関する検査時期は、十分な安全性監視を確実に行うため、新たに得られたデータに応じて試験期間中に変更する可能性もあった。有害事象及び臨床検査結果は有害事象共通用語規準 v4.0（NCI CTCAE v4.0）に従ってグレーディングした。

探索的評価項目の腫瘍組織における遺伝子変異解析の一つとして、コンパニオン BRAF 遺伝子変異アッセイの開発のため、本試験に参加した被験者の腫瘍検体を用いて BRAF 変異の中央判定を探索的に実施した。また、保存腫瘍あるいは生検で得られた腫瘍検体を用い、リン酸化 ERK、Ki67 等のタンパク質発現レベル、及び B-RAF、KRAS、NRAS 等の遺伝子の体細胞変異をそれぞれ免疫組織化学染色法（IHC 法）及び MassARRAY により測定することとした。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

本試験の被験者数は最大で 18 例を予定したが、あらかじめ定めた用量設定基準によるものであって、統計学的検討に基づくものではなかった。

解析対象集団

- DLT 解析対象集団：DLT の評価が適切に実施されたすべての被験者を DLT 解析対象集団とした。
- All Treated Subject 集団（ATS 集団）：少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けたすべての被験者を ATS 集団とし、安全性及び有効性の解析対象集団とした。

- PK 解析対象集団：PK のサンプルが得られ、測定可能だったすべての被験者を PK 解析対象集団とした。

有効性

臨床所見及び RECIST v1.1 に基づき、抗腫瘍効果を評価した。腫瘍病変データを被験者ごとに一覧にした。腫瘍病変のベースラインの長径和及び最小の長径和と比較した変化率を被験者ごとに求めて一覧にした。また、RECIST v1.1 に基づく判定（CR、PR、SD 及び PD）を一覧にし、用量コホートごとに各例数を集計した。

奏効率は確定 CR 又は PR が得られた被験者の割合と定義し、正確な 95%信頼区間とともに提示した。

安全性

DLT を記録の上、一覧にした。有害事象は GSK において ICH 国際医薬用語集（MedDRA、Ver.17.0）を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語に分類した。有害事象の重症度は、NCI CTCAE v4.0 に従い治験責任（分担）医師によってグレーディングされた。有害事象は用量コホートごとに、最大グレードを用いて発現率を集計した。全有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について要約した。

治験実施計画書に規定された評価時点における血液学的検査、血液生化学検査データを NCI CTCAE v4.0 に従い要約した。該当する NCI CTCAE v4.0 の基準がないため、グレード化できない臨床検査結果においては、基準値範囲外となった検査値の割合を示した。

バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、心エコー検査及び ECOG PS 等について、治験実施計画書に規定された評価日に基づき要約した。

薬物動態

ダブラフェニブ及びその代謝物（GSK2285403、GSK2298683、GSK2167542 等）の時間-血漿中濃度データの PK 解析をノンコンパートメントモデル（台形法）により実施した。以下の PK パラメータを算出した［Day -7 及び 1 日 2 回投与開始後 21 日目（Week 3）］。

- Cmax
- tmax
- AUC(0-∞)（Day -7 のみ）、AUC(0-t)及び AUC(0-τ)
- λz（Day -7 のみ）
- t1/2（消失相半減期及び／又は有効半減期）
- CL/F（ダブラフェニブのみ）

反復投与後の蓄積の程度を推定するため、定常状態における AUC(0-τ)と単回投与時の AUC(0-τ)との比から蓄積比（Ro）を算出した。τ は本治験薬の投与間隔を示した。定常状態における AUC(0-τ)と単回投与時の AUC(0-∞)との比（Rs）は時間不変性を検討するために算出した。代謝物／親化合物の AUC 比（分子量の差を調整する）についても算出した。

PK パラメータは用量コホートごとに一覧にし、要約統計量を用いて記述した。

本試験において 3 用量コホート以上で PK の検討を行った場合、ダブラフェニブ（及びその代謝物）の単回投与時における AUC(0-∞)及び Cmax、反復投与時における AUC(0-τ)及び Cmax についてグラフ化し、下記のパワーモデルを用いて用量比例性を評価することとした。

Log（PK パラメータ）＝a＋b×log（用量）

なお、a は切片を、b は傾きをそれぞれ表している。

薬力学

本試験では探索的に、腫瘍及び血液検体における遺伝子及びタンパク質プロファイルについて臨床評価項目との関連性を検討することとした。

現時点で解析は行われていないが、実施された場合、別途報告書を作成する予定である。

薬物動態／薬力学

本試験では探索的に、腫瘍及び血液検体における遺伝子及びタンパク質プロファイルについて PK 評価項目との関連性を検討することとした。

現時点で解析は行われていないが、実施された場合、別途報告書を作成する予定である。

13. 治験対象集団の結果

13.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に、治験薬の投与状況を表 2 に示す。

本試験に組み入れた被験者 12 例（ダブラフェニブ 75 mg 群 3 例、ダブラフェニブ 100 mg 群 3 例、ダブラフェニブ 150 mg 群 6 例）に治験薬が投与された。

DLT 評価期間中、すべての被験者で DLT 評価を完遂し、12 例全例を完了例とみなした。

表 1　　被験者の内訳（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 (%)
試験の完了又は中止				
完了	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
中止	0	0	0	0

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.01

ダブラフェニブ 75 mg 群：ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与、ダブラフェニブ 100 mg 群：ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与、ダブラフェニブ 150 mg 群：ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与

注：試験の完了例は、DLT の評価を完遂した被験者とした。

治験依頼者は、各用量群 3 例の DLT 評価期間が終了した時点で症例検討会を開催し、次の用量への移行について判断した。第 1 回症例検討会ではダブラフェニブ 75 mg 群 3 例で治験実施計画書に規定された DLT が発現していなかったため、ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回への移行を決定した。第 2 回症例検討会では、ダブラフェニブ 100 mg 群 3 例で DLT が発現していなかったため、海外臨床試験において確認された推奨用量であるダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回への移行が決定されたが、その時点で安全性上大きな問題となる有害事象や臨床検査値が認められていなかったこと、及び PK の予備的な検討の結果、海外臨床試験の PK プロファイルと大きな違いは示されなかったことから、ダブラフェニブ 150 mg 群では安全性上大きな問題となる有害事象や臨床検査値異常が認められない限り、6 例まで登録を継続することを決定した。なお、この被験者登録の進め方について効果安全性評価委員会は支持した。第 3 回症例検討会では、ダブラフェニブ 150 mg 群の最初の 3 例で DLT が発現しておらず、安全性上大きな問題となる有害事象や臨床検査値異常が認められていなかったことが確認され、治験実施計画書に基づきダブラフェニブ 150 mg 群への被験者登録を 6 例まで継続することが決定された。ダブラフェニブ 150 mg 群 6 例において治験実施計画書に規定された DLT は認められず、最大耐量（MTD）は特定されなかったため、第 4 回症例検討会においてダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回を超える用量コホートへの移行について検討したが、治験依頼者は次の理由から更なる用量漸増は不要であると判断した。

- PK の予備的な検討の結果、ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回は海外臨床試験の PK プロファイルと大きな違いはなかったこと
- ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与時とダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与時における曝露量に大きな差はなく、更に高用量を投与しても曝露量に大きな差は得られないと考えられたこと

- 検討した用法・用量で奏効が確認されていること
- ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回は海外推奨用量（承認用量）であり、日本での開発においてもダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回で進めることが妥当であると判断したこと

データカットオフ時点（2014 年 8 月 1 日）で、ダブラフェニブ 100 mg 群及びダブラフェニブ 150 mg 群でそれぞれ 1 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（ダブラフェニブ 75 mg 群の 3 例、ダブラフェニブ 100 mg 群の 2 例、ダブラフェニブ 150 mg 群の 5 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。

なお、同意を取得した 1 例（被験者 201）が、重篤な有害事象（出血）のため治験薬投与前に試験を中止した。

表 2　治験薬の投与状況（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

13.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。

治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者 12 例を ATS 集団とし、安全性及び有効性の解析対象集団とした。また、治験薬投与の有無にかかわらず、本試験に参加したすべての被験者を全被験者集団とした。12 例全例が DLT 評価期間を完了したため、DLT 解析対象集団とした。なお、ダブラフェニブ 150 mg 群の 1 例（被験者 74）において、病勢進行による放射線治療開始に伴い、DLT 評価期間中（治験薬投与開始後 25 日目）に治験薬投与を中止しているが、以下の理由で、DLT 評価期間を完了したと判断し、DLT 解析対象集団に含めた。

- 本被験者は治験薬投与開始後 25 日目の朝まで治験薬の投与を受けている。DLT 評価期間（28 日間）に予定されていた治験薬の 83.7%が投与されており、DLT 評価対象として十分な治験薬の曝露量と考えられた。
- DLT 評価期間終了時に規定された検査が実施された。
- 治験薬投与開始後 26 日目の放射線治療が実施される以前に、DLT に該当する事象はなく、臨床上問題となる有害事象も認められなかった。また、放射線治療実施後は、治験薬に関連する有害事象は認められなかった。

12 例全例で、妥当な PK パラメータを算出するための十分なデータが得られたため、本集団を PK 解析対象集団とした。

表 3　　解析対象集団

	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 (%)
ATS 集団	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
DLT 解析対象集団	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
PK 解析対象集団	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.03

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 4 に示す。

被験者の平均年齢（標準偏差）は、49.4（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。原発巣の癌腫は、悪性黒色腫が 12 例中 11 例（92%）、甲状腺癌が 1 例（8%）であった。悪性黒色腫の組織型は、結節性黒色腫が 2 例（17%）、悪性黒色腫 NOS、表在拡大型黒色腫及びその他（無色素性黒色腫）がそれぞれ 1 例（8%）、不明が 6 例（50%）であった。甲状腺癌 1 例（8%）の組織型は乳頭癌であった。スクリーニング時の病期は、IV 期が 10 例（83%）、IVb 期が 2 例（17%）であった。また、BRAF 遺伝子変異は 12 例全例が V600E 変異であった。

表 4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ATS 集団）

		ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6)	合計 (N=12)
スクリーニング時の年齢（歳）	平均値±標準偏差	34.7±10.69	55.3±8.02	53.8±13.39	49.4±13.91
	中央値	37.0	56.0	50.5	47.5
	最小値-最大値	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±標準偏差	63.67±25.377	53.53±4.405	60.43±7.914	59.52±12.807
	中央値	50.80	52.00	58.90	55.95
	最小値-最大値	47.3-92.9	50.1-58.5	53.4-75.3	47.3-92.9
身長(cm)	平均値±標準偏差	164.7±8.02	156.0±4.00	165.7±6.15	163.0±7.06
	中央値	164.0	156.0	165.5	163.5
	最小値-最大値	157-173	152-160	156-174	152-174
人種	日本人	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
癌腫, n (%)	悪性黒色腫	3 (100)	2 (67)	6 (100)	11 (92)
	甲状腺癌	0	1 (33)	0	1 (8)
診断日からの期間（日）	n	1	3	4	8
	中央値	878.0	2050.0	730.5	913.0
	最小値-最大値	878-878	948-3360	442-1080	442-3360
組織型, n (%)	乳頭癌	0	1 (33)	0	1 (8)
	悪性黒色腫 NOS	0	0	1 (17)	1 (8)
	表在拡大型黒色腫	0	0	1 (17)	1 (8)
	結節性黒色腫	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
	その他	0	0	1 (17)	1 (8)
	不明	2 (67)	2 (67)	2 (33)	6 (50)
組織学的異型度, n (%)	欠測	3 (100)	2 (67)	5 (83)	10 (83)
	評価不能	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
スクリーニング時の病期, n (%)	IV	2 (67)	2 (67)	6 (100)	10 (83)
	IVb	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)
BRAF 遺伝子変異, n (%)	V600E 1799T>A	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.04, Table 5.05, Table 5.06, Table 5.07

13.4.　前治療

原疾患に対する前治療の要約及びレジメン数を表 5 に示す。

すべての被験者が本試験参加前に原疾患に対する治療を受けており、その内訳は外科的治療 11 例、化学療法 10 例、免疫療法 10 例、ホルモン療法 4 例、生物学的療法 2 例、低分子標的治療 2 例、放射線療法 2 例、放射性ヨウ素治療 1 例であった。

各療法のレジメン数は 1 レジメン又は未実施がほとんどであり、3 レジメン以上実施された療法は化学療法及び免疫療法のみであった。

前治療で投与された抗悪性腫瘍薬は、ダカルバジンが 12 例中 10 例と最も多く、次いでニムスチン及びビンクリスチンがそれぞれ 7 例、インターフェロンが 6 例であった。また、BRAF 阻害剤のベムラフェニブも 2 例で使用されていた。

表 5　　治療の要約とレジメン数（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 (%)
前治療実施例数		3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
生物学的療法		2 (67)	0	0	2 (17)
レジメン数	0	1 (33)	3 (100)	6 (100)	10 (83)
	1	1 (33)	0	0	1 (8)
	2	1 (33)	0	0	1 (8)
	≥3	0	0	0	0
化学療法		3 (100)	1 (33)	6 (100)	10 (83)
レジメン数	0	0	2 (67)	0	2 (17)
	1	2 (67)	1 (33)	3 (50)	6 (50)
	2	0	0	2 (33)	2 (17)
	≥3	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
ホルモン療法		1 (33)	0	3 (50)	4 (33)
レジメン数	0	2 (67)	3 (100)	3 (50)	8 (67)
	1	1 (33)	0	3 (50)	4 (33)
	2	0	0	0	0
	≥3	0	0	0	0
免疫療法		3 (100)	1 (33)	6 (100)	10 (83)
レジメン数	0	0	2 (67)	0	2 (17)
	1	1 (33)	0	3 (50)	4 (33)
	2	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
	≥3	2 (67)	0	2 (33)	4 (33)
放射性ヨウ素治療		0	1 (33)	0	1 (8)
レジメン数	0	3 (100)	2 (67)	6 (100)	11 (92)
	1	0	1 (33)	0	1 (8)
	2	0	0	0	0
	≥3	0	0	0	0
低分子標的治療		1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
レジメン数	0	2 (67)	3 (100)	5 (83)	10 (83)
	1	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
	2	0	0	0	0
	≥3	0	0	0	0
放射線療法		1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
外科的治療		3 (100)	3 (100)	5 (83)	11 (92)

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.09, Table 5.10

14. 有効性の結果

14.1.　抗腫瘍効果

最良総合効果判定の要約を表 6 に示す。

最良総合効果判定の結果、12 例中 7 例（58%）が PR であった。PR 例の原発巣の癌腫の内訳は、甲状腺癌の 1 例及び悪性黒色腫の 6 例であった。SD の 2 例（17%）は、いずれも悪性黒色腫であった。PD は 3 例（25%）であった。悪性黒色腫 11 例における奏効率は 55%（6/11 例）であった。なお、約 1 年以上の長期にわたり PD が見られなかった被験者は、2 例［ダブラフェニブ 100 mg 群の 1 例（被験者 66、甲状腺癌）及びダブラフェニブ 150 mg 群の 1 例（被験者 205、悪性黒色腫）］であった。

表 6　　最良総合効果判定の要約（ATS 集団）

	ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6)	合計 (N=12)
最良総合効果, n (%)				
CR	0	0	0	0
PR	3 (100)	2 (67)	2 (33)	7 (58)
SD	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	0
PD	0	0	3 (50)	3 (25)
評価不能	0	0	0	0
奏効率				
CR+PR, n (%)	3 (100)	2 (67)	2 (33)	7 (58)
95%信頼区間	29.2, 100.0	9.4, 99.2	4.3, 77.7	27.7, 84.8

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 6.01

ただし、データカットオフ（2014 年 8 月 1 日）に基づくデータ固定以降に、被験者 63（ダブラフェニブ 100 mg 群）の標的病変である肝病変（Liver s4）について、再判定の結果、病変と判断しないことが担当医によって報告された。

これらの新たな情報が、データカットオフに基づく有効性データに与える影響は最小と考えられた。

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 7 に示す。

投与期間の中央値は、ダブラフェニブ 75 mg 群で 372.0 日、ダブラフェニブ 100 mg 群で 253.0 日、ダブラフェニブ 150 mg 群で 124.5 日であった。また、1 日投与量の平均値はほぼ規定量であった。

表 7　　治験薬の曝露（ATS 集団）

		ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6)	合計 (N=12)
1 日投与量(mg)	平均値±標準偏差	149.79±0.027	199.56±0.311	297.12±2.695	235.90±66.557
	中央値	149.80	199.60	297.51	245.97
	最小値-最大値	149.8-149.8	199.2-199.8	292.1-299.6	149.8-299.6
累積投与量 (mg)	平均値±標準偏差	54325.0±6710.44	67300.0±52073.79	50750.0±47680.81	55781.3±39814.35
	中央値	55725.0	50500.0	37200.0	52775.0
	最小値-最大値	47025-60225	25700-125700	5550-127350	5550-127350
投与期間 （日）	平均値±標準偏差	362.7±44.74	337.0±260.37	170.0±159.21	259.9±181.99
	中央値	372.0	253.0	124.5	267.0
	最小値-最大値	314-402	129-629	19-425	19-629

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.18

15.2.　DLT

DLT 評価期間中に、DLT の発現は認められなかった。

なお、DLT 評価期間中に Grade 3 の臨床検査値異常がダブラフェニブ 150 mg 群の 2 例に 2 件［リンパ球の減少（被験者 203）及び無機リン低下（被験者 48）］認められたが、治験責任医師により臨床的に重要でないと判断され、いずれも有害事象と判断されなかった。

15.3.　有害事象

有害事象の概略を表 8 に示す。

治験薬の投与を受けた 12 例全例で試験期間中に有害事象が発現し、全例に治験薬との因果関係がある有害事象が発現した。試験期間中に重篤な有害事象が 2 例に発現し、このうち 1 例で発現した事象が治験薬との因果関係があると判断された。有害事象により死亡した被験者はいなかった。

表 8　　有害事象の概略（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 (%)
有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中断／延期に至った有害事象	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
重篤な有害事象	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0	1 (17)	1 (8)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係がある死亡	0	0	0	0

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 7.02

有害事象の要約を、表 9（グレード別）及び表 10（因果関係別）に示す。

本試験で、12 例中 4 例以上に見られた有害事象は、脱毛症 7 例（58%）、発熱 6 例（50%）、関節痛 6 例（50%）、白血球減少症 6 例（50%）、過角化 4 例（33%）及び悪心 4 例（33%）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 6 例（50%）、発熱 6 例（50%）、関節痛 6 例（50%）、白血球減少症 5 例（42%）、過角化 4 例（33%）であったが、いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であった。

最大グレード別の内訳は、Grade 1 が 2 例、Grade 2 が 9 例であり、Grade 3 の有害事象がダブラフェニブ 150 mg 群の 1 例（疼痛及びリンパ球減少症）で見られた。Grade 4 及び Grade 5 の有害事象の発現は見られなかった。

本試験で多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 6 例（50%）、発熱 6 例（50%）、関節痛 6 例（50%）、白血球減少症 5 例（42%）、過角化 4 例（33%）であった。

表 9　有害事象：グレード別（ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/17.0J	被験者数（%）											
	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）			ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）			ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）			合計（N=12）		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
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
小結節	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (17)	1 (17)	0	1 (8)	1 (8)	0
活動状態低下	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	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
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
紅斑	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
過剰肉芽組織	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
皮膚硬結	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (67)	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33)	0	0	2 (67)	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	2 (67)	0	0	1 (17)	0	0	3 (25)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/17.0J	被験者数（%）											
	ダブラフェニブ 75 mg 群 （N=3）			ダブラフェニブ 100 mg 群 （N=3）			ダブラフェニブ 150 mg 群 （N=6）			合計 （N=12）		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
体重減少	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	2 (17)	0	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	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
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
筋骨格硬直	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	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
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	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
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
血栓性痔核	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
嘔吐	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
神経系障害												
頭痛	1 (33)	0	0	0	0	0	2 (33)	0	0	3 (25)	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
傾眠	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
感染症および寄生虫症												

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/17.0J	被験者数（%）											
	ダブラフェニブ 75 mg 群 （N=3）			ダブラフェニブ 100 mg 群 （N=3）			ダブラフェニブ 150 mg 群 （N=6）			合計 （N=12）		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
鼻咽頭炎	1 (33)	0	0	1 (33)	0	0	1 (17)	0	0	3 (25)	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	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
脱水	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
低リン酸血症	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	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
脂漏性角化症	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
心臓障害												
不整脈	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
精神障害												
不眠症	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	2 (17)	0	0
眼障害												
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症												
挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
処置後合併症	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
腎および尿路障害												
蛋白尿	1 (33)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/17.0J	被験者数（%）											
	ダブラフェニブ 75 mg 群 （N=3）			ダブラフェニブ 100 mg 群 （N=3）			ダブラフェニブ 150 mg 群 （N=6）			合計 （N=12）		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
血管障害												
潮紅	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 7.05

表 10　有害事象：因果関係別（ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/17.0J	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）	合計（N=12）	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）	合計（N=12）
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)
小結節	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
末梢性浮腫	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
疼痛	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
活動状態低下	1 (33)	0	0	1 (8)	1 (33)	0	0	1 (8)
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)
水疱性皮膚炎	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
接触性皮膚炎	0	1 (33)	0	1 (8)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	1 (33)	0	1 (8)	0	0	0	0
紅斑	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
過剰肉芽組織	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
爪変色	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
皮膚硬結	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
蕁麻疹	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
臨床検査	2 (67)	3 (100)	4 (67)	9 (75)	2 (67)	3 (100)	4 (67)	9 (75)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (67)	1 (33)	0	3 (25)	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33)	2 (67)	0	3 (25)	0	2 (67)	0	2 (17)

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/17.0J	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）	合計（N=12）	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）	合計（N=12）
血中アルカリホスファターゼ増加	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)
血中アルブミン減少	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
血中クレアチニン増加	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
心電図 QT 延長	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
総蛋白減少	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
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)
関節可動域低下	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
筋骨格硬直	1 (33)	0	0	1 (8)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
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)
貧血	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
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)
上腹部痛	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
血栓性痔核	1 (33)	0	0	1 (8)	0	0	0	0
嘔吐	1 (33)	0	0	1 (8)	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)
頭蓋内出血	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/17.0J	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）	合計（N=12）	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）	合計（N=12）
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
傾眠	1 (33)	0	0	1 (8)	0	0	0	0
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
気管支炎	0	1 (33)	0	1 (8)	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
脱水	1 (33)	0	0	1 (8)	0	0	0	0
低リン酸血症	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (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）	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)
脂漏性角化症	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (67)	1 (17)	3 (25)	0	1 (33)	0	1 (8)
鼻出血	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
鼻閉	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
口腔咽頭痛	0	1 (33)	0	1 (8)	0	0	0	0
胸水	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)	0	0	1 (17)	1 (8)
不整脈	0	1 (33)	0	1 (8)	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
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
眼障害	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
硝子体浮遊物	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	1 (17)	1 (8)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/17.0J	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）	合計（N=12）	ダブラフェニブ 75 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）	ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）	合計（N=12）
擦過傷	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
転倒	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
処置後合併症	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (33)	0	0	1 (8)	1 (33)	0	0	1 (8)
蛋白尿	1 (33)	0	0	1 (8)	1 (33)	0	0	1 (8)
血管障害	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)
潮紅	0	1 (33)	0	1 (8)	0	1 (33)	0	1 (8)

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

15.4. 死亡

死亡の要約を表 11 示す。

ダブラフェニブ 150 mg 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。

本試験では死亡に至った重篤な有害事象は見られなかった。

表 11　死亡の要約（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 (%)
生存状況				
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				
原疾患による死亡	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 日以下	0	0	1 (17)	1 (8)
28 日超	0	0	0	0

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 7.11

15.5. 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 12 に示す。

本試験において死亡以外の重篤な有害事象が治験薬の投与を受けた 2 例に見られた。ダブラフェニブ 100 mg 群の 1 例（被験者 66）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 150 mg 群の 1 例（被験者 203）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。

加えて、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。本試験の治験実施計画書において同意取得後に試験参加によるものと判断された重篤な有害事象は報告することと規定していた。被験者 201 は治験薬の投与を受けていないため、ATS 集団には含まれない。

表 12　　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（全被験者集団）

被験者番号	年齢（歳）	性別	有害事象名（基本語）MedDRA 17.0/J17.0	Grade	発現日 [1]	発現期間 [2]	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
治験薬投与前									
201	不明	女性	出血	3	該当せず	8	該当せず	回復	該当せず
ダブラフェニブ 100 mg 群（N=3）									
66	56	女性	気管支炎	1	147/1	5	投与中断／延期	回復	なし
ダブラフェニブ 150 mg 群（N=6）									
203	69	男性	心筋虚血	1	105/1	54	変更なし	回復	あり

Data source: CSR (2014N196180_00) Listing 7.06, Listing 7.34
1. 投与開始日からの日数／直前の投与日からの日数
2. 発現日から回復日までの日数

15.6.　治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

15.7.　治験薬の投与中断に至った有害事象

本試験では、治験薬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 100 mg 群の 1 例（被験者 66）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しと判断された。また、ダブラフェニブ 150 mg 群の 1 例（被験者 203）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。

15.8.　治験薬の減量に至った有害事象

本試験では、治験薬の減量に至った有害事象は見られなかった。

15.9.　注目すべき有害事象

ダブラフェニブに関連した注目すべき有害事象として、発熱、新たな原発性黒色腫、皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマ、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）、腎不全、ブドウ膜炎、膵炎、過敏症、高血糖に分類される事象について検討した。

15.9.1.　発熱

発熱が 6 例に 11 件発現した。その内訳は、ダブラフェニブ 75 mg 群で 1 例 1 件、ダブラフェニブ 100 mg 群で 1 例 1 件、ダブラフェニブ 150 mg 群で 4 例 9 件であり、すべての事象が治験薬との因果関係があると判断された。Grade 2 の発熱がダブラフェニブ 150 mg 群の 2 例に 2 件見られ、このうち 1 件が治験薬の投与中断に至った。その他はすべて Grade 1 の事象であり、治験薬に対する処置は要さなかった。転帰は、ダブラフェニブ 150 mg 群の 1 件

は未回復であり、それ以外はすべて回復であった。最初に発熱が発現するまでの期間の範囲は 1～12 日であった。

15.9.2.　新たな原発性黒色腫

本試験では、注目すべき有害事象の新たな原発性黒色腫に分類される事象は見られなかった。

15.9.3.　皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマ

本試験では、注目すべき有害事象の皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマに分類される事象は見られなかった。

15.9.4.　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）

本試験では、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）は見られなかった。

15.9.5.　腎不全

本試験では、注目すべき有害事象の腎不全に分類される事象は見られなかった。

15.9.6.　ブドウ膜炎

本試験では、注目すべき有害事象のブドウ膜炎に分類される事象は見られなかった。

15.9.7.　膵炎

本試験では、注目すべき有害事象の膵炎に分類される事象は見られなかった。

15.9.8.　過敏症

過敏症が、ダブラフェニブ 100 mg 群の 1 例（Grade 2 の蕁麻疹）に発現した。治験薬に対する処置は要さず、有害事象発現後 59 日目に回復に至った。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。

15.9.9.　高血糖

本試験では、注目すべき有害事象の高血糖に分類される事象は見られなかった。なお、ベースラインからグレードの悪化が認められた臨床検査値異常として血糖値上昇が、10 例の被験者に見られたが、いずれも Grade 1 又は Grade 2 への悪化であった。

15.10. 臨床検査値の評価

治験薬を投与された 12 例において 4 例以上の被験者でベースラインからのグレードの悪化が見られた臨床検査項目は、リンパ球数減少 11 例（92%）、血糖上昇 10 例（83%）、ヘ

モグロビン減少 7 例（58%）、アルカリホスファターゼ増加 7 例（58%）、無機リン低下（低リン酸血症）7 例（58%）、白血球数減少 6 例（50%）、ナトリウム減少 6 例（50%）、カルシウム減少 5 例（42%）、アルブミン減少 4 例（33%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4 例（33%）であったが、そのほとんどは Grade 1 又は Grade 2 への悪化であった。Grade 3 に相当する臨床検査値異常は、ダブラフェニブ 150 mg 群の 2 例で 3 件認められたが、1 例（被験者 203）で見られたナトリウム減少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（被験者 74）で見られたリンパ球数減少（治験薬投与終了後に発現）は、有害事象（リンパ球減少症、Grade 3）として報告された。

15.11. その他の安全性評価

15.11.1. バイタルサイン

治験薬を投与された 12 例において、血圧について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、収縮期血圧（高値）10 例（83%）、拡張期血圧（高値）で 6 例（50%）であったが、これらはすべて Grade 1 又は Grade 2 に相当した。体温については、治験薬投与開始後に 38°C 以上の体温の上昇が見られた被験者は、4 例（33%、ダブラフェニブ 75 mg 群 1 例、ダブラフェニブ 100 mg 群 1 例、ダブラフェニブ 150 mg 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 75 mg 群 1 例、ダブラフェニブ 100 mg 群 1 例、ダブラフェニブ 150 mg 群 4 例）であった。なお、体重については、その要約統計量から治験薬投与開始後における特徴的な変化は同定できなかったが、有害事象としての体重減少は 2 例［ダブラフェニブ 75 mg 群の 1 例（Grade 1）及びダブラフェニブ 150 mg 群の 1 例（Grade 2）］で報告された。

15.11.2. 心電図

心電図所見では、臨床的に意義のある異常はダブラフェニブ 100 mg 群の 1 例で 1 回報告されたが、他の 11 例では報告されなかった。この異常は、心電図 QT 延長の有害事象として報告された（ベースラインの QTcB 間隔は 433 msec であり、有害事象報告時は 457 msec であった）。

治験薬投与開始後に、QTcB 間隔が 480 msec を超える値を示した被験者はいなかった。また、ベースラインからの QTcB の延長が 30 msec を超える所見がダブラフェニブ 150 mg 群の 2 例に見られたが、60 msec を超える被験者はいなかった。

15.11.3. 心エコー

心エコー検査では、左室駆出率（LVEF）に基づく中断基準（LVEF 値のベースラインから 10%を超える減少、かつ基準値下限を下回る）に該当する被験者はいなかった。

15.11.4. ECOG PS

ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者は 5 例、1 は 7 例であった。治験薬投与開始後、ECOG PS の改善が見られたのは、ダブラフェニブ 100 mg 群の 1 例（被験者 66）のみであり、1 から 0 に改善した。ダブラフェニブ 100 mg 群の別の 1 例（被験者 67）も 1 から 0 に改善したもののその後 3 へ、ベースラインから 2 段階悪化した。ダブラフェニブ 150 mg 群の 1 例（被験者 74）は、治験薬投与開始後に 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）では、ベースラインからの ECOG PS の変化はなかった。

16. 薬物動態

ダブラフェニブの 75 mg、100 mg 及び 150 mg を単回及び反復投与（1 日 2 回）した時の tmax（中央値）は 1～4 時間であり、ダブラフェニブの吸収は速やかであった。ダブラフェニブの自己代謝誘導により、反復投与時の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は単回投与時と比べ減少した（ダブラフェニブ 75 mg 群で 38%、ダブラフェニブ 100 mg 群で 47%、ダブラフェニブ 150 mg 群で 36%の減少）。また、反復投与時の有効半減期は、単回投与時との間に代謝能に変化がないときに算出できるパラメータであるため、本試験では算出できなかった。

単回投与時の各代謝物／親化合物比（MP ratio_S）は GSK2298683（カルボン酸体）で 1 より大きかった（ダブラフェニブ 75 mg 群で 13.2、ダブラフェニブ 100 mg 群で 7.9、ダブラフェニブ 150 mg 群で 8.8）。

反復投与時の各代謝物／親化合物比（MP ratio_R）は、単回投与時の各代謝物／親化合物比（MP ratio_S）と同様、GSK2285403（水酸化体）及び GSK2167542（脱メチル体）は 1 よりも小さかったが、GSK2298683 で 1 より大きかった（ダブラフェニブ 75 mg 群で 21.6、ダブラフェニブ 100 mg 群で 13.4、ダブラフェニブ 150 mg 群で 13.5）。

単回投与時の GSK2285403 の MP ratio_S（ダブラフェニブ 75 mg 群で 0.7865、ダブラフェニブ 100 mg 群で 0.7475、ダブラフェニブ 150 mg 群で 0.7522）は、反復投与時の MP ratio_R（ダブラフェニブ 75 mg 群で 0.8670、ダブラフェニブ 100 mg 群で 0.7068、ダブラフェニブ 150 mg 群で 0.7334）と同様であった。また、GSK2298683 及び GSK2167542 は反復投与に伴う蓄積性が認められた。

ダブラフェニブ及び各代謝物は、Week 6 以降のトラフ濃度にばらつきは見られるものの、Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

単回投与時及び反復投与時の、血漿中ダブラフェニブ及び各代謝物の AUC(0-12)並びに Cmax において、ダブラフェニブ 75 mg 群とダブラフェニブ 100 mg 群の間には、用量増加に伴う上昇が認められたが、ダブラフェニブ 100 mg 群とダブラフェニブ 150 mg 群は同程度の値であった。パワーモデルを用いた解析では、本試験は評価例数が少なくデータのばらつきが大きいため、用量比例性に関する評価は困難と考えられた。

17. 結論

日本人固形癌患者 12 例が本試験に参加し、ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回による治療を受けた。本試験で得られた安全性及び忍容性、有効性、及び PK の結論を以下に示す。

安全性及び忍容性

- 本試験では、治験実施計画書に規定された DLT は認められなかった。
- 本試験では MTD は特定されなかった。
- よく見られた有害事象（12 例中 4 例以上）は脱毛症、発熱、関節痛、白血球減少症、過角化及び悪心であった。
- 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が、いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であった。
- Grade 3 の有害事象が認められたのは、1 例（8%）2 件であった（ダブラフェニブ 150 mg 群の被験者 74 での疼痛及びリンパ球減少症）。
- 重篤な有害事象は 3 例で見られた。その内訳は、被験者 201 で治験薬投与前に発現した出血、ダブラフェニブ 150 mg 群の被験者 66 に発現した気管支炎、ダブラフェニブ 150 mg 群の被験者 203 に発現した心筋虚血であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象及び Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。
- 皮膚の有棘細胞癌及びケラントアカントーマの発現は認められなかった。
- 有害事象のほとんどは治験薬の用量変更を必要とせず、対症療法で管理可能であった。
- ダブラフェニブ 75 mg 1 日 2 回、100 mg 1 日 2 回、150 mg 1 日 2 回の反復投与は、日本人固形癌患者において忍容性は良好であった。また、ダブラフェニブの管理可能な安全性プロファイルが確認された。

有効性

- ダブラフェニブを投与した被験者 12 例中 7 例（58%）で奏効が認められた。
- 悪性黒色腫の被験者 11 例中 6 例（55%）で奏効が認められた。
- 甲状腺癌の被験者 1 例で奏効が認められた。
- BRAF 遺伝子変異陽性悪性黒色腫においてダブラフェニブは日本人患者に対し有望な有効性が示された。

薬物動態

- ダブラフェニブの 75 mg、100 mg 及び 150 mg の単回投与時及び反復投与時の吸収は速やかであった。
- ダブラフェニブは自己代謝を誘導するため、反復投与時の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は、単回投与時と比較すると減少した。

- 単回投与時及び反復投与時の、血漿中ダブラフェニブ及び各代謝物の AUC(0-12)並びに Cmax において、ダブラフェニブ 75 mg 群とダブラフェニブ 100 mg 群の間には用量増加に伴う上昇が認められたが、ダブラフェニブ 100 mg 群とダブラフェニブ 150 mg 群は同程度の値であった。本試験は評価例数が少なくデータのばらつきが大きいため、用量比例性に関する評価は困難であった。

以上の結果から、海外推奨用量であるダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回における日本人での忍容性は良好であり、安全性及び PK のプロファイルは海外臨床試験と大きな違いは認められず、BRAF 遺伝子変異陽性の固形癌患者に対する有効性も示されたため、日本でも今後の臨床開発を進める上での推奨用量になると判断した。

18. 報告書の日付

2015 年 1 月

治験実施計画書番号	BRF116056
被験者番号	000066
安全性データベース管理番号	B0883310A
投与群	ダブラフェニブ
重篤な有害事象	気管支炎
転帰	回復

56 歳、女性。

2012 年 11 月 21 日、治験薬の投与が開始された。

2013 年 4 月 9 日、発熱を発現し、入院した。治験薬の投与は継続された。X 線検査及び血液検査により気管支炎と診断され、事象名が発熱から気管支炎に変更された。2013 年 4 月 10 日から 2013 年 4 月 13 日まで、気管支炎に対しピペラシリン Na が投与され、2013 年 4 月 13 日、気管支炎は回復した。

腹部 X 線検査で肺炎及び原疾患の進行を示す所見は観察されなかったこと、及び気管支炎が 4 日以内に回復したことから治験責任医師は、気管支炎と治験薬の関連は無と判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、気管支炎とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号	BRF116056
被験者番号	000201
安全性データベース管理番号	B0865020A
投与群	ダブラフェニブ
重篤な有害事象	出血
転帰	回復

78 歳、女性。

2013 年 2 月 1 日、被験者はスクリーニング時生検を行うために来院した。生体検査時の傷口から Grade3 の出血を発現し入院した。2013 年 2 月 4 日、出血が継続したため入院の延長が必要となった。2013 年 2 月 8 日、出血は回復し退院した。

治験責任医師は、出血はスクリーニングに発現した事象であり治験薬の関連は無と判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、出血とダブラフェニブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号	BRF116056
被験者番号	000203
安全性データベース管理番号	B0917600A
投与群	ダブラフェニブ
重篤な有害事象	虚血性心疾患
転帰	回復

69 歳、男性。
2013 年 2 月 26 日より治験薬投与を開始した。
2013 年 3 月 26 日、心エコーにより心前壁中隔の収縮力低下が確認された。2013 年 4 月 3 日、心筋シンチグラフィーにより心前壁中隔梗塞が確認された。2013 年 6 月 10 日、冠状動脈 CT により冠状動脈狭窄症が確認された。被験者に臨床所見は認めなかったが画像検査上で虚血性心疾患が疑われた。2013 年 6 月 18 日、虚血性心疾患に対し、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5 mg 及びアスピリン腸溶錠 100 mg の投与を開始した。
2013 年 8 月 1 日カテーテル検査のために入院した。2013 年 8 月 2 日、冠動脈造影により左前部下行動脈の側副血行路と右冠動脈狭窄が確認された。心臓カテーテルにてステント留置が行われ、狭窄部位の開通が確認された。同日、虚血性心疾患は回復し、2013 年 8 月 4 日、退院した。治験薬の投与は継続された。
治験責任医師は、虚血性心疾患と治験薬の合理的関連性は有と判断した。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、虚血性心疾患と治験薬との因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、虚血性心疾患とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

付表1 有害事象：因果関係別（BRF116056試験）

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)
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)
小結節	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
末梢性浮腫	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
疼痛	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
活動状態低下	1(33)	0	0	1(8)	1(33)	0	0	1(8)
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)
水疱性皮膚炎	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
接触性皮膚炎	0	1(33)	0	1(8)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	1(33)	0	1(8)	0	0	0	0
紅斑	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
過剰肉芽組織	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
爪変色	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から本治験の最終来院時（最終投与から14日後）までとする。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.03, Table 7.07
Population: ATS集団
T040_16.sas 1.732.651.566

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)
皮膚硬結	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
蕁麻疹	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
臨床検査	2(67)	3(100)	4(67)	9(75)	2(67)	3(100)	4(67)	9(75)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(67)	1(33)	0	3(25)	1(33)	1(33)	0	2(17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(33)	2(67)	0	3(25)	0	2(67)	0	2(17)
血中アルカリホスファターゼ増加	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)
血中アルブミン減少	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
血中クレアチニン増加	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
心電図ＱＴ延長	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
ヘモグロビン減少	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
総蛋白減少	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
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)
関節可動域低下	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
筋骨格硬直	1(33)	0	0	1(8)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
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)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から本治験の最終来院時（最終投与から14日後）までとする。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.03, Table 7.07
Population: ATS集団
T040_16.sas 1.732.651.566

付表1 有害事象：因果関係別（BRF116056試験）

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)
貧血	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
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)
上腹部痛	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
血栓性痔核	1(33)	0	0	1(8)	0	0	0	0
嘔吐	1(33)	0	0	1(8)	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)
頭蓋内出血	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
傾眠	1(33)	0	0	1(8)	0	0	0	0
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
気管支炎	0	1(33)	0	1(8)	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
脱水	1(33)	0	0	1(8)	0	0	0	0
低リン酸血症	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から本治験の最終来院時（最終投与から14日後）までとする。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.03, Table 7.07
Population: ATS集団
T040_16.sas 1.732.651.566

付表1 有害事象：因果関係別（BRF116056試験）

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)
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)
脂漏性角化症	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2(67)	1(17)	3(25)	0	1(33)	0	1(8)
鼻出血	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
鼻閉	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
口腔咽頭痛	0	1(33)	0	1(8)	0	0	0	0
胸水	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
心臓障害	0	1(33)	1(17)	2(17)	0	0	1(17)	1(8)
不整脈	0	1(33)	0	1(8)	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
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
眼障害	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
硝子体浮遊物	0	0	1(17)	1(8)	0	0	1(17)	1(8)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
挫傷	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
擦過傷	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
転倒	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から本治験の最終来院時（最終投与から14日後）までとする。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.03, Table 7.07
Population: ATS集団
T040_16.sas 1.732.651.566

付表1 有害事象：因果関係別（BRF116056試験）

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ 75 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg投与群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg投与群 (N=6)	合計 (N=12)
処置後合併症	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	1(17)	1(8)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1(33)	0	0	1(8)	1(33)	0	0	1(8)
蛋白尿	1(33)	0	0	1(8)	1(33)	0	0	1(8)
血管障害	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)
潮紅	0	1(33)	0	1(8)	0	1(33)	0	1(8)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から本治験の最終来院時（最終投与から14日後）までとする。
Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.03, Table 7.07
Population: ATS集団
T040_16.sas 1.732.651.566

BRF113683試験

BRF113683 試験

1. 治験の標題

A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma

2. 報告書番号

2011N119043_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、12 ヵ国（オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、米国）の 70 医療機関で実施された。

4. 公表文献

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9839):358-65

5. 治験期間

試験開始日：2011 年 2 月 2 日（最初の被験者の初回来院日）
データカットオフ：2011 年 12 月 19 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

主要目的

BRAF V600E 変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫の被験者において無増悪生存期間（PFS）を指標としたダカルバジンに対するダブラフェニブの優越性を検証する。

副次的目的

- 投与群間で全生存期間（OS）を比較する。
- 投与群間で最良総合効果による奏効率を比較する。
- ダブラフェニブ群で奏効が認められた被験者における奏効期間を評価する。
- ダカルバジン群で最初に進行（PD）が確認され、その後ダブラフェニブに切り替え（クロスオーバー）した被験者の最良総合効果による奏効率及び PFS を評価する。
- BRAF V600E 変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫の被験者にダブラフェニブを単剤療法として投与する安全性及び忍容性を検討する。

- 投与群間の毒性を定性的及び定量的に評価する。
- 各投与群で悪性黒色腫以外の皮膚腫瘍及び二次性悪性腫瘍の発現率を評価する。
- ダブラフェニブの母集団薬物動態を検討し、少数サンプリング法でばらつきの主な要因を特定する。
- 一部の被験者を対象として経時的サンプリング法でダブラフェニブ及びその代謝物（GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542）の定常状態における薬物動態（PK）を検討する。
- 承認申請のために BRAF V600E 変異の検査法のバリデーションを行う（検査法のバリデーションに関する報告書は別途作成する）。
- 健康関連 QOL の健康状態及び症状の変化を評価し、投与群間で比較する。
- ダカルバジン群で PD が認められ、その後ダブラフェニブに切り替えた被験者における健康関連 QOL の健康状態及び症状を評価する。

探索的目的

探索的なトランスレーショナルリサーチの目的も治験実施計画書に規定し、関連するデータの有無及び質に応じて実施することとした。これらの目的を以下に示す。

- ダブラフェニブと腫瘍サイズ／その他の臨床・安全性評価項目に関する曝露量－反応関係を探索する。この解析及び結果は別途報告する。
- Circulating cell free DNA（cfDNA）における BRAF 変異が腫瘍組織の変異と相関しているかどうかを検討する。
- 治療効果を予測できる可能性のあるバイオマーカー／耐性に関連する内因性又は後天性のマーカーを特定するため、探索的なバイオマーカー解析を実施する。この分析は試験終了後に実施し、結果は別途報告する。
- 被験者の DNA の遺伝子多型とダブラフェニブの PK との関係及び／又は被験者の DNA の遺伝子多型とダブラフェニブの有効性、安全性及び忍容性との関係を検討する。この分析は試験終了後に実施し、結果は別途報告する。

8. 治験方法

本試験の試験デザインを図 1 に示す。

本試験は、ダブラフェニブの経口投与とダカルバジンの静脈内投与を比較する 2 群、非盲検、無作為化、第 III 相試験であった。組織学的に確認された進行性（切除不能 III 期）又は転移性（IV 期）の悪性黒色腫を有する患者に対し、適格性を確認した。スクリーニングでは、中央検査として BRAF V600E 変異の検査を行った。転移病変に対してインターロイキン 2（IL-2）、手術、放射線療法以外の治療歴がない被験者を対象とした。

試験に組み入れた被験者を、ダブラフェニブ群（ダブラフェニブの 1 回 150 mg を 1 日 2 回の経口投与）とダカルバジン群（ダカルバジンの 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週間に 1 回ごとの点滴静注）のいずれかに 3 対 1 の割合で無作為化割付けした。組入れ時点の病期（切除不能 III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b 対 IV 期 M1c）により層別割付けした。治験実施計画書に規定した用量変更のガイドラインに従ってダブラフェニブ及びダカルバジンを減量した。皮膚毒

性の再発、重度の左室駆出率（LVEF）異常又は心臓弁膜異常及び肝機能検査異常については治験薬の投与中断／中止基準も規定した。被験者は病勢進行、死亡、許容できない有害事象の発現もしくは試験を中止するまで治験薬の投与を継続することとした。

ダブラフェニブ群の被験者は、治験責任医師により PD と判定されてもダブラフェニブの投与継続が有益であると判断された場合は投与継続を可能とした。

ダカルバジン群の被験者は独立判定により最初に PD が確認された時点で、ダブラフェニブ投与に切り替え可能とした。ダブラフェニブの投与期間中は抗腫瘍効果、病勢進行、生存及び他の抗悪性腫瘍療法について調査し、ダブラフェニブの投与中に PD と判定された場合は、その後の生存及び抗悪性腫瘍療法について調査した。

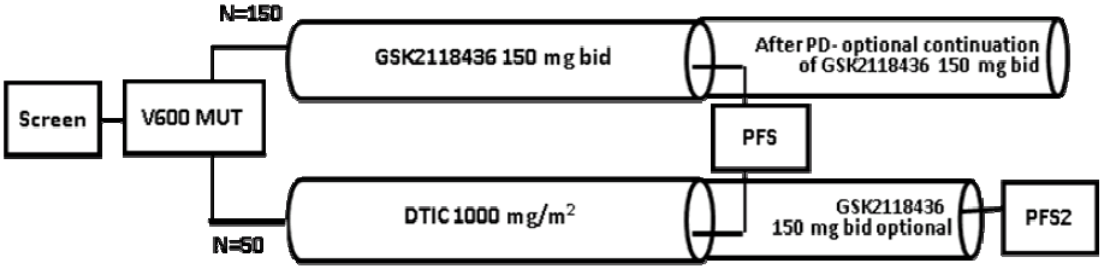


図 1　　試験デザイン

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 1
GSK2118436: ダブラフェニブ、DTIC: ダカルバジン
bid：1 日 2 回投与
V600 MUT: V600 変異陽性、PFS2: クロスオーバー投与における PFS

9. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

主要な選択基準を以下に示す。

- 組織学的に進行性（切除不能な III 期）又は転移性（IV 期）の BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫を有する 18 歳以上の男性及び女性。また、進行性／転移性悪性黒色腫に対して未治療である（但し、IL-2、手術又は放射線療法による治療例は組入れ可とした）。
- Response Evaluation Criteria In Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に基づく測定可能病変を有する。
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が組入れ時点で 0 又は 1 である。

除外基準

主要な除外基準を以下に示す。

- 眼球悪性黒色腫又は原発性粘膜悪性黒色腫の患者。
- 心転移又は活動性の中枢神経系疾患の既往歴又は所見が認められる患者。
- 過去 5 年以内に悪性黒色腫以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。

- 抗悪性腫瘍療法を受けている患者又は組入れ前 4 週間以内に他の治験薬、放射線療法、免疫療法もしくは手術（major surgery）による治療を受けた患者。
- QTc が 480 msec 以上の患者。過去 24 週間以内に急性冠動脈症候群の既往歴、冠動脈血管形成術の施行歴、心不整脈の既往歴もしくはステント留置術の施行歴を有する患者。心臓弁膜の形態異常が認められる患者又はニューヨーク心臓協会の心機能分類でクラス II～IV の心不全が認められる患者。

10. 治療及び投与

本試験で使用したダブラフェニブのロット番号を下記の表に示す。

ダブラフェニブはグラクソ・スミスクライン株式会社（GSK）より 50 mg 及び 75 mg カプセル剤（HPMC カプセル）が実施医療機関に提供された。1 カプセル中に遊離塩基に換算してダブラフェニブ 50 mg 又は 75 mg が含有されていた（ダブラフェニブメシル酸塩として含有）。

ダカルバジンは各医療機関で購入した市販の医療用医薬品を使用した。

ダブラフェニブ ロット番号	
101260783	111281887
101260782	111290747
101273722	111281882
101274729	111281883
101273702	111287343

被験者を下記のいずれかの投与群に 3 対 1 の割合で無作為化割付けし、投与した。

- ダブラフェニブ群：ダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回の経口投与
- ダカルバジン群：ダカルバジン 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週間ごとに静脈内投与

被験者の無作為化は割付け表に従って行い、試験への組入れ時点の病期（切除不能な III 期＋IV 期 M1a＋IV 期 M1b と IV 期 M1c）に応じて層別した。

ダブラフェニブは約 200 mL の水で 1 日 2 回、12 時間ごとに毎日ほぼ同じ時刻に服用することとした。ダブラフェニブの服用は食事の 1 時間前又は 2 時間後の空腹時とした。

11. 評価基準

有効性

有効性の主要評価項目は、PFS であった。PFS は無作為化割付け時点から PD 又は死亡（死亡原因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。

副次評価項目を以下に示す。

- OS：無作為化割付け時点から死亡（死亡原因は問わない）までの期間と定義した。
- クロスオーバー後の PFS（PFS2）：ダカルバジン群で PD によりダブラフェニブへクロスオーバーした被験者へのダブラフェニブ初回投与時点から、PD 又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い時点までの期間と定義した。

- 奏効率：完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた被験者の割合と定義した。
- 奏効期間：PR 又は CR が初めて確認された時点から、PD 又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い時点までの期間と定義した。
- ダカルバジン群でダブラフェニブにクロスオーバーした被験者における奏効率、奏効期間。
- BRAF 変異のコンパニオン診断薬のバリデーション。

QOL

下記を用いて健康関連 QOL を評価した。

- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC-QLQ-C30）
- EuroQoL-5D（EQ-5D）

安全性

安全性及び忍容性の評価項目として、曝露量、有害事象、バイタルサイン・臨床検査値・LVEF のベースラインからの変化及び治験薬投与中に発現した悪性黒色腫以外の皮膚病変及び二次性悪性腫瘍の発現率を投与群ごとに評価した。

薬物動態

ダブラフェニブとその代謝物（GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542）の PK を解析するための血液検体（各 3 mL）を採取した。検体は少数サンプリング法（全例）及び 6 週目に経時的サンプリング法（一部の被験者）で採取し、PK パラメータを検討した。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

ダブラフェニブ群の PFS の中央値を 6 ヵ月、ダカルバジン群の PFS の中央値を 2 ヵ月と仮定し、病勢進行又は死亡リスクの 67%低下（ハザード比 0.33 に相当）を 95%超の検出力で検出するためには全体で 102 件の PFS イベントが必要であった。

102 件の PFS イベントを観察するために、200 例の被験者を組み入れることとした。このとき、最大で試験期間は約 12 ヶ月と推定された。

中間解析

有効性及び無益性を検討するための中間解析は実施しなかった。

解析対象集団

下記の集団を解析対象集団とした。

- Intent-to-Treat（ITT）集団：無作為化割付けされたすべての被験者で構成される集団で、治験薬の投与の有無は問わない。すなわち、本集団は無作為化割付けされた投与群に基づく集団であった。無作為化番号が割り当てられている被験者は無作為化されたとした。

- 安全性解析対象集団：無作為化割付けされた被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成される集団で、実際に投与された薬剤が割り付けられた投与群と異なった場合は、実際に投与された薬剤に基づくこととした。
- クロスオーバー集団：ダカルバジン群に無作為化割付けされた被験者のうち、PD 判定後にダブラフェニブへの切り替え（クロスオーバー）を選択した被験者で構成される集団であり、ダブラフェニブの投与を 1 回以上受けた被験者とした。
- PK 解析対象集団：安全性解析対象集団の被験者のうち、PK 解析用検体を 1 検体以上採取し、分析できた被験者で構成される集団とした。
- 6 週目における PK 解析対象集団：安全性解析対象集団の被験者のうち、6 週目に PK 解析用検体を経時的サンプリング法で採取し、分析できた被験者で構成される集団とした。

有効性

PFS は ITT 集団を対象として評価され、Kaplan-Meier 推定値を用いて要約した。投与群間の比較は、スクリーニング時の病期（切除不能 III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b 対 IV 期 M1c）で層別し、層別 log-rank 検定を行った。ハザード比の Pike 推定量は両側 95%信頼区間と共に示した。PFS の中央値、25%点と 75%点を両側 95%信頼区間と共に算出した。PFS は独立判定による PD 日に基づく解析も行った。クロスオーバー集団の PFS は、ダブラフェニブの初回投与日から PD 又は死亡（死因は問わない）までのいずれか早い時点までと定義し、解析した。OS は ITT 集団を対象として PFS と同様の方法で解析した。

奏効率は RECIST v1.1 に基づき、CR 又は PR が得られた被験者の割合とした。奏効率は治験責任医師判定と独立判定の双方に基づいて算出し、奏功は確定及び未確定の判定に基づいた。ダブラフェニブ群及びダカルバジン群の奏効率は、ITT 集団を解析対象集団とし、クロスオーバー投与を受けた被験者の奏効率はクロスオーバー集団を解析対象集団とした。Fisher の直接確率検定を用いて、ダブラフェニブ群及びダカルバジン群の奏効率を比較した。奏効率の投与群間の差の 95%信頼区間も算出した。

奏効期間は、ITT 集団のうち CR 又は PR が得られた被験者を対象として、PR 又は CR が初めて確認された時点から、PD 又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い時点までの期間（単位：週数又は月数）とした。ITT 集団については治験責任医師判定及び独立判定の双方に基づく奏効期間を集計し、一覧した。また、クロスオーバー集団については治験責任医師判定に基づく奏効期間を集計し、一覧した。奏効例数が十分な場合には、奏効期間の中央値を Kaplan-Meier 法により算出した。

PFS の解析に必要なイベント数（102 件）に達し、かつ全被験者の組入れが完了した時点で、PFS、OS 及び奏効率を解析した。データカットオフ時点で PFS は計 118 件に達していた。被験者の 70%が死亡した時点で OS の最終解析を行うこととした。

安全性

無作為化された治療を受けている期間（無作為化治療期）の安全性の解析には安全性解析対象集団を対象に実施し、クロスオーバー後にダブラフェニブの投与を受けている期間（クロスオーバー期）の安全性の解析はクロスオーバー集団を対象に実施した。有害事象、臨床

検査項目、バイタルサイン、心電図及び LVEF は一覧の上、記述的に集計した。また、注目すべき有害事象も集計した。注目すべき有害事象は前癌状態及び皮膚の悪性腫瘍（皮膚有棘細胞癌、日光性角化症、ケラトアカントーマ）、治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（皮膚有棘細胞癌及び原疾患除く）、発熱、心臓弁膜異常、ブドウ膜炎、駆出率異常、好中球減少症及び腎不全とした。

有害事象のグレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0（CTCAE V4.0）に基づき分類した。

QOL

EORTC-QLQ-C30 の全般的健康状態スコアの平均値の経時的変化をベースライン時のスコアを共変量として反復測定の共分散分析法（ANCOVA）で解析した。混合効果モデルを使用した。SAS の Proc Mixed を用いて解析した。最終解析の共分散モデルは測定値に基づくこととし、無構造の共分散行列を選択した。両投与群について各来院日（6 週目及び 12 週目）のベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均及び標準誤差（SE）を示した。更に、投与群間の差、95%信頼区間及び p 値を示した。

ベースライン時、6 週時、12 週時、15 週時、PD が認められた来院日及びその 4 週後の来院日の 15 ドメインのスコアの要約統計量を示し、15 ドメインのスコアのベースラインからの変化量の要約統計量も示した。

EQ-5D の 5 項目及び視覚尺度による評価について平均スコアの経時的変化をベースライン時のスコアを共変量として ANCOVA で解析した。両投与群について 6 週目及び 12 週目のベースラインからの変化量の LS 平均及び SE を示した。加えて、投与群間の差、95%信頼区間及び p 値を示した。要約統計量も示した。

薬物動態

PK 解析対象集団を対象として、少数サンプリング法のデータを報告した。ダブラフェニブ及びその代謝物（GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542）の血中濃度は来院日及び時間別に要約した。朝のダブラフェニブ投与前の血中濃度については、全検体及び 6～18 時間以内に採取した検体から得られたデータの要約統計量を算出した。適切な共変量の特定を含むダブラフェニブの母集団薬物動態は非線形混合効果モデルを用いて解析し、別途報告した。

ダブラフェニブ（及びその代謝物）の Cmax、tmax、Cτ 及び AUC(0-t)を含む PK パラメータは、WinNonlin のノンコンパートメント・モデル 200（血管外投与用）を用いた標準的なノンコンパートメント解析により算出した。個々の血漿中 PK パラメータは投与後の実経過時間を用いて推定した。代謝物と未変化体の AUC(0-12）比は各代謝物の分子量の差を調整した後に算出した。

13. 治験対象集団の結果

13.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に、治験薬の投与状況を表 2 に示す。

12 ヵ国、70 医療機関で計 250 例を組み入れ、ダブラフェニブ群とダカルバジン群の 2 群に 3 対 1 の割合で無作為化割付けした。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、ダカルバジン群では 22%であったのに対して、ダブラフェニブ群では 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、ダブラフェニブ群の 11%、ダカルバジン群の 14%が死亡していた。

ダカルバジン群の 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 1　　被験者の内訳（ITT 集団及びクロスオーバー集団）

	無作為化治療期	
	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	ダカルバジン群 (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）	106 (57)	14 (22)
治験薬投与中止、追跡調査中	54 (29)	14 (22)
治験薬投与継続中（クロスオーバー期）	NA	21 (33)
試験中止	6 (3)	5 (8)
試験中止の理由		
追跡不能	2 (1)[a]	1 (2)[b]
治験責任医師の判断	2 (1)[c]	1 (2)[d]
同意撤回	2 (1)[e]	3 (5)[f]

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
a. 被験者 1513 及び 1631 が該当する
b. 被験者 1472 が該当する
c. 被験者 617 は Day 107 に PD が認められた。被験者 7354 は脳転移が発現したため、治験薬投与開始前に本試験を中止した
d. 被験者 1390 は BRAF V600K 変異陽性の悪性黒色腫であり、誤って無作為化割付けされていた。本症例は治験薬投与開始前に本試験を中止した
e. 被験者 10605 は重篤な有害事象（筋力低下）の発現と入院を理由に同意を撤回した。被験者 10168 はホスピスに転院したため、本試験を中止した
f. 被験者 3997 及び 4000 はダカルバジンの投与を受ける前に同意を撤回した。被験者 5204 は Day 30 に同意を撤回したが理由は不明であった
NA: 該当なし

表 2　　治験薬の投与状況（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 (%)
	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	ダカルバジン群 (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要な理由 [a]			
病勢進行	66 (35)	43 (68)	6 (21)
有害事象	5 (3)[b]	0	0
治験責任医師の判断	4 (2)[c]	2 (3)[d]	1 (4)[e]
被験者又は代理人の判断	5 (3)[f]	1 (2)[g]	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
b. 被験者 1470、1587、3964、4686 及び 10605
c. 被験者 64 は治験薬投与の忍容性不良により本試験を中止した。被験者 587 は完全奏効が得られたため治験薬投与を中止した。被験者 10168 はホスピスに転院したため、本試験を中止した。被験者 10650 は左腋窩腫瘤が急速に増大したため、中止例となった
d. 被験者 588 及び 634 は完全奏効が得られたので治験薬投与を中止した
e. 被験者 5208 は左大腿部の標的病変が切除されたので治験薬投与を中止した。なお、切除術施行前には病勢進行は確認されなかった
f. 被験者 54 は治験薬投与を中止したが理由は不明であった。被験者 600 は無力症により治験薬投与を中止した。被験者 1490 は別の医療機関で治療を受けるために治験薬投与を中止した。被験者 1766 は転移病変の手術を受けることを選択した。被験者 7352 は放射線療法を受けることを選択した
g. 被験者 5204 は治験薬投与を中止したが理由は不明であった

13.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。

ダブラフェニブ群又はダカルバジン群に無作為化割付けされた 250 例の被験者全例を ITT 集団とした。安全性解析対象集団は治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。なお、ITT 集団のダブラフェニブ群の被験者 1 例と ITT 集団のダカルバジン群の被験者 3 例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外された。また、ダカルバジン群に無作為化割付けされた 1 例はダブラフェニブの投与のみを受けたため、ダブラフェニブの安全性解析対象集団として解析した。

ダカルバジン群に無作為化割付けされた被験者のうち、クロスオーバー期に移行してダブラフェニブの投与を受けた 28 例をクロスオーバー集団とした。

表 3　　解析対象集団

	被験者数		
	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)	合計 (N=250)
ITT 集団 [a]	187	63	250
安全性解析対象集団 [b]	187	59	246
クロスオーバー集団 [c]	0	28	28

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.0001
a. ITT 集団は投与群に無作為化割付けされた被験者で構成され、治験薬の投与を受けたか否かは問わなかった
b. 安全性解析対象集団は、投与群に無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で構成された
c. クロスオーバー集団は、ダカルバジン群に無作為化割付けされた被験者のうち、ダカルバジン投与中の PD 判定後にダブラフェニブに切り替えた被験者で構成された

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 4 に示す。

年齢、人種、性別及び民族に基づく人口統計学的特性は投与群間で偏りはなかった。クロスオーバー集団の人口統計学的特性は無作為化割付けされた投与群の人口統計学的特性と同様であった。

表 4　　人口統計学的特性（ITT 集団）

	無作為化治療期		クロスオーバー集団 (N=28)
	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)	
年齢（歳）			
平均値	53.5	51.6	50.8
標準偏差	13.76	14.22	14.39
中央値	53.0	50.0	50.0
最小	22	21	24
最大	93	82	75
性別, n (%)			
女性	75 (40)	26 (41)	12 (43)
男性	112 (60)	37 (59)	16 (57)
民族, n (%)			
ヒスパニック／ラテン民族	7 (4)	0	0
ヒスパニック／ラテン民族ではない	180 (96)	63 (100)	28 (100)
人種			
n	186	63	28
白人	186 (100)	63 (100)	28 (100)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.2001, Table 6.2002, Table 6.2003

ベースラインの疾患特性を表 5 に示す。

すべての被験者が III 期又は IV 期の悪性黒色腫と診断されていた。ダブラフェニブ群の 66%及びダカルバジン群の 63%は TNM 分類に基づく病期分類で M1c であった。

表 5　　ベースラインの疾患特性（ITT 集団）

	被験者数（%）	
	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)
初回診断時の原発巣の癌腫		
悪性黒色腫	187 (100)	63 (100)
初回診断時の腫瘍分類		
皮膚型	165 (88)	56 (89)
非皮膚型	6 (3)	2 (3)
その他	3 (2)	0
不明	13 (7)	5 (8)
スクリーニング時の病期		
IIIa	0	1 (2)
IIIb	1 (<1)	1 (2)
IIIc	6 (3)	2 (3)
IV	180 (96)	59 (94)
スクリーニング時の遠隔転移の TNM 分類		
M0	6 (3)	1 (2)
M1a	23 (12)	10 (16)
M1b	34 (18)	12 (19)
M1c	124 (66)	40 (63)
スクリーニング時の転移病変		
内臓転移のみ	22 (12)	8 (13)
非内臓転移	50 (27)	20 (32)
内臓内外に転移あり	115 (61)	35 (56)
ベースラインの ECOG PS		
0	124 (66)	44 (70)
1 以上	62 (33)	16 (25)
不明	1 (<1)	3 (5)
ベースラインの LDH		
基準値上限以下	119 (64)	43 (68)
基準値上限を超える	67 (36)	19 (30)
不明	1 (<1)	1 (2)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.2101, Table 6.2102, Table 7.0005
LDH: 乳酸脱水素酵素
注：スクリーニング時の病期と遠隔転移との不整合が生じているが、症例報告書で報告されたデータを記載した

いずれかの群で 5%以上に認められたベースラインの腫瘍病変部位を表 6 に示す。

両投与群共に多く見られた腫瘍病変部位はリンパ節、肺、肝臓及び皮下組織であった。ダブラフェニブ群では肝臓及び皮下組織に転移病変を有する被験者の割合が高かった。データカットオフ時点で、クロスオーバー集団の被験者は無作為化治療期の被験者と比べて病変部位数が多かった。クロスオーバー集団の被験者に多く見られた病変部位は、無作為化治療期の被験者に見られた病変部位と同様であった。

表 6　いずれかの群で 5%以上に認められたベースラインの腫瘍病変部位（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 (%)
	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	ダカルバジン群 (N=63) n (%)	
病変部位数			
1	42 (22)	19 (30)	3 (11)
2	52 (28)	16 (25)	4 (14)
3 以上	93 (50)	28 (44)	21 (75)
ベースラインの腫瘍病変部位			
リンパ節	120 (64)	38 (60)	20 (71)
肺	94 (50)	30 (48)	18 (64)
肝臓	71 (38)	17 (27)	13 (46)
皮下組織	57 (30)	11 (17)	8 (29)
骨	25 (13)	8 (13)	7 (25)
脾臓	21 (11)	7 (11)	5 (18)
皮膚	15 (8)	8 (13)	1 (4)
副腎	19 (10)	3 (5)	2 (7)
腹部／腹壁	13 (7)	5 (8)	4 (14)
腹膜	11 (6)	5 (8)	3 (11)
筋肉	7 (4)	5 (8)	5 (18)
腎臓	5 (3)	2 (3)	2 (7)
中枢神経 [a]	4 (2)	2 (3)	2 (7)
縦隔	3 (2)	4 (6)	1 (4)
腹水	0	4 (6)	2 (7)
その他	13 (7)	4 (6)	3 (11)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.3001, Table 7.3002

a. 中枢神経への転移病変を有する被験者は本試験から除外することとした。但し、外科手術又は定位放射線治療後 3 ヵ月を超えて活動性の中枢神経への転移病変が認められない被験者は除外としなかった。ダブラフェニブ群の被験者 1374 及びダカルバジン群の被験者 4000 は標的病変となる中枢神経病変を有していた。また、ダブラフェニブ群の被験者 10168、1374、3972 及び 3982、ダカルバジン群の被験者 4000 及び 181 は中枢神経に非標的病変を有していた。クロスオーバー期に移行した被験者 181 及び 4677 も中枢神経に非標的病変を有していた

14. 有効性の結果

14.1.　主要評価項目

治験責任医師判定に基づく PFS を表 7 及び図 2 に示す。

ダブラフェニブ群ではダカルバジン群に比べて統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.30、95%信頼区間：0.18～0.51、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。ダブラフェニブ群はダカルバジン群と比べて病勢進行又は死亡のリスクが 70%低減することを示した。PFS の中央値はダブラフェニブ群で 5.1 ヵ月、ダカルバジン群で 2.7 ヵ月であった。

表 7　　治験責任医師判定に基づく PFS（ITT 集団）

	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)
被験者の状態, n (%)		
PD 又は死亡（イベント）	77 (41)	41 (65)
打切り、追跡調査終了	7 (4)	5 (8)
打切り、追跡調査継続	103 (55)	17 (27)
PFS の Kaplan-Meier 推定値（月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	4.2 (2.9, 4.7)	1.4 (1.2, 1.5)
中央値（95%信頼区間）	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)
75%点（95%信頼区間）	NR (6.9, NR)	4.9 (2.9, NR)
調整ハザード比（95%信頼区間）[b]	0.30 (0.18, 0.51)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.1015
NR: 算出可能な期間に到達していなかった
a. Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. ハザード比は Pike 推定量を用いて推定した。ハザード比が 1 未満の場合、ダカルバジンに比べてダブラフェニブでリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値はスクリーニング時の病期で調整した

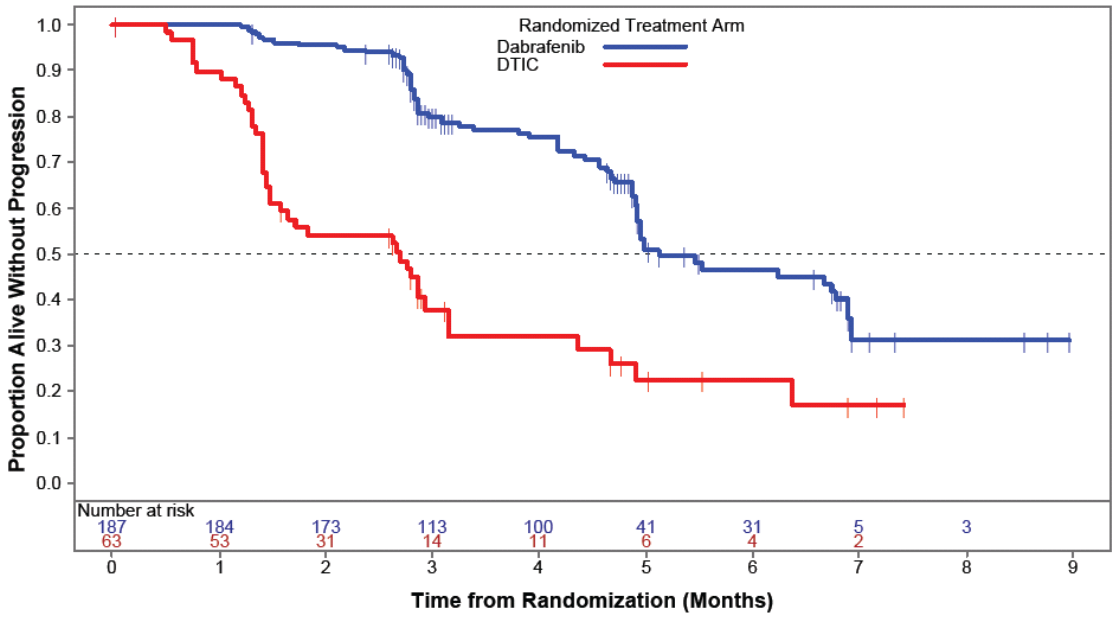


図 2　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.0001
DTIC: ダカルバジン

独立判定に基づく PFS を表 8 及び図 3 に示す。

独立判定に基づく PFS の中央値はダブラフェニブ群で 6.7 ヵ月、ダカルバジン群で 2.9 ヵ月であった。ハザード比は 0.35（95%信頼区間：0.20～0.61）であった。

治験責任医師判定に基づく PFS（ハザード比：0.30、95%信頼区間：0.18～0.51）は独立判定に基づく PFS と同様であることが確認された。治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS のハザード比の 95%信頼区間はそれぞれ 1 未満であり、ダブラフェニブのベネフィットが示唆された。

ダブラフェニブ群については、治験責任医師判定に基づく PFS と独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値は類似しており、PFS 曲線はほぼ重なっていた（図 3）。独立判定と治験責任医師判定に基づく PFS 推定値の中央値に差が見られるが、この差はダブラフェニブ群の早期打切りに対する評価が分かれたためと考えられる。

表 8　　独立判定に基づく PFS（ITT 集団）

	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)
被験者の状態, n (%)		
PD 又は死亡（イベント）	68 (36)	32 (51)
打切り、追跡調査終了	22 (12)	15 (24)
打切り、追跡調査継続	97 (52)	16 (25)
PFS の Kaplan-Meier 推定値（月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	4.6 (3.1, 4.9)	1.4 (1.3, 1.8)
中央値（95%信頼区間）	6.7 (5.0, 6.9)	2.9 (1.7, 4.9)
75%点（95%信頼区間）	8.8 (6.9, 8.8)	NR (4.7, NR)
調整ハザード比（95%信頼区間）[b]	0.35 (0.20, 0.61)	

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.1002
NR: 算出可能な期間に到達していなかった
a. Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. ハザード比は Pike 推定量を用いて推定した。ハザード比が 1 未満の場合、ダカルバジン群に比べてダブラフェニブ群のリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値はスクリーニング時の病期で調整した

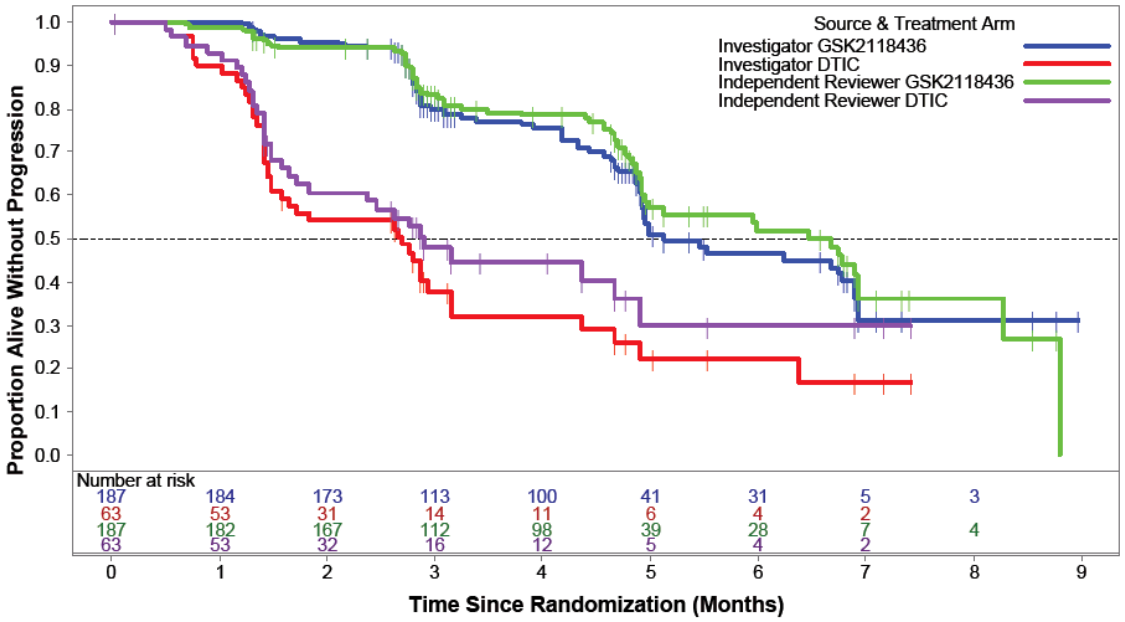


図 3　　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.1010
Investigator: 治験責任医師判定, Independent Reviewer: 独立判定, GSK2118436:ダブラフェニブ, DTIC: ダカルバジン

14.2. 副次評価項目

14.2.1. OS

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。

OS の調査期間の中央値は 4.9 ヵ月（範囲：0～9.9 ヵ月）であり、死亡は 30 例であったが、OS に関するデータの集積は不十分であり、両投与群とも OS の中央値を算出できる期間及び例数には達していなかった。しかし、OS の解析によるハザード比は 0.61（95%信頼区間：0.25～1.48）であり、ダブラフェニブ群はダカルバジン群と比べて OS が延長する傾向が示された。6 ヵ月時点の生存率（6 ヵ月生存率）の Kaplan-Meier 推定値はダブラフェニブ群では 87%（95%信頼区間：79.2～91.9%）、ダカルバジン群では 79%（95%信頼区間：59.7～89.5%）であった。ダカルバジン群の生存率の推定値にはダブラフェニブのクロスオーバー投与を受けた被験者のデータも含まれており、ダカルバジン投与終了後のダブラフェニブの治療効果も含まれていると考えられる。

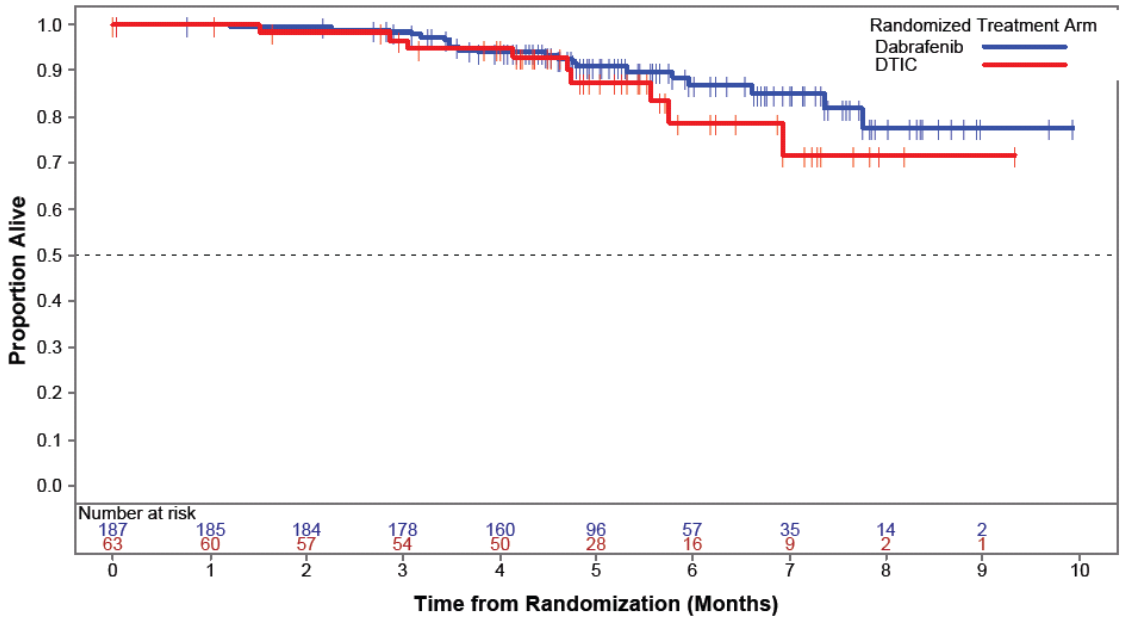


図 4　　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.2001
DTIC: ダカルバジン

14.2.2.　抗腫瘍効果

治験責任医師判定による最良総合効果及び奏効率を表 9 に、独立判定による最良総合効果及び奏効率を表 10 に示す。

治験責任医師判定による最良総合効果に基づく未確定奏効率はダブラフェニブ群において 72%（95%信頼区間：64.6～78.0%）、ダカルバジン群において 24%（95%信頼区間：14.0～36.2%）であった。治験責任医師判定による最良総合効果に基づく確定奏効率はダブラフェニブ群において 53%（95%信頼区間：45.5～60.3%）、ダカルバジン群において 19%（95%信頼区間：10.2～30.9%）であった。また、90%以上の被験者に臨床的ベネフィットが観察された。ダブラフェニブ群における最良総合効果は、6 例（3%）で確定 CR、93 例（50%）で確定 PR、75 例（40%）で安定（SD）であった。

ダカルバジン群の奏効率は、ダカルバジンの過去の多くの第 III 相試験で報告されている値よりも高かった。ダブラフェニブ群とダカルバジン群との奏効率の差は臨床的に意義のある差と考えられる。ダカルバジン投与中に PD となった被験者はダカルバジンの投与により効果が得られた被験者と比較して ECOG PS の状態が悪く、LDH 値が高値で、病変部位も 3 ヵ所を超えていた。ダカルバジン群の 12 例（19%）で得られた確定奏効はすべて PR であった。

表 9　　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率（ITT 集団）

	未確定		確定	
	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)
最良総合効果, n (%)				
CR	17 (9)	4 (6)	6 (3)	0
PR	117 (63)	11 (17)	93 (50)	12 (19)
SD	41 (22)	16 (25)	75 (40)	19 (30)
Non-CR/non-PD (SD)	0	0	1 (<1)	0
PD	8 (4)	28 (44)	8 (4)	28 (44)
評価不能	4 (2)	4 (6)	4 (2)	4 (6)
奏効率				
奏効率（CR+PR）, n (%)	134 (72)	15 (24)	99 (53)	12 (19)
95%信頼区間 [a]	(64.6, 78.0)	(14.0, 36.2)	(45.5, 60.3)	(10.2, 30.9)
奏効率の差 (%)	48		34	
差の 95%信頼区間 [a]	(34.2, 60.6)		(19.8, 47.6)	

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.3003, Table 7.3008
a. 両側 95%信頼区間を算出した

表 10　　独立判定に基づく最良総合効果及び奏効率（ITT 集団）

	未確定		確定	
	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)
最良総合効果, n (%)				
CR	13 (7)	2 (3)	6 (3)	1 (2)
PR	115 (61)	5 (8)	87 (47)	3 (5)
SD	38 (20)	20 (32)	71 (38)	23 (37)
Non-CR/non-PD (SD)	5 (3)	7 (11)	7 (4)	7 (11)
PD	10 (5)	23 (37)	10 (5)	23 (37)
評価不能	4 (2)	6 (10)	4 (2)	6 (10)
該当せず (NA)	2 (1)	0	2 (1)	0
奏効率				
奏効率（CR+PR）, n (%)	128 (68)	7 (11)	93 (50)	4 (6)
95%信頼区間 [a]	(61.3, 75.0)	(4.6, 21.6)	(42.4, 57.1)	(1.8, 15.5)
奏効率の差 (%)	57		43	
差の 95%信頼区間 [a]	(44.3, 69.3)		(30.0, 56.7)	

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.3004, Table 7.3009
注: 該当せず（NA）は独立判定により測定可能病変なしと判定された
a. 両側 95%信頼区間を算出した

奏効期間を表 11 に示す。

確定奏効が得られた被験者で算出した治験責任医師判定に基づくダブラフェニブ群の奏効期間は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：4.8 ヵ月～NR）であった。ダカルバジン群の奏効例のうち PD が認められたのは、奏効期間が 5 ヵ月であった 1 例のみであった。

表 11　　奏効期間（ITT 集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=63)
評価被験者数, n (%)	99	12	93	4
PD 又は死亡（イベント）	26 (26)	1 (8)	25 (27)	0
打切り、追跡調査終了	1 (1)	0	8 (9)	0
打切り、追跡調査継続	72 (73)	11 (92)	60 (65)	4 (100)
奏効期間（月）				
25%点（95%信頼区間）	3.5 (3.5, 5.4)	5.0 (5.0, NR)	3.5 (3.4, 5.3)	NR (NR, NR)
中央値（95%信頼区間）	5.6 (4.8, NR)	NR (5.0, NR)	5.5 (5.0, 6.7)	NR (NR, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (5.7, NR)	NR (5.0, NR)	6.7 (5.7, 7.4)	NR (NR, NR)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.4005 , Table 7.4003
NR: 奏効期間を算出するために十分な期間及び例数に至っていない

14.2.3.　クロスオーバー集団における PFS 及び抗腫瘍効果

データカットオフ時点でクロスオーバー集団の PFS の中央値は 4.1 ヵ月であった。ダブラフェニブの投与を受けたクロスオーバー集団は、ダカルバジン群と比べて PFS は長く、奏効率も高かった。クロスオーバー集団の未確定の奏効率は 46%（95%信頼区間：27.5～66.1%）であった。データカットオフ時点までにクロスオーバー集団のうち奏効が認められた被験者の奏効期間は 10.3 週（2.4 ヵ月）であった。

14.3.　部分集団解析

PFS のサブグループ解析におけるハザード比及び 95%信頼区間を図 5 に示す。

臨床的に重要な因子として転移部位数（3 部位未満と 3 部位以上）、ECOG PS（0 と 1 以上）、ベースラインの LDH（基準値上限以下と基準値上限超）、年齢（65 歳未満と 65 歳以上）、性別及び病期（III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b 対 IV 期 M1c）を考慮した部分集団解析を行い、PFS を指標とする有効性が一貫して認められるかどうかを検討した。その結果、各部分集団及び共変量によるいずれの解析においても、ダブラフェニブ群はダカルバジン群と比較して臨床的に意義がある改善（改善率：62～77%）が一貫して認められた。ベースライン時の病期が III 期、IV 期 M1a 又は IV 期 M1b であった被験者でのハザード比は 0.26（95%信頼区間：0.10～0.68）であり、ベースライン時の病期が IV 期 M1c であった被験者でのハザード比は 0.32（95%信頼区間：0.17～0.60）であった。

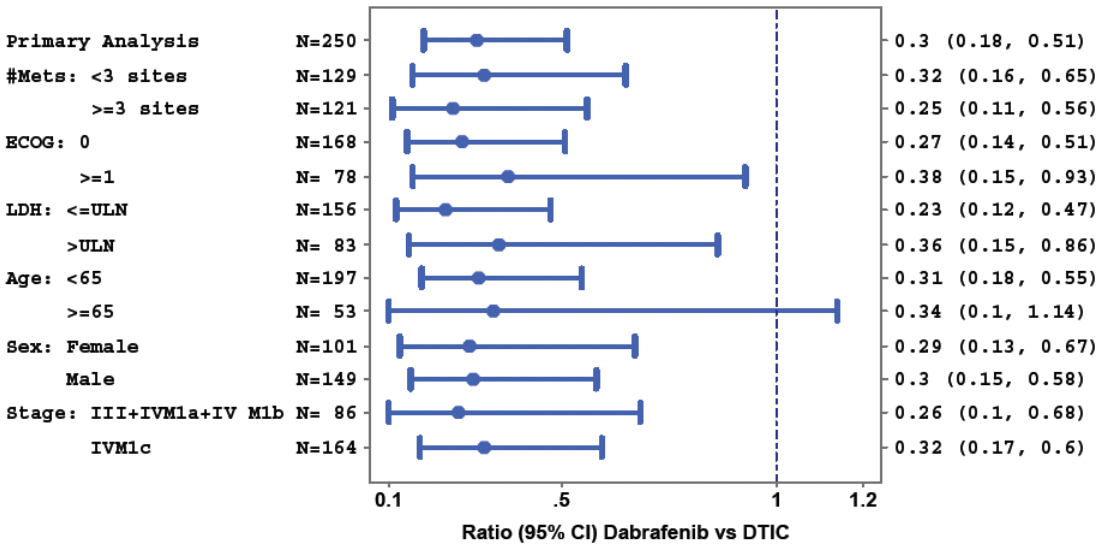


図 5　　PFS のサブグループ解析におけるハザード比及び 95%信頼区間（ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.1011
DTIC: ダカルバジン
注：ハザード比は病期に基づく部分集団を除き、スクリーニング時の病期で調整した Pike 推定量を用いて推定した。ハザード比が 1 未満の場合、ダカルバジンに比べてダブラフェニブのリスクが低いことを示している

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

ダブラフェニブ及びダカルバジンの曝露状況を表 12 に示す。

無作為化治療期で投与したダブラフェニブの 1 日投与量の平均値及び中央値はそれぞれ 284.9 mg 及び 300.0 mg であり、ダブラフェニブの投与期間の中央値は 4.9 ヵ月であった。また、ダブラフェニブ群の 26%はデータカットオフ時点でダブラフェニブの投与期間が 6 ヵ月を超えていた。また、ダカルバジンの投与量の平均値及び中央値はそれぞれ 311.6 mg/m^2/週及び 332.0 mg/m^2/週であり、ダカルバジンの投与期間の中央値は 2.8 ヵ月であった。

1 例（被験者 7274）はダカルバジン群に無作為化割付けされたが、実施医療機関で誤ってダブラフェニブが投与され、治験薬投与期間中もダブラフェニブの投与が継続されたため、ITT 集団ではダカルバジン群として、安全性解析対象集団ではダブラフェニブ群として集計した。

クロスオーバー集団で投与したダブラフェニブの 1 日投与量の平均値及び中央値はそれぞれ 292.6 mg 及び 300.0 mg であり、クロスオーバー集団のダブラフェニブの投与期間の中央値は 2.8 ヵ月であった。

表 12　　治験薬の曝露（安全性解析対象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)
		ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	
ダブラフェニブ 1 日投与量 (mg)	評価被験者数	187	NA	28
	平均	284.9	NA	292.6
	標準偏差	33.54	NA	21.04
	中央値	300.0	NA	300.0
	最小	118.0	NA	192.9
	最大	300.0	NA	300.0
ダカルバジン投与量 (mg/m^2/週)	評価被験者数	NA	59	NA
	平均	NA	311.6	NA
	標準偏差	NA	34.23	NA
	中央値	NA	332.0	NA
	最小	NA	204.0	NA
	最大	NA	350.0	NA
治験薬投与期間 (ヵ月)	評価被験者数	187	59	28
	平均	5.0	3.2	3.0
	標準偏差	1.86	2.12	1.55
	中央値	4.9	2.8	2.8
	最小	0.1	0.7	0.4
	最大	10.3	9.9	6.4
治験薬投与期間, n(%)	3 ヵ月未満	33 (18)	32 (54)	15 (54)
	3-6 ヵ月	105 (56)	21 (36)	11 (39)
	>6-12 ヵ月	49 (26)	6 (10)	2 (7)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.0001, Table 8.0002, Table 8.0003
NA: 該当せず

15.2.　有害事象

有害事象の概略を表 13 に示す。

いずれの投与群においても、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の発現はなかった。ダブラフェニブ群の 5 例（3%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。有害事象はダブラフェニブ群では 99%、ダカルバジン群では 92%の被験者に発現した。治験薬との因果関係がある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、ダカルバジン群に比べてダブラフェニブ群の方が高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の投与中断／延期に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は両投与群間でほぼ同程度であった。ダブラフェニブ群の 1 例に、死亡に至った重篤な有害事象が発現した。

表 13　　有害事象の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	ダカルバジン群 (N=59) n (%)
有害事象発現例数	185 (99)	54 (92)
治験薬との因果関係がある有害事象	164 (88)	43 (73)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (3)	2 (3)
治験薬の減量に至った有害事象	34 (18)	10 (17)
治験薬の投与中断／延期に至った有害事象	51 (27)	16 (27)
重篤な有害事象発現例数	43 (23)	13 (22)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	28 (15)	2 (3)
死亡に至った重篤な有害事象	1 (<1)	0
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 (2011N119043_00) Table 8.1001

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象をグレード別に表 14 に示す。

ダブラフェニブ群においてよく見られた有害事象（20%以上）は過角化、頭痛、発熱、関節痛、皮膚乳頭腫、脱毛症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。これらの有害事象はいずれもダカルバジン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、ダカルバジン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。ダカルバジン群では、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群に比べて発現率が高く、いずれも相対リスクは 1 を超えていた。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（ダブラフェニブ群：29%、ダカルバジン群：27%）。ダブラフェニブ群でよく見られた Grade 3 の有害事象（3%以上）は発熱、扁平上皮癌及び背部痛であり、ダカルバジン群では好中球減少症、食欲減退、骨痛及び白血球減少症であった。

Grade 4 の有害事象はダブラフェニブ群の 4%及びダカルバジン群の 14%に発現した。ダブラフェニブ群で報告された 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。ダカルバジン群で 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、各投与群でそれぞれ 1 例ずつ発現した。ダブラフェニブ群の被験者 54 では Grade 5 の安楽死の報告があった。また、ダカルバジン群の 1 例では Grade 5 の亜イレウス（医師記載用語 Subocclusive syndrom）が発現した。治験責任医師は死亡の理由は原疾患によるものと判断したためこ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 14　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：グレード別
（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)			ダカルバジン群 (N=59) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
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
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

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 15 に示す。

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、ダカルバジン群と比べてダブラフェニブ群の方が高かった（ダブラフェニブ群 88%、ダカルバジン群 73%）。ダブラフェニブ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%）であり、いずれも発現率はダカルバジン群に比べて高かった。一方、ダカルバジン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群よりも高かった。

表 15　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別
（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	
	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	ダカルバジン群 (N=59) n (%)	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	ダカルバジン群 (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

クロスオーバー集団で 10%以上に発現した有害事象を表 16（グレード別）及び表 17（因果関係別）に示す。

表 16　10%以上に発現した有害事象：グレード別（クロスオーバー集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ (N=28) n (%)		
	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	26 (93)	9 (32)	0
皮膚および皮下組織障害			
発疹	7 (25)	0	0
脱毛症	4 (14)	0	0
過角化	4 (14)	0	0
皮膚乾燥	3 (11)	0	0
寝汗	3 (11)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (11)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	6 (21)	0	0
筋骨格痛	4 (14)	0	0
筋肉痛	4 (14)	0	0
背部痛	3 (11)	1 (4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	7 (25)	1 (4)	0
悪寒	4 (14)	0	0
無力症	3 (11)	0	0
疲労	3 (11)	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	8 (29)	0	0
扁平上皮癌	3 (11)	2 (7)	0
胃腸障害			
悪心	7 (25)	0	0
腹痛	3 (11)	1 (4)	0
神経系障害			
頭痛	3 (11)	0	0
代謝および栄養障害			
高血糖	3 (11)	2 (7)	0

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1012

a. Grade 5 の有害事象を含む

表 17　　10%以上に発現した有害事象：因果関係別（クロスオーバー集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ (N=28) n (%)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
有害事象発現例数	26 (93)	23 (82)
皮膚および皮下組織障害	21 (75)	19 (68)
発疹	7 (25)	6 (21)
脱毛症	4 (14)	3 (11)
過角化	4 (14)	3 (11)
皮膚乾燥	3 (11)	2 (7)
寝汗	3 (11)	2 (7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (11)	3 (11)
筋骨格系および結合組織障害	18 (64)	6 (21)
関節痛	6 (21)	4 (14)
筋骨格痛	4 (14)	1 (4)
筋肉痛	4 (14)	3 (11)
背部痛	3 (11)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (46)	8 (29)
発熱	7 (25)	7 (25)
悪寒	4 (14)	3 (11)
無力症	3 (11)	2 (7)
疲労	3 (11)	1 (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）	13 (46)	13 (46)
皮膚乳頭腫	8 (29)	7 (25)
扁平上皮癌	3 (11)	3 (11)
胃腸障害	12 (43)	7 (25)
悪心	7 (25)	5 (18)
腹痛	3 (11)	1 (4)
神経系障害	11 (39)	6 (21)
頭痛	3 (11)	0
代謝および栄養障害	6 (21)	2 (7)
高血糖	3 (11)	1 (4)

Data Source : CSR (2011N119043_00) Table 8.1004, Table 8.1102

15.3.　死亡

死亡の要約を表 18 に示す。

ダブラフェニブ群では 21 例（11%）、ダカルバジン群では 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。主な死因は、ほとんどが原疾患であり、ダブラフェニブ群の 1 例はその他（安楽死）であった。

表 18　　死亡の要約（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ群 （N=187） n (%)	ダカルバジン群 (N=59) n (%)
被験者の状態		
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)
治験薬と因果関係があると判断された重篤な有害事象	0	0
その他	1 (<1)	0
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

15.4.　重篤な有害事象

無作為化治療期に発現した重篤な有害事象を表 19 に示す。

両投与群共に重篤な有害事象が認められた被験者の割合はほぼ同程度であった。ダブラフェニブ群において発現率が 1%を超えていた重篤な有害事象は有棘細胞癌（扁平上皮癌：4%、皮膚有棘細胞癌：2%）、発熱（4%）及び悪性黒色腫（2%）であった。有棘細胞癌はすべて皮膚に発現したものであった。ダカルバジン群において 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 19　　いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	ダカルバジン群 (N=59) n (%)
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
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

クロスオーバー集団に発現した重篤な有害事象を表 20 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は皮膚有棘細胞癌［28 例中 4 例（14%）、基本語での報告は扁平上皮癌 3 例（11%）、皮膚有棘細胞癌 1 例（4%）］であった。皮膚有棘細胞癌は、治験実施計画書により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は治験薬との因果関係ありと判断された。また、重篤な有害事象である発熱は治験薬との因果関係ありと判断された。

表 20　　重篤な有害事象（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 (N=28) n (%)
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

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群の 1 例に死亡に至った重篤な有害事象が発現した。この被験者（被験者 54）は治験薬を約 2 週間服用し、Week 3 に治験実施医療機関に来院しなかったため、家族と連絡を取ったところ、治験薬を最後に服用してから約 22 日後に安楽死により死亡したことが確認された。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。この被験者（7350）は、クロスオーバー期移行後のダブラフェニブの最終投与から 8 日後に Grade 4 の低ナトリウム血症（ナトリウム値 113 mmol/L、基準値範囲：135～145 mmol/L）、Grade 3 の低血圧及び Grade 4 の敗血症が発現し、入院した。精神状態の変化も認められた。塩化ナトリウム注射液等による治療が行われた。入院の翌日に、誤嚥による息切れ及び呼吸窮迫の悪化が突然発現した。重度の代謝性及び呼吸性アシドーシスも認められ、静脈内輸液及び抗生物質による治療が行われたが衰弱が続いたため、苦痛を和らげるための措置としてホスピスに転院した。Day 86 に Grade 5 の呼吸不全が発現し、死亡した。治験責任医師は、この呼吸不全と治験薬（ダカルバジン又はダブラフェニブ）との因果関係はないと判断した。

15.5.　治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 21（要約）及び表 22（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、両投与群共にそれぞれ 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 21　　治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	ダカルバジン群 (N=59) n (%)
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 22　　治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

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
ダブラフェニブ群						
10605	75/白人/女性	筋力低下	あり	4	Grade 3	回復
1470	63/白人/男性	便秘	なし	84	Grade 4	回復
1587	72/白人/男性	肝臓痛	なし	41	Grade 3	回復
4686	71/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/白人/男性	心筋梗塞	あり	118	Grade 3	回復
ダカルバジン群						
4653	52/白人/男性	血尿	なし	64	Grade 3	回復
591	29/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. 治験薬の初回投与からの日数

15.6.　注目すべき有害事象

15.6.1.　皮膚有棘細胞癌

ダブラフェニブ群の 9 例（5%）に扁平上皮癌又は皮膚有棘細胞癌が発現した（被験者 647、673、692、1493、7453、7465、5209、12363 及び 12368）。扁平上皮癌が発現した部位はすべて皮膚であった。いずれも治験責任医師によりダブラフェニブと因果関係ありと判断され、治験実施計画書の規定に従い重篤な有害事象として報告された。これらの事象によるダブラフェニブの投与量の変更はなかった。皮膚有棘細胞癌発現までの期間の中央値は 12 週間であった。全例が外科的切除を受け、ダブラフェニブの投与量を変更することなく回復した。

クロスオーバー集団の 3 例（11%）に 5 件の扁平上皮癌又は皮膚有棘細胞癌が発現した（被験者 632、1586 及び 7204）。いずれも治験責任医師によりダブラフェニブと因果関係ありと判断され、重篤な有害事象として報告された。皮膚有棘細胞癌発現までの期間の中央値は 9 週間であった。これらの事象によるダブラフェニブの投与量の変更はなかった。全例が外科的切除を受け、ダブラフェニブの投与量を変更することなく回復した。

ダカルバジン群では皮膚有棘細胞癌の発現はなかった。

15.6.2.　日光性角化症

ダブラフェニブ群の 12 例（6%）に日光性角化症が発現した。いずれも治験責任医師によりダブラフェニブと因果関係ありと判断されたが、重篤な有害事象と判断された事象はなかった。最大グレードは Grade 2 が 3 例、Grade 1 が 9 例であった。日光性角化症の発現までの期間の中央値は 9 週間であった。これらの日光性角化症によるダブラフェニブの投与量の変更はなかった。データカットオフ時点で 10 例は回復し、2 例は未回復であった。

クロスオーバー集団においては、2 例（7%）に日光性角化症が発現した。治験責任医師により、いずれも Grade 1 であり、ダブラフェニブと因果関係ありと判断されたが、重篤な有害事象と判断された事象はなかった。これらの日光性角化症によるダブラフェニブの投与量の変更はなく、データカットオフ時点までに回復が確認された。

ダカルバジン群では日光性角化症の発現はなかった。

15.6.3.　ケラトアカントーマ

ダブラフェニブ群の 5 例（3%）に 13 件のケラトアカントーマが発現した。このうち、4 例で発現したケラトアカントーマは、治験責任医師によりダブラフェニブと因果関係ありと判断されたが、いずれも重篤な有害事象と判断されなかった。最大グレードは Grade 2 が 3 例、Grade 1 が 2 例であった。これらの事象によりダブラフェニブの投与を変更する必要はなかった。データカットオフ時点で、4 例は回復し、1 例は未回復であった。ケラトアカントーマの発現までの期間の中央値は 5 週間であった。

クロスオーバー集団では、1 例に 4 件の Grade 1 のケラトアカントーマが発現した。発現までの期間の中央値は 6 週間であった。これらの 4 件のうち 3 件の事象は治験責任医師によりダブラフェニブと因果関係ありと判断されたが、いずれも重篤な有害事象とは判断されなかった。これらのケラトアカントーマによるダブラフェニブの投与量の変更はなかった。データカットオフ時点で、1 件は回復し、3 件は未回復であった。

データカットオフ時点で、ダカルバジン群ではケラトアカントーマの発現はなかった。

15.6.4.　治験治療中に発現した他の悪性腫瘍

治験治療中に発現した他の悪性腫瘍は、ダブラフェニブ群では 9 例に発現し、その内訳は新たな原発性黒色腫が 3 例（被験者 646、673 及び 10630）、基底細胞癌が 5 例（被験者 622、630、5156、12368 及び 12371）、菌状息肉症（被験者 1488）が 1 例であった。ダカルバジン群又はクロスオーバー集団では、その他の原発性悪性腫瘍の発現はなかった。

新たな原発性黒色腫は 3 例（2%）に発現し、そのグレードの内訳は Grade 2 が 1 例（被験者 646、治験薬初回投与からの発現日：Day 144）、Grade 3 が 2 例（被験者 673 及び被験者 10630、治験薬初回投与からの発現日：それぞれ Day 65 及び Day 36）であった。すべての被験者で生検により病変は新たな原発性悪性黒色腫であることが確認された。また、これらの原発性悪性黒色腫の 3 件中 2 件は、治験責任医師によりダブラフェニブとの因果関係がある

と判断された。すべての新たな原発性悪性黒色腫が重篤な有害事象と判断され、外科的切除により回復に至った。

15.6.5.　発熱

注目すべき有害事象のカテゴリーに分類される発熱が認められた被験者の要約を表 23 に示す。

無作為化治療期において、ダブラフェニブ群の 53 例（28%）及びダカルバジン群の 6 例（10%）に発熱が発現した。ダブラフェニブ群のうち発熱が認められた 53 例中 29 例（55%）で治験薬との因果関係ありと判断され、7 例（13%）では重篤な有害事象と判断された。グレードは、ほとんどが Grade 1 又は 2（89%）であり、Grade 3 は 6 例（11%）であった。ダブラフェニブの投与開始後 2 週間以内に発熱が発現したのは 27 例（51%）であり、ほとんどの発熱（75%）の発現期間は 5 日間以内であった。発熱を発現した被験者のうち、20 例（38%）でダブラフェニブの投与を中断し、16 例（30%）では投与量の減量に至ったが、35 例（66%）では投与量の変更はなかった。ほとんどの被験者（98%）の転帰は回復であった。

クロスオーバー集団では 7 例（25%）に 10 件の発熱が発現した。7 例すべてでダブラフェニブとの因果関係ありと判断され、1 例は重篤な有害事象として報告された。最大グレードは、Grade 3 が 1 例、Grade 2 が 3 例、Grade 1 が 3 例であった。4 例（57%）でダブラフェニブの投与開始後 2 週間以内に発熱が発現したが、いずれの発熱も回復した。ダブラフェニブの投与中断及び減量に至ったのは 1 例、中断に至ったのは 1 例であり、その他の被験者では投与量の変更はなかった。

ダブラフェニブの先行する臨床試験で、発熱が発現した被験者のうち少数に発熱に随伴した別の重大な症状や合併症の発現が認められた。この現象の原因はまだ不明で、調査中である。発熱、インフルエンザ様疾患、サイトカイン放出症候群及び全身性炎症反応症候群として報告されたすべての重篤な有害事象について、他の病因（感染症等）が特定されていない場合、重大な合併症（低血圧、脱水、循環虚脱、腎不全等）を随伴した発熱かどうかの臨床的評価を行った。これらの基準に基づき、2 例（被験者 7153 及び 7455）に 3 件の重篤な非感染性の発熱事象が認められ、重篤な非感染性の発熱事象である可能性のある有害事象が 1 例（被験者 3452）に認められた。

表 23　　発熱の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
発熱事象発現例数, n (%)	53 (28)	6 (10)
発熱事象数	95	6
発熱事象の分類 [a]		
評価例数	53	6
重篤な発熱事象, n (%)	7 (13)	0
治験薬と因果関係のある発熱事象, n (%)	29 (55)	0
治験薬の投与中止に至った発熱事象, n (%)	0	0
死亡に至った発熱事象, n (%)	0	0

	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
転帰 [a]		
評価例数	53	6
回復, n (%)	52 (98)	6 (100)
軽快, n (%)	0	0
未回復, n (%)	1 (2)	0
後遺症ありの回復, n (%)	3 (6)	0
最大グレード [a]		
評価例数	53	6
Grade 1, n (%)	25 (47)	5 (83)
Grade 2, n (%)	22 (42)	1 (17)
Grade 3, n (%)	6 (11)	0
Grade 4, n (%)	0	0
治験薬の対処 [a]		
評価例数	53	6
治験薬の投与中止, n (%)	0	0
治験薬の減量, n (%)	16 (30)	0
変更なし, n (%)	35 (66)	6 (100)
治験薬の投与中断／延期, n (%)	20 (38)	0
該当せず, n (%)	4 (8)	0
初回発現までの期間 [a]　（週）		
評価例数	53	6
1-<2, n (%)	27 (51)	1 (17)
2-<4, n (%)	3 (6)	4 (67)
4-<8, n (%)	3 (6)	1 (17)
8-<12, n (%)	6 (11)	0
12-<16, n (%)	5 (9)	0
≥16, n (%)	9 (17)	0
平均値	6.9	3.4
標準偏差	8.39	1.81
中央値	2	3
最小値	0	1
最大値	29	7
初回発現時の発現期間 [a]，（日）		
評価例数	53	6
1-5, n (%)	40 (75)	4 (67)
6-10, n (%)	8 (15)	1 (17)
>10, n (%)	5 (9)	1 (17)
平均値	5.7	6.5
標準偏差	9.48	8.38
中央値	3	4
最小値	1	1
最大値	63	23

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1619, Table 8.1621
a. それぞれの割合は発熱事象の発現例数を分母として算出した。

15.6.6.　駆出率異常

駆出率異常に関する治験薬の投与中断基準は、LVEF の低下がベースラインと比較して 10%を超え、かつ施設基準値下限（LLN）を下回った場合と規定されていた。ダブラフェニブ群の 3 例（2%）がこの治験薬の投与中断基準に該当し（被験者 675、1529 及び 3964）、このうち 2 例では重篤な有害事象として Grade 2 の LVEF 低下が報告され、1 例では Grade 3

の心筋梗塞が報告された。この他に、1 例（被験者 4686）では治験薬の投与中断基準に該当しないがベースラインと比較して 10%の LVEF 低下が Grade 3 の有害事象として報告された。これらの 4 例すべての駆出率異常の有害事象は、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。

ダカルバジン群及びクロスオーバー集団では駆出率異常の発現はなかった。

15.6.7.　心臓弁膜異常

注目すべき有害事象の心臓弁膜異常のカテゴリーに分類される有害事象が、ダブラフェニブ群の 3 例（2%）に 4 件発現し（被験者 600、3083 及び 4686）、このうち 1 例は治験実施計画書に規定した治験薬の投与中断基準に該当した。3 例中 2 例はベースライン時に心臓弁膜異常の既往があった。ダカルバジン群又はクロスオーバー集団では心臓弁膜異常の発現はなかった。心臓弁膜異常が報告された被験者の心電図を専門医が独立評価し、心臓弁膜異常の既往がある 1 例に中等度の逆流が確認された。

15.6.8.　ブドウ膜炎

ダブラフェニブ群の 1 例（被験者 7455）で Grade 1 の虹彩炎が発現した。治験責任医師は、虹彩炎と治験薬との因果関係ありと判断したが、重篤な有害事象とは判断しなかった。この虹彩炎による治験薬の投与量に変更はなく、治療のための薬剤の投与もなく回復に至った。

15.6.9.　好中球減少症

Grade 3 以上の好中球減少症が、ダブラフェニブ群の 1 例（1%未満）及びダカルバジン群の 9 例（15%）で認められた。ダブラフェニブ群の Grade 3 の好中球減少症（被験者 6778）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が、重篤な有害事象とは判断されなかった。この被験者は、5 日目に回復が認められるまでダブラフェニブの投与を中断した。クロスオーバー集団では Grade 3 以上の好中球減少症の発現はなかった。

15.6.10.　腎不全

データカットオフ時点では、無作為化治療期及びクロスオーバー集団での腎不全の発現はなかった。Grade 3 又は 4 に相当するクレアチニンの増加も認められなかった。

15.7.　臨床検査値の評価

血液生化学検査のベースラインからの最大グレードの推移を表 24 に示す。

血液生化学検査の異常は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。ダブラフェニブ群で Grade 4 の低リン酸血症が 1 例で認められた。ダブラフェニブ群で 2 例以上に認められた Grade 3 の血液生化学検査異常は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、血糖値（高血糖）、カリウム（低カリウム血症）、ナトリウム（低ナトリウム血症）及び無機リン（低リン酸血症）であった。これらの検査値異常のうち、ALP（増加）及びカリウム

（低カリウム血症及び高カリウム血症）以外は Grade 3 又は 4 の検査値異常はダカルバジン群に比べてダブラフェニブ群でよく見られた。

クロスオーバー集団の血液生化学検査の異常は、無作為化治療期とほぼ同様であった。

無作為化治療期には、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。

ダブラフェニブ群では、基準値上限の 8 倍を超える ALT 値が 1 例で認められた。被験者 4043 は Grade 3 の ALT 増加（ALT 値：413 IU/L、基準値範囲：0～31 IU/L）及び AST 増加（AST 値：199 IU/L、基準値範囲：0～31 IU/L）が認められた。この被験者には肝転移病変があり、ダブラフェニブの投与中断後、1 日投与量を 200 mg に減量した。データカットオフ時点で回復しており、再発も見られなかった。治験責任医師は、ALT 増加及び AST 増加については、治験薬との因果関係なしと判断した。

ベースライン以降に基準値上限の 5 倍を超える ALT 値が 1 例で認められた。被験者 10607 では Grade 3 の ALT 増加（ALT 値：271 IU/L、基準値範囲：6～43 IU/L）が認められた。この被験者には肝転移病変があり、ダブラフェニブの投与を中断した。データカットオフ時点では回復しており、再発も見られなかった。治験責任医師はダブラフェニブとの因果関係ありと判断した。

クロスオーバー集団においても Hy's Law に該当した被験者は認められず、肝細胞損傷、顕著な ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加も認められなかった。

表 24　　血液生化学検査のベースラインからの最大グレードの推移
（安全性解析対象集団）

臨床検査	ダブラフェニブ (N=187)				ダカルバジン (N=59)			
	n	グレードの悪化 n (%)	Grade 3 への悪化 n (%)	Grade 4 への悪化 n (%)	n	グレードの悪化 n (%)	Grade 3 への悪化 n (%)	Grade 4 への悪化 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
総ビリルビン（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
低リン酸血症	186	68 (37)	10 (5)	1 (<1)	58	8 (14)	1 (2)	0

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.3103

血液学的検査のベースラインからの最大グレードの推移を表 25 に示す。

血液学的検査における異常はダブラフェニブ群に比べてダカルバジン群でよく見られた。ダカルバジン群で、ベースラインから Grade 3 又は 4 への悪化がよく見られたのは、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少であった。ダブラフェニブ群ではベースラインから Grade 3 及び Grade 4 への悪化は少なかった。ダブラフェニブ群では、Grade 4 のリンパ球減少症が 1 件認められた。被験者 7455 のベースライン時のリンパ球数は 1.04 $\times 10^9$/L（基準値範囲：0.8～3.0$\times 10^9$/L）であった。Day 60 に Grade 3 の発熱が発現し、ダブラフェニブの投与を中断した。Day 62 に Grade 4 のリンパ球数 0.151 $\times 10^9$/L（基準値範囲：0.85～3.9$\times 10^9$/L）が認められたが、Day 69 にリンパ球数は基準値範囲内に回復し、発熱は消失し、ダブラフェニブ 100 mg の 1 日 2 回投与に減量して投与を再開した。データカットオフ時点でダブラフェニブの投与は継続されているが、以降リンパ球数減少は認められていない。

クロスオーバー集団では Grade 4 の血液学的検査異常は認められなかった。クロスオーバー集団に認められた Grade 3 の血液学的検査異常はリンパ球減少症及び貧血であった。

表 25　　血液学的検査のベースラインからの最大グレードの推移
（安全性解析対象集団）

臨床検査	ダブラフェニブ群 (N=187)				ダカルバジン群 (N=59)			
	n	グレードの悪化 n (%)	Grade 3 への悪化 n (%)	Grade 4 への悪化 n (%)	n	グレードの悪化 n (%)	Grade 3 への悪化 n (%)	Grade 4 への悪化 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	185	11 (6)	1 (<1)	0	58	25 (43)	5 (9)	6 (10)
血小板数	184	5 (3)	0	0	58	22 (38)	2 (3)	2 (3)
白血球数	184	22 (12)	0	0	58	25 (43)	7 (12)	1 (2)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.3205

15.8.　その他の安全性評価

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、無作為化治療期又はクロスオーバー集団のいずれにおいても認められなかった。

ECOG PS

ベースライン時の ECOG PS は、ダブラフェニブ群の 66%及びダカルバジン群の 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は、ダブラフェニブ群の 36 例（19%）及びダカルバジン群の 8 例（15%）で ECOG PS が 0 からの悪化が認められた。ダブラフェニブ群の 6 例（3%）の ECOG PS が 2 となり、3 例（2%）の ECOG PS が 3 となった。ダカルバジン群では 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、両投与群共に 9%であった。

クロスオーバー集団の 50%がダブラフェニブ投与開始時点の ECOG PS は 0 であった。ダブラフェニブの投与中止時又は投与中止前の最終評価時点では、2 例（7%）で ECOG PS の悪化が見られ、2 例（7%）で ECOG PS の改善が認められた。

心電図

いずれの投与群でも、500 msec を超える Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB）は見られなかった。ダブラフェニブ群の 6 例（4%）及びダカルバジン群の 2 例（5%）に、ベースライン以降に 480 msec 超、500 msec 以下の QTcB 値が見られた。なお、すべての治験責任医師が Bazett 法を用いて補正 QT 間隔（QTc）を評価をした訳ではなかった。Bazett 法以外の方法を用いた QTc についてデータ一覧を用いて評価したところ、延長は認められなかった。

ダブラフェニブ群の 3 例（2%）及びダカルバジン群の 1 例（3%）にベースラインと比較して 60 msec を超える QTcB 延長が認められた。しかし、ベースラインと比較して 60 msec を超える QTcB の変化が認められたダブラフェニブ群の被験者はベースライン時の QTcB 値が 400 msec 未満であり、これらの被験者の QTcB 値はベースライン以降も 480 msec を超えていなかった。ベースラインと比較して 60 msec を超える QTcB 延長は、いずれも症候性ではなかった。

クロスオーバー集団においても同様の結果が認められた。500 msec を超える QTcB 値は見られなかった。ベースライン以降に 480 msec 超、500 msec 以下への QTcB 延長が認められたのは 1 例であった。ベースラインと比較して 60 msec を超える QTcB 延長は見られなかった。

16. 健康関連 QOL

EORTC QLQ C-30 のベースラインからの変化を表 26 に示す。

ダブラフェニブ群では、6～12 週間以内に健康関連 QOL の機能（感情及び社会機能並びに全般的健康状態が最も改善した）及び症状（主に食欲不振、不眠、悪心・嘔吐及び疼痛）で改善が認められた。一方、ダカルバジン群では健康関連 QOL の機能（特に身体、認識、及び感情）及び症状（特に疲労、悪心・嘔吐、呼吸困難及び食欲不振）で悪化が認められた。しかし、投与群間の差は統計学的に有意ではなく、臨床的に意義のある差とは考えられなかった。更に、ダブラフェニブ群と比較してダカルバジン群では PD 判定時に健康関連 QOL の機能の低下及び症状の悪化が認められ、役割機能、社会機能及び疲労の尺度で 2 群間に 16～25 点の差があり、臨床的に意義のある差であった。ダカルバジン群で PD 判定後にダブラフェニブのクロスオーバー投与を受けた被験者（ダカルバジンの投与開始時より状態が良くないと考えられる）では、ダブラフェニブの投与開始後 6～12 週間で全般的健康状態、健康関連 QOL の 5 ドメインすべて（役割、社会及び身体機能が最も改善した）及びすべての症状の尺度（疲労、呼吸困難、悪心・嘔吐、食欲不振及び下痢が最も改善した）で臨床的に意義のある改善が認められた。これらの結果は、ダカルバジン群の被験者よりも、ダブラフェニブ群の被験者及びダカルバジンからダブラフェニブに切り替えた被験者の方が健康関連 QOL の機能及び症状が改善することを示唆している。

表 26　　EORTC QLQ C-30 のベースラインからの変化（安全性解析対象集団）

HRQOL スコア	来院日	ダブラフェニブ群 (N=187)			ダカルバジン群 (N=63)		
		n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
機能							
全般的健康状態	6 週時	160	2.92	18.84	33	0.51	17.67
	12 週時	132	2.15	21.71	19	1.32	20.46
	15 週時	131	-0.83	23.02	17	3.92	14.47
	PD 判定時	37	-5.86	22.89	25	-10.67	17.27
	PD 判定から 4 週後	7	-17.86	33.13	3	0.00	8.33
身体機能	6 週時	163	0.08	16.43	32	-6.25	16.67
	12 週時	133	-3.31	17.50	19	-8.42	19.61
	15 週時	132	-2.37	16.33	18	-6.67	19.93
	PD 判定時	38	-1.23	22.82	25	-9.60	15.64
	PD 判定から 4 週後	8	-12.50	20.61	3	-13.33	13.33
役割機能	6 週時	162	1.13	27.37	30	-0.56	24.17
	12 週時	132	-2.27	25.29	18	2.78	29.29
	15 週時	133	-4.26	25.10	17	0.98	30.32
	PD 判定時	37	5.41	31.93	25	-19.33	31.06
	PD 判定から 4 週後	8	-4.17	14.77	3	-22.22	38.49
感情機能	6 週時	159	6.97	19.21	33	-3.54	21.35
	12 週時	129	8.66	22.13	17	-5.88	13.75
	15 週時	132	7.64	22.06	18	-3.70	19.64
	PD 判定時	37	1.58	22.72	25	-1.33	18.27
	PD 判定から 4 週後	8	-1.04	2.95	3	-13.89	17.35
認識機能	6 週時	160	0.21	14.48	32	-6.25	14.51
	12 週時	131	-0.76	15.59	18	-6.48	12.96
	15 週時	133	-1.38	16.80	17	-6.86	15.66
	PD 判定時	36	-2.32	18.32	25	-4.00	18.81
	PD 判定から 4 週後	8	0.00	0.00	3	-5.56	9.62
社会機能	6 週時	159	4.40	24.91	32	-2.08	24.23
	12 週時	130	3.21	27.54	19	-1.75	27.16
	15 週時	130	0.64	27.09	18	0.00	29.70
	PD 判定時	37	1.35	26.46	24	-14.58	31.59
	PD 判定から 4 週後	8	0.00	15.43	3	-16.67	28.87
症状							
疲労	6 週時	159	0.84	24.23	32	7.29	19.06
	12 週時	131	2.04	26.32	19	7.02	22.89
	15 週時	131	2.21	25.80	18	6.79	28.30
	PD 判定時	37	1.80	24.78	25	20.44	21.44
	PD 判定から 4 週後	8	4.17	11.79	3	25.93	25.66
悪心及び嘔吐	6 週時	162	-3.09	20.79	32	5.21	16.09
	12 週時	131	-4.33	17.73	19	10.53	23.71
	15 週時	132	-1.77	18.33	18	5.56	18.08
	PD 判定時	38	1.32	22.05	25	8.67	17.43
	PD 判定から 4 週後	8	10.42	17.68	3	11.11	19.25
疼痛	6 週時	161	-3.83	31.75	32	-1.04	21.97
	12 週時	132	-2.40	30.06	19	1.75	18.34
	15 週時	132	-0.76	29.04	18	9.26	23.02
	PD 判定時	37	-1.80	39.44	25	7.33	23.11
	PD 判定から 4 週後	8	4.17	45.21	3	11.11	19.25

HRQOL スコア	来院日	ダブラフェニブ群 (N=187)			ダカルバジン群 (N=63)		
		n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
呼吸困難	6 週時	165	-1.62	20.10	32	6.25	24.59
	12 週時	134	0.00	22.39	19	5.26	22.94
	15 週時	134	-1.24	22.91	18	9.26	25.06
	PD 判定時	38	1.75	25.64	25	12.00	23.33
	PD 判定から 4 週後	8	4.17	27.82	3	11.11	19.25
不眠	6 週時	164	-6.91	29.42	32	3.13	35.28
	12 週時	133	-3.51	31.05	18	1.85	41.97
	15 週時	133	-2.51	32.73	18	12.96	45.93
	PD 判定時	38	4.39	37.30	25	1.33	29.63
	PD 判定から 4 週後	8	-4.17	11.79	3	0.00	33.33
食欲不振	6 週時	165	-7.07	28.94	32	4.17	16.40
	12 週時	134	-8.71	27.70	19	8.77	18.73
	15 週時	134	-5.72	26.02	18	9.26	22.30
	PD 判定時	38	7.02	28.11	25	12.00	28.67
	PD 判定から 4 週後	8	4.17	21.36	2	16.67	23.57
便秘	6 週時	159	-0.21	20.71	33	5.05	20.62
	12 週時	131	-2.29	19.48	19	0.00	11.11
	15 週時	131	-0.76	18.70	18	0.00	11.43
	PD 判定時	37	2.70	28.74	25	8.00	33.72
	PD 判定から 4 週後	8	16.67	35.63	3	11.11	19.25
下痢	6 週時	160	-1.25	14.42	33	1.01	25.66
	12 週時	131	-1.27	15.14	19	3.51	21.93
	15 週時	131	-2.04	15.33	18	0.00	19.80
	PD 判定時	37	-3.60	18.90	25	1.33	17.95
	PD 判定から 4 週後	8	-4.17	11.79	3	0.00	0.00

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 9.0007

17. 薬物動態

治験薬投与前の血中濃度の中央値の範囲（24 週目まで）は、ダブラフェニブが 30～49 ng/mL、GSK2285403 が 48～67 ng/mL、GSK2298683 が 2856～3561 ng/mL 及び GSK2167542 が 282～316 ng/mL であった。6 週目に一部の被験者で評価した 150 mg 1 日 2 回投与時（75 mg HPMC カプセル 2 カプセル／回）のダブラフェニブの PK は、短時間で吸収（Tmax：1.9 時間）され、Cmax 及び AUC(0-12)の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 1478 ng/mL（37%）及び 4341 ng*hr/mL（38%）であった。代謝物／未変化体の AUC(0-τ)の幾何平均値の比は GSK2285403 で 0.9、GSK2298683 で 11.2、GSK2167542 で 0.7 であった。GSK2285403 の濃度はダブラフェニブと並行して低下したが、GSK2298683 及び GSK2167542 の半減期は長く、ピーク／トラフ比は小さかった。

18. 結論

BRAF V600E 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫を有する被験者において、ダブラフェニブはダカルバジンに比べ、PFS を延長させ、高い奏効率を示したが、これらは統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある差であった。ダブラフェニブは管理可能な安全性プロファイルを示した。また本試験で示されたダブラフェニブの安全性プロファイルは、他の臨

床試験で認められたダブラフェニブの安全性プロファイルと一致していた。本試験の対象集団において、ダブラフェニブによる治療は許容できる安全性プロファイルを示し、ベネフィット・リスクも良好であったことから、臨床的に意義のある有用性が確認された。

19. 報告書の日付

2012 年 6 月

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	54（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0010672A
SAE - 基本語（グレード）：	安楽死（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	安楽死（グレード 5）

肺及び胸壁に転移した悪性黒色腫を有する 42 歳の白人男性。左腋窩と脳に対する放射線治療の既往あり。ベースラインにおける関連病歴なし。安楽死発現時の併用薬はジクロフェナクであった。

被験者は 2011 年 5 月 25 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。被験者の GSK2118436 投与期間は Day 1～15 であり、用量は 150 mg BID であった。Day 16、被験者の判断で治験薬の投与を中止した。Day 36、治験薬最終投与後 22 日目に、安楽死のため被験者は死亡した。

Day 16、被験者の判断で GSK2118436 を中止した。2011 年 6 月 29 日（Day 36）、GSK2118436 の最終投与後 21 日目に、安楽死（グレード 5）のため被験者は死亡した。剖検の実施の有無は不明である。

治験責任医師は、安楽死が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、安楽死とダブラフェニブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	64（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011694A, Z0011694B, Z0011694C
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 3）

腹膜／大網に転移した表在拡大型黒色腫を有する 47 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴なし。発熱発現時の併用薬は、アセノクマロール、アミオダロン、パラセタモール及びメトプロロールであった。

被験者は 2011 年 6 月 30 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 119～125、発熱のため投薬を中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は、用量 150 mg BID が Day 1～83、用量 100 mg BID が Day 84～118（疲労のため減量）、用量 75 mg BID が Day 126～127（発熱のため減量）であった。Day 128、治験責任医師の判断で治験薬の投与を中止した（忍容性不良のため）。

発熱

2011 年 9 月 11 日、GSK2118436 の初回投与後 74 日目に、グレード 2 の発熱（39.3°C）のため入院となった。入院時の臨床検査結果は白血球数 7.4 Gi/L（NR 4-10.5 Gi/L）、絶対好中球数 5 Gi/L（NR 1.8-7.2 Gi/L）であった。尿、糞便及び血液培養の結果はすべて陰性。胸部 X 線正常。治験薬を継続し、シプロフロキサシン（IV）、アモキシシリン／クラブラン酸（IV）及びパラセタモールの投与を受けた。Day 75 に 37.0°C まで解熱し、同日、発熱は回復と報告された。5 日分の経口シプロフロキサシン及び経口アモキシシリン／クラブラン酸を処方されて退院した。

当初、治験責任医師は、発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。しかし、データカットオフ後、発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であるとの因果関係の変更があった。

発熱

Day 84、疲労のため治験薬を 100 mg BID に減量した。2011 年 9 月 25 日、GSK2118436 の初回投与後 88 日目に、悪寒を伴うグレード 2 の発熱が再発した。Day 93、入院。入院時の臨床検査結果は白血球数 3.8 Gi/L（NR 4-10.5 Gi/L）、好中球数 2.3 Gi/L（NR 1.8-7.2 Gi/L）であった。ECG、胸部 X 線及び腎臓超音波検査の診断検査結果は正常。尿検査結果は白血球及び亜硝酸塩陽性。Day 93 の体温は 37.8°C であった。治験薬を継続し、Day 93 からシプロフロキサシン投与を開始した。Day 95、発熱は回復と報告された。

治験責任医師は、発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。しかし、データカットオフ後、発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であるとの因果関係の変更があった。

発熱

2011 年 10 月 23 日、GSK2118436 の初回投与後 116 日目に、グレード 3 の発熱（40.2°C）が発現した。パラセタモールを投与したが解熱せず、Day 117 に経過観察のため入院した。入院時体温は 38.4°C。Day 117 の臨床検査結果は白血球数 6.0×10^9/L（NR 4-10.5×10^9/L）、好中球数 4.0 Gi/L（NR 1.8-7.2 Gi/L）であった。また、1 回の嘔吐エピソードがあり、咳嗽もみられた。ただし、発熱の原因として肺炎、尿路感染、心内膜炎及び腫瘍に伴う発熱は否定された。Day 119、発熱のため治験薬の投与を中断した。Day 120、発熱は回復と報告された。Day 126、GSK2118436 を減量し（75 mg BID）、投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	600（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011478A, Z0011478B
SAE - 基本語（グレード）：	コントロール不良の糖尿病（グレード 3）、 低ナトリウム血症（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	僧帽弁閉鎖不全症（グレード 1）

皮下組織に転移した表在拡大型黒色腫を有する 81 歳の白人女性。複数回の黒色腫切除の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は、糖尿病、グレード 1 の高血糖、高脂血症、グレード 2 の大動脈雑音、グレード 1 の心室肥大、グレード 1 の静脈不全、グレード 1 の甲状腺新生物、血中マグネシウム増加、プロトロンビン時間延長 、胆管嚢胞、狭心症（既往）、心筋梗塞（既往）、肺塞栓症（既往）、緑内障及び網膜剥離（既往）であった。

コントロール不良の糖尿病発現時の併用薬は、フルインジオン、エソメプラゾール、プロパフェノン、トリメタジジン、パラセタモール、複合ビタミン剤、グリクラジド及びメトクロプラミドであった。

更に、僧帽弁不全発現時にはレパグリニド、プレドニゾン、デスロラタジ及びレボセチリジンも使用した。

.
このほか、低ナトリウム血症発現時にはインスリングラルギン及びインスリンアスパルトも使用した。

被験者は 2011 年 5 月 13 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 63～70、コントロール不良の糖尿病のため投薬を中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は、用量 150 mg BID が Day 1～62、用量 100 mg BID が Day 71～105（コントロール不良の糖尿病のため減量）、用量 75 mg BID が Day 106～169（無力症のため減量）であった。Day 170、被験者の判断で GSK2118436 の投与を中止した。

コントロール不良の糖尿病
2011 年 6 月 1 日、GSK2118436 の初回投与後 20 日目に、グレード 3 のコントロール不良の糖尿病が発現した。また、糖尿も発現した。Day 37～42 まで、ヨウ素アレルギーがあるためプレドニゾン投与を受けた。Day 46～65 まで、多尿が発現した。Day 61～64 まで、コン

トロール不良の糖尿病のため入院延長となった。Day 63～70 まで、コントロール不良の糖尿病のため治験薬の投与を中断した。コントロール不良の糖尿病の治療にはレパグリニド、インスリングラルギン及びインスリンアスパルトを使用した。Day 69、コントロール不良の糖尿病は回復と報告された。Day 71、GSK2118436 を 100 mg BID に減量して投与を再開した。Day 106～127 及び Day 147～169 の期間には、グレード 2 の高血糖が発現した。

関連する臨床検査結果を含む:

	ブドウ糖（NR 3.9-5.6 mmol/L）
スクリーニング	7.6
Day 20	12.6
Day 42	20.7
Day 61	17.15 (NR 3.9-6.1 mmol/L)
Day 62	24.2 14.6 (NR 4.4-6.7 mmol/L) 15.4 (NR 4.4-6.7 mmol/L) 9.9 (NR 4.4-6.7 mmol/L) 8.2 (NR 4.1-6.6 mmol/L)
Day 63	12.2 (NR 4.4-6.7 mmol/L) 12.4 (NR 4.4-6.7 mmol/L) 14.4 (NR 4.4-6.7 mmol/L)
Day 69	5.8 (NR 3.9-6.1 mmol/L)
Day 84	6.7
Day 106	11.3
Day 127	7.7
Day 147	9.2
Day 169	6.2

治験責任医師は、コントロール不良の糖尿病が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。このコントロール不良の糖尿病はコルチコステロイド療法（プレドニゾン投与）によっても誘発された。

僧帽弁閉鎖不全症

2011 年 6 月 22 日、GSK2118436 の初回投与後 41 日目に、グレード 1 の僧帽弁不全が発現した。治験薬を継続した。僧帽弁不全は重篤ではないと判断され、治療は不要であった。報告時点で僧帽弁不全は未回復であった。

	心エコー結果	LVEF (正常値範囲内下限： 50%)
スクリーニング	異常あり、NCS：大動脈拡張期開始（IAO グレード 1、）、左心室肥大	70%
Day 28	異常あり、NCS：弁膜症（グレード 1）	75%
Day 41	異常あり、NCS：弁膜症（グレード	70%

	1）、弛緩障害	
Day 90	異常あり、NCS：弁膜症（グレード 1）	65%
Day 147	異常あり、NCS：大動脈弁・僧帽弁弁膜症（グレード 1）	70%

治験責任医師は、僧帽弁不全が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

低ナトリウム血症

Day 62～84 まで、グレード 1 の低ナトリウム血症が発現した。2011 年 8 月 26 日、GSK2118436 の初回投与後 106 日目に、グレード 3 の低ナトリウム血症のため入院となった。治験薬を継続した。Day 111、水分制限（750 mL/日）を開始し、被験者に低ナトリウム食の中止を指示した。報告時点で低ナトリウム血症は未回復であった。

関連する臨床検査結果を含む:

	ナトリウム（NR 135-145 mmol/L）
スクリーニング	137
Day 20	137
Day 42	135
Day 62	131
Day 84	138
Day 106	127
Day 111	134 (NR 136-144 mmol/L)
Day 113	135 (NR 136-144 mmol/L)
Day 127	132
Day 147	131
Day 169	131

治験責任医師は、低ナトリウム血症が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、コントロール不良の糖尿病及び低ナトリウム血症とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、コントロール不良の糖尿病及び低ナトリウム血症とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、僧帽弁閉鎖不全症とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	610（dacarbazine1000 mg/m^2 3 週毎）
安全性データベース管理番号：：	Z0010743A, Z0010743B
SAE - 基本語（グレード）：	好中球減少症（グレード 4）、白血球数減少（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	好中球減少症（グレード 4）

右肺、リンパ節及び大腿・膝後部軟部組織に転移した結節型黒色腫を有する 48 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、グレード 1 のリンパ球数減少、高血圧、高血糖、LDH 増加、ALT 増加及び腎嚢胞であった。好中球減少症及び白血球数減少発現時の併用薬は、ブロマゼパム、トラマドール／パラセタモール及びゾルピデムであった。化学療法に先立ち、オンダンセトロンの投与を受けた。

被験者は 2011 年 7 月 1 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。被験者の dacarbazine 投与期間は、治験実施計画書に従い、用量 1000 mg/m^2 が Day 1、用量 800 mg/m^2 が Day 29（好中球減少症及び白血球数減少のため減量及び投与延期）、Day 60（好中球減少症のため投与延期）、Day 82（スケジュール調整の不備による投与延期）、Day 110（リンパ球数減少のため投与延期）、Day 141（好中球減少症のため投与延期）及び Day 162 以降であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 7 月 18 日、dacarbazine の初回投与後 18 日目に、臨床的に意義のあるグレードの 4 の好中球減少症（好中球数 0.84 Gi/L、NR 2～7.5 Gi/L）及びグレード 3 の白血球数減少（白血球数 1.88 Gi/L、NR 4～10 Gi/L）が発現した。フィルグラスチムによる治療を受けた。Day 22、体温 37.2° C。同時感染なし。Day 27、好中球減少症及び白血球数減少は回復と報告された。Day 29 まで dacarbazine の投与を延期し、800 mg/m^2 に減量した。dacarbazine 投与後に好中球減少症及び白血球数減少が再発した。その後、グレード 2 の好中球減少症が Day 49～56、グレード 2 のリンパ球数減少及びグレード 2 の白血球数減少が Day 53～56、グレード 2 の白血球数減少が Day 71～110、グレード 2 の好中球減少症が Day 77～110、グレード 2 のリンパ球数減少が Day 82～88、グレード 2 のリンパ球数減少が Day 97～103、グレード 2 の好中球減少症が Day 131～137、グレード 2 の白血球数減少が Day 131～140、グレード 2 のリンパ球数減少が Day 161～176 に発現した。dacarbazine の投与は継続したが、複数回の投与延期があった。

関連する臨床検査結果を含む

	白血球数（NR 4-10 Gi/L）	好中球数（NR 2-7.5 Gi/L）	リンパ球数（NR 1-4 Gi/L）
スクリーニング(Day-14)	5.4 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	4.24 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	0.85 (NR 0.91-4.28 Gi/L)

スクリーニング(Day-2)	5.33 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	4.07 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	0.97 (NR 0.91-4.28 Gi/L)
Day 18	1.88	0.84	0.88
Day 22	1.39 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	0.4 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	0.83 (NR 0.91-4.28
Day 25	3.7	1.67	1.22
Day 27	11.9	7.62	1.90
Day 49	--	1.80	--
Day 53	2.76 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	1.07 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	1.4 (0.91-4.28 Gi/L)
Day 56	9.7	6.79	1.36
Day 71	3.7	--	1.00
Day 77	3.4	1.84	0.99
Day 82	3.16 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	2.18 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	0.75 (NR 0.91-4.28 Gi/L)
Day 88	4.9	3.14	1.18
Day 97	2.4	1.39	0.74
Day 103	2.3	1.15	0.85
Day 109	3.7	2.00	1.07
Day 110	4.79 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	3.24 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	1.06 (NR 0.91-4.28 Gi/L)
Day 131	2.4	1.06	0.89
Day 137	3.9	2.30	1.05
Day 140	4.3	--	0.95
Day 141	4.79 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	3.57 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	0.87 (NR 0.91-4.28 Gi/L)
Day 161	--	--	0.73
Day 162	3.83 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	2.99 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	0.63 (NR 0.91-4.28 Gi/L)

治験責任医師は、好中球減少症及び白血球数減少が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：

好中球減少症及び白血球数減少は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、ダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	622（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0010362A, Z0010362B
SAE‐基本語（グレード）：	膀胱ポリープ（グレード 3）、基底細胞癌

	（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	基底細胞癌（グレード 3）

皮膚（右前後脚）に転移した黒色腫を有する 84 歳の白人男性。右鼠径リンパ節腫脹の切除、右脚脂肪腫の切除、右鼠径リンパ節郭清の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は前立腺腺癌であった。膀胱ポリープ、首、背部及び腰部の基底細胞癌発現時の併用薬は Hyperten（漢方薬）、バルサルタン、パラセタモール及びトラマドール/パラセタモールであった。

被験者は 2011 年 5 月 17 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 36～43 は、膀胱ポリープ及び尿閉のため GSK2118436 の投与が中断された。被験者は GSK2118436 を Day 1～23 は 1 日 75 mg（服薬不遵守のため）、Day 24～35 は 1 日 150 mg（服薬不遵守のため）、Day 44～65 は 1 日 225 mg（服薬不遵守のため）、Day 66 以降は 1 日 150 mg BID の投与を受けた。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

膀胱ポリープ
2011 年 6 月 21 日、GSK2118436 の初回投与後 36 日目に、被験者は Grade 3 の膀胱ポリープを発現した。肉眼的血尿を伴う尿閉も存在した。検査の結果、肉眼的血尿は膀胱ポリープにより発現したもと確認された。GSK2118436 は膀胱ポリープ及び尿塀のため Day 36～43 の投与を中断された。被験者はポリープ切除のため Day 38～52 に入院した。Day 146 に 2 つ目のポリープ切除のため再度入院した。膀胱ポリープは持続した。

治験責任医師は、膀胱ポリープが GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

基底細胞癌
2011 年 6 月 30 日、GSK2118436 の初回投与後 45 日目に、右頸部、背部及び腰部に臨床的に意義のあるグレード 3 の基底細胞癌を発現した。治験薬を継続した。Day 87 に外科的切除が行われ、同日右頸部、背部及び腰部の基底細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、右頸部、背部及び腰部の基底細胞癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、基底細胞癌とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、基底細胞癌とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。
　治験責任医師の意見同様、膀胱ポリープとダブラフェニブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	632（dacarbazine 1000 mg/m^2 3 週毎；GSK2118436 へクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：：	Z0010285A, Z0010285B, Z0010285C
SAE - 基本語（グレード）：	貧血（グレード 4）、扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）

筋肉及び遠位結腸に転移した黒色腫を有する 64 歳の白人女性。黒色腫切除の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は、グレード 2 の貧血、糖尿病、高脂血症及び高血圧であった。貧血発現時の併用薬は、メトホルミン、プラバスタチン、イルベサルタン及びゾピクロンであった。更に、扁平上皮癌の初回発現時にはイルベサルタンを除き、栄養補助食品及び硫酸第一鉄も使用した。2 回目の扁平上皮癌発現時の併用薬は、メトホルミン、プラバスタチン、ゾピクロン、栄養補助食品及びパラセタモールであった。化学療法に先立ち、オンダンセトロン及びメチルプレドニゾロンの投与を受けた。

被験者は 2011 年 6 月 7 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。dacarbazine の投与は Day 1 及び Day 32（貧血のため投与延期）に行われ、用量は 1000 mg/m^2 であった。Day 33 に疾患進行のため dacarbazine を中止し、Day 71 に GSK2118436 の投与を開始した。Day 71 以降は GSK2118436 150 mg BID の投与を受けた。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

貧血
2011 年 6 月 24 日、dacarbazine の初回投与後 18 日目に、グレード 4 の貧血（ヘモグロビン 71 g/L、NR 120～150 g/L）のため入院。発熱（38.3° C）を認めたが、感染所見なし。Day 21、ヘモグロビン値が 63 g/L まで減少。同日、PRBC を 3 単位投与した。貧血のため、Day 32 まで dacarbazine の投与を延期した。Day 30、貧血は回復と報告された。

関連する臨床検査結果を含む

	ヘモグロビン (NR 115-158 g/L)
スクリーニング	97
Day 1	87
Day 18	71 (NR 120-150 g/L)
Day 21	63 (NR 120-160 g/L)
Day 30	128 (NR 120-150 g/L)
Day 32	108

Day 56	88

治験責任医師は、貧血が dacarbazine により生じた可能性は合理的にないと判断した。

扁平上皮癌（左腓腹）
Day 33 に疾患進行のため dacarbazine を中止し、Day 71 に GSK2118436 の投与を開始した。2011 年 10 月 18 日（Day 134）、dacarbazine の最終投与後 102 日目かつ GSK2118436 の初回投与後 64 日目に、左腓腹部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。更に、グレード 1 の多発乳頭腫が発現した。同日に切除生検を実施し、病理組織検査の結果、外側及び深部断端と同一平面で高分化型微小浸潤癌を認めた。GSK2118436 を継続した。同日（Day 134）、左腓腹部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、左腓腹部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。dacarbazine との因果関係はなかった。

扁平上皮癌（背部）
2011 年 11 月 29 日（Day 176）、dacarbazine の最終投与後 144 日目かつ GSK2118436 の初回投与後 106 日目に、背部に臨床的に意義のあるグレード 3 の表在浸潤型扁平上皮癌（pushing type）が確認された。同日に生検を実施し、病理組織学的には部分的潰瘍化を伴う角化性病変であり、真皮を超える上皮過形成が認められた。高分化型で組織崩壊を伴う包含された細胞で異型性はそれほど強くなく、比較的規則的に配列しており、核及び核小体の増大が観察された。基底層で少数の有糸分裂像も認められた。真皮が比較的密な炎症性浸潤を示すのに対し、病変は基本的に単核細胞成分で構成されていた。最小断端距離は 1 mm であった。GSK2118436 を継続した。同日（Day 176）、背部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、背部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。dacarbazine との因果関係はなかった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。
　貧血は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、ダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	647（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0013732A
SAE‐基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）[a]

注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）[a]

[a] データカットオフ後、グレード 2 からグレード 3 へ変更した。

脾及び肺に転移した結節型黒色腫を有する 55 歳の白人男性。インターフェロン療法の既往あり。脊椎背側、左頸部及び頸部のリンパ節切除、左肺下葉切除並びに鼠径リンパ節手術の既往あり。ベースラインにおける関連病歴なし。扁平上皮癌発現時の併用薬は、トランドラプリル／ベラパミル、パラセタモール及びレチノールであった。

被験者は 2011 年 7 月 8 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1 以降の用量は 150 mg BID であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 12 月 1 日、GSK2118436 の初回投与後 147 日目に、左上唇部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が発現した。治験薬を継続した。Day 173、切除生検を実施し、下層の再切り出しを行った。病理検査では、成熟した侵襲性高分化型扁平上皮癌が認められた。噴火口状ではなく外方、内方に増殖し、異型細胞成分からなる形状不整・大小不同の小葉で境され、角化成熟傾向がみられた。真皮全層に浸潤し、深達度 3 mm で下層の筋層と接していた。神経・血管侵襲なし。切除断端は 4 mm 外側、1 mm 深部まで腫瘍の存在を認めなかった。再度切り出した切片は正常であった。Day 173、扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、この扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	673（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0012834A, Z0012834B
SAE - 基本語（グレード）：	悪性黒色腫（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	悪性黒色腫（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）

腹膜／大網に転移した紡錘細胞黒色腫を有する 64 歳の白人男性。黒色腫切除（肩部）の既往あり。ベースラインにおける関連病歴なし。左足首内側部の皮膚黒色腫発現時の併用薬は、

レベチラセタム、ニトラゼパム、ブロマゼパム、栄養ドリンク及びエソメプラゾールであった。更に、左鎖骨下胸部の扁平上皮癌発現時にはサリチル酸クリームも使用した。

被験者は 2011 年 7 月 11 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1 以降の用量は 150 mg BID であった、データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

悪性黒色腫
2011 年 9 月 13 日、GSK2118436 の初回投与後 65 日目に、左足首内側部に臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚黒色腫が確認された。同日には、左右腋窩部のグレード 1 のびまん性乳頭腫（体幹）及びグレード 1 の乳頭腫も報告された。治験薬を継続した。組織学的検査の結果、左足首内側部病変は黒色腫であったが、BRAF 変異は認められなかった。新たな原発性黒色腫であった。Day 65、完全切除し、同日に左足首内側部の皮膚黒色腫は回復と報告された。

治験責任医師は、左足首内側部の皮膚黒色腫が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

扁平上皮癌
2011 年 10 月 24 日、GSK2118436 の初回投与後 106 日目に、左鎖骨下胸部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。また、グレード 2 の足底部過角化も認められた。治験薬を継続した。同日に切除生検を実施し、病理学的所見は肉芽増生及び毛細血管拡張症であり、一断端でその外観は微小浸潤癌と一致した。肉眼的境界に腫瘍はなかった。同日（Day 106）、左鎖骨下胸部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、左鎖骨下胸部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、悪性黒色腫及び扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	675（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0013384A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）

肝、右肺及びリンパ節に転移した結節型黒色腫を有する 33 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴なし。被験者の報告では心疾患の既往なし。LVEF 低下発現時の併用薬は、プレガバリン及び外用サリチル酸ワセリンであった。心疾患に対する併用薬の使用はなかった。

被験者は 2011 年 7 月 27 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。投与期間は Day 1 から Day 125 まで、用量は 150 mg BID であった。Day 126、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。

2011 年 11 月 24 日、GSK2118436 の初回投与後 121 日目に、心エコーでグレード 2 の LVEF 低下を認め、スクリーニング時の LVEF 72%に対し、59%まで（LLN 60%）減少した。治験薬を継続した。本事象は治験実施計画書に規定する臨床的に意義のある SAE に該当したが、治験責任医師は臨床的意義なしと判断した。被験者に症状はみられず、ECG はすべて異常なしであった。治験責任医師は、LVEF の 10～15%の差は心エコーを読影した 3 名の心臓専門医間に読影結果のばらつきがあったことによるものと考えた。Day 126、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。Day 147、LVEF 低下は回復と報告された。なお、治験責任医師は、治験薬中止後も LVEF の変動は持続したと報告している。

関連する臨床検査結果を含む

	心エコー結果	LVEF (正常値範囲内下限：60%)
スクリーニング	正常	72%
Day 42	正常	65%
Day 121	正常	59%
Day 147	--	62%

治験責任医師は、LVEF 低下が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。また、LVEF の変動は観察者間変動によるものと判断された。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、駆出率減少とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、駆出率減少とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	692（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0013209A
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）

肺及びリンパ腫に転移した表在拡大型黒色腫を有する 63 歳の白人女性。右鎖骨下及び腋窩部への放射線治療の既往あり。黒色腫切除及び右腋窩リンパ節切除の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は乳頭状病変（背部）であった。頸部扁平上皮癌発現時の併用薬は、ドキシラミン及び尿素入りコールドクリームであり、凍結療法も受けていた。

被験者は 2011 年 8 月 4 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1 以降の用量は 150 mg BID であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 11 月 16 日、GSK2118436 の初回投与後 105 日目に、頸部及び肩部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。なお、治験期間中、皮膚病変の多発を認めた。複数病変の生検を採取した。右肩甲骨病変部の病理学的所見は高分化型扁平上皮癌であった。表皮には高度の表皮肥厚、過正角化又は不全角化が認められた。標本の一断端で若干の構造破壊が観察され、この破壊はほぼ表皮全層に及び、腫瘍細胞が真皮の最大 1.6 mm 厚まで索状に浸潤増殖していた。索状腫瘍浸潤のうち一つは中心に上皮真珠を形成していた。核細胞質の不整形が特徴的であった。腫瘍間質は中程度のサイズで、形質細胞とリンパ球からなる密な炎症性浸潤部位と一致した。下層の真皮は線維化し、真皮と皮下組織の境界で若干の汗腺萎縮を認めた。頸部左外側部の 3 病変の生検を行った。1 病変は微小なケラトアカントーマ（低悪性度の扁平上皮癌）であり、真皮に浸潤し、外側の口唇状所見により明らかに示された。噴火口状陥凹部は張原線維（ケラチン）が充満し、時に不全角化を認めた。辺縁部は若干の構造破綻を来たし、基底層の二重化又は三重化と一部有糸分裂の増加を認めた。このケラトアカントーマは軽微なリンパ球による炎症性浸潤を特徴とした。残る 2 病変は過正角化を伴う単純な日光性角化症であると判断された。すべての病変を全切除した。また、頸部右外側部の病変も微小なケラトアカントーマ（低悪性度の扁平上皮癌）であり、全切除した。残る病変の病理学的所見は、一般的な疣贅（左肩甲骨部）、単純な日光性角化症（右側胸部病変、右腕外側部）及び肥厚を伴う日光性角化症（右頬部部）であった。治験薬を継続した。Day 105、頸部及び肩部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、頸部及び肩部扁平上皮癌は GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683

被験者番号（用量）：	1493（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011494A
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）

