MEK116513試験

MEK116513 試験（COMBI-V 試験）

1. 治験の標題

A Phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor dabrafenib and the MEK inhibitor trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma

2. 報告書番号

2014N210212_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、28 ヵ国 163 施設で実施された。

4. 公表文献

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015; 372(1):30-9.

5. 治験期間

試験開始：2012 年 6 月 4 日

データカットオフ：2014 年 4 月 17 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

主要目的：

BRAF V600E 又は BRAF V600K 変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫の被験者を対象に、全生存期間（OS）を指標としてベムラフェニブ単剤療法に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の優越性を検証する。

副次的目的：

- 以下の評価項目について、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とベムラフェニブ単剤療法群を比較する。
  - 無増悪生存期間（PFS）
  - 奏効率
  - 奏効期間

- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性を評価する。これには扁平上皮癌及び他の増殖性皮膚疾患の発現率の検討を含む。

探索的目的：

- 健康関連 QOL のベースラインからの変化について、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とベムラフェニブ単剤療法群を比較する。

8. 治験方法

本試験は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法とベムラフェニブ単剤療法を比較する 2 群間非盲検の第 III 相試験である。組織学的に診断された進行性（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適格性を確認した。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は、スクリーニング時に中央測定機関で bioMérieux THxID BRAF IUO Assay を用いて実施した。全身性抗悪性腫瘍療法を進行性又は転移性の悪性黒色腫に対して実施していた患者は登録不可としたが、術後補助療法としてのみ実施していた患者は登録可能とした。計 704 例をダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とベムラフェニブ単剤療法群に 1 対 1 の割合で無作為化割付けした（目標症例数は各群 347 例、合計 694 例であった）。層別因子は、乳酸脱水素酵素（LDH）値［基準値上限（ULN）超又は ULN 以下］及び BRAF 遺伝子変異のタイプ（V600E 又は V600K）とした。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、両剤それぞれの単剤療法の推奨用量（ダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回）を経口投与し、対照群（ベムラフェニブ単剤療法群）ではベムラフェニブの推奨用量 1 回 960 mg を 1 日 2 回経口投与した。

被験者は、進行（PD）、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した。また、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）ver 1.1 に基づく PD が判定された被験者でも、治験治療に対する忍容性が未だ良好であり、客観的なベネフィットが認められ、限定的な病勢進行しか認められない場合、治験責任医師は治験依頼者（メディカルモニター）の文書による許可を得て、治験治療を継続することを可能とした。

本試験では、最終解析に要する死亡例数（288 例）の 70%（202 例）に達した時点で、OS の中間解析を行う計画であった。202 例の死亡が確認された時点で、中間解析のカットオフ日を 2014 年 4 月 17 日と決定した。カットオフ時点の死亡例数は 222 例（最終解析に要する死亡例数の 77%）に達していた。試験の中止基準は、中間解析時点での実際の情報量に基づき、治験実施計画書で事前に指定した方法で適切に調整した。

生存及び後治療（新たに実施された抗悪性腫瘍療法）に関する追跡調査は、すべての被験者が死亡、同意を撤回又は追跡不能となった時点又はすべての被験者が追跡 5 年以上となった時点のいずれか早い時点まで継続することとし、その時点を試験終了とした。

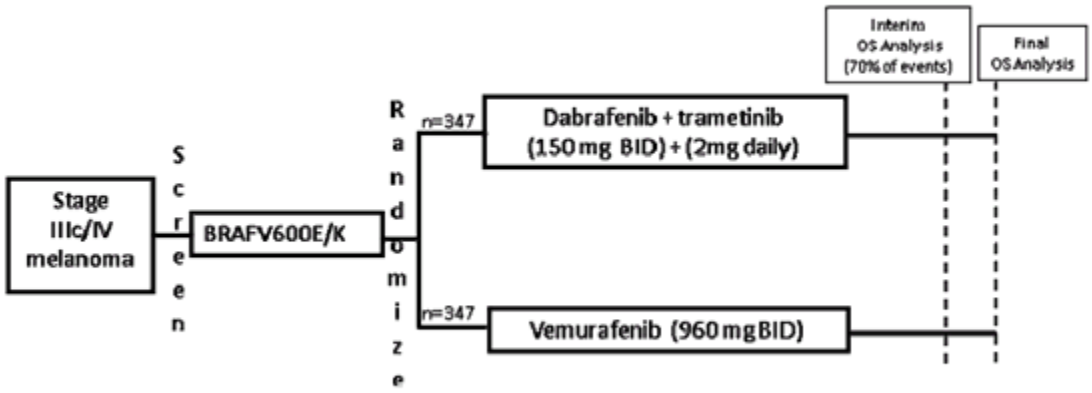


図 1　　試験デザイン

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 IIIc 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫と確定診断された BRAF V600E/K 変異陽性の 18 歳以上の患者。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は中央測定機関で bioMérieux THxID BRAF IUO Assay を用いて実施した。
- RECIST ver 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者。
- 抗悪性腫瘍療法の治療歴に関連したすべての毒性が、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4 [National Cancer Institute (NCI), 2009]に基づきグレード 1 以下である患者。
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の一般状態（PS）が 0～1 の患者。

除外基準

主要な除外基準を以下に示す。

- BRAF 阻害薬（ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、LGX818 及び XL281/BMS-908662 等）又は MEK 阻害薬（トラメチニブ、AZD6244 及び RDEA119 等）の治療歴を有する患者。
- 進行性（切除不能 IIIc 期）又は転移性（IV 期）の悪性黒色腫に対する抗悪性腫瘍剤による全身療法（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）の治療歴を有する患者。但し、術後補助療法としての抗悪性腫瘍剤による全身療法は許容される（ただし、イピリムマブによる治療は組入れ 8 週前までに終了することとした）。

- 他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、無病期間が 3 年以上の場合（例：二次癌が indolent な場合、又は 3 年以上前に二次癌が完全に治療されていた場合）又は悪性黒色腫以外の皮膚癌で完全に切除されていた場合は組入れ可とした。
- 脳転移のある患者。ただし、以下の場合は組入れ可能とした。
  - すべての脳転移病変が手術又は定位放射線（術後治療としての全脳照射も可）で完全に治療されている場合
  - 連続 2 回（6 週間を超える間隔）の MRI 又は CT で、脳転移病変が無作為化前 12 週間以上安定（病変が拡大していない等）であることが確認されており、かつ無作為化前 4 週間以上コルチコステロイド投与をしなくとも無症候性であり、かつ無作為化前 4 週間以上酵素誘導性抗痙攣薬を用いていない場合。
- 下記のいずれかの心血管系リスク又は既往のある患者。
  - 左室駆出率（LVEF）値が基準値下限より低い
  - 心電図上の Bazett's formula 補正 QT 間隔（QTcB）が 480 msec 以上
  - 高血圧治療薬による血圧コントロール不良の患者（収縮期血圧が 140 mmHg 超及び／又は拡張期血圧が 90 mmHg 超）
- 管理不能な電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）、QT 延長症候群又は QT 間隔を延長する作用が知られている医薬品を服薬中の患者。
- 網膜静脈閉塞（RVO）又は中心性漿液性網膜症（CSR）を有する又は既往のある患者。

10. 治療及び投与

ダブラフェニブ及びトラメチニブは、各単剤療法の推奨用量（ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回）を可能な限り毎日同時刻に経口投与することとした。なお、2 回目のダブラフェニブ 150 mg の投与は、朝の投与から約 12 時間後とした。ベムラフェニブは推奨用量（1 回 960 mg 1 日 2 回）を経口投与した。

本試験で使用した治験薬のバッチ番号を表 1 に示す。

表 1　治験薬のバッチ番号

治験薬	含量／剤形／投与経路	バッチ番号
ダブラフェニブ	50 mg／カプセル／経口	0000452850, 0000465054, 0000475121, 0000496154, 0000496803, R578074
	75 mg／カプセル／経口	0000449011, 0000457002, 0000466516, 0000475177, 0000475182, 0000492038, 0000511558, 0000527306, R578261, R635150, R645987, R658865
トラメチニブ	0.5 mg[a]／錠剤／経口	111315362, 122370155, 132372786, 132377107, 132377108
	2 mg／錠剤／経口	111320339, 122370156, 132372788, 132377112
ベムラフェニブ	240 mg／錠剤／経口	M1000M4

a. トラメチニブ（又はプラセボ）0.5 mg 錠は減量時のみ処方することを Study Procedure Manual で規定した

11. 評価基準

主要評価項目

主要評価項目は OS とし、無作為化割付けされた時点から死亡（死亡原因は問わない）までの期間とした。

副次評価項目

- PFS：無作為化割付けされた時点から RECIST ver 1.1 に従い治験責任医師判定に基づく PD が確認された日又は死亡（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
- 奏効率：RECIST ver 1.1 に基づき確定した完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた被験者の割合
- 奏効期間：確定奏効が認められた被験者のうち、最初に CR 又は PR が認められてから PD 又は死亡（死亡原因は問わない）までの期間
- 有害事象及び臨床評価（バイタルサイン、理学的検査、眼科学的検査、12 誘導心電図、心エコー検査、臨床検査）による安全性

探索的評価項目

健康関連 QOL のベースラインからの変化を、以下の質問票を用いて評価した。

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の Quality of Life Questionnaire Core 30（QLQ-C30）
- EuroQol-5D（EQ-5D）
- Functional Assessment of Cancer Therap-Melanoma（FACT-M）

有効性の評価方法

病勢進行及び奏効については、RECIST ver 1.1 に基づき評価した。

ベースライン時に、胸部／腹部／骨盤の CT スキャン又は腹部／骨盤及び既知の病変領域の MRI、皮膚病変の写真撮影、並びに触知可能病変の臨床的評価を実施した。また、脳転移を除外するため、スクリーニング時に脳 MRI（推奨）又は CT スキャンをすべての被験者で実施することとした。

ベースライン後の評価時点（8 週時、その後は 8 週ごとに 56 週まで、それ以降は 12 週ごとに）に、画像検査（CT、MRI）及び／又は医療写真又は直接測定によって特定された病変を RECIST ver 1.1 に従って評価し、CR、PR、安定（SD）又は PD のいずれかを記録することとした。

いずれの群でも PD が確認される前に治験薬の投与を中止した被験者では、PD、死亡又は同意の撤回のいずれかが最初に記録されるまで、予定されたスケジュールに従い評価を継続することとした。また、これらの被験者に対して生存及び後治療（新たに実施された抗悪性腫瘍療法）について、来院、電話又はメールにより追跡調査を行った。この調査は試験完了／中止又は死亡のいずれか早い時点まで継続することとした。

安全性の評価項目

安全性の評価項目は有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、理学的検査、眼科学的検査、ECOG PS、12 誘導心電図、心エコー検査、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）とした。

治験実施計画書において、通常の重篤な有害事象の他に入院の有無にかかわらず以下の有害事象を試験固有の重篤な有害事象として定義した。

- 高ビリルビン血症を伴う薬物性肝障害の可能性のある事象
- 新たな原発癌
- 臨床的に重要な臨床検査値異常
- 治験実施計画書に定めた重篤な有害事象の基準に合致する LVEF 低下
- 網膜色素上皮剥離（RPED）及び RVO
- 低血圧、静脈内輸液を要する脱水又は重度の悪寒（rigors/chills）を伴う発熱

12. 統計手法

目標症例数及び被験者数の設定根拠

目標症例数は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とベムラフェニブ単剤療法群の OS の比較に基づき算出した。症例数の設定に用いた仮定を以下に示す。

- 指数分布に従う生存時間
- ハザード比 0.675（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の OS 中央値を 20 ヵ月、ベムラフェニブ単剤療法群を 13.5 ヵ月と仮定）
- 1 対 1 の割合での無作為化割付け
- 真に差がない時に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群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）
- 真に差がある時に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の優越性を主張できる確率が 90%［検出力＝1-（第 2 種の過誤確率）］
- 最初の 6 ヵ月は 18 例／月、それ以降は 75 例／月が組み入れられるとした場合の組入れ期間は約 13 ヵ月
- 最終解析で必要とされる死亡例数の約 70%が両群で認められた時点で、主要評価項目の OS に基づいた優越性及び無益性に対する中間解析を実施

最終解析において、OS でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群のベムラフェニブ単剤療法群に対する 48%の改善（ハザード比 0.675）を示すために、検出力 90%の達成に必要なイベント数は 288 件であった。このため、合計で 694 例（各群 347 例）の被験者の組入れを必要とし、試験開始 22 ヵ月後に最終解析が予定された。

解析対象集団

- Intention-to-Treat（ITT）集団：治験薬投与の有無にかかわらず、無作為化割付けされた全ての被験者から構成された。無作為化された投与群に基づいた本集団は、有効性の主

要解析対象集団とした。割付け番号が付与された被験者は、無作為化割付けされたものとみなした。

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与した無作為化割付けされたすべての被験者で、無作為化割付けされた投与群と実際に投与された薬剤とが違う場合は、実際の投与された治療に基づくこととした。

中間解析

OS の中間解析は、最終解析に要する死亡例数（288 例）の 70%（202 例）に達した時点で行う計画であった。202 例目の死亡が確定したため、中間解析のカットオフ日を 2014 年 4 月 17 日と決定した。

治験実施計画書において、有効性の基準については、中間解析時の実際の死亡例数で調整することが規定されていた。中間解析時点における実際の死亡例数は 222 例（最終解析に要する死亡例数の 77%）であった。治験実施計画書で想定した中止基準（最終解析に要する死亡例数の 70%）及び実際の中止基準（最終解析に要する死亡例数の 77%）を表 2 に示す。

2014 年 7 月 9 日に開催された独立データモニタリング委員会（IDMC）の検討では、治験実施計画書の規定に基づき調整した中止基準［有効性の試験中止の両側 p 値（<0.0214）及び無益性の試験中止の両側 p 値（>0.2210）］を用いて検討を行った。

表 2　　中間解析の試験の中止基準

	中間解析の有効性の中止基準		中間解析の無益性の中止基準
	ハザード比	両側 p 値	両側 p 値
治験実施計画書に記載した中間解析時の中止基準（期待死亡数 N=202）	<0.6992	<0.0148	>0.3466
実際の中間解析時の中止基準（観察死亡数 N=222）	<0.7318	<0.0214	>0.2210

解析計画の重要な変更

解析計画書においては、片側 p 値を用いて試験中止の検討を行うこととしていたが、本報告書においては、両側 p 値を用いて試験中止の検討を行った。

独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告

2014 年 7 月 9 日及び 14 日に開催された IDMC において、有効性に基づく試験中止の勧告を受けた。よって、本中間解析が、OS の最終解析結果となった。

有効性

OS は死亡理由にかかわらず、無作為化割付けされた日から死亡日までの期間とした。解析時点で生存していた被験者は、生存の最終確認日を OS の打切り日とした。OS は Kaplan-Meier 法を用いて要約し、BRAF 変異（V600E 又は V600K）及びベースライン時の LDH（基準値上限以下又は基準値上限超）で層別した層別 log-rank 検定を用い、生存曲線を群間で比

較した。層別 log-rank 検定に基づくハザード比の Pike 推定量及びその 95%信頼区間を示した。また、死亡数が十分である場合、各群の OS について、中央値、25%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値を 95%信頼区間と共に算出した。

PFS は無作為化割付けされた日から、治験責任医師が放射線学的検査に基づき PD と判定した日又は死亡日のいずれか早い日付までの期間と定義した。

PFS は Kaplan-Meier 法を用いて要約し、BRAF 変異（V600E 又は V600K）及びベースライン時 LDH（基準値上限以下又は基準値上限超）で層別した層別 log-rank 検定を用いて 2 療法群を比較した。また、上記で層別したハザード比の Pike 推定量及びその 95%信頼区間を算出した。進行又は死亡の数が十分な数に達した場合、PFS の中央値、25%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値を Brookmeyer-Crowley 法による 95%信頼区間と共に算出した。

ITT 集団を対象に、以下の PFS の感度解析を実施した。

- 病状悪化をイベントに含める。
- 後治療（新たに実施された抗悪性腫瘍療法）の開始をイベントに含める。
- 追跡調査不能後又は後治療（抗悪性腫瘍療法）開始後の放射線学的検査に基づく PD をイベントに含める。
- 治験責任医師の病変評価に基づいて機械的に総合効果を求め、PFS を算出する。

奏効率の解析については、最良総合効果（確定）を群ごとに集計し、各群の奏効率に対する 95%信頼区間を算出し、2 群間の奏効率を $\chi 2$ 乗検定を用いて比較した。

奏効期間の中央値は、Kaplan-Meier 法で算出した（算出可能な場合）。PD 又は理由に係わらず死亡した被験者数が十分な数に達した場合には、25%点及び 75%点も 95%信頼区間と共に算出した。

安全性

有害事象：

症例報告書に記載された有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 17.0 を用いてコーディングした。有害事象のグレードは、CTCAE ver. 4.0 に基づき、治験責任医師が 5 段階（Grade 1～5）で評価した。

すべての有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、治験薬減量に至った有害事象、治験薬投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象及び治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象の要約を作成した。最大グレード別の有害事象を発現した被験者数とその割合の要約も作成した。

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、新たな原発性黒色腫、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、高血糖、肝事象等について集計した。注目すべき有害事象のカテゴリー及び各カテゴリーに含まれる有害事象（MedDRA 基本語）は、本報告書作成時に治験依頼者の Safety Review Team（SRT）が特定した。

有害事象の収集期間は、治験実施計画書に従い治験薬の初回投与から治験薬の投与中止30 日後までとした。

臨床検査値：

血液学的検査及び血液生化学検査のデータは CTCAE v4.0 に基づきグレード分類し、ベースライン時から最悪値へのグレードの変化を要約した。CTCAE でグレードが規定されていない検査項目は、基準値範囲を指標としてベースラインから最悪値への変化を要約した。

その他の安全性：

以下の安全性評価について要約した。特記しない限り、各評価時点での集計は測定値のある被験者を対象に実施した。

- バイタルサイン
- ECOG PS
- 12 誘導心電図
- LVEF 測定
- 眼検査（ベースライン及び Week 4）

健康関連 QOL の解析

健康関連 QOL の評価は、EORTC-QLQ-C30、EQ-5D 及び FACT-M を用いた。

各質問票における以下のスコアに関して、ベースラインスコアを共変量に用いて、平均スコアの変化量を反復測定の共分散分析（ANCOVA)で解析した。

- EORTC-QLQ-C30：15 ドメインのスコア
- EQ-5D：効用値及び視覚評価法スコア
- FACT-M：悪性黒色腫サブスケールスコア

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 3 に、各治験薬の投与状況を表 4 に示す。

データカットオフ時点（2014 年 4 月 17 日）で、ベムラフェニブ単剤療法群（35%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（28%）の死亡例数は少なかった。試験を中止した被験者の割合は、群間で大きな差は認められなかった（表 3）。

また、治験薬の投与を継続中の被験者は、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で約 2 倍であった（表 4）。

表 3　　被験者の内訳（ITT 集団）

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

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.1110

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

b. 服薬遵守不良であった（被験者 3575）

表 4　　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

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

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

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

b. ベムラフェニブ単剤療法群の 5 例（被験者 6612、6751、6927、6941 及び 10522）では、有害事象のため治験薬の投与中止に至ったが、CRF の異なる場所に記載されたため、本表での集計には含まれなかった。しかし、「治験薬の投与中止に至った有害事象」の表で、これら 5 例も含めて集計した

c. 被験者 7072 は有害事象のため同意撤回した。この中止は「治験薬の投与中止に至った有害事象」には含まれなかった

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

13.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 5 に示す。

無作為化割付けされた 704 例を ITT 集団とした。被験者の大部分（629 例）が BRAF V600E 変異陽性集団であった。

表 5　　解析対象集団

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352)	合計 (N=704)
ITT 集団 [a]	352	352	704
安全性解析対象集団 [b]	350	349	699
BRAF V600E 変異陽性集団 [c]	312	317	629
BRAF V600K 変異陽性集団 [c]	34	34	68

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.0010

a. 治験薬の投与にかかわらず、無作為化割付けされた被験者集団を ITT 集団とした

b. 無作為化割付けされ 1 回以上治験薬を投与した被験者集団を安全性解析対象集団とした

c. ITT 集団の部分集団として、BRAF V600E 又は BRAF V600K 変異陽性が認められた被験者から、それぞれ BRAF V600E 変異陽性集団及び BRAF V600K 変異陽性集団を構成した。BRAF V600E 及び BRAF V600K の両方に変異陽性が認められた被験者はこの解析対象集団から除外した

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 6 に示す。

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群でほぼ同様であったが、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では男性が多く、スクリーニング時の病変部位数が 3 未満である被験者数は全体の 54%であった。

IV 期 M1c の被験者が大半（全体で 61%）であった。また、全体で、LDH の基準値上限以下の被験者が 67%であり、ECOG PS が 0 の被験者が 70%であり、内臓病変のある被験者が 78%であった。

表 6　　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（ITT 集団）

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

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352)	合計 (N=704)
ベースライン時の測定可能病変, n (%)			
あり	351 (>99)	350 (>99)	701 (>99)
なし	0	2 (<1)	2 (<1)
免疫療法歴（補助療法）[a], n (%)			
あり	61 (17)	93 (26)	154 (22)
なし	291 (83)	259 (74)	550 (78)
ベースライン時の ECOG PS, n (%)			
1	102 (29)	104 (30)	206 (29)
0	248 (70)	248 (70)	496 (70)
BRAF 遺伝子変異 [b, c], n (%)			
V600E	312 (89)	317 (90)	629 (89)
V600K	34 (10)	34 (10)	68 (10)
V600E 及び V600K	5 (1)	1 (<1)	6 (<1)
スクリーニング時の病期, n (%)			
IVM1c	221 (63)	208 (59)	429 (61)
IIIc／IVM1a／IVM1b	130(37)	143 (41)	273 (39)
スクリーニング時の M 分類, n (%)			
M0	14 (4)	26 (7)	40 (6)
M1a	55 (16)	50 (14)	105 (15)
M1b	61 (17)	67 (19)	128 (18)
M1c	221 (63)	208 (59)	429 (61)
不明	0	1 (<1)	1 (<1)
ベースライン時 LDH [b], n (%)			
基準値上限超	118 (34)	114 (32)	232 (33)
基準値上限以下	233 (66)	238 (68)	471 (67)
ベースライン時の内臓病変, n (%)			
あり	278 (79)	271 (77)	549 (78)
なし	73 (21)	81 (23)	154 (22)
ベースライン時の病変部位数, n (%)			
3 未満	177 (50)	201 (57)	378 (54)
3 以上	174 (49)	151 (43)	325 (46)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.2010, Table 1.2020, Table 1.2030, Table 1.3220, Table 1.7023, Table 2.0020

a. インターフェロン、インターフェロン α、インターフェロン α-2B、インターフェロン γ、インターロイキン 2、アルデスロイキンは免疫療法に再分類した。ダカルバジンは化学療法に分類した。盲検化の試験治療は不明に分類した。

b. 本表では症例報告書のデータを用いて集計した。層別因子のカテゴリーについては、無作為化割付けオーダーリングシステムで使用したカテゴリーに基づいた。ベースライン時の LDH 及び BRAF 遺伝子変異については症例報告書に記録された情報を用いて集計した。

c. 野生型 BRAF を有する 1 例（試験者 10642）はこの要約には含めず、BRAF 遺伝子変異の全ての部分集団解析から除外した（腫瘍組織検体が BRAF 変異陽性の中央検査期間に送付されなかった逸脱があった）

13.4.　前治療

前治療の要約を表 7 に示す。

被験者の 704 例中 627 例（89%）に、転移性病変に対するものではない、悪性腫瘍に対する前治療歴があった。全身療法はすべて、組入れ基準に従い術前又は術後の補助療法であった。試験全体で 612 例（87%）の被験者が外科的治療を受けていた。免疫療法を除き、前治療歴は両群でほぼ同様であった。免疫療法歴のある被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ単剤療法群で多かった。

抗悪性腫瘍療法を受けた被験者のうち、179 例（25%）の被験者が前治療薬の投与を受けていた。イピリムマブの投与歴のある患者はほとんどいなかったが（ダブラフェニブ／トラ

メチニブ併用療法群 2 例、ベムラフェニブ単剤療法群 5 例）、インターフェロン（インターフェロン、インターフェロン α、インターフェロン α-2b 及びインターフェロン γ）の投与歴のある被験者は試験全体で 142 例（20%）（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 16%、ベムラフェニブ単剤療法群 24%）であった。

表 7　　前治療の要約（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352)	合計 (N=704)
抗悪性腫瘍療法の前治療歴のある被験者, n (%)	309 (88)	318 (90)	627 (89)
化学療法	13 (4)	6 (2)	19 (3)
免疫療法 [a]	61 (17)	93 (26)	154 (22)
生物療法	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
外科手術	302 (86)	310 (88)	612 (87)
放射線療法	53 (15)	61 (17)	114 (16)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.7023

a. インターフェロン、インターフェロン α、インターフェロン α-2B、インターフェロン γ、インターロイキン 2、アルデスロイキンは免疫療法に再分類した。ダカルバジンは化学療法に分類した。盲検化の試験治療は不明に分類した。

14. 有効性の結果

14.1.　主要評価項目

本試験の主要評価項目である OS の要約を表 8 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではベムラフェニブ単剤療法群と比べて統計学的に有意な死亡リスクの低下を示した（ハザード比 0.69、95%信頼区間：0.53～0.89、p=0.005）。両群の Kaplan-Meier 曲線は 3～4 ヵ月の早期の段階で分離し、調査期間の中央値の時点でも分離していた。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の調査期間の中央値は 11.0 ヵ月、ベムラフェニブ単剤療法群の調査期間の中央値は 10.0 ヵ月であった。中間解析の有効性の中止基準（両側 p 値<0.0214）に到達したため、IDMC は本試験の中止を勧告した。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の OS は中央値に到達せず、ベムラフェニブ単剤療法群における OS の中央値は 17.2 ヵ月であった。

表 8　　OS の要約（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=352）	ベムラフェニブ単剤療法群（N=352）
被験者数, n (%)		
死亡（イベント）	100 (28)	122 (35)
打切り、追跡調査終了	16 (5)	28 (8)
打切り、追跡調査継続中	236 (67)	202 (57)
OS の推定値（ヵ月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	10.9 (9.3, 13.8)	8.9 (7.8, 10.4)
中央値（95%信頼区間）	NR (18.3, NR)	17.2 (16.4, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (18.0, NR)
調整ハザード比[b]		
推定値（95%信頼区間）	0.69 (0.53, 0.89)	
層別 log-rank 検定、両側 p 値[b]	0.005	
層別 log-rank 検定、片側 p 値[b]	0.002	

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.1010
NR: 到達せず
a. 四分位数の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. 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、ベムラフェニブ単剤療法群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が、リスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-Rank 検定の p 値は、無作為化時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 遺伝子変異）で調整した

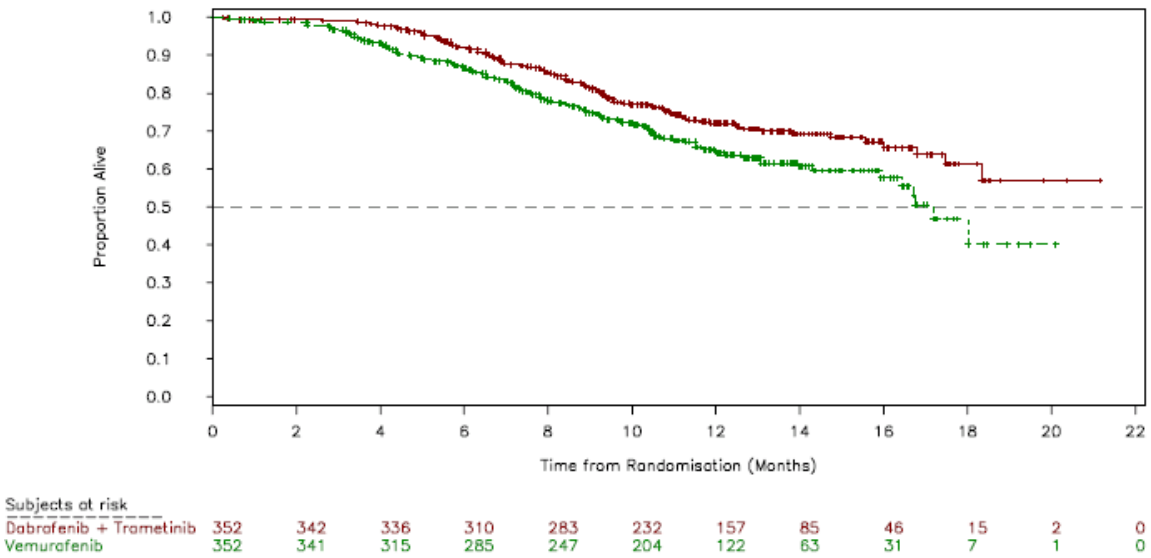


図 2　　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.0010

OS の部分集団解析

以下の部分集団において OS を解析した。

- BRAF 変異（V600E、V600K）
- 性別
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ベースラインの LDH 値（基準値上限超、基準値上限以下）
- 病期（IVM1c 期、IIIc／IVM1a／IVM1b 期）

- ECOG PS（0、1）
- 内臓病変（あり、なし）
- 病変部位数（3 以上、3 未満)
- 免疫療法の前治療歴（あり、なし）

各部分集団での OS のハザード比及び 95%信頼区間を図 3 に示す。

OS の部分集団解析の結果、ECOG PS が 1 の部分集団及び内臓病変なしの部分集団を除いた全ての部分集団のハザード比において、ベムラフェニブ単剤療法群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で優位であった。

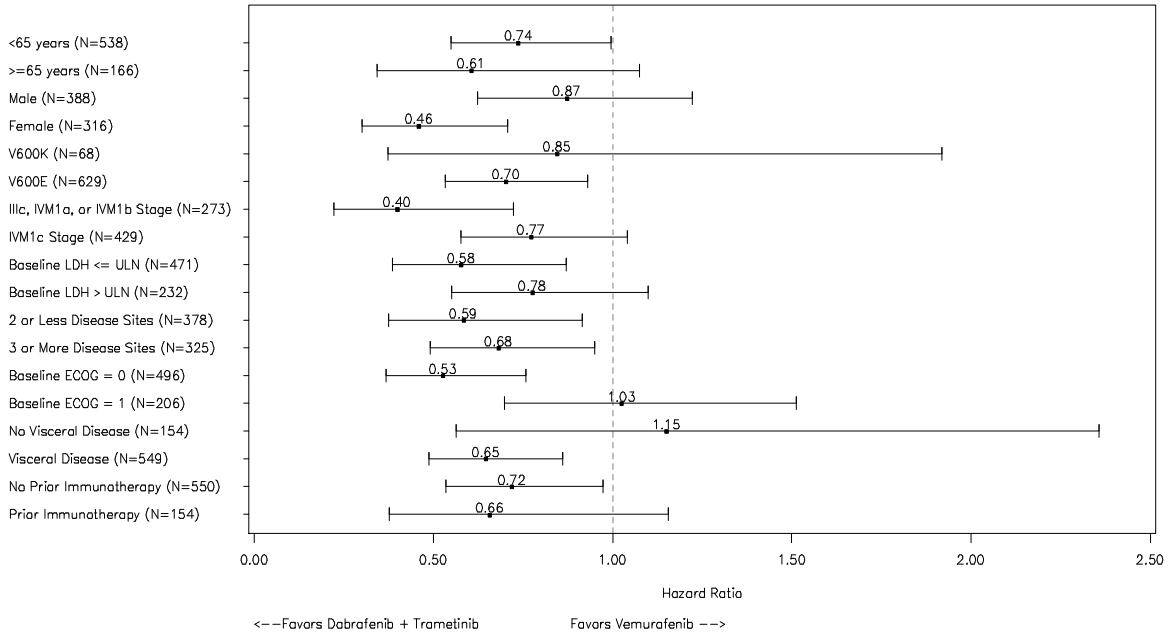


図 3　　各部分集団での OS のハザード比及び 95%信頼区間（ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.2014

14.2.　副次評価項目

14.2.1.　治験責任医師の判定に基づく PFS

治験責任医師判定に基づく PFS の要約を表 9 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 4 示す。

ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PD 又は死亡リスクは、統計学的に有意な低下が示された（ハザード比 0.56、95%信頼区間：0.46～0.69、p<0.001）。PFS の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 11.4 ヵ月、ベムラフェニブ単剤療法群が 7.3 ヵ月であった。

表 9　治験責任医師判定に基づく PFS（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352)
被験者数, n (%)		
進行又は死亡（イベント）	166 (47)	217 (62)
打切り、追跡調査終了	24 (7)	52 (15)
打切り、追跡調査継続中	162 (46)	83 (24)
PFS の推定値（ヵ月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	5.5 (5.3, 6.8)	3.7 (3.6, 3.9)
中央値（95%信頼区間）	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
75%点（95%信頼区間）	NR (16.1, NR)	12.9 (11.2, NR)
調整ハザード比[b]		
推定値（95%信頼区間）	0.56 (0.46, 0.69)	
層別 log-rank 検定、p 値[b]	<0.001	

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.2010
NR: 到達せず
a. 四分位点の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. 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、ベムラフェニブ単剤療法群と比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が、リスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-Rank 検定の p 値は、無作為化時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 遺伝子変異）で調整した

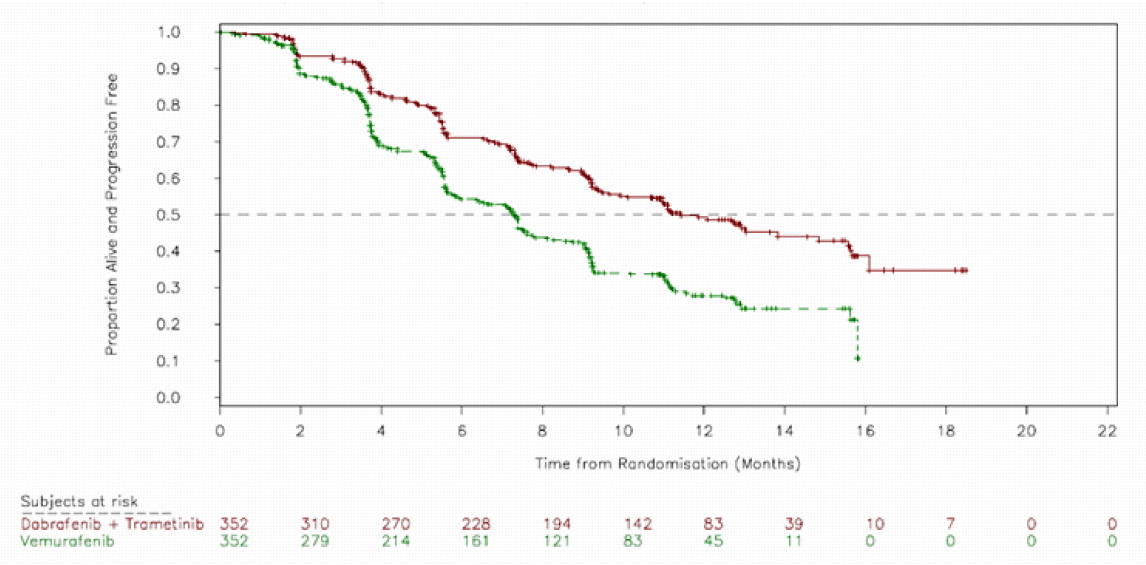


図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.0020

PFS の感度分析

PFS の感度分析におけるハザード比は 0.53～0.57 の範囲であり、上記の解析結果と一致していた（図 5）。

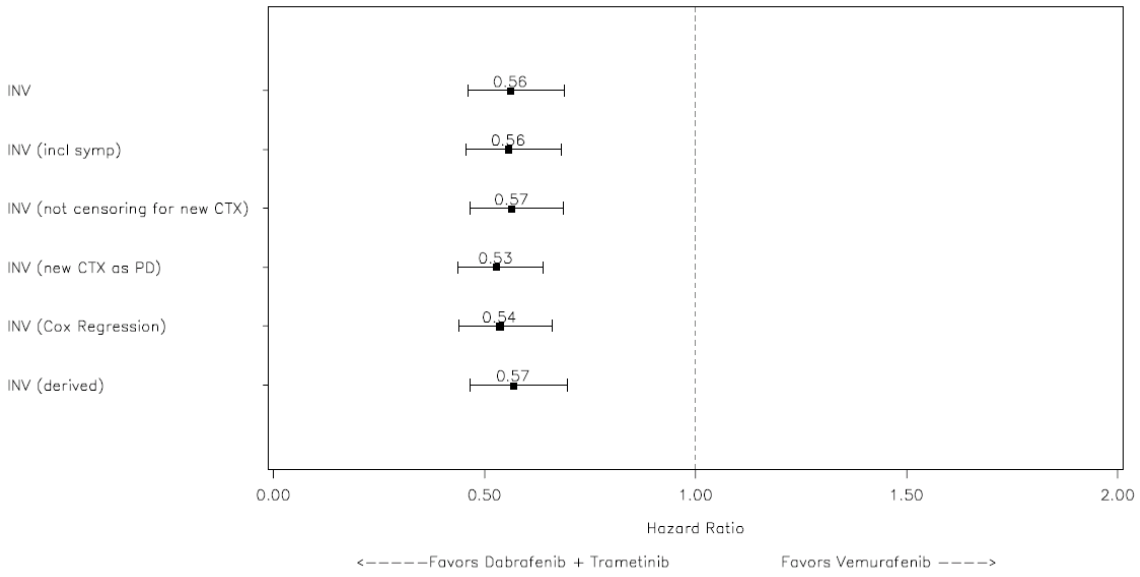


図 5　　PFS のハザード比及び 95%信頼区間（ITT 集団）

INV: 主要解析, INV (incl symp): 病状悪化をイベントに含める， INV (not censoring for new CTX): 後治療（新たに実施された抗悪性腫瘍療法）の開始をイベントに含める, INV (new CTX as PD): 追跡調査不能後又は抗悪性腫瘍療法開始後の放射線学的検査に基づく PD をイベントに含める, INV (Cox Regression): Cox 比例ハザード回帰分析, INV (derivered): 治験責任医師の病変評価に基づいて機械的に総合効果を求め、PFS を算出する。

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.2010

PFS の部分集団解析

以下の部分集団での PFS を解析した。

- BRAF 変異（V600E、V600K）
- 性別
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ベースラインの LDH 値（基準値上限超、基準値上限以下）
- 病期（IVM1c 期、IIIc／IVM1a／IVM1b 期）
- ECOG PS（0、1）
- 内臓病変（あり、なし）
- 病変部位数（3 以上、3 未満)
- 免疫療法の前治療（あり、なし）

各部分集団での PFS のハザード比及び 95%信頼区間を図 6 に示す。

PFS の部分集団解析の結果、全ての部分集団のハザード比において、ベムラフェニブ単剤療法群に比ベダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で優位であった。

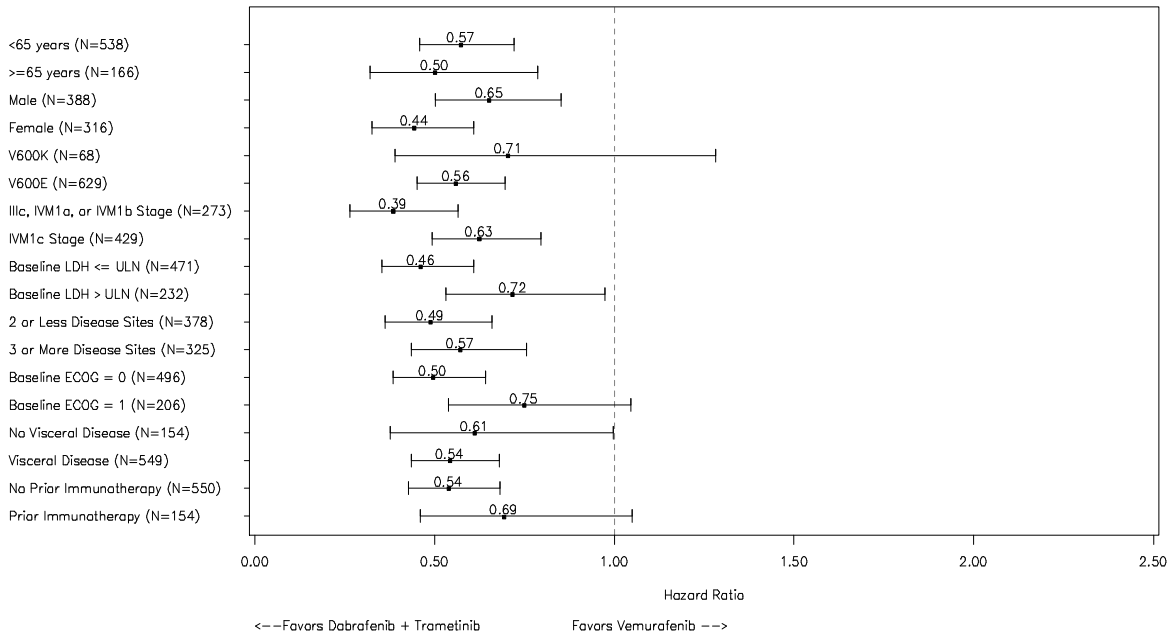


図 6　　各部分集団での PFS のハザード比及び 95%信頼区間（ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.2015

14.2.2.　奏効率

治験責任医師判定に基づく奏効率を表 10 に示す。

測定可能病変を有した被験者の確定奏効率は、ベムラフェニブ単剤療法群（51%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（64%）で高く、その差 13%は統計学的に有意であった（差の 95%信頼区間：5.7～20.2、p＝0.0005）。CR が認められた被験者の割合も、ベムラフェニブ単剤療法群（8%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（13%）で高かった。

表 10　　治験責任医師の判定に基づく確定奏効率（RECIST v1.1 Criteria）（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=351）n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群（N=350）n (%)
最良総合効果		
CR	47 (13)	27 (8)
PR	179 (51)	153 (44)
SD	92 (26)	106 (30)
PD	22 (6)	38 (11)
NE	11 (3)	26 (7)
奏効率（%）		
CR+PR	226 (64)	180 (51)
95%信頼区間	(59.1, 69.4)	(46.1, 56.8)
奏効率の差（%）		
CR+PR	13	
差の 95%信頼区間	(5.7, 20.2)	
p 値 [a]	0.0005	

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.3010
NE:評価不能
a. 2 群間の奏効率をχ2 乗検定を用いて比較した。CR 率（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 13%、ベムラフェニブ単剤療法群 8%）の差のχ2 乗検定による p 値は 0.015 であった。

14.2.3.　奏効期間

治験責任医師判定に基づく奏効期間を表 11 に示す。

奏効期間は治験責任医師判定に基づく確定奏効が認められた被験者を対象に評価した。奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 13.8 ヵ月（95%信頼区間：11.0～NR）、ベムラフェニブ単剤療法群で 7.5 ヵ月（95%信頼区間：7.3～9.3）であった。

表 11　　治験責任医師判定に基づく確定奏効期間（RECIST v1.1）（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=352）	ベムラフェニブ単剤療法群（N=352）
被験者数, n (%)		
n	226	181
進行又は死亡（イベント）	89 (39)	93 (51)
打切り、追跡調査終了	3 (1)	12 (7)
打切り、追跡調査継続中	134 (59)	76 (42)
奏効期間（月）		
25%点（95%信頼区間）	7.1 (5.6, 7.6)	5.6 (4.6, 5.7)
中央値（95%信頼区間）	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.4010
NR: 到達せず

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

治験薬（トラメチニブ、ダブラフェニブ及びベムラフェニブ）の曝露を表 12 に示す。

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

表 12　　治験薬の曝露（安全性解析対象集団）

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

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.0009, Table 3.0010, Table 3.0011

15.1.1.　治験薬の投与中断

治験薬の投与中断に至った被験者の割合は、ダブラフェニブ（64%）及びベムラフェニブ（62%）と比べてトラメチニブ（48%）で低かった。投与中断の期間は、いずれの群でも過半数の被験者で7日間以下であった（トラメチニブ65%、ダブラフェニブ81%及びベムラフェニブ78%）。治験薬の投与中断理由は有害事象が最も多く（ダブラフェニブ61%、トラメチニブ63%及びベムラフェニブ51%）、次いで被験者の服薬不遵守であった（ダブラフェニブ24%、トラメチニブ25%及びベムラフェニブ30%）。

15.1.2.　治験薬の用量変更（減量及び増量）

治験薬の減量に至った被験者の割合は、ダブラフェニブ（39%）及びベムラフェニブ（46%）と比べて、トラメチニブ（25%）で低かった。治験薬の減量に至った理由はいずれの群でも有害事象が最も多く（ダブラフェニブ72%、トラメチニブ77%及びベムラフェニブ81%）、次いで被験者の服薬不遵守であった（ダブラフェニブ18%、トラメチニブ1%未満及びベムラフェニブ11%）。

各群で5%の被験者が治験薬を増量した。ほとんどが有害事象による減量後の増量であった。

15.2.　有害事象

有害事象の概略を表 13 に示す。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は、両群で同様であった。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及び治験薬の投与中断に至った有害事象についても群間で大きな差はなかった。死亡に至った重篤な有害事象は各群で 3 例認められたが、このうち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。

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／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
有害事象発現例数	343 (98)	345 (99)
治験薬との因果関係がある有害事象	320 (91)	342 (98)
治験薬の投与中止に至った有害事象	44 (13)[a]	41 (12)
治験薬の減量に至った有害事象	115 (33)	136 (39)
治験薬の投与中断に至った有害事象	192 (55)	197 (56)
重篤な有害事象[b]発現例数	131 (37)	122 (35)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	92 (26)	90 (26)
死亡に至った重篤な有害事象[c]	3 (<1)	3 (<1)
死亡に至った治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1010

a. ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与を中止した被験者

b. 重篤な有害事象は、通常の定義に加えて入院の有無にかかわらず次の有害事象を含めたものと治験実施計画書で定義した。高ビリルビン血症を伴う薬物性肝障害の可能性のある事象、新たな原発癌、臨床的に重要な臨床検査値異常、治験実施計画書に定めた中止基準に合致する LVEF 低下、RPED 及び網膜静脈閉塞症、低血圧を伴う発熱、静脈内輸液を要する脱水又は重度の悪寒（rigors/chills）

c. 死亡に至った重篤な有害事象は、脳出血（2 例）及び脳幹出血（1 例）がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で見られ、急性冠動脈症候群、脳虚血及び胸膜感染（各 1 例）がベムラフェニブ単剤療法群で見られた

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／トラメチニブ併用療法群でよく見られた有害事象（発現率 30%以上）は、発熱、悪心、下痢及び悪寒であった。ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、発熱、悪寒、嘔吐及び咳嗽であった。

ベムラフェニブ単剤療法群でよく見られた有害事象（発現率 30%以上）は、関節痛、発疹、脱毛症、下痢、悪心及び疲労であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ単剤療法群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、関節痛、発疹、過角化、そう痒症、皮膚乾燥、脱毛症、光線過敏性反応、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乳頭腫、毛孔性角化症及びサンバーンであった。

Grade 3 及び 4 の有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でそれぞれ 48%及び 5%、ベムラフェニブ単剤療法群でそれぞれ 57%及び 7%であった。

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 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	343 (98)	167 (48)	16 (5)	345 (99)	198 (57)	23 (7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	184 (53)	15 (4)	0	73 (21)	2 (<1)	0
悪寒	110 (31)	3 (<1)	0	27 (8)	0	0
疲労	101 (29)	4 (1)	0	115 (33)	6 (2)	0
無力症	55 (16)	4 (1)	1 (<1)	57 (16)	4 (1)	0
末梢性浮腫	42 (12)	1 (<1)	0	35 (10)	1 (<1)	0
胃腸障害						
悪心	121 (35)	1 (<1)	0	125 (36)	2 (<1)	0
下痢	112 (32)	4 (1)	0	131 (38)	1 (<1)	0
嘔吐	101 (29)	4 (1)	0	53 (15)	3 (<1)	0
便秘	45 (13)	0	0	23 (7)	0	1 (<1)
神経系障害						
頭痛	101 (29)	3 (<1)	1 (<1)	77 (22)	2 (<1)	0
浮動性めまい	34 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	1 (<1)	0
味覚異常	23 (7)	0	0	46 (13)	0	0
血管障害						
高血圧	92 (26)	48 (14)	0	84 (24)	32 (9)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	84 (24)	3 (<1)	0	178 (51)	15 (4)	0
筋肉痛	58 (17)	0	0	51 (15)	4 (1)	0
筋痙縮	34 (10)	0	0	11 (3)	0	0
四肢痛	33 (9)	4 (1)	0	41 (12)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	76 (22)	4 (1)	0	149 (43)	30 (9)	0
紅斑	30 (9)	0	0	40 (11)	3 (<1)	0
そう痒症	30 (9)	0	0	75 (21)	3 (<1)	0
皮膚乾燥	29 (8)	0	0	62 (18)	1 (<1)	0
脱毛症	20 (6)	0	0	137 (39)	1 (<1)	0
過角化	15 (4)	0	0	86 (25)	2 (<1)	0
光線過敏性反応	13 (4)	0	0	78 (22)	1 (<1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2)	0	0	55 (16)	1 (<1)	0
掌蹠角皮症	6 (2)	0	0	40 (11)	0	0
毛孔性角化症	4 (1)	0	0	44 (13)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	69 (20)	0	0	34 (10)	0	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48 (14)	9 (3)	0	61 (17)	13 (4)	2 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (11)	4 (1)	1 (<1)	45 (13)	9 (3)	0
体重減少	15 (4)	0	0	41 (12)	1 (<1)	0
血中クレアチニン増加	14 (4)	0	0	37 (11)	1 (<1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	42 (12)	2 (<1)	0	70 (20)	0	0
感染症および寄生虫症						

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
鼻咽頭炎	40 (11)	0	0	27 (8)	0	0
結膜炎	9 (3)	0	0	34 (10)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	6 (2)	0	0	80 (23)	2 (<1)	0
扁平上皮癌	3 (<1)	3 (<1)	0	34 (10)	32 (9)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症						
サンバーン	2 (<1)	0	0	50 (14)	2 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1070
a. Grade 5 の有害事象、グレード不明の有害事象を含む

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率 5%以上であった Grade 3 の有害事象は、高血圧 48 例（14%）及び好中球減少症 17 例（5%）であった。また、2 例以上で発現した Grade 4 の有害事象は、高血糖（2 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 例）であった。

ベムラフェニブ単剤療法群で発現率 5%以上であった Grade 3 の有害事象は、高血圧 32 例（9%）、発疹 30 例（9%）、扁平上皮癌 32 例（9%）、ケラトアカントーマ 32 例（9%）及び皮膚有棘細胞癌 16 例（5%）であった。また、2 例以上で発現した Grade 4 の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 例）、肝酵素上昇（2 例）及び低カルシウム血症（2 例）であった。なお、Grade 3 の駆出率減少がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で被験者の 4%に発現したが、ベムラフェニブ単剤療法群では認められなかった。

発現率の群間差が 10%超であった有害事象の発現リスクの差を図 7 に示す。

ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現リスクが高い有害事象は、発熱、悪寒及び嘔吐であった。一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ単剤療法群で発現リスクが高い有害事象は、皮膚毒性（毛孔性角化症、そう痒症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、過角化、発疹及び皮膚乳頭腫）、サンバーン、光線過敏性反応、関節痛及び脱毛症であった。

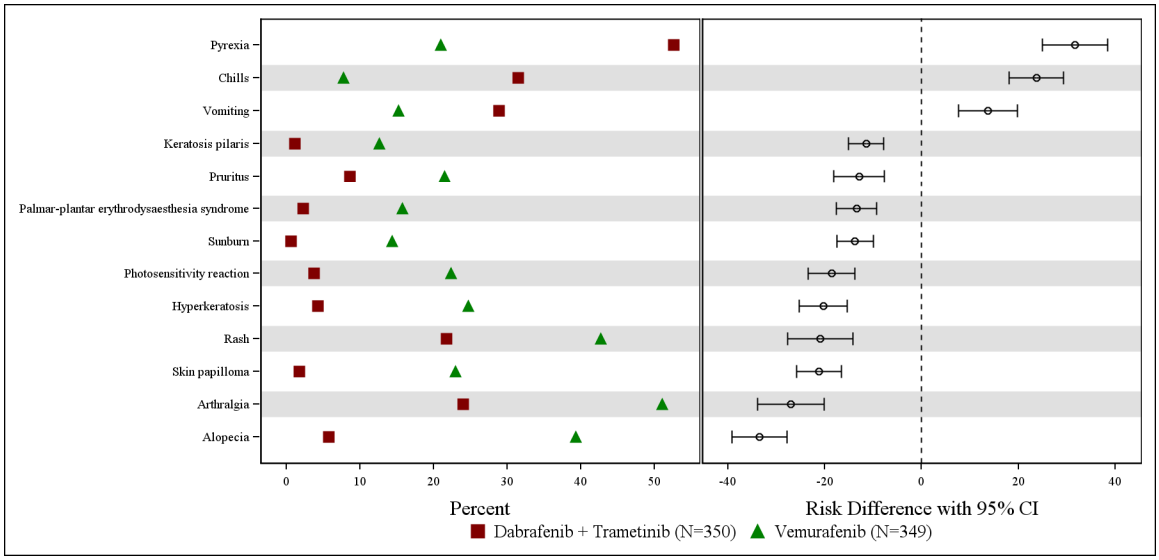


図 7　　発現率の群間差が 10%超であった有害事象の発現リスクの差
（安全性解析対象集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 13.0071
注：発現率の群間差が 10%超の有害事象を対象とした。治験実施計画書において、有害事象の集計期間は治験薬の初回投与から治験薬投与中止後 30 日までとした

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

表 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 MedDRA17.0/J 17.0	因果関係を問わない		因果関係あり	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
有害事象発現例数	343 (98)	345 (99)	320 (91)	342 (98)
一般・全身障害および投与部位の状態	271 (77)	245 (70)	229 (65)	194 (56)
発熱	184 (53)	73 (21)	163 (47)	54 (15)
悪寒	110 (31)	27 (8)	98 (28)	21 (6)
疲労	101 (29)	115 (33)	70 (20)	92 (26)
無力症	55 (16)	57 (16)	43 (12)	43 (12)
末梢性浮腫	42 (12)	35 (10)	24 (7)	20 (6)

器官別大分類 基本語 MedDRA17.0/J 17.0	因果関係を問わない		因果関係あり	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
胃腸障害	228 (65)	244 (70)	156 (45)	189 (54)
悪心	121 (35)	125 (36)	81 (23)	97 (28)
下痢	112 (32)	131 (38)	71 (20)	104 (30)
嘔吐	101 (29)	53 (15)	59 (17)	30 (9)
便秘	45 (13)	23 (7)	15 (4)	6 (2)
皮膚および皮下組織障害	220 (63)	317 (91)	188 (54)	310 (89)
発疹	76 (22)	149 (43)	68 (19)	146 (42)
そう痒症	30 (9)	75 (21)	22 (6)	67 (19)
皮膚乾燥	29 (8)	62 (18)	21 (6)	59 (17)
脱毛症	20 (6)	137 (39)	18 (5)	136 (39)
紅斑	30 (9)	40 (11)	16 (5)	36 (10)
過角化	15 (4)	86 (25)	12 (3)	79 (23)
光線過敏性反応	13 (4)	78 (22)	12 (3)	78 (22)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2)	55 (16)	8 (2)	55 (16)
掌蹠角皮症	6 (2)	40 (11)	6 (2)	39 (11)
毛孔性角化症	4 (1)	44 (13)	2 (<1)	43 (12)
感染症および寄生虫症	178 (51)	162 (46)	59 (17)	77 (22)
鼻咽頭炎	40 (11)	27 (8)	3 (<1)	0
結膜炎	9 (3)	34 (10)	4 (1)	29 (8)
筋骨格系および結合組織障害	176 (50)	248 (71)	114 (33)	201 (58)
関節痛	84 (24)	178 (51)	58 (17)	162 (46)
筋肉痛	58 (17)	51 (15)	46 (13)	46 (13)
筋痙縮	34 (10)	11 (3)	18 (5)	6 (2)
四肢痛	33 (9)	41 (12)	14 (4)	28 (8)
神経系障害	178 (51)	162 (46)	108 (31)	108 (31)
頭痛	101 (29)	77 (22)	51 (15)	39 (11)
浮動性めまい	34 (10)	21 (6)	14 (4)	9 (3)
味覚異常	23 (7)	46 (13)	20 (6)	45 (13)
血管障害	132 (38)	105 (30)	72 (21)	44 (13)
高血圧	92 (26)	84 (24)	45 (13)	31 (9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	127 (36)	94 (27)	42 (12)	32 (9)
咳嗽	69 (20)	34 (10)	23 (7)	12 (3)
臨床検査	152 (43)	167 (48)	114 (33)	131 (38)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48 (14)	61 (17)	35 (10)	49 (14)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (11)	45 (13)	32 (9)	37 (11)
体重減少	15 (4)	41 (12)	10 (3)	26 (7)
血中クレアチニン増加	14 (4)	37 (11)	7 (2)	28 (8)
代謝および栄養障害	100 (29)	107 (31)	47 (13)	65 (19)
食欲減退	42 (12)	70 (20)	23 (7)	55 (16)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	34 (10)	148 (42)	20 (6)	134 (38)
皮膚乳頭腫	6 (2)	80 (23)	6 (2)	76 (22)
扁平上皮癌	3 (<1)	34 (10)	3 (<1)	34 (10)
傷害、中毒および処置合併症	38 (11)	65 (19)	5 (1)	43 (12)
サンバーン	2 (<1)	50 (14)	2 (<1)	40 (11)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1020, Table 3.1090

15.3. 死亡

死亡の要約を表 16 に示す。

データカットオフ時点（2014 年 4 月 17 日）の死亡例数は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 99 例（28%）と比べてベムラフェニブ単剤療法群では 122 例（35%）と多かった。大部分の死因が原疾患（病勢進行）であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 99 例中 96 例（97%）、ベムラフェニブ単剤療法群で 122 例中 115 例（94%）であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象による死亡は認められなかった。死亡が確認された被験者のうち、治験薬の最終投与後 30 日を過ぎて死亡した被験者はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 99 例中 73 例（74%）、ベムラフェニブ単剤療法群で 122 例中 83 例（68%）であった。

表 16　死亡の要約（安全性解析対象集団）

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

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.2010

a. 治験薬との因果関係がない死亡に至った重篤な有害事象（被験者 6005、8233 及び 9036）

b. 治験薬との因果関係がない死亡に至った重篤な有害事象（被験者 5378、6481 及び 10567）、Grade 3 の腎不全（被験者 8787）、頭蓋内出血（被験者 5126、試験中止 5 ヵ月後に発現したが有害事象の調査期間外のため有害事象としては報告されていない）、死因不明（被験者 9729）、病勢進行又は毒性（確定不能）（被験者 8576）

15.4. 重篤な有害事象

いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象を表 17 に示す。治験実施計画書固有の重篤な有害事象[1]については入院の有無にかかわらず重篤な有害事象として報告された。

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

[1] 通常定義されている重篤な有害事象の他、以下の有害事象については入院の有無にかかわらず治験実施計画書特固有の重篤な有害事象として情報を収集した：高ビリルビン血症を伴う薬物性肝障害の可能性のある事象、新たな原発癌、臨床的に重要な臨床検査値異常、治験実施計画書に定めた重篤な有害事象の基準に合致する LVEF 低下、網膜色素上皮剥離及び RVO、低血圧、静脈内輸液を要する脱水又は重度の悪寒（rigors/chills）を伴う発熱

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

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

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1210

a. 重篤な有害事象と報告された発熱の 49 例中 39 例が入院した

b. 重篤な有害事象と報告された発熱の 6 例中 5 例が入院した

c. 重篤な有害事象と報告された低血圧の 5 例中 4 例が発熱に関連した低血圧で、1 例が高カルシウム血症及び脱水に関連していた

d. 重篤な有害事象と報告された腎不全の 4 例中 2 例が発熱と悪寒を伴い、1 例が敗血症を疑われた。他の 1 例の原因は不明

e. この事象は病理報告書では扁平上皮癌として報告された

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

死亡に至った重篤な有害事象を表 18 に示す。

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

表 18　死亡に至った重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
死亡に至った重篤な有害事象発現例数	3 (<1)	3 (<1)
脳出血	2 (<1)	0
脳幹出血	1 (<1)	0
急性冠動脈症候群	0	1 (<1)
脳虚血	0	1 (<1)
胸膜感染	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1410

15.5.　治験薬投与中止に至った有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 19 に、治験薬の投与中止に至った全ての有害事象の一覧を表 20 に示す。

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

表 19　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ/ トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ 単剤療法群 (N=349) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	44 (13)	41 (12)[a]
発熱	12 (3)	1 (<1)
駆出率減少	10 (3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	4 (1)
低ナトリウム血症	3 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	5 (1)
呼吸困難	2 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	2 (<1)	3 (<1)
疲労	1 (<1)	2 (<1)
そう痒症	1 (<1)	2 (<1)
関節痛	0	7 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (<1)
血中ビリルビン増加	0	3 (<1)
心電図 QT 延長	0	3 (<1)
高血圧	0	2 (<1)
発疹	0	2 (<1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1510

注：複数の有害事象により治験薬の投与中止に至った可能性がある

a. 被験者 9471 が有害事象（全身健康状態低下）により治験薬の投与を中止したが、本有害事象は治験薬の投与中止に至った有害事象と記録されなかったため、本表には記載されていない。その後のクエリー（照会）が発行され、有害事象の記録はデータベースで修正された

表 20　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（歳）/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 17.0/J 17.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群						
3730	71/白人/女性	血中クレアチニン増加	なし	231	Grade 2	回復
3187	60/白人/男性	発熱	あり	37	Grade 3	回復
3209	65/白人/女性	発熱	あり	110	Grade 2	回復
3342	77/白人/女性	低ナトリウム血症	あり	15	Grade 3	回復
3472	18/白人/女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	あり	45	Grade 3	軽快
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	あり	45	Grade 4	軽快
3521	45/白人/男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	あり	109	Grade 3	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	あり	109	Grade 3	回復
3157	66/白人/女性	インフルエンザ様疾患	あり	5	Grade 3	回復
3937	61/白人/男性	駆出率減少	あり	163	Grade 3	回復
3951	50/白人/女性	発熱	あり	90	Grade 1	回復
6681	86/白人/女性	食欲減退	あり	-	Grade 1	回復
		うつ病	あり	-	Grade 1	未回復
		心電図再分極異常	あり	52	Grade 1	回復
		大腸菌性尿路感染	あり	52	Grade 2	回復
		低ナトリウム血症	あり	52	Grade 3	回復
		静脈炎	あり	52	Grade 2	回復
9468	35/白人/女性	発熱	あり	52	Grade 2	回復
6757	52/白人/男性	肝細胞損傷	あり	317	Grade 3	未回復
6664	69/白人/女性	疲労	あり	133	Grade 3	回復
		そう痒症	あり	180	Grade 2	回復
		発熱	あり	180	Grade 2	回復
		肝酵素上昇	あり	189	Grade 3	回復
6738	72/白人/女性	胸痛	あり	404	Grade 1	未回復
		呼吸困難	あり	404	Grade 2	未回復
		駆出率減少	あり	419	Grade 3	回復
10454	68/白人/男性	腎不全	あり	141	Grade 3	回復
10700	58/白人/女性	肝酵素上昇	あり	33	Grade 2	回復
8789	78/白人/男性	倦怠感	あり	-	Grade 2	回復
		発熱	あり	309	Grade 1	回復
8812	52/白人/女性	発熱	あり	119	Grade 1	回復
8795	64/白人/女性	低ナトリウム血症	なし	226	Grade 3	回復
3317	70/白人/男性	駆出率減少	あり	32	Grade 2	回復
10410	74/白人/男性	無力症	なし	127	Grade 3	未回復
		呼吸困難	なし	167	Grade 3	未回復
		腫瘍破裂	なし	167	Grade 4	未回復
		頭痛	なし	168	Grade 4	未回復
5003	36/白人/男性	発熱	あり	97	Grade 1	回復
5298	60/白人/男性	発熱	あり	80	Grade 3	回復
5208	53/白人/女性	嘔吐	あり	59	Grade 3	回復
5579	67/白人/男性	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	あり	60	Grade 3	回復
6006	80/白人/女性	駆出率減少	あり	333	Grade 3	回復
8233	71/白人/女性	脳幹出血	なし	236	Grade 5	死亡
6076	56/白人/男性	駆出率減少	あり	172	Grade 2	回復
9036	65/白人/男性	急性骨髄性白血病	あり	320	Grade 4	未回復
5014	74/白人/男性	好中球減少症	あり	82	Grade 3	回復

被験者番号	年齢（歳）/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 17.0/J 17.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
9246	62/白人/女性	浮動性めまい	あり	3	Grade 2	回復
		悪心	あり	4	Grade 2	回復
10542	71/白人/女性	心室性不整脈	あり	196	Grade 2	回復
		心室性不整脈	あり	259	Grade 2	回復
7956	91/白人/男性	駆出率減少	あり	29	Grade 3	未回復
6148	59/白人/男性	末梢性浮腫	なし	462	Grade 1	回復
6959	73/白人/女性	駆出率減少	あり	85	Grade 2	回復
6963	43/白人/女性	発熱	あり	252	Grade 1	回復
7141	64/白人/女性	駆出率減少	あり	168	Grade 2	回復
7147	77/白人/女性	駆出率減少	あり	15	Grade 3	回復
7065	47/白人/女性	心嚢液貯留	あり	29	Grade 2	未回復
9232	71/白人/女性	発熱	あり	254	Grade 2	回復
9142	58/白人/男性	中毒性ネフロパシー	あり	112	Grade 2	回復
8636	55/白人/男性	網脈絡膜症	あり	137	Grade 1	未回復
6101	41/白人/男性	駆出率減少	あり	88	Grade 3	回復
9670	41/白人/女性	発熱	あり	27	Grade 2	回復
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	あり	35	Grade 3	回復
ベムラフェニブ単剤療法群						
3522	72/白人/女性	血中ビリルビン増加	あり	26	Grade 4	回復
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	あり	33	Grade 3	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	あり	33	Grade 3	回復
		血中アルカリホスファターゼ増加	あり	40	Grade 3	回復
3892	57/白人/女性	関節痛	あり	3	Grade 2	回復
3972	44/白人/男性	関節痛	あり	5	Grade 3	未回復
9362	52/白人/女性	関節痛	あり	73	Grade 3	回復
6661	42/白人/男性	腱鞘炎	あり	83	Grade 2	回復
		ブドウ膜炎	あり	208	Grade 3	回復
		末梢性浮腫	あり	225	Grade 2	回復
6751	47/白人/男性	全身健康状態低下	なし	100	Grade 4	未回復
6659	50/白人/女性	斑状丘疹状皮疹	あり	9	Grade 3	回復
		肝細胞損傷	あり	13	Grade 2	回復
		四肢痛	あり	16	Grade 2	回復
		そう痒症	あり	16	Grade 2	回復
6734	54/白人/男性	肝炎	あり	57	Grade 3	回復
10239	80/白人/男性	肝酵素上昇	あり	56	Grade 4	回復
3656	60/白人/男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	あり	51	Grade 3	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	あり	51	Grade 3	回復
10149	42/白人/男性	高ビリルビン血症	あり	135	Grade 3	未回復
		血中アルカリホスファターゼ増加	あり	167	Grade 3	未回復
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	あり	167	Grade 4	未回復
10414	47/白人/女性	副腎機能不全	あり	10	Grade 3	回復
		心電図 QT 延長	あり	20	Grade 4	回復
		高血圧	なし	20	Grade 3	軽快
5029	54/白人/女性	関節痛	あり	191	Grade 3	回復
5126	76/白人/女性	肝酵素上昇	あり	95	Grade 3	回復
5129	65/白人/男性	疲労	あり	3	Grade 3	回復
		斑状丘疹状皮疹	あり	31	Grade 3	回復
		スティーブンス・ジョンソン症候群	あり	35	Grade 3	回復

被験者番号	年齢（歳）/人種/性別	投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 17.0/J 17.0	治験薬との因果関係	発現日[a]	グレード	転帰
5170	39/アジア人/男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	あり	29	Grade 4	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	あり	29	Grade 3	回復
		血中ビリルビン増加	あり	29	Grade 1	回復
6478	24/白人/女性	関節痛	あり	23	Grade 3	回復
8380	63/白人/男性	顔面浮腫	あり	93	Grade 3	回復
		そう痒症	あり	93	Grade 3	軽快
10174	76/白人/女性	肝毒性	あり	55	Grade 3	回復
8232	47/白人/男性	肝酵素上昇	あり	17	Grade 2	回復
5011	54/白人/女性	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	あり	97	Grade 2	回復
10372	41/白人/女性	心電図 QT 延長	あり	15	Grade 3	回復
9698	72/白人/男性	呼吸困難	なし	21	Grade 3	回復
7952	58/白人/女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	あり	169	Grade 2	回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	あり	169	Grade 2	回復
		血中ビリルビン増加	あり	169	Grade 2	未回復
6137	55/白人/女性	脂肪織炎	あり	71	Grade 3	回復
6612	45/白人/女性	関節痛	あり	6	Grade 3	回復
		筋肉痛	あり	6	Grade 3	回復
		発熱	あり	6	Grade 1	回復
8997	75/白人/男性	過敏症	あり	12	Grade 3	回復
6901	70/白人/女性	心電図 QT 延長	あり	55	Grade 2	回復
6927	50/白人/女性	湿疹	あり	6	Grade 1	未回復
		疼痛	あり	41	Grade 1	未回復
		関節痛	あり	49	Grade 1	未回復
		悪心	あり	270	Grade 1	未回復
6941	74/白人/男性	悪性黒色腫	なし	308	Grade 3	回復
7088	51/白人/女性	末梢性ニューロパチー	あり	31	Grade 3	未回復
10046	72/白人/女性	発疹	あり	337	Grade 2	回復
9231	53/白人/女性	局所腫脹	あり	42	Grade 3	回復
		発疹	あり	42	Grade 3	回復
9092	84/白人/男性	血小板数減少	あり	84	Grade 2	軽快
8631	38/白人/男性	肝損傷	あり	27	Grade 3	未回復
		肝損傷	あり	27	Grade 3	回復
3861	67/白人/女性	大腸穿孔	なし	31	Grade 4	回復
9660	34/白人/女性	蕁麻疹	あり	9	Grade 4	回復
10192	41/白人/男性	胆汁うっ滞	あり	57	Grade 3	回復
10522	62/白人/男性	疲労	あり	275	Grade 2	未回復
10567	45/白人/男性	脳虚血	なし	218	Grade 5	死亡
		高血圧	なし	218	Grade 4	未回復
10574	67/白人/女性	イレウス	なし	104	Grade 4	回復

Data Source: CSR (2014N210212_00) Listing 23.1060
a. 投与開始日からの日数

15.6.　治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 21 に、いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象を表 22 に示す。

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

治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（33%）と比べてベムラフェニブ単剤療法群（39%）で若干高かった。

最もよくみられた治験薬の投与中断に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではいずれも発熱で、ベムラフェニブ単剤療法群ではいずれも発疹であった。

表 21　　いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
治験薬の投与中断に至った有害事象発現例数	192 (55)	197 (56)
発熱	106 (30)	14 (4)
悪寒	27 (8)	2 (<1)
駆出率減少	20 (6)	0
好中球減少症	20 (6)	3 (<1)
悪心	18 (5)	14 (4)
下痢	15 (4)	8 (2)
嘔吐	15 (4)	6 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (4)	21 (6)
疲労	10 (3)	10 (3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (3)	7 (2)
脱水	9 (3)	1 (<1)
発疹	9 (3)	48 (14)
頭痛	8 (2)	1 (<1)
尿路感染	8 (2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2)	14 (4)
低血圧	7 (2)	1 (<1)
倦怠感	7 (2)	0
筋肉痛	7 (2)	3 (<1)
関節痛	6 (2)	22 (6)
無力症	6 (2)	7 (2)
高血圧	6 (2)	3 (<1)
低ナトリウム血症	6 (2)	0
白血球減少症	6 (2)	3 (<1)
食欲減退	5 (1)	3 (<1)
肝酵素上昇	5 (1)	3 (<1)
腎不全	5 (1)	0
上腹部痛	4 (1)	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	4 (1)	3 (<1)
末梢性浮腫	4 (1)	2 (<1)
腹痛	3 (<1)	4 (1)
血中クレアチニン増加	3 (<1)	14 (4)
斑状丘疹状皮疹	3 (<1)	13 (4)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	8 (2)
結膜炎	1 (<1)	4 (1)

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
呼吸困難	1 (<1)	4 (1)
紅斑	1 (<1)	6 (2)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (1)
心電図 QT 延長	0	8 (2)
光線過敏性反応	0	6 (2)
そう痒症	0	6 (2)
全身性皮疹	0	5 (1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1530

表 22　いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
治験薬の減量に至った有害事象発現例数	115 (33)	136 (39)
発熱	49 (14)	10 (3)
駆出率減少	13 (4)	0
悪寒	8 (2)	0
好中球減少症	8 (2)	2 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2)	5 (1)
下痢	5 (1)	6 (2)
高血圧	5 (1)	2 (<1)
悪心	5 (1)	6 (2)
発疹	5 (1)	37 (11)
関節痛	4 (1)	17 (5)
インフルエンザ様疾患	4 (1)	0
倦怠感	4 (1)	0
無力症	3 (<1)	4 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	11 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	6 (2)
血中クレアチニン増加	2 (<1)	4 (1)
食欲減退	2 (<1)	4 (1)
斑状丘疹状皮疹	2 (<1)	10 (3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (<1)	4 (1)
疲労	1 (<1)	9 (3)
血中ビリルビン増加	0	5 (1)
心電図 QT 延長	0	5 (1)
そう痒症	0	4 (1)
全身性皮疹	0	4 (1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1520

15.7.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、既知のクラスエフェクトとされる事象、前臨床試験又は先行する臨床試験で確認された事象、あるいは生命を脅かす可能性のある事象とした。

注目すべき有害事象の要約を表 23 に示す。

両群で見られた注目すべき有害事象のほとんどが Grade 1 及び 2 であった。Grade 3 の発熱、高血圧及び好中球減少の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。Grade 3 の皮膚有棘細胞癌の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ単剤療法群で高かった。Grade 4 の事象は両群でともにわずかであった（ベムラフェニブ単剤療法群での肝事象の 2%を除きいずれの群でも 1%未満）。

表 23　　注目すべき有害事象の要約：グレード別（安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発熱 [a]	200 (57)	21 (6)	0	89 (26)	2 (<1)	0
皮膚毒性 [b]	157 (45)	7 (2)	0	267 (77)	57 (16)	0
疲労	155 (44)	9 (3)	1 (<1)	168 (48)	10 (3)	0
下痢	112 (32)	4 (1)	0	131 (38)	1 (<1)	0
高血圧	94 (27)	49 (14)	0	90 (26)	33 (9)	1 (<1)
肝事象	92 (26)	32 (9)	3 (<1)	110 (32)	34 (10)	8 (2)
関節痛	88 (25)	3 (<1)	0	183 (52)	16 (5)	0
浮腫	63 (18)	1 (<1)	0	44 (13)	3 (<1)	0
出血	62 (18)	6 (2)	1 (<1)	25 (7)	4 (1)	2 (<1)
腹痛	56 (16)	3 (<1)	0	58 (17)	3 (<1)	0
好中球減少症	50 (14)	23 (7)	0	10 (3)	2 (<1)	2 (<1)
眼事象	39 (11)	2 (<1)	0	47 (13)	4 (1)	0
過敏症	36 (10)	0	0	44 (13)	7 (2)	1 (<1)
心臓関連事象	29 (8)	13 (4)	0	1 (<1)	0	0
腎不全	24 (7)	4 (1)	1 (<1)	42 (12)	2 (<1)	0
高血糖	23 (7)	7 (2)	2 (<1)	17 (5)	6 (2)	1 (<1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	14 (4)	0	0	87 (25)	1 (<1)	0
光線過敏症	13 (4)	0	0	78 (22)	1 (<1)	0
過角化	15 (4)	0	0	86 (25)	2 (<1)	0
脂肪織炎	12 (3)	0	0	17 (5)	2 (<1)	0
低リン酸血症	10 (3)	5 (1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
深部静脈血栓症及び肺塞栓症	8 (2)	7 (2)	0	2 (<1)	2 (<1)	0
肺臓炎	4 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚有棘細胞癌	5 (1)	5 (1)	0	63 (18)	60 (17)	2 (<1)
ブドウ膜炎	4 (1)	2 (<1)	0	6 (2)	2 (<1)	0
治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（皮膚以外）	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0
新たな原発性黒色腫	2 (<1)	2 (<1)	0	7 (2)	6 (2)	0
膵炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

a. 発熱事象の分類には、発熱、インフルエンザ様疾患、体温上昇及び高熱を含む

b. 皮膚毒性に以下を含む：発疹、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、掌蹠角皮症、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、ざ瘡、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹、皮膚剥脱、膿疱性皮疹、皮膚炎、口腔内潰瘍形成、全身性皮疹、斑状皮疹、そう痒性皮疹、毛孔性皮疹、水疱、脂漏性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、水疱性皮膚炎、多形紅斑、手皮膚炎、粘膜潰瘍、皮膚壊死及び皮膚反応

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。

15.7.1.　発熱

発熱の要約を表 24 に示す。

発熱の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群（26%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（57%）で高かった。Grade 3 の発熱の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。いずれの群でも Grade 4 の発熱は認められなかった。

表 24　グレード別の発熱の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発熱発現例数	200 (57)	21 (6)	0	89 (26)	2 (<1)	0
発熱	184 (53)	15 (4)	0	73 (21)	2 (<1)	0
インフルエンザ様疾患	30 (9)	4 (1)	0	14 (4)	0	0
体温上昇	9 (3)	1 (<1)	0	7 (2)	0	0
高熱	4 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

発熱の概略を表 25 に示す。

入院に至った重篤な発熱の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群（1%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（11%）で高かった。発熱の発現回数が 3 回以上であった被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。いずれの群でも、発熱を発現した被験者の大部分は治験薬の投与を継続した。

発熱によりトラメチニブの投与中断に至ったのは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発熱が認められた 200 例中 47 例（24%）であり、ダブラフェニブの投与中断に至ったのは 200 例中 109 例（55%）であった。ベムラフェニブ単剤療法群で発熱により投与中断に至ったのは、ベムラフェニブ単剤療法群で発熱が認められた 89 例中 16 例（18%）であった。発熱により治験薬の投与中止に至った被験者は、ベムラフェニブ（89 例中 1 例、1%）又はトラメチニブ（200 例中 3 例、2%）よりもダブラフェニブ（200 例中 13 例、7%）が多かった。

両群において発熱を発現した被験者の大部分で回復が認められた。

表 25　　発熱の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
発熱の発現例数	200 (57)	89 (26)
有害事象発現件数	555	131
発熱の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な発熱	51 (15)	6 (2)
治験薬との因果関係がある発熱	171 (49)	61 (17)
死亡に至った発熱	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	83 (24)	65 (19)
2 回	40 (11)	16 (5)
3 回以上	77 (22)	8 (2)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	189 (54)	85 (24)
軽快	4 (1)	2 (<1)
未回復	6 (2)	2 (<1)
後遺症ありの回復	1 (<1)[c]	0
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	94 (27)	62 (18)
Grade 2	84 (24)	24 (7)
Grade 3	21 (6)	2 (<1)
Grade 4	0	0
ダブラフェニブの処置 [d]		
評価対象	350	NA
投与中止	13 (4)	NA
減量	50 (14)	NA
変更なし	135 (39)	NA
投与中断	109 (31)	NA
トラメチニブの処置 [d]		
評価対象	350	NA
投与中止	3 (<1)	NA
減量	10 (3)	NA
変更なし	181 (52)	NA
投与中断	47 (13)	NA
ベムラフェニブの処置 [d]		
評価対象	NA	349
投与中止	NA	1 (<1)
減量	NA	10 (3)
変更なし	NA	77 (22)
投与中断	NA	16 (5)
発現までの期間, n [発現リスクのある被験者数]		
評価対象	198	85
1-14 日	64 [350]	47 [349]
15-28 日	34 [283]	16 [290]
>28 日	100 [246]	22 [259]

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
発現までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	56.7 (74.31)	49.9 (92.06)
中央値（範囲）	29 (1, 399)	13 (1, 428)
発現期間（日）		
評価対象	196	82
1-5 日	134 (68)	49 (60)
6-10 日	29 (15)	17 (21)
>10 日	33 (17)	16 (20)
平均値（標準偏差）	10.7 (25.78)	8.0 (11.61)
中央値（範囲）	3 (1, 158)	4 (1, 76)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1718, Table 3.1818
注: 発現リスクのある被験者数は、期間カテゴリーの初日に治験薬の投与を継続していた被験者数（発現する可能性のある被験者数）に基づき算出した。
a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある
b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した
c. 後遺症を発熱と記録した
d. 処置毎に 1 例として集計した

発熱に対する予防投与を受けた被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群（5%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（23%）で高かった。発熱に対する治療を受けた被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群（10%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（39%）で高かった。両群とも最も投与された治療薬はアセトアミノフェンであった。発熱に対し、ステロイド薬を投与した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 8%、ベムラフェニブ単剤療法群では 1%未満であった。ステロイド薬の投与期間の中央値は両群で同様であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 27.0 日、ベムラフェニブ単剤療法群で 29.0 日）。

15.7.2.　治験治療中に発現した他の悪性腫瘍

15.7.2.1.　皮膚有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌の要約を表 26 に示す。

皮膚有棘細胞癌の発現率（扁平上皮癌、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌、ボーエン病及び口唇扁平上皮癌を含む）は、ベムラフェニブ単剤療法群（18%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（1%）で低かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では Grade 4 の皮膚有棘細胞癌は見られなかった。

表 26　　グレード別の皮膚有棘細胞癌の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
皮膚有棘細胞癌発現例数	5 (1)	5 (1)	0	63 (18)	60 (17)	2 (<1)
扁平上皮癌 [a]	3 (<1)	3 (<1)	0	34 (10)	32 (9)	1 (<1)
ケラトアカントーマ	1 (<1)	1 (<1)	0	33 (9)	32 (9)	1 (<1)
皮膚有棘細胞癌 [a]	1 (<1)	1 (<1)	0	17 (5)	16 (5)	1 (<1)
ボーエン病	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口唇扁平上皮癌	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610
a. 異なる基本語に分類されたが、いずれも有棘細胞癌（皮膚に発現した扁平上皮癌）であった

皮膚有棘細胞癌の概略を表 27 に示す。

皮膚有棘細胞癌を 3 回以上発現した被験者がベムラフェニブ単剤療法群では 29%（63 例中 18 例）いたが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では認められなかった。

両群ともに皮膚有棘細胞癌のほとんどは重篤な有害事象であった［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 5 例中 5 例（100%）であり、ベムラフェニブ単剤療法群 63 例中 55 例（87%）であった］。両群ともに皮膚有棘細胞癌は、すべて治験薬との因果関係があると判断されたが、ほとんどが用量調節（中断又は減量）を必要としなかった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 100%、ベムラフェニブ単剤療法群 97%）。また、ほとんどの事象の転帰は回復であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 80%、ベムラフェニブ単剤療法群 87%）

皮膚有棘細胞癌の初回発現までの期間の中央値は、ベムラフェニブ単剤療法群（63 日）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（139 日）で長かった。

ベムラフェニブ単剤療法群の 1 例（被験者 04041）では、Day 119 に Grade 3 の上皮内癌（上中背部及び右上背部）、Grade 3 の扁平上皮癌及び Grade 3 の基底細胞癌を併発し、これらは重篤な有害事象として報告された。これらの事象は因果関係がありと判断されたが、用量調節は必要としなかった。これらの事象の転帰は回復であった。RAS 変異原性検査は実施されなかった。

表 27　　皮膚有棘細胞癌の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
皮膚有棘細胞癌発現例数	5 (1)	63 (18)
有害事象発現件数	6	135
発現までの期間, n [発現リスクのある被験者数]		
評価対象	5	61
1-14 日	0 [350]	0 [349]
15-28 日	0 [347]	7 [337]
>28 日	5 [344]	54 [315]
発現までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	180.0 (128.51)	95.9 (73.06)
中央値（範囲）	139 (56, 364)	63 (15, 338)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1719, Table 3.1819
注: 発現リスクのある被験者数は、期間カテゴリーの初日に治験薬の投与を継続していた被験者数（発現する可能性のある被験者数）に基づき算出した

15.7.2.2.　　新たな原発性黒色腫

新たな原発性黒色腫の要約を表 28 に示す。

新たな原発性黒色腫の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（<1%）と比べてベムラフェニブ単剤療法群（2%）で高かった。発現例 9 例のうち、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（被験者 9434）では、RAS 変異陰性が確認されたが、他の被験者では RAS 変異検査は実施されなかった。新たな原発性黒色腫のほとんどが Grade 3（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例全例及びベムラフェニブ単剤療法群の 7 例中 6 例）と判定され、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た（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例中 1 例及びベムラフェニブ単剤療法群の 7 例中 6 例）。ベムラフェニブ単剤療法群の 1 例（被験者 6941）で発現した新たな原発性黒色腫は治験責任医師により重篤な有害事象と判断され、治験薬の投与中止に至った。両群のすべての事象が、病変の外科的切除により回復した。

新たな原発性黒色腫の初回発現までの期間の中央値は、ベムラフェニブ単剤療法群（61 日）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（284 日）で長かった。

表 28　　新たな原発性黒色腫の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
新たな原発性黒色腫発現例数	2 (<1)	7 (2)
悪性黒色腫	1 (<1)	4 (1)
表皮内悪性黒色腫	0	2 (<1)
悪性黒子	0	1 (<1)
表在拡大型黒色腫第 3 期	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

15.7.2.3.　治験治療中に発現した皮膚以外の悪性腫瘍

治験治療中に発現した皮膚以外の悪性腫瘍の発現率は両群共に1%未満であり、5例（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群3例及びベムラフェニブ単剤療法群2例）で発現した。重篤な有害事象と判断された事象の発現は各群で2例ずつ認められた。ベムラフェニブ単剤療法群の2例中1例（被験者04041）において発現した事象は、臨床的なレビューの結果上皮内癌であったため、皮膚有棘細胞癌の項（15.7.2.1.）に記述した。その他の事象の詳細を以下に示す。

- 被験者9036（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）Day 320にGrade 4の急性骨髄性白血病を発現した。本事象により治験薬の投与を中断し、本報告書作成時点では未回復であった。また、治験薬との因果関係ありと判断された。RAS変異検査は実施しなかった。
- 被験者6229（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）Day 239にGrade 3の肺腺癌を発現した。本事象により治験薬の投与を中断した。本申請資料作成時点で未回復であり、治験薬との因果関係はないと判断された。病理報告では、RAS変異は検出されなかったと記録されていた。
- 被験者10239（ベムラフェニブ単剤療法群）Day 57にGrade 3の移行上皮癌（urothelial）を発現した。本事象による治験薬の用量変更及び治療はせずに回復し、治験薬との因果関係ありと判断された。病理報告では、RAS変異が検出されたと記録されていた。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の1例（被験者6990）で発現したGrade 3の卵巣新生物（治験薬の投与に変更はなく、本申請資料作成時点で未回復）はデータカットオフ以降に黒色腫の転移／進行であると判定された。そのため、RAS変異検査は実施されなかった。

15.7.3.　出血

いずれかの群で2例以上に発現した出血の要約を表 29に示す。

出血の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群（7%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（18%）で高かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で認められた出血の大半はGrade 1（62例中46例）であり、ベムラフェニブ単剤療法群では認められた出血の約半数（25例中13例）がGrade 1であった。Grade 3及びGrade 4の出血の発現率は両群ともに低かった。死亡に至った出血はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では3例（脳出血2例、脳幹出血1例）で認められたのに対し、ベムラフェニブ単剤療法群では認められなかった。なお、ベムラフェニブ単剤療法群の1例に主な死因と判断された頭蓋内の出血が認められたが、有害事象としては報告されなかった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で最もよく見られた出血は鼻出血（7%）であったが、その他の事象の発現率は1%以下であった。また、ベムラフェニブ単剤療法群では、出血に分類された個々の事象の発現率は全て1%以下であった。

表 29　いずれかの群で 2 例以上に発現したグレード別の出血の要約
（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
出血発現例数	62 (18)	6 (2)	1 (<1)	25 (7)	4 (1)	2 (<1)
鼻出血	25 (7)	0	0	3 (<1)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (<1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
挫傷	2 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
血便排泄	3 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血腫	4 (1)	0	0	0	0	0
紫斑	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肛門出血	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
脳出血	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
結膜出血	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血尿	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
腹腔内血腫	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
出血性十二指腸潰瘍	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
歯肉出血	2 (<1)	0	0	0	0	0
喀血	2 (<1)	0	0	0	0	0
出血	2 (<1)	0	0	0	0	0
痔出血	2 (<1)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0
創傷出血	2 (<1)	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

出血の概略を表 30 に示す。

出血に分類された事象のうち、重篤又は治験薬との因果関係があると判断された事象の割合は両群とも低かった。重篤な有害事象の出血の内訳は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で出血性十二指腸潰瘍、脳出血及び紫斑（各 2 例）、硬膜下血腫、脳幹出血、血腫感染、喀血及び出血（各 1 例）、ベムラフェニブ単剤療法群で脳出血、国際標準比増加、出血性胃潰瘍及び子宮出血（各 1 例）であった。

表 30　出血の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
出血発現例数	62 (18)	25 (7)
有害事象発現件数	93	32
出血の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な出血	11 (3)	4 (1)
治験薬との因果関係がある出血	14 (4)	9 (3)
死亡に至った出血	3 (<1)	0
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	49 (14)	18 (5)
軽快	2 (<1)	0
未回復	8 (2)	7 (2)
後遺症ありの回復	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1739
a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある
b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した

15.7.4.　心臓関連事象

心臓関連事象の要約を表 31 に示す。

心臓関連事象の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群（<1%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（8%）で高かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では Grade 3 の駆出率減少が 13 例（4%）で認められた。1 例（被験者 10407）でグレード不明の駆出率減少が見られた。ベムラフェニブ単剤療法群では、Grade 3 の心臓関連事象の発現はなかった。いずれの群でも Grade 4 の心臓関連事象の発現は認められなかった。

表 31　グレード別の心臓関連事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
心臓関連事象発現例数	29 (8)	13 (4)	0	1 (<1)	0	0
駆出率減少	29 (8)	13 (4)	0	0	0	0
心不全	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
左室機能不全	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

心臓関連事象の概略を表 32 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群において認められた心臓関連事象は、Grade 2 又は Grade 3 であった（1 例のグレードは不明であった）。ベムラフェニブ単剤療法群では、1 例（心不全）で Grade 2 の事象が報告された。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群において認められた心臓関連事象は、そのほとんどが重篤な有害事象（29 例中 24 例、83%）として報告された。また、そ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（29 例中 25 例）。ベムラフェニブ単剤療法群では心臓関連の重篤な有害事象は認められなかった。心臓関連事象を発現した被験者の大部分が、治験薬の投与中断に至った［ダブラフェニブの投与中断は 29 例中 17 例（59%）であり、トラメチニブの投与中断は 29 例中 20 例（69%）］。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、ダブラフェニブを中止した被験者が 5 例、トラメチニブの投与を中止した被験者が 10 例であった。心臓関連事象の初回発現までの期間の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 88 日（範囲：15 日～419 日）、ベムラフェニブ単剤療法群で 57 日（発現 1 例）であった。

表 32　　心臓関連事象の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
心臓関連事象発現例数	29 (8)	1 (<1)
有害事象発現件数	35	1
心臓関連事象の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な心臓関連事象	24 (7)	0
治験薬との因果関係がある心臓関連事象	25 (7)	1 (<1)
死亡に至った心臓関連事象	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	23 (7)	1 (<1)
2 回	6 (2)	0
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	25 (7)	0
未回復	4 (1)	1 (<1)
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	0	0
Grade 2	15 (4)	1 (<1)
Grade 3	13 (4)	0
Grade 4	0	0
ダブラフェニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
投与中止	5 (1)	NA
減量	1 (<1)	NA
変更なし	10 (3)	NA
投与中断	17 (5)	NA
トラメチニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
投与中止	10 (3)	NA
減量	13 (4)	NA
変更なし	5 (1)	NA
投与中断	20 (6)	NA
ベムラフェニブの処置 [c]		
評価対象	NA	349
変更なし	NA	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1714
a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある
b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した
c. 処置毎に 1 例として集計した

LVEF の低下（心エコー検査）

LVEF のベースラインからの変化を表 33 に示す。

治験実施計画書において、左室駆出率（LVEF）の低下がベースラインから 10%を超え、かつ基準値下限を下回った場合を LVEF の低下に関する治験薬の投与中断基準として規定し、重篤な有害事象として報告することとした。LVEF の低下に関する治験薬の投与中断基準に該当した被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群（<1%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（7%）で高かった。

表 33　　LVEF のベースラインからの変化（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
評価対象 [a]	344 (100)	333 (100)
LVEF 変化なし	55 (16)	81 (24)
LVEF 上昇	40 (12)	62 (19)
LVEF 低下	249 (72)	190 (57)
0 以上 10%未満の LVEF 低下	167 (49)	150 (45)
10～19%の LVEF 低下	66 (19)	36 (11)
20%以上の LVEF 低下	16 (5)	4 (1)
10%超の LVEF 低下かつ基準値下限未満 [b]	24 (7)[c]	1 (<1)[d]
20%以上の LVEF 低下かつ基準値下限以上	3 (<1)	3 (<1)
20%以上の LVEF 低下かつ基準値下限未満	13 (4)	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.4070

a. LVEF の最悪値（投与中）を確認できた例数

b. 治験実施計画書においては、LVEF のベースラインからの低下（絶対値）が 10%超、かつ基準値下限未満の場合、治験薬の投与を中断するものとした

c. 7 例において、有害事象として LVEF の低下に該当する事象が認められたが、治験薬の投与中断基準［ベースラインからの LVEF の低下（絶対値）が 10%超、かつ基準値下限未満］に該当しなかった

d. この被験者における LVEF 低下は有害事象／重篤な有害事象として報告されなかった。この事象が見られたときには、治験実施計画書改訂第 2 版を使用していたためである。治験実施計画書改訂第 2 版ではこの事象を有害事象／重篤な有害事象として報告することを規定していなかった

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で LVEF の中断基準に該当した被験者 24 例及び LVEF の有害事象として報告された 7 例の合計 31 例のうち、21 例では心血管関連の既往症／合併症があり、1 例を除いた全例では心関連の既往症／合併症に関係する有害事象が試験期間中に見られた。13 例が治験薬の再投与を受けたが、その後 3 例で治験薬の中止基準に該当する LVEF の低下が認められた（被験者 8795、被験者 9274 及び被験者 10454）。

15.7.5.　高血圧

高血圧の概略を表 34 に示す。

高血圧の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（27%）とベムラフェニブ単剤療法群（26%）で同様であった。両群ともほとんどの高血圧のグレードは Grade 2 又は Grade 3 であった。両群において重篤な有害事象とみなされた高血圧はほとんど認められなかった。高血圧を発現した過半数の被験者で、その発現回数は 1 回であった。高血圧を発現した被験者のほとんどが用量調整（投与中断又は減量）を必要としなかった。また、ほぼ半数［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 42/94 例（45%）、ベムラフェニブ単剤療法群 48/90 例（53%）］の転帰は回復であった。高血圧の初回発現までの期間の中央値はいずれの群も 56 日であった。

表 34　　高血圧の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
高血圧発現例数	94 (27)	90 (26)
有害事象発現件数	128	127
高血圧の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な高血圧	0	2 (<1)
治験薬との因果関係がある高血圧	46 (13)	35 (10)
死亡に至った高血圧	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	73 (21)	65 (19)
2 回	12 (3)	18 (5)
3 回以上	9 (3)	7 (2)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	42 (12)	48 (14)
軽快	9 (3)	7 (2)
未回復	43 (12)	34 (10)
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	2 (<1)	5 (1)
Grade 2	43 (12)	51 (15)
Grade 3	49 (14)	33 (9)
Grade 4	0	1 (<1)
ダブラフェニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
減量	5 (1)	NA
変更なし	88 (25)	NA
投与中断	6 (2)	NA
トラメチニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
減量	5 (1)	NA
変更なし	88 (25)	NA
投与中断	6 (2)	NA
ベムラフェニブの処置 [c]		
評価対象	NA	349
投与中止	NA	2 (<1)
減量	NA	2 (<1)
変更なし	NA	81 (23)
投与中断	NA	3 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1716

a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある

b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した

c. 処置毎に 1 例として集計した

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの推移を表 35 に示す。

収縮期血圧について、ベースラインからグレードの悪化が見られた被験者の割合（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 55%、ベムラフェニブ単剤療法群 60%）、及び最悪グレードが Grade 2（それぞれ 32%、37%）又は Grade 3（各 12%）への悪化であった被験者の割合は、両群で同様であった。

拡張期血圧について、ベースラインからグレードの悪化が見られた被験者の割合（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 63%、ベムラフェニブ単剤療法群 47%）及び最悪グレードが Grade 2（それぞれ 30%、21%）又は Grade 3（それぞれ 13%、6%）であった被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

表 35　収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからのグレード変化（最悪値）（安全性解析対象集団）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n（%）				ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n（%）			
評価例数 [a]	すべてのグレード悪化 [b]	Grade 2 への悪化	Grade 3 への悪化	評価例数 [a]	すべてのグレード悪化 [b]	Grade 2 への悪化	Grade 3 への悪化
収縮期血圧							
346	190 (55)	111 (32)	43 (12)	341	203 (60)	126 (37)	40 (12)
拡張期血圧							
346	218 (63)	104 (30)	44 (13)	341	159 (47)	73 (21)	21 (6)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.4040, Table 34041

a. ベースライン及び規定時点に測定値があった例数

b. 収縮期血圧（mm Hg）：Grade 0（120 未満）、Grade 1（120～139）、Grade 2（140～159）、Grade 3（160 以上）；
拡張期血圧（mm Hg）：Grade 0（80 未満）、Grade 1（80～89）、Grade 2（90～99）、Grade 3（100 以上）

15.7.6.　眼事象

眼事象の要約を表 36 に示す。

眼事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（11%）とベムラフェニブ単剤療法群（13%）で同様であった。眼事象に含まれる各事象（基本語）の発現率は低かった（各群 5%以下）。

眼事象を発現した被験者のほとんどにおいて、眼事象の発現回数は 1 回（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 82%、ベムラフェニブ単剤療法群 79%）であり、多くの眼事象は治験責任医師によって治験薬との因果関係があると判断された（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 72%、ベムラフェニブ単剤療法群 79%）。大部分の眼事象は用量調整（投与中断又は減量）を必要としなかった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 87%、ベムラフェニブ単剤療法群 89%）。また、転帰が回復であったのは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 25/39 例（64%）、ベムラフェニブ単剤療法群で 23/47 例（49%）であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では Grade 3 の眼事象が 2 例で報告された。その内訳は、ブドウ膜炎が 1 例（被験者 5581）及び虹彩毛様体炎（重篤な有害事象）が 1 例（被験者 6885）であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。ベムラフェニブ単剤療法群では Grade 3 の眼事象が 4 例で報告された。その内訳は、視力低下が 1 例、ブドウ膜炎が 2 例及び網膜変性（重篤な有害事象）が 1 例であった。ベムラフェニブ単剤療法群で報告された 5 例のブドウ膜炎（うち Grade 3 は 2 例）は、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。Grade 4 の眼事象はいずれの群でも報告されなかった。

表 36　　グレード別の眼事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
眼事象発現例数	39 (11)	2 (<1)	0	47 (13)	4 (1)	0
霧視	14 (4)	0	0	16 (5)	0	0
羞明	5 (1)	0	0	9 (3)	0	0
視力低下	3 (<1)	0	0	6 (2)	1 (<1)	0
視力障害	7 (2)	0	0	2 (<1)	0	0
ブドウ膜炎	3 (<1)	1 (<1)	0	5 (1)	2 (<1)	0
硝子体浮遊物	3 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
網脈絡膜症	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
眼の障害	2 (<1)	0	0	0	0	0
眼出血	0	0	0	2 (<1)	0	0
黄斑浮腫	0	0	0	2 (<1)	0	0
視野欠損	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
後天性色覚異常	0	0	0	1 (<1)	0	0
複視	0	0	0	1 (<1)	0	0
虹彩毛様体炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
虹彩炎	0	0	0	1 (<1)	0	0
変視症	0	0	0	1 (<1)	0	0
視神経乳頭浮腫	0	0	0	1 (<1)	0	0
光視症	0	0	0	1 (<1)	0	0
網膜変性	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
網膜障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
網膜滲出物	1 (<1)	0	0	0	0	0
網膜裂孔	1 (<1)	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	1 (<1)	0	0
網膜症	1 (<1)	0	0	0	0	0
網膜分離症	0	0	0	1 (<1)	0	0
硝子体障害	0	0	0	1 (<1)	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

15.7.7.　ブドウ膜炎

ブドウ膜炎（ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎及び虹彩炎を含む）の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 1%（350 例中 4 例）及びベムラフェニブ単剤療法群で 2%（349 例中 6 例）といずれも低かった。

ブドウ膜炎のグレードは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（1 件）で Grade 1 と報告されたが、それ以外は Grade 2 又は Grade 3 であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群においてブドウ膜炎を発現した 4 例中 2 例では、治験薬の投与を継続したが、残りの 2 例は投与を中断した。ベムラフェニブ単剤療法群においてブドウ膜炎を発現した 6 例中 3 例で治験薬の投与を継続したが、2 例は投与を中断し、1 例は治験薬の投与を再開したもののブドウ膜炎により治験薬の投与中止に至った（被験者 6661、Grade 3）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の全例及びベムラフェニブ単剤療法群の 4 例が回復した。

15.7.8.　肺臓炎

肺臓炎（肺臓炎及び間質性肺疾患を含む）を発現した被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 4 例（1%）、ベムラフェニブ単剤療法群で 1 例（<1%）であった。そのうち、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例及びベムラフェニブ単剤療法群の 1 例で発現した肺臓炎は、重篤な有害事象と判断された。死亡に至った肺臓炎は報告されなかった。

- 被験者 3730（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）Day 15 に Grade 3 の肺臓炎を発現した。本事象は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬を投与中断し発現の 5 日後に回復した。
- 被験者 8580（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）Day 111 に Grade 1 の肺臓炎を発現した。本事象は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中断及び減量をし 40 日後に回復した。
- 被験者 6655（ベムラフェニブ単剤療法群）Day 14 に間質性肺疾患（Grade 不明）を発現した。本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬の投与に変更はなく 100 日後に回復した。

15.7.9.　皮膚毒性

皮膚毒性の要約を表 37 に示す。

皮膚毒性の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（45%）と比べてベムラフェニブ単剤療法群（77%）で高かった。両群で最もよく見られた皮膚毒性は発疹であったが、その発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ単剤療法群で 2 倍程度高かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者で認められた皮膚毒性のうち、約 4 分の 3 の事象が Grade 1 と報告された。Grade 3 の皮膚毒性は 7 例（2%）で認められ、その大半は発疹であった。ベムラフェニブ単剤療法群の被験者で認められた皮膚毒性の約半数が Grade 1 と報告された。Grade 3 の皮膚毒性は 57 例（16%）で認められ、大半は発疹であった。Grade 4 の皮膚毒性は報告されなかった。

表 37　　グレード別の皮膚毒性の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
皮膚毒性発現例数	157 (45)	7 (2)	0	267 (77)	57 (16)	0
発疹	76 (22)	4 (1)	0	149 (43)	30 (9)	0
紅斑	30 (9)	0	0	40 (11)	3 (<1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2)	0	0	55 (16)	1 (<1)	0
掌蹠角皮症	6 (2)	0	0	40 (11)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	22 (6)	0	0	20 (6)	4 (1)	0
斑状丘疹状皮疹	13 (4)	2 (<1)	0	28 (8)	13 (4)	0

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
ざ瘡	9 (3)	0	0	11 (3)	0	0
紅斑性皮疹	7 (2)	0	0	9 (3)	1 (<1)	0
丘疹性皮疹	7 (2)	0	0	6 (2)	0	0
膿疱性皮疹	8 (2)	0	0	5 (1)	1 (<1)	0
皮膚剥脱	4 (1)	0	0	8 (2)	0	0
皮膚炎	5 (1)	1 (<1)	0	6 (2)	0	0
口腔内潰瘍形成	8 (2)	0	0	2 (<1)	0	0
全身性皮疹	1 (<1)	0	0	9 (3)	4 (1)	0
斑状皮疹	7 (2)	0	0	1 (<1)	0	0
そう痒性皮疹	4 (1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
毛孔性皮疹	1 (<1)	0	0	5 (1)	0	0
水疱	3 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0
多形紅斑	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
手皮膚炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
粘膜潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚壊死	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚反応	0	0	0	1 (<1)	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

皮膚毒性の概略を表 38 に示す。

重篤な有害事象とみなされた皮膚毒性は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では1%、ベムラフェニブ単剤療法群では 2%の被験者で報告されており、いずれの群でも発現率は低かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では発疹（2 例）、斑状丘疹状皮疹及び皮膚炎（各 1 例）が重篤な有害事象と報告された。両群において認められた皮膚毒性のほとんどが治験薬との因果関係があると判断された。いずれの群でも皮膚毒性を発現した被験者のほとんどが、治験薬の用量調整（投与中断又は減量）を行わずに投与を継続した。治験薬の投与中止に至った被験者は、ベムラフェニブ単剤療法群において 4 例（1%、発疹 2 例及び斑状丘疹状皮疹 2 例）いたが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではいなかった。

転帰については、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では回復又は後遺症ありの回復が 64%（157 例中 100 例）であり、未回復が 29%（157 例中 45 例）であった一方、ベムラフェニブ単剤療法群では回復が 50%（267 例中 133 例）であり、未回復が 44%（267 例中 117 例）であった。

皮膚毒性の初回発現までの期間の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群は 36 日、ベムラフェニブ単剤療法群は 10 日であった。発現期間の中央値は両群ともに 29 日であった。

表 38　　皮膚毒性の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
皮膚毒性の発現例数	157 (45)	267 (77)
有害事象発現件数	276	478
皮膚毒性の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な皮膚毒性	4 (1)	8 (2)
治験薬との因果関係がある皮膚毒性	133 (38)	261 (75)
死亡に至った皮膚毒性	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	86 (25)	139 (40)
2 回	46 (13)	76 (22)
3 回以上	25 (7)	52 (15)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	99 (28)	133 (38)
軽快	12 (3)	17 (5)
未回復	45 (13)	117 (34)
後遺症ありの回復	1 (<1)	0
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	123 (35)	128 (37)
Grade 2	27 (8)	82 (23)
Grade 3	7 (2)	57 (16)
Grade 4	0	0
ダブラフェニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
投与中止	0	NA
減量	7 (2)	NA
変更なし	149 (43)	NA
投与中断	16 (5)	NA
トラメチニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
投与中止	0	NA
減量	7 (2)	NA
変更なし	152 (43)	NA
投与中断	15 (4)	NA
ベムラフェニブの処置 [c]		
評価対象	NA	349
投与中止	NA	4 (1)
減量	NA	66 (19)
変更なし	NA	228 (65)
投与中断	NA	85 (24)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1710

a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある

b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した

c. 処置毎に 1 例として集計した

皮膚毒性に対する予防投与及び治療を表 39 に示す。

治験実施計画書に規定した発疹管理ガイドラインは、他の MEK 阻害薬及び EGFR 阻害薬での経験に基づいて定めた。このガイドラインでは、発疹に対する予防治療を実施する場合、以下の薬剤を Day 29 に開始し、計 6 週間投与を継続するように定めていた。

- 局所ステロイド薬及び局所抗生物質
  - ヒドロコルチゾン 1%クリーム
  - 局所抗生物質（クリンダマイシン等）又は経口抗生物質（ドキシサイクリン 100 mg を 1 日 2 回、ミノサイクリン 100 mg を 1 日 2 回等）

大部分の被験者（全体の 90%）は、皮膚毒性に対する予防投与又は治療を受けなかった。皮膚毒性に対する予防投与を受けた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 6%、ベムラフェニブ単剤療法群で 7%と同様であった。皮膚毒性に対する治療薬の投与を受けた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ単剤療法群で高かった。様々な治療法や薬剤が皮膚毒性に対して用いられた。コルチコステロイドが投与された被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群は 14%であり、ベムラフェニブ単剤療法群 39%であった。

表 39　　皮膚毒性に対する予防投与及び治療（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349)	合計 (N=699)
皮膚毒性に対する予防投与, n (%)			
あり	20 (6)	26 (7)	46 (7)
なし	315 (90)	316 (91)	631 (90)
皮膚毒性に対する治療, n (%)			
あり	91 (26)	216 (62)	307 (44)
なし	244 (70)	126 (36)	370 (53)
皮膚毒性に対する治療薬の投与期間（日）			
評価対象	67	171	238
平均値（標準偏差）	42.7 (64.83)	52.1 (77.44)	49.5 (74.10)
中央値（範囲）	27.0 (1, 394)	22.0 (1, 481)	22.0 (1, 481)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.5040

15.7.10.　下痢

下痢の概略を表 40 に示す。

下痢の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（32%）及びベムラフェニブ単剤療法群（38%）で同様であった。両群とも下痢が認められた被験者の過半数で、Grade 1 の下痢が 1 回発現していた。Grade 3 の下痢の発現率は両群で低く、Grade 4 の下痢は認められなかった。過半数の下痢が、治験薬との因果関係があると判断された［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 63%（112 例中 71 例）、ベムラフェニブ単剤療法群で 79%（131 例中 104 例）］。大半の下痢が治験薬の用量調整（投与中断又は減量）なしで回復し、いずれの群でも投与中止に至った下痢は認められなかった。

表 40　　下痢の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
下痢発現例数	112 (32)	131 (38)
有害事象発現件数	172	211
下痢の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な下痢	3 (<1)	0
治験薬との因果関係がある下痢	71 (20)	104 (30)
死亡に至った下痢	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	68 (19)	85 (24)
2 回	33 (9)	30 (9)
3 回以上	11 (3)	16 (5)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	95 (27)	88 (25)
軽快	2 (<1)	3 (<1)
未回復	15 (4)	40 (11)
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	85 (24)	105 (30)
Grade 2	23 (7)	25 (7)
Grade 3	4 (1)	1 (<1)
Grade 4	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1712
a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある
b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した

15.7.11. 肝事象

肝事象の要約を表 41 に示す。

肝事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（26%）及びベムラフェニブ単剤療法群（32%）で同様であった。いずれの群でも最もよく見られた肝事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。最もよく見られた Grade 3 の肝事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ベムラフェニブ単剤療法群ではγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。Grade 4 の肝事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 3 例（<1%）、ベムラフェニブ単剤療法群で 8 例（2%）において報告された。

表 41　　グレード別の肝事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
肝事象発現例数	92 (26)	32 (9)	3 (<1)	110 (32)	34 (10)	8 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48 (14)	9 (3)	0	61 (17)	13 (4)	2 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (11)	4 (1)	1 (<1)	45 (13)	9 (3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	31 (9)	15 (4)	0	33 (9)	14 (4)	3 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	25 (7)	7 (2)	0	29 (8)	5 (1)	0
血中ビリルビン増加	3 (<1)	1 (<1)	0	21 (6)	1 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	9 (3)	4 (1)	1 (<1)	8 (2)	3 (<1)	2 (<1)
高ビリルビン血症	0	0	0	11 (3)	2 (<1)	0
肝細胞損傷	3 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
胆汁うっ滞	2 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝毒性	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0
トランスアミラーゼ上昇	3 (<1)	0	0	0	0	0
腹水	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝性脳症	1 (<1)	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
肝臓痛	0	0	0	1 (<1)	0	0
脂肪肝	0	0	0	1 (<1)	0	0
肝炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝機能検査異常	1 (<1)	0	0	0	0	0
肝損傷	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

肝事象の概略を表 42 に示す。

Grade 1、Grade 2 及び Grade 3 の肝事象の発現率は両群で同様であった。肝事象を発現した被験者の約半数が、肝事象のカテゴリーに含まれる事象を複数回発現した。大部分の肝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が、治験薬の用量調整（投与中断又は減量）なしの被験者が過半数であった。また、転帰が未回復であった被験者は 3 分の 1（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 92 例中 29 例、ベムラフェニブ単剤療法群で 110 例中 39 例）であった。治験薬の投与中止に至った肝事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 2%（350 例中：ダブラフェニブの中止が 6 例、トラメチニブの中止が 7 例）、ベムラフェニブ単剤療法群で 4%（349 例中 14 例）であった。重篤な有害事象とみなされた肝事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 3%（350 例中 11 例）、ベムラフェニブ単剤療法群で 5%（349 例中 18 例）と同様であった。

表 42　　肝事象の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
肝事象発現例数	92 (26)	110 (32)
有害事象発現件数	185	247
肝事象の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な肝事象	11 (3)	18 (5)
治験薬との因果関係がある肝事象	72 (21)	86 (25)
死亡に至った肝事象	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	38 (11)	43 (12)
2 回	29 (8)	31 (9)
3 回以上	25 (7)	36 (10)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	58 (17)	67 (19)
軽快	4 (1)	4 (1)
未回復	29 (8)	39 (11)
後遺症ありの回復	1 (<1)	0
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	34 (10)	35 (10)
Grade 2	23 (7)	33 (9)
Grade 3	32 (9)	34 (10)
Grade 4	3 (<1)	8 (2)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1711
a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある
b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した

Hy's Law の検討

肝胆道系の臨床検査値異常の要約を表 43 に示す。

ALT 増加（基準値上限の 3 倍以上）及びビリルビン増加（基準値上限の 2 倍以上）がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 3 例、ベムラフェニブ単剤療法群では 12 例で認められた。これらの被験者を対象に Hy's Law の 3 要素に関する評価を行った。独立判定委員会により Hy's Law の 3 要素に該当すると判定された被験者は、ベムラフェニブ単剤療法群で 3 例であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では認められなかった。

Hy's Law の 3 要素に該当した被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者 9663（ベムラフェニブ単剤療法群）は 83 歳（発現時）の白人女性であり、リンパ節及び両肺への転移を伴う結節性黒色腫の患者であった。Day 58 に Grade 3 の ALT 及び AST 増加、Grade 2 のビリルビン増加を発現した。また、ALP も増加したが有害事象としては報告されなかった。臨床検査値の上昇は肝細胞損傷時の傾向と一致しており、要因は不明であった。これらの事象によりベムラフェニブの投与を中断し、その後トランスフェラーゼ、ALP 及びビリルビンの増加は回復した。肝炎検査は陰性であった。アルコール摂取、既往歴及び薬剤に関連した肝疾患はなかった。これらの事象は、治験責任医師によりベムラフェニブとの因果関係があると判断された。

- 被験者 10174（ベムラフェニブ単剤療法群）は 76 歳の白人女性であり、縦隔及び肺への転移と胸水を伴う結節性黒色腫の患者であった。Day 55 に Grade 3 の肝臓毒性が報告され、入院し治験薬の投与を中断した。ALT 及び ALP は増加し、薬剤誘発性の肝細胞損傷時と同様の傾向がみられた。ALT は基準値上限の 19 倍を超え、ALP は基準値上限の 2 倍未満であった。ALT 及びビリルビンの増加は、ベムラフェニブの投与中断により急速に回復した。肝炎検査では陰性、肝疾患の既往はなかった。この事象は、治験責任医師によりベムラフェニブとの因果関係があると判断された。
- 被験者 10239（ベムラフェニブ単剤療法群）は 80 歳の白人男性であり、胆嚢及び皮下組織への転移を伴う悪性黒色腫患者であった。この事象は生命を脅かした事象と判断された。Day 56 に Grade 4 の重篤な肝酵素上昇が認められ、ベムラフェニブの投与を中止した。被験者には A 型肝炎の既往があったが、その時点での肝炎検査では IgM-HA 抗体は陰性であった。C 型肝炎は陰性、B 型肝炎も陰性であった。肝臓への転移はなく、アルコール摂取もなかった。Day 66 に腹部超音波検査を実施し、ベースライン時に既に肝臓の VII 区域に損傷があった疑いが示された。肝細胞損傷の原因となる可能性がある腫瘍又は結石症は認められなかった。ALT 及び ALP の上昇は薬剤による肝細胞障害パターンと一致しており、その他の原因は特定されなかった。この事象は、治験責任医師によりベムラフェニブとの因果関係があると判断された。この事象は改善し、その後の最終の追跡調査時点で回復であった。

表 43　　肝胆道系の臨床検査値異常の要約（安全性解析対象集団）

検査値の基準 [a]	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
Hy's Law に合致する可能性のある被験者		
ALT が基準値上限 3 倍以上かつ BIL が基準値上限 2 倍以上 [b]	3 (<1)	12 (3)
ALT が基準値上限 3 倍以上かつ INR が基準値上限 1.5 倍超 [c]	0	1 (<1)
ALT が基準値上限 3 倍以上かつ BIL が基準値上限 2 倍以上 [b] かつ ALP が基準値上限 2 倍未満（又は ALP 欠測）	3 (<1)	11 (3)
肝細胞損傷 [d]	13 (4)	26 (7)
肝細胞損傷 [d] かつ BIL が基準値上限 2 倍以上 [b, d]	0	4 (1)
ALT 又は AST が基準値上限 3 倍以上	58 (17)	61 (17)
ALT 又は AST が基準値上限 5 倍以上	20 (6)	29 (8)
ALT 又は AST が基準値上限 8 倍以上	11 (3)	18 (5)
ALT 又は AST が基準値上限 20 倍以上	3 (<1)	4 (1)
ALT が基準値上限 3 倍以上	42 (12)	57 (16)
ALT が基準値上限 5 倍以上	18 (5)	22 (6)
ALT が基準値上限 8 倍以上	6 (2)	16 (5)
ALT が基準値上限 20 倍以上	2 (<1)	3 (<1)
ALT が基準値上限 3 倍以上かつベースラインの ALT が基準値上限 3 倍未満（又はベースラインの ALT 欠測）	41 (12)	57 (16)
BIL が基準値上限 2 倍以上 [b]	5 (1)	15 (4)
BIL が基準値上限 2 倍以上かつベースラインの BIL が基準値上限 2 倍未満（又はベースラインの BIL 欠測） [b]	5 (1)	15 (4)
ALT が基準値上限 3 倍以上かつ BIL 欠測で直接ビリルビンが基準値上限 2 倍以上	0	0
ALP が基準値上限 2 倍以上	65 (19)	44 (13)
ALP が基準値上限 2 倍以上かつベースラインの ALP が基準値上限 2 倍未満（又はベースラインの ALP 欠測）	54 (15)	40 (11)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.6021

ALP＝アルカリホスファターゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BIL＝総ビリルビン、INR＝国際標準比

a. 検査値の基準には同一被験者で 2 つ以上の基準に集計されている場合がある

b. 直接ビリルビン値を測定している場合、この基準を満たすには、総ビリルビン値が基準値上限 2 倍以上かつ直接ビリルビン 35%超でなくてはならない。ビリルビン値の測定は ALT 値の測定と同日又はその 28 日後までとする

c. INR と ALT の測定は同日とする

d. 肝細胞損傷の定義は（ALT/ALT ULN）/（ALP/ALP ULN）≥5、かつ ALT が基準値上限 3 倍以上と定義する。ALT と ALP の測定は同日とし、治験薬の投与中止日又はそれ以前とする

15.7.12. 高血糖

高血糖の要約を表 44 に示す。

高血糖の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（7%）及びベムラフェニブ単剤療法群（5%）で同様であった。なお、本試験では血糖を測定することとしていたが、空腹時でなくてもよいこととしていた。高血糖が発現した 40 例の被験者のうち、ベースライン時に糖尿病を合併していた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 7 例、ベムラフェニブ単剤療法群で 6 例であった。このうち 11 例では試験期間中に糖尿病治療薬の変更（追加、新規開始を含む）が必要となった。

いずれの群でも、高血糖が認められた被験者のほとんどが Grade 1～3 であり、発現回数が 1 回はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 83%（23 例中 19 例）であり、ベムラフ

ェニブ単剤療法群 94%（17 例中 16 例）であった。高血糖のうち、重篤な有害事象として報告された事象又は治験薬と因果関係があるとされた事象の発現率は、いずれの群でも 1%以下であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では治験薬の用量調整（投与中断又は減量）に至った高血糖は認められなかったが、ベムラフェニブ単剤療法群の 2 例（1%未満）では治験薬の投与中断に至った高血糖が認められた。

表 44　　グレード別の高血糖の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
高血糖発現例数	23 (7)	7 (2)	2 (<1)	17 (5)	6 (2)	1 (<1)
高血糖	17 (5)	6 (2)	2 (<1)	11 (3)	4 (1)	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	4 (1)	1 (<1)	0	4 (1)	2 (<1)	0
糖尿病	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
ケトン尿	0	0	0	2 (<1)	0	0
2 型糖尿病	1 (<1)	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

15.7.13.　関節痛

関節痛の要約を表 45 に示す。

関節痛の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（25%）と比べてベムラフェニブ単剤療法群（52%）で高かった。関節痛が認められた被験者の大半（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 88 例中 66 例、ベムラフェニブ単剤療法群 183 例中 111 例）が、Grade 1 であった。また、発現回数が 1 回の被験者が大半であった。治験薬との因果関係がある関節痛の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ単剤療法群で高かった。いずれの群でも関節痛が認められた被験者のほとんどでは治験薬の用量調整（投与中断又は減量）は行われなかった。

ベムラフェニブ単剤療法群の 1 例（被験者 6478）では、重篤な有害事象として Grade 3 の関節痛が発現し投与を中止した。本事象は治験責任医師によりベムラフェニブとの因果関係があると判断された。

関節痛の初回発現までの期間の中央値はベムラフェニブ単剤療法群（14 日）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（76 日）で長かった。

表 45　　グレード別の関節痛の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
関節痛発現例数	88 (25)	3 (<1)	0	183 (52)	16 (5)	0
関節痛	84 (24)	3 (<1)	0	178 (51)	15 (4)	0
関節腫脹	8 (2)	0	0	12 (3)	1 (<1)	0
関節硬直	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

15.7.14.　光線過敏症

光線過敏症の概略を表 46 に示す。

光線過敏症（光線過敏症反応を含む）の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（4%）と比べてベムラフェニブ単剤療法群（22%）で高かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、Grade 3 及び 4 の光線過敏症は報告されなかった。ベムラフェニブ単剤療法群では、Grade 3 の光線過敏症が 1 例で発現したが、Grade 4 の光線過敏症は認められなかった。光線過敏症が認められた被験者のうち、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の全例及びベムラフェニブ単剤療法群の大部分の被験者で、Grade 1 の光線過敏症を 1 回発現していた。重篤な有害事象として報告された光線過敏症は認められなかった。ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法群の 1 例で発現した光線過敏症を除き、その他の全例で発現した光線過敏症は治験薬との因果関係があると判断された。治験薬の用量調整（投与中断又は減量）に至った光線過敏症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では認められなかったが、ベムラフェニブ単剤療法群では 3%（349 例中 9 例）の被験者に認められた。いずれの群でも被験者の大半は回復した。

サンバーンの発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（1%未満）と比べてベムラフェニブ単剤療法群（14%）で高かった。発現リスクの差による有害事象の分類は、ベムラフェニブ単剤療法群においてサンバーン及び光線過敏症のリスクが高いことを示している。

表 46　　光線過敏症の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
光線過敏症発現例数	13 (4)	78 (22)
有害事象発現件数	13	93
光線過敏症の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な光線過敏症	0	0
治験薬との因果関係がある光線過敏症	12 (3)	78 (22)
死亡に至った光線過敏症	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	13 (4)	69 (20)
2 回	0	5 (1)
3 回以上	0	4 (1)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	9 (3)	46 (13)
軽快	1 (<1)	2 (<1)
未回復	3 (<1)	30 (9)
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	13 (4)	57 (16)
Grade 2	0	19 (5)
Grade 3	0	1 (<1)
Grade 4	0	0
ダブラフェニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
変更なし	13 (4)	NA
トラメチニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
変更なし	13 (4)	NA
ベムラフェニブの処置 [c]		
評価対象	NA	349
減量	NA	3 (<1)
変更なし	NA	71 (20)
投与中断	NA	6 (2)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1729
a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある
b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した
c. 処置毎に 1 例として集計した

15.7.15.　過角化

過角化の概略を表 47 に示す。

過角化の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（4%）と比べてベムラフェニブ単剤療法群（25%）で高かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では Grade 3 又は 4 の過角化は認められなかった。ベムラフェニブ単剤療法群では Grade 3 が 2 例に発現したが、Grade 4 の過角化は認められなかった。過角化のグレードは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の全例及びベムラフェニブ単剤療法群の大部分で、Grade 1 又は Grade 2 であった。両群において過角化が認められた被験者の大部分が過角化を 1 回発現

していた。いずれの群でも過角化を発現した被験者の 80%以上が、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。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の全例及びベムラフェニブ単剤療法群の大部分は、治験薬の用量変更を必要としなかった。重篤な有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

過角化の初回発現までの期間の中央値は、ベムラフェニブ単剤療法群（57 日）と比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（114 日）で長かった。

表 47　　過角化の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
過角化発現例数	15 (4)	86 (25)
有害事象発現件数	17	114
過角化の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な過角化	0	0
治験薬との因果関係がある過角化	12 (3)	79 (23)
死亡に至った過角化	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	13 (4)	69 (20)
2 回	2 (<1)	13 (4)
3 回以上	0	4 (1)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	8 (2)	33 (9)
軽快	1 (<1)	5 (1)
未回復	6 (2)	48 (14)
後遺症ありの回復	0	0
死亡	0	0
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	14 (4)	64 (18)
Grade 2	1 (<1)	19 (5)
Grade 3	0	2 (<1)
Grade 4	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1731
a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある
b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した

15.7.16.　手掌・足底発赤知覚不全症候群

手掌・足底発赤知覚不全症候群の要約を表 48 に示す。

手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群（25%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（4%）で低かった。

表 48　　グレード別の手掌・足底発赤知覚不全症候群の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
手掌・足底発赤知覚不全症候群発現例数	14 (4)	0	0	87 (25)	1 (<1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2)	0	0	55 (16)	1 (<1)	0
掌瞼角皮症	6 (2)	0	0	40 (11)	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

手掌・足底発赤知覚不全症候群の概略を表 49 に示す。

いずれの群でも手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められた被験者の大部分では、Grade 1 の手掌・足底発赤知覚不全症候群を 1 回発現していた。Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群が、ベムラフェニブ単剤療法群の 1 例で認められた。Grade 4 の手掌・足底発赤知覚不全症候群はいずれの群でも認められなかった。

手掌・足底発赤知覚不全症候群に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では大部分の被験者で治験薬の用量変更（投与中断又は減量）は実施されなかった。しかし、ベムラフェニブ単剤療法群では 3 例で治験薬の投与が中断され、1 例で治験薬の減量が行われた。ベムラフェニブ単剤療法群の 1 例で発現した手掌・足底発赤知覚不全症候群を除き、その他の全例で発現した手掌・足底発赤知覚不全症候群が、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。重篤な有害事象として報告された手掌・足底発赤知覚不全症候群はなかった。

表 49　　手掌・足底発赤知覚不全症候群の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群発現例数	14 (4)	87 (25)
有害事象発現件数	16	101
手掌・足底発赤知覚不全症候群の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0
治験薬との因果関係がある手掌・足底発赤知覚不全症候群	14 (4)	86 (25)
死亡に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	12 (3)	74 (21)
2 回	2 (<1)	12 (3)
3 回以上	0	1 (<1)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	6 (2)	29 (8)
軽快	1 (<1)	4 (1)
未回復	7 (2)	54 (15)
後遺症ありの回復	0	0
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	13 (4)	63 (18)
Grade 2	1 (<1)	23 (7)
Grade 3	0	1 (<1)
Grade 4	0	0
ダブラフェニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
変更なし	12 (3)	NA
トラメチニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
変更なし	11 (3)	NA
ベムラフェニブの処置 [c]		
評価対象	NA	349
減量	NA	1 (<1)
変更なし	NA	85 (24)
中断	NA	3 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1728

a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある

b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した

c. 処置毎に 1 例として集計した

15.7.17.　過敏症

過敏症の要約を表 50 に示す。

過敏症の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（10%）及びベムラフェニブ単剤療法群（13%）で同様であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現した過敏症のほとんどが Grade 1 であり、Grade 3 及び 4 の過敏症は認められなかった。ベムラ

フェニブ単剤療法群では、Grade 3 が 7 例（2%）、Grade 4 が 1 例（被験者 9660、治験薬との因果関係がある蕁麻疹）に発現した。

表 50　　グレード別の過敏症の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
過敏症発現例数	36 (10)	0	0	44 (13)	7 (2)	1 (<1)
湿疹	16 (5)	0	0	8 (2)	0	0
顔面浮腫	4 (1)	0	0	9 (3)	2 (<1)	0
顔面腫脹	4 (1)	0	0	5 (1)	1 (<1)	0
蕁麻疹	3 (<1)	0	0	5 (1)	0	1 (<1)
眼瞼浮腫	3 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
接触性皮膚炎	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
眼部腫脹	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
薬物過敏症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
過敏症	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0
口唇浮腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
口唇腫脹	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (<1)	0	0	0	0	0
舌浮腫	0	0	0	2 (<1)	0	0
血管浮腫	0	0	0	1 (<1)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	1 (<1)	0	0
眼球浮腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
複合アレルギー	1 (<1)	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
舌腫脹	0	0	0	1 (<1)	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

過敏症の概略を表 51 に示す。

治験薬との因果関係があると判断された過敏症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（36 例中 16 例）と比べて、ベムラフェニブ単剤療法群（44 例中 35 例）で多かった。いずれの群でも治験薬の用量調整（投与中断又は減量）に至った過敏症は少なかった。投与中止に至った過敏症は、ベムラフェニブ単剤療法群の 5 例で認められた（スティーブンス・ジョンソン症候群、顔面浮腫、湿疹、蕁麻疹及び過敏症が各 1 例）。ベムラフェニブ単剤療法群の 1 例（被験者 5129）で、Day 35 に Grade 3 のスティーヴンス・ジョンソン症候群が発現した。この事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断され、投与中止後に回復した。

重篤な有害事象として報告された過敏症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では認められず、ベムラフェニブ単剤療法群では 2 例（薬物過敏症及び過敏症）で認められた。

過敏症の初回発現までの期間の中央値は、ベムラフェニブ単剤療法群（21 日）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（157 日）で長かっ た。

表 51　　過敏症の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
過敏症発現例数	36 (10)	44 (13)
有害事象発現件数	50	50
過敏症の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な過敏症	0	2 (<1)
治験薬との因果関係がある過敏症	16 (5)	35 (10)
死亡に至った過敏症	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	29 (8)	39 (11)
2 回	5 (1)	4 (1)
3 回以上	2 (<1)	1 (<1)
転帰		
評価対象	350	349
回復	26 (7)	34 (10)
未回復	10 (3)	10 (3)
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	32 (9)	29 (8)
Grade 2	4 (1)	7 (2)
Grade 3	0	7 (2)
Grade 4	0	1 (<1)
ダブラフェニブの処置 [b]		
評価対象	350	NA
減量	1 (<1)	NA
変更なし	32 (9)	NA
投与中断	4 (1)	NA
トラメチニブの処置 [b]		
評価対象	350	NA
減量	1 (<1)	NA
変更なし	33 (9)	NA
投与中断	4 (1)	NA
ベムラフェニブの処置 [b]		
評価対象	NA	349
投与中止	NA	5 (1)
減量	NA	4 (1)
変更なし	NA	32 (9)
投与中断	NA	8 (2)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1717
a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある
b. 処置毎に 1 例として集計した

15.7.18.　浮腫

浮腫の発現率（末梢性浮腫、リンパ浮腫、浮腫、全身性浮腫及び限局性浮腫を含む）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 18%及びベムラフェニブ単剤療法群で 13%で

あった。浮腫が認められた被験者の大多数において、Grade 1 の浮腫が 1 回発現していた。いずれの群でも、浮腫を発現したほとんどの被験者（85%超）が治験薬の用量調整（投与中断又は減量）を必要としなかった。各群で 1 例（1%未満）が浮腫により治験薬の投与を中止した。Grade 3 の浮腫の発現率はいずれの群でも 1%未満であった。Grade 4 の浮腫は認められず、重篤な浮腫も報告されなかった。

浮腫の初回発現までの期間の中央値は、ベムラフェニブ単剤療法群（43 日）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（113 日）で長かった。

15.7.19.　好中球減少症

好中球減少症の要約を表 52 に示す。

好中球減少症の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群（3%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（14%）で高かった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の好中球減少症が認められた被験者の大部分でグレードは Grade 2 又は 3 であり、発現回数は 1 回又は 2 回であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では Grade 4 の好中球減少症は認められなかった。ベムラフェニブ単剤療法群では、Grade 1～4 の好中球減少症の発現率はいずれも低かった（各グレード<1%）。

表 52　　グレード別の好中球減少症の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
好中球減少症発現例数	50 (14)	23 (7)	0	10 (3)	2 (<1)	2 (<1)
好中球減少症	32 (9)	17 (5)	0	4 (1)	2 (<1)	1 (<1)
白血球減少症	14 (4)	4 (1)	0	6 (2)	2 (<1)	0
白血球数減少	13 (4)	3 (<1)	0	2 (<1)	0	0
好中球数減少	11 (3)	3 (<1)	0	1 (<1)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

好中球減少症の概略を表 53 に示す。

いずれの群でも好中球減少症を発現した被験者の大部分が回復した。両群において認められた好中球減少症のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された好中球減少症を発現した被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 78%、ベムラフェニブ単剤療法群では 100%（全例）であった。治験薬の投与中止に至った好中球減少症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（Grade 3 の好中球減少症）で発現した。いずれの群でも好中球減少症を発現した約 3 分の 2 の被験者で治験薬の用量調整（投与中断又は減量）の必要はなかった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 50 例中 33 例、ベムラフェニブ単剤療法群の 10 例中 7 例）。重篤な有害事象として報告された好中球減少症はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 4 例、ベムラフェニブ単剤療法群の 1 例で認められた。

表 53　　好中球減少症の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)
好中球減少症発現例数	50 (14)	10 (3)
有害事象発現件数	95	16
好中球減少症の分類 [a]		
評価対象	350	349
重篤な好中球減少症	4 (1)	1 (<1)
治験薬との因果関係がある好中球減少症	39 (11)	10 (3)
死亡に至った好中球減少症	0	0
発現回数		
評価対象	350	349
1 回	21 (6)	6 (2)
2 回	19 (5)	3 (<1)
3 回以上	10 (3)	1 (<1)
転帰 [b]		
評価対象	350	349
回復	39 (11)	8 (2)
軽快	1 (<1)	0
未回復	9 (3)	2 (<1)
後遺症ありの回復	1 (<1)	0
グレード		
評価対象	350	349
Grade 1	11 (3)	3 (<1)
Grade 2	16 (5)	3 (<1)
Grade 3	23 (7)	2 (<1)
Grade 4	0	2 (<1)
ダブラフェニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
投与中止	1 (<1)	NA
減量	10 (3)	NA
変更なし	33 (9)	NA
投与中断	25 (7)	NA
トラメチニブの処置 [c]		
評価対象	350	NA
投与中止	1 (<1)	NA
減量	10 (3)	NA
変更なし	33 (9)	NA
投与中断	25 (7)	NA
ベムラフェニブの処置 [c]		
評価対象	NA	349
減量	NA	3 (<1)
変更なし	NA	7 (2)
投与中断	NA	4 (1)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1736

a. 同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある

b. 1 例につき Worst Case を 1 つ集計した

c. 処置毎に 1 例として集計した

15.7.20.　深部静脈血栓症／肺塞栓症

深部静脈血栓症／肺塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症及び静脈血栓症を含む）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 8 例で 9 件、ベムラフェニブ単剤療法群の 2 例で 2 件に発現した。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群において認められた深部静脈血栓症／肺塞栓症のほとんどが Grade 3 であった。またベムラフェニブ単剤療法群の 2 例で発現した深部静脈血栓症／肺塞栓症は Grade 3 であった。いずれの群でも Grade 4 の深部静脈血栓症／肺塞栓症は認められなかった。治験薬の用量調整（投与中断又は減量）に至った深部静脈血栓症／肺塞栓症も認められなかった。転帰は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 6 例では回復であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例及びベムラフェニブ単剤療法群の 2 例では未回復であった。重篤な有害事象としての深部静脈血栓症又は肺塞栓症は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 4 例報告された。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のは 1 例であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例では深部静脈血栓症／肺塞栓症が 2 回発現した。その他の深部静脈血栓症／肺塞栓症が認められた被験者では、深部静脈血栓症／肺塞栓症は 1 回発現した。

15.7.21.　腎不全

腎不全の要約を表 54 に示す。

腎不全の発現率は、ベムラフェニブ単剤療法群（12%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（7%）で低かった。両群で最もよく見られた腎不全イベントは血中クレアチニン増加（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 4%、ベムラフェニブ単剤療法群 11%）であり、それ以外の事象では発現率は 2%以下であった。いずれの群でも、Grade 3 の腎不全の発現率は低かった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 1%、ベムラフェニブ単剤療法群 1%未満）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（被験者 10454）において、重篤な有害事象とみなされた Grade 3 の腎不全（発熱と悪寒を併発）により治験薬の投与中止に至った。この事象は、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、転帰は回復であった。ベムラフェニブ単剤療法群では、Grade 4 の腎不全は認められなかった。いずれの群でも大部分（70%超）の腎不全の転帰は回復であった。

表 54　　グレード別の腎不全の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
腎不全発現例数	24 (7)	4 (1)	1 (<1)	42 (12)	2 (<1)	0
血中クレアチニン増加	14 (4)	0	0	37 (11)	1 (<1)	0
血中尿素増加	7 (2)	0	0	2 (<1)	0	0
腎不全	5 (1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0
急性腎不全	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
糸球体濾過率減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
腎炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
中毒性ネフロパシー	1 (<1)	0	0	0	0	0
腎前性腎不全	0	0	0	1 (<1)	0	0
腎機能障害	0	0	0	1 (<1)	0	0
尿量減少	0	0	0	1 (<1)	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610

腎不全が認められた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 24 例、ベムラフェニブ単剤療法群で 42 例であったが、重篤な有害事象と判断された腎不全は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 24 例中 9 例（38%）、ベムラフェニブ単剤療法群で 42 例中 2 例（5%）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腎不全は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 24 例中 15 例（63%）、ベムラフェニブ単剤療法群の 42 例中 31 例（74%）であった。また、腎不全が認められた被験者の大半においてその発現回数は 1 回であった［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 24 例中 16 例（67%）、ベムラフェニブ単剤療法群の 42 例中 33 例（79%）］。腎不全が認められた被験者のうち、いずれの群でも大半の被験者では治験薬の用量調整（投与中断又は減量）は行われなかった。

なお、ベムラフェニブ単剤療法群の 1 例（被験者 8787）では、Grade 3 の腎不全が主な死因と判断されたたが、死亡に至った重篤な有害事象としては報告されなかった。

15.8.　臨床検査値の評価

15.8.1.　血液生化学検査

血液生化学検査（肝胆道系の臨床検査値を除く）のベースラインからのグレード変化（最悪グレード）を表 55 に示す。

ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でベースライン時よりグレードが悪化した被験者の割合が高かった検査項目（群間差 10%以上）は、アルブミン低下（低アルブミン血症）及び低リン酸血症であった。低リン酸血症の初回発現までの期間の中央値は、ベムラフェニブ単剤療法群（22 日）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（53 日）で長かった。ベムラフェニブの腎への安全性の特性通り、クレアチニンのグレードが悪化した被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比

べてベムラフェニブ単剤療法群で多かった。その他の検査項目では、グレードが悪化した被験者の割合は各群で同様であった。

グレードが悪化した被験者の割合が最も高かった検査項目は両群ともに高血糖であり、Grade 3 へ悪化した被験者の割合は各群 3%であった。低リン酸血症の Grade 3 への悪化が認められた被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群（2%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（7%）で高かった。

表 55　　血液生化学検査のベースラインからのグレード変化（最悪グレード）（安全性解析対象集団）

臨床検査	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)				ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)			
	n[a]	グレードの悪化	Grade 3 への悪化	Grade 4 への悪化	n[a]	グレードの悪化	Grade 3 への悪化	Grade 4 への悪化
血中アルブミン減少	348	158 (45)	3 (<1)	0	345	53 (15)	0	0
血中クレアチニン増加	348	42 (12)	3 (<1)	1 (<1)	346	121 (35)	1 (<1)	0
高血糖	348	198 (57)	12 (3)	3 (<1)	346	169 (49)	11 (3)	1 (<1)
高カリウム血症	348	19 (5)	3 (<1)	0	347	18 (5)	1 (<1)	1 (<1)
高ナトリウム血症	348	8 (2)	0	0	347	3 (<1)	1 (<1)	0
低カルシウム血症	348	20 (6)	1 (<1)	0	346	7 (2)	0	1 (<1)
低血糖	348	35 (10)	0	0	346	37 (11)	0	0
低カリウム血症	348	40 (11)	5 (1)	0	347	49 (14)	5 (1)	0
低ナトリウム血症	348	88 (25)	31 (9)	1 (<1)	347	73 (21)	20 (6)	0
低リン酸血症	348	137 (39)	25 (7)	1 (<1)	346	80 (23)	8 (2)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.3021
注: ベースラインのグレードが欠測となった被験者は Grade 0 とみなした。すべての推移はベースラインからの推移とした。治験薬投与期間中の最悪値は規定来院と規定外来院の両方を含む
a. 規定来院時に臨床検査値がある被験者数

血液生化学検査のベースラインからの基準値範囲外への変化（最悪値）を表 56 に示す。

CTCAE 基準でグレード分類が規定されていない検査項目は、基準値範囲と比較して評価した。LDH を除く全ての血液生化学検査項目において、治験期間を通して大部分の被験者の検査値は基準値範囲内であるか、ベースラインからの変化は認められなかった。しかし LDH では基準値上限を超えた被験者の割合がベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。その他の検査項目で基準値上限又は下限を超えた被験者の割合は、両群で同様であった。

表 56　血液生化学検査のベースラインからの基準値範囲外への変化（最悪値）（安全性解析対象集団）

臨床検査	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)				ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)			
	n[a]	基準値下限未満への減少	基準値範囲内への推移又は変化なし	基準値上限超への増加	n[a]	基準値下限未満への減少	基準値範囲内への推移又は変化なし	基準値上限超への増加
クロール (mmol/L)	348	40 (11)	305 (88)	4 (1)	346	43 (12)	301 (87)	4 (1)
二酸化炭素 (mmol/L)	348	13 (4)	313 (90)	22 (6)	345	34 (10)	306 (89)	5 (1)
LDH (IU/L)	348	1 (<1)	165 (47)	183 (53)	345	2 (<1)	227 (66)	117 (34)
総蛋白 (g/L)	348	70 (20)	268 (77)	12 (3)	346	45 (13)	272 (79)	29 (8)
尿素 (mmol/L)	348	10 (3)	274 (79)	65 (19)	346	13 (4)	282 (82)	55 (16)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.3031
注: ベースライン値が欠測となった被験者のベースライン値は基準値範囲内とみなした。基準値下限未満への減少及び基準値上限超の両方に変化した被験者はそれぞれで 1 例と集計した
a. 規定来院時に臨床検査値がある被験者数

15.8.2.　血液学的検査

血液学的検査のベースラインからのグレード変化（最大グレード）を表 57 に示す。

好中球数のグレードがベースラインから悪化した被験者の割合及び Grade 3 への悪化が認められた被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。Grade 3 又は 4 へ悪化した被験者の割合は、ヘモグロビン、リンパ球数及び血小板においては両群で同様であったが、好中球数及び白血球数ではダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が高かった。

表 57　血液学的検査のベースラインからのグレード変化（最大グレード）（安全性解析対象集団）

臨床検査	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)				ベムラフェニブ単剤療法群 (N=349) n (%)			
	n[a]	グレードの悪化	Grade 3 への悪化	Grade 4 への悪化	n[a]	グレードの悪化	Grade 3 への悪化	Grade 4 への悪化
ヘモグロビン減少（貧血）	348	152 (44)	8 (2)	0	344	132 (38)	6 (2)	0
ヘモグロビン増加	348	2 (<1)	0	0	344	3 (<1)	0	0
リンパ球数減少	348	99 (28)	22 (6)	1 (<1)	343	140 (41)	31 (9)	0
リンパ球数増加	348	7 (2)	0	0	343	3 (<1)	0	0
好中球数減少(GI/L)	348	151 (43)	23 (7)	1 (<1)	342	26 (8)	2 (<1)	2 (<1)
血小板数減少(GI/L)	348	79 (23)	3 (<1)	0	344	19 (6)	1 (<1)	0
白血球数減少(GI/L)	348	145 (42)	14 (4)	0	344	48 (14)	3 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.3020
注: ベースラインのグレードが欠測となった被験者は Grade 0 とみなした。すべての推移はベースラインからの推移とした。治験薬投与期間中の最悪値は規定来院と規定外来院の両方を含む
a. 規定来院時に臨床検査値がある被験者数

好塩基球、好酸球及び単球では、大部分の被験者における検査値は基準値範囲内であるか、ベースラインからの変化が認められなかった。基準値範囲内への変化又は変化の認められなかった被験者の割合は、両群で同様であった。

15.9.　その他の安全性評価

15.9.1.　バイタルサイン

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 61%及びベムラフェニブ単剤療法群の 73%の被験者の心拍数の最悪値は、基準値範囲内かベースラインからの変化は認められなかったかのいずれかであった。心拍数が 60 bpm 未満に減少した被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群（12%、343 例中 41 例）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（23%、348 例中 81 例）で高かった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 67%及びベムラフェニブ単剤療法群の 92%の被験者の治験薬投与中の体温の最悪値は、基準値範囲内かベースラインからの変化が認められなかったかのいずれかであった。治験薬投与中に体温（最悪値）が 38°C 以上となった被験者の割合は、ベムラフェニブ単剤療法群（6%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（30%）で高かった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の結果は、15.7.5.に記載した。

15.9.2.　ECOG PS

治験薬投与中における ECOG PS の最良値について、ベースラインから改善がみられた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 3%、ベムラフェニブ単剤療法群で 2%であった。治験薬投与期間中の最終評価時の ECOG PS は大部分の被験者で 0 又は 1 であり、両群ともに ECOG PS が 0 の被験者が多かった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 63%、ベムラフェニブ単剤療法群で 55%）。

15.9.3.　心電図

Grade 3 の QTcB 延長（501 msec 以上）が認められた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 4 例（1%）及びベムラフェニブ単剤療法群で 10 例（3%）であった。この 14 例中、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例及びベムラフェニブ単剤療法群の 8 例では、Grade 3（501 msec 以上）かつベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長が認められた。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例の詳細を以下に示す。

- 被験者 5208（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）は 53 歳の女性であり、Day 24 に消化器痛、嘔吐及び発熱で入院し、ベースライン（406 msec）から 161 msec 延長した Grade 4 の QTcB 延長（567 msec）が認められた。治験責任医師により、心電図の所見は異常であるが、臨床的に重要ではないと判断された。QTcB 延長は同日に回復し、QTc 延長に関連する症状はみられなかった。臨床検査の結果、Grade 4 のリパーゼ上昇がみられた（367 U/L, 基準値範囲：10-70 U/L）。ダブラフェニブの投与は、消化器痛及び発熱により同日に中断され、トラメチニブの投与は、消化器痛及び発熱により Day 25 に中断された。好中球減少症により、ダブラフェニブを減量して（200 mg 1 日 1

回）Day 36 に投与を再開された。トラメチニブの投与は Day 58 に 1 日あったが、以降は再開されなかった。リパーゼ上昇は Day 51 に回復した。本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。Day 52 に、QTcB はベースライン値まで回復した（405 msec）。

- 被験者 6136（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）は 57 歳の女性であり、Day 111 に回転性めまい及び悪心により入院し、入院時の QTcB は 568 msec でありベースライン（404 msec）から 164 msec 延長していた。治験責任医師により、心電図の所見は異常であるが、臨床的に重要ではないと判断された。心電図の再測定は行われず、QTcB 延長は有害事象として報告されなかった。QTcB 延長に対する治療は実施されなかった。治験薬の投与は継続され、被験者は点滴で水分補給を受けた。回転性めまいの原因は不明であり、Day 112 に回復し退院となったが、Day 112 から Day 168 まで回転性めまいは継続した。Day 168 の心電図は正常であった（QTcB = 379 msec）。

QTcB についてベースラインからグレードの悪化がみられた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（19%）と比べて、ベムラフェニブ単剤療法群（46%）で高かった。

ベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長が見られた被験者はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 6 例（2%）、ベムラフェニブ単剤療法群で 26 例（9%）であった。このうち治験薬投与中の QTcB の最悪値が 501 msec 以上であった被験者は 2 例（上記の被験者 5208 及び 6136）であった。

15.9.4.　LVEF

LVEF の結果は、15.7.4.に記載した。

15.9.5.　体重

試験終了時のベースラインからの体重（平均値）の変動は、両群ともに 5%未満であった。体重の変化に両群で顕著な差は認められなかった。

15.9.6.　妊娠

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 2 例が妊娠したが、いずれも外科的流産が行われた。1 例は試験中止後の追跡期間であり、1 例は治験薬投与中であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例の被験者のパートナーが妊娠し、帝王切開で健常な男児を出産した。

16. ヘルスアウトカム

16.1.　健康関連 QOL

健康関連 QOL は、EORTC-QLQ-C30、EQ-5D 及び FACT-M を用いて評価した。

EORTC-QLQ-C30 における臨床的に意義ある変化／対象者が有効な変化があったと感じる最小の差異（MID）は、「小」で 5 超～10 未満、「中」で約 10～20、「大」で 20 超と考えられている。EQ-5D の効用値では 0.08 ポイント、視覚評価法スコアでは 7 ポイントの変化がある場合、臨床的に意義ある変化と考えられている。FACT-M においては 2～4 の変化で臨床的に意義ある変化と考えられている。

評価を完了した被験者の割合（それぞれの時点で評価可能な被験者数に基づき算出）は、両群ともにベースライン時で 95%超、Week 56 までの全評価時で 80%超、病勢進行時の評価で 70%以上であった。

16.1.1.　EORTC-QLQ-C30

ベースライン時の EORTC-QLQ-C30 の全般的健康状態／機能／症状スコアの要約を表 58 に示す。

ベースライン時の全般的健康状態／機能／症状のスコアは両群間で同程度であり、いずれの項目でも群間差は 4 ポイント以内であった。

表 58　ベースライン時の EORTC-QLQ-C30 の全般的健康状態／機能／症状スコアの要約（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)			ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352)		
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
全般的健康状態	342	68.1	23.54	339	67.6	22.85
身体機能	340	83.1	21.00	341	81.3	20.84
役割機能	339	77.2	30.29	341	76.4	29.52
情緒機能	342	76.0	22.15	340	72.6	22.57
認知機能	342	89.2	18.71	340	88.5	18.39
社会機能	342	79.1	27.29	338	80.2	25.68
疲労	343	28.1	25.31	340	30.5	26.37
嘔気嘔吐	341	8.3	18.29	340	8.0	17.00
痛み	343	24.8	29.34	340	28.5	29.81
呼吸困難	340	12.2	21.63	338	14.3	24.55
睡眠障害	339	27.6	30.77	340	28.0	30.69
食欲不振	340	18.4	30.19	340	16.8	25.79
便秘	342	11.3	22.30	339	12.3	23.56
下痢	342	6.8	17.09	337	6.2	14.91
経済的困難	342	19.6	29.27	336	19.4	30.02

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 4.0010
注：いずれの項目もスコアの範囲は 0～100

全般的健康状態／機能／症状スコアのベースラインからの変化

QLQ-C30 の全般健康状態スコアのベースラインからの変化を図 8 に示す。

全般的な QOL 評価である全般健康状態スコアは、Week 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時に、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で良好であった。また、その群間差は統計学的に有意であり、臨床的に意義のあるものであった（群間差が 5.2～7.9）。

機能スコアの身体、役割、社会機能に対する調整平均スコアは、ベムラフェニブ単剤療法群（Weeks 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時にベースライン時と比べて低下）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（Weeks 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時にベースライン時と比べて改善）で高かった。すべての機能は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で、ベムラフェニブ単剤療法群よりも良好であり、その群間差は統計学的に有意であり、臨床的に意義のあるものであった（身体機能 5.6～9.2、役割機能 7.4～14.7、社会機能 8.5～11.8）。

両群の感情機能スコアは、病勢進行時のベムラフェニブ単剤療法群でのスコアを除きベースライン時より高く、感情機能の改善を示した。Weeks 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時に統計学的に有意な群間差が、Weeks 16、32、48 及び病勢進行時に臨床的に意義のある群間差が示された（群間差が 5.4～6.3）。

両群の認知機能スコアは、Weeks 8、16、24、32、40，48 及び病勢進行時にベースラインをわずかに下回るスコア（機能悪化を示す）を示した。統計学的に有意な群間差（臨床的意義はない）は Weeks 8、16、32 及び病勢進行時でのみ示された。病勢進行時のスコアは、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で良好であり、統計学的有意で臨床的に意義ある差であった。

症状スコアのうち疼痛、不眠症及び食欲喪失では、ベースライン値を下回るスコア（症状の改善を示す）がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で示された。ベムラフェニブ単剤療法群の Weeks 8、16、24、32、40，48 及び病勢進行時では、同項目においては、調整平均スコアはベースラインと比べて高い（症状悪化を意味する）又はわずかな低下であった。ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で良好であり、群間差は統計学的有意で臨床的に意義のある差であった（疼痛 8.1～13.2、不眠症 6.6～13.8、食欲喪失 7.4～14.3）。疲労感及び下痢の項目における調整平均スコアは、両群（下痢の項目における併用療法群の Week 48 を除く）共にベースラインと比べて高くなったが（症状の悪化を意味する）、ベムラフェニブ単剤療法群でより悪化が認められ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が良好であり、群間差は統計学的有意であり、臨床的に意義ある差であった（疲労感 4.3～9.9、下痢 8.8～16.8）。その他の症状スコア（嘔気嘔吐、呼吸困難及び経済的困難）は全般的にベースラインからの変化なし又は悪化を示したが、スコアはダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で良好であった。便秘のスコアはダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではベースラインと比べて若干高くもしくは低下したが、両群ともに評価時点の全般的に亘って、ベースラインからスコアは低下した（症状の改善を意味する）。ベムラフェニブ単剤療法群で Weeks 8, 16, 32 及び 40 において、併用療法群よりも改善が認められ、群間差は統計学的に有意であったが臨床的な意義はなかった。

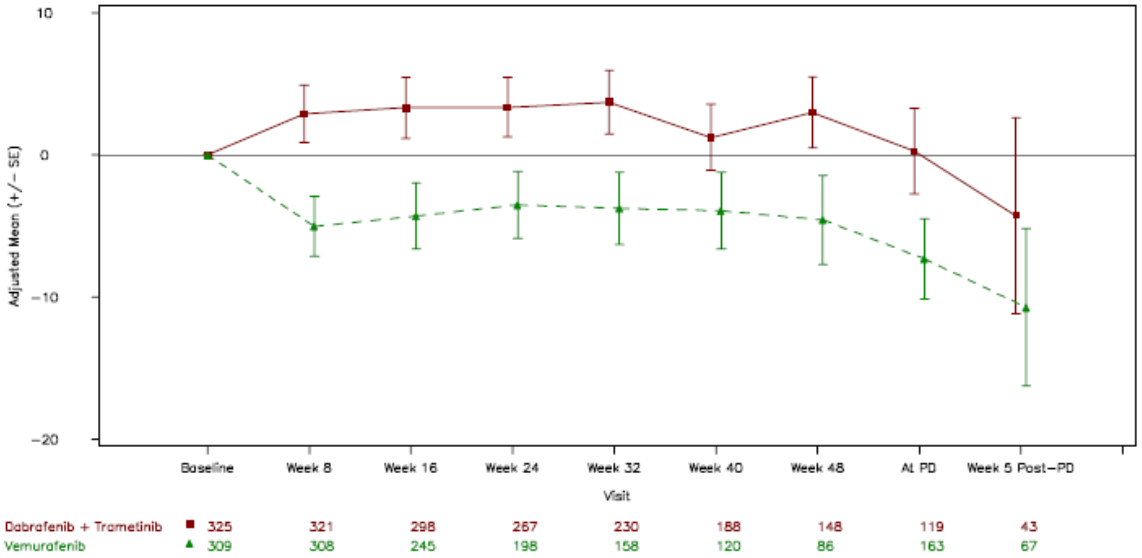


図 8　　QLQ-C30 の全般健康状態スコアのベースラインからの変化（ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 14.0001
全般健康状態スコアのベースラインからの変化は、Week 5 Post-PD を除くすべての時点において、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で統計学的に有意であった。

16.1.2.　EQ-5D

ベースライン時の視覚評価法スコアは両群で同様であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 68.3、ベムラフェニブ単剤療法群 68.8）。また、効用値も、ベースライン時は同様であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 0.751 であり、ベムラフェニブ単剤療法群で 0.715 であった）。

視覚評価法スコア及び効用値のベースラインからの変化

視覚評価法スコアの調整平均は、Weeks 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではベースラインと比べ高くなり、健康状況の改善を示した。一方、ベムラフェニブ単剤療法群では低下し、健康状況の悪化を示した。効用値もダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、病勢進行時も含むすべての追跡評価でベースライン時より改善した。一方、ベムラフェニブ単剤療法群での効用値は Weeks 8、16 及び 24 にわずかに下がったか又はベースライン時と同程度に留まり、Weeks 32、40、48 及び病勢進行時には下がった。

視覚評価法スコア及び効用値の群間差は、すべての評価時点においてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で統計学的有意及び臨床的意義ある改善が示された（視覚評価法スコアの群間差は 6.83 から 11.53 であり、効用値の群間差は 0.08 から 0.11 であった）。

表 59　　EQ-5D の視覚評価法スコア及び効用値のベースラインからの変化（ITT 集団）

		ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)		ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352)		群間差	95%信頼区間	p 値
		n	調整平均値	n	調整平均値			
視覚評価法スコア	Week 8	306	4.99	302	-2.97	7.96	(5.14, 10.79)	<0.001
	Week 16	286	5.99	232	-2.06	8.05	(5.06, 11.04)	<0.001
	Week 24	254	4.23	195	-2.61	6.83	(3.82, 9.85)	<0.001
	Week 32	217	8.68	159	-2.85	11.53	(3.29, 19.76)	0.006
	Week 40	179	4.91	117	-2.51	7.41	(3.96, 10.87)	<0.001
	Week 48	141	6.39	87	-2.69	9.08	(4.96, 13.20)	<0.001
	PD 時	118	4.84	156	-5.67	10.51	(6.79, 14.23)	<0.001
効用値	Week 8	307	0.08	302	-0.01	0.09	(0.06, 0.12)	<0.001
	Week 16	286	0.08	235	-0.00	0.09	(0.05, 0.12)	<0.001
	Week 24	255	0.07	191	-0.02	0.08	(0.05, 0.12)	<0.001
	Week 32	218	0.06	157	-0.05	0.10	(0.06, 0.14)	<0.001
	Week 40	179	0.07	116	-0.04	0.11	(0.07, 0.15)	<0.001
	Week 48	139	0.07	85	-0.04	0.11	(0.06, 0.15)	<0.001
	PD 時	115	0.06	154	-0.05	0.11	(0.06, 0.16)	<0.001

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 4.1140, Table 4.1150

16.1.3.　FACT-M 悪性黒色腫サブスケール

ベースライン時の悪性黒色腫サブスケールスコアの平均値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 53.1 及びベムラフェニブ単剤療法群で 51.7 と同程度であった。

FACT-M 悪性黒色腫サブスケールスコアのベースラインからの変化

FACT-M 悪性黒色腫サブスケールの調整平均スコア（Weeks 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時の評価）で、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群のスコアはベースラインより高く、悪性黒色腫に関連した QOL／症状の改善が示された。一方、ベムラフェニブ単剤療法群のスコアは同じ評価時点で低下を示し、QOL／症状の悪化が示された。すべての評価時点でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群がベムラフェニブ単剤療法群と比べて統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が示された。

表 60　　FACT-M 悪性黒色腫サブスケールスコアのベースラインからの変化（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)		ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352)		群間差	95%信頼区間	p 値
	n	補正平均値	n	補正平均値			
Week 8	308	1.61	300	-2.01	3.62	(2.54, 4.71)	<0.001
Week 16	289	1.96	234	-0.97	2.93	(1.81, 4.05)	<0.001
Week 24	257	1.65	196	-0.81	2.45	(1.32, 3.58)	<0.001
Week 32	219	2.10	154	-1.29	3.39	(2.23, 4.55)	<0.001
Week 40	180	2.03	115	-0.82	2.85	(1.67, 4.03)	<0.001
Week 48	139	1.98	85	-1.02	3.00	(1.52, 4.48)	<0.001
At PD	119	1.93	157	-1.75	3.68	(2.39, 4.96)	<0.001

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 4.2030

17. 結論

主要目的であるOSの評価においてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の死亡リスクはベムラフェニブ単剤療法群と比べて統計学的に有意な低下（31%低下）を示した。すなわち、一次療法におけるベムラフェニブ単剤療法に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の優越性が確認された。有効性の全ての副次評価項目（PFS、奏効率及び奏効期間）でもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の優越性が示された。これらの有効性評価の結果、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で一貫して高いベネフィットが示された。

本試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性プロファイルは、MEK115306試験と整合していた。トラメチニブ及びダブラフェニブに関連した毒性は、適切な治療により総じて管理可能であった。

OS、PFS及び奏効率のベムラフェニブ単剤療法に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の優越性に加え、健康関連QOL評価で全般的QOL、身体機能、役割機能及び社会機能並びに症状（痛み、睡眠障害及び食欲不振）等の多くの項目で統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある改善が示された。

ダブラフェニブ（1回150 mg 1日2回投与）／トラメチニブ（2 mg 1日1回投与）併用療法は、BRAF V600E又はV600K変異陽性の切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫患者に対し臨床的に有用であり、ベネフィット／リスク比は良好であった。

18. 報告書の日付

2015年1月

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03030（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0019190A
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）

患者背景

肝、副腎、リンパ節及び皮下組織に転移した表在拡大型黒色腫を有する 68 歳の白人男性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は基底細胞癌であった（既往）。

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、ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン合剤、アセチルサリチル酸、メトプロロール、ビタミン D_3、カルシウム及びデノスマブであった。
更に、右前腕部の皮膚有棘細胞癌の発現時にはシメチコンも使用した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 91：右前腕部の薄片生検を実施し、病理学的に深部組織端に中分化の浸潤型の皮膚有棘細胞癌が示された。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。切除組織は黄褐色がかった白色で、サイズは 0.8×0.7×0.1 cm であった。皮膚表面には、サイズ 0.3×0.3 cm で中央が硬くわずかに隆起した黄褐色からこげ茶色の病変がみられた。

有害事象の記述

2013 年 2 月 26 日、vemurafenib の初回投与後 91 日目に、右前腕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、右前腕部の薄片生検を実施し、病理学的に深部組織端に中分化の浸潤型皮膚有棘細胞癌が示された。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。切片組織は黄褐色がかった白色で、サイズは 0.8×0.7×0.1 cm であった。皮膚表面には、サイズ 0.3×0.3 cm で中央が硬くわずかに隆起した黄褐色からこげ茶色の病変がみられた。RAS 変異の検査は実施しなかった。同日（Day 91）、電気乾固及び掻爬術を実施し、右前腕部の皮膚有棘細胞癌は回復と報告された。vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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 2012 年 11 月 28 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～38 までは 1 日 1,920 mg
- Day 43～283 までは 1 日 1,440 mg（腹部膨満のため減量）
- Day 39～42 までは投薬を中断（腹部膨満のため）

Day 283 の投与後に、疾患進行のため vemurafenib を中止した。Day 293～356 まで、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　皮膚有棘細胞癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03033（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0019822A, Z0019822B
SAE－基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、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）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）

患者背景
皮下組織、後腹膜、腹膜／大網及び胸壁に転移した類上皮の有棘細胞癌を有する 59 歳白人女性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は脂漏性角化症であった。

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ゾレドロン酸及びアモキシリンであった。
アモキシリンは右胸部の浸潤型皮膚有棘細胞癌の発現前に中止していた。ゾレドロン酸に加えて、右胸部及び左上腕部の浸潤型皮膚有棘細胞癌発限時の併用薬は、カリウム／ナトリウム及び局所乳酸アンモニウムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結
Day 64：右胸部皮膚生検の病理検査結果では、組織端に腫瘍がみられない中分化の浸潤型皮膚有棘細胞癌が示された。神経周囲に浸潤（神経に及ぶ最大径は 0.02 mm）していたが、血管侵襲は認められなかった。顕微鏡用切片では、小型の正常角化と不全角化が重なり、中央が噴火口状になった角化細胞の増殖を伴う表皮肥厚がみられた。表皮内に多数の有糸分裂像を伴う顕著な異型がみられた。また真皮には浸潤した不規則な巣状及び帯状の角化細胞がみられた。この巣内には小さな神経枝の封入を伴う限局性の付属器への拡大が認められた。
Day 73：左上腕部皮膚生検の病理検査結果では、中分化の浸潤型皮膚有棘細胞癌が示され、神経周囲に浸潤し、最大神経の直径は 0.10 mm であったが、血管侵襲は認められなかった。その後モース手術を実施し、黄褐色がかった白色の不規則様病変を切除した。サイズは 1.9

×1.0 cm、深度は 0.4 cm であった。病変中央部は色が薄く、そのサイズは 1.0×0.6 cm であった。モース手術のため、断端の状態は報告されていない。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌（初回発現）
2013 年 5 月 7 日、vemurafenib の初回投与後 64 日目に、右胸部に臨床的に意義のあるグレード 3 の浸潤型皮膚有棘細胞癌が確認された。同日、右胸部皮膚の薄片生検を実施した。病変サイズの報告はない。病理検査結果では、組織端に腫瘍がみられない中分化の浸潤型皮膚有棘細胞癌が示された。神経周囲に浸潤（神経に及ぶ最大径は 0.02 mm）していたが、血管侵襲は認められなかった。顕微鏡用切片では、小型の正常角化と不全角化が重なり、中央に噴火口状に増殖した角化細胞を伴う表皮肥厚がみられた。表皮内に多数の有糸分裂像を伴う顕著な異型がみられた。真皮に浸潤する不規則な巣状及び帯状の角化細胞がみられた。この巣内には小さな神経枝の封入を伴う限局性の付属器への拡大が認められた。RAS 変異の検査は実施しなかった。断端がきれいにみえたので、治療は必ずしも必要なかった。同日（Day 64）、右胸部の浸潤型皮膚有棘細胞癌は回復と報告された。vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、右胸部の浸潤型皮膚有棘細胞癌が vemurafenib により生じた可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述皮膚有棘細胞癌（2 回目の発現）
2013 年 5 月 16 日、vemurafenib の初回投与後 73 日目に、左上腕部に臨床的に意義のあるグレード 3 の浸潤型皮膚有棘細胞癌が確認された。同日、サイズ 1.0×0.6 cm で中央の色が薄くなっているが黄褐色がかった白色の不規則様楕円状病変の皮膚生検を実施した。切除した皮膚のサイズは 1.9×1.0 cm で、深度は 0.4 cm であった。病理検査結果では、中分化の浸潤型皮膚有棘細胞癌が示され、神経周囲に浸潤（最大神経の直径は 0.10 mm）していたが、血管侵襲は認められなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。同日（Day 73）、モース顕微鏡手術を実施し、左上腕部の浸潤型皮膚有棘細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、左上腕部の浸潤型皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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 2013 年 3 月 5 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～30 までは 1 日 1,920 mg
- Day 44～114 までは 1 日 1,440 mg（斑丘疹のため減量）
- Day 31～43 までは投薬を中断（斑丘疹のため）

Day 114 の投与後に、疾患進行のため vemurafenib を中止した。Day 121～164 まで、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 147～162 まで、胸壁に放射線療法を受けた。Day 185、治験薬最終投与後 72 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

治験依頼者の見解：

皮膚有棘細胞癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03108（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0020120A
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）、ブドウ膜炎（グレード 3）、ブドウ膜炎（グレード 3）
治験薬投与中止：	治験責任医師の判断

患者背景
肺及び皮膚に転移した黒色腫を有する 53 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、糖尿病、高血圧、良性母斑、うつ病、白内障、強近視、眼窩内の金属製異物、疲労、関節痛、胃食道逆流性疾患、冠動脈疾患、高脂血症（既往）、心筋梗塞（既往）、便秘（既往）、消化性潰瘍性疾患（既往）及び喘息（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、シンバスタチン、オメプラゾール、メトプロロール及びリシノプリルであった。
更に、皮膚有棘細胞癌、ブドウ膜炎、全ブドウ膜炎の各発現時にはドキュセートも併用し、治験薬を中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：4 ヵ所の薄片生検より、左前頸部下方に尋常性いぼを伴う高分化型皮膚有棘細胞癌が示された。血管侵襲又は神経周囲浸潤は認められなかった。病理検査結果は以下である：左腋窩のアクロコルドン、右前頸部に刺激性の尋常性いぼ、左前頸部上方の刺激性尋常性いぼ。

	視力	眼圧	眼底検査及び視野検査
スクリーニング	両眼 20/20	両眼 15 mmHg	間接眼底検査及び視野検査：正常
Day 28	左眼 20/20 右眼 20/15	両眼 18 mmHg	間接眼底検査及び視野検査：正常
Day 182	左眼 20/40 右眼 20/20	両眼 16 mmHg	間接眼底検査及び視野検査：正常
Day 196	両眼 20/20	左眼 12 mmHg 右眼 14 mmHg	間接眼底検査：正常
Day 233	両眼 20/20	両眼 16 mmHg	間接眼底検査及び視野検査：正常

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌
2013 年 5 月 21 日、vemurafenib の初回投与後 56 日目に、左前頸部下方に臨床的に意義のあるグレード 2 の高分化型皮膚有棘細胞癌が確認された。治験薬を継続した。この日（Day 56）被験者は来院した。ピンク色を基調としたいぼ状の黄色丘疹がみられ、急速な増殖の徴候もあった。多数の角化皮膚病変の評価のため、皮膚科に照会したところ、ケラトアカントーマと過角化の懸念が生じた。同日、4 ヵ所の薄片生検を実施した。Day 66 の病理検査結果より、左前頸部下方の尋常性いぼと関連して高分化型皮膚有棘細胞癌が発生していることが示された。血管侵襲又は神経周囲浸潤は認められなかった。病理検査結果は以下である：左腋窩のアクロコルドン、右前頸部に刺激性の尋常性いぼ、左前頸部上方の刺激性尋常性いぼ。液体窒素噴霧で治療した。Day 91、電気乾固及び掻爬術を実施した。RAS 変異の検査は実施しなかった。Day 91 に、皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：ブドウ膜炎
2013 年 9 月 20 日、vemurafenib 初回投与後 178 日目に、グレード 2 のブドウ膜炎が生じた。Day 182、左眼の視力は 20/40、右眼は 20/20 で、眼圧は両眼とも 16 mmHg であった。また、間接眼底検査及び視野検査の結果は正常であった。vemurafenib を継続した。ブドウ膜炎はジフルプレドナートで治療し、Day 197 に回復したと報告された。

治験責任医師は、ブドウ膜炎が vemurafenib 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：治験薬投与中止
治験中、治験責任医師が vemurafenib と関連ありと判断した以下の有害事象が発現した：グレード 1 の頭痛（Day 1～56）、グレード 1 の下痢（Day 2～292）、グレード 1 の悪心（Day 2 以降）、グレード 1 の浮動性めまい（Day 2～56）、グレード 1 の嘔吐（Day 6～119）、グレード 1 の手部の浮腫（Day 22～56）、グレード 2 のクレアチニン上昇（Day 28～230）、グレード 1 の GGT 上昇（Day 28～84）、グレード 1 の AST 上昇（Day 28～84）、グレード 1 のアルカリホスファターゼ上昇（Day 28～230）、グレード 1 の ALT 上昇（Day 28～84）、グレード 1 の皮膚乾燥（Day 36～56）、グレード 1 の脚部の浮腫（Day 49～56）、グレード 1 の皮膚の良性新生物（Day 56 以降）、グレード 1 の脂漏性角化症（Day 56 以降）、グレード 1 の疣贅（Day 56～286）、グレード 1 の開放面皰（Day 56 以降）、グレード 1 の軟性線維腫（Day 56 以降）、グレード 3 の扁平上皮癌（Day 56～91）、グレード 1 の脱毛症（Day 63 以降）、グレード 2 のブドウ膜炎（Day 178～197）、グレード 2 の関節痛（Day 224～230）、グレード 2 の疲労（Day 224～230）、グレード 3 の全ブドウ膜炎（Day 233 以降）。
2013 年 11 月 5 日、vemurafenib 初回投与後 224 日目の投与後、治験責任医師の判断で治験薬を中止した。治験薬投与中止時に持続していた有害事象は、グレード 1 の悪心、グレード 1

の皮膚良性新生物、グレード 1 の脂漏性角化症、グレード 1 の解放面皰、グレード 1 の軟性線維腫、グレード 1 の脱毛症及びグレード 1 の全ブドウ膜炎であった。

有害事象の記述：ブドウ膜炎
Day 224 に、治験責任医師の判断で vemurafenib を中止した。2013 年 11 月 14 日（Day 233）、vemurafenib の最終投与後 10 日目に、グレード 3 の全ブドウ膜炎が生じた。同日、両眼の視力はともに 20/20 で、眼圧もともに 16 mmHg であった。また、間接眼底検査及び視野検査の結果は正常であった。全ブドウ膜炎はプレドニゾロンで治療した。報告時にはまだ全ブドウ膜炎は回復していなかった。

治験責任医師は、全ブドウ膜炎が vemurafenib 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 2013 年 3 月 27 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～224 までは 1 日 1,920 mg

Day 224 の投与後に、治験責任医師の判断で vemurafenib を中止した。被験者は、Day 244～434 に dabrafenib 及び trametinib による抗癌療法、そして Day 440 以降は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　皮膚有棘細胞癌及びブドウ膜炎は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03157（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 毎日）
安全性データベース管理番号：	Z0019879A
SAE－基本語（グレード）：	発熱性好中球減少症（グレード 3）
治験薬の中止に至った有害事象－基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患（グレード 3）

患者背景
右肺に転移した悪性黒色腫を有する 66 歳白人女性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、下肢浮腫、低カリウム血症、季節性アレルギー、左乳管癌（既往：腫瘤摘出術による外科的治療）、腹式子宮全摘及び両側卵管卵巣摘除（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、セチリジン、ドキュセート、ヒドロクロロチアジド及びカリウムであった。
発熱性好中球減少症の発現時の併用薬は、パラセタモール（PRN）、セチリジン、ドキュセート、ヒドロクロロチアジド、イブプロフェン、マグネシウム及びカリウムであった。
治験薬投与中止時の併用薬は、セチリジン、ドキュセート、ヒドロクロロチアジド、イブプロフェン、マグネシウム及びカリウムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：血液培養は陰性。胸部 X 線でも気腔への浸潤又は滲出は認められなかった。鼻咽頭スワブによる A 型及び B 型のインフルエンザ検査も陰性であった。

	WBC 数 （NR 3.8～10.7 Gi/L）	全好中球数 （NR 1.96～7.23 Gi/L）	血小板数 （NR 130～394 Gi/L）
スクリーニング	6.1	3.99	239
Day 14	3.6（NR 4.0～11.0 Gi/L）	0.8（NR 1.5～7.8 Gi/L）	180（NR 130～450 Gi/L）
Day 17	3.2	1.23	204
Day 21	4.8	2.78	322
Day 56	4.0（NR 4.5～10.0 Gi/L）	2.8（NR 未提示）	164（NR 140～440 Gi/L）
Day 57	2.2（NR 4.5～10.0 Gi/L）	1.64（NR 2.25～7.00 Gi/L）	153（NR 140～440 Gi/L）
Day 58	1.9（NR 4.5～10.0 Gi/L）	0.95（NR 2.25～7.00 Gi/L）	150（NR 140～440 Gi/L）
Day 60	3.4	2.00	211
Day 67	5.99	3.99	387

有害事象の記述：発熱性好中球減少症
Day 14～21 に、重篤ではないグレード 3 の有害事象である好中球減少症のため、dabrafenib 及び trametinib の投与を中断し、その後減量して再開した。Day 53～54 に、重篤ではないグレード 1 の有害事象である発熱のため、dabrafenib を減量した。
2013 年 5 月 24 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 56 日目に、被験者は発熱性好中球減少症のため入院した。この日、被験者は発熱（39.6°C）と悪寒で救急医療部に搬送され、好中球数は 2.8 Gi/L（NR 非提示）であった。その他のバイタルサインは、血圧が 118/62 mmHg、心拍数が 105 bpm であった。また、グレード 2 の脱水も生じた。同日、発熱性好中球減少症のため dabrafenib 及び trametinib を中断した。Day 56 に採取した血液培養は陰性で、胸部 X 線も気腔への浸潤又は滲出は認められなかった。鼻咽頭スワブによる A 型及び B 型のインフルエンザ検査も陰性であった。Day 57 の好中球数は 1.64 Gi/L であったが、Day 58 に 0.95 Gi/L（グレード 3）になった（NR 2.25～7.00 Gi/L）。アセトアミノフェンで治療した。Day 58 に、発熱性好中球減少症は回復したと報告された。Day 67 には全好中球数は正常値範囲内であった。Day 68 に、dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症が dabrafenib 及び trametinib 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：インフルエンザ様疾患
2013 年 4 月 3 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 5 日目に、被験者はグレード 3 のインフルエンザ様の症状を呈した。アセトアミノフェン（PRN）及びイブプロフェンで治療した。Day 72 に、持続しているインフルエンザ様の症状のため、dabrafenib 及び trametinib を完全に中止した。Day 102、このインフルエンザ様の症状は回復したと報告された。

治験責任医師は、インフルエンザ様の症状が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 3 月 30 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～13 までは 1 日 300 mg
- Day 22～53 までは 1 日 200 mg（好中球減少症のため減量）
- Day 14 は 1 日 150 mg（好中球減少症のため午前中の投与のみ）
- Day 54～55 は 1 日 100 mg（発熱のため減量）
- Day 68、69 及び 71 は 1 日 75 mg（被験者の服薬非遵守のため）
- Day 15～21（好中球減少症のため）、Day 56～67（発熱性好中球減少症のため）及び Day 70（被験者の服薬非遵守のため）には飲み忘れ／中断があった。

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～14 までは 1 日 2 mg
- Day 22～34 及び 36～55 までは 1 日 1.5 mg（好中球減少症のため減量）
- Day 35（被験者の服薬非遵守のため）、Day 68 及び 71（AST 上昇のため減量）は 1 日 1 mg
- Day 15～21（好中球減少症のため）、Day 56～67（発熱性好中球減少症のため）及び Day 68～70（被験者の服薬非遵守のため）には飲み忘れ／中断があった。

Day 72 に、インフルエンザ様の症状のため治験薬投与を中止した。被験者は、Day 179～242 に ipilimumab による抗癌療法、そして Day 264～312 には dabrafenib 及び trametinib（治験外）による抗癌療法の追跡調査を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、発熱性好中球減少症とトラメチニブ及び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、発熱性好中球減少症とトラメチニブ及び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、インフルエンザ様疾患とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03159（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0021058A, Z0021058B
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）

患者背景
肝及び骨に転移した悪性黒色腫を有する 70 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴の報告はない。

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、アセトアミノフェン・アセチルサリチル酸・カフェイン、ドキサゾシン及びセルトラリンであった。
更に右背側前腕の扁平上皮癌及び左背側前腕の扁平上皮癌の発現時には、イブプロフェン及びフッ化物も併用した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：Day 55 に実施した左右背側前腕の生検による病理検査結果から、扁平上皮癌が確定した。このステージ T1 病変から、不規則な角化細胞を伴う扁平上皮の増殖が認められた。なお、神経周囲浸潤及び血管侵襲は認められなかった。右背側前腕の病変の最大径は 7 mm、組織学的グレードは評価できなかった。左背側前腕の病変の最大径は 9 mm で高分化型であった。

有害事象の記述
Day 26、被験者は診療中に軟性線維腫を報告したので、皮膚科医に照会した。Day 54 に、疾患進行のため vemurafenib を中止した。
2013 年 8 月 1 日（Day 55）、vemurafenib の最終投与後 2 日目に、左右の背側前腕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。この日にこれら前腕病変の生検を実施した。同日（Day 55）、左右の背側前腕の扁平上皮癌は回復したと報告された。Day 56、病理検査で扁平上皮癌が確定した。このステージ T1 病変から、不規則な角化細胞を伴う扁平上皮の増殖が認められた。なお、神経周囲浸潤及び血管侵襲は認められなかった。右背側前腕の病変の最大径は 7 mm、組織学的グレードは評価できなかった。左背側前腕の病変の最大径は 9 mm で高分化型であった。RAS 変異検査を実施したかどうかは不明である。

治験責任医師は、左右の背側前腕の扁平上皮癌が vemurafenib 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 2013 年 6 月 8 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～54 までは 1 日 1,920 mg

Day 54 の投与後に、疾患進行のため vemurafenib を中止した。Day 141、治験薬最終投与後 88 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03187（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 毎日）
安全性データベース管理番号：	Z0019788A
SAE－基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）、悪寒（グレード 1）、脱水（グレード 3）、低ナトリウム血症（グレード 3）
治験薬の中止に至った有害事象－基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）[a]
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）

[a] この有害事象では dabrafenib のみ中止した。

患者背景
肝に転移した表在拡大型黒色腫を有する 60 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、高脂血症、疼痛、うつ病、胃食道逆流症、睡眠時無呼吸、不安、基底細胞癌（既往）、時々生じる起立性めまい、臀部の皮膚感染、心臓の動悸及び拡張機能障害であった。

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、アムロジピン・ベナゼプリル、アトルバスタチン、シタロプラム、クロナゼパム、点鼻用オキシメタゾリン、プロプラノロール、トラゾドン、次サリチル酸ビスマス、点眼用テトラヒドロゾリン、イブプロフェン（PRN）、ロラゼパム、オンダンセトロン、ドロナビノール、ロペラミド及び局所トリアムシノロン（PRN）であった。更に、間欠性の発熱及び悪寒の発現時にはオランザピンも併用した。

これらに加えて脱水時及び低ナトリウム血症発現時には、パラセタモール（PRN）、グアイフェネシン及びプレドニゾロン（PRN）も併用した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 38：血液及び尿の培養は陰性であった。
Day 115：血液及び尿の培養は陰性で、尿検査も正常、鼻腔スワブによるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）検査も陰性であった。胸部 X 線で浸潤はみられなかった。
Day 116：便培養及びクロストリジウム・ディフィシルの検査は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	全好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	ナトリウム（NR 135～145 mmol/L）	カリウム（NR 3.4～5.4 mmol/L）
スクリーニング	6.4	4.58	141	4.6
Day 29	5.2	1.83	138	4.1
Day 42	3.9	3.02	132	3.6
Day 49	6.6	4.26	138	3.9
Day 57	5.7	2.77	140	4.4
Day 85	3.7	2.57	135	3.6
Day 113	6.1	4.20	135	3.6
Day 115	3.4	2.89	125	3.5
Day 117	2.5（NR 4～10 Gi/L）	1.6（NR 1.4～7.5 Gi/L）	140（NR 136～146 mmol/L）	3.9（NR 3.5～5 mmol/L）
Day 120	5.6	2.58	138	4.0

有害事象の記述
2013 年 2 月 28 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 37 日目に、被験者は間欠熱を示した。翌日（Day 38）グレード 1 の間欠性悪寒を発症し、グレード 2 の気管支炎と診断された。Day 38 の朝の投与後、間欠熱と気管支炎のため、dabrafenib を中断した。Day 38 に採取した血液及び尿の培養は陰性であった。Day 40 に、気管支炎のため trametinib を中断した。Day 41～45、治療薬はアジスロマイシンで、Day 49 以降には断続的にプレドニゾロン（1 日 10 mg）を使用した。Day 46 に trametinib を再開し、翌日（Day 47）にまた中断し、更に Day 60 に再び投与を開始した。Day 46 に dabrafenib を 1 回投与後、再び中断した。Day 60 に dabrafenib（1 日 300 mg）の投与を再開した。Day 83 の朝の投与後に、間欠熱のため dabrafenib を再び中断した。Day 90、dabrafenib を 200 mg で再開した。Day 114、体温が 40.2°C まで上昇した（グレード 3）。同日持続する間欠熱のため dabrafenib を中断したが、trametinib は継続した。感染検査のため、被験者を救急医療室に案内した。入室時のバイタルサインは、血圧が 104/62 mmHg、心拍数が 79 bpm、そして体温は 36.7°C から 38.6°C に上昇していた。その後 2013 年 5 月 17 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 115 日目に、グレード 3 の間欠熱及びグレード 1 の間欠性悪寒、更にグレード 3 の脱水及びグレード 3 の低ナトリウム血症（ナトリウム 125 mmol/L：NR 135～145 mmol/L）のため入院した。その他の臨床検査結果は、低 WBC 数（3.4 Gi/L：NR 3.8～10.7 Gi/L）、正常な全好中球数（2.89 Gi/L：NR 1.96～7.23 Gi/L）及び正常なカリウム値（3.5 mmol/L：NR 3.4～5.4 mmol/L）であ

った。入院時に採取した血液及び尿の培養は陰性で、鼻腔スワブによる MRSA 検査も陰性、尿検査も正常であった。胸部 X 線で浸潤はみられなかった。Day 116、便培養及びクロストリジウム・ディフィシルの検査は陰性であった。治療薬は、IV 輸液、イブプロフェン、パラセタモール、IV ピペラシリン・タゾバクタム及び IV バンコマイシンであった。Day 116 に脱水は回復したと報告され、Day 117 には低ナトリウム血症（ナトリウム 140 mmol/L：NR 136～146 mmol/L）も回復したと報告された。Day 117、被験者は状態が安定して退院した。Day 121、更に減量（1 日 150 mg）して dabrafenib を再開した。Day 146 の朝の投与後に、間欠熱のため dabrafenib を完全に中止した。Day 169 に、間欠性の発熱及び悪寒はともに回復したと報告された。

治験責任医師は、間欠熱、脱水及び低ナトリウム血症が dabrafenib により生じた可能性は合理的であると判断したが、trametinib とは関連はないと判断した。間欠性悪寒については、治験責任医師は dabrafenib 及び trametinib の両者が関連する可能性が合理的であると判断した。

被験者の状態
2013 年 1 月 23 日（Day 1）に、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の用量は、

- Day 1～37 及び 60～82 は 1 日 300 mg
- Day 90～113 までは 1 日 200 mg（間欠熱のため減量）
- Day 38、46、83 及び 121～145 は 1 日 150 mg（間欠熱のため減量）
- Day 146 は 1 日 75 mg（午前中の投与のみ）
- Day 39～45（気管支炎及び間欠熱のため）、Day 47～59（気管支炎、間欠熱及び虚血性視神経症のため）、Day 84～89 及び 114～120（間欠熱のため）には中断した。

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～39、46 及び 60～392 は 1 日 2 mg
- Day 40～45（気管支炎のため）及び Day 47～59（虚血性視神経症のため）には中断した。

Day 146 の朝の投与後、間欠熱のため dabrafenib を中止した。Day 392 の投与後に、疾患進行のため trametinib を中止した。Day 408 に右側頭開頭を実施した。Day 421～484 まで、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 443～457 及び 526 には、脳に放射線療法を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱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否定できないと考える。

治験責任医師は、脱水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、脱水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、発熱、脱水及び低ナトリウム血症とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03317（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 毎日）
安全性データベース管理番号：	Z0018838A, Z0018838B, Z0018838C
SAE－基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）、脱水（グレード 3）、心房細動（グレード 3）
治験薬の中止に至った有害事象－基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）[a]
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）

[a] この有害事象では trametinib のみ中止した。

患者背景

皮下組織に転移した黒色腫を有する 70 歳白人男性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は高血圧、憩室炎及び骨粗鬆症であった。被験者は心筋梗塞又は不整脈の既往歴を否定した。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び左室駆出率（LVEF）低下時の併用薬は、アレンドロン酸、アムロジピン・ベナゼプリル、繊維質及び総合ビタミン剤であった。

脱水時の併用薬は、アレンドロン酸、繊維質、総合ビタミン剤、メゲストロール及びタムスロシンであった。また、心房細動発現時には更にアムロジピン・ベナゼプリルも併用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

スクリーニング及び Day 15：治験責任医師は ECG を正常と判断した。

Day 32：ECG は異常であったが、ベースラインから臨床的に意義のある変化はなく、治験責任医師は臨床的に意義がないと判断した。

Day 84、141、172、253、309 及び 421：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 130：胸部 X 線より肺基底部に軽度進行性の間質性の増強が認められた。心筋梗塞は除外された。
Day 131：再び胸部 X 線で増強が持続していたが、右内側基底部への浸潤はわずかに改善していた。
Day 508：ECG は異常であったが、ベースラインから臨床的に意義のある変化はなく、治験責任医師は臨床的に意義はないと判断した。

心エコー	LVEF（基準値下限 55%）	所見
スクリーニング	66%	正常
Day 32	53%	異常であるが、臨床的に意義なし
Day 57	56%	異常であるが、臨床的に意義なし
Day 71	58%	異常であるが、臨床的に意義なし
Day 84	51%	異常、臨床的に意義あり
Day 113	56%	異常であるが、臨床的に意義なし
Day 141	58%	異常であるが、臨床的に意義なし
Day 225	66%	異常であるが、臨床的に意義なし
Day 309	60%	正常
Day 421	63%	異常であるが、臨床的に意義なし
Day 508	61%	正常

有害事象の記述：駆出率減少
2013 年 2 月 11 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 32 日目に、心エコーより、臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（ベースラインから 10%超）が示された。スクリーニング時の LVEF は 66%であったが、この時は 53%であった。治験責任医師は心エコーを異常としたが、臨床的に意義はないと判断した。ECG は異常であったが、ベースラインから臨床的に意義のある変化はなく、治験責任医師は臨床的に意義はないと判断した。Day 44 に、LVEF 低下のため dabrafenib 及び trametinib を中断した。Day 57、心エコー再検査で、LVEF は 56%であった（基準値下限 55%）。Day 58 に dabrafenib を再開した。同日 trametinib も開始したが、LVEF 低下のため減量した（1 日 1.5 mg）。Day 69～84 まで、尿失禁、低ナトリウム血症及び脱水のため治験薬を中断した。Day 84、心エコーにより LVEF が 51%（グレード 2）で異常となり、治験責任医師は臨床的に意義があると判断した。同日の ECG は正常であった。被験者は全身疲労を訴えたが、息切れや浮腫は否定した。Day 85、dabrafenib 200 mg 及び trametinib 1 mg を投与した。翌日（Day 86）、LVEF 低下のため trametinib は完全に中止し、dabrafenib は中断した。Day 113 の心エコーで LVEF は 56%を示し、同日、LVEF 低下は回復したと報告された。Day 114 に dabrafenib を再開したが、用量は 1 日 150 mg に減量した。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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：脱水
Day 69、下痢、食欲不振、尿失禁、低ナトリウム血症（ナトリウム値非提示）のため、治験薬を中断した。2013 年 3 月 22 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 71 日目に、被験者はグレード 3 の脱水のため入院した。またグレード 3 の疲労及びグレード 3 の食欲不振が持続していることも訴えた。入院時のバイタルサインは、血圧が 110/60 mmHg、心拍数が 106 bpm であった。熱はなかった。脱水のため、dabrafenib 及び trametinib の中断を継続した。静脈内への水分補給で治療した。Day 72 までにナトリウム値（値非提示）は改善し、Day 74 には介助なしに歩けるようになり、食欲も改善した。Day 74、脱水は回復したと報告され、被験者は退院した。Day 85、dabrafenib 200 mg 及び trametinib 1 mg を投与した。

治験責任医師は、脱水が dabrafenib 及び trametinib 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：心房細動
Day 86 に LVEF 低下のため trametinib を完全に中止し、Day 114 には dabrafenib を 1 日 150 mg に減量した。2013 年 5 月 20 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 130 日目及び最終投与後 46 日目に、被験者はグレード 3 の心房細動のため入院した。また同日、グレード 1 の下痢も訴えた。入院時の胸部 X 線より、肺基底部に軽度進行性の間質性の増強が認められた。心筋梗塞は除外された。心房細動のため、dabrafenib を 2 日間（Day 131～132）中断した。ダビガトラン及びジゴキシンで治療し、またアモキシシリン・クラブラン酸及びロペラミドも投与された。Day 131、再び胸部 X 線で増強の持続がみられたが、右内側基底部への浸潤はわずかに改善していた。同日実施した心エコーでは、左室機能は正常であるが、大動脈弁硬化症、僧帽弁輪石灰化及び僧帽弁閉鎖不全の痕跡を伴う軽度の中隔運動低下が示された。Day 133 に心房細動は回復したと報告された。Day 141、Week 20 の試験来院日の ECG は正常で、心エコーの再検査の所見は Day 131 と変わらなかった。

治験責任医師は、心房細動が dabrafenib により生じた可能性は合理的であると判断したが、trametinib とは関連はないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 1 月 11 日（Day 1）に、dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～43、58～65 及び 67～68 は 1 日 300 mg
- Day 85 は 1 日 200 mg（LVEF 低下のため減量）
- Day 114～130 及び 133 以降は 1 日 150 mg（LVEF 低下のため減量）
- Day 44～57（LVEF 低下及び下痢のため）、Day 66（食欲不振のため）、Day 69～84（下痢、食欲不振、尿失禁、低ナトリウム血症及び脱水のため）、Day 86～113（LVEF 低下のため）及び Day 131～132（心房細動のため）には中断した。

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～43 までは 1 日 2 mg
- Day 58～65 及び 67～68 は 1 日 1.5 mg（LVEF 低下のため減量）
- Day 85 は 1 日 1 mg（LVEF 低下のため減量）
- Day 44～57（LVEF 低下及び下痢のため）、Day 66（食欲不振のため）、Day 69～84（下痢、食欲不振、尿失禁、低ナトリウム血症及び脱水のため）には中断した。

Day 86 に、LVEF 低下のため trametinib を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験において dabrafenib のみを継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、駆出率減少、脱水及び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、駆出率減少、脱水及び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。

治験責任医師の意見同様、駆出率減少及び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、心房細動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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03342（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 毎日）
安全性データベース管理番号：	Z0020021A, Z0020021B
SAE－基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）、低ナトリウム血症（グレード 3）、疲労（グレード 2）
治験薬の中止に至った有害事象－基本語（グレード）：	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）：	発熱（グレード 2）

患者背景

リンパ節、右胸部及び胸壁に転移した表在拡大型黒色腫を有する 77 歳白人女性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、糖尿病、高血圧、子宮頸部癌（既往）、冠動脈疾患、関節炎、高コレステロール血症（既往）、一過性脳虚血発作（既往）及び低カリウム血症であった。

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、フロセミド、バルサルタン、アリスキレン・ヒドロクロロチアジド、メトプロロール、シタグリプチン、アセチルサリチル酸、パラセタモール及びドキュセートであった。

更に低ナトリウム血症発現時には、プレドニゾロン、オキシコドン（PRN）及びプロクロルペラジンも併用していた。また、発熱及び疲労時にはプロパフェノンも併用した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 47：血液及び尿の培養は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.8～11 Gi/L）	全好中球数（NR 2～7.2 Gi/L）	ナトリウム（NR 135～145 mmol/L）	カリウム（NR 3.4～5.4 mmol/L）
スクリーニング	7.5	5.4	135	4.2
Day 15	--	--	129	4.5
Day 17	--	--	135（NR 137～145 mmol/L）	5.0（NR 3.5～5.1 mmol/L）
Day 29	4.8	2.8	130	4.2
Day 36	--	--	137	4.2
Day 47	--	--	125（NR 136～145 mmol/L）	--
Day 48	--	--	124（NR 136～145 mmol/L）	--
Day 49	--	--	125（NR 136～145 mmol/L）	--
Day 50	3.6（NR 未提示）	--	132（NR 136～145 mmol/L）	--
Day 57	4.6	3.0	134	4.7
Day 74	--	--	124（NR 136～145 mmol/L）	4.4（NR 3.5～5.1 mmol/L）
Day 75	--	--	126（NR 136～145 mmol/L）	4.2（NR 3.5～5.1 mmol/L）
Day 76	--	--	128（NR 136～145 mmol/L）	3.9（NR 3.5～5.1 mmol/L）
Day 85	5.8	4.3	133	4.2

	ALT（NR 6～32 IU/L）	AST（NR 9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 35～34 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 µmol/L）
スクリーニング	13	15	65	15
Day 15	18	27	106	7
Day 29	17	22	111	9
Day 36	19	23	97	9
Day 57	33	39（1.1×ULN）	87	12
Day 74	16（NR 8～25 IU/L）	27（NR 5～34 IU/L）	75（NR 38～126 IU/L）	9（NR 0～26 µmol/L）
Day 85	16	19	78	15

有害事象の記述

Day 1～4 に、被験者はグレード 1 の間欠熱を経験した。治療薬はプレドニゾロン及びオキシコドン（PRN）であった。Day 6 以降にはグレード 1 の悪寒、そして Day 11 以降には間欠性の疲労も生じた。
2013 年 5 月 7 日、dabrafenib の初回投与から 15 日目及び trametinib の初回投与から 14 日目に、臨床検査結果でグレード 3 の低ナトリウム血症（ナトリウム 129 mmol/L：NR 135～145 mmol/L）が示された。Day 17 の再検査のナトリウム値は 135 mmol/L（NR 137～145 mmol/L）、Day 29 には 130 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）であった。低ナトリウム血症のため、Day 29 の朝の投与後 dabrafenib を中断し、Day 30 には trametinib も中断した。Day 36 のナトリウム値は 137 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）であった。同日、低ナトリウム血症のため dabrafenib を減量（1 日 200 mg）して再開し（この日は 1 回のみ）、Day 37 には trametinib も減量（1 日 1.5 mg）して再開した。
2013 年 1 月 7 日、dabrafenib の初回投与から 46 日目及び trametinib の初回投与から 45 日目に、被験者はグレード 2 の発熱（38.9°C）を示し、翌日（Day 47）入院した。被験者はここ 1 週間、悪心と経口摂取不良が伴った倦怠感があったことを報告した。また、間欠性の発熱及び悪寒、更に電話で家族と話した時に精神状態が変化したことも報告したが、入院前にはこの精神状態の変化は自然になくなったと述べた。Day 47 の関連する臨床検査結果は、ナトリウム値が 125 mmol/L（NR 136～145 mmol/L：グレード 3）であった。Day 47 に採取した血液及び尿の培養は陰性であった。低ナトリウム血症及び発熱のため、Day 47 の朝の投与後 dabrafenib を中断し、Day 48 には trametinib も中断した。体温は、Day 47 が 39.1°C、Day 48 が 37.4°C、Day 49 が 38.1°C、そして Day 50 が 36.7°C であった。入院中、ナトリウム値はグレード 1～3 の間を変動した（124～132 mmol/L）。Day 49、被験者はグレード 1 の ALT 増加、グレード 2 の AST 増加及びグレード 1 の錯乱を示した。ALT 増加、AST 増加及び錯乱のため、治験薬の中断を続けた。治療薬は、パラセタモール（PRN）、IV セフェピム及び IV バンコマイシンであった。またインスリンアスパルト及びカリウムも投与された。Day 50 に発熱は回復したと報告され、経口抗生物質を処方せずに退院した。被験者は好中球減少症は全く示さなかったが、退院時の WBC 数は 3.6 Gi/L（NR 非提示）であった。Day 57 に dabrafenib（1 日 75 mg）と trametinib（1 日 1 mg）の投与を再開した。Day 59～62、低ナトリウム血症、錯乱、ALT 及び AST 増加のため、再び治験薬を中断した。Day 63 に dabrafenib（1 日 150 mg）と trametinib（1 日 1 mg）を再開した。
2013 年 6 月 30 日、dabrafenib の初回投与後 69 日目及び trametinib の初回投与後 68 日目に、被験者はグレード 2 の疲労を示した。Day 73 に疲労及び低ナトリウム血症のため、dabrafenib の用量を更に 1 日 75 mg に減量した。Day 74、グレード 2 の疲労及びグレード 3 の低ナトリウム血症（ナトリウム 124 mmol/L：NR 136～145 mmol/L）のため被験者は入院した。この時被験者は、脱力と精神状態変化で救急医療部に搬送された。家族は、過去 4 日間、精神状態の変化、疲労及び経口摂取の減少があったことを話した。低ナトリウム血症のため、Day 74 の朝の投与後 dabrafenib を中止し、Day 75 には trametinib も中止した。治療薬は IV 塩化ナトリウムであった。Day 76 に疲労は回復したと報告され、Day 85 には低ナトリウム血症も回復したと報告された。Day 85 の関連する臨床検査結果は、WBC 数が 5.8 Gi/L

（NR 3.8～10.7 Gi/L）、全好中球数が 4.34 Gi/L（NR 1.96～7.23 Gi/L）、ナトリウムが 133 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）及びカリウムが 4.2 mmol/L（NR 3.4～5.4 mmol/L）であった。

治験責任医師は、低ナトリウム血症及び疲労が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断したが、発熱は dabrafenib 又は trametinib と関連はないと判断した。

被験者の状態
2013 年 4 月 23 日（Day 1）、被験者は dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 に trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の用量は、

- Day 2～28 までは 1 日 300 mg
- Day 37～46 までは 1 日 200 mg（低ナトリウム血症のため減量）
- Day 1（夕刻の投与から開始したため）、Day 29（低ナトリウム血症のため減量）、Day 63～72（低ナトリウム血症、ALT 及び AST の増加のため減量）は 1 日 150 mg
- Day 36（低ナトリウム血症のため減量）及び Day 47（低ナトリウム血症及び発熱のため減量）は 1 日 100 mg
- Day 57-58（低ナトリウム血症、ALT 及び AST の増加、及び錯乱のため減量）及び Day 73（低ナトリウム血症及び疲労のため減量）は 1 日 75 mg
- Day 30～35（低ナトリウム血症のため）、Day 48～56（低ナトリウム血症及び発熱のため）及び Day 59～62（低ナトリウム血症、錯乱、ALT 及び AST の増加のため）には中断した。

併用する trametinib の用量は、

- Day 52 は 1 日 3 mg（被験者の服薬非遵守のため増量）
- Day 2～29 までは 1 日 2 mg
- Day 37～47（低ナトリウム血症のため減量）及び Day 53～55（低ナトリウム血症、発熱、ALT 及び AST 増加、及び錯乱のため減量）は 1 日 1.5 mg
- Day 57～58（被験者の服薬非遵守のため）及び Day 63～74（低ナトリウム血症、ALT 及び AST 増加、及び疲労のため減量）は 1 日 1 mg
- Day 30～36（低ナトリウム血症のため）、Day 48～51（低ナトリウム血症及び発熱のため）及び Day 56、59～62（低ナトリウム血症、錯乱、ALT 及び AST の増加のため）には中断した。

低ナトリウム血症のため、Day 74 に dabrafenib を中止し、Day 75 には trametinib も中止した。Day 93 以降、被験者は dabrafenib による抗癌療法の追跡調査を受けている。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、低ナトリウム血症及び疲労とトラメチニブ及び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、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03346（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0021062A, Z0021062B
SAE－基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、血中ビリルビン増加（グレード 3）、血中アルカリホスファターゼ増加（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）

患者背景

縦隔、直腸、頭部及び頸部、皮膚、そしてリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 70 歳白人男性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、高脂血症、間欠性不安、喘息、変形性関節症、両眼白内障、左眼後部硝子体剥離、胃食道逆流性疾患及び筋肉痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン、及び皮膚有棘細胞癌、ビリルビン増加、そしてアルカリホスファターゼ増加の各発現時における併用薬は、アセトアミノフェン・コデイン、ロラタジン、総合ビタミン剤、ヒドロクロロチアジド、オメプラゾール、プラバスタチン、テラゾシン、アテノロール、フルニソリド、リドカイン・ジフェンヒドラミン、ナイスタチン、アルミニウム・マグネシウム・シメチコン及びイブプロフェン（PRN）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 79：左肩部及び中背部の各病変の薄片生検を実施した。中背部病変の病理検査結果から、高分化型の皮膚有棘細胞癌が示され、最大径は 10 mm、厚さは 2 mm であった。左肩部病変の最大径は 80 mm、厚さは 30 mm で、不規則ないぼ状の扁平上皮の増殖が認められたが、皮膚有棘細胞癌は確定しなかった。右上腹部の超音波検査で急性の異常は認められず、胆管拡張もなく正常な肝臓の外観が示された。胆嚢も正常にみえた。凝固検査の結果は以下のように正常値範囲内であった：国際標準化比（INR）は 0.9（NR 0.9～1.1）、プロトロンビン時間は 12.3 秒（NR 12.4～14.6）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は 33 秒（NR 24～34）。

Day 135：左肩部及び中背部の皮膚生検を再度実施した結果、両部位とも皮膚有棘細胞癌が認められた。

	ALT（NR 6～35 IU/L）	AST（NR 11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 35～130 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 µmol/L）

スクリーニング	10	22	105	12
Day 50	11	37	142（1.1×ULN）	17
Day 79	31	149（4.1×ULN）	839（6.5×ULN）	101（4.8×ULN）
Day 80	--	112（NR 5～34 IU/L）（3.3×ULN）	663（NR 38～126 IU/L）（5.3×ULN）	82.08（NR 0～25.65 µmol/L）（3.2×ULN）
Day 81	--	116（NR 5～34 IU/L）（3.4×ULN）	657（NR 38～126 IU/L）（5.2×ULN）	70.11（NR 0～25.65 µmol/L）（2.7×ULN）
Day 107	12	36	171（1.3×ULN）	19
Day 118	9（NR 0～60 IU/L）	28（NR 0～55 IU/L）	157（NR 23～144 IU/L）（1.1×ULN）	10.26（NR 0～20.52 µmol/L）
Day 125	9（NR 0～60 IU/L）	28（NR 0～55 IU/L）	142（NR 23～144 IU/L）	10.26（NR 0～20.52 µmol/L）
Day 132	8（NR 0～60 IU/L）	30（NR 0～55 IU/L）	154（NR 23～144 IU/L）（1.1×ULN）	20.52（NR 0～20.52 µmol/L）
Day 135	14	37	162（1.2×ULN）	15
Day 162	8（NR 10～40 IU/L）	24（NR 5～34 IU/L）	101（NR 38～126 IU/L）	20.52（NR 0～20.65 µmol/L）
Day 181	12	24	122	12

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌

2013 年 8 月 7 日、vemurafenib の初回投与後 50 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を確認した。vemurafenib を継続した。Day 79、左肩部及び中背部の各病変の薄片生検を実施した。中背部病変の病理検査結果から、高分化型の皮膚有棘細胞癌が示され、最大径は 10 mm、厚さは 2 mm であった。左肩部病変の最大径は 80 mm、厚さは 30 mm で、不規則ないぼ状の扁平上皮の増殖が認められたが、皮膚有棘細胞癌は特定されなかった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。Day 135 の再度の生検では、両部位とも皮膚有棘細胞癌が示された。切除後の断端はきれいで、同日（Day 135）皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。

治験責任医師は皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：血中ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加

2013 年 9 月 5 日、vemurafenib の初回投与後 79 日目に、ともにグレード 3 のビリルビン増加とアルカリホスファターゼ増加のため、被験者は入院した。同日、このビリルビン及びアルカリホスファターゼの増加のため、治験薬を中断した。黄疸がみられたが症状はなかった。この日の総ビリルビンは 101 µmol/L（NR 3～21 µmol/L）、アルカリホスファターゼは 839 IU/L（NR 35～130 IU/L）であった。 また重篤ではない事象であるグレード 2 の AST 増加（149 IU/L：NR 11～36 IU/L）も認められた。右上腹部の超音波検査で急性の異常は認められず、胆管拡張もない正常な肝臓の外観が示された。胆嚢も正常にみえた。凝固検査の結果

は以下のように正常値範囲内であった：INR は 0.9（NR 0.9～1.1）、プロトロンビン時間は 12.3 秒（NR 12.4～14.6）、aPTT は 33 秒（NR 24～34）。治療薬の投与はなかった。Day 81、被験者は退院した。この日の総ビリルビンは 70.11 μmol/L（NR 0～25.65 μmol/L）、アルカリホスファターゼは 657 IU/L（NR 38～126 IU/L）であった。Day 107、総ビリルビンは 19 μmol/L（NR 3～21 μmol/L）、アルカリホスファターゼは 171 IU/L（NR 35～130 IU/L）で、ビリルビン増加は回復したと報告された。Day 112 に vemurafenib を再開した。Day 162、アルカリホスファターゼは 101 IU/L（NR 38～126 IU/L）で、アルカリホスファターゼ増加は回復したと報告された。

治験責任医師は、ビリルビン増加及びアルカリホスファターゼ増加が vemurafenib 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 2013 年 6 月 19 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 2～4 及び 6～78 は 1 日 1,920 mg
- Day 113～161、192～199 及び 205～221 は 1 日 1,440 mg（ビリルビン及びアルカリホスファターゼの増加のため減量）
- Day 1 及び 5（被験者の服薬非遵守のため）そして Day 79（ビリルビン及びアルカリホスファターゼの増加のため減量）は 1 日 960 mg
- Day 112（ビリルビン及びアルカリホスファターゼの増加のため減量）は 1 日 720 mg
- Day 80～111（ビリルビン、アルカリホスファターゼ及び AST の増加のため減量）、Day 162～191（疾患進行のため治験薬をいったん中止したが、Day 183 に、進行しても継続することを治験モニターから承認された）及び Day 200～204［外科手術（右眼の皮弁切除）のため］には中断した。

Day 221 の投与後に、疾患進行のため vemurafenib を中止した。Day 224 以降、被験者は dabrafenib 及び trametinib による抗癌療法（治験外）の追跡調査を受けている。Day 272 に扁桃摘出と咽頭病変を切除した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　皮膚有棘細胞癌、血中ビリルビン増加及び血中アルカリホスファターゼ増加は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03471（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0018868A

SAE－基本語（グレード）：	膵炎（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	膵炎（グレード 3）

患者背景
両肺に転移した紡錘細胞性黒色腫を有する 34 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、膵炎（1990 年既往）、呼吸困難、消化不良、咳嗽、四肢下部の浮腫及び喘息であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び膵炎発現時の併用薬は、イブプロフェン、ビタミン D3、アルブテロール、ジフェンヒドラミン、炭酸カルシウム、総合ビタミン剤、ビタミン C 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
Day 4：腹部超音波検査で、胆嚢炎又は通常の胆管閉塞がみられない胆石症が示された。

	リパーゼ（NR 152～353 U/L)
Day 3	3332
Day 5	2115
Day 6	744
Day 10	357

有害事象の記述
Day 1 以降、被験者は重篤ではないグレード 1 の悪心を示した。Day 3 の臨床検査結果ではリパーゼの上昇（3,332 U/L：NR 152～353 U/L）がみられた。被験者は担当の治験責任医師に連絡し、腹痛を訴えたので、更に検査するため、救急医療室に行くように指示した。2013 年 2 月 26 日、vemurafenib の初回投与後 4 日目に、被験者はグレード 3 の膵炎のため入院した。Day 4 の朝の投与後、膵炎のため治験薬を中止した。バイタルサインは示されていない。腹部超音波検査で、胆嚢炎又は通常の胆管閉塞がみられない胆石症が示された。Day 5 の臨床検査結果のリパーゼは 2,115 U/L（NR 152～353 U/L）であった。治療薬は、IV 塩化ナトリウム、IV プロメタジン、IV 乳酸リンゲル液、IV ヒドロモルフォン、オキシコドン、オンダンセトロン、パラセタモール及びプロクロルペラジンであった。Day 7 に被験者は退院した。Day 10 に膵炎は回復したと報告された。被験者は腹痛が改善していることを報告し、この日のリパーゼ値も 357 U/L（NR 152～353 U/L）であった。Day 10（この日は 1 回投与）に、膵炎のため vemurafenib を減量（1 日 1,440 mg）して再開した。

治験責任医師は、膵炎が vemurafenib により生じた可能性は合理的であると判断した。また、膵炎は胆石症と関連した可能性があった。

被験者の状態

被験者は 2013 年 2 月 23 日（Day 1）に、vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～3 までは 1 日 1,920 mg
- Day 11～311 及び 313 以降は 1 日 1,440 mg（膵炎のため減量）
- Day 4 は 1 日 960 mg（膵炎のため減量）
- Day 10 は 1 日 720 mg（膵炎のため減量）
- Day 5～9（膵炎のため）及び Day 312（被験者の服薬非遵守のため）には飲み忘れ／中断があった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験を継続中であった.

治験依頼者の見解：

膵炎は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03472（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 毎日）
安全性データベース管理番号：	Z0019268A
SAE－基本語（グレード）：	発疹（グレード 1）、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 4）
治験薬の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）、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 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）
他の注目すべき事象：	LVEF 絶対変化が 10%以下の減少かつ基準値下限未満
治験薬投与中止：	試験参加同意の撤回

患者背景

リンパ節及び左膀胱前移植組織に転移した悪性黒色腫を有する 18 歳白人女性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、不特定の薬物アレルギー、てんかん発作及び非感染性膀胱炎であった。被験者に肝臓病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

ベースラインにおける併用薬は、妊婦用総合ビタミン剤、ファモチジン、オンダンセトロン、ドキュセート、ウレコリン、オキシコドン、プロメタジン及びセンナであった。

LVEF 低下時の併用薬は、ファモチジン、オンダンセトロン、ドキュセート、ウレコリン、オキシコドン、センナ、タムスロシン及びオキシブチニンであった。また、発疹、ALT 増

加及び AST 増加時には、ナプロキセン、スマトリプタン及びプロクロルペラジンも併用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニング：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 11：ECG は異常であったが治験責任医師は臨床的に意義はないと判断した。すなわち、スクリーニング時の ECG から臨床的に意義のある変化はなかった。
Day 48：C-反応性蛋白が 86 mg/L（NR 非提示）、LDH 524 U/L（NR 53～234 U/L）であったが、C 型肝炎 RNA の検出はなかった。

心エコー	LVEF（基準値下限 55%）	所見
スクリーニング	60%	正常
Day 25	50%	異常であるが、臨床的に意義なし

	ALT（NR 6～34 IU/L）	AST（NR 9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 31～106 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 µmol/L）
スクリーニング	16	21	87	15
Day 11	11	14	92	3
Day 25	17	29	99	3
Day 45	389（NR 12～60 IU/L）（6.5×ULN）	955（NR 15～41 IU/L）（23.3×ULN）	108（NR 42～98 IU/L）（1.1×ULN）	6.8（NR 5.1～20.5 µmol/L）
Day 46	317（NR 5～35 IU/L）（9.1×ULN）	384（NR 5～32 IU/L）（12.0×ULN）	114（NR 35～105 IU/L）（1.1×ULN）	13.7（NR 1.7～17.1 µmol/L）
Day 48	375（11.0×ULN）	481（14.1×ULN）	143（1.3×ULN）	14

有害事象の記述：LVEF 絶対変化が 10%以上の減少かつ基準値下限未満
2013 年 3 月 11 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 25 日目に、定期の心エコーで、スクリーニング時の LVEF（60%）より低いグレード 2 の LVEF 低下（50%）が示された。治験責任医師は心エコーの所見は異常としたが、臨床的に意義はないと判断した。本事象は有害事象として報告されなかった。この日のバイタルサインは、血圧が 103/77 mmHg、心拍数が 83 bpm、そして体温は 37.2°C であった。治験薬を継続した。心エコーの再検査は実施されなかった。

有害事象の記述：発疹、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
Day 9 に被験者はグレード 2 の嘔吐を示し、また Day 36 にはグレード 2 の発熱（39.4°C）を示した。2013 年 3 月 26 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 40 日目に、被験者は臨床的に意義のあるグレード 1 の発疹を発症した。また同日グレード 1 の筋肉痛も訴えた。発疹のため、Day 40 の朝の投与後 dabrafenib を中断し、Day 41 には trametinib も中断した。

dabrafenib 及び trametinib の中断を継続した。2013 年 3 月 31 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 45 日目に、被験者は腹痛と嘔吐を訴えて救急医療部に搬送された。臨床検査結果から、臨床的に意義のあるグレード 3 の ALT 増加（6.5×ULN）及びグレード 4 の AST 増加（23.3×ULN）が示された。総ビリルビンは正常値範囲内であった。画像診断又は肝生検は実施しなかった。被験者は妊娠していない。また、何らかのハーブ類、補完医療や代替医療、栄養補助食品又は違法薬物の使用はなかった。更に本事象発現前の 1 週間に、断食や重大な食事変更も行っていない。アルコール摂取も否定した。ALT 増加及び AST 増加のため、dabrafenib 及び trametinib を完全に中止した。ヒドロモルファン、オンダンセトロン及びモルヒネで治療した。Day 48 に被験者は試験参加の同意を撤回した。この時 ALT 増加及び AST 増加は回復したと報告された。同日、発疹も回復したと報告された。この日の関連する臨床検査値は、ALT が 11.0×ULN、AST が 14.1×ULN、アルカリホスファターゼが 1.3×ULN、総ビリルビンは正常値範囲内、C 反応蛋白が 86 mg/L（NR 非提示）及び乳酸脱水素酵素（LDH）は 524 U/L（NR 53～234 U/L）であった。C 型肝炎 RNA は検出されず、凝固パラメータは示されていない。

治験責任医師は、発疹、AST 増加及び AST 増加が dabrafenib 及び trametinib 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：試験参加同意の撤回：
治験中、治験責任医師が dabrafenib 及び trametinib と関連ありと判断した以下の有害事象が発現した：グレード 1 の発疹（Day 40～48）、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 4 の AST 増加（Day 45 以降）。以下の有害事象は dabrafenib のみと関連すると判断された。グレード 2 の嘔吐（Day 9 以降）、グレード 2 の頭痛（Day 31 以降）、グレード 2 の発熱（Day 36～40）及びグレード 1 の筋肉痛（Day 40～48）。また、グレード 2 の口腔粘膜炎（Day 9～10）及びグレード 1 の口内乾燥（Day 9 以降）はともに trametinib のみと関連すると判断された。
発疹のため Day 41 に dabrafenib 及び trametinib を中断し、その後 ALT 増加及び AST 増加のため治験薬を中止した。2013 年 4 月 3 日（Day 48）、治験薬の最終投与後 9 日目に、被験者は試験への参加同意を撤回した。同意撤回時に持続していた有害事象は、グレード 2 の嘔吐、グレード 1 の口内乾燥、グレード 2 の頭痛、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 4 の AST 増加であった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 2 月 15 日（Day 1）に、dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～8、10～14 及び 16～39 は 1 日 300 mg
- Day 9（口腔粘膜炎のため）、Day 15（被験者の服薬非遵守のため）及び Day 40（発疹のため）は 1 日 150 mg

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～8、10～14 及び 16～40 は 1 日 2 mg
- Day 9（被験者の服薬非遵守のため）及び Day 15（口腔粘膜炎のため）には中断した。

発疹のため Day 41 に dabrafenib 及び trametinib を中断し、その後 ALT 増加及び AST 増加のため治験薬を中止した。Day 48、dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 9 日目に、被験者は試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加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、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、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、発疹とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03522（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0017094A
SAE－基本語（グレード）：	血中ビリルビン増加（グレード 4）、アルカリホスファターゼ増加（グレード 3）、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 3）
治験薬の中止に至った有害事象－基本語（グレード）：	血中ビリルビン増加（グレード 4）、アルカリホスファターゼ増加（グレード 3）、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 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）、血中ビリルビン増加（グレード 4）
治験薬投与中止：	試験参加同意の撤回

患者背景

肝、脾臓、脊椎及び甲状腺に転移した末端部黒子様黒色腫を有する 73 歳白人女性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、甲状腺疾患、高血圧、心尖部欠損、良性下垂体嚢胞、胸椎の慢性圧迫骨折、消化不良、霧視（既往）、不安、腰部脊椎分離、骨粗鬆症、肝嚢胞、胃食道逆流症、憩室症、日光性角化症（既往）及び広範な切除（足背）（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬は、オメプラゾール、プロメタジン及びアテノロールであった。更にビリルビン増加時には、ロラタジン、プレドニゾロン及びベンゾナテートも併用した。プレドニゾロンは ALT、AST 及びアルカリホスファターゼの増加前には中止していた。
治験薬投与中止時の併用薬は、オメプラゾール、プロメタジン、アテノロール及びロラタジンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 52：腹部の核磁気共鳴画像検査（MRI）及び MR 胆管膵管撮影（MRCP）を実施した。検査所見では、肝及び膵臓への転移病変に変化はなかった。また骨への転移病変も変わらなかった。肝臓のサイズ及びテクスチャは正常で、内部又は外部への肝拡張及び閉塞は認められなかった。

	ALT（NR 4～51 IU/L）	AST（NR 5～46 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 14～127 IU/L）	総ビリルビン（NR 2～26 µmol/L）	直接ビリルビン（NR 0～7 µmol/L）
スクリーニング	31（NR 6～32 IU/L)	36（NR 9～34 IU/L）（1.1×ULN）	95（NR 35～123 IU/L)	10（NR 3～21 µmol/L）	--
Day 26	21（NR 6～32 IU/L)	24（NR 10～35 IU/L)	114（NR 35～123 IU/L)	31（NR 3～21 µmol/L）（1.5×ULN）	--
Day 33	50（NR 6～40 IU/L）（1.3×ULN）	42（NR 10～35 IU/L）（1.2×ULN）	83（NR 33～130 IU/L)	12（NR 3～21 µmol/L）	--
Day 40	76（NR 6～40 IU/L）（1.9×ULN）	60（NR 10～35 IU/L）（1.7×ULN）	239（NR 33～35 IU/L）（1.8×ULN）	46（NR 3～21 µmol/L）（2.2×ULN）	--
Day 46	132（NR 6～40 IU/L）（3.3×ULN）	182（NR 10～35 IU/L）（5.2×ULN）	907（NR 33～130 IU/L）（7.0×ULN）	150（NR 3～21 µmol/L）（7.1×ULN）	--
Day 47	139（NR 6～32 IU/L）（4.3×ULN）	211（NR 9～34 IU/L）（6.2×ULN）	925（NR 35～34 IU/L）（7.5×ULN）	190（NR 3～21 µmol/L）（9.0×ULN）	121
Day 49	128（NR 6～40 IU/L）（3.2×ULN）	181（NR 10～35 IU/L）（5.2×ULN）	1060（NR 33～130 IU/L）（8.2×ULN）	250（NR 3～21 µmol/L）（11.9×ULN）	--
Day 51	100（2.0×ULN）	140（3.0×ULN）	838（6.6×ULN）	280（10.8×ULN）	--
Day 52	90（1.8×ULN）	140（3.0×ULN）	777（6.1×ULN）	257（9.9×ULN）	--
Day 53	82（1.6×ULN）	121（2.6×ULN）	745（5.9×ULN）	263（10.1×ULN）	--
Day 54	80（1.6×ULN）	119（2.6×ULN）	788（6.2×ULN）	282（10.8×ULN）	--
Day 55	72（1.4×ULN）	120（2.6×ULN）	756（6.0×ULN）	262（10.1×ULN）	138.5（NR 0～5.1 mmol/L）

Day 56	67（1.3×ULN）	89（1.9×ULN）	744（5.9×ULN）	197（7.6×ULN）	138.5（NR 0～5.1 mmol/L）
Day 57	59（1.2×ULN）	74（1.6×ULN）	631（5.0×ULN）	111（4.3×ULN）	--
Day 58	54（1.1×ULN）	46	593（4.7×ULN）	97（3.7×ULN）	--
Day 59	46	39	500（3.9×ULN）	75（2.9×ULN）	--
Day 60	42	31	440（3.5×ULN）	74（2.8×ULN）	--
Day 63	31（NR 6～40 IU/L)	30（NR 10～35 IU/L)	292（NR 33～130 IU/L）（2.2×ULN）	60（NR 3～21 µmol/L）（2.9×ULN）	--
Day 67	31（NR 6～32 IU/L)	31（NR 9～34 IU/L）	192（NR 35～123 IU/L）（1.6×ULN）	46（NR 3～21 µmol/L）（2.2×ULN）	27
Day 74	22（NR 6～32 IU/L)	27（NR 9～34 IU/L）	116（NR 35～123 IU/L)	34（NR 3～21 µmol/L）（1.6×ULN）	--
Day 81	19（NR 6～32 IU/L)	25（NR 9～34 IU/L）	91（NR 35～123 IU/L)	27（NR 3～21 µmol/L）（1.3×ULN）	--

	C 型肝炎 RNA	B 型肝炎 DNA	B 型肝炎表面抗原	B 型肝炎コア IgM 抗体	A 型肝炎 IgM 抗体（全体）
スクリーニング	不検出	--	陰性	陰性	--
Day 47	不検出	不検出	陰性	陰性	陰性

	IgG（NR 5.65～17.65 g/L）	アセトアミノフェン・システイン付加体	エプスタイン・バーウイルス・カプシド抗原 IgM 抗体	デルタ型肝炎ウイルス抗体	肝腎ミクロソーム抗体 IgG
Day 47	9.68	＜0.01 nmol/mL[a]	陰性	陰性	1.2 U

[a] 蛋白濃度が高かったため、付加体濃度は限定的であった。

	抗核抗体スクリーニング	サイトメガロウイルス IgM 抗体	エプスタイン・バーウイルス・カプシド抗原 IgM	F-アクチン（平滑筋）IgG	E 型肝炎 IgM 抗体
Day 47	陽性	0.51	≦0.90	8 U	不検出

有害事象の記述

Day 26 の臨床検査結果から、グレード 1 の血中ビリルビン増加が認められた（1.5×ULN）。同日の ALT、AST 及びアルカリホスファターゼは正常値範囲内であった。またこの日には、グレード 1 の発熱（38.8℃）もあった。血中ビリルビン増加のため、Day 27 に治験薬を中断したが、Day 33 には減量（1 日 960 mg）して再開した（夕刻の投与のみ）。

Day 33 の再検査では、グレード 1 の ALT 増加（1.3×ULN）及びグレード 1 の AST 増加（1.2×ULN）が示された。同日の他の検査値は、アルカリホスファターゼが 83 IU/L（NR

33～130 IU/L）及び総ビリルビンが 12 µmol/L（NR 3～21 µmol/L）であった。2012 年 9 月 18 日、vemurafenib の初回投与後 40 日目の臨床検査結果では、グレード 1 の AST 増加（1.7×ULN）及びグレード 1 のアルカリホスファターゼ増加（1.8×ULN）に加えて、グレード 2 のビリルビン増加（2.2×ULN）が示された。Day 46 の臨床検査結果では、グレード 2 の ALT 増加（3.3×ULN）、グレード 3 の AST 増加（5.2×ULN）、グレード 3 のアルカリホスファターゼ増加（7.0×ULN）及びグレード 3 の総ビリルビン増加（7.1×ULN）が示された。これらの増加はすべて臨床的に意義があると判断された。被験者は妊娠していない。また、何らかのハーブ類、補完医療や代替医療、栄養補助食品又は違法薬物の使用はなかった。更に本事象発現前の 1 週間に、断食や重大な食事変更も行っていない。アルコール摂取も否定した。このような血中ビリルビン、ALT、AST 及びアルカリホスファターゼの増加のため、Day 47 の午前中の投与後に治験薬を中止した。同日黄疸がみられた。Day 47 の関連する臨床検査結果は、ALT が 4.3×ULN、AST が 6.2×ULN、アルカリホスファターゼが 7.5×ULN、そして総ビリルビンが 9.0×ULN であった。Day 49 に、血中ビリルビンの増加はグレード 4（11.9×ULN）に悪化した。この日の他の臨床検査値は、ALT が 3.2×ULN、AST が 5.2×ULN、そしてアルカリホスファターゼが 8.2×ULN であった。バイタルサインは、血圧が 109/56 mmHg、心拍数が 74 bpm、そして体温は 37.3°C であった。同日、被験者は入院した。Day 52 に、腹部 MRI 及び MRCP を実施した。検査所見では、肝及び膵臓への転移病変に変化はなかった。また骨への転移病変も変わらなかった。肝臓のサイズ及びテクスチャは正常で、内部又は外部への肝拡張及び閉塞は認められなかった。肝生検は行われなかった。胆汁うっ滞性黄疸と考えられた。治療薬はウルソジオール及び IV メチルプレドニゾロンであった。Day 60 に被験者は退院した。Day 58 に AST 増加は回復したと報告され、Day 59 には ALT 増加も回復したと報告された。更に Day 74 にアルカリホスファターゼの増加及び Day 88 に血中ビリルビン増加も回復したと報告された。

治験責任医師は、ALT 増加、AST 増加、アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加が vemurafenib 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：試験参加同意の撤回：
治験中、治験責任医師が vemurafenib と関連ありと判断した以下の有害事象が発現した：グレード 1 のそう痒症［両眼及び両耳（Day 1～12）］、グレード 1 の激越及びグレード 2 の間欠性食欲不振（Day 1～67）、グレード 2 の間欠性悪心（Day 1～74）、グレード 1 の乾性咳嗽（Day 2～67）、グレード 1 の浮動性めまい（Day 4～12）、グレード 1 の頭部ふらふら感（Day 7）、グレード 2 の嚥下障害（Day 8～19）、グレード 2 の下痢（Day 8～12）、グレード 3 の関節痛（Day 8～29）、グレード 2 の斑丘疹（Day 8～26）、グレード 1 の発熱（Day 26～33）、グレード 4 の血中ビリルビン増加（Day 26～88）、グレード 3 の ALT 増加（Day 33～59）、グレード 3 の AST 増加（Day 33～58）、グレード 2 の左第 2 指腫脹（Day 35）、グレード 2 の疣贅（Day 36）、グレード 1 の腋窩痛（Day 38）及びグレード 3 のアルカリホスファターゼ増加（Day 40～74）。

このような血中ビリルビン、ALT、AST 及びアルカリホスファターゼの増加のため、Day 48 に vemurafenib を中止した。2013 年 2 月 4 日（Day 179）、治験薬の最終投与後 133 日目に、被験者は試験への参加同意を撤回した。同意撤回時に、持続していた有害事象はなかった。

被験者の状態

被験者は 2012 年 8 月 10 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～8 までは 1 日 1,920 mg
- Day 20～24 までは 1 日 1,440 mg（嚥下障害、下痢、関節痛、斑丘疹、間欠性悪心及び間欠性食欲不振のため減量）
- Day 34～46 までは 1 日 960 mg（血中ビリルビン増加のため）
- Day 19、25～26 は 1 日 720 mg（嚥下障害、下痢、関節痛、斑丘疹、間欠性悪心及び間欠性食欲不振のため減量）
- Day 33（午後の投与のみ）及び Day 47（午前の投与のみ）は 1 日 480 mg
- Day 9～18（嚥下障害、下痢、関節痛、斑丘疹、間欠性悪心及び間欠性食欲不振のため）及び Day 27～32（血中ビリルビン増加のため）には中断した。

このような血中ビリルビン、ALT、AST 及びアルカリホスファターゼの増加のため、Day 48 に治験薬を中止した。Day 110～153 まで、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 179、治験薬の最終投与後 133 日目に、被験者は試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：

血中ビリルビン増加、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及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03549（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0018539A
SAE－基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、錯乱状態（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 1）、ブドウ膜炎（グレード 2）

患者背景

リンパ節、腹膜／大網、肝及び皮下組織に転移した結節性黒色腫を有する 60 歳白人男性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、グレード 2 の心的外傷後ストレス障害、うつ病、不安、記憶喪失、全身疼痛及びざ瘡様皮疹であった。

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、ブプロピオン、ジアゼパム、トラゾドン、ガバペンチン、インフリキシマブ、局所ベタメサゾン（PRN）、レボチロキシン、グアイフェネシン、ヒドロコドン・パラセタモール、オメプラゾール、インドメタシン及びモルヒネ（PRN）であった。
更に、発熱及び錯乱時にはメチルフェニデートも併用した。
ブドウ膜炎発現時の併用薬は、ブプロピオン、ジアゼパム、局所ベタメサゾン（PRN）、レボチロキシン、ヒドロコドン・パラセタモール、オメプラゾール、インドメタシン、クロルプロマジン、ガバペンチ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
Day 18：臨床検査結果では、ナトリウム減少（135 mmol/L：NR 136～145 mmol/L）がみられた。マグネシウム、アンモニア、脳性ナトリウム利尿ペプチド及び乳酸は正常値範囲内であった。トロポニン I は陰性であった。血液及び尿の培養は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.8～11 Gi/L）	全好中球数（NR 1.96～7.2 Gi/L）
スクリーニング	7.3	3.73
Day 28	7.5	4.34

	視力		間接眼底検査		視野検査	
	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	20/50	20/40	WNL	WNL	WNL	WNL
Day 48	20/25	20/25	WNL	WNL	WNL	WNL
Day 96	--	--	--	--	異常であったが、視力に影響はなく、治療も不要	異常であったが、視力に影響はなく、治療も不要

有害事象の記述：発熱、錯乱状態
2013 年 1 月 28 日、vemurafenib の初回投与後 18 日目に、被験者はグレード 1 の発熱（38.8°C）及びグレード 3 の錯乱のため入院した。入院時の臨床検査結果では、ナトリウム減少（135 mmol/L：NR 136～145 mmol/L）がみられた。マグネシウム、アンモニア、脳性ナトリウム利尿ペプチド及び乳酸は正常値範囲内であった。トロポニン I は陰性であった。Day 19 に錯乱のため治験薬を中断した。入院時に採取した血液及び尿の培養は陰性であった。治療薬は、パラセタモール（PRN）、IV トブラマイシン、IV ピペラシリン・タゾバクタム、IV バンコマイシン及びオセルタミビルであった。またクロルプロマジンも使用していた。併用していたモルヒネとトラゾドンを中止し、ガバペンチンの用量を錯乱に合わせて減量した。Day 20 に、発熱及び錯乱はともに回復したと報告された。Day 22 に錯乱のため vemurafenib を減量（1 日 960 mg）して再開した。

治験責任医師は、発熱が vemurafenib により生じた可能性は合理的であると判断した。しかし錯乱が vemurafenib により生じた合理的可能性はないと判断した。錯乱は併用薬のガバペンチン、モルヒネ及びトラゾドンが原因の可能性がある。

有害事象の記述：ブドウ膜炎
Day 89 に、被験者はグレード 2 の硝子体混濁を示した。Day 92 に、硝子体混濁のため vemurafenib を中断した。2013 年 4 月 16 日、vemurafenib の初回投与後 96 日目に、被験者はグレード 2 のブドウ膜炎を示した。同日の視野検査の結果で、治験責任医師は異常と報告しているが、視力に影響はなく、治療も不要とされた。しかし、Day 97 にプレドニゾロンによる治療を開始した。Day 118、ブドウ膜炎は回復したと報告され、vemurafenib（1 日 960 mg）を再開した。

治験責任医師は、ブドウ膜炎が vemurafenib 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 2013 年 1 月 11 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～18 までは 1 日 1,920 mg
- Day 22～91 及び 118～175 は 1 日 960 mg（錯乱のため減量）
- Day 19～21（錯乱のため）及び Day 92～117（硝子体混濁のため）には中断した。

Day 175 の投与後に、疾患進行のため治験薬を中止した。被験者は、Day 176～207 に paclitaxel と carboplatin による抗癌療法、そして Day 215～302 には dabrafenib による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 319、治験薬最終投与後 145 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

治験依頼者の見解：
　発熱、錯乱状態及びブドウ膜炎は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03627（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0020534A, Z0020534B, Z0020534C, Z0020534D, Z0020534E
SAE－基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（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）、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）：	皮膚有棘細胞癌（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）、扁平上皮癌（グレード 3）

患者背景
肝に転移した悪性黒色腫を有する 61 歳白人男性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、口内乾燥、末梢性感覚ニューロパチー、ざ瘡様皮疹及び高脂血症（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ナイアシン、ピロカルピン、オメガ 3 脂肪酸、カルシウム・ビタミン D、アトルバスタチン、メトプロロール及びリシノプリル・ヒドロクロロチアジドであった。
皮膚有棘細胞癌の発現時前にはメトプロロールは中止していた。更に SCC の各発現時には、局所ヒドロコルチゾン、ドキシサイクリン及び局所クリンダマイシンも併用した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 74：左肩先部、右下肢の後部中央及び左前頭部の薄片生検を実施した。各部位の病理検査結果から、高分化型の浸潤型皮膚有棘細胞癌が示され、ステージ TisNxMx（上皮内癌、所属リンパ節転移の評価不能、遠隔転移の評価不能）であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。各病変のサイズは記録されていない。
Day 137：右肩後部の薄片生検を実施した。病理検査結果から、高分化型の浸潤型 SCC が示され、ステージ TisNxMx であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。病変サイズは記録されていない。
Day 172：右頬部の薄片生検を実施した。病理検査結果から、切除生検組織の基底部に集中して広がった高分化型の表層浸潤型 SCC で、ステージ TisNxMx であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。病変サイズは記録されていない。
Day 200：右頬部の再度の薄片生検では、きれいな断端が示された。
Day 228：右中背部の薄片生検を実施した。病変は生検組織の基底部に集中して広がっていた。右下肢前部のパンチ生検を実施した。きれいな断端が示された。いずれの部位も、病理検査結果からステージ TisNxMx の浸潤型 SCC が確定した。グレードは評価不能であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。各病変のサイズは記録されていない。RAS 変異の検査は実施しなかった。
Day 305：左肘部のパンチ生検を実施した。病理検査結果から、生検で完全に切除されて外傷を負った浸潤型 SCC が示され、ステージ TisNxMx であった。グレードは評価不能であった。きれいな断端が示された。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。病変サイズは記録されていない。RAS 変異の検査は実施しなかった。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌（初回発現）
2013 年 6 月 18 日、vemurafenib の初回投与後 74 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を確認した。同日、左肩先部、右下肢の後部中央及び左前頭部の薄片生検を実施した。各部位の病理検査結果から、高分化型の浸潤型 SCC が示され、ステージ TisNxMx であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。各病変のサイズは記録されていない。RAS 変異の検査は実施しなかった。同日（Day 74）、この皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：扁平上皮癌（2 回目の発現）
2013 年 8 月 20 日、vemurafenib の初回投与後 137 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌（SCC）を確認した。同日、右肩後部の薄片生検を実施した。病理検査結果から、高分化型の浸潤型 SCC が示され、ステージ TisNxMx であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。病変サイズは記録されていない。RAS 変異の検査は実施しなかった。同日（Day 137）、この SCC は回復したと報告された。vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、SCC が vemurafenib 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：扁平上皮癌（3 回目の発現）
2013 年 9 月 24 日、vemurafenib の初回投与後 172 日目に、右頬部に臨床的に意義のあるグレード 3 の SCC を確認した。同日、薄片生検を実施した。病理検査結果から、切除生検組織の基底部に集中して広がった高分化型の表層浸潤型 SCC が示され、ステージ TisNxMx であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。病変サイズは記録されていない。RAS 変異の検査は実施しなかった。vemurafenib を継続した。SCC が生検組織の基底部に拡大していたため、Day 200 に再度生検を実施した。所見には扁平上皮内癌の瘢痕と残存が認められた。これは楕円状病変中央近くの外側断端上ではないが、これに極めて近い位置まで広がっていた。Day 200 に、頬部 SCC は回復したと報告された。

治験責任医師は、頬部 SCC が vemurafenib 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：扁平上皮癌（4 回目の発現）
2013 年 11 月 19 日、vemurafenib の初回投与後 228 日目に、中背部及び下肢前部に臨床的に意義のあるグレード 3 の SCC を確認した。同日、右中背部の薄片生検を実施した。病変の断端は切除生検組織の基底部に集中して広がっていた。右下肢前部のパンチ生検を実施した。きれいな断端が示された。各部位の病理検査結果からステージ TisNxMx の浸潤型 SCC が確定した。グレードは評価不能であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。各病変のサイズは記録されていない。RAS 変異の検査は実施しなかった。同日（Day 228）、中背部及び下肢前部の SCC は回復したと報告された。vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、中背部及び下肢前部の SCC が vemurafenib 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：扁平上皮癌（5 回目の発現）
2014 年 2 月 4 日、vemurafenib の初回投与後 305 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の SCC を確認した。同日、左肘部のパンチ生検を実施した。病理検査結果から、生検で完全に

切除されて外傷を負った浸潤型 SCC が示され、ステージ TisNxMx であった。グレードは評価不能であった。きれいな断端が示された。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。病変サイズは記録されていない。RAS 変異の検査は実施しなかった。同日（Day 305）、この SCC は回復したと報告された。vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、SCC が vemurafenib 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 2013 年 4 月 6 日（Day 1）に、vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～14 までは 1 日 1,920 mg
- Day 32 以降は 1 日 1,440 mg（ざ瘡様皮疹のため減量）
- Day 15～31 までは中断した（ざ瘡様皮疹のため）。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03656（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0018927A
SAE－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 3）
治験薬の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）、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 3）

患者背景
肝及び皮下組織に転移した黒色腫を有する 60 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、貧血、うつ病、下痢、高脂血症、高血圧、右下腹痛、遠位膵切除術（既往）、脾摘（既往）、開腹術（既往）、小腸切除（既往）、胃部分切除（既往）及び喫煙（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、アセチルサリチル酸、エスシタロプラム、鉄、リシノプリル・ヒドロクロロチアジド及び複合ビタミン剤であった。

更に ALT 及び AST の増加時、そして治験薬投与中止時には、局所アビーノ・ローション（PRN）及びイブプロフェンも併用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：腹部超音波検査：正常

	ALT（NR 6～43 IU/L）	AST（NR 11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 35～125 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 µmol/L）
スクリーニング	27	21	96	5
Day -2	23	20	102	7
Day 15	29	27	155（1.2×ULN）	10
Day 23	42	30	146（1.2×ULN）	10
Day 51	699（16.3×ULN）	288（8.0×ULN）	150（1.2×ULN）	24（1.1×ULN）
Day 55	472（11.0×ULN）	210（5.8×ULN）	144（1.2×ULN）	31（1.5×ULN）
Day 58	269（6.3×ULN）	106（2.9×ULN）	121	21
Day 64	78（1.8×ULN）	34	93	14
Day 71	36	29	91	15

有害事象の記述：
2013 年 2 月 28 日、vemurafenib の初回投与後 51 日目に、臨床検査結果から臨床的に意義のあるグレード 3 の ALT 増加（16.3×ULN）及び臨床的に意義のあるグレード 3 の AST 増加（8.0×ULN）が示された。総ビリルビンは 1.1×ULN であった。何らかのハーブ類、補完医療や代替医療、栄養補助食品又は違法薬物の使用はなかった。更に過去 1 週間に、断食や重大な食事変更も行っていない。アルコールも摂取していなかった。本時点の医学的状態は肝転移であった。薬物関連の肝疾患状態はなく、また他の肝臓病の病状も認められなかった。Day 53 に、ALT 及び AST の増加のため、治験薬を完全に中止した。Day 56 に実施した腹部超音波検査の結果は正常であった。肝生検は実施していない。Day 71、ALT 及び AST 増加はともに回復したと報告された。

治験責任医師は、ALT 及び AST 増加が vemurafenib 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 2013 年 1 月 9 日（Day 1）に、vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～51 までは 1 日 1,920 mg、
- Day 52 は 1 日 960 mg（ALT 及び AST 増加のため減量）

Day 53 に、ALT 及び AST の増加のため治験薬を中止した。Day 161～225 まで、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　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は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03729（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0018041A, Z0018041B
SAE－基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、悪性黒色腫（グレード 2）、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）、悪性黒色腫（グレード 2）、ブドウ膜炎（グレード 2）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）

患者背景
肺、肝及び脾臓に転移した結節性黒色腫を有する 65 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、左手首部の表皮内有棘細胞癌（グレード 2）、高血圧、便秘、間欠性悪心、ALT 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加、右眼網膜中心動脈閉塞、下肢浮腫、背部痛及び肥満であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、表皮内有棘細胞癌の初回発現時及び原発性表皮内黒色腫の新規発現時における併用薬は、リシノプリル・ヒドロクロロチアジド、アロプリノール、プロメタジン及びドキュセートであった。
ブドウ膜炎発現時及び 2 度目の皮膚有棘細胞癌発現時の前には、アロプリノール及びプロメタジンの投与は中止していた。これらに加えて、ブドウ膜炎及び 2 度目の皮膚有棘細胞癌発現時には、アセトアミノフェン、カンフル・メントール（PRN）、シアバター（PRN）及び日焼け止めも併用した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 20：右頬部の薄片生検をより、サイズ 9 mm の赤い鱗屑状プラークが示され、また左肩部より、紅斑性を基調としたサイズ 3.4 mm の脆い白色の丘疹が示された。
Day 22：右頬部生検の病理検査結果から、表皮内有棘細胞癌（ボーエン病）が示され、ステージは TisN0M0（上皮内癌、所属リンパ節転移なし、遠隔転移なし）で、周縁部及び基底部まで広がっていた。深度不明で、グレードは評価不能であった。血管侵襲又は神経周囲浸潤

はなかった。左肩部生検の病理検査結果から、周縁部まで広がった脂漏性角化症とおそらく隣接した表皮内黒色腫が示された。

Day 27：表皮内黒色腫を広範に切除した。病理検査結果からメラニン形成細胞の増殖が残っていないことが確認された。

Day 153：右額部病変の病理検査結果から、異型の角化細胞を伴ったいぼ状の表皮過形成が示され、基底部まで広がった尋常性疣贅内に表皮有棘細胞癌が生じていた。病変の最大径は 4 mm で、最大深度は 2 mm であった。グレードは評価不能で、神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。

Day 156：両眼の光干渉断層撮影は正常であった。

	視力		眼圧（mmHg）		視野検査	
	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	＞20/400	20/20	12	14	異常、視力に影響	WNL
Day 31	＞20/400	20/25	10	14	WNL	WNL
Day 143	＞20/400	20/20	8	8	WNL	WNL
Day 156	--	--	13	13	WNL	WNL
Day 176	＞20/400	20/20	14	14	WNL	WNL
Day 206	＞20/400	20/30	10	10	WNL	WNL
Day 220	＞20/400	20/25	11	10	WNL	WNL

	間接眼底検査		蛍光血管造影	
	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	異常、視力に影響：視神経蒼白、黄斑部反射鈍化	WNL	異常、臨床的に意義あり	WNL
Day 31	異常、視力に影響：視神経蒼白	WNL	--	--
Day 143	WNL	WNL	--	--
Day 156	異常、視力に影響：後部硝子体剥離、網膜色素上皮変化、血管増加	異常、視力に影響：後部硝子体剥離	WNL	WNL
Day 176	異常、視力に影響：網膜中心動脈収縮	WNL	--	--
Day 206	異常、視力に影響：網膜中心動脈収縮	WNL	--	--
Day 220	異常、視力に影響：網膜中心動脈収縮	WNL	--	--

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌（初回発現）、悪性黒色腫

2012 年 12 月 10 日、vemurafenib の初回投与後 20 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の表皮内有棘細胞癌及びグレード 2 の新規原発性表皮内黒色腫を確認した。また、グレード 1 の間欠性日光性角化症及びグレード 1 のいぼ状丘疹も認められた。同日、皮膚科医が実施した右頬部の薄片生検より、サイズ 9 mm の赤い鱗屑状プラークが示され、また左肩部より、紅斑性を基調としたサイズ 3.4 mm の脆い白色の丘疹が示された。vemurafenib を継続した。

Day 22、右頬部生検の病理検査結果から、表皮内有棘細胞癌（ボーエン病）が示され、ステ

ージは TisN0M0 で、周縁部及び基底部まで広がっていた。深度不明で、グレードは評価不能であった。血管侵襲又は神経周囲浸潤はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。Day 22 にはまた、左肩部生検の病理検査結果から、周縁部まで広がった脂漏性角化症とおそらく隣接した表皮内黒色腫が示された。更に Day 25～35 にはグレード 1 の創傷感染を示したが、局所ネオスポリン及び局所ムピロシンで治療した。Day 27、リドカイン・エピネフリンが投与され、表皮内黒色腫を広範に切除した。病理検査結果より、メラニン形成細胞の増殖は残っていないことが確認された。同日、この新規原発性表皮内黒色腫は回復したと報告された。Day 55、頬部の有棘細胞癌をモース手術で治療し、同日、回復したと報告された。

治験責任医師は、表皮内有棘細胞癌及び新規原発性表皮内黒色腫が vemurafenib 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：ブドウ膜炎
2013 年 4 月 1 日、vemurafenib の初回投与後 132 日目に、グレード 2 のブドウ膜炎が生じた。同日、被験者は浮遊物が見える（グレード 1）とも述べた。この時点では vemurafenib を継続した。Day 143、右眼の視力が 20/400 より悪化したが、左眼は 20/20 であった。眼圧は両眼とも 8 mmHg で、視野検査及び間接眼底検査の結果は正常であった。Day 156、両眼とも眼圧が 13 mmHg となったが、光干渉断層撮影、視野検査及び蛍光血管造影の結果は両眼ともすべて正常であった。しかし間接眼底検査の結果が両眼とも異常で視力に影響し、後部硝子体隔離が示された。また、右眼の血管が増加し、網膜色素上皮の変化も認められた。Day 156 に、ブドウ膜炎のため vemurafenib を中断した。ブドウ膜炎はプレドニゾロンとシクロペントラートで治療した。Day 163 に vemurafenib を再開した。
Day 176、右眼の視力は 20/400 より悪く、左眼は 20/20 で、眼圧は両眼とも 14 mmHg であった。視野検査の結果は両眼とも正常で、間接眼底検査の結果は左は正常であったが、右は異常で視力に影響し、網膜中心動脈が収縮していた。Day 206 にも、右眼の視力は 20/400 より悪く、左眼は 20/30 で、眼圧は両眼とも 10 mmHg であった。視野検査の結果は両眼とも正常で、間接眼底検査の結果は左は正常であったが、右は異常で視力に影響し、網膜中心動脈が収縮していた。Day 206 に、ブドウ膜炎は回復したと報告された。

治験責任医師は、ブドウ膜炎が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌（2 回目の発現）
Day 114 に、顔面に 3 ヵ所の病変が肉眼で確認された。2013 年 4 月 15 日、vemurafenib の初回投与後 146 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が生じた。同日、顔面病変の薄片生検を実施した。vemurafenib を継続した。Day 153、右額部病変の病理検査結果から、異型の角化細胞を伴ったいぼ状の表皮過形成が示され、基底部まで広がった尋常性疣贅内に皮膚有棘細胞癌が生じていた。病変の最大径は 4 mm、最大深度は 2 mm であった。グレードは評価不能で、神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。Day 209 にモース手術を実施し、同日、皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。

治験責任医師は皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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 2012 年 11 月 21 日（Day 1）に、vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～72 までは 1 日 1,920 mg
- Day 86～155（眼乾燥及び顔面神経障害のため減量）、Day 163～197（ブドウ膜炎のため減量）及び Day 201～231 は 1 日 1,440 mg
- Day 198～200 までは 1 日 960 mg（海外旅行中に長く治験薬を利用できるように減量）
- Day 73～85（眼乾燥及び顔面神経障害のため）、Day 156～162（ブドウ膜炎のため）には中断した。

Day 231 の投与後に、疾患進行のため vemurafenib を中止した。Day 288～310 まで、被験者は dabrafenib 及び trametinib による抗癌療法（治験外）の追跡調査を受けた。Day 313、治験薬最終投与後 83 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

治験依頼者の見解：
　皮膚有棘細胞癌、悪性黒色腫及びブドウ膜炎は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03730（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 毎日）
安全性データベース管理番号：	Z0018065A, Z0018065C, Z0018065D
SAE－基本語（グレード）：	嘔吐（グレード 3）、下痢（グレード 3）、発熱（グレード 2）、脱水（グレード 3）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（グレード 4）、トロポニン I 増加（グレード 1）、肺臓炎（グレード 3）、低血圧（グレード 3）、低ナトリウム血症（グレード 1）、感染性小腸結腸炎（グレード 3）、尿路感染（グレード 2） 血中クレアチニン増加（グレード 2）、ブドウ球菌性膿瘍（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）、肺臓炎（グレード 3）、血中クレアチニン増加（グレード 2）

患者背景
肺及び皮膚に転移した黒色腫を有する 71 歳白人女性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、高脂血症、基底細胞癌（既往）、胃食道逆流性疾患、甲状腺機能低下症、非心臓性胸痛（既往）、過敏性腸症候群、再発性気管支炎（既往）及び黒色腫の広範な局所切除（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、及び嘔吐、下痢、発熱、脱水、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加、トロポニン I 増加、肺臓炎、低血圧及び低ナトリウム血症発現時の併用薬は、アトルバスタチン、アルブテロール、アセチルサリチル酸、ビタミン C、ビタミン D、ビタミン E、レボチロキシン、フルチカゾン吸入剤、ヒドロクロロチアジド、エソメプラゾール、塩化カリウム、トラマドール、局所乳酸アンモニウム（PRN）及びアロプリノールであった。
更にベースラインの併用薬［アトルバスタチン、アロプリノール及び局所乳酸アンモニウム（PRN）を除く］に加えて、感染性小腸結腸炎及び尿路感染の発現時には、局所ヒドロコルチゾン、ロペラミド（PRN）、セファレキシン、魚油、ミコナゾール、局所フルオシノニド及び局所ケトコナゾールも併用していた。軟部組織のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染の発現時における併用薬は、アルブテロール、アセチルサリチル酸、ビタミン C、ビタミン D、ビタミン E、レボチロキシン、フルチカゾン吸入剤、エソメプラゾール、塩化カリウム、トラマドール、局所ヒドロコルチゾン、ロペラミド（PRN）、魚油、ミコナゾール、局所フルオシノニド、局所ケトコナゾール、オンダンセトロン及びプロクロルペラジンであった。更にクレアチニン増加時には、パラセタモール（PRN 及び毎日）、IV でキストロース、IV ピペラシリン・タゾバクタム及び IV バンコマイシンも併用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニングから Day 236 まで：治験責任医師は ECG を異常としたが、臨床的に意義はないと判断した。
Day 15：頭部 CT スキャンは正常であった。ECG 及び心エコーも正常であった。尿培養も陰性であった。
Day 16：胸部 X 線及び ECG は正常であった。
Day 17：ECG 及び尿培養の再検査は依然として正常であった。心臓の検査は正常で、心筋梗塞又は他の心事象は除外された。脳転移の検査も陰性であった。
Day 194：便培養から便潜血が示されたが、クロストリジウム・ディフィシル又は他の寄生生物の結果は陰性であった。臨床試験結果から、低ナトリウム血症（ナトリウム 125 mmol/L：NR 135～145 mmol/L）及び低クロール血症（塩化物 90 mmol/L：NR 98～107 mmol/L）が示された。胸部及び膝部の X 線及び脳の MRI 検査に目立った点はなかった。
Day 195：臨床検査結果は、アルブミンが 21 g/L（グレード 2：NR 35～50 g/L）、乳酸脱水素酵素（LDH）が 1,640 U/L（NR 388～610 U/L）、カリウムが 2.9 mmol/L（グレード 3：NR 3.5～5.0 mmol/L）、総蛋白が 49 g/L（NR 66～80 g/L）及びナトリウムが 130 mmol/L（グレード 1：NR 135～145 mmol/L）であった。
Day 197：尿培養で大腸菌陽性となった。Day 198：臨床検査結果から低マグネシウム血症（マグネシウム 0.57 mmol/L：NR 0.62～1.27 mmol/L）が示された。

Day 229：右下肢軟部組織の超音波検査で、皮下の貯留液内に、組織片や血腫の 2 cm の塊が明らかとなり、膿瘍又は溶解した血腫の懸念が生じた。この貯留液を培養したところ、オキサシン抵抗性ブドウ球菌が陽性であった。

心エコー	LVEF（基準値下限 53%）	所見
スクリーニング	55%	異常であるが、臨床的に意義なし
Day 15	55%	正常
Day 26	55%	正常
Day 86	60%	正常
Day 171	55%	正常

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	全好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	ナトリウム（NR 135～145 mmol/L）	カリウム（NR 3.4～5.4 mmol/L）	カルシウム（NR 2.07～2.64 mmol/L）
スクリーニング 1	6.9	3.17	141	3.6	2.47
スクリーニング 2	8.6	5.11	138	3.4	2.52
Day 15	8.9	5.62	128	2.6	1.95
Day 16	9（NR 4.5～11 Gi/L）	5.5（NR 2～7.5 Gi/L）	133	3.6（NR 3.5～5.0 mmol/L）	2.07（NR 2.12～2.54 mmol/L）
Day 17	10.5（NR 4.5～11 Gi/L）	6.4（NR 2～7.5 Gi/L）	135	3.5（NR 3.5～5.0 mmol/L）	2.10（NR 2.12～2.54 mmol/L）
Day 18	8.7（NR 4.5～11 Gi/L）	5.8（NR 2～7.5 Gi/L）	136	3.5（NR 3.5～5.0 mmol/L）	2.17（NR 2.12～2.54 mmol/L）
Day 19	11.5（NR 4.5～11 Gi/L）	7.6（NR 2～7.5 Gi/L）	136	4.5（NR 3.5～5.0 mmol/L）	2.10（NR 2.12～2.54 mmol/L）
Day 25	8.8	5.25	134	3.5	2.35
Day 170	6.2	2.6	136	3.6	2.37
Day 194	--	--	125	--	--
Day 195	--	--	130	2.9（NR 3.5～5.0 mmol/L）	--
Day 197	--	--	--	3.0（NR 3.5～5.0 mmol/L）	--
Day 198	8.9	7.51	132	4	2.07
Day 228	13.3	11.38	131	3.9	2.3
Day 229	--	--	128	--	2.07（NR 2.12～2.54 mmol/L）
Day 230	--	--	133	--	--
Day 237	--	--	--	--	2.10（NR 2.12～2.54 mmol/L）
Day 242	7.4	5.61	140	3.6	2.12
Day 246	--	--	--	3.1（NR 3.5～5.0 mmol/L）	--
Day 249	--	--	--	2.8（NR 3.5～5.0 mmol/L）	--

	CPK	CK-MB	トロポニン I

	（NR 45～145 U/L)	（NR 0～6 ng/mL）	（NR 0～0.034 ng/mL）
Day 15	9337, 7800	14.1	0.088
Day 16	6384	21.8	0.450
Day 17	2482	--	--
Day 26	136	--	--

	BUN（NR 1.4～10.4 mmol/L）	クレアチニン（NR 53～88 μmol/L）
スクリーニング 1	5.4	80（NR 31～110 μmol/L）
Day 15	7.1	62（NR 31～110 μmol/L）
Day 228	3.2	62（NR 31～110 μmol/L）
Day 231	--	132
Day 232	--	191
Day 233	--	202
Day 234	--	223
Day 235	--	236
Day 236	--	228
Day 237	--	210
Day 242	2.9	165
Day 244	--	150
Day 246	--	123
Day 249	--	101
Day 261	--	80

有害事象の記述：嘔吐、下痢、発熱、脱水、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、トロポニン I 増加、肺臓炎、低血圧、低ナトリウム血症

2012 年 12 月 12 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 10 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の嘔吐を示した。Day 12 には、臨床的に意義のあるグレード 3 の下痢及びグレード 2 の間欠性悪心も報告された。Day 14、嘔吐及び下痢のため治験薬を中断した。

2012 年 12 月 17 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 15 日目に、発熱、悪寒及び脱水のため、被験者は救急医療部に救急搬送された。続いておそらく脱水及び発熱のため、1 日筋力が大きく低下し、精神状態も変化した。被験者が転倒したかどうかは不明であるが、救急医療部で実施した頭部 CT スキャンの結果は正常であった。その後、発熱（体温非提示）、グレード 3 の脱水、グレード 4 の CPK 増加（9,337 U/L：NR 45～145 U/L）、グレード 1 の心トロポニン I 増加（0.088 ng/mL：NR 0～0.034 ng/mL）、グレード 3 の肺臓炎（臨床評価で診断）、低血圧（血圧 100/58 mmHg）及びグレード 1 の低ナトリウム血症（ナトリウム 128 mmol/L：NR 135～145 mmol/L）、更に嘔吐及び下痢のため、被験者は入院した。入院時の ECG 及び心エコーは正常で、尿培養は陰性であった。同日、グレード 3 の低カリウム血症（カリウム 2.6 mmol/L：NR 3.4～5.4 mmol/L）、グレード 1 の低カルシウム血症（カルシウム 1.95 mmol/L：NR 2.07～2.64 mmol/L）、グレード 1 の発疹、グレード 2 の低アルブミン血症（アルブミン 22 g/L：NR 33～46 g/L）、グレード 1 の視覚障害（綿状の混濁）及び左耳のグレード 1 の耳閉感も示された。これらの事象は SAE とはみなされなかった。発熱、脱水、CPK 増加、トロポニン I 増加、肺臓炎、低血圧、低ナトリウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症のため、治験薬の中断を継続した。治療薬は、局所ヒドロコルチゾン、イピラトロピウム・アルブテロール吸入剤、皮下投与用ヘパリン、IV バンコマイシン、IV

ピペラシリン・タゾバクタム、IV 塩化ナトリウム、カリウム、アセチルサリチル酸、ロペラミド（PRN）、パラセタモール（PRN）、レボフロキサシン点眼剤及び酸化マグネシウムであった。同日（Day 15）、嘔吐は回復したと報告された。Day 16 に実施した胸部 X 線及び ECG は正常であった。バイタルサインは、血圧が 103/59～127/65 mmHg、心拍数が 82 bpm、体温が 35.9～39.2°C（グレード 2）、酸素飽和度が 93%であった。Day 17 に、発熱、トロポニン I 増加及び低ナトリウム血症は回復したと報告された。同日のバイタルサインは、血圧が 95/53（グレード 3）～129/58 mmHg、心拍数が 83 bpm、体温が 35.6～37.1°C、酸素飽和度が 92%であった。ECG 及び尿培養の再検査は依然として正常であった。心臓の検査は正常で、心筋梗塞又は他の心事象は除外された。脳転移の検査も陰性であった。Day 19 に脱水及び肺臓炎は回復したと報告され、同日被験者は退院したが、物理療法、支援及びモニタリングの継続のため、回復期用住宅に移った。退院時には、十分に水分も補給され、熱も下がり、臨床検査値も正常となった。Day 26、CPK 増加は回復したと報告された。Day 33 に、dabrafenib 及び trametinib を発熱のため減量して再開した（それぞれ 1 日 200 mg 及び 1 日 1.5 mg）。下痢は依然として続いていた。

治験責任医師は、嘔吐、下痢、発熱、脱水、CPK 増加、心トロポニン I 増加、肺臓炎、低ナトリウム血症及び低血圧が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。CPK 増加及び心トロポニン I 増加は脱水によって生じた。

有害事象の記述：感染性小腸結腸炎、尿路感染
被験者はグレード 1 ないし 2 の多くの有害事象を示したが、これらの有害事象ために治験薬を変更することはなかった。水分補給を続けた。Day 187、被験者は転倒し、肋骨を損傷した。この転倒事故は脱水によるものとみなされた。2013 年 6 月 14 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 194 日目に、グレード 3 の感染性小腸結腸炎のため被験者は入院した。入院時に重大な腹痛はなかった。被験者は熱を否定したが、悪寒及び咳嗽を訴えた。便に鮮血が認められた。また便培養からも便潜血が示されたが、クロストリジウム・ディフィシル又は他の寄生生物の結果は陰性であった。入院中の臨床検査結果から、低マグネシウム血症（マグネシウム 0.57 mmol/L：NR 0.62～1.27 mmol/L）、低ナトリウム血症（ナトリウム 125 mmol/L：NR 135～145 mmol/L）、低カリウム血症（カリウム 2.9 mmol/L：NR 3.5～5 mmol/L）及び低クロール血症（塩化物 90 mmol/L：NR 98～107 mmol/L）が示された。胸部及び膝部の X 線、脳の MRI 検査からはこれら有害事象を特定する原因は示されなかった。当初、オンダンセトロン、IV 輸液、レボフロキサシン、硫酸マグネシウム及び塩化カリウムで治療し、更にエノキサパリン及びグアイフェネシン（RPN）も投与した。Day 195 の臨床検査結果は、アルブミンが 21 g/L（グレード 2：NR 35～50 g/L）、LDH が 1,640 U/L（NR 388～610 U/L）、カリウムが 2.9 mmol/L（グレード 3：NR 3.5～5.0 mmol/L）、総蛋白が 49 g/L（NR 66～80 g/L）及びナトリウムが 130 mmol/L（グレード 1：NR 135～145 mmol/L）であった。Day 196、感染性小腸結腸炎のため dabrafenib 及び trametinib を中断した。Day 197、尿培養が大腸菌陽性となり、グレード 2 の尿路感染（UTI）が判明して入院が延長された。アジスロマイシン及びセフオドキシムが投与され、更にジフェノキシラート・アトロピン及

びプロメタジンも投与された。Day 201、感染性小腸結腸炎及び尿路感染は回復したと報告され、被験者は退院した。Day 204、感染性小腸結腸炎のため減量して dabrafenib 及び trametinib を再開した（それぞれ 1 日 150 mg 及び 1 日 1 mg）。

治験責任医師は、感染性小腸結腸炎及び尿路感染が dabrafenib 及び trametinib により生じた合理的可能性はないと判断した。

有害事象の記述：血中クレアチニン増加、ブドウ球菌性膿瘍
2013 年 7 月 18 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 228 日目に、グレード 2 の発熱（39.3℃）、グレード 2 の悪寒、グレード 2 の悪心及びグレード 1 の間欠性嘔吐のため、被験者は入院した。後でこれらの症状は、グレード 3 の軟部組織（右大腿部）の MRSA 感染が原因であることが判明した。この日のその他のバイタルサインは、血圧が 123/66 mmHg、心拍数が 93 bpm であった。被験者は発熱の元は右下肢の慢性蜂巣炎の急性化であると信じていた。この部位では何回も黒色腫を切除している。しかし大腿部は熱をもち、圧痛及び腫脹を示していた。被験者は下痢、発疹又は他の四肢における腫脹は否定した。Day 228 の投与後に、軟部組織 MRSA 感染のため治験薬を中断した。Day 229、右下肢軟部組織の超音波検査で、皮下の貯留液内に、組織片や血腫の 2 cm の塊が明らかとなり、膿瘍又は溶解した血腫の懸念が生じた。超音波誘導による貯留液のドレナージを実施したが、腫瘤様組織の生検は成功しなかった。組織は非常に柔らかく、感染と関連したフレグモーネと考えられた。この貯留液を培養したところ、オキサシン抵抗性ブドウ球菌陽性であった。IV 輸液を投与し、パラセタモール、IV セフトリアキソン、IV ピペラシリン・タゾバクタム及び IV バンコマイシンで治療した。IV ピペラシリン・タゾバクタム及び IV バンコマイシンの投与後、感染は劇的に改善したが、Day 231、IV バンコマイシン投与開始後 2 日目に、臨床検査結果から、グレード 1 のクレアチニン増加（132 µmol/L：NR 53～88 µmol/L）が示された。クレアチニン増加のため入院期間は延長された。Day 235、クレアチニンは増加し続け、236 µmol/L（グレード 2）に達した。IV 水分補給で治療し、リネゾリドを投与した。Day 237 に被験者は退院した。クレアチニン増加のため治験薬は中止した。Day 261、クレアチニン増加は回復したと報告され、Day 277 には軟部組織 MRSA 感染（右大腿部）も回復したと報告された。

治験責任医師は、軟部組織 MRSA 感染（右大腿部）及びクレアチニン増加が dabrafenib 及び trametinib により生じた合理的可能性はないと判断した。おそらくクレアチニン増加の原因は併用したバンコマイシンである。

被験者の状態
被験者は 2012 年 12 月 3 日（Day 1）に、dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の用量は、

- Day 1～13 までは 1 日 300 mg
- Day 33～195 までは 1 日 200 mg（発熱のため減量）

- Day 204～228 までは 1 日 150 mg（感染性小腸結腸炎のため減量）
- Day 14～32（嘔吐、下痢、低カリウム血症、低カルシウム血症、発熱、脱水、CPK 増加、心トロポニン I 増加、肺臓炎、低ナトリウム血症及び低血圧のため）、Day 196～203（感染性小腸結腸炎のため）には中断した。

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～13 までは 1 日 2 mg
- Day 33～195 までは 1 日 1.5 mg（発熱のため減量）
- Day 204～228 までは 1 日 1 mg（感染性小腸結腸炎のため減量）
- Day 14～32（嘔吐、下痢、低カリウム血症、低カルシウム血症、発熱、脱水、CPK 増加、心トロポニン I 増加、肺臓炎、低ナトリウム血症及び低血圧のため）、Day 196～203（感染性小腸結腸炎のため）には中断した。

Day 228 の投与後に、軟部組織 MRSA 感染のため治験薬を中断し、その後クレアチニン増加のため中止した。被験者は、Day 270 以降 dabrafenib による抗癌療法、そして Day 277 以降は trametinib による抗癌療法の追跡調査を受けている。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、脱水、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び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、脱水、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び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、脱水、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び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。

治験責任医師の意見同様、嘔吐、下痢、発熱、低ナトリウム血症及び低血圧とトラメチニブ及び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、トロポニン I 増加とトラメチニブ及び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、トロポニン I 増加とトラメチニブ及び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、感染性小腸結腸炎、尿路感染、血中クレアチニン増加及びブドウ球菌性膿瘍とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03756（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0020139A, Z0020139B, Z002139C
SAE－基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、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）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）

患者背景
頸部及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 60 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、下痢、頭痛、うつ病、不安、脊椎の変性変化、呼吸困難、下背部痛、季節性アレルギー、変形性関節症、腎結石及びクローン病（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、イブプロフェン、トラマドール、アセトアミノフェン・ヒドロコドン、プロクロルペラジン、ロラゼパム、エスシタロプラム、アルブテロール、人工唾液、リシノプリル・ヒドロクロロチアジド及びジフェンヒドラミン・アトロピンであった。皮膚有棘細胞癌の初回発現時の前に、人口唾液とジフェンヒドラミン・アトロピンは中止していた。他のベースライン時の併用薬は皮膚有棘細胞癌の各発現時に継続していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 63：右上背部の切除と右上腕部のパンチ生検を実施した。各部位の病理検査結果から、高分化型の表層浸潤型皮膚有棘細胞癌が示されたが、断端にはみられなかった。右上背部病変の最大径は 10 mm で、神経周囲浸潤及び血管侵襲は認められなかった。右上腕部の病変サイズは報告されていない。
Day 77：左肩後部皮膚のパンチ生検から、ケラトアカントーマ様の特徴をもつ高分化型の浸潤型皮膚有棘細胞癌が示された。断端はきれいであった。病変の最大径は 5 mm で、神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。
Day 140：右下背部皮膚のパンチ生検から、高分化型の表層浸潤型皮膚有棘細胞癌が示された。最大径は 8 mm で、断端はきれいであった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌（初回発現）
2013 年 3 月 19 日、vemurafenib の初回投与後 63 日目に、右上背部及び右腕部に臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を確認した。同日、右上背部の切除と右上腕部の切除を伴うパンチ生検を実施した。各部位の病理検査結果から、高分化型の表層浸潤型皮膚有棘細胞癌が示されたが、断端にはみられなかった。右上背部病変の最大径は 10 mm で、神経周囲浸潤及び血管侵襲は認められなかった。右上腕部の病変サイズは報告されていない。RAS 変異の検査は実施しなかった。Day 63、上背部及び腕部の皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、上背部及び腕部の皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌（2 回目の発現）
2013 年 4 月 2 日、vemurafenib の初回投与後 77 日目に、肩後部に臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を確認した。同日、左肩後部皮膚のパンチ生検から、ケラトアカントーマ様の特徴をもつ高分化型の浸潤型皮膚有棘細胞癌が示された。断端はきれいであった。病変の最大径は 5 mm で、神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。Day 77、肩後部の皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。
vemurafenib を継続した。

治験責任医師は肩後部の皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌（3 回目の発現）
2013 年 6 月 18 日、vemurafenib の初回投与後 140 日目に、下背部に臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を確認した。同日、右下背部皮膚のパンチ生検から、高分化型の表層浸潤型皮膚有棘細胞癌が示された。最大径は 8 mm で、断端はきれいであった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。Day 140、下背部の皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。vemurafenib を継続した。
治験責任医師は、下背部の皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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 2013 年 1 月 16 日（Day 1）に、vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～111 までは 1 日 1,920 mg
- Day 112～279 までは 1 日 1,440 mg（関節痛、筋肉痛及び皮膚の光線過敏症のため減量）

Day 279 の投与後に、疾患進行のため vemurafenib を中止した。Day 311 に、右後頭下、右鎖骨上、右後腕部及び左側頭部の各腫瘤を切除した。Day 382 以降、被験者は dabrafenib 及び trametinib による抗癌療法（治験外）の追跡調査を受けている。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　皮膚有棘細胞癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03811（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0020363A

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）
死因：	試験対象疾患

患者背景
腹部／腹壁、腹膜／大網及び左肺に転移した悪性黒色腫を有する 72 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、喘息（既往）及び肝酵素増加であった。

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、オメガ 3、ビタミン C、カリウム、赤米酵母及びオキュバイトであった。
更に（オメガ 3 を除く）、皮膚有棘細胞癌発現時及び死亡時には、局所バシトラシン・ネオマイシン・ポリミキシン、局所アロエベラ、局所リドカイン、ロラゼパム、局所ムピロシン、オメプラゾール、ゾルピデム及びオンダンセトロンも併用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：生検による組織学的結果から、病変サイズは左背部が 7×13 mm、左後腓腹が 2×9 mm、そして左下肢が 3×12 mm で、浸潤型の皮膚有棘細胞癌と判明した。ステージは所属リンパ節転移の評価不能、遠隔転移の評価不能、粘膜下層まで至る腫瘍（NxMxT1）であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はみられなかった。
Day 56：治験実施計画書に規定された臨床検査項目は、以下を除いて正常値の範囲内であった。

- AST 43 IU/L（NR 11～36 IU/L）
- ヘモグロビン 89 g/L（NR 125～170 g/L）
- 乳酸脱水素酵素（LDH）852 IU/L（NR 53～234 IU/L）
- 血小板数 403 Gi/L（NR 130～394 Gi/L）

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌
2013 年 6 月 6 日、vemurafenib の初回投与後 56 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を確認した。治験薬投与開始以来、身体の各所にいくつかの鱗屑状病変が生じた。皮膚科医はこのうち 3 部位の薄片生検を実施した。生検による組織学的結果から、病変サイズは左背部が 7×13 mm、左後腓腹が 2×9 mm、そして左下肢が 3×12 mm で、浸潤型の皮膚有棘細胞癌が認められた（ステージ NxMxT1）。神経周囲浸潤及び血管侵襲はみられなかった。同日（Day 56）、皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。皮膚有棘細胞癌であるため、放射線療法、化学療法、外科手術又は何らかの併用療法は受けていない。Day 57 に、疾患進行のため治験薬を中止した。

治験責任医師は皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：試験対象疾患による死亡
Day 62 に、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。2013 年 6 月 15 日（Day 65）、vemurafenib の最終投与後 10 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。死亡時に持続していた有害事象は、グレード 2 の筋力低下、グレード 1 の悪心、グレード 2 の光線過敏性反応、グレード 2 の不眠症増悪、グレード 2 の右肩痛、グレード 1 の両膝痛、グレード 1 の乳頭痛、グレード 2 の毛包炎、グレード 1 の乳頭腫、グレード 2 の下肢痙攣増悪、グレード 1 の間欠性食欲不振、グレード 2 の疲労増悪、グレード 2 の腹痛増悪、グレード 1 の下肢浮腫、グレード 1 の右耳の詰まり、グレード 1 の胸焼け、グレード 1 の右胸水及びグレード 1 の女性化乳房であった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 4 月 12 日（Day 1）に、vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～56 までは 1 日 1,920 mg

Day 57 に疾患進行のため治験薬を中止した。Day 62 に被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 65、治験薬最終投与後 10 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

治験依頼者の見解：
　皮膚有棘細胞癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03851（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0019997A, Z0019997B
SAE－基本語（グレード）：	血中クレアチニン増加（グレード 3）、急性腎不全（グレード 3）、尿路感染（グレード 2）、ケラトアカントーマ（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	血中クレアチニン増加（グレード 3）、急性腎不全（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景
リンパ節及び肺に転移した悪性黒色腫を有する 71 歳白人女性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、高脂血症、放射線による後頸部の紅斑、間欠性悪心、サルファ剤アルレギー、甲状腺機能低下症、胃食道疾患、変形性関節症及び膀胱瘤であった。

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、シンバスタチン、レボチロキシン、総合ビタミン剤、結合型エストロゲン、コンドロイチン・グルコサミン、デキサメタゾン、リシノプリル、アスコルビン酸、クランベリー、シナモン、カルシウム、エストラジオール、ラニチジン、ヒドロクロロチアジド、メロキシカム、アテノロール及びオンダンセトロンであった。
リシノプリル、ヒドロクロロチアジド、メロキシカム及びアテノロールは、クレアチニンの増加が開始した日に中止した。この中止した併用薬以外に、上記ベースライン併用薬に加えて、クレアチニン増加時にはプロメタジンも併用した。
更に急性腎不全発現時には、塩化ナトリウムも併用した。
尿路感染発現時には塩化ナトリウムを中止したが、他の上記併用薬はすべて継続した。
多数部位でのケラトアカントーマ型 SCC の発現時の併用薬は、エストラジオール、オンダンセトロン、オメプラゾール、マグネシウム及びデキサメタゾンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 9：両側腎臓の超音波検査では水腎症は認められなかった。
Day 11：尿培養から 100,000 CFU/mL を超える大腸菌が検出された。
Day 111：右前脛骨病変及び左鼻翼病変の生検を実施した。病理検査より、右前脛骨病変は臨床的に意義のあるグレード 3 のケラトアカントーマ型 SCC が確認された。グレードは評価不能であったが、神経周囲浸潤及び血管侵襲は認められなかった。左鼻翼病変は基底扁平上皮癌であった。
Day 119：第 12 胸椎左側の病変の生検では、日焼けで損傷した皮膚にそばかすで覆われた異型メラニン形成細胞の増殖が認められた。
Day 137：左鼻翼の基底扁平上皮癌の移植を伴う切除生検の断端はきれいであった。第 12 胸椎左側のそばかすに覆われた異型メラニン形成細胞の病変から切除した生検の断端もきれいであった。左肩部病変及び右遠位手首部病変の生検ではともにケラトアカントーマ型 SCC が示された。グレードは評価不能であった。神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。
Day 162：右遠位手首部のケラトアカントーマ型 SCC において、焼灼による深部の薄片生検を実施した。断端はきれいであった。右遠位手首部の切除生検の断端もきれいであることが確認された。
Day 206：左肩部のケラトアカントーマ型 SCC を切除した。

	クレアチニン（NR 31～110 μmol/L）	BUN（NR 1.4～10.4 mmol/L）	クレアチニン・クリアランス（NR 75.0～115.0 mL/分）
スクリーニ	97	4.6	--

ング			
スクリーニング 2	71	3.2	--
Day 8	389（NR 35～106 µmol/L）	19.64（NR 4.50～9.28 mmol/L）	16.3
Day 9	328（NR 35～106 µmol/L）	17.14（NR 4.50～9.28 mmol/L）	19.3
Day 13	104（NR 46～88 µmol/L）	1.43（NR 2.14～7.50 mmol/L）	--
Day 24	124	2.9	--
Day 50	97	3.6	--

有害事象の記述：血中クレアチニン増加、急性腎不全、尿路感染
2013 年 1 月 5 日、vemurafenib の初回投与後 8 日目に、臨床検査結果よりグレード 3 のクレアチニン増加が示された。同日、クレアチニン増加のため vemurafenib を中断した。この日のクレアチニンは 389 µmol/L（NR 35～106 µmol/L）であった。IV 塩化ナトリウムを 1,000 mL 投与し、既存の悪心に対してオンダンセトロンも投与した。Day 9、このクレアチニン増加とグレード 3 の急性腎不全のため被験者は入院した。クレアチニン増加とグレード 3 の急性腎不全の両者のため、vemurafenib の中断を継続した。この日のクレアチニンは 328 µmol/L（NR 35～106 µmol/L）であった。両側腎臓の超音波検査では水腎症は認められなかった。再度 IV 塩化ナトリウムを 1,000 mL 投与した。Day 11、臨床的に意義のあるグレード 2 の尿路感染のため入院が延長された。同日、尿培養から 100,000 CFU/mL を超える大腸菌が検出された。尿路感染の結果を受けて特に vemurafenib について措置は取らなかった。セフトリアキソン及びシプロフロキサシンが投与された。Day 13、クレアチニンは 104 µmol/L（NR 46～88 µmol/L）になり、急性腎不全は回復したと報告された。被験者は退院した。Day 15 には、クレアチニン増加も回復したと報告された。Day 16 にクレアチニン増加のため vemurafenib を減量（1 日 1,440 mg）して再開した。Day 17 に尿路感染は回復したと報告された。

治験責任医師は、クレアチニン増加及び急性腎不全が vemurafenib により生じた可能性は合理的であると判断した。尿路感染については、治験責任医師は vemurafenib により生じた合理的可能性はないと判断した。

有害事象の記述：ケラトアカントーマ
2013 年 9 月 16 日、vemurafenib の初回投与後 111 日目に、右前脛骨病変及び左鼻翼病変の生検を実施した。病理検査より、右前脛骨病変は臨床的に意義のあるグレード 3 のケラトアカントーマ型 SCC が確定した。グレードは評価不能であったが、神経周囲浸潤及び血管侵襲は認められなかった。左鼻翼病変は基底扁平上皮癌であった。vemurafenib を継続した。Day 119、第 12 胸椎左側の病変の生検では、日焼けで損傷した皮膚にそばかすで覆われた異型メラニン形成細胞の増殖が認められた。Day 137、多数の生検を実施した。左鼻翼の基底扁平上皮癌の移植を伴う切除生検の断端はきれいであった。第 12 胸椎左側のそばかすに覆われた異型メラニン形成細胞の病変から切除した生検の断端もきれいであった。左肩部病変及び右遠位手首部病変の生検ではともにケラトアカントーマ型 SCC が示された。グレードは評価不能であったが、神経周囲浸潤はなく、血管侵襲も認められなかった。Day 162、右遠位

手首部のケラトアカントーマ型 SCC において、焼灼による深部の薄片生検を実施した。断端はきれいであった。右遠位手首部の切除生検の断端もきれいであることが確認された。Day 206、左肩部のケラトアカントーマ型 SCC を切除した。右前脛骨のケラトアカントーマ型 SCC については外科的切除は行わなかった。皮膚科医は病変を観察することを決めた。Day 226 に、多数の病変のケラトアカントーマ型 SCC は回復したと報告された。

治験責任医師は、多数の病変のケラトアカントーマ型 SCC が vemurafenib 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 2013 年 5 月 29 日（Day 1）、vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～7 までは 1 日 1,920 mg
- Day 16～138、142～220 及び 226～247 は 1 日 1,440 mg（クレアチニン増加のため減量）
- Day 139（午前の投与のみ）、Day 221 と 225（被験者の服薬非遵守のため）及び Day 248（午前の投与のみ）は 1 日 720 mg
- Day 8～15（クレアチニン増加及び急性腎不全のため）、Day 140～141（汗孔角化症のため）及び Day 222～224（被験者の服薬非遵守のため）には飲み忘れ／中断があった。

Day 248 に疾患進行のため vemurafenib を中止した。Day 258 に、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　血中クレアチニン増加、急性腎不全、尿路感染及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03887（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0020314A
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）、肺塞栓症（グレード 3）

患者背景
リンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 53 歳白人女性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高脂血症、胸焼け、喘息、胃潰瘍（既往）、肺気腫、緑内障、甲状腺機能低下症、単純ヘルペス肝炎（既往）、過敏性腸症候群、ペニシリンアレルギー、不完全右脚ブロック（既往）及び高コレステロール血症であった。

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、アトルバスタチン、セレコキシブ及びラタノプロスト点眼剤であった。
更に肝酵素上昇時には、局所ヒドロコルチゾン・尿素及びジフェンヒドラミン（PRN）も併用していた。
肺塞栓症発現時における併用薬は、レボチロキシン、アトルバスタチン、セレコキシブ、ジフェンヒドラミン（PRN）、局所ヒドロコルチゾン・尿素、人工涙液及びトラボプロストであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：肝の CT スキャンは正常で、肝転移又は脂肪浸潤はみられなかった。

	ALT（NR 6～34 IU/L）	AST（NR 9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 35～34 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 µmol/L）
スクリーニング	16	31	83	9
Day 16	24	22	79	5
Day 30	20	24	90	9
Day 58	109（3.2×ULN）	153（4.5×ULN）	1,144（9.3×ULN）	65（3.1×ULN）
Day 59	101（3.0×ULN）	140（4.1×ULN）	1,247（10.1×ULN）	56（2.7×ULN）
Day 63	58（1.7×ULN）	72（2.1×ULN）	984（8.0×ULN）	27（1.3×ULN）
Day 66	52（1.5×ULN）	63（1.9×ULN）	827（6.7×ULN）	22（1.0×ULN）
Day 70	41（1.2×ULN）	51（1.5×ULN）	567（4.6×ULN）	15
Day 73	35	44（1.3×ULN）	506（4.1×ULN）	15
Day 77	28	38	364（3.0×ULN）	14
Day 80	23	31	279	12
Day 84	19	29	234	10
Day 86	22	29	210	12
Day 91	20	24	152	9
Day 94	18	26	139	9
Day 98	20	24	118	9
Day 108	17	21	80	12

	C 型肝炎 RNA	B 型肝炎表面抗原	B 型肝炎コア IgM 抗体	A 型肝炎 IgM 抗体（全体）
スクリーニング	不検出	陰性	陰性	--
Day 59	不検出	陰性	陰性	陰性

	サイトメガロウイルス IgM 抗体	エプスタイン・バーウイルス・キャプシド抗原 IgM	エプスタイン・バーウイルス・キャプシド抗原 IgM 抗体	E 型肝炎 IgM 抗体
Day 59	＜8.0	≤0.90	陰性	不検出

有害事象の記述：肝酵素上昇
Day 16、そう痒を伴う斑状丘疹状皮疹のため、vemurafenib を 1 日 1,440 mg に減量した。Day 48 にグレード 1 の悪心、そして Day 51 にグレード 1 の嘔吐及びグレード 2 の暗色尿を示した。Day 56 の肝 CT スキャンは正常で、肝転移又は脂肪浸潤はみられなかった。2013 年 7 月 10 日、vemurafenib の初回投与後 58 日目に、臨床検査結果より臨床的に意義のあるグレード 3 の肝酵素上昇が示された。同日の関連する臨床検査値は、ALT が 3.2×ULN（グレード 2）、AST が 4.5×ULN（グレード 2）、アルカリホスファターゼが 9.3×ULN（グレード 3）及び総ビリルビンが 3.1×ULN（グレード 3）であった。Day 59 に肝酵素上昇のため治験薬を中断した。同日、ウイルス検査に特に目立った結果はなかった。被験者は妊娠していない。肝臓病の既往歴もなかった。また、何らかのハーブ類、補完医療や代替医療、栄養補助食品又は違法薬物の使用はなかった。更に本事象発現前の 1 週間に、断食や重大な食事変更も行っていない。アルコール摂取も否定した。肝生検は実施していない。Day 73 の関連する臨床検査値は、ALT が ULN のわずかに上（グレード 1）、AST が 1.3×ULN（グレード 1）、アルカリホスファターゼが 4.1×ULN（グレード 2）及び総ビリルビンは基準値の範囲内であった。Day 98、肝酵素上昇は回復したと報告された。Day 108、更に減量（1 日 960 mg）して vemurafenib を再開した。

治験責任医師は肝酵素上昇が vemurafenib 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
2014 年 4 月 11 日、vemurafenib の初回投与 333 日目に、Week 48 の CT スキャンを実施したところ、グレード 3 の肺塞栓症が判明した。治験責任医師はこの肺塞栓症を SAE とみなさなかった。治験薬は継続し、更にエノキサパリンが投与された。Day 424、肺塞栓症は回復したと報告され、同日エノキサパリンを中止した。

治験責任医師は肺塞栓症が vemurafenib により生じた合理的可能性はないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 5 月 14 日（Day 1）、vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～8 までは 1 日 1,920 mg
- Day 16～58 までは 1 日 1,440 mg（そう痒を伴う斑状丘疹状皮疹のため減量）
- Day 108 以降は 1 日 960 mg（肝酵素上昇のため減量）
- Day 9～15（そう痒を伴う斑状丘疹状皮疹のため）及び Day 59～107（肝酵素上昇のため）には中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　肝酵素上昇及び肺塞栓症は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03937（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 毎日）
安全性データベース管理番号：	Z0019069A
SAE－基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 3）
治験薬の中止に至った有害事象－基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 3）
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 3）

患者背景
骨、肺及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 61 歳白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴はグレード 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
ベースライン及び事象発現時における併用薬は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
スクリーニングから Day 168 まで：治験責任医師は ECG 正常と判断した。

心エコー	LVEF（基準値下限 50%）	所見
スクリーニング	67%	正常
Day 28	60%	正常
Day 94	53%	正常
Day 163	42%	異常、臨床的に意義あり
Day 168	62%	正常
Day 178	62%	異常であるが、臨床的に意義なし

有害事象の記述
2013 年 2 月 27 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 163 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の左室駆出率（LVEF）低下（スクリーニング時の 67%から 42%に低下）が示された（基準値下限 50%）。LVEF 低下のため、Day 163 の最終投与後 dabrafenib を中止し、

Day 164 の最終投与後には trametinib も完全に中止した。被験者を心臓専門医に照会した。Day 178、LVEF 低下は回復したと報告され、同日の心エコーによる LVEF は 62%であった。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 9 月 18 日（Day 1）に、dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～56、64～83 及び 85～163 は 1 日 300 mg
- Day 57（発熱のため減量）及び Day 84（被験者の服薬非遵守のため）は 1 日 150 mg
- Day 58～63 までは中断した（発熱のため）。

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～112 及び 114～164 は 1 日 2 mg
- Day 113 は 1 日 0.5 mg（薬局の処方ミスのため）

LVEF 低下のため、Day 164 に dabrafenib を中止し、Day 165 には trametinib も中止した。被験者は試験を継続した。被験者は、Day 196～217 及び 231～492 には vemurafenib による抗癌療法、そして Day 595 以降は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けている。Day 543～563 には、頸部に放射線療法を実施した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03977（vemurafenib960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A1057719A, Z0022076A
SAE - 基本語（グレード）：	表皮内悪性黒色腫（グレード 3）、 ケラトアカントーマ（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：：	表皮内悪性黒色腫（グレード 3）、 ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景

右腕に転移した表皮内悪性黒色腫を有する 40 歳の白人男性。

関連病歴
病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ナプロキセン及びパントプラゾールであった。
左大腿部の続発性表皮内黒色腫及び胸骨上部のケラトアカントーマ発現時の併用薬は、アセトアミノフェン及びアンモニウム（PRN）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 197：左大腿部の着色した丘疹の切除パンチ生検を行った。病変は最大直径が 5 mm で、厚さは報告されなかった。診断結果はステージ TisN0M0 の低分化型続発性表皮内黒色腫を示し、グレードは評価できなかった。神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。
Day 281：胸骨上部の病変を凍結療法で除去した。最大直径は 8 mm で、厚さは評価しなかった。ケラトアカントーマはステージ TXNXM0、グレードは評価できなかった。神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。
Day 232：辺縁部の追加切除を行ったが、付加的な黒色腫は認められず、黒色腫が Day 197 に完全に除去されたことを確認した。RAS 変異試験は行わなかった。

有害事象の記述：表皮内悪性黒色腫
vemurafenib の初回投与後 Day 197。2013 年 10 月 16 日、被験者は左大腿部に臨床的に意義があるグレード 3 の続発性表皮内黒色腫を有することが判明した。左大腿部の着色した丘疹の切除パンチ生検を同日に実施した、病変は最大直径が 5 mm であった。診断結果はステージ TisN0M0 の低分化型続発性表皮内黒色腫を示し、グレードは評価できなかった。神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。左大腿部の続発性表皮内黒色腫は Day 197 に回復したと報告された。vemurafenib の投与を続けた。Day 232、辺縁部の追加切除を行ったが、付加的な黒色腫は認められず、黒色腫が Day 197 に完全に除去されたことを確認した。RAS 変異試験は行わなかった。

治験責任医師は、左大腿部の続発性表皮内黒色腫が vemurafenib 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：ケラトアカントーマ
vemurafenib の初回投与後 Day 281。2014 年 1 月 8 日、被験者は胸骨上部に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマを有することが判明した。グレード 1 の濾胞性皮膚炎も認められた。同日、病変を凍結療法で除去したため、生検標本を採取できなかった。最大直径は 8 mm で、厚さは評価しなかった。ケラトアカントーマはステージ TXNXM0 で、グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤及び血管病変はなかった。胸骨上部のケラトアカントーマは同日、Day 281 に回復したと報告された。vemurafenib の投与を続けた。

治験責任医師は、胸骨上部のケラトアカントーマが vemurafenib 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 2013 年 4 月 3 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1 以降 vemurafenib1 日 1920 mg。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　表皮内悪性黒色腫及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	03978（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib1 日 2 mg ）
安全性データベース管理番号：	Z0019948C
SAE - 基本語（グレード）：	咳嗽（グレード 1）、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）
死因：	試験対象疾患

患者背景
肝臓、腹膜／網に転移した悪性黒色腫及び腹水症を有する 54 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインに報告された関連する病歴は、甲状腺機能低下症、疲労及び嘔吐であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、及び発熱並びに乾性咳嗽発現時の併用薬は、ジメンヒドリネート、レボチロキシン、ドクサート及びモルヒネであった。
死亡発現時の併用薬は、レボチロキシン、ドンペリドン、ヒドロモルホン及びパント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
Day 33：血液、尿及び便の培養は陰性で、胸部 x-線検査は正常であった。
Day 140：治験実施計画書で求められている臨床検査パラメータは、以下の項目を除いて WNL であった：

- アルブミン 29 g/L（NR33～49 g/L）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ 59 IU/L（NR6～34 IU/L）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 149 IU/L（NR9～34 IU/L）
- 乳酸脱水素酵素 1674 IU/L（NR53～234 IU/L）
- アルカリホスファターゼ 653 IU/L（NR35～123 IU/L）
- グルコース 6.3 mmol/L（NR3.9～5.6 mmol/L）
- リンパ球 0.81 Gi/L（NR0.91～4.28 Gi/L）
- ヘモグロビン 100 g/L（NR116～164 g/L）
- カリウム 3.1 mmol/L（NR3.4～5.4 mmol/L）

	白血球数（NR3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	11.9	9.76
Day 28	5.2	3.43
Day 56	3.7	2.49

有害事象の記述：発熱及び咳嗽
dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 Day 31。2013 年 6 月 1 日、被験者は発熱及びグレード 1 の乾性咳嗽を発現し、Day 33 に入院した。入院時の被験者の体温は 38.9℃であった。同日、発熱及び乾性咳嗽により dabrafenib の投与を中断し、発熱により、Day 34 に trametinib の投与を中断した。Day 36、被験者の体温が 39.6℃に上昇した（グレード 2）。血液、尿及び便の培養は陰性で、胸部 x-線検査は正常であった。投与薬剤はパラセタモール（PRN）及びクロフェダノールであった。乾性咳嗽は Day 33 に回復したと報告された。発熱は Day 37 に回復したと報告され、被験者は同日退院した。dabrafenib 及び trametinib の投与を Day 41 に再開した。同日、被験者は非重篤なグレード 3 の発熱（体温非提示）を経験し、Day 42 に回復した。発熱により、Day 57 に dabrafenib の用量を 1 日 200 mg に減量した。

治験責任医師は、発熱及び乾性咳嗽が dabrafenib 及び trametinib 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：試験対象疾患による死亡
Day 142 の投与後、疾患の進行により dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。2013 年 10 月 1 日（Day 153）、dabrafenib 及び trametinib の最後の投与の 12 日後、被験者は検討中の疾患により死亡した。死亡時に継続していた有害事象は、グレード 2 のピロリ菌感染、グレード 1 の皮膚光線過敏症及びグレード 1 の脱毛症であった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 5 月 2 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1～32 及び Day 41～56 に dabrafenib1 日 300 mg；

- Day 57～84、Day 89～97 及び Day 110～142 に dabrafenib1 日 200 mg（発熱により減量した）；
- Day 33～40（発熱及び乾性咳嗽により）、Day 85～88（疾患進行に関係する症状のための入院により）及び Day 98～109（腫瘍切除により）投与を中断し、

併用状況は、次の通り。：

- Day 1～33、Day 41～84、Day 89～97 及び Day 110～142 に trametinib1 日 2 mg の投与を受け；
- Day 34～40（発熱により）、Day 85～88（疾患進行に関係する症状のための入院により）及び Day 98～109（腫瘍切除により）投与を中断した。

Day 142 の投与後、疾患の進行による dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 153、dabrafenib 及び trametinib の最後の投与の 12 日後、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、咳嗽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、咳嗽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、咳嗽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、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	04031（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib1 日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0022492A
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

右鼠径部及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 59 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、慢性閉塞性肺疾患であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び駆出率減少発現時の併用薬は、IH チオトロピウム及びパラセタモール／コデインであった。

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 56 まで：心電図は正常であった。
Day 84：心電図は異常であったが、治験責任医師によると、臨床的に意義がなかった。
Day 169：心電図は正常であった。
Day 252：心電図は異常であったが、治験責任医師によると、臨床的に意義がなかった。

Day 336 から Day 501 まで：心電図は正常であった。マルチゲートスキャン／心エコー図	LVEF（正常値範囲下限 50%）	所見
スクリーニング（心エコー図）	--	正常
Day 28（心エコー図）	55%	正常
Day 78（心エコー図）	50%	正常
Day 162（心エコー図）	55%	正常
Day 246（心エコー図）	59%	正常
Day 330（心エコー図）	58%	正常
Day 414（心エコー図）	48%	正常
Day 436（心エコー図）	50%	異常、臨床的に意義がある
Day 438（マルチゲートスキャン）	59%	正常
Day 472（マルチゲートスキャン）	59%	正常
Day 500（マルチゲートスキャン）	59%	正常

有害事象の記述
2014 年 4 月 8 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 414 日、被験者は、臨床的に意義があるグレード 2 の駆出率減少を有することが判明した。同日の心エコー図は正常であったが、Day 28 には、被験者によって初めて報告された LVEF 55％と比較して、48％の LVEF（正常値範囲下限 50％）を示した。Day 421、駆出率の減少により、trametinib の投与を中断し、dabrafenib の投与を継続した。治療薬は投与しなかった。Day 436 に測定した心エコー図は異常でなおかつ臨床的に重大で、50％の LVEF（正常値範囲下限 50％）を示した。Day 438、マルチゲートスキャンを行い、59%の LVEF を示し、駆出率の低下は同日に回復したと報告された。Day 443、駆出率の低下により、用量を減らして（1 日 1.5 mg）trametinib の投与を再開した。Day 472 の心エコー図は正常で、59％の LVEF（正常値範囲下限 50％）を示した。

治験責任医師は、駆出率の低下が trametinib により生じ、dabrafenib とは無関係であっ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 2013 年 2 月 19 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1 以降 dabrafenib1 日 300 mg；

併用状況は、次の通り。：

- Day 1～420、trametinib1 日 2 mg；
- Day 443 以降、trametinib1 日 1.5 mg（駆出率の低下により減量した）；
- Day 421～442 に（駆出率の低下により）中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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。
　治験責任医師の意見同様、駆出率減少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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	04041（vemurafenib960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0019309A, Z0019309B, Z0019309C, Z0019309E, Z0019309F, Z0019309I
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（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）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、上皮内癌（グレード 3）、基底細胞癌（グレード 3）、放射線壊死（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、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）、皮膚有棘細胞癌（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）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、上皮内癌（グレード 3）、基底細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）

患者背景
肺に転移した結節性黒色腫を有する 83 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、手根管症候群、胃食道逆流、深部静脈血栓症（既往）、脳転移に対する放射線療法（既往）及び脳腫瘍除去（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、エノキサパリン及びオメプラゾールであった。
扁平上皮癌、上皮内癌及び基底細胞癌の初回から 4 回までの発現時の併用薬は、オメプラゾールであった。
放射線壊死の発現時の併用薬は、オメプラゾールに加え、ヒドロコルチゾンであった。
扁平上皮癌の 5 回目の発現時の併用薬は、上記の薬剤に加え、デキサメタゾンであった。

扁平上皮癌の 6 及び 7 回目の発現時の併用薬は、上記の薬剤に加え、エノキサパリン、パラセタモール及びレベチラセタムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 70：頭皮、左耳及び右こめかみの病変を切除した。頭皮の病変は表層浸潤性扁平上皮癌であった。グレードは評価できなかった。病変の大きさは 1.2×1.0×0.2 cm であった。左耳の病変は浸潤性高分化型 SCC であった。右こめかみの病変は高分化型 SCC であった。病変の大きさは 1.4×1.0×0.2 cm であった。
Day 84：右こめかみ、左こめかみ及び左大腿部の病変を切除した。右こめかみの病変は浸潤性中分化型 SCC であった。最大寸法は 8 mm であった。左こめかみ及び左大腿部の病変は、表層浸潤性の中分化型 SCC であった。左こめかみの病変は最大寸法が 6 mm であった。左大腿部の病変は最大寸法が 12 mm であった。
Day 119：背中の右前方、頸部の右後方、下腹部、右胸及び中背部の病変に対して切除を行った。5 つの病変のそれぞれが高分化型 SCC であることが確定した。背中の右前方の病変は最大直径が 6 mm、厚さが 5 mm であった。頸部の右後方の病変は最大直径が 7 mm、厚さが 6 mm であった。下腹部の病変の大きさは 0.9×0.5×0.1 cm であった。右胸の病変の大きさは 0.6×0.6×0.1 cm であったのに対し、中背部の病変の大きさは 1.4×1.1×0.1 cm であった。中背部上部の病変を同日に切除し、上皮内癌であることが確定した。グレードは評価できなかった。中背部上部の病変の最大直径は 6 mm、厚さは不明であった。右上背部の病変を同日に切除し、上皮内癌及び基底細胞癌の破片であることが確定した。グレードは評価できなかった。右上背部病変の大きさは 5×5×6 mm であった。いずれの病変にも神経周囲浸潤及び血管病変はなかった。
Day 182：被験者は、左肘、右上胸部及び右腋窩の病変の薄片生検を受けた。左肘の病変はステージ TisN0M0 の高分化型 SCC であることが確定した。最大寸法は 20 mm であった。神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。右上胸部及び右腋窩の病変は尋常性疣贅であることが確定した。
Day 224：左前腕の病変を切除した。病変は高分化型浸潤性 SCC であることが確定した。厚さは不明であった。神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。
不特定試験日：血液検査及び CT スキャンを行ったが、注意を引くものはなかった。
Day 245：脳の MRI は窩洞周囲の拡大を示し、これはほぼ放射線照射後壊死によると考えられた。
Day 247：分光法による対比のない脳の MRI は壊死の可能性を示し、疾患進行を示さなかった。
Day 283：対比のある MRI は、左頭頂部の腫瘤に変化がないこと及び周囲の T2/FLAIR 信号異常の顕著な減少を示した。新たな腫瘤は認められなかった。
Day 331：追跡調査の MRI は窩洞内側及び上部の切除に関係する結節性増強のわずかな増加を示した。
Day 364：左前腕、左頬骨及び右前腕の病変に対する薄片生検を行った。左前腕の病変は高分化型ケラトアカントーマであることが確定した。最大直径は 15 mm、厚さは 3 mm であっ

た。左頬骨の病変は高分化型であることが確定したが、組織診断は不明であった。最大直径は 9 mm、厚さは 2 mm であった。右前腕の病変は高分化型であることが確定したが、組織診断は不明であった。最大直径は 11 mm、厚さは 1 mm であった。いずれの病変でも神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。
Day 375：MRI は安定していた。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌（初回発現）
2013 年 3 月 6 日、vemurafenib の初回投与後 58 日。被験者は臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚 SCC を有することが判明した。Day 70、頭皮、左耳及び右こめかみの病変を切除した。頭皮の病変は表層浸潤性 SCC であった。グレードは評価できなかった。病変の大きさは 1.2×1.0×0.2 cm であった。左耳の病変は浸潤性の高分化型 SCC であった。病変の大きさは 1.2×0.9×0.2 cm であった。右こめかみの病変は高分化型 SCC であった。この病変の大きさは 1.4×1.0×0.2 cm であった。vemurafenib の投与を継続した。皮膚 SCC は Day 70 に回復したと報告された。

治験責任医師は、皮膚 SCC が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌（2 回目の発現）
2013 年 4 月 1 日、vemurafenib の初回投与後 84 日。被験者は臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚 SCC を有することが判明した。同日、右こめかみ、左こめかみ及び左大腿部の病変を切除した。右こめかみの病変は浸潤性中分化型 SCC であった。最大寸法は 8 mm であった。左こめかみ及び左大腿部の病変は表層浸潤性中分化型 SCC であった。左こめかみの病変は最大寸法が 6 mm であった。左大腿部の病変は最大寸法が 12 mm であった。扁平上皮癌は Day 84 に回復したと報告された。vemurafenib の投与を継続した。

治験責任医師は、皮膚 SCC が vemurafenib 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：扁平上皮癌（3 回目の発現）、上皮内癌、基底細胞癌
2013 年 5 月 6 日、vemurafenib の初回投与後 119 日。被験者は臨床的に意義があるグレード 3 の高分化型 SCC、中背部及び上背部に臨床的に意義があるグレード 3 の上皮内癌、さらに臨床的に意義があるグレード 3 の基底細胞癌を有することが判明した。同日、被験者は複数の角質増殖病変を有することが認められた。背中の右前方、頸部の右後方、下腹部及び右胸部の病変に対して薄片生検を行い、中背部の病変に対して掻爬術を行った。5 つの病変のそれぞれが高分化型 SCC であることが確定した。背中の右前方の病変は最大直径が 6 mm、厚さが 5 mm であった。頸部の右後方の病変は最大直径が 7 mm、厚さが 6 mm であった。下腹部の病変の大きさは 0.9×0.5×0.1 cm であった。右胸部の病変の大きさは 0.6×0.6×0.1 cm であったのに対し、中背部の病変の大きさは 1.4×1.1×0.1 cm であった。中背部上部の病変を同日切除し、上皮内癌であることが確定した。グレードは評価できなかった。中背部上部の病変の最大直径は 6 mm、厚さは不明であった。上背部右側の病変を同日切除し、上

皮内癌及び SCC の破片であることが確定した。グレードは評価できなかった。上背部右側の病変の寸法は 5×5×6 mm であった。いずれの病変でも神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。高分化型 SCC、中背部及び上背部の上皮内癌、さらに基底細胞癌は同日、Day 119 に回復したと報告された。vemurafenib の投与を継続した。

治験責任医師は、高分化型 SCC、中背部及び上背部の上皮内癌、さらに基底細胞癌は vemurafenib 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：扁平上皮癌（4 回目の発現）
2013 年 7 月 8 日、vemurafenib の初回投与後 182 日。被験者は左肘に臨床的に意義があるグレード 3 の高分化型 SCC を有することが判明した。同日、被験者は左肘、右上胸部及び右腋窩の病変の薄片生検を受けた。左肘の病変はステージ TisN0M0 の高分化型 SCC であることが確定した。最大寸法は 20 mm であった。神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。右上胸部及び右腋窩の病変は尋常性疣贅であることが確定した。高分化型 SCC は同日、Day 182 に回復したと報告された。vemurafenib の投与を継続した。

治験責任医師は、高分化型 SCC が vemurafenib 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：放射線壊死
2013 年 8 月 14 日、vemurafenib の初回投与後 219 日。被験者は臨床的に意義があるグレード 3 の放射線壊死を経験した。この事象は障害を来たすものであった。同日、被験者は右側に脱力を有することが認められた。Day 243。被験者は右腕及び右足の運動不能、錯乱及び会話不能により入院した。同日、放射線壊死により vemurafenib の投与を中断し、翌日、Day 244 に再開した。被験者はデキサメタゾンの投与を受けた。被験者は Day 244 に別の病院に移され、被験者のバイタルサインは安定していた（特異的な結果は報告されなかった）。血液検査及び CT スキャンを行ったが、注意を引くものはなかった。Day 245。脳の MRI は窩洞周囲の拡大を示し、これはほぼ放射線照射後壊死によると考えられた。Day 247。分光法による対比のない脳の MRI は壊死の可能性を示し、疾患進行を示さなかった。Day 252。被験者は退院し、状態は改善したが、脱力及び手の協調運動障害が残った。被験者は退院後 1 週間にわたり左脚のふるえを認めたが、その他の関連症状は認めなかった。Day 275。被験者は脚の震えにより転倒した。転倒を目撃した者はいなかった。被験者は助けを呼んだ。被験者の娘は左脚のふるえを 15 分おきに 30 秒間ずつ認めたが、その持続時間は不明で、その後「全身痙攣」を示し、身体の痙動を伴った。被験者は数分間続く発作の間に意識を保った。被験者は回復した。救急医療サービス（EMS）を呼んだところ、被験者のグルコースは 41.1 mmol/L（NR 4～11 mmol/L）であったが、これはステロイド投与によると判断した。被験者は救急部門に搬送され、そこで数分間ぼんやりしているのが認められ、刺激に反応せず、会話が不明瞭であった。被験者は詳細不明のスキャンを受けた（結果も詳細不明であった）。スキャンから戻った際、被験者は改善しているのに気が付いた。被験者はフェニトインの投

与を受けた。Day 283。対比のある MRI は左頭頂部の腫瘤に変化がないこと及び周囲の T2/FLAIR 信号異常の顕著な減少を示した。新たな腫瘤は認められなかった。被験者は Day 284 に退院した。Day 331。追跡調査の MRI は切除空洞内側及び上部に関係する結節性増強のわずかな増加を示した。Day 375 の MRI は安定していた。放射線壊死は報告時も進行していると報告された。

治験責任医師は、放射線壊死が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌（5 回目の発現）
2013 年 8 月 19 日、vemurafenib の初回投与後 224 日。被験者は左前腕に臨床的に意義があるグレード 3 の高分化型 SCC を有することが判明した。左前腕の病変を切除した。病変は高分化型浸潤性 SCC であることが確定した。厚さは不明であった。神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。左前腕の高分化型 SCC は同日、Day 224 に回復したと報告された。vemurafenib の投与を継続した。

治験責任医師は、左前腕の高分化型 SCC が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌（6 回目の発現）、皮膚有棘細胞癌（7 回目の発現）
2014 年 1 月 6 日、vemurafenib の初回投与後 364 日。被験者は左前腕及び左頬骨に臨床的に意義があるグレード 3 の高分化型 SCC 及び右前腕に臨床的に意義があるグレード 3 の高分化型 SCC を有することが判明した。同日、左前腕、左頬骨及び右前腕の病変について薄片生検を行った。左前腕の病変は高分化型ケラトアカントーマであることが確定した。最大直径は 15 mm、厚さは 3 mm であった。左頬骨の病変は高分化型であることは確定したが、組織診断は不明であった。最大直径は 9 mm、厚さは 2 mm であった。右前腕の病変は高分化型であることは確定したが、組織診断は不明であった。最大直径は 11 mm、厚さは 1 mm であった。いずれの病変でも神経周囲の浸潤及び血管病変はなかった。左前腕及び左頬骨の高分化型 SCC は同日、Day 364 に回復したと報告された。vemurafenib の投与を継続した。Day 392。被験者は右前腕の病変の再切除を受け、切除は完全であり、右前腕の高分化型扁平上皮癌は同日に回復したと報告された。

治験責任医師は、左前腕及び左頬骨の高分化型 SCC 並びに右前腕の高分化型 SCC が vemurafenib 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 2013 年 1 月 8 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 2～6 に vemurafenib1 日 1920 mg；

- Day 1（被験者の服薬不履行による）、Day 15～22（下痢による減量）、Day 24～36、Day 38～39、Day 41～46、Day 48～115、Day 117～162、Day 164～242、Day 245～264、Day 266～274 及び Day 279～459 に vemurafenib1 日 960 mg；
- Day 265 に vemurafenib1 日 720 mg（被験者の服薬不履行による）；
- Day 14（下痢による減量）、Day 23、Day 37、Day 40、Day 47、Day 116 及び Day 163（被験者の服薬不履行による）、Day 244（放射線壊死による減量）並びに Day 275 及び Day 276（午前の投与のみ）に vemurafenib1 日 480 mg；
- この間 Day 7～13（下痢による）、Day 243（放射線壊死による）及び Day 277～278（高血糖 [非空腹時] による）に中断した。

疾患の進行により、Day 459 の投与後に vemurafenib の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、上皮内癌、基底細胞癌及び放射線壊死（グレード 3）は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05003（dabrafenibdabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib1 日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0019454A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（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）	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 3）

[a] この有害事象により、dabrafenib のみ投与を中止した。

患者背景
皮膚及びリンパ節に転移した類上皮細胞性黒色腫を有する 36 歳のヒスパニック系男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連する病歴は、喘息（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はなかった。
発熱の SAE 発現時、被験者はイブプロフェン（発熱予防のため）を服用していた。
dabrafenib の投与中止に至った発熱発現時のその他の併用薬は、プレドニゾン、オメプラゾール及びヒドロコルチゾン外用薬であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 6：血液及び尿の培養は陰性であった。

Day 22：尿検査は陰性であった。

Day 49：血液及び尿の培養は陰性であった。

Day 97：血液及び尿の培養は陰性であった。

	白血球数（NR3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）	ナトリウム（NR132～147 mmol/L）
スクリーニング	8.6	5.33	141
スクリーニング 2	8.2	5.59	142
Day 6	9.0	5.19	128
Day 9	4.2	2.19	137
Day 12	--	--	138
Day 23	8.3	4.96	141
Day 24	6.6	2.26	141
Day 49	10.2（NR 5～10 Gi/L）	6.96（NR 非提示）	132（NR135～145 mmol/L）
Day 51	8.0	3.62	143
Day 79	7.3	4.69	140
Day 97	6.5	4.95	136
Day 107	8.2	3.75	141

有害事象の記述

Day 6。被験者はグレード 3 の低ナトリウム血症（ナトリウム 128 mmol/L、NR132～147 mmol/L）を発現した。発熱予防のため、イブプロフェン（600 mg 8 時間毎）を同日開始した。Day 6 に採取した血液及び尿の培養は陰性であった。2013 年 4 月 14 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 8 日、被験者はグレード 3 の発熱（40.3℃＜24 時間）により入院した。イブプロフェンの投与にもかかわらず、持続的な発熱は振戦及び脱水の徴候を伴った。Day 9、発熱により dabrafenib の投与を中断し、trametinib の投与を継続した。Day 9 の被験者の体温は 39.0℃であった。同日の関連する臨床検査値は、白血球数 4.2 Gi/L（NR3.8～10.7 Gi/L）、総好中球数 2.19 Gi/L（NR1.96～7.23 Gi/L）及びナトリウム 137 mmol/L（NR132～147 mmol/L）であった。投与薬剤は、プレドニゾン（Day 8 以降 1 日 10 mg）及びイブプロフェンであった。発熱は Day 10 に回復したと報告され、被験者は同日退院した。dabrafenib（1 日 300 mg）の投与を Day 11 に再開した。Day 20、被験者は非重篤グレード 1 の発熱（38.5℃）を経験したが、これは Day 22 に回復した。Day 22 の尿検査は陰性であった。dabrafenib の投与を Day 22 に中断し、発熱により、Day 24 に用量を減らして（1 日 200 mg）再開した。Day 49、被験者は非重篤グレード 2 の発熱（40.0℃）を経験した。血液及び尿の培養は陰性であった。Day 50、発熱により dabrafenib の投与を中断し、Day 52、発熱は回復した。同日、発熱により、用量をさらに減らして（1 日 150 mg）dabrafenib の投与を再開した。

2013 年 7 月 12 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 97 日、被験者はグレード 1 の発熱（体温非提示）を発現した。Day 97 の投与後、発熱により dabrafenib の投与を永久的に中止し、trametinib の投与を継続した。Day 97 に採取した血液及び尿の培養は陰性であった。

臨床検査結果は注意を引くものでなかった。治療は報告されなかった。発熱は Day 98 に回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱のすべての事象が dabrafenib により生じた可能性は合理的で、trametinib とは無関係であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 4 月 7 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1～11 及び 11～21 に dabrafenib1 日 300 mg；
- Day 24～49 に dabrafenib1 日 200 mg（発熱により減量した）；
- Day 52～97 に dabrafenib1 日 150 mg（発熱による減量した）；
- Day 8～10（低ナトリウム血症及び発熱により）、22～23 及び 50～51（発熱により）に中断した、

さらに：

- Day 1～222 に trametinib1 日 2 mg。

Day 97 の投与後、発熱により dabrafenib の投与を中止した。Day 222 の投与後、疾患の進行により trametinib の投与を中止した。被験者は、追跡調査時にイピリムマブによる抗癌療法を受けたが、日付は不明であった。Day 396、dabrafenib の最後の投与後 300 日及び trametinib の最後の投与後 175 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

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ると考える。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05011（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0019695A
SAE - 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 2）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）	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 1）[a]

[a] 治験責任医師によってグレード 2 と報告された。

患者背景
骨及び肺に転移した類上皮細胞性黒色腫を有する 54 歳のヒスパニック／ラテン系白人女性。

関連病歴

ベースラインにおいて関連病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおいて併用薬は報告されなかった。
被験者は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加時、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加時及びビリルビン増加時にヒドロコルチゾン外用薬を使用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 58：ウイルス性肝炎血清検査陰性。
Day 62：肝臓超音波検査は正常であった。

	アラニンアミノトランスフェラーゼ（NR 6～31 IU/L）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（NR 9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 75～240 IU/L）	総ビリルビン（NR 6.84～20.52 µmol/L）
スクリーニング	18（NR 6～34 IU/L）	18	66（NR 35～123 IU/L）	9（NR 3～21 µmol/L）
Day 13	24（NR 6～34 IU/L）	--	83（NR 35～123 IU/L）	12（NR 3～21 µmol/L）
Day 22	65（2.1×ULN）	--	--	--
Day 27	92（3.0×ULN）	62（1.8×ULN）	170	15.39
Day 55	476（15.4×ULN）	301（8.9×ULN）	250（1.0×ULN）	36（NR 3～21 µmol/L）（1.7×ULN）
Day 58	377（12.2×ULN）	245（7.2×ULN）	227	41.04（2.0×ULN）、直接ビリルビン 29.07 µmol/L（NR 1.71～3.42 µmol/L、 8.5×ULN）
Day 59	327（10.5×ULN）	179（NR 6～32 IU/L、5.6×ULN）	229	27.36（1.3×ULN）
Day 62	221（7.1×ULN）	124（NR 6～32 IU/L、3.9×ULN）	219	35.91（1.8×ULN）
Day 66	112（3.6×ULN）	64（NR 6～32 IU/L、2.0×ULN）	168	23.94（1.2×ULN）
Day 71	53（NR 6～34 IU/L）（1.6×ULN）	37（1.1×ULN）	164	18.81
Day 76	23（NR 6～34 IU/L）	25	72（NR 35～123 IU/L）	17.10
Day 91	26	24（NR6～32 IU/L）	148	11.97
Day 94	58（1.9×ULN）	74（2.2×ULN）	142	18.81
Day 97	99（3.2×ULN）	91（NR6～32 IU/L、2.8×ULN）	178	18.81
Day 104	37（1.2×ULN）	28	163	12（NR 3～21 µmol/L）

Day 126	20	18	135	10.26

有害事象の記述：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 、血中ビリルビン増加
2013 年 5 月 6 日、vemurafenib の初回投与後 55 日、臨床検査結果は臨床的に意義がある意義があるグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15.4×ULN）及び臨床的に意義がある意義があるグレード 2 のビリルビン増加（1.7×ULN）を示し、さらにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼも増加したが（8.9×ULN）、有害事象として報告されなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びビリルビン増加により、治験薬の投与を Day 57 に中断した。Day 58 に行ったウイルス性肝炎血清検査は陰性であった。被験者は妊娠しておらず、ハーブ系サプリメント、補完代替医療、補助食品又は違法医薬品を使用しなかった。被験者は前週に絶食しておらず、食事の有意な変更を受けなかった。被験者はアルコールを摂取しなかった。被験者は肝疾患、薬剤関連間疾患及びその他の肝疾患の症状を示さなかった。Day 62、肝臓超音波検査は正常であった。肝生検は行わなかった。ビリルビン増加は Day 71 に回復したと報告され、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Day 76 に回復したと報告された。vemurafenib の投与を、用量を 960 mg に減らして Day 92 に再開した。

治験責任医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びビリルビン増加が vemurafenib 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：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
2013 年 6 月 17 日、vemurafenib の初回投与後 97 日、臨床検査結果はグレード 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.8×ULN）を示した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により、治験薬の投与を同日永久的に中止した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Day 126 に回復したと報告された。

治験責任医師は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が vemurafenib 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 2013 年 3 月 13 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 2～14、vemurafenib1 日 1920 mg；
- Day 23～56、vemurafenib1 日 1440 mg（関節痛により減量した）；
- Day 1（午後の投与のみ）、15（関節痛により午前の投与のみ）、92～96（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びビリルビン増加により減量した）、vemurafenib1 日 960 mg；
- Day 22、vemurafenib1 日 720 mg（午後の投与のみ）；
- Day 97、vemurafenib1 日 480 mg（午前の投与のみ）；

- Day 16～21（関節痛及び発疹により）並びに 57～91（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びビリルビン増加により）、中断した。

Day 97、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加により、治験薬の投与を午前の投与後に中止した。Day 429、治験薬の最後の投与後 333 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン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は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05014（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib1 日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0020104A
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（グレード 2）、発熱（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）：	好中球減少症（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）

患者背景
リンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 75 歳のヒスパニック系男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連する病歴は、高血圧であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン時、発熱、悪寒及び好中球減少症発現時の併用薬はオメプラゾール、ロサルタン、カルベジロール及び眼科用ラタノプロストであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球数（NR3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）	C-反応性タンパク質（mg/L、NR 非提示）
スクリーニング	5.3	3.22	4
Day 26	4.4	1.66	--
Day 35	1.9	0.96	100
Day 40	10.2（NR4.5～9.0 Gi/L）	6.02	14
Day 65	6.7（NR4.5～9.0 Gi/L）	4.50（Gi/L、NR 非提示）	96
Day 68	4.7	2.42	28
Day 82	2.9	0.97	--
Day 89	4.7（NR4.5～9.0 Gi/L）	1.89（Gi/L、NR 非提示）	--

有害事象の記述：発熱、悪寒
Day 15、trametinib の用量を 1 日 1.5 mg に減らし、Day 16、dabrafenib の用量を発疹により 1 日 200 mg に減らした。2013 年 6 月 18 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 34 日、被験者は臨床的に意義があるグレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発熱（39.5℃）を発現した。被験者は同日、発熱により dabrafenib（100 mg）を 1 回服用し、trametinib の投与を継続した。治療にはイブプロフェンを組み入れた。悪寒及び発熱は同日に回復したと報告された。
Day 35、被験者はグレード 3 の発熱性好中球減少症を発現した。同日に行われた関連する臨床検査値は白血球数 1.9 Gi/L（NR3.8～10.7 gi/L）、総好中球数 0.96 Gi/L（NR1.96～7.23 Gi/L）及び C-反応性タンパク質 100 mg/L（NR 非提示）などであった。血液及び尿の培養基を Day 35 に採取したが、結果は提示されなかった。Day 35、dabrafenib の投与を中断し、発熱性好中球減少症により、Day 36、trametinib の投与を中断した。投与薬剤はパラセタモール（500 mg 8 時間毎）、シプロフロキサシン、アモキシシリン及びフィルグラスチム（皮下投与）であった。発熱性好中球減少症は Day 40 に回復したと報告された。関連する臨床検査値は、白血球数 10.2 Gi/L（NR4.5～9.0 Gi/L）、総好中球数 6.02 Gi/L（NR1.96～7.23 Gi/L）及び C-反応性タンパク質 14 mg/L（NR 非提示）であった。Day 40、デブラフェニブ及び trametinib の投与を、発熱性好中球減少症により用量をさらにそれぞれ 1 日 150 mg 及び 1 日 1 mg に減らして再開した。
Day 64、被験者は非重篤グレード 1 発熱（38.5℃）を経験した。発熱により、dabrafenib の投与を同日中断し、被験者の服薬不履行により、trametinib を服用しなかった。Day 65 の関連する臨床検査値は、白血球数 6.7 Gi/L（NR4.5～9.0 Gi/L）、総好中球数 4.50 Gi/L（NR 非提示）及び C-反応性タンパク質 96 mg/L（NR 非提示）であった。Day 65、trametinib（1 日 1 mg）の投与を再開した。Day 68、dabrafenib（1 日 150 mg）の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib により生じ、悪寒は dabrafenib 又は trametinib と無関係であった可能性は合理的であると判断した。

有害事象の記述：好中球減少症
2013 年 8 月 5 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 82 日、臨床検査結果はグレード 3 の好中球減少症を示した。関連する臨床検査値は白血球数 2.9 Gi/K（NR3.8～10.7 Gi/L）及び総好中球数 0.97 Gi/L（NR1.96～7.23 Gi/L）であった。Day 84、trametinib の投与を中止し、Day 85、好中球減少症により dabrafenib の投与を中止した。好中球減少症は Day 90 に回復したと報告された。

治験責任医師は、好中球減少症が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 5 月 16 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 2～9、dabrafenib1 日 300 mg；
- Day 16～33、dabrafenib1 日 200 mg（発疹により減量した）；
- Day 1（午後の投与のみ）、40～63 及び 68～84（発熱性好中球減少症により減量）、dabrafenib1 日 150 mg；
- Day 15（午後の投与のみ）及び 34（発熱による）、dabrafenib1 日 100 mg；
- Day 10～14（発疹による）、35～39（発熱性好中球減少症による）及び 64～67（発熱による）に中断

さらに：

- Day 1～9、trametinib1 日 2 mg；
- Day 15～39、trametinib1 日 1.5 mg（発疹により減量）；
- Day 40～63 及び 65～83、trametinib1 日 1 mg（発熱性好中球減少症により減量）；
- Day 10～14（発疹により）、36～39（発熱性好中球減少症により）及び 64（被験者の服薬不履行により）、飲み忘れ／中断。

発熱性好中球減少症により、Day 84 に trametinib の投与を中止し、Day 85 に dabrafenib の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 8 月 17 日）の時点で、被験者は治験（追跡調査）を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱及び好中球減少症とトラメチニブ及び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、悪寒とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05126（vemurafenib960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0018649A, Z0018649B, Z0018649D
SAE - 基本語（グレード）：	肝酵素上昇（グレード 2）[a]、皮膚有棘細胞癌（グレード 2）、肝酵素上昇（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）：	肝酵素上昇（グレード 2）[a]
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 2）[a]、皮膚有棘細胞癌（グレード 2）、肝酵素上昇（グレード 2）[a]

[a] 細胞外シグナル制御キナーゼ上昇に基づいて治験責任医師によって報告されたグレード 3；アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はグレード 2 であった。

患者背景

右肺及びリンパ節に転移した紡錘細胞性黒色腫を有する 76 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連病歴は、薬物性肝疾患、糖尿病、高血圧（既往）、高脂血症、胃食道逆流性疾患及び発作性心房細動であった。

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、テルミサルタン、オメプラゾール、カルシウム／ビタミンD、ジゴキシン、ロスバスタチン及びアセチルサリチル酸であった。

ベースラインの薬剤に加え、被験者はDay 28の肝酵素上昇時にヒドロコルチゾン外用薬を使用していた。

Day 95の皮膚有棘細胞癌及び肝酵素上昇発現時の併用薬は、オメプラゾール、カルシウム／ビタミンD、ジゴキシン、ヒドロコルチゾン外用薬、プロクロルペラジン及びアセチルサリチル酸であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 48：右こめかみ病変の切除生検を行った。病理検査は、6×8 mmの病変が表層浸潤性いぼ状癌、ステージT1N0M0であることを示した。

Day 50：胸部、腹部及び骨盤のCTスキャンは肝損傷、肝脂肪浸潤、腹水、肝病変、胆石、胆嚢病変、胆管病変又は門脈／肝静脈異常を示さなかった。

	アラニンアミノトランスデラーゼ（NR6～32 IU/L）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（NR9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR35～123 IU/L）	総ビリルビン（NR3～21 µmol/L）	Gamma-glutamyl transferase（NR5～50 IU/L）
スクリーニング	15	14	62	12	19
Day 14	24	20	106	16	30
Day 28	59（1.8×ULN）	49（1.4×ULN）	141（1.1×ULN）	31（1.5×ULN）	115（2.3×ULN）
Day 55	118（3.7×ULN）	118（3.5×ULN）	154（1.3×ULN）	40（1.9×ULN）	290（5.8×ULN）
Day 63	114（3.6×ULN）	134（3.9×ULN）	656（5.3×ULN）	79（3.8×ULN）	--
	124（NR0～34 IU/L）（3.6×ULN）	153（NR0～31 IU/L）（4.9×ULN）	654（NR53～141 IU/L）（4.6×ULN）	97（NR0～20 µmol/L）（4.9×ULN）	945（NR0～38 IU/L）（24.9×ULN）
Day 67	102（NR5～30 IU/L）（3.4×ULN）	119（NR10～35 IU/L）（3.4×ULN）	686（NR30～115 IU/L）（6.0×ULN）	58（NR3～15 µmol/L）（3.9×ULN）	1241（NR5～35 IU/L）（35.5×ULN）
Day 70	95（NR0～34 IU/L）（2.8×ULN）	95（NR0～31 IU/L）（3.1×ULN）	522（NR53～141 IU/L）（3.7×ULN）	35（NR0～20 µmol/L）（1.8×ULN）	769（NR0～38 IU/L）（20.2×ULN）
Day 77	37（NR0～34 IU/L）（1.1×ULN）	32（NR0～31 IU/L）（1.0×ULN）	225（NR53～141 IU/L）（1.6×ULN）	25（NR0～20 µmol/L）（1.3×ULN）	376（NR0～38 IU/L）（9.9×ULN）

Day 83	20	25	149（1.2×ULN）	17	281（5.6×ULN）
Day 91	11（NR0～34 IU/L）	17（NR0～31 IU/L）	87（NR53～141 IU/L）	17（NR0～20 µmol/L）	129（NR0～38 IU/L）（3.4×ULN）
Day 95	18（NR5～30 IU/L）	27（NR10～35 IU/L）	88（NR30～115 IU/L）	19（NR3～15 µmol/L）（1.3×ULN）	114（NR5～35 IU/L）（3.3×ULN）
Day 98	30（NR0～34 IU/L）	38（NR0～31 IU/L）（1.2×ULN）	88（NR5～141 IU/L）	21（NR0～20 µmol/L）（1.1×ULN）	83（NR0～38 IU/L）（2.2×ULN）
Day 102	27（NR5～30 IU/L）	38（NR10～35 IU/L）（1.1×ULN）	93（NR30～115 IU/L）	27（NR3～15 µmol/L）（1.8×ULN）	84（NR5～35 IU/L）（2.4×ULN）
Day 104	29（NR0～34 IU/L）	40（NR0～31 IU/L）（1.3×ULN）	91（NR53～141 IU/L）	31（NR0～20 µmol/L）（1.6×ULN）	61（NR0～38 IU/L）（1.6×ULN）
Day 110	39（NR5～30 IU/L）（1.3×ULN）	55（NR10～35 IU/L）（1.6×ULN）	349（NR30～115 IU/L）（3.0×ULN）	43（NR3～15 µmol/L）（2.9×ULN）	466（NR5～35 IU/L）（13.3×ULN）
Day 112	62（NR0～34 IU/L）（1.8×ULN）	86（NR0～31 IU/L）（2.8×ULN）	569（NR53～141 IU/L）（4.0×ULN）	59（NR0～20 µmol/L）（3.0×ULN）	673（NR0～38 IU/L）（17.7×ULN）
Day 116	97（NR5～30 IU/L）（3.2×ULN）	112（NR10～35 IU/L）（3.2×ULN）	1054（NR30～115 IU/L）（9.2×ULN）	109（NR3～15 µmol/L）（7.2×ULN）	1425（NR5～35 IU/L）（40.7×ULN）
Day 119	119（3.7×ULN）	152（4.5×ULN）	1252（10.2×ULN）	115（5.5×ULN）	1444（28.9×ULN）
	132（NR0～34 IU/L）（3.9×ULN）	170（NR0～31 IU/L）（5.5×ULN）	1150（NR53～141 IU/L）（8.2×ULN）	120（NR0～20 µmol/L）（6.0×ULN）	1160（NR0～38 IU/L）（30.5×ULN）
Day 174	8（NR5～30 IU/L）	12（NR10～35 IU/L）	65（NR30～115 IU/L）	12（NR3～15 µmol/L）	36（NR5～35 IU/L）

	B 型肝炎ウイルス DNA ポリメラーゼ連鎖反応（定量）	C 型肝炎 RNA ポリメラーゼ連鎖反応（数量化可能）（IU/mL）
スクリーニング	--	非検出
Day 63	非検出（＜29 IU/mL）	非検出

	プロトロンビン時間（NR 9.7～12.3 秒）	活性化部分トロンボプラスチン時間（NR 22.8～31.0 秒）	プロトロンジン時間国際標準化比（NR 0.8～1.2）
スクリーニング	11.2	34.7	1
Day 70	14（NR 12～15 秒）	32（NR 26～41 秒）	1

有害事象の記述：肝酵素上昇

2013 年 1 月 10 日、vemurafenib の初回投与後 28 日、被験者は、臨床的に意義がある肝酵素上昇を発現した。同日の関連する臨床検査値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 1.8×

ULN（グレード 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1.4×ULN（グレード 1）、アルカリホスファターゼ 1.1×ULN（グレード 1）、総ビリルビン 1.5×ULN（グレード 1）及び Gamma-glutamyl transferase 2.3×ULN（グレード 1）であった。被験者は妊娠していなかった。被験者は、ハーブ、補完代替医療、補助食品又は違法医薬品を使用しなかった。被験者は有害事象発現前の週に絶食しておらず、食事の有意な変更を受けなかった。被験者はアルコールを摂取しなかった。Day 50 の胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンは、肝障害、肝脂肪浸潤、腹水、肝病変、胆石、胆嚢病変、胆管病変又は門脈／肝静脈異常を示さなかった。肝生検は行わなかった。Day 55、関連する臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 3.7×ULN（グレード 2）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 3.5×ULN（グレード 2）、アルカリホスファターゼ 1.3×ULN（グレード 1）、総ビリルビン 1.9×ULN（グレード 2）及び Gamma-glutamyl transferase 5.8×ULN（グレード 3）であった。Day 56 の午前の投与後、肝酵素上昇により治験薬の投与を中断した。Day 63、関連する臨床検査値はアラニンアミノトランスフェラーゼ 3.6×ULN（グレード 2）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 3.9～4.9×ULN（グレード 2）、アルカリホスファターゼ 4.6～5.3×ULN（グレード 2～3）、総ビリルビン 3.8～4.9×ULN（グレード 3）及び Gamma-glutamyl transferase 24.9×ULN（グレード 4）であった。B 型及び C 型肝炎に関するウイルス血清検査は陰性であった。肝酵素上昇は Day 83 に回復したと報告された。同日の関連する臨床検査値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 20 IU/L（NR6～32 IU/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 25 IU/L（NR9～34 IU/L）、アルカリホスファターゼ 1.2×ULN（グレード 1）、総ビリルビン 17 μmol/L（NR3～21 μmol/L）及び Gamma-glutamyl transferase 5.6×ULN（グレード 3）であった。Day 92、肝酵素上昇により、用量を減らして（1 日 960 mg）vemurafenib の投与を再開した。