皮下組織、肝及びリンパ節への転移した結節性黒色腫を有する 63 歳の白人男性。左腋窩リンパ節の切除の既往あり。ベースラインにおける関連病歴なし。頸部前面の扁平上皮癌発現時の併用薬の使用なし。
被験者は 2011 年 6 月 22 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1 以降、被験者は GSK2118436 150 mg BID の投与を受けた。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。
2011 年 8 月 22 日、GSK2118436 の初回投与後 62 日目に、被験者は頸部前面に臨床的に意義がある（又は処置を必要とする）Grade 3 の扁平上皮癌を発現した。同日、複数の生検を採取した。頸部病変の病理は、少なくとも 1.75 mm の垂直腫瘍径を有す高度に分化した扁平上皮癌である G1 を示し、断端は広く全ての側面で切除しなかった。追加の病理では、断端を広く切除した尋常性疣贅（胸部）、断端を広く切除した HPV 誘発性のケラトアカントーマに移行した尋常性疣贅（左上腕内部）、断端を広く切除した部分的に反転した尋常性疣贅、初期グローバー病等の基底形成の裂け目、疣贅状異常角化腫（右肩）及び断端を明確にした HPV 誘発性 acanthopapilloma（左横/前面頸部）を含めた。治験薬は継続した。Day 125 に扁平上皮癌の切除を実施した。Day 126 に頸部前面の扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、頸部前面の扁平上皮癌は GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、扁平上皮癌とダブラフェニブとの関連性は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	1529（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0013333A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）

肝及びリンパ節に転移した母斑性悪性黒色腫を有する 53 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴なし。LVEF 低下発現時の併用薬の使用なし。

被験者は 2011 年 7 月 6 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。被験者の GSK2118436 投与期間は、Day 1～66、Day 68～71、Day 73～104、Day 106～125、Day 127～148 であり、用量はすべて 150 mg BID であった。Day 146、疾患進行のため GSK2118436 を中止するように被験者に指示したが、被験者は従わず、Day 164 まで服用を継続した。このときの用量は Day 67、72、105 及び 126 が 150 mg QD（服薬不遵守のため）、Day 151～164 が 150 mg QD（疾患進行のため）であった。Day 165、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。

Day 146、疾患進行のため GSK2118436 を中止するように被験者に指示したが、被験者は Day 164 まで服用を継続した。Day 164（2011 年 12 月 16 日）、心エコーでグレード 2 の LVEF 低下（52%）を認め、スクリーニング時の LVEF 74%との比較から臨床的に意義のある事象と判断された。症状はなく、LVEF 低下はその後も持続した。

関連する臨床検査結果を含む

	ECG 臨床的に意義のあるベースラインからの変化	心エコー所見	LVEF (正常値範囲内下限： 55%)
スクリーニング	--	異常、臨床的意義なし	74%
Day 38	なし	正常	63%
Day 85	なし	正常	58%
Day 146	なし	正常	54%
Day 164	あり	異常、臨床的意義あり	52%

治験責任医師は、LVEF 低下が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、駆出率減少とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、駆出率減少とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号	BRF113683
被験者番号（用量）	1586（dacarbazine 1000 mg/m^2 3 週毎；GSK2118436 へクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：	Z0011594A
SAE - 基本語（グレード）	扁平上皮癌（グレード 1）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）	扁平上皮癌（グレード 1）

肝に転移した結節型黒色腫を有する 75 歳の白人男性。インターフェロン療法及び左側腋窩・鎖骨上部への放射線療法の既往あり。悪性黒色腫切除、左腋窩センチネルリンパ節切除及び左腋窩切除の既往あり。ベースラインにおける関連病歴なし。鎖骨下及び鎖骨上の扁平上皮癌発現時の併用薬は、デスロラタジン及びラミプリル／ヒドロクロロチアジドであった。

被験者は 2011 年 5 月 13 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。Day 1 及び Day 22 に dacarbazine 1000 mg/m^2 を投与した。Day 23 に疾患進行のため dacarbazine を中止し、Day 53 に GSK2118436 の投与を開始した。Day 53 以降、被験者は GSK2118436 150 mg BID の投与を受けた。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 8 月 25 日（Day 105）、dacarbazine の最終投与後 84 日目かつ GSK2118436 の初回投与後 53 日目に、鎖骨下及び鎖骨上皮膚に臨床的に意義のあるグレード 1 の扁平上皮癌が確認された。治験薬を継続した。右鎖骨下病変は 0.6 cm 大の著明な角化を伴う高分化型扁平上皮癌であり、リンパ管又は血管侵襲の所見はなく、広範囲切除した。腫瘍とすべての切除断端との距離は 1 mm 未満であった。また、左鎖骨上病変も 1.2 cm 大の著明な角化を伴う高分化型扁平上皮癌であり、リンパ管又は血管侵襲の所見はなく、広範囲切除した。右鎖骨下病変及び左鎖骨上病変の組織学的所見では上皮腫瘍が浸潤増殖し、異型角化細胞、軽度の核多形性及び個別に分布する異型有糸分裂像を伴っていた。単細胞角化、癌真珠等の著明な角化が認められた。右上腹部及び右下腹部並びに左眼瞼の追加生検では角化型脂漏性角化症が認められた。Day 105、鎖骨下及び鎖骨上扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、鎖骨下及び鎖骨上扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。dacarbazine との因果関係はなかった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	1751（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011952A
SAE - 基本語（グレード）：	心房細動（グレード 3）

リンパ節及び肝に転移した母斑性黒色腫を有する 44 歳の白人女性。ベースラインにおける関連病歴は、グレード 1 の不整脈、肺塞栓症（既往）及び血栓症（既往）であった。心房細動発現時の併用薬は、イブプロフェン、ブロマゼパム、パラセタモール、アゼラスチン及びエノキサパリンであった。

被験者は 2011 年 5 月 31 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。被験者の GSK2118436 投与期間は、用量 150 mg BID が Day 1～116、Day 118～145、Day 147～186、Day 188 以降、用量 150 mg QD（服薬不遵守のため減量）が Day 117、Day 146 及び Day 187 であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 9 月 20 日、GSK2118436 の初回投与後 113 日目、グレード 3 の発作性心房細動のため入院となった。被験者は心臓の動悸を訴え、事象発現時に精神的ストレスがあったと述べていた。治験薬開始前にも同様のエピソードがあったが、Day 113 ほど強い発作ではなかった。被験者は絶対性不整脈頻脈型（170 bpm）があった。治験薬を継続した。アミオダロン（IV）及びメトプロロール（IV 及び PO）にて治療。洞調律に自然復帰した。Day 114 の ECG 所見は洞調律、V1 で T 波陰性、心拍数 64 bpm であった。同日、発作性心房細動は回復と報告された。Day 115、心エコーに特記すべき所見はなかった。

関連する臨床検査結果を含む

	ECG 臨床的に意義のあるベースラインからの変化	心エコー結果	LVEF (正常値範囲内下限： 55%)
スクリーニング	--	正常	55%
Day 21	なし	--	--
Day 43	なし	正常	63%
Day 85	なし	正常	65%
Day 157	なし	正常	63%

治験責任医師は、発作性心房細動が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、心房細動とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、心房細動とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	3452（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011280A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）

骨及びリンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 41 歳の白人男性。右肘部及び右肩部への放射線治療並びに盲検化された治験薬投与（GSK2132231A 又はプラセボ）の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は、グレード 2 のリンパ球減少症、疲労、LDH 上昇、高血圧、頻脈及びグレード 2 の多汗症であった。悪寒を伴う発熱発現時の併用薬は、複合ビタミン剤、イブプロフェン、プレガバリン、オキシコドン、マクロゴール、センナ、オキシコドン／ナロキソン及びアミトリプチリンであった。

被験者は 2011 年 7 月 20 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 29～33 まで、悪寒を伴う発熱のため GSK2118436 の投与を中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は、用量 150 mg BID が Day 1～28、用量 100 mg BID（悪寒を伴う発熱のため減量）が Day 34～38 であった。Day 39、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。Day 68、治験薬最終投与後 31 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

Day 2 及び Day 3 にグレード 1 の発熱が発現した。2011 年 8 月 13 日、GSK2118436 の初回投与後 25 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の悪寒を伴う発熱（38.4° C）が発現した。病院を受診するように被験者を指導した。パラセタモールの投与を受け、Day 28 に悪寒を伴う発熱は回復と報告された。Day 29～31 まで、グレード 1 の合併症を伴わない発熱が持続した。Day 29～33 まで、悪寒を伴う発熱のため治験薬の投与を中断した。Day 34、GSK2118436 を減量し（100 mg BID）、投与を再開した。

関連する臨床検査結果を含む

	体温
Day 25	38.4°C
Day 26	38.0°C
Day 27	39.7°C
Day 28	38.6°C

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）
スクリーニング	5.35	4.14
Day 2	7.26	6.11
Day 22	4.8	3.53
Day 28	--	3.43 (NR 2-7 Gi/L)

治験責任医師は、悪寒を伴う発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	3456（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0013186A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）

リンパ節、左副腎、両肺、脾、腹部／腹壁及び腹膜／大網に転移した表在拡大型黒色腫を有する 46 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、消化不良及び腰痛であった。合併症を伴う発熱発現時の併用薬は、ビタミン C、クロベタゾール外用及びパラセタモールであった。

被験者は 2011 年 6 月 2 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 190～195 まで、合併症を伴う発熱のため投薬を中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は、用量 150 mg BID が Day 1～189、用量 100 mg BID（合併症を伴う発熱のため減量）が Day 196 以降であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

Day 186、発熱を伴わないインフルエンザ様症状が発現した。パラセタモールによる治療を受けた。2011 年 12 月 7 日、GSK2118436 の初回投与後 189 日目に、グレード 2 の合併症を伴う発熱（39.7° C）のため入院。コントロールできない悪寒と若干の呼吸困難を訴えた。Day 190、発熱のため治験薬の投与を中断した。Day 191、合併症を伴う発熱及びインフルエンザ様症状は回復と報告された。Day 196、合併症を伴う発熱のため GSK2118436 を減量し（100 mg BID）、投与を再開した。

関連する臨床検査結果を含む

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）
スクリーニング	8.92	6.39
Day 21	6.6	3.87
Day 147	6.14	3.23
Day 168	8.65	5.6
Day 189	--	7.59（NR 1.4-6.6 Gi/L）
Day 196	12.24	8.74

治験責任医師は、合併症を伴う発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	3964（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0012968A
SAE - 基本語（グレード）：	心筋梗塞（グレード 3）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	心筋梗塞（グレード 3）

リンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 68 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴なし。心筋虚血発作発現時の併用薬はエソメプラゾールであった。

被験者は 2011 年 7 月 28 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。投与期間は Day 1～118 まで、用量は 150 mg BID であった。Day 119、心筋虚血発作のため GSK2118436 を中止した。

2011 年 11 月 22 日、GSK2118436 の初回投与後 118 日目に、グレード 3 の心筋虚血発作により入院。入院日の午前 10 時頃、閾値が低く持続性で高度の胸骨後痛がみられた。症状の持続により、救急治療室を受診。入院時、胸骨後痛は 10 段階評価で 7 の痛みであった。ECG では軽微な前壁誘導 ST 上昇とともに R 波増高不良、梗塞の進展を示す徴候を認めた。臨床検査結果はトロポニン I が 51.9 ng/mL であった。心エコーにより中隔心尖部無動、軽度僧帽弁閉鎖不全、大動脈硬化及び軽度大動脈弁閉鎖不全を認めた。LVEF 47%（LLN 50%）。緊急心血管造影を施行し、分岐部で近位 AVI の複合不完全閉塞を認めた。同日、ステント留置による血管形成術を施行。Day 119、心筋虚血発作のため治験薬の投与を中止した。Day 122、心筋虚血発作は回復と報告された。同日退院となり、症状はなく心不全の発症もなかった。血圧 125/70 mmHg。ECG は心拍数 58 bpm の洞調律で、前壁誘導で 2 相性の R 波及び T 波増高不良を示した。

関連する臨床検査結果を含む

	心エコー所見	LVEF (正常値範囲内下限：50%)
スクリーニング	異常なし：左室容積、収縮能・収縮性はすべて正常；軽度の大動脈基部拡張；ごく軽度の大動脈弁逆流症	60%
Day 43	異常なし：左室容積、収縮能・収縮性はすべて正常；軽度の大動脈球及び大動脈弓拡張；ごく軽度の大動脈弁閉鎖不全；拡張期弛緩の遅延；右側は正常範囲	76%
Day 85	異常なし：左室容積、収縮能・収縮性はすべて正	65%

	常； 軽度の求心性壁側肥大； 軽度の左房拡張；軽度の大動脈球拡張とごく軽度の弁閉鎖不全；拡張期弛緩の遅延；右側は正常範囲；ごく軽度の三尖弁逆流	
Day 118	異常あり、臨床的意義あり：中隔心尖部無動；軽度の僧帽弁閉鎖不全；大動脈硬化；軽度の大動脈弁閉鎖不全	47%
Day 148	左室の軽度拡張はあるが収縮能正常；中等度の求心性壁側肥大；心尖部無動；軽度の左房拡張；軽度の大動脈球及び大動脈弓拡張；軽度の僧帽弁、大動脈弁及び三尖弁閉鎖不全；拡張期弛緩の遅延；右側は正常範囲	--

治験責任医師は、心筋虚血発作が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。治験責任医師によれば、虚血の主な原因は冠血管閉塞であり、GSK2118436 との関連性はなかったが、治験責任医師は付随する原因として GSK2118436 を否定することができなかった。

治験責任医師は、心筋梗塞とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、心筋梗塞とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	4012（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0012306A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）

皮下組織に転移した悪性黒色腫を有する 74 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、貧血、パーキンソニズム、甲状腺腫、高カリウム血症、鼻部基底細胞癌、うつ病及び前立腺異形成であった。不明熱発現時の併用薬は、ベンセラジド／レボドパ、ロピニロール、セルトラリン、鉄／ビタミン C 及び葉酸であった。

被験者は 2011 年 8 月 17 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。投与期間中、Day 7～12 は疲労、Day 60～70 は不明熱、Day 75～78 は下痢、Day 101～104 はこわばり感のため、GSK2118436 の投与を中断した。用量は Day 1～6 が 150 mg BID、Day 13～59 及び Day 71～74 が 100 mg BID（疲労のため減量）、Day 79～100 及び Day 105 以降が 75 mg BID（疲

労のため減量）であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

被験者の家族の話によれば、Day 57 に被験者は錯乱を来たし、振戦を発現した。2011 年 10 月 13 日、GSK2118436 の初回投与後 58 日目に、臨床的に意義のあるグレード 1 の不明熱（39°C）が発現した。レボフロキサシン及びパラセタモールによる治療を受けた。Day 60、体温 38.7°C であり、同日、発熱のため治験薬の投与を中断した。胸部 X 線は異常なし。臨床検査結果は好中球数 2.76 Gi/L（NR 1.5-7Gi/L）、ヘモグロビン 82 g/L（NR 130-160 g/L）であった。Day 62 に入院したが、入院中は平熱であった。貧血のため輸血を行った。Day 64、不明熱は回復と報告された。Day 71、GSK2118436（100 mg BID）の投与を再開した。

関連する臨床検査結果を含む:

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）	ヘモグロビン（NR 125-170 g/L）
スクリーニング	8.29	5.75	107
Day 7	--	--	93 (NR 130-160 g/L)
Day 13	--	--	95 (NR 130-160 g/L)
Day 20	5.62	3.15	103
Day 41	5.85	3.06	99
Day 60	--	2.76 (NR 1.5-7 Gi/L)	82 (NR 130-160 g/L)
Day 62	--	--	106 (NR 130-160 g/L)
Day 64	--	--	114 (NR 130-160 g/L)
Day 69	6.55	4	122
Day 76	5.77 (NR 4-9.5 Gi/L)	2.8 (NR 1.5-7 Gi/L)	118 (NR 130-160 g/L)
Day 90	8.94	6.04	108
Day 111	6.62	4.48	109

治験責任医師は、不明熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱とダブラフェニブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	5151（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0009798A, Z0009798B, Z0009798C, Z0009798D
SAE - 基本語（グレード）：	関節滲出液（グレード 3）、四肢痛（グレード 3）、発熱（グレード 2）、嘔吐（グレード 3）、低血圧（グレード 1）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）

皮下組織（左脇下、腹部）、肝臓、脾臓、腹膜および左副腎に転移した黒色腫を有する 37 歳の白人女性。インターフェロン療法及びインターロイキン療法の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は、グレード 2 の右下肢痛、グレード 1 の右下肢浮腫、無力症、グレード 1 の嘔吐、貧血、便秘、空気嚥下、悪心、グレード 2 の感染及びグレード 2 の発熱であった。関節滲出液、四肢痛発現時の併用薬はロラゼパム、ゾルピデム、アセチルサリチル酸、クロピドグレル及び Letixer 保湿クリームであった。また、発熱、嘔吐、低血圧発現時の併用薬はメトクロプラミド、パントプラゾール、センナであった。
被験者は 2011 年 3 月 23 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。投与期間は Day 1～84 まで、用量は 150 mg BID であった。Day 85、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。Day 162、治験薬最終投与後 78 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

関節滲出液、四肢痛
2011 年 5 月 21 日、GSK2118436 の初回投与後 60 日目に、2 日間の運動量増加のため臨床的に意義のある右臀部痛を発現した。また、嘔吐も発現した。その後、Day 63 にグレード 3 の右関節滲出液及びグレード 3 の右下肢及び臀部痛のため入院した。治験薬は継続した。入院時の下肢ドップラー超音波で、急性の関節の炎症を伴う関節滲出液を認めた。
Day 63 の白血球数および絶対好中球数はともに正常範囲内であった。同日、被験者の対応は 37.9℃であった。モルヒネ、パラセタモール及びトラマドールで治療した。Day 71 に右股関節滲出液は回復と報告された。Day 162 に右下肢痛は回復と報告された。

治験責任医師は、右股関節滲出液が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。右下肢痛と治験薬との因果関係はなかった。

発熱、嘔吐、低血圧
2011 年 6 月 14 日、GSK2118436 の初回投与後 84 日目に、グレード 3 の嘔吐を発現した。また、嘔吐も発現した。翌日（Day 85)、グレード 2 の発熱（39°C）および嘔吐のため入院した。治験薬は中止した。Day 63 にグレード 3 の右関節滲出液及びグレード 3 の右下肢及び臀部痛のため入院した。同日、疾患進行のため治験薬を中止した。Day 86、体温は 38.1°C であった。Day 93 に、ベムラフェニブによる治療を開始した。Day 99、グレード 1 の低血圧（85/55 mmHg）を発現し、SAE と考えられた。翌日（Day 100）fotemustine による治療を開始した。血圧は 84/56mmHg の低値であり、Day 101 は 100/60 mmHg であった。デキサメサゾン、オンダンセトロン、メタミゾール、マグネシウム、レボフロキサシン、ピペラシリン/タゾバクタム及びメトプロクラミドで治療された。Day 103、発熱は回復と報告された。
Day 162、試験対象疾患のため被験者は死亡した。嘔吐は同日回復と報告された。低血圧は死亡時も未回復のままであった。

関連する臨床検査結果を含む:

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	絶対好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)

スクリーニング	12.77	10.81
Day 23	5.38	2.5
Day 43	6.51	3.98
Day 63	7.51 (NR 4.8-10.8 Gi/L)	4.57 (NR 1.5-6.5 Gi/L)
Day 64	5.86	3.25
Day 84	5.3 (NR 4.8-10.8 Gi/L)	2.44 (NR 1.5-6.5 Gi/L)
Day 86	7.9 (NR 4.8-10.8 Gi/L)	6.13 (NR 1.5-6.5 Gi/L)
Day 93	12.3 (NR 4.8-10.8 Gi/L)	9.52 (NR 1.5-6.5 Gi/L)

治験責任医師は、発熱、嘔吐及び低血圧が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、関節滲出液とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、関節滲出液とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、四肢痛、発熱、嘔吐及び低血圧とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	5155（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0010108A
SAE - 基本語（グレード）：	失神寸前の状態（グレード 2）

リンパ節、筋、皮下組織及び皮膚に転移した悪性黒色腫を有する 63 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、グレード 1 の高血圧、無力症、高脂血症、グレード 1 の大動脈弁疾患、グレード 1 の僧帽弁疾患、グレード 1 の三尖弁疾患及び不安であった。失神寸前の状態発現時の併用薬は、ゾルピデム、シンバスタチン、リシノプリル及びトラマドールであった。

被験者は 2011 年 5 月 9 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 32～35 まで、発熱（体温を 38.5°C）のため GSK2118436 の投与を中断した。被験者は Day 1～31 および Day 36 以降 GSK2118436 を 150 mg BID の投与を受けた。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 6 月 8 日、GSK2118436 の初回投与後 31 日目に、グレード 2 の血管迷走神経性の失神寸前の状態のため入院した。同日の血圧は 70/40 mmHg、心拍数 45 bpm であった。Grade

2 の発熱も発現した。緊急治療室での ECG に特記すべき所見はなかった。治験薬は継続され、治療には経静脈補液及びポリゲリン（血漿増量剤）が使用された。Day 32 に血管迷走神経性の失神寸前の状態は回復と報告され、被験者は同日退院した。

治験責任医師は、血管迷走神経性の失神寸前の状態が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、失神寸前の状態とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、失神寸前の状態とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	5209（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011512A
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）

肝、脾及び左肺に転移した悪性青色母斑を有する 53 歳の白人女性。インターフェロン療法と耳下腺への放射線治療の既往あり。ベースラインにおける関連病歴なし。右大腿部皮膚有棘細胞癌発現時の併用薬は、鉄、ビタミン B12、アミトリプチリン、フルオキセチン、ロルメタゼパム、ブロマゼパム、パラセタモール、尿素及びメタミゾールであった。

被験者は 2011 年 6 月 7 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 9～20 まで、手足症候群のため GSK2118436 の投与を中断した。投与期間中の用量は、Day 1～8 までは 150 mg BID、Day 21～127 は 100 mg BID（手足症候群のため減量）であった。Day 128、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。Day 145、治験薬最終投与後 19 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

治験期間中、疣贅が多発し、Day 63 に生検を行った。2011 年 8 月 29 日、GSK2118436 の初回投与後 84 日目、右大腿部に臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が確認された。同日、右大腿部病変を生検した。病理検査結果は扁平上皮の特徴を有する異型上皮性腫瘍できわめて高分化な細胞構築を示し、張原線維（ケラチン）を充満した噴火口状陥凹部が深部切除断端 1 mm まで浸潤していた。腫瘍は密な多角形細胞索や好酸性細胞質で構成され、孤立性異常角化や表在性張原線維塊の形で著明な角化傾向を認めた。軽度の炎症性浸潤も認められた。断端陰性。腫瘍径 0.6 cm。治験薬を継続した。同日、右大腿部皮膚有棘細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、右大腿部皮膚有棘細胞癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、皮膚有棘細胞癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	7153（dacarbazine 1000 mg/m^2 3 週毎；GSK2118436 へクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：：	Z0011268A
SAE‐基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患（グレード 4）、低酸素症（グレード 3）、胸膜痛（グレード 2）、肺水腫（グレード 3）、呼吸窮迫（グレード 1）、貧血（グレード 2）

肺、肝臓及び皮膚に転移した黒色腫有する 47 歳の白人女性。ベースラインにおける関連病歴は、間欠性の悪心、全身の脱力、貧血、疲労、尿路結石（既往）、基底細胞癌（既往）、扁平上皮癌（既往）であった。事象発現時の併用薬は、ドキュセート、オンダンセトロン、ガパペンチン、オキシコドン、セルトラリン、アルプラゾラム、クロナゼパム、複合ビタミン剤、ビタミン C、ビタミン E 及びビタミン B12 であった。

被験者は 2011 年 7 月 20 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。投与期間中、Day 28～36 はインフルエンザ様症状、肺水腫及び呼吸窮迫、Day 48～50 は間欠的な悪寒及び間欠的な筋肉痛、Day 99～104 は下痢、Day 101～104 は月経異常のため、GSK2118436 の投与を中断した。投与期間中の用量は、Day 1～27 までは 150 mg BID、Day 37～47 は 100 mg BID（インフルエンザ様症状、肺水腫及び呼吸窮迫のため減量）、Day 51～98（間欠的な悪寒、間欠的な発熱及び間欠的な筋肉痛のため減量）及び Day 105 以降が 75 mg BID（疲労のため減量）であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 8 月 10 日、GSK2118436 の初回投与後 22 日目に、グレード 4 のインフルエンザ様症状を発現した。皮膚発疹、疲労、皮膚熱感、筋肉痛を訴えた。体温は 36.7°C、血圧は 128/64 mmHg であった。Day 23 に発熱（105°F 以上）を発現し、悪寒、頭痛及び不快感を訴えた。パラセタモールにより治療し当初症状は回復したが、再度症状が発現した。Day 26 被験者は入院し、敗血症を除外するための初期評価が実施された。抗生剤及び経静脈輸液を投与した。治験薬は継続した。

入院中の 2011 年 8 月 16 日、GSK2118436 の初回投与後 8 日目に、グレード 3 の低酸素症（O2 飽和 80 代）、グレード 2 の胸膜痛、グレード 3 の肺水腫及びグレード 1 の呼吸窮迫を発現し、入院を延長した。高流量酸素及びフロセミドで治療した。グレード 2 の貧血（ヘモグロビン 98 g/L, NR 120-160 g/L）を発現した。同日、インフルエンザ様症状、肺水腫及び呼吸窮迫のため治験薬を中断した。Day 28 の胸部 X 線により、初期 X 線と比較し浸潤を伴う新たな 2 つの小さな浸出液を認めた。頭部 CT では特記すべき所見はなった。Day 29 に被験者はヘリコプターで他の医療機関に搬送された。検査により肺水腫を認めたが、利尿剤に速やかに反応した。感染は認めなかった。治療薬はバンコマイシン、セフェピム及びレボフロキサシンが使用された。同日発熱は回復した。Day 31 に実施した心エコーは正常であった。Day 32 にインフルエンザ様症状、低酸素症、胸膜痛、肺水腫及び呼吸窮迫は回復した。貧血は継続した。症状が安定し、抗生剤の投与、酸素吸入を終了し、Day 32 に退院した。Day 37 に GSK2118436 をインフルエンザ様症状、肺水腫及び呼吸窮迫のため 100 mg BID に減量し再開した。

関連する臨床検査結果を含む:

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	好中球 (NR 1.96- 7.23 Gi/L)	ヘモグロビン (NR 116-164 g/L)
スクリーニング	6.48	5.02	123
Day 22	4.96	4.21	119
Day 28	--	--	98 (NR 120-160 g/L)
Day 29	--	--	96 (NR 120-160 g/L)
Day 32	--	--	95 (NR 120-160 g/L)
Day 35	--	4.1 (NR 1.5-7.2 Gi/L)	--
Day 43	5.96	4.81	104
Day 64	7.33	5.86	106
Day 71	--	2.9 (NR 1.5-7.2 Gi/L)	--
Day 85	7.82	6.52	108
Day 106	6.01	5.03	106
Day 134	5.5	4.69	115
Day 148	4.06	3.13	113

治験責任医師は、インフルエンザ様疾患、肺水腫、呼吸窮迫及び貧血が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。低酸素症及び胸膜痛は治験薬に関連しない。肺水腫は経静脈輸液投与に関連した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、インフルエンザ様疾患及び貧血とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験責任医師は、肺水腫及び呼吸窮迫とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、肺水腫及び呼吸窮迫とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、低酸素症及び胸膜痛とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	7204（dacarbazine 1000 mg/m^2 3 週毎；GSK2118436 へクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：：	Z0013886A, Z0013886B
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）

両肺に転移した黒色腫を有する 62 歳の白人女性。ベースラインにおける関連病歴なし。右腓腹部内側及び右上腕中央部の扁平上皮癌発現時の併用薬は、パントプラゾール、シンバスタチン、レボチロキシン、カルシウム／ビタミン D、複合ビタミン剤、ヒドロクロロチアジド、リシノプリル、グルコサミン、ドキュセート、シクロベンザプリン、ロラタジン及びプロメタジンであった。化学療法に先立ち、デキサメタゾン及びオンダンセトロンの投与を受けた。

被験者は 2011 年 4 月 14 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。Day 1 及び Day 22 に dacarbazine 1000 mg/m^2 を投与した。Day 23 に病勢進行のため dacarbazine を中止し、Day 58 に GSK2118436 の投与を開始した。Day 58 以降は GSK2118436 150 mg BID の投与を受けた。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

扁平上皮癌（右腓腹部内側）
2011 年 8 月 17 日（Day 126）、dacarbazine の最終投与後 105 日目かつ GSK2118436 の初回投与後 69 日目に、右腓腹部内側に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。被験者が右腓腹に異常な黒子があることに気付き、皮膚科を受診。Day 126、複数の生検を採取した。病理学的所見は扁平上皮癌（右腓腹部内側）のほか、日光黒子（左上背部）、メラノサイト性母斑（右上背部、左内側腓腹部）、尋常性疣贅（右上腕部）及び脂漏性角化症（左上腕部、右外側前頭部、左鼻尖部）であった。治験薬を継続した。Day 149 に全切除し、同日に右腓腹部内側扁平上皮癌は回復と報告された。その他の処置は必要なかった。

治験責任医師は、右腓腹部内側扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。右腓腹部内側扁平上皮癌と dacarbazine との因果関係はなかった。

扁平上皮癌（右上腕中央部）
2011 年 11 月 9 日（Day 210）、dacarbazine の最終投与後 189 日及び GSK2118436 の初回投与後 153 日目に、右上腕中央部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。被験者が右上腕中央部に異常な黒子があることに気付き、皮膚科を受診。Day 210、複数の生検を採取した。病理検査の結果、右上腕中央部の病変はケラトアカントーマ型の扁平上皮癌と確認された。その他の所見は、脂漏性角化症（左前腕尺側近位部）及びグロヴァー病と一致する変化（左中背部）であった。治験薬を継続した。Day 217、切除生検の結果は断端陰性、扁平上皮癌の残存なしであった。同日、右上腕中央部扁平上皮癌は回復と報告された。その他の処置は必要なかった。

治験責任医師は、右上腕中央部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。右上腕中央部扁平上皮癌と dacarbazine との因果関係はなかった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	7350（dacarbazine 1000 mg/m^2 3 週毎；GSK2118436 へのクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：：	Z0010315A, Z0010315B
SAE - 基本語（グレード）：	腹痛（グレード 3）、腹水（グレード 3）、低ナトリウム血症（グレード 4）、低血圧（グレード 3）、呼吸不全（グレード 5）、敗血症（グレード 4）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	呼吸不全

リンパ節、甲状腺、筋肉、肺、腎及び肝に転移した悪性黒色腫を有する 50 歳の白人女性。ベースラインにおける関連病歴は、左右腹部脂漏性角化症、右乳房非浸潤性乳管癌、喘息及び洞性徐脈であった。なお、喫煙者であった（3 pack years）。化学療法に先立ち、グラニセトロン、オンダンセトロン及びデキサメタゾンの投与を受けた。腹痛、低ナトリウム血症及び腹水発現時の併用薬は、アルブテロール、クロニジン、リドカイン、エスシタロプラム、デノスマブ、ガバペンチン、ビタミン B6、ケタミン、プロメタジン、シメチコン、炭酸カルシウム及びアトロピン／ヒヨスチアミン／フェノバルビタール／スコポラミンであった。更に、アトロピン／ヒヨスチアミン／フェノバルビタール／スコポラミン及びシメチコンを除き、低血圧、敗血症及び呼吸不全発現時には、ドキュセートナトリウム、フェンタニル、

マクロゴール、ロラゼパム、スコポラミン、センノシド、プレドニゾン及びフルドロコルチゾンも使用した。

被験者は 2011 年 4 月 12 日（Day 1）に dacarbazine 1000 mg/m^2 の初回投与を受け、投与はこの 1 回のみであった。Day 23 に疾患進行のため dacarbazine を中止し、GSK2118436 の投与を開始した。Day 23～77 まで、GSK2118436 150 mg BID の投与を受けた。Day 78、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。Day 86、治験薬最終投与後 9 日目に、低酸素性呼吸不全のため被験者は死亡した。

腹痛、低ナトリウム血症及び腹水
2011 年 6 月 26 日（Day 76）、dacarbazine の最終投与後 75 日目かつ GSK2118436 の初回投与後 54 日目に、被験者はグレード 3 の腹痛、グレード 3 の腹水及び低ナトリウム血症（グレード 3：27 mmol/L, NR 133-145 mmol/L）のため入院となった。入院時の腹部骨盤 CT スキャンにより、大網及び腸間膜転移の間欠的増悪、腹膜及び後腹膜転移の増悪、著明な腹水が確認された。Day 77、超音波ガイド下穿刺吸引を行い、4.5 L の透明な内容液を採取した。この穿刺後、腹痛は著しく改善した。Day 78、胸部 CT スキャンを行った。同日、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。Day 79、再度穿刺を行い、更に 3.5 L の透明な穿刺液が簡単に吸引された。治療には、経静脈補液、フェンタニル、マクロゴール、オンダンセトロン（IV）、パラセタモール、ロラゼパム、モルヒネ、プロメタジン（IV）、スコポラミン、センノシド、プレドニゾン及びフルドロコルチゾンを使用した。Day 80、腹痛及び腹水は回復と報告され、同日、状態改善し、退院となった。低ナトリウム血症（Day 85、グレード 4 : 113 mmol/L）は未回復のままであった。

関連する臨床検査結果を含む:

	ナトリウム（NR 132-147 mmol/L）
スクリーニング	139
Day 1	138
Day 22	133
Day 43	140
Day 65	140
Day 73	137 (NR 133-145 mmol/L)
Day 76	127 (NR 133-145 mmol/L)
Day 78	130 (NR 133-145 mmol/L)
Day 79	127 (NR 133-145 mmol/L)
Day 80	124 (NR 133-145 mmol/L)
Day 85	113 (NR 135-145 mmol/L)

治験責任医師は、腹痛、腹水及び低ナトリウム血症が dacarbazine 又は GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

低血圧、敗血症、呼吸不全
Day 78、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。2011 年 7 月 5 日（Day 85）、dacarbazine の最終投与後 84 日目かつ GSK2118436 の最終投与後 8 日目に、グレード 3 の低血圧とグレード 4 の敗血症のため入院となった。翌日（Day 86）、誤嚥を発現し、呼吸困難と呼吸窮迫の突発的悪化に至った。高度の代謝性及び呼吸性アシドーシスが確認された。経静脈補液、セフトリアキソン（IV）、ピペラシリン／タゾバクタム（IV）の投与を受けたが、悪化し続けた。更に、オンダンセトロン（IV）、エノキサパリン、フェンタニル、モルヒネ、エソメプラゾール、ブドウ糖／重炭酸ナトリウム（IV）、Shohl 氏液、ハロペリドール（IV）及びロラゼパム（IV）の投与も受けた。緩和優先医療のため、ホスピスへ転院。Day 86、グレード 5 の低酸素性呼吸不全のため死亡。死亡時点で低血圧及び敗血症は未回復のままであった。

治験責任医師は、低血圧、敗血症及び低酸素性呼吸不全が dacarbazine 又は GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、腹痛、腹水、低ナトリウム血症、低血圧、呼吸不全及び敗血症とダブラフェニブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	7352（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0010519A
SAE‐基本語（グレード）：	白内障（グレード 3）

リンパ節に転移した結節型黒色腫を有する 70 歳の白人男性。盲検化された治験薬投与（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子又はプラセボ）の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、グレード 1 の左眼白内障及び高血糖であった。また、現在も喫煙していた（41 pack years）。白内障発現時の併用薬は、フルチカゾン／サルメテロール、イプラトロピウム／アルブテロール、チオトロピウム、アムロジピン、メトプロロール、フィナステリド、ドキュセートナトリウム、アセトアミノフェン／ヒドロコドン及びアルフゾシンであった。

被験者は 2011 年 4 月 28 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 73～78 まで、左眼白内障のため投薬を中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は Day 1～72 及び Day 79～168 であり、用量はすべて 150 mg BID であった。Day 169、被験者の判断で GSK2118436 の投与を中止し、標的病変に対する放射線治療を受ける予定であった。

2011 年 7 月 7 日、GSK2118436 の初回投与後 71 日目に、既存の白内障が原因で左眼の視力が著しく悪化した。Day 75、眼科医を受診し、左眼は混濁の強い成熟白内障と診断され、細

隙灯顕微鏡検査で著明な前嚢変性を認めた。グレード 3 の白内障は臨床的に意義があると判断された。Day 73、白内障のため治験薬の投与を中断した。Day 78、被験者は左眼の白内障摘出術を受けた。急性網膜血管閉塞、裂傷、剥離又は浸潤等の所見はなく、急激な視力低下の主訴と相関する所見もなかった。また、ブロムフェナク点眼液、モキシフロキサシン点眼液、プレドニゾロン点眼液、セファゾリン、シクロペントラート点眼液、ブピバカイン及びトリアムシノロンによる治療を受けた。術後所見は良好、角膜浮腫も想定内であった。Day 86、左眼白内障は回復と報告された。Day 7、GSK2118436 の投与を再開した。

治験責任医師は、白内障の急速な進行のため、左眼白内障が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、白内障とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、白内障とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	7453（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0012769A
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）

リンパ節に転移した結節型黒色腫を有する 76 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、扁平上皮癌（既往）、基底細胞癌（既往）、前立腺癌（既往）、高血圧及び表在性血栓性静脈炎であった。頭頂部扁平上皮癌発現時の併用薬は、ビタミン B 複合体、ビタミン D、テラゾシン、リシノプリル及びアセトアミノフェンであった。

被験者は 2011 年 6 月 15 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 5 及び Day 6 に発熱のため投薬を中断し、Day 121 も発熱のため投薬を 1 日中断した。GSK2118436 の用量は Day 1～4 及び Day 7～120 の期間が 150 mg BID、Day 22 が 150 mg QD（発熱のため減量）、Day 123 以降が 150 mg BID であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 11 月 1 日、GSK2118436 の初回投与後 140 日目に、頭頂部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。予定の皮膚科受診日に、頭頂部から生検を採取した。組織学的所見は過角化及び不全角化を伴う扁平上皮癌であった。大小不同、多形性の異型有棘細胞で、個細胞角化、異型有糸分裂像及び癌真珠形成が観察された。悪性角化細胞がほぼ

隣接する真皮に浸潤していた。治験薬を継続した。Day 142、Mohs 手術を施行し、すべての断端陰性を確認した。同日、頭頂部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、頭頂部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、皮膚有棘細胞癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	7455（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011783A, Z0011783B, Z0011783C
SAE - 基本語（グレード）：	脱水（グレード 2）、低血圧（グレード 2）、失神（グレード 3）、低血圧（グレード 1）、発熱（グレード 1）、低血圧（グレード 2）、発熱（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、発熱（グレード 2）、虹彩炎（グレード 1）

左肺、左副腎及びリンパ節に転移した結節型黒色腫を有する 75 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、悪心、疲労、体重減少、結腸ポリープ、関節痛、PPD 陽性（既往）、TIA 疑い（既往）であった。虹彩炎、脱水、低血圧（初回及び 2 回目の事象）、失神及び発熱発現時の併用薬は、プロクロルペラジン及びヒドロコドン／パラセタモールであった。更に、Day 157 の発熱及び低血圧（3 回目の事象）発現時にはプレドニゾンも使用した。

被験者は 2011 年 6 月 8 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。複数回の投与中断があり、中断の理由は Day 61～68 が発熱、Day 100（1 日のみ）が失神、Day 103～109 が発熱、Day 157～163 が低血圧及び発熱であった。被験者の GSK2118436 投与期間は、用量 150 mg BID が Day 1～8、用量 225 mg/日（服薬不遵守のため）が Day 9～10、用量 150 mg BID が Day 11～60、用量 100 mg BID（発熱のため減量）が Day 69～98、Day 101、Day 111～156 及び Day 164 以降であった。また、100 mg QD への減量が Day 99（失神）、Day 102（発熱）、Day 110（発熱）に行われた。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

虹彩炎
2011 年 6 月 16 日、GSK2118436 の初回投与後 9 日目に、グレード 1 の虹彩炎が発現した。治験薬を継続した。Day 24、虹彩炎は回復と報告された。

治験責任医師は、虹彩炎が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

脱水、低血圧、失神
Day 69、発熱のため GSK2118436 を 100 mg BID に減量した。2011 年 9 月 14 日、GSK2118436 の初回投与後 99 日目に、グレード 2 の脱水、グレード 2 の低血圧（血圧値は非提示）及びグレード 3 の失神が発現したため、入院となった。Day 99、朝服用後の失神発現により治験薬の投与を中断した。塩化ナトリウム（IV）及びオンダンセトロン（IV）にて治療した。Day 100、脱水、低血圧及び失神は回復と報告され、同日退院。Day 101、100 mg BID の用量で GSK2118436 の投与を再開した。

治験責任医師は、低血圧が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。低血圧は脱水とも関連していた。治験責任医師は、脱水及び失神が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。失神は脱水と関連していた。

低血圧、発熱
2011 年 9 月 16 日、GSK2118436 の初回投与後 101 日目に、グレード 1 の低血圧が発現した（血圧値は非提示）。2011 年 9 月 17 日、GSK2118436 の初回投与後 102 日に、グレード 1 の発熱（被験者の報告では 101.6°F）が発現した。本事象は臨床的に意義がある（又は処置を必要とする）と判断された。Day 102、朝の服用後に治験薬の投与を中断した。パラセタモール及びプレドニゾンによる治療を受けた。Day 103、発熱は回復と報告された。Day 104、治験薬の副作用をコントロールするために、経口プレドニゾン BID（5 mg 1 日 1 回及び 10 mg 1 日 1 回）投与を開始した。Day 110 の夕方の服用から、GSK2118436 100 mg BID の用量で GSK2118436 の投与を再開した。Day 134 には、プレドニゾンを 5 mg BID に減量した。Day 146、低血圧は回復と報告された。

治験責任医師は、低血圧及び発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

低血圧、発熱
プレドニゾンを 5 mg 1 日 1 回に減量したところ、低血圧及び悪寒を伴う軽度の発熱が再発した。2011 年 11 月 11 日、GSK2118436 の初回投与後 157 日目に、グレード 2 の低血圧及びグレード 2 の発熱が発現し、臨床的に意義がある（又は処置を必要とする）と判断された。具体的な体温又は血圧は報告されていない。同日、低血圧及び発熱のため治験薬の投与を中断した。Day 159、低血圧及び発熱は回復と報告された。Day 164 に 100 mg BID の用量で GSK2118436 の投与を再開し、プレドニゾンを 5 mg BID に増量した。

治験責任医師は、低血圧及び発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、虹彩炎及び発熱とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。
　治験責任医師の意見同様、脱水及び失神とダブラフェニブとの関連性は否定できると考える。
　治験責任医師は、低血圧とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、低血圧とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	7465（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0012014A
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）

リンパ節、腹膜／大網及び両肺に転移した悪性黒色腫を有する 61 歳の白人男性。インターフェロン療法及び mage-A3 ワクチンの既往あり。ベースラインにおける関連病歴は胸壁脂腺嚢腫であった。鼻部扁平上皮癌発現時の併用薬は、複合ビタミン剤、プロプラノロール、ナプロキセン及びロラタジンであった。

被験者は 2011 年 8 月 19 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1 以降の用量は 150 mg BID であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 9 月 12 日、GSK2118436 の初回投与後 25 日目に、鼻部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。同日、鼻部の疑わしい病変に対する生検が皮膚科医により行われた。病理学的検査でケラトアカントーマ型扁平上皮癌と診断され、標本基部方向への浸潤を認めた。治験薬を継続した。Day 53、腫瘍全切除のために Mohs 手術を施行し、断端陰性を確認した。同日、鼻部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、鼻部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683

被験者番号（用量）：	10168（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0010496A, Z0010496B
SAE - 基本語（グレード）：	悪心（グレード 2）、嘔吐（グレード 2）、悪心（グレード 4）、嘔吐（グレード 4）

脳、左副腎、左腎、リンパ節、両乳房、右傍脊椎、傍脊椎、腹部/腹壁、右卵巣、皮下組織及び左肺に転移した結節性黒色腫を有する 41 歳の白人女性。定位的放射線（脳）、全脳放射線治療の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は疲労、全身痛、食欲不振、高脂血症（既往）、口内乾燥、胃酸逆流及び胆嚢切除であった。悪心、嘔吐の初回事象発現時の併用薬はイブプロフェン、オメプラゾール、アセトアミノフェン／ヒドロコドン、オンダンセトロン、プロメタゾン、ロラタジン及びジフェニルヒドラジンであった。悪心、嘔吐 2 度目発現時点の追加使用薬はデキサメサゾンであった。

被験者は 2011 年 6 月 2 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 40～46 まで、悪心／嘔吐のため治験薬の投与を中断し、Day 70 に再度悪心及び嘔吐を発現し、再開はされなかった。被験者は Day 1～39 および 47～69 に GSK2118436 を 150 mg BID の投与を受けた。Day 70 に被験者がホスピスに転院したことから、治験責任医師の裁量において GSK2118436 の投与は中止された。

悪心、嘔吐
2011 年 7 月 8 日、GSK2118436 の初回投与後 37 日目に、グレード 2 の悪心及びグレード 2 の嘔吐を発現した。Day 39 に緊急治療室を受診し、その後入院した。治験薬は翌日（Day 40）より中断された。静注及び経口デキサメサゾン、オンダンセトロン、静注パントプラゾール及び塩化カリウムで治療された。Day 43 に悪心及び嘔吐は回復と報告され、GSK2118436 は Day 47 まで中断された。

治験責任医師は、悪心及び嘔吐が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

悪心、嘔吐
Day 69 に、グレード 3 の悪心及びグレード 3 の嘔吐を発現した。静注オンダンセトロン及び静注メチルプレドニゾロンで治療された。Day 70 に、悪心及び嘔吐のため GSK2118436 は中断された。
2011 年 8 月 15 日（Day 75）、GSK2118436 の最終投与から 6 日目、グレード 4 の悪心及びグレード 4 の嘔吐のため入院した。入院中、脳減量術を施行した。被験者破綻因子ホスピスに転院したことから、治験責任医師の裁量において GSK2118436 の投与は中止された。Day 82、悪心及び嘔吐は回復と報告された。

治験責任医師は、悪心及び嘔吐が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、悪心及び嘔吐とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	10605（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0008060A
SAE - 基本語（グレード）：	血中クレアチニン増加（グレード 2）、うっ血性心不全（グレード 3）、低リン酸血症（グレード 2）、筋力低下（グレード 3）、クレアチンキナーゼ増加（グレード 2）[a]
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	筋力低下（グレード 3）

[a] 有害事象データはデータカットオフ後に入力された。

リンパ節、骨および左副腎に転移した末端部黒子様黒色腫を有する 75 歳の白人女性。ベースラインにおける関連病歴は糖尿病（既往）、高脂血症（既往）、高血圧及び貧血であった。筋力低下、クレアチンキナーゼ増加、低リン酸血症、うっ血性心不全及び間欠的なクレアチニン増加発現時の併用薬はニフェジピン、イルベサルタン、コルチゾールクリーム及び局所性シクロピロックスであった。

被験者は 2011 年 2 月 17 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1～4 まで、GSK2118436 を 150 mg BID の投与を受けた。Day 5 に、筋力低下のため治験薬は中止された。Day 23 に、被験者は治験参加の同意を撤回した。

2011 年 7 月 8 日、GSK2118436 の初回投与後 4 日目に、下肢にグレード 3 の筋力低下を発現した。転倒したが、立ち上がることは可能であった。同日グレード 2 の覚醒低下を発現した。翌日（Day 5）再度転倒し、自力で立ち上がることはできなかった。発現が難しい状況であった。緊急治療室を受診した。頭部 CT、脊椎 MRI 及び胸部 X 線はいずれも正常であった。検査結果は、グレード 2 の間欠的なクレアチニンの増加（104 µmol/L, NR 45-95 µmol/L）、グレード 1 のクレアチンキナーゼ（CK）増加（293 IU/L, NR 24-240 IU/L）及びグレード 2 の低リン酸血症（0.55 mmol/L, NR 0.7-1.45 mmol/L）であった。グレード 2 の発熱（40.5°C）を伴う脱水（グレード 2）があった。Day 5 に筋力低下のため治験薬を中止した。2 塩基リン酸ナトリウムで治療し、Day 6 にリン酸血症（1.25 mmol/L）は回復したと報告された。

Day 6 にグレード 3 の低カリウム血症（3.2 mmol/L, NR 3.5-5.5 mmol/L）及びグレード 1 の悪心を発現した。筋力低下は改善したとともに、被験者も注意した。
Day 7 に、グレード 3 のうっ血性心不（CHF）全のため入院した。同日、胸部 X 線は急性肺水腫を示した。検査結果は、グレード 2 の CK 増加（887 IU/L）であった。Day 8、胸部 X 線で再度 CHF が示唆された。同日グレード 2 の Raoultella terrigena と診断された。Day 7~10 まで、フロセミド（IV）を投与された。加えて、経静脈補液、ナプロキセン、メトクロプラミド、塩化カリウム、バンコマイシン（IV）、レボフロキサシン（IV）及びエノキサパリンが投与された。Day 8,CK 増加は後遺症を残し回復したと報告された。Day 9、心エコー図は、65%の LVEF と正常であった。Day 11、CHF は回復と報告された。経口フロセミドは継続された。Day 12 までに、CK は正常範囲内であった。（112 IU/L）であったが、Day 14 まで脱力感を感じていた。Day 15、筋力低下は回復し、クレアチニン増加も改善した。

関連する臨床検査結果を含む:

	Creatine Kinase (NR 24-240 IU/L)	Troponin-T (NR <0.07 ng/mL)	Creatinine (NR 45-95 µmol/L)	Potassium (NR 3.5-5.5 mmol/L)	Phosphorus (NR 0.7-1.45 mmol/L)
スクリーニング	--	--	95	4.2	1.23
Day 5	293	0.01	104	--	0.55
Day 6	--	<0.010	--	3.2	1.25
Day 7	887	<0.010	--	--	--
Day 8	--	<0.010	--	2.9	--
Day 10	--	--	--	3.6	--
Day 11	--	--	142	--	--
Day 12	112	--	--	--	--
Day 13	--	--	210	--	--
Day 14	--	--	--	3.4	--
Day 15	--	--	--	4.2	--
Day 17	--	--	118	--	--
Day 19	--	--	99	--	--
Day 22	--	--	100	--	--

治験責任医師は、筋力低下、CK 増加及び低リン酸血症が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断したが、うっ血性心不全及び間欠的なクレアチニン増加は治験薬との因果関係はなかった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、低リン酸血症とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験責任医師は、筋力低下及びクレアチンキナーゼ増加とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、筋力低下及びクレアチンキナーゼ増加とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、うっ血性心不全及び血中クレアチニン増加とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	10630（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0012472A
SAE - 基本語（グレード）：	悪性黒色腫（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	（グレード 3）

リンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 40 歳の白人女性。ベースラインにおける関連病歴なし。肩上部皮膚病変（悪性 Spitz 母斑様黒色腫）発現時の併用薬はナプロキセン及び尿素クリームであった。

被験者は 2011 年 7 月 18 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1 以降の用量は 150 mg BID であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

Day 24、上背中央部及び右腕部に尋常性疣贅が発現し、左大腿部組織に同じく尋常性疣贅を示唆する過不全角化が認められた。2011 年 8 月 22 日、GSK2118436 の初回投与後 36 日目に、右肩上部に臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚病変（悪性 Spitz 母斑様黒色腫）が発現した。治験薬を継続した。同日、皮膚科医が複数病変を生検した。右肩上部に認められた T2a、0.8×0.7×0.3 cm、Clark レベル 4 以上の新規病変の所見は、表皮肥厚及び表皮の偽上皮性過形成を伴う正角化及び不全角化であった。潰瘍所見なし。真皮上皮境界部ではカミノ小体が散在するメラノサイト胞巣を認めた。メラノサイトは深部真皮に胞巣及び単細胞として浸潤していた。細胞学的所見では、細胞は核小体を含む核の拡大とともに顆粒状好酸性細胞質の増加を示し、Spitz 母斑様形態と一致した。深部断端に近接する真皮深層で有糸分裂像を認めた。HMB-45 の免疫組織化学染色では、真皮上皮境界部及び真皮乳頭層で局所的な弱い免疫反応性を認めたが、その他の病変部位では反応性はみられなかった。MIB-1 の増殖指数は若干ではあるが最大 5%上昇した。全体として、細胞形態及び免疫組織化学的所見は Spitz 母斑様悪性黒色腫（類上皮細胞型／Spitz 母斑様型）とよく一致している。病変は辺縁及び深部断端に波及しており、センチネルリンパ節生検による再切除が強く推奨された。同日行われたその他の病変の生検結果は、上背中央部が 0.4×0.3×0.2 cm の尋常性疣贅、右腕部が 0.4×0.3×0.2 cm の尋常性疣贅であった。また、左大腿部は 0.3×0.3×0.1 cm の過不全角化

を示す表層組織片であり、顆粒細胞層の肥厚から尋常性疣贅が示唆された。同日、肩上部の皮膚病変（悪性 Spitz 母斑様黒色腫）は回復と報告された。

治験責任医師は、肩上部の皮膚病変（悪性 Spitz 母斑様黒色腫）が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験責任医師の意見同様、悪性黒色腫とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	10632（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0012970A
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 1）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）

右乳房、左副腎、肝、左腎、食道胃接合部、膵、骨及び両肺に転移した表皮内黒色腫を有する 41 歳の白人女性。ベースラインにおける関連病歴は気分変動及び右腋窩痛であった。悪寒及び発熱発現時の併用薬は、ロラゼパム、エスシタロプラム、センナ、オキシコドン、オキシコドン／パラセタモール及びパラセタモールであった。

被験者は 2011 年 6 月 29 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 84、105 及び 106、被験者に交付した治験薬に不足があったため服用を中断し、Day 125～134 も悪寒及び発熱のため一時中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は、用量 150 mg BID が Day 1（夕方の投与から開始）～83、用量 100 mg BID（関節痛／軽度の股関節痛及び股関節の筋肉痛のため減量）が Day 85～124、用量 75 mg BID（悪寒及び発熱のため減量）が Day 135～146 であった。服薬不遵守のため、Day 7、16、25、69、70 及び 83 に飲み忘れ（1 日 150 mg 服用）があり、Day 100、107、115 及び 120 の服用量は 1 日 100 mg であった。Day 146 の朝の服用後に、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。

Day 85、関節痛／軽度の股関節痛及び股関節の筋肉痛のため、GSK2118436 を 100 mg BID に減量した。Day 95、グレード 1 の発熱が発現した。治験薬を継続した。2011 年 10 月 31 日、GSK2118436 の初回投与後 125 日目に、臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒とグレード 1 の発熱（38.9° C）が発現した。これらの事象発現のため、同日、治験薬の投与を中断した。好中球数 8.94 Gi/L（NR 1.96-7.23 Gi/L）、白血球数 11.5 Gi/L（NR 3.8-10.7 Gi/L）であった。筋肉痛及び関節痛の治療にはデキサメタゾン、ヒドロモルフォン及びガバペンチンを使用した。同日、悪寒及び発熱は回復と報告された。Day 128、グレード 2 の発熱が発現したが、重篤とは判断されなかった。発熱は Day 131 に回復した。Day 135、悪寒及び発熱のため、GSK2118436 を 75 mg BID に減量して投与を再開した。

関連する臨床検査結果を含む:

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	絶対好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）
スクリーニング	11.2	8.7
Day 20	8.3	4.81
Day 41	7.9	4.79
Day 62	7.1	4.15
Day 83	7.5	5.61
Day 125	11.5	8.94
Day 134	--	11.8 (NR 2-7.5 Gi/L)

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、悪寒及び発熱とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	12326（dacarbazine 1000 mg/m^2 3 週毎：GSK2118436 へクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：：	Z0010520A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）

肝、リンパ節及び骨に転移した末端部黒子様黒色腫を有する 26 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、悪心、嘔吐、右下肢リンパ浮腫、右鼡径部痛及び尿閉であった。発熱発現時の併用薬は、パラセタモール、オンダンセトロン、ビサコジル、ロラゼパム、ハロペリドール、マクロゴール、ヒドロモルフォン、ニトラゼパム及び外用フェンタニルであった。化学療法に先立ち、アプレピタント、デキサメタゾン及びグラニセトロンの投与を受けた。

被験者は 2011 年 4 月 15 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。Day 1 及び Day 20 に dacarbazine 1000 mg/m^2 の投与を受けた。Day 21 に疾患進行のため dacarbazine を中止し、Day 57 に GSK2118436 の投与を開始した。Day 98～101 まで、間欠的な発熱と寝汗のエピソードのため GSK2118436 の投与を中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は Day 57～97 及び Day 102～118 であり、用量はすべて 150 mg BID であった。Day 119、疾患進行のため

GSK2118436 を中止した。Day 126、イピリムマブの投与を開始した。Day 143、GSK2118436 の最終投与後 25 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

2011 年 7 月 11 日（Day 88）、dacarbazine の最終投与後 68 日目かつ GSK2118436 の初回投与後 32 日目に、グレード 2 の間欠熱（39.5°　C）が発現したため入院となった。2 日後の血液培養結果は陰性、臨床検査結果は白血球数、好中球数ともに正常であった。Day 89、発熱（38.1°　C）はグレード 1 に回復した。間欠熱は入院中も持続した。パラセタモール、経静脈補液、塩化カリウム製剤（IV）、メトクロプラミド（IV）、複合乳酸ナトリウム（IV）、フルクロキサシリン（IV）、クリンダマイシン、セファゾリン（IV）、ゲンタマイシン（IV ）、セファレキシン、アモキシシリン／クラブラン酸及びシプロフロキサシンによる治療を受け、DVT 予防としてエノキサパリン投与も受けた。Day 91 に退院し、退院時は平熱であった。Day 97、被験者は断続的に続くグレード 1 の発熱とともに寝汗及び骨盤転移による骨盤痛／鼠径部痛の悪化を訴え、同日再入院となった。Day 98、間欠熱及び間欠的な寝汗のため GSK2118436 の投与を中断した。Day 102、間欠熱は回復と報告された。同日、GSK2118436 の投与を再開した。

関連する臨床検査結果を含む:

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	絶対好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）
スクリーニング	6.85	4.84
Day 1	5.79	4.23
Day 20	11.67	10.4
Day 41	10.84	9.67
Day 54	12.98	11.55
Day 57	15.18	13.75
Day 76	8.86	6.88
Day 88	5.7	4.75[b] (NR 2-7.5 Gi/L)
Day 89	4.4	3.25
Day 91	--	1.89[d]
Day 97	10.73	8.15[d]
Day 118	9.34	7.94

[b] 0.42 Gi/L はデータ入力ミスであったことが施設により確認されている。
[c] 0.75 Gi/L はデータ入力ミスであったことが施設により確認されている。
[d] 本数値はデータカットオフ後に入力された。

治験責任医師は、間欠熱が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であり、dacarbazine との因果関係はないと判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	12330（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011001A
SAE‐基本語（グレード）：	痔出血（グレード 2）

リンパ節、腹部／腹壁及び皮下組織に転移した悪性黒色腫を有する 65 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、痔核（既往）、高脂血症、高血圧、心房細動及び左右こめかみの有棘細胞癌であった。2 年前から痔核の治療を受けていた。出血性痔核発現時の併用薬は、アスピリン、アトルバスタチン、テルミサルタン、アルブテロール吸入薬、ニコチンパッチ及びコデイン／パラセタモールであった。

被験者は 2011 年 7 月 19 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1 以降の用量は 150 mg BID であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

2011 年 8 月 3 日、GSK2118436 の初回投与後 16 日目に、臨床的に意義のあるグレード 2 の出血性痔核が発現した。被験者から会陰痛と排便時出血による座位困難の訴えがあった。シンコカイン／ヒドロコルチゾン軟膏による痔核の治療を受けてきたが、症状は改善しなかった。理学的検査で新たな発赤を伴う病変が認められ、直腸指診で明らかな出血があった。被験者は外科的評価を受けるために救急治療室に移され、Day 23 に入院となった。治験薬を継続した。ドキュセート、センナ、ラクツロース及びパラセタモールを投与し、治療した。その日の朝に 119 g/L（NR 135-180 g/L）であったヘモグロビンが午後には 113 g/L に低下した。輸血交差適合試験を行ったが、輸血は投与されなかった。アセチルサリチル酸の投与を中断し、外科に相談した。その後の出血はなかった。Day 24 に退院となり、同日、出血性痔核は回復と報告された。Day 66、結腸内視鏡検査と生検が行われた。

関連する臨床検査結果を含む:

	ヘモグロビン（NR 125-170 g/L）	血小板（NR 130-394 Gi/L）
スクリーニング	126	157
Day 1	134	184
Day 23	120 119 (NR 135-180 g/L) 113 (NR 135-180 g/L)	189
Day 24	111 (135-180 g/L)	144 (NR 150-400 Gi/L)
Day 44	126	185
Day 65	124	167

治験責任医師は、出血性痔核が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、痔出血とダブラフェニブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	12362（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0009657A
SAE - 基本語（グレード）：	膵炎（グレード 3）

左肺及び筋肉に転移した悪性黒色腫を有する 38 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、悪心、疲労、便秘及び C 型肝炎であった。習慣的な喫煙者（4 pack years）であり、アルコール摂取量は週 14 単位であった。膵炎発現時の併用薬の使用はなかった。

被験者は 2011 年 5 月 18 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 7～14 まで、膵炎のため治験薬の投与を中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は Day 1～6 及び Day 15～93 であり、用量はすべて 150 mg BID であった。Day 94、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。Day 138、治験薬の最終投与後 45 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

2011 年 5 月 20 日、GSK2118436 の初回投与後 3 日目に、急性腹痛が発現し、翌日（Day 4）にグレード 3 の膵炎のため入院となった。被験者から、最後のアルコール摂取は Day 2 であり、膵炎の既往はないとの報告があった。入院時の臨床検査結果はアミラーゼ 8.5×ULN、リパーゼ 16.5×ULN であり、LFT、白血球数の検査値も正常範囲内であった。Day 5、腹部 CT スキャンにより、膵炎の臨床診断と一致する膵周囲炎症性索状影が認められた。膵壊死及び膵腫瘤を示す所見はなかった。Day 6 に実施した腹部超音波検査でも膵周囲液貯留は認められず、嚢胞も胆石もなかった。同日、C 反応性タンパクが最大 70 mg/L に達した。保存的管理で速やかに改善。Day 7、膵炎のため GSK2118436 の投与を中断した。Day 8、退院。いかなるアルコールの摂取も避けるように被験者に指導した。Day 15、GSK2118436 の投与を再開した。Day 43、膵炎は後遺症とともに回復と報告された。

関連する臨床検査結果を含む:

	アミラーゼ（NR 0-110 U/L）	リパーゼ（NR 0-60 U/L）	C 反応性タンパク（NR0-10 mg/L）
Day 4	940	990	62.2
Day 5	571	2195	52.4
Day 6	460	1797	70.0
Day 7	219	963	45.9
Day 9	132	1948	--
Day 13	110	1520	--

Day 15	108	1210	--
Day 43	80	666	--
Day 80	56	431	--
Day 90	55	304	--

治験責任医師は、膵炎が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。膵炎の発症因子はアルコールであった可能性が指摘されたが、本エピソードは治験薬と関連している可能性がきわめて高かった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、膵炎とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	12363（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0010744A, Z0010744B, Z0010744C, Z0010744E
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、 扁平上皮癌（グレード 3）、 扁平上皮癌（グレード 3）、 扁平上皮癌（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、 扁平上皮癌（グレード 3）、 扁平上皮癌（グレード 3）、 扁平上皮癌（グレード 3）

リンパ節、肝、肺及び骨に転移した悪性黒色腫を有する 58 歳の白人男性。右片側頸部及び右下頸部への放射線治療の既往あり。ベースラインにおける関連病歴は、軟性線維腫、背部、右頸部及び右肩後部の脂漏性角化症、高脂血症であった。腹部扁平上皮癌発現時の併用薬は、イブプロフェン、パラセタモール、コデイン／パラセタモール、リドカイン（SQ）、ポリエチレングリコール 3350 及び外用尿素クリームであった。更に、腹部とともに右腕部の扁平上皮癌発現時にはアシトレチンも使用した。側腹部皮膚微小浸潤扁平上皮癌及び右頬部扁平上皮癌発現時にはアトルバスタチンも使用した。

被験者は 2011 年 6 月 2 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。被験者の GSK2118436 投与期間は Day 1～117 であり、用量は 150 mg BID であった。Day 118、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。Day 179、治験薬の最終投与後 63 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

腹部扁平上皮癌

2011 年 6 月 30 日、GSK2118436 の初回投与後 29 日目、腹部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。同日、予定されていた皮膚科受診で複数の生検を採取した。腹部病変の病理検査の結果、角化型の乳頭腫状扁平上皮増殖性病変で異型性があり、日光性角化症と完全に一致した。異形成は概ね軽度ないし中等度であり、部分的に全層異形成の傾向を示した。深部面に沿って胞巣が散見され、舌状の初期間質浸潤に相当した。浸潤深達度は約 0.3 mm。神経周囲浸潤、リンパ管浸潤ともになし。深部側は 5 mm 断端陰性、辺縁断端も陰性。断端に腫瘍細胞はみられず、よってこれ以上の治療は必要なかった。その他の病理学的所見は、疣状角化症（後頭部、右下腿部、右膝内側部、右上腕上部）、異形成を伴う疣状角化症（右上腕下部、右内眼角部）及び複合母斑（右肩部）であった。治験薬を継続した。同日（Day 29）、腹部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、腹部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

右腕部扁平上皮癌

2011 年 8 月 4 日、GSK2118436 の初回投与後 64 日目に、右腕部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。同日、複数の生検を採取した。右腕部の病理検査では噴火口状の扁平上皮増殖性病変がみられ、高分化型扁平上皮癌に一致した。扁平細胞は paradoxical な成熟を示し、病変の深部面に沿って不整形な舌状の腫瘍細胞を認めた。浸潤深達度は約 1.5 mm であり、神経周囲浸潤もリンパ管浸潤も認められなかった。病変部の深部断端からの距離は 0.1 mm 未満であり、辺縁側は 0.5 mm 断端陰性であった。その他の病理学的所見は疣状角化症（左頬部、左腕部、左腓腹部）であった。治験薬を継続した。同日（Day 64）、右腕部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、右腕部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

側腹部皮膚及び右頬部の微小浸潤扁平上皮癌

2011 年 8 月 25 日、GSK2118436 の初回投与後 85 日目に、側腹部皮膚に臨床的に意義のあるグレード 3 の微小浸潤扁平上皮癌とともに右頬部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が認められた。同日、薄片生検を実施し、複数部位から組織を採取した。右頬部病変の病理検査結果は疣贅状角化症を背景とする高分化型扁平上皮癌であった。著明な過角化を伴う乳頭腫症が認められた。その下の表皮は過成熟した小胞巣状扁平細胞が散在し、0.8 mm 以上の深達度で真皮に浸潤していた。深部側断端を切除したが、外科切離面の癌浸潤は陰性であった。神経周囲浸潤もリンパ管浸潤も認められなかった。側腹部皮膚病変の病理学的所見は異型扁平上皮増殖性病変であり、過成熟した扁平細胞が部分的に胞巣を形成し、微小浸潤扁平上皮癌が疑われた。薄片の深部断端に沿って病変を切断した。その他の病理学的所見は、疣贅状角化症（後頭部頭皮）、中等度異形成を伴う疣贅状角化症（左頸部）並びに日光

性角化症及び毛包炎と瘢痕形成（右腕部）であった。治験薬を継続した。同日（Day 85）、側腹部皮膚の微小浸潤扁平上皮癌及び右頬部の扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、側腹部皮膚の微小浸潤扁平上皮癌及び右頬部の扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	12368（GSK2118436 150 mg BID）
安全性データベース管理番号：：	Z0011226A, Z0011226B, Z0011226C, Z0011226D
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）、一過性脳虚血発作（グレード 2）、肺塞栓症（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）

肝及び右肺に転移した悪性黒色腫を有する 71 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、高脂血症、高血圧、心房細動、両側性緑内障、両肩部の日光性角化症、両下肢の静脈瘤疾患（既往）、右腎の腎皮質嚢胞及び多発性皮膚癌病変（既往）であった。扁平上皮癌発現時の併用薬は、アセチルサリチル酸、マグネシウム、魚油、テルミサルタン及びグルコサミンであった。更に、TIA 発現時にはロラタジン、プレドニゾロン及びアシトレチンも使用した。この TIA 発現時の併用薬に加え、肺塞栓症発現時にはプロメタジンも使用した。

被験者は 2011 年 7 月 5 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 1 以降の用量は 150 mg BID であった。データカットオフ（2011 年 12 月 19 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

右肩部扁平上皮癌
2011 年 7 月 27 日、GSK2118436 の初回投与後 23 日目に、右肩部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。治験薬を継続した。翌日、複数の生検を採取した。右肩部切除生検の病理検査結果はボーエン様日光性角化症であり、表皮全層（扁平上皮内癌）に認められた。最も近い外科切離面 3 mm で上皮異形成なし。浸潤癌所見なし。その他の病理学的所見は毛孔性角栓及び毛胞周囲線維症（右腹部）、グロヴァー病（右乳頭中央部）、断

端陰性の疣贅状角化症（左鎖骨部）並びに結節性色素性基底細胞癌（左腕部） であった。Day 24、右肩部扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、右肩部扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

右腓腹部外側の扁平上皮癌

2011 年 9 月 8 日、GSK2118436 の初回投与後 66 日目に、右腓腹部外側に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が確認された。同日、切除生検を実施した。病理検査結果は浅い噴火口状扁平上皮増殖性病変であり、中央部に厚い表皮突起を認め、部分的に乳頭腫症を呈し、表面に過角化及び不全角化を伴っていた。細胞は細胞質に富み、時に下面に沿って大型細胞が観察された。初期の癌真珠形成が認められ、病変の基底面には鮮明と不鮮明の部分があった。時に異常角化細胞とアポトーシスの壊死組織片が認められた。病変の分類は困難であったが、細胞の微細な構造と異型性に基づき、高分化型扁平上皮癌の診断が支持された。浸潤深達度は 1 mm であった。神経周囲浸潤もリンパ管浸潤も認められなかった。腫瘍の深部断端からの距離は 0.3 mm であり、辺縁断端も陰性であった。その他の所見は、ケラトアカントーマの特徴を有する疣状角化症（左上背部）及び苔癬様炎症を伴う疣状角化症（右腋窩部）であった。治験薬を継続した。アシトレチンによる治療を行った。同日（Day 66）、右腓腹部外側の扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、右腓腹部外側の扁平上皮癌が GSK2118436 により生じた可能性は合理的であると判断した。

一過性脳虚血発作

2011 年 10 月 7 日、GSK2118436 の初回投与後 95 日目に、被験者はグレード 2 の一過性脳虚血発作（TIA）のため入院した。治験薬を継続した。右半側の脱力、顔面麻痺及び不明瞭発語を認め、救急治療室に搬送となった。症状は完全に回復したが、経過観察のため一晩入院した。脳の非造影 CT スキャンでは頭蓋内異常なし。アセチルサリチル酸による治療が行われた。同日、TIA は回復と報告され、Day 96 に退院となった。

治験責任医師は、TIA が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

肺塞栓症

2011 年 11 月 1 日、GSK2118436 の初回投与後 120 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の肺塞栓症が発現した。Day 121、入院。入院時、被験者の訴えでは、2 日前から息切れと上部胸部痛があり、それ以前には失神発作も起こしていた。Day 121 の CT 肺血管造影図では右側上葉及び下葉に広範な肺塞栓症を認めた。治験薬を継続した。肺塞栓症の治療にはヘパリン静注及びエノキサパリン皮下注を使用した。アシトレチン投与を中断した。Day 122、肺塞栓症は回復と報告され、同日、退院となった。

治験責任医師は、肺塞栓症が GSK2118436 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。
　治験責任医師の意見同様、一過性脳虚血発作及び肺塞栓症とダブラフェニブとの関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	BRF113683
被験者番号（用量）：	12383（dacarbazine 1000 mg/m^2 3 週毎；GSK2118436 へクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：：	A0939456B
SAE‐基本語（グレード）：	腹痛（グレード 1）、便秘（グレード 2）、多汗症（グレード 1）、嗜眠（グレード 2）、悪心（グレード 2）、嘔吐（グレード 1）

肝、リンパ節、左肺、皮下組織及び腹水に転移した結節型黒色腫を有する 63 歳の白人男性。ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、食欲不振及び痛風であった。事象発現時の併用薬は、タダラフィル、テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド及びデキサメタゾンであった。化学療法に先立ち、アプレピタント、デキサメタゾン及びグラニセトロンの投与を受けた。

被験者は 2011 年 7 月 12 日（Day 1）に dacarbazine 1000 mg/m^2 の初回投与を受け、投与はこの 1 回のみであった。Day 2、疾患進行のため dacarbazine を中止し、Day 28 に GSK2118436 の投与を開始した。Day 131、GSK2118436 の投与を 1 日中断した。被験者の GSK2118436 投与期間は Day 28～130 及び Day 132 ～135 であり、用量はすべて 150 mg BID であった。Day 136、疾患進行のため GSK2118436 を中止した。

Day 2、疾患進行のため dacarbazine を中止した。2011 年 7 月 18 日（Day 7）、dacarbazine の最終投与後 7 日目に、グレード 1 の腹痛、グレード 2 の便秘、グレード 1 の汗、グレード 2 の嗜眠、グレード 2 の悪心及びグレード 1 の嘔吐が発現した。Day 11、入院となり、同日撮影した X 線写真から便秘と判断。オンダンセトロン、メトクロプラミド（IV 及び PO）、静脈内輸液（生食水及び 4%ブドウ糖液と 1/5 生食水）、パラセタモール、パドキュセート／センナ、オメプラゾールを投与し、治療した。Day 14、腹痛、便秘、汗、嗜眠、悪心及び嘔吐は回復と報告され、同日退院となった。Day 16、グレード 2 の腹痛、グレード 1 の下痢及びグレード 1 の嗜眠が発現した。Day 28 に GSK2118436 の投与を開始した。Day 35、嗜眠回復。腹痛及び下痢は未回復のままであった。

治験責任医師は、嗜眠、悪心及び嘔吐が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。腹痛、便秘及び汗と治験薬との因果関係はなかった。

治験依頼者の見解：

腹痛、便秘、多汗症、嗜眠、悪心及び嘔吐は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、ダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
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
皮膚乾燥	16(9)	0	15(8)	0
紅斑	14(7)	1(2)	10(5)	0
日光性角化症	12(6)	0	12(6)	0
そう痒症	10(5)	1(2)	4(2)	1(2)
皮膚病変	9(5)	0	9(5)	0
多汗症	7(4)	3(5)	5(3)	2(3)
寝汗	6(3)	1(2)	2(1)	0
毛質異常	5(3)	0	5(3)	0
皮膚変色	5(3)	0	5(3)	0
掌蹠角化症	4(2)	0	4(2)	0
皮膚疼痛	4(2)	0	2(1)	0
ざ瘡様皮膚炎	3(2)	0	1(<1)	0
湿疹	3(2)	0	3(2)	0
間擦疹	3(2)	1(2)	1(<1)	0
毛孔性角化症	3(2)	0	3(2)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
丘疹	3(2)	1(2)	3(2)	0
光線過敏性反応	3(2)	3(5)	3(2)	3(5)
全身性そう痒症	3(2)	0	1(<1)	0
丘疹性皮疹	3(2)	0	3(2)	0
皮膚剥脱	3(2)	0	3(2)	0
休止期脱毛	2(1)	0	2(1)	0
水疱	2(1)	0	2(1)	0
皮脂欠乏性湿疹	2(1)	0	2(1)	0
紅斑性皮疹	2(1)	0	2(1)	0
斑状丘疹状皮疹	2(1)	0	2(1)	0
皮膚灼熱感	2(1)	0	2(1)	0
皮膚色素過剰	2(1)	0	2(1)	0
皮膚硬結	2(1)	0	2(1)	0
一過性棘融解性皮膚症	2(1)	0	2(1)	0
表皮肥厚	1(<1)	0	0	0
後天性指被角線維症	1(<1)	0	1(<1)	0
光線性弾性線維症	1(<1)	0	1(<1)	0
頭部粃糠疹	1(<1)	0	1(<1)	0
水疱性皮膚炎	1(<1)	0	0	0
薬疹	1(<1)	0	1(<1)	0
環状紅斑	1(<1)	0	0	0
毛髪障害	1(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
毛髪成長異常	1(<1)	0	1(<1)	0
苔癬様角化症	1(<1)	0	1(<1)	0
斑	1(<1)	0	1(<1)	0
睫毛眉毛脱落症	1(<1)	0	1(<1)	0
メラニン細胞過形成	1(<1)	0	0	0
爪の不快感	1(<1)	0	1(<1)	0
爪の障害	1(<1)	0	1(<1)	0
爪成長異常	1(<1)	0	1(<1)	0
不全角化	1(<1)	0	1(<1)	0
類天疱瘡	1(<1)	0	1(<1)	0
光線性皮膚症	1(<1)	1(2)	1(<1)	0
痒疹	1(<1)	0	1(<1)	0
全身性皮疹	1(<1)	0	1(<1)	0
斑状皮疹	1(<1)	0	0	0
瘢痕	1(<1)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1(<1)	0	0	0
皮膚障害	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚肥厚	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚色素減少	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚異常臭	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚反応	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚腫脹	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
皮膚のつっぱり感	1(<1)	0	1(<1)	0
顔面腫脹	1(<1)	1(2)	0	0
尋常性白斑	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚炎	0	1(2)	0	0
爪毒性	0	1(2)	0	1(2)
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)
悪寒	17(9)	1(2)	13(7)	0
末梢性浮腫	9(5)	5(8)	2(1)	1(2)
インフルエンザ様疾患	7(4)	0	5(3)	0
熱感	4(2)	0	3(2)	0
胸部不快感	3(2)	0	1(<1)	0
胸痛	3(2)	0	1(<1)	0
嚢胞	3(2)	0	2(1)	0
倦怠感	3(2)	0	3(2)	0
腋窩痛	2(1)	0	1(<1)	0
局所腫脹	2(1)	1(2)	2(1)	0
小結節	2(1)	0	1(<1)	0
非心臓性胸痛	2(1)	1(2)	0	0
疼痛	2(1)	2(3)	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
乾燥症	2(1)	0	2(1)	0
安楽死	1(<1)	0	0	0
歩行障害	1(<1)	0	0	0
全身健康状態低下	1(<1)	0	1(<1)	0
高熱	1(<1)	0	0	0
炎症	1(<1)	0	0	0
限局性浮腫	1(<1)	0	1(<1)	0
粘膜過形成	1(<1)	0	1(<1)	0
浮腫	1(<1)	0	0	0
不快感	0	1(2)	0	1(2)
顔面痛	0	1(2)	0	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
筋肉痛	20(11)	0	16(9)	0
四肢痛	16(9)	7(12)	10(5)	2(3)
筋骨格痛	13(7)	2(3)	6(3)	0
筋骨格系胸痛	5(3)	0	1(<1)	0
関節腫脹	3(2)	0	2(1)	0
筋力低下	3(2)	1(2)	2(1)	0
頚部痛	3(2)	1(2)	0	0
骨痛	2(1)	2(3)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
側腹部痛	2(1)	0	0	0
鼡径部痛	2(1)	2(3)	1(<1)	0
筋骨格硬直	2(1)	0	1(<1)	0
腱炎	2(1)	0	0	0
腱鞘炎	2(1)	0	1(<1)	0
関節炎	1(<1)	0	1(<1)	0
関節障害	1(<1)	0	0	0
滑液包炎	1(<1)	0	0	0
尾骨痛	1(<1)	0	0	0
関節滲出液	1(<1)	0	1(<1)	0
四肢不快感	1(<1)	0	1(<1)	0
筋障害	1(<1)	0	0	0
筋痙縮	1(<1)	1(2)	1(<1)	0
変形性関節症	1(<1)	0	0	0
顎痛	1(<1)	0	0	0
重感	1(<1)	0	0	0
胸壁腫瘤	0	1(2)	0	0
神経系障害	93(50)	13(22)	52(28)	6(10)
頭痛	59(32)	5(8)	32(17)	2(3)
錯感覚	11(6)	2(3)	6(3)	1(2)
浮動性めまい	8(4)	3(5)	2(1)	2(3)
灼熱感	3(2)	0	2(1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
味覚異常	3(2)	1(2)	3(2)	1(2)
知覚過敏	3(2)	0	3(2)	0
嗜眠	3(2)	1(2)	2(1)	1(2)
振戦	3(2)	1(2)	0	1(2)
異常感覚	2(1)	0	2(1)	0
記憶障害	2(1)	0	1(<1)	0
末梢性ニューロパチー	2(1)	0	2(1)	0
失神寸前の状態	2(1)	2(3)	1(<1)	2(3)
第７脳神経麻痺	2(1)	0	0	0
失語症	1(<1)	0	0	0
脳浮腫	1(<1)	0	0	0
頚動脈狭窄	1(<1)	0	0	0
痙攣	1(<1)	0	0	0
意識レベルの低下	1(<1)	0	1(<1)	0
注意力障害	1(<1)	0	0	0
体位性めまい	1(<1)	0	0	0
感覚鈍麻	1(<1)	2(3)	0	1(2)
片頭痛	1(<1)	0	0	0
神経痛	1(<1)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(<1)	0	1(<1)	0
腓骨神経麻痺	1(<1)	0	0	0
坐骨神経痛	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
傾眠	1(<1)	0	1(<1)	0
脊髄圧迫	1(<1)	0	0	0
失神	1(<1)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1(<1)	0	0	0
第３脳神経麻痺	0	1(2)	0	0
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)
上腹部痛	9(5)	1(2)	6(3)	1(2)
腹痛	7(4)	8(14)	2(1)	1(2)
消化不良	6(3)	1(2)	4(2)	1(2)
口腔内潰瘍形成	3(2)	0	1(<1)	0
腹部不快感	2(1)	0	2(1)	0
腹部膨満	2(1)	0	0	0
嚥下障害	2(1)	1(2)	0	0
変色便	2(1)	0	1(<1)	0
鼓腸	2(1)	0	2(1)	0
歯肉炎	2(1)	0	0	0
口内炎	2(1)	1(2)	1(<1)	1(2)
歯痛	2(1)	1(2)	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
下腹部痛	1(<1)	0	1(<1)	0
口唇炎	1(<1)	0	0	0
結腸ポリープ	1(<1)	0	0	0
歯肉痛	1(<1)	0	0	0
痔出血	1(<1)	0	0	0
イレウス	1(<1)	0	0	0
口唇乾燥	1(<1)	0	0	0
口唇痛	1(<1)	0	1(<1)	0
口腔内出血	1(<1)	0	0	0
嚥下痛	1(<1)	1(2)	0	0
口腔障害	1(<1)	0	1(<1)	0
膵炎	1(<1)	0	1(<1)	0
直腸出血	1(<1)	2(3)	0	0
小腸穿孔	1(<1)	0	0	0
舌苔	1(<1)	0	1(<1)	0
メレナ	0	2(3)	0	0
直腸ポリープ	0	1(2)	0	0
亜イレウス	0	1(2)	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）	80(43)	2(3)	69(37)	0
皮膚乳頭腫	45(24)	1(2)	40(21)	0
乳頭腫	13(7)	0	11(6)	0
脂漏性角化症	10(5)	0	10(5)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
アクロコルドン	9(5)	0	9(5)	0
メラノサイト性母斑	9(5)	0	5(3)	0
扁平上皮癌	7(4)	0	7(4)	0
基底細胞癌	5(3)	0	4(2)	0
ケラトアカントーマ	5(3)	0	4(2)	0
異形成母斑	3(2)	0	2(1)	0
悪性黒色腫	3(2)	0	2(1)	0
皮膚有棘細胞癌	3(2)	0	3(2)	0
棘細胞腫	2(1)	0	1(<1)	0
化膿性肉芽腫	2(1)	0	2(1)	0
乳房の良性新生物	1(<1)	0	1(<1)	0
眼瞼乳頭腫	1(<1)	0	1(<1)	0
癌疼痛	1(<1)	0	0	0
血管腫	1(<1)	0	1(<1)	0
菌状息肉症第１期	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚の新生物	1(<1)	0	0	0
線維性組織球腫	0	1(2)	0	0
皮膚転移	0	1(2)	0	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
毛包炎	8(4)	0	6(3)	0
膿疱性皮疹	7(4)	0	5(3)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
上気道感染	5(3)	1(2)	1(<1)	0
口腔ヘルペス	4(2)	0	2(1)	0
副鼻腔炎	4(2)	0	0	0
気管支炎	2(1)	1(2)	0	0
真菌感染	2(1)	0	0	0
喉頭炎	2(1)	0	0	0
足部白癬	2(1)	2(3)	0	0
尿路感染	2(1)	4(7)	0	0
四肢膿瘍	1(<1)	0	1(<1)	0
頚部膿瘍	1(<1)	0	0	0
蜂巣炎	1(<1)	0	0	0
蓄膿	1(<1)	0	0	0
丹毒	1(<1)	0	0	0
消化管感染	1(<1)	1(2)	0	0
手足口病	1(<1)	0	0	0
インフルエンザ	1(<1)	0	0	0
クレブシエラ感染	1(<1)	0	0	0
限局性感染	1(<1)	1(2)	0	0
下気道感染	1(<1)	1(2)	0	0
ライム病	1(<1)	0	0	0
伝染性軟属腫	1(<1)	0	0	0
爪真菌症	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
中耳炎	1(<1)	0	1(<1)	0
咽頭炎	1(<1)	0	0	0
胸膜感染	1(<1)	0	0	0
化膿性分泌物	1(<1)	0	1(<1)	0
鼻炎	1(<1)	1(2)	0	0
股部白癬	1(<1)	0	0	0
細菌性尿路感染	1(<1)	0	0	0
膀胱炎	0	1(2)	0	0
耳感染	0	1(2)	0	0
帯状疱疹	0	1(2)	0	0
外耳炎	0	1(2)	0	0
敗血症	0	1(2)	0	0
手白癬	0	1(2)	0	0
歯膿瘍	0	1(2)	0	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)
呼吸困難	12(6)	2(3)	3(2)	1(2)
口腔咽頭痛	9(5)	1(2)	1(<1)	0
胸膜痛	3(2)	0	1(<1)	0
湿性咳嗽	3(2)	1(2)	2(1)	0
鼻漏	3(2)	0	0	0
発声障害	2(1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
鼻出血	2(1)	0	0	0
胸水	2(1)	0	0	0
無気肺	1(<1)	0	0	0
咽喉乾燥	1(<1)	0	0	0
喀血	1(<1)	0	0	0
しゃっくり	1(<1)	1(2)	0	0
低酸素症	1(<1)	0	0	0
喉頭の炎症	1(<1)	1(2)	0	0
呼吸時疼痛	1(<1)	0	0	0
咽頭浮腫	1(<1)	0	0	0
肺塞栓症	1(<1)	1(2)	0	0
肺高血圧症	1(<1)	0	1(<1)	0
肺水腫	1(<1)	0	1(<1)	0
ラ音	1(<1)	0	0	0
呼吸障害	1(<1)	0	0	0
呼吸窮迫	1(<1)	0	1(<1)	0
睡眠時無呼吸症候群	1(<1)	0	0	0
くしゃみ	1(<1)	0	0	0
咽喉刺激感	1(<1)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	2(3)	0	0
鼻部不快感	0	1(2)	0	0
外因性気管閉塞症	0	1(2)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
喘鳴	0	1(2)	0	0
代謝および栄養障害	33(18)	7(12)	21(11)	2(3)
食欲減退	16(9)	5(8)	14(7)	2(3)
高血糖	8(4)	1(2)	2(1)	0
低リン酸血症	7(4)	0	3(2)	0
低カリウム血症	3(2)	0	2(1)	0
脱水	2(1)	0	1(<1)	0
糖尿病	1(<1)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1(<1)	0	1(<1)	0
高リパーゼ血症	1(<1)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1(<1)	0	0	0
低血糖症	1(<1)	0	0	0
低ナトリウム血症	1(<1)	0	1(<1)	0
食欲亢進	1(<1)	0	1(<1)	0
高カリウム血症	0	1(2)	0	0
血管障害	28(15)	7(12)	7(4)	2(3)
高血圧	6(3)	2(3)	1(<1)	0
潮紅	4(2)	1(2)	2(1)	0
ほてり	4(2)	0	2(1)	0
低血圧	4(2)	2(3)	1(<1)	1(2)
リンパ浮腫	4(2)	0	2(1)	0
血腫	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
出血	1(<1)	0	0	0
リンパ嚢腫	1(<1)	0	0	0
静脈炎	1(<1)	0	0	0
血栓性静脈炎	1(<1)	0	0	0
静脈不全	1(<1)	0	0	0
静脈血栓症	1(<1)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1(<1)	0	0	0
循環虚脱	0	1(2)	0	1(2)
起立性低血圧	0	1(2)	0	0
臨床検査	26(14)	9(15)	13(7)	7(12)
体重減少	9(5)	1(2)	4(2)	1(2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(4)	0	3(2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(2)	0	1(<1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2)	2(3)	4(2)	2(3)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(2)	2(3)	3(2)	2(3)
駆出率減少	3(2)	0	3(2)	0
血中コルチゾール増加	1(<1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1(<1)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1(<1)	0	1(<1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(<1)	0	0	0
血中リン減少	1(<1)	0	1(<1)	0
血圧上昇	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
血中ナトリウム減少	1(<1)	0	1(<1)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(<1)	0	0	0
体温上昇	1(<1)	0	1(<1)	0
ヘモグロビン減少	1(<1)	0	0	0
ＩＮＲ増加	1(<1)	0	0	0
リパーゼ増加	1(<1)	0	0	0
血小板数増加	1(<1)	0	0	0
血中カリウム減少	0	1(2)	0	0
ヘマトクリット異常	0	1(2)	0	1(2)
ヘモグロビン異常	0	1(2)	0	1(2)
リンパ球数異常	0	1(2)	0	1(2)
リンパ球数減少	0	3(5)	0	2(3)
好中球数異常	0	1(2)	0	1(2)
好中球数減少	0	2(3)	0	2(3)
血小板数減少	0	5(8)	0	3(5)
赤血球数異常	0	1(2)	0	1(2)
トランスアミナーゼ上昇	0	1(2)	0	0
白血球数異常	0	1(2)	0	1(2)
白血球数減少	0	2(3)	0	1(2)
眼障害	20(11)	5(8)	12(6)	4(7)
眼乾燥	4(2)	0	2(1)	0
眼痛	3(2)	1(2)	1(<1)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
霧視	3(2)	0	2(1)	0
眼充血	2(1)	1(2)	2(1)	0
眼瞼痙攣	1(<1)	0	1(<1)	0
白内障	1(<1)	0	1(<1)	0
眼球突出症	1(<1)	0	0	0
眼脂	1(<1)	1(2)	1(<1)	0
眼刺激	1(<1)	0	0	0
眼そう痒症	1(<1)	0	1(<1)	0
眼部腫脹	1(<1)	0	1(<1)	0
眼瞼浮腫	1(<1)	1(2)	1(<1)	0
虹彩炎	1(<1)	0	1(<1)	0
流涙増加	1(<1)	0	1(<1)	0
羞明	1(<1)	1(2)	1(<1)	1(2)
視力低下	1(<1)	1(2)	0	1(2)
硝子体浮遊物	1(<1)	0	1(<1)	0
眼の異常感	0	1(2)	0	1(2)
複視	0	1(2)	0	0
心臓障害	18(10)	3(5)	9(5)	0
動悸	4(2)	2(3)	3(2)	0
頻脈	3(2)	0	1(<1)	0
心房細動	2(1)	0	1(<1)	0
僧帽弁閉鎖不全症	2(1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
洞性頻脈	2(1)	0	0	0
不整脈	1(<1)	0	1(<1)	0
心臓瘤	1(<1)	0	0	0
心不全	1(<1)	0	0	0
うっ血性心不全	1(<1)	0	0	0
僧帽弁疾患	1(<1)	0	1(<1)	0
心筋梗塞	1(<1)	0	1(<1)	0
洞性徐脈	1(<1)	0	1(<1)	0
上室性期外収縮	1(<1)	0	0	0
上室性頻脈	1(<1)	0	0	0
三尖弁疾患	1(<1)	0	1(<1)	0
狭心症	0	1(2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	16(9)	6(10)	7(4)	2(3)
サンバーン	2(1)	1(2)	1(<1)	1(2)
熱傷	2(1)	0	2(1)	0
節足動物咬傷	1(<1)	1(2)	0	1(2)
第２度熱傷	1(<1)	0	0	0
挫傷	1(<1)	1(2)	1(<1)	0
転倒	1(<1)	1(2)	0	0
頭部損傷	1(<1)	0	0	0
切開部位紅斑	1(<1)	0	0	0
切開部位痛	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
肉離れ	1(<1)	0	1(<1)	0
開放創	1(<1)	0	0	0
処置後合併症	1(<1)	0	1(<1)	0
放射線損傷	1(<1)	0	0	0
骨格損傷	1(<1)	0	0	0
胸骨骨折	1(<1)	0	0	0
血管損傷	1(<1)	0	1(<1)	0
処置後分泌物	0	1(2)	0	0
脾破裂	0	1(2)	0	0
精神障害	13(7)	7(12)	3(2)	2(3)
不眠症	7(4)	1(2)	1(<1)	0
不安	6(3)	5(8)	1(<1)	1(2)
錯乱状態	1(<1)	1(2)	0	0
幻視	1(<1)	0	0	0
精神病性障害	1(<1)	0	0	0
睡眠障害	1(<1)	0	1(<1)	0
異常な夢	0	1(2)	0	1(2)
うつ病	0	2(3)	0	0
腎および尿路障害	13(7)	1(2)	0	0
尿閉	3(2)	0	0	0
腎結石症	2(1)	0	0	0
頻尿	2(1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
腎臓痛	2(1)	0	0	0
無緊張性膀胱	1(<1)	0	0	0
非感染性膀胱炎	1(<1)	0	0	0
血尿	1(<1)	1(2)	0	0
尿意切迫	1(<1)	0	0	0
夜間頻尿	1(<1)	0	0	0
乏尿	1(<1)	0	0	0
多尿	1(<1)	0	0	0
膀胱ポリープ	1(<1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	13(7)	3(5)	7(4)	1(2)
良性前立腺肥大症	1(<1)	0	0	0
乳房分泌	1(<1)	0	1(<1)	0
乳房腫脹	1(<1)	1(2)	1(<1)	0
月経困難症	1(<1)	0	0	0
機能性子宮出血	1(<1)	0	1(<1)	0
月経過多	1(<1)	0	0	0
月経障害	1(<1)	0	1(<1)	0
不規則月経	1(<1)	0	1(<1)	0
乳頭障害	1(<1)	0	0	0
乳頭痛	1(<1)	0	1(<1)	0
希発月経	1(<1)	0	0	0
卵巣嚢胞	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
精巣痛	1(<1)	0	0	0
外陰腟乾燥	1(<1)	0	1(<1)	0
無月経	0	1(2)	0	1(2)
精巣腫脹	0	1(2)	0	0
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)
低色素血	1(<1)	0	1(<1)	0
鉄欠乏性貧血	1(<1)	0	1(<1)	0
白血球減少症	1(<1)	6(10)	1(<1)	3(5)
リンパ球増加症	1(<1)	0	1(<1)	0
リンパ球減少症	1(<1)	1(2)	0	1(2)
血小板減少症	1(<1)	5(8)	1(<1)	5(8)
発熱性好中球減少症	0	1(2)	0	0
血小板障害	0	1(2)	0	1(2)
肝胆道系障害	5(3)	1(2)	1(<1)	0
肝臓痛	3(2)	1(2)	0	0
胆嚢炎	1(<1)	0	0	0
高ビリルビン血症	1(<1)	0	1(<1)	0
耳および迷路障害	4(2)	1(2)	0	1(2)
片耳難聴	1(<1)	0	0	0
耳痛	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)	ダブラフェニブ群 (N=187)	ダカルバジン群 (N=59)
耳鳴	1(<1)	1(2)	0	1(2)
回転性めまい	1(<1)	0	0	0
内分泌障害	2(1)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1(<1)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1003, Table 8.1101
Population: 安全性解析対象集団
T040_3.sas 1.730.398.907

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ (N=28)	ダブラフェニブ (N=28)
有害事象発現例数	26(93)	23(82)
皮膚および皮下組織障害	21(75)	19(68)
発疹	7(25)	6(21)
脱毛症	4(14)	3(11)
過角化	4(14)	3(11)
皮膚乾燥	3(11)	2(7)
寝汗	3(11)	2(7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3(11)	3(11)
日光性角化症	2(7)	2(7)
多汗症	2(7)	1(4)
水疱	1(4)	0
掌蹠角化症	1(4)	1(4)
色素沈着障害	1(4)	1(4)
そう痒症	1(4)	0
全身性そう痒症	1(4)	1(4)
紅斑性皮疹	1(4)	1(4)
全身性皮疹	1(4)	1(4)
丘疹性皮疹	1(4)	1(4)
皮膚病変	1(4)	1(4)
筋骨格系および結合組織障害	18(64)	6(21)
関節痛	6(21)	4(14)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1004, Table 8.1102
Population: クロスオーバー集団
T040_4.sas 1.730.398.912

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ (N=28)	ダブラフェニブ (N=28)
筋骨格痛	4(14)	1(4)
筋肉痛	4(14)	3(11)
背部痛	3(11)	0
骨嚢腫	1(4)	1(4)
胤径部痛	1(4)	0
筋緊張	1(4)	1(4)
筋骨格系胸痛	1(4)	0
筋骨格硬直	1(4)	0
四肢痛	1(4)	0
腱障害	1(4)	0
腱鞘炎	1(4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13(46)	8(29)
発熱	7(25)	7(25)
悪寒	4(14)	3(11)
無力症	3(11)	2(7)
疲労	3(11)	1(4)
非心臓性胸痛	2(7)	0
末梢性浮腫	1(4)	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）	13(46)	13(46)
皮膚乳頭腫	8(29)	7(25)
扁平上皮癌	3(11)	3(11)
線維性組織球腫	2(7)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1004, Table 8.1102
Population: クロスオーバー集団
T040_4.sas 1.730.398.912

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ (N=28)	ダブラフェニブ (N=28)
脂漏性角化症	2(7)	2(7)
棘細胞腫	1(4)	1(4)
アクロコルドン	1(4)	1(4)
ケラトアカントーマ	1(4)	1(4)
新生物	1(4)	1(4)
乳頭腫	1(4)	1(4)
皮膚有棘細胞癌	1(4)	1(4)
胃腸障害	12(43)	7(25)
悪心	7(25)	5(18)
腹痛	3(11)	1(4)
便秘	2(7)	1(4)
下痢	2(7)	0
嚥下障害	2(7)	1(4)
嘔吐	2(7)	1(4)
腹部不快感	1(4)	1(4)
腹部膨満	1(4)	0
上腹部痛	1(4)	0
腹部圧痛	1(4)	0
腹水	1(4)	0
消化不良	1(4)	1(4)
嚥下痛	1(4)	0
肛門周囲痛	1(4)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1004, Table 8.1102
Population: クロスオーバー集団
T040_4.sas 1.730.398.912

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ (N=28)	ダブラフェニブ (N=28)
レッチング	1(4)	0
神経系障害	11(39)	6(21)
頭痛	3(11)	0
浮動性めまい	2(7)	2(7)
錯感覚	2(7)	1(4)
味覚異常	1(4)	1(4)
知覚過敏	1(4)	1(4)
末梢性感覚ニューロパチー	1(4)	1(4)
脊髄圧迫	1(4)	0
失神	1(4)	0
感染症および寄生虫症	8(29)	0
鼻咽頭炎	2(7)	0
カンジダ症	1(4)	0
蜂巣炎	1(4)	0
インフルエンザ	1(4)	0
喉頭炎	1(4)	0
肺炎	1(4)	0
気道感染	1(4)	0
敗血症	1(4)	0
副鼻腔炎	1(4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(25)	2(7)
気管支痙攣	1(4)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1004, Table 8.1102
Population: クロスオーバー集団
T040_4.sas 1.730.398.912

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ (N=28)	ダブラフェニブ (N=28)
咳嗽	1(4)	0
鼻閉	1(4)	0
鼻部不快感	1(4)	1(4)
口腔咽頭痛	1(4)	0
湿性咳嗽	1(4)	0
呼吸不全	1(4)	0
咽喉刺激感	1(4)	1(4)
代謝および栄養障害	6(21)	2(7)
高血糖	3(11)	1(4)
低リン酸血症	2(7)	1(4)
食欲減退	1(4)	1(4)
脱水	1(4)	0
低アルブミン血症	1(4)	0
低血糖症	1(4)	0
低ナトリウム血症	1(4)	0
臨床検査	5(18)	1(4)
体重減少	2(7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(4)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(4)	0
リンパ球数減少	1(4)	1(4)
血小板数減少	1(4)	1(4)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1004, Table 8.1102
Population: クロスオーバー集団
T040_4.sas 1.730.398.912

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ (N=28)	ダブラフェニブ (N=28)
トリヨードチロニン減少	1(4)	0
傷害、中毒および処置合併症	4(14)	0
術後貧血	1(4)	0
術後創合併症	1(4)	0
放射線性粘膜炎	1(4)	0
放射線皮膚損傷	1(4)	0
脊椎圧迫骨折	1(4)	0
生殖系および乳房障害	4(14)	0
骨盤痛	2(7)	0
乳房痛	1(4)	0
乳汁漏出症	1(4)	0
陰茎紅斑	1(4)	0
血液およびリンパ系障害	2(7)	0
貧血	1(4)	0
リンパ球減少症	1(4)	0
精神障害	2(7)	0
不安	2(7)	0
腎および尿路障害	2(7)	1(4)
頻尿	2(7)	1(4)
血管障害	2(7)	0
低血圧	1(4)	0
末梢冷感	1(4)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1004, Table 8.1102
Population: クロスオーバー集団
T040_4.sas 1.730.398.912

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113683試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ (N=28)	ダブラフェニブ (N=28)
心臓障害	1(4)	1(4)
洞性頻脈	1(4)	1(4)
耳および迷路障害	1(4)	0
耳不快感	1(4)	0
眼障害	1(4)	1(4)
眼そう痒症	1(4)	1(4)
肝胆道系障害	1(4)	1(4)
肝細胞融解性肝炎	1(4)	1(4)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与28日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
注：Orange palms-skin breakdown（被験者7152）はMedDRAコーディング情報なし。
Data Source: CSR(2011N119043_00)　Table 8.1004, Table 8.1102
Population: クロスオーバー集団
T040_4.sas 1.730.398.912

BRF113929試験

BRF113929 試験（BREAK-MB 試験）

1. 治験の標題

A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain.

2. 報告書番号

2011N113653_00
2011N113653_01
2011N113653_02[1]

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、6 ヵ国（オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア及び米国）の 24 医療機関で実施された。

4. 公表文献

Gibiansky E, O'Hagan A, Haney P et al. Population pharmacokinetics of dabrafenib (GSK2118436), a BRAF inhibitor in development for the treatment of BRAF V600 mutation positive melanoma. Clin Pharmacol Ther 2013; 93(Suppl 1):S83.

Long GVet al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Nov;13(11):1087-95.

5. 治験期間

試験開始：2011 年 2 月 1 日
データカットオフ：2011 年 11 月 28 日（報告書 2011N113653_00）
試験終了：2013 年 4 月 8 日（報告書 2011N113653_01 及び 2011N113653_02[1]）

6. 開発のフェーズ

第 II 相

7. 目的

本試験の主要目的は、GSK2118436（ダブラフェニブ）を経口投与した BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の脳転移患者において、以下の 2 コホートでの脳転移病変に対する治験責任

[1] 2011N113653_01 で前版の帳票が添付されていたため、適切な帳票に訂正

医師判定に基づく奏効率を検討することであった。脳転移病変に対する奏効率は、脳転移病変に対するの完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定された患者の割合と定義した。

- コホートA：脳転移に対する局所治療歴がない患者
- コホートB：脳転移に対する局所治療歴のある患者［脳手術、全脳照射又は定位放射線手術（ガンマナイフ、直線加速器放射線手術、荷電粒子、サイバーナイフ等）］

副次目的

- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者を対象に全病変における奏効率を評価する。
- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者を対象に脳転移病変及び全病変における奏効期間を評価する。
- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者を対象に脳転移病変における奏効率を評価する。
- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者を対象に全病変における奏効率を評価する。
- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者を対象に脳転移病変及び全病変における奏効期間を評価する。
- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者を対象とした無増悪生存期間（PFS）を評価する。
- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者を対象とした PFS を評価する。
- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者を対象とした全生存期間（OS）を評価する。
- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者を対象とした OS を評価する。
- BRAF 変異検査法の開発とバリデーションを行う（BRAF 変異検査法のバリデーションは別途報告する）。
- ダブラフェニブの安全性及び忍容性プロファイルを検討する。
- ダブラフェニブ及びその代謝物の対象患者集団における曝露を、母集団アプローチを用いて検討する（本解析の結果は別途報告済みである）。
- デキサメタゾンを維持投与している患者を対象（一部の実施医療機関のみ）に、ダブラフェニブ投与開始前及び投与中のデキサメタゾンの薬物動態を検討する。
- デキサメタゾンを維持投与している患者を対象（一部の実施医療機関のみ）に、ダブラフェニブ及びその代謝物の薬物動態を検討する。

探索的目的

- circulating cell free DNA（cfDNA）検査を用いて、ベースライン時の cfDNA 及び腫瘍組織の BRAF 変異の相関を探索的に検討する。
- 同意が得られた被験者から病勢進行時に採取した cfDNA 検体を用いて、ダブラフェニブの効果と関連がある他の遺伝子変異について検討する（本検討は試験総括報告書とは別に報告書を作成する）。
- 同意の得られた被験者からベースライン時及び病勢進行時に任意採取した腫瘍検体を用いて、治療効果の予測因子となるバイオマーカー又は治療中に獲得した変化を特定する（本検討は試験総括報告書とは別に報告書を作成する）。

- 被験者 DNA の遺伝子多型とダブラフェニブの薬物動態の関連性及び／又は被験者 DNA の遺伝子多型とダブラフェニブの有効性、安全性及び忍容性の関連性について検討する（本検討は試験総括報告書とは別に報告書を作成する）。

8. 治験方法

本試験は、組織診により確定診断された IV 期の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性悪性黒色腫の脳転移病変を有する患者を対象としてダブラフェニブの効果を前向きに評価する国際多施設共同、非盲検、単群、2 コホート、第 II 相試験であった。被験者をコホート A（脳転移に対する局所治療歴がない患者）又はコホート B（脳転移に対する局所治療歴がある患者）に組み入れた。

被験者全例にダブラフェニブ［ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセル］1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与し、病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまで投与した。治験薬の投与中止後も死亡するまで治験を継続して被験者を追跡調査し、悪性腫瘍に対する治療情報を入手した。病勢進行が確認された被験者でも、臨床的に有益と治験責任医師が判断した場合はダブラフェニブの継続投与を可能とした。

被験者全例を対象に、少数サンプリング法を用いてダブラフェニブ及びその代謝物の薬物動態を評価した。デキサメタゾンは、一般的に脳転移のある患者に使用される副腎皮質ステロイドであり、チトクローム P450 CYP3A4 の基質でもある。デキサメタゾンンを維持投与している被験者を対象に、治験薬投与開始前及び投与開始後 15 日目にデキサメタゾンの薬物動態を評価した。

治験薬投与中又は追跡期間中に死亡した被験者を完了例とみなした。死亡していないが追跡不能となった被験者、同意を撤回した被験者、治験責任医師の判断で追跡を中止した被験者又は試験完了となった場合に継続中の被験者を中止例とみなした。

本試験は、コホート A の被験者の 70%及びコホート B の被験者の 70%が死亡した時点で完了とした。試験完了又は試験中止時点で継続中の被験者は、GSK が実施するダブラフェニブの非盲検試験（BRF114144）に移行可能とした。移行後の被験者の追跡は、本試験では行わなかった。

9. 診断及び主要な組入れ基準

選択基準

コホート A 及びコホート B の主要な選択基準を以下に示す。

- 組織診で転移性悪性黒色腫（IV 期）と確定診断され、Response Genetics 社の臨床試験用診断薬を用いた中央検査で BRAF V600E 又は V600K 変異陽性が検出された腫瘍を有する患者。
- 頭蓋外の転移性悪性黒色腫に対する前治療の全身療法（化学療法、サイトカイン療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法）が 2 レジメン以内の患者。
- 測定可能な脳転移病変を一病変以上有する患者。

- Eastern Cooperative Oncology Group の評価尺度に基づく一般状態（ECOG PS）が 0～1 の患者。

コホート A の主要な選択基準を以下に示す。

- 脳転移に対する局所治療歴がない患者。
- 副腎皮質ステロイドを併用している場合、治験薬の初回投与 3 週間以上前から維持量又は減量して副腎皮質ステロイドを併用していること。
- 抗てんかん薬の治療（予防投与も含む）を受けていない患者。

コホート B の主要な選択基準を以下に示す。

- 脳転移に対する局所治療（脳手術、全脳照射又は定位放射線手術脳手術以外も可）を 1 種類以上受けたことがある患者。
- 副腎皮質ステロイドを併用している場合、治験薬の初回投与 2 週間以上前から維持量又は減量して副腎皮質ステロイドを併用していること。
- 抗てんかん薬の治療（予防投与も含む）を受けている患者も組入れ可能とした。

除外基準

主要な除外基準を以下に示す。

- 脳転移による神経症状がある患者。
- BRAF 阻害薬又は MEK 阻害薬による治療歴がある患者。
- 軟膜髄膜転移又は原発性硬膜癌がある患者。

10. 治療及び投与

ダブラフェニブは、1 回 150 mg を 1 日 2 回空腹時に経口投与した。治験薬は、1 カプセル当たりダブラフェニブ遊離塩基を 50 mg 又は 75 mg 含有する HPMC カプセルで提供した（ダブラフェニブメシル酸塩を含む）。被験者にはダブラフェニブカプセルを 12 時間間隔で毎日ほぼ同時刻に服用するよう指導した。ダブラフェニブカプセルは空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に服用することとした。

本試験で使用したダブラフェニブのロット番号は、101260783、101273722、101273702、111281887、111290747、111281922、111287342、0000430049、111281923、111287341 であった。

11. 評価基準

有効性

有効性の評価項目は、奏効率（脳転移病変及び全病変）、奏効期間（脳転移病変及び全病変）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）とした。病変評価や抗腫瘍効果は、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors（RECIST、ver.1.1）に基づき評価した。脳転移病変（頭蓋内病変）の評価には造影剤を用いた磁気共鳴画像法（MRI）を用いた。頭蓋外病変の評価には、造影剤を用いたコンピュータ断層撮影法（CT）を推奨したが MRI も可とした。

皮膚の小結節及び触知可能病変の測定には測径器又は定規を使用し、カラー写真で記録した。奏効は完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、病勢進行（PD）又は評価不能（NE）で記録した。

脳転移病変及び全病変のすべての画像（MRI 及び CT）は、治験責任医師判定と同一の評価方法で独立評価委員が遡って中央判定した（独立判定）。治験責任医師判定と独立判定が一致しなかった場合は、第三者判定を盲検下で実施することとした。

安全性

有害事象及び重篤な有害事象を、治験薬の初回投与から治験薬の投与中止 30 日後まで治験責任医師及び／又は実施医療機関職員が評価した。その他の安全性評価項目は、バイタルサイン、理学的検査、ECOG PS、臨床検査、妊娠及び避妊の必要性、皮膚科検査、神経学的検査、12 誘導心電図及び心エコーであった。

本試験では、扁平上皮癌、中止基準に該当する左室駆出率低下及び心臓弁膜異常、低血圧／悪寒（rigors/chills）を伴う発熱を重篤な有害事象として報告することとした。

薬物動態

全被験者から少数サンプリング法で採血を行い、ダブラフェニブ及びその代謝物（GSK2285403、GSK2298683、GSK2167542）の薬物動態を評価した。

デキサメタゾンを一定量で投与されている被験者は、ダブラフェニブ投与前日に経時的に採血してデキサメタゾンの薬物動態を評価した。また、併用投与 15 日後に経時的に採血してデキサメタゾン、ダブラフェニブ及びその代謝物の薬物動態を評価した。

バイオマーカー及びファーマコジェネティクス（薬理遺伝学）

腫瘍組織、血清及び血漿検体を採取し、BRAF 変異を含むバイオマーカー、任意のバイオマーカーの探索、ファーマコジェネティクス（PGx）を評価した。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

目標症例数は、各コホートで BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者 60 例とした。これは、ヒストリカルな奏効率に関して脳転移病変に対する奏効率の仮説上の改善に基づき設定した。脳転移病変に対する奏効率が 10%以下であれば既存の治療法と比較し臨床的有益性はなく、脳転移病変に対する奏効率が 30%であれば臨床的に意義があると判断することとした。本試験では被験者数の再推定は予定しなかった。帰無仮説の棄却には、主要評価項目の最終解析時に少なくとも 11 例の被験者で脳転移病変に対する奏効（奏効率 18.3%）が必要であった。

中間解析

本試験では、統計学的判定を伴う正式な中間解析は計画しなかった。各コホートの BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫被験者 15 例において治験薬投与開始後の病変評価を 2 回以上実

施できた時点で、安全性及び有効性の中間検討を実施した。奏効の確定は、中間検討には必須としなかった。中間検討時点で組入れが完了していない場合、検討中でも被験者の組入れは可能とした。

最終解析（第 1 回データカットオフ）

最終解析は、両コホートの全被験者が治験薬投与開始から 4 ヵ月以上経過し、ベースライン後の病変評価を 2 回実施した時点で行うこととした。

独立データモニタリング委員会

安全性及び有効性の中間検討の結果も含めて、独立データモニタリング委員会（IDMC）が順次安全性及び有効性データの検討を行い、安全性に問題があった場合の治験の継続、変更又は終了について勧告することとした。必要に応じて、安全性データの定期的検討を追加で計画することとした。

解析計画の重要な変更

本試験では、目標症例数に達した時点でも、同意取得後のスクリーニング検査を受けていた被験者は治験薬の投与を開始できることとした（スクリーニング脱落を除く）。このため、目標症例数以上の被験者が組み入れられた。主要解析対象として、治験実施計画書では BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者 120 例（各コホートに 60 例）を組み入れることとしていたが、実際には BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者 139 例（コホート A で 74 例、コホート B で 65 例）が組み入れられた。当初の試験計画では BRAF V600E 変異陽性患者 60 例で脳転移病変に対する奏効が 11 例認められた場合、帰無仮説（脳転移病変に対する奏効率が 10%以下）を棄却できることとなっていた。このとき、片側第 1 種過誤率は 0.025 で、検出力は 98.2%であった。被験者数の増加に伴い帰無仮説の棄却には、脳転移病変に対する奏効例がコホート A で 13 例（17.57%）、コホート B で 12 例（18.46%）必要となった。この基準では治験責任医師判定に基づく第 1 種の過誤は 0.025 に維持され、統計学的検出力がコホート A で 99.3%、コホート B で 98.7%とやや高くなる。両コホートの主要評価項目である BRAF V600E 変異陽性集団での脳転移病変に対する治験責任医師判定に基づく奏効率の信頼区間は、より有用な区間推定値である正確な両側 95%信頼区間とした。

治験実施計画書では、デキサメタゾンを維持投与されている被験者から、Day 15 に経時的に採血してダブラフェニブの薬物動態を評価する計画であった。デキサメタゾンは Day 15 の薬物動態の評価期間前は用量を変更しないこととしていた。組入れが難しいことに加えデキサメタゾンは維持量での投与が条件であったため、組入れ及び検体を採取できた被験者は 2 例のみであった。この 2 例でのデキサメタゾン濃度を測定して一覧表を作成したが、薬物動態パラメータは算出せず、統計学的解析も実施しなかった。

解析対象集団

- 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者全例を有効性及び安全性の評価対象とみなし、All Treated Subjects（ATS）集団とした。

- 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者全例を BRAF V600E 変異陽性集団とした。治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者全例を BRAF V600K 変異陽性集団とした。
- ATS 集団のうちデキサメタゾンの薬物動態検体を採取した被験者をデキサメタゾン集団とした。
- ATS 集団のうち薬物動態検体を採取して分析した被験者を薬物動態解析対象集団とした。

有効性

脳転移病変に対する奏効率は、RECIST ver1.1 に基づいて治験責任医師により判定された脳転移病変における確定 CR 又は PR の被験者の割合と定義した。NE 又は評価欠測の被験者は、非奏効例とした。治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率を主要解析項目とした。コホート別に BRAF V600E 変異陽性集団の脳転移病変に対する奏効率及び正確な両側 95%信頼区間を示した。

全病変に対する奏効率は、RECIST VER1.1 に基づいて判定された確定 CR 又は PR の被験者の割合と定義した。全病変に対する奏効率は、脳転移病変及び頭蓋外病変に対する確定奏効から算出した。NE 又は評価欠測の被験者は非奏効例とした。点推定値に加え両側 95%信頼区間も算出した。

脳転移病変に対する奏効期間は、脳転移病変に対する CR 又は PR が最初に確認された時点から脳転移病変の PD が最初に確認された時点又は原因を問わない死亡までの期間と定義し、コホート別に算出した。全病変に対する奏効期間は、全病変に対する CR 又は PR が最初に確認された時点から病勢進行が最初に確認された時点又は原因を問わない死亡までの期間と定義し、コホート別に算出した。脳転移病変及び全病変に対する奏効期間は、Kaplan-Meier 推定値の四分位点及びその両側 95%信頼区間を用いて、要約した。

PFS は、治験薬の投与開始日から病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。PFS の要約統計量として、Kaplan-Meier 推定値の四分位点及びその両側 95%信頼区間を算出した。

OS は、治験薬の投与開始日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。OS の要約統計量として、Kaplan-Meier 推定値の四分位点及びその両側 95%信頼区間を算出した。解析時点で生存していた被験者は、最終連絡日を OS の打切りに用いた。

安全性

有害事象のコーディングには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA、第 1 回データカットオフ時は version 14.1、試験終了時は version 16.0）を用いた。重症度は米国国立癌研究所（NCI）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE ver 4.0）に基づき治験責任医師が判定した。有害事象は、発現例数及び発現率を器官別大分類及び基本語別に要約した。全有害事象、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の投与中止に至った有害事象を集計した。注目すべき有害事象として、前癌性皮膚病変及び悪性皮膚病変（扁平上皮癌、日光性角化症、ケラトアカントーマ）、試験中に発現した悪性腫瘍（扁平上皮癌及

び原疾患を除く）、発熱、左室駆出率低下、心臓弁膜異常、ブドウ膜炎、Grade 3/4 又は重篤な好中球減少症を集計した。

死亡、主要な死因及び重篤な有害事象の発現について集計し、一覧表を作成した。死亡及び死亡に至った重篤な有害事象並びにその他の重篤な有害事象は性別、年齢別、人種別に集計した。

血液学的検査値及び血液生化学検査値は CTCAE ver 4.0 のグレード分類に基づき、記録された規定来院日ごとに集計した。来院日の許容範囲は適用しなかった。予定外の検査データは、「ベースライン後（post-baseline）」には含め、治験薬投与開始後の全来院日（予定外も含む）での最悪値の要約に含めた。

バイタルサイン、12 誘導心電図、心エコー検査及び ECOG PS は、記録された規定来院日ごとに集計した。来院日の許容範囲は適用しなかった。

薬物動態

ダブラフェニブ及びその代謝物の濃度をコホート別、来院日別、時間別に集計した。一部の被験者でダブラフェニブ投与の開始前及び投与 15 日目（Day 1 及び Day 15）にデキサメタゾン、ダブラフェニブ及びその代謝物の薬物動態パラメータをノンコンパートメントモデルを用いて算出することとした。しかし、デキサメタゾンの用量を変更しないことが条件であったため、このコホートへの組入れが進まず、薬物動態パラメータは算出しなかった。

13. 第 1 回データカットオフの結果

13.1.　治験対象集団の結果

13.1.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に、治験薬の投与状況を表 2 に示す。

本試験には、6 ヵ国の 24 医療機関で V600 変異陽性悪性黒色腫患者 172 例（BRAF V600E 変異陽性 139 例、V600K 変異陽性 33 例）を組み入れた。コホート別の内訳は、コホート A が 89 例、コホート B が 83 例であった。

第 1 回データカットオフ（2011 年 11 月 28 日）時点で治験薬の投与を中止していた被験者は 119 例（コホート A：71%、コホート B：67%）であり、最も多かった投与中止理由は病勢進行（コホート A：69%、コホート B：55%）であった。両コホート合わせて試験を中止した被験者は 14 例（8%）であり、最も多かった試験中止理由は同意撤回であった。

表 1　　被験者の内訳（第 1 回データカットオフ）

	被験者数（%）	
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)
被験者の状況		
死亡	38 (43)	35 (42)
試験継続中	43 (48)	42 (51)
治験薬投与継続中	26 (29)	27 (33)
追跡調査中	17 (19)	15 (18)
試験中止	8 (9)	6 (7)
治験中止の理由		
試験終了	0	0
追跡不能	1 (1)	2 (2)
治験責任医師の判断 [a]	4 (4)	0
同意撤回 [b]	3 (3)	4 (5)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 6.1101
a. 4 例ともに病勢進行が認められていた
b. 同意撤回の理由は、コホート A では病勢進行 1 例、肝酵素の上昇 1 例、追跡調査への不参加希望 1 例であった。コホート B では今後の連絡を希望しないが 2 例、追跡調査への不参加希望 1 例、病勢進行 1 例であった

表 2　　治験薬投与状況（第 1 回データカットオフ）

	被験者数（%）	
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)
治験薬投与状況		
治験薬投与中止	63 (71)	56 (67)
治験薬投与継続中	26 (29)	27 (33)
治験薬投与中止の主な理由 [a]		
有害事象	0	4 (5)
治験実施計画書からの逸脱	0	0
試験終了	0	0
追跡不能	0	0
治験責任医師の判断 [b]	1 (1)	3 (4)
被験者又は代諾者の判断	1 (1)	3 (4)
病勢進行	61 (69)	46 (55)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 6.1201
a. 治験薬投与中止の主な理由は、1 例につき 1 件とした
b. 4 例ともに病勢進行が認められていた

13.1.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。

172 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受けたため、All Treated Subject（ATS）集団となった。BRAF V600E 変異陽性集団が 139 例（81%）であり、コホート A が 74 例、コホート B が 65 例であった。BRAF V600K 変異陽性集団が 33 例（19%）であり、コホート A が 15 例、コホート B が 18 例であった。

表 3　　解析対象集団

	被験者数		
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
ATS 集団 [a]	89	83	172
BRAF V600E 変異陽性集団 [b]	74	65	139
BRAF V600K 変異陽性集団 [c]	15	18	33
薬物動態解析対象集団 [d]	75	77	152
デキサメタゾン集団 [e]	1	1	2

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 6.0001
a. 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者
b. 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者
c. 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者
d. ATS 集団のうち薬物動態検体を採取した被験者
e. ATS 集団のうちデキサメタゾンの薬物動態検体を採取して分析した被験者

13.1.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 4 に示す。

被験者の年齢の中央値は 52.5 歳であった。ほとんどの被験者が 65 歳未満（82%）であり、男性が多く（70%）、全例が白人であった。

表 4　　人口統計学的特性（ATS 集団）

	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
年齢（歳）			
平均値	52.3	52.7	52.5
標準偏差	13.35	13.83	13.55
中央値	52.0	53.0	52.5
最小値	19	20	19
最大値	76	87	87
年齢, n (%)			
65 歳未満	72 (81)	69 (83)	141 (82)
65 歳以上	17 (19)	14 (17)	31 (18)
75 歳以上	3 (3)	5 (6)	8 (5)
性別, n (%)			
女性	24 (27)	28 (34)	52 (30)
男性	65 (73)	55 (66)	120 (70)
民族, n (%)			
ヒスパニック/ラテン民族	2 (2)	0	2 (1)
ヒスパニック/ラテン民族以外	85 (96)	80 (96)	165 (96)
不明	2 (2)	3 (4)	5 (3)
人種, n (%)			
白人	89 (100)	82 (100)[a]	171 (100)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 6.2001, Table 6.2002
a. 1 名の人種は報告されなかった

ベースラインの疾患特性を表 5 に示す。

いずれのコホートもほとんどの被験者（81%）が BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫であり、約半数の被験者（54%）がベースラインの乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限を上回っていた。

本試験では測定可能な脳転移病変を 1 病変以上有することを選択基準とした。ベースライン時、全被験者に測定可能な脳転移病変があった。脳転移病変の数は、BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者の 99 例（71%）が 1～2 病変、40 例（29%）が 3 病変以上であった。BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者では、22 例（67%）が 1～2 病変、11 例（33%）が 3 病変以上であった。

表 5　　ベースラインの疾患特性（ATS 集団）

		被験者数（%）		
		コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
BRAF 変異, n (%)				
V600E 陽性		74 (83)	65 (78)	139 (81)
V600K 陽性		15 (17)	18 (22)	33 (19)
ECOG PS, n (%)				
0		48 (54)	51 (61)	99 (58)
1		41 (46)	32 (39)	73 (42)
LDH 値, n (%)				
基準値上限超		49 (55)[a]	44 (53)	93 (54)
測定可能な脳転移病変, n (%)				
あり		89 (100)	83 (100)	172 (100)
測定可能な頭蓋外病変, n (%)				
あり		84 (94)	69 (83)	153 (89)
標的病変数, n (%)				
BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫		(N=74)	(N=65)	(N=139)
脳転移病変数	1 病変	35 (47)	22 (34)	57 (41)
	2 病変	24 (32)	18 (28)	42 (30)
	3 病変	8 (11)	15 (23)	23 (17)
	4 病変以上	7 (9)	10 (15)	17 (12)
頭蓋外病変数	1 病変	14 (19)	13 (20)	27 (19)
	2 病変	14 (19)	13 (20)	27 (19)
	3 病変以上	44 (59)	35 (54)	79 (57)
BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫		(N=15)	(N=18)	(N=33)
脳転移病変数	1 病変	6 (40)	8 (44)	14 (42)
	2 病変	6 (40)	2 (11)	8 (24)
	3 病変	2 (13)	4 (22)	6 (18)
	4 病変以上	1 (7)	4 (22)	5 (15)
頭蓋外病変数	1 病変	0	3 (17)	3 (9)
	2 病変	0	4 (22)	4 (12)
	3 病変以上	15 (100)	6 (33)	21 (64)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 6.0001, Table 6.2102, Table 7.0001, Table 7.1001, Table 7.4001, Table 7.5001, Table 7.9006

注：スクリーニング時の病期は IV 期、IVb 期又は IVc 期のいずれかであった

a. コホート A の 4 例の LDH は欠測であった

BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者の 79 例（57%）では頭蓋外病変が 3 病変以上あり、その内訳はコホート A が 44 例（59%）、コホート B が 35 例（54%）であった（治験責任医師評価）。主な転移臓器は肺（63%）、リンパ節（58%）、皮下組織（35%）、肝臓（35%）であった。コホート B と比べてコホート A でよく見られた転移臓器（10%以上の差）は、骨、皮下組織、リンパ節、皮膚、肺であった。

BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者の 21 例（64%）に頭蓋外病変が 3 病変以上あり、その内訳はコホート A が 15 例（100%）、コホート B が 6 例（33%）であった（治験責任医師評価）。主な転移臓器は肺（73%）、リンパ節（55%）、肝臓（39%）であった。

13.1.4.　前治療

本試験のほとんどの被験者（98%）に抗悪性腫瘍療法による治療歴があった。最も多かったのは悪性腫瘍に対する外科手術であり（コホート A：92%、コホート B：96%）、コホート A と比べてコホート B では放射線療法、化学療法又は免疫療法の治療歴がある被験者が多かった。コホート A では、脳転移に対する局所治療歴がないことを治験実施計画書の組入れ基準としていた。進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する全身療法又は放射線療法の治療歴がある被験者は、コホート A と比べてコホート B で多かった。

13.2.　有効性の結果

13.2.1.　主要評価項目

治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）を表 6 に示す。

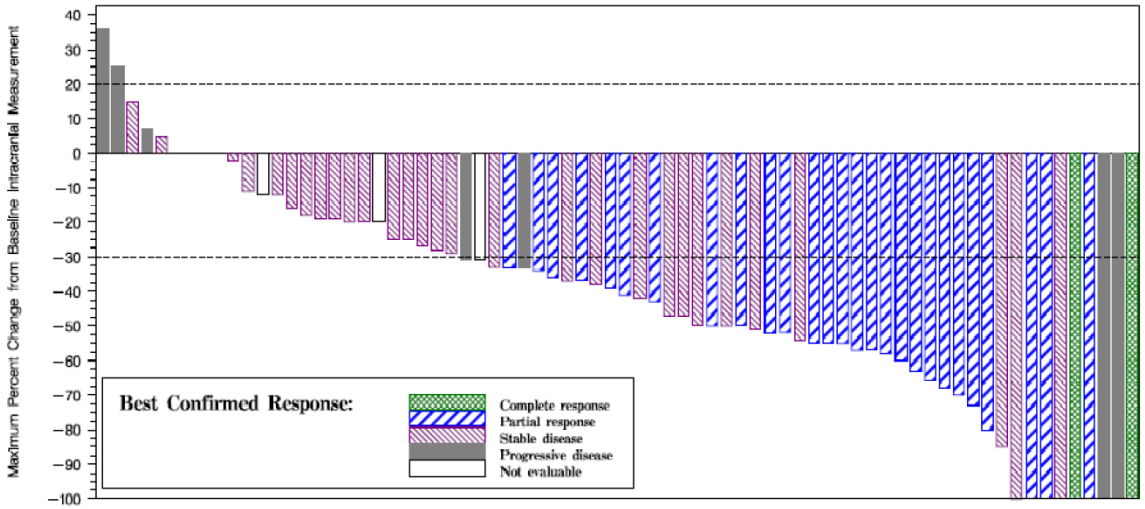
主要評価項目である、治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 39%、コホート B で 31%であった。また、SD の被験者はコホート A で 42%、コホート B で 58%であった。最良総合効果が PD であった被験者は少なく、コホート A で 12%、コホート B で 8%であった。

表 6　治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率
（第 1 回データカットオフ、BRAF V600E 変異陽性集団）

	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)
最良総合効果, n (%)		
CR	2 (3)	0
PR	27 (36)	20 (31)
SD	31 (42)	38 (58)
PD	9 (12)	5 (8)
NE[a]	5 (7)	2 (3)
奏効率		
CR+PR, n (%)	29 (39)	20 (31)
95%信頼区間 [b]	(28.0, 51.2)	(19.9, 43.4)
p 値 [c]	<0.0001	<0.0001

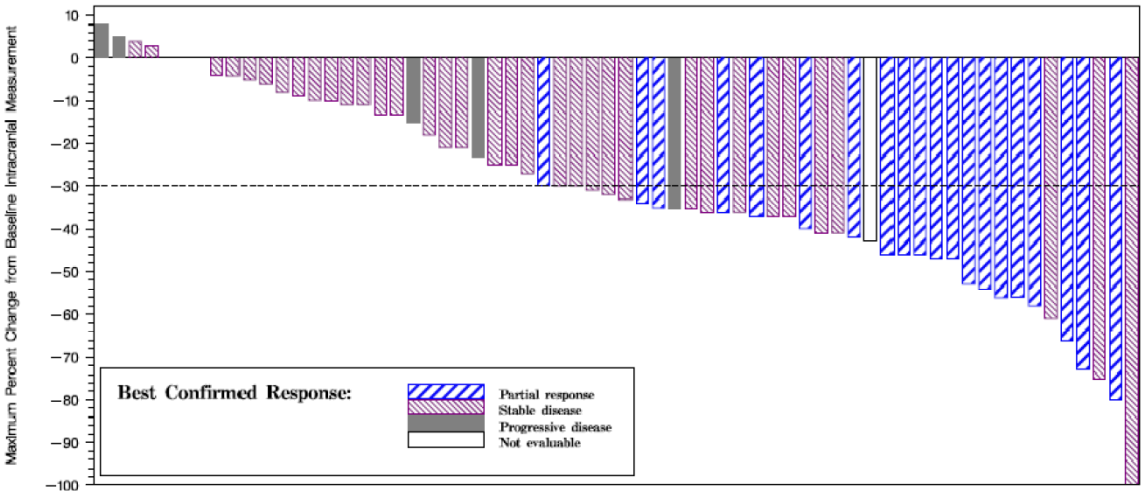
Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 7.0002
a. ベースラインの標的病変が小さく測定不能であったため、試験中の最良総合効果は判定不能であった
b. 正確な両側 95%信頼区間
c. p 値が 0.025 以下の場合、帰無仮説が棄却される

治験責任医師判定に基づくベースラインからの脳転移病変の最大腫瘍縮小率の Waterfall plot（BRAF V600E 変異陽性集団）を、図 1（コホート A）及び図 2（コホート B）に示す。いずれのコホートでも、ほとんどの被験者が腫瘍の縮小を示した。



Data Source: CSR (2011N113653_00) Figure17.0001
Waterfall plot は、治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する最良総合効果（確定）と最大腫瘍縮小率を示す。ベースライン後に腫瘍評価のない被験者は除外した

図 1　　治験責任医師判定に基づくベースラインからの脳転移病変の最大腫瘍縮小率の Waterfall plot：コホート A（第 1 回データカットオフ、BRAF V600E 変異陽性集団）



Data Source: CSR (2011N113653_00) Figure17.0002
Waterfall plot は、治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する最良総合効果（確定）と最大腫瘍縮小率を示す。ベースライン後に腫瘍評価のない被験者は除外した

図 2　　治験責任医師判定に基づくベースラインからの脳転移病変の最大腫瘍縮小率の Waterfall plot：コホート B（第 1 回データカットオフ、BRAF V600E 変異陽性集団）

Ad-hoc 解析結果から、治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効までの期間の中央値（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 4.1 週間、コホート B で 4.2 週間であった。

独立判定

独立判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）を表 7 に示す。

独立判定に基づく脳転移病変に対する奏効率は、コホート A で 20%（CR 1 例を含む）、コホート B で 18%であった。いずれのコホートでも、脳転移病変に対する奏効率は治験責任医師判定と比べて独立判定で低かった。SD の被験者の割合は、コホート A で 34%、コホート B で 38%であった。Non-CR/Non-PD の被験者はコホート A で 3 例（4%）、コホート B で 7 例（11%）であった。PD となった被験者は、責任医師判定と比べて独立判定で多かった。判定不能は 11 例であった。

表 7　独立判定に基づく脳転移病変に対する奏効率
（第 1 回データカットオフ、BRAF V600E 変異陽性集団）

	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)
最良総合効果, n (%)		
CR	1 (1)	0
PR	14 (19)	12 (18)
SD	25 (34)	25 (38)
Non-CR/Non-PD	3 (4)	7 (11)
PD	17 (23)	15 (23)
NE[a]	9 (12)	2 (3)
NA[b]	5 (7)	4 (6)
奏効率		
CR+PR, n (%)	15 (20)	12 (18)
95%信頼区間 [c]	(11.8, 31.2)	(9.9, 30.0)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 7.0003
a. ベースラインの標的病変が小さく測定不能であったため、試験中の最良総合効果は判定不能であった
b. MRI 欠測
c. 正確な両側 95%信頼区間

治験責任医師判定及び独立判定の比較

BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者での脳転移病変に対する奏効率において、治験責任医師判定及び独立判定が一致した被験者は 62%であった。コホート A では CR2 例のうち 1 例、PR27 例のうち 13 例、コホート B では PR20 例のうち 11 例において、治験責任医師判定と独立判定が一致した。

第三者判定

全被験者 172 例中 72 例（42%）の被験者で、治験責任医師判定と独立判定は一致しなかった。その内訳は、BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫被験者が 58 例、BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫被験者が 14 例であった。不一致例について、第三者判定を盲検下で実施した。第三者判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）を表 8 に示す。

第三者判定に基づく脳転移病変に対する奏効率はコホート A で 34%、コホート B で 29%であった。第三者判定の結果は、いずれのコホートでも治験責任医師判定と類似していた。

表 8　第三者判定に基づく脳転移病変に対する奏効率
（第 1 回データカットオフ、BRAF V600E 変異陽性集団）

	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)
最良総合効果, n (%)		
CR	2 (3)	0
PR	23 (31)	19 (29)
SD	30 (41)	32 (49)
PD	11 (15)	11 (17)
NE[a]	6 (8)	2 (3)
NA[b]	2 (3)	1 (2)
奏効率		
CR+PR, n (%)	25 (34)	19 (29)
95%信頼区間 [c]	(23.2, 45.7)	(18.6, 41.8)
p 値 [d]	<0.0001	<0.0001

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 7.0010
a. ベースラインの標的病変が小さく測定不能であったため、試験中の最良総合効果は判定不能であった
b. 画像検査欠測
c. 正確な両側 95%信頼区間
d. p 値が 0.025 以下の場合、帰無仮説が棄却される

13.2.2.　副次評価項目

13.2.2.1.　BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫被験者における抗腫瘍効果

副次評価項目の要約（BRAF V600E 変異陽性集団）を表 9 に示す。

表 9　副次評価項目の結果の要約
（第 1 回データカットオフ、BRAF V600E 変異陽性集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)
脳転移病変に対する奏効期間				
評価対象	29	20	15	12
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	12 (41)	5 (25)	7 (47)	2 (17)
奏効期間（週）				
中央値	20.1	28.1	20.3	20.1
95%信頼区間	(12.1, NR)	(20.1, 28.1)	(19.4, 28.1)	(18.1, 20.1)
全病変に対する奏効率				
最良総合効果, n (%)				
CR	0	0	0	0
PR	28 (38)	20 (31)	21 (28)	15 (23)
SD	31 (42)	34 (52)	19 (26)	27 (42)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	2 (3)
PD	11 (15)	9 (14)	26 (35)	16 (25)
NE	4 (5)	2 (3)	7 (9)	4 (6)
NA	0	0	1 (1)	1 (2)
奏効率, n (%)				
CR+PR	28 (38)	20 (31)	21 (28)	15 (23)
95%信頼区間 [a]	(26.8, 49.9)	(19.9, 43.4)	(18.5, 40.1)	(13.5, 35.2)
全病変に対する奏効期間				
評価対象	28	20	21	15
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	12 (43)	10 (50)	7 (33)	6 (40)
奏効期間（週）				
中央値	22.1	20.1	20.1	20.1
95%信頼区間	(16.1, NR)	(20.0, 28.1)	(18.6, NR)	(12.3, NR)
PFS				
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	52 (70)	46 (71)	49 (66)	45 (69)
PFS 推定値（週）				
中央値	16.1	16.6	15.7	16.0
95%信頼区間	(15.7, 21.9)	(15.9, 23.7)	(11.3, 22.6)	(15.4, 16.6)
	コホート A (N=74)		コホート B (N=65)	
OS				
死亡（イベント）, n (%)	27 (36)		26 (40)	
OS 推定値（週）				
中央値	33.1		31.4	
95%信頼区間	(25.6, NR)		(25.7, NR)	

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 7.1002, Table 7.1003, Table 7.2001, Table 7.2002, Table 7.3001, Table 7.3002, Table 7.8001, Table 7.8002, Table 7.9001
NR: Not reached.
a. 正確な両側 95%信頼区間

13.2.2.1.1.　脳転移病変に対する奏効期間

治験責任医師判定

治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 49 例（コホート A：29 例、コホート B：20 例）であり、脳転移病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 20.1 週間（95%信頼区間：12.1 週間～NR）、コホート

B で 28.1 週間（95%信頼区間：20.1～28.1 週間）であった。カットオフ時点で、奏効例の大多数（コホート A：52%、コホート B：70%）は追跡中であった。

独立判定

独立判定に基づく脳転移病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 27 例（コホート A：15 例、コホート B：12 例）であり、脳転移病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 20.3 週間（95%信頼区間：19.4～28.1 週間）、コホート B で 20.1 週間（95%信頼区間：18.1～20.1 週間）であった。カットオフ時点で、奏効例の過半数（コホート A：47%、コホート B：67%）は追跡中であった。

治験責任医師判定及び独立判定の比較

脳転移病変に対する奏効期間の中央値は、コホート A では独立判定（20.3 週間）と治験責任医師判定（20.1 週間）で同程度であった。一方、コホート B では治験責任医師判定（28.1 週間）と比べて独立判定（20.1 週間）で短かった。

13.2.2.1.2.　全病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 38%（95%信頼区間：26.8～49.9%）、コホート B で 31%（95%信頼区間：19.9～43.4%）であり、いずれのコホートでも治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率と類似していた。SD の被験者の割合はコホート A で 42%、コホート B で 52%であった。また、PD の被験者はコホート A で 15%、コホート B で 14%と低かった。

治験責任医師判定に基づくベースラインからの全病変の最大腫瘍縮小率の Waterfall plot（BRAF V600E 変異陽性集団）では、いずれのコホートでもほとんどの被験者が腫瘍の縮小を示した。

独立判定

独立判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）はコホート A で 28%（95%信頼区間：18.5～40.1%）、コホート B で 23%（95%信頼区間：13.5～35.2%）であった。CR と判定された被験者はいなかった。いずれのコホートでも、治験責任医師判定と比べて独立判定に基づく全病変に対する奏効率は低かった。SD の被験者の割合はコホート A で 26%、コホート B で 42%であり、いずれのコホートでも治験責任医師判定より低かった。コホート B の 2 例（3%）が Non-CR/Non-PD と評価された。最良総合評価が PD の被験者は、治験責任医師判定と比べて独立判定で多かった（コホート A：35%、コホート B：25%）。判定不能は 11 例であった。

治験責任医師判定及び独立判定の比較

治験責任医師判定及び独立判定に基づく全病変に対する奏効率が一致した被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 54%、コホート B で 71%であった。

13.2.2.1.3.　全病変に対する奏効期間

治験責任医師判定で全病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 48 例（コホート A：28 例、コホート B：20 例）であり、全病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 22.1 週間（95%信頼区間：16.1 週間～NR）、コホート B で 20.1 週間（95%信頼区間：20.0～28.1 週間）であった。カットオフ時点で、全病変に対する奏効例のうちコホート A の 57%及びコホート B の 50%は追跡中であった。

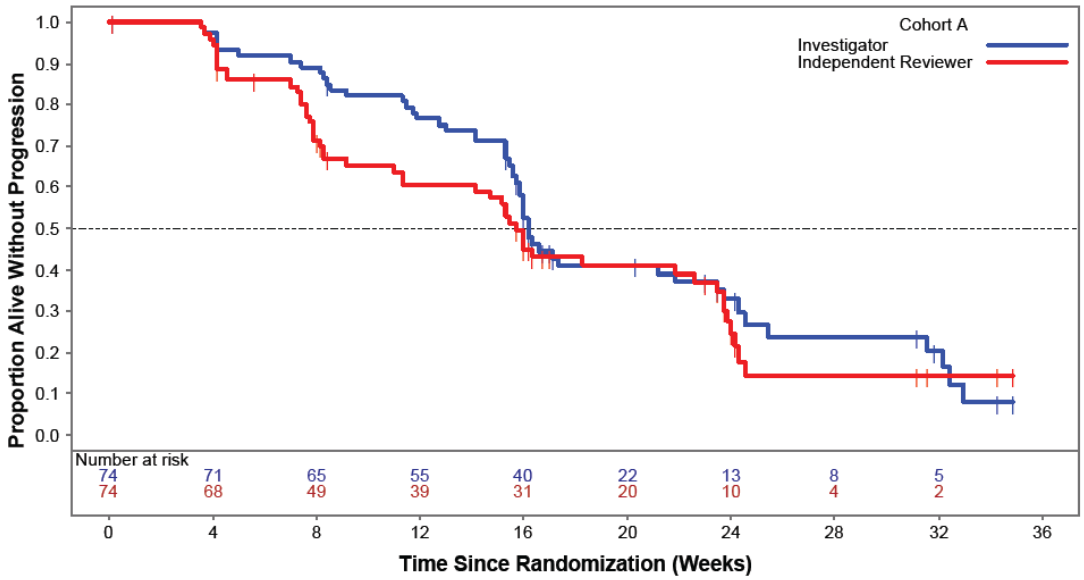
独立判定

独立判定で全病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 36 例（コホート A：21 例、コホート B：15 例）であり、全病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 20.1 週間（95%信頼区間：18.6 週間～NR）、コホート B で 20.1 週間（95%信頼区間：12.3 週間～NR）であった。カットオフ時点で、全病変に対する奏効例のうちコホート A の 57%及びコホート B の 40%は追跡中であった。

13.2.2.1.4.　無増悪生存期間（PFS）

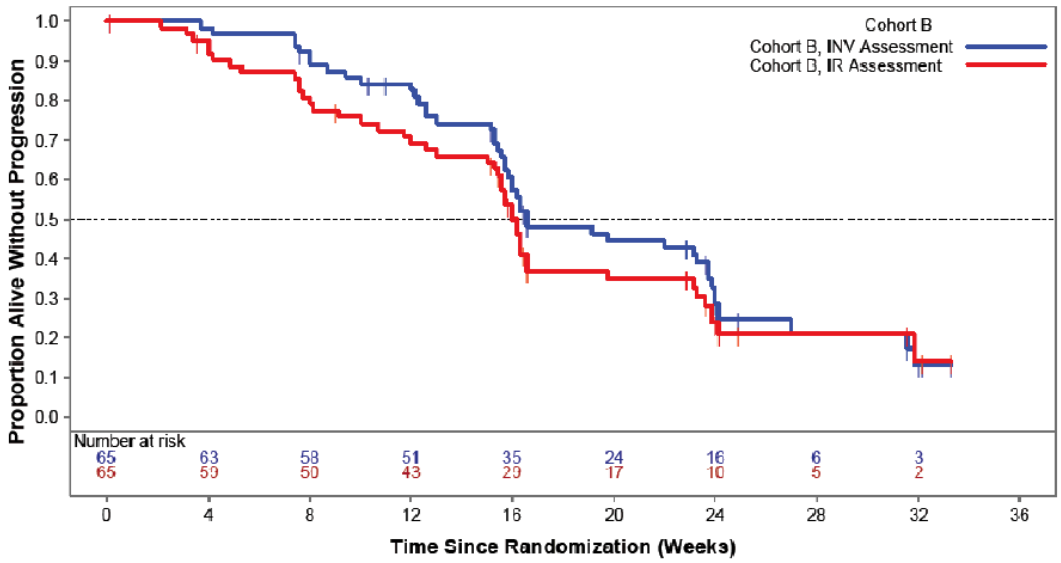
治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS（BRAF V600E 変異陽性集団）の Kaplan-Meier 曲線を、図 3（コホート A）及び図 4（コホート B）に示す。

治験責任医師判定に基づく PFS の中央値はコホート A で 16.1 週間、コホート B で 16.6 週間であった。独立判定に基づく PFS の中央値はコホート A で 15.7 週間、コホート B で 16.0 週間であり、いずれのコホートでも治験責任医師判定と類似していた。



Data Source: CSR (2011N113653_00) Figure 17.0042

図 3　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：コホート A（第 1 回データカットオフ、BRAF V600E 変異陽性集団）



Data Source: CSR (2011N113653_00) Figure 17.0043

図 4　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：コホート B（第 1 回データカットオフ、BRAF V600E 変異陽性集団）

13.2.2.1.5.　全生存期間（OS）

OS の中央値（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 33.1 週間、コホート B で 31.4 週間であった。データカットオフ時点で被験者の半数以上が生存しており、追跡中であった。

13.2.2.2.　BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫被験者における抗腫瘍効果

副次評価項目の要約（BRAF V600K 変異陽性集団）を表 10 に示す。

表 10　副次評価項目の結果の要約
（第 1 回データカットオフ、BRAF V600K 変異陽性集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	コホート A (N=15)	コホート B (N=18)	コホート A (N=15)	コホート B (N=18)
脳転移病変に対する奏効率				
最良総合効果, n (%)				
CR	0	0	0	0
PR	1 (7)	4 (22)	0	2 (11)
SD	4 (27)	5 (28)	3 (20)	4 (22)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	2 (11)
PD	6 (40)	6 (33)	8 (53)	6 (33)
NE[a]	4 (27)	3 (17)	4 (27)	4 (22)
奏効率, n (%)				
CR+PR	1 (7)	4 (22)	0	2 (11)
95%信頼区間 [b]	(0.2, 31.9)	(6.4, 47.6)	(0.0, 21.8)	(1.4, 34.7)
脳転移病変に対する奏効期間				
評価対象	1	4	0	2
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	1 (100)	1 (25)	-	0
奏効期間（週）				
中央値	12.4	16.6	-	NR
95%信頼区間	(NR, NR)	(NR, NR)	-	(NR, NR)
全病変に対する奏効率				
最良総合効果, n (%)				
CR	0	0	0	0
PR	0	5 (28)	0	2 (11)
SD	7 (47)	4 (22)	2 (13)	4 (22)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	2 (11)
PD	4 (27)	6 (33)	9 (60)	6 (33)
NE[a]	4 (27)	3 (17)	4 (27)	4 (22)
奏効率, n (%)				
CR+PR	0	5 (28)	0	2 (11)
95%信頼区間 [b]	(0.0, 21.8)	(9.7, 53.5)	(0.0, 21.8)	(1.4, 34.7)
全病変に対する奏効期間				
評価対象	0	5	0	2
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	-	2 (40)	-	0
奏効期間（週）				
中央値	-	13.6	-	NR
95%信頼区間	-	(12.3, NR)	-	(NR, NR)
PFS				
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	13 (87)	13 (72)	13 (87)	12 (67)
PFS 推定値（週）				
中央値	8.1	15.9	7.9	15.3
95%信頼区間	(3.1, 16.1)	(7.9, 22.4)	(3.1, 8.4)	(8.1, 24.4)

	コホート A (N=15)	コホート B (N=18)
OS		
死亡（イベント）, n (%)	11 (73)	9 (50)
OS 推定値（週）		
中央値	16.3	21.9
95%信頼区間	(6.9, 22.4)	(15.3, NR)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 7.4002, Table 7.4003, Table 7.5002, Table 7.5003, Table 7.6001, Table 7.6002, Table 7.7001, Table 7.7002, Table 7.8003, Table 7.8004, Table 7.9002