治験責任医師は、肝酵素上昇が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌
2013 年 1 月 30 日、vemurafenib の初回投与後 48 日、被験者は右こめかみに臨床的に意義があるグレード 2 の皮膚有棘細胞癌を有することが判明した。同日通常の皮膚科受診の間に、6×8 mm の病変を外科的に切除した。病理検査は、この病変が表層浸潤性いぼ状癌、ステージ T1N0M0 であることを示した。皮膚有棘細胞癌は同日（Day 48）回復したと報告された。治験薬の投与を継続した。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：肝酵素上昇
2013 年 3 月 18 日、vemurafenib の初回投与後 95 日、被験者は臨床的に意義がある肝酵素上昇を発現した。同日の関連する臨床検査値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 18 IU/L（NR5～30 IU/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 27 IU/L（NR10～35 IU/L）、

アルカリホスファターゼ 88 IU/L（NR30～115 IU/L）、総ビリルビン 1.3×ULN（グレード 1）及び Gamma-glutamyl transferase 3.3×ULN（グレード 2）であった。Day 96 及び 97、治験薬の投与を誤って中断し、Day 98 に再開した。Day 112、関連する臨床検査値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 1.8×ULN（グレード 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 2.8×ULN（グレード 1）、アルカリホスファターゼ 4.0×ULN（グレード 2）、総ビリルビン 3.0×ULN（グレード 2）及び Gamma-glutamyl transferase 17.7×ULN（グレード 3）であった。同日、肝酵素上昇により、治験薬の投与を永久的に中止した。Day 119 の関連する臨床検査値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 3.7～3.9×ULN（グレード 2）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 4.5～5.5×ULN（グレード 2～3）、アルカリホスファターゼ 8.2～10.2×ULN（グレード 3）、総ビリルビン 5.5～6.0×ULN（グレード 3）及び Gamma-glutamyl transferase 28.9～30.5×ULN（グレード 4）であった。ウイルス血清検査所見は収集しなかった。Day 174、肝酵素上昇は回復したと報告された。

治験責任医師は、肝酵素上昇が vemurafenib 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、2012 年 12 月 14 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1～10、vemurafenib1 日 1920 mg；
- Day 18～27、29～41 及び 43～55、vemurafenib1 日 1440 mg（顔面の紅斑性皮疹、及び頸部、上胸部並びに背部の丘疹性皮疹により減量した）；
- Day 92～94 及び 99～109、vemurafenib1 日 960 mg（肝酵素上昇により減量した）；
- Day 28 及び 42（被験者の服薬不履行による）及び 56（肝酵素上昇により午前の投与のみ）、vemurafenib1 日 720 mg；
- Day 95、98 及び 110～111、vemurafenib1 日 480 mg（肝酵素上昇により減量した）；
- Day 11～17（顔面の紅斑性皮疹、及び頸部、上胸部並びに背部の丘疹性皮疹により）、57～91（肝酵素上昇により）及び 96～97（誤って）、投与を中断した。

Day 112、肝酵素上昇により、治験薬の投与を中止した。Day 196～271、被験者は、追跡調査時に、dabrafenib 及び trametinib による抗癌療法を受けた（治験実施計画外）。Day 280、vemurafenib の最後の投与後 170 日、被験者は頭蓋内出血により死亡した。

治験依頼者の見解：
　肝酵素上昇、皮膚有棘細胞癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05129（vemurafenib960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0018794A
SAE - 基本語（グレード）：	上腹部痛（グレード 2）、疲労（グレード 3）、蜂巣炎（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）：	疲労（グレード 3）、斑状丘疹状皮疹（グレード 3）、スティーブンス・ジョンソン症候群（グレード 3）

患者背景
胸壁、肺及び皮下組織に転移した黒色腫を有する 65 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連する病歴は、アルコール乱用、背部痛、胃食道疾患、高血圧、高ナトリウム血症及び右脚リンパ浮腫。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン時、上腹部痛及び疲労発現時の併用薬は、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、エスオメプラゾール、インドメタシン、チアミン及びバルサルタンであった。
ベースライン投与薬剤に加え、左下腿蜂巣炎発現時の併用薬は、ジアゼパム、エノキサパリン、ラクツロース／ピコスルファートナトリウム、ロラゼパム、複合ビタミン剤、ナロキソン／オキシコドン、及びオキシコドンであった。
ベースライン投与薬剤に加え、治験薬投与中止時の併用薬は、ラクツロース／ピコスルファートナトリウム、複合ビタミン剤及びナロキソン／オキシコドンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 21：頭部の MRI は、（脳幹を含む）頭蓋内又は眼窩内の腫瘤病変を示さなかった。眼科学的検査により、明らかな視野欠損及び網膜静脈閉塞のエビデンスのない右眼瞼下垂が明らかになった。
Day 31：反復眼科学的検査は正常であった。

有害事象の記述
2013 年 2 月 2 日、vemurafenib の初回投与と同日、被験者は軽度の上腹部痛を発現した。
2013 年 2 月 4 日、vemurafenib の初回投与後 3 日、被験者はグレード 3 の疲労を発現した。Day 18、被験者は 1 日の 85%寝込んだままになるほどの疲労により入院し、その時点で上腹部痛の重症度がグレード 2 に上昇した。又、被験者は悪心及び食欲減退を訴えた。疲労により治験薬の投与を中断し、疲労は改善した。被験者をパラセタモール（PRN）及びエノキサパリンで治療した。
2013 年 2 月 21 日、vemurafenib の初回投与後 20 日、グレード 3 の左下腿蜂巣炎により被験者の入院が延長した。被験者をセファレキシン、バンコマイシン静脈内投与及びフルクロキサシリンで治療した。Day 21、頭部の MRI は、（脳幹を含む）頭蓋内又は眼窩内の腫瘤病

変を示さなかった。眼科学的検査により、明らかな視野欠損及び網膜静脈閉塞のエビデンスのない右眼瞼下垂が明らかになった。被験者は麻痺に気づかず、視覚が適正であることに注目した。疲労及び蜂巣炎がグレード 1 まで改善したら、用量を減らして治験薬の投与を再開したが、治験薬を再開した後に疲労が悪化した。上腹部痛は Day 28 に回復したと報告された。Day 31、反復眼科学的検査は正常で、被験者は同日退院した。
2013 年 3 月 4 日、vemurafenib の初回投与後 31 日、被験者はグレード 3 の斑状丘疹状皮疹を発現した。2013 年 3 月 8 日、vemurafenib の初回投与後 35 日、被験者はスティーブンス・ジョンソン症候群を発現した。Day 35 の午前の投与後、疲労、斑状丘疹状皮疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群により治験薬の投与を永久的に中止した。被験者はロラタジン及び外用ヒドロコルチゾンクリームで治療した。疲労及び左下腿蜂巣炎は Day 77 に回復と報告された。斑状丘疹状皮疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群は Day 122 に回復と報告された。

治験責任医師は、上腹部痛、疲労、下腿蜂巣炎、斑状丘疹状皮疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群が vemurafenib 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、2013 年 2 月 2 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1～16、vemurafenib1 日 1920 mg；
- Day 28～34、vemurafenib1 日 1440 mg（疲労により減量）；
- Day 17、vemurafenib1 日 960 mg（疲労による投与中断前の午前の投与のみ）；
- Day 27（疲労による投与中断後の午後の投与のみ）及び 35（投与中止前の午前の投与のみ）、vemurafenib1 日 960 mg；
- Day 18～26、（疲労により）投与中断。

Day 35、疲労、斑状丘疹状皮疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群により午前の投与後に治験薬の投与を中止した。Day 164～168、被験者は右下腹部及び鼠径部に放射線療法を受けた。Day 221、治験薬の最後の投与後 187 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　上腹部痛、疲労、蜂巣炎、斑状丘疹状皮疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05147（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib1 日 2 mg）

安全性データベース管理番号	Z0019576A, Z0019576B
SAE - 基本語（グレード）：	肝性脳症（グレード 2）、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
肝臓、脾臓、右肺、腹膜／網、ダグラス窩及び骨盤に転移した類上皮細胞性黒色腫を有する 30 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連する病歴は、子宮内膜症（既往）、悪心、便秘、卵巣嚢胞破裂（既往）、疲労及び嘔吐であった。被験者はアルコールを摂取せず、薬物アレルギー、慢性関節リウマチ、乾癬、甲状腺疾患、炎症性心疾患、ループス、シェーグレン症候群及び尋常性白斑の前歴はなかった。肝臓転移を除き、被験者は肝疾患の前歴を否定した。

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、アルブテロール、イブプロフェン（PRN）、ナプロキセン、オキシコドン、ロラゼパム、オンダンセトロン、テマゼパム、コデイン／パラセタモール、ドクサート／センナ及びドンペリドンであった。
ベースラインの薬剤に加え、肝性脳症の発現時の併用薬は NS オキシメタゾリン、メトクロプラミド、エスオメプラゾール及びフェキソフェナジンであった。
肝酵素上昇前にコデイン／パラセタモールの投与を中止した。その時点のそれ以外の併用薬は、マクロゴール、ピペラシリン／タゾバクタム、生理食塩液、デキサメタゾン、ラクツロース、ビタミン K 及びモルヒネであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 104：臨床検査結果は Gamma-glutamyl transferase 13.7×ULN であった。
Day 105：脳の CT スキャンは正常であった。
Day 108：肝臓の CT スキャンは、少量の腹水を示した。肝臓の組織及び肝臓の局所性病変の特性は不明であった。肝生検は行わなかった。

	A 型肝炎 IgM 抗体、全体	B 型肝炎表面抗原	B 型肝炎コア IgM 抗体	C 型肝炎 RNA	E 型肝炎 IgM 抗体
スクリーニング	--	陰性	陰性	--	--
Day 108	陰性	陰性	陰性	非検出	非検出

	サイトメガロウイルス IgM 抗体	エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM
Day 108	＜8.0	陰性

	プロトロンビン時間（NR 10～16 秒）	活性化部分トロンボプラスチン時間（NR 22.8～31 秒）	国際標準化比（NR 0.8～1.2）
スクリーニング	10.8（NR 9.7～12.3 秒）	27.1	1.0
Day 107	17	27（NR 24～40 秒）	1.3
Day 115	14	22（NR 24～40 秒）	1.0

	アラニンアミノトランスフェラーゼ（NR 6～34 IU/L）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（NR 9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 31～106 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 μmol/L）
スクリーニング	58（1.7×ULN）	46（1.4×ULN）	66	6
Day 26	19	20	104	--
Day 56	44（1.3×ULN）	43（1.3×ULN）	114（1.1×ULN）	5
Day 74	37（1.1×ULN）	34	114（1.1×ULN）	3
Day 84	49（1.4×ULN）	43（1.3×ULN）	101	--
Day 104	--	--	867（NR 42～98 IU/L）（8.8×ULN）	46（NR 0～20 μmol/L）（2.3×ULN）；直接ビリルビン 30 μmol/L（NR 0～4 μmol/L）（7.5×ULN）
Day 107	109（NR 5～30 IU/L）（3.6×ULN）	201（NR 10～35 IU/L）（5.7×ULN）	1478（NR 20～105 IU/L）（14.1×ULN）	42（NR 3～15 μmol/L）（2.8×ULN）
Day 108	220（6.5×ULN）	281（8.3×ULN）	1627（15.3×ULN）	30（1.4×ULN）
Day 112	89（2.6×ULN）	29	736（6.9×ULN）	12
Day 115	48（NR 5～30 IU/L）（1.6×ULN）	18（NR 10～35 IU/L）	577（NR 20～105 IU/L）（5.5×ULN）	14（NR 3～15 μmol/L）
Day 118	48（NR 5～30 IU/L）（1.6×ULN）	29（NR 10～35 IU/L）	391（NR 20～105 IU/L）（3.7×ULN）	12（NR 3～15 μmol/L）

有害事象の記述

被験者は、Day 56 にグレード 2 の発熱を経験し、Day 60 以降は間欠的に経験した。Day 75、斑状丘疹状皮疹により dabrafenib の用量を 1 日 200 mg に減らし、trametinib の用量を 1 日 1.5 mg に減らした。

2013 年 4 月 25 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 104 日、被験者はグレード 2 の肝性脳症により入院した。被験者は、錯乱、脱水、発熱、悪心、頭痛、最近の便秘及び口内乾燥を経験した。被験者は黄疸にかかっていなかった。初回臨床検査結果は、アルカリホスファターゼ 8.8×ULN、総ビリルビン 2.3×ULN、直接ビリルビン 7.5×ULN 及び gamma-glutamul transferase 13.7×ULN で、アンモニアの結果は出なかった。肝性脳症により、dabrafenib 及び trametinib の投与を Day 105 の投与後に中断し、その後疾患の進行により中止

した。Day 105 の脳の CT スキャンは正常であった。Day 106、ピペラシリン／タゾバクタムによる治療を開始した。
Day 107、2013 年 4 月 28 日、dabrafenib 及び trametinib の最後の投与後 3 日、グレード 3 の肝酵素上昇、すなわちアラニンアミノトランスフェラーゼ 3.6×ULN（グレード 2）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 5.7×ULN（グレード 3）、アルカリホスファターゼ 14.1×ULN（グレード 3）及び総ビリルビン 2.8×ULN（グレード 2）により、入院を延長した。追加の臨床検査結果は、プロトロンビン時間 17 秒（NR10～16 秒）、活性化部分トロンボプラスチン時間 27 秒（NR24～40 秒）及び国際標準化比 1.0 であった。被験者は妊娠していなかった。被験者はハーブ、補完代替医療、補助食品又は違法医薬品を使用しなかった。被験者が有害事象発現前の週に絶食したか、または食事の有意な変更を受けたかは不明であった。被験者がアルコールを摂取したかどうかも不明であった。Day 108 の肝臓の CT スキャンは少量の腹水を示した。肝臓の組織及び肝臓の局所性病変の特性は不明であった。肝生検は行わなかった。Day 108 に収集したウイルス血清学的所見は陰性であった。肝性脳症は Day 115 に回復したと報告され、肝酵素上昇は Day 118 に回復したと報告された。Day 118 の関連する臨床検査値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 1.6×ULN（グレード 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ正常値範囲内、アルカリホスファターゼ 3.7×ULN（グレード 2）及び総ビリルビンは WNL であった。

治験責任医師は、肝性脳症及び肝酵素交渉が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。進行性肝疾患も肝性脳症の潜在的な原因である可能性があった。

被験者の状態
被験者は、2013 年 1 月 12 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1～24 及び 31～65、dabrafenib1 日 300 mg；
- Day 75、77～80 及び 82～104、dabrafenib1 日 200 mg（斑状丘疹状皮疹により減量）；
- Day 66（午前の投与のみ）、dabrafenib1 日 150 mg；
- Day 76（片頭痛により 1 回投与のみ）、81（被験者の服薬不履行による）及び 105（午前の投与のみ）、dabrafenib1 日 100 mg（斑状丘疹状皮疹により減量）；
- Day 25～30（胴体の発疹により）及び 67～74（斑状丘疹状皮疹により）投与を中断した。

さらに：

- Day 1～24 及び 31～66、trametinib1 日 2 mg；
- Day 75 及び 77～105、trametinib1 日 1.5 mg（斑状丘疹状皮疹により減量）；
- Day 25～30（胴体の発疹により）、67～74（斑状丘疹状皮疹により）及び 76（片頭痛により）、投与を中断した。

Day 106、疾患の進行により治験薬の投与を中止した。被験者は、Day 112～203 にパクリタキセル及びカルボプラチン、237～299 にイピリムマブによる追跡調査の抗癌療法を受けた。Day 343、治験薬の最後の投与後 239 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、肝性脳症とトラメチニブ及び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、肝性脳症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、肝酵素上昇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、肝酵素上昇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、肝酵素上昇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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05166（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib1 日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0018839A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、好中球減少症（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 1）
死因：	試験対象疾患

患者背景

肝臓、左肺、皮下組織及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 26 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連する病歴は、右腋窩痛、酒さ及び喘息（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬は、オキシコドン及びパラセタモールであった。

ベースライン投与薬に加え、被験者は発熱発現時にアモキシシリンを服用しており、好中球減少症発現前にアモキシシリンを中止した。

死亡時の併用薬は、オキシコドン、パラセタモール、プレドニゾロン及びパント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

Day 34：血液及び尿の培養は陰性であった。

Day 35：便及び血液の培養は増殖を示さなかった。
死亡前 2 週間以内に、治験実施計画書によって必要とされる臨床検査パラメータはなかった。

	白血球数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	C-反応性タンパク質（N R0～12 mg/L）
スクリーニング	8.9	7.12	--
Day 13	6.8	6.35	188（mg/L、NR 非提示）
Day 29	3.0	1.45	--
Day 34	1.7（NR 3.7～9.5 Gi/L）	0.70（NR 2.0～8.0 Gi/L）	95
Day 35	2.0（NR 3.7～9.5 Gi/L）	0.70（NR 2.0～8.0 Gi/L）	--
Day 36	2.7（NR 3.7～9.5 Gi/L）	1.30（NR 2.0～8.0 Gi/L）	--
Day 55	4.8	3.61	--
Day 85	5.6	4.46	--
Day 112	6.7	5.04	--

	アラニンアミノトランスフェラーゼ（NR 6～43 IU/L）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（NR 11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 31～129 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 µmol/L）
スクリーニング	16	16	72	10
Day 13	48（1.1×ULN）	55（1.5×ULN）	94	11
Day 29	19	32	64	6
Day 34	37（IU/L、NR 非提示）	57（NR 0～45 IU/L）（1.3×ULN）	96（NR 30～115 IU/L）	--
Day 55	40	19	140（1.1×ULN）	5
Day 85	50（1.2×ULN）	25	115	5
Day 112	69（1.6×ULN）	21	220（1.7×ULN）	5

有害事象の記述：発熱、好中球減少症
被験者は、Day 11～14 に非重篤グレード 1 の発熱（38.4℃）及び Day 13 に非重篤グレード 1 の悪寒を経験した。Day 13 の関連する臨床検査値は、白血球数 6.8 Gi/L（NR3.8～10.7 Gi/L）及び総好中球数 6.35 Gi/L（NR1.96～7.23 Gi/L）であった。治療薬はイブプロフェンであった。Day 23～32、被験者は非重篤グレード 1 の副鼻腔炎を経験した。治療薬はアモキシシリンであった。Day 31、被験者は非重篤グレード 2 の筋肉痛を発現した。
2013 年 2 月 2 日、dabrafenib の初回投与後 32 日及び trametinib の初回投与後 31 日、被験者はその後入院につながるグレード 1 の発熱（温度非提示）を発現した。同日、被験者はさらに非重篤グレード 1 の嗜眠、グレード 1 の疲労及びグレード 1 の悪心を発現した。朝の投与後、筋肉痛、疲労、悪心及び発熱により dabrafenib の投与を中断し、Day 33、筋肉痛、疲労、悪心及び発熱により trametinib の投与を中断した。
2013 年 2 月 4 日、dabrafenib の初回投与後 34 日及び trametinib の初回投与後 33 日、グレード 3 の好中球減少症（総好中球数 0.70 Gi/L、NR2.0～8.0 Gi/L）及び継続するグレード 1 の発熱（温度 38.7℃）により被験者を病院で評価した（しかし入院はしなかった）。同日、被

験者は、さらに非重篤グレード 2 の白血球数減少（1.7 Gi/L、NR3.7～9.5 Gi/L）、グレード 1 のトランスアミナーゼ増加及びグレード 1 の下痢を発現した。白血球数減少により、治験薬の投与をさらに中断した。追加の関連する臨床検査結果は、C-反応性タンパク質 95 mg/L（NR0～12 mg/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 37 IU/L（NR 非提示）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1.3×ULN 及びアルカリホスファターゼ 96 IU/L（NR30～115 IU/L）であった。Day 34 に採取した血液及び尿の培養は陰性であった。Day 35、被験者は非重篤グレード 1 の頭痛、グレード 1 の後鼻漏及びグレード 1 の悪寒を発現した。被験者は同日病院に戻り、その後グレード 1 の発熱及び好中球減少症により入院した。便及び血液の培養は増殖を示さなかった。発熱は Day 36 に回復したと報告され、被験者は同日退院した。Day 37、プレドニゾロン（1 日 10 mg）及びパントプラゾール（プレドニゾロン投与中の予防措置のため）と共に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。
Day 42～45、被験者は非重篤グレード 1 の発熱（38.7℃）を経験した。Day 43、発熱により治験薬の投与を中断した。Day 46、治験薬の投与を再開した時にプレドニゾロンの用量を 1 日 20 mg に増やした。好中球減少症は Day 55 に回復したと報告された（総好中球数 3.61 Gi/L、NR1.96～7.23 Gi/L）。
Day 77～80、被験者は非重篤グレード 2 の発熱（38.7℃～39.1℃）を経験した。Day 77、dabrafenib の用量を 1 日 150 mg に減らし、Day 78、（転移性黒色腫病変による）発熱及び有痛性腋窩腫瘤により、dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 86、dabrafenib の用量を 1 日 150 mg に減らして再開し、Day 87 に 1 日 300 mg に増やし、Day 87 に trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。治験責任医師は、好中球減少症が trametinib により生じた可能性があるが、dabrafenib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡
Day 182 の投与後、疾患の進行により、dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 208、dabrafenib 及び trametinib の最後の投与後 27 日、被験者は試験対象疾患の進行により死亡した。グレード 3 のリンパ球減少は死亡時も依然として進行していた。

被験者の状態
被験者は、2013 年 1 月 2 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与、Day 2 に trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1～11、18～31、37～42、46～54、56～62、64～76、87～97、105～127、132～133、136～138、142～145 及び 147～182、dabrafenib1 日 300 mg；
- Day 12、32、55、77、86、104（待機的手術による）、128、134（手術による）、139 及び 141、dabrafenib1 日 150 mg（指摘がある場合を除いて複数の有害事象による）；

- Day 13～17、33～36、43～45、63、78～85、98～103（待機的手術による）、129～131、135（手術による）、140 及び 146、投与を中断した（指摘がある場合を除いて複数の有害事象による）

さらに：

- Day 2～12、18～32、37～42、46～54、56～62、64～77、87～97、105～128、132～134、136～139、142～145 及び 147～182、trametinib1 日 2 mg；
- Day 13～17、33～36、43～45、55、63、78～86、98～104（待機的手術による）、129～131、135、140～141 及び 146、投与を中断した。

Day 182 の投与後、疾患の進行による治験薬の投与を中止した。Day 208、治験薬の最後の投与後 27 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、好中球減少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。

治験責任医師の意見同様、好中球減少症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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05170（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0019688A
SAE - 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 4）、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 3）、血中ビリルビン増加（グレード 1）
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 4）、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 3）、血中ビリルビン増加（グレード 1）

患者背景

皮下組織に転移した末端部黒子様黒色腫を有する 39 歳のアジア人男性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連病歴は、高脂血症及び枯草熱（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬は、セチリジン及びロスバスタチンであった。

ベースライン薬剤に加え、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、ビリルビン増加及び治験薬投与中止発現時の併用薬はアセトアミノフェンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 28：胸部 X-検査は正常であった。

Day 29：血液及び尿の培養は増殖を示さなかった。

Day 30：B 型及び C 型肝炎血清検査は陰性であった。

Day 35：Gamma-glutamyl transferase 75 IU/L（NR5～50 IU/L）；乳酸脱水素酵素 581 IU/L（NR120～250 IU/L）。

Day 46：Gamma-glutamyl transferase 135 IU/L（NR5～50 IU/L）；乳酸脱水素酵素 247 IU/L（NR120～250 IU/L）。

	アラニンアミノトランスフェラーゼ（NR6～43 IU/L）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（NR11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR31～129 IU/L）	総ビリルビン（NR3～21 µmol/L）
スクリーニング	80（1.9×ULN）	41（1.1×ULN）	53	11
Day 15	112（2.6×ULN）	56（1.6×ULN）	72	18
Day 29	680（NR5～40 IU/L；17.0×ULN）	356（NR10～40 IU/L；8.9×ULN）	83（NR35～110 IU/L）	38（NR4～20 µmol/L；1.9×ULN）
Day 30	739（17.2×ULN）	346 (9.6×ULN）	80	28（1.3×ULN）
Day 35	896（NR5～40 IU/L；22.4×ULN）	428（NR10～40 IU/L；10.7×ULN）	89（NR35～110 IU/L）	32（NR4～20 µmol/L；1.6×ULN）
Day 37	950（NR5～40 IU/L；23.8×ULN）	445（NR10～40；11.1×ULN）	91（NR35～110 IU/L）	28（NR4～20 µmol/L；1.4×ULN）
Day 39	844（NR5～40 IU/L；21.1×ULN）	310（NR10～40 IU/L；7.8×ULN）	92（NR35～110 IU/L）	28（NR4～20 µmol/L；1.4×ULN）
Day 42	558（NR5～40 IU/L；14.0×ULN）	181（NR10～40 IU/L；4.5×ULN）	89（NR35～110 IU/L）	27（NR4～20 µmol/L；1.4×ULN）
Day 46	320（NR5～40 IU/L；8.0×ULN）	114（NR10～40 IU/L；2.9×ULN）	80（NR35～110 IU/L）	26（NR4～20 µmol/L；1.3×ULN）
Day 56	55（1.3×ULN）	29	58	15

有害事象の記述

被験者は Day 18 に悪寒、Day 25 にインフルエンザ様症状を示し、Day 28 にいずれも悪化し、一般開業医の診察を受けることとなった。Day 28 に行った胸部 X 線検査は正常であった。Day 29 に行った血液及び尿の培養は増殖を示さなかった。

2013 年 5 月 7 日、vemurafenib の初回投与後 29 日、臨床検査結果はグレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（17.0×ULN）、グレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8.9×ULN）及びグレード 1 のビリルビン増加（1.9×ULN）を示した。Day 29、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ビリルビン増加により、治験薬の投与を永久的に中止した。Day 30、B 型及び C 型肝炎血清検査は陰性であった。凝固パラメータは測定しなかった。被験者はハーブ系サプリメント、補完代替医療、補助食品又は違法医薬品を使用しなかった。被験者は前週に絶食せず、食事の有意な変更を受けなかった。事象発現時の被験者のアルコール摂取は提示されなかった。被験者には肝疾患症状、薬剤関連肝疾患症状及びその他の肝疾患症状がなかった。肝臓又は胆管系の画像診断検査は行わなかった。肝生検は行わなかった。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及びビリルビン増加は Day 56 に回復と報告された。

治験責任医師は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びビリルビン増加が vemurafenib 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
2013 年 4 月 9 日（Day 1）、被験者は vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 2～27、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 1（午後の投与のみ）及び 28（発熱により午前の投与のみ）、vemurafenib 毎日 960 mg。

Day 29、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ビリルビン増加により、治験薬の投与を中止した。Days 192～219、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受け、Day 240 以降、LGX818（BARF 阻害薬）及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害薬の投与を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験（追跡調査）を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　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ビリルビン増加は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05171（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0019276A, Z0019276B, Z0019276C

SAE - 基本語（グレード）：	腹痛（グレード 3）、扁平上皮癌（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）：	扁平上皮癌（グレード 3）、基底細胞癌（グレード 3）

患者背景
肝臓及び肺に転移した悪性黒色腫を有する 53 歳の白人男性。

関連病歴
ベースライン時、病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はなかった。
腹痛発現時の併用薬は、ドクサート及びイブプロフェン（PRN）であった。
先の薬剤に加え、基底細胞癌及び扁平上皮癌発現時の併用薬は、外用ヒドロコルチゾン（PRN）、メトクロプラミド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
Day 21：C-反応性タンパク質は 118 mg/L（NR0～5 mg/L）、ヘモグロビンは 147 g/L（NR135～180 g/L）、リンパ球数は 1.3 Gi/L（NR1.0～4.0 Gi/L）、血小板数は 139 Gi/L（NR150～400 Gi/L）、白血球数は 7 Gi/L（NR4～11 Gi/L）で、血液及び尿の培養は増殖を示さなかった。
日付不明：腹部の CT スキャンは、腸閉塞又は緊急の病理所見のエビデンスを示さなかった。
Day 184：病理組織検査結果は、高分化型明細胞扁平上皮癌を確認した。病変の最大直径は 50 mm、厚さは 2 mm であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。

有害事象の記述：腹痛
Day 5、被験者はグレード 1 の発疹及びグレード 2 の疲労を経験した。Day 6、被験者はグレード 1 の戦慄を経験した。Day 7、被験者はグレード 1 の悪心及びグレード 1 の空吐きを経験した。Day 8、被験者はグレード 1 の頭痛を経験した。Day 17、被験者はグレード 1 の発熱（体温報告なし）を経験した。2013 年 3 月 27 日、vemurafenib の初回投与後 21 日、被験者はグレード 3 の腹痛により入院した。被験者は、さらに発汗、嗜眠及び継続する発熱（体温報告なし）、悪寒及び悪心を示した。入院時、被験者の C-反応性タンパク質は 118 mg/L（NR0～5 mg/L）、ヘモグロビンは 147 g/L（NR135～180 g/L）、リンパ球数は 1.3 Gi/L（NR1.0～4.0 Gi/L）、血小板数は 139 Gi/L（NR150～400 Gi/L）、白血球数は 7 Gi/L（NR4～11 Gi/L）で、血液及び尿の培養は増殖を示さなかった。悪心及び腹痛により vemurafenib の投与を同日中断した。日付不明であるが、腹部の CT スキャンは腸閉塞又は緊急の病理所見のエビデンスを示さなかった。被験者は、静脈内アンピシリン、アセトアミノフェン（PRN）、静脈内ゲンタマイシン、静脈内メトロニダゾール、オンダンセトロン、パントプ

ラゾール、モルヒネ（PRN）及び静脈内フルクロキサシリンで治療した。腹痛は Day 27 に回復と報告された。vemurafenib の投与を Day 29 に再開した。

治験責任医師は、腹痛が vemurafenib 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：基底細胞癌
2013 年 6 月 24 日、vemurafenib の初回投与後 110 日、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の基底細胞癌を有することが判明した。皮膚科医は胸壁中部の基底細胞癌と診断したが、病理組織検査は行わなかった。組織診断は不明で、グレードは評価できず、病変の測定値も報告されなかった。神経周囲浸潤及び血管侵襲の状況には言及しなかった。vemurafenib の投与を継続した。被験者を液体窒素寒冷療法で治療した。基底細胞癌は Day 126 に回復と報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が vemurafenib 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：扁平上皮癌
Day 169、右手の病変が皮膚科医によって認められた。疾患の進行により、vemurafenib の投与を同日中止した。Day 184、2013 年 9 月 6 日、vemurafenib の最後の投与後 16 日、被験者は手に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌を有することが判明した。同日、右手の病変を切除した。病理組織検査結果は、高分化型明細胞扁平上皮癌を確認した。病変の最大直径は 50 mm、厚さは 2 mm であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。RAS 変異試験は行わなかった。扁平上皮癌は同日、Day 184 に回復と報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が vemurafenib 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
Day 1、2013 年 1 月 16 日、被験者は vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下のような投与を受けた：

- Day 2～20 及び 29～34、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 43～57、vemurafenib 毎日 1440 mg（被験者は用量を減らすよう助言された）；
- Day 1（午後の投与のみ）、68～82、90～109、119～138 及び 146～168（左股関節痛、左下肢筋肉痛、咳嗽及び結膜炎により減量した）、vemurafenib 毎日 960 mg；
- Day 83（左股関節痛、左下肢筋肉痛及び咳嗽により午前の投与のみ）、110（疲労により午前の投与のみ）及び 169（投与中止前は午前の投与のみ）に vemurafenib 毎日 480 mg；
- Day 21～28（悪心及び腹痛による）、35～42（寝汗及び腹痛による）、58～67 及び 84～89（左股関節痛、左下肢筋肉痛及び咳嗽による）及び 111～118 並びに 139～145（疲労による）、投与を中断した。

Day 169、疾患の進行により vemurafenib の投与を中止した。Day 253～337、被験者は Merck MK-3475 による抗癌療法の追跡調査を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験（追跡調査）を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　腹痛、扁平上皮癌及び基底細胞癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05188（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0018965A, Z0018965B, Z0018965C
SAE - 基本語（グレード）：	悪性黒子（グレード 3）、脱水（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	悪性黒子（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）
死因：	試験対象疾患
治験薬の投与中止：	被験者又は代理人による決定

患者背景
リンパ節及び右副腎に転移した表在拡大型黒色腫を有する 63 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、高血圧、持続性咳嗽、側弯症、片頭痛及び魚鱗癬であった。

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、アシトレチン、カフェイン、コデイン／パラセタモール及びスピルリナであった。
（スピルリナを除く）ベースライン投与薬に加え、悪性黒子由来黒色腫発現時の併用薬は、メロキシカム及び外用ヒドロコルチゾンであった。
右耳介前区域におけるケラトアカントーマ発現時の併用薬は、カフェイン、コデイン／パラセタモール、外用ヒドロコルチゾン及びインドメタシンであった。
右耳介前区域におけるケラトアカントーマ発現時の投与薬に加え、脱水発現時、治験薬投与中止時及び死亡時の併用薬は、オンダンセトロン、モルヒネ、フェンタニル及びオキシコドンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 73：被験者の左前頭部から切除した病変の組織診断結果は、高分化型クラークレベル III、0.5×10 mm の悪性黒子由来黒色腫（N0、M0、TIS）を示した。血管侵襲が認められたが（ブロック A の内皮に覆われた血管への深さ 0.5 mm の浸潤）、神経周囲浸潤はなかった。Day 183：組織診断は、被験者の右耳介前区域において 3×4 mm のケラトアカントーマ（N0、M0、TIS）を示した。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。RAS 状況は測定しなかった。死亡前 2 週間以内には、治験実施計画書の求める臨床検査パラメータは収集しなかった。

有害事象の記述：悪性黒子
2013 年 2 月 28 日、vemurafenib の初回投与後 73 日、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の悪性黒子由来黒色腫を有することが判明した。被験者の左前頭中部外側の病変を切除し、生検した。組織診断は被験者の左前頭部の高分化型クラークレベル III、0.5×10 mm の悪性黒子由来黒色腫（N0、M0、TIS）を示した。血管侵襲（内皮に覆われた血管への深さ 0.5 mm の浸潤）があったが、神経周囲浸潤はなかった。潰瘍形成及び退縮はなかった。治験薬の投与を継続した。Day 77、断片処理を用いて病変を切除するための手術を行い、悪性黒子由来黒色腫は同日、回復と報告された。残留黒色腫は認められなかった。被験者は、悪性黒子由来黒色腫により、放射線療法及び化学療法を受けなかった。

治験責任医師は、悪性黒子由来黒色腫が vemurafenib 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：ケラトアカントーマ
2013 年 6 月 6 日、vemurafenib の初回投与後 171 日、被験者は右耳介前区域に臨床的に意義のあるグレード 3 のケラトアカントーマを有することが判明した。被験者の皮膚科医は同日、新たな皮膚病変に気付き、基底細胞癌が疑われた。治験薬の投与を継続した。Day 183、皮膚病変を外科的に切除した。組織診断は、被験者の右耳介前区域の 3×4 mm のケラトアカントーマ（N0、M0、TIS）を示した。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。RAS の状態は測定しなかった。右耳介前区域のケラトアカントーマは同日、回復と報告された。被験者は、右耳介前区域のケラトアカントーマにより、放射線療法及び化学療法を受けなかった。

治験責任医師は、右耳介前区域のケラトアカントーマが vemurafenib 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：脱水
2013 年 6 月 9 日、vemurafenib の初回投与後 204 日、被験者はグレード 3 の脱水により入院した。被験者は食欲を失い、正しく水分補給していなかった。治験薬の投与を継続した。治療に生理食塩液を組み入れた。Day 206、脱水が回復と報告された。疾患の進行による疼痛により、入院を延長した。

治験責任医師は、脱水が vemurafenib 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：治験薬投与中止
治験中、被験者は、治験責任医師によって治験薬と関係があると判断された以下の有害事象を経験した：グレード1の味覚異常（Day 8～9）、グレード2の手の痛み（Day 16～18）、グレード2の下肢痛（Day 19～22）、グレード2の両膝痛（Day 21～23）、グレード1の左足指関節痛（Day 23～32）、グレード1の手指痛（Day 25～32）、グレード1の右手首関節痛（Day 26～32）、グレード1の咽頭痛（Day 29～30）、グレード2の全身関節痛（Day 32以降）、グレード1の全身挫傷（Day 32～75）、グレード2の悪心（Day 37～71）、グレード2の消耗疲労（Day 40以降）、複数の部位におけるグレード1の疣贅様病変（Day 52以降）、グレード1のアルカリホスファターゼ増加（Day 56～74）、グレード1のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 56～85）、グレード1のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Day 56～74）、グレード3のGamma-glutamyl transferase増加（Day 56～113）、グレード1の腎機能低下（Day 56～113）、グレード1の悪性黒子由来黒色腫（Day 73～77）、グレード1の間欠性悪心（Day 96以降）、グレード1の脱毛（Day 106以降）、グレード1の口唇亀裂（Day 111～113）、グレード1の口唇擦傷（Day 111～141）、グレード1の間欠性うつ病（Day 113以降）、グレード2の高血圧（Day 113）、両手のグレード1の筋力低下（おおよそDay 135以降）、頤へのグレード1のサンバーン（Day 138以降）、右耳介前区域のグレード3のケラトアカントーマ（Day 171～183）、グレード2の食欲不振（Day 172以降）及びグレード2の体重減少量増加（Day 179以降）。
2013年7月13日、vemurafenibの初回投与後208日、被験者は自身の判断で治験薬の投与を中止した。被験者は疾患進行症状を経験し、不快感に加えていくつかの副作用を示し、薬剤投与の継続を望まなかった。治験薬投与中止時に進行していた有害事象は、両手のグレード1の筋力低下、グレード2の全身関節痛、グレード2の消耗疲労、複数の部位におけるグレード1の疣贅様病変、グレード1のグロヴァー病、グレード1の間欠性悪心、グレード1の頭部感冒、グレード1の脱毛、グレード1の間欠性うつ病、グレード1の尿酸増加、頤へのグレード1のサンバーン、グレード2の食欲不振、グレード2の体重減少量増加及び左側腹部のグレード3の肋骨痛であった。

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡
Day 223、被験者は、緩和ケアのために退院して自宅に戻った。2013年7月30日、vemurafenibの最後の投与後19日、被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時に進行していた有害事象は、両手のグレード1の筋力低下、グレード2の全身関節痛、グレード2の消耗疲労、複数の部位におけるグレード1の疣贅様病変、グレード1のグロヴァー病、グレード1の間欠性悪心、グレード1の頭部感冒、グレード1の脱毛、グレード1の間欠性うつ病、グレード1の尿酸増加、頤へのグレード1のサンバーン、グレード2の食欲不振、グレード2の体重減少量増加、及び左側腹部のグレード3の肋骨痛であった。

被験者の状態
2012年12月18日（Day 1）、被験者はvemurafenibの初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた：

- Day 1～30、vemurafenib 毎日 960 mg（施設のスタッフが被験者に対して間違った用量を誤って伝えたため、減量した）；
- Day 31、vemurafenib 毎日 1440 mg（施設のスタッフが被験者に対して間違った用量を誤って伝えたため、減量した）；
- Day 32～207、vemurafenib 毎日 1920 mg。

Day 208、被験者は自身の判断で治験薬の投与を中止した。Day 225、治験薬の最後の投与後 19 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　悪性黒子、脱水及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05189（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0019775A, Z0019775C
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、ケラトアカントーマ（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）、ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景
肺、リンパ節、皮下組織及び腎臓に転移した類上皮細胞性黒色腫を有する 60 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、高血圧、Gamma-glutamyl transferase 増加、副鼻腔炎、不眠症及びリンパ浮腫であった。

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、パラセタモール、複合ビタミン剤、アミトリプチリン及びペリンドプリルであった。
扁平上皮癌及びケラトアカントーマの発現前にペリンドプリルの投与を中止した。他のベースライン薬剤に加え、扁平上皮癌及びケラトアカントーマ発現時の併用薬は、イブプロフェン及びテルミサルタンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 124：鼻梁の病変の切除から得た組織診断結果は、真皮中部に浸潤している高分化型扁平上皮癌、ステージ TisN0M0 を示した。神経周囲又はリンパ管浸潤はみられなかった。病変の最大直径は 10 mm、厚さは 5 mm であった。病変は深縁から 0.15 mm の位置から最も近

い横縁から 0.35 mm の位置に広がった。RAS 変異試験は行わなかった。脛骨右前外側の病変を、深縁から 0.30 mm の位置で切除したが、残りの辺縁部は鮮明に見えた。検体は不規則な形の皮膚部分及び下部組織で構成され、サイズは 27×18×7 mm であった。検体表面には、16×11 mm の大きさの、盛り上がり、変色し、硬い皮で覆われた角化性病変が認められた。組織診断結果はケラトアカントーマを示した。RAS 試験は行わなかった。

有害事象の記述
2013 年 4 月 10 日、vemurafenib の初回投与後 124 日、被験者は鼻梁に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌及び脛骨前外側のグレード 3 のケラトアカントーマを有することが判明した。同日、鼻梁の病変を切除したところ、組織診断結果は真皮中部に浸潤している高分化型扁平上皮癌、ステージ TisN0M0 を示した。神経周囲又はリンパ管浸潤はみられなかった。病変の最大直径は 10 mm、厚さは 5 mm であった。病変は深縁から 0.15 mm の位置から最も近い横縁から 0.35 mm の位置に広がった。RAS 変異試験は行わなかった。脛骨右前外側の病変を、深縁から 0.30 mm の位置で切除したが、残りの辺縁部は鮮明に見えた。検体は不規則な形の皮膚部分及び下部組織で構成され、サイズは 27×18×7 mm であった。検体表面には、16×11 mm の大きさの、盛り上がり、変色し、硬い皮で覆われた角化性病変が認められた。組織診断結果はケラトアカントーマを示した。RAS 試験は行わなかった。鼻梁の扁平上皮癌及び脛骨前外側のケラトアカントーマは Day124 に回復と報告された。
vemurafenib の投与を継続した。

治験責任医師は、鼻梁の扁平上皮癌及び脛骨前外側のケラトアカントーマが vemurafenib 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 2012 年 12 月 8 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 42～187 及び 190～261、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 41、vemurafenib 毎日 1440 mg（被験者は誤った用量の投与を受けた）；
- さらに Day 1～40（被験者は誤った用量で投与を開始した）、188～189（脳転移巣の切除により 1 日用量のみ）、262（脳転移巣の切除により 1 日用量のみ）及び 263（1 日用量のみ）、vemurafenib 毎日 960 mg。

Day 263、疾患の進行により vemurafenib の投与を中止した。Day 266～329、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。被験者は、Day 271 に上腕骨上部への放射線療法を受け、Day 271～285 に全脳放射線療法を受け、Day 286 に右大腿骨、Day 378 に第 7 胸椎への放射線療法を受けた。Day 505、治験薬の最後の投与後 243 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

扁平上皮癌及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05196（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0020364A
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）
死因：	試験対象疾患
治験薬の投与中止：	被験者又は代理人による決定

患者背景
肝臓、左乳房、両肺及び皮下組織に転移した黒色腫を有する 48 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、高血圧、右眼のしみ、片頭痛及び乾癬であった。

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、アセチルサリチル酸であった。
ベースライン時の薬剤に加え、右上背部の扁平上皮癌発現時の併用薬は、外用保湿化粧水、硫酸第一鉄／葉酸、パラセタモール、フェンタニル、アミトリプチリン及びオキシコドンであった。
治験薬投与中止時の別の併用薬は、オンダンセトロン及びモルヒネであった。オキシコドンは、治験薬投与中止前に中止した。
死亡時の別の併用薬は、ガバペンチン及び ipilimumab であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 115：被験者の右上背部の薄片生検から得た組織診断結果は、高分化型 4×8 mm の皮膚有棘細胞癌病変（N0、M0、T1）を示した。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。RAS 変異試験は行わなかった。
死亡前 2 週間以内には、治験実施計画書の求める臨床検査パラメータは収集しなかった。

有害事象の記述：扁平上皮癌
2013 年 7 月 11 日、vemurafenib の初回投与後 115 日、被験者は右上背部に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌を有することが判明した。同日、予定されている皮膚科検査の間に、被験者の右上背部の病変の薄片生検を採取した。組織診断結果は、高分化型 4×8 mm の皮膚有棘細胞癌病変（N0、M0、T1）を示した。扁平上皮癌は真皮内に浸潤し、角化症を伴った。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。RAS 変異試験は行わなかった。被験者は、

右上背部の扁平上皮癌により、化学療法及び放射線療法のいずれも受けなかった。治験薬の投与を継続した。辺縁をきれいにするための更なる切除を計画したが、被験者はその予約前に死亡した。右上背部の扁平上皮癌は、Day 161 の被験者の死亡時も進行していた。

治験責任医師は、右上背部の扁平上皮癌が vemurafenib 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：治験薬の投与中止
治験中、被験者は、治験責任医師によって治験薬と関連があると判断された以下の有害事象を経験した：グレード 1 の皮膚垂増加（おおよそ Day 1 以降）、顔面及び頸部のグレード 1 の発疹（Day 5～14）、グレード 1 の潮紅（Day 9～29）、グレード 2 の疲労（Day 9～24）、右親指の爪のグレード 1 の緑変（Day 14（おおよそ）～144）、全身のグレード 2 の発疹（Day 15～22）、皮膚のグレード 2 の新規母斑（Day 17 以降）、グレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 18～57）、グレード 1 のアルカリホスファターゼ増加（Day 18 以降）、グレード 2 の様々な関節痛（Day 20 以降）、手指の爪のグレード 1 の伸びの変化（Day 29～144）、グレード 2 の高血圧（Day 29～57）、顔面へのグレード 2 のサンバーン（Day 40～49）、グレード 1 の嘔吐（Day 86～87）、左殿部のグレード 1 の腫瘤（Day 86 以降）、グレード 2 の高血圧（Day 88 以降）及び右上背部のグレード 3 の扁平上皮癌（Day 115 以降）。
2013 年 8 月 3 日、vemurafenib の初回投与後 138 日、被験者は自身の判断で治験薬の投与を中止した。治験責任医師は、疾患進行のエビデンスを認めた後に、被験者の症例審査のために外科医に委ねた。外科医は、被験者に対して治験薬の投与を中止し、ipilimumab による新たな抗癌療法を開始するよう助言した。治験薬投与中止時に進行していた有害事象は、右親指の爪のグレード 1 の緑変、手指の爪のグレード 1 の伸びの変化、グレード 1 の皮膚垂増加、皮膚のグレード 1 の新規母斑、グレード 1 のアルカリホスファターゼ増加、グレード 2 の様々な関節痛、様々な部位におけるグレード 2 の結節性紅斑、左殿部のグレード 1 の腫瘤、グレード 2 の高血圧、グレード 3 の右下肢痛、右上背部のグレード 3 の扁平上皮癌、グレード 1 の腹部挫傷及びグレード 2 の口内乾燥であった。

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡
Day 143～161、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。2013 年 8 月 26 日（Day 161）、vemurafenib の最後の投与後 25 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。
死亡時に進行していた有害事象は、グレード 1 の皮膚垂増加、皮膚のグレード 1 の新規母斑、グレード 1 のアルカリホスファターゼ増加、グレード 2 の様々な関節痛、様々な部位におけるグレード 2 の結節性紅斑、左殿部のグレード 1 の腫瘤、グレード 2 の高血圧、グレード 3 の右下肢痛、右上背部のグレード 3 の扁平上皮癌、グレード 1 の腹部挫傷、グレード 2 の口内乾燥、グレード 1 のほてり及びグレード 1 の幻覚であった。

被験者の状態

2013 年 3 月 19 日（Day 1）、被験者は vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～17、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 26～136、vemurafenib 毎日 1440 mg（全身の発疹による減量）；
- Day 18、vemurafenib 毎日 960 mg（全身の発疹による減量）；
- Day 137、vemurafenib 毎日 720 mg（午前の投与のみ）；
- Day 19～25、（全身の発疹により）投与を中断した。

Day 138、被験者自身の判断で治験薬の投与を中止した。Day 143～161、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 161、治験薬の最後の投与後 25 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05208（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0017736A, Z0017736B, Z0017736C, Z0017736D
SAE - 基本語（グレード）：	下痢（グレード 3）、消化器痛（グレード 3）、発熱（グレード 1）、嘔吐（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）：	嘔吐（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）、リパーゼ増加（グレード 4）、心電図 QT 延長（グレード 4）

患者背景
脾臓、リンパ節、肝臓及び両肺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
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、軽度の知的障害、蝸牛インプラントに伴う聴覚障害、咳嗽、疼痛（左腋窩）及び心臓手術（孔の修復のため）（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
被験者は、ベースライン時及び下痢、リパーゼ増加、QTc 間隔延長及び消化器痛の発現時にパラセタモールを服用していた。
発熱発現時の更なる併用薬は、パントプラゾール、フォルコジン、ブデソニド／フォルモテロール、メトクロプラミド及びモルヒネであった。
嘔吐発現時の別の併用薬はプレドニゾロンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 21：胸部 X 線写真は正常であった。尿培養は陰性であった。

Day 22：反復尿培養及び血液培養は陰性であった。

Day 24：胸部 X 線写真、血液培養、腹部及び骨盤の CT スキャン、並びに CT 肺血管造影図は正常であった。下肢の両側ドップラースキャンは、深部静脈血栓症のエビデンスを示さなかった。

Day 25：肺の換気／血流（VQ）スキャン、血液及び尿の培養は陰性であった。

Day 26：血液及び尿の培養は陰性であった。

Day 27：腹部 X 線写真は正常であった。

Day 28：便の培養は陰性であった。心エコーは正常で、LVEF は 60%であった。

Day 29：腹部超音波検査は正常であった。

Day 37：血液及び尿の培養は増殖を示さなかった。胸部 X 線検査は、肺が清浄であることを示した。腹部及び骨盤の CT スキャンは、先のスキャンと比較して、間隔の最小の変化を示した。

Day 38：脳の CT スキャンに特筆すべきものはなかった。

心エコー	LVEF（正常値範囲下限 55%）	所見
スクリーニング	60%	正常
Day 28	60%	正常

心電図	所見	ベースラインからの変化?	Bazett の補正式により心電図で補正した QT 時間（msec）	ベースラインからの変化（msec）
スクリーニング	正常	--	406	--
Day 14	異常：臨床的に意義がない	なし	402	-4
Day 24	異常：臨床的に意義がない	あり	567	161
Day 36	異常：臨床的に意義がない	なし	391	-15
Day 37	異常：臨床的に意義がない	なし	451	45
Day 52	正常	なし	405	-1

	ナトリウム（NR132～147 mmol/L）	カリウム（NR3.4～5.4 mmol/L）	マグネシウム（NR0.62～1.27 mmol/L）
スクリーニング	143	4	0.9
Day 14	142	4.2	0.89
Day 21	139	4.3	0.81
Day 25	134（NR135～143 mmol/L）	3.5（NR3.5～5.0 mmol/L）	0.65（NR0.7～1.1 mmol/L）
Day 26	131（NR135～143 mmol/L）	3.2（NR3.5～5.0 mmol/L）	0.65（NR0.7～1.1 mmol/L）
Day 27	131（NR135～143 mmol/L）	3 （NR3.5～5.0 mmol/L）	0.67（NR0.7～1.1 mmol/L）
Day 28	133（NR135～143	3.7（NR3.5～5.0	0.76（NR0.7～1.1 mmol/L）

	mmol/L）	mmol/L）	
Day 29	134（NR135～143 mmol/L）	3.5（NR3.5～5.0 mmol/L）	0.77（NR0.7～1.1 mmol/L）
Day 30	135（NR135～143 mmol/L）	3.5（NR3.5～5.0 mmol/L）	0.79（NR0.7～1.1 mmol/L）
Day 36	141	4.2	0.87
Day 37	133（NR135～143 mmol/L）	3.8（NR3.5～5.0 mmol/L）	0.71（NR0.7～1.1 mmol/L）

	白血球数（NR3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）	アミラーゼ（NR 25～125 U/L）	リパーゼ（NR10～70 U/L）
スクリーニング	5.0	3.22	--	--
Day 21	4.5	2.83	--	--
Day 24	4.4（NR3.9～12.7 Gi/L）	3.19（NR1.90～8.00 Gi/L）	134	367
Day 25	2.3（NR3.9～12.7 Gi/L）	1.72（NR1.90～8.00 Gi/L）	--	--
Day 26	2.3（NR3.9～12.7 Gi/L）	1.63（NR1.90～8.00 Gi/L）	--	--
Day 27	2.1	1.04	--	--
Day 28	2.3（NR3.9～12.7 Gi/L）	0.86（NR1.90～8.00 Gi/L）	--	--
Day 29	3.0（NR3.9～12.7 Gi/L）	1.04（NR1.90～8.00 Gi/L）	--	--
Day 30	2.8	1.13	--	--
Day 36	4.3	2.43	--	--
Day 37	4.7（NR3.9～12.7 Gi/L）	4.04（NR1.90～8.00 Gi/L）	128	--
Day 38	4.7（NR3.9～12.7 Gi/L）	2.82（NR1.90～8.00 Gi/L）	--	--
Day 51	--	--	--	46
Day 52	3.6	1.94	--	--
Day 59	8.5（NR3.9～12.7 Gi/L）	5.7（NR1.90～8.00 Gi/L）	--	--

	アラニンアミノトランスフェラーゼ（NR6～34 IU/L）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（NR9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR35～123 IU/L）	総ビリルビン（NR3～21 µmol/L）
スクリーニング	28	19	75	8
Day 14	25	25	110	6
Day 21	21	25	122	6
Day 24	19（NR9～36 IU/L）	--	103（NR36～106 IU/L）	10（NR0～14 µmol/L）
Day 25	26（NR9～36 IU/L）	--	90（NR36～106 IU/L）	10（NR0～14 µmol/L）
Day 26	54（NR9～36 IU/L）（1.5× ULN）	--	--	14（NR0～14 µmol/L）

Day 27	85（2.5×ULN）	153（4.5×ULN）	213（1.7×ULN）	14
Day 28	106（NR9～36 IU/L）	--	217（NR36～106 IU/L）	16（NR0～14 µmol/L）
Day 29	144（NR9～36 IU/L）	--	223（NR36～106 IU/L）	14（NR0～14 µmol/L）
Day 30	95（2.8×ULN）	140（4.1×ULN）	185（1.5×ULN）	7
Day 36	47（1.4×ULN）	39（1.1×ULN）	124	8
Day 37	39（NR9～36 IU/L）（1.1×ULN）	--	119（NR36～106 IU/L）	16（NR0～14 µmol/L）
Day 38	36（NR9～36 IU/L）	--	95（NR36～106 IU/L）	12（NR0～14 µmol/L）
Day 52	26	26	83	8

有害事象の記述：下痢

2012 年 11 月 20 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 21 日、被験者はグレード 3 の下痢により入院した。被験者はその朝、下痢を 6～7 回経験した。また、非重篤グレード 1 の発熱（38.1℃）、グレード 1 の頭痛、グレード 1 の倦怠感、グレード 1 の食欲不振、グレード 2 の高血圧及びグレード 1 の左肺基部への空気流入量の減少を経験した。入院時、尿培養及び胸部 X 線写真は正常であった。Day 21 の午前の投与後、下痢及び発熱により dabrafenib の投与を中断したが、trametinib の投与を継続した。被験者は静脈内水分補給で治療し、下痢は同日（Day 21）回復と報告された。Day 22 の反復尿培養及び血液培養は陰性であった。発熱は同日、回復と報告された。Day 23、dabrafenib の投与を夕刻の投与で再開した。Day 23、被験者は退院した。

治験責任医師は、下痢が dabrafenib により生じた可能性は合理的で、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：消化器痛、リパーゼ増加、心電図 QT 延長

2012 年 11 月 23 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与 24 日後、被験者はグレード 3 の消化器痛により入院した。被験者は、心窩部痛／消化器痛の急性発現のために緊急治療部門を受診した。同日、被験者はさらに非重篤グレード 1 の嘔吐及びグレード 1 の発熱（体温非提示）を経験した。心電図は、567 msec のグレード 4 QTc(B) 延長を示したが、これはベースラインから 161 msec 増加したものであった。治験責任医師によると、心電図は異常であったが、臨床的に重大でなかった。QTc(B) 延長は同日、回復と判断され、被験者は QTc 間隔延長と関係のある症状を示さなかった。臨床検査結果は、グレード 4 のリパーゼ増加（367 U/L、NR10～70 U/L）を示した。被験者は、進行中の胸膜炎型胸痛、咳嗽、及び発熱を示した。同日、消化器痛及び発熱により dabrafenib の投与を中断した。膵炎及び胆嚢炎を排除するため、外科的療法の指導を受けた。胸部 X 線検査、血液培養、腹部及び骨盤の CT スキャン並びに CT 肺血管造影図は正常であった。下肢の両側ドップラースキャンは深部静脈血栓症のエビデンスを示さなかった。関連する臨床検査結果は、白血球数 4.4 Gi/L（NR3.9～12.7 Gi/L）、総好中球数 3.19 Gi/L（NR1.90～8.00 Gi/L）及びアミラーゼ 134 U/L（NR25～125

U/L）であった。Day 25、被験者は、グレード 1 の悪心、グレード 3 の白血球数減少（2.3 Gi/L、NR3.9～12.7 Gi/L）、グレード 2 の便秘及び重篤と判断されなかったグレード 2 の尿失禁を発現した。総好中球数も減少した（1.72Gi/L、NR1.90～8.00 Gi/L）。その他の臨床検査結果は、ナトリウム 134 mmol/L（NR135～143 mmol/L）、カリウム 3.5 mmol/L（NR3.5～5.0 mmol/L）及びマグネシウム 0.65 mmol/L（NR0.7～1.1 mmol/L）であった。Day 25、消化器痛、嘔吐及び発熱により trametinib の投与を中断した。同日の肺の換気／血流スキャン及び血液培養は正常であった。投与薬剤は、静脈内塩化ナトリウム、パントプラゾール、ドクサート／センナ、静脈内ピペラシリン／タゾバクタム、オンダンセトロン、マクロゴール、カリウム及びメトクロプラミドであった。Day 26、被験者はグレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.5×ULN）、グレード 1 の下痢及びグレード 1 の浮動性めまいを発現し、Day 27、重篤と判断されなかったグレード 3 の好中球数減少（1.04 Gi/L、NR1.96～7.23 Gi/L）を発現した。Day 28、心エコー図は正常で、LVEF は 60%であった。Day 26 の血液及び尿培養、Day 27 の腹部 X 線検査、Day 28 の便の培養及び Day 29 の腹部超音波検査は正常であった。消化器痛は Day 31 に回復と報告され、被験者は同日退院した。Day 36、好中球数減少により、用量を減らして（毎日 200 mg）dabrafenib の投与を再開したが、その時点で trametinib の投与は再開しなかった。Day 51、リパーゼ増加が回復した。

治験責任医師は、QTc(B) の延長が trametinib により生じた可能性は合理的であるが、dabrafenib とは無関係であると判断した。治験責任医師は、リパーゼ増加又は消化器痛が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。消化器痛の原因は確定しなかった。

有害事象の記述：発熱
2012 年 12 月 6 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 37 日、被験者はグレード 1 の発熱（38.5℃）により入院した。同日、被験者はさらにグレード 3 の低血圧（血圧 85/40 mmHg）、グレード 2 の嘔吐、グレード 2 の脱水、グレード 1 の腹痛及びグレード 3 の低リン酸血症を発現したが、いずれも重篤とは判断されなかった。被験者はさらに悪寒及び重度の頭痛を訴えた。発熱及び低血圧により、dabrafenib の投与を中断し、trametinib の投与は、発熱により引き続き中断したままであった。血液及び尿の培養は増殖を示さなかった。胸部 X 線検査は肺に障害がないことを示した。腹部及び骨盤の CT スキャンは、先のスキャンと比較して、最小限の間隔変化を示した。治療薬は、静脈内デキストロース、静脈内セフトリアキソン、静脈内メトロニダゾール、静脈内アンピシリン、静脈内塩化ナトリウム、皮下エノキサパリン、モルヒネ及びリン酸塩であった。発熱は同日（Day 37）回復と報告された。Day 38 の脳の CT スキャンに特筆すべきものはなかった。Day 38、被験者はグレード 3 の失神、グレード 2 の便秘、グレード 1 の嗜眠及びグレード 1 の低カリウム血症を発現したが、いずれも重篤とは判断されなかった。Day 55、被験者は発熱予防のためにプレドニゾロン毎日 10 mg の投与を開始した。Day 58、dabrafenib 及び trametinib の投与を、用量をそれぞれ毎日 200 mg 及び毎日 1.5 mg に減らして再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：嘔吐
2012 年 12 月 28 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 59 日、被験者はグレード 3 の嘔吐により入院した。被験者は頭痛、発熱（体温非提示）、左眼窩痛及び視力の問題を経験した。同日、嘔吐により治験薬の投与を中止した。血液検査に特筆すべきものはなかった。嘔吐は同日（Day 59）回復と報告され、被験者は退院した。

治験責任医師は、嘔吐が dabrafenib 及び trametinib 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
2012 年 10 月 31 日（Day 1）、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～20、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 36 及び 58、dabrafenib 毎日 200 mg（好中球数減少により減量）；
- Day 21 及び 23、dabrafenib 毎日 150 mg（下痢により減量）；
- Day 22（発熱及び下痢により）、24～35（消化器痛及び発熱により）及び 37～57（低血圧及び発熱により）、投与を中断した

さらに：

- Day 1～24、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 58、trametinib 毎日 1.5 mg（好中球数減少により減量）；
- Day 25～57、（消化器痛、嘔吐及び発熱により）投与を中断した。

Day 59、嘔吐により治験薬の投与を中止した。おおよそ Day 94～183、被験者は vemurafenib による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 335、治験薬の最後の投与後 278 日、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、下痢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、下痢及び発熱とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師の意見同様、心電図 QT 延長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、心電図 QT 延長とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師の意見同様、リパーゼ増加及び消化器痛とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師の意見同様、嘔吐とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できない考える。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05210（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0018196A
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）

患者背景

腹部／腹壁及び両肺に転移した悪性黒色腫を有する 56 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連病歴は、慢性疲労症候群（既往）、健忘（既往）及び広汎摘除（背部の黒色腫）（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬はなかった。

発熱発現時の併用薬は、発熱予防のためのパラセタモール 1000 mg（PRN）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 62：血液培養及び尿検査など、敗血症の精密検査は陰性であった。胸部 X 線写真に特筆すべきものはなかった。

	白血球数（NR3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）	C-反応性タンパク質（mg/L、NR 不明）
スクリーニング	7.2	5.15	--
Day 29	5.5	3.16	--
Day 57	6.0	3.97	--
Day 62	5.4（NR 不明）	4.4（NR 不明）	81
Day 69	7.2	4.47	9.15

有害事象の記述

Day 6、被験者は、非重篤グレード 2 の発熱（39.2℃）を経験した。投与薬は、静脈内セフェピム及びパラセタモール 1000 mg（PRN）であった。Day 60～61、被験者は非重篤グレード 1 の発熱（38.3℃）を経験し、嘔吐、嗜眠、発汗及び戦慄を伴った。2013 年 1 月 1 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 62 日、被験者はグレード 2 の発熱（39.1℃）により

入院した。入院時の臨床検査結果（NR 不明）は C-反応性タンパク質 81 mg/L、白血球数 5.4 Gi/L 及び総好中球数 4,4 Gi/L であった。血液培養及び尿検査を含む敗血症の精密検査は陰性であった。胸部 X 線写真に特筆すべきものはなかった。治療は静脈内水分補給及び静脈内セフェピムで、オンダンセトロンの投与も受けた。発熱は Day 63 に回復と報告され、被験者は同日退院した。Day 63 の午前の投与後、発熱により dabrafenib の投与を中断したが、trametinib の投与を継続した。Day 70、用量を減らして（毎日 200 mg）dabrafenib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。

被験者の状態
2012 年 11 月 1 日（Day 1）、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～35、38～62、252～491 及び 493 以降、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 70～251、dabrafenib 毎日 200 mg（発熱により減量）；
- Day 36～37（振戦により減量）、63（発熱により 1 回のみ）及び 492（個人的な理由により 1 回のみ）、dabrafenib 毎日 150 mg；
- Day 64～69、（発熱により）投与を中断した

更に：

- Day 1～36 及び 38 以降、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 37、（振戦により）投与を中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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、発熱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05214（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0020140A, Z0020140B, Z0020140C
SAE - 基本語（グレード）：	高血糖（グレード 4）、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 3）

患者背景
骨、リンパ節及び両肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 74 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は糖尿病及び高血圧であった。

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グリクラジド及びメトフォルミンであった。
ベースライン薬剤に加え、高血糖発現時の併用薬は、発熱予防のためのパラセタモール 1000 mg（PRN）、アムロジピン、及び発熱予防のためのプレドニゾロン毎日 5 mg であった。被験者は、発熱の両事象発現時に更にインスリンリスプロを服用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 174：血液培養は陰性であった。胸部 X 線写真に特筆すべきものはなかった。
Day 238：血液培養は陰性であった。
Day 239：血液及び尿の培養は陰性であった。胸部 X 線写真に特筆すべきものはなかった。
臨床検査結果は、ヘモグロビン減少（107 g/L、NR122～170 g/L）及び血小板数正常（161 Gi/L、NR150～396 Gi/L）であった。

	グルコース（NR3.9～5.6 mmol/L）
スクリーニング	4.6
Day 55	11.1
Day 67	19.3
Day 84	19
Day 111	14.3
Day 126	28.6（NR3.8～7.7 mmol/L）
Day 140	20.6
Day 164	23.3（NR3.8～7.7 mmol/L）
Day 165	10.3（NR3.8～7.7 mmol/L）
Day 168	20.1
Day 174	7.7（NR3.8～7.7 mmol/L）
Day 196	10.5

	白血球数（NR3.4～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR2～7.23 Gi/L）	C-反応性タンパク質（NR0～5 mg/L）
スクリーニング	6.6	4.17	--
Day 10	6.0	3.9	17.7（NR 非提示）
Day 41	4.2	2.26	78.5（NR 非提示）
Day 67	5.6	3.43	23.1（NR 非提示）
Day 111	4.4	3.24	--
Day 168	8.8	6.53	--
Day 174	4.1（NR4.6～10.5 Gi/L）	3.63（NR1.9～8 Gi/L）	--
Day 196	9.2	7.55	--
Day 223	5.2	3	--
Day 239	4.8（NR4.6～10.5 Gi/L）	4.48（NR1.9～8 Gi/L）	111

有害事象の記述：高血糖
Day 45～56、被験者は発熱予防のためにプレドニゾロンの漸減投与を受け、Day 65 に再開した（毎日 5 mg）。2013 年 3 月 19 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 67 日、臨床検査結果はグレード 3 の高血糖（グルコース 19.3 mmol/L、NR3.9～5.6 mmol/L）を示し、被験者は、一貫して上昇している（グレード 3）の血糖値について厳密なモニター受けている糖尿病患者として知られていた。Day 77～110、併用しているプレドニゾロンの用量を毎日 2.5 mg に減らし、Day 111～126 は用量を 5 mg に増やした。Day 126、被験者の血糖値は 28.6 mmol/L に増加した（NR3.8～7.7 mmol/L、グレード 4）。Day 126～135、被験者はプレドニゾロン 2.5 mg の投与を受け、Day 136 以降は 5 mg の投与を受けた。Day 151、被験者は、インスリンによる治療を開始することを望まなかったことから、併用薬であるグリクラジドの用量を毎日 60 mg から毎日 120 mg に増やした。用量を増やしたにもかかわらず、血糖値は依然として上昇していた。Day 164、被験者に緊急治療部門を受診するよう指示した。被験者の血糖値は 23.3 mmol/L（NR3.8～7.7 mmol/L）で、インスリンリスプロ及びインスリンアスパルトを投与し、予定されている CT スキャンのために絶食する必要があることから、その後モニタリングのために入院した。翌日（Day 165）までに、血糖値は 10.3 mmol/L（NR3.8～7.7 mmol/L）に改善した。高血糖は同日、回復と報告され、被験者は退院した。インスリンアスパルトの投与は継続していた。

治験責任医師は、高血糖が dabrafenib 又は trametinib 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：発熱（初回発現）
Day 9～10、20、40、65 及び 111～112、被験者は SAE と判断されないグレード 1 の発熱のエピソードを数回示した。Day 29、発熱により、dabrafenib の用量を毎日 200 mg に減らした。プレドニゾロンを投与し、発熱予防のためにパラセタモール 1000 mg（PRN）を引き続き投与した。
2013 年 7 月 3 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 173 日、被験者はグレード 1 の発熱（体温 38.8℃）を発現した。体温は 40℃に上昇し（グレード 2）、硬直／悪寒及び発汗を伴った。緊急治療部門を受診し、その後発熱により入院した。Day 174 の臨床検査結果は、白血球数正常 4.1 Gi/L（NR4.6～10.5 Gi/L）及び総好中球数正常 3.63 Gi/L（NR1.9～8 Gi/L）であった。同日採取した血液培養は陰性で、胸部 X 線写真に特筆すべきものはなかった。Day 174、発熱により dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。プレドニゾロンを 25 mg の開始用量で投与した。発熱は Day 174 に回復と報告され、Day 176、被験者は退院した。Day 182、trametinib の投与を再開し、Day 187、dabrafenib は用量を毎日 150 mg に更に減らして投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：発熱（2 回目の発現）
Day 202～203、被験者はグレード 2 の発熱を示し、重篤と判断された。2013 年 9 月 4 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 236 日、被験者はグレード 2 の発熱（体温≦39℃）を再度発現した。又同日、グレード 2 の悪寒及びグレード 1 の嘔吐を経験した。2 日後（Day 238）、被験者はグレード 3 の発熱により入院し、病院に搬送中の体温は 42.7℃であった。入院時に採取した初回血液培養は陰性であった。Day 239、血液及び尿の培養は再度陰性で、胸部 X 線写真に特筆すべきものはなかった。敗血症に関するスクリーニングは陰性で、白血球数正常 4.8 Gi/L（NR4.6～10.5 Gi/L）及び総好中球数正常 4.48 Gi/L（NR1.9～8 Gi/L）を伴った。その他の臨床検査結果は、C-反応性タンパク質増加（111 mg/L、NR0～5 mg/L）、ヘモグロビン減少（107 g/L、NR122～170 g/L）及び血小板数正常（161 Gi/L、NR150～396 Gi/L）であった。Day 239、発熱により dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。被験者を静脈内ピペラシリン／タゾバクタム、ペチジン、静脈内水分補給及び増量プレドニゾロンで治療した。更に、グレード 1 の呼吸困難及びグレード 2 の低酸素症に対し、酸素を補給した。Day 241、被験者は熱が下がり、発熱は同日、回復と報告された。Day 241、被験者は退院した。Day 242、dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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
2013 年 1 月 12 日（Day 1）、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～9 及び 15～20、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 29～39、45～110、116～138、149～163 及び 166～173、dabrafenib 毎日 200 mg（発熱により減量）；
- Day 10、21、187～201、209～222、224～238 及び 242～243、dabrafenib 毎日 150 mg（発熱により減量）；
- Day 40、139 及び 164～165、dabrafenib 毎日 100 mg（1 回のみ）；
- Day 202～203（1 回のみ）、223（CT スキャンのための絶食により）、244 及び 249～250、dabrafenib 毎日 75 mg；
- Day 11～14、22～28、41～44 及び 111～115（発熱により）、140～148（悪寒及び筋肉痛により）、174～186、204～208、239～241 及び 245～248（発熱により）、投与を中断した

更に：

- Day 1～139、149～164、166～173、182～203、209～222、224～238 及び 242～244、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 250、trametinib 毎日 1.5 mg（発熱により減量）；

- Day 140～148（悪寒及び筋肉痛により）、165、174～181 及び 204～208（発熱により）、223（CT スキャンのための絶食により）、239～241 及び 245～249（発熱により）、投与を中断した。

Day 251、疾患の進行により治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査期間を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、高血糖とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05222（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0020181A
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）

患者背景
両肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 38 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、胸痛及び咳嗽であった。

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キシコドンであった。
ベースラインにおける薬剤以外に、発熱発現時の併用薬は、パラセタモール（PRN）及び外用ヒドロコルチゾンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 69：敗血症スクリーニングは陰性で、血液培養は増殖を示さなかった。胸部 X 線写真は浸潤について陰性であった。
Day 70：途中の尿培養は陰性と判断されたが、汚れていた。

	白血球数（NR3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	3.4	2.09
Day 5	3.2	2.59

Day 27	2.3	1.11
Day 54	2.7	1.54
Day 81	2.7	1.40
Day 110	3.4	2.16
Day 137	2.8	1.47
Day 165	2.6	1.55

有害事象の記述

被験者は、Day 2～5 に非重篤グレード 1 の間欠性発熱（38.6℃）を経験し、Day 30～35 に非重篤の悪寒を経験した。投与薬は、パラセタモール（PRN）及びプレドニゾロンであった。2013 年 6 月 27 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 69 日、被験者はグレード 2 の発熱（39.4℃）により入院した。被験者は、観察のために一夜入院した。入院時、敗血症スクリーニングは陰性で、血液培養は増殖を示さなかった。胸部 X 線写真は浸潤について陰性であった。dabrafenib の用量を同日毎日 150 mg に減らし、Day 70、発熱により dabrafenib の投与を中断したが、trametinib の投与は継続した。Day 70 の途中の尿培養は陰性と判断したが、汚れていた。投与薬はプレドニゾロン及び静脈内塩化ナトリウムであった。発熱は Day 70 に回復と報告され、被験者は同日退院した。Day 73、dabrafenib の投与を再開した。被験者は、その時点で体調がよかった。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。

被験者の状態

2013 年 4 月 20 日（Day 1）、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～3、10～18、20～67、73～168、171～172、174～246、248～250、258～292、294～322、325～361 及び 370 以降、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 4（間欠性発熱、頭痛、関節痛及び疲労により午前の投与のみ）、19（頭痛及び疲労により）、68（被験者の服薬不履行により）、69（発熱により）、169～170、173、247、293 及び 323～324（被験者の服薬不履行により）並びに 362、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 5～9（間欠性発熱、頭痛、関節痛及び疲労により）、70～72（発熱により）、251～257（被験者の休暇）及び 363～369（粘膜炎により）、服用を休んだ／中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 224（被験者の服薬不履行により）trametinib 毎日 4 mg；
- Day 1～11、13～172、174～223、226～250、258～323、325～362 及び 370 以降、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 12（頭痛、関節痛及び疲労により）、173（被験者の服薬不履行により）、225 及び 251～257（被験者の休暇）、324（被験者の服薬不履行により）及び 363～369（粘膜炎により）、服用を休んだ・中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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、発熱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05270（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0021893A
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）

患者背景
肺、皮下組織及び腹膜／大網に転移した黒色腫を有する 61 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、複合ビタミン剤、ビタミン C／ニンニク／セイヨウワサビ、オメガ-3 多価不飽和脂肪酸及びグルコサミンであった。
ベースライン投与薬に加え、中胸部の扁平上皮癌発現時の併用薬は、ロラタジン（PRN）及びアセトアミノフェンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 246：中胸部の病変の生検から得た病理検査結果は、真皮中部に拡大した、最大厚 2.5 mm 及び最大直径 28 mm、ステージ N0M0 の浸潤性中分化型扁平上皮癌を示した。リンパ、血管又は神経周囲浸潤はなかった。周縁部はきれいであった。RAS 状態は認められなかった。

有害事象の記述
2013 年 12 月 19 日、vemurafenib の初回投与後 246 日目、被験者は中胸部の臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌を有することが判明した。同日、中胸部の病変の切除生検を実施した。病理検査結果は、真皮中部に拡大した、最大厚 2.5 mm 及び最大直径 28 mm、ステージ N0M0 の浸潤性中分化型扁平上皮癌を示した。リンパ、血管又は神経周囲の浸潤はなかった。周縁部はきれいであった。RAS 状態は認められなかった。同日、Day 246 に、中胸部の扁平上皮癌は回復と報告された。Vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、中胸部の扁平上皮癌が vemurafenib 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
2013 年 4 月 18 日（Day 1）、被験者は vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～10、14～16、21～263 及び 263 以降、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 264、vemurafenib 毎日 960 mg（被験者の服薬不履行のため）；
- Day 11～13（発疹のため）及び 17～20（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 Gamma-glutamyl transferase 増加のため）、投与を中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05298（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0019635A, Z0019635B, Z0019635C, Z0019635E
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）、基底細胞癌（グレード 2）、発熱（グレード 3）、肝酵素上昇（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）：	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）、基底細胞癌（グレード 2）、発熱（グレード 3）、肝酵素上昇（グレード 3）

a.
患者背景
肝臓、リンパ節及び右肺に転移した悪性黒色腫を有する 60 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、グレード 1 の高血圧、片頭痛、関節痛及び肝炎（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 Day 19 の発熱発現時の併用薬は、テルミサルタン／アムロジピン、パラセタモール及び葉酸塩であった。

ベースライン投与薬に加え、鼻の基底細胞癌発現時の併用薬は、パラセタモール（PRN）及びイブプロフェン（PRN）であった。
先のすべての薬剤に加え、Day 80 の発熱及び肝酵素上昇の発現時の別の併用薬は、外用イミキモド及びシンコカイン／ヒドロコルチゾンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 21：尿検査は正常、血液培養は陰性、胸部 X 線写真は肺の硬化を示さなかった。全血球数も正常であった。
Day 103：採取した血液培養は陰性であった。

	白血球数（NR3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）	C-反応性タンパク質（mg/L、NR 非提示）
スクリーニング	7.9	5.20	--
Day 32	6.9	4.14	18
Day 81	5.9	4.01	73
Day 88	6.0	3.92	43
Day 103	5.0（NR3.5～10.0 Gi/L）	2.74（NR1.50～6.50 Gi/L）	--
Day 116	11.0	9.57	26

	アラニンアミノトランスフェラーゼ（NR5～40 IU/L）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（NR10～40 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR35～110 IU/L）	総ビリルビン（NR4～20 µmol/L）
スクリーニング	21（NR6～43 IU/L）	16（NR11～36 IU/L）	82（NR35～125 IU/L）	7（NR3～21 µmol/L）
Day 18	15（NR6～43 IU/L）	17（NR11～36 IU/L）	97（NR35～125 IU/L）	5（NR3～21 µmol/L）
Day 116	23（NR6～43 IU/L）	14（NR11～36 IU/L）	82（NR35～125 IU/L）	6（NR3～21 µmol/L）
Day 130	265（6.6×ULN）	196（4.9×ULN）	556（5.1×ULN）	39（2.0×ULN）
Day 131	288（7.2×ULN）	179（4.5×ULN）	671（6.1×ULN）	28（1.4×ULN）
Day 132	274（6.9×ULN）	116（2.9×ULN）	605（5.5×ULN）	19
Day 134	225（5.6×ULN）	61（1.5×ULN）	510（4.6×ULN）	19
Day 135	220（5.5×ULN）	61（1.5×ULN）	440（4.0×ULN）	29（1.4×ULN）
Day 138	135（3.4×ULN）	53（1.3×ULN）	301（2.7×ULN）	14
Day 139	126（3.2×ULN）	43	289（2.6×ULN）	13
Day 140	100（2.5×ULN）	27	248（2.3×ULN）	11
Day 158	29	19	121	11

有害事象の記述：発熱（初回発現）
2013 年 4 月 30 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 19 日目、被験者は発熱を発現した。また、被験者は更に、Day 20～111 には発熱及びグレード 1 の疲労及びグレード 2 の湿性咳嗽の発現と共に、Day 21 にはグレード 1 の悪心、グレード 1 の嘔吐（1 エピソード）及びグレード 1 の嗜眠の発現と共に悪寒を経験した。Day 21、患者はグレード 3 の発熱（体温

40.2℃）のために入院した。入院時、尿検査は正常、血液培養は陰性、胸部 X 線写真は肺の硬化を示さなかった。全血球数も正常であった。Day 21、午前の投与後、発熱のために dabrafenib の投与を中断したが、trametinib は継続した。投与薬剤はパラセタモール、イブプロフェン、及び静脈内水分補給であった。発熱は Day 23 に回復と報告され、被験者は同日退院した。Day 25、発熱のため、用量を毎日 200 mg に減らして dabrafenib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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：基底細胞癌
2013 年 5 月 12 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 31 日目、被験者は、臨床的に意義のあるグレード 2 の鼻の基底細胞癌を有することが確認された。治験薬を継続した。投与薬は外用イミキモドであった。鼻の基底細胞癌は同日（Day 31）回復と報告された。

治験責任医師は、鼻の基底細胞癌が dabrafenib 及び trametinib 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：発熱（2 回目の発現）
2013 年 6 月 30 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 80 日目、被験者はグレード 2 の発熱（39.1℃）を経験した。Day 80 の午前の投与後、dabrafenib の投与を中断したが、trametinib は継続した。Day 81、病院では、被験者の血圧は正常で、体温は 37.8℃であった。血液検査に特筆すべきものはなかった。Day 81、被験者は夕刻に dabrafenib（100 mg）を服用し、Day 82、200 mg を服用した。Day 83、被験者の体温は 38.2℃で、感染の可能性があることから、その調査のために入院した。投与薬はプレドニゾロンであった。Day 84、発熱のために dabrafenib の投与を再度中断したが、trametinib は継続した。Day 87、被験者は退院した。Day 93、発熱のため用量を毎日 150 mg に減らして dabrafenib の投与を再開した。
Day 103、被験者はグレード 3 の発熱（40.0℃）のために病院を再受診した。入院時に採取した血液培養は陰性であった。Day 104、発熱のために dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 119、治験責任医師は、進行中の有害事象のために被験者の治療を ipilimumab に変更することを決定した。血液検査では、異常は検出されなかった。投与薬はプレドニゾロン、静脈内ヒドロコルチゾン及び静脈内抗生物質であった。Day 105、発熱は回復と報告され、被験者は同日退院した。Day 119 以降、被験者がグレード 2 の間欠性発熱を発現したことは注目に値する。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：肝酵素上昇

Day 104、発熱のために治験薬の投与を中止し、Day 119、ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を開始した。2013 年 8 月 18 日（Day 129）、dabrafenib 及び trametinib の最後の投与後 27 日目及び被験者が ipilimumab による新たな抗癌治療を開始してから 11 日目、被験者はグレード 3 の肝酵素上昇のために入院した。Day 130、アラニンアミノトランスフェラーゼは 6.6×ULN、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 4.9×ULN、アルカリホスファターゼは 5.1×ULN、総ビリルビンは 2.0×ULN であった。同日、腹部超音波検査は肝脾腫大を示した。ウイルス血清検査は報告されなかった。被験者に静脈内セフトリアキソン、静脈内ヒドロコルチゾン及び静脈内メチルプレドニゾロンを投与した。Day 132、被験者は退院した。同日、臨床検査結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 6.9×ULN、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 4.5×ULN、アルカリホスファターゼ 5.5×ULN、及び総ビリルビン正常値範囲内であった。Day 158、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 dabrafenib 又は trametinib 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、2013 年 4 月 12 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～20、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 25～79 及び 82、dabrafenib 毎日 200 mg（発熱のために減量した）；
- Day 21、93～97 及び 102～103、dabrafenib 毎日 150 mg（発熱のために減量した）；
- Day 80～81 及び 83、dabrafenib 毎日 100 mg（発熱のために減量した）；
- Day 98 及び 101、dabrafenib 毎日 75 mg（発熱のために減量した）；
- Day 22～24、84～92 及び 99～100、投与を中断した（発熱のため）

更に：

- Day 1～103、trametinib 毎日 2 mg。

Day 104、発熱のために治験薬の投与を中止した。Day 119～144、被験者は ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 174、治験薬の最後の投与後 72 日目、被験者は試験対象疾患のために死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、基底細胞癌及び肝酵素上昇とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05378（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）)
安全性データベース管理番号	Z0020633A
SAE - 基本語（グレード）：	胸膜感染（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	胸膜感染（グレード 5）

患者背景

リンパ節、皮下組織及び腹膜／大網に転移した結節性黒色腫を有する 36 歳のスペイン系アメリカインディアン／アラスカ先住民の男性。

関連病歴

ベースラインにおいて関連病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

被験者は、ベースラインにおいて併用薬を投与されていなかった。

胸膜感染発現時の併用薬は、ラニチジン及びメサドンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 72：血液培養で Streptococcus gordnii が認められたが、腹腔液及び尿の培養は陰性であった。C-反応性タンパク質は 437.4 mg/L（NR0～5 mg/L）であった。

Day 73：胸膜液培養で Streptococcus gordonii が認められた。

Day 76：血液培養は、培養 72 時間後も陰性であった。

Day 78：胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンは、新たな病変（胸水、腹水及び新たに多数の腹膜リンパ節）及び非標的病変（皮下組織及び胸部）の明らかな進行を示した。

Day 79：胸膜液培養及び血液培養は陰性であった。C-反応性タンパク質は 125.3 mg/L（NR0～5 mg/L）であった。

	白血球数（NR3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）	血液尿素窒素（NR5,4～16.1 mmol/L）	クレアチニン（NR62～124 µmol/L）
スクリーニング	7.4	4.08	7.9（NR1.4～8.6 mmol/L）	115（NR40～110 µmol/L）
Day 1	13.7	11.59	--	--
Day 27	4.6	2.94	6.8（NR1.4～8.6 mmol/L）	115（NR40～110 µmol/L）
Day 55	12.5	9.31	6.4（NR1.4～8.6 mmol/L）	141（NR40～110 µmol/L）
Day 72	23.0（NR3.5～10.5 Gi/L）	20.01（NR2.00～8.00 Gi/L）	48.6	362
Day 73	--	--	56.0	345
Day 74	--	--	56.0	362
Day 75	--	--	56.0	336
Day 76	--	--	56.8	336
Day 77	--	--	60.3	274
Day 78	--	--	57.1	256

Day 79	31.9（NR3.5～10.5 Gi/L）	28.84（NR2.00～8.00 Gi/L）	54.3	221
Day 80	--	--	51.8	194
Day 81	--	--	54.3	177
Day 82	--	--	70.0	212
Day 83	--	--	81.8	265
Day 84	--	--	92.8	274

有害事象の記述

2013 年 7 月 19 日、vemurafenib の初回投与後 72 日目、被験者は胸膜感染のために入院し、その後その胸膜感染（グレード 5）のために死亡した。被験者は当初（黒色腫の進行と関係のある）腹痛のために入院したが、その後、菌血症及び胸膜における蓄膿を特徴とする重度感染症に進行した。胸膜感染は被験者の状態から予想したより重度と判断されたため、この SAE は報告義務があると判断した。Day 72、嚥下困難のため、治験薬の投与を 1 日間中断した。同日のバイタルサインは、血圧 120/80 mmHg、心拍数 120 bpm 及び体温 35.6℃であった、同日の関連する臨床検査値は、白血球数 23.0 Gi/L（NR3.5～10.5 Gi/L）、総好中球数 20.01Gi/L（NR2.00～8.00 Gi/L）、血液尿素窒素 48.6 mmol/L（NR5.4～16.1 mmol/L）、クレアチニン 362 μmol/L（NR62～124 μmol/L）及び C-反応性タンパク質 437.4 mg/L（NR0～5 mg/L）であった。血液培養では Streptococcus gordonii が認められ、腹腔液及び尿の培養は陰性であった。Day 73 の胸膜液培養では、Streptococcus gordonii が認められた。同日のバイタルサインは、血圧 96/50 mmHg、心拍数 145 bpm 及び体温 37℃であった。Day 76 の血液培養は、培養 72 時間まで陰性であった。同日のバイタルサインは、血圧 116/64 mmHg、心拍数 93 bpm 及び体温 36.9℃であった。Day 78 の胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンは、新たな病変（胸水、腹水及び新たに多数の腹膜リンパ節）及び非標的病変（皮下組織及び胸部）の明らかな進行を示した。Day 79 の胸膜液及び血液の培養は陰性であった。同日のバイタルサインは、血圧 122/73 mmHg、心拍数 125 bpm 及び体温 36℃であった。同日の関連する臨床検査値は、白血球数 31.9 Gi/L（NR3.5～10.5Gi/L）、総好中球数 28.84 Gi/L（NR2.00～8.00 Gi/L）、血液尿素窒素 54.3 mmol/L（NR5.4～16.1 mmol/L）、クレアチニン 221 μmol/L（NR62～124 μmol/L）及び C-反応性タンパク質 125.3 mg/L（NR0～5 mg/L）であった。Day 78 の投与後、疾患の進行のために治験薬の投与を中止した。Day 79、被験者に ipilimumab を 1 回投与した。投与薬は、静脈内デキストロース、静脈内メトロニダゾール、静脈内セフトリアキソン、静脈内モルヒネ、静脈内オンダンセトロン、静脈内ブロモプリド、静脈内オメプラゾール、静脈内ノルアドレナリン、静脈内メタミゾール、静脈内クリンダマイシン、静脈内フロセミド、静脈内フィトメナジオン、静脈内ヒドロコルチゾン、静脈内アルブミン、静脈内ピペラシリン／タゾバクタム、静脈内リネゾリド、静脈内テイコプラニン、静脈内ダプトマイシン、静脈内デクスメデトミジン、静脈内サクシニルコリン、静脈内フェンタニル、静脈内ハロペリドール、静脈内スコポラミン、静脈内ミダゾラム、静脈内プロプラノロール、静脈内メロペネム、静脈内アニデュラファンギン、皮下インスリン及び静脈内エスオメプラゾールであった。Day 87 のバイタルサインは、血圧 47/24 mmHg、心拍数 90 bpm 及び体温 35.6℃であった。Day 87、治験薬の最後の投与後 10 日目、被験者は胸膜感染のために死亡した。剖検を行ったかどうかは不明であった。

治験責任医師は、胸膜感染が vemurafenib 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
2013 年 5 月 9 日（Day 1）、被験者は vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～71 及び 73～78、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 72、投与を中断した（胸膜感染のため）。

Day 78 の投与後、疾患の進行のため治験薬の投与を中止した。Day 79、被験者は ipilimumab により抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 87、治験薬の最後の投与後 10 日目、被験者は胸膜感染のために死亡した。

治験依頼者の見解：
　胸膜感染は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05576（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0019116A
SAE - 基本語（グレード）：	脱水（グレード 2）、発熱（グレード 2）、尿路感染（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）

患者背景
右肺、皮下組織及び左胸筋に転移した表在拡大型黒色腫を有する 55 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、疲労及び期外収縮であった。

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なかった。
事象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 70：尿培養では、大腸菌＞100×10^6 L が認められた。尿の鏡検は、白血球数 50～100×10^6 L、赤血球数 10～20×10^6 L 及び中等度の細菌を示した。胸部 X 線写真は正常であった。血液培養は陰性であった。

Day 71：再度行った血液培養は依然として陰性であった。

有害事象の記述
Day 24、被験者は非重篤グレード 3 の白血球減少症（白血球数 1.9 Gi/L、NR3.8～10.7 Gi/L）を発現した。被験者は、Day 67 に非重篤グレード 1 の悪心及びグレード 2 の嘔吐、Day 69 にグレード 1 の下痢を発現した。2013 年 3 月 18 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 70 日目、被験者はグレード 2 の脱水、グレード 2 の発熱（Day 70 の最高体温 39.1℃、38.5℃）及びグレード 2 の尿路感染のために入院した。更に、被験者は悪寒を経験した。関連する臨床検査値は、白血球数 2.5 Gi/K（NR3.8～10.7 Gi/L）、総好中球数 1.68 Gi/L（NR1.96～7.23 Gi/L）、C-反応性タンパク質 49.4 mg/L（NR 非提示）及びクレアチニン 88 μmol/L（NR31～101 μmol/L）であった。尿培養では、大腸菌＞100×10^6 L が認められた。尿の鏡検は、白血球数 $50\sim100\times10^6$ L、赤血球数 $10\sim20\times10^6$ L 及び中等度の細菌を示した。胸部 X 線写真は正常で、血液培養は陰性であった。投与薬は、パラセタモール、静脈内及び経口アモキシシリン／クラブラン酸塩、静脈内ピペラシリン／タゾバクタム及び静脈内ゲンタマイシンであった。患者は、更に静脈内水分補給を受けた。Day 71、脱水、発熱及び尿路感染のために trametinib の投与を中断した。Day 71 に再度行った血液培養は依然として陰性であった。脱水及び発熱は、同日回復と報告された。Day 72 の午前の投与後（100 mg）、dabrafenib の投与を中断した。Day 76、尿路感染は回復と報告された。Day 78、dabrafenib（毎日 200 mg）の投与を再開し、翌日（Day 79）、trametinib（十分量）の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。尿路感染及び脱水は dabrafenib により生じたが、trametinib とは無関係であった。発熱は尿路感染により生じた可能性もあった。

被験者の状態
被験者は、2013 年 1 月 8 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～35 及び 45～70、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 78～161、176～322 及び 330 以降、dabrafenib 毎日 200 mg（脱水のため）；
- Day 44 及び 71、dabrafenib 毎日 150 mg（1 回のみ）；
- Day 72、162 及び 323、dabrafenib 毎日 100 mg（1 回のみ）；
- Day 36～43（白血球減少症のため）及び 73～77（脱水、発熱及び尿路感染のため）、163～175（間欠性高血圧のため）及び 324～329（萎縮性膣炎のため）、投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～35、45～70、79～162、176～323 及び 330 以降、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 36～44（白血球減少症のため）、71～78（脱水、発熱及び尿路感染のため）、（間欠性高血圧のため）及び 324～329（萎縮性膣炎のため）、投与を中断した。

データカットオフ（2013 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、尿路感染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、脱水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、脱水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、尿路感染及び脱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05579（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0019210A
SAE - 基本語（グレード）：	脱水（グレード 3）、高カルシウム血症（グレード 1）、低血圧（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）：	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（グレード 3）

患者背景
腎臓（左）及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 67 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、良性前立腺肥大症、セリアック病、糖尿病、食道逆流、痛風、高脂血症、高血圧（グレード 1）、心筋梗塞（既往）及び椎骨動脈瘤（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、アセチルサリチル酸、アロプリノール、コレカルシフェロール、ドキサゾシン、フィナステリド、メトプロロール及びオメプラゾールであった。
ベースライン薬剤に加え、脱水、高カルシウム血症及び高血圧発現時の併用薬は、アセトアミノフェン及びナイスタチンであった。
治験薬投与中指示の併用薬は、コレカルシフェロール及びドキサゾシン以外のベースライン投与薬、更にアセトアミノフェン、静脈内輸液、ナイスタチン及び静脈内ゾレドロン酸であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 60：血液尿素窒素 19.0 mmol/L（NR3.2～7.7）。胸部 X 線写真は陰性で、更に尿検査も陰性であった。

	カルシウム（NR2.07～2.64 mmol/L）	クレアチニン（NR40～119 μmol/L）	ナトリウム（NR135～145 mmol/L）	Gamma-glutamyl transferase（NR10～50 IU/L）
スクリーニング	2.4	99	139	45
Day 13	2.5	107	139	83（1.7×ULN）
Day 27	2.28	92	136	93（1.9×ULN）
Day 55	2.36	103	138	118（2.4×ULN）
Day 60	2.9（NR2.2～2.6 mmol/L）	128（NR50～110 μmol/L）	137	527（10.5×ULN）
Day 61	2.4（NR2.2～2.6 mmol/L）	128（NR50～110 μmol/L）	137	588（11.8×ULN）
Day 68	2.3（NR2.2～2.6 mmol/L）	98（NR50～110 μmol/L）	139	449（9.0×ULN）
Day 69	2.29	91	136	407（8.1×ULN）
Day 81	2.44	95	139	220（4.4×ULN）
Day 110	2.5（NR2.2～2.6 mmol/L）	95（NR50～110 μmol/L）	140	--
Day 166	2.5（NR2.2～2.6 mmol/L）	97（NR50～110 μmol/L）	138	47

有害事象の記述
2013 年 3 月 26 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 60 日目、被験者は、全体的に体調が優れないため、クリニックを受診した。臨床検査結果は、グレード 1 の高カルシウム血症（カルシウム 2.9 mmol/L、NR2.2～2.6 mmol/L）、クレアチニン増加（128 μmol/L、NR50～110 μmol/L）、血液尿素窒素増加（19.0 mmol/L、NR3.2～7.7 mmol/L）及びグレード 3 の Gamma-glutamyl transferase 増加（10.5×ULN）を示した。被験者は同日、グレード 1 の高カルシウム血症、グレード 3 の脱水及びグレード 2 の低血圧（血圧 81/57 mmHg）のために入院した。Day 61、脱水、高カルシウム血症及び低血圧のために治験薬の投与を中断し、その後、同日に Gamma-glutamyl transferase 増加のために永久的に中止した。入院中、胸部 X 線写真は陰性で、尿検査も陰性であった。被験者は、静脈内輸液及び静脈内ゾレドロン酸の投与を受けた。脱水及び高カルシウム血症は Day 61 に回復と報告され、低血圧は Day 81 に回復と報告され（血圧 115/75 mmHg）、Gamma-glutamyl transferase 増加は Day 166 に回復と報告された。

治験責任医師は、脱水、Gamma-glutamyl transferase 増加、高カルシウム血症及び低血圧が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 1 月 26 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～23 及び 27～60、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 24（好中球減少症のために午前の投与のみ）、dabrafenib 1 日 150 mg；
- Day 25～26（好中球減少症のために）投与を中断した
- 更に以下の投与を受けた：
- Day 1～24 及び 55～60、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 25～54、（好中球減少症のために）投与を中断した。

Day 61、（脱水、高カルシウム血症及び低血圧のために）治験薬の投与を中断し、その後 Gamma-glutamyl transferase 増加のために中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、高カルシウム血症とトラメチニブ及び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、高カルシウム血症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、脱水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、脱水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、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、低血圧及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	05581（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0021208A, Z0021208B
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、気道感染（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 1）、ぶどう膜炎（グレード 3）
治験薬投与中止：	被験者又は代理人の判断 [a]

[a] dabrafenib のみ中止した。

患者背景

肺及びリンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 55 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連病歴は高血圧であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
被験者は、ベースラインにおいて、また気道感染及び発熱発現時にフェロジピンを服用していた。
被験者は更にぶどう膜炎発現時にパラセタモール（PRN）を服用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 48：尿のディップスティック検査は WNL であった。尿培養は陰性であった。胸部 X 線検査により、右肺基部の外側において境界不明瞭な小型の不透明区域が認められ、狭い範囲の硬化が疑われた。
Day 61：血液及び尿の培養は陰性であった。胸部 X 線写真は正常で、転移のエビデンスはなかった。

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C-反応性タンパク質 (NR 0-5 mg/L)
スクリーニング	7.1	4.73	--
Day 26	7.3	4.22	--
Day 48	10 (NR 4-11 Gi/L)	6.5 (NR 1.9-7.5 Gi/L)	35
Day 54	7.7	4.67	--
Day 61	12.6 (NR 4-11 Gi/L)	7.8 (NR 1.9-7.5 Gi/L)	102
Day 110	6.9	4.51	--
Day 138	6.2	2.89	--
Day 166	7.4	3.85	--
Day 192	6.6	3.59	--

	視力		眼底検査		静的視野検査		眼圧	
	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	20/20	20/20	WNL	WNL	WNL	WNL	17	17
Day 24	20/25	20/20	WNL	WNL	WNL	WNL	13	15
Day 85	20/20	20/20	WNL	WNL	--	--	16	14

有害事象の記述：気道感染
Day 26、被験者はグレード 3 の高血圧（血圧 155/105 mmHg）を経験し、同日の投与後（dabrafenib の午前の投与）、治験薬の投与を中断した。他のバイタルサインは、心拍数 72 bpm 及び体温 37.6℃であった。2013 年 8 月 23 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 27 日目、被験者はグレード 3 の気道感染を発現した。被験者にはフルクロキサシリン及びロキシスロマイシンを投与したが、何回か飲み忘れたことを認めた。Day 47、dabrafenib 及び trametinib の用量を減らして再開した（それぞれ毎日 200 mg 及び 1.5 mg）。Day 48、胸部 X 線検査により、右肺基部の外側において境界不明瞭な小型の不透明区域が認められ、狭い範囲の硬化が疑われ、被験者はその後同日、気道感染症のために入院した。尿のディップスティック検査は正常で、尿の培養は陰性であった。C-反応性タンパク質は増加した（35 mg/L、NR 0～5 mg/L）。バイタルサインは血圧 120/60 mmHg、心拍数 66 bpm 及び体温

37.9℃であった。Day 49、患者は退院した。高血圧のため、治験薬の投与を再度中断し、Day 49～53 には dabrafenib、Day 49～54 には trametinib を中断した。Day 57、気道感染症は解消と報告された。

治験責任医師は、気道感染症が dabrafenib 又は trametinib 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：発熱
2013 年 9 月 26 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 61 日目、被験者はグレード 1 の発熱（体温最高 38.9℃）のために入院した。同日、患者は更にグレード 2 の倦怠感を訴えた。入院時の臨床検査結果は、白血球数増加（12.6 Gi/L、NR 4～11 Gi/L）、総好中球数増加（7.8 Gi/L、NR 1.9～7.5 Gi/L）及び C-反応性タンパク質増加（102 mg/L、NR 0～5 mg/L）であった。胸部 X 線写真は正常で、転移のエビデンスはなく、血液及び尿の培養は陰性であった。Day 62、発熱及び全身倦怠感のために dabrafenib の投与を中断し、trametinib を当初は継続した。被験者にはクラリスロマイシン及びパラセタモールを投与した。Day 62、発熱は解消と報告され、被験者は同日退院したが、発熱に対する予防措置のためにクラリスロマイシン及びパラセタモールの投与を継続した。Day 69、発熱及び全身倦怠感のために trametinib の投与を中断した。Day 82、dabrafenib（毎日 200 mg）及び trametinib（毎日 1.5 mg）の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的で、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：ブドウ膜炎
2013 年 10 月 19 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 84 日目、被験者はグレード 3 のブドウ膜炎と診断された。Day 85、静的視野検査の結果は WNL であった。視力は両眼とも 20/20、眼圧は右眼が 16 mmHg、左眼が 14 mmHg であった。Day 85、ブドウ膜炎のために治験薬の投与を中断した。被験者にはプレドニゾロン点眼薬及びシクロペントレート点眼薬を投与した。Day 113、ブドウ膜炎は解消と報告された。これ以外の情報は入手できなかった。dabrafenib の投与は被験者の判断で再開しなかったが、Day 114、trametinib の投与は用量を更に減らして（毎日 1 mg）再開した。

治験責任医師は、ブドウ膜炎が dabrafenib 及び trametinib 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：治験薬（dabrafenib のみ）の投与中止
治験中、被験者は、治験責任医師によって dabrafenib と関係があると判断された以下の有害事象を経験した：グレード 1 の頭痛（Day 1 以降）、グレード 1 の関節痛（Day 2～222）、グレード 1 の間欠性放屁（Day 2 以降）、グレード 1 の顔面紅斑（Day 7～26）、グレード 1 の間欠性鼻出血（Day 12 以降）、グレード 1 の口内乾燥（Day 19 以降）、グレード 1 の脆

弱爪（Day 21 以降）、グレード 1 の疲労（Day 25 以降）、グレード 3 の高血圧（Day 26 以降）、グレード 2 の全身倦怠感（Day 61～62）及びグレード 3 のブドウ膜炎（Day 84～113）。
2013 年 10 月 19 日、dabrafenib 又は trametinib の初回投与後 84 日目、被験者は、自身の判断で dabrafenib の投与を中止した。dabrafenib 投与中止時に継続していた有害事象は、グレード 1 の頭痛、グレード 1 の間欠性放屁、グレード 1 の間欠性鼻出血、グレード 1 の口内乾燥、グレード 1 の脆弱爪、グレード 1 の疲労及びグレード 3 の高血圧であった。

被験者の状態
被験者は、2013 年 7 月 28 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～25、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 47、54～61 及び 82～84、dabrafenib 1 日 200 mg（高血圧のために減量）；
- Day 26、dabrafenib 1 日 150 mg（1 回のみ）；
- Day 48、dabrafenib 1 日 100 mg（1 回のみ）；
- Day 27～46 及び 49～53（高血圧のため）及び 62～81（発熱及び全身倦怠感のため）、投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～26、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 47～48、55～68 及び 82～84、trametinib 1 日 1.5 mg（高血圧のために減量）；
- Day 114～159、161～225、 230～250 及び 264 以降、trametinib 毎日 1 mg（ブドウ膜炎のために減量）；
- Day 27～46 及び 49～54（高血圧のため）、69～81（発熱及び全身倦怠感のため）、85～113（ブドウ膜炎のため）、160（被験者の服薬不履行のため）、226～229（尿路感染のため）及び 251～263（有害事象のため）、飲み忘れた／投与を中断した。

Day 85、被験者の判断で dabrafenib の投与を中止し、trametinib を継続した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、ぶどう膜炎とトラメチニブ及び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、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、発熱とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。
治験責任医師の意見同様、気道感染とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06004（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0018577A, Z0018577B
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）、硬膜下血腫（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）
治験薬の投与中止：	被験者又は代理人の判断。試験参加同意撤回

患者背景
肝臓、脾臓及び肺に転移した末端部黒子様黒色腫を有する 82 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、高血圧、高脂血症及び前立腺肥大であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱発現時の併用薬は、カンデサルタン、フルバスタチン、タムスロシン及びフィナステリドであった。
ベースラインにおける薬剤に加え、被験者は、硬膜下血腫発現時及び治験薬投与中止時に外用メトロニダゾールも使用していた。
治験薬投与中止時の併用薬は、フルバスタチン、タムスロシン、フィナステリド、外用メトロニダゾール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
Day 6：インフルエンザ A、B 及び H1N1 に関するクイックテストは陰性であった。
Day 31：心電図は有意な変化を示さず、臨床検査結果に特筆すべきものはなかった。入院時に行った頭部の CT スキャンは、右側 1.2 cm、左側 1.8 cm の所に両側性硬膜下血腫を示した。
Day 35：頭部の CT スキャンは新たな出血徴候を示さなかったが、頭蓋内空気混入が数箇所認められた。
Day 39：頭部の CT 再スキャンは、穿孔術後の空気混入の軽減を示したが、急性出血の徴候及び転移を疑わせる病変は認められなかった。

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	血小板数 (NR 130-7394 Gi/L)	C-反応性タンパク質 (NR 0-10.0 mg/L)
スクリーニング	5.6	3.93	173	--
Day 6	6.0 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	5.10 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	102 (NR 150-350 Gi/L)	47.7
Day 28	4.4	2.53	156	--
Day 31	4.1 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	--	150 (NR 150-350 Gi/L)	3.3
Day 45	4.9	2.85	274	--

	プロトロンビン時間（NR 9.7-12.3 秒）	活性化部分トロンボプラスチン時間（NR 22.8-31 秒）	国際標準比 (NR 0.8-1.2)
スクリーニング	10.9	30.1	1
Day 45	10.2	22.9	0.9

有害事象の記述：発熱

2013 年 1 月 29 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 4 日目、被験者はグレード 2 の発熱（39.7℃）を発現した。また、グレード 1 の耳鳴、グレード 1 の疲労、グレード 1 の浮動性めまい、回転性めまい及び悪寒を経験した。Day 6、被験者は継続する発熱（38.6℃）及び脱水の増大のために入院した。関連する臨床検査値は、白血球数 6.0 Gi/L（NR 4.0-10.0 Gi/L）、総好中球数 5.10 Gi/L（NR 2.00-7.50 Gi/L）及び C-反応性タンパク質 47.7 mg/L（NR 0-10.0 mg/L で、クレアチニンは WNL であった。バイタルサインは、血圧 132/89 mmHg 及び心拍数 100 bpm であった。インフルエンザ A、B 及び H1N1 に関するクイックテストは陰性であった。Day 7、発熱のために dabrafenib の投与を中断したが、trametinib を継続した。投与薬は、静脈内パラセタモール、カリウム及び静脈内リンゲル液であった。Dabrafenib を中止したところ、被験者は 24 時間以内に熱が下がった。Day 10、発熱は解消と報告され、被験者は同日退院した。Day 14、発熱のために用量を毎日 200 mg に減らして dabrafenib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的で、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：硬膜下血腫

Day 28、被験者を予定されている来院日に診察したところ、神経学的症状のエビデンスを示さず、全身状態は正常であった。2013 年 2 月 25 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 31 日目の夜半頃、被験者は全身脱力のために転倒し、左脚と左腕のコントロール不能を経験した。被験者は緊急治療室に搬送され、グレード 3 の硬膜下血腫のために同日入院した。入院時、被験者の全身状態は有意に低下し、進行中の片麻痺を伴った。バイタルサインは、血圧 140/90 mmHg であった。心電図は有意な変化を示さず、臨床検査結果に特筆すべきものはなかった。入院時に行った頭部の CT スキャンは、右側 1.2 cm、左側 1.8 cm の両側性硬膜下血腫を示した。事象発現前のアスピリン又はその他の抗凝固薬の使用、脳転移のエビデンス、及びアルコール濫用歴のいずれもないことが注目された。Day 32、硬膜下血腫のために治験薬の投与を中断した。Day 32、ドリルホール穿孔術を行った。Day 35、頭部の CT スキャンは新たな出血徴候を示さなかったが、頭蓋内空気混入が数箇所認められた。同日、ドレーンを除去した。Day 39、頭部の CT 再スキャンは、穿孔術後の空気混入の軽減を示し、急性出血の徴候及び転移を疑わせる病変は認められなかった。投与薬は、静脈内セフロキシム、ナプロキセン及びエノキサパリンで、更にオメプラゾール、パラセタモール、静脈内電解質及び糖質の投与を受けた。Day 45、硬膜下血腫は解消と報告され、被験者は入院後も長

引く脱力を示していたにもかかわらず、体調は良かった。治験薬の投与は被験者の判断で再開しなかった。

治験責任医師は、硬膜下血腫が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的になく、転倒によるものであると判断した。

有害事象の記述：治験薬の投与中止及び治験からの離脱
治験中、被験者は、治験責任医師によって dabrafenib 及び trametinib と関係があると判断された以下の有害事象を経験した：グレード 1 の疲労（Day 3 以降）及びグレード 1 の発疹（Day 11～42）。被験者は更に dabrafenib のみと関係があると判断されたグレード 2 の発熱を経験した。
硬膜下血腫による Day 32 の投与中断後、被験者は自身の判断で治験薬の投与を中止した。治験薬投与中、被験者はクォリティ・オブ・ライフを喪失したと感じた。2013 年 3 月 25 日（Day 59）、dabrafenib 又は trametinib の最後の投与後 29 日目、被験者は治験参加の同意を撤回した。治験薬投与中止時に継続していた有害事象は、耳鳴、疲労、浮動性めまい及び下肢浮腫のグレード 1 の事象であった。

被験者の状態
被験者は、2013 年 1 月 26 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～6、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 1～31、dabrafenib 毎日 200 mg（発熱のために減量）；
- Day 7～13、（発熱のために）投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～31、trametinib 毎日 2 mg。

Day 32、被験者の判断で治験薬の投与を中止した。Day 59、被験者は試験参加同意を撤回した。

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ると考える。
治験責任医師の意見同様、硬膜下血腫とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06005（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）

安全性データベース管理番号	Z0018684A, Z0018684D
SAE - 基本語（グレード）：	脳出血（グレード 5）、消化管感染（グレード 3）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	脳出血（グレード 5）

患者背景
肝臓、右副腎及び肺に転移した黒色腫を有する 42 歳白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、高血圧、高尿酸血症及び喘息であった。

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、アロプリノール、フェノテロール／イプラトロピウム、ブデソニド／フォルモテロール、ベクロメタゾン／フォルモテロール、ビソプロロール及びアモキシシリン／クラブラン酸であった。
ベースライン薬剤（ブデソニド／フォルモテロール及びアモキシシリン／クラブラン酸を除く）に加え、消化管感染発現時の併用薬はメフェナム酸であった。
脳出血発現時の併用薬はアロプリノールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 26：関連する臨床検査値は、マグネシウム 0.61 mmol/L（NR 0.7-1.0 mmol/L）、カルシウム 1.89 mmol/L（NR 2.15-2.50 mmol/L）、塩化物 93 mmol/L（NR 98-107 mmol/L）、リン酸塩 0.95 mmol/L（NR 0.8-11.45 mmol/L）及びナトリウム 128 mmol/L（NR 136-146 mmol/L）であった。
Day 27：HIV 検査は陰性であった。アデノウイルス、エンテロウイルス、ロタウイルス及びコクサッキーウイルスの分析は陰性であった。肝炎分析は陰性であった。
Day 148：脳の CT スキャンは、右脳室系付近の新たな転移巣からの脳出血を示した。
Day 166：脳及び胸部の CT スキャンは、両肺における巨大な肺塞栓を示した。

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	ヘモグロビン (NR 127-181 g/L)	白血球数 (NR 140-400 Gi/L)	C-反応性タンパク質 (NR 0-10 mg/L)
スクリーニング	8.9	6.86	133	331	--
Day 24	4.6	2.83	139	241	29
Day 26	11.7 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	--	132 (NR 135-180 g/L)	158 (NR 150-350 Gi/L)	273
Day 29	3.7	2.29	118	77	--
Day 42	4.0 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	1.60 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	131 (NR 135-180 g/L)	326 (NR 150-350 Gi/L)	3
Day 59	6.0	3.09	139	231	--
Day 87	5.8	3.53	146	263	--
Day 112	5.1	2.90	151	225	--
Day 143	5.0	3.24	149	237	--

有害事象の記述：消化管感染
Day 22、被験者の体温は 39℃であった。Day 24、関連する臨床検査値は、白血球数 4.6 Gi/L（NR 3.8-10.7 Gi/L）、総好中球数 2.83 Gi/L（NR 1.96-2.73 Gi/L）及び C-反応性タンパク質 29 mg/L（NR 0-10 mg/L）であった。その時点で、発熱は dabrafenib により生じた可能性があると判断した。Day 25、発熱のために dabrafenib の投与を中断し、trametinib の投与を継続した。
2013 年 2 月 10 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 26 日目、被験者はグレード 3 の消化管感染のために入院した。同日、被験者はグレード 3 のガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加、グレード 2 のクレアチニン増加、下痢及び全身状態の全体的な低下を発現した。被験者の体温は 39.9℃であった。同日の関連する臨床検査値は、白血球数 11.7 Gi/L（NR 4.0-10.0 Gi/L）、C-反応性タンパク質 273 mg/L（NR 0-10 mg/L）、マグネシウム 0.61 mmol/L（NR 0.7-1.0 mmol/L）、カルシウム 1.89 mmol/L（NR 2.15-2.50 mmol/L）、塩化物 93 mmol/L（NR 98-107 mmol/L）、リン酸塩 0.95 mmol/L（NR 0.8-11.45 mmol/L）及びナトリウム 128 mmol/L（NR 136-146 mmol/L）であった。Day 27 の HIV 検査は陰性であった。アデノウイルス、エンテロウイルス、ロタウイルス及びコクサッキーウイルスに関する分析は陰性であった。肝炎分析は陰性であった。Day 27、消化管感染及びガンマグルタミルトランスフェラーゼの増加のために trametinib の投与を中断した。Day 29、被験者はグレード 2 の肝酵素上昇を発現した。同日のバイタルサインは、血圧 110/70 mmHg、心拍数 79 bpm 及び体温 36.5℃であった。投与薬は静脈内メタミゾール、静脈内リンゲル液、オンダンセトロン、皮下エノキサパリン、静脈内及び経口シプロフロキサシン並びにパントプラゾールであった。被験者は、抗生物質による治療に迅速に反応し、Day 31、消化管感染は解消と報告された。Day 38、trametinib の投与を再開し、同日、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加及び消化管感染のために dabrafenib の用量を毎日 200 mg に減らして再開した。

治験責任医師は、消化管感染が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判定した。

有害事象の記述：脳出血
2013 年 6 月 12 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 148 日目、被験者は脳出血のために入院した。被験者は、前日に浮動性めまいを報告した後の午後に卒倒した。また、左半身の片麻痺を経験した。治験薬の投与は継続した。Day 152 のバイタルサインは、血圧 156/83 mmHg、心拍数 42 bpm 及び体温 38.4℃であった。脳の CT スキャンは、右脳室系付近の新たな転移巣からの急性脳出血を示した。投与薬はリシノプリル、デキサメタゾン、シンバスタチン、静脈内オンダンセトロン、静脈内メタミゾール、パントプラゾール、皮下インスリン、静脈内アンピシリン、ナプロキセン及び静脈内パラセタモールで、更に入院中、（深部静脈血栓症の予防のため）皮下エノキサパリンの投与を受けた。被験者は脳神経外科病院に転院した。Day 156、脳転移巣を外科的に除去した。被験者は術後安定した状態にあったが、片麻痺は持続した。被験者の状態は悪化し、大発作てんかんを発現した。Day 166、胸部の CT

スキャンは両肺に巨大な肺塞栓を示した。心配蘇生法を行ったが、被験者は蘇生しなかった。Day 166、被験者は脳出血（グレード 5）のために死亡した。剖検を行ったかどうかは不明であった。

治験責任医師は、脳出血が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 6 月 16 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～24 及び 59～166、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 38～58、dabrafenib 毎日 200 mg（ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加及び消化管感染のため）；
- Day 25～37、投与を中断した（ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加及び消化管感染のため）

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～26 及び 38～166、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 27～37、投与を中断した（ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加及び消化管感染のため）。

Day 166、治験薬の最後の投与と同日、被験者は脳出血のために死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、消化管感染とトラメチニブ及び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、消化管感染とトラメチニブ及びダブラフェ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、脳出血とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06006（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0022082A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（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）：	駆出率減少（グレード 2）[a, b]
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）[a]

[a] データカットオフ後グレード 2 に変化した。

[b] この有害事象のため、trametinib のみ中止した。

患者背景
リンパ節及び両肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 81 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴はグレード 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
ベースラインにおける併用薬はコンドロイチン及びエナラプリル／レルカニジピンであった。ベースライン投与薬に加え、被験者は、LVEF 減少発現時にコレカルシフェロールも服用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニング及び Day 337：治験責任医師によると、心電図は正常であった。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限 60%)	所見
スクリーニング	63%	正常
Day 26	54%	異常かつ臨床的に意義のある LVEF 減少
Day 45	64%	正常
Day 81	58%	異常であるが臨床的意義はない
Day 109	60%	正常
Day 171	59%	正常
Day 255	55%	正常
Day 333	49%	異常かつ臨床的に意義がある
Day 346	51%	異常かつ臨床的に意義がある
Day 361	57%	異常であるが臨床的意義はない
Day 381	59%	異常であるが臨床的意義はない
Day 410	60%	正常

有害事象の記述
Day 60、左室収縮機能障害のために trametinib の用量を 1 日 1.5 mg に減らした。2014 年 3 月 6 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 333 日目、心エコーを行ったところ、ベースライン（63%）と比較して臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 減少（49%）を示し、正常値範囲下限は 60%であった。その他の意義のある所見はなく、僧帽弁及び三尖弁のわずかな不全が認められた。被験者は無症状であった。Day 338、LVEF 減少のために trametinib の投与を中断し、その後 LVEF の減少のために投与を中止したが、dabrafenib は継続した。Day 410、心エコーは正常で、LVEF は 60%であった。LVEF 減少が同日解消と報告された。

治験責任医師は、LVEF 減少が trametinib により生じた可能性は合理的で、dabrafenib とは無関係であると判断した。

被験者の状態

被験者は 2013 年 4 月 8 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～26、60～114、117～158、163～381 及び 388 以降、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 27～59（筋肉痛及び左室収縮機能障害のため）、115～116（消化管感染及び発熱のため）及び 159～162 並びに 382～387（被験者の服薬不履行のため）投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～26、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 60～114、117～158 及び 163～337、trametinib 毎日 1.5 mg（左室収縮機能障害のために減量した）；
- Day 27～59（筋肉痛及び左室収縮機能障害のため）、115～116（消化管感染及び発熱のため）、159～162（被験者の服薬不履行のため）及び 338（LVEF 減少のため）、投与を中断した。

Day 338 の trametinib の投与中断後、LVEF 減少のために trametinib の投与を中止した。Dabirafenib の投与は継続した。データカットオフ（2014 年 4 月 7 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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。

治験責任医師の意見同様、駆出率減少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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06076（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0019417A, Z0019417B
SAE - 基本語（グレード）：	網脈絡膜症（グレード 1）、駆出率減少（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）：	駆出率減少（グレード 2）[a]
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	網脈絡膜症（グレード 1）、駆出率減少（グレード 2）
治験薬の投与中止：	治験責任医師の判断 [b]

[a] この有害事象のため、trametinib のみ中止した。

[b] 治験責任医師の判断で dabrafenib のみ中止した。

患者背景
胆嚢、右尿管、左小胸筋及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 56 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、グレード 3 の脂肪肝及び右側水腎症（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン時、及びいずれの事象の発現時にも、併用薬はなかった。

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 220 まで：治験責任医師によると、心電図は正常であった。

	視力		眼底検査		視野検査	
	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	20/16	20/20	WNL	WNL	WNL	WNL
Day 15	20/20	20/20	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	--	--
Day 25	20/20	20/20	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	WNL	WNL
Day 33	20/20	20/20	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	--	--
Day 43	20/20	20/20	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	WNL	--	--
Day 50	20/25	20/20	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	WNL	--	--
Day 80	20/20	20/20	異常かつ視覚に影響した。	異常かつ視覚に影響した。	WNL	WNL
Day 101	20/20	20/20	異常かつ視覚に影響した。	異常かつ視覚に影響した。	--	--
Day 113	20/25	20/20	異常かつ視覚に影響した。	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。		
Day 138	20/20	20/20	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	異常であるが視覚に影響せず、治療は不要であった。	WNL	WNL
Day 176	20/20	20/20	WNL	WNL	WNL	WNL
Day 197	20/20	20/20	WNL	WNL	--	--

	眼圧	光断層映像法

	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	16	16	--	--
Day 15	17	17	異常かつ臨床的に意義がある	異常かつ臨床的に意義がある
Day 25	20	20	異常かつ臨床的に意義がある	異常かつ臨床的に意義がある
Day 33	15	15	異常かつ臨床的に意義がある	異常かつ臨床的に意義がある
Day 43	12	16	異常かつ臨床的に意義がある	正常
Day 50	--	--	異常かつ臨床的に意義がある	正常
Day 80	--	--	異常かつ臨床的に意義がある	異常かつ臨床的に意義がある
Day 101	14	15	異常かつ臨床的に意義がある	異常かつ臨床的に意義がある
Day 113	13	14	正常	正常
Day 138	13	13	正常	正常
Day 176	12	11	--	--
Day 197	13	13	--	--

心エコー	LVEF (正常値範囲下限 55%)	Findings
スクリーニング	66%	正常
Day 25	65%	正常
Day 87	56%	正常
Day 172	52%	異常かつ臨床的に意義がある
Day 208	63%	正常

有害事象の記述：網脈絡膜症

2013 年 4 月 2 日、dabrafenib の初回投与後 9 日目及び trametinib の初回投与後 8 日目、被験者は、臨床的に意義のあるグレード 1 の中心性漿液性網膜症（CSR）を発現した。被験者は、眼科学的検査及び光断層撮影法によって視覚の変化を経験した。Day 15 の眼科学的検査は CSR を確認した。両眼の光断層映像法は異常かつ臨床的に意義があり、両眼の間接眼底検査は異常であったが、視覚には影響せず、治療は不要であった。Day 17、CSR のため、trametinib の投与を中断し、Day 18 の午前の投与後に dabrafenib の投与を中断した。投与薬は、アセタゾラミド及びカンレノ酸カリウムであった。Day 25 及び 33、網膜専門医は眼の検査を行った。Day 43 及び 50、追跡調査の検査を行い、その時点で左眼の CSR は解消したが、右眼の CSR は依然として改善途上にあった。Day 53、dabrafenib 及び trametinib の用量を減らして（それぞれ毎日 200 mg 及び毎日 1.5 mg）投与を再開した。Day 80、CSR が両眼で再発した。Day 81、trametinib の投与を中断し、Day 82、dabrafenib の投与を中断した。Day 101 の眼科学的検査では、CSR は改善途上にあった。Day 121、用量を更に減らして（それぞれ毎日 150 mg 及び毎日 1 mg）dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。Day 176、眼科学的検査によって確認したところ、CSR は解消と報告された。

治験責任医師は、中心性漿液性網膜症が dabrafenib 及び trametinib 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：駆出率減少
2013 年 9 月 12 日、dabrafenib の初回投与後 172 日目及び trametinib の初回投与後 171 日目、所定の心エコーを行ったところ、ベースライン（66%）と比較して臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 減少（52%）を示し、正常値範囲下限は 55%であった。同日実施した心電図は正常で、心拍数 73 bpm、血圧 139/89 mmHg であった。Day 198、治験薬の投与をまず中断し、その後 LVEF の減少のため、trametinib の投与を中止し、治験責任医師の判断で dabrafenib を中止した。Day 208 に再度実施した心エコーは正常で、LVEF 63%を示し、LVEF 減少は同日解消と報告された。その後追跡調査は行わなかった。

治験責任医師は、LVEF 減少が dabrafenib 及び trametinib 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：治験薬の投与中止（dabrafenib のみ）
治験中、被験者は、治験責任医師によって dabrafenib 及び trametinib と関係があると判断された以下の有害事象を経験した：グレード 1 の軟便（Day 4 及び 12）、グレード 1 の中心性漿液性網膜症（Day 9～176）、グレード 1 の悪心（Day 56）、グレード 1 の下痢（Day 56~57）及びグレード 2 の LVEF 減少（Day 172～208）。
2013 年 10 月 7 日、治験薬の初回投与後 197 日目、治験責任医師の判断で dabrafenib の投与を中止した。被験者は、同日、LVEF の減少のために投与を中止したが、治験薬投与中止時も依然として進行している有害事象があった。

被験者の状態
被験者は、2013 年 3 月 25 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 に trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 2～17、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 53～81、dabrafenib 200 mg（CSR のために減量）；
- Day 1（夕刻の投与のみ）18（CSR のため）及び 121~197（CSR のために減量）、dabrafenib 毎日 150 mg；
- Day 19～52 及び 82～120（CSR のため）、投与を中断した。

更に以下の投与を受けた：

- Day 2～16、trametinib 毎日 2 mg；
- Dau 53～80、trametinib 毎日 1.5 mg（CSR のために減量）；
- Day 121～197、trametinib 毎日 1 mg（CSR のために減量）；
- Day 17～52 及び 81～120（CSR のため）、投与を中断した。

Day 198、LVEF 減少のために trametinib の投与を中止し、同日、治験責任医師の判断で dabrafenib の投与も中止した。Day 225～379 及び 387 以降、被験者は dabrafenib による抗癌療法の追跡調査を受けた（治験実施計画書外）。Day 380、右頸部の腫瘍のデバルキングを行った。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験（追跡調査）を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、網脈絡膜症及び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、網脈絡膜症及び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。

治験責任医師の意見同様、網脈絡膜症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ないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06101（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号	Z0018265A, Z0018265B
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、駆出率減少（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）：	駆出率減少（グレード 3）[a]
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、駆出率減少（グレード 3）

[a] この有害事象のため、trametinib のみ投与を中止した。

患者背景

骨及び左副腎に転移した悪性黒色腫を有する 42 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連病歴は、脾腫、背部痛及び黒色腫摘除（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン時及び発熱発現時の併用薬は、パラセタモール及びメフェナム酸であった。
ベースライン投与薬に加え、LVEF 減少発現時の併用薬は、外用ジフルコルトロン及びパント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 Day 144 まで：心電図は正常であった。

Day 19：同日の尿培養は、ブドウ球菌について陽性であったが、細菌数は臨床的意義がなかった（＜10^3 mL）。血液培養は陰性であった。胸部 X 線写真及び腹部超音波検査は、感染巣を示さなかった。プロカルシトニンは 0.20 μg/L（NR ＜0.5 μg/L）、C-反応性タンパク質は 6.1 mg/L（NR 0.0～0.6 mg/dL）であった。

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）	C-反応性タンパク質 (NR 0-6 mg/L)
スクリーニング	5.9	4.06	--
Day 19	7.4	4.83	61
Day 32	4.6	2.88	--
Day 60	5.6	3.58	76.1（NR 非提示）
Day 88	6.8	5.14	--
Day 97	6.6 (NR 3.5-9.8 GI/L)	4.81 (NR 1.6-7.1 Gi/L)	41

心エコー	LVEF (正常値範囲下限 55%)	所見
スクリーニング	55%	正常
Day 32	50%	異常であるが臨床的意義はない
Day 35	55%	正常
Day 88	38%	異常かつ臨床的に意義がある
Day 97	38%	異常であるが臨床的意義はない
Day 116	50%	異常であるが臨床的意義はない
Day 130	55%	正常

有害事象の記述：発熱

被験者は、Day 6～16 に悪寒を伴うグレード 1 の間欠性発熱（＜38.5℃）、Day 18 にグレード 1 の発熱を経験した。2013 年 1 月 8 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 19 日目、被験者はグレード 1 の発熱のために入院した（被験者は最高体温 38.7℃を報告した）。臨床検査結果は、白血球数正常、総好中球数正常、プロカルシトニン正常及び C-反応性タンパク質増加（61 mg/L、NR 0～6 mg/L）であった。同日の尿培養はブドウ球菌について陽性であったが、細菌数に臨床的意義はなかった（＜10^3/mL）。血液培養は陰性であった。胸部 X 線写真及び腹部超音波検査は、感染巣を示さなかった。Day 20、発熱のために dabrafenib の投与を中断し、trametinib の投与を継続した。投与薬剤は、パラセタモール 500 mg 1 日 3 回であった。Day 22、発熱は解消と報告された。Day 25、dabrafenib の投与を再開し、被験者は、発熱予防のために引き続きパラセタモールの投与を受けた。被験者は、Day 26 及び 31 にグレード 1 の発熱、Day 32 にグレード 2 の発熱、Day 55～60 にグレード 1 の間欠性発熱（＜38.5℃）及び Day 86、90～91 並びに 176 にグレード 1 の発熱（＜38.5℃）を経験した。発熱のため、Day 32 に dabrafenib の用量を減らして（毎日 200 mg）投与を再開し、Day 33 及び 34 に中断し、Day 35 の夕刻の投与（100 mg）から再開した。投与薬はメチルプレドニゾロンであった。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた合理的な可能性があり、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：駆出率減少
2013 年 3 月 18 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 88 日目、心エコーを行ったところ、臨床的に意義のあるグレード 3 の LVEF 減少（LVEF 38%、正常値範囲下限 55%）を示し、これは被験者のベースライン LVEF 55%と比較して絶対値が 17%減少した。治験責任医師によると、心電図は正常であった。Day 88、午前の投与後に dabrafenib の投与を中断し、Day 89、LVEF 減少のために trametinib の投与を中止した。投与薬はビソプロロール及びラミプリルであった。Day 97 の心エコーは LVEF 38%を示した。Day 116、再度行った心エコーは異常であったが臨床的意義はなく、LVEF 50%を示した。Day 130、心エコーは正常で、LVEF 55%であった。同日、LVEF 減少は解消と報告された。Day 131、dabrafenib の投与のみ毎日 200 mg で再開した。

治験責任医師は、LVEF 減少が dabrafenib 及び trametinib 投与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 2012 年 12 月 21 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 3～19、25～31 及び 173 以降、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 32 及び 172、dabrafenib 1 日 250 mg（発熱のため減量）；
- Day 2、dabrafenib 1 日 225 mg（聞き違い／被験者のミスのため）；
- Day 36～87 及び 131～171、dabrafenib 毎日 200 mg（発熱のため減量）；
- Day 35（発熱のため減量）及び 88（LVEF 減少のため減量）、dabrafenib 1 日 100 mg；
- Day 1、dabrafenib 1 日 75 mg（聞き違い／被験者のミスのため）；
- Day 20～24 及び 33～34（発熱のため）及び 89～130（LVEF 減少のため）、投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～88、trametinib 毎日 2 mg。

Day 89、LVEF 減少のために trametinib の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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、発熱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06136（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0020908A, Z0020908B
SAE - 基本語（グレード）：	回転性めまい（グレード 3）、胃腸炎（グレード 2）
他の注目すべき事象：	QTc(B)＞501 msec 及びベースラインからの変化＞60 msec

患者背景
右肺、腹膜／大網及びリンパ節（右結腸傍及び直腸傍）に転移した悪性黒色腫を有する 57 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、消化不良、動悸、胃部不快感、無食欲及び呼吸困難であった。

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、エスシタロプラム、ロラゼパム、パラセタモール及びパントプラゾールであった。
（オメプラゾールを除く）ベースライン投与薬に加え、被験者は、回転性めまい及び QTc(B)間隔延長発現時にオチロニウムを服用していた。
胃腸炎発現時の併用薬は、エスシタロプラム、ロラゼパム、パラセタモール及びゾルピデムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 111：脳の MRI は脳転移について陰性であった。
Day 331：臨床検査結果は、C-反応性タンパク質 12.6 mg（NR 0-5 mg/L）及びリパーゼ 26 U/L（NR 13-60 U/L）であった。

	ナトリウム (NR 132-147 mmol/L)	カリウム (NR 3.4-5.4 mmol/L)	マグネシウム (NR 0.62-1.27 mmol/L)
スクリーニング	138	4.5	0.93
Day 14	140	4.9	0.78
Day 28	137	4.5	0.83
Day 56	139	4.4	0.8
Day 84	136	4.7	0.79
Day 111	137 (NR 135-145	4.5 (NR 3.5-5.1 mmol/L)	--

	mmol/L)		
Day 112	138	4.5	0.77
Day 140	137	4.8	0.82

	QTc(B) (msec)	ベースラインからの変化 (msec)	所見	ベースラインからの臨床的に意義のある変化
スクリーニング	404	--	正常	--
Day 14	389	-15	正常	なし
Day 28	397	-7	正常	なし
Day 56	397	-7	正常	なし
Day 84	394	-10	正常	なし
Day 111	568	164	異常であるが臨床的意義はない	あり
Day 168	379	-25	正常	なし
Day 252	397	-7	正常	なし
Day 333	388	-16	正常	なし
Day 420	387	-17	正常	なし

有害事象の記述：回転性めまい、QTc(B)＞501 msec 及びベースラインからの変化＞60 msec
2013 年 8 月 1 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 111 日目、被験者はグレード 3 の回転性めまいのため入院した。回転性めまいは左を向く時に悪化した。同日、被験者は更にグレード 1 の悪心を経験した。入院時、バイタルサインは血圧 125/55 mmHg 及び心拍数 60 bpm で、被験者は熱がなかった。脳の MRI は脳転移について陰性であった。臨床検査結果は、ナトリウム及びカリウム正常値であった。心電図は、QTc(B) の機器の示度が 568 msec で、ベースラインの 404 msec から 164 msec 増加した。治験責任医師によると、心電図は異常であったが、臨床的意義はなかった。所見を確認するための心電図再検査は行わず、QTc(B) 延長所見は有害事象として報告されなかった。QTc(B) 延長についてのインターベンションは行わなかった。治験薬の投与を継続し、被験者には静脈内水分補給を行った。回転性めまいの原因は確認されなかった。Day 112、グレード 3 の回転性めまいは回復したと報告され、被験者は同日退院したが、Day 112～168、被験者は依然としてグレード 1 の回転性めまいを示した。Day 168、24 週目の来院時に再度実施した心電図検査は正常であった。

治験責任医師は、回転性めまいが dabrafenib 及び trametinib 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：胃腸炎
2014 年 3 月 2 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 324 日目、被験者はグレード 2 の胃腸炎を発現した。被験者の症状は、食欲減退、下痢、悪心及び嘔吐であった。Day 329～330、被験者は発熱（体温最高 38.3℃）を経験し、体重が 2～3 kg 減少した。Day 331、被験者は食事後に悪化する心窩部痛、全身倦怠及び虚弱のために緊急治療室を訪れた。被験者は呼吸器症状を否定した。Day 331、被験者は胃腸炎のために入院した。入院時、臨床検査結

果は C-反応性タンパク質 12.6 mg/L（NR 0～5 mg/L）及びリパーゼ 26 U/L（NR 13～60 U/L）であった。Day 334、胃腸炎のために治験薬の投与を中断した。被験者は、パラセタモール、サッカロマイセス・ブラウディ、ドンペリドン及びアリザプリドの投与を受けた。Day 340、胃腸炎は回復したと報告され、同日退院した。Day 340、夜間の投与で dabrafenib の投与を再開し（発熱のために 1 日 200 mg に減量）、Day 341、trametinib（総量）の投与を再開した。

治験責任医師は、胃腸炎が dabrafenib 及び trametinib 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
2013 年 4 月 13 日（Day 1）、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～279、288～332 及び 365、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 364、dabrafenib 1 日 250 mg；
- Day 341～363 及び 372 以降、dabrafenib 毎日 200 mg（発熱のために減量）；
- Day 280、287、333 及び 366、dabrafenib 1 日 150 mg（1 回のみ）；
- Day 340、dabrafenib 1 日 100 mg daily（午前の投与のみ）；
- Day 281～286（好中球減少のため）、334～339（胃腸炎のため）及び 367～371（発熱のため）、投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～280、288～333 及び 341 以降、trametinib 毎日 2 mg daily；
- Day 281～287（好中球減少のため）及び 334～340（胃腸炎のため）、投与を中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、胃腸炎とトラメチニブ及び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、胃腸炎とトラメチニブ及び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、回転性めまいとトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06478（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0017535A, Z0017535B
SAE - 基本語（グレード）：	紅斑（グレード 3）、関節痛（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）：	関節痛（グレード 3）

患者背景
肝臓及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 24 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び全身紅斑発現時、併用薬は報告されなかった。
関節痛発現時の併用薬は、セチリジン、ドンペリドン、パントプラゾール及びプレドニゾロンであった。
関節痛発現時の薬剤に加え、治験薬投与中止時の併用薬はイブプロフェン、パラセタモール及びトラマドールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	6.1	3.84
Day 9	2.7 (NR 3.5-8.8 Gi/L)	2.13 (NR 1.8-7.4 Gi/L)
Day 29	11.4	5.42

有害事象の記述：紅斑
2012 年 10 月 31 日、vemurafenib の初回投与後 9 日目、被験者はグレード 3 の全身紅斑のため入院した。同日、この事象のため治験薬の投与を中断した。被験者は更にグレード 2 の発熱（体温 39.4℃）、グレード 2 の嘔吐及びグレード 1 の無食欲を訴えた。臨床検査結果に特筆すべきものはなく、感染巣も確認されなかった。被験者にはセチリジン、クレマスチン、パラセタモール及びプレドニゾンを投与した。Day 16、用量を減らして vemurafenib の投与を再開した（毎日 960 mg）。Day 22、全身紅斑は回復したと報告された、

治験責任医師は、全身紅斑が vemurafenib 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：関節痛
2012 年 11 月 14 日、vemurafenib の初回投与後 23 日目、被験者はグレード 3 の関節痛のため入院した。被験者にはイブプロフェン、パラセタモール及びトラマドールを投与し、同日鎮痛薬を投与して退院した。Day 25、関節痛のため治験薬の投与を永久的に中止した。Day 49、関節痛は回復したと報告された。

治験責任医師は、関節痛が vemurafenib 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 2012 年 10 月 23 日（Day 1）、vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～8、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 16～24、vemurafenib 毎日 960 mg（全身紅斑のために減量）；
- Day 9～15、（全身紅斑のため）投与を中断した。

Day 25、関節痛のため治験薬の投与を中止した。被験者は、Day 51～155、iplimumab、Day 330、nivolumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 349、治験薬の最終投与後 326 日目、被験者は試験対象疾患のために死亡した。

治験依頼者の見解：
　紅斑及び関節痛は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06481（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0020727A
SAE - 基本語（グレード）：	急性冠症候群（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）	急性冠症候群（グレード 5）

患者背景
リンパ節、骨（右肩甲骨）及び右肩甲骨広報に転移した悪性黒色腫を有する 75 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、グレード 3 の高血圧、高脂血症、グレード 2 の心房細動及びグレード 3 の乳酸脱水素酵素増加（スクリーニング時の乳酸脱水素酵素 1157 IU/L、NR 53～234 IU/L）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、ロサルタン／HCTZ、ロスバスタチン、アムロジピン、ビソプロロール、チンザパリン、フェンタニル、ヒドロキシジン、パラセタモール、ピコ硫酸ナトリウム及びイブプロフェンであった。
イブプロフェンを除くベースライン投与薬に加え、急性冠症候群発現時の併用薬は、プレドニゾロン、パントプラゾール、静脈内水分補給（塩化ナトリウム及びグルコース）（PRN）、トラマドール、ゾレドロン酸及び塩化カリウムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニング～Day 55：治験責任医師によると、心電図は正常であった。

Day 88：心電図は異常かつ臨床的に意義があり、虚血について陽性であった。臨床検査結果は、心酵素陽性で、CK-MB 18 μg/L 及びトロポニン-I 1840 ng/L（NR 非提示）であった。
Day 93：培養は感染症のエビデンスを示さなかったが、C-反応性タンパク質及び白血球数（26.4 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）は増加した。

心エコー	左室駆出率 (正常値範囲下限 46%)	所見
スクリーニング	60%	異常であるが臨床的意義はない
Day 22	60%	異常であるが臨床的意義はない

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	乳酸脱水素酵素 (NR 53-234 IU/L)
スクリーニング	14.3	1157
Day 13	--	383
Day 27	9.3	231
Day 55	10.9	302
Day 83	12.3	1397
Day 93	26.4	666

有害事象の記述
Day 84、疾患の進行のため vemurafenib の投与を中止した。Day 86、被験者はグレード 3 の筋肉痛を発現し、MRI によって確認された疾患の進行につながる脊髄圧迫のために入院した。入院中の 2013 年 7 月 7 日（Day 88）、vemurafenib の最後の投与後 6 日目、被験者は急性冠症候群を発現した。同日、心電図は虚血を示し、被験者はテレメトリーを受けた。臨床検査結果は、心酵素陽性で、CK-MB 18 μg/L 及びトロポニン-I 1840 ng/L（NR 非提示）であった。被験者には舌下ニトログリセリン、クロピドグレル、ジゴキシン及びアセチルサリチル酸を投与した。入院中のその他の投与薬は、オンダンセトロン、フェノテロール／イプラトロピウム、オキサゼパム、クロラムフェニコール、タゾバクタム／ピペラシリン、静脈内メロペネム、ナイスタチン、インスリンアスパルト、チアミン及びビタミン B であった。被験者は、感染症及び心肺不全を発現し、Day 93、急性冠症候群（グレード 5）のために死亡した。培養は感染症のエビデンスを示さなかったが、C-反応性タンパク質及び白血球数（26.4 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）が増加したことが注目されたが、感染症の原因は確定しなかった。剖検は行わなかった。死亡証明書は、死亡原因を全身状態の悪化及び進行性疾患（悪性黒色腫）と記録した。

治験責任医師は、急性冠症候群が vemurafenib により生じた可能性は合理的になく、併発症の高血圧及び心房細動による可能性があると判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 4 月 11 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～83、vemurafenib 毎日 1920 mg。

Day 84、疾患の進行のために治験薬の投与を中止した。Day 93、治験薬の最後の投与後 11 日目、被験者は急性冠症候群及び疾患進行のために死亡した。

治験依頼者の見解：
　急性冠症候群は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06571（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0022155A
SAE - 基本語（グレード）：	感染症（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	顔面浮腫（グレード 2）

患者背景
両肺に転移した悪性黒色腫を有する 60 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、高血圧、喘息及び多発性硬化症であった。

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、吸入サルブタモール、ヒドロクロロチアジド／カンデサルタン、吸入ベクロメタゾン及びパラセタモールであった。
ベースライン投与薬に加え、感染症発現時の併用薬はマグネシウム、外用グリセロール、アセチルサリチル酸／カフェイン／オルフェナドリン、エトリコキシブ、ドキシサイクリン、及びコデイン／ジフェンヒドラミンであった。
顔面浮腫発現時の併用薬は、ドキシサイクリン及びコデイン／ジフェンヒドラミンを除き、感染症発現時の併用薬と同じであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 264：尿培養は細菌について陽性であったが、その後の培養で特異的細菌は認められなかった。胸部 X 線写真及び超音波検査は感染症の徴候を示さなかった。

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	好酸球数 (NR 0-0.57 Gi/L)	血小板数 (NR 130-394 Gi/L)
スクリーニング	6.8	4.73	0.09	273
スクリーニング 2	5.8	4.32	0.11	301
Day 252	7.8	5.76	0.20	288
Day 264	7.7 (NR 3.4-8.2	6.62 (NR 1.60-7.40	--	155 (NR 150-360

	Gi/L)	Gi/L)		Gi/L)
Day 265	3.5 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	2.31 (NR 1.60-7.40 Gi/L)	--	129 (NR 150-360 Gi/L)
Day 266	3.3 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	1.26 (NR 1.60-7.40 Gi/L)	0.04 (NR 0.05-0.44 Gi/L)	138 (NR 150-360 Gi/L)
Day 272	5.2 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	2.77 (NR 1.60-7.40 Gi/L)	--	492 (NR 150-360 Gi/L)
Day 283	6.7	4.73	0.16	387
Day 306	8.1	5.86	0.10	628
Day 322	9.7 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	7.90 (NR 1.60-7.40 Gi/L)	--	439 (NR 150-360 Gi/L)

	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)	カリウム (NR 3.4-5.4 mmol/L)	C-反応性タンパク質 (NR 0-10 mg/L)
スクリーニング	139	4.2	--
スクリーニング 2	139	4.3	--
Day 252	139	3.8	--
Day 264	131 (NR 137-145 mmol/L)	3.2 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	57
Day 265	136 (NR 137-145 mmol/L)	3.5 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	86
Day 266	142 (NR 137-145 mmol/L)	4.2 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	51
Day 272	144 (NR 137-145 mmol/L)	4.3 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	3
Day 283	136	4.1	--

有害事象の記述：感染症

Day 255～260、被験者はグレード 2 の上気道感染症を経験したが、その時点では治験薬の投与を継続した。投与薬は、ドキシサイクリン及びコデイン／ジフェンヒドラミンであった。2014 年 2 月 12 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 264 日目、被験者はグレード 3 の感染症（特定不能）のため入院した。被験者は、全身の疲労を経験し、体温が 39℃であった。被験者は緊急治療室に移された。同日の院内でのバイタルサインは、血圧 97/71 mmHg、心拍数 95 bpm 及び体温 37.3℃であった。尿培養は細菌について陽性であったが、更なる培養の際に特異的細菌は認められなかった。胸部 X 線写真及び超音波検査は感染症の徴候を示さなかった。感染症の原因は依然として不明であった。関連する臨床検査値は、白血球数 7.7 Gi/L（NR 3.4～8.2 Gi/L）、総好中球数 6.62 Gi/L（NR 1.60～7.4 Gi/L）、血小板数 155 Gi/L（NR 150～360 Gi/L）、ナトリウム 131 mmol/L（NR 137～145 mmol/L）、カリウム 3.2 mmol/L（NR 3.3～4.9 mmol/L）及び C-反応性タンパク質 57 mg/L（NR 0～10 mg/L）であった。Day 264、感染症のため、dabrafenib の用量を 1 日 150 mg に減らし、Day 265、dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。被験者は、抗生物質の静脈内投与を継続するため、院内の感染症治療部門に移された。投与薬は、オセルタミビル、静脈内セフロキシム及びアモキシシリンであった。Day 266、被験者は、アモキシシリンの経口投与を受けて退院した。発熱及び疲労は回復したし、被験者の C-反応性タンパク質量は減少し始めた（51 mg/L、NR 0～10 mg/L）。Day 273、感染症は回復したと報告された。Day 273、dabrafenib の

用量を 1 日 150 mg に減らし（感染症のため）、Day 274、1 日 300 mg に減らして投与を再開し、Day 274、trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、感染症が dabrafenib 及び trametinib 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：顔面浮腫
2014 年 4 月 5 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 316 日目、被験者はグレード 2 の顔面浮腫を発現した。Day 322、顔面浮腫のために治験薬の投与を中断した。顔面浮腫は、Day 366 のデータカットオフ（2014 年 4 月 17 日）後に回復したと報告された。データカットオフの時点で、dabrafenib 及び trametinib の投与を中断したが、データカットオフ後に再開した。

治験責任医師は、顔面浮腫が dabrafenib 及び trametinib 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
2013 年 5 月 25 日（Day 1）、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～263 及び 274～276、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 283～293、dabrafenib 毎日 200 mg（悪心のため減量）；
- Day 264（感染症のため減量）、273（感染症のため減量）、277（悪心のため減量）及び 309～321（上気道ウイルス感染が疑われるため減量）、dabrafenib 1 日 150 mg；
- Day 265～272（感染症のため）、278～282（悪心のため）、294～308（状気道ウイルス感染が疑われるため）及び 322 以降（顔面浮腫のため）、投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～264 及び 274～277、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 283～293、trametinib 毎日 1.5 mg（悪心のため減量）；
- Day 309～321、trametinib 毎日 1 mg（上気道ウイルス感染が疑われるため減量）；
- Day 265～273（感染症のため）、278～282（悪心のため）、294～308（状気道ウイルス感染が疑われるため）及び 322 以降（顔面浮腫のため）、投与を中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。データカットオフ時点で治験薬の投与を中断したが、データカットオフ後に再開した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、感染症とトラメチニブ及び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、感染症とトラメチニブ及び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、顔面浮腫とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06573（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0020967A, Z0020967B, Z0020967C
SAE - 基本語（グレード）：	感染症（グレード 3）、尿路感染（グレード 3）、感染症（グレード 3）

患者背景
皮膚、リンパ節及び両肺に転移した悪性黒色腫を有する 70 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、糖尿病、高血圧及び高コレステロール血症であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン時、及び Day 43 並びに 67 の感染症発現時の併用薬は、シンバスタチン、メトフォルミン、シタグリプチン、レルカニジピン、インスリングラルギン、ビソプロロール、アセチルサリチル酸、パラセタモール及びリシノプリルであった。
（レルカニジピンを除く）ベースライン投与薬に加え、Day 218 の感染症発現時の併用薬は、パントプラゾール、クロピドグレル及び硝酸イソソルビドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 43：B 型ナトリウム利尿ペプチドは 1090（NR 0～241、単位非提示）であった。CPK MB は 7.2 μg/L（NR 0～6 μg/L）であった。
Day 44：尿培養は陰性であった。
Day 45：血液培養は陰性であった。
Day 46：胸部 CT-血管造影は、塞栓の徴候を示さなかった。
Day 47：心エコーは正常で、収縮期駆出率も正常、心筋収縮は見かけ上正常であった。
Day 69：尿培養は大腸菌について陽性であった。血液培養は陰性であった。心電図及び胸部 X 線写真は正常であった。
Day 219：胸部 X 線写真は感染症の徴候を示さなかった。血液及び尿の培養は陰性であった。造影頭部 CT は正常であった。
Day 220：CPK MB は 6.5（NR 非提示）であった。
Day 221：神経学的検査は、完全な四肢運動を示したが、右下肢は依然としてわずかに脱力していた。
Day 224：オルソパントモグラフィーを行い、感染症の可能性のある部位が複数認められた。

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	ヘモグロビン (NR 125-170 Gi/L)	クレアチンホスホキナーゼ (NR 40-280 IU/L)
スクリーニング	7.0	5.14	132	--
Day 28	3.6	1.25	130	--
Day 43	9.6 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	7.48 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	132 (NR 134-167 Gi/L)	636
Day 44	8.5 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	--	120 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 45	7.3	4.75 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	115	--
Day 49	6.1 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	3.66 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	116 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 52	5.3 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	3.01 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	92 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 56	5.0 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	--	92 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 57	3.8	2.39	88	--
Day 69	9.1 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	7.44 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	82 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 70	9.8 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	7.46 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	81 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 71	8.5 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	6.64 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	93 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 72	6.5 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	--	104 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 73	4.0 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	--	98 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 74	5.4 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	--	102 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 81	5.6	3.39	109	--
Day 84	5.4 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	--	105 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 137	5.4	2.98	101	--
Day 198	3.5	1.82	111	--
Day 219	6.4 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	4.51 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	111 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 220	5.0 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	--	97 (NR 134-167 Gi/L)	1910
Day 221	4.1 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	2.16	106	1060
Day 222	4.6 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	--	104 (NR 134-167 Gi/L)	553
Day 224	5.4 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	3.14 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	109 (NR 134-167 Gi/L)	164
Day 227	5.5 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	3.25 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	108 (NR 134-167 Gi/L)	--
Day 234	5.9 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	3.63 (NR 1.6-7.4 Gi/L)	108 (NR 134-167 Gi/L)	--

	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)	カリウム (NR 3.4-5.4 mmol/L)	C-反応性タンパク質 (NR 0-10 mg/L)	トロポニン T (NR 0-15 ng/L)

スクリーニング	140	4.8	--	
Day 28	137	4.5	--	
Day 43	128 (NR 137-145 mmol/L)	4.1 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	150	280
Day 44	132 (NR 137-145 mmol/L)	4.1 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	140	
Day 45	131	3.8	116	
Day 49	137 (NR 137-145 mmol/L)	4.0 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	39	
Day 52	137 (NR 137-145 mmol/L)	4.0 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	7	
Day 56	137 (NR 137-145 mmol/L)	4.0 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	7	
Day 57	133	4.6	--	
Day 69	128 (NR 137-145 mmol/L)	4.4 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	110	45 (NR 非提示)
Day 70	129 (NR 137-145 mmol/L)	4.1 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	120	
Day 71	131 (NR 137-145 mmol/L)	4.2 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	120	
Day 72	134 (NR 137-145 mmol/L)	3.9 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	65	
Day 73	133 (NR 137-145 mmol/L)	3.8 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	28	
Day 74	133 (NR 137-145 mmol/L)	3.9 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	18	
Day 81	137	4.6	--	
Day 84	138 (NR 137-145 mmol/L)	4.6 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	--	
Day 137	137	4.1	--	
Day 198	135	4.2	--	
Day 219	134 (NR 137-145 mmol/L)	3.8 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	87	
Day 220	134 (NR 137-145 mmol/L)	4.1 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	64	
Day 221	135	3.7	32	
Day 222	137 (NR 137-145 mmol/L)	4.0 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	17	
Day 224	136 (NR 137-145 mmol/L)	4.1 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	12	
Day 227	138 (NR 137-145 mmol/L)	4.2 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	7	
Day 234	141 (NR 137-145 mmol/L)	4.0 (NR 3.3-4.9 mmol/L)	4	

有害事象の記述：感染症（初回発現）

Day 5～8 及び 22～24、被験者はグレード 1 の発熱を経験した（体温非提示）。Day 39、被験者は、脱力及び食欲不振を経験し始めた。被験者はその時点で治験責任医師に連絡しなかったが、Day 40、脱力及び食欲不振のため、自分自身で治験薬の投与を中断した。被験者の

全身状態は悪化し続けた。被験者は脱力を感じ、自身のアパートでもはや通常どおり動けなかった。また、被験者は悪寒に悩まされたが、体温を測定しなかった。
2013 年 8 月 13 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 43 日目、被験者はグレード 3 の感染症（特定不能）のために入院した。更に感染症のため、治験薬の投与を中断した。被験者は、発熱（38.1℃）及び全身疲労のため、緊急治療室に移された。同日のその他のバイタルサインは、血圧 147/92 mmHg 及び心拍数 79 bpm であった。被験者は、病巣感染又は疼痛のいかなる症状も示さなかった。関連する臨床検査値は、白血球数 9.6 Gi/L（NR 3.4～8.2 Gi/L）、総好中球数 7.48 Gi/L（NR 1.6～7.4 Gi/L）、ヘモグロビン 132 Gi/L（NR 134～167 Gi/L）、ナトリウム 128 Gi/L（NR 137～145 Gi/L）、カリウム 4.1 mmol/L（NR 3.3～4.9 mmol/L）、C-反応性タンパク質 150 mg/L（NR 0～10 mg/L）、B 型ナトリウム利尿ペプチド 1090（NR 0～241、単位非提示）、クレアチンホスホキナーゼ 636 IU/L（NR 40～280 IU/L）、CPK MB 7.2 μg/L（NR 0～6 μg/L）及びトロポニン T 280 ng/L（NR 0～15 ng/L）であった。クレアチンホスホキナーゼ増加は、固定により生じたと判断された。
被験者は、病院の腫瘍科病棟に移された。Day 44 の尿培養は陰性であった。Day 45 の血液培養は陰性であった。投与薬は、セフロキシム、皮下エノキサパリン、及びセファレキシンであった。被験者の発熱は、抗生物質の静脈内投与で回復した（体温非提示）。被験者のクレアチンホスホキナーゼ、トロポニン T 及び C-反応性タンパクの量も、ほぼ同時に正常化し始めた。Day 46、肺塞栓を除外するために胸部 CT-血管造影を行った。塞栓の徴候はなかった。Day 47、心筋梗塞を除外するために心エコーを行った。スキャン結果は正常で、収縮期駆出率も正常、心筋収縮は見かけ上正常であった。そのため、心臓が原因とは考えにくいと思われた。Day 47、セファレキシンが経口投与され（500 mg 1 日回）、被験者は退院した。Day 49、感染症は回復と報告された。同日の臨床検査結果は、正常値への更なる改善を示した。Day 58、感染症のため、用量をそれぞれ毎日 200 mg 及び 1.5 mg に減らして dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、感染症が dabrafenib 及び trametinib 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：尿路感染
2013 年 9 月 6 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 67 日目、被験者は入院につながるグレード 3 の尿路感染を発現した。被験者は、食欲不振及び疲労を経験した。Day 68、被験者はもはや正常に立ったり動いたりすることができなかった。同日、尿路感染のために治験薬の投与を中断した。Day 69、被験者は、発熱（39.1℃）及び全身疲労のために緊急治療室に移動した。その他のバイタルサインは、血圧 120/76 mmHg 及び心拍数 99 bpm であった。被験者は、病巣の神経学的異常及び症状のいずれも示さなかった。Day 69 の関連する臨床検査値は、白血球数 9.1 Gi/L（NR 3.4～8.1 Gi/L）、総好中球数 7.44 Gi/L（NR 1.6～7.4 Gi/L）、ヘモグロビン 82 Gi/L（NR 134～167 Gi/L）、ナトリウム 128 mmol/L（NR 137～145 mmol/L）、カリウム 4.4 mmol/L（NR 3.3～4.9 mmol/L）、C-反応性タンパク質 110 mg/L（NR 0～10 mg/L）及びトロポニン T 45（NR 非提示）であった。同日の尿培養は大腸菌に

ついて陽性であった。血液培養は陰性であった。心電図及び胸部 X 線写真は正常であった。投与薬は、静脈内セフロキシム、皮下エノキサパリン及びシプロフロキサシンであった。被験者は、貧血を治療するため、赤血球 2 単位の投与を更に受けた。発熱、脱力及び移動困難は尿路感染によるもので、抗生物質投与で回復した。急性相のタンパク濃度は、抗生物質の投与中に正常化した。Day 74、尿路感染は回復と報告され、被験者は同日退院した。Day 84、尿路感染のため、用量をそれぞれ毎日 150 mg 及び 1 mg に減らして dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、尿路感染が dabrafenib 及び trametinib 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：感染症（2 回目の発現）
Day 139～140、被験者はグレード 1 の発熱を経験した（体温非提示）。2014 年 2 月 4 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 218 日目、被験者は入院につながるグレード 3 の感染症（特定不能）を発現した。同日、被験者は、バスルームにおいて突然左下肢の脱力を感じた。それ以前、被験者は、下肢の脱力又はその他の神経学的症状を経験したことがなかった。被験者はバスルームから移動できなかったため、バスルームの床の上で一夜を過ごした。Day 219 の朝、被験者は救急車を呼ぶことができた。
緊急治療室への搬送時、被験者は引き続き下肢の脱力を経験していたが、疼痛、発熱、呼吸困難又はその他の症状はなかった。被験者は、病院の腫瘍科病棟に移された。同日のバイタルサインは、血圧 136/75 mmHg、心拍数 74 bpm 及び体温 36.7℃であった。Day 219 の関連する臨床検査値は、白血球数 6.4 Gi/L（NR 3.4～8.2 Gi/L）、総好中球数 4.51 Gi/L（NR 1.6～7.4 Gi/L）、ヘモグロビン 111 Gi/L（NR 134～167 Gi/L）、ナトリウム 134 mmol/L（NR 137～145 mmol/L）、カリウム 3.8 mmol/L（NR 3.3～4.9 mmol/L）及び C-反応性タンパク質 87 mg/L（NR 0～10 mg/L）であった。胸部 X 線写真は、感染症の徴候を示さなかった。血液及び尿の培養は陰性であった。脳の転移病巣及び急性虚血を除外するため、頭部の造影 CT を行ったところ、スキャンは正常であった。Day 220、被験者のクレアチンホスホキナーゼ濃度は 1910 IU/L（NR 40～280 IU/L）、CPK MB 濃度は 6.5（NR 非提示）であった。Day 221、感染症のために治験薬の投与を中断した。投与薬は、静脈内セフロキシム及びセファレキシンであった。C-反応性タンパク質の増加のため、抗生物質の投与を開始した。下肢の脱力は感染症と関係があると推定された。被験者の状態は抗生物質治療によって改善し、Day 221 の神経学的検査は下肢の完全な運動を示したが、右下肢は依然としてわずかに脱力していた。入院中、口腔検査の際にぐらついた歯と歯の状態の悪化が認められた。Day 224、オルソパントモグラフィーを行い、感染症の可能性のある部位が複数認められた。しかし、被験者の感染症の詳しい原因は確定しなかった。口腔外科医に相談したところ、今後の問題を予防するため、残っている歯をすべて抜くことを推奨した。Day 226、抜歯手術を行った。Day 227、感染症は回復したと報告され、被験者は同日退院した。その時点で、下肢の筋力はほぼ正常に戻った。C-反応性タンパク質は正常で（7 mg/L、NR 0～10 mg/L）、口腔粘膜は良好な状態にあった。Day 235、dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、感染症が dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 7 月 2 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～39、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 58～67、dabrafenib 毎日 200 mg（感染症のため減量）；
- Day 84～90、92～98、102～109、137～220 及び 235 以降、dabrafenib 毎日 150 mg（尿路感染のため減量）
- Day 40～57（感染症のため）、68～83（尿路感染のため）、91 及び 99～101（疲労のため）、110～136（多形紅斑及び左下肢の浮腫のため）及び 221～234（感染症のため）、投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～39、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 58～67、trametinib 毎日 1.5 mg（感染症のため減量）；
- Day 84～90、92～98、102～109、137～220 及び 235 以降、trametinib 毎日 1 mg（尿路感染のために減量）；
- Day 40～57（感染症のため）、68～83（尿路感染のため）、91 及び 99～101（疲労のため）、110～136（多形紅斑及び左下肢の浮腫のため）及び 221～234（感染症のため）、投与を中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、感染症とトラメチニブ及び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、感染症とトラメチニブ及び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、尿路感染とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06591（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0019949A, Z0019949B, Z0019949C
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 1）
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 1）

患者背景
左肺及び右腋窩リンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 39 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて関連病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおいて、被験者は外用クロルヘキシジン／ヒドロコルチゾンを使用していた。ベースライン投与薬に加え、被験者は、発熱の初回発現時に外用モメタゾンも使用していた。被験者は、発熱の 2 回目の発現時にも外用モメタゾンを使用しており、発熱の 3 回目の発現時にはセチリジン（PRN）も服用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 62：血液及び尿の培養は陰性であった。
Day 244：血液及び尿の培養は陰性であった。

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	血小板数 (NR 140-400 Gi/L)	C-反応性タンパク質 (NR 0-10 mg/L)
スクリーニング	5.4	2.46	196	--
Day 29	3.6	1.69	119	--
Day 34	2.7 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	1.09 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	88 (NR 150-360 Gi/L)	8
Day 35	2.4 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	1.15 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	70 (NR 150-360 Gi/L)	19
Day 36	2.8	0.61	86	33
Day 37	9.2 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	6.27 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	100 (NR 150-360 Gi/L)	15
Day 38	16.8 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	12.75 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	133 (NR 150-360 Gi/L)	--
Day 56	3.6	1.65	102	--
Day 61	3.1 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	1.89 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	67 (NR 150-360 Gi/L)	20
Day 62	3.2 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	0.9 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	72 (NR 150-360 Gi/L)	34
Day 63	13.8 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	9.97 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	86 (NR 150-360 Gi/L)	18
Day 64	10.3 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	6.62	102 (NR 150-360 Gi/L)	11
Day 84	3.2	1.11	126	--
Day 119	4.5	2.28	155	--
Day 244	4.3 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	2.5 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	131 (NR 150-360 Gi/L)	6
Day 245	4.4 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	1.37 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	137 (NR 150-360 Gi/L)	8
Day 246	4.4 (NR 3.4-8.2 Gi/L)	0.99 (NR 1.5-6.7 Gi/L)	123 (NR 150-360 Gi/L)	5

Day 253	5.2	2.43	217	--

有害事象の記述：発熱（初回発現）
Day 29、臨床検査結果はグレード 1 の好中球減少症を示した。2013 年 6 月 1 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 33 日目、被験者は発熱（体温 38.8℃）のため入院した。被験者の全身状態は良好で、インフルエンザ様症状及び下痢を否定した。Day 34、被験者の体温は 39.6℃（グレード 2）まで上昇した。同日の臨床検査結果は、血小板数 88 Gi/L（NR 150～360 Gi/L）、白血球数 2.7 Gi/L（NR 3.4～8.2 Gi/L）、総好中球数 1.09 Gi/L（NR 1.5～6.7 Gi/L）及び C-反応性タンパク質 8 mg/L（NR 0～10 mg/L）であった。Day 35、被験者の血小板数は 70 Gi/L（NR 150～360 Gi/L）に減少し、総好中球数は 1.15 Gi/L（NR 1.5～6.7 Gi/L）であった。Day 36 までに、被験者の総好中球数は 0.61 Gi/L（グレード 3）に減少し、フィルグラスチムの投与を開始した。Day 35、発熱のために dabrafenib の投与を中断し、Day 37、好中球減少症及び発熱のために trametinib の投与を中断した。投与薬は、静脈内セフロキシム、パラセタモール及びイブプロフェンであった。Day 38、発熱は回復したと報告され、被験者は同日退院した。Day 39、発熱のために用量をそれぞれ 1 日 200 mg 及び 1 日 1.5 mg に減らして dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的で、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：発熱（2 回目の発現）
2013 年 6 月 30 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 62 日目、被験者はグレード 2 の発熱（体温 40.0℃）のため再入院した。入院時の被験者の血圧は 119/60 mmHg であった。被験者はその他の症状を否定した。同日の臨床検査結果は、血小板数 72 Gi/L（NR 150～360 Gi/L）、白血球数 3.2 Gi/L（NR 3.4～8.2 Gi/L）及び総好中球数 0.9 Gi/L（NR 1.5～6.7 Gi/L）であった。血液及び尿の培養は陰性であった。Day 63 までに、被験者は熱が下がった（37.1℃）。臨床検査結果は、C-反応性タンパク質 18 mg/L（NR 0～10 mg/L）、白血球数 13.8 Gi/L（NR 3.4～8.2 Gi/L）、総好中球数 9.97 Gi/L（NR 1.5～6.7 Gi/L）及び血小板数 86 Gi/L（NR 150～360 Gi/L）であった。発熱のため、Day 62 に dabrafenib、Day 63 に trametinib の投与を中断した。投与薬は、静脈内タゾバクタム／ピペラシリン、静脈内セフトリアキソン、フィルグラスチム、パラセタモール、及びイブプロフェン（PRN）であった。Day 64、発熱は回復したと報告され、被験者は同日退院した。Day 65、dabrafenib（毎日 200 mg）及び trametinib（毎日 1.5 mg）の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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（3 回目の発現）
2013 年 12 月 29 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 244 日目、被験者はグレード 1 の発熱（体温 39℃）のため入院した。入院時の被験者の血圧は 146/80 mmHg であった。同