NR：Not reached

a. ベースラインの標的病変が小さく評価不能であったため、試験中の最良総合効果は判定不能であった

b. 正確な両側 95%信頼区間

13.2.2.2.1.　脳転移病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）はコホート A で 7%、コホート B で 22%であり、いずれのコホートでも CR となった被験者はいなかった。SD の被験者の割合は、コホート A で 27%、コホート B で 28%であった。PD の被験者の割合は、コホート A で 40%、コホート B で 33%であり、BRAF V600E 変異陽性集団に比べていずれのコホートも高かった。脳転移病変に対する奏効までの期間の中央値は、コホート A の奏効例（1 例）で 4.1 週間、コホート B の奏効例（4 例）で 8.1 週間であった。

治験責任医師判定に基づくベースラインからの脳転移病変の最大腫瘍縮小率の Waterfall plot（BRAF V600K 変異陽性集団）では、いずれのコホートでもほとんどの被験者が腫瘍の縮小を示した。

独立判定

独立判定に基づく脳転移病変に対する確定奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）はコホート A で 0%、コホート B で 11%であり、いずれのコホートでも治験責任医師判定と比べて低かった。SD の被験者の割合は、コホート A で 20%、コホート B で 22%であった。

治験責任医師判定及び独立判定の比較

BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者での脳転移病変に対する奏効率において、治験責任医師判定及び独立判定が一致した被験者はコホート A で 73%、コホート B で 56%であった。

第三者判定

治験責任医師判定と独立判定が一致しなかった 14 例（BRAF V600K 変異陽性集団）について、第三者判定を盲検下で実施した。第三者判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）を表 11 に示す。

第三者判定に基づく脳転移病変に対する奏効率はコホート A で 7%、コホート B で 11%であり、コホート A では治験責任医師判定と類似していたが、コホート B では治験責任医師判定に比べて低かった。

表 11　第三者判定に基づく脳転移病変に対する奏効率
（第 1 回データカットオフ、BRAF V600K 変異陽性集団）

脳転移病変に対する奏効率	第三者判定	
	コホート A (N=15)	コホート B (N=18)
最良総合効果, n (%)		
CR	0	0
PR	1 (7)	2 (11)
SD	5 (33)	7 (39)
PD	5 (33)	5 (28)
NE[a]	4 (27)	4 (22)
奏効率		
CR+PR, n (%)	1 (7)	2 (11)
95%信頼区間 [b]	(0.2, 31.9)	(1.4, 34.7)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 7.4006
a. ベースラインの標的部位が小さすぎたため、試験中の最良総合効果は判定不能であった
b. 正確な両側 95%信頼区間

13.2.2.2.2.　全病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）は、コホート A で 0%（95%信頼区間：0.0～21.8%）、コホート B で 28%（95%信頼区間：9.7～53.5%）であり、コホート B では治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率と類似していた。SD の被験者の割合はコホート A で 47%、コホート B で 22%、PD の被験者はコホート A で 27%、コホート B で 33%であった。判定不能は 7 例であった。

治験責任医師判定に基づくベースラインからの全病変の最大腫瘍縮小率の Waterfall plot（BRAF V600K 変異陽性集団）では、いずれのコホートでもほとんどの被験者が腫瘍の縮小を示した。

独立判定

独立判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）はコホート A で 0%（95%信頼区間：0.0～21.8%）、コホート B で 11%（95%信頼区間：1.4～34.7%）であり、コホート B では治験責任医師判定と比べて低かった。SD の被験者の割合はコホート A で 13%、コホート B で 22%であり、PD の被験者の割合はコホート A で 60%、コホート B で 33%であった。判定不能は 8 例であった。

治験責任医師判定及び独立判定の比較

治験責任医師判定及び独立判定判定に基づく全病変に対する奏効率が一致した被験者（BRAF V600K 変異陽性集団）は、コホート A で 67%、コホート B で 56%であった。

13.2.2.2.3.　無増悪生存期間（PFS）

治験責任医師判定に基づく PFS（BRAF V600K 変異陽性集団）の中央値はコホート A で 8.1 週間、コホート B で 15.9 週間であった。コホート A では BRAF V600E 変異陽性集団の結果（16.1 週間）と比べて低かったが、コホート B では BRAF V600E 変異陽性集団の結果

（16.6 週間）と類似していた。独立判定に基づく PFS の中央値はコホート A で 7.9 週間、コホート B で 15.3 週間であり、いずれのコホートでも治験責任医師判定と類似していた。

13.2.2.2.4.　全生存期間（OS）

OS の中央値（BRAF V600K 変異陽性集団）は、コホート A で 16.3 週間、コホート B で 21.9 週間であった。いずれのコホートの結果も、BRAF V600E 変異陽性集団と比べて短かった。データカットオフ時点で 10 名の被験者が生存しており、追跡中であった。

13.3.　安全性の結果

13.3.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 12 に示す。

1 日投与量（治験実施計画書の規定では 300 mg）の中央値は、コホート A で 300.00 mg、コホート B で 298.67 mg であった。投与期間の中央値は、コホート A で 3.877 ヵ月、コホート B で 3.975 ヵ月であった。投与期間が 6 ヵ月を超えた被験者は 40 例（23%）であり、最長投与期間はコホート A で 9.30 ヵ月、コホート B で 9.46 ヵ月であった。

表 12　治験薬の曝露（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)
1 日投与量（mg）		
平均値	280.26	281.55
標準偏差	42.186	40.836
中央値	300.00	298.67
範囲	99.2-300.0	90.9-300.0
投与期間 [a]（ヵ月）		
中央値	3.877	3.975
範囲	0.07-9.30	0.16-9.46
投与期間 [a], n (%)		
3 ヵ月未満	28 (31)	28 (34)
3 ヵ月以上 6 ヵ月以下	41 (46)	35 (42)
6 ヵ月超 12 ヵ月以下	20 (22)	20 (24)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 8.0001
注: コホート A の 5 例（6%）（被験者 754、565、566、53、202）及びコホート B の 2 例（2%）（被験者 957、403）は 15 日以上連続して服用しなかった
a. 画像による病勢進行確認後もダブラフェニブの投与を継続した被験者も含む

13.3.2.　有害事象

有害事象の概略を表 13 に示す。

ほとんどの被験者（92%）で 1 件以上の有害事象が認められた。4 例（2%）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象の発現率は、コホート A で 25%、コホート B で 35%であった。コホート A の 2 例が脳出血及びコホート B の 1 例が頭蓋内出血により死亡した。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬との因果関係はなく、主要な死因は原疾患と判断した。

表 13　　有害事象の概略（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

	被験者数（%）		
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
有害事象発現例数	81 (91)	77 (93)	158 (92)
治験薬との因果関係がある有害事象	73 (82)	68 (82)	141 (82)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1)	3 (4)	4 (2)
Grade 3 又は 4 の有害事象	33 (37)	35 (42)	68 (40)
治験薬の減量に至った有害事象	11 (12)	13 (16)	24 (14)
治験薬の中断に至った有害事象	22 (25)	33 (40)	55 (32)
重篤な有害事象発現例数	22 (25)	29 (35)	51 (30)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	12 (13)	18 (22)	30 (17)
死亡に至った重篤な有害事象	2 (2)	1 (1)	3 (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	0	0	0

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 8.1001, Table 8.1004

いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象を、表 14（グレード別）及び表 15（因果関係別）に示す。

よく見られた有害事象（いずれかのコホートで 20%以上）は、頭痛、過角化、悪心、発熱、疲労及び嘔吐であった。よく見られた有害事象のほとんどが両コホートで同程度の発現率であった。コホート A と比べてコホート B の発現率が 10%以上高かった有害事象は、悪心（コホート A で 19%、コホート B で 33%）、疲労（コホート A で 20%、コホート B で 30%）、下痢（コホート A で 8%、コホート B で 18%）及び便秘（コホート A で 3%、コホート B で 13%）であった。コホート B と比べてコホート A の発現率が 10%以上高かった有害事象はなかった。

ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は、全体で 68 例の被験者（40%）に発現した。よく見られた Grade 3 の有害事象は扁平上皮癌、低カリウム血症及びリンパ球減少症（各 3%）、よく見られた Grade 4 の有害事象は好中球減少症（1%）であった。

最もよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象は、過角化（23%）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コホート A とコホート B でほぼ同程度であったが、皮膚乳頭腫はコホート B と比べてコホート A で 10%以上高かった。

表 14　いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象：グレード別
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%）					
	コホート A (N=89)			コホート B (N=83)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	81 (91)	27 (30)	6 (7)	77 (93)	31 (37)	4 (5)
皮膚および皮下組織障害						
過角化	24 (27)	0	0	20 (24)	1 (1)	0
発疹	16 (18)	0	0	14 (17)	0	0
脱毛症	15 (17)	0	0	10 (12)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (17)	3 (3)	0	10 (12)	0	0
皮膚乾燥	9 (10)	0	0	4 (5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	24 (27)	0	0	20 (24)	1 (1)	0
疲労	18 (20)	0	0	25 (30)	2 (2)	0
悪寒	9 (10)	0	0	10 (12)	1 (1)	0
神経系障害						
頭痛	26 (29)	3 (3)	0	22 (27)	1 (1)	0
胃腸障害						
悪心	17 (19)	2 (2)	0	27 (33)	2 (2)	0
嘔吐	18 (20)	0	0	16 (19)	2 (2)	0
下痢	7 (8)	0	0	15 (18)	1 (1)	0
便秘	3 (3)	0	0	11 (13)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	17 (19)	0	0	13 (16)	0	0
筋肉痛	12 (13)	0	0	13 (16)	0	0
四肢痛	12 (13)	0	0	8 (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	17 (19)	0	0	8 (10)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	13 (15)	0	0	5 (6)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	8 (9)	2 (2)	0	13 (16)	1 (1)	0

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 8.1004
a. Grade 5 の有害事象も含む

表 15　いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象：因果関係別
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%）			
	因果関係を問わない		因果関係あり	
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)
有害事象発現例数	81 (91)	77 (93)	73 (82)	68 (82)
皮膚および皮下組織障害	59 (66)	54 (65)	54 (61)	47 (57)
過角化	24 (27)	20 (24)	21 (24)	19 (23)
発疹	16 (18)	14 (17)	14 (16)	13 (16)
脱毛症	15 (17)	10 (12)	14 (16)	8 (10)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (17)	10 (12)	15 (17)	10 (12)
皮膚乾燥	9 (10)	4 (5)	9 (10)	2 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (45)	52 (63)	28 (31)	38 (46)
発熱	24 (27)	20 (24)	15 (17)	17 (20)
疲労	18 (20)	25 (30)	15 (17)	17 (20)
悪寒	9 (10)	10 (12)	9 (10)	10 (12)
神経系障害	42 (47)	42 (51)	26 (29)	21 (25)
頭痛	26 (29)	22 (27)	13 (15)	6 (7)
胃腸障害	39 (44)	44 (53)	21 (24)	23 (28)
悪心	17 (19)	27 (33)	9 (10)	12 (14)
嘔吐	18 (20)	16 (19)	8 (9)	7 (8)
下痢	7 (8)	15 (18)	5 (6)	9 (11)
便秘	3 (3)	11 (13)	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	35 (39)	34 (41)	24 (27)	22 (27)
関節痛	17 (19)	13 (16)	12 (13)	9 (11)
筋肉痛	12 (13)	13 (16)	8 (9)	11 (13)
四肢痛	12 (13)	8 (10)	7 (8)	3 (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）	34 (38)	28 (34)	31 (35)	20 (24)
皮膚乳頭腫	17 (19)	8 (10)	17 (19)	6 (7)
代謝および栄養障害	20 (22)	24 (29)	10 (11)	10 (12)
食欲減退	8 (9)	13 (16)	7 (8)	8 (10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (25)	14 (17)	5 (6)	4 (5)
咳嗽	13 (15)	5 (6)	4 (4)	1 (1)

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 8.1002, Table 8.1101

脳転移病変のある悪性黒色腫患者は、神経学的疾患を併発しやすい。そのため、本試験では神経系障害関連事象［器官別大分類で神経系障害。ただし、器官別大分類で良性、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）で Grade 2 の脳転移病変の出血事象も加えた］について評価した。

神経系障害関連事象の発現率は両コホートで同程度であり、ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 であった。本試験で予測できない神経毒性は見られなかった。よく見られた神経系障害関連事象は、頭痛（28%）であった。よく見られた治験薬との因果関係のある神経系障害関連事象は、頭痛（11%）、味覚異常（4%）、浮動性めまい（3%）及び知覚過敏（3%）であった。

頭蓋内腫瘍出血、脳出血又は頭蓋内出血を発現した被験者が 10 名（各コホート 5 名）いたが、第 1 回データカットオフ時点で 1 名（被験者 1001、後に治験薬との因果関係はない

と判断された）を除き治験薬との因果関係はないと判断された。このうち、治験薬投与中にコホートAの2名、コホートBの1名が死亡した。死亡した被験者のほとんどが出血事象の発現時に病勢進行の状態であり、治験薬との因果関係があると判断された事象はなかった。

13.3.3.　死亡

第1回データカットオフ時点で、73例（42%）（コホートAで38例、コホートBで35例）の被験者が死亡した。治験薬の最終投与後30日以内の死亡が39例、最終投与後30日を超えての死亡が34例であった。主要な死因は、病勢進行（コホートAで37例、コホートBで34例）であった。

最終連絡時、85例（49%）の被験者がまだ追跡中であった。

13.3.4.　重篤な有害事象

重篤な有害事象を、因果関係別に表 16 に示す。

重篤な有害事象は51例（30%）の被験者に発現した。よく見られた重篤な有害事象（発現率5%以上）は、発熱10例（6%）、頭蓋内出血10例（6%）（脳出血、頭蓋内出血及び頭蓋内腫瘍出血を併合して表記）及び扁平上皮癌9例（5%）であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は30例（17%）の被験者に発現した。よく見られた治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（発現率5%以上）は、発熱10例（6%）及び扁平上皮癌9例（5%）であった。なお本試験中に発現した扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌は異なる基本語に分類されているが、発現部位はすべて皮膚であった。

重篤な有害事象（コホートAで25%、コホートBで35%）及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（コホートAで13%、コホートBで22%）の発現率は、コホートAと比べてコホートBで高かった。

表 16　　重篤な有害事象：因果関係別（第1回データカットオフ、ATS集団）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係がある		
	コホートA (N=89)	コホートB (N=83)	合計 (N=172)	コホートA (N=89)	コホートB (N=83)	合計 (N=172)
重篤な有害事象発現例数	22 (25)	29 (35)	51 (30)	12 (13)	18 (22)	30 (17)
発熱	3 (3)	7 (8)	10 (6)	3 (3)	7 (8)	10 (6)
頭蓋内出血 [a]	5 (6)	5 (6)	10 (6)	0	1 (1)	1 (<1)
扁平上皮癌	5 (6)	4 (5)	9 (5)	5 (6)	4 (5)	9 (5)
頭痛	2 (2)	2 (2)	4 (2)	1 (1)	0	1 (<1)
悪寒	1 (1)	2 (2)	3 (2)	1 (1)	2 (2)	3 (2)
低血圧	0	3 (4)	3 (2)	0	2 (2)	2 (1)
心房細動	2 (2)	0	2 (1)	0	0	0
駆出率減少	2 (2)	0	2 (1)	1 (1)	0	1 (<1)
疲労	0	2 (2)	2 (1)	0	1 (1)	1 (<1)
悪心	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0	1 (1)	1 (<1)
好中球減少症	2 (2)	0	2 (1)	1 (1)	0	1 (<1)
汎血球減少症	0	2 (2)	2 (1)	0	2 (2)	2 (1)
失神	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0	0	0

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係がある		
	コホートA (N=89)	コホートB (N=83)	合計 (N=172)	コホートA (N=89)	コホートB (N=83)	合計 (N=172)
嘔吐	0	2 (2)	2 (1)	0	2 (2)	2 (1)
無顆粒球症	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
貧血	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
失語症	1 (1)	0	1 (<1)	1 (1)	0	1 (<1)
関節炎	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
心房粗動	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
骨痛	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
脳血管発作	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
胆嚢炎	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
痙攣	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
深部静脈血栓症	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
意識レベルの低下	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
失見当識	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
播種性血管内凝固	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
浮動性めまい	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
呼吸困難	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
大腿骨頚部骨折	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
不全片麻痺	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
高血糖	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
感染	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
嗜眠	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
白血球減少症	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
精神状態変化	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
運動性低下	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
運動機能障害	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
筋力低下	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
疼痛	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
膵炎	1 (1)	0	1 (<1)	1 (1)	0	1 (<1)
錯感覚	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
部分発作	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
胸水	1 (1)	0	1 (<1)	1 (1)	0	1 (<1)
肺炎	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
肺塞栓症	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
腎不全	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
急性腎不全	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚感染	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
傾眠	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (<1)
亜イレウス	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
血小板減少症	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0
血栓症	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性心膜炎	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	0

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 8.1201, Table 8.1301

a. 基本語の脳出血、頭蓋内出血及び頭蓋内腫瘍出血を併合して表記した

3 例（2%）の被験者が、重篤な有害事象により死亡に至った（コホート A の被験者 610 に発現した脳出血、コホート A の被験者 1058 に発現した脳出血、コホート B の被験者 808 に発現した頭蓋内出血）。治験責任医師により、いずれの事象も治験薬との因果関係はなく、主要な死因は原疾患と判断された。

13.3.5.　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 17 に示す。

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 4 例（2%）であった（コホート A で 1 例、コホート B で 3 例）。

表 17　治験薬投与中止に至った有害事象（第 1 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 14.1/J 14.1	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
コホート A V600E						
610	32 歳/白人/女性	脳出血	なし	47 日	Grade 5	死亡
コホート B V600E						
702	31 歳/白人/女性	汎血球減少症	あり	57 日	Grade 3	回復
403	55 歳/白人/女性	頭蓋内腫瘍出血	なし	81 日	Grade 4	未回復
コホート B V600K						
333	44 歳/白人/男性	リンパ球減少症	あり	1 日	Grade 3	未回復

Data Source: CSR (2011N113653_00) Listing 28.1503

a. 治験薬の初回投与からの日数

13.3.6.　注目すべき有害事象

13.3.6.1.　悪性皮膚病変（前癌性皮膚病変を含む）

悪性皮膚病変（前癌性皮膚病変を含む）として、皮膚有棘細胞癌、日光性角化症、ケラトアカントーマについて評価した。

皮膚有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌（基本語で皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌及びボーエン病）は、11 例（6%）の被験者（コホート A で 5 例、コホート B で 6 例）に 13 件発現した。内訳に含まれた扁平上皮癌は、全て皮膚での発現であった。治験実施計画書の規定に従い、すべての皮膚有棘細胞癌が重篤な有害事象として報告された。Grade 4 の有害事象が 1 例、Grade 3 の有害事象が 6 例であり、その他の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。第 1 回データカットオフ時点で、1 例の皮膚有棘細胞癌が未回復であった。

日光性角化症

日光性角化症は、9 例（5%）の被験者（コホート A で 3 例、コホート B で 6 例）に 14 件発現した。いずれの有害事象も Grade 1 又は 2 であり、重篤と判断された有害事象はなかった。第 1 回データカットオフ時点で、2 例の日光性角化症が未回復であった。

ケラトアカントーマ

ケラトアカントーマは、コホートAの1例（1%）の被験者に2件発現した。いずれも重篤でないGrade 1の有害事象であり、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。第1回データカットオフ時点で、いずれの事象の転帰も回復であった。

13.3.6.2.　治験治療中に発現したその他の悪性腫瘍

3例（2%）の被験者（コホートAの被験者268及び569、コホートBの被験者506）にGrade 1の皮膚の基底細胞癌が発現した。コホートAの2例の有害事象は、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。新たな原発性悪性黒色腫の発現は報告されなかった。

13.3.6.3.　発熱

発熱は44例（26%）の被験者に発現し、そ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32例（73%）であった。本試験では低血圧／悪寒（rigors/chills）を伴う発熱は重篤な有害事象として報告することを治験実施計画書で定めており、10例（23%）が重篤な発熱として報告された。1例に1件発現したGrade 3の発熱を除き、いずれの発熱もGrade 1又は2と判断された。第1回データカットオフ時点で、いずれの発熱も転帰は回復であった。

発熱、インフルエンザ様疾患、サイトカイン放出症候群及び全身性炎症反応症候群のうち重篤な事象を対象に臨床的レビューを行い、低血圧、脱水症、重度の悪寒又は腎障害を伴い感染等の要因がないものを重篤な非感染性の発熱事象として評価した。その結果、2例の被験者（被験者557及び807）が重篤な非感染性の発熱事象と特定された。これらの被験者は入院し、治療により解熱した。

13.3.6.4.　左室駆出率低下

データのある161例中78例（48%）の左室駆出率は、ベースライン値から変化なし又は上昇していた。左室駆出率低下を示した83例のうち62例（39%）の被験者はベースラインと比較し10%未満の低下であった。21例（13%）の被験者はベースラインと比較し10%以上の左室駆出率低下を示したが、そのうち基準値下限を下回っていた被験者は2例（1%）であった（被験者202及び613）。

13.3.6.5.　心臓弁膜異常

心エコー検査を、スクリーニング開始35日以内及び腫瘍評価を行う際に実施することとした。左室駆出率低下が認められたいずれの被験者においても心臓弁膜異常は認められなかった。

13.3.6.6.　ブドウ膜炎

2例（1%）の被験者（被験者852及び1058、いずれもコホートA）に重篤でないGrade 2のブドウ膜炎が発現した。いずれの事象も、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。

13.3.6.7.　好中球減少症

本試験では、Grade 3/4 又は重篤な好中球減少症を注目すべき有害事象として評価した。3 例（2%）の被験者（コホート A の被験者 53 及び 202、コホート B の被験者 403[2]）に Grade 4 の重篤な好中球減少症が 3 件発現した。2 例（各コホート 1 例）の好中球減少症は治験薬との因果関係があると判断された。これらの好中球減少症により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。第 1 回データカットオフ時点で、3 例の被験者の転帰は、すべて回復であった。

13.3.6.8.　急性腎不全

コホート B の 2 例（1%）の被験者（被験者 801 及び被験者 1007）に急性腎不全が発現した。1 例（被験者 1007）の腎不全は治験責任医師により重篤な有害事象と判断されたが、2 例ともに治験薬との因果関係はないと判断された。第 1 回データカットオフ時点で、いずれの事象も転帰は回復であった。

13.3.7.　臨床検査値の評価

ほとんどの血液生化学検査項目で、ベースライン後に Grade 3 又は 4 に上昇した被験者は少なかった。Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者が多かった項目（2 例以上）[3]は、血糖値（高血糖）で Grade 3 が 6 例及び Grade 4 が 1 例、無機リン（低リン酸血症）で Grade 3 が 4 例、カリウム（低カリウム血症）で Grade 3 が 4 例、ナトリウム（低ナトリウム血症）で Grade 3 が 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼで Grade 3 が 2 例であった。

Hy’s law に合致した肝機能値は認められなかった。臨床的に重要なトランスアミナーゼ及びビリルビンの上昇はほとんど見られなかった。

血液学的検査項目で、ベースライン後によく見られた Grade 3 又は 4 に上昇した異常（4 例以上）は、リンパ球数（リンパ球減少症）で Grade 3 が 7 例及び Grade 4 が 1 例、好中球数（好中球減少症）で Grade 4 が 4 例、血小板数（血小板減少症）で Grade 3 が 3 例及び Grade 4 が 1 例、ヘモグロビン（貧血）で Grade 3 が 4 例であった。なお、好中球減少症の詳細は 13.3.6.7.で評価した。

13.3.8.　その他の安全性評価

13.3.8.1.　バイタルサイン

血圧、心拍数及び呼吸数で、ベースラインからの重要な変化は見られなかった。体温がベースライン後に 38°C 以上に上昇した被験者は、コホート A で 7 例及びコホート B で 6 例であった。なお、発熱の詳細は 13.3.6.3.で評価した。

---

[2] 被験者 403 の基本語は無顆粒球症好中球減少症

[3] 中央検査項目ではないが、γ-グルタミルトランスフェラーゼで Grade 3 が 4 例、リパーゼで Grade 3 が 4 例及び Grade 4 が 2 例認められた（実施施設で随時検査）

13.3.8.2.　一般状態（ECOG PS）

ベースラインの ECOG PS は、全例で 0 又は 1 であった。治験薬投与中止時の ECOG PS が 2 以上となったのは、コホート A で 6 例、コホート B で 10 例であった。コホート B の 3 例では ECOG PS が 4 又は 5 になった。

13.3.8.3.　心電図

Bazett 法で補正した QT 間隔（QTc）において、ベースライン後に Grade 3 又は 4（QTc 500 msec 超）に上昇した被験者はいなかった。コホート B の 2 例は最悪グレードが Grade 2（QTc 481～500 msec）であったが、いずれも次の予定来院時には回復していた。

ベースライン値と比べて 60 msec 超の QTc 延長が認められた被験者は 6 例（4%）であったが、いずれの被験者でも試験期間中に 500 msec を超える QTc 値は認められなかった。

13.4.　薬物動態の結果

いずれのコホートでも、ダブラフェニブ及びその代謝物のトラフ濃度の中央値の推移に Week 16 まで顕著な傾向は見られなかった。Week 16 後はトラフ濃度値が得られた例数が 10 例以下に減少したため、各週の濃度中央値の比較は困難であった。Week 4～32 でトラフ濃度の中央値の範囲が最も高かったのは GSK2298683（2002.0～4736.3 ng/ml）であり、次いで GSK2167542（279.8～479.2 ng/ml）であった。一方、GSK2285403（45.1～136.6 ng/ml）及びダブラフェニブ未変化体（27.2～109.4 ng/ml）は低かった。予想通り、1～3 時間後及び 4～8 時間後の濃度はトラフ濃度より高かった。

デキサメタゾンの検討に参加する被験者は 15 例と計画したが、実際の参加者は 2 例であった。この 2 例において、ダブラフェニブと併用投与時の Day 15 のデキサメタゾン濃度は Day 1 より低かった。

13.5.　バイオマーカーの結果（探索的検討）

ベースライン時に cfDNA 検体を採取できた被験者は、本試験に組み入れた 172 例中 130 例であった。アレル特異的ポリメラーゼ連鎖反応法（ASPCR 法）（RGI IUO アッセイ）では 104 検体で BRAF V600E 変異が陽性となった。Inostics' BEAMing アッセイでは 83 検体で BRAF V600E 変異陽性が確認された。2 種類の BRAF V600 変異のアッセイ結果の一致割合は、陽性で 79.8%、全体（陽性及び陰性）で 83.8%であった。

さらに、cfDNA で測定した BRAF V600E 率及び BRAF V600K 率とベースラインにおける脳転移病変及び全病変の腫瘍量（長径和で提示）の相関性を探索したところ、全病変の腫瘍量と BRAF V600E 率及び V600K 率の間に相関が認められた（Spearman の相関係数）。

cfDNA 検体の BRAF V600 変異と有効性の評価項目（脳転移病変に対する奏効率、奏効率及び PFS）の関係を解析した結果、主要な解析集団（BRAF V600 変異別）でいずれの評価項目においても治験責任医師の評価と一致した。Inostics BEAMing アッセイで Wild Type cfDNA と判定されたコホート A の 7 例の被験者では比較的に奏効率が高く PFS の中央値が長かった。しかしこの患者集団は少数でありこれ以上の結論には至らなかったため、さらに詳しい検討が必要と考えられた。

13.6. 結論

本試験の結果から、脳を含む様々な部位の転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫に対する BRAF 阻害薬ダブラフェニブの有効性が示された。BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者（脳転移病変に対する局所治療歴の有無にかかわらず）に対し、ダブラフェニブがコントロール可能な安全性プロファイルで、臨床的に有効であることが示された。本試験の奏効率、PFS 及び OS の結果から、脳転移を有する BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者にとってダブラフェニブが新たな有効な治療の選択肢となることが示された。

13.7. 報告書の日付

2012 年 7 月

14. 試験終了時の結果

14.1.　治験対象集団の結果

14.1.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 18 に、治験薬の投与状況を表 19 に示す。

試験終了（2013 年 4 月 8 日）時点で、すべての被験者が治験薬の投与を中止又は継続試験（BRF114144 試験）に移行していた。試験終了（被験者の約 70%が死亡）時点に治験薬の投与を継続していた被験者には、BRAF114144 試験（ダブラフェニブの非盲検試験）に移行し治験薬の継続投与を受ける選択肢を提示した。その結果、コホート A の 5 例（6%）及びコホート B の 8 例（10%）の被験者が BRF114144 試験に移行した。コホート A の 1 例の被験者は、試験終了の際には既に治験薬の投与を中止することが決定していたため、BRF114144 試験には移行しなかった。

治験薬投与中止の主な理由は病勢進行であった（コホート A で 87%、コホート B で 80%）。試験を中止した被験者は 42 例（24%）であり、このうち 32 例は試験打切りによる中止（試験終了）であった。

表 18　　被験者の内訳（試験終了時）

	被験者数（%）	
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)
被験者の状況		
死亡	69 (78)	61 (73)
試験中止	20 (22)	22 (27)
治験中止の理由		
試験終了	15 (17)	17 (20)
追跡不能	2 (2)	1 (1)
治験責任医師の判断 [a]	0	1 (1)
同意撤回 [b]	3 (3)	3 (4)

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 6.1101

a. 1 例は病勢進行が認められていた

b. 同意撤回の理由は、コホート A では病勢進行 1 例、肝酵素の上昇 1 例、追跡調査への不参加希望 1 例であった。コホート B では今後の連絡を希望しないが 2 例、追跡調査への不参加希望 1 例であった

表 19　　治験薬投与状況（試験終了時）

	被験者数（%）	
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)
治験薬投与状況		
治験薬投与継続中	0	0
治験薬投与中止	89 (100)	83 (100)
治験薬投与中止の主な理由 [a]		
有害事象	2 (2)[b]	3 (4)
治験実施計画書からの逸脱	0	0
試験終了	6 (7)	8 (10)
追跡不能	0	0
治験責任医師の判断 [c]	2 (2)	3 (4)
被験者又は代諾者の判断	2 (2)	3 (4)
病勢進行	77 (87)	66 (80)

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 6.1201

a. 治験薬投与中止の主な理由は、1 例につき 1 件とした

b. 電子症例報告書の「有害事象の項」では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現を報告した被験者でも、「治験薬投与の項」では報告していない医療機関が 1 施設あった。このため、本表では治験薬の投与中止に至った有害事象の例数（表 29）よりも 1 例少なくなっている

c. 5 例ともに病勢進行が認められていた

14.2.　有効性の結果

14.2.1.　主要評価項目

主要評価項目（BRAF V600E 変異陽性集団での、治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率）は主要解析である第 1 回データカットオフ（2011 年 11 月 28 日）時点の結果で達成されている。その後、さらに 16 ヵ月間の治験薬投与及び被験者の追跡調査を継続した試験終了（2013 年 4 月 8 日）時点の BRAF V600E 変異陽性集団での治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率を、表 20 に示す。

BRAF V600E 変異陽性集団での治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率は、コホート A で 41%（CR の 4 例を含む）、コホート B で 37%（CR の 1 例を含む）であった。また、SD の被験者はコホート A で 41%、コホート B で 52%であった。PD となった被験者は少なく、コホート A で 9 例（12%）、コホート B で 5 例（8%）であった。

表 20　治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率
（試験終了時、BRAF V600E 変異陽性集団）

	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)
最良総合効果, n (%)		
CR	4 (5)	1 (2)
PR	26 (35)	23 (35)
SD	30 (41)	34 (52)
PD	9 (12)	5 (8)
NE	5 (7)	2 (3)
奏効率		
CR+PR, n (%)	30 (41)	24 (37)
95%信頼区間 [a]	(29.3, 52.6)	(25.3, 49.8)
p 値 [b]	<0.0001	<0.0001

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 7.0002
a. 正確な両側 95%信頼区間
b. p 値が 0.025 以下の場合、帰無仮説が棄却される

治験責任医師判定に基づくベースラインからの最大腫瘍縮小率の Waterfall plot（BRAF V600E 変異陽性集団）では、いずれのコホートでもほとんどの被験者が腫瘍の縮小を示した。

脳転移病変に対する治験責任医師判定に基づく奏効までの期間は短く、その中央値はコホート A で 4.1 週間、コホート B で 4.7 週間であった（BRAFV600E 変異陽性集団）。

14.2.2.　副次評価項目

14.2.2.1.　BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者での抗腫瘍効果

副次評価項目の要約（BRAF V600E 変異陽性集団）を表 21 に示す。

表 21 副次評価項目の結果の要約
（試験終了時、BRAF V600E 変異陽性集団）

	治験責任医師判定	
	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)
脳転移病変に対する奏効期間		
評価対象	30	24
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	23 (77)	17 (71)
試験打切り、追跡期間完了, n (%)	7 (23)	7 (29)
奏効期間（週）		
中央値	24.1	28.1
95%信頼区間	(16.1, 30.3)	(24.1, 44.1)
全病変に対する奏効率		
最良総合効果, n (%)		
CR	2 (3)	0
PR	28 (38)	23 (35)
SD	29 (39)	31 (48)
PD	11 (15)	9 (14)
NE	4 (5)	2 (3)
奏効率, n (%)		
CR+PR	30 (41)	23 (35)
95%信頼区間 [a]	(29.3, 52.6)	(23.9, 48.2)
全病変に対する奏効期間		
評価対象	30	23
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	22 (73)	20 (87)
試験打切り、追跡期間完了, n (%)	8 (27)	3 (13)
奏効期間（週）		
中央値	27.6	23.7
95%信頼区間	(16.6, 32.4)	(20.1, 28.1)
PFS		
評価対象	74	65
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	63 (85)	59 (91)
試験打切り、追跡期間完了, n (%)	11 (15)	6 (9)
PFS 推定値（週）		
中央値	16.1	18.3
95%信頼区間	(15.7, 23.4)	(16.0, 23.9)
	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)
OS		
死亡（イベント）, n (%)	55 (74)	48 (74)
試験打切り、追跡期間完了, n (%)	19 (26)	17 (26)
OS 推定値（ヵ月）		
中央値	6.8	7.6
95%信頼区間	(6.1, 9.2)	(6.3, 10.6)

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 7.2001, Table 7.1002, Table 7.3001, Table 7.8001, Table 7.9009
a. 正確な両側 95%信頼区間

14.2.2.1.1. 脳転移病変に対する奏効期間

治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 54 例（コホート A で 30 例、コホート B で 24 例）であり、持続可能な抗腫瘍効果が維持された。脳転移病変に対する奏効期間の中央値は、コホート A で 24.1 週間、

コホートBで28.1週間であった。コホートAでは主要解析である第1回データカットオフ時と比べて4週間延長したが、コホートBでは変化は見られなかった。

14.2.2.1.2.　全病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600E変異陽性集団）は、コホートAで41%（95%信頼区間：29.3～52.6%）、コホートBで35%（95%信頼区間：23.9～48.2%）であった。いずれのコホートの結果も治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率と類似しており、脳転移及び頭蓋外のいずれの悪性黒色腫に対してもダブラフェニブは同等の効果を発揮することが示唆された。奏効例数は、主要解析である第1回データカットオフ時の結果にコホートAでCRに2例、コホートBでPRに3例の被験者が追加された。

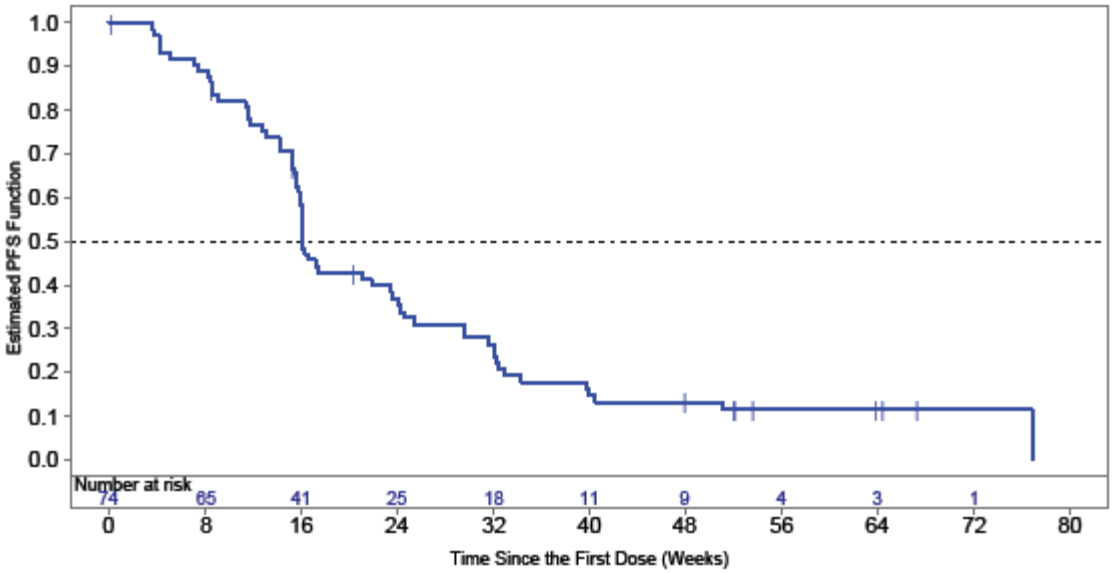
14.2.2.1.3.　全病変に対する奏効期間

治験責任医師判定で全病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E変異陽性集団）は53例（コホートA：30例、コホートB：23例）であり、全病変に対する奏効期間の中央値はコホートAで27.6週間（95%信頼区間：16.6～32.4週間）、コホートBで23.7週間（95%信頼区間：20.1～28.1週間）であった。主要解析である第1回データカットオフ時と比べて、いずれのコホートの全病変に対する奏効期間も延長した。

14.2.2.1.4.　無増悪生存期間（PFS）

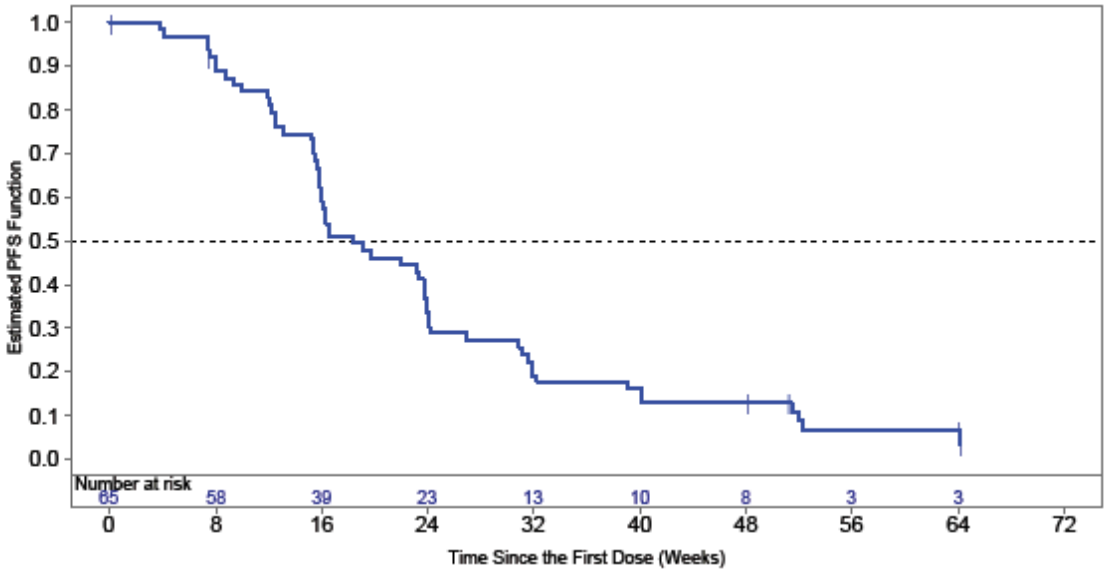
治験責任医師判定に基づくPFSのKaplan-Meier曲線（BRAF V600E変異陽性集団）を、図 5（コホートA）及び図 6（コホートB）に示す。

治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、コホートAで16.1週間、コホートBで18.3週間であった。主要解析である第1回データカットオフ時と比べて、PFSの中央値はコホートAでは変化はなかったが、コホートBでは2週間延長した。現在、悪性黒色腫の標準治療である全身化学療法の有効性と比べても良好な結果が示された。



Data Source: CSR (2011N113653_02) Figure 17.0017
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

図 5　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：コホート A（試験終了時、BRAF V600E 変異陽性集団）



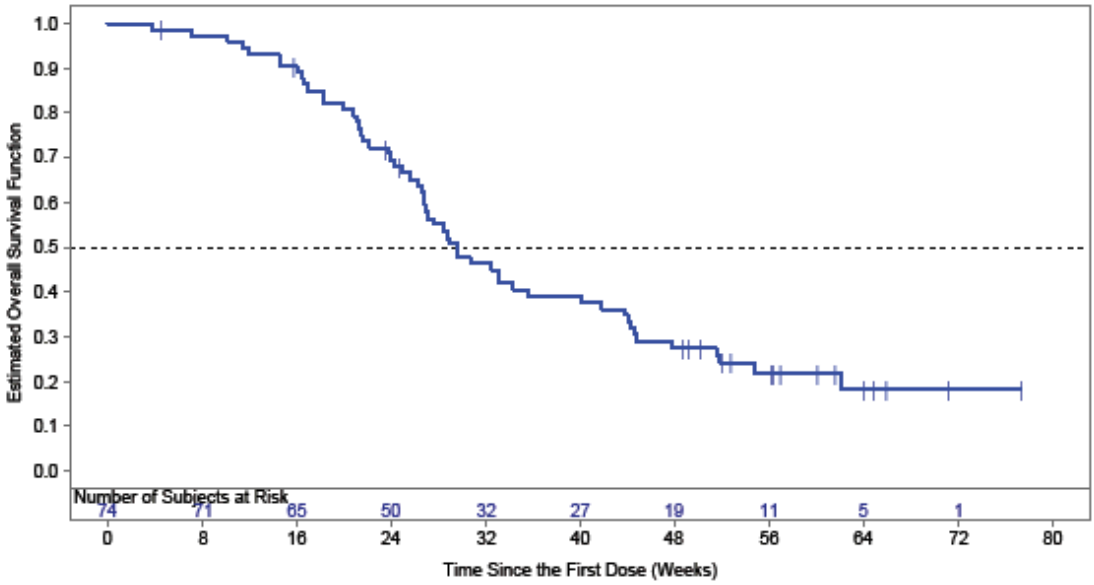
Data Source: CSR (2011N113653_02) Figure 17.0018
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

図 6　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線：コホート B（試験終了時、BRAF V600E 変異陽性集団）

14.2.2.1.5.　　全生存期間（OS）

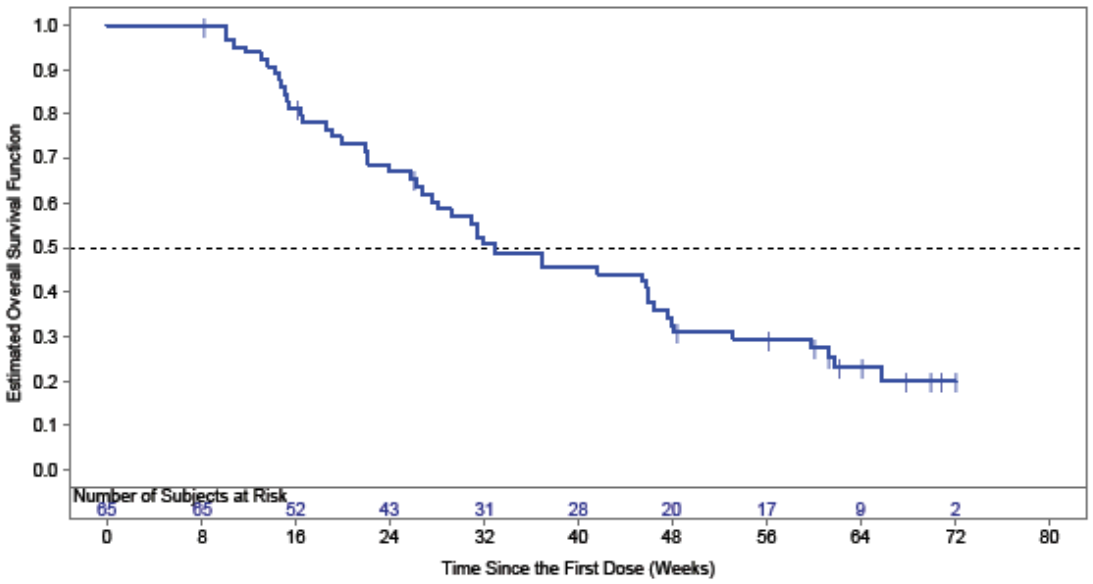
OS の Kaplan-Meier 曲線（BRAF V600E 変異陽性集団）を、図 7（コホート A）及び図 8（コホート B）に示す。

OS の中央値（BRAF V600E 変異陽性集団）はコホート A で 6.8 ヵ月、コホート B で 7.6 ヵ月と、いずれも 6 ヵ月を超えていた。現在、悪性黒色腫の標準治療である全身化学療法の有効性と比べても良好な結果が示された。



Data Source: CSR (2011N113653_02) Figure 17.0025
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

図 7　　OS の Kaplan-Meier 曲線：コホート A
（試験終了時、BRAF V600E 変異陽性集団）



Data Source: CSR (2011N113653_02) Figure 17.0026
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

図 8　　OS の Kaplan-Meier 曲線：コホート B
（試験終了時、BRAF V600E 変異陽性集団）

14.2.2.2. BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者での抗腫瘍効果

副次評価項目の要約（BRAF V600K 変異陽性集団）を表 22 に示す。

表 22 副次評価項目の結果の要約
（試験終了時、BRAF V600K 変異陽性集団）

	治験責任医師判定	
	コホート A (N=15)	コホート B (N=18)
脳転移病変に対する奏効率		
最良総合効果, n (%)		
CR	0	0
PR	1 (7)	4 (22)
SD	4 (27)	5 (28)
PD	6 (40)	6 (33)
NE	4 (27)	3 (17)
奏効率, n (%)		
CR+PR	1 (7)	4 (22)
95%信頼区間 [a]	(0.2, 31.9)	(6.4, 47.6)
全病変に対する奏効率		
最良総合効果, n (%)		
CR	0	0
PR	0	5 (28)
SD	7 (47)	4 (22)
PD	4 (27)	6 (33)
NE	4 (27)	3 (17)
奏効率, n (%)		
CR+PR	0	5 (28)
95%信頼区間 [a]	(0.0, 21.8)	(9.7, 53.5)
PFS		
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	13 (87)	15 (83)
試験打切り、追跡期間完了, n (%)	2 (13)	3 (17)
PFS 推定値（週）		
中央値	8.1	15.6
95%信頼区間	(3.1, 16.1)	(7.9, 17.6)
	コホート A (N=15)	コホート B (N=18)
OS		
死亡（イベント）, n (%)	14 (93)	13 (72)
試験打切り、追跡期間完了, n (%)	1 (7)	5 (28)
OS 推定値（ヵ月）		
中央値	3.7	5.0
95%信頼区間	(1.6, 5.2)	(3.1, 11.9)

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 7.4002, Table 7.5002, Table 7.8003, Table 7.9010
a. 正確な両側 95%信頼区間

14.2.2.2.1. 脳転移病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）は、主要解析である第 1 回データカットオフ時と同様の結果であった。脳転移病変に対する奏効率は、コホート A で 7%、コホート B で 22%であり、いずれのコホートでも CR となった被験者はいなかった。

治験責任医師判定に基づくベースラインからの脳転移病変の最大腫瘍縮小率の Waterfall plot（BRAF V600K 変異陽性集団）では、いずれのコホートでもほとんどの被験者が腫瘍の縮小を示した。

14.2.2.2.2.　全病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）は、主要解析である第 1 回データカットオフ時と同様の結果であった。全病変に対する奏効率はコホート A で 0%（95%信頼区間：0.0～21.8%）、コホート B で 28%（95%信頼区間：9.7～53.5%）であり、コホート B では治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率と類似しており、脳転移及び頭蓋外のいずれの悪性黒色腫病変に対してもダブラフェニブは同等の効果を発揮することが示唆された。

治験責任医師判定に基づくベースラインからの最大腫瘍縮小率の Waterfall plot（BRAF V600K 変異陽性集団）では、いずれのコホートでもほとんどの被験者が腫瘍の縮小を示した。

14.2.2.2.3.　無増悪生存期間（PFS）

治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、コホート A で 8.1 週間、コホート B で 15.6 週間であった。現在、悪性黒色腫の標準治療である全身化学療法の有効性と比べて良好な結果が示された。BRAF V600E 変異陽性集団での結果（コホート A で 16.1 週、コホート B で 18.3 週）と比べて、コホート A は短かったがコホート B は同程度であった。

14.2.2.2.4.　全生存期間（OS）

OS の中央値（BRAF V600K 変異陽性集団）はコホート A で 3.7 ヵ月、コホート B で 5.0 ヵ月であり、現在、悪性黒色腫の標準治療である全身化学療法の有効性と比べて良好な結果が示された。いずれのコホートの結果も、BRAF V600E 変異陽性集団と比べて短かった。

14.3.　安全性の結果

14.3.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 23 に示す。

1 日投与量（治験実施計画書の規定では 300 mg）の中央値は、コホート A で 300.00 mg、コホート B で 298.35 mg であった。投与期間の中央値は、コホート A で 3.943 ヵ月、コホート B で 4.238 ヵ月であった。投与期間が 6 ヵ月を超えた被験者は 54 例（31%）及び 12 ヵ月を超えた被験者は 19 例（11%）であった。最長投与期間はコホート A で 17.77 ヵ月、コホート B で 23.69 ヵ月であった。

表 23　　治験薬の曝露（試験終了時、ATS 集団）

	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)
1 日投与量（mg）		
平均値	279.87	279.74
標準偏差	42.521	42.030
中央値	300.00	298.35
範囲	99.3-300.0	90.9-300.0
投与期間 [a]（ヵ月）		
中央値	3.943	4.238
範囲	0.07-17.77	0.16-23.69
投与期間 [a], n (%)		
3 ヵ月未満	28 (31)	28 (34)
3 ヵ月以上 6 ヵ月以下	33 (37)	29 (35)
6 ヵ月超 12 ヵ月以下	21 (24)	14 (17)
12 ヵ月超	7 (8)	12 (14)

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 8.0001
a. 画像で病勢進行確認後もダブラフェニブの投与を継続した被験者も含む

14.3.2.　有害事象

有害事象の概略を表 24 に示す。

ほとんどの被験者（93%）で 1 件以上の有害事象が認められた。コホート A の 3 例（3%）及びコホート B の 3 例（4%）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象の発現率は、コホート A で 26 例（29%）、コホート B で 31 例（37%）であった。コホート A の 2 例及びコホート B の 1 例が脳出血又は頭蓋内出血により死亡した。また、コホート A の 1 例が心停止、肺塞栓症、急性腎不全及び尿路感染、コホート A の 1 例が髄膜転移により死亡した。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬の因果関係はなく、主要な死因は原疾患と判断した。

表 24　　有害事象の概略（試験終了時、ATS 集団）

	被験者数（%）		
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
有害事象発現例数	81 (91)	79 (95)	160 (93)
治験薬との因果関係がある有害事象	73 (82)	68 (82)	141 (82)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (3)	3 (4)	6 (3)
治験薬の減量に至った有害事象	12 (13)	15 (18)	27 (16)
治験薬の中断に至った有害事象	24 (27)	34 (41)	58 (34)
重篤な有害事象発現例数	26 (29)	31 (37)	57 (33)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	14 (16)	20 (24)	34 (20)
死亡に至った重篤な有害事象	4 (4)	1 (1)	5 (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	0

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 8.1001

いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象を、表 14（グレード別）及び表 15（因果関係別）に示す。

よく見られた有害事象（合計で発現率 20%以上）は、頭痛、発熱、過角化、疲労、悪心、嘔吐、発疹であった。よく見られた有害事象のほとんどが両コホートで同程度の発現率（発現率の差が 10%以内）であった。コホート A と比べてコホート B の発現率が 10%以上高かった事象は、悪心（コホート A で 21%、コホート B で 33%）、疲労（コホート A で 21%、コホート B で 33%）及び便秘（コホート A で 3%、コホート B で 13%）であった。コホート B と比べてコホート A の発現率が 10%以上高かった事象はなかった。

ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。最もよく見られた Grade 3 の有害事象は扁平上皮癌（7%）であり、最もよく見られた Grade 4 の有害事象は好中球減少症（1%）であった。

最もよく見られた治験薬との因果関係がある有害事象は、過角化（24%）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コホート A とコホート B でほぼ同程度であったが、皮膚乳頭腫はコホート B（7%）と比べてコホート A（19%）で 10%以上高かった。

表 25　いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象：グレード別
（試験終了時、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	被験者数（%）					
	コホート A (N=89)			コホート B (N=83)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	81 (91)	28 (31)	6 (7)	79 (95)	39 (47)	3 (4)
皮膚および皮下組織障害						
過角化	24 (27)	0	0	23 (28)	1 (1)	0
発疹	18 (20)	0	0	16 (19)	0	0
脱毛症	17 (19)	0	0	13 (16)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (17)	3 (3)	0	10 (12)	1 (1)	0
皮膚乾燥	9 (10)	0	0	5 (6)	0	0
日光性角化症	3 (3)	0	0	8 (10)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	26 (29)	0	0	23 (28)	1 (1)	0
疲労	19 (21)	0	0	27 (33)	2 (2)	0
悪寒	9 (10)	0	0	14 (17)	1 (1)	0
末梢性浮腫	6 (7)	0	0	8 (10)	0	0
神経系障害						
頭痛	30 (34)	2 (2)	0	23 (28)	1 (1)	0
胃腸障害						
悪心	19 (21)	2 (2)	0	27 (33)	2 (2)	0
嘔吐	20 (22)	1 (1)	0	18 (22)	3 (4)	0
下痢	8 (9)	0	0	15 (18)	1 (1)	0
便秘	4 (4)	0	0	11 (13)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	18 (20)	0	0	14 (17)	0	0
筋肉痛	15 (17)	0	0	12 (14)	0	0
四肢痛	13 (15)	0	0	10 (12)	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	18 (20)	0	0	11 (13)	0	0
脂漏性角化症	9 (10)	0	0	8 (10)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	10 (11)	2 (2)	0	14 (17)	1 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	13 (15)	0	0	8 (10)	0	0

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 8.1001, Table 8.1004
a. Grade 5 の有害事象も含む

表 26　いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象：因果関係別（試験終了時、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	被験者数（%）			
	因果関係を問わない		因果関係あり	
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)
有害事象発現例数	81 (91)	79 (95)	73 (82)	68 (82)
皮膚および皮下組織障害	60 (67)	58 (70)	56 (63)	51 (61)
過角化	24 (27)	23 (28)	21 (24)	21 (25)
発疹	18 (20)	16 (19)	15 (17)	15 (18)
脱毛症	17 (19)	13 (16)	16 (18)	10 (12)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (17)	10 (12)	15 (17)	10 (12)
皮膚乾燥	9 (10)	5 (6)	9 (10)	2 (2)
日光性角化症	3 (3)	8 (10)	3 (3)	7 (8)
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (48)	55 (66)	29 (33)	38 (46)
発熱	26 (29)	23 (28)	16 (18)	18 (22)
疲労	19 (21)	27 (33)	16 (18)	17 (20)
悪寒	9 (10)	14 (17)	9 (10)	12 (14)
末梢性浮腫	6 (7)	8 (10)	3 (3)	1 (1)
神経系障害	47 (53)	48 (58)	28 (31)	23 (28)
頭痛	30 (34)	23 (28)	15 (17)	7 (8)
胃腸障害	41 (46)	48 (58)	22 (25)	24 (29)
悪心	19 (21)	27 (33)	9 (10)	12 (14)
嘔吐	20 (22)	18 (22)	8 (9)	8 (10)
下痢	8 (9)	15 (18)	5 (6)	9 (11)
便秘	4 (4)	11 (13)	1 (1)	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	39 (44)	39 (47)	25 (28)	23 (28)
関節痛	18 (20)	14 (17)	12 (13)	9 (11)
筋肉痛	15 (17)	12 (14)	10 (11)	10 (12)
四肢痛	13 (15)	10 (12)	7 (8)	3 (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）	36 (40)	31 (37)	31 (35)	21 (25)
皮膚乳頭腫	18 (20)	11 (13)	17 (19)	6 (7)
脂漏性角化症	9 (10)	8 (10)	5 (6)	5 (6)
代謝および栄養障害	22 (25)	26 (31)	10 (11)	11 (13)
食欲減退	10 (11)	14 (17)	7 (8)	9 (11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (27)	19 (23)	6 (7)	5 (6)
咳嗽	13 (15)	8 (10)	4 (4)	1 (1)

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 8.1002, Table 8.1101

14.3.3.　死亡

試験終了時点で、130 例（76%）（コホート A で 69 例、コホート B で 61 例）の被験者が死亡した。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡が 49 例（28%）、30 日経過後の死亡が 81 例（47%）であった。主要な死因は、病勢進行（コホート A で 68 例、コホート B で 60 例）であった。残り 2 例の主要な死因は「その他」に分類され、コホート A の被験者 268 は多臓器不全、コホート B の被験者 419 は進行性疾患による死亡であった。

14.3.4.　重篤な有害事象

重篤な有害事象を、表 27（因果関係を問わない）及び表 28（因果関係別）に示す。

重篤な有害事象は 57 例（33%）の被験者に発現した。よく見られた重篤な有害事象（発現率 5%以上）は、発熱（コホート A：4%、コホート B：11%）及び扁平上皮癌（コホート A：7%、コホート B：8%）であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は 34 例（20%）の被験者に発現した。よく見られた重篤な有害事象（発現率 5%以上）は、扁平上皮癌及び発熱であった。なお本試験中に発現した扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌は異なる基本語に分類されているが、発現部位はすべて皮膚であった。

重篤な有害事象（コホート A で 29%、コホート B で 37%）と治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（コホート A で 16%、コホート B で 24%）のいずれの発現率も、コホート A と比べてコホート B で高かった。

表 27　　重篤な有害事象（試験終了時、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	被験者数（%）		
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
重篤な有害事象発現例数	26 (29)	31 (37)	57 (33)
発熱	4 (4)	9 (11)	13 (8)
扁平上皮癌	6 (7)	7 (8)	13 (8)
頭蓋内出血	2 (2)	3 (4)	5 (3)
頭痛	2 (2)	2 (2)	4 (2)
脳出血	2 (2)	1 (1)	3 (2)
悪寒	1 (1)	2 (2)	3 (2)
駆出率減少	3 (3)	0	3 (2)
低血圧	0	3 (4)	3 (2)
心房細動	2 (2)	0	2 (1)
痙攣	0	2 (2)	2 (1)
疲労	0	2 (2)	2 (1)
頭蓋内腫瘍出血	1 (1)	1 (1)	2 (1)
悪心	1 (1)	1 (1)	2 (1)
好中球減少症	2 (2)	0	2 (1)
汎血球減少症	0	2 (2)	2 (1)
部分発作	1 (1)	1 (1)	2 (1)
肺塞栓症	2 (2)	0	2 (1)
急性腎不全	1 (1)	1 (1)	2 (1)
失神	1 (1)	1 (1)	2 (1)
嘔吐	0	2 (2)	2 (1)
無顆粒球症	0	1 (1)	1 (<1)
貧血	0	1 (1)	1 (<1)
失語症	1 (1)	0	1 (<1)
関節炎	1 (1)	0	1 (<1)
心房粗動	1 (1)	0	1 (<1)
骨痛	0	1 (1)	1 (<1)
ボーエン病	0	1 (1)	1 (<1)
心停止	1 (1)	0	1 (<1)
蜂巣炎	1 (1)	0	1 (<1)
脳血管発作	0	1 (1)	1 (<1)
胆嚢炎	0	1 (1)	1 (<1)
深部静脈血栓症	0	1 (1)	1 (<1)
意識レベルの低下	0	1 (1)	1 (<1)
播種性血管内凝固	0	1 (1)	1 (<1)

基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	被験者数（%）		
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
浮動性めまい	0	1 (1)	1 (<1)
呼吸困難	0	1 (1)	1 (<1)
大腿骨頚部骨折	1 (1)	0	1 (<1)
不全片麻痺	0	1 (1)	1 (<1)
高血糖	0	1 (1)	1 (<1)
感染	1 (1)	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1)	1 (<1)
嗜眠	0	1 (1)	1 (<1)
白血球減少症	1 (1)	0	1 (<1)
精神状態変化	0	1 (1)	1 (<1)
髄膜転移	1 (1)	0	1 (<1)
運動性低下	0	1 (1)	1 (<1)
運動機能障害	1 (1)	0	1 (<1)
筋力低下	0	1 (1)	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (1)	0	1 (<1)
疼痛	1 (1)	0	1 (<1)
四肢痛	0	1 (1)	1 (<1)
膵炎	1 (1)	0	1 (<1)
錯感覚	0	1 (1)	1 (<1)
静脈炎	1 (1)	0	1 (<1)
胸水	1 (1)	0	1 (<1)
肺炎	0	1 (1)	1 (<1)
腎不全	1 (1)	0	1 (<1)
傾眠	0	1 (1)	1 (<1)
亜イレウス	1 (1)	0	1 (<1)
血小板減少症	1 (1)	0	1 (<1)
血栓症	0	1 (1)	1 (<1)
尿路感染	1 (1)	0	1 (<1)
ウイルス性心膜炎	1 (1)	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 8.1201

表 28　　治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（試験終了時、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	被験者数（%）		
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象発現例数	14 (16)	20 (24)	34 (20)
扁平上皮癌	6 (7)	7 (8)	13 (8)
発熱	3 (3)	7 (8)	10 (6)
悪寒	1 (1)	2 (2)	3 (2)
駆出率減少	2 (2)	0	2 (1)
低血圧	0	2 (2)	2 (1)
汎血球減少症	0	2 (2)	2 (1)
嘔吐	0	2 (2)	2 (1)
無顆粒球症	0	1 (1)	1 (<1)
失語症	1 (1)	0	1 (<1)
痙攣	0	1 (1)	1 (<1)
播種性血管内凝固	0	1 (1)	1 (<1)
浮動性めまい	0	1 (1)	1 (<1)
呼吸困難	0	1 (1)	1 (<1)

基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	被験者数（%）		
	コホートA (N=89)	コホートB (N=83)	合計 (N=172)
疲労	0	1 (1)	1 (<1)
頭痛	1 (1)	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1)	1 (<1)
嗜眠	0	1 (1)	1 (<1)
運動性低下	0	1 (1)	1 (<1)
悪心	0	1 (1)	1 (<1)
好中球減少症	1 (1)	0	1 (<1)
膵炎	1 (1)	0	1 (<1)
胸水	1 (1)	0	1 (<1)
傾眠	0	1 (1)	1 (<1)

Data Source: CSR (2011N113653_02) Table 8.1301

5 例（3%）の被験者が、重篤な有害事象により死亡に至った。治験責任医師により、いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。5 例中 3 例の被験者（コホート A の被験者 610 及び 1058、コホート B の被験者 808）では、脳出血又は頭蓋内出血が発現した。1 例の被験者（コホート A の被験者 553）では、心停止、肺塞栓症、急性腎不全及び尿路感染が発現した。1 例の被験者では（コホート A の被験者 11）では、髄膜転移が発現した。いずれの死亡も、主要な死因は原疾患と判断された。

14.3.5.　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を表 29 に示す。

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 6 例（3%）であった。

表 29　　治験薬投与中止に至った有害事象（試験終了時、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 16.0/J 16.0	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
コホート A V600E						
610	32/白人/女性	脳出血	なし	47 日	Grade 5	死亡
709	63/白人/男性	駆出率減少	あり	280 日	Grade 2	回復
265	47/白人/男性	てんかん	なし	190 日	Grade 3	未回復
コホート B V600E						
702	31/白人/女性	汎血球減少症	あり	57 日	Grade 3	回復
403	55/白人/女性	頭蓋内腫瘍出血	なし	81 日	Grade 4	未回復
コホート B V600K						
333	44/白人/男性	リンパ球減少症	あり	1 日	Grade 3	未回復

Data Source: CSR (2011N113653_02) Listing 28.1503

a. 治験薬の初回投与からの日数

14.3.6.　注目すべき有害事象

14.3.6.1.　　悪性皮膚病変（前癌性皮膚病変を含む）

悪性皮膚病変（前癌性皮膚病変を含む）として、皮膚有棘細胞癌、日光性角化症、ケラトアカントーマについて評価した。

皮膚有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌（基本語で皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌及びボーエン病）は 13 例（8%）の被験者に 15 件発現し、いずれのコホートでも同程度の発現率であった（コホート A で 6 例、コホート B で 7 例）。内訳に含まれた扁平上皮癌は全て皮膚での発現であった。治験実施計画書の規定に従い、すべての皮膚有棘細胞癌が重篤な有害事象として報告された。皮膚有棘細胞癌は、過半数の被験者（62%）で治験薬投与開始後 3 ヵ月以内に発現し、初発までの期間の中央値は 9 週間であった。すべての事象が、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。13 例中 12 例のグレードが、Grade 3 と判断された。治験薬への対処（投与中止、減量又は投与中断）が必要な皮膚有棘細胞癌は認められなかった（1 例では治験薬投与中止の 5 日後に皮膚有棘細胞癌が発現した）。いずれの事象も各実施機関の治療法で対処され、転帰は回復であった。

日光性角化症

日光性角化症は、11 例（6%）の被験者（コホート A で 3 例、コホート B で 8 例）に 22 件発現した。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であり、重篤と判断された事象はなかった。初発までの期間の中央値は、コホート A（4 週間）に比べてコホート B（14 週間）で長かった。治験責任医師により、11 例中 10 例の事象が治験薬との因果関係があると判断された。治験薬への対処（投与中止、減量又は投与中断）が必要な日光性角化症は認められなかった。試験終了時のデータカットオフ時点で、コホート B の 3 例の日光性角化症が未回復であった。

ケラトアカントーマ

ケラトアカントーマは、コホート A の 1 例（1%）の被験者（被験者 555）に 1 件発現した。重篤でない Grade 1 の事象であり、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。初発までの期間は 9 週間であった。治験薬への対処（投与中止、減量又は投与中断）は不要であり、試験終了時のデータカットオフ時点で転帰は回復であった。

14.3.6.2.　治験治療中に発現したその他の悪性腫瘍

治験治療中に発現又は悪化した皮膚以外の悪性腫瘍は認められず、新たな原発性悪性黒色腫の発現も報告されなかった。

5 例（3%）の被験者（コホート A の被験者 268、502、562 及び 569、コホート B の被験者 506）に Grade 1 又は 2 の皮膚の基底細胞癌が発現した。初発までの期間の中央値は、治験薬の初回投与から 8 週間（範囲：4～31 週間）であった。コホート A の 3 例（被験者 268、562 及び 569）の事象は、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。治験薬への対処（投与中止、減量又は投与中断）が必要な皮膚の基底細胞癌は認められなかった。試験終了時のデータカットオフ時点で、いずれの事象も転帰は回復であった。

14.3.6.3.　発熱

発熱は、49 例（28%）の被験者に発現し、そのうち治験薬との因果関係があると判断された事象は 34 例（69%）であった。本試験では低血圧／悪寒（rigors/chills）を伴う発熱は重篤

な有害事象として報告することを治験計画書で定めており、13 例（27%）の重篤な発熱が報告された。重篤な発熱の発現率はコホート A（15%）と比べてコホート B（39%）で高かった。1 例の被験者で Grade 3 の発熱が 1 件発現した以外は、すべて Grade 1 又は 2 の事象であった。試験終了時のデータカットオフ時点で、すべての事象の転帰は回復であった。

14.3.6.4.　左室駆出率低下

コホート A の 3 例（3%）で駆出率減少が有害事象として報告され、そのうち 2 例の事象が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。初発までの期間の中央値は、治験薬の初回投与から 13 週間（範囲：4～40 週間）であった。試験終了時のデータカットオフ時点の転帰は、3 例中 2 例で回復が認められた。

データのある 161 例中 73 例（45%）の左室駆出率は、ベースライン値から変化なし又は上昇していた。左室駆出率の低下を示した 88 例のうちほとんど（62 例）の被験者はベースラインと比較し 10%未満の低下であった。残り 26 例の被験者はベースラインと比較し 10%以上の左室駆出率の低下を示したが、そのうち基準値下限を下回っていた被験者は 4 例のみであった。

14.3.6.5.　心臓弁膜異常

心臓弁膜異常は報告されなかった。

14.3.6.6.　ブドウ膜炎

4 例（2%）の被験者（コホート A の被験者 852、652 及び 1058 とコホート B の被験者 1003）に重篤でない Grade 1 又は 2 のブドウ膜炎又は虹彩炎が発現した。コホート A の 2 例（被験者 852 及び 1058）で発現した事象は、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。

14.3.6.7.　好中球減少症

第 1 回データカットオフ後に、新たな Grade 3/4 又は重篤な好中球減少症は報告されなかった。3 例（2%）の被験者（コホート A の被験者 53 及び 202、コホート B の被験者 403[4]）に Grade 4 の重篤な好中球減少症が 3 件発現したが転帰は、すべて回復であった。

14.3.6.8.　急性腎不全

4 例（2%）の被験者（コホート A の被験者 553、コホート B の被験者 2[5]、801 及び 1007）に急性腎不全が発現した。そのうち 2 例（被験者 553 及び 1107）が重篤と判断され、1 例（被験者 553）は死亡に至った。なお、死亡に至った心停止、肺塞栓症及び尿路感染も併発していた。試験終了時のデータカットオフ時点で、コホート B の 3 例の被験者の転帰は回復であった。

---

[4] 被験者 403 の基本語は無顆粒球症好中球減少症

[5] 被験者 2 の基本語は腎不全

14.3.7.　臨床検査値の評価

血液生化学検査項目で、ベースライン後にグレードが上昇した被験者の割合（すべてのグレード）の高かった項目は、血糖値（高血糖）43%、無機リン（低リン酸血症）32%、アルカリホスファターゼ（血中アルカリホスファターゼ増加）25%であった。ほとんどの血液生化学検査項目で、ベースライン後に Grade 3 又は 4 に上昇した被験者は 2%以内であった。Grade 3 に上昇した被験者の割合[6]の高かった項目は、血糖値（高血糖）8 例（5%）及び無機リン（低リン酸血症）13 例（8%）であった。

第 1 回データカットオフでの結果と同様に、Hy's law に合致した肝機能値は認められなかった。臨床的に重要なトランスアミナーゼ及びビリルビンの上昇はほとんど見られなかった。

血液学的検査項目で、ベースライン後によく見られた Grade 3 又は 4 に上昇した異常は、リンパ球数（リンパ球減少症）9%、ヘモグロビン（貧血）3%であった。好中球数では、ベースライン後に Grade 4 に上昇した被験者が 4 例（2%）認められ、そのうち 3 例が重篤な事象と判断された（14.3.6.7.）。

14.3.8.　その他の安全性評価

14.3.8.1.　バイタルサイン

血圧、心拍数及び呼吸数で、ベースラインからの重要な変化は見られなかった。体温がベースライン後に 38°C 以上に上昇した被験者は、コホート A で 8 例及びコホート B で 7 例であった。なお、発熱の詳細は 14.3.6.3.で評価した。

14.3.8.2.　一般状態（ECOG PS）

ベースラインの ECOG PS は、全例で 0 又は 1 であった。その内訳はコホート A の被験者 89 例のうち ECOG PS 0 が 54%、1 が 46%、コホート B の被験者 83 例のうち ECOG PS 0 が 61%、1 が 39%であった。第 1 回データカットオフ時点で、コホート A の 6 例及びコホート B の 10 例は投与中止時の ECOG PS が 2 以上であった。コホート B の 3 例では ECOG PS が 4 又は 5 になった。試験終了時データカットオフ時点で、ECOG PS が 2 以上に追加された被験者はコホート B で 3 例（ECOG PS 2 が 2 例及び ECOG PS 3 が 1 例）であった。

14.3.8.3.　心電図

ベースライン後に Bazett 法で補正した QT 間隔（QTc）が Grade 3 又は 4（QTc 500 msec 超）に上昇した被験者はいなかった。コホート A の 1 例及びコホート B の 2 例は最悪グレードが Grade 2（QTc 481～500 msec）への上昇が認められた。

ベースライン値と比べて 60 msec 超の QTc 延長が認められた被験者は 6 例（4%）いたが、いずれの被験者でも試験期間中に 480 msec を超える QTc は認められなかった。

---

[6] 中央検査項目ではないが、γ-グルタミルトランスフェラーゼで Grade 3 が 4 例、リパーゼで Grade 3 が 4 例及び Grade 4 が 2 例認められた（実施施設で随時検査）

14.4. 薬物動態の結果

いずれのコホートでも、ダブラフェニブ及びその代謝物の曝露量は予想通りであった。ダブラフェニブ及びその代謝物のトラフ濃度（投与直前濃度）の中央値の推移に Week 32 まで顕著な傾向は見られなかった。トラフ濃度の中央値の範囲が全体で最も高かったのは GSK2298683（範囲：2386.6～4199.7 ng/ml）及び GSK2167542（285.5～361.2 ng/ml）であり、低かったのは GSK2285403（45.1～103.0 ng/ml）及びダブラフェニブ未変化体（27.2～60.7 ng/ml）であった。予想通り、1～3 時間後及び 4～8 時間後の濃度はトラフ濃度より高かった。ただし、GSK2167542 の血漿中濃度は例外で、ほぼ変化なく推移した。

14.5. 結論

試験終了時における有効性及び安全性は、主要な解析である第 1 回データカットオフの結果と同様であった。大規模な多施設共同試験である本試験の結果から、脳転移病変を有する BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者での良好なリスク・ベネフィットが示された。

14.6. 報告書の日付

2013 年 11 月

BRF113710試験

BRF113710 試験（BREAK-2 試験）

1. 治験の標題

A Phase II single-arm, open-label study of GSK2118436 in BRAF-mutant metastatic melanoma

2. 報告書番号

2010N110758_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、5 ヵ国の 21 医療機関で実施された。

4. 公表文献

Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al., Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma., J Clin Oncol 31(26) :3205-11. 2013

5. 治験期間

試験開始日：2010 年 8 月 9 日

データカットオフ：2011 年 7 月 7 日

6. 開発のフェーズ

第 II 相

7. 目的

主要目的

本試験の主要目的は、BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者にダブラフェニブを経口投与し、奏効率を評価することであった。奏効率は、治験責任医師判定に基づく完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた被験者の割合とした。

.

副次目的

- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者における奏効率を評価する。
- 無増悪生存期間（PFS）を評価する。
- 奏効期間を評価する。
- 全生存期間（OS）を評価する。
- 転移性悪性黒色腫患者にダブラフェニブを単剤で投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- ダブラフェニブの母集団薬物動態の特徴を明らかにし、ばらつきの重要な原因因子を特定する。

- BRAF V600E 及び V600K 変異検査法の開発とバリデーションを行う（BRAF 変異検査法のバリデーションについては試験総括報告書とは別途報告書を作成する）。

探索的目的

- ダブラフェニブの曝露量と腫瘍サイズの測定値（腫瘍径）又はその他の有効性及び安全性評価項目との関係（曝露量-反応関係）を検討する（本検討は試験総括報告書とは別に報告書を作成する）。
- ベースライン時の circulating cell free DNA（cfDNA）と腫瘍組織における BRAF 変異の相関を探索的に検討する。
- 同意が得られた被験者から病勢進行時に採取した cfDNA 検体を用いて、ダブラフェニブの効果と関連があるその他の遺伝子変異について検討する（本検討は試験総括報告書とは別に報告書を作成する）。
- 同意が得られた被験者からベースライン時及び病勢進行時に採取したバイオマーカー解析用の腫瘍生検検体を用いて、治療効果の予測因子となるバイオマーカー又は治療中に獲得した変化を同定する（本検討は試験総括報告書とは別に報告書を作成する）。
- 被験者の DNA の遺伝子多型とダブラフェニブの薬物動態の関連性及び／又は被験者の DNA の遺伝子多型とダブラフェニブの安全性及び忍容性との関連性について検討する。（本検討は試験総括報告書とは別に報告書を作成する）。

8. 治験方法

本試験は非盲検、単群、国際多施設共同の第 II 相試験であった。組織診断により転移性悪性黒色腫（IV 期）と確定診断された患者の適格性をスクリーニングで判定し、被験者 92 例を組み入れた。BRAF V600E 又は V600K 変異の検出は、スクリーニング時に対立遺伝子特異的ポリメラーゼ連鎖反応（ASPCR）法を用いた BRAF 遺伝子変異分析法による中央検査で検出した。なお、転移性悪性黒色腫に対する治療歴（化学療法歴、免疫療法歴、分子標的治療歴等）の有無は問わなかった。主要解析項目は、BRAF V600E 変異陽性転移性悪性黒色腫の被験者を対象とした治験責任医師判定に基づく確定奏効率とした。

ダブラフェニブ 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与し、病勢進行、死亡又は忍容できない有害事象の発現に至るまで投与を継続することとした。治験薬投与を中止しても試験は継続とし、死亡まで追跡調査を行うこととした。追跡調査では死亡までに受けた抗癌療法について調査した。なお、解析時点で死亡には至っていないものの、病勢進行又は生存状況について追跡調査不可能な被験者は試験中止例とみなすこととした。本試験は被験者の 70%が死亡した時点で試験を完了することとした。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の主な選択基準を下記に示す。

- 組織診断により BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫（IV 期）と確定診断された 18 歳以上の患者

- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 0～1 の患者

本試験の主な除外基準を下記に示す。

- BRAF 又は MEK 阻害剤による治療歴を有する患者
- 眼球悪性黒色腫又は原発性粘膜悪性黒色腫の患者
- 過去 3 週間以内に遅発性毒性を伴う化学療法、放射線療法、免疫療法、生物学的療法、又は大手術による治療歴がある患者
- 治療目的でワルファリンを使用中の患者
- 過去 5 年以内に悪性黒色腫以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者
- 脳転移又は心転移の既往歴又は所見が認められる患者
- 過去 24 週間以内に急性冠動脈症候群の既往歴、冠動脈血管形成術・ステント留置術の施行歴もしくは不整脈の既往歴を有する患者、QTc が 480 msec 以上の患者、心臓弁膜の形態異常が認められる患者
- コントロール不良の内科疾患（例、糖尿病、高血圧等）に罹患している患者

10. 治療及び投与

本試験で使用したダブラフェニブのロット番号を以下に示す。

ダブラフェニブは 50 mg 及び 75 mg 含有ゼラチンカプセル剤を使用した。1 カプセル中に遊離塩基に換算してダブラフェニブ 50 mg 又は 75 mg を含有（カプセル中にはメシル酸塩として存在）していた。

ダブラフェニブ ロット番号	
101239053	101249536
101244650	111290749
101261242	111309061
101274784	111309060

ダブラフェニブは 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与することとした。ダブラフェニブは空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に服用することとし、12 時間毎に毎日ほぼ同じ時刻に服用することとした。

11. 評価基準

有効性

有効性の主要評価項目は、BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者における奏効率であった。奏効率は、RECIST 1.1 に基づく治験責任医師判定による確定 CR 又は確定 PR が得られた被験者の割合と定義した。

有効性の副次的評価項目を下記に示す。

- BRAF V600K 変異陽性転移性悪性黒色腫の被験者における奏効率

- 無増悪生存期間（PFS）：治験薬投与開始時点から病勢進行又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い方の時点までの期間と定義した
- 奏効期間：確定 CR 又は確定 PR が得られた被験者を評価の対象とし、最初に PR 又は CR と評価された時点から病勢進行又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い方の時点までの期間と定義した
- 全生存期間（OS）：治験薬投与開始時点から死亡（死亡原因は問わない）までの期間と定義した

安全性及び忍容性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値と臨床検査値のベースラインからの変化、心電図、バイタルサイン及び左室駆出率（LVEF）とした。

薬物動態

ダブラフェニブ（未変化体）とその代謝物の血漿中濃度及びダブラフェニブの母集団薬物動態パラメータ（経口クリアランス、分布容積等）とした。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

有効性欠如による試験中止を可能とするため、第 II 相試験用の Green-Dahlberg の 2 段階デザインを用いて奏効率の中間解析を行うこととした。

BRAF V600E 変異陽性被験者の最初の 30 例を対象に、ベースライン後に最低 2 回の画像評価が完了した時点又はベースライン後の 2 回の評価実施前に試験中止した時点のうち、いずれか早い方の時点に中間解析を行うこととした。試験継続には、少なくとも 30 例中 7 例（23%）の奏効を必要とした。

帰無仮説の棄却には、最終解析で 85 例中 29 例（34.1%）の奏効が必要であった。この場合、第 1 種の過誤は 0.037、検出力は 88.2%であった。

解析対象集団

- ダブラフェニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を All Treated Subjects 集団（ATS 集団）とした。安全性の解析及び有効性の部分集団解析の対象集団とした。
- ATS 集団の被験者のうち BRAF V600E 変異を有する被験者を、Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）とした。主要評価項目を含む有効性評価項目の解析対象集団とした。
- ATS 集団の被験者のうち BRAF V600K 変異を有する被験者を、Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）とした。有効性の副次評価項目の解析対象集団とした。
- ATS 集団の被験者のうち薬物動態解析用検体を 1 検体以上採取して分析された被験者を、薬物動態解析対象集団とした。

有効性

有効性の主要解析は、Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）を対象とした治験責任医師判定による最良総合効果に基づく奏効率の解析であった。確定最良総合効果においてCR、PR、安定（SD）、進行（PD）及び評価不能（NE）と判定された被験者の一覧を作成、集計した。また、各被験者の腫瘍病変の最長径（合計）のベースラインからの最大縮小率をWaterfall plot で示した。Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）を対象とした奏効率も別途集計した。奏効率は独立判定に基づく評価も行った。独立判定に基づく抗腫瘍効果も、治験責任医師判定と同様の方法で解析した。治験責任医師判定及び独立判定に基づく抗腫瘍効果を比較した。

PFS、OS 及び奏効期間は Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）と Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）を対象に、それぞれ Kaplan-Meier 法により記述統計量及びグラフを用いて要約した。また、解析に十分な件数の病勢進行又は死亡が認められた場合には、PFS 及び OS の中央値及び 25%点と 75%点の Kaplan-Meier 推定値を 95%信頼区間の近似値とともに提示することとした。PFS 及び OS に関して、Greenwood の公式を用いて、Kaplan-Meier 曲線より求めた推定値の標準誤差も算出した。独立判定に基づく PFS 及び奏効期間も集計した。奏効率、奏効期間、PFS 及び OS の解析は最終の被験者の組入れから 5 ヵ月後に行った。

安全性

安全性に関する解析は、ATS 集団を用いた。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び LVEF の一覧を作成し、記述的に集計した。注目すべき有害事象も集計した。注目すべき有害事象は、前癌性皮膚病変及び悪性皮膚病変（皮膚有棘細胞癌、日光性角化症、ケラトアカントーマ）、治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（扁平上皮癌及び原疾患を除く）、発熱、心臓弁膜異常、ブドウ膜炎、駆出率異常、Grade 3/4 又は重篤な好中球減少症及び腎不全とした。

薬物動態

ダブラフェニブとその代謝物（GSK2298683、GSK2285403 及び GSK2167542）の血漿中濃度と実採血時間の一覧表を作成し、来院日及び採血時間で要約した。要約統計量として、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を算出した。

ダブラフェニブの母集団薬物動態は非線形混合効果モデル法を用いて検討することとした。また、ダブラフェニブの血漿中濃度データは他の試験データと併合して解析を行い、母集団薬物動態の解析結果は別途報告書を作成する。

ダブラフェニブと臨床評価項目との曝露量－反応関係を非線形混合効果モデル法にて解析し、別途集計して報告する。また、有効性／安全性データは他の試験データと併合して解析することとした。母集団薬物動態／薬力学解析に関する計画の詳細及び結果も別途報告書を作成する。

BRAF 遺伝子変異検査法のバリデーション

本試験の副次目的の一つは、BRAF 遺伝子の体外コンパニオン診断薬（cDx）の開発とバリデーションであった。

被験者の適格性判定に必要な BRAF 遺伝子変異の検出に使用した RGI 社の研究用試薬（IUO）と、開発中の BioMerieux 社のコンパニオン診断検査薬（THxID BRAF Assay）との一致性を検証するため、コンパニオン診断薬の検査バリデーション及び臨床バリデーションを実施した。バリデーションはスクリーニング検査で得られたすべての組織検体を用いて実施した。組織検体が利用できない場合には、適格性の判定に用いた抽出処理済みの DNA を分析することとした。検査法の一致性を検証するため、遺伝子変異の陽性一致率、遺伝子変異の陰性一致率及び全体一致率を評価し、両側 95%信頼区間とともに報告することとした。また、臨床バリデーションの裏付けを得る目的で、THxID BRAF Assay を用いた cDx に基づく BRAF 遺伝子変異と臨床評価項目との相関性についても検討することとした。

バリデーションの報告書は、本試験の総括報告書とは別に作成する。

13. 治験対象集団の結果

13.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に、治験薬の投与状況を表 2 に示す。

予定被験者数であった 100 例（このうち BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者 85 例）の組入れは達成されなかった。本試験開始当初、予測よりも BRAF V600E 又 V600K 変異を有する被験者数が多く、BRAF 遺伝子変異検査によるスクリーニング脱落率は低かった。組入れ例数が 100 例を超える見通しから、スクリーニング検査対象に 211 例が登録された時点でスクリーニング登録を終了した。しかし、遺伝子変異検査以降の検査によるスクリーニング脱落率は予測よりも高く、スクリーニング検査を行った 211 例のうち本試験への組入れが適格と判定された被験者は 92 例であった。

本試験に組み入れられた 92 例の内訳は、BRAF V600E 変異陽性の転移性悪性黒色腫の被験者が 76 例、BRAF V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫の被験者が 16 例であった。組入れ例数は計画よりも少なかったが、ダカルバジン（DTIC）等の他の治療と比較した奏効率における臨床的意義を検証するためには、十分な検出力が確保されていると考えられた。データカットオフ時点で 59 例（64%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止理由は病勢進行（60%）が最も多かった。また、6 例（7%）が試験を中止し、29 例（32%）が死亡していた。

表 1　　被験者の内訳（ATS 集団）

	ダブラフェニブ (N=92) n (%)
被験者の状況	
死亡	29 (32)
試験継続中	57 (62)
治験薬投与継続中	33 (36)
追跡調査中	24 (26)
試験中止	6 (7)
試験中止の主な理由	
追跡不能	2 (2)[a]
治験責任医師の判断	2 (2)[b]
同意撤回	2 (2)[c]

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 6.3
a. 被験者番号 1034 及び 2012
b. 被験者番号 1310 及び 1321
c. 被験者番号 184 及び 1313

表 2　　治験薬投与状況（ATS 集団）

	ダブラフェニブ (N=92) n (%)
治験薬投与状況	
治験薬投与継続中	33 (36)
治験薬投与中止	59 (64)
治験薬投与中止の主な理由 [a]	
有害事象	1 (1)[b]
治験責任医師の判断	2 (2)[c]
被験者又は代諾者の判断	1 (1)[d]
病勢進行	55 (60)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 6.4
a. 治験薬投与中止の主な理由は、1 例につき 1 件とした。
b. 被験者番号 155
c. 被験者番号 2006 及び 2007
d. 被験者番号 1313

13.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。

表 3　　解析対象集団

	ダブラフェニブ (N=92)
スクリーニング被験者数	211
ATS 集団 [a]	92
Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）[b]	76
Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）[c]	16
薬物動態解析対象集団 [d]	87

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 6.1, Table 9.1
a. ダブラフェニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者
b. 有効性の主要解析対象集団であり、ATS 集団の被験者のうち BRAF V600E 変異を有する被験者
c. 有効性の副次的解析対象集団であり、ATS 集団の被験者のうち BRAF V600K 変異を有する被験者
d. ATS 集団の被験者のうち薬物動態解析用検体を 1 検体以上採取して分析された被験者

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 4 及び表 5 に示す。

年齢の中央値は 55.5 歳で、被験者の約半数は男性（53%）であり、ほとんどの被験者が白人（99%）であった。腫瘍病変が 3 部位以上の臓器・器官にある被験者が約半数（52%）であり、よく見られた病変部位はリンパ節（61%）、肺（47%）、皮下組織（36%）及び肝臓（34%）であった。

表 4　　人口統計学的特性（ATS 集団）

	ダブラフェニブ (N=92)
年齢（歳）	
平均	54.8
標準偏差	14.44
中央値	55.5
最小値	22
最大値	83
性別, n (%)	
男性	49 (53)
女性	43 (47)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン系以外	88 (96)
ヒスパニック／ラテン系	4 (4)
人種, n (%)	
白人	91 (99)
アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	1 (1)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 6.7, Table 6.8

表 5　　ベースラインの疾患特性（ATS 集団）

	ダブラフェニブ (N=92)
初回診断時の腫瘍, n (%)	
悪性黒色腫	92 (100)
初回診断時の腫瘍の分類, n (%)	
皮膚病変	77 (84)
皮膚病変以外	4 (4)
その他	3 (3)
不明	8 (9)
スクリーニング時の病期, n (%)	
IV 期（IVa～IVc 含む）	92 (100)
再発からの期間（日）	n=80
最小値	15
25%点	46
中央値	63
75%点	108
最大値	1148
スクリーニング時の TNM 病期：原発腫瘍, n (%)	
T1	3 (3)
T1a	11 (12)
T1b	2 (2)
T2	9 (10)

	ダブラフェニブ (N=92)
T2a	9 (10)
T2b	3 (3)
T3	1 (1)
T3a	2 (2)
T3b	4 (4)
T4	13 (14)
TX	32 (35)
欠測	3 (3)
スクリーニング時の TNM 病期：局所リンパ節, n (%)	
N0	5 (5)
N1	9 (10)
N2	3 (3)
N2B	4 (4)
N2C	4 (4)
N3	37 (40)
NX	24 (26)
欠測	6 (7)
スクリーニング時の TNM 病期：遠隔転移, n (%)	
M1	1 (1)
M1a	16 (17)
M1b	14 (15)
M1c	58 (63)
欠測	3 (3)
スクリーニング時の内臓転移の有無, n (%)	
内臓転移のみ	25 (27)
非内臓転移のみ	22 (24)
内臓転移及び非内臓転移を有する	41 (45)
欠測	4 (4)
ベースラインの ECOG PS, n (%)	
0	51 (55)
1	41 (45)
ベースラインの乳酸脱水素酵素, n (%)	
評価例数	91
基準値より高値	31 (34)
基準値内	57 (63)
欠測	3 (3)
転移病変の臓器数, n (%)	
1 部位	22 (24)
2 部位	22 (24)
3 部位以上	48 (52)
ベースラインの病変部位, n (%)	
リンパ節	56 (61)
肺	43 (47)
皮下組織	33 (36)
肝臓	31 (34)
その他	26 (28)
骨	13 (14)
副腎	12 (13)
胸壁	10 (11)
皮膚	10 (11)
脾臓	10 (11)
腹膜	8 (9)
腹部/腹壁	7 (8)

	ダブラフェニブ (N=92)
後腹膜	4 (4)
乳房	3 (3)
縦隔	3 (3)
胆嚢	2 (2)
気管	2 (2)
腹水	1 (1)
大腸	1 (1)
胃	1 (1)
頭頸部	1 (1)
腎臓	1 (1)
筋肉	1 (1)
卵巣	1 (1)
膵臓	1 (1)
胸膜	1 (1)
胸腔	1 (1)
胸水	1 (1)
小腸	1 (1)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 6.15, Table 6.16, Table 6.29, Table 8.54, Table 8.69

13.4.　前治療及び併用療法

すべての被験者が悪性腫瘍に対する前治療（外科療法、放射線療法、その他の生物学的療法、免疫療法、ホルモン療法、低分子標的薬による治療等）を受けていた。化学療法歴を有する被験者は 74 例（80%）であった。また、外科療法歴があったのは 98%であった。前治療で最も多く投与されていた悪性腫瘍に対する薬剤はダカルバジン（46%）であり、次いでインターフェロン（24%）とテモゾロミド（24%）であった。

治験薬投与期間中に腫瘍病変に対し外科療法が施行された被験者は、25 例（27%）であった。治験薬投与期間中の外科療法の内訳は生検、前癌病変又は悪性皮膚病変の切除、悪性黒色腫病変の切除術等であった。なお、治験薬投与期間中に治験薬以外の抗癌療法を受けた被験者はいなかった。

14. 有効性の結果

14.1.　主要評価項目

Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）における治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率を表 6 に示す。

本試験の主要目的である、Primary Efficacy 集団での治験責任医師判定に基づく最良総合効果による確定奏効率は 59%（95%信頼区間：48.2～70.3%）であった。CR は 5 例（7%）の被験者で認められた。また、Primary Efficacy 集団では、16%の被験者が 12 週間以上継続した SD を示した。

表 6　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率（Primary Efficacy 集団）

	ダブラフェニブ (N=76) n (%)
最良総合効果	
CR	5 (7)
PR	40 (53)
SD	12 (16)
PD	12 (16)
NE	7 (9)
奏効率	
CR+PR	45 (59)
95%信頼区間	(48.2, 70.3)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 7.1

治験責任医師判定に基づくベースラインからの腫瘍サイズの最大縮小率の Waterfall plot を図 1 に示す。

腫瘍サイズ（最長径の合計）のベースラインからの最大縮小率は、Primary Efficacy 集団の一部の被験者で奏効の規準を満たしていなかったものの、3 例を除き腫瘍縮小が認められた。なお、ベースライン以降に腫瘍サイズの測定が行われなかった被験者は Waterfall plot には含まれていない。

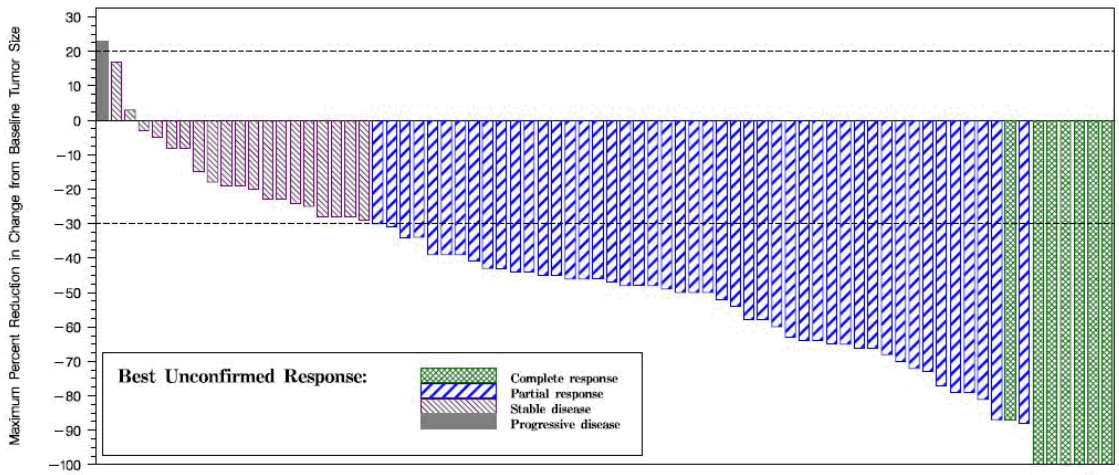


図 1　治験責任医師判定に基づくベースラインからの腫瘍サイズの最大縮小率の Waterfall plot（Primary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2010N110758_00) Figure 17.5
注: RECIST の CR の判定基準は「リンパ節病変が 1cm 未満」のため、ベースラインからの減少率が 100%でなくても CR と判定される場合がある

14.2.　副次評価項目

14.2.1.　Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）における奏効率

Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）における治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率を表 7 に、治験責任医師判定に基づくベースラインからの腫瘍サイズの最大縮小率の Waterfall plot を図 2 に示す。

Secondary Efficacy 集団で確定奏効が得られたのは 2 例であり、奏効率は 13%（95%信頼区間：0.0～28.7%）であった。また、最良総合効果で SD となった被験者は 7 例（44%）であり、PD は 5 例（31%）であった。Waterfall plot から、ほとんどの被験者で腫瘍が縮小したことが示された（図 2）。

表 7　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率（Secondary Efficacy 集団）

	ダブラフェニブ (N=16) n (%)
最良総合効果	
CR	0
PR	2 (13)
SD	7 (44)
PD	5 (31)
NE	2 (13)
奏効率	
CR+PR	2 (13)
95%信頼区間	(0.0, 28.7)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 7.2

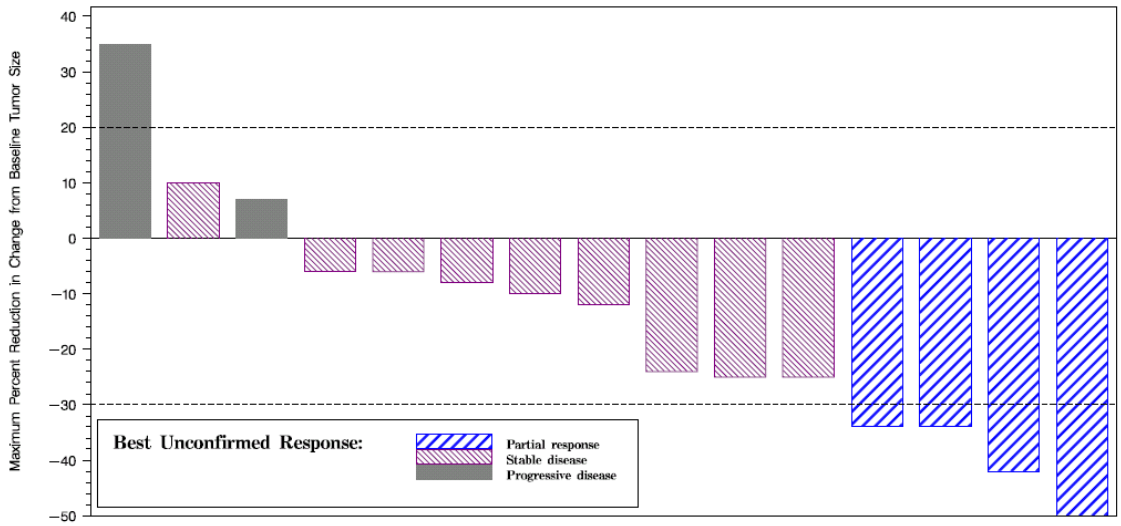


図 2　治験責任医師判定に基づくベースラインからの腫瘍サイズの最大縮小率の Waterfall plot（Secondary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2010N110758_00) Figure 17.6

14.2.2.　独立判定に基づく奏効率

独立判定に基づく最良総合効果及び奏効率を表 8 に示す。

独立判定では、Primary Efficacy 集団で確定奏効が得られた被験者は 31 例（41%）であった（奏効率の 95%信頼区間：29.7～51.8%）。独立判定で判定不能と評価された 11 例のうち、治験責任医師判定でも判定不能と判定されていた被験者は 6 例であった。

Secondary Efficacy 集団で確定奏効が得られた被験者は 4 例（25%）であった（奏効率の 95%信頼区間：3.8～46.2%）。

表 8　　独立判定に基づく最良総合効果及び奏効率
（Primary Efficacy 集団及び Secondary Efficacy 集団）

	ダブラフェニブ	
	Primary Efficacy 集団 (N=76) n (%)	Secondary Efficacy 集団 (N=16) n (%)
最良総合効果		
CR	2 (3)	0
PR	29 (38)	4 (25)
SD	17 (22)	6 (38)
PD	14 (18)	3 (19)
NE	11 (14)	3 (19)
NA	3 (4)	0
奏効率		
CR+PR	31 (41)	4 (25)
95%信頼区間	(29.7, 51.8)	(3.8, 46.2)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 7.10, Table 7.11
注：独立判定において病変なしと判定された被験者は該当なし（NA）とした。

14.2.3.　奏効期間

奏効期間を表 9 に示す。

Primary Efficacy 集団で治験責任医師判定に基づく奏効が得られた被験者における奏効期間の中央値は、22.4 週間であった。なお、奏効が得られた被験者の 53%は追跡調査中であるため、データの集積は未だ不十分であった。データカットオフ時点で、奏効期間が 6 ヵ月以上の被験者が 4 例あった。

Secondary Efficacy 集団の治験責任医師判定に基づく奏効は 2 例で PR が得られ、これら 2 例の奏効期間はそれぞれ 16.1 週間及び 29.6 週間であった。

Primary Efficacy 集団で独立判定に基づく奏効が得られた被験者における奏効期間の中央値は 26.9 週間であった。独立判定及び治験責任医師判定のいずれにおいても奏効例と判定された被験者のうち、独立判定で打切りと評価された被験者は多かった。奏効が得られた被験者のうち、16 例（52%）は追跡調査継続中の打切りであり、データの集積は未だ不十分である。

Secondary Efficacy 集団の独立判定に基づく奏効期間の中央値は、21.7 週間であった。

表 9　奏効期間（Primary Efficacy 集団及び Secondary Efficacy 集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	Primary Efficacy 集団 (N=76)	Secondary Efficacy 集団 (N=16)	Primary Efficacy 集団 (N=76)	Secondary Efficacy 集団 (N=16)
評価例数	45	2	31	4
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	19 (42)	2 (100)	9 (29)	2 (50)
打切り、追跡調査終了, n (%)	2 (4)	0	6 (19)	1 (25)
打切り、追跡調査継続, n (%)	24 (53)	0	16 (52)	1 (25)
奏効期間の推定値 (週)				
25%点（95%信頼区間）	14.1 (14.0, 22.1)	16.1 (16.1, 29.6)	14.1 (13.1, 26.9)	18.3 (14.9, NC)
中央値（95%信頼区間）	22.4 (17.1, NC)	22.9 (16.1, 29.6)	26.9 (22.1, NC)	21.7 (14.9, NC)
75%点（95%信頼区間）	NC (24.1, NC)	29.6 (16.1, 29.6)	NC (26.9, NC)	NC (21.7, NC)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 7.20, Table 7.21, Table 7.26, Table 7.27
NC: 算出不能

14.2.4.　PFS

PFS の解析結果を表 10 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 3（Primary Efficacy 集団）及び図 4（Secondary Efficacy 集団）に示す。

Primary Efficacy 集団での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 27.4 週間であった。39%の被験者は追跡調査中であり、多くの被験者が PFS 中央値の前後で打切りとなっているため、データの集積は未だ不十分である。

Secondary Efficacy 集団での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 19.7 週間であった。

Primary Efficacy 集団での独立判定に基づく PFS の中央値は 26.7 週間であった。治験責任医師判定及び独立判定の PFS 中央値はほぼ同程度であった。なお、38%の被験者が追跡調査中であり、多くの被験者が PFS 中央値の前後で打切りとなっているため、データの集積は未だ不十分である。

Secondary Efficacy 集団での独立判定に基づく PFS の中央値は 19.7 週間であった。

表 10　　PFS（Primary Efficacy 集団及び Secondary Efficacy 集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	Primary Efficacy 集団 (N=76)	Secondary Efficacy 集団 (N=16)	Primary Efficacy 集団 (N=76)	Secondary Efficacy 集団 (N=16)
被験者数				
評価例数	76	16	76	16
病勢進行又は死亡（イベント）, n (%)	40 (53)	13 (81)	34 (45)	10 (63)
打切り、追跡調査終了, n (%)	6 (8)	0	13 (17)	3 (19)
打切り、追跡調査継続, n (%)	30 (39)	3 (19)	29 (38)	3 (19)
PFS の推定値（週）				
25%点（95%信頼区間）	16.3 (11.1, 19.9)	11.1 (6.0, 19.7)	15.9 (11.1, 19.7)	11.1 (8.6, 20.0)
中央値（95%信頼区間）	27.4 (19.9, 33.4)	19.7 (11.1, 27.0)	26.7 (20.0, NC)	19.7 (11.1, 27.0)
75%点（95%信頼区間）	36.9 (30.0, NC)	27.0 (19.7, 34.6)	NC (31.9, NC)	27.0 (19.7, NC)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 7.18, Table 7.19, Table 7.24, Table 7.25
NC: 算出不能

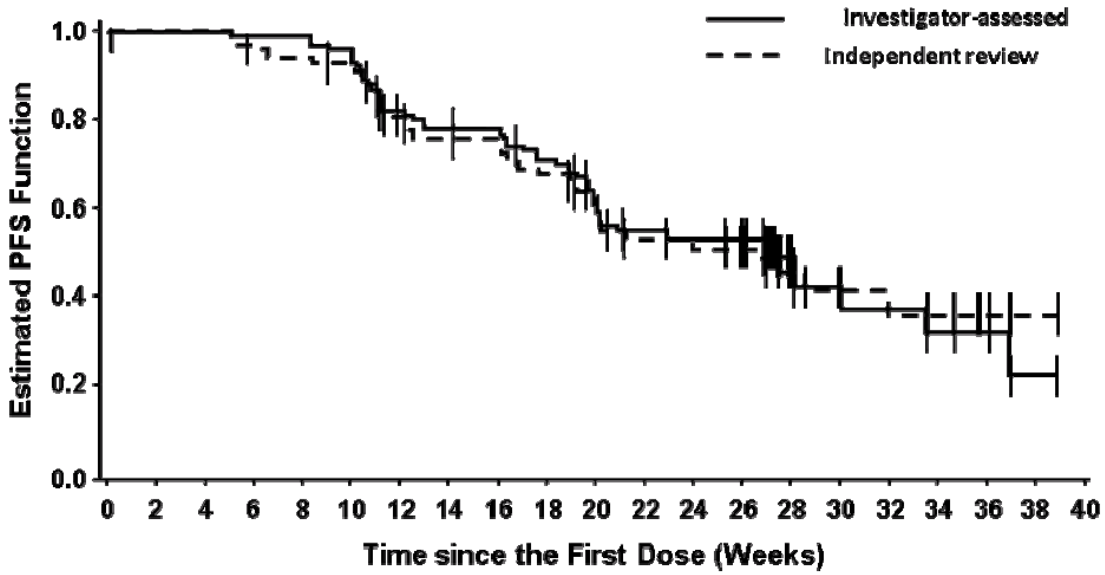


図 3　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（Primary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2010N110758_00) Figure 17.3, Figure 17.12
注: 縦棒は打切りを示す

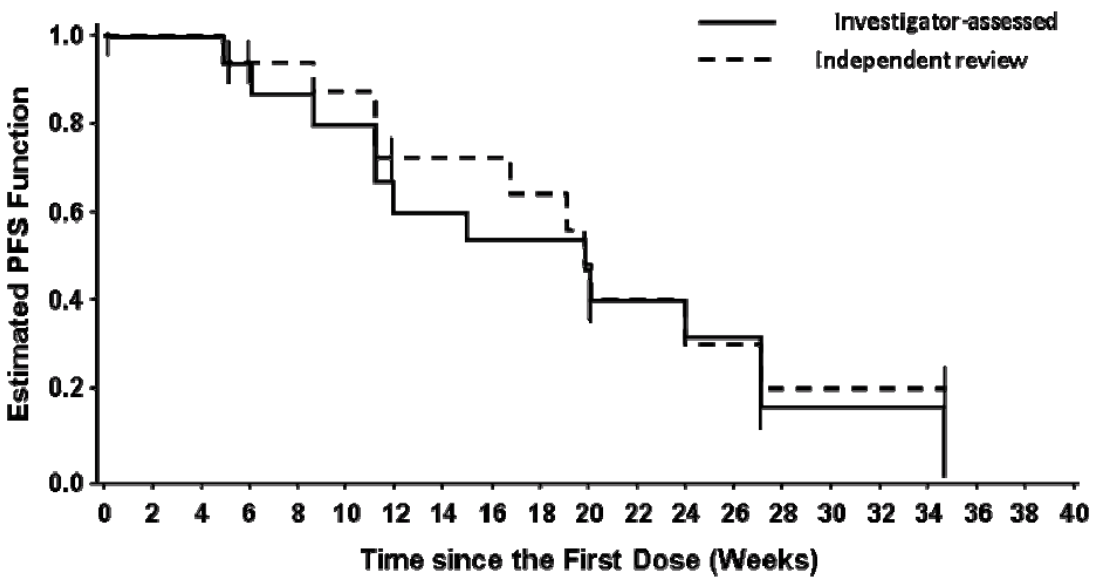


図 4　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（Secondary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2010N110758_00) Figure 17.4, Figure 17.13
注: 縦棒は打切りを示す

14.2.5.　OS

OS の追跡期間の中央値は 6.5 ヵ月であった。データカットオフ時点で生存していた被験者の割合は、Primary Efficacy 集団で 70%、Secondary Efficacy 集団で 62%であった。OS のデータは未だ集積が不十分であるため、データカットオフ時点での OS 推定値の中央値の算出はできなかった。

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 11 に示す。

治験薬の 1 日投与量の平均値は 282.4 mg、中央値は 300 mg であった。治験薬の投与期間の中央値は 4.8 ヵ月であり、治験薬の投与期間が 6 ヵ月を超えていた被験者は 40 例（43%）であった。

表 11　　治験薬の曝露（ATS 集団）

		ダブラフェニブ (N=92)
1 日投与量（mg）	n	92
	平均値	282.4
	標準偏差	34.90
	中央値	300.0
	最小値	175.7
	最大値	300.0
治験薬の投与期間（ヵ月）	n	92
	平均値	5.2
	標準偏差	2.39
	中央値	4.8
	最小値	0.7
	最大値	9.9
治験薬の投与期間, n (%)	3 ヵ月未満	23 (25)
	3～6 ヵ月	29 (32)
	6 ヵ月超～12 ヵ月	40 (43)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 8.1

15.2.　有害事象

有害事象の概略を表 12 に示す。

ほとんどの被験者（93%）に有害事象が発現した。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有害事象は、被験者の 86%に発現した。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 1 例であった。治験薬の減量に至った有害事象が発現した被験者は 14%であり、治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した被験者は 29%であった。

重篤な有害事象が発現した被験者は 25 例（27%）であった。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 17 例（18%）に発現した。死亡に至った重篤な有害事象の発現はなかった。

表 12　　有害事象の概略（ATS 集団）

	ダブラフェニブ (N=92) n (%)
有害事象発現例数	86 (93)
治験薬との因果関係のある有害事象	79 (86)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1)
治験薬の減量に至った有害事象	13 (14)
治験薬の投与中断に至った有害事象	27 (29)
重篤な有害事象発現例数	25 (27)
治験薬との因果関係のある重篤な有害事象	17 (18)
死亡に至った重篤な有害事象	0
治験薬との因果関係のある死亡に至った重篤な有害事象	0

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 8.6

10%以上に発現した有害事象をグレード別に表 13 に示す。

よく見られた有害事象（20%以上）は、関節痛、過角化、発熱、疲労、頭痛及び悪心であった。Grade 4 の有害事象は 8 例（9%）、Grade 3 の有害事象は 25 例（27%）に発現した。

よく見られた Grade 3 の有害事象（2%超）はリンパ球減少症、貧血、低リン酸血症、基底細胞癌、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌であった。Grade 3 の低リン酸血症は 4 例で発現し、このうち 2 例は治験薬の減量及び中断に至り、1 例は治験薬の投与中断に至った。Grade 4 の有害事象は急性骨髄性白血病（被験者 155）、失語症及び錯乱状態（被験者 1316）、低カリウム血症（被験者 39）、腸閉塞（被験者 1301）、リパーゼ増加（被験者 1152）、急性腎不全（被験者 1198）、敗血症（被験者 2006）及び尿路性敗血症（被験者 242）であった。低カリウム血症を除くすべての Grade 4 の有害事象は重篤な有害事象と判断された。腸閉塞、リパーゼ増加及び急性腎不全は、治験責任医師により治験薬との因果関係がある有害事象と判断された。急性骨髄性白血病、失語症、錯乱状態、急性腎不全及び敗血症の転帰は未回復であった。

表 13　　10%以上に発現した有害事象：グレード別（ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	ダブラフェニブ (N=92) n (%)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	86 (93)	25 (27)	8 (9)
皮膚および皮下組織障害			
過角化	25 (27)	1 (1)	0
脱毛症	11 (12)	0	0
そう痒症	9 (10)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	30 (33)	1 (1)	0
四肢痛	13 (14)	1 (1)	0
背部痛	9 (10)	1 (1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	22 (24)	0	0
疲労	20 (22)	1 (1)	0
悪寒	11 (12)	0	0
胃腸障害			
悪心	18 (20)	1 (1)	0
嘔吐	14 (15)	1 (1)	0
下痢	10 (11)	1 (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	14 (15)	0	0
神経系障害			
頭痛	19 (21)	2 (2)	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	12 (13)	1 (1)	0
低リン酸血症	9 (10)	4 (4)	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	11 (12)	4 (4)	0

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 8.26
a. Grade 5 の有害事象を含む。

10%以上に発現した有害事象を因果関係別に表 14 に示す。

治験責任医師によりダブラフェニブとの因果関係があると判断された有害事象のうち、よく見られた有害事象（20%以上）は関節痛及び過角化であった。また、比較的よく見られた有害事象（10%以上）は疲労、悪心、皮膚乳頭腫、頭痛、四肢痛及び発熱であった。

表 14　　10%以上に発現した有害事象：因果関係別（ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	ダブラフェニブ (N=92) n (%)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
有害事象発現例数	86 (93)	79 (86)
皮膚および皮下組織障害	61 (66)	50 (54)
過角化	25 (27)	22 (24)
脱毛症	11 (12)	7 (8)
そう痒症	9 (10)	7 (8)
筋骨格系および結合組織障害	53 (58)	37 (40)
関節痛	30 (33)	26 (28)
四肢痛	13 (14)	10 (11)
背部痛	9 (10)	2 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (54)	31 (34)
発熱	22 (24)	10 (11)
疲労	20 (22)	15 (16)
悪寒	11 (12)	7 (8)
胃腸障害	44 (48)	29 (32)
悪心	18 (20)	15 (16)
嘔吐	14 (15)	4 (4)
下痢	10 (11)	5 (5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	36 (39)	31 (34)
皮膚乳頭腫	14 (15)	14 (15)
神経系障害	31 (34)	17 (18)
頭痛	19 (21)	12 (13)
代謝および栄養障害	27 (29)	12 (13)
食欲減退	12 (13)	3 (3)
低リン酸血症	9 (10)	7 (8)
血液およびリンパ系障害	19 (21)	11 (12)
貧血	11 (12)	5 (5)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 8.26, Table 8.30
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有害事象を、因果関係ありに集計した。

15.3.　死亡

データカットオフ時点で 29 例（32%）の被験者が死亡した。死因は、不明であった 1 例（被験者 1304）を除いて、すべて原疾患の進行であった。死亡の時期は、治験薬の最終投与から 30 日以内が 16 例（17%）、治験薬の最終投与から 30 日超が 13 例（14%）と同程度であった。

15.4.　重篤な有害事象

重篤な有害事象を因果関係別に表 15 に示す。

重篤な有害事象は 25 例（27%）に発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、基底細胞癌、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、貧血、発熱、非心臓性胸痛及び嘔吐であった。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、17 例（18%）に発現した。死亡に至った重篤な有害事象は報告されなかった。

表 15　　重篤な有害事象：因果関係別（ATS 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	ダブラフェニブ (N=92)	
	因果関係を問わない n (%)	因果関係あり n (%)
重篤な有害事象発現例数	25 (27)	17 (18)
基底細胞癌	4 (4)	4 (4)
扁平上皮癌	4 (4)	4 (4)
皮膚有棘細胞癌	4 (4)	4 (4)
貧血	3 (3)	1 (1)
発熱	3 (3)	1 (1)
非心臓性胸痛	2 (2)	1 (1)
嘔吐	2 (2)	0
急性骨髄性白血病	1 (1)	0
失語症	1 (1)	0
膀胱拡大	1 (1)	0
血中アミラーゼ増加	1 (1)	1 (1)
悪寒	1 (1)	1 (1)
蜂巣炎	1 (1)	0
錯乱状態	1 (1)	0
深部静脈血栓症	1 (1)	0
血腫	1 (1)	0
頭痛	1 (1)	1 (1)
過角化	1 (1)	1 (1)
甲状腺機能低下症	1 (1)	1 (1)
低ナトリウム血症	1 (1)	0
腸閉塞	1 (1)	1 (1)
リパーゼ増加	1 (1)	1 (1)
肝機能検査異常	1 (1)	1 (1)
大葉性肺炎	1 (1)	0
限局性感染	1 (1)	0
悪心	1 (1)	1 (1)
胸水	1 (1)	0
肺塞栓症	1 (1)	0
急性腎不全	1 (1)	1 (1)
敗血症	1 (1)	0
血小板減少症	1 (1)	0
尿路性敗血症	1 (1)	0

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 8.33, Table 8.36

15.5.　治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 16 に示す。

有害事象により治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 1 例（被験者 155、汎血球減少症）であった。この汎血球減少症は急性骨髄性白血病に起因するものと考えられた。

表 16　　治験薬投与中止に至った有害事象の一覧

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 14.0/J14.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
155	45 歳/白人/男性	汎血球減少症	なし	35	Grade 2	未回復

Data Source: CSR (2010N110758_00) Lisiting 28.13
a. 治験薬の初回投与からの日数

15.6. 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は 13 例（14%）の被験者に発現し、減量回数は 20 回であった。2 例以上で発現した治験薬の減量に至った有害事象は低リン酸血症 4 例（4%）及び関節痛 2 例（2%）であった。治験薬の減量に至った有害事象が回復した後に治験薬を増量した被験者は 3 例（被験者 39 の低リン酸血症及び低カリウム血症、被験者 154 の頭痛及び腹痛、被験者 1301 の腸閉塞）であり、同じ有害事象により治験薬を再減量した被験者はいなかった。

15.7. 治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象は 27 例（29%）の被験者に発現し、投与中断回数は 38 回であった。3 例以上で発現した治験薬の投与中断に至った有害事象は低リン酸血症、関節痛、貧血、頭痛及び発熱であった。

15.8. 注目すべき有害事象

ダブラフェニブ／他のキナーゼ阻害剤の前臨床試験又は臨床試験より推定される注目すべき有害事象として、以下の有害事象について検討した。

- 前癌性皮膚病変及び悪性皮膚病変（皮膚有棘細胞癌、日光性角化症、ケラトアカントーマ）
- 治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（扁平上皮癌及び原疾患を除く）
- 発熱
- 駆出率異常
- 心臓弁膜異常
- ブドウ膜炎
- 好中球減少症（Grade 3 又は 4、重篤な有害事象）
- 腎不全

15.8.1.　前癌性皮膚病変及び悪性皮膚病変

皮膚有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌（ボーエン病を含む）は 9 例（10%）の被験者に発現した。このうち 2 例（被験者 40 及び被験者 2006）では皮膚有棘細胞癌がそれぞれ 2 件発現した。皮膚有棘細胞癌が発現した 9 例のうち 8 例（89%）は重篤な有害事象と判断され、Grade 3 が 7 例、Grade 1 が 2 例であった。皮膚有棘細胞癌が発現した 9 例（100%）すべてで、治験薬との因果関係ありと判断された。有棘細胞癌が発現したすべての被験者で掻爬による外科療法が行われ、治験薬の用量の変更なしに回復した。

日光性角化症

日光性角化症は 7 例（8%）の被験者に発現した。このうち、被験者 2004 では日光性角化症が 3 件発現した。いずれも重篤な有害事象とは判断されず、治験薬の減量を必要としなかった。最大グレード別の内訳は Grade 1 が 6 例、Grade 2 が 1 例であった。日光性角化症が発現した 7 例のうち、6 例（86%）は治験薬との因果関係があると判断された。また、データカットオフ時点での転帰が回復であったのは 5 例であった。

ケラトアカントーマ

ケラトアカントーマは 1 例の被験者に発現した。被験者 1022 は 51 歳の白人女性で、Day 65 に Grade 1 のケラトアカントーマが左腕に発現した。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が、重篤な有害事象とは判断されなかった。この有害事象は治験薬の用量の変更又は投与中断なく、Day 72 に回復に至った。

15.8.2.　治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（扁平上皮癌及び原疾患を除く）

治験治療中に発現した他の悪性腫瘍は 4 例（4%）に発現した。その内訳は、基底細胞癌 2 件発現が 1 例、基底細胞癌 1 件及び急性骨髄性白血病 1 件発現が 1 例、基底細胞癌 1 件発現が 2 例であった。これらの有害事象はすべて重篤な有害事象と判断された。基底細胞癌はすべて治験薬と因果関係があると判断され、転帰は 1 例が回復、3 例が未回復であった。急性骨髄性白血病は治験薬との因果関係がないと判断され、前治療（シスプラチンとテモゾロミド）に起因する可能性があると判断された。データカットオフ時点で転帰は未回復であった。最大グレード別の内訳は Grade 4 が 1 例（急性骨髄性白血病）、Grade 3 が 3 例（基底細胞癌）であった。基底細胞癌が発現したのは、男性が 1 例、女性が 3 例であり、年齢の範囲は 45 歳から 69 歳であった。

15.8.3.　発熱

注目すべき有害事象のカテゴリーに分類される発熱は 22 例（24%）で計 26 件発現し、このうち 10 例の発熱が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。発熱の最大グレードが Grade 2 であった被験者は 8 例、Grade 1 であった被験者は 14 例であった。発熱の発現時期は、ダブラフェニブの初回投与後 14 日以内が 10 例（45%）、初回投与後 28 日超が 8 例（36%）であった。治験薬投与期間中に発熱した被験者のうち、治験薬の投与を

中断／延期したのは 3 例であり、その他の被験者では治験薬の投与の変更はなかった。なお、この 3 例は発熱により入院に至ったため、重篤な有害事象として報告された。

ダブラフェニブの先行する臨床試験で、発熱が発現した被験者の少数で発熱に伴う重大な症状や合併症の発現が報告されている。この原因は明らかではなく検討中のため、重篤な有害事象に該当した発熱、インフルエンザ様疾患、サイトカイン放出症候群及び全身性炎症反応症候群を発現したすべての被験者のうち、別の明らかな要因（感染症等）が考えられない被験者を対象に重大な合併症（例、低血圧、脱水、循環虚脱、腎不全等）について臨床的な検討を行った。これらの評価基準に基づき、重篤な非感染性発熱事象の疑いがあった被験者は 1 例であったが、重篤な非感染性発熱事象の発現が確定された被験者は認められなかった。

15.8.4.　駆出率異常

ベースライン値と比較して LVEF 値が 10%以上低下かつ施設基準値下限を下回っていた被験者は 1 例であり、有害事象として報告された。被験者 1200 に発現した Grade 2 の駆出率減少は、臨床症状は認められなかった。ダブラフェニブの投与を中断した後、LVEF は回復した。ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回に減量して投与を再開したが、LVEF 低下の再発は認められなかった。独立判定では LVEF 低下（LVEF 値が 10%以上低下かつ基準値下限未満）は確認されなかった。

15.8.5.　心臓弁膜異常

心臓弁膜異常の有害事象は報告されなかった。心エコーの独立中央判定では、可動域の減少、逆流、弁膜肥厚及び狭窄の所見が認められた。なお、これらの所見は検査時点間又は被験者間で一様に比較しながら行われたものではなかった。

15.8.6.　ブドウ膜炎

1 例（被験者 1026）に、Grade 2 のブドウ膜炎が発現した。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が、重篤な有害事象とは判断されなかった。治験薬の投与は継続し、デキサメタゾン及びアトロピンの点眼剤による治療を行った。その後、病勢進行により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止後、ブドウ膜炎は回復した。

15.8.7.　好中球減少症（Grade 3 又は 4、重篤な有害事象）

Grade 3 又は 4 の好中球減少症は認められなかった。重篤な有害事象に該当する好中球減少症も認められなかった。

15.8.8.　腎不全

急性腎不全が 1 例（被験者 1198）に発現した。データカットオフ時点での治験薬の最終投与の翌日に Grade 4 の急性腎不全が発現した。この急性腎不全は重篤な有害事象と判断され、治験薬と因果関係があると判断された。

15.9. 臨床検査値の評価

血液生化学検査値の悪化は、ほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。血液生化学検査では、Grade 4 に該当する悪化はきわめて少なかった。Grade 3 又は 4 に該当する悪化が 2 例以上で認められた血液生化学検査項目は無機リン減少、アルカリホスファターゼ（ALP）増加、グルコース増加（高血糖）及びナトリウム減少（低ナトリウム血症）であった。また、規定された検査項目以外で Grade 3 又は Grade 4 への悪化が認められたのは、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（4 例）、アミラーゼ（1 例）及びリパーゼ（1 例）であった。

Hy's Law に該当した被験者は見られなかった。肝細胞損傷［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）/ALP 比（基準値上限の倍数の比）が 5 以上と定義］の疑いが認められたのは、1 例（被験者 154）であった。この被験者 154 の Day 217 での ALT は 76 IU/L（基準値上限の 2.24 倍）であり、ALP は 38 IU/L（基準値上限の 0.31 倍）であった。ビリルビンは基準値範囲内であった。この検査値が認められたのは 1 回のみであり、有害事象とは判断されず、治験薬の投与に影響はなかった。ALT は Day 245 でも高値が持続していたが、ALT/ALP 比は 5 倍未満であった。データカットオフ時点で治験薬の投与継続中であり、Day 273 及び最終来院時点には ALT は基準値範囲内に回復していた。

Grade 4 への悪化に該当する血液学的検査異常は認められなかった。2 例以上で認められた Grade 3 への血液学的検査の悪化はリンパ球減少と貧血であった。

15.10. その他の安全性評価

15.10.1. 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）の著しい変化は認められなかった。

15.10.2. ECOG

すべての被験者でベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であった。被験者の約 20%では、Week 36 まで ECOG PS の改善が認められた。一方、計 30 例（33%）では、いずれかの評価時点で ECOG PS の悪化が認められた。

15.10.3. 心電図

いずれかの時点における心電図異常は 21 例（23%）で認められた。

試験期間中に QTcB 値が 500 msec を超えた被験者は見られなかった。ベースライン以降に QTcB 値が 480 msec を超えた被験者は 1 例（被験者 35）であった。

- 被験者 35 は Day 241 に 481 msec の QTcB 値を示した。ベースラインと比較して 53 msec の延長であった。この QTcB 延長は、病勢進行により治験薬を投与中止してから 15 日後の規定外来院時に認められた。治験薬の投与中止から 15 日後であったため、追加データの入手はできなかった。この QTcB 延長は有害事象と判断されなかった。

ベースラインと比較して 60 msec 超の QTcB 延長が認められたのは、2 例であった。

- 被験者 40 は、ベースライン時の QTcB 値は 394 msec であったが、Week 20 では QTcB 値は 460 msec であった。治験薬の用量の変更には至らなかった。

- 被験者 1022 はベースライン時の QTcB 値は 379 msec であったが、Week 6 では QTcB 値は 446 msec であった。Week 12 の QTcB 値は 413 msec であり、この値が Week 6 以降の QTcB の最大値であった。なお、治験薬の用量の変更はなかった。

上記の 2 例については、併用薬剤の影響は確認されず、心電図の中央判定でも臨床的に重要な異常は認められなかった。いずれも有害事象として報告されなかった。

16. 薬物動態の結果

ダブラフェニブ（未変化体）及び代謝物の投与直前の血漿中濃度の平均値は 28 週までほぼ一定に推移した。血漿中濃度の中央値の範囲は、代謝物 GSK2298683（2787～3380 ng/mL）及び GSK2167542（218～255 ng/mL）が高く、ダブラフェニブ（未変化体）（34.3～55.5 ng/mL）及び代謝物 GSK2285403（51.9～74.6 ng/mL）が低かった。予測された通り、投与後 1～3 時間又は 4～8 時間の時間帯の血漿中濃度は投与前の血漿中濃度よりも高かった。

17. 結論

本試験の主要目的は達成され、主要な解析結果よりダブラフェニブは BRAF V600E 変異陽性の転移性悪性黒色腫に対して非常に有効な治療薬であり、管理可能な安全性プロファイルを示すことが確認された。BRAF V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫に対しても有効性が認められた。BRAF V600E 変異陽性の転移性悪性黒色腫の被験者集団における PFS 及び OS は集積が不十分であるが、PFS に関する中間成績は既存の治療薬と比べて改善が期待でき、有望であると考えられた。

18. 報告書の日付

2012 年 7 月

BRF112680試験

BRF112680 試験

1. 治験の標題

A Phase I, Open-Label, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Subjects with Solid Tumors

2. 報告書番号

RM2009/00673/00
RM2009/00673/01

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、米国の 4 医療機関及びオーストラリアの 4 医療機関で実施された。

4. 公表文献

Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose- escalation trial. Lancet 2012; 379: 1893-901.