日の臨床検査結果は、血小板数 131 Gi/L（NR 150～360 Gi/L）、白血球数 4.3 Gi/L（NR 3.4～8.2 Gi/L）、総好中球数 2.5 Gi/L（NR 1.5～6.7 Gi/L）及び C-反応性タンパク質 6 mg/L（NR 0～10 mg/L）であった。血液及び尿の培養は陰性であった。発熱のため、Day 245 に dabrafenib の投与を中断したが、trametinib の投与は継続した。投与薬は、静脈内タゾバクタム／ピペラシリン、静脈内セフロキシム、及びパラセタモール（PRN）であった。Day 246、発熱は回復したと報告され、被験者は同日退院した。Day 249、用量を更に減らして（毎日 150 mg）dabrafenib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的で、trametinib とは無関係であると判断した。

被験者の状態
2013 年 4 月 30 日（Day 1）、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 22～34、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 39～61 及び 65～244、dabrafenib 毎日 200 mg（発熱のため減量）；
- Day 1～21（被験者のミス；治験実施計画書の逸脱）及び 249 以降（発熱のため減量）、dabrafenib 毎日 150 mg；
- Day 35～38（発熱及び好中球減少症のため）62～64 及び 245～248（発熱のため）投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～36、trametinib 毎日 2 mg daily；
- Day 39～62 及び 65 以降、trametinib 毎日 1.5 mg（発熱のため減量）
- Day 37～38（発熱及び好中球減少症のため）及び 63～64（発熱のため）、投与を中断した。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06652（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0017321A, Z0017321B, Z0017321C, Z0017321D
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、脱水（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）、皮膚有棘細胞

	癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）

患者背景
リンパ節及び肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 68 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、抑うつ症候群、静脈不全、ペニシリンアレルギー、ヨウ素アレルギー、ポビドン／ヨウ素アレルギー、左鎖骨下痛、大脳髄膜腫、閉経及び虫垂炎（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ジアゼパム、ジオスミン、エストラジオール、アルプラゾラム、モクロベミド、パラセタモール、カルシウム及びロペラミドであった。
ベースライン投与薬に加え、皮膚有棘細胞癌の初回発現時の併用薬は、アルベリン／シメチコン、パラセタモール、外用 Xerial、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、トラマドール及びニフロキサジドであった。
皮膚有棘細胞癌の 2 回目及び 3 回目の発現時の併用薬は、ジアゼパム、ロペラミド、カルシウム、ジオスミン、エストラジオール、モクロベミド及びアルプラゾラムであった。
脱水発現時の併用薬は、アルプラゾラム、ジアゼパム、カルシウム、モクロベミド、乳酸マグネシウム／ピリドキシン、パラセタモール／トラマドール、及び経皮リドカインであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 63：被験者は、左脚及び右膝の病変の切除を受けた。左脚下部外側の病変は、高分化型浸潤性角化型扁平上皮癌であることが確定した。最大直径は 10 mm、厚さは＜1 cm であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。右膝の病変は脂漏性角化症であった。
Day 93：被験者は 3 箇所の角化性病変の切除を受けた。右脚の病変は高分化型扁平上皮癌であることが確定した。最大直径は 15 mm であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。左大腿部の 2 箇所の病変は前癌性であった。
Day 169：右膝の病変の手術を行った。病変はステージ TisN0M0 のボーエン病であることが確定した。最大直径は 10 mm、厚さは上皮内のために評価できなかった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。
Day 235：血液培養及び便の培養の結果は陰性であった。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌（初回発現）
2012 年 9 月 18 日、vemurafenib の初回投与後 57 日目、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を有することが判明した。vemurafenib の投与を継続した。Day 63、被験者はフルオロウラシルの投与を受け、更に左脚及び右膝の病変の切除を受けた。左脚下部外側の病変は、高分化型浸潤性角化型扁平上皮癌であることが確定した。最大直径は 10

mm、厚さは＜1 cm であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。右膝の病変は脂漏性角化症であった。Day 63、皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が vemrafenib 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：皮膚有棘細胞癌（2 回目の発現）
2012 年 10 月 17 日、vemurafenib の初回投与後 86 日目、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を有することが判明した。vemurafenib の投与を継続した。Day 93、被験者はリドカイン／エピネフリンの投与を受け、3 箇所の角化性病変の切除を受けた。右脚の病変は、高分化型扁平上皮癌であることが確定した。最大直径は 15 mm であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。左大腿部の 2 箇所の病変は前癌性であった。Day 93、皮膚有棘細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌（3 回目の発現）
2012 年 12 月 10 日、vemurafenib の初回投与後 140 日目、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の上皮内扁平上皮癌を有することが判明した。vemurafenib の投与を継続した。Day 169、被験者は、詳細不明の局所麻酔薬の投与を受け、右膝の病変の手術を受けた。病変はステージ TisN0M0 のボーエン病であることが確定した。最大直径は 10 mm、厚さは上皮内のために評価できなかった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。Day 169、上皮内扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、上皮内扁平上皮癌が vemurafenib 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：脱水
2013 年 3 月 15 日、vemurafenib の初回投与後 235 日目、被験者はグレード 3 の脱水のため入院した。被験者は、更にグレード 2 の悪心、グレード 2 の嘔吐及びグレード 2 の下痢を有することが判明した。同日、血液培養及び便の培養から得た結果は陰性であった。vemurafenib の投与を継続した。被験者は、ラセカドトリル、ロペラミド（PRN）及びメトクロプラミドの投与を受けた。Day 236、脱水は回復と報告された。
治験責任医師は、脱水が vemurafenib 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 2012 年 6 月 24 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～281、vemurafenib 毎日 1920 mg。

Day 281 の投与後、疾患の進行のため vemurafenib の投与を中止した。Day 344～394、被験者は vemurafenib による抗癌療法の追跡調査を受けた（治験外）。Day 398、治験薬の最後の投与後 118 日目、被験者は試験対象疾患のために死亡した。

治験依頼者の見解：

皮膚有棘細胞癌及び脱水は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06659（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0017131A
SAE - 基本語（グレード）：	斑状丘疹状皮疹（グレード 3）
Withdrawal from Study Drug due to AE-Preferred Term (Grade):	斑状丘疹状皮疹（グレード 3）、肝細胞損傷（グレード 2）、そう痒症（グレード 2）、四肢痛（グレード 2）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	顔面浮腫（グレード 1）

患者背景

リンパ節及び左乳房に転移した表在拡大型黒色腫を有する 50 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連病歴は、右卵巣のセルトリ細胞腫（既往）、出血性卵胞嚢胞（既往）、悪心、乳房痛、線維腫（既往）及び嘔吐であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び斑状丘疹状皮疹発現時の併用薬は、ネオマイシン／ポリミキシン B／ナイスタチン膣剤であった。

肝細胞融解及び顔面浮腫発現時の併用薬は、プレドニゾン及び経皮ベタメサゾンであった。そう痒症及び足底痛発現時の併用薬はプレドニゾン、経皮ベタメサゾン、カリウム、ゾピクロン、ヒドロキシジン、パラセタモール及び経皮グリセリン／パラフィン／ワセリンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	アラニンアミノトランスフェラーゼ (NR 6-34 IU/L)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (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	13	15	53	<3
Day 13	116 (NR 0-34 IU/L)	120 (NR 0-31 IU/L)	--	--

	(3.4xULN)	(3.9xULN)		
Day 14	123 (NR 0-34 IU/L) (3.6xULN)	79 (NR 0-31 IU/L) (2.5xULN)	--	7 (NR 0-17 µmol/L)
Day 15	129 (NR 0-34 IU/L) (3.8xULN)	72 (NR 0-31 IU/L) (2.3xULN)	--	10 (NR 0-17 µmol/L)
Day 21	44 (NR 0-31 IU/L) (1.4xULN)	14 (NR 0-32 IU/L)	--	6 (NR 0-17 µmol/L)
Day 25	27 (NR 0-31 IU/L)	16 (NR 0-32 IU/L)	--	7 (NR 0-17 µmol/L)
Day 29	21	16	54	7

有害事象の記述

2012 年 9 月 22 日、vemurafenib の初回投与後 9 日目、被験者はグレード 3 の斑状丘疹状皮疹を発現した。Day 12、斑状丘疹状皮疹のため治験薬の投与を中断した。Day 13、被験者は斑状丘疹状皮疹のため入院した。同日、被験者はグレード 2 の発熱（39.7℃）、グレード 2 の肝細胞融解、グレード 1 の顔面浮腫及びグレード 1 の頻脈（心拍数報告なし）を発現した。顔面浮腫及び頻脈のため、更に治験薬の投与を中断した。同日の関連する臨床検査値は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 3.4×ULN 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 3.9×ULN であった。投与薬は、プレドニゾン、経皮ベタメサゾン、カリウム及びゾピクロンであった。Day 14、被験者の体温は 40℃であったが、発熱は同日回復と報告された（その後同日に 37.4℃）。Day 15、斑状丘疹状皮疹及び頻脈のために用量を毎日 720 mg に減らして vemurafenib の投与を再開した。

2013 年 9 月 29 日、vemurafenib の初回投与後 16 日目、被験者はグレード 2 のそう痒症、グレード 2 の足底痛及びグレード 2 の手掌痛を発現した。投与薬はヒドロキシジン、パラセタモール及び経皮グリセリン／パラフィン／ワセリンであった。斑状丘疹状皮疹及び頻脈は同日回復と報告され、被験者は退院した。

Day 17、斑状丘疹状皮疹、肝細胞融解、そう痒症及び足底痛のため治験薬の投与を中止した。Day 25、肝細胞融解は回復と報告された。同日のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは正常値範囲内であった。Day 28、顔面浮腫、そう痒症、足底痛及び手掌痛は回復と報告された。

Day 29～182、被験者は、vemurafenib による抗癌療法の追跡調査を受けた（治験外）。Day 29、被験者は、潮紅を伴うグレード 1 の顔面紅斑及び潮紅を伴うグレード 1 の頸部紅斑を発現したが、Day 122、いずれも回復した。

治験責任医師は、斑状丘疹状皮疹、肝細胞融解、顔面浮腫、そう痒症及び足底痛が vemurafenib 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 2012 年 9 月 14 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～11、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 15～16、vemurafenib 毎日 720 mg（斑状丘疹状皮疹及び頻脈のため減量）；
- Day 12～14、（斑状丘疹状皮疹、顔面浮腫及び頻脈のため）投与を中断した。

Day 17、斑状丘疹状皮疹、肝細胞融解、そう痒症及び足底痛のために治験薬の投与を中止した。被験者は、Day 29～182 には vemurafenib（治験外）、Day 197～251 には LGX 818、Day 277～298 には ipilimumab による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 298～302、被験者は左乳房及び腋窩への放射線療法を受けた。Day 317、治験薬の最後の投与後 302 日目、被験者は試験対象疾患のために死亡した。

治験依頼者の見解：

斑状丘疹状皮疹、肝細胞損傷、そう痒症、四肢痛及び顔面浮腫は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06664（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0019612A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（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）	疲労（グレード 3）、そう痒症（フレー度 2）、発熱（グレード 2）、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 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）

患者背景

右肺及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 69 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおいて関連病歴は報告されなかった。スクリーニング時、B 型及び C 型肝炎ウイルスの血清検査は陰性であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び疲労増大発現時の併用薬は、レボチロキシン及びアルプラゾラムであった。発熱及びそう痒症発現時、被験者は発熱予防のためにパラセタモール 1000 mg PRN も服用していた。

ベースライン薬剤に加え、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加発現時の併用薬は、静脈内フルコナゾール及び静脈内パラセタモールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	6.4	4.10
Day 28	4.1	1.60
Day 168	6.6	4.85

Day 189	3.3	1.91
Day 196	7.1	4.79

	アラニンアミノトランスフェラーゼ (NR 6-32 IU/L)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (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	13	21	68	6
Day 28	17	29	83	4
Day 168	14	22	176 (1.4xULN)	5
Day 189	89 (2.8xULN)	171 (5.0xULN)	768 (6.2xULN)	24 (1.1xULN)
Day 196	40 (1.3xULN)	32	567 (4.6xULN)	10

有害事象の記述

2013 年 4 月 21 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 180 日目、被験者はグレード 2 の発熱のため入院した（体温非提示）。同日、被験者は更に非重篤グレード 2 のそう痒症及びグレード 1 の悪寒を発現した。そう痒症に対する投与薬は、局所ドキセリル及びデスロラタジンであった。Dau 189、被験者は発熱に対して静脈内パラセタモールの投与を受け、発熱は同日回復と報告された。更に Day 189、臨床検査結果はアラニンアミノトランスフェラーゼ 2.8×ULN（グレード 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 5.0×ULN（グレード 3）、アルカリホスファターゼ 6.2×UNR（グレード 3）及び総ビリルビン 1.1×ULN（グレード 1）であった。Day 190、疲労増大（Day 133～190、グレード 3）、そう痒症、発熱及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のために dabrafenib 及び trametinib の投与を中止し、これらの徴候及び症状は過敏性肝炎と判断された。翌日（Day 191）、被験者は退院した。Day 196、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は回復と報告され、Day 206、そう痒症は回復と報告された。

治験責任医師は、疲労増大、そう痒症、発熱及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 10 月 24 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～189、dabrafenib 毎日 300 mg；

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～189、trametinib 毎日 2 mg。

Day 190、疲労増大、そう痒症、発熱及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験（追跡調査）を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱、疲労、そう痒症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06672（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0016905B, Z0016905C, Z0016905E, Z0016905F, Z0016905G
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）、消化管感染（グレード 3）、疲労（グレード 3）、失神（グレード 2）、駆出率減少（グレード 2）、斑状丘疹状皮疹（グレード 3）、紫斑（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）、駆出率減少（グレード 2）

患者背景
脾臓、肝臓、右肺及びリンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 75 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、グレード 2 の高血圧、卵巣嚢胞、結節摘出（既往）、便秘及び黒色腫切除（足）（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン時、被験者はペリンドプリルを服用していた。
発熱及び消化管感染発現時、ペリンドプリルに加え、被験者はジョサマイシンを服用していた。
疲労発現時の併用薬は、エスオメプラゾール、塩化カリウム、外用フシジン酸、トラマドール及びペリンドプリル／インダパミドであった。
失神発現時の併用薬は、エスオメプラゾール、塩化カリウム及びペリンドプリル／インダパミドであった。
失神発現時の薬剤に加え、LVEF 減少、斑状丘疹状皮疹及び紫斑性皮疹発現時の併用薬はブロマゼパム、アトルバスタチン及びアセチルサリチル酸であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 44：血液培養は陰性であった。
Day 45：尿培養は陰性であった。
Day 46：胸部及び腹部の CT スキャンは、腸間膜組織及び腎臓の浸潤を示した。
Day 47：C-反応性タンパク質は 65.0 mg/L（NR 0～5.0 mg/L）であった。
Day 53：便の培養は陰性であった。C-反応性タンパク質は 99 mg/L（NR 0～5 mg/L）であった。

Day 56：C-反応性タンパク質は 85 mg/L（NR 非提示）であった。CT スキャンは部分奏効を示した。
Day 119：脳波は正常であった。
Day 135：脳の MRI は正常であった。
Day 138：大動脈上部のドップラー検査は、頸動脈症を示した。
Day 141：C-反応性タンパク質は 158 mg/L（NR 0～5 mg/L）であった。

	白血球数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	5.6	3.50
Day 28	6.0	3.27
Day 56	7.6	6.27
Day 84	7.2	5.33
Day 112	5.5	3.88
Day 138	3.9	2.22
Day 141	5.7	3.45

心エコー	LVEF (正常値範囲下限 55%)	所見
スクリーニング	72%	正常
Day 28	79%	正常
Day 84	79%	正常
Day 165	55%	異常かつ臨床的に意義がある
Day 176	69%	正常
Day 202	60%	正常

有害事象の記述：発熱及び消化管感染
2012 年 10 月 6 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 44 日目、被験者はグレード 3 の発熱（40.2℃）及びグレード 3 の消化管感染のため入院した。被験者は更に嘔吐及び下痢を経験し、臨床検査結果は C-反応性タンパク質の増加を示した。消化管感染の診断は身体検査及び被験者の症状に基づいて行った。Day 44 の血液培養及び Day 45 の尿培養は陰性であった。発熱のため、Day 45 に trametinib、Day 46 に dabrafenib の投与を中断した。Day 46、胸部及び腹部の CT スキャンは腸間膜組織及び腎臓の浸潤を示した。Day 47、C-反応性タンパク質は 65.0 mg/L（NR 0～5.0 mg/L）であった。投与薬は、シプロフロキサシン、パラセタモール（6 時間ごとに 1 G）、皮下セフトリアキソン、エスオメプラゾール及びスメクタイトであった。Day 48、被験者はまず退院し、同日 dabrafenib の投与を再開し、Day 49 に trametinib の投与を再開した。被験者は引き続き発熱を示した（Day 50、39.5℃及び Day 52、38.3℃）。Day 52、被験者はグレード 3 の間欠性高血圧を発現した（Day 53、165/100 mmHg）。
Day 53、被験者は発熱及び消化管感染のため再入院した。同日の便の培養は陰性であった。臨床検査結果は、C-反応性タンパク質増加（99 mg/L、NR 0～5 mg/L）であった。被験者の体温は Day 54 に 39.8℃、Day 55 に 39.6℃であった。Day 56、CT スキャンは部分奏効を示した。被験者は引き続き発熱していた（Day 60、体温最高 39.2℃）。投与薬は、プレドニゾロン、メトクロプラミド、カリウム、トラマドール、フルコナゾール及びオンダンセトロンで

あった。Day 61、グレード 3 の間欠性高血圧のために dabrafenib の投与を中断したが、trametinib の投与は継続した。Day 61、発熱は回復と報告され（体温 36.5℃）、Day 63、dabrafenib の投与を再開した。Day 65、消化管感染は回復と報告され、被験者は同日退院した。Day 69、発熱予防のためにパラセタモール 1 g 6 時間毎の投与を開始した。
Day 139 及び 140、被験者はグレード 2 の発熱（体温非提示）を経験した。投与薬は、静脈内パラセタモール（1 g 6 時間毎）であった。Day 139、発熱のために dabrafenib の投与を中断し、Day 141、発熱のために用量を減らして（毎日 150 mg）再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。消化管感染は dabrafenib または trametinib のいずれとも無関係であった。消化管感染も発熱の推定原因であった。

有害事象の記述：疲労
2012 年 10 月 30 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 68 日目、被験者はグレード 3 の疲労のため入院した。同日、被験者はグレード 2 の難聴を経験した。疲労及び難聴のため、Day 68 に trametinib、Day 69 に dabrafenib の投与を中断した。臨床検査結果は、グレード 1 の鉄減少（4.7 μmol/L、NR 6.6～26.0 μmol/L）であった。投与薬はフマル酸第一鉄であった。Day 71、用量を減らして（毎日 200 mg）dabrafenib の投与を再開し、Day 72、用量を減らして（毎日 1.5 mg）trametinib の投与を再開したが、いずれの減量も疲労及び難聴のためであった。Day 75、疲労は回復と報告された。

治験責任医師は、疲労が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。治験責任医師は、疲労は鉄欠乏よりも治験薬により生じた可能性が高いと判断した。

有害事象の記述：失神
2012 年 12 月 17 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 116 日目、被験者は、グレード 2 の失神（10 分ずつ 3 回）を経験し、Day 118 の入院につながった。被験者は更にグレード 1 の嘔吐を経験した。Day 119、失神のために治験薬の投与を中断した。同日の脳波は正常であった。薬剤は投与しなかった。Day 119、失神は回復と報告された。Day 135、脳の MRI は正常であった。Day 138、大動脈上部のドップラー検査は頸動脈症を示した。同日、dabrafenib の投与を再開し、Day 139、trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、失神が dabrafenib 又は trametinib 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：駆出率減少
2013 年 2 月 4 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 165 日目、LVEF 絶対値がベースラインと比較して臨床的に意義のあるグレード 2 の＞10%の減少を示した。同日の心エコーは異常かつ臨床的に意義のある 55%の LVEF（正常値範囲下限 55%）を示し、これは被験者のベースライン LVEF 72%と比較して絶対値が 17%減少した。Day 166、LVEF 減少のために

治験薬の投与を中断した。Day 167 の心臓専門医の診察は、被験者が非閉塞性左心室肥大を有すると診断した。Day 176、心エコーは正常で LVEF は 69%、LVEF 減少は同日回復と報告された。Day 176、dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した（LVEF 減少のため、用量を毎日 1 mg に減らした）。Day 202 の心エコーは正常で、LVEF 60%（正常値範囲下限 50%）を示した。

治験責任医師は、LVEF 減少が trametinib により生じた可能性は合理的で、dabrafenib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：斑状丘疹状皮疹、紫斑
Day 205、疾患の進行のため治験薬の投与を中止した。Day 207、被験者は vemurafenib による抗癌療法（治験外）の追跡調査を開始した。2013 年 3 月 27 日（Day 216）、dabrafenib 及び trametinib の最後の投与後 13 日目、被験者はグレード 3 の斑状丘疹状皮疹及びグレード 3 の紫斑性皮疹のために入院した。被験者には静脈内アモキシシリン・クラブラン酸、静脈内デキスクロルフェニラミン、デスロラタジン及び外用ベタメサゾンを投与した。Day 231、斑状丘疹状皮疹及び紫斑性皮疹は回復と報告された。

治験責任医師は、斑状丘疹状皮疹及び紫斑性皮疹が dabrafenib または trametinib により生じた可能性は合理的になく、発疹は vemurafenib と関係がある可能性があると判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 8 月 24 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～13、15～45、48～60 及び 63～68、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 71～118 及び 138、dabrafenib 毎日 200 mg（疲労のため減量）；
- Day 141～165 及び 176～204、dabrafenib 毎日 150 mg（発熱及び C-反応性タンパク質増加のために減量）；
- Day 14（卵巣嚢胞の切除のため）、46～47 及び 61～62（発熱のため）、69～70（難聴及び疲労のため）、119～137（失神のため）、139～140（発熱のため）及び 166～175（LVEF の絶対値のベースラインから＞10%の減少のため）、投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～13、15～44 及び 49～67、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 72～118 及び 139～165、trametinib 毎日 1.5 mg（疲労のため減量）；
- Day 176～204、trametinib 毎日 1 mg（LVEF 減少のため減量）；
- Day 14（卵巣嚢胞の切除のため）、45～48（発熱のため）、68～71（難聴及び疲労のため）、119～138（失神のため）及び 166～175（LVEF 減少のため）、投与を中断した。

Day 205、疾患の進行のために治験薬の投与を中止した。被験者は、Day 207～484 に vemurafenib（治験外）、Day 501 以降に dabrafenib（治験外）による抗癌療法の追跡調査を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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、発熱とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師の意見同様、消化管感染、失神、斑状丘疹状皮疹及び紫斑とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師の意見同様、疲労とトラメチニブ及び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、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。

治験責任医師の意見同様、駆出率減少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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06673（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0018417A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 3）[a]
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 3）[a]

[a] 治験責任医師によってグレード 2 と報告された。

患者背景

リンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 34 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連病歴は、右肩甲骨黒色腫の第二次手術（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおいて併用薬はなかった。

LVEF 減少発現時の併用薬は、ロペラミドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

スクリーニング～Day 82：治験責任医師によると、心電図は正常であった。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限	所見

	55%)	
スクリーニング	70%	正常
Day 26	63%	異常であるが臨床的意義はない。
Day 82	49%	異常かつ臨床的意義がある
Day 96	56%	正常
Day 106	58%	正常

有害事象の記述

2012 年 11 月 26 日、dabrafenib 及び trametinb の初回投与後 82 日目、心エコーを行ったところ、LVEF 絶対値がベースラインと比較して臨床的に意義のあるグレード 3 の＞10%の減少を示した（LVEF 49%；スクリーニング LVEF 70%）。治験責任医師によると、心エコーは異常かつ臨床的に意義があると判断された。バイタルサインは、血圧 117/92 mmHg であった。Day 83、LVEF の減少のために dabrafenib の投与を中断した。Day 96、LVEF 絶対値のベースラインから＞10%の減少は回復と報告された（LVEF 56%；心エコーは正常であった）。同日 dabragenib 及び trametinib の投与を再開した（毎日 1.5 mg に減量した）。

治験責任医師は、LVEF 絶対値のベースラインから＞10%の減少が trametinib により生じた可能性は合理的で、dabrafenib とは無関係であると判断した。

被験者の状態

被験者は 2012 年 9 月 6 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～82 及び 96～106、dabrafenib 毎日 300 mg；
- Day 83～95、（LVEF の減少のため）投与を中断した

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～82、trametinib 毎日 2 mg；
- Day 96～106、trametinib 毎日 1.5 mg（LVEF の減少のために減量）；
- Day 83～95、（LVEF の減少のために）投与を中断した。

Day 107、疾患の進行のために治験薬の投与を中止した。被験者は、Day 132～219 に dcarbazine、Day 231～300 に ipilimumab、Day 435～449 に fotemustine、及び Day 447～461 に cytarabine による抗癌療法の追跡調査を受けた。Day 275~292、被験者は脳への放射線療法を受けた。Day 510、治験薬の最後の投与後 405 日目、被験者は試験対象疾患のために死亡した。

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。

治験責任医師の意見同様、駆出率減少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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06681（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 毎日 2 mg）
安全性データベース管理番号：	Z0017355A
SAE - 基本語（グレード）：	低ナトリウム血症（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）	食欲減退（グレード 1）、うつ病（グレード 1）、大腸菌性尿路感染（グレード 2）、低ナトリウム血症（グレード 3）、静脈炎（グレード 2）、再分極障害（グレード 1）

患者背景

肺及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 87 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおいて報告された関連病歴は、不安、心房細動、カルシウム欠乏、持続性不整脈、てんかん、高脂血症、高血圧及び外頸静脈血栓症（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬は、アセブタロール、カルシウム／ビタミン D、フレカイニド、ヒドロクロロチアジド／オルメサルタン、レルカニジピン、オキサゼパム、フェノバルビタール、シンバスタチン及びトリアムシノロンであった。

低ナトリウム血症発現時の併用薬は、ベースライン投与薬に加え、イルベサルタン及びチンザパリンであった。

治験薬投与中止時の併用薬は、先のすべての薬剤に加え、ナトリウムサプリメント及びアモキシシリン／クラブラン酸塩であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)
スクリーニング	132
Day 29	131
Day 52（概算値）	127（NR 非提示）
Day 117	134

有害事象の記述

2012 年 9 月（期日不明）、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後少なくとも 6 日目、被験者はグレード 1 のうつ病及びグレード 1 の食欲喪失を発現した。2012 年 10 月 17 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 52 日目、被験者はグレード 3 の低ナトリウム血症（2012 年 10 月、ナトリウム 127 mmol/L、NR 非提示）のために入院した。被験者は更にグレード 2 の静脈炎、グレード 1 の再分極障害、グレード 2 の右近位静脈血栓症、及びグレード 2 の大腸菌性尿路感染を発現した。Day 53、被験者はうつ病、食欲喪失、低ナトリウム血

症、静脈炎、再分極障害及び尿路感染のために治験薬の投与を永久的に中止した。被験者は、うつ病に対してアルプラゾラム及びミルタザピン、低ナトリウム血症に対してナトリウム、尿路感染に対してアモキシシリン／クラブラン酸塩の投与を受けた。Day 66、低ナトリウム血症は回復と報告され、Day 76、尿路感染は回復と報告され、Day 117、食欲喪失、静脈炎、再分極障害は回復と報告されたが、Day 209 の患者の死亡時にも、うつ病は回復しなかった。

治験責任医師は、うつ病、食欲喪失、低ナトリウム血症、静脈炎、再分極障害及び大腸菌性尿路感染が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 8 月 27 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Dau 1~52、dabrafenib 毎日 300 mg；

更に以下の投与を受けた：

- Day 1～52、trametinib 毎日 2 mg。

Day 53、うつ病、食欲喪失、低ナトリウム血症、静脈炎、再分極障害及び大腸菌性尿路感染のために治験薬の投与を中止した。Day 209、治験薬の最後の投与後 158 日目、被験者は試験対象疾患のために死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、食欲減退、うつ病、大腸菌性尿路感染、低ナトリウム血症、静脈炎及び再分極障害とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06714（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0018361A
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）

患者背景
肺及び肝臓に転移した表在拡大型黒色腫を有する 81 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおいて報告された関連病歴は、ボーエン病、高血圧、肩関節症、良性前立腺肥大症、左季肋部痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、痛風、僧帽弁不全、不整脈及び右鼠径ヘルニア（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、パラセタモール、ラクツロース、パンクレアチン、デュタステリド、ヒドロクロロチアジド／ラミプリル、アロプリノール、ランソプラゾール、アテノロール、アセチルサリチル酸、フレカイニド及びトラマドールであった。
扁平上皮癌発現前、パラセタモール及びトラマドールの投与を中止した。その他のベースライン投与薬は、扁平上皮癌発現時も継続していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 91：組織診断結果は、高分化型扁平上皮癌、ステージ T1N0M0 を確認した。最大直径は 7 mm、厚さは不明であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。RAS 変異試験は行わなかった。

有害事象の記述
2012 年 12 月 10 日、vemurafenib の初回投与後 56 日目、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌を有することが判明した。vemurafenib の投与を継続した。Day 84、右腕の病変の切除を行い、扁平上皮癌は同日回復と報告された。Day 91、組織検査結果は、高分化型扁平上皮癌、ステージ T1N0M0 を確認した。最大直径は 7 mm、厚さは不明であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。RAS 変異試験は行わなかった。

治験責任医師は、扁平上皮癌が vemurafenib 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 2012 年 10 月 16 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の投与を受けた：

- Day 1～27、vemurafenib 毎日 1920 mg；
- Day 28～224、vemurafenib 毎日 1440 mg（無食欲、味覚異常、紅斑性丘疹状皮疹及び疣状乳頭腫のために減量）。

Day 224 の投与後、疾患の進行のために vemurafenib の投与を中止した。Day 253～265、被験者は特定されていない部位への定位放射線療法を受けた。Day 320、治験薬の最後の投与後 97 日目、被験者は試験対象疾患のために死亡した。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06732（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）

安全性データベース管理番号	Z0021415A
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）：	悪性黒色腫（グレード 3）

患者背景
肺に転移した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の報告はなし。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はなし。
右肩後方の黒色腫発現時の併用薬は、アセトアミノフェンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 225：右肩後方から切除した病変の組織学的検査の結果、非潰瘍性、退行性表在拡大型黒色腫（0.37 mm；T1N0M0 期）が示された。

有害事象の記述
2013 年 3 月 11 日、vemurafenib の初回投与から 57 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の右肩後方の黒色腫であることが認められた。その時点で、既存の先天性母斑の色素沈着性陥凹部に変化が認められた。この変化は最近数ヵ月間に起きたものであった。治験薬の投与は継続した。Day 225、右肩後方の黒色腫を外科的に切除した。組織学的検査の結果、非潰瘍性、退行性表在拡大型黒色腫（0.37 mm；T1N0M0 期）が示された。神経周囲浸潤や血管侵襲はなく、黒色腫に対する放射線療法又は化学療法は実施しなかった。同日、右肩後方の黒色腫は回復と報告された。

治験責任医師は、右肩後方の黒色腫が vemurafenib 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、2013 年 1 月 14 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～15 であった。
- 用量 1440 mg/日（主に毛包性の斑状丘疹状発疹による減量）が Day 22 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 16～21（主に毛包性の斑状丘疹状発疹）であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

悪性黒色腫は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06734（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0019211A
SAE - 基本語（グレード）：	肝炎（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）：	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

骨及び肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 54 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の報告はなし。肝疾患に関連する身体疾患の病歴はなし。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬は、フェンタニルであった。

事象発現時の併用薬は、尿素外用剤、ナプロキセン及びトラマドールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 57：肝臓の超音波検査は正常であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	5.4	3.85
Day 31	6.0	4.35
Day 57	6.6	5.19

	C－反応性蛋白（NR：0～6 mg/L）
Day 64	127
Day 68	49
Day 82	11

	ALT（NR：6～43 IU/L）	AST（NR：11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：35～131 IU/L）	総ビリルビン（NR：3～21 µmol/L）	GGT（NR：10～61 IU/L）
スクリーニング	18	17	101	7	35
Day 15	25	19	147	13	53

			（1.1×ULN）		
Day 31	24	23	174（1.3×ULN）	15	61
Day 57	345（8.0×ULN）	190（5.3×ULN）	483（3.7×ULN）	34（1.6×ULN）	416（6.8×ULN）
Day 58	348（NR：0～45 IU/L）（7.7×ULN）	162（NR：0～35 IU/L）（4.6×ULN）	450（NR：0～135 IU/L）（3.3×ULN）	41（NR：0～17 µmol/L）（2.4×ULN）	408（NR：0～55 IU/L）（7.4×ULN）
Day 60	275（NR：0～45 IU/L）（6.1×ULN）	133（NR：0～35 IU/L）（3.8×ULN）	514（NR：0～135 IU/L）（3.8×ULN）	44（NR：0～17 µmol/L）（2.6×ULN）	514（NR：0～55 IU/L）（9.3×ULN）
Day 64	153（NR：0～45 IU/L）（3.4×ULN）	74（NR：0～35 IU/L）（2.1×ULN）	540（NR：0～135 IU/L）（4.0×ULN）	36（NR：0～17 µmol/L）（2.1×ULN）	--
Day 65	137（3.2×ULN）	83（2.3×ULN）	704（5.4×ULN）	24（1.1×ULN）	--
Day 68	100（NR：0～45 IU/L）（2.2×ULN）	57（1.6×ULN）	577（NR：0～135 IU/L）（4.3×ULN）	24（NR：0～17 µmol/L）（1.4×ULN）	--
Day 82	27（NR：0～45 IU/L）	26（NR：0～35 IU/L）	285（NR：0～135 IU/L）（2.1×ULN）	11（NR：0～17 µmol/L）	255（NR：0～55 IU/L）（4.6×ULN）

	C 型肝炎 RNA	B 型肝炎表面抗原	B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体	アセトアミノフェン・システイン付加物	抗核抗体スクリーング	F アクチン（平滑筋）IgG	肝腎ミクロソーム抗体 IgG
スクリーニング	未検出	陰性	陰性	--	--	--	--
Day 65	--	--	--	未検出	陽性	9 U（NR：非提示）	3 U

有害事象の記述

Day 15、グレード 1 の足、手及び肩の関節痛が発現し、Day 53、グレード 2 の視力低下（霧視）が発現した。眼検査を実施した結果、医師は、老視の始まりかもしれいないと結論付けた。

2013 年 3 月 25 日、vemurafenib の初回投与から 57 日後、被験者は、グレード 3 の熱性肝炎のため入院した。同日、グレード 3 の黄疸性胆汁うっ滞が発現した。関連する検査値は、ALT 8.0×ULN（グレード 3）、AST 5.3×ULN（グレード 2）、アルカリホスファターゼ 3.7×ULN（グレード 2）、総ビリルビン 1.6×ULN（グレード 2）、GGT 6.8×ULN（グレード 3）、白血球数 6.6 Gi/L（NR：3.8～10.7 Gi/L）、総好中球数 5.19 Gi/L（NR：1.96～7.23 Gi/L）であった。Day 57 の肝臓超音波検査が正常であったため、肝生検は実施しなかった。事象が発現する前の週、被験者は食事の大きな変更を実施しておらず、アルコールも摂取していなかった。Day 58、総ビリルビンは 2.4×ULN に増加した。同日のバイタルサインは、

血圧 128/80 mmHg、心拍数 79 bpm、体温 37.7℃であった。Day 58、熱性肝炎のため治験薬の投与を中止した。Day 68、熱性肝炎は回復と報告された。

治験責任医師は、熱性肝炎が vemurafenib 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、2013 年 1 月 28 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～57 であった。

Day 58、熱性肝のため炎治験薬の投与を中止した。Day 85～134、被験者は、vemurafenib による追加の抗癌療法を受け（治験外）、Day 173～256 に MK3475 による治療を受け、Day 261～385 頃までは dabrafenib による治療を受けた。Day 385、治験薬最終投与から 329 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：
　肝炎は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06738（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0022082A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（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）：	胸痛（グレード 1）、呼吸困難（グレード 2）、駆出率減少（グレード 3）
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 3）

患者背景
腹膜、右肺、皮下組織及び左副腎に転移した悪性黒色腫を有する 73 歳のヒスパニック系女性。

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 の高血圧及び疲労であった。心臓事象の病歴はなし。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、カルシウム＋ビタミン D 合剤、アセトアミノフェン、エソメプラゾール及びヒドロクロロチアジドであった。

症候性 LVEF 低下発現時の併用薬は、カルシウム＋ビタミン D 合剤、アセトアミノフェン、ヒドロクロロチアジド、Dexeryl 外用剤、ビスマス、carbomer＋thiomersal 合剤及びマクロゴールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

心エコー像	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見	ECG
スクリーニング	58%	正常	正常
Day 33	62%	正常	--
Day 82	57%	正常	--
Day 167	60%	正常	異常、臨床的に意義がある
Day 251	53%	異常、臨床的に意義はない	正常
Day 329	55%	異常、臨床的に意義はない	--
Day 419	26%	異常、臨床的に意義がある	異常、臨床的に意義はない
Day 434	50%	異常、臨床的に意義はない	正常
Day 448	55%	正常	正常

有害事象の記述

2014 年 2 月 4 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 419 日後、心エコー検査を実施したところ、ベースライン（58%）と比べて臨床的に意義のあるグレード 3 の症候性 LVEF 低下（26%）（正常値範囲下限：55%）が示された。症状として、2 週間に渡るグレード 1 の胸郭痛及びグレード 2 の呼吸困難が認められた。同日の 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 419 のバイタルサインは、血圧が 163/77 mmHg、心拍数が 64 bpm であった。同日、ramipril 及びビソプロロールの投与を開始した。Day 420、症候性 LVEF 低下、胸郭痛及び呼吸困難のため、治験薬の投与を中止した。心カテーテルは実施しなかった。Day 434 の心エコー再検査で LVEF は 50%であった。Day 448 の心エコー像は正常であった（LVEF：55%）。同日、LVEF 低下は回復と報告されたが、胸郭痛及び呼吸困難は未回復であった。

治験責任医師は、症候性 LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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、2012 年 12 月 13 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～419 であった。

同時に、trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～419 であった。

Day 420、症候性 LVEF 低下、胸郭痛及び呼吸困難のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06742（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0022517A
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）

患者背景
不明の組織によるリンパ節及び乳房転移を有する 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、頚部痛、腹痛、背部痛及び抑うつ症候群であった。

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、トラマドール、エチニルエストラジオール＋レボノルゲストレル及び venlafaxine であった。
微小浸潤型類表皮癌の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、シアバター配合 allantoin 外用剤、カルメロース点眼薬及びクロモグリク酸があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 372：病理検査報告により、類表皮癌（T1N0M0 期）が確認された。グレードは評価できなかった。処置に関する報告はなし。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。

有害事象の記述
2014 年 1 月 29 日、vemurafenib の初回投与から 338 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の微小浸潤型類表皮癌であることが認められた。同日、右前腕に角化性病変が観察された。Vemurafenib の投与は継続した。Day 366、病変の全摘を実施すると、同日、微小浸潤型類表皮癌は回復と報告された。Day 372 の病理検査報告により、類表皮癌（T1N0M0 期）が確認された。グレードは評価できなかった。処置に関する報告はなし。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。

治験責任医師は、微小浸潤型類表皮癌が vemurafenib 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、2013 年 2 月 26 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1 から投与継続中であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06757（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0022518A
SAE - 基本語（グレード）：	肝細胞損傷（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）：	肝細胞損傷（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	肝細胞損傷（グレード 3）

患者背景
リンパ節（腸間膜腺肥大）に転移した結節性黒色腫を有する 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、不安、胆汁うっ滞、ALT 増加（グレード 2）、AST 増加（グレード 1）、GGT 増加（グレード 2）、白血球増加症、高血圧及び坐骨神経痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、アムロジピン、ヒドロキシジン及びバルサルタンであった。
肝細胞融解発現時の併用薬は、ベタメタゾン皮内用、ヒドロキシジン、lercanidipine 及びバルサルタンであった。
治験薬投与中止時の併用薬は、ベタメタゾン皮内用、ヒドロキシジン及びバルサルタンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

スクリーング：C 型肝炎陰性であった。

Day 317：アルブミンは 34 g/L（NR：33～49 g/L）であった。

Day 344：ハンタウイルス感染及びレプトスピラ症の血清学的検査陰性であった。

Day 346：B 型、C 型及び E 型肝炎並びに HIV 陰性であった。

Day 351：腹部及び骨盤の超音波検査により、疑われるものは何もないことが確認された。

Day 364：肝臓の MRI 胆道膵管造影により、疑われるものは何もないことが確認された。

Day 400：C 型肝炎陰性であった。アルブミンは 38 g/L（NR：33～49 g/L）、INR は 1（NR：0.8～1.2）であった。

	ALT（NR：6～43 IU/L）	AST（NR：11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：35～131 IU/L）	総ビリルビン（NR：3～21 µmol/L）	GGT（NR：10～61 IU/L）
スクリーニング	99（2.3×ULN）	--	173（1.3×ULN）	5	224（3.7×ULN）
スクリーング 2	73（1.7×ULN）	28	168（1.3×ULN）	4	214（3.5×ULN）
Day 16	71（1.7×ULN）	36（1.0×ULN）	249（1.9×ULN）	3	253（4.1×ULN）
Day 28	52（1.2×ULN）	28	184（1.4×ULN）	<3	221（3.6×ULN）
Day 57	47（1.1×ULN）	28	169（1.3×ULN）	4	190（3.1×ULN）
Day 85	59（1.4×ULN）	33	208（1.6×ULN）	4	229（3.8×ULN）
Day 113	47（1.1×ULN）	25	192（1.5×ULN）	4	227（3.7×ULN）
Day 143	59（1.4×ULN）	47（1.3×ULN）	212（1.6×ULN）	6	233（3.8×ULN）
Day 169	56（1.3×ULN）	35	232（1.8×ULN）	4	214（3.5×ULN）
Day 199	55（1.3×ULN）	30	179（1.4×ULN）	5	211（3.5×ULN）
Day 225	61（1.4×ULN）	31	193（1.5×ULN）	5	250（4.1×ULN）
Day 253	65（1.5×ULN）	38（1.1×ULN）	219（1.7×ULN）	4	296（4.9×ULN）
Day 283	106（2.5×ULN）	35	255（1.9×ULN）	6	315（5.2×ULN）
Day 317	214（5.0×ULN）	108（3.0×ULN）	758（5.8×ULN）	9	684（11.2×ULN）
Day 322	167（NR：0～50 IU/L；3.3×ULN）	68（NR：0～50 IU/L；1.4×ULN）	807（NR：30～120；6.7×ULN）	9.23（NR：5.13～20.52µmol/L）	718（NR：0～55 IU/L;13.1×ULN）
Day 325	186（NR：0～50 IU/L；3.7×ULN）	99（NR：0～50 IU/L；2.0×ULN）	693（NR：30～120；5.8×ULN）	9.23（NR：5.13～20.52µmol/L）	708（NR：0～55 IU/L;12.9×ULN）

Day 330	179（NR：0～50 IU/L；3.6×ULN）	62（NR：0～50 IU/L；1.2×ULN）	540（NR：30～120；4.5×ULN）	7.70（NR：5.13～20.52µmol/L）	713（NR：0～55 IU/L;13.0×ULN）
Day 332	168（NR：0～50 IU/L；3.4×ULN）	69（NR：0～50 IU/L；1.4×ULN）	496（NR：30～120；4.1×ULN）	6.67（NR：5.13～20.52µmol/L）	680（NR：0～55 IU/L;12.4×ULN）
Day 337	84（2.0×ULN）	33	334（2.5×ULN）	6	486（8.0×ULN）
Day 344	109（NR：0～50 IU/L；2.2×ULN）	60（NR：0～50 IU/L；1.2×ULN）	320（NR：30～120；2.7×ULN）	13.85（NR：5.13～20.52µmol/L）	481（NR：0～55 IU/L；8.7×ULN）
Day 346	85（NR：0～50 IU/L；1.7×ULN）	44（NR：0～50 IU/L）	329（NR：30～120；2.7×ULN）	9.92（NR：5.13～20.52µmol/L）	419（NR：0～55 IU/L;7.6×ULN）
Day 347	--	50（NR：0～50 IU/L）	--	--	--
Day 351	63（NR：0～50 IU/L；1.3×ULN）	41（NR：0～50 IU/L）	310（NR：30～120；2.6×ULN）	5.99（NR：5.13～20.52µmol/L）	440（NR：0～55 IU/L;8.0×ULN）
Day 353	67（NR：0～50 IU/L；1.3×ULN）	36（NR：0～50 IU/L）	302（NR：30～120；2.5×ULN）	10.77（NR：5.13～20.52µmol/L）	463（NR：0～55 IU/L;8.4×ULN）
Day 358	120（NR：0～50 IU/L；2.4×ULN）	101（NR：0～50 IU/L；2.0×ULN）	509（NR：30～120；4.2×ULN）	7.35（NR：5.13～20.52µmol/L）	670（NR：0～55 IU/L;12.2×ULN）
Day 360	125（NR：0～50 IU/L；2.5×ULN）	73（NR：0～50 IU/L；1.5×ULN）	619（NR：30～120；5.2×ULN）	9.92（NR：5.13～20.52µmol/L）	692（NR：0～55 IU/L;12.6×ULN）
Day 365	170（4.0×ULN）	103（2.9×ULN）	707（NR：30～120；5.9×ULN）	8.55（NR：5.13～20.52µmol/L）	782（NR：0～55 IU/L;14.2×ULN）
Day 367	319（NR：0～50 IU/L；6.4×ULN）	185（NR：0～50 IU/L；3.7×ULN）	806（NR：30～120；6.7×ULN）	7.52（NR：5.13～20.52µmol/L）	847（NR：0～55 IU/L;15.4×ULN）
Day 371	497（NR：0～50 IU/L；9.9×ULN）	218（NR：0～50 IU/L；4.4×ULN）	865（NR：30～120；7.2×ULN）	10.09（NR：5.13～20.52µmol/L）	931（NR：0～55 IU/L;16.9×ULN）
Day 374	443（NR：0～50 IU/L；8.9×ULN）	184（NR：0～50 IU/L；3.7×ULN）	923（NR：30～120；7.7×ULN）	9.41（NR：5.13～20.52µmol/L）	981（NR：0～55 IU/L;17.8×ULN）
Day 378	286（NR：0～50 IU/L；5.7×ULN）	91（NR：0～50 IU/L；1.8×ULN）	672（NR：30～120；5.6×ULN）	10.77（NR：5.13～20.52µmol/L）	901（NR：0～55 IU/L;16.4×ULN）

Day 385	159（NR：0～50 IU/L；3.2×ULN）	60（NR：0～50 IU/L；1.2×ULN）	560（NR：30～120；4.7×ULN）	8.55（NR：5.13～20.52µmol/L）	768（NR：0～55 IU/L;14.0×ULN）
Day 395	133（NR：0～50 IU/L；2.7×ULN）	65（NR：0～50 IU/L；1.3×ULN）	334（NR：30～120；2.8×ULN）	11.29（NR：5.13～20.52µmol/L）	606（NR：0～55 IU/L;11.0×ULN）
Day 400	116（2.7×ULN）	50（1.4×ULN）	290（2.2×ULN）	5	514（8.4×ULN）
Day 407	95（NR：0～50 IU/L；1.9×ULN）	46（NR：0～50 IU/L）	260（NR：30～120；2.2×ULN）	15.05（NR：5.13～20.52µmol/L）	538（NR：0～55 IU/L;9.8×ULN）

有害事象の記述

20142 月 20 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 317 日後、検査結果により、臨床的に意義のあるグレード 3 肝細胞融解（ALT 5.0×ULN、AST 3.0×ULN、アルカリホスファターゼ 5.8×ULN、GGT 11.2×ULN）が示された。被験者は、ハーブ系サプリメント、補完代替医療、補助食品又は違法薬物は使用していなかった。前の週に、被験者は絶食しておらず、食事の大きな変更も実施しておらず、また、アルコールも摂取しておらず、肝疾患の身体疾患、薬剤性肝疾患及びその他の肝疾患もなかった。Day 322、肝細胞融解のため、治験薬の投与を中断した。Day 329、併用薬の lercanidipine の投与を中止した。Day 342、Dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。Day 351、腹部及び骨盤の超音波検査により、疑われるものは何もないことが確認された。Day 364、肝臓の MRI 胆道膵管造影により、疑われるものは何もないことが確認された。肝生検は実施しなかった。ビリルビンは正常であり被験者に症状は見られなかった。Day 372、肝細胞融解のため治験薬の投与を中止した。報告時、肝細胞融解は未回復であった。

治験責任医師は、肝細胞融解が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。lercanidipine の投与中止後、事象は更に悪化したたため、治験責任医師は、原因であることは疑いないとした。

被験者の状態

被験者は、2013 年 4 月 10 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～321 及び Day 342～365 であった。
- 用量 200 mg/日（関節痛による減量）が Day 366～371 であった。
- 中断日は Day 322～341（肝細胞融解）であった。

同時に、trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～321 及び Day 342～365 であった。
- 用量 1.5 mg/日（関節痛による減量）が Day 366～371 であった。
- 中断日は Day 322～341（肝細胞融解）であった。

Day 372、肝細胞融解のため治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、肝細胞損傷とトラメチニブ及び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、肝細胞損傷とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06758（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0021717A
SAE - 基本語（グレード）：	肝毒性（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	肝毒性（グレード 3）
治験薬の投与中止に至った有害事象	被験者又は代理人による決定

患者背景
皮下組織に転移した結節性黒色腫を有する 38 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、高血圧、頭痛及び感覚鈍麻であった。

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の報告はなし。
肝毒性発現時、被験者はアセトアミノフェン（用量及び投与回数に関する報告なし）を服用していた。
治験薬投与中止時には、アセトアミノフェンに加え、クロベタゾールも使用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ALT（NR：12～78 IU/L）	AST（NR：7～35 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：50～136 IU/L）	総ビリルビン（NR：3.42～17.10 µmol/L）
スクリーニング	17（NR：6～34 IU/L）	15（NR：9～34 IU/L）	64（NR：31～106 IU/L）	6（NR：3～21 µmol/L）
Day 16	130（NR：6～34 IU/L）（3.8×ULN）	96（NR：9～34 IU/L）（2.8×ULN）	104（NR：31～106 IU/L）	15（NR：3～21 µmol/L）
Day 21	181（2.3×ULN）	86（2.5×ULN）	150（1.1×ULN）	18.13（1.1×ULN）
Day 24	121（1.6×ULN）	60（1.7×ULN）	177（1.3×ULN）	23.09 (1.4×ULN）
Day 28	103（1.3×ULN）	64（1.8×ULN）	204（1.5×ULN）	21.89（1.3×ULN）

Day 31	90（NR：6～34 IU/L）（2.6×ULN）	67（NR：9～34 IU/L）（2.0×ULN）	180（NR：50～136 IU/L）（1.3×ULN）	23.09（1.4×ULN）
Day 39	461（5.9×ULN）	258（7.4×ULN）	161（1.2×ULN）	22.74（1.3×ULN）
Day 42	442（5.7×ULN）	196（5.6×ULN）	145（1.1×ULN）	24.80（1.5×ULN）
Day 64	20（NR：6～34 IU/L）	17（NR：9～34 IU/L）	74（NR：31～106 IU/L）	7（NR：3～21 µmol/L）

有害事象の記述：肝毒性

2013 年 6 月 26 日、vemurafenib の初回投与から 16 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の肝毒性が発現した。同日の ALT は 3.8×ULN（グレード 2）、AST は 2.8×ULN（グレード 1）、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンは正常値範囲内であった。Day 21 の再検査結果は、ALT は 2.3×ULN、AST は 2.5×ULN、アルカリホスファターゼは 1.1×ULN、総ビリルビンは 1.1×ULN であった。被験者は妊婦ではなかった。肝臓又は肝胆道系の画像診断は実施しなかった。被験者は、ハーブ系サプリメント、補完代替医療、補助食品又は違法薬物は使用していなかった。肝毒性が発現する前の週に、被験者は絶食しておらず、食事の大きな変更も実施していなかった。アルコールも摂取していなかった。肝疾患、薬剤性肝疾患、又はその他の肝臓関連の身体疾患もなかった。ウイルス血清学的検査は実施しなかった。
Day 39、ALT は 5.9×ULN（グレード 3）に増加し、AST は 7.4×ULN（グレード 3）、アルカリホスファターゼは 1.2×ULN（グレード 1）、総ビリルビンは 1.3×ULN（グレード 1）であったことから、同日の投与後、肝毒性のため vemurafenib の投与を中断した。Day 64 までの ALT、AST、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンは正常値範囲内であった。同日、肝毒性は回復と報告された。Vemurafenib の投与を再開する選択肢もあったが、被験者は、治験薬の投与を中止することにした。

治験責任医師は、肝毒性が vemurafenib 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：治験薬投与中止

治験期間中、 治験責任医師が vemurafenib に関連すると判断した以下の有害事象が発現した：グレード 1 の全身の毛孔性角化症（Day 3 から継続）、グレード 1 の関節痛（Day 12 から継続）及びグレード 3 の肝毒性（Day 16～64）。
Day 39 の投与後、肝毒性のため、Vemurafenib の投与を中断した。2013 年 8 月 13 日（Day 64）、vemurafenib の最終投与から 26 日後、被験者の決断に従って治験薬の投与を中止した。被験者は、vemurafenib の投与を再開する代わりに、自宅近くの病院で経過観察を受けることにした。治験薬投与中止時に未回復であった有害事象は、グレード 1 の全身の毛孔性角化症及びグレード 1 の関節痛であった。

被験者の状態

被験者は、2013 年 6 月 11 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～39 であった。

Day 39 の投与後、肝毒性のため、Vemurafenib の投与を中断した。Day 64、vemurafenib の最終投与から 26 日後、被験者の決断に従って治験薬の投与を中止した。Day 65～235、被験者は、vemurafenib による追加の抗癌療法を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

肝毒性は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06879（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0019776A
SAE - 基本語（グレード）：	敗血症（グレード 4）、腎不全（グレード 4）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	腎不全（グレード 4）

患者背景

肝臓、脾臓及び背側、鼡径部、腸骨及び後腹膜リンパ節に転移した皮膚の黒色腫を有する 37 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敗血症及び腎不全発現時の併用薬は、メトプロロールであった。腎不全発現時にはイブプロフェンも服用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 88：検査結果は、C－反応性蛋白 148.8 mg/L（NR：0～5 mg/L）、血小板数 46 Gi/L（NR：150～350 Gi/L）であった。

Day 93：検査結果（NR：非提示）は、C－反応性蛋白 15.5 mg/L（NR：0～5 mg/L）、血小板数 395 Gi/L（NR：150～350 Gi/L）、白血球数 7.0 Gi/L（NR：4～11 Gi/L）であった。

	BUN（NR：1.4～8.6 mmol/L）	クレアチニン（NR：40～110µmol/L）
スクリーニング	5.1	84
Day 57	3.9	62
Day 88	--	596（NR：62～106µmol/L）

Day 93	--	205（NR：62～106μmol/L）
Day 95	4.5	141
Day 121	4.4	72

有害事象の記述

Day 79 頃、感冒が発現し、寒い雨天の中で長時間に渡り自転車移動をした後急速に悪化した。症状として、発熱（39℃まで上昇）及び悪寒が認められた。感染源は不明であった。症状を管理するためイブプロフェンを投与した。Day 84、症状（疲労、悪心及び嘔吐）は悪化し、グレード 4 の敗血症が発現した。発熱に対してイブプロフェンを投与した。Day 85 の体温は 39.0℃であった。

2013 年 5 月 17 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 88 日後、被験者は、グレード 4 の敗血症及びグレード 4 の腎不全のため入院した。入院時のバイタルサインは、血圧 100/70 mmHg、体温 34.0℃であった。心拍数の報告はなし。検査結果は、C－反応性蛋白 148.8 mg/L（NR：0～5 mg/L）、血小板数 46 Gi/L（NR：150～350 Gi/L）、クレアチニン 596μmol/L（NR：62～106μmol/L）であった。同日、敗血症及び腎不全のため、治験薬の投与を中断した。敗血症に対してセフロキシム及びメトロニダゾールを投与し、pantoprazole を予防的に投与した。Day 93 の C－反応性蛋白は 15.5 mg/L（NR：0～5 mg/L）、血小板数は 395 Gi/L（NR：150～350 Gi/L）、白血球数は 7.0 Gi/L（NR：4～11 Gi/L）、クレアチニン 205μmol/L（NR：62～106 μmol/L）であった。同日、敗血症及び腎不全は回復と報告された。Day 101、Dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、敗血症及び腎不全が dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 2 月 19 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～8 及び Day 11～87 であった。
- 用量 200 mg/日（クレアチニン増加による減量）が Day 101～126 であった。
- 用量 150 mg/日（1 回限りの投与）が Day 10 であった。
- 中断日は Day 9（結節性紅斑）及び Day 88～100（敗血症及び腎不全）であった。

同時に、trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～8 及び Day 11～87 であった。
- 用量 1.5 mg/日（クレアチニン増加による減量）が Day 101～126 であった。
- 中断日は Day 9～10（結節性紅斑）及び Day 88～100（敗血症及び腎不全）であった。

Day 127、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 240、治験薬最終投与から 115 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、敗血症とトラメチニブ及び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、敗血症とトラメチニブ及び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、腎不全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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06885（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0021080A
SAE - 基本語（グレード）：	虹彩毛様体炎（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	虹彩毛様体炎（グレード 3）

患者背景

肝臓、肺、リンパ節及び胸部皮下組織に転移した結節性黒色腫を有する 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、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、オルメサルタンメドキソミル合剤及びビタミン D_3 であった。

両眼前方の肉芽腫性ぶどう膜炎発現時の併用薬には、ベースラインにおける併用薬に加え、モメタゾンクリーム（PRN）があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

日付不明：ループス血清学的検査陰性、ANA＋ANCA 力価、ACE は正常（42 単位、NR：12～68 単位）であった。

Day 142：C－反応性蛋白は 0.89 mg/dL（NR：0～0.5 mg/dL）であった。

	視力		間接眼底検査		視野検査	
	右眼	左眼	右眼	右眼	左眼	右眼
スクリーニング	20/25	20/32	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要
Day 31	20/25	20/32	異常を認めるも視覚への影響な	異常を認めるも視覚への影響な	異常を認めるも視覚への影響な	異常を認めるも視覚への影響な

			く、治療不要	く、治療不要	く、治療不要	く、治療不要
Day 142	20/40	20/50	WNL	WNL	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要
Day 145	--	--	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	--	--
Day 178	20/25	20/32	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要

有害事象の記述

Day 109、グレード 1 の有害事象として両眼の結膜充血（未回復）が発現し、Day 111～283 には両眼の混濁が発現した。

2013 年 8 月 27 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 142 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の両眼前方の肉芽腫性ぶどう膜炎が発現した。グレード 2 のウイルス性虹彩炎及びグレード 1 の両眼の結膜炎も同時に発現した。視野検査で異常が認められたが、視覚への影響はなく、治療は不要であった。視力は 20/40（右）及び 20/50（左）、間接眼底検査は両眼とも正常値範囲内であった。Day 143、両眼前方の肉芽腫性ぶどう膜炎のため治験薬の投与を中断した。ヒドロコルチゾン点眼液、プレドニゾロン点眼液、スコポラミン点眼液及びバルガンシクロビルを投与した。Day 171、Trametinib（全量）の投与を再開し、Day 176、dabrafenib（全量）の投与を再開した。Day 178 の眼科診察結果は、異常を認めるも臨床的に意義はなく、同日、両眼前方の肉芽腫性ぶどう膜炎は回復と報告された。

治験責任医師は、両眼前方の肉芽腫性ぶどう膜炎が dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 4 月 8 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。

dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～33、及び Day 176 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日（クレアチニン増加による減量）Day 40～142 であった。
- 中断日は Day 34～39（クレアチニン増加）及び Day 143～175（両眼前方の肉芽腫性ぶどう膜炎）であった。

同時に、trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～33、Day 40～142、及び Day 171 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 34～39（クレアチニン増加）及び Day 143～170（両眼前方の肉芽腫性ぶどう膜炎）であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、虹彩毛様体炎とトラメチニブ及び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、虹彩毛様体炎とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06888（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0021128A, Z0021128B, Z0021128C
SAE - 基本語（グレード）：	気管支肺炎（グレード 2）、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）

患者背景

リンパ節、肺及び腹部に転移した結節性黒色腫を有する 80 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、右重複腎、水腎症、多尿、夜間頻尿、鼠径部の間擦疹、寝汗、労作性呼吸困難、背部痛、下腿浮腫、心房細動に起因する絶対性不整脈、慢性心筋障害（NYHA I）及び腎結石症（過去）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、気管支肺感染並びに扁平上皮癌（1 回目及び 2 回目）発現時の併用薬は、メトプロロール、フロセミド、アセチルサリチル酸及びクロトリマゾールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 4：胸部 X 線検査で心臓後方に浸潤が示された。検査結果は、グレード 1 の低ナトリウム血症（ナトリウム 130 mmol/L；NR：135～145 mmol/L）であった。

Day 6：検査結果は、ナトリウム 136 mmol/L（NR：135～145 mmol/L）、C－反応性蛋白 128 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。

Day 107： 左下腿病変を切除した。病理検査結果により、高分化型扁平上皮癌（T3N3M1 期）が示された。病変の最大直径は 15 mm、厚さは 2.2 mm であった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。

Day 164：右肩甲骨から病変を切除した。最大直径は 13 mm、厚さは不明であった。組織学的検査により、いぼ状扁平上皮癌が示された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。

有害事象の記述：気管支肺炎

2013 年 9 月 4 日、vemurafenib の初回投与から 4 日後、被験者は、グレード 2 の気管支肺感染のため入院した。胸部 X 線検査で心臓後方に浸潤が示された。同日、グレード 2 の発熱（39.3℃）、グレード 1 の悪寒、グレード 1 の疲労、グレード 1 の呼吸困難及びグレード 1 の頻尿も発現した。全身健康状態不良であった。検査結果により、グレード 1 の低ナトリウム血症（ナトリウム 130 mmol/L；NR：135～145）が示された。同日の投与後、気管支肺感染のため Vemurafenib の投与を中断した。ダルテパリン、アセトアミノフェン（PRN）、塩化ナトリウム静注用及びセフロキシムを投与した。Day 6、ナトリウムは 136 mmol/L（NR：135～145）、C－反応性蛋白は 128 mg/L（NR：0～5）であった。Day 5 の体温は 38.2℃、Day 6 の体温は 37.5℃であった。Day 10、気管支肺感染は回復と報告され、同日、被験者は退院した。Day 11、Vemurafenib の投与を 1440 mg/日に減量して再開した。

治験責任医師は、気管支肺感染が vemurafenib 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：扁平上皮癌（1 回目）
2013 年 11 月 20 日、vemurafenib の初回投与から 81 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌であることが認められた。Vemurafenib の投与は継続した。Day 107、左下腿の病変を切除すると、同日、扁平上皮癌は回復と報告された。病理検査結果により、高分化型扁平上皮癌（T3N3M1 期）が示された。病変の最大直径は 15 mm、厚さは 2.2 mm であった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。

治験責任医師は、扁平上皮癌が vemurafenib 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：扁平上皮癌（2 回目）
2014 年 2 月 11 日、vemurafenib の初回投与から 164 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の頭方肩甲骨の扁平上皮癌であることが認められた。同日、右肩甲骨から病変を切除した。最大直径は 13 mm、厚さは不明であった。組織学的検査により、いぼ状扁平上皮癌が示された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。Vemurafenib の投与は継続した。Day 177、頭方肩甲骨の扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、頭方肩甲骨の扁平上皮癌が vemurafenib 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、2013 年 9 月 1 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～4 であった。
- 用量 1440 mg/日（気管支肺感染による減量）が Day 11 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 5～10（気管支肺感染）であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　気管支肺炎及び扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06898（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0020922A, Z0020922B
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）
死亡原因：	試験対象疾患

患者背景
肺及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 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、高血圧及び結節性甲状腺腫であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、扁平上皮癌発現時及び死亡時における併用薬は、ramipril、鉄剤、opipramol 及びアムロジピンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 111：顎病変の生検の組織学的検査報告により、10×20 mm の高分化型扁平上皮癌が示された。
Day 223：右こめかみ病変の組織学的検査報告により、3×60 mm の高分化型扁平上皮癌（T1N0M0 期）が示された。RAS 変異の検査は実施しなかった。
死亡の 2 週間前までに治験実施計画書に規定された臨床検査項目は測定されていなかった。

有害事象の記述：扁平上皮癌（1 回目）
2013 年 7 月 24 日、vemurafenib の初回投与から 111 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌であることが認められ、最終的に入院に至った。同日、顎病変の生検を実施した。組織学的検査報告により、病変は 10×20 mm の高分化型扁平上皮癌であることが示された。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。治験薬の投与は継続した。Day 151、病変を切

除する手術を実施し、Day 151～165、被験者は入院した。扁平上皮癌に対する放射線療法又は化学療法は実施しなかった。Day 165、扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が vemurafenib 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：扁平上皮癌（2 回目）
2013 年 11 月 13 日、vemurafenib の初回投与から 223 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌であることが認められた。同日、右こめかみの病変の生検を実施した。組織学的検査報告により、3×60 mm の高分化型扁平上皮癌（T1N0M0 期）が示された。RAS 変異の検査は実施しなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。扁平上皮癌に対する放射線療法又は化学療法は実施しなかった。同日、扁平上皮癌は回復と報告された。治験薬の投与は継続した。

治験責任医師は、扁平上皮癌が vemurafenib 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：試験対象疾患による死亡
Days 324～340、新たな脳病変のため、頭部に放射線療法を施行した。Day 361、疾患進行のため Vemurafenib の投与を中止した。2014 年 4 月 4 日（Day 365）、vemurafenib 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。死亡時に未回復であった有害事象は、グレード 1 の湿疹、関節痛、ほてり、下痢、脱毛及び皮膚症であった。

被験者の状態
被験者は、2013 年 4 月 5 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～319 及び Day 341～360 であった。
- 中断日は Day 320～340（放射線療法）であった。

Day 361、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 365、治験薬最終投与から 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：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06901（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0021138A
SAE - 基本語（グレード）：	心房細動（グレード 3）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語	心電図 QT 延長（グレード 2）

（グレード）：	

患者背景
肝臓、リンパ節及び軟組織に転移した黒色腫を有する 70 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、うつ病、高血圧、高尿酸血症及び甲状腺摘除（過去）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、アセチルサリチル酸、アロプリノール、カルシウム＋ビタミン D 合剤、レボチロキシン、メトプロロール及びセルトラリンであった。
絶対性不整脈頻脈型及び QT 補正間隔（Bazett の補正式）延長の発現時の併用薬には、ベースラインにおける併用薬に加え、ベタメタゾン＋サリチル酸合剤、clioquinol＋ヒドロコルチゾン合剤、及びトリアムシノロンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ナトリウム（NR：135～145 mmol/L）	カリウム（NR：3.4～5.4 mmol/L）	マグネシウム（NR：0.62～1.27 mmol/L）
スクリーニング	140	4.1	0.75
Day 15	138	4.2	0.76
Day 18	138	5.2	0.83
Day 27	139	4.9	0.81
Day 55	137	4.1	0.79

	QT（Bazett 補正式）（msec）	ベースラインからの変化（msec）	所見	ベースラインからの臨床的に意義のある変化
スクリーニング	462	--	正常	--
Day 15	510	48	異常、臨床的に意義がある	あり
Day 18	495	33	異常を認めるも、臨床的に意義はない	なし
Day 27	481	19	正常	なし
Day 55	501	39	異常を認めるも、臨床的に意義はない	あり
Day 68	494	32	異常を認めるも、臨床的に意義はない	なし

有害事象の記述：心電図 QT 延長
Day 15、ECG でグレード 2 の QT 補正間隔延長（510 msec）が示された。Day 16～18、治験薬の投与を中断し、Day 19 に 1440 mg/日に減量して投与を再開した。検査結果は、ナトリウム、カリウム及びマグネシウム値正常であった。

2013 年 7 月 10 日、vemurafenib の初回投与から 55 日後、ECG 再検査でグレード 2 の QT 補正間隔延長（501 msec）が示された。Day 61、QT 補正間隔延長のため治験薬の投与を中止した。vemurafenib（治験外）の投与は継続した。Day 68、QT 補正間隔延長は回復と報告された。

治験責任医師は、QT 補正間隔延長が vemurafenib 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：心房細動
Day 61、被験者は、vemurafenib による追加の抗癌療法を開始した（治験外）。2013 年 8 月 29 日（Day 105）、vemurafenib の最終投与から 46 日後（治験内）、被験者は、グレード 3 の絶対性不整脈頻脈型（心拍数 108 bpm）のため入院した。失神が 10 日間に渡り持続していた。左脚ブロックであることが認められた。症候性狭心症とも診断された。Day 109 の ECG 再検査時の心拍数は 74 bpm であった。その時点の併用薬は非提示であった。同日、心房細動は回復と報告された。Day 111、被験者は、体調良好にて退院した。
治験責任医師は、心房細動が治験外で投与した vemurafenib 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、2013 年 5 月 17 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～15 であった。
- 用量 1440 mg/日（QT 補正間隔延長による減量）が Day 19～60 であった。
- 中断日は Day 16～18（QT 補正間隔延長及び発疹）であった。

Day 61、QT 補正間隔延長のため治験薬の投与を中止した。Day 61～112、被験者は、vemurafenib による追加の抗癌療法を受け（治験外）、Day 119～181 まで ipilimumab を、Day 284～328 までダカルバジンによる治療を受けた。Day 301、頭部に放射線療法を施行した。Day 341、治験薬最終投与から 282 日後、被験者は、肛門出血のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　心房細動及び心電図 QT 延長は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06911（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0019212A

SAE - 基本語（グレード）：	嘔吐（グレード 3）[a]

[a] 治験責任医師はグレード 2 と報告した。

患者背景
筋、皮下組織及び腹膜に転移した悪性黒色腫を有する 64 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の報告はなし。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び嘔吐発現時の併用薬は、シンバスタチン及び pyroxidine であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 34：検査結果は、C－反応性蛋白 154.1 mg/L（NR：0～5 mg/L）、LDH は 454 U/L（NR：0～249 U/L）であった。

有害事象の記述:
2013 年 3 月 22 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 31 日後、悪寒、悪心、口内乾燥、食欲喪失、回転性めまい、頭痛、疲労、寝汗及び嘔吐が発現した。Day 34、被験者は、これらの有害事象のため治験実施医療機関を受診し、同日、グレード 3 の嘔吐のため入院した。検査結果は、C－反応性蛋白 154.1 mg/L（NR：0～5 mg/L）、LDH 454 U/L（NR：0～249 U/L）であった。Day 34、嘔吐のため治験薬の投与を中断した。メトクロプラミド、静脈内水分補給、イブプロフェン、ピペラシリン及びグラニセトロンを投与した。Day 35、Dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。Day 38、嘔吐は回復と報告された。

治験責任医師は、嘔吐が dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 2 月 20 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～33 及び 35～117 であった。
- 用量 200 mg/日（下痢及び低血圧による減量）が Day 119 から投与継続中であった。
- 用量 100 mg/日（被験者の服薬不遵守）が Day 118 であった。
- 中断日は Day 34（嘔吐）であった。

同時に、trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～33 及び 35～117 であった。
- 用量 1.5 mg/日（下痢及び低血圧による減量）が Day 119 から投与継続中であった。
- 飲み忘れ／中断日は Days 34（嘔吐）及び 118（被験者の服薬不遵守）であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、嘔吐とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06936（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0020211A
SAE - 基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景
肝臓、リンパ節及び骨に転移した二次性結節性表在拡大型黒色腫を有する 57 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、関節痛及び左下肢のリンパ浮腫であった。

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、ジクロフェナク及びアスピリンであった。
ケラトアカントーマ発現時の併用薬には、ベースラインにおける併用薬に加え、lauromacrogol＋尿素配合外用剤及び pantoprazole があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 83：病変を切除した。最大直径は 14 mm、厚さは 4 mm であった。病理検査報告により、ケラトアカントーマが示された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。

有害事象の記述
2013 年 5 月 15 日、vemurafenib の初回投与から 83 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 のケラトアカントーマであることが認められた。病変を切除した。病変の最大直径は 14 mm、厚さは 4 mm であった。病理検査報告により、ケラトアカントーマが示された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。Day 83、ケラトアカントーマは回復と報告された。Vemurafenib の投与は継続した。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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、2013 年 2 月 22 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～172、Day 189～370（下痢が回復したことによる増量）であった。
- 用量 1440 mg/日が Day 173～188、及び Day 371 から投与継続中であった下痢による減量）であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　ケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06938（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0019289A
SAE - 基本語（グレード）：	発疹（グレード 3）、腎前性腎不全（グレード 1）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	腎前性腎不全（グレード 1）、顔面腫脹（グレード 3）

患者背景
リンパ節、皮下組織、両肺、両乳房及び右僧帽筋の皮下組織に転移した二次性結節性表在拡大型黒色腫を有する 46 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける病歴はなし。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、アセトアミノフェンであった。
発疹発現時の併用薬には、ベースラインにおける併用薬に加え、尿素外用剤、ジクロフェナク及びイブプロフェンがあった。
その他、腎前性腎不全発現時の併用薬は、カリウム、ジフルコルトロン外用剤及びクロベタゾン外用剤であった。
顔面腫脹発現時の併用薬は、発疹発現時の併用薬と同じであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 40：腹部超音波検査で尿路閉塞症の所見は示されなかった。

	BUN（NR：1.4～8.6 mmol/L）	クレアチニン（NR：31～101μmol/L）	好酸球（NR：0～0.57 Gi/L）
スクリーニング	4.7	63	0.16
Day 17	5.4	77	--
Day 27	4.9	82	0.60
Day 39	23 mg/dL（NR：15～39 mg/dL）	0.78 mg/dL（NR：0.51～0.95 mg/dL）	3.35 Gi/L 又は 26.3%（NR：0.7～5.8%）
Day 55	5.1	65	4.88
Day 111	6.0	82	0.23

	カリウム（NR：3.4～5.4 mmol/L）	カルシウム（NR：2.07～2.64 mmol/L）	ナトリウム（NR：132～147 mmol/L）
スクリーニング	3.9	2.33	140
Day 17	3.9	2.40	142
Day 27	3.5	2.23	140
Day 39	3.1（NR：3.5～5.1 mmol/L）	2.06（NR：2.12～2.52 mmol/L）	139（NR：136～145 mmol/L）
Day 46	4.0（NR：3.5～5.1 mmol/L）	--	--
Day 55	3.8	2.22	144
Day 111	4.4	2.41	142

	ALT（NR：6～34 IU/L）	AST（NR：9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：31～106 IU/L）	総ビリルビン（NR：3～21μmol/L）
スクリーニング	16	18	60	8
Day 17	29	24	101	15
Day 27	74（2.2×ULN）	52（1.5×ULN）	89	17
Day 39	129（NR：0～35 IU/L）（3.7×ULN）	68（NR：0～35 IU/L）（1.9×ULN）	--	--
Day 55	58（1.7×ULN）	52（1.5×ULN）	75	14
Day 111	19	17	84	12

有害事象の記述

Day 27 の検査結果は、グレード 1 の ALT 増加（2.2×ULN）、グレード 1 の AST 増加（1.5×ULN）及びグレード 1 の LDH 高値（1.2×ULN）であった。2013 年 3 月 29 日、vemurafenib の初回投与から 35 日後、グレード 3 の発疹（斑状発疹）が発現した。2013 年 4 月 2 日、vemurafenib の初回投与から 39 日後、被験者は、グレード 3 の発疹及びグレード 1 の腎前性腎不全のため入院した。同日、グレード 2 の低カリウム血症及び浮腫も発現した。関連する検査値は、BUN 23 mg/dL（NR：15～39 mg/dL）、クレアチニン 0.78 mg/dL（NR：0.51～0.95 mg/dL）、好酸球 3.35 Gi/L（26.3%, NR：0.7～5.8%）、カリウム 3.1 mmol/L（NR：3.5～5.1 mmol/L）、カルシウム 2.06 mmol/L（2.12～。2.52 mmol/L）、ナトリウム 139 mmol/L（NR：136～145 mmol/L）、ALT が 3.7×ULN、AST が 1.9×ULN であった。投薬治療は、ジフルコルトロン外用剤及びクロベタゾン外用剤であった。Day 40 の腹部超音波検査で尿路閉塞症の所見は示されなかった。Day 40、発疹及び腎前性腎不全のため治験薬

の投与を中断した。同日、腎前性腎不全は回復と報告され、Day 47、発疹は回復と報告された。Day 52、発疹のため、Vemurafenib の投与を 1440 mg/日に減量して再開した。
2013 年 4 月 18 日、vemurafenib の初回投与から 55 日後、グレード 3 の顔面腫脹が発現した。同日、グレード 2 の体幹及び背部のそう痒症、グレード 2 の右側腹部痛、グレード 1 の戦慄、グレード 2 のリンパ球低値、グレード 2 の好酸球高値（4.88 Gi/L, NR：0～0.57 Gi/L）、グレード 3 の顔面灼熱感及びグレード 2 の発疹も発現した。。同日の体温は 36.6℃であった。治療は、リドカイン外用剤であった。Day 56、顔面腫脹、体幹及び背部のそう痒症、戦慄、リンパ球低値、好酸球高値、顔面灼熱感及び発疹のため、治験薬の投与を中断した。
Day 59、発疹は回復と報告された。Day 67、顔面腫脹は回復と報告され、体幹及び背部のそう痒症、戦慄及び顔面灼熱感も回復と報告された。同日、体幹及び背部のそう痒症のため、Vemurafenib の投与を 960 mg/日に減量して再開した。

治験責任医師は、発疹、腎前性腎不全及び顔面腫脹が vemurafenib 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、2013 年 2 月 23 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～39 であった。
- 用量 1440 mg/日（発疹による減量）が Day 52～55 であった。
- 用量 960 mg/日（体幹及び背部のそう痒症による減量）が Day 67～80 であった。
- 中断日は Day 40～51（発疹及び腎前性腎不全）及び Day 56～66（顔面腫脹、体幹及び背部のそう痒症、戦慄、リンパ球低値、好酸球高値、顔面灼熱感及び発疹）であった。

Day 81、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 81～171、被験者は、vemurafenib による追加の抗癌療法を受け（治験外）、Day 172～Day 251 頃まで ipilimumab、Day 273～428 に trofosfamide の投与を受け、Day 440 からはダカルバジンによる治療を継続中であった。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　発疹、腎前性腎不全及び顔面腫脹は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06941（vemurafenib 960 mg1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0020151A, Z0020151B, Z0020151C, Z0020151D,

	Z0020151E, Z0020151F
SAE - 基本語（グレード）：	悪性黒色腫（グレード 3）、脳血管発作（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）、悪性黒色腫（グレード 3）、ケラトアカントーマ（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）：	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）：	悪性黒色腫（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）、悪性黒色腫（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景
皮膚に転移した表在拡大型黒色腫を有する 75 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、振戦、浮動性めまい及び良性前立腺肥大症であった。

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、グリメピリド、メトホルミン、プラミペキソール、アセチルサリチル酸、タムスロシン、フィナステリド及び cinnarizine＋ジメンヒドリナート合剤であった。
新たな悪性黒色腫（1 回目）、卒中及びケラトアカントーマ（1 回目）発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、pantoprazole があった。
ケラトアカントーマ（2 回目）発現時の併用薬には、上記の併用薬に加え、シンバスタチン、チアマゾール、octenidine＋phenoyethanol 合剤及びイブプロフェンがあった。
グリメピリド、メトホルミン及びイブプロフェンの投与は、新たな悪性黒色腫（2 回目）の発現前に中止した。その他、新たな悪性黒色腫（2 回目）発現時の併用薬には、上記の併用薬に加え、レパグリニド及びクロラムフェニコール＋コラゲナーゼ合剤があった。
ケラトアカントーマ（3 回目）発現時の併用薬には、上記の併用薬に加え、ラミプリルがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 49：右側背部の病変を切除した。病理報告により、TisN0M0 期の表皮内悪性黒色腫が示された。厚さは 0.1 mm 未満であった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。病変の表皮には、非対称性メラノサイト性新生物も含まれ、基底層角化細胞の色素過剰表皮にメラノサイトの塊が認められた。潰瘍はなかった。創傷治癒は正常であった。これ以上の処置は不要であった。
Day 77：MRI で右側脳に虚血が示された。

Day 83：左上腕の病変を全摘した。表皮の腫瘍には中心にくぼみが形成され、ケラトアカントーマであると判定された。最大直径は 12 mm であり、グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。
Day 84、85 及び 88：脳脊髄液診断の結果、軽度の血液脳関門障害が示された。
Day 189：右大腿部の病変を全摘した。病変はケラトアカントーマであると判定され、最大直径は 6 mm であった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。
Day 313：病理報告により、Day 308 に切除した病変に T1N0M0 期の悪性黒色腫が確認された。病変の厚さは 1.25 mm、全直径は 0.8 cm であった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。
Day 354：病理報告により、Day 348 に切除した病変にケラトアカントーマが確認された。厚さは 2.2 mm であった。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。

	ヘモグロビン（NR：125～170 g/L）	C－反応性蛋白（NR：0～3 mg/L）
スクリーニング	148	--
Day 49	132	--
Day 77	115	--
Day 83	109	22.5
Day 84	119（NR：報告なし）	--
Day 105	97	--
Day 131	116	--

有害事象の記述：悪性黒色腫（1 回目）
2013 年 5 月 23 日、vemurafenib の初回投与から 49 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の新たな原発性悪性黒色腫であることが認められた。同日、右側背部の病変を切除した。病理報告により、TisN0M0 期の表皮内悪性黒色腫であることが示された。厚さは 0.1 mm 未満であった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。病変の表皮には、非対称性メラノサイト性新生物も含まれ、基底層角化細胞の色素過剰表皮にメラノサイトの塊が認められた。潰瘍はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。創傷治癒は正常であった。これ以上の処置は不要であった。Vemurafenib の投与は継続した。Day 50、新たな原発性悪性黒色腫は回復と報告された。

治験責任医師は、新たな原発性悪性黒色腫が vemurafenib 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：脳血管発作
Day 77、MRI を実施したところ、右側脳に虚血が示された。2013 年 6 月 26 日、vemurafenib の初回投与から 83 日後、MRI の結果を入手した。被験者は、グレード 3 の卒中のため入院した。神経学的症状は認められなかった。同日の投与後、卒中のため、Vemurafenib の投与を中断した。入院時の検査結果は、ヘモグロビン 109 g/L（NR：133～177）、C－反応性蛋白 22.5 mg/L（NR：0～3）であった。Day 84 のヘモグロビンは 119 g/L（NR：報告なし）で

あった。Day 84、85 及び 88 の脳脊髄液診断の結果、軽度の血液脳関門障害が示された。シンバスタチンの投与を実施した。Day 95、卒中は回復と報告された。

治験責任医師は、卒中が vemurafenib 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：ケラトアカントーマ（1 回目）
2013 年 6 月 26 日、vemurafenib の初回投与から 83 日後、被験者は、グレード 3 のケラトアカントーマのため入院した。同日、左上腕のの病変を全摘した。表皮の腫瘍には中心にくぼみが形成され、ケラトアカントーマであると判定された。最大直径は 12 mm であり、グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。Vemurafenib の投与は継続した。Day 84、ケラトアカントーマは回復と報告された。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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：ケラトアカントーマ（2 回目）
2013 年 10 月 10 日、vemurafenib の初回投与から 189 日後、被験者は、グレード 3 のケラトアカントーマのため入院した。同日、右大腿部の病変を全摘した。病変はケラトアカントーマであると判定され、最大直径は 6 mm であった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。Vemurafenib の投与は継続した。Day 190、ケラトアカントーマは回復と報告された。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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：悪性黒色腫（2 回目）
Day 306 の治験来院時に、左側腹部に悪性黒色腫病変が認められた。2014 年 2 月 6 日、vemurafenib の初回投与から 308 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の新たな悪性黒色腫であることが認められた。同日、左側腹部の病変を切除した。Day 313 の病理報告により、T1N0M0 期の悪性黒色腫が確認された。病変の厚さは 1.25 mm であった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。Day 348、2 回目切除を実施した。Day 348、新たな悪性黒色腫は回復と報告された。Day 378、腫瘍評価委員会は、新たな悪性黒色腫のため、vemurafenib の投与を中止することを決定した。被験者は、Day 391 の投与後に vemurafenib の投与を中止するように指導を受けた。

治験責任医師は、新たな悪性黒色腫が vemurafenib 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：ケラトアカントーマ（3 回目）
2014 年 3 月 10 日、vemurafenib の初回投与から 340 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 のケラトアカントーマであることが認められた。Vemurafenib の投与は継続した。Day 348、胸

骨の病変を切除した。Day 349、ケラトアカントーマは回復と報告された。Day 354 の病理報告により、ケラトアカントーマが確認された。厚さは 2.2 mm であった。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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、2013 年 4 月 5 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～14 及び Day 167～189 であった。
- 用量 1440 mg/日が Day 26～83（QT 補正間隔延長による減量）、Day 95～166 及び Day 196～391 であった。
- 中断日は Day 15～25（QT 補正間隔延長）、Day 84～94（卒中）及び Day 190～195（クレアチニン増加）であった。

Day 391 の投与後、新たな悪性黒色腫（2 回目）のため、Vemurafenib の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　悪性黒色腫、脳血管発作及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06959（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0020365A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（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）：	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
リンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 73 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、高血圧、腸閉塞（過去）、胆嚢摘出術（過去）、肺動脈塞栓症（過去）、甲状腺腫、漿液腫及び甲状腺機能亢進症であった。

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、トラセミド、チアマゾール、リバーロキサバン及び塩化カリウムであった。塩化カリウムの投与は、LVEF 低下の発現前に中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
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：治験責任医師は、ECG は正常であるとした。
Day 29 及び 56：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 85：治験責任医師は、ECG は正常であるとした。
Day 113、167 及び 204：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 121：心カテーテルで拡張型心筋症及び後肺毛細血管性肺高血圧が示された。

心エコー像	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見
スクリーニング	60%	正常
Day 29	55%	正常
Day 85	45%	異常、臨床的に意義がある
Day 99	45%	異常、臨床的に意義がある
Day 112	40%	異常、臨床的に意義がある
Day 148	45%	異常、臨床的に意義がある
Day 177	58%	正常
Day 380	57%	異常、臨床的に意義はない

有害事象の記述
2013 年 6 月 20 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 85 日後、心エコー検査を実施したところ、臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下が示された。LVEF は 45%（正常値範囲下限：55%）であり、ベースラインの LVEF（60%）からの絶対低下量は 15%であった。同日の ECG は正常であった。被験者は呼吸困難を訴えた。Day 86、LVEF 低下のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断し、投与は再開しなかった。Day 112、浮腫に対してフロセミドの投与を実施した。Day 112 及び 113、高血圧に対して ramipril、メトプロロール及びトラセミドの投与も実施した。Day 121 の心カテーテルで拡張型心筋症及び後肺毛細血管性肺高血圧が示された。Day 177 の心エコー検査で LVEF は 58%と正常であり、同日、LVEF 低下は回復と報告された。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 3 月 28 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Days 1～28 及び Days 33～85 であった。

- 中断日は Days 29 ～32（下痢、嘔吐及び偶発的頭痛）及び Days 86（LVEF 低下）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～29 及び Day 33～85 であった。
- 中断日は Day□ 30～32（下痢、嘔吐及び偶発的頭痛）及び Day 86（LVEF 低下）であった。

Day 86 の LVEF 低下による投与中止後、LVEF 低下のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06963（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0021958A, Z0021958B
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 1）、駆出率減少（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）：	発熱（グレード 1）a
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、駆出率減少（グレード 3）

[a] 当該有害事象による投与中止は、dabrafenib のみであった。

患者背景

肝臓に転移した結節性黒色腫を有する 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、リンパ球減少症及び低カリウム血症であった。

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、鉄剤、メサラジン、ラベプラゾール及びブデソニドであった。

ブデソニドの投与は、発熱及び悪寒の発現前にを中止した。その時点で、被験者はコルチゾンも服用していた。更に、LVEF 低下発現時には、ベタメタゾン外用剤も使用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（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	10.4	9.3	--
Day 27	6.4	4.41	--
Day 227	3	1.99	37.8
Day 255	2.5	1.49	23.5
Day 284	4.5	3.13	--

心エコー像	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見	ECG
スクリーニング	80%	正常	異常、臨床的に意義はない
Day 27	60%	正常	正常
Day 83	63%	正常	異常、臨床的に意義はない
Day 285	67%	正常	--
Day 341	57%	正常	--
Day 367	69%	正常	--

有害事象の記述：発熱、悪寒

Day 43、発熱のため Dabrafenib の用量を 200 mg/日に減量し、Day 228 には、発熱及び血小板減少のため更に 150 mg/日に減少したが、trametinib は全量で投与継続した。2014 年 1 月 10 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 252 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の発熱（体温 38.2℃）及び臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒が発現した。Day 255 の検査結果は、C－反応性蛋白増加（23.5 mg/L；NR：0～5 mg/L）、白血球数減少（2.5 Gi/L；NR：3.8～10.7 Gi/L）及び総好中球減少（1.49 Gi/L；NR：1.96～7.23 Gi/L）であった。Day 255、発熱のため、Dabrafenib の投与を中止し、trametinib の投与は継続した。治療は実施しなかった。Day 258、発熱及び悪寒は回復と報告された。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であると判断し、悪寒が trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。発熱は trametinib に関連するものではないとし、悪寒は、dabrafenib に関連するものではないとした。

有害事象の記述：駆出率減少

2014 年 4 月 9 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 341 日後、心エコー検査を実施したところ、ベースライン（80%）と比べて臨床的に意義のあるグレード 3 の LVEF 低下（57%）が示された（正常値範囲下限：55%）。被験者に症状は見られず、治験薬の投与は継続した。Day 367 の心エコー再検査は、LVEF が 69%と正常であった。同日、LVEF 低下は回復と報告された。

治験責任医師は、LVEF 低下が trametinib により生じた可能性は合理的であると判断し、dabrafenib に関連するものではないとした。

被験者の状態

被験者は、2013 年 5 月 4 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～42 であった。
- 用量 200 mg/日（発熱による減量）が Day 43～145、Day 151～209 及び Day 211～224 であった。
- 用量 150 mg/日（発熱及び血小板減少による減量）が Day 228～254 であった。
- 中断日は Day 146～150 及び Day 210（胃痛）並びに Day 225～227（発熱）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～145、Day 152～209、Day 212～224、Day 228～305、及び Day 315 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 146～151 及び Day 210～211（胃痛及び胃炎）、Day 225～227（発熱）及び Day 306～314（胃炎）であった。

Day 255、発熱のため、Dabrafenib の投与を中止し、trametinib の投与は継続した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒及び駆出率減少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ると考える。
　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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06977（vemurafenib 960 mg1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0021770A
SAE - 基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ（グレード 4）、皮膚有棘細胞癌（グレード 4）、ケラトアカントーマ（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ（グレード 4）、皮膚有棘細胞癌（グレード 4）、ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景

肺及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 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、膀胱粘膜肥厚及び直腸粘膜肥厚であった。

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の報告はなし。
扁平上皮癌並びにケラトアカントーマ（1 回目及び 2 回目）発現時の併用薬は、尿素外用剤（PRN）、ramipril 及びアムロジピンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 266：左前腕の病変を切除した。最大直径は 12 mm、厚さは 2.5 mm であった。組織学的検査報告により、高分化型扁平上皮癌が示された。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。右後頭部に対して皮膚生検を 2 回実施した。組織学的検査報告により、ケラトアカントーマの疑いが示された。
Day 380：右手病変の生検の病理検査報告により、ケラトアカントーマ（TXNXMX 期）が示された。サイズ及びグレードは報告はなし。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ
2013 年 12 月 9 日、vemurafenib の初回投与から 266 日後、被験者は、グレード 4 の左前腕の高分化型扁平上皮癌及びグレード 4 の後頭部のケラトアカントーマの疑いのため入院した。Day 266、左前腕の病変を切除した。最大直径は 12 mm、厚さ 2.5 mm であった。組織学的検査報告により、高分化型扁平上皮癌が示された。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。Day 266、右後頭部に対して皮膚生検も 2 回実施した。組織学的検査報告により、ケラトアカントーマの疑いが確認された。Vemurafenib の投与は継続した。Day 268、被験者は退院した。最終診断のため、2014 年 1 月に 2 回目の入院を計画したが、被験者はその入院を拒否した。報告時、左前腕の高分化型扁平上皮癌及び後頭部ケラトアカントーマの疑いは未回復であった。

治験責任医師は、左前腕の高分化型扁平上皮癌が vemurafenib により生じた可能性は合理的にないと判断し、後頭部のケラトアカントーマの疑いが vemurafenib 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：ケラトアカントーマ
2014 年 4 月 2 日、vemurafenib の初回投与から 380 日後、右手に臨床的に意義のあるグレード 3 の退行性ケラトアカントーマがあることが認められた。同日、右手の生検を実施した。病理検査結果により、ケラトアカントーマ（TXNXMX 期）が示された。サイズ及びグレードの報告はなし。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。Day 380、手の退行性ケラトアカントーマは回復と報告された。Vemurafenib の投与は継続した。

治験責任医師は、手のケラトアカントーマが vemurafenib 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、2013 年 3 月 19 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1 から投与継続中であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06978（vemurafenib 960 mg1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0019327A, Z0019327B
SAE - 基本語（グレード）：	斑状丘疹状皮疹（グレード 3）、発熱（グレード 3）a
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）a

[a] 治験責任医師は、グレード 2 と報告した。

患者背景
肝臓及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 48 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、口唇ヘルペス及び胆石であった。

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、sodium selenite であった。
斑状丘疹状皮疹の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、イブプロフェン及び metamizole があった。
発熱の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、イブプロフェンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 10：血液培養陰性であった。
Day 11：尿検査では、白血球は 500/μL（NR：0～10/μL）であった。
Day 18：尿検査では、白血球は 250/μL（NR：0～10/μL）であった。
Day 23：血液培養陰性であった。

Day 25：血液培養陰性であった。

	白血球数（NR：3.8～9.8 Gi/L）	総好中球（NR：1.8～7.7 Gi/L）	C－反応性蛋白（NR：0～5 mg/L）	リパーゼ（NR：0.05～1.00 µmol/L）
スクリーニング	6.6（NR：3.8～10.7 Gi/L）	4.76（NR：1.96～7.23 Gi/L）	--	--
Day 10	2.8	--	42	3.27
Day 11	4.3	--	78	1.34
Day 18	4.7	2.41	8	1.86
Day 22	6.1	--	71	0.81
Day 23	7.7	--	118	--
Day 25	5.3	3.81	202	--
Day 28	3.3	--	60	--
Day 29	3.5（NR：3.8～10.7 Gi/L）	1.71（1.96～7.23 Gi/L）	--	--
Day 36	5.2	--	10	--

有害事象の記述：斑状丘疹状皮疹
2013 年 4 月 4 日、vemurafenib の初回投与から 10 日後、被験者は、グレード 3 の斑状丘疹状皮疹のため入院した。同日、グレード 1 の関節痛、グレード 1 の筋肉痛、グレード 3 の指関節腫脹及びグレード 1 の発熱（体温は非提示）も発現した。入院時の関連する検査値は、白血球数 2.8 Gi/L（NR：3.8～9.8 Gi/L）、C－反応性蛋白 42 mg/L（NR：0～5 mg/L）、リパーゼ 3.27 µmol/L（NR：0.05～1.00 µmol/L）であった。血液培養陰性であった。Day 11、斑状丘疹状皮疹及び指関節腫脹のため治験薬の投与を中断した。Day 11 の関連する検査結果は、白血球数 4.3 Gi/L（NR：3.8～9.8 Gi/L）、C－反応性蛋白 78 mg/L（NR：0～5 mg/L）、リパーゼ 1.34 µmol/L（NR：0.05～1.00 µmol/L）であった。同日の尿検査では、白血球 500/µL（NR：0～10/µL）であった。Day 18 の検査結果は、白血球数 4.7 Gi/L（NR：3.8～9.8 Gi/L）、総好中球 2.41 Gi/L（NR：1.8～7.7 Gi/L）、C－反応性蛋白 7.5 mg/L（NR：0～5 mg/L）、リパーゼ 1.86 µmol/L（NR：0.05～1.00 µmol/L）であった。同日の尿検査では、白血球 250/µL（NR：0～10/µL）であった。投薬治療は、アムシノニド外用剤、メチルプレドニゾロン外用剤、プレドニゾロン及び pantoprazole であった。Day 18、斑状丘疹状皮疹及び指関節腫脹のため、Vemurafenib の投与を 1440 mg/日に減量して再開した。Day 20、斑状丘疹状皮疹は回復と報告された。

治験責任医師は、斑状丘疹状皮疹が vemurafenib 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
Day 22、発熱のため治験薬の投与を中断した。2013 年 4 月 17 日、vemurafenib の初回投与から 23 日後、被験者は、グレード 3 の発熱（被験者の報告では体温は 40℃まで上昇した）のため入院した。被験者は既に、指関節腫脹のためイブプロフェン（800 mg 1 日 3 回）の投与を受けていたが、発熱はなお持続した。関連する検査結果は、白血球数 7.7 Gi/L（NR：3.8

～9.8 Gi/L）、C－反応性蛋白 118 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。同日の血液培養は陰性であった。Day 25 の体温は 39℃であった。同日の関連する検査値は、白血球数 5.3 Gi/L（NR：3.8～9.8 Gi/L）、総好中球 3.81 Gi/L（NR：1.8～7.7 Gi/L）、C－反応性蛋白 202 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。同日の血液培養再検査も陰性であった。投薬治療は、アセトアミノフェン静注用、電解質、セフトリアキソン静注用、pantoprazole 及びプレドニゾロン（10 mg/日）であった。Day 28 の体温は 36℃であった。同日の関連する検査値は、白血球数 3.3 Gi/L（NR：3.8～9.8 Gi/L）、C－反応性蛋白 60 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。Day 29、熱はなく（36.1℃）、検査結果は、白血球数 3.5 Gi/L（NR：3.8～10.7 Gi/L）、総好中球 1.71 Gi/L（NR：1.96～7.23 Gi/L）であった。Day 31、発熱は回復と報告され、同日、被験者は退院した。Day 34、発熱のため、Vemurafenib の投与を 960 mg/日に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱が vemurafenib 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、2013 年 3 月 26 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～10 であった。
- 用量 1440 mg/日（指関節腫脹及び斑状丘疹状皮疹による減量）が Day 18～21、及び Day 122 から投与継続中であった。
- 用量 960 mg/日が（発熱による減量）Day 34～121 であった。
- 中断日は Day 11～17（指関節腫脹及び斑状丘疹状皮疹）及び Day 22～33（発熱）であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　斑状丘疹状皮疹及び発熱は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	06988（vemurafenib 960 mg1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0020356A
SAE - 基本語（グレード）：	表皮内悪性黒色腫（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	表皮内悪性黒色腫（グレード 3）

患者背景
肝臓及び肺に転移した黒色腫を有する 38 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、鼻前庭の間欠性炎症、左耳介後及び左頚部リンパ節への転移（過去）、左肩の滑液包炎及び白血球減少症であった。

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、イブプロフェンであった。
下腹部の新たな原発性表皮内黒色腫の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、シタロプラム及びフロセミドがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 61：左腹部の病変を全摘した。組織学的検査報告により、TisN0M0 期の表皮内黒色腫が示された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。

有害事象の記述
2013 年 7 月 2 日、vemurafenib の初回投与から 61 日後、下腹部に臨床的に意義のあるグレード 3 の新たな原発性表皮内黒色腫があることが認められた。同日、左腹部の病変を全摘した。組織学的検査報告により、TisN0M0 期の表皮内黒色腫が示された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。Day 61、下腹部の新たな原発性表皮内黒色腫は回復と報告された。Vemurafenib の投与は継続した。

治験責任医師は、下腹部の新たな原発性表皮内黒色腫が vemurafenib 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、2013 年 5 月 3 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～102、Day 116～180、Day 182～217、Day 219～259、Day 261～277、Day 279～330 であった。
- 用量 1440 mg/日（被験者の服薬不遵守）が Day 181 であった。
- 用量 960 mg/日（被験者の服薬不遵守）が Day 218、260 及び 278 であった。
- 中断日は Day 103～115（絶対クレアチニン増加）であった。

Day 330 の投与後、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　表皮内悪性黒色腫は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07056（vemurafenib 960 mg1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0019680A, Z0019680B, Z0019680C, Z0019680D
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）、ボーエン病（グレード 3）、網膜変性（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）、ケラトアカントーマ（グレード 3）、ボーエン病（グレード 3）

患者背景
肺、リンパ節及び皮膚に転移した表在拡大型黒色腫を有する 68 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、狭心症、高血圧、高脂血症、関節痛、アレルギー性鼻炎結膜炎、膝関節症、膝痛、良性前立腺肥大症、冠動脈性心疾患、ふくらはぎの痙攣及び脱出椎間板であった。

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、Traumeel、ジクロフェナク、レボセチリジン、リドカイン、マグネシウム、pantoprazole、ビタミン D、カンデサルタン、タムスロシン、アトルバスタチン及びアセチルサリチル酸であった。
ケラトアカントーマ及び扁平上皮癌発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、etoricoxib、尿素及びモメタゾン外用剤があった。
被験者は眼の網膜グリオーシスの発現時には、上記の併用薬に加え、metamizole も服用し、ボーエン病の発現時にはジクロフェナク外用剤を使用ししていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 55：左腹部及び右腹部の病変切除を実施した。左腹部の病変の最大直径は 5 mm、右腹部の病変は最大直径 6 mm であった。両病変とも厚さの報告はなし。
Day 60：組織学的検査報告により、両側腹部に未分化ケラトアカントーマが示された。両病変に神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。
Day 67：体幹領域から病変を切除した。病変の最大直径は 1 mm であった。厚さの測定値に関する報告はなし。
Day 73：組織学的検査報告により、棘融解性扁平上皮癌（T1NXMX 期）が示された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。
Day 243：左腹部から病変を切除した。病変の最大直径は 4 mm でった。厚さ測定値に関する報告はなし。
Day 250：組織学的検査報告により、ボーエン病が確認された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。

	視力	眼圧（mmHg）	視野検査

	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	20/20	20/20	11	13	WNL	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要
Day 27	20/20	20/20	18	18	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	WNL
Day 241	20/20	20/20	8	8	WNL	WNL

	間接眼底検査		光干渉断層撮影	
	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	WNL	WNL	--	--
Day 27	異常を認めるも視覚への影響なく、治療不要	WNL	--	--
Day 241	異常、視覚への影響あり；グリオーシス、硝子体混濁	WNL	異常を認めるも臨床的に意義はない	正常

有害事象の記述：ケラトアカントーマ
2013 年 4 月 4 日、vemurafenib の初回投与から 55 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 のケラトアカントーマであることが認められた。同日、左腹部及び右腹部の病変切除を実施した。同日の Day 55、ケラトアカントーマは回復と報告された。左腹部の病変の最大直径は 5 mm、右腹部の病変の最大直径は 6 mm であった。両病変とも厚さの報告はなし。Vemurafenib の投与は継続した。Day 60 の組織学的検査報告により、両側腹部に未分化ケラトアカントーマが示された。両病変に神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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：扁平上皮癌
2013 年 4 月 16 日、vemurafenib の初回投与から 67 日後、体幹に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌があることが認められた。詳細不明の部位から病変を切除すると、同日の Day 67、扁平上皮癌は回復と報告された。病変の最大直径は 1 mm であり、厚さ測定値に関する報告はなし。Vemurafenib の投与は継続した。Day 73 の組織学的検査報告により、棘融解性扁平上皮癌（T1NXMX 期）が示された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。

治験責任医師は、扁平上皮癌が vemurafenib 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：網膜変性
2013 年 9 月 19 日、vemurafenib の初回投与から 223 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の網膜グリオーシスが発現した。Vemurafenib の投与は継続した。パンテノール＋ヒアルロン酸合剤の投与を実施した。Day 241 の視力は、両眼とも 20/20、両眼眼圧は 8 mmHg、視野検査は両眼ともに正常範囲内、光干渉断層撮影は、左眼が正常、右眼に異常を認めたが臨床的に意義はないとされた。間接眼底検査の結果、左眼が正常範囲内であり、右眼にグリオーシス、硝子体混濁が示された。Day 304、右眼の網膜上膜グリオーシスと診断され、内境界膜剥離及び空気タンポナーデを伴う経毛様体扁平部硝子体切除のため、被験者は入院し、トロピカミド及びデキサメタゾン＋ゲンタマイシン合剤による治療を受けた。Day 305、処置を実施した。Day 306、手の動きを認識できる右眼視力が確認された。眼圧は 12 mmHg であった。眼の右前部の結膜に変化が示され、ほぼ輪状の結膜下出血と傍中心性びらんを認め、前房は深く、眼内レンズの位置は適切であった。散瞳下の右眼の眼底検査で視神経乳頭は正常、辺縁明瞭、網膜は空気タンポナーデ下に完全に付着し（約 50%）、合併症は見られなかった。右眼の状態は全体的に安定していた。同日、被験者は退院した。Day 306、眼の網膜グリオーシスは回復と報告された。

治験責任医師は、網膜グリオーシスが vemurafenib 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：ボーエン病
2013 年 10 月 9 日、vemurafenib の初回投与から 243 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 のボーエン病であることが認められた。左腹部から病変を切除すると、同日の Day 243、ボーエン病は回復と報告された。病変の最大直径は 4 mm であった。厚さ測定値に関する報告はなし。Vemurafenib の投与は継続した。Day 250,組織学的検査報告により、ボーエン病が確認された。グレードは評価できなかった。神経周囲浸潤や血管侵襲はなかった。

治験責任医師は、ボーエン病が vemurafenib 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、2013 年 2 月 9 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1 から投与継続中であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌、ケラトアカントーマ、ボーエン病及び網膜変性は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07062（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0019664A
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）

患者背景

右肺、リンパ節、脾臓及び脳に転移した黒色腫を有する 53 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、視力喪失（左眼）及び深部静脈血栓症（右下肢）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、phenprocoumon であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	C－反応性蛋白（mg/L；NR：非提示）
スクリーニング	3.4	2.51	--
Day 15	2.1（NR：3.6～9.2 Gi/L）	0.87（NR：1.7～6.2 Gi/L）	--
Day 23	2.4	1.90	35.3
Day 29	3.3	1.94	--
Day 57	3.4	1.97	--
Day 80	4.6	3.07	3.1

有害事象の記述

Day 2～4、非重篤なグレード 1 の発熱が発現した。Day 15、非重篤なグレード 3 の好中球減少症（総好中球 0.87 Gi/L；NR：1.7～6.2 Gi/L）が発現した。2013 年 5 月 5 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 21 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（体温は非提示）が発現した。同日、悪寒を含め非重篤なグレード 1 のインフルエンザ様症状も発現した。同日朝の体温は 36.7℃、午後は 37.4℃であった。Day 22 の体温は 37.1℃であった。正常体温は 35.5℃であった。Day 23、好中球減少症及び発熱（体温 37.9℃）のため Dabrafenib の投与を中断したが、trametinib の投与は継続した。投薬治療は、アセトアミノフェンであった。Day 24、発熱は回復と報告された。Day 27、Dabrafenib の投与を再開した。Day 80～84、非重篤なグレード 1 の発熱（体温 38.3℃）が発現した。治療は、イブプロフェンであった。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 4 月 15 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg が Day 1～22、Day 27～29、Day 85～197、Day 204～220 及び Day 225～239 であった。
- 用量 150 mg/日（発熱のため 1 回限りの投与）が、Day 221 及び 224 であった。
- 中断日は Day 23～26（好中球減少症及び発熱）、Day 80～84（発熱）、Day 98～203（好中球減少症）及び Day 222～223（発熱）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～197、Day 205～221 及び Day 225～239 であった。
- 中断日は Day 198～204（好中球減少症）及び Day 222～224（発熱）であった。

Day 240、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 292～355、被験者は、ipilimumab による追加の抗癌療法を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07065（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0020231A
SAE - 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 2）、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）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（グレード 4）、発熱（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）：	心嚢液貯留（グレード 2）
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 2）、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）、発熱（グレード 2）
試験中止：	試験参加同意の撤回

患者背景
右中殿筋に転移した末端部黒子様黒色腫を有する 47 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、脳症及び筋痙攣であった。肝疾患又は関連する身体疾患の病歴はなし。

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発熱及びALT／AST／CPK増加発現時の併用薬は、スウェーデン製の苦味チンキ及びカリウム補給であった。これらの併用薬は、治験中止時にも服用していた。心嚢液貯留発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム合剤があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、トキソプラズマ症及び梅毒等のウイルス検査は正常であった。

	ALT（NR：6～34 IU/L）	AST（NR：9～34 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR：31～106 IU/L）	総ビリルビン（NR：3～21 μmol/L）
スクリーング（Day -5）	14	13	76	9
スクリーング（Day -1）	14	15	75	9
Day 16	18	19	99	6
Day 21	133（NR：0～35 IU/L）（3.8×ULN）	163（4.8×ULN）	120	9
Day 22	108（NR：0～35 IU/L）（3.1×ULN）	137（NR：0～35 IU/L）（3.9×ULN）	102	7
Day 27	61（NR：0～35 IU/L）（1.7×ULN）	40	--	--
Day 28	--	33	--	--
Day 31	70（2.1×ULN）	43（1.3×ULN）	101	6
Day 34	39	21	97	4

	クレアチンキナーゼ（NR：18～169 IU/L）	C－反応性蛋白（mg/L；NR：非提示）	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	--	0.72	4.6	2.64
Day 21	1654（NR：非提示）	36	4.2	3.3
Day 22	1772	--	--	--
Day 27	131（NR：非提示）	--	--	--
Day 31	--	--	4.7	3.14
Day 34	--	--	4.5	2.87

	総 A 型肝炎 IgM 抗体	B 型肝炎表面抗原	B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体	B 型肝炎 DNA PCR	C 型肝炎 RNA PCR	E 型肝炎 IgM 抗体
スクリーニング	--	陰性	陰性	--	未検出	--
Day 22	陰性	陰性	陰性	＜29 IU/mL, 未検出	未検出	未検出

	抗核抗体スクリーング	アセトアミノフェン・システイン付加物	サイトメガロウイルス IgM 抗体	エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM 抗体	F アクチン（平滑筋）IgG 抗体	肝腎ミクロソーム抗体 IgG
Day 22	陰性	0.09 nmol/mL	9.8	陰性	9	2.7

心エコー像	LVEF（正常値範囲下限：50%）	所見
スクリーニング	56%	正常
Day 29	51%	異常、臨床的に意義はない
Day 36	50%	正常

有害事象の記述：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、発熱

2013 年 6 月 29 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 18 日後、グレード 2 の発熱（体温は 40℃まで上昇）が発現した。Day 21 の検査結果は、グレード 4 のクレアチンキナーゼ増加（1654 IU/L；NR：非提示）、グレード 2 の ALT 増加（3.8×ULN）及びグレード 2 の AST 増加（4.8×ULN）であった。その他の検査結果は、非重篤なグレード 1 のアルカリホスファターゼ増加（1.1×ULN）及びグレード 1 のリンパ球減少症であった。Day 21、被験者は、発熱並びにクレアチンキナーゼ、ALT 及び AST 増加のため入院した。同日の体温は 39.4℃であった。被験者は、グレード 1 の筋肉痛を報告し、グレード 2 の尿路感染であることが認められた。同日、発熱のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。投薬治療は、アセトアミノフェン静注用及び内服薬、静脈内水分補給、ナトリウム重炭酸＋塩化ナトリウム合剤及び dipyrone であった。発熱が持続したため、尿路感染の治療として、シプロフロキサシン及びタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム合剤の投与を開始した。低カリウム血症のため、カリウム補給も実施した。サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、トキソプラズマ症及び梅毒等のウイルス検査は正常であった。被験者は妊婦ではなかった。漢方薬、補完代替医療、補助食品又は違法薬物は使用していなかったとした。前の週に、被験者は絶食しておらず、食事の大きな変更も実施しておらず、アルコールも摂取していなかった。画像診断検査及び肝生検は実施しなかった。Day 26、発熱及びクレアチンキナーゼ増加は回復と報告され、翌日（Day 27）、AST 増加は回復した。Day 29、被験者は退院した。心嚢液貯留のため、Dabrafenib 及び trametinib の投与は再開しなかった。Day 34、ALT 増加は回復した。

治験責任医師は、発熱並びにクレアチンキナーゼ、ALT 及び AST 増加が dabrafenib 及び trametinib 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：心嚢液貯留
Day 21、発熱のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。2013 年 7 月 10 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 29 日後、グレード 2 の心嚢液貯留であることが認められた。同日に実施した心エコー検査所見から異常があると考えられたが、臨床的に意義はなかった（LVEF：51%）。その後、心嚢液貯留のため治験薬の投与を中止した。心嚢液貯留は未回復であったが、Day 36 の心エコー再検査は正常と報告された。

治験責任医師は、心嚢液貯留が dabrafenib 及び trametinib 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：治験中止
治験期間中、治験責任医師が dabrafenib 及び trametinib に関連すると判断した以下の有害事象が発現した：グレード 2 の発熱（Day 18～26）、グレード 1 のアルカリホスファターゼ増加（Day 21～22）、グレード 1 のリンパ球減少症（Day 21～31）、グレード 1 の筋肉痛（Day 21 から継続）、グレード 4 のクレアチンキナーゼ増加（Day 21～26）、グレード 2 の AST 増加（Day 21～27）、グレード 2 の ALT 増加（Day 21～34）、グレード 2 の心嚢液貯留（Day 29 から継続）及びグレード 1 の足首浮腫（Day 34 から継続）。
Day 21、発熱のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断し、その後、心嚢液貯留のため投与を中止した。2013 年 7 月 17 日（Day 36）、治験薬の最終投与から 17 日後、被験者は、試験参加の同意を撤回した。同意撤回時に未回復であった有害事象は、グレード 2 の心嚢液貯留、グレード 1 の筋肉痛及びグレード 1 の足首浮腫であった。

被験者の状態
被験者は、2013 年 6 月 12 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～20 であった。
- 中断日は Day 21（発熱）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～20 であった。
- 中断日は Day 21（発熱）であった。

中断後の Day 29、心嚢液貯留のため dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 36、dabrafenib 及び trametinib の最終投与から 17 日後、被験者は、試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラ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、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラ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、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び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。

治験責任医師の意見同様、発熱及び心嚢液貯留とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07096（vemurafenib 960 mg1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0020383A, Z0020383C
SAE - 基本語（グレード）：	脳出血（グレード 4）、遠隔転移を伴う悪性黒色腫（グレード 1）

患者背景

肝臓、右肺及び皮膚に転移した結節性黒色腫を有する 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、高血圧、高脂血症、深部静脈血栓症（過去）及び甲状腺機能低下症であった。

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、ヨウ化カリウム、ビソプロロール及びシンバスタチンであった。

左肩に転移した皮膚黒色腫及び前頭前野脳出血の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ロペラミドがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 56：左肩から切除した病変の組織学的検査の結果、病変は皮膚黒色腫の娘細胞であった。

Day 58：CT スキャン及び MRI スキャンにより、前頭前野出血が示された。

Day 69：疑われた脳転移の組織学的検査の結果、細胞染色で HMB45 又は MELAN-A は検出されなかった。

有害事象の記述：遠隔転移を伴う悪性黒色腫

2013 年 6 月 26 日、vemurafenib の初回投与から 56 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の左肩に転移した皮膚黒色腫であることが認められた。治験薬の投与は継続した。病変はベースラインから存在していたが、良性の線維性組織球腫であると考えられた。同日、病変を外

科的に切除した。組織学的検査の結果、病変は皮膚黒色腫の娘細胞であることが判明した。皮膚から黒色腫転移を全摘すると、同日、左肩に転移した皮膚黒色腫は回復と報告された。

治験責任医師は、左肩に転移した皮膚黒色腫が vemurafenib 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：脳出血
2013 年 6 月 28 日、vemurafenib の初回投与から 58 日後、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」又は「生命を脅かすもの」と判断される入院に至ったグレード 4 の前頭前野脳出血が発現した。頭痛が発現し、「普通の状態ではなかった」と夫が報告した。入院時の CT スキャン及び MRI スキャンで前頭前野出血が示され、黒色腫の転移によるものであると疑われた。Day 65、被験者は入院し、Day 66、前頭前野脳出血のため治験薬の投与を中断した。Day 69、疑われた脳転移巣を除去するため、手術を実施したが、腫瘍組織は認められなかった。組織学的検査の結果、細胞染色で HMB45 又は MELAN-A は検出されなかった。他の病的所見を伴わない脳出血であると診断された。疾患進行は除外された。Day 70、前頭前野脳出血は回復と報告された。Day 77、Vemurafenib の投与を再開し、同日の退院時の体調は良好であった。

治験責任医師は、前頭前野脳出血が vemurafenib 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、2013 年 5 月 2 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～65 及び Day 77～287 であった。
- 飲み忘れ／中断日は Day 66～76（前頭前野脳出血）であった。

Day 288、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　脳出血及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07107（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0020256A, Z0020256B
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、丹毒（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 3）、高血糖（グレード 3）

患者背景
肺、気管支及び左腋窩に転移した表在拡大型黒色腫を有する 74 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、高血圧、陰唇角亀裂、高尿酸血症、脂肪肝、髄膜腫、高プロラクチン血症及び胆嚢結石症（過去）。スクリーング時のブドウ糖は 8.6 mmol/L（NR：3.9～5.6；グレード 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、レパグリニド（投与条件は非提示）、カベルゴリン、pantoprazole、アロプリノール、メトホルミン＋シタグリプチン合剤（投与条件は非提示）及びカンデサルタンであった。
扁平上皮癌発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ケトコナゾールがあった。
丹毒発現時の併用薬には、上記の併用薬に加え、ナイスタチン、モメタゾン及びイブプロフェンがあった。
高血糖発現時の併用薬には、上記の併用薬に加え、ポリドカノール及び lauromacrogol＋尿素合剤があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 84：右耳の病変を切除した。T1N0M0 期の紡錘細胞型扁平上皮癌であると判定された。グレードは評価できなかった。厚さは 8 mm であった。
Day 118：右耳の扁平上皮癌の 2 回目の切除を実施した。

	C－反応性蛋白（NR：0～5 mg/L）	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	血小板数（NR：130～394（Gi/L）	赤血球数（NR：4.4～5.9 x109/L）
スクリーニング	--	--	--	--
Day 168	--	5.4	212	--
Day 189	106	10.0（NR：4.2～10.2 Gi/L）	135（NR：145～348 Gi/L）	3.8
Day 192	35.8	4.3（NR：4.2～10.2 Gi/L）	164（NR：145～348 Gi/L）	4.0
Day 195	8.8	5.5（NR：4.2～10.2 Gi/L）	218（NR：145～348 Gi/L）	4.3
Day 196	6.9	4.9 4.9（NR：4.2～10.2 Gi/L）	235 222（NR：145～348 Gi/L）	4.2
Day 224	--	4.7	222	--

	ヘマトクリット（NR：33.4～46.2%）	ヘモグロビン（NR：125～170 g/L）
スクリーニング	--	--
Day 168	--	132
Day 189	36	122（NR：132～167 g/L）
Day 192	38	130（NR：132～167 g/L）
Day 195	41	138（NR：132～167 g/L）
Day 196	40	134 136（NR：132～167 g/L）
Day 224	--	135

	平均赤血球ヘモグロビン濃度（NR：31.9～35.1 g/dL）	平均赤血球ヘモグロビン（NR：27.2～31.7 pg）	平均赤血球容積（NR：81.3～94.2 fL）
スクリーニング	--	--	--
Day 168	--	--	--
Day 189	34.0	32.0	94.2
Day 192	34.0	32.3	94.8
Day 195	33.9	32.1	94.7
Day 196	34.2	32.1	93.9
Day 224	--	--	--

	ブドウ糖（NR：3.9～5.6 mmol/L）
スクリーニング	8.6
Day 15	12.2
Day 28	11.0
Day 252	12.2
Day 276	9.5
Day 308	12.3
Day 336	17.1
Day 364	15.5
Day 392	13.2

有害事象の記述：扁平上皮癌

2013 年 6 月 11 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 84 日後、被験者は、グレード 3 の扁平上皮癌のため入院した。。同日、トリアムシノロンの投与を実施し、右耳の病変を切除した。T1N0M0 期の紡錘細胞型扁平上皮癌であると判定された。グレードは評価できなかった。厚さは 8 mm であった。Dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。Day 118、右耳の扁平上皮癌の 2 回目切除を実施した。切除側の耳に感染が発現しており、セフロキシムを投与した。Day 125、扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が dabrafenib 及び trametinib 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

2013 年 9 月 24 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 189 日後、被験者は、左腕全体及び左側胸部のグレード 1 の丹毒のため入院した。同日の白血球数は 10.0 Gi/L（NR：4.2～10.2）、C－反応性蛋白は 106 mg/L（NR：0～5）であった。Dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。セフロキシム、triclosan、Thesit 及び nadroparin の投与を実施した。Day 192 の白血球数は 4.3 Gi/L（NR：4.2～10.2）、C－反応性蛋白は 35.8 mg/L（NR：0～5）であった。Day 195 の白血球数は 5.5 Gi/L（NR：4.2～10.2）、C－反応性蛋白は 8.8 mg/L（NR：0～5）であった。Day 196 の白血球数は 4.9 Gi/L（NR：4.2～10.2）、C－反応性蛋白は 6.9 mg/L（NR：0～5）であった。Day 196、丹毒は回復と報告された。

治験責任医師は、丹毒が dabrafenib 又は trametinib 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：高血糖
2014 年 2 月 18 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 336 日後、検査結果により、グレード 3 の高血糖（ブドウ糖 17.1 mmol/L；NR：3.9～5.6 mmol/L）が示された。Dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。Day 364、ブドウ糖増加は継続した（15.5 mmol/L、グレード 3）。Day 378、糖尿病治療計画にインスリングラルギンを追加した。Day 392、ブドウ糖は 13.2 mmol/L（グレード 2）に改善した。報告時、高血糖は未回復と報告された。

治験責任医師は、高血糖が dabrafenib 又は trametinib 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、2013 年 3 月 20 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～370、及び Day 372 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日が Day 371（被験者の服薬不遵守）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～370、及び Day 372 から投与継続中であった。
- 飲み忘れ日は Day 371（被験者の服薬不遵守）であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、扁平上皮癌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、扁平上皮癌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、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、丹毒及び高血糖とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07112（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0019515A, Z0019515B
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）、ケラトアカントーマ（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）、ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景
肝臓及び脾臓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の報告はなし。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はなし。
発熱発現時、被験者は pantoprazole を服用していた。
左ふくらはぎのケラトアカントーマの発現時の併用薬には、pantoprazole に加えて、カルシウム＋ビタミン D 合剤、アレンドロン酸及び外用剤ベタイン＋polyhexanide 合剤があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 37：血液及び尿培養陰性であった。胸部 X 線検査は正常であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（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	6.0	3.23	--
スクリーング 2	4.7	2.47	--
Day 27	5.4	2.54	--
Day 37	5.1（NR：4.2～10.2 Gi/L）	2.68	46.7
Day 40	4.5（NR：4.2～10.2 Gi/L）	1.76（NR：2.20～6.30 Gi/L）	16.4
Day 41	5.7（NR：4.2～10.2 Gi/L）	--	14.2

有害事象の記述：発熱
2013 年 4 月 16 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 34 日後、グレード 2 の発熱が発現し、Day 37、被験者は入院した。悪心、嘔吐、下痢、回転性めまい及び咳も発現した。

入院時の体温は 39.1℃であったが、同日夜、37.5℃に低下した。関連する検査結果は、白血球数 5.1 Gi/L（NR：4.2～10.2 Gi/L）、総好中球 2.68 Gi/L（NR：1.96～7.23 Gi/L）、C－反応性蛋白 46.7 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。血液及び尿培養陰性であった。胸部 X 線検査は正常であった。Day 38、発熱のため治験薬の投与を中断した。治療は、塩化ナトリウム静注用及びシプロフロキサシンがあり、nadroparin の皮下投与も実施した。Day 38 の体温は 36.6～37.0℃、Day 39 は 36.5～37.0℃、Day 40 は 36.5～36.8℃であった。Day 40 の関連する検査結果は、白血球数 4.5 Gi/L（NR：4.2～10.2 Gi/L）、総好中球 1.76 Gi/L（NR：2.20～6.30 Gi/L）、C－反応性蛋白 16.4 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。Day 41、発熱は回復と報告され、同日、被験者は全身健康状態良好で、発熱のこれ以上の徴候や症状なく退院した。Day 41、Dabrafenib の投与を夕方分から再開し、Day 42、trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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：ケラトアカントーマ
2014 年 3 月 12 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 364 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の左ふくらはぎのケラトアカントーマであることが認められた。治験薬の投与は継続した。被験者の要望に従って、病変の切除を遅延した。Day 434、左ふくらはぎのケラトアカントーマは「自然消退」し、同日、事象は回復と報告された。

治験責任医師は、左ふくらはぎのケラトアカントーマが dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 3 月 14 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～7、Day 10～36 及び Day 42～167 及び Day 197～420 であり、以降も投与継続中であった。
- 用量 250 mg/日が（誤用量処方）Day 168 及び 196 であった。
- 用量 200 mg/日が（誤用量処方）Day 169～195 であった。
- 用量 150 mg/日が Day 9（不適切な治験薬供給）及び 37 及び 41（発熱）であった。
- 中断日は Day 8（不適切な治験薬供給）及び Day 38～40（発熱）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～8、Day 10～37 及び Day 42～168 及び Day 197～420 であった。
- 用量 0.5 mg/日が（誤用量処方）Day 169～196 であった。
- 中断日は Day 9（被験者の服薬不遵守）及び Day 38～41（発熱）であった。

Day 421、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、ケラトアカントーマ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、ケラトアカントーマ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、ケラトアカントーマ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、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07141（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0021942A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（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）：	駆出率減少（グレード 2）[a]
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）

[a] 当該有害事象による投与中止は、trametinib のみであった。

患者背景
リンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 64 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 の不整脈であった。

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 LVEF 低下発現時の併用薬は、オメプラゾール及びゾピクロンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーングから Day 168 まで：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。

心エコー像	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見
スクリーニング	58%（正常値範囲下限：50%）	正常
Day 28	62%	異常、臨床的に意義はない
Day 84	50%	正常

Day 168	45%	異常、臨床的に意義がある
Day 185	46%	異常、臨床的に意義がある
Day 224	60%	正常

有害事象の記述
2013 年 11 月 25 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 168 日後、心エコー定期検査を実施した結果、ベースライン（58%）と比べて臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（45%）が示された（正常値範囲下限：55%）。同日実施した ECG にベースラインからの変化は認められなかった。Day 168 の検査結果は、グレード 1 の ALT 増加（2.3×ULN）及びグレード 1 の AST 増加（1.6×ULN）であった。Day 169、ALT／AST 増加及び LVEF 低下のため、治験薬の投与を中断した。Day 185 の心エコー再検査でも臨床的に意義のある異常が認められた（LVEF：46%）。Day 224 の心エコー像では、LVEF は 60%に上昇し、同日、LVEF 低下は回復と報告された。LVEF 低下のため、Trametinib 投与は再開しなかったが、Day 231、dabrafenib の投与は再開した。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 6 月 11 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～168、及び Day 231 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 169～230（ALT 増加/AST 及び LVEF 低下）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～168 であった。
- 中断日は Day 169（ALT 増加/AST 及び LVEF 低下）であった

その後、LVEF 低下のため、Trametinib の投与を中止したが、dabrafenib の投与は継続した。
データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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：	MEK116513

被験者番号（用量）：	07145（vemurafenib 960 mg1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z00020396A
SAE - 基本語（グレード）：	便秘（グレード 2）
治験薬の投与中止に至った有害事象：	被験者又は代理人による決定

患者背景
皮下組織及び脾臓に転移した結節性黒色腫を有する 74 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、抑うつ気分の疑い及び憩室症であった。

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の報告はなし。
便秘発現時の併用薬は、metamizole、ジクロフェナク及びミルタザピンであった。
治験薬投与中止時の併用薬には、上記の併用薬に加え、マクロゴール、セフロキシム及びメトロニダゾールがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 23：ECG で異常は認められず、地域の検査で特筆すべき所見はなかった。
Day 26 の腹部超音波検査により、胆嚢の単発性結石、脾臓転移の既往及び腎嚢胞が示された。

有害事象の記述：便秘
Day 4、グレード 1 の全身疼痛及びグレード 1 の悪心が発現した。Day 20、食欲喪失が発現した。2013 年 6 月 20 日、vemurafenib の初回投与から 23 日後、被験者は、グレード 2 の便秘のため入院した。排便が 4～5 日間なかった。Day 23 の ECG で異常は認められず、地方の検査で特筆すべき所見はなかった。治験薬の投与は継続したが、Day 25、被験者の意図的な飲み忘れが発現した。Day 26 の腹部超音波検査により、胆嚢の単発性結石、脾臓転移の既往及び腎嚢胞が示された。マクロゴール、セフロキシム及びメトロニダゾールの投与を実施した。Day 26、便秘は回復と報告され、同日、被験者は退院した。

治験薬の投与開始後に他の有害事象も発現していたことから、治験責任医師は、便秘が vemurafenib により生じた可能性は合理的であると判断したが、水分摂取不足であった可能性があるとも考えた。

有害事象の記述：治験薬投与中止
治験期間中、治験責任医師が vemurafenib に関連すると判断した以下の有害事象が発現した：グレード 1 の全身疼痛、グレード 1 の悪心及びグレード 1 の視力障害（Day 4～47）、グレード 1 の疲労（Day 5～47）、グレード 1 の左肩の激痛（Day 10～11）、グレード 1 の四肢痛及びグレード 1 の頭痛（Day 11 から継続）、グレード 1 の呼吸困難（Day 11～14）、

グレード1の嚥下困難（Day 13～18）、グレード1の低リン酸血症、グレード1の高血糖、グレード1の高ビリルビン血症、グレード2のクレアチニン高値及びグレード1の白血球減少症（Day 14～28）、グレード1の食欲喪失（Day 20～47）、グレード2の便秘（Day 23～26）及びグレード1の記憶喪失（Day 27～47）。
2013年7月25日の投与後、vemurafenibの初回投与から28日後、被験者の決断に従って治験薬の投与を中止した。被験者は、詳細不明の重度の副作用のため、vemurafenibの投与を中止することにした。治験薬投与中止時に未回復であった有害事象は、グレード1の四肢痛及びグレード1の頭痛であった。

被験者の状態
被験者は、2013年6月28日（Day 1）にvemurafenibの初回投与を受けた。vemurafenibの投与期間は、

- 用量1920 mg/日がDay 1～14であった。
- 用量960 mg/日がDay 15～17（頭痛及び四肢痛による減量）であった。
- 用量480 mg/日がDay 18～24（被験者の服薬不遵守）及びDay 26～28（理由不明）であった。
- 中断日はDay 25（被験者からの要請）であった。

Day 28の投与後、被験者の決断に従ってVemurafenibの投与を中止した。被験者は、Day 91からダカルバジンによる追加の抗癌療法を受け、Day 188～403頃にはvemurafenibの投与を受けた。データカットオフ（2014年4月17日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　便秘は、vemurafenib投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07147（dabrafenib150 mg1日2回及びtrametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0021705A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（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）：	駆出率減少（グレード3）
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3）

患者背景
リンパ節に転移した悪性黒色腫を有する77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 1 の高血圧、甲状腺機能亢進症及びグレード 1 の心拍障害であった。
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 LVEF 低下発現時の併用薬は、シタグリプチン、テルミサルタン＋アムロジピン合剤、メトホルミン、dronedarone、リバーロキサバン、メトプロロール及び carbimazole 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：治験責任医師は、ECG は正常であるとした。
Day 16 及び 74：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。

心エコー像	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見
スクリーニング	60%	正常
Day 15	45%	異常、臨床的に意義がある
Day 43	40%	異常、臨床的に意義がある
Day 74	39%	異常、臨床的に意義がある
Day 109	53%	正常

有害事象の記述
2013 年 11 月 4 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 15 日後、心エコー定期検査を実施したところ、ベースライン（60%）と比べて臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（45%）が示された（正常値範囲下限：55%）。Day 15、グレード 1 の心房細動も発現し、同日、回復した。翌日（Day 16）に実施した ECG で異常が認められたが、ベースラインと比べて臨床的に意義のない ECG の変化であったため、治験責任医師は、臨床的に意義はないとした。Day 38、LVEF 低下のため治験薬の投与を中断し、投与は再開しなかった。Day 43 及び 74 の心エコー再検査で LVEF はそれぞれ 40%及び 39%（グレード 3）であった。Day 109 の心エコー像は正常であった（LVEF　53%）。Day 109、LVEF 低下は回復と報告された。
治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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、2013 年 10 月 21 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～37 であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～37 であった。

Day 38、LVEF 低下のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07155（vemurafenib 960 mg1 日 2 回）
安全性データベース管理番号	Z0021036A
SAE - 基本語（グレード）：	肝酵素上昇（グレード 4）
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 4）
他の注目すべき事象：	QT 補正間隔（Bazett の補正式）＞501 msec、ベースラインからの変化量＞60 msec
死因：	試験対象疾患

患者背景

リンパ節、胸膜及び左肺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、高血圧及び心筋梗塞（過去）であった。スクリーング時の検査結果は、ALT が 1.1×ULN、AST が 2.0×ULN、GGT が 4.1×ULN であった。スクリーング時の CT スキャンで肝臓に複数の極小低吸収域（6 mm 以下）が示された。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び肝酵素上昇発現時の併用薬は、アセチルサリチル酸、molsidomine、シンバスタチン＋エゼチミブ合剤、ramipril、プレガバリン、トリアムテレン＋xipamide 合剤、マクロゴール、hydromorphone、pentaerithrityl tetranitrate 及び metamizole であった。死亡時にこの他の併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 14：検査値は、C－反応性蛋白 203 mg/L（NR：0～8 mg/L）、LDH 6492 IU/L（NR：53～234 IU/L）、リパーゼ 43 U/L（NR：13～60 U/L）、クレアチニン 135　μmol/L（NR：40～137　μmol/L）、血清尿酸 15.1 mmol/L（NR：2.8～7.2 mmol/L）、CK 687 U/L（171 U/L 以下）であった。

Day 29：検査値は、C－反応性蛋白 10.6 mg/dL（NR：0.0～0.5 mg/dL）、LDH 2432 U/L（NR：135～214 U/L）、クレアチニン 2.30 mg/dL（NR：0.81～1.25 mg/dL）、CK 465.7 U/L（1.0～190.0 U/L）、自然 PT は 39%であった。

	ALT（NR：6～	AST（NR：11	アルカリホスフ	総ビリルビン	GGT（NR：10

	35 IU/L）	～36 IU/L）	ァターゼ（NR：3～130 IU/L）	（NR：3～21 μmol/L）	～50 IU/L）
スクリーニング	37（1.1×ULN）	72（2.0×ULN）	87	10	206（4.1×ULN）
Day 14	110（3.1×ULN）	1083（30.1×ULN）	650（5.0×ULN）	41（2.0×ULN）；直接ビリルビン 28μmol/L（NR：0～7 μmol/L）（4×ULN）	2136（42.7×ULN）
Day 29	158（NR：＜41 U/L）（3.9×ULN）	--	--	2.10（NR：0.10～1.20 mg/dL）（1.8×ULN）；直接ビリルビン 2.05 mg/dL（NR：0.00～0.20 mg/dL）（10.3×ULN）；間接ビリルビン 0.05 mg/dL	2036（NR：0～61 U/L）（33.4×ULN）

	C 型肝炎 RNA PCR 定量（IU/mL）	B 型肝炎表面抗原	B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体
スクリーニング	未検出	陰性	陰性

ECG	QT 補正間隔（BAZETT の補正式）（msec）	ベースラインからの変化量（msec）	所見	ベースラインからの変化量?
スクリーニング	438	--	正常	--
Day 14	511	73	異常、臨床的に意義はない	Y

有害事象の記述

Week 2 の治験来院時（Day 14）、被験者の体調は良好に見受けられたが、同日の検査結果は、ALT が 3.1×ULN（グレード 2）、AST が 30.1×ULN（グレード 4）、アルカリホスファターゼが 5.0×ULN（グレード 2）、総ビリルビンが 2.0×ULN（グレード 2）、直接ビリルビンが 4×ULN、GGT が 42.7×ULN、C－反応性蛋白 203 mg/L（NR：0～8 mg/L）、LDH 6492 IU/L（NR：53～234 IU/L）、リパーゼ 43 U/L（NR：13～60 U/L）、クレアチニン 135 μmol/L（NR：40～137 μmol/L）、血清尿酸 15.1 mmol/L（NR：2.8～7.2 mmol/L）、CK 687 U/L（≤171 U/L）であった。被験者は、病院に連絡を入れた後、受診するように勧められた。同日、ECG も実施したところ、QT 補正間隔延長（Bazett の補正式）は 511 msec であり、ベースラインからの 73 msec の増加を認めた。治験責任医師は、ECG に異常が認められたが、臨床的に意義はないとした。

2013 年 8 月 23 日、vemurafenib の初回投与から 15 日後、被験者は、肝酵素上昇のため入院した。画像上の肝臓は極めて不均一であったため、肝臓に急速に拡散するびまん性転移を除外できなかった。Day 20、疾患進行のため Vemurafenib の投与を中止した。Day 25、被験者は退院したが、Day 29、「極めて不良な（反応が見られない）健康状態で」再来院した。Day 29 の検査結果は、ALT が 3.9×ULN、総ビリルビンが 1.8×ULN、直接ビリルビンが 10.3×ULN、間接ビリルビン 0.05 mg/dL、GGT が 33.4×ULN、C－反応性蛋白 10.6 mg/dL（NR：0.0 0.5 mg/dL）、LDH 2432 U/L（NR：135～214 U/L）、クレアチニン 2.30 mg/dL（NR：0.81～1.25 mg/dL）、CK 465.7 U/L（1.0～190.0 U/L）、自然 PT が 39%であった。Day 29、再入院し、緩和ケアのみを実施した。数時間後の Day 30、治験薬の最終投与から 12 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、治験組入れから死亡時までに肝転移の著明な増殖あったとした。死亡時、肝酵素上昇は未回復であった。剖検実施の有無は不明であった。

治験責任医師は、肝酵素上昇が vemurafenib により生じた可能性は合理的であるが、肝転移によるものである可能性は更に高いと判断した。

被験者の状態
被験者は、2013 年 8 月 9 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib の投与期間は、

- 用量 1920 mg/日が Day 1～19 であった。

Day 20、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 30、治験薬の最終投与から 12 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：
　肝酵素上昇は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07800（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0018152A, Z0018152B
SAE - 基本語（グレード）：	嘔吐（グレード 3）、悪心（グレード 2）、発熱（グレード 1）、低血圧（グレード 1）、好中球減少症（グレード 3）、白血球減少症（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 1）
死因：	試験対象疾患

患者背景

リンパ節に転移した胸水を伴う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、高血圧、疲労、発疹及び左鼡径部郭清術（過去）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、オキシコドン、カルシトニン、プレガバリン、アルプラゾラム及びゾルピデムであった。
悪心、嘔吐、発熱及び低血圧発現時の併用薬は、オキシコドン、カルシトニン、アルプラゾラム及び健康ドリンクであった。
好中球減少症及び白血球減少症発現時のこの他の併用薬は、アセトアミノフェン静注用、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤、ゲンタマイシン静注用及びシクリジンであった。
死亡時の併用薬は、カルシトニン、アルプラゾラム、オキシコドン、健康ドリンク及びシクリジンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 26：同日の血液培養の結果、5 日後に増殖は検出されなかった。
Day 27：胸部 X 線検査は正常であった。尿培養陰性であった。
死亡の 2 週間前までに治験実施計画書に規定された臨床検査項目は測定されていなかった。

	白血球数（NR：4.0～11.0 Gi/L）	総好中球（NR：2.00～7.50 Gi/L）
スクリーニング	15.9（NR：3.8～10.7 Gi/L）	15.05（NR：1.96～7.23 Gi/L）
Day 25	3.0（NR：3.8～10.7 Gi/L）	1.99（NR：1.96～7.23 Gi/L）
Day 26	4.0	2.96
Day 28	1.9	0.62
Day 29	2.7	0.89
Day 32	7.6	5.79

有害事象の記述：嘔吐、悪心、発熱、低血圧、好中球減少症、白血球減少症
2012 年 12 月 21 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 25 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の嘔吐及びグレード 2 の悪心が発現した。同日のバイタルサインは、血圧 111/75 mmHg、心拍数 86 bpm、体温 37.3℃であった。関連する検査結果は、白血球数 3.0 Gi/L（NR：3.8～10.7 Gi/L）及び総好中球 1.99 Gi/L（NR：1.96～7.23 Gi/L）であった。翌日（Day 26）、被験者は、グレード 3 の嘔吐、グレード 2 の悪心、グレード 1 の発熱（38.3℃）及びグレード 1 の低血圧（血圧 105/70 mmHg、心拍数 120 bpm）のため入院した。同日朝の投与後、嘔吐、悪心、発熱及び低血圧のため治験薬の投与を中断した。同日の関連する検査結果は、白血球数 4.0 Gi/L（NR：4.0～11.0 Gi/L）及び総好中球 2.96 Gi/L（NR：2.00～7.50 Gi/L）であった。同日の血液培養の結果、5 日後に増殖は検出されなかった。Day

27 の胸部 X 線検査は正常、尿培養陰性であった。投薬治療は、静脈内補液、アセトアミノフェン静注用、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤、ゲンタマイシン静注用及びシクリジンであった。Day 27、悪心及び嘔吐は回復と報告され、Day 28、低血圧は回復と報告された。
2012 年 12 月 24 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 28 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の好中球減少症（総好中球 0.62 Gi/L；NR：2.00～7.50 Gi/L）及びグレード 3 の白血球減少症（白血球数 1.9 Gi/L；NR：4.0～11.0 Gi/L）が発現し、入院期間を延長した。好中球減少症及び白血球減少症のため、Dabrafenib 及び trametinib の投与を更に中断した。同日のバイタルサインは、血圧 100/60 mmHg、心拍数 67 bpm、体温 36.8℃であった。ゲンタマイシン静注用の投与は同日継続し、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤は翌日まで継続した。この他の投薬治療には、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤及びアセトアミノフェン静注用があった。Day 29、発熱は回復と報告され、Day 32、好中球減少症及び白血球減少症は回復と報告された（白血球数 7.6 Gi/L；NR：4.0～11.0 Gi/L 及び総好中球 5.79 Gi/L；NR：2.00～7.50 Gi/L）。Day 29、被験者は退院した。Day 32、嘔吐、悪心、発熱及び低血圧のため、dabrafenib の投与を 200 mg/日に減量して再開し、悪心、発熱及び低血圧のため、trametinib の投与を 1.5 mg/日に減量して再開した。治験薬の再開後、これ以上の発熱の発現は報告されなかった。

治験責任医師は、嘔吐、悪心、発熱、低血圧、好中球減少症及び白血球減少症が dabrafenib 及び trametinib 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：試験対象疾患による死亡
Day 56、疾患進行のため、Dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。2013 年 2 月 13 日（Day 79）、dabrafenib 及び trametinib 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。死亡時、未回復の有害事象はなかった。

被験者の状態
被験者は、2012 年 11 月 27 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～25 であった。
- 用量 200 mg/日（嘔吐、悪心、発熱及び低血圧による減量）が Day 32～55 であった。
- 用量 150 mg/日（嘔吐、悪心、発熱及び低血圧による減量）が Day 26 であった。
- 中断日は Day 27～31（嘔吐、悪心、発熱、低血圧、好中球減少症及び白血球減少症）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～26 であった。
- 用量 1.5 mg/日（悪心、発熱及び低血圧による減量）が Day 32～55 であった。
- 中断日は Day 27～31（嘔吐、悪心、発熱、低血圧、好中球減少症及び白血球減少症）であった。

Day 56、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 79,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：
　治験責任医師は、白血球減少症とトラメチニブ及び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、白血球減少症とトラメチニブ及び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、嘔吐、悪心、発熱、低血圧及び好中球減少症とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07826（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0019598A
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）

患者背景
肝臓に転移した悪性黒色腫を有する 62 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 の高血圧及び心房細動（過去）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、アセチルサリチル酸及びアミオダロンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 35：尿検査陰性であった。
Day 36：同日の血液培養により、嫌気性又は好気性細菌の増殖は検出されなかった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（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	8.3	5.98	--
Day 29	5.5	3.10	--
Day 35	4.7（NR：4.0～10.0 Gi/L）	2.90（NR：2.0～7.0 Gi/L）	50
Day 37	3.1	1.25	80

有害事象の記述

2013 年 4 月 27 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 34 日後、発熱が発現し、Day 35、入院に至った。発熱及び頭痛が随伴する悪寒も発現した。Day 35、体温は 39.5℃に達した。この他のバイタルサインは、血圧 135/90 mmHg、心拍数 107 bpm、呼吸数 18 bpm であった。関連する検査結果は、白血球数 4.7 Gi/L（NR：4.0～10.0 Gi/L）、総好中球 2.90 Gi/L（NR：2.0～7.0 Gi/L）、C 反応性蛋白 50 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。尿検査陰性であった。Day 35、発熱のため Dabrafenib の投与を中断したが、trametinib の投与は継続した。治療は、静脈内水分補給、シプロフロキサシン及びタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤であった。Day 36 の血液培養の結果、嫌気性又は好気性細菌の増殖は検出されなかった。Day 38、発熱は回復と報告された。Day 44、Dabrafenib の投与を全量で再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であると判断し、trametinib に関連するものではないとした。

被験者の状態
被験者は、2013 年 3 月 25 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～34、及び Day 44 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 35～43（発熱）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1 から投与継続中であった。

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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、発熱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07852（dabrafenib150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号	Z0018488A, Z0018488B, Z0018488C, Z0018488D
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）、呼吸困難（グレード 1）、脱水（グレード 3）、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 3）、発熱（グレード 2）、悪心（グレード 1）、脱水（グレード 2）、嘔吐（グレード 1）、悪心（グレード 3）、脱水（グレード 2）、発熱（グレード 1）、脱水（グレード

	2）、血中クレアチニン増加（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 3）、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 3）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 1）、血中クレアチニン増加（グレード 2）

患者背景
皮下組織及びリンパ節（右腋窩）に転移した悪性黒色腫を有する 36 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、アルコール過剰摂取（8 パイントのビール）、胆管損傷（交通事故後、過去）及び肝脂肪浸潤であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、発熱（Day 34）、呼吸困難（Day 35）又は脱水、ALT 増加及び AST 増加（Day 36）発現時の併用薬はなし。
発熱（1 時間持続）及び悪心（Day 69）並びに脱水及び嘔吐（Day 70）発現時の併用薬は、クロラムフェニコールであった。
悪心（Day 72）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及びシクリジンであった。
脱水（Day 75）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、シクリジン、デキサメタゾン及びドンペリドンであった。
発熱（Day 142）発現時並びに脱水及びクレアチニン増加（Day 146）発現時の併用薬は、ランソ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：B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体（定性）及び B 型肝炎表面抗原（定性）は陰性であった。
Day 36：血液及び中間尿培養で増殖は検出されなかった。胸部 X 線検査は正常であり、CT スキャンで肺塞栓は示されなかった。
Day 40：同日の便検査はサルモネラ菌、赤痢菌、大腸菌 0157 及びカンピロバクター陰性であった。アセトアミノフェン・システイン付加物は検出されず、IgG は 14.6 g/L（NR：5.65～17.7 g/L）、サイトメガロウイルス IgM 抗体（定量）は＜8.0、エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM 抗体陰性、F アクチン（平滑筋）IgG 抗体は 13 単位、B 型肝炎表面抗原（定性）陰性、D 型肝炎ウイルス抗体陰性、抗核抗体スクリーング陰性、エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM 抗体の信号強度は＜0.90 ISR、総 A 型肝炎 IgM 抗体（定性）陰性、B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体（定性）陰性及び肝炎 E IgM 抗体（定性）は検出されなかった。
Day 41：同日の肝臓の超音波検査で、びまん性肝脂肪浸潤が示された。

Day 70：胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンは正常であった。血液培養で 7 日後に増殖は検出されなかった。
Day 75：脳 CT スキャンは正常であった。
Day 146：腎臓の超音波検査所見は、右腎は 12 cm、左腎は 13 cm、形態及びエコーの質は正常、右側の集合系がごくわずかに隆起していると疑われたが、明らかな水腎症は認められなかった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	C－反応性蛋白（NR：0～5 mg/L）	ナトリウム（NR：132～147 mmol/L）
スクリーニング	5.9	3.28	--	140
Day 23	5.7（NR：4.0～11.0 Gi/L）	3.00（NR：2.00～7.50 Gi/L）	--	129（NR：133～145 mmol/L）
Day 28	4.7	2.54	--	139
Day 36	5.3	4.53	158	127（NR：133～145 mmol/L）
Day 37	--	--	266	131（NR：133～145 mmol/L）
Day 40	4.6	2.1	31（mg/L；NR：非提示）	141
Day 43	--	--	--	142（NR：133～145 mmol/L）
Day 47	7.0（NR：4.0～11.0 Gi/L）	3.20（NR：2.00～7.50 Gi/L）	--	138（NR：133～145 mmol/L）
Day 50	5.2（NR：4.0～11.0 Gi/L）	2.50（NR：2.00～7.50 Gi/L）	--	143（NR：133～145 mmol/L）
Day 56	4.9	2.67	--	136
Day 70	4.3	2.90	103	133
Day 71	--	--	--	133（NR：133～145 mmol/L）
Day 75	5.5（NR：4.0～11.0 Gi/L）	3.60（NR：2.00～7.50 Gi/L）	82	131（NR：133～145 mmol/L）
Day 82	10.1	8.16	--	139
Day 110	6.3（NR：4.0～11.0 Gi/L）	4.30（NR：2.00～7.50 Gi/L）	--	133（NR：133～145 mmol/L）
Day 112	4.8	3.10	--	134
Day 146	8.8（NR：4.0～11.0 Gi/L）	6.80（NR：2.00～7.50 Gi/L）	--	134（NR：133～145 mmol/L）
Day 148	--	--	--	136（NR：133～145 mmol/L）
Day 168	5.6	3.81	--	136

	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 IU/L）	総ビリルビン（NR：3～21 µmol/L）
スクリーニング	40	35	73	11
Day 23	--	--	114（NR：35～	11（NR：0～

			120 IU/L）	17 µmol/L）
Day 28	51（1.2×ULN）	43（1.2×ULN）	114	6
Day 36	77（1.8×ULN）	116（3.2×ULN）	84	12
Day 37	133（NR：15～51 IU/L）（2.6×ULN）	292（NR：15～37 IU/L）（7.9×ULN）	104（NR：35～120 IU/L）	17（NR：0～17 µmol/L）
Day 40	275（6.4×ULN）	399（11.1×ULN）	109	8
Day 43	184（NR：15～51 IU/L）（3.6×ULN）	89（NR：15～37 IU/L）（2.4×ULN）	148（NR：35～120 IU/L）（1.2×ULN）	9（NR：0～17 µmol/L）
Day 47	93（NR：15～51 IU/L）（1.8×ULN）	47（NR：15～37 IU/L）（1.3×ULN）	133（NR：35～120 IU/L）（1.1×ULN）	8（NR：0～17 µmol/L）
Day 50	88（NR：15～51 IU/L）（1.7×ULN）	48（NR：15～37 IU/L）（1.3×ULN）	120（NR：35～120 IU/L）	7（NR：0～17 µmol/L）
Day 56	61（1.4×ULN）	46（1.3×ULN）	76	10
Day 61	40	38（1.1×ULN）	69	5
Day 63	39	43（1.2×ULN）	71	7
Day 70	43	59（1.6×ULN）	56	9
Day 71	56（NR：15～51 IU/L）（1.1×ULN）	76（NR：15～37 IU/L）（2.1×ULN）	75（NR：35～120 IU/L）	7（NR：0～17 µmol/L）
Day 75	65（NR：15～51 IU/L）（1.3×ULN）	86（NR：15～37 IU/L）（2.3×ULN）	71（NR：35～120 IU/L）	13（NR：0～17 µmol/L）
Day 78	52（NR：15～51 IU/L）（1.0×ULN）	43（NR：15～37 IU/L）（1.2×ULN）	89（NR：35～120 IU/L）	6（NR：0～17 µmol/L）
Day 82	48（1.1×ULN）	39（1.1×ULN）	69	6
Day 97	36（NR：15～51 IU/L）	41（NR：15～37 IU/L）（1.1×ULN）	81（NR：35～120 IU/L）	6（NR：0～17 µmol/L）
Day 106	126（NR：15～51 IU/L）（2.5×ULN）	83（NR：15～37 IU/L）（2.2×ULN）	444（NR：35～120 IU/L）（3.7×ULN）	12（NR：0～17 µmol/L）
Day 110	97（NR：15～51 IU/L）（1.9×ULN）	84（NR：15～37 IU/L）（2.3×ULN）	548（NR：35～120 IU/L）（4.6×ULN）	16（NR：0～17 µmol/L）
Day 112	63（1.5×ULN）	46（1.3×ULN）	417（3.2×ULN）	11
Day 125	28（NR：15～51 IU/L）	23（NR：15～37 IU/L）	143（NR：35～120 IU/L）（1.2×ULN）	6（NR：0～17 µmol/L）

	クレアチニン（NR：55～118 µmol/L）	BUN（NR：2.5～7.0 mmol/L）
スクリーニング	75（NR：40～110 µmol/L）	3.5（NR：1.4～8.6 mmol/L）
Day 112	108（NR：40～110 µmol/L）	4.3（NR：1.4～8.6 mmol/L）
Day 140	135	5.1
Day 145	212	8.1

Day 146	212	9.2
Day 148	208	7.8
Day 152	173	8.3
Day 155	167	8.8
Day 159	147	5.8
Day 162	154	5.8
Day 167	115	3.7
Day 168	140（NR：40～110 µmol/L）	5.5（NR：1.4～8.6 mmol/L）
Day 173	122	3.6

有害事象の記述：発熱、呼吸困難、脱水、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

2013 年 1 月 22 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 34 日後、グレード 2 の発熱（39.5℃）が発現し、入院に至った。悪寒を伴い発熱が発現した。Day 35、グレード 1 の呼吸困難が発現し、入院に至った。同日、非重篤なグレード 2 の食欲不振、グレード 2 の悪心、グレード 1 の嘔吐及びグレード 2 の不眠症が発現した。

2013 年 1 月 24 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 36 日後、被験者は、グレード 3 の発熱（Day 36 の体温は 38.3℃、Day 37 は 41℃）、グレード 1 の呼吸困難及びグレード 3 の脱水、グレード 1 の ALT 増加（1.8×ULN）並びにグレード 3 の AST 増加（3.2×ULN）のため入院した。同日、ALT 増加及び AST 増加のため、dabrafenib の用量を 150 mg/日に減量した。経口摂取量は減少し、グレード 2 の乾性咳嗽、グレード 3 の低リン酸血症及びグレード 3 のナトリウム低値（ナトリウム 127 mmol/L；NR：133～145 mmol/L）が発現した。同日のバイタルサインは、体温 38.0～40.1℃、血圧 140/77 mmHg、心拍数 115 bpm、酸素飽和度 94%（室内気）であった。関連する検査値は、白血球数 5.3 Gi/L（NR：3.8～10.7 Gi/L）、総好中球 4.53 Gi/L（NR：1.96～7.23 Gi/L）、C－反応性蛋白 158 mg/L（NR：0～5 mg/L）、ALT が 1.8×ULN、AST が 3.2×ULN、アルカリホスファターゼ 84 IU/L（NR：31～129 IU/L）、総ビリルビン 12 µmol/L（NR：3～21 µmol/L）であった。敗血症の詳細なスクリーングを実施した。血液及び中間尿培養で増殖は検出されなかった。胸部 X 線検査は正常、CT スキャンで肺塞栓は示されなかった。投薬治療は、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤、シクリジン、プレドニゾロン、アセトアミノフェン、オンダンセトロン及び塩化ナトリウム静注用であった。

Day 37、発熱、呼吸困難、脱水、ALT 増加及び AST 増加のため、Dabrafenib の投与を中断し、同日、ALT 増加及び AST 増加のため、trametinib の投与を中断した。同日のバイタルサインは、体温 36.5～41.0℃、血圧は 119/87 mmHg、心拍数 69 bpm であった。この他の関連する検査結果は、アルカリホスファターゼ 104 IU/L（NR：35～120 IU/L）、総ビリルビン 17 µmol/L（NR：0～17 µmol/L）、C－反応性蛋白 266 mg/L（NR：0～5 mg/L）、ナトリウム 131 mmol/L（NR：133～145 mmol/L）であった。Day 38、発熱、呼吸困難及び脱水は回復と報告された。同日の体温は 35.7～36.6℃であった。Day 40 の関連する検査結果は、ALT が 6.4×ULN（グレード 3）、AST が 11.1×ULN（グレード 3）、アルカリホスファターゼ 109 IU/L（NR：31～129 IU/L）、総ビリルビン 8 µmol/L（NR：3～21 µmol/L）、ナトリウム 141 mmol/L（NR：132～147 mmol/L）であった。同日の便検査はサルモネラ菌、赤痢菌、大腸菌

0157 及びカンピロバクター陰性であった。アセトアミノフェン・システイン付加物は検出されず、IgG は 14.6 g/L（NR：5.65～17.7 g/L）、サイトメガロウイルス IgM 抗体（定量）は＜8.0、エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM 抗体陰性、Ｆアクチン（平滑筋）IgG 抗体は 13 単位、B 型肝炎表面抗原（定性）陰性、D 型肝炎ウイルス抗体陰性、抗核抗体スクリーング陰性、エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原 IgM 抗体の信号強度は＜0.90 ISR、総 A 型肝炎 IgM 抗体（定性）陰性、B 型肝炎コア抗原 IgM 抗体（定性）陰性、肝炎 E IgM 抗体（定性）は検出されなかった。同日の肝臓の超音波検査で、びまん性肝脂肪浸潤が示された。Day 42、Trametinib の投与を再開したが、翌日（Day 43）、ALT 増加及び AST 増加のため、再度中断した。Day 50 の関連する検査結果は、ALT が 1.7×ULN、AST が 1.3×ULN、アルカリホスファターゼ 120 IU/L（NR：35～120 IU/L）、総ビリルビン 7 µmol/L（NR：0～17 µmol/L）であった。Day 51、ALT 増加及び AST 増加のため、dabrafenib の投与を 150 mg/日に減量して再開し、trametinib の投与を 1 mg/日に減量して再開した。Day 61、ALT 増加は回復と報告、Day 118、AST 増加は回復と報告された。

治験責任医師は、発熱、呼吸困難、ALT 増加及び AST 増加が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。脱水は dabrafenib 又は trametinib に関連するものではないとした。

有害事象の記述：発熱、悪心、脱水及び嘔吐
2013 年 2 月 26 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 69 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（39.5℃が 1 時間持続）及び臨床的に意義のあるグレード 1 のの悪心が発現した。同日、解熱性鎮痛薬を使用することなく、発熱は回復と報告された。2013 年 2 月 27 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 70 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の脱水及びグレード 1 の嘔吐が発現した。被験者は乾性咳嗽及び間欠性の息切れ（夕方）も訴えた。同日、悪心、発熱、脱水及び嘔吐のため、dabrafenib の用量を 75 mg/日に減量し、trametinib の投与は継続した。同日のバイタルサインは、体温 36.7℃、血圧 123/79 mmHg 及び心拍数 96 bpm であった。同日の関連する検査値は、白血球数 4.3 Gi/L（NR：3.8～10.7 Gi/L）、総好中球 2.90 Gi/L（NR：1.96～7.23 Gi/L）、C－反応性蛋白 103 mg/L（NR：0～5 mg/L）、ナトリウム 133 mmol/L（NR：132～147 mmol/L）であった。肺臓炎を除外するため、胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンを実施したところ、いずれも正常であった。血液培養で 7 日後に増殖は検出されなかった。投薬治療は、静脈内生理食塩液、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤及びシクリジンであった。同日、嘔吐は回復と報告され、Day 71、悪心及び脱水は回復と報告された。Day 71 のバイタルサインは、血圧 117/82 mmHg 及び心拍数 88 bpm であった。Day 71、Dabrafenib の投与を 150 mg/日で再開した。

治験責任医師は、発熱（1 時間持続）、悪心及び嘔吐が dabrafenib により生じた可能性は合理的であると判断し、これらの事象は trametinib に関連するものではないとした。また、脱水が dabrafenib 及び trametinib 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：悪心及び脱水
2013 年 3 月 1 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 72 日後、グレード 3 の悪心が発現し、被験者は入院した。2013 年 3 月 4 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 75 日後、被験者は、グレード 3 の悪心及びグレード 2 の脱水のため入院した。非重篤なグレード 1 の食欲不振も発現した。治験薬の投与は継続した。同日のバイタルサインは、体温 36.7℃、血圧 117/68 mmHg、心拍数 110 bpm であった。関連する検査値は、白血球数 5.5 Gi/L（NR：4.0～11.0 Gi/L）、総好中球 3.60 Gi/L（NR：2.00～7.50 Gi/L）、C－反応性蛋白 103 mg/L（NR：0～5 mg/L）、ナトリウム 131 mmol/L（NR：133～145 mmol/L）であった。脳 CT スキャンは正常であった。投薬治療は、ドンペリドン、静脈内生理食塩液及びデキサメタゾン及びランソプラゾールであった。Day 76、悪心及び脱水は回復と報告された。

治験責任医師は、脱水が dabrafenib により生じた可能性は合理的であると判断し、trametinib に関連するものではないとした。悪心は dabrafenib 又は trametinib に関連するものではないとした。

有害事象の記述：発熱、脱水及び血液クレアチニン増加
2013 年 5 月 10 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 142 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の発熱（体温は非提示）が発現した。Day 144、非重篤なグレード 1 の悪寒が発現した。投薬治療は、アセトアミノフェン及び塩化ナトリウム静注用であった。2013 年 5 月 14 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 146 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の脱水及び臨床的に意義のあるグレード 2 のクレアチニン増加（212 µmol/L；NR：55～118 µmol/L）が発現した。同日のバイタルサインは、血圧 107/64 mmHg、心拍数 106 bpm、体温 38℃であった。関連する検査値は、白血球数 8.8 Gi/L（NR：4.0～11.0 Gi/L）、総好中球 6.80 Gi/L（NR：2.00～7.50 Gi/L）、ナトリウム 134 mmol/L（NR：133～145 mmol/L）であった。腎臓の超音波検査所見は、右腎は 12 cm、左腎は 13 cm、形態及びエコーの質は正常、右側の集合系がごくわずかに隆起していると疑われたが、明らかな水腎症は認められなかった。Day 146、発熱、悪寒、クレアチニン増加及び脱水のため、dabrafenib の用量を 75 mg/日に減量した。Day 146、発熱は回復と報告された。Day 147、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 148、脱水は回復、Day 167、クレアチニン増加は回復と報告された。

治験責任医師は、発熱、脱水及びクレアチニン増加が dabrafenib 及び trametinib 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、2012 年 12 月 20 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～35 であった。
- 用量 150 mg/日（ALT 増加及び AST 増加による減量）が Day 36、Day 51～69、Day 71～105 及び Day 126～145 であった。

- 用量 75 mg/日が Day 70（悪心、発熱、脱水及び嘔吐による減量）、106（GGT 増加による減量）及び 146（発熱、悪寒、クレアチニン増加及び脱水）であった。
- 中断日は Day 37～50（発熱、呼吸困難、脱水、ALT 増加及び AST 増加）及び Day 107～125（GGT 増加）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～36、Day 42 であった。
- 用量 1 mg/日（ALT 増加及び AST 増加）が Day 51～106 及び Day 126～146 であった。
- 中断日は Day 37～41（ALT 増加及び AST 増加）Day 43～50（ALT 増加及び AST 増加）及び Day 107～125（GGT 増加）であった。

Day 147、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 258、腹壁切除を実施した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、血中クレアチニン増加とトラメチニブ及び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、血中クレアチニン増加とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、呼吸困難、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脱水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、呼吸困難、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脱水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、呼吸困難、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、発熱、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、悪心及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07956 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号：	Z0018024A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少 (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)	駆出率減少 (グレード 3)

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 3)
試験中止：	試験参加同意の撤回

患者背景
後腹膜、皮下組織、腹膜／網及びリンパ節 (縦隔、横隔膜脚後部、後腹膜及び 腋窩) に転移した結節性黒色腫を有する 91 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 1 の高血圧、高脂血症、亜急性虚血性心疾患 (既往)、左脚前枝ブロック、膀胱移行細胞癌(既往)、 結腸憩室症、右静脈不全、尿道狭窄、うつ病性障害、高頻度転倒、甲状腺機能低下症、食欲不振及び体重減少であった。

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タノプロスト、シアノコバラミン、コレカルシフェロール、エスシタロプラム、ランソプラゾール、チモロール、ブロチゾラム、シンバスタチン、レボサイロキシン及びオメプラゾールであった。
LVEF 減少発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えフロセミド及びフシジン酸であった。
治験薬の投与中止時の併用薬はフロセミド及びであった。

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 15 まで：治験責任医師は ECG は異常であるが臨床的に意義がないと判断した。
Day 29：治験責任医師は ECG を正常と判断した。

心エコー	LVEF (NR 正常値範囲下限 50%)	所見
スクリーニング	50%	正常
Day 29	30%	異常、臨床的に意義がある
Day 54	25%	異常、臨床的に意義がある

有害事象の記述：駆出率減少
2012 年 11 月 15 日（ dabrafenib と trametinib の初回投与後 29 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の LVEF 減少(LVEF 30%、LLN 50%、スクリーニング 50%)が発現した。治験責任医師は、同日行われた心エコーを異常かつ臨床的に重要；同日行われた ECG を正常と判断した。Day 54 に行われた心エコー再検査も異常かつ臨床的に意義があり、LVEF は 25% (LLN 50%)であった。同日、被験者は腹痛を訴えた。Day 55、LVEF 減少により治験薬投与を中止した。Day 57 に CT スキャンを予定したが被験者は来院せず、治験責任医師に試験参加同意を撤回する旨を電話で伝えた。Day 57 に被験者が試験参加同意を撤回した時点で LVEF 減少は持続していた。再度の心エコー検査は行わなかった。

治験責任医師は、 LVEF の減少が trametinib により生じた可能性は合理的であるが、dabrafenib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：治験薬の投与中止
治験責任医師は、試験中に被験者に発現した次の AE を、trametinib のみにより生じたものであると判断した：グレード 2 の高血圧 (Day 29 以降) 及びグレード 3 の LVEF 減少 (Day 29 以降)。
2012 年 12 月 13 日（ dabrafenib 又は trametinib の初回投与後 57 日目）、 被験者は試験参加の同意を撤回した。被験者は体調がすぐれないため追跡調査を拒否した。治験薬の投与中止時に持続していた AE はグレード 3 の両側下肢浮腫、グレード 2 の高血圧及びグレード 3 の LVEF 減少であった。Day 62 、被験者は試験対象疾患により死亡した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 18 日(Day 1)に dabrafenib と trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg／日が Day 1～54

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg／日が Day 1～54。

Day 55、LVEF により治験薬投与を中止した。Day 57、被験者は治験参加の同意を撤回した。Day 62（治験薬の最終投与後 9 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

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。
治験責任医師の意見同様、駆出率減少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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07961 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号：	Z0017303A
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)
試験中止：	追跡不能

患者背景
脾臓、右卵巣及び腹膜／網に転移した悪性黒色腫を有する 27 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、疲労、食欲不振、不眠症、便秘、 開頭術 (既往)、 定位的放射線治療 (既往)及び黒色腫切除 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインまたは発熱時の併用薬はなかった。
治験薬の投与中止時の併用薬はネオマイシン／メチルプレドニゾロン外用薬、クロラムフェニコール／プレドニゾロン外用薬及びスピロノラクトンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 31：胸部 x 線画像に感染を示すエビデンスは認められなかった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	総ビリルビン (NR 3-21 µmol/L)	クレアチニン (NR 31-101 µmol/L)
スクリーニング	4.5	2.59	8	69
Day 27	3.7	2.09	6	72
Day 31	2.8 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	--	21 (NR 0-17 µmol/L)(1.2xULN)	96 (NR 46-92 µmol/L)
Day 57	3.0	1.69	9	69

有害事象の記述： 発熱
Day 16、被験者の顔面、胸部及び背部にグレード 1 の発疹が発現した。2012 年 10 月 3 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 30 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 1 の発熱 (39.0°C)が発現した。同日、被験者には戦慄も認められ、グレード 2 の低血圧 (90/50 mmHg)が発現したが、重篤とは判断されなかった。Day 31、被験者の体温は 38.5°C で、戦慄は回復した。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 2.8 Gi/L (NR 4.0-10.0 Gi/L)、総ビリルビンが 21 µmol/L (NR 0-17 µmol/L)そしてクレアチニンが 96 µmol/L (NR 46-92 µmol/L)であった。 胸部 X 線画像に感染を示すエビデンスは認められなかった。Day 31、発熱並びに顔面、胸部及び背部の発疹により、朝投与を最後に dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。パラセタモール(500 mg PRN)による治療が奏功した。Day 35、解熱した。Day 39、発熱並びに顔面、胸部及び背部の発疹により dabrafenib 投与を減量 (150 mg／日) して再開した。Day 58 、dabrafenib を 200 mg／日 まで増量し、Day 123 に 1 日 300 mg に戻した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：治験薬の投与中止

治験責任医師は、試験中に被験者に発現した次の AE を、dabrafenib のみにより生じたと判断した：顔面、胸部及び背部のグレード 1 の発疹 (Day 16 以降) 及びグレード 1 の発熱 (Day 30～35)。
2013 年 1 月 27 日（dabrafenib 又は trametinib の初回投与後 146 日目、かつ dabrafenib 及び trametinib の最終投与日）、被験者を追跡不能と判断した。試験中止時に持続していた AE は、グレード 1 の発疹 (顔面、胸部及び背部)、グレード 2 の腹部膨満、グレード 2 の腹痛、グレード 1 の胸痛及びグレード 2 の腹水であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 9 月 4 日(Day 1)に dabrafenib と trametinib の初回投与を受けた。. 被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg／日が Day 1～30 及び 123～146；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱並びに顔面、胸部及び背部発疹のため減量) が Day 58～122；
- dabrafenib 150 mg／日(発熱並びに顔面、胸部及び背部発疹のため減量)が Day 31 及び 39～57；
- 投与中断(発熱並びに顔面、胸部及び背部発疹のため)が Day 32～38

併用薬の投与期間：

- Days 1～146 に trametinib 1 日 2 mg。

疾患進行により治験薬投与を中止した；被験者への治験薬の最終投与日は Day 146 であった。同日、被験者を追跡不能と判断した。

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ると考える。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07965 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号：	Z0018066A
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)

患者背景
肝臓、右肺、腸に転移した悪性黒色腫を有する 67 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、高血圧、高脂血症、軽度肺高血圧症、甲状腺機能低下症、喘息、息切れ、疼痛 (左肩及び足関節)、高尿酸血症、 及び黒色腫切除 (前胸壁) (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はビタミン E、エスシタロプラム、ロスバスタチン、 メトフォルミン、レボシロキシン、アロプリノール、コレカルシフェロール、ベザフィブラート、アテノロール、アムロジピン、アセチルサリチル酸、フルチカゾン／サルメテロール、バルサルタン及びトロスピウムであった。
発熱発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加え、パラセタモール、オメプラゾール、ナイスタチン及びオンダンセトロンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 15：胸部 x 線画像に肺炎を示すエビデンスは認められなかった
Day 16：血液培養は陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	BUN (NR 1.4-8.6 mmol/L)	クレアチニン (NR 31-101 µmol/L)	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)
スクリーニング	7.3	5.49	10.3	111	139
Day 14	--	--	10.9	125	139
Day 16	6.1 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	5.20 (NR2.00-7.50 Gi/L)	10.6 (NR 0-8.3 mmol/L)	117 (NR 46-92 µmol/L)	133
Day 29	6.2	4.35	11.9	107	137

有害事象の記述
Day 2～10、被験者にグレード 1 のインフルエンザ様症状が発現した。2012 年 12 月 13 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 15 日目）、被験者はグレード 2 の発熱 (40.0°C)により入院した。肺炎が疑われたが胸部 X 線画像に肺炎を示すエビデンスは認められなかった。入院時の血圧は 105/54 、心拍数は 80 bpm であった。Day 16、発熱は持続していた (体温 39.8°C)。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 6.1 Gi/L (NR 4.0-10.0 Gi/L)、総好中球数が 5.20 Gi/L (NR 2.00-7.50 Gi/L)、BUN が 10.6 mmol/L (NR 0-8.3 mmol/L)、クレアチニンが 117 µmol/L (NR 46-92 µmol/L)、そしてナトリウムが 133 mmol/L (NR 135-145 mmol/L)であった。血液培養は陰性；尿培養は行わなかった。治療薬はパラセタモール(500 mg PRN)、セファロキシム点滴静注用、アジスロマイシン点滴静注用、及び塩化ナトリウム点滴静注用であった。Day 16、解熱した。Day 17、発熱により dabrafenib 及び trametinib 投与を中断した。Day 18、被験者は退院した。Day 18、trametinib 投与を再開し、Day 19、dabrafenib 投与 を減量して (200 mg／日) 再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 11 月 29 日 (Day 1)に dabrafenib と trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg／日が Day 1～16、57～97 及び 211～243；
- dabrafenib 200 mg／日 (発熱のため減量)が Day 19-56 及び 196-210；
- dabrafenib 150 mg／日 (UTI のため減量)が Day 98～195；
- 中断 (発熱のため)が Day 17～18；

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg／日が Day 1～16 及び 18～243；
- 中断(発熱のため)が Day 17。

Day 244 、疾患進行により治験薬投与を中止した。Day 246～309、イピリムマブによる継続抗癌治療を行った。データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07973 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号：	Z0018025A
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)

患者背景
肝臓及び両乳房に転移した表在拡大型黒色腫を有する 42 歳の白人/アラビア系/北アフリカ系女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、糖尿病及び黒色腫の広範囲切除(既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はなかった。
発熱時の併用薬はオキシコドン／パラセタモールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 43：CT スキャンにより肝転移の増加が明らかになった。

Day 55：肝転移を外科的に切除し、病理所見により悪性黒色腫が確認された。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	7.7	5.62
Day 29	6.5	5.12

	ALT (NR 6-34 IU/L)	AST (NR9-34 IU/L)	アルカリホスファターゼ (NR 31-106 IU/L)	総ビリルビン (NR 3-21 µmol/L)
スクリーニング	68 (2.0xULN)	33	50	10
Day 19	32	17	54	7
Day 29	68 (2.0xULN)	36 (1.1xULN)	59	19
Day 43	404 (NR 7-45 IU/L) (9.0xULN)	168 NR 7-40 IU/L) (4.2xULN)	346 (NR45-115 IU/L) (3.0xULN)	43.3 (NR 1.7-18.8 0.1-1.1 µmol/L) (2.3xULN); 直接ビリルビン： 24.1 (NR 0-5.1 µmol/L) (4.7xULN)
Day 48	351 (10.3xULN)	161 (4.7xULN)	337 (3.2xULN)	31 (1.5xULN)

有害事象の記述

Day 27、被験者にグレード 2 の咽喉痛、グレード 2 の発疹、グレード 2 の悪寒及びグレード 2 の脱力が発現した。Day27 と 28 の 2 日間、治験薬を中断した。オキシコドン／パラセタモールにより治療した。Day 29、発疹、関節痛及び発熱のため vemurafenib 投与を 960 mg／日に減量して再開した。

2012 年 12 月 2 日（vemurafenib の初回投与後 39 日目）、被験者にグレード 1 の発熱 (体温 38.7°C) が発現したため、Day 43 に入院した。被験者には呼吸困難、嚥下困難及び腹痛が認められた。関連する臨床検査結果は ALT が 9.0xULN、AST が 4.2xULN、アルカリホスファターゼが 3.0xULN、総ビリルビンが 2.3xULN そして直接ビリルビンが 4.7xULN であった。血液及び尿培養は行わなかった。同日に行った CT スキャンにより肝転移の増加が明らかになった。メタミゾールにより治療した。Day 44、被験者は解熱し、同日退院した。Day 55、肝転移を外科的に切除し、病理所見により悪性黒色腫が確認された。

治験責任医師は、発熱が vemurafenib 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 2012 年 10 月 25 日(Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日が Day 1～5 及び 7～10；
- vemurafenib 1200 mg／日が Day 21；
- vemurafenib 1440 mg ／日(発疹のため減量)が Day 22～26；
- vemurafenib 960 mg ／日が Day 19～20(発疹のため減量) 及び 29～43 (発疹及び関節痛のため減量) ；

- 中断が Day 6 (発疹のため) 、11-18 (咽喉痛のため)及び 27-28 (腹痛、発疹、関節痛のため)。.