5. 治験期間

試験開始：2009 年 5 月 27 日
データカットオフ：2011 年 3 月 25 日（報告書 RM2009/00673/00）
試験終了：2012 年 3 月 19 日（報告書 RM2009/00673/01）

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

ダブラフェニブ経口投与時の安全性及び忍容性を検討し、パート 2 のダブラフェニブの推奨用量及び用法を決定する。

副次目的

- 単回投与時及び反復投与時のダブラフェニブ及びその代謝物（水酸化体 GSK2285403、カルボン酸体 GSK2298683、脱メチル体 GSK2167542）の薬物動態を検討する。
- ダブラフェニブ投与後の薬力学的抗腫瘍効果を評価する。
- ダブラフェニブの薬物動態、薬力学マーカー及び臨床評価項目の関係を検討する。
- ダブラフェニブ投与による臨床的抗腫瘍効果を検討する。

- ダブラフェニブ反復投与時の代謝酵素誘導の可能性を検討する。
- 食事が薬物動態パラメータに及ぼす影響を、部分集団を対象に検討する。
- 反復経口投与時のダブラフェニブの代謝物のプロファイルを、部分集団を対象に検討する。
- ダブラフェニブ反復投与が CYP3A4 プローブ薬（ミダゾラム）の単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討する。

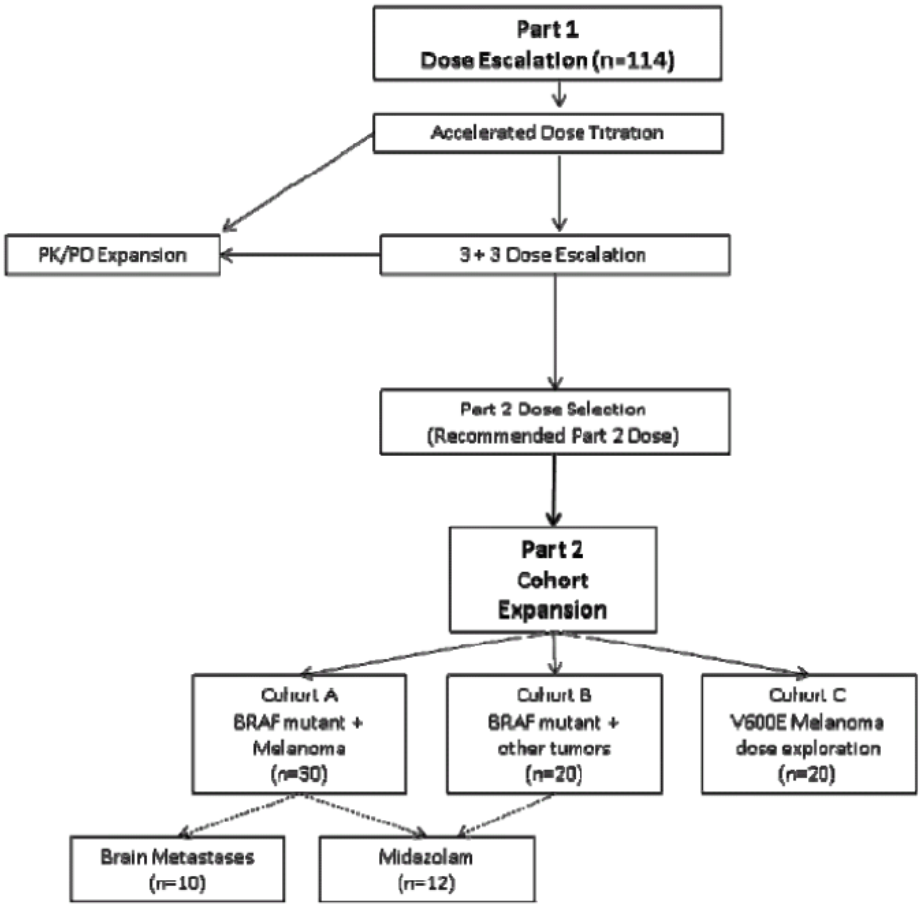
トランスレーショナルリサーチの目的

臨床及び薬物動態評価項目と、腫瘍組織の遺伝子及び蛋白質プロファイルとの関連性の検討をトランスレーショナルリサーチの目的とした。臨床評価項目と腫瘍組織の分子プロファイル（遺伝子及び蛋白質）との関連性についても解析し、報告書を別途作成予定である。

8. 治験方法

試験デザインを図 1 に示す。

本試験は BRAF 阻害薬ダブラフェニブの First-time-in-human 試験であり、固形癌患者を対象とした非盲検、反復投与、用量漸増、第 I 相試験として実施した。本試験は 2 パートから構成された。パート 1 は用量漸増フェーズであり、Accelerated titration 法、3+3 法により用量を漸増し、薬物動態／薬力学を検討するため必要に応じて各コホートに症例を追加した（薬物動態／薬力学拡大コホート）。パート 2 はコホート拡大フェーズであり、3 種類の拡大コホートに性質の異なる癌種を有する患者を登録した（コホート A：BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫、コホート B：BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫以外の癌腫、コホート C：BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫）。



Data source: CSR (RM2009/00673/00) Figure 1

図 1　　試験デザイン

パート 1（用量漸増期）

パート 1 の目的は、パート 2 で検討するダブラフェニブの用法・用量を選択することに加え、ダブラフェニブの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び臨床的な有効性を検討することであった。ダブラフェニブの開始用量は 12 mg（1 日 1 回投与）であった。ダブラフェニブは連日投与とし、1 サイクルは休薬の有無にかかわらず 21 日間とした。

各コホートの用法・用量は、それ以前のコホートでの安全性プロファイル、薬物動態及び薬力学の利用可能なデータの検討結果に基づいて選択した。最初のサイクルの治療期間中に用量制限毒性（DLT）が 6 例中 1 例以下に発現した最大用量を最大耐用量（MTD）と定義した。同一コホートの第 1 サイクル中に DLT が 6 例中 2 例以上に発現した場合は、MTD を超えた用量と判断した。

用量漸増コホートのダブラフェニブの用法・用量を表 1 に、用量漸増法を表 2 に示す。

表 1　　用量漸増コホートのダブラフェニブの用法・用量

コホート	ダブラフェニブの用法・用量
1	12 mg 1 日 1 回投与
2	35 mg 1 日 1 回投与
3	1 回 35 mg 1 日 2 回投与
4	1 回 70 mg 1 日 2 回投与
5	1 回 100 mg 1 日 2 回投与
6	1 回 100 mg 1 日 3 回投与
7	1 回 150 mg 1 日 2 回投与
8	1 回 200 mg 1 日 2 回投与
9	1 回 300 mg 1 日 2 回投与
10	1 回 75/150 mg 1 日 2 回投与 [a]

a. コホート 10 の被験者は薬物動態採血のため、最低 15 日間はダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与を受けた後、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与まで漸増可能であった。

ダブラフェニブは以下の目的に達するまで、12 mg 1 日 1 回投与から 1 回 300 mg 1 日 2 回投与まで順次漸増（10 コホート）した。

- 標的とする臨床効果又は薬力学的活性が認められる
- MTD に到達する
- さらに高い用量に移行しても十分な曝露量の増加が見られないと判断される

＜Accelerated titration 法＞

次コホートの用法・用量は、少なくとも 1 例が 1 サイクルの治療期間中の安全性等の評価を完了した後に決定した。サイクル 1 で Grade 2 の毒性又は DLT の発現が認められた場合は、Accelerated titration 法から標準的な 3+3 用量漸増法に切り替えた。

＜3+3 用量漸増法＞

各コホートに最大 6 例まで組み入れ可能とした。次コホートの用法・用量は、少なくとも 3 例が 1 サイクルの治療期間中の安全性等の評価を完了した後に決定した。漸増前のコホートでの薬物動態／薬力学データ及び安全性プロファイルを含め、それまでに得られたすべてのデータを検討の上、用量漸増の決定をすることとした。

表 2　　用量漸増法

用量レベル	毒性	用量漸増の対応
Accelerated titration 法 [a]		
用量レベル 1		投与開始用量は、12 mg 1 日 1 回投与とした。
次の用量レベル	第 1 サイクルにおいて Grade 2 以上の毒性又は DLT の発現なし	増量可能な最大幅は 100%[b]
Accelerated titration 法の終了	第 1 サイクルにおいて Grade 2 以上の毒性又は DLT の発現が 1 例以上	3+3 用量漸増法に切り替え
3+3 用量漸増法		
次の用量レベル	第 1 サイクルにおいて Grade 2 以上の毒性の発現が 2 例以上	増量可能な最大幅は 50%[c]
	DLT の発現なし	増量可能な最大幅は 50%[c]
	DLT が 3 例中 1 例に発現	現コホートに 3 例を追加で組入れることとした。
	DLT が 6 例中 1 例に発現	増量可能な最大幅は 50%[c]
	DLT が 3 例又は 6 例中 2 例以上に発現	MTD を超えたと判断。現コホートより用量の少ない中間コホートを評価する又は現コホートより 1 段階用量の低いコホートに最大 20 例を組み入れることとした。

a. Accelerated titration 法では、用量漸増するには 1 サイクルの治療を完了した少なくとも 1 例の評価を必要とすることとした。
b. 初期の用量漸増では、予想曝露量（AUC）がイヌの NOAEL（2.0 µg·hr/mL）の 6 分の 1 以下であり、かつ Grade 2 以上の毒性が認められていない場合に、増量可能な最大幅は 100%とした。
c. 毒物動態学的限度を超えない AUC を予測し、投与量を制限した。

＜薬力学／安全性拡大コホート＞

パート 1 の一部のコホート（コホート 3、4、5、6、7、8、9）では最大 20 例まで被験者を組み入れ、安全性、薬物動態／薬力学の評価に必要なデータを収集した。既に、その用量レベルの Day 1 に十分な薬物動態データが得られている場合、反復投与後（Day 8 又は Day 15）のみ薬物動態評価を実施することとした。

＜食事の影響に関するパイロット評価＞

パート 1（コホート 3 及びコホート 4）の一部の被験者（8 例）で、ダブラフェニブの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を Day 8 及び Day 15 に検討した。

＜CYP3A4 誘導作用の検討＞

パート 1 の各コホートで、ベースライン時とダブラフェニブ反復投与後の尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾル／コルチゾル比を比較し、CYP3A4 誘導作用の有無を検討した。

＜同一被験者での用量漸増＞

パート 1 では、21 日間の治療サイクルを 3 サイクル以上完了し、ベースライン以後の最初の腫瘍病変の評価を終え、かつ治験依頼者のメディカルモニターから事前に了承を得た場合、最初に被験者に割り当てられた投与量からの用量漸増（同一被験者での用量漸増）が可能であった。21 日間の治療サイクルを 3 サイクル完了する前に病勢が進行した場合も、同一被験者での用量漸増が可能であった。事前に治験責任医師と治験依頼者のメディカルモニ

ターが確認しMTDを超えない最も高い用量まで増量が可能であった。コホート10（1回75 mg 1日2回投与）では、パート2での推奨用量が決定済みであるため、Day 15の薬物動態用検体採取日以降は同一被験者での用量漸増が可能であった。

パート2（コホート拡大フェーズ）

パート2の目的は、BRAF V600変異陽性悪性腫瘍の被験者を対象にパート2の推奨用量において、ダブラフェニブの安全性、忍容性及び有効性を検討することであった。

パート2の用法・用量は、パート1の安全性、薬物動態及び薬力学［腫瘍バイオマーカー、フルオロデオキシグルコースによるポジトロン断層撮影（FDG-PET検査）及び腫瘍サイズ／奏効率］のデータから、ダブラフェニブ1回150 mg 1日2回投与（パート2の推奨用量）とした。この投与量は、MTDを超えるものではなかったが、十分な曝露量と生物学的活性が認められた。

＜コホートA＞

BRAF V600変異陽性悪性黒色腫の被験者を最大30例組み入れ［脳転移病変（無症候で未治療）のある被験者10例を含む］、パート2の推奨用量でダブラフェニブを投与した。

＜コホートB＞

悪性黒色腫以外のBRAF V600変異陽性固形癌の被験者を最大20例組み入れ、パート2の推奨用量のダブラフェニブを投与した。

＜コホートC＞

BRAF V600E変異陽性悪性黒色腫の被験者を最大30例組み入れることとした。用量と抗腫瘍効果（有効性）との関係をより明確にするため、パート2の推奨用量より低用量であるダブラフェニブ1回50 mg 1日2回を投与した。

＜ミダゾラムとの相互作用の検討＞

パート2では、ミダゾラムとの相互作用を検討した部分集団（コホートA又はB）に12例を組み入れ、ミダゾラム単回投与の薬物動態へのダブラフェニブの影響を検討した。

＜同一被験者での用量漸増＞

パート2では、確定PDとなり治験依頼者のメディカルモニターから事前に了承を得た被験者は、同一被験者での用量漸増が可能であった。最初に被験者に割り当てられた投与量から、事前に治験責任医師と治験依頼者のメディカルモニターが確認しパート1のMTDを超えない最も高い用量まで増量が可能であった。コホートC（ダブラフェニブ1回50 mg 1日2回投与）の結果で早期試験中止となった場合は、腫瘍病変の評価や治験依頼者のメディカルモニターの了承に関わらず同一被験者での用量漸増を可能とした。

9.　診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男性又は女性
- 組織診又は細胞診により固形癌と確定診断され、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない腫瘍を有する患者。
  - パート 1：固形癌の患者（当初、BRAF V600 変異陽性の腫瘍又は BRAF V600 変異陽性を有することが知られている癌腫を有する患者としていたが、7 回目の治験実施計画書の変更で、BRAF V600 変異陽性の腫瘍を有する患者に限定した）
  - パート 2：BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者（コホート A 及びコホート C、ただしコホート C は BRAF V600E 変異陽性のみ）。悪性黒色腫以外の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者（コホート B）。

10. 治療及び投与

ダブラフェニブ

治験薬（ダブラフェニブ）の概略を表 3 に示す。

ダブラフェニブのカプセルは、遊離塩基として 1 mg、5 mg、25 mg、50 mg 又は 100 mg の GSK2118436B（メシル酸塩）を含有していた。賦形剤として結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、FDA 三二酸化鉄、酸化チタンを含んでいた。50 mg カプセル剤にはコロイド状二酸化ケイ素も含まれていた。カプセル剤は、いずれもゼラチンカプセルであった。

ダブラフェニブは約 200 mL の水と共に服用することとした。ダブラフェニブの吸収は食事の影響を受ける可能性があるため、投与前 1 時間及び投与後 2 時間以上絶食することとした。例外として、パート 1 の経時的薬物動態用採血実施日は投与後 4 時間絶食とした。また、食事の影響を検討した部分集団では、中脂肪（脂肪が総カロリーの 30%）／中カロリー（500～700 カロリー）の標準食と共に治験薬を投与した。

表 3　　治験薬（ダブラフェニブ）の概略

用量/剤形/投与経路	性状	投与回数	ロット番号
1 mg/カプセル/経口	サイズ 4、スウェーデンオレンジ色	1 日 1 回/1 日 2 回/1 日 3 回	091197413
5 mg/カプセル/経口	サイズ 3、スウェーデンオレンジ色	1 日 1 回/1 日 2 回/1 日 3 回	091195293 091232217
25 mg/カプセル/経口	サイズ 2、白色	1 日 1 回/1 日 2 回/1 日 3 回	091214753 091232303 101239403 101265542
50 mg/カプセル/経口	サイズ 2、スウェーデンオレンジ色	1 日 1 回/1 日 2 回/1 日 3 回	091236819 101238417 101238693 101239053 101249536 101261242 11309061* 0000440816*
100 mg/カプセル/経口	サイズ 0、ピンク色	1 日 1 回/1 日 2 回/1 日 3 回	091222355 091232521 091234310

*50 mg カプセル剤の新たな 2 ロットは、第 1 回データカットオフ後に使用した

パート 1（10 コホート）では、ダブラフェニブ 12 mg 1 日 1 回投与からダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回まで投与した（表 1）。コホート 1～8 では、Week 9 後に同一被験者での用量漸増が可能であった。また、21 日間の治療サイクルを 3 サイクル完了する前に病勢進行が認められた被験者でも、同一被験者での用量漸増が可能であった。

パート 2 ではダブラフェニブ 1 回 150 mg（コホート A 及び B）又はダブラフェニブ 1 回 50 mg（コホート C）を 1 日 2 回投与した。

ミダゾラム

ミダゾラムとの相互作用を検討した部分集団（パート 2）では、ミダゾラム液剤（3 mg）を Day -1（単独）及び Day 15（ダブラフェニブと併用）に経口投与した。ミダゾラムは、一晩絶食後に約 200 mL の水と共に服用することとした。Day 15 では朝のダブラフェニブ投与の約 1 時間後にミダゾラムを投与し、投与後少なくとも 2 時間絶食とした。

11. 評価基準

主要評価項目

薬物動態データ、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの変化、理学的検査、各種検査及び薬力学データ

副次評価項目

- ダブラフェニブ及びその代謝物の薬物動態パラメータ（単回投与及び反復投与後）
- 薬力学マーカーの変化
- 薬物動態、薬力学及び臨床評価項目の関連性
- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST 1.0）に基づく抗腫瘍効果
- 尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾル／コルチゾル比に基づく CYP3A4 誘導作用

- ダブラフェニブの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響
- 血漿中及び尿中の代謝物プロファイル
- ミダゾラムの薬物動態パラメータ

トランスレーショナルリサーチの評価項目

臨床及び薬物動態評価項目と、腫瘍組織の遺伝子及び蛋白質プロファイルとの関係を評価した。臨床評価項目と腫瘍組織の分子プロファイル（遺伝子及び蛋白質）との関連性を評価し、報告書を別途作成することとした。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

パート 1 の症例数は用量選択基準（試験デザイン）に基づくものであり、統計学的検討に基づくものではなかった。パート 2（コホート拡大フェーズ）の追加被験者（約 80 例）からは、追加の安全性及び忍容性の情報、更に精度の良い奏効率が得られると考えられた。

パート 2 のコホート C は、十分な臨床効果が得られない場合の早期試験中止を可能とするため、Green-Dahlberg の 2 段階デザインを採用した。帰無仮説は、ダブラフェニブの 1 回 50 mg 1 日 2 回投与が無効（奏効率 25%以下）であることとし、対立仮説はダブラフェニブの 1 回 50 mg 1 日 2 回投与が有効（奏効率 50%以上）であることとした。最初の腫瘍縮小効果の判定前に中止した被験者又はベースライン後に腫瘍縮小効果の判定を少なくとも 1 回行った被験者が 15 例となった時点で試験継続の可否を判断した。中間解析において試験継続のためには、15 例中少なくとも 4 例の奏効が必要であった。最終解析において、30 例で 12 例以上の奏効が認められた場合は、対立仮説を支持するものとした。この設定により、第 1 種の過誤は 0.05、検出力は 90%であった。

食事の影響の評価には、6～12 例の被験者が参加することとした。異なるコホートの被験者でも参加可能とした。

ミダゾラム併用時の薬物動態の評価可能な完了例を 9 例とするため、パート 2（コホート A 又はコホート B）で約 12 例を組み入れた。なお、ミダゾラム単独及びミダゾラム／ダブラフェニブ併用の両方の投与期間での薬物動態評価が得られた被験者を完了例と定義した。ミダゾラムの AUC の変動係数を 20.7%、パート 2 の完了例を 9 例とした時、幾何平均値の比（ミダゾラム＋ダブラフェニブ／ミダゾラム単独）の 90%信頼区間の半分の幅が約 0.20 と推定された。従って、幾何平均値の比が 1 の場合は 90%信頼区間は 0.80 から 1.20 となると考えられた。

中間解析

パート 1 及び 2 のコホート A／コホート B では、正式な中間解析は計画していなかった。しかし、本試験は非盲検の第 I 相試験であるため、一定期間のデータの要約を用いた中間検討や、最終解析前に承認申請のためのデータカットオフを行う可能性があった。

パート 2 コホート C では正式な中間解析を計画していた。中間解析ではコホート C の 15 例が腫瘍病変の評価前に中止又はベースライン以降に 1 回以上の腫瘍病変の評価を完了した時点のどちらかの時点で行い、未確定の最良総合効果を要約することとした。

パート 1 での用量漸増の決定は、すべての利用可能なデータ（安全性、薬物動態、薬力学データ）の検討に基づき行うこととした。

最終解析

最終解析はすべての被験者が試験を完了し、データベースを固定した後に行うこととした。

解析対象集団

主な解析対象集団の定義を以下に示す。詳細は 13.1.2.に示す。

- All treated 集団（ATS 集団）
  治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者。ATS 集団は安全性の評価対象とした。
- 有効性解析対象集団
  ベースライン時に RECIST に基づく測定可能病変があり、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴がない BRAF V600 変異陽性（V600E/K/G/D、各実施医療機関での検査結果又は過去のデータに基づく）悪性黒色腫の被験者。

各実施医療機関での検査結果又は過去の情報に基づく BRAF 変異データは、有効性の解析対象集団及び他の BRAF 変異の部分集団の定義に用いた。中央検査結果に基づく BRAF 変異データは、有効性の感度分析の解析対象集団の定義に用いた。

- 薬物動態解析対象集団
  ATS 集団のうち、薬物動態用検体を少なくとも 1 回採取し評価可能な被験者。
- 薬力学解析対象集団
  ATS 集団のうち、薬力学マーカーを測定し評価可能な被験者。

有効性

パート 1 及び 2 のいずれにおいても、治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効を有効性の評価項目とした。

パート 2 のコホート A では、ベースライン時に治験責任医師評価に基づく 3 mm 以上の脳転移病変（標的病変）が認められた被験者を対象に RECIST 1.0 を用いて評価した。

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、心エコー検査、Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status（ECOG PS）及び曝露量を安全性の評価項目とした。

薬物動態

標準的なノンコンパートメント法を用いて、単回投与時及び反復投与時のダブラフェニブ並びにその 3 つの代謝物（GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542）の薬物動態パラメ

ータを算出した。用量比例性はパワーモデルを用いて評価した。食事の影響の評価では、Day 8 又は Day 15 に食後及び空腹時に投与後測定した AUC(0-τ)又は Cmax について、食事（食後投与又は空腹時投与）を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。反復投与時の蓄積の程度を推定するために定常状態（Day 8 又は Day 15）での AUC(0-τ)と単回投与時の AUC(0-τ)の比から実測蓄積比（Ro）を求め、また時間不変性を検討するために定常状態（Day 8 又は Day 15）での AUC(0-τ)と単回投与時の AUC(0-∞)の比を求めた。Day 1 及び Day 15 の尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾル／コルチゾル比は対数変換し、被験者を変量効果、試験日を固定効果とする混合効果モデルを用いて解析した。

パート 2 のミダゾラムの薬物動態パラメータ［AUC(0-∞)、AUC(0-t)、Cmax］は対数変換し、被験者を変量効果、投与内容（ダブラフェニブあり又はなし）を固定効果とする混合効果モデルを用いて解析した。

薬力学及びバイオマーカー

FDG-PET 検査データについては、Day 15 の標準化平均集積値及び標準化最大集積値（SUVmax）の和のベースラインからの変化量を用量コホート別に算出した。pERK をはじめとする腫瘍バイオマーカーは、ベースライン時及びダブラフェニブ投与後に評価した。

薬物動態-薬力学

ダブラフェニブが腫瘍の pERK 阻害に及ぼす影響を評価した。FDG-PET 検査及び腫瘍サイズを含む臨床的奏効に関する薬物動態－薬力学モデルも構築した。曝露量－QTc 関係を解析して、ダブラフェニブ及びその代謝物が QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に評価した。

13. 第 1 回データカットオフの結果

13.1.　治験対象集団の結果

13.1.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を、表 4（パート 1 及び 2 合計）、表 5（パート 1）及び表 6（パート 2）に示す。

パート 1 及び 2 合計で 184 例（パート 1 で 114 例、パート 2 で 70 例）の被験者を組み入れた。すべての被験者が ATS 集団に含まれた。データカットオフ時点で 57 例が試験を継続しており、127 例が試験を中止していた。ATS 集団及び ATS 集団のうちダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者（ATS 150 mg BID 集団）共に、試験中止の主な理由は病勢進行であった。

表 4　　パート 1 及び 2 合計での被験者の内訳（第 1 回データカットオフ、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	被験者数（%）	
	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
試験の中止状況		
データカットオフ時点で試験継続中	57 (31)	21 (30)
試験中止	127 (69)	49 (70)
試験中止の主な理由 [a]		
病勢進行	121 (66)	45 (64)
治験責任医師の判断	2 (1)	1 (1)
同意撤回	4 (2)	3 (4)

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.7, Table 1.8

a. 主な中止理由は、被験者ごとに 1 つのみ選択可能であった

表 5　被験者の内訳（第 1 回データカットオフ、パート 1）

コホート ダブラフェニブの用法・用量	被験者数（%）									
	コホート 1＋2 ≤35 mg 1 日 1 回 投与 (n=5)	コホート 3 1 回 35 mg 1 日 2 回 投与 (n=9)	コホート 4 1 回 70 mg 1 日 2 回 投与 (n=14)	コホート 5 1 回 100 mg 1 日 2 回 投与 (n=10)	コホート 6 1 回 100 mg 1 日 3 回 投与 (n=20)	コホート 7 1 回 150 mg 1 日 2 回 投与 (n=20)	コホート 8 1 回 200 mg 1 日 2 回 投与 (n=20)	コホート 9 1 回 300 mg 1 日 2 回 投与 (n=10)	コホート 10[a] 1 回 75/150 mg 1 日 2 回 投与 (n=6)	合計 (N=114)
ATS 集団	5 (100)	9 (100)	14 (100)	10 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	10 (100)	6 (100)	114 (100)
有効性解析対象集団（用量漸増・抗腫瘍効果・悪性黒色腫集団）[b]	3 (60)	5 (56)	14 (100)	9 (90)	14 (70)	16 (80)	16 (80)	10 (100)	5 (83)	92 (81)
薬物動態解析対象集団	5 (100)	9 (100)	14 (100)	10 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	10 (100)	6 (100)	114 (100)
薬力学解析対象集団	5 (100)	8 (89)	11 (79)	10 (100)	19 (95)	16 (80)	16 (80)	6 (60)	2 (33)	93 (82)

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.1

a. コホート 10 の被験者は薬物動態評価のためダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与を 15 日間以上受け、薬物動態評価後は用量を 1 回 150 mg 1 日 2 回まで漸増することが可能であった

b. パート 1 のベースラインで測定可能病変（RECIST に基づく）があり、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴がない BRAF V600E/K/G 変異陽性悪性黒色腫の被験者を有効性の評価可能とした

表 6　被験者の内訳（第 1 回データカットオフ、パート 2）

コホート ダブラフェニブの用法・用量	被験者数（%）			
	コホート A		コホート B	コホート C
	悪性黒色腫／ 脳転移病変のない集団 1 回 150 mg 1 日 2 回投与 (n=20)	悪性黒色腫／ 脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団 1 回 150 mg 1 日 2 回投与 (n=10)	悪性黒色腫以外の固形癌 1 回 150 mg 1 日 2 回投与 (n=20)	悪性黒色腫 1 回 50 mg 1 日 2 回投与 (n=20)
ATS 集団	20 (100)	10 (100)	20 (100)	20 (100)
有効性解析対象集団（BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫）[a]	20 (100)	10 (100)	-	18 (90)[b]
V600E	17 (85)	9 (90)	-	18 (90)
V600K	3 (15)	1 (10)	-	-
有効性解析対象集団（BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫以外の固形癌）[c]				
V600E	-	-	18 (90)[d]	-
結腸／直腸癌	-	-	6 (30)	-
甲状腺乳頭癌	-	-	11 (55)	-
非小細胞肺癌	-	-	1 (5)	-
薬物動態解析対象集団	20 (100)	10 (100)	20 (100)	20 (100)
ミダゾラム評価集団	10 (50)	0	2 (10)	0

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.2, Table 1.4

a. パート 2 のベースライン時に RECIST に基づく測定可能病変があり、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴がない BRAF V600E/K/G 変異陽性悪性黒色腫の被験者を有効性の評価が可能な被験者とした

b. コホート C の 2 例（被験者 5210 及び 8204）は、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴があったため有効性解析対象集団から除外した

c. パート 2 のベースラインで測定可能病変（RECIST に基づく）があり、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴がない悪性黒色腫以外の BRAF V600E/K 変異陽性固形癌の被験者

d. コホート B の被験者 5311（甲状腺乳頭癌）及び被験者 5312（消化管間質腫瘍）は、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴があったため有効性解析対象集団から除外した

13.1.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 7（パート 1）、表 8（パート 1 及び 2）に示す。

表 7　　解析対象集団（パート 1）

解析対象集団		被験者数
有効性解析対象集団（用量漸増・抗腫瘍効果・悪性黒色腫集団）	本試験のパート 1 でベースライン時に測定可能病変（RECIST に基づく）があり、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴がない BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫（V600E/K/G）[a] の被験者で構成される集団	92
ATS 集団	パート 1 において治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者で構成される集団	114
薬物動態解析対象集団	ATS 集団（パート 1）のうち、尿検体を含め薬物動態用検体を少なくとも 1 回採取して分析ができた被験者で構成される集団	114
薬力学解析対象集団	ATS 集団（パート 1）のうち、薬力学マーカーを測定して検討ができた被験者で構成される集団	93

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.1

a. BRAF 変異については、各実施医療機関での検査結果／中央判定機関の Response Genetics 社での検査結果（保存又は新鮮腫瘍組織を提出）に基づいて判定した

表 8　　解析対象集団（パート 1 及び 2）

解析対象集団				被験者数
有効性解析対象集団 [a, b]	コホート A	BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者で、パート 2 においてダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者で構成される集団。内訳は以下のとおりとした。		30
		脳転移病変のない集団	スクリーニング時に脳転移病変がなく脳転移に対する治療歴もない被験者で構成される集団	20
		脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団	スクリーニング時に無症候性の脳転移を有し、かつ治療歴がない脳転移病変を少なくとも一つ有する被験者で構成される集団	10
	コホート C	BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者で、パート 2 においてダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者集団		18[c]
	コホート B	悪性黒色腫以外の BRAF V600 変異陽性の固形癌の被験者で、パート 2 においてダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者集団		18[d]
安全性解析対象集団	ATS 集団	パート 1 及び 2 において、ダブラフェニブ（用量、癌種は問わない）の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者で構成される集団		184
	ATS 150 mg BID 集団	ダブラフェニブの 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けたパート 1 及び 2 の全ての被験者（癌種は問わない）で構成される集団		70
薬物動態用解析対象集団		パート 2 で尿検体を含め薬物動態用検体を少なくとも 1 回採取して分析できた被験者で構成される集団		70
ミダゾラム薬物動態集団		パート 2 のコホート A 又はコホート B のうち、ミダゾラム併用時の薬物動態に関する部分研究に参加した被験者で構成される集団		12

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.1, Table 1.2, Table 1.3

a. ベースライン時に、RECIST に基づく測定可能病変があり、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴がない BRAF V600E/K/G 変異陽性腫瘍を有する被験者を有効性の評価が可能な被験者とした

b. BRAF 変異については、各実施医療機関での検査結果／中央判定機関の Response Genetics 社での検査結果（保存又は新鮮腫瘍組織を提出）に基づいて判定した

c. コホート C の 2 例（被験者 5210 及び 8204）は、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤の治療歴があったため有効性解析対象集団から除外された

d. コホート B の 2 例（甲状腺乳頭癌の被験者 5311 及び消化管間質性腫瘍の被験者 5312）は、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤の治療歴があったため有効性解析対象集団から除外された

13.2.　人口統計学的及び他の基準値の特性

パート 1 及び 2 の人口統計学的特性を表 9 に、ベースラインの疾患特性を表 10 に示す。

被験者の過半数は男性（ATS 集団で 59%、ATS 150 mg BID 集団で 53%）であり、白人（ATS 集団で 98%、ATS 150 mg BID 集団で 96%）であった。アフリカ系アメリカ人はごく少数であった（いずれの集団でも 1%以下）。

悪性黒色腫の被験者が最も多く（ATS 集団で 85%、ATS 150 mg BID 集団で 69%）、診断されてから組入れまでの期間の中央値は ATS 集団で 112.0 週、ATS 150 mg BID 集団で 132.5 週であった。

表 9　人口統計学的特性（第 1 回データカットオフ、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
年齢（歳）		
平均値	52.4	54.1
標準偏差	15.34	14.48
中央値	55.0	56.0
最小値	21	23
最大値	83	83
性別, n (%)		
女性	75 (41)	33 (47)
男性	109 (59)	37 (53)
体重 (kg)		
評価例数	183	69
平均値	80.0	76.8
標準偏差	19.89	19.42
中央値	78.2	76.0
最小値	42	42
最大値	145	121
民族, n (%)		
ヒスパニック／ラテン系	8 (4)	5 (7)
ヒスパニック／ラテン系以外	176 (96)	65 (93)
人種, n (%)		
アフリカ系アメリカ人／アフリカ人	1 (<1)	1 (1)
アメリカ原住民／アラスカ人	1 (<1)	1 (1)
アジア人	2 (1)	1 (1)
白人	180 (98)	67 (96)

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.15, Table 1.16, Table 1.25, Table 1.26

表 10　ベースラインの疾患特性（第 1 回データカットオフ、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
原発性腫瘍の種類, n (%)		
悪性黒色腫	156 (85)	48 (69)
非小細胞肺癌	1 (<1)	1 (1)
卵巣癌	1 (<1)	0
甲状腺癌	14 (8)	13 (19)
結腸／直腸	11 (6)	7 (10)
消化管間質性腫瘍	1 (<1)	1 (1)
診断されてからの期間（週）		
評価例数	109	40
平均値	216.4	255.9
標準偏差	225.82	268.94
中央値	112.0	132.5
最小値	3	10
最大値	994	994

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.33, Table 1.34

13.3.　有効性の結果

13.3.1.　パート 1（Week9）

パート 1 では、スクリーニング時及びその後 9 週間ごとに腫瘍病変を評価した。コホート 1～8 では、Week 9 後に同一被験者での用量漸増が認められていたため、異なるコホート間の未確定の抗腫瘍効果の比較には Week 9 の結果を用いた。

パート 1 の用量漸増・抗腫瘍効果・悪性黒色腫集団を対象とした、治験責任医師判定に基づく Week 9 の未確定最良総合効果を表 11 に示す。

ベースライン時に測定可能病変があり、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴がない BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫集団における、治験責任医師判定に基づく Week 9 の未確定奏効率は、コホート 7（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）で 50%（95%信頼区間：24.7～75.3）であり、コホート 8（1 回 200 mg 1 日 2 回投与）では 38%（95%信頼区間：15.2～64.6）と低く、コホート 9（1 回 300 mg 1 日 2 回投与）では 90%（95%信頼区間：55.5～99.7）と高かった。コホート 3（1 回 35 mg 1 日 2 回投与）の奏効率は 60%（95%信頼区間：14.7～94.7）であったが、このコホートはベースライン時の標的病変の最長径の合計の中央値が、全コホートで最小であった。

表 11　治験責任医師判定に基づく Week 9 の未確定最良総合効果
（第 1 回データカットオフ、用量漸増・抗腫瘍効果・悪性黒色腫集団）

コホート	ダブラフェニブ用法・用量	n	被験者数（%）					奏効率	
			CR	PR	SD	PD	不明	CR+PR, n (%)	95%信頼区間
1 + 2	≤35 mg 1 日 1 回	3	0	0	3 (100)	0	0	0	-
3	1 回 35 mg 1 日 2 回	5	1 (20)	2 (40)	2 (40)	0	0	3 (60)	14.7, 94.7
4	1 回 70 mg 1 日 2 回	14	0	3 (21)	9 (64)	2 (14)	0	3 (21)	4.7, 50.8
5	1 回 100 mg 1 日 2 回	9	0	4 (44)	4 (44)	1 (11)	0	4 (44)	13.7, 78.8
6	1 回 100 mg 1 日 3 回	14	1 (7)	3 (21)	6 (43)	4 (29)	0	4 (29)	8.4, 58.1
7	1 回 150 mg 1 日 2 回	16	0	8 (50)	6 (38)	2 (13)	0	8 (50)	24.7, 75.3
8	1 回 200 mg 1 日 2 回	16	1 (6)	5 (31)	5 (31)	4 (25)	1 (6)	6 (38)	15.2, 64.6
9	1 回 300 mg 1 日 2 回	10	0	9 (90)	0	1 (10)	0	9 (90)	55.5, 99.7
10[a]	1 回 75/150 mg 1 日 2 回	5	0	1 (20)	3 (60)	1 (20)	0	1 (20)	0.5, 71.6

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 5.16
注: 用量漸増・抗腫瘍効果・悪性黒色腫集団は、ベースラインで測定可能病変（RECIST に基づく）があり、MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴がない BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫（V600E/K/G）の被験者全例で構成される
a. コホート 10 の被験者は、薬物動態評価のためダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回を 15 日間以上投与された後、1 回 150 mg 1 日 2 回まで用量を漸増することが可能であった

13.3.2.　パート 2

コホート A

コホート A の治験責任医師判定に基づく最良総合効果を表 12 に示す。

コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回の投与を受けた BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団）の治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、脳転移病変のない集団で 55%（95%信頼区間：31.5～76.9）、脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団で 40%（95%信頼区間：12.2～73.8）であった。

表 12　治験責任医師判定に基づく最良総合効果（第 1 回データカットオフ、パート 2 のコホート A）

	被験者数（%）	
	コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）	
	脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団 (N=10)	脳転移病変のない集団 (N=20)
最良総合効果（確定）		
CR	0	1 (5)
PR	4 (40)	10 (50)
SD	5 (50)	8 (40)
PD	1 (10)	1 (5)
奏効率（CR+PR）		
奏効率	4 (40)	11 (55)
95%信頼区間	12.2, 73.8	31.5, 76.9

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 5.7

コホート B

【甲状腺乳頭癌】

パート 2 の BRAF V600E 変異陽性甲状腺乳頭癌の 11 例の被験者のうち、腫瘍病変の評価データが利用可能であった 7 例を対象に有効性を評価した。最良総合効果の結果は、PR が

1 例及び SD が 6 例（未確定 PR の 1 例を含む）であった。腫瘍病変の評価データが利用可能であった被験者全例で腫瘍病変の最長径の合計が減少した。

【大腸癌】
パート 2 の BRAF V600E 変異陽性大腸癌の被験者 6 例を有効性解析対象集団とした。確定 PR が 1 例、SD が 5 例であり、4 例で標的病変の最長径の合計が減少した。

【その他の腫瘍】
BRAF V600E 変異陽性の非小細胞性肺癌の被験者 1 例及び消化管間質腫瘍の被験者 1 例がパート 2 に組み入れられた。非小細胞性肺癌の被験者（被験者番号 7301）の最良総合効果は SD（83%縮小、未確定 PR）であった。消化管間質腫瘍の被験者（被験者番号 5312）は MEK 阻害薬による治療歴があったため有効性解析対象集団から除外されたが、最良総合効果は SD（17%縮小）であった。
なお、パート 1 で有効性の解析対象とされた卵巣癌（コホート 5、被験者 3109）の最良総合効果は SD（28%縮小）であった。

コホート C
コホート C（ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与）では、有効性解析対象集団のうち治験薬の投与を受けた最初の 15 例中 3 例のみが確定 PR であり、試験継続に必要な確定奏効例数（4 例）を下回っていた。そのため被験者の組入れを中止し、コホート C の被験者にはダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回への増量を勧めた。

BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者（コホート A 及び C）
脳転移病変のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者の確定奏効率は、コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）で 59%（95%信頼区間：32.9～81.6）、コホート C（ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与）で 17%（95%信頼区間：3.6～41.4）であった。

13.4.　安全性の結果

13.4.1.　治験薬の曝露
パート 1 及び 2 の治験薬の曝露を表 13 に示す。
治験薬の平均投与期間は ATS 集団と ATS 150 mg BID 集団で同程度であり、被験者の約 40%が 6 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けていた。

表 13　治験薬の曝露（第 1 回データカットオフ、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
治験薬投与期間 [a]（日）		
平均値	188.2	186.6
標準偏差	139.77	116.55
中央値	135.0	144.0
最小値	3	10
最大値	631	486
治験薬投与期間 [a], n (%)		
<3 ヵ月	49 (27)	17 (24)
3-6 ヵ月	62 (34)	23 (33)
6-9 ヵ月	28 (15)	11 (16)
9-12 ヵ月	22 (12)	14 (20)
>12 ヵ月	23 (13)	5 (7)

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 2.4, Table 2.5

a. 治験薬投与期間は、治験薬投与開始時点から最後の治験薬投与記録が得られる時点（治験薬投与中止日又は 2011 年 3 月 25 日のいずれか早い方）までの期間とした

13.4.2.　用量制限毒性（DLT）

パート 1（用量漸増期）の治験薬投与開始後 21 日間（サイクル 1）内に報告された DLT は用量コホート全体で 2 件であり、その内訳はコホート 8（ダブラフェニブ 1 回 200 mg 1 日 2 回投与）での Grade 3 の失神及びコホート 9（ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）での Grade 4 の低ナトリウム血症であった。薬物動態／薬力学拡大コホートでは、治験薬投与開始後 21 日以内に 3 件の DLT が発現した。その内訳は、コホート 8（ダブラフェニブ 1 回 200 mg 1 日 2 回投与）での Grade 2 の発熱及び Grade 3 の扁平上皮癌、コホート 9（ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）での Grade 3 の扁平上皮癌であった。

パート 1 でのダブラフェニブ投与での薬物動態、腫瘍の pERK 阻害及び FDG-PET 検査結果に対するダブラフェニブの影響、治験薬投与開始後の最初の腫瘍病変の評価（Week 9）での標的病変の測定値の変化及び RECIST に基づく抗腫瘍効果の評価並びに安全性プロファイルに基づき、パート 2 の用法・用量を選択した。投与データ（ダブラフェニブ 1 回 200 mg 1 日 2 回まで）のうち、良好な効果－忍容性プロファイルを示したダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与をパート 2 の用法・用量に選択した。設定した用法・用量でパート 2 を開始した後も、MTD を決定するためにパート 1 ではダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与（ゼラチンカプセル）まで用量漸増を行った。しかし、MTD に達しなかったため用量漸増は中止した。

パート 2 のコホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）で、治験薬投与開始後 21 日間で 1 例（被験者 5206）に DLT に該当する有害事象（Grade 3 の発熱）が発現し、治験薬投与を中断した。

13.4.3.　有害事象

13.4.3.1.　パート 1（Week 9 まで）

コホート 1～8 では、同一被験者での用量漸増が Week 9 後は可能であった。そのため、パート 1 では Week 9 までのデータを用いて各コホートの用法・用量別の安全性を比較検討した。

Week 9 までに、有害事象は 114 例中 108 例（95%）の被験者で発現した。発熱の発現率が高かったコホートは、コホート 7（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）及びコホート 9（ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）であり、いずれの発現率も 40%（コホート 7 で 20 例中 8 例、コホート 9 で 10 例中 4 例）であった。発疹の発現率はコホート 9（ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）で 40%（10 例中 4 例）であり、低用量コホートの 0～25%に比べて高かった。その他の有害事象の発現とダブラフェニブの用量の間に、Week 9 までの期間に明らかな関係は認められなかった。

Week 9 までに、重篤な有害事象は 114 例中 24 例（21%）の被験者で発現した。最もよくみられた重篤な有害事象は皮膚の扁平上皮癌であり、9 例（8%）に発現した。コホート 9（ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）では重篤な有害事象が 10 例中 5 例（50%）に発現し、各コホートの中で最も発現率が高かった。

13.4.3.2.　パート 1 及び 2

パート 1 及び 2 の有害事象の概略を表 14 に示す。

有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団で同程度であった。治験薬投与中止に至った有害事象及び死亡に至った重篤な有害事象の発現はなかった。

表 14　有害事象の概略（第 1 回データカットオフ、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	被験者数（%）	
	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
有害事象	182 (99)	70 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	166 (90)	64 (91)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬の減量に至った有害事象 [a]	13 (7)	4 (6)
治験薬の投与中断に至った有害事象 [a]	57 (31)	24 (34)
重篤な有害事象	66 (36)	22 (31)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 2.38, Table 2.39, Table 2.66, Table 2.67, Table 2.43, Table 2.44, Table 2.46, Table 2.47, Table 2.56, Table 2.57, Table 2.61, Table 2.62, Table 2.71, Table 2.72

a. 同一有害事象により治験薬の投与中断後、減量した場合は電子症例報告書には治験薬減量のみを記録した

ATS 集団で 10%以上に発現した有害事象をグレード別に表 15 に示す。

ほとんどの被験者に、1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の約半数は Grade 1 又は 2 であった。よく見られた有害事象（発現率 30%以上）は疲労、発熱、悪心及び頭痛であっ

た。よく見られた Grade 3 の有害事象（発現率 2%以上）は、皮膚の扁平上皮癌（11%）、貧血、低ナトリウム血症及び低リン酸血症（各 4%）、リンパ球減少症（3%）、疲労、背部痛、尿路感染、腹痛、好中球減少症、肺炎、失神及び CD4 リンパ球増加（各 2%）であった。Grade 4 の有害事象の発現率は低く（8%）、よく見られた事象は貧血及び低カルシウム血症の各 3 例（2%）であった。

表 15　10%以上に発現した有害事象：グレード別
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	被験者数（%）		
	ATS 集団 (N=184)		
	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	182 (99)	79 (43)	15 (8)
皮膚および皮下組織障害			
過角化	44 (24)	0	0
脱毛症	38 (21)	0	0
発疹	32 (17)	0	0
日光性角化症	23 (13)	0	0
皮膚病変	22 (12)	0	0
そう痒症	19 (10)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	73 (40)	4 (2)	0
発熱	63 (34)	1 (<1)	0
悪寒	22 (12)	0	0
末梢性浮腫	21 (11)	1 (<1)	0
胃腸障害			
悪心	56 (30)	2 (1)	0
下痢	41 (22)	1 (<1)	0
嘔吐	38 (21)	2 (1)	0
便秘	29 (16)	2 (1)	0
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	42 (23)	0	0
関節痛	37 (20)	1 (<1)	0
背部痛	30 (16)	4 (2)	0
筋肉痛	22 (12)	0	0
神経系障害			
頭痛	56 (30)	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	45 (24)	1 (<1)	0
脂漏性角化症	21 (11)	0	0
扁平上皮癌	20 (11)	20 (11)	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	38 (21)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症			
尿路感染	22 (12)	3 (2)	0
上気道感染	19 (10)	2 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
口腔咽頭痛	19 (10)	0	0
咳嗽	18 (10)	0	0
臨床検査			
体重減少	25 (14)	0	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	25 (14)	7 (4)	3 (2)
精神障害			
不眠症	20 (11)	0	0

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table2.28, Table2.38

a. Grade 5 の有害事象は認められなかった

10%以上に発現した有害事象を因果関係別に表 16 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどは、Grade 1 又は 2 であった。ATS 集団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 20%超）は、疲労（26%）、過角化（24%）及び皮膚乳頭腫（22%）であった。

表 16　　10%以上に発現した有害事象 ：因果関係別
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

器官別大分類 　基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	被験者数（%） ATS 集団 (N=184)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
有害事象発現例数	182 (99)	166 (90)
皮膚および皮下組織障害	138 (75)	128 (70)
過角化	44 (24)	44 (24)
脱毛症	38 (21)	33 (18)
発疹	32 (17)	27 (15)
日光性角化症	23 (13)	18 (10)
皮膚病変	22 (12)	16 (9)
そう痒症	19 (10)	16 (9)
一般・全身障害および投与部位の状態	136 (74)	87 (47)
疲労	73 (40)	48 (26)
発熱	63 (34)	37 (20)
悪寒	22 (12)	11 (6)
末梢性浮腫	21 (11)	0
胃腸障害	120 (65)	54 (29)
悪心	56 (30)	29 (16)
下痢	41 (22)	20 (11)
嘔吐	38 (21)	13 (7)
便秘	29 (16)	4 (2)
筋骨格系および結合組織障害	104 (57)	51 (28)
四肢痛	42 (23)	24 (13)
関節痛	37 (20)	25 (14)
背部痛	30 (16)	0
筋肉痛	22 (12)	12 (7)
神経系障害	97 (53)	46 (25)
頭痛	56 (30)	23 (13)
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）	89 (48)	85 (46)
皮膚乳頭腫	45 (24)	41 (22)
脂漏性角化症	21 (11)	21 (11)
扁平上皮癌	20 (11)	20 (11)
代謝および栄養障害	80 (43)	27 (15)
食欲減退	38 (21)	16 (9)
感染症および寄生虫症	79 (43)	18 (10)
尿路感染	22 (12)	1 (<1)
上気道感染	19 (10)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65 (35)	6 (3)
口腔咽頭痛	19 (10)	1 (<1)
咳嗽	18 (10)	1 (<1)
臨床検査	61 (33)	16 (9)
体重減少	25 (14)	5 (3)
血液およびリンパ系障害	52 (28)	20 (11)
貧血	25 (14)	6 (3)
精神障害	33 (18)	6 (3)
不眠症	20 (11)	4 (2)

Data source: 表 2.7.4.7-3, CSR (RM2009/00673/00) Table2.28, Table2.43

13.4.4.　死亡

パート 1 及び 2 の死亡の要約を表 17 に示す。

データカットオフ時までに、33 例の死亡が報告された。全例が病勢進行による死亡であった。死亡の大部分（ATS 集団で 70%、ATS150 mg BID 集団で 89%）が、治験薬の最終投与後 28 日を超えて観察された。

表 17　死亡の要約（第 1 回データカットオフ、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	被験者数（%）	
	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
死亡	33 (18)	9 (13)
主な死因		
原疾患	33 (18)	9 (13)
最終投与から死亡までの期間		
評価例数	33	9
28 日以下	10 (30)	1 (11)
28 日超	23 (70)	8 (89)

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 2.56, Table 2.57

13.4.5.　重篤な有害事象

パート 1 及び 2 のいずれかの集団で 2%以上に発現した死亡以外の重篤な有害事象を表 18 に示す。

重篤な有害事象は ATS 集団の 36%、ATS 150 mg BID 集団の 31%の被験者に発現した。ATS 集団でよく見られた重篤な有害事象（5%以上）は、扁平上皮癌（11%）及び発熱（5%）であった。ATS 150 mg BID 集団でよく見られた重篤な有害事象（5%以上）は、発熱（9%）及び扁平上皮癌（7%）であった。

表 18　いずれかの集団で 2%以上に発現した重篤な有害事象
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	被験者数 (%)	
	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
重篤な有害事象発現例数	66 (36)	22 (31)
扁平上皮癌	20 (11)	5 (7)
発熱	10 (5)	6 (9)
尿路感染	5 (3)	2 (3)
貧血	3 (2)	1 (1)
心房細動	3 (2)	2 (3)
疲労	3 (2)	2 (3)
失神	3 (2)	2 (3)
脱水	2 (1)	2 (3)

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 2.46, Table 2.47

13.4.6.　試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

試験中止又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。

13.4.7.　注目すべき有害事象

ダブラフェニブ／他のキナーゼ阻害剤の前臨床試験又は臨床試験より想定された、以下の注目すべき有害事象について検討した。

- 扁平上皮癌
- 前癌性皮膚病変（ケラトアカントーマ及び日光性角化症）
- 治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（扁平上皮癌及び原疾患を除く）
- 発熱
- ブドウ膜炎
- 心臓弁膜異常
- LVEF 低下／心不全
- 好中球減少症

13.4.7.1.　扁平上皮癌

ATS 集団 184 例中 20 例（11%）に皮膚の扁平上皮癌が発現し、これら全例がダブラフェニブ 1 回 50mg 1 日 2 回以上の投与を受けていた。発現回数が 2 回以上であった被験者は 2 例であった。扁平上皮癌が発現した被験者の原疾患の内訳は、悪性黒色腫が 19 例、悪性黒色腫以外（甲状腺腫瘍）が 1 例であった。治験薬の投与開始から発現までの期間の中央値は 67 日（範囲：9～217 日）であった。

累積発現率の解析から、治験薬の投与開始から扁平上皮癌発現までの期間は 20 例中 17 例（85%）の被験者で 20 週間以内であった。これらの扁平上皮癌はすべて、治験責任医師により重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係があると判断された。ほとんどの扁平上皮癌で治験薬の投与変更は不要であったが、1 例（被験者 7107、ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）は治験薬を減量し、1 例（被験者 2108、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）は投与中断に至った。被験者 7107 は、治験薬の投与量を治験責任医師の判断によりダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回から 1 回 50 mg 1 日 2 回まで減量した。被験者 2108 の治験薬の投与中断の理由は、扁平上皮癌によるものではなく左臀部の転移悪性黒色腫病変の手術のためであったことが確認された（第 1 回データカットオフ以降にデータ修正）。扁平上皮癌が発現した 20 例の治験責任医師判定に基づく扁平上皮癌タイプは、5 例が浸潤型、3 例がケラトアカントーマ、5 例が表皮内型、7 例が特定不能であった。

13.4.7.2.　前癌性皮膚病変（ケラトアカントーマ及び日光性角化症）

ケラトアカントーマ

ATS 集団の 184 例中 3 例（2%）の被験者に各 1 件のケラトアカントーマが発現した。治験薬投与開始から発現までの期間は 8～214 日であった。すべてのケラアカントーマは、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。いずれのケラアカントーマも重篤な有害事象とは判断されず、治験薬の投与変更もなかった。この 3 例は他の皮膚病変を 1 件以上併発しており、その内訳は扁平上皮癌（被験者 2106）、日光性角化症（被験者 5201）、扁平上皮癌及び日光性角化症（被験者 3126）であった。

日光性角化症

ATS 集団の 184 例中 23 例（13%）に各 1 件以上の日光性角化症が発現した。日光性角化症が発現した被験者の原疾患の内訳は、悪性黒色腫が 21 例、悪性黒色腫以外が 2 例（甲状腺癌 1 例、大腸癌 1 例）であった。治験薬の投与開始から発現までの期間の中央値は 36 日（範囲：1～217 日）であった。累積発現率の解析から、ほとんどの日光性角化症が治験薬投与開始から 20 週間以内に発現していた。23 例中 18 例が治験責任医師により治験薬との果関係があると判断された。ほとんどが Grade 1 であり、重篤な有害事象と判断された日光性角化症は認められなかった。治験薬の投与中止又は変更に至った日光性角化症は認められなかった。

皮膚の扁平上皮癌が発現した 20 例中 10 例が、1 件以上の日光性角化症を併発していた。併発した 10 例のうち、日光性角化症を先に発現した被験者が 6 例、扁平上皮癌を先に発現した被験者が 2 例、同日発現した被験者が 2 例であった。

13.4.7.3.　治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（扁平上皮癌及び原疾患を除く）

ATS 集団の 184 例中 4 例（2%）に治験治療中に発現した他の悪性腫瘍が各 1 件認められた（原疾患の内訳は、悪性黒色腫 3 例及び結腸直腸癌 1 例）。その内訳は、新たな原発性悪性黒色腫 1 例（被験者 4201 で Grade 3）、骨髄異形成症候群 1 例（被験者 5202 で Grade 3）、基底細胞癌 2 例（被験者 3211 で Grade 1 及び被験者 5304 で Grade 3）であった。治験薬の投与開始から発現までの期間は 41～198 日であった。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事象は、すべての基底細胞癌（2 件）であった。治験薬の投与変更に至った事象はなかった。

13.4.7.4.　発熱

ATS 集団の 184 例中 63 例（34%）に、それぞれ 1～7 件の発熱が発現した。発熱を発現した被験者の大多数（73%）で、発現件数は 1 件であった。治験薬の投与開始から発現までの期間の中央値は 29 日（範囲：1～412 日）であった。63 例中 62 例の発熱は Grade 1 又は 2 であった。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発熱は 37 例（20%）、重篤な有害事象と判断された発熱は 10 例（5%）であった。治験薬の減量に至った発熱は 5 例（3%）、治験薬の投与中断に至った発熱は 17 例（9%）に発現した。ほとんどの発熱が試験期間中に回復し、発熱により試験中止又は治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。

重篤な非感染性発熱性症候群

先行するダブラフェニブの臨床試験で、発熱が発現した被験者の少数で発熱に伴う重大な症状の追加や合併症の発現が報告されている。この原因は明らかでなかったため、発現時には投与量の変更を推奨した。重篤な有害事象に該当した発熱、サイトカイン放出症候群、インフルエンザ様疾患及び全身性炎症反応症候群を、重篤な非感染性発熱性症候群と定義して臨床的にレビューした。その結果、重篤な非感染性発熱性症候群と診断されたのは 3 例（被

験者 3121、3122 及び 3208）、可能性があると診断されたのは 3 例（被験者 3103、7101 及び 7105）であった。

13.4.7.5.　ブドウ膜炎

ATS 集団の 184 例中 2 例（1%）に Grade 2 のブドウ膜炎が発現した（コホート 3 の 1 回 35 mg 1 日 2 回投与の被験者 5108 及びコホート A の 1 回 150 mg 1 日 2 回投与の被験者 8201）。被験者 5108 に発現したブドウ膜炎は、治験責任医師により重篤な有害事象及び治験薬との因果関係があると判断され、治験薬の投与中断に至った。

13.4.7.6.　心臓弁膜異常

第 1 回データカットオフ時に、心臓弁膜異常は認められなかった。

13.4.7.7.　LVEF 低下／心不全

ATS 集団で、心エコー検査による LVEF 値がベースラインから 10%超低下して基準値下限を下回った被験者はいなかった。なお、Grade 1 の駆出率減少の有害事象が 1 例に発現した（被験者 5125）。この駆出率減少は治験薬との因果関係があると判断されたが、治験薬の投与変更には至らなかった。ベースラインの LVEF 値が基準値下限を下回った被験者が 3 例（被験者 5125、5129 及び 5130）認められ、治験実施計画書からの逸脱として報告された。

心エコー検査の結果、184 例中 178 例（97%）が「正常」又は「臨床的に重要でない異常」であった。脳転移病変を有する 1 例（1%未満）でサイクル 15 に少量の心嚢液貯留が認められたが（被験者 3207）、心臓への影響はなく重篤な有害事象とは判断されなかった。5 例で心エコー検査の欠測があった。

13.4.7.8.　好中球減少症

ATS 集団の 184 例中 10 例（5%）に、有害事象と判断された好中球減少症が認められた。このうち、2 件以上の好中球減少症を発現した被験者は 2 例であった。Grade 4 の好中球減少症は認められなかった。Grade 3 の好中球減少症は 3 例（合計 4 件）に発現した。治験薬の投与開始から好中球減少症の発現までの期間は 8～229 日であった。重篤な好中球減少症は認められなかった。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好中球減少症は 6 例に認められた。好中球減少症により治験薬の投与変更に至った被験者は 3 例であった。その内訳は、治験薬の減量が 2 例（被験者 3122 及び 7201）、治験薬の投与中断が 1 例（被験者 4106）であった。

13.4.8.　臨床検査値の評価

血液学的検査

血液学的検査異常のほとんどは Grade 1 又は 2 への悪化であり、ATS 集団と ATS 150 mg BID 集団で同程度であった。Grade 4 への悪化が認められた被験者の割合はいずれの項目でも低かった（2%以下）。Grade 3 への悪化が認められた被験者の割合は、リンパ球数（絶対値）を除き低かった。

好中球数減少で、Grade 4 への悪化が認められた被験者はいなかったが、Grade 3 への悪化は ATS 集団の 6 例に認められた。そのうち 3 例（被験者 5122、4106、7201）は有害事象として報告された（13.4.7.8.）。

血液生化学検査

血液生化学検査異常のほとんどは Grade 1 又は 2 への悪化であり、ATS 集団と ATS 150 mg BID 集団で同程度であった。Grade 4 への悪化が認められた被験者の割合はいずれの項目でも低かった（1%以下）。よく見られた Grade 3 及び 4 の血液生化学検査項目は、無機リン（低リン酸血症）及びナトリウム（低ナトリウム血症）であった。

ATS 集団でグレードが悪化した被験者の割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 30%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 28%及び総ビリルビン増加 4%であった。このうち Grade 3 への悪化は 1～2%以下であり、Grade 4 への悪化は認められなかった。

トロポニン

ATS 集団においてトロポニン値が基準値上限を超え、変動係数の 10%を上回っていたのは、5 例（被験者 5125、6104、7102、7302 及び 5210）であった。

トロポニン増加の有害事象が認められたのは 5 例（被験者 5125、6104、7302、5313 及び 5210）であり、Grade 4 が 1 件、Grade 3 が 4 件、Grade 1 が 1 件であった。治験薬との因果関係があると判断されたのは 1 例（被験者 7302）であり、重篤な有害事象（Grade 3 及び 4）と判断されたのは 1 例（被験者 5210）であった。トロポニン増加により治験薬の投与中断に至ったのは、3 例（被験者 5210、5125 及び 7302）であった。有害事象に該当するトロポニン増加が認められた 3 例では、その他にも心臓関連の有害事象が発現した。被験者 5125 では Grade 1 の駆出率減少及び Grade 3 の上室性頻脈も認められ、被験者 5210 では Grade 4 の狭心症、被験者 5313 では Grade 1 の心雑音の発現が認められた。発現時期は、Grade 1 の駆出率減少はトロポニン増加と同時であり、Grade 3 の上室性頻脈及び Grade 4 の狭心症はトロポニン増加が見られた後であり、Grade 1 の心雑音はトロポニン増加が認められる前であった。

肝胆道系検査

重度のトランスアミナーゼ異常はほとんど認められず、Hy’s law に該当した被験者もいなかった。

2 例（被験者 3113 及び 3127）で、ALT が基準値上限の 8 倍を超えたため肝機能検査値の中止基準に該当したが、いずれも肝転移病変はなかった。

ヒトパピローマウィルス検査

ヒトパピローマウィルス（HPV）感染者は BRAF 阻害薬服用中に HPV 感染症を発症する可能性が高く、重症化する可能性があるため、本試験では HPV 関連疾患のモニタリングを

行った。女性の被験者は、試験開始時に HPV のスクリーニング検査を実施した。男性被験者では、試験開始時に HPV 感染の状態（既知の場合）を診療録から確定させることとした。

ATS 集団の 10 例（男性 4 例、女性 6 例）の被験者が、スクリーニング時又は試験期間中の HPV 検査で陽性を示した。HPV 感染による子宮頚部病変を有する女性の被験者は認められなかった。

13.4.9.　その他の安全性評価

バイタルサイン

ATS 集団の 15 例（8%）及び ATS 150 mg BID 集団の 3 例（4%）で収縮期血圧が 160 mmHg 以上に上昇した。ATS 集団の 6 例（3%）及び ATS 150 mg BID 集団の 1 例（1%）で拡張期血圧が 100 mmHg 以上に上昇した。

収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇がみられ、高血圧の有害事象として報告されたのは、4 例［被験者 5125（コホート 6、1 回 100 mg 1 日 3 回投与）、5129（コホート 6、1 回 100 mg 1 日 3 回投与）、8101（コホート 9、1 回 300 mg 1 日 2 回投与）、5301（コホート B、1 回 150 mg 1 日 2 回投与）］であった。これらの重症度の内訳は、Grade 3 が 1 例（被験者 5301）、Grade 2 が 2 例（被験者 5125 及び 5129）、Grade 1 が 1 例（被験者 8101）であった。治験責任医師が有害事象と判定した高血圧はいずれも重篤とは判断されず、治験薬との因果関係はないと判断された。また、治験薬の投与中断、治験薬の減量又は試験中止に至った高血圧の有害事象はなかった。

心電図

治験責任医師評価において QTcF 間隔の延長（最悪値で 481 msec 以上）が認められた被験者は少なかった。QTcF 間隔が 501 msec 以上となった被験者は、ATS 集団で 2 例であった［被験者 3107（コホート 3、1 回 35 mg 1 日 2 回投与）及び被験者 5121（コホート 6、1 回 100 mg 1 日 3 回投与）］。

治験責任医師評価において QTcF 間隔の延長（ベースラインから 60 msec 超の変化）が認められた被験者は少なかった。QTcF 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長したのは、ATS 集団で 4 例（2%）（被験者 2101、3107、5203 及び 8202）、ATS 150 mg BID 集団では 1 例（被験者 5203）であった。

曝露量と QTc の関係の分析

曝露量－反応関係を検討するため、マニュアル計測の独立判定に基づく QTc 間隔とダブラフェニブ及びその代謝物それぞれの血漿中濃度の関係性を、非線形混合効果モデルを用いて検討した。パート 1 で得られた心電図データとダブラフェニブ及びその代謝物（GSK2285403、GSK2298683、GSK2167542）の血漿中濃度を、測定予定時間に基づき対応させ検討した。

1 日投与量 12～600 mg のダブラフェニブ投与を受けた 108 例のデータが評価可能であった。延べ 869 回の心電図の測定値があり、このうち 92.3%は Duplicate で測定されていた。QTcF と心拍数（RR 間隔）の傾きが有意であったため、すでに明らかにされている QTc と

RR 間隔の関係性を考慮するため、試験集団固有のべき数を用いた QT 間隔の心拍補正（QTcP）を行った。試験集団固有のべき数 0.399 は、ベースラインのデータのみを用いて決定した。

QTcP とダブラフェニブ曝露量の傾きは統計学的に有意ではなく、95%信頼区間に 0 が含まれていた。QTcF を従属変数として用いた場合も同様の結果となった。パート 2 の推奨用量での最大の Cmax 及び最高投与量（ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）での QTcP の予測変化量中央値は小さかった（0.5 msec 以下）。以上のデータから、ダブラフェニブは QTcP に影響を及ぼさないと考えられた。

QTcP と各代謝物の関係性を検討する解析も実施した。未変化体又は GSK2285403 と半減期が長い代謝物（GSK2167542 及び GSK2298683）とでは PK プロファイルが異なり、これらの代謝物の濃度間に強い相関は認められなかった。QTcP とダブラフェニブの代謝物の曝露量-反応関係の傾きは、3 種類の代謝物すべてについて正の値となった。パート 2 の推奨用量であるダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与時及び本試験の最高用量であるダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与時の Cmax 幾何平均値での QTcP の変化量（中央値）は 5.5 msec 以下と予測された。

以上の結果から、ダブラフェニブの濃度は QTc 間隔を大きく変化させる可能性はないと考えられた。代謝物 GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542 の濃度を用いた QTc－曝露量関係の解析では正の傾きが明らかになり、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回又は 1 回 300 mg 1 日 2 回の投与時の Cmax 幾何平均値での QTcP の変化量（中央値）は 5.5 msec 以下と予測された。

ECOG PS

ベースラインの ECOG PS は、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団のほとんどの被験者（96%超）で 0 又は 1 であった。ベースライン以降に ECOG PS が 3 に悪化した被験者は ATS 集団で 6 例（3%）及び ATS 150 mg BID 集団で 1 例（2%）、4 に悪化した被験者は ATS 集団で 2 例（1%）及び ATS 150 mg BID 集団で 1 例（2%）であった。また、ベースライン以降の ECOG PS の評価がなかった被験者は、ATS 集団で 4 例及び ATS 150 mg BID 集団で 4 例であった。

13.5.　薬物動態の結果

13.5.1.　パート 1

単回投与時

ダブラフェニブのゼラチンカプセルを単回経口投与したとき、ダブラフェニブの血漿中濃度は投与後約 1.0～2.5 時間で最高値に達し、その後は双指数関数的に低下した。ダブラフェニブ 35～300 mg を単回投与したときの、ダブラフェニブの半減期の平均値は 4.0～6.8 時間であった。単回投与時の曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量に比例して増加した。

反復投与時

反復投与時の血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータを表 19 に示す。

ダブラフェニブのゼラチンカプセルを反復経口投与したとき、ダブラフェニブの血漿中濃度は投与後約 2 時間で最高値に達した。1 日投与量 12～600 mg の範囲で 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回反復投与してもダブラフェニブは蓄積しなかった。蓄積比（Day 15/Day 1 の AUC 比）の平均値は全用量コホートで 1.0 未満であった。反復投与時の曝露量［Cmax 及び AUC(0-τ)］は投与量増加の割合を下回って増加した。投与量を 2 倍に増量（1 回 150 mg 1 日 2 回から 1 回 300 mg 1 日 2 回）すると、Day 15 に AUC(0-τ)は 43%増加したが（それぞれ 2619 及び 3744 ng·hr/mL）、投与前濃度（Cτ）は上昇しなかった。1 回 150 mg 1 日 2 回投与の Day 15 での AUC は Day 1 に比べ幾何平均値で 47%低下した。ダブラフェニブ反復投与時に認められた曝露量の低下は、ダブラフェニブの代謝が自己誘導されたことによる可能性が高いと考えられる。

表 19　　反復投与時の血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ
（パート 1 の用量漸増期、Day 8 及び Day 15 の空腹時、薬物動態解析対象集団）

コホート	用法用量	来院日	n	Cmax[a] (ng/mL)	tmax[b] (hr)	AUC(0-τ)[a] (hr·ng/mL)	Cτ[a] (ng/mL)
1	12 mg 1 日 1 回投与	Day 8	1	34.7	4.00	429	5.83
2	35 mg 1 日 1 回投与	Day 8	3	339 (54.5) (95.5, 1206)	3.00 (1.00, 3.00)	1515 (18.3) (966, 2375)	7.37 (115) (0.750, 72.4)
3	1 回 35 mg 1 日 2 回投与	Day 8	7	280 (55.4) (174, 452)	2.00 (1.02, 6.00)	1038 (45.7)[c] (657, 1640)	34.1 (179) (11.3, 103)
		Day 15	1	182	2.07	492	9.97
4	1 回 70 mg 1 日 2 回投与	Day 8	12	528 (53.7) (384, 727)	1.82 (0, 3.03)	2045 (31.7)[c] (1662, 2517)	63.0 (103) (36.7, 108)
		Day 15	1	404	3.03	1669	81.2
5	1 回 100 mg 1 日 2 回投与	Day 8	10	763 (44.8) (562, 1037)	2.04 (0.50, 4.00)	2646 (37.8) (2037, 3437)	55.3 (118) (28.3, 108)
6	1 回 100 mg 1 日 3 回投与	Day 8	12	854 (58.9) (604, 1208)	2.00 (0.50, 2.12)	2568 (45.9) (1945, 3391)	87.8 (75.5) (57.3, 135)
		Day 15	2	413 (2.57) (-)	1.98 (1.95, 2.00)	1779 (59.8) (-)	141 (65.1) (-)
7	1 回 150 mg 1 日 2 回投与	Day 8	11	1353 (57.1) (947, 1932)	2.00 (1.00, 2.17)	4189 (47.2) (3099, 5661)	80.2 (65.8) (53.6, 120)
		Day 15	7	806 (95.1) (383, 1693)	1.83 (1.00, 3.00)	2619 (76.7) (1396, 4911)	96.1 (98.9) (44.8, 206)
8	1 回 200 mg 1 日 2 回投与	Day 8	2	2109 (20.8) (-)	2.46 (2.00, 2.92)	5739 (9.43) (-)	66.1 (35.9) (-)
		Day 15	15	850 (54.2) (641, 1126)	2.00 (0.93, 4.00)	2994 (51.1) (2294, 3909)	94.6 (118) (56.4, 159)
9	1 回 300 mg 1 日 2 回投与	Day 15	6	1126 (81.1) (534, 2374)	1.53 (1.03, 3.00)	3744 (56.9) (2148, 6526)	58.4 (84.8) (26.9, 126)
10	1 回 75 mg 1 日 2 回投与	Day 15	6	583 (39.9) (389, 873)	2.00 (1.00, 3.00)	2062 (29.7) (1520, 2798)	59.0 (162) (18.0, 194)

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 3.11, Table 3.38
a. データは幾何平均値（CVb%）及び 95%信頼区間で記載した。95%信頼区間は n が 2 を超える場合に算出した
b. tmax は中央値（範囲）で示した
c. 1 例の薬物動態パラメータは算出不能であった

代謝物

代謝物 GSK2285403 の消失相プロファイルは未変化体のプロファイルと類似していたが、代謝物 GSK2298683 及び GSK2167542 は半減期がより長く、反復投与により蓄積した。代謝物の曝露量はすべて投与量増加の割合を下回って増加した。ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1

日 2 回反復投与時の Day 15 での代謝物／未変化体の AUC 比の平均値は、GSK2285403 で 0.840（95%信頼区間：0.647～1.09）、GSK2298683 で 18.9（95%信頼区間：11.7～30.6）、GSK2167542 で 0.995（95%信頼区間：0.526～1.88）であった。

尿中薬物動態

ダブラフェニブ 1 回 200 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者の尿検体を用いて探索的解析を行った。薬剤関連物質（未変化体及び 3 種類の代謝物）の尿中回収率の中央値は投与量の 4.07%であった。

食事の影響

一部の被験者（6 例）を対象に中脂肪／中カロリー食摂取後にダブラフェニブを投与したところ、ダブラフェニブの Cmax が低下し、食後投与／空腹時投与の Cmax 比の幾何平均値は 0.67（90%信頼区間：0.400～1.13）であった。食後投与／空腹時投与の AUC(0-τ)比は 1.06（90%信頼区間：0.668～1.68）であった。ダブラフェニブを食後に投与すると tmax 中央値が 2.0 時間から 3.0 時間に延長した。

尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾル／コルチゾル比

反復投与時には 6-β-ヒドロキシコルチゾル／コルチゾル比が増加し［Day 15 と Day 1 の比の平均値は 1.98（90%信頼区間：1.75～2.23）］、ダブラフェニブが CYP3A4 を誘導することが示唆された。

13.5.2.　パート 2

ミダゾラム（単回投与）の併用

ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回反復投与時にミダゾラムを単回投与したとき、ミダゾラムの Cmax 及び AUC(0-∞)が低下し、併用あり／併用なしの比の平均値（90%信頼区間）は Cmax が 0.388（0.241～0.626）、AUC(0-∞)が 0.258（0.210～0.318）であり、ダブラフェニブが CYP3A4 代謝を誘導することが示唆された。

パート 2 での曝露量

サイクル 1～4 の投与時血漿中ダブラフェニブ濃度の中央値は、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与例で 53.6～77.3 ng/mL、ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与例で 30.7～56.3 ng/mL であった。未変化体及び代謝物の濃度は全サイクルを通して同程度であり、ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与時はダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与時に比べて低濃度ではあったが、比例性は認められなかった。

13.6.　薬力学及びバイオマーカーの結果

13.6.1.　腫瘍バイオマーカー（pERK 阻害）

BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫被験者にダブラフェニブ 1 回 70～200 mg を 1 日 2 回投与したときの pERK 阻害率の中央値は 83.9%（範囲：38.0～93.3%）であった。このこ

とから、ほとんどの被験者でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与により酵素経路がほぼ完全に阻害されることが明らかになった。下流の腫瘍バイマーカーである pERK の解析から、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与で十分な標的阻害（80%）が達成できると予測される。1 日投与量が 200 mg（1 回 100 mg 1 日 2 回）を超えると薬力学活性は頭打ちとなった。

13.6.2.　FDG-PET 検査

FDG-PET 検査結果を用いて曝露量-反応関係を検討した結果、最大効果 50%を示すダブラフェニブ 1 日量の中央値は、214 mg（95%信頼区間：168～312）であった。ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与時の SUVmax の変化量率の中央値は-58%（90%予測区間：-64～-52）と予測され、実際に認められたベースラインからの変化率の中央値は-55%であった。

13.7.　結論

- パート 2 のダブラフェニブの推奨用量は、1 回 150 mg 1 日 2 回投与と決定した。
- 全般的にダブラフェニブは管理可能な安全性プロファイルを示した。
- ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与は BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者で良好な抗腫瘍効果を示し、奏効率 55%（95%信頼区間：31.5～76.9）は従来の標準治療の奏効率と比べて高く、その奏効は持続した（4～6 ヵ月）。
- ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与は、脳転移病変（無症候性で未治療）のある BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者で抗腫瘍効果を示した。
- ダブラフェニブは悪性黒色腫以外の BRAF V600 変異陽性の固形癌（甲状腺乳頭癌、大腸癌、非小細胞性肺癌、消化管間質腫瘍、卵巣癌）の被験者で抗腫瘍効果を示した。
- ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与により腫瘍バイオマーカーの pERK 経路の標的阻害（80%超）が達成されると予想された。
- FDG-PET 解析で曝露－反応関係が認められ、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与はそれより低い用量に比べ効果が大きかった。ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与時の SUVmax の変化率の中央値は、-58%（90%予測区間：-64～-52）と予測された。実際の SUVmax の変化率の中央値は-55%であった。
- 単回投与後の曝露量はダブラフェニブ投与量に比例して増加したが、反復投与後はダブラフェニブ投与量増加の割合を下回る増加を示した。投与量を 2 倍に増量（1 回 150 mg 1 日 2 回から 1 回 300 mg 1 日 2 回）すると、ダブラフェニブの AUC(0-τ)は 43%増加したが、投与前濃度 Cτ は上昇しなかった。ダブラフェニブの反復投与時には曝露量が低下した。
- ダブラフェニブの 1 日投与量 12～600 mg の範囲内で、1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回反復投与してもダブラフェニブは蓄積しなかった。蓄積比（Day 15/Day 1 の AUC 比）の平均値は全用量コホートで 1.0 未満であった。さらに、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与時の Day 15 での AUC は Day 1 に比べ 47%低下した。ダブラフェニブ反復投与時に認められた曝露量の低下は、ダブラフェニブの代謝が自己誘導されたことによる可能性が高いと考えられる。

- 反復投与後に CYP3A4 活性のマーカーである 6-β-ヒドロキシコルチゾル／コルチゾル比の平均値が 2 倍に増加したことから、ダブラフェニブが CYP3A4 を誘導することが示唆された。
- 定常状態の薬物動態に対する食事の影響（中脂肪／中カロリー食）の予備的検討で、食後投与／空腹時投与の比の平均値は Cmax が 0.67（90%信頼区間：0.400～1.13）、AUC(0-τ)が 1.06（90%信頼区間：0.668～1.68）であった。食後に投与すると Cmax が低下したが、その 90%信頼区間は広かった。
- ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回反復投与時に単回投与したミダゾラムの Cmax 及び AUC は低下し、併用あり／併用なしの比の平均値は Cmax が 0.388（90%信頼区間：0.241～0.626）、AUC が 0.258（90%信頼区間：0.210～0.318）であったことから、ダブラフェニブが CYP3A4 の媒介する代謝を誘導することが確認された。
- 本試験ではダブラフェニブの in vitro 効力がそれぞれ異なる 3 種の代謝物の薬物動態を検討した。GSK2285403 の消失相プロファイルは未変化体のプロファイルと類似していたが、代謝物 GSK2298683 及び GSK2167542 は半減期がより長かった。ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回反復投与時の Day 15 での代謝物／未変化体の AUC 比の平均値は、GSK2285403 で 0.840（95%信頼区間：0.647～1.09）、GSK2298683 で 18.9（95%信頼区間：11.7～30.6）、GSK2167542 で 0.995（95%信頼区間：0.526～1.88）であった。代謝物 GSK2298683 及び GSK2167542 は反復投与により蓄積した。

13.8.　報告書の日付

2012 年 3 月

14. 試験終了時の結果

14.1.　治験対象集団の結果

14.1.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 20 に示す。

第 1 回データカットオフ時に治験薬の投与を継続していた 57 例（31%）を含め、ATS 集団の全例（184 例）が試験を中止した。データカットオフ以降も、主な中止理由は病勢進行であった。

表 20　　被験者の内訳（試験終了時、ATS 集団）

	被験者数（%）
	ATS 集団 （N=184）
試験の中止状況	
試験中止	184 (100)
試験中止の主な理由 [a]	
病勢進行	142 (77)
継続試験に移行	33 (18)
治験責任医師の判断	4 (2)
同意撤回	5 (3)

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 1.88
a. 試験中止の主な理由は、被験者ごとに 1 つのみ選択可能とした

14.2.　有効性の結果

14.2.1.　奏効率

パート 2 のコホート A

パート 2 のコホート A での治験責任医師判定に基づく最良総合効果を表 21 に示す。

コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回の投与を受けた BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団）の治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、脳転移病変のない集団で 60%（95%信頼区間：36.1～80.9）、脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団で 40%（95%信頼区間：12.2～73.8）であった。第 1 回データカットオフ以降、新たに 1 例が PR から確定 CR となり、脳転移病変のない集団のうち 1 例が未確定 PR から確定 PR となった。

表 21　治験責任医師判定に基づく最良総合効果（試験終了時、パート 2 のコホート A）

	被験者数（%）	
	コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）	
	脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団 (N=10)	脳転移病変のない集団 (N=20)
最良総合効果（確定）		
CR	0	2 (10)
PR	4 (40)	10 (50)
SD	5 (50)	7 (35)
PD	1 (10)	1 (5)
奏効率（CR+PR）		
奏効率	4 (40)	12 (60)
95%信頼区間	12.2, 73.8	36.1, 80.9

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 5.75

BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者（パート 2 のコホート A 及び C）

コホート A 及び C のうち、脳転移病変のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者での治験責任医師判定に基づく最良総合効果を表 22 に示す。

脳転移病変のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者の確定奏効率は、コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）で 65%（95%信頼区間：38.3～85.8）、コホート C（ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与）で 33%（95%信頼区間：13.3～59.0）であった。コホート A の奏効率は、第 1 回データカットオフ時 59%に対し、試験終了時では 65%であった。

コホート A では、第 1 回データカットオフ以降に 1 例が PR から確定 CR、1 例が未確定 PR から確定 PR へ変更となった。コホート C では、第 1 回データカットオフ以降に奏効に関する変更が 3 例あったため、奏効率が変更となった。その内訳は、1 例が SD から CR、1 例が未確定 PR から確定 PR、1 例が不明から確定 PR への変更であった。

表 22　治験責任医師判定に基づく最良総合効果（試験終了時、パート 2 のコホート A 及び C のうち脳転移病変のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者）

	被験者数（%）	
	コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与） (n=17[a])	コホート C（ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与） (n=18[b])
最良総合効果（確定）		
CR	2 (12)	1 (6)
PR	9 (53)	5 (28)
SD	5 (29)	8 (44)
PD	1 (6)	4 (22)
奏効率（CR+PR）		
奏効率	11 (65)	6 (33)
95%信頼区間	38.3, 85.8	13.3, 59.0

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 5.83

a. V600K 変異陽性悪性黒色腫であった 3 例（未治療で脳転移病変のない）を除外した

b. MEK 阻害薬又は BRAF 阻害薬による治療歴のあった 2 例を有効性の解析対象から除外した

14.2.2.　奏効期間

パート 2 のコホート A

パート 2 のコホート A での治験責任医師判定に基づく奏効期間を表 23 に示す。

ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫被験者のうち確定 CR 又は PR が得られた被験者から算出した奏効期間の中央値は、脳転移病変（無症候性で未治療）のある 4 例で 4.75 ヵ月（95%信頼区間：2.14～8.34）、脳転移病変のない 12 例で 3.93 ヵ月（95%信頼区間：2.20～6.44）であった。

表 23　　治験責任医師判定に基づく奏効期間（試験終了時、パート 2 のコホート A）

	コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）	
	脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団	脳転移病変のない集団
評価例数	4	12
進行又は死亡（イベント）, n (%)	4 (100)	9 (75)
打切り、追跡調査終了, n (%)	0	3 (25)
奏効期間（ヵ月）		
中央値	4.75	3.93
95%信頼区間	(2.14, 8.34)	(2.20, 6.44)

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 5.76

14.2.3.　PFS

パート 2 のコホート C

パート 2 のコホート C での治験責任医師判定に基づく PFS を表 24 に示す。

ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与を受けた BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者の治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 3.48 ヵ月（95%信頼区間：3.29～7.49）であった。

表 24　　治験責任医師判定に基づく PFS（試験終了時、パート 2 のコホート C）

	パート 2 のコホート C （ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与）
評価例数	18
進行又は死亡（イベント）, n (%)	14 (78)
打切り、追跡調査終了, n (%)	4 (22)
PFS の推定値（ヵ月）	
中央値	3.48
95%信頼区間	(3.29, 7.49)

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 5.80

パート 1 のコホート 9

パート 1 のコホート 9 での治験責任医師判定に基づく PFS を表 25 に示す。

ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与を受けた BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者の治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 9.72 ヵ月であった。

表 25 治験責任医師判定に基づく PFS（試験終了時、パート 1 のコホート 9）

	パート 1 のコホート 9 （ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）
評価例数	10
進行又は死亡（イベント）, n (%)	7 (70)
打切り、追跡調査終了, n (%)	3 (30)
PFS の推定値（ヵ月）	
中央値	9.72
95%信頼区間	(3.71, -[a])

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 5.77
a. 算出不能

14.3. 安全性の結果

14.3.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 26 に示す。

第 1 回データカットオフと比べて ATS 集団の投与期間の中央値は 36.5 日間長くなり、投与期間が 6 ヵ月を超える被験者の割合は 8%、12 ヵ月を超える被験者の割合は 10%増加した。

第 1 回データカットオフ時と同様に、試験終了時の ATS 集団と ATS 150 mg BID 集団の治験薬の投与期間は同様であった。ATS 集団のうち、投与期間が 6 ヵ月を超える被験者の割合は 48%、12 ヵ月を超える被験者の割合は 23%であった。

表 26 治験薬の曝露（試験終了時、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	ATS 集団 （N=184）	ATS 150 mg BID 集団 （N=70）
治験薬投与期間[a]（日）		
平均値	248.3	253.8
標準偏差	207.57	192.70
中央値	171.5	179.0
最小値	3	10
最大値	932	707
治験薬投与期間[a], n (%)		
<3 ヵ月	41 (22)	13 (19)
3-6 ヵ月	55 (30)	22 (31)
6-9 ヵ月	29 (16)	12 (17)
9-12 ヵ月	17 (9)	5 (7)
>12 ヵ月	42 (23)	18 (26)

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 2.164, Table 2.165
a. 治験薬投与期間は、治験薬投与開始から最終投与までとした。

14.3.2. 有害事象

パート 1 及び 2 の有害事象の概略を表 27 に示す。

治験薬の投与期間は第 1 回データカットオフ時より延長したが、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った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変化は見られなかった。また、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、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団で同程度であった。

表 27　有害事象の概略（試験終了時、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	被験者数（%）	
	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
有害事象	182 (99)	70 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	168 (91)	65 (93)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬の減量に至った有害事象 [a]	15 (8)	4 (6)
治験薬の投与中断に至った有害事象 [a]	64 (35)	28 (40)
重篤な有害事象	71 (39)	26 (37)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 2.167, Table 2.168, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.171, Table 2.172, Table 2.174, Table 2.175, Table 2.176, Table 2.177, Table 2.169, Table 2.170, Table 2.180, Table 2.181

a. 同一有害事象により治験薬の投与中断後、減量した場合は電子症例報告書には治験薬減量のみを記録した

ATS 集団で 10%以上に発現した有害事象を、グレード別に表 28 に示す。

第 1 回データカットオフ時と比べて、試験終了時の有害事象の種類、発現率及び重症度は過角化を除きほぼ同様であった。過角化の発現率は、第 1 回データカットオフ時と比べて 24%から 33%に上昇した。第 1 回データカットオフ後に新たに発現した過角化の重症度は Grade 1 又は 2 であった。

よく見られた有害事象（30%以上）は疲労、発熱、頭痛、悪心及び過角化であった。ほぼすべての被験者に有害事象が発現した。Grade 5 の有害事象は認められず、Grade 4 の有害事象の発現率は低かった（8%）。よく見られた Grade 4 の有害事象は、貧血及び低カルシウム血症の各 3 例（2%）であった。Grade 3 の有害事象の発現率は 48%であり、よく見られた Grade 3 の有害事象（4%以上）は、扁平上皮癌（11%）、貧血（5%）、低リン酸血症（5%）及び低ナトリウム血症（4%）であった。

表 28　10%以上に発現した有害事象：グレード別（試験終了時、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%） ATS 集団 (N=184)		
	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	182 (99)	89 (48)	15 (8)
皮膚および皮下組織障害			
過角化	61 (33)	0	0
脱毛症	43 (23)	0	0
発疹	42 (23)	1 (<1)	0
皮膚病変	25 (14)	0	0
そう痒症	22 (12)	0	0
日光性角化症	21 (11)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	79 (43)	6 (3)	0
発熱	68 (37)	2 (1)	0
悪寒	29 (16)	0	0
末梢性浮腫	26 (14)	1 (<1)	0
胃腸障害			
悪心	62 (34)	2 (1)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）		
	ATS 集団 (N=184)		
	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4
下痢	50 (27)	1 (<1)	0
嘔吐	42 (23)	2 (1)	0
便秘	34 (18)	2 (1)	0
腹痛	21 (11)	4 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	46 (25)	1 (<1)	0
四肢痛	45 (24)	2 (1)	0
背部痛	33 (18)	4 (2)	0
筋肉痛	24 (13)	0	0
筋骨格痛	19 (10)	0	0
神経系障害			
頭痛	64 (35)	2 (1)	0
浮動性めまい	20 (11)	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	47 (26)	1 (<1)	0
脂漏性角化症	25 (14)	0	0
扁平上皮癌	22 (12)	21 (11)	0
アクロコルドン	19 (10)	0	0
メラノサイト性母斑	19 (10)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	44 (24)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症			
尿路感染	29 (16)	3 (2)	0
上気道感染	24 (13)	2 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	23 (13)	0	0
口腔咽頭痛	20 (11)	0	0
臨床検査			
体重減少	28 (15)	0	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	30 (16)	10 (5)	3 (2)
精神障害			
不眠症	19 (10)	0	0

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table2.167
a. Grade 5 の有害事象は認められなかった

ATS 集団で 10%以上に発現した有害事象を、因果関係別に表 29 に示す。

第 1 回データカットオフ時と比べて、治験薬との因果関係があると判断された有害事象の種類、発現率及び重症度に大きな変化は見られなかった。

治験薬との因果関係があると判断された有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった。よく見られた治験薬との因果関係があると判断された有害事象（20%超）は過角化（30%）、疲労（28%）、皮膚乳頭腫（22%）、発熱（22%）及び脱毛症（21%）であった。

表 29　10%以上に発現した有害事象 ：因果関係別（試験終了時、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）	
	ATS 集団 (N=184)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
有害事象発現例数	182 (99)	168 (91)
一般・全身障害および投与部位の状態	146(79)	95 (52)
疲労	79 (43)	52 (28)
発熱	68 (37)	40 (22)
悪寒	29 (16)	14 (8)
末梢性浮腫	26 (14)	2 (1)
皮膚および皮下組織障害	145 (79)	134 (73)
過角化	61 (33)	56 (30)
脱毛症	43 (23)	38 (21)
発疹	42 (23)	33 (18)
皮膚病変	25 (14)	16 (9)
そう痒症	22 (12)	17 (9)
日光性角化症	21 (11)	15 (8)
胃腸障害	132 (72)	57 (31)
悪心	62 (34)	31 (17)
下痢	50 (27)	21 (11)
嘔吐	42 (23)	13 (7)
便秘	34 (18)	6 (3)
腹痛	21 (11)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	114 (62)	55 (30)
関節痛	46 (25)	29 (16)
四肢痛	45 (24)	25 (14)
背部痛	33 (18)	1 (<1)
筋肉痛	24 (13)	12 (7)
筋骨格痛	19 (10)	1 (<1)
神経系障害	105 (57)	49 (27)
頭痛	64 (35)	24 (13)
浮動性めまい	20 (11)	5 (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）	95 (52)	89 (48)
皮膚乳頭腫	47 (26)	41 (22)
脂漏性角化症	25 (14)	23 (13)
扁平上皮癌	22 (12)	22 (12)
アクロコルドン	19 (10)	15 (8)
メラノサイト性母斑	19 (10)	13 (7)
代謝および栄養障害	92 (50)	28 (15)
食欲減退	44 (24)	17 (9)
感染症および寄生虫症	91 (49)	22 (12)
尿路感染	29 (16)	1 (<1)
上気道感染	24 (13)	2 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	77 (42)	8 (4)
咳嗽	23 (13)	1 (<1)
口腔咽頭痛	20 (11)	1 (<1)
臨床検査	66 (36)	19 (10)
体重減少	28 (15)	6 (3)
血液およびリンパ系障害	57 (31)	20 (11)
貧血	30 (16)	7 (4)
精神障害	35 (19)	6 (3)

器官別大分類 　基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）	
	ATS 集団 (N=184)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
不眠症	19 (10)	4 (2)

Data source: 表 2.7.4.7-3, CSR (RM2009/00673/01) Table2.167, Table2.169

14.3.3.　死亡

死亡の要約を表 30 に示す。

第 1 回データカットオフ時と比べて死亡例数は増加したが、死因及び死亡時期に大きな変化は見られなかった。

第 1 回データカットオフ時以降に 19 例の死亡が報告され、死亡例は合計 52 例となった。被験者の全生存期間の追跡調査を行っていないため全被験者を対象とした死亡確認は行われていないが、報告された 52 例の死因はいずれも病勢進行であり、治験薬の最終投与から死亡までの期間は大部分の被験者（75%）で 28 日を超えていた。

表 30　　死亡の要約（試験終了時、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

	被験者数（%）	
	ATS 集団 （N=184）	ATS 150 mg BID 集団 （N=70）
死亡	52 (28)	20 (29)
主な死因		
原疾患	52 (28)	20 (29)
最終投与から死亡までの期間		
評価例数	52	20
28 日以下	13 (25)	1 (5)
28 日超	39 (75)	19 (95)

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 2.174, Table 2.175

14.3.4.　重篤な有害事象

いずれかの集団で 2%以上に発現した重篤な有害事象を表 31 に示す。

第 1 回データカットオフ時と比べて、重篤な有害事象の発現率及び種類に大きな変化は見られなかった。重篤な有害事象の発現率は、ATS 集団で 39%、ATS 150 mg BID 集団で 37%であった。よく見られた重篤な有害事象は、ATS 集団で皮膚の扁平上皮癌（12%）及び発熱（7%）、ATS 150 mg BID 集団で発熱（11%）及び皮膚の扁平上皮癌（10%）であった。

表 31　いずれかの集団で 2%以上に発現した重篤な有害事象
（試験終了時、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）	
	ATS 集団 (N=184)	ATS 150 mg BID 集団 (N=70)
重篤な有害事象発現例数	71 (39)	26 (37)
扁平上皮癌	22 (12)	7 (10)
発熱	12 (7)	8 (11)
尿路感染	5 (3)	2 (3)
貧血	3 (2)	1 (1)
心房細動	3 (2)	2 (3)
悪寒	3 (2)	2 (3)
疲労	3 (2)	2 (3)
失神	3 (2)	2 (3)
脱水	2 (1)	2 (3)
低血圧	2 (1)	2 (3)

Data source: CSR (RM2009/00673/01) Table 2.171, Table 2.172

14.3.5.　試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

試験中止又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。

14.3.6.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、扁平上皮癌、前癌性皮膚病変（ケラトアカントーマ及び日光性角化症）、治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（扁平上皮癌及び原疾患を除く）、発熱、ブドウ膜炎、心臓弁膜異常、LVEF 低下／心不全、好中球減少症を検討した。

14.3.6.1.　扁平上皮癌

第 1 回データカットオフ時と比べて、扁平上皮癌の発現率に大きな変化は認められなかった。

ATS 集団の 184 例中 23 例（13%）に皮膚の扁平上皮癌が発現し、ダブラフェニブ 35 mg 1 日 1 回以上の投与を受けた被験者での発現であった。発現回数が 2 回以上であった被験者は 4 例であった。扁平上皮癌が発現した被験者の原疾患の内訳は、悪性黒色腫が 22 例、悪性黒色腫以外（甲状腺乳頭癌）が 1 例であった。甲状腺乳頭癌の被験者は日光性角化症も併発していた。ケラトアカントーマは 6 例（そのうち扁平上皮癌との併発 3 例）、扁平上皮癌は 23 例（皮膚有棘細胞癌 1 例を含む）に発現し、扁平上皮癌又はケラトアカントーマの発現率は 14%（184 例中 26 例）であった。扁平上皮癌の発現と投与量に相関性は認められなかった。治験薬の投与開始から発現までの期間の中央値は 90 日（範囲：9～336 日）であった。これらの扁平上皮癌はすべて、治験責任医師により重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係があると判断された。ほとんどの扁平上皮癌で治験薬の投与変更は不要であったが、1 例（被験者 7107、ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）は治験薬を減量した。すべての扁平上皮癌の転帰は、回復であった。

14.3.6.2.　前癌性皮膚病変（ケラトアカントーマ及び日光性角化症）

ケラアカントーマ

第 1 回データカットオフ時と比べて、ケラトアカントーマの発現率に大きな変化は認められなかった。

ATS 集団の 184 例中 6 例（3%）の被験者にケラトアカントーマが発現した。このうち 2 件以上のケラアカントーマが発現した被験者は 2 例であった。治験薬投与開始から発現までの期間は 8～548 日であった。すべてのケラアカントーマは、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。重篤なケラアカントーマは 2 例（被験者 3116 及び 3126）に発現した。治験薬の投与変更に至ったケラトアカントーマは認められなかった。転帰は、回復が 2 件、軽快が 1 件、未回復が 5 件であった。

日光性角化症

第 1 回データカットオフ時と比べて、日光性角化症の発現率に大きな変化は認められなかった。

ATS 集団の 184 例中 21 例（11%）の被験者に日光性角化症が発現した。日光性角化症が発現した被験者の原疾患の内訳は、悪性黒色腫 18 例、悪性黒色腫以外 3 例（甲状腺癌 2 例、結腸直腸癌 1 例）であった。治験薬投与開始から発現までの期間の中央値は 42 日（範囲：1～632 日）であった。21 例中 15 例が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。ほとんどの日光性角化症が Grade 1 であり（90%）、重篤な有害事象と判断された日光性角化症は認められなかった。治験薬の投与中止又は変更に至った日光性角化症は認められなかった。転帰は、16 件が回復、2 件が軽快、13 件が未回復であった。

14.3.6.3.　治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（扁平上皮癌及び原疾患を除く）

第 1 回データカットオフ時と比べて、治験治療中に発現した他の悪性腫瘍の発現率に大きな変化は認められなかった。

ATS 集団の 184 例中 4 例（2%）に治験治療中に発現した他の悪性腫瘍が認められた（原疾患の内訳は、悪性黒色腫 3 例及び結腸直腸癌 1 例）。その内訳は、新たな原発性悪性黒色腫 1 例（被験者 4201 で Grade 3）、骨髄異形成症候群 1 例（被験者 5202 で Grade 3）、基底細胞癌 2 例（被験者 3211 で Grade 1 及び 3、被験者 5304 で Grade 3）であった。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事象は、すべての基底細胞癌（3 件）であった。治験薬の投与変更に至った事象はなかった。

14.3.6.4.　発熱

第 1 回データカットオフ時と比べて、発熱の発現率に大きな変化は認められなかった。

ATS 集団の 184 例中 68 例（37%）に、それぞれ 1～7 件の発熱が発現した。発熱が発現した大多数（68%）の被験者の発現件数は 1 件であった。治験薬の投与開始から発現までの期間の中央値は 33.5 日（範囲：1～457 日）であった。68 例中 66 例（97%）の発熱は Grade 1 又は 2 であった。治験薬との因果関係があると判断された発熱は 40 例（22%）、重篤な有害事象と判断された発熱は 12 例（7%）に発現した。1 例を除き、重篤な有害事象が発現し

た被験者の 1 日投与量はダブラフェニブ 300 mg 以上であった。治験薬の投与中断に至った発熱は 20 例（11%）に発現したが、治験薬の投与中止に至った発熱は認められなかった。転帰は、回復が 105 件であり、未回復は 5 件であった。

重篤な非感染性発熱事象

重篤な非感染性発熱性症候群と診断されたのは 4 例（2%）5 件であった（被験者 3121、3122、3208 及び 7105）。

14.3.6.5.　ブドウ膜炎

第 1 回データカットオフ時と比べて、ブドウ膜炎の発現率に大きな変化は認められなかった。

ATS 集団の 184 例中 2 例（1%）にブドウ膜炎が発現した。被験者 5108（コホート 3 の 1 回 35 mg 1 日 2 回投与）では治験薬との因果関係がある Grade 1 及び 2 のブドウ膜炎、被験者 8201（コホート A の 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）では Grade 2 のブドウ膜炎が発現した。被験者 5108 に発現した Grade 2 のブドウ膜炎は、治験責任医師により重篤な有害事象と判断され、治験薬の投与中断に至った。

14.3.6.6.　心臓弁膜異常

試験終了時に、心臓弁膜異常は認められなかった。

14.3.6.7.　LVEF 低下／心不全

心エコー検査による LVEF 値がベースラインから 10%超低下して基準値下限を下回った被験者が、ATS 集団の 184 例中 1 例（1%未満）認められた（被験者 5125）。この低下は、第 1 回データカットオフ時には認められていなかった。

14.3.6.8.　好中球減少症

第 1 回データカットオフ時と比べて、好中球減少症の発現率に大きな変化は認められなかった。

ATS 集団の 184 例中 12 例（7%）に有害事象と判断された好中球減少症が認められた。このうち、2 件以上の好中球減少症を発現した被験者は 3 例であった。Grade 4 の好中球減少症は認められなかった。Grade 3 の好中球減少症が 5 例に 6 件認められた。治験薬の投与開始から好中球減少症の発現までの期間は 8～482 日であった。重篤な好中球減少症は 1 例に発現した（被験者 2111、Grade 3）。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好中球減少症は 7 例に認められた。好中球減少症により治験薬の投与変更に至った被験者は 4 例であった。その内訳は、治験薬の減量が 1 例（被験者 3122）、治験薬の投与中断が 3 例（被験者 2111、4106 及び 7201）であった。転帰は、回復が 15 件、軽快が 1 件であった。

14.3.7.　臨床検査値の評価

血液学的検査

第 1 回データカットオフ時と比べて、血液学的検査異常の頻度及び検査項目に大きな変化は認められなかった。

血液学的検査異常のほとんどは Grade 1 又は 2 への悪化であり、ATS 集団と ATS 150 mg BID 集団での発現率は同程度であった。Grade 4 への悪化が認められた被験者の割合はいずれの項目でも低かった（3%以下）。Grade 3 への悪化が認められた被験者の割合は、リンパ球数（絶対値）を除き低かった。最もよく見られた Grade 3 の血液学的検査異常は、リンパ球数減少であった。

好中球数減少で、Grade 4 への悪化が認められた被験者はいなかったが、Grade 3 への悪化は ATS 集団の 7 例に認められた。

血液生化学検査

第 1 回データカットオフ時と比べて、血液生化学検査異常の頻度及び検査項目に大きな変化は認められなかった。

血液生化学検査異常のほとんどは Grade 1 又は 2 への悪化であり、ATS 集団と ATS 150 mg BID 集団での発現率は同程度であった。Grade 4 への悪化が認められた被験者の割合はいずれの項目でも低かった（1%以下）。よく見られた Grade 3 及び 4 の血液生化学検査項目は、ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団共に無機リン（低リン酸血症）及びナトリウム（低ナトリウム血症）であった。

ATS 集団でグレードが悪化した被験者の割合は、ALT 増加 33%、AST 増加 32%、総ビリルビン増加 8%であった。このうち Grade 3 への悪化は 1～2%以下であり、Grade 4 への悪化は認められなかった。ATS 150 mg BID 集団では、Grade 3 の ALT 増加が 1 例（1%）に認められたが、Grade 4 の ALT 増加、Grade 3 又 4 の AST 増加及び総ビリルビン増加は認められなかった。

14.3.8.　その他の安全性評価

心電図

第 1 回データカットオフ時と比べて、治験責任医師評価に基づく QTcF 間隔延長（481 msec 以上）及びベースライン値から 60 msec を上回る QTcF 間隔の延長の発現率に大きな変化は認められなかった。

治験責任医師評価に基づく QTcF 間隔の延長（最悪値で 481 msec 以上）が認められた被験者は少なかった。QTcF 間隔が 501 msec 以上となった被験者は、ATS 集団で 2 例であった［被験者 3107（コホート 3、1 回 35 mg 1 日 2 回投与）及び被験者 5121（コホート 6、1 回 100 mg 1 日 3 回投与）］。データカットオフ時以降、これら 2 例に変化は認められなかった。

治験責任医師評価に基づく QTcF 間隔の延長（ベースラインから 60 msec 超の変化）が認められた被験者は少なかった。QTcF 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者は、ATS 集団で 5 例（3%）、ATS 150 mg BID 集団では 2 例（3%）であった。QTcF 間

隔が最悪値で 501 msec 以上かつベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者は 1 例（被験者 3107）であった。

14.4. 結論

試験終了時には、第 1 回データカットオフ時に解析が完了しなかった一部の有効性評価項目（確定効果、奏効期間、PFS）及び更新された抗腫瘍効果を評価した。その結果、第 1 回データカットオフ時と比べて試験終了時の有効性評価項目の結果は一貫性が見られた。

第 1 回データカットオフ以降も治験薬の投与を継続したため、一部の安全性評価項目について試験終了時の安全性を評価した。第 1 回データカットオフと比べて ATS 集団の投与期間の中央値は 36.5 日間長くなり、投与期間が 6 ヵ月を超える被験者の割合は 8%、12 ヵ月を超える被験者の割合は 10%増加した。治験薬の投与期間は第 1 回データカットオフ時より延長したが、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、血液学的検査異常、血液生化学検査異常及び心電図異常の発現率に大きな変化は見られなかった。新たな安全性の徴候は認められなかった。

治験薬の投与期間は延長したが、試験終了時の結果に基づく試験全体の結論は、第 1 回データカットオフ時と同様であった。

14.5. 報告書の日付

2012 年 10 月

MEK114784試験

MEK114784 試験

1. 治験の標題

日本人固形癌患者を対象とした GSK1120212 単剤及び GSK1120212 とゲムシタビン併用第 I 相臨床試験

2. 報告書番号

2012N155372_00
2012N155372_01[1]

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、国内の 2 医療機関で実施された（治験責任医師 2 名）。

4. 公表文献

現時点においてなし

5. 治験期間

試験開始：2011 年 1 月 24 日
試験終了：2013 年 7 月 8 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

＜パート 1（単剤療法）＞

主要目的

- 固形癌患者における GSK1120212（以下、トラメチニブ）の安全性及び忍容性の評価

副次的目的

- トラメチニブ単回投与及び反復投与時の薬物動態の検討
- 固形癌を対象とし、トラメチニブ単剤療法時の抗腫瘍効果を検討する。
- トラメチニブの生物学的及び臨床的反応に影響を与える要因及び疾患の進行又は状態に関連する要因を特定するため、蛋白発現レベル（血液及び腫瘍組織）及び遺伝子変異（腫瘍組織）を検討する。

[1] 記載修正による改訂

＜パート 2（併用療法）＞

主要目的

- トラメチニブとゲムシタビンの併用療法時の安全性と忍容性の評価
  非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌及び尿路上皮癌等ゲムシタビンの 4 週間隔投与スケジュール（1 回 1000 mg/m^2 の週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する）が承認されている癌腫を対象とする。

副次的目的

- トラメチニブとゲムシタビンの反復投与時の薬物動態の検討
- 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌及び尿路上皮癌等ゲムシタビンの 4 週間隔投与スケジュールが承認されている癌腫を対象とし、トラメチニブとゲムシタビンの併用療法時の抗腫瘍効果を検討する。
- トラメチニブの生物学的及び臨床的反応に影響を与える要因及び疾患の進行又は状態に関連する要因を特定するため、蛋白発現レベル（血液及び腫瘍組織）及び遺伝子変異（腫瘍組織）を検討する。

8. 治験方法

本試験は、以下の 2 パートからなる非盲検、非無作為化、多施設共同、第 I 相臨床試験である。

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1（単剤療法）は、トラメチニブを単回投与した際の薬物動態を検討する期間（7 日間、サイクル 0）及び 28 日間を 1 サイクルとし、トラメチニブを反復投与する期間（サイクル 1 以降）で構成された。サイクル 0 では 1 日目にトラメチニブの単回投与を行い、2～7 日目は休薬することとした。サイクル 1 以降は、中止基準[2]に該当しない限り、トラメチニブの投与を継続した。

[2] パート 1（単剤療法）及びパート 2（併用療法）共通で、病勢進行（PD）、治験薬の継続を妨げる併発疾患の発症、治験責任（分担）医師又は医学専門家が治験薬投与を完全に中止する必要があると判断する有害事象の発現、21 日間を超える治験薬投与中断に至る臨床的に重要な有害事象の発現、減量を必要とする毒性の 3 回目の発現、被験者の同意撤回、治験実施計画書からの重大な逸脱、被験者の妊娠を主な中止基準とした。



図 1　　試験デザイン：パート 1（単剤療法）

GSK1120212：トラメチニブ

用量段階は以下の 4 コホートとした。トラメチニブの初回投与量は 1.0 mg 1 日 1 回とし、最大耐用量（MTD）を確認するために 3.0 mg 1 日 1 回まで増量した。なお、2.5 mg コホートは、3.0 mg コホートが安全性プロファイルの点で許容できない場合にのみ評価する予定であったが、実際には評価しなかった。

コホート	用法・用量
1	1.0 mg 1 日 1 回投与
2	2.0 mg 1 日 1 回投与
3	3.0 mg 1 日 1 回投与
4[a]	2.5 mg 1 日 1 回投与

a: 2.5 mg コホートは、3.0 mg コホートが安全性プロファイルの点で許容できない場合にのみ評価する予定であったが、実際には評価しなかった

各コホートでは最初に 3 例登録することとした。サイクル 1 終了時までに、最初に投与された 3 例いずれにも用量制限毒性（DLT）が認められない場合、次コホートに移行することとした。3 例中 1 例に DLT が認められた場合、更に 3 例を当該コホートに追加することとした。DLT の発現が 6 例中 1 例の場合、次コホートに移行することとした。当該コホートで 2 例以上に DLT が発現した場合、治験依頼者は個々の DLT を詳細に検討し、更なる被験者の追加の要否を決定することとした。単剤療法の推奨用量は、パート 1（単剤療法）の試験結果、利用可能な安全性データ、薬物動態データ及び海外成績に基づき決定することとした。

パート 1 の薬物動態の採血スケジュールを以下に示す。

時期	薬物動態用血液検体採取ポイント
サイクル 0	投与直前、投与後 0.25hr、0.5hr、1hr、1.5hr、2hr、3hr、4hr、5hr、6hr、8hr、10hr、24hr、48hr、72hr、96hr
サイクル 1 Day1	サイクル 0　投与後 168hr（投与前）
サイクル 1 Day8	Day7　投与後 24hr（投与前）
サイクル 1 Day15	投与直前、投与後 0.25hr、0.5hr、1hr、1.5hr、2hr、3hr、4hr、5hr、6hr、8hr、10hr、24hr（投与前）
サイクル 1 Day22（±1 日）	Day21　投与後 24hr（投与前）
サイクル 2 Day 1	サイクル 1 Day28　投与後 24hr（投与前）
その他	視覚異常発現時、肝事象追跡調査時

hr: 時間

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2（併用療法）はパート 1（単剤療法）の MTD を決定した後、又はコホート 3（3.0 mg 1 日 1 回投与）が MTD に達せず、治験依頼者がそれ以上の増量を不要であると判断した場合に開始することとした。

本パートは 28 日間を 1 サイクルとした。ゲムシタビンは 1000 mg/m^2 の週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬することとした。中止基準[1]に該当しない限り、トラメチニブ及びゲムシタビンの投与を継続することを可能とした。

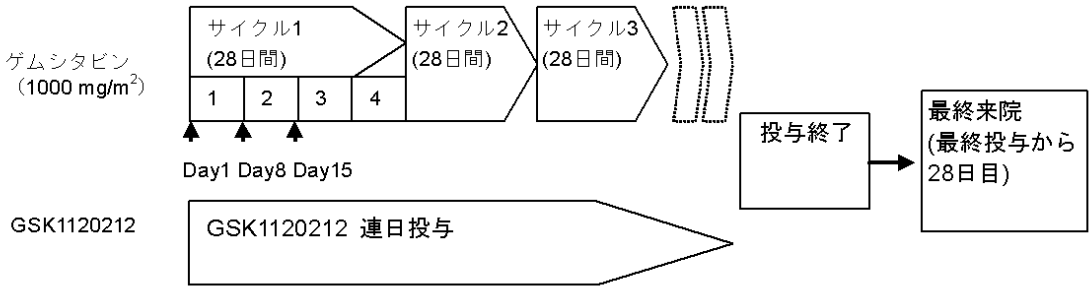


図 2　　試験デザイン：パート 2（併用療法）

GSK1120212: トラメチニブ

パート 1（単剤療法）の MTD が 2.0 mg 1 日 1 回投与の場合、1.0 mg コホートに 3 例登録することとした。サイクル 1 終了時まで最初に投与された 3 例いずれにも DLT が認められない場合、2.0 mg コホートに移行することとした。3 例中 1 例に DLT が認められた場合、更に 3 例を 1.0 mg コホートに追加することとした。DLT の発現が 6 例中 1 例の場合、2.0 mg コホートに移行することとした。2.0 mg コホートでは、1.0 mg コホートと同様に被験者を登録することとした。2.0 mg コホートで最初に投与された 3 例いずれにも DLT が認められない場合も、当該投与量では、6 例で薬物動態の検討を行うこととした。

パート 1（単剤療法）の MTD が 3.0 mg もしくは 2.5 mg 1 日 1 回投与の場合、治験依頼者はパート 1（単剤療法）で得られた薬物動態データ及び安全性のプロファイル（毒性の種類・程度・転帰等）を海外の結果とともに精査した上で、パート 2（併用療法）の開始用量を検討することとした。その結果、安全性に懸念があると判断された場合は、上述のとおり、1.0 mg コホートに移行することとした。安全性に問題がなく、2.0 mg コホートに移行できると判断された場合、2.0 mg コホートに 6 例登録することとした。2.0 mg コホートで 2 例以上 DLT が発現した場合、治験依頼者は個々の DLT を詳細に検討し、更なる被験者の追加の可否を決定することとした。

パート 1 の MTD	パート 2 におけるトラメチニブ投与計画
1.0 mg 1 日 1 回投与	治験依頼者がパート 2 実施の要否を決定
2.0 mg 1 日 1 回投与	トラメチニブ 1.0 mg 及び 2.0 mg 1 日 1 回投与をゲムシタビンと併用
3.0 mg 1 日 1 回投与	トラメチニブ 2.0 mg 1 日 1 回投与をゲムシタビンと併用 [a]
2.5 mg 1 日 1 回投与	トラメチニブ 2.0 mg 1 日 1 回投与をゲムシタビンと併用 [a]

a. パート 1（単剤療法）で得られた薬物動態データ及び安全性のプロファイル（毒性の種類・程度・転帰等）を海外の結果とともに精査した上で安全性に問題がなく、2.0 mg コホートに移行できると判断された場合

なお、薬物動態解析用の経時的連続採血は、投与開始後 15 日目に実施した。パート 2 の薬物動態の採血スケジュールを以下に示す。

時期	薬物動態用血液検体採取ポイント
サイクル 1 Day15（ゲムシタビン投与日）	投与前、投与後 0.25hr、0.5hr、0.75hr、1hr、1.5hr、2hr、2.5hr、4hr、6hr
サイクル 2 以降	なし
その他	視覚異常発現時、肝事象追跡調査時

hr:時間

9. 診断及び主要な組入れ基準

パート 1（単剤療法）では、標準治療に不応又は標準治療がない組織学的もしくは細胞学的に固形癌と診断された 20 歳以上の患者とした。ただし、原発性脳腫瘍の患者は除外とした。

パート 2（併用療法）では、組織学的もしくは細胞学的に固形癌と診断された 20 歳以上の患者とした。ゲムシタビンの 4 週間隔投与スケジュール（1000 mg/m^2 の週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する）が承認されている癌腫（非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌及び尿路上皮癌等）を対象とした。原則ゲムシタビンの投与歴がある患者は除外するが、補助化学療法としてゲムシタビンを投与されている場合は、最終投与日からトラメチニブ初回投与日までが 180 日以上経過している場合を適格とした。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に関連する悪性腫瘍又は臓器移植した患者及び原発性脳腫瘍の患者は除外とした。

パート 1 及び 2 ともに薬剤の吸収に影響を及ぼすような臨床的に重大な胃腸障害を有さず、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）による Performance Status（PS）が 0 又は 1 であり、B 型肝炎表面（HBs）抗原、B 型肝炎コア（HBc）抗体、HBs 抗体、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査がすべて陰性である患者を対象とした。また、Bazett の式による補正 QT 間隔（QTcB）が 480 msec 以上の患者は除外することとした。

10. 治療及び投与

トラメチニブの性状と包装仕様を表 1 に示す。

ゲムシタビンは、各医療機関で購入した市販の医療用医薬品を使用した。

表 1　　トラメチニブの性状と包装仕様

治験薬	性状	包装仕様	ロット番号	使用期限
トラメチニブ 0.25 mg 錠	1 錠中にトラメチニブ 0.25 mg を含有する両凸型をした円形の白色フィルムコーティング錠。直径 6.35 mm。	高密度ポリエチレン製ボトルに 32 錠	212012	変更前： 30℃以下　2013 年 1 月 31 日 変更後： 25℃以下　2013 年 1 月 31 日
トラメチニブ 1 mg 錠	1 錠中にトラメチニブ 1 mg を含有する両凸型をした円形の白色フィルムコーティング錠。直径 7.1 mm。	高密度ポリエチレン製ボトルに 32 錠	212011	変更前： 30℃以下　2013 年 3 月 31 日 変更後： 25℃以下　2013 年 3 月 31 日
トラメチニブ 0.5 mg 錠	1 錠中にトラメチニブ 0.5 mg を含有する両凸型をした楕円形の黄色フィルムコーティング錠。4.8×8.7 mm。	高密度ポリエチレン製ボトルに 32 錠	212C11	25℃以下　2015 年 3 月 31 日

トラメチニブは空腹時に経口投与した。投与 1 時間前から投与後 2 時間は絶食することとした。

パート 1（単剤療法）では、コホート 1 では 1.0 mg、コホート 2 では 2.0 mg、コホート 3 では 3.0 mg をいずれも 1 日 1 回投与した。コホート 4 として設定していた 2.5 mg 1 日 1 回投与は実施しなかった。サイクル 0 では、1 日目にトラメチニブの単回投与を行い、2～7 日目は休薬した。サイクル 1 以降はトラメチニブを反復投与し、中止基準[1]に該当しない限り継続可能とした。

パート 2（併用療法）では、パート 1 の結果をもとに決定された用量であるトラメチニブ 2.0 mg を 1 日 1 回反復投与した。ゲムシタビンは、1 日目、8 日目及び 15 日目に 1000 mg/m^2 を 30 分かけて静脈内投与することとした。中止基準[1]に該当しない限りトラメチニブとゲムシタビンは継続可能とした。

11. 評価基準

＜パート 1（単剤療法）＞

主要評価項目

- 安全性／忍容性

副次的評価項目

- トラメチニブの単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータ
  可能な場合、AUC(0-∞)、AUC(0-τ)、Cmax、tmax、t1/2、Cτ、時間不変性、蓄積率
- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1（RECIST 1.1）による腫瘍縮小効果

＜パート 2（併用療法）＞

主要評価項目

- 安全性／忍容性

副次的評価項目

- トラメチニブ及びゲムシタビンを併用した際の Day15 の薬物動態パラメータ
  可能な場合、AUC(0-t)、Cmax、tmax、t1/2、Cτ
- RECIST（Version 1.1）による腫瘍縮小効果

＜DLT の定義＞

DLT は、DLT 評価期間中に発現した以下のいずれかの条件に該当する毒性と定義した。また、DLT 評価期間は、初回投与からサイクル 1 Day 28 までと定義し、DLT が発現した場合は DLT 発現日までとした。以下の条件に該当した場合で、治験責任医師が臨床的重要性を考慮した上で DLT と判断しない事象に関しては、治験依頼者と協議の上、最終的な DLT の判定をすることとした。また、必要に応じて効果安全性評価委員会の意見を求めることとした。

パート 1（単剤療法）

- 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・嘔吐は除く）
- 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 日間を超える投与延期
- 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

パート 2（併用療法）

- 5 日間以上継続する Grade 4 の好中球減少症
- 発熱性好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症
- Grade 3 又は 4 の非血液毒性［アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の異常、発疹、24 時間以内に補正可能な電解質平衡異常、標準治療にてコントロール可能な下痢、悪心及び嘔吐は除く］
- 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 日間を超える投与延期
- 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
- ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍を超えている場合

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

本試験の予定被験者数は、あらかじめ定めた用量設定基準によるものであって、統計学的検討に基づくものではなかった。

解析対象集団

解析対象集団とその定義を下記に示す。なお、本試験では DLT が適切に評価され、サイクル 1 を終了した被験者を試験の完了例とみなした。

- 全被験者集団
  電子症例報告書にデータが入力され、被験者番号が付与されたすべての被験者。
- DLT 解析対象集団
  DLT 評価が適切に実施されたすべての被験者。
- 安全性解析対象集団
  少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けたすべての被験者。
- 有効性解析対象集団
  少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けたすべての被験者。
- 血漿中薬物濃度解析対象集団
  薬物動態用の採血と測定を行ったすべての被験者。
- 薬物動態パラメータ解析対象集団
  妥当な薬物動態パラメータを算出するための十分なデータが得られたすべての被験者。
- バイオマーカー解析対象集団
  バイオマーカー用の採血／検体採取と測定を行ったすべての被験者。

有効性

有効性に関しては、臨床所見及び RECIST（ver.1.1）に基づく抗腫瘍効果を評価した。腫瘍病変のデータの一覧を被験者ごとに作成した。腫瘍病変のベースラインの長径和及び最小の長径和と比較した変化率を被験者ごとに求めて一覧を作成した。また、RECIST（ver.1.1）に基づく判定［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）及び進行（PD）］の一覧を作成し、用量コホートごとに各被験者数を集計した。

安全性

安全性の評価は、DLT、有害事象、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査）、眼科検査、ECOG PS、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、心エコー検査／マルチゲートスキャン（MUGA）検査による左室駆出率（LVEF）について行うこととした。

関連するすべての安全性データの一覧を作成し、集計することとした。安全性データはすべて、用量コホート別に報告することとした。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 16.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に集計することとした。有害事象及び臨床検査データは Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver.3.0 に従ってグレーディングすることとした。ただし、活性化部分トロンボプラスチン時間については、CTCAE ver.4.0 に従ってグレーディングした。有害事象は用量コホートごとに最悪グレード別に集計することとした。臨床検査データはベースライン時のグレード及び各治療サイクルの最悪グレードに従って集計することとした。DLT も記録の上、一覧を作成し集計することとした。

薬物動態

薬物動態に関しては、パート 1 ではトラメチニブの、パート 2 ではトラメチニブ及びゲムシタビンの血漿中濃度推移データの一覧を被験者ごとに作成し、用量コホート別に各時点の記述統計量を示すこととした。薬物動態パラメータの算出にはノンコンパートメントモデル（台形法）により算出することとした。

本試験では正式な仮説検定は実施せず、安全性、薬物動態及び有効性に関する集計データをトラメチニブの用量コホート別に提示した。

13. 治験対象集団の結果

13.1.　被験者の内訳

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1 の被験者の内訳及び投与中止の理由を図 3 に示す。

同意を取得した 13 例（トラメチニブ 1.0 mg 投与群 4 例、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 6 例、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 3 例）に治験薬を投与した。まずトラメチニブ 1.0 mg 投与群に 3 例登録した。そのうち 1 例（被験者 100002）が DLT 評価期間中に病勢進行（PD）により早期に治験を中止したため、治験実施計画書に従いトラメチニブ 1.0 mg 投与群に新たに 1 例を追加した。次コホートのトラメチニブ 2.0 mg 投与群ではまず 3 例を登録した。1 例（被験者 100104）に発現した Grade 3 の重篤な肺炎が DLT と判定されたため、治験実施計画書に従いトラメチニブ 2.0 mg 投与群に新たに 3 例を追加した。次コホートのトラメチニブ 3.0 mg 投与群では 3 例を登録した。

DLT 評価期間中に中止したトラメチニブ 1.0 mg 投与群の 1 例を除き、12 例で DLT が適切に評価されたため、本試験の完了例とみなした。

DLT 評価期間中に中止したトラメチニブ 1.0 mg 投与群の 1 例を除き、残り 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、トラメチニブ 1.0 mg 投与群では全例が PD、トラメチニブ 2.0 mg 投与群では 4 例（67%）が PD、1 例（17%）が有害事象、1 例（17%）が被験者の希望、トラメチニブ 3.0 mg 投与群では全例が PD であった。



図 3　　被験者の内訳及び投与中止の理由：パート 1（安全性解析対象集団）

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0101
GSK1120212: トラメチニブ

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 の被験者の内訳及び投与中止の理由を図 4 に示す。

同意を取得した 5 例にトラメチニブ 2.0 mg とゲムシタビン 1000 mg/m^2 を併用投与し、5 例全例が DLT 評価期間を完了（治験を完了）した。

DLT 評価期間完了後、5 例のうち 3 例に間質性肺疾患が発現し、そのうち 1 例が死亡した。治験実施計画書の計画では 6 例の被験者を登録する予定であったが、効果安全性評価委員会の提言を受け、5 例で登録を終了した。

DLT 評価期間を完了後に、全被験者がトラメチニブ及びゲムシタビンの投与を中止した。投与中止の理由は、4 例（80%）が有害事象、1 例（20%）が PD であった。

パート 2 では、5 例全例が治験を完了した。

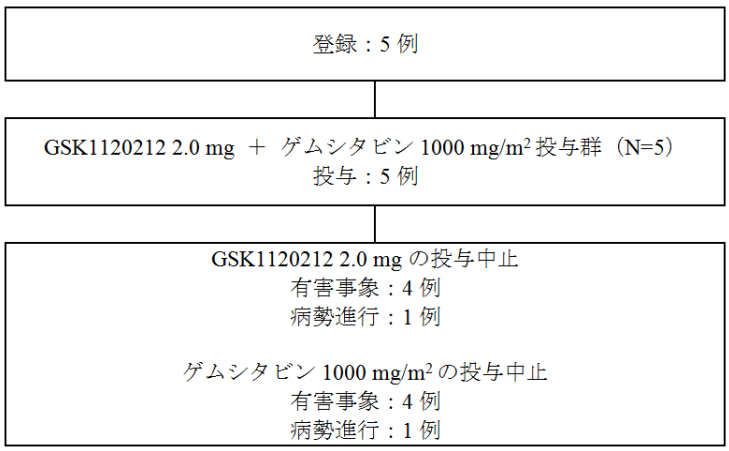


図 4　　被験者の内訳及び投与中止の理由：パート 2（安全性解析対象集団）

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0102, Table 5.0202
GSK1120212: トラメチニブ

13.2.　解析対象集団

解析対象集団を、表 2（パート 1）及び表 3（パート 2）に示す。

表 2　　解析対象集団：パート 1（全被験者集団）

解析対象集団	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4) n (%)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6) n (%)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3) n (%)	合計 (N=13) n (%)
DLT 解析対象集団	3 (75)	6 (100)	3 (100)	12 (92)
安全性解析対象集団	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
有効性解析対象集団	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
血漿中薬物濃度解析対象集団	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
薬物動態パラメータ解析対象集団	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
バイオマーカー解析対象集団	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0401

表 3　　解析対象集団：パート 2（全被験者集団）

解析対象集団	トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 (N=5) n (%)
DLT 解析対象集団	5 (100)
安全性解析対象集団	5 (100)
有効性解析対象集団	5 (100)
血漿中薬物濃度解析対象集団	4 (80)
薬物動態パラメータ解析対象集団	4 (80)
バイオマーカー解析対象集団	5 (100)

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0402

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1 の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 4 に示す。

被験者の平均年齢（標準偏差）は 58.8（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。原発巣の癌腫は、結腸／直腸癌が 13 例中 3 例（23%）、膵癌及び黒色腫がそれぞれ 2 例（15%）、唾液腺癌が 1 例（8%）、その他が 4 例（31%）、不明が 1 例（8%）であった。組織型は、腺癌が 5 例（38%）、管状腺癌が 3 例（23%）であった。スクリーニング時の病期は、13 例全例が IV 期（IVb 期 4 例を含む）であった。

表 4　　人口統計学的及び他の基準値の特性：パート 1（安全性解析対象集団）

人口統計学的及び他の基準値		トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	55.3, 15.50	58.8, 9.97	63.7, 10.02	58.8, 11.33
	中央値	56.5	62.5	63.0	63.0
	最小値, 最大値	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（標準偏差）	61.53, 14.427	63.42, 2.764	68.20, 9.226	63.94, 8.719
	中央値	61.20	64.15	65.00	64.30
	最小値, 最大値	45.0, 78.7	58.0, 65.7	61.0, 78.6	45.0, 78.7
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	22.85, 3.817	22.07, 2.024	24.80, 1.129	22.94, 2.609
	中央値	23.60	21.46	24.53	23.83
	最小値, 最大値	17.6, 26.6	20.0, 25.0	23.8, 26.0	17.6, 26.6
原発巣の癌腫, n (%)	黒色腫	0	1 (17)	1 (33)	2 (15)
	膵癌	0	2 (33)	0	2 (15)
	唾液腺癌	0	1 (17)	0	1 (8)
	結腸／直腸癌	0	2 (33)	1 (33)	3 (23)
	その他	3 (75)[1]	0	1 (33)[2]	4 (31)
	不明	1 (25)	0	0	1 (8)
診断日からの期間（日）	n	4	5	3	12
	中央値	724.0	1209.0	1154.0	1116.0
	最小値, 最大値	167, 1198	299, 5585	888, 1967	167, 5585
組織型, n (%)	腺癌	2 (50)	3 (50)	0	5 (38)
	末端部黒子様黒色腫	0	0	1 (33)	1 (8)
	粘液腺癌	1 (25)	0	0	1 (8)
	管状腺癌	0	1 (17)	2 (67)	3 (23)
	その他	1 (25)	2 (33)	0	3 (23)
スクリーニング時の病期, n (%)	IV	3 (75)	4 (67)	2 (67)	9 (69%)
	IVb	1 (25)	2 (33)	1 (33)	4 (31%)

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0501, Table 5.0801
1: 十二指腸乳頭部癌、ユーイング肉腫、虫垂癌が各 1 例
2: 胆管癌

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 5 に示す。

被験者の平均年齢±標準偏差は 64.0±12.73 歳であり、全例が日本人の男性であった。原発巣の癌腫は、5 例全例が膵癌であった。組織型は、腺癌が 4 例（80%）、管状腺癌が 1 例（20%）であった。スクリーニング時の病期は、III 期が 2 例（40%）、IV 期（IVb 期 2 例を含む）が 3 例（60%）であった。

表 5　　人口統計学的及び他の基準値の特性：パート 2（安全性解析対象集団）

人口統計学的及び他の基準値		トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群（N=5）
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	64.0, 12.73
	中央値	71.0
	最小値, 最大値	43, 74
性別、n (%)	女性	0
	男性	5 (100)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	62.00, 10.415
	中央値	57.90
	最小値, 最大値	51.0, 76.4
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	23.12, 1.622
	中央値	22.37
	最小値, 最大値	21.5, 25.2
原発巣の癌腫, n (%)	膵癌	5 (100)
診断日からの期間（日）	n	5
	中央値	17.0
	最小値, 最大値	8, 356
組織型, n (%)	腺癌	4 (80)
	管状腺癌	1 (20)
スクリーニング時の病期, n (%)	III	2 (40)
	IV	1 (20)
	IVb	2 (40)

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0502, Table 5.0802

14. 有効性の結果

腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者は、その 4 週間以上後の検査で確定された評価を最良総合効果に用いた。

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1 での最良総合効果判定の要約を表 6 に示す。

最良総合効果判定の結果、パート 1 では PR がトラメチニブ 2.0 mg 投与群の 1 例（唾液腺癌）で見られた。SD は 6 例で見られ、その内訳はトラメチニブ 1.0 mg 投与群の 2 例（ユーイング肉腫 1 例、虫垂癌 1 例）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 2 例（結腸／直腸癌 1 例、黒色腫 1 例）及びトラメチニブ 3.0 mg 投与群の 2 例（胆管癌 1 例、黒色腫 1 例）であった。このうち、虫垂癌の 1 例及び黒色腫の 2 例は、いずれも約 1 年無増悪であった。CR は見られなかった。Non-CR/Non-PD は 1 例、PD は 5 例で見られた。奏効率は、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 17%（1/6 例）であった。

表 6　最良総合効果判定の要約：パート 1（有効性解析対象集団）

	トラメチニブ 1.0 mg 投与群（N=4）	トラメチニブ 2.0 mg 投与群（N=6）	トラメチニブ 3.0 mg 投与群（N=3）
最良総合効果, n (%)			
CR	0	0	0
PR	0	1 (17)	0
SD	2 (50)	2 (33)	2 (67)
Non-CR/Non-PD	0	1 (17)	0
PD	2 (50)	2 (33)	1 (33)
評価不能	0	0	0
奏効率			
CR+PR, n (%)	-	1 (17)	-
95%信頼区間, (%)	-	(0.4, 64.1)	-

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 6.0101

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 での最良総合効果判定の要約を表 7 に示す。

最良総合効果判定の結果、パート 2 では、PR が 3 例（いずれの被験者も膵癌）で見られた。SD は 2 例（いずれの被験者も膵癌）であった。CR は見られなかった。PD は認められず、Non-CR/Non-PD に該当する被験者はいなかった。パート 2 における奏効率は 60%（3/5 例）であった。

表 7　最良総合効果判定の要約：パート 2（有効性解析対象集団）

	トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 群（N=5）
最良総合効果, n (%)	
CR	0
PR	3 (60)
SD	2 (40)
Non-CR/Non-PD	0
PD	0
評価不能	0
奏効率	
CR+PR, n (%)	3 (60)
95%信頼区間, (%)	(14.7, 94.7)

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 6.0102

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1 のトラメチニブの曝露を表 8 に示す。

平均 1 日投与量（標準偏差）は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 1.000（0.0000）mg、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 1.948（0.1269）mg、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 2.423（0.6637）mg であった。平均累積投与量（標準偏差）は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 155.50（193.104）mg、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 276.42（264.141）mg、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 313.33（262.432）mg であった。平均投与期間（標準偏差）は、トラメチニ

ブ 1.0 mg 投与群で 155.5（193.10）日、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 139.2（131.16）日、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 160.3（171.23）日であった。初回投与から最終投与までの最長期間は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群の 439 日間であった。

表 8　　トラメチニブの曝露：パート 1（安全性解析対象集団）

		トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 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
	最小値, 最大値	1.00, 1.00	1.69, 2.00	1.70, 3.00
累積投与量（mg）	平均値（標準偏差）	155.50 (193.104)	276.42 (264.141)	313.33 (262.432)
	中央値	83.00	166.00	252.00
	最小値, 最大値	17.0, 439.0	58.0, 680.0	87.0, 601.0
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
	最小値, 最大値	17, 439	29, 340	29, 354

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.1501

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 のトラメチニブの曝露を表 9 に示す。

トラメチニブの平均 1 日投与量（標準偏差）は 1.865（0.1848）mg、平均累積投与量（標準偏差）は 243.00（173.412）mg であった。トラメチニブの平均投与期間（標準偏差）は、134.0（104.67）日、初回投与から最終投与までの最長期間は 305 日間であった。

表 9　　トラメチニブの曝露：パート 2（安全性解析対象集団）

		トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 (N=5)
1 日投与量（mg）	平均値（標準偏差）	1.865 (0.1848)
	中央値	2.000
	最小値, 最大値	1.65, 2.00
累積投与量（mg）	平均値（標準偏差）	243.00 (173.412)
	中央値	166.00
	最小値, 最大値	98.0, 509.5
投与期間（日）	平均値（標準偏差）	134.0 (104.67)
	中央値	83.0
	最小値, 最大値	49, 305

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.1502

パート 2 のゲムシタビンの曝露を表 10 に示す。

ゲムシタビンの平均 1 日投与量（標準偏差）は 108.9（15.55）mg/m^2、平均累積投与量（標準偏差）は 16600.0（12450.65）mg/m^2 であった。ゲムシタビンの平均投与期間（標準偏差）は、165.8（139.61）日、初回投与から最終投与までの最長期間は 384 日間であった。

表 10　　ゲムシタビンの曝露：パート 2（安全性解析対象集団）

		トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群（N=5）
1 日投与量（mg/m^2）	平均値（標準偏差）	108.9 (15.55)
	中央値	112.2
	最小値, 最大値	93, 131
累積投与量（mg/m^2）	平均値（標準偏差）	16600.0 (12450.65)
	中央値	11000.0
	最小値, 最大値	5750, 36500
投与期間（日）	平均値（標準偏差）	165.8 (139.61)
	中央値	98.0
	最小値, 最大値	44, 384

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.1902

15.2.　用量制限毒性（DLT）

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1 では、最初にトラメチニブ 1.0 mg 投与群に 3 例登録したが、1 例（被験者 100002）が DLT 評価期間中に PD により早期に治験を中止し、DLT 評価対象とならなかったため、新たに 1 例を追加した。トラメチニブ 1.0 mg 投与群では DLT が発現しなかったため、トラメチニブ 2.0 mg 投与群に移行し、3 例を登録した。そのうち 1 例（被験者 100104）に発現した Grade 3 の肺炎が DLT と判定されたため、トラメチニブ 2.0 mg 投与群に新たに 3 例を追加した。この 3 例に DLT は発現せず、トラメチニブ 2.0 mg 投与群における DLT の発現例数は 6 例中 1 例だったため、トラメチニブ 3.0 mg 投与群に移行した。トラメチニブ 3.0 mg 投与群に登録された 3 例において、DLT は見られなかった。以上の結果から、本試験ではトラメチニブ 1 日 1 回 3.0 mg 投与まで用量漸増したが、MTD には到達しなかった。

DLT 評価の結果、日本人におけるトラメチニブ 1.0 mg、トラメチニブ 2.0 mg、トラメチニブ 3.0 mg の 1 日 1 回反復投与の忍容性は良好であることが示唆された。薬物動態データ及び安全性プロファイルに加え、海外第 I 相臨床試験（MEK111054 試験）の結果も考慮の上、パート 2 で海外推奨用量である 2.0 mg 用量段階の検討の開始が可能と判断した。

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 では、トラメチニブ 2.0 mg + ゲムシタビン 1000 mg/m^2 群に登録された 5 例で治験実施計画書に規定されている DLT は見られなかった。

DLT 評価の結果、トラメチニブ 2.0 mg の 1 日 1 回反復投与とゲムシタビンの 4 週間隔投与スケジュール（1000 mg/m^2 の週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する）との併用の忍容性は良好であることが示唆された。

15.3.　有害事象

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1 の有害事象の概略を表 11 に示す。

治験薬の投与を受けた 13 例全例で治験期間中に何らかの有害事象が発現した。有害事象により死亡した被験者はいなかった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は 3 例に発現した。また、有害事象により 1 例が治験薬の投与を中止した。

表 11　　有害事象の概略：パート 1（安全性解析対象集団）

	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4) n (%)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6) n (%)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3) n (%)	合計 (N=13) n (%)
有害事象	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (17)	0	1 (8)
治験薬の減量に至った有害事象	0	1 (17)	2 (67)	3 (23)
治験薬の投与中断に至った有害事象	1 (25)	4 (67)	3 (100)	8 (62)
重篤な有害事象	1 (25)	1 (17)	1 (33)	3 (23)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	1 (25)	1 (17)	1 (33)	3 (23)
死亡	0	0	0	0
治験薬との因果関係がある死亡	0	0	0	0

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 7.0201

合計で 10%以上に発現した有害事象をグレード別に表 12 に示す。

すべての被験者で何らかの有害事象が発現した。よく見られた有害事象（上位 5 事象）は、発疹 11 例（85%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 4 例（100%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 5 例（83%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 2 例（67%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10 例（77%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 3 例（75%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 5 例（83%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 2 例（67%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 例（54%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 2 例（50%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 3 例（50%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 2 例（67%）］、下痢 6 例（46%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 3 例（75%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 2 例（33%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 1 例（33%）］、口内炎 5 例（38%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 1 例（25%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 2 例（33%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 2 例（67%）］、手掌・足底発赤知覚不全症候群で 5 例（38%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 1 例（25%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 2 例（33%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 2 例（67%）］及び血中アルカリフォスファターゼ増加で 5 例（38%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 1 例（25%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 2 例（33%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 2 例（67%）］であった。

Grade 3 の有害事象は 3 例（23%）、Grade 4 の有害事象は 1 例（8%）に発現した。Grade 5 の有害事象の発現はなかった。パート 1 でよく見られた発疹［11 例（85%）で発現］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［10 例（77%）で発現］はすべて Grade 2 以下であった。

表 12　合計で 10%以上に発現した有害事象：パート 1（グレード別、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 1.0 mg 投与群 （N=4） n (%)			トラメチニブ 2.0 mg 投与群 （N=6） n (%)			トラメチニブ 3.0 mg 投与群 （N=3） n (%)			合計 （N=13） n (%)		
	全グレード	Grade 3	Grade 4	全グレード	Grade 3	Grade 4	全グレード	Grade 3	Grade 4	全グレード	Grade 3	Grade 4
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												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (75)	0	0	5 (83)	0	0	2 (67)	0	0	10 (77)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (50)	0	0	3 (50)	0	0	2 (67)	0	0	7 (54)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	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 1.0 mg 投与群 （N=4） n (%)			トラメチニブ 2.0 mg 投与群 （N=6） n (%)			トラメチニブ 3.0 mg 投与群 （N=3） n (%)			合計 （N=13） n (%)		
	全グレード	Grade 3	Grade 4	全グレード	Grade 3	Grade 4	全グレード	Grade 3	Grade 4	全グレード	Grade 3	Grade 4
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

合計で 10%以上に発現した有害事象を因果関係別に表 13 に示す。

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。パート 1 で最も多く発現した治験薬との因果関係がある有害事象は発疹であり、11 例（85%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 4 例（100%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 5 例（83%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 2 例（67%）］に発現した。次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、8 例（62%）［トラメチニブ 1.0 mg 投与群 2 例（50%）、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 4 例（67%）、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 2 例（67%）］に発現した。

表 13　合計で 10%以上に発現した有害事象：パート 1（因果関係別、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 1.0 mg 投与群 （N=4） n (%)		トラメチニブ 2.0 mg 投与群 （N=6） n (%)		トラメチニブ 3.0 mg 投与群 （N=3） n (%)		合計 （N=13） n (%)	
	すべて	因果関係あり	すべて	因果関係あり	すべて	因果関係あり	すべて	因果関係あり
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								
Any event	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								
Any event	3 (75)	2 (50)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	3 (100)	12 (92)	11 (85)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (75)	2 (50)	5 (83)	4 (67)	2 (67)	2 (67)	10 (77)	8 (62)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (50)	1 (25)	3 (50)	2 (33)	2 (67)	2 (67)	7 (54)	5 (38)
血中アルカリホスファターゼ増加	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)
胃腸障害								
Any event	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								
Any event	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								
Any event	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)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 （N=4） n (%)		トラメチニブ 2.0 mg 投与群 （N=6） n (%)		トラメチニブ 3.0 mg 投与群 （N=3） n (%)		合計 （N=13） n (%)	
	すべて	因果関係あり	すべて	因果関係あり	すべて	因果関係あり	すべて	因果関係あり
感染症および寄生虫症								
Any event	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								
Any event	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								
Any event	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								
Any event	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								
Any event	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

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 の有害事象の概略を表 14 に示す。

治験薬（トラメチニブ／ゲムシタビン）の投与を受けた 5 例全例で治験期間中に何らかの有害事象が発現した。有害事象により 1 例が死亡し、治験薬との因果関係があると判断された。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）は 4 例に発現した。また、有害事象により 4 例が治験薬（トラメチニブ／ゲムシタビン）の投与を中止した。

表 14　有害事象の概略：パート 2（安全性解析対象集団）

	トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 （N=5） n (%)
有害事象	5 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	5 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (80)
治験薬の減量に至った有害事象	2 (40)
治験薬の投与中断に至った有害事象	5 (100)
重篤な有害事象	4 (80)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	4 (80)
死亡	1 (20)
治験薬との因果関係がある死亡	1 (20)

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 7.0202

パート 2 の有害事象をグレード別に表 15 に示す。

Grade 3 の有害事象は 2 例（40%）、Grade 4 の有害事象は 2 例（40%）に発現した。Grade 5 の有害事象も 1 例（20%）に発現した。パート 2 でよく見られた口内炎及び発疹［各 5 例（100%）で発現］はすべて Grade 2 以下であった。

表 15　有害事象：パート 2（グレード別、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 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 （N=5） n (%)		
	全グレード	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	5 (100)	2 (40)	2 (40)
胃腸障害			
口内炎	5 (100)	0	0
悪心	4 (80)	0	0
便秘	2 (40)	0	0
下痢	2 (40)	0	0
嘔吐	2 (40)	0	0
腹部不快感	1 (20)	0	0
腹痛	1 (20)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (20)	0	0
感染症および寄生虫症			
肺炎	2 (40)	0	0
食道カンジダ症	1 (20)	0	0
爪囲炎	1 (20)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 (N=5) n (%)		
	全グレード	Grade 3	Grade 4
胆道感染	1 (20)	0	0
歯周炎	1 (20)	0	0
腹膜炎	1 (20)	1 (20)	0
咽頭炎	1 (20)	0	0
皮膚感染	1 (20)	0	0
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (80)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (80)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (60)	0	0
血小板数減少	3 (60)	1 (20)	0
アミラーゼ増加	2 (40)	1 (20)	1 (20)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (40)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (40)	1 (20)	0
ヘモグロビン減少	2 (40)	1 (20)	0
リンパ球数減少	2 (40)	1 (20)	1 (20)
体重減少	1 (20)	0	0
体重増加	1 (20)	0	0
白血球数減少	1 (20)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (20)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
間質性肺疾患	3 (60)	1 (20)	0
口腔咽頭痛	2 (40)	0	0
しゃっくり	1 (20)	0	0
肺胞出血	1 (20)	0	0
上気道の炎症	1 (20)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
発疹	5 (100)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (20)	0	0
皮膚乾燥	1 (20)	0	0
中毒性皮疹	1 (20)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	4 (80)	0	0
浮腫	2 (40)	0	0
末梢性浮腫	2 (40)	0	0
発熱	1 (20)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (20)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	3 (60)	0	0
高血糖	1 (20)	1 (20)	0
神経系障害			
味覚異常	2 (40)	0	0
意識消失	2 (40)	0	0
意識変容状態	1 (20)	1 (20)	0
脳梗塞	1 (20)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (20)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (20)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (20)	0	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	2 (40)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 (N=5) n (%)		
	全グレード	Grade 3	Grade 4
白血球減少症	2 (40)	1 (20)	0
リンパ球減少症	2 (40)	0	0
好中球減少症	2 (40)	2 (40)	0
血小板減少症	2 (40)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	2 (40)	0	0
関節痛	1 (20)	0	0
頚部痛	1 (20)	0	0
心臓障害			
心不全	1 (20)	0	0
左室機能不全	1 (20)	0	0
耳および迷路障害			
耳鳴	1 (20)	0	0
精神障害			
落ち着きのなさ	1 (20)	1 (20)	0
腎および尿路障害			
蛋白尿	1 (20)	0	0
尿路結石	1 (20)	0	0
血尿	1 (20)	0	0
血管障害			
血管障害	1 (20)	0	0
低血圧	1 (20)	0	0

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 7.0502

パート 2 の有害事象を因果関係別に表 16 に示す。

すべての被験者で何らかの有害事象が発現した。よく見られた有害事象（上位 5 事象）は、口内炎及び発疹がそれぞれ 5 例（100%）、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び疲労がそれぞれ 4 例（80%）であった。

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。パート 2 で最も多く発現した治験薬との因果関係がある有害事象は、口内炎及び発疹であり、それぞれ 5 例（100%）に発現した。次に多く発現した治験薬との因果関係がある有害事象は疲労であり、4 例（80%）に発現した。

表 16　　有害事象：パート 2（因果関係別、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 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 (N=5) n (%)	
	すべて	因果関係あり
有害事象発現例数	5 (100)	5 (100)
胃腸障害		
Any event	5 (100)	5 (100)
口内炎	5 (100)	5 (100)
悪心	4 (80)	3 (60)
便秘	2 (40)	0
下痢	2 (40)	1 (20)

器官別大分類 　基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 （N=5） n (%)	
	すべて	因果関係あり
嘔吐	2 (40)	2 (40)
腹部不快感	1 (20)	1 (20)
腹痛	1 (20)	0
胃食道逆流性疾患	1 (20)	0
感染症および寄生虫症		
Any event	5 (100)	3 (60)
肺炎	2 (40)	2 (40)
食道カンジダ症	1 (20)	1 (20)
爪囲炎	1 (20)	1 (20)
胆道感染	1 (20)	0
歯周炎	1 (20)	0
腹膜炎	1 (20)	0
咽頭炎	1 (20)	0
皮膚感染	1 (20)	0
臨床検査		
Any event	5 (100)	5 (100)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (80)	2 (40)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (80)	3 (60)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (60)	3 (60)
血小板数減少	3 (60)	3 (60)
アミラーゼ増加	2 (40)	1 (20)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (40)	1 (20)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (40)	1 (20)
ヘモグロビン減少	2 (40)	1 (20)
リンパ球数減少	2 (40)	0
体重減少	1 (20)	1 (20)
体重増加	1 (20)	1 (20)
白血球数減少	1 (20)	1 (20)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (20)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Any event	5 (100)	4 (80)
間質性肺疾患	3 (60)	3 (60)
口腔咽頭痛	2 (40)	1 (20)
しゃっくり	1 (20)	1 (20)
肺胞出血	1 (20)	1 (20)
上気道の炎症	1 (20)	0
皮膚および皮下組織障害		
Any event	5 (100)	5 (100)
発疹	5 (100)	5 (100)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (20)	1 (20)
皮膚乾燥	1 (20)	0
中毒性皮疹	1 (20)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
Any event	4 (80)	4 (80)
疲労	4 (80)	4 (80)
浮腫	2 (40)	2 (40)
末梢性浮腫	2 (40)	1 (20)
発熱	1 (20)	1 (20)
インフルエンザ様疾患	1 (20)	0
代謝および栄養障害		

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.0/J 16.0	トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群 (N=5) n (%)	
	すべて	因果関係あり
Any event	4 (80)	3 (60)
食欲減退	3 (60)	3 (60)
高血糖	1 (20)	0
神経系障害		
Any event	4 (80)	2 (40)
味覚異常	2 (40)	2 (40)
意識消失	2 (40)	0
意識変容状態	1 (20)	0
脳梗塞	1 (20)	0
末梢性ニューロパチー	1 (20)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (20)	0
一過性脳虚血発作	1 (20)	0
血液およびリンパ系障害		
Any event	3 (60)	3 (60)
白血球減少症	2 (40)	2 (40)
リンパ球減少症	2 (40)	2 (40)
好中球減少症	2 (40)	2 (40)
血小板減少症	2 (40)	2 (40)
貧血	2 (40)	1 (20)
筋骨格系および結合組織障害		
Any event	3 (60)	0
背部痛	2 (40)	0
関節痛	1 (20)	0
頚部痛	1 (20)	0
心臓障害		
Any event	2 (40)	2 (40)
心不全	1 (20)	1 (20)
左室機能不全	1 (20)	1 (20)
耳および迷路障害		
Any event	1 (20)	0
耳鳴	1 (20)	0
精神障害		
Any event	1 (20)	0
落ち着きのなさ	1 (20)	0
腎および尿路障害		
Any event	1 (20)	1 (20)
蛋白尿	1 (20)	1 (20)
尿路結石	1 (20)	0
血尿	1 (20)	0
血管障害		
Any event	1 (20)	1 (20)
血管障害	1 (20)	1 (20)
低血圧	1 (20)	0

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 7.0302, Table 7.0702

15.4.　死亡

＜パート１（単剤療法）＞

死亡は認められなかった。

＜パート 2（併用療法）＞

1 例（被験者 200007）が治験薬の投与開始から 90 日目、治験薬の最終投与から 6 日目に重篤な有害事象である間質性肺疾患により死亡した。この被験者は、死亡時の腹部超音波検査において原疾患である膵臓癌による大量の腹水貯留が確認されていることから、間質性肺疾患による肺の拘束性換気障害に加え腹水の急速な増加による胸郭圧迫が加わり、急性呼吸不全により死亡したと治験責任医師は判断している。本有害事象は治験薬（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。

15.5.　重篤な有害事象

＜パート 1（単剤療法）＞

13 例中 3 例（23%）に死亡以外の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、トラメチニブ 1.0 mg 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 2.0 mg 投与群の 1 例で発現した Grade 3 の肺炎、トラメチニブ 3.0 mg 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 1.0 mg 投与群の 1 例で発現した Grade 2 の喉頭浮腫、トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 1 例で発現した Grade 3 の肺炎、トラメチニブ 3.0 mg 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。

＜パート 2（併用療法）＞

5 例中 3 例（60%）に死亡以外の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、同一の被験者（被験者 200002）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、同一の被験者（被験者 200006）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（被験者 200101）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。

また、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。

15.6.　治験薬投与中止に至った有害事象

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1 における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 17 に示す。

トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 1 例の被験者が発疹により治験薬の投与を中止した。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。

表 17　　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧：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/ 因果関係のある治験薬	発現日 [a]	グレード	転帰
トラメチニブ 2.0 mg 投与群（N=6）						
100104	61 歳 日本人/女性	発疹	あり/トラメチニブ	41	Grade 2	軽快

Data source: CSR (2012N155372_01) Listing 7.07
a. 初回投与日からの日数

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 18 に示す。

4 例の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。いずれの有害事象も治験薬（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。

表 18　　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧：パート 2（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/ 因果関係のある治験薬	発現日 [a]	グレード	転帰
トラメチニブ 2.0 mg+ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群（N=5）						
200002	71 歳 日本人/男性	間質性肺疾患	あり/トラメチニブ・ ゲムシタビン	51	Grade 3	回復
200006	74 歳 日本人/男性	間質性肺疾患	あり/トラメチニブ・ ゲムシタビン	105	Grade 2	軽快
		肺炎	あり/トラメチニブ・ ゲムシタビン	105	Grade 2	軽快
200007	43 歳 日本人/男性	間質性肺疾患	あり/トラメチニブ・ ゲムシタビン	86	Grade 5	死亡
200101	71 歳 日本人/男性	肺炎	あり/トラメチニブ・ ゲムシタビン	224	Grade 1	未回復

Data source: CSR (2012N155372_01) Listing 7.07
a. 初回投与日からの日数

15.7.　注目すべき有害事象

トラメチニブに関連した注目すべき有害事象として、MEK 阻害剤のクラスエフェクトとして知られている又は生命を脅かす可能性のある有害事象（皮膚毒性、下痢、眼事象、肝事象、心臓関連事象、肺臓炎、高血圧）について検討した。

15.7.1.　皮膚毒性

＜パート 1（単剤療法）＞

皮膚毒性は 13 例（100%）に 32 件発現し（トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 4 例 10 件、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 6 例 14 件、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 3 例 8 件）、3 件を除き治験薬との因果関係があると判断された。Grade 2 の皮膚毒性が 10 例に 11 件（トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 2 例 2 件、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 5 例 5 件、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 3 例 4 件）発現したが、そのうち治験薬の処置を必要とした皮膚毒性は 3 例 3 件（トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 1 例が Grade 2 の発疹により治験薬の投与中断及び投与中止、

トラメチニブ 3.0 mg 投与群の 1 例が Grade 2 の発疹により投与中断及び減量、トラメチニブ 3.0 mg 投与群の 1 例が Grade 2 の中毒性皮疹により投与中断）であった。残りの 7 例では治験薬の処置は行われなかった。その他はすべて Grade 1 の事象であり、治験薬の処置を必要とした事象はなかった。重篤な皮膚毒性の発現はなかった。転帰は、32 件のうち回復が 25 件、軽快が 5 件であった。未回復の 2 件は、トラメチニブ 2.0 mg 投与群に発現した Grade 1 の手掌・足底発赤知覚不全症候群、トラメチニブ 3.0 mg 投与群に発現した Grade 2 のざ瘡様皮膚炎であった。

＜パート 2（併用療法）＞

皮膚毒性は 5 例（100%）に 11 件発現し、2 件を除き治験薬との因果関係があると判断された。Grade 2 の皮膚毒性が 2 例に 2 件発現したが、そのうち治験薬の処置を必要とした皮膚毒性は 1 例 1 件（Grade 2 の中毒性皮疹により治験薬の投与中断）であった。残りの 1 例では治験薬の処置は行われなかった。その他はすべて Grade 1 の事象であり、治験薬の処置を必要とした事象はなかった。重篤な皮膚毒性の発現はなかった。転帰は、11 件のうち回復が 8 件であった。未回復の 3 件は、Grade 1 の皮膚乾燥 1 件及び Grade 1 の発疹 2 件であった。

15.7.2.　下痢

＜パート 1（単剤療法）＞

下痢は 6 例（46%）に 12 件発現し、5 例 8 件がトラメチニブとの因果関係があると判断された。すべての下痢が Grade 2 以下であった。治験薬の処置を必要とした事象はなく、転帰はすべて回復であった。

＜パート 2（併用療法）＞

下痢は 2 例（40%）に 5 件発現し、1 例 3 件がトラメチニブとの因果関係があると判断された。すべての下痢が Grade 2 以下であった。治験薬の処置を必要とした事象はなく、転帰はすべて回復であった。

15.7.3.　肝事象

＜パート 1（単剤療法）＞

肝事象は 10 例（77%）に 26 件発現し、8 例 19 件がトラメチニブとの因果関係があると判断された。すべての肝事象が Grade 2 以下であった。治験薬の処置を必要とした肝事象は、トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 1 例で発現した Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、治験薬の投与中断に至った。転帰は 26 件のうち回復が 22 件であった。未回復の 4 件は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、トラメチニブ 3.0 mg 投与群に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも Grade 1）であった。肝機能検査値に関する中止及び追跡調査基準に該当した事象の発現はなかった。

＜パート 2（併用療法）＞

肝事象は 4 例（80%）に 19 件発現し、2 例 11 件がトラメチニブ／ゲムシタビンと、1 例 1 件がトラメチニブとの因果関係があると判断された。すべての肝事象が Grade 2 以下であった。治験薬の処置を必要とした肝事象は、2 例で併発した Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、治験薬の投与中断に至った。転帰は 19 件のうち回復が 17 件であった。未回復の 2 件は、いずれもアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（いずれも Grade 1）であった。肝機能検査値に関する中止及び追跡調査基準に該当した事象の発現はなかった。

15.7.4.　心臓関連事象

＜パート 1（単剤療法）＞

心臓関連事象は 2 例（15%）に 2 件発現し、すべて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 Grade 2 の左室機能不全であった。トラメチニブ 3.0 mg 投与群の 1 例は左室機能不全により治験薬の投与を中断し、転帰は回復であった。トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 1 例の転帰は未回復であった。

＜パート 2（併用療法）＞

心臓関連事象は、2 例（40%）に 2 件発現した。その内訳は、Grade 1 の左室機能不全が 1 例及び Grade 2 の心不全が 1 例であった。左室機能不全はトラメチニブとの因果関係があると判断され、心不全は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。左室機能不全の 1 例は治験薬の投与を中断及び減量し、転帰は未回復であった。心不全の 1 例は治験薬の投与を中断したが、転帰は回復であった。

15.7.5.　肺臓炎

＜パート 1（単剤療法）＞

パート 1 では肺臓炎は発現しなかった。

＜パート 2（併用療法）＞

肺臓炎は 3 例（60%）に各 1 件発現し、すべてトラメチニブ／ゲムシタビンとの因果関係があると判断された。いずれの肺臓炎も、DLT 評価期間終了後（サイクル 2 以降）に発現した。3 例共に重篤な間質性肺疾患として報告され、治験薬の投与中止に至った。Grade 2 の 1 例は軽快、Grade 3 の 1 例は回復が認められたが、Grade 5 の 1 例は死亡に至った。

15.7.6.　高血圧

＜パート 1（単剤療法）＞

高血圧は 1 例（8%）に 1 件発現し、治験薬との因果関係があると判断された。Grade 1 の事象で治験薬の処置を必要とせず、転帰は回復であった。

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 では高血圧は発現しなかった。

15.7.7.　眼事象

＜パート 1（単剤療法）＞

眼事象は 3 例（23%）に 9 件発現し、すべてトラメチニブ 3.0 mg 投与群での発現であった。3 例 5 件の眼事象がトラメチニブと因果関係があると判断された。すべての眼事象が Grade 1 であった。治験薬の処置を必要とした事象はなく、転帰はすべて回復であった。

＜パート 2（併用療法）＞

パート 2 では、眼事象は発現しなかった。

15.8. 臨床検査値の評価

＜パート 1（単剤療法）＞

トラメチニブ 3.0 mg 投与群の 2 例でリンパ球数、1 例でアルカリホスファターゼ（ALP）の Grade 3 への悪化が認められた。規定された検査項目ではないが Grade 4 に該当するクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇がトラメチニブ 3.0 mg 投与群の 1 例（被験者 100009）に認められ、有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告された。

＜パート 2（併用療法）＞

1 例でリンパ球数の Grade 4 への悪化が認められた。規定された検査項目ではないが Grade 4 に該当するアミラーゼ増加が 1 例（被験者 200101）に認められ、有害事象（アミラーゼ増加）として報告された。また、好中球数及び無機リンで各 2 例、ヘモグロビン、リンパ球数、血小板数、白血球数、アルブミン、カルシウム（低値）で各 1 例の Grade 3 への悪化が認められた。

15.9. その他の安全性評価

＜パート 1（単剤療法）＞

バイタルサインの評価では、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トラメチニブ 3.0 mg 投与群で認められた Grade 1 の 1 例のみであった。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。眼科検査で異常が認められた被験者はいなかった。

心電図検査では、治験責任医師が「臨床的に重要」と判断した心電図異常がトラメチニブ 2.0 mg 投与群の 1 例（被験者 100105）で認められた。本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。その他に治験責任医師が「臨床的に重要」と判断した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 超の値を示した被験者はいなかった。

心エコー検査では、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トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 1 例（被験者 100105）では、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。また、「臨床的に重要」な LVEF の低下が認められたトラメチニブ 3.0 mg 投与群の 1 例（被験者 100009）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。

ECOG PS が治験薬の投与開始後に 2 段階以上悪化したのは、トラメチニブ 1.0 mg 投与群の 1 例（ベースライン時 0 で最終観察時 2）のみであった。

＜パート 2（併用療法）＞

バイタルサインの評価では、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事象はなかった。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。

眼科検査で、異常が認められた被験者はいなかった。

心電図検査で、「臨床的に重要」な心電図異常や QTcB が休薬基準である 500 msec 超の値を示した被験者はいなかった。また、心エコー検査で、治験責任医師が「臨床的に重要」と判断した事象は見られなかった。

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（ベースライン時 0 で最終観察時 3）のみであった。

本試験において、妊娠の報告はなかった。

16. 薬物動態の結果

＜パート 1（単剤療法）＞

- 単回投与時

トラメチニブの tmax の中央値（範囲）は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 1.5000（0.917, 2.000）hr、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 2.0083（0.983, 3.017）hr、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 2.0000（1.533, 4.000）hr であり、吸収は速やかであった。Cmax の幾何平均値（95%信頼区間）は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 3.912（1.972, 7.759）ng/mL、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 7.232（3.520, 14.859）ng/mL、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 7.398（1.537, 35.612）ng/mL であり、1.0 mg 投与群と 2.0 mg 投与群の間には用量増加に伴う増加が認められたが、2.0 mg 投与群と 3.0 mg 投与群の間には用量増加に伴う増加は認められなかった。AUC(0-24)の幾何平均値（95%信頼区間）は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 30.25（21.48, 42.60）hr.ng/mL、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 47.60（32.64, 69.42）hr.ng/mL、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 57.87（15.16, 220.86）hr.ng/mL であり、投与量増加に伴う増加が認められた。

- 反復投与時

トラメチニブの tmax の中央値（範囲）は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 1.7500（1.500, 2.983）hr、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 2.0000（1.000, 4.017）hr、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 4.0833（3.017, 5.983）hr であり、単回経口投与と同様に吸収は速やかであった。Cmax の幾何平均値（95%信頼区間）は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 14.992（8.868, 25.344）ng/mL、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 25.498（16.482, 39.445）ng/mL、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 26.420（9.626, 72.515）ng/mL であり、1.0 mg 投与群と 2.0 mg 投与群の間には用量増加に伴う増加が認められたが、2.0 mg 投与群と 3.0 mg 投与群の間には増加は認められなかった。AUC(0-24)の幾何平均値（95%信頼区間）は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群で 236.21（157.64, 353.94）hr.ng/mL、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 374.89（290.51, 483.78）hr.ng/mL、トラメチニブ 3.0 mg 投与群で 487.37（233.25, 1018.36）hr.ng/mL であり、用量増加に伴う増加が認められた。しかしながら、反復投与後のトラメチニブの薬物動態をパワーモデルで解析した結果、傾きの点推定値及び 90%信頼区間は、AUC(0-24)で 0.661（0.378、0.943）、Cmax で 0.567（0.139、0.994）であり、90%信頼区間は 1.000 を含まず、用量線形性は確認されなかった。AR（蓄積率：反復投与後の AUC(0-24)/単回投与後の AUC(0-24)）から算出した Eff_t1/2（有効半減期）の幾何平均値は 3 用量ともに約 120～130 時間であった。また、時間不変性[TI：反復投与後の AUC(0-24)/単回投与後の AUC(0-∞)］の幾何平均値は 3 用量ともほぼ 1 であり、反復投与時による体内動態の変化はないと考えられた。

＜パート 2（併用療法）＞

- トラメチニブ

ゲムシタビン併用投与時のパート 2 Day 15 でのトラメチニブの tmax の中央値（範囲）は、2.5167（2.000, 5.950）hr であり、トラメチニブは速やかに吸収された。また、Day 15 での Cmax 及び AUC(0-6)の幾何平均値（95%信頼区間）は、それぞれ 32.764（24.473, 43.863）ng/mL 及び 164.72（100.96, 268.75）hr.ng/mL であった。

トラメチニブの単剤投与時のパート 1 Day 15 のトラメチニブ 2.0 mg 投与時の Cmax 及び AUC(0-6)の幾何平均値（95%信頼区間）は、それぞれ 25.498（16.482, 39.445）ng/mL 及び 116.67（84.11, 161.85）hr.ng/mL であった。ゲムシタビン併用投与時のパート 2 Day 15 におけるトラメチニブの Cmax 及び AUC(0-6)の幾何平均値は、パート 1 の非併用時と比べてそれぞれ 28.5%及び 41.2%高値を示したが、個体値の分布には非併用時と重なりが見られた。

- ゲムシタビン

ゲムシタビンの Cmax 及び t1/2 の幾何平均値（95%信頼区間）は、それぞれ 22651.0（11009.0, 46604.1）ng/mL 及び 0.2873（0.2025, 0.4077）hr であった。この値は、ゲムシタビンの添付文書（ジェムザール注射用 200 mg 及び 1 g）に記載されている Cmax 及び t1/2 β［平均値±標準偏差：21865±4165 ng/mL 及び 0.315±0.0667 hr（18.9±4.0 min）］と同程度であった。トラメチニブ 2.0 mg との併用投与はゲムシタビンの薬物パラメータに影響を及ぼさないと考えられた。

17. 結論

＜パート１（単剤療法）＞

日本人においてトラメチニブ 1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg を 1 日 1 回反復投与した時の安全性及び忍容性、有効性及び薬物動態の評価結果を以下に要約する。

安全性及び忍容性

- DLT は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群の 3 例では認められなかったが、トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 6 例中 1 例に認められた。海外での単剤療法の MTD であるトラメチニブ 3.0 mg 投与群の 3 例では DLT は認められなかった。
- よく見られた有害事象は発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。そのほとんどが治験薬との因果関係があると判断されたが、いずれの事象も Grade 2 以下であった。
- Grade 3 以上の有害事象は 4 例（31%）、重篤な有害事象は 3 例（23%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（8%）に発現した。死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 眼事象がトラメチニブ 3.0 mg 投与群の全例に発現した。すべての眼事象が Grade 1 であり、治験薬の処置が必要な事象はなかった。最高投与量であるトラメチニブ 3.0 mg 投与群でのみ発現が認められたが、トラメチニブの曝露量と眼事象の発現に明確な関連性は確認できなかった。
- 間質性肺疾患の発現は認められなかった。

有効性

- 奏効率は、トラメチニブ 2.0 mg 投与群で 17%（6 例中 1 例が PR、唾液腺癌）であった。

薬物動態

- トラメチニブ 1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg を単回経口投与した時の吸収は速やかであった（tmax の中央値はそれぞれ 1.5000 hr、2.0083 hr、2.0000 hr）。Cmax は 1.0 mg 投与群と 2.0 mg 投与群の間には用量増加に伴う増加が認められたが、2.0 mg 投与群と 3.0 mg 投与群の間には用量増加に伴う増加は認められなかった。AUC(0-24)は用量増加に伴い増加した。
- トラメチニブ 1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg を反復経口投与した時の吸収は単回経口投与と同様に速やかであった（tmax の中央値はそれぞれ 1.7500 hr、2.0000 hr、4.0833 hr）。TI は 3 用量とも約 1 であり、反復投与による体内動態の変化はないと考えられた。

上記の結果から、日本人におけるトラメチニブ 1 日 1 回 2.0 mg 反復投与の良好な忍容性が確認された。

＜パート 2（併用療法）＞

日本人においてトラメチニブ 2.0 mg とゲムシタビン 1000 mg/m^2 併用投与時の安全性及び忍容性、有効性及び薬物動態の評価結果を以下に要約する。

安全性及び忍容性

- トラメチニブ 2.0 mg とゲムシタビン 1000 mg/m^2 併用投与を評価した 5 例において、DLT は認められなかった。
- よく見られた有害事象は発疹及び口内炎であった。いずれの事象も治験薬との因果関係があると判断されたが、すべて Grade 2 以下であった。
- Grade 3 以上の有害事象は 5 例全例、重篤な有害事象は 4 例（80%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（80%）に発現した。
- DLT 評価期間終了後に 5 例中 3 例の被験者に重篤な間質性肺疾患が認められた。Grade 2 の 1 例は軽快、Grade 3 の 1 例は回復が認められたが、Grade 5 の 1 例は死亡に至った。
- 眼事象の発現は認められなかった。

有効性

- 奏効率は 60%（5 例中 3 例が PR、いずれも膵癌）であった。

薬物動態

- トラメチニブとゲムシタビンの併用投与において、トラメチニブの Cmax 及び AUC(0-6)は非併用時に比べやや高値になる傾向が見られたが、個体値の分布には非併用時と重なりが見られた。ゲムシタビンの薬物パラメータに対しては明らかな影響は認められなかった。

上記の結果から、トラメチニブ 2.0 mg とゲムシタビン 1000 mg/m^2 併用投与において DLT 評価期間内の良好な忍容性が確認された。一方で、日本人でのトラメチニブ 2.0 mg とゲムシタビン 1000 mg/m^2 併用投与において、間質性肺疾患の発現頻度が高くなる可能性が示唆された。今後、トラメチニブとゲムシタビンの併用療法を計画する際には本試験で得られた結果を考慮し、間質性肺疾患の発現に対する安全対策（適切な選択除外基準や間質性肺疾患発現時のステロイド使用による管理方法、定期的な酸素飽和度測定、KL-6 や SP-D 等のマーカーを用いた評価等）について十分な検討が必要と考えられた。

18. 報告書の日付

2014 年 11 月

治験実施計画書番号	MEK114784
被験者番号	100002
安全性データベース管理番号	B0704517、B0706767
投与群	GSK1120212 1.0 mg 投与群
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	喉頭浮腫［CRF 記載名：Laryngeal edema（喉頭浮腫）］ 呼吸困難［CRF 記載名：Dyspnea（呼吸困難）］

45 歳の女性被験者は日本人固形癌患者を対象とした GSK1120212 単剤又は GSK1120212 とゲムシタビン併用の第 I 相臨床試験に組み入れられた。被験者は、治験薬として GSK1120212 1.0 mg の単回経口投与を 2011 年 2 月 15 日、1 日 1 回連日経口投与を 2011 年 2 月 22 日から開始した。被験者の原疾患は原発不明の頚部リンパ節転移を伴う腺癌であった。既往歴には、悪性新生物、マロリー・ワイス症候群、悪心、頚部痛及び嘔吐が含まれた。

喉頭浮腫

2011 年 2 月 28 日、GSK1120212 の 1 日 1 回連日投与開始 6 日後に、Grade 2（中等度）の喉頭浮腫及び Grade 1（軽度）の嗄声が発現し、被験者は入院した。被験者は、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムの投与を受けた。GSK1120212 の投与は継続された。

2011 年 3 月 2 日、コンピュータ断層撮影（CT）検査から、スクリーニング時に比較して、左頚部リンパ節転移が進行していることが確認された。腫瘍病変の評価は安定（SD）であった。

2011 年 3 月 3 日、耳鼻科検査から、左側喉頭の浮腫と診断された。

2011 年 3 月 4 日、ステロイド剤（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）による治療が開始された。入院期間が延長されたため、喉頭浮腫は重篤な有害事象とされた。