Day 44 、疾患進行のため治験薬投与を中止した。Day 88、腫瘍浸潤リンパ球による継続抗癌治療 を行った。Day 314、穿刺により腫瘍位置を特定して左乳腺腫瘤摘出術を行った。データカットオフ(2014 年 5 月 17 日)の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
発熱は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07981 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号：	Z0018489A, Z0018489B, Z0018489C
SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 2)、発熱(グレード 2)、悪寒 (グレード 2)、肝酵素上昇(グレード 4)
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)

患者背景
皮膚及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 56 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、急性 A 型ウイルス性肝炎(既往)、サイトメガロウイルス肝炎 (既往)、 Epstein Barr ウイルス性単核症 (既往)、グレード 1 の高血圧、前額部帯状疱疹 (既往)及び眼瞼炎であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬はビタミン D 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： B 型肝炎表面抗原 (定性検査) 及び B 型肝炎コア IgM 抗体 (定性検査) は陰性であった。
Day 22：血液及び尿培養は陰性であった。尿検査は正常であった。胸部 X 線画像に浸潤液または滲出液を示すエビデンスは認められなかった。
Day 85：サイトメガロウイルス IgM 抗体 (定量検査) は 8.4 (指数、NR は非提示)、全 A 型肝炎 IgM 抗体(定性検査) は陰性、B 型肝炎コア IgM 抗体 (定性検査) は陰性、そして B 型肝炎表面抗原 (定性検査) は陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR1.96-7.23 Gi/L)	C-反応性蛋白 (mg/L, NR 非提示)
スクリーニング	5.6	3.55	--
Day 22	7.0 (NR4.0-10.8 Gi/L)	4.31 (NR1.80-7.70 Gi/L)	--
Day 23	8.0	5.76	70
Day 30	6.8	3.62	--
Day 37	6.0	3.19	22
Day 44	5.3	2.68	25
Day 58	5.6	3.49	--
Day 82	6.2	3.13	--
Day 85	5.2	2.72	--
Day 110	5.4	3.16	--

	ALT (NR6-43 IU/L)	AST (NR11-36 IU/L)	アルカリホスファターゼ (NR35-131 IU/L)	総ビリルビン (NR3-21 µmol/L)
スクリーニング	67	41 (1.1xULN)	79	7
Day 16	31	32	92	6
Day 23	46 (1.1xULN)	60 (1.7xULN)	100	7
Day 30	91 (2.1xULN)	83 (2.3xULN)	105	6
Day 37	49 (1.1xULN)	45 (1.3xULN)	106	6
Day 44	48 (1.1xULN)	39 (1.1xULN)	114	7
Day 58	24	28	99	6
Day 82	1199 (27.9xULN)	699 (19.4xULN)	277 (2.1xULN)	16
Day 89	878 (20.4xULN)	--	230 (1.8xULN)	13
Day 94	551 (12.8xULN)	222 (6.2xULN)	176 (1.3xULN)	10
Day 100	298 (6.9xULN)	124 (3.4xULN)	140 (1.1xULN)	17
Day 103	242 (5.6xULN)	109 (3.0xULN)	132 (1.0xULN)	14
Day 110	135 (3.1xULN)	68 (1.9xULN)	109	12
Day 117	83 (1.9xULN)	69 (1.9xULN)	95	12
Day 121	70 (1.6xULN)	51 (1.4xULN)	89	9
Day 124	58 (1.3xULN)	45 (1.3xULN)	83	12

有害事象の記述：発熱

2013 年 1 月 20 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 22 目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 2 の発熱 (39.2°C)が発現した。被験者は緊急救命室に来院した。被験者には多少の悪寒、発汗及び乾性咳嗽も認められた。当日の関連する臨床検査結果は、WBC 数が 7.0 (NR 4.0-10.8 Gi/L)、総好中球数が 4.31 Gi/L (NR 1.80-7.70 Gi/L)であった。バイタルサインは血圧が 143/89 mmHg 、心拍数が 96 bpm であった。血液及び尿培養は陰性であった。尿検査は正常であった。胸部 X 線画像に浸潤または滲出を示すエビデンスは認められなかった。治療薬はメタミゾール及びパラセタモールであった。被験者は体調が改善したため入院せずに緊急救命室から帰宅した。Day 23、解熱した。当日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 8.0 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 5.76 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 70 mg/L (NR の記載なし)であった。Day 24、発熱により dabrafenib 投与を中断し、Day 26 に投与を再開した；trametinib 投与は継続した。Day 26、非重篤なグレード 1 の肝酵素上昇が認められたが Day 58 に回復した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが trametinib とは無関係であると判断した。緊急救命医の診断はウイルス感染、細菌感染又は治験薬への反応であった。

有害事象の記述
2013 年 2 月 1 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 34 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 2 の発熱(39.7°C) 及びグレード 2 の悪寒が発現した。被験者にはさらに悪心もみられた。Day 35、発熱と悪寒により dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Dabrafenib の投与中断後、被験者の体温は 38°C 前後まで低下した。治療薬はメタミゾールとパラセタモールであった。Day 37、被験者が来院した。当日の関連する臨床検査結果は、WBC が 6.0 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 3.19 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、C 反応性蛋白が 22 mg/L (NR は非提示)であった。バイタルサインは血圧が 131/89 mmHg、心拍数が 73 bpm そして体温が 36.3°C であった。同日、dabrafenib 投与を再開した。Dabrafenib の投与再開後、被験者の体温は 38.7°C まで上昇した。治験薬と併せてパラセタモールを継続して服用するよう被験者に指示した。Day 43、発熱及び悪寒は回復した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述：肝酵素上昇
Day 56、非重篤なグレード 2 の筋肉痛が、Day 58、グレード 3 の CPK 上昇が被験者に発現した。2013 年 3 月 21 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 82 目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 4 の肝酵素上昇 (治験実施計画書が規定する投与中止基準に合致)が発現した。関連する臨床検査結果は、ALT が 27.9xULN、AST が 19.4xULN、アルカリホスファターゼが 2.1xULN そして総ビリルビンが 16 µmol/L (NR 3-21 µmol/L)であった。同日のバイタルサインは血圧が 128/92 mmHg、心拍数が 79 bpm そして体温が 37.5°C であった。被験者は体調が良く無症状であった。Day 83、肝酵素上昇により治験薬投与を中断した。被験者は薬草、補完・代替医薬品、その他の補助食品又は違法薬物を使用していなかった；前週中に絶食又は大幅な食事内容の変更を行っておらず、また飲酒習慣はなかった。肝生検は行わず、また肝臓又は肝胆道系の画像診断も行わなかった。Day 85、サイトメガロウイルス IgM 抗体 (定量検査) は 8.4 (index, NR は非提示)、全 A 型肝炎 IgM 抗体 (定性検査) は陰性、B 型肝炎コア IgM 抗体 (定性検査)は陰性、そして B 型肝炎表面抗原 (定性検査) は陰性であった。Day 110 (Week 16 の来院時)、ALT は 3.1xULN 、AST は 1.9xULN であった；アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンは正常範囲内にあった。Day 124 の関連する臨床検査結果は ALT が 1.3xULN、AST が 1.3xULN、アルカリホスファターゼが 83 IU/L (NR 35-131 IU/L)そして総ビリルビンが 12µmol/L (NR 3-21 µmol/L)であった。Day 124、肝酵素上昇は回復した。Day 138、dabrafenib 及び trametinib 投与を肝酵素上昇によりそれぞれ 200 mg／日 と 1.5 mg／日 に減量して再開した。

被験者は、治験薬の投与再開後数回、具体的には Day 259～266、278～279、 283、289～293、316～318、335～342、356～358 そして 361 にグレード 1 の発熱を発現した。発熱のため治験薬を複数回にわたり中断し(以下の「被験者の状態」を参照)、 dabrafenib と trametinib の用量は発熱によりそれぞれ 150 mg／日と 1 mg／日に減量した。治療薬はメタミゾールとパラセタモールであった。

治験責任医師は、肝酵素上昇(治験実施計画書に規定された投与中止基準に合致) が dabrafenib と trametinib 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 2012 年 12 月 30 日 (Day 1) に dabrafenib と trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間は：

- dabrafenib 300 mg／日が Day 1～23、26～34 そして 37～82；
- dabrafenib 200 mg／日 (肝酵素上昇のため減量) が Day 138～261、268～279、282～283、285～288、299、303～316、327～330 そして 334～336；
- dabrafenib 150 mg／日 (発熱のため減量) が Day 344～356、359～360 そして 362 以降；
- 中断は、Day 24～25 (発熱のため)、35～36 (発熱及び chills のため)、83～137 (肝酵素上昇 [治験実施計画書に規定された投与中止基準に合致]のため)、262～267 (発熱のため)、280～281 (発熱のため)、284 (発熱のため)、289～298 (発熱のため)、300～302 (筋肉痛のため)、317～326 (発熱のため)、331～333 (被験者の不遵守のため)、337～343 (発熱のため)、357～358 (発熱のため)、そして 361 (発熱のため)

併用薬は：

- trametinib 2 mg／日が Days 1～82、
- trametinib 1.5 mg／日 (肝酵素値の上昇 [治験実施計画書に規定された中止基準に合致]のため減量) が Day 138～261、269～288、299、303～316、328～330 そして 335～336；
- trametinib 1 mg ／日(発熱のため減量) が Days 345～356、360 そして 362 以降；
- 中断は、Day 83～137 (肝酵素上昇 [治験実施計画書に規定された中止基準に合致]のため)、262～268 (発熱のため)、289～298 (発熱のため)、300～302 (筋肉痛のため)、317～327 (発熱のため)、331～334 (詳細不明の AE のため)、337～344 (発熱のため)、357～359 (発熱のため)、361 (発熱のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び悪寒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、発熱及び悪寒とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師は、肝酵素上昇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、肝酵素上昇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、肝酵素上昇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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	07983 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号：	Z0018851A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 3)、発疹 (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 3)
試験の中止：	追跡不能

患者背景

脾臓、右乳房、リンパ節、肺、骨格系及び皮膚に転移した黒色腫を有する 27 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骨痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン、事象発現時又は試験中止時における併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数(NR3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	10.0	8.30
スクリーニング 2	8.7	6.67
Day 30	6.8	4.66
Day 58	3.5	--
Day 82	4.3	2.61

有害事象の記述：発熱及び発疹

2013 年 2 月 25 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 37 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の発熱 (41°C) 及びグレード 2 の発疹が発現した。被験者には失神エピソードも発現した。Day 38、発熱により dabrafenib 投与を中断した；trametinib は継続した。治療薬はパラセタモール及びアセチルサリチル酸であった。Day 38、解熱し発疹は回復した。Day 58、dabrafenib 投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び発疹が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib とは無関係であると判断した。

有害事象の記述： 試験の中止
治験責任医師は、試験中に被験者に発現した以下の AE は、dabrafenib のみによって生じたと判断した：グレード 1 の関節痛 (Day 17 以降)、グレード 3 の発熱 (Day 37～38)、グレード 2 の発疹 (Day 37～38)、グレード 2 の発疹(Day 72～82)及びグレード 1 のサンバーン(Day 170 以降)。
2013 年 7 月 8 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 170 目、かつ治験薬の最終投与日）、被験者は追跡不能と判断された。試験中止時に持続中の AE はグレード 1 の関節痛、グレード 2 の便秘及びグレード 1 のサンバーンであった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 1 月 20 日 (Day 1)に dabrafenib と trametinib の初回投与を受けた。 被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg／日が Day 1～37 及び 58～170；
- 中断 (発熱のため) が Day 38～57

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg／日が Day 1～170。

Day 170、疾患進行のため治験薬投与を中止した。同日、被験者は追跡不能と判断されたため試験を中止した。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、発熱及び発疹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、発熱及び発疹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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08005 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号：	Z0020315A, Z0020315B
SAE - 基本語（グレード）：	悪性黒色腫 (グレード 3)、ケラトアカントーマ (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)、ケラトアカントーマ (グレード 3)

患者背景
肺、肝臓及び腎臓に転移した表在拡大型黒色腫を有する 67 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、高血圧及び高脂血症であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及びケラトアカントーマ発現時の併用薬は、ロバスタチン、アセチルサリチル酸、レルカニジピン、メトフォルミン及び HCTZ／ラミプリルであった。
原発性黒色腫発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えクロベタゾールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 43：右前腕部から病変を切除した結果、同日ケラトアカントーマは回復した。
Day 77：辺縁部からの最短距離が 0.2 cm の位置に 0.7x0.5 cm の潰瘍性角化性病変を含む切除皮膚（1.5 cm） の病理組織検査報告書によれば、ケラトアカントーマ病変は完全に切除された。グレードを判定することはできなかった。神経周囲浸潤又は血管の関与はなかった。切除組織を詳しい組織検査に送った；結果はまだ報告されていない。
Day 127：右側腹部から新たな原発性黒色腫病変を切除した。診断結果はステージ pT1bN0M0、Clark レベル IV、 垂直増殖期にあり潰瘍を伴わない、1 mitosis/mm^2、Breslow thickness 0.68 mm の母斑細胞性悪性黒色腫であった。消退、血管リンパ管及び神経周囲浸潤を示すエビデンスを伴うまたは伴わない腫瘍内及び腫瘍周囲リンパ球浸潤には乏しかった。結果から病変が完全に切除されたことが確認された。

有害事象の記述：ケラトアカントーマ
2013 年 2 月 7 日（vemurafenib の初回投与後 15 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマを認めた。同日、グレード 1 の異形成母斑を認めた。
Vemurafenib 投与は継続した。Day 43、右前腕部から病変を切除した結果ケラトアカントーマは同日回復した。Day 77、 辺縁部からの最短距離が 0.2 cm の位置に 0.7x0.5 cm の潰瘍性角化性病変を含む切除皮膚（1.5 cm） の病理組織検査報告書によれば、ケラトアカントーマ病変は完全に切除された。グレードを判定することはできなかった。神経周囲浸潤又は血管の関与はなかった。RAS 変異検査は行わなかった。切除組織を詳しい組織検査に送った；結果はまだ報告されていない。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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：悪性黒色腫
2013 年 5 月 20 日（vemurafenib の初回投与後 117 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の原発性黒色腫が認められた。Vemurafenib 投与は継続した。Day 127、右側腹部から新たな原発性黒色腫病変を切除し、同日原発性黒色腫は回復した。診断結果はステージ pT1bN0M0、Clark レベル IV、 垂直増殖期にあり潰瘍を伴わない、1 mitosis/mm^2、Breslow thickness 0.68 mm の母斑細胞性悪性黒色腫であった。消退、血管リンパ管及び神経周囲浸潤

を示すエビデンスを伴うまたは伴わない腫瘍内及び腫瘍周囲リンパ球浸潤には乏しかった。RAS 変異試験は行わなかった。結果から、病変が完全に切除されたことが確認された。

治験責任医師は、原発性黒色腫が vemurafenib 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 2013 年 1 月 24 日(Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日が Day 1～223；
- vemurafenib 960 mg ／日(午前投与のみ) が Day 225；
- 服み忘れ(理由は不明)が Day 224。

Day 225、疾患進行のため Vemurafenib 投与を中止した。Day 225～257、テモゾロミドによる継続抗癌治療を行った。Day 296（治験薬の最終投与後 72 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　悪性黒色腫及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08011 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号：	Z0019759A
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)
死因：	試験対象疾患

患者背景
肝臓、脾臓、リンパ節、皮下組織及び骨に転移した結節性黒色腫を有する 53 歳のヒスパニック系女性。

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／HCTZ であった。
有棘細胞上皮腫発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えデキサメタゾン外用薬であった。
死亡時における併用薬はベースラインの併用薬と同一であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：被験者の顔面から切除した病変の病理組織検査の結果は、7x6 mm の高分化型有棘細胞上皮腫 (N0, M0, TIS)であった。辺縁部は明瞭で神経周囲浸潤又は血管の関与はなかった。
Day 306：治験実施計画書に規定された臨床検査パラメータは、以下を除いて正常範囲内であった：

- 血糖が 8 mmol/L (NR 3.9-5.6 mmol/L)
- 総好中球数が 9.59 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)
- WBC 数が 11.69 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)

有害事象の記述：扁平上皮癌
2013 年 3 月 28 日（vemurafenib の初回投与後 56 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の 有棘細胞上皮腫が認められた。同日、被験者の顔面から病変を外科的に切除した。病理組織検査の結果は 7x6 mm の高分化型有棘細胞上皮腫 (N0, M0, TIS)であった。辺縁部は明瞭で神経周囲浸潤又は血管の関与はなかった。この有棘細胞上皮腫に対する化学療法又は放射線療法は行わなかった。治験薬投与は継続した。同日(Day 56)、有棘細胞上皮腫は回復した。

治験責任医師は、有棘細胞上皮腫が vemurafenib 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：試験対象疾患による死亡
Day 306、疾患進行により Vemurafenib 投与を中止した。2013 年 12 月 13 日 (Day 316)、vemurafenib の最終投与後 12 日目に被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時に持続していた AE はグレード 1 の手足症候群、グレード 1 の発疹及びグレード 1 の下痢であった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 2 月 1 日(Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日が Day 1～16、 21～25、 27～32、 34～36、 38～59、61～62、 64～65、 68～79、82～87 及び 91～101；
- vemurafenib 1440 mg／日 (発疹のため減量) が 107～112、115～121、123～131、133～135、137～154、158～163、165～176、178～181、183～190、 192～195、199～206、209～211、214～226、228～232、235～239、242～245、247、249～257、261～263、266～268 及び 272～305；
- vemurafenib 960 mg／日 (被験者の服薬不遵守による) が Day 60、 63、 66～67、80～81 及び 90；
- vemurafenib 720 mg／日 (被験者の服薬不遵守による) が、Day 106、114、132、164 及び 241；

- 服み忘れ／中断が、Day 17～20 (発疹のため)；26、33、37, 88～89、102～105、113、122 及び 136 (被験者の服薬不遵守のため)；155～157 (発疹のため)；Day 177、182 及び 191 (被験者の服薬不遵守のため)；196～198 (下痢のため)及び 207～208、212～213、227、233～234、240、246、248、258～260、264～265 及び 269～-271 (被験者の服薬不遵守のため)。

Day 306、疾患進行のため治験薬投与を中止した。Day 316（治験薬の最終投与後 12 日目）、被験者は試験対象疾患のために死亡した。

治験依頼者の見解：

扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08205 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号：	Z0020166A
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

肝臓及び腹部／腹壁に転移した黒色腫を有する 74 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 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

ベースライン及び LVEF 減少発現時の併用薬はネビボロール及びリシノプリルであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

スクリーニングから Day 85 まで：治験責任医師は ECG を正常と判断した。

心エコー	LVEF (NR 正常値範囲下限 55%)	所見
スクリーニング	60%	正常
Day 27	48%	異常、臨床的な意義はない
Day 85	43%	異常、臨床的な意義はない
Day 93	43%	異常、臨床的な意義はない
Day 106	58%	正常
Day 120	55%	正常
Day 134	57%	正常

有害事象の記述
2013 年 5 月 13 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 27 日目）、心エコーの結果、臨床的に意義がある(治験実施計画書の規定による) グレード 2 の LVEF 減少が明らかになった； LVEF は 48% (LLN 55%) で、被験者のベースラインにおける LVEF （60%）との絶対差は 12% であった。治験責任医師は、この心エコーを異常であるが臨床的に意義がないと判断した。同日、被験者にグレード 2 の高血圧 (血圧 150/80 mmHg)、グレード 1 の悪心、グレード 1 の疲労及びグレード 1 の食欲不振が発現したがこれらは全て非重篤と判断された。被験者は無症状で体調もよく、毎日 40 km のサイクリングに出かけても問題はなかった。当初は治験薬を継続した。
Day 85 、心エコー再検査の結果、LVEF は 43% (LLN 55%)であった。治験責任医師は、この心エコーを異常であるが臨床的に意義がないと判断した。被験者は依然として無症状であった。Day 86 、LVEF 減少のため治験薬投与を中断した。Day 93、心エコーの結果 LVEF はやはり 43%であった。Day 106、心エコーは正常、LVEF は 58% (LLN 55%)であった；同日 LVEF 減少は回復した 。Day 111、dabrafenib 投与を再開し、Day 111、trametinib 投与を減量（1.5 mg／日）して再開した。被験者の LVEF は Day 120 が 55% (LLN 55%) 、Day 134 が 57% (LLN 55%) であった。

治験責任医師は、 LVEF 減少が trametinib により生じた可能性は合理的であるが、dabrafenib とは無関係であると判断した

被験者の状態
被験者は 2013 年 4 月 17 日 (Day 1)に dabrafenib と trametinib の初回投与を受けた。 被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg／日 が Day 1～85、111～119、121～153 及び 155～167；
- dabrafenib 150 mg ／日が Day 120、154 及び 168 (被験者の服薬不遵守による)及び 169 (朝投与のみ)；
- 断 (LVEF 減少による) が Day 86～110

併用薬の投与期間：

- Trametinib 2 mg ／日が Day 1～85；
- trametinib 1.5 mg／日 (LVEF 減少により減量) が Day 111-169；
- 中断 (LVEF 減少のため) が Day 86～110.

Day 170 、疾患進行により治験薬投与を中止した。Day 176～183、膀胱の放射線治療を行った。Day 275（治験薬の最終投与後 107 日目）、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、駆出率減少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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08222 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号：	Z0019254A, Z0019254B
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)

患者背景
肺及びリンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 69 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及び聴覚障害であった。

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なかった。
扁平上皮癌の初回発現時の併用薬はヒドロコルチゾン外用薬、落花生油／モノオレイン外用薬(PRN)、ヒドロキシジン、フルチカゾン外用薬 (PRN)、オメプラゾール及びプレドニゾロンであった。
扁平上皮癌の 2 回目の発現時以前にヒドロキシジン投与は中止した。扁平上皮癌の 2 回目の発現時の併用薬は、上記の薬剤に加え尿素外用薬、アムロジピン及びデキストラン／ヒプロメロースであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 59： 右前腕部から病変を切除した。病理報告によれば病変は最大径 7 mm、厚さ 0.5 mm、ステージ T1N0M0 の高分化型の明瞭な扁平上皮癌であった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。
Day 379： 左大腿部の生検を行った結果、中分化型扁平上皮癌が明らかになった；血管浸潤及び神経細胞増殖は認められなかった。
Day 393：左大腿部の病変を切除した。病理報告によればステージ T1N0M0 の中分化型扁平上皮癌で、最大径は 11 mm、 厚さは 4.5 mm であった。切除領域は明瞭で切除縁は 4 mm であった。血管の関与及び神経周囲浸潤は認められなかった。フルクロキサシリンによる治療を行った。

有害事象の記述：扁平上皮癌 (初回発現)

Day 50、右前腕部に病変を認めた。2013 年 5 月 5 日（vemurafenib の初回投与後 59 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現したことが判明した。同日被験者にリドカイン／エピネフリンによる治療を行い右前腕部の病変を切除した。病理報告書によれば病変は最大径 7 mm、 厚さ 0.5 mm、ステージ T1N0M0 の高分化型扁平上皮癌であった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。同日（Day 59）、大腿部の扁平上皮癌は回復した。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、前腕部の扁平上皮癌が vemurafenib 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：扁平上皮癌 (2 回目の発現)
2014 年 2 月 9 日（vemurafenib の初回投与後 369 日目）、被験者の大腿部に病変を認めた。Day 379、左大腿部病変の生検を行った。病理報告書によれば中分化型扁平上皮癌で、血管の関与及び神経細胞増殖は認められなかった。Vemurafenib 投与を継続した。Day 393、リドカイン／エピネフリンによる治療を行い、左大腿部病変を切除した。同日付の病理報告書によればステージ T1N0M0 の中分化型扁平上皮癌で、最大径は 11 mm、 厚さは 4.5 mm であった。切除領域は明瞭で切除縁は 4 mm であった。血管の関与及び神経周囲浸潤は認められなかった。フルクロキサシリンによる治療を行った。Day 393、大腿部の扁平上皮癌は回復した。

治験責任医師は、大腿部の扁平上皮癌が vemurafenib 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 2013 年 2 月 6 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日 が Day 1～14；
- vemurafenib 960 mg／日 (全身発疹のため減量) が Day 41～408 及び 410 以降；
- vemurafenib 720 mg／日 (全身発疹のため減量) が Day 32；
- vemurafenib 480 mg／日 (被験者の服薬不遵守のため) が Day 409；
- 中断が Day 15～31 (疲労及び全身発疹のため) 及び 33～40 (全身発疹のため)。

データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513

被験者番号（用量）：	08224 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号：	Z0021379A
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)

患者背景
肺、胆嚢及び皮膚に転移した結節性黒色腫を有する 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なかった。
2 回の扁平上皮癌発現時の併用薬はトリアムシノロン、マクロゴールセトステアリルエーテル 22、サリチル酸、ヒドロコルチゾン／ケトコナゾール、乳酸／尿素／ワセリン及びメチルセルロースであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 167：右乳輪部及び右下腿部の病変の生検を行った。両部位はともに中分化型扁平上皮癌の浸潤性増殖が始まっていた；神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。
Day 197：右乳輪部及び右下腿部から病変を切除した。両部位ともに瘢痕が認められ、悪性腫瘍の残存はかった。KRAS 遺伝子検査は行わなかった。

有害事象の記述
2013 年 9 月 16 日（vemurafenib の初回投与後 167 日目）、被験者の右乳輪部に臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌、右下腿部にグレード 3 の扁平上皮癌を認めた。 同日、右乳輪部及び右下腿部の病変の生検を行った。両部位はともに中分化型扁平上皮癌の浸潤性増殖が始まっていた；神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。Vemurafenib 投与は継続した。Day 197、右乳輪部及び右下腿部から病変を切除した。両部位ともに瘢痕が認められ、悪性腫瘍の残存はかった。KRAS 遺伝子検査は行わなかった。Day 197、右乳輪部及び右下腿部の扁平上皮癌は回復した。

治験責任医師は、右乳輪部及び右下腿部の扁平上皮癌は vemurafenib 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 2013 年 4 月 3 日(Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日 が Day 1～56；
- vemurafenib 1440 mg ／日(疲労のため減量) が Day 63～349 及び 351 以降；
- vemurafenib 720 mg／日 (服薬不遵守) が Day 350；

- 中断(疲労のため)が Day 57～62。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08232 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号：	Z0018453A
SAE - 基本語（グレード）：	肝酵素上昇 (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)：	肝酵素上昇 (グレード 2)
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 2)
試験中止：	試験参加同意の撤回

患者背景
両肺及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 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、急性 A 型ウイルス性肝炎 (既往)、サイトメガロウイルス肝炎 (既往)、Epstein Barr ウイルス感染症 (既往)、高血圧、腸穿孔 (既往)及び咳嗽であった。

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コデイン及びエナラプリルであった。
肝酵素上昇時の併用薬はコデインであった。治験薬の投与中止時の併用薬は、事象発現時の併用薬に加えてプレドニゾロンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 19：胸部 X 線画像に浸潤、無気肺又は胸水は認められなかった。
Day 20：血液及び鼻咽頭培養検体を採取した；微生物は分離されず、また活動性ウイルス感染を示すエビデンスも認められなかった。尿検査により白血球又は亜硝酸塩は検出されなかった。
Day 22：腹部超音波検査の結果、脂肪浸潤、腹水、肝病変、胆管病変又は門脈／肝静脈の異常は認められなかった。胆嚢壁の肥厚／浮腫及び de novo 脾腫を認めた。

Day 28：血清検査 (IgG 抗 CMV、IgG 抗 EBV VCA、IgG 抗 EBV NA、E 型肝炎ウイルス RNA、CMV DNA 及び B19 ウイルス DNA) は陰性であった；IgG 抗 A 型肝炎ウイルスは陽性であった。

	WBC 数 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	総好中球数 (NR 2.0-7.5 Gi/L)
スクリーニング	5.7 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	4.44 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
Day 19	3.4	--
Day 20	3.0	2.20
Day 21	2.6	--
Day 22	2.2	1.44
Day 23	2.2	--
Day 24	2.3	--
Day 26	2.9	1.76
Day 28	3.5	2.08
Day 33	13.4	--
Day 40	6.1	--

	ALT (NR 0-45 IU/L)	AST (NR 0-35 IU/L)	アルカリホスファターゼ (NR 0-115 IU/L)	総ビリルビン (NR 0-17 μmol/L)
スクリーニング	24 (NR 6-43 IU/L)	24 (NR 11-36 IU/L)	72 (NR 31-129 IU/L)	5 (NR 3-21 μmol/L)
Day 15	31 (NR 6-43 IU/L)	31 (NR 11-36 IU/L)	109 (NR 31-129 IU/L)	10 (NR 3-21 μmol/L)
Day 19	32	38 (1.1xULN)	98	11
Day 21	139 (3.1xULN)	150 (4.3xULN)	191 (1.7xULN)	17
Day 22	200 (4.4xULN)	206 (5.9xULN)	281 (2.4xULN)	24 (1.4xULN)
Day 23	207 (4.6xULN)	190 (5.4xULN)	401 (3.5xULN)	36 (2.1xULN); 直接ビリルビン 32 μmol/L (NR 0-5 μmol/L)
Day 24	216 (4.8xULN)	197 (5.6xULN)	516 (4.5xULN)	46 (2.7xULN); 直接ビリルビン 39 μmol/L (NR 0-5 μmol/L)
Day 26	198 (4.4xULN)	205 (5.9xULN)	687 (6.0xULN)	51 (3.0xULN); 直接ビリルビン 47 μmol/L (NR 0-5 μmol/L)
Day 28	190 (4.2xULN)	150 (4.3xULN)	816 (7.1xULN)	56 (3.3xULN)
Day 33	126 (2.8xULN)	52 (1.5xULN)	501 (4.4xULN)	20 (1.2xULN)
Day 40	52 (1.2xULN)	24	231 (2.0xULN)	17

有害事象の記述

Day 17、被験者の体温が上昇し始めた(体温非提示)。2013 年 1 月 21 日（vemurafenib の初回投与後 19 日目）、被験者はグレード 2 の肝酵素上昇のため入院した。同日の関連する臨床検査値は WBC 数が 3.4 Gi/L (NR 4.0-10.0 Gi/L)、 ALT が WNL、AST が 1.1xULN (グレード 1)、アルカリホスファターゼが正常範囲内そして総ビリルビンが正常範囲内であった。被験

者の体温は 38.2℃ であった。被験者には持続性頭痛及び大腿筋肉痛も発現したが、咳嗽、呼吸困難、 喀痰分泌、腹部症状又は排尿症状は認められなかった。被験者は薬草、補完・代替医薬品、補助食品又は違法薬物を使用していなかった。被験者はイベント発現時の前週に絶食又は大幅な食事内容の変更を行わなかった。被験者に飲酒習慣はなかった。胸部 X 線画像に浸潤、無気肺又は胸水は認められなかった。この時点では治療を行わず被験者を隔離して観察した。
Day 20、被験者の体温は 39.3°C まで上昇した。関連する臨床検査値は WBC 数が 3.0 Gi/L (NR 4.0-10.0 Gi/L) 、総好中球数が 2.20 Gi/L (NR 2.0-7.5 Gi/L)であった。血液及び鼻咽頭培養検体を採取した；微生物は分離されず、また活動性ウイルス感染を示すエビデンスも認められなかった。尿検査により白血球又は亜硝酸塩は検出されなかった。被験者の肝酵素上昇は徐々に悪化し、Day 21 は ALT が 3.1xULN (グレード 2)、AST が 4.3xULN (グレード 2)、アルカリホスファターゼが 1.xULN (グレード 1)、そして総ビリルビンが WNL、Day 22 は ALT が 4.4xULN (グレード 2)、 AST が 5.9xULN (グレード 3)、アルカリホスファターゼが 2.4xULN (グレード 1)そして総ビリルビンが 1.4xULN (グレード 1)であった。Day 22 の腹部超音波検査の結果、脂肪浸潤、腹水、肝病変、胆管病変又は門脈／肝静脈の異常は認められなかった。胆嚢壁の肥厚／浮腫及び de novo 脾腫を認めた。肝生検は行わなかった。
Day 23、肝酵素上昇のため治験薬投与を中止した。関連する臨床検査結果は ALT が 4.6xULN (グレード 2)、AST が 5.4xULN (グレード 3)アルカリホスファターゼが 3.5xULN (グレード 2)そして総ビリルビンが 2.1xULN (グレード 2)であった。プレドニゾンにより治療した。被験者は解熱し、Day 26 に退院した。Day 28 の関連する臨床検査結果は ALT が 4.2xULN (グレード 2)、AST が 4.3xULN (グレード 2)、アルカリホスファターゼが 7.1xULN (グレード 3)そして総ビリルビンが 3.3xULN (グレード 3)であった。血清検査 (IgG 抗 CMV、IgG 抗 EBV VCA、IgG 抗 EBV NA、E 型肝炎ウイルス RNA、CMV DNA 及び B19 ウイルス DNA) は陰性であった；IgG 抗 A 型肝炎ウイルスは陽性であった。Day 54、肝酵素上昇は回復した (臨床検査値非提示)。

治験責任医師は、肝酵素上昇が vemurafenib 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：治験参加の中止
治験責任医師は、試験中に被験者に発現した以下のグレード 2 の AE を vermurafenib に関連すると判断した：頭痛 (Day 2～7) 及び肝酵素上昇 (Days 17～54)。
Day 23 、肝酵素上昇のため vemurafenib 投与を中止した。Day 113（vemurafenib の最終投与後 92 日目）、被験者は試験参加同意を撤回した。試験参加同意撤回の時点で持続中の AE はなかった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 1 月 3 日(Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～4；
- vemurafenib 960 mg／日　(頭痛のため減量) が Day 5 及び 7～22；

- vemurafenib 480 mg ／日(頭痛のため減量) が Day 6。

Day 23 、肝酵素上昇のため治験薬投与を中止した。Day 113（vemurafenib の最終投与後 92 目）、被験者は試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：
肝酵素上昇は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08233 (dabrafenib 150 mg1 日 2 回及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号：	Z0019226A, Z0019226B
SAE - 基本語（グレード）：	悪心 (グレード 1)、発熱(グレード 1)、 悪寒 (グレード 1)、下痢 (グレード 3)嘔吐 (グレード 1)、白血球減少症 (グレード 1)、血小板減少症 (グレード 1)、脳幹出血 (グレード 5)
致死的な有害事象-基本語(グレード)：	脳幹出血 (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)：	脳幹出血 (グレード 5)
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 1)

患者背景
皮下組織、右肺及び左副腎に転移した表在拡大型黒色腫を有する 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疼痛 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び有害事象の初回発現時における併用薬はパラセタモール及びマクロゴールであった。
脳幹出血発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えメトクロプラミド、 ロペラミド、メントール粉末外用薬、ナドロパリン、トリアムシノロン外用薬及びゾルピデムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 12：血液、便、尿培養は陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-5 mg/L)	血小板数 (NR 130-394 Gi/L)
スクリーニング	5.2	2.69	--	209
Day 12	3.5	--	62	92

Day 13	2.3 (NR は非提示)	--	--	87 (NR は非提示)
Day 14	3.5 (NR は非提示)	--	--	106 (NR は非提示)
Day 18	5.6 (NR は非提示)	--	--	230 (NR は非提示)
Day 27	4.6	1.99	--	209
Day 54	5.4	1.61	--	195

Day 227：臨床検査の結果、WBC 数は 4.98 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、好中球数は 2.17 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、リンパ球数は 2.28 Gi/L (NR 0.8-3 Gi/L)、単球数は 0.33 Gi/L (NR 0.12-0.92 Gi/L)、好酸球数は 0.17 Gi/L (NR 0-0.57 Gi/L)、好塩基球数は 0.03 Gi/L (NR 0-0.2 Gi/L)、Hgb は 134 g/L (NR 115-158 g/L)そして血小板数は 253 Gi/L (NR 130-394 Gi/L)であった。
Day 236：ECG により心拍数 89 bpm の心房細動が明らかになった。臨床検査の結果初回 aPTT が 39 秒 (NR 23-33 秒) 、プロタミン投与後は 33 秒であった。脳 CT スキャンにより左脳幹出血が確認された。剖検の結果、原発性脳腫瘍又は脳転移及び既存の血管障害を示すエビデンスは認められなかった；その他の転移を示すエビデンスもなかった；左下葉気管支炎及び慢性両肺気腫を認めた。

有害事象の記述： 悪心、発熱、悪寒、下痢、嘔吐、白血球減少症、血小板減少症
Day 11、被験者にグレード 1 の悪心、グレード 1 の発熱（体温は非記載)及び グレード 1 の悪寒が発現した。同日、悪心、発熱、悪寒のために dabrafenib 投与を 150 mg／日に減量した。2013 年 3 月 27 日（dabrafenib と trametinib の初回投与後 12 日目）、被験者はグレード 1 の悪心、グレード 1 の発熱 (38.9°C)、グレード 1 の悪寒、グレード 3 の下痢、グレード 1 の嘔吐、グレード 1 の白血球減少症(WBC 数 3.5 Gi/L、NR 3.8-10.7 Gi/L)及びグレード 1 の血小板減少症(血小板数 92 Gi/L、NR 130-394 Gi/L)のため入院した。院内で測定した被験者の体温は 36.5°C で、入院中を通じて平熱であった。血液、便及び尿培養は陰性であった。その他の臨床検査結果は C 反応性蛋白が 62 mg/L (NR 0-5 mg/L)であった。治療薬はパラセタモール、IV 及び PR メトクロミド並びにロペラミドであった。同日(Day 12)、悪心、発熱、悪寒及び嘔吐は回復し、dabrafenib 投与を 300 mg／日に減量して再開した。Day 14 、下痢、白血球減少症及び血小板減少症のため治験薬投与を再度中断した。Day 14 に下痢が、Day 18 に白血球減少症と血小板減少症が回復した。Day 19、dabrafenib 投与を下痢、白血球減少症及び血小板減少症のため 200 mg／日に減量して再開した；trametinib 投与は下痢、白血球減少症及び血小板減少症のため 1.5 mg ／日に減量して再開した。

治験責任医師は、 悪心、発熱、悪寒、下痢、嘔吐、白血球減少症、血小板減少症が dabrafenib と trametinib 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：脳幹出血
Day 227 の臨床検査結果：WBC 数 4.98 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、好中球数 2.17 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、リンパ球 2.28 Gi/L (NR 0.8-3 Gi/L)、単球 0.33 Gi/L (NR 0.12-0.92 Gi/L)、好酸球 0.17 Gi/L (NR 0-0.57 Gi/L)、好塩基球 0.03 Gi/L (NR 0-0.2 Gi/L)、Hgb 134 g/L (NR 115-158 g/L)、

血小板数 253 Gi/L (NR 130-394 Gi/L)。同日の 血圧は 130/92 mmHg であった。Day 235、治験実施計画書に従い治験薬を最終投与した。2013 年 11 月 6 日（dabrafenib と trametinib の最終投与後 236 日目）、被験者は生命を脅かす脳幹出血により入院し、同日死亡(グレード 5)した。被験者は右側片麻痺、嘔吐、構語障害及び不安のため来院した。入院時の ECG は心房細動を示し、心拍数は 89 bpm であった。臨床検査結果は初回 aPTT が 39 秒 (NR 23-33 秒)であった。プロタミンを投与したところ aPTT は 33 秒まで短縮した。脳 CT スキャンにより左脳幹出血が確認された。被験者は急速に悪化し、同日死亡した。剖検所見は、原発性脳腫瘍又は脳転移のエビデンスなし、また既存の血管障害を示すエビデンスなし；その他の転移を示すエビデンスなし；左下葉気管支炎及び慢性両側性肺気腫を認める、であった。

治験責任医師は、脳幹出血が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的でない、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 3 月 16 日 (Day 1)に dabrafenib と trametinib の初回投与を受けた。 被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg／日が Day 1～10 及び 12；
- dabrafenib 200 mg ／日 (下痢、白血球減少症及び血小板減少症のため減量)が Day 19～80、88～94、101～113、120～214 及び 218～235；
- dabrafenib 150 mg／日 (1 dose only) が Day 11 ～ 13；
- dabrafenib 100 mg／日 (1 dose only) が Day 81、95、215 及び 217；
- 投与中断が Day14～18 (悪心、発熱、 悪寒、下痢、白血球減少症及び血小板減少症のため)、82-87 (発熱、心房細動及び血小板数減少のため)、96～100 及び 114～119 (発熱のため)及び 216 (下痢のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg／日が Day 1～13；
- trametinib 1.5 mg／日 (下痢、白血球減少症及び血小板減少症のため減量)が Day 19～215 及び 218～235；
- 投与中断が Day 14～18 (下痢、白血球減少症及び血小板減少症のため)及び 216～217 (下痢のため)。

Day 236、被験者が脳幹出血により死亡したため治験薬投与を中止した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、白血球減少症とトラメチニブ及び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、白血球減少症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒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、悪心、発熱、下痢、嘔吐、血小板減少症とトラメチニブ及び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、脳幹出血とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08381 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0018219A
SAE - 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)
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

リンパ節(左胸壁)及び皮下組織(腹壁)に転移した結節性黒色腫を有する 48 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パントプラゾールであった。

ALT 増加時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えセチリジン、イブプロフェン及びパラセタモールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 28：アルブミンは正常範囲内にあった。

	ALT (NR 6-34 IU/L)	AST (NR 9-34 IU/L)	アルカリホスファターゼ (NR 31-106 IU/L)	総ビリルビン(NR 3-21 µmol/L)
スクリーニング	21	24	49	9
Day 14	47 (1.4xULN)	33	71	10
Day 28	297 (8.7xULN)	164 (4.8xULN)	80	9
Day 30	287 (8.4xULN)	143 (4.2xULN)	81	9
Day 34	242 (7.1xULN)	98 (2.9xULN)	65	9
Day 41	77 (2.3xULN)	38 (1.1xULN)	58	10
Day 56	68 (2.0xULN)	51 (1.5xULN)	66	11
Day 82	31	27	72	12

Day 106	29	24	69	13
Day 140	24	24	67	13
Day 168	22	24	57	11

	C 型肝炎 RNA	B 型肝炎 DNA	B 型肝炎表面抗原	B 型肝炎コア IgM 抗体	A 型肝炎 IgM 抗体、 total
スクリーニング	陰性	--	陰性	陰性	--
Day 34	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

	CMV IgM 抗体	Epstein-Barr ウイルスカプシド 抗原 IgM	Hep E IgM 抗体
Day 34	0.18	陰性	不検出

有害事象の記述

2013 年 1 月 2 日（vemurafenib 初回投与後 28 日目）、臨床検査の結果、臨床的に意義があるグレード 3 の ALT 増加 (8.7xULN) が判明した；AST も増加していた(4.8xULN、グレード 2)。被験者は無症状であった。被験者は妊娠しておらず、ハーブサプリメント、補完・代替医薬品、補助食品又は違法薬物を使用していなかった。被験者は前週中に絶食又は大幅な食事内容の変更を行わなかった。被験者に飲酒習慣はなく、関連する肝疾患又は肝病態もなかった。肝イメージング又は肝生検は行わなかった。Day 31、ALT 及び AST 増加のため治験薬投与を中止した。Day 34、被験者は B 型及び C 型肝炎陰性であった。Day 41、ALT 増加は解消した。Day 42、vemurafenib 投与を減量 (1440 mg ／日)して再開した。

治験責任医師は、ALT 増加が vemurafenib により生じた可能性、及び併用薬パラセタモール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 2012 年 12 月 6 日 (Day 1) に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日が Days 1～30；
- vemurafenib 1440 mg ／日 (ALT 及び AST 増加により減量) が Days 43～168；
- vemurafenib 720 mg ／日(ALT 及び AST 増加による中断後、午後投与のみ) が Day 42；
- 中断(ALT 及び AST の上昇による)が Day 31～41.

Day 169、疾患進行により治験薬投与を中止した。Day 187～195、乳房に対する放射線治療を行った。Day 197（治験薬の最終投与後 30 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08389 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021344A, Z0021344B, Z0021344C
SAE - 基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ (グレード 3)、ケラトアカントーマ(グレード 3)、心筋梗塞 (グレード 3)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ (グレード 3)、ケラトアカントーマ(グレード 3)、
治験薬の投与中止	治験責任医師による判断

患者背景
皮下組織に転移した表在拡大型黒色腫を有する 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、高血圧、COPD 及び基底細胞癌 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はエストラジオール及びイブプロフェンであった。
ケラトアカントーマの初回エピソード発現時の併用薬はベースラインの併用薬に加え ロペラミド、パラセタモール、メトクロプラミド及びヒドロコルチゾンであった。
ケラトアカントーマの 2 回目のエピソード発現前にメトクロプラミド及びヒドロコルチゾンの投与は中止した。ケラトアカントーマの 2 回目のエピソード発現時の併用薬は、これらを除いた上記の併用薬に加えセチリジン及びニスタチンであった。
心筋梗塞発現時の併用薬はロペラミド、エストラジオール、イブプロフェン、パラセタモール及びセチリジンであった。
治験薬の投与中止時の併用薬は、上記の併用薬に加えニトログリセリン(PRN)、 アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、チカグレロル、クロラムフェニコール／デキサメタゾン／ヒプロメルロース及びブロムフェナクであった。

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 56 まで：ECG は正常であった。
Day 84：治験責任医師は ECG に異常を認めるが臨床的意義はないと判断した。
Day 111：病変の最大径は左鎖骨部が 10 mm、右大腿後部が 8 mm そして右大腿前部が 11 mm であった。血管又は神経周囲への浸潤は認められなかった。病理検査の結果、病変はケラトアカントーマであった。血管又は神経周囲浸潤は認められなかった。
Day 168：治験責任医師は ECG に異常を認めるが臨床的意義はないと判断した。右大腿部の病変の最大径は 33 mm であった。血管又は神経周囲への浸潤は認められなかった。病理検査の結果はケラトアカントーマであったが RAS 遺伝子変異の有無に関する記録はない。

Day 179：ECG に臨床的に意義がある異常が認められた；ECG は非 ST 上昇型心筋梗塞(NSTEMI)を示した。臨床検査の結果は連続トロポニン値が 159 ng/L (NR 0-14 ng/L)と 99 ng/L (NR 0-14 ng/L)、総コレステロールが 9.8 mmol/L (NR 3.9-7.8)、 HDL が 3.0 mmol/L (NR 1-2.7)そして LDL が 6.6 mmol/L (NR 2-5.4)であった。
Day 180：ECG に臨床的に意義がある異常が認められた。血管造影の結果若干のプラークが認められたが経皮的冠動脈形成術は必要としなかった。
Day 187：治験責任医師は ECG に異常を認めるが臨床的意義はないと判断した。
Day 203：ECG は正常であった。

心エコー	LVEF (LLN 50%)	所見
スクリーニング	64%	正常
Day 28	60%	正常
Day 84	59%	正常
Day 169	61%	正常
Day 179	不明	異常、臨床的に意義がある
Day 181	53%	異常、臨床的に意義がある
Day 195	55%	異常、臨床的に意義なし

有害事象の記述：ケラトアカントーマ（初回発現）
2013 年 1 月 17 日（vemurafenib の初回投与後 26 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが発現したことが判明した。Vemurafenib の投与は継続した。Day 111、3 か所のケラトアカントーマ病変を切除した。病変の最大径は左鎖骨部が 10 mm、右大腿後部が 8 mm、そして右大腿前部が 11 mm であった；各病変の厚さ及び壁深達度は不明で、グレードは判定できなかった。血管又は神経周囲浸潤は認められなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。Day 111、ケラトアカントーマが回復したことが報告されている。Day 116、病理検査の結果ケラトアカントーマが確認された。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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：ケラトアカントーマ（2 回発目の発現）
2013 年 11 月 6 日（vemurafenib の初回投与後 168 目）、被験者の右大腿部に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが発現したことが判明した。Day 168、病変を切除した。病変の最大径は 33 mm で、グレードは判定できなかった。血管又は神経周囲への浸潤は認められなかった。同日(Day 168)、ケラトアカントーマの回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。Day 211、病理検査の結果ケラトアカントーマが確認されたが、RAS 遺伝子変異試験は行わなかった。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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：心筋梗塞
201311 月 17 日（vemurafenib の初回投与後 179 日目）、被験者はグレード 3 の心筋梗塞により入院した。被験者はストレスがかかった状態で劇場に向かっていた。胸痛が始まり痛みは両腕に放射状に広がった。冷や汗が出てめまいがし、失神しそうになった。救急車の到着時には胸痛は軽くなっていた。ニトログリセリンによる治療が奏功した。浮動性めまいは病院到着時も持続していた。入院時の ECG は非 ST 上昇型心筋梗塞 (NSTEMI)を示した；血圧は 158/86 mmHg、心拍数は 70 bpm、呼吸数は 17 回／分、体温は 36.4°C そして O2 飽和度は 100%であった。連続トロポニン値は上昇した：159 ng/L (NR 0-14 ng/L)及び 99 ng/L (NR 0-14 ng/L)。心エコーは臨床的に意義がある異常があると判断された；著明なジスキネジーは認められず、LVEF は不明であった。臨床検査結果もグレード 1 の高コレステロール血症を示しており、総コレステロールが 9.8 mmol/L (NR 3.9-7.8 mmol/L)、 HDL が 3.0 mmol/L (NR 1-2.7 mmol/L)そして LDL が 6.6 mmol/L (NR 2-5.4 mmol/L)であった。Day 180、心筋梗塞のため vemurafenib 投与を朝投与以降中断した。 同日の血管造影により若干のプラークが認められたが、経皮的冠動脈形成術は必要としなかった。アセチルサリチル酸及びクロピドグレルにより心筋梗塞を治療した。心筋梗塞予防のためアセチルサリチル酸投与を継続するとともにチカグレロールも投与し、高コレステロール血症治療のためアトロバスタチンを投与した。Day 181、心筋梗塞が解消したことが報告されている。同日の心エコー再検査により拡張機能不全（LVEF は 53%）が明らかになった。退院要約の記載は「収縮及び拡張機能は正常な軽度の心筋梗塞、及び血行動態的影響を伴わない軽度の僧房弁不全」であった。Day 196、vemurafenib 投与を夜投与から再開した。

治験責任医師は、心筋梗塞が vemurafenib により生じた可能性は合理的でない、と判断した。

有害事象の記述：治験薬の投与中止
治験責任医師は、試験中被験者に発現した次の有害事象を vemurafenib に関連すると判断した：グレード 1 の悪心(Day 2～97)、グレード 1 の頭痛 (Day 2～14 及び 56～97)、グレード 3 の発疹 (Day 2～21)、グレード 2 のサンバーン (Day 3～8)、グレード 2 の筋肉痛 (Day 3～112)、グレード 3 のそう痒症 (Days 10～21)、グレード 3 の全身浮腫 (Days 10～21)、グレード 2 の下痢 (Day 10～180 [前後])、グレード 2 の無食欲症 (Day 14 以降)、グレード 1 のそう痒症 (Day 23～40)、グレード 3 のケラトアカントーマ (Day 26～111 及び 168)、グレード 1 の発疹 (Day 28～56)、グレード 2 の脱毛症 (Day 40 [前後]以降)、グレード 2 の体重減少(Day 56 以降)、グレード 2 の足底部痛 (Days 97～180)、グレード 1 の口内炎(Day 105～168)、グレード 1 の右凍結肩 (Day 132 以降)、グレード 1 の味覚異常 (Day 168～180)、グレード 1 の左眼黄斑中心部浮腫 (Day 168 以降)、及びグレード 1 の毛包炎 (Day 187 以降)であった。
2013 年 12 月 6 日（vemurafenib の初回投与後 198 日目）、試験中を通じて被験者に複数の有害事象が発現したため、治験責任医師の判断により治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した時点で持続中の有害事象は、グレード 2 の脱毛症、 グレード 2 の無食欲症、グレー

ド2の体重減少、グレード1の右凍結肩、グレード1の左眼黄斑中心部浮腫、グレード1の呼吸困難及びグレード1の毛包炎であった。

被験者の状態
被験者は2013年5月23日 (Day 1) にvemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日がDay 1～13;
- vemurafenib 1440 mg ／日がDay 22～179 (発疹、全身浮腫及びそう痒症のため減量)及び197；
- vemurafenib 960 mg ／日がDay 14 (午前投与のみ)；
- vemurafenib 720 mg ／日がDay 180 (午前投与のみ)、Day 181～183 (予定の用量は0 mg／日であったが、服薬不遵守により治験薬を服用)、196 (午後投与のみ)及び198 (午前投与のみ)；
- 中断がDay 15～21 (発疹、全身浮腫及びそう痒症のため) 及びDay 184～195 (心筋梗塞のため)。

Day 198、治験責任医師の判断によりvemurafenib投与を朝投与以降中止した。Day 238～308、イピリムマブによる継続抗癌治療を行った。Day 376 (データカットオフ後)、脳に対する放射線治療を行った。データカットオフ(2014年4月17日)の時点で被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　ケラトアカントーマ及び心筋梗塞は、vemurafenib投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08487 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021706A
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)

患者背景
リンパ節、肺、肝臓及び皮下組織に転移した結節性黒色腫を有する41歳の白人男性。

関連病歴
病歴は報告されていない。

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なかった。

扁平上皮癌発現時の併用薬は尿素外用薬であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 198：背部の病変を切除し病理検査した結果、ステージ T1N0M0 の高分化型扁平上皮癌であった。最大径は 7 mm 、厚さは不明であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。

イベントの記述
2013 年 10 月 1 日（vemurafenib の初回投与後 198 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現したことが判明した。同日、背部の病変を切除して病理検査した結果、ステージ T1N0M0 の高分化型扁平上皮癌であった。最大径は 7 mm 、厚さは不明であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。Vemurafenib 投与は継続した。扁平上皮癌 の根治的切除を行った。Day 225、扁平上皮癌が回復したことが報告されている。

治験責任医師は、扁平上皮癌が vemurafenib 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 2013 年 3 月 18 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた：被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1 以降。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08520 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0017597A
SAE - 基本語（グレード）：	無力症 (グレード 4)

患者背景
肺、リンパ節、腸間膜, 右殿部脂肪及び皮下組織に転移した結節性黒色腫を有する 73 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膝関節及び脊椎変性症、糖尿病、高血圧及び甲状腺機能低下症であった。

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アセチルサリチル酸、カルベジロール、クロルサリドン、インダパミド／ペリンドプリル、インスリン、メトフォルミン、オキシブチニン及び塩化カリウムであった。
無力症発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えアセトアミノフェン、 アロプリノール、硫酸第一鉄及びチアマゾールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 28：臨床検査結果は、ヘモグロビンが 85 g/L (NR 115-158 g/L)、好中球数が 2.46 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、血小板数が 47 Gi/L (NR 130-394 Gi/L)、そして WBC 数が 3.6 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)であった。
Day 29：血液培養は好気性菌及び嫌気性菌陰性であった。脳 CT スキャンによりアテローム硬化性病変が明らかになった。
Day 42：臨床検査結果(NR 記載なし)は、 ヘモグロビンが 89 g/L、血小板数が 112 Gi/L そして WBC 数が 4.09 Gi/L であった。

有害事象の記述
2012 年 10 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 28 日目）、被験者はグレード 4 の無力症のため入院した。被験者は全身痛を発現していた；バイタルサインは血圧が 140/80 mm Hg、体温が 38.5°C であった。入院時の臨床検査結果はヘモグロビンが 85 g/L (NR 115-158 g/L)、好中球数が 2.46 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)血小板数が 47 Gi/L (NR 130-394 Gi/L)、WBC 数が 3.6 Gi/L. (NR 3.8-10.7 Gi/L)であった。Zubrod 機能状態尺度を用いて評価した被験者の全身状態は 3 であった。脳 CT スキャンによりアテローム硬化性病変が明らかになった。同日、無力症及び発熱のため治験薬投与を中断した。IV アセトアミノフェン、IV セフタジジム、アセチルサリチル酸、デキサメタゾン、フロセミド、モルヒネ、オクテニジン (抗菌洗口剤)及びパラセタモールにより治療した。Day 29、 血液培養は好気性菌及び嫌気性菌陰性であった。Day 42、臨床検査結果 (NR 非提示) はヘモグロビンが 89 g/L、血小板数が 112 Gi/L そして WBC 数が 4.09 Gi/L であった。Day 45、無力症の解消が報告され、同日被験者は退院した。疾患進行により治験薬 dabrafenib 及び trametinib の投与は再開せず永久に中止した。

治験責任医師は、無力症が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 9 月 29 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～27；

- 中断が Day 28 以降 (発熱及び無力症のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～27；
- 中断が Day 28 以降 (発熱及び無力症のため)

Day 28、発熱及び無力症のため治験薬の投与を中断し、疾患進行のためそのまま中止した。Day 270（治験薬の最終投与後 244 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、無力症とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08524 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021476A, Z0021476B
SAE - 基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ(グレード 3)、皮膚乳頭腫(グレード 3)、ケラトアカントーマ(グレード 3)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ(グレード 3)、 ケラトアカントーマ(グレード 3)

患者背景

リンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 79 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高血圧、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、 静脈瘤及び脳卒中 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬は、アトルバスタチン、セチリジン、ビソプロロール、アセチルサリチル酸及びビンポセチンであった。

セチリジン投与は移行上皮乳頭腫の発現前に中止した。皮膚移行上皮乳頭腫の発現時及びケラトアカントーマの初回発現時の併用薬は、前記以外のベースラインの併用薬に加えラニチジン及びアセトアミノフェンであった。

ケラトアカントーマの 2 回目の発現時の併用薬は、上記の併用薬に加えアーティチョーク／ローズマリー及びシリビニンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 95：背部の病変を切除した。病理検査結果、ステージ TXNXMX の高分化型移行上皮乳頭腫であった。病変の最大径は 18 mm 、厚さは 12 mm であった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。
Day 133：下腿の病変を切除した。病理検査の結果はステージ TXNXMX のケラトアカントーマであった；グレードは判定できなかった。最大径は 15 mm 、厚さは不明であった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。
Day 336：下唇の皮膚病変を切除した。病理検査の結果、完全に切除されたステージ TXN0M0 のケラトアカントーマであることが確認された。グレードは判定できなかった。最大径は 1 mm 、厚さは不明であった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。

有害事象の記述： 皮膚乳頭腫
2013 年 3 月 1 日（vemurafenib の初回投与後 95 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の移行上皮乳頭腫が発現したことが判明した。同日、背部の病変を切除した。病理検査の結果はステージ TXNXMX の高分化型移行上皮乳頭腫であった。病変の最大径は 18 mm、厚さは 12 mm であった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。Day 95、移行上皮乳頭腫が回復したことが報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、移行上皮乳頭腫が vemurafenib 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： ケラトアカントーマ (初回発現)
2013 年 4 月 1 日（vemurafenib の初回投与後 126 目）、被験者の下腿に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが発現したことが判明した。Vemurafenib 投与は継続した。Day 133、病変を切除した。病理検査の結果はステージ TXNXMX のケラトアカントーマであった；グレードは判定できなかった。最大径は 15 mm 、厚さは不明であった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。Day 133、下腿のケラトアカントーマの回復が報告されている。

治験責任医師は、下腿のケラトアカントーマが vemurafenib 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：ケラトアカントーマ (2 回目の発現)
2013 年 9 月 15 日（vemurafenib の初回投与後 293 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが発現したことが判明した。Vemurafenib 投与は継続した。Day 336、下唇の皮膚病変を切除した。病理検査の結果、完全に切除されたステージ TXN0M0 のケラトアカントーマであることが確認された。グレードは判定できなかった。最大径は 1 mm 、高さは不明であった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。Day 336、ケラトアカントーマの回復が報告されている。

治験責任医師は、下肢のケラトアカントーマが vemurafenib 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 2012 年 11 月 27 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日が Day 1～10；
- vemurafenib 1440 mg ／日が Day 19～56 (発疹のため減量)、 71～471 (発疹のため減量)及び 476 以降；
- vemurafenib 720 mg ／日が Day 472 及び 474～475 (服薬不遵守)；
- 服み忘れ／中断が Day 11～18 (発疹のため)、57～70 (発疹及び GGT 増加のため)及び 473 (服薬不遵守)。

データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　ケラトアカントーマ及び皮膚乳頭腫は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08537 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0018197A, Z0018197B, Z0018197C, Z0018197D
SAE - 基本語（グレード）：	感染性小腸結腸炎 (グレード 3)、日光性角化症 (グレード 3)、ケラトアカントーマ (グレード 3)、ケラトアカントーマ(グレード 3)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ (グレード 3)、ケラトアカントーマ(グレード 3)

患者背景
腹部、肺、骨及び胸膜に転移した悪性黒色腫を有する 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報告されていない。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及びケラトアカントーマ（初回）、感染性小腸結腸炎、日光性角化症並びにケラトアカントーマ（2 回目）発現時の併用薬は、グリクラジド、フィナステリド、ドキサゾシン及び HCTZ であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day　60(前後)：検便の結果、アデノウイルス及びロタウイルス陰性であった。
Day 74：前額部の病変を切除した。病理検査の結果はステージ TXNXMX のケラトアカントーマであった。グレードは判定できなかった。最大径は 10 mm、厚さは不明であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。
Day 285：右耳裏の皮膚病変を切除した。病理検査によって、右耳裏の皮膚病変は、ステージ TXNXMX の萎縮性の部分的に過角化した日光性、脂漏性角化症、及びステージ TXNXMX の局所的に退行が認められるケラトアカントーマであることが確認された。病変のグレードは判定できなかったが最大径は 30 mm、厚さは不明であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。

	C 反応性蛋白 (NR 0-10.0 mg/L)	好中球数 (NR 40-89%)	血小板数(NR 130-394 Gi/L)	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)
スクリーニング	--	--	103	4.0
Day 56	--	--	126	3.8
Day 60 (前後)	122.3	26	50 (NR 150-400 Gi/L)	1.9 (NR 4.0-10.0 Gi/L)
Day 71	--	--	111 (NR 140-440 Gi/L)	3.7 (NR 3.8-10 Gi/L)

有害事象の記述：ケエラトアカントーマ(初回発現)
2012 年 12 月 20 日（vemurafenib の初回投与後 56 日目）、被験者の前額部の皮膚に臨床的に意義があるケラトカントーマが発現したことが判明した。同日、被験者には別のグレード 3 のケラトアカントーマ(治験責任医師は SAE として報告せず、部位も報告されていない)が発現していることが判明したが、この病変は Day 74 に回復した。 Vemurafenib 投与は継続した。Day 74、前額部の病変を切除した。病理検査の結果はステージ TXNXMX のケラトアカントーマであった。グレードは判定できなかった。最大径は 10 mm、厚さは不明であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。Day 74、前額部皮膚のケラトアカントーマの回復が報告されている。

治験責任医師は、前額部皮膚のケラトアカントーマが vemurafenib 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：感染性小腸結腸炎
2012 年 12 月 24 日（vemurafenib の初回投与後 60 日目）、被験者はグレード 3 の感染性小腸結腸炎により入院した。被験者には下痢、腹痛、脱水及び発熱（体温は非提示）の症状がみられた。Day 60 前後、被験者の C 反応性蛋白は 122.3 mg/L (NR 0-10.0 mg/L)、好中球数は 26% (NR 40%-89%)、血小板数は 50 Gi/L (NR 140-400 Gi/L)そして WBC 数は Gi/L (NR 4.0-10.0 Gi/L)であった。検便の結果アデノウイルス及びロタウイルス陰性であった。Day 60、感染性小腸結腸炎のため、vemurafenib 投与を朝投与以降中断した。電解質液、エタムシレート、ブロムヘキシン、ロペラミド、ラニチジン、ドロタベリン、 スルファメトキサゾール／トリメトプリム、塩化ナトリウム、ヒドロキシエチルデンプン、アセチルサリチル酸、ス

ピロノラクトン及びアスコルビン酸／ルトシドにより治療した。Day 67、感染性症候結腸炎の解消が報告されている。Day 71 、vemurafenib 投与を減量して(1440 mg ／日)再開した。

治験責任医師は、感染性腸炎が vemurafenib により生じた可能性は合理的でないと判断した。

有害事象の記述：日光性角化症、ケラトアカントーマ (2 回目の発現)
2013 年 7 月 30 日（vemurafenib の初回投与後 278 日目）、被験者の右耳裏の皮膚に臨床的に意義があるグレード 3 の萎縮性の部分的に過角化した日光性、脂漏性角化症が、右耳裏の皮膚に臨床的に意義があるグレード 3 の局所的に退行が認められるケラトアカントーマが発現したことが判明した。Vemurafenib 投与は継続した。Day 285、右耳裏の皮膚病変を切除した。病理検査の結果、右耳裏の皮膚病変はステージ TXNXMX の萎縮性の部分的に過角化した日光性、脂漏性角化症、及びステージ TXNXMX の局所的に退行が認められるケラトアカントーマであることが確認された。病変のグレードは判定できなかったが最大径は 30 mm、厚さは不明であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。Day 285、右耳裏皮膚の萎縮性の部分的に過角化した日光性、脂漏性角化症及び右耳裏皮膚の局所的に退行が認められるケラトアカントーマは回復したと報告されている。

治験責任医師は、右耳裏皮膚の萎縮性の部分的に過角化した日光性、脂漏性角化症及び右耳裏皮膚の局所的に退行が認められるケラトアカントーマ は vemurafenib 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 2012 年 10 月 26 日 (Day 1) に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日が Day 1～59；
- vemurafenib 1440 mg ／日 (感染性小腸結腸炎のため減量)が Day 72～394；
- vemurafenib 960 mg ／日 (感染性小腸結腸炎のため午前投与のみ)が Day 60；
- vemurafenib 720 mg ／日 (感染性小腸結腸炎のため午後投与のみ) が Day 71；
- 中断が Day 61～70 (感染性小腸結腸炎のため)。

Day 394、疾患進行により同日の投与を最後に vemurafenib 投与を中止した。データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　感染性小腸結腸炎、日光性角化症及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08542 (vemurafenib 960 mg BID)

安全性データベース管理番号	Z0018502A, Z0018502B, Z0018502C, Z0018502D
SAE - 基本語（グレード）：	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 3)、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 2)、心房細動 (グレード 2)、肺炎 (グレード 2)
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
皮下組織、リンパ節(左右腋窩)及び両肺に転移した類上皮細胞黒色腫を有する 80 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報告されていない。

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ケトプロフェンであった。
ALT 増加時、AST 増加時、ビリルビン増加時及び心房細動発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えメゲストロールであった。
肺炎発現時の併用薬は、上記の併用薬に加えパントプラゾール、エスタゾラム、ラミプリル及びビソ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
スクリーニング：B 型肝炎表面抗原 (定性検査) 及び B 型肝炎コア IgM 抗体 (定性検査) は陰性であった：
スクリーニングから Day 84 まで：ECG は正常であった。
Day 63：B 型肝炎コア IgM 抗体(定性検査) は陰性、アセトアミノフェン-システイン付加体は不検出、IgG は 4.69 g/L (NR 5.65-17.7 g/L)、Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体は陰性、A 型肝炎 IgM 抗体 total (定性検査) は陰性、D 型肝炎ウイルス抗体は陰性、抗核抗体検査は陰性、サイトメガロウイルス IgM 抗体 (定量検査) は <8.0、Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体信号強度は <0.90、 F-アクチン (平滑筋) IgG 抗体は 3 ユニット、B 型肝炎表面抗原 (定性検査) は陰性、そして E 型肝炎 IgM 抗体 (定性検査) は不検出であった。
Day 70：B 型肝炎表面抗原 (定性検査) は陰性、B 型肝炎コア IgM 抗体 (定性検査) は陰性であった。
Day 123：ECG 及びホルター検査を実施した(結果非提示)。
Day 135：C 反応蛋白は 61.7 mg/L であった (NR 非提示)。
Day 137：D-ダイマーは 2.81 であった (NR 非提示)。

心エコー	LVEF (LLN 50%)	所見

スクリーニング	55%	正常
Day 34	60%	正常
Day 84	60%	正常
Day 175	60%	異常、臨床的に意義がある

	ALT (NR 6-32 IU/L)	AST (NR 9-34 IU/L)	アルカリホスファターゼ (NR 35-135 IU/L)	総ビリルビン (NR 3-21 µmol/L)
スクリーニング	11	19	48	21
Day 34	35 (1.1xULN)	29	85	20
Day 56	250 (7.8xULN)	202 (5.9xULN)	94	35 (1.7xULN)
Day 63	59 (1.8xULN)	40(1.2xULN)	74	26 (1.2xULN)
Day 70	23	22	57	26 (1.2xULN)
Day 84	27	27	76	24 (1.1xULN)
Day 112	14	18	97	28 (1.3xULN)
Day 147	13	16	132	23 (1.1xULN)
Day 175	7	17	170 (1.3xULN)	41 (2.0xULN)

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L))
スクリーニング	9.1	7.05
Day 34	7.3	3.40
Day 56	13.1	7.72
Day 63	9.1	5.69
Day 70	7.3	5.05
Day 84	6.8	4.52
Day 112	12.5	9.77
Day 147	13.0	10.96
Day 175	13.2	11.51

	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)	カリウム (NR 3.4-5.4 mmol/L)	マグネシウム (NR 0.62-0.82 mmol/L)	リン (NR 0.71-1.65 mmol/L)
スクリーニング	140	4.2	0.90	1.43
Day 112	140	3.4	0.91	0.91
Day 123	134 (NR 135-147 mmol/L)	3.8 (NR 3.6-5.2 mmol/L)	--	--
Day 128	138 mmol/L (NR 135-147 mmol/L)	4.6 mmol/L (NR 3.6-5.2 mmol/L)	--	--
Day 147	137	3.5	0.92	0.97

有害事象の記述： アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加、血中ビリルビン増加

2013 年 1 月 24 日（vemurafenib の初回投与後 56 日目）、臨床検査の結果、臨床的に意義があるグレード 3 の ALT 増加 (7.8xULN)、グレード 3 の AST (5.9xULN)増加及びグレード 2 のビリルビン増加 (1.7xULN)が明らかになった。同日のアルカリホスファターゼは 94 IU/L (NR 35-135 IU/L)であった。被験者は無症状で体調も良好であった。被験者は前週中に絶食又は食事内容の大幅な変更を行わなかった。被験者はハーブ、補完・代替サプリメント、補助食品又は違法薬物又はアルコールを摂取していなかった。肝臓及び肝胆道系の診断イメー

ジングは行わなかった。肝生検は行わなかった。Day 58、ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加のため治験薬投与を中断した。
Day 63、関連する臨床検査結果は ALT が 1.8xULN (グレード 1)、 AST が 1.2xULN (グレード 1)、アルカリホスファターゼが 74 IU/L (NR 35-135 IU/L)そして総ビリルビンが 1.2xULN (グレード 1)であった。B 型肝炎コア IgM 抗体 (定性検査) は陰性、アセトアミノフェン-システイン付加体は不検出、IgG が 4.69 g/L (NR 5.65-17.7 g/L)、Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体は陰性、A 型肝炎 IgM 抗体 total (定性検査) は陰性、D 型肝炎ウイルス抗体は陰性、抗核抗体検査は陰性、サイトメガロウイルス IgM 抗体(定量検査) は <8.0、Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 信号強度は <0.90、F-アクチン(平滑筋) IgG 抗体は 3 ユニット、B 型肝炎表面抗原 (定性検査) は陰性、そして E 型肝炎 IgM 抗体 (定性検査) は不検出であった。
Day 70、ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加の解消が報告されている。同日の関連する臨床検査結果は ALT が 23 IU/L (NR 6-32 IU/L)、 AST が 22 IU/L (NR 9-34 IU/L)、アルカリホスファターゼが 57 IU/L (NR 35-135 IU/L)そして総ビリルビンが 1.2xULN (Grade 1)であった。B 型肝炎表面抗原 (定性検査) は陰性、B 型肝炎コア IgM 抗体 (定性検査) は陰性であった。Day 71、Vemurafenib 投与を ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加のため 1440 mg ／日に減量して再開した。

治験責任医師は、ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加は vemurafenib 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：心房細動及び肺炎
2013 年 4 月 1 日（vemurafenib の初回投与後 123 日目）、グレード 2 の心房細動が発現したため、被験者は Day 124 に入院した。治験薬投与は継続した。ECG 及び ホルター検査を行った (結果の報告なし)。関連する臨床検査結果はナトリウムが 134 mmol/L (NR 135-147 mmol/L) 、カリウムが 3.8 mmol/L (NR 3.6-5.2 mmol/L)であった。バイタルサインは報告されていない。治療薬はアセノクマロール、 SC エノキサパリン、ラミプリル、ビソプロロール、パントプラゾール及び エスタゾラムであった。Day 131、心房細動の回復が報告されている。
Day 133、被験者にグレード 1 の尿量減少が発現した。2013 年 4 月 13 日（vemurafenib の初回投与後 135 日目）、被験者はグレード 2 の肺炎のため入院した。治験薬投与は継続した。関連する臨床検査結果は同日の C 反応性蛋白が 61.7 mg/L (NR 記載なし) 、Day 137 の D-ダイマー が 2.81 µg/mL (NR 記載なし) であった。バイタルサインは報告されていない。治療薬はゲンタマイシン、テオフィリン、フロセミド、ビサコジル、カリウム、フルコナゾール、トラマドール／パラセタモール、ヒドロキシジン、パラセタモール、アンブロキソール、IH イプラトロピウム及びセフトリアキソンであった。さらに排尿用カテーテルを挿入した。
Day 145、肺炎の消散が報告されている。

治験責任医師は、心房細動及び肺炎が vemurafenib により生じた可能性は合理的でないと判断した。肺炎及び尿量減少は先の入院時における心房細動の合併症であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 11 月 30 日 (Day 1) に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Days 1～57；
- vemurafenib 1440 mg ／日 (ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加のため減量) が Day 71～175；
- 中断が Day 58～70 (ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加のため)。

Day 176、疾患進行のため治験薬投与を中止した。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、心房細動及び肺炎は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08553 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0018966A
SAE - 基本語（グレード）：	貧血 (グレード 3)

患者背景
両腎、右肺、膵臓、腹部に転移した悪性潰瘍性黒色腫を有する 47 歳の白人男性。

関連する病歴
ベースラインにおける関連する病歴は無症候性貧血 (ヘモグロビン 94 g/L, NR 127-181; グレード 2) 及び全身痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はトラマドールであった。
貧血発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えアスコルビン酸／硫酸第一鉄であった。

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 127-181 g/L)	RBC 数 (NR 4.7-6.1 Gi/L)
Day -2	94	--
Day 28	90	--
Day 55	98	--
Day 83	79 (NR 120-160 g/L)	3.8
Day 90	78	3.7
Day 91	112 (NR 120-160 g/L)	4.7

Day 97	106	4.6
Day 104	97	--

有害事象の記述
2013 年 3 月 7 日（vemurafenib の初回投与後 83 日目）、被験者にグレード 3 の貧血が発現した。症状は脱力及び疲労であった。関連する臨床検査結果は：ヘモグロビンが 79 g/L (NR 120-160 g/L)、RBC 数が 3.8 Gi/L (NR 4.7-6.1 Gi/L)であった。 被験者には既にアスコルビン酸／硫酸第一鉄による治療を行っていたが、さらに葉酸による治療を開始した。Day 83、貧血のため治験薬投与を中断した。Day 90、被験者に呼吸困難及び極度の脱力が発現した；被験者は ECOG による全身状態 が 1 であったため入院した。ヘモグロビンは 78 g/L (NR 127-181 g/L) 、RBC 数は 3.7 Gi/L であった； PRBC 4 単位を投与した。Day 91, ヘモグロビンは 112 g/L (NR 120-160 g/L)、RBC 数は 4.7 Gi/L であった；貧血の解消が報告され被験者は同日退院した。疾患進行のため vemurafenib 投与は同日以降永久に中止した。

治験責任医師は、貧血が vemurafenib 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 2012 年 12 月 15 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日が Day 1～82;
- 中断が Day 83 (貧血のため)。

Day 83 の投与中断後、疾患進行のため治験薬投与を中止した。Day 132（治験薬の最終投与後 51 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
貧血は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08557 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0018503B, Z0018503C
SAE - 基本語（グレード）：	基底細胞癌 (グレード 3)、発熱(グレード 1)、表在拡大型黒色腫ステージ III (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)、発熱(グレード 1)、表在拡大型黒色腫ステージ III (グレード 3)

患者背景
両肺に転移した悪性黒色腫を有する 54 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報告されていない。

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 Linomag 及びアラントインであった。
表在拡大型悪性黒色腫及び基底細胞癌発現時の併用薬は Esselive Forte であった。
発熱時の併用薬は Esselive Forte に加えオメプラゾール、デキサメタゾン及びグリセロールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 273：胸部の病変（2 か所）の切除生検の結果、表在拡大型悪性黒色腫 (Clark pT1a) 及び基底細胞癌が確認された。黒色腫病変の最大径は 12 mm 、厚さは 1 mm であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。基底細胞癌の最大径は 6 mm であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。ステージに関する情報は報告されていない。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数(NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	5.9	3.89
Day 28	9.1	6.12
Day 378	4.7	2.93
Day 406	1.7 (NR 4-10 Gi/L)	0.78 (NR 1.6-6 Gi/L)
Day 411	5.9	3.37
Day 434	3.5	2.28

有害事象の記述：基底細胞癌、表在拡大型 黒色腫ステージ III
2013 年 9 月 5 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 245 目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の表在拡大型悪性黒色腫(Clark pT1a) 及び臨床的に意義があるグレード 3 の基底細胞癌が発現したことが判明した；病変は胸部に認められた。治験薬投与は継続した。Day 273、病変を外科的に切除して病理検査を行った結果、表在拡大型悪性黒色腫 (Clark pT1a) 及び基底細胞癌が確認された。黒色腫病変の最大径は 12 mm 、厚さは 1 mm であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。基底細胞がんの最大径は 6 mm であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。ステージに関する情報は報告されていない。同日、表在拡大型悪性黒色腫 (Clark pT1a) 及び基底細胞癌の回復が報告されている。

治験責任医師は、表在拡大型悪性黒色腫 (Clark pT1a) 及び基底細胞癌が dabrafenib 及び trametinib 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
2014 年 2 月 12 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 405 日目）、被験者はグレード 1 の発熱(体温 38.7°C)により入院した。Day 406 の臨床検査結果は WBC 数が 1.7 Gi/L (NR 4-10

Gi/L, グレード 3)、総好中球数が 0.78 Gi/L (NR 1.6-6 Gi/L、 グレード 3)そして D-ダイマーは増加していた。Day 407、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。セフロキシム及びパラセタモールにより治療し、さらにエノキサパリン、コレカルシフェロール及び炭酸カルシウムも投与した。Day 410、解熱したことが報告されており、同日被験者は退院した。Day 411、dabrafenib（full dose）投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的でないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 1 月 4 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～21、28～333、350～406 及び 411 以降；
- 中断が Day 22～27 (発熱のため)、334～349 (脳に対する放射線治療のため)及び 407～410 (発熱のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～333 及び 351 以降；
- 中断が Day 334～350 (脳に対する放射線治療のため)。

データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、基底細胞癌及び表在拡大型黒色腫ステージ III 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、基底細胞癌及び表在拡大型黒色腫ステージ III 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、基底細胞癌及び表在拡大型黒色腫ステージ III 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、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08580 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0018708A, Z0018708B
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒 (グレード 1)、発熱 (グレード 2)、低血圧 (グレード 1)、脱水(グレード 1)、肺炎 (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)、肺炎(グレード 1)、肺炎 (グレード 2)、肺炎 (グレード 2)

患者背景
左肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 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、グレード 3 の高血圧、小腸炎及び変形性関節症であった。

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悪寒及び脱水発現時の併用薬は、ビソプロロール、リシノプリル、インダパミド及びフェノフィブレートであった。
発熱及び低血圧発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えパラセタモールであった。
肺炎発現時（Day 111）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えヘパリン及びプレドニゾンであった。
肺炎発現時（Day 212）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えヘパリンであった。
肺炎発現時（Day 398）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えヘパリン、イブプロフェン及びパラセタモールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 111：胸部 CT スキャンにより両側に対称性の換気障害が視認できた（すりガラス状陰影がびまん性に認められた）。
Day 150：胸部 X 線画像に新たな所見は認められなかった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-5 mg/L)	好酸球数 (NR 0-0.57 Gi/L)
スクリーニング	5.5	3.40	--	0.09
Day 28	4.0	2.05	27	0.01
Day 42	3.9	1.90	59	0.03
Day 56	4.5	2.54	--	0.05
Day 84	4.6	2.81	--	0.03
Day 113	4.1	2.66	47	0.04
Day 142	4.4	2.47	--	0.09
Day 169	3.9	2.36	--	0.08
Day 196	4.9	2.86	--	0.02
Day 224	5.0	3.20	--	0.02
Day 245	3.6	2.14	--	0.07
Day 252	5.7	3.66	--	0.05
Day 280	5.7	3.81	--	0.03
Day 308	5.4	3.52	--	0.03
Day 336	4.8	3.14	--	0.06
Day 364	5.8	3.86	--	0.04
Day 392	4.7	3.13	--	0.05
Day 399	7.0	5.36	189	0.06
Day 420	5.3	3.48	37	0.04
Day 448	4.8	2.95	65	0.07

有害事象の記述： 悪寒、発熱、低血圧及び脱水
Day 1～70、被験者に非重篤なグレード 2 の疲労、Day 4～20、グレード 1 のインフルエンザ様症状が発現した。治療薬はパラセタモールであった。2013 年 2 月 4 日（dabrafenib 及び trametinib の投与後 20 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒が発現した。パラセタモールにより治療した。
2013 年 2 月 7 日（dabrafenib 及び trametinib の投与後 23 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 2 の発熱(39.5°C)及びグレード 1 の低血圧(血圧は報告されず)が発現した。同日、被験者に非重篤なグレード 1 の鼻血が発現した。Day 24、被験者は医療施設に電話で発熱を報告した。同日、悪寒は回復したことが報告されている。被験者に感染を示唆する症状はみられなかった。
2013 年 2 月 9 日（dabrafenib 及び trametinib の投与後 25 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 1 の脱水が発現した。同日、発熱、低血圧、脱水及び疲労のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Day 25、解熱したことが報告されている。Day 28、被験者を医療施設で診察した；この診察時に被験者は治験責任医師に対して悪寒、低血圧、脱水及び疲労を訴えた。バイタルサインは体温が 36.6°C、血圧が 90/50 mmHg そして心拍数が 74 bpm であった。 同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 4.0 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 2.05 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 27 mg/L (NR 0-5 mg/L)であった。Day 28、脱水が解消したことが報告されている。Day 29、dabrafenib 投与を発熱のため減量（200 mg／日）して再開した。Day 35～38、Day 50～52 及び Day 64～74、被験者に非重篤なグレード 1 の発熱 (体温は報告されず) が再度発現した。治療薬はイブプロフェン、メタミゾール、パラセタモール及びプレドニゾンであった。

治験責任医師は、悪寒、発熱、低血圧及び脱水が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；これらの有害事象は trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：肺炎(初回発現)
Day 87、被験者に非重篤なグレード 2 の咳嗽が発現した。2013 年 5 月 6 日（dabrafenib 及び trametinib の投与後 111 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 1 の肺炎が発現した。胸部 CT スキャンにより両側に対称性の換気障害が視認できた（すりガラス状陰影がびまん性に認められた）。Day 112、被験者に非重篤なグレード 2 の結節性紅斑が発現した。被験者の両腕及び両脚に疼痛を伴う紅斑を認めた。Day 112、肺炎及び結節性紅斑のため dabrafenib の用量を 100 mg ／日まで減量し、Day 113 、dabrafenib 投与を中断した。Day 113、バイタルサインは血圧が 130/90 mmHg 心拍数が 72 bpm そして体温が 35.9°C であった。関連する臨床検査結果は WBC 数が 4.1 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 2.66 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、C-反応性蛋白が 47 mg/L (NR 0-5 mg/L)そして好酸球数が 0.04 Gi/L (NR 0-0.57 Gi/L)であった。Day 114、肺炎及び結節性紅斑のため trametinib 投与を中断した。治療薬はフルコナゾール及びアモキシシリン／クラブラン酸であった。Day 129 、酸素飽和度は 94%であった。Day 150、肺炎が消散したことが報告されている。胸部 X 線画像に新たな所見は認められなかった。

Day 170、dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。Day 180～182、被験者に非重篤なグレード 1 の発熱 (体温 38.5°C) が発現した。Day 197、dabrafenib を 150 mg／日に減量し、trametinib を 1.5 mg ／日に減量した。Day 200～206、208、 及び 210、被験者は非重篤なグレード 1 の発熱 (体温 38°C-) を再度発現した。治療薬はパラセタモールであった。

治験責任医師は、肺炎が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的である、と判断した。治験薬に対するアレルギー反応を除外することはできなかった。

有害事象の記述：肺炎(2 回目の発現)
2013 年 8 月 15 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 212 日目）、被験者に非重篤なグレード 2 の肺炎が発現した。Day 212～215 及び 218～222、さらに非重篤なグレード 1 の発熱 (体温 38°C) が発現した。Day 224、肺炎のため治験薬投与を中断した。当日のバイタルサインは 110/80 mmHg、心拍数は 68 bpm そして 体温は 35.8°C であった。関連する臨床検査結果は WBC 数が 5.0 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 3.20 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、好酸球数が 0.02 Gi/L (NR 0-0.57 Gi/L)であった。治療薬はアセチルシステイン及びアモキシリン／クラブラン酸であった。Day 241、肺炎が回復したことが報告されている。Day 246、Dabrafenib 投与を再開し、同日 trametinib を肺炎のため減量（1 mg／日）して再開した。

治験責任医師は肺炎が dabrafenib 及び trametinib 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：肺炎(3 回目の発現)
Day 397、被験者に非重篤なグレード 1 の発熱 (体温 38°C) が発現した。治療薬は イブプロフェン、パラセタモール及びメタミゾールであった。2014 年 2 月 17 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 398 日目）、被験者に非重篤なグレード 2 の肺炎が発現した。Day 398 、発熱及び肺炎のため治験薬投与は中断された。Day 398、解熱したことが報告されている。Day 399、 関連する臨床検査結果は WBC 数が 7.0 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 5.36 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、C 反応性蛋白が 189 mg/L (NR 0-5 mg/L)そして好酸球数が 0.06 Gi/L (NR 0-0.57 Gi/L)であった。治療薬はアモキシシリン／クラブラン酸であった。Day 412、肺炎が回復したことが報告されている。Day 413、dabrafenib 投与を、Day 421、trametinib 投与を再開した。Day 434 、非重篤なグレード 1 のインフルエンザ様症状が、Day 436～455、 非重篤なグレード 1 の発熱(体温非提示)被験者にが発現した。

治験責任医師は、肺炎が dabrafenib 又は trametinib 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 2013 年 1 月 16 日 (Day 1)に dabrafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～24；

- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱のため減量) が Day 29～37、43～50、53～67、 69、71～111 及び 170～196；
- dabrafenib 150 mg／日 (肺炎のため減量) が Day 197～223、246～397、413～44 及び 449 以降；
- dabrafenib 100 mg ／日が Day 38 (発熱及び疲労のため減量)、51 (疲労のため減量)、68 (発熱のため減量)及び 112 (肺炎及び結節性紅斑のため減量)；
- dabrafenib 75 mg ／日 (服薬不遵守) が Day 448；
- 中断が Day 25～28 (発熱、低血圧、脱水及び疲労のため)、39～42 (発熱及び疲労のため)、52 (疲労のため)、70 (発熱及び疲労のため)、113～169 (肺炎及び結節性紅斑のため)、224～245 (肺炎のため)及び 398～412 (発熱及び肺炎のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg／日が Day 1～51、 53～113 及び 170～196；
- trametinib 1.5 mg ／日 (肺炎のため) が 197～223；
- trametinib 1 mg ／日 (肺炎のため減量) が Day 246～397 及び 421 以降；
- 中断が Day 52 (疲労のため)、114～169 (肺炎及び結節性紅斑のため)、224～245 (肺炎のため)及び 398～420 (発熱及び肺炎のため).

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、脱水及び肺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、脱水及び肺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、悪寒、発熱及び低血圧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、肺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。

治験責任医師の意見同様、悪寒、発熱、低血圧及び脱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08636 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0021420A
SAE - 基本語（グレード）：	網脈絡膜症(グレード 1)
治験薬の投与中止に至った有害事象-基本語（グレード)：	網脈絡膜症(グレード 1)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	網脈絡膜症(グレード 1)

患者背景

リンパ節及び腹部に転移した悪性黒子黒色腫を有する 56 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、グレード 1 の近視及び脳震盪であった。
ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び中心性漿液性網膜症(CSR) 発現時の併用薬は、ペリンドプリル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

	視野 (L, R)	間接眼底検査(L, R)	眼圧(mmHg; L, R)	視力 (L, R)
スクリーニング	WNL, WNL	WNL, WNL	19, 19	20/20, 20/20
Day 29	WNL, WNL	WNL, WNL	19, 19	20/20, 20/20
Day 162	異常、視力に影響；異常、視力に影響	異常、視力に影響：増殖性病変、出血；異常、視力に影響：増殖性病変	19, 19	20/25, 20/25
Day 175	眼底撮影法及び光干渉断層法により CSR を確認した			

有害事象の記述
2013 年 9 月 21 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 137 日目）、被験者の視力が低下し始めた。Day 162、被験者は定期 CT スキャンのため来院した。同日、眼科検査の結果、被験者はグレード 1 の CSR と診断された。間接眼底検査の結果、左眼の増殖性病変及び出血、右眼の増殖性病変が確認された；両眼視力は 20/25 であった。Day 163 、CSR のため治験薬投与を当初中断した。Day 175、眼底撮影法及び光干渉断層法により CSR と確定診断された。CSR のため Dabrafenib 及び trametinib 投与を引き続き中断した。Day 270、被験者の死亡時に CSR は進行していた。

治験責任医師は CRS が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 5 月 8 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～161;
- dabrafenib 150 mg ／日 (1 回のみ服用) が Day 162

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～162。

Day 163、CSR のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 270（治験薬の投与後 109 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、網脈絡膜症とダ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、網脈絡膜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、網脈絡膜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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08778 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021158A, Z0021158B
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)

患者背景
リンパ節、腹部及び肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 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、ALT 増加、AST 増加、LDH 増加、GGT 増加、不眠、胃痛、貧血及び管状腺腫 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はメトクロプラミド、スクラルファート、アミトリプチリン及びパントプラゾールであった。
メトクロプラミド投与は SCC の初回発現前に中止した。扁平上皮癌の初回発現時の併用薬は、ベースラインの前記以外の併用薬に加えクロナゼパム及びグリセロール(PRN)であった。扁平上皮癌の 2 回目の発現時の併用薬は、上記の併用薬に加え次の外用薬であった：コラゲナーゼ、カプサイシン、Bariderm (PRN)及びクロベタゾール。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 196：左脚の病変を切除した。病理検査によりケラトアカントーマ様偏平上皮癌が確認された。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。寸法、グレード、ステージは報告されていない。
Day 341：左脚の病変を切除した。病理検査の結果は高分化型淡明細胞型扁平上皮癌であった。血管の関与が認められた；神経周囲浸潤は認められなかった。寸法及びステージは報告されていない。

イベントの記述：扁平上皮癌 (初回発現)

2013 年 8 月 29 日（vemurafenib の初回投与後 196 日目）、被験者の左脚に臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現したことが判明した。同日、病変を切除した。病理検査の結果はケラトアカントーマ様扁平上皮癌であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。寸法、グレード、ステージは報告されていない。同日（Day 196）、脚の扁平上皮癌は回復したことが報告されている。

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

イベントの記述：扁平上皮癌 (2 回目の発現)
2014 年 1 月 21 日（vemurafenib の初回投与後 341 日目）、被験者の左脚に臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現したことが判明した。同日、病変を切除した。病理検査の結果は高分化型淡明細胞型扁平上皮癌であった。血管の関与が認められた；神経周囲浸潤は認められなかった。寸法及びステージは報告されていない。同日（Day 341）、左脚の扁平上皮癌は回復したことが報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は左脚の扁平上皮癌が vemurafenib 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 2013 年 2 月 15 日 (Day 1) に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～12 及び 15～66；
- vemurafenib 1440 mg ／日 (手足症候群のため減量) が Day 74～305、315～409 及び 412 以降；
- vemurafenib 960 mg ／日 (皮膚発疹のため減量) が Day 13～14；
- vemurafenib 720 mg ／日 (急性気管支炎のため減量) が Day 411；
- 中断が Day 67～73 (皮膚発疹及び手足症候群のため)、306～314 (手足症候群のため) 及び 410 (急性気管支炎のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513

被験者番号（用量）：	08779 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021345A
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)

患者背景
リンパ節、皮膚及び骨に転移した悪性黒色腫を有する 43 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肩痛及び低悪性度神経膠腫であった。

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テトラゼパム、トラマドール、パラセタモール、オメプラゾール、イブプロフェン及びラモトリギンであった。
トラマドール、アセトアミノフェン及びイブプロフェンの投与は扁平上皮癌の発現前に中止した。扁平上皮癌発現時には、ベースラインにおける前記以外のすべての併用薬の投与が継続されていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 108：体幹部の病変を完全に切除した。病理検査の結果、ステージ T1N0M0 の浸潤性扁平上皮癌が確認された。最大径は 7 mm 、厚さは 4 mm であった。 グレードは判定できなかった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。

有害事象の記述
Day 52,被験者の前額部にグレード 3 のケラトアカントーマが発現したことが判明し (治験責任医師からは SAE として報告されていない) 、Day 108 に同病変が回復したことが報告されている。2013 年 5 月 2 日（vemurafenib の初回投与後 108 日目）、被験者の体幹部に臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現したことが判明した。同日、体幹部の病変を完全に切除した。病理検査の結果ステージ T1N0M0 の浸潤性扁平上皮癌が確認された。最大径は 7 mm 、厚さは 4 mm であった。グレードは判定できなかった。神経周囲浸潤及び血管の関与は認められなかった。同日（Day 108）、体幹部の扁平上皮癌は回復したことが報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、扁平上皮癌が vemurafenib 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 2013 年 1 月 15 日 (Day 1) に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～10、14～447 及び 451 以降；
- 中断が Day 11～13 (皮膚紅斑のため) 及び 448～450 (標的病変の手術のため)。

データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08781 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021431A, Z0021431B
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)

患者背景
肺及びリンパ節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高血圧、高脂血症、乾癬及び甲状腺機能低下症であった。

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トルバスタチン、アテノロール、レボサイロキシン、シタロプラム、アルプラゾラム、Irifalis (皮膚用クリーム)、ベタメタゾン／カルシポトリオール及びロルメタゼパムであった。
シタロプラム及びアルプラゾラムの投与は扁平上皮癌の初回発現前に中止した。 扁平上皮癌の初回発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えアセチルサリチル酸外用薬／ワセリンであった。
扁平上皮癌の 2 回目の発現時の併用薬は、上記の併用薬に加え、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
Day 61：病変を完全に切除した。病理検査の結果はステージ T1N0M0 の微小浸潤高分化型の角化性扁平上皮癌であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。
Day 237: Day 222 に切除した病変の病理検査の結果はステージ T1N0M0 の 表層浸潤型高分化型扁平上皮癌であった。最大径は 9 mm、 厚さは 1 mm であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。RAS 遺伝子変異の有無は検査しなかった。

有害事象の記述：扁平上皮癌(初回発現)

2013 年 6 月 24 日（vemurafenib の初回投与後 61 日目）、被験者の脛骨前部に臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現したことが判明した。同日、病変を完全に切除した。病理検査の結果、ステージ T1N0M0 の微小浸潤高分化型の角化性扁平上皮癌が確認された。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。同日（Day 61）、脛骨前部の扁平上皮癌は回復したことが報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、脛骨前部の扁平上皮癌が vemurafenib 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： 扁平上皮癌 (2 回目の発現)
2013 年 12 月 2 日（vemurafenib の初回投与後 222 日目）、被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の脛骨前部扁平上皮癌が再発したことが判明した。同日病変を切除した。同日（Day 222）、脛骨前部扁平上皮癌の再発は回復したことが報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。Day 237、病理検査の結果ステージ T1N0M0 の表層浸潤型高分化型扁平上皮癌であることが確認された。最大径は 9 mm、厚さは 1 mm であった。神経周囲浸潤又は血管の関与は認められなかった。RAS 遺伝子変異の有無は検査しなかった。

治験責任医師は、脛骨前部扁平上皮癌の再発は vemurafenib 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 2013 年 4 月 25 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1 以降。.

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08782 (vemurafenib 960 mg BID)[a]
安全性データベース管理番号	Z0018362A
SAE - 基本語（グレード）：	網脈絡膜症 (グレード 1)
治験薬の投与中止	治験実施計画書違反 [b]

[a] 被験者は vemurafenib 群に無作為に割り付けたが、交付ミスにより dabrafenib 及び trametinib も併せて受領した。
[b]Dabrafenib 及び trametinib 投与は中止した；交付ミスであった

患者背景
骨、皮下組織(左下目瞼)、肝臓、脾臓及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 49 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高血圧、不安、うつ病及び坐骨痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はリシノプリル、ブロマゼピン、パラセタモール、イブプロフェン及びフルオキセチンであった。
両側性の中心性漿液性網膜症 (CSR)発現時、及び dabrafenib 及び trametinib の投与中止時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加え、オンダンセトロン及びアロエベラ外用薬 (PRN)であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	視力		光干渉断層撮影		眼圧	
	右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	20/30	20/25	--	--	12	12
Day 23	20/25	20/25	異常、臨床的に意義がある	異常、臨床的に意義がある	12	12
Day 31	--	--	正常	正常	--	--
Day 48	20/30	20/25	--	--	11	12

	間接眼底検査		視野検査	
	右眼	左眼	右眼	左眼
スクリーニング	異常、視力に影響： 眼瞼の根治手術	WNL	--	--
Day 23	異常、視力に影響なし、治療不要：黄斑浮腫	異常、視力に影響なし、治療不要：黄斑浮腫	--	--
Day 48	WNL	WNL	WNL	WNL

有害事象の記述：網脈絡膜症
被験者は vemurafenib 群に無作為に割り付けた；しかし Day 1～28、治験実施計画書違反があり (施設の薬剤部による交付ミス)、被験者は dabrafenib 及び trametinib も併せて受領した。2013 年 1 月 10 日（vemurafenib、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 23 日目）、被験者の両眼に臨床的に意義があるグレード 1 の CSR が発現した。同日の 光干渉断層撮影 (OCT)の結果、臨床的に意義がある異常が認められ、さらに間接眼底検査により黄斑浮腫（視力に影響しないため治療不要）が明らかになった。両眼視力は 20/25、両眼圧は 12 mmHg であった。Day 27、両眼の CSR のため治験薬投与を中断した。Day 27、治験実施計画書違反が発覚したため dabrafenib 及び trametinib の投与を永久に中止した。Day 28 のバイタルサインは

血圧が 106/70 mmHg、心拍数が 121 bpm そして体温が 36.9°C であった。Day 31、OCT は正常で同日 CSR は解消したと報告されている。Day 32、vemurafenib 投与を両眼の CSR のため減量 (1440 mg daily)して再開した。

治験責任医師は、両眼の CSR が vemurafenib により生じた可能性は合理的であると判断した。報告の時点で dabrafenib 及び trametinib との関連性は不明であった。

有害事象の記述：治験薬の投与中止
治験責任医師は、試験中に被験者に生じた次の有害事象を vemurafenib、dabrafenib 及び trametinib に関連すると判断した：グレード 3 の ALT 増加及び グレード 3 の AST 増加 (Day 15～27)、グレード 1 のアルカリホスファターゼ増加 (Day 15～37)、及びグレード 1 の中心性漿液性網膜症(Day 23～31)。次の有害事象は vemurafenib のみに関連すると判断された：グレード 2 の悪心及びグレード 1 の顔面発疹 (Day 12～35)、グレード 1 の脱毛症 (Day 12 以降)、グレード 1 の指関節痛 (Day 45～113)、グレード 1 の関節痛 (Day 139～169)、グレード 1 の日射性黒子 (Day 162～169)、及びグレード 1 の毛髪の変化(Day 169 以降)。
2013 年 1 月 14 日（治験薬の初回投与後 27 日目）、治験実施計画書違反が発覚した時点で dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Vemurafenib 投与は継続した。Dabrafenib 及び trametinib の投与中止時に持続していた有害事象はグレード 2 の悪心、グレード 1 の顔面発疹、グレード 1 の脱毛症、グレード 3 の ALT 増加、グレード 3 の AST 増加、グレード 1 のアルカリホスファターゼ増加、 グレード 1 の黄斑浮腫及びグレード 1 の両眼中心性漿液性網膜症であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 12 月 18 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。治験実施計画書違反があり被験者は Day 1 からさらに dabrafenib 及び trametinib の投与も受けた。被験者の投与期間は：

- vemurafenib 1920 mg／日が Day 1～26 及び 63～169；
- vemurafenib 1440 mg ／日 (両眼 CSR のため減量) が Day 32～62；
- 中断 (両眼 CSR のため)が Day 27～31。

治験実施計画書違反による投与期間：

- dabrafenib 300 mg／日が Day 1～26

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Days 1～26.

Day 27、治験実施計画書違反があったため dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 170、疾患進行のため vemurafenib 投与を中止した。Day 175～194 前後、脳に対する放射線治療、Day 217～223、骨盤に対する放射線治療を行った。Day 233（vemurafenib の最終投与後 65 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、網脈絡膜症とダブラフェニブとの因果関係を不明と評価しているが、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、網脈絡膜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、網脈絡膜症とトラメチニブ及との因果関係は不明であると考える。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08789 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0018553A, Z0018553C, Z0018553D
SAE - 基本語（グレード）：	尿路性敗血症 (グレード 3)、発熱 (グレード 1)、駆出率減少 (グレード 2)、発熱 (グレード 1)
治験薬の投与中止に至った有害事象-基本語 (グレード)：	発熱 (グレード 1)、全身性発疹 (グレード 3)、倦怠感 (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)、駆出率減少 (グレード 1)、発熱 (グレード 1)

患者背景

肝臓、右肺、両副腎、骨、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 79 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、グレード 1 の高血圧、高脂血症、COPD、鼻出血、 疼痛、悪心、下痢、倦怠感、無力症、ポリオ (既往)及び前立腺癌 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び尿路性敗血症発現時の併用薬は、イバンドロン酸、エナラプリル、 オメプラゾール、ロラゼパム、IH フルチカゾン／サルメテロール、チオトロピウム、シタロプラム、シンバスタチン及びカルメロース点眼剤であった。

発熱時（Day 20）の併用薬はベースラインの併用薬に加えメロペネム及びバンコマイシンであった。

LVEF 低下時及び発熱時（Day 211）の併用薬はベースラインの併用薬に加えパラセタモールであった。

倦怠感発現時（Day 260 前後）及び発熱時（Day 309）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えプレドニゾン、フロセミド、ゾレドロン酸及びイブプロフェンであった。

全身性発疹発現時の併用薬は、倦怠感発現時の併用薬 (エナラプリルは除く)に加えパラセタモール、クロベタゾール外用薬、ヒドロキシジン、ワセリン外用薬及びバルサルタンであった。

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 424 まで：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 15：尿検査の結果白血球は陰性、白血球エステラーゼは 250 個/μL であった。
Day 21 及び 22：尿及び血液培養は陰性であった。
Day 211：血液培養は陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-5 mg/L)	好酸球数(NR 0-0.57 Gi/L)
スクリーニング	6.3	4.71	--	0.08
Day 14	5.7	4.28	39 (mg/L, NR 非提示)	0.05
Day 15	6.1 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	5.00 (NR 1.80-7.50 Gi/L)	56	0 (NR 0-0.5 Gi/L)
Day 23	5.1	2.50	10 (mg/L, NR 非提示)	0.34
Day 52	5.0	3.00	--	0.14
Day 80	5.5	4.03	--	0.04
Day 109	6.6	4.41	--	0.18
Day 137	4.8	2.89	--	0.05
Day 172	5.1	3.01	--	0.1
Day 200	5.5	3.60	--	0.11
Day 212	5.0	3.41	67.1 (mg/L, NR 非提示)	0.04
Day 226	5.8	4.03	--	0.09
Day 253	5.1	3.27	--	0.04
Day 312	5.5	3.97	--	0.08
Day 337	6.6	4.45	--	0.23
Day 368	5.1	2.81	--	0.43
Day 396	5.2	3.40	--	0.26
Day 424	7.3	4.83	--	0.29
Day 452	5.3	3.19	--	0.21
Day 480	7.0	4.62	--	0.3
Day 508	6.3	4.19	--	0.26

心エコー	LVEF (LLN 50%)	所見
スクリーニング	61%	正常
Day 21	67%	正常
Day 81	61%	正常
Day 172	47%	異常、臨床的意義あり
Day 185	54%	異常、臨床的意義あり
Day 197	63%	正常
Day 212	63%	正常

有害事象の記述：尿路性敗血症及び発熱
2013 年 1 月 29 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 15 日目）、被験者はグレード 3 の尿路性敗血症のため入院した。関連する臨床検査結果は WBC 数が 6.1 Gi/L (NR 4.0-10.0

Gi/L)、総好中球数が 5.00 Gi/L (NR 1.80-7.50 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 56 mg/L (NR 0-5 mg/L)であった。尿検査の結果、白血球は陽性、 白血球エステラーゼは 250 個/μL であった。Day 16、尿路性敗血症のため治験薬投与を中断した。メロペネム及びバンコマイシンを投与した。Day 18、 Dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。
2013 年 2 月 3 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 20 日目）、被験者はグレード 1 の発熱 (39°C)のため入院した。さらにグレード 1 の紅斑性丘疹、グレード 3 の高血圧 (血圧は 180/90 mmHg)、倦怠感及び浮動性めまいも発現した。同日の尿及び血液培養は陰性であった。Day 21、発熱及び持続中の尿路性敗血症のため dabrafenib の投与を再度中断した。Day 21、解熱が報告されている。Day 22、被験者の体温は 36°C であった。Day 23、dabrafenib 投与を尿路性敗血症及び発熱のため 200 mg／日に減量して再開した。さらに尿路性敗血症に対してレボフロキサチンを投与した。Day 25、尿路性敗血症の回復が報告されており、同日被験者は退院した。Day 78 (38.3°C)、Day 114～117 (体温は未報告)及び Day 128～130 (体温は未報告)にも、非重篤なグレード 1 の発熱が発現した。パラセタモール、イブプロフェン、アモキシシリン／クラブラン酸、レボフロキサシン及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムを投与した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。治験責任医師は尿路性敗血症が dabrafenib 又は trametinib 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：駆出率減少
2013 年 7 月 5 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 172 日目）、心エコーにより臨床的に意義があるグレード 2 の LVEF 低下を認めた；LVEF は 47% (LLN 50%)で、ベースラインの LVEF（61%）との絶対差は 14%であった。治験責任医師はこの心エコー所見を臨床的に意義がある異常と判断した。被験者は無症状であった。Day 173、LVEF 低下のため治験薬投与を中断した。Day 185、心エコー再検査の結果 LVEF は 54% (LLN 50%)で、治験依頼者は再び臨床的に意義がある異常と判断した。Day 197、心エコーの結果は正常で LVEF は 63% (LLN 50%)であった；同日 LVEF 低下の回復が報告されている。Day 200 に dabrafenib の投与を再開し、同日 trametinib の投与を LVEF 低下のため減量 (1.5 mg ／日)して再開した。Day 212、心エコーは再び正常で LVEF は 63% (LLN 50%)であった。

治験責任医師は LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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
2013 年 8 月 13 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 211 日目）、被験者はグレード 1 の発熱(38.9°C)のため入院した。さらに戦慄、発汗及び失神前状態も発現した。Day 212、発熱のため dabrafenib の投与を中断した；trametinib の投与は継続した。血液培養は陰性であった。Day 212 の関連する臨床検査結果は WBC が 5.0 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が

3.41 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 67.1 mg/L (NR は非提示)であった。プレドニゾン(10 mg ／日)を投与した。Day 212、解熱(体温は 37.2°C)が報告されており、同日被験者は退院した。Day 214、dabrafenib 投与を発熱のため 150 mg ／日に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：倦怠感 及び発熱
2013 年 10 月 4 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 263 日目）、非重篤なグレード 2 の倦怠感が発現した。Day 260～261、さらに非重篤なグレード 1 の発熱 (体温は未報告) が発現した。治療薬は追加しなかった。Day 267、倦怠感のため dabrafenib 投与を中断し、Day 285 に再開した；trametinib 投与は継続した。2013 年 11 月 19 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 309 日目）、非重篤なグレード 1 の発熱 (体温は未報告)が発現した。治療薬は追加しなかった。Day 310、被験者の体温は 35.8°C であった。同日、解熱が報告されており、Day 311、倦怠感の回復が報告されている。Day 312 の関連する臨床検査結果は WBC 数が 5.5 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)そして 総好中球数が 3.97 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)であった。Day 312、発熱及び倦怠感のため dabrafenib の投与を永久に中止した；trametinib の投与は継続した。

治験責任医師は、倦怠感及び発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：全身性発疹
データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)後の Day 466～507 に、非重篤なグレード 2 の全身性発疹が発現した。2014 年 6 月 6 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 508 日目、かつ dabrafenib の最終投与後 198 日目）、非重篤なグレード 3 の 全身性発疹が発現した。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 6.3 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 4.19 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして好酸球数が 0.26 Gi/L (NR 0-0.57 Gi/L)であった。体温は 36°C であった。デキスクロルフェニルアミン及びプレドニゾンを投与した。Day 509、全身性発疹のため trametinib 投与を永久に中止した。本症例報告の作成時点で全身性発疹は持続していた。

治験責任医師は、全身性発疹が trametinib により生じた可能性は合理的である；全身性発疹は dabrafenib とは無関係である、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 1 月 15 日 (Day 1) に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～15 及び 18～20；
- dabrafenib 200 mg ／日 (尿路性敗血症及び発熱のため減量) が Day 23～172 及び 200～211；

- dabrafenib 150 mg ／日 (発熱のため減量)が Day 214～266 及び 285～311；
- 中断が Day 16～17 (尿路性敗血症のため)、21～22 (尿路性敗血症及び発熱のため)、173～199 (LVEF 低下のため)、212～213 (発熱のため)及び 267～284 (倦怠感のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～15 及び 18～172；
- trametinib 1.5 mg ／日 (LVEF 低下のため減量)が Day 200～480；
- trametinib 1 mg ／日(全身性発疹のため減量)が Day 481～508；
- 中断が Day 16～17 (尿路性敗血症のため)及び 173～199 (LVEF 低下のため)。

Day 312、発熱及び倦怠感のため dabrafenib 投与を中止した。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は追跡調査を継続中であった。データカットオフ後、Day 509 に全身性発疹のため trametinib 投与を中止した。本症例報告の作成時点で被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱及び倦怠感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、発熱及び倦怠感とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師の意見同様、尿路性敗血症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師の意見同様、全身性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。

治験責任医師の意見同様、全身性発疹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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08795 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0018685A, Z0018685B, Z0018685C, Z0018685D, Z0018685E, Z0018685F
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒 (グレード 2)、筋力低下 (グレード 2)、発熱(グレード 1)、腎感染 (グレード 3)、横紋筋融解症 (グレード 3)、駆出率減少 (グレード 3)、

	敗血症 (グレード 3)、扁平上皮癌 (グレード 3)、駆出率減少(グレード 3)、低ナトリウム血症 (グレード 3)、尿路感染症 (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) :	低ナトリウム血症 (グレード 3)[a]
注目すべき有害事象－基本語（グレード） :	発熱 (グレード 1)、駆出率減少（グレード 3)、低ナトリウム血症 (グレード 3)、 駆出率減少 (グレード 3)

[a] この有害事象のために投与を中止したのは trametinib のみであった。

患者背景
肺に転移した悪性黒色腫を有する 64 歳のヒスパニック系女性。

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、糖尿病、日光性角化症及び毛包上皮腫であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び悪寒、筋力低下、発熱、腎感染、横紋筋融解症の発現時、並びに LVEF の初回低下時の併用薬はエスシタロプラム、メトフォルミン、トラドゾン、グリメピリド、アトルバスタチン、トリメタジジン及びオメプラゾールであった。
肺血症の発現時にはカルベジロールも併用した。
扁平上皮癌(SCC)、2 回目の LVEF 低下、低ナトリウム血症及び尿路感染症発現時の併用薬は、上述したすべての併用薬に加えインスリンランタス及び インスリンリスプロであった。
Trametinib の投与中止の原因となった低ナトリウム血症発現時には、エノキサパリンも併用した。

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 15 まで：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 13：尿培養は陽性であった。CPK は 1095 U/L (NR 21-232 U/L)であった。
Day 28：治験責任医師は ECG に異常を認めたが臨床的意義はないと判断した。
Day 48：尿培養は陽性、血液培養もグラム陰性桿菌及び大腸菌陽性であった。
Days 56 ～421：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 139：左前腕部の病変の病理検査の結果は皮膚有棘細胞癌であった。病変の最大径は 21 mm 、深さは 2 mm であった。血管周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。ステージ及びグレードは報告されていない。
Day 177：尿検査の結果、白血球陽性であった；尿培養は陽性であった。
Day 179：尿培養を再度行い、結果は陰性であった。

心エコー	LVEF (LLN 50%)	所見
スクリーニング	67%	正常

Day 28	43%	異常、臨床的意義あり
Day 44	54%	正常
Day 48	58%	正常
Day 86	60%	正常
Day 170	45%	異常、臨床的意義あり
Day 184	56%	正常
Day 196	61%	正常
Day 273	55%	正常
Day 344	57%	正常
Day 419	62%	正常

	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	24	29	80	6
Day 13	61 (1.8xULN)	95 (NR 5-31 IU/L) (3.1xULN)	70	6
Day 15	33	69 (2.0xULN)	68	5
Day 30	14	17	82	5
Day 48	14	14	92	5
Day 56	--	--	80	5
Day 76	34 (NR 10-34 IU/L)	77 (NR 5-31 IU/L) (2.5xULN)	--	8 (NR 0-17 µmol/L)
Day 86	30	35 (1.0xULN)	85	5

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (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	5.5	3.38	--
Day 13	4.6	3.39	250 (mg/L, NR 非提示)
Day 15	5.1 (NR 4.5-10.8 Gi/L)	3.70 (NR 1.80-8.00 Gi/L)	275
Day 30	7.0	3.90	--
Day 48	5.4	4.28	86 (mg/L, NR 非提示)
Day 56	8.7	6.21	--
Day 76	2.9 (NR 4.5-10.8 Gi/L)	1.74 (NR 1.80-8.00 Gi/L)	--
Day 86	6.4	3.65	--
Day 177	6.7	6.04	113 (mg/L, NR 非提示)
Day 181	4.3	2.35	20 (mg/L, NR 非提示)
Day 184	8.7 (NR 4.5-10.8 Gi/L)	5.9 (NR 1.80-8.00 Gi/L)	--

	血糖 (NR 3.9-5.6 mmol/L)	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)	リン (NR 0.71-1.65 mmol/L)
スクリーニング	10.9	140	1.21
Day 13	15.9	124	0.59
Day 15	8.9	131	0.63
Day 30	6.6	135	0.99
Day 45	32.3 (NR 3.9-6.1 mmol/L)	126 (NR 135-148 mmol/L)	--
Day 48	26.7	128	<0.32

Day 50	13.5 (NR 3.9-6.1 mmol/L)	135 (NR 135-148 mmol/L)	--
Day 56	19.5	129	0.78
Day 177	35.6	124	0.98
Day 181	15.8	135	0.76
Day 184	4.6 (NR 3.9-6.1 mmol/L)	141 (NR 135-148 mmol/L)	--
Day 226	20.6	126	--
Day 232	7.2 (NR 3.9-6.1 mmol/L)	137 (NR 135-148 mmol/L)	--

有害事象の記述：悪寒、筋力低下、発熱、腎感染症及び横紋筋融解症
Day 8、グレード 2 の悪寒及びグレード 1 の嘔吐が発現した。2 日後（Day 10）、グレード 2 の筋力低下及びグレード 2 の無力症が発現した。Day 11 にグレード 1 の発熱 (38.5°C)が、さらに Day 12 にグレード 1 の下痢が発現した。
2013 年 2 月 11 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 13 日目）、グレード 3 の腎感染症及びグレード 3 の横紋筋融解症と、これらに伴うグレード 2 の悪寒、グレード 2 の筋力低下及びグレード 1 の発熱が発現したため、被験者は入院した。 入院時の臨床検査結果は WBC 数が 4.6 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 3.39 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、C 反応性蛋白が 250 mg/L (NR の非提示)、ALT が 1.8xULN、AST が 3.1xULN、アルカリホスファターゼが 70 IU/L (NR 35-123 IU/L)、 総ビリルビンが 6 µmol/L (NR 3-21 µmol/L)、CPK が 1095 U/L (NR 21-232 U/L)、 血糖が 15.9 mmol/L (NR 3.9-5.6 mmol/L, グレード 3)、ナトリウムが 124 mmol/L (NR 135-145 mmol/L, グレード 3)そしてリンが 0.59 mmol/L (NR 0.71-1.65 mmol/L, グレード 3)であった。尿培養は陽性であった。IV イミペネム／シラスチンにより治療し、エノキサパリンも投与した。Day 14、筋力低下、腎感染症及び横紋筋融解症のため dabrafenib 投与を、また腎感染症及び横紋筋融解症のため trametinib 投与を中断した。Day 16 には腎感染症の、Day 17 には悪寒及び発熱の、そして Day 23 には筋力低下及び横紋筋融解症の回復が報告されている。Day 23、 dabrafenib 及び trametinib の投与を悪寒及び発熱のため減量して(それぞれ 200 mg／日と 1.5 mg／日) 再開した。

治験責任医師は、筋力低下及び横紋筋融解症が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的である、と判断した。治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。腎感染症が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的になかった。

有害事象の記述：駆出率減少
2013 年 2 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 28 日目）、定期心エコー検査の結果、臨床的に意義があるグレード 3 の LVEF 低下を認めた。LVEF は 43% でスクリーニング時の LVEF は 67%であった。治験責任医師はこの心エコー所見を臨床的に意義がある異常と判断した。治験責任医師は同日の ECG にも異常を認めたが、臨床的意義はないと判断した。カルベジロール投与を開始した。Day 29、LVEF 低下のため治験薬の投与を中断した。Day 30 の血圧は 120/60 mmHg であった。Day 44、LVEF 低下の回復が報告されている。同日の心エコーは正常で LVEF は 54%であった。Day 37、dabrafenib (200 mg／日) の投与を再開

した。Trametinib の投与は LVEF 低下及び低ナトリウム血症のため Day 62 まで中断を継続した。Day 62、同剤の投与を 1.5 mg／日に減量して再開した。

治験責任医師は LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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： 敗血症
2013 年 3 月 17 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 47 日目）、被験者はグレード 3 の敗血症のため入院した。Day 48 のバイタルサインは血圧が 120/60 mmHg、心拍数が 90 bpm そして体温が 38°C であった。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 5.4 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 4.28 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 86 mg/L (NR は 非提示)であった。尿培養は陽性であった；血液培養の結果もグラム陰性桿菌及び大腸菌陽性であった。Dabrafenib の投与は継続した；trametinib 投与は LVEF 低下及び低ナトリウム血症のため中断を継続した。IV セフトリアキソン及びシプロフロキサシンを投与した。Day 51、敗血症の回復が報告されている。

治験責任医師は、敗血症が dabrafenib 又は trametinib 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：皮膚有棘細胞癌
2013 年 6 月 17 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 139 日目）、被験者の左前腕部に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が確認された。同日の生検の結果、病変は類表皮 SCC であった。病変の最大径は 21 mm 、深さは 2 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。ステージ及びグレードは報告されていない。治験薬の投与は継続した。Day 147、SCC の回復が報告されている。

治験責任医師は左前腕部の SCC が dabrafenib 及び trametinib 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：駆出率減少
Day 167 の ECG は正常であった；同日の血圧は 130/65 mmHg であった。2013 年 7 月 18 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 170 日目）、定期心エコー検査の結果、臨床的に意義があるグレード 3 の LVEF 低下を認めた。LVEF は 45% で、スクリーニング時の LVEF は 67%であった。治験責任医師はこの心エコー所見を臨床的に意義がある異常と判断した。Day 171、LVEF 低下のため trametinib 投与を中断した；dabrafenib 投与は継続した。Day 196、LVEF 低下の回復が報告されている。同日の心エコーは正常で LVEF は 61%であった。Day 196、trametinib 投与をさらに減量 (1 mg／日)して再開した。

治験責任医師は LVEF 低下が trametinib により生じた可能性は合理的である； dabrafenib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：低ナトリウム血症、 尿路感染症
2013 年 7 月 25 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 177 日目）、被験者はグレード 3 の低ナトリウム血症(ナトリウムが 124 mmol/L, NR 135-145 mmol/L) 及びグレード 2 の尿路感染症のため入院した。体温は 40°C であった。入院時のバイタルサインは血圧が 114/62 mmHg、心拍数が 72 bpm そして 体温が 36.2°C であった。臨床検査結果は WBC 数が 6.7 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 6.04 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 113 mg/L (NR 非提示)であった。尿検査の結果白血球陽性であった；Day 177 に行われた尿培養は陽性であった。血液培養検体は汚染されていた。Day 178、低ナトリウム血症のため dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与の中断を継続した。IV セフトリアキソン及び IV パラセタモールにより治療した；エノキサパリンも投与した。Day 179、再度尿培養を行った結果は陰性であった；同日 UTI の回復が報告され、被験者は退院した。Day 184、低ナトリウム血症の回復が報告されている。Day 196、 dabrafenib (200 mg／日)及び trametinib (1 mg ／日) の投与を再開した。

治験責任医師は、低ナトリウム血症及び UTI が dabrafenib 又は trametinib 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：低ナトリウム血症
試験中を通じて有害事象（グレード 3 の低ナトリウム血症）が頻回発現した。 2013 年 9 月 12 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 226 日目）、グレード 3 の低ナトリウム血症 (ナトリウムが 126 mmol/L, NR 135-145 mmol/L)が再び発現した。Day 227、低ナトリウム血症のため dabrafenib 投与を中断し trametinib 投与を中止した。バイタルサインは血圧が 100/55 mmHg、 心拍数が 68 bpm であった；発熱はなかった。Day 232、低ナトリウム血症の回復が報告されている。同日、dabrafenib 投与のみを減量(150 mg daily) して再開した。

治験責任医師は、低ナトリウム血症が dabrafenib 又は trametinib 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 2013 年 1 月 30 日 (Study Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～13；
- dabrafenib 200 mg ／日 (悪寒及び発熱のため減量)が Day 23～28、37～56、 62～177 及び 196～226；
- dabrafenib 150 mg／日 (低ナトリウム血症のため減量)が Day 232 以降；
- 中断が Day 14～22 (筋力低下、 腎感染症及び横紋筋融解症のため)、29～36 (LVEF 低下のため)、57～61 (低ナトリウム血症のため)、178～195 (低ナトリウム血症及び UTI のため)及び 227～231 (低ナトリウム血症のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～13；
- trametinib 1.5 mg ／日 (悪寒及び発熱のため減量)が Day 23～28 及び 62～170；
- trametinib 1 mg ／日 （LVEF 低下のため減量)が Day 196～226；
- 中断が Day 14～22 (腎感染症及び横紋筋融解症のため)並びに 29～61 及び 171-195 (LVEF 低下及び低ナトリウム血症のため)。

Day 227 、低ナトリウム血症のため trametinib 投与を中止した。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は dabrafenib の単独投与による治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、筋力低下及び横紋筋融解症とトラメチニブ及び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、筋力低下及び横紋筋融解症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、悪寒及び扁平上皮癌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、悪寒及び扁平上皮癌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、扁平上皮癌、発熱及び悪寒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。

治験責任医師の意見同様、発熱及び悪寒とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師の意見同様、腎感染、敗血症、低ナトリウム血症及び尿路感染症とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08812 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0019310A, Z0019310B, Z0019310C, Z0019310D
SAE - 基本語（グレード）：	高トランスアミナーゼ血症(グレード 4)、発熱 (グレード 1)、発熱 (グレード 1)、発熱 (グレード 1)
治験薬の投与中止に至った有害事象-基本語 (グレード)：	発熱 (グレード 1)[a]
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	高トランスアミナーゼ血症(グレード 4)、発熱

	(グレード 1)、発熱(グレード 1)、発熱 (グレード 1)

[a] この有害事象のため投与を中止したのは dabrafenib のみであった。

患者背景

リンパ節及び右肺に転移した結節性黒色腫を有する 52 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無力症、肋骨痛、疼痛 (右肩部)、右開胸術及び乾癬であった。肝疾患の病歴はなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬はロラゼパム、ブロマゼパム、メタミゾール、デクスケトプロフェン及びパラセタモール／トラマドールであった。

メタミゾールは高トランスアミナーゼ血症の発現前に中止した。初回発熱時の併用薬は、ベースラインの併用薬（メタミゾールを除く）に加えナイスタチン外用薬（PRN）であった。2 回目の発熱時の併用薬はロラゼパム、ブロマゼパム、デクスケトプロフェン、 パラセタモール／トラマドール、ナイスタチン外用薬（PRN）、パラセタモール 1 g（ 8 時間毎）及びイブプロフェン 600 mg (PRN)であった。 3 回目の発熱時にはエリスロマイシン外用薬 (PRN) も投与した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	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	13	20	61	5
Day 28	20	29	101	4
Day 39	479 (NR 5-31 IU/L) (15.5xULN)	519 (NR 10-31 IU/L) (16.7xULN)	--	--
Day 40	639 (18.8xULN)	630 (18.5xULN)	189 (1.5xULN)	4
Day 42	835 (24.6xULN)	853 (25.1xULN)	321 (2.6xULN)	4
Day 56	93 (2.7xULN)	39 (1.1xULN)	154 (1.3xULN)	9
Day 64	29 (NR 5-31 IU/L)	24 (NR 10-31 IU/L)	119 (NR 35-105 IU/L) (1.1xULN)	3 (NR 2-19 µmol/L)
Day 67	34 (NR 5-31 IU/L) (1.1xULN)	34 (NR 10-31 IU/L) (1.1xULN)	119 (NR 35-105 IU/L) (1.1xULN)	3 (NR 2-19 µmol/L)
Day 71	69 (2.0xULN)	81 (2.4xULN)	132 (1.1xULN)	4
Day 75	118 (3.5xULN)	112 (3.3xULN)	240 (2.0xULN)	6
Day 78	138 (NR 5-31 IU/L) (4.5xULN)	141 (NR 10-31 IU/L) (4.5xULN)	290 (NR 35-105 IU/L) (2.8xULN)	6.84 (NR 2-19 µmol/L)
Day 81	81 (NR 5-31 IU/L) (2.6xULN)	53 (NR 10-31 IU/L) (1.7xULN)	239 (NR 35-105 IU/L)	5.13 (NR 2-19 µmol/L)

			(2.3xULN)	
Day 82	63 (NR 5-31 IU/L) (2.0xULN)	64 (NR 10-31 IU/L) (2.1xULN)	202 (NR 35-105 IU/L) (1.9xULN)	3.42 (NR 2-19 µmol/L)
Day 84	68 (2.0xULN)	51 (1.5xULN)	220 (1.8xULN)	5
Day 88	68 (2.0xULN)	67 (2.0xULN)	206 (1.7xULN)	4
Day 99	30	30	163 (1.3xULN)	6
Day 118	22	36	118	5
Day 120	33	52 (1.5xULN)	124	5

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (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	5.6	2.46	--
Day 28	5.7	2.79	--
Day 39	5.6 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	2.90 (NR 1.80-7.50 Gi/L)	52
Day 40	6.0	2.74	34 (mg/L, NR 非提示)
Day 42	5.8	2.67	--
Day 56	4.7	2.29	--
Day 71	6.0	3.95	104 (mg/L, NR 非提示)
Day 75	6.4	2.83	67
Day 88	6.8	3.53	39 (mg/L, NR 非提示)
Day 99	7.0	4.3	28 (mg/L, NR 非提示)
Day 120	5.7	2.43	32 (mg/L, NR 非提示)

	Hep C RNA PCR, 定量検査 (IU/mL)	Hep B ウイルス DNA PCR (定量検査)	Hep B 表面抗原	Hep B コア IgM 抗体	Hep A IgM 抗体、 total
スクリーニング	不検出	--	陰性	陰性	--
Day 42	不検出	不検出	陰性	陰性	陰性

	IgG (NR 5.65-17.65 g/L)	アセトアミノフェン-システイン付加体	Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体	Hep デルタウイルス抗体	肝腎ミクロソーム抗体 IgG
Day 42	8.95	不検出	陰性	陰性	1.8 U (NR 非提示)

	抗核抗体検査	CMV IgM 抗体	Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体	F-アクチン(平滑筋) IgG	Hep E IgM 抗体
Day 42	陽性	<8.0 (指数、NR 非提示)	≤0.90	3 U (NR 非提示)	不検出

有害事象の記述： 高トランスアミナーゼ血症

Day 38、グレード 1 の発熱 (体温は非提示) が発現した； Day 39 の体温は 39°C であった。パラセタモール 1 g（8 時間毎）を投与した。2013 年 4 月 1 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 39 日目）、臨床的に意義のあるグレード 3 の高トランスアミナーゼ血症（グレード 3 の ALT 増加及びグレード 3 の AST 増加を伴う）が発現し、顔面にはグレード 1 のざ

瘡様皮疹が発現した。Day 39、 発熱及び高トランスアミナーゼ血症のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は当初継続した。同日の関連する臨床検査結果は ALT が 15.5xULN、AST が 16.7xULN、WBC 数が 5.6 Gi/L (NR 4.0-10.0 Gi/L)、総好中球数が 2.90 Gi/L (NR 1.80-7.50 Gi/)そして C 反応性蛋白が 52 mg/L (NR 0-5 mg/L)であった。被験者は妊娠していなかった；ハーブ、補完・代替医薬品、補助食品又は違法薬物を使用していなかった；前週中に絶食又は大幅な食事内容の変更を行わなかった；また飲酒習慣はなかった。肝生検、及び肝臓又は肝胆道系の画像診断検査は行わなかった。Day 40 の関連する臨床検査結果は ALT が 18.8xULN、AST が 18.5xULN、アルカリホスファターゼが 1.5xULN、そして総ビリルビンが 4 µmol/L (NR 3-21 µmol/L)であった。Day 41、高トランスアミナーゼ血症のため trametinib 投与を中断した。Day 42、ALT 及び AST の上昇を伴う高トランスアミナーゼ血症がグレード 4 まで悪化した。同日の関連する臨床検査結果は ALT が 24.6xULN、AST が 25.1xULN、アルカリホスファターゼが 2.6xULN そして総ビリルビンが 4 µmol/L (NR 3-21 µmol/L)であった。Day 56 の関連する臨床検査結果は ALT が 2.7xULN、AST が 1.1xULN、アルカリホスファターゼが 1.3xULN そして総ビリルビンが 9 µmol/L (NR 3-21 µmol/L)であった。
Day 61、dabrafenib 及び trametinib 投与を減量して (それぞれ 200 mg ／日と 1.5 mg ／日)再開した。Day 64、ALT 及び AST の上昇は回復したことが報告されている。同日の関連する臨床検査結果は ALT が 29 IU/L (NR 5-31 IU/L)、 AST が 24 IU/L (NR 10-31 IU/L)、アルカリホスファターゼが 1.1xULN,そして総ビリルビンが 3 µmol/L (NR 3-21 µmol/L)であった。Day 67、グレード 1 の ALT 上昇及びグレード 2 の AST 上昇が発現した。関連する臨床検査結果は ALT が 1.1xULN、AST が 1.1xULN、アルカリホスファターゼが 1.1xULN そして総ビリルビンが 3 µmol/L (NR 2-19 µmol/L)であった。Day 120、ALT 及び AST 上昇の回復が報告されている。

治験責任医師は、高トランスアミナーゼ血症が dabrafenib 及び trametinib 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 (初回発現)
2013 年 5 月 3 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 71 日目）、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱 (38°C)が発現した。さらに脱水及び悪寒も発現した。Day 71、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。関連する臨床検査結果は WBC 数が 6.0 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 3.95 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 104 mg/L (NR 非提示)であった。培養を行ったか否かは不明である。パラセタモール 1 g （8 時間毎）、イブプロフェン 600 mg（PRN）、レボフロキサシン、プレドニゾン 10 mg ／日 (Day 75～83)を投与し、静脈内水分補給を行った。Day 78、解熱が報告されている。Day 78、dabrafenib 投与をさらに 150 mg／日に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：発熱（2 回目の発現）
2013 年 5 月 19 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 87 日目）、重度の悪寒を伴う臨床的に意義があるグレード 1 の発熱 (39°C)が再び発現した 。Day 87、 発熱のため Dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。関連する臨床検査結果は WBC 数が 6.8 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 3.53 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 39 mg/L (NR 非提示)であった。培養を行ったか否かは不明である。パラセタモール 1 g ／8 時間により治療した。同日(Day 87) 、解熱したことが報告されている。Day 90、Dabrafenib 投与を再開した。Day 99～101、さらにプレドニゾン 5 mg／日を投与した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であり；trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：発熱（3 回目の発現）
2013 年 6 月 20 日（dabrafenib 及び trametinib の投与後 119 日目）、重度の悪寒を伴う、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱 (39°C) が発現した。Day 121、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Day 120 の関連する臨床検査結果は WBC 数が 5.7 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 2.43 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、そして C 反応性蛋白が 32 mg/L (NR 非提示)であった。培養を行ったか否かは不明である。Day 120～135、プレドニゾン 2.5 mg（1 日 1 回）を投与した。Day 120、解熱したことが報告されている。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 2 月 22 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～38；
- dabrafenib 200 mg ／日 (高トランスアミナーゼ血症のため減量) が Day 61～70；
- dabrafenib 150 mg ／日 (発熱のため減量) が Day 78～86、90～99 及び 105～120；
- 中断が Day 39～60 (発熱及び高トランスアミナーゼ血症のため)、並びに 71～77、87～89 及び 100～104 (発熱のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～40 及び 226～337；
- trametinib 1.5 mg ／日 (高トランスアミナーゼ血症及びざ瘡様皮疹のため減量) が Day 61～225 及び 338 以降；
- 中断が Day 41～60 (高トランスアミナーゼ血症のため)。

Dabrafenib 投与は発熱のため Day 120 の投与を最後に中止した。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は trametinib の単独投与による治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、高トランスアミナーゼ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、高トランスアミナーゼ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、高トランスアミナーゼ血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ると考える。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08815 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0021059A, Z0021059B, A1050017A, Z0021059D
SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 2)、悪寒 (グレード 3)発熱(グレード 1)、悪寒 (グレード 3)、発熱 (グレード 1)、悪寒(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 1)発熱 (グレード 1)、妊娠中の曝露 (グレード 2)

患者背景

皮下組織、左副腎、腹膜／網膜、右大臀筋インプラント、リンパ節、小腸及び骨盤部インプラントに転移した結節性黒色腫を有する 36 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貧血及び軽度僧帽弁逆流症であった。

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なかった。

妊娠中並びに発熱及び悪寒発現時（Day 93）の併用薬はパラセタモールであった。

発熱及び悪寒発現時（Day 103）の併用薬は、上記の併用薬に加えアスコルビン酸／炭酸水素カリウム、イブプロフェン及びオメプラゾールであった。

発熱及び悪寒発現時（Day 177）の併用薬は、オメプラゾール、インドメタシン及びプレドニゾン (発熱予防のため 1 日 1 回 2.5 mg)であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 79：血液及び尿培養は陰性であった。

Day 90：血液及び尿培養は陰性であった。

Day 96：血液及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線像は正常であった。

Day 103：血液及び尿培養は陰性であった。

Day 170：超音波検査により妊娠を確認した。
Day 181：血液及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線像は正常であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (mg/L, NR 非提示)
スクリーニング 1	5.8	3.78	--
スクリーニング 2	6.5	4.57	11
Day 28	6.0	3.18	--
Day 57	5.7	2.98	--
Day 79	3.5	1.85	55
Day 83	3.7	1.70	--
Day 86	4.6	2.88	36
Day 90	6.7	5.57	31
Day 96	3.0	1.97	91
Day 103	6.2	4.82	86
Day 111	5.0	3.29	--
Day 118	4.8	3.76	73
Day 140	6.2	5.28	--
Day 168	5.0	3.45	--
Day 181	4.4	3.34	16 (NR 0-10 mg/L)

有害事象の記述：妊娠
被験者の最終月経開始日は 2013 年 8 月 15 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 85 日目）であった。治験薬の初回投与後約 3 ヵ月経過後に妊娠が判明した；Day 170、超音波検査により妊娠が確認された。被験者は防腐剤及び避妊用殺精子剤を使用していた。治験薬投与は継続した。人工妊娠中絶術を Day 177 に予定した。

治験責任医師は dabrafenib 又は trametinib により妊娠した可能性は合理的にない、と判断した。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（初回発現）
Day 77 以降にグレード 1 の咳嗽が、Day 79 にグレード 1 の発熱 (39°C) が発現した。関連する臨床検査結果は WBC 数が 3.5 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 1.85 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 55 mg/L (NR 非提示)であった。パラセタモール 1 g（8 時間毎)を投与した。Day 79 の血液及び尿培養は陰性であった。Day 80～82、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Day 83 の関連する臨床検査結果は WBC 数が 3.7 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L) 、総好中球数が 1.70 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/)であった。Day 84、さらにグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱 (体温は非提示) が発現した。Day 86～88、発熱及び悪寒のため再度 dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Day 89～90、再びグレード 1 の発熱 (38.2°C)が発現した。Day 90 に行った血液及び尿培養は陰性であった。Day 91～92、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。
2013 年 8 月 23 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 93 日目）、臨床的に意義があるグレード 3 の悪寒及び臨床的に意義があるグレード 2 の発熱 (39.4°C)が発現した。Day 93、

さらにグレード 1 の嘔吐及びグレード 1 の下痢が発現した。同日(Day 93)、悪寒の回復が報告されている。Day 94 、発熱及び悪寒のため dabrafenib を朝投与以降中断した；trametinib 投与は継続した。Day 95、解熱が報告されている。Day 96 の臨床検査結果は WBC 数が 3.0 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、 総好中球数が 1.97 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/)そして C 反応性蛋白が 91 mg/L (NR 非提示)であった。血液及び尿培養は陰性、胸部 X 線像は正常であった。プレドニゾン(Day 96～99 に 10 mg／日) 及びイブプロフェン (Day 100～103 に 600 mg ／日)を投与した。Day 100、dabrafenib 投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib 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：発熱及び悪寒 (2 回目の発現)
2013 年 9 月 2 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 103 日目）、臨床的に意義があるグレード 3 の悪寒、及び臨床的に意義があるグレード 1 の発熱 (38.6°C)が発現した。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 6.2 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 4.82 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/)そして C 反応性蛋白が 86 mg/L (NR 非提示)であった。培養は陰性であった。プレドニゾン(Day 103～110 に 10 mg／日) 及びイブプロフェン (600 mg PRN)を投与した。同日 (Day 103)、発熱及び悪寒の回復が報告されている。Day 104、発熱及び悪寒のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Day 106、dabrafenib 投与を発熱及び悪寒のため減量 (200 mg／日) して再開した。
Day 110、胸部 CT スキャンによりグレード 1 の肺浸潤を認めたが SAE ではないと判断した。被験者は数日間持続する乾性咳嗽の既往を有していた。Day 118、戦慄を伴うグレード 1 の発熱(体温は非提示)が発現したが、同日回復した。プレドニゾン、レボフロキサシン、アジスロマイシン、パラセタモール及びインドメタシンを投与した。Day 118 及び 119 、戦慄を伴う発熱のため dabrafenib 投与を中断した；Day 119～140、肺浸潤ため trametinib 投与を中断した。Day 141、trametinib 投与を肺浸潤のため減量 (1.5 mg ／日) して再開した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib 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：発熱及び悪寒 (3 回目の発現)
2013 年 11 月 15 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 177 日目）、臨床的に意義があるグレード 3 の悪寒及び臨床的に意義があるグレードの 1 発熱 (38.8°C)が発現した。同日 (Day 177)、解熱及び悪寒の回復が報告されている。Day 181 の臨床検査結果は WBC 数が 4.4 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 3.34 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/)そして C 反応性蛋白が 16 mg/L (NR 0-10 mg/L)であった。培養は陰性、胸部 X 線像は正常であった。プレドニゾンを投与した。Day 180、発熱及び悪寒のため dabrafenib 投与を中断した；Day 180 、持続中の肺浸潤物のため trametinib 投与を中断した。Day 185、trametinib 投与(1.5 mg ／日) を再開した。Day 187、dabrafenib 投与をさらに 150 mg ／日まで減量して再開した。

治験責任医師は、悪寒が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的である、と判断した。発熱は trametinib のみにより生じたと判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 5 月 23 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～79、83～85、89～90、93 及び 100～103；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱及び悪寒のため減量)が Day 106～117 及び 120～179；
- dabrafenib 150 mg ／日 (発熱及び悪寒のため減量) が Day 94 及び 187 以降
- 中断が Day 80～82 (発熱のため)、86～88 (発熱及び悪寒のため)、91～92 (発熱のため)、95～99 及び 104～105 (発熱及び悪寒のため)、118～119 (戦慄を伴う発熱のため)及び 180～186 (発熱及び悪寒のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～118；
- trametinib 1.5 mg ／日 (肺浸潤のため減量) が Day 141～179 及び 185 以降；
- 中断が Day 119～140 及び 180～184 (肺浸潤のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 14 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、発熱及び悪寒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、悪寒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、悪寒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。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	08851 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021432A
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)

患者背景
リンパ節、皮下組織並びに左脚及び後腹膜の筋肉に転移した表在拡大型黒色腫を有する 78 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、高血圧、不安抑うつ症候群及び筋腫 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はアミロライド／HCTZ、アルプラゾラム、パロキセチン、ロラゼパム及びオメプラゾールであった。
脚部の SCC 発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えクロルヘキシジン及び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：左脚部の病変を切除した。病理検査の結果は T1N0M0 の中分化型 SCC であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。

有害事象の記述
2013 年 8 月 27 日（vemurafenib の初回投与後 117 日目）、脚部に臨床的に意義のあるグレード 3 の SCC が確認された。同日、左脚部の病変を切除した。病理検査の結果は T1N0M0 の中分化型 SCC であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。Day 117、脚部の SCC の回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、脚部の SCC が vemurafenib 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
2013 年 5 月 3 日 (Day 1)に被験者は vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Days 1～20；
- vemurafenib 1440 mg ／日 (発疹、無力症、多発性関節痛、ALT 上昇、クレアチニン上昇、ビリルビン上昇及び低カリウム血症のため減量)が Day 35～308；
- vemurafenib 960 mg ／日 (過角化のため減量) が Days 336 以降；
- 中断が Day 21～34 (発疹、無力症、多発性関節痛、ALT 上昇、クレアチニン上昇、ビリルビン上昇及び低カリウム血症のため) 及び 309～335 (過角化のため)。

データカットオフ (2014 年 5 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513

被験者番号（用量）：	08997 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0017431B, Z0017431C
SAE - 基本語（グレード）：	過敏症 (グレード 3)、出血性胃潰瘍 (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)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	過敏症 (グレード 3)

患者背景

肝臓、心臓、右肺及び頭頸部に転移した表在拡大型黒色腫を有する 75 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、心筋梗塞 (既往)、甲状腺機能低下症、胃潰瘍、関節リウマチ及びビタミン B12 欠乏症であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及びアレルギー反応発現時の併用薬は、レボサイロキシン、シアノコバラミン／ヒドロキソコバラミン、プレドニゾロン、フェロジピン及び アテノロールであった。
出血性胃潰瘍発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬(シアノコバラミン／ヒドロキソコバラミンを除く)に加え、ワーファリン及びチンザパリンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 12：ECG により、臨床的に意義がある異常（左脚ブロックの外観を呈する頻脈性心房細動）を認めた。肺 x 線像に異常はなかった。
Day 21：胃内視鏡検査により胃癌を認めた。

	好酸球数 (NR 0-0.57 Gi/L)	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	CRP (NR 0-5 mg/L)	クレアチニン (NR 40-137 µmol/L)	ヘモグロビン (NR 125-170 g/L)
スクリーニング	0.04	4.0	3.26	--	101	121
Day 12	--	4.7 (NR 3.5-8.8 Gi/L)	--	270	183 (NR 60-100 µmol/L)	128 (NR 134-170 g/L)
Day 17	--	--	--	40	92 (NR 60-100 µmol/L)	--
Day 20	--	6.2 (NR 3.5-8.8 Gi/L)	4.6 (NR 1.8-6.8 Gi/L)	--	--	85 (NR 134-170 g/L)
Day 24	--	--	--	--	--	97 (NR 134-170 g/L)
Day 40	0.01	5.4	4.53	--	104	103

有害事象の記述：過敏症

2012 年 10 月 24 日（vemurafenib の初回投与後 12 日目）、被験者はグレード 3 のアレルギー反応により入院した。発熱 (40°C)、蕁麻疹、悪心及び嘔吐が発現した。同日の関連する

臨床検査結果は WBC 数が 4.7 Gi/L (NR 3.5-8.8 Gi/L)、クレアチニンが 183 µmol/L (NR 60-100 µmol/L)そして C 反応性蛋白が 270 mg/L (NR 0-5 mg/L)であった。同日の ECG により臨床的に意義がある異常（左脚ブロックの外観を呈する頻脈性心房細動）を認めた。肺 x 線像に異常はなかった。脱水のため静脈内水分補給を開始した。IV クレマスチン、IV ヒドロコルチゾン、IV セフォタキシム、アセチルサリチル酸、セフォタキシム及び メトプロロールを投与した。Day 13、アレルギー反応のため治験薬の投与を中止した。Day 17、アレルギー反応の回復が報告されており、同日被験者は退院した。

治験責任医師はアレルギー反応が vemurafenib 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：出血性胃潰瘍
2012 年 11 月 1 日 (Day 20；vemurafenib の最終投与後 9 日目)、被験者はグレード 3 の出血性胃潰瘍のため入院した。被験者は便に鮮血が混じっているのに気付き、さらに全身に倦怠感を覚えた。関連する臨床検査結果はヘモグロビンが 85 g/L (NR 134-170 g/L)であった。フィトナジオン及びエソメプラゾールを投与した。さらに 2 単位の赤血球輸血及び静脈内水分補給を行った。同日ワーファリン投与を中止した。Day 21 の朝、大きい暗色便の排出があった。同日の Gastroscopy の結果、胃潰瘍を認めた。Day 26、出血性胃潰瘍の回復が報告されており、同日被験者は退院した。

治験責任医師は出血性胃潰瘍が vemurafenib により生じた可能性は合理的であると判断した。さらにこの有害事象は併用薬（ワーファリン及びプレドニゾロン）により生じた可能性もあった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 13 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間；

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～12。

Day 13、アレルギー反応のため治験薬の投与を中止した。Day 42～100 にはテモゾロミドによる継続抗癌治療を、また Day 137～175 にはカルボプラチン及びシタラビンによる継続抗癌治療を行った。Day 269（治験薬の最終投与後 258 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　過敏症及び出血性胃潰瘍は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09027 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0019577A
SAE - 基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患 (グレード 3)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患 (グレード 3)

患者背景
骨（胸骨）、右肺及びリンパ節に転移した末端部黒子様黒色腫を有する 46 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
ベースライン及びインフルエンザ様疾患発現時の併用薬はカルシウム／ビタミン D 及びデノスマブであった。

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
2013 年 4 月 22 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 190 日目）、被験者はグレード 3 のインフルエンザ様疾患のため入院した。治験薬投与は継続した。 バイタルサインは報告されていない。アモキシリン／クラブラン酸、メフェナム酸及びパラセタモールを投与した。Day 197、インフルエンザ様疾患の回復が報告されている。

治験責任医師はインフルエンザ様疾患が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 10 月 15 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1 以降

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1 以降。

データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験責任医師は、インフルエンザ様疾患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、インフルエンザ様疾患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、インフルエンザ様疾患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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09031 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0018188A
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)

患者背景
左腋窩の軟部組織腫瘤及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 71 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報告されていない。
耳介後 SCC 発現時の併用薬はアセトアミノフェン(PRN)、メタミゾール (PRN)及びロラゼパム (PRN)であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 25：耳介後の病変の薄片生検を行った；結果は異型細胞を伴う角化性乳頭腫であった。
Day 57：耳介後の病変を完全切除した。病変の最大径は 11 mm 、厚さは 1.5 mm であった。
Day 64：組織検査の結果はステージ N0M0 の高分化型 SCC であった；ステージの T 因子 は報告されていない。神経周囲浸潤及び血管侵襲はなかった。

有害事象の記述
2012 年 11 月 18 日（vemurafenib の初回投与後 25 日目）、耳介後に臨床的に意義のあるグレード 3 の SCC が確認された。同日、耳介後の病変の薄片生検を行った；結果は結果は異型細胞を伴う角化性乳頭腫であった。Vemurafenib 投与は継続した。Day 57、リドカインを投与して病変を完全切除した結果、耳介後 SCC の回復が報告されている。病変の最大径は 11 mm、厚さは 1.5 mm であった。Day 64、組織検査の結果はステージ N0M0 の高分化型 SCC であった；ステージの T 因子 は報告されていない。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。治験責任医師は耳介後の SCC が vemurafenib 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 2012 年 10 月 25 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～17 及び 22～496；

- vemurafenib 960 mg ／日 (服薬不遵守のため) が Day 18；
- 中断が Day 19～21 (不眠、関節痛及び斑状丘疹状皮疹のため)。

疾患進行のため Day 496 を最後に治験薬の投与を中止した。Day 499、左腋窩の腫瘍を切除した。Day 519 以降、イピリムマブによる継続抗癌治療を行った。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09036 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0019531A, Z0019531B, Z0019531C, Z0019531D
SAE - 基本語（グレード）：	心筋梗塞 (グレード 3)、急性骨髄性白血病 (グレード 4)、脳出血 (グレード 5)、急性腎不全 (グレード 3)
致死的な有害事象-基本語 (グレード) :	脳出血 (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) :	急性骨髄性白血病 (グレード 4)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	急性骨髄性白血病 (グレード 4)、急性腎不全(グレード 3)、肺塞栓症 (グレード 3)
他の注目すべき事象：	LVEF：絶対低下量が 10%以上＆LLN 未満

患者背景
リンパ節及び左肺に転移した黒色腫を有する 66 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報告されていない。心筋梗塞の既往歴及び冠動脈疾患の家族歴はなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン又は心筋梗塞発現時の併用薬はなかった。
LVEF 低下時の併用薬はアセチルサリチル酸、チカグレロール及びロスバスタチンであった。急性腎不全発現時の併用薬はアセチルサリチル酸、ロスバスタチン、クロピドグレル、ラミプリル及びビソプロロールであった。ラミプリル投与は急性骨髄性白血病の診断前に中止した。診断時にはパラセタモール及びヘパリンも投与されていた。ヘパリン投与は脳内大量出血の発現日の 1 日前に中止した；脳内大量出血の発現時にはセフェピムも投与されていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニングから Day 29 まで：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 57：治験責任医師は ECG に異常を認めたが臨床的意義はないと判断した。
Day 61 前後：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 85：ECG に臨床的に意義がある異常（陳旧性後壁心筋梗塞）を認めた。トロポニン-T は 0.099 µg/L (NR 0-0.014 µg/L)であった。
Day 89：冠動脈造影により、極めて小さい領域 (基部及び下側壁) に血流低下を認めた。
Day 114：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 169：治験責任医師は ECG に臨床的に意義がある異常を認めた。
Day 254：治験責任医師は ECG に異常を認めたが、臨床的意義はないと判断した。
Day 334：脳 CT スキャンにより主に左側脳室への出血及び脳圧迫の兆候を認めた；少量の実質内出血が疑われた；転移はなかった。

心エコー	LVEF (LLN 50%)	所見
スクリーニング	60%	異常、臨床的意義なし
Day 29	57%	正常
Day 85	40%	異常、臨床的意義あり：後壁に低収縮
Day 117	41%	異常、臨床的意義なし
Day 169	42%	異常、臨床的意義なし
Day 254	48%	異常、臨床的意義なし

	BUN (NR 1.4-8.6 mmol/L)	クレアチニン (NR 40-119 µmol/L)	CrCl (mL/min)
スクリーニング	8	79	--
Day 15	8.5	78	
Day 117	5.5 (NR 2.9-8.2 mmol/L)	84 (NR 62-106 µmol/L)	83
Day 142	9.5	403 (NR 62-106 µmol/L)	12
Day 145	--	462 (NR 62-106 µmol/L)	--
Day 169	9.2	116	--
Day 197	9.6	93	--
Day 225	5.9	94	--
Day 254	7.6	90	--
Day 282	6.6	80	--
Day 288	7.1	94	--
Day 309	7.6	93	--
Day 320	5.9	97	--

	WBC 数(NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	血小板数 (NR 130-394 Gi/L)
スクリーニング	4.74	2.68	258
Day 29	4.77	2.78	186
Day 197	3.22	1.7	236
Day 225	3.99	2.18	250
Day 254	2.17	0.95	242
Day 282	1.75	0.69	175
Day 288	1.81	0.63	201

Day 309	3.2	0.61	153
Day 320	72.32	2.17	83
Day 333	--	--	25 (NR 143-400 Gi/L)

有害事象の記述：心筋梗塞、LVEF 低下
2013 年 3 月 29 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 61 日目）、グレード 3 の心筋梗塞が発現したため被験者は入院した。Day 61、 胸痛のため当初はイブプロフェンを投与した。主治医は、胸痛発現時の ECG を正常と判断した。被験者の状態は安定したが疲労感があり活動力が低下した。Day 85、症状が悪化したため被験者は入院した。同日の心エコーにより臨床的に意義がある異常（後壁の低収縮）を認め、また LVEF は 40% (LLN は 50%；ベースラインの LVEF、60%との絶対差は 20%)であった。同日の ECG にも臨床的に意義がある異常（陳旧性後壁心筋梗塞）を認めた。同日のトロポニン-T は 0.099 µg/L (NR 0-0.014 µg/L)であった。バイタルサインは血圧が 96/63 mmHg、心拍数が 74 bpm そして体温が 36.4°C であった。Day 88、心筋梗塞のため治験薬投与を中断した。Day 89、冠動脈造影により極めて小さい領域 (基部及び下側壁) に血流低下を認めた。アセチルサリチル酸、チカグレロール及びクロピドグレルを投与した；高コレステロール血症に対するロスバスタチン投与も開始した。Day 94 、心筋梗塞の回復が報告されており、同日被験者は退院した。Day 99 に trametinib 投与を、Day 100 に dabrafenib 投与を再開した。Day 117、心エコーにより再び LVEF 低下 (41%)を認めた。同日ラミプリル投与を開始した。Day 134 、経過観察の結果、心不全は持続しているものの被験者は無症状であった。

治験責任医師は、心筋梗塞が dabrafenib 及び trametinib 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：急性腎不全
Day 140、グレード 2 の間欠熱が発現した。Day 142 の臨床検査結果は BUN がグレード 1 の上昇(9.5 mmol/L, NR 1.4-8.6 mmol/L)、クレアチニンがグレード 3 の上昇 (403 µmol/L, NR 62-106 µmol/L) で、腎不全が示唆された。2013 年 6 月 20 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 144 日目）、被験者はグレード 3 の急性腎不全のため入院した。被験者は最近胃腸障害を発現し、水分摂取ができなかったために脱水状態に陥ったことが急性腎不全の原因であった。入院時には発熱(体温 38.8°C)しており、心拍数は 93 bpm 、酸素飽和度は 95%であった。腎臓超音波検査が行われたが、結果は報告されていない。Day 145 には間欠熱 のため dabrafenib 投与を中断し、Day 146 には クレアチニン上昇及び腎不全のため trametinib 投与を中断した。静脈内水分補給を行い、アモキシシリン／クラブラン酸を 7 日間投与した。Day 163、dabrafenib 及び trametinib 投与 (1 mg ／日に減量) を再開した。Day 197、急性腎不全の回復が報告されている。

治験責任医師は、急性腎不全が dabrafenib 又は trametinib 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： 急性骨髄性白血病、脳出血、 肺塞栓症
Day 282 の臨床検査結果はグレード 3 の白血球減少症(WBC 数が 1.75 Gi/L, NR 3.8-10.7 Gi/L)及びグレード 3 の好中球減少症(総好中球数が 0.69 Gi/L, NR 1.96-7.23 Gi/L)を示唆していた。Day 309 までに WBC 数は 3.2 Gi/L まで増加したが、 総好中球数は低値 (0.61 Gi/L)に留まっていた。その後 2 週間、WBC 数は増加し続けた 。2013 年 12 月 13 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 320 日目）、 被験者は臨床的に意義があるグレード 4 の急性骨髄性白血病 (AML)、MLLT3-MLL (RAS 遺伝子変異試験は実施せず) と診断され入院した。同日の臨床検査結果は WBC 数が 72.32 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、血小板数が 83 Gi/L (NR 130-394 Gi/L)であった。さらにグレード 3 の肺塞栓症も確認された。Day 321 、AML のため治験薬の投与を中断した。ダウノルビシン及びシタラビンを投与したが、Day 333 までに 血小板数は 25 Gi/L まで減少し (NR 143-400 Gi/L、グレード 3 の血小板減少症)、Hgb は 60 g/L (NR 134-170 g/L)であった。Days 333 から 334 にかけての夜間に、被験者は転倒して脳内大量出血をきたした。治験責任医師によれば、被験者は起き上がってトイレに行こうとしたところ、低血圧に伴う回転性めまいが起きたため、転倒して頭を打った。 Day 334、脳 CT スキャンにより左脳出血（主に左側脳室への出血）及び脳圧迫の兆候が確認された；少量の実質内出血が疑われた；転移はなかった。出血の原因が出血自体により隠蔽された可能性がある、と記録されている。Day 334、被験者は脳内出血 (グレード 5)により死亡した。死亡した時点で AML 及び肺塞栓症は残存していた。剖検は行わなかった。

治験責任医師は、AML が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的である；脳内大量出血及び肺塞栓症は治験薬とは無関係である、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 1 月 28 日 (Day 1) に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg／日が Day 1～87、99～144 及び 163～284；
- dabrafenib 150 mg ／日 (間欠熱のため減量)が Day 305～320；
- 中断が Day 88～99 (心筋梗塞のため)、145～162 (間欠熱のため)及び 285～304 (白血球減少症及び好中球減少症のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～87 及び 99～145；
- trametinib 1 mg ／日 (急性腎不全のため減量) が Day 163～284 及び 305～320
- 中断が Day 88～98 (心筋梗塞のため)、146～162 (クレアチニン上昇及び腎不全のため)及び 285～304 (白血球減少症及び好中球減少症のため)。

Day 321、AML のため Dabrafenib 及び trametinib 投与を中止した。334（治験薬の最終投与後 15 日目）、被験者は脳内大量出血により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、心筋梗塞及び急性骨髄性白血病とトラメチニブ及び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、心筋梗塞及び急性骨髄性白血病とトラメチニブ及び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、急性腎不全、脳出血及び肺塞栓症とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09123 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0018554A, Z0018554B
SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 2)、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 2)、発熱 (グレード 1)

患者背景

肝臓、肺、リンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 62 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悪心及び関節痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン又は発熱時（Day 41）の併用薬はなかった。.