2011 年 3 月 9 日、胸水及び心嚢液貯留の増加により、原疾患は、進行（PD）とされた。GSK1120212 の投与が中止された。

2011 年 3 月 10 日、耳鼻咽喉科検査から、喉頭浮腫は回復した。ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムの投与が中止された。

喉頭浮腫は、原疾患の頚部リンパ節転移による影響が考えられたが、GSK1120212 の投与期間中に発現したため、治験責任医師は、喉頭浮腫が GSK1120212 による可能性は完全には否定できないとした。また、喉頭浮腫は、原疾患が進行しても回復したため、治験責任医師は、喉頭浮腫が GSK1120212 によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム			静脈内	2011/3/4	2011/3/10	喉頭浮腫

呼吸困難

2011 年 3 月 9 日、疾患進行（胸水、心嚢液貯留の増加）のため、GSK1120212 の投与を中止した。

2011 年 3 月 15 日、GSK1120212 の 1 日 1 回連日投与開始 21 日後に、Grade 3（重度）の呼吸困難が発現し、被験者は入院した。

本事象発現時の合併症には、心嚢液貯留が含まれた。

2011 年 3 月 16 日、酸素吸入を開始した。

2011 年 3 月 17 日、呼吸困難の治療として、心嚢液貯留にドレーンを留置した。

2011 年 3 月 19 日、呼吸困難の治療として、胸水にドレーンを留置した。

2011 年 3 月 22 日、心嚢液貯留のドレーンを抜去した。

2011 年 3 月 24 日、胸水のドレーンを抜去した。酸素吸入は続けられていたが、呼吸困難は回復に向かっていた。

2011 年 3 月 25 日、酸素吸入を中止した。

2011 年 3 月 30 日、本事象は回復し、被験者は退院した。

本事象は、入院期間が延長されたため、重篤な有害事象とされた。

呼吸困難が発現したのは、GSK1120212 の投与中止後であり、心嚢液貯留及び胸水のドレーン留置により回復に向かったこと、細胞診から心嚢液貯留は腺癌であり、腺癌及び胸水の原因は、原疾患の癌腫症であると判断されたことから、治験責任医師は、呼吸困難と GSK1120212 との関連性は否定できると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
酸素			吸入	2011/3/16	2011/3/25	呼吸困難

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、喉頭浮腫と治験薬との因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、喉頭浮腫とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、呼吸困難とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEK114784
被験者番号	200007
安全性データベース管理番号	B0826064
投与群	GSK1120212 2.0 mg ＋ ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	間質性肺疾患［CRF 記載名：Interstitial pneumonia（間質性肺炎）］

43 歳の男性被験者は日本人固形癌患者を対象とした GSK1120212 単剤又は GSK1120212 とゲムシタビン併用の第 I 相臨床試験に組み入れられた。被験者は 2012 年 5 月 30 日から治験薬として GSK1120212 2.0 mg の 1 日 1 回連日経口投与及びゲムシタビン 1000 mg/m^2 の週 1 回静脈内投与を開始した。被験者の原疾患は膵癌で、肝転移、肺転移、腹水、胸水を伴っていた。喫煙歴はなかった。

2012 年 8 月 23 日（GSK1120212 及びゲムシタビンの併用投与開始 86 日目、GSK1120212 の最終投与から 2 日目）に Grade 5（死亡）の間質性肺炎が発現し、2012 年 8 月 27 日に被験者は死亡した。

2012 年 8 月 23 日、労作性呼吸困難が発現した。酸素飽和度：90-96%、体温：37.9℃。胸部 X 線検査及び CT 検査から Grade 2（中等度）の間質性肺炎と診断されたが、感染による疑いは完全には否定されなかった。被験者は抗生物質（レボフロキサシン水和物、L-カルボシステイン）の服薬を開始した。GSK1120212 及びゲムシタビンの投与を中止した。被験者は帰宅し、外来による経過観察となった。

2012 年 8 月 25 日、被験者は半座位でしか眠ることが出来なくなった。発熱は低下したが、息詰まり感は悪化した。

2012 年 8 月 27 日、8 月 25 日から呼吸困難の悪化が続いていた。午前 4:45 に被験者が半座位で睡眠中に、浅速呼吸が確認された。被験者の妻が声をかけ、被験者が大丈夫と答えた直後に、被験者は引きつけを起こし、目が上転し、心肺停止の状態に陥った。被験者の妻は心肺蘇生法を試み、救急車を呼んだ。

5:00 に救急隊が到着し、5:27 に家を出て、5:36 に病院に到着した。被験者は心肺蘇生法を受けている間に嘔吐した。救急隊が被験者の家に到着した時には、被験者は横になっており、被験者の妻が心肺蘇生法を行っていた。被験者は心肺停止の状態であった。瞳孔径は 5/5mm、-/-であった。心電図モニターは無脈性電気活動を示していた。心肺蘇生法が開始された。被験者の口から嘔吐物を吸引した後に、喉頭マスク#4 が挿入された。静脈回路は確保されなかった。被験者は心肺蘇生法を実行された状態で病院へ移送された。移送中に心電図の波形は平坦となった。

病院に到着後の病状の経過：

被験者は来院時心肺停止であった。瞳孔径は 8/8 mm、-/-であった。心肺蘇生法（二次救命処置）を施行することが決定された。嘔吐物を口腔内から吸引した。被験者は気管内挿管、人工呼吸、心臓マッサージを受けた。静脈回路が確保された。アドレナリンを合計 8 アンプル投与された。被験者の腹部は、腹水が大量に滞留し、蛙腹の状態であった。被験者は心タ

ンポナーデを起こしておらず、トロポニン検査は陰性であり、アンモニアは 164 であった。心拍の回復は最後まで認められなかった。6:50 に被験者の死亡が確認された。

検死は行われなかった。医師により解剖が勧められたが、被験者の家族の意向により行われなかった。臨床検査、X 線検査は行われなかった。

2012 年 10 月 12 日、被験者が搬送された病院から診療記録が提供された。被験者が死亡した病院の死亡診断書では、死因は膵癌であった。

治験責任医師は、死因は、間質性肺炎、腹水の増加による急性呼吸不全であると判断した。腹水の増加は原疾患の自然経過の一部である。

治験責任医師は、間質性肺炎がゲムシタビン及び GSK1120212 よって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
レボフロキサシン水和物			経口	2012/8/23	継続中	間質性肺疾患
L-カルボシステイン			経口	2012/8/23	継続中	間質性肺疾患

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、間質性肺疾患とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号	MEK114784
被験者番号	200101
安全性データベース管理番号	B0798654A
投与群	GSK1120212 2.0 mg ＋ ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	アミラーゼ増加［CRF 記載名：Amylase elevation（アミラーゼ上昇）］

71 歳の男性被験者は日本人固形癌患者を対象とした GSK1120212 単剤又は GSK1120212 とゲムシタビン併用の第 I 相臨床試験に組み入れられた。被験者は、2012 年 4 月 4 日から、治験薬として GSK1120212 2.0 mg の 1 日 1 回連日経口投与及びゲムシタビン 1000 mg/m^2 の週 1 回静脈内投与を開始した。被験者の原疾患は切除不能の局所進行膵癌であった。

2012 年 4 月 18 日、被験者は Grade 1（軽度）の血小板減少症を発現した。同日にゲムシタビンの用量が変更された。血小板減少症が発現するまでは、被験者の GSK1120212 及びゲムシタビンへの忍容性は良好であった。

2012 年 4 月 20 日午前、GSK1120212 及びゲムシタビンの併用投与開始 16 日後に、Grade 1（軽度）の間欠熱を発現した。体温は 37.22～38.33℃で推移した。他の症状は確認されなかった。

膵体部に膵仮性嚢胞を持つ、肥大した原発巣が確認されたことから、膵炎及び胆管感染の疑いがあるため、直ちに、血清アミラーゼを含む血液検査、胸部から腹部の CT 検査が行われた。

CT 検査の結果、膵炎は確認されず、顕著な腫瘍の縮小が認められた。
血液検査の結果、用量制限の理由となり得る Grade 4（生命を脅かす又は緊急処置を要する）の血清アミラーゼ上昇が認められた。血清アミラーゼ：981 IU/L（正常範囲：36.0～120.0 IU/L）。アミラーゼアイソザイムの 95%は唾液腺由来であった。

被験者は、Grade 4（生命を脅かす又は緊急処置を要する）のアミラーゼ増加と診断され、入院した。

本事象の報告事象名は、後日、アミラーゼ上昇へ変更された。
これらの結果を踏まえ、2012 年 4 月 20 日から GSK1120212 の投与を中断し、入院期間を延長し、血清アミラーゼの詳細な経過観察が行われた。

2012 年 4 月 27 日、血清アミラーゼ：593 IU/L。

2012 年 5 月 1 日、血清アミラーゼ：703 IU/L。

2012 年 5 月 2 日、被験者の体調は良好であったため、ゲムシタビンの投与が予定通り開始された。GSK1120212 の投与は、血清アミラーゼ上昇が Grade 1 以下に下がるまで見送られた。

血清アミラーゼ上昇は、DLT ではないと判断された。被験者は、血清アミラーゼ上昇に対する治療は受けなかった。

2012 年 5 月 9 日、血清アミラーゼ：65 IU/L、血清アミラーゼ上昇は顕著に改善し、GSK1120212 2.0 mg の投与を再開した。

治験期間を通じて、被験者は体調良好であり、他の症状は確認されなかったこと、CT 検査から急性膵炎、耳鼻咽喉検査から唾液腺の炎症が確認されなかったことから、治験責任医師は、アミラーゼ上昇は臨床的に重要ではないと判断した。

GSK1120212 はアミラーゼ上昇の原因となり得るが、ゲムシタビンはアミラーゼ上昇と関連しないことが知られている。治験責任医師は、アミラーゼ増加が GSK1120212 によって引き起こされたと考える合理的な可能性があり、ゲムシタビンとの関連性は否定できると判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、アミラーゼ増加と治験薬との因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、アミラーゼ増加とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号	MEK114784
被験者番号	200002
安全性データベース管理番号	B0788977
投与群	GSK1120212 2.0 mg ＋ ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	間質性肺疾患［CRF 記載名：Interstitial pneumonia（間質性肺炎）］ 肺胞出血［CRF 記載名：Pulmonary alveolar hemorrhage（肺胞出血）］ 腹膜炎［CRF 記載名：Peritoneal infection（腹膜感染）］

71 歳の男性被験者は日本人固形癌患者を対象とした GSK1120212 単剤又は GSK1120212 とゲムシタビン併用の第 I 相臨床試験に組み入れられた。被験者は 2012 年 1 月 17 日から、治験薬として GSK1120212 2.0 mg の 1 日 1 回連日経口投与及びゲムシタビン 1000 mg/m^2 の週 1 回静脈内投与を開始した。被験者の原疾患は肝転移を伴う膵癌であった。既往歴には、膵切除が含まれた。被験者は 1991 年までの 30 年に渡り、1 日当たり 20 本のタバコを喫煙していた。

間質性肺疾患

2012 年 3 月 7 日、GSK1120212 及びゲムシタビンの併用投与開始 50 日後に、39℃の発熱を発現した。

2012 年 3 月 8 日、被験者は発熱（＞38℃）及び CRP 増加（3.4 mg/dL）を発現した。

胸部 X 線では投与開始前と比較して顕著な変化は認められなかった。

被験者は抗生物質（セフポドキシムプロキセチル）及びロキソプロフェンナトリウム水和物の服用を開始した。

2012 年 3 月 13 日、被験者は抗生物質を 5 日間服用していたが、発熱は回復しなかった。胸部 X 線検査及び CT 検査から、Grade 3（重度）の間質性肺炎と診断された。本事象発現時の合併症には、肺気腫が含まれた。酸素飽和度の低下（86～93%：ベースラインでは 98%）が認められ、精査及び酸素吸入を行うため、被験者は入院した。GSK1120212 及びゲムシタビンの投与は中止された。血液培養：陰性。

2012 年 3 月 14 日、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）が開始された。

気管支肺胞洗浄液：白血球 3＋、上皮細胞 3＋、α 溶血連鎖球菌 1＋、コリネ型グラム陽性桿菌 1＋、CD4/CD8 3.90、総細胞数 30000/mL、好中球 6%、リンパ球 75%、肺胞マクロファージ 19%。

細胞診：Class2、形質細胞＋、組織球＋、抗酸菌－（チール・ネールゼン染色、グロコット染色）

2012 年 3 月 15 日、酸素飽和度の低下に、回復傾向がみられた（酸素飽和度：94～95%）。

2012 年 3 月 16 日、酸素吸入は中止された。胸部 X 線検査から、間質性肺炎の軽快が認められた。

2012 年 3 月 17 日、ステロイドの維持療法が開始された。

2012 年 3 月 26 日、酸素飽和度：95～97%（室内気）。

2012 年 3 月 28 日、胸部 CT 検査から、間質性肺炎の軽快が認められた。

GSK1120212 とゲムシタビンを併用した海外試験では、19%の被験者で間質性肺炎の発現が報告されている。したがって、治験責任医師は、間質性肺炎が GSK1120212 及びゲムシタビンによって引き起こされたと考える合理的な可能性があると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
セフポドキシムプロキセチル			経口	2012/3/8	2012/3/12	間質性肺疾患
ロキソプロフェンナトリウム水和物	60 mg	8 時間毎	経口	2012/3/8	2012/3/12	間質性肺疾患
ロキソプロフェンナトリウム水和物	60 mg	8 時間毎	経口	2012/3/13	2012/4/6	間質性肺疾患
酸素			吸入	2012/3/13	2012/3/16	間質性肺疾患
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム			静脈内	2012/3/14	2012/3/26	間質性肺疾患
プレドニゾロン			経口	2012/3/27	2012/4/6	間質性肺疾患

肺胞出血

2012 年 3 月 13 日、被験者は間質性肺炎のため入院した。GSK1120212 及びゲムシタビンの投与は中止された。

2012 年 3 月 14 日、GSK1120212 及びゲムシタビンの併用投与開始 57 日後に、ステロイドパルス療法が開始された。気管支肺胞洗浄検査の結果から、肺胞出血及び血痰が認められた。被験者は Grade 2（中等度）の肺胞出血と診断された。

2012 年 3 月 19 日、肺胞出血は回復した。血痰は認められなかった。

被験者は、治験開始前には肺胞出血の危険因子を有していなかったため、治験責任医師は、肺胞出血が GSK1120212 及びゲムシタビンによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

腹膜炎

2012 年 3 月 17 日、GSK1120212 及びゲムシタビンの併用投与開始 60 日後に、被験者は、心窩部痛を発現し、入院した。腹膜感染が疑われたため、抗生物質（セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム）を投与された。

2012 年 3 月 22 日、CT 検査から、胃に浮腫及び胃周囲に滲出液が認められた。これは、腹膜感染による症状と一致しており、抗生物質（セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム）の投与が継続された。

2012 年 3 月 24 日、被験者は 38℃の発熱を発現した。抗生物質がセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウムからドリペネム水和物 0.5 g（8 時間毎）の静脈内投与へ変更された。

2012 年 3 月 28 日、抗生物質の投与は継続されていたが、39℃の発熱が続いていた。

2012 年 3 月 28 日に実施した CT 検査及び 2012 年 3 月 29 日に実施した腹部超音波検査からも、腹膜膿瘍が疑われた。

2012 年 3 月 30 日、内視鏡超音波ガイド下経胃的ドレナージが実施された。被験者は腹膜膿瘍と診断された。

CT 検査及び超音波検査を含む複数の検査から、腹腔に膿瘍が認められ、入院期間の延長が必要と判断された。

2012 年 3 月 30 日に採取した膿瘍から Enterococcus faecium が検出された。排膿液からアミラーゼ増加（10734 IU/L）が認められたことから、膵瘻が疑われた。

2012 年 4 月 3 日、腹部 CT 検査から、膿瘍の増悪が認められた。

ドレナージの効果が得られなかったため、経皮経肝膿瘍ドレナージが実施された。

2012 年 4 月 4 日、バンコマイシンを開始した。

2012 年 4 月 6 日、心窩部痛が増悪した。経皮的ドレナージ部位に出血が認められ、腹腔内出血が考えられた。

2012 年 4 月 9 日、ヘモグロビン減少の治療のため、輸血が実施された。

2012 年 4 月 10 日、左腹部に経皮的膿瘍ドレナージが実施された。

2012 年 4 月 13 日、被験者は治験を終了した。

本事象は、GSK1120212 及びゲムシタビンによって引き起こされたものではないため、2012 年 4 月 13 日以降の追跡調査は不要とされた。

間質性肺炎に対するステロイドパルス療法によって、被験者の免疫力が低下したことが、腹膜感染の要因になったと考えられたため、治験責任医師は、腹膜感染と GSK1120212 及びゲムシタビンとの関連性は否定できると考えた。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
ロキソプロフェンナトリウム水和物	60 mg	8 時間毎	経口	2012/3/13	2012/4/6	腹膜炎
フルルビプロフェンアキセチル	50 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/3/18	2012/3/18	腹膜炎
モルヒネ塩酸塩水和物	5 mg	適宜	経口	2012/3/18	2012/3/21	腹膜炎
オメプラゾール	20 mg	1 日 2 回	静脈内	2012/3/18	2012/3/21	腹膜炎
酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）	500 mL	1 日 2 回	静脈内	2012/3/18	2012/3/21	腹膜炎
ソルデム輸液 3A	500 mL	1 日 2 回	静脈内	2012/3/18	2012/3/21	腹膜炎
セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム	1 g	1 日 2 回	静脈内	2012/3/18	2012/3/24	腹膜炎
ビーフリード輸液	500 mL	1 日 2 回	静脈内	2012/3/22	2012/4/4	腹膜炎
乳酸リンゲル液（ソルビトール加）	500 mL	1 日 1 回	静脈内	2012/3/22	2012/4/4	腹膜炎
ドリペネム水和物	0.5 g	8 時間毎	静脈内	2012/3/24	継続中	腹膜炎
他に特定されないミネラル・ビタミン剤	2.5 mg	適宜	経口	2012/3/28	2012/4/5	腹膜炎

（続く）

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
オキシコドン塩酸塩水和物	5 mg	1 日 2 回	経口	2012/3/28	2012/4/6	腹膜炎
酸素	6 L/min	適宜	吸入	2012/4/3	2012/4/7	腹膜炎
エルネオパ 1 号輸液	1500 mL	1 日 1 回	静脈内	2012/4/4	2012/4/5	腹膜炎
バンコマイシン塩酸塩	1 g	1 日 2 回	静脈内	2012/4/4	2012/4/6	腹膜炎
ダイズ油	1000 mL	1 日 1 回	静脈内	2012/4/5	2012/4/6	腹膜炎
エルネオパ 2 号輸液	1500 mL	1 日 1 回	静脈内	2012/4/6	継続中	腹膜炎
モルヒネ塩酸塩水和物	10 mg	8 時間毎	静脈内	2012/4/3	継続中	腹膜炎
フルルビプロフェンアキセチル	50 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/4/6	2012/4/10	腹膜炎
バンコマイシン塩酸塩	0.5 g	8 時間毎	静脈内	2012/4/7	2012/4/9	腹膜炎
酸素	2 L/min	適宜	吸入	2012/4/8	2012/4/9	腹膜炎
バンコマイシン塩酸塩	1 g	8 時間毎	静脈内	2012/4/10	継続中	腹膜炎
オクトレオチド酢酸塩	300 μg	1 日 1 回	皮下	2012/4/11	継続中	腹膜炎
フルルビプロフェンアキセチル	100 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/4/11	継続中	腹膜炎
メナテトレノン	10 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/4/13	継続中	腹膜炎
酢酸リンゲル液	500 mL	1 日 1 回	静脈内	2012/4/13	継続中	腹膜炎

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、肺胞出血と治験薬との因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、肺胞出血とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、間質性肺疾患とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験責任医師の意見同様、腹膜炎とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEK114784
被験者番号	200006
安全性データベース管理番号	B0826815
投与群	GSK1120212 2.0 mg ＋ ゲムシタビン 1000 mg/m^2 投与群
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	間質性肺疾患［CRF 記載名：Interstitial pneumonia（間質性肺炎）］ 肺炎［CRF 記載名：Pneumonia（肺炎）］ 意識変容状態［CRF 記載名：Consciousness disturbed（意識障害）］

74 歳の男性被験者は日本人固形癌患者を対象とした GSK1120212 単剤又は GSK1120212 とゲムシタビン併用の第 I 相臨床試験に組み入れられた。被験者は 2012 年 5 月 16 日から、治験薬として GSK1120212 2.0 mg の 1 日 1 回連日経口投与及びゲムシタビン 1000 mg/m^2 の週 1 回静脈内投与を開始した。

被験者の原疾患は肝及び腹部リンパ節転移を伴う膵癌であった。喫煙歴はなかった。

間質性肺疾患及び肺炎

2012 年 8 月 28 日、GSK1120212 及びゲムシタビンの併用投与開始 104 日後、GSK1120212 の最終投与 2 日後に、被験者は 38.4℃の発熱を発現した。咳嗽、喀痰、呼吸困難は発現しておらず、酸素飽和度は 99%であった。胸部 X 線検査及び CT 検査から、Grade 2（中等度）の肺炎と判断された。間質性肺炎の可能性についても否定できなかった。精査のため、被験者は入院し、抗生物質の投与を受けた。GSK1120212 及びゲムシタビンの投与は中止された。

CRP：9.4 mg/dL（正常範囲：0.0～0.4）、KL-6：725（正常範囲：0～499）。

2012 年 8 月 28 日～2012 年 9 月 3 日、肺炎の治療のため、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム 3.0 g（1 日 2 回）を静脈内投与された。

2012 年 8 月 29 日、CRP：12.2 mg/dL。

2012 年 8 月 31 日、抗生物質を 4 日間投与されたが、発熱は回復しなかった。胸部 X 線検査及び CT 検査から、被験者は間質性肺炎と診断された。ステロイドパルス治療が開始された。PO2：99.2 mmHg（正常範囲：80.0～100.0）、尿中レジオネラ（-）、尿中 Streptococcus Pneumoniae（-）。CRP：12.7 mg/dL、KL-6：646。

2012 年 8 月 31 日～2012 年 9 月 14 日、2012 年 10 月 3 日～2012 年 10 月 23 日、肺炎の治療のため、レボフロキサシン水和物 500.0 mg（1 日 1 回）を投与された。

2012 年 9 月 3 日、胸部 CT 検査から、肺炎及び間質性肺炎の軽快が認められた。ステロイド剤の維持療法が開始された。

2012 年 9 月 24 日、被験者は退院した。

2012 年 10 月 3 日、胸部 CT 検査から、肺炎及び間質性肺炎の悪化が認められた。抗生物質の投与が開始された。ステロイド剤が増量された。

2012 年 10 月 23 日、胸部 CT 検査から、肺炎及び間質性肺炎の軽快が認められた。

2012 年 11 月 13 日、胸部 CT 検査から、肺炎及び間質性肺炎の軽快が認められた。ステロイド剤の維持療法が中止された。

2012 年 11 月 20 日、胸部 X 線検査から、肺炎及び間質性肺炎は悪化していないことが確認された。肺炎及び間質性肺炎は治療中止後も安定していたため、2012 年 11 月 20 日以降の追跡調査は不要であると判断された。

2012 年 12 月 6 日、治療経過から再考した結果、肺炎と間質性肺炎は同時に発現していたと考えられた。

被験者は、試験参加前には、間質性肺炎の危険因子は有していなかった。したがって、治験責任医師は、肺炎及び間質性肺炎が GSK1120212 及びゲムシタビンによって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム	3.0 g	1 日 2 回	静脈内	2012/8/28	2012/9/3	肺炎
ロキソプロフェンナトリウム水和物	60.0 mg	適宜	経口	2012/8/29	2012/8/31	間質性肺疾患、肺炎
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1000.0 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/8/31	2012/9/2	間質性肺疾患
レボフロキサシン水和物	500.0 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/8/31	2012/9/14	肺炎
プレドニゾロン	50.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/9/3	2012/9/6	間質性肺疾患
プレドニゾロン	5.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/9/3	2012/9/6	間質性肺疾患
プレドニゾロン	40.0 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/9/7	2012/9/12	間質性肺疾患
プレドニゾロン	30.0 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/9/13	2012/9/14	間質性肺疾患
プレドニゾロン	30.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/9/15	2012/9/18	間質性肺疾患
プレドニゾロン	20.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/9/19	不明	間質性肺疾患
レボフロキサシン水和物	500.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/10/3		
プレドニゾロン	20.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/10/3	2012/10/23	
プレドニゾロン	5.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/10/7	2012/10/13	
プレドニゾロン	15.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/10/24	2012/10/30	
プレドニゾロン	10.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/10/31	2012/11/6	

意識変容状態

2012 年 8 月 28 日から被験者は間質性肺炎のため入院しており、GSK1120212 及びゲムシタビンの投与は中止された。

被験者は、入院中に失見当識及び不穏を発現した。

2012 年 9 月 3 日、ハロペリドールの投与が開始された。

2012 年 9 月 6 日、GSK1120212 及びゲムシタビンの併用投与開始 113 日後、最終投与から 11 日後に、被験者は Grade 2（中等度）の脳梗塞を発現した。被験者は入院治療を必要とした。頭部磁気共鳴画像法（MRI）検査から脳転移が疑われた。グリセリンの投与が開始された。

2012 年 9 月 10 日、神経外科の診断及び造影 MRI 検査から、脳転移は否定された。被験者は脳梗塞と診断された。意識障害は当初、脳梗塞によるものと思われた。

2012 年 9 月 11 日、脳波図の検査を実施した。異常は認められなかった。

2012 年 9 月 12 日、グリセリンの投与が中止された。

2012 年 9 月 14 日、脳梗塞は陳旧性かつ亜急性であり、既に症状を伴う状態ではなかったため、本事象の報告事象名は意識障害へ変更された。本事象は Grade 2 から 3 へ変更された。

2012 年 9 月 24 日、被験者は退院した。

2012 年 9 月 28 日、意識障害は回復した。

意識障害は間質性肺炎の治療のために投与されたステロイド剤及び抗生物質（レボフロキサシン水和物）の影響と考えられたため、治験責任医師は、意識障害が GSK1120212 及びゲムシタビンによって引き起こされた合理的可能性はないと考えた。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
ソルデム輸液 3A	500.0 mL	1 日 2 回	静脈内	2012/9/6	2012/9/14	意識変容状態
複合ビタミン B 製剤	1.0 Vial	1 日 1 回	静脈内	2012/9/8	2012/9/14	意識変容状態

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、肺炎と治験薬との因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、肺炎とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、間質性肺疾患とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験責任医師の意見同様、意識変容状態とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号	MEK114784
被験者番号	100104
安全性データベース管理番号	B0729725A
投与群	GSK1120212 2.0 mg 投与群
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	肺炎［CRF 記載名：Pneumonia（肺炎）］

61 歳の女性被験者は日本人固形癌患者を対象とした GSK1120212 単剤又は GSK1120212 とゲムシタビン併用の第 I 相臨床試験に組み入れられた。被験者は治験薬として GSK1120212 2.0 mg の単回経口投与を 2011 年 6 月 6 日、1 日 1 回連日経口投与を 2011 年 6 月 13 日から開始した。被験者の原疾患は右肺及び両側肺転移、肝及び腹部リンパ節障害を伴う転移性 S 状結腸癌であった。

2011 年 6 月 4 日、体温：36.3℃。

2011 年 6 月 24 日、午前 2:00、GSK1120212 の 1 日 1 回連日投与開始 11 日後に、頭痛と背部痛を伴う 38.9℃の発熱を発現した。非ステロイド性抗炎症薬が投与され、追跡調査されることとなった。血液培養検査が実施された。非ステロイド性抗炎症薬が再度投与された。

被験者は、Grade 3（重度）の肺炎と診断され、入院した。用量制限毒性（DLT）と判断された。

2011 年 6 月 25 日、体温：40.3℃。発熱が緩和する傾向は認められなかった。血液培養検査を実施し、抗生物質（メロペネム水和物）の投与を開始した。

GSK1120212 の投与が中止された。

2011 年 6 月 26 日、酸素飽和度が 85～88%に減少した。酸素吸入（2L）を開始した。胸部 CT 検査から、両側下肺野に肺炎が確認された。

2011 年 6 月 27 日、体温：37.2℃。

Pseudomonas aeruginosa 感染が考えられたため、メロペネム水和物に加えレボフロキサシン水和物が投与開始された。

2011 年 6 月 28 日、体温：38.5℃。

2011 年 6 月 29 日、体温：38.0℃。

2011 年 7 月 1 日、酸素飽和度：95%。

2011 年 7 月 2 日、酸素飽和度：95%。

2011 年 7 月 4 日、CRP：2.976 mg/dL、白血球数：7700 IU/L。酸素吸入を中止した。胸部 CT スキャンでは肺浸潤の減少を確認した。

2011 年 7 月 5 日、抗生物質（メロペネム水和物及びレボフロキサシン水和物）は中止した。

2011 年 7 月 7 日、CRP：1.699 mg/dL、白血球数：7200 IU/L。抗生物質中止後、高熱は発現しなかった（36.5℃）。臨床検査結果から、肺炎は軽快していた。

2011 年 7 月 8 日、体温：36.5℃。

2011 年 7 月 9 日、被験者は退院した。

2011 年 7 月 14 日、GSK1120212 は 1.5 mg に減量され、投与が再開された。

2011 年 8 月 9 日、CT 検査から、肺炎の回復が確認された。

海外試験において、GSK1120212 との関連性が否定された重篤な有害事象の肺炎が 5 件認められているが、胸部 CT 検査から、GSK1120212 投与中に両側の肺に確認されたことから、本事象は偶発的に発現したのではなく、GSK1120212 が免疫系に影響を及ぼした可能性が考えられた。また、胸部 CT 検査及び臨床検査からは GSK1120212 による間質性肺炎は認められなかった。したがって、治験責任医師は、肺炎が GSK1120212 によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
ロキソプロフェンナトリウム水和物	60 mg	適宜	経口	2011/6/24	2011/6/29	肺炎
ビーフリード輸液	500 mL	1 日 1 回	静脈内	2011/6/25	2011/6/29	水分補給
生理食塩液	500 mL	1 日 1 回	静脈内	2011/6/25	2011/6/29	水分補給
メロペネム水和物	3 g	8 時間毎	静脈内	2011/6/25	2011/7/5	肺炎
酸素	2 L/min	適宜	吸入	2011/6/26	2011/7/4	肺炎
プロカテロール塩酸塩水和物	0.3 mL	適宜	吸入	2011/6/27	2011/6/27	肺炎
レボフロキサシン水和物	500 mg	1 日 1 回	静脈内	2011/6/27	2011/7/5	肺炎

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、肺炎と治験薬との因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、肺炎とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号	MEK114784
被験者番号	100109
安全性データベース管理番号	B0771997
投与群	GSK1120212 3.0 mg 投与群
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）	蜂巣炎［CRF 記載名：Cellulitis（蜂巣炎）］ 蜂巣炎［CRF 記載名：Cellulitis（蜂巣炎）］ 蜂巣炎［CRF 記載名：Cellulitis（蜂巣炎）］

63 歳の男性被験者は日本人固形癌患者を対象とした GSK1120212 単剤又は GSK1120212 とゲムシタビン併用の第 I 相臨床試験に組み入れられた。被験者は治験薬として GSK1120212 3.0 mg の単回経口投与を 2011 年 10 月 12 日、1 日 1 回連日経口投与を 2011 年 10 月 19 日から開始した。被験者の原疾患はリンパ節及び肺転移を伴う悪性黒色腫であった。既往歴にはリンパ節切除が含まれた。

蜂巣炎

2011 年 12 月 25 日、GSK1120212 の 1 日 1 回連日投与開始 67 日後に、被験者は Grade 3（重度）の蜂巣炎を発現した。被験者は 38℃の発熱及び悪心を発現し、ロキソプロフェンナトリウム水和物を服用した。

2011 年 12 月 26 日、被験者は 39℃の発熱及び CRP 増加（24 mg/dL）を発現した。

被験者は精査のため入院し、抗生物質及びソルデム 1 輸液を投与された。

2011 年 12 月 26 日～2011 年 12 月 27 日、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム 1.0 g（1 日 1 回）を静脈内投与された。

2011 年 12 月 27 日、GSK1120212 の投与が中断され、メロペネム水和物 2.0 g（1 日 2 回）の静脈内投与を開始された。

2011 年 12 月 28 日、蜂巣炎と診断された。2011 年 12 月 26 日に実施した血液培養の結果から、グラム陽性球菌（Staphylococcus Capitis）が検出された。しかしながら、2 つのサンプルのうちの 1 つから検出されたため、採血時の汚染による可能性も疑われた。乳酸リンゲル液を投与された。

2012 年 1 月 4 日、CRP：1.661 mg/dL、白血球数：4.5×1000/mm^3（正常範囲：3900～9300）、好中球：56.8%。

2012 年 1 月 6 日、蜂巣炎は回復した。

2012 年 1 月 7 日、GSK1120212 は 1.5 mg に減量され、投与が再開された。被験者はこの時点で糖尿病及び左側下肢の浮腫を発現していた。

被験者は、原疾患又は糖尿病による左足のリンパ管還流障害等の易感染性要因を有していたが、治験に参加する以前には、蜂巣炎の既往歴は有していなかったこと、GSK1120212 投与開始後の 2011 年 11 月 23 日から蜂巣炎を発現し、GSK1120212 投与中断後に回復、GSK1120212 投与再開後に再発していることから、治験責任医師は、蜂巣炎が GSK1120212 によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
ソルデム 1 輸液	500.0 mL	単回	静脈内	2011/12/26	2011/12/26	蜂巣炎
セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム	1.0 g	1 日 1 回	静脈内	2011/12/26	2011/12/27	蜂巣炎
塩酸メトクロプラミド			静脈内	2011/12/26	2011/12/27	蜂巣炎
メロペネム水和物	2.0 g	1 日 2 回	静脈内	2011/12/27	2012/1/5	蜂巣炎
乳酸リンゲル液	500.0 mL	単回	静脈内	2011/12/28	2011/12/28	蜂巣炎
オメプラゾール			静脈内	2011/12/28	2012/1/5	蜂巣炎

蜂巣炎

2012 年 7 月 18 日、GSK1120212 の 1 日 1 回連日投与開始 273 日後に、血圧低下、気分不良、発汗が認められた。Grade 2（中等度）の蜂巣炎と診断された。精査のため、被験者は入院し、抗生物質による治療を受けた。本事象発現時の合併症には、糖尿病及び末梢性浮腫が含まれた。体温：38.5℃、CRP：6.452 mg/dL、白血球数：10.9×1000/mm^3。

2012 年 7 月 18 日、ファモチジン、メロペネム水和物にて治療された。

2012 年 7 月 18 日～2012 年 7 月 24 日、蜂巣炎の治療のため、メロペネム水和物 1.0 g（1 日 2 回）が静脈内投与された。

2012 年 7 月 19 日、GSK1120212 の投与は中止された。

2012 年 7 月 24 日～2012 年 8 月 20 日、蜂巣炎の治療のため、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物 100.0 mg（8 時間毎）が経口投与された。

2012 年 7 月 24 日、蜂巣炎は軽快した。

2012 年 7 月 25 日、GSK1120212 1.5 mg の投与が再開された。

2012 年 7 月 27 日、被験者は退院した。

2012 年 8 月 22 日、蜂巣炎は回復した。

被験者は、原疾患又は糖尿病による左足のリンパ管還流障害等の易感染性要因を有していたが、蜂巣炎は GSK1120212 の投与開始後に発現し、投与中断後に回復、投与再開後に再発した。したがって、治験責任医師は、蜂巣炎が GSK1120212 によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
ファモチジン	20.0 mg	1 日 1 回	静脈内	2012/7/18	2012/7/18	蜂巣炎
メロペネム水和物	1.0 g	1 日 2 回	静脈内	2012/7/18	2012/7/24	蜂巣炎
セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	100.0 mg	8 時間毎	経口	2012/7/24	2012/8/20	蜂巣炎

蜂巣炎

2012 年 11 月 14 日、原疾患の進行のため、GSK1120212 の投与は中止された。

2012 年 11 月 19 日、GSK1120212 の 1 日 1 回連日投与開始 397 日後に、被験者は、下肢痛を発現し、Grade 3（重度）の蜂巣炎と診断された。被験者は、抗生物質による治療を行うため入院した。本事象は、後日、Grade 2（中等度）へ変更された。

2012 年 11 月 30 日、本事象は軽快し、被験者は退院した。

2012 年 12 月 12 日、蜂巣炎は回復した。

被験者は、原疾患又は糖尿病による左足のリンパ管還流障害等の易感染性要因を有していた。しかしながら、被験者は、蜂巣炎を治験期間中に複数回発現しており、また GSK1120212 の投与中断後に回復し、投与再開後に再度発現している。したがって、治験責任医師は、蜂巣炎が GSK1120212 によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。

関連する併用薬：

薬剤名	投与量	投与回数	投与経路	開始	終了	目的
フロモキセフナトリウム	1.0 g	1 日 2 回	静脈内	2012/11/19	2012/11/25	蜂巣炎
レボフロキサシン水和物	500.0 mg	1 日 1 回	経口	2012/11/26	2012/11/27	蜂巣炎
セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	100.0 mg	8 時間毎	経口	2012/11/28	継続中	蜂巣炎

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、蜂巣炎とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

付表1 有害事象：因果関係別（MEK114784試験、パート1）

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)
有害事象発現例数	4(100)	6(100)	3(100)	13(100)	4(100)	6(100)	3(100)	13(100)
皮膚および皮下組織障害	4(100)	6(100)	3(100)	13(100)	4(100)	6(100)	3(100)	13(100)
発疹	4(100)	5(83)	2(67)	11(85)	4(100)	5(83)	2(67)	11(85)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(25)	2(33)	2(67)	5(38)	1(25)	2(33)	2(67)	5(38)
脱毛症	0	2(33)	0	2(15)	0	2(33)	0	2(15)
そう痒症	0	2(33)	0	2(15)	0	2(33)	0	2(15)
ざ瘡	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
接触性皮膚炎	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
脂漏性皮膚炎	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
皮膚亀裂	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
中毒性皮疹	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
蕁麻疹	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
臨床検査	3(75)	6(100)	3(100)	12(92)	2(50)	6(100)	3(100)	11(85)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(75)	5(83)	2(67)	10(77)	2(50)	4(67)	2(67)	8(62)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(50)	3(50)	2(67)	7(54)	1(25)	2(33)	2(67)	5(38)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(25)	2(33)	2(67)	5(38)	0	1(17)	2(67)	3(23)
血中乳酸脱水素酵素増加	3(75)	1(17)	0	4(31)	2(50)	1(17)	0	3(23)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2(33)	1(33)	3(23)	0	2(33)	1(33)	3(23)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_1.sas 1.730.398.867

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)
血中アルブミン減少	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
血中尿酸増加	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
血小板数減少	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
体重減少	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
白血球数減少	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
胃腸障害	3(75)	4(67)	2(67)	9(69)	3(75)	3(50)	2(67)	8(62)
下痢	3(75)	2(33)	1(33)	6(46)	3(75)	2(33)	0	5(38)
口内炎	1(25)	2(33)	2(67)	5(38)	1(25)	2(33)	2(67)	5(38)
悪心	0	2(33)	2(67)	4(31)	0	1(17)	1(33)	2(15)
便秘	1(25)	1(17)	1(33)	3(23)	0	0	0	0
腹痛	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
口唇炎	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
胃腸障害	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
血便排泄	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
嘔吐	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2(50)	3(50)	3(100)	8(62)	0	3(50)	3(100)	6(46)
疲労	1(25)	2(33)	1(33)	4(31)	0	2(33)	1(33)	3(23)
倦怠感	0	1(17)	2(67)	3(23)	0	1(17)	2(67)	3(23)
末梢性浮腫	0	1(17)	2(67)	3(23)	0	1(17)	1(33)	2(15)
異常感	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_1.sas 1.730.398.867

付表1 有害事象：因果関係別（MEK114784試験、パート1）

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)
インフルエンザ様疾患	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
発熱	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
感染症および寄生虫症	1(25)	4(67)	2(67)	7(54)	1(25)	2(33)	1(33)	4(31)
膀胱炎	0	1(17)	1(33)	2(15)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1(25)	1(17)	0	2(15)	1(25)	0	0	1(8)
爪囲炎	0	1(17)	1(33)	2(15)	0	1(17)	1(33)	2(15)
蜂巣炎	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
帯状疱疹	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
リンパ管炎	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
肺炎	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
扁桃炎	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
上気道感染	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1(25)	3(50)	3(100)	7(54)	1(25)	2(33)	2(67)	5(38)
食欲減退	0	1(17)	3(100)	4(31)	0	1(17)	2(67)	3(23)
低アルブミン血症	0	2(33)	0	2(15)	0	2(33)	0	2(15)
脱水	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
低血糖症	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
神経系障害	3(75)	3(50)	1(33)	7(54)	1(25)	2(33)	1(33)	4(31)
傾眠	1(25)	2(33)	0	3(23)	1(25)	2(33)	0	3(23)
味覚異常	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
ジスキネジー	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_1.sas 1.730.398.867

付表1 有害事象：因果関係別（MEK114784試験、パート1）

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)
味覚減退	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
末梢性感覚ニューロパチー	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
声帯麻痺	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
眼障害	1(25)	1(17)	3(100)	5(38)	0	0	3(100)	3(23)
視力障害	0	0	2(67)	2(15)	0	0	2(67)	2(15)
白内障	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
結膜出血	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	1(33)	1(8)	0	0	0	0
光視症	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
霧視	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
硝子体浮遊物	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(75)	1(17)	0	4(31)	2(50)	1(17)	0	3(23)
呼吸困難	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
鼻出血	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
しゃっくり	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
喉頭浮腫	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
鼻の炎症	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
咽頭の炎症	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
筋骨格系および結合組織障害	1(25)	1(17)	1(33)	3(23)	0	1(17)	0	1(8)
背部痛	0	0	1(33)	1(8)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_1.sas 1.730.398.867

付表1 有害事象：因果関係別（MEK114784試験、パート1）

	因果関係を問わない				因果関係あり			
器官別大分類 基本語	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3)	合計 (N=13)
関節硬直	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
筋力低下	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
筋骨格不快感	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2(50)	1(17)	0	3(23)	1(25)	1(17)	0	2(15)
蛋白尿	1(25)	1(17)	0	2(15)	1(25)	1(17)	0	2(15)
白血球尿	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
尿失禁	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1(25)	1(17)	0	2(15)	1(25)	1(17)	0	2(15)
貧血	1(25)	0	0	1(8)	1(25)	0	0	1(8)
血小板減少症	0	1(17)	0	1(8)	0	1(17)	0	1(8)
心臓障害	0	1(17)	1(33)	2(15)	0	1(17)	1(33)	2(15)
左室機能不全	0	1(17)	1(33)	2(15)	0	1(17)	1(33)	2(15)
肝胆道系障害	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
胆石症	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
靭帯捻挫	1(25)	0	0	1(8)	0	0	0	0
精神障害	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
譫妄	0	1(17)	0	1(8)	0	0	0	0
血管障害	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)
高血圧	0	0	1(33)	1(8)	0	0	1(33)	1(8)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_1.sas 1.730.398.867

付表1 有害事象：因果関係別（MEK114784試験、パート2）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)
有害事象発現例数	5(100)	5(100)
胃腸障害	5(100)	5(100)
口内炎	5(100)	5(100)
悪心	4(80)	3(60)
便秘	2(40)	0
下痢	2(40)	1(20)
嘔吐	2(40)	2(40)
腹部不快感	1(20)	1(20)
腹痛	1(20)	0
胃食道逆流性疾患	1(20)	0
感染症および寄生虫症	5(100)	3(60)
肺炎	2(40)	2(40)
胆道感染	1(20)	0
食道カンジダ症	1(20)	1(20)
爪囲炎	1(20)	1(20)
歯周炎	1(20)	0
腹膜炎	1(20)	0
咽頭炎	1(20)	0
皮膚感染	1(20)	0
臨床検査	5(100)	5(100)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_2.sas 1.730.398.901

付表1 有害事象：因果関係別（MEK114784試験、パート2）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(80)	2(40)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(80)	3(60)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(60)	3(60)
血小板数減少	3(60)	3(60)
アミラーゼ増加	2(40)	1(20)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(40)	1(20)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(40)	1(20)
ヘモグロビン減少	2(40)	1(20)
リンパ球数減少	2(40)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(20)	0
体重減少	1(20)	1(20)
体重増加	1(20)	1(20)
白血球数減少	1(20)	1(20)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(100)	4(80)
間質性肺疾患	3(60)	3(60)
口腔咽頭痛	2(40)	1(20)
しゃっくり	1(20)	1(20)
肺胞出血	1(20)	1(20)
上気道の炎症	1(20)	0
皮膚および皮下組織障害	5(100)	5(100)
発疹	5(100)	5(100)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_2.sas 1.730.398.901

付表1 有害事象：因果関係別（MEK114784試験、パート2）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)
皮膚乾燥	1(20)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(20)	1(20)
中毒性皮疹	1(20)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4(80)	4(80)
疲労	4(80)	4(80)
浮腫	2(40)	2(40)
末梢性浮腫	2(40)	1(20)
インフルエンザ様疾患	1(20)	0
発熱	1(20)	1(20)
代謝および栄養障害	4(80)	3(60)
食欲減退	3(60)	3(60)
高血糖	1(20)	0
神経系障害	4(80)	2(40)
味覚異常	2(40)	2(40)
意識消失	2(40)	0
意識変容状態	1(20)	0
脳梗塞	1(20)	0
末梢性ニューロパチー	1(20)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(20)	0
一過性脳虚血発作	1(20)	0
血液およびリンパ系障害	3(60)	3(60)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_2.sas 1.730.398.901

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)
貧血	2(40)	1(20)
白血球減少症	2(40)	2(40)
リンパ球減少症	2(40)	2(40)
好中球減少症	2(40)	2(40)
血小板減少症	2(40)	2(40)
筋骨格系および結合組織障害	3(60)	0
背部痛	2(40)	0
関節痛	1(20)	0
頚部痛	1(20)	0
心臓障害	2(40)	2(40)
心不全	1(20)	1(20)
左室機能不全	1(20)	1(20)
耳および迷路障害	1(20)	0
耳鳴	1(20)	0
精神障害	1(20)	0
落ち着きのなさ	1(20)	0
腎および尿路障害	1(20)	1(20)
尿路結石	1(20)	0
血尿	1(20)	0
蛋白尿	1(20)	1(20)
血管障害	1(20)	1(20)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_2.sas 1.730.398.901

付表1 有害事象：因果関係別（MEK114784試験、パート2）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)	トラメチニブ2.0 mg+ゲムシタビン1000 mg/m2 投与群 (N=5)
血管障害	1(20)	1(20)
低血圧	1(20)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終来院時までとした。
Data Source: CSR(2012N155372_00)　Table 7.0301, Table 7.0302, Table 7.0701, Table 7.0702
Population: 安全性解析対象集団
T040_2.sas 1.730.398.901

MEK114267試験

MEK114267 試験

1. 治験の標題

MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma

2. 報告書番号

2011N125978_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、19 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、ロシア、スウェーデン、スイス、英国、ウクライナ、米国）の 86 医療機関で実施された。

4. 公表文献

Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al., Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2012; 367(2):107-14.

5. 治験期間

試験開始日：2010 年 11 月 23 日
データカットオフ：2011 年 10 月 26 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

主要目的

脳転移歴のない進行性又は転移性 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者（Primary Efficacy 集団）での無増悪生存期間（PFS）を評価し、化学療法に対するトラメチニブの優越性を検証する。

第 II 相試験（MEK113583 試験）の結果、全体集団での PFS の中央値は 4.0 ヵ月であったのに対し、脳転移歴のない進行性又は転移性 BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者で構成される部分集団の PFS の中央値は 5.3 ヵ月と、より長かった。このため、本試験（MEK114267 試験）における有効性の主要な解析対象集団を脳転移歴を問わない進行性又は転移性 BRAF V600E/K 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団［Intent-to-treat 集団（ITT 集団）］から、脳転移歴のない進行性又は転移性 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験

者集団（Primary Efficacy 集団）に変更した（治験実施計画書改訂第 3 版）。この改訂は、データベース固定前かつ盲検解除前に行った。

副次的目的

- Primary Efficacy 集団のうち、進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴のない被験者での PFS を検討する。また、進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴が 1 回ある被験者での PFS も検討する。
- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫を有する被験者（脳転移歴又は化学療法歴は問わない）での奏効率及び奏効期間を検討する。
- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫を有する被験者（脳転移歴又は化学療法歴は問わない）での奏効率及び奏効期間を検討する。
- Primary Efficacy 集団での全生存期間（OS）、奏効率及び奏効期間を指標として有効性を検討する。
- 試験全体の被験者集団における PFS、OS、奏効率及び奏効期間を指標として有効性を検討する。
- 化学療法群からトラメチニブ投与に切り替えたクロスオーバー集団における有効性（PFS、奏効率、及び奏効期間）を検討する。
- 転移性悪性黒色腫を有する被験者でのトラメチニブの安全性プロファイルを評価する。

感度分析のため、Primary Efficacy 集団及び ITT 集団の PFS 及び奏効率について独立判定に基づく評価を行った。

BRAF 遺伝子変異検査バリデーションの目的

BRAF 遺伝子変異検査バリデーションの目的は、試験組入れ時に被験者の適格性を判定するために使用した Response Genetics 社の対立遺伝子特異的ポリメラーゼ連鎖反応（ASPCR）法による検査と規制当局に承認申請予定のコンパニオン診断薬による検査法とで BRAF 遺伝子変異検査結果の一致性を明らかにすることである。コンパニオン診断検査法のバリデーションは別途報告する。

探索的目的

＜Health Outcomes に関する目的＞

Health Outcomes に関する目的は、トラメチニブ群と化学療法群の被験者の健康関連 Quality of Life（HRQoL）の変化を比較することであった。

＜薬物動態／薬力学に関する目的＞

- トラメチニブの母集団薬物動態を検討し、ばらつきの重要な決定因子を特定する。
- トラメチニブと腫瘍サイズの測定値（腫瘍径）又は必要であればその他の臨床評価項目もしくは安全性評価項目との曝露量-反応関係を検討する。

トランスレーショナルリサーチの目的

- 腫瘍の DNA、RNA 及びタンパク質又はその他の腫瘍組織の差異を分析し、被験者集団の特性を解析する。また、臨床効果との相関も検討する。
- circulating cell-free deoxyribonucleic acid（cfDNA）及び腫瘍組織を用いた BRAF 遺伝子変異検査の結果の相関性を検討する。
- 候補遺伝子の遺伝的変異とトラメチニブの安全性及び忍容性との関係を検討する。

cfDNA については、2012 年にデータが得られた後にその集計結果を別途の報告書に記載する。その他の探索的目的は、解析完了後に別途報告する。

8. 治験方法

本試験は、トラメチニブ単剤療法の有効性及び安全性を化学療法（ダカルバジン又はパクリタキセル）と比較する 2 群、国際多施設共同、無作為化、非盲検第 III 相試験であった。乳酸脱水素酵素（LDH）［基準値上限（ULN）超又は ULN 以下］及び進行性又は転移性病変に対する化学療法歴（有り又は無し）で層別し、無作為化割り付けをした。被験者を 2 対 1 の割合でトラメチニブ群（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与）又は化学療法群（ダカルバジン 1000 mg/m^2 を 3 週間に 1 回投与又はパクリタキセル 175 mg/m^2 を 3 週間に 1 回投与のいずれかを選択）のいずれかに割り付けた。化学療法群は、無作為化前に当該化学療法による治療歴がないことを条件にダカルバジン又はパクリタキセルのいずれかを治験責任医師が選択することとした。病勢進行、死亡又は試験中止まで治験薬投与を継続した。化学療法群に割り付けられた被験者は独立判定により病勢進行が確認された場合、トラメチニブに切替え（クロスオーバー）可能とした。

化学療法と比較したトラメチニブの有効性は、脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫を有する被験者集団における治験責任医師判定による PFS を主要評価項目として評価した。感度分析として、独立判定に基づく PFS を評価した。その他の有効性の評価項目として OS、奏効率及び奏効期間を評価した。

安全性評価として、有害事象の収集、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）、理学的検査、眼科検査、心電図、心エコー検査／心臓スキャンマルチゲート収集法（MUGA）、画像検査及びバイタルサイン測定を行った。

治験実施計画書の重要な変更

データカットオフ時点以前の本試験の治験実施計画書の重要な変更について、下記の表に示す。

改訂番号	改訂日	改訂内容の要約
1	2010 年 10 月 18 日	主要評価項目は PFS 及び OS であったが、PFS のみに変更した。また、化学療法群で病勢進行となった被験者に対するトラメチニブの切り替え（クロスオーバー）投与を追加した。これらの変更は、欧州医薬品庁（EMA）から提示された見解に基づいたものであり、最初の被験者の組入れ前に行われた。
2	2011 年 5 月 2 日	適格性の基準の変更を行った。進行性又は転移性悪性黒色腫に対する 1 レジメンの化学療法の前治療歴がある場合は、無作為化前に病勢進行を確認することを必須とした。また、脳転移歴のある患者では、脳全体に対する放射線療法歴のある患者は組入れ不可とした。脳転移病変の安定／所見がないことを、無作為化前に確認することを必須とした。 クロスオーバーの適格性の基準を変更した。化学療法群の被験者のうち、病勢進行以外の理由で化学療法を中止した被験者は、本試験の化学療法中止後に他の抗悪性腫瘍療法を受けておらず、最終的に病勢進行が確認されれば、トラメチニブのクロスオーバー投与を可能とした。
3	2011 年 10 月 3 日	Primary Efficacy 集団を、脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者で構成される集団に変更した。 第 II 相試験（MEK113583 試験）の PFS の中央値は、全体集団と比べて脳転移歴のない進行性又は転移性 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者で優れた効果が示された。この結果を考慮し、Primary Efficacy 集団を脳転移歴のない進行性又は転移性 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団に変更した。トラメチニブの投与によりベネフィットを得られる可能性が最も高い被験者集団における検証を目的とした。この変更は主要評価項目である PFS の解析のデータベース固定前に行った。

9. 診断及び主要な組入れ基準

主要な組入れ基準を以下に示す。

- 組織学的に確定診断された III 期の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫と確定診断され、かつ中央臨床検査機関により BRAF V600E/K 変異陽性と判定された患者
- 進行性又は転移性悪性黒色腫に対する治療歴がない患者又は化学療法歴が 1 レジメンまでの患者
- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version1.1（RECIST 1.1）に基づく測定可能病変を有する患者
- スクリーニング時に治験実施計画書に規定された十分な臓器機能を有する患者
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0～1 である患者
- 治験実施計画書に規定された網膜静脈閉塞（RVO）又は中心性漿液性網膜症（CSR）の既往歴又は現病歴／リスクがない患者

また、進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴を有する被験者、治療歴がない被験者を全被験者のうち少なくとも 40%ずつ組み入れることとした。

10. 治療及び投与

トラメチニブは、2 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与した。本試験で使用したトラメチニブのバッチ番号を以下に示す。

用量／剤形／投与経路	バッチ番号
0.5 mg／錠剤／経口投与	101238978
1 mg／錠剤／経口投与	101238979
2 mg／錠剤／経口投与	101245225 及び 101245226

ダカルバジンは 1000 mg/m^2 を 3 週間に 1 回、パクリタキセルは 175 mg/m^2 を 3 週間に 1 回点滴静注した。ダカルバジン及びパクリタキセルは、各医療機関で購入した市販の医療用医薬品を使用した。

11. 評価基準

有効性の主要評価項目は PFS、副次的評価項目は OS、奏効率及び奏効期間であった。腫瘍病変の評価は、ベースライン、6 週時、12 週時、21 週時、30 週時、その後は 12 週ごとに画像検査（CT、MRI）／診察に基づき評価し、RECIST 1.1 に従い完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）又は病勢進行（PD）のいずれかを記録することとした。

病勢進行には至っていないが健康状態の全般的悪化により治験中止が必要となった場合を病状悪化と定義した（治験実施計画書改訂第 3 版）。本試験では、病勢進行だけでなく病状悪化により中止に至った後も腫瘍病変の評価の情報収集に努めた。

薬物動態の評価では、サイクル 2、サイクル 5 及びサイクル 8 の Day 1 の治験薬投与前に採血し、トラメチニブの血漿中濃度を測定した。

安全性の評価項目は、理学的検査、バイタルサイン、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、妊娠検査）、心電図及び左室駆出率（LVEF）の検査及び測定とした。心エコー検査又は MUGA 検査により LVEF を測定することとした。なお、心エコー検査又は MUGA 検査の結果は治験責任医師が評価し、独立判定でも再評価した。

HRQoL の評価として、European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の Quality of Life Questionnaire Core 30（QLQ-C30）version 3 及び EuroQoL-5D（EQ-5D）を用いて調査した。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

＜治験実施計画書初版（脳転移歴の有無に関わらず BRAF V600E 及び BRAF V600K 陽性被験者を主要な解析対象集団とする）における試算＞

症例数の算出は East 5.3 ソフトウェアを用いて行った。進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する化学療法歴別の各部分集団において十分な検出力を付与するように考慮した。

最終解析は、各部分集団において、PFS について 133%の改善(ハザード比 0.4286)を少なくとも検出力 87%で検出できるように、必要なイベント数が生じたときに実施する。

ハザード比 0.4286 は、化学療法群とトラメチニブ群の PFS の中央値をそれぞれ 3 ヵ月と 7 ヵ月と仮定することに相当する。

それぞれの部分集団で十分なイベント数を確保するために、被験者全体の 40%（120 例）は各部分集団（化学療法歴の有無別）に組み入れることとし、最終解析はそれぞれの部分集団で 60 件の PFS イベントが得られた時点で行うこととした。

以下の仮定に基づき全体集団の症例数の設定を行った。

- 中間解析を実施しない
- 指数分布に従う生存時間
- ハザード比 0.4286（トラメチニブ群の PFS 中央値を 7 ヵ月、化学療法群の PFS 中央値を 3 ヵ月と仮定する）
- 2:1 の無作為化割付
- 真に差がないときに、トラメチニブの優越性を主張する過誤リスクが片側 2.5%（全体の第 1 種の過誤確率）
- 真に差があるときに、トラメチニブの優越性を主張できる確率が 99%以上（検出力、1-第 2 種の過誤確率）
- 1 ヵ月目に 6 例、2 ヵ月目に 15 例、3 ヵ月目に 20 例、4 ヵ月目に 30 例、それ以降は一様に 40 例の組み入れ
- 試験中止率が、トラメチニブ群で 2%、化学療法群で 10%と仮定
- 最終解析時点で部分集団のそれぞれで 60 件の病勢進行又は死亡

各部分集団で、組入れ被験者全体の 40%が組み入れられ、60 件の病勢進行又は死亡のイベントが発生したときには、全体では 145 件のイベントが発生していると予測された。145 件のイベントのために、297 例の被験者（トラメチニブ群 198 例、化学療法群 99 例）の組み入れが必要と推定された。

145 件の病勢進行又は死亡のイベントは、PFS の 41%の改善（ハザード比 0.7072；トラメチニブ群の PFS 中央値を 4.24 ヵ月、化学療法群の PFS 中央値を 3 ヵ月）を検出できる。

各部分集団での 60 件の病勢進行又は死亡のイベントは、片側第 1 種の過誤確率 2.5%で、87%の検出力を有する。副次的、補完的解析と考えられるため、これらの部分集団での比較に関して、多重性の調整は行わないこととし、主要評価項目の検定において統計的に有意な場合のみ比較を行うこととした。

各部分集団での 60 件の病勢進行又は死亡は、PFS の 71%の改善（ハザード比 0.5839；トラメチニブ群の PFS 中央値を 5.14 ヵ月、化学療法群の PFS 中央値を 3 ヵ月）を統計学的に有意に検出できる。

＜脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性被験者を主要な解析対象集団としたときの試算＞

第 II 相試験（MEK113583 試験）の結果に基づき、本試験の治験実施計画書第 3 版にて、主要な解析対象集団を脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性の被験者集団に変更した。

本試験では、脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性の被験者 276 例（進行性又は転移性悪性黒色腫に対し化学療法歴のある被験者 97 例、化学療法歴のない被験者 179 例）を組み入れることとした。

276 例の被験者は、脳転移歴のない進行性又は転移性 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団（Primary Efficacy 集団）において、PFS の 133%の改善（ハザード比 0.4286；トラメチニブ群の PFS 中央値を 7 ヵ月、化学療法群の PFS 中央値を 3 ヵ月）を検出力 99%以上で検出するのに十分な被験者数である。

また、本試験は、Primary Efficacy 集団からの部分集団である、進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴別の各部分集団においても、133%の PFS の改善について 87%以上の検出力を有する。

具体的には、最終解析は各部分集団において少なくとも 60 件の PFS イベントが生じたときに実施する。

Primary Efficacy 集団における 120 件のイベントは、片側第一種の過誤確率 2.5%で 99%以上の検出力を有し、同様に各部分集団で 60 件のイベントは 87%の検出力を有する。
各部分集団における 60 件の PFS イベントは、71%の改善（ハザード比 0.5839）を、統計学的に有意に検出できる[Carroll, 2009]。

なお、Primary Efficacy 集団における 120 件の PFS イベントは、46%の改善（ハザード比 0.6838）を統計学的に有意に検出できる。

中間解析

有効性及び無益性を検討するための中間解析は実施しなかった。

解析対象集団

以下の集団を解析対象集団として定義した（表 3 参照）。

- Primary Efficacy 集団は脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者とした。
- ITT 集団は治験薬投与の有無に関わらず、すべての無作為化被験者とし、割り付けられた治療群に基づくこととした。
- 安全性解析対象集団は無作為化され、治験薬（トラメチニブ又は化学療法）を 1 回以上投与された被験者とし、実際に投与を受けた投与群に基づき解析した。
- 薬物動態解析対象集団は安全性解析対象集団の被験者のうち、薬物動態解析用検体を 1 検体以上採血し、分析できた被験者とした。
- クロスオーバー集団は化学療法群に無作為化割り付けされた被験者のうち、病勢進行後にトラメチニブの投与（クロスオーバー）に切替えた被験者で、かつトラメチニブの投与を 1 回以上受けた被験者とした。

有効性

PFS は Kaplan-Meier 法により、記述的に要約及び図示を行い、層別 log-rank 検定で投与群間の比較を行った。また、感度分析として独立判定に基づく PFS を評価した。

OS は Kaplan-Meier 法により、記述的に要約及び図示を行い、層別 log-rank 検定で投与群間の比較を行った。ハザード比及び 95%信頼区間を示した。6 ヵ月生存率も Kaplan-Meier 法により算出した。

ITT 集団において最良総合効果として CR 又は PR が得られた被験者数及び割合に基づいて治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効率を集計した。

治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏功期間に関して、Kaplan-Meier 法により記述的に要約した。

＜有効性の Post-hoc 解析＞

解析計画書で計画した解析を完了後、有効性の結果を更に探索するため以下の Post-hoc 解析を行った。

- 悪性黒色腫の重要な予後因子に基づく以下の部分集団を設定し、PFS を評価した。
  - ECOG PS が 0 である被験者及び ECOG PS が 1 である被験者
  - LDH が基準値上限以上である被験者及び LDH が基準値上限を下回っている被験者
  - 病期が IV 期 M1c の被験者及び IIIC 期、IV 期 M1a、IV 期 M1b 又は IV 期 M1c 被験者
- 予定外の病変評価来院による影響を検討するため、追加の感度分析を行った。この解析では、病勢進行日及び打切り日が予定評価時点の前後 7 日以内（治験実施計画書の規定来院範囲内）であれば、これらの病勢進行日及び打切り日を治験実施計画書で規定された来院時点として取り扱った。規定来院範囲外の病勢進行日及び打切り日は、次の規定来院時点として取り扱った（例えば 8 週時の評価の場合、12 週時の評価とした）。イベントが死亡の場合、死亡日を用いた。
- クロスオーバー後の OS 及び PFS データの成熟度を評価するため、無作為化治療期及びクロスオーバー期における集計もクロスオーバーまでの期間と同様に提示した。

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心機能検査結果を要約した。注目すべき有害事象は、クラスエフェクト（他の MEK 阻害薬で認められた事象）、既知の生命を脅かす事象又はトラメチニブをヒトに対して初めて投与した MEK111054 試験で注目された事象とした。本試験の注目すべき有害事象は皮膚毒性、下痢、眼事象、心臓関連事象、肝事象及び肺臓炎とした。

死亡に関する情報を集計した。

臨床検査データについては Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version4.0 に従いグレード別に分類し、ベースライン時のグレードと治験薬投与中の最大グレードを比較し要約した。

＜安全性の Post-hoc 解析＞

解析計画書で計画した解析を完了後、安全性の結果を更に探索するため以下の Post-hoc 解析を行った。

解析計画書作成後、注目すべき有害事象に高血圧が追加された。データを詳細に検討するため、ベースラインの血圧を共変量とする反復測定の共分散分析（ANCOVA）を用いて平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧の経時変化を解析した。また、降圧薬の使用歴別（治験薬投与開始前）の部分集団における血圧のベースラインからのグレードの変化も集計した。

薬物動態

薬物動態解析対象集団についてトラメチニブの血漿中濃度を来院日及び時間別（投与前、投与後 4～8 時間）に集計した。

HRQoL

HRQoL の評価は QLQ-C30 及び EQ-5D のベースラインからの変化量とした。スコアの平均値の経時的変化をベースライン時のスコアを共変量として反復測定の ANCOVA で解析した。混合効果モデルを使用し、SAS 社の Proc Mixed を用いて解析した。

＜QOL の Post-hoc 解析＞

解析計画書で計画した解析を完了後、QOL の結果を更に探索するため以下の Post-hoc 解析を行った。

病勢進行時の QOL 評価の報告にばらつきがあったため、追加解析を行った。当初計画した QOL の解析では病勢進行時の QOL 評価の報告に症例報告書の「QOL at PD」欄に入力されたデータを利用していたが、一部の医療機関では各来院日欄（例えば 6 週時の来院欄）にデータを入力していた。そのため、感度分析として、病勢進行日の前後 7 日以内のあらゆる評価結果を「病勢進行時の QOL 」として取り扱い、病勢進行時の QOL のベースラインからの変化を集計した。

13. 治験対象集団の結果

13.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に、治験薬の投与状況を表 2 に示す。

本試験には 322 例の被験者が組み入れられ、トラメチニブ群に 214 例、化学療法群に 108 例が無作為化割り付けされた。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）時点で、死亡した被験者はトラメチニブ群で 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群（79%）で高かった。

表 1　被験者の内訳（ITT 集団）

	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
被験者の状況, n (%)		
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　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

	トラメチニブ群 （N=211）	化学療法群 （N=99）
被験者の状況, n (%)		
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）にわたり記録することになっていたため、一部齟齬が発生した。被験者 402779 及び 402832 は投与中止に至った有害事象例として表 2 には含まれているが、表 26 及び表 27 には含まれていない。一方、被験者 402229、402445、402446 及び 403387 は投与中止に至った有害事象例として表 26 及び表 27 には含まれているが、表 2 には含まれていない

13.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。

表 3　　解析対象集団

	トラメチニブ群	化学療法群	合計
ITT 集団	214	108	322
安全性解析対象集団	211	99	310
Primary Efficacy 集団	178	95	273
V600E 変異陽性集団（脳転移歴あり 8 例含む）	184	97	281
脳転移歴なし／化学療法歴あり	64	33	97
脳転移歴なし／化学療法歴なし	114	62	176
V600K 変異陽性集団（脳転移歴あり 2 例含む）	29	11	40
薬物動態解析対象集団	201	2 [a]	203
クロスオーバー集団	51	0	51

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 6.1
注: V600E/K 変異陽性で脳転移歴のある 1 例は、ITT 集団には含まれたが、Primary Efficacy 集団からは除外された
a. 治験実施計画書からの逸脱（化学療法群の 2 例で薬物動態解析用の採血がされていた）

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 4 に示す。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、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。被験者の約 3 分の 2 は IV 期 M1c の悪性黒色腫であった。また、37%は LDH 高値であった。ほとんどの被験者は内臓転移を有していた。また、被験者の約 3 分の 2 はベースライン時の ECOG PS が 0 であった。本試験の被験者は全例が白人であった。病変部位数、内臓転移の有無、脳転移歴／治療歴並びに BRAF V600E/K 変異等、ほとんどの因子は両群でほぼ同様であった。

しかし、IV 期 M1c の被験者の割合は化学療法群（58%）に比べてトラメチニブ群（67%）で高く、男性の割合は化学療法群（49%）に比べてトラメチニブ群（56%）で高いなどの若干の相違も見られた。また、転移性悪性黒色腫の診断から無作為化までの期間の中央値は化学療法群（6.60 ヵ月）に比べてトラメチニブ群（7.39 ヵ月）で長かった。

表 4　　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（ITT 集団）

	トラメチニブ群（N=214）	化学療法群（N=108）	合計（N=322）
年齢（歳）			
中央値（範囲）	54.5 (23-85)	54.0 (21-77)	54.0 (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 (%)			
男性	120 (56)	53 (49)	173 (54)
女性	94 (44)	55 (51)	149 (46)
ベースラインの LDH, n (%)			
基準値上限以下	134 (63)	66 (61)	200 (62)
基準値上限超	77 (36)	42 (39)	119 (37)
不明	3 (1)	0	3 (<1)
化学療法歴, n (%)			
なし	143 (67)	70 (65)	213 (66)
あり	71 (33)	38 (35)	109 (34)
ベースラインの ECOG PS, n (%)			
0	136 (64)	69 (64)	205 (64)
1 以上	78 (36)	39 (36)	117 (36)
初回診断時の病期, n (%)			
III, IV M1a, 又は IV M1b	69 (32)	45 (42)	114 (35)
IV M1c	144 (67)	63 (58)	207 (64)
不明	1 (<1)	0	1 (<1)
ベースラインの内臓転移, n (%)			
なし	36 (17)	23 (21)	59 (18)
あり	178 (83)	85 (79)	263 (82)
ベースラインの病変部位数, n (%)			
3 以上	123 (57)	56 (52)	179 (56)
3 未満	91 (43)	52 (48)	143 (44)
BRAF 変異, n (%)			
V600E	184 (86)	97 (90)	281 (87)
V600K	29 (14)	11 (10)	40 (12)
V600E/V600K	1 (<1)	0	1 (<1)
脳転移の既往歴, n (%)			
なし	205 (96)	106 (98)	311 (97)
あり	9 (4)	2 (2)	11 (3)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 6.9, Table 7.12

14. 有効性の結果

14.1.　主要評価項目

Primary Efficacy 集団における治験責任医師判定に基づく PFS を表 5（Kaplan-Meier 推定値）及び図 1（Kaplan-Meier 曲線）に示す。

トラメチニブ群では化学療法群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.44、95%信頼区間：0.31～0.64、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。PFS の中央値は化学療法群で 1.4 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）に対し、トラメチニブ群では 4.8 ヵ月

（95%信頼区間：3.5～4.9）であった。化学療法群と比べてトラメチニブ群では病勢進行のリスクが 56%低減した。

表 5　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（Primary Efficacy 集団）

	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)
被験者の状態, n (%)		
進行又は死亡（イベント）	96 (54)	68 (72)
打切り、追跡調査終了	8 (4)	8 (8)
打切り、追跡調査継続	74 (42)	19 (20)
調整ハザード比 [a]	0.44	
推定値（95%信頼区間）	(0.31, 0.64)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月） [b]		
25%点（95%信頼区間）	2.6 (1.5, 2.8)	1.2 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	4.8 (3.5, 4.9)	1.4 (1.4, 2.7)
75%点（95%信頼区間）	7.2 (5.0, -)	4.7 (2.8, 5.1)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.3
a. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法に比べてトラメチニブでリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した
b. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

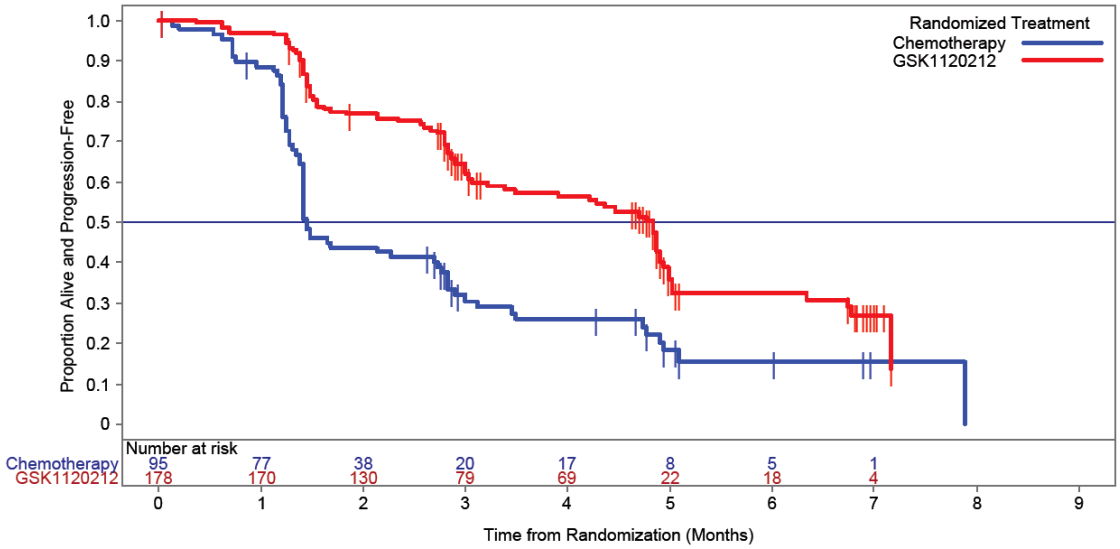


図 1　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（Primary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.1
Chemotherapy: 化学療法群、GSK1120212: トラメチニブ群
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値を表 6 に示す。

Primary Efficacy 集団における独立判定に基づく PFS は、治験責任医師に基づく判定の PFS と同様の結果であった。独立判定に基づく PFS の中央値はトラメチニブ群で 4.9 ヵ月、

化学療法群で 1.6 ヵ月であり、ハザード比は 0.41 であった（95%信頼区間：0.29～0.60、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。

表 6　独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（Primary Efficacy 集団）

	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)
被験者の状態, n (%)		
進行又は死亡（イベント）	82 (46)	67 (71)
打切り、追跡調査終了	37 (21)	12 (13)
打切り、追跡調査継続	59 (33)	16 (17)
調整ハザード比 [a]	0.41	
推定値（95%信頼区間）	(0.29, 0.60)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月） [b]		
25%点（95%信頼区間）	2.8 (1.8, 3.0)	1.2 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	4.9 (4.5, 5.1)	1.6 (1.4, 2.8)
75%点（95%信頼区間）	7.0 (6.7, 7.2)	4.9 (2.9, 5.1)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.5
a. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法に比べてトラメチニブでリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した
b. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

Primary Efficacy 集団における独立判定及び治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線は、ほぼ一致していた。

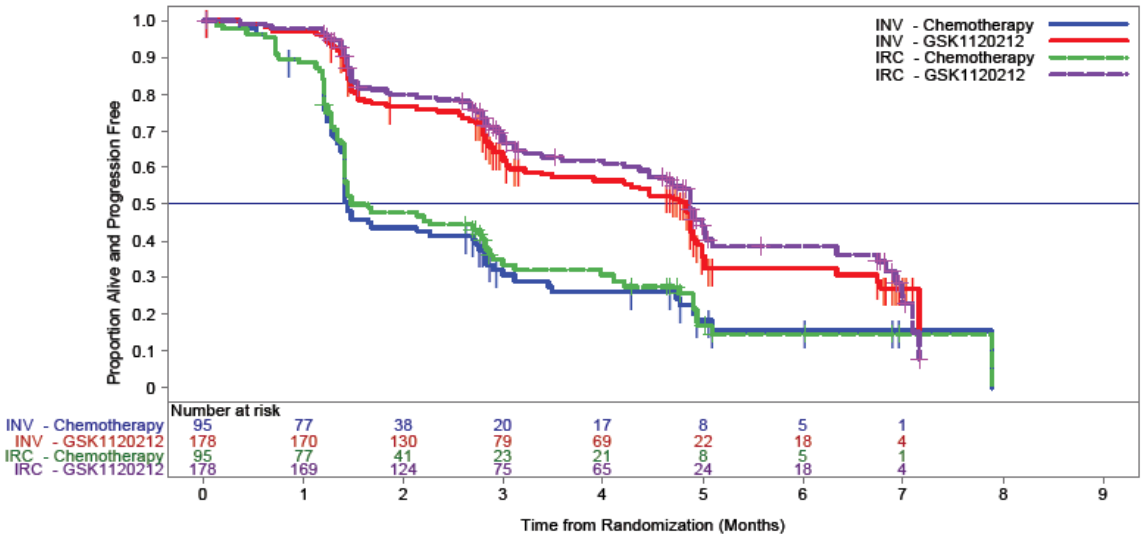


図 2　治験責任医師判定と及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（Primary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.51
Chemotherapy：化学療法群、GSK1120212：トラメチニブ群、INV: 治験責任医師判定、IRC: 独立判定
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

14.2.　副次的評価項目

14.2.1.　ITT 集団における PFS

ITT 集団における治験責任医師判定に基づく PFS を表 7（Kaplan-Meier 推定値）及び図 3（Kaplan-Meier 曲線）に示す。

ITT 集団においても、治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS のいずれも化学療法群と比べてトラメチニブ群で統計学的に有意な延長が認められた。ITT 集団における治験責任医師判定に基づく PFS の中央値はトラメチニブ群で 4.8 ヵ月、化学療法群で 1.5 ヵ月であり、ハザード比は 0.45 であった（95%信頼区間：0.33～0.63、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。化学療法群と比べてトラメチニブ群では病勢進行のリスクが 55%低減した。

表 7　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（ITT 集団）

	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
被験者の状態,　n (%)		
進行又は死亡（イベント）	118 (55)	77 (71)
打切り、追跡調査終了	9 (4)	10 (9)
打切り、追跡調査継続	87 (41)	21 (19)
調整ハザード比 [a]	0.45	
推定値（95%信頼区間）	(0.33, 0.63)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月） [b]		
25%点（95%信頼区間）	2.7 (1.7, 2.8)	1.2 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
75%点（95%信頼区間）	7.1 (5.0, -)	4.8 (2.8, 6.9)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.4

a. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法に比べてトラメチニブでリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した。

b. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

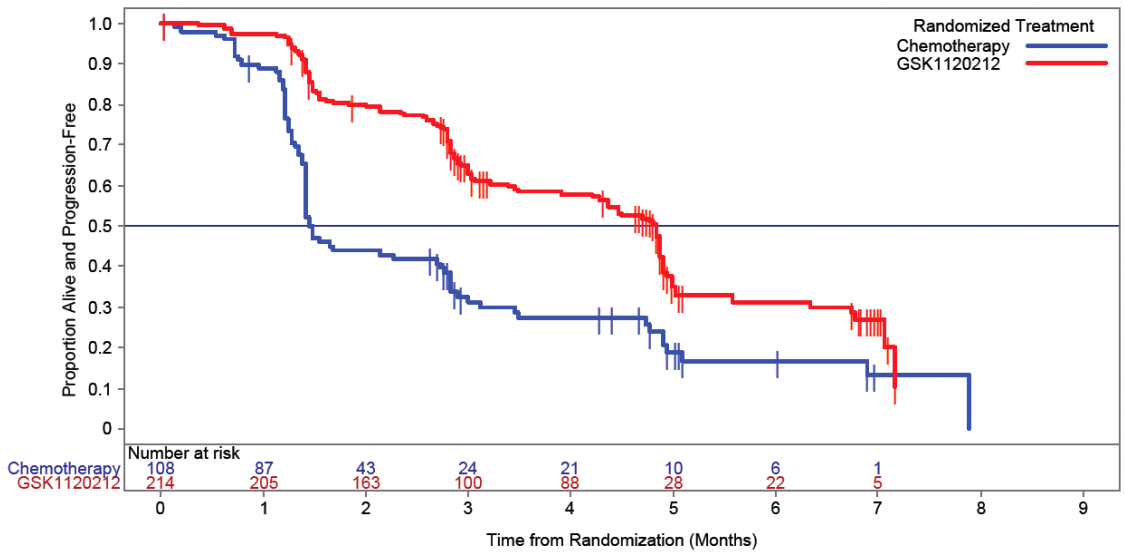


図 3　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.2
Chemotherapy：化学療法群、GSK1120212：トラメチニブ群
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

ITT 集団における、独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値を表 8 に示す。

独立判定に基づく PFS の中央値はトラメチニブ群で 4.9 ヵ月、化学療法群で 1.5 ヵ月であり、ハザード比は 0.42 であった（95%信頼区間：0.29～0.59、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。化学療法群と比べてトラメチニブ群では病勢進行のリスクが 58%低減した。

表 8　　独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（ITT 集団）

	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
被験者の状態，n (%)		
進行又は死亡（イベント）	100 (47)	76 (70)
打切り、追跡調査終了	44 (21)	14 (13)
打切り、追跡調査継続	70 (33)	18 (17)
調整ハザード比 [a]	0.42	
推定値（95%信頼区間）	(0.29, 0.59)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月） [b]		
25%点（95%信頼区間）	2.8 (2.6, 3.0)	1.3 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	4.9 (4.6, 5.0)	1.5 (1.4, 2.8)
75%点（95%信頼区間）	7.0 (6.7, 7.2)	4.9 (3.0, 4.9)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.6
a. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法に比べてトラメチニブでリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した
b. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

14.2.2.　PFS の感度分析

病状悪化をイベントに含めた解析

Primary Efficacy 集団及び ITT 集団を対象に病状悪化をイベントに含めた PFS の解析を行った結果、Primary Efficacy 集団ではハザード比 0.44（p<0.0001）、ITT 集団ではハザード比 0.45（p<0.0001）であり、病状悪化を含めない PFS の解析とほぼ同様の結果が示された。なお、病状悪化が認められた被験者は各群で 1 例であった。

新たな治療開始又は長期追跡不能を打切りとしない解析

Primary Efficacy 集団の PFS の解析は、病勢進行及び死亡に至らなかった被験者について、最終の画像検査（治験責任医師判定）が得られた時点を打切りとする解析を行った（長期追跡不能又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとしない）。この解析による PFS（ハザード比 0.44、p<0.0001）は長期追跡不能又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始による打切りとした場合の解析結果とほぼ一致していた。なお、長期追跡不能とは、死亡又は PD に至る前の評価が 2 回以上欠測データとなっている場合と定義した。

Cox 回帰

Cox 比例ハザードモデルにより、ハザード比は 0.43（95%信頼区間：0.31～0.60、p<0.0001）と推定され、化学療法群と比べてトラメチニブ群の PFS は統計学的に有意な改善が示された。同一モデルを用い、Primary Efficacy 集団での PFS に及ぼすベースラインの予後因子の影響を検討した。ベースラインの人口統計学的特性（表 4）を段階的なステップワイズ法により検討した結果、スクリーニング時の LDH 及び病期が治療下の PFS に影響を及ぼす予後因子であると特定された。

ITT 集団についても、Cox 比例ハザードモデルで Primary Efficacy 集団と同一の予後因子が特定され、化学療法群と比べてトラメチニブ群の統計学的に有意な治療効果も示された。

規定来院時点に基づく解析

有効性の評価時期がばらつくと、PFS の評価に偏りが生じる可能性がある。特に化学療法群において早期段階の評価時期の偏りを避けるため、クロスオーバー前に独立評価を行い PD を確定させることとした。更に予定外の病変評価来院による影響を明らかにするため、感度分析として Post-hoc 解析を実施した。

ITT 集団を対象に規定来院時点に基づく感度分析を行った結果、化学療法群と比べてトラメチニブ群で治験責任医師の評価に基づく統計学的に有意な PFS の延長が認められた。この感度分析での PFS の中央値はトラメチニブ群で 4.8 ヵ月、化学療法群で 1.4 ヵ月であり、ハザード比は 0.53（95%信頼区間：0.38～0.73；p<0.0001）であった。化学療法群と比べてトラメチニブ群では病勢進行のリスクが 47%低減した。

14.2.3.　全生存期間（OS）

OS の Kaplan-Meier 推定値を表 9 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 4（Primary Efficacy 集団）及び図 5（ITT 集団）に示す。

無作為化割付け時点から死因を問わない死亡までの期間を OS と定義した。主要評価項目である PFS の解析時に OS の解析も実施した。データカットオフ時点で、化学療法群の被験者のうち 51 例（47%）が、病勢進行後にクロスオーバーしてトラメチニブの投与を受けていた。

Primary Efficacy 集団において、データカットオフ時点で死亡していた被験者はトラメチニブ群で 28 例（16%）及び化学療法群で 26 例（27%）の合計 54 例（20%）であり、両群ともに OS の中央値を算出できる例数には達していなかった。

Primary Efficacy 集団における化学療法群と比較したトラメチニブ群の OS のハザード比は 0.53（95%信頼区間 0.30～0.94、p=0.0181）であった。化学療法群と比べてトラメチニブ群では死亡のリスクが 47%低減した。6 ヵ月生存率（6 ヵ月時点における OS）は、トラメチニブ群で 81%（95%信頼区間：73～87%）、化学療法群では 67%（95%信頼区間：53～77%）であった。

ITT 集団においても同様の結果が示された。化学療法群と比較したトラメチニブ群の OS のハザード比は 0.54（95%信頼区間：0.32～0.92、p=0.0136）であった。ITT 集団における 6 ヵ月生存率はトラメチニブ群で 81%（95%信頼区間：73～86%）、化学療法群で 67%（95%信頼区間：55～77%）であった。データカットオフ時点で、両群ともに OS の中央値を算出できる例数には達していなかった。

表 9　　OS の Kaplan-Meier 推定値（Primary Efficacy 集団及び ITT 集団）

	Primary Efficacy 集団		ITT 集団	
	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
死亡被験者数（イベント）, n (%)	28 (16)	26 (27)	35 (16)	29 (27)
調整ハザード比 [a]	0.53		0.54	
推定値（95%信頼区間）	(0.30, 0.94)		(0.32, 0.92)	
層別 log-rank 検定、p 値	0.0181		0.0136	
6 ヵ月生存率（%）	81	67	81	67
95%信頼区間	(73, 87)	(53, 77)	(73, 86)	(55, 77)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.27, Table 7.28, Table 7.30, Table 7.31

a. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法に比べてトラメチニブでリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した

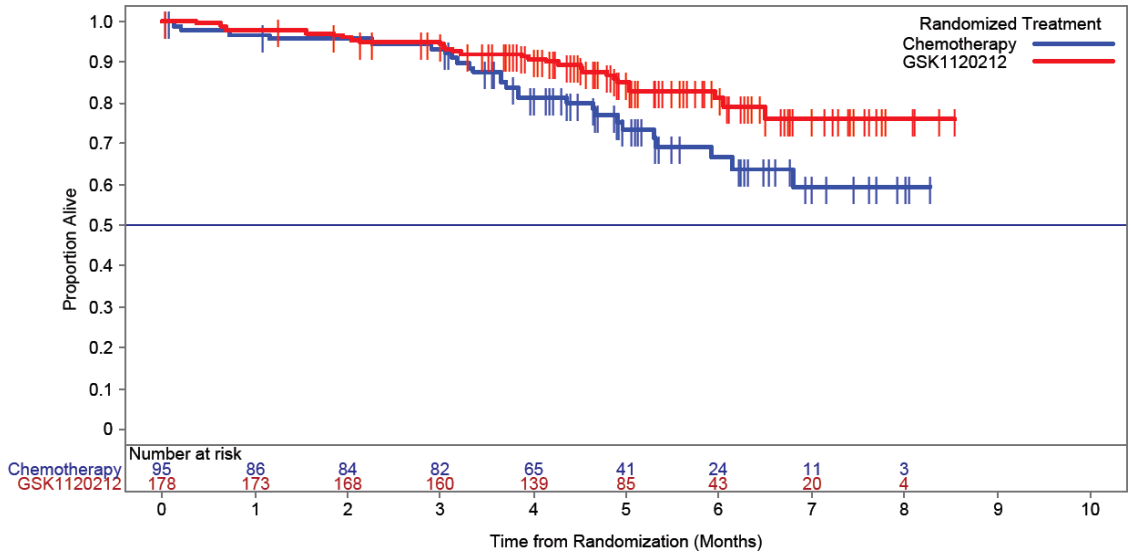


図 4　　OS の Kaplan-Meier 曲線（Primary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.20
Chemotherapy: 化学療法群、GSK1120212: トラメチニブ群
注: 縦棒は打切りとなった被験者を示す

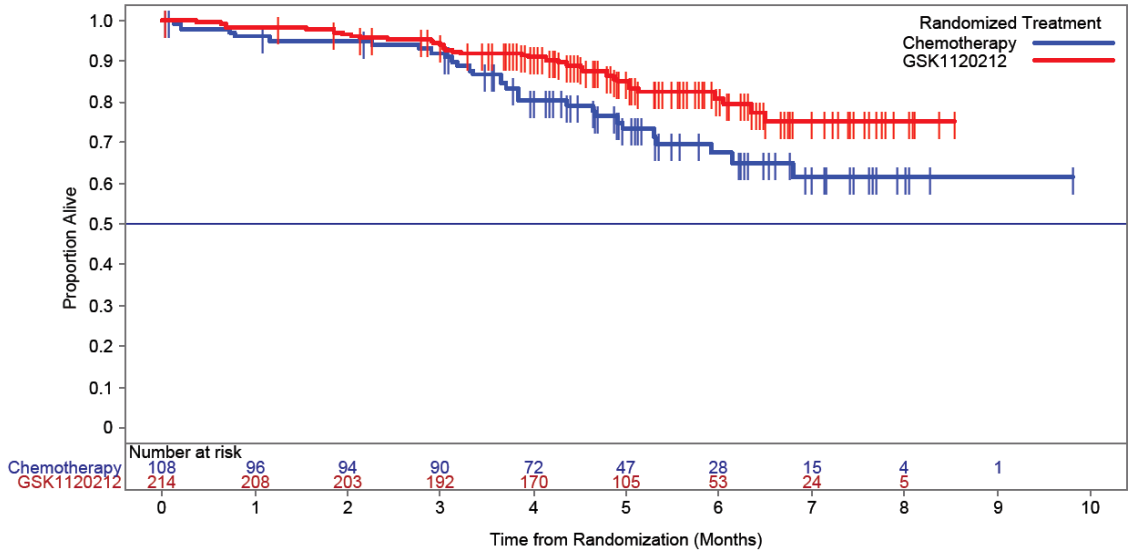


図 5　　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.21
Chemotherapy: 化学療法群、GSK1120212: トラメチニブ群
注: 縦棒は打切りとなった被験者を示す。

14.2.4.　奏効率

最良総合効果を表 10（治験責任医師判定）及び表 11（独立判定）に示す。

Primary Efficacy 集団における奏効率は、治験責任医師判定でトラメチニブ群 24%及び化学療法群 7%、独立判定でトラメチニブ群 19%及び化学療法群 3%であった。治験責任医師判定と比べて独立判定に基づく奏効率は低かったが、いずれにおいても化学療法群と比べて

トラメチニブ群の奏効率は統計学的に有意に高かった（治験責任医師判定で p=0.0030、独立判定で p=0.0027）。

治験責任医師判定における最良総合効果における被験者の割合は、トラメチニブ群では PR 及び CR が 24%であり、SD が 52%であったのに対して、化学療法群では PR が 7%（CR はなし）及び SD が 33%であった。

表 10　治験責任医師判定に基づく最良総合効果（Primary Efficacy 集団）

	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)
最良総合効果, n (%)		
CR	4 (2)	0
PR	39 (22)	7 (7)
SD	92 (52)	31 (33)
PD	35 (20)	45 (47)
評価不能 [a]	8 (4)	12 (13)
奏効率, n (%)		
CR+PR	43 (24)	7 (7)
95%信頼区間	(18.1, 31.1)	(3.0, 14.6)
奏効率の差(%)		
差	17	
95%信頼区間 [b]	(5.4, 29.1)	
p 値 [b]	0.0030	

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.98

a. 同意撤回、治験責任医師の判断による試験中止、死亡又は有効性の初回評価前に新たな抗悪性腫瘍療法を開始した被験者

b. Fisher の直接確率検定

表 11　独立判定に基づく最良総合効果（Primary Efficacy 集団）

	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)
最良総合効果, n (%)		
PR	33 (19)	3 (3)
SD	90 (51)	32 (34)
non-CR/non-PD[a]	12 (7)	6 (6)
PD	30 (17)	42 (44)
評価不能 [b]	11 (6)	12 (13)
該当なし [c]	2 (1)	0
奏効率, n (%)		
CR+PR	33 (19)	3 (3)
95%信頼区間	(13.1, 25.0)	(0.7, 9.0)
奏効率の差 (%)		
差	15	
95%信頼区間	(5.0, 27.2)	
p 値 [d]	0.0027	

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.100

a. ベースライン時に非標的病変のみを有する被験者

b. 同意撤回、治験責任医師の判断による試験中止、死亡又は有効性の初回評価前に新たな抗悪性腫瘍療法を開始した被験者

c. ベースライン時に標的病変が確認できず、初回評価時点で新病変の出現も認められなかった被験者

d. Fisher の直接確率検定

化学療法歴別の奏効率

Primary Efficacy 集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果を、化学療法歴別に表 12 に示す。

Primary Efficacy 集団のトラメチニブ群における奏効率は、化学療法歴のない部分集団と化学療法歴のある部分集団でほぼ同程度であった。

表 12　治験責任医師判定に基づく最良総合効果：化学療法歴別（Primary Efficacy 集団）

	化学療法歴なし		化学療法歴あり	
	トラメチニブ群 (N=114)	化学療法群 (N=62)	トラメチニブ群 (N=64)	化学療法群 (N=33)
最良総合効果, n (%)				
CR	3 (3)	0	1 (2)	0
PR	24 (21)	7 (11)	15 (23)	0
SD	61 (54)	14 (23)	31 (48)	17 (52)
PD	21 (18)	35 (56)	14 (22)	10 (30)
評価不能	5 (4)	6 (10)	3 (5)	6 (18)
奏効率, n (%)				
CR+PR	27 (24)	7 (11)	16 (25)	0
95%信頼区間	(16.2, 32.6)	(4.7, 21.9)	(15.0, 37.4)	(0.0, 10.6)
奏効率の差(%)				
差	12		25	
95%信頼区間	(-2.7, 28.3)		(4.8, 46.3)	
p 値	0.1098		0.0144	

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.103, Table 7.104

BRAF 変異別の奏効率

ITT 集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果を、BRAF 変異別に表 13 に示す。

トラメチニブ群の奏効率は、V600K 変異陽性集団（10%）と比べて V600E 変異陽性集団（24%）が高かった。しかし、V600K 変異陽性集団における SD の割合は 76%、PD の割合は 10%であり、トラメチニブは BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫に対しても抗腫瘍効果を有することが示唆された。

ITT 集団の V600E 変異陽性集団における奏効率は、化学療法群（7%）と比べてトラメチニブ群（24%）で高かった。トラメチニブ群では V600E 変異陽性集団の約半数である 53%が SD と判定された。また、トラメチニブ群の V600E 変異陽性集団の 22%が PR と判定された。

表 13　　治験責任医師判定に基づく最良総合効果：BRAF 変異別（ITT 集団）

	BRAF V600E 変異陽性		BRAF V600K 変異陽性	
	トラメチニブ群 (N=184)	化学療法群 (N=97)	トラメチニブ群 (N=29)	化学療法群 (N=11)
最良総合効果 (RECIST 1.1), n (%)				
CR	4 (2)	0	NA	NA
PR	40 (22)	7 (7)	3 (10)	2 (18)
SD	97 (53)	32 (33)	22 (76)	2 (18)
PD	35 (19)	45 (46)	3 (10)	5 (45)
評価不能	8 (4)	13 (13)	1 (3)	2 (18)
奏効率, n (%)				
CR+PR	44 (24)	7 (7)	3 (10)	2 (18)
95%信頼区間	(17.9, 30.7)	(3.0, 14.3)	(2.2, 27.4)	(2.3, 51.8)
奏効率の差(%)				
差	17		-8	
95%信頼区間 [a]	(5.5, 28.9)		(-49.2, 25.9)	
p 値 [a]	0.0026		0.6700	

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.105, Table 7.106
a. Fisher の直接確率検定
NA: 該当せず

14.2.5.　奏効期間

奏効期間を解析対象集団別に表 14 に示す。

Primary Efficacy 集団において、治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値はトラメチニブ群では 5.5 ヵ月（95%信頼区間：4.9～5.9 ヵ月）であったが、化学療法群では奏効期間の中央値を算出できる例数に達していなかった。

ITT 集団のうち脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性で化学療法歴のない部分集団における奏効期間の中央値はトラメチニブ群で 5.5 ヵ月であり、Primary Efficacy 集団におけるトラメチニブ群（5.5 ヵ月）と同様であった。

一方、脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性で化学療法歴のある部分集団におけるトラメチニブ群の奏効期間の中央値は 4.9 ヵ月であり、Primary Efficacy 集団のトラメチニブ群（5.5 ヵ月）と比べて短かった。

表 14　　奏効期間：解析対象集団別

解析対象集団	奏効期間（ヵ月）			
	治験責任医師判定		独立判定	
	トラメチニブ群	化学療法群	トラメチニブ群	化学療法群
Primary Efficacy 集団, n	43	7	33	3
中央値	5.5	-	5.6	-
95%信頼区間	(4.9, 5.9)	(3.5, -)	(3.8, 5.9)	(3.5, -)
ITT 集団, n	47	9	41	5
中央値	5.5	-	5.6	-
95%信頼区間	(4.1, 5.9)	(5.0, -)	(4.1, 5.9)	(3.5, -)
脳転移歴なし BRAF V600E 陽性化学療法歴なし, n	27	7	NA	NA
中央値	5.5	-	NA	NA
95%信頼区間	(5.4, 5.9)	(3.5, -)	NA	NA
脳転移歴なし BRAF V600E 陽性化学療法歴あり, n	16	0	NA	NA
中央値	4.9	-	NA	NA
95%信頼区間	(3.4, -)	(-, -)	NA	NA
V600E 陽性, n	44	7	NA	NA
中央値	5.5	-	NA	NA
95%信頼区間	(4.9, 5.9)	(3.5, -)	NA	NA
V600K 陽性, n	3	2	NA	NA
中央値	4.1	-	NA	NA
95%信頼区間	(-, -)	(-, -)	NA	NA

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.129, Table 7.130, Table 7.131, Table 7.132, Table 7.133, Table 7.134, Table 7.135, Table 7.136
- : 算出可能例数まで到達せず
NA: 該当せず

14.2.6.　クロスオーバー集団における PFS

クロスオーバー集団における治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値を表 15 に示す。

データカットオフ時点で、化学療法群のうち独立判定で PD と判定された被験者のうち、51 例（47%）がクロスオーバーしてトラメチニブの投与を受けた（クロスオーバー集団）。クロスオーバーまでの期間の中央値は 2.0 ヵ月であった。

クロスオーバー集団の PFS の中央値は 2.6 ヵ月（95%信頼区間：1.5～2.7）であり、無作為化治療期のトラメチニブ群と比べて短かった。これは、無作為化治療期のトラメチニブ群の追跡調査期間（中央値で 4.9 ヵ月）に比べてクロスオーバー集団の追跡調査期間（中央値で 2.7 ヵ月）が短いことが要因である可能性も考えられた。

表 15 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（クロスオーバー集団）

	トラメチニブ (N=51)
被験者の状態, n (%)	
進行又は死亡（イベント）	27 (53)
打切り、追跡調査終了	2 (4)
打切り、追跡調査継続	22 (43)
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月）[a]	
25%点（95%信頼区間）	1.4 (1.2, 1.5)
中央値（95%信頼区間）	2.6 (1.5, 2.7)
75%点（95%信頼区間）	4.1 (2.7, -)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.16
-：算出可能例数まで到達せず
a. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

クロスオーバー集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果を表 16 に示す。

最良総合効果の被験者の割合は、PR で 8%、SD で 47%であった。なお、トラメチニブにクロスオーバーした以降の病変評価が行われていなかった 11 例（22%）は、最良総合効果が評価不能であった。クロスオーバー集団の奏効期間の中央値は、2.7 ヵ月であった。

表 16 治験責任医師判定に基づく最良総合効果（クロスオーバー集団）

	トラメチニブ (N=51)
最良総合効果 (RECIST 1.1), n (%)	
PR	4 (8)
SD	24 (47)
PD	12 (24)
評価不能	11 (22)
奏効率, n (%)	
CR+PR	4 (8)
95%信頼区間	(2.2, 18.9)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.102

14.3. 部分集団解析

治験責任医師判定に基づく PFS の部分集団解析を図 6 に示す。

ハザード比の点推定値は部分集団により異なっていたが（0.38～0.58）、ほとんどの部分集団で化学療法群と比べてトラメチニブ群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた（65 歳以上の被験者の部分集団及び V600K 変異陽性の部分集団を除く）。

副次的目的である、Primary Efficacy 集団のうち進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴がない部分集団においても、化学療法群と比べてトラメチニブ群では統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.44、95%信頼区間：0.28～0.69、p<0.0001、log-rank 検定）。

同じく副次的目的である Primary Efficacy 集団のうち進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴のある部分集団においても、化学療法群と比べてトラメチニブ群では統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.52、95%信頼区間：0.29～0.93、p=0.0091、log-rank 検定）。

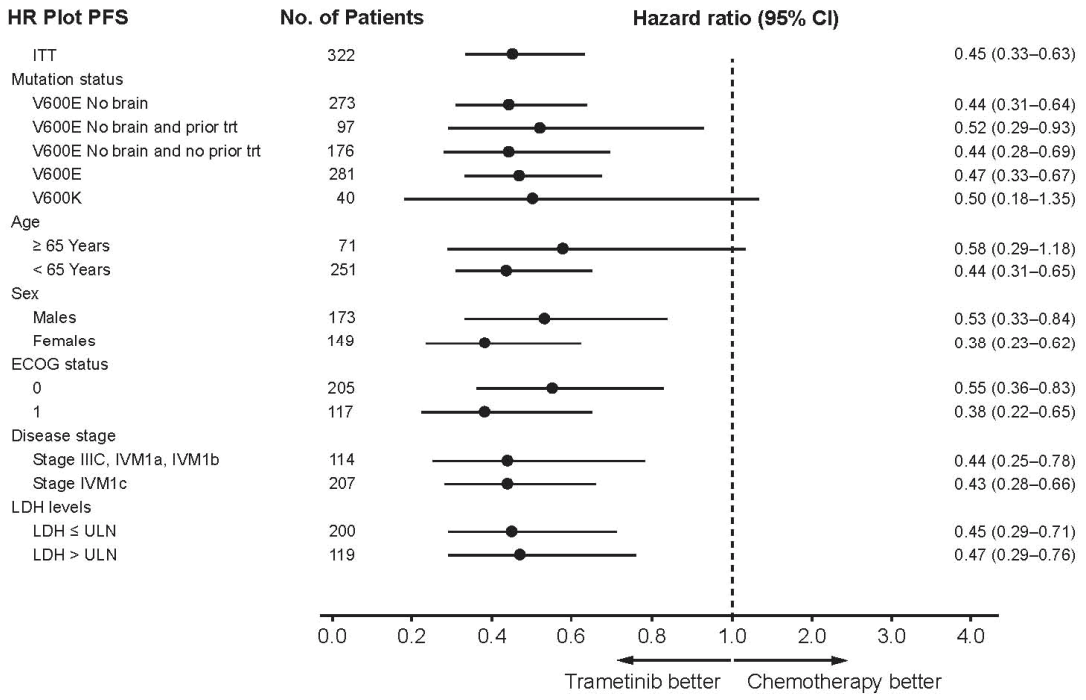


図 6　　治験責任医師判定に基づく PFS の部分集団解析

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.3, Table 7.4, Table 7.17, Table 7.18, Table 7.19, Table 7.20, Table 7.21, Table 7.22, Table 7.23, Table 7.24,Table 7.118, Table 7.119, Table 7.120, Table 7.121, Table 7.122, Table 7.123.
ITT: ITT 集団, brain: 脳転移歴, prior trt: 化学療法歴, ULN: 基準値上限

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

治験薬及び対照薬の曝露状況を表 17 に示す。

トラメチニブ群の投与期間の中央値は 4.3 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 サイクル、ダカルバジン投与例で 3 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群で 2 倍を超えて長かった。トラメチニブ群では、1 日投与量の中央値は 2.0 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、ダカルバジンで 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 17　　治験薬及び対照薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

		トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群	
			ダカルバジン投与例 (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

15.2. 有害事象

有害事象の概略を表 18 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は両群で同程度であった。治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中断／延期に至った有害事象の発現率は、化学療法群と比べトラメチニブ群で高かった。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は、トラメチニブ群で 1 例報告された。

表 18　　有害事象の概略（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
有害事象発現例数	209 (>99)	91 (92)
治験薬との因果関係がある有害事象	205 (97)	77 (78)
治験薬の投与中止に至った有害事象	20 (9)	9 (9)
治験薬の減量に至った有害事象	58 (27)	10 (10)
治験薬の投与中断／延期に至った有害事象	74 (35)	22 (22)
重篤な有害事象発現例数	38 (18)	20 (20)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	19 (9)	11 (11)
死亡に至った重篤な有害事象	4 (2)	2 (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: CSR (2011N125978_00) Table 8.14

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を、表 19（グレード別）及び表 20（因果関係別）及びに示す。

トラメチニブ群においてよく見られた有害事象（発現率 10%以上）は発疹、下痢、疲労、末梢性浮腫、ざ瘡様皮膚炎、悪心、脱毛症、高血圧、便秘、嘔吐、頭痛、皮膚乾燥、爪囲炎及びそう痒症であった。これらの事象の発現率は、疲労を除き化学療法群に比べてトラメチニブ群で高かった。疲労の発現率は両群で同程度であった。化学療法群では、トラメチニブ群に比べて悪心、嘔吐及び便秘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。

化学療法群のうち、パクリタキセル投与例に比べてダカルバジン投与例で発現率の高かった有害事象（いずれかの投与例で 10%以上）は、悪心、便秘、下痢、頭痛、無力症、発熱、貧血、食欲減退及び四肢痛であった。一方、ダカルバジン投与例に比べてパクリタキセル投与例で発現率の高かった有害事象（いずれかの投与例で 10%以上）は、脱毛症、発疹、関節痛、末梢性感覚ニューロパチー、高血圧、錯感覚及び筋肉痛であった。

トラメチニブ群では、Grade 3 の有害事象が 88 例（42%）、Grade 4 の有害事象が 8 例（4%）に発現した。トラメチニブ群でよく見られた Grade 3 の有害事象（2%超）は、高血圧、発疹及び疲労であった。トラメチニブ群で見られた Grade 4 の有害事象（1%未満）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であった。なお、トラメチニブ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（2%超）は、好中球数減少（ダカルバジン投与例で発現）、疲労（ダカルバジン投与例とパクリタキセル投与例で発現）及び高血圧（ダカルバジン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、ダカルバジン投与例のみで発現したのは好中球減少症、血小板減少症、脱水及び骨髄浮腫、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であった。

表 19　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：
グレード別（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%）					
	トラメチニブ群 (N=211)			化学療法群 (N=99)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
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
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
a. Grade 5 の有害事象を含む

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 10%以上）のうち、化学療法群と比べてトラメチニブ群で発現率の高かった事象は発疹、下痢、ざ瘡様皮膚炎、末梢性浮腫及び皮膚乾燥であった。これらの事象は化学療法群においては、パクリタキセル投与例で治験薬との因果関係がある発疹、ダカルバジン投与例とパクリタキセル投与例の両方で治験薬との因果関係がある下痢が発現した。治験薬との因果関係があるざ瘡様皮膚炎、末梢性浮腫及び皮膚乾燥は、化学療法群では認められなかった。

表 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
（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%）			
	因果関係を問わない		因果関係あり	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
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)
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

クロスオーバー集団で 10%以上に発現した有害事象を、表 21（グレード別）及び表 22（因果関係別）に示す。

表 21　10%以上に発現した有害事象：グレード別（クロスオーバー集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%） トラメチニブ (N=51)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	50 (98)	17 (33)	2 (4)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	22 (43)	1 (2)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (12)	0	0
胃腸障害			
下痢	13 (25)	0	0
便秘	9 (18)	0	0
嘔吐	9 (18)	0	0
悪心	7 (14)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫	10 (20)	0	0
疲労	5 (10)	0	0
感染症および寄生虫症			
爪囲炎	5 (10)	0	0
血管障害			
高血圧	5 (10)	4 (8)	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.27
a. Grade 5 の有害事象を含む。

表 22　10%以上に発現した有害事象：因果関係別（クロスオーバー集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%） トラメチニブ (N=51)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
有害事象発現例数	50 (98)	45 (88)
皮膚および皮下組織障害	39 (76)	38 (75)
発疹	22 (43)	22 (43)
ざ瘡様皮膚炎	6 (12)	6 (12)
胃腸障害	29 (57)	18 (35)
下痢	13 (25)	8 (16)
便秘	9 (18)	4 (8)
嘔吐	9 (18)	5 (10)
悪心	7 (14)	5 (10)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (39)	11 (22)
末梢性浮腫	10 (20)	4 (8)
疲労	5 (10)	3 (6)
感染症および寄生虫症	14 (27)	8 (16)
爪囲炎	5 (10)	5 (10)
血管障害	10 (20)	3 (6)
高血圧	5 (10)	1 (2)

Data Source : CSR (2011N125978_00) Table 8.19, Table 8.38

15.3.　死亡

死亡の要約を表 23 に示す。

データカットオフ時点で、死亡した被験者の割合は両群で同程度であった［トラメチニブ群 16%、化学療法群 13%（ダカルバジン投与 6 例及びパクリタキセル投与 7 例）］。トラ

メチニブ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群で高かった。

表 23　　死亡の要約（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
被験者の状態		
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	NA[a]	51 (52)
主な死因		
原疾患	29 (14)	12 (12)
治験薬と関連ある重篤な有害事象	1 (<1)	0
その他	4 (2)[b]	1 (1)[c]
最終投与から死亡までの期間		
28日以下	17 (8)	2 (2)
28日超	17 (8)	11 (11)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.42
a. トラメチニブ群に無作為化割り付けされた被験者は、トラメチニブへのクロスオーバーは行っていない
b. 不明2例（被験者400263及び402063）、敗血症1例（被験者402110）、合併症1例［被験者400379、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］
c. 合併症1例［被験者402446、原疾患に起因する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］
NA: 該当せず

15.4.　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 24 に示す。

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 24　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 　基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%） トラメチニブ群 (N=211)	 化学療法群 (N=99)
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)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	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
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

器官別大分類 　基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
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

死亡に至った重篤な有害事象の一覧を表 25 に示す。

死亡に至った重篤な有害事象は、トラメチニブ群の 4 例、化学療法群の 2 例の被験者に発現した。そのうち、トラメチニブ群の 1 例（被験者 402007）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。

被験者 402007 は先天性単腎症であり、広範囲の内出血と巨大な腹部内血腫（12 × 7.9 cm）による失神症状後に腎不全を発現した。腎不全は、クレアチニン（2.26 mg/dL）及び BUN（143 mg/dL）の検査結果から診断された。この被験者は入院し、トラメチニブの投与

中止 10 日後に死亡した。この腎不全は、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。

その他の死亡に至った重篤な有害事象は、心筋梗塞（被験者 400379）、十二指腸穿孔（被験者 402110）、肝不全及び腎不全（被験者 402229）であった。治験責任医師は、この 3 例の事象と治験薬との因果関係はなく、合併症又は原疾患によるものと判断した。肝不全及び腎不全を発現した被験者 402229（治験薬の初回投与 103 日後にトラメチニブの投与を中止）は、肝転移が確認されたため化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）を受けたが経過は悪化し、化学療法の開始 8 日目に死亡した。

表 25　死亡に至った重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

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

Data Source: CSR (2011N125978_00) Listing 18.16

クロスオーバー集団における重篤な有害事象

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ありと判断された重篤な有害事象は失語症の 1 件のみであった。一方で、1 例（被験者 403377）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なしと判断された。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り付けされた被験者に比べて発現率は高かった。

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。

15.5.　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 26 に、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 27 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、トラメチニブ群 20 例（9%）、化学療法群 9 例（9%）に発現し、両群とも同程度の発現率であった。トラメチニブ群では、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%）と比較してダカルバジン投与例（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（発現率はそれぞれ 5%）。

表 26　　治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J14.1	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
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		
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

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J14.1	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
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
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	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
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	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）にわたり記録することになっていたため、一部齟齬が発生した。被験者 402779 及び 402832 は投与中止に至った有害事象例として表 2 には含まれているが、表 26 及び表 27 には含まれていない。一方、被験者 402229、402445、402446 及び 403387 は投与中止に至った有害事象例として表 26 及び表 27 には含まれているが、表 2 には含まれていない

表 27　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（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
トラメチニブ群						
400379	77/白人/男性	心筋梗塞	なし	65	Grade 5	死亡
400263	78/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/白人/女性	末梢性浮腫	あり	44	Grade 3	軽快
401271	58/白人/女性	左室機能不全	あり	34	Grade 3	回復
402007	61/白人/女性	腎不全	あり	10	Grade 5	死亡
402061	47/白人/男性	貧血	あり	6	Grade 3	未回復
402110	74/白人/男性	十二指腸穿孔	なし	49	Grade 5	死亡
402119	72/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
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	あり	22	Grade 3	回復
402229	23/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/白人/男性	肺臓炎	あり	79	Grade 2	回復
403629	78/白人/男性	低ナトリウム血症	あり	127	Grade 3	未回復
403077	45/白人/女性	網脈絡膜症	あり	43	Grade 3	回復
402816	65/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/白人/女性	発疹	あり	31	Grade 3	回復
402906	53/白人/女性	角膜移植片拒絶反応	あり	35	Grade 4	回復
402956	73/白人/男性	駆出率減少	あり	155	Grade 1	回復
402423	34/白人/男性	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	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/白人/男性	食道炎	あり	22	Grade 2	未回復
402395	65/白人/女性	左室機能不全	あり	70	Grade 2	未回復
402449	39/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

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
化学療法群（パクリタキセル投与例）						
403358	72/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/白人/男性	潮紅	あり	42	Grade 2	回復
403103	37/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/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/白人/女性	アナフィラキシー反応	あり	22	Grade 3	回復
402445	65/白人/女性	下痢	あり	36	Grade 4	回復
化学療法群（ダカルバジン投与例）						
403387	31/白人/男性	骨髄浮腫	なし	103	Grade 4	未回復
403664	56/白人/女性	脳血管発作	あり	57	Grade 2	未回復
402446	57/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. 治験薬の初回投与からの日数

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）にわたり記録することになっていたため、一部齟齬が発生した。被験者 402779 及び 402832 は投与中止に至った有害事象例として表 2 には含まれているが、表 26 及び表 27 には含まれていない。一方、被験者 402229、402445、402446 及び 403387 は投与中止に至った有害事象例として表 26 及び表 27 には含まれているが、表 2 には含まれていない

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は報告されなかった。

15.6. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、皮膚毒性、下痢、眼事象、心臓関連事象、肝事象及び肺臓炎を評価した。

15.6.1. 皮膚毒性

皮膚毒性の概略を表 28 に、グレード別の皮膚毒性を表 29 に示す。

トラメチニブ群では、皮膚毒性は 87%の被験者に発現した。最大グレードの内訳は、ほとんどが Grade 1 であり、Grade 3 は 24 例（11%）、Grade 4 は 1 例（1%未満）であった。化学療法群では、皮膚毒性の発現率は低く（13%）、いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。

Grade 4 の発疹が発現したトラメチニブ群の 1 例（被験者 400838）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、この発疹により治験薬の減量に至ったが、転帰は回復であった。発疹は、両群の皮膚毒性の中で最もよく見られた。

皮膚毒性の発現回数は、いずれの群でもほとんどが 1 回であった。トラメチニブ群で発現した皮膚毒性のほとんどが、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。トラメチニブ群で発現した、治験薬の減量に至った Grade 3 の重篤な皮膚毒性を以下に示す。いずれの事象も、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。

- 被験者 402200 に発疹が発現し、データカットオフ時点で未回復であった。データカットオフ以降に後遺症ありの回復となった。
- 被験者 403802 に発疹が発現し、データカットオフ時点では軽快していた。
- 被験者 404439 に膿疱性皮疹が発現し、回復した。

トラメチニブ群で認められた皮膚毒性の発現時期は、184 例中 108 例（59%）が投与開始後 1～14 日以内と早期であった。一方、化学療法群に認められた皮膚毒性の発現時期は 13 例中 6 例（46%）が投与開始後 29 日以降、13 例中 5 例（38%）が投与開始後 1～14 日以内であった。皮膚毒性の発現期間は、トラメチニブ群の発現例の 97%及び化学療法群の発現例の 50%で 10 日間を超えていた。

表 28　　皮膚毒性の概略（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
皮膚毒性発現例数	184 (87)	13 (13)
皮膚毒性発現件数	253	17
内訳		
n	184	13
重篤な皮膚毒性	3 (2)	0
治験薬と因果関係のある皮膚毒性	180 (98)	4 (31)
治験薬投与中止に至った皮膚毒性	2 (1)	0
発現回数		
n	184	13
1 回	136 (74)	9 (69)
2 回	35 (19)	4 (31)
3 回以上	13 (7)	0
転帰		
n	184	13
回復	85 (46)	9 (69)
軽快	22 (12)	0
未回復	93 (51)	4 (31)
後遺症ありの回復	14 (8)	1 (8)
最大グレード		
n	184	13
Grade 1	93 (51)	9 (69)
Grade 2	66 (36)	4 (31)
Grade 3	24 (13)	0
Grade 4	1 (<1)	0
治験薬への対処		
n	184	13
治験薬投与中止	2 (1)	0
減量	25 (14)	0
変更なし	162 (88)	13 (100)
投与中断／延期	25 (14)	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.67
注：内訳、転帰、治験薬への対処では、1 例の被験者が複数のカテゴリーに含まれている可能性がある

表 29　　皮膚毒性：グレード別（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 基本語 MedDRA 14.1/J14.1	被験者数（%）				
	最大グレード				全グレード
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
トラメチニブ群（N=211）					
皮膚毒性発現例数	93 (44)	66 (31)	24 (11)	1 (<1)	184 (87)
発疹	65 (31)	40 (19)	15 (7)	1 (<1)	121 (57)
ざ瘡様皮膚炎	18 (9)	20 (9)	2 (<1)	0	40 (19)
膿疱性皮疹	6 (3)	2 (<1)	2 (<1)	0	10 (5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (3)	3 (1)	0	0	9 (4)
紅斑	5 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0	8 (4)
斑状丘疹状皮疹	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	5 (2)
光線過敏性反応	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (1)
ざ瘡	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (2)
皮膚炎	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	4 (2)
斑状皮疹	3 (1)	1 (<1)	0	0	4 (2)
脂漏性皮膚炎	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (1)
全身性皮疹	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
そう痒性皮疹	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚剥脱	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
化学療法群（N=99）					
皮膚毒性発現例数	9 (9)	4 (4)	0	0	13 (13)
発疹	7 (7)	3 (3)	0	0	10 (10)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
光線過敏性反応	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (2)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.64

15.6.2.　下痢

下痢の概略を表 30 に示す。

下痢の発現率は、化学療法群（16%）に比べてトラメチニブ群（43%）で高かった。ほとんどの下痢が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の下痢は、トラメチニブ群では発現しなかったが、化学療法群では 2 例（Grade 3 が 1 例、Grade 4 が 1 例）に発現した。1 例に発現した Grade 4 の重篤な下痢（被験者 402445、パクリタキセル投与例）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治験薬の投与中止に至ったが、転帰は回復であった。

治験薬の減量に至った下痢はトラメチニブ群の 1 例に発現した。治験薬の投与中止に至った下痢は、各群で 1 例に発現した。

トラメチニブ群で認められた下痢の発現時期は、91 例中 39 例（43%）が投与開始後 1～14 日以内と早期であり、91 例中 33 例（36%）が投与開始後 29 日以降であった。一方、化学療法群に認められた下痢の発現時期は 16 例中 10 例（63%）が投与開始後 29 日以降であった。下痢の発現期間は、トラメチニブ群の発現例の 57%及び化学療法群の発現例の 73%で 1～5 日間であった。

表 30　　下痢の概略（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
下痢発現例数	91 (43)	16 (16)
下痢発現件数	141	28
内訳		
n	91	16
重篤な下痢	0	1 (6)
治験薬と因果関係のある下痢	70 (77)	11 (69)
治験薬投与中止に至った下痢	1 (1)	1 (6)
発現回数		
n	91	16
1 回	63 (69)	12 (75)
2 回	19 (21)	1 (6)
3 回以上	9 (10)	3 (19)
転帰		
n	91	16
回復	68 (75)	15 (94)
未回復	22 (24)	1 (6)
後遺症ありの回復	5 (5)	0
最大グレード		
n	91	16
Grade 1	78 (86)	11 (69)
Grade 2	13 (14)	3 (19)
Grade 3	0	1 (6)
Grade 4	0	1 (6)
治験薬への対処		
n	91	16
治験薬投与中止	1 (1)	1 (6)
減量	1 (1)	0
変更なし	86 (95)	15 (94)
投与中断／延期	6 (7)	0
該当せず	1 (1)	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.69
注：内訳、転帰、治験薬への対処では、1 例の被験者が複数のカテゴリーに含まれている可能性がある

15.6.3.　眼事象

眼事象の概略を表 31 に、グレード別の眼事象を表 32 に示す。

眼事象の発現率は、化学療法群（3%）に比べてトラメチニブ群（9%）で高かった。ほとんどの眼事象が Grade 1 又は 2 であった。トラメチニブ群でよく見られた眼事象は霧視であった。霧視の発現時期は、トラメチニブ群の 8 例中 7 例（88%）が投与開始 29 日後以降であったが、化学療法群の 1 例（被験者 403978、ダカルバジン投与例）では投与開始 1 日以内であった。霧視の発現期間は、トラメチニブ群で回復に至った 5 例中 3 例が 10 日以内、残り 2 例が 10 日間を超えていた。化学療法群で回復に至った 1 例の霧視の発現期間は 3 日であった。

トラメチニブ群では、治験薬の投与中断に至った Grade 2 の視神経乳頭浮腫が 1 例（被験者 402533）に発現した。この事象は治験責任医師より治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は未回復であった。また、治験薬の投与中止に至った Grade 3 の網脈絡膜症が 1 例（被

験者 403077）に発現した。この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が、転帰は回復であった。

眼事象が発現した被験者のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係がありと判断されたのはトラメチニブ群で 18 例中 14 例（78%）、化学療法群で 3 例中 2 例（67%）であった。いずれの群でも、ほとんどは治験薬の投与の変更を必要としなかった。

表 31　　眼事象の概略（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
眼事象発現例数	18 (9)	3 (3)
眼事象発現件数	23	3
内訳		
n	18	3
治験薬と因果関係のある眼事象	14 (78)	2 (67)
治験薬投与中止に至った眼事象	1 (6)	0
発現回数		
n	18	3
1 回	15 (83)	3 (100)
2 回	1 (6)	0
3 回以上	2 (11)	0
転帰		
n	18	3
回復	10 (56)	1 (33)
未回復	6 (33)	2 (67)
後遺症ありの回復	2 (11)	0
最大グレード		
n	18	3
Grade 1	15 (83)	2 (67)
Grade 2	2 (11)	1 (33)
Grade 3	1 (6)	0
治験薬への対処		
n	18	3
治験薬投与中止	1 (6)	0
減量	1 (6)	0
変更なし	15 (83)	3 (100)
投与中断／延期	3 (17)	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.70

注: 内訳、転帰、治験薬への対処では、1 例の被験者が複数のカテゴリーに含まれている可能性がある

表 32　　眼事象：グレード別（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 基本語 MedDRA 14.1/J14.1	被験者数（%）			
	最大グレード			全グレード
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
トラメチニブ群（N=211）				
眼事象発現例数	15 (7)	2 (<1)	1 (<1)	18 (9)
霧視	7 (3)	1 (<1)	0	8 (4)
眼乾燥	6 (3)	0	0	6 (3)
網脈絡膜症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
視神経乳頭浮腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
羞明	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力低下	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
化学療法群（N=99）				
眼事象発現例数	2 (2)	1 (1)	0	3 (3)
霧視	0	1 (1)	0	1 (1)
複視	1 (1)	0	0	1 (1)
硝子体浮遊物	1 (1)	0	0	1 (1)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.64

15.6.4.　心臓関連事象

心臓関連事象の概略を表 33 に、グレード別の心臓関連事象を表 34 に示す。

心臓関連事象は、トラメチニブ群の 14 例（7%）の被験者に発現した。その内訳は、駆出率減少 11 例（5%）と左室機能不全 3 例（1%）であった。化学療法群では心臓関連事象の発現はなかった。

トラメチニブ群で発現したほとんどの心臓関連事象が、Grade 1 又は 2 であり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。ただし 1 例で発現した重篤な駆出率減少（被験者 402820）は治験薬との因果関係があると判断され、治験薬の投与中断／延期に至った。

Grade 3 の重篤な心臓関連事象が、トラメチニブ群の 2 例（1%未満）に 3 件発現した。1 例（被験者 400263）に駆出率減少と心不全が各 1 件、1 例（被験者 401271）に左室機能不全が 1 件発現したが、心不全を除き転帰は回復であった。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重篤な有害事象と判断され、治験薬の投与中止に至った。

重篤な有害事象ではないが、治験薬との因果関係があり投与中止にも至った心臓関連事象が 2 例に発現した（被験者 402956 で駆出率減少、被験者 402395 で左室機能不全）。

心臓関連事象の転帰は、14 例中 10 例（71%）が回復であった。心臓関連事象により治験薬の投与中断／延期に至った被験者は 14 例中 10 例（71%）、治験薬の減量に至った被験者は 14 例中 7 例（50%）であった。

表 33　　心臓関連事象の概略（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）	
	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
心臓関連事象発現例数	14 (7)	0
心臓関連事象発現件数	18	-
内訳		
n	14	-
重篤な心臓関連事象	3 (21)	-
治験薬と因果関係のある心臓関連事象	13 (93)	-
治験薬投与中止に至った心臓関連事象	4 (29)	-
死亡に至った心臓関連事象	0	-
発現回数		
n	14	-
1 回	11 (79)	-
2 回	2 (14)	-
3 回以上	1 (7)	-
転帰		
n	14	-
回復	10 (71)	-
軽快	1 (7)	-
未回復	3 (21)	-
後遺症ありの回復	2 (14)	-
死亡	0	-
最大グレード		
n	14	-
Grade 1	3 (21)	-
Grade 2	9 (64)	-
Grade 3	2 (14)	-
Grade 4	0	-
Grade 5	0	-
治験薬への対処		
n	14	-
治験薬投与中止	4 (29)	-
減量	7 (50)	-
変更なし	1 (7)	-
投与中断／延期	10 (71)	-
該当なし	0	-

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.71

注: 内訳、転帰、治験薬への対処では、1 例の被験者が複数のカテゴリーに含まれている可能性がある

表 34　　心臓関連事象：グレード別（安全性解析対象集団）

有害事象の分類 基本語 MedDRA 14.1/J14.1	被験者数（%）			
	最大グレード			全グレード
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
トラメチニブ群（N=211）				
心臓関連事象発現例数	3 (1)	9(4)	2 (<1)	14 (7)
駆出率減少	3 (1)	7 (3)	1 (<1)	11 (5)
左室機能不全	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)
心不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)
化学療法群（N=99）				
心臓関連事象発現例数	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	0	0
左室機能不全	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.64

15.6.4.1.　LVEF 低下（心エコー検査／MUGA 検査）

心エコー検査又は MUGA 検査で、トラメチニブ群の 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 10%以上低下かつ基準値下限を下回っていた被験者の割合は、化学療法群の 86 例中 2 例（2%）と比べてトラメチニブ群の 200 例中 14 例（7%）で高かった。トラメチニブ群の 14 例中 12 例の被験者が LVEF 低下の中断基準に該当し、CTCAE に基づく Grade 3 の左室機能不全が 1 例（被験者 401271）に認められた。

なお、LVEF 低下の中断基準に該当した被験者は、責任医師評価（12 例）と比べて独立評価（17 例）で多かった。

15.6.4.2.　高血圧

化学療法群に比べてトラメチニブ群では、血圧の上昇傾向が認められた。Grade 3 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群（収縮期血圧 20%及び拡張期血圧 21%）で高かった。

同様に有害事象でも、Grade 3 の高血圧の発現率は化学療法群（3%）に比べてトラメチニブ群（12%）で高かった。トラメチニブ群で高血圧により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかったが、3 例が治験薬の投与中断／延期、2 例が減量に至った。化学療法群では、高血圧により治験薬の減量又は投与中断／延期に至った被験者はいなかった。

15.6.4.3.　肺塞栓症

肺塞栓症は、トラメチニブ群で 3 例（1%）、化学療法群で 1 例（1%）に発現したが、転帰は、2 例が回復、1 例が軽快、1 例が未回復であった。

トラメチニブ群では、2 例（被験者 404741 及び被験者 402878）に Grade 3 の重篤な肺塞栓症が、1 例（被験者 400263）に重篤な Grade 2 の肺塞栓症が発現した。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。パクリタキセル投与例の 1 例（被験者 403364）に Grade 1 の肺塞栓症が発現したが、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

15.6.5.　肝事象

注目すべき有害事象に分類される肝事象を発現した被験者の割合は、化学療法群 4 例（4%）と比べてトラメチニブ群で 20 例（9%）で高かった。ほとんどの肝事象は Grade 1 又は 2 であった。

トラメチニブ群では、Grade 3 の肝事象が 4 例［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加］、Grade 4 の肝事象が 1 例（血中ビリルビン増加）に発現した。トラメチニブ群で肝事象を発現した 20 例のうち、治験薬の投与中止に至った被験者は 1 例（Grade 4 の血中ビリルビン増加）であり、16 例の被験者は治験薬への対処は不要であった。重篤な肝事象がトラメチニブ群の 1 例で 2 件（ALT 増加、血中ビリルビン増加）発現した。化学療法群では、Grade 4 の肝事象は認められず、Grade 3 の重篤な肝事象が 2 例（血中ビリルビン増加、肝酵素上昇）発現した。化学療法群で肝事象により治験薬の投与の中止に至った被験者はなかった。

トラメチニブ群で発現した肝事象は、ほとんどの発現時期が治験薬投与開始 1 ヵ月（29 日）以降であり、治験薬投与開始から発現までの平均日数は 45.0 日間、発現期間の平均値は 57.1 日間であった。化学療法群で発現した肝事象は、トラメチニブ群に比べてより早期に発現し（発現までの平均日数は 27.0 日間、持続期間は短かった（発現期間の平均値は 25.5 日間）。

基準値上限の 3 倍を超える ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者の割合は両群でほぼ同程度であり、トラメチニブ群で 8%（16 例）、化学療法群で 6%（6 例、すべてダカルバジン投与例）であった。また、基準値上限の 8 倍を超える ALT 増加又は AST 増加が認められた被験者の割合も両群でほぼ同程度であり、トラメチニブ群で 1%未満（2 例）、化学療法群で 1%（1 例）であった。

いずれの群においても、Hy’s Law［アルカリホスファターゼ（ALP）に関する基準を含む］に該当した被験者は見られなかった。

15.6.6.　肺臓炎

注目すべき有害事象の肺臓炎に分類される有害事象がトラメチニブ群の 2 例に認められた。2 例のうち、1 例では治験薬の減量に至った Grade 3 の間質性肺疾患と治験薬の投与中止に至った Grade 3 の肺臓炎が発現した。両有害事象ともに重篤な有害事象と判断され、治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は回復であった。また、治験薬の投与中止に至った Grade 2 の肺臓炎が 1 例で発現した。この有害事象も重篤な有害事象と判断され、治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は後遺症ありの回復であった。

15.7. 臨床検査値の評価

15.7.1.　血液生化学検査

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（いずれかの群で 3%以上）は、トラメチニブ群で ALT 増加 6 例（3%）、化学療法群で ALP 増加 3 例（3%）、ALT 増加 3 例（3%）、ナトリウム低値 3 例（3%）であった。

15.7.2.　血液学的検査

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。血液学的検査値が Grade 3 又は 4 へ悪化した被験者は、トラメチニブ群と比べて化学療法群で多く認められた。

15.8. その他の安全性評価

15.8.1.　バイタルサイン

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（トラメチニブ群 76%及び化学療法群 82%）。心拍数減少は、化学療法群（4%）と比べてトラメチニブ群（16%）で多かった。一方、心拍数増加は、化学療法群（14%）と比べてトラメチニブ群（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群（1.56%）で高かった。

15.8.2.　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、化学療法群のダカルバジン投与例の 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。

15.8.3.　心機能検査

心エコー検査、MUGA 検査の結果は 15.6.4.1.に示す。

12 誘導心電図

Grade 3 又は 4 の Bazett's formula 補正 QT 間隔（QTcB）延長（501 msec 以上）の発現率は、いずれの投与群でも低く同程度であった（トラメチニブ群 2%、化学療法群 1%）。トラメチニブ群の 4 例及び化学療法群の 2 例は 60 msec を超える QTcB のベースラインからの変化（最悪ケースの変化）が認められた。501 msec 以上への 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（被験者 400578）は治療期間中の QTc 値が 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未補正の QT 間隔は 360msec 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 QT 間隔は 400 msec、QTcB は 358 msec、QTcF は 371 msec であっ

た。実施医療機関の心電図判定では、QTc 値 683 msec の心拍数は 149～167 bpm となり、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。

Grade 3 又は 4 の QTcB 延長（501 msec 以上への延長）の発現率は、パクリタキセル投与例（0%）と比べてダカルバジン投与例（2%）で高かった。

16. 健康関連 QOL 及び薬物動態の結果

16.1.　健康関連 QOL

化学療法群と比べて、トラメチニブ群の健康関連 QOL は機能面の支障が少なく、健康状態の低下もわずかで、症状の悪化も少なかった。化学療法群と比べてトラメチニブ群で報告された QOL の低下はわずかであり、臨床的に重要な可能性は低く、発現時期も遅かった。また、トラメチニブ群では疲労、悪心・嘔吐、呼吸困難、食欲不振又は便秘への影響は、ほぼ報告されなかった。トラメチニブ群では、疼痛及び不眠はベースラインと比較してわずかな改善も見られ、下痢では悪化が見られた。一方、化学療法群ではベースラインと比較して PD 時点における疲労、悪心・嘔吐、呼吸困難、食欲不振及び便秘の悪化が認められ、疼痛、不眠及び下痢は変化が見られなかった。

16.2.　薬物動態の結果

トラメチニブの血漿中濃度を表 35 に示す。

サイクル 2、5、8 の開始時（治験薬投与前かつ前回の治験薬投与から 12～36 時間後）に採血し、トラメチニブの血漿中濃度を測定した。トラメチニブの血漿中濃度の平均値（標準偏差）は、サイクル 2 で 14.5（4.63）ng/mL、サイクル 5 で 13.3（3.62）ng/mL、サイクル 8 で 13.2（4.30）ng/mL であった。

表 35　　トラメチニブの血漿中濃度（薬物動態解析対象集団）

サイクル	採血時間	被験者数 (n)	平均値 (ng/mL)	標準偏差 (ng/mL)	中央値 (ng/mL)	最小値 (ng/mL)	最大値 (ng/mL)
2	投与前（12～36 時間）	132	14.5	4.63	14.1	6	34
	朝の投与から 4～8 時間後	24	22.0	7.84	19.4	12	45
5	投与前（12～36 時間）	80	13.3	3.62	13.3	5	24
	朝の投与から 4～8 時間後	17	17.1	6.55	15.9	10	32
8	投与前（12～36 時間）	41	13.2	4.30	13.3	3	25
	朝の投与から 4～8 時間後	5	16.3	5.12	15.8	10	24

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 11.2

注: 朝の治験薬投与前に採取した検体のデータを「投与前」とし、直近の投与からの時間経過は問わない。「投与前（12～36 時間）」は、朝の治験薬投与前かつ前回の治験薬投与から 12 時間以上後、36 時間以内に採取した検体のデータとした。「朝の投与から 4～8 時間後」とは、朝の治験薬投与から 4～8 時間後に採取した検体のデータとした。

17. 結論

本試験の結果から、切除不能又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者に対する治療薬としてトラメチニブの臨床的有用性と忍容性のエビデンスを示した。トラメチニブ投

与により腫瘍病変は有意な縮小を示し、PFS 及び OS も臨床的に意義のある改善を示した。トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与は、忍容可能な安全性プロファイルを示した。

18. 報告書の日付

2012 年 6 月

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	400259 （GSK1120212 2 mg）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）

患者背景
右腋窩リンパ節転移を伴う黒色腫を有する 51 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、高血圧（既往）、疲労、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎および貧血などであった。喫煙歴あり。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、アルプラゾラム、パラセタモール／オキシコドン、総合ビタミン剤、トラゾドン、ロラゼパム、グルコン酸第一鉄およびエリスロマイシンであった。事象発現時の併用薬は、エリスロマイシン以外のベースライン時併用薬に加え、シタロプラム、クリンダマイシン外用薬、ヒドロコルチゾン外用薬、トラマドール、ドキシサイクリン、ナプロキセン、オメプラゾール、セファレキシンおよびレボフロキサシンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニングから Day 211 まで：全ての ECG に異常が認められたが、治験責任医師により臨床的な意義はないとされた。

LVEF の要約	心エコー（正常値範囲下限： 50%）	心拍数（bpm）
スクリーニング：	61%	75
Day 21	57%	57
Day 85	55%	63
Day 148	49%	73
Day 155	55%	--
Day 211	55%	74

有害事象の記述
グレード 1 の洞性徐脈が Day 21～148 に出現した。Day 142 の血圧は 127/74 mmHg （グレード 1）であった。GSK1120212 投与開始から 148 日が経過した 2011 年 7 月 29 日、グレード 2 の LVEF 減少が検出された。症状は認められなかった。同日、心エコーで LVEF 49%が示され、一方スクリーニング時の LVEF は 61%であった。同日、この LVEF 減少のため、治験薬投与を一時中断した。Day 155 の心エコー再検査時の LVEF は 55%であった。
Day 155、LVEF 減少の消失が報告され、同日 GSK1120212 投与を再開した。

治験責任医師は、LVEF 減少が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は、2011 年 3 月 4 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 104 に治験薬の服薬を忘れ（服薬不遵守）、Day 148～154 までは LVEF 減少のため一時中断し、Day 217 は左下肢浮腫のため 1 日中断した。被験者の GSK1120212 2 mg 投与期間は、Day 1～103、Day 105～147、Day 155～216 および Day 218～であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、駆出率減少とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	400263（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0009335A, Z0009335B, Z0009335C, Z0009335E
SAE - 基本語（グレード）：	心不全（グレード 3）、蜂巣炎（グレード 2）、呼吸困難（グレード 2）、駆出率減少（グレード 3）、間質性肺疾患（グレード 3）、起立性低血圧（グレード 3）、肺臓炎（グレード 3）、肺塞栓症（グレード 2）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	肺臓炎（グレード 3）、駆出率減少（グレード 3）、頻脈（グレード 1）、心不全（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	間質性肺疾患（グレード 3）、肺臓炎（グレード 3）、駆出率減少（グレード 3）

患者背景

右腋窩リンパ節、肝、脾臓及び左肺に転移した結節性黒色腫を有する 78 歳の白人男性。悪性胸水の病歴はなし。

関連病歴

ベースラインにおける関連する病歴は、高脂血症、グレード 1 の肺気腫及び失神（既往）であった。喫煙歴あり。冠動脈疾患、心臓への腫瘍の転移、心嚢液貯留、その他の心血管疾患の既往歴やうっ血性心不全、不整脈、弁膜症、肺塞栓症、慢性閉塞性肺疾患又は貧血等の危険因子はなし。自己免疫疾患又は血管疾患の病歴もなし。アントラサイクリン系抗生物質、

トラスツズマブ、ミトキサントロン塩酸塩又はその他の心毒性薬による治療歴はなかった。胸部／胸腔への放射線療法歴はなく、肺手術歴もなし。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ロバスタチン、総合ビタミン剤及びドキシサイクリンであった。
起立性低血圧及び蜂巣炎発現時の併用薬には、ドキシサイクリン以外のベースラインの併用薬に加え、ヒドロコルチゾン外用薬があった。
間質性肺臓炎の発現時の併用薬は、ロバスタチン、総合ビタミン剤、チオトロピウム、ヒドロコルチゾン外用薬、アセトアミノフェン、合剤、酸化亜鉛外用薬、リシノプリル及び酸素療法であった。
さらに、肺臓炎、LVEF 低下及び心不全発現時のアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤以外の併用薬には、オメプラゾール、ドキシサイクリン及びオンダンセトロンがあった。
その他、息切れ及び肺塞栓症発現時の併用薬は、アセチルサリチル酸、カルベジロール及びフロセミドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーングから Day 120 まで：すべての ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。
スクリーング：血圧は 151/69 mmHg であった。
Day 18：血圧は 143/71 mmHg であった。
Day 19：脳 MRI で異常は認められず、心エコーは本質的に正常であった。検査結果は、リン酸塩 2.1 mg/dL（NR：2.7～4.5 mg/dL）、カリウム 3.3 mEq/L（NR：3.5～5 mEq/L）、カルシウム 8.3 mg/dL（NR：8.5～10.5 mg/dL）、BUN 21 mg/dL（NR：10～20 mg/dL）及びクレアチニン 79.6 umol/L（NR：61.9～123.8 umol/L）であった。
Day 21：カルシウムは 7.8 mg/dL（NR：8.5～10.5 mg/dL）であった。
Day 39：血圧は 106/59 mmHg であった。
Day 48：肺機能検査で一酸化炭素拡散能（DLCO）予測値は 30%であった。
Day 60：心電図（ECG）で洞性頻脈及び左脚前枝ブロック（治験責任医師は、臨床的に意義はないとした）が示された。CT スキャンでは、両側性に広がるすりガラス様の間質陰影の発現を両肺に認め、肺転移性疾患は安定していた。
Day 61：気管支鏡検査で採取した分泌物の培養結果は陰性であった。
Day 83：胸部 CT スキャンでは、小葉中心性肺気腫に併発していた両肺の間質性変化は、Day 60 の検査結果と比べて比較的安定しているように見受けられ、上葉に幾分の改善を認める以外に変化は見られなかった。両肺のすりガラス様変化の一部、とりわけ右下葉には改善が見られたが、散在して認められた肺結節肥大のいくつかは、前回の検査時と比べて容積が少し増しているように見えた。石灰化肉芽腫も少し認められた。この他の結果として、病変には縮小したものと変わらないものが混在しており、ベースライン時に存在していた縦隔

リンパ節が再出現していた。すべての標的病変で固形がんの治療効果判定規準（RECIST）基準に定める効果が認められた。心嚢液貯留や胸水の所見は得られなかった。
Day 102：DLCO 予測値は 38%であった。
Day 108：胸部 X 線検査では、びまん性のすりガラス様陰影及び間質性変化を認め、複数の結節も見られた。胸部 CT 血管造影スキャンで肺塞栓症は認められなかったが、すりガラス様間質性変化が両肺全体にびまん性に広がり続け、小葉中心性及び傍隔壁型肺気腫も重ねて認められた。ECG は Day 60 の ECG と比べて変化なし。検査結果は、トロポニン陰性、マグネシウム、リン、カルシウム、ナトリウム及びカリウムは正常値範囲内であった。
Day 127：胸部 X 線検査及び ECG で急性変化は示されなかった。右上腹部超音波検査で胆石症を認めたが、胆嚢炎の所見は得られなかった。胸部 CT スキャンで非閉塞性の肺塞栓が示された。

LVEF の要約	心エコー（正常値範囲下限：50%）
スクリーニング	60%
Day 18	64%
Day 63	56%
Day 108	35%
Day 119	48%
Day 120	64%（安静／ストレス負荷時の核医学検査）

有害事象の記述：蜂巣炎及び起立性低血圧
2011 年 5 月 4 日、GSK1120212 の初回投与から 19 日後、被験者は、グレード 3 の起立性低血圧及びグレード 2 の右肩の蜂巣炎のため入院した。同日、浴室から戻る時に頭部ふらふら感が発現し、地面に転倒した。頭部を打ってはおらず、「振動」を経験することもなかった。病院に搬送された。救急処置室での当初の血圧（07：17 時）は 126/64 mmHg であった。血圧は低下し続け、07：35 時には最低値（94/51 mmHg）を記録した。入院前（10：00 時）の血圧は 112/57 mmHg であった。入院時（11：08 時）のバイタルサインは、血圧 120/66 mmHg、心拍数 94 bpm、呼吸数 16 bpm、体温 36.1℃であった。脳 MRI で異常は認められず、心エコーも本質的に正常であった。検査結果は、グレード 1 の低リン酸血症（2.1 mg/dL；NR：2.7～4.5 mg/dL）、グレード 1 の低カリウム血症（3.3 mEq/L；NR：3.5～5 mEq/L）、グレード 1 の低カルシウム血症（範囲：7.8～8.3 mg/dL；NR：8.5～10.5 mg/dL）、ナトリウム 131 mEq/L（NR：135～145 mEq/L）、BUN 21 mg/dL（NR：10～20 mg/dL）、クレアチニン 79.6 umol/L（NR：61.9～123.8 umol/L）及び血小板数 128 K/mm^3（NR：150～400 mm^3）であった。治験薬の投与は継続した。失神は、血管内血液量減少及び起立性低血圧による可能性が最も高いように見受けられた。バンコマイシン静注用、セファレキシン、ミコナゾール外用薬、静脈内水分補給（生理食塩液＋塩化カリウム）、塩化カリウム及びカリウムリン酸塩の投与を実施した。Day 22、起立性低血圧は回復と報告され、同日、被験者は退院した。Day 39、右肩の蜂巣炎は回復と報告された。

治験責任医師は、起立性低血圧及び右肩蜂巣炎が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

有害事象の記述：間質性肺疾患
Day 48、肺機能検査で DLCO 予測値は 30%であった。2011 年 6 月 14 日、GSK1120212 の初回投与から 60 日後、被験者は、グレード 3 の症候性間質性肺臓炎のため入院した。同日、被験者はクリニックを受診した。帰宅すると、悪寒及びグレード 1 の発熱が発現した。グレード 1 の疲労も訴えた。精査のため、クリニックを再診した。受診時の身体的診察結果は、心拍数 111 bpm、体温 38.8℃及び酸素飽和度 52%（2L の酸素療法下）であった。弱い断続性ラ音も聴取した。酸素補給量を 12L に増量すると、酸素飽和度は 90 台前半に改善した。Day 60 に実施した CT スキャンでは、両側性に広がるすりガラス様の間質陰影の発現を両肺に認め、肺転移性疾患は安定していた。Day 61、治験薬の投与を中断した。同日、気管支鏡検査を実施したところ、分泌物の培養結果は陰性であった。Day 63 の心エコーでは、LVEF 56%であった。プレドニゾン、インヘラー、メチルプレドニゾロン静注用、アセトアミノフェン、オンダンセトロン、ミダゾラム、ミコナゾール、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム合剤、モルヒネ、オメプラゾール、エノキサパリン、フロセミド、塩化カリウムの投与と酸素療法を実施した。Day 73、被験者は退院した。GSK1120212 の投与中断は継続した。
Day 83、胸部 CT スキャンを実施した。小葉中心性肺気腫に併発していた両肺の間質性変化は、Day 60 の検査結果と比べて比較的安定しているように見受けられ、上葉に幾分の改善を認める以外に変化は見られなかった。両肺のすりガラス様変化の一部、とりわけ右下葉には改善が見られたが、散在して認められた肺結節のいくつかは、前回の検査時と比べて容積が少し増しているように見えた。石灰化肉芽腫も少し認められた。この他の結果として、病変には縮小したものと変わらないものが混在しており、ベースライン時に存在していた縦隔リンパ節が再出現していた。すべての標的病変で RECIST 基準に定める効果が認められた。心嚢液貯留や胸水の所見は得られなかった。Day 87、症状が消失したことから、間質性肺臓炎は回復と報告された。Day 88、GSK1120212 の用量を 1 mg に減量して投与を再開した。
Day 102、呼吸器科診察時に DLCO 検査を実施した結果、DLCO 予測値は 38%であった。呼吸器科医は、被験者の症状は客観的にみて幾分改善しているように見受けられたと結論づけ、酸素補給量を減量し、肺リハビリテーションと 4 週間のステロイド漸減法を実施することも推奨した。

治験責任医師は、間質性肺臓炎が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：肺臓炎、駆出率減少、心不全、頻脈
2011 年 8 月 1 日、GSK1120212 の初回投与から 108 日後、被験者は、グレード 3 の肺臓炎、グレード 3 の LVEF 低下及びグレード 3 の心不全のため入院した。身体的診察所見は、心拍数 113 bpm（グレード 1 の頻脈）、呼吸数 30 bpm、酸素飽和度 45%（5L の酸素療法下）、

動脈血ガス pH は 7.47 であった。両レベル設定陽圧呼吸（BiPAP）を開始すると、酸素飽和度は 100%に改善した。フロセミド 40 mg も投与した。同日、頻脈に加え、これらの事象のため GSK1120212 の投与を中止した。入院時の胸部 X 線検査では、びまん性のすりガラス様陰影及び間質性変化を認め、複数の結節も見られた。胸部 CT 血管造影スキャンで肺塞栓症は認められなかったが、すりガラス様間質性変化が両肺全体にびまん性に広がり続け、小葉中心性及び傍隔壁型肺気腫も重ねて認められた。心エコーで LVEF は 35%（スクリーング時：LVEF 60%）であった。Day 108 の ECG は Day 60 の結果（洞性頻脈、左脚前枝ブロック）と比べて変化なし。検査結果は、トロポニン陰性、入院期間中のマグネシウム、リン、カルシウム、ナトリウム及びカリウムはすべて WNL であった。Day 109、頻脈は回復と報告された。被験者の排尿量は 2L であり、カルベジロール（6.25mg 1 日 2 回）及びリシノプリル（5mg 1 日 1 回）の投与を開始した。その他の治療は、サルブタモール、アセトアミノフェン、ドキシサイクリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム静注用、アセチルサリチル酸及びミコナゾールであった。Oxymizer により酸素量 6 L へと離脱を図り、段階的に漸減し続け、Day 113、鼻カニューレによる 2 L の酸素療法で酸素飽和度が 90 台前半（ベースライン）になった時点で離脱した。同日、被験者は退院した。Day 114、肺臓炎はグレード 2 に改善した。Day 119 の心エコーで LVEF は 48%であった。翌日（Day 120）、安静時及びストレス負荷時の心筋血流核医学検査で LVEF は 64%であったが、同日、LVEF 低下は回復と報告された。心不全は未回復であった。

治験責任医師は、肺臓炎、LVEF 低下、心不全及び頻脈が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：呼吸困難及び肺塞栓症
2011 年 8 月 20 日（Day 127）、GSK1120212 の最終投与から 20 日後、被験者は、グレード 2 の息切れ及びグレード 2 の肺塞栓症のため入院した。同日、安静時呼吸困難が悪化したため救急処置室を受診した。8L の酸素療法を実施後、呼吸困難は改善した。胸部 X 線検査及び ECG で急性変化は示されなかった。右上腹部超音波検査で胆石症を認めたが、胆嚢炎の所見は得られなかった。胸部 CT スキャンで非閉塞性の肺塞栓が示された。プレドニゾン、アセトアミノフェン、メチルプレドニゾロン静注用、モルヒネ、エノキサパリン、サルブタモール、サルブタモール＋イプラトロピウム合剤、ナプロキセン、ニトログリセリン、マクロゴール及びセンナの投与を実施した。息切れ及び肺塞栓症は未回復であった。被験者は退院後、在宅ホスピスへ移行し、Day 132、死亡した。死亡原因は不明であった。

治験責任医師は、息切れ及び肺塞栓症が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 16 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 61～87 まで、間質性肺臓炎のため、治験薬の投与を中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、

用量 2 mg が Day 1～60、用量 1 mg（間質性肺臓炎による減量）が Day 88～107 であった。Day 108、肺臓炎、LVEF 低下、心不全及び頻脈のため、GSK1120212 の投与を中止した。Day 132、GSK1120212 の最終投与 25 日後、被験者は死亡した。死亡原因は不明であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、間質性肺疾患、肺臓炎、駆出率減少、心不全及び頻脈とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験責任医師の意見同様、蜂巣炎、起立性低血圧、呼吸困難及び肺塞栓症とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	400377 (dacarbazine1000 mg/m^2)a
安全性データベース管理番号：	Z0010203A
SAE‐基本語（グレード）：	急性冠動脈症候群（グレード 2）
a. 事象発現後に GSK1120212 にクロスオーバー	

患者背景

リンパ節（右傍気管及び左腋窩）に転移した悪性黒色腫を有する 64 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連する病歴は、高脂血症、グレード 2 の高血圧、及び消化不良であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬はマルチビタミン、ビタミン C、及び水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウムであった。

急性冠動脈症候群発現時の併用薬は、試験開始時の薬剤に加え、米ぬかサプリメント、ワセリン、メトプロロール、アセチルサリチル酸、及びオメプラゾールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

スクリーニングから試験 127 日まで：すべての ECG が異常であったが、治験責任医師によると、臨床的に意義はなかった。

試験 65 及び 66 日：連続トロポニン検査は陰性であった（<0.1 ng/mL、基準値 0-0.1 ng/mL）。

試験 66 日：心臓カテーテル検査は重度冠動脈アテローム性硬化症を示し、LVEF は 60%と推定された。

LVEF の要約：	心エコー（正常値範囲下限： 50%）
スクリーニング	55%
Day21	55%
Day66（心臓カテーテル検査）	60%
Day87	64%
Day175	55%

有害事象の記述
試験 58 日、治療処方にメトプロロールを追加した。2011 年 6 月 22 日、dacarbazine 投与開始の 65 日後、被験者はグレード 2 の急性冠動脈症候群（ACS）のために入院した。連続トロポニン検査は陰性であった（<0.1 ng/mL、NR 0-0.1 ng/mL）。試験 66 日、心臓カテーテル検査は重度冠動脈アテローム性硬化症を示し、LVEF は 60%と推定された。カテーテル検査所見に基づき、ステントを留置した。dacarbazine の投与を継続し、さらにクロピドグレル及びニトログリセリンを投与した。被験者は状態が安定し、試験 67 日に退院した。退院時に交付した薬剤は、シンバスタチン及びパントプラゾールに加え、クロピドグレル、アセチルサリチル酸、及びニトログリセリンであった。ACS は持続していた。

治験責任医師は、ACS が dacarbazine によって引き起こされたとする合理的な可能性はないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 19 日（試験 1 日）に dacarbazine の初回投与を受けた。また、試験 1、22、43、64、85、及び 106 日に dacarbazine1000 mg/m^2 の投与を受けた。
疾患の進行により、dacarbazine を中止し、試験 155 日に GSK1120212 を開始した。試験 177 日から 189 日まで、斑状丘疹状皮疹のために GSK1120212 を中断した。被験者は試験 155 日から 176 日まで 2 mg、試験 190 日以降は 1.5 mg（発疹のために減量した）の GSK1120212 の投与を受けた。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続していた。

治験依頼者の見解：
　急性冠動脈症候群は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	400379（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0009265A, Z0009265B, Z0009265C
SAE‐基本語（グレード）	心筋梗塞（グレード 3）、心筋梗塞（グレー

	ド 5）、失神（グレード 3）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	心筋梗塞（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）	心筋梗塞（グレード 5）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）

患者背景
左胸壁、心横隔膜リンパ節、左肺、左腎及び皮下リンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 77 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、貧血、低アルブミン血症、心房細動（2005 年から未回復）及び心臓除細動による心臓ショック後状態（2006 年 9 月以前に発現、具体的な日付は不明）であった。喫煙者であった（現在）。狭心症、糖尿病、高血圧、心筋梗塞（MI）又は脳卒中の既往歴はなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン並びに失神、MI 及び LVEF 低下発現時の併用薬は、ワルファリン、アミオダロン及びアセトアミノフェン＋ヒドロコドン合剤であった。
致死的な MI 発現時の併用薬は、上記併用薬に加え、クロピドグレル、アセチルサリチル酸、メトプロロール及びラミプリルであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーング：ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。
Day 15：連続的な ECG 記録で MI が確認された。心カテーテルで 99%の狭窄が示された。
Day 18：ECG は正常であった。同日、実施した ECG の再検査で異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。

	ヘモグロビン（NR：120～160 g/L）
スクリーニング	100（NR：125～170 g/L）
Day 1	108（NR：125～170 g/L）
Day 11	95
Day 12	77
Day 13	117
Day 40	89（NR：125～170 g/L）
Day 63	82（NR：141～180 g/L）

	トロポニン I（NR：0～0.5 ng/mL）
Day 15	37.20

Day 16	30.70

LVEF の要約	心エコー（正常値範囲下限：50%）
スクリーニング	65%
Day 16	45%
Day 61	25%（正常値範囲下限：50%）

有害事象の記述：失神、心筋梗塞、駆出率減少
2011 年 4 月 25 日、GSK1120212 の投与開始から 11 日後、被験者は、グレード 3 の失神のため入院した。同日、グレード 3 の浮動性めまい、グレード 3 の脱水、グレード 3 の貧血、グレード 2 の嘔吐及びグレード 3 の冠動脈疾患も発現した。Day 11 及び 13、静脈内水分補給を実施し、2 単位の濃厚赤血球輸血も実施した（ヘモグロビン 77 g/L；NR：120～160 g/L）。Day 12、失神のため治験薬の投与を中断した。Day 13、失神は回復と報告された。
4 日後（Day 15）の入院中、被験者は胸痛を訴えた。連続的な ECG 記録及びトロポニン（最大 37.20 ng/mL；NR：0～0.5 ng/mL）によりグレード 3 の MI を確認した。被験者は他院に移送され、Day 15、心カテーテルで 99%の狭窄が示されたため、ステント装着による経皮的冠動脈形成術（PTCA）を施行した。グレード 2 の高脂血症であることも認められた。MI のため、治験薬の投与中断を継続し、クロピドグレル、アスピリン、ラミプリル、メトプロロール、プラバスタチン、パントプラゾール及びヘパリンの投与を実施した。Day 16 の心エコーでグレード 2 の LVEF 低下（40～45%）が示された（スクリーング時の LVEF：65%）。Day 19、心筋梗塞は回復と報告され、Day 20、被験者は安定した状態で退院した。LVEF 低下は未回復であった。Day 26、GSK1120212 の投与を再開した。

治験責任医師は、失神、心筋梗塞及び LVEF 低下が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断した。失神は、最近の嘔吐による可能性が考えられた。

有害事象の記述：心筋梗塞
2011 年 6 月 16 日、GSK1120212 の投与開始から 63 日後、被験者は、慢性貧血により 2 単位の濃厚赤血球輸血を受けるため救急処置室を受診した。輸血後まもなく、努力性呼吸及び酸素飽和度低下が発現した。精査の結果、別の MI に罹患していることが示唆されたため、被験者は入院した。酸素療法を開始し、緩和療法を実施した。Day 64、ECOG パフォーマンスステータス悪化（2 から 3 へと）を認めたため、GSK1120212 の投与を中断した後、MI のため投与を中止した。Day 64 の血圧は 104/66 mmHg であった。被験者の状態は悪化し、Day 65、心筋梗塞（グレード 5）のため死亡した。剖検実施の有無は不明であった。

治験責任医師は、心筋梗塞が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断し、基礎疾患の冠動脈疾患悪化によるものであるとした。

被験者の状態

被験者は、2010 年 4 月 15 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 12～25、失神及び MI のため、治験薬の投与を中断し、Day 64、ECOG パフォーマンスステータス悪化のため投与を中断した。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～11 及び Day 26～63 であった。Day 64、心筋梗塞のため、GSK1120212 の投与を中止した。Day 65、治験薬の最終投与から 2 日後、MI のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、失神、心筋梗塞及び駆出率減少とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	401271 (GSK1120212 2 mg)
安全性データベース管理番号：	Z0009676A
SAE - 基本語（グレード）	左室機能不全（グレード 3）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	左室機能不全（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	左室機能不全（グレード 3）

患者背景
肝臓、右鼡径リンパ節及び外側鼡径リンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 58 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴はグレード 1 の高血圧、甲状腺機能低下症および疲労であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はビソプロロール、リシノプリル、シタロプラムおよびヨウ化カリウムであった。
事象発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えメトロニダゾール外用剤であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニングから Day 42 まで：すべての ECG が正常であった。

LVEF の要約	心エコー（正常値範囲下限：60%）
スクリーニング	80%
Day 34	30%

Day 50	50%

有害事象の記述
Day 21 の患者の血圧は 110/70 mmHg であった。2011 年 5 月 24 日（GSK1120212 の初回投与後 34 日目）、臨床的に重要なグレード 3 の左室機能不全が確認された。同日の心エコーによる LVEF は 30%であった（スクリーニング LVEF は 80%）。患者は当初は無症状であったが、翌日にグレード 1 の疲労を呈した。この左室機能不全により Day 35 に治験薬投与を中止した。Day 50 の心エコー再検査では LVEF が 59%であり、この日に左室機能不全は解消したと報告された。治験責任医師は、左室機能不全が GSK1120212 によって生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 4 月 21 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 1～34 に GSK1120212 2 mg の投与を受け、Day 42 に左室機能不全によって GSK1120212 投与を中止した。データカットオフ（2011 年 11 月 26 日）の時点で被験者の追跡調査は継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、左室機能不全とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	401278（dacarbazine 1000 mg/m^2； GSK1120212 2 mg にクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：	Z0010539A
SAE‐基本語（グレード）	失語症（グレード 3）

患者背景
右肺に転移した黒色腫を有する 21 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 2 の高血圧であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ラミプリルであった。化学療法施行前にグラニセトロン、オンダンセトロン及びメトクロプラミドの投与を受けていた。
事象発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ドキシサイクリンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 114：ECG を含めすべての検査で病的所見は認められなかった。

有害事象の記述
Day 43、疾患進行のため、dacarbazine の投与を中止し、Day 57、GSK1120212 の投与を開始した。2011 年 7 月 12 日（Day 114）、dacarbazine の最終投与から 91 日後及び GSK1120212 の投与開始から 57 日後、被験者はグレード 3 の不全失語症のため入院した。Day 115、不全失語症のため、治験薬の投与を中断し、アスピリン（予防）の投与を開始した。すべての検査［ECG、脳波、頭蓋 CT、頭蓋 MRT、経食道心エコー（TE）］で病的所見は認められなかった。Day 117、不全失語症は回復と報告された。Day 120、GSK1120212 の投与を再開した。

治験責任医師は、不全失語症が dacarbazine 及び／又は GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 21 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。被験者の dacarbazine 1000 mg/m^2 の投与日は Day 1 及び 23 であった。疾患進行のため、dacarbazine の投与を中止し、Day 57、GSK1120212 の投与を開始した。
Day 115～119、不全失語症のため GSK1120212 の投与を中断した。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 57～114 及び Day 120～141 であった。Day 142、疾患進行のため、GSK1120212 の投与を中止した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、失語症とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402007（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0008448A, Z0008448B, Z0008448C
SAE - 基本語（グレード）：	胸水（グレード 3）、脱水（グレード 3）、腎不全（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	腎不全（グレード 5）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）	腎不全（グレード 5）

患者背景
肝、肺、リンパ節、胸壁及び右乳房に転移した黒色腫を有する 61 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、先天性単腎（右）、疲労及び甲状腺機能低下症であった。元喫煙者であった。抗癌療法歴は、放射線療法（2010 年 3 月～2010 年 4 月）及びシスプラチン（2010 年 3 月～2010 年 4 月）であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 1 であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、レボチロキシンであった。
事象発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ジヒドロコデイン及びエノキサパリンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーング：ECG の結果は、QT 補正間隔が 368.0 msec と正常であった。エコー／MUGA スキャンで LVEF は 60%（正常値範囲下限：55%）であった。胸部 CT スキャンで多発性肺転移が示されたが、胸水は見られなかった。
Day 6：診断検査結果は、酸素飽和度が 42%（NR：93～97%）、血液 pH 7.422、pO2 が 25.3 mmHg であった。
Day 10：便検体に病原菌は検出されなかった。胸部 X 線検査で両側に少量の胸水が示された。浸潤は見られなかった。両肺にサイズが最大 1.3 cm の病変を伴う肺転移が確認されていた。心臓は、血管血流の障害を示す徴候なく正常に見受けられた。
Day 11：腹部超音波検査で著明な肝腫大が示された。左肝葉は、左側腹部に入り込んで腹壁に接するとともに多発する不均一な病変も伴い、肝転移の条件に適合した。左側腹部には、肝臓から約 12×7.9 cm 遠位に境界明瞭な嚢胞性腫瘤も認められ、血腫の条件に適合した。脾臓は小さく境界明瞭であった。胆嚢に疑いなし。右腎には、複数の嚢胞が見られたが右腎のサイズは正常で、尿閉の徴候はなかった。左腎は欠損していた。膀胱は充満し境界明瞭であった。
Day 12：同日に採取した尿の培養検査で大腸菌、肺炎桿菌及びエンテロコッカス・フェカーリスが検出された。
Day 13：腹部超音波検査で左腹部中央の嚢胞性腫瘤のサイズに変化は認められなかった（12×9 cm）。試験穿刺を実施すると、血液の混ざった液体 3 ml が採取され、腫瘤は血腫であると判定された。
Day 15：胸部 X 線検査で左側に新たな胸水が確認された。
Day 17：腹部超音波検査で、とりわけ左肝葉の著明な肝腫大が確認された。背面境界に最大 8 cm に及ぶ肝転移があったことから、外側境界は不均一な部分もあった。左肝葉のびまん性転移が認められた。肝内胆管及び脈管系に疑いなし。胆嚢に疑いなし。脾臓のサイズは正常で、実質に疑いなし。右側の先天性単腎のサイズは正常で、実質も正常であった。尿閉の徴候なし。膀胱は空であった。左側腹部中央に確認されていた血腫（11×8 cm）は、後腹膜

腔にあるとも考えられた。前回の超音波検査時と比べて、血腫は容積を増していなかった。右肝葉、左腹部中央及び左骨盤領域周辺に新たに発現した腹水も認められた。

	クレアチニン（NR：31～101 µmol/L）	BUN（NR：1.4～8.6 mmol/L）	尿酸（NR：2.4～5.7 mg/dL）
スクリーニング	74	6.8	NA
スクリーニング 2	82	6.9	NA
Day 1	96	10.1	NA
Day 10	199.784（NR：53.04～97.24 µmol/L）	51.051（NR：6.2118～19.9206 mmol/L）	12.3

有害事象の記述：胸水
スクリーング時の胸部 CT スキャンで多発性肺転移が示されたが、胸水は見られず、同様に胸水の臨床徴候も見られなかった。
2011 年 3 月 16 日、GSK1120212 の投与開始から 6 日後、被験者は、グレード 3 の胸水のため入院した。同日、治験薬の投与は継続した。呼吸困難が発現し、状態は悪化した。診断検査結果は、酸素飽和度 42%（NR：93～97%）、血液 pH は 7.422、pO2 25.3 mmHg であった。Day 8、胸水は回復と報告された。

治験責任医師は、胸水が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

有害事象の記述：脱水及び腎不全
2011 年 3 月 20 日、GSK1120212 の投与開始から 10 日後、胃腸障害（胃腸炎）及び失神が発現した。被験者は自宅で失神し、転倒した。転倒により口唇を損傷し、広範囲に及ぶ内出血が発現した。全身健康状態は「不良」と記述された。被験者は、胃腸障害に関連するグレード 3 の脱水のため入院した。胃腸炎の既往歴はなく、スクリーング時の QoL に関する質問票でも嘔吐や下痢はないと記述した。入院前に、胃腸炎に対して特別な治療は受けていなかった。水分摂取量が十分でなかった（1 日に 1 L）ことが認められた。入院時には、身体に複数の血腫が見られ、舌の乾きや留置ポートの変位が認められた。同日の晩、病院内で複数回の嘔吐及び 1 回の下痢が発現した。便検体に病原菌は検出されなかった。胸部 X 線検査で両側に少量の胸水が示された。浸潤は見られなかった。両肺にサイズが最大 1.3 cm の病変を伴う肺転移が確認されていた。心臓は、血管血流の障害を示す徴候なく正常に見受けられた。クレアチニン 199.784 µmol/L（NR：53.04～97.24 µmol/L）及び BUN 51.051 mmol/L（NR：6.2118～19.9206 mmol/L）の各種検査結果に基づいて、腎不全と診断された。この検査結果は、胃腸炎（下痢／嘔吐）による脱水であったことから、腎前性腎不全であると解釈された。同日、脱水のため、治験薬の投与を中断し、腎不全のため投与を中止した。腎機能を改善するため、静脈内補液を実施した。
超音波検査により腹腔内血腫が確認された。Day 11 の腹部超音波検査で著明な肝腫大が示された。左肝葉は、左側腹部に入り込んで腹壁に接するとともに多発する不均一な病変も伴

い、肝転移の条件に適合した。左側腹部には、肝臓から約 12×7.9 cm 遠位に境界明瞭な嚢胞性腫瘤も認められ、血腫の条件に適合した。脾臓は小さく境界明瞭であった。胆嚢に疑いなし。右腎には、複数の嚢胞が見られたが右腎のサイズは正常で、尿閉の徴候はなかった。左腎は欠損していた。膀胱は充満し境界明瞭であった。Day 12 に採取した尿の培養検査で大腸菌、肺炎桿菌及びエンテロコッカス・フェカーリスが検出された。Day 13 の腹部超音波再検査で左腹部中央の嚢胞性腫瘤のサイズに変化は認められなかった（12×9 cm）。試験穿刺を実施すると、血液の混ざった液体 3 ml が採取され、腫瘤は血腫であると判定された。Day 15 の胸部 X 線再検査で左側に新たな胸水が確認された。Day 16、被験者は、腹腔内血腫に対して 3 単位の濃厚赤血球輸血を受けた。Day 17、腹部超音波再検査で、とりわけ左肝葉の著明な肝腫大が確認されたが、背面境界に最大 8 cm に及ぶ肝転移があったことから、外側境界は不均一な部分もあった。左肝葉のびまん性転移が認められた。肝内胆管及び脈管系に疑いなし。胆嚢に疑いなし。脾臓のサイズは正常で、実質に疑いなし。右側の先天性単腎のサイズは正常で、実質も正常であった。尿閉の徴候なし。膀胱は空であった。左側腹部中央に確認されていた血腫（11×8 cm）は、後腹膜腔にあるとも考えられた。前回の超音波検査時と比べて、血腫は容積を増していなかった。右肝葉、左腹部中央及び左骨盤領域周辺に新たに発現した腹水も認められた。
腎機能不全の発現とともに、被験者の全身健康状態は悪化した。被験者の全身健康状態が急速に低下したため、ホスピスへの移送は最終的に不可能であった。Day 20、被験者は腎不全（グレード 5）のため死亡した。剖検は実施されなかった。Day 20、脱水は後遺症を残して回復と報告された。

治験責任医師は、脱水及び腎不全が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。また、腎不全が黒色腫第 4 期の進行により生じた可能性は合理的であるとした。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 11 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～10 であった。Day 11、腎不全のため、治験薬の投与を中止した。Day 20、治験薬の最終投与から 10 日後、被験者は、腎不全のため死亡した。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、腎不全とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、腎不全とトラメチニブとの因果関係はないと考える。
治験責任医師の意見同様、脱水とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。
治験責任医師の意見同様、胸水とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267

被験者番号（用量）：	402015（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0014893A
SAE - 基本語（グレード）：	網膜静脈閉塞（グレード 3）[a]
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	網膜静脈閉塞（グレード 3）[a]
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）	網膜静脈閉塞（グレード 3）

a.データカットオフ後に発現した事象であるため、データは症例の一覧表（clinical listings）に記載されてない。

患者背景
肝及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 61 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 3 の高血圧（150/100 mmHg）、耳鳴及び紅色症（erythrosis coli interfolicularis）であった。
被験者は、頚部右側の外傷又は疼痛の身体疾患については示唆しなかった。約 30 年前、自動車事故に遭い、むち打ち損傷に罹患していたが、それ以外の頚部外傷の報告は既往歴には記載されていなかった。また、冠動脈性心疾患（CHD）、跛行症及び卒中等の血管障害の病歴はなかったとした。
原因不明のヘマトクリット増加（50%）（数年間）の病歴もあり、これに対しては定期的な瀉血による治療を実施し、スクリーング時のヘマトクリットは 47%であった。
スクリーング時の凝固検査（aPTT、INR 及び PT）は WNL であった。スクリーング時の検眼鏡検査は WNL で、両側視力は 20/20、眼圧は正常（左 19 mmHg、右 18 mmHg）であった。
被験者は、黒色腫（5 年前は左肩、2 年前は左眼、2001 年には左肺の丸い病変のため手術を実施、現在は肝転移）の治験に参加していたが、事象の病歴を確認するため、眼科の同僚がハイデルベルクに連絡を取った。治験薬の副作用には静脈血栓症があった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ビソプロロール、モキソニジン及びイチョウであった。
網膜静脈分枝閉塞症の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ドキシサイクリン、エリスロマイシン外用薬、ビタミン D、プレドニカルベート外用薬、シクロピロックス外用薬、モメタゾン外用薬、ビタミン B12 及びナイスタチン外用薬があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーングから Day 353 まで：ECG は正常であった。
Day 346：頚部超音波検査を実施した。治験実施医療機関が報告した診断検査結果は、右内頚動脈解離であった。頭部造影 CT スキャンを実施した結果、右内頚動脈の解離が確認された。

Day 353：経胸壁心エコー（TTE）の結果は正常であった。被験者は、日常生活や身体活動時に心臓症状はなく、アンギナ又は労作性呼吸困難についても否定した。現在、心臓の代償機能は保たれている。

	収縮期血圧（mmHg）	拡張期血圧（mmHg）
スクリーニング	150	100
Day 12	160	100
Day 33	135	90
Day 54	140	90
Day 75	160	100
Day 95	150	100
Day 117	140	90
Day 137	140	85
Day 159	130	90
Day 180	120	80
Day 201	125	90
Day 222	120	80
Day 243	125	85
Day 267	120	80
Day 288	120	80
Day 306	140	80
Day 326	130	90
Day 353	140	90

	PT（NR：9.7～12.3 sec）	aPTT（NR：22.8～31 sec）	INR：（NR：0.8～1.2）
スクリーニング	10.2	26.8	0.9
Day 1	10.	27.2	0.9

	眼圧検査（左／右）mmHg	視野検査（左／右）	直接眼底検査（左／右）	間接眼底検査（左／右）	視力検査（左／右）
スクリーニング	19／18	WNL,WNL	WNL,WNL	WNL,WNL	20/20／20/20
Day 341	18／18	--	--	--	1.0／0.8

有害事象の記述

Day 314、グレード 1 の右眼混濁が発現した。2012 年 3 月 22 日、GSK1120212 の投与開始から 340 日後、左眼にグレード 3 の網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）が発現した。眼科レポートによると、閉塞は新しいものではなかった。有害事象発現時の身体疾患は、高血圧であった。翌日（Day 341）、被験者は入院した。入院時の視力は、左眼が 20/20、右眼が 20/25、正常

眼圧であった（両眼ともに 18 mmHg）。眼底検査、眼圧測定及びカラー眼底撮影が実施されたようであったが、データは未入手であった。被験者は、血管外科による治療を受けていた。治療は、アセチルサリチル酸、エノキサパリン及び oxpentifyline であった。
Day 346、頚部超音波検査で動脈瘤を伴う右内頚動脈解離が示されたが、被験者は無症状であったため、これは偶発的所見であると考えられた。この時の検査結果を 2010 年 9 月 10 日の頚部超音波検査結果と比較した。頭部造影 CT スキャンも実施した。所見として、血管壁を中心に血腫を伴う右内頚動脈の長い解離と、同じ血管の頭蓋底の真下に小さな動脈瘤解離が確認された。これは、右上葉病変を切除した後の状態である可能性が最も高い。右上葉の病変は、検査部位の範囲外であった。無症候性の偶発的所見は、数年間にわたり存在していたことを否定できないが、緊急治療を必要とするものではなかった。血管外科の見解では、頭蓋底近く、まさに頭蓋位であったため、動脈瘤の外科的切除は困難であると見受けられた。
眼科の同僚と協議した結果、右眼の血管閉塞は動脈血管閉塞ではなく、間違いなく静脈閉塞であった。被験者が入院した時点で、静脈閉塞はかなり古いものであると見受けられた。
Day 348、網膜静脈閉塞のため GSK1120212 の投与を中止した。Day 352、被験者は退院した。網膜静脈閉塞（RVO）は未回復であった。
Day 353 の ECG 及び心エコーは正常であり、CHD 又は心源性静脈閉塞の徴候は全体的に認められなかった。

治験責任医師は、網膜静脈分枝閉塞症が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 18 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～347 であった。Day 348、網膜静脈分枝閉塞症のため、GSK1120212 の投与を中止した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、網膜静脈閉塞とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402061（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0009303A
SAE - 基本語（グレード）：	貧血（グレード 3）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）	貧血（グレード 3）

患者背景
肝に転移した結節性黒色腫を有する 47 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、糖尿病であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、メトホルミン、インスリンリスプロ、metamizole、オキシコドン、プレガバリン、マクロゴール、certoparin 及びビサコジルであった。
Certoparin 及びビサコジルの投与は、事象発現前に中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ヘモグロビン（NR：135～179 g/L）	白血球数（NR：5～10Gi/L）	総好中球絶対数（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	120（NR：127～181 g/L）	--	6.84
Day 1	114	8.2	8.7
Day 6	73	2.84	--
Day 7	83	11.3	--
Day 31	81	8	6.38

有害事象の記述
2011 年 4 月 25 日、GSK1120212 の初回投与から 6 日後、被験者は、グレード 3 の貧血（73 g/L；地方検査施設で測定）のため入院した。症状は食欲喪失及び脱力であった。治験責任医師は、ベースラインのビリルビンは正常であったとした。また、スクリーング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）はグレード 1（ULNULN の 1.1 倍）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は WNL、乳酸脱水素酵素（LDH）は ULN の 1.4 倍であった。尿検査は正常であった（ウロビリノーゲン測定は実施しなかった）。遺伝性溶血性貧血の徴候なし。検査結果では、抗核抗体（ANA）の微増を認めたが、その他の抗体はすべて正常であった。その他、自己免疫疾患の臨床徴候なし、慢性リンパ性白血病の所見なし。
Day 10、貧血のため GSK1120212 の投与を中止した。プレドニゾロンの投与を実施したが、効果は得られなかった。Day 17、1 単位の濃厚赤血球輸血を実施し、翌日、2 単位を追加輸血した。貧血は未回復であった。
Day 39、治験実施医療機関の報告では、被験者の網状赤血球は正常値に回復したが、5 日ごとに輸血を必要とする状況が続いた。Day 54、治験実施医療機関の報告では、被験者は、4～6 週間前に GSK1120212 の投与を中止していたが、溶血は持続していた。ヘモグロビン濃度を 9 mg/dL 以上に維持するため、週 1 回又は 2 週間ごとに輸血を必要とした。Day 88、治験薬の最終投与から 79 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験責任医師は、貧血が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 20 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～9 であった。Day 10、貧血のため、GSK1120212 の投与を中止した。Day 88、治験薬の最終投与から 79 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、貧血とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402063（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0009621A, Z0009621B
SAE - 基本語（グレード）：	全身健康状態低下（グレード 2）、全身健康状態低下（グレード 3）

患者背景
肺、リンパ節及び脳に転移した悪性黒色腫を有する 75 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、糖尿病、高コレステロール血症、甲状腺障害及びグレード 3 の高血圧（スクリーング 140/90 mmHg）であった。脳の放射線療法（30 Gy）（2010 年 7 月）の治療歴があった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び全身健康状態低下（1 回目）発現時の併用薬は、アスピリン、ヒトインスリン、protaphane insulin、トロスピウム、シンバスタチン、レボチロキシン、メトプロロール及びアムロジピン＋バルサルタン＋ヒドロクロロチアジド合剤であった。
全身健康状態低下（2 回目）発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、デキサメタゾン及びメトクロプラミドがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 20：ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。心エコーで LVEF は 62%であった。

有害事象の記述

Day 6～14、被験者の決断に従って GSK1120212 の投与を中断した。2011 年 5 月 18 日、GSK1120212 の初回投与から 14 日後、被験者は、グレード 2 の全身健康状態低下のため入院した。疲労が発現した。これは、血圧の長い病歴、低血糖症、悪心、嘔吐及び便秘によるものであると報告された。Day 15、GSK1120212 の投与を再開した。デキサメタゾンの投与を実施した。Day 20、全身健康状態低下は回復と報告された。Day 20 の血圧は 120/80 mmHg であり、ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。心エコーで LVEF は 62%であった。Day 28、被験者の決断に従って GSK1120212 の投与を中止した（服薬不遵守）。
2011 年 6 月 5 日（Day 32）、治験薬の最終投与から 5 日後、被験者は、グレード 3 の全身健康状態低下のため再入院した。グレード 3 の全身健康状態低下は未回復であった。Day 88、被験者は死亡した。死亡原因は不明であったが、治験責任医師は、被験者について、「全身健康状態はきわめて不良であった」とした。

治験責任医師は、初回の全身健康状態低下が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断したが、2 回目の全身健康状態低下は GSK1120212 に関連するものではないとした。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 5 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 6～14、被験者の決断に従って治験薬の投与を中断した。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～5 及び Day 15～27 であった。Day 28、被験者の決断に従って GSK1120212 の投与を中止した（服薬不遵守）。Day 88、治験薬の最終投与から 61 日後、被験者は死亡した。死亡原因は不明であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、全身健康状態低下とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、全身健康状態低下とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402118（paclitaxel 175 mg/m^2、GSK1120212 2 mg にクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：	Z0008816A
SAE - 基本語（グレード）：	白血球減少症（グレード 4）

患者背景
腋窩リンパ節及び左胸皮下組織に転移した悪性黒色腫を有する 53 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、糖尿病、グレード 2 の血小板数低値及び洞性頻脈であった。喫煙歴あり。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び白血球減少症発現時の併用薬は、イブプロフェンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 117：胸腔穿刺を実施した。病理検査結果で悪性胸水細胞が示された。

	白血球数（NR：3.8～10.7 gI/L）	総好中球絶対数（NR：1.96～7.23 Gi/L）	ヘモグロビン（NR：116～164 g/L）	血小板数（NR：140～400 Gi/L）
スクリーニング	5.18	3.98	123	130
Day 1	3.94	3.55	101	116
Day 9	0.91（NR：3.6～9.2 Gi/L）	--	82（NR：120～152 g/L）	63（NR：180～380 Gi/L）
Day 12	1.06（NR：3.6～9.2 Gi/L）	--	86（NR：120～152 g/L）	64（NR：180～380 Gi/L）
Day 15	1.50（NR：3.6～9.2 Gi/L）	0.72（NR 不明）	83（NR：120～152 g/L）	93（NR：180～380 Gi/L）
Day 20	3.77（NR：3.6～9.2 Gi/L）	2.71（NR 不明）	88（NR：120～152 g/L）	97（NR：180～380 Gi/L）
Day 26	6.92（NR：3.6～9.2 Gi/L）	5.40（NR 不明）	90（NR：120～152 g/L）	116（NR：180～380 Gi/L）
Day 29	6.08（NR：3.6～9.2 Gi/L）	4.60（NR 不明）	86（NR：120～152 g/L）	114（NR：180～380 Gi/L）
Day 37	6.83（NR：3.6～9.2Gi/L）	--	85（NR：120～152g/L）	124（NR：180～380 Gi/L）
Day 44	6.71	5.45	126	144
Day 70	3.61	2.41	119	--
Day 85	3.18	2.23	115	106
Day 105	4.06	2.69	114	122
Day 126	3.94	3.17	159	68

2011 年 4 月 1 日、paclitaxel の初回投与から 9 日後、化学療法に起因する臨床的に意義のあるグレード 4 の二次性白血球減少症（白血球数 0.91 Gi/L；NR：3.6～9.2 Gi/L）であることが認められた。検査結果から、グレード 2 の赤血球数低値及びグレード 2 の貧血（ヘモグロビン 82 g/L；NR：120～152 g/L）であることも認められた。白血球減少症及び赤血球数低値

のため、paclitaxel の投与を中断した。Day 20、白血球減少症は回復と報告された（白血球数 3.77 Gi/L）。疾患進行のため、paclitaxel の投与は再開しなかった。

治験責任医師は、白血球減少症が paclitaxel により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 24 日（Day 1）に paclitaxel 175 mg/m^2 の初回投与を受け、1 回限りの投与であった。白血球減少症及び赤血球数低値のため、paclitaxel の投与を中断し、以後、疾患進行のため投与を中止した。Day 47、GSK1120212 の投与を開始した。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 47～119 であった。Day 120、疾患進行のため、GSK1120212 の投与を中止した。Day 126、被験者は、試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：
　白血球減少症は、paclitaxel 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402200（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0010613A
SAE‐基本語（グレード）：	発疹（グレード 3）

患者背景
肺、リンパ節、皮下組織、副腎及び腸間膜に転移した悪性黒色腫を有する 45 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、卵巣癌（既往）であった。血圧は 135/80 mmHg であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬はなし。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
なし

有害事象の記述
2011 年 7 月 17 日、GSK1120212 の初回投与から 17 日後、被験者は、グレード 3 の発疹のため入院した。翌日、発疹のため、治験薬の投与を中断した。フシジン酸ナトリウム＋ベタメタゾン配合外用薬、octenidine＋phenoxyethanol 配合外用薬、モメタゾン外用薬、ドキシサイ

クリン及びメチルプレドニゾロン外用薬の投与を実施した。Day 32、GSK1120212 の用量を 1.5 mg に減量して投与を再開した。Day 53、発疹はグレード 1 に改善し、同日、メトロニダゾール外用薬の投与を開始した。Day 206、発疹は後遺症を残して回復と報告された（データカットオフ後）。

治験責任医師は、発疹が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 7 月 1 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 18～31 に発疹のため、及び Day 40～52 にグレード 3 の高血圧（161/115 mmHg；Day 46 にラミプリルを追加）のため、治験薬の投与を中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg が Day 1～17、用量 1.5 mg（発疹による減量）が Day 32～39、及び Day 53 から開始し、現在も継続中であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発疹とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402208（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0010566A
SAE - 基本語（グレード）：	ヘモグロビン減少（グレード 3）

患者背景
肝、骨、リンパ節、胸壁、乳房、肺及び皮下組織に転移した表在拡大型黒色腫を有する 74 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 3 の高血圧であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、イブプロフェン、メトプロロール、アセチルサリチル酸及びラミプリルであった。
事象発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、トルナフタート外用薬、フシジン酸ナトリウム＋ベタメタゾン配合外用薬、ケトコナゾール外用薬、ポリドカノール外用薬、クロルヘキシジン外用薬及びトリアムシノロン外用薬があった。

関連する臨床検査結果及びその他の結果

	ヘモグロビン（NR：115～158 g/L）
スクリーニング	105
スクリーニング 2	103
Day 22	100
Day 43	91
Day 63	87
Day 84	88
Day 105	73
Day 120	68
Day 125	116
Day 146	112
Day 167	105
Day 188	91
Day 210	89

有害事象の記述
Day 120、ヘモグロビン減少が悪化したため（68 g/L；NR：115～158 g/L）、GSK1120212 の投与を中断した。2011 年 7 月 15 日、GSK1120212 の初回投与から 121 日後、被験者は、グレード 3 のヘモグロビン減少の悪化のため入院した。入院時、2 単位の濃厚赤血球輸血を実施した。Day 125、ヘモグロビン減少の悪化は回復と報告された（ヘモグロビン 116 g/L）。Day 134、GSK1120212 の用量を 1.5 mg に減量して投与を再開した。

治験責任医師は、ヘモグロビン減少の悪化が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 17 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 120～133、ヘモグロビン減少の悪化のため、治験薬の投与を中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg が Day 1～119、用量 1.5 mg（ヘモグロビン減少による減量）が Day 134 から開始し、現在も継続中であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、ヘモグロビン減少とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、ヘモグロビン減少とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402229（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0008848A, Z0008848B
SAE - 基本語（グレード）：	胆嚢閉塞（グレード 3）、肝不全（グレード 5）、腎不全（グレード 5）、嘔吐（グレード 2）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	肝不全（グレード 5）、腎不全（グレード 5）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	肝不全（グレード 5）、腎不全（グレード 5）、嘔吐（グレード 2）

患者背景
リンパ節及び骨髄転移、並びに骨盤内腹水を伴う結節性黒色腫を有する 23 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、脾腫、胆嚢結石症及びグレード 1 の下腿浮腫であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、パントプラゾール、ジメンヒドリナート及びエノキサパリンであった。

胆嚢閉塞の発現時の併用薬は、パントプラゾール、フロセミド、スピロノラクトン、ミノサイクリン、メトロニダゾール外用薬及びカルシウムであった。
さらに、嘔吐、肝不全及び腎不全の発現時のミノサイクリン以外の併用薬には、ポビドンヨード外用薬、octenidine 外用薬及びドキシサイクリンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 27：内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）の結果は正常であった。
Day 105：新たな肝転移は確認されなかった。
Day 118：γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）759 U/L（NR：12～64 U/L）、アミラーゼ 110 U/L（NR：25～125 U/L）、C－反応性蛋白 90 mg/L（NR：＜5 mg/L）、ヘモグロビン 8.9 g/dL（NR：13.5～17.5 g/dL）、ヘマトクリット 22.3%（NR：39～49%）、LDH 4094 U/L（NR：＜245 U/L）、総蛋白 55 g/L（NR：64～83 g/L）、赤血球数 2.39/pl（NR：4.2～5.6/pl）、白血球数 0.300/nl（NR：3.5～10/nl）。

	ALT（NR：6～43 IU/L）	AST（NR：11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：31～129	総ビリルビン（NR：3～21 μmol/L）

			IU/L）	
スクリーニング	16	23	879（ULN の 6.8 倍）	24
Day 1	14	18	878（ULN の 6.8 倍）	26
Day 23	28	42	1875（ULN の 14.5 倍）	34（ULN の 1.6 倍）
Day 43	36	55（ULN の 1.5 倍）	633（ULN の 4.9 倍）	26
Day 65	46	65（ULN の 1.8 倍）	408（ULN の 3.2 倍）	23
Day 85	58（ULN の 1.3 倍）	66（ULN の 1.8 倍）	372（ULN の 2.9 倍）	25
Day 118	77（NR：5～35 IU/L）（ULN の 2.2 倍）	238（NR：5～35 IU/L）（ULN の 6.8 倍）	271（ULN の 2.1 倍）	2.23（NR：0.2～1.2 mg/dL）（ULN の 1.9 倍）

	BUN（NR：1.4～8.6 µmol/L）	クレアチニン（NR：40～110 µmol/L）
スクリーニング	3.6	52
Day 1	2.5	43
Day 23	5.1	47
Day 43	6.6	52
Day 65	6.9	46
Day 85	5.5	54
Day 118	--	1.05（NR：0.7～1.3 mg/dL）

	C 型肝炎 RNA PCR 定量（IU/mL）	B 型肝炎表面抗原（定性）	B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体（定性）
スクリーニング	未検出	陰性	陰性

有害事象の記述：胆嚢閉塞
2011 年 4 月 12 日、GSK1120212 の初回投与から 27 日後、被験者は、グレード 3 の胆嚢閉塞のため入院した。GSK1120212 の投与は継続した。同日の ERCP の結果は正常であった。
Day 28、胆嚢閉塞は回復と報告された。これ以上の情報は未入手であった。

治験責任医師は、胆嚢閉塞が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

有害事象の記述：嘔吐、腎不全、肝不全

2011 年 6 月 28 日、GSK1120212 の初回投与から 104 日後、被験者は、グレード 2 の嘔吐のため入院した。Day 105、新たな肝転移が確認され、同日、嘔吐、肝不全及び腎不全のため GSK1120212 の投与を中止した。Day 111、パクリタキセル及びカルボプラチンの投与を開始した。Day 114、末梢性浮腫及び出血傾向増大が発現した。Day 115、腎不全及び肝不全が発現した。Day 118 の検査結果は、ALT が ULN の 2.2 倍、AST が ULN の 6.8 倍、アルカリホスファターゼが ULN の 2.1 倍、総ビリルビンが ULN の 1.9 倍、GGT が 759 U/L（NR：12～64 U/L）、アミラーゼが 110 U/L（NR：25～125 U/L）、C－反応性蛋白が 90 mg/L（NR：＜5 mg/L）、クレアチニンが 1.05 mg/dL（NR：0.7～1.3 mg/dL）、ヘモグロビンが 8.9 g/dL（NR：13.5～17.g 5 g/dL）、ヘマトクリットが 22.3%（NR：39～49%）、LDH が 4094 U/L（NR：＜245 U/L）、総蛋白が 55 g/L（NR：64～83 g/L）、赤血球数が 2.4/pl（NR：4.2～5.6/pl）、白血球数が 0.3/nl（NR：3.5～10/nl）であった。Day 119、試験対象疾患に関連するグレード 5 の肝不全及びグレード 5 の腎不全のため、被験者は死亡した。死亡時、嘔吐は未回復であった。剖検実施の有無は不明であった。

治験責任医師は、嘔吐、腎不全及び肝不全が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断し、肝不全は新たな肝転移によるものであると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 17 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～104 であった。Day 105、嘔吐、肝不全及び腎不全のため、GSK1120212 の投与を中止した。Day 111、パクリタキセル及びカルボプラチンの投与を開始した。Day 119、GSK1120212 の最終投与から 15 日後、被験者は、試験対象疾患に関連する肝不全及び腎不全のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、胆嚢閉塞、嘔吐、腎不全及び肝不全とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402315（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0013557A
SAE - 基本語（グレード）：	網膜静脈閉塞（グレード 4）[a]
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	網膜静脈閉塞（グレード 4）[a]
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	網膜静脈閉塞（グレード 4）、黄斑浮腫（グレード 4）[a]

[a]. データカットオフ後に発現した事象であるため、データは症例の一覧表（clinical listings）に記載されてない。

患者背景
脾臓、肺及び胸部リンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 52 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 2 の高血圧（スクリーング時の血圧：150/90 mmHg）であった。非喫煙者であり、血管疾患又は糖尿病はなかったとした。
Day 3、高血圧はグレード 3 に悪化し、自宅の血圧測定器で測定した同日の血圧は 170/110 mmHg であった（被験者の自己報告）。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ラミプリル、ビソプロロール及びアセチルサリチル酸であった。
中心性網膜血管障害及び黄斑浮腫の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、アムロジピン、prednicarbate 皮膚軟化用クリーム、ポビドンヨード外用薬、メトロニダゾール外用薬、ベタメタゾン外用薬及びナジフロキサシン外用薬があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	収縮期血圧（MMHG）	拡張期血圧（MMHG）
スクリーニング	150	90
Day 3[B]	170	110
Day 21	160	100
Day 43	150	95
Day 63	155	95
Day 85	150	95
Day 106	160	100
Day 126	150	90
Day 148	145	90
Day 168	160	100
Day 190	165	115
Day 211	140	70

[b]. 被験者が自宅の血圧測定器で測定した。

	眼圧検査（左／右）MMHG	視野検査（左／右）	直接眼底検査（左／右）	間接眼底検査（左／右）	視力検査（左／右）
スクリーニング	21／18	WNL,WNL	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要／異常を	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要／異常を	20/20／20/20

			認めるも視覚への影響なく、治療不要	認めるも視覚への影響なく、治療不要	
Day 89	16／18	--	--	--	20/20／20/20
Day 203	23／23	--	異常、視覚への影響あり／WNL	異常、視覚への影響あり／WNL	20/400／20/20
Day 211	16, 14	--	--	--	0.2／1.0
Day 219	14／未検出	--	異常、視覚への影響あり／未検出	--	20/40／未検出
Day 223	14／未検出	--	--	--	0.5／未検出
Day 245	18／未検出	--	異常、視覚への影響あり／未検出	--	--
Day 247	22／未検出	--	異常、視覚への影響あり／未検出	--	--

有害事象の記述

2011 年 6 月 9 日（Day -7）、スクリーング眼検査を実施した。間接眼底検査では左眼の硝子体に辺縁部が付着していたが、それ以外は、左眼及び右眼ともに均一であった。対面視野検査又は自動視野計で両眼中心の感覚低下が認められ、対照検査が推奨された。ベースラインに新たな視野欠損の所見が認められたため、眼科医と協議したところ、眼科医は両眼中心の感覚低下は、強度の非正視により硝子体変化を来した結果であろうとも考えた。治験責任医師が「網膜静脈閉塞（RVO）又は中心性漿液性網膜症（CSR）の危険因子とみなす」ことについて、除外基準を眼科医と明確に協議したところ、眼科医はこの除外基準に「抵触していない」とみなしたが、3～4 週間前後以内に対照検査を実施することを推奨した。重要な病歴として、スクリーング時の動脈性高血圧（血圧 150/90 mmHg）があった。スクリーング時の視力は両眼ともに 20/20 であり、正常眼圧であった（左 21 mmHg、右 18 mmHg）。直接及び間接眼底検査で異常が認められたが、両眼ともに視覚への影響はなく、治療を必要としなかった。

Day 3、高血圧はグレード 3 に悪化した（170/110 mmHg）。

Day 85～106、両眼のグレード 1 の霧視及びグレード 1 の眼乾燥が発現した。Day 89、視力は 20/20 であり、眼圧は左右それぞれ 16 mmHg 及び 18 mmHg であった。

2011 年 12 月 23 日、GSK1120212 の初回投与から 191 日後、被験者は再度、左眼の霧視を報告した。Day 203、グレード 4 の中心性網膜血管障害（網膜静脈及び網膜動脈閉塞の混合型）（CRVD）及びグレード 4 の黄斑浮腫であることが認められた。同日の眼科検査で網膜血管障害（静脈及び動脈閉塞の混合型）並びに左眼の視力喪失（視力 0.05）が認められたが、右眼は正常であった。眼底検査で左眼に棉花状白斑が多量に認められ、動脈閉塞を示唆していた（詳細は、添付する血管造影画像参照）。また、グレード 2 の両眼の緑内障の所見も認められた（両眼眼圧は 23 mmHg）。当初、眼圧のみが疑われたが、眼科医は、閉塞後の二

次性緑内障を疑った（左眼、広隅角緑内障）。右眼の眼圧は正常であった。Day 204、中心性網膜血管障害及び黄斑浮腫のため、GSK1120212 の投与を中止した。Day 205、被験者は入院した。プレドニゾロン静注用 100 mg/日の 3 日間の投与を実施し、pentoxifylline 静注用の用量を 900 mg まで増量し、エノキサパリン皮下注 40 mg/日、ヒドロキシエチルデンプン静注溶液及びドルゾラミド＋・チモロール配合点眼薬 1 日 2 回の投与を実施した。治療 3 日後（Day 209）、被験者の視力は 0.5 に改善し、網膜浮腫は軽減した。しかし、退院（Day 211）時には、黄斑浮腫は悪化し、視力（左眼）は再度 0.2 に低下し、眼圧は 16 mmHg であった。細隙灯試験で特筆すべき所見はなかった。左眼の眼底検査では、母血管付近に縞状の多量の出血を伴って視神経乳頭が隆起し、いくつかの棉花状白斑、縞状の出血を伴う黄斑浮腫を認め、網膜広範囲に広がる縞状の出血は辺縁に向かうほどやや減少していた。退院時処方薬は、pentoxifylline 内服薬 400 mg 1 日 3 回×5 週間であった。
Day 217、ラニビズマブ静注用の 4 週間ごとの投与を開始した。Day 223 の左眼の眼科所見は、視力 0.5、眼圧 14 mmHg であった。ザイデル試験では、結膜充血部位に穿孔が認められたが、結膜刺激は認められず、角膜及び水晶体は透明であり、前房の深さは中等度で混濁はなかった。眼底検査結果から、硝子体混濁はなく、辺縁の視神経乳頭の輪郭は不明瞭で、後極全体に縞状出血の吸収及び棉花状白斑の吸収が認められた。以上の結果から、ラニビズマブ投与に対する反応は良好であることが示唆され、同日、硝子体内投与も外科的に実施した。中心性網膜血管障害及び黄斑浮腫は軽快と報告された。

治験責任医師は、中心性網膜血管障害及び黄斑浮腫が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 6 月 16 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～203 であった。Day 204、中心性網膜血管障害及び黄斑浮腫のため、GSK1120212 の投与を中止した。被験者は、追跡調査継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、網膜静脈閉塞及び黄斑浮腫とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402391（パクリタキセル 175 mg/m^2）
安全性データベース管理番号：	Z0009982A
SAE - 基本語（グレード）：	アナフィラキシー反応（グレード 3）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	アナフィラキシー反応（グレード 3）

患者背景
肝及び門脈周囲リンパ節に転移した黒色腫を有する 66 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 3 の高血圧、抗生物質アレルギー（エリスロマイシン）、右足関節の圧痕浮腫、下痢及び潮紅であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、ジクロフェナク、アセトアミノフェン、デキサメタゾン、コデインリン酸塩、ベンドロフルアジド、ペリンドプリル、メチルドパ、オメプラゾール及びテマゼパムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	血圧（mmHg）
スクリーニング	191/76
Day 22	185/81, 250/130
Day 46	165/74

有害事象の記述
2011 年 5 月 9 日、paclitaxel の初回投与から 22 日後、paclitaxel の投与中に臨床的に意義のあるグレード 3 のアナフィラキシー反応が発現した。paclitaxel 約 12 mL の投与を実施してから、胸痛、重度の頭痛、高血圧、頻脈及び息切れが発現した。投与前の血圧は 185/81 mmHg であったが、事象発現時には 250/130 mmHg に上昇した。事象発現時のその他のバイタルサインは、心拍数 108 bpm、酸素飽和度 99%（4L の酸素療法下）であった。paclitaxel の投与はただちに中止した。5 分後の身体的診察結果は、血圧 150/70 mmHg、脈拍 90 bpm、体温 37.1℃、胸部検査は喘鳴なく正常、皮膚全体に発赤が見られた。クロルフェニラミン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、セチリジン及びラニチジンの投与を実施した。同日、アナフィラキシー反応は回復と報告された。

治験責任医師は、アナフィラキシー反応が paclitaxel により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 18 日（Day 1）に paclitaxel の初回投与を受けた。paclitaxel の投与日は、用量 175 mg/m^2 が Day 1、最高用量 12 mL が Day 22 であったが、この時の注入時にアナフィラキシー反応を認めたため、投与を中止した。Day 92、治験薬の最終投与から 70 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　アナフィラキシー反応は、paclitaxel 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402423（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0010327A
SAE - 基本語（グレード）：	黄疸（グレード 2）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）、血中ビリルビン増加（グレード 4）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）、血中ビリルビン増加（グレード 4）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）

患者背景
肝、腹膜／大網、リンパ節及び左肺に転移した悪性黒色腫を有する 34 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、薬剤性肝疾患、肝転移、グレード 2 のアルカリホスファターゼ増加、高血圧、腹部腫脹、両下肢浮腫、息切れ、疼痛、貧血、洞性頻脈、便秘、高カリウム血症、低ナトリウム血症、鵞口瘡及び小血栓であった。喫煙歴あり、治験期間中、毎週平均 1 単位のアルコールを摂取していた。2011 年 1 月 31 日、肝臓の左 3 区域切除及び尾状葉切除を実施していた。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、チンザパリン、トラマドール、マクロゴール、メトクロプラミド、ロペラミド、ドキシサイクリン、親水クリーム及びヒドロコルチゾンクリームであった。
事象発現時の併用薬は、トラマドール以外はベースラインと同じであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 12：腹部超音波スキャンで肝、腎及び後腹膜に多巣性転移性疾患が示された。総胆管拡張を認め（直径 8 mm）、肝内胆管も同様に拡張していた。肝外胆管は、9 cm の後腹膜腫瘍に圧迫されているように見えた。超音波検査では門脈周辺に結節も認められ、両側胸水、脾臓は正常、腹水なく、門脈（求肝性血流あり）、肝動脈、肝静脈及び脾静脈は開存していた。

治験責任医師は、超音波で疾患進行が示され、胆管閉塞であると見受けられると結論づけた。内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）を実施したが、外因性圧迫のため失敗した。MRI で肝門縁のリンパ節腫脹及び軽い胆管拡張が認められた。

	ALT（NR：0～40 IU/L）	AST（NR：11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：70～300 IU/L）	総ビリルビン（NR：5～21 µmol/L）	LDH（NR：53～234 IU/L）
スクリーニング	31（NR：6～43 IU/L）	41（ULN の 1.1 倍）	389（NR：31～129 IU/L）（ULN の 3.0 倍）	11（NR：3～21 µmol/L）	311（ULN の 1.3 倍）
スクリーニング 2	28	NA	1090（ULN の 3.6 倍）	26（ULN の 1.2 倍）	NA
Day 1	26	29	1040（ULN の 3.5 倍）	11	383（ULN の 1.6 倍）
Day 10	248（ULN の 6.2 倍）	NA	3136（ULN の 10.5 倍）	67（ULN の 3.2 倍）	NA
Day 11	283（ULN の 7.1 倍）	NA	3707（ULN の 12.4 倍）	162（ULN の 7.7 倍）	NA
Day 12	321（ULN の 8.0 倍）	301（ULN の 8.4 倍）	4147（ULN の 13.8 倍）	200（ULN の 9.5 倍）	377（ULN の 1.6 倍）
Day 16	105（ULN の 2.6 倍）	NA	2460（ULN の 8.2 倍）	228（ULN の 10.9 倍）	NA
Day 17	72（NR：6～43 IU/L）（ULN の 1.7 倍）	37（ULN の 1.0 倍）	881（NR：31～129 IU/L）（ULN の 6.8 倍）	195（NR：3～21 µmol/L）（ULN の 9.3 倍）	432（ULN の 1.8 倍）

	C 型肝炎 RNA PCR 定量（IU/mL）	エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM 抗体；信号強度	E 型肝炎 IgM 抗体（定性）	B 型肝炎表面抗原（定性）	B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体（定性）

スクリーニング	未検出	--	--	陰性	陰性
Day 17	未検出	陰性；≤0.90	未検出	陰性	陰性

腹式超音波検査	腹水	胆管病変	胆石又は胆嚢病変	門脈／肝静脈異常
Day 12	なし	外因性腫瘤による胆管圧迫	なし	なし

有害事象の記述

2011 年 6 月 29 日、GSK1120212 の投与開始から 10 日後、被験者は、グレード 2 の黄疸、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 4 の血中ビリルビン増加のため入院した。被験者の妻の報告では、被験者の眼は黄色味を帯び、前回報告した息切れの症状と腹部及び足関節腫脹は悪化していた。検査結果は、ALT 248 IU/L（NR：0～48 IU/L）、アルカリホスファターゼ 3136 IU/L（NR：70～300 IU/L）、総ビリルビン 67 µmol/L（NR：5～21 µmol/L）、アルブミン 26 G/L（NR：34～48 G/L）、重炭酸塩 20 mmol/L（NR：22～30 mmol/L）、BUN 24.8 mmol/L（NR：2.1～8 mmol/L）、C－反応性蛋白 163 mg/L（ULN10 mg/L）、クレアチニン 99 µmol/L（NR：80～115 µmol/L）、ヘモグロビン 63 G/L（NR：135～180 G/L）、総好中球 39.32 GI/L（NR：2～7.5 GI/L）、リン酸塩 1.87 mmol/L（NR：0.8～1.3 mmol/L）、血小板数 415 GI/L（NR：150～400　GI/L）、カリウム 6.8 mmol/L（NR：3.5～5 mmol/L）、プロトロンビン時間は 15 秒（NR：9～14 秒）、ナトリウム 121 mmol/L（NR：135～145 mmol/L）、及び白血球 41.87 GI/L（NR：4～11 GI/L）であった。Day 11、ALT 増加及び血中ビリルビン増加のため、治験薬の投与を中止した。同日の検査結果は、ALT 283 IU/L（NR：0～48 IU/L）、アルカリホスファターゼ 3707 IU/L（NR：70～300 IU/L）、総ビリルビン 162 µmol/L（NR：5～21 µmol/L）、BUN 21.5 mmol/L（NR：2.1～8 mmol/L）、カリウム 6 mmol/L（NR：3.5～5 mmol/L）、ナトリウム 121 mmol/L（NR：135～145 mmol/L）であった。Day 12 の腹部超音波スキャンで肝、腎及び後腹膜に多巣性転移性疾患が示された。総胆管拡張を認め（直径 8 mm）、肝内胆管も同様に拡張していた。肝外胆管は、9 cm の後腹膜腫瘍に圧迫されているように見えた。超音波検査では門脈周辺に結節も認められ、両側胸水、脾臓は正常、腹水なく、門脈（求肝性血流あり）、肝動脈、肝静脈及び脾静脈は開存していた。治験責任医師は、超音波で疾患進行が示され、胆管閉塞であると見受けられると結論づけた。ERCP を実施したが、外因性圧迫のため失敗した。腎機能低下も認められた。白血球及び好中球数増加を認めた以外、感染の症状はなかった。治験責任医師は白血球増加及び好中球数について、黒色腫に関係しているとした。被験者は、ECOG パフォーマンスステータスが 3 と衰弱していたが見当識あり、脳症を来してはいなかった。皮膚結節は治療に反応を示した。投薬治療は、グルコン酸カルシウム、サルブタモール吸入剤、ヒドロコルチゾン、短時間作用型ヒトインスリン、デキストロース、モルヒネ及びマクロゴールであった。

MRI で肝門縁のリンパ節腫脹及び軽い胆管拡張が認められた。放射線科医は、経皮経肝胆管撮影（PTC）は技術的に可能であるが、痛みを伴う時間のかかる手技であると考えられると

した。放射線科医は、軽い胆管閉塞であることから、除圧を施しても追加治療が可能になるレベルまでビリルビンを減少させられる可能性は低いだろうとも考えた。週末に生存していた場合にはPTCを再考する予定として、被験者は退院した。Day 21、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。黄疸、ALT増加及び血中ビリルビン増加は未回復であると報告された。

治験責任医師は、黄疸、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGSK1120212により生じた可能性は合理的であると判断した。試験対象疾患により生じた胆管閉塞が要因ではないかと考えられた。

被験者の状態
被験者は、2011年6月20日（Day 1）にGSK1120212の初回投与を受けた。被験者のGSK1120212 2 mgの投与期間は、Day 1～10であった。Day 11、ALT増加及び血中ビリルビン増加のため、治験薬の投与を中止した。Day 21、治験薬の最終投与から11日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、血中ビリルビン増加及び黄疸とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、血中ビリルビン増加及び黄疸とトラメチニブとの因果関係はないと考える。
　治験責任医師の意見同様、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402445（paclitaxel175 mg/m^2）
安全性データベース管理番号：	Z0010299A
SAE - 基本語（グレード）：	下痢（グレード4）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	下痢（グレード4）

患者背景
右肺、左副腎、右腎、リンパ節、腹部／腹壁、皮下組織及び腹膜／大網に転移した表在拡大型黒色腫を有する65歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード1の高血圧であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインの併用薬はなし。
事象発現時の併用薬は、ドキシサイクリンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 36：腹部 X 線検査で腸管拡張が示された。

有害事象の記述
2011 年 6 月 20 日、paclitaxel の初回投与から 36 日後、被験者は、グレード 4 の下痢のため入院した。同日、グレード 3 の腹痛及びグレード 3 の嘔吐も報告した。入院時の腹部 X 線検査で腸管拡張が示された。静脈内水分補給及び静脈内抗生物質の投与を実施し、非経口栄養摂取を継続した。経鼻胃管を挿入した。下痢のため、paclitaxel の投与を中止した。Day 58、下痢は回復と報告された。

治験責任医師は、下痢が paclitaxel により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 16 日（Day 1）に paclitaxel の初回投与を受けた。paclitaxel 175 mg/m^2 の投与日は、Day 1 及び 22 であった。Day 58、被験者の決断に従って paclitaxel の投与を中止した（下痢、腹痛、嘔吐）。Day 66、治験薬の最終投与から 44 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　下痢は、paclitaxel 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402446（dacarbazine 1000 mg/m^2）
安全性データベース管理番号：	Z0010080A, Z0010080B
SAE - 基本語（グレード）：	脱水（グレード 4）、肺炎（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	肺炎（グレード 5）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	脱水（グレード 4）、肺炎（グレード 5）

患者背景
リンパ節及び右肺に転移した悪性黒色腫を有する 57 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連する病歴は、グレード4の疲労、グレード4の胸水（治験薬の投与開始1日前にドレナージを実施）及びグレード4の息切れであった。スクリーング／ベースライン時のECOGパフォーマンスステータスは1であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、アセトアミノフェン、フェンタニル、マクロゴール、docusate、ドンペリドン及びメトクロプラミドであった。
事象発現時のその他の併用薬には、フルコナゾールがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 6：胸部X線検査で意義のある胸水は示されなかった。

有害事象の記述
2011年6月10日、dacarbazineの初回投与から4日後、肺炎が発現したことが緑色の喀痰により確認された。アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム配合内服薬の投与を開始した。翌日、被験者は、疼痛の増強とともに不調感（「むくみ」）を訴えた。服用したすべての薬剤を嘔吐し（グレード3）、コントロール不能の悪心により経口摂取を継続できなくなった。Day 6、グレード4の脱水が発現し、同日、被験者は肺炎及び脱水のため入院した。Day 31、被験者は、肺炎（グレード5）のため死亡した。入院時の胸部X線検査で意義のある胸水は示されなかった。ただし、治験薬の投与開始1日前に胸水ドレナージが施行されていた。静脈内水分補給、ハルトマン輸液、生理食塩液＋塩化カリウム、タゾバクタム静注用、ゲンタマイシン静注用及びアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム静注配合剤の投与を実施した。肺炎及び脱水のため、dacarbazineの投与を中止した。疾患進行のため、被験者の健康状態は低下した。Day 31、被験者は肺炎のため死亡した。死亡時、脱水は未回復であった。剖検実施の有無は不明であった。

治験責任医師は、脱水がdacarbazineにより生じた可能性は合理的であると判断したが、試験対象疾患に関連する可能性も否定できないとした。肺炎は、治験薬に関連するものではないとした。

被験者の状態
被験者は、2011年6月7日（Day 1）にdacarbazine（1000 mg/m^2）の初回投与を受け、1回限りの投与であった。脱水及び肺炎のため、dacarbazineの投与を中止した。Day 31、dacarbazineの最終投与から30日後、試験対象疾患に続発した肺炎のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　脱水及び肺炎は、dacarbazine投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402481（paclitaxel 175 mg/m^2； GSK1120212 2 mg にクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：	Z0010488A, Z0010488B
SAE‐基本語（グレード）：	悪心（グレード 2）、疼痛（グレード 2）、嘔吐（グレード 2）、嘔吐（グレード 2）

患者背景
皮膚及び乳房に転移した悪性黒色腫を有する 75 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 3 の高血圧、グレード 1 の疼痛、糖尿病、貧血及び腎機能不全であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、インスリン、カンデサルタン、リルメニジン、アムロジピン、アロプリノール、硫酸鉄及びインスリンアスパルトであった。
悪心、嘔吐及び疼痛の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、マクロゴール及びピコスルファートナトリウムがあった。
2 回目の嘔吐発現時の併用薬には、インスリン、カンデサルタン、リルメニジン、アムロジピン、アロプリノール、マクロゴール、インスリン アスパルト、ヒドロモルフォン、ピコスルファートナトリウム、ドキシサイクリン、パントプラゾール及びハロペリドールがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
なし

有害事象の記述：悪心、嘔吐、疼痛
Day 20、グレード 1 の悪心が発現し、ヒドロモルフォン、トロピセトロン、ハロペリドール及びメトクロプラミドの投与を実施した。悪心は悪化し、2011 年 7 月 8 日、paclitaxel の初回投与から 30 日後、被験者は、グレード 2 の悪心、グレード 2 の嘔吐及びグレード 2 の疼痛のため入院した。paclitaxel の投与は継続した。ハロペリドール及びヒドロモルフォンの投与を実施した。Day 33、悪心及び嘔吐は回復と報告された。Day 84、疼痛は回復と報告された。

治験責任医師は、悪心、嘔吐及び疼痛が paclitaxel により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：嘔吐
Day 35、疾患進行のため、paclitaxel の投与を中止し、Day 51、GSK1120212 の投与を開始した。2011 年 8 月 1 日（Day 54）、paclitaxel の最終投与から 33 日後及び GSK1120212 の投与開始から 3 日後、被験者は、グレード 2 の嘔吐のため入院した。悪心も報告した。GSK1120212 の投与は継続した。検査結果は、ナトリウム値 125 mmol/L（Day 75）であった。Day 76、嘔吐は回復と報告された。

治験責任医師は、嘔吐が paclitaxel 又は GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断し、併用薬のヒドロモルフォンに関連する可能性が否定できないとした。

被験者の状態
被験者は、2011 年 6 月 9 日（Day 1）に paclitaxel の初回投与を受けた。paclitaxel175 mg/m^2 の投与日は Day 1 及び 21 であった。疾患進行のため、paclitaxel の投与を中止し、Day 51、GSK1120212 の投与を開始した。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 51～84 であった。Day 84、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　悪心、嘔吐及び疼痛は、paclitaxel 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。
　治験責任医師の意見同様、嘔吐とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402577（dacarbazine 1000 mg/m^2）
安全性データベース管理番号：	Z0008635A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）

患者背景
右肺及び左肺門リンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 72 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 2 の高血圧、高脂血症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、呼吸困難、肺炎、狭心症（既往）、心臓バイパス（既往）及び左冠動脈前下行枝へのステント装着（既往）であった。喫煙歴あり。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、アドエア、メトプロロール、シンバスタチン、アセチルサリチル酸、オメプラゾール及びチオトロピウムインヘラーであった。化学療法施行前にセチリジン、オンダンセトロン及びメチルプレドニゾロンの投与を受けていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
なし

有害事象の記述
2011 年 3 月 24 日、dacarbazine の投与開始から 23 日後、被験者は、グレード 1 の発熱（38.7℃）のため入院し、悪寒も発現した。好中球減少症の所見は得られず、入院期間中、無熱状態が継続した。dacarbazine の投与は継続し、アセトアミノフェン静注及び内服薬並びにメチルプレドニゾロン静注用の投与を実施した。Day 24、発熱は回復と報告され、同日、被験者は退院した。

治験責任医師は、発熱が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は、2011 年 3 月 2 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。治験実施計画書の規定に従った dacarbazine 1000 mg/m^2 の投与日は、Day 1、Day 22、Day 43、Day 64、Day 85、Day 106、Day 127、Day 148、Day 169、Day 190、Day 210 であり、Day 232 から投与継続中であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：
　発熱は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402682（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0010012A
SAE - 基本語（グレード）：	クレブシエラ感染（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 2）、血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 1）

患者背景
リンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 62 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおける関連する病歴は、咳嗽、グレード 2 の高血圧、骨粗鬆症、不眠、ストレス及び胆嚢結石症（既往）であった。胆嚢切除（2010 年 8 月）の治療歴があった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ロラゼパム、ゾルピデム、ビサコジル及び thebacon であった。
事象発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ミノサイクリン、メトロニダゾール外用薬及び macrogol cetostearyl ether クリームがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 22：肝臓の超音波検査は正常であったが、総胆管の軽い拡張（7.5 mm）が認められた。ECG、心エコー及び胸部 X 線検査結果も正常であった。A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、サイトメガロウイルス及び HIV 血清学的検査はすべて陰性であった。同日の血液培養検査結果はレボフロキサシン感受性肺炎桿菌陽性であった。
Day 23：尿検査で軽い白血球尿が示された。

	ALT（NR：6～34 IU/L）	AST（NR：9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：35～123 IU/L）	総ビリルビン（NR：3～21 µmol/L）	LDH（NR：53～234 IU/L）
スクリーニング	12	14	73	10	215
Day 22	234（ULN の 6.9 倍）	105（ULN の 3.1 倍）	164（ULN の 1.3 倍）	8	242
Day 23	158（ULN の 4.6 倍）	72（ULN の 2.1 倍）	163（ULN の 1.3 倍）	12	NA
Day 24	152（NR：0～31 IU/L）（ULN の 4.9 倍）	66（NR：0～32 IU/L）（ULN の 2.1 倍）	481（NR：0～240 IU/L）（ULN の 2.0 倍）	7.9（NR：0～17.1 µmol/L）	NA
Day 25	123（NR：0-31 IU/L）（ULN の 4.0 倍）	46（NR：0-32 IU/L）（ULN の 1.4 倍）	461（NR：0-240 IU/L）（ULN の 1.9 倍）	5.3（NR：0～17.1 µmol/L）	NA
Day 26	85（NR：0～31 IU/L）（ULN の 2.7	33（NR：0～32 IU/L）（ULN の 1.0	382（NR：0～240 IU/L）（ULN の 1.6	6.3（NR：0～17.1 µmol/L）	NA

	倍）	倍）	倍）		
Day 28	64（NR：0～31 IU/L）（ULN の 2.1 倍）	28（NR：0～32 IU/L）	360（NR：0～240 IU/L）（ULN の 1.5 倍）	6.5（NR：0～17.1 µmol/L）	NA
Day 36	26（NR：0～31 IU/L）	25（NR：0～32 IU/L）	290（NR：0～240 IU/L）（ULN の 1.2 倍）	5.5（NR：0～17.1 µmol/L）	NA
Day 43	26	NA	115	9	NA
Day 63	25	34	109	12	283
Day 85	17	27	102	8	268
Day 99	14（NR：0～31 IU/L）	20（NR：0～32 IU/L）	182（NR：0～240 IU/L）	9.1（NR：0～17.1 µmol/L）	NA
Day 106	12	16	70	6	191
Day 113	13（NR：0～31 IU/L）	18（NR：0～32 IU/L）	159（（NR：0～240 IU/L）	8.4（NR：0～17.1 µmol/L）	NA
Day 127	12	21	73	6	204
Day 148	14	21	73	8	204

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	C－反応性蛋白（NR：0～5 mg/L）
スクリーニング	4.49	2.37	NA
Day 22	6.19	3.46	36.5
Day 23	5.7（NR：4～10 GI/L）	NA	70.8
Day 24	3.5（NR：4～10 GI/L）	1.8（NR：2.5～7.8 GI/L）	NA
Day 25	4.6（NR：4～10 GI/L）	2.7（NR：2.5～7.8 GI/L）	38.5
Day 26	4.8（NR：4～10 GI/L）	2.8（NR：2.5～7.8 GI/L）	19.8
Day 36	4.6（NR：4～10 GI/L）	2.2（NR：2.5～7.8 GI/L）	NA
Day 63	4.46	2.34	NA
Day 85	4.29	2.21	NA

	C 型肝炎 RNA	サイトメガロウイ	B 型肝炎表面抗原	B 型肝炎コア抗原

	PCR 定量（IU/mL）	ルス IgM 抗体（定量）	（定性）	IgM 抗体（定性）
スクリーニング	未検出	--	陰性	陰性
Day 22	--	陰性	陰性	陰性

	A 型肝炎 IgG	A 型肝炎 IgM	サイトメガロウイルス IgG	C 型肝炎	エプスタイン・バーウイルス核抗原（EBNA）	E 型肝炎 IgG
Day 22	陽性	陰性	陽性（117.9 AU/mL）	陰性	陽性	陰性

有害事象の記述

Day 19、被験者は、治験責任医師に連絡し、Day 14 以降、軽度の皮疹が続いていることを報告した。軽度の皮疹に対する投薬治療は、ミノサイクリン内服薬 100 mg/日及びメトロニダゾール 2%外用薬配合 macrogol cetostearyl ether クリームであった。

2011 年 6 月 9 日、GSK1120212 の投与開始から 22 日後、被験者は、治験実施計画書に従った規定来院のためクリニックを受診した。グレード 1 の皮疹、グレード 1 の疲労、グレード 1 の悪心及びグレード 1 の粘膜炎が発現していた。体温は 37.3℃であった。同日の血液検査結果から、グレード 3 の ALT 増加（ULN の 6.9 倍）、グレード 2 の AST 増加（ULN の 3.1 倍）及びグレード 1 のアルカリホスファターゼ増加（ULN の 1.3 倍）が示された。これらの有害事象は、非重篤であると判断された。総ビリルビン、好酸球、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）及び凝固検査結果は正常であった。直接ビリルビンは測定しなかった。軽い LDH 増加を認めた（242 IU/L；NR：53～234 IU/L）。被験者は、それまでの数週間、アルコールを摂取していなかった。クリニックで追加検査を実施した。肝臓の超音波検査は正常であったが、総胆管の軽い拡張（7.5 mm）が認められた。ECG 及び心エコーの結果も正常であった。A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、CMV 及び HIV 血清学的検査はすべて陰性であった。体温を再測定した結果、39℃であった。同日、被験者は入院した。評価後、グレード 3 のクレブシエラ感染であることが認められた。同日の血液培養検査結果はレボフロキサシン感受性肺炎桿菌陽性であった。白血球、好中球及び胸部 X 線検査結果はすべて正常であった。過去にクレブシエラ感染が発現したことはなかった。同日、クレブシエラ感染、ALT 増加、AST 増加及びアルカリホスファターゼ増加のため、治験薬の投与を中断した。翌日の尿検査で軽い白血球尿が示され、尿路感染であることが示唆された。投薬治療は、レボフロキサシン（静注用 500 mg/日）及びアセトアミノフェンであった。ミノサイクリンの投与は中止した。被験者は速やかに回復した。CRP は、当初 71.5 mg/dL に上昇したが、Day 28 にはほぼ正常値となった。Day 28、ALT 及びアルカリホスファターゼはグレード 1 の増加であったが、AST は正常範囲内であった。Day 28、クレブシエラ感染は回復と報告され、同日、

被験者は退院した。Day 29、クレブシエラ感染、ALT 増加、AST 増加及びアルカリホスファターゼ増加のため、GSK1120212 の用量を 1.5 mg/日に減量して投与を再開した。Day 25、AST 増加は回復と報告され、Day 35、ALT 増加は回復と報告され、Day 99、アルカリホスファターゼ増加は回復と報告された。

治験責任医師は、クレブシエラ感染が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断したが、ALT 増加、AST 増加又はアルカリホスファターゼ増加が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 19 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 22～28、クレブシエラ感染、ALT 増加、AST 増加及びアルカリホスファターゼ増加のため GSK1120212 の投与を中断し、Day 86～112、心疾患のため GSK1120212 の投与を中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg が Day 1～21,用量 1.5 mg（クレブシエラ感染、ALT 増加、AST 増加及びアルカリホスファターゼ増加による減量）が Day 29～85、用量 1 mg（駆出率減少による減量）が Day 113 から開始し、現在も継続中であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、クレブシエラ感染とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、クレブシエラ感染とトラメチニブとの因果関係はないと考える。
治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402816（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0009267A
SAE - 基本語（グレード）：	過敏症（グレード 3）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	過敏症（グレード 3）、発熱（グレード 1）、網膜剥離（グレード 1）、結節性紅斑（グレード 2）、細胞死（グレード 3）、肝炎（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	肝炎（グレード 3）

患者背景
腹部／腹壁、結腸及び腹膜／大網に転移した悪性黒色腫を有する 65 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 1 の軽い視野欠損（右眼上及び左眼辺縁）、グレード 1 の高血圧並びに慢性結膜炎（既往）であった。治験期間中のアルコール摂取はなし。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン並びに過敏症、発熱、網膜剥離及び結節性紅斑の発現時の併用薬はなし。
細胞溶解及び肝炎発現時の併用薬は、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤、アセトアミノフェン及びナプロキセンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーング：2011 年 4 月 7 日（ベースライン）に実施した眼科検査で両眼視力は 20/15 であり、カラー眼底撮影写真は正常であった。眼圧は、左眼が 11 mmHg、右眼が 10 mmHg であった。
Day 15：眼科検査の結果、視力は、左眼が 20/20、右眼が 20/15 であった。カラー眼底撮影写真はやはり正常であった。
Day 20：皮膚病変の生検で良性の皮膚皮下組織炎（dermo-hypodermatitis）が認められた。
Day 48：追跡調査時の眼科検査での両眼視力は 20/16、眼圧は右眼が 14 mmHg、左眼が 13 mmHg であった。

	ALT（NR：6～34 IU/L）	AST（NR：9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：35～123 IU/L）	総ビリルビン（NR：3～21 µmol/L）	LDH（NR：53～234 IU/L）
スクリーニング	16	19	63	3	249
スクリーニング 2	24	22	77	＜3.4	204
Day 17	226（NR：0～31 IU/L）（ULN の 7.3 倍）	207（NR：0～32 IU/L）（ULN の 6.5 倍）	390（NR：0～104 IU/L）（ULN の 3.8 倍）	3.2（NR：0～17.1 µmol/L）	NA
Day 20	196（NR：0～34 IU/L）（ULN の 5.8 倍）	81（NR：0～31 IU/L）（ULN の 2.6 倍）	252（NR：0～120 IU/L）（ULN の 2.1 倍）	4（NR：0～17 µmol/L）	NA
Day 21	166（NR：0～	48NR：0～31	242（NR：0～	8（NR：0～	NA

	34 IU/L）（ULN の 4.9 倍）	IU/L）（ULN の 1.5 倍）	120 IU/L）（ULN の 2.0 倍）	17 µmol/L）	
Day 22	108（ULN の 3.2 倍）	36（ULN の 1.1 倍）	212（ULN の 1.7 倍）	7（NR：0～17 µmol/L）	200
Day 48	13	12	67	6	172

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	5.55	3.07
スクリーニング 2	6.27	3.74
Day 17	6.7（NR：4～10 GI/L）	4.724（NR：2～7.5 GI/L）
Day 20	8.1（NR：4～10 GI/L）	5.7（NR：1.8～7.5 GI/L）
Day 21	7.9（NR：4～10 GI/L）	5（NR：1.8～7.5 GI/L）
Day 22	7.2	4.3
Day 48	8.24	5.26

	C 型肝炎 RNA PCR 定量（IU/mL）	エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM 抗体；信号強度	サイトメガロウイルス IgM 抗体（定量）	E 型肝炎 IgM 抗体（定性）	B 型肝炎表面抗原（定性）	B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体（定性）
スクリーニング	未検出	--	--	--	陰性	陰性
Day 22	未検出	陰性；≤0.90	0.52	未検出	陰性	陰性
Day 48	未検出	陰性；≤0.90	0.42	未検出	陰性	陰性

腹式超音波検査	腹水	胆管病変	胆石又は胆嚢病変	肝臓	門脈／肝静脈異常
Day 20	なし	なし	なし	脂肪浸潤なし、サイズ及び質感正常	なし

有害事象の記述

2011 年 4 月 20 日、GSK1120212 の投与開始から 8 日後、被験者はグレード 3 の過敏反応のため入院した。グレード 1 の発熱、グレード 1 の無力症、グレード 1 の関節疼痛、グレード 1 の筋肉痛、グレード 1 の嘔吐及びグレード 1 の視覚障害（重篤な両側の網膜剥離と記述）

が発現していた。治験責任医師は、「治験薬投与による血管増生」として、過敏症を示唆する症状であると記述した。治験薬の投与は当初継続した。
Day 10、非感染性咳嗽、下肢浮腫、手の浮腫及び結節性紅斑が発現した。同日、過敏反応、発熱、網膜剥離、結節性紅斑、細胞溶解及び肝炎のため、治験薬の投与を中止した。感染の精査結果に異常はみられなかったが、Day 11、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤の投与を開始した。Day 15、発熱並びに筋肉痛及び関節疼痛に対してアセトアミノフェン及びナプロキセンの投与を開始した。Day 15 の眼科検査の結果、視力は左眼が 20/20、右眼が 20/15 であった。カラー眼底撮影写真はやはり正常であった。
2011 年 4 月 29 日（Day 17）、GSK1120212 の最終投与から 7 日後、地方検査施設の検査結果から、肝炎が示された。ALT は ULN の 7.3 倍、AST は ULN の 6.5 倍、アルカリホスファターゼは ULN の 3.8 倍であった。総ビリルビンは正常であった。その他の検査結果は、ヘモグロビン 103 G/L（NR：120～160 G/L）、血小板 243 GI/L（NR：150～400 GI/L）、白血球 6.7 GI/L（NR：4～10 GI/L）、総好中球 4.724 GI/L（NR：2～7.5 GI/L）、リンパ球 1.387 GI/L（NR：1～4 GI/L）、単球 0.543 GI/L（0.1～1 GI/L）、好酸球 0.034 GI/L（NR：0～0.5 GI/L）、好塩基球 0.013 GI/L（NR：0～0.1 GI/L）であった。治験責任医師は、CRP 増加（炎症性症候群）及び細胞溶解も報告した。Day 18、下肢の結節性病変が発現した。Day 19、発熱は回復と報告された。Day 20 の皮膚病変の生検で良性の皮膚皮下組織炎が検出された。Day 21、過敏反応の治療として、ヒドロキシジン及び desloratadine の投与を開始した。Day 22、過敏反応及び細胞溶解は回復と報告された。Day 24、結節性紅斑及び肝炎は回復と報告された。網膜剥離は軽快と報告された。Day 48 の追跡調査時の眼科検査での両眼視力は 20/16、眼圧は右眼が 14 mmHg、左眼が 13 mmHg であった。

治験責任医師は、過敏反応、発熱、網膜剥離、結節性紅斑、細胞溶解及び肝炎が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 13 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～10 であった。Day 11、過敏反応、発熱、網膜剥離、結節性紅斑、細胞溶解及び肝炎のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は、追跡調査継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、過敏症、発熱、網膜剥離、結節性紅斑、細胞死、及び肝炎とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402820（GSK1120212 2 mg）

安全性データベース管理番号：	Z0010658A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）

患者背景
右肺、肝及び骨転移並びに右外腸骨リンパ節腫脹を伴う表在拡大型黒色腫を有する 56 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴はなし。喫煙歴あり。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、プレドニゾン、トラマドール、ゾレドロン酸、パントプラゾール、カルシウム＋ビタミン D 合剤、ゾルピデム及びエソメプラゾールであった。
事象発現時の併用薬は、トラマドール、ゾレドロン酸、パントプラゾール、アルプラゾラム、ゾルピデム及びエソメプラゾールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーングから Day 167 まで：ECG はすべて正常であった

LVEF 要約	心エコー　（正常値範囲下限：55%）
スクリーニング	65%
Day 21	60%
Day 88	54%
Day 98	65%
Day 105	65%
Day 151	55%

有害事象の記述
Day 68、グレード 2 の横紋筋融解症のため、GSK1120212 の用量を 1.5 mg に減量した。2011 年 7 月 18 日、GSK1120212 の初回投与から 88 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下が認められた。同日の心エコーで LVEF は 54%であった（スクリーング時の LVEF は 65%）。グレード 1 の労作性呼吸困難も報告した。Day 89、LVEF 低下のため、治験薬の投与を中断した。Day 98 の心エコー再検査で LVEF は 65%であった。同日、事象は回復したと判断された。Day 99、GSK1120212 の用量を 1 mg に減量して投与を再開した。

治験責任医師は、LVEF 低下が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は、2011 年 4 月 22 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 22～24、横紋筋融解症（グレード 2）のため、治験薬の投与を中断し、Day 62～67、横紋筋融解症（グレード 3）のため再度中断し、Day 89～98、LVEF 低下のため中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg が Day 1～21 及び Day 25～61、用量 1.5 mg（横紋筋融解症による減量）が Day 68～88、用量 1 mg（LVEF 低下による減量）が Day 99～166 であった。Day 167、疾患進行のため、GSK1120212 の投与を中止した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、駆出率減少とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	402906（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0009717A
SAE - 基本語（グレード）：	角膜移植片拒絶反応（グレード 4）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）	角膜移植片拒絶反応（グレード 4）

患者背景
肺、皮下組織及びリンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 53 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 1 の眼ヘルペス（左眼）、角膜移植（既往）及び不安であった。喫煙者（現在）であった。
再発角膜ヘルペス感染による残存瘢痕に対して角膜移植（同種移植）（1974 年 1 月）を実施していた。1994 年及び 1995 年、移植片のヘルペス感染再発が発現した。1996 年及び 2005 年、被験者は、移植拒絶反応のため眼科に入院した。これらの事象の治療は、コルチコステロイドボーラス、アシクロビル静注用及び抗ヘルペス内服治療であった。治験開始前の 5 年間に眼事象は発現していなかった。治験開始 1 年前、移植片は見たところ健康で内皮細胞数は 1044 cells/mm^2、厚度計測定値は 488 ミクロンであった。縫合は見られなかった。左眼視力は 0.3（約 20/63）であった。右眼は健康で視力は正常であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、バラシクロビル、プラゼパム及び rimexolone 点眼薬であった。
事象発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ベタメタゾン外用薬及び desonide 外用薬があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーング：直接及び間接眼底検査で両眼は正常範囲内であった。眼圧は、左眼が 9 mmHg、右眼が 10 mmHg であった。視力は左眼が 20/50、右眼が 20/20 であった。左眼の視野に異常が認められたが、視覚への影響はなく治療も必要としなかった。右眼の視野は正常範囲内であった。ベースラインの角膜移植片に拒絶反応の徴候は認められなかった。
Day 41：指数弁（2 メートル）で視力を測定した。移植片に浮腫が見られ、デスメ膜の位置にひだが認められた。
Day 57：指数弁（1 メートル）で視力を測定した。間質に浮腫が残存していた。上皮は治癒していた。

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	リンパ球（NR：0.91～4.28 Gi/L）
スクリーニング	10.77	7.7	2.5
Day 22	9.41	5.12	3.47
Day 47	9.02	5.69	2.45

有害事象の記述
Day 22、顔面、頚部及び背部にびまん性の丘疹性皮疹が発現した。投薬治療は、ベタメタゾン外用薬及び desonide 外用薬であった。治験責任医師は、発疹が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。
Day 34、左眼の疼痛及び発赤が発現した。2011 年 5 月 25 日、GSK1120212 の投与開始から 35 日後、グレード 4 の角膜移植片拒絶反応が発現した。事象は臨床的に意義のある状態（治療介入を必要とする状態）であった。左眼の炎症及び充血とともに、急速に進行する疼痛が発現した。完全失明が発現した。本事象発現前に、視覚障害、霧視又は眼異常は認められなかった。被験者は、眼の外傷はなかったと報告した。検査時、前房虚脱に伴い 180 度の移植片分離（創離開）があることが認められた。角膜には浮腫があり、混濁していた。浮腫及び前房部が破壊された状態であったことから、拒絶反応の従来の徴候（拒絶線、細胞／フレア等）は評価不能であったと考えられる。拒絶反応、感染又は外傷の所見（眼窩周囲血腫等）は得られなかった。自然分離した角膜移植片の緊急手術を眼科で実施した。手術中、その 180 度の全範囲に 10/0 Ethylon 縫合糸で 10 糸縫合し、移植片は元の位置に戻された。投薬治療は、オフロキサシン内服薬、トブラマイシン＋デキサメタゾン配合点眼薬、デキサメタゾン＋オキシテトラサイクリン配合点眼薬及びシプロフロキサシン点眼薬であった。翌日、被験者は退院した。関連する検査値は、白血球 9590 elts/mm^3（正常）、好中球絶対数 5380 elts/mm^3、リンパ球数 3310 elts/mm^3 であった。Day 36、角膜移植片拒絶反応のため、治験薬の投与を中止した。Day 36、角膜移植片拒絶反応は後遺症を残して回復と報告された。Day 41 の眼科検査で指数弁（2 メートル）で視力を測定した。移植片に浮腫が見られ、デスメ膜の位置にひだが認められた。Day 57 の眼科検査では、指数弁（1 メートル）で視力を測定した。間質に浮腫が残存していた。上皮は治癒していた。

治験責任医師は、角膜移植片拒絶反応が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 21 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～36 であった。Day 37、角膜移植片拒絶反応のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は、追跡調査継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、角膜移植片拒絶反応とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、角膜移植片拒絶反応とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403277（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0011536A, Z0011536B
SAE‐基本語（グレード）：	貧血（グレード 2）、浮腫（グレード 2）

患者背景
肝、脾臓、皮下組織、子宮、乳房及び腹部／腹壁に転移した結節性黒色腫を有する 40 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、血清アルブミン低値及びグレード 1 の貧血であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、エソメプラゾール及びトラネキサム酸であった。
事象発現時の併用薬は、ヒドロコルチゾン外用薬及びエソメプラゾールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ヘモグロビン（NR：116～164 g/L）	血小板数（NR：140～400Gi/L）
スクリーニング	93	298
Day 23	97	232
Day 42	94	219

Day 63	113	205
Day 87	97	252
Day 107	101	289
Day 128	81（NR：120～160 g/L）	249
Day 129	98（NR：120～160 g/L）	115（NR：130～400 Gi/L）
Day 130	92（NR：120～160 g/L）	106（NR：130～400 Gi/L）
Day 131	88（NR：120～160 g/L）	107（NR：130～400 Gi/L）
Day 132	88（NR：120～160 g/L）	109（NR：130～400 Gi/L）
Day 133	86（NR：120～160 g/L）	112（NR：130～400 Gi/L）
Day 135	81（NR：120～160 g/L）	109（NR：130～400 Gi/L）
Day 136	93（NR：120～160 g/L）	101（NR：130～400 Gi/L）
Day 140	104	216

有害事象の記述

Day 121、グレード 1 の「冷感／凍え」が発現し、1 日に最長 1 時間持続した。2011 年 8 月 26 日、GSK1120212 の初回投与から 123 日後、被験者は、グレード 2 の貧血のため入院した。同日、グレード 2 の無力症も発現した。治験薬の投与は当初継続し、濃厚赤血球輸血を実施した。Day 128、グレード 2 の浮腫が発現した。同日、浮腫のため GSK1120212 の投与を中断したが、疾患進行のため、投与は再開されなかった。フロセミド静注用の投与を実施した。Day 143、貧血は回復と報告された。翌日（Day 144）、浮腫は回復した。

治験責任医師は、浮腫が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断したが、貧血は治験薬に関連するものではないとした。

被験者の状態

被験者は、2011 年 4 月 26 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 128、浮腫のため、治験薬の投与を中断したが、疾患進行のため、投与は再開されなかった。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～127 であった。Day 128、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。

治験依頼者の見解：

　治験責任医師の意見同様、浮腫とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験依頼者の見解：

　治験責任医師の意見同様、貧血とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403363（GSK1120212 2 mg）

安全性データベース管理番号：	Z0008706A
SAE‐基本語（グレード）：	伝導障害（グレード 4）

患者背景
リンパ節、皮下組織、肝及び脾臓に転移した結節性黒色腫を有する 51 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、糖尿病、高脂血症、グレード 2 の高血圧、狭心症（既往）及び心筋梗塞（2001）であった。喫煙歴あり。ただし、ランダム化前に降圧薬を変更していたため（Day 1 の投与前にカンデサルタンの投与を開始した）、ベースラインの高血圧はコントロールされていなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、カンデサルタン、インスリン、アセチルサリチル酸、メトホルミン、リシノプリル、シンバスタチン及びメトプロロールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーング：ECG は正常であった。
Day 21：ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。QT 未補正間隔は 448 msec、QT 補正間隔（Bazett 法）（QTcB）は 445 msec であった。
Day 23：ECG に異常が認められ、臨床的に意義があるとされた。左脚ブロック（LBBB）、QT 間隔延長（未補正間隔：440 msec）、QTcB は 441 msec であった。
Day 29：ECG に異常が認められ、臨床的に意義があるとされた。
Day 34 及び 37：ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。

Day 51：ECG に異常が認められ、臨床的に意義があるとされた。
Day 72 及び 76：ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。
Day 84：ECG は正常であった。

	カルシウム（NR：2.07～2.64 mmol/L）	ナトリウム（NR：132～147 mmol/L）	カリウム（NR：3.4～5.4 mmol/L）
スクリーニング	2.31	137	4.5
Day 21	2.22	142	4.3
Day 23	2.13（NR：2.15～2.51 mmol/L）	139（NR：137～145 mmol/L）	3.9（NR：3.6～4.6 mmol/L）
Day 29	2.19（NR：2.15～2.51 mmol/L）	138（NR：137～145 mmol/L）	3.7（NR：3.6～4.6 mmol/L）
Day 34	2.44（NR：2.15～2.51 mmol/L）	137（NR：137～145 mmol/L）	4.2（NR：3.6～4.6 mmol/L）

Day 41	2.23	138	4.4
Day 63	2.3	137	4.5
Day 84	2.25	136	4.9

	心エコー　（正常値範囲下限：50%）
スクリーニング	55%
Day 20	53%
Day 31	52%
Day 83	50%

有害事象の記述

Day 21（Cycle 2、Day 1）の ECG で QT 間隔延長（QT 未補正間隔：448 msec；QTcB：445 msec）を確認したが、治験責任医師は、臨床的に意義はないと判断した。同日、グレード 3 の高血圧（185/98 mmHg）も発現した。2011 年 3 月 31 日、GSK1120212 の投与開始から 23 日後、ECG 再検査で左脚ブロック（LBBB）を確認し、QT 延長（未補正間隔 440 msec）、QTcB は 441 msec であった。胸痛は発現しなかったが、前日に呼吸困難報告していた。診察時、疼痛も呼吸困難もないように見受けられ、皮膚は温かく乾燥していた。バイタルサインは、血圧 183/100 mmHg（グレード 3）、心拍数 74 bpm であった。検査結果は、アルブミン 35 g/L（NR：36～45 g/L）、カルシウム 2.13 mmol/L（NR：2.15～2.51 mmol/L）、カリウム 3.9 mmol/L（NR：3.6～4.6 mmol/L）、ナトリウム 139 mmol/L（NR：137～145 mmol/L）、トロポニン T＜10 ng/L、CK-MB（CK-MB mass）は 5.4 mcg/L であった。マグネシウムの測定は実施しなかった。胸部 X 線検査で意義のある所見は認められなかった。循環器内科との協議後、左脚ブロックは、冠疾患を完全には除外できないが、治験薬に起因する伝導障害によるものではないかと見受けられた。その後、Day 23、グレード 4 の伝導障害のため入院した。同日、有害事象のため、治験薬の投与を中断した。Day 23 及び 24、ダルテパリンの投与を実施した。Day 29、カンデサルタンをカンデサルタン＋ヒドロクロロチアジド合剤に変更し、投薬計画にスピロノラクトンの投与を追加した。血圧及び ECG に改善が認められた。Day 34、GSK1120212 の用量を 1.5 mg に減量して投与を再開した。Day 56、心カテーテルで意義のある狭窄は認められなかった。Day 72、GSK1120212 を 2 mg に増量した。増量後、被験者による心有害事象の報告はなく、血圧は安定していた。Day 84、疾患進行のため、GSK1120212 の投与を中止した。同日の ECG は正常で、QT/QT 補正間隔も正常（QT 未補正間隔は 406 msec、QTcB は 416 msec）であった。同日、伝導障害は回復と報告された。

治験責任医師は、伝導障害が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は、2011 年 3 月 9 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 23～33、伝導障害のため、治験薬の投与を中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg

が Day 1～22、用量 1.5 mg（伝導障害による減量）が Day 34～71、用量 2 mg が Day 72～83 であった。Day 84、疾患進行のため、GSK1120212 の投与を中止した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、伝導障害とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、伝導障害とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403377（dacarbazine 1000 mg/m^2；GSK1120212 2 mg にクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：	Z0009375A, Z0009375B
SAE - 基本語（グレード）：	貧血（グレード 3）、肺塞栓症（グレード 4）

患者背景
肺、肝、骨、皮下組織及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 37 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、腹痛及び発熱であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインの併用薬はなし。
発現時の併用薬貧血は、アモキシシリン、フェンタニル外用薬、ケトプロフェン、プロトンポンプインヒビター及び megestrol であった。
肺塞栓症発現時の併用薬は、アモキシシリン以外は同じであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ヘモグロビン（NR：116～164 g/L）
スクリーニング	111
Day 1	104
Day 5	104（NR：120～160 g/L）
Day 22	89（NR：120～160 g/L）
Day 23	79（NR：120～160 g/L）
Day 25	97（NR：120～160 g/L）
Day 54	117

Day 76	123
Day 96	122
Day 117	112（NR：120～160 g/L）

Day 23：胸部、腹部、骨盤及び咽喉の CT スキャンで疾患進行が示された。
Day 48：胸部の CT 血管造影で肺塞栓症を確認した。
Day 56：CT スキャン再検査で肺塞栓症の改善が認められた。

有害事象の記述：貧血
Day 22 の検査結果は、ヘモグロビン 89 g/L（NR：120～160 g/L）であった。2011 年 5 月 6 日、dacarbazine の初回投与から 23 日後、被験者は、グレード 3 の貧血のため入院した。胸部、腹部、骨盤及び咽喉の CT スキャンで疾患進行が確認された。貧血のため、dacarbazine の投与を中断したが、疾患進行のため、投与は再開されなかった。Day 24、2 単位の濃厚赤血球輸血を実施し、アモキシシリンの投与も実施した。Day 25、貧血は回復と報告された。

治験責任医師は、貧血が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断し、疾患進行による可能性も否定できないとした。

有害事象の記述：肺塞栓症
dacarbazine は、疾患進行のため、1 回投与後に投与を中止し、Day 33、GSK1120212 の投与を開始した。2011 年 5 月 31 日（Day 48）、dacarbazine の最終投与から 48 日後及び GSK1120212 の投与開始から 16 日後、被験者は、胸部 CT 血管造影で確認された生命を脅かすグレード 4 の肺塞栓症のため入院した。Day 55、肺塞栓症のため治験薬の投与を 1 日中断し、エノキサパリン、アテノロール及び prednisone の投与を実施した。CT 再検査で改善を認めたため、Day 56、GSK1120212 の投与を再開した。Day 58、肺塞栓症は回復と報告された。

治験責任医師は、肺塞栓症が dacarbazine 及び／又は GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

被験者の状態

被験者は、2011 年 4 月 14 日（Day 1）に dacarbazine（1000 mg/m^2）の初回投与を受け、1 回限りの投与であった。疾患進行のため、dacarbazine の投与を中止し、Day 33、GSK1120212 の投与を開始した。Day 55、肺塞栓症のため、GSK1120212 の投与を 1 日中断した。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 33～54 及び Day 56～116 であった。Day 117、疾患進行のため、GSK1120212 の投与を中止した。Day 142、治験薬の最終投与から 25 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、肺塞栓症とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。
貧血は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403515（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0010962A
SAE‐基本語（グレード）：	不安（グレード 3）

患者背景
両側乳房、肝、脊髄、腹部／腹壁及びリンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 44 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、右鼡径部痛、便秘及び悪心であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、オメプラゾール、ダルテパリン、フロセミド及びベタメタゾンであった。
事象発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、フェンタニル、アセトアミノフェン、メトクロプラミド、ピコスルファートナトリウム、ポリエチレングリコール、イブプロフェン及びモルヒネがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーングから Day 148 まで：ECG はすべて正常であった

有害事象の記述
Day 74、グレード 2 の不安が発現した。投薬治療は、ジアゼパムであった。2011 年 7 月 25 日、GSK1120212 の投与開始から 77 日後、被験者は、自宅で対処できないグレード 3 の不安発作のため入院した。治験薬の投与は継続した。不安又はパニック発作の病歴はなく、その他の精神又は神経疾患の病歴もなかった。有害事象発現時、脳転移の所見は認められなかった。甲状腺障害、低血糖症又は喘息もなかった。投薬治療は、ハロペリドール、ジアゼパム、oxazepam 及びシタロプラムであった。Day 91、グレード 3 の不安発作は回復と報告された。グレード 2 の不安は未回復であった。

治験責任医師は、不安発作が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は、2011 年 5 月 10 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1 から開始し、現在も継続中であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、不安とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、不安とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403534（dacarbazine 1000 mg/m^2）
安全性データベース管理番号：	Z0009504A, Z0009504B, Z0009504C, Z0009504D
SAE - 基本語（グレード）：	注入に伴う反応（グレード 3）、気管支炎（グレード 3）、発熱（グレード 3）、発熱（グレード 3）

患者背景
皮下組織、筋、リンパ節、両副腎、肺に転移した悪性黒色腫を有する 71 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、DRESS 症候群（既往）、グレード 1 の高血圧、不眠症及び股関節痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び注入に伴う反応発現時の併用薬は、メトプロロール、トラマドール及びエスゾピクロンであった。化学療法施行前にベタメタゾン及びオンダンセトロンの投与を受けていた。
気管支炎発現時の併用薬は、メトプロロール、トラマドール、エスゾピクロン、ベタメタゾン、クレマスチン及びオキシコドンであった。
発熱（初回 SAE）の発現時の併用薬は、メトプロロール、トラマドール、エスゾピクロン、クレマスチン及びオキシコドンであった。
発熱（2 回目 SAE）発現時の併用薬は、メトプロロール、トラマドール、エスゾピクロン、クレマスチン、オキシコドン、フルコナゾール、ポリエチレングリコール、インスリンアスパルト、リドカイン外用薬及びピコスルファートナトリウムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 4：胸部 CT スキャンの結果、異常なし。
Day 11：胸部 X 線検査で感染の徴候なし。
Day 22：脳 CT スキャンの結果は正常であった。

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	好酸球（NR：0～0.57 Gi/L）	ナトリウム（NR：135～145 mmol/L）	CRP（NR：0～5 mg/L）
スクリーニング	8.12	4.19	0.86	137	--
Day 10	--	--	--	125（NR：137～145 mmol/L）	300
Day 20	--	--	--	--	280
Day 44	--	--	--	--	150
Day 50	9.98	7.65	0.07	128	--
Day 96	12.42	11.03	0.05	135	--

有害事象の記述：注入に伴う反応
Day 1、グレード 2 の注入に伴う反応が発現した。投薬治療は、クレマスチン及びヒドロコルチゾンであった。2011 年 5 月 14 日、dacarbazine の投与開始から 2 日後、被験者は、グレード 3 の注入に伴う反応のため入院した。胸郭痛及び息切れが発現していた。治験薬の投与は継続した。投薬治療は、ベタメタゾン及びクレマスチンであった。Day 4、顔面の浮腫（鼻、眼及び咽喉）が発現した。同日の胸部 CT スキャンの結果は異常なし。Day 5、注入に伴う反応は回復と報告された。

治験責任医師は、注入に伴う反応が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：気管支炎
2011 年 5 月 22 日、dacarbazine の投与開始から 10 日後、被験者は、グレード 3 の気管支感染のため入院した。治験薬の投与は継続した。発熱（39.2℃）及び咳嗽が発現しており、右側の気管支呼吸音も聴取した。関連する検査結果は、C－反応性蛋白 300 mg/L（NR：0～5 mg/L）、ナトリウム 125 mmol/L（NR：137～145 mmol/L）であった。Day 11 の胸部 X 線検査で感染の徴候は示されなかった。投薬治療は、エリスロマイシン及びトブラマイシンであった。Day 20、気管支感染は回復と報告された。

治験責任医師は、気管支感染が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱

dacarbazine の 1 回投与後、治験責任医師の判断により、投与を中止した。2011 年 6 月 1 日、dacarbazine の 1 回限りの初回投与から 20 日後、被験者はグレード 3 の発熱のため入院した。錯乱、浮動性めまい及び人格変化も発現した。関連する検査値は、C－反応性蛋白 280 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。Day 22 の脳 CT スキャンの結果は正常であった。投薬治療は、乳酸リンゲル液、ベタメタゾン、エリスロマイシン、トブラマイシン及びピコスルファートナトリウムであった。Day 33、発熱は回復と報告された。

治験責任医師は、発熱が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断し、気管支感染（SAE）により再発感染が発現した可能性が疑われるとした。

有害事象の記述：発熱
2011 年 6 月 25 日、dacarbazine の 1 回限りの初回投与から 44 日後、被験者は、グレード 3 の発熱のため入院した。関連する検査結果は、C－反応性蛋白 150 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。感染巣は確認されなかった。投薬治療は、トブラマイシン、ベタメタゾン及びエリスロマイシンであった。Day 50、発熱は回復と報告された。

治験責任医師は、発熱が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
dacarbazine1000 mg/m^2 の 1 回限りとなった初回投与日は、2011 年 5 月 13 日（Day 1）であった。治験責任医師は、被験者の状態が悪すぎるため治療を実施できないと判断したため、治験薬の投与を中止した。Day 147、治験薬の最終投与から 147 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　注入に伴う反応、気管支炎及び発熱は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403647（dacarbazine 1000 mg/m^2）
安全性データベース管理番号：	Z0010158A
SAE - 基本語（グレード）：	肝酵素上昇（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	肝酵素上昇（グレード 3）

患者背景
胸壁、甲状腺及び皮下組織に転移した黒色腫を有する 54 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおける関連する病歴は、間欠性の動悸及び睡眠障害であった。喫煙者であった（現在）。スクリーング時の肝機能検査値は正常範囲内であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、オンダンセトロン、ドンペリドン、metamizole 及び総合ビタミン剤であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 6：腹部超音波で病的所見は認められなかった。GGT は 270 U/L（ULN：36 U/L）であった。
Day 7：GGT は 228 U/L（ULN：36 U/L）であった。

	ALT（NR：6～34 IU/L）	AST（NR：9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：35～123 IU/L）	総ビリルビン（NR：3～21 µmol/L）
スクリーニング	16	15	73	6
Day 1	12	16	79	3
Day 6	278（NR：10～35 IU/L）（ULN の 7.9 倍）	107（NR：0～35 IU/L）（ULN の 3.1 倍）	201（NR：35～104 IU/L）（ULN の 1.9 倍）	7（NR：0～21 µmol/L）
Day 7	195（NR：10～35 IU/L）（ULN の 5.6 倍）	60（NR：0～35 IU/L）（ULN の 1.7 倍）	--	--
Day 22	23	18	107	--
Day 44	21	19	76	4
Day 64	19	16	72	7
Day 86	17	16	72	--
Day 106	17	--	73	4
Day 125	18	17	70	4

	C 型肝炎 RNA PCR 定量（IU/mL）	B 型肝炎表面抗原（定性）	B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体（定性）
スクリーニング	未検出	陰性	陰性

	白血球（NR：3.8～10.7 GI/L）	好中球（NR：1.96～7.23 GI/L）
スクリーニング	5.82	4.02
Day 1	5.3	3.42

Day 6	6.7（NR：3～9.6 GI/L）	5.33（NR：1.4～8 GI/L）
Day 22	3.33	1.66
Day 44	6.27	4.09

有害事象の記述

2011 年 6 月 20 日、dacarbazine の投与開始から 6 日後、被験者は、グレード 3 の肝酵素上昇のため入院した。被験者は悪心、発熱及び四肢痛を訴えて受診した。関連する検査値は、ALT が ULN の 7.9 倍、AST が ULN の 3.1 倍、アルカリホスファターゼが ULN の 1.9 倍、総ビリルビンが 7 µmol/L（NR：0～21 µmol/L）、GGT が 270 U/L（ULN36 U/L）であった。治験責任医師は、被験者の症状は肝酵素上昇によるものである可能性が疑われると判断した。腹部超音波で病的所見は認められなかった。Day 7 の関連する検査値は、ALT が ULN の 5.6 倍、AST が ULN の 1.7 倍、GGT が 228 U/L（ULN36 U/L）であった。被験者の状態は、追加投薬を必要とすることなく自然に改善した。入院中、血栓症予防としてダルテパリンの投与を実施した。肝酵素上昇のため、dacarbazine の用量を 500 mg/m^2 に減量した（その次の投与予定日の Day 22）。Day 22、肝酵素上昇は回復と報告された。

治験責任医師は、肝酵素上昇が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は、2011 年 6 月 15 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。治験実施計画書の規定に従った dacarbazine の投与期間は、用量 1000 mg/m^2 が Day 1、用量 500 mg/m^2 が Day 22、Day 44、Day 64、Day 86、Day 106、及び Day 125 から投与継続中であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：

肝酵素上昇は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403664（dacarbazine 1000 mg/m^2）
安全性データベース管理番号：	Z0011812A
SAE - 基本語（グレード）：	胆嚢炎（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	胆嚢炎（グレード 5）[a]
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	脳血管発作（グレード 2）

a. データカットオフ後に死亡した

患者背景
リンパ節及び左肺に転移した類上皮細胞型黒色腫を有する 56 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、総胆管結石症であった。喫煙者であった（現在）。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬はなし。化学療法施行前にオンダンセトロン及びデキサメタゾンの投与を受けていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 102：同日に実施した腹部超音波検査で胆嚢炎が示された。
Day 109 及び Day 136：同日に実施した胸部 X 線検査で左葉の肺炎が示された。
Day 137：同日に実施した生検の大腸内視鏡検査の結果、炎症徴候が認められた。同日、偽膜性大腸炎であると診断された。

	白血球（NR：3.8～10.7 GI/L）	好中球（NR：1.96～7.23 GI/L）
スクリーニング	9	5.4
Day 22	7.08	3.87
Day 44	6.25	3.62
Day 66	8.35	5.94
Day 88	12.91	8.35

	収縮期血圧（mmHg）	拡張期血圧（mmHg）
スクリーニング	130	75
Day 22	120	80
Day 44	125	85
Day 66	130	80
Day 88	130	75

有害事象の記述：脳血管発作
2011 年 8 月 2 日、dacarbazine の投与開始から 57 日後、グレード 2 の急性脳血管発作が発現した（画像検査で確認した）。急性脳血管発作のため、dacarbazine の投与を中止した。急性脳血管発作は未回復と報告された。

治験責任医師は、急性脳血管発作が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：胆嚢炎

2011 年 9 月 16 日（Day 102）、dacarbazine の最終投与から 58 日後、被験者は、胆嚢炎（グレード 3）のため入院した。同日に実施した腹部超音波で胆嚢炎が示された。Day 105、胆嚢切除を実施した。投薬治療は、プロカイン静注用、metamizole 筋注用、セファゾリン筋注用及び硫酸鉄＋アスコルビン酸合剤であった。Day 109、左下葉肺炎の術後合併症が発現したことが胸部 X 線検査で確認された。投薬治療は、静注用レボフロキサシン及びセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用配合剤であった。Day 120、腸閉塞が発現し、Day 128、回復した。同日、被験者は退院し、外来治療となった。Day 136、肺炎及び大腸炎の徴候を訴えて再入院した。同日に実施した胸部 X 線再検査で左葉の肺炎が示された。Day 137、生検で大腸内視鏡検査を実施した結果、炎症徴候が認められ、偽膜性大腸炎であると診断された。対症療法を実施した。Day 154、被験者は、胆嚢炎（グレード 5）のため死亡した。剖検実施の有無は不明であった。

治験責任医師は、胆嚢炎が dacarbazine により生じた可能性は合理的にないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 6 月 7 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。dacarbazine 1000 mg/m^2 の投与日は、Day 1、Day 22 及び Day 44 であった。急性脳血管発作のため、治験薬の投与を中止した。Day 154、治験薬の最終投与から 110 日後、被験者は、胆嚢炎のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　胆嚢炎及び脳血管発作は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403802（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0933585B
SAE‐基本語（グレード）：	発疹（グレード 3）

患者背景
リンパ節、肝及び右肺門組織転移、癌性リンパ管症を伴う結節性黒色腫を有する 43 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、胃食道逆流性疾患、喘息及びうつ病（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び事象発現時の併用薬はなし。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	3.56	2.69
スクリーニング 2	4.43	3.24
Day 1	4.57	3.43
Day 29	4.34	3.31
Day 43	3.58	2.41

有害事象の記述
2011 年 6 月 16 日、GSK1120212 の投与開始から 11 日後、被験者は、グレード 3 の発疹のため入院した。翌日（Day 12）、発疹のため、治験薬の投与を中断した。Day 12、発熱も発現した。投薬治療は、flucloxacillin 静注用に次いで同内服薬、ロラタジン、メチルプレドニゾロン外用薬、ドキシサイクリン、オキシコドン及び経皮吸収型ヒドロコルチゾンであった。発疹は軽快と報告された。Day 29、GSK1120212 の投与を 1.5 mg で再開した。

治験責任医師は、発疹が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 6 月 6 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 12～28、Day 90～94、Day 118～123、GSK1120212 の投与を中断した（すべて発疹による中断）。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg が Day 1～11、用量 1.5 mg（発疹による減量）が Day 29～89 及び Day 95～117、用量 1 mg（発疹による減量）が Day 124 から開始し、現在も継続中であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発疹とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	403826（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0010963A
SAE‐基本語（グレード）：	肺臓炎（グレード 2）
治験薬の投与中止に至った有害事象-基本語（グレード）：	肺臓炎（グレード 2）

注目すべき有害事象-基本語（グレード）：	肺臓炎（グレード 2）

患者背景
皮下組織、骨及び左膝窩前後部に転移した悪性黒色腫を有する 63 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 2 の高血圧、高脂血症、疲労及び心筋梗塞（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、ラミプリル、アセチルサリチル酸、セレコキシブ、ロスバスタチン及びメロキシカムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 62：CT スキャンで左葉に斑状変化が示された。
Day 83：胸部 X 線検査で両肺基底部に連続した間質浸潤が認められた。左肺基底部の方が顕著であった。斑状の肺胞浸潤が付随しているのではないかと考えられ、胸部 X 線検査所見は、両側肺底部の肺臓炎に符合していると考えられた。
Day 84：気管支洗浄で白血球（＋＋）、グラム陽性球菌（＋＋）が示され、グラム陽性桿菌が散在して認められた。クラミジア血清学的検査は、肺炎クラミジア IgG 低陽性であった。
入院期間中：肺生検で非特異的変化を認めた。
Day 93：追跡調査時の高分解能 CT（HRCT）スキャンで下葉の変化を認めた。

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	ALT（NR：6～43 IU/L）	AST（NR：11～36 IU/L）
スクリーニング	6.27	4.3	27	24
Day 20	10.5	8.08	40	36
Day 41	6.33	4.05	35	44
Day 62	6.2	4.16	52	53
Day 83	6.3（NR：4～11 Gi/L）	4.5（NR：2～8 Gi/L）	54（NR：0～45 IU/L）	50（NR：0～35 IU/L）
Day 93	7.14	6.33	35	23

有害事象の記述
Day 54～55 及び Day 58～62、グレード 1 の咳嗽が発現した。Day 62、胸部に肺捻髪音が発現した。CT スキャンで左葉に斑状変化が示された。投薬治療は、セファクロル及びロキシスロマイシンであった。
2011 年 8 月 4 日、GSK1120212 の投与開始から 79 日後、被験者は、グレード 2 の肺臓炎のため入院した。息切れの悪化、咳嗽及び 1 回の微熱（38℃）が発現した。Day 80、肺臓炎の

ため、治験薬の投与を中止した。Day 83 の関連する検査結果は、白血球 6.3 Gi/L（NR：4～11 Gi/L）、好中球 4.5 Gi/L（NR：2～8 Gi/L）、ALT 54 IU/L（NR：0～45 IU/L）、AST 50 IU/L（NR：0～35 IU/L）、ヘモグロビン 109 G/L（NR：135～180 G/L）、ヘマトクリット 0.32（NR：0.38～0.54）、LDH 426 U/L（NR：120～250 U/L）、網状赤血球数 3.4×10^{12}/L（NR：4.2～6.5 x10^{12}/L）であった。Day 83 の胸部 X 線検査で両肺基底部に連続した間質浸潤が認められた。左肺基底部の方が顕著であった。斑状の肺胞浸潤が付随しているのではないかと考えられ、胸部 X 線検査所見は、両側肺底部の肺臓炎に符合していると考えられた。Day 84 の気管支洗浄で白血球（＋＋）、グラム陽性球菌（＋＋）が示され、グラム陽性桿菌が散在して認められた。クラミジア血清学的検査は、肺炎クラミジア IgG 低陽性であった。肺生検で非特異的変化を認めた。臨床診断は、薬剤性肺臓炎であった。投薬治療は、セフトリアキソン、ロキシスロマイシン、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤及びデキサメタゾンであった。Day 84、肺臓炎は後遺症を残して回復と報告された。Day 93 の追跡調査時の HRCT スキャンで下葉の変化を認めた。被験者は、個人的／家庭の理由により治験薬の再投与を拒否した。

治験責任医師は、肺臓炎が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 18 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 1～79 であった。Day 80、肺臓炎のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は、追跡調査継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、肺臓炎とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	404003（dacarbazine 1000 mg/m^2； GSK1120212 2 mg にクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：	Z0009149A
SAE‐基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）

患者背景
脾臓、皮下組織、リンパ節及び両肺に転移した結節性黒色腫を有する 29 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおける関連する病歴は、疲労、間欠性の体の痛み、間欠性悪心及び皮下結節の疼痛であった。喫煙者（現在）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、オキシコドンであった。化学療法施行前にメトクロプラミド、パロノセトロン及びデキサメタゾンの投与を受けていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	8.03	6.42
スクリーニング 2	9.8	7.77
Day 6	15（NR：3.9～12.7 Gi/L）	12.74（NR：1.9～8 Gi/L）
Day 7	13.2（NR：3.9～12.7 Gi/L）	11.36（NR：1.9～8 Gi/L）
Day 8	8.5（NR：3.9～12.7 Gi/L）	7.02（NR：1.9～8 Gi/L）
Day 22	7.89	5.9
Day 43	7.62	5.01

有害事象の記述
2011 年 4 月 23 日、dacarbazine の投与開始から 3 日後、グレード 1 の発熱が発現した。被験者は救急処置室を受診した。好中球減少は呈しておらず、被験者は入院しなかった。治験薬の投与は継続した。投薬治療は、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム配合内服薬であった。発熱は持続し、被験者は不調感を訴えた。Day 6、背部痛悪化が発現し、被験者は病院に救急搬送され、同日、入院した。敗血症の詳細なスクリーングを実施した。関連する検査結果は、白血球 15 GI/L（NR：3.9～12.7 GI/L）、好中球 12.74 GI/L（NR：1.9～8 GI/L）であった。投薬治療は、ピペラシリン静注用、静注用生理食塩液及びアセトアミノフェンであった。Day 8、発熱は回復と報告され、同日、被験者は退院し、抗生物質の内服薬はその時点で処方されなかった。事象発現時、好中球減少は呈していなかった。

治験責任医師は、発熱が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 21 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。dacarbazine 1000 mg/m^2 の投与日は、Day 1 及び Day 22 であった。疾患進行のため、dacarbazine の投与を中止し、Day 50、GSK1120212 の投与を開始した。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 50～111 であった。Day 112、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 186、治験薬の最終投与から 75 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：

発熱は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	404286（paclitaxel 175 mg/m^2；GSK1120212 2 mg）にクロスオーバー[a]
安全性データベース管理番号：	Z0014056A
SAE‐基本語（グレード）：	皮膚潰瘍[b]（グレード 5）[c]
致死的な有害事象‐基本語（グレード）：	皮膚潰瘍[b]（グレード 5）
治験薬の投与中止に至った有害事象-基本語（グレード）：	末梢性感覚ニューロパチー（グレード 3）

a.データカットオフ後に GSK1120212 にクロスオーバーしたため、曝露データは一覧表に記載されていない。
b.データカットオフ後に皮膚潰瘍であることを確認した。現在は胃潰瘍とコード化されている。
c.データカットオフの時点では、重篤な有害事象ではなかったため、当該有害事象のデータは一覧表に記載されていない

患者背景
右鼡径リンパ節及び皮膚（右脚／足、左側頭筋）に転移した黒色腫を有する 60 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、糖尿病、グレード 2 の高血圧、肥満、結石性胆嚢炎（既往）及び栄養障害性潰瘍（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、グリベンクラミド＋メトホルミン合剤、エナラプリル及び azapentacene であった。化学療法施行前に静脈内水分補給、デキサメタゾン、ラニチジン及びジフェンヒドラミンの投与を受けていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーングから Day 147 まで：すべての ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。
Day 246：検査結果は、アルブミン 19 g/L（NR：33～49 g/L）、白血球数 18.92 Gi/L（NR：3.8～10.7 Gi/L）、好中球 16.35 Gi/L（NR：1.95～7.23 Gi/L）であった。

有害事象の記述：末梢性感覚ニューロパチー
2011 年 6 月 15 日、paclitaxel の初回投与から 21 日後、グレード 3 の感覚ニューロパチーが発現した。paclitaxel の投与は当初継続したが、その後、感覚ニューロパチーのため中止した。感覚ニューロパチーは未回復であった。

治験責任医師は、感覚ニューロパチーが paclitaxel により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：胃潰瘍
2011 年 8 月 17 日（Day 84）、paclitaxel の最終投与から 21 日後、グレード 1 の栄養障害性潰瘍が発現した。Day 99、synthomycin 外用薬及びクロラムフェニコールの投与を開始した。Day 161、GSK1120212 の投与を開始した。Day 245、GSK1120212 の投与開始から 84 日後、栄養障害性潰瘍は、軟組織及び筋膜壊死を伴いグレード 2 に悪化した。同日、感染性栄養障害性潰瘍のため GSK1120212 の投与を中断し、抗生物質を処方されたが、被験者はそれを服用しなかった。Day 246 の検査結果は、アルブミン 19 g/L（NR：33～49 g/L）、白血球数 18.92 Gi/L（NR：3.8～10.7 Gi/L）、好中球 16.35 Gi/L（NR：1.95～7.23 Gi/L）であった。Day 247、被験者は、感染性潰瘍（グレード 3）の外科治療のため入院した。静脈内水分補給を実施したが、複雑な臨床状態であったため、Day 248、ICU に移送されることになった。Day 251、被験者は、感染性栄養障害性潰瘍（グレード 5）及び中毒性ショック症候群のため死亡した。剖検実施の有無は不明であった。

治験責任医師は、栄養障害性潰瘍が paclitaxel により生じた可能性は合理的であると判断したが、死亡につながった栄養障害性潰瘍感染は、paclitaxel 及び／又は GSK1120212 に関連するものではないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 26 日（Day 1）に paclitaxel の初回投与を受けた。paclitaxel175 mg/m^2 の投与日は、Day 1、Day 22, Day 44 及び Day 63 であった。Day 120、感覚ニューロパチーのため、paclitaxel の投与を中止し、Day 161、GSK1120212 の投与を開始した。Day 245、感染性栄養障害性潰瘍のため、治験薬の投与を中断し、投与は再開しなかった。被験者の GSK1120212 2 mg の投与期間は、Day 161～244 であった。Day 251、治験薬の最終投与から 7 日後、被験者は、感染性栄養障害性潰瘍及び中毒性ショック症候群のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　末梢性感覚ニューロパチー及び胃潰瘍は、paclitaxel 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	404439（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0009505A
SAE‐基本語（グレード）：	膿疱性皮疹（グレード 3）

患者背景
膵臓及び右肺に転移した結節性黒色腫を有する 39 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、糖尿病であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、メトホルミンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	8.37	6.13
Day 19	9.65	7.02
Day 26	7.27	4.59
Day 48	11.64	8.12
Day 68	7.11	4.16
Day 82	7.55	4.41
Day 103	7.02	4.15
Day 125	7.88	5.24
Day 145	8.42	5.42
Day 167	7.98	5.38

有害事象の記述
2011 年 5 月 5 日、GSK1120212 の投与開始から 8 日後、顔面にグレード 1 の膿疱性紅斑性皮疹が発現した。Day 15、皮疹はグレード 2 に悪化した。同日、膿疱性紅斑性皮疹のため、治験薬の投与を中断した。Day 16、発疹は感染を来たした。2011 年 5 月 14 日、GSK1120212 の投与開始から 17 日後、被験者は、グレード 3 の膿疱性紅斑性皮疹のため入院した。投薬治療は、ドキシサイクリン、日焼け止め亜鉛、ヒドロコルチゾンクリーム、セチリジン、flucloxacillin 静注用、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム静注用及び内服薬配合剤、アセトアミノフェン、ベタメタゾン外用薬並びに lymocycline であった。Day 19、発疹は軽快傾向を見せた。Day 21、被験者は退院したが、膿疱性紅斑性皮疹はグレード 3 と判断され、被験者は抗生物質内服薬を継続した。Day 29、GSK1120212 の投与を 1.5 mg で再開した。Day 190、膿疱性紅斑性皮疹は回復と報告された。

治験責任医師は、膿疱性紅斑性皮疹が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 28 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 15～28、膿疱性紅斑性皮疹のため GSK1120212 の投与を中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg が Day 1～14。用量 1.5 mg（膿疱性紅斑性皮疹による減量）が Day 29 から開始し、現在も継続中であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、膿疱性皮疹とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	404473（dacarbazine 1000 mg/m^2；GSK1120212 2 mg にクロスオーバー）
安全性データベース管理番号：	Z0010159A, Z0010159B
SAE - 基本語（グレード）：	汎血球減少症（グレード 3）、発熱（グレード 1）、尿閉（グレード 2）、幻覚（グレード 2）、発熱（グレード 3）、処置後感染（グレード 3）

患者背景
右肺、リンパ節、左腸骨窩及び左鼡径部に転移した表在拡大型黒色腫を有する 59 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、グレード 2 の左鼡径漿液腫、左下肢リンパ浮腫、左大腿静脈の血栓及び口角口唇炎であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、モルヒネ、エノキサパリン、ラクツロース及びコデインであった。化学療法施行前にデキサメタゾン及びオンダンセトロンの投与を受けていた。
汎血球減少症及び発熱の発現時の併用薬は、ラクツロース以外はベースラインと同じであった。

尿閉、幻覚、発熱及び術後感染性漿液腫の発現時の併用薬は、モルヒネ、エノキサパリン、シクリジン及びカラミン＋pramoxine 配合クリームであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球（NR：3.8～10.7 Gi/L）	好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	ヘモグロビン NR：115～158 g/L）	血小板（NR：140～400 Gi/L）
スクリーニング	14.56	13.1	114	337
Day 18	1.4（NR：4～11 Gi/L）	0.4（NR：2～7.5 Gi/L）	83（NR：115～165 g/L）	12（NR：150～450 Gi/L）
Day 20	7.2（NR：4～11 Gi/L）	5（NR：2～7.5 Gi/L）	105（NR：115～165 g/L）	62（NR：150～450 Gi/L）
Day 25	15.6	11.54	104	446
Day 43	6.71	5.65	106	95
Day 78	8.29	6.95	105	165
Day 99	4.51	2.87	114	207
Day 120	4.67	2.92	111	192
Day 148	15.25	13.26	111	361

有害事象の記述：汎血球減少症及び発熱
2011 年 6 月 17 日、dacarbazine の投与開始から 18 日後、被験者は、グレード 3 の汎血球減少症及びグレード 1 の発熱のため入院した。関連する検査値は、白血球 1.4 GI/L（NR：4～11 GI/L）、好中球 0.4 GI/L（NR：2～7.5 GI/L）、リンパ球 0.6 GI/L（NR：1～4 GI/L）、血小板 12 GI/L（NR：150～450 GI/L）、ヘモグロビン 83 G/L（NR：115～165 G/L）、ヘマトクリット 0.25（NR：0.37～0.47）、平均赤血球容積 73 FL（NR：80～99 FL）、赤血球 3.48 $\times 10^{12}$/L（NR：3.8～5.1$\times 10^{12}$/L）であった。治療は、メロペネム静注用、フィルグラスチム、モルヒネ、シプロフロキサシン、アセトアミノフェン及び人全血液であった。Day 19、発熱は回復と報告され、Day 20、汎血球減少症は回復と報告された。Day 25、汎血球減少症のため dacarbazine の用量を 750 mg/m^2 に減量した。

治験責任医師は、汎血球減少症が dacarbazine により生じた可能性は合理的であると判断した。発熱は dacarbazine に関連するものではないとした。

有害事象の記述：尿閉、幻覚、発熱及び処置後感染
Day 36、疾患進行のため dacarbazine の投与は中止し、Day 57、GSK1120212 の投与を開始した。2011 年 10 月 13 日（Day 136）、GSK1120212 の投与開始から 80 日後及び dacarbazine の最終投与から 111 日後、グレード 2 の尿閉及びグレード 2 の幻覚が発現した。被験者は傾眠状態も報告した。2011 年 10 月 14 日（Day 137）、GSK1120212 の投与開始から 81 日後及び dacarbazine の最終投与から 112 日後、グレード 3 の発熱及びグレード 3 の術後感染性漿

液腫が発現した。被験者は入院した。尿閉、幻覚、発熱及び術後感染性漿液腫のため、治験薬の投与を中断した。Day 142、幻覚及び発熱は回復と報告され、Day 148、尿閉は後遺症を残して回復と報告され、術後感染性漿液腫は軽快と報告された。

治験責任医師は、尿閉、幻覚、発熱及び術後感染性漿液腫が dacarbazine 及び／又は GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 31 日（Day 1）に dacarbazine の初回投与を受けた。dacarbazine の投与日は、用量 1000 mg/m^2 が Day 1、用量 750 mg/m^2（汎血球減少症による減量）が Day 25 であった。疾患進行のため、dacarbazine の投与は中止し、Day 57、GSK1120212 の投与を開始した。Day 138～154（データカットオフ後）、尿閉、幻覚、発熱及び術後感染性漿液腫のため、GSK1120212 の投与を中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg が Day 57～99、用量 1.5 mg（指尖表皮周囲の亀裂及び右薬指の爪囲炎による減量）が Day 100～137 であった。データカットオフ（2011 年 10 月 26 日）の時点で、被験者は治験継続中であった。

治験依頼者の見解：
　汎血球減少症は、dacarbazine 投与時に発現した事象であり、トラメチニブとの因果関係はないと考える。
　治験責任医師の意見同様、尿閉、幻覚、発熱及び処置後感染とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験実施計画書番号：	MEK114267
被験者番号（用量）：	404741（GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0009891A, Z0009891B, Z0009891C
SAE‐基本語（グレード）：	丹毒、（グレード 2）肺塞栓症（グレード 3）、発熱（グレード 1）、横紋筋融解症（グレード 3）
他の注目すべき事象：	10%以上及び正常値範囲下限未満の LVEF 低下

患者背景
肺、肝及び骨転移及びリンパ節腫脹を伴う表在拡大型黒色腫を有する 76 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連する病歴は、左下肢リンパ浮腫、左下肢痛、左遠隔に転移したリンパ節腫脹による尿管狭窄、高脂血症、グレード 2 の高血圧及び硬膜外炎であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン並びに横紋筋融解症及び発熱症候群の発現時の併用薬は、アトルバスタチン、テルミサルタン、モルヒネ、プレガバリン及びマクロゴールであった。
丹毒発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ベタメタゾン外用薬、ドキシサイクリン及び cicalfate 外用薬があった。
その他、肺塞栓症発現時の併用薬は、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤であった。
LVEF 低下発現時の併用薬は、アトルバスタチン、テルミサルタン、モルヒネ、プレガバリン、マクロゴール、ベタメタゾン外用薬、ドキシサイクリン、cicalfate 外用薬、tinzaparin、マンニトール外用薬、ダルテパリン、アセトアミノフェン、アオギリ科ステルクリア緩下剤、重炭酸塩ナトリウム、glycol-thymoline 及びエソメプラゾールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーング：ECG に異常が認められたが、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。
Day 21、Day 86 及び Day 149：ECG はすべて正常であった。

LVEF の要約	心エコー　（正常値範囲下限　55%）
スクリーニング	60%
Day 20	60%
Day 86	60%
Day 148	50%

Day 21：検査結果は、グレード 3 の低アルブミン血症（23 g/L；NR：33～46 g/L）、CPK 増加（ULN の 5.7 倍）、AST 増加（ULN の 1.5 倍）。であった
Day 41：CT スキャンで肺塞栓症が示された。

有害事象の記述：横紋筋融解症及び発熱
2011 年 6 月 7 日、GSK1120212 の投与開始から 21 日後、被験者は、グレード 3 の横紋筋融解症及びグレード 1 の発熱症候群のため入院した。同日の検査結果は、グレード 3 の低アルブミン血症（23 g/L；NR：33～46 g/L）、CPK 増加（ULN の 5.7 倍）、AST 増加（ULN の 1.5 倍）であった。体温は 38.7℃であった。Day 22、顔面毛包炎、横紋筋融解症及び発熱症候群のため、治験薬の投与を中断した。丹毒及び／又はその他の左下肢感染が疑われたが、感染の所見は認められなかった。ベタメタゾン外用薬、ドキシサイクリン及び cicalfate 外用薬の投与を実施した。Day 29、横紋筋融解症及び発熱症候群は回復と報告された。同日、GSK1120212 の用量を 1.5 mg に減量して投与を再開した。

治験責任医師は、横紋筋融解症及び発熱症候群が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：丹毒
2011 年 6 月 21 日、GSK1120212 の投与開始から 35 日後、被験者は、予定された骨セメント注入療法のため入院した。同日、グレード 1 の発熱が発現したため、処置は実施しなかった。グレード 2 の左下肢丹毒の最終診断のため、入院は継続した。治験薬の投与は継続した。アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤の投与を実施した。Day 44、左下肢の丹毒は回復と報告された。

治験責任医師は、左下肢の丹毒が GSK1120212 により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：肺塞栓症
2011 年 7 月 5 日、GSK1120212 の投与開始から 49 日後、Day 41 に実施した CT スキャンで偶発的に発見されたグレード 3 の肺塞栓症のため入院した。治験薬の投与は継続した。tinzaparin の投与を実施し、オメプラゾール及びアセトアミノフェンの投与も実施した。肺塞栓症は軽快した。

治験責任医師は、肺塞栓症が GSK1120212 により生じた可能性は合理的にないと判断し、試験対象疾患に関連すると判断した。

有害事象の記述：10%以上及び正常値範囲下限未満の LVEF 低下
2011 年 10 月 12 日、GSK1120212 の投与開始から 148 日後、スクリーング時と比べて 10%以上の LVEF 低下が認められ、施設の正常値範囲下限も下回っていた。同日の心エコーによる LVEF は 50%であった（スクリーング時の LVEF：60%）。Day 149 の血圧は 163/67 mmHg であった。Day 150、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 155、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 18 日（Day 1）に GSK1120212 の初回投与を受けた。Day 22～28、顔面毛包炎、横紋筋融解症及び発熱症候群のため、治験薬の投与を中断した。被験者の GSK1120212 の投与期間は、用量 2 mg が Day 1～21、用量 1.5 mg（横紋筋融解症及び発熱症候群による減量）が Day 29～149 であった。Day 150、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 155、治験薬の最終投与から 6 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、横紋筋融解症及び丹毒とトラメチニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、横紋筋融解症及び丹毒とトラメチニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。
治験責任医師の意見同様、肺塞栓症とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
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
湿疹	9(4)	0	8(4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9(4)	0	9(4)	0
ひび・あかぎれ	9(4)	0	9(4)	0
紅斑	8(4)	0	8(4)	0
皮膚亀裂	7(3)	0	6(3)	0
毛髪成長異常	6(3)	0	6(3)	0
斑状丘疹状皮疹	5(2)	0	5(2)	0
ざ瘡	4(2)	0	4(2)	0
皮膚炎	4(2)	0	3(1)	0
斑状皮疹	4(2)	0	3(1)	0
皮膚潰瘍	4(2)	0	2(<1)	0
過角化	3(1)	0	3(1)	0
光線過敏性反応	3(1)	2(2)	3(1)	2(2)
丘疹性皮疹	3(1)	0	3(1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
脂漏性皮膚炎	3(1)	0	3(1)	0
皮膚病変	3(1)	1(1)	2(<1)	0
毛髪変色	2(<1)	0	2(<1)	0
嵌入爪	2(<1)	0	1(<1)	0
爪変色	2(<1)	0	2(<1)	0
爪破損	2(<1)	0	2(<1)	0
点状出血	2(<1)	0	1(<1)	0
酒さ	2(<1)	0	1(<1)	0
皮膚灼熱感	2(<1)	0	0	0
皮膚変色	2(<1)	0	2(<1)	0
皮膚障害	2(<1)	0	0	0
乾皮症	2(<1)	0	2(<1)	0
日光性角化症	1(<1)	0	1(<1)	0
水疱	1(<1)	1(1)	0	0
肝斑	1(<1)	0	1(<1)	0
褥瘡性潰瘍	1(<1)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1(<1)	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1(<1)	0	1(<1)	0
結節性紅斑	1(<1)	0	1(<1)	0
毛質異常	1(<1)	0	1(<1)	0
男性型多毛症	1(<1)	0	1(<1)	0
白血球破砕性血管炎	1(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
爪の障害	1(<1)	0	1(<1)	0
爪ジストロフィー	1(<1)	0	1(<1)	0
寝汗	1(<1)	0	0	0
爪甲離床症	1(<1)	0	1(<1)	0
丘疹	1(<1)	0	1(<1)	0
全身性そう痒症	1(<1)	0	1(<1)	0
紫斑	1(<1)	0	1(<1)	0
全身性皮疹	1(<1)	0	1(<1)	0
そう痒性皮疹	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚剥脱	1(<1)	0	1(<1)	0
顔面腫脹	1(<1)	1(1)	1(<1)	1(1)
中毒性皮疹	1(<1)	0	1(<1)	0
冷汗	0	1(1)	0	0
接触性皮膚炎	0	1(1)	0	0
多汗症	0	4(4)	0	2(2)
皮膚疼痛	0	1(1)	0	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)
口内乾燥	17(8)	2(2)	16(8)	2(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
腹痛	16(8)	1(1)	8(4)	1(1)
上腹部痛	14(7)	3(3)	11(5)	2(2)
口内炎	13(6)	1(1)	10(5)	1(1)
アフタ性口内炎	5(2)	0	2(<1)	0
消化不良	5(2)	1(1)	1(<1)	0
嚥下障害	5(2)	0	0	0
歯肉出血	4(2)	0	3(1)	0
血便排泄	4(2)	0	2(<1)	0
口腔内痛	3(1)	0	2(<1)	0
直腸出血	3(1)	0	1(<1)	0
口唇のひび割れ	2(<1)	0	2(<1)	0
口唇炎	2(<1)	1(1)	1(<1)	1(1)
便失禁	2(<1)	0	0	0
胃腸障害	2(<1)	0	2(<1)	0
口唇潰瘍	2(<1)	0	2(<1)	0
口腔内不快感	2(<1)	0	2(<1)	0
舌潰瘍	2(<1)	0	2(<1)	0
腹部不快感	1(<1)	0	1(<1)	0
腹部圧痛	1(<1)	0	0	0
肛門潰瘍	1(<1)	0	1(<1)	0
肛門直腸不快感	1(<1)	0	1(<1)	0
腹水	1(<1)	3(3)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
大腸炎	1(<1)	0	0	0
十二指腸穿孔	1(<1)	0	0	0
鼓腸	1(<1)	0	0	0
胃出血	1(<1)	0	0	0
胃炎	1(<1)	0	0	0
胃十二指腸炎	1(<1)	0	0	0
消化器痛	1(<1)	0	1(<1)	0
胃腸毒性	1(<1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1(<1)	1(1)	1(<1)	0
痔出血	1(<1)	0	0	0
口唇水疱	1(<1)	0	1(<1)	0
口唇乾燥	1(<1)	0	1(<1)	0
口唇腫脹	1(<1)	0	1(<1)	0
メレナ	1(<1)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1(<1)	1(1)	1(<1)	1(1)
食道炎	1(<1)	0	1(<1)	0
口腔知覚不全	1(<1)	0	1(<1)	0
口の錯感覚	1(<1)	0	0	0
下腹部痛	0	1(1)	0	0
胃潰瘍	0	1(1)	0	1(1)
歯肉紅斑	0	1(1)	0	1(1)
舌痛	0	1(1)	0	1(1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
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
粘膜の炎症	14(7)	0	12(6)	0
無力症	12(6)	10(10)	9(4)	6(6)
発熱	12(6)	10(10)	3(1)	5(5)
顔面浮腫	10(5)	0	8(4)	0
インフルエンザ様疾患	6(3)	2(2)	4(2)	1(1)
浮腫	6(3)	1(1)	6(3)	0
疼痛	6(3)	2(2)	1(<1)	2(2)
胸痛	5(2)	4(4)	3(1)	1(1)
悪寒	4(2)	3(3)	2(<1)	2(2)
冷感	4(2)	0	4(2)	0
炎症	2(<1)	0	2(<1)	0
局所腫脹	2(<1)	0	0	0
適用部位紅斑	1(<1)	0	1(<1)	0
腋窩痛	1(<1)	3(3)	0	0
捻髪音	1(<1)	0	0	0
医療機器圧出	1(<1)	0	0	0
全身健康状態低下	1(<1)	0	1(<1)	0
治癒不良	1(<1)	0	1(<1)	0
限局性浮腫	1(<1)	1(1)	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
倦怠感	1(<1)	0	0	0
非心臓性胸痛	1(<1)	0	1(<1)	0
乾燥症	1(<1)	0	1(<1)	0
適用部位そう痒感	0	1(1)	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	1(1)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1(1)	0	0
顔面痛	0	2(2)	0	2(2)
異常感	0	1(1)	0	0
活動状態低下	0	1(1)	0	0
感染症および寄生虫症	81(38)	18(18)	50(24)	6(6)
爪囲炎	21(10)	1(1)	19(9)	1(1)
毛包炎	20(9)	2(2)	18(9)	1(1)
膿疱性皮疹	10(5)	0	10(5)	0
尿路感染	7(3)	2(2)	1(<1)	1(1)
丹毒	6(3)	0	2(<1)	0
眼感染	5(2)	0	0	0
鼻咽頭炎	5(2)	2(2)	0	0
蜂巣炎	4(2)	0	0	0
感染	4(2)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	4(2)	0	0	0
限局性感染	3(1)	0	1(<1)	0
細菌感染	2(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
膀胱炎	2(<1)	1(1)	0	1(1)
喉頭炎	2(<1)	1(1)	0	0
爪感染	2(<1)	0	1(<1)	0
口腔カンジダ症	2(<1)	2(2)	1(<1)	2(2)
口腔ヘルペス	2(<1)	0	1(<1)	0
肺炎	2(<1)	1(1)	0	0
歯髄炎	2(<1)	0	2(<1)	0
皮膚感染	2(<1)	0	1(<1)	0
上気道感染	2(<1)	2(2)	0	0
膣感染	2(<1)	0	1(<1)	0
外陰部膣炎	2(<1)	0	0	0
気管支肺炎	1(<1)	0	0	0
癰	1(<1)	0	0	0
遊走性紅斑	1(<1)	0	0	0
皮膚真菌感染	1(<1)	1(1)	0	0
せつ	1(<1)	1(1)	1(<1)	0
肛径部感染	1(<1)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1(<1)	0	0	0
インフルエンザ	1(<1)	1(1)	1(<1)	0
クレブシエラ感染	1(<1)	0	1(<1)	0
真菌性喉頭炎	1(<1)	0	1(<1)	0
口唇感染	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
リンパ管炎	1(<1)	0	0	0
咽頭炎	1(<1)	1(1)	0	1(1)
敗血症	1(<1)	0	0	0
皮膚カンジダ	1(<1)	0	1(<1)	0
創傷感染	1(<1)	0	0	0
気管支炎	0	2(2)	0	1(1)
ヘルペス眼感染	0	1(1)	0	0
単純ヘルペス	0	1(1)	0	1(1)
迷路炎	0	1(1)	0	0
下気道感染	0	1(1)	0	0
鼻膿瘍	0	1(1)	0	0
副鼻腔炎	0	2(2)	0	0
外陰膣真菌感染	0	1(1)	0	1(1)
臨床検査	62(29)	18(18)	45(21)	10(10)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18(9)	1(1)	11(5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14(7)	2(2)	9(4)	1(1)
血中アルカリホスファターゼ増加	12(6)	1(1)	4(2)	1(1)
駆出率減少	11(5)	0	10(5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	8(4)	0	2(<1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(3)	0	6(3)	0
体重減少	7(3)	3(3)	2(<1)	0
体重増加	7(3)	1(1)	4(2)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
血中アルブミン減少	4(2)	1(1)	1(<1)	0
血中ビリルビン増加	2(<1)	1(1)	2(<1)	0
ヘモグロビン減少	2(<1)	1(1)	1(<1)	0
血中アルカリホスファターゼ	1(<1)	0	1(<1)	0
血中クレアチン増加	1(<1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1(<1)	0	1(<1)	0
血中ブドウ糖減少	1(<1)	0	0	0
血圧上昇	1(<1)	0	1(<1)	0
血中ナトリウム減少	1(<1)	0	0	0
血中尿素増加	1(<1)	0	1(<1)	0
血中尿酸増加	1(<1)	0	1(<1)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1(<1)	0	1(<1)	0
心電図ＱＴ延長	1(<1)	0	0	0
心電図異常	1(<1)	0	1(<1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(<1)	0	1(<1)	0
肝機能検査異常	1(<1)	0	1(<1)	0
好中球数減少	1(<1)	5(5)	1(<1)	5(5)
好中球数増加	1(<1)	0	1(<1)	0
血小板数減少	1(<1)	5(5)	1(<1)	4(4)
血小板数増加	1(<1)	0	1(<1)	0
呼吸数増加	1(<1)	0	0	0
トロポニン増加	1(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
白血球数減少	1(<1)	2(2)	1(<1)	1(1)
血中クレアチニン減少	0	1(1)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1(1)	0	0
血中カリウム減少	0	1(1)	0	0
血中尿素減少	0	1(1)	0	0
肝酵素上昇	0	1(1)	0	1(1)
ＩＮＲ増加	0	1(1)	0	0
赤血球数減少	0	1(1)	0	1(1)
赤血球数増加	0	1(1)	0	0
神経系障害	59(28)	37(37)	30(14)	25(25)
頭痛	26(12)	13(13)	8(4)	4(4)
浮動性めまい	9(4)	2(2)	7(3)	1(1)
味覚異常	9(4)	1(1)	7(3)	1(1)
錯感覚	6(3)	7(7)	1(<1)	6(6)
感覚鈍麻	5(2)	1(1)	1(<1)	1(1)
失神	5(2)	0	2(<1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3(1)	9(9)	0	8(8)
注意力障害	2(<1)	1(1)	2(<1)	0
てんかん	2(<1)	0	0	0
失声症	1(<1)	0	0	0
痙攣	1(<1)	0	0	0
知覚過敏	1(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
虚血性脳卒中	1(<1)	0	0	0
記憶障害	1(<1)	0	1(<1)	0
片頭痛	1(<1)	0	0	0
神経痛	1(<1)	1(1)	0	0
末梢性ニューロパチー	1(<1)	2(2)	0	2(2)
嗅覚錯誤	1(<1)	0	1(<1)	0
末梢性運動ニューロパチー	1(<1)	0	1(<1)	0
腓骨神経麻痺	1(<1)	0	0	0
傾眠	1(<1)	1(1)	1(<1)	1(1)
振戦	1(<1)	0	1(<1)	0
脳血管発作	0	1(1)	0	1(1)
体位性めまい	0	2(2)	0	1(1)
反射亢進	0	1(1)	0	0
感覚障害	0	1(1)	0	1(1)
筋骨格系および結合組織障害	54(26)	33(33)	27(13)	14(14)
関節痛	15(7)	9(9)	9(4)	6(6)
背部痛	10(5)	9(9)	1(<1)	3(3)
四肢痛	8(4)	8(8)	3(1)	2(2)
筋痙縮	6(3)	2(2)	4(2)	0
筋骨格痛	4(2)	2(2)	0	0
頚部痛	3(1)	0	3(1)	0
横紋筋融解症	3(1)	0	3(1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
関節炎	2(<1)	0	0	0
骨痛	2(<1)	0	0	0
椎間板突出	2(<1)	0	0	0
関節腫脹	2(<1)	0	2(<1)	0
筋骨格系胸痛	2(<1)	0	0	0
筋肉痛	2(<1)	6(6)	2(<1)	5(5)
関節可動域低下	1(<1)	0	1(<1)	0
関節硬直	1(<1)	0	1(<1)	0
四肢不快感	1(<1)	0	0	0
筋緊張	1(<1)	0	0	0
筋力低下	1(<1)	0	1(<1)	0
ミオパチー	1(<1)	0	1(<1)	0
変形性脊椎症	1(<1)	0	0	0
顎痛	0	1(1)	0	0
病的骨折	0	1(1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52(25)	18(18)	24(11)	4(4)
咳嗽	18(9)	3(3)	6(3)	0
鼻出血	13(6)	0	6(3)	0
呼吸困難	12(6)	6(6)	4(2)	2(2)
発声障害	4(2)	1(1)	3(1)	0
労作性呼吸困難	4(2)	0	3(1)	0
肺塞栓症	3(1)	1(1)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
口腔咽頭痛	2(<1)	3(3)	0	0
胸水	2(<1)	1(1)	0	0
肺臓炎	2(<1)	0	2(<1)	0
気管支閉塞	1(<1)	0	1(<1)	0
低換気	1(<1)	0	0	0
間質性肺疾患	1(<1)	0	1(<1)	0
喉頭の炎症	1(<1)	0	1(<1)	0
肺浸潤	1(<1)	0	1(<1)	0
鼻閉	1(<1)	0	1(<1)	0
鼻乾燥	1(<1)	0	1(<1)	0
鼻の炎症	1(<1)	0	1(<1)	0
鼻潰瘍	1(<1)	0	1(<1)	0
起坐呼吸	1(<1)	0	0	0
呼吸時疼痛	1(<1)	0	1(<1)	0
咽頭潰瘍	1(<1)	0	0	0
胸膜痛	1(<1)	0	0	0
しゃっくり	0	1(1)	0	0
鼻漏	0	1(1)	0	1(1)
喘鳴	0	1(1)	0	1(1)
血管障害	52(25)	16(16)	24(11)	6(6)
高血圧	32(15)	7(7)	15(7)	1(1)
リンパ浮腫	12(6)	0	3(1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
潮紅	2(<1)	2(2)	2(<1)	2(2)
血性分泌物	1(<1)	0	0	0
深部静脈血栓症	1(<1)	0	0	0
ほてり	1(<1)	3(3)	1(<1)	2(2)
低血圧	1(<1)	1(1)	1(<1)	1(1)
腹腔内血腫	1(<1)	0	1(<1)	0
リンパうっ滞	1(<1)	0	1(<1)	0
起立性低血圧	1(<1)	0	0	0
蒼白	1(<1)	0	0	0
血栓症	1(<1)	1(1)	0	0
腋窩静脈血栓症	0	1(1)	0	0
静脈炎	0	1(1)	0	0
血栓性静脈炎	0	1(1)	0	0
静脈血栓症	0	1(1)	0	0
眼障害	37(18)	5(5)	29(14)	3(3)
霧視	8(4)	1(1)	6(3)	1(1)
眼乾燥	6(3)	0	3(1)	0
眼窩周囲浮腫	6(3)	0	4(2)	0
眼瞼浮腫	3(1)	1(1)	3(1)	0
結膜炎	2(<1)	1(1)	2(<1)	1(1)
眼刺激	2(<1)	0	2(<1)	0
眼痛	2(<1)	0	2(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
眼部腫脹	2(<1)	0	1(<1)	0
流涙増加	2(<1)	0	1(<1)	0
弱視	1(<1)	0	0	0
網脈絡膜症	1(<1)	0	1(<1)	0
結膜出血	1(<1)	0	0	0
眼の異物感	1(<1)	0	1(<1)	0
眼充血	1(<1)	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1(<1)	0	1(<1)	0
羞明	1(<1)	0	1(<1)	0
網膜剥離	1(<1)	0	1(<1)	0
視力低下	1(<1)	0	1(<1)	0
視力障害	1(<1)	0	1(<1)	0
硝子体剥離	1(<1)	1(1)	0	0
複視	0	1(1)	0	0
眼そう痒症	0	1(1)	0	1(1)
硝子体浮遊物	0	1(1)	0	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)
低アルブミン血症	8(4)	1(1)	4(2)	0
脱水	4(2)	1(1)	1(<1)	1(1)
低カルシウム血症	2(<1)	0	1(<1)	0
低ナトリウム血症	2(<1)	1(1)	2(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
細胞死	1(<1)	0	1(<1)	0
高血糖	1(<1)	1(1)	1(<1)	0
高カリウム血症	1(<1)	0	1(<1)	0
高脂血症	1(<1)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1(<1)	0	1(<1)	0
低血糖症	1(<1)	0	1(<1)	0
低カリウム血症	1(<1)	0	1(<1)	0
低リン酸血症	1(<1)	1(1)	1(<1)	0
低蛋白血症	1(<1)	0	0	0
鉄欠乏	1(<1)	0	0	0
耐糖能障害	0	1(1)	0	0
高マグネシウム血症	0	1(1)	0	0
精神障害	24(11)	14(14)	7(3)	1(1)
不眠症	14(7)	7(7)	6(3)	1(1)
不安	7(3)	4(4)	1(<1)	0
神経過敏	2(<1)	0	0	0
悪夢	1(<1)	0	1(<1)	0
睡眠障害	1(<1)	0	0	0
激越	0	2(2)	0	0
うつ病	0	2(2)	0	0
失見当識	0	1(1)	0	0
リビド一減退	0	1(1)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
心臓障害	20(9)	8(8)	13(6)	2(2)
左室機能不全	3(1)	0	3(1)	0
動悸	3(1)	1(1)	2(<1)	0
徐脈	2(<1)	0	0	0
心障害	2(<1)	0	2(<1)	0
洞性徐脈	2(<1)	0	1(<1)	0
頻脈	2(<1)	3(3)	2(<1)	1(1)
心室性不整脈	2(<1)	0	1(<1)	0
大動脈弁閉鎖不全症	1(<1)	1(1)	0	0
心房細動	1(<1)	1(1)	1(<1)	0
房室ブロック	1(<1)	0	0	0
心不全	1(<1)	0	1(<1)	0
伝導障害	1(<1)	0	1(<1)	0
冠動脈疾患	1(<1)	0	0	0
心筋梗塞	1(<1)	0	0	0
右室機能不全	1(<1)	0	1(<1)	0
心室性期外収縮	1(<1)	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	1(1)	0	0
左室肥大	0	1(1)	0	0
洞性頻脈	0	1(1)	0	1(1)
三尖弁閉鎖不全症	0	1(1)	0	0
血液およびリンパ系障害	19(9)	21(21)	12(6)	16(16)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
貧血	12(6)	10(10)	5(2)	7(7)
好中球減少症	3(1)	6(6)	3(1)	6(6)
血小板減少症	2(<1)	5(5)	2(<1)	5(5)
リンパ節症	1(<1)	0	0	0
リンパ球減少症	1(<1)	0	1(<1)	0
汎血球減少症	1(<1)	2(2)	1(<1)	2(2)
脾腫	1(<1)	0	0	0
骨髄浮腫	0	1(1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	1(1)	0	1(1)
白血球減少症	0	1(1)	0	1(1)
リンパ節痛	0	1(1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	19(9)	5(5)	6(3)	2(2)
挫傷	3(1)	1(1)	2(<1)	0
裂傷	3(1)	0	1(<1)	0
処置による疼痛	3(1)	0	0	0
サンバーン	3(1)	0	3(1)	0
擦過傷	2(<1)	1(1)	0	0
節足動物刺傷	1(<1)	0	0	0
角膜擦過傷	1(<1)	1(1)	0	0
転倒	1(<1)	0	0	0
大腿骨骨折	1(<1)	0	0	0
筋断裂	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
眼窩周囲血腫	1(<1)	0	0	0
処置後下痢	1(<1)	0	0	0
処置後出血	1(<1)	0	0	0
漿液腫	1(<1)	1(1)	0	0
気管切開後の機能障害	1(<1)	0	0	0
注入に伴う反応	0	1(1)	0	1(1)
処置後合併症	0	1(1)	0	1(1)
熱傷	0	1(1)	0	0
腎および尿路障害	10(5)	1(1)	4(2)	0
腎不全	3(1)	0	2(<1)	0
尿失禁	2(<1)	0	0	0
着色尿	1(<1)	0	1(<1)	0
血尿	1(<1)	0	0	0
頻尿	1(<1)	0	0	0
多尿	1(<1)	0	0	0
蛋白尿	1(<1)	0	1(<1)	0
尿路痛	1(<1)	0	0	0
膀胱障害	0	1(1)	0	0
生殖系および乳房障害	10(5)	1(1)	5(2)	0
無月経	3(1)	0	3(1)	0
腟出血	3(1)	0	1(<1)	0
乳房痛	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
陰茎浮腫	1(<1)	0	0	0
外陰腟灼熱感	1(<1)	0	1(<1)	0
外陰腟乾燥	1(<1)	0	0	0
精巣痛	0	1(1)	0	0
肝胆道系障害	6(3)	6(6)	4(2)	1(1)
肝細胞融解性肝炎	1(<1)	1(1)	1(<1)	1(1)
胆嚢閉塞	1(<1)	0	0	0
肝不全	1(<1)	0	0	0
肝臓痛	1(<1)	1(1)	1(<1)	0
肝炎	1(<1)	1(1)	1(<1)	1(1)
肝胆道系疾患	1(<1)	0	1(<1)	0
肝腫大	1(<1)	0	0	0
黄疸	1(<1)	0	1(<1)	0
胆管炎	0	1(1)	0	0
胆嚢炎	0	2(2)	0	0
胆汁うっ滞	0	1(1)	0	0
免疫系障害	6(3)	2(2)	4(2)	2(2)
薬物過敏症	2(<1)	1(1)	0	1(1)
過敏症	2(<1)	1(1)	2(<1)	1(1)
角膜移植片拒絶反応	1(<1)	0	1(<1)	0
季節性アレルギー	1(<1)	0	1(<1)	0
アナフィラキシー反応	0	1(1)	0	1(1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表1 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない		因果関係あり	
器官別大分類 基本語	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)	トラメチニブ群 (N=211)	化学療法群 (N=99)
耳および迷路障害	4(2)	4(4)	1(<1)	1(1)
耳鳴	2(<1)	0	1(<1)	0
回転性めまい	2(<1)	3(3)	0	1(1)
耳痛	1(<1)	0	0	0
聴覚障害	0	1(1)	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）	3(1)	1(1)	0	0
腫瘍疼痛	3(1)	0	0	0
転移部痛	0	1(1)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1(<1)	0	1(<1)	0
長睫毛症	1(<1)	0	1(<1)	0
内分泌障害	1(<1)	0	1(<1)	0
甲状腺機能低下症	1(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.17, Table 8.33
Population: 安全性解析対象集団
T040_5.sas 1.730.398.917

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ (N=51)	トラメチニブ (N=51)
有害事象発現例数	50(98)	45(88)
皮膚および皮下組織障害	39(76)	38(75)
発疹	22(43)	22(43)
ざ瘡様皮膚炎	6(12)	6(12)
湿疹	4(8)	3(6)
そう痒症	4(8)	4(8)
ざ瘡	3(6)	3(6)
脱毛症	2(4)	1(2)
斑状皮疹	2(4)	2(4)
丘疹性皮疹	2(4)	2(4)
皮膚亀裂	2(4)	1(2)
皮膚炎	1(2)	1(2)
皮膚乾燥	1(2)	1(2)
紅斑	1(2)	1(2)
嵌入爪	1(2)	1(2)
爪の障害	1(2)	1(2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(2)	1(2)
点状出血	1(2)	1(2)
紅斑性皮疹	1(2)	1(2)
全身性皮疹	1(2)	0
斑状丘疹状皮疹	1(2)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.19, Table 8.35
Population: クロスオーバー集団
T040_6.sas 1.730.398.923

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ (N=51)	トラメチニブ (N=51)
酒さ	1(2)	0
ひび・あかぎれ	1(2)	1(2)
うっ滞性皮膚炎	1(2)	0
胃腸障害	29(57)	18(35)
下痢	13(25)	8(16)
便秘	9(18)	4(8)
嘔吐	9(18)	5(10)
悪心	7(14)	5(10)
上腹部痛	3(6)	2(4)
口唇炎	2(4)	2(4)
口内乾燥	2(4)	1(2)
口内炎	2(4)	2(4)
アフタ性口内炎	1(2)	1(2)
消化不良	1(2)	0
胃食道逆流性疾患	1(2)	1(2)
口腔粘膜紅斑	1(2)	1(2)
口腔内痛	1(2)	1(2)
変色歯	1(2)	1(2)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(39)	11(22)
末梢性浮腫	10(20)	4(8)
疲労	5(10)	3(6)
無力症	4(8)	2(4)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.19, Table 8.35
Population: クロスオーバー集団
T040_6.sas 1.730.398.923

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ (N=51)	トラメチニブ (N=51)
発熱	3(6)	0
粘膜の炎症	2(4)	1(2)
腋窩痛	1(2)	0
冷感	1(2)	0
炎症	1(2)	0
インフルエンザ様疾患	1(2)	0
倦怠感	1(2)	0
浮腫	1(2)	1(2)
疼痛	1(2)	0
乾燥症	1(2)	1(2)
感染症および寄生虫症	14(27)	8(16)
爪囲炎	5(10)	5(10)
毛包炎	4(8)	4(8)
膿疱性皮疹	2(4)	2(4)
細菌性関節炎	1(2)	0
カンジダ症	1(2)	0
蜂巣炎	1(2)	0
注射部位膿瘍	1(2)	0
限局性感染	1(2)	0
鼻咽頭炎	1(2)	0
膿炎	1(2)	0
口腔カンジダ症	1(2)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.19, Table 8.35
Population: クロスオーバー集団
T040_6.sas 1.730.398.923

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ (N=51)	トラメチニブ (N=51)
口腔ヘルペス	1(2)	0
処置後感染	1(2)	0
ブドウ球菌感染	1(2)	1(2)
レンサ球菌性敗血症	1(2)	0
臨床検査	13(25)	4(8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(8)	3(6)
体重減少	3(6)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2(4)	1(2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(2)	1(2)
血中アルブミン減少	1(2)	0
血中クレアチニン増加	1(2)	0
血圧上昇	1(2)	1(2)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(2)	0
凝固因子減少	1(2)	0
ヘモグロビン減少	1(2)	0
リンパ球数減少	1(2)	0
体重増加	1(2)	0
白血球数減少	1(2)	0
血管障害	10(20)	3(6)
高血圧	5(10)	1(2)
リンパ浮腫	4(8)	1(2)
潮紅	1(2)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.19, Table 8.35
Population: クロスオーバー集団
T040_6.sas 1.730.398.923

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ (N=51)	トラメチニブ (N=51)
低血圧	1(2)	0
神経系障害	8(16)	2(4)
浮動性めまい	3(6)	1(2)
失語症	1(2)	1(2)
自律神経失調	1(2)	0
不全片麻痺	1(2)	0
神経学的症状	1(2)	0
対麻痺	1(2)	0
坐骨神経痛	1(2)	0
傾眠	1(2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(16)	2(4)
呼吸困難	4(8)	0
肺塞栓症	2(4)	0
咳嗽	1(2)	0
鼻出血	1(2)	1(2)
咽頭の炎症	1(2)	1(2)
筋骨格系および結合組織障害	7(14)	4(8)
関節腫脹	2(4)	2(4)
筋肉痛	2(4)	1(2)
末梢部痛	1(2)	0
筋痙縮	1(2)	1(2)
ミオパチー	1(2)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.19, Table 8.35
Population: クロスオーバー集団
T040_6.sas 1.730.398.923

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ (N=51)	トラメチニブ (N=51)
四肢痛	1(2)	0
顎痛	1(2)	0
精神障害	5(10)	1(2)
不眠症	3(6)	1(2)
不安	1(2)	0
幻覚	1(2)	0
代謝および栄養障害	4(8)	1(2)
食欲減退	3(6)	1(2)
低カリウム血症	1(2)	0
心臓障害	3(6)	1(2)
徐脈	1(2)	0
左室機能不全	1(2)	1(2)
頻脈	1(2)	0
眼障害	3(6)	3(6)
視力障害	2(4)	2(4)
霧視	1(2)	1(2)
傷害、中毒および処置合併症	3(6)	1(2)
擦過傷	1(2)	0
上腕骨骨折	1(2)	0
サンバーン	1(2)	1(2)
腎および尿路障害	2(4)	1(2)
血尿	1(2)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.19, Table 8.35
Population: クロスオーバー集団
T040_6.sas 1.730.398.923

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、MEK114267試験）

	因果関係を問わない	因果関係あり
器官別大分類 基本語	トラメチニブ (N=51)	トラメチニブ (N=51)
尿閉	1(2)	0
血液およびリンパ系障害	1(2)	1(2)
貧血	1(2)	1(2)
耳および迷路障害	1(2)	0
片耳難聴	1(2)	0
内分泌障害	1(2)	0
副腎機能不全	1(2)	0
生殖系および乳房障害	1(2)	1(2)
不規則月経	1(2)	0
外陰腟不快感	1(2)	1(2)
外陰腟乾燥	1(2)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 14.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとし、因果関係がある有害事象は治療期間に関わらず集計した。
Data Source: CSR(2011N125978_00)　Table 8.19, Table 8.35
Population: クロスオーバー集団
T040_6.sas 1.730.398.923

MEK113583試験

MEK113583 試験

1. 治験の標題

An Open-Label, Multi-Center Study to Investigate the Objective Response Rate, Safety, and Pharmacokinetics of GSK1120212, a MEK inhibitor, in BRAF Mutation-Positive Melanoma Subjects Previously Treated either with or without a BRAF Inhibitor

2. 報告書番号

2011N123011_00
2013N181431_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、米国の 7 医療機関及びオーストラリアの 3 医療機関で実施された。

4. 公表文献

Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor.　J Clin Oncol. 2013; 31: 482-9.