発熱時（Day 49）の併用薬はパラセタモール、オンダンセトロン及びシクリジンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 42：胸部 X 線像に限局性浸潤影はなかった。血液及び尿培養は陰性であった。

Day 49：胸部 X 線像に変化はなかった。頭部 MRI 画像にスクリーニング時からの変化はなかった。軽度の退行性変化、慢性的な容量減少のエビデンス及び点状の白質信号変化を伴う所見は慢性小血管虚血に合致していたが、腫瘤すなわち異常な造影増強は認められなかった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (mg/L, NR 非提示)	ヘモグロビン (NR 125-170 g/L)	血小板数(NR 130-394 Gi/L)
スクリーニング 1	22.0	18.85	--	99	--
スクリーニング 2	12.9	10.01	--	106	733
Day 28	7.0	3.90	--	116	345
Day 41	11.2 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	--	91 (NR 0-6 mg/L)	101 (NR 130-170 g/L)	117 (NR 150-400 Gi/L)
Day 42	4.9	3.50	111	84	163

Day 49	7.1	5.83	53	109	561
Day 56	5.4	3.22	7	114	571
Day 84	10.4	6.77	--	112	482

	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)	カリウム (NR 3.4-5.4 mmol/L)	クレアチニン (NR 40-119 µmol/L)
スクリーニング	132	3.8	59
Day 28	140	4.6	58
Day 42	132	3.3	49
Day 49	127	4.2	51
Day 56	135	4.7	60
Day 84	140	3.7	53

有害事象の記述：発熱 (初回発現)
2013 年 1 月 29 日（trametinib の初回投与後 41 日目、dabrafenib の初回投与後 40 日目）、被験者はグレード 2 の発熱のため入院した。全身状態の悪化も認められた。関連する臨床検査結果は WBC 数が 11.2 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)、C 反応性蛋白が 91 mg/L (NR 0-6 mg/L)、ヘモグロビンが 101 g/L (NR 103-170 g/L)、血小板数が 117 Gi/L (NR 150-400 Gi/L)、ナトリウムが 132 mmol/L (NR 135-145 mmol/L)、カリウムが 3.3 mmol/L (NR 3.4-5.4 mmol/L)そしてクレアチニンが 49 µmol/L (NR 40-119 µmol/L)であった。同日の体温は 38.6°C、Day 42 の体温は 39.4°C であった。Day 42、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 4.9 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 3.50 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、 C 反応性蛋白が 111 mg/L (NR 非提示)、ヘモグロビンが 84 g/L (NR 125-170 g/L)そして血小板数が 163 Gi/L (NR 130-394 Gi/L)であった。胸部 x 線像に限局性浸潤影はなかった。血液及び尿培養は陰性であった。アモキシシリン／クラブラン酸、アモキシシリン及びパラセタモールを投与した；カリウム及びナトリウムも補給した。Day 43 の体温は 37.1°C 、Day 44 の体温は 38.4°C であった。Day 45、解熱 (体温 37.3°C)が報告されている。同日 dabrafenib 投与を発熱のため減量（200 mg／日）して再開した。

治験責任医師は発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：発熱 (2 回目の発現)
Day 46、右眼に非重篤なグレード 1 の非動脈炎性前部虚血性視神経症が発現した。2013 年 2 月 6 日（trametinib の初回投与後 49 日目、dabrafenib の初回投与後 48 日目）、被験者はグレード 1 の発熱 (体温は非提示)のため入院した。さらに全身状態が悪化し、3 日間排便がなく、右眼の視力が低下した。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 7.1 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 5.83 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)、C 反応性蛋白が 53 mg/L (NR 非提示)、ヘモグロビンが 109 g/L (NR 125-170 g/L)そして血小板数が 561 Gi/L (NR 130-394 Gi/L)であった。胸部 X 線像に変化はなかった。頭部 MRI 画像にスクリーニング時からの変化はなかった。軽度の退行性変化、慢性的な容量減少のエビデンス及び点状の白質信号変化を伴う所見は慢性小血管虚血に合致していたが、腫瘤すなわち異常な造影増強は認められなかった。眼

窩の外観に異常はなかった。Day 52、dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。アセチルサリチル酸及び緩下剤を投与した。Day 54、解熱が報告されている。Day 56、dabrafenib 投与 (200 mg ／日)を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 12 月 20 日 (Day 1) に trametinib の初回投与を、Day 2 に dabrafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 2～41；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱のため減量) が Day 45～51 及び 56～167；
- dabrafenib 100 mg ／日 (朝投与のみ) が Day 168；
- 中断 (発熱のため) が Day 42～44 及び 52～55

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～168。

Day 169、疾患進行のため治験薬投与を中止した。Day 261（治験薬の最終投与後 94 日目）被験者は試験対象疾患により死亡した。

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ると考える。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09126 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0022048A
SAE - 基本語（グレード）：	胆道性敗血症 (グレード 2)

患者背景
肺及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 52 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、うつ病、消化障害及び右乳房の浸潤性乳管癌 (2008 年；右乳房の乳腺腫瘤摘出術により外科的に治療)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フルオキセチン及びモルヒネであった。

胆道性敗血症発現時の併用薬はデキサメタゾン、モルヒネ及びセルトラリンであった 。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 301：胸部 X 線像は正常、尿検査は正常であった。臨床検査結果は C 反応性蛋白が 259 mg/L (NR 0-10 mg/L)、総好中球数が 10.8 Gi/L (NR 1.8-7.7 Gi/L)そして WBC 数が 12.2 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/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	17	22	102	6
Day 15	22	42 (1.2xULN)	321 (2.6xULN)	4
Day 29	37 (1.1xULN)	67 (2.0xULN)	514 (4.2xULN)	<3
Day 36	40 (1.2xULN)	65 (1.9xULN)	424 (3.4xULN)	4
Day 57	57 (1.7xULN)	97 (2.9xULN)	703 (5.7xULN)	4
Day 64	66 (1.9xULN)	88 (2.6xULN)	663 (NR 30-135 IU/L; 4.9xULN)	4
Day 71	49 (1.4xULN)	58 (1.7xULN)	506 (NR 30-135 IU/L; 3.7xULN)	6 (NR 0-17 µmol/L)
Day 85	48 (1.4xULN)	83 (2.4xULN)	521 (4.2xULN)	4
Day 113	65 (1.9xULN)	94 (2.8xULN)	557 (4.5xULN)	4
Day 127	70 (2.1xULN)	98 (2.9xULN)	471 (3.8xULN)	4
Day 141	41 (1.2xULN)	57 (1.7xULN)	429 (3.5xULN)	5
Day 169	55 (1.6xULN)	72 (2.1xULN)	474 (3.9xULN)	4
Day 197	105 (3.1xULN)	151 (4.4xULN)	592 (4.8xULN)	4
Day 204	122 (3.6xULN)	142 (4.2xULN)	575 (4.7xULN)	4
Day 218	108 (3.2xULN)	139 (4.1xULN)	579 (4.7xULN)	4
Day 232	78 (2.3xULN)	93 (2.7xULN)	554 (4.5xULN)	5
Day 253	73 (2.1xULN)	101 (3.0xULN)	822 (6.7xULN)	9
Day 281	34	84 (2.5xULN)	547 (4.4xULN)	7
Day 301	36 (NR 10-60 IU/L)	--	543 (NR 30-130 IU/L; 4.2xULN)	--
Day 309	37 (1.1xULN)	38 (1.1xULN)	372 (3.0xULN)	4
Day 316	57 (1.7xULN)	51 (1.5xULN)	364 (3.0xULN)	5
Day 323	69 (2.0xULN)	50 (1.5xULN)	402 (3.3xULN)	8
Day 337	25	32	341 (2.8xULN)	6
Day 344	31 (NR 0-50 IU/L)	--	491 (NR 30-135 IU/L; 3.6xULN)	5 (NR 0-17 µmol/L)
Day 365	49 (1.4xULN)	67 (2.0xULN)	355 (2.9xULN)	5
Day 393	49 (1.4xULN)	58 (1.7xULN)	414 (3.4xULN)	4
Day 428	17	28	309 (2.5xULN)	4

有害事象の記述
2014 年 1 月 28 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 301 日目）被験者はグレード 2 の胆道性敗血症のため入院した。症状は発熱(体温は非提示)、悪寒、右上腹部痛、黄疸及び全身の不調感であった。同日の胸部 x 線像は正常、尿検査も正常であった。臨床検査結果はアルカリホスファターゼが 543 IU/L (NR 30-130 IU/L)、 C 反応性蛋白が 259 mg/L (NR 0-10 mg/L)、総好中球数が 10.8 Gi/L (NR 1.8-7.7 Gi/L)そして WBC 数が 12.2 Gi/L (NR 4.0-11.0

Gi/L)であった；ALT は WNL であった；AST 及び総ビリルビンは報告されていない。画像検査を行ったか否かは不明である。Day 302、胆道性敗血症のため治験薬の投与を中断した。アモキシシリン／クラブラン酸及び パラセタモール(PRN)を投与した。Day 304、胆道性敗血症の回復が報告されており、同日被験者は退院した。Day 317、 dabrafenib 及び trametinib 投与を再開した。

治験責任医師は、胆道性敗血症が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 4 月 3 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- ·dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～28 及び 37～57；
- ·dabrafenib 200 mg ／日 (アルカリホスファターゼ上昇のため減量)が Day 72～112；
- ·dabrafenib 150 mg ／日 (アルカリホスファターゼ上昇のため減量) が Day 127～196、219～260、282～301 及び 317 以降；
- dabrafenib 75 mg ／日が Day 197 (ALT 上昇、アルカリホスファターゼ上昇及び GGT 上昇により午前投与を最後に中断)；
- 中断が Day 29～36 (アルカリホスファターゼ上昇及び GGT 上昇のため)、 58～71 (ALT 上昇のため)、113～126 及び 198～218 (ALT 上昇、アルカリホスファターゼ上昇及び GGT 上昇のため)、261～281 (食欲不振、胸部感染、うつ病及び消化障害のため)及び 302～316 (胆道性敗血症のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～28 及び 37～57；
- trametinib 1.5 mg／日 (アルカリホスファターゼ上昇のため減量) が Day 72～112；
- trametinib 1 mg／日 (アルカリホスファターゼ上昇のため減量) が Day 127～197、219～260、282～301 及び 317 以降；
- 中断が Day 29～36 (アルカリホスファターゼ上昇及び GGT 上昇のため)、58～71 (ALT 上昇のため)、113～126 及び 198～218 (ALT 上昇、アルカリホスファターゼ上昇、及び GGT 上昇のため)、261～281 (食欲不振、胸部感染、うつ病及び消化障害のためのため)及び 302～316 (胆道性敗血症のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、胆道性敗血症とトラメチニブ及び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、胆道性敗血症とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09127 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0021094A
SAE - 基本語（グレード）：	倦怠感 (グレード 3)
死因：	試験対象疾患

患者背景

肝臓、肺及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 37 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であった。

倦怠感発現時及び死亡時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えナプロキセン及びトラマドールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 109：胸部 X 線像は正常であった。

死亡前の 2 週間以内に、治験実施計画書に規定された臨床検査項目の検査は行われていない。

	WBC 数(NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-6 mg/L)	トロポニン I (NR 0-0.1 µg/L)
スクリーニング	5.7	4.47	--	--
Day 84	3.2	2.1	--	--
Day 109	4 (NR 4-11 Gi/L)	3.01 (NR 2-8 Gi/L)	66	--
Day 110	--	--	--	0.10 µg/L
Day 112	4.7	3.65	--	--
Day 140	3.4	2.29	--	--

	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 IU/L)	総ビリルビン (NR 3-21 µmol/L)
スクリーニング	26	33	71	8
Day 84	34	34	100	7
Day 109	57 (NR 0-50 IU/L)) (1.1xULN)	--	115 (NR 30-135 IU/L)	8 (NR 0-17 µmol/L)
Day 112	63 (1.5xULN)	91 (2.5xULN)	96	7
Day 140	28	30	94	4

有害事象の記述： 倦怠感

2013 年 8 月 25 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 109 日目）、被験者はグレード 3 の 倦怠感により入院した。発熱し、不調感があった。入院時のバイタルサインは血圧が 142/68 mmHg、心拍数が 99 bpm そして体温が 37.1°C であった。胸部 X 線像は正常であった。尿培養は行わなかった。臨床検査結果(WBC 数が 4 Gi/L [NR 4-11 Gi/L]、総好中球数が 3.01 Gi/L [NR 2-8 Gi/L]) からは敗血症は示唆されなかった。Day 110、倦怠感のため治験薬投与を中断した。IV メロペネム及びクラリスロマイシンを投与した。体温は Day 110 が 37.8°C、Day 111 が 37.6°C そして Day 112 が 37.0°C であった。Day 112、倦怠感の回復が報告されている。同日被験者は退院し、dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、倦怠感が dabrafenib 及び trametinib 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： 試験対象疾患による死亡
Day 176、疾患進行のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。2013 年 11 月 25 日 (Day 201； dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 27 日目)、被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時に持続していた有害事象はグレード 1 の疲労、グレード 1 の 眼の光過敏症、グレード 1 の口内乾燥、グレード 1 の筋痙攣、グレード 1 の両脚部の炎症性紅斑、グレード 2 の痛風及び グレード 3 の高血圧であった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 5 月 9 日 (Day 1) に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 29～39、42～109 及び 112～174；
- dabrafenib 225 mg／日 (被験者の過失) が Day 28；
- dabrafenib 150 mg ／日が Day 1～27 (被験者の過失／用量の勘違い)、40 (発熱及び悪寒のため減量)及び 175 (午前投与のみ)；
- 中断が Day 41 (発熱及び 悪寒のため) 及び 110～111 (倦怠感のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～40、42～109 及び 112～175；
- 中断が Day 41 (発熱及び悪寒のため) 及び 110～111 (倦怠感のため)。

Day 176、疾患進行のため dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 201、（治験薬の最終投与後 27 日目)、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、倦怠感とトラメチニブ及び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、倦怠感とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09141 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0021278B
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)

患者背景
肝臓、脾臓及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 65 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うつ病、右頬部の日光性角化症 (既往)及び右耳の日光性角化症 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び皮膚有棘細胞癌発現時の併用薬はマグネシウム及びシタロプラムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 257：右耳の病変を楔状切除した。病理検査の結果はステージ T1N0M0 の中分化型皮膚有棘細胞癌であった。最大径は 9 mm、厚さは 9 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。

有害事象の記述
2013 年 9 月 2 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 257 日目）、臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が確認された。同日リドカイン／エピネフリンを投与し、右耳の病変を楔状切除した。病理検査の結果はステージ T1N0M0 の中分化型皮膚有棘細胞癌であった。最大径は 9 mm、厚さは 9 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。Dabrafenib 及び trametinib 投与は継続した。Day 258、皮膚有棘細胞癌の回復が報告されている。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が dabrafenib により生じた可能性は合理的であるが、trametinib 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 2012 年 12 月 20 日 (Day 1) に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～22 及び 30～281；
- 中断が Day 23～29 (発熱のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～281。

Day 281、疾患進行のため dbrafenib 及び trametinib の投与を、同日を最後に中止した 。Day 292～355 はイピリムマブにより、Day 404 以降はダカルバジンにより継続抗癌治療を行った。データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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。
　治験責任医師の意見同様、皮膚有棘細胞癌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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09142 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0021279A
SAE - 基本語（グレード）：	中毒性ネフロパシー (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)：	中毒性ネフロパシー (グレード 2)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	中毒性ネフロパシー (グレード 2)

患者背景
右肺及び皮下組織(右側腹部)に転移した悪性黒色腫を有する 58 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報告されていない。
急性腎毒性発現時の併用薬はパラセタモール(PRN)であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	BUN (NR 1.7-8.3 mmol/L)	クレアチニン (NR 59-104 µmol/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-4 mg/L)
スクリーニング	6.7 (NR 1.4-8.6 mmol/L)	82 (NR 40-119 µmol/L)	--
Day 112	11	281	--
Day 113	--	256	53
Day 114	--	244	--
Day 118	--	223 (NR 72-127 µmol/L)	--
Day 122	--	231 (NR 72-127 µmol/L)	--

有害事象の記述

Day 110 の CT スキャンの結果、腎臓及び腎盂尿管は正常であった；尿検査の結果、尿糖陰性であった。2013 年 9 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 112 日目）、グレード 2 の急性腎毒性のため被験者は入院した。被験者は腎毒性薬物は併用していなかった。発熱、悪寒、低血圧及び脱水は認められなかった。同日の関連する臨床検査結果は BUN が 11.0 mmol/L (NR 1.7-8.3 mmol/L)、血清クレアチニンが 281 µmol/L (NR 59-104 µmol/L)であった。生理食塩水を投与した。治験薬の投与は当初中断し、その後（Day 113）急性腎毒性のため永久に中止した。Day 113 の関連する臨床検査結果は血清クレアチニンが 256 µmol/L 、C 反応性蛋白が 53 mg/L (NR 0-5 mg/L)であった。Day 114、被験者は退院した。血清クレアチニンは Day 118 が 223 µmol/L 、Day 122 が 231 µmol/L であった。Day 139、急性腎毒性の回復が報告されている。

治験責任医師は、急性腎毒性が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 6 月 7 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～40 及び 48～60；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱のため減量) が Day 67～84 及び 96～112；
- 中断が Day 41～47 (発熱、戦慄並びに顔面及び上半身の紅斑のため)、61～66 (脱水及び発熱のため)及び 85～95 (発熱のため)。

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～60 及び 62～112；
- 中断が Day 61 (発熱のため)。

治験薬の投与は当初中断し、その後（Day 113）急性腎毒性のため永久に中止した。Day 154～336 にベムラフェニブにより、Day 340 以降にイピリムマブにより継続抗癌治療を行った。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、中毒性ネフロパシーとトラメチニブ及び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、中毒性ネフロパシーとトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09173 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0019665A, Z0019665B

SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 2)、発熱 (グレード 2)、喀血 (グレード 1)[a]
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 1)[a]

[a] 治験依頼者による報告はグレード 2 であった。

患者背景
右肺、腹部／腹壁及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 42 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背部痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱時（Day 21）における併用薬はコデイン／パラセタモールであった。発熱及び喀血発現時（Day 222）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えシクリジンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 21：血液及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線像は鮮明であった。
Day 222：血液培養は陰性であった。胸部 X 線像によれば Day 21 の画像と比べて病変は改善していた。肺は無変化の縦隔腫瘤を除いて清明であった 。 臨床検査結果は ALT が 18 IU/L (NR 11-37 IU/L)、AST が 67 IU/L (NR 12-31 IU/L)、 アルカリホスファターゼが 122 IU/L (NR 31-106 IU/L)、総ビリルビンが 7 (NR 0-17 µmol/L)、アルブミンが 30 g/L (NR 36-52 g/L)そして総蛋白が 63 g/L (NR 62-80 g/L)であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (0-5 mg/L)	ヘモグロビン (NR 116-164 g/L)
スクリーニング 1	21.4	16.60	--	109
スクリーニング 2	22.3	17.27	141 (mg/L, NR 非提示)	101
Day 21	--	18 (NR 非提示)	151 (NR 非提示)	--
Day 29	18.1	10.78	--	100
Day 57	9.8	5.38	--	120
Day 198	7.8	5.47	--	114
Day 222	6.8 (NR 3.5-11 Gi/L)	2.5 (NR 1.8-7.7 Gi/L)	107	66 (NR 117-157 g/L)
Day 223	4.7 (NR 3.5-11 Gi/L)	--	--	97 (NR 117-157 g/L)
Day 226	11.2	7.69	--	105

有害事象の記述：発熱
Day 20、非重篤なグレード 1 の悪心、グレード 1 の嘔吐及びグレード 2 の嗜眠が発現した。2013 年 5 月 6 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 21 日目）、被験者はグレード 2 の発熱 (40°C まで上昇)のため入院した。さらに悪寒及び白色痰を伴う湿性咳嗽が発現した。

同日発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。血液及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線像は鮮明であった。関連する臨床検査結果は総好中球数が 18 Gi/L (NR 非提示)、C 反応性蛋白が 151 mg/L (NR 非提示)であった。IV アモキシシリン／クラブラン酸、IV ゲンタマイシン、輸液を静注し、イブプロフェンを投与した。Day 24、解熱したことが報告されており、被験者は退院した。Day 29、dabrafenib 投与を発熱のため 200 mg ／日に減量して再開した。Day 42～45、再び非重篤なグレード 1 の発熱(体温は非提示)が発現した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。発熱は疑われた胸部感染により生じた可能性もあった。

有害事象の記述：発熱及び喀血
2013 年 11 月 23 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 222 日目）、被験者はグレード 1 の発熱 (39°C) 及びグレード 2 の喀血 (単回エピソード)のため入院した。関連する臨床検査結果は WBC 数が 6.8 Gi/L (NR 3.5-11 Gi/L)、総好中球数が 2.5 Gi/L (NR 1.8-7.7 Gi/L)、C 反応性蛋白が 107 mg/L (NR 0-5 mg/L)、ヘモグロビンが 66 g/L (NR 117-157 g/L)、ALT が 18 IU/L (NR 11-37 IU/L)、AST が 67 IU/L (NR 12-31 IU/L)、アルカリホスファターゼが 122 IU/L (NR 31-106 IU/L)、総ビリルビンが 7 (NR 0-17 µmol/L)、アルブミンが 30 g/L (NR 36-52 g/L)そして総タンパクが 63 g/L (NR 62-80 g/L)であった。血液培養は陰性であった。治験薬投与は継続した。治療は行わなかったが翌日のヘモグロビン値は 97 g/L (NR 117-157 g/L) であったため、初回のヘモグロビン値の正確性が疑われる。輸液を静注した。Day 223、発熱及び喀血の回復 (自然回復) が報告されている。ほぼ同時期にグレード 2 の下気道感染が発現した。アモキシシリン／クラブラン酸を投与した。Day 226、被験者は来院して受診した。胸部は清明、全身状態は良好であった。.

治験責任医師は、発熱及び喀血が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的でない、と判断した。これらの有害事象は下部気道感染症により生じた可能性が高い。

被験者の状態
被験者は 2013 年 4 月 16 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～20；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱のため減量)が Day 29～82、84～128 及び 130～226；
- dabrafenib 150 mg／日 (服薬不遵守)が Day 83 及び 129；
- 中断 (発熱のため)が Day 21～28

併用薬の投与期間が：

- trametinib 4 mg ／日 (服薬不遵守)が Day 40；
- trametinib 2 mg ／日が Day 1～39 及び 41～226。

Day 227、疾患進行により治験薬投与を中止した。Day 268（治験薬の最終投与後 43 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

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ると考える。
　治験責任医師の意見同様、喀血とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09184 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0018386A
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)

患者背景
腹部／腹壁、肺、左腎及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 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手術歴は黒色腫 (右腓骨)切除術 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン又は発熱時における併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 32：同日に採取した血液検体の 6 日目後の培養結果は「増殖なし」であった。肝臓超音波検査の結果、肝臓のエコー像は正常・均一で、限局性病変は認められなかった。CBD の内径は正常（0.6 cm）であった。胆嚢内に複数の、胆嚢管内に 1 個の結石を認めた；しかし胆嚢壁は薄く正常で、超音波検査による圧痛はなく、炎症を示すエビデンスもなかった。水腎症は認められなかった。膵臓の視認できる部分に異常はなかった。遊離体液は認められなかった。
Day 33：胸部 X 線像に異常はなかった。MRSA スクリーニングは陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	8.6	5.85
Day 43	7.8	3.73
Day 50	5.8	2.36

有害事象の記述

2012 年 12 月 25 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 30 日目）、グレード 1 の発熱 (体温は非提示) が発現し、最終的に入院に至った。被験者は発熱したためパラセタモールを服用したが、症状は再発し高体温が持続した。Day 32、被験者は悪寒及び戦慄を伴う発熱 (体温は 38.6°C)のために入院した。被験者は「気分が悪い」と訴えた。Day 32 に採取した血液検体の 6 日目後の培養結果は「増殖なし」であった。同日の肝臓超音波検査の結果、肝臓のエコー像は正常・均一で、限局性病変は認められなかった。CBD の内径は正常（0.6 cm）であった。胆嚢内に複数の、胆嚢管内に 1 個の結石を認めた；しかし胆嚢壁は薄く正常で、超音波検査による圧痛はなく、炎症を示すエビデンスもなかった。水腎症は認められなかった。膵臓の視認できる部分に異常はなかった。遊離体液は認められなかった。Day 33 の胸部 X 線像に異常はなかった。MRSA スクリーニングは陰性であった。Day 33、発熱のため治験薬の投与を中断した。Day 34、trametinib 投与を再開した。体温は Day 33 及び 34 が 37.5°C 、Day 35 が 36.0°C であった。パラセタモール 1 G （ 4 時間毎) 及び IV シプロフロキサシンを投与した。Day 36、解熱した(体温は 35.3°C)ことが報告されており、同日被験者は退院した。Day 43、 dabrafenib 投与を再開した。発熱予防のためパラセタモール投与は継続した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 11 月 26 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 2～31、44～56 及び 67～74；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱及び悪寒のため減量)が Day 83～99、107～118 及び 123 以降；
- dabrafenib 150 mg ／日 (1 回のみ服用)が Day 1、 32、 43 及び 57；
- dabrafenib 100 mg ／日 (1 回のみ服用) が Day 100、106 及び 119；
- 中断が Day 33～42 及び 58～66 (発熱のため)、75～82 (発熱及び悪寒のため)及び 101～105 及び 120～122 (発熱のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～32 及び 34 以降；
- 中断が Day 33 (発熱のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

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、発熱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09185 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	B0892971B, B0892971C, B0892971E
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)、ケラトアカントーマ (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)、ケラトアカントーマ (グレード 3)

患者背景
皮下組織及びリンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 62 歳の白人男性。

関連病歴
病歴は報告されていない。

治療歴	27SEP2010	癌関連	左鼠径リンパ節郭清術

ベースライン及び事象発現時の併用薬
被験者はベースラインで日焼け止め剤を使用していた；併用薬はなかった。
鼻部及び肩の SCC 発現時の併用薬はタダラフィル、クロロクレゾール及びヒドロコルチゾンであった。
多発性ケラトアカントーマ発現時の併用薬は、上記の併用薬に加えメトクロプラミドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 130 ：左外鼻孔及び右肩の病変を切除した。
Day 143：鼻の病変の病理組織検査の結果は潰瘍を伴わないステージ T3N0M0 の 浸潤性高分化型 SCC (日光性角化症)であった。グレードは判定できなかった。最大径は 5 mm であった。皮膚の切除片に、著明な錯角化性過角化、表皮肥厚、 全層性の細胞核異型及び限局性の奇異性成熟を伴う突起状の病変を認めた。病変は活発な膨張性の増殖を示し、真皮網状層に 3 mm の深さまで侵入し、深部断端にまで達していた。真皮乳頭層には弾性線維の断片を伴う著明な日光弾性線維症を認めた。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。肩の病理組織検査の結果は潰瘍を伴わないステージ T4N0M0 の高分化型 SCC (日光角化症)であった。最大径は 5 mm、厚さは 2 mm そして高さは 10 mm であった。肩の病変の切除縁は全て明瞭であった；深部断端までの距離は 8 mm、側方断端までの距離は 2 mm であった。真皮乳頭層に弾性線維の断片を伴う著明な日光弾性線維症を、また骨髄形成を伴う骨化生の病巣を 2 か所認めた。いずれの病変にもリンパ管侵襲又は神経周囲浸潤は認められなかった。いずれの病変も、近傍の表皮は日光性角化症の特徴を示していた。

有害事象の記述：扁平上皮癌、扁平上皮癌

2013 年 4 月 11 日（vemurafenib の初回投与後 130 日目）鼻部に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が、肩に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が確認された。同日、左外鼻孔及び右肩の病変を切除した。；Day 130、鼻部及び肩の SCC の回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。Day 143、鼻の病変の病理組織検査の結果は、潰瘍を伴わないステージ T3N0M0 の浸潤性高分化型 SCC (日光性角化症)であった。グレードは判定できなかった。最大径は 5 mm であった。皮膚の切除片には著明な錯角化性過角化、表皮肥厚、全層性の細胞核異型及び限局性の奇異性成熟を伴う突起状の病変を認めた。病変は活発な膨張性の増殖を示し、真皮網状層に 3 mm の深さまで侵入し、深部断端にまで達していた。真皮乳頭層には弾性線維の断片を伴う著明な日光弾性線維症を認めた。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。同日（Day 143）、肩の病変の病理組織検査により潰瘍を伴わないステージ T4N0M0 の高分化型 SCC (日光性角化症)が確認された。最大径は 5 mm、厚さは 2 mm そして高さは 10 mm であった。肩の病変の切除縁は全て明瞭であった；深部断端までの距離は 8 mm、側方断端までの距離は 2 mm であった。真皮乳頭層に弾性線維の断片を伴う著明な日光弾性線維症を、また骨髄形成を伴う骨化生の病巣を 2 か所認めた。いずれの病変にもリンパ管侵襲又は神経周囲浸潤は認められなかった。いずれの病変も、近傍の表皮は日光性角化症の特徴を示していた。

治験責任医師は鼻部及び肩の SCC が vemurafenib 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：ケラトアカントーマ
2013 年 7 月 15 日（vemurafenib の初回投与後 225 日目）、被験者の背部に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが複数確認された。被験者は外科を紹介されたが特に治療は行わなかった。グレードの判定はできず、病変に関するこれ以上の情報は報告されていない。Vemurafenib 投与は継続した。多発性ケラトアカントーマは持続していた。

治験責任医師は、多発性ケラトアカントーマが vemurafenib 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 2012 年 12 月 3 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg／日が Day 1～10；
- vemurafenib 1440 mg ／日が Day 15～37 (皮疹のため減量) 及び 57～84 (皮疹の改善のため増量)；
- vemurafenib 960 mg ／日が Day 5～-56 (皮疹のため減量) 及び 85～309 (皮疹のため減量)；
- vemurafenib 720 mg ／日が Day 38 (皮疹のため減量)；
- 中断が Day 11～14 (皮疹のため) 及び 39～49 (皮疹のため)。

Day 309 を最後に、疾患進行のため vemurafenib の投与を中止した。Day 394 以降、 ペンブロリズマブによる継続抗癌治療を行った。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09193 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0021304A, Z0021304B
SAE - 基本語（グレード）：	肺塞栓症 (グレード 3)、頭痛(グレード 2)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	肺塞栓症 (グレード 3)

患者背景
右肺に転移した悪性黒色腫を有する 31 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 の頭痛及びグレード 2 の偏頭痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は報告されていない。
肺塞栓症発現時の併用薬はオメプラゾール及びアルギン酸／アルミニウム／マグネシウムであった。
頭痛発現時の併用薬は、上記の併用薬に加えダルテパリン、イブプロフェン、 パラセタモール、シクリジン、ジクロフェナク及びランソ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
Day 180：胸部 X 線検査の結果、心臓及び縦隔の輪郭は正常であった；肺の外観は清明で限局性骨病変は認められなかった。
Day 182：CT 血管造影により右肺塞栓症が確認され、小舌内に血栓（おそらく）を認めた。ドップラー超音波検査の結果、膝上 DVT のエビデンスは認められなかった。
Day 227：CT スキャンにより右肺塞栓症の回復が確認された。
Day 330：頭部 MRI により脳転移の可能性が排除された。
Day 331：ECG は「ボーダーライン」であったが再検査の必要なしと判断された。
Day 332：頭部 MRI 画像は正常であった。

有害事象の記述：肺塞栓症
2013 年 9 月 28 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 180 日目）、被験者は グレード 3 の右肺塞栓症のため入院した。息切れがみられた。入院時の胸部 X 線像によれば心臓及び縦隔の輪郭は正常であった；肺の外観は清明で限局性骨病変は認められなかった。治験薬投与は継続した。Day 182、CT 血管造影により右肺塞栓症が確認され、小舌内に血栓（おそらく）を認めた。ドップラー超音波検査の結果、膝上 DVT のエビデンスは認められなかった。同日、被験者は退院した。ダルテパリンを投与した。Day 203、右肺塞栓症の回復が報告されている。Day 227 に行われた CT スキャンにより消散が確認された。

治験責任医師は、右側肺塞栓症が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的でない、と判断した。

有害事象の記述：頭痛
2014 年 2 月 25 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 330 日目）、被験者はグレード 2 の頭痛のため入院した。ベースラインにおいて頭痛及び偏頭痛の現病歴が報告されている。Day 330、頭部 MRI により脳転移の可能性が排除された。Day 331、ECG は「ボーダーライン」であったが再検査の必要なしと判断された。Day 332、頭部 MRI 再検査の結果は正常であった。Day 332、頭痛のため治験薬投与を中断した。頭痛治療のためコデイン及びパラセタモールを投与した。Day 333、頭痛の回復が報告されており、被験者は退院した。Day 336、dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した
。
治験責任医師は、頭痛が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 4 月 2 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。 被検者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 14～167、175～191、203～331 及び 336 以降；
- dabrafenib 150 mg ／日が Day 1～13 (服薬不遵守のため)；
- 中断が Day 168～174 (疲労、 寒気、下痢、心臓性胸痛、心窩部痛、左脚痛、悪心及び健忘のため)、192～202 (視覚障害のため)及び 332～335 (頭痛のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～191、203～331 及び 336 以降；
- 中断が Day 192～202 (視覚障害のため)及び 332～335 (頭痛のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、肺塞栓症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師は、頭痛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、頭痛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、頭痛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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09195 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0019599A, Z0019599B
SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 1)、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)

患者背景

リンパ節、左肺及び左気管支に転移した結節性黒色腫を有する 44 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耳鳴であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び発熱時（Day 15）の併用薬はランソプラゾールであった。

発熱時（Day 118）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加え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 15：胸部 X 線像に左室心尖部から突出する小さい結節（おそらく）を認めたが、小さすぎて確認はできなかった。肺浸潤影は認められなかった。

Days 15、16 及び 18：血液培養は陰性であった。

Day 16：尿培養は陰性であった。

Day 119 及び 121：血液培養は陰性であった。

Day 120 尿培養は陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-10 mg/L)
スクリーニング	4.1	2.81	--
Day 15	2.5 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	1.50 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	--
Day 16	1.8 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	0.90 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	60
Day 17	1.8 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	0.90 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	--
Day 18	2.7 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	0.90 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	72
Day 19	3.0 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	1.50 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	--

Day 24	5.0	2.64	5
Day 29	4.5	2.85	--
Day 57	4.5 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	2.60 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	--
Day 64	3.1	1.81	--
Day 92	4.0	2.21	--
Day 118	2.8 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	1.50 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	--
Day 127	5.4	3.67	--
Day 148	4.0	2.34	--
Day 176	5.0	3.03	--

	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 IU/L)	総ビリルビン (NR 3-21 µmol/L)
スクリーニング	42	26	93	8
Day 15	47 (1.1xULN)	41 (1.1xULN)	111	11
Day 16	43 (NR 5-45 IU/L)	41 (NR 5-45 IU/L)	108 (NR 25-110 IU/L)	12
Day 17	55 (NR 5-45 IU/L) (1.2xULN)	64 (NR 5-45 IU/L) (1.4xULN)	100 (NR 25-110 IU/L)	12
Day 18	221 (NR 5-45 IU/L) (4.9xULN)	283 (NR 5-45 IU/L) (6.3xULN)	112 (NR 25-110 IU/L)	14
Day 19	298 (NR 5-45 IU/L) (6.6xULN)	260 (NR 5-45 IU/L) (5.8xULN)	116(NR 25-110 IU/L) (1.1xULN)	10
Day 24	161 (3.7xULN)	52 (1.4xULN)	114	8
Day 29	99 (2.3xULN)	43 (1.2xULN)	107	12
Day 57	29 (NR 5-45 IU/L) (2.3xULN)	23 (NR 5-45 IU/L)	111 (NR 25-110 IU/L)	10
Day 64	35	26	110	8
Day 92	36	28	111	7
Day 127	112 (2.6xULN)	41 (1.1xULN)	91	7
Day 148	39	28	99	7
Day 176	40	24	103	6

有害事象の記述：発熱 (初回発現)

2013 年 4 月 29 日日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 15 目）、被験者はグレード 1 の発熱(38.2°C)のため入院した。被験者は体調不良を訴えた。関連する臨床検査結果は WBC が 2.5 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)、総好中球数が 1.50 Gi/L (NR 2.00-7.50 Gi/L)、ALT が 1.1xULN (グレード 1)、AST が 1.1xULN (グレード 1)そしてアルカリホスファターゼ及び総ビリルビンが WNL であった。バイタルサインは血圧が 138/72 mmHg、心拍数が 104 bpm、呼吸数が 17 bpm そして酸素飽和度が 96%であった。同日の胸部 X 線像により左室心尖部から突出する小さい結節（おそらく）を認めたが、小さすぎて確認できなかった。肺浸潤影は認められなかった。 Day 16 の 関連する臨床検査結果は WBC 数が 1.8 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)；総好中球数が 0.90 Gi/L (NR 2.00-7.50 Gi/L, グレード 3)；C 反応性蛋白が 60 mg/L (NR 0-10 mg/L)；そして ALT、AST、アルカリホスファターゼ及び 総ビリルビンが WNL であった。Day 17、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は当初継続した。イブプロフェンを投与した。Day 17 の体温は 38.5°C であった。Day 18 の関連する臨床検査結果は WBC 数が 2.7 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)、好中球数が 0.90 Gi/L (NR 2.00-7.50 Gi/L,グレード 3)、

C 反応性蛋白が 72 mg/L、ALT が 4.9xULN (グレード 2)、AST が 6.3xULN (グレード 3)、そしてアルカリホスファターゼ及び総ビリルビンが WNL であった。Day 15、16、 及び 18 に採取した血液検体の培養結果は陰性であった；Day 16 の尿培養の結果も陰性であった。Day 19、被験者は退院した。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 3.0 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)、総好中球数が 1.50 Gi/L (NR 2.00-7.50 Gi/L)、ALT が 6.6xULN (グレード 3)、 AST が 5.8xULN (グレード 3)、アルカリホスファターゼが 1.1xULN そして総ビリルビンが WNL であった。Day 20 、発熱のため trametinib 投与を中断した。Day 29、解熱したことが報告されている。同日の体温は 36.4°C であった。Day 29、dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：発熱 (2 回目の発現)
2013 年 8 月 10 日（dabrafenib 及び trametinib の投与後 118 日目）、被験者は発熱 (38.8°C)のため入院した。被験者には過去 2 日間全身の筋肉痛及び疼痛を伴う嗜眠感があり、Day 118 は終日熱感があった。同日の臨床検査結果は好中球減少症を示唆していた (総好中球数が 1.50 Gi/L, NR 2-7.5 Gi/L)。バイタルサインは血圧が 130/80 mmHg 、心拍数が 113 bpm であった。被験者は病院に連絡し、その晩に入院した。入院時の臨床検査結果は WBC 数が 2.8 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)であった；PT、aPTT 及び INR は WNL であった。Day 118 に発熱のため dabrafenib は朝投与を最後に中断し、Day 119 に好中球減少症及び発熱のため trametinib 投与を中断した。Day 119 の体温は 39.8°C (グレード 2)まで上昇した。 Day 120、頭痛及び羞明が発現したが頸部硬直はなかった。症状はイブプロフェンにより改善した。尿培養は陰性であった。Day 119 及び 121 の血液培養も陰性であった。パラセタモール、IV ゲンタマイシン、プレドニゾロン及び IV ピペラシリン／タゾバクタムを投与した；マクロゴール、ゾピクロン及びセンナも投与した。Day 121 までに解熱した；Day 123、解熱が報告されている。同日、頭痛が改善したため被験者は退院した。Day 127、 dabrafenib 投与を再開し (150 mg を 1 回のみ投与)、Day 128、trametinib 投与を再開した。Day 128 から Dabrafenib 投与を 300 mg／日で継続した。

治験責任医師は発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 4 月 15 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。 被検者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～16、29～117 及び 128～337；
- dabrafenib 200 mg ／日 悪寒のため減量)が Day 346 以降；
- dabrafenib 150 mg ／日 (発熱のため 1 日 1 回のみ) が Day 118 及び 127；

- 中断が Day 17～28 及び 119～126 (発熱のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～19、29～118 及び 128 以降；
- 中断が Day 20～28 (発熱のため) 及び 11～-127 (好中球減少症及び発熱のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

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、発熱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09204 (vemurafenib 、960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0018042A
SAE - 基本語（グレード）：	水泡性皮膚炎 (グレード 3)

患者背景
リンパ節(左腸骨下)に転移した表在拡大型黒色腫を有する 67 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
ベースライン及び粘膜保存的、光線過敏性水泡性皮膚炎発現時の併用薬はパラセタモールであった。

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
2012 年 11 月 30 日（vemurafenib の初回投与後 6 日目）、被験者はグレード 3 の 粘膜保存的光線過敏性水泡性皮膚炎のため入院した。同日皮膚炎のため治験薬の投与を中止した。IV ヒドロコルチゾン、 IV 及び経口 クロルフェニルアミン及びクロベタゾン外用薬を投与した。Day 7、粘膜保存的光線過敏性水泡性皮膚炎の回復が報告されている。Day 13、vemurafenib 投与を減量して (1440 mg／日)再開した。

治験責任医師は、粘膜保存的光線過敏性水泡性皮膚炎が vemurafenib 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 2012 年 11 月 25 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～5；
- vemurafenib 1440 mg ／日 (粘膜保存的光線過敏性水泡性皮膚炎のため減量)が Day 13～131 及び 138 以降；
- 中断が Day 6～12 (粘膜保存的光線過敏性水泡性皮膚炎のため) 及び 132～137 (上唇部光線過敏症のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

水泡性皮膚炎は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09209 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0019777A, Z0019777B, Z0019777C, Z0019777E, Z0019777F, Z0019777G, Z0019777H
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌 (グレード 4)、皮膚有棘細胞癌 (グレード 3)、眼出血 (グレード 2)、皮膚病変 (グレード 3)、網膜静脈閉塞 (グレード 2)、ケラトアカントーマ (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 4)、皮膚有棘細胞癌 (グレード 3)、眼出血 (グレード 2)、皮膚病変 (グレード 3)、網膜静脈閉塞 (グレード 2)、ケラトアカントーマ (グレード 3)、扁平上皮癌 (グレード 3)
死因：	試験対象疾患

患者背景

肺、肝臓、リンパ節及び骨に転移した表在拡大型黒色腫を有する 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高血圧、嗜眠、背部痛、疲労及び黄斑内の脈絡網膜瘢痕(既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬はフェロジピン、ビソプロロール、パラセタモール、 ラミピリル、デキサメタゾン及びモルヒネであった。

SCC 初回発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加え保湿クリーム (PRN)であった。

SCC（2 回目及び 3 回目）、扁平上皮増殖性病変、多発性ケラトアカントーマ、右眼中心部出血及び左眼網膜中心静脈分枝閉塞症の発現時の併用薬はシタロプラム及びロペラミドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 106：顔面の病変 2 か所の切除生検を行った。病理検査の結果はステージ T1N0M0 の中分化型ケラトアカントーマであった。1 か所の病変の最大径は 10 mm、厚さは 1 mm、深さは 3 mm であった。
Day 196：右耳及び右脚の病変を切除した。同日報告された病理検査の結果は、右脚の病変が高分化型 SCC（厚さ 1.9 mm 以上）；完全切除ではなかった。右耳の病変はケラトアカントーマと考えられた。
Day 227：右下腿部の病変の生検及び右耳の病変の切除を再度行った。病理検査の結果、脚部の病変は真皮及び皮下組織に扁平上皮の不整がみられる中心部を有していたが 著明な細胞異型は認められなかった。外観から再生性変化が示唆された。最大径は 40 mm 、厚さは 12 mm であった。中心部の淡色を呈する平坦な部分は 12 mm であった。グレードは判定できなかった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。残留腫瘍は認められなかった。耳の病変の病理検査の結果は高分化型 SCC であった。最大径は 47 mm 、厚さは 16 mm であった。神経浸潤及び血管侵襲を認めた。いずれの病変についても RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。
Day 282：左上腕部のいぼ状病変の薄片生検を行った。病理検査の結果は中等度異形成を伴う過角化性日光性角化症であった。グレードの判定はできなかった。病変のサイズは 10x9x4 mm で、上皮の深部断端までの距離は 1 mm 以上あった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。
Day 309：右耳の病変についても薄片生検を行った。病理検査の結果は高分化型 SCC であった。最大径は 45 mm、厚さは 10 mm であった。この他の悪性腫瘍は認められなかった。

Day 336：腹部及び左大腿部のいぼ状病変を切除した。病理組織検査の結果、腹部の切除皮膚は正常角化と表皮肥厚が混在した良性の扁平上皮増殖性病変であった。異形成又は悪性腫瘍を示すエビデンスはなかった。検体は薄片であったためこれ以上の分類は不可能であった。グレードの判定はできなかった。最大径は 6 mm、厚さは 5 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。大腿部の病変の病理組織検査の結果はケラトアカントーマであった；皮膚切片の中心部は正常角化と不全角化が混在した「襟飾り」型であった。下部には扁平上皮の幅広く肥厚した結節を認めたが、細胞異型又は有糸分裂を示すエビデンスはなかった。深部断端への侵襲を認めた。皮膚科医からも病変の深部が検体に含まれていないため高分化型 SCC は除外できないと報告されている。グレードの判定はできなかった。最大径は 9 mm、厚さは 6 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。

Day 373：スリットランプを使用して眼科検査を行った；これ以外の検査器具は用いなかった。眼科検査の結果右眼中心部からの出血、古い黄斑部瘢痕、嚢胞様黄斑浮腫を認めた。左眼の診断結果は下耳側の網膜中心静脈分枝閉塞症であった。
Day 379：治験実施計画書に規定された臨床検査項目は次の項目を除いて WNL であった：白血球数が 1.1 Gi/L (NR 1.5-4.5 Gi/L)

有害事象の記述：扁平上皮癌 (初回発現)
2013 年 4 月 10 日（vemurafenib の初回投与後 106 日目）、顔面に臨床的に意義があるグレード 4 の SCC が確認された。同日、顔面の 2 か所の病変を切除生検した。病理検査の結果はステージ T1N0M0 の中分化型ケラトアカントーマであった。1 か所の病変の最大径は 10 mm、厚さは 1 mm そして深さは 3 mm であった。同日（Day 106）、顔面の SCC の回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、顔面の SCC が vemurafenib 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：扁平上皮癌 (2 回目)、皮膚有棘細胞癌 (3 回目)
Day 192、右耳及び右脚に病変が確認された。Day 196、病変を切除した。同日報告された右脚の病変の病理検査の結果は高分化型 SCC（厚さ 1.9 mm 以上）であった；完全切除できなかった。右耳の病変はケラトアカントーマと考えられた。右耳の病変に対してフルクロキサシリンを投与した。
2013 年 8 月 9 日（vemurafenib の初回投与後 227 日目）、下腿部に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が、耳の皮膚に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が確認された。同日、右下腿部の病変の生検及び右耳の病変の切除を再度行った。病理検査の結果、脚部の病変は真皮及び皮下組織に扁平上皮の不整がみられる中心部を有していたが 著明な細胞異型は認められなかった。外観から再生性変化が示唆された。最大径は 40 mm 、厚さは 12 mm であった。中心部の淡色を呈する平坦な部分は 12 mm であった。グレードは判定できなかった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。残留腫瘍は認められなかった。耳の病変の病理検査の結果は高分化型 SCC であった。最大径は 47 mm、厚さは 16 mm であった。神経周囲浸潤及び血管侵襲を認めた。いずれの病変についても RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。Day 227、下腿部の SCC の回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。Day 309、右耳の病変の薄切生検を再度行った。 病理検査の結果は高分化型 SCC であった。最大径は 45 mm、厚さは 10 mm であった。これ以外の悪性腫瘍はなかった。Day 309、耳の皮膚の SCC の回復が報告されている。

治験責任医師は、下腿部及び耳の皮膚の SCC が vemurafenib 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：皮膚病変

2013 年 10 月 3 日（vemurafenib の初回投与後 282 日目）、上腕部にグレード 3 の扁平上皮増殖性病変が確認された。同日、左腕のいぼ状病変の薄片生検を行った。病理検査の結果は中等度異形成を伴う過角化性日光性角化症であった。グレードの判定はできなかった。病変のサイズは 10x9x4 mm で、上皮の深部断端までの距離は 1 mm 以上あった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。Vemurafenib 投与は継続した。Day 283、上腕部の扁平上皮増殖性病変の回復が報告されている。

治験責任医師は、上腕部の扁平上皮増殖性病変が vemurafenib 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：ケラトアカントーマ
2013 年 11 月 26 日（vemurafenib の初回投与後 336 日目）、腹部及び大腿部に臨床的に意義があるグレード 3 の多発性ケラトアカントーマが確認された。同日、腹部及び左大腿部のいぼ状病変を切除した。病理組織検査の結果、腹部の切除皮膚は正常角化と表皮肥厚が混在した良性の扁平上皮増殖性病変であった。異形成又は悪性腫瘍を示すエビデンスはなかった。検体は薄片であったためこれ以上の分類は不可能であった。 グレードの判定はできなかった。最大径は 6 mm、厚さは 5 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。大腿部の病変の病理組織検査の結果はケラトアカントーマであった；皮膚切片の中心部は正常角化と不全角化が混在した「襟飾り」型であった。下部には扁平上皮の幅広く肥厚した結節を認めたが、細胞異型又は有糸分裂を示すエビデンスはなかった。深部断端への侵襲を認めた。皮膚科医からも病変の深部が検体に含まれていないため高分化型 SCC は除外できないと報告されている。グレードの判定はできなかった。最大径は 9 mm、厚さは 6 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。Day 336、 腹部及び大腿部の多発性ケラトアカントーマの回復が報告されている Vemurafeniv の投与は継続した。

治験責任医師は、腹部及び大腿部の多発性ケラトアカントーマが vemurafenib 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； 眼出血、網膜静脈閉塞症
2014 年 1 月 2 日（vemurafenib の初回投与後 373 日目）、 臨床的に意義があるグレード 2 の右眼中心部出血及び臨床的に意義があるグレード 2 の左眼網膜中心静脈分枝閉塞症が確認された。右眼中心部出血及び左眼中心網膜静脈分枝閉塞症のため vemurafenib 投与を同日を最後に中断した。両眼に視力障害が発現した。同日、スリットランプを使用して眼科検査を行った；これ以外の検査器具は用いなかった。眼科検査の結果右眼中心部からの出血、古い黄斑部瘢痕、嚢胞様黄斑浮腫を認めた。左眼の診断結果は下耳側の網膜中心静脈分枝閉塞症であった。Day 380、眼科検査の結果が被験者に伝えられた。精密な眼科検査を行うことを勧めたが、被験者は別の病院に入院していたためこれは不可能であった。右眼中心部出血及び左眼中心網膜静脈分枝閉塞症は未回復と報告されている。

治験責任医師は、右眼中心部出血及び左眼中心網膜静脈分枝閉塞症が vemurafenib 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：試験対象疾患による死亡
疾患進行のため vemurafenib は Day 373 の投与を最後に中止した。2014 年 1 月 22 日 (Day 393；vemurafenib の最終投与後 21 日目)、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時まで持続した有害事象はグレード 1 の発疹、グレード 1 の皮膚乾燥、グレード 1 の脱毛、グレード 1 の筋肉痛、グレード 1 の食欲減退、グレード 2 の体重減少、グレード 2 の皮膚日光過敏症、グレード 1 の下痢、グレード 1 の嘔吐、グレード 2 の食欲喪失、グレード 2 の疼痛、グレード 1 の乾性咳嗽、グレード 3 の高血圧、グレード 2 の右眼中心部出血、グレード 2 の左眼中心網膜静脈分枝閉塞症及びグレード 3 の神経学的症状であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 12 月 26 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～373；
- 中断が Day 374 以降 (右眼中心部出血及び左眼中心網膜静脈分枝閉塞症のため)。

Day 374 の中断後、疾患進行のため vemurafenib 投与を中止した。Day 393（治験薬の最終投与後 21 日目）、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：
　扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、皮膚病変、眼出血、網膜静脈閉塞及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09218 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0021993A
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)

患者背景
左肺、肝臓、リンパ節に転移した結節性黒色腫を有する 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呼吸困難及び喘息(既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はアルフゾシンであった。
発熱時の併用薬はアルフゾシンに加えベクロメタゾン、アルブテロール及びフルチカゾンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 252：臨床検査の結果、カルシウムの減少 (1.95 mmol/L, NR 2.15-2.6 mmol/L)及びリンの減少 (0.59 mmol/L, NR 0.8-1.5 mmol/L)が確認された。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-10 mg/L)
スクリーニング	5.8	4.06	--
Day 29	4.7	2.79	--
Day 234	5.1	2.7	--
Day 252	6.1 (NR 4-11 Gi/L)	5.5 (NR 1.7-7.5 Gi/L)	104
Day 262	5.1	2.58	--
Day 290	6.2	3.74	--

有害事象の記述
2014 年 1 月 19 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 251 日目）、被験者はグレード 1 の発熱(体温 38.7°C) のため入院した。Day 252、さらに悪寒のエピソード（数回）及びグレード 1 の嘔吐が発現した。Day 252 の臨床検査により C 反応性蛋白の上昇 (104 mg/L, NR 0-10 mg/L)、カルシウムの減少 (1.95 mmol/L, NR 2.15-2.6 mmol/L)及びリンの減少 (0.59 mmol/L, NR 0.8-1.5 mmol/L)；が確認された；WBC 数及び総好中球数は WNL であった。血液培養が行われたが結果は報告されていない。パラセタモール、アモキシシリン／クラブラン酸及びイブプロフェンを投与した；オメプラゾール及び炭酸カルシウムも投与した。Day 253、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Day 253、解熱したことが報告されている。Day 262、規定用量の dabrafenib 投与を再開した。

治験責任医師は、dabrafenib 及び trametinib により発熱し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 2013 年 5 月 14 日 (Day 1) に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～85、94～252 及び 262 以降；
- 中断が Day 86～93 (喘息のため) 及び 253～261 (発熱のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～85 及び 94 以降；
- 中断が Day 86～93 (喘息のため)。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09222 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0018205A, Z0018205B, Z0018205C, Z0018205D, Z0018205E, Z0018205F
SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 1)、発熱 (グレード 1)、発熱 (グレード 1)、悪寒 (グレード 2)、発熱 (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)、 発熱 (グレード 2)、 発熱 (グレード 1)、 発熱 (グレード 1)、 発熱 (グレード 1)

患者背景
右大腿部血管の側面に転移した表在拡大型黒色腫を有する 63 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コレステロール高値、骨粗鬆症及び不安であった。

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カルシウム／ビタミン D、アレンドロン酸、アミトリプチリン、プロプラノノール、スマトリプタン、テマゼパム、ジアゼパム及びプレドニゾロンであった。初回発熱時の併用薬はベースラインの併用薬に加えシンバスタチンであった。
2 回目の発熱時の併用薬は、上記の併用薬に加えパラセタモール及びイブプロフェン(PRN)であった。
3 回目の発熱時の併用薬は上記の併用薬に加えヒドロコルチゾン外用薬であった。
4 回目の発熱時の併用薬は、上記の併用薬に加えオメプラゾール及びシプロフロキサシンであった。シプロフロキサシン投与は 5 回目の発熱前に中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 12：尿、血液検査及び胸部 X 線検査の結果は正常であった。
Day 171：血液及び尿培養は陰性、胸部 X 線像は正常であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白(NR 0-10 mg/L)

スクリーニング	6.2	4.24	--
Day 12	4.7 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	4.00 (NR 2.20-8.00 Gi/L)	42
Day 15	3.9	2.05	25 (NR 非提示)
Day 26	--	--	269 (NR 非提示)
Day 35	4.3	1.83	4 (NR 非提示)
Day 46	3.2 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	2.30 (NR 2.20-8.00 Gi/L)	26
Day 48	1.9 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	1.20 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	35 (NR 0-7.5 mg/L)
Day 57	9.8	7.32	--
Day 84	6.3	5.12	--
Day 112	5.2	4.06	--
Day 141	3.4	1.49	--
Day 171	2.7 (NR 4.0-11.0 Gi/L)	2.20 (NR 2.20-8.00 Gi/L)	156
Day 197	5.2	3.64	--
Day 224	5.2	3.06	--

	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	21	28	47	<3
Day 12	47 (NR 10-50 IU/L)	--	78 (NR 30-130 IU/L)	6 (NR 2-17 µmol/L)
Day 15	38	49 (1.4xULN)	69	<3
Day 26	130 (NR 10-50 IU/L) (2.6xULN)	--	--	16 (NR 2-17 µmol/L)
Day 35	271 (8.0xULN)	166 (4.9xULN)	170 (1.4xULN)	8
Day 42	77 (2.3xULN)	63 (1.9xULN)	110	5
Day 46	92 (NR 10-50 IU/L) (1.8xULN)	--	132 (NR 30-130 IU/L)	9 (NR 2-17 µmol/L)
Day 48	103 (NR 7-35 IU/L) (2.9xULN)	--	92 (NR 35-151 IU/L)	7 (NR 0-20 µmol/L)
Day 57	55 (1.6xULN)	45 (1.3xULN)	80	4
Day 63	33	30	69	5
Day 84	43 (1.3xULN)	55 (1.6xULN)	68	<3
Day 112	23	31	59	<3
Day 141	24	29	59	5
Day 171	62 (NR 10-50 IU/L) (1.2xULN)	--	87 (NR 30-130 IU/L)	8 (NR 2-17 µmol/L)
Day 197	34	40 (1.2xULN)	80	5
Day 224	33	35	101	5

有害事象の記述：発熱 (1 回目)

2012 年 12 月 24 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 12 日目）、被験者はグレード 1 の発熱 (38.9°C)のため入院した。同日の関連する臨床検査結果は WBC 数が 4.7 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)、総好中球数が 4.00 Gi/L (NR 2.20-8.00 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 42 mg/L (NR 0-10 mg/L)であった。尿検査、血液検査及び 胸部 X 線検査の結果は正常であったため感染は除外した。Day 13、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。IV アモキシシリン／クラブラン酸及びパラセタモールを投与した。Day 13、解熱したことが報告されており、同日被験者は退院した。Day 15 、dabrafenib 投与を再開し、発熱予防のため イブプロフェン 400 mg (PRN)の投与を開始した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib より生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：発熱(2 回目)
2013 年 1 月 6 日（dabrafenib 及び trametinib の投与後 25 日目）被験者はグレード 1 の発熱(39.0°C)及び悪寒のため入院した。同日、さらにグレード 1 の悪心及び グレード 1 の嘔吐が発現した。Day 26 の臨床検査の結果、C 反応性蛋白が上昇 (269 mg/L, NR 非提示)していた。同日、さらに ALT がグレード 1 の上昇を示し、Day 35 にはグレード 3 に悪化した。Day 26、発熱及び悪寒並びに ALT 上昇のため dabrafenib 投与を中断した；Day 27、ALT 上昇のため trametinib 投与を中断した。ピペラシリン／タゾバクタム、ゲンタマイシン及びイブプロフェンを投与した。入院中はさらに、DVT 予防のためダルテパリンを、また疼痛に対してコデインを投与した 。Day 29、trametinib 投与を再開した。Day 33、解熱及び悪寒の回復が報告されている。Day 42、dabrafenib 投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述： 悪寒、発熱 (3 回目)
2013 年 1 月 27 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 46 日目）、被験者はグレード 2 の悪寒のため入院した。さらにグレード 1 の悪心及びグレード 1 の嘔吐エピソードも発現した。同日のバイタルサインは体温が 38.7°C、血圧が 124/70 mmHg そして心拍数が 76 bpm であった。関連する臨床検査結果は WBC 数が 3.2 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)、総好中球数が 2.30 Gi/L (NR 2.20-8.00 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 26 mg/L (NR 0-10 mg/L)であった。治験薬投与は継続し、プレドニゾンを投与した。Day 47、悪寒の回復が報告されており、同日被験者は退院した。
2013 年 1 月 28 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 47 日目）、グレード 1 の発熱 (体温は非提示) が発現し、Day 48 に被験者は入院した。体熱感及び疲労感がの訴えがあった。Day 47 、発熱のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Day 48、被験者は入院した。バイタルサインは体温が 38.8°C、血圧が 130/70 mmHg であった。関連する臨床検査結果は WBC 数が 1.9 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)、総好中球数が 1.20 Gi/L (NR 2.00-7.50 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 35 mg/L (NR 0-8 mg/L)であった。IV ピペラシリン／タゾバクタム、プレドニゾン、パラセタモール及びイブプロフェンを投与した。オメプラゾール及び phosphate も投与した。同日再度測定したバイタルサインは体温が 37°C、血圧が 129/62 mmHg そして心拍数が 75 bpm であった。Day 49、解熱したことが報告されている。同日、dabrafenib 投与を発熱のため 200 mg ／日に減量して再開した。さらに Day 80 には非重篤なグレード 1 の悪寒及びグレードの 1 発熱 (体温は非提示) が、Day 123 にはグレード 1 の発熱 (体温は非提示)が発現した。治験薬投与は継続した。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：発熱 (4 回目)
2013 年 6 月 1 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 171 日目）、被験者はグレード 1 の発熱 (38.5°C)のため入院した。さらに嘔吐及び頭痛も発現した 。入院時のバイタルサインは血圧が 134/77 mmHg 、心拍数が 81 bpm であった。臨床検査の結果、C 反応性蛋白 (156 mg/L, NR 0-10 mg/L)の上昇、WBC 数の減少（2.7 Gi/L,NR 4.0-11.0 Gi/L) 及び正常な総好中球数（2.20 Gi/L ,NR 2.20-8.00 Gi/L)を認めた。血液及び尿培養は陰性、胸部 X 線像は正常であった。Day 172、 発熱のため dabrafenib 投与 (200 mg／日)を中断した；trametinib 投与は継続した。ピペラシリン／タゾバクタム及びアモキシリン／クラブラン酸を投与した。Day 174、解熱したことが報告されており、同日被験者は退院した。Day 174、dabrafenib 投与 (200 mg ／日) を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：発熱 (5 回目)
2013 年 7 月 9 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 209 日目）、被験者はグレード 1 の発熱 (38.6°C)のため入院した；その他のバイタルサインは報告されていない。Day 210、発熱のため Dabrafenib 及び trametinib 投与を中断した。プレドニゾン、ピペラシリン／タゾバクタム（IV に続き経口投与）及びアモキシシリン／クラブラン酸を投与した。培養を行ったか否かは不明である。Day 211、解熱したことが報告されており、同日被験者は退院した。退院時投薬はプレドニゾン 20 mg ／日（後に漸減）であった。Day 211、trametinib 投与を再開した。Day 217、Dabrafenib 投与をさらに減量(150 mg／日)して再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 12 月 13 日 (Day 1) に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～12、15～25 及び 42～46；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱のため減量) が Day 49～171 及び 174～209；
- dabrafenib 150 mg ／日 (発熱のため減量) が Day 217～280；
- 中断が Day 13～14 (発熱のため)、26～41 (発熱及び悪寒並びに ALT 上昇のため)及び 47～48、172～173 及び 210～216 (発熱のため)。

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～26、29～209 及び 211～280；

- 中断が Day 27～28 (ALT 上昇のため) 及び 210 (発熱のため)。

Day 281、疾患進行により治験薬の投与を中止した。Day 288～368 (前後)、イピリムマブによる継続抗癌治療を行った。データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び悪寒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、発熱及び悪寒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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09226 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0019495A, Z0019495B
SAE - 基本語（グレード）：	十二指腸穿孔 (グレード 4)、十二指腸潰瘍 (グレード 1)、腹部敗血症 (グレード 3)、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 3)

患者背景
リンパ節、肝臓及び肺に転移した悪性黒色腫を有する 56 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 COPD 及び喘息であった。被験者は付き合い程度の飲酒習慣があった (摂取量の記録なし)。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び 十二指腸穿孔、十二指腸潰瘍、腹部敗血症及び LVEF 低下発現時の併用薬は、 ガバペンチン、サルブタモール、フォルモテロール／ブデソニド及びチオトロピウムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 1 ～ 183：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 41：腹部及び骨盤の非造影 CT スキャンにより腸穿孔のエビデンスが得られた。

心エコー	LVEF (LLN 55%)	所見
スクリーニング	65%	正常
Day 29	65%	正常

Day 183	45%	異常、臨床的意義あり
Day 197	64%	正常
Day 225	55%	正常

	アミラーゼ (U/L, NR 非提示)	クレアチニン (NR 40-119 µmol/L)	血小板数 (NR 140-400 Gi/L)	血糖 (NR 3.9-5.6 mmol/L)
スクリーニング	--	66	397	4.5
Day 29	--	71	301	5.5
Day 41	446	341 (NR 60-110 µmol/L)	56 (NR 150-400 Gi/L)	7.9 (NR 3.5-6.0 mmol/L)
Day 127	--	66	419	4.7

	アミラーゼ (U/L, NR 非提示)	クレアチニン (NR 40-119 µmol/L)	血小板数 (NR 140-400 Gi/L)	血糖 (NR 3.9-5.6 mmol/L)
スクリーニング	--	66	397	4.5
Day 29	--	71	301	5.5
Day 41	446	341 (NR 60-110 µmol/L)	56 (NR 150-400 Gi/L)	7.9 (NR 3.5-6.0 mmol/L)
Day 127	--	66	419	4.7

有害事象の記述： 十二指腸穿孔、十二指腸潰瘍、腹部敗血症

Day 21、グレード 2 の胸部感染が発現した。Day 21～27、ドキシサイクリン及びプレドニゾンを投与した。Day 27、胸部感染の回復が報告されている。

2013 年 4 月 1 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 41 日目）、被験者は致死的なグレード 4 の十二指腸穿孔、グレード 1 の十二指腸潰瘍及びグレード 3 の腹部敗血症により入院した。被験者は気分が悪くなり床に倒れているところをいとこに発見されて入院し、腹部及び骨盤の非造影 CT スキャンを行った結果、腸穿孔のエビデンスが得られた。同日、十二指腸穿孔、十二指腸潰瘍及び腹部敗血症のため治験薬投与を中止した。バイタルサインは血圧が 80/54 mmHg、心拍数が 130 bpm、体温が 37.4°C そして酸素飽和度（大気中）が 93%であった。関連する臨床検査結果は WBC 数が 9.6 Gi/L (NR 4-11 Gi/L)、総好中球数が 7.4 Gi/L (NR 2.0-7.5 Gi/L), ヘモグロビンが 152 g/L (NR 130-180 g/L)、C 反応性蛋白が 159.7 mg/L (NR 0-5 mg/L)、アミラーゼが 446 U/L (NR は非提示)、クレアチニンが 341 µmol/L (NR 60-110 µmol/L)、血小板数が 56 Gi/L (NR 150-400 Gi/L)そして血糖が 7.9 mmol/L (NR 3.5-6.0 mmol/L)であった。

緊急開腹術を行って十二指腸潰瘍を被覆、洗浄した。術後、Day 41 に十二指腸潰瘍の回復が報告されている。非重篤なグレード 2 の手術創離開が発現した。術後、創培養を行った結果、蜂巣炎を示すエビデンス及びカンジダ菌の増殖が確認された。IV 抗生物質 (胸部／腹部敗血症に対して)、 IV フルコナゾール (蜂巣炎に対して)、パラセタモール、オメプラゾール及びトラマドールを投与した。被験者を 4 日間集中治療室に収容した。Day 44、腹部敗血症の回復が報告されている。被験者は理学療法を受け、運動機能は良好に回復した。Day 58、十二指腸穿孔の回復が報告されており、同日被験者は退院した。Day 127 、dabrafenib 及び trametinib 投与を十二指腸穿孔、十二指腸潰瘍及び腹部敗血症のため減量（それぞれ 200 mg／日と 1.5 mg／日）して再開した。

治験責任医師は、十二指腸穿孔、十二指腸潰瘍及び腹部敗血症が dabrafenib 又は trametinib 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：駆出率減少
Day 162、全身倦怠のため dabrafenib をさらに 150 mg／日まで減量した。2013 年 8 月 21 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 183 日目）、Week 24 の心エコー検査を行った結果、臨床的に意義があるグレード 3 の LVEF 低下が確認された；LVEF は 45% (LLN 55%)で、ベースラインの LVEF（65%）との絶対差は 20% であった。同日の ECG は正常であった。運動時にグレード 1 の息切れが発現した。Day 184 、LVEF 低下のため dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 197 の心エコー再検査の結果は正常で、LVEF は 64%であった。同日 LVEF 低下の回復が報告されている。Day 198、dabrafenib 投与 (150 mg／日)を再開した；同日、trametinib 投与も LVEF 低下のため 1 mg ／日まで減量して再開した。Day 225 の心エコーは正常で LVEF は 55%であった。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 2 月 20 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～40；
- dabrafenib 200 mg ／日(腹部敗血症、十二指腸穿孔及び十二指腸潰瘍のため減量)が Day 127～155；
- dabrafenib 150 mg ／日 (全身倦怠感のため減量) が Day 162～183 及び 198～225；
- 中断が Day 41～126 (腹部敗血症、十二指腸穿孔及び十二指腸潰瘍のため)、 156～161 (全身倦怠のため)及び 184～197 (LVEF 低下のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg／日が Day 1～40；
- trametinib 1.5 mg ／日 (腹部敗血症、十二指腸穿孔及び十二指腸潰瘍のため減量)が Day 127～155 及び 162～183；
- trametinib 1 mg／日 (LVEF 低下のため減量) が Day 198～211；
- 中断が Day 41～126 (腹部敗血症、十二指腸穿孔及び十二指腸潰瘍のため)、156～161 (全身倦怠のため)及び 184～197 (LVEF 低下のため)。

疾患進行のため trametinib 投与を Day 212 に、dabrafenib 投与を Day 226 に中止した。Day 256（dabrafenib の最終投与後 32 日目、及び trametinib の最終投与後 46 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、十二指腸穿孔、十二指腸潰瘍及び腹部敗血症とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09232 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0020937A, Z0020937B, Z0020937C, Z0020937D
SAE - 基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患(グレード 2)、 悪寒 (グレード 1)、悪寒(グレード 1)、ウイルス感染 (グレード 1)
治験薬の投与中止に至った有害事象-基本語 (グレード)：	発熱 (グレード 2)a
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患 (グレード 2)

[a] 有害事象のために投与を中止したのは discontinued のみであった。

患者背景

右乳房、胃食道接合部、肝臓、右肺に転移した結節性黒色腫を有する 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大発作てんかん、高コレステロール血症、 高血圧、不眠及び疼痛 (下背部)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及びインフルエンザ様症状発現時の併用薬は、ジクロフェナク坐薬 、フェロジピン、モルヒネ、及びシンバスタチンであった。

悪寒の初回発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えテマゼパムであった。

Rigors の初回エピソード発現時の併用薬はベースラインの併用薬に加えパラセタモール (PRN) 及びゾピクロンであった。

ウイルス感染発現時の併用薬は、2 回目の悪寒エピソード発現時の併用薬に加えカンデサルタン、オメプラゾール及びプレドニゾロンであった。

Dabrafenib の投与中止時の併用薬は、ウイルス感染発現時の併用薬に加えイブプロフェン、カルシウム及びビタミン D であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 9：臨床検査の結果、C 反応性蛋白の上昇 (52 mg/L, NR 0-7.5 mg/L) 及び 正常な好中球数 (3.7 Gi/L, NR 2.0-7.5 Gi/L)を確認した。
Day 47：臨床検査の結果、WBC 数は正常、総好中球数は正常であった。
Day 82：臨床検査の結果、C 反応性蛋白が 194 mg/L (NR 0-7.5 mg/L) 、WBC 数が 14.2 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)であった。
Day 309：臨床検査の結果は C 反応性蛋白が 79 mg/L (NR 0-7.5 mg/L)であった。
Day 310：胸部 X 線像に、新たな基底部の無気肺（おそらく炎症性）を認めた； 心肥大は認められなかった。

有害事象の記述： インフルエンザ様疾患
2013 年 7 月 5 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 2 日目）、インフルエンザ様症状が発現し、重症度は次第にグレード 2 まで悪化した。同日、さらにグレード 1 の全身筋肉痛、グレード 2 の疲労、グレード 2 の下痢、グレード 2 の悪心及び グレード 2 の頭部ふらふら感が発現した。Day 9、被験者は入院した。入院時の体温は 36.7°C であった。臨床検査の結果、C 反応性蛋白が上昇 (52 mg/L, NR 0-7.5 mg/L)し、好中球数は正常 (3.7 Gi/L, NR 2.0-7.5 Gi/L)であった。同日、投薬又は処置を行うことなく被験者は退院した。Day 10、インフルエンザ様症状のため治験薬の投与を中断した。Day 14、インフルエンザ症状の回復が報告されており、同日 dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、インフルエンザ様症状が dabrafenib 及び trametinib 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：悪寒
2013 年 8 月 4 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 32 日目）、グレード 1 の間欠性の悪寒が発現した。Day 32 の最高体温は 37.9°C であった。治験薬の投与は継続した。被験者はパラセタモールを服用した。Day 34、被験者は入院した。Day 35、悪寒の回復が報告されており、同日被験者は退院した。同日のバイタルサインは体温が 36.7°C、血圧が 125/65 mmHg、そして心拍数が 85 回／分であった。

治験責任医師は、悪寒が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：悪寒
2013 年 8 月 19 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 47 日目）、被験者はグレード 1 の悪寒のため再び入院した。同日の体温は 37.9°C であった。 臨床検査の結果、WBC 数は正常、総好中球数は正常であった。同日、解熱したため被験者は帰宅した。Day 48 、被験者は気分が悪くなり再度入院した。一晩中悪寒と悪心が続き、嘔吐エピソードが 1 回発現した。Day 48、悪寒のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。同日の体温は 36.8°C であった。パラセタモール、イブプロフェン及びオメプラゾール(予防用)を投与し

た。Day 49、悪寒の回復が報告されており、同日被験者は退院した。Day 57、dabrafenib の投与を再開した。

治験責任医師は悪寒が dabrafenib により生じた可能性は合理的である； trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：ウイルス感染
2013 年 9 月 23 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 82 日目）、被験者はグレード 1 のウイルス感染症のため入院した。被験者は全身の不調を訴え、軽度の感冒様症状を呈していた；同日は平熱であった。臨床検査結果は C 反応性蛋白が 194 mg/L (NR 0-7.5 mg/L) 、WBC 数が 14.2 Gi/L (NR 4.0-11.0 Gi/L)であった。ウイルス感染症のため dabrafenib 及び trametinib 投与を中断した；最終投与日は dabrafenib が Day 82、trametinib が Day 78 であった。Day 84、ウイルス感染の回復が報告されている；被験者は体調が大幅に改善したため同日退院した。Day 93、dabrafenib 及び trametinib 投与を再開した；trametinib は 1.5 mg ／日まで減量した。

治験責任医師は、ウイルス感染症が dabrafenib 又は trametinib 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：発熱
Day 32～35 にグレード 1 の発熱(37.9°C)、Day 47～48 にグレード 1 の発熱 (37.9°C)、そして Day 205～207 にグレード 1 の発熱(38.4°C；dabrafenib を減量) 、そして Day 251 にグレード 2 の発熱 (39.4°C；dabrafenib 及び trametinib の投与を中断) が発現した。
2014 年 3 月 14 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 254 日目）、グレード 2 の発熱が発現した(39°C)。Day 260、発熱のため dabrafenib 投与を永久に中止した；Day 260、trametinib 投与を中断した。Day 266、解熱したことが報告されている。Day 267、trametinib 投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 7 月 4 日(Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。 被検者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～9 及び 14～22；
- dabrafenib 200 mg ／日 (lethargy のため減量) が Day 24～47、57～62、64～78、82、93～198、201～204 及び 212～218；
- dabrafenib 150 mg／日 (発熱のため減量)が Day 225～229、240～250 及び 254～259；

- 中断が Day 10～13 (下痢、疲労及びインフルエンザ様疾患のため)、23 (嗜眠のため)、48～56 (悪寒のため)、63 及び 79～81 (嗜眠のため)、 83～92 (ウイルス感染のため)、199～200 (服薬不遵守)、205～211 及び 219～224 (発熱のため)、230～239 (肝機能異常のため)及び 251～253 (発熱のため)

併用薬の投与期間

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～9、14～22 及び 28～78；
- trametinib 1.5 mg ／日 (ウイルス感染症のため減量) が Day 93～198、208～229、240～250、254～259 及び 267 以降；
- 中断が Day 10～13 (インフルエンザ様疾患のため)、23～27 (嗜眠のため)、 79～92 (lethargy 及びウイルス感染症のため)、199～207(嗜眠のため)、 230～239 (肝機能異常のため)、251～253 (発熱のため)及び 260～266 (悪寒及び発熱のため)。

Day 260、発熱のため dabrafenib の投与を中止した；trametinib 投与は継続した。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、インフルエンザ様疾患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、インフルエンザ様疾患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、インフルエンザ様疾患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、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。

治験責任医師の意見同様、悪寒及び発熱とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。

治験責任医師の意見同様、ウイルス感染とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09248 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0019418A, Z0019418B, Z0019418C, Z0019418D, Z0019418E, Z0019418F, Z0019418G
SAE - 基本語（グレード）：	基底細胞癌 (グレード 3)、基底細胞癌(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)、ケラトアカントーマ (グレード 3)、皮膚有棘細胞癌(グレード 3)、皮膚有棘細胞癌 (グレード 3)、皮膚有棘細胞癌(グレード 3)、皮膚有棘細胞癌(グレード 3)、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）：	基底細胞癌 (グレード 3)、基底細胞癌(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)、ケラトアカントーマ (グレード 3)、皮膚有棘細胞癌(グレード 3)、皮膚有棘細胞癌 (グレード 3)、皮膚有棘細胞癌(グレード 3)、皮膚有棘細胞癌(グレード 3)、皮膚有棘細胞癌 (グレード 3)

患者背景
肺、皮下組織、頭皮及び鼠径部に転移した悪性黒子由来黒色腫を有する 78-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日光性角化症、ボーエン病、逆流症、前立腺肥大、軽度気腫、骨髄塩、裂孔ヘルニア、湿疹、痛風、喘息、両側性難聴 、 左側下行結腸憩室性疾患、基底細胞癌(既往), 左脚部表皮内黒色腫 (既往)、中背部表皮内黒色腫 (既往)、悪性黒子由来黒色腫 (既往)、コントロールされた心房細動 (既往)、及び右脚骨折 (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はジゴキシン、ダビガトラン、アロプリノール、フルチカゾン／サルメテロール、パラセタモール、コデイン／パラセタモール及び エソメプラゾールであった。
2 回の BCC 発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えパラセタモール／コデイン／ジゴキシン及び尿素外用薬であった。
SCC の初回及び 2 回目発現時の併用薬は、上記の併用薬に加えフロセミド及び スピロノラクトンであった。
ケラトーマ発現時及び 3～7 回目の SCC 発現時の併用薬は、上記の併用薬に加え メトクロプラミドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 23： 左頸部及び左膝窩部に生じた病変の薄片生検を行った。病理検査の結果、左膝窩部の病変は中分化型 BCC であった。最大径は 12 mm、厚さは 1.2 mm、境界は明瞭であった。病理検査の結果左頸部の病変は表在型 BCC で、厚さは 0.3 mm であった。いずれの部位にも神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。
Day 36：左頸部の BCC 病変を切除した。さらに左下腿部の病変も切除した。病理検査の結果は高分化型、扁平上皮増殖性の非定型病変で、SCC に一致した。 厚さは 1.8 mm 、径は報告されていない。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。境界は明瞭であった。
Day 55：右大腿部の病変を切除した。病理検査の結果は高分化型の過角化性、 錯角化性の乳頭腫様 SCC であった。最大径は 19 mm、厚さは 11 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。境界は明瞭であった。
Day 111：右肩部に生じた病変の薄片生検を行った。病理検査の結果はケラトアカントーマであった。グレードは判定できなかった。最大径は 8 mm、厚さは 1 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。境界は明瞭であった。

Day 142：胸部及び右脚部の病変を切除した。病理検査の結果、胸部の病変は高分化型 SCC（組織型不明）であった。最大径は 18 mm 、厚さは 7 mm であった。病理検査の結果、右脚部の病変は高分化型 SCC（組織型不明）であった。最大径は 20 mm 、厚さは 5 mm であった。いずれの部位にも神経周囲浸潤又は血管侵襲は認められなかった。
Day 198：右脛部外側、左脛部内側、及び左脛部の皮膚病変を切除した。病理検査の結果、右脛部外側の病変は中分化型ボーエン病 (表皮内 SCC)であった。最大径は 9 mm 、厚さは 2 mm であった。神経周囲浸潤はなかった；血管侵襲の有無についいての報告はない。病理検査の結果、左脛部内側の病変は中分化型 SCC であった。最大径は 7 mm 、厚さは 3 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。病理検査の結果、左脛部の病変は中分化型ボーエン病 (皮膚 SCC)であった。最大径は 8 mm、厚さは 2.5 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。

有害事象の記述：基底細胞癌 (初回発現)、 基底細胞癌(2 回目)
Day 11、グレード 1 の発疹が発現した。2013 年 4 月 4 日（vemurafenib の初回投与後 23 日目）、膝窩に臨床的に意義があるグレード 3 の BCC が、頸部に臨床的に意義があるグレード 3 の表在型 BCC が確認された。同日、さらにグレード 2 の多発性日光性角化症及びグレード 1 の多発性いぼ状角化症も確認された。同日、皮膚科専門医が左頸部及び左膝窩部に生じた病変の薄片生検を行った。病理検査の結果、左膝窩部の病変は中分化型 BCC であった。最大径は 12 mm、厚さは 1.2 mm、境界は明瞭であった。病理検査の結果、左頸部の病変は表在型 BCC で、厚さは 0.3 mm であった。いずれの部位にも神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。 Vemurafenib 投与は継続した。Day 36、左頸部の病変を切除した。Day 36、膝窩部及び頸部の BCC の回復が報告されている。

治験責任医師は、膝窩部及び頸部の BCC が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌 (初回発現)
2013 年 4 月 17 日（vemurafenib の初回投与後 36 日目）、左下腿部に臨床的に意義があるグレード 3 の非定型扁平上皮増殖性病変（SCC に一致）が確認された。同日、病変を切除した。病理検査の結果は高分化型の非定型扁平上皮増殖性病変で、SCC と一致した。厚さは 1.8 mm、径の報告はない。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。境界は明瞭で、これ以上の切除は不要であった。セファレキシンを投与した。Day 36、左下腿部の非定型扁平上皮増殖性病変（SCC に一致）の回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。
治験責任医師は、左下腿部の非定型扁平上皮増殖性病変（SCC に一致）が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌 (2 回目)
2013 年 5 月 6 日（vemurafenib の初回投与後 55 日目）、大腿部に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が確認された。同日、右大腿部の病変を切除した。病理検査の結果は高分化

型の過角化性、錯角化性乳頭腫様 SCC であった。最大径は 19 mm、厚さは 11 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。境界は明瞭で、これ以上の切除は不要であった。同日（Day 55）大腿部の SCC の回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。
治験責任医師は、大腿部の SCC が vemurafenib 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：ケラトアカントーマ
2013 年 7 月 1 日（vemurafenib の初回投与後 111 日目）、臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが確認された。同日、右肩部に生じた病変の薄片生検を行った。病理検査の結果はケラトアカントーマであった。グレードは判定できなかった。最大径は 8 mm、厚さは 1 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。境界は明瞭でこれ以上の切除は不要であった。同日（Day 111）、ケラトアカントーマの回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌 (3 回目)、皮膚有棘細胞癌 (4 回目)
2013 年 8 月 1 日（vemurafenib の初回投与後 142 日目）、胸部の皮膚に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC、脚部の皮膚に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が確認された。同日、胸部及び右脚部の病変を切除した。病理検査の結果、胸部の病変は高分化型 SCC（組織型不明）であった。最大径は 18 mm 、厚さは 7 mm であった。右脚部の病理検査の結果は高分化型 SCC（組織型不明）であった。最大径は 20 mm、厚さは 5 mm であった。いずれの部位にも神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。同日（Day 142）、胸部及び脚部の皮膚の SCC の回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、胸部及び脚部の皮膚の SCC が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌 (5 回目)、 皮膚有棘細胞癌 (6 回目)、 皮膚有棘細胞癌 (7 回目)
2013 年 9 月 26 日（vemurafenib の初回投与後 198 日目）、右脛部外側に臨床的に意義があるグレード 3 の表皮内 SCC が、左脛部内側に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚 SCC が、そして左脛部に臨床的に意義がある皮膚 SCC が確認された。同日、右脛部外側、左脛部内側及び左脛部の皮膚病変を切除した。病理検査の結果、右脛部外側の病変は中分化型ボーエン病 (表皮内 SCC)であった。最大径は 9 mm 、厚さは 2 mm であった。神経周囲浸潤はなかった；血管侵襲の有無についての報告はない。病理検査の結果、左脛部内側の病変は中分化型 SCC であった。最大径は 7 mm、厚さは 3 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。病理検査の結果、左脛部の病変は中分化型ボーエン病 (皮膚 SCC)であった。最

大径は 8 mm 、厚さは 2.5 mm であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。Day 198、右脛部外側の表皮内 SCC 、左脛部内側の SCC 及び左脛部の 皮膚 SCC の回復が報告されている。Vemurafenib 投与は継続した。

治験責任医師は、右脛部外側の表皮内 SCC 、左脛部内側の SCC 及び左脛部の皮膚 SCC が vemurafenib 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 2013 年 3 月 13 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～313。

Day 313、疾患進行のため vemurafenib を同日の投与を最後に中止した。Day 314、脳に対する定位放射線治療を行った。Day 349 以降、ランブロリズマブ (MK3475 抗 PD-1 抗体) による継続抗癌治療を行った。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　基底細胞癌、扁平上皮癌、ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09249 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0019419A, Z0019419B, Z0019419D, Z0019419E, Z0019419F
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌 (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)、皮膚有棘細胞癌 (グレード 3)、扁平上皮癌 (グレード 3)、ケラトアカントーマ (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）：	皮膚有棘細胞癌 (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)、皮膚有棘細胞癌 (グレード 3)、扁平上皮癌 (グレード 3)、ケラトアカントーマ (グレード 3)、扁平上皮癌 (グレード 3)
死因：	試験対象疾患

患者背景
肝臓、腹膜腫瘤及び腹膜結節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 75 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扁平上皮癌 (既往)、ボーエン病、 肥厚性日光性角化症、管状絨毛腺腫(良性、既往)及び管状腺腫 (良性、既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、パントプラゾール、パラセタモール、エソメプラゾール及びアトルバスタチンであった。
皮膚有棘細胞癌の発現時（Day 26）及び鼻部のケラトアカントーマ発現時（Day 42）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えてアシトレチンであった。
右前腕部の皮膚有棘細胞癌発現時（Day 53）の併用薬は、上記の併用薬に加え ナイスタチンであった。
右手根部の有棘細胞癌発現時（Day 109）の併用薬は、上記の併用薬に加えパラセタモール／コデインであった。
右前腕部の皮膚有棘細胞癌の発現時（Day 123）及び 死亡時までの併用薬は、上記の併用薬に加えオキシコドンであった。アシトレチンは右前腕部の皮膚有棘細胞癌の発現前に中止していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 26：頭頂部頭皮、胸部中央部及び右大腿後部の薄片生検、並びに左腓腹部の皮膚生検の病理組織検査の結果は、頭皮が高分化型皮膚有棘細胞癌（2.8 mm）、左腓腹部が中分化型皮膚有棘細胞癌（2.6 mm）、胸部中央部が中分化型皮膚有棘細胞癌（1.7 mm）、そして右大腿後部が中分化型皮膚有棘細胞癌（0.8 mm ）であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。
Day 42：鼻部から切除した病変の生検の結果は、低分化型ケラトアカントーマ（3x6 mm）であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。
Day 53：右前腕部に生じた病変の生検の結果は、高分化型皮膚有棘細胞癌であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。
Day 109：右手根部から切除した病変の病理組織検査の結果は皮膚有棘細胞癌であった。
Day 114：生検の結果、右前腕部の病変の境界は明瞭であった。.
Day 123：右前腕部に生じた病変の生検の結果は高分化型皮膚有棘細胞癌（5x12）であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。治験実施計画書に規定された臨床検査項目は以下を除いて WNL であった：

- アルブミンが 29 g/L (NR 33-46 g/L)
- アルカリホスファターゼが 306 IU/L (NR 35-130 IU/L)
- GGT が 268 IU/L (NR 10-50 IU/L)
- 血糖が 7.2 mmol/L (NR 3.9-5.6 mmol/L)
- ヘモグロビンが 116 g/L (NR 125-170 g/L)
- LDH が 730 IU/L (NR 53-234 IU/L)
- 血小板数が 445 Gi/L (NR 130-394 Gi/L)
- 総好中球数が 8.34 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)
- WBC 数が 11.3 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌　(3 回発現)
Day 8、グレード 1 のざ瘡様発疹が発現した。アシトレチンを投与した。2013 年 4 月 2 日（vemurafenib の初回投与後 26 日目）、頭頂部頭皮に臨床的に意義のあるグレード 3 の 皮膚有棘細胞癌、左腓腹部にグレード 3 の皮膚有棘細胞癌、胸部中央部にグレード 3 の皮膚有棘細胞癌、そして右大腿後部にグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が確認された。頭頂部頭皮、胸部中央部及び右大腿後部の薄片生検を行った。左腓腹部の皮膚生検を行った。病理組織検査の結果は、頭皮が高分化型皮膚有棘細胞癌（2.8 mm）、左腓腹部が中分化型（2.6 mm）皮膚有棘細胞癌、胸部中央部が中分化型（1.7 mm）皮膚有棘細胞癌、そして右大腿後部が中分化型（0.8 mm ）皮膚有棘細胞癌であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。アセトレチンを投与した。同日(Day 26)、頭頂部頭皮、左腓腹部及び 胸部中央部の皮膚有棘細胞癌の回復が報告されている。治験薬の投与は継続した。上記の、またはこれ以降に発現した皮膚有棘細胞癌に対する化学治療及び放射線治療は行わなかった。Day 42、頭頂部頭皮、左腓腹部、胸部中央部及び大腿後部の皮膚を切除した (これらの部位の再生検は行わなかった)。Day 134 に被験者が試験対象疾患により死亡した時点で右大腿後部の皮膚有棘細胞癌は残存していた；この皮膚有棘細胞癌の断端を切除する前に被験者は死亡した。

治験責任医師は、頭頂部頭皮、左腓腹部、胸部中央部及び右大腿後部の皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：ケラトアカントーマ
2013 年 4 月 18 日（vemurafenib の初回投与後 42 日目）、鼻部に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが確認された。同日、鼻部の病変を切除した。病理組織検査の結果は低分化型ケラトアカントーマ（3x6 mm）であった。 ステージは報告されていない。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。アシトレチンを投与した。同日(Day 42)、鼻部のケラトアカントーマの回復が報告されている。治験薬投与は継続した。

治験責任医師は、鼻のケラトアカントーマが vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌
2013 年 4 月 29 日（vemurafenib の初回投与後 53 日目）、右前腕部に臨床的に意義があるグレード 3 の 皮膚有棘細胞癌が確認された。同日、皮膚科専門医が診察した。右前腕部に生じた病変の生検の結果は高分化型皮膚有棘細胞癌であった。ステージは報告されていない。神経周囲浸潤または血管侵襲はなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。アシトレチンを投与した。同日（Day 53)、右前腕部の皮膚有棘細胞癌の回復が報告されている。治験薬の投与は継続した。 Day 114 に採取した生検検体の境界は明瞭であった。

治験責任医師は、右前腕部の皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌
2013 年 6 月 24 日（vemurafenib の初回投与後 109 日目）、右手根部に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が確認された。同日、右手根部の病変を切除した。皮膚科専門医は病変が有棘細胞癌である疑いが非常に濃厚であると判断したため、切除前に生検は行わなかった。切除した病変の病理組織検査の結果は皮膚有棘細胞癌であった。境界が明瞭であったためそれ以上の切除は不要であった 。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。同日（Day 109)、右手根部の皮膚有棘細胞癌の回復が報告されている。治験薬の投与は継続した。

治験責任医師は、右手根部の皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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：皮膚有棘細胞癌
Day 118、疾患進行のため 治験薬の投与を中止した。2013 年 7 月 8 日 (Day 123；vemurafenib の最終投与後 6 日目)、右上腕部に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が確認された。同日の右上腕部に生じた病変の生検の結果は、高分化型皮膚有棘細胞癌（5x12 mm）であった。ステージは報告されていない。神経周囲浸潤又は血管侵襲はなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。試験対象疾患による死亡時（Day 134）に、右上腕部の皮膚有棘細胞癌は残存していた；皮膚有棘細胞癌の断端を切除する前に被験者は死亡した。

治験責任医師は右上腕部の皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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： 試験対象疾患による死亡
2013 年 7 月 19 日 (Day 134；vemurafenib の最終投与後 18 日目)、被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時まで持続した有害事象は、グレード 1 の間欠性疲労、グレード 1 の間欠性頭痛、グレード 1 の間欠性ほてり、グレード 1 のざ瘡様発疹、グレード 1 の肝酵素上昇、グレード 1 の光線過敏症、グレード 1 の 左大腿後部のいぼ状角化症、グレード 1 の炎症性反転性の毛包性角化症／脂漏性角化症 (毛包性角栓)、グレード 3 の左胸部いぼ状角化症、グレード 2 の左乳首いぼ状角化症、グレード 1 の左腕部いぼ状角化症、グレード 3 の右大腿後部皮膚有棘細胞癌、グレード 1 の口腔カンジダ症、グレード 1 の肩部痛、グレード 2 の関節痛、グレード 1 の紅斑、グレード 1 の間欠性下痢、グレード 2 の過角化症及びグレード 3 の右上腕部皮膚有棘細胞癌であった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 3 月 8 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～117。

Day 118、疾患進行のため治験薬投与を中止した。Day 134（治験薬の最終投与後 18 日目）、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：
　皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09250 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0019227A, Z0019227B, Z0019227C
SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 1)、悪寒 (グレード 1)、 発熱 (グレード 1)、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 1)、発熱 (グレード 2)

患者背景
腹膜／大網に転移した黒色腫を有する 46 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、褐色細胞腫に続発した急性左室不全 (既往)、 疼痛、頸部硬直、褐色細胞腫 (既往)及び頸椎椎間板圧迫症であった。

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、メチルプレドニゾロン外用薬、ヒドロコルチゾン外用薬、樟脳／メントール外用薬、ビタミン D、亜鉛／ビタミン C、グルコサミン、天然オキアミ油及びエストラジオール／ノメゲストロールであった。
発熱及び悪寒発現時（Day 18）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えパラセタモール(PRN)、メトクロプラミド(PRN)及びロペラミド(PRN)であった。
悪寒発現時（Day 66）及び発熱時（Day 75）の併用薬は、ベースラインの併用薬に加え ロペラミド (PRN)、メトクロプラミド(PRN)及び尿素外用薬であった。
発熱及び悪寒発現時（Day 88 ）の併用薬は、上記の併用薬に加えパラセタモール(PRN)、プレドニゾン及びパント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
Day 21：尿検査の結果 pH は 6.0、比重 は正常、ケトン体は 8/large、蛋白は 3、また白血球、窒素、血液及び糖は陰性であった。
Day 76：血液及び尿培養は陰性であった。

Day 89：血液及び尿培養は陰性であった。尿検査の結果、比重は 1.025、pH は 5.0、蛋白は微量 、また白血球、窒素、血液、ケトン体及び糖は陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	C 反応性蛋白 (mg/L, NR not provided)
スクリーニング	6.0	4.27	--
Day 21	2.7	1.17	31
Day 29	5.0	3.03	--
Day 61	3.5	1.65	--
Day 76	4.9	4.04	114
Day 82	6.1	4.73	--
Day 89	5.9	5.45	50
Day 113	5.0	3.16	--

有害事象の記述：発熱
Day 6 及び 7 に非重篤なグレード 1 の発熱 (体温の報告なし) が；Day 7 にグレード 1 の悪寒、グレード 1 の下痢及びグレード 1 の嘔吐が；Day 7 及び 8 にグレード 1 の悪心が発現した。パラセタモール(PRN)、メトクロプラミド(PRN)及びロペラミド (PRN)を投与した。2013 年 3 月 24 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 18 日目）、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱及び悪寒(体温 38.5°C～38.8°C)が発現した。さらに同日、非重篤なグレード 1 の嘔吐及びグレード 1 の悪心も発現した。Day 19 、発熱及び悪寒のため dabrafenib 投与を中断した；trametinib 投与は継続した。Day 21 の関連する臨床検査結果は WBC 数が 2.7 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 1.17 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 31 mg/L (NR 非提示)であった。同日、発熱に関する精密検査を行った。尿検査の結果は pH が 6.0、 比重は正常、ケトン体が 8/large、蛋白が 3 、そして白血球、窒素、血液及び糖は陰性であった。パラセタモール(1 日 4 回)を投与した。Day 20、 発熱及び悪寒の回復が報告されている。Day 24、Dabrafenib 投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib 及び trametinib 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：悪寒及び発熱
Day 65、非重篤なグレード 1 の悪心及び非重篤なグレード 1 の寝汗が発現した。2013 年 5 月 11 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 66 日目）、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒が発現した。治験薬の投与は継続した。 2013 年 5 月 20 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 75 日目）、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱 (38.8°C)が発現した。パラセタモール (PRN)を投与した。同日、解熱したことが報告されている。Day 76、来院してもらい検査を行った。同日、非重篤なグレード 1 の嘔吐が発現した。体温は 36.1°C であった。関連する臨床検査結果は WBC 数が 4.9 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 4.04 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 114 mg/L (NR 非提示)であった。血液及び尿培養は陰性であった。感染巣は認められなかった。同日、発熱のため dabrafenib の用量を 150 mg ／日に減量した；trametinib 投与は継続した。発熱及び悪寒予防のためプレドニゾン (15 mg／

日)の投与を開始した。同日悪寒及び嘔吐の回復が報告されている。Day 77、dabrafenib の用量を 300 mg／日に戻した。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；trametinib とは無関係である、と判断した。

有害事象の記述：発熱
Day 87、グレード 1 の間欠性寝汗、間欠性悪心及び間欠性嘔吐のイベントが発現した。2013 年 6 月 2 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 88 日目）、 臨床的に意義があるグレード 2 の発熱 (39.9°C)及び悪寒が発現した。発熱及び悪寒のため、被験者には既にパラセタモール (PRN) 及びプレドニゾン (15 mg ／日) が処方されていた；これら以外の投薬は行わなかった。Day 89、発熱及び悪寒の回復が報告されている (体温 36.2°C)。発熱に関する精密検査を行った。同日の臨床検査結果は WBC 数が 5.9 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球数が 5.45 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 50 mg/L (NR 非提示)であった。 血液及び尿培養は陰性であった。尿検査の結果は比重が 1.025、 pH が 5.0、蛋白が微量、そして白血球、窒素、血液、ケトン体及び糖は陰性であった。Day 90、dabrafenib の用量を発熱及び悪寒のため 100 mg／日に減量し、Day 91 に 200 mg／日に戻した；trametinib 投与は継続した。Day 159～160 に非重篤なグレード 1 の悪寒イベント(発熱なし)が、Day 190～192 に悪寒 (発熱なし)が、Day 264～268 に発熱 (38.3°C)が、Day 390～395 に発熱 (38.5°C) が、そして Day 404～405 に発熱 (38.4°C) が発現した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 3 月 7 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～18、24～75 及び 77～89；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱及び悪寒のため減量) が Day 91 以降；
- dabrafenib 150 mg／日 (発熱のため減量)が Day 76；
- dabrafenib 100 mg ／日 (発熱及び悪寒のため減量) が Day 90；
- 中断 (発熱及び悪寒) が Day 19～23

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1 以降。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、悪寒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、悪寒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、悪寒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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09254 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0021280A
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)

患者背景

肝臓及び肺に転移した結節性浸潤性黒色腫を有する 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肝酵素上昇（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬はドキシラミン、パラセタモール／コデイン、 オキシコドン、ジアゼパム、ミルタザピン及びビタミン D であった。被験者は IUD (レボノルゲストレル) を装着していた。

発熱時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えヘキサクロロフェン洗浄薬 (PRN)、ヒドロコルチゾン外用薬、複合ビタミン、メトクロプラミド、ジフェノキシレート／アトロピン、テマゼパム、クロナゼパム、ドキシサイクリン及びイソトレチノインであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 197：尿検査及び胸部 X 線検査の結果に異常はなかった。血液及び尿培養も陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	6.9	4.07
Day 29	6.7	3
Day 55	4.5	1.64
Day 85	4.3	2.04
Day 110	4.7	2.01
Day 141	4.0	2
Day 166	4.5	1.67
Day 197	3.5	1.95
Day 222	4.6	1.89

有害事象の記述
Day 194、グレード 1 の悪寒が発現した。2013 年 9 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 197 日目）、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱 (体温 38.8°C；悪寒を伴う) が発現した。来院してもらい検査した結果、尿検査、胸部 X 線検査、臨床検査の結果に異常はなかった。血液及び尿培養の結果も陰性であった。Day 197、発熱及び悪寒のため dabrafenib を朝投与を最後に中断した；trametinib 投与は継続した。プレドニゾンを投与した。Day 198、発熱と悪寒の回復が報告されており、翌日（Day 199) dabrafenib 投与を再開した、

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 3 月 14 日 (Day 1) に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～196 及び 199 以降；
- dabrafenib 150 mg ／日が Day 197 (発熱及び悪寒のため 1 回のみ投与)；
- 中断が Day 198 (発熱及び悪寒のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 4 mg ／日が Day 302 (服薬不遵守)；
- trametinib 2 mg ／日が Day 1～301 及び 303 以降。

データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09274（dabrafenib150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0021942A
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 3）
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）、駆出率減少（グレード 3）、肺臓炎（グレード 1）

患者背景
リンパ節及び腎周囲腔に転移した類上皮細胞黒色を有する 46 歳の白人女性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴はグレード 3 の高血圧であった。スクリーニング時の血圧は 160/90 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 LVEF 低下の初回発現時の併用薬はベラパミル及びペリンドプリルであった。
LVEF 低下の 2 回目発現時にはスピロノラクトン、インダパミド及び 塩化カリウムも使用した。
更に、肺臓炎発現時にはスピロノラクトン、塩化カリウム、 カルベジロール, 及びトラセミドも使用した。

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 58 まで及び Day 170～338：治験責任医師による ECG 所見は異常なし。
Day 86：ECG で異常所見を認めたが、治験責任医師は臨床的意義なしと判定。ベースライン ECG からの臨床的に意義のある変化はなかった。
Day 390：胸部 CT スキャンで肺臓炎を認めた。

心エコー	LVEF （正常値範囲下限 55%）	所見	血圧（mmHg）
スクリーニング	60%	異常あり、臨床的意義なし	160/90
Day 30	55%	異常あり、臨床的意義なし	140/80
Day 86	60%	異常あり、臨床的意義なし	140/90
Day 170	50%	異常あり、臨床的意義あり	140/90
Day 184	55%	異常あり、臨床的意義なし	--
Day 198	50%	異常あり、臨床的意義あり	120/90
Day 254	38%	異常あり、臨床的意義あり	130/80
Day 268	45%	異常あり、臨床的意義あり	--
Day 282	55%	異常なし	130/80
Day 303	55%	異常あり、臨床的意義なし	125/90
Day 338	60%	異常あり、臨床的意義なし	110/70

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）	好酸球数（NR 0-0.57 Gi/L）	C 反応性タンパク（NR 0-5 mg/L）
スクリーニング	4.6	2.78	0.17	--
Day 373	3.6	2.26	0.11	--
Day 394	3.6	2.36	0.15	--
Day 410	3.5 (NR 3.8-10.0 Gi/L)	2.4 (NR 2.5-5.4 Gi/L)	--	7
Day 422	3.6	2.48	0.15	--

有害事象の記述：駆出率減少
2013 年 8 月 6 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 170 日目に、ルーチン心エコーでグレード 2 の LVEF 低下（50%）が確認された。治験責任医師はこの心エコー異常所見を臨

床的意義があると判断したが、SAE として報告しなかった。同日実施した ECG は異常なし、血圧 140/90 mmHg であった。Day 171、LVEF 低下のため治験薬の投与を中断した。スピロノラクトン及びインダパミドによる高血圧治療を開始した。Day 184、LVEF 低下（AE）は回復と報告された。同日、心エコーで LVEF 55%。Day 187 に dabrafenib の投与を、Day 188 に trametinib の投与を再開した。
2013 年 9 月 3 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 198 日目に、心エコーでベースライン（60%）と比較して臨床的に意義のある LVEF 低下（50%）が認められた。なお、正常値範囲下限は 55%であった。同日実施した ECG は異常なし、血圧は 120/90 mmHg であった。被験者に症状はなく、「良好な状態」にあった。被験者の報告では呼吸困難、起坐呼吸、浮腫等はなかった。当初は、治験薬を継続した。治験責任医師は被験者が適正量を守って降圧薬を服用していることを確認した。Day 254、心エコーを再度実施したところ、LVEF 38%（グレード 3）と更なる低下がみられた。Day 255、治験薬の投与を中断した。Day 282、LVEF 低下（SAE）は回復と報告された。同日の心エコーは異常なし、LVEF 55%であった。Day 292、dabrafenib（適正量の全量投与）及び trametinib（1.5 mg/日に減量）の投与を再開した。Day 338 の心エコーでは LVEF　60%であった。

治験責任医師は、2 回の LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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
2014 年 3 月 14 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 390 日目に、胸部 CT スキャンでグレード 1 の肺臓炎が認められたが、SAE とは判断されなかった。治験薬を継続した。Day 394 のバイタルサインは血圧 120/90 mmHg、心拍数 61 bpm、体温 35.7°C。関連する臨床検査値は白血球数 3.6 Gi/L（NR 3.8-10.7 Gi/L）、総好中球数 2.36 Gi/L（NR 1.96-7.23 Gi/L）、好酸球数 0.15 Gi/L（NR 0-0.57 Gi/L）。特に治療は行われず、これ以上の情報はない。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、肺臓炎は持続していた。

治験責任医師は、肺臓炎が trametinib により生じた可能性は合理的であり、dabrafenib との因果関係はないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 2 月 18 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～170、Day 188～254 及び Day 292 以降は 300 mg/日
- Day 187 は 150 mg/日（1 回のみ投与）
- Day 171～187 及び Day 255～291 は投薬を中断（LVEF 低下のため）

また、trametinib の用量は、

- Day 1～170 及び Day 188～254 は 2 mg/日
- Day 292 以降は 1.5 mg/日（LVEF 低下のため減量）

- Day 171～187 及び Day 255～291 は投薬を中断（LVEF 低下のため）

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09287（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019881A
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
肝、肺、皮膚及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 43 歳のアジア人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴なし

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン又は事象発現時の併用薬の使用なし

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 172 まで：ECG で異常所見を認めたが、治験責任医師は臨床的意義なしと判定。

心エコー	LVEF (正常値範囲 下限 55%)	所見
スクリーニング	56%	異常なし
Day 29	43%	異常あり、臨床的意義あり：左室内腔正常及び左室収縮機能低下；全心室壁運動低下；左室壁厚正常；弁正常；心臓内腫瘤なし、血栓なし、心嚢液貯留なし
Day 43	51%	異常あり、臨床的意義あり：左室内腔正常及び左室収縮機能境界域；軽度の 全心室壁運動低下; 左室壁厚正常；弁正常；心臓内腫瘤なし、血栓なし、心嚢液貯留なし；左房内腔拡大

Day 50	50%	異常あり、臨床的意義あり
Day 57	55%	異常なし
Day 71	52%	異常あり、臨床的意義なし
Day 85	52%	異常あり、臨床的意義なし
Day 113	53%	異常あり、臨床的意義なし
Day 141	51%	異常あり、臨床的意義なし
Day 172	52%	異常あり、臨床的意義なし
Day 253	56%	異常なし
Day 337	55%	異常なし

有害事象の記述

Day 15、非重篤なグレード 2 の高血圧が発現した。2013 年 5 月 28 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 29 日目に、心エコーで臨床的に意義のあるグレード 2 の駆出率減少が認められ、LVEF 43%（正常値範囲下限 55%）でベースライン LVEF 56%から 13%の絶対的低下を示した。治験責任医師は心エコー異常あり、臨床的意義ありと判断した。心エコー所見は左室内腔正常、左室収縮機能低下、全心室壁運動低下、左室壁厚正常、弁正常、心臓内腫瘤なし、血栓なし、心嚢液貯留なしであった。症状はなかった。Day 30、駆出率減少のため trametinib の投与を中断した。当初、dabrafenib を継続したが、Day 40 に駆出率減少のため投与を中断した。Day 43 の心エコーでも臨床的に意義のある異常が認められ、LVEF 51%（正常値範囲下限 55%）であった。心エコー所見は左室内腔正常、左室収縮機能境界域、軽度の全心室壁運動低下、左室壁厚正常、弁正常、心臓内腫瘤なし、血栓なし、心嚢液貯留なし、左房内腔拡大であった。Day 56、駆出率減少は回復と報告された。Day 75、心エコー異常なし、LVEF 55%（正常値範囲下限 55%）であった。Day 60 、dabrafenib の投与を再開するとともに、駆出率減少のため trametinib の投与を 1.5 mg/日に減量して再開した。左室機能の低下を予防するためにペリンドプリル投与を開始した。その後、ペリンドプリルをカンデサルタンに変更した。Day 71～84 にはグレード 1 の軽度の全心室壁運動低下も発現した。Day 71 及び 85 に実施した心エコーによれば、LVEF 52%（正常値範囲下限 55%）であった。

治験責任医師は、駆出率減少が trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。なお、dabrafenib との因果関係はなかった。

被験者の状態

被験者は 2013 年 4 月 30 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。

dabrafenib の用量は、

- Day 1～38 及び Day 60 以降は 300 mg/日投与
- Day 39 は 150 mg/日投与（駆出率減少のため減量）
- Day 40～59 は投薬を中断（駆出率減少のため）

trametinib の用量は、

- Day 1～29 は 2 mg/日
- Day 60 以降は 1.5 mg/日（駆出率減少のため減量）

- Day 30～59 は投薬を中断（駆出率減少のため）

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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。
　治験責任医師の意見同様、駆出率減少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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09453（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0022005A
SAE - 基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景
肝及び肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 69 歳の白人女性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は高血圧及び高脂血症であった。

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、HCTZ／ラミプリル、レルカニジピン、アセチルサリチル酸及びロスバスタチンであった。
更に、ケラトアカントーマ発現時にはマガルドレートも使用した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 234：左四肢（部位詳細不明）病変切除。組織学的検査ではケラトアカントーマと確認された。悪性度の評価は困難であった。最大径 6 mm、厚さの報告なし。神経周囲浸潤、血管侵襲ともになし。

有害事象の記述
2013 年 11 月 26 日、vemurafenib の初回投与後 224 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 のケラトアカントーマが確認された。同日、左四肢（部位詳細不明）に病変が認められた。vemurafenib を継続した。Day 234、病変を切除した。組織学的検査ではケラトアカントーマと確認された。悪性度の評価は困難であった。最大径 6 mm、厚さの報告なし。神経周囲浸潤、血管侵襲ともになし。Day 234、ケラトアカントーマは回復と報告された。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが vemurafenib 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 2013 年 4 月 17 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～4、Day 10～49、Day 51～231、Day 233～267 及び Day 269～278 は 1920 mg/日
- Day 50 及び Day 232 は 960 mg /日（服薬不遵守のため減量）、同じく Day 268 及び Day 279 も 960 mg /日（悪心のため減量）
- Day 5～9 は投薬を中断（胃痛のため）

Day 279、疾患進行のため治験薬を中止した。Day 301～305、temozolomide による抗癌治療を受け、経過観察となった。Day 324、治験薬最終投与後 46 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

治験依頼者の見解：
　ケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09468（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019168A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（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）	発熱（グレード 2）[a]
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）

[a] 発熱のため dabrafenib を中断。疾患進行のため trametinib を中止。

患者背景
肝及び右肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 36 歳の白人女性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴なし

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の使用はなかった。
事象発現時の併用薬はベタメタゾン軟膏及び パラセタモールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）	C 反応性タンパク（NR 0-5 mg/L）
スクリーニング	13.8	11.35	--
Day 30	11.2	7.75	--
Day 52	5.9 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	4.06 (NR 1.70-7.50 Gi/L)	123
Day 53	5.2 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	--	112
Day 55	7.0 (NR 4.0-10.0 Gi/L)	--	--
Day 56	7.7	4.88	--

有害事象の記述
2013 年 3 月 22 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 52 日目に、グレード 2 の発熱（39.3°C）のため入院。全身状態も悪化しつつあった。関連する臨床検査値は白血球数 5.9 Gi/L（NR 4.0-10.0 Gi/L）、総好中球数 4.06 Gi/L（NR 1.70-7.50 Gi/L）及び C 反応性タンパク 123 mg/L（NR 0-5 mg/L）であった。Day 53 の体温は 39°C。Day 53、発熱のため dabrafenib を中止した。trametinib は継続した。発熱の感染源は特定されず。 パラセタモール静注による治療を受けた。Day 54、発熱（37.1°C）は回復と報告された。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じた可能性は合理的であると判断した。trametinib との因果関係はなかった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 1 月 30 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～52 まで 300 mg/日

trametinib の用量は、

- Day 1～55 まで 2 mg/日

Day 53 に発熱のため dabrafenib を中止し、Day 56 には疾患進行のため trametinib を中止した。Day 164、dabrafenib の最終投与後 113 日目かつ trametinib の最終投与後 110 日目に、試験対象疾患のため被験者は死亡した。

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ると考える。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09471（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0020316A, Z0020316B, Z0020316C
SAE - 基本語（グレード）：	心房細動（グレード 2）、全身健康状態低下

	（グレード 3）、ケラトアカントーマ（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）：	全身健康状態低下（グレード 3）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	中毒性皮疹（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景
骨に転移した黒色腫を有する 70 歳の白人女性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は骨神経痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン又は中毒疹発現時の併用薬の使用はなかった。
全身健康状態低下及びケラトアカントーマの発現時の併用薬は、デスロラタジン、パントプラゾール、フルインジオン、アミオダロン及びペントキシフィリンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニング並びに Day 25、Day 56 及び Day 85：ECG 異常なし。
Day 64：組織学的検査の結果、胸部及び両下肢の病変はケラトアカントーマであった。神経周囲浸潤、血管侵襲ともになし。病変のサイズ、病期分類及び浸潤深達度については報告なし。
Day 79：血液培養陽性（具体的な結果の提示なし）。ECG 異常なし。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限 60%)	所見
スクリーニング	63%	異常なし
Day 25	69%	異常なし
Day 45	60%	異常なし
Day 82	67% (正常値範囲下限 64%)	異常なし

	好酸球数（NR 0-0.57 Gi/L）	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）
スクリーニング	0.2	4.5	2.33
Day 15	0.78 (NR 0.04-0.5 Gi/L)	6.5 (NR 4-10 Gi/L)	4.47 (NR 1.7-7.5 Gi/L)
Day 22	0.86 (NR 0.04-0.5 Gi/L)	6.7 (NR 4-10 Gi/L)	2.63 (NR 1.7-7.5 Gi/L)
Day 29	1.08	7.1	3.95
Day 38	1.69 (NR 0.04-0.5 Gi/L)	7.0 (NR 4-10 Gi/L)	3.16 (NR 1.7-7.5 Gi/L)
Day 43	0.93 (NR 0.04-0.5 Gi/L)	6.9 (NR 4-10 Gi/L)	2.99 (NR 1.7-7.5 Gi/L)
Day 56	0.33	4.1	2.17
Day 64	0.42 (NR 0.04-0.5 Gi/L)	6.8 (NR 4-10 Gi/L)	4.07 (NR 1.7-7.5 Gi/L)
Day 79	0.14 (NR は非提示)	9.7 (NR 4-10 Gi/L)	6.87 (NR は非提示)
Day 85	0.25	4.9	2.7
Day 92	0.09 (NR は非提示)	5.1 (NR 4-10 Gi/L)	2.75 (NR は非提示)

有害事象の記述：中毒性皮疹
2013 年 6 月 6 日、vemurafenib の初回投与後 10 日目に、非重篤なグレード 3 の中毒疹が発現した。Day 11、中毒疹のため治験薬の投与を中断した。関連する臨床検査値は好酸球数 0.78 Gi/L（NR 0.04-0.5 Gi/L）であった。ヒドロコルチゾン外用薬、ヒドロキシジン及びデスロラタジンによる治療を受けた。Day 22、中毒疹は回復と報告された。同日、vemurafenib を 960 mg/日に減量して投与を再開した。

治験責任医師は、中毒疹が vemurafenib 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：心房細動
2013 年 7 月 11 日、vemurafenib の初回投与後 45 日目に、生命を脅かすグレード 2 の心房細動のため入院となった。治験薬を継続した。胸郭痛、発熱（体温の報告なし）及び 呼吸困難が発現した。バイタルサイン及び具体的な ECG 所見は示されていない。心房細動による血行動態不安定がみられた。フルインジオン、アミオダロン、ケトプロフェン、パントプラゾール及びペントキシフィリンによる治療を受けた。治療後、正常洞調律に復帰。Day 47、心房細動は回復と報告され、同日退院となった。

治験責任医師は、心房細動が vemurafenib 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：全身健康状態低下及びケラトアカントーマ
2013 年 7 月 30 日、vemurafenib の初回投与後 64 日目に、グレード 3 の臨床的に意義のあるケラトアカントーマ（胸部及び両下肢）及びグレード 3 の全身健康状態低下を発現し、最終的に入院した。同日、グレード 3 の GGT 増加のため、vemurafenib を 960 mg/日に減量した。組織学的検査の結果、胸部及び両下肢の病変はケラトアカントーマであった。RAS 変異検査陰性。神経周囲浸潤、血管侵襲ともになし。病変のサイズ、病期分類及び浸潤深達度については報告なし。Day 74、全身健康状態低下のため治験薬の投与を中断した。Day 79、全身健康状態低下のため入院。呼吸困難、咳嗽があり、心嚢液貯留が認められた。バイタルサインは血圧 120/80 mmHg、心拍数 92 bpm 及び体温 37°C であった。関連する臨床検査値は白血球数 9.7 Gi/L（NR 4-10 Gi/L）、 総好中球数 6.87 Gi/L（NR は非提示）であった。血液培養は陽性であるが、具体的な結果の報告はなかった。ECG 異常なし。Day 82、全身健康状態低下は回復と報告され、同日退院となった。Day 83、960 mg/日の用量で vemurafenib の投与を再開した。Day 85、全身健康状態低下のため治験薬を中止した。ケラトアカントーマに対する治療は行われず、被験者の心臓障害もあり、外科的切除は困難であった。Day 134、ケラトアカントーマは回復と報告された。

治験責任医師は、全身健康状態低下及びケラトアカントーマが vemurafenib 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 2013 年 5 月 28 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～10 及び Day 56～62 は 1920 mg/日
- Day 22～55 は 960 mg/日（中毒疹のため減量）、同じく Day 64～73 及び Day 83～84 も 960 mg/日（GGT 増加のため減量）
- Day 11～21（中毒疹）、Day 63（被験者の判断）及び Day 74～82（全身健康状態低下）は投薬を中断。

Day 85、全身健康状態低下のため治験薬を中止した。Day 169～281 にダブラフェニブ、Day 287 以降には ipilimumab による抗癌治療を受け、経過観察となった。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

心房細動、全身健康状態低下及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09613（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0019505A, Z0019505B, Z0019505D
SAE - 基本語（グレード）：	心膜炎（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発疹（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）

患者背景

肝及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 35 歳の白人男性

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴はペニシリン及びヨード造影剤アレルギーであった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び皮膚疹発現時の併用薬は、オメプラゾール、フロログルシノール／トリメチルフロログルシノール、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム及びラベプラゾールであった。

急性特発性心膜炎発現時の併用薬は、パラセタモール／コデイン、Bariederm クリーム、エリスロマイシン軟膏、パラセタモール（毎日及び PRN）、Dexeryl クリーム、Xerial 10 及び Xerial 50 クリーム、パラセタモール／トラマドール並びに塩化カリウムであった。このほか、不明熱発現時にはコルヒチン、アセチルサリチル酸、ラセカドトリル及びパントプラゾールも使用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 268：トロポニン 10 未満（単位及び NR は非提示）。カリウム及びナトリウム WNL。
Day 273：コロナウイルス NL63 陽性 。血液培養、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス及びインフルエンザはすべて陰性。
Day 303：インフルエンザ A 型及び B 型陰性。コロナウイルス NL63 陽性。リンパ球数 0.74 Gi/L（NR 1.5-4 Gi/L）。

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）	C 反応性タンパク（NR 0-5 mg/L）
スクリーニング	8.13	5.91	--
Day 9	7.38	6.32	9
Day 255	6.02	4.28	--
Day 268	--	--	44 (NR 0-2.5 mg/L)
Day 281	9.12	7.3	--
Day 303	12.9 (NR 4-10 Gi/L)	10.07 (NR 1.7-8 Gi/L)	112
Day 309	7.26	5.52	--
Day 339	6.16	4.33	2
Day 367	8.57	7	--

心エコー	LVEF (正常値範囲下限 60%)	所見	ECG
スクリーニング	77%	異常なし	異常なし
Day 28	64%	異常なし	--
Day 113	64%	異常なし	--
Day 169	67%	異常なし	異常なし
Day 255	65%	異常なし	異常なし
Day 268	65%	異常あり、臨床的意義あり	異常あり、臨床的意義あり
Day 273	--	右側にごく軽微な心嚢液貯留あり	--
Day 274	--	--	異常あり、臨床的意義あり：心膜炎の徴候あり
Day 280	--	異常あり、臨床的意義あり：5 mm の心嚢液貯留あり	--
Day 281	--	--	心膜炎の徴候あり
Day 287	--	心嚢液貯留 3 mm	
Day 290	--	異常あり、臨床的意義あり	--
Day 339	62%	異常なし、心嚢液貯留なし	異常なし
Day 423	76%	異常なし	異常なし

有害事象の記述：発疹
Day 5、グレード 1 の皮膚紅斑が発現した。2013 年 4 月 17 日、vemurafenib の初回投与後 8 日目に、グレード 3 の皮疹が発現した。また、同日、グレード 1 の発熱（38.5°C）及びグレード 2 の皮疹も認めた。Day 9、皮疹のため入院となり、同日、同じく皮疹のため vemurafenib の投与を中断した。ベタメタゾン軟膏、パラセタモール、クロベタゾール外用、レボセチリジン、Dexeryl クリーム及びヒドロキシジンによる治療を受けた。Day 15、退院。Day 23、皮疹はグレード 1 に改善し、同日、vemurafenib の投与を再開した。Day 56、皮疹は回復と報告された。

治験責任医師は、皮疹が vemurafenib 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：心膜炎
2013 年 12 月 31 日、vemurafenib の初回投与後 266 日目に、臨床的に意義のあるグレード 2 の急性特発性心膜炎が発現した。症状はグレード 1 の発熱、グレード 2 の心臓性胸郭痛、頭痛、羞明及び頚部痛／背部痛であった。治験薬を継続した。Day 268 のバイタルサインは心拍数 96 bpm、体温 37.8°C、酸素飽和度 96%であった。疼痛は 10 段階評価で 7 であった。同日の臨床検査結果は C 反応性タンパク 44 mg/L（NR 0-2.5 mg/L）、トロポニン 10 未満（単位及び NR は非提示）、カリウム及びナトリウム WNL であった。Day 273、コロナウイルス NL63 陽性、血液培養、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、インフルエンザはすべて陰性。同日、心エコーで右側にごく軽微な心嚢液貯留を確認。Day 274 及び 281、ECG で心膜炎の徴候を認めた。疼痛は Day 274 までに改善したが、発熱（38°C）は続いていた。血圧 124/83 mmHg、心拍数 82 bpm。Day 280 の心エコーでは 5 mm の心嚢液貯留があったが、貯留による心臓圧迫はみられなかった。Day 287 までに心嚢液貯留は 3 mm に減少した。Day 303 の検査でもコロナウイルス NL63 陽性であった。アセチルサリチル酸、コルヒチン、トラマドール、パントプラゾール及びパラセタモールの投与を受けた。Day 339 の心エコーでは心嚢液貯留の消失が認められた。同日、急性特発性心膜炎は回復と報告された。

治験責任医師は、急性特発性心膜炎が vemurafenib 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：発熱
ウイルス性心膜炎による微熱が続いていた。2014 年 2 月 4 日、vemurafenib の初回投与後 301 日目に、グレード 2 の不明熱（ 39°C の発熱が 48 時間持続）のため入院となった。vemurafenib を継続した。Day 303 の臨床検査結果は白血球数増加 12.9 Gi/L（NR 4-10 Gi/L、グレード 3）、総好中球数増加 10.07 Gi/L（NR 1.7-8 Gi/L）、リンパ球数減少（0.74 Gi/L、NR 1.5-4 Gi/L）及び C 反応性タンパク増加（112 mg/L、NR 0-5 mg/L）であった。インフルエンザ A 型、B 型ともに陰性。Day 305、不明熱は回復と報告され、同日退院となった。

治験責任医師は、発熱が vemurafenib 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 2013 年 4 月 10 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～8 及び Day 23 以降は 1920 mg/日
- Day 9～22 は投薬を中断（皮疹のため）

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

心膜炎、発熱及び発疹は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09663（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0019541A, Z0019541B
SAE - 基本語（グレード）：	口唇扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（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 3）、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 2）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	口唇扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（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 3）、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 2）
治験薬投与中止：	治験責任医師の判断

患者背景
リンパ節及び両肺に転移した結節型黒色腫を有する 82 歳の白人女性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴なし。肝疾患の既往なし。アルコール、ハーブ、補完又は代替医療品、栄養補助食品又は違法医薬品の摂取、使用なし。

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の使用はなかった。
事象発現時及び治験薬中止時の併用薬は、オメプラゾール、冷却用クリーム及びベタメタゾン軟膏であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 29：上唇部及び右前腕部病変の皮膚生検結果はいずれも角化扁平上皮癌 （T1N0M0）であった。上唇部病変は直径 6 mm で神経周囲浸潤を認めたが、血管侵襲はなかった。右前腕部病変は直径 10 mm で神経周囲浸潤、血管侵襲ともに認められた。
Day 65：F アクチン（平滑筋）IgG 抗体 3 単位、サイトメガロウイルス IgM 抗体（定量）8.0 未満、抗核抗体陰性、Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体のシグナル強度 0.90 以下、B 型肝炎表面抗原（定性）陰性、E 型肝炎 IgM 抗体（定性）不検出、アセトアミノフェン-システイン付加物不検出、Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体陰性、A 型肝炎総 IgM 抗体（定性）陰性、B 型肝炎コア IgM 抗体（定性）陰性、D 型肝炎ウイルス抗体陰性、IgG 値 4.56 g/L（NR 5.65-17.7 g/L）、肝腎ミクロソーム抗体 IgG 抗体値 1.7 単位、C 型

肝炎 RNA PCR（定量）不検出、B 型肝炎 DNA PCR 値（定量）29 IU/mL 未満／B 型肝炎 DNA 不検出であった。

	ALT (NR 6-32 IU/L)	AST (NR 9-34 IU/L)	アルカリホスファターゼ（NR 35-131 IU/L）	総ビリルビン（NR 3-21 µmol/L）
スクリーニング	15	17	89	6
Day 15	23	22	159 (1.2xULN)	18
Day 29	21	22	144 (1.1xULN)	17
Day 58	295 (9.2xULN)	273 (8.0xULN)	159 (1.2xULN)	44 (2.1xULN)
Day 65	225 (7.0xULN)	192 (5.6xULN)	131	38 (1.8xULN)
Day 68	187 (NR 0-34 IU/L) (5.5xULN)	125 (NR 0-21 IU/L) (6.0xULN)	--	30 (NR 0-16 µmol/L) (1.9xULN)
Day 72	108 (NR 0-34 IU/L) (3.2xULN)	67 (NR 0-21 IU/L) (3.2xULN)	--	20 (NR 0-16 µmol/L) (1.3xULN)
Day 78	36 (1.1xULN)	28	101	21
Day 94	13	19	94	9

有害事象の記述：口唇扁平上皮癌、扁平上皮癌
2013 年 4 月 8 日、vemurafenib の初回投与後 29 日目に、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するとともに、右前腕部にもグレード 3 の扁平上皮癌が発現した。治験薬を継続した。被験者は上半身に複数の角化性丘疹があるのに気付き、皮膚科を受診した。当日の生検の結果、上唇部、右前腕部の病変はいずれも角化扁平上皮癌（T1N0M0）であると確認された。上唇部病変は直径 6 mm で神経周囲浸潤を認めたが、血管侵襲はなかった。右前腕部病変は直径 10 mm で神経周囲浸潤、血管侵襲ともに認められた。上唇部及び右前腕部の扁平上皮癌は外科的に切除され、Day 53 に回復と報告された。

治験責任医師は、上唇部及び右前腕部の扁平上皮癌は vemurafenib 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：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加
2013 年 5 月 7 日、vemurafenib の初回投与後 58 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の ALT 増加（9.2×ULN）、グレード 3 の AST 増加（8.0×ULN）及びグレード 2 のビリルビン増加（2.1×ULN）が発現した。アルカリホスファターゼは 1.2×ULN であった。当初、Day 59 に ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加のために治験薬の投与を中断したが、その後、GSK 社の手続き上の遅延により、治験責任医師の判断で治験薬の投与を完全に中止した。過去 1 週間に絶食又は特記すべき食習慣の変化はなかった。F アクチン（平滑筋）IgG 抗体 3 単位、サイトメガロウイルス IgM 抗体（定量）8.0 未満、抗核抗体陰性、Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体のシグナル強度 0.90 以下、B 型肝炎表面抗原（定性）陰性、E 型肝炎 IgM 抗体（定性）不検出、アセトアミノフェン-システイン付加物不検出、

Epstein-Barr ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体陰性、A 型肝炎総 IgM 抗体（定性）陰性、B 型肝炎コア IgM 抗体（定性）陰性、D 型肝炎ウイルス抗体陰性、IgG 値 4.56 g/L（NR 5.65-17.7 g/L）、肝腎ミクロソーム抗体 IgG 抗体値 1.7 単位、C 型肝炎 RNA PCR（定量）不検出、B 型肝炎 DNA PCR 値（定量）29 IU/mL 未満／B 型肝炎 DNA 不検出であった。肝及び肝胆道系の画像診断検査及び肝生検は行われていない。Day 78 に AST 増加及びビリルビン増加の回復が、Day 94 に ALT 増加の回復が報告された。Day 94 の関連する臨床検査値は ALT 13 IU/L（NR 6～32 IU/L）、AST 19 IU/L（NR 9～34 IU/L）、アルカリホスファターゼ 94 IU/L（NR 35～131 IU/L）及び総ビリルビン 9 µmol/L（NR 3～21 µmol/L）であった。Day 94、vemurafenib 480 mg 1 日 2 回投与（新たな抗癌治療として）を開始した。

治験責任医師は、ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加が vemurafenib 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：治験薬投与中止
本被験者では、治験期間中、治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判定した次のような有害事象を発現した：グレード 1 の悪心（Day 4 以降）、グレード 1 の手掌・足底発赤知覚不全症候群（Day 6 以降）、グレード 1 の胃痛（Day 7 以降）、グレード 2 のざ瘡様皮疹（Day 8 以降）、グレード 1 の味覚異常（Day 8 以降）、グレード 1 の疲労（Day 8 以降）、グレード 1 の頭痛（Day 9 以降）、グレード 1 の激越（Day 10 以降）、グレード 1 の口腔粘膜炎（Day 13 以降）、グレード 1 の下痢（Day 25 以降）、グレード 3 の上唇部扁平上皮癌（Day 29～53）、グレード 3 の右前腕部扁平上皮癌 （Day 29～53）、グレード 1 の脱毛症（Day 58～178）、グレード 3 のケラトアカントーマ／角化性丘疹（Day 58～59）、グレード 3 の AST 増加（Day 58～78）、グレード 3 の ALT 増加（Day 58～94）及びグレード 2 のビリルビン増加（Day 58～78）。
2013 年 5 月 8 日、vemurafenib の初回投与後 59 日目に、GSK 社の手続き上の遅延により、治験責任医師の判断で治験薬の投与を中止した。GSK 社と電子メールで数回連絡を取ったが、その時点で GSK 委員会から決定の提示はなかった。治験薬中止時に継続していた有害事象は、グレード 1 の悪心、グレード 1 の手掌・足底発赤知覚不全症候群、グレード 1 の胃痛、グレード 2 のざ瘡様皮疹、グレード 1 の味覚異常、グレード 1 の疲労、グレード 1 の頭痛、グレード 1 の激越、グレード 1 の口腔粘膜炎、グレード 1 の下痢、グレード 1 の脱毛症、グレード 3 の AST 増加、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 2 のビリルビン増加であった。Day 94、vemurafenib 480 mg 1 日 2 回投与（新たな抗癌治療として）を開始した。

被験者の状態
被験者は 2013 年 3 月 11 日（Day1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～58 まで 1920 mg/日

Day 59、GSK 社の手続き上の遅延により、治験責任医師の判断で治験薬の投与を中止した。Day 94～444、vemurafenib による抗癌治療（新たな抗癌治療として）を受け、経過観察とな

った。Day 358、脳に対する放射線療法を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　口唇扁平上皮癌、扁平上皮癌、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09670（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019834A, Z0019834B
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 2）、悪心（グレード 1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（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）：	発熱（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）
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	発熱（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）

患者背景
皮膚、リンパ節及び左肺に転移した表在拡大型黒色腫を有する 41 歳の白人女性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、グレード 3 の ALT 増加（既往）、線維筋痛（既往）及び右腕部浮腫であった。初回スクリーニング時の臨床検査値は ALT 4.0×ULN（グレード 3）、AST 1.4×ULN（グレード 1）、アルカリホスファターゼ WNL 及び 総ビリルビン WNL であった。2 回目のスクリーニング時の臨床検査値は ALT 1.9×ULN（グレード 1）、AST WNL、アルカリホスファターゼ WNL 及び 総ビリルビン WNL であった。被験者は妊婦ではなかった。ハーブ、補完又は代替医療品、栄養補助食品、違法医薬品又はアルコールの使用、摂取はなかった。肝疾患又は薬剤による肝障害もなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はビタミン D であった。
更に、悪寒及び発熱発現時の併用薬はドキシサイクリン及びメトロニダゾール外用剤であった。
更に、悪心発現時にはパラセタモール（PRN） 、イブプロフェン（PRN）及びエソメプラゾールも使用した。
ALT 増加発現時の併用薬は、メトロニダゾール外用剤、パラセタモール（PRN） 、エソメプラゾール、メトクロプラミド及びマクロゴールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 30：血液培養陰性。尿沈渣陰性で尿路感染否定。胸部 X 線で浸潤像なし。

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）	C 反応性タンパク（mg/L、NR は非提示）
スクリーニング	6.6	4.77	--
Day 30	3.0	1.45	--
Day 59	6.5	4.39	7.79

	ALT (NR 6-34 IU/L)	AST (NR 9-34 IU/L)	アルカリホスファターゼ（NR 31-106 IU/L）	総ビリルビン（NR 3-21 µmol/L）
スクリーニング 1	135 (4.0xULN)	46 (1.4xULN)	82	4
スクリーニング 2	63 (1.9xULN)	23	76	5
Day 20	71 (2.1xULN)	37 (1.1xULN)	121 (1.1xULN)	<3
Day 30	62 (1.8xULN)	36 (1.1xULN)	123 (1.2xULN)	<3
Day 35	535 (NR 0-35 IU/L) (15.3xULN)	345 (NR 0-30 IU/L) (11.5xULN)	--	4 (NR 0-20 µmol/L)
Day 45	109 (NR 0-35 IU/L) (3.1xULN)	28 (NR 0-30 IU/L)	209 (NR 0-120 IU/L) (1.7xULN)	6 (NR 0-20 µmol/L)
Day 59	38 (1.1xULN)	20	119 (1.1xULN)	3 (NR 0-20 µmol/L)

有害事象の記述

2013 年 5 月 19 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 26 日目に、グレード 1 の悪寒が発現した。翌日（Day 27）、グレード 2 の発熱が発現した。Day 29、悪寒及び発熱（39.4°C）のため入院となる。パラセタモール （PRN）及びイブプロフェン（PRN）にて治療。Day 30、発熱のため dabrafenib 中止、trametinib 継続。Day 30 の関連する臨床検査値は白血球数 3.0 Gi/L（NR 3.8～10.7 Gi/L）及び総好中球数 1.45 Gi/L（NR 1.96～7.23 Gi/L）であった。血液培養陰性、尿沈渣陰性で尿路感染否定。胸部 X 線で浸潤像なし。Day 30、体温 37.2°C で同日退院となったが、夕方に体温が上昇し、同日再入院となる。Day 31 の体温は 39.3°C であった。

2013 年 5 月 25 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 32 日目かつ dabrafenib の最終投与後 4 日目に、グレード 1 の悪心が発現し、入院延長となる。メトクロプラミドを投与。

2013 年 5 月 28 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 35 日目かつ dabrafenib の最終投与後 7 日目に、臨床的に意義のあるグレード 3 の ALT 増加（ALT 15.3×ULN）が発現した。その他同日の関連する臨床検査値は AST 11.5×ULN（グレード 3）及び総ビリルビン WNL であった。Day 35、悪寒及び発熱（36.9°C）回復、ALT 増加に伴う症状なし。過去 1 週間に絶食又は特記すべき食習慣の変化はなかった。Day 36、ALT 増加のため、trametinib 中止。肝及び肝胆道系画像検査又は肝生検は行われなかった。ALT 増加に対する治療なし。Day 38、悪心回復。Day 59、ALT 増加回復。Day 59、関連する臨床検査値は ALT 1.1×ULN（グレー

ド1）、AST WNL、アルカリホスファターゼ 1.1×ULN（グレード1）及び 総ビリルビン WNL であった。

治験責任医師は、悪寒、発熱及びALT増加がdabrafenib及びtrametinibにより生じた可能性は合理的であると判断した。悪心とdabrafenib又はtrametinibとの因果関係はなかった。

被験者の状態
被験者は2013年4月24日（Day 1）にdabrafenib及びtrametinibの初回投与を受けた。
dabrafenibの用量は、

- Day 1～29まで300 mg/日

trametinibの用量は、

- Day 1～35まで2 mg/日

Day 30に発熱のためDabrafenibを中止し、Day 36にALT増加のためtrametinibを中止した。Day 59～122にipilimumab、Day 346以降にはvemurafenibによる抗癌治療を受け、経過観察となった。データカットオフ（2014年4月17日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、悪寒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、悪寒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、悪寒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、アラニンアミノトランスフェラ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、アラニンアミノトランスフェラ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、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。
　治験責任医師の意見同様、悪心とトラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09688（dabrafenib 150 mg 1日2回及びtrametinib 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019689A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード3）、悪寒（グレード2）、低血圧（グレード2）、脱水（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 3）

患者背景
肝、リンパ節、左肺及び腹膜／大網に転移した黒色腫を有する 75 歳の白人男性

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、ALT 増加、AST 増加及び GGT 増加であった。

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の使用はなかった。
発熱及び悪寒発現時の併用薬はチザニジン及びナプロキセンであった。
低血圧及び脱水発現時の併用薬の使用はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	白血球数（NR 3.8-10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96-7.23 Gi/L）	C 反応性タンパク（NR 0-5 mg/L）
スクリーニング	3.6	2.58	--
Day 15	3.4	2.91	46
Day 28	3.8	2.34	1（mg/L、NR は非提示）

有害事象の記述
2013 年 5 月 6 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 13 日目に、臨床的に意義のある発熱（39.5°C）及び臨床的に意義のあるグレード 2 の悪寒が発現した。Day 14 及び Day 15 の体温は 41°C（グレード 3）であった。2013 年 5 月 8 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 15 日目に、理学的検査所見から臨床的に意義のあるグレード 2 の低血圧（ 70/50 mmHg）及び臨床的に意義のあるグレード 1 の脱水が認められた。Day 15、発熱、悪寒、低血圧及び脱水のため、dabrafenib の投与を中断した。なお、trametinib は継続した。メタミゾール、パラセタモール、イブプロフェン及びパントプラゾールにて治療した。Day 16、発熱（ 36.6°C）及び悪寒は回復と報告された。Day 17、発熱、悪寒、低血圧及び脱水のため、dabrafenib を 200 mg/日に減量して投与を再開した。Day 28、低血圧（130/70 mmHg）及び脱水は回復と報告された。
試験期間を通じて非重篤な有害事象が複数回発現し、その内訳は Day 53～55 がグレード 1 の発熱、Day 61～66 がグレード 2 の発熱、Day 68～69 がグレード 1 の発熱、Day 88 がグレード 1 の発熱、Day 109～111 がグレード 1 の発熱、Day 166 がグレード 1 の発熱、Day 169～172 がグレード 1 の発熱、Day 196～200 がグレード 2 の発熱であった。体温に関する報告はなかった。これらの発熱により、dabrafenib 及び trametinib の投与を複数回にわたり中断した。パラセタモール、イブプロフェン及びメタミゾールにて治療した。

治験責任医師は、発熱、悪寒、低血圧及び脱水が dabrafenib により生じた可能性は合理的であると判断した。trametinib との因果関係はなかった。

被験者の状態

被験者は 2013 年 4 月 24 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。

dabrafenib の用量は、

- Day 1～14 は 300 mg/日
- Day 17～52、Day 56～60、Day 70～74、Day 77～87 及び Day 91～108 は 200 mg/日（発熱、悪寒、低血圧及び脱水のため減量）
- Day 147～197、Day 202～223、Day 231～258、Day 260～298 及び Day 301 以降は 150 mg /日（発熱及び神経痛のため減量）
- Day 53 及び Day 68（発熱のため減量）、Day 75（服薬不遵守のため減量）並びに Day　88 及び Day 109（発熱のため減量）は 100 mg/日
- Day 198（発熱、好中球減少症及び神経痛のため減量）、Day 224（好中球減少症及び神経痛のため減量）、Day 259（服薬不遵守のため減量）及び Day 299（発熱、ウイルス感染、好中球減少症及び神経痛のため減量）は 75 mg/日
- Day 15～16（ 発熱、悪寒、低血圧及び脱水のため）、Day 54～55、Day 61～67 及び Day 69（発熱のため）、Day 76（服薬不遵守のため）、Day 89～90（発熱のため）、Day 110～146（発熱及び神経痛のため）、Day 199～201（発熱、好中球減少症及び神経のため）、Day 225～230（好中球減少症及び神経痛のため）及び Day 300（発熱、ウイルス感染、好中球減少症及び神経のため）は飲み忘れ／投薬中断

trametinib の用量は、

- Day 1～112 は 2 mg/日
- Day 147～198、Day 202～224、Day 231～258、Day 260～299 及び Day 301 以降は 1.5 mg/日（白血球減少症のため減量）
- Day 113～146（白血球減少症のため）Day 199～201（ 発熱及び 好中球減少症のため）、Day 225～230（メディカルモニターの承認待ちにあったため）、Day 259（服薬不遵守のため）及び Day 300（発熱、ウイルス感染及び 好中球減少症のため）は飲み忘れ／投薬中断

データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、脱水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、脱水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、発熱、悪寒及び低血圧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、発熱、悪寒、低血圧及び脱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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09728（vemurafenib 960 mg 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	Z0020895A
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）

患者背景
両肺に転移した結節型黒色腫を有する 77 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は体幹及び顔面角化症、皮膚炎及び乾皮症（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬はレボドパ及びロサルタンであった。
更に、腕部及び大腿部の類表皮癌発現時には Dexeryl（PRN）及び Topialyse（PRN）も使用した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 112：左腕部及び右大腿部病変を切除した。病理学的所見から類表皮癌と確認された。悪性度の評価は困難であった。病変のうち一つ（詳細不明）は最大径 7 mm、厚さ 5 mm であった。神経周囲浸潤、血管侵襲ともなし。RAS 変異検査は実施しなかった。

有害事象の記述
2013 年 7 月 9 日、vemurafenib の初回投与後 112 日目に、腕部及び大腿部に臨床的に意義のあるグレード 3 の類表皮癌が確認された。また、同日、グレード 1 の乾皮症も確認された。Day 112、左腕部及び右大腿部の病変を切除し、病理検査を行った結果、類表皮癌と確認された。悪性度の評価は困難であった。病変のうち一つ（詳細不明）は最大径 7 mm、厚さ 5 mm であった。神経周囲浸潤、血管侵襲ともなし。RAS 変異検査は実施しなかった。Day 112、腕部及び大腿部の類表皮癌は回復と報告された。vemurafenib を継続した。

治験責任医師は、腕部及び大腿部の類表皮癌が vemurafenib 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 2013 年 3 月 20 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。用量は、

- Day 1～16 は 1920 mg/日
- Day 57～83（皮疹の回復により増量）、Day 168～223（日光性角化症の回復により増量）は 1440 mg/日

- Day 29～56（皮疹及び疣状乳頭腫のため減量）及び Day 84～167（日光性角化症のため減量）は 960 mg/日
- Day 17～28 は投薬を中断（皮疹のため）

Day 223、疾患進行のため vemurafenib を中止した。Day 293 以降、fotemustine による抗癌治療を受け、経過観察となった。Day 381～387、脳に対する放射線療法を受けた。データカットオフ（2014 年 4 月 17 日）の時点で、被験者は本試験の追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	09730 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号	Z0019732A
SAE - 基本語（グレード）：	腎不全 (グレード 2)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	腎不全 (グレード 2)

患者背景
リンパ節への転移を伴う潜在性黒色腫を有する 75 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高血圧であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン又は腎不全の発現時の併用薬は報告されなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 25: 腹部 CT スキャンで腎不全の疑いが確認された。溶血性尿毒症症候群は否定された。頭部 CT スキャンで既知の転移の退縮が認められ、新規病変は認められなかった。腫瘍崩壊の疑いが確認された。

	BUN (NR 1.4-10.4 mmol/L)	クレアチニン (NR 40-137 µmol/L)	LDH (NR 53-234 IU/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-0.5 mg/dL)
スクリーニング	6.5	106	135	--
Day 14	6.9	100	206	--
Day 18	--	2.3 mg/dL (NR 0.6-1.1 mg/dL)	326, 789 (NR 0-250 IU/L)	17.6, 3.8
Day 23	--	1.1 mg/dL (NR 非提	--	--

		示)		
Day 32	5	104	184	--

有害事象の記述
2013 年 4 月 29 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 18 日目）に被験者はグレード 2 の腎不全のため入院した。同日に腎不全のため治験薬の投与を中断した。認められた徴候／症状は、発熱、悪寒、下痢及びクレアチニン増加(2.3 mg/dL, NR 0.6-1.1 mg/dL)であった。追加して行った臨床検査の結果では、C 反応性蛋白 17.6 mg/dL 及び 3.75 mg/dL (NR 0-0.5 mg/dL)、LDH 789 U/L 及び 326 U/L (NR 0-250 U/L)であった。 被験者は、フォンダパリヌクス（血栓防止）、塩化ナトリウム（IV）、グルコース及び jonosteril（IV）（脱水のため）及び paracetamol（悪寒のため）による治療を受けた。Day 25 の腹部 CT スキャンで腎不全の疑いが確認された。溶血性尿毒症症候群は否定された。頭部 CT スキャンで既知の転移の退縮が認められ、新規病変は認められなかった。腫瘍崩壊の疑いが確認された。腎不全は Day 32 に回復と報告され、被験者は退院した。Day 33 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、腎不全が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 4 月 12 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与は,

- Day 1～10、12～16、33～41 及び 46～52 に 300 mg 1 日 1 回
- Day 59～72、76～135、137～146、 151～154、 156～165、 168～197、 201～221、 224～225、 228～234、 238、 240～249、 252～256、 258、 260～262、 264～284、 286～288、 290～307、 311～345、 355～358、 360 以降に 200 mg 1 日 1 回（AE のため用量減量）
- Day 17 (被験者の服薬不遵守のため) 及び 53～54 (AE のため用量減量)に 150 mg
- Day 147～149、 155、 198、 200、 222、 226～227、 235～236、 257、 259、 263、 285、 289、 308～310、 346～347、 349、 351、 354 及び 359 に 100 mg (AE のため用量減量)
- Day 11 (悪寒、発熱及び嘔吐のため)、 18～32 (腎不全のため)、 42～45 (間欠熱のため)、 55～58、 73～75、 136 (発熱のため)、 150 (発熱のため)、 166～167、 199 (発熱のため)、 223 (発熱のため)、 237 (発熱及び胃腸炎のため)、 239 (発熱のため)、 250～251 (発熱、咳嗽及び寝汗のため)、 348 及び 350 (発熱のため)、352～353 (発熱のため)に飲み忘れ／投与中断(注記がある場合を除き、 被験者の服薬不遵守のため)

併用する trametinib は、

- Day 1～10、 12～17、 33～41、 46～54、 59～72、 77～135、 137～149、 151～165、 168～198、 201～222、 224～235、 238、 240～249、 252～307、 309～348、 351、 354 以降に 2 mg 1 日 1 回
- Day 11 (悪寒、発熱及び嘔吐のため)、 18～32 (腎不全のため)、 42～45 (間欠熱のため)、 55～58(間欠熱のため)、 73～76、 136 (発熱のため)、 150 (発熱のため)、166～167、 199～200 (発熱のため)、 223 (発熱のため)、236～ 237 (胃腸炎のため)、239 (発熱のため)、 250～251 (発熱、咳嗽及び寝汗のため)、 308 、349～350 (発熱のため)、352～353 に飲み忘れ／投与中断(注記がある場合を除き、 被験者の服薬不遵守のため)

データカットオフの時点（2014 年 4 月 17 日）で被験者は治験を継続していた。

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、腎不全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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10005 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0020835A, Z0020835C
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌 (グレード 3)、ケラトアカントーマ (グレード 3)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	心電図ＱＴ延長(グレード 3)、扁平上皮癌 (グレード 3)、ケラトアカントーマ (グレード 3)

患者背景
肺への転移を伴う結節性黒色腫を有する 67 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高血圧及び喘息であった。

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ＱＴ延長（B）の発現時の併用薬は、モメタゾン及びオルメサルタン／アムロジピンであった。
扁平上皮癌及びケラトアカントーマの発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えて、Cetaphil（外用）及びサリチル酸配合ワセリン（外用）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)	カリウム (NR 3.4-5.4 mmol/L)	マグネシウム (NR 0.62-1.27 mmol/L)
スクリーニング	141	4	0.82
Day 16	140	3.8	0.86
Day 30	140	4	0.91
Day 58	139	3.9	0.97
Day 86	142	4	0.83

	QTc(B) (msec)	ベースラインからの変化幅 (msec)	所見	ベースラインからの臨床的に意義がある変化
スクリーニング	426	--	正常	--
Day 16	460	34	正常	N
Day 24	504	78	異常、臨床的に意義がある	Y
Day 32	435	9	正常	N
Day 57	450	24	正常	N
Day 176	442	16	正常	N
Day 255	442	16	正常	N

有害事象の記述:心電図ＱＴ延長
2013 年 5 月 29 日（vemurafenib 初回投与後 24 日目）に実施した ECG でグレード 3 のＱＴ延長（B）（504 msec）が認められ、ベースライン値（426 msec）よりも 78 msec 増加した。治験責任医師によると、ECG では異常で臨床的に意義がある所見が認められた。同日のバイタルサインは記録されなかった。Day 30 及び 31 にＱＴ延長（B）のため、治験薬の投与を中断した。ＱＴ延長（B）は Day 32（ECG 正常で QTc(B) 435 msec）に回復と報告され、同日に治験薬の投与を再開した。

治験責任医師は、ＱＴ延長（B）が vemurafenib によって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:扁平上皮癌
2013 年 7 月 16 日（vemurafenib 初回投与後 72 日目）に両肢に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が存在することが明らかになった。治験薬の投与は継続した。Day 78 に切除生検を行った。病理学的検査で、いずれの病変も高分化型の皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマ型）と確認され、深部真皮網状層への浸潤が認められた。マージンは境界明瞭であった。病変の最大径は 11 mm であった。深さ及び厚さは報告されなかった。神経周囲又は血管の病変は認められなかった。ステージ判定は報告されなかった。扁平上皮癌は Day 78 に回復と報告された。

治験責任医師は、両肢の扁平上皮癌が vemurafenib によって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:ケラトアカントーマ

2013 年 12 月 18 日（vemurafenib 初回投与後 227 日目）に頭皮、前頭部及び右大腿部に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが存在することが明らかにに気付いた。治験薬の投与は、Days 249～254 及び 262～268 にケラトアカントーマのため中断した。Day 267 に 3 つの病変の切除生検を行った。病理学的検査で、いずれの病変も高分化型のケラトアカントーマと確認され、マージンは境界明瞭であった。神経周囲又は血管の病変は認められなかった。病変の大きさ及びステージ判定は報告されなかった。ケラトアカントーマは Day 267 に回復と報告された。

治験責任医師は、頭皮、前頭部及び右大腿部のケラトアカントーマが vemurafenib 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 2013 年 5 月 6 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib は、

- Day 1～5、 7～13、 15～29、 32～37、 39～57、 59～78、 80～248、 255～261、 269～271 及び 275 以降に 1920 mg 1 日 1 回
- Day 6、 14、 38、 58 及び 79 (被験者の服薬不遵守のため)に 960 mg 1 日 1 回
- Day 30～31 (QTc(B)延長のため)、 249～254、 262～268 及び 272～274 (ケラトアカントーマのため)に投与中断

データカットオフの時点（2014 年 4 月 17 日）で被験者は治験を継続していた。

治験依頼者の見解：
　心電図ＱＴ延長、扁平上皮癌及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10046 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0019707A, Z0019707B, Z0019707C
SAE - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 1)a、 発疹 (グレード 2)、 心房細動 (グレード 2)、 感染性腸炎 (グレード 3)、 発疹 (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):	発疹 (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)[a]

[a] 治験責任医師の報告ではグレード 2

患者背景
皮膚及びリンパ節への転移を伴う末端部黒子様黒色腫を有する 72 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、僧帽弁不全及び甲状腺機能低下症（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱並びに発疹の発現時の併用薬は、ラミプリル、イブプロフェン（PRN）、metamizole (PRN)及びヒマシ油(PRN)であった。
発作性心房細動の発現時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、ポビドン／ヨウ素（外用）、栄養サプリメント、サリチル酸配合ワセリン（外用）、priorin 及び oxazepam であった。
感染性腸炎及び発疹の発現時の併用薬は、イブプロフェンを除く上記の全ての薬剤に加え、リバーロキサバン、pantoprazole、Kytta cream、尿素（外用）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 14: 臨床検査で、ナトリウム 125 mmol/L (NR 135-145 mmol/L) 及びリンパ球 0.27 Gi/L (NR 1.4-3.2 Gi/L)であった。血液培養は陰性であった。胸部 X 線検査では、縦隔、心臓及び大動脈に及ぶ広範な硬化症が認められたが、浸潤、新規の転移又は滲出液は認められなかった。
Day 170:心エコー検査では、収縮機能は正常(LVEF 55%)であったが、弛緩疾患、左心房拡大、心中隔肥大、軽度の大動脈弁閉鎖不全及び中等度の三尖弁閉鎖不全症が認められた。
Day 171: テレメトリー検査では、洞性頻脈、洞性徐脈、上室性期外収縮及び心室性期外収縮の短時間のバーストが認められた。
Day 172: トレッドミル試験では、β遮断薬を使用していたため心拍数が目標に到達しなかったものの、結果は正常であった。
Day 340: 血液、尿及び便培養は陰性であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球 (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	4.1	2.86	15 (NR 未報告)
Day 14	10.3 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	9.84 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	162
Day 15	9.4	8.42	135
Day 16	10.9 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	--	110
Day 17	8.3 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	7.05 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	92
Day 18	--	--	61
Day 20	7.1 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	--	24
Day 21	6.9 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	--	19
Day 22	7.1 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	--	14
Day 28	5.0	2.75	--
Day 56	6.6	4.97	--
Day 336	5.8	4.29	
Day 337	11.0 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	10.3 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	123
Day 338	5.8 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	4.7 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	88.6
Day 340	--	--	151
Day 341	--	--	205
Day 342	--	--	183

Day 344	--	--	83.9
Day 350	7.1	4.46	8.8

	ALT (NR 0-35 IU/L)	AST (NR 0-35 IU/L)	アルカリホスファターゼ (NR 55-105 IU/L)	総ビリルビン (NR 1.7-20.5 µmol/L)
スクリーニング	12 (NR 6-32 IU/L)	19 (NR 9-34 IU/L)	100 (NR 35-123 IU/L)	4.0 (NR 3-21 µmol/L)
Day 14	61 (1.7xULN)	117 (3.3xULN)	192 (1.8xULN)	11.4
Day 15	58 (1.7xULN)	100 (NR 9-34 IU/L) (2.9xULN)	185 (1.8xULN)	12.8
Day 16	63 (1.8xULN)	99 (2.8xULN)	202 (1.9xULN)	--
Day 17	57 (1.6xULN)	67 (1.9xULN)	217 (2.1xULN)	8.7
Day 18	53 (1.5xULN)	54 (1.5xULN)	230 (2.2xULN)	7.7
Day 20	43 (1.2xULN)	41 (1.2xULN)	208 (2.0xULN)	7.5
Day 22	36	34	184 (1.8xULN)	8.0
Day 28	33 (NR 6-32 IU/L)	48 (NR 9-34 IU/L) (1.4xULN)	149 (NR 35-123 IU/L) (1.2xULN)	5.0 (NR 3-21 µmol/L)
Day 56	19 (NR 6-32 IU/L)	28 (NR 9-34 IU/L)	102 (NR 35-123 IU/L)	7.0 (NR 3-21 µmol/L)

	ECG 所見	臨床的に意義があるベースラインからの変化
スクリーニング	正常	
Day 28	正常	N
Day 56	正常	N
Day 84	正常	N
Day 168	異常、 臨床的に意義がある	Y
Day 168（再検査）	異常、 臨床的に意義がある	Y
Day 169	異常、 臨床的に意義がある	Y
Day 171	異常、 臨床的に意義がない	N
Day 172	異常、 臨床的に意義がない	N
Day 196	正常	N
Day 253	正常	N
Day 337	異常、 臨床的に意義がない	N
Day 350	正常	N

有害事象の記述: 発熱、発疹

2013 年 5 月 7 日（vemurafenib 初回投与後 8 日目）にグレード 1 の発熱が発現した。2 日後（Day 10）、グレード 2 の発疹が発現した。Day 13 に発熱及び発疹のため治験薬の投与を中断した。Day 14 にグレード 1 の発熱 (38.8°C)及びグレード 2 の発疹のため被験者は入院した。追加して測定したバイタルサインは、血圧 110/60 mmHg 及び心拍数 84 bpm であった。同日、グレード 3 の低ナトリウム血症(ナトリウム 125 mmol/L, NR 135-145 mmol/L)及びグレード 3 のリンパ球減少症(リンパ球 0.27 Gi/L, NR 1.4-3.2 Gi/L)が認められ、重度の筋肉痛及び全身状態低下も発現した。治験薬の投与はリンパ球減少症のため中断した。入院時には発熱は認められなかった。追加して行った臨床検査の結果では、WBC 数 10.3 Gi/L (NR 4.2-10.2 Gi/L)、 総好中球 9.84 Gi/L (NR 2.2-6.3 Gi/L)、C 反応性蛋白 162 mg/L (NR 0-5 mg/L)、

ALT 1.7xULN、AST 3.3xULN 及びアルカリホスファターゼ 1.8xULN であり、総ビリルビンは WNL であった。血液培養は陰性であった。胸部 X 線検査では、縦隔、心臓及び大動脈に及ぶ広範な硬化症が認められたが、浸潤、新規の転移又は滲出液は認められなかった。被験者は、フェキソフェナジン、ポリドカノール（外用）、クレマスチン、クロルヘキシジン（外用）、セフロキシム（IV）、paracetamol（IV）、metamizole、メチルプレドニゾロン（外用）、モメタゾン（外用）、 nadroparin（SC）、フィジオゲル（外用）、 グルコース（IV）及び塩化ナトリウム（IV）による治療を受けた。発熱は Day 15 に回復と報告された。被験者は Day 24 に退院した。発疹は Day 27 に回復と報告された。Vemurafenib の投与は、Day 32 に用量 960 mg 1 日 1 回に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱及び発疹が vemurafenib によって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: 心房細動
2013 年 10 月 14 日（vemurafenib 初回投与後 168 日目）に被験者はグレード 2 の発作性心房細動のため入院した。入院時、午後 1 時 53 分に測定した ECG では心拍数 154 bpm であった。午後 4 時の心拍数は 65 bpm、血圧は 160/70 mmHg であった。午後 5 時 11 分に再実施した ECG でも心房細動が認められ、心拍数は 123 bpm であった。同日に治験薬の投与を中断した。メトプロロール及び rivaroxaban による治療を開始した。Day 170 に心エコー検査を実施したところ、収縮機能は正常(LVEF 55%)であったが、弛緩疾患、左心房拡大、心中隔肥大、軽度の大動脈弁閉鎖不全及び中等度の三尖弁閉鎖不全症が認められた。Day 171 の夜間のテレメトリー検査では、洞性頻脈、洞性徐脈、上室性期外収縮及び心室性期外収縮の短時間のバーストを示す所見が認められた。トレッドミル試験では、β 遮断薬を使用していたため心拍数が目標に到達しなかったものの、結果は正常であった。発作性心房細動は Day 172 に回復と報告され、被験者は同日に退院した。Day 176 に vemurafenib (960 mg 1 日 1 回)の投与を再開した。Day 196 の ECG は正常であった。

治験責任医師は、発作性心房細動が vemurafenib によって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: 感染性腸炎、発疹
2014 年 4 月 1 日（vemurafenib 初回投与後 337 日目）に被験者はグレード 3 の感染性腸炎及びグレード 2 の発疹のため入院した。被験者は全身状態低下、発熱及び下痢を呈していた。入院時のバイタルサインは、血圧 100/60 mmHg、心拍数 80 bpm 及び体温 38.3°C であった。臨床検査の結果では、WBC 数 11.0 Gi/L (NR 4.2-10.2 Gi/L), 総好中球 10.3 Gi/L (NR 2.2-6.3 Gi/L)及び C 反応性蛋白 123 mg/L (NR 0-5 mg/L)。Day 337 に腸感染のため治験薬の投与を中断した。初回治療として、メンソール湿布（外用）、paracetamol（IV）、補液静注、クレマスチン（IV）、イブプロフェン及びセフロキシム（IV）を投与した。被験者の病状は Day 338 までに顕著に改善し、Day 339 に治験薬（960 mg 1 日 1 回）の投与を再開した。Day 340

の血液、尿及び便培養は陰性であった。しかし、同日の投与再開時に発疹（グレード不明）が再発し、関節腫脹及び全身状態低下も認められた。Day 340 の朝の投与後に発疹のため vemurafenib の投与を中止した。他に投与した薬剤は、ヒドロキシジン、フェキソフェナジン、メトクロプラミド、モメタゾン（外用）、 metamizole、ピペラシリン／タゾバクタム（IV）、 triclosan（外用）、メピバカイン（外用）及びトリアムシノロン（外用）であった。腸感染は Day 346 に回復と報告され、被験者は同日に退院した。発疹は Day 350 に回復と報告された。

治験責任医師は、発疹が vemurafenib によって生じた可能性は合理的であると判断した。腸感染は治験薬と関連がなかった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 4 月 30 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib は、

- Day 1～12 に 1920 mg 1 日 1 回
- Day 32～167、176～336 及び 339 に 960 mg 1 日 1 回 (発熱のため用量減量)
- Day 340 に 480 mg 1 日 1 回 (朝の投与のみ)
- Day 13～31 (発熱、発疹及びリンパ球減少症のため)、168～175 (発作性心房細動のため)及び 337～338 (腸感染及び関節腫脹のため)に投与中断

Day 340 の朝の投与後に発疹のため治験薬の投与を中止した。データカットオフの時点（2014 年 4 月 17 日）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：
　発熱、発疹、心房細動及び感染性腸炎は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10149 (vemurafenib 1920 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0019586A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱性好中球減少症 (グレード 4)、 白血球減少症 (グレード 3)、 発熱 (グレード 1)、 扁桃炎　(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):	高ビリルビン血症 (グレード 3)、 血中アルカリホスファターゼ増加 (グレード 3)、 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (グレード 4)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	発熱 (グレード 1)、 高ビリルビン血症 (グレード 3)
死因:	試験対象疾患

患者背景
胸壁、リンパ節、脾臓、肝臓、両副腎及び皮膚への転移を伴う表在拡大型黒色腫を有する42 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、続発性副腎機能不全、グレード 1 の鉄欠乏性貧血及び血小板減少症であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び白血球減少症の発現時の併用薬は ketorolac であった。
発熱及び扁桃炎発現時の併用薬は、nimesulidum 及び硫酸第一鉄／アスコルビン酸であった。
また、発熱性好中球減少症の発現時の併用薬は miramistin であった。
高ビリルビン血症、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加及び試験対象とした疾患による死亡の発現時の併用薬は、dioxomethyltetrahydropyrimidine／クロラムフェニコール及びコルチゾンであった。
関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	Hgb (NR 127-181 g/L)
スクリーニング	4.0	2.51	117
Day 6	2.4 (NR 4-10 Gi/L)	1.72 (NR 非提示)	94 (NR 140-174 g/L)
Day 27	1.7	0.02	108
Day 31	4.7 (NR 4-10 Gi/L)	2.21 (NR 2.16-7.5 Gi/L)	111 (NR 140-174 g/L)
Day 49	3 (NR 4-10 Gi/L)	1.7 (NR 非提示)	113 (NR 140-174 g/L)
Day 57	2.2	0.91	116
Day 65	4.5 (NR 4-10 Gi/L)	2.52 (NR 2.16-7.5 Gi/L)	114 (NR 140-174 g/L)

	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 IU/L)	総ビリルビン (NR 3-21 µmol/L)	GGT (NR 10-61 IU/L)
スクリーニング	14	43 (1.2xULN)	84	15	43
Day 13	32	56 (1.6xULN)	165 (1.3xULN)	31 (1.5xULN)	80 (1.3xULN)
Day 27	14	23	137	39 (1.9xULN)	70
Day 57	33	41	136	23	70
Day 78	18	40	123	23	59
Day 110	12	39	90	14	41
Day 135	14	20	89	26 (1.2xULN)	45
Day 167	39	53 (1.5xULN)	746 (5.8xULN)	170 (8.1xULN); 直接ビリルビン 92 µmol/L) (NR 0-7 µmol/L)	1328 (22.0xULN)

	Hep C RNA	Hep B DNA	Epstein-Barr ウイルスのカプ	Hep Delta ウイルス抗体	肝臓／腎臓のミクロソーム

			シド抗原に対する IgM 抗体		抗体 IgG
Day 176	未検出	未検出	陰性	陰性	2.2 U (黄疸患者から得られた検体)

	抗核抗体のスクリーニング	CMV IgM 抗体	Epstein-Barr ウイルスのカプシド抗原に対する IgM 抗体	F-アクチン（平滑筋）IgG	Hep E IgM 抗体
Day 176	陰性	<8.0	≤0.90	4 U	未検出

Day 167: 治験実施計画書に規定される臨床検査値は、以下を除いて WNL であった。

- AST 53 IU/L (NR 11-36 IU/L)
- アルカリホスファターゼ 746 IU/L (NR 31-129 IU/L)
- 総ビリルビン 170 µmol/L (NR 3-21 µmol/L)
- 直接ビリルビン 92 µmol/L (0-7 µmol/L)
- GGT 1328 IU/L (NR 10-61 IU/L)
- LDH 378 IU/L (NR 53-234 IU/L)
- Hgb 125 g/L (NR 127-181 g/L)
- グルコース 6.8 mmol/L (NR 3.9-5.6 mmol/L)
- 総好中球 7.99 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)

有害事象の記述: 発熱性好中球減少症、白血球減少症、発熱、扁桃炎
2014 年 4 月 2 日（vemurafenib 初回投与後 6 日目）に臨床検査でグレード 2 の白血球減少症(WBC 数 2.4 Gi/L, NR 4-10 Gi/L)及びグレード 2 の貧血(Hgb 94 g/L, NR 140-174 g/L)が認められた。Day 23 にグレード 1 の発熱 (体温 38.8°C)及びグレード 2 の扁桃炎が発現した。追加して測定したバイタルサインは、血圧 110/70 mmHg 及び心拍数 98 bpm であった。Day 27 にグレード 4 の発熱性好中球減少症と診断された。貧血は同日に回復と報告された。同日のバイタルサインは、血圧 111/71 mmHg、心拍数 101 bpm 及び体温 37.9°C であった。臨床検査では、WBC 数 1.7 Gi/L (NR 3.8-10.7 Gi/L, グレード 3) 及び総好中球 0.02 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L, グレード 4)であった。 白血球減少症、発熱、扁桃炎及び発熱性好中球減少症は生命を脅かすものと判断されたが、被験者は入院しなかった。Vemurafenib の投与は Day 27 に白血球減少症、発熱、扁桃炎及び発熱性好中球減少症のため中止した。被験者は、アジスロマイシン、fusafungine、amylmetacresol/ベンジルアルコール/リドカイン、ロラタジン、硫酸第一鉄／アスコルビン酸、 miramistin 及び nimesulide の投与を受けた。発熱は Day 29 に回復と報告された。白血球減少症及び発熱性好中球減少症は Day 31 に回復と報告された。同日の臨床検査では、WBC 数 4.7 Gi/L (NR 4-10 Gi/L)及び総好中球 2.21 Gi/L (NR 2.16-7.5 Gi/L)であった。発熱は認められなかった。Day 33 に vemurafenib の用量を 960 mg 1 日 1 回に減量して投与を再開した。扁桃炎は Day 47 に回復と報告された。

治験責任医師は、白血球減少症、発熱、扁桃炎及び発熱性好中球減少症が vemurafenib によって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: 高ビリルビン血症、血中アルカリホスファターゼ 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
Day 13 の臨床検査では、グレード 1 のアルカリホスファターゼ増加 (1.5xULN)、 グレード 1 のビリルビン増加 (1.5xULN)及びグレード 1 の GGT 増加 (1.3xULN)が認められた。Day 27 に、総ビリルビンが 1.9xULN (グレード 2)まで増加し、アルカリホスファターゼ及び GGT は ULN をわずかに上回っていた。2013 年 8 月 9 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 135 日目）の臨床検査でも高ビリルビン血症 (1.2xULN)が認められた。Day 167 に、アルカリホスファターゼが 5.8xULN (グレード 3)に増加し、総ビリルビンが 8.1xULN (グレード 3)及び GGT が 22.0xULN (グレード 4)に増加した。ALT は WNL、AST は 1.5xULN であった。被験者に症状は見られなかった。Day 172 に、アルカリホスファターゼ増加、高ビリルビン血症及び GGT 増加のため vemurafenib の投与を中止した。アルカリホスファターゼ増加、高ビリルビン血症及び GGT 増加は依然として継続していた。被験者が死亡する前に追加して採血は行わなかった。

治験責任医師は、アルカリホスファターゼ増加、高ビリルビン血症及び GGT 増加が vemurafenib によって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: 試験対象疾患による死亡
Day 172 に、アルカリホスファターゼ増加、高ビリルビン血症及び GGT 増加のため治験薬の投与を中止した。2013 年 9 月 25 日（Day 182）（vemurafenib 初回投与後 12 日目）に被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時に継続中であった AE は、グレード 4 の GGT 増加、グレード 3 のアルカリホスファターゼ増加、グレード 3 の高ビリルビン血症、グレード 1 の LDH 増加、グレード 1 の RBBB 及びグレード 1 の高血糖であった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 3 月 28 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib は

- Day 1～26 に 1920 mg 1 日 1 回
- Day 121～171 に 1440 mg 1 日 1 回 (医学的評価後に用量増量)
- Day 33～62 及び 65～120 に 960 mg 1 日 1 回 (白血球減少症、発熱、扁桃炎及び発熱性好中球減少症のため用量減量)
- Day 27～32 (白血球減少症、発熱、扁桃炎及び 発熱性好中球減少症のため) 及び 63～64 (AE のため)に投与中断.