5. 治験期間

試験開始：2009 年 11 月 27 日
データカットオフ：2011 年 7 月 25 日（報告書 2011N123011_00）
試験終了：2013 年 1 月 17 日（報告書 2013N181431_00）

6. 開発のフェーズ

第 II 相

7. 目的

主要目的

BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者及び治療歴がない被験者を対象に、BRAF 遺伝子変異陽性転移性悪性黒色腫に対するトラメチニブの奏効率を検討する。

副次目的

- 定常状態におけるトラメチニブの曝露量を評価し、母集団薬物動態の特性（ばらつきの重要な決定因子等）を検討する。
- トラメチニブの安全性及び忍容性を評価する。

- トラメチニブの抗腫瘍効果として無増悪生存期間（PFS）、奏効期間及び全生存期間（OS）を評価する。

トランスレーショナル・リサーチの目的

- 治験薬の奏効及び耐性発現の遺伝的機序を検討する。

8. 治験方法

試験デザインを図 1 に示す。

本試験は、BRAF 変異陽性の悪性黒色腫被験者（BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者及び治療歴がない被験者）を対象に、トラメチニブ 2.0 mg の 1 日 1 回経口投与による奏効率を評価した非盲検、第 II 相、多施設共同試験であった。

悪性黒色腫に対する治療歴のある BRAF 変異陽性の患者を対象にスクリーニング検査を行った。適格であった被験者を、前治療歴別に以下のコホートに割り付けた。

- コホート A（BRAF 阻害剤の治療歴がある）
- コホート B（BRAF 阻害剤の治療歴はなく、標準療法による治療歴がある）

治験薬の投与を開始し、治験薬投与中止基準に該当するまで投与した。

その他の有効性の評価項目として奏効期間、PFS 及び OS を評価した。トラメチニブの薬物動態特性、安全性及び忍容性も評価した。また、治験薬の奏効及び治験薬に対する耐性発現の機序を検討するための血液検体及び組織検体を収集した。

本試験では Green-Dahlberg の 2 段階法を採用した。第 1 段階では、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1（RECIST ver 1.1）に基づく奏効［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］が得られた被験者が各コホートの最初の 30 例中 3 例に達しない場合、無益性による試験中止を可能とした。第 1 段階で奏効が 3 例以上に認められた場合、第 2 段階として各コホート 55 例まで組入れを拡大することとした。

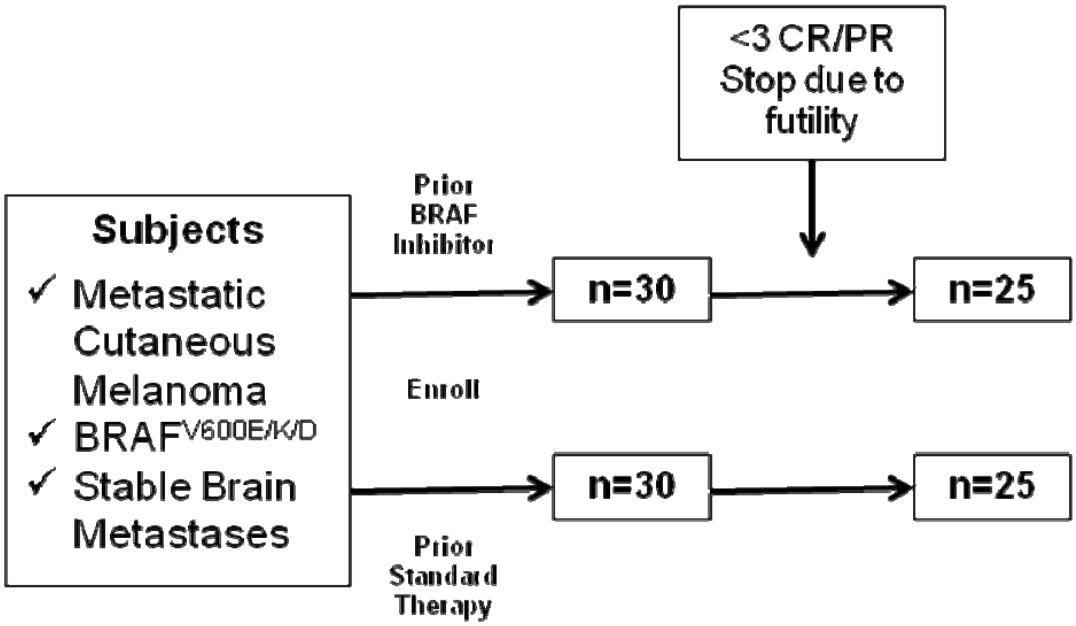


図 1　　試験デザイン

Data Source: CSR(2011N123011_00) Figure 1

治験薬投与中又は追跡調査期間中に死亡した被験者及び試験終了時点まで追跡調査を継続していた被験者を試験完了例と定義した。生存していた被験者のうち、追跡不能となった被験者、同意を撤回した被験者又は治験責任医師の判断で追跡調査が打ち切られた被験者を試験中止例と定義した。

治験実施計画書の重要な改訂

治験実施計画書の改訂第 1 版（2009 年 12 月 22 日）において下記の改訂を行った。

- BRAF 阻害剤の治療歴がなく標準療法（化学療法、免疫療法）のみの治療歴を有する BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者で構成されるコホート（コホート B）を追加し、奏効率を評価することとした。
- Green-Dahlberg の 2 段階法による中間解析を実施するため、データ解析と統計学的考察を更新した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

本試験の主な選択基準を以下に示す。

- 組織診又は細胞診により転移性皮膚悪性黒色腫と確定診断され、以下の治療歴がある患者
  - コホート A：ダブラフェニブの治療歴がある（その他の前治療の有無は問わない）。ダブラフェニブ以外の BRAF 阻害剤（PLX4032、ベムラフェニブ等）の治療歴がある患者は、GSK メディカルモニターの承認が得られれば、組入れ可能とした。

  - コホートB：少なくとも1種類の化学療法又は免疫療法による治療歴があり、BRAF阻害剤の治療歴がない患者。
- BRAF遺伝子変異陽性（V600E、V600K又はV600D変異）が確認されている患者。
- 18歳以上の患者。
- RECIST ver1.1に基づく測定可能病変を有する患者。
- 組入れ前に保存又は新鮮腫瘍組織（後者が望ましい）の生検検体を提供可能な患者。
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のPerformance Status（PS）が1以下である患者。
- 脳転移病変を有する患者については、脳転移病変に対する手術又は定位放射線治療の治療歴があり、脳転移病変が少なくとも8週間にわたり安定している（病変の大きさが増大していない）ことが確認された患者。軟髄膜転移又は転移性脊髄圧迫の既往歴がない患者。
- QTcBが450 msec未満（脚ブロックを有する場合は480 msec未満）の患者。過去24週間以内に、急性冠動脈症候群（不安定狭心症を含む）、冠動脈形成術、又はステント留置術の既往歴がない患者。ニューヨーク心臓協会の心機能分類に基づくクラスII、クラスIII又はクラスIVの心不全を罹患していない患者。
- 網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往歴又は素因がない患者。眼科学的検査により、網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の危険因子と判断される明らかな網膜病変が認められなかった患者。眼圧測定により、眼内圧測定値が21 mmHg以下であった患者。コントロール不良な緑内障に罹患していない患者。

10. 治療及び投与

トラメチニブ2.0 mgを1日1回経口投与した。治験薬の投与は治験薬投与中止基準に該当するまで継続した。

本試験で使用したトラメチニブのロット番号を以下に示す。

トラメチニブの用量／剤型／投与経路	ロット番号
0.25 mg／錠剤／経口	091228159
0.5 mg／錠剤／経口	101238978
1.0 mg／錠剤／経口	091228480, 101238979
2.0 mg／錠剤／経口	101245225

11. 評価基準

有効性

腫瘍病変の評価は、画像検査（CT、MRI）及び理学的検査（診察）を行い、RECIST ver1.1にしたがってCR、PR、安定（SD）又は進行（PD）のいずれかを記録することとした。画像検査はすべて治験責任医師が評価した。腫瘍病変の評価は、スクリーニング時と治験薬投与開始後は8週間（±5日）ごとに実施した。投与開始後の評価スケジュールは治験薬の投与中断に関係なく実施した。

本試験の主要評価項目は奏効率とし、RECIST ver1.1 に基づく確定 CR 又は PR が得られた被験者の割合と定義した。

奏効期間は、確定 CR 又は PR が得られた被験者を対象として CR 又は PR が最初に確認されてから、病勢進行と判断されるまで又は死亡する（死亡原因は問わない）までの期間とした。

PFS は、治験薬投与開始日から臨床的な病勢進行（RECIST に基づかない病勢進行）の判定日もしくは画像判定（RECIST v1.1 に基づく病勢進行の判定）による病勢進行の判定日又は死亡日（死亡原因は問わない）のいずれか早い方までの期間とした。

OS は、治験薬投与開始日から死亡（死亡原因は問わない）までの期間とした。OS の最終解析は、主要評価項目（奏効率）に関する最初の解析終了後、治験実施計画書に規定された基準（最後の被験者の組入れから 2 年が経過した時点又は被験者の 70%が死亡もしくは追跡不能となった時点のいずれか早い方の時点）に到達した時点で実施することとした。

安全性

安全性の評価項目は、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、呼吸数）、理学的検査（診察）、眼科検査（臨床的に必要と判断された場合）、肝機能検査を含む臨床検査、カルシウム・リン積、心エコー検査又は心臓スキャンマルチゲート収集法（MUGA 検査）、12 誘導心電図、ECOG PS、併用薬剤の服用状況及び有害事象とした。有害事象は全試験期間に亘ってデータを収集し、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE v3.0）にしたがってグレード分類した。

薬物動態

薬物動態解析用検体は、治験薬投与開始後 15 日、4 週、8 週及び 12 週時の治験薬投与前に採取した。治験薬投与開始後 15 日は、治験薬投与 0.5～2 時間後、2～4 時間後及び 4～8 時間後にも検体を採取した。検体を連続採取する際には 1 時間以上間隔をあけることとした。

トラメチニブ血漿中濃度の一覧を作成し、来院日別、採血時点別及びコホート別に集計した。トラメチニブの血漿中濃度は母集団薬物動態解析法にて解析することとした。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

Green-Dahlberg の 2 段階法を用いて、目標症例数（全体及び中間）を設定した。Green-Dahlberg 法による仮説（p=10%対 p=25%）の検証では、第 1 段階として奏効が各コホート最初の 30 例中 3 例に達することが試験継続条件であった。また、各コホート 55 例を組入れた場合、第 1 種の過誤は 5%未満、第 2 種の過誤は 10%以下（すなわち検出力は 90%超）と想定された。

中間解析

各コホートにおいて、30 例が 8 週時点に規定された最初の腫瘍病変の評価を完了後、中間解析を行った。無益性に基づいた早期中止の境界の解析を本中間解析の評価項目とした。

Green-Dahlberg 法により、30 例中 3 例以上の奏効（CR 又は PR）が認められた場合は試験継続し、30 例中 10 例以上の奏効がどちらか 1 つのコホートに認められれば、そのコホートにおける開発をさらに進める計画であった。しかしながら、より正確な奏効率を推定するため、1 コホート当たり最大 55 例の組入れを許容した。

最終解析

奏効率に関する主要な解析は、いずれかのコホートで、全ての被験者が治験薬による治療を少なくとも 12 週間受けるか、又は治験薬の投与を中止した時点で実施することとした。

試験終了時の解析

最後の被験者の組入れから 2 年後又は 70%の被験者でイベント（死亡）が認められた時点のいずれか早い時点まで追跡調査を行い、集積された安全性と OS について試験終了時の解析を行うこととした。

解析計画の重要な変更

薬物動態の解析は、解析計画書ではコホートごとに集計した平均トラフ濃度（4 週、8 週及び 12 週時の値）を用いて各被験者に対する平均曝露量を算定すると規定していた。しかし、4 週、8 週及び 12 週時の被験者数に不均衡が生じたため、この解析は実施しなかった。

有害事象の評価期間は、治療期間（投与終了 28 日後まで）を対象としていたが、治験薬との因果関係がある有害事象では治療期間外も対象として要約した。なお、治療期間外に認められた重篤な有害事象は、治験薬との因果関係があると判断されない限り、対象としなかった。

解析計画書の最終版が作成された後、社内安全性評価チームは下痢及び肺臓炎を注目すべき有害事象に追加した。

各解析対象集団とその定義

- All Treated 集団（ATS 集団）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団：ATS 集団の被験者のうち、薬物動態解析用検体を採取・分析できた被験者とした。

有効性の解析は、コホート別に実施した。試験対象集団及び安全性［有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、左室駆出率（LVEF）］の解析はコホート別及び全体で実施した。試験対象集団、安全性及び有効性の解析は、ATS 集団を解析対象集団とした。薬物動態の解析は、薬物動態解析対象集団を対象とした。

有効性

主要解析項目は確定奏効率（最良総合効果）とした。確定奏効率は、ATS 集団の被験者のうち、RECIST ver1.1 に基づく確定 CR 又は PR が得られた被験者の割合と定義した。判定の確定には、PR 又は CR の初回判定 28 日後以降に腫瘍病変の再評価を行うことを必須とした。

SD の判定には、ベースライン後の腫瘍病変の評価結果が治験薬投与開始 1 日後以降に SD の判定基準を 1 回満たしていることを必要条件とした。また、未確定の奏効率も算出した。

最終解析を実施するにあたり、確定奏効率は有用でない（10%以下）という帰無仮説と、今後の開発は有用である（25%以上）という対立仮説を設定した。確定奏効率の最終解析は有意水準 0.05 とする片側検定にて行った。各コホートの被験者 55 例のうち少なくとも 10 例で奏効が認められた場合、帰無仮説が棄却される。なお、いずれのコホートも単群であるため、治療群間比較は行わなかった。

次の被験者で構成される部分集団についても奏効率を算出した。

1） 脳転移歴のある被験者
2） 脳転移歴のない被験者
3） BRAF V600E 変異陽性の被験者
4） BRAF V600E 変異陽性で脳転移歴のない被験者
5） BRAF V600K 変異陽性の被験者（コホート A は V600K 変異陽性例がごく少数であったため、コホート B のみを対象とした）

コホート A では、前治療の BRAF 阻害剤の投与期間が 24 週間以上と 24 週間未満の部分集団で最良総合効果に基づく未確定の奏効率を求めた。この最良総合効果に基づく未確定の奏効率は、前治療の BRAF 阻害剤の種類別（ダブラフェニブとベムラフェニブ）にも集計した。PFS はコホート A 及び B、上記の 1)～5)の部分集団についても解析した。奏効期間及び未確定の最良効果が得られた時点の腫瘍病変の最長径の合計のベースラインからの最大減少率（治験責任医師の評価に基づく）を算出した。また、発疹の発現と抗腫瘍効果との相関関係に関する探索的解析も実施した。また、算出可能な場合、Kaplan-Meier 推定値に基づく OS の中央値並びに 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の生存率の中間集計も行うこととした。

安全性

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心機能パラメータのデータを要約した。各コホート及び全体の血液学的検査値、血液生化学検査値、バイタルサイン、QTcB 及び LVEF について治療期間の最悪値を提示した。皮膚毒性、下痢、眼事象、心臓関連事象、肝事象及び肺臓炎を注目すべき有害事象として評価した。有害事象のコーディングには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA、第 1 回データカットオフ時は version 14.1[1]、試験終了時は version 15.1）を用いた。

薬物動態

トラメチニブ血漿中濃度の一覧を作成し、来院日別、採血時点別及びコホート別に集計した。

トラメチニブの血漿中濃度は母集団薬物動態解析法にて解析した。非線形混合効果モデルを用い、母集団薬物動態パラメータの CL/F（経口投与後の見かけのクリアランス）等や可能であればその他のパラメータも算出するとともに、ばらつきの要因となる重要な共変量

[1] 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。

（例、年齢、体重、腫瘍関連の共変量等）を特定することとした。血漿中濃度データは他の試験データと併合し、母集団薬物動態解析は別途報告する。

13. 第 1 回データカットオフの結果

13.1.　治験対象集団の結果

13.1.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 に示す。

本試験には 97 例の被験者が組み入れられた。その内訳は、コホート A が 40 例、コホート B が 57 例であった。第 1 回データカットオフ時点で、51 例（53%）が試験を完了していた（死亡が 50 例、治験実施計画書逸脱による試験完了が 1 例）。42 例（43%）が試験継続中であり、このうち 12 例は治験薬投与継続中であった。試験中止は 4 例（4%）であり、その内訳は追跡不能が 3 例、病勢進行（治験責任医師の判断）が 1 例であった。

表 1　　被験者の内訳（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

	被験者数（%）		
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
被験者の状況			
試験継続中	8 (20)	34 (60)	42 (43)
試験完了	29 (73)	22 (39)	51 (53)
試験中止	3 (8)	1 (2)	4 (4)
試験中止の理由 [a]			
追跡不能	2 (5)	1 (2)	3 (3)
治験責任医師の指示 [b]	1 (3)	0	1 (1)
同意撤回	0	0	0

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 9.2, Listing 10.1, Listing 10.10

a. 試験中止の主な理由は、1 例につき 1 件とした

b. 被験者 106001 は病勢進行により試験中止となり、試験中止の 3 日後に死亡した。試験中止理由は「治験責任医師の指示」が選択された

13.1.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 2 に示す。

有効性及び安全性の解析対象集団は、ATS 集団とした。薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団を対象とした。薬物動態の解析はコホート A の 1 例を除いた全例を解析対象とした。

表 2　　解析対象集団（第 1 回データカットオフ）

解析対象集団	被験者数（%）		
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
ATS 集団			
解析対象	40 (100)	57 (100)	97 (100)
薬物動態解析対象集団			
解析対象	39 (98)	57 (100)	96 (99)
解析除外	1 (3)[a]	0	1 (1)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 9.1

a. 被験者 107010 は最初の薬物動態採血前に試験中止となったため、薬物動態解析対象集団から除外された

13.1.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 3 に、ベースラインの疾患特性を表 4 に、BRAF 遺伝子変異を表 5 に示す。

いずれのコホートでも被験者の大半は男性であり、ほとんどが 65 歳未満であった。また、被験者の 99%は白人／白色人種／ヨーロッパ人であった。ベースライン時の ECOG PS は、スクリーニング時及び治験薬投与開始 1 日後に 2 であった 1 例を除き、すべての被験者で 0 又は 1 であった。

97 例全例の原発性腫瘍は、悪性黒色腫であった。スクリーニング時の病期は、III 期であった 1 例を除き全例が IV 期であり、74%の被験者が最も進行した M 期（M1c 期）であった。被験者の半数以上の病変部位は 3 ヵ所以上であった。転移の指標となるベースライン時の乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限を超えていた被験者の割合は、コホート A で 55%、コホート B で 42%であった。予後不良因子である脳転移歴を有する被験者の割合は、コホート A で 13%、コホート B で 21%であった。悪性黒色腫と初めて診断されてから治験薬投与開始までの日数の中央値は、コホート A で 1024.0 日、コホート B で 921.5 日であった。

最も多かった BRAF 遺伝子変異は BRAF V600E（81%）であり、次いで BRAF V600K（12%）であった。

表 3　人口統計学的特性（ATS 集団）

	被験者数（%）		
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
年齢、歳			
平均（標準偏差）	55.6 (14.52)	54.0 (12.60)	54.7 (13.37)
中央値（範囲）	58.0 (23-76)	54.0 (26-79)	55.0 (23-79)
年齢、n (%)			
65 歳未満	25 (63)	46 (81)	71 (73)
65 歳以上	15 (38)	11 (19)	26 (27)
性別、n (%)			
女性	15 (38)	14 (25)	29 (30)
男性	25 (63)	43 (75)	68 (70)
民族、n (%)			
ヒスパニック／ラテン民族	0	2 (4)	2 (2)
ヒスパニック／ラテン民族以外	40 (100)	55 (96)	95 (98)
人種、n (%)			
アラブ系／北アフリカ系白人	0	1 (2)	1 (1)
白人／コーカサス系／欧州系白人	40 (100)	56 (98)	96 (99)
ベースライン時の ECOG PS[a]			
0	19 (48)	42 (74)	61 (63)
1	20 (50)	15 (26)	35 (36)
2	1 (3)	0	1 (1)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 9.5, Table 9.6, Table 13.1 and Table 13.2

a. 被験者 106001（コホート A）は、スクリーニング時及び治験薬投与開始 1 日後の来院時とも、ECOG PS が 2 であった。被験者が 106001 が登録された時点では、ECOG PS が 2 の被験者も組入れ可能であった。

表 4　ベースラインの疾患特性（ATS 集団）

	被験者数（%）		
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
スクリーニング時の病期、n (%)			
III	0	1 (2)	1 (1)
IV	40 (100)	56 (98)	96 (99)
スクリーニング時の病期、n (%)			
M0	0	1 (2)	1 (1)
M1a	5 (13)	7 (12)	12 (12)
M1b	6 (15)	6 (11)	12 (12)
M1c	29 (73)	43 (75)	72 (74)
脳転移歴、n (%)			
あり	5 (13)	12 (21)	17 (18)
なし	34 (85)	45 (79)	79 (81)
不明	1 (3)	0	1 (1)
スクリーニング時の病変数、n (%)			
3 病変未満	12 (30)	26 (46)	38 (39)
3 病変以上	28 (70)	31 (54)	59 (61)
ベースライン時の LDH、n (%)			
基準値上限以下	15 (38)	32 (56)	47 (48)
基準値上限超	22 (55)	24 (42)	46 (47)
欠測	3 (8)	1 (2)	4 (4)
初回診断からの期間（日間）[a]			
評価例数	28	42	70
中央値	-1024.0	-921.5	-1005.5
範囲	-8236～-344	-6370～-73	-8236～-73
25%点	-2814.5	-1563.0	-2182.0
75%点	-633.0	-391.0	-596.0

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 9.7, Table 13.1, Table 13.2

a. 初回診断からの期間は、治験薬投与開始日を起点とした

表 5　BRAF 遺伝子変異（ATS 集団）

	被験者数（%）		
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
BRAF V600E 変異陽性	33 (83)	46 (81)	79 (81)
BRAF V600K 変異陽性	4 (10)	8 (14)	12 (12)
BRAF K601E 変異陽性	0	1 (2)	1 (1)
BRAF K601E/V600E 変異陽性 [a]	1 (3)	0	1 (1)
BRAF V600E/V600K 変異陽性 [b]	1 (3)	1 (2)	2 (2)
BRAF V600K/V600R 変異陽性 [c]	0	1 (2)	1 (1)
不明 [d]	1 (3)	0	1 (1)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 9.8

a. 被験者 107001 は別々の検査機関で検査し異なる結果（BRAF K601E 及び V600E 変異陽性）が得られたが、DNA 配列から BRAF K601E 変異陽性（V600delta）と判明した

b. 被験者 111001 及び 211002 は、同一腫瘍組織を別々の検査機関で検査し異なる結果（BRAF V600E と V600K 変異陽性）が得られた

c. 被験者 201002 は、同一腫瘍組織を別々の検査機関で検査し異なる結果（BRAF V600K と V600R 変異陽性）が得られた

d. 被験者 106001 は BRAF 変異陽性であったが、変異の詳細は不明であった

13.1.4.　前治療

すべての被験者が組入れ前に 1 種類以上の抗悪性腫瘍療法を受けていた。治験実施計画書の規定通り、コホート A のすべての被験者（100%）が BRAF 阻害剤（ダブラフェニブ又はベムラフェニブのいずれか）の治療歴があり、コホート B では BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者はいなかった。コホート A の被験者のほぼ半数は BRAF 阻害剤の投与期間が 24 週間未満であり、残りの半数は BRAF 阻害剤の投与期間が 24 週間以上であった。コホート A で化学療法歴がある被験者の割合は 63%、免疫療法歴がある被験者の割合は 43%であり、化学療法及び免疫療法の両方の治療歴がある被験者の割合は 33%であった。コホート B では、化学療法歴がある被験者の割合は 86%、免疫療法歴がある被験者の割合は 54%、化学療法及び免疫療法の両方の治療歴がある被験者の割合は 40%であった。なお、各コホート 3 例がイピリムマブの治療歴があり、いずれも化学療法歴もあった。

13.2.　有効性の結果

13.2.1.　主要評価項目

13.2.1.1.　コホート A

中間解析（第 1 段階）

Green-Dahlberg 法の第 1 段階にあたる中間解析として、治験薬投与開始 8 週後の奏効を評価した。コホート A に組み入れられた最初の 30 例を対象に、30 例目の治験薬投与開始から約 12 週間経過した時点のデータに基づき中間解析を行った。この 30 例のうち CR 又は PR が得られた被験者はいなかった。従って、無益性の基準に該当するため、コホート A では被験者のさらなる組入れは実施しなかった。

なお、中間解析を行った時点で、コホート A には 40 例の被験者が組み入れられていた。

最終解析

コホート A の治験責任医師判定に基づく最良総合効果を表 6 に示す。

奏効率の最終解析時点で、コホート A に組み入れられていた被験者は 40 例であった。このうち、確定 CR 又は PR が得られた被験者はいなかった。未確定の最良効果は CR 1 例（3%）及び PR 1 例（3%）であり、未確定の奏効率は 5%（95%信頼区間：0.6～16.9）であった。これら 2 例の奏効例は BRAF 阻害剤の前治療中に PR 及び SD が得られていたが、BRAF 阻害剤の投与を中止していた。その中止理由は病勢進行ではなく、BRAF 阻害剤との因果関係がある有害事象であった。なお、コホート A における有効性が認められなかったため、部分集団解析で有益な情報は得られなかった。

表 6　　コホート A の治験責任医師判定に基づく最良総合効果
（最終解析、ATS 集団）

	被験者数（%）	
	確定 (N=40)	未確定 (N=40)
最良総合効果		
CR	0	1 (3)
PR	0	1 (3)
SD	11 (28)	10 (25)
PD	25 (63)	24 (60)
評価不能 [a]	1 (3)	1 (3)
不明 [b]	3 (8)	3 (8)
奏効率		
CR＋PR、n (%)	0	2 (5)
95% 信頼区間	NA	0.6, 16.9

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 13.3, Table 13.6
a. 被験者 107005 は治験薬投与開始後 32 日目は SD であった
b. 被験者 101001 及び 102007 は最初の腫瘍病変評価の前に死亡した。被験者 107010 は治験薬投与開始後 8 日目に試験中止となった
NA:該当なし

13.2.1.2.　　コホート B

中間解析（第 1 段階）

Green-Dahlberg 法の第 1 段階にあたる中間解析として、治験薬投与開始 8 週後の奏効を評価した。コホート B に組み入れられた最初の 30 例を対象に、30 例目の治験薬投与開始から約 13 週間経過した時点のデータに基づき中間解析を行った。この 30 例のうち 6 例で PR が認められたため、コホート B では、被験者の組入れ拡大基準は満たされた。このため目標症例数を 55 例として被験者の組入れを継続した。なお、55 例の組入れを確実にするために 2 例追加し、合計 57 例の被験者を組み入れた。

最終解析

コホート B の治験責任医師判定に基づく最良総合効果を表 7 に示す。

奏効率の最終解析時点で、コホート B に組み入れられた被験者は 57 例であった。このうち、確定 CR が 1 例（2%）、確定 PR が 13 例（23%）であった。確定の最良総合効果に基づく奏効率は 25%（95%信頼区間：14.1～37.8）であり、帰無仮説は棄却され、対立仮説である化学療法／免疫療法の治療歴がある被験者を対象に今後もトラメチニブの開発を進めるために有用とされた奏効率（25%以上）を支持するものであった（p=0.0012）。

脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の部分集団の確定奏効率は解析した部分集団のうちで最も高く、28%（95%信頼区間：14.2～45.2）であった。

表 7　コホート B の治験責任医師判定に基づく最良総合効果（最終解析、ATS 集団）

	被験者数（%）					
		部分集団				
	全体 (N=57)	脳転移歴あり (N=12)	脳転移歴なし (N=45)	V600E 変異陽性 (N=46)	V600E 変異陽性 脳転移歴なし (N=36)	V600K 変異陽性 (N=8)
最良総合効果、n (%)						
CR	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (3)	0
PR	13 (23)	2 (17)	11 (24)	11 (24)	9 (25)	0
SD	29 (51)	5 (42)	24 (53)	24 (52)	20 (56)	5 (63)
PD	10 (18)	5 (42)	5 (11)	8 (17)	4 (11)	2 (25)
評価不能 [a]	3 (5)	0	3 (7)	1 (2)	1 (3)	1 (13)
不明 [b]	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (3)	0
奏効率						
CR＋PR、n (%)	14 (25)	2 (17)	12 (27)	12 (26)	10 (28)	0
95%信頼区間	14.1, 37.8	2.1, 48.4	14.6, 41.9	14.3, 41.1	14.2, 45.2	NA

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 13.12, Table 13.14, Table 13.13, Table 13.51, Table 13.53, and Table 13.52
a. 被験者 201003 及び 211002 はそれぞれ初回投与後 46 日及び 50 日は SD であった。被験者 202012 の標的病変（1 ヵ所）は、ベースライン以降に評価が行われなかった
b. 被験者 209025 は、最初の腫瘍病変評価の前に死亡した
NA：該当なし

13.2.2.　副次評価項目

13.2.2.1.　コホート A

13.2.2.1.1.　無増悪生存期間（PFS）

コホート A の PFS を表 8 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

コホート A の PFS の中央値は 1.8 ヵ月（95%信頼区間：1.8～2.0 ヵ月）であった。

表 8　コホート A の PFS（ATS 集団）

	被験者数（%）
	コホート A (N=40)
進行又は死亡（イベント）, n (%)	38 (95)
打切り、追跡調査終了, n (%)	1 (3)
打切り、追跡調査継続中, n (%)	1 (3)
PFS の推定値（月）[a]	
25%点（95%信頼区間）	1.7 (1.5, 1.8)
中央値（95%信頼区間）	1.8 (1.8, 2.0)
75%点（95%信頼区間）	2.5 (1.9, 3.6)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 13.19
a. Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定

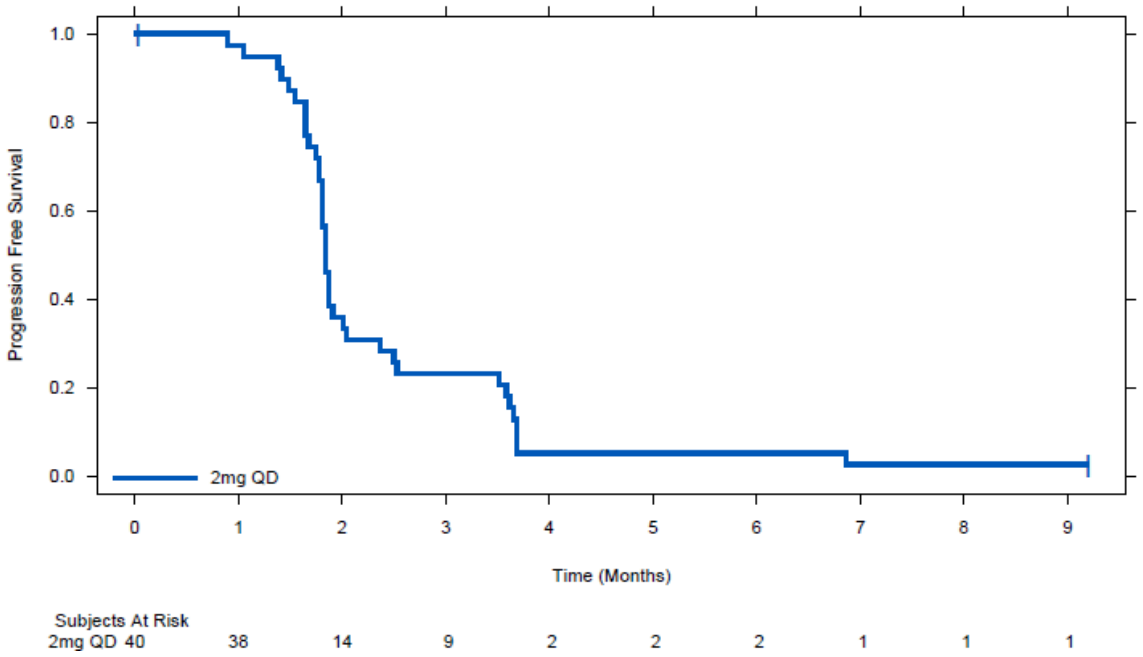


図 2　　コホート A の PFS の Kaplan-Meier 曲線（ATS 集団）

Data Source: CSR(2011N123011_00) Figure 13.5

13.2.2.1.2.　　全生存期間（OS）

コホート A では第 1 回データカットオフ時点で、29 例（73%）が死亡しており、OS の中央値は 5.8 ヵ月（95%信頼区間：4.1～9.0 ヵ月）であった。

13.2.2.2.　　コホート B

13.2.2.2.1.　　奏効期間

コホート B の治験責任医師判定に基づく奏効期間を表 9 に示す。

CR 又は PR が得られたコホート B の被験者 14 例における、治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は 5.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7～9.2 ヵ月）であった。

表 9　　コホート B の治験責任医師判定に基づく奏効期間（ATS 集団）

	コホート B (N=57) n (%)
確定 CR 又は PR が得られた被験者数	14
進行又は死亡（イベント）	8 (57)
打切り、追跡調査継続中	6 (43)
推定値（ヵ月）[a]	
25%点（95%信頼区間）	3.7 (3.6, 5.7)
中央値（95%信頼区間）	5.7 (3.7, 9.2)
75%点（95%信頼区間）	9.2 (5.7, 9.2)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 13.32

a. 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定

13.2.2.2.2.　無増悪生存期間（PFS）

コホート B の PFS を表 10 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。

コホート B の PFS の中央値は 4.0 ヵ月（95%信頼区間：3.6～5.6 ヵ月）であった。コホート B のうち脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性の被験者集団の PFS の中央値が最も長く、5.3 ヵ月（95%信頼区間：3.6～7.4 ヵ月）であった。

表 10　コホート B の PFS（ATS 集団）

	コホート B 全体 (N=57)	部分集団				
		脳転移歴あり (N=12)	脳転移歴なし (N=45)	V600E 変異陽性 (N=46)	V600E 変異陽性 脳転移歴なし (N=36)	V600K 変異陽性 (N=8)
進行又は死亡（イベント）, n (%)	47 (82)	12 (100)	35 (78)	38 (83)	28 (78)	7 (88)
打切り、追跡調査終了, n (%)	2 (4)	0	2 (4)	1 (2)	1 (3)	1 (13)
打切り、追跡調査継続中, n (%)	8 (14)	0	8 (18)	7 (15)	7 (19)	0
PFS 推定値（ヵ月）[a]						
25%点 (95%信頼区間)	2.4 (1.8, 3.6)	1.8 (1.7, 3.7)	3.5 (2.0, 3.7)	2.5 (1.8, 3.6)	3.5 (1.8, 3.7)	1.8 (1.7, 3.7)
中央値 (95%信頼区間)	4.0 (3.6, 5.6)	3.0 (1.8, 5.3)	4.6 (3.6, 7.2)	4.6 (3.6, 5.7)	5.3 (3.6, 7.4)	3.7 (1.8, 4.6)
75%点 (95%信頼区間)	7.4 (5.6, 10.9)	5.3 (2.4, 6.9)	7.4 (5.7, 10.9)	7.4 (5.6, 10.9)	7.5 (5.7, 10.9)	4.6 (2.0, 7.4)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 13.25, Table 13.26, Table 13.27, Table 13.28, Table 13.57, Table 13.58
a. 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定

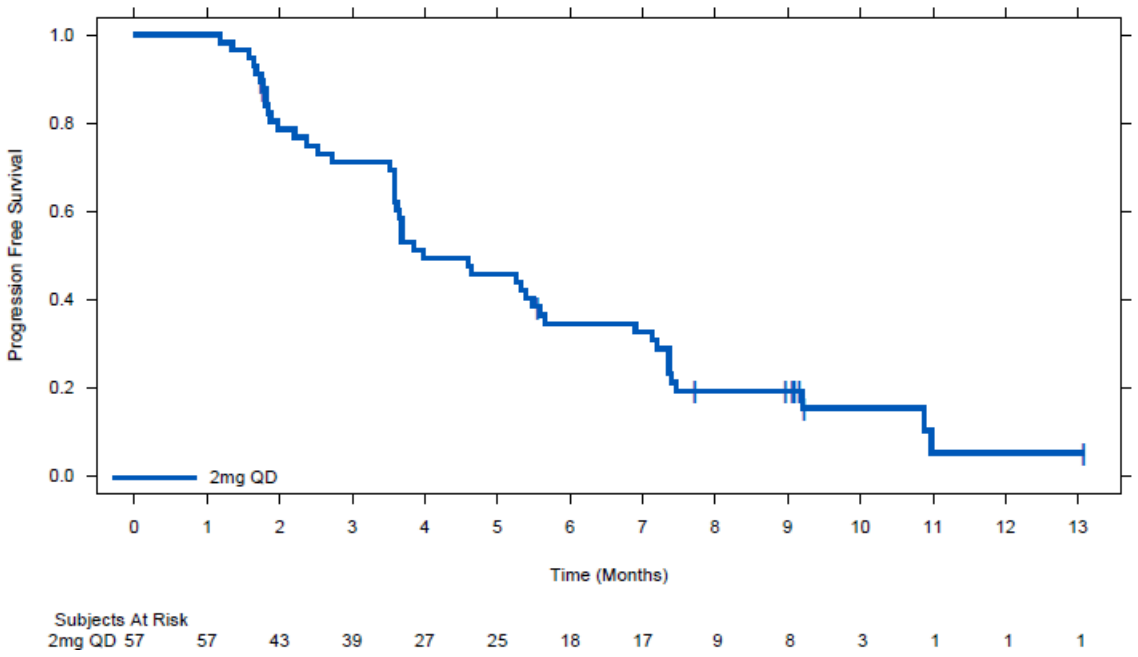


図 3　コホート B の PFS の Kaplan-Meier 曲線（ATS 集団）

Data Source: CSR(2011N123011_00) Figure 13.6

13.2.2.2.3.　全生存期間（OS）

コホートBのOSのKaplan-Meier曲線を図 4に、6ヵ月及び12ヵ月生存率を表 11に示す。

第1回データカットオフ時点では、コホートB のOS の要約統計量を算出するのに十分なイベントは集積されていなかった。6ヵ月生存率は79%（95%信頼区間：66～87%）、12ヵ月生存率は50%（95%信頼区間：30～67%）と推定された。

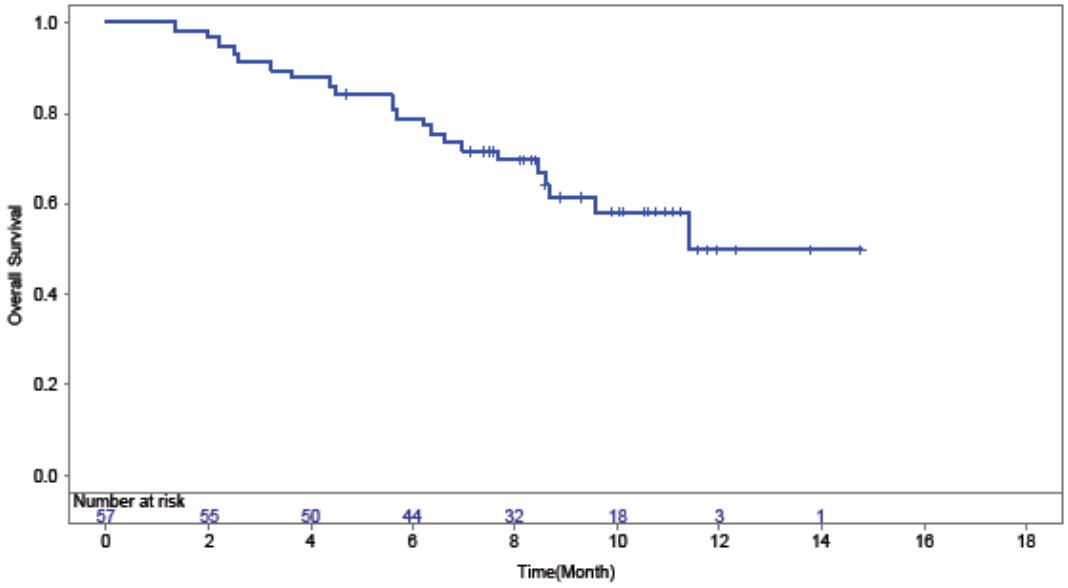


図 4　コホートBのOSのKaplan-Meier曲線（第1回データカットオフ、ATS集団）

Data Source: CSR(2011N123011_00) Figure 13.16

表 11　コホートBの6ヵ月及び12ヵ月生存率（第1回データカットオフ、ATS集団）

	コホートB (N=57)
6ヵ月生存率	
被験者の状態, n (%)	
6ヵ月時点までに死亡（イベント）	12 (21)
6ヵ月時点後に死亡（イベント）	10 (18)
打切り、追跡調査期間が6ヵ月未満	1 (2)
打切り、追跡調査期間が6ヵ月を超える	34 (60)
6ヵ月生存率(%)の推定値 (95%信頼区間)	79 (66, 87)
12ヵ月生存率	
被験者の状態, n (%)	
12ヵ月時点までに死亡（イベント）	22 (39)
打切り、追跡調査期間が12ヵ月未満	32 (56)
打切り、追跡調査期間が12ヵ月を超える	3 (5)
12ヵ月生存率(%)の推定値 (95%信頼区間)	50 (30, 67)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 13.64, Table 13.65

13.3.　安全性の結果

13.3.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 12 に示す。

ATS 集団の 1 日投与量の平均は、トラメチニブ 1.94 mg（コホート A：1.97 mg、コホート B：1.92 mg）であり、規定された 1 日投与量 2.0 mg の 97%（コホート A：98.5%、コホート B：96%）に相当した。治験薬投与期間の中央値はコホート A で 56.0 日間、コホート B で 120.0 日間であった。

表 12　　治験薬の曝露（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

		コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
1 日投与量 (mg)[a]	平均値	1.97	1.92	1.94
	標準偏差	0.145	0.172	0.162
	中央値	2.00	2.00	2.00
	最小値	1.1	1.2	1.1
	最大値	2.0	2.1	2.1
累積投与量 (mg)	平均値	144.8	304.8	238.8
	標準偏差	119.91	203.26	190.28
	中央値	112.0	226.0	162.0
	最小値	2	56	2
	最大値	606	898	898
治験薬投与日数 (日)[b]	平均値	73.9	159.9	124.5
	標準偏差	60.11	105.19	98.66
	中央値	56.0	120.0	83.0
	最小値	1	28	1
	最大値	303	449	449
治験薬投与期間 (日)[c]	平均値	76.4	169.7	131.2
	標準偏差	65.76	110.26	104.78
	中央値	56.0	120.0	100.0
	最小値	1	28	1
	最大値	339	449	449

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.1

a. 累積投与量を治験薬投与日数で割って算出

b. 治験薬投与開始日から投与終了日までの期間から、投与中断期間を引いて算出

c. 治験薬投与開始日から投与終了日までの期間で、投与中断期間も含む

13.3.2.　有害事象

有害事象の概略を表 13 に示す。

1 例（コホート A）を除く全例に 1 件以上の有害事象が認められた。ほとんどの有害事象は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 17 例（18%）に発現した。試験期間中に死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

よく見られた有害事象である下痢、発疹及び末梢性浮腫は、治験薬の投与中断に至った有害事象としても多く見られた。よく見られた治験薬の減量に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎及び発疹であった。下痢による治験薬の減量は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホートAでは認められなかった。コホートBでは、4例（7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した（駆出率減少2例、腸管穿孔1例、肺塞栓症1例）。

表 13　有害事象の概略（第1回データカットオフ、ATS集団）

	被験者数（%）		
	コホートA (N=40)	コホートB (N=57)	合計 (N=97)
有害事象発現例数	39[a] (98)	57 (100)	96 (99)
治験薬との因果関係がある有害事象	34 (85)	55 (96)	89 (92)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	4 (7)	4 (4)
治験薬の減量に至った有害事象	3 (8)	12 (21)	15 (15)
治験薬の投与中断/遅延に至った有害事象	8 (20)	20 (35)	28 (29)
重篤な有害事象発現例数	4 (10)	13 (23)	17 (18)
治験薬と因果関係がある重篤な有害事象	2 (5)	5 (9)	7 (7)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0

Data Source: CSR(2011N123011_00) Talbe 10.5

a. コホートAの1例（被験者101001）は有害事象が報告されなかった。治験薬投与期間は29日間であった。この被験者はスクリーニング時に既に脳転移病変を有しており、29日間の治験薬投与後に治験実施計画書からの逸脱が判明したため、この時点を以て試験を中止した。

いずれかのコホートで10%以上に発現した有害事象をグレード別に、表 14 に示す。

コホートAでよく見られた有害事象は下痢、発疹、悪心及び疲労であり、コホートBでは下痢、発疹、疲労及び末梢性浮腫であった。なお、ATS集団でよく見られた有害事象（発現率40%以上）は、下痢、発疹、悪心及び疲労であった。

コホートA（40例）では、Grade 1又は2の有害事象が65%、Grade 3以上の有害事象が13例（33%）の被験者に発現した。Grade 4の有害事象は3例（8%）に各1件発現した（肺塞栓症、貧血及び血小板減少症）。コホートB（57例）では、Grade 1又は2の有害事象が44%、Grade 3以上の有害事象が32例（56%）の被験者に発現した。Grade 4の有害事象は、5例（9%）に1件ずつ発現した（腸管穿孔、疼痛、肺塞栓症、リパーゼ増加及び貧血）。なお、ATS集団（97例）では、Grade 1又は2の有害事象が53%、Grade 3の有害事象が38%、Grade 4の有害事象が8%の被験者に発現した。Grade 5の有害事象は認められなかった。

表 14　いずれかのコホートで10%以上に発現した有害事象：グレード別（第1回データカットオフ、ATS集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）					
	コホートA (N=40)			コホートB (N=57)		
	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	39 (98)	10 (25)	3 (8)	57 (100)	27 (47)	5 (9)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	20 (50)	1 (3)	0	31 (54)	5 (9)	0
ざ瘡様皮膚炎	8 (20)	0	0	21 (37)	4 (7)	0
そう痒症	8 (20)	1 (3)	0	20 (35)	0	0
皮膚乾燥	8 (20)	0	0	16 (28)	0	0
脱毛症	3 (8)	0	0	8 (14)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）					
	コホートA (N=40)			コホートB (N=57)		
	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4
胃腸障害						
下痢	21 (53)	1 (3)	0	35 (61)	3 (5)	0
悪心	19 (48)	1 (3)	0	22 (39)	0	0
便秘	13 (33)	0	0	13 (23)	0	0
嘔吐	12 (30)	1 (3)	0	14 (25)	1 (2)	0
腹痛	7 (18)	1 (3)	0	13 (23)	0	0
口内乾燥	8 (20)	0	0	6 (11)	0	0
消化不良	4 (10)	0	0	4 (7)	0	0
口内炎	4 (10)	0	0	4 (7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	14 (35)	0	0	25 (44)	3 (5)	0
末梢性浮腫	13 (33)	1 (3)	0	25 (44)	2 (4)	0
発熱	5 (13)	0	0	11 (19)	1 (2)	0
顔面浮腫	2 (5)	0	0	8 (14)	0	0
悪寒	3 (8)	0	0	6 (11)	0	0
粘膜の炎症	1 (3)	0	0	6 (11)	1 (2)	0
感染症および寄生虫症						
蜂巣炎	3 (8)	0	0	8 (14)	5 (9)	0
毛包炎	1 (3)	1 (3)	0	6 (11)	0	0
尿路感染	4 (10)	0	0	2 (4)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	8 (20)	1 (3)	0	9 (16)	0	0
低カリウム血症	4 (10)	0	0	8 (14)	2 (4)	0
低アルブミン血症	6 (15)	1 (3)	0	4 (7)	1 (2)	0
低ナトリウム血症	5 (13)	3 (8)	0	3 (5)	1 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	7 (18)	0	0	9 (16)	0	0
咳嗽	2 (5)	0	0	7 (12)	0	0
鼻出血	1 (3)	0	0	7 (12)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	7 (18)	0	0	5 (9)	0	0
関節痛	3 (8)	1 (3)	0	8 (14)	1 (2)	0
筋痙縮	0	0	0	8 (14)	0	0
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8)	0	0	8 (14)	2 (4)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3)	0	0	6 (11)	2 (4)	0
神経系障害						
浮動性めまい	5 (13)	0	0	7 (12)	0	0
頭痛	4 (10)	0	0	4 (7)	0	0
眼障害						
霧視	6 (15)	1 (3)	0	5 (9)	0	0
血管障害						
高血圧	0	0	0	12 (21)	1 (2)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	4 (10)	1 (3)	1 (3)	11 (19)	3 (5)	1 (2)
精神障害						
不眠症	2 (5)	0	0	8 (14)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）					
	コホートA (N=40)			コホートB (N=57)		
	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade [a]	Grade 3	Grade 4
心臓障害						
左室機能不全	0	0	0	7 (12)	1 (2)	0

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table10.11
a. Grade 5 の有害事象を含む

いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象を因果関係別に、表 15 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象は、コホート A（40 例）の 34 例（85%）、コホート B（57 例）の 55 例（96%）に発現した。よく見られた治験薬との因果関係のある有害事象は、コホート A で下痢、発疹及び悪心、コホート B で発疹、下痢、ざ瘡様皮膚炎及び疲労であった。

なお、ATS 集団（97 例）では、89 例（92%）の被験者に治験薬との因果関係のある有害事象が発現した。よく見られた治験薬との因果関係のある有害事象は下痢、発疹、悪心及びざ瘡様皮膚炎であった。

表 15　いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象 ：因果関係別
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）			
	因果関係を問わない		因果関係あり	
	コホートA (N=40)	コホートB (N=57)	コホートA (N=40)	コホートB (N=57)
有害事象発現例数	39 (98)	57 (100)	34 (85)	55 (96)
皮膚および皮下組織障害	33 (83)	53 (93)	31 (78)	53 (93)
発疹	20 (50)	31 (54)	20 (50)	30 (53)
ざ瘡様皮膚炎	8 (20)	21 (37)	8 (20)	21 (37)
そう痒症	8 (20)	20 (35)	7 (18)	19 (33)
皮膚乾燥	8 (20)	16 (28)	7 (18)	14 (25)
脱毛症	3 (8)	8 (14)	2 (5)	7 (12)
胃腸障害	33 (83)	50 (88)	26 (65)	40 (70)
下痢	21 (53)	35 (61)	19 (48)	31 (54)
悪心	19 (48)	22 (39)	12 (30)	17 (30)
便秘	13 (33)	13 (23)	5 (13)	9 (16)
嘔吐	12 (30)	14 (25)	8 (20)	9 (16)
腹痛	7 (18)	13 (23)	5 (13)	10 (18)
口内乾燥	8 (20)	6 (11)	6 (15)	5 (9)
消化不良	4 (10)	4 (7)	2 (5)	2 (4)
口内炎	4 (10)	4 (7)	2 (5)	3 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (58)	46 (81)	13 (33)	35 (61)
疲労	14 (35)	25 (44)	5 (13)	20 (35)
末梢性浮腫	13 (33)	25 (44)	11 (28)	17 (30)
発熱	5 (13)	11 (19)	2 (5)	5 (9)
顔面浮腫	2 (5)	8 (14)	2 (5)	7 (12)
悪寒	3 (8)	6 (11)	1 (3)	3 (5)
粘膜の炎症	1 (3)	6 (11)	1 (3)	6 (11)
感染症および寄生虫症	15 (38)	31 (54)	3 (8)	10 (18)
蜂巣炎	3 (8)	8 (14)	1 (3)	2 (4)

器官別大分類 　基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）			
	因果関係を問わない		因果関係あり	
	コホートA (N=40)	コホートB (N=57)	コホートA (N=40)	コホートB (N=57)
毛包炎	1 (3)	6 (11)	1 (3)	6 (11)
尿路感染	4 (10)	2 (4)	1 (3)	0
代謝および栄養障害	15 (38)	26 (46)	9 (23)	11 (19)
食欲減退	8 (20)	9 (16)	7 (18)	4 (7)
低カリウム血症	4 (10)	8 (14)	2 (5)	2 (4)
低アルブミン血症	6 (15)	4 (7)	2 (5)	2 (4)
低ナトリウム血症	5 (13)	3 (5)	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (28)	27 (47)	4 (10)	10 (18)
呼吸困難	7 (18)	9 (16)	2 (5)	4 (7)
咳嗽	2 (5)	7 (12)	0	1 (2)
鼻出血	1 (3)	7 (12)	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	14 (35)	22 (39)	5 (13)	13 (23)
四肢痛	7 (18)	5 (9)	3 (8)	2 (4)
関節痛	3 (8)	8 (14)	1 (3)	5 (9)
筋痙縮	0	8 (14)	0	6 (11)
臨床検査	10 (25)	24 (42)	7 (18)	14 (25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8)	8 (14)	3 (8)	4 (7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3)	6 (11)	1 (3)	4 (7)
神経系障害	15 (38)	18 (32)	5 (13)	9 (16)
浮動性めまい	5 (13)	7 (12)	1 (3)	4 (7)
頭痛	4 (10)	4 (7)	2 (5)	2 (4)
眼障害	10 (25)	19 (33)	8 (20)	10 (18)
霧視	6 (15)	5 (9)	4 (10)	4 (7)
血管障害	5 (13)	17 (30)	3 (8)	8 (14)
高血圧	0	12 (21)	0	6 (11)
血液およびリンパ系障害	6 (15)	14 (25)	0	8 (14)
貧血	4 (10)	11 (19)	0	5 (9)
精神障害	7 (18)	12 (21)	2 (5)	1 (2)
不眠症	2 (5)	8 (14)	1 (3)	1 (2)
心臓障害	2 (5)	8 (14)	0	7 (12)
左室機能不全	0	7 (12)	0	7 (12)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table10.6, Table10.9, Table10.12

13.3.3.　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 16 に示す。

重篤な有害事象は、ATS 集団の 17 例（18%）に発現した。よく見られた重篤な有害事象は蜂巣炎 5 例（5%）、肺塞栓症 2 例（2%）及び嘔吐 2 例（2%）であった。肺塞栓症は各コホートで 1 例ずつ発現した。

重篤な有害事象のコホート別の内訳は、コホート A で 4 例（10%）、コホート B で 13 例（23%）であった。2 例以上で発現した重篤な有害事象は、コホート A では嘔吐の 2 例（5%）、コホート B では蜂巣炎の 5 例（9%）のみであった。その他の重篤な有害事象の発現例数は各 1 例であった。

表 16　　重篤な有害事象（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）		
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
重篤な有害事象発現例数 [a]	4 (10)	13 (23)	17 (18)
蜂巣炎	0	5 (9)	5 (5)
肺塞栓症	1 (3)	1 (2)	2 (2)
嘔吐	2 (5)	0	2 (2)
血中アミラーゼ増加	0	1 (2)	1 (1)
脳出血	0	1 (2)	1 (1)
食欲減退	1 (3)	0	1 (1)
脱水	1 (3)	0	1 (1)
下痢	1 (3)	0	1 (1)
胃腸出血	1 (3)	0	1 (1)
低血糖症	0	1 (2)	1 (1)
低酸素症	1 (3)	0	1 (1)
嗜眠	1 (3)	0	1 (1)
リパーゼ増加	0	1 (2)	1 (1)
悪心	1 (3)	0	1 (1)
気腫	0	1 (2)	1 (1)
肺炎	0	1 (2)	1 (1)
発熱	0	1 (2)	1 (1)
紅斑性皮疹	0	1 (2)	1 (1)
敗血症症候群	0	1 (2)	1 (1)
腫瘍出血	1 (3)	0	1 (1)
上気道感染	0	1 (2)	1 (1)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.8
a. 合計の発現率順に提示

ATS 集団（97 例）では、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が 7 例（7%）で発現し、全体で 12 件認められた。その内訳は、コホート A で 2 例 7 件、コホート B で 5 例 5 件であった。コホート A の 1 例（被験者 107009）では 6 件の治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（脱水、食欲減退、下痢、嗜眠、悪心及び嘔吐）が発現した。また、コホート A の 1 例（被験者 110002）では 1 件の治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（胃腸出血）が発現した。

13.3.4.　死亡

死亡の要約を表 17 に示す。

第 1 回データカットオフ時点で、ATS 集団で 51 例（53%）が死亡していた。その内訳はコホート A が 29 例（73%）、コホート B が 22 例（39%）であった。死因の多くは原疾患（48 例）によるものであった。死亡したほとんどの被験者の死亡時期は、治験薬の最終投与から 29 日以降であった。

表 17　死亡の要約（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

	被験者数（%）		
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
被験者の状況、n (%)			
死亡	29 (73)	22 (39)	51 (53)
生存、追跡調査終了	3 (8)	1 (2)	4 (4)
生存、追跡調査継続中	8 (20)	34 (60)	42 (43)
主な死亡理由、n (%)			
原疾患	26 (90)	22 (100)	48 (94)
その他 [a]	3 (10)	0	3(6)
最終投与から死亡までの期間			
28 日まで	6 (21)	6 (27)	12 (24)
29 日以降	23 (79)	16 (73)	39 (76)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.21, Listing 10.10
a. 被験者 105003（死亡原因不明）、被験者 105008（死亡原因不明）及び被験者 110002（死亡原因不明、治験責任医師は心内膜炎が原因と考えていた）

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が 1 例（コホート B、被験者 201003）で認められた。この事象は、治験薬の最終投与から 35 日後に発現した胃腸管瘻であったが、治験責任医師より治験薬との因果関係はないと判断された。

13.3.5.　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を表 18 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A では認められず、コホート B では 4 例（7%）に発現した。

表 18　治験薬の投与中止に至った有害事象
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	コホート B (N=57) n (%)	合計 (N=97) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 [a]	4 (7)	4 (4)
駆出率減少	2 (4)	2 (2)
腸管穿孔	1 (2)	1 (1)
肺塞栓症	1 (2)	1 (1)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.14
a. コホート A では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

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表 19 に示す（治療期間以降も含む）。

表 19　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

被験者番号	年齢／人種／性別	有害事象名（基本語）MedDRA 14.0/J14.0	治験薬との因果関係	発現日 [a]	グレード	転帰
コホート B						
201003	62/白人／男性	胃腸管瘻	なし	63	Grade 5	死亡
202006	76/白人／男性	肺塞栓症	あり	109	Grade 4	未回復
209023	54/白人／男性	駆出率減少	あり	224	Grade 2	回復
209024	39/白人／男性	駆出率減少	あり	29	Grade 3	回復
209027	73/白人／男性	腸管穿孔	なし	78	Grade 4	回復

Data Source: CSR(2011N123011_00) Listing 10.9
a. 治験薬の投与開始からの日数

13.3.6.　注目すべき有害事象

13.3.6.1.　皮膚毒性

皮膚毒性をグレード別に表 20 に示す。

皮膚毒性は ATS 集団の 82 例（85%）に発現し、その内訳はコホート A で 30 例（75%）、コホート B で 52 例（91%）であった。ATS 集団での皮膚毒性のグレードの内訳は、Grade 1 又は 2 が 72 例（74%）、Grade 3 が 10 例（10%）であった。Grade 4 の皮膚毒性は認められなかった。いずれのコホートでも、最もよく見られた皮膚毒性は発疹であった。

ATS 集団で見られた皮膚毒性は、82 例中 80 例（98%）で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、その内訳はコホート A で 29 例（97%）、コホート B で 51 例（98%）であった。ATS 集団で見られた皮膚毒性は、82 例中 53 例（65%）で単発性であった。重篤な皮膚毒性は 1 例（被験者 209018）に発現した。皮膚毒性の大半は早期に発現し、その発現時期は 82 例中 47 例（57%）で治験薬投与開始から 14 日以内に認められた。発現期間は、ATS 集団で皮膚毒性の回復日の情報が得られた 34 例中 28 例（82%）で 10 日間を超えていた。また、82 例のうち、皮膚毒性により治験薬の減量に至った被験者は 8 例（10%）、治験薬の投与中断に至った被験者は 6 例（7%）であった。

未確定の奏効（CR 又は PR）と Grade 2 以上の皮膚毒性の発現との関連を探索的に検討した。その結果、Grade 2 以上の皮膚毒性が発現したコホート B の被験者 31 例のうち、14 例で奏効（CR 又は PR）が認められ、未確定奏効率（Grade 2 以上の皮膚毒性が発現したコホート B の被験者 31 例における）は 45%であった。一方、Grade 2 以上の皮膚毒性が発現しなかった 26 例のうち、奏効が認められたのは 6 例で、未確定奏効率（Grade 2 以上の皮膚毒性が発現しなかった 26 例における）は 23%であった。しかし、皮膚毒性と奏効との関連は統計学的に有意ではなかった。

表 20　皮膚毒性：グレード別（ATS 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	全 Grade
コホート A（N=40）					
皮膚毒性発現例数	21 (53)	8 (20)	1 (3)	0	30 (75)
発疹	15 (38)	4 (10)	1 (3)	0	20 (50)
ざ瘡様皮膚炎	7 (18)	1 (3)	0	0	8 (20)

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	全 Grade
紅斑	2 (5)	0	0	0	2 (5)
紅斑性皮疹	1 (3)	1 (3)	0	0	2 (5)
そう痒性皮疹	0	2 (5)	0	0	2 (5)
薬疹 [a]	1 (3)	0	0	0	1 (3)
小水疱性皮疹	1 (3)	0	0	0	1 (3)
蕁麻疹	0	1 (3)	0	0	1 (3)
コホート B（N=57）					
皮膚毒性発現例数	21 (37)	22 (39)	9 (16)	0	52 (91)
発疹	14 (25)	12 (21)	5 (9)	0	31 (54)
ざ瘡様皮膚炎	9 (16)	8 (14)	4 (7)	0	21 (37)
光線過敏性反応	3 (5)	1 (2)	0	0	4 (7)
紅斑性皮疹	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0	4 (7)
紅斑	1 (2)	2 (4)	0	0	3 (5)
そう痒性皮疹	0	2 (4)	0	0	2 (4)
ざ瘡	1 (2)	0	0	0	1 (2)
皮膚炎	1 (2)	0	0	0	1 (2)
剥脱性発疹	1 (2)	0	0	0	1 (2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2)	0	0	0	1 (2)
斑状皮疹	0	1 (2)	0	0	1 (2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2)	0	0	1 (2)
膿疱性皮疹	0	1 (2)	0	0	1 (2)
脂漏性皮膚炎	0	1 (2)	0	0	1 (2)
皮膚剥脱	1 (2)	0	0	0	1 (2)
合計（N=97）					
皮膚毒性発現例数	42 (43)	30 (31)	10 (10)	0	82 (85)
発疹	29 (30)	16 (16)	6 (6)	0	51 (53)
ざ瘡様皮膚炎	16 (16)	9 (9)	4 (4)	0	29 (30)
紅斑性皮疹	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0	6 (6)
紅斑	3 (3)	2 (2)	0	0	5 (5)
光線過敏性反応	3 (3)	1 (1)	0	0	4 (4)
そう痒性皮疹	0	4 (4)	0	0	4 (4)
ざ瘡	1 (1)	0	0	0	1 (1)
皮膚炎	1 (1)	0	0	0	1 (1)
薬疹 [a]	1 (1)	0	0	0	1 (1)
剥脱性発疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1)	0	0	0	1 (1)
斑状皮疹	0	1 (1)	0	0	1 (1)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1)	0	0	1 (1)
膿疱性皮疹	0	1 (1)	0	0	1 (1)
小水疱性皮疹	1 (1)	0	0	0	1 (1)
脂漏性皮膚炎	0	1 (1)	0	0	1 (1)
皮膚剥脱	1 (1)	0	0	0	1 (1)
蕁麻疹	0	1 (1)	0	0	1 (1)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.24

a. メチルフェニデートによる発疹

13.3.6.2.　下痢

下痢をグレード別に表 21 に示す。

ATS 集団の 97 例中 56 例（58%）に下痢が発現し、そのうち 52 例（54%）が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の下痢は 4 例（4%）に発現し、Grade 4 の下痢は認められなかった。

ATS 集団で見られた下痢は、56 例中 50 例（89%）で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、56 例中 41 例（73%）で単発性であった。重篤な下痢は 1 例（被験者 107009）で発現した。下痢の大半は早期に発現し、その発現時期は 56 例中 33 例（59%）で、治験薬投与開始から 14 日以内に認められた。一方、下痢の発現期間にばらつき（1～263 日）が認められた。ATS 集団で下痢を発現した 56 例のうち、下痢により治験薬の投与中断に至った被験者は 4 例（7%）であった。下痢により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。

表 21　　下痢：グレード別（ATS 集団）

MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	全 Grade
コホート A（N=40）					
下痢発現例数	16 (40)	4 (10)	1 (3)	0	21 (53)
コホート B（N=57）					
下痢発現例数	22 (39)	10 (18)	3 (5)	0	35 (61)
合計（N=97）					
下痢発現例数	38 (39)	14 (14)	4 (4)	0	56 (58)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.24

13.3.6.3.　　眼事象

眼事象をグレード別に表 22 に示す。

眼事象は、ATS 集団の 20 例（21%）に発現し、ほとんどの事象が Grade 1 であった。網脈絡膜症（中心性漿液性網膜症）が 2 例（被験者 109004 及び 202006）で 1 件ずつ発現し、1 件は Grade 1 であり、1 件は Grade 3 であった。いずれの被験者も治験薬の投与を減量し、回復した。Grade 3 の霧視が 1 例（被験者 111001）に発現した。Grade 4 の眼事象は認められず、網膜静脈閉塞事象も発現しなかった。いずれのコホートでも最もよく見られた眼事象は霧視であった。

ATS 集団で見られた眼事象は、20 例中 11 例（55%）で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。ATS 集団で見られた眼事象は、20 例中 17 例（85%）で単発性であった。重篤な眼事象は認められなかった。ATS 集団で眼事象を発現した 20 例中 12 例（60%）の眼事象の最初の発現日は、治験薬投与開始後 28 日間を超えていた。発現期間は、ATS 集団で眼事象の回復日の情報が得られた 11 例中 7 例（64%）で 10 日間を超えていた。ATS 集団で眼事象を発現した 20 例のうち、眼事象により治験薬の投与中断、減量に至った被験者はいずれも 2 例（10%）であった。眼事象により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。

表 22　　眼事象：グレード別（ATS 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	全 Grade
コホート A（N=40）				
眼事象発現例数	4 (10)	1 (3)	2 (5)	7 (18)
霧視	5 (13)	0	1 (3)	6 (15)

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	全 Grade
網脈絡膜症	0	0	1 (3)	1 (3)
緑内障	0	1 (3)	0	1 (3)
眼圧上昇	1 (3)	0	0	1 (3)
網膜浮腫	1 (3)	0	0	1 (3)
視力低下	1 (3)	0	0	1 (3)
硝子体浮遊物	1 (3)	0	0	1 (3)
コホート B（N=57）				
眼事象発現例数	11 (19)	1 (2)	0	13 (23)
霧視	4 (7)	1 (2)	0	5 (9)
視力障害 [a]	2 (4)	0	0	3 (5)[a]
網脈絡膜症	1 (2)	0	0	1 (2)
複視	1 (2)	0	0	1 (2)
眼乾燥	1 (2)	0	0	1 (2)
乾性角結膜炎	1 (2)	0	0	1 (2)
視神経乳頭浮腫	1 (2)	0	0	1 (2)
硝子体浮遊物	1 (2)	0	0	1 (2)
合計（N=97）				
眼事象発現例数	15 (15)	2 (2)	2 (2)	20 (21)
霧視	9 (9)	1 (1)	1 (1)	11 (11)
視力障害 [a]	2 (2)	0	0	3 (3)
網脈絡膜症	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
硝子体浮遊物	2 (2)	0	0	2 (2)
複視	1 (1)	0	0	1 (1)
眼乾燥	1 (1)	0	0	1 (1)
緑内障	0	1 (1)	0	1 (1)
眼圧上昇	1 (1)	0	0	1 (1)
乾性角結膜炎	1 (1)	0	0	1 (1)
視神経乳頭浮腫	1 (1)	0	0	1 (1)
網膜浮腫	1 (1)	0	0	1 (1)
視力低下	1 (1)	0	0	1 (1)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.24
a. 視力障害を発現した 1 例のグレードは不明であった

13.3.6.4.　心臓関連事象

心臓関連事象をグレード別に表 23 に示す。

心臓関連事象は、ATS 集団の 12 例（12%）に発現し、半数以上の事象が Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の心臓関連事象は認められなかった。Grade 3 の左室機能不全又は駆出率減少がコホート B の 3 例（被験者 209023、209024 及び 202016）に 1 件ずつ発現した。これら 3 件の心臓関連事象のうち、2 件は治験薬の投与中断又は投与中止により回復した。また、コホート A の 1 例（被験者 110002）に Grade 3 の心室拡張が認められたが、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。この事象による治験薬の投与に変更はなく、転帰は回復であった。

ATS 集団で見られた心臓関連事象は、12 例中 10 例（83%）で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。ATS 集団で心臓関連事象を発現した 12 例中 11 例（92%）が、単発性であった。重篤な心臓関連事象は認められなかった。心臓関連事象が見られた 12 例中 11 例（92%）の心臓関連事象の発現日は、治験薬投与開始後 28 日間を超え

ていた。発現期間は、ATS 集団で心臓関連事象の回復日が得られた 8 例中 6 例（75%）で 10 日間を超えていた。ATS 集団で心臓関連事象を発現した 12 例のうち、心臓関連事象により投与中断に至った被験者は 4 例（33%）、治験薬の減量に至った被験者は 2 例（17%）であった。治験薬の投与中止に至った心臓関連事象は、2 例（被験者 209023 及び 209024）に 2 件発現した。治験薬投与開始から 224 日後及び 29 日後に駆出率減少が認められ、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、治験薬の投与を中止した後、回復した。心臓関連事象の転帰は、12 例中 8 例（67%）が回復であった。

表 23　　心臓関連事象：グレード別（ATS 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	全 Grade
コホート A（N=40）				
心臓関連事象発現例数	0	0	1 (3)	1 (3)
心室拡張	0	0	1 (3)	1 (3)
コホート B（N=57）				
心臓関連事象発現例数	6 (11)	2 (4)	3 (5)	11 (19)
左室機能不全	4 (7)	2 (4)	1 (2)	7 (12)
駆出率減少	2 (4)	0	2 (4)	4 (7)
合計（N=97）				
心臓関連事象発現例数	6 (6)	2 (2)	4 (4)	12 (12)
左室機能不全	4 (4)	2 (2)	1 (1)	7 (7)
駆出率減少	2 (2)	0	2 (2)	4 (4)
心室拡張	0	0	1 (1)	1 (1)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.24

13.3.6.5.　　肝事象

肝事象をグレード別に表 24 に示す。

ATS 集団の 97 例中 15 例（15%）に肝事象が発現し、15 例中 9 例の肝事象は Grade 1 であった。Grade 3 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 例（被験者 202008、209035 及び 204009）で発現した。いずれのコホートでも、最もよく見られた肝事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。治験薬の投与中断基準に該当する肝機能検査値異常が認められたのは、2 例（被験者 202008 及び 209035）であった。これら 2 例のうち、1 例（被験者 202008）は治験薬の投与を継続したまま肝機能検査値が基準値範囲内に回復した。また、1 例（被験者 209035）は治験薬の投与を中断した後、減量して治験薬の投与を再開した。なお、この肝機能検査値異常は発疹に対する抗生物質治療によるものと判断された。アラニン・アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超えたのは、3 例（被験者 207002、209035 及び 211004）であった。

ATS 集団で見られた肝事象は、15 例中 11 例（73%）で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。ATS 集団で見られた肝事象は、15 例のうち 8 例（53%）が単発性であったが、7 例（47%）が間欠性であった。重篤な肝事象は認められなかった。ATS 集団で肝事象を発現した 15 例中 8 例（53%）において、肝事象の発現日は治験薬投与開始後 28 日間を超えていた。発現期間は、ATS 集団で肝事象の回復日の情報が得られた 14 例中 13 例（93%）で 10 日間を超えていた。ATS 集団で肝事象を発現した 15 例のうち、肝事象

により治験薬の投与中断に至った被験者は 2 例（13%）、減量に至った被験者は 1 例（7%）であった。肝事象により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。

表 24　　肝事象：グレード別（ATS 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	被験者数（%）			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	全 Grade
コホート A（N=40）				
肝事象発現例数	3 (8)	1 (3)	0	4 (10)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5)	1 (3)	0	3 (8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3)	0	0	1 (3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (3)	0	0	1 (3)
コホート B（N=57）				
肝事象発現例数	6 (11)	2 (4)	3 (5)	11 (19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (9)	1 (2)	2 (4)	8 (14)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4)	2 (4)	2 (4)	6 (11)
トランスアミナーゼ上昇	2 (4)	0	0	2 (4)
合計（N=97）				
肝事象発現例数	9 (9)	3 (3)	3 (3)	15 (15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (7)	2 (2)	2 (2)	11 (11)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3)	2 (2)	2 (2)	7 (7)
トランスアミナーゼ上昇	3 (3)	0	0	3 (3)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.24

13.3.6.6.　　肺臓炎

コホート B の 1 例（被験者 210001）に、治験薬投与開始から 53 日後に Grade 1 の肺臓炎が発現した。この肺臓炎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。発現期間は 67 日間であり、転帰は回復であった。この肺臓炎による治験薬の減量又は投与中断はなかった。なお、疲労及び発疹の発現による治験薬の減量が行われ、減量投与中に肺臓炎は回復した。

13.3.7.　臨床検査値の評価

血液学的検査

治験薬投与中に認められた血液学的検査のほとんどの悪化（最大グレード）は、Grade 1 又は 2 への悪化であった。

血液生化学検査

治験薬投与中に、血液生化学的検査のほとんどでグレードの悪化は認められなかった。Grade 2 に悪化した被験者の割合（ATS 集団）は、カルシウムで 2%及び無機リンで 8%であった。カルシウム・リン積（CPP）に基づく治験薬の投与中断基準［CPP が 4.4 $mmol^2/L^2$ (55 mg^2/dL^2)超］に該当した 1 例では、治験薬の投与中断又は減量を実施しなかったが、CPP は基準値範囲内に回復し、再発は認められなかった。

いずれのコホートも、治験実施計画書に規定された肝機能値に基づく中止基準又は Hy's Law の基準に該当した被験者はなかった。治験実施計画書に規定された治験薬投与中断基準

（アラニン・アミノトランスフェラーゼ値が基準上限の 5 倍超）に該当した被験者は 2 例（被験者 202008 及び 209035）であった。

13.3.8.　その他の安全性評価

バイタルサイン

治験薬投与中に臨床的に重要な体温及び心拍数の異常が認められた被験者は、ほとんどいなかった。

血圧

全般的に収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇傾向が認められ、治験薬投与開始から約 4～8 週間後に最大の上昇が示された。血圧測定値の経時変化を評価したところ、ATS 集団での拡張期血圧の平均上昇値は治験薬投与 4 週時で 6.5 mmHg、8 週時で 5.8 mmHg であった。一方、収縮期血圧の平均上昇値は、治験薬投与 4 週時で 2.4 mmHg、治験薬投与 8 週時で 3.7 mmHg であった。コホート A 及び B の大半の被験者で、ベースラインと比べて拡張期血圧及び収縮期血圧の最大グレードは 1 段階以上上昇した。拡張期血圧及び収縮期血圧値の変化は、ベースライン時に高血圧症を合併し治療を受けていた被験者だけでなく、トラメチニブの投与開始前には高血圧症の合併がなく、高血圧に対する治療を受けていない被験者においても認められた。

心電図

Bazett 法による補正 QT 間隔（QTcB）の最悪値を表 25 に示す。

QTcB の最悪値で、ベースライン値から 31 msec 以上の延長が認められたのは、コホート A 及び B の 95 例中 17 例（18%）であった。ベースライン値から 60 msec を超える QTcB 値の延長が認められた被験者は、コホート B で 3 例（5%）であった。450 msec 以上の QTcB の最悪値が認められた被験者は、コホート A で 8 例（21%）及びコホート B で 13 例（23%）であった。

表 25　　QTcB の最悪値（ATS 集団）

	n[a]	被験者の割合（%）				
		ベースライン値からの QTcB の延長		QTcB の最悪値		
		31～60 msec の延長	60 msec 超の延長	450～480 msec	481～500 msec	501 msec 以上
コホート A (N=40)	38	5 (13)	0	7 (18)	1 (3)	0
コホート B (N=57)	57	9 (16)	3 (5)	11 (19)	2 (4)	0
合計 (N=97)	95	14 (15)	3 (3)	18 (19)	3 (3)	0

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 10.47 and Table 10.48
QTcB: Bazett 法による補正 QT 間隔
a. ベースライン時の値及びベースライン以降（治験薬投与開始後）に 1 回以上の測定値が得られた被験者数

LVEF

ATS 集団の 11 例（11%）（コホート A の 2 例及びコホート B の 9 例）が、LVEF に基づく治験薬の投与中断基準（ベースラインから 10%を超え、かつ施設基準値下限を下回る LVEF 値の低下）に該当した。

13.4. 薬物動態の結果

トラメチニブの血漿中濃度を表 26 に示す。

薬物動態解析対象集団（コホート A：39 例、コホート B：57 例）でのトラメチニブ（未変化体）の投与時の平均血漿中濃度は 11.6～12.6 ng/mL の範囲であり、コホート間で著明な差は認められず、12 週間の検体採取期間を通して傾向も認められなかった。治験薬投与後 2～4 時間に採取された検体の血漿中濃度値が他の検体採取時期と比べて最も高く、トラメチニブの最高血漿中濃度到達時間が約 2 時間である点と一致していた。治験薬初回投与 15 日後時点の平均血漿中濃度に基づく最高血漿中濃度と最低血漿中濃度比（ピーク値とトラフ値の比）は、約 1.8 であった。

表 26　　トラメチニブの血漿中濃度（薬物動態解析対象集団）

来院日	採血時点	コホート A (N=39)		コホート B (N=57)		合計 (N=96)	
		N	平均値(標準偏差) (ng/mL)	N	平均値(標準偏差) (ng/mL)	N	平均値(標準偏差) (ng/mL)
Day 15	投与前	27	12.3 (3.69)	44	11.6 (5.54)	71	11.9 (4.90)
	0.5～2 時間	23	18.6 (7.23)	49	15.2 (8.93)	72	16.3 (8.52)
	2～4 時間	23	23.6 (8.29)	48	20.8 (9.87)	71	21.7 (9.42)
	4～8 時間	22	21.3 (6.14)	49	19.0 (8.39)	71	19.7 (7.79)
Week 4	投与前	23	11.7 (3.82)	42	11.6 (4.19)	65	11.6 (4.03)
Week 8	投与前	19	11.6 (4.67)	31	11.8 (6.24)	50	11.8 (5.65)
Week 12	投与前	7	13.2 (3.75)	30	12.5 (6.29)	37	12.6 (5.85)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 11.1

投与前（トラフ時点）濃度の算出は、前回投与の 12 時間後から 36 時間後までの期間内に採取された検体のみを対象とした

13.5. 結論

- BRAF 変異陽性悪性黒色腫に対して、本試験前に実施した BRAF 阻害剤による前治療において病勢進行により投与を中止した被験者では、トラメチニブの臨床的効果はほとんど認められなかった。
- BRAF 変異陽性悪性黒色腫に対して、本試験前に実施した BRAF 阻害剤による前治療において有害事象により投与を中止した被験者では、トラメチニブの臨床的効果が認められた。
- BRAF 阻害剤の治療歴がない BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者では、トラメチニブによる持続的な臨床的効果が認められた。
- BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者のみならず、BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者でも、トラメチニブによる臨床的効果が示唆された。

- 推奨用法・用量としたトラメチニブ 2.0 mg の 1 日 1 回投与は、許容可能な安全性プロファイルを示した。
- トラメチニブ投与による注目すべき有害事象（皮膚毒性、下痢、眼事象、心臓関連事象、肝事象及び肺臓炎）は全般的に管理可能で回復可能であった。

13.6.　報告書の日付

2012 年 4 月

14. 試験終了時の結果

14.1. 治験対象集団の結果

14.1.1. 被験者の内訳

試験終了時点で、71 例（73%）が試験を完了（全例が死亡）し、26 例（27%）が試験を中止していた。試験を中止した 26 例のうち、6 例は追跡不能、1 例は治験責任医師の判断による中止であった。試験終了時点で 19 例が生存していたが、試験終了に伴い追跡調査は終了となり試験中止例として取り扱った。

14.2. 有効性の結果

14.2.1. 全生存期間（OS）

14.2.1.1. コホート A

コホート A の OS を表 27 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 5 に示す。

試験終了時点でコホート A の 35 例（88%）が死亡しており、OS の中央値は 5.5 ヵ月（95%信頼区間：3.5～9.0 ヵ月）であった。

表 27　コホート A の OS（試験終了時、ATS 集団）

	コホート A (N=40) n (%)
イベント数	
死亡, n (%)	35 (88)
打切り、追跡調査終了、n (%)	5 (13)
OS 推定値, ヵ月	
25%点 (95%信頼区間)	3.1 (2.5, 4.3)
中央値 (95%信頼区間)	5.5 (3.5, 9.0)
75%点 (95%信頼区間)	10.4 (6.4, 14.3)

Data source: CSR (2013N181431_00) Table 13.1

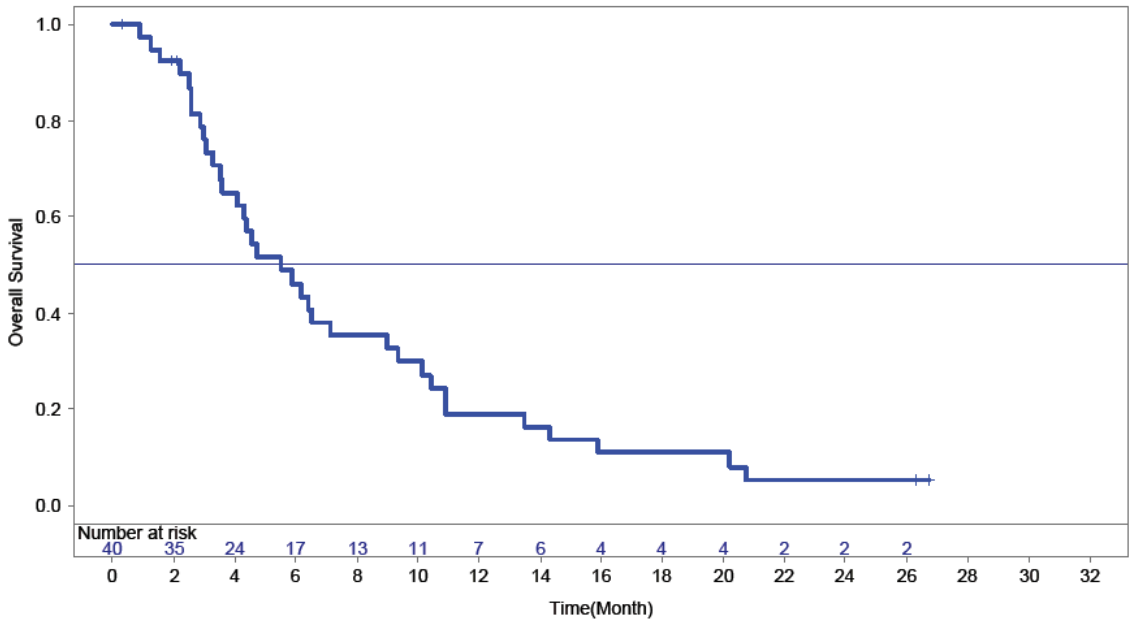


図 5　　コホート A の OS の Kaplan-Meier 曲線（試験終了時、ATS 集団）

Data source: CSR (2013N181431_00) Figure 13.1

14.2.1.2.　　コホート B

コホート B の OS を表 28 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 6 に、生存率を表 29 に示す。

試験終了時点でコホート B の 36 例（63%）が死亡しており、OS の中央値は 14.3 ヵ月（95%信頼区間：11.3～24.4 ヵ月）であった。生存率は、6 ヵ月時 79%、12 ヵ月時 59%、24 ヵ月時 39%と推定された。

表 28　　コホート B の OS（試験終了時、ATS 集団）

	コホート B (N=57) n (%)
イベント数	
死亡, n (%)	36 (63)
打切り、追跡調査終了、n (%)	21 (37)
OS 推定値, ヵ月	
25%点 (95%信頼区間)	6.6 (4.5, 11.3)
中央値 (95%信頼区間)	14.3 (11.3, 24.4)
75%点 (95%信頼区間)	NR (24.4, NR)

Data source: CSR (2013N181431_00) Table 13.2
NR: 算出に必要な期間に到達していない

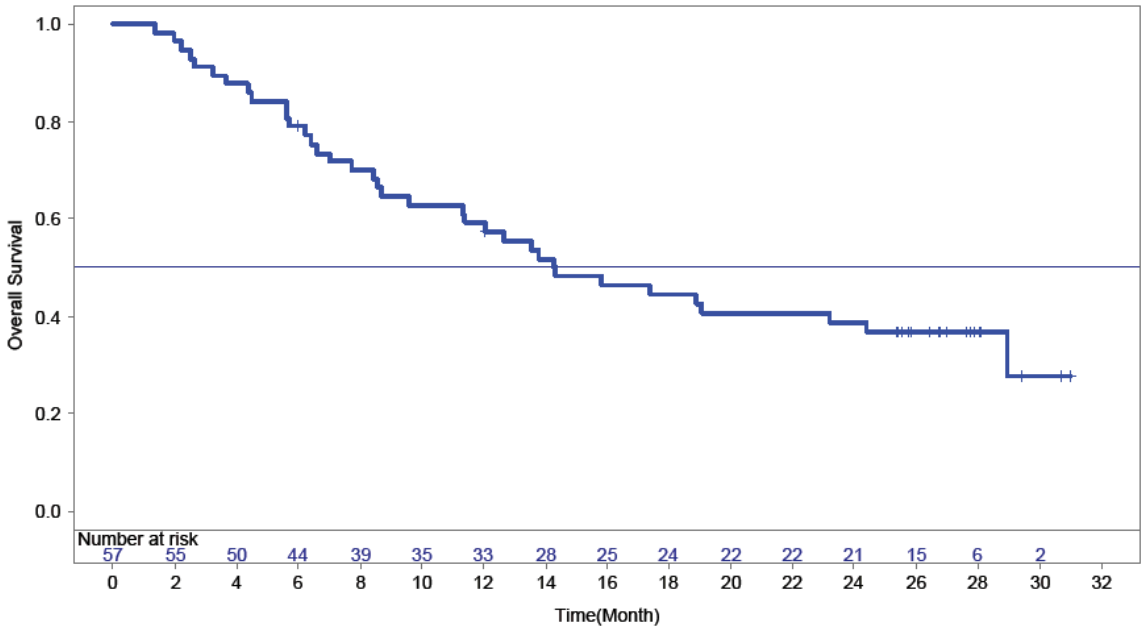


図 6　　コホート B の OS の Kaplan-Meier 曲線（試験終了時、ATS 集団）

Data source: CSR (2013N181431_00) Figure 13.2

表 29　　コホート B の生存率（試験終了時、ATS 集団）

	コホート B (N=57)		
	6 ヵ月時	12 ヵ月時	24 ヵ月時
生存率の推定値(95%信頼区間), (%)	79 (66, 87)	59 (45, 71)	39 (26, 51)
調査時点より前に死亡した被験者, n (%)	12 (21)	23 (40)	34 (60)
調査時点後に死亡した被験者, n (%)	24 (42)	13 (23)	2 (4)
調査時点前に打切りとなった被験者, n (%)	1 (2)	1 (2)	2 (4)
調査時点後に打切りとなった被験者, n (%)	20 (35)	20 (35)	19 (33)

Data source:　CSR (2013N181431_00) Table 13.3, Table 13.4, Table 13.5

14.3.　安全性の結果

いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象を表 30 に示す。

第 1 回データカットオフから試験終了時の間に報告された有害事象は第 1 回データカットオフ時点の安全性の結果に影響を及ぼさなかった。

表 30　　いずれかのコホートで 10%以上に発現した非重篤な有害事象（試験終了時、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.1/J15.1	被験者数 (%)	
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)
有害事象発現例数	37 (93)	57 (100)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	20 (50)	32 (56)
ざ瘡様皮膚炎	8 (20)	21 (37)
そう痒症	7 (18)	20 (35)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.1/J15.1	被験者数（%） コホートA (N=40)	 コホートB (N=57)
皮膚乾燥	8 (20)	17 (30)
脱毛症	3 (8)	8 (14)
紅斑	2 (5)	6 (11)
胃腸障害		
下痢	19 (48)	33 (58)
悪心	19 (48)	23 (40)
嘔吐	11 (28)	16 (28)
便秘	13 (33)	11 (19)
腹痛	7 (18)	13 (23)
口内乾燥	8 (20)	6 (11)
消化不良	4 (10)	4 (7)
口内炎	4 (10)	4 (7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	14 (35)	24 (42)
末梢性浮腫	13 (33)	24 (42)
発熱	7 (18)	14 (25)
悪寒	3 (8)	7 (12)
顔面浮腫	2 (5)	8 (14)
粘膜の炎症	1 (3)	7 (12)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	5 (13)	3 (5)
蜂巣炎	4 (10)	3 (5)
毛包炎	1 (3)	6 (11)
代謝および栄養障害		
食欲減退	7 (18)	10 (18)
低アルブミン血症	8 (20)	4 (7)
低カリウム血症	3 (8)	6 (11)
低ナトリウム血症	4 (10)	3 (5)
低カルシウム血症	1 (3)	6 (11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	6 (15)	9 (16)
咳嗽	2 (5)	7 (12)
鼻出血	2 (5)	7 (12)
口腔咽頭痛	0	6 (11)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	7 (18)	5 (9)
関節痛	3 (8)	9 (16)
筋痙縮	0	9 (16)
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8)	8 (14)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3)	6 (11)
神経系障害		
浮動性めまい	5 (13)	8 (14)
眼障害		
霧視	6 (15)	4 (7)
血管障害		
高血圧	0	12 (21)
血液およびリンパ系障害		
貧血	5 (13)	10 (18)

器官別大分類 　基本語 MedDRA 15.1/J15.1	被験者数（%）	
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)
精神障害		
不眠症	2 (5)	8 (14)
心臓障害		
左室機能不全	0	8 (14)

Data Source:　CSR (2013N181431_00) Table10.83

14.4.　結論

- BRAF 阻害剤による前治療を受け病勢進行した BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者に対するトラメチニブの臨床的効果はほとんど認められなかった。
- BRAF 阻害剤の治療歴がない BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者では、トラメチニブによる持続的な臨床的効果が認められた。
- 推奨用法・用量としたトラメチニブ 2.0 mg の 1 日 1 回投与は、許容可能な安全性プロファイルを示した。

14.5.　報告書の日付

2013 年 11 月

MEK111054試験

MEK111054 試験

1. 治験の標題

An Open-Label, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with Solid Tumors or Lymphoma

2. 報告書番号

RM2008/00524/00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、米国の 12 の医療機関で実施された。

4. 公表文献

Gerald S Falchook, Karl D Lewis, Jeff rey R Infante, el al., Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol 2012; 13: 782–89

5. 治験期間

試験開始日：2008 年 7 月 31 日（最初の被験者の初回来院日）
データカットオフ：2011 年 6 月 7 日

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- トラメチニブの最大耐量（MTD）を決定する。

副次的目的

- トラメチニブの単回及び反復投与後の薬物動態を検討する。
- トラメチニブ投与後の腫瘍における薬力学的反応を評価する。
- トラメチニブの薬物動態とマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）シグナル伝達の阻害及び臨床評価項目との関連性を探索する。
- トラメチニブ投与後の腫瘍縮小効果を臨床的に探索する。

トランスレーショナルリサーチの目的

- 臨床及び薬物動態評価項目と腫瘍組織の遺伝子及びタンパク質の特性との関連を検討する。

8. 治験方法

本試験は、非盲検、第 I 相のトラメチニブをヒトに投与する最初の試験であり、トラメチニブの MTD の決定、及び、トラメチニブの単剤療法の第 II 相試験での推奨用量・用法の検討のために実施した。本試験は多施設共同試験であり、以下の 3 つのパート（パート 1～3）で構成された（図 1）。

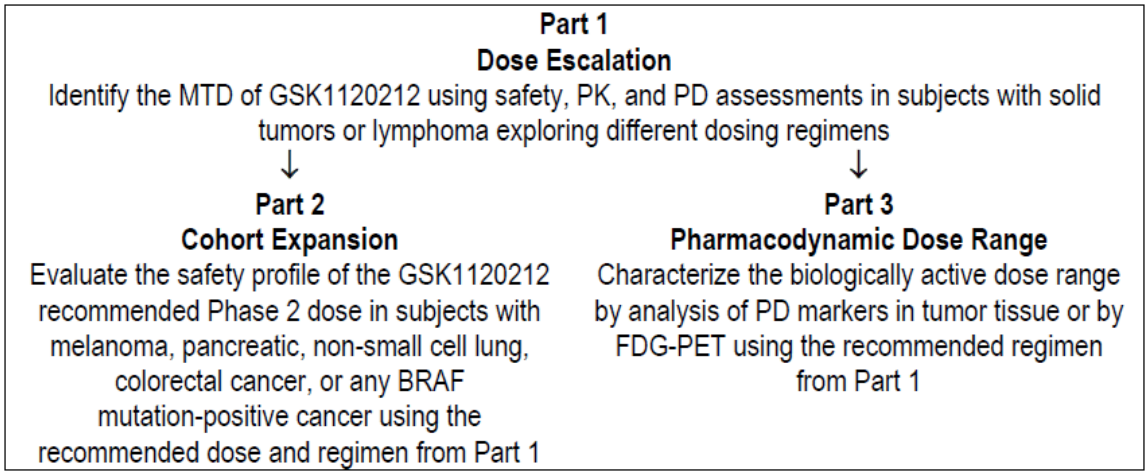


図 1　　試験デザイン

パート 1（用量漸増コホート）

パート 1（用量漸増コホート）では、固形癌又はリンパ腫の患者を対象として、いくつかの異なるレジメンの投与を行い、これらの被験者における安全性、薬物動態及び薬力学的評価に基づいて MTD を決定した。

パート 1 の開始時点では Accelerated titration 法を用いて、少なくとも 1 例が 1 サイクルの投与を完了した後、次用量へ増量することとした。ただし、最初の投与サイクル中に Grade 2 の毒性の 2 回目の発現が認められた場合、又は用量制限毒性（DLT）、Grade 2 の眼毒性もしくは Grade 2 の心毒性が発現した場合には、Accelerated titration 法を打ち切り、標準的な 3+3 法にて以降の用量漸増を行うこととした。標準的な 3+3 法に移行した後の各コホートには 6 例までを組入れ可能とした。次コホートのトラメチニブの用法用量決定には、1 サイクルの投与を完了した少なくとも 3 例の評価を必要とした。MTD とは、最初の投与サイクルにおける DLT の発現が 6 例中 1 例以下であった最高の用量段階とした。したがって、1 つの用量コホートで 2 例以上に DLT が認められた場合には、MTD を超えた用量と判断した。

毒性は National Cancer Institute Common Terminology Criteria（NCI CTCAE）version 3.0 に従ってグレードを評価し、急性的な DLT の評価期間は治験薬の投与開始から 28 日間とした。

パート 2（拡大コホート）

パート 2（拡大コホート）では、膵臓癌、悪性黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、KRAS 又は BRAF 変異陽性の結腸直腸癌（CRC）、又は BRAF 変異陽性のその他の腫瘍の患者を対象として、パート 1 で決定された推奨用量・用法におけるトラメチニブの安全性プロファイルを検討した。組入れ例数は最高 120 例で、各腫瘍について少なくとも 12 例とした。BRAF 及び KRAS の遺伝子検査を実施し、各腫瘍で遺伝子のサブタイプの割合が同程度となるようにした。上記以外の腫瘍を有する患者も BRAF 変異陽性であれば組入れ可能とした。

パート 3（薬力学的用量設定コホート）

パート 3（薬力学的用量設定コホート）では、固形癌の被験者から生検採取した腫瘍組織における薬力学的マーカーの解析又は FDG-PET 検査に基づき、生物学的に活性を示す用量範囲を検討した。

ベースライン時及びサイクル 1 の Day 15 に採取した腫瘍組織検体を免疫組織化学染色（IHC）し、薬力学マーカーを評価した。すなわち、RAS/RAF/MAP キナーゼ経路の活性状態の変化を評価する目的で、リン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ（pERK）について IHC を実施した。また、腫瘍細胞の増殖及びアポトーシスの誘導に対するトラメチニブ投与の影響も、それぞれ Ki67 及び p27 についての IHC により評価した。その際には得られた薬力学的反応の意義を薬物動態及び臨床の評価項目に照らして解釈した。更に、一部の被験者を対象に、ベースライン時とサイクル 1 の Day 15 には FDG-PET 検査を実施して腫瘍代謝についても評価した。被験者には単剤療法時の推奨用量（又はそれ以下の用量）を投与し、Day 15 に単独療法の推奨用量を継続するか（あるいは、推奨用量に増量するか）を決定した。

9. 診断及び主要な組入れ基準

パート 1（用量漸増コホート）

パート 1 の主要な選択基準を以下に示す。

- 組織診又は細胞診により固形癌又はリンパ腫と確定診断され、標準治療が奏効しない患者又は既承認の治療薬もしくは根治的治療法がない患者
- 18 歳以上の患者
- 十分な臓器機能を有する患者
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) が 0 又は 1 である患者

パート 2（拡大コホート）

パート 2 の主要な選択基準を以下に示す。

- 組織診又は細胞診により悪性黒色腫、膵癌、CRC、NSCLC、又は BRAF 変異陽性のその他の腫瘍と確定診断された患者。なお、CRC 患者は KRAS 又は BRAF 変異陽性とした。

パート 3（薬力学的用量設定コホート）

パート 3 の主要な選択基準を以下に示す。

- 腫瘍組織が生検可能で、治験薬の投与開始前及び開始後の腫瘍組織検体の提供に同意する患者

10. 治療及び投与

本試験で使用したトラメチニブの製剤の性状及びロット番号を以下に示す。

含量／剤形／投与経路	性状	ロット番号
0.125 mg／錠剤／経口	白色、円形、両凸のフィルムコート錠	081157772
0.25 mg／錠剤／経口	白色、円形、両凸のフィルムコート錠	081157753, 081169933, 091228159
0.5 mg／錠剤／経口	白色、楕円形、両凸のフィルムコート錠	091228437
1.0 mg／錠剤／経口	白色、円形、両凸のフィルムコート錠	081157773, 081169934, 101241579
2.0 mg／錠剤／経口	桃色、円形、両凸のフィルムコート錠	091229079
5.0 mg／錠剤／経口	白色、円形、両凸のフィルムコート錠	081157683, 081170732
10.0 mg／錠剤／経口	白色、円形、両凸のフィルムコート錠	081170713

トラメチニブは以下に示すいずれかの用法・用量で投与した。

許容できない毒性の発現、病勢進行又は被験者の同意撤回までトラメチニブを投与可能とした。

＜パート 1（用量漸増コホート）及びパート 2（拡大コホート）＞

21 日間投与／7 日間休薬レジメン（21/7 レジメン）

以下の 5 コホート（用量漸増コホート 1～5）では、トラメチニブを 1 日 1 回（QD）21 日間投与した後に 7 日間の休薬期間を設定した（21/7 レジメン）。

パート 1 の開始用量は、予想される薬物動態並びに複数の動物種を用いた非臨床試験で得られた生物学、毒性学及び薬物動態のデータに基づき、0.125 mg とした。

- 用量漸増コホート 1：トラメチニブ 0.125 mg
- 用量漸増コホート 2：トラメチニブ 0.25 mg
- 用量漸増コホート 3：トラメチニブ 0.5 mg
- 用量漸増コホート 4：トラメチニブ 1.0 mg
- 用量漸増コホート 5：トラメチニブ 2.0 mg

初期負荷投与レジメン（LD レジメン）

21/7 レジメンの用量漸増コホート 3 及び 4 に組み入れた 4 例中 3 例における薬物動態の予備的検討の結果から、トラメチニブの消失半減期は約 5～12 日と考えられた。また、薬物動態解析モデルからは、21/7 レジメンでは最初の 28 日間の投与サイクル中には定常状態に到達せず、初期負荷投与量（LD）を Day 1 と Day 2 に投与した後に QD 投与を行った場合（LD/LD/QD レジメン）では最初の 28 日間の投与サイクル中に定常状態への到達が可能と予測された。LD 投与を行った場合の Cmax は、QD 連日投与によって到達した定常状態における Cmax を超えないと予測された。トラメチニブの消失半減期は長いため、7 日間の休薬期間では治験薬の曝露量（血漿中濃度）を十分に低下させるには短すぎると判断されたた

め、7 日間の休薬期間は撤廃した（注：7 日間よりも長期の休薬期間を設けることは、目標閾値を超える曝露量の持続期間が著しく短縮されて有効性が低下するおそれがあるため、検討しなかった）。そのため、最初の用法を変更し、下記の LD レジメンを設定した。

LD を 1 日又は 2 日間投与した後に、QD 連日投与を行うこととし、下記の 2 種類の LD レジメンを設定した。

- LD を 1 日（Day 1 のみ）投与した後に、QD 連日投与を行う（LD/QD レジメン）。
- LD を 2 日間（Day 1 及び Day 2）投与した後に、QD 連日投与を行う（LD/LD/QD レジメン）。

LD レジメンとして、以下のコホートを設定した（用量漸増コホート 6～9）。

- 用量漸増コホート 6：トラメチニブ 10 mg の LD 投与（2 日間）＋トラメチニブ 3 mg QD 連日投与（10/10/3 mg レジメン）
- 用量漸増コホート 7：トラメチニブ 6 mg の LD 投与（2 日間）＋トラメチニブ 2 mg QD 連日投与（6/6/2 mg レジメン）
- 用量漸増コホート 8：トラメチニブ 8 mg の LD 投与（2 日間）＋トラメチニブ 2.5 mg QD 連日投与（8/8/2.5 mg レジメン）
- 用量漸増コホート 9：トラメチニブ 6 mg の LD 投与（1 日）＋トラメチニブ 2 mg QD 連日投与（6/2 mg レジメン）

1 日 1 回連日投与レジメン（QD レジメン）

LD レジメン（LD/QD 及び LD/LD/QD）で治験薬を投与した 21 例の新たな薬物動態データから、LD を投与しても定常状態への到達時間はほとんど短縮されず、毒性が増大することが示唆された。また、これらの薬物動態データから、定常状態の曝露量は LD 投与を行わずとも、連日投与により Day 18 頃までに到達可能であることも示唆された。したがって、投与レジメンを再度変更して、以後のコホートでは LD 投与を行わず、トラメチニブの QD 連日投与（QD レジメン）を検討した。

QD レジメンとして、以下のコホートを設定した（用量漸増コホート 10～12）。

- 用量漸増コホート 10：トラメチニブ 3.0 mg QD 連日投与
- 用量漸増コホート 11：トラメチニブ 4.0 mg QD 連日投与
- 用量漸増コホート 12：トラメチニブ 2.5 mg QD 連日投与

＜パート 3（薬力学的用量設定コホート）＞

1 日 1 回連日投与/1 日 1 回連日投与レジメン（QD/QD レジメン）

Day 1 から Day 15 までトラメチニブ 2.5 mg 以下の用量で QD 連日投与し、その後、トラメチニブ 2 mg 又は 2.5 mg を QD 連日投与した（QD/QD レジメン）。

11. 評価基準

安全性

安全性の評価項目として、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温）、理学的検査（診察）、眼科検査、臨床検査（肝機能検査、カルシウム・リン積及びトロポニンを含む）、心エコー検査、心臓スキャンマルチゲート収集法（MUGA）、12 誘導心電図、ECOG PS、併用薬剤を評価し、有害事象のモニタリングを行った。有害事象及び毒性は試験期間を通して収集し、NCI CTCAE version 3.0 に基づいてグレードを評価した。

薬物動態

パート 1 の用量漸増期では、トラメチニブの薬物動態解析用の血液検体を Day 1 の単回投与後及び Day 15 の反復投与後に経時的に採取した。また、サイクル 1 の Day 2、3～5、8 及び 22 の投与前にも採血した。

パート 2 及び 3 における Day 1 と Day 15 並びにパート 1、2 及び 3 における各サイクルの Day 1 の投与前にも採血し、トラメチニブの反復投与後の定常状態におけるトラフ濃度を評価した。

パート 1 の拡大コホートでは代謝物の解析用の尿検体を採取した。

薬力学／バイオマーカー

パート 1 では、遺伝子解析用の腫瘍組織の採取、及び、投与開始前及び投与後（Day 15）における IHC 用の腫瘍組織の生検は、必須ではないものの、推奨された。

パート 2 では、全被験者での遺伝子解析用の腫瘍組織の採取が推奨され、悪性黒色腫、CRC 及び NSCLC の被験者については、BRAF 又は KRAS の遺伝子変異が既知である場合を除き必須であった。また、病勢進行時にも腫瘍組織及び／又は血液検体の採取が推奨された。

パート 3 では、ベースライン及び投与後（Day 15）における IHC 用の腫瘍組織の生検が必須であった。パート 3 に移行した被験者には、ベースライン及び Day 15 に FDG-PET 検査を実施した。

抗腫瘍効果／有効性

腫瘍病変の評価にあたっては、画像検査及び理学的検査（診察）等を行い、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.0 に従って判定した結果［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）又は進行（PD）］を記録した。すべての画像検査結果は治験責任医師が評価した。なお、特性が良く知られた腫瘍マーカーによって病変の追跡が可能な被験者については、腫瘍マーカー（例、CA19-9）の測定結果も病変の評価に含めた。

腫瘍病変の評価は、ベースラインでは治験薬の投与開始前 4 週間以内に行い、投与開始後は 8 週間ごと（±5 日間）に実施した。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

被験者数は、用量選択及び探索的な抗腫瘍効果の解析に必要な例数を設定し、統計学的検討に基づくものではなかった。

中間解析

正式な中間解析は計画しなかった。試験実施中にも、安全性、薬物動態及び薬力学マーカーのデータの検討を継続的に行った。

解析対象集団

解析対象集団を以下の通り定義した。

- ATS 集団（All Treated Population）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成される集団とした。安全性、試験対象集団及び抗腫瘍効果／有効性に関するデータの評価にあたっては、ATS 集団を解析対象集団とした。
- 薬物動態解析対象集団：ATS 集団の被験者のうち、尿検体を含む薬物動態解析用検体を 1 検体以上採取・分析できた被験者で構成される集団とした。
- 薬力学／バイオマーカー解析対象集団：パート 1 及びパート 3 の ATS 集団の被験者のうち、腫瘍生検検体又は FDG-PET 検査データのいずれかを入手・解析できた被験者で構成される集団とした。
- 腫瘍生検集団：ATS 集団の被験者のうち、腫瘍組織検体を採取し分析できたすべての被験者で構成される集団とした。本集団はパート 1 及びパート 3 の被験者のみが対象であった。
- FDG-PET 集団：ATS 集団の被験者のうち、FDG-PET 検査で FDG の取込みデータを入手・解析できたすべての被験者で構成される集団とした。この集団はパート 3 の被験者のみが対象であった。

安全性の解析方法

有害事象のコーディングには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA、version 14.1[1]）を用いた。すべての有害事象を NCI CTCAE version 3.0 に基づく最大グレード別に集計した。臨床検査データは当該被験者のベースライン時のグレード及び各治療サイクルにおける最大グレード別に集計した（トラメチニブの初期用量段階ごと）。DLT も記録し、一覧にした。

安全性解析は表 1 の用量グループごとに行うこととした。

[1] 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。

表 1　　安全性解析の対象とした用量グループの要約（ATS 集団）

用量グループ	N	用量(mg)	レジメン [a]	パート [b]	評価した被験者数
1.0 mg	7	0.125	21/7	1	2
		0.25	21/7	1	1
		0.5	21/7	1	2
		1.0	21/7	1	2
2.0 mg	96	2.0	21/7	1	3
		6.0/2.0	LD/QD	1	4
		6.0/6.0/2.0	LD/LD/QD	1	6
		2.0[c,e]	QD[c,e]	2, 3	70[c]
		0.5/2.0	QD/QD	3	6
		1.0/2.0	QD/QD	3	7
2.5 mg	84	8.0/8.0/2.5	LD/LD/QD	1	7
		2.5[d,e]	QD[d,e]	1, 2, 3	62[d]
		0.5/2.5	QD/QD	3	6
		1.0/2.5	QD/QD	3	5
		2.0/2.5	QD/QD	3	4
3.0 mg	16	10/10/3.0	LD/LD/QD	1	4
		3.0[e]	QD[e]	1	12
4.0 mg	3	4.0	QD	1	3

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.1, Table 10.2, Table 10.3, Listing 10.1

a. 各レジメンの説明は 10.に示した。

b. パート 1 = 用量漸増コホート（N=55）、パート 2 = 拡大コホート（N=112）、パート 3 =薬理学的用量設定コホート（N=39）

c. パート別内訳はパート 2 の被験者 62 例及びパート 3 の被験者 8 例であった。

d. パート別内訳はパート 1 の被験者 9 例、パート 2 の被験者 50 例及びパート 3 の被験者 3 例であった。

e. 3 つの選択 QD 用量検討群

QD レジメンの安全性プロファイル及び第 II 相試験での推奨用量について更に検討を進めるため、QD レジメンの投与を受けた被験者のうち、下記のトラメチニブの投与を受けた被験者群を選択し（以下、選択 QD 用量検討群）、追加の安全性の解析を行うこととした。

【選択 QD 用量検討群】

- 2.0 mg QD 投与群（N=70）：トラメチニブ 2.0 mg QD 連日投与を受けた被験者群
- 2.5 mg QD 投与群（N=62）：トラメチニブ 2.5 mg QD 連日投与を受けた被験者群
- 3.0 mg QD 投与群（N=12）：トラメチニブ 3.0 mg QD 連日投与を受けた被験者群

なお、同種類のレジメンについて用量の比較をするため、LD レジメン又は QD/QD レジメンの投与を受けた被験者は除外することとした。

薬物動態の解析方法

各被験者についてトラメチニブの血漿中濃度－時間データの一覧表を作成し、記述的統計量を用いて各採血時のデータを用量別に集計した。

トラメチニブの血漿中濃度－時間データに関する薬物動態解析を標準的なノンコンパートメントモデル法により実施した。

個々の被験者の薬物動態パラメータ値並びに用量コホート別の記述的要約統計量［平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、並びに、対数変換したパラメータ値の幾何平均値、標準偏差、被験者間の変動係数（CV%）及び 95%信頼区間］を算出した。

トラメチニブの単回投与後の未変化体の 0 時間（投与前）から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-∞)］、投与間隔の AUC［AUC(0-τ)］、最高血漿中濃度（Cmax）、並びに、反復投与後の AUC(0-τ）、Cmax 及び Cτ を算出し、それらの用量比例性を検討した。

薬力学／バイオマーカーの解析方法

タンパク質マーカーに及ぼすトラメチニブの反復投与の影響を、生検腫瘍組織の IHC 染色により検討した。これらのマーカーのベースラインからの変化量の一覧表を作成し、用量コホート別に集計した。

また、FDG-PET の画像検査を実施して、腫瘍組織による FDG 取込みに及ぼすトラメチニブの反復投与の影響も検討した。ベースラインからの変化量の一覧表を作成し、用量コホート別に集計した。

薬物動態と薬力学、薬物動態と安全性の関係に関する解析方法

トラメチニブの薬物動態と薬力学バイオマーカー（腫瘍組織中のタンパク質バイオマーカーのベースラインからの変化量や、FDG-PET 検査に基づく腫瘍代謝のベースラインからの変化等）との関係、並びに薬物動態と安全性評価項目との関係を探索的に解析した。

曝露量と QTc との関係についても、心電図データに基づき、非線形混合効果モデルを用いて解析した。

抗腫瘍効果／有効性の解析方法

臨床所見及び RECIST version 1.0 に基づき、抗腫瘍効果を評価した。

無増悪生存期間（PFS）も算出し、必要に応じて腫瘍の種類別に集計した。なお、PFS は、治験薬初回投与日から臨床所見又は画像検査に基づく病勢進行日まで、又は死亡日（理由を問わない）までのいずれか早い方までの期間とした。

13. 治験対象集団の結果

13.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2 に示す。

本試験には 206 例の被験者が組み入れられた。206 例のうち、200 例（97%）は本試験を中止した。主な試験中止理由は病勢進行であった。有害事象による試験の中止は 18 例（9%）であった。

表 2　　被験者の内訳（ATS 集団）

	合計 (N=206) n (%)
被験者の状況	
試験中止	200 (97)
試験継続中	6 (3)
試験中止の主な理由 [a]	
有効性の欠如	157 (76)
病勢進行	148 (72)
死亡	18 (9)[b]
有害事象	18 (9)[c]
非血液毒性	12 (6)
状態の悪化による入院	4 (2)
心電図異常	1 (<1)
同意撤回	16 (8)
同意撤回－その他	15 (7)
治験責任医師の判断	7 (3)
試験終了	2 (<1)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 9.8

a. 主要な試験中止理由は中止例 1 例につき 1 件のみとした。しかし、主要な試験中止理由の下に設けられた試験中止の具体的な要因は複数選択することが可能であったため、試験中止の具体的な要因の数字を合計しても主要な試験中止理由の数に一致しないことがある

b. 本試験の総死亡例は 33 例であり、そのうち 18 例の死亡は、試験中止の主な理由に示された有効性の欠如による死亡であった。残りの 15 例の死亡例の主要な試験中止理由は、それ以外の理由（病勢進行、有害事象、同意撤回等）であった。

c. 有害事象により試験を中止した 18 例のうち、17 例は有害事象により治験薬の投与を中止していた。他の 1 例（被験者番号 1114）は駆出率減少により治験薬投与を中断し、その後、有害事象により本試験を中止した。表中の有害事象による試験中止例（n=18）が、表 11 の「治験薬投与中止に至った有害事象（n=26）」よりも少数である原因は、有害事象により治験薬の投与を中止した 26 例の中には、試験中止理由として、有害事象の以外の理由［有効性の欠如/病勢進行（n=5）及び死亡（n=1）、治験責任医師の判断（n=2）、同意撤回（n=1）］が選択されていたからである。

13.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 3 に示す。

表 3　　解析対象集団

解析対象集団	合計 （N=206） n
ATS 集団 [a]	206
薬物動態解析対象集団	206
薬力学／バイオマーカー解析対象集団	
腫瘍生検集団	23
FDG-PET 集団	12

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 9.4

a. ATS 集団は安全性、試験対象集団、抗腫瘍効果／有効性を解析する対象集団である。

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 4 及び表 5 に示す。

本試験には 206 例の被験者を組み入れた。これらの被験者は主に悪性黒色腫、NSCLC、CRC 及び膵臓癌の患者であった。

本試験に組み入れられた被験者のうち、2 例を除く全例がスクリーニング時に転移病変を有していた。スクリーニング時に転移病変が認められなかった 2 例は抗悪性腫瘍療法歴があり、このうち、膵臓癌と診断された被験者 2102 は化学療法（カペシタビン、ゲムシタビン及び 5-フルオロウラシル）による前治療中に病勢が進行した。IIIb 期 NSCLC の診断例である被験者 2116 は化学療法と低分子標的治療薬（シスプラチン、ペメトレキセド及びエルロチニブ）による前治療で SD であった。これら 2 例はいずれも標準的な抗悪性腫瘍薬による治療が奏効せず、これらの癌腫に対する既承認の治療薬や根治的治療法もなかったことから、両例はともに本試験への組入れ基準を満たしていた。

1 例（被験者 3519）では ECOG PS がベースライン時で 2（スクリーニング時では 1）であったが、この被験者 3519 を除くすべての被験者ではベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であった。

表 4　　人口統計学的特性（ATS 集団）

	合計 (N=206)
年齢 (歳)	
中央値 (範囲)	58.5 (19 – 92)
性別, n (%)	
男性	112 (54)
女性	94 (46)
民族, n (%)	
ヒスパニック／ラテン民族ではない	200 (97)
ヒスパニック／ラテン民族	6 (3)
人種, n (%)	
白人 – 白人系／コーカシアン系／欧州人系	193 (94)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ人	7 (3)
白人 – アラブ人系／北アフリカ人系	2 (<1)
ハワイ原住民又は他の太平洋の諸島の人	2 (<1)
アジア人－東アジア人	1 (<1)
アジア人－日本人	1 (<1)
身長 (cm)[a]	
中央値 (範囲)	172.0 (150 – 198)
体重 (kg)	
中央値 (範囲)	77.2 (38 – 131)
BMI (kg/m^2)[a]	
中央値 (範囲)	26.4 (15 – 49)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 9.12, Table 9.13
a. N=204
略語 BMI:Body Mass Index

表 5　　ベースラインの疾患特性（ATS 集団）

	合計 (N=206)
初回診断時の原発性腫瘍, n (%)	
悪性黒色腫	81 (39)
NSCLC	30 (15)
CRC	28 (14)
膵臓癌	26 (13)
眼内黒色腫	16 (8)
卵巣癌	3 (1)
肛門癌	1 (<1)
子宮内膜／子宮癌	1 (<1)
口腔癌	1 (<1)
前立腺癌	1 (<1)
軟部肉腫	1 (<1)
甲状腺癌	1 (<1)
腎細胞癌	1 (<1)
神経内分泌癌	1 (<1)
乳癌	1 (<1)
その他	13 (6)
スクリーニング時の転移部位, n (%)	
あり	204 (>99)
なし	2 (<1)
スクリーニング時の病期 [a], n (%)	
M1a	8 (4)
M1b	12 (6)
M1c	67 (33)
不明 [a]	119 (58)
転移性病変の初回診断時からの期間,（日） [b, c]	
中央値 (範囲)	-631.5 (-4418 ～ -18)
25%点	-1110.5
75%点	-307.5
ECOG PS , n (%)	
0	98 (48)
1 [d]	107 (52)
2 [e]	1 (<1)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 9.14, Table 9.15, Table 9.16
a. 病期の情報は 206 例中 87 例のみに得られていた
b. N=172
c. スクリーニングから初回診断日までの日数を算出した
d. スクリーニング時の ECOG PS が欠測で、Day 1 の ECOG PS が 1 であった 1 例（被験者 2110）を含む
e. 被験者 3519 はスクリーニング時の ECOG PS が 1 であり、組入れ対象としたが、Day 1（ベースライン時）の ECOG PS は 2 であった。スクリーニング時とベースライン時とで被験者の一般状態が異なっていた場合、試験対象集団に関する解析にはベースライン時の ECOG PS を報告した

13.4.　前治療及び併用療法

抗悪性腫瘍療法歴

悪性腫瘍に対する前治療の内訳を表 6 に示す。なお、本試験では悪性腫瘍に対する前治療として手術の情報は入手しなかった（症例報告書の記載欄を作成しなかった）。

本試験に組み入れた 206 例のうち、195 例（95%）に抗悪性腫瘍療法歴（放射線療法を除く）があった。

表 6　　抗悪性腫瘍療法歴（ATS 集団）

治療の種類 [a]	レジメン数	合計 (N=206) n (%)
いずれかの治療 (放射線療法は除く)	n	195 (95)
	1	21 (10)
	2 – 3	63 (31)
	>3	111 (54)
放射線療法	n	123 (60)
化学療法 (細胞毒性、非細胞毒性)	n	176 (85)
	1	43 (21)
	2 – 3	66 (32)
	>3	67 (33)
生物学的療法 (モノクローナル抗体、ワクチン)	n	84 (41)
	1	54 (26)
	2 – 3	29 (14)
	>3	1 (<1)
低分子標的療法	n	82 (40)
	1	57 (28)
	2 – 3	20 (10)
	>3	5 (2)
免疫療法	n	36 (17)
	1	20 (10)
	2 – 3	15 (7)
	>3	1 (<1)
ホルモン療法	n	4 (2)
	1	3 (1)
	2	1 (<1)
不明 [b]	n	1 (<1)
	1	1 (<1)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 9.19, Table 9.20

a. 治療の種類は治験責任医師からの報告に基づく。抗悪性腫瘍療法の中には複数のカテゴリーに分類されるものもある。

b. 被験者 1107 が前治療で投与された抗悪性腫瘍療法薬の 1 つ（他社治験での Tasisulam）は、治験責任医師が電子症例報告書に記載した薬剤がコード化されなかったため「不明」としている。

14. 有効性の結果

14.1.　抗腫瘍効果／有効性の結果

全被験者（206 例）のうち、21 例で抗腫瘍効果（18 例は確定奏効）が認められた。抗腫瘍効果が認められた腫瘍の種類は以下の通りであった。

- 悪性黒色腫（n=81）：奏効 17 例（確定 14 例）
- 膵臓癌（n=26）：奏効 2 例（確定 2 例）
- KRAS 変異陽性 NSCLC（n=22）：奏効 2 例（確定 2 例）

14.1.1.　悪性黒色腫の被験者

悪性黒色腫の部分集団での抗腫瘍効果（未確定）及び PFS を表 7 に示す。

BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の被験者 30 例では、2 例で CR、10 例で PR が認められ、未確定奏効率は 40%であった。またこの被験者集団の PFS の中央値は 5.7 ヵ月であった。なお、奏効例 12 例中 10 例は確定奏効となり、確定奏効率は

33%（95%信頼区間：17.3, 52.8）であった。この BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団のうち、トラメチニブ 2 mg の投与を受けた被験者 16 例では、5 例で PR（未確定 2 例を含む）、2 例で CR が認められ、奏効率は 44%（95%信頼区間：19.8～70.1）であった。

BRAF 野生型の悪性黒色腫の被験者 39 例のうち 4 例で PR が認められ、奏効率は 10%であった（すべて確定）。この 39 例における PFS の中央値は 2.0 ヵ月であった。

表 7　悪性黒色腫の被験者での抗腫瘍効果（未確定）及び PFS（ATS 集団）

	BRAF 変異陽性 BRAF 阻害剤による治療歴なし 2 mg[a] (N=30)	BRAF 野生型 2 mg[a] (N=39)
最良総合効果, n (%)		
CR	2 (7)	--
PR	10 (33)	4 (10)
SD	11 (37)	15 (38)
PD	6 (20)	20 (51)
不明	1 (3)	--
奏効率		
CR+PR, n (%)	12 (40)[b]	4 (10) [c]
95%信頼区間	(22.7, 59.4)	(2.9, 24.2)
PFS		
被験者の状態, n (%)		
病勢進行又は死亡	26 (87)	37 (95)
打切り、追跡調査終了	3 (10)	1 (3)
打切り、追跡調査継続中	1 (3)	1 (3)
PFS の推定値（ヵ月）		
25%点（95%信頼区間）	3.5 (1.4, 5.4)	1.6 (1.3, 1.8)
中央値（95%信頼区間）	5.7 (4.0, 7.4)	2.0 (1.7, 3.7)
75%点（95%信頼区間）	8.1 (6.9, 12.8)	5.8 (3.6, 9.2)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 13.11, Table 13.14, Table 13.20, Table 13.21
a. BRAF 阻害剤による前治療を受けていない被験者のみ（2 mg 以上の全用量群を含む）
b. 奏効例 12 例中 10 例が確定され、本集団における確定奏効率は 33%であった。
c. 4 例すべて確定された。

なお、BRAF 阻害剤による治療歴を有する BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団では、6 例中 1 例で未確定の奏効が認められた。

また、眼球悪性黒色腫の被験者 16 例では、抗腫瘍効果は認められなかった。

確定奏効が得られた BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団（10 例）では、奏効期間の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：5.5, 11.1）であった。その他の腫瘍では、確定奏効した例数が少ないため、意義のある奏効期間の中央値を算出できなかった。

14.1.2.　非小細胞肺癌、膵臓癌又は結腸直腸癌の被験者

膵臓癌、CRC、NSCLC の被験者での抗腫瘍効果（未確定）及び PFS を表 8 に示す。

膵臓癌の 26 例のうち、2 例において確定 PR が認められた。この 2 例のうち 1 例は KRAS 遺伝子の変異が認められたが、他の 1 例の KRAS 遺伝子変異は不明であった。また、KRAS 野生型の 1 例においても腫瘍の縮小が認められた。

KRAS 変異陽性の NSCLC の 22 例のうち、確定 PR が認められたのは、2 例であった。

KRAS 変異陽性の CRC の被験者では、抗腫瘍効果は認められなかった。

表 8　膵臓癌、CRC、NSCLC の被験者での抗腫瘍効果（未確定）及び PFS（ATS 集団）

	膵臓癌 2 mg[a] (N=26)	KRAS 変異陽性 CRC 2 mg[a] (N=13)	KRAS 野生型 CRC 2 mg[a] (N=5)	KRAS 変異陽性 NSCLC 2 mg[a] (N=22)	KRAS 野生型 NSCLC 2 mg[a] (N=5)
最良総合効果, n (%)					
CR	-	-	-	-	-
PR	2 (8)[b]	-	-	2 (9)[b]	-
SD	12 (46)	4 (31)	2 (40)	12 (55)	3 (60)
PD	10 (38)	9 (69)	3 (60)	5 (23)	2 (40)
不明	2 (8)	-	-	3 (14)	-
奏効率					
CR+PR, n (%)	2 (8)[b]	-	-	2 (9)[b]	-
95%信頼区間	(0.9, 25.1)	-	-	(1.1, 29.2)	-
PFS					
被験者の状態, n (%)					
病勢進行又は死亡	21 (81)	13 (100)	-	20 (91)	5 (100)
打切り、追跡調査終了	5 (19)	-	-	2 (9)	-
PFS の推定値（ヵ月）					
25%点 (95%信頼区間)	1.6 (1.6, 1.9)	1.5 (1.3, 1.8)	-	1.8 (1.7, 3.3)	2.0 (1.8, 3.0)
中央値 (95%信頼区間)	2.4 (1.8, 3.6)	1.8 (1.5, 3.6)	-	3.6 (1.9, 4.6)	2.2 (1.8, 5.5)
75%点 (95%信頼区間)	4.5 (2.7, 9.2)	3.6 (1.8, 5.6)	-	5.4 (3.7, 9.2)	3.0 (2.0, 5.5)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 13.25, Table 13.27, Table 13.29, Table 13.30, Table 13.31, Table 13.32, Table 13.34, Table 13.35, Table 13.36

a. 2 mg 以上の全用量群を含む

b. 2 例ともに確定 PR であった.