Day 172 に、アルカリホスファターゼ増加、高ビリルビン血症及び GGT 増加のため治験薬の投与を中止した。Day 182（vemurafenib 初回投与後 12 日目）に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：
発熱性好中球減少症、白血球減少症、発熱、扁桃炎、高ビリルビン血症、血中アルカリホスファターゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10173 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号	Z0019625A
SAE - 基本語（グレード）：	貧血 (グレード 3)

患者背景
リンパ節、腹腔、肝臓及び肺への転移並びに腹水を伴う悪性黒色腫を有する 54 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、腰部（黒色腫原発巣に隣接）の疼痛及び便秘であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び貧血の発現時の併用薬は、ケトプロフェン及びモルヒネであった。

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	107
Day 27	79 (NR 120-160 g/L)
Day 29	111 (NR 120-160 g/L)
Day 56	113

有害事象の記述
2013 年 4 月 30 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 27 日目）に被験者はグレード 3 の貧血のため入院した。同日のヘモグロビン値は 79 g/L (NR 120-160 g/L)、血圧 124/77 mmHg、体温 36.7°C、80 bpm 及び呼吸数 16 回／分であった。Day 27 及び 28 に PRBC を 2 単位輸血した。Day 28 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。貧血は Day 29 に回復と報告された。同日に dabrafenib の用量を 200 mg 1 日 1 回に減量して投与を再開し、trametinib の用量を 1.5 mg 1 日 1 回に減量して投与を再開した。

治験責任医師は、貧血が dabrafenib 及び trametinib の両剤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 2013 年 4 月 4 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib は、

- Day 1～26 に 300 mg 1 日 1 回
- Day 29～119 に 200 mg 1 日 1 回 (貧血のため用量減量)
- Day 27 に 150 mg 1 日 1 回(被験者の服薬不遵守のため)
- Day 28 に投与中断 (貧血のため)

併用する trametinib は、

- Day 1～27 に 2 mg 1 日 1 回
- Day 29～119 に 1.5 mg 1 日 1 回(貧血のため用量減量)
- Day 28 に投与中断 (貧血のため).

Day 119 に疾患進行のため治験薬の投与を中止した。Day 153（治験薬最終投与後 35 日目）に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、貧血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、貧血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、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。

治験実施計画書番号：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10174 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0019902A
SAE - 基本語（グレード）：	肝毒性 (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):	肝毒性 (グレード 3)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	肝毒性 (グレード 3)
試験中止:	試験参加同意撤回

患者背景
縦隔及び右肺への転移並びに右側の胸水を伴う結節性黒色腫を有する 76 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高血圧及び心筋梗塞（既往）であった。被験者はアルコール、ハーブ由来製品、補完代替医療、食事サプリメント又は非合法薬剤を使用していなかった。被験者に肝疾患の既往はなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインの併用薬はラミプリル及びアムロジピンであった。
肝毒性の発現時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、カリウム及びビソプロロールであった。ビソプロロールの投与は治験中止前に中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ALT (NR 6-32 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	14	20	87	9
Day 15	25	22	94	18
Day 33	27	42 (1.2xULN)	118	22
Day 55	632 (19.8xULN)	634 (18.6xULN)	201 (1.6xULN)	89 (4.2xULN)
Day 57	502 (15.7xULN)	500 (14.7xULN)	188 (1.5xULN)	81 (3.9xULN)
Day 64	156 (4.9xULN)	105 (3.1xULN)	134 (1.1xULN)	49 (2.3xULN)
Day 67	87 (2.7xULN)	53 (1.6xULN)	127 (1.0xULN)	41 (2.0xULN)
Day 70	44 (1.4xULN)	32	105	37 (1.8xULN)
Day 74	22	26	110	25 (1.2xULN)
Day 88	11	20	95	16
Day 89	11	19	91	15

	GGT (NR 5-50 IU/L)	直接ビリルビン (NR 0-7 µmol/L)	カリウム (NR 3.4-5.4 mmol/L)
スクリーニング	31	--	3.7
Day 15	32	--	3.0
Day 33	38	--	3.3
Day 55	315 (6.3xULN)	40	2.7
Day 57	--	36	--
Day 64	321 (6.4xULN)	21	3.7
Day 67	284 (5.7xULN)	18	3.5
Day 70	221 (4.4xULN)	--	3.7
Day 74	192 (3.8xULN)	--	4.1
Day 88	95 (1.9xULN)	--	3.9
Day 89	89 (1.8xULN)	--	3.5

	Hep C RNA	Hep B DNA	Epstein-Barr ウイルスのカプシド抗原に対する IgM 抗体	Hep Delta ウイルス抗体	肝臓／腎臓のミクロソーム抗体 IgG
Day 57	未検出	未検出	陰性	陰性	2.1 U

	Hep A IgM AB	Hep B コア IgM AB	IgG	Hep B 表面抗原
Day 57	陰性	陰性	8.94 g/L (NR 5.65-17.7 g/L)	陰性

	抗核抗体のスクリーニング	CMV IgM 抗体	Epstein-Barr ウイルスのカプシド抗原に対する IgM 抗体	F-アクチン（平滑筋）IgG	Hep E IgM 抗体

Day 57	陽性	<8.0	≤0.90	8 U	未検出

有害事象の記述: 肝毒性
2013 年 5 月 29 日（vemurafenib 初回投与後 55 日目）に被験者はグレード 3 の肝毒性のため入院した。同日、被験者は定期健診のためクリニックを受診した。被験者の体調は良好で、軽微な浮動性めまい以外に主訴はなかった。 関連ある臨床検査の結果では、ALT 19.8xULN (グレード 3)、AST 18.6xULN (グレード 3)、アルカリホスファターゼ 1.6xULN (グレード 1)、総ビリルビン 4.2xULN (グレード 3)、 GGT 6.3xULN (グレード 3)及びカリウム 2.7 mmol/L（NR 3.4-5.4 mmol/L） (グレード 3 の低カリウム血症) であった。被験者はその年齢及び低カリウム血症のため入院した。身体検査では、軽微な黄疸以外に顕著な所見は認められなかった。被験者は妊娠していなかった。被験者は前週に断食又は食生活の大幅な変更はしていなかった。Day 55 の朝の投与後に治験薬の投与を中断し、Day 56 に肝毒性のため治験薬の投与を中止した。Day 57 のウイルス血清検査は陰性であった。肝生検及び肝臓又は肝胆道系の診断的な画像検査は行わなかった。カリウム（IV 及び経口）及び補液静注による治療を行った。Day 57 に被験者は退院した。
治験薬の投与中止後に肝酵素上昇について慎重なモニタリングを行い、肝毒性は Day 74 に回復と報告された。同日の関連ある臨床検査値は、ALT 22 IU/L (NR 6-32 IU/L)、AST 26 IU/L (NR 9-34 IU/L)、アルカリホスファターゼ 110 IU/L (NR 35-123 IU/L)、総ビリルビン 1.2xULN (グレード 1)及び GGT 3.8xULN (グレード 2)であった。

治験責任医師は、肝毒性が vemurafenib によって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:治験の中止
治験中に発現し治験責任医師により vemurafenib と関連ありと判断された AE は、グレード 1 の低カリウム血症 (Day 15～33)、グレード 2 の疲労 (Day 4～33)、グレード 1 の結膜炎、顔面及び体幹の発疹を伴うグレード 1 の皮膚の発赤（Day 6 以降）及びグレード 3 の肝毒性 (Day 55～74)であった。
Day 55 の朝の投与後に肝毒性のため vemurafenib の投与を中止した。2013 年 7 月 2 日（Day 89）（治験薬最終投与後 35 日目）に被験者は試験参加同意を撤回した。同意撤回時に継続中であった AE は、グレード 1 の結膜炎及び顔面及び体幹の発疹を伴うグレード 1 の皮膚の発赤であった。

被験者の状態
被験者は 2013 年 4 月 5 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vemurafenib は、。

- Day 1～7 及び 9～11 に 1920 mg 1 日 1 回
- Day 15～54 に 1440 mg 1 日 1 回 (治療忍容性不十分のため用量減量)
- Day 12 (疲労のため) 及び 14 (被験者の服薬不遵守のため) 960 mg 1 日 1 回
- Day 55 に 720 mg 1 日 1 回 (1 回のみ投与)
- Day 8 及び 13 に飲み忘れ(被験者の服薬不遵守のため)

Day 55 の朝の投与後に肝毒性のため治験薬の投与を中止した。Day 89（治験薬最終投与後 35 日目）に被験者は試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：
　肝毒性は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10232 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0021650A, Z0021650B, Z0021650C, Z0021650D
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)

患者背景
リンパ節及び肺への転移を伴う結節性黒色腫を有する 64 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、背部痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び全ての SCC 発現時の併用薬は、パラセタモール及びレボチロキシンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 88:右肢の病変の生検を行った。病理学的検査の報告書から、SCC と乳頭状疣贅の中間型と判明した。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。
Day 112: 左眉の病変を切除し、頚部の病変の生検を行った。眉の病変の病理学的検査の報告書から、ステージ TXN0M0 の乳頭状 SCC と判明した。グレードは評価不能で、大きさは報告されなかった。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。頚部の病変の病理学的検査の報告書から、ステージ TXN0M0 の明細胞 SCC と判明した。グレードは評価不能で、大きさは報告されなかった。
Day 122: 左脛骨病変の病理学的検査の結果から、ステージ T3N0M0 の高分化型の明細胞 SCC と確認された。病変の最大径は 10 mm、厚さは 4 mm であった。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。右肢病変の病理学的検査で、右肢の SCC が完全に切除さ

れたことが確認された。病変の厚さ及び直径は報告されなかった。RAS 状態も報告されなかった。

有害事象の記述: 扁平上皮癌 (初回発現)
2013 年 8 月 28 日（vemurafenib 初回投与後 61 日目）に、下肢に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が存在することが明らかになった。同日に左脛骨の病変の生検を行った。Vemurafenib の投与は継続した。Day 122 に左脛骨の病変の切除及び皮膚移植を行った。病理学的検査の結果から、ステージ T3N0M0 の高分化型の明細胞 SCC と確認された。病変の最大径は 10 mm、厚さは 4 mm であった。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。被験者はパラセタモール/トラマドールによる治療を受けた。下肢の SCC は Day 122 に回復と報告された。Day 140 に pristinamycin（局所感染のため）及び nefopam を投与した。

治験責任医師は、下肢の SCC が vemurafenib によって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: 扁平上皮癌 (2 回目の発現)
2013 年 9 月 24 日（vemurafenib 初回投与後 88 日目）に、右肢に臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が存在することが明らかとなった。同日に頚部に存在するグレード 1 の多発性乳頭腫及び下唇に存在するグレード 1 の乳頭状疣贅も明らかとなった。Day 88 に右肢の病変の生検を行った。病理学的検査の結果から、SCC と乳頭状疣贅の中間型と判明した。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。右肢の SCC は Day 88 に回復と報告された。Vemurafenib の投与は継続した。Day 122 に右肢の病変を切除した。病理学的検査の結果から、右肢の SCC が完全に切除されたことが確認された。病変の厚さ及び直径は報告されなかった。RAS 状態も報告されなかった。

治験責任医師は、右肢の SCC が vemurafenib によって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: 扁平上皮癌 (3 回目の発現)、扁平上皮癌 (4 回目の発現)
2013 年 10 月 18 日（vemurafenib 初回投与後 112 日目）に、眉に存在する臨床的に意義があるグレード 3 の SCC 及び頚部に存在する臨床的に意義があるグレード 3 の SCC が明らかになった。同日に左眉の病変を切除し、頚部の病変の生検を行った。眉の病変の病理学的検査の報告書から、ステージ TXN0M0 の乳頭状 SCC と判明した。グレードは評価不能で、大きさは報告されなかった。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。頚部の病変の病理学的検査の報告書から、ステージ TXN0M0 の明細胞 SCC と判明した。グレードは評価不能で、大きさは報告されなかった。眉の SCC 及び頚部の SCC は Day 112 に回復と報告された。Vemurafenib の投与は継続した。Day 140 に頚部の病変が完全に切除されたことが確認された。

治験責任医師は、眉の SCC 及び頚部の SCC が vemurafenib 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 2013 年 6 月 29 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。vvemurafenib は、

- Day 14～32 に 1920 mg 1 日 1 回
- Day 112～140 に 1440 mg 1 日 1 回(好中球減少症が回復したため用量増量)
- Day 1～13 (被験者のミスのため用量減量) 及び 39～111 (好中球減少症のため用量減量)に 960 mg 1 日 1 回
- Day 33～38 に投与中断 (好中球減少症のため).

Day 140 の投与後に疾患進行のため vemurafenib の投与を中止した。被験者は Day 160～275 に dabrafenib、Day 277 以降に ipilimumab によるフォローアップの抗がん治療を受けた。データカットオフの時点（2014 年 4 月 17 日）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：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10234 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0021462A
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)

患者背景
肝臓及び肺への転移を伴う表在拡大型黒色腫を有する 69 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、大動脈弁閉鎖不全であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインの併用薬は、酸化亜鉛/carraghenates/二酸化チタン（外用）及びメトロニダゾールであった。
右耳介の類表皮癌の発現時の併用薬は、tetryzoline、Xerial、ヒドロキシジン、pantoprazole、パラセタモール、プレドニゾロン及び Optive であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 197: 右耳介の病変の生検を行った。病理学的検査の結果から、ステージ T3N0M0 の類表皮癌と判明した。神経周囲への浸潤は認められなかった。浸潤の程度は特定不能で、RAS 状態の検査は行わなかった。

有害事象の記述
2013 年 10 月 16 日（vemurafenib 初回投与後 197 日目）に、右耳介に臨床的に重大なグレード 3 の類表皮癌が存在することが明らかになった。同日に右耳介の病変の生検を行った。病理学的検査の結果から、ステージ T3N0M0 の類表皮癌と判明した。神経周囲への浸潤は認められなかった。浸潤の程度は特定不能で、RAS 状態の検査は行わなかった。被験者の全身状態を考慮し切除は行わなかった。Vemurafenib の投与は継続した。右耳介の類表皮癌は未回復と報告された。
治験責任医師は、右耳介の類表皮癌が vemurafenib 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 2013 年 4 月 3 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。

- Day 1～281 に vemurafenib 1920 mg 1 日 1 回

Day 281 に疾患進行のため vemurafenib の投与を中止した。Day 288～301 に被験者は全脳放射線治療を受けた。Day 328～342 に fotemustine によるフォローアップの抗がん治療を受けた。データカットオフの時点（2014 年 4 月 17 日）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：
　扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10239 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0020385A, Z0020385B, Z0020385C, Z0020385D
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)、 肝酵素上昇 (グレード 4)、 移行上皮癌 (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):	肝酵素上昇 (グレード 4)
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)、 肝酵素上昇 (グレード 4)、 移行上皮癌 (グレード 3)

患者背景

皮下組織への転移を伴う黒色腫を有する 80 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、A 型肝炎（既往）、前立腺腺腫（既往）及び下肢創傷であった。また、被験者はエプスタイン・バーウイルス感染性単核細胞症及びサイトメガロウイルス肝炎の既往も有していた。慢性 C 型肝炎の既往はなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインの併用薬は、カルシウム／ビタミン D3、アボカド／大豆抽出物 (Piasclédine)、コンドロイチン、アシドフィルス菌、プロバイオティクス製品及びビタミン剤であった。
角化した浸潤性の扁平上皮癌及び微小浸潤性の扁平上皮癌の発現時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、セチリジン及びベタメタゾン（外用）であった。
肝酵素上昇及び低グレードの絨毛浸潤を伴う尿路上皮癌(pT1)の発現時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、ベタメタゾン（外用）、 ドンペリドン及びメトクロプラミドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 29:病理学的検査で、右胸筋の病変は高分化型で角化した浸潤性の皮膚有棘細胞癌（ステージ T1N0M0）と判明した。病変の大きさは最大径 4 mm であった。神経周囲への浸潤や血管の病変は認められなかった。病理学的検査で、左臍下の病変が微小浸潤性の皮膚有棘細胞癌（ステージ T1N0M0）と判明した。病変の大きさは最大径 7 mm であった。神経周囲への浸潤や血管の病変は認められなかった。どちらの病変に対しても RAS 突然変異検査は行わなかった。
Day 56: CT スキャンでは肝細胞融解の原因となる腫瘍又は結石は認められなかった。
Day 58:膀胱腫瘤の生検によって低グレードの絨毛浸潤を伴う尿路上皮癌(pT1)と判明した。
Day 66: 腹部超音波検査で、ベースラインにも認められたセグメント VII の肝病変が疑われた。

	ALT (NR 6-35 IU/L)	AST (NR 11-36 IU/L)	アルカリホスファターゼ (NR 35-125 IU/L)	総ビリルビン (NR 3-21 µmol/L)
スクリーニング	23	23	56	16
Day 15	34	27	84	22 (1.0xULN)
Day 29	40 (1.1xULN)	26	97	23 (1.1xULN)
Day 56	2425 (69.3xULN)	1384 (38.4xULN)	128	66 (3.1xULN)
Day 58	2015 (0-50 IU/L) (40.3xULN)	1060 (NR 0-50 IU/L) (21.2xULN)	--	85 (NR 0-17 µmol/L) (5.0xULN)
Day 59	1710 (NR 0-50 IU/L) (34.2xULN))	895 (NR 0-50 IU/L) (17.9xULN)	--	88 (NR 0-17 µmol/L) (5.2xULN)
Day 63	1507 (NR -50 IU/L) (30.1xULN))	808 (NR 0-50 IU/L) (16.2xULN)	--	85 (NR 0-17 µmol/L) (5.0xULN)
Day 66	1233 (35.2xULN)	653 (18.1xULN)	137	84 (4.0xULN)
Day 70	873 (NR 0-45 IU/L)	401 (NR 0-35 IU/L)	106 (NR 0-	66 (NR 0-17

	(19.4xULN)	(11.5xULN)	135 IU/L)	µmol/L) (3.9xULN)
Day 84	51 (1.5xULN)	31	76	27 (1.3xULN)
Day 114	16 (NR 0-45 IU/L)	24 (NR 0-35 IU/L)	59 (NR 0-135 IU/L)	20 (NR 0-17 µmol/L) (1.2xULN)

	直接ビリルビン(NR 0-6 µmol/L)	GGT (NR 10-50 IU/L)
スクリーニング	--	44
Day 15	--	54 (1.1xULN)
Day 29	--	68 (1.4xULN)
Day 56	22 (NR 0-7 µmol/L) (3.1xULN)	177 (3.5xULN)
Day 58	51 (8.5xULN)	144 (NR 0-61 IU/L) (2.4xULN)
Day 59	56 (9.3xULN)	152 (NR 0-61 IU/L) (2.5xULN)
Day 63	58 (9.7xULN)	241 (NR 0-61 IU/L) (4.0xULN)
Day 66	41 (NR 0-7 µmol/L) (5.9xULN)	
Day 70	35 (NR 0-4 µmol/L) (8.8xULN)	274 (NR 0-55 IU/L) (5.0xULN)
Day 114	--	78 (NR 0-55 IU/L) (1.4xULN)

	Hep C RNA	Hep B 表面抗原	Hep B コア IgM 抗体	Hep A IgM 抗体（全体）
スクリーニング	未検出	陰性	陰性	--
Day 56	--	陰性	陰性	陰性

	IgG (NR 5.65-17.65 g/L)	Epstein-Barr ウイルスのカプシド抗原に対する IgM 抗体	Hep Delta ウイルス抗体	肝臓／腎臓のミクロソーム抗体 IgG
Day 56	7.01	陰性	陰性	1.9 U

	抗核抗体のスクリーニング	CMV IgM 抗体	Epstein-Barr ウイルスのカプシド抗原に対する IgM 抗体	F-アクチン（平滑筋）IgG	Hep E IgM 抗体
Day 56	陰性	<8.0	≤0.90	6 U	未検出

有害事象の記述: 扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌

2013 年 6 月 25 日（vemurafenib 初回投与後 29 日目）に臨床的に意義があるグレード 3 の角化した浸潤性の扁平上皮癌（右胸筋）及びグレード 3 の微小浸潤性の扁平上皮癌（左臍下部）が存在することが明らかになった。同日に病変を切除した。病理学的検査で、右胸筋の病変はステージ T1N0M0 の高分化型で角化した浸潤性の皮膚有棘細胞癌であることが判明した。病変の最大径は 4 mm であった。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。病理学的検査で、左臍下部の病変がステージ T1N0M0 の微小浸潤性の皮膚有棘細胞癌であることが判明した。病変の最大径は 7 mm であった。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。RAS 突然変異の検査はどちらの病変にも行わなかった。角化した浸潤性の扁平上皮癌及び微小浸潤性の扁平上皮癌は同日に回復と報告された。治験薬の投与を継続した。

治験責任医師は、角化した浸潤性の扁平上皮癌及び微小浸潤性の扁平上皮癌が vemurafenib によって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: 肝酵素上昇
2013 年 7 月 22 日（vemurafenib 初回投与後 56 日目）に生命を脅かすグレード 4 の肝酵素上昇が発現した。同日の関連のある臨床検査値は、ALT 69.3xULN (グレード 4)、AST 38.4xULN (グレード 4)、アルカリホスファターゼ 128 IU/L (NR 35-125 IU/L)、総ビリルビン 3.1xULN (グレード 3)及び GGT 3.5xULN (グレード 2)であった。被験者は前週に断食や食生活の大幅な変更はしていなかった。被験者はアルコールを摂取していなかった。被験者は、ハーブ由来製品、補完代替医療、食事サプリメント又は非合法薬剤を使用していなかった。この時点で既知の肝転移はなかった。同日、Week 8 の CT スキャンで、肝細胞融解の原因となる腫瘍又は結石は認められなかった。Day 57 に肝酵素上昇のため治験薬の投与を永久的に中止した。ビタミン K（IV）及びアセチルシステイン（IV）による治療を行った。Day 66 の腹部超音波検査で、ベースラインにも認められたセグメント VII の肝病変が疑われた。肝生検は行わなかった。肝酵素上昇は Day 84 に回復と報告された。

治験責任医師は、肝酵素上昇が vemurafenib によって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: 移行上皮癌
Day 56 に肝酵素上昇のため治験薬の投与を永久的に中止した。2013 年 7 月 23 日（Day 57）（vemurafenib 最終投与後 1 日目）に被験者は肉眼的血尿のため入院した。Day 58 に行った膀胱腫瘤の生検で、低グレードの絨毛浸潤を伴う尿路上皮癌(pT1)と判明した。被験者が黒色腫の治療を優先することを希望したため、（尿路上皮癌の）治療は計画しなかった。浸潤性の悪性尿路上皮癌は Day 58 に回復と報告された。

治験責任医師は、浸潤性の悪性尿路上皮癌が vemurafenib 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 2013 年 5 月 28 日に vemurafenib 初回投与を受けた。Vemurafenib は、

- Day 1～43 に 1920 mg 1 日 1 回
- Day 44 に 1680 mg 1 日 1 回 (食欲不振及び無力症のため用量減量)
- Day 45～56 に 1440 mg 1 日 1 回(食欲不振及び無力症のため用量減量)

Day 57 に肝酵素上昇のため治験薬の投与を中止した。被験者は Day 269 に MK3475 によるフォローアップの抗がん治療を受けた。Day 286（治験薬最終投与後 231 日目）に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：

扁平上皮癌、肝酵素上昇及び移行上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10242 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0020217A, Z0020217B
SAE - 基本語（グレード）：	重複感染(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)

患者背景

胸壁への転移を伴う黒色腫を有する 64 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインの関連ある病歴は、糖尿病、高血圧、高脂血症、手の振戦、良性前立腺肥大症、慢性閉塞性肺疾患、右腋窩のリンパ嚢腫、鼻茸（既往）、大腸腺腫（既往）、左鼠径ヘルニア（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインの併用薬は、ezetimibe、タムスロシン、ロサルタン、ベラパミル、メトホルミン、グリクラジド、フルバスタチン及びホルモテロールであった。

重複感染の発現時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、パラセタモール、ケトプロフェン、オメプラゾール及びコールドクリームであった。

左眉に高分化型で疣贅状の微小浸潤性で角化した SCC が発現した際の併用薬は、上記の薬剤に加え、Xerial であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 35: 嚢腫のドレナージを行った。採取した液体を分析した結果、悪性病変を伴わない血腫と判明した。

Day 51: 微生物分析で、少数で稀なコアグラーゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌(spp)及びグラム陽性球菌が検出された。

Day 85: 左眉の病変を完全切除した。病理学的検査報告から、ステージ T1N0M0 の高分化型で疣贅状の微小浸潤性 SCC と判明した。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。RAS 突然変異の検査は行わなかった。

	C 反応性蛋白 (NR 未報告、mg/L)
Day 51	92.1

Day 52	61.8
Day 55	19.5

有害事象の記述: 重複感染
2013 年 5 月 29 日（vemurafenib 初回投与後 20 日目）に被験者はグレード 3 のリンパ嚢腫の重複感染のため入院した。リンパ嚢腫は炎症を起こしており、紅斑、疼痛及び熱感を伴っていた。Vemurafenib の投与は継続した。Day 27 の被験者の体温は 36.8°C であった。Day 35 にリンパ嚢腫のドレナージを行った。採取した液体を分析した結果、悪性病変を伴わない血腫と判明した。Day 51 の被験者の体温は 38°C で、 C 反応性蛋白は 92.1 mg/L (NR 未報告) であった。また、Day 51 の微生物分析で、少数で稀なコアグラーゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌(spp)及びグラム陽性球菌が検出された。Day 52 の C 反応性蛋白は 61.8 mg/L (NR 未報告) であった。Day 55 の C 反応性蛋白は 19.5 mg/L (NR 未報告) で、被験者の体温は 37.3°C であった。重複感染に対しアモキシシリン／クラブラン酸による治療を行った。リンパ嚢腫の重複感染は Day 55 に回復と報告された。

治験責任医師は、リンパ嚢腫の重複感染が vemurafenib によって生じた可能性は合理的ではないと判断した。

有害事象の記述: 皮膚有棘細胞癌
2013 年 8 月 2 日（vemurafenib 初回投与後 85 日目）に被験者の左眉に臨床的に意義があるグレード 3 の高分化型で疣贅状かつ微小浸潤性で角化した SCC が存在することが明らかになった。同日にリドカインを投与し、左眉の病変を完全切除した。病理学的検査報告から、ステージ T1N0M0 の高分化型で疣贅状の微小浸潤性 SCC と判明した。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。RAS 突然変異の検査は行わなかった。高分化型で疣贅状の低浸潤性 SCC は Day 85 に回復と報告された。Vemurafenib の投与は継続した。

治験責任医師は、高分化型で疣贅状かつ微小浸潤性で角化した SCC が vemurafenib 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 2013 年 5 月 10 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者は以下の薬剤の投与を受けた。

- Day 1 以降に vemurafenib 1920 mg 1 日 1 回

データカットオフの時点（2014 年 4 月 17 日）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：
　重複感染及び扁平上皮癌は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10378 (vemurafenib 960 mg 1 日 2 回)
安全性データベース管理番号	Z0022057A
SAE - 基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ　(グレード 3)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ　(グレード 3)

患者背景
肝臓、リンパ節及び腹膜への転移を伴う末端部黒子様黒色腫を有する 65 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、腹水、疼痛、甲状腺機能低下症、脊椎疼痛症候群及び右肢のリンパ浮腫であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインの併用薬は、レボチロキシン、イブプロフェン及びフェンタニルであった。
ケラトアカントーマ発現時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、デキサメタゾン及びカリウムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 137:前頭部の病変を切除した。病理学的検査の結果から、高分化型のケラトアカントーマと判明した。ステージに関する情報は入手できなかった。病変の最大径は 8 mm、厚さ 4 mm であった。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。ステージ判定の情報は入手されず、RAS 突然変異の検査は行わなかった。

有害事象の記述
2013 年 10 月 6 日（vemurafenib 初回投与後 132 日目）に臨床的に意義があるグレード 3 のケラトアカントーマが存在することが明らかになった。Vemurafenib の投与は継続した。
Day 137 に前頭部の病変を切除した。病理学的検査の結果から、高分化型のケラトアカントーマと判明した。ステージに関する情報は入手できなかった。病変の最大径は 8 mm、厚さ 4 mm であった。神経周囲への浸潤又は血管の病変は認められなかった。ステージ判定の情報は入手されず、RAS 突然変異の検査は行わなかった。被験者はパラセタモール/トラマドールによる治療を受けた。ケラトアカントーマは Day 137 に回復と報告された。

治験責任医師は、ケラトアカントーマが dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 5 月 28 日（Day 1）に vemurafenib の初回投与を受けた。Vemurafenib は、

- Day 1～42 に 1920 mg 1 日 1 回

- Day 49～133 に 1440 mg 1 日 1 回(低カリウム血症及び QTc 延長のため用量減量)
- Day 43～48 に投与中断 (低カリウム血症及び QTc 延長のため).

Vemurafenib の投与は、疾患進行のため Day 133 の投与後に中止した。被験者は Day 134 にブレオマイシン、Day142 にビンブラスチン、Day 143 にダカルバジン、Day 143 にカルボプラチンによるフォローアップの抗がん治療を受けた。被験者は、Day 135～141 に右鼡径部、Day 245～249 に腹部の皮膚に対する放射線療法を受けた。Day 283（治験薬最終投与後 151 日目）に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：
　ケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10414 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0020212A
SAE - 基本語（グレード）：	薬物過敏症 (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)：	副腎機能不全 (グレード 3)、高血圧 (グレード 3)、心電図 QT 延長 (グレード 4)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	薬物過敏症 (グレード 3)

患者背景
脾臓及び後腹膜に転移した悪性黒子黒色腫を有する 47 歳の白人女性。

関連する病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、胃体部管状腺腫 、グレード 1 の原発性副腎機能不全、腰椎骨端症及び血管運動神経障害であった。

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 vemurafenib に対する即時型過敏症 (蕁麻疹型)発現時の併用薬は、アルゲルドラート／水酸化マグネシウム及びコルチゾンであった。
急性副腎機能不全発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加え メトプロロール、IV クロロピラミン、IV デキサメタゾン及び IV 塩化ナトリウムであった。
高血圧及び QTc(B)延長発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加えセチリジンであった。

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：治験責任医師は ECG に異常を認めたが臨床的意義性はないと判断した；QTc(B) は 360 msec であった。

Day 20：ECG に臨床的に意義のある異常－QTc(B)延長（470 msec）を伴う洞性頻脈－を認めた。
Day 47：治験責任医師は ECG に異常を認めたが臨床的意義性はないと判断した；QTc(B) は 330 msec であった。

	好酸球数 (NR 0-0.57 Gi/L)	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数(NR 1.96-7.23 Gi/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	0.1	7.9	5.22	143	4.2
Day 11	--	--	--	137 (NR 135-145 mmol/L)	4.0 (NR 3.5-5.0 mmol/L)
Day 18	0.161 (NR 非提示)	16.1 (NR 4-10 Gi/L)	10.95 (NR 非提示)	--	--
Day 20	0.17	13.3	9.61	141	3.8
Day 47	0.07	9.54	7.12	142	4.8
Day 299	0.16	7.93	4.25	136	4.7

	ALT (NR 6-34 IU/L)	AST (NR 9-34 IU/L)	アルカリホスファターゼ(NR 31-106 IU/L)	総ビリルビン (NR 3-21 µmol/L)
スクリーニング	17	19	86	6
Day 11	87 (NR 8-50 IU/L) (1.7xULN)	43 (NR 8-46 IU/L)	--	--
Day 20	73 (2.1xULN)	41	76	11
Day 47	21	25	85	10
Day 299	14	24	105	7

有害事象の記述
2013 年 6 月 29 日（vemurafenib の初回投与後 9 日目）、被験者は vemurafenib に対するグレード 3 の即時型過敏症 (蕁麻疹型)のため入院した。同日、グレード 3 の全身脱力、グレード 3 の意識障害、グレード 3 の粘膜浮腫及びグレード 3 の片息が発現した。Day 9、vemurafenib に対する即時型過敏症のため治験薬の投与を当初は中断し、別の有害事象(下記参照)が発現したためそのまま永久に中止した。治療薬は IV クロロピラミン、 IV デキサメタゾン、IV 塩化ナトリウム及びセチリジンであった。
2013 年 6 月 30 日 (Day 10；vemurafenib の最終投与後 3 日目)、グレード 3 の急性副腎機能不全が発現したため、治験薬の投与を永久に中止した。Day 18 の関連する臨床検査結果は、好酸球数が 0.161 Gi/L (NR の非提示)、 WBC 数が 16.1 Gi/L (NR 4-10 Gi/L)そして総好中球数が 10.95 Gi/L (NR 1.96-7.23 Gi/L)であった。Day 19、vemurafenib に対する即時型過敏症及び急性副腎機能不全は回復したことが報告されている。.
2013 年 7 月 10 日 (Day 20；vemurafenib の最終投与後 13 日目)、グレード 3 の高血圧(血圧 144/100 mmHg) 及びグレード 4 の QTc(B) 延長（470 msec）が発現し、これらも治験薬の投与を永久中止する原因となった。ECG も洞性頻脈を示していた。急性副腎機能不全、高血圧及び QTc(B)延長のため vemurafenib の投与は再開しなかった。Day 47、QTc(B)延長は回

復したことが報告されている。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で高血圧は回復していた。

治験責任医師は、vemurafenib に対する (蕁麻疹型)、急性副腎機能不全及び QTc(B)延長が vemurafenib により生じた可能性は合理的である、と判断した。治験責任医師は、高血圧が vemurafenib 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 2013 年 6 月 21 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～8。

Day 9、急性副腎機能不全、高血圧及び QTc(B)延長のため治験薬の投与を中止した。データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。.

治験依頼者の見解：
薬物過敏症、副腎機能不全、心電図 QT 延長及び高血圧は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10454 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0021522A, Z0021522B, Z0021522C, Z0021522D, Z0021522E
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少 (グレード 2)、基底細胞癌 (グレード 3)[a]、駆出率減少(グレード 3)腎不全 (グレード 3)、扁平上皮癌(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)：	腎不全 (グレード 3)
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)、駆出率減少(グレード 3)、腎不全 (グレード 3)、扁平上皮癌(グレード 3)

[a] データカットオフ後に基底細胞癌に変更

患者背景
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。

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 の高血圧及び高脂血症であった。

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シンバスタチンであった。
基底細胞癌発現時及び 2 回の LVEF 低下時の併用薬は、シンバスタチンに加えて パラセタモール及びアムロジピン／ペリンドプリルであった。
腎不全発現時の併用薬はパラセタモールであった。SCC の 2 回目の発現時の併用薬は、パラセタモールに加えアムロジピンであった。

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 34、並びに Day 83 及び 138：治験責任医師は ECG を正常と判断した。
Day 55 及び 167：治験責任医師は ECG に異常を認めたが臨床的意義はないと判断した。ベースラインの ECG と比べて臨床的に意義のある変化はなかった。

心エコー	LVEF (LLN 55%)	所見
スクリーニング	63%	正常
Day 34	58%	正常
Day 83	50%	異常、臨床的意義性なし
Day 97	64%	正常
Day 117	42%	異常、臨床的意義性なし
Day 138	59%	正常 l
Day 166	66%	正常

	BUN (NR 1.4-8.6 mmol/L)	クレアチニン (NR 40-119 µmol/L)	クレアチニンクリアランス (LLN 60-90 mL/min)
スクリーニング	5.2	109	--
Day 13	7.6	98	--
Day 111	8.8	111	--
Day 141	9.9	201	37 (NR 85-125 mL/min)
Day 167	22.4	402	23 (NR 85-125 mL/min)
Day 173	--	225 (NR 62-107 µmol/L)	27
Day 175	--	1839 (NR 62-107 µmol/L)	29
Day 177	--	216 (NR 62-107 µmol/L)	28
Day 188	10.4 (NR 2.8-7.2 mmol/L)	195 (NR 74-110 µmol/L)	35 (NR 非提示)
Day 190	--	1618 (NR 62-107 µmol/L)	34
Day 194	--	1600 (NR 62-107 µmol/L)	35
Day 197	--	1450 (NR 62-107 µmol/L)	39
Day 201	--	1618 (NR 62-107 µmol/L)	34
Day 202	9.8	194 (NR 40-119 µmol/L)	39 (NR 85-125 mL/min)

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌
2013 年 10 月 2 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 56 日目）、被験者は右外鼻孔に発現したグレード 3 の基底細胞癌のため入院した。治験薬投与は継続した；しかし Day 56 、グレード 1 の発熱 (体温の非提示) 及びグレード 1 の血小板減少症 (血小板数は 86 Gi/L, NR 130-394 Gi/L)のため、dabrafenib を 200 mg／日に減量した。Day 85 、右外鼻孔の基底細胞癌

を完全に切除した結果、この有害事象は同日回復したことが報告されている。病変の径は 4 mm 、深さは 1 mm であった。これ以外の情報はない。

治験責任医師は、右外鼻孔の基底細胞癌が dabrafenib 又は trametinib 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：駆出率減少 (2 回発現)
2013 年 10 月 29 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 83 日目）、定期心エコー検査の結果、臨床的に意義がある(と治験実施計画書に規定された) グレード 2 の LVEF 低下 (50%；ベースラインは 63%)が明らかになった；LLN は 55%であった。治験責任医師はこの心エコー所見に臨床的意義はないと判断した。同日行われた ECG は正常であった；血圧は 118/71 mmHg であった。被験者は無症状であったため治療は行わなかった。Day 85、LVEF 低下のため治験薬の投与を中断した。Day 97、LVEF 低下は回復したと報告されている。同日の心エコーは正常で LVEF は 64%であった。Day 103、Dabrafenib (発熱及び血小板減少症のため 200 mg ／日に減量) 及び trametinib (night sweating のため 1.5 mg ／日に減量) の投与を再開した。
2013 年 12 月 2 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 117 日目）、心エコー検査の結果、臨床的に意義のある (と治験実施計画書に規定された) グレード 3 の LVEF (42%；ベースラインは 63%)が明らかになった；LLN は 55%であった。治験責任医師はこの心エコー所見に臨床的意義はないと判断した。ECG は行わず、バイタルサインは報告されていない。被験者は無症状であったため治療は行わなかった。治験薬の投与は継続し、Day 138、LVEF 低下は回復したと報告されている。同日の心エコーは正常で LVEF は 59%であった。

治験責任医師は、初回の LVEF 低下は dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。2 回目の LVEF 低下は治験薬と無関係であった。

有害事象の記述：腎不全
2013 年 12 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 141 日目）、グレード 3 の腎不全が発現した。同日、グレード 2 の体重減少も報告された。臨床検査結果は BUN が 9.9 mmol/L (NR 1.4-8.6 mmol/L)、クレアチニンがグレード 2 の上昇で 201 µmol/L (NR 40-119 µmol/L)、そしてクレアチニンクリアランスが 37 mL/min (NR 85-125 mL/min)であった。Day 167、被験者はグレード 3 の腎不全により入院した。入院時の臨床検査結果は BUN が 22.4 mmol/L (NR 1.4-8.6 mmol/L)、クレアチニンがグレード 3 の上昇で 402 µmol/L (NR 40-119 µmol/L)、そしてクレアチニンクリアランスが 23 mL/min (NR 85-125 mL/min)であった。Day 168、腎不全のため治験薬投与を中止した。被験者は無症状であった。治療は行わず、腎臓超音波検査は行わなかった。Day 170、被験者は退院した。Day 175、クレアチニンは最大値 1839 µmol/L (NR 62-107 µmol/L, Grade 4)に達し、クレアチニンクリアランスは 29 mL/min (NR 60-90 mL/min)であった。Day 202、 腎不全は回復したことが報告されている。

治験責任医師は、腎不全が dabrafenib 及び trametinib 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：皮膚有棘細胞癌
2014 年 2 月 15 日(Day 192；dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 26 日目)、左外鼻孔 に臨床的に意義のあるグレード 3 の SCC が確認された。被験者は生検を拒否した。左外鼻孔の SCC は残存していた。これ以上の情報は得られていない。

治験責任医師は、左外鼻孔の SCC が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 8 月 8 日(Day 1) に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Days 1～55；
- dabrafenib 200 mg ／日 (発熱及び血小板減少症のため減量) が Day 56～84 及び 103～167；
- 中断(LVEF 低下のため)が Day 85～102

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～32 及び 34～84；
- trametinib 1.5 mg ／日 (夜間発汗のため減量)が Day 103～167；
- 服薬忘れ／中断が Days 33 (服薬不遵守) 及び 85～102 (LVEF 低下のため)。

Day 168、腎不全のため治験薬投与を中止した。Day 250 以降、イピリムマブによる継続抗癌治療を行った。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、基底細胞癌とトラメチニブ及び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、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。
治験責任医師は、腎不全及び扁平上皮癌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、腎不全及び扁平上皮癌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、腎不全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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10524 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021104A
SAE - 基本語（グレード）：	一過性脳虚血発作 (グレード 1)

患者背景
肝臓、脾臓、肺、後腹膜、皮下組織及び副腎に転移した類上皮細胞黒色腫を有する 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狭心症、高血圧性血管神経障害、 神経循環ジストニー、心不全、高血圧、脳粥状硬化症、心臓硬化症、肥満及び回転性めまいであった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び一過性脳虚血発作 (TIA) 発現時の併用薬は、ロサルタン／ヒドロクロロチアジド、トリメタジジン、ビソプロロール及びアセチルサリチル酸であった。

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
2013 年 7 月 12 日（vemurafenib の初回投与後 26 日目）、臨床的に意義のあるグレード 1 の TIA が発現した。兆候及び症状は回転性めまい及び血圧上昇 (170/90 mmHg)であった。被験者は入院を拒否したため、救急医療隊員が在宅でピラセタム及び硫酸マグネシウムを投与した。同日、TIA のため治験薬投与を中断した。ニセルゴリン、ベタヒスチン、除タンパク血液及びガバペンチンを投与した。同日 TIA は回復したと報告されている。疾患進行のため治験薬の投与は再開しなかった。

治験責任医師は、TIA が vemurafenib 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 2013 年 6 月 17 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Days 1～25；
- 中断が Day 26 (TIA のため)。

Day 26 に治験薬の投与を中断し、疾患進行によりそのまま投与を中止した。Day 220（治験薬の最終投与後 196 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　一過性脳虚血発作は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10567 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021925A
SAE - 基本語（グレード）：	脳虚血 (グレード 5)、高血圧 (グレード 4)
致死的な有害事象-基本語 (グレード)：	脳虚血 (グレード 5)、高血圧 (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)：	脳虚血 (グレード 5)、高血圧 (グレード 4)

患者背景
左副腎及び右肺に転移した悪性黒色腫を有する 45 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インスリンであった。
高血圧及び脳血管虚血発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加え Enerliv 及び Enterosgelium 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 167 まで：治験責任医師は ECG に異常を認めたが臨床的意義はないと判断した。試験中を通じてベースラインからの変化はなかった。

	血圧 (mmHg)
スクリーニング	120/70
Day 29	125/80
Day 55	130/70
Day 91	130/70
Day 111	120/85
Day 140	120/70
Day 167	130/80
Day 196	130/70
Day 218	220/180

心エコー	LVEF (LLN 55%)	所見
スクリーニング	66%	異常、臨床的意義なし
Day 30	62%	異常、臨床的意義なし
Day 91	65%	異常、臨床的意義なし
Day 167	66%	異常、臨床的意義なし

有害事象の記述

Day 167 (Week 24)、疾患が安定したことが報告されている。Day 196 のバイタルサインは血圧が 130/70 mmHg 、心拍数が 80 bpm であった。2013 年 12 月 26 日（vemurafenib の初回投与後 218 日目）、家族が被験者の全身状態の悪化に気付き、17:00 にセラピストが診察した。診察の結果、血圧は 220/180 mmHg (グレード 4)で、右側麻痺を認めた。IV Cytoflavin、パパベリン、硫酸マグネシウム、塩化ベンゼトニウム、IV Actovegin、パラセタモール及びデキサメタゾンを投与した。1 時間以内に被験者は無反応となり、18:30 死亡が確認された。死因は脳血管虚血 (グレード 5)と報告されている。死亡時も高血圧は持続していた。セラピストは高血圧及び脳血管虚血が死亡の 2 日前に被験者が行った激しい身体的作業によるものであると判断した。同日の朝、被験者は治験薬を服用している。剖検は行わなかった。

治験責任医師は、脳血管虚血及び高血圧が vemurafenib 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 2013 年 5 月 23 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～218。

Day 218、被験者が脳血管虚血により死亡したため治験薬の投与を中止した。

治験依頼者の見解：

脳虚血及び高血圧は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10654 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0019950A
SAE - 基本語（グレード）：	紅斑性皮疹 (グレード 3)
注目すべき有害事象－基本語（グレード）：	舌腫脹 (グレード 2)

患者背景

縦隔、左乳房、子宮、右殿部腫瘤及び軟骨に転移した黒色腫を有する 46 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報告されていない。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び紅斑性皮疹発現時の併用薬はペニシリン及びパラセタモールであった。
舌腫脹発現時の併用薬はベースラインの併用薬に加えイブプロフェン、 メチルプレドニゾロン、ピペラシリン／タゾバクタム、ヒドロコルチゾン外用薬、クロロクレゾール及びセチリジンであった。

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 14 まで：ECG は正常であった。
Day 11：胸部 X 線画像の左下領域の一部に浸潤影を認めた。
Day 28：治験責任医師は ECG に異常を認めたが臨床的意義はないと判断した。
Day 56 ～ 252：ECG は正常であった。

	好酸球数 (NR 0-0.57 Gi/L)	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	CRP (NR 0-10 mg/L)
スクリーニング	0.04	8.5	6.01	--
Day 11	0.17 (NR 0.04-0.4 Gi/L)	11.8 (NR 4-11 Gi/L)	9.33 (NR 2.00-7.50 Gi/L)	141
Day 28	0.06	12.1	9.06	--
Day 56	0.1	10.1	7.39	--

有害事象の記述
2013 年 5 月 26 日（vemurafenib の初回投与後 6 日目）被験者はグレード 3 の 紅斑性皮疹が発現したため入院した。発疹は胸部から始まり顔面に拡大し、灼熱感及び重度の掻痒感を伴っていた。Day 8 の体温は 37.8°C であった。さらに頭皮圧痛及びリンパ節腫脹が発現した。被験者は電話相談し、イブプロフェンを服用するよう助言を受けた。Day 11 に経過観察を予定した。
その後（Day 10）、グレード 3 の皮疹が発現した。斑状の紅斑性皮疹が全身の 80%に及んでいた。被験者はさらに発熱をきたした (体温の非提示)。 被験者は電話相談し、来院するよう助言を受けたが、交通手段がなかったため翌日まで来院できなかった。
2013 年 5 月 31 日（vemurafenib の初回投与後 11 日目）、被験者は紅斑性皮疹のため入院し、その後グレード 2 の舌腫脹が発現した。舌腫脹により飲食に支障をきたすことはなかった。同日、さらにグレード 2 の息切れ、グレード 2 の頸部腫脹、グレード 1 の発熱 (38.2°C)及びグレード 1 の胸痛が発現した。息切れ、胸痛、舌腫脹及び頸部腫脹は紅斑性皮疹に伴う症状であった。同日、紅斑性皮疹、皮疹、 息切れ、発熱及び胸痛のため治験薬の投与を中断した。胸部 X 線画像の左下領域に一部浸潤影を認めた。関連する臨床検査結果は、好酸球数が 0.17 Gi/L (NR 0.04-0.4 Gi/L)、WBC 数が 11.8 Gi/L (NR 4-11 Gi/L)、総好中球数が 9.33 Gi/L (NR 2.00-7.50 Gi/L)そして C 反応性蛋白が 141 mg/L (NR 0-10 mg/L)であった。治療薬はメチルプレドニゾロン、ピペラシリン／タゾバクタム、ヒドロコルチゾン外用薬、クロロクレゾール、アモキシシリン及びセチリジンであった。Day 13、紅斑性皮疹の回復が報告され、同

日被験者は退院した。Day 21、舌腫脹の回復が報告されている。Day 28、vemurafenib 投与を紅斑性皮疹、皮疹、息切れ、発熱、胸痛及び舌腫脹のため 1440 mg／日に減量して再開した。

治験責任医師は紅斑性皮疹及び舌腫脹が vemurafenib 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 2013 年 5 月 21 日 (Day 1) に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Days 1～10；
- vemurafenib 1440 mg ／日 (紅斑性皮疹、皮疹、息切れ、発熱、胸痛及び舌腫脹のため減量) が Day 28～34；
- vemurafenib 960 mg ／日 (胸痛、発熱及び喀痰を伴う咳嗽のため減量) が Day 38～260；
- 服薬忘れ／中断が Day 11～27 (紅斑性皮疹、皮疹、息切れ、発熱及び胸痛のため) 及び 35～37 (胸痛及び発熱のため)。

Day 261、疾患進行のため治験薬の投与を中止した。Day 270、被験者の左腕及び背部への転移を外科的に切除した。Day 275～331、カルボプラチン及びパクリタキセルによる継続抗癌治療を行った。データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　紅斑性皮疹及び舌腫脹は、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10676 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg／日)
安全性データベース管理番号	Z0021209A
SAE - 基本語（グレード）：	頭痛 (グレード 3)、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)

患者背景
転移性結節性黒色腫を有する 41 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及び高脂血症であった。

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発熱及び頭痛発現時の併用薬はカンデサルタン、アロプリノール、アムロジピン及びアトルバスタチンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 27：脳／頸部非造影 CT スキャンの結果、転移を示すエビデンスはなかった；腰椎穿刺の結果は正常であった。
入院中：臨床検査結果は、総好中球数が 1 Gi/L (NR の非提示)、血小板数が 108 Gi/L (NR の非提示)そして C 反応性蛋白が増加して 84.8 mg/L (NR 0-6 mg/L)であった。Epstein-Barr ウイルス及びサイトメガロウイルスはともに陰性であった。
Day 29：脊椎 x 線検査の結果は正常であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球数 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	血小板数 (NR 140-400 Gi/L)
スクリーニング	5.5	3.26	224
Day 29	4.5	1.71	166
Day 36	6.1	3.2	324
Day 57	6.7	4.47	178
Day 85	6.3	4.06	236
Day 113	3.9	2.33	177
Day 141	4.8	2.71	240
Day 169	4.2	2.3	223

有害事象の記述
2013 年 9 月（日付は不明）、グレード 1 の毛包炎 (体幹部)、グレード 1 の紅斑性皮疹 (顔面)及びグレード 1 の下痢が発現した。2013 年 9 月 12 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 23 日目）、発熱及びグレード 3 の頭痛が発現した。同日被験者はさらにグレード 1 の有害事象（悪心、嘔吐、筋肉痛、耳痛及び腰痛）を訴えた。Day 26、体温が 40°C (グレード 2)まで上昇し、被験者は発熱及び頭痛のため入院した。同日、発熱及び頭痛のため治験薬の投与を中断した。Day 27、脳／頸部非造影 CT スキャンの結果、転移を示すエビデンスはなかった；腰椎穿刺の結果は正常であった。入院中の臨床検査の結果、好中球減少症(総好中球数が 1 Gi/L、NR の非提示)、血小板減少症(血小板数が 108 Gi/L、NR の非提示)及び C 反応性蛋白の増加(84.8 mg/L, NR 0-6 mg/L) が明らかになった；貧血を示すエビデンスはなく、Epstein-Barr ウイルス及びサイトメガロウイルスはともに陰性であった。トラマドール及びパラセタモールによる治療を行い、さらにメトクロプラミド、エソメプラゾール及びドリプランを投与した。Day 28、解熱し頭痛が回復したことが報告されている。Day 29 の脊椎 x 線検査の結果は正常であった。Day 31、被験者は退院した。Day 37、dabrafenib (発熱のため 200 mg ／日に減量) 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び頭痛が dabrafenib により生じた可能性は合理的である；有害事象は trametinib とは無関係である、と判断した。

被験者の状態

被験者は 2013 年 8 月 21 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～25；
- dabrafenib 200 mg ／日(発熱のため減量) が Day 37 以降；
- 中断が Day 26～36 (発熱及び頭痛のため)

併用薬の投与期間：

- trametinib 2 mg ／日が Day 1～25 及び 37 以降；
- 中断が Day 26～36 (発熱及び頭痛のため)。

データカットオフ (2014 年 5 月 17 日)の時点で被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱及び頭痛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、発熱及び頭痛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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10700 (dabrafenib 150 mg BID 及び trametinib 2 mg ／日)
安全性データベース管理番号	Z0020330A
SAE - 基本語（グレード）：	肝酵素上昇 (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)：	肝酵素上昇 (グレード 2)
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 2)

患者背景

リンパ節(腸間膜)及び腹膜／網に転移した結節性黒色腫を有する 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薬物アレルギー、甲状腺癌（甲状腺部分切除後状態）及び甲状腺機能低下症であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び肝酵素上昇時の併用薬はアセチルサリチル酸及びレボサイロキシン／リオサイロニンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 30：臨床検査結果はC反応性蛋白が50.20 mg/L (NR 0-2.87) 、クレアチンホスフォキナーゼが307 IU/L (NR 18-169)であった。
Day 34：臨床検査結果はクレアチンキナーゼが307 IU/L (NR 18-169)； B型肝炎表面抗原は陰性；A型肝炎ウイルスIgM 抗体は陰性； B型肝炎コア抗体IgM は陰性；免疫グロブリンIgGが633 mg/dL (NR 565-1765)であった。
Day 34：腹部超音波検査の結果、嚢胞性血管腫が明らかになった；肝臓のサイズは正常、肝臓のテクスチャは正常、脂質浸潤なし、腹水なし、胆石なし、胆管病変なし、門脈／肝静脈異常なし。

	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)	GGT (NR 4-49 IU/L)	乳酸脱水素酵素 (NR 53-234 IU/L)
スクリーニング	26	22	74	9	65 (1.3xULN)	--
Day 19	33	31	91	<3	57 (1.2xULN)	198
Day 30	123 (3.6xULN)	110 (3.2xULN)	108	--	74 (1.5xULN)	309 (1.3xULN)
Day 34	123 (3.6xULN)	110 (3.2xULN)	264 (2.1xULN)	4	225 (4.6xULN)	429 (1.8xULN)
Day 48	34	27	129 (1.0xULN)	8	146 (3.0xULN)	182

有害事象の記述：
体温はDay 29～30 に38.5°C まで、Day 31～33 に39.0°C まで上昇した。Day 32、悪心及び嘔吐の訴えがあった。
2013年7月15日（dabrafenib 及び trametinibの初回投与後 33日目）、グレード2 の肝酵素上昇が発現した (臨床検査データ非提示)。致死的な有害事象と判断した。肝酵素上昇のため治験薬の投与を中断した；trametinibの最終投与日はDay 31 、dabrafenib の最終投与日はDay 33であった。Day 34 、腹部超音波検査の結果、嚢胞性血管腫が明らかになった；肝臓のサイズは正常、肝臓のテクスチャは正常、脂質浸潤なし、腹水なし、胆石なし、胆管病変なし、門脈／肝静脈異常なし。Day 34の関連する臨床検査結果は：ALTが3.6xULN、ASTが3.2xULN、アルカリホスファターゼが2.1xULN、総ビリルビンは正常、GGTは225 IU/L（ 4.6xULN）そして乳酸脱水素酵素が1.8xULN であった。被験者に胆汁うっ滞、肝転移、ウイルス性肝炎の病歴又は肝有害事象の既往はなかった。アルコール消費量はワインを1日グラス1杯で、時々これを上回る程度であった。被験者は妊娠していなかった。肝生検は行わなかった。被験者はハーブサプリメント、補完・代替医薬品、補助食品又は違法薬物を使用していなかった。被験者は前週中に絶食又は大幅な食事内容の変更を行っていなかった。Day 48、肝酵素上昇は回復したことが報告されている。Day 48、関連する臨床検査結果は：ALTが34 IU/L、ASTが 27 IU/L、アルカリホスファターゼが 129 IU/L、総ビリルビンが8 µmol/L、 GGTが146 IU/L そして乳酸脱水素酵素が182 IU/L であった。Day 48 以降、治験薬の投与を永久に中止した。

治験責任医師は、肝酵素の増加が dabrafenib 及び trametinib 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 2013 年 6 月 13 日 (Day 1)に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- dabrafenib 300 mg ／日が Day 1～33；
- 中断が Day 34 (肝酵素上昇のため)

併用薬の投与期間：

- rametinib 2 mg ／日が Day 1～31；
- 中断が Day 32 (肝酵素上昇のため)。

Day 48、肝酵素増加のため治験薬の投与を中断し、そのまま中止した。Day 48～145 に vemurafenib による継続抗癌治療を、Day 184 以降は抗 PD1 による継続抗癌治療を行った。データカットオフ(2014 年 4 月 17 日)の時点で被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、肝酵素上昇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、肝酵素上昇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、肝酵素上昇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：	MEK116513
被験者番号（用量）：	10715 (vemurafenib 960 mg BID)
安全性データベース管理番号	Z0021453A, Z0021453B
SAE - 基本語（グレード）：	扁平上皮癌 (グレード 3)、ケラトアカントーマ (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)、ケラトアカントーマ (グレード 3)

患者背景
リンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 58 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爪真菌症及びサンバーン (既往)であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は報告されていない。.

ケラトアカントーマ(高分化型 SCC は除外できない) 及び浸潤性皮膚有棘細胞癌発現時の併用薬は、Dexeryl 外用薬、ベタメタゾン外用薬、Eucerin クリーム及びフシジン酸外用薬であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：右腕、鼻及び右膝部の病変を病理検査した結果は、ステージ N0M0 の高分化型 SCC の疑い例であった。右腕及び鼻の病変はともに最大径が 6 mm であった；両病変の厚さは報告されていない。右膝部の病変の最大径は 10 mm 、厚さは報告されていない。いずれの部位にも神経周囲浸潤又は血管侵襲は認めなかった。
Day 63：左下唇部の病変を完全切除した。病理検査の結果、日光性角化症病変上に生じたステージ T3N0M0 の高分化型浸潤性皮膚有棘細胞癌が明らかになった。厚さは 2.7 mm 、径は報告されていない。神経周囲浸潤または血管侵襲は認めなかった。

有害事象の記述：ケラトアカントーマ
2013 年 10 月 3 日（vemurafenib の初回投与後 56 日目）、臨床的意義があるグレード 3 のケラトアカントーマ (高分化型 SCC は除外できない)が確認された。同日、SCC が疑われる 3 か所の病変を切除した。すべての病変に噴火口状の上皮性腫瘍の増殖を認め、外観はケラトアカントーマであったが超高分化型 SCC は排除できなかった。右腕、鼻及び右膝部の病変の病理検査の結果は、ステージ N0M0 の高分化型 SCC の疑い例であった。右腕及び鼻の病変はともに最大径が 6 mm であった；両病変の厚さは報告されていない。右膝部の病変の最大径は 10 mm 、厚さは報告されていない。いずれの部位にも神経周囲浸潤又は血管侵襲を認めなかった。RAS 遺伝子変異検査は行わなかった。同日（Day 56）ケラトアカントーマの回復が報告されている。Vemurafenib の投与は継続した。

治験責任医師は、ケラトアカントーマ (高分化型 SCC は除外できない) が vemurafenib 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：扁平上皮癌
2013 年 10 月 10 日（vemurafenib の初回投与後 63 日目）、臨床的意義があるグレード 3 の浸潤性皮膚有棘細胞癌が確認された。同日、左下唇部の病変を完全切除した。病理検査の結果は、日光性角化症病変上に生じたステージ T3N0M0 の高分化型浸潤性皮膚有棘細胞癌であった。厚さは 2.7 mm 、径は報告されていない。神経周囲浸潤または血管侵襲は認めなかった。同日（Day 63）浸潤性皮膚有棘細胞癌は回復したことが報告されている。
Vemurafenib の投与は継続した。
治験責任医師は、浸潤性皮膚有棘細胞癌が vemurafenib 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 2013 年 10 月 9 日 (Day 1)に vemurafenib の初回投与を受けた。被験者の投与期間：

- vemurafenib 1920 mg ／日が Day 1～173。

Day 173 の投与後、疾患進行のため Vemurafenib の投与を中止した。Day 200～204、nivolumab による継続抗癌治療を行った。データカットオフ (2014 年 4 月 17 日)の時点で、被験者は追跡調査を継続していた。

治験依頼者の見解：

扁平上皮癌及びケラトアカントーマは、vemurafenib 投与時に発現した事象であり、トラメチニブ及び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（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
有害事象発現例数	343(98)	345(99)	320(91)	342(98)
一般・全身障害および投与部位の状態	271(77)	245(70)	229(65)	194(56)
発熱	184(53)	73(21)	163(47)	54(15)
悪寒	110(31)	27(8)	98(28)	21(6)
疲労	101(29)	115(33)	70(20)	92(26)
無力症	55(16)	57(16)	43(12)	43(12)
末梢性浮腫	42(12)	35(10)	24(7)	20(6)
インフルエンザ様疾患	30(9)	14(4)	15(4)	8(2)
局所腫脹	24(7)	14(4)	7(2)	9(3)
疼痛	17(5)	12(3)	7(2)	7(2)
倦怠感	13(4)	8(2)	7(2)	5(1)
胸痛	9(3)	2(<1)	3(<1)	2(<1)
冷感	7(2)	3(<1)	5(1)	0
粘膜の炎症	6(2)	11(3)	3(<1)	9(3)
浮腫	5(1)	3(<1)	1(<1)	2(<1)
顔面浮腫	4(1)	9(3)	2(<1)	7(2)
高熱	4(1)	1(<1)	4(1)	0
乾燥症	4(1)	5(1)	3(<1)	5(1)
小結節	3(<1)	2(<1)	2(<1)	0
腋窩痛	2(<1)	2(<1)	0	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
全身健康状態低下	2(<1)	3(<1)	1(<1)	1(<1)
全身性浮腫	2(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
低体温	2(<1)	0	1(<1)	0
炎症	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
粘膜乾燥	2(<1)	0	1(<1)	0
胸部不快感	1(<1)	2(<1)	0	0
異常感	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
体温変動感	1(<1)	0	1(<1)	0
歩行障害	1(<1)	0	0	0
不明確な障害	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
炎症性疼痛	1(<1)	0	0	0
注射部位反応	1(<1)	0	1(<1)	0
限局性浮腫	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
圧迫感	1(<1)	0	0	0
恥骨上痛	1(<1)	0	0	0
温度変化不耐症	1(<1)	0	1(<1)	0
口渇	1(<1)	0	1(<1)	0
嚢胞	0	10(3)	0	7(2)
熱感	0	2(<1)	0	2(<1)
肉芽腫	0	1(<1)	0	1(<1)
空腹	0	1(<1)	0	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
過形成	0	1(<1)	0	1(<1)
粘膜びらん	0	1(<1)	0	1(<1)
粘膜潰瘍	0	1(<1)	0	1(<1)
粘膜障害	0	1(<1)	0	0
非心臓性胸痛	0	5(1)	0	0
粘膜浮腫	0	1(<1)	0	1(<1)
分泌物分泌	0	1(<1)	0	0
潰瘍	0	1(<1)	0	1(<1)
胃腸障害	228(65)	244(70)	156(45)	189(54)
悪心	121(35)	125(36)	81(23)	97(28)
下痢	112(32)	131(38)	71(20)	104(30)
嘔吐	101(29)	53(15)	59(17)	30(9)
便秘	45(13)	23(7)	15(4)	6(2)
腹痛	30(9)	28(8)	11(3)	9(3)
上腹部痛	30(9)	33(9)	10(3)	24(7)
口内乾燥	25(7)	6(2)	19(5)	3(<1)
消化不良	17(5)	16(5)	8(2)	9(3)
腹部膨満	9(3)	6(2)	5(1)	3(<1)
胃食道逆流性疾患	9(3)	5(1)	4(1)	1(<1)
口内炎	9(3)	12(3)	5(1)	8(2)
口腔内潰瘍形成	8(2)	2(<1)	6(2)	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
腹部不快感	5(1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
放屁	5(1)	4(1)	3(<1)	3(<1)
アフタ性口内炎	3(<1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
口唇炎	3(<1)	5(1)	2(<1)	4(1)
嚥下障害	3(<1)	5(1)	1(<1)	2(<1)
変色便	3(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
胃炎	3(<1)	2(<1)	1(<1)	0
消化器痛	3(<1)	2(<1)	0	1(<1)
血便排泄	3(<1)	1(<1)	0	1(<1)
痔核	3(<1)	5(1)	0	0
嚥下痛	3(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
歯痛	3(<1)	5(1)	0	1(<1)
下腹部痛	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
肛門出血	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
十二指腸潰瘍	2(<1)	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	2(<1)	0	0	0
歯肉出血	2(<1)	0	1(<1)	0
歯肉痛	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
舌痛	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
痔出血	2(<1)	0	0	0
鼠径ヘルニア	2(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
裂肛	1(<1)	1(<1)	0	0
腹水	1(<1)	1(<1)	0	0
口唇のひび割れ	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
クローン病	1(<1)	0	0	0
齲歯	1(<1)	0	0	0
十二指腸穿孔	1(<1)	1(<1)	0	0
心窩部不快感	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
おくび	1(<1)	0	1(<1)	0
便失禁	1(<1)	1(<1)	0	0
軟便	1(<1)	0	1(<1)	0
消化管運動低下	1(<1)	0	0	0
消化管運動障害	1(<1)	0	0	0
口唇浮腫	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
口唇腫脹	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
メレナ	1(<1)	0	0	0
口腔内不快感	1(<1)	0	1(<1)	0
口腔障害	1(<1)	0	0	0
口の錯感覚	1(<1)	0	1(<1)	0
耳下腺腫大	1(<1)	0	1(<1)	0
肛門周囲痛	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
唾液管閉塞	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
舌乾燥	1(<1)	0	1(<1)	0
歯の障害	1(<1)	0	1(<1)	0
空気嚥下	0	1(<1)	0	1(<1)
呼気臭	0	1(<1)	0	1(<1)
白色便	0	1(<1)	0	0
胃ポリープ	0	1(<1)	0	0
出血性胃潰瘍	0	1(<1)	0	1(<1)
胃十二指腸潰瘍	0	1(<1)	0	0
歯肉肥厚	0	1(<1)	0	1(<1)
歯肉の炎症	0	1(<1)	0	0
舌炎	0	1(<1)	0	1(<1)
裂孔ヘルニア	0	2(<1)	0	1(<1)
口の感覚鈍麻	0	3(<1)	0	3(<1)
イレウス	0	2(<1)	0	0
麻痺性イレウス	0	1(<1)	0	0
腸管ポリープ	0	1(<1)	0	0
腸重積症	0	1(<1)	0	0
大腸穿孔	0	1(<1)	0	0
口唇乾燥	0	1(<1)	0	1(<1)
弛緩歯	0	1(<1)	0	1(<1)
口腔内出血	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
食道障害	0	1(<1)	0	1(<1)
食道潰瘍	0	1(<1)	0	0
食道炎	0	3(<1)	0	1(<1)
口腔粘膜紅斑	0	1(<1)	0	1(<1)
口腔内痛	0	1(<1)	0	0
膵炎	0	2(<1)	0	1(<1)
歯周病	0	1(<1)	0	0
レッチング	0	1(<1)	0	1(<1)
流涎過多	0	2(<1)	0	1(<1)
小腸穿孔	0	1(<1)	0	0
舌腫脹	0	1(<1)	0	1(<1)
舌苔	0	2(<1)	0	2(<1)
舌発疹	0	1(<1)	0	1(<1)
舌浮腫	0	2(<1)	0	2(<1)
舌潰瘍	0	1(<1)	0	1(<1)
皮膚および皮下組織障害	220(63)	317(91)	188(54)	310(89)
発疹	76(22)	149(43)	68(19)	146(42)
紅斑	30(9)	40(11)	16(5)	36(10)
そう痒症	30(9)	75(21)	22(6)	67(19)
皮膚乾燥	29(8)	62(18)	21(6)	59(17)
寝汗	23(7)	8(2)	19(5)	6(2)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
ざ瘡様皮膚炎	22(6)	20(6)	21(6)	20(6)
脱毛症	20(6)	137(39)	18(5)	136(39)
多汗症	17(5)	4(1)	15(4)	3(<1)
湿疹	16(5)	8(2)	8(2)	6(2)
過角化	15(4)	86(25)	12(3)	79(23)
光線過敏性反応	13(4)	78(22)	12(3)	78(22)
斑状丘疹状皮疹	13(4)	28(8)	11(3)	28(8)
ざ瘡	9(3)	11(3)	8(2)	8(2)
皮膚病変	9(3)	6(2)	4(1)	6(2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8(2)	55(16)	8(2)	55(16)
紅斑性皮疹	7(2)	9(3)	6(2)	9(3)
斑状皮疹	7(2)	1(<1)	6(2)	1(<1)
丘疹性皮疹	7(2)	6(2)	4(1)	6(2)
結節性紅斑	6(2)	10(3)	6(2)	9(3)
掌蹠角皮症	6(2)	40(11)	6(2)	39(11)
脂肪織炎	6(2)	8(2)	5(1)	7(2)
日光性角化症	5(1)	25(7)	5(1)	21(6)
皮膚炎	5(1)	6(2)	2(<1)	4(1)
間擦疹	4(1)	0	0	0
毛孔性角化症	4(1)	44(13)	2(<1)	43(12)
丘疹	4(1)	3(<1)	4(1)	3(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
色素沈着障害	4(1)	1(<1)	3(<1)	1(<1)
そう痒性皮疹	4(1)	4(1)	4(1)	3(<1)
皮膚剥脱	4(1)	8(2)	3(<1)	8(2)
皮膚亀裂	4(1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
顔面腫脹	4(1)	5(1)	3(<1)	5(1)
水疱	3(<1)	2(<1)	1(<1)	0
皮脂欠乏性湿疹	3(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
爪破損	3(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
乾癬	3(<1)	0	2(<1)	0
紫斑	3(<1)	1(<1)	0	1(<1)
脂漏性皮膚炎	3(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
皮膚変色	3(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
皮膚腫瘤	3(<1)	6(2)	2(<1)	4(1)
蕁麻疹	3(<1)	5(1)	1(<1)	4(1)
斑	2(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
睫毛眉毛脱落症	2(<1)	6(2)	2(<1)	5(1)
汗疹	2(<1)	0	0	0
皮膚刺激	2(<1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
皮膚潰瘍	2(<1)	0	1(<1)	0
アレルギー性皮膚炎	1(<1)	0	0	0
接触性皮膚炎	1(<1)	2(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
剥脱性皮膚炎	1(<1)	3(<1)	1(<1)	3(<1)
斑状出血	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
多形紅斑	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
毛質異常	1(<1)	7(2)	1(<1)	7(2)
手皮膚炎	1(<1)	0	1(<1)	0
嵌入爪	1(<1)	0	1(<1)	0
メラニン細胞過形成	1(<1)	0	0	0
稗粒腫	1(<1)	5(1)	1(<1)	5(1)
爪変色	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
爪ジストロフィー	1(<1)	0	0	0
爪線状隆起	1(<1)	0	1(<1)	0
爪甲離床症	1(<1)	0	0	0
皮膚疼痛	1(<1)	3(<1)	1(<1)	2(<1)
類天疱瘡	1(<1)	0	1(<1)	0
足底紅斑	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
全身性そう痒症	1(<1)	4(1)	0	3(<1)
毛孔性皮疹	1(<1)	5(1)	0	5(1)
全身性皮疹	1(<1)	9(3)	1(<1)	9(3)
酒さ	1(<1)	0	1(<1)	0
痂皮	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
癒痕痛	1(<1)	2(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
皮膚障害	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
皮膚びらん	1(<1)	1(<1)	0	0
皮膚色素過剰	1(<1)	4(1)	0	3(<1)
皮膚色素減少	1(<1)	0	0	0
皮膚硬結	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
皮膚局面	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
日光皮膚炎	1(<1)	10(3)	0	10(3)
日光黒子	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
尋常性白斑	1(<1)	2(<1)	0	2(<1)
血管浮腫	0	1(<1)	0	0
皮脂欠乏症	0	2(<1)	0	2(<1)
肝斑	0	1(<1)	0	1(<1)
冷汗	0	1(<1)	0	0
頭部粃糠疹	0	1(<1)	0	1(<1)
褥瘡性潰瘍	0	1(<1)	0	0
皮膚嚢腫	0	6(2)	0	5(1)
水疱性皮膚炎	0	2(<1)	0	2(<1)
皮膚症	0	1(<1)	0	0
びまん性脱毛症	0	1(<1)	0	1(<1)
薬疹	0	1(<1)	0	1(<1)
異汗性湿疹	0	2(<1)	0	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
全身紅斑	0	1(<1)	0	1(<1)
毛髪変色	0	1(<1)	0	1(<1)
毛髪成長異常	0	1(<1)	0	1(<1)
汗腺炎	0	1(<1)	0	0
白斑症	0	1(<1)	0	0
青藍色状態	0	1(<1)	0	1(<1)
爪成長異常	0	1(<1)	0	1(<1)
手掌紅斑	0	2(<1)	0	1(<1)
光線性皮膚症	0	1(<1)	0	1(<1)
立毛	0	4(1)	0	4(1)
前癌性皮膚病変	0	1(<1)	0	1(<1)
痒疹	0	1(<1)	0	1(<1)
点状角化症	0	1(<1)	0	1(<1)
脂漏	0	1(<1)	0	1(<1)
皮膚灼熱感	0	2(<1)	0	1(<1)
皮膚肥厚	0	5(1)	0	5(1)
皮膚壊死	0	1(<1)	0	1(<1)
皮膚反応	0	1(<1)	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	1(<1)	0	1(<1)
中毒性皮疹	0	1(<1)	0	1(<1)
一過性棘融解性皮膚症	0	3(<1)	0	2(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
黄色板腫	0	1(<1)	0	0
乾皮症	0	1(<1)	0	1(<1)
感染症および寄生虫症	178(51)	162(46)	59(17)	77(22)
鼻咽頭炎	40(11)	27(8)	3(<1)	0
尿路感染	20(6)	6(2)	5(1)	0
インフルエンザ	15(4)	4(1)	4(1)	0
毛包炎	13(4)	22(6)	8(2)	21(6)
上気道感染	13(4)	14(4)	2(<1)	1(<1)
咽頭炎	12(3)	6(2)	0	1(<1)
結膜炎	9(3)	34(10)	4(1)	29(8)
膀胱炎	9(3)	3(<1)	1(<1)	0
鼻炎	9(3)	6(2)	2(<1)	0
気管支炎	8(2)	10(3)	1(<1)	2(<1)
膿疱性皮疹	8(2)	5(1)	7(2)	5(1)
ウイルス感染	8(2)	5(1)	0	0
下気道感染	7(2)	1(<1)	1(<1)	0
蜂巣炎	6(2)	3(<1)	0	2(<1)
丹毒	6(2)	2(<1)	0	0
胃腸炎	6(2)	1(<1)	3(<1)	0
口腔カンジダ症	6(2)	6(2)	5(1)	4(1)
副鼻腔炎	6(2)	4(1)	2(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
感染	5(1)	2(<1)	2(<1)	0
足部白癬	5(1)	5(1)	0	2(<1)
喉頭炎	4(1)	1(<1)	0	0
爪囲炎	4(1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
皮膚感染	4(1)	1(<1)	0	0
カンジダ感染	3(<1)	1(<1)	3(<1)	0
せつ	3(<1)	9(3)	0	4(1)
消化管感染	3(<1)	0	1(<1)	0
口腔ヘルペス	3(<1)	4(1)	0	0
気道感染	3(<1)	0	0	0
真菌感染	2(<1)	1(<1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	2(<1)	5(1)	1(<1)	1(<1)
ヘリコバクター感染	2(<1)	0	0	0
麦粒腫	2(<1)	4(1)	0	0
爪真菌症	2(<1)	0	0	0
口腔真菌感染	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
中耳炎	2(<1)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	2(<1)	0	0	0
肺炎	2(<1)	4(1)	0	0
腎盂腎炎	2(<1)	0	1(<1)	0
敗血症	2(<1)	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
歯膿瘍	2(<1)	1(<1)	0	0
膣感染	2(<1)	0	2(<1)	0
外陰部膣カンジダ症	2(<1)	0	0	0
腹部敗血症	1(<1)	0	0	0
急性扁桃炎	1(<1)	0	0	0
菌血症	1(<1)	0	0	0
胆道性敗血症	1(<1)	0	1(<1)	0
体部白癬	1(<1)	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1(<1)	0	0	0
憩室炎	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
耳感染	1(<1)	3(<1)	0	0
膿痂疹性湿疹	1(<1)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	1(<1)	1(<1)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1(<1)	0	1(<1)	0
大腸菌感染	1(<1)	0	0	0
大腸菌性敗血症	1(<1)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
皮膚真菌感染	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
血腫感染	1(<1)	1(<1)	0	0
単純ヘルペス	1(<1)	0	0	0
帯状疱疹	1(<1)	1(<1)	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
感染性皮膚嚢腫	1(<1)	1(<1)	0	0
腎感染	1(<1)	0	0	0
大葉性肺炎	1(<1)	0	0	0
ライム病	1(<1)	0	0	0
リンパ管炎	1(<1)	1(<1)	0	0
乳腺炎	1(<1)	0	0	0
耳下腺炎	1(<1)	1(<1)	0	0
化膿性分泌物	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
慢性腎盂腎炎	1(<1)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1(<1)	4(1)	0	0
唾液腺炎	1(<1)	0	0	0
皮膚カンジダ	1(<1)	1(<1)	0	0
ブドウ球菌性膿瘍	1(<1)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1(<1)	0	0	0
扁桃炎	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
気管炎	1(<1)	0	0	0
尿路性敗血症	1(<1)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	1(<1)	0	0	0
ウイルス性鼻炎	1(<1)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1(<1)	0	1(<1)	0
ウイルス性ブドウ膜炎	1(<1)	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
腹部感染	0	1(<1)	0	0
膿瘍	0	2(<1)	0	0
肛門膿瘍	0	1(<1)	0	1(<1)
気管支肺炎	0	1(<1)	0	0
慢性扁桃炎	0	1(<1)	0	0
感染性腸炎	0	1(<1)	0	0
腸球菌感染	0	1(<1)	0	0
精巣上体炎	0	1(<1)	0	0
発疹性偽血管腫症	0	1(<1)	0	1(<1)
硬結性紅斑	0	1(<1)	0	1(<1)
眼感染	0	1(<1)	0	0
真菌性食道炎	0	1(<1)	0	1(<1)
陰部ヘルペス	0	1(<1)	0	0
泌尿生殖器感染	0	1(<1)	0	0
歯肉炎	0	2(<1)	0	1(<1)
肛径部膿瘍	0	1(<1)	0	0
蠕虫感染	0	1(<1)	0	0
限局性感染	0	1(<1)	0	0
肺感染	0	1(<1)	0	0
髄膜炎	0	1(<1)	0	0
粘膜感染	0	1(<1)	0	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
爪感染	0	1(<1)	0	0
食道カンジダ症	0	1(<1)	0	0
眼部単純ヘルペス	0	1(<1)	0	1(<1)
精巣炎	0	1(<1)	0	0
中咽頭カンジダ症	0	1(<1)	0	0
真菌性口腔咽頭炎	0	1(<1)	0	0
乳頭腫ウイルス感染	0	3(<1)	0	2(<1)
胸膜感染	0	1(<1)	0	0
処置後感染	0	1(<1)	0	0
重複感染	0	1(<1)	0	0
歯感染	0	4(1)	0	0
シュードモナス性尿路感染	0	1(<1)	0	0
創傷感染	0	4(1)	0	0
神経系障害	178(51)	162(46)	108(31)	108(31)
頭痛	101(29)	77(22)	51(15)	39(11)
浮動性めまい	34(10)	21(6)	14(4)	9(3)
味覚異常	23(7)	46(13)	20(6)	45(13)
失神	12(3)	1(<1)	2(<1)	0
嗜眠	10(3)	1(<1)	6(2)	1(<1)
錯感覚	9(3)	17(5)	5(1)	12(3)
振戦	8(2)	3(<1)	6(2)	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
傾眠	6(2)	1(<1)	4(1)	1(<1)
感覚鈍麻	5(1)	9(3)	1(<1)	6(2)
坐骨神経痛	5(1)	3(<1)	0	0
健忘	4(1)	3(<1)	0	1(<1)
平衡障害	4(1)	1(<1)	2(<1)	0
知覚過敏	4(1)	4(1)	4(1)	3(<1)
記憶障害	3(<1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
神経痛	3(<1)	3(<1)	1(<1)	0
末梢性ニューロパチー	3(<1)	5(1)	1(<1)	2(<1)
末梢性感覚ニューロパチー	3(<1)	3(<1)	3(<1)	2(<1)
失神寸前の状態	3(<1)	0	0	0
灼熱感	2(<1)	6(2)	0	4(1)
脳出血	2(<1)	1(<1)	0	1(<1)
痙攣	2(<1)	4(1)	1(<1)	0
異常感覚	2(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
意識消失	2(<1)	0	0	0
片頭痛	2(<1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
不随意性筋収縮	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
下肢静止不能症候群	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
感覚障害	2(<1)	0	0	0
味覚消失	1(<1)	3(<1)	1(<1)	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
失語症	1(<1)	2(<1)	0	0
運動失調	1(<1)	0	1(<1)	0
脳幹出血	1(<1)	0	0	0
脱髄性多発ニューロパチー	1(<1)	0	1(<1)	0
注意力障害	1(<1)	2(<1)	0	2(<1)
ジスキネジア	1(<1)	0	1(<1)	0
てんかん	1(<1)	2(<1)	0	0
肝性脳症	1(<1)	0	1(<1)	0
運動低下	1(<1)	0	1(<1)	0
運動機能障害	1(<1)	0	0	0
神経炎	1(<1)	0	0	0
麻痺	1(<1)	0	1(<1)	0
感覚消失	1(<1)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(<1)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
視野欠損	1(<1)	1(<1)	0	0
無感覚	0	1(<1)	0	0
失声症	0	1(<1)	0	0
灼熱足症候群	0	1(<1)	0	0
脳虚血	0	1(<1)	0	0
脳血管発作	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
頚腕症候群	0	1(<1)	0	0
意識レベルの低下	0	1(<1)	0	1(<1)
構語障害	0	1(<1)	0	0
顔面神経障害	0	1(<1)	0	1(<1)
大発作痙攣	0	1(<1)	0	0
半盲	0	1(<1)	0	0
不全片麻痺	0	2(<1)	0	0
神経学的症状	0	1(<1)	0	0
視神経炎	0	1(<1)	0	1(<1)
手掌おとがい反射	0	1(<1)	0	1(<1)
嗅覚錯誤	0	1(<1)	0	1(<1)
腓骨神経麻痺	0	1(<1)	0	0
第７脳神経麻痺	0	1(<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	176(50)	248(71)	114(33)	201(58)
関節痛	84(24)	178(51)	58(17)	162(46)
筋肉痛	58(17)	51(15)	46(13)	46(13)
筋痙縮	34(10)	11(3)	18(5)	6(2)
四肢痛	33(9)	41(12)	14(4)	28(8)
背部痛	27(8)	23(7)	7(2)	6(2)
筋骨格系胸痛	14(4)	9(3)	2(<1)	1(<1)
筋骨格痛	14(4)	24(7)	3(<1)	11(3)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
骨痛	9(3)	8(2)	1(<1)	6(2)
関節腫脹	8(2)	12(3)	6(2)	7(2)
側腹部痛	5(1)	4(1)	0	1(<1)
頚部痛	5(1)	7(2)	1(<1)	2(<1)
関節炎	4(1)	9(3)	3(<1)	7(2)
筋力低下	3(<1)	7(2)	3(<1)	4(1)
肢径部痛	2(<1)	4(1)	0	0
顎痛	2(<1)	3(<1)	0	1(<1)
重感	2(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
脊椎痛	2(<1)	2(<1)	0	0
関節障害	1(<1)	0	0	0
腋窩腫瘤	1(<1)	0	0	0
肋軟骨炎	1(<1)	0	0	0
関節強直	1(<1)	0	1(<1)	0
関節硬直	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
四肢不快感	1(<1)	0	1(<1)	0
単関節炎	1(<1)	0	1(<1)	0
筋拘縮	1(<1)	0	0	0
骨炎	1(<1)	0	0	0
変形性関節症	1(<1)	1(<1)	0	0
骨粗鬆症	1(<1)	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
足底筋膜炎	1(<1)	0	0	0
恥骨痛	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
横紋筋融解症	1(<1)	0	1(<1)	0
滑液嚢腫	1(<1)	0	0	0
腱痛	1(<1)	0	1(<1)	0
腱炎	1(<1)	3(<1)	0	1(<1)
腱鞘炎	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
体重支持困難	1(<1)	0	0	0
滑液包炎	0	5(1)	0	3(<1)
外骨腫	0	1(<1)	0	1(<1)
関節可動域低下	0	2(<1)	0	0
筋緊張	0	1(<1)	0	1(<1)
筋骨格不快感	0	1(<1)	0	1(<1)
筋骨格硬直	0	3(<1)	0	1(<1)
病的骨折	0	1(<1)	0	0
関節周囲炎	0	4(1)	0	1(<1)
軟部組織出血	0	1(<1)	0	0
軟部組織腫瘤	0	1(<1)	0	1(<1)
変形性脊椎症	0	1(<1)	0	1(<1)
椎間孔狭窄	0	1(<1)	0	1(<1)
臨床検査	152(43)	167(48)	114(33)	131(38)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48(14)	61(17)	35(10)	49(14)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40(11)	45(13)	32(9)	37(11)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	31(9)	33(9)	23(7)	23(7)
駆出率減少	29(8)	0	25(7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	25(7)	29(8)	14(4)	23(7)
血中乳酸脱水素酵素増加	15(4)	8(2)	3(<1)	1(<1)
体重減少	15(4)	41(12)	10(3)	26(7)
血中クレアチニン増加	14(4)	37(11)	7(2)	28(8)
白血球数減少	13(4)	2(<1)	9(3)	1(<1)
血小板数減少	12(3)	1(<1)	9(3)	1(<1)
好中球数減少	11(3)	1(<1)	5(1)	1(<1)
体温上昇	9(3)	7(2)	6(2)	4(1)
肝酵素上昇	9(3)	8(2)	7(2)	6(2)
Ｃ－反応性蛋白増加	8(2)	2(<1)	6(2)	1(<1)
リンパ球数減少	8(2)	7(2)	5(1)	6(2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(2)	1(<1)	5(1)	0
血中尿素増加	7(2)	2(<1)	4(1)	1(<1)
体重増加	7(2)	0	3(<1)	0
血中リン減少	6(2)	1(<1)	0	0
心電図ＱＴ延長	5(1)	12(3)	3(<1)	11(3)
血中ブドウ糖増加	4(1)	4(1)	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
血中アルブミン減少	3(<1)	1(<1)	3(<1)	0
血中ビリルビン増加	3(<1)	21(6)	1(<1)	14(4)
血中ナトリウム減少	3(<1)	0	1(<1)	0
トランスアミナーゼ上昇	3(<1)	0	2(<1)	0
血中重炭酸塩減少	2(<1)	1(<1)	0	0
血中カルシウム減少	2(<1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	2(<1)	4(1)	1(<1)	2(<1)
眼圧上昇	2(<1)	0	1(<1)	0
リパーゼ増加	2(<1)	1(<1)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(<1)	0	1(<1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1(<1)	0	0	0
アニオンギャップ減少	1(<1)	0	1(<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1(<1)	0	1(<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1(<1)	0	0	0
血中ビリルビン減少	1(<1)	0	0	0
血中クロール減少	1(<1)	0	1(<1)	0
血中クロール増加	1(<1)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1(<1)	0	0	0
血中鉄減少	1(<1)	0	0	0
血中カリウム減少	1(<1)	3(<1)	1(<1)	1(<1)
拡張期血圧上昇	1(<1)	3(<1)	1(<1)	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
血圧上昇	1(<1)	3(<1)	0	1(<1)
収縮期血圧上昇	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
血中尿素減少	1(<1)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
心電図再分極異常	1(<1)	0	1(<1)	0
フィブリンDダイマー増加	1(<1)	0	1(<1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	1(<1)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1(<1)	0	0	0
心拍数増加	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
肝機能検査異常	1(<1)	0	0	0
リンパ節触知	1(<1)	0	0	0
好中球数増加	1(<1)	3(<1)	0	2(<1)
血小板数増加	1(<1)	1(<1)	0	0
総蛋白減少	1(<1)	0	1(<1)	0
総蛋白増加	1(<1)	0	0	0
血沈亢進	1(<1)	0	1(<1)	0
トロポニンＩ増加	1(<1)	0	1(<1)	0
尿円柱	1(<1)	0	1(<1)	0
ビタミンＢ１２減少	1(<1)	0	0	0
尿中白血球陽性	1(<1)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
アミラーゼ増加	0	1(<1)	0	0
好塩基球数増加	0	1(<1)	0	0
血中カルシウム増加	0	2(<1)	0	0
血中コレステロール増加	0	3(<1)	0	1(<1)
血中クレアチン増加	0	1(<1)	0	1(<1)
血中乳酸増加	0	1(<1)	0	0
血中尿酸増加	0	2(<1)	0	0
心電図ＲＲ間隔延長	0	1(<1)	0	1(<1)
好酸球数増加	0	1(<1)	0	1(<1)
握力低下	0	1(<1)	0	1(<1)
ヘマトクリット減少	0	1(<1)	0	1(<1)
国際標準比増加	0	2(<1)	0	0
リンパ球数増加	0	1(<1)	0	0
単球数増加	0	1(<1)	0	1(<1)
便潜血	0	1(<1)	0	0
プロトロンビン時間短縮	0	1(<1)	0	0
赤血球数減少	0	1(<1)	0	1(<1)
尿量減少	0	1(<1)	0	0
尿中ウロビリノーゲン	0	1(<1)	0	0
ビタミンD減少	0	2(<1)	0	0
白血球数増加	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
血管障害	132(38)	105(30)	72(21)	44(13)
高血圧	92(26)	84(24)	45(13)	31(9)
低血圧	15(4)	1(<1)	9(3)	0
リンパ浮腫	15(4)	4(1)	4(1)	0
潮紅	8(2)	8(2)	7(2)	7(2)
ほてり	6(2)	5(1)	6(2)	3(<1)
末梢冷感	5(1)	0	4(1)	0
血腫	4(1)	0	1(<1)	0
出血	2(<1)	0	0	0
動脈障害	1(<1)	0	0	0
深部静脈血栓症	1(<1)	0	0	0
腹腔内血腫	1(<1)	2(<1)	0	0
リンパ漏	1(<1)	1(<1)	0	0
蒼白	1(<1)	1(<1)	0	0
末梢血管障害	1(<1)	0	0	0
静脈炎	1(<1)	0	1(<1)	0
レイノー現象	1(<1)	0	1(<1)	0
表在性血栓性静脈炎	1(<1)	0	0	0
血管破裂	1(<1)	0	0	0
静脈不全	1(<1)	1(<1)	0	0
静脈血栓症	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
動脈瘤	0	1(<1)	0	0
塞栓症	0	1(<1)	0	0
充血	0	1(<1)	0	1(<1)
虚血	0	1(<1)	0	1(<1)
起立性低血圧	0	2(<1)	0	1(<1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1(<1)	0	0
くも状静脈	0	1(<1)	0	1(<1)
収縮期高血圧	0	1(<1)	0	1(<1)
血管炎	0	1(<1)	0	1(<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	127(36)	94(27)	42(12)	32(9)
咳嗽	69(20)	34(10)	23(7)	12(3)
鼻出血	25(7)	3(<1)	6(2)	0
呼吸困難	24(7)	29(8)	12(3)	9(3)
口腔咽頭痛	22(6)	18(5)	6(2)	8(2)
鼻閉	7(2)	1(<1)	2(<1)	0
肺塞栓症	7(2)	2(<1)	1(<1)	0
労作性呼吸困難	6(2)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
発声障害	5(1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
湿性咳嗽	5(1)	1(<1)	1(<1)	0
鼻漏	4(1)	4(1)	1(<1)	0
咽喉乾燥	3(<1)	0	2(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
肺臓炎	3(<1)	0	3(<1)	0
喘息	2(<1)	2(<1)	1(<1)	0
喀血	2(<1)	0	0	0
上気道分泌増加	2(<1)	0	0	0
肺浸潤	2(<1)	0	1(<1)	0
胸水	2(<1)	2(<1)	0	1(<1)
アレルギー性鼻炎	2(<1)	0	0	0
上気道咳症候群	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
無呼吸	1(<1)	0	1(<1)	0
しゃっくり	1(<1)	2(<1)	0	0
低換気	1(<1)	0	0	0
低酸素症	1(<1)	0	0	0
間質性肺疾患	1(<1)	1(<1)	0	0
鼻乾燥	1(<1)	2(<1)	0	2(<1)
鼻閉塞	1(<1)	0	0	0
起坐呼吸	1(<1)	0	0	0
肺水腫	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
肺痛	1(<1)	0	1(<1)	0
副鼻腔うっ血	1(<1)	0	0	0
咽喉刺激感	1(<1)	0	0	0
気管支狭窄	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
横隔膜痛	0	1(<1)	0	0
安静時呼吸困難	0	1(<1)	0	0
肺障害	0	1(<1)	0	0
鼻部不快感	0	1(<1)	0	1(<1)
呼吸時疼痛	0	1(<1)	0	0
咽頭紅斑	0	2(<1)	0	1(<1)
胸膜痛	0	2(<1)	0	1(<1)
呼吸障害	0	1(<1)	0	0
くしゃみ	0	1(<1)	0	0
喘鳴	0	1(<1)	0	0
代謝および栄養障害	100(29)	107(31)	47(13)	65(19)
食欲減退	42(12)	70(20)	23(7)	55(16)
高血糖	17(5)	11(3)	0	3(<1)
低ナトリウム血症	16(5)	12(3)	9(3)	2(<1)
脱水	15(4)	6(2)	11(3)	4(1)
低カリウム血症	13(4)	15(4)	3(<1)	6(2)
低リン酸血症	10(3)	4(1)	5(1)	3(<1)
低アルブミン血症	8(2)	0	2(<1)	0
低カルシウム血症	6(2)	3(<1)	2(<1)	0
低マグネシウム血症	3(<1)	3(<1)	2(<1)	0
鉄欠乏	3(<1)	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
糖尿病	2(<1)	0	0	0
高コレステロール血症	2(<1)	6(2)	0	0
高カリウム血症	2(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
食欲亢進	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
細胞死	1(<1)	0	1(<1)	0
痛風	1(<1)	0	1(<1)	0
高カルシウム血症	1(<1)	2(<1)	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	0	0
高尿酸血症	1(<1)	0	0	0
低クロール血症	1(<1)	0	0	0
低血糖症	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
鉄過剰	1(<1)	0	0	0
多飲症	1(<1)	0	0	0
２型糖尿病	1(<1)	0	0	0
水分過負荷	0	1(<1)	0	0
ビタミンD欠乏	0	2(<1)	0	0
血液およびリンパ系障害	72(21)	35(10)	47(13)	18(5)
好中球減少症	32(9)	4(1)	27(8)	4(1)
貧血	26(7)	17(5)	10(3)	5(1)
白血球減少症	14(4)	6(2)	11(3)	6(2)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
血小板減少症	11(3)	0	8(2)	0
リンパ球減少症	6(2)	8(2)	4(1)	5(1)
好酸球増加症	2(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
発熱性好中球減少症	2(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
リンパ球増加症	2(<1)	0	1(<1)	0
単球増加症	2(<1)	1(<1)	0	0
腹部リンパ節腫脹	1(<1)	0	0	0
凝固亢進	1(<1)	0	1(<1)	0
リンパ節症	1(<1)	0	0	0
血小板増加症	1(<1)	1(<1)	0	0
白血球増加症	0	2(<1)	0	0
リンパ節炎	0	1(<1)	0	1(<1)
小球性貧血	0	1(<1)	0	0
好中球増加症	0	1(<1)	0	0
眼障害	71(20)	82(23)	45(13)	62(18)
霧視	14(4)	16(5)	11(3)	11(3)
眼乾燥	7(2)	8(2)	5(1)	8(2)
視力障害	7(2)	2(<1)	4(1)	2(<1)
眼痛	6(2)	4(1)	3(<1)	3(<1)
流涙増加	5(1)	12(3)	2(<1)	8(2)
羞明	5(1)	9(3)	5(1)	9(3)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
眼瞼浮腫	3(<1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
ブドウ膜炎	3(<1)	5(1)	3(<1)	5(1)
視力低下	3(<1)	6(2)	1(<1)	3(<1)
硝子体浮遊物	3(<1)	1(<1)	3(<1)	1(<1)
網脈絡膜症	2(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
結膜出血	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
眼の障害	2(<1)	0	0	0
眼刺激	2(<1)	4(1)	1(<1)	4(1)
眼そう痒症	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
角膜炎	2(<1)	0	1(<1)	0
眼充血	2(<1)	4(1)	1(<1)	2(<1)
虚血性視神経症	2(<1)	0	0	0
眼の異常感	1(<1)	1(<1)	0	0
眼瞼炎	1(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
結膜充血	1(<1)	0	0	0
結膜潰瘍	1(<1)	0	0	0
上強膜炎	1(<1)	5(1)	0	4(1)
眼の炎症	1(<1)	3(<1)	0	0
眼球浮腫	1(<1)	0	0	0
眼部腫脹	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
グレア	1(<1)	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
緑内障	1(<1)	0	0	0
虹彩毛様体炎	1(<1)	0	1(<1)	0
水晶体混濁	1(<1)	0	1(<1)	0
眼窩周囲浮腫	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
網膜滲出物	1(<1)	0	0	0
網膜裂孔	1(<1)	0	0	0
網膜症	1(<1)	0	1(<1)	0
眼球乾燥症	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
眼瞼痙攣	0	1(<1)	0	1(<1)
白内障	0	3(<1)	0	1(<1)
後天性色覚異常	0	1(<1)	0	1(<1)
結膜刺激	0	1(<1)	0	0
複視	0	1(<1)	0	1(<1)
眼脂	0	2(<1)	0	1(<1)
眼出血	0	2(<1)	0	2(<1)
眼瞼嚢胞	0	1(<1)	0	1(<1)
眼瞼下垂	0	1(<1)	0	0
虹彩炎	0	1(<1)	0	1(<1)
黄斑浮腫	0	2(<1)	0	1(<1)
変視症	0	1(<1)	0	1(<1)
視神経乳頭浮腫	0	1(<1)	0	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
光視症	0	1(<1)	0	1(<1)
瞼裂斑	0	1(<1)	0	1(<1)
翼状片	0	1(<1)	0	0
網膜変性	0	1(<1)	0	0
網膜障害	0	1(<1)	0	1(<1)
網膜静脈閉塞	0	1(<1)	0	1(<1)
網膜分離症	0	1(<1)	0	0
硝子体障害	0	1(<1)	0	1(<1)
硝子体混濁	0	1(<1)	0	1(<1)
精神障害	42(12)	65(19)	16(5)	14(4)
不眠症	18(5)	31(9)	5(1)	6(2)
不安	11(3)	11(3)	0	1(<1)
うつ病	4(1)	11(3)	2(<1)	2(<1)
睡眠障害	4(1)	4(1)	2(<1)	1(<1)
錯乱状態	3(<1)	5(1)	1(<1)	0
激越	2(<1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
抑うつ気分	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
易刺激性	2(<1)	0	2(<1)	0
異常な夢	1(<1)	0	0	0
譫妄	1(<1)	0	1(<1)	0
失見当識	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
感情的苦悩	1(<1)	0	0	0
幻覚	1(<1)	1(<1)	0	0
リビド一減退	1(<1)	0	1(<1)	0
精神状態変化	1(<1)	1(<1)	0	0
悪夢	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
アルコール離脱症候群	0	1(<1)	0	0
情動障害	0	1(<1)	0	0
幻視	0	1(<1)	0	1(<1)
中期不眠症	0	1(<1)	0	1(<1)
気分動揺	0	2(<1)	0	1(<1)
心臓障害	40(11)	42(12)	22(6)	14(4)
動悸	5(1)	8(2)	2(<1)	1(<1)
頻脈	5(1)	8(2)	2(<1)	2(<1)
心房細動	4(1)	6(2)	2(<1)	4(1)
狭心症	3(<1)	3(<1)	1(<1)	0
徐脈	3(<1)	1(<1)	1(<1)	0
伝導障害	3(<1)	0	2(<1)	0
左房肥大	3(<1)	0	2(<1)	0
心嚢液貯留	3(<1)	5(1)	2(<1)	2(<1)
不整脈	2(<1)	0	0	0
左室肥大	2(<1)	0	2(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
僧帽弁閉鎖不全症	2(<1)	2(<1)	0	2(<1)
洞性徐脈	2(<1)	0	2(<1)	0
冠動脈硬化症	1(<1)	0	0	0
心不全	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
心血管障害	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
冠動脈疾患	1(<1)	0	1(<1)	0
チアノーゼ	1(<1)	0	0	0
左室機能不全	1(<1)	0	1(<1)	0
心筋梗塞	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
洞性不整脈	1(<1)	0	1(<1)	0
洞性頻脈	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
上室性期外収縮	1(<1)	0	1(<1)	0
上室性頻脈	1(<1)	1(<1)	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1(<1)	3(<1)	1(<1)	3(<1)
心室性不整脈	1(<1)	0	1(<1)	0
心室壁運動低下	1(<1)	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	2(<1)	0	0
不安定狭心症	0	1(<1)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	1(<1)	0	1(<1)
心房頻脈	0	1(<1)	0	0
右脚ブロック	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
心膜炎	0	4(1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	38(11)	65(19)	5(1)	43(12)
肉離れ	6(2)	0	0	0
転倒	4(1)	4(1)	0	0
処置後合併症	3(<1)	0	0	0
挫傷	2(<1)	3(<1)	0	2(<1)
足骨折	2(<1)	1(<1)	0	0
裂傷	2(<1)	1(<1)	0	0
処置後炎症	2(<1)	0	0	0
橈骨骨折	2(<1)	0	0	0
肋骨骨折	2(<1)	2(<1)	0	0
サンバーン	2(<1)	50(14)	2(<1)	40(11)
熱傷	2(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
創傷出血	2(<1)	0	2(<1)	0
節足動物咬傷	1(<1)	0	0	0
造影剤反応	1(<1)	1(<1)	0	0
眼内異物	1(<1)	0	0	0
切開部位浮腫	1(<1)	0	0	0
関節脱臼	1(<1)	0	0	0
関節損傷	1(<1)	0	0	0
靭帯断裂	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
半月板損傷	1(<1)	0	0	0
眼窩周囲出血	1(<1)	0	0	0
処置による疼痛	1(<1)	2(<1)	0	0
放射線脱毛症	1(<1)	0	0	0
皮下血腫	1(<1)	0	0	0
硬膜下血腫	1(<1)	0	0	0
精巣損傷	1(<1)	0	0	0
外傷性血腫	1(<1)	0	0	0
創離開	1(<1)	1(<1)	0	0
咬刺傷	0	2(<1)	0	2(<1)
擦過傷	0	1(<1)	0	0
大腿骨骨折	0	1(<1)	0	0
頭部損傷	0	1(<1)	0	0
靭帯捻挫	0	1(<1)	0	0
放射線壊死	0	1(<1)	0	0
放射線皮膚損傷	0	1(<1)	0	0
各種物質毒性	0	1(<1)	0	0
上肢骨折	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）	34(10)	148(42)	20(6)	134(38)
脂漏性角化症	7(2)	10(3)	4(1)	10(3)
皮膚乳頭腫	6(2)	80(23)	6(2)	76(22)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
基底細胞癌	3(<1)	3(<1)	1(<1)	3(<1)
扁平上皮癌	3(<1)	34(10)	3(<1)	34(10)
異形成母斑	2(<1)	5(1)	0	4(1)
メラノサイト性母斑	2(<1)	15(4)	2(<1)	13(4)
急性骨髄性白血病	1(<1)	0	1(<1)	0
副腎の良性新生物	1(<1)	0	0	0
癌疼痛	1(<1)	0	0	0
線維性組織球腫	1(<1)	0	0	0
血管腫	1(<1)	1(<1)	0	0
ケラトアカントーマ	1(<1)	33(9)	1(<1)	32(9)
肺腺癌	1(<1)	0	0	0
悪性黒色腫	1(<1)	4(1)	0	3(<1)
中枢神経系転移	1(<1)	1(<1)	0	0
卵巣新生物	1(<1)	0	0	0
乳頭腫	1(<1)	13(4)	1(<1)	12(3)
皮膚有棘細胞癌	1(<1)	17(5)	1(<1)	16(5)
表在拡大型黒色腫第３期	1(<1)	0	1(<1)	0
腫瘍疼痛	1(<1)	3(<1)	0	0
腫瘍破裂	1(<1)	0	0	0
棘細胞腫	0	3(<1)	0	3(<1)
アクロコルドン	0	8(2)	0	7(2)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
良性腺腫	0	1(<1)	0	0
肛門性器疣贅	0	2(<1)	0	0
ローグレード星細胞腫	0	1(<1)	0	0
皮膚良性新生物	0	1(<1)	0	1(<1)
眼瞼乳頭腫	0	6(2)	0	6(2)
ボーエン病	0	1(<1)	0	1(<1)
上皮内癌	0	1(<1)	0	1(<1)
線維腫	0	2(<1)	0	2(<1)
頭蓋内腫瘍出血	0	1(<1)	0	0
悪性黒子	0	1(<1)	0	1(<1)
口唇扁平上皮癌	0	1(<1)	0	1(<1)
表皮内悪性黒色腫	0	2(<1)	0	2(<1)
肺転移	0	1(<1)	0	0
髄膜転移	0	1(<1)	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	1(<1)	0	0
神経腫	0	1(<1)	0	0
口腔乳頭腫	0	3(<1)	0	2(<1)
化膿性肉芽腫	0	1(<1)	0	0
移行上皮癌	0	1(<1)	0	1(<1)
腎および尿路障害	34(10)	23(7)	10(3)	10(3)
排尿困難	7(2)	3(<1)	1(<1)	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

付表1 有害事象：因果関係別（MEK116513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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
腎不全	5(1)	2(<1)	4(1)	0
夜間頻尿	4(1)	2(<1)	1(<1)	0
頻尿	4(1)	4(1)	2(<1)	1(<1)
尿失禁	4(1)	1(<1)	1(<1)	0
血尿	3(<1)	0	0	0
着色尿	2(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
多尿	2(<1)	0	0	0
急性腎不全	2(<1)	1(<1)	0	1(<1)
尿路結石	1(<1)	0	0	0
黄疸尿	1(<1)	0	0	0
腎炎	1(<1)	0	0	0
中毒性ネフロパシー	1(<1)	0	1(<1)	0
膿尿	1(<1)	0	0	0
腎仙痛	1(<1)	1(<1)	0	0
腎臓痛	1(<1)	0	0	0
尿閉	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
尿路痛	1(<1)	0	0	0
膀胱不快感	0	1(<1)	0	0
ケトン尿	0	2(<1)	0	1(<1)
排尿異常	0	1(<1)	0	0
腎前性腎不全	0	1(<1)	0	1(<1)

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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
慢性腎不全	0	1(<1)	0	1(<1)
腎機能障害	0	1(<1)	0	1(<1)
尿路閉塞	0	1(<1)	0	0
耳および迷路障害	21(6)	20(6)	9(3)	12(3)
回転性めまい	11(3)	9(3)	7(2)	6(2)
耳痛	3(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
難聴	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
耳鳴	2(<1)	3(<1)	0	1(<1)
耳閉	1(<1)	0	0	0
耳の障害	1(<1)	0	0	0
耳出血	1(<1)	0	0	0
聴覚障害	1(<1)	1(<1)	0	0
片耳難聴	0	1(<1)	0	0
耳不快感	0	1(<1)	0	0
耳そう痒症	0	1(<1)	0	1(<1)
外耳の炎症	0	2(<1)	0	2(<1)
聴覚過敏	0	1(<1)	0	1(<1)
生殖系および乳房障害	12(3)	25(7)	2(<1)	10(3)
乳房痛	2(<1)	2(<1)	0	0
勃起不全	2(<1)	1(<1)	0	0
萎縮性外陰膣炎	1(<1)	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
月経過多	1(<1)	0	0	0
不規則月経	1(<1)	1(<1)	0	0
血性乳頭滲出液	1(<1)	0	1(<1)	0
卵巣嚢胞	1(<1)	0	0	0
陰嚢浮腫	1(<1)	0	0	0
陰嚢腫脹	1(<1)	0	0	0
外陰腟不快感	1(<1)	0	0	0
外陰腟乾燥	1(<1)	0	0	0
乳房腫瘤	0	1(<1)	0	0
乳房腫脹	0	1(<1)	0	0
乳房圧痛	0	1(<1)	0	1(<1)
子宮頚部の炎症	0	1(<1)	0	0
性交困難	0	1(<1)	0	1(<1)
生殖器嚢胞	0	1(<1)	0	1(<1)
女性化乳房	0	3(<1)	0	2(<1)
血精液症	0	1(<1)	0	0
乳頭痛	0	5(1)	0	3(<1)
卵巣機能不全	0	1(<1)	0	0
陰部そう痒症	0	1(<1)	0	1(<1)
精巣痛	0	1(<1)	0	0
子宮出血	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
腟分泌物	0	1(<1)	0	1(<1)
腟出血	0	1(<1)	0	0
腟の炎症	0	1(<1)	0	0
外陰腟灼熱感	0	1(<1)	0	0
外陰腟痛	0	1(<1)	0	1(<1)
肝胆道系障害	11(3)	22(6)	7(2)	18(5)
肝細胞損傷	3(<1)	2(<1)	3(<1)	2(<1)
胆汁うっ滞	2(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
胆管閉塞	1(<1)	0	0	0
胆管狭窄	1(<1)	0	0	0
胆管炎	1(<1)	0	0	0
胆石症	1(<1)	1(<1)	0	0
肝機能異常	1(<1)	0	1(<1)	0
肝毒性	1(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
高トランスアミナーゼ血症	1(<1)	0	1(<1)	0
胆嚢炎	0	1(<1)	0	0
肝臓痛	0	1(<1)	0	1(<1)
脂肪肝	0	1(<1)	0	0
肝炎	0	1(<1)	0	1(<1)
高ビリルビン血症	0	11(3)	0	10(3)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
肝損傷	0	1(<1)	0	1(<1)
内分泌障害	4(1)	6(2)	3(<1)	1(<1)
甲状腺機能低下症	2(<1)	0	2(<1)	0
甲状腺機能亢進症	1(<1)	2(<1)	0	0
性腺機能低下	1(<1)	0	1(<1)	0
副腎機能不全	0	1(<1)	0	1(<1)
甲状腺腫	0	1(<1)	0	0
副甲状腺機能亢進症	0	2(<1)	0	0
免疫系障害	3(<1)	3(<1)	1(<1)	2(<1)
薬物過敏症	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
複合アレルギー	1(<1)	0	1(<1)	0
季節性アレルギー	1(<1)	0	0	0
過敏症	0	2(<1)	0	1(<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	2(<1)	17(5)	2(<1)	16(5)
毛包性角化症	2(<1)	12(3)	2(<1)	12(3)
皮様嚢腫	0	1(<1)	0	1(<1)
表皮母斑	0	1(<1)	0	0
ジルベール症候群	0	1(<1)	0	1(<1)
魚鱗癬	0	1(<1)	0	1(<1)
汗孔角化症	0	1(<1)	0	1(<1)
Uncoded	2(<1)	0	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

	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群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=350)	ベムラフェニブ群 (N=349)
Uncoded	2(<1)	0	1(<1)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
妊娠	1(<1)	0	0	0
妊娠悪阻	0	1(<1)	0	1(<1)
外科および内科処置	1(<1)	0	0	0
膝関節形成	1(<1)	0	0	0
膝手術	1(<1)	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最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Table Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_15.sas 1.732.651.530

MEK115306試験

MEK115306 試験（COMBI-D 試験）

1. 治験の標題

A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma

2. 報告書番号

2013N176386_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、14 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、オランダ、ロシア、スペイン、スウェーデン、ウクライナ、英国、米国）の 103 施設で実施された。

4. 公表文献

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. N Engl J Med. 2014 Sep 29.

5. 治験期間

試験開始：2012 年 5 月 4 日
第 1 回データカットオフ：2013 年 8 月 26 日

6. 開発のフェーズ

第 III 相

7. 目的

主要目的

BRAF V600E 又は BRAF V600K 変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫の被験者を対象として、無増悪生存期間（PFS）を指標としてダブラフェニブとプラセボ併用（ダブラフェニブ単剤療法）に対するダブラフェニブとトラメチニブの併用（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）の優越性を検証する。

副次目的

副次目的を以下に示す。

- 次の評価項目において、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群を比較する。
    - 全生存期間（OS）：主要な副次目的

  - 奏効率
  - 奏効期間
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性を評価する。扁平上皮癌及び他の増殖性皮膚疾患の発現率を検討する。
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者を対象に、トラメチニブ及びダブラフェニブとその代謝物の血漿中濃度を検討する。またダブラフェニブ単剤療法群ではダブラフェニブとその代謝物の血漿中濃度を検討する。

探索的目的

探索的目的を以下に示す。健康関連 QOL を除き、結果は別途報告することとした。

- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の健康関連 QOL を比較する。
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の母集団薬物動態及び曝露量－反応関係を評価する。
- 本試験の被験者集団での腫瘍組織の癌 DNA、RNA、蛋白やその他の変異を特定し、治療効果との関連性を検討する。
- Circulating cell-free DNA（cfDNA）と腫瘍組織の BRAF 変異の相関性を評価する。また、ベースライン時及び病勢進行時の cfDNA を用いて、他の変異と治療効果との関連性を検討する。
- 薬理遺伝学（PGx）研究の一端として、被験者での候補遺伝子の多型と各群の安全性、忍容性、有効性の関係を検討する。

8. 治験方法

試験デザインを図 1 に示す。

本試験は、BRAF 阻害薬であるダブラフェニブと MEK 阻害薬であるトラメチニブの併用（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）とダブラフェニブとプラセボの併用（ダブラフェニブ単剤療法群）を比較する第 III 相、無作為化、二重盲検群間比較試験であった。組織学的に確定診断された進行性（切除不能 IIIc 期）又は転移性（IV 期）の悪性黒色腫で BRAF V600E 又は V600K 変異陽性が確認された患者を対象に、適格性を確認した。進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する全身性抗悪性腫瘍療法歴を有する患者は登録不可としたが、術後補助療法として全身性抗悪性腫瘍療法の投与を受けた患者は登録可能とした。合計約 340 例を各群に 1：1 で無作為化割付けすることとした。層別因子は、乳酸脱水素酵素（LDH）（基準値上限超又は基準値内）及び BRAF 遺伝子変異（V600E 又は V600K 陽性）とした。

ダブラフェニブは 1 回 150 mg を 1 日 2 回、トラメチニブ（又はそのプラセボ）は 2 mg を 1 日 1 回経口投与した。治験薬の毒性を管理するため、用量変更又は休薬は可能とした。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した。治験薬の投与終了後も、被験者の生存及び病勢進行（治験薬の投与中止前に病勢進行が確認されなかった場合）を調査した。

主要評価項目は、治験責任医師判定に基づく PFS とした。盲検下独立判定委員会（BIRC）の独立判定に基づく感度分析も行った。

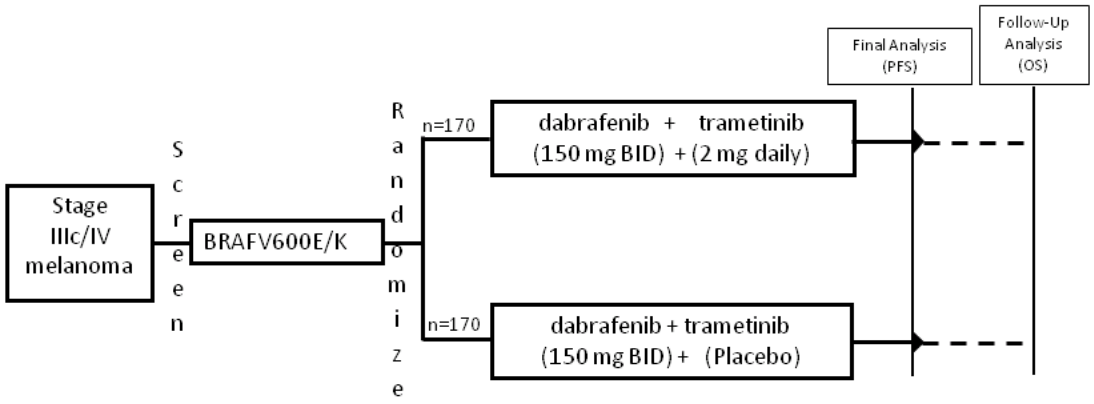


図 1　　試験デザイン

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 1

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。

- 組織学的に進行性（切除不能 IIIc 期）又は転移性（IV 期）の悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性と判定された 18 歳以上の患者。ただし、眼及び粘膜悪性黒色腫の患者は除外した。なお、BRAF 変異（V600E 又は V600K）は、bioMerieux 社の研究目的用 THxID BRAF 検査［Investigational Device Exemption (IDE) G120011］を用いて中央判定した。
- 組入れ時に Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1（RECIST v1.1）に基づく測定可能病変を有する患者。
- 進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する全身性抗悪性腫瘍療法歴を有する患者は登録不可としたが、術後補助療法として全身性抗悪性腫瘍療法の投与を受けた患者は登録可能とした。
- 前治療（抗悪性腫瘍療法）に関連した毒性（脱毛症及び治験実施計画書に定める臨床検査値は除く）は、米国国立癌研究所（NCI）有害事象共通用語規準 version 4.0（CTCAE v4.0）で無作為化割付け時 Grade 1 以下とした。

主な除外基準を以下に示す。

- BRAF 又は MEK 阻害剤による治療歴がある患者
- 他の悪性腫瘍の既往のある患者
- 網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往又は疑いのある患者
- 脳転移のある患者

10. 治療及び投与

ダブラフェニブは 50 mg カプセル及び 75 mg カプセル（HPMC カプセル）が提供された。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）。本試験で使用したダブラフェニブのロット番号を以下の表に示す。

用量／剤形／投与経路	ロット番号
50 mg／カプセル／経口	0000452850、0000475119、111290747
75 mg／カプセル／経口	0000452849、0000454237、0000457001、0000457005、0000475178、0000475180、0000483898、0000485090、111287341

トラメチニブは 0.5 mg 錠及び 2 mg 錠［トラメチニブ無溶媒物（ジメチルスルホキシド溶媒和物として存在）0.5 mg 又は 2 mg 含有］で提供した。トラメチニブのプラセボ錠は外観、添加剤及びフィルムコーティングが、トラメチニブ 0.5 mg 錠及び 2 mg 錠とそれぞれ同一のプラセボ錠を準備した。なお、トラメチニブ 2 mg（又はプラセボ）投与指示時にはトラメチニブ 2 mg 錠（又はプラセボ）を 1 錠服用することとし、0.5 mg 錠は減量指示時に処方／服用することとした。本試験で使用したトラメチニブ及びトラメチニブのプラセボのロット番号を以下に示す。

用量／剤形／投与経路	ロット番号
0.5 mg／錠剤／経口 [a]	111315362
2 mg／錠剤／経口	111320339
プラセボ 0.5 mg／錠剤／経口	111318998
プラセボ 2 mg／錠剤／経口	111319978

a. トラメチニブ（又はプラセボ）0.5 mg 錠は減量時のみ処方することを Study Procedure Manual で規定した

毎朝ほぼ同時刻に、ダブラフェニブ 150 mg とトラメチニブ 2 mg（又はプラセボ）を併用投与した。夕方（朝の服用時から約 12 時間後）、2 回目のダブラフェニブ 150 mg を投与した。治験薬は空腹時投与とし、食事の 1 時間前又は 2 時間後に投与することとした。

11. 評価基準

主要評価項目

主要評価項目は PFS とした。PFS は無作為化割付けされた時点から 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と定義した。

副次評価項目

主な副次評価項目を以下に示す。

- OS：無作為化割付けされた時点から死亡（死亡原因は問わない）までの期間とした。
- 奏効率：RECIST v1.1 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定義した。

- 奏効期間：確定奏効が得られた被験者のうち、最初に CR 又は PR が得られてから進行（PD）又は死亡（死亡原因は問わない）までの期間とした。

探索的評価項目

探索的評価項目を以下に示す。健康関連 QOL を除き、探索的評価項目の結果は別途報告することとした。

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Questionnaire Core 30（QLQ-C30） version 3 及び EuroQol-5D（EQ-5D）を用いて健康関連 QOL のベースラインからの変化を評価した。
- 経口投与後の全身クリアランス（CL/F）、分布容積（V/F）、併用療法の CL/F に対する影響、母集団薬物動態解析による各群の治験薬の曝露量と腫瘍サイズ及び臨床評価項目（有効性／安全性評価項目）との曝露量－反応関係を評価する。
- 腫瘍組織の DNA、RNA、蛋白、他の異常と臨床的効果及び抗腫瘍効果を評価する。
- cfDNA の BRAF 変異、腫瘍組織の変異、cfDNA の他の変異及び抗腫瘍効果を評価する。
- 遺伝子多型、副次評価項目に含まれる安全性評価項目、治験薬の用量変更／中断／中止の頻度及び抗腫瘍効果を評価する。

有効性

腫瘍病変の評価は画像検査（CT 及び MRI）及び触診により行い、RECIST v1.1 に基づき CR、PR、安定（SD）又は PD を評価した。

安全性

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、尿検査）、12 誘導心電図、LVEF 測定のための心エコー／心臓スキャンマルチゲート収集法（MUGA）検査とした。

薬物動態

ダブラフェニブ、トラメチニブ及びダブラフェニブの代謝物の薬物動態解析用血液検体を、Week 8 の投与前、投与後 1～3 時間、4～6 時間に採取した。また、Week 16 と Week 24 に各 1 検体を採取した。検体採取は、来院時刻次第で、投与前又は投与後に行った。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者を対象に、トラメチニブ及びダブラフェニブとその代謝物（水酸化体：GSK2285403、カルボン酸体：GSK2298683、及び脱メチル体：GSK2167542）の血漿中濃度を測定した。ダブラフェニブ単剤療法群ではダブラフェニブとその代謝物の血漿中濃度を測定した。

健康関連 QOL

健康関連 QOL の評価は、QLQ-C30 及び EQ-5D を用い、ベースライン時（投与前）、Week 8、以後 Week 56 まで 8 週間ごと、その後は病勢進行まで 12 週間ごとに評価した。また、病勢進行時及び病勢進行時の 5 週間後にも評価を行った。

QLQ-C30 は、臨床的に意味のある変化や臨床的に意味のある変化の最小値が確立されており、スコアの平均変化が 5～10 ポイント高い又は低い場合を「軽度」、10～20 ポイントの場合を「中等度」、20 ポイント超の場合を「著明」に分類した。

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、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の PFS の比較に基づき算出した。症例数の設定に用いた仮定を以下に示す。

- 指数分布に従う生存時間
- ハザード比 0.5889（ダブラフェニブ単剤療法群の PFS 中央値を 5.3 ヵ月、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS 中央値を 9 ヵ月と仮定する）
- 1:1 の無作為化割付け
- 真に差がない時に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群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）
- 真に差がある時に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の優越性を主張できる確率が 90%以上（検出力又は 1-第 2 種の過誤確率）
- 最初の 6 ヵ月は 1 ヵ月間に 18 例、それ以降の約 9 ヵ月間は 1 ヵ月間に 75 例を組み入れる

上記の試算に基づくと、155 イベント（PD 又は死亡）があれば、ハザード比 0.5889 を 90%の検出力で検出できる。155 イベントを得るため、340 例の被験者（各群 170 例ずつ）の組入れが必要であり、最終解析は試験開始から約 12.5 ヵ月が経過した時点と推定された。

155 イベントにより、PFS の 37.7%の改善（ハザード比 0.726、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS 中央値 7.3 ヵ月、ダブラフェニブ単剤療法群の PFS 中央値 5.3 ヵ月に相当）を統計学的に有意に検出できる。

目標症例数を超えた組入れの影響

当初の計画では、PD 又は死亡のイベント数が 155 件に達した時点で主要解析を行う予定であった。155 件は組入れ目標症例数である 340 例の 45.6%に相当する。しかし、本試験では目標症例数（340 例）を 24%超えた 423 例が組み入れられた。

目標症例数を超えて組み入れられ、終了直前により多くの被験者の組入れがあったため、当初計画した主要解析時点（155 件）では想定より多い被験者が PFS の中央値に達する前に打切りとなった。この想定以上の打切りは、ハザード比及びダブラフェニブ単剤療法群の PFS の中央値の推定精度に実質的に影響を与えるものではないが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS の中央値の推定には影響を与えると考えられた。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS の中央値の推定の精度を高めるため、イベント数が 193 件（423 例の 45.6%）に達した時点で主要解析を行う計画に変更した。193 件は、当初計画した組入れ例数に対する割合（45.6%）と同じである。この変更により検出力は 90%から 95%に高くなった。データクリーニング後の PFS の最終解析時点で、211 件のイベントが確認された。当初の計画と変更後の比較を以下の表に示す。

	当初の計画	変更後
被験者数	340	423
PFS の最終解析時点のイベント数	155	193
検出力	90%	95%
全体の第 1 種の過誤確率（片側）	2.5%	2.5%

中間解析

主要評価項目である PFS の有効性又は無益性の確認を目的とする中間解析は行わなかった。

OS は主要な副次評価項目であり、OS の中間解析は PFS の最終解析時に行った。OS の最終解析は、当初の計画では 340 例の 70%が死亡又は追跡不能になった時点で行う計画であった。追跡不能率を 5%とし、340 例のうち約 220 例が死亡するものと予測された。目標症例数を超えた組入れのため、最終 OS 解析時点（全体の組入れ例数の 70%が死亡又は追跡不能となる時点）で、死亡例は 423 例中約 275 例に達するものと予測される。イベント数が 275 件の場合、ハザード比 0.675 に相当する検出力は約 90%となる。指数分布に従う生存期間を仮定し、ダブラフェニブ単剤療法群の生存期間の中央値を 13.5 ヵ月とすると、ハザード比 0.675 はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の生存期間の中央値が 20 ヵ月であることに相当する。

α 水準を 5%とし、第 1 種過誤率をコントロールするため、O'Brien&Fleming 型の棄却限界値による Lan&DeMets の α 消費関数を用いた。

利用可能な情報量に基づき、解析時に適切な中止基準を計算するため East 社のソフトウェアパッケージを用いた。実際には、中間解析時点で予測した死亡イベント数 275 件のうち 95 件が観察され、両側中止限界は 0.00028 となった。

OS の最終解析の変更（治験実施計画書改訂第 8 版における改訂）

OS の中間解析時点では OS の最終解析は 275 例の死亡が確認された時点で実施する計画であったが、規制当局からの見解に基づき、OS の最終解析は 220 例の死亡が確認された時点で行う計画に変更することとした。この解析は治験実施計画書の当初の計画通り目標症例数 340 例のうち 70%の被験者（220 例）が死亡又は追跡調査不能となった時点で行う計画に基づくものである（追跡不能率を 5%と見込む）。イベント数が 220 件の場合、ハザード比 0.675 に相当する検出力は約 80%となる。この解析は OS の統計学的な最終比較になる予定である。

α 水準を 5%とし、第 1 種過誤率をコントロールするため、O'Brien&Fleming 型の棄却限界値による Lan&DeMets の α 消費関数を用い、最終解析におけるイベント数 220 件とした場合、中間解析時点での実際のイベント数（95 件）に基づくと、中間解析時点の片側中止限界は 0.0006 と算出された。

独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告

主要評価項目が目標を達成した後に独立データモニタリング委員会（IDMC）に結果を報告した結果、試験内容を変更せず試験を継続するよう勧告を受けた。

解析対象集団

- Intent-to-Treat（ITT）集団は、治験薬投与の有無にかかわらず、すべての無作為化割付けされた被験者から構成された。ITT 集団は、無作為化割付けされた投与群に基づくものとし、有効性の主要解析対象集団とした。割付け番号が付与された被験者を無作為化割付けされたものと見なした。
- 安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた、すべての無作為化割付けされた被験者から構成された。安全性解析対象集団では、実際に受けた投与と無作為化割付けされた投与が違う場合、実際に受けた投与に基づいて治療群を分類した。
- 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の検体が測定された被験者で構成される集団とした。

有効性

PFS は Kaplan-Meier 法を用いて要約し、層別 log-rank 検定を用いて群間比較を実施した。ハザード比及び 95%信頼区間を算出した。主要解析は治験責任医師判定に基づく PFS の評価であり、感度分析として独立判定に基づく PFS の評価も行った。また、以下の PFS の感度分析も行った。

- 病状悪化をイベントに含める。
- 新たな抗悪性腫瘍療法の開始をイベントに含める。
- 長期にわたる追跡調査不能又は新たな抗悪性腫瘍療法開始を打切りとせず、放射線学的進行をイベントとする。

OS の要約には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較には層別 log-rank 検定を用いた。ハザード比及び 95%信頼区間を算出した。

治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効率は、ベースライン時に測定可能病変を有した被験者を対象に CR 又は PR が確定した被験者の例数及び割合を表にまとめた。

奏効期間は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。

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について集計した。死亡の一覧表を作成し、集計した。臨床検査データは、CTCAE v4.0 のグレード別に分類した。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グレードの悪化を集計した。注目すべき有害事象は、MedDRA 基本語を用いて分類した。各注目すべき有害事象の基本語のリストは、GSK Safety Review Team の合意に基づいた最新版を使用した。

薬物動態

薬物動態用の採血は少数サンプリング法（1 被験者につき 5 回）を用いて、Week 8 には 3 回（投与前、投与後 1～3 時間、4～6 時間）、Week 16 及び Week 24 には各 1 回（来院時間によって、投与前又は投与後）採血することとした。

トラメチニブ及びダブラフェニブとその代謝物（水酸化体：GSK2285403、カルボン酸体：GSK2298683、及び脱メチル体：GSK2167542）の血漿中濃度は、投与群、来院時期及び規定採血時間ごとに要約統計量を算出した。

健康関連 QOL

健康関連 QOL の評価は QLQ-C30 及び EQ-5D を用いて行った。平均スコアの経時的変化は、ベースラインスコアを共変量とし、混合効果モデルを用いた反復測定の共分散分析（ANCOVA）で解析した。全項目を群間で比較した。

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（ダブラフェニブ）及び表 3（トラメチニブ又はプラセボ）に示す。

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

表 1　　被験者の内訳（ITT 集団）

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

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.1110

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

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

表 2　　治験薬（ダブラフェニブ）の投与状況（安全性解析対象集団）

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

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.1211
a. 被験者 2052 には除外基準である網膜静脈閉塞症又は中心性漿液性網膜症の既往歴があった
b. 被験者 1519 は CR が得られ治験責任医師が治験薬投与中止を判断した。被験者 2112 では肺炎及び非悪性の胸水に関連した悪化が認められ治験薬投与中止となった
c. 被験者 1890 はコンプライアンス不良であった

表 3　　治験薬（トラメチニブ又はプラセボ）の投与状況（安全性解析対象集団）

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

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

13.2.　解析対象集団

解析対象集団を表 4 に示す。

無作為化割付けされた 423 例全例を ITT 解析対象集団とした。

治験薬を服用しなかった被験者（3 例）は安全性解析対象集団から除外した。このうち 2 例（ダブラフェニブ単剤療法群の被験者 102 及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者 3604）は誤って無作為化割付けされたため治験責任医師の判断により治験薬を服用せず、本試験を中止した。また、1 例（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者 1689）は治験責任医師の判断により治験薬を服用せず、本試験を中止した。

ITT 集団のうち、ダブラフェニブ単剤療法群の 1 例（被験者 102）では、BRAF 変異が不明であったため、BRAF V600E 変異陽性の対象集団にも BRAF V600K 変異陽性の対象集団にも含めなかった。

薬物動態用検体が 1 検体以上採取されなかったため、ダブラフェニブ単剤療法群の 18 例及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 8 例が薬物動態解析対象集団から除外された。

表 4　　解析対象集団

解析対象集団	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	ダブラフェニブ単剤療法群	合計
ITT 集団	211	212	423
安全性解析対象集団	209	211	420
BRAF V600E 変異陽性集団 [a]	179	181	360
BRAF V600K 変異陽性集団 [b]	32	30	62
薬物動態解析対象集団	203	194	397

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.0010

a. ITT 集団の被験者のうち、BRAF V600E 変異陽性が認められた被験者で構成される部分集団とした

b. ITT 集団の被験者のうち、BRAF V600K 変異陽性が認められた被験者で構成される部分集団とした。BRAF V600E 変異陽性及び BRAF V600K 変異陽性の両方を示した 1 例は、BRAF V600K 変異陽性集団として集計した

13.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 5 に示す。

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

内臓病変を有する被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がダブラフェニブ単剤療法群より高かったが、その他のベースラインの疾患特性及び層別因子は、両群で同様であった。一般的な転移性悪性黒色腫の患者集団で想定されると同様に、大部分の被験者（被験者全体の 66%）の病期は IVM1c 期であった。ベースライン時に大部分の被験者が、LDH が基準範囲内（65%）、ECOG PS が 0（72%）、内臓病変あり（73%）であった。ベースライン時の病変部位が 3 部位未満であった被験者の割合は 54%であった。

表 5　　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)	合計 (N=423)
年齢（歳）			
平均値　（標準偏差）	55.1 (13.33)	55.3 (13.75)	55.2 (13.52)
中央値（範囲）	55.0 (22, 89)	56.5 (22, 86)	56.0 (22, 89)
年齢, n (%)			
65 歳未満	154 (73)	151 (71)	305 (72)
65 歳以上	57 (27)	61 (29)	118 (28)
性別, n (%)			
女性	100 (47)	98 (46)	198 (47)
男性	111 (53)	114 (54)	225 (53)
ベースライン時の測定可能病変, n (%)			
あり	210 (>99)	210 (>99)	420 (>99)
なし	0	1 (<1)	1 (<1)
免疫療法歴（補助療法）, n (%)			
あり	56 (27)	61 (29)	117 (28)
なし	155 (73)	151 (71)	306 (72)
ベースライン時の ECOG PS, n (%)			
1	55 (26)	61 (29)	116 (27)
0	155 (73)	150 (71)	305 (72)
BRAF 遺伝子変異 [a], n (%)			
V600E	179 (85)	181 (85)	360 (85)
V600K[b]	32 (15)	30 (14)	62 (15)
スクリーニング時の病期, n (%)			
IVM1c	142 (67)	138 (65)	280 (66)
IIIc、 IVM1a 又は IVM1b	69 (33)	73 (34)	142 (34)
スクリーニング時の M 分類, n (%)			
M0	5 (2)	10 (5)	15 (4)
M1a	19 (9)	31 (15)	50 (12)
M1b	45 (21)	32 (15)	77 (18)
M1c	142 (67)	138 (65)	280 (66)
ベースライン時の LDH[a], n (%)			
基準値上限超	77 (36)	71 (33)	148 (35)
基準値上限以下	133 (63)	140 (66)	273 (65)
ベースライン時の内臓病変, n (%)			
あり	165 (78)	145 (68)	310 (73)
なし	46 (22)	66 (31)	112 (26)
ベースライン時の病変部位数, n (%)			
3 部位未満	109 (52)	119 (56)	228 (54)
3 部位以上	101 (48)	92 (43)	193 (46)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.3220, Table 2.0020

a. データは電子症例報告書を使用し、層別因子は登録及び薬剤発注システム（RAMOS）の無作為化層を使用した

b. 1 例で BRAF V600E 変異陽性及び BRAF V600K 変異陽性の両方を示したが、BRAF V600K 変異陽性集団として集計した

13.4.　前治療

ほとんどの被験者（96%）に手術又は放射線療法を含む抗悪性腫瘍療法の前治療歴があった。全身治療は、術前又は術後補助療法であった。94%の被験者に悪性腫瘍に対する手術歴があった。

抗悪性腫瘍療法を受けていた被験者のうち、31%の被験者が抗癌剤の投与を受けていた。イピリムマブの治療歴のある患者はほとんどなく（各群 1 例）、10%の被験者にインターフェロンの治療歴があった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 9%、ダブラフェニブ単剤療法群 12%）。

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 の要約を表 6 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

PD 又は死亡（イベント）が認められたのは、各群の被験者の約半数であり、治験責任医師判定に基づく PFS は解析された。ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では PD 又は死亡リスクが 25%低下し、統計学的に有意な低下が示された（ハザード比 0.75、95%信頼区間：0.57～0.99、p＝0.035）。PFS の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 9.3 ヵ月、ダブラフェニブ単剤療法群が 8.8 ヵ月であった。なお、ダブラフェニブ単剤療法群の Kaplan-Meier 曲線が PFS の中央値付近で一定期間プラトーとなっている点に留意する必要がある。

表 6　　治験責任医師判定に基づく PFS の要約（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)
被験者数, n (%)		
PD 又は死亡（イベント）	102 (48)	109 (51)
打切り、追跡調査終了	14 (7)	22 (10)
打切り、追跡調査継続	95 (45)	81 (38)
PFS の推定値（月）[a]		
25%点 (95%信頼区間)	5.6 (4.8, 6.5)	3.7 (3.6, 5.3)
中央値 (95%信頼区間)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)
75%点 (95%信頼区間)	NR (11.2, NR)	13.7 (12.0, 13.7)
調整ハザード比 [b]		
推定値 (95%信頼区間)	0.75 (0.57, 0.99)	
p 値（層別 log-rank 検定）	0.035	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.1010
NR: 算出可能例数まで到達せず
a. 四分位点の推定値は Brookmeyer - Crowley 法を用いて推定した
b. 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、 ダブラフェニブ単剤療法群よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が、PD 又は死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化割付け時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

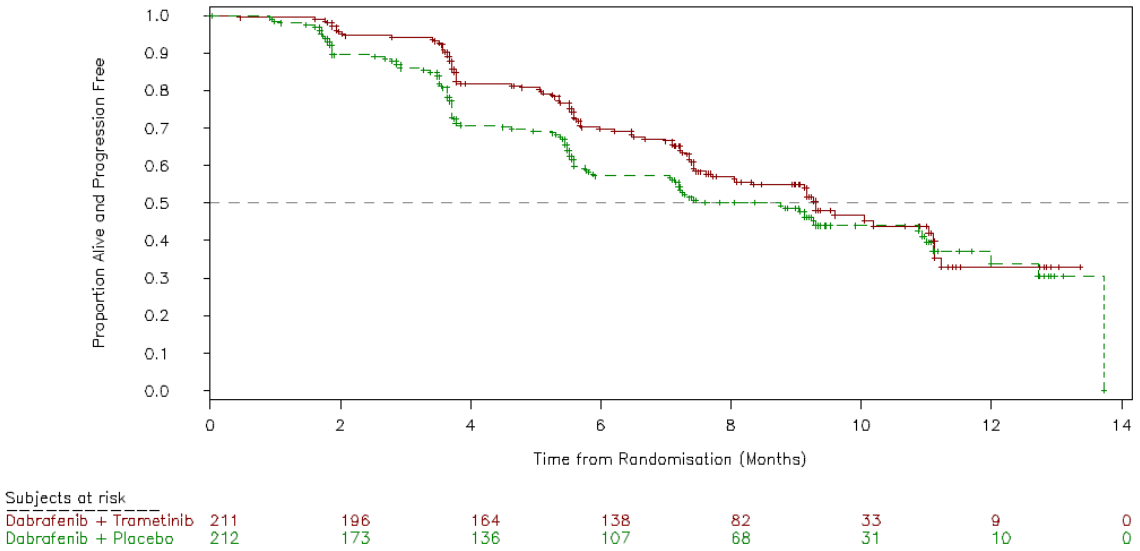


図 2　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 12.0010

治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析

治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析を表 7 に示す。

本試験では、PFS の頑健性を検討する感度分析を計画しており、以下の解析を行った。

- 病状悪化をイベントとして含める。
- 新たな抗悪性腫瘍療法の開始をイベントに含める。
- 長期にわたる追跡調査不能又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとせず、放射線学的病勢進行をイベントとする。

感度分析の結果、ハザード比（0.71～0.73）及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS の推定値の中央値（9.2～9.3 ヵ月）は、主要解析の結果と一貫性があった。ダブラフェニブ単剤療法群の PFS 推定値の中央値は 7.2～7.6 ヵ月であり、感度分析の結果、打切りが中央値の推定に影響を及ぼしていることが示された。

表 7　　治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析（ITT 集団）

	病状悪化をイベントとして含める		新たな抗悪性腫瘍療法の開始をイベントに含める		追跡調査不能又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとせず、放射線学的病勢進行をイベントとする	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)
被験者数, n (%)						
PD 又は死亡（イベント）	103 (49)	113 (53)	108 (51)	124 (58)	105 (50)	119 (56)
PFS の推定値（ヵ月）[a]						
中央値	9.3	7.6	9.2	7.2	9.3	7.6
95%信頼区間	(7.7, 11.1)	(5.9, 10.9)	(7.5, 11.0)	(5.6, 9.1)	(7.7, 11.0)	(5.9, 9.7)
調整ハザード比[b]						
推定値	0.73		0.71		0.73	
95%信頼区間	(0.56, 0.96)		(0.55, 0.92)		(0.56, 0.96)	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.1020, Table 2.1030, Table 2.1040

a. 四分位点の推定値は Brookmeyer - Crowley 法を用いて推定した

b. 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、 ダブラフェニブ単剤療法群よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が、PD 又は死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化割付け時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した。

独立判定に基づく PFS

独立判定に基づく PFS の要約を表 8 に示す。

独立判定は治験実施計画書に規定された感度分析の一つである。独立判定に基づく PD は、両群において 44%であった。独立判定に基づく PFS の解析結果は、治験責任医師判定に基づく PFS の解析結果と一貫性があった。独立判定と治験責任医師判定で PD が一致した割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 87%、ダブラフェニブ単剤療法群で 83%であった。

表 8　　独立判定に基づく PFS の要約（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)
被験者数, n (%)		
PD 又は死亡（イベント）	93 (44)	94 (44)
打切り、追跡調査終了	24 (11)	40 (19)
打切り、追跡調査継続中	94 (45)	78 (37)
PFS の推定値（ヵ月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	5.6 (5.3, 7.1)	4.6 (3.7, 5.5)
中央値（95%信頼区間）	10.1 (8.3, 11.8)	9.5 (7.3, 12.7)
75%点（95%信頼区間）	13.2 (11.8, 13.2)	13.9 (12.7, 13.9)
調整ハザード比[b]		
推定値（95%信頼区間）	0.78 (0.59, 1.04)	
p 値（層別 log-rank 検定）	0.084	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.1050

a. 四分位点の推定値は Brookmeyer - Crowley 法を用いて推定した

b. 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、 ダブラフェニブ単剤療法群よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が、PD 又は死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化時の割付け層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

PFS の部分集団解析

以下の部分集団での PFS を解析した。

- BRAF 変異（V600E、V600K）
- ベースラインの LDH（基準値上限超、基準範囲内）
- 病期（IVM1c 期、IIIc／IVM1a／IVM1b 期）
- ECOG PS（0、1）
- 内臓病変（あり、なし）
- 病変部位の数（3 部位以上、3 部位未満）

各部分集団の PFS のハザード比と 95%信頼区間を図 3 に示す。Kaplan-Meier 法を用いて部分集団での各群の四分位点を推定し、各部分集団でハザード比も算出した。

部分集団での PFS の解析結果は、ITT 集団における主要解析結果と一貫性があった。病期が IVM1c 期、ベースラインの LDH が基準値上限を超える、内臓病変あり及び病変部位が 3 以上である部分集団は予後が悪く、イベントが早期に発現することが予測されるが、ハザード比は一貫して 1 未満であった。これらのうち、ベースラインの LDH が基準値上限を超える部分集団及び病変部位 3 以上の部分集団では、95%信頼区間が 1 を含まなかった。

予後が良好な大部分の部分集団では、ハザード比は 1 未満だが症例数が少ないため 95%信頼区間は広く、1 を含んでいた。

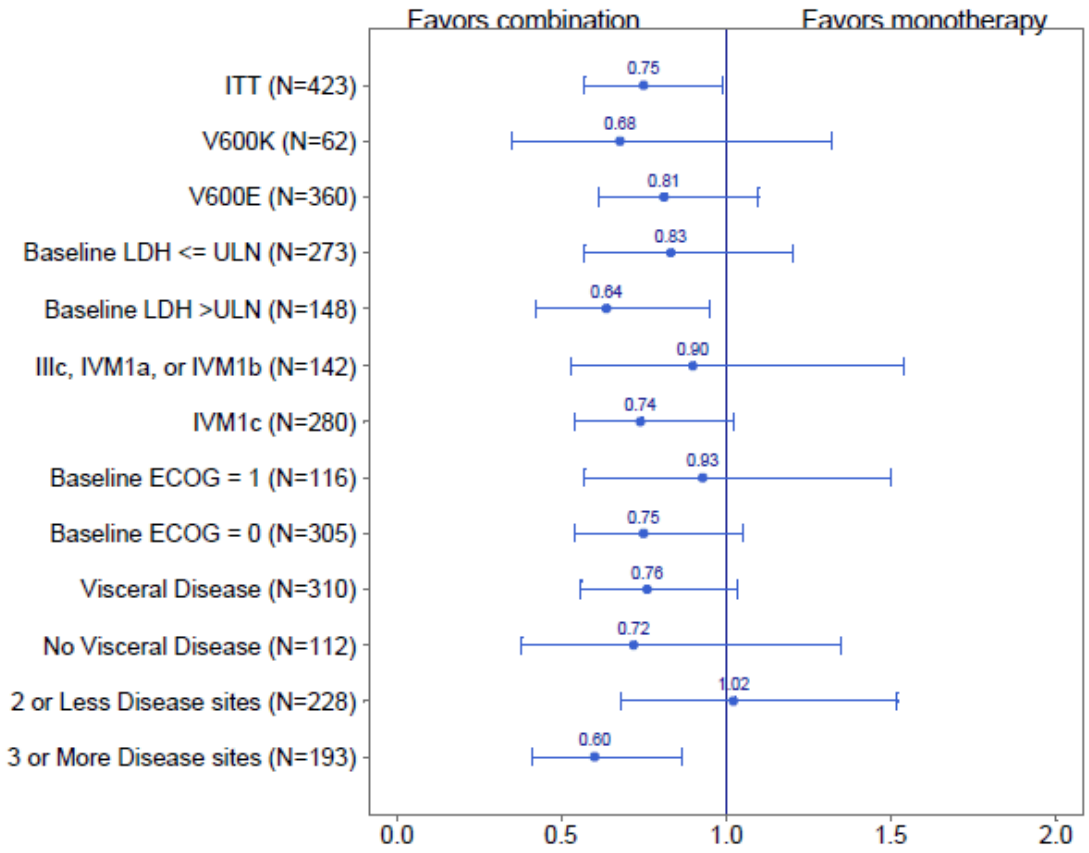


図 3　　各部分集団での PFS のハザード比と 95%信頼区間（ITT 集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 97.1
Visceral Desease: 内臓病変、Desease site: 病変部位の数

14.2.　副次的評価項目

14.2.1.　全生存期間（OS）

OS の要約を表 9 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。

95 例が死亡した時点で OS の中間解析を行った。死亡例の内訳は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 211 例中 40 例（19%）、ダブラフェニブ単剤療法群が 212 例中 55 例（26%）であった。この解析の結果、ダブラフェニブ単剤療法群に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群のハザード比は 0.63（95%信頼区間：0.42～0.94、p＝0.023）であった。

両群の OS の追跡調査期間の中央値は 9.0 であり、OS の中央値の点推定値にはまだ到達していなかった。中間解析での有効性に関する中止限界［予測イベント数の 35%：α<0.00028（両側）］には至らなかった。

表 9　　OS の要約（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)
被験者の状態, n (%)		
死亡（イベント）	40 (19)	55 (26)
打切り、追跡調査終了	17 (8)	10 (5)
打切り、追跡調査継続中	154 (73)	147 (69)
OS の推定値（月）[a]		
25%点 (95%信頼区間)	13.7 (10.1, NR)	9.2 (7.1, NR)
中央値 (95%信頼区間)	NR (14.1, NR)	NR (NR, NR)
75%点 (95%信頼区間)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
調整ハザード比[b]		
推定値 (95%信頼区間)	0.63 (0.42, 0.94)	
p 値（層別 log-rank 検定）	0.023	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.2010
NR: 算出可能例数に到達せず
a. 四分位点の推定値は Brookmeyer - Crowley 法を用いて推定した
b. 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、 ダブラフェニブ単剤療法群よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が、PD 又は死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化割付け時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した。

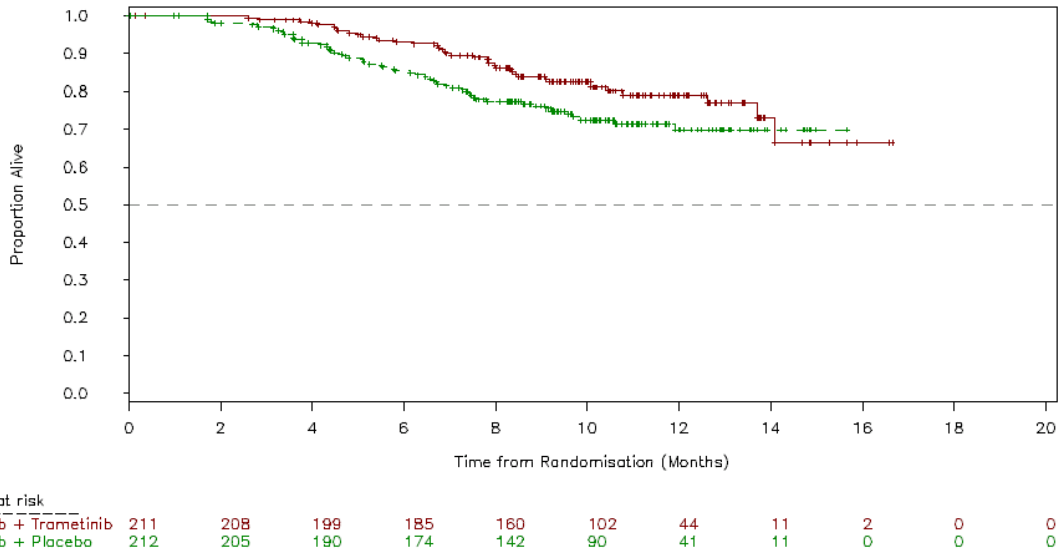


図 4　　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 12.1010

14.2.2.　奏効率

治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効率を表 10 に示す。

治験責任医師判定に基づく奏効率で、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群に統計学的に有意なダブラフェニブ単剤療法群との差が認められた（奏効率の差 15%、95%信頼区間：5.9～24.5、p＝0.0015）。治験責任医師判定と同様に独立判定でも、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の奏効率は統計学的に有意に高かった。

治験責任医師判定と独立判定の奏効率の一致率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 78%、ダブラフェニブ単剤療法群で 81%であった。

表 10　　治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効率（ITT 集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=210)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=210)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=210)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=210)
最良総合効果, n (%)				
CR	22 (10)	18 (9)	26 (12)	28 (13)
PR	118 (56)	90 (43)	103 (49)	70 (33)
SD	54 (26)	69 (33)	44 (21)	59 (28)
Non-CR/Non-PD	-	-	10 (5)	16 (8)
PD	13 (6)	19 (9)	16 (8)	16 (8)
評価不能	3 (1)	14 (7)	3 (1)	15 (7)
該当せず	-	-	8 (4)	6 (3)
奏効率				
CR+PR, n (%)	140 (67)	108 (51)	129 (61)	98 (47)
95%信頼区間	(59.9, 73.0)	(44.5, 58.4)	(54.5, 68.0)	(39.8, 53.7)
奏効率の差				
CR+PR (%)	15		15	
差の 95%信頼区間	(5.9, 24.5)		(5.3, 24.2)	
p 値 [a]	0.0015		0.0024	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.3010, Table 2.3020
a. p 値の算出には $\chi 2$ 乗検定を用いた。

奏効率の部分集団解析

治験責任医師判定に基づく奏効率を BRAF 変異型別に表 11 に示す。

BRAF V600E 及び V600K 変異陽性のいずれの部分集団でも、治験責任医師判定に基づく奏効率はダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。BRAF 変異型別の独立判定に基づく奏効率も、治験責任医師判定と同様であった。

表 11　　治験責任医師判定に基づく奏効率：BRAF 変異型別（ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	ダブラフェニブ単剤療法群
奏効率（CR+PR）, n/N (%)		
ITT 集団	140/210 (67)	108/210 (51)
BRAF V600E 変異陽性集団	121/179 (68)	96/180 (53)
BRAF V600K 変異陽性集団	19/31 (61)	12/30 (40)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.3030, Table 2.3060, Table 2.3061

14.2.3.　奏効期間

治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間を表 12 に示す。

治験責任医師判定に基づく奏効が得られた多くの被験者（59%以上）が、データカットオフ時点で奏効を持続していた。独立判定に基づく奏効が得られた被験者でも同様に 56%以上

で奏効が持続していた。治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値及び独立判定に基づく奏効期間の中央値は、約 9～10 ヵ月であった。

表 12　　治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間（ITT 集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)
被験者数, n (%)				
奏効例	140	109	129	99
PD 又は死亡（イベント）	53 (38)	39 (36)	44 (34)	35 (35)
打切り、追跡調査終了	4 (3)	4 (4)	11 (9)	9 (9)
打切り、追跡調査継続中	83 (59)	66 (61)	74 (57)	55 (56)
奏効期間（ヵ月）				
25%点（95%信頼区間）	5.6 (4.6, 6.7)	5.6 (4.2, 7.4)	5.6 (5.3, 7.2)	5.6 (3.7, 7.3)
中央値（95%信頼区間）	9.2 (7.4, NR)	10.2 (7.5, NR)	9.3 (8.3, NR)	9.2 (7.4, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (10.2, NR)	NR (9.9, NR)	NR (10.9, NR)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.4010, Table 2.4020
NR: 算出可能例数に到達せず

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 13 に示す。トラメチニブ（又はプラセボ）とダブラフェニブの曝露を群別に集計した。また、該当する場合は PD 以降の投与も含めた。

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

表 13　　治験薬の曝露（安全性解析対象集団）

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

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.0010, Table 3.0011

15.2.　有害事象

有害事象の概略を表 14 に示す。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は、両群で同様であった。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及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が高かった。死亡に至った重篤な有害事象がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 4 例に発現したが、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。ダブラフェニブ単剤療法群では死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

表 14　　有害事象の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
有害事象発現例数	199 (95)	203 (96)
治験薬との因果関係がある有害事象	179 (86)	186 (88)
治験薬の投与中止に至った有害事象	19 (9)	11 (5)
治験薬の減量に至った有害事象	52 (25)	28 (13)
治験薬の投与中断に至った有害事象	103 (49)	70 (33)
重篤な有害事象発現例数 [a], n (%)	73 (35)	64 (30)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	54 (26)	48 (23)
死亡に至った重篤な有害事象 [b]	4 (2)	0
死亡に至った治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1010

a. 重篤な有害事象の標準的定義に加え、治験実施計画書では、入院の有無にかかわらず以下の有害事象は重篤な有害事象に該当すると規定した。高ビリルビン血症を伴う薬物性肝障害の可能性のある事象、新規の原発癌、臨床的に重要な臨床検査値異常、治験実施計画書の中止基準を満たす LVEF 低下、中心性漿液性網膜症又は網膜静脈閉塞症、低血圧を伴う発熱、静脈内輸液を要する脱水又は重度の悪寒（rigors/chills）

b. 死亡に至った重篤な有害事象は、脳出血（2 例）、脳血管発作（1 例、後に脳血管出血に変更された）及び肺炎（1 例）であった。

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 15 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でよく見られた有害事象（上位 5 事象）は、発熱、疲労、頭痛、悪心及び悪寒であった。ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高い有害事象は、発熱、悪寒及び下痢であった。

ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた有害事象（上位 5 事象）は疲労、過角化、頭痛、発熱及び関節痛であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてダブラフェニブ単剤療法群で発現率が 10%以上高い有害事象は、過角化、皮膚乳頭腫、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び掌蹠角皮症であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は両群間で同様であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象は、発熱及び高血圧であった。Grade 4 の有害事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 7 例に 8 件発現した（貧血、リンパ球数減少、低血糖症、肺塞栓症、肝血腫及び汎血球減少症が各 1 例、脳浮腫及び中枢神経系転移が 1 例に併発）。

ダブラフェニブ単剤療法群でよく見られた Grade 3 の有害事象は高血圧及び貧血であった。Grade 4 の有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群の 7 例に 8 件発現した（呼吸困難、血小板減少症、低カリウム血症、脳浮腫、高カルシウム血症及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックが 1 例に併発）。

表 15　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 16.1/J16.1	被験者数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	199 (95)	66 (32)	7 (3)	203 (96)	72 (34)	7 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	107 (51)	12 (6)	0	59 (28)	4 (2)	0
疲労	74 (35)	4 (2)	0	74 (35)	2 (<1)	0
悪寒	62 (30)	0	0	33 (16)	0	0
無力症	20 (10)	1 (<1)	0	27 (13)	1 (<1)	0
末梢性浮腫	30 (14)	1 (<1)	0	10 (5)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	48 (23)	0	0	46 (22)	2 (<1)	0
過角化	7 (3)	0	0	68 (32)	1 (<1)	0
脱毛症	15 (7)	0	0	55 (26)	0	0
皮膚乾燥	19 (9)	0	0	28 (13)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (4)	0	0	39 (18)	1 (<1)	0
そう痒症	17 (8)	0	0	26 (12)	0	0
掌蹠角皮症	2 (<1)	0	0	23 (11)	0	0
胃腸障害						
悪心	63 (30)	0	0	54 (26)	3 (1)	0
下痢	51 (24)	2 (<1)	0	30 (14)	2 (<1)	0
嘔吐	42 (20)	2 (<1)	0	29 (14)	1 (<1)	0
便秘	22 (11)	1 (<1)	0	18 (9)	0	0
腹痛	22 (11)	2 (<1)	0	14 (7)	3 (1)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	51 (24)	1 (<1)	0	58 (27)	0	0
四肢痛	30 (14)	3 (1)	0	33 (16)	1 (<1)	0
背部痛	19 (9)	2 (<1)	0	30 (14)	4 (2)	0
筋肉痛	22 (11)	1 (<1)	0	24 (11)	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	20 (10)	0	0	15 (7)	0	0
神経系障害						
頭痛	63 (30)	1 (<1)	0	62 (29)	3 (1)	0
浮動性めまい	20 (10)	0	0	12 (6)	0	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (11)	4 (2)	0	10 (5)	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (11)	6 (3)	0	7 (3)	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	34 (16)	0	0	35 (17)	0	0
血管障害						
高血圧	46 (22)	8 (4)	0	29 (14)	10 (5)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	23 (11)	1 (<1)	0	25 (12)	2 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	3 (1)	0	0	45 (21)	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1070
a. Grade 5 の有害事象、グレード不明の有害事象を含む。

よく見られた有害事象の相対リスクを図 5 に示す。

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

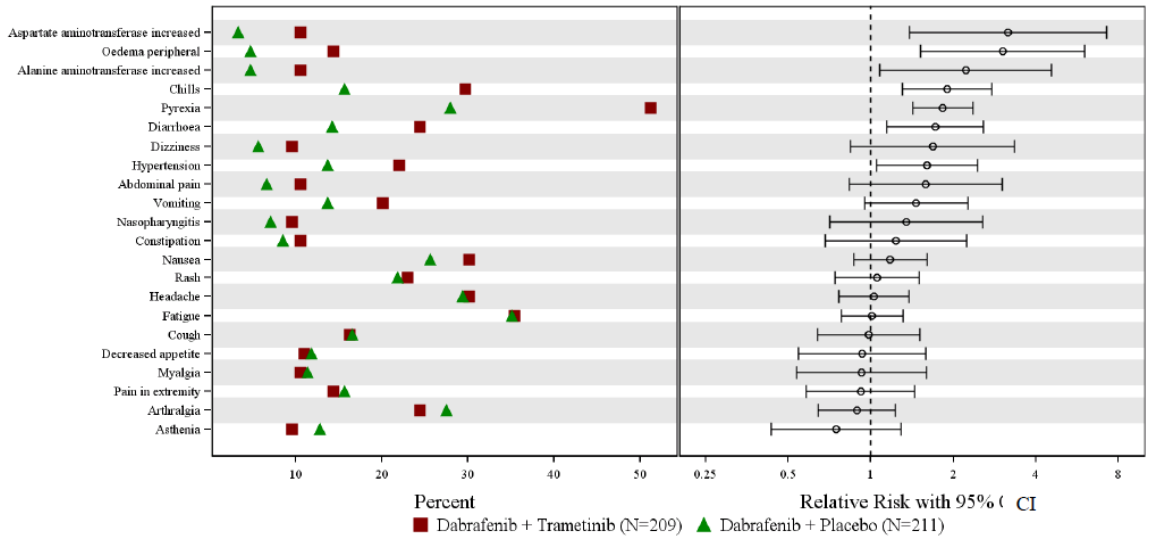


図 5　　よく見られた有害事象の相対リスク（安全性解析対象集団）

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

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 16 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、両群で同様であった。ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高い治験薬との因果関係がある有害事象は発熱及び悪寒であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてダブラフェニブ単剤療法群で発現率が 10%以上高い治験薬との因果関係がある有害事象は過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乳頭腫及び掌蹠角皮症であった。

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

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	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／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
有害事象発現例数	199 (95)	203 (96)	179 (86)	186 (88)
一般・全身障害および投与部位の状態	165 (79)	147 (70)	136 (65)	118 (56)
発熱	107 (51)	59 (28)	98 (47)	49 (23)
疲労	74 (35)	74 (35)	52 (25)	56 (27)
悪寒	62 (30)	33 (16)	57 (27)	27 (13)
無力症	20 (10)	27 (13)	15 (7)	18 (9)
末梢性浮腫	30 (14)	10 (5)	14 (7)	2 (<1)
皮膚および皮下組織障害	135 (65)	158 (75)	111 (53)	148 (70)
発疹	48 (23)	46 (22)	44 (21)	43 (20)
過角化	7 (3)	68 (32)	6 (3)	63 (30)
脱毛症	15 (7)	55 (26)	9 (4)	52 (25)
皮膚乾燥	19 (9)	28 (13)	16 (8)	25 (12)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (4)	39 (18)	8 (4)	39 (18)
そう痒症	17 (8)	26 (12)	11 (5)	20 (9)
掌蹠角皮症	2 (<1)	23 (11)	1 (<1)	21 (10)
胃腸障害	126 (60)	112 (53)	85 (41)	66 (31)
悪心	63 (30)	54 (26)	40 (19)	30 (14)
下痢	51 (24)	30 (14)	36 (17)	17 (8)
嘔吐	42 (20)	29 (14)	28 (13)	19 (9)
便秘	22 (11)	18 (9)	7 (3)	5 (2)
腹痛	22 (11)	14 (7)	8 (4)	5 (2)
筋骨格系および結合組織障害	100 (48)	126 (60)	60 (29)	78 (37)
関節痛	51 (24)	58 (27)	33 (16)	47 (22)
四肢痛	30 (14)	33 (16)	19 (9)	19 (9)
背部痛	19 (9)	30 (14)	3 (1)	5 (2)
筋肉痛	22 (11)	24 (11)	16 (8)	14 (7)
感染症および寄生虫症	100 (48)	85 (40)	21 (10)	25 (12)
鼻咽頭炎	20 (10)	15 (7)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	96 (46)	97 (46)	59 (28)	58 (27)
頭痛	63 (30)	62 (29)	38 (18)	33 (16)
浮動性めまい	20 (10)	12 (6)	11 (5)	6 (3)
臨床検査	71 (34)	59 (28)	44 (21)	39 (18)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (11)	10 (5)	15 (7)	7 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (11)	7 (3)	17 (8)	5 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69 (33)	68 (32)	23 (11)	22 (10)
咳嗽	34 (16)	35 (17)	10 (5)	11 (5)
血管障害	65 (31)	54 (26)	32 (15)	25 (12)
高血圧	46 (22)	29 (14)	15 (7)	12 (6)
代謝および栄養障害	48 (23)	39 (18)	24 (11)	18 (9)
食欲減退	23 (11)	25 (12)	16 (8)	13 (6)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	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／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	30 (14)	95 (45)	20 (10)	81 (38)
皮膚乳頭腫	3 (1)	45 (21)	2 (<1)	39 (18)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090