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 9 に示す。

表 9　治験薬の曝露（ATS 集団）

トラメチニブ投与量 (mg)	レジメン（用法）	n	1 日投与量 (mg) 中央値 (範囲)	累積投与量 (mg) 中央値 (範囲)	治験薬の投与日数[a] 中央値 (範囲)	試験日数[b] 中央値 (範囲)
用量漸増コホート（パート 1; N=55）[c]						
≤1.0[d]	21/7	7	0.5 (0.13 – 1.00)	22.0 (2.1 – 67.50)	45.0 (17 – 135)	70.0 (23 – 176)
2.0	21/7	3	2.0 (2.00 – 2.00)	44.0 (44.0 – 254.0)	22.0 (22 – 127)	28.0 (26 – 174)
10/10/3.0	LD/LD/QD	4	2.4 (2.05 – 10.00)	404.0 (20.0 – 1239.0)	182.0 (2 – 605)	299.5 (2 – 825)
6.0/6.0/2.0	LD/LD/QD	6	2.2 (1.58 – 2.24)	113.0 (74.0 – 512.0)	52.5 (33 – 252)	52.5 (33 – 252)
8.0/8.0/2.5	LD/LD/QD	7	2.6 (2.30 – 2.92)	243.5 (76.0 – 698.5)	93.0 (26 – 275)	103.0 (28 – 278)
6.0/2.0	LD/QD	4	2.1 (2.03 – 2.07)	187.0 (112.0 – 274.0)	91.5 (54 – 135)	91.5 (55 – 135)
3.0	QD	12	3.0 (2.18 – 3.00)	160.5 (9.0 – 615.5)	53.5 (3 – 255)	56.0 (3 – 283)
4.0	QD	3	4.0 (3.14 – 4.00)	91.0 (40.0 – 132.0)	29.0 (10 – 33)	29.0 (10 – 38)
2.5	QD	9	2.5 (2.04 – 2.50)	212.5 (97.5 – 594.5)	85.0 (39 – 292)	112.0 (39 – 336)
拡大コホート（パート 2; N=112）						
2.0	QD	62	2.0 (1.11 – 2.00)	131.0 (32.0 – 1050.0)	67.5 (16 – 525)	82.5 (16 – 526)
2.5	QD	50	2.3 (1.37 – 2.50)	152.5 (25.0 – 1252.5)	70.5 (10 – 501)	87.5 (16 – 509)
薬力学的用量設定コホート（パート 3; N=39）						
0.5/2.0	QD/QD	6	1.5 (1.20 – 1.80)	124.0 (33.5 – 793.0)	75.5 (28 – 525)	81.0 (28 – 573)
1.0/2.0	QD/QD	7	1.8 (1.00 – 1.96)	161.0 (14.0 – 693.0)	88.0 (14 – 354)	93.0 (14 – 397)
2.0	QD	8	2.0 (2.00 – 2.00)	158.0 (40.0 – 838.0)	79.0 (20 – 419)	80.0 (20 – 420)
0.5/2.5	QD/QD	6	1.9 (1.45 – 2.04)	103.8 (82.0 – 503.0)	53.5 (49 – 346)	53.5 (49 – 440)
1.0/2.5	QD/QD	5	2.0 (1.52 – 2.23)	141.5 (35.0 – 767.5)	73.0 (23 – 377)	83.0 (23 – 394)
2.0/2.5	QD/QD	4	2.0 (2.00 – 2.35)	40.0 (28.0 – 115.0)	19.5 (14 – 49)	19.5 (14 – 57)
2.5	QD	3	2.5 (2.10 – 2.50)	140.0 (52.5 – 578.0)	56.0 (21 – 275)	56.0 (21 – 281)
すべての用法・用量 (N=206)			2.0 (0.13 – 10.00)	134.5 (2.1–1252.5)	62.0 (2 – 605)	74.5 (2 – 825)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.1, Table 10.2, Table 10.3, Table 10.4

a. 被験者が治験薬の投与を受けた日数

b. 治験薬の投与中断期間がある場合、中断期間を含む初回投与から最終投与までの日数

c. 用量漸増期（パート 1）の用量は評価順に記載。なお、1.0 mg 以下の評価は、0.125 mg (n=2)、0.25 mg (n=1)、0.5 mg (n=2)及び 1.0 mg (n=2)の順序であった。パート 1 の各用量コホートの詳細については表 10 を参照のこと。

d. 1.0 mg 以下の全用量（0.125、0.25、0.5 及び 1.0 mg）のデータを含む

15.2.　用量制限毒性及び MTD（最大耐量）の決定

パート 1（用量漸増期）で発現した DLT を表 10 に示す。パート 1（用量漸増期）において、トラメチニブの 3 種類の投与レジメンを検討した。

21/7 レジメン（用量漸増コホート 1～5）

最初の DLT は、トラメチニブ 2.0 mg を投与した被験者 1102（21/7 レジメンのコホート 5）で発現した Grade 3 の発疹であった（表 10）。この最初の DLT の後、治験実施計画書の規定に基づき Accelerated titration 法を打ち切り、標準的な 3+3 法にて漸増することとした。

LD レジメン（用量漸増コホート 6～9）

トラメチニブの LD として 10 mg、6 mg 及び 8 mg の 2 日間連日投与及び 6 mg の 1 日投与を検討した。コホート 5 の最初の被験者においては DLT は発現せず、28 日間の DLT 評価期間を終了した後にコホート 6 を開始した。しかし、コホート 6 の 2 例での投与終了後、コホート 5 の被験者 1102 において DLT が発現した。そのため、治験実施計画書に従い、コホート 7 はコホート 5 の拡大コホートとして検討を開始した。その結果、コホート 7 ではさらなる DLT の発現は認められなかったことから、コホート 6 への被験者の組入れを再開した。コホート 6 では、4 例中 2 例で DLT が認められたため、LD レジメンの投与量は MTD を超えていると判断された。なお、DLT を発現した被験者のうち 1 例（被験者 1309）では Grade 3 の発疹が発現し、他の 1 例（被験者 1105）では Grade 3 の下痢と Grade 2 の網脈絡膜症が

発現した（両事象とも、2 回の 10 mg 初期負荷投与量の投与終了前後に発現した）。以降のコホート 7～9 では DLT は認められなかった。コホート 7 で 6 mg の LD 投与を受けた 2 例（被験者 1310 及び 1314）において初期負荷投与後 1～7 日以内に視力障害（医師記載用語：霧視）が 1 件ずつ、計 2 件認められた。そのうち、コホート 7 の 1 例（被験者 1314）についてはサイクル 2 施行中に網脈絡膜症と診断された。なお、コホート 7 の初期負荷投与量は LD レジメンのうち、最低用量であった。

QD レジメン（用量漸増コホート 10～12）

コホート 10 の 12 例にトラメチニブ 3.0 mg を 1 日 1 回投与したが、DLT の発現は認められなかった。DLT 評価期間以降で、1 例（8%）が有害事象の疲労により治験薬の投与を中止した。その他の 5 例（42%）で治験薬の投与中断／延期に至った有害事象が発現し、2 例（17%）で治験薬の減量に至った有害事象が発現した。コホート 11 の被験者 3 例にトラメチニブ 4.0 mg を 1 日 1 回投与し、DLT に該当する Grade 2 の網脈絡膜症が Day 8 に発現した。この有害事象は治験実施計画書に規定された MTD に関する基準に該当するものではなかったが、3 点（DLT が早期に発現したこと、追加の被験者において生命維持に不可欠な臓器・器官への毒性が生じる潜在的リスクが考えられたこと及びトラメチニブ 2.0 mg の投与量で既に抗腫瘍効果及び標的阻害が得られていること）を考慮し、この用量群への追加の被験者の組入れ及びさらなる増量も行わないこととした。

表 10　　パート 1（用量漸増期）で発現した DLT（ATS 集団）

用量漸増コホート[a]	トラメチニブ投与量 (mg)	レジメン（用法）	被験者数	DLT 発現例数	DLT の詳細（被験者番号）
1	0.125	21/7	2	0	NA
2	0.25	21/7	1	0	NA
3	0.5	21/7	2	0	NA
4	1.0	21/7	2	0	NA
5	2.0	21/7	3	1	Grade 3 発疹 (1102)
6	10/10/3.0	LD/LD/QD	4	2	Grade 2 網脈絡膜症及び Grade 3 下痢 (1105) Grade 3 発疹 (1309)
7	6.0/6.0/2.0	LD/LD/QD	6	0	NA
8	8.0/8.0/2.5	LD/LD/QD	7	0	NA
9	6.0/2.0	LD/QD	4	0	NA
10	3.0	QD	12	0	NA
11	4.0	QD	3	1	Grade 2 網脈絡膜症 (1210)
12	2.5	QD	9	0	NA

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.10, Table 10.11
NA: 該当なし
a. 用量漸増期のコホートは時系列で示している。

以上より、パート 1 で得られた安全性及び忍容性データに基づき、3.0 mg QD 投与がトラメチニブの MTD と決定した。しかし、この MTD より低用量ではあるが有効性が示唆される 2.0 mg QD 投与の安全性プロファイルを更に評価するため、トラメチニブの第 II 相試験での推奨用法・用量の候補として 2.0 mg QD 投与を選択した。

15.3.　有害事象

有害事象の概略

有害事象の概略を表 11 に示す。

治験薬の投与を受けた全ての被験者において 1 件以上の有害事象が認められ、これらの有害事象のほとんどは治験薬との因果関係があると判断された。

全 206 例中 64 例（31%）において重篤な有害事象が認められ、うち 4 例（2%）では、死亡に至った重篤な有害事象が発現した。

表 11　　有害事象の概略（ATS 集団）

	トラメチニブ用量グループ					
	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0 mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)	合計 (N=206) n (%)
有害事象発現例数	7 (100)	96 (100)	84 (100)	16 (100)	3 (100)	206 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	5 (71)	94 (98)	79 (94)	16 (100)	3 (100)	197 (96)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (14)	13 (14)	10 (12)	2 (13)	0	26 (13)[e]
治験薬の減量に至った有害事象	0	11 (11)	29 (35)	4 (25)	0	44 (21)
投与中断／延期に至った有害事象	1 (14)	43 (45)	46 (55)	8 (50)	3 (100)	101 (49)
重篤な有害事象	1 (14)	31 (32)	29 (35)	3 (19)	0	64 (31)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	5 (5)	2 (2)	0	0	7 (3)
死亡に至った重篤な有害事象[f]	0	3 (3)[f]	1 (1)	0	0	4 (2)[f]
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	1 (1)	0	0	0	1 (<1)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.12

a. 1.0 mg 以下の全用量を含む

b. 2.0 mg を投与した全てのレジメンを含む（21/7、6/6/2、6/2 及び 2.0 mg　QD レジメン）

c. 2.5 mg を投与した全てのレジメンを含む（8/8/2.5 及び 2.5 mg　QD レジメン）

d. 3.0 mg 投与のすべてのレジメンを含む (10/10/3 及び 3.0 mg QD レジメン）

e. 26 例のうち、有害事象による試験中止例としての記載があるのは 17 例である。残り 9 例の主要な試験中止理由は、有効性の欠如（病勢進行 5 例、死亡 1 例）、治験責任医師の判断（2 例）及び同意撤回（1 例）であった。

f. 2.0 mg QD 投与群の別の 1 例において Grade 5 の急性心不全、Grade 5 の播種性血管内凝固及び Grade 5 の急性呼吸不全が発現した。これらの有害事象は重篤な有害事象に分類されず、転帰は「回復せず」とされていた。

また、3 つの選択 QD 用量検討群における有害事象の概略を表 12 に示す。

3 つの選択 QD 用量検討群のうち、2.0 mg QD 群における治験薬の投与中断／延期又は減量に至った有害事象は 2.5 mg QD 群に比べて少なく、3.0 mg QD 群と同程度であった。一方、2.0 mg QD 群では死亡に至った重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数が他の 2 用量群に比べて多かった。

表 12　　選択 QD 用量検討群における有害事象の概略（ATS 集団）

	選択 QD 用量検討群		
	2.0 mg QD (N=70) n (%)	2.5 mg QD (N=62) n (%)	3.0 mg QD (N=12) n (%)
有害事象発現例数	70 (100)	62 (100)	12 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	68 (97)	60 (97)	12 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	11 (16)[a]	7 (11)[a]	1 (8)[a]
投与中断／延期に至った有害事象	32 (46)	36 (58)	5 (42)
治験薬の減量に至った有害事象	8 (11)	25 (40)	2 (17)
重篤な有害事象	24 (34)	22 (35)	2 (17)
治験薬と因果関係がある重篤な有害事象	3 (4)	0	0
死亡に至った重篤な有害事象 [b]	3 (4)[b]	1 (2)	0
治験薬と因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	1 (1)	0	0

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.25

a. 3 つの選択 QD 用量検討群を併せた計 19 例のうち、有害事象による試験中止例として表 2 に含まれるのは 12 例である。残り 7 例の主要な試験中止理由は、有効性欠如（病勢進行；2.0 mg QD 群の 3 例及び 2.5 mg QD 群の 2 例）、治験責任医師の判断（2.5 mg QD 群の 1 例）並びに同意撤回（3.0 mg QD 群の 1 例）であった。

b. Grade 5 の急性心不全、Grade 5 の播種性血管内凝固及び Grade 5 の急性呼吸不全が発現した 2.0 mg QD 群の別の 1 例（被験者 2532）は含まれていない。これらの有害事象は治験責任医師により重篤な有害事象に分類されず、転帰は「回復せず」とされていた。

有害事象

いずれかの用量グループで 10%以上に発現した有害事象を表 13（グレード別）及び表 14（因果関係別）に示す。

全ての被験者（206 例）に 1 件以上の有害事象が発現した。各用量群で多く認められた有害事象は発疹、下痢及び疲労であった。Grade 1 又は Grade 2 までの有害事象が発現したのは全被験者（206 例）の 47%であり、Grade 3 以上の有害事象が発現したのは全被験者（206 例）の 53%であった（死亡に至った重篤な有害事象が発現した 4 例を含む）。

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有害事象は、全 206 例の被験者のうち、96%の被験者で発現した。各用量グループで治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち、上位 3 事象は発疹、下痢及び疲労であった。

表 13　いずれかの用量グループで 10%以上に発現した有害事象：グレード別（ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	トラメチニブ用量グループ														
	1.0 mg[a] (N=7) n (%)			2.0 mg[b] (N=96) n (%)			2.5 mg[c] (N=84) n (%)			3.0 mg[d] (N=16) n (%)			4.0 mg (N=3) n (%)		
	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	7 (100)	2 (29)	0	96 (100)	37 (39)	7 (7)	84 (100)	36 (43)	13 (15)	16 (100)	8 (50)	1 (6)	3 (100)	2 (67)	0
皮膚および皮下組織障害															
発疹	2 (29)	0	0	75 (78)	5 (5)	0	63 (75)	4 (5)	1 (1)	14 (88)	3 (19)	0	1 (33)	0	0
そう痒症	0	0	0	19 (20)	0	0	14 (17)	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	18 (19)	0	0	10 (12)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	5 (5)	0	0	8 (10)	2 (2)	0	1 (6)	0	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	1 (1)	0	0	2 (2)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0
胃腸障害															
下痢	4 (57)	0	0	54 (56)	1 (1)	0	35 (42)	2 (2)	0	11 (69)	1 (6)	0	1 (33)	0	0
悪心	2 (29)	0	0	38 (40)	1 (1)	0	35 (42)	1 (1)	0	8 (50)	0	0	1 (33)	0	0
嘔吐	1 (14)	0	0	27 (28)	1 (1)	0	24 (29)	1 (1)	0	7 (44)	0	0	1 (33)	0	0
便秘	1 (14)	0	0	20 (21)	0	0	21 (25)	0	0	6 (38)	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	21 (22)	2 (2)	1 (1)	7 (8)	2 (2)	1 (1)	2 (13)	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	6 (6)	0	0	11 (13)	0	0	3 (19)	0	0	1 (33)	0	0
消化不良	0	0	0	3 (3)	0	0	4 (5)	0	0	3 (19)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	3 (4)	0	0	1 (6)	0	0	1 (33)	0	0
小腸閉塞	1 (14)	1 (14)	0	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	1 (14)	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態															
疲労	2 (29)	0	0	47 (49)	5 (5)	0	39 (46)	5 (6)	1 (1)	8 (50)	0	0	1 (33)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	40 (42)	1 (1)	0	37 (44)	1 (1)	0	9 (56)	0	0	2 (67)	0	0
発熱	2 (29)	0	0	11 (11)	1 (1)	0	7 (8)	1 (1)	0	3 (19)	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	7 (7)	1 (1)	0	10 (12)	1 (1)	0	3 (19)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	7 (7)	0	0	8 (10)	0	0	3 (19)	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	11 (11)	0	0	4 (5)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	トラメチニブ用量グループ														
	1.0 mg[a] (N=7) n (%)			2.0 mg[b] (N=96) n (%)			2.5 mg[c] (N=84) n (%)			3.0 mg[d] (N=16) n (%)			4.0 mg (N=3) n (%)		
	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4
インフルエンザ様疾患	0	0	0	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0
腋窩痛	1 (14)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害															
食欲減退	0	0	0	22 (23)	4 (4)	0	15 (18)	0	0	4 (25)	0	0	1 (33)	0	0
脱水	0	0	0	12 (13)	5 (5)	0	11 (13)	4 (5)	0	3 (19)	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	9 (9)	0	0	10 (12)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	5 (5)	2 (2)	0	5 (6)	0	0	2 (13)	1 (6)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害															
呼吸困難	0	0	0	23 (24)	5 (5)	0	15 (18)	2 (2)	0	2 (13)	0	0	0	0	0
咳嗽	2 (29)	0	0	18 (19)	0	0	13 (15)	0	0	4 (25)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	5 (5)	0	0	4 (5)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	4 (4)	0	0	2 (2)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	2 (2)	0	0	3 (4)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症															
尿路感染	0	0	0	6 (6)	0	0	12 (14)	0	0	3 (19)	0	0	1 (33)	1 (33)	0
肺炎	0	0	0	8 (8)	5 (5)	0	8 (10)	3 (4)	0	2 (13)	2 (13)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害															
背部痛	1 (14)	0	0	10 (10)	1 (1)	0	7 (8)	1 (1)	0	1 (6)	0	0	1 (33)	0	0
四肢痛	0	0	0	6 (6)	0	0	12 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (14)	0	0	3 (3)	0	0	7 (8)	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (14)	0	0	2 (2)	0	0	2 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害															
頭痛	1 (14)	0	0	10 (10)	0	0	9 (11)	1 (1)	0	1 (6)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	8 (8)	0	0	8 (10)	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	3 (3)	2 (2)	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (13)	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (13)	1 (6)	0	1 (33)	1 (33)	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0
眼障害															
視力障害	0	0	0	7 (7)	0	0	11 (13)	1 (1)	0	2 (13)	0	0	1 (33)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	トラメチニブ用量グループ														
	1.0 mg[a] (N=7) n (%)			2.0 mg[b] (N=96) n (%)			2.5 mg[c] (N=84) n (%)			3.0 mg[d] (N=16) n (%)			4.0 mg (N=3) n (%)		
	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[e]	Grade 3	Grade 4
眼窩周囲浮腫	0	0	0	5 (5)	0	0	3 (4)	0	0	4 (25)	0	0	1 (33)	0	0
網脈絡膜症	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (6)	0	0	1 (33)	0	0
血液およびリンパ系障害															
貧血	0	0	0	22 (23)	5 (5)	0	20 (24)	5 (6)	1 (1)	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	3 (3)	0	1 (1)	9 (11)	1 (1)	1 (1)	1 (6)	0	0	0	0	0
臨床検査															
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	7 (7)	3 (3)	0	8 (10)	0	0	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	0	7 (7)	0	0	6 (7)	2 (2)	0	2 (13)	1 (6)	0	0	0	0
精神障害															
不眠症	1 (14)	0	0	9 (9)	0	0	9 (11)	1 (1)	0	4 (25)	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	9 (9)	0	0	9 (11)	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	4 (4)	0	0	5 (6)	0	0	3 (19)	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	3 (3)	0	0	4 (5)	0	0	1 (6)	0	0	1 (33)	0	0
血管障害															
高血圧	0	0	0	6 (6)	1 (1)	0	13 (15)	2 (2)	0	1 (6)	0	0	0	0	0
ほてり	2 (29)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害															
血尿	1 (14)	0	0	3 (3)	0	0	4 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	3 (4)	0	0	1 (6)	0	0	1 (33)	0	0
膿尿	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (33)	1 (33)	0
尿失禁	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害															
腟出血	1 (14)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害															
胆嚢炎	1 (14)	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置															
副鼻腔手術	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.15

a. 1.0 mg 以下の全用量を含む

b. 2.0 mg を投与した全てのレジメンを含む（21/7、6/6/2、6/2 及び 2.0 mg QD レジメン）
c. 2.5 mg を投与した全てのレジメンを含む（8/8/2.5 及び 2.5 mg QD レジメン）
d. 3.0 mg 投与のすべてのレジメンを含む (10/10/3 及び 3.0 mg QD レジメン）
e. Grade 5 の有害事象を含む。

表 14　いずれかの用量グループで 10%以上に発現した有害事象 ：因果関係別（ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	トラメチニブ用量グループ									
	因果関係を問わない					因果関係あり				
	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0 mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)
有害事象発現例数	7 (100)	96 (100)	84 (100)	16 (100)	3 (100)	5 (71)	94 (98)	79 (94)	16 (100)	3 (100)
皮膚および皮下組織障害	2 (29)	85 (89)	74 (88)	14 (88)	2 (67)	2 (29)	83 (86)	72 (86)	14 (88)	2 (67)
発疹	2 (29)	75 (78)	63 (75)	14 (88)	1 (33)	2 (29)	75 (78)	63 (75)	14 (88)	1 (33)
そう痒症	0	19 (20)	14 (17)	1 (6)	0	0	15 (16)	13 (15)	1 (6)	0
皮膚乾燥	0	18 (19)	10 (12)	2 (13)	0	0	14 (15)	8 (10)	1 (6)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	5 (5)	8 (10)	1 (6)	0	0	5 (5)	8 (10)	1 (6)	0
爪の障害	0	1 (1)	2 (2)	2 (13)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (6)	0
酒さ	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (33)
胃腸障害	5 (71)	82 (85)	68 (81)	16 (100)	3 (100)	2 (29)	63 (66)	46 (55)	14 (88)	2 (67)
下痢	4 (57)	54 (56)	35 (42)	11 (69)	1 (33)	1 (14)	45 (47)	29 (35)	11 (69)	1 (33)
悪心	2 (29)	38 (40)	35 (42)	8 (50)	1 (33)	2 (29)	26 (27)	20 (24)	8 (50)	1 (33)
嘔吐	1 (14)	27 (28)	24 (29)	7 (44)	1 (33)	1 (14)	14 (15)	13 (15)	6 (38)	0
便秘	1 (14)	20 (21)	21 (25)	6 (38)	0	0	4 (4)	6 (7)	1 (6)	0
腹痛	0	21 (22)	7 (8)	2 (13)	0	0	7 (7)	1 (1)	1 (6)	0
口内乾燥	0	6 (6)	11 (13)	3 (19)	1 (33)	0	4 (4)	4 (5)	2 (13)	0
消化不良	0	3 (3)	4 (5)	3 (19)	0	0	2 (2)	1 (1)	2 (13)	0
上腹部痛	0	0	3 (4)	1 (6)	1 (33)	0	0	2 (2)	0	0
小腸閉塞	1 (14)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (57)	77 (80)	64 (76)	13 (81)	2 (67)	2 (29)	55 (57)	47 (56)	12 (75)	2 (67)
疲労	2 (29)	47 (49)	39 (46)	8 (50)	1 (33)	2 (29)	33 (34)	24 (29)	8 (50)	1 (33)
末梢性浮腫	0	40 (42)	37 (44)	9 (56)	2 (67)	0	25 (26)	26 (31)	8 (50)	1 (33)
発熱	2 (29)	12 (13)	7 (8)	3 (19)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (6)	0
無力症	0	7 (7)	10 (12)	3 (19)	0	0	4 (4)	4 (5)	1 (6)	0
粘膜の炎症	0	7 (7)	8 (10)	3 (19)	0	0	5 (5)	7 (8)	3 (19)	0
悪寒	0	11 (11)	4 (5)	2 (13)	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	トラメチニブ用量グループ									
	因果関係を問わない					因果関係あり				
	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0 mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)
全身性浮腫	0	1 (1)	1 (1)	2 (13)	0	0	0	1 (1)	2 (13)	0
インフルエンザ様疾患	0	2 (2)	0	2 (13)	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	1 (14)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	48 (50)	40 (48)	7 (44)	1 (33)	0	14 (15)	12 (14)	3 (19)	0
食欲減退	0	22 (23)	15 (18)	4 (25)	1 (33)	0	11 (11)	6 (7)	3 (19)	0
脱水	0	12 (13)	11 (13)	3 (19)	0	0	1 (1)	2 (2)	0	0
低マグネシウム血症	0	9 (9)	10 (12)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
低カルシウム血症	0	5 (5)	5 (6)	2 (13)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (29)	49 (51)	36 (43)	7 (44)	0	0	2 (2)	9 (11)	4 (25)	0
呼吸困難	0	23 (24)	15 (18)	2 (13)	0	0	1 (1)	4 (5)	1 (6)	0
咳嗽	2 (29)	18 (19)	13 (15)	4 (25)	0	0	0	0	1 (6)	0
口腔咽頭痛	0	5 (5)	4 (5)	2 (13)	0	0	0	0	1 (6)	0
労作性呼吸困難	0	4 (4)	2 (2)	2 (13)	0	0	0	0	1 (6)	0
湿性咳嗽	0	2 (2)	3 (4)	2 (13)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	33 (34)	40 (48)	7 (44)	1 (33)	0	5 (5)	5 (6)	1 (6)	0
尿路感染	0	6 (6)	12 (14)	3 (19)	1 (33)	0	0	0	0	0
肺炎	0	8 (8)	8 (10)	2 (13)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (43)	39 (41)	28 (33)	6 (38)	1 (33)	1 (14)	5 (5)	7 (8)	1 (6)	0
背部痛	1 (14)	10 (10)	7 (8)	1 (6)	1 (33)	0	0	0	0	0
四肢痛	0	6 (6)	12 (14)	0	0	0	0	1 (1)	0	0
筋痙縮	1 (14)	3 (3)	7 (8)	0	0	1 (14)	1 (1)	3 (4)	0	0
頚部痛	1 (14)	2 (2)	2 (2)	0	0	0	0	1 (1)	0	0
神経系障害	1 (14)	34 (35)	31 (37)	6 (38)	2 (67)	1 (14)	9 (9)	7 (8)	2 (13)	0
頭痛	1 (14)	10 (10)	9 (11)	1 (6)	0	1 (14)	1 (1)	1 (1)	1 (6)	0
浮動性めまい	0	8 (8)	8 (10)	0	0	0	5 (5)	1 (1)	0	0
痙攣	0	3 (3)	1 (1)	2 (13)	0	0	0	0	0	0
失神	0	2 (2)	1 (1)	2 (13)	1 (33)	0	0	0	1 (6)	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	トラメチニブ用量グループ									
	因果関係を問わない					因果関係あり				
	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0 mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)
眼障害	0	25 (26)	29 (35)	8 (50)	2 (67)	0	18 (19)	19 (23)	8 (50)	2 (67)
視力障害	0	7 (7)	11 (13)	2 (13)	1 (33)	0	6 (6)	8 (10)	2 (13)	1 (33)
眼窩周囲浮腫	0	5 (5)	3 (4)	4 (25)	1 (33)	0	5 (5)	1 (1)	4 (25)	1 (33)
網脈絡膜症	0	1 (1)	0	1 (6)	1 (33)	0	1 (1)	0	1 (6)	1 (33)
血液およびリンパ系障害	0	26 (27)	28 (33)	3 (19)	0	0	4 (4)	13 (15)	1 (6)	0
貧血	0	22 (23)	20 (24)	1 (6)	0	0	2 (2)	6 (7)	0	0
血小板減少症	0	3 (3)	9 (11)	1 (6)	0	0	1 (1)	9 (11)	1 (6)	0
臨床検査	0	27 (28)	26 (31)	3 (19)	0	0	10 (10)	13 (15)	1 (6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (7)	8 (10)	0	0	0	2 (2)	3 (4)	0	0
駆出率減少	0	7 (7)	6 (7)	2 (13)	0	0	6 (6)	5 (6)	0	0
精神障害	1 (14)	23 (24)	23 (27)	5 (31)	1 (33)	1 (14)	3 (3)	3 (4)	0	0
不眠症	1 (14)	9 (9)	9 (11)	4 (25)	0	1 (14)	3 (3)	1 (1)	0	0
不安	0	9 (9)	9 (11)	1 (6)	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	4 (4)	5 (6)	3 (19)	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	3 (3)	4 (5)	1 (6)	1 (33)	0	0	1 (1)	0	0
血管障害	2 (29)	17 (18)	20 (24)	2 (13)	0	2 (29)	4 (4)	6 (7)	1 (6)	0
高血圧	0	6 (6)	13 (15)	1 (6)	0	0	3 (3)	4 (5)	1 (6)	0
ほてり	2 (29)	0	0	0	0	2 (29)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (14)	12 (13)	16 (19)	1 (6)	1 (33)	0	2 (2)	3 (4)	0	0
血尿	1 (14)	3 (3)	4 (5)	0	0	0	2 (2)	0	0	0
排尿困難	0	0	3 (4)	1 (6)	1 (33)	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	1 (1)	0	1 (33)	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (14)	7 (7)	4 (5)	0	0	0	2 (2)	0	0	0
腟出血	1 (14)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (14)	3 (3)	4 (5)	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (14)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J 14.0	トラメチニブ用量グループ									
	因果関係を問わない					因果関係あり				
	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)	1.0 mg[a] (N=7) n (%)	2.0 mg[b] (N=96) n (%)	2.5 mg[c] (N=84) n (%)	3.0 mg[d] (N=16) n (%)	4.0 mg (N=3) n (%)
副鼻腔手術	1 (14)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.13, Table 10.19

関連性の評価：治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した場合は、因果関係ありに含めることとした。

a. 1.0 mg 以下の全用量を含む

b. 2.0 mg を投与した全てのレジメンを含む（21/7、6/6/2、6/2 及び 2.0 mg QD レジメン）

c. 2.5 mg を投与した全てのレジメンを含む（8/8/2.5 及び 2.5 mg QD レジメン）

d. 3.0 mg 投与のすべてのレジメンを含む (10/10/3 及び 3.0 mg QD レジメン）

15.4. 死亡

死亡の要約を表 15 に示す。

データカットオフ時点で、206 例のうち 33 例が死亡した。主な死因は原疾患であった。

表 15 死亡の要約（ATS 集団）

	合計 (N=206)
被験者の状態, n (%)	
死亡	33 (16)
最終調査時点で生存、追跡調査終了	173 (84)
主な死因, n (%)	
原疾患 [a]	32 (16)
その他 [b]	1 (<1)
治験薬の最終投与から死亡までの期間, n (%)	
≤28 日	21 (10)
>28 日	12 (6)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.39

a. 原疾患による死亡とした被験者のうち 1 例（被験者 2535；2.0 mg QD 群）は突然死を来し、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。

b. 2.0 mg QD 群の被験者 3204 は脳転移病変の増悪に起因する脳出血により死亡した。

死亡に至った重篤な有害事象

33 例の死亡例のうち 4 例で死亡に至った重篤な有害事象が報告された。これら 4 例のいずれについても、治験責任医師は主な死因を原疾患と判断した。

- 被験者 2310（膵癌、2.0 mg QD 群）は、治験薬の最終投与の当日に肺塞栓症が発現し、死亡に至った。本有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。
- 被験者 2535（非小細胞肺癌、2.0 mg QD 群）は突然死を生じ、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。被験者より、死亡するまでの数日間は「体調が非常によい」との報告があり、差し迫った医学的問題の徴候もみられなかった。死因を特定するための剖検は行われなかった。
- 被験者 3510（眼球悪性黒色腫、2.0 mg QD 群）は Grade 3 の腎不全が発現し、治験薬の最終投与から 4 日後に死亡に至った。本有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。
- 被験者 1117（悪性黒色腫、2.5 mg QD 群）は、治験薬の最終投与から 29 日後に脳転移病変の出血が発現し、死亡した。本有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

以下の 1 例では死亡前に Grade 5 の有害事象が発現したが、重篤な有害事象として報告されなかった。有害事象の転帰は未回復であった。

- 被験者 2532（非小細胞肺癌、2.0 mg QD 群）は、Grade 5 の急性心不全（治験薬の投与開始から 52 日後）、播種性血管内凝固（治験薬の投与開始から 53 日後）及び急性呼吸不全（治験薬の投与開始から 56 日後）が発現した。これらの有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

15.5.　重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約を表 16 に示す。

死亡に至った重篤な有害事象が発現した 4 例を含め、全被験者 206 例のうちの 64 例（31%）で重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象により、30 例（15%）で治験薬の投与中断／延期、1 例（1%未満）で治験薬の減量、及び 13 例（6%）で治験薬の投与中止に至った。

表 16 重篤な有害事象の要約（ATS 集団）

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	トラメチニブ用量グループ					
	1.0 mg[a] (N=7)	2.0 mg[b] (N=96)	2.5 mg[c] (N=84)	3.0 mg[d] (N=16)	4.0 mg (N=3)	合計 (N=206)
有害事象発現例数, n (%)	1 (14)	31 (32)	29 (35)	3 (19)	0	64 (31)
肺炎	0	3 (3)	3 (4)	2 (13)	0	8 (4)
脱水	0	4 (4)	3 (4)	0	0	7 (3)
肺塞栓症	0	6 (6)	1 (1)	0	0	7 (3)
痙攣	0	3 (3)	1 (1)	1 (6)	0	5 (2)
胸水	0	2 (2)	2 (2)	0	0	4 (2)
貧血	0	2 (2)	1 (1)	0	0	3 (1)
腹水	0	2 (2)	1 (1)	0	0	3 (1)
菌血症	0	1 (1)	1 (1)	1 (6)	0	3 (1)
蜂巣炎	0	0	3 (4)	0	0	3 (1)
疲労	0	3 (3)	0	0	0	3 (1)
失神	0	1 (1)	1 (1)	1 (6)	0	3 (1)
脳出血	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
呼吸困難	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
低酸素症	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
悪心	0	2 (2)	0	0	0	2 (<1)
疼痛	0	0	2 (2)	0	0	2 (<1)
発熱	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
急性腎不全	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
小腸閉塞	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
嘔吐	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
腹痛	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
四肢膿瘍	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
急性呼吸不全	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
背部痛	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
気管支炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
心筋症	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
脳血管発作	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
胆管炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
胆嚢炎	1 (14)	0	0	0	0	1 (<1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
大腸炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
便秘	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
深部静脈血栓症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
成長障害	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
側腹部痛	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
消化管穿孔	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
吐血	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
頭蓋内出血	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
出血性卒中	0	0	0	1 (6)	0	1 (<1)
Hemorrhaging brain mets	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
肝性脳症	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
高炭酸ガス血症	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
高カリウム血症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
高リン酸塩血症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
高尿酸血症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
低血糖症	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
腸閉塞	1 (14)	0	0	0	0	1 (<1)
腸重積症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)

基本語 MedDRA 14.0/J14.0	トラメチニブ用量グループ					
	1.0 mg[a] (N=7)	2.0 mg[b] (N=96)	2.5 mg[c] (N=84)	3.0 mg[d] (N=16)	4.0 mg (N=3)	合計 (N=206)
大腸穿孔	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
心筋梗塞	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
胃閉塞	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
膵炎	1 (14)	0	0	0	0	1 (<1)
末梢血管障害	0	0	0	1 (6)	0	1 (<1)
気胸	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
前立腺癌	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
肺高血圧症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
腎不全	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
網膜出血	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
ブドウ球菌感染	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
レンサ球菌性菌血症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
突然死	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
上部消化管出血	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
尿路感染	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.16
a. 1.0 mg 以下の全用量を含む
b. 2.0 mg を投与した全てのレジメンを含む（21/7、6/6/2、6/2 及び 2.0 mg QD レジメン）
c. 2.5 mg を投与した全てのレジメンを含む（8/8/2.5 及び 2.5 mg QD レジメン）
d. 3.0 mg 投与のすべてのレジメンを含む (10/10/3 及び 3.0 mg QD レジメン）
注：Hemorrhaging brain mets は、MedDRA でコードされていない

15.6. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 17 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象が発現したのは、全被験者（206 例）の 26 例（13%）であった。

表 17　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（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 14.0/J14.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
用量漸増コホート 4: トラメチニブ 1.0 mg（21/7）						
1101	53 歳/アフリカ系アメリカ人-アフリカ人/女性	小腸閉塞	なし	42	Grade 3	回復
用量漸増コホート 5: トラメチニブ 2.0 mg（21/7）						
1102	64 歳/白人/女性	発疹	あり	18	Grade 3	未回復
用量漸増コホート 8: トラメチニブ 8.0/8.0/2.5 mg（LD/LD/QD）						
1106	67 歳/白人/男性	肺炎	なし	142	Grade 3	軽快
1313	69 歳/白人/女性	痙攣	なし	45	Grade 3	回復
1315	63 歳/白人/男性	肝性脳症	あり	122	Grade 2	回復
用量漸増コホート 6: トラメチニブ 10.0/10.0/3.0 mg（LD/LD/QD）						
1105	71 歳/白人/女性	網脈絡膜症	あり	1	Grade 2	後遺症ありの回復

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 14.0/J14.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
用量漸増コホート 10: トラメチニブ 3.0 mg（QD）						
1322	76 歳/白人/男性	疲労	あり	53	Grade 2	未回復
拡大コホート: トラメチニブ 2.0 mg QD						
2102	56 歳/白人/女性	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	なし	1	Grade 2	未回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	なし	1	Grade 3	未回復
		血中アルカリホスファターゼ増加	なし	15	Grade 2	未回復
		腹水	なし	29	Grade 3	未回復
		血中ビリルビン増加	なし	29	Grade 4	未回復
		末梢性浮腫	なし	29	Grade 1	未回復
2112	69 歳/白人/女性	腸壁気腫症	あり	107	Grade 2	回復
2205	56 歳/白人/男性	腹水	なし	92	Grade 3	未回復
2306	76 歳/アフリカ系アメリカ人-アフリカ人/男性	疲労	あり	56	Grade 2	未回復
2310	48 歳/白人/男性	肺塞栓症	なし	74	Grade 5	死亡
2311	52 歳/白人/男性	悪心	あり	15	Grade 2	回復
		嘔吐	あり	15	Grade 3	回復
2404	58 歳/白人/男性	網膜出血	あり	217	Grade 3	未回復
2502	56 歳/白人/男性	腹水	なし	32	Grade 3	軽快
		高カリウム血症	なし	32	Grade 1	回復
		高リン酸塩血症	なし	32	該当せず	回復
		高尿酸血症	なし	32	Grade 3	回復
2601	75 歳/白人/男性	左室機能不全	なし	24	Grade 3	未回復
拡大コホート: トラメチニブ 2.5 mg QD						
2115	56 歳/白人/男性	呼吸困難	あり	140	Grade 2	未回復
2211	62 歳/白人/女性	胃閉塞	なし	84	Grade 3	回復
2504	70 歳/白人/女性	ミオパチー	あり	224	Grade 2	軽快
2520	74 歳/白人/男性	脳出血	なし	234	Grade 3	軽快
2606	69 歳白人/女性	疲労	あり	136	Grade 3	未回復
2801	55 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	103	Grade 3	回復
2902	56 歳/白人/女性	脳血管発作	なし	37	Grade 4	未回復
薬力学的用量設定コホート: トラメチニブ 1.0/2.0 mg QD						
3101	55 歳/白人/男性	肺高血圧症	あり	129	Grade 3	未回復
薬力学的用量設定コホート: トラメチニブ 2.0 mg QD						
3201	53 歳/白人/女性	疲労	なし	21	Grade 3	未回復
3501	32 歳/白人/男性	痙攣	なし	40	Grade 3	回復

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Listing 10.11
a. 治験薬の初回投与からの日数

15.7. 注目すべき有害事象

皮膚毒性、下痢、眼事象、心臓関連事象、肝事象及び肺臓炎は、他の MEK 阻害剤でも認められているクラス・エフェクト又は生命を脅かすおそれがある有害事象であるため、注目すべき有害事象として検討することとした。

注目すべき有害事象の要約を表 18 に示す。

注目すべき有害事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。

表 18　　注目すべき有害事象の要約（ATS 集団）

トラメチニブ用量グループ	最大グレード, n (%)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3+4	Grade 5	合計
皮膚毒性							
1.0 mg (N=7)[a]	2 (29)	0	0	0	0	0	2 (29)
2.0 mg (N=96)[b]	45 (47)	32 (33)	6 (6)	0	6 (6)	0	83 (86)
2.5 mg (N=84)[c]	30 (36)	35 (42)	7 (8)	1 (1)	8 (10)	0	73 (87)
3.0 mg (N=16)[d]	4 (25)	7 (44)	3 (19)	0	3 (19)	0	14 (88)
4.0 mg (N=3)	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (33)
合計 (N=206)	81 (39)	75 (36)	16 (8)	1 (<1)	17 (8)	0	173 (84)
下痢							
1.0 mg (N=7)[a]	3 (43)	1 (14)	0	0	0	0	4 (57)
2.0 mg (N=96)[b]	40 (42)	13 (14)	1 (1)	0	1 (1)	0	54 (56)
2.5 mg (N=84)[c]	25 (30)	8 (10)	2 (2)	0	2 (2)	0	35 (42)
3.0 mg (N=16)[d]	6 (38)	4 (25)	1 (6)	0	1 (6)	0	11 (69)
4.0 mg (N=3)	1 (33)	0	0	0	0	0	1 (33)
合計 (N=206)	75 (36)	26 (13)	4 (2)	0	4 (2)	0	105 (51)
眼事象							
1.0 mg (N=7)[a]	0	0	0	0	0	0	0
2.0 mg (N=96)[b]	14 (15)	3 (3)	1 (1)	0	1 (1)	0	18 (19)
2.5 mg (N=84)[c]	19 (23)	3 (4)	1 (1)	0	1 (1)	0	23 (27)
3.0 mg (N=16)[d]	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0	2 (13)
4.0 mg (N=3)	1 (33)	1 (33)	0	0	0	0	2 (67)
合計 (N=206)	35 (17)	8 (4)	2 (<1)	0	2 (<1)	0	45 (22)
心臓関連事象							
1.0 mg (N=7)[a]	0	0	0	0	0	0	0
2.0 mg (N=96)[b]	4 (4)	4 (4)	2 (2)	0	2 (2)	1 (1)	11 (11)
2.5 mg (N=84)[c]	2 (2)	5 (6)	2 (2)	0	2 (2)	0	9 (11)
3.0 mg (N=16)[d]	0	1 (6)	1 (6)	0	1 (6)	0	2 (13)
4.0 mg (N=3)	0	0	0	0	0	0	0
合計 (N=206)	6 (3)	10 (5)	5 (2)	0	5 (2)	1 (<1)	22 (11)
肝事象							
1.0 mg (N=7)[a]	0	0	0	0	0	0	0
2.0 mg (N=96)[b]	4 (4)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	3 (3)	0	10 (10)
2.5 mg (N=84)[c]	7 (8)	2 (2)	2 (2)	0	2 (2)	0	11 (13)
3.0 mg (N=16)[d]	0	0	0	0	0	0	0
4.0 mg (N=3)	0	0	0	0	0	0	0
合計 (N=206)	11 (5)	5 (2)	4 (2)	1 (<1)	5 (2)	0	21 (10)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 10.40
a. 1.0 mg 以下の全用量を含む
b. 2.0 mg を投与した全てのレジメンを含む（21/7、6/6/2、6/2 及び 2.0 mg　QD レジメン）
c. 2.5 mg を投与した全てのレジメンを含む（8/8/2.5 及び 2.5 mg　QD レジメン）
d. 3.0 mg 投与のすべてのレジメンを含む (10/10/3 及び 3.0 mg QD レジメン）

15.7.1.　皮膚毒性

皮膚毒性は、全被験者（206 例）の 84%において発現した。グレード別の内訳は、Grade 1 又は 2 の皮膚毒性の発現率が 76%、Grade 3 又は 4 の皮膚毒性の発現率が 8%であった。主な皮膚毒性は全用量群を通じて発疹であった。

3 つの選択 QD 用量検討群においては、皮膚毒性の全体の発現率は 3 群でほぼ同程度であった［2.0 mg QD 群で 70 例中 63 例（90%）、2.5 mg QD 群で 62 例中 55 例（89%）及び 3.0 mg QD 群で 12 例中 11 例（92%）］。Grade 2 以上の皮膚毒性の発現率は 2.0 mg QD 群では 41%であり、2.5 mg QD 群（55%）及び 3.0 mg QD 群（58%）に比べて低かった。

全被験者のうち皮膚毒性の発現例（173 例）の大半（71%）では、皮膚毒性の発現回数は 1 回であった。ほとんどの皮膚毒性（90%）は Grade 1 又は 2 であり、ほぼ全て（99%超）の皮膚毒性の有害事象は、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。

皮膚毒性の発現時期は、1.0 mg 超の用量を投与した発現例の大半（79%）で治験薬投与開始後 28 日以内であり、その持続期間はほとんどの発現例（95%）で 10 日間を超えた。

3 つの選択 QD 用量検討群における皮膚毒性の発現例のうち、治験薬投与開始後 28 日以内に発現した被験者の割合は 2.0 mg QD 群が 63 例中 49 例（78%）と最も低く、投与量に伴って増加した。皮膚毒性の持続期間は、いずれの用量群でも、皮膚毒性の発現例のほとんどの被験者で 10 日間を超えており、2.0 mg QD 群における皮膚毒性の持続期間の中央値は 2.5 mg QD 群に比べて長く、3.0 mg QD 群とほぼ同程度であった。

皮膚毒性の発現例（173 例）の 142 例（82%）で治験薬の用法・用量の変更を必要としなかった。皮膚毒性に対処するために治験薬の減量又は投与中断／延期を必要とした割合は 51 例（29%）であった。皮膚毒性により治験薬の投与中止に至った被験者は 1 例（1%未満）であった。なお、発現例（173 例）のうち 111 例（65%）で転帰は未回復であった。

15.7.2.　下痢

全被験者（206 例）の 51%において下痢が認められ、そのグレード別の内訳は、Grade 1 又は 2 の下痢の発現率が 49%、Grade 3 又は 4 の下痢の発現率が 2%であった。4 例（2%）において Grade 3 の下痢が発現し、3.0 mg の用量群の 1 例（1105）にみられた下痢は DLT であった。なお、本例では投与レジメン（10/10/3.0 mg）により 10 mg の LD 投与も 2 回受けていた（表 10）。

3 つの選択 QD 用量検討群においては、2.0 mg QD 群における下痢の発現率は 59%であり、2.5 mg QD 群（44%）に比べて高く、3.0 mg QD 群（58%）と同程度であった。

全被験者のうち下痢の発現例（105 例）の大半（87%）では、下痢の発現回数は 1 回であった。ほとんどの下痢（96%）は Grade 1 又は 2 であり、大半の下痢（83%）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。

下痢の発現時期は、発現例の大半（71%）で治験薬投与開始後 28 日以内であり、その発現期間は約半数（49%）で 10 日間を超えていた。3 つの選択 QD 用量検討群における下痢の発現例のうち、治験薬投与開始後 28 日以内に発現した被験者の割合は 2.0 mg QD 群が 61%と最も低く、投与量に伴って増加した。下痢の持続期間は 3 つの選択 QD 用量検討群を通じ 50～56%で 10 日間を超えており、2.0 mg QD 群における下痢の持続期間の中央値は 2.5 mg QD 群とほぼ同程度であり、3.0 mg QD 群に比べて短かった。

下痢の発現例の大半（91%）で治験薬の用法・用量の変更には至らず、下痢により治験薬の減量又は投与中断／延期に至った割合は 9%であった。下痢により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。なお、発現例の大半（67%）では、転帰は回復又は軽快であった。

15.7.3.　眼事象

全被験者（206 例）の 22%において眼事象が発現し、そのグレード別の内訳は Grade 1 又は 2 の眼事象の発現率は 21%で、Grade 3 又は 4 の発現率は 1%未満であった。なお、1.0 mg 以下の用量では眼事象は認められなかった。

3 例（1%）で Grade 2 の網脈絡膜症が認められ、うち 2 例の網脈絡膜症は DLT に該当した（表 10）。網脈絡膜症の発現例のうち 2 例は LD レジメンの投与例（6.0/6.0/2.0 mg の被験者 1314 及び 10/10/3.0 mg の被験者 1105）であり、他の 1 例は 4.0 mg QD 群の被験者（1210）であった。これら 3 例で認められた網脈絡膜症はすべて、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、治験薬の投与中断後（被験者 1314 及び 1210）又は投与中止後（被験者 1105）、発現日から 4～23 日以内に回復した。

3 つの選択 QD 用量検討群においては、2.0 mg QD 群での眼事象の発現率は 16%であり、2.5 mg QD 群（31%）に比べて低かった。なお、3.0 mg QD 群では眼事象の発現例はなかった。Grade 1 又は 2 の眼事象の発現率は 2.0 mg QD 群では 14%となり、2.5 mg QD 群（29%）に比べて低かった。Grade 3 の眼事象の発現例は、2.0 mg QD 群及び 2.5 mg QD 群で 1 例ずつであった。

2.0 mg QD 群で Grade 3 の網膜出血が発現した 1 例（被験者 2404）では、網膜中心静脈閉塞が認められた。網膜出血は治験薬との因果関係ありと判断され、網膜出血のため本症例への治験薬投与は中止された。

また、2.5 mg QD 群の 1 例（被験者 2902）で、治験薬の初回投与から 42 日目に Grade 3 の視力障害が認められた。この有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の用量変更には至らなかった。この有害事象の転帰は本報告書作成時点において未回復であった。

全被験者のうち眼事象の発現例（45 例）の大半（73%）では、眼事象の発現回数は 1 回であった。ほとんど（96%）の眼事象は Grade 1 又は 2 であり、大半（69%）の眼事象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。

眼事象の発現時期は、発現例の約半数（49%）で治験薬の投与開始後 28 日以内であり、その持続期間は発現例の大半（65%）で 10 日間を超えた。

3 つの選択 QD 用量検討群においては、3.0 mg QD 群では眼事象の発現例はなかったが、2.0 mg QD 群と 2.5 mg QD 群では投与開始後 28 日以内に眼事象が発現した被験者の割合は同程度（36～37%）であった。眼事象の発現時期（日数）の中央値は 2.0 mg QD 群の方が早期であったが、眼事象の持続期間が 10 日間を超える被験者の割合は、2.0 mg QD 群の方が 2.5 mg QD 群に比べて低かった。

眼事象の発現例の大半（76%）では治験薬の用法・用量の変更を必要とせず、眼事象により治験薬の減量又は投与中断／延期に至った割合は 24%であった。眼事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 2 例（4%）であった。なお、発現例の大半（71%）における眼事象の転帰は、回復又は後遺症ありの回復であった。

15.7.4.　心臓関連事象

全被験者（206 例）の 11%において心臓関連事象が認められ、そのグレード別の内訳は Grade 1 又は 2 の心臓関連事象の発現率は 8%、Grade 3 以上の発現率は 3%であった。死亡に至った急性心不全が 2.0 mg の用量群の 1 例に発現した。なお、1.0 mg 以下及び 4.0 mg の用量では心臓関連事象の報告はなかった。

最もよくみられた心臓関連事象は駆出率減少（7%）であり、次いで左室機能不全（3%）であった。心臓関連事象の発現例 22 例のうち下記に示す 14 例（すべて QD 投与群の被験者）では、左室駆出率（LVEF）の減少（絶対値）が 10%を超え、かつ基準値下限を下回っており、有害事象として報告された。

- 2.0 mg QD 群の 6 例：駆出率減少が 2 例（被験者 2531 及び 2533）に、左室機能不全が 3 例（被験者 2204、2208 及び 2601）に、急性心不全／心原性ショックが 1 例（被験者 2532）に発現した。
- 2.5 mg QD 群の 7 例：駆出率減少が 5 例（被験者 2509、2511、2801、2802 及び 21201）に、左室機能不全が 2 例（被験者 2209 及び 2903）に発現した。
- 3.0 mg QD 群の 1 例（被験者 1114）：駆出率減少が発現した。

3 つの選択 QD 用量検討群においては、2.0 mg QD 群では心臓関連事象の発現率は 14%であり、2.5 mg QD 群（15%）及び 3.0 mg QD 群（17%）と同程度であった。これらの 3 つの選択 QD 用量検討群を通して、6 例に Grade 3 以上の心臓関連事象が発現した（発現率は 3 つの選択 QD 用量検討群を通して同程度であった）。また、2.0 mg QD 群の 1 例（被験者 2532）では、死亡に至った急性心不全が発現した。この被験者には心臓の重度腫瘍細胞浸潤の所見があり、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

全被験者のうち心臓関連事象の発現例（22 例）のほとんど（91%）では、心臓関連事象の発現回数は 1 回であった。大半（73%）の心臓関連事象は Grade 1 又は 2 であり、心臓関連事象の発現例の大半（73%）の心臓関連事象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。心臓関連事象のうち、死亡に至った急性心不全の 1 例（被験者 2532）を含めて、Grade 3 以上の発現例は 27%であった。

心臓関連事象の発現時期は、発現例の大半（68%）で治験薬の投与開始後 29 日以降であり、その持続期間はほとんど（80%）で 10 日間を超えていた。

3 つの選択 QD 用量検討群においては、投与開始後 29 日以降に心臓関連事象が発現した被験者は、2.0 mg QD 群では 10 例中 8 例（80%）であり、2.5 mg QD 群の 9 例中 5 例（56%）及び 3.0 mg QD 群の 2 例中 1 例（50%）よりも多かった。一方、発現時期（日数）の中央値（最少値、最大値）は、2.5 mg QD 群で 29.0 日（13 日、57 日）及び 3.0 mg QD 群で 28.0 日（25 日、31 日）であり、心臓関連事象が 2.0 mg QD 群［36.0 日（21 日、223 日）］よりも早期に発現した。心臓関連事象の発現期間が 10 日間を超えたのは、2.0 mg QD 群で 4 例中 3 例（75%）であり、2.5 mg QD 群で 8 例中 7 例（88%）及び 3.0 mg QD 群で 2 例中 1 例（50%）であった。しかし、いずれの QD 投与群においても心臓関連事象の発現例数は少数であったため、更に意味のある結論を導き出すことはできなかった 。

心臓関連事象の発現例の大半（68%）では、治験薬の減量又は投与中断／延期に至った。また、2 例（9%）は心臓関連事象により投与中止に至った。なお、発現例の大半（77%）の心臓関連事象の転帰は、回復又は軽快であった。

15.7.5.　肝事象

全被験者（206 例）の 10%において肝事象、すなわち注目すべき肝機能検査異常が認められ、有害事象として報告された。そのグレード別の内訳は、Grade 1 又は 2 の肝事象の発現率は 8%であり、Grade 3 又は 4 の発現率は 2%であった。なお、1.0 mg 以下、3.0 mg 及び 4.0 mg の用量では肝事象の発現はなかった。

最も多くみられた肝事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（7%）であり、次いでアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（4%）であった。

3 つの選択 QD 用量検討群においては、2.0 mg QD 群での肝事象の発現率は 10%であり、2.5 mg QD 群（13%）と同程度であった。3.0 mg QD 群では肝事象は認められなかった。いずれの QD 投与群の肝事象もほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の肝事象の発現例は 2.0 mg QD 群の 2 例と 2.5 mg QD 群の 1 例の計 3 例であった。

全被験者のうち、肝事象の発現例（21 例）の大半（62%）において、肝事象の発現回数は 1 回であった。大半（76%）の肝事象は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の肝事象は 24%であった。また、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肝事象は、肝事象の発現例の 29%であった。

肝事象の発現時期は、発現例の大半（57%）で治験薬の投与開始後 29 日以降であり、その持続期間はほとんど（86%）で 10 日間を超えた。

3 つの選択 QD 用量検討群において、肝事象の発現時期及び持続期間は 2.0 mg QD 群と 2.5 mg QD 群とで同程度であった。しかし、いずれの QD 投与群においても肝事象の発現例数は少数であったため、更に意味のある結論を導き出すことはできなかった。

肝事象の発現例の 76%では治験薬の用法・用量の変更に至らず、肝事象により治験薬の投与中断／延期に至った被験者は発現例の 19%であった。肝事象により治験薬の減量に至った被験者はいなかった。肝事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 1 例（5%）であった。発現例の大半（67%）における肝事象の転帰は、本報告書作成時点において未回復であった。

15.7.6.　肺臓炎

本試験では肺臓炎が発現した被験者はいなかった。

15.8.　臨床検査値の評価

血液学的検査値

血液学的検査値のベースラインからのグレードの悪化が、全被験者（206 例）の 12～50%に認められた。ベースラインからのグレード悪化が認められた被験者のうち、大半（68～100%）は Grade 1 又は 2 への悪化であり、Grade 3 又は 4 への悪化を示した被験者の割合は 0～32%であった。

2.0 mg 用量群では、ヘモグロビン値のベースラインからいずれかのグレードへの悪化が認められた被験者の割合は 57%であり、2.5 mg 用量群（40%）及び 3.0 mg 用量群（44%）に比べて高かった。

血液生化学検査値

血液生化学検査値（肝機能検査項目除く）の ベースラインからのグレード悪化が全被験者（206 例）の 1～68%に認められた。それぞれの検査項目でベースラインからのグレード悪化が認められた被験者のうち、大半（60～100%）は Grade 1 又は 2 への悪化であり、Grade 3 又は 4 への悪化は 0～40%であった。

血液生化学検査項目のうち、全用量群を通してベースラインからのグレード悪化が最も多くみられた検査項目はアルブミンであり、次いで、カルシウム（低カルシウム血症）及び血糖（高血糖）であった。

肝機能検査項目

全被験者（206 例）のうち 11 例（5%）において Grade 3 又は 4 の ALT 増加、AST 増加又は総ビリルビン増加が認められた。11 例のうち 5 例（被験者 2102、2303、2518、3304 及び 3503）における肝機能検査値の上昇は有害事象として報告された。Grade 3 又 4 の上記検査値の上昇が認められた 11 例の内訳は、2.0 mg 用量群で 8 例及び 2.5 mg 用量群で 3 例であった。

カルシウム・リン積

治験薬の投与開始以降に 4 例（被験者 1311、2513、3511 及び 3518）で、4.0 $mmol^2/L^2$ 以上のカルシウム・リン積値が 1 回認められた。これら 4 例のいずれにおいても、カルシウム・リン積値の上昇により治験薬の用量変更や試験中止には至らず、カルシウム・リン積値は治験薬投与継続中に 4.0 $mmol^2/L^2$ 未満に低下した。

15.9. その他の安全性評価

バイタルサイン

全用量群を通して、大半の被験者では試験期間中にバイタルサイン（体温及び心拍数）の臨床的に重要な異常は認められなかった。本試験期間中に報告されたバイタルサインに関連する有害事象の発現頻度は、全被験者（206 例）のうち発熱が 24 例（12%）、高血圧が 20 例（10%）、低血圧が 5 例（2%）、頻脈が 3 例（1%）、心室性不整脈が 2 例（1%未満）及び徐脈が 1 例（1%未満）であった。

血圧

トラメチニブの投与を受けた被験者の大半において、拡張期血圧及び収縮期血圧の両方の変動が認められた。拡張期血圧については、CTCAE に基づく Grade 1（90～99 mmHg）への上昇が全被験者の 29%で、Grade 2（100 mmHg 以上）への上昇が被験者の 10%で認められた。収縮期血圧については、Grade 1（140～159 mmHg）への上昇が 26%で、Grade 2（160 mmHg

以上）への上昇が 21%で認められた。得られたデータでは、拡張期血圧又は収縮期血圧の実測の上昇値とトラメチニブの用量又は投与期間との関連性は確認されなかった。留意すべきこととして、全被験者（206 例）の 41%は試験への組入れ時点に高血圧を有していた。なお、基礎疾患としての高血圧とトラメチニブの投与期間中に認められた血圧変動との関連の可能性については解析を行っていない。

心機能のモニタリング

QTc のベースラインからの変化

QTcF（Fridericia の公式により補正した QT 間隔）の変化の「最悪ケース」（試験期間中におけるベースラインからの変化の最高値）について、心電計の自動計測値と独立した循環器専門医の評価による値の両方を集計した。

自動計測値では、全被験者（206 例）の大半（81%）で QTcF のベースラインからの延長の最高値は 30 msec 以下であり、30 msec を超えて 60 msec 以下の被験者は 34 例（17%）であった。4 例（2%）で QTcF のベースラインからの延長の最高値が 60 msec を超えた。しかし、これら 4 例の 60 msec 超の QTcF 延長は、いずれも独立した循環器専門医の評価で確認されなかった。

独立した循環器専門医による評価では、QTcF のベースラインからの変化の最高値として 60 msec を超える延長が 2 例（1%未満）で認められた（2.0 mg QD 群の被験者 2526、1.0/2.5 mg QD/QD 群の被験者 3202）。

なお、1 例でベースライン以降に最高で 507 msec の QTcF が自動計測器で記録された。しかし、独立した循環器専門医の評価では確認されなかった。

曝露量-QTc 間隔の関係の解析

独立した循環器専門医が評価した QTc 間隔とトラメチニブの血漿中濃度の間の曝露量-反応関係を、非線形混合効果モデルで解析した。この解析では、本試験のパート 1 の心電図データ及び心電図測定時に対応するトラメチニブの曝露量のデータを用いた。

計 50 例の被験者についてデータが得られた。これらの被験者は、トラメチニブの 0.125～10 mg（初期負荷用量を含む）の単回投与例及び 0.125～4 mg の QD 投与例であった。合計 498 時点の実測データを解析対象とし、これらの心電図の実測データの 94.4%は 1 時点につき 2 回測定した値であった。RR 間隔と QTcF とをプロットして求めた傾きから、QTcF に及ぼす RR の有意な影響が認められ、Fredericia 補正法は最適でないことが示唆された。そこで、RR との関係を考慮し、試験集団固有のべき数 0.429 にて補正した QT（QTcP）を算出した。

QTcP とトラメチニブの曝露量との関係の回帰直線の傾きは、その 95%信頼区間に 0（null 値）を含んでおり、統計学的に有意でなかった（傾き 0.0987 [-0.0000840, 0.197] msec/ng/mL）。QTcF についても同様の結果が認められた（傾き 0.0932 [-0.00421～0.191] msec/ng/mL）。推奨用量の 2 mg QD 投与時の定常状態における Cmax の平均値（22 ng/mL）の時点での QTcP の予測変化量の中央値（90%信頼区間）は 2.2 msec（0.2, 4.0 msec）であった。同用量投与時の個体別の Cmax の最大値（32.9 ng/mL）の時点及びデータセット全体の

Cmax の最大値（82.0 ng/mL；10/10/3 mg レジメン）の時点での QTcP の予測変化量の中央値は、各々、3.2 及び 8.0 msec であった。

以上のデータから、トラメチニブは QTc に重大な影響を及ばないことが示唆された。

左室駆出率のベースラインからの変化

大半の被験者では、LVEF に変化はないか、変化が認められた場合でもその絶対値の増減は 10%未満であった。

なお、15 例（8%）では、ベースラインからの変化が 10%を超え、かつ基準値下限を下回る LVEF の低下（絶対値）が認められ、そのうちの 1 例を除いて有害事象として報告された。

- 8 例で有害事象と判断された駆出率減少が認められた。そのグレード別の内訳は Grade 1 が 1 例（被験者 2802）、Grade 2 が 5 例（被験者 1114、2509、2531、2533 及び 21201）及び Grade 3 が 2 例（被験者 2511 及び 2801）であった。8 例中 6 例は、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。8 例中 7 例の転帰は回復であったが、治験薬の投与中断（2 例）、減量（4 例）又は投与中止（1 例）に至った。なお、被験者 2531 においては、治験薬の減量に至ったが、転帰は未回復であった。
- 5 例において有害事象と判断された左室機能不全が発現した。そのグレード別の内訳は Grade 2 が 3 例（被験者 2204、2209、2903）及び Grade 3 が 2 例（被験者 2208、2601）であった。5 例中 3 例は、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、5 例中 3 例の転帰は回復又は軽快であったが、いずれも治験薬の投与中断に至った。1 例（被験者 2601）では治験薬の投与中止に至った。
- 1 例（被験者 1111）において治験薬の投与開始の 30 日後に、ベースラインからの変化が 10%を超え、かつ基準値下限を下回る LVEF 低下が認められた。その後、同日及び Day 38 に心エコーの検査を実施したところ、検査結果は正常であった。本事象は有害事象として報告されなかった。また、治験薬の用法・用量の変更には至らず回復した。
- 1 例（被験者 2532）において治験薬の投与開始後の 52 日目に Grade 4 の心房粗動及び Grade 5 の急性心不全、53 日目に Grade 4 の心原性ショックが発現した。これらの有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

トロポニン

全用量群を通して、大半の被験者ではトロポニン値に異常な変化は認められなかった。なお、8 例（4%）では、基準値上限を上回り、CV の 10%を超えるトロポニン I 値の上昇を示した。

ECOG PS のベースラインからの変化

全用量群 を通して大半の被験者（ベースライン以降は 60%、追跡調査時点では 66%）では ECOG PS のベースライン（0 又は 1）からの悪化は認められなかった。ECOG PS のベースライン（0 又は 1）から 2 以上の悪化が認められた被験者の割合は、ベースライン以降の時点で 15%であり、追跡調査時点で 17%であった。

16. 薬物動態、薬力学、バイオマーカーの結果

16.1.　薬物動態

単回投与時の薬物動態（パート 1）

トラメチニブの単回投与時（Day 1）における薬物動態パラメータを表 19 に示す。

トラメチニブを Day 1 に単回経口投与した結果、トラメチニブは速やかに吸収され、経口投与後の最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値は概して 1.0～3.0 時間であった。トラメチニブを 0.5～10 mg の用量範囲で単回投与した場合、トラメチニブの AUC(0-24)（n=48）は用量比例性を上回って増加し、パワーモデルの傾きの平均値（90%信頼区間）は 1.30（1.08, 1.52）であった。一方、トラメチニブの Cmax（n=54）は概ね用量に比例して増加し（0.125～10 mg 単回投与）、パワーモデルの傾きの平均値（90%信頼区間）は 1.08（0.90, 1.25）であった。なお、パワーモデルの傾きがほぼ 1.0 であり、90%信頼区間に 1.0 が含まれれば、薬物動態は用量比例性であることを示している。すべての投与レジメンを通して、曝露量の個体間変動の変動係数（CV%）は、Cmax については 14～84%の範囲、AUC(0-24)については 12～63%の範囲であった。

表 19　　トラメチニブの単回投与時（Day 1）における薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

トラメチニブ投与量 (mg)	N	AUC(0-24) (ng.hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
0.125	1[a]	NA	0.622	0.5
0.25	1[a]	NA	0.339	1.0
0.5	2[b]	NA, 9.69	0.85, 1.21	1.5, 1.5
1.0	2	12.2, 13.4	1.71, 1.96	1.5, 1.5
2.0	3	54.4 (31%) (44.2-77.4)	6.68 (25%) (5.40-8.81)	1.5 (1.5-2.0)
2.5	9	66.4 (26%)[c] (47.3-96.6)	9.32 (29%) (6.70-16.25)	1.5 (1.0-2.0)
3.0	12	64.9 (51%)[d] (27.6-122.4)	9.30 (81%) (2.82-22.88)	1.3 (0.5-3.0)
4.0	3	217.9 (25%) (166.7-273.0)	25.80 (42%) (16.25-34.24)	1.0 (1.0-1.0)
6.0[e]	10	178.3 (51%) (96.7-320.1)	20.14 (65%) (6.91-37.20)	1.5 (1.1-8.1)
8.0[e]	7	139.4 (63%) (62.4-307.7)	11.95 (84%) (4.28-32.00)	3.0 (1.0-24.0)
10[e]	4	879.8 (12%) (772.1-980.6)	78.19 (14%) (65.12-87.76)	1.5 (1.0-2.0)

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 11.10, Listing 11.3

注：被験者数が 2 以下の場合は薬物動態パラメータの個体値を示し、3 以上の場合は幾何平均値、CV%及び範囲を示した。Tmax については中央値（範囲）を示し、T1/2 及び AUC(0-∞)は最終相を特定できなかったため記載しなかった。

a. 低用量コホートの被験者は採取した検体が限られていた（定量可能な検体が 3 検体以下）ため、AUC(0-24)は報告されていない。また、1 例（被験者 1201；0.125 mg）は全検体が定量下限未満であったため、同被験者のデータは薬物動態解析に含めなかった。

b. 被験者 1304 は吸収相及び最終相のデータが得られなかったため、AUC(0-24)の算出から除外し、NA とした。

c. 2.5 mg 投与時の AUC(0-24)については n=7

d. 3 mg 投与時の AUC(0-24)については n=11

e. Day 1 に LD として投与

反復投与後の薬物動態（パート 1）

トラメチニブの反復投与後の薬物動態パラメータを表 20 に示す。

トラメチニブを 1 日 1 回反復経口投与し、Day 15 における血漿中トラメチニブの薬物動態を評価した。トラメチニブは速やかに吸収され、経口投与後の Tmax の中央値は概して 1.25～2.05 時間であった。トラメチニブを 0.125～4.0 mg の用量範囲で反復投与した場合、Day 15 における AUC(0-24)及び Cmax は概ね用量に比例して増加した。パワーモデルの傾きの平均値（90%信頼区間）は AUC(0-24)（n=50）については 1.10（1.00, 1.21）、Cmax（n=51）については 1.03（0.91, 1.15）であった。全ての投与レジメンを通して、曝露量の個体間変動の CV%は Cmax については 28～49%の範囲、AUC(0-24)については 22～41%の範囲であった。1 日 1 回反復投与時にはトラメチニブの蓄積がみられた（例：2.0 mg 投与時の蓄積比［AR］は 5.97）。消失相が長時間に及ぶため、AR を用いて有効半減期（t1/2,eff）を算出したところ 90.2 時間（約 4 日間）であった。4 日間という有効半減期の推定値に基づくと、定常状態に達するまでの概略の期間は 20 日間で、Day 15 までに定常状態の約 79%に達すると考えられた。推奨用量である 2.0 mg QD 投与での Cmax とトラフ値（C24）の比の幾何平均値は 1.77 であった。2.0 mg QD 投与後の薬物動態パラメータから求めた経口クリアランス（CL/F）の平均値は 5.4 L/hr であった。

表 20　　トラメチニブの反復投与後の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

トラメチニブ投与量 (mg)	N	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	C24 (ng/mL)	AR	T1/2, eff (hr)
0.125	2	14.6, 17.8	1.21, 1.58	1.0, 1.5	0.58, 0.66	NA, NA	NA, NA
0.25	1	31.4	2.08	1.5	1.16	NA	NA
0.50	2	60.2, 98.9	3.91, 5.38	1.0, 2.08	2.21, 4.29	NA, 10.2	NA, 161
1.0	2	95.1, 244.5	7.96, 15.78	0.75, 1.5	8.44, 19.07	7.80, 18.3	121, 296
2.0[a, b]	13	370 (22%) (256-500)	22.2 (28%) (14.15-32.92)	1.75 (1.0-3.0)	12.1 (19%) (8.26-16.92)	5.97 (33%) (4.03-11.49)	90.2 (36%) (58.4-183)
2.5[a,c]	16	410 (41%) (215-865)	24.1 (49%) (12.39-63.24)	2.0 (1.0-10.2)	15.1 (52%) (6.86-40.51)	4.39 (83%) (1.02-13.14)	57.6 (137%) (4.01-210)
3.0[a,d]	16	540 (38%) (261-968)	33.4 (41%) (15.56-60.94)	2.05 (0.5-10.0)	17.9 (44%) (7.77-35.55)	5.94 (85%) (1.50-18.0)	86.1 (106%) (15.1-291)
4.0	3[e]	546[e], 946	43.83, 62.77[e]	1.0, 1.5	17.0 (103%) (8.01-42.84)	2.40, 3.46[e]	30.9, 48.8

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 11.11, Listing 11.3
注：被験者数が 2 以下の場合は薬物動態パラメータの個体値を示し、3 以上の場合は幾何平均値（CV%）及び範囲を示した。Tmax については中央値（範囲）を示した。
a. 初期負荷投与レジメンと連日投与レジメンの両方の被験者を対象としている。
b. 2 mg 投与時の AUC(0-24)、T1/2,eff 及び AR については n=11、Cmax 及び Tmax については n=12。
c. 2.5 mg 投与時の AR 及び T1/2,eff については n=14。
d. 3 mg 投与時の AR 及び T1/2,eff については n=13、AUC(0-24), C24, Cmax 及び Tmax については n=14。
e. 被験者 1210 は治験薬投与を中断しており、投与データが不完全であったため、解析の対象（C24 を除く）から除外した。したがって、残り 2 例についてのみ薬物動態パラメータを求めた。

長期間の曝露（パート 2 及びパート 3）

本試験のパート 2（拡大コホート期）では、2.0 mg 及び 2.5 mg の各用量段階で、トラメチニブの投与をそれぞれ 19 及び 18 サイクル実施して、トラフ時点（投与直前）のデータを得た。トラメチニブの 2.0 mg 反復投与後のトラフ濃度の平均値を最初の 10 サイクル（すなわ

ち、データポイントが 5 ポイント以上あるサイクル）について求めた結果、11.9～15.3 ng/mL の範囲であった。同様に、2.5 mg 反復投与後のトラフ濃度の平均値を最初の 10 サイクルについて求めた結果、9.95～13.8 ng/mL の範囲であった。これらの成績から、2.0 mg 及び 2.5 mg のいずれの用量でも、トラフ濃度はサイクルを通して比較的一定であることが示唆される。

パート 3 での腫瘍組織内薬力学マーカー評価期間中のサイクル 1 の Day 15 における、トラメチニブの 0.5、1.0 及び 2.0 mg 投与後のトラフ濃度の平均値は、各々、3.69、11.1 及び 14.1 ng/mL であった。

本試験のパート 2 及びパート 3 で測定されたトラフ濃度は、パート 1 で得られた反復投与後のトラフ濃度とほぼ一致していた。

16.2. 薬力学／バイオマーカー及び腫瘍バイオマーカー（pERK、Ki67 及び p27）

IHC による腫瘍バイオマーカー解析に供する生検検体が、0.5、1.0 又は 2.0 mg QD 投与の計 23 例から、ベースライン時と反復投与後（Day 15）に採取された。概して、曝露量の増大あるいは用量の増量に伴って、腫瘍バイオマーカー（pERK、Ki67 及び p27）の反応（すなわち、ベースラインからの変化率）も大きくなった。投与量とベースラインからの変化率との関連性は、全被験者を対象に解析した場合に比べて、BRAF 及び NRAS 変異陽性の悪性黒色腫の被験者で一層明瞭であった。すなわち、全被験者を対象とした場合、2.0 mg QD 投与における変化率の中央値は、pERK 抑制率が 30%、Ki67 抑制率が 54%、p27 増加率が 83%であった。一方、BRAF 及び NRAS 変異陽性の悪性黒色腫の被験者では、2.0 mg QD 投与（n=4）における変化率の中央値は、pERK 抑制率が 62%（n=3）、Ki67 抑制率が 83%（n=4）、p27 増加率が 171%（n=4）となり、MAPK/ERK 経路の阻害を裏付けるデータが示された。本試験のパート 3（薬力学的評価）に組み入れられて 2.0 mg の投与を受けた被験者における、Day 15 のトラフ濃度の中央値は 14.4 ng/mL であり、個体値は 7.6～18.2 ng/mL の範囲であった。

16.3. FDG-PET 画像検査

FDG-PET 検査における Standardized Uptake Value の最大値（SUVmax）の合計に関するベースラインからの変化率を表 21 に示す。

種々の用量のトラメチニブの投与（0.5～2.5 mg QD）を受けた被験者 12 例を対象に、ベースライン時と Day 15 に FDG-PET 検査を実施した結果、1 例を除いた全例で SUVmax の低下が確認された。SUVmax のベースラインからの変化率の中央値は、全用量を通して、-37.1～-23.2 の範囲であり、明らかな用量-反応関係は認められなかった。

表 21　　SUVmax の合計に関するベースラインからの変化率（FDG-PET 集団）

トラメチニブ用量コホート	N	ベースラインからの変化率（%）の中央値	最小値	最大値
0.5 mg	3	-37.1	-43.7	-4.4
1.0 mg	3	-23.2	-47.6	-9.2
2.0 mg	3	-35.9	-37.7	17.8
2.5 mg	3	-23.2	-24.7	-16.5

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 12.3

16.4.　曝露量-反応関係（トラフ時点）の解析

4 種類の BRAF 変異陽性の悪性黒色腫由来細胞株を用いて算出した in vitro での 50%増殖抑制濃度（gIC50；蛋白結合率で補正した値）の平均値に基づき、トラメチニブの目標血漿中濃度は約 10.4 ng/mL に設定されている。2.0 mg QD 投与後の定常状態における血漿中濃度の平均値の推移は、24 時間の投与間隔を通して目標濃度を超えていた。パート 2 及びパート 3 での 2.0 mg QD 投与の Day 15 における実測トラフ濃度の平均値（CV%）は 17.2 ng/mL（49%）であった。更に、1.0 mg、1.5 mg 及び 3.0 mg 投与時のトラフ濃度の予測値を線形性を仮定して算出し、次いで、適切なトラフ濃度に基づいてモンテカルロ法によるシミュレーション（n=1000）を行い、各用量を投与時に目標トラフ濃度（10.4 ng/mL）を超える被験者の割合を予測した（表 22）。その結果、特に、2.0 mg QD 投与でのシミュレーションによる予測では、被験者の 79%は 2.0 mg QD 投与の定常状態において、投与間隔を通して目標濃度を超えると考えられる。一方、2.5 mg 以上の用量では、目標濃度を満たす被験者の割合はほぼ頭打ちする。1.5 mg に減量した被験者についても、少なくとも 48%は上記の目標濃度に達すると予測される。

表 22　　目標トラフ濃度の 10.4 ng/mL を超えると予測される被験者の割合（薬物動態解析対象集団）

トラメチニブ用量 (mg)	トラフ濃度の予測値の平均値 (ng/mL)	目標濃度を超えると予測される被験者の割合 (%)
1.0	8.61	23%
1.5	11.5	48%
2.0	17.2	79%
2.5	21.5	91%
3.0	25.8	96%

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 11.5

17. 結論

- トラメチニブの MTD は 3.0 mg 1 日 1 回と決定された。
- トラメチニブ単独療法の第 II 相試験の推奨用量は、安全性、薬物動態、薬力学及び臨床効果の成績に基づき、2.0 mg 1 日 1 回に決定された。
- トラメチニブ 2.0 mg 1 日 1 回投与時に比較的よくみられた有害事象のほとんどが Grade 1 又は 2 の対処・モニター可能かつ可逆的な事象であった。
- トラメチニブは半減期が長く、血漿中濃度のピーク値／トラフ値の比が低値で、個体間変動は小さかった。そのため、Cmax に関連する毒性の潜在的発現リスクを最小限に抑

えることができ、同時に目標血漿中濃度（有効濃度の閾値）を超える期間を最大限に延長することもでき、これにより優れたベネフィット／リスク比を促すことからこの PK 特性は治療指数の狭い薬剤で特に求められている点である。

- 本試験で認められた臨床効果から、MEK キナーゼはがん治療薬の妥当な標的であることが示唆された。

18. 報告書の日付

2012 年 1 月

MEK116885試験

MEK116885 試験

1. 治験の標題

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌（第 I 相部分）及び皮膚悪性黒色腫（第 II 相部分）を有する患者を対象に GSK2118436 と GSK1120212 の併用療法の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を検討する日本での非盲検第 I/II 相試験

2. 報告書番号

2014N196181_00
2014N196181_01[1]

3. 治験責任医師及び実施医療機関

本試験は多施設共同試験であり、国内の 2 医療機関で実施された（治験責任医師 2 名）。

4. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし

5. 治験期間

治験開始日：2013 年 8 月 15 日（最初の被験者のスクリーニング開始日）
データカットオフ：2014 年 9 月 18 日（報告書 2014N196181_00 及び 2014N196181_01[1]）

6. 開発のフェーズ

第 I/II 相

7. 目的

本試験の目的は以下のとおりであった。

＜第 I 相部分＞
主要目的

- BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌患者を対象にダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

- ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法において、単回投与時及び反復投与時のダブラフェニブとその代謝物（GSK2285403、GSK2298683、GSK2167542 等）、及びトラメチニブの薬物動態（PK）プロファイルを検討する。

[1] 記載修正による改訂

- BRAF V600E 又は V600K 変異陽性進行固形癌患者を対象にダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の有効性を予備的に評価する。

＜第 II 相部分＞
主要目的
- BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者を対象に転移性病変に対する一次療法としてのダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の確定奏効率を評価する。

副次目的
- BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者を対象に転移性病変に対する一次療法としてのダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の未確定奏効率、無増悪生存期間（PFS）及び奏効期間を評価する。
- BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者を対象にダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の安全性及び忍容性を検討する。

探索的目的
- 臨床及び PK 評価項目の関連性を探索するため、腫瘍及び血液検体における遺伝子及びタンパク質プロファイルの特徴を検討する。
- 本被験者集団における腫瘍の遺伝子及びタンパク質プロファイルと、臨床成績より得られた治療への反応性との相関を検討する。
- 遺伝子多様体（バリアント）とダブラフェニブ／トラメチニブの PK の関係、及び／又は遺伝子多様体（バリアント）と候補として選ばれた遺伝子の遺伝子多様体（バリアント）とダブラフェニブ／トラメチニブの安全性及び忍容性の関係を検討する。

8. 治験方法

本試験は、非盲検、非対照の第 I/II 相試験であった。本試験は第 I 相部分（BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌を有する日本人患者を対象）及び第 II 相部分（BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の皮膚悪性黒色腫を有する日本人患者を対象）で構成され、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価した。

第 I 相部分では、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌患者 6 例を組み入れ、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）の併用療法による治療を行った。第 I 相部分では用量制限毒性（DLT）も評価した。DLT 評価期間は初回投与日から 21 日間とした。第 II 相部分への移行は、第 I 相部分における利用可能な安全性、忍容性及び PK データの慎重なレビューに基づき決定した。

第 II 相部分は、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者を対象に、転移病変に対する一次療法としてのダブラフェニブと

トラメチニブの併用療法の確定奏効率を主として評価した。第 II 相部分には、進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴のある被験者の登録は認められないが、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした。第 II 相部分には評価可能例として 6 例を登録し、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）の併用療法による治療を行った。

第 I 相、II 相部分いずれも治験薬は連日投与し、休薬の有無にかかわらず 28 日（4 週）周期で安全性の評価を行うこととした。各被験者は病勢進行、死亡あるいは許容できない有害事象が確認されるまで、本治験薬による治療の継続を可能とした。

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）の併用療法が、日本人において十分な忍容性がないと結論づけられた場合、日本人集団における最大耐量及び／又は推奨用量レジメンを決定するため、別の用量レベルを検討することができることとした。

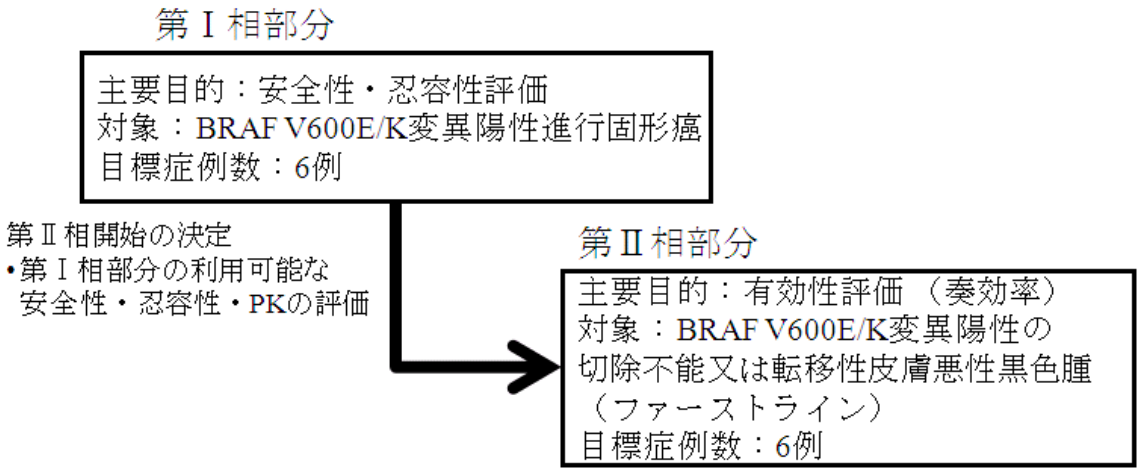


図 1　　試験デザイン

用量制限毒性（DLT）

第 I 相部分の DLT 評価期間は、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法開始から最初の 21 日間とし、以下の基準のいずれかを満たす事象を DLT と定義した。

- 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該当する）
- 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（症状がない；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

9. 診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

＜第 I 相部分＞

組織診又は細胞診により進行固形癌と確定診断され、BRAF V600E 又は V600K 陽性腫瘍であることが確認された 20 歳以上の患者。標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない腫瘍をもつ患者。

＜第 II 相部分＞

組織診又は細胞診により皮膚悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E 又は V600K 陽性腫瘍であることが確認された 20 歳以上の患者。切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の腫瘍をもつ患者。進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴がある被験者の登録は認められないが、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした。測定可能病変を有する患者。

第 I 相部分及び第 II 相部分共に Eastern Cooperative Oncology Group の評価尺度に基づく Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者とした。

なお、BRAF V600E 又は V600K 変異の陽性／陰性は、第 I 相部分においてはダイレクトシークエンス法で、第 II 相部分においては ThxID-BRAF 遺伝子変異アッセイで決定した。

主な除外基準

＜第 I 相／第 II 相部分共通＞

- BRAF 阻害薬（ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、LGX818、XL281/BMS-908662 等）又は、MEK 阻害薬（トラメチニブ、AZD6244、RDEA119 等）による治療歴を有する患者。なお、第 I 相部分では BRAF 阻害薬又は MEK 阻害薬による治療歴があっても、それによって起因する重要な毒性（significant toxicity）を発現したことのない患者の登録は許容した（すなわち、治療の中止が必要となった毒性、Grade 3 又は 4 の毒性、BRAF 阻害薬と関連する有棘細胞癌及びケラトアカントーマの既往がある場合は除外することとした。BRAF 阻害薬又は MEK 阻害薬の治療の効果が不十分であった場合は登録を許容することとした）。
- 治験薬投与開始前 28 日以内又は半減期の 5 倍以内の期間（最小 14 日間）に他の抗癌剤治験薬を使用した患者。
- 前治療の抗癌療法に起因する毒性（脱毛症を除く）が軽快せず、有害事象共通用語規準 version 4.0（CTCAE v4.0）で Grade 2 以上である患者。
- 心血管系リスクの既往又は合併症を有する患者［Bazett の補正式を用いた QTc 間隔が 480 msec 以上の患者、臨床的に問題のあるコントロール不良の不整脈の既往又は合併症を有する患者、治験薬投与開始前 6 ヵ月以内の急性冠動脈症候群、冠動脈形成術又はステント留置術の既往のある患者、ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス II～IV の心不全の既往又は合併症を有する患者、コントロール不良の高血圧の患者、植込み型除細

動器又は心臓ペースメーカーを使用中の患者、心臓転移がある患者、Grade 2 以上の形態学的／機能的心臓弁膜異常を有する患者等とした］。

- 網膜静脈閉塞の既往又は合併症のある患者。

＜第 II 相部分のみ＞

- IIIC 期（切除不能）又は IV 期（転移性）悪性黒色腫病変に対する全身抗癌療法（化学療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法、又は治験薬による治療）歴を有する患者。ただし、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした。

10. 治療及び投与

本試験で用いた治験薬の性状及びロット番号を以下に示す。

ダブラフェニブ

治験薬	剤形・製剤組成・性状	製造番号
ダブラフェニブ 50 mg カプセル	遊離塩として 50 mg のダブラフェニブが含まれた（メシル酸塩であった）。50 mg カプセルは、濃い帯黄赤色の不透明なヒプロメロース（HPMC）カプセルであった。	R577713 122368928/0000484039 122370325/0000496803 R669722
ダブラフェニブ 75 mg カプセル	遊離塩として 75 mg のダブラフェニブが含まれた（メシル酸塩であった）。75 mg カプセルは、淡紅白色の不透明な HPMC カプセルであった。	122369944/0000492038 132375167/0000527318 132378032/R645987

トラメチニブ

治験薬	剤形・製剤組成・性状	製造番号
トラメチニブ 2.0 mg 錠	遊離塩として 2.0 mg のトラメチニブが含まれた［ジメチルスルホキシド（DMSO）溶媒和物であった］。 2.0 mg 錠は、両凸型をした円形の帯紅白色フィルムコーティング錠であった。	122370156
トラメチニブ 0.5 mg 錠	遊離塩として 0.5 mg のトラメチニブが含まれた（DMSO 溶媒和物であった）。 0.5 mg 錠は、両凸型をした楕円型の黄色のフィルムコーティング錠であった。	122370155

注: トラメチニブ 2.0 mg 錠はトラメチニブ 2.0 mg1 日 1 回投与指示時に処方すること、トラメチニブ 0.5 mg 錠は減量投与指示時のみ処方することを治験薬管理手順書に規定した。

ダブラフェニブ及びトラメチニブを以下の用法・用量で併用投与した。

- ダブラフェニブ：1 回 150 mg を 1 日 2 回
- トラメチニブ：2.0 mg を 1 日 1 回

両治験薬を毎朝ほぼ同時刻に服用することとした。朝の服用時から約 12 時間後にダブラフェニブ（150 mg）の 2 回目（夕方）の服用を行った。ただし、第 I 相部分では PK 解析用採血のために Day 1 のダブラフェニブ（150 mg）の 2 回目（夕方）の服用は行わないこととした。ダブラフェニブ及びトラメチニブは空腹時投与とし、食事の 1 時間前又は 2 時間後のいずれかに投与した。

各被験者は病勢進行、死亡あるいは許容できない有害事象が確認されるまで、治験薬による治療を継続することができた。

ダブラフェニブあるいはトラメチニブの片方を休薬又は永久に中止しても、他方の投与を継続可能とした。

11. 評価基準

有効性の評価項目

＜第 I 相部分＞

- 確定奏効率：Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST 1.1）に基づき、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定した被験者の割合（%）と定義した。
- 未確定奏効率：RECIST 1.1 に基づき、CR 又は PR がいずれかの時点で判定された被験者の割合（%）と定義した。
- PFS：各被験者の治験薬投与開始日から病勢進行日もしくは死亡日（原因は問わない）までの期間
- 奏効期間：CR 又は PR が確定した被験者において、CR 又は PR（いずれか最初に記録された方）の測定規準が最初に満たされた日から、病勢進行日もしくは死亡日（原因は問わない）までの期間

＜第 II 相部分＞

- 確定奏効率（主要評価項目）：RECIST 1.1 に基づき、CR 又は PR が確定した被験者の割合（%）と定義した。
- 未確定奏効率：RECIST 1.1 に基づき、いずれかの時点で CR 又は PR の総合効果を有する被験者の割合（%）と定義した。
- PFS：各被験者の治験薬投与開始日から病勢進行日もしくは死亡日（原因は問わない）までの期間
- 奏効期間：CR 又は PR が確定した被験者において、CR 又は PR（いずれか最初に記録された方）の測定規準が最初に満たされた日から、病勢進行日もしくは死亡日（原因は問わない）までの期間

腫瘍縮小効果に関する主要な解析は、治験責任医師による判定結果に基づいて実施した。また感度分析として独立中央判定（以下、独立判定）に基づく解析を実施した。

安全性の評価項目

＜第 I 相部分＞

- 有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの変化、理学的検査、各種検査によって評価される安全性及び忍容性（主要評価項目）

＜第 II 相部分＞

- 有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの変化、理学的検査、各種検査によって評価される安全性及び忍容性（副次的評価項目）

安全性の評価項目には、体重、脈拍数（心拍数）、血圧、体温、臨床検査、心エコー検査、12 誘導心電図、ECOG PS、理学的検査等も含まれた。有害事象及び臨床検査結果は、CTCAE v4.0 に従ってグレード判定した。

薬物動態の評価項目

- ダブラフェニブとその代謝物（GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542）、及びトラメチニブ：ダブラフェニブとトラメチニブの単回及び反復併用投与後の PK パラメータとして AUC(0-t)、AUC(0-tau)（反復投与後のみ）、AUC(0-inf)（単回投与後のみ）、Cmax、Tmax、t1/2（単回投与後のみ）、Ctau（反復投与後のみ）を算出した。

その他の評価項目

- 臨床及び PK 評価項目と、腫瘍組織の遺伝子及びタンパク質プロファイルとの関係
- 腫瘍での変異（DNA、RNA 及びタンパク質）の解析、腫瘍縮小効果及び他の臨床評価項目
- 薬理遺伝学（PGx）マーカー

12. 統計手法

被験者数の設定根拠

第 I 相部分の被験者数は、統計学的検討に基づくものではなかった。被験者数は、実施する用量レベルに依存するものであった。仮にダブラフェニブ（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）の併用のみ検討した場合には、第 I 相部分の被験者数は 6 例となると見込まれた。

第 II 相部分に組み入れる目標症例数は、以下の仮定に基づき評価可能例として 6 例と設定した。

- 現時点での切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する標準療法はダカルバジン［DTIC、1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週間ごとに静脈内投与］である。BRAF 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象とするベムラフェニブの海外第 III 相試験では、220 例の被験者が DTIC 群に登録されたが、そのうち 12 例の被験者で奏効（確定）が報告されている（奏効率 5%、95%信頼区間：3～9）。また、ダブラフェニブの海外第 III 相試験（BRF113683）の DTIC 群では、63 例中 4 例で奏効（確定）が報告された（奏効率 6%、95%信頼区間：1.8～15.5）。これら 2 試験の DTIC 群の確定奏効率は約 5%であった。より保守的に本試験では閾値奏効率を 10%と設定した。
- BRF113220 試験のパート C（無作為化第 II 相部分）の有効性成績に基づくと、進行性又は転移性の病変に対し全身抗癌療法を受けていない被験者 42 例中 34 例で奏効（確定）が報告されている（奏効率 81%、95%信頼区間：65.9～91.4）。そこで、期待奏効率は 70%と設定した。
- 有効性評価可能例数を 6 例と設定した場合、閾値奏効率を 10%、期待奏効率を 70%とし、真の奏効率が閾値奏効率以下だった場合の α エラーを片側 0.05 未満と

したとき、期待奏効率以上だった場合の検出力は 90%以上であった。このとき、帰無仮説を棄却するために必要な奏効例数は 3 例であった。

解析対象集団

- All Treated Subject（ATS）集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者から構成される集団とした。安全性、有効性及び人口統計学的データは本集団に基づき評価した。
- PK 解析対象集団：ATS 集団のうち、PK のサンプルが得られ、測定が実施された被験者から構成される集団とした。
- DLT 評価対象集団（第 I 相部分のみ）：DLT 評価を適切に受けた全被験者から構成される集団とした。

中間解析

第 II 相部分の全ての被験者が、本試験を中止するか又は Week 24 における腫瘍縮小効果（確定）の結果が得られた後、データカットオフ（2014 年 9 月 18 日）を実施した。全ての被験者で最良総合効果の確定の基準が満たされていた。本試験は、データカットオフ後も継続中である。この他に正式な中間解析は行われていない。

有効性の解析

- 主要な解析

第 II 相部分の主要評価項目である最良総合評価に基づく確定奏効率の解析は、治験責任（分担）医師の判定に基づいて行った。確定奏効率は RECIST 1.1 に従って確定 CR 又は確定 PR と判定された被験者の割合（%）と定義した。評価不能と判定された被験者は効果なし（non-responder）として扱われ、奏効率を計算する際の分母に含まれた。確定奏効率に関して正確な 90%信頼区間及び 95%信頼区間を推定し、帰無仮説を棄却するための片側 2 項検定の正確な p 値を算出した。

腫瘍縮小効果の感度分析のため、独立判定が実施された。独立判定は、治験薬に対する予備的な知識を与えないで実施された。独立判定の結果を用いて、確定奏効率の解析を実施した。

- 副次的な解析

未確定奏効率は RECIST 1.1 に従って未確定 CR 又は未確定 PR と判定された被験者の割合（%）と定義した。同様に、正確な 90%及び 95%信頼区間を推定した。

PFS 及び奏効期間の一覧表を作成した。可能ならば、PFS 及び奏効期間について、カプラン・マイヤー法を用いて記述的に要約することとした。PFS は各被験者の治験薬投与開始日から病勢進行日もしくは死亡日のいずれか早い日までの期間と定義した。病勢進行日又は死亡日よりも早く次治療（抗癌療法）が開始された場合、次治療開始前に実施された最終の適切な評価日で打切りとして扱った。更に、病勢進行日又は死亡日が記録されていない場合も、

最終の適切な評価日で打切りとして扱った。奏効期間は、効果（CR 又は PR）が確定した被験者を対象として算出した。

安全性の解析

治験薬の 1 日投与量、累積投与量、治験薬の投与期間を第 I 相部分、第 II 相部分及び合計ごとに要約した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver17.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語に分類した。有害事象は CTCAE v4.0 に従い治験責任（分担）医師がグレードを判定した。有害事象は、全被験者に対する発現例数及び発現率を器官別大分類及び基本語別に集計した。全ての有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象のそれぞれについて要約した。CTCAE v4.0 に記載されている有害事象については、最大グレードで要約した。第 I 相部分では、DLT を記録の上、一覧した。死亡及び主な死因についても一覧した。

血液学的検査データ及び血液生化学検査データは、CTCAE v4.0 に従って規定の評価時点ごとに要約した。該当する CTCAE で基準がないためグレード判定ができない検査項目については、基準値範囲を外れた検査値の割合も示した。体重、バイタルサイン、心電図、心エコー検査、ECOG PS は規定の評価に基づき要約した。全てのデータを一覧した。

薬物動態の解析

ダブラフェニブとその代謝物及びトラメチニブの濃度－時間データを被験者ごとに一覧し、各時点で要約統計量を算出した。

ノンコンパートメントモデル（台形法）により、PK パラメータ［AUC(0-t)、AUC(0-tau)、Cmax、Tmax 及び Ctau を算出。AUC(0-inf)及び t1/2 は可能な場合に算出］を算出した。PK パラメータは、要約統計量を用いて記述した。

13. 治験対象集団の結果

13.1.　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1 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。

まず、第 I 相部分に被験者 6 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けて DLT 評価期間を終了した。DLT 評価期間に早期中止した被験者はいなかった。DLT 評価対象として適切でないと判断した 1 例を DLT 評価対象集団から除外したが、安全性及び忍容性は 6 例全例で評価可能であったため追加の症例登録は実施しなかった。この治験依頼者の判断は、効果安全性評価委員会によって支持された。

第 II 相部分の開始を検討するため、第 I 相部分に最初に組み入れられた 3 例の DLT 評価期間が終了した時点で症例検討会を実施した。この 3 例で DLT の発現は認められず、安全性及び忍容性を検討した結果、治験実施計画書に基づき第 II 相部分の開始は可能と判断した。第 II 相部分に新たな被験者 6 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。

第 I 相部分では、治験実施計画書に定めた試験完了の定義[2]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 評価期間終了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 相部分では、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。

---

[2] ＜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試験の完了例とみなした。
＜第 II 相部分＞治験薬投与中又は追跡調査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。

表 1　　被験者の内訳（ATS 集団）

	被験者数（%）		
	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
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

注 試験完了の定義は、第 I 相部分と第 II 相部分で異なる。

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 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投与を継続しており、4 例が両治験薬の投与を中止していた。1 例（被験者 1）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投与を継続しており、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　　治験薬の投与状況（ATS 集団）

		被験者数（%）	
		ダブラフェニブ	トラメチニブ
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
a. 中止例 1 例につき 1 件のみ選択可能であった

13.2.　解析対象集団

解析対象集団の要約を表 3 に示す。

表 3　　解析対象集団の要約

ATS 集団			PK 解析対象集団	DLT 評価対象集団
第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)	第 I 相部分 (N=6)	第 I 相部分 (N=6)
6 (100)	6 (100)	12 (100)	6 (100)	5 (83)

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 5.030

第 I 相部分の 6 例全例が DLT 評価期間を終了したが、1 例（被験者 202）を DLT 評価対象集団から除外した。効果安全性評価委員会の提言に基づき、この被験者は、治験薬投与開始前の原疾患の進行に伴う全身症状及び臨床検査値異常の悪化のため、DLT の評価対象として適切でないと判断された。DLT 評価を適切に受けた残りの 5 例を DLT 評価対象集団とした。

DLT 評価対象から除外された 1 例（第 I 相部分の被験者 202）で行われた赤血球輸血の影響を考慮し、臨床検査値の評価のうち血液学的検査（赤血球に関連する検査項目を含む）の要約統計量及び治験薬投与後のベースラインからの変化の要約については、ATS 集団に加えて DLT 評価対象集団も対象とした。

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 4 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。男性が 5 例（42%）及び女性が 7 例（58%）であり、12 例全例が日本人であった。原発巣の癌腫は 12 例全例が悪性黒色腫であり、スクリーニング時の病期は第 I 相部分では IIIC 期が 1 例（17%）及び IV 期が 5 例（83%）、第 II 相部分では 6 例全例が IV 期であった。BRAF 遺伝子変異は、12 例全例が V600E 変異陽性であった。

表 4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（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±標準偏差	52.2±19.83	59.0±10.99	55.6±15.70
	中央値	52.5	54.0	54.0
	最小値-最大値	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)
体重(kg)	平均値±標準偏差	61.77±6.855	63.40±5.590	62.58±6.024
	中央値	61.65	65.10	63.55
	最小値-最大値	52.8-71.0	55.9-69.3	52.8-71.0
身長(cm)	平均値±標準偏差	158.9±8.22	163.8±10.39	161.4±9.30
	中央値	160.8	167.6	163.0
	最小値-最大値	145-170	144-171	144-171
人種, n (%)	日本人	6 (100)	6 (100)	12 (100)
癌腫, n (%)	悪性黒色腫	6 (100)	6 (100)	12 (100)
診断日からの期間（日）	n	6	4	10
	中央値	822.5	1192.5	822.5
	最小値-最大値	513-2373	154-4128	154-4128
組織型, n (%)	悪性黒色腫 NOS	1 (17)	5 (83)	6 (50)
	表在拡大型黒色腫	1 (17)	1 (17)	2 (17)
	結節性黒色腫	1 (17)	0	1 (8)
	その他	1 (17)	0	1 (8)
	不明	2 (33)	0	2 (17)
組織学的異型度 [a], n (%)	評価不能	4 (67)	-	4 (33)
	中分化	2 (33)	-	2 (17)
スクリーニング時の病期, n (%)	IIIC 期	1 (17)	0	1 (8)
	IV 期	5 (83)	6 (100)	11 (92)
BRAF 遺伝子変異 [b], n (%)	n	6	6	12
	V600E 陽性	6 (100)	6 (100)	12 (100)
	V600K 陽性	0	0	0

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 5.040, Table 5.050, Table 5.070, Table 5.080

a.　組織学的異型度は第 I 相部分でのみ収集

b. BRAF 遺伝子変異は、第 I 相部分ではダイレクトシークエンス法、第 II 相部分ではコンパニオン BRAF 診断薬として開発中の ThxID-BRAF 遺伝子変異アッセイを用いて検出した

13.4.　前治療

原疾患に対する前治療の要約を表 5 に示す。

第 I 相部分及び第 II 相部分の 12 例全例が、試験参加前に原疾患に対する何らかの治療を受けていた。

第 I 相部分の 6 例全例が前治療として外科的治療を受けていた。また、化学療法及び免疫療法も 6 例全例が受けていた。前治療として生物学的療法又は低分子の分子標的治療を受けた被験者は、各 2 例（33%）であった。前治療としてホルモン療法、放射線療法及び放射性薬剤による治療を受けた被験者はいなかった。前治療として、1 被験者に 2 レジメン以上実施された全身薬物療法は、化学療法［2 レジメンが 1 例（17%）］及び免疫療法［2 レジメンが 4 例（67%）］であった。前治療薬の内訳は、インターフェロン β 及びダカルバジンが 6 例全例、ビンクリスチン（ビンクリスチン硫酸塩を含む）及びニムスチン（塩酸ニムスチンを含む）が各 4 例（67%）、センダイウイルス粒子（hemagglutinating virus of Japan envelope）及び抗腫瘍ワクチン（MAGE-A3 抗原特異的がん免疫療法剤）が各 1 例（17%）であった。また、PD-1 抗体のニボルマブ、BRAF 阻害薬のダブラフェニブ（単剤投与）及びベムラフェニブの投与歴がある被験者も各 1 例（17%）いた。

第 II 相部分でも、6 例全例が前治療として外科療法を受けていた。また、除外基準に従い全身抗癌療法（化学療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法、又は治験薬による治療）歴がある被験者はいなかった。術後補助治療歴として、1 例（17%）がインターフェロン β による免疫療法を 1 レジメン受けていた。

表 5　　原疾患に対する前治療の要約（ATS 集団）

	レジメン数	被験者数（%）		
		第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
前治療実施例数		6 (100)	6 (100)	12 (100)
外科的治療		6 (100)	6 (100)	12 (100)
化学療法	合計	6 (100)	0	6 (50)
	0	0	6 (100)	6 (50)
	1	5 (83)	0	5 (42)
	2	1 (17)	0	1 (8)
	≥3	0	0	0
免疫療法	合計	6 (100)	1 (17)	7 (58)
	0	0	5 (83)	5 (42)
	1	2 (33)	1 (17)	3 (25)
	2	4 (67)	0	4 (33)
	≥3	0	0	0
生物学的療法	合計	2 (33)	0	2 (17)
	0	4 (67)	6 (100)	10 (83)
	1	2 (33)	0	2 (17)
	2	0	0	0
	≥3	0	0	0
低分子の分子標的治療	合計	2 (33)	0	2 (17)
	0	4 (67)	6 (100)	10 (83)
	1	2 (33)	0	2 (17)
	2	0	0	0
	≥3	0	0	0
ホルモン療法	合計	0	0	0
放射線療法	合計	0	0	0
放射性薬剤による治療	合計	0	0	0

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 5.100, Table 5.110

14. 有効性の結果

データカットオフ時点（2014 年 9 月 18 日）までの有効性の結果を以下に示す。有効性の評価は ATS 集団を対象とした。また、本試験に組み入れた 12 例全例の癌腫は、悪性黒色腫であった。

14.1.　第 I 相部分

奏効率

第 I 相部分の治験責任医師及び独立判定に基づく確定奏効率を表 6 に示す。

治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）は 6 例中 5 例が PR、1 例が SD であり、確定奏効率は 83%（90%信頼区間：41.8～99.1、95%信頼区間：35.9～99.6）であった。

独立判定に基づく最良総合効果（確定）は 6 例中 3 例が PR、2 例が Non-CR/Non-PD、1 例が PD であり、確定奏効率は 50%（90%信頼区間：15.3～84.7、95%信頼区間：11.8～88.2）であった。独立判定でベースラインに標的病変なしと判断された 2 例は、最良総合効果で Non-CR/Non-PD と評価された。

表 6　　治験責任医師及び独立判定に基づく確定奏効率（第 I 相部分、ATS 集団）

	第 I 相部分	
	治験責任医師判定 (N=6)	独立判定 (N=6)
最良総合効果（確定）, n (%)		
CR	0	0
PR	5 (83)	3 (50)
SD	1 (17)	0
Non-CR/Non-PD	0	2 (33)
PD	0	1 (17)
評価不能	0	0
確定奏効率		
CR+PR, n (%)	5 (83)	3 (50)
90%信頼区間 [a]	(41.8, 99.1)	(15.3, 84.7)
95%信頼区間 [b]	(35.9, 99.6)	(11.8, 88.2)
p 値	<0.0001	0.0158

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 6.010, Table 6.011

a. 正確な両側 90%信頼区間

b. 正確な両側 95%信頼区間

PFS

第 I 相部分の治験責任医師及び独立判定に基づく PFS の一覧を表 7 に示す。

治験責任医師判定に基づく PFS の評価において、データカットオフ時点でイベント（PD 又は死亡）が観察された被験者は 6 例中 5 例であり、残りの 1 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。治験責任医師判定に基づく PFS の範囲は 16～48.3 週であり、4 例の PFS が 24 週間を超えていた。

独立判定に基づく PFS の評価においても、データカットオフ時点でイベントが観察された被験者は 6 例中 5 例であり、残りの 1 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。独立判定に基づく PFS の範囲は 9～48.3 週であり、3 例の PFS が 24 週間を

超えていた。治験責任医師判定でイベントが観察された 5 例では、独立判定でもイベントが観察された。打切り例も含め、独立判定と治験責任医師判定で PFS の評価が一致した被験者は 6 例中 3 例であった。1 例（被験者 7）では、同一の来院時点で治験責任医師判定及び独立判定により PD と判定されたが、PD 判定の根拠となった画像又は医学写真の撮影日が 1 日異なっていた。そのため、治験責任医師判定及び独立判定の PFS はそれぞれ 40.1 週及び 40 週となった。

表 7　治験責任医師及び独立判定に基づく PFS の一覧（第 I 相部分、ATS 集団）

被験者番号	治験責任医師判定		独立判定	
	被験者の状態	PFS（週）	被験者の状態	PFS（週）
1	PD 又は死亡（イベント）	48.3	PD 又は死亡（イベント）	48.3
7	PD 又は死亡（イベント）	40.1	PD 又は死亡（イベント）	40
2	PD 又は死亡（イベント）	32.3	PD 又は死亡（イベント）	23.3
202	PD 又は死亡（イベント）	20.4	PD 又は死亡（イベント）	20.4
9	PD 又は死亡（イベント）	16	PD 又は死亡（イベント）	9
203	打切り、追跡調査継続中	(40.1)	打切り、追跡調査継続中	(40.1)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 6.080, Listing 6.081
括弧内は打切り時点での週数を示す

奏効期間

第 I 相部分の治験責任医師及び独立判定に基づく奏効期間の一覧を表 8 に示す。

治験責任医師判定に基づく奏効期間の評価において、奏効が認められた 5 例のうちデータカットオフ時点でイベント（PD 又は死亡）が観察された被験者は 4 例であり、残りの 1 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。治験責任医師判定に基づく奏効期間の範囲は 17.4～45 週であり、4 例の奏効期間が 24 週間を超えていた。

独立判定に基づく奏効期間の評価において、奏効が認められた 3 例のうちデータカットオフ時点でイベントが観察された被験者は 2 例であり、残りの 1 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。奏効が認められた 3 例での奏効期間の範囲は 32.1～45 週であり、3 例全例が 24 週間を超えていた。独立判定でイベントが観察された 2 例の奏効期間は治験責任医師判定と一致していた。また独立判定で打切り例として取り扱った 1 例は治験責任医師判定でも打切り例として取り扱われており、奏効期間は一致していた。

表 8　治験責任医師及び独立判定に基づく奏効期間の一覧（第 I 相部分、ATS 集団）

被験者番号	治験責任医師判定		独立判定	
	被験者の状態	奏効期間（週）	被験者の状態	奏効期間（週）
1	PD 又は死亡（イベント）	45	PD 又は死亡（イベント）	45
7	PD 又は死亡（イベント）	32.1	PD 又は死亡（イベント）	32.1
2	PD 又は死亡（イベント）	29.3	（標的病変なし）	-
202	PD 又は死亡（イベント）	17.4	（標的病変なし）	-
203	打切り、追跡調査継続中	(32.1)	打切り、追跡調査継続中	(32.1)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 6.061, Listing 6.090, Listing 6.091
括弧内は打切り時点での週数を示す

14.2.　第 II 相部分

奏効率

第 II 相部分の治験責任医師及び独立判定に基づく確定奏効率を表 9 に示す。

治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、第 II 相部分の主要評価項目であった。治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）は 6 例中 2 例（33%）が CR、3 例（50%）が PR、1 例（17%）が SD であり、確定奏効率は 83%（90%信頼区間：41.8～99.1、95%信頼区間：35.9～99.6）であった。正確な 2 項検定（α=0.05）により、治験実施計画書に規定された帰無仮説（確定奏効率が 10%以下）は棄却された（p<0.0001）。

独立判定に基づく最良総合効果（確定）は 6 例中 5 例（83%）が PR、1 例（17%）が SD であり、確定奏効率は 83%（90%信頼区間：41.8～99.1、95%信頼区間：35.9～99.6、p<0.0001）であった。

第 II 相部分で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者は、治験責任医師及び独立判定で一致していた。

表 9　　治験責任医師及び独立判定に基づく確定奏効率（第 II 相部分、ATS 集団）

	第 II 相部分	
	治験責任医師判定 (N=6)	独立判定 (N=6)
最良総合効果（確定）, n (%)		
CR	2 (33)	0
PR	3 (50)	5 (83)
SD	1 (17)	1 (17)
Non-CR/Non-PD	0	0
PD	0	0
評価不能	0	0
確定奏効率		
CR+PR, n (%)	5 (83)	5 (83)
90%信頼区間 [a]	(41.8, 99.1)	(41.8, 99.1)
95%信頼区間 [b]	(35.9, 99.6)	(35.9, 99.6)
p 値 [c]	<0.0001	<0.0001

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 6.010, Table 6.011

a. 正確な両側 90%信頼区間

b. 正確な両側 95%信頼区間

c. 帰無仮説（確定奏効率が 10%以下）に対する正確な 2 項検定による片側 p 値

PFS

第 II 相部分の治験責任医師及び独立判定に基づく PFS の一覧を表 10 に示す。

治験責任医師判定に基づく PFS の評価において、データカットオフ時点でイベント（PD 又は死亡）が観察された被験者は 6 例中 2 例であり、残りの 4 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。このため、治験責任医師判定に基づく PFS について成熟したデータは得られていない。データカットオフ時点でイベントが観察された 2 例の PFS は 39.1 週間（被験者 6）及び 19 週間（被験者 11）であった。データカットオフ時点で PD 又は死亡が確認されていない 4 例（打切り例）は、いずれも 24 週間以上（最長 40.7 週間）無増悪であった。

独立判定に基づく PFS の評価においても、データカットオフ時点でイベントが観察された被験者は 6 例中 2 例であり、残りの 4 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。このため、独立判定に基づく PFS についても成熟したデータは得られていない。治験責任医師判定でイベントが観察された 2 例では独立判定でもイベントが観察された。打切り例も含め、独立判定と治験責任医師判定で PFS の評価が一致した被験者は 6 例中 5 例であった。

表 10　　治験責任医師及び独立判定に基づく PFS の一覧（第 II 相部分、ATS 集団）

被験者番号	治験責任医師判定		独立判定	
	被験者の状態	PFS（週）	被験者の状態	PFS（週）
6	PD 又は死亡（イベント）	39.1	PD 又は死亡（イベント）	33
11	PD 又は死亡（イベント）	19	PD 又は死亡（イベント）	19
10	打切り、追跡調査継続中	(40.7)	打切り、追跡調査継続中	(40.7)
8	打切り、追跡調査継続中	(32.1)	打切り、追跡調査継続中	(32.1)
12	打切り、追跡調査継続中	(24)	打切り、追跡調査継続中	(24)
14	打切り、追跡調査継続中	(25)	打切り、追跡調査継続中	(25)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 6.080, Listing 6.081
括弧内は打切り時点での週数を示す

奏効期間

第 II 相部分の治験責任医師及び独立判定に基づく奏効期間の一覧を表 11 に示す。

治験責任医師判定に基づく奏効期間の評価において、奏効が認められた 5 例のうちデータカットオフ時点でイベント（PD 又は死亡）が観察された被験者は 1 例であり、残りの 4 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。このため、治験責任医師判定に基づく奏効期間について成熟したデータは得られていない。データカットオフ時点でイベントが観察された 1 例（被験者 11）の奏効期間は、16 週間であった。データカットオフ時点で PD 又は死亡が確認されていない 4 例（打切り例）の奏効は持続（範囲：15.1～32.4 週間）していた。

独立判定に基づく奏効期間の評価においても、奏効が認められた 5 例のうちデータカットオフ時点でイベントが観察された被験者は 1 例であり、残りの 4 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。このため、独立判定に基づく奏効期間についても成熟したデータは得られていない。治験責任医師判定でイベントが観察された 1 例（被験者 11）では、独立判定でもイベントが観察された。打切り例も含め、独立判定と治験責任医師判定で奏効期間の評価が一致した被験者は 5 例中 3 例であった。

表 11　　治験責任医師及び独立判定に基づく奏効期間の一覧（第 II 相部分、ATS 集団）

被験者番号	治験責任医師判定		独立判定	
	被験者の状態	奏効期間（週）	被験者の状態	奏効期間（週）
11	PD 又は死亡（イベント）	16	PD 又は死亡（イベント）	11.1
10	打切り、追跡調査継続中	(32.4)	打切り、追跡調査継続中	(32.4)
14	打切り、追跡調査継続中	(22.1)	打切り、追跡調査継続中	(22.1)
12	打切り、追跡調査継続中	(21.1)	打切り、追跡調査継続中	(21.1)
8	打切り、追跡調査継続中	(15.1)	打切り、追跡調査継続中	(29.1)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 6.090, Listing 6.091
括弧内は打切り時点での週数を示す

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 12（ダブラフェニブ）及び表 13（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 12　　ダブラフェニブの曝露（ATS 集団）

		被験者数（%）		
		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±標準偏差	270.1±44.39	296.4±4.11	283.2±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±標準偏差	73512.5±23303.72	66125.0±23011.27	69818.8±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±標準偏差	275.2±77.64	222.3±75.71	248.8±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
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 2.00 mg（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 13　　トラメチニブの曝露（ATS 集団）

		被験者数（%）		
		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±標準偏差	1.86±0.228	2.00±0.000	1.93±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±標準偏差	499.3±152.88	441.3±153.36	470.3±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±標準偏差	270.8±77.52	220.7±76.68	245.8±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
a. 累積投与量を投与期間で除算した

15.2. DLT

DLT は第 I 相部分において評価した。DLT 評価期間中に、DLT 評価対象集団の全 5 例に DLT の発現は認められなかった。また、治験薬投与開始前の原疾患の進行による全身状態（貧血等）の悪化及び臨床検査値異常の悪化が見られたため、DLT 評価対象集団から除外された 1 例（被験者 202）においても DLT 評価期間中に良好な服薬遵守状況下で DLT に相当する有害事象は見られなかった。

DLT 評価期間中に 1 例（被験者 7）で Grade 4 の臨床検査値異常（血中リン減少）が認められた。この血中リン減少は、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 Grade 4 の有害事象として報告された。この被験者 7 ではスクリーニング時から Grade 3 の無機リン（低値）の臨床検査値異常が認められており、治験責任医師はこの血中リン減少について一過性の電解質異常であり臨床的に重要ではないため DLT には該当しないと判断した。この血中リン減少について、治験依頼者は治験実施計画書に記載されている DLT とは判断しない毒性（臨床的に重要でない一過性の電解質異常）に合致するとみなし、治験責任医師の判断を支持した。

また、DLT 評価期間中に別の 1 例（被験者 9）で Grade 3 の臨床検査値異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が認められた。このアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係のない Grade 3 の有害事象として報告された。ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中断に至ったが投与再開後に肝機能値の増加は見られず、治験責任医師はこの臨床検査値異常は併用薬（ロキソニン、ランソプラゾール）に起因するものであり治験薬との因果関係はなく DLT には該当しないと判断した。また、治験依頼者のメディカルモニター及び効果安全性検討委員会もこの見解を支持した。

15.3. 有害事象

有害事象の概略を表 14 に示す。

有害事象は ATS 集団の 12 例全例に発現した。また、治験薬との因果関係がある有害事象も ATS 集団の 12 例全例に発現した。データカットオフ時点で治験薬との因果関係がある重篤な有害事象が第 I 相部分の 1 例に発現した。死亡に至った重篤な有害事象は見られなかった。

表 14　　有害事象の概略（ATS 集団）

	被験者数（%）		
	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
有害事象	6 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	6 (100)	6 (100)	12 (100)
ダブラフェニブとの因果関係がある有害事象	6 (100)	6 (100)	12 (100)
トラメチニブとの因果関係がある有害事象	6 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	1 (17)	1 (17)	2 (17)
治験薬の減量に至った有害事象 [a]	2 (33)	0	2 (17)
治験薬の投与中断に至った有害事象 [a]	2 (33)	1 (17)	3 (25)
重篤な有害事象	1 (17)	0	1 (8)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	1 (17)	0	1 (8)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 7.020

a. 同一被験者で複数の治験薬の処置が行われた場合、1 被験者につき 1 処置を Worst Case（治験薬の投与中止＞減量＞投与中断の順）で集計した。

有害事象（グレード別）の要約を表 15 に示す。

試験全体でよく見られた有害事象（12 例中 4 例以上）は、発熱 9 例（75%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7 例（58%）、末梢性浮腫 6 例（50%）、鼻咽頭炎 6 例（50%）、血中アルカリホスファターゼ増加 5 例（42%）、口内炎 5 例（42%）、頭痛 5 例（42%）、ざ瘡様皮膚炎 4 例（33%）、紅斑 4 例（33%）及び斑状丘疹状皮疹 4 例（33%）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。

第 I 相部分でよく見られた有害事象（6 例中 3 例以上）は、発熱 5 例（83%）、鼻咽頭炎 4 例（67%）、斑状丘疹状皮疹 4 例（67%）、紅斑 4 例（67%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4 例（67%）、食欲減退 3 例（50%）、頭痛 3 例（50%）、脱毛症 3 例（50%）、ざ瘡様皮膚炎 3 例（50%）及び血中アルカリホスファターゼ増加 3 例（50%）であった。第 II 相部分でよく見られた有害事象（6 例中 3 例以上）は、発熱 4 例（67%）、末梢性浮腫 4 例（67%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 例（50%）及び口内炎 3 例（50%）であった。

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）、血中アルカリホスファターゼ増加（第 I 相部分の被験者 1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（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 15　有害事象：グレード別（ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	被験者数（%）								
	第 I 相部分 (N=6)			第 II 相部分 (N=6)			合計 (N=12)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
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
疲労	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
浮腫	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
疼痛	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
臨床検査									
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (67)	0	0	3 (50)	0	0	7 (58)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (50)	1 (17)	0	2 (33)	0	0	5 (42)	1 (8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
血圧上昇	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
駆出率減少	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
心電図 QT 延長	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
好酸球数増加	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
体重増加	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
白血球数減少	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	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
口唇炎	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
齲歯	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
口内乾燥	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	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
背部痛	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
筋痙縮	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
筋力低下	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
皮膚および皮下組織障害									

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	被験者数（%）								
	第 I 相部分 (N=6)			第 II 相部分 (N=6)			合計 (N=12)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
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
水疱性皮膚炎	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
皮膚乾燥	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
そう痒症	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
発疹	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
蕁麻疹	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	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
気管支炎	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
帯状疱疹	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
爪囲炎	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
神経系障害									
頭痛	3 (50)	0	0	2 (33)	0	0	5 (42)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	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
白血球減少症	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
眼障害									
網膜剥離	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
ブドウ膜炎	0	0	0	1 (17)	1 (17)	0	1 (8)	1 (8)	0
視力障害	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	3 (50)	0	0	0	0	0	3 (25)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
鼻の炎症	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
肺臓炎	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
免疫系障害									
造影剤アレルギー	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
過敏症	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
心臓障害									
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
耳および迷路障害									
感音性難聴	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	0	0
肝胆道系障害									
肝機能異常	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症									
熱傷	0	0	0	1 (17)	0	0	1 (8)	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）									
脂漏性角化症	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (8)	0	0

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 7.030, Table 7.050

有害事象（因果関係別）の要約を表 16 に示す。

試験全体でよく見られた治験薬と因果関係がある有害事象（12 例中 4 例以上）は、発熱 8 例（67%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例（50%）、末梢性浮腫 6 例（50%）、口内炎 5 例（42%）、頭痛 5 例（42%）、血中アルカリホスファターゼ増加 4 例（33%）、ざ瘡様皮膚炎 4 例（33%）、紅斑 4 例（33%）、斑状丘疹状皮疹 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 16　　有害事象：因果関係別（ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
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)
疲労	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
浮腫	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
疼痛	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
臨床検査	5 (83)	6 (100)	11 (92)	4 (67)	5 (83)	9 (75)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (67)	3 (50)	7 (58)	3 (50)	3 (50)	6 (50)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (50)	2 (33)	5 (42)	2 (33)	2 (33)	4 (33)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
血中アルブミン減少	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
血圧上昇	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
駆出率減少	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
心電図 QT 延長	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
好酸球数増加	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
血小板数減少	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
体重増加	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
白血球数減少	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
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)

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
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)
口唇炎	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
齲歯	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0
口内乾燥	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
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)
背部痛	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
筋痙縮	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
筋力低下	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
四肢痛	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
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)
水疱性皮膚炎	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
皮膚乾燥	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
そう痒症	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
発疹	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
蕁麻疹	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
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
気管支炎	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0
帯状疱疹	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
爪囲炎	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
細菌性肺炎	0	1 (17)	1 (8)	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)
末梢性ニューロパチー	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
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)
白血球減少症	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
眼障害	1 (17)	2 (33)	3 (25)	1 (17)	2 (33)	3 (25)
網膜剥離	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
ブドウ膜炎	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
視力障害	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33)	1 (17)	3 (25)	2 (33)	0	2 (17)
咳嗽	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0
鼻の炎症	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
肺臓炎	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
免疫系障害	2 (33)	0	2 (17)	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
過敏症	1 (17)	0	1 (8)	0	0	0
心臓障害	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
耳および迷路障害	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
感音性難聴	0	1 (17)	1 (8)	0	1 (17)	1 (8)
肝胆道系障害	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
肝機能異常	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (17)	1 (8)	0	0	0
熱傷	0	1 (17)	1 (8)	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）	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)
脂漏性角化症	1 (17)	0	1 (8)	1 (17)	0	1 (8)

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 7.030, Table 7.070

15.4.　死亡

死亡の要約を表 17 に示す。

本試験では、原疾患の進行による死亡が第 I 相部分の 2 例（被験者 2 及び 202）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（被験者 202）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（被験者 2）報告された。被験者 202 は治験薬の最終投与 12 日目（投与開始 143 日目）に、被験者 2 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 17　　死亡の要約（ATS 集団）

	被験者数（%）		
	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
生存状況			
死亡	2 (33)[a]	0	2 (17)
最終連絡時点で生存、追跡調査終了	0	1 (17)	1 (8)
最終連絡時点で生存、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 日以下	1 (17)	0	1 (8)
28 日超	1 (17)	0	1 (8)

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 7.120

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

15.5.　重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 18 に示す。

死亡以外の重篤な有害事象は、第 I 相部分の 1 例（被験者 1）に発現し、第 II 相部分では認められなかった。

表 18　　重篤な有害事象（ATS 集団）

被験者番号	年齢(歳)	性別	有害事象名（基本語）MedDRA 17.0/J17.0	グレード	発現日 [a]	発現期間 [b]	治験薬に対する処置		転帰	治験薬との因果関係／因果関係のある治験薬	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ		ダブラフェニブ	トラメチニブ
(第 I 相部分) 1	48	女性	肺臓炎	2	59/2	169	投与中断/減量	投与中断/減量	回復	あり	あり

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 7.060
a. 投与開始日からの日数／直前の投与日からの日数
b. 発現日から回復日までの日数

15.6. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 19 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 相部分の被験者 1 に 1 件、第 II 相部分の被験者 11 に 1 件）に発現した。被験者 1 は、Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ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、再度血中アルカリホスファターゼの増加（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。被験者 11 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 19　　治験薬の投与中止に至った有害事象（ATS 集団）

被験者番号	年齢(歳)	性別	有害事象名（基本語）MedDRA 17.0/J17.0	グレード	発現日 [a]	発現期間 [b]	治験薬に対する処置		転帰	治験薬との因果関係／因果関係のある治験薬	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ		ダブラフェニブ	トラメチニブ
(第 I 相部分) 1	48	女性	血中アルカリホスファターゼ増加	3	8/1	-	投与中断/減量	投与中止/中断/減量	未回復	あり	あり
(第 II 相部分) 11	49	女性	ブドウ膜炎	3	84/1	-	投与中止	投与中止	未回復	あり	あり

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 7.070
a. 投与開始日からの日数／直前の投与日からの日数
b. 発現日から回復日までの日数

15.7. 治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象を表 20 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、4 例に 7 件（第 I 相部分の 3 例に 6 件、第 II 相部分の 1 例に 1 件）発現した。有害事象による投与中断期間の範囲は、1～29 日であった。

第 I 相部分で発現した 6 件の治験薬の投与中断に至った有害事象うち、Grade 3 以上は 3 件［Grade 4 の血中リン減少（被験者 7）、Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ増加（被験者 1）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（被験者 9）］であった。Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（被験者 9）は、ダブラフェニブ及びトラメチニブの

投与再開後に肝機能値の増加は見られなかったことから、治験責任医師により併用薬（ロキソニン、ランソプラゾール）に起因するものであり、治験薬との因果関係はないと判断された。また、治験依頼者のメディカルモニター及び効果安全性検討委員会もこの見解を支持した。残りの 5 件の治験薬の投与中断に至った有害事象は、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。Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ増加（被験者 1）の転帰は未回復であったが、残りの 5 件の転帰は回復であった。

第 II 相部分で発現した 1 件の治験薬の投与中断に至った有害事象は、Grade 2 の駆出率減少（被験者 14）であった。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。データカットオフ時点においてこの駆出率減少の転帰は未回復であった。

表 20　　治験薬の投与中断に至った有害事象（ATS 集団）

被験者番号	年齢(歳)	性別	有害事象名（基本語）MedDRA 17.0/J17.0	グレード	発現日 [a]	発現期間 [b]	治験薬に対する処置		転帰	治験薬との因果関係／因果関係のある治験薬	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ		ダブラフェニブ	トラメチニブ
(第 I 相部分) 1	48	女性	血中アルカリホスファターゼ増加	3	8/1	-	投与中断/減量	投与中止/中断/減量	未回復	あり	あり
			肺臓炎	2	59/2	169	投与中断/減量	投与中断/減量	回復	あり	あり
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	226/1	86	投与中断	投与中断	回復	あり	あり
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	226/1	86	投与中断	投与中断	回復	あり	あり
(第 I 相部分) 7	69	女性	血中リン減少	4	8/1	49	投与中断	投与中断	回復	あり	あり
(第 I 相部分) 9	42	女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	21/1	13	投与中断/減量	投与中断/減量	回復	なし	なし
(第 II 相部分) 14	54	男性	駆出率減少	2	84/1	-	投与中断	投与中断	未回復	あり	あり

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 7.080
a. 投与開始日からの日数／直前の投与日からの日数
b. 発現日から回復日までの日数

15.8.　治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は第 I 相部分の 2 例（被験者 1 及び 9）に 3 件発現し、第 II 相部分では認められなかった。いずれの事象も治験薬の投与中断と共に減量が行われていた（表 20）。

本試験では、治験薬の減量ガイドラインで規定された最低用量（ダブラフェニブは 1 回 75 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 mg 1 日 1 回投与）を下回る減量は行われなかった。被験者 1 は Grade 2 の肺臓炎により投与中断後に元の投与量（ダブラフェニブを 1 回 150 mg

1 日 2 回、トラメチニブを 2 mg 1 日 1 回）で投与を再開したが、その後 1 段階目の減量用量（ダブラフェニブを 1 回 100 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブを 1.5 mg 1 日 1 回投与まで減量）で投与を継続した。被験者 1 はその後、Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ増加により投与中断後に初回投与量から 2 段階目の減量用量（ダブラフェニブを 1 回 75 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブを 1 mg 1 日 1 回投与まで減量）で投与を再開したが、再度血中アルカリホスファターゼの増加（Grade 3 に該当）が見られたため、トラメチニブを中止した。ダブラフェニブは初回投与量から 2 段階目の減量用量（1 回 75 mg 1 日 2 回投与）で投与を再開したが、最終的には病勢進行のためダブラフェニブの投与を中止した。被験者 9 は Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加により投与中断後、初回投与量から 1 段階目の減量用量（ダブラフェニブを 1 回 100 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブを 1.5 mg 1 日 1 回投与まで減量）で投与を再開した。

15.9. 注目すべき有害事象

ダブラフェニブ及びトラメチニブに関連した注目すべき有害事象として、発熱、治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（皮膚有棘細胞癌、新たな原発性悪性黒色腫及び治験治療中に発現した皮膚以外の悪性腫瘍）、出血、心臓関連事象、高血圧、眼事象、肺臓炎、皮膚毒性、下痢、肝事象、高血糖、過敏症、浮腫、好中球減少症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、腎不全、ブドウ膜炎及び膵炎を検討した。

なお、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（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。

15.9.1.　発熱

発熱は、9 例に 24 件（第 I 相部分の 5 例に 18 件、第 II 相部分の 4 例に 6 件）発現した。3 件を除き、いずれの発熱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。被験者 10 に発現した 1 件の発熱はトラメチニブと、被験者 8 に発現した 2 件の発熱はダブラフェニブ及びトラメチニブとの因果関係がないと判断された。全ての発熱が Grade 1 又は 2 であり、治験薬に対する処置を必要とした発熱は認められなかった。後遺症ありの回復であった 1 例（第 II 相部分の被験者 10）を除き、いずれの発熱も転帰は回復であった。

発熱を発現した 9 例全例（第 I 相部分の 5 例及び第 II 相部分の 4 例）で治験薬投与開始 8 週目までに最初の発熱が認められた（範囲：4～38 日）。発熱の初発時期の内訳は、治験薬の投与開始 4 週目までが 7 例（第 I 相部分の 4 例及び第 II 相部分の 3 例）、投与開始 4～8 週目までが 2 例（第 I 相部分の 1 例及び第 II 相部分の 1 例）であった。

バイタルサインの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、第 I 相部分で 3 例（被験者 1、2 及び 9）であり第 II 相部分では認められなかった。Grade 2（39.0 超～40.0°C 以下）が 1 例（被験者 2）であり、残りの 2 例は Grade 1（38.0～39.0°C 以下）であった。

15.9.2.　治験治療中に発現した他の悪性腫瘍

本試験では、治験治療中に他の悪性腫瘍（皮膚有棘細胞癌、新たな原発性悪性黒色腫及び治験治療中に発現した皮膚以外の悪性腫瘍）の発現は認められなかった。

15.9.3.　出血

本試験では、出血の発現は認められなかった。

15.9.4.　心臓関連事象

心臓関連事象は、第 II 相部分の 1 例（被験者 14）に 1 件発現した。被験者 14 は Grade 2 の駆出率減少を発現し、ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中断後再開し、転帰は未回復であった。この事象は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。被験者 14 の左室駆出率（LVEF）のベースライン値は施設基準値下限と同じ値（50%）であった。駆出率減少の発現日の LVEF 値は 42%であったため、ベースライン値から 8%の減少かつ基準値下限を下回っていたが、LVEF の中断基準（ベースライン値と比較して 10%を超える低下かつ基準値下限を下回る場合）には該当していなかった。

心電図所見で臨床的に意義のあると判断された異常は報告されなかった。また、QTcB 間隔が 501 msec 以上となった被験者も認められなかった。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（被験者 1 及び 203）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。

心エコー検査で、臨床的に意義のあると判断された LVEF の異常は第 II 相部分の 2 例（被験者 12 及び 14）で認められたが、LVEF の中断基準には該当した被験者はいなかった。被験者 12 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。被験者 14 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。

15.9.5.　高血圧

高血圧は、第 II 相部分の 1 例（被験者 8）に 1 件発現した。被験者 8 は Grade 1 の血圧上昇を発現し、治験薬の投与は変更されず転帰は未回復であった。この事象は、治験責任医師によりトラメチニブとの因果関係があると判断された。

バイタルサインの収縮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、第 I 相部分で 6 例中 5 例（83%）及び第 II 相部分で 6 例中 3 例（50%）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、第 I 相部分で 6 例全例及び第 II 相部分で 6 例中 5 例（83%）であり、Grade 3 の 1 例（被験者 2、Week 32 時点）を除きいずれも Grade 1 又は 2 の上昇であった。臨床的に意義のある血圧［収縮期血圧（140 mmHg 以上）／拡張期血圧（90 mmHg 以上）］の異常（高値）は、第 I 相部分の 4 例（被験者 2、9、202、203）及び第 II 相部分の 4 例（被験者 6、8、10、11）で認められた。

15.9.6.　眼事象

眼事象は 2 例に 2 件（第 I 相部分の 1 例及び第 II 相部分の 1 例に各 1 件）発現し、その内訳は視力障害及び網膜剥離であった。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た。全て治験薬に対する処置を必要としない Grade 1 の事象であったが、転帰は未回復であった。

眼科学的検査で、視覚に影響する臨床的に重要な異常が第 II 相部分の 1 例（被験者 11）で認められた。被験者 11 は、治験薬の投与終了後に眼底検査及び視野検査で臨床的に重要な異常が認められたが、治験責任医師により有害事象とは判断されなかった。

15.9.7.　肺臓炎

肺臓炎は、第 I 相部分の 1 例（被験者 1）に発現し、第 II 相部分では認められなかった。被験者 1 は治験薬の投与開始 59 日目に Grade 2 の重篤な肺臓炎を発現した。肺臓炎によりダブラフェニブ及びトラメチニブの投与を 8 日間中断後に規定量で投与を再開したが、治験薬の投与開始 108 日目に CT 検査で悪化が認められたため両治験薬を 1 段階目の減量用量（ダブラフェニブを 1 回 100 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブを 1.5 mg 1 日 1 回投与まで減量）で投与を継続した。この被験者は治験薬の投与中止及びステロイド剤の投与を必要とせずに有害事象発現後 169 日目に回復した。この事象は、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。

15.9.8.　皮膚毒性

皮膚毒性は 7 例に 16 件（第 I 相部分の 6 例に 15 件及び第 II 相部分の 1 例に 1 件）発現し、その内訳は、斑状丘疹状皮疹が 5 件、ざ瘡様皮膚炎及び紅斑が各 4 件、水疱性皮膚炎、爪囲炎及び発疹が各 1 件であった。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た。全ての皮膚毒性が Grade 1 又は 2 であり、治験薬に対する処置を必要とした皮膚毒性は認められなかった。第 I 相部分の 15 件中 7 件及び第 II 相部分の 1 件中 1 件が未回復であったが、その他の皮膚毒性の転帰は全て回復であった。

15.9.9.　下痢

本試験では、下痢の発現は認められなかった。

15.9.10.　肝事象

肝事象は、10 例に 16 件（第 I 相部分の 5 例に 11 件、第 II 相部分の 5 例に 5 件）発現した。肝事象の内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 8 件、血中アルカリホスファターゼが 5 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 件、肝機能異常が 1 件であった。1 例（被験者 9）で発現した 3 件の肝事象を除き、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。Grade 3 の肝事象が第 I 相部分の 2 例に 2 件（被験者 1 の血中アルカリホスファターゼ増加、被験者 9 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）発現したが、その他の肝事象は全て Grade 1 又は 2

であった。治験薬に対する処置を必要とした肝事象は 2 例に 4 件発現した。被験者 1 は、Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加によりダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中断し、Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ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、減量後にトラメチニブの投与中止に至った。被験者 9 は、Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加により、ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中断後に減量に至った。第 I 相部分の 11 件中 2 件が未回復であったが、その他の肝事象の転帰は全て回復であった。

15.9.11. 高血糖

高血糖は 2 例に 3 件（第 I 相部分の 1 例に 1 件及び第 II 相部分の 1 例に 2 件）発現し、その内訳は血中ブドウ糖増加が 2 件、尿中ブドウ糖陽性が 1 件であった。治験薬に対する処置を必要とした高血糖は認められなかった。被験者 7 で発現した Grade 1 の血中ブドウ糖増加は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はあると判断され、転帰は回復であった。被験者 11 で発現したいずれも Grade 2 の血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖陽性は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はないと判断され、転帰は未回復であった。

臨床検査でスクリーニング時に血糖値上昇が見られた被験者は第 I 相部分で 2 例（被験者 2 及び 203）及び第 II 相部分で 1 例（被験者 6）であった。臨床検査の血糖値（上昇）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第 I 相部分で 6 例全例及び第 II 相部分で 4 例（67%）であり、いずれも Grade 1 又は 2 の異常値であった。

尿検査で、スクリーニング時に尿糖陽性が見られた被験者は認められなかった。治験薬の投与開始後に尿糖陽性が見られた被験者は、有害事象として尿中ブドウ糖陽性が報告された第 II 相部分の被験者 11 を除き認められなかった。

15.9.12. 過敏症

過敏症は第 I 相部分の 2 例に 3 件発現し、第 II 相部分では認められなかった。過敏症の内訳は蕁麻疹、造影剤アレルギー、過敏症が各 1 件であった。いずれの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。全て治験薬に対する処置を必要としない Grade 1 の事象であり、転帰は回復であった。

15.9.13. 浮腫

浮腫は、7 例に 7 件（第 I 相部分の 3 例に 3 件、第 II 相部分の 4 例に 4 件）発現し、その内訳は末梢性浮腫が 6 件及び浮腫が 1 件であった。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た。全ての浮腫が Grade 1 又は 2 であり、治験薬に対する処置を必要とした浮腫は認められなかった。第 I 相部分の 3 件中 1 件及び第 II 相部分の 4 件中 2 件が未回復であったが、その他の浮腫の転帰は全て回復であった。

15.9.14.　好中球減少症

好中球減少症は 4 例に 10 件（第 I 相部分の 2 例に 7 件及び第 II 相部分の 2 例に 3 件）発現し、その内訳は好中球数減少が 4 件、白血球数減少が 3 件、好中球減少症が 2 件及び白血球減少症が 1 件であった。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た。Grade 3 の好中球減少症が第 I 相部分の 1 例に 2 件（被験者 202 の好中球数減少 2 件）及び第 II 相部分の 1 例に 1 件（被験者 12 の好中球減少症）発現したが、その他の好中球減少症は全て Grade 1 又は 2 であった。治験薬に対する処置を必要とした好中球減少症は認められなかった。第 I 相部分の 7 件中 2 件及び第 II 相部分の 3 件中 3 件が未回復であったが、その他の好中球減少症の転帰は全て回復であった。

臨床検査の好中球数（減少）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、第 I 相部分で 6 例中 5 例（83%）及び第 II 相部分で 6 例中 4 例（67%）であった。Grade 3 の 2 例（第 I 相部分の被験者 202 及び第 II 相部分の被験者 12）を除き、いずれの悪化も Grade 1～2 であった。

15.9.15.　深部静脈血栓症及び肺塞栓症

本試験では、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現は認められなかった。

15.9.16.　腎不全

本試験では、腎不全の発現は認められなかった。

15.9.17.　ブドウ膜炎

ブドウ膜炎は、第 II 相部分の 1 例（被験者 11）に 1 件発現した。被験者 11 は Grade 3 のブドウ膜炎を発現し、ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中止に至ったが転帰は未回復であった。この事象は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。

15.9.18.　膵炎

本試験では、膵炎の発現は認められなかった。

15.10. 臨床検査値の評価

治験薬投与開始後に見られたほとんどの臨床検査値異常は散発的であった。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、アルブミン減少及び血糖値上昇が各 10 例（83%）、アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少が各 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%）、ナトリウム減少及びヘモグロビン減少が各 6 例（50%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 5 例（42%）であり、ほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。CTCAE v4.0 でグレード化されていない項目のうち治験薬投与開始後に基準値範囲値外となった被験者が多かった臨床検査値異常（12 例中 4

例以上）は、乳酸脱水素酵素増加が 8 例（67%）、単球数増加が 7 例（58%）、単球数減少が 5 例（42%）、赤血球数減少及びヘマトクリット減少が各 4 例（33%）であった。

治験薬投与開始後に、臨床検査値の Grade 4 への悪化が 1 例（第 I 相部分：無機リン減少）に、Grade 3 への悪化が 6 例（第 I 相部分：アルカリホスファターゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、マグネシウム増加、ナトリウム減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少及び好中球数減少、第 II 相部分：好中球数減少及び無機リン減少）に認められた。

15.11. その他の安全性評価

15.11.1. 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（最悪値）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（Week 32 時点）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（発熱）が見られた被験者は 3 例であった。いずれも Grade 1 又は 2 への上昇であった。

15.11.2. 心電図

心電図所見で、臨床的に意義のある異常及び QTcB 間隔が 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。

15.11.3. 心エコー検査

心エコー検査で、LVEF の中断基準に該当した被験者はいなかった。

15.11.4. 眼科学的検査

眼科学的検査で、視覚に影響する臨床的に重要な異常が第 II 相部分の 1 例（被験者 11）で認められた。被験者 11 は、治験薬の投与終了後に眼底検査及び視野検査で臨床的に重要な異常が認められたが、治験責任医師により有害事象とは判断されなかった。

15.11.5. 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。治験薬投与後最終評価時の 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%）、最悪値は改善が 1 例（8%）、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（被験者 14）の ECOG PS はベースライン時は 0、Week 8 及び Week 12 で 1 となり、Week 24 では 0 であった。

16. 薬物動態

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌を有する患者にトラメチニブの 2 mg を 1 日 1 回及びダブラフェニブの 150 mg を 1 日 2 回反復併用投与した時の血漿中ダブラフェニブの tmax（中央値）は約 2 時間であり、ダブラフェニブの吸収は速やかであると考えられた。反復投与時の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は単回投与時よりも減少したことから、ダブラフェニブは自己代謝酵素を誘導する可能性が示唆された。また、血漿中ダブラフェニブ濃度に比べて GSK2298683（カルボン酸体）濃度は高く、GSK2285403（水酸化体）及び GSK2167542（脱メチル体）濃度は低かった。血漿中のダブラフェニブ及び代謝物のトラフ濃度は Week 8 以降でばらつきが大きいものの（ダブラフェニブ、GSK2285403、GSK2298683 及び GSK2167542 の%CV の範囲はそれぞれ、184～591、121～239、39～65 及び 52～108%）、Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌を有する患者にトラメチニブの 2 mg を 1 日 1 回及びダブラフェニブの 150 mg を 1 日 2 回反復併用投与した時の血漿中トラメチニブの tmax（中央値）は約 1 時間であり、トラメチニブの吸収は速やかであると考えられた。また、血漿中トラメチニブのトラフ濃度は Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

17. 結論

第 I 相部分

第 I 相部分には BRAF V600E 変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者 6 例が登録され、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の安全性及び忍容性、薬物動態及び予備的な有効性が評価された。

安全性及び忍容性

- DLT 評価対象集団の 5 例において治験実施計画書に規定する DLT は観察されなかった。
- 第 I 相部分に登録された 6 例で比較的多く見られた有害事象（3 例以上、50%以上）は、発熱、鼻咽頭炎、斑状丘疹状皮疹、紅斑、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、頭痛、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、血中アルカリホスファターゼ増加であった。これらの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。
- ほとんどの有害事象の重症度（グレード）は、Grade 1 又 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）、好中球数減少（Grade 3）及び血中リン減少（Grade 4）であり、それぞれの事象は 1 例ずつにおいて報告された。
- 治験薬の投与中止に至った事象［血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3）］及び治験薬の減量に至った事象［肺臓炎（Grade 2）と血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）］は合計 2 例で認められたが、残りの 4 例では減量することなく、対症療法又は治験薬の投与中断で有害事象の管理が可能であった。

- 適切な対症療法を実施することで、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）併用療法の忍容性は総じて良好であった。

有効性

- 治験責任医師判定において、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない BRAF V600E 変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者 6 例中 5 例（83%）で PR（確定）が観察された。
- 独立判定では 6 例中 3 例（50%）で PR（確定）が報告された。3 例において治験責任医師判定と独立判定での最良総合効果の結果に相違が見られた。
- 治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は 32.1 週（最短 17.4 週、最長 45 週）であった［独立判定の中央値 32.1 週（最短 32.1 週、最長 45 週）］。
- 治験責任医師判定及び独立判定にかかわらず、6 例中 3 例で 40 週以上の PFS が観察された（打切り例 1 例含む）［治験責任医師判定に基づく PFS：最短 16 週、最長 48.3 週、独立判定に基づく PFS：最短 9 週、最長 48.3 週］。
- BRAF V600K 変異陽性の進行固形癌患者（皮膚悪性黒色腫患者を含む）における使用経験は得られなかった。

薬物動態

- トラメチニブの 2 mg を 1 日 1 回及びダブラフェニブの 150 mg を 1 日 2 回反復併用投与した時のダブラフェニブ及びトラメチニブの吸収は速やかであると考えられた。
- 反復投与時の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は単回投与時よりも減少し、ダブラフェニブが自己代謝酵素を誘導する結果を支持した。
- 血漿中のダブラフェニブ及び代謝物濃度は Week 8 以降のばらつきが大きいものの、Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。
- 血漿中トラメチニブトラフ濃度は Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

第 II 相部分

第 II 相部分には、BRAF V600E 変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者 6 例が登録され、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の有効性、安全性及び忍容性が評価された。

有効性

- 治験責任医師判定において、BRAF V600E 変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者 6 例中 5 例で奏効（確定）［CR（確定）（2 例、33%）又は PR（確定）（3 例、50%）］が確認された。主要評価項目の確定奏効率は 83%（90%信頼区間：41.8～99.1%、95%信頼区間：35.9～99.6%）であった。
- 正確な 2 項検定（片側 α=0.05）の結果、治験実施計画書に規定された帰無仮説（確定奏効率が 10%以下）は棄却された（$p<0.0001$）。
- 独立判定においても第 II 相部分の 6 例中 5 例で奏効（PR）（確定）（確定奏効率 83%）が確認された。奏効例のうち 1 例では CR（未確定）が確認された。奏効（PR）

が認められた 5 例は、治験責任医師判定において奏効（CR 又は PR）が確認された 5 例と一致していた。

- データカットオフ時点で PFS 及び奏効期間のイベント（病勢進行又は死亡）が確認された被験者は 6 例中 2 例であり、PFS 及び奏効期間のデータは成熟していなかった。
- BRAF V600K 変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者における使用経験は得られなかった。
- ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法は日本人悪性黒色腫患者においても臨床開発を進めるのに十分な有効性を持つことが確認された。

安全性及び忍容性

- 第 II 相部分の 6 例で比較的多く見られた有害事象（3 例以上、50%以上）は、発熱、末梢性浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び口内炎であった。これらの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。
- ほとんどの有害事象の重症度（グレード）は、Grade 1 又は 2 であった。第 II 相部分の 3 例で観察された Grade 3 又は 4 の有害事象は血中リン減少（Grade 3）、好中球減少症（Grade 3）及びブドウ膜炎（Grade 3）であり、それぞれの事象は 1 例ずつにおいて報告された。
- 治験薬の投与中止に至った事象は 1 例［ブドウ膜炎（Grade 3）］で報告されたが、残りの 5 例では減量することなく、対症療法又は治験薬の投与中断で有害事象の管理が可能であった。
- 適切な対症療法を実施することで、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）併用療法の忍容性は総じて良好であった。

以上、本試験に参加した日本人皮膚悪性黒色腫患者 12 例において得られた、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）併用療法の安全性、有効性及び薬物動態の評価結果は海外臨床試験成績と大きな違いはなかった。

18. 報告書の日付

2015 年 2 月

治験実施計画書番号	MEK116885
被験者番号	000001
安全性データベース管理番号	B0949267A
投与群	トラメチニブ、ダブラフェニブ
重篤な有害事象	肺臓炎
転帰	回復

48 歳、女性。

2013 年 9 月 30 日、被験者は本試験に組み入れられた。2013 年 10 月 1 日、被験者はダブラフェニブ 150 mg 2 回、トラメチニブ 2 mg 1 回の投与を開始した。2013 年 11 月 16 日、被験者は咽頭痛を発現した。2013 年 11 月 18 日、被験者は夜間咳嗽を発現した。2013 年 11 月 22 日、被験者は嗄声を発現した。2013 年 11 月 27 日、8 週目の腫瘍の大きさを評価するために CT を施行し、肺感染を示唆する影を発見された。治験薬の投与を開始して 58 日後の 2013 年 11 月 28 日、被験者はグレード 2 の非定形抗酸菌症を発現し、入院した。この日、治験薬の投与は中断された。この事象は報告時未回復だった。被験者は肺炎を発現し、入院した。2013 年 12 月 2 日、事象名が非結核性マイコバクテリウム感染の疑いに変更された。画像診断の結果から薬剤性間質性肺炎の可能性は低く、また患者の家族歴に非結核性マイコバクテリウム感染があり、さらに患者自身も 1 年前に医師により非結核性マイコバクテリウム感染の疑いがあると診断されていたためである。そのため、経過観察と詳細調査は継続された。2013 年 12 月 4 日、喀痰検査の結果マイコバクテリウム感染は否定された。2013 年 12 月 5 日、CT が行われ、中葉の影が減少しているのが確認された。そのため、細菌性肺炎の疑いが強いと診断された。2013 年 12 月 6 日、治験薬の投与が再開された。2013 年 12 月 16 日、CT が施行され、肺炎が悪化していないことが確認された。2013 年 12 月 21 日、患者は退院し、外来での経過観察に移行した。2014 年 1 月 15 日、CT が施行され、肺の下葉の影が悪化しているのを確認された。被験者はグレード 1 の薬剤性肺炎の疑いがあった。治験薬の投与は減量して続けられた。咳などの呼吸器症状は発現していなかった。2014 年 2 月 13 日、CT を施行し、肺の下葉の影は消えていなかったが薄くなっている事が確認された。2014 年 3 月 19 日、改善が確認された。2014 年 5 月 14 日、治験薬の投与が中断され、2014 年 5 月 15 日、肺炎が消滅しているのを CT で確認された。2014 年 5 月 28 日、薬剤性肺炎から回復したと診断された。これらの事象は治験薬と関連ありと判断された。2014 年 6 月 10 日、被験者の既往歴に非定形抗酸菌感染症、過敏症、悪性黒色腫を含む、という追加情報を入手した。併用薬にはモルヒネ、ロキソプロフェン、テプレノン、酸化マグネシウム、プルゼニド、尿素、ジフェンヒドラミン、ヘパリン、クロベタゾールプロピオン酸エステルを投与されていた。治験責任医師は、肺炎が進行した後、治験薬を中断すると改善するようであったこと、治験薬を再開するとともに肺炎が再発したため、薬剤性肺炎が疑われること、症状は治験薬を減薬するとともに改善したこと、これらを総合的に判断して肺炎と治験薬との因果関係は有と判断した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、肺臓炎とダブラフェニブとの因果関係を有と評価しているが、明確な因果関係が明らかではないことから、治験依頼者は、肺臓炎とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師の意見同様、肺臓炎とトラメチニブとの因果関係は否定できないと考える。

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116885試験）

	因果関係を問わない			因果関係あり		
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)
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)
疲労	1(17)	0	1(8)	0	0	0
浮腫	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
疼痛	1(17)	0	1(8)	0	0	0
臨床検査	5(83)	6(100)	11(92)	4(67)	5(83)	9(75)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(67)	3(50)	7(58)	3(50)	3(50)	6(50)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(50)	2(33)	5(42)	2(33)	2(33)	4(33)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
血中アルブミン減少	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
血圧上昇	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
駆出率減少	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験治療開始時から治験治療中止後30日までとする。
Data Source: CSR(2014N196181_00)　Table7.030, Table 7.070
Population: ATS集団
T040_17.sas 1.733.309.130

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116885試験）

	因果関係を問わない			因果関係あり		
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)
心電図ＱＴ延長	1(17)	0	1(8)	0	0	0
好酸球数増加	1(17)	0	1(8)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1(17)	1(8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
血小板数減少	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
体重増加	1(17)	0	1(8)	0	0	0
白血球数減少	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
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)
口唇炎	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
齲歯	0	1(17)	1(8)	0	0	0
口内乾燥	1(17)	0	1(8)	0	0	0
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)
背部痛	1(17)	0	1(8)	0	0	0
筋痙縮	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験治療開始時から治験治療中止後30日までとする。
Data Source: CSR(2014N196181_00)　Table7.030, Table 7.070
Population: ATS集団
T040_17.sas 1.733.309.130

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116885試験）

	因果関係を問わない			因果関係あり		
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)
筋力低下	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
四肢痛	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
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)
水疱性皮膚炎	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
皮膚乾燥	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
そう痒症	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
発疹	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
蕁麻疹	1(17)	0	1(8)	0	0	0
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
気管支炎	0	1(17)	1(8)	0	0	0
帯状疱疹	1(17)	0	1(8)	0	0	0
爪囲炎	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
細菌性肺炎	0	1(17)	1(8)	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)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験治療開始時から治験治療中止後30日までとする。
Data Source: CSR(2014N196181_00)　Table7.030, Table 7.070
Population: ATS集団
T040_17.sas 1.733.309.130

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116885試験）

	因果関係を問わない			因果関係あり		
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法 （第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法 （第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法 （第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法 （第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)
末梢性ニューロパチー	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
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)
白血球減少症	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
眼障害	1(17)	2(33)	3(25)	1(17)	2(33)	3(25)
網膜剥離	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
ブドウ膜炎	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
視力障害	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(33)	1(17)	3(25)	2(33)	0	2(17)
咳嗽	0	1(17)	1(8)	0	0	0
鼻の炎症	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
肺臓炎	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
免疫系障害	2(33)	0	2(17)	0	0	0
造影剤アレルギー	1(17)	0	1(8)	0	0	0
過敏症	1(17)	0	1(8)	0	0	0
心臓障害	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験治療開始時から治験治療中止後30日までとする。
Data Source: CSR(2014N196181_00)　Table7.030, Table 7.070
Population: ATS集団
T040_17.sas 1.733.309.130

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116885試験）

	因果関係を問わない			因果関係あり		
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法 （第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法 （第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法 （第I相部分） (N=6)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法 （第II相部分） (N=6)	合計 (N=12)
耳および迷路障害	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
感音性難聴	0	1(17)	1(8)	0	1(17)	1(8)
肝胆道系障害	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
肝機能異常	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1(17)	1(8)	0	0	0
熱傷	0	1(17)	1(8)	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）	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)
脂漏性角化症	1(17)	0	1(8)	1(17)	0	1(8)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 17.0
有害事象の収集期間：治験治療開始時から治験治療中止後30日までとする。
Data Source: CSR(2014N196181_00)　Table7.030, Table 7.070
Population: ATS集団
T040_17.sas 1.733.309.130