15.3.　死亡

死亡の要約を表 17 に示す。

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

表 17　　死亡の要約（安全性解析対象集団）

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

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.2010

a. 主な死因のその他には、治験薬と因果関係のない死亡に至った重篤な有害事象（被験者 1071、1270、1943 及び 1361）、治験薬の投与中止から 28 日以降に発現し重篤な有害事象として報告されなかった肺炎（被験者 1242）及び心発作（被験者 1449）が含まれる。

b. 被験者 1254 の主な死因は、肝内胆管癌の進行であった。

15.4.　重篤な有害事象

いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象を表 18 に示す。合併症を伴う発熱及び扁平上皮癌は、入院の有無にかかわらず重篤な有害事象として報告するよう治験実施計画書に規定した。

重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で35%、ダブラフェニブ単剤療法群で30%であった。重篤な有害事象と判断された発熱及び悪寒の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で低かった。

表 18　　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 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
重篤な有害事象発現例数, n (%)	73 (35)	64 (30)
発熱	31 (15)	14 (7)
悪寒	8 (4)	2 (<1)
駆出率減少	6 (3)	5 (2)
低血圧	6 (3)	2 (<1)
基底細胞癌	4 (2)	8 (4)
腹痛	3 (1)	1 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1)	1 (<1)
錯乱状態	3 (1)	0
疲労	3 (1)	1 (<1)
肺炎	3 (1)	2 (<1)
失神	3 (1)	1 (<1)
嘔吐	3 (1)	0
貧血	2 (<1)	3 (1)
扁平上皮癌 [a]	2 (<1)	8 (4)
皮膚有棘細胞癌 [a]	2 (<1)	10 (5)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1210
a. 異なる基本語に分類されたが、いずれも有棘細胞癌（皮膚に発現した扁平上皮癌）であった

15.4.1.　死亡に至った重篤な有害事象

死亡に至った重篤な有害事象を表 19 に示す。

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

表 19　　死亡に至った重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

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

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1410
a. 被験者 1071 は脳血管発作と最初に報告されたが、脳血管出血に変更された。

死亡に至った重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

- 被験者 1071（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）、61 歳女性、病期は IVM1c であった。ベースライン時の LDH は基準値上限を超えていた。Day 126 に脳血管発作（後の剖検で出血性と判明）により入院した。入院時に服用していた薬剤はワーファリン及びシンバスタチンであった。この被験者には、大動脈弁置換術に続発した、抗凝固療法を要した大動脈弁狭窄症の既往歴があった。入院期間中に高血圧が認められた（血圧 190/90 mmHg）。エノキサパリン、アセトアミノフェン、フロセミド、ラベタロール、モルヒネ、ketobemidone、ジアゼパム、スコポラミン、アムロジピン、エナラプリル、セフォタキシム及びメトクロプラミドが投与された。治験薬の投与は中止された。入院中に CT 検査を行った結果、脳血管発作が疑われ、左側の基底核及び島領域に浮腫を伴う実質性出血が認められた。その後症状が悪化したため MRI 検査を計画したが、被験者死亡のため実施できなかった。ベースライン時に脳転移の記録はなかった。入院の 1 日目に INR 増加（2.5）が見られた。20 日後に被験者は死亡した。剖検の結果、大量の出血を伴う脳転移が認められた。
- 被験者 1361（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）、41 歳男性、病期は IVM1c であった。ベースライン時の LDH は基準値上限を超えていた。無作為化割付け時に Grade 1 の肺線維症の病歴があった。Day 129 にトラメチニブ及びダブラフェニブ両剤の最終投与から 22 日後、肺炎のため入院した。肺炎により治験薬の用量変更したとの報告はなかった。入院から 1 週間後、被験者は人工呼吸が必要となり、入院から 9 日後に急性低酸素血症及び急性肺炎のため死亡した。
- 被験者 1270（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）、67 歳女性、病期は IVM1c であった。ベースライン時の LDH は基準値上限を超えていた。Day 124 に入院し、脳出血のため 2 日後に死亡した。既往歴には Grade 1 の高血圧があった。入院の 4 日前、病勢進行（進行部位：膵臓、後腹膜、肝臓、骨）のため、治験薬投与が中止された。事象発現時の使用薬剤は、オキシコドン、アセトアミノフェン、プレガバリン及びオキシコドン／ナロキソン配合剤であった。入院時に頭部 CT 検査を行った結果、複数の転移病変が認められ、部分的に出血していた。
- 被験者 1943（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）、76 歳男性、病期は IVM1c であった。ベースライン時の LDH は基準値範囲内であった。Day 144 に入院し、脳出血のため 10 日後に死亡した。造影剤を使用しないで頭部 CT 検査を行った結果、広範囲に出血が認められた。ベースライン時に脳転移の記録はなかった。ロサルタンによる治療を行った高血圧（Grade 1）及びメトホルミンによる治療を行った高血糖の既往歴があった。剖検は実施されなかった。

15.5.　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要約を表 20 に、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 21 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は両群ともに 10%未満であり、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が高かった。

表 20　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 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
有害事象発現例数, n (%)	19 (9)	11 (5)
発熱	5 (2)	2 (<1)
駆出率減少	3 (1)	3 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	0
錯乱状態	2 (<1)	0
貧血	1 (<1)	1 (<1)
関節痛	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	0
脳出血	1 (<1)	0
脳血管発作 [a]	1 (<1)	0
悪寒	1 (<1)	0
脈絡網膜障害	1 (<1)	0
肝血腫	1 (<1)	0
虹彩毛様体炎	1 (<1)	0
中枢神経系転移	1 (<1)	0
運動性低下	1 (<1)	0
筋力低下	1 (<1)	0
悪心	1 (<1)	0
網膜症	1 (<1)	0
坐骨神経痛	1 (<1)	0
霧視	1 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	1 (<1)
胆管腺癌	0	1 (<1)
嚥下障害	0	1 (<1)
過角化	0	1 (<1)
四肢痛	0	1 (<1)
くも膜下出血	0	1 (<1)
視力障害	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1510
注：同一被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象が複数発現している場合がある。
a. 被験者 1071 では脳血管発作と最初に報告されたが、脳血管出血に変更された。

表 21　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	治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 16.1/J 16.1	治験薬との因果関係	発現日 [a]（日目）	グレード	転帰
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群						
000301	59 歳/白人/男性	発熱	あり	90	Grade 2	回復
000302	64 歳/白人/男性	悪寒	あり	5	Grade 1	回復
		発熱	あり	5	Grade 3	回復
000204	64 歳/白人/女性	関節痛	あり	245	Grade 2	回復
000343	72 歳/白人/女性	発熱	あり	76	Grade 2	回復
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	なし	77	Grade 2	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	77	Grade 3	回復
		血中アルカリホスファターゼ増加	なし	77	Grade 3	回復

被験者番号	年齢/人種/性別	治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 16.1/J 16.1	治験薬との因果関係	発現日[a]（日目）	グレード	転帰
000241	66 歳/白人/男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	あり	131	Grade 3	回復
		発熱	あり	131	Grade 2	回復
000022	38 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	32	Grade 2	回復
001071	61 歳/白人/女性	脳血管発作[b]	なし	126	Grade 5	死亡
002034	74 歳/白人/男性	坐骨神経痛	なし	59	Grade 3	後遺症ありの回復
002117	77 歳/白人/女性	嘔吐	あり	30	Grade 2	回復
		悪心	あり	75	Grade 2	回復
		霧視	あり	88	Grade 1	回復
		錯乱状態	あり	110	Grade 2	回復
		脈絡網膜障害	あり	115	Grade 1	回復
		網膜症	あり	115	Grade 1	回復
001943	75 歳/白人/男性	脳出血	なし	144	Grade 5	死亡
001124	75 歳/白人/女性	錯乱状態	あり	253	Grade 2	回復
		運動性低下	あり	253	Grade 2	後遺症ありの回復
001719	64 歳/白人/女性	中枢神経系転移	なし	162	Grade 4	回復
001748	63 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	29	Grade 2	回復
001422	63 歳/白人/女性	筋力低下	あり	233	Grade 2	未回復
001796	68 歳/白人/男性	虹彩毛様体炎	あり	53	Grade 3	未回復
001899	73 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	249	Grade 3	未回復
001521	61 歳/白人/女性	肝血腫	なし	98	Grade 4	未回復
001692	47 歳/白人/女性	貧血	なし	134	Grade 4	回復
001672	50 歳/白人/女性	発熱	あり	85	Grade 2	回復
ダブラフェニブ単剤療法群						
000362	62 歳/白人/男性	発熱	あり	52	Grade 2	回復
000503	40 歳/白人/女性	発熱	あり	262	Grade 1	回復
		嘔吐	あり	262	Grade 2	回復
001080	43 歳/白人/女性	視力障害	あり	70	Grade 2	未回復
002058	47 歳/白人/男性	四肢痛	なし	60	Grade 2	回復
		過角化	あり	144	Grade 1	未回復
001254	71 歳/白人/男性	胆管腺癌	あり	160	Grade 3	未回復
003689	78 歳/白人/女性	くも膜下出血	あり	4	Grade 2	回復
001394	55 歳/白人/男性	嚥下障害	なし	51	Grade 3	未回復
001410	50 歳/白人/女性	貧血	なし	43	Grade 3	未回復
001342	72 歳/白人/女性	駆出率減少	あり	197	Grade 2	未回復
003072	75 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	29	Grade 2	未回復
001363	61 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	28	Grade 2	回復

Data Source: CSR (2013N176386_00) Listing 23.1060

a 初回投与開始日から算出した

b. 被験者 1071 では脳血管発作と最初に報告されたが、脳血管出血に変更された。

15.6. 治験薬の投与中断又は減量に至った有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 22 に、いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象を表 23 に示す。

治験薬の投与中断及び減量に至った有害事象が発現した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が高かった。治験薬の投与中断及び治験薬の減量に至った有害事象のうち、最もよく見られた事象は発熱であった。

表 22 いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
治験薬の投与中断に至った有害事象発現例数, n (%)	103 (49)	70 (33)
発熱	67 (32)	28 (13)
悪寒	19 (9)	8 (4)
嘔吐	10 (5)	1 (<1)
疲労	8 (4)	5 (2)
悪心	8 (4)	3 (1)
下痢	6 (3)	2 (<1)
駆出率減少	6 (3)	4 (2)
低血圧	6 (3)	3 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2)	1 (<1)
頭痛	5 (2)	2 (<1)
腹痛	4 (2)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2)	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	4 (2)	0
振戦	4 (2)	0
錯乱状態	3 (1)	0
咳嗽	3 (1)	0
好中球減少症	3 (1)	0
末梢性浮腫	3 (1)	2 (<1)
四肢痛	3 (1)	2 (<1)
貧血	2 (<1)	4 (2)
関節痛	2 (<1)	0
心房細動	2 (<1)	1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (<1)	1 (<1)
食欲減退	2 (<1)	2 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	2 (<1)	0
浮動性めまい	2 (<1)	0
呼吸困難	2 (<1)	2 (<1)
多汗症	2 (<1)	0
高血圧	2 (<1)	0
インフルエンザ	2 (<1)	0
白血球減少症	2 (<1)	0
好中球数減少	2 (<1)	0
尿路感染	2 (<1)	0
白血球数減少	2 (<1)	1 (<1)
背部痛	1 (<1)	3 (1)
脱水	1 (<1)	3 (1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (<1)	5 (2)
発疹	1 (<1)	2 (<1)
ブドウ膜炎	1 (<1)	2 (<1)
心電図 QT 延長	0	2 (<1)
発熱性好中球減少症	0	2 (<1)
過角化	0	2 (<1)
リンパ球減少症	0	2 (<1)
掌蹠角皮症	0	2 (<1)
そう痒症	0	2 (<1)

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<1)
頻脈	0	2 (<1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1530

表 23　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
治験薬の減量に至った有害事象発現例数, n (%)	52 (25)	28 (13)
発熱	27 (13)	6 (3)
悪寒	4 (2)	1 (<1)
好中球減少症	4 (2)	0
発疹	4 (2)	2 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1)	0
疲労	3 (1)	3 (1)
白血球減少症	3 (1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	0
錯乱状態	2 (<1)	0
下痢	2 (<1)	1 (<1)
駆出率減少	2 (<1)	1 (<1)
高血圧	2 (<1)	0
低血圧	2 (<1)	2 (<1)
悪心	2 (<1)	1 (<1)
四肢痛	2 (<1)	1 (<1)
嘔吐	2 (<1)	0
食欲減退	1 (<1)	2 (<1)
過角化	0	2 (<1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	5 (2)
掌瞟角皮症	0	2 (<1)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (<1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1520

15.7.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、既知のクラスエフェクトとされる事象、前臨床試験又は先行する臨床試験で確認された事象、あるいは生命を脅かす可能性のある事象とした。

注目すべき有害事象の要約を表 24 に示す。

内訳として Grade 3 の事象が多かった悪性腫瘍を除き、両群で見られた注目すべき有害事象のほとんどが Grade 1 及び 2 であった。Grade 3 の肝事象、好中球減少症及び発熱の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。皮膚有棘細胞癌の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてダブラフェニブ単剤療法群で高かった。Grade 3 又は 4 の肺臓炎又は過敏症は、両群共に認められなかった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、Grade 3 又は 4 の皮膚関連毒性又は膵炎は認められなかった。ダブラフェニブ単剤療法群では、Grade 3 又は 4 の眼事象、新たな原発性黒色腫又は腎不全は認められなかった。Grade 4 の事象はまれであった（各事

象 1%未満）。Grade 4 の注目すべき有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で好中球減少症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症並びに出血が認められ、ダブラフェニブ単剤療法群で好中球減少症及び皮膚有棘細胞癌が認められた。

表 24　　注目すべき有害事象の要約（安全性解析対象集団）

注目すべき有害事象	被験者数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発熱	116 (56)	13 (6)	0	65 (31)	4 (2)	0
皮膚毒性	84 (40)	0	0	98 (46)	4 (2)	0
下痢	51 (24)	2 (<1)	0	30 (14)	2 (<1)	0
高血圧	46 (22)	8 (4)	0	29 (14)	10 (5)	0
浮腫	37 (18)	2 (<1)	0	12 (6)	1 (<1)	0
出血	35 (17)	2 (<1)	1 (<1)	27 (13)	3 (1)	0
肝事象	28 (13)	10 (5)	0	15 (7)	2 (<1)	0
眼事象	22 (11)	2 (<1)	0	23 (11)	0	0
好中球減少症	22 (11)	8 (4)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)
過敏症	12 (6)	0	0	6 (3)	0	0
高血糖	13 (6)	4 (2)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
心臓関連事象	9 (4)	1 (<1)	0	7 (3)	1 (<1)	0
腎不全	7 (3)	2 (<1)	0	4 (2)	0	0
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）	5 (2)	4 (2)	0	20 (9)	7 (3)	1[a] (<1)
基底細胞癌	4 (2)	3 (1)	0	8 (4)	5 (2)	0
肺臓炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（皮膚以外）	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (1)	2 (<1)	0
新たな原発性黒色腫（皮膚）	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (1)	0	0
膵炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
深部静脈血栓症及び肺塞栓症	4[b] (2)	2 (<1)	1 (<1)	2[c] (<1)	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, Table 3.1612

a. 被験者 1262 では、「Grade 4 の皮膚有棘細胞癌」と誤って報告された。試験実施医療機関はこれを「Grade 1 の in situ 皮膚有棘細胞癌」に修正した。

b. 被験者 1124 で報告された深部静脈血栓症は、治験薬投与開始の 2 日前に発現した事象であった。

c. 検索方法により本分類に該当した表在性血栓性静脈炎 1 例が含まれているが、この事象は深部静脈血栓症事象とはみなされていない。

15.7.1.　発熱

注目すべき有害事象に分類される発熱の要約（グレード別）を表 25 に示す。

発熱の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（31%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（56%）で高かった。大部分の発熱は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の発熱の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。いずれの群でも Grade 4 の発熱は認められなかった。

表 25　　グレード別の発熱の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	116 (56)	13 (6)	0	65 (31)	4 (2)	0
発熱	107 (51)	12 (6)	0	59 (28)	4 (2)	0
インフルエンザ様疾患	15 (7)	1 (<1)	0	5 (2)	0	0
体温上昇	4 (2)	0	0	3 (1)	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

注目すべき有害事象に分類される発熱の概略を表 26 に示す

入院に至った発熱の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（5%）と比べてダブラフェニブ併用療法群（12%）で高かった。いずれの群でも、発熱の大部分は回復した（96～97%）。発熱により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、いずれの群でも同様であった（3～4%）。

発熱の初回発現時期は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の約半数、ダブラフェニブ単剤療法群の約 2/3 の被験者で治験薬投与開始後 1 ヵ月以内であった。

表 26　　発熱の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
発熱発現例数, n (%)	116 (56)	65 (31)
有害事象発現件数	336	113
発熱の分類, n (%)		
評価対象	116	65
重篤な発熱	32 (28)	14 (22)
治験薬との因果関係ありの発熱	101 (87)	52 (80)
死亡に至った発熱	0	0
発現回数, n (%)		
評価対象	116	65
1 回	46 (40)	40 (62)
2 回	17 (15)	12 (18)
3 回以上	53 (46)	13 (20)
転帰, n (%)		
評価対象	116	65
回復	111 (96)	63 (97)
軽快	1 (<1)	0
未回復	6 (5)	2 (3)
後遺症ありの回復	5 (4)	2 (3)
グレード, n (%)		
評価対象	116	65
Grade 1	53 (46)	36 (55)
Grade 2	50 (43)	25 (38)
Grade 3	13 (11)	4 (6)

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
治験薬の処置, n (%)		
評価対象	116	65
投与中止	5 (4)[a]	2 (3)[b]
減量	27 (23)	6 (9)
変更なし	104 (90)	59 (91)
投与中断／延期	68 (59)	28 (43)
発現までの期間, n [発現リスクのある被験者数]		
1-14 日	28 [209]	34 [211]
15-28 日	26 [180]	9 [174]
>28 日	60 [152]	22 [165]
発現までの期間（日）		
平均値（標準偏差)	57.2 (62.22)	47.4 (75.83)
中央値（範囲）	31 (1, 295)	13 (1, 337)
発現期間, n (%)		
評価対象	110	64
1-5 日	76 (69)	50 (78)
6-10 日	21 (19)	8 (13)
>10 日	13 (12)	6 (9)
平均値（標準偏差）	6.1 (8.87)	6.0 (10.03)
中央値（範囲）	3 (1, 53)	3 (1, 57)

Data Source: CSR (2013N176386_00)　Table 3.1718, Table 3.1818

注：有害事象の分類、転帰及び治験薬の処置は、同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある。発現リスクのある被験者数は、期間カテゴリーの初日に治験薬の投与を継続していた被験者数（発現する可能性のある被験者数）に基づき算出した

a. 治験薬の投与中止に至った発熱が発現したのは、被験者 0241（Grade 2、重篤な有害事象）、0301（Grade 2、重篤な有害事象）、0302（Grade 3、重篤な有害事象）、0343（Grade 2、重篤な有害事象）、及び 1672（Grade 2、有害事象）であった。

b. 治験薬の投与中止に至った発熱が発現したのは、被験者 0362（Grade 2、有害事象）及び 0503（Grade 1、有害事象）であった。

発熱の管理

発熱に対する 2 次的な予防投与を受けた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（7%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（20%）で高かった。

発熱に対する治療を受けた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（21%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（38%）で高かった。最もよく使われた治療薬はアセトアミノフェンであり、アセトアミノフェンが投与された被験者の割合はダブラフェニブ単剤療法群（14%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（32%）で高かった。発熱に対する治療薬としてステロイド薬の投与を受けた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 27%、ダブラフェニブ単剤療法群が 19%であった。ステロイド薬の投与期間の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群（14 日間）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（29 日間）で長かった。

15.7.2.　治験治療中に発現した悪性腫瘍

15.7.2.1.　皮膚有棘細胞癌

注目すべき有害事象に分類される皮膚有棘細胞癌の要約（グレード別）を表 27 に示す。

皮膚有棘細胞癌の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（9%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（2%）で低かった。

表 27　　グレード別の皮膚有棘細胞癌の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
皮膚有棘細胞癌発現例数	5 (2)	4 (2)	0	20 (9)	7 (3)	1[a] (<1)
皮膚有棘細胞癌[b]	2 (<1)	2 (<1)	0	10 (5)	4 (2)	1[a] (<1)
扁平上皮癌[b]	2 (<1)	2 (<1)	0	8 (4)	4 (2)	0
ケラトアカントーマ	0	0	0	4 (2)	0	0
ボーエン病	3 (1)	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

a. 被験者 1262 では、「Grade 4 の皮膚有棘細胞癌」と誤って報告された。 実施医療機関はこれを「Grade 1 の in situ 皮膚有棘細胞癌」に修正した

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

注目すべき有害事象の皮膚有棘細胞癌の概略を表 28 に示す。

皮膚有棘細胞癌を発現した被験者のほとんどが発現回数は 1 回であり、病変切除後に回復した。皮膚有棘細胞癌により治験薬への用量変更を必要とした被験者は認められなかった。Grade 3 の皮膚有棘細胞癌が発現した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてダブラフェニブ単剤療法群で高かった。皮膚有棘細胞癌の初回発現までの期間の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群（57 日）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（222 日）で長かった。

表 28　　皮膚有棘細胞癌の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
皮膚有棘細胞癌発現例数, n (%)	5 (2)	20 (9)
有害事象発現件数	8	28
発現回数, n (%)		
評価対象	5	20
1 回	3 (60)	13 (65)
2 回	1 (20)	6 (30)
3 回以上	1 (20)	1 (5)
転帰, n (%)		
評価対象	5	20
回復	4 (80)	18 (90)
軽快	0	0
未回復	2 (40)	1 (5)
後遺症ありの回復	0	1 (5)
発現までの期間, n [発現リスクのある被験者数]		
1-14 日	0 [209]	1 [211]
15-28 日	0 [208]	1 [207]
>28 日	5 [206]	18 [206]
発現までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	188.0 (106.72)	74.1 (47.72)
中央値（範囲）	222 (56, 328)	57 (9, 169)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1719, Table 3.1819
注：有害事象の分類、転帰及び治験薬の処置は、同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある。発現リスクのある被験者数は、期間カテゴリーの初日に治験薬の投与を継続していた被験者数（発現する可能性のある被験者数）に基づき算出した

15.7.2.2.　　新たな原発性黒色腫

新たな原発性黒色腫が皮膚に発現した被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 1 例（<1%）、ダブラフェニブ単剤療法群で 3 例（1%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群で発現した 3 件中 1 件は、表皮内黒色腫（Melanoma in situ）であった。これらの事象の詳細を以下に示す。

- 被験者 2075（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）、76 歳、男性、ベースライン時の病期は IVM1b 期であった。Day 110 に前頭部に Grade 3 の原発性悪性黒色腫が新たに発現した。この病変は外科的に切除された。病理組織検査の結果、新たな原発性黒色腫と診断された。この事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係がある重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与は 6 日間中断され、病変の外科的切除後、再開された。
- 被験者 1968（ダブラフェニブ単剤療法群）、32 歳、男性、ベースライン時の病期は IVM1c 期であった。Day 56 に Grade 2 の原発性悪性黒色腫が新たに発現した。皮膚科検査時に右側腹部に病変疑いが検出された。病変を外科的に切除した後、病理組織検査の結果、新たな原発性悪性黒色腫であることが確認された。この事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係がある重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与は継続した。

- 被験者 1966（ダブラフェニブ単剤療法群）、58 歳、男性、ベースライン時の病期は IVM1b 期であった。Day 57 に Grade 1 の原発性悪性黒色腫が新たに発現した。皮膚科検査時に右肩に病変疑いが検出された。病変を外科的に切除した後、病理組織検査の結果、表皮内悪性黒色腫であることが確認された。この事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係がある重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与は継続した。
- 被験者 2058（ダブラフェニブ単剤療法群）、47 歳、男性、ベースライン時の病期は IVM1c 期であった。Day 80 に Grade 2 の原発性悪性黒色腫が新たに発現した。病変を外科的に切除して病理組織検査を行った結果、表皮内悪性黒色腫であることが確認された。この事象は重篤な有害事象とは判断されなかった。治験薬の投与に変更はなかった。

15.7.2.3.　基底細胞癌

基底細胞癌を発現した被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 4 例（2%）、ダブラフェニブ単剤療法群で 8 例（4%）であった。両群ともに基底細胞癌の多くは Grade 3 であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 3 例、ダブラフェニブ単剤療法群 5 例）。いずれの群でも Grade 4 の基底細胞癌は認められなかった。

両群のすべての基底細胞癌が重篤な有害事象と判断されたが、病変の外科的切除によりほとんどの被験者では回復に至った（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 75%、ダブラフェニブ単剤療法群 100%）。基底細胞癌の発現までの期間の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群（74 日）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（111 日）で長かった。

15.7.2.4.　治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（皮膚以外）

治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（皮膚以外）はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 2 例（1%未満）、ダブラフェニブ単剤療法群で 3 例（1%）の合計 5 例に認められ、その発現率は両群ともに低かった。

いずれの事象も重篤な有害事象と判断された。詳細を以下に示す。

- 被験者 2148（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）は 57 歳男性、ベースライン時の病期は IVM1c 期であった。Day 182 に Grade 2 の乳頭様甲状腺癌が発現した。併用薬はエノキサパリン、オンダンセトロン、メトクロプラミド、ドロペリドール、プロクロルペラジン、コデイン、オキシコドン、pantoprazole 及びセファゾリンであった。本被験者に、癌治療を目的とした治験期間中の化学療法、免疫療法、ホルモン療法又は生物療法の投与歴はなかった。乳頭様甲状腺癌の診断後も治験薬の投与は継続された。右副腎切除術及び左甲状腺切除術によりこの事象は回復した。病理組織検査報告から副腎腫瘤は悪性黒色腫の転移であることが確認された。甲状腺癌の完全切除が確認され、以降の乳頭様甲状腺癌（濾胞で BRAF V600E 変異が確認された）に対する治療は行われなかった。KRAS 検査は行われなかった。治験責任医師は、甲状腺乳頭癌と治験薬との因果関係はないと判断した。
- 被験者 0511（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）は 67 歳男性、ベースライン時の病期は IVM1c 期であった。Day 330 に Grade 3 の前立腺癌が発現したが、治験薬の投与を継続した。本被験者の PSA 値が 5.66（ベースライン）から 11.6 µg/L（Day 280）

に上昇したため、泌尿器科医に紹介され、前立腺の生検により Gleason 6 の前立腺癌及び腺癌の微小焦点が検出された。KRAS 検査は行われなかった。前立腺癌に対する治療は行われず、転帰は未回復であった。治験責任医師は、治験薬との因果関係があると判断した。

- 被験者 1045（ダブラフェニブ単剤療法群）は 59 歳男性、ベースライン時の病期 IIIcM0 期であった。Day 53 に Grade 1 の胃腺癌が発現したが、治験薬の投与は継続した。スクリーニング時に胃に病変が存在したが、治験責任医師は非特異的病変又は悪性黒色腫の転移病変と判断した。この時点では生検は行われなかった。その後、他院で胃内視鏡検査が行われ、生検と病変検査の結果、腺癌と診断された。腺癌の診断が知らされる前に、悪性黒色腫の病勢進行により治験薬の投与が中止された。KRAS 検査が行われたが、結果は陰性であった。16 日後に腫瘍病変を切除し、この事象は回復と判断された。治験責任医師は、胃腺癌は治験薬との因果関係はないと判断した。
- 被験者 1254（ダブラフェニブ単剤療法群）は 71 歳男性、病期は IVM1a 期であった。Day 160 に Grade 3 の胆管腺癌が発現した。本被験者に、癌治療を目的とした治験中の化学療法、免疫療法、ホルモン療法、又は生物療法の投与歴はなかった。治験薬の投与は中止した。CT 検査から、新規の肝病変（疑い）と複数の腹膜病変が認められた。新規病変の生検を行った結果、由来不明の腺癌と判明した。癌胎児性抗原は 20.4 ng/mL（基準範囲 5 ng/mL 未満）であった。その後、生検で胆道系由来の腺癌が検出され、腹腔鏡下で人工肛門造設術を行った。KRAS 変異検査が行われたが、技術的な問題で結果は得られなかった。ゲムシタビンが投与されたが、原疾患による死亡の時点でこの事象の転帰は未回復であった。治験責任医師は、胆管腺癌と治験薬との因果関係があると判断した。
- 被験者 1501（ダブラフェニブ単剤療法群）は、63 歳女性、ベースラインの病期は IVM1c 期であった。Day 145 に Grade 3 の浸潤性乳管癌が発現した。治験薬の投与は継続した。被験者より乳房に結節腫瘤の訴えあり、CT 検査を行ったが特に重要な所見は認められず、マンモグラフィーを行った。マンモグラフィーより右乳房の上外側象限の乳癌が確認された。この事象の発現前には、マンモグラフィーに関する報告はなかった。生検の結果は、浸潤性乳管癌、プロゲステロン及びエストロゲン受容体陽性、HER2/neu 陰性であった。37 日後（Day 182）に乳房温存手術を施行し、この事象は Day 197 の時点で後遺症ありの回復と判断された。KRAS 検査結果はなく、以降の治療の計画はなかった。治験責任医師は、浸潤性乳管癌と治験薬との因果関係があると判断した。

15.7.3.　出血

注目すべき有害事象に分類される出血の要約（グレード別）を表 29 に示す。

出血が発現した被験者の割合は、両群で同様であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 17%、ダブラフェニブ単剤療法群 13%）。Grade 3 の出血の発現率は両群ともに低かった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 1%未満、ダブラフェニブ単剤療法群 1%）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（被験者 1521）に治験薬の投与中止に至った Grade 4 の重篤な肝血腫が発現したが、治験薬との因果関係なしと判断された。

ダブラフェニブ単剤療法群では Grade 4 の事象は認められなかった。大部分の出血は Grade 1 であった。最もよく見られた出血は、両群ともに鼻出血（すべて Grade 1）であった。その他の事象は、合計すると鼻出血の例数を上回り、大部分は Grade 1 で、発現率はいずれも 2%以下であった。

表 29　　グレード別の出血の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
出血発現例数	35 (17)	2 (<1)	1 (<1)	27 (13)	3 (1)	0
鼻出血	15 (7)	0	0	9 (4)	0	0
挫傷	2 (<1)	0	0	4 (2)	0	0
歯肉出血	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
喀血	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
痔出血	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
紫斑	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
血便排泄	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
直腸出血	3 (1)	1 (<1)	0	0	0	0
骨挫傷	0	0	0	2 (<1)	0	0
脳出血	2 (<1)	0	0	0	0	0
血精液症	0	0	0	2 (<1)	0	0
月経過多	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
不正子宮出血	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
筋肉内出血	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
腟出血	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
尿中血陽性	0	0	0	1 (<1)	0	0
出血性胃炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	1 (<1)	0	0
血尿	0	0	0	1 (<1)	0	0
出血	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮下出血	0	0	0	1 (<1)	0	0
出血性卵巣嚢胞	0	0	0	1 (<1)	0	0
血胸	0	0	0	1 (<1)	0	0
肝血腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
前房出血	1 (<1)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
喉頭出血	1 (<1)	0	0	0	0	0
メレナ	1 (<1)	0	0	0	0	0
腹膜出血	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
処置後血腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
肺出血	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
網膜出血	0	0	0	1 (<1)	0	0
くも膜下出血	0	0	0	1 (<1)	0	0
外傷性血腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
腫瘍出血	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血管穿刺部位血腫	1 (<1)	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

注目すべき有害事象の出血の概略を表 30 に示す。

重篤又は治験薬との因果関係があると判断された出血が認められた被験者の割合は、両群で同様であった。出血が発現した被験者のうち、大部分では発現回数が 1 回であり（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 69%、ダブラフェニブ単剤療法群 52%）、用量変更なく（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 91%、ダブラフェニブ単剤療法群 89%）、回復した。治験薬の投与中断に至った出血が認められたのは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例（被験者 2147 の重篤な有害事象である Grade 3 の直腸出血、被験者 2143 の Grade 1 の網膜出血）であった。

死亡に至った脳出血が認められたのは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例（被験者 1943 及び 1270）であった。被験者 1071 では、最初に脳血管発作と報告されたが、電子症例報告書では死亡に至った脳血管出血に変更された。

ダブラフェニブ単剤療法群の被験者 3689 では、治験薬の投与開始 4 日後に重篤な有害事象である Grade 2 のくも膜下出血が発現した。この事象により治験薬の投与は中止に至った。

表 30　出血の概略（安全性解析対象集団）

	発現例数（%）	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
出血発現例数	35 (17)	27 (13)
出血の分類		
評価対象	35	27
重篤な出血	5 (14)	3 (11)
治験薬との因果関係がある出血	12 (34)	9 (33)
死亡に至った出血	2[a] (6)	0
転帰		
評価対象	35	27
回復	26 (74)	22 (81)
軽快	1 (3)	1 (4)
未回復	9 (26)	8 (30)
後遺症ありの回復	1 (3)	2 (7)
死亡	2 (6)	0
治験薬の処置		
評価対象	35	27
投与中止	2 (6)	1 (4)
減量	1 (3)	0
変更なし	32 (91)	24 (89)
投与中断／延期	2 (6)	3 (11)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1726

注：有害事象の分類、転帰及び治験薬の処置は、同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある。

a. 被験者 1071 で死亡に至った脳血管発作が報告されたが、剖検後、脳血管出血に変更された。

15.7.4.　心臓関連事象

注目すべき有害事象に分類される心臓関連事象の要約（グレード別）を表 31 に示す。

心臓関連事象が認められた被験者の割合は全体的に低く、両群で同様であった（3～4%）。Grade 3 の駆出率減少が各群に 1 例ずつ認められた。いずれの群でも Grade 4 の心臓関連事象の発現は認められなかった。

表 31　　グレード別の心臓関連事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
心臓関連事象発現例数	9 (4)	1 (<1)	0	7 (3)	1 (<1)	0
駆出率減少	9 (4)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
心不全	0	0	0	2 (<1)	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

心臓関連事象はいずれも単発性の事象であった（1 例につき 1 件の発現）。心臓関連事象の転帰が回復であった被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 89%、ダブラフェニブ単剤療法群で 57%であった。心臓関連事象により治験薬の投与中断に至った被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 67%、ダブラフェニブ単剤療法群で 71%であった。

15.7.4.1.　　LVEF の低下

LVEF のベースラインからの変化を表 32 に示す。

LVEF の治験薬の投与中断基準は、ベースラインからの低下が 10%を超え、かつ基準値下限を下回った場合と治験実施計画書で規定した。LVEF の中止基準に該当した被験者の割合は、群間で同様であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 3%、ダブラフェニブ単剤療法群 2%）。LVEF 低下が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

表 32　　LVEF のベースラインからの変化（安全性解析対象集団）

	発現例数（%）	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
評価対象 [a]	206 (100)	207 (100)
LVEF 変化なし	30 (15)	36 (17)
LVEF 上昇	34 (17)	55 (27)
LVEF 低下	142 (69)	116 (56)
0 以上 10%未満の LVEF 低下	105 (51)	91 (44)
10～19%の LVEF 低下	33 (16)	21 (10)
20%以上の LVEF 低下	4 (2)	4 (2)
10%以上の LVEF 低下かつ基準値下限以上	29 (14)	20 (10)
10%以上の LVEF 低下かつ基準値下限未満	8 (4)	5 (2)
10%超の LVEF 低下かつ基準値下限未満 [b]	6 (3)	5 (2)
20%以上の LVEF 低下かつ基準値下限以上	2 (<1)	1 (<1)
20%以上の LVEF 低下かつ基準値下限未満	2 (<1)	3 (1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.4070
略語：LLN＝基準値下限、LVEF＝左室駆出率
a. LVEF の最悪値（投与中）を確認できた例数
b. 治験実施計画書の中止基準として、LVEF のベースラインからの低下（絶対値）が 10%を超えて基準値下限未満の場合、治験薬の投与を中断するものとした

15.7.4.2.　　高血圧

注目すべき有害事象の高血圧の要約（グレード別）を表 33 に示す。

高血圧の発現率はダブラフェニブ単剤療法群（14%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（22%）で高かった。

表 33　　グレード別の高血圧の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
高血圧発現例数	46 (22)	8 (4)	0	29 (14)	10 (5)	0
高血圧	46 (22)	8 (4)	0	29 (14)	10 (5)	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの推移を表 34 に示す。

収縮期血圧（最悪値）のグレードの悪化が見られた被験者の割合は、群間で同様であった。拡張期血圧（最悪値）のすべてのグレード悪化及び Grade 2 又は 3 への悪化が見られた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。

表 34　　収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの推移
（安全性解析対象集団）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)				ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)			
評価例数 [a]	すべてのグレード上昇 [b]	Grade 2 への上昇	Grade 3 への上昇	評価例数 [a]	すべてのグレード上昇 [b]	Grade 2 への上昇	Grade 3 への上昇
収縮期血圧							
208	98 (47)	47 (23)	22 (11)	208	85 (41)	42 (20)	14 (7)
拡張期血圧							
208	122 (59)	55 (26)	16 (8)	208	85 (41)	26 (13)	7 (3)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.4040, Table 3.4041
a. ベースライン及び規定時点に測定値があった例数
b. 収縮期血圧（mm Hg）：Grade 0（120 未満）、Grade 1（120～139）、Grade 2（140～159）、Grade 3（160 以上）；拡張期血圧（mm Hg）：Grade 0（80 未満）、Grade 1（80～89）、Grade 2（90～99）、Grade 3（100 以上）

15.7.5.　眼事象

注目すべき有害事象に分類される眼事象の要約（グレード別）を表 35 に示す。

眼事象の発現率は群間で同様であった（いずれも 11%）。眼事象に分類される各基本語当たりの発現率は低かった（各群 3%以下）。いずれの群でも網膜静脈閉塞の発現は認められなかった。

ダブラフェニブ単剤療法群では Grade 3 又は 4 の眼事象は認められなかった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 2 例で Grade 3 の眼事象（被験者 1187 のブドウ膜炎、被験者 1796 の虹彩毛様体炎）が発現し、治験薬との因果関係があると判断された。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者 1797 では、治験薬投与開始から 28 日後に Grade 1 の重篤な網脈絡膜症が発現した。この網脈絡膜症により治験薬の減量に至り、治験薬との因果関係があると判断された。ダブラフェニブ単剤療法群の被験者 1875 では、Grade 2 の重篤な網脈絡膜症が認められた。この網脈絡膜症により治験薬の中断に至り、治験薬との因果関係があると判断された。

表 35　　グレード別の眼事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
眼事象発現例数	22 (11)	2 (<1)	0	23 (11)	0	0
眼乾燥	7 (3)	0	0	3 (1)	0	0
霧視	5 (2)	0	0	4 (2)	0	0
視力障害	4 (2)	0	0	3 (1)	0	0
ブドウ膜炎	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (1)	0	0
視力低下	0	0	0	4 (2)	0	0
虹彩毛様体炎	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
羞明	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
光視症	3 (1)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
網脈絡膜症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
眼圧上昇	0	0	0	1 (<1)	0	0
網膜出血	0	0	0	1 (<1)	0	0
網膜症	1 (<1)	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

15.7.5.1.　　ブドウ膜炎

ブドウ膜炎は BRAF 阻害薬の特異的な毒性である。注目すべき有害事象に分類されるブドウ膜炎（基本語で「ブドウ膜炎」及び「虹彩毛様体炎」を含む）が発現した被験者は、両群共に 4 例であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で認められたブドウ膜炎は Grade 2 又は 3 であった。Grade 3 の重篤なブドウ膜炎を発現した 1 例は治験薬の投与を中止し、転帰は未回復であった。その他の事象は、治験薬の用量変更なく回復（1 例）、治験薬の投与中断後に回復（1 例）、治験薬の減量後に回復（1 例）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があると判断された。

ダブラフェニブ単剤療法群で認められたブドウ膜炎（基本語）及び虹彩毛様体炎は Grade 1 又は 2 であった。Grade 2 の 1 例は重篤な有害事象と判断されたが、残りの事象はいずれも重篤な有害事象とは判断されなかった。治験薬への対処は用量変更なし（2 例）、投与中断（2 例）、減量（1 例）であり、転帰は回復又は後遺症ありの回復であった。2 例は治験薬との因果関係があると判断され、2 例は治験薬との因果関係なしと判断された。

15.7.6.　肺臓炎

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（被験者 1836）で、治験薬初回投与から 257 日後に Grade 2 の重篤な肺臓炎（基本語）が発現した。この肺臓炎は治験薬との因果関係があると判断された。この肺臓炎による治験薬の減量の後、回復した。ダブラフェニブ単剤療法群では肺臓炎は認められなかった。

15.7.7.　皮膚毒性

注目すべき有害事象に分類される皮膚毒性の要約（グレード別）を表 36 に示す。

皮膚毒性の発現率は群間で同様であり、両群ともに 1/3 を上回る被験者で発現した（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 40%、ダブラフェニブ単剤療法群 46%）。大部分の皮膚毒性は発疹事象であり、発疹事象の発現率（発疹に関連した事象）はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 34%、ダブラフェニブ単剤療法群で 30%であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で見られた皮膚毒性はいずれも Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の皮膚毒性は、ダブラフェニブ単剤療法群の 4 例（2%）に発現した。手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がダブラフェニブ単剤療法群より低かった。重篤な皮膚毒性は認められなかった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で転帰が未回復であった被験者は 30 例であり、このうち多かった事象は発疹事象の 30 例中 21 例（70%）であり、手掌・足底発赤知覚不全症候群は 30 例中 2 例（7%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群では皮膚毒性の転帰が未回復であった被験者は 39 例であり、このうち発疹事象は 39 例中 21 例（54%）であり、手掌・足底発赤知覚不全症候群は 39 例中 17 例（44%）であった。

Grade 1 又は 2 の脂肪織炎事象（基本語で「結節性紅斑」及び「脂肪織炎」）が発現した被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 5 例（2%）、ダブラフェニブ単剤療法群で 2 例（1%未満）であった。重篤な脂肪織炎事象は認められなかった。Grade 2 の結節性紅斑が発現したダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（被験者 22）は投与中断に至ったが、その他の被験者では両群ともに投与が継続された。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（被験者 2135）では、未回復の脂肪織炎（脚の間欠性）が認められたが、その他の事象の転帰はいずれも軽快又は回復であった。脂肪織炎事象の初回発現時期は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では治験薬投与開始後 9～206 日、ダブラフェニブ単剤療法群では治験薬投与開始後 316～361 日であった。

表 36　　グレード別の皮膚毒性の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
皮膚毒性発現例数	84 (40)	0	0	98 (46)	4 (2)	0
発疹	48 (23)	0	0	46 (22)	2 (<1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (4)	0	0	39 (18)	1 (<1)	0
紅斑	11 (5)	0	0	13 (6)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	16 (8)	0	0	7 (3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	11 (5)	0	0	8 (4)	1 (<1)	0
膿疱性皮疹	6 (3)	0	0	4 (2)	0	0
斑状皮疹	6 (3)	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚剥脱	3 (1)	0	0	4 (2)	0	0
ざ瘡	4 (2)	0	0	2 (<1)	0	0
そう痒性皮疹	3 (1)	0	0	2 (<1)	0	0
紅斑性皮疹	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
丘疹性皮疹	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
全身性皮疹	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚炎	2 (<1)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (<1)	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	0	1 (<1)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (<1)	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

皮膚毒性の管理

皮膚毒性に対する予防投与及び治療を表 37 に示す。

治験実施計画書に規定した発疹の管理ガイドラインは、他の MEK 阻害薬及び EGFR 阻害薬での経験に基づいて定めた。治験実施計画書では発疹予防のため以下の薬剤を Day 29 に開始し、計 6 週間継続するものとした。

- 局所ステロイド薬及び局所抗生物質
- ヒドロコルチゾン 1%クリーム
- 局所抗生物質（クリンダマイシン等）又は経口抗生物質（ドキシサイクリン 100 mg 1 日 2 回、ミノサイクリン 100 mg 1 日 2 回）

大部分の被験者は、皮膚毒性に対する予防投与又は治療を受けなかった。皮膚毒性に対する予防投与を受けた被験者の割合は、両群間で同様であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 6%、ダブラフェニブ単剤療法群 8%）。皮膚毒性に対する治療薬の投与期間の中央値は、両群間で同様であった。皮膚毒性に対し、様々な治療法や薬剤が使用された。

表 37　　皮膚毒性に対する予防投与及び治療（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
皮膚毒性に対する予防投与, n (%)		
あり	12 (6)	16 (8)
皮膚毒性に対する治療, n (%)		
あり	60 (29)	78 (37)
皮膚毒性に対する治療薬の投与期間（日）		
評価対象	46	49
平均値（標準偏差）	51.3 (62.55)	63.8 (88.24)
中央値（範囲）	28.0 (1, 230)	27.0 (1, 420)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.5040

15.7.8.　下痢

注目すべき有害事象の下痢の要約（グレード別）を表 38 に示す。

下痢の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がダブラフェニブ単剤療法群より高かった。Grade 3 の下痢が発現した被験者は、両群ともに 2 例ずつであり、Grade 4 の下痢はいずれの群でも認められなかった。

下痢の大部分は Grade 1（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 71%、ダブラフェニブ単剤療法群では 77%）であり、発現回数は 1 回（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 65%、ダブラフェニブ単剤療法群 77%）であった。また、大部分の被験者では、治験薬との因果関係がある下痢が認められたが（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 71%、ダブラフェニブ単剤療法群 57%）、治験薬の用量変更なく（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 96%、ダブラフェニブ単剤療法群 90%）、回復した。

表 38　　グレード別の下痢の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢発現例数	51 (24)	2 (<1)	0	30 (14)	2 (<1)	0
下痢	51 (24)	2 (<1)	0	30 (14)	2 (<1)	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

15.7.9.　高血糖

注目すべき有害事象に分類される高血糖の要約（グレード別）を表 39 に示す。

高血糖の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（1%未満）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（6%）で高かった。本試験では空腹時血糖の測定は必須ではなかった。高血糖が発現した被験者のうちベースライン時に糖尿病を合併していた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 4 例、ダブラフェニブ単剤療法群ではいなかった。

ほとんどの高血糖が Grade 2 又は 3、単発性で治験薬の用量変更には至らなかった。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。Grade 3 の高血糖が発現した被験者の割合は両群共に低かった。いずれの群でも Grade 4 の高血糖は認められなかった。

表 39　　グレード別の高血糖の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
高血糖発現例数, n (%)	13 (6)	4 (2)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
高血糖	6 (3)[a]	4 (2)	0	1 (<1)	0	0
2 型糖尿病	4 (2)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
糖尿病	4 (2)[b]	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 [b]	2 (<1)	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610
注：　空腹時血糖の測定は必須としなかった。
a. ベースライン時に糖尿病を合併していた被験者は 3 例であった
b. ベースライン時に糖尿病を合併していた被験者は 1 例であった

15.7.10.　浮腫

注目すべき有害事象に分類される浮腫の要約（グレード別）を表 40 に示す。

浮腫の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（6%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（18%）で高かった。Grade 3 の浮腫が発現した被験者の割合は、両群ともに 1%未満であった。いずれの群でも Grade 4 の浮腫は認められなかった。両群で浮腫が認められた被験者のうち、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 65%、ダブラフェニブ単剤療法群の 67%では転帰は回復であった。

表 40　　グレード別の浮腫の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	発現例数（%）					
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
浮腫発現例数	37 (18)	2 (<1)	0	12 (6)	1 (<1)	0
末梢性浮腫	30 (14)	1 (<1)	0	10 (5)	1 (<1)	0
浮腫	6 (3)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
限局性浮腫	3 (1)	0	0	1 (<1)	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

15.7.11.　肝事象

注目すべき有害事象に分類される肝事象の要約（グレード別）を表 41 に示す。

肝事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（7%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（13%）で高かった。

表 41　　グレード別の肝事象の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
肝事象発現例数, n (%)	28 (13)	10 (5)	0	15 (7)	2 (<1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (11)	4 (2)	0	10 (5)	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (11)	6 (3)	0	7 (3)	1 (<1)	0
肝酵素上昇	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (<1)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

肝事象の概略を表 42 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で多くを占めた肝事象のグレードは Grade 1（28 例中 10 例）又は Grade 3（28 例中 10 例）であり、ダブラフェニブ単剤療法群では大部分が Grade 1 であった（15 例中 12 例）。いずれの群でも Grade 4 の肝事象は認められなかった。重篤な肝事象が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（18%）の方がダブラフェニブ単剤療法群（7%）より高かった。

表 42　　肝事象の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
肝事象発現例数, n (%)	28 (13)	15 (7)
有害事象発現件数	57	21
肝事象の分類, n (%)		
評価対象	28	15
重篤な肝事象	5 (18)	1 (7)
治験薬と因果関係のある肝事象	21 (75)	9 (60)
死亡に至った肝事象	0	0
転帰, n (%)		
評価対象	28	15
回復	26 (93)	11 (73)
軽快	1 (4)	0
未回復	2 (7)	4 (27)
後遺症ありの回復	1 (4)	0
最大グレード, n (%)		
評価対象	28	15
Grade 1	10 (36)	12 (80)
Grade 2	8 (29)	1 (7)
Grade 3	10 (36)	2 (13)
治験薬の処置, n (%)		
評価対象	28	15
投与中止	2 (7)	0
減量	5 (18)	1 (7)
変更なし	22 (79)	14 (93)
投与中断／延期	8 (29)	2 (13)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1711
注：有害事象の分類、転帰及び治験薬の処置は、同一被験者で 2 つ以上に選択されている場合がある。

15.7.11.1.　Hy's Law に該当する可能性のある被験者

肝胆道系の臨床検査値異常の要約を表 43 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、ALT 増加（基準値上限の 3 倍超）及びビリルビン増加（基準値上限の 2 倍以上）が同時に認められた被験者が 3 例（被験者 0343、1521 及び 1576）であった。この 3 例全例でアルカリホスファターゼの著しい増加が認められ、肝細胞性（肝事象）ではなく胆汁うっ滞に帰因するものであると考えられた。また、1 例（被験者 1521）では、トランスアミナーゼ増加及びビリルビン増加の原因として別の病因も認められた（腹部 CT により出血性転移による活動性出血を伴う Grade 4 の肝血腫が確認された）。しかし、これらの被験者で Hy's Law に該当する被験者は認められなかった。

表 43　肝胆道系の臨床検査値異常の要約（安全性解析対象集団）

検査値の基準 [a]	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)
Hy' s Law に該当する可能性		
ALT が基準値上限 3 倍超かつ T-Bil が基準値上限 2 倍以上 [b] 又は ALT が基準値上限 3 倍超かつ INR が基準値上限 1.5 倍超 [c]	3 (1)	0
ALT が基準値上限 3 倍超かつ T-Bil が基準値上限 2 倍以上 [b]	3 (1)	0
ALT 及び INR の増加		
ALT が基準値上限 3 倍超かつ INR が基準値上限 1.5 倍超 [c]	0	0
肝細胞損傷 [d]		
肝細胞損傷 [d]	6 (3)	5 (2)
肝細胞損傷 [d] かつ T-Bil が基準値上限 2 倍以上 [b]	1 (<1)	0
ALT 又は AST の増加		
ALT 又は AST が基準値上限 3 倍超	29 (14)	7 (3)
ALT 又は AST が基準値上限 5 倍超	12 (6)	2 (<1)
ALT 又は AST が基準値上限 8 倍超	6 (3)	2 (<1)
ALT 又は AST が基準値上限 20 倍超	1 (<1)	0
ALT の増加		
ALT が基準値上限 3 倍超	22 (11)	6 (3)
ALT が基準値上限 5 倍超	8 (4)	2 (<1)
ALT が基準値上限 8 倍超	4 (2)	2 (<1)
ALT が基準値上限 20 倍超	1 (<1)	0
ALT が基準値上限 3 倍超かつベースラインの ALT が基準値上限 3 倍以下（又はベースラインの ALT が欠測）	22 (11)	5 (2)
T-Bil の増加		
T-Bil が基準値上限 2 倍以上 [b]	3 (1)	0
T-Bil が基準値上限 2 倍以上かつベースラインの T-Bil が基準値上限 2 倍未満（又はベースラインの BIL 欠測） [b]	3 (1)	0
ALP の増加		
ALP が基準値上限 3 倍以上	8 (4)	10 (5)
ALP が基準値上限 3 倍以上かつベースラインの ALP が基準値上限 3 倍未満（又はベースラインの ALP 欠測）	6 (3)	8 (4)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.6020
略語：ALP＝アルカリホスファターゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、T-Bil＝総ビリルビン値、INR＝国際標準比、ULN=基準値上限
a. 検査値の基準には同一被験者で 2 つ以上の基準に集計されている場合がある
b. 直接ビリルビン値を測定している場合、この基準を満たすには、総ビリルビン値が基準値上限 2 倍超かつ直接ビリルビン 35%超でなくてはならない。ビリルビン値の測定は ALT 値の測定と同日又はその 28 日後までとする
c. INR と ALT の測定は同日とする
d. 肝細胞損傷の定義は（ALT/ALT ULN）/（ALP/ALP ULN）>5 と定義する。ALT と ALP の測定は同日とし、治験薬の投与中止日又はそれ以前とする

15.7.11.2.　胆汁うっ滞性肝損傷

胆汁うっ滞性肝損傷の被験者の一覧を表 44 に示す。

公表されているガイドライン［アルカリホスファターゼが基準値上限の 3 倍以上、ALT が基準値上限の 2 倍超かつ総ビリルビン 2.5 mg/dL（42.75 µmol/L）超］に該当する胆汁うっ滞性肝損傷が認められた被験者を臨床検査値から特定した。また、肝損傷の特性を判断するため、R 比（ALT の基準値上限に対する倍数／アルカリホスファターゼの基準値上限に対する倍数）を計算した。R 値が 2 未満の場合、胆汁うっ滞性肝損傷と考えられる。この基準に

該当した被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 3 例（1%）、ダブラフェニブ単剤療法群では認められなかった。これら 3 例は、Hy's Law に該当する可能性のある被験者でもあり、肝事象の胆汁うっ滞性パターンであることを示している。

これら 3 例での胆汁うっ滞性肝損傷に該当する臨床検査値が認められるまでの期間は、治験薬投与開始後 85～105 日であった。2 例で胆汁うっ滞性損傷に該当する臨床検査値が認められた前後 1 週間以内に有害事象の発熱が発現した（いずれも Grade 2）。1 例（被験者 1521）では、重篤な有害事象の Grade 4 の肝血腫が認められ（腹部 CT 撮影により出血性転移による活動性出血を伴う肝被膜下血腫が確認された）、胆汁うっ滞性損傷に該当する臨床検査値が認められた時期と非常に近かったため治験薬投与中止に至った。3 例中 2 例（被験者 0343 及び 1576）では、投与中断後に回復又は改善した。1 例（被験者 1521）は病勢進行による死亡の時点で、事象は未回復であった。

有害事象として胆汁うっ滞が見られた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 4 例（2%）であり、ダブラフェニブ単剤療法群では認められなかった。本試験では、有害事象としての胆汁うっ滞性肝損傷、胆汁うっ滞性黄疸又は胆汁うっ滞性肝炎の報告はなかった。これらの事象はいずれも重篤な有害事象とは判断されなかった。Grade 2 の胆汁うっ滞が見られた 2 例（被験者 1519 及び 1579）は、試験期間を通して総ビリルビンは正常値を示していたためガイドラインに基づく胆汁うっ滞性肝損傷の定義には合致しなかった。残りの 2 例（Grade 3 の胆汁うっ滞が認められた被験者 1521、Grade 1 の胆汁うっ滞が認められた被験者 1576）は胆汁うっ滞性肝損傷のガイドラインに基づく定義に該当した。

表 44　　胆汁うっ滞性肝損傷の被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢/性別	発現日 [a]（日目）	ALP[b]	ALT[b]	T-Bili[b]	R-値 [c]	発熱の有無／グレード [d] ／治験薬の処置 [d]
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群							
000343	72 歳/女性	85	11.5xULN (1147 IU/L)	5.3xULN (159 IU/L)	3.0xULN (51 µmol/L)	0.5	あり／Grade 2／治験薬の投与中断
001521	61 歳/女性	105	4.4xULN (573 IU/L)	3.9xULN (154 IU/L)	5.2xULN (94 µmol/L)	0.9	なし
001576	72 歳/女性	86	4.2xULN (515 IU/L)	3.3xULN (106 IU/L)	3.4xULN (72 µmol/L)	0.8	あり／Grade 2／治験薬の投与中断

Data Source: CSR (2013N176386_00) Listing 23.1030, Listing 23.1080, Listing 30.2080
略語：ALP＝アルカリホスファターゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、ULN＝基準値上限、T Bili＝総ビリルビン
a 初回投与開始日から公表されているガイドライン［アルカリホスファターゼが基準値上限の 3 倍以上、ALT が基準値上限の 2 倍超及び総ビリルビン 2.5 mg/dL（42.75 µmol/L）超］に該当する胆汁うっ滞性肝損傷が認められた日までの期間で算出した
b. 胆汁うっ滞性肝損傷に該当する臨床検査値が認められた日の検査値
c. R 値は R ＝（ALT/ULN）/（ALP/ULN）として算出。
d. 発熱が認められた場合のみ記載した

15.7.12. 過敏症

注目すべき有害事象に分類される過敏症の要約（グレード別）を表 45 に示す。

過敏症が発現した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。いずれの群でも Grade 3 又は 4 の過敏症は認められなかった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で最もよく見られた過敏症は蕁麻疹であっ

た。ダブラフェニブ単剤療法群で発現した過敏症の発現例数はいずれも 1 例又は 2 例であった（1%未満）。

表 45　　過敏症（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
過敏症発現例数, n (%)	12 (6)	0	0	6 (3)	0	0
蕁麻疹	5 (2)	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
顔面腫脹	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
顔面浮腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
過敏症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
アナフィラキシー反応	1 (<1)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (<1)	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1 (<1)	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	1 (<1)	0	0
口腔咽頭腫脹	1 (<1)	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
咽頭浮腫	1 (<1)	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

15.7.13.　好中球減少症

注目すべき有害事象に分類される好中球減少症の要約（グレード別）を表 46 に、注目すべき有害事象の好中球減少症の概略を表 47 に示す。

好中球減少症が発現した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。好中球減少症の多くは Grade 2 又は 3 で、発現回数は 1 回、用量変更を必要としなかった。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。Grade 3 の好中球減少症が発現した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。Grade 4 の好中球減少症の発現率は両群共に 1%未満であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で認められた Grade 4 の汎血球減少症 1 件及びダブラフェニブ単剤療法群で認められた発熱性好中球減少症 2 件（Grade 3 が 1 件、Grade 4 が 1 件）は、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象であり、治験薬の減量後（Grade 3 の発熱性好中球減少症）又は投与中断後（Grade 4 の汎血球減少症及び発熱性好中球減少症の 2 件）に回復した。

好中球減少症が発現したダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者の大部分（86%）及びダブラフェニブ単剤療法群の被験者全例で、転帰は回復であった。

表 46　　グレード別の好中球減少症の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
好中球数減少事象発現例数, n (%)	22 (11)	8 (4)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)
好中球減少症	18 (9)	7 (3)	0	2 (<1)	0	0
好中球数減少	3 (1)	1 (<1)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
汎血球減少症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

表 47　　好中球減少症の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
好中球減少症発現例数, n (%)	22 (11)	4 (2)
好中球減少症発現件数	26	4
有害事象の分類, n (%)		
評価対象	22	4
重篤な好中球減少症	3 (14)	2 (50)
治験薬との因果関係がある好中球減少症	18 (82)	3 (75)
死亡に至った好中球減少症	0	0
転帰, n (%)		
評価対象	22	4
回復	19 (86)	4 (100)
未回復	3 (14)	0
後遺症ありの回復	1 (5)	0
最大グレード, n (%)		
評価対象	22	4
Grade 1	3 (14)	1 (25)
Grade 2	10 (45)	1 (25)
Grade 3	8 (36)	1 (25)
Grade 4	1 (5)	1 (25)
治験薬の処置, n (%)		
評価対象	22	4
投与中止	0	0
減量	4 (18)	1 (25)
変更なし	18 (82)	1 (25)
投与中断／延期	6 (27)	2 (50)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1727
注：有害事象の分類、転帰及び治験薬の処置は、同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある。

好中球減少性敗血症（基本語）は好中球減少症に含まれていなかったが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 1 例（被験者 1112）で Grade 3 の好中球減少性敗血症が認められた。Day 34 に治験薬投与が中断され、静注抗生物質（ゲンタマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム）が投与され、Day 37 に回復した。

15.7.14.　膵炎

注目すべき有害事象の膵炎のカテゴリーに分類される事象は各群で 1 例ずつが認められた。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、Grade 1 の膵炎（基本語）が Day 50 に発現し、ダブラフェニブ単剤療法群では Grade 3 のリパーゼ増加が Day 45 に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係がないと判断され、治験薬への用量変更なく回復した。

15.7.15.　深部静脈血栓症及び肺塞栓症

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、深部静脈血栓症又は肺塞栓症が発現した被験者は 4 例（2%）であった。転帰は、1 例が軽快、他の 3 例は回復であった。そのうち 1 例（被験者 1124）の深部静脈血栓症の発現時期は、治験薬投与開始 2 日前であった。

ダブラフェニブ単剤療法群では、肺塞栓症が 1 例（1%未満）に発現した。また、深部静脈血栓症に関連した事象とは判断されなかったが、表在性血栓性静脈炎が 1 例に発現した。転帰は 2 例とも回復であった。

15.7.16.　腎不全

注目すべき有害事象に分類される腎不全の要約（グレード別）を表 48 に、注目すべき有害事象の腎不全の概略を表 49 に示す。

腎不全が発現した被験者の割合は両群で同様であった（3～2%）。Grade 3 の腎不全は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 2 例（基本語では「血中クレアチニン増加」及び「腎炎」）に発現し、ダブラフェニブ単剤療法群では認められなかった。いずれの群でも Grade 4 の腎不全は認められなかった。1 例（被験者 3052）で、治験薬の最終投与 8 日後に Grade 3 の腎炎が発現した。以下に詳細を示す。

- 被験者 3052 は、44 歳女性、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群であった。Day 239（治験薬最終投与から 8 日後、治験薬の投与中止理由は病勢進行）に腎炎のため入院した。スクリーニング時のクレアチニンは基準値内であった。しかし、治験薬の投与中止前、クレアチニンは 182 µmol/L（基準値範囲：31～101 µmol/L）であった。入院中に行った腹部超音波検査の結果は正常腎、正常実質、水腎症なし及び腹部転移なしであり、クレアチニンは 177 µmol/L であった（基準値範囲：44～71 µmol/L）。腎生検の結果、腎皮質に中等度で、不明瞭な斑状の類上皮肉芽腫性間質性腎炎が認められたが、免疫複合体性糸球体腎炎を示すエビデンスはなかった。治験責任医師は、腎炎が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した。また、腎炎の原因として併用薬のアセトアミノフェンの可能性もあった。転帰は未回復であった。

表 48　　グレード別の腎不全の要約（安全性解析対象集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
腎不全発現例数, n (%)	7 (3)	2 (<1)	0	4 (2)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血中尿素増加	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
高窒素血症	1 (<1)	0	0	0	0	0
腎炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (<1)	0	0
急性腎不全	0	0	0	1 (<1)	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1610

表 49　　腎不全の概略（安全性解析対象集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)
腎不全発現例数, n (%)	7 (3)	4 (2)
有害事象発現件数	7	6
腎不全の分類, n (%)		
評価対象	7	4
重篤な腎不全	2 (29)	1 (25)
治験薬との因果関係がある腎不全	4 (57)	2 (50)
発現回数, n (%)		
評価対象	7	4
1 回	7 (100)	3 (75)
3 回以上	0	1 (25)[a]
転帰, n (%)		
評価対象	7	4
回復	6 (86)	2 (50)
未回復	1 (14)	2 (50)
グレード, n (%)		
評価対象	7	4
Grade 1	2 (29)	1 (25)
Grade 2	3 (43)	3 (75)
Grade 3	2 (29)	0
治験薬の処置, n (%)		
評価対象	7	4
変更なし	5 (71)	4 (100)
投与中断／延期	2 (29)	0
発現までの期間, n [リスクのある被験者数]		
1-14 日	0 [209]	0 [211]
15-28 日	0 [208]	1 [208]
>28 日	7 [206]	3 [207]
発現までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	132.6 (75.73)	57.5 (39.91)
中央値（範囲）	115 (39, 239)	49 (19, 113)
発現期間, n (%)		
評価対象	6	2
1-5 日	4 (67)	1 (50)
6-10 日	1 (17)	0
>10 日	1 (17)	1 (50)
平均値（標準偏差）	6.8 (7.78)	118.0 (161.22)
中央値（範囲）	4 (1, 22)	118 (4, 232)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1722, Table 3.1822

注：有害事象の分類、転帰及び治験薬の処置は、同一被験者で 2 つ以上選択されている場合がある。発現の可能性があった被験者数は、期間カテゴリーの初日に治験薬の投与を継続していた被験者数（発現リスクのある被験者数）に基づき算出した

a. 被験者 1697 では、Grade 1 の血中クレアチニン増加及び Grade 1 の血中尿素増加 2 件が発現した。

15.8.　臨床検査値の評価

15.8.1.　血液生化学検査

血液生化学検査値（肝胆道系の臨床検査値を除く）のベースラインからの最大グレードの推移を表 50 に示す。肝胆道系の臨床検査値の結果は、15.7.11.1.に記載した。

アルブミン低下（低アルブミン血症）、カリウム低下（低カリウム血症）及びナトリウム低下（低ナトリウム血症）でグレードが悪化した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。グレードの悪化が最もよく見られた臨床検査値は、グルコース増加（高血糖）であったが、その割合は群間で同様であった。他の検査項目でグレードの悪化が認められた被験者の割合は、各群で同様であった。Grade 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は両群ともに低かった（6%以下）。グルコース増加（高血糖）及びナトリウム低下（低ナトリウム血症）で Grade 3 への悪化が認められた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 5%であった。

表 50　　血液生化学検査値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）

臨床検査項目	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)				ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)			
	n[a]	グレードの悪化 n (%)	Grade 3 への悪化 n (%)	Grade 4 への悪化 n (%)	n[a]	グレードの悪化 n (%)	Grade 3 への悪化 n (%)	Grade 4 への悪化 n (%)
低アルブミン血症	208	95 (46)	3 (1)	0	209	50 (24)	0	0
クレアチニン	208	17 (8)	1 (<1)	0	209	13 (6)	1 (<1)	0
高血糖	208	120 (58)	10 (5)	0	209	112 (54)	7 (3)	0
高カリウム血症	208	8 (4)	3 (1)	0	209	10 (5)	2 (<1)	0
高ナトリウム血症	208	6 (3)	0	0	209	2 (<1)	0	0
低カルシウム血症	208	6 (3)	0	0	209	1 (<1)	0	0
低血糖	208	21 (10)	1 (<1)	0	209	14 (7)	0	0
低カリウム血症	208	26 (13)	4 (2)	0	209	15 (7)	4 (2)	1 (<1)
低ナトリウム血症	208	43 (21)	10 (5)	0	209	26 (12)	5 (2)	0
低リン酸血症	208	71 (34)	7 (3)	0	208	65 (31)	12 (6)	1 (<1)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.3021

注: ベースラインのグレードが欠測となった被験者は Grade 0 とみなした。全ての推移はベースラインからの推移とした。

a. 治験薬投与期間中に最悪値がある被験者数。治験薬投与期間中の最悪値は規定来院と規定外来院の両方を含む。

血液生化学検査値のベースラインからの推移を表 51 に示す。

CTCAE 基準のグレード分類に該当しない臨床検査項目は、各検査の基準値範囲と比較して評価した。本試験中のすべての臨床検査値について、大部分の被験者では基準値範囲内であるか又はベースラインからの推移が認められなかった。

LDH が基準値上限超に推移した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。その他の検査項目については、基準値上限超又は基準値下限未満となった被験者の割合は、群間で同様であった。

表 51　　血液生化学検査値のベースラインからの推移

（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)				ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)			
	n[a]	基準値下限未満への減少 n (%)	基準値範囲内への推移又は推移なし n (%)	基準値上限超への増加 n (%)	n[a]	基準値下限未満への減少 n (%)	基準値範囲内への推移又は推移なし n (%)	基準値上限超への増加 n (%)
クロール (mmol/L)	208	19 (9)	184 (88)	5 (2)	208	12 (6)	191 (92)	5 (2)
二酸化炭素 (mmol/L)	210	15 (7)	186 (89)	9 (4)	209	16 (8)	192 (92)	1 (<1)
LDH (IU/L)	207	1 (<1)	117 (57)	89 (43)	210	4 (2)	181 (86)	25 (12)
総蛋白 (g/L)	208	29 (14)	174 (84)	5 (2)	208	26 (13)	176 (85)	6 (3)
尿素 (mmol/L)	208	11 (5)	162 (78)	35 (17)	210	3 (1)	181 (86)	26 (12)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.3031

注: 治験薬投与期間中に「基準値下限未満への減少」及び「基準値上限超への増加」の両方が認められた被験者はその両方で集計される。ベースライン値が欠測となった被験者は基準値内にあったとみなした。

a. 治験薬投与期間中に最悪値がある被験者数

15.8.2.　血液学的検査

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 52 に示す。

好中球数のグレードがベースラインから悪化した被験者の割合及び Grade 3 への悪化が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高かった。ヘモグロビン、リンパ球数、血小板数及び白血球数のグレードがベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は群間で同様であった。

表 52　　血液学的検査値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）

臨床検査項目	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)				ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)			
	n[a]	グレードの悪化 n (%)	Grade 3 への悪化 n (%)	Grade 4 への悪化 n (%)	n[a]	グレードの悪化 n (%)	Grade 3 への悪化 n (%)	Grade 4 への悪化 n (%)
ヘモグロビン減少（貧血）	208	84 (40)	3 (1)	0	208	68 (33)	7 (3)	0
ヘモグロビン増加	208	3 (1)	1 (<1)	0	208	1 (<1)	0	0
リンパ球数減少	208	65 (31)	14 (7)	3 (1)	208	55 (26)	15 (7)	0
リンパ球数増加	208	4 (2)	0	0	208	4 (2)	0	0
好中球数 (GI/L)	208	93 (45)	12 (6)	0	208	27 (13)	2 (<1)	1 (<1)
血小板数 (GI/L)	208	35 (17)	1 (<1)	0	206	17 (8)	0	1 (<1)
白血球 (GI/L)	208	88 (42)	4 (2)	0	208	36 (17)	1 (<1)	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.3020

a. 治験薬投与期間中に最悪値がある被験者数

血液学的検査のベースラインからの推移を表 53 に示す。

好塩基球、好酸球及び単球で認められた推移は、大部分の被験者で基準値範囲内への推移又はベースラインから推移なしであった。単球が基準値上限超に推移した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で低かった。

表 53　　血液学的検査値のベースラインからの推移（安全性解析対象集団）

臨床検査項目	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209)				ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211)			
	n[a]	基準値下限未満への減少 n (%)	基準値範囲内への推移又は変化なし n (%)	基準値上限超への増加 n (%)	n[a]	基準値下限未満への減少 n (%)	基準値範囲内への推移又は変化なし n (%)	基準値上限超への増加 n (%)
好塩基球 (GI/L)	208	6 (3)	199 (96)	3 (1)	208	6 (3)	196 (94)	6 (3)
好酸球 (GI/L)	208	13 (6)	187 (90)	8 (4)	208	7 (3)	192 (92)	9 (4)
単球 (GI/L)	211	18 (9)	178 (84)	15 (7)	208	5 (2)	179 (86)	24 (12)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.3030
a. 治験薬投与期間中に最悪値がある被験者数

15.9.　その他の安全性評価

15.9.1.　バイタルサイン

心拍数の変化は、大部分の被験者（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 70%、ダブラフェニブ単剤療法群 75%）で、基準値範囲内での変化又はベースラインから変化なしであった。心拍数の最低値が 60 bpm 未満に減少した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（9%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（17%）で高かった。

治験薬投与中の体温（体温上昇又は体温低下の最悪値）は、大部分の被験者（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 80%、ダブラフェニブ単剤療法群の 89%）で、基準値範囲内での変化又はベースラインから変化なしであった。治験薬投与中の体温（最悪値）が 38°C 以上となった被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（8%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（18%）で高かった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇は 15.7.4.2.項に示す。

15.9.2.　ECOG PS

治験薬の投与中に、ECOG PS の最良値にベースラインから改善が見られた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 18%、ダブラフェニブ単剤療法群が 15%であった。治験薬投与中の最終評価時の ECOG PS は、大部分の被験者が 0 又は 1 であり、両群ともに ECOG PS が 0 の被験者（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 67%、ダブラフェニブ単剤療法群では 58%）の方が多かった。

15.9.3.　心電図

QTcB で Grade 3 の延長（501 msec 以上）かつベースラインから 60 msec を超える延長が認められた被験者は認められなかった。以下の 2 例（ダブラフェニブ単剤療法群）に一過性の Grade 3 の QTcB 延長が認められた。

- 被験者 1425 のスクリーニング時の QTcB は 488 msec（選択基準の逸脱として記録）であり、Week 48 の QTcB は 509 msec（ベースラインからの変化量は 21 msec）であった。
- 被験者 1537 のスクリーニング時の QTcB は 480 msec（実施医療機関提供の QT 及び RR を基に手計算）であり、Week 24 の QTcB は 508 msec（ベースラインからの変化量は 28 msec）であった。

QTcB のベースラインからの延長が 60 msec を上回った被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 3 例、ダブラフェニブ単剤療法群が 6 例であったが、いずれも治験薬投与中の QTcB 最悪値は 500 msec 未満であった。

15.9.4.　体重

体重の変化に両群で顕著な差は認められなかった。

15.10. 薬物動態

15.10.1.　血漿中トラメチニブ濃度

血漿中トラメチニブ濃度を表 54 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群での血漿中トラメチニブの投与前濃度の中央値は約 10 ng/mL であり、投与後 1～3 時間及び 4～6 時間では濃度が高く、トラメチニブの既知の薬物動態プロファイルと合致した。投与前濃度の中央値は、Week 8、16 及び 24 を通して概ね一定であった。

表 54　　血漿中トラメチニブ濃度（薬物動態解析対象集団）

来院時期	採血時	中央値（ng/mL）　[n]	
		ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=203)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=194)
Week 8	0 h（投与前）	9.5 [176]	0.0 [170]
Week 8	1～3 h	19.0 [176]	0.0 [176]
Week 8	4～6 h	16.8 [174]	0.0 [171]
Week 16	投与前 [a]	10.1 [179]	0.0 [162]
Week 24	投与前 [a]	10.3 [157]	0.0 [130]

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 5.0010
a. 一部の検体は投与後の採血

15.10.2.　血漿中ダブラフェニブ及びその代謝物の濃度

血漿中のダブラフェニブ及びその代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）の濃度の要約を表 55 に示す。

ダブラフェニブ及びその各代謝物の濃度は、両群で概ね同程度であり、トラメチニブはダブラフェニブの曝露量に影響を及ぼさないことと合致した。

血漿中ダブラフェニブの投与前濃度の中央値は 29.9～44.7 ng/mL であり、投与後 1～3 時間及び 4～6 時間では濃度が高かった。ダブラフェニブ及びその代謝物の投与前濃度の中央値は、Week 8、16 及び 24 を通して概ね一定であり、カルボン酸体＞脱メチル体＞水酸化体

＞ダブラフェニブ（未変化体）の順で高かった。これらのデータは、ダブラフェニブ及びその代謝物の既知の薬物動態プロファイルと合致した。

表 55　　血漿中ダブラフェニブ及びその代謝物の濃度（薬物動態解析対象集団）

来院時期	採血時	中央値（ng/mL） [n]	
		ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=203)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=194)
ダブラフェニブ濃度			
Week 8	0 h（投与前）	33.8 [176]	29.9 [170]
Week 8	1～3 h	1195.0 [176]	1275.0 [176]
Week 8	4～6 h	375.0 [173]	390.0 [171]
Week 16	投与前 [a]	44.7 [179]	40.2 [162]
Week 24	投与前 [a]	39.4 [157]	33.3 [130]
水酸化体（GSK2285403）濃度			
Week 8	0 h（投与前）	46.0 [176]	50.2 [170]
Week 8	1～3 h	606.5 [176]	631.5 [176]
Week 8	4～6 h	346.0 [174]	409.0 [171]
Week 16	投与前 [a]	57.8 [179]	55.6 [162]
Week 24	投与前 [a]	43.7 [157]	47.0 [130]
カルボン酸体（GSK2298683）濃度			
Week 8	0 h（投与前）	3105.0 [176]	3225.0 [172]
Week 8	1～3 h	3810.0 [177]	3970.0 [179]
Week 8	4～6 h	6235.0 [174]	6590.0 [173]
Week 16	投与前 [a]	3220.0 [179]	3400.0 [163]
Week 24	投与前 [a]	3065.0 [156]	3485.0 [130]
脱メチル体（GSK2167542）濃度			
Week 8	0 h（投与前）	268.0 [176]	262.0 [170]
Week 8	1～3 h	306.5 [176]	289.5 [176]
Week 8	4～6 h	262.0 [174]	283.0 [171]
Week 16	投与前 [a]	287.0 [179]	269.5 [162]
Week 24	投与前 [a]	255.0 [157]	269.0 [130]

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 5.0020
a 一部の検体は投与後の採血

15.10.3.　トラメチニブの母集団薬物動態

トラメチニブの母集団薬物動態解析の 90%予測区間範囲外となった血漿中トラメチニブ濃度の実測値のデータは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 4.3%であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でのトラメチニブの CL/F 及び Vc/F（中心コンパートメントの分布容積）の幾何平均値（%CV）は、各々、6.06 L/hr（22.9%）及び 163 L（74.1%）であった

15.10.4.　ダブラフェニブの母集団薬物動態

ダブラフェニブの母集団薬物動態解析の 90%予測区間範囲外となった血漿中ダブラフェニブ濃度の実測値のデータは、ダブラフェニブ単剤療法群の 6.9%及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 4.7%であった。

ダブラフェニブの CL/F 及び Vc/F の幾何平均値（%CV）は、ダブラフェニブ単剤療法群で 38.9 L/hr（30.0%）及び 68.2 L（40.5%)、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 35.9 L/hr（33.6%）及び 78.5 L（38.4%）であり、両群で同程度であった。これらの結果は、ダブラフェニブとトラメチニブの間で臨床的に意味のある薬物相互作用はないことと合致した。

15.10.5. 母集団薬物動態による曝露量-反応関係

15.10.5.1.　無増悪生存期間（PFS）

各被験者の曝露量を 4 分位に分類して探索的に検討した結果、ダブラフェニブ単剤療法群では、ダブラフェニブの曝露量（平均血漿中濃度）と PFS との間に明らかな関連性は認められなかった。一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、ダブラフェニブの曝露量が最高の 4 分位である被験者の PFS の推定値が短い傾向があった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で、トラメチニブの曝露量（投与前濃度）と PFS との間に明らかな関連性は認められなかった。

15.10.5.2.　発熱

発熱（基本語）の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（28%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（51%）で高かった。各被験者の曝露量を 4 分位に分類して探索的に検討した結果、各群とも、ダブラフェニブの水酸化体代謝物の曝露量が高いほど発熱の発現率が高かった。同様の傾向は、程度は低いがダブラフェニブの曝露量についても見られた。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、トラメチニブの曝露量が高いほど発熱の発現率が高い傾向が見られた。

15.11. 健康関連 QOL

QLQ-C30 及び EQ-5D を用いた健康関連 QOL 評価の完了率（それぞれの時点で評価可能な被験者数に基づき算出）は、両群ともにベースライン時、Week 8、16、24 及び 32 の時点で 90%を上回った。

15.11.1. QLQ-C30

ベースライン時の QLQ-C30 の評価では、全般的健康状態／機能／症状スコアは両群間で同等であった。いずれの項目でも群間の差は 5 ポイント以内であった。

全般的健康状態／機能／症状スコアのベースラインからの変化

QLQ-C30 の全般健康状態スコアのベースラインからの変化を図 6 に示す。

全般的健康状態スコアは、投与期間中及び病勢進行時にダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でより良好であった（有意差：Week 8、16、及び 24）。機能スコア（身体、社会、日常役割、情緒、認知機能）の大部分がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高い傾向を示し、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて統計学的に有意な改善（身体機能：Week 16 及び 40、日常役割機能：Week 24 及び 32、社会機

能：Week 32 及び 40、認知機能：Week 40）や臨床的に意味のある改善（軽度）（日常役割機能：Week 24、32、40 及び病勢進行時、認知機能：Week 40、社会機能：Week 32、40）が見られたスコアもあった。このうち、評価期間中にダブラフェニブ単剤群と比べて最も改善が見られた機能は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の日常役割機能（約 3～6 ポイント改善）であった。

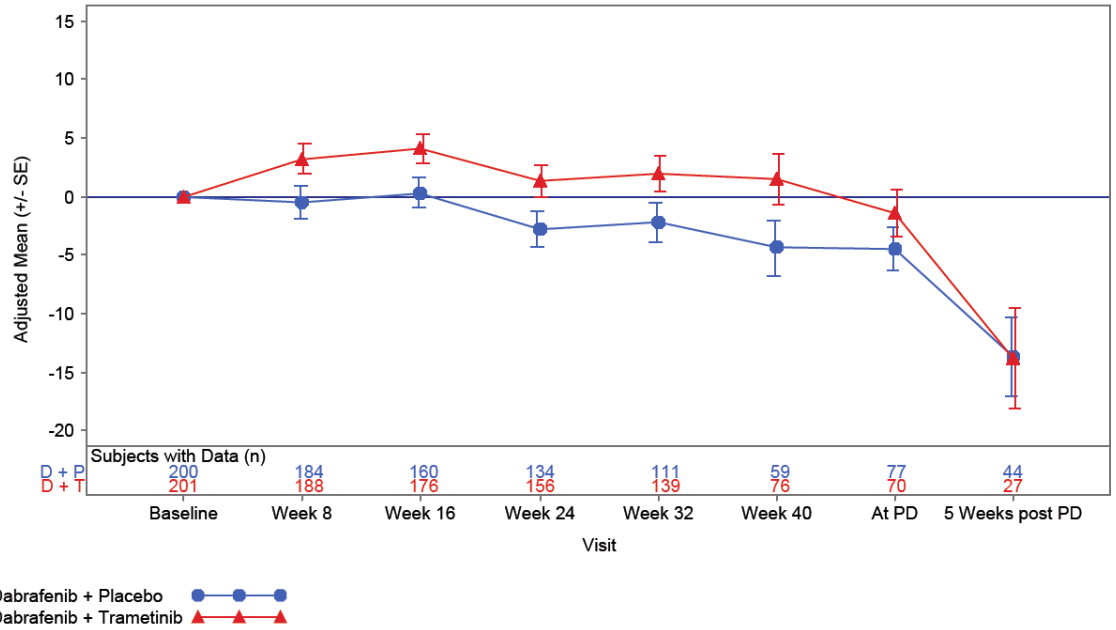


図 6　　QLQ-C30 の全般健康状態スコアのベースラインからの変化（ITT 集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 98.1

症状スコアのうち疼痛では、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で統計学的有意かつ臨床的に意義ある良好な改善が全評価期間で認められた。その他の症状スコアではダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群で同様であったが、嘔気・嘔吐、下痢、呼吸困難ではダブラフェニブ単剤療法群の方が良好な改善傾向が認められ、安全性プロファイルと一致していた。

15.11.2.　EQ-5D

ベースライン時の EQ-5D の評価では、移動、身の回りの管理、普段の活動、疼痛又は不快感について問題なしと回答した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がわずかに高かったが、不安又はふさぎ込みについて問題なしと回答した被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群の方が高かった。視覚評価スケールではベースライン時、各群のスコアは同等であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 71.7、ダブラフェニブ単剤療法群 70.3）。ベースライン時の各群の健康効用値も同等であった（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 0.765、ダブラフェニブ単剤療法群 0.730）。

視覚評価スコア及び健康効用値のベースラインからの変化

EQ-5D の視覚評価スコア及び健康効用値のベースラインからの変化を表 56 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、ベースライン時と比べて病勢進行までの評価期間に視覚評価スコアの上昇が見られた。ダブラフェニブ単剤療法群では、初期（Week 8、16、24、32）に視覚評価スコアの上昇が見られたが、後期には減少が認められた。病勢進行の 5 週間後、両群の視覚評価スコアの減少が見られたが、ダブラフェニブ単剤療法群の方がより大きな減少を示した（進行時：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 1.0 ポイント減少、ダブラフェニブ単剤療法群 2.8 ポイント減少、進行の 5 週間後：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 5.5 ポイント減少、ダブラフェニブ単剤療法群 9.6 ポイント減少）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、進行時の来院を含む調査期間の健康効用値はベースライン時と比べて上昇が見られたが、ダブラフェニブ単剤療法群では、Week 8、16、24、32 の時点で上昇が見られ、病勢進行時を含む後期では減少が見られた。

混合モデル反復測定解析を用いて群間の差を検討した結果、病勢進行前までの全評価時点でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が良好な視覚評価スコアを示し、Week 40 には統計学的に有意な改善が見られた（5.88 ポイント、p＝0.032）。健康効用値でも、病勢進行までの全評価時点でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で良好な群間差が見られ、Week 16 には統計学的に有意な改善が見られた（0.05 ポイント、p＝0.007）。

表 56　EQ-5D の視覚評価スコア及び健康効用値のベースラインからの変化（ITT 集団）

		ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)			2 群間の差	差の 95% 信頼区間	差の p 値
		n	補正平均値	標準誤差	n	補正平均値	標準誤差			
視覚評価スコア	Week 8	188	2.47	1.383	181	0.20	1.414	2.26	(-1.63, 6.15)	0.254
	Week 16	173	3.63	1.274	158	1.30	1.325	2.33	(-1.28, 5.94)	0.206
	Week 24	156	1.73	1.292	131	1.64	1.368	0.09	(-3.61, 3.79)	0.964
	Week 32	139	1.49	1.403	106	0.65	1.532	0.83	(-3.25, 4.92)	0.689
	Week 40	73	3.26	1.826	54	-2.62	2.042	5.88	(0.51, 11.25)	0.032[a]
	病勢進行時	71	-1.91	1.540	78	-0.20	1.561	-1.71	(-6.01, 2.60)	0.436
健康効用値	Week 8	186	0.06	0.013	184	0.03	0.013	0.04	(-0.00, 0.07)	0.051
	Week 16	173	0.07	0.014	161	0.01	0.014	0.05	(0.01, 0.09)	0.007[a]
	Week 24	155	0.05	0.015	134	0.01	0.015	0.04	(-0.00, 0.08)	0.072
	Week 32	141	0.03	0.016	109	0.00	0.018	0.03	(-0.02, 0.07)	0.261
	Week 40	72	0.01	0.024	57	-0.05	0.026	0.06	(-0.01, 0.13)	0.069
	病勢進行時	68	0.04	0.021	77	-0.01	0.021	0.05	(-0.01, 0.11)	0.110

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 4.1140, Table 4.1150

a. 混合モデル反復測定解析（p<0.05）

16. 結論

- PD 又は死亡のリスクは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がダブラフェニブ単剤療法群より統計学的に有意に 25%低かった（ハザード比 0.75、95%信頼区間：0.57～0.99、p＝0.035）。

- 中間解析時に認められたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の奏効率及びOSの延長効果がダブラフェニブ単剤療法群よりも高かったことは、主要な有効性の結果を支持するものであった。
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性プロファイルは、全般的に個々の薬剤（ダブラフェニブ、トラメチニブ）の安全性プロファイルを反映しており、その毒性は、適切な管理により対処可能であった。Grade 3及び4の有害事象及び重篤な有害事象の発現率はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群で同様であった。死亡に至った重篤な有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の4例（2%）に発現したがダブラフェニブ単剤療法群では認められなかった。死亡に至った重篤な有害事象のうち、治験責任医師が治験薬との因果関係があると判断した事象はなかった。
- ダブラフェニブ単剤療法と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で最も高いリスクは発熱であった。発熱は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群において最もよく見られた有害事象（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で51%、ダブラフェニブ単剤療法群で28%）であり、最もよく見られたGrade 3の有害事象（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で6%、ダブラフェニブ単剤療法群で2%）であった。Grade 4の発熱は観察されなかった。治験薬の投与中断、減量、投与中止に至った被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がダブラフェニブ単剤療法群より高く、治験薬の用量変更の原因となった事象として最もよく見られたのは発熱であった。皮膚有棘細胞癌の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がダブラフェニブ単剤療法群より低かった。治験薬投与中に発現した皮膚以外の悪性腫瘍の発現率は、両群ともに低かった（1%）。
- 各群のダブラフェニブ曝露量の中央値は全般的に同程度であり、トラメチニブがダブラフェニブの曝露に影響を及ぼさないことが示唆された。
- 健康関連QOLでは全般的健康状態スコア及び疼痛スコアの改善が認められ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のベネフィットを更に支持するものであった。
- BRAF V600E又はV600K変異陽性、切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブ1回150 mg 1日2回投与とトラメチニブ 2 mg 1日1回投与の併用療法の臨床的ベネフィットが示され、そのベネフィット・リスク比は良好であった。

17. 報告書の日付

2014年7月

治験実施計画書番号:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0022（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017733A、Z0017733B、Z0017733C、Z0017733D
SAE-基本語 (グレード):	発熱（グレード 2）、駆出率減少（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（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 2）、駆出率減少（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（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):	駆出率減少（グレード 2）[a]

[a] この AE により trametinib のみを中止した。

患者背景
腹部／腹壁及び腎臓に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 38 歳のヒスパニック系男性。

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（既往）、間欠性背部痛、 間欠性頭痛、乾性咳嗽、両側尿管ステント（既往）及び脂肪肝であった。.

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱の初回発現時の併用薬は、イブプロフェン（PRN）、オンダンセトロン及びプロクロルペラジンであった。
発熱の第 2 回発現時及び LVEF 低下の発現時の併用薬（過去の併用薬以外）は、ベンゾナテート、アジスロマイシン及びグアイフェネシン／コデインであった。
発熱の第 3 回及び第 4 回発現時の併用薬は、イブプロフェン（PRN）及びロラタジンであった。

関連する臨床検査委及びその他の検査結果
スクリーニング：治験責任医師によれば ECG は正常であった。
Day 18：血液培養はグラム陽性球菌陽性であった。
Day 19：再血液培養は陰性であった。胸部X線及び胸部 CT スキャンを実施した結果、肺炎の所見は認められなかった。
Day 84：ECG は異常であったが、治験責任医師によれば臨床的に意義のあるベースラインからの変化はなかった。

Day 169：治験責任医師によれば ECG は正常であった。
Day 193：胸部X線画像は陰影なし、尿検査結果は特記事項なしであった。Hct は 36.4%（NR 40%～55%）であった。
Day 212：胸部X線で急性心肺疾患、限局性肺硬化又は胸水は認められなかった。
Day 228：治験責任医師によれば ECG は正常であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR1.96～7.23 Gi/L）	Hgb（NR 127～181 g/L）
スクリーニング	7.3	5.0	158
Day 18	3.3	1.81	151（NR 120～180 g/L）
Day 19	4.1（NR 非提示）	2.74 （NR 非提示）	151（NR 140～180 g/L）
Day 20	3.1（NR 非提示）	1.73（NR 非提示）	135（NR 140～180 g/L）
Day 28	4.8	2.98	146
Day 33	4.6	2.98	127
Day 56	4.3	2.44	143
Day 88	5.5	--	152
Day 112	7.4	5.13	154
Day 140	6.5	4.37	155
Day 169	6.7	4.86	147
Day 186	6.2	4.74	145
Day 193	--	--	12（NR 140～180 g/L）
Day 196	8.8	6.89	139
Day 228	6.2	4.25	128

心エコー	LVEF（基準値下限 50%）	所見
スクリーニング	66%	正常
Day 20	50%	正常。心内膜炎の所見なし。
Day 32	40%	異常。臨床的に意義のある：軽度の左室機能障害（EF 45%）。不連続な限局性壁運動異常なし。
Day 82	40%	異常。臨床的に意義のある：軽度の左室機能障害（EF 45%）。不連続な限局性壁運動異常なし。
Day 92	45%	異常。臨床的に意義はない。
Day 106	50%	正常
Day 133	60%	正常
Day 140	67%	正常
Day 168	55%	正常

Day 196	50%	正常

有害事象の記述：発熱（初回）
2012 年 11 月 7 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 6 日目）、被験者は低グレードの発熱（＜37.8°C）を生じた。アジスロマイシンによる治療が奏効した。被験者は Day 11 にグレード 2 の咳嗽の悪化を生じ、Day 14 にグレード 1 の労作性呼吸困難及び間欠性の疲労を生じた。Day 15 に発熱が再発したが、Day 17 の午前中に回復した。この日の午後、再び 39°C の発熱を生じた。被験者はイブプロフェンを服用したが、体温は 37.8°C 未満には低下しなかった。Day 18 の午前中に発熱に加えて悪寒を生じた。その後、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の間欠熱により入院した。間欠熱及び間欠性の悪寒により Day 18 に dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与は継続した。発熱は持続し、グレード 2 の悪心及び嘔吐も生じた。Day 18 に採取した血液培養はグラム陽性球菌陽性であった。臨床検査の結果、WBC 数減少（3.3 Gi/L、基準値下限 3.8 Gi/L）及び総好中球数減少（1.81 Gi/L、基準値下限 1.96 Gi/L）が認められた。10 日間コースのアモキシシリン／クラブラン酸投与を開始した。Day 19、被験者の体温は 39°C であった。この日の午後の再血液培養で増殖は認められなかった。
胸部X線及び胸部 CT スキャンを実施した結果、肺炎の所見は認められなかった。パラセタモール、IV ピペラシリン／タゾバクタム、アジスロマイシン及び IV セフトリアキソンの投与を開始し、その後 IV バンコマイシン、IV セフロキシム、サッカロミセスブラウディ、グアイフェネシン／コデイン及びデキストロメトルファン／グアイフェネシンの投与を開始した。Day 20 に実施した心エコーの結果は正常であり、心内膜炎の所見は認められなかった。間欠熱は Day 21 に回復したと報告された。Day 25 に dabrafenib（1 日 300 mg）投与を再開した。

治験責任医師は、間欠熱が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱（第 2 回）
2012 年 12 月 1 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 30 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の間欠熱（最高体温 39.4°C）により再入院した。Day 30、間欠熱により dabrafenib 投与を中断した。この日は被験者の服薬不遵守による trametinib の飲み忘れがあった。被験者は Day 31 に dabrafenib 300 mg を服用した。Day 32、間欠熱により dabrafenib 投与を再び中断した。Day 32 にも被験者の服薬不遵守による trametinib の飲み忘れがあった。Day 33 から被験者は悪心、嘔吐、体重減少及び食欲不振も生じた。被験者は IV 輸液を受け、パノロセトロンの投与も受けた。Day 33 の臨床検査の結果、WBC 数は正常（4.6 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）であり、総好中球数も正常（2.98 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）であった。培養の採取を行ったかどうかは不明である。間欠熱は Day 36 に回復したと報告された。Day 39、dabrafenib を 1 日 200 mg に減量して再開した。

治験責任医師は、間欠熱が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：駆出率減少
2012 年 12 月 3 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 32 日目）、通常の心エコーを実施した結果、臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（40%）（ベースライン値：66%）が明らかになった。不連続な限局性壁運動異常は認められなかった。しかし、心エコー報告書が担当でない医師に送付され、Day 77 まで点検されなかった。Day 77、LVEF 低下により trametinib 投与を中止した。この日に dabrafenib 投与を中断した。Day 82、心エコーを再実施した結果、再び限局性壁運動異常を伴わない LVEF 低下（40%）が認められた。治験責任医師はこれを異常かつ臨床的に意義があると判断した。10 日後（Day 92）、心エコーによる LVEF は 45%であり、異常であったが臨床的に意義はないと判断された。Day 106 の心エコー結果は正常であり、LVEF は 50%であった。Day 112 に dabrafenib（200 mg）単剤療法を再開した。LVEF 低下は Day 133 に回復したと報告された。Day 196 までに実施した心エコー結果も正常であった。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱（第 3 回）
被験者は Day 155～160 にグレード 1 の発熱（体温データなし）を生じた。2013 年 5 月 4 日（dabrafenib の初回投与後 184 日目、trametinib の最終投与後 109 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱を生じた。この日、グレード 2 の上気道感染及びグレード 2 の間欠性の悪寒（rigors）も生じた（診断検査は実施されていない）。翌日の体温は 39.9° C であり、体のゆれ及び悪寒（chills）とともにグレード 1 の嘔吐及び頭痛も生じた。被験者はイブプロフェンを服用し、Day 186 の午前中に発熱は解消した。この日、被験者は院内で 500 mL の生理食塩水の投与を受けた。臨床検査の結果、WBC 数は正常であり、総好中球数も正常であった。培養の採取を行ったかどうかは不明である。被験者は 7 日間コースのスルファメトキサゾール／トリメトプリム投与を受けた。Day 193、胸部Ｘ線画像は陰影なし、尿検査結果は特記事項なしであった。間欠熱及び悪寒（chills）は Day 194 まで持続した。Day 194 に発熱は回復したと報告された。発熱、間欠性の悪心及び間欠性の嘔吐により Day 194～200 に dabrafenib 投与を中断した。Day 201、dabrafenib を 1 日 150 mg に更に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じたと考えることは合理的であると判断した（注：trametinib は LVEF 低下により Day 77 に中止した）。

有害事象の記述：発熱（第 4 回）

被験者は Day 208 にグレード 2 の間欠性の悪心及び嘔吐を生じた。2013 年 6 月 1 日（dabrafenib の初回投与後 212 日目、trametinib の最終投与後 137 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（体温 38.1°C）を生じた。この日、被験者はグレード 2 の悪寒、グレード 2 の脱水及びグレード 1 の咳嗽も訴えた。被験者は ER を受診し、IV 輸液を受け、IV オンダンセトロン及びジアゼパムの投与を受けた。胸部X線の結果、急性心肺疾患、限局性肺硬化又は胸水は認められなかった。
Day 212、発熱、悪寒（chills）及び結節性紅斑により dabrafenib 投与を 1 日中止した。被験者は 2 週間コースのセチリジン（副鼻腔炎用）及びプロメタジン／コデイン（咳嗽用）の投与を受けた。Day 212 のセチリジン投与開始後、被験者は足の疼痛及び手の発赤を生じた。その後、Day 213 にセチリジン投与を中止した。発熱は Day 218 に回復したと報告された。この日、進行性疾患が確認された。Dabrafenib 投与は再開しなかった（疾患進行により中止した）。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib により生じたと考えることは合理的であると判断した（注：trametinib は LVEF 低下により Day 77 に中止した）。

被験者の状態
被験者は 2012 年 11 月 2 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
服薬状況は次の通り。・dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～17、Day 25～29 及び Day 31、
・dabrafenib1 日用量 200 mg（間欠熱により減量）を Day 39～76 及び Day 112～193、
・dabrafenib1 日用量 150 mg（発熱により減量）を Day 201～211 及び Day 213～217 であった。
・Dabrafenib 投与中断期間は、Day 18～24（間欠熱及び間欠性の悪寒（chills）による）、Day 30 及び Day 32～38（間欠熱による）、Day 77～111（LVEF 低下による）、Day 194～200（発熱、間欠性の悪心及び間欠性の嘔吐による）及び Day 212（発熱、悪寒及び結節性紅斑による）であった。
併用状況は次の通り。
・trametinib1 日用量 2 mg を Day 1～29、Day 31 及び Day 33～76 であった。Day 30 及び Day 32 に trametinib の飲み忘れ飲み忘れ（被験者の服薬不遵守による）があった。

Trametinib は LVEF 低下により Day 77 に中止した。Dabrafenib は疾患進行により Day 218 に中止した。被験者は治験実施計画書に従って Day 256～281 に BMS-982470（治験薬）による新規抗癌剤治療を受け、Day 277 にはイピリムマブの併用投与を受けた。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

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。
治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0041（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0016377A
SAE-基本語 (グレード):	皮膚有棘細胞癌（グレード 2）
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 2）

患者背景
膵臓、肝臓、肺及びリンパ節に転移したステージ IV の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、貧血、GERD、疲労、ニューロパチー、うつ病及び関節リウマチであった。

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、プレガバリン、ノルトリプチリン、
ｘヒドロキシクロロキン、メロキシカム、パロキセチン、葉酸、オメプラゾール、ビタミン B12、鉄含有マルチビタミン、パラセタモール及びオキシコドンであった。
皮膚有棘細胞癌の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、コルチゾン及びサンスクリーンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 35：皮膚生検によって扁平上皮癌が認められた。

有害事象の記述
2012 年 6 月 14 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 29 日目）、被験者に臨床的に意義のあるグレード 2 の皮膚有棘細胞癌（上背部）が認められた。治験薬投与は継続した。Day 35、被験者はリドカインの投与を受け、上背部病巣の除去のために electrodessication and curettage（ED&C、掻爬・電気凝固術）を受けた。生検によって扁平上皮癌が認められた。皮膚有棘細胞癌は Day 35 に回復したと報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 5 月 17 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 29 以降、
・dabrafenib1 日用量 150 mg（被験者の服薬不遵守による）を Day 1～28 であった。
・併用状況は次の通り。
・プラセボ 1 日 2 mg を Day 1 以降であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0103（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018284A、Z0018284B、Z0018284C、Z0018284D、Z0018284E
SAE-基本語 (グレード):	基底細胞癌（グレード 2）、基底細胞癌（グレード 2）、扁平上皮癌（グレード 2）、扁平上皮癌（グレード 2）、失神（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 2）、基底細胞癌（グレード 2）、扁平上皮癌（グレード 2）、扁平上皮癌（グレード 2）

患者背景
肝臓、肺及びリンパ節に転移したステージ IV の黒色腫を有する 55 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、肩甲部の放射線皮膚炎、食欲不振及び基底細胞癌（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬は、ロスバスタチン、テストステロン、ジアゼパム及び粉末ジュースサプリメントであった。
扁平上皮癌の初回発現時、失神の発現時及び基底細胞癌の初回発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、パラセタモールであった。
扁平上皮癌の第 2 回発現時及び基底細胞癌の第 2 回発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、パラセタモール、アセチルサリチル酸及びレベチラセタムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 54：身体検査で左上背部の皮膚有棘細胞癌（6 mm x　8 mm）が特定され、生検によって確定された。
Day 157：胸部Ｘ線で急性心肺所見は認められず、頭部 CT スキャンで急性所見は認められなかった。
Day 158：頸動脈ドップラーで著しい所見は認められず、脳 MRI 結果は正常範囲内で転移は認められなかった。
Day 165：身体検査で右腕（7 mm　x　9 mm）の及び左上胸部（7 mm　x　7 mm）の基底細胞癌が特定され、生検によって確定された。
Day 269：身体検査で左鼻側壁の基底細胞癌（5 mm　x　6 mm）及び右側頭部の扁平上皮癌（7 mm x x　8 mm）が特定され、どちらも生検によって確定された。

有害事象の記述：扁平上皮癌（初回）
2012 年 12 月 7 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 54 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の浸潤性扁平上皮癌を生じた。治験薬投与は継続した。左上背部の病巣（6 mm　x　8 mm）を切除し、これは神経周囲浸潤を伴う浸潤性扁平上皮癌であることが確認された。この日（Day 54）、事象は回復したと報告された。

治験責任医師は、浸潤性扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：失神
Day 134、被験者はグレード 1 の浮動性めまいを生じた。2013 年 3 月 23 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 157 日目）、被験者はグレード 3 の失神により入院した。治験薬投与は継続した。被験者が電話で他の人と話している間に失神が生じたと報告された。画像検査及び心臓検査の結果は正常範囲内であった。胸部Ｘ線で急性心肺所見は認められず、頭部 CT で急性所見は認められなかった。頚動脈ドップラーで著しい所見は認められず、脳 MRI 結果は正常範囲内で転移は認められなかった。エノキサパリンで失神の治療を行った。失神は Day 159 に回復したと報告された。

治験責任医師は、失神が dabrafenib 及びプラセボ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：基底細胞癌（初回）
2013 年 3 月 28 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 165 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の基底細胞癌を生じた。治験薬投与は継続した。Day 166、右腕（7 mm x 9 mm）の及び左上胸部（7 mm x 7 mm）の病巣をモース顕微鏡手術によって切除した。両病巣とも基底細胞癌であることが確認された。この事象は Day 227 に回復したと報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：基底細胞癌（第 2 回）、扁平上皮癌（第 2 回）
2013 年 7 月 10 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 269 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の基底細胞癌及びグレード 2 の扁平上皮癌を生じた。治験薬投与は継続した。左鼻側壁（5 mm x 6 mm）の及び右側頭部（7 mm x 8 mm）の病巣をモース顕微鏡手術によって切除した。鼻の病巣は基底細胞癌であることが確認され、側頭部の病巣は皮膚有棘細胞癌であることが確認された。どちらの事象も同日（Day 269）に回復したと報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌及び扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 15 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～168、Day 183～278、Day 282～283 及び Day 308 以降であった。
・Dabrafenib 投与中断期間は、Day 169～182（間欠性の視覚障害による）、Day 279～281（進行性疾患による）及び Day 284～307（脳放射線治療による）であった。
併用状況は次のとおり。
・プラセボ 1 日 2 mg を Day 1～168、Day 183～278、Day 282～283 及び Day 308 以降であった。
・プラセボ投与中断期間は、Day 169～182（間欠性の視覚障害による）、Day 279～281（進行性疾患による）及び Day 284～307（脳放射線治療による）であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、失神及び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、失神及び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、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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0122（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018707A、Z0018707B
SAE-基本語 (グレード):	発熱（グレード 2）、貧血（グレード 3）、低血糖症（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）

患者背景
右副腎、肺、胸壁及び右心室近傍に転移したステージ IV の悪性黒色腫を有する 58 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、高血圧、高脂血症、心筋梗塞（既往）、MRSA（既往）、COPD、糖尿病性ニューロパチー及び右膝関節下切断術であった。

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、ピオグリタゾン、フルチカゾン／サルメテロール、ロスバスタチン、ガバペンチン、グリブリド、インスリン グラルギン、オキシコドン／パラセタモール、、ベンゾナテート及びカリソプロドールであった。
発熱の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、オメプラゾールであった。
貧血及び低血糖症の発現時の併用薬（過去の併用薬以外）は、IV バンコマイシン、セルトラリン、アトロピン／x ジェフェノキシレート（PRN）及びであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 57：臨床検査結果は、BUN 15.4 mmol/L（NR 1.4～8.6 mmol/L）、クレアチニン 177 µmol/L（NR 40～119 µmol/L）、Hgb 100 g/L（NR 127～181 g/L）、血小板数 80 Gi/L（NR 140～400 Gi/L）、LDH 276 IU/L（NR 53～234 IU/L)）であった。血液培養は陰性であった。
Day 251：臨床検査結果は、アルブミン 2.5 g/dL（NR 3.3～4.9 g/dL）、血小板数 134 Gi/L（NR 140～400 Gi/L）、WBC 数 3.4 Gi/L（NR 6.6～21.5 Gi/L）であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	リンパ球数（NR 0.91～4.28 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	8.3	1.89	5.62
Day 24	5.9	1.81	3.55
Day 57	3.6（NR 4.2～10 Gi/L）	0.4	3.23
Day 59	5.3	0.77	4.11
Day 94	5.6	0.3（NR 0.8～3 Gi/L）	4.97
Day120	4.1	0.84（NR 0.8～3 Gi/L）	2.82
Day 148	5.7	0.97（NR 0.8～3 Gi/L）	4.11

	グルコース（NR 3.9～5.6 mmol/L）	ヘモグロビン（NR 127～181 g/L）
スクリーニング	2.4	101
Day 24	5.4	103
Day 204	7.8	90（NR 125～170 g/L）
Day 232	20.2	74（NR 125～170 g/L）
Day 251	0.83	66（NR 135～175 g/L）
Day 252	--	81（NR 135～175 g/L）
Day 260	11	78（NR 125～170 g/L）

有害事象の記述：発熱
2013 年 2 月 4 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 57 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（体温 103.8°F）を生じた。臨床検査結果は、BUN 15.4 mmol/L（NR 1.4～8.6 mmol/L）クレアチニン 177 mmol/L（NR 40～119 mmol/L）、Hgb 100 g/L（NR 127～181 g/L）、血小板数 80 Gi/L（NR 140～400 Gi/L）、WBC 数 3.6 Gi/L（NR 4.2～10 Gi/L）、リンパ球数 0.4 Gi/L（NR 0.91～4.28 Gi/L、グレード 3 の リンパ球減少症）、総好中球数 3.23 Gi/L（NR 1.96～7.23 Gi/L）、LDH 276 IU/L（NR 53～234 IU/L）であった。血液培養は陰性であった。発熱及びクレアチニン増加により Day 57 に dabrafenib 投与を中断し、Day 58 に trametinib 投与を中断した。被験者はパラセタモールの投与を受け、IV 輸液を受けた。発熱は Day 59 に回復したと報告された（体温 98.6°F）。Day 66、Dabrafenib を 1 日 200 mg に減量して再開した。Trametinib（標準用量）もこの日に再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：貧血、低血糖症

Day 150 の投与後に疲労及び嚥下障害により dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。2013 年 8 月 17 日（Day 251、dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 102 日目）、被験者は錯乱を呈して ER を受診した。被験者はその後、グレード 4 の低血糖症（0.83 mmol/L、NR 3.9～5.6）及びグレード 3 の貧血（Hgb 66 g/L、NR 135～175 g/L）により入院した。この日のその他の臨床検査結果は、アルブミン 2.5 g/dL（NR 3.3～4.9 g/dL）、血小板数 134 Gi/L（NR 140～400 Gi/L）、WBC 数 3.4 Gi/L（NR 6.6～21.5 Gi/L）であった。貧血により dabrafenib 及び trametinib の投与は中断したままとした。被験者は IV デキストロースの投与を受け、低血糖症は Day 252 にグレード 3 に改善した。この日、被験者は退院した。グレード 3 の低血糖症は Day 253 に回復した。被験者は Day 251 及び 260 に 2 単位の PRBC 輸血を受けた。Day 261（データカットオフ後）、Dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。貧血は Day 262 に回復したと報告された。

治験責任医師は、貧血が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。低血糖症と治験薬との関連はなかった。

被験者の状態

- 被験者は 2012 年 12 月 10 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib／プラセボの初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
- dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～56、
- dabrafenib1 日用量 200 mg（発熱により減量）を Day 66～73、Day 94～100、Day 131～150 及び Day 261～402 であった。
- Dabrafenib 投与中断期間は、Day 57～65（発熱及びクレアチニン増加による）、Day 74～93（発熱による）、Day 101～130（貧血による）及び Day 151～260（AE 及び貧血による）であった。
- 併用状況は次の通り。
- trametinib1 日用量 2 mg を Day 1～57、Day 66～73、Day 124～150 及び Day 261～402 であった。
- Trametinib 投与中断期間は、Day 58～65（発熱及びクレアチニン増加による）、Day 74～123（嚥下障害及び疲労による）及び Day 151～260（AE 及び貧血による）であった。

Day 403（データカットオフ後）、疾患進行により治験薬投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、貧血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、貧血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、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。

治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、低血糖症とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0204（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017517A
SAE-基本語 (グレード):	発熱（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）	関節痛（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）

患者背景
リンパ節及び膵臓に転移したステージ IV の黒色腫を有する 64 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、甲状腺機能低下症、貧血、疲労、体重減少、低血圧、季節性アレルギー、腹部腫瘤切除（既往）及び胆嚢切除（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、レボチロキシン及びジアゼパムであった。
発熱の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、発熱の治療及び予防用のイブプロフェン（400 mg PRN）、過酸化水素（外用）及びバシトラシン／ポリミキシン（外用）であった。
関節痛の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、ロラタジン／プソイドエフェドリン、テマゼパム、パラセタモール（PRN）及びフルチカゾンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 37：胸部X線で肺炎の所見は認められなかった。末梢血培養で増殖は認められず、血清検査で抗球菌抗体は認められなかった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	4.3	2.92
Day 29	4.74	3.14
Day 38	3.29	2.64
Day 64	3.72	2.29
Day 85	5.86	3.82

有害事象の記述：発熱
被験者は Day 13～36 にグレード 1 の発熱を生じた。2012 年 10 月 30 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 37 日目）、被験者は体温 40.4°C で ER を受診し、その後発熱により入院した。入院時の体温は 39.3°C（グレード 2）であった。その他のバイタルサインは正常であり、脱水又は低血圧の徴候／症状は認められなかった。この日、パラセタモール（PRN）の投与が開始された。胸部X線で肺炎の所見は認められなかった。末梢血培養で増殖は認められず、血清検査で抗球菌抗体は認められなかった。Day 38 の臨床検査の結果、WBC 数減少（3.29 Gi/L、NR 3.8～10.7Gi/L）が認められ、総好中球数は正常範囲内であった。この日、被験者は 1 L の生理食塩水の投与を受けた。発熱により Day 38 に dabrafenib 投与を中断した。この時点で trametinib は継続していた。発熱は Day 38 に回復したと報告され、被験者は安定した状態で退院した。下肢痛及び疲労により Day 42 に trametinib 投与を中断した。Day 52、dabrafenib を 1 日 200 mg に減量して再開した。Day 53、trametinib も 1 日 1.5 mg に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：関節痛
被験者は試験中に関節痛（グレード 1～2）の AE を何回も繰り返し生じた。2013 年 5 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 245 日目）、被験者はグレード 2 の関節痛を生じ、Day 258 に dabrafenib 及び trametinib の投与中止に至った。関節痛に対する治療は報告されていない。関節痛は Day 256 に回復したと報告された。

治験責任医師は、関節痛が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は 2012 年 9 月 24 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。

・dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～36 及び Day 40-41、
・dabrafenib1 日用量 200 mg（疲労及び下肢痛により減量）を Day 52～62、Day 65～69、Day 71～99、Day101～104、Day 106～140、Day156～203、Day 211～233、Day 236～237 及び Day 239～248、
・dabrafenib1 日用量 150 mg を Day 37（午前中の投与のみ）、Day 39 及び Day 43（夕方の投与のみ）並びに Day 256（手、足、手首及び足首の浮腫により減量）、
・dabrafenib1 日用量 100 mg を Day 63、Day 64、Day 100 及び Day 105（被験者の服薬不遵守による）、Day 141（午前中の投与のみ）、Day 155（夕方の投与のみ）、Day 234

（午前中の投与のみ）、Day 235（夕方の投与のみ）並びに Day 238（被験者の服薬不遵守による）、
・dabrafenib1 日用量 75 mg を Day 257（午前中の投与のみ）であった。
・Dabrafenib 投与中断期間は、Day 38、Day 42 及び Day 44～51（発熱、疲労及び下肢痛による）、Day 70（疲労による）、Day 141～155（咳嗽による）、Day 204～210（発熱による）、Day 249～255（手、足、手首及び足首の浮腫並びに関節痛による）であった。
・併用状況は次の通り。
・trametinib1 日用量 2 mg を Day 1～41 及び Day 43、
・trametinib1 日用量 1.5 mg（下肢痛及び疲労により減量）を Day 53～69、Day 71～104、Day106～141、Day 155～203、Day 211～234 及び Day 236-248、
・trametinib1 日用量 1 mg（手、足、手首及び足首の浮腫により減量）を Day 256～257 であった。
・Trametinib 飲み忘れ／中断期間は、Day 42 及び Day 44～52（下肢痛及び疲労による）、Day 70 及び Day 105（被験者の服薬不遵守による）、Day 142～154（咳嗽による）、Day 204～210（発熱による）、Day 235 （被験者の服薬不遵守による）並びに Day 249～255（手、足、手首及び足首の浮腫並びに関節痛による）であった。

関節痛により Day 258 に治験薬投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び関節痛とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0207（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018849A、Z0018849B、Z0018849C
SAE-基本語 (グレード):	基底細胞癌（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）:	基底細胞癌（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）

患者背景
リンパ節に転移したステージ IIIc の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、糖尿病、高血圧、高脂血症、疲労、間欠性の両側足部浮腫、背部筋肉痛、肥満、、間欠性の右膝痛、左前腕及び大腿（両側）のしびれ感、下痢（辛い食品に関連）並びに GERD 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、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、ガバペンチン、トラマドール及びマルチビタミンであった。
扁平上皮癌の初回発現時及び基底細胞癌の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、ガンシクロビル、ナイスタチン及びトリアムシノロンであった。
扁平上皮癌の第 2 回発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、ナイスタチン、トリアムシノロン及びプロピレングリコール点眼液であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 58：身体検査で左肘（0.2 cm　x　4 mm）及び右前腕中央部（背側）（0.4 cm　x　10 mm）の扁平上皮癌並びに右前腕近位部（尺側）（0.3 cm　x　7 mm）が特定され、いずれも生検によって確定された。
Day 114：身体検査で左上腕の扁平上皮癌が特定され、生検によって確定された。

有害事象の記述：扁平上皮癌（初回）、基底細胞癌
2013 年 2 月 6 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 58 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の左肘及び右前腕中央部の扁平上皮癌並びにグレード 3 の右前腕近位部（尺側）の基底細胞癌を生じた。治験薬投与は継続した。数ヵ所で実施した薄片生検の結果、左肘及び右前腕中央部の表在型扁平上皮癌並びに右前腕近位部の基底細胞癌が特定された。これらの事象は Day 59 に消失したと報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌及び基底細胞癌が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：扁平上皮癌（第 2 回）
2013 年 4 月 3 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 114 日目）、被験者は臨床的に意義のある左上腕の扁平上皮癌を生じた。治験薬投与は継続した。左前腕の生検では日光性角化症（重篤でないグレード 3 の肥厚性日光性角化症と報告された）が認められ、上腕の生検では浅部に浸潤した高分化型扁平上皮癌が認められた。扁平上皮癌は切除され、同日（Day 114）に回復したと報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は 2012 年 12 月 11 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。被験者の dabrafenib 投与期間は、1 日用量 300 mg が Day 1～137、Day139～168、Day 170～175、Day 177～209、Day 211～242 及び Day 244 以降 、1 日 150 mg（1 回のみ投与）が Day 138、Day 169、Day 176、Day 210 及び Day 243（すべて被験者の服薬不遵守による）であった。被験者のプラセボ投与期間は、1 日 2 mg で Day 1～137、Day 139～168、Day 170～242 及び Day 244 以降であった。Day 138、Day 169 及び Day 243 にプラセボの飲み忘れ（被験者の服薬不遵守による）があった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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、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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0209（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018576A
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）
死因:	試験対象疾患

患者背景
胸壁、リンパ節、肝臓、脾臓、両肺及び大臀筋の浅部の後方軟部組織に転移し、右腋窩腫瘤及び小型の軟部組織病巣（右後方側腹部）を伴うステージ IV の悪性黒色腫を有する 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、下痢、右下肢痛、右乳房痛、疲労、悪心、多汗症、右腋窩痛、左胸痛及び副鼻腔感染であった。

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、パラセタモール／butalbital／カフェイン、イブプロフェン、ロラゼパム、オキシコドン、グアイフェネシン、ヴィックス　ベポラブ、イブプロフェン／プソイドエフェドリン、シクロベンザプリン、テマゼパム、パントブラゾール、乳酸桿菌、ロラタジン及びアジスロマイシンであった。ロラタジン及びアジスロマイシンは悪寒を伴う発熱の前に中止した。
試験対象疾患による死亡時の併用薬は、イブプロフェン、ロラゼパム、グアイフェネシン、ヴィックス　ベポラブ、イブプロフェン／プソイドエフェドリン、シクロベンザプリン、テマゼパム、パントブラゾール、乳酸桿菌、パラセタモール、アセチルサリチル酸、メチルフェニデート、乳酸（外用）（PRN）、尿酸（外用）（PRN）、塩化アルミニウム、フェニトイン、ヒドロモルフォン（モルヒネ）、レベチラセタム及びプロメタジンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 14：臨床検査の結果、WBC 数減少（2.8 Gi/L、NR 3.4～10.4 Gi/L）及び総好中球数減少（1.75 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）が認められた。血液培養は陰性であった。尿培養には乳酸桿菌の増殖が認められたが、これは正常とみなされた。
死亡前 2 週間以内に治験実施計画書で要求された臨床検査結果はなかった。

有害事象の記述：発熱
Day 9、被験者はグレード 2 の悪寒を生じた。2013 年 1 月 20 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 12 日目）、被験者は持続時間 1～1.5 時間の悪寒震えを伴う臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（102.6° F）を生じた。被験者はグレード 2 の全身痛、グレード 1 の嘔吐及びグレード 1 の全身の発汗亢進も生じた。
悪寒を伴う発熱により Day 14 及び 15 に dabrafenib 投与を中断した。プラセボ投与は継続した。Day 14、発熱基本検査を実施した。臨床検査の結果、WBC 数減少（2.8 Gi/L、NR 3.4～10.4 Gi/L）及び総好中球数減少（1.75 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）が認められた。血液培養は陰性であった。尿培養には乳酸桿菌の増殖が認められたが、これは正常とみなされた。被験者はパラセタモール及びイブプロフェンの投与を受けた。悪寒を伴う発熱は Day 15 に回復したと報告された。Day 16 に dabrafenib 投与を再開した。

治験責任医師は、悪寒を伴う発熱が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡
疾患進行により Day 86 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。2013 年 4 月 21 日（Day 103、dabrafenib 及びプラセボの最終投与後 18 日目）、被験者は対象疾患により死亡した。死亡時に持続していた AE は、グレード 2 の関節痛、全身痛（body aches）、多汗症及び発作、並びにグレード 1 の悪心、軟性線維腫、情動不安定、ほてりの悪化、鼻の悪臭、口のいやな味、頭皮圧痛、霧視、うつ病、咳嗽、毛髪脱落の悪化及び喉のうっ血であった。

被験者の状態

- 被験者は 2013 年 1 月 9 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
- dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～13 及び Day 16～86 であった。
- Dabrafenib 投与中断期間（悪寒を伴う発熱による）は、Day 14 及び Day 15 であった。
- 併用状況は次の通り。
- プラセボ 1 日 2 mg で Day 1～86 であった。

疾患進行により Day 87 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。被験者は Day 97 にベバシズマブ、Day 97～99 にテモゾロミドによる新規抗癌剤治療を受けた。Day 103（dabrafenib 及びプラセボの最終投与後 18 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0241（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018383A、Z0018383B、Z0018383C
SAE-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）、発熱（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):	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）、発熱（グレード 2）、発熱（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）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）[a]、発熱（グレード 2）[a]

[a] Dabrafenib のみを中止した。

患者背景

肝臓及び右肺に転移したステージ IV の黒色腫を有する 66 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、高脂血症、酒さ、時折生じる口唇アフタ及び GERD 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、ラタノプロスト点眼液（左眼、週 3 回）、アムロジピン 10 mg 1 日 1 回、アトルバスタチン 10 mg 1 日 1 回、マルチビタミン、オメプラゾール 20 mg 1 日 1 回及びイブプロフェン 200 mg 1 日 1 回（PRN、週 2～3 回）であった。
発熱の初回発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、パラセタモール 1000 mg（午前中）及び 500 mg（その後の日中）（疼痛、悪寒及び発熱用）、臭化イプラトロピウム及び HCTZ であった。
発熱の第 2 回発現時及び ALT 増加の発現時の併用薬（HCTZ を除く過去のすべての併用薬以外）は、ドキュセート（PRN）、メトプロロール 12.5 mg 1 日 2 回、ロラゼパム及び炭酸カルシウム（PRN）であった。プレドニゾン 10 mg 1 日 1 回投与は事象発現の前日に中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 33：血液培養、尿培養、尿検査並びに A 型及び B 型インフルエンザスクリーニングはすべて陰性であった。リンパ球数は 0.4 Gi/L（NR 0.8～4.8 Gi/L）であった。胸部Ｘ線で胸水、浸潤又は肺硬化の所見は認められなかった。
Day 131：血液培養及び尿培養は陰性であった。胸部Ｘ線は特記事項なしであった。
Day 134：肝炎血清検査：B 型肝炎ウイルスコア関連抗原、A 型肝炎ウイルス IgM、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎ウイルス IgG は陰性であった。
Day 135：腹部及び骨盤の CT スキャンの所見は、肝臓内の低吸収域の病巣（おそらく 2013 年 1 月以降サイズが不変の治療済み転移巣）及び前回の検査と比較してやや悪化した脂肪肝であり、腹部又は骨盤に転移の明確な所見は認められなかった。以下の検査結果は陰性であった：エーリキア・シャフェンシス IGG 及び IGM、ヒスト　カプスラーツム抗原、B ブルクドルフ抗体。EBV Q DNA（定量法）、抗平滑筋抗体、CMV DNA 及び HSV 1, 2 DNA は検出されなかった。ANA は 1.40 未満、INR は正常範囲内、好酸球数は 0.0 Gi/L（NR 0～0.3 Gi/L）であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	C 反応性蛋白（NR 0～10 mg/L）
スクリーニング	7.0	4.71	--
Day 8	3.2（NR 4.5～11.5 Gi/L）	2.7（NR 2.3～8.6 Gi/L）	64
Day 29	5.0	3.29	--
Day 33	3.8（NR 4.5～11.5 Gi/L）	3.1 (NR 2.3～8.6 Gi/L)	94
Day 36	5.5	3.29	13.9（NR 0～2.87 mg/L）
Day 54	12.1	9.18	--
Day 63	4.6（NR 4.1～10.9 Gi/L）	3.6（NR 1.7～8.2 Gi/L）	--
Day 64	3.7	1.97	47.4（NR 0～2.87 mg/L）

Day 82	5.1	3.48	--
Day 113	10.5	9.67	--
Day 131	5.4（NR 4.1～10.9 Gi/L）	4.7 (NR 1.7～8.2 Gi/L)	--
Day 134	2.68	2.31	56
Day 136	6.4（NR 4.5～11.5 Gi/L）	5.3（NR 2.3～8.6 Gi/L）	--
Day 141	6.64	4.54	--
Day 148	6.9（NR 4.5～11.5 Gi/L）	4.2（NR 2.3～8.6 Gi/L）	--
Day 157	6.7（NR 4.5～11.5 Gi/L）	4.2（NR 2.3～8.6 Gi/L）	--
Day 166	15.1	13.74	--

	ALT（NR 6～43 IU/L）	AST（NR 11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 35～125 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 μmol/L）
スクリーニング (Day-4)	42	27	88	5
スクリーニング (Day-1)	36	24	88	9
Day 8	46（NR 0～45 IU/L）	44（NR 15～41 IU/L）	91（NR 25～125 IU/L）	8.55（NR 0～17.1 μ mol/L）
Day 29	47	34	137	5
Day 33	57（NR 0～45 IU/L）（1.3 x ULN）	70（NR 15～41 IU/L）（1.7 x ULN）	150（NR 25～125 IU/L）（1.2 x ULN）	10.26（NR 0～17.1 μ mol/L）
Day 36	80（1.9 x ULN）	66（1.8 x ULN）	121	7
Day 54	34	21	110	5
Day 63	35（NR 10～40 IU/L）	39（NR 0～39 IU/L）	135（NR 25～100 IU/L）（1.4 x ULN）	5.13（NR 5.13～20.52 μmol/L）
Day 64	35	36	129	3
Day 82	51（1.2 x ULN）	38	101	5
Day 89	76（NR 0～44 IU/L）（1.7 x ULN）	39（NR 0～40 IU/L）	117（NR 25～160 IU/L）	5.13（NR 0～20.52 μ mol/L）
Day 100	38（NR 0～44 IU/L）	22（NR 0～40 IU/L）	96（NR 25～160 IU/L）	3.42（NR 0～20.52 μ mol/L）
Day 113	79（1.8 x ULN）	35	132	3
Day 131	141（NR 10～40 IU/L）	131（NR 0～39 IU/L）	175（NR 25～100 IU/L）（1.8 x	8.55（NR 5.13～20.52 μmol/L）

	（3.5 x ULN）	（3.4 x ULN）	ULN）	
Day 134	461（10.7 x ULN）	474（13.2 x ULN）	321 （2.6 x ULN）	13.68（NR 0～17.1 μ mol/L） 直接ビリルビン：0.3 mg/dL（NR 0～0.2 mg/dL） （1.5 x ULN）
Day 136	307（NR 0～45 IU/L） （6.8 x ULN）	132（NR 15～41 IU/L） （3.2 x ULN）	218（NR 25～125 IU/L） （1.7 x ULN）	6.84（NR 0～17.1 μ mol/L）
Day 139	400（NR 0～45 IU/L） （8.9 x ULN）	138（NR 15～41 IU/L） （3.4 x ULN）	229（NR 25～125 IU/L） （1.8 x ULN）	6.84（NR 0～17.1 μ mol/L）
Day 141	252（5.9 x ULN）	63（1.8 x ULN）	188（1.5 x ULN）	6.84（NR 0～17.1 μ mol/L）
Day 143	170（NR 10～40 IU/L） （4.3 x ULN）	35（NR 0～39 IU/L）	171（NR 25～100 IU/L） （1.7 x ULN）	8.55（NR 5.13～20.52 μmol/L）
Day 148	73（1.7 x ULN）	24	130	6.84（NR 0～17.1 μ mol/L）
Day 157	34	20	92	8.55（NR 0～17.1 μ mol/L）
Day 163	31	24	87	5
Day 166	35	--	101	7

有害事象の記述：発熱

2013 年 1 月 11 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 33 日目）、被験者は臨床的意義のあるグレード 2 の発熱（39.1°C）を生じて ER を受診した。臨床検査の結果、WBC 数減少（3.8 Gi/L、NR 4.5～11.5 Gi/L）、正常な総好中球数（3.1 Gi/L、NR 2.3～8.6 Gi/L）、リンパ球数減少（0.4 Gi/L、NR 0.8～4.8）及び C 反応性蛋白増加（94 mg/L、NR 0～10 mg/L）が認められた。血液培養、尿培養、尿検査並びに A 型及び B 型インフルエンザスクリーニングはすべて陰性であった。胸部 X 線で胸水、浸潤又は肺硬化の所見は認められなかった。発熱により Day 33 の午前中の投与後に dabrafenib 投与を中止した。Trametinib 投与は継続した。被験者は IV 輸液を受け、パラセタモール、イブプロフェン、プレドニゾン、IV おオンダンセトロン及びプロクロルペラジンの投与を受けた。この日（Day 33）、発熱は回復したと報告された。Day 36、Dabrafenib を 1 日 200 mg に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、発熱
2013 年 4 月 19 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 131 日目）、被験者は臨床的意義のあるグレード 2 の発熱（39.1°C）を生じて ER 外で受診した。これは治験薬投与開始後 4 回目の発熱発現であった。発熱により Day 65 に dabrafenib を 1 日 150 mg に減量した。プレドニゾン 10 mg1 日 1 回投与及びイブプロフェン 400 mg 1 日 2 回は継続し、パラセタモールは 1000 mg 1 日 2 回を 1000 mg 1 日 1 回及び 500 mg 1 日 1 回に減量した。臨床検査の結果、臨床的意義のあるグレード 2 の ALT 増加（3.5 x ULN）、グレード 2 の AST 増加（3.4 x ULN）及びグレード 1 のアルカリホスファターゼ増加（1.8 x ULN）が認められた。
Day 131、被験者はグレード 1 の疲労（Day 60 から持続）、グレード 3 の脱水、グレード 2 の悪心及び嘔吐並びにグレード 1 の悪寒を訴えた。総ビリルビンは正常値範囲内であり、被験者は右上腹部痛、新たな発疹又は肝炎と合致するその他の症状はないと報告した。注目すべき点として、被験者は以前試験中に軽度の間欠性の肝酵素上昇を生じており、これは自己限定的であった。胸部Ｘ線は特記事項なしであり、血液培養及び尿培養は陰性であった。被験者は IV 輸液を受け、プレドニゾン 20 mg 1 日 1 回を処方されて退院した。発熱、嘔吐、悪寒、脱水、悪心及び ALT/AST／アルカリホスファターゼ／直接ビリルビン増加により Day 132 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。肝機能検査値上昇によりパラセタモール及びアトルバスタチンの投与も中止した。イブプロフェン 400 mg 1 日 4 回投与は継続した。
Day 134、被験者は追跡調査のために受診し、悪寒を伴う発熱（体温 39.7°C）が明らかになった。肝機能検査値はこの日がピークであり、ALT は 10.7 x ULN（グレード 3）、AST は 13.2 x ULN（グレード 3）、アルカリホスファターゼは 2.6 x ULN（グレード 2）であった。グレード 1 の総ビリルビン増加（1.5 x ULN）もこの日に報告された。肝炎血清検査（B 型肝炎ウイルスコア関連抗原、A 型肝炎ウイルス IgM、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎ウイルス IgG）は陰性であった。その後、被験者は ALT 増加により入院した。Dabrafenib 及び trametinib の投与は中断したままとした（Day 132 から中断）。被験者は生薬、補完／代替医療、栄養補助食品又は不正薬剤は使用していないと報告した。被験者は過去 1 週間に絶食又は著しい食事の変化を経験していなかった。被験者は飲酒はしないと報告した。被験者はこの事象の 10 日程度前にダニ咬傷を生じたと報告した。ダニ媒介性疾患の検査結果は陰性であった。Day 135、腹部及び骨盤の CT スキャンの所見は、肝臓内の低吸収域の病巣（おそらく 2013 年 1 月以降サイズが不変の治療済み転移巣）及び前回の検査と比較してやや悪化した脂肪肝であり、腹部又は骨盤に転移の明確な所見は認められなかった。以下の検査結果は陰性であった：エーリキア・シャフェンシス IGG 及び IGM、ヒスト　カプスラーツム抗原、B ブルクドルフ抗体。EBV Q DNA（定量法）、抗平滑筋抗体、CMV DNA 及び HSV 1, 2 DNA は検出されなかった。ANA は 1.40 未満、INR は正常値範囲内であった。肝生検は実施されていない。発熱はこの日（Day 135）に回復したと報告され、原因は解明されず、薬剤関連の毒性の可能性はないと思われた。被験者は Day 136 に退院した。退院時、被

験者の ALT は 6.8 x x ULN、AST は 3.2 x x ULN、アルカリホスファターゼは 1.7 x ULN に減少していた。ALT 増加は Day 157 に回復したと報告された。この日、trametinib（単剤）投与を再開した。発熱及び ALT 増加により dabrafenib 投与を中止した。被験者は発熱のためプレドニゾン 10 mg 1 日 1 回投与は継続していたが、イブプロフェンはもう不要であった。

治験責任医師は、発熱及び ALT 増加が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。著しい肝機能検査値上昇はどちらの治験薬にも一般的ではないことから、ALT 増加は発熱及び脱水と関連する可能性があると考えられた。発熱の併発並びにパラセタモール及びアトルバスタチンの併用も肝機能検査値上昇に寄与していた可能性がある。

被験者の状態
被験者は 2012 年 12 月 10 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
服薬状況は次の通り。
・dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～6 及び Day 10～32、
・debrafenib1 日用量 200 mg（発熱により減量）を Day 36～62、
・debrafenib1 日用量 150 mg（発熱により減量）が Day 33 及び Day 65～130、
・debrafenib1 日用量 75 mg（1 回のみ投与）を Day 131。
・Dabrafenib 投与中断期間は、Day 7～9、Day 34～35 及び Day 63～64（発熱による）並びに Day 132（発熱、嘔吐、悪寒、脱水、悪心及び ALT/AST／アルカリホスファターゼ／直接ビリルビン増加による）であった。
併用状況は次の通り。
・trametinib1 日用量 2 mg を Day 1～131 及び Day157～197、
・trametinib1 日用量 1.5 mg（胸／頬／鼻のざ瘡様皮疹により減量）を Day 212 以降
・Trametinib 投与中断期間は、Day 132～156（発熱、嘔吐、悪寒、脱水、悪心及び ALT/AST／アルカリホスファターゼ／直接ビリルビン増加による）及び Day 198～211（胸／頬／鼻のざ瘡様皮疹による）であった。

ALT 増加及び発熱により Day 132 に dabrafenib 投与を中止した。Trametinib 投与は継続した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、アラニンアミノトランスフェラ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、アラニンアミノトランスフェラ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、発熱とトラメチニブ及び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、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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0301（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018315A
SAE-基本語 (グレード):	発熱（グレード 2）、溶血性尿毒症症候群（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）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）
試験中止：	試験参加同意の撤回

患者背景
右大臀筋、右肺及びリンパ節に転移したステージ IV の黒色腫を有する 59 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、季節性アレルギー、高脂血症、喘息、痛風及び複数の黒色腫切除（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、アロプリノール、ロスバスタチン、コルヒチン、フルチカゾン／サルメテロール、モメタゾン、オメプラゾール、ネビボロール及びコエンザイム Q10 であった。
発熱の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、発熱用のイブプロフェン（200 mgPRN）であった。
試験中止時の併用薬（過去のすべての併用薬以外）は、INJ 硫酸マグネシウム及びドクセートであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 94：臨床検査結果は、総ビリルビン 54.7 µmol/L（NR 0～17.1 µmol/L、3.2 x ULN）であった。ウイルス（スワブ検査）及び血液培養は陰性であった。
Day 98：RBC 数は 3.77 Gi/L（NR 4.2～5.6 Gi/L）であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	BUN（NR 1.4～8.6 mmol/L）	クレアチニン（NR 40～119 µmol/L）
スクリーニング	7.9	4.92	8.9	80
Day 29	6.8	3.24	7.9	88

Day 37	6.3	3.21	8.6	88
Day 74	7.7	5.66	8.9	106
Day 81	8.0	5.4	5.4	71
Day 92	6.0	5.13	6.8	97
Day 94	9.9（NR 4～11 Gi/L）	8.5734（NR 非提示）	22.8（NR 2.1～7.1 mmol/L）	451（NR 53～115 µmol/L）
Day 98	9.2（NR 4～11 Gi/L）	6.302（NR 非提示）	12.5（NR 2.1～7.1 mmol/L）	212（NR 53～115 µmol/L）
Day 100	--	--	8.2（NR 2.1～7.1 mmol/L）	203（NR 53～115 µmol/L）
Day 110	--	--	正常（数値データ非提示）	正常（数値データ非提示）

	Hgb（NR 125～170 g/L）	血小板数（NR 140～400 Gi/L）
スクリーニング	165	227
Day 29	156	271
Day 37	159	180
Day 74	138	275
Day 81	135	396
Day 92	153	212
Day 94	--	95（NR 160～400 Gi/L）
Day 98	110（NR 130～170 g/L）	--
Day 110	正常（数値データ非提示）	正常（数値データ非提示）

有害事象の記述：発熱、溶血性尿毒症症候群

被験者は Day 23～29 に重篤でないグレード 1 の発熱を生じた。Day 23 に 1 日のみ dabrafenib 投与を中断し、イブプロフェン 200 mg PRN 投与を開始した。プレドニゾンを Day 44 に開始した。その後、被験者は Day 73～78 に重篤でないグレード 2 の発熱を生じた。発熱の発現時にその他の薬剤は投与しなかったが、Day 73～81 に dabrafenib 投与を中断し、Day 82 に 1 日 200 mg に減量して再開した。

2013 年 1 月 5 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 90 日目）、被験者は再びグレード 2 の悪寒を伴うグレード 2 の発熱（体温データなし）を生じた。Day 90 の投与後に発熱により dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 92 の臨床検査の結果、WBC 数は正常（6.0 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）、総好中球数は正常（5.13 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）、ヘモグロビンは正常（153 g/L、(NR 125～179 g/L)、血小板数も正常（212 Gi/L、NR 140～400 Gi/L）であった。。2 日後（Day 94）、被験者は発熱及びグレード 3 の溶血性尿毒症症候群により入院した。入院時の臨床検査結果は、BUN 22.8 mmol/L（NR 2.1～7.1 mmol/L）、クレアチニン 451 µmol/L（NR 53～115 µmol/L）、血小板数 95 Gi/L（NR 160～400 Gi/L）、総ビリルビン 54.7 µmol/L（NR 0～17.1 µmol/L、3.2 x ULN）であった。ウイルス（スワブ検

査）及び血液培養は陰性であった。Day 98、被験者のヘモグロビンは 110 g/L（NR 130～170 g/L）であった。腎臓専門の顧問委は IV 輸液を勧めた。被験者はドキュセートナトリウム、硫酸マグネシウム及び IV ピペラシリン／タゾバクタムの投与と IV 輸液を受けた。被験者は安定した状態を保っていた。発熱は Day 98 に回復したと報告され、この日に被験者は退院した。Day 100、BUN は 8.2 mmol/L（NR 2.1～7.1 mmol/L）に減少し、クレアチニンは 203 µmol/L（NR 53～115 µmol/L）に減少した。
Day 110 の臨床検査の結果、BUN、クレアチニン、Hgb 及び血小板数は正常であり（具体的な結果は提示されていない）、溶血性尿毒症症候群はこの日に回復したと報告された。生検は実施されていない。

治験責任医師は、発熱及び溶血性尿毒症症候群が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：試験中止
試験中、被験者は治験責任医師が dabrafenib 及び trametinib に関連すると判断した以下の AE を生じた：グレード 1 の悪寒及び発汗（Day 5～39）、グレード 1 の発熱（Day 23～29）、グレード 1 の頭痛（Day 36～37）、グレード 1 の ALT 増加（Day 37～112）、グレード 3 の AST 増加（Day 37～106）、グレード 2 の発熱（Day 73～78）、グレード 2 の悪寒（Day 90～120）、グレード 2 の発熱（Day 90～98）、グレード 1 の羞明（Day 94～98）、グレード 3 のクレアチニン増加（Day 94～97）及びグレード 3 の溶血性尿毒症症候群（Day 94～110）。Day 90 の投与後の発熱により dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。2013 年 3 月 14 日（Day 158、dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 69 日目）、被験者は治験実施計画書で規定された CT スキャンの実施を望まないという理由で試験参加同意を撤回した。試験中止時にグレード 1 のマグネシウム欠乏の AE が回復中であった。

被験者の状態

- 被験者は 2012 年 10 月 8 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
- dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～18、Day 20～22、Day 24～35、Day 37、Day 39～57、Day 59～64、Day 66 及び Day 69～72、
- dabrafenib1 日用量 200 mg（発熱により減量）を Day 82～89）、
- dabrafenib1 日用量 150 mg を Day 19、Day 36、Day 38、Day 58 及び Day 65（1 回のみ投与）並びに Day 67 及び Day 68（被験者の服薬不遵守による）、
- dabrafenib1 日用量 100 mg を Day 90（午前中の投与のみ）であった。
- Dabrafenib 投与中断期間（発熱による）は、Day 19（夕方の投与のみ）、Day 23 及び Day 73～81 であった。
- 併用状況は次の通り。
- trametinib1 日用量 2 mg を Day 1～22 及び Day 24～90 であった。
- Trametinib 投与中断期間（発熱による）は、Day 23 であった。

発熱により Day 91 に治験薬投与を中止した。Day 117、被験者はベムラフェニブによる新規抗癌剤療法を開始した。Day 158（dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 69 日目）、被験者は試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、溶血性尿毒症症候群とトラメチニブ及び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、溶血性尿毒症症候群とトラメチニブ及び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、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0302（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018093A
SAE-基本語 (グレード):	汎血球減少症（グレード 4）、発熱（グレード 3）、悪寒（グレード 1）
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語 (グレード):	発熱（グレード 3）、悪寒（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 3）
試験中止	試験参加同意の撤回

患者背景

脊髄に転移し、リンパ節症を伴うステージ IV の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、高血圧、少量の左胸水、甲状腺機能低下症、心房細動、関節リウマチ、痛風及び高脂血症であった。

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、カルベジロール、レボチロキシン、オメプラゾール、ベラパミル、ロスバスタチン、フレカイニド、ゾルピデム、HCTZ、ジクロフェナク、ロラゼパム、パラセタモール（PRN）及びイブプロフェン（1 錠 PRN、発熱治療用）、アセチルサリチル酸、センナ及びドクセートであった。

発熱及び悪寒の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、ラクツロースであった。

汎血球減少症の発現時の併用薬（過去のすべての併用薬以外）は、プレドニゾン（10 mg 1 日 1 回、発熱予防用）、IV 輸液（PRN）及び INJ ピペラシリン／タゾバクタム（4.5 g 6 時間毎、発熱用）であった。
試験中止時の併用薬は、カルベジロール、オメプラゾール、ベラパミル、ロスバスタチン、フレカイニド、ゾルピデム、HCTZ、ジクロフェナク、ロラゼパム、レボチロキシン、パラセタモール（PRN）及びイブプロフェン（1 錠 PRN、発熱治療用）、アセチルサリチル酸、センナ、ドクセート、ラクツロース、ナプロキセン（PRN）、オンダンセトロン及び人工涙液であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 22：血液培養及び尿培養は陰性であった。
Day 23：臨床検査結果は、Hgb 89 g/L（NR 130～170 g/L）であった。
Day 24：臨床検査結果は、尿中ミオグロビン 149 µg/L（NR 0～28.0 µg/L）であった。
Day 25：臨床検査結果は、Hgb of 85 g/L（NR 130～170 g/L）であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	リンパ球数（NR 0.8～3 Gi/L）	血小板数（NR 130～394 Gi/L）	RBC 数（NR 4.2～5.6 M/µL）
スクリーニング	6.3	4.53	1.06	237	--
Day 8	2.8	2.27	0.38	224	--
Day 22	3.2（NR 4～11 Gi/L）	2.54（NR 非提示）	0.30（NR 非提示）	168 (NR 160～400 Gi/L)	3.9
Day 23	2.1（NR 4～11 Gi/L）	--	--	85（NR 160～400 Gi/L）	--
Day 24	2（NR 4～11 Gi/L）	1.71（NR 非提示）	0.16 （NR 非提示）	69（NR 160～400 Gi/L）	--
Day 25	1.9（NR 4～11 Gi/L）	1.50（NR 非提示）	0.24（NR 非提示）	63（NR 160～400 Gi/L）	2.9
Day 32	3.4	1.84	1.14	303	--
Day 39	2.4（NR 4～11 Gi/L）	1.30（NR 非提示）	0.48（NR 非提示）	274（NR 非提示）	3.7
Day 46	5.8	4.39	0.81	250	--
Day 50	8.8	7.71	0.42	271	--
Day 57	3.4	2.56	0.55	281	--

有害事象の記述：発熱、悪寒、汎血球減少症
2012 年 11 月 30 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 5 日目）、被験者は反復性発熱及びグレード 1 の悪寒を生じた。被験者は Day 1 からイブプロフェン（PRN）及びパラセタ

モール（PRN）の投与を受けていた。Day7 に dabrafenib 投与を 1 回のみ中断した。Day 8、プレドニゾン 10 mg 1 日 1 回を治療レジメンに追加した。発熱は持続し、Day 21 の午前中の投与後に dabrafenib 投与を中断し、Day 22 に trametinib 投与を中断した。Day 22、被験者はグレード 3 の反復性発熱（体温 39.4˚C）及び悪寒により入院した。被験者は疲労、悪心及び嘔吐も訴えた。入院時の血液培養及び尿培養は陰性であった。被験者は IV 輸液を受け、IV バンコマイシン、IV ピペラシリン／タゾバクタム、パラセタモール及びナプロキセンの投与を受けた。Day 23 の臨床検査結果から汎血球減少症が明らかになり、Hgb は 89 g/L（NR 130～170 g/L）、WBC 数は 2.1 Gi/L（NR 3.8～10.7 Gi/L）、血小板数は 85 Gi/L（NR 160～400 Gi/L）であった。Day 24 に発熱は解消した。被験者の血球数は Day 24 に更に減少しており、臨床検査結果は WBC 数が 2 Gi/L（NR 4～11 Gi/L）、総好中球数が 1.71 Gi/L（NR 非提示）、リンパ球数が 0.16 Gi/L（NR 非提示）、血小板数が 69 Gi/L（NR 160～400 Gi/L）であった。Day 25 の臨床検査の結果、グレード 4 の汎血球減少症（WBC 数 1.9 Gi/L、NR 4～11 Gi/L、RBC 数 2.9 M/μL、NR 4.2～5.6 M/μL、血小板数 63 Gi/L、NR 160～400 Gi/L）が明らかになり、これは重篤と判断された。診断検査結果は陰性であり、IV 抗生物質投与を中止した。被験者は安定した状態を保っており、Day 25 に退院した。反復性発熱及び汎血球減少症により dabrafenib 投与は中断したままとした。Day 32 の臨床検査の結果、WBC 数減少（3.4 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）及び総好中球減少（1.84 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）が認められ、血小板数は正常（303 Gi/L、NR 130～394 Gi/L）であった。
汎血球減少症は Day 39 に回復したと報告され、この日に dabrafenib を 1 日 200 mg に減量して再開した。trametinib は標準用量で再開した。持続性の発熱により Day 45 の午前中の投与後に dabrafenib 投与を再び中断し、Day 46 に trametinib 投与を中断した。Day 47 に dabrafenib を 1 日 150 mg に更に減量して再開し、trametinib 投与もこの日に再開した（標準用量）。 Day 46 にプレドニゾン 10 mg 1 日 2 回投与を開始した。Day 50 に発熱及び悪寒が再発し、その後 Day 57 に回復したと報告された。悪寒により dabrafenib 投与を中止し、反復性発熱及び悪寒により trametinib 投与を中止した。

治験責任医師は、発熱、悪寒及び汎血球減少症が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：試験中止
試験中、被験者は治験責任医師が dabrafenib 及び trametinib に関連すると判断した以下の AE を生じた：グレード 3 の反復性発熱及びグレード 1 の悪寒（Day 5～57）グレード 1 の咳嗽（Day 8～39）、グレード 4 の汎血球減少症（Day 23～39）、グレード 1 の咽喉痛（Day 43～56）、グレード 1 の頭痛（Day 48～49）、グレード 1 の悪心及びグレード 1 の嘔吐（Day 53～56）、グレード 1 の咳嗽及びグレード 1 の頭痛（Day 53～59）。
Day 50 に悪寒により dabrafenib 投与を中止し、反復性発熱及び悪寒により trametinib 投与を中止した。2013 年 3 月 14 日（Day 109、dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 61 日目）、被験者は治験実施計画書で規定された CT スキャンの実施を望まないという理由で試験参加同意を撤回した。試験中止時にグレード 1 の霧視の AE が持続していた。

被験者の状態

- 被験者は 2012 年 11 月 26 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。服薬状況は次のとおり。
- dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～6 及び Day 8～20、
- dabrafenib1 日用量 200 mg を Day 39～44（反復性発熱により減量）、
- dabrafenib1 日用量 150 mg を Day 7 及び Day 21（午前中の投与のみ、反復性発熱による）並びに Day 47～49（反復性発熱により減量）、
- dabrafenib1 日用量 100 mg を Day 45（午前中の投与のみ、反復性発熱による）であった。
- Dabrafenib 投与中断期間は、Day 22～38（反復性発熱及び汎血球減少症による）及び Day 46（反復性発熱による）であった。
- 併用状況は次の通り。
- trametinib1 日用量 2 mg を Day 1～21、Day 39～45 及び Day 47～49 であった。
- Trametinib 投与中断期間は、Day 22～38（反復性発熱及び汎血球減少症による）及び Day 46（反復性発熱による）であった。

悪寒により dabrafenib 投与を中止し、反復性発熱及び悪寒により trametinib 投与を中止した（両剤とも Day 50 に中止）。Day 71、ベムラフェニブによる新規抗癌剤療法を開始した。Day 109（dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 61 日目）、被験者は試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、汎血球減少症とトラメチニブ及び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、汎血球減少症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0325（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018836A、Z0018836B
SAE-基本語 (グレード):	基底細胞癌（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）、基底細胞癌（グレード 3）

患者背景
小腸、リンパ節及び肝臓に転移したステージ IV の悪性黒色腫を有する 39 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、異形成母斑症候群、間欠性の疲労、不安、間欠性の腹痛、左下肢リンパ浮腫及び左膝外側の皮膚病巣であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び基底細胞癌の発現時（2 回とも）の併用薬は、大麻及びアルプラゾラムであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 111：薄片生検の結果、左前腕の基底細胞癌（直径 8 mm）が特定された。
Day 230：右腓腹部の後部に基底細胞癌（2 mm　x　7 mm）が特定された。

有害事象の記述：基底細胞癌
2013 年 2 月 12 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 111 日目）、被験者は左前腕に臨床的意義のあるグレード 3 の基底細胞癌（結節型）を生じた。治験薬投与は継続した。被験者は左前腕に病巣（直径 8 mm）を生じて来院した。リドカイン／エピネフリンを投与し、左前腕の薄片生検を実施し、病理検査によって基底細胞癌と確定された。Day 139、リドカイン／エピネフリン及びブピバカインを投与し、広範囲局所切除術を施行した。基底細胞癌の残存の所見は認められなかった。この事象は同日に回復したと報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 又は trametinib により生じたと考えることは合理的でないと判断した。

有害事象の記述:基底細胞癌
2013 年 6 月 11 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 230 日目）、被験者は右腓腹部に臨床的意義のあるグレード 3 の基底細胞癌（結節型）を生じた。治験薬投与は継続した。被験者は右腓腹部に病巣（2 mm　x　7 mm）を生じて来院し、病理検査によって基底細胞癌と確定された。Day 251、リドカイン／エピネフリンを投与し、広範囲局所切除術を施行した。基底細胞癌の残存の所見は認められなかった。この事象は同日に回復したと報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 又は trametinib により生じたと考えることは合理的でないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 25 日に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～32、Day 36～122、Day 124～135、Day 137～144、Day 146～178、Day 180～193、Day 195～226、Day 231～244、Day 246～250、Day 252～267、Day 269～277、Day 279～281 及び Day 283 以降、
・dabrafenib1 日用量 225 mg（被験者の服薬不遵守による）を Day 282、
・dabrafenib1 日用量 150 mg（1 回のみ投与、服薬不遵守又は被験者の治験薬の使い切りによる）を Day 35、Day 123、Day 136、Day 145、Day 179、Day 194、Day 230、Day 245、Day 251、Day 268 及び Day 278 であった。
・併用状況は次の通り。
・trametinib1 日用量 2 mg を Day 1～31、Day 35～135、Day 137～162、Day 164～226、Day 231～267 及び Day 269 以降であった。
・Day 32～34（被験者の治験薬の使い切りによる）、Day 136 及び Day 163（被験者の服薬不遵守による）、Day 227～230（被験者の治験薬の使い切りによる）、並びに Day 268（被験者の服薬不遵守による）に trametinib の飲み忘れがあった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、基底細胞癌とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0343（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018316A、Z0018316B
SAE-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 2）、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 3）、血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 3）、悪寒（グレード 1）、浮動性めまい（グレード 1）、疲労（グレード 2）、悪心（グレード 2）、発熱（グレード 2）、振戦（グレード 1）、嘔吐（グレード 1）、上腹部痛（グレード 1）
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 2）、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3）、血中アルカリホスファターゼ増加（グレード3）、発熱（グレード2）
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2）、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3）、血中アルカリホスファターゼ増加（グレード3）、発熱（グレード2）
試験中止	試験参加同意の撤回

患者背景
胸壁及びリンパ節に転移したステージIVの表在拡大型黒色腫を有する72歳の白人女性。肝転移はなかった。

関連病歴
ベースラインにおける関連する病歴は、高血圧、高コレステロール、左側胸痛及び慢性疲労であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び試験中止時の併用薬は、シンバスタチン、フルオキセチン、アセチルサリチル酸、トラゾドン、リシノプリル、HCTZ、ラニチジン、イブプロフェン及びパラセタモールであった。
発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疲労、右下肢の振戦及び浮動性めまいの発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、メトクロプラミド及びプロクロルペラジンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 77：C反応性蛋白は69.5 mg/L（NR 0～2.87 mg/L）であった。
Day 79：インフルエンザ迅速検査結果は陰性であった。
入院中：腹部のCTスキャン及び超音波検査を実施した結果、胆嚢周囲液貯留及び／又は胆嚢周囲液貯留の所見を伴わない胆嚢壁肥厚が認められ、マーフィー徴候は陰性であった。

	ALT（NR 7～30 IU/L）	AST（NR 9～32 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 30～100 IU/L）	総ビリルビン（NR 0～17.1 µmol/L）
スクリーニング	20（NR 6～32 IU/L）	22（NR 9～34 IU/L）	94（NR 35～123 IU/L）	5（NR 3～21 µmol/L）
Day 8	28	45（1.4 x ULN）	104	3.42
Day 27	20（NR 6～32 IU/L）	25（NR 9～34 IU/L）	124（NR 35～123 IU/L）	5（NR 3～21 µmol/L）
Day 55	25（NR 6～32	59（NR 9～34	149（NR 35～123	7（NR 3～21

	IU/L）	IU/L）（1.7 x ULN）	IU/L）（1.2 x ULN）	μmol/L）
Day 77	56（1.9 x ULN）	111（3.5 x ULN）	160（1.6 x ULN）	5.13
Day 79	171（5.7 x ULN）	386（12.1 x ULN）	382（3.8 x ULN）	17.1
Day 83	81（2.7 x ULN）	167（5.2 x ULN）	781（7.8 x x ULN）	--
Day 85	159（5.3 x ULN）	315（9.8 x ULN）	1147（11.5 x ULN）	51.3（3 x ULN）
Day 86	45（1.5 x ULN）	51（1.6 x ULN）	624（6.2 x ULN）	--
Day 90	45（1.5 x ULN）	51（1.6 x ULN）	624（6.2 x ULN）	15.39

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	7.52	4.51
Day 8	6.5（NR 4.5～11 Gi/L）	2.8（NR 1.8～7.7 Gi/L）
Day 27	3.1	1.55
Day 55	7.89	5.42
Day 77	3.87	2.98
Day 79	5.1（NR 4.5～11 Gi/L）	3.85（NR 1.8～7.7 Gi/L）
Day 90	10.3（NR 4.5～11 Gi/L）	6.88（NR 1.8～7.7 Gi/L）

有害事象の記述：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、悪寒、浮動性めまい、疲労、悪心、発熱、振戦、嘔吐、上腹部痛

2013 年 1 月 8 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 76 日目）、被験者は臨床的意義のあるグレード 2 の間欠熱（39.4°C）、グレード 1 の悪寒、グレード 2 の悪心、グレード 1 の嘔吐、グレード 2 の疲労、グレード 1 の右下肢の振戦及びグレード 1 の浮動性めまいを生じた。被験者はこの日に ER を受診した。臨床検査結果は特記事項なしであり、被験者は ER から退室した。これらの事象により Day 76 の投与後に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。被験者は症状の持続によりこの日に治験施設に来院した。被験者は IV 輸液を受け、オンダンセトロン PRN（Day 77～84）及びパラセタモール 1000 mg（Day 77）の投与を受けた。メトクロプラミド及びプロクロルペラジンの投与を Day 77 に中止した。Day 79、被験者は再来院し、悪寒、咳嗽、悪心、嘔吐及び激しい疲労を引き続き訴えた。この日の臨床検査の結果、臨床的意義のあるグレード 2 の ALT 増加（5.7 x ULN）、グレード 3 の AST 増加（12.1 x ULN）及びグレード 3 のアルカリホスファターゼ増加（3.8 x ULN）が明らかになった。総ビリルビンは ULN であった。

インフルエンザ（A 型及び B 型）迅速検査を実施した結果、陰性と推定された。Day 79、被験者はロラゼパムの投与を受けた。その後、被験者はこれらの事象により Day 79 に入院し

た。入院時の体温は 40°C であった。被験者は Day 79 にグレード 1 の右上腹部痛も訴えた。Day 81 までは被験者は低グレードの発熱しか生じていなかった。悪心は改善したが、悪寒は持続していた。被験者は Day 81～83 に IV セホキシチン投与を受けた。被験者は妊娠していなかった。被験者は生薬、補完／代替医療、栄養補助食品又は不正薬剤は使用していないと報告した。被験者は過去 1 週間に絶食又は著しい食事の変化を経験していなかった。被験者は飲酒はしないと報告した。被験者に肝疾患の医学的症状はなく、薬剤関連の肝疾患症状はなく、その他の肝疾患症状もなかった。肝生検は実施されていない。腹部の CT スキャン及び超音波検査を実施した結果、胆嚢周囲液貯留及び／又は胆嚢周囲液貯留の所見を伴わない胆嚢壁肥厚が認められ、マーフィー徴候は陰性であった。外科の顧問医は、これらの所見は胆嚢炎に符合するものではなく外科的介入は不要であると判断した。間欠熱、悪寒、悪心及び嘔吐は Day 84 に回復したと報告され、上腹部痛は Day 86 に回復したと報告された。被験者は Day 86 に退院した。Day 90、被験者の肝機能検査値は改善しており、ALT は 1.5 x ULN、AST は 1.6 x ULN、アルカリホスファターゼは 6.2 x ULN であった。ALT 増加、AST 増加及び右下肢の振戦はこの日に回復したと報告された。その後、間欠熱、ALT 増加、AST 増加及びアルカリホスファターゼ増加により dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。アルカリホスファターゼ増加は Day 125 に回復したと報告された。疲労及び浮動性めまいは持続していた。退院後、被験者は状態がかなり改善したと報告し、悪心及び／又は発熱はないと報告した。被験者は十分に食事をとっていた。

治験責任医師は、発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疲労、右下肢の振戦、浮動性めまい及び右上腹部痛が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。ALT 増加、AST 増加及びアルカリホスファターゼ増加は dabrafenib 又は trametinib に関連していなかったが、これらの増加の明確な原因は解明されていない。

有害事象の記述：試験中止
試験中、被験者は治験責任医師が dabrafenib 及び trametinib に関連すると判断した以下の AE を生じた：グレード 2 の疲労（Day 2～26 及び Day 76 以降）、グレード 2 の悪心（Day 2～10、Day 35～37 及び Day 76～84）、グレード 2 の腹痛（Day 2～10）、グレード 1 の食欲減退（Day 2～13）、グレード 2 の胸やけ／逆流の悪化（Day 3～13）、グレード 1 の嘔吐（Day 4～10 及び Day 76～84）、グレード 1 の頭痛（Day 5～7 及び Day 13～27）、グレード 1 の下痢及びグレード 2 の頭痛の悪化（Day 7～10）、グレード 1 の AST 増加（Day 8～27）、グレード 1 の寝汗（Day 8～13）、グレード 1 の悪心（Day 11～34 及び Day 50～55）、グレード 1 の嘔吐（Day 35～37 及び Day 50～55）、グレード 1 の踵の疼痛（Day 35～37）、グレード 1 の食欲不振（Day 45～86）、グレード 1 の間欠熱及びグレード 1 の悪寒（Day 76～84）、グレード 1 の右下肢の振戦（Day 76～90）、グレード 1 の浮動性めまい（Day 76 以降）並びにグレード 1 の上腹部痛（Day 79～86）。2013 年 5 月 7 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 195 日目）、被験者は別の治療選択肢を試みたいという理由で試験参加同意を撤回した。

試験中止時に持続していたAEは、グレード2の疲労並びにグレード1の咳嗽、尿失禁、浮動性めまい、背部のそう痒症、呼吸器のうっ血、嗄声及び鼻漏であった。.

被験者の状態
被験者は2012年10月25日（Day 1）にdabrafenib及びtrametinibの初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・dabrafenib1日用量300 mgをDay 1～6、
・dabrafenib1日用量200 mg（疲労、悪心、腹痛、食欲減退、胸やけ／逆流の悪化、嘔吐、咳嗽、頭痛、下痢及びAST増加により減量）をDay 13～50及びDay 55-76であった。
・Dabrafenib投与中断期間は、Day 7～12（疲労、悪心、腹痛、食欲減退、胸やけ／逆流の悪化、嘔吐、咳嗽、頭痛、下痢及びAST増加による）、Day 51～54（悪心及び嘔吐による）及びDay 77（悪寒、悪心、嘔吐、疲労、右下肢の振戦及び浮動性めまいによる）であった。
・併用状況は次の通り。
・trametinib1日用量2 mgをDay 1～6、
・tramatinib1日用量1.5 mg（疲労、悪心、腹痛、食欲減退、胸やけ／逆流の悪化、嘔吐、咳嗽、頭痛、下痢及びAST増加により減量）をDay 13～50及びDay 55～76であった。
・Trametinib投与中断期間は、Day 7～12（疲労、悪心、腹痛、食欲減退、胸やけ／逆流の悪化、嘔吐、咳嗽、頭痛、下痢及びAST増加による）、Day 51～54（悪心及び嘔吐による）及びDay 77（悪寒、悪心、嘔吐、疲労、右下肢の振戦及び浮動性めまいによる）であった。

間欠熱、ALT増加、AST増加及びアルカリホスファターゼ増加により治験薬投与を中止した。Day 195（dabrafenib及びtrametinibの最終投与後120日目）、被験者は試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、振戦とトラメチニブ及び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、振戦とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒とトラメチニブとの因果関係はないと考える。
　治験責任医師は、上腹部痛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、上腹部痛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、悪寒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、上腹部痛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、浮動性めまい、疲労、悪心、発熱及び嘔吐とトラメチニブ及び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、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及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0503（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017448A、Z0017448C
SAE-基本語 (グレード):	発熱（グレード 2）、ぶどう膜炎（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）、ぶどう膜炎（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):	発熱（グレード 1）、嘔吐（グレード 2）

患者背景
右腕に転移し、左大腿部皮下結節を伴うステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 41 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、季節性アレルギー、酒さ、鼻の膿疱及び間欠性の筋肉痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ロラタジン及びイブプロフェンであった。
ぶどう膜炎の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、外用ヒドロコルチゾン、ジフェンヒドラミン（PRN）及び水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウムであった。
発熱の発現時の併用薬は、パントプラゾール、オンダンセトロン、x デキスブロムフェニルアミン／プソイドエフェドリン、ジメンヒドリナート及びラクツロースであった。
治験薬の投与中止に至った嘔吐及び発熱の発現時の併用薬は、ロラタジン、イブプロフェン、外用ヒドロコルチゾン、ジフェンヒドラミン（PRN）、水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウム、x デキスブロムフェニルアミン／プソイドエフェドリン、ジメンヒドリナート、プレドニゾン、オンダンセトロン、ラクツロース、エスシタロプラム及びゾピクロンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 53 の眼科検査所見は、両眼視力が 20/40、右眼にピンホールで 20/30 であった。細隙灯検査の結果、角膜は透明で前房に中型の retrokeratotic precipitate レトロ角化症沈殿物が若干

認められた。両眼に中型～大型の炎症があった。右眼に虹彩後癒着が認められた。前部硝子体に若干の細胞充実性が認められたが、これが中間部ぶどう膜炎であるかどうかの判定は困難であった。
Day 201：全血球数、電解質、腎機能、尿検査及び胸部X線は正常であった。血液培養及び尿培養は陰性であった。

	視力（L/R）	間接眼底鏡検査（L/R）	視野（L/R）
スクリーニング	20/30、20/20	異常、視力に影響；正常値範囲内	異常、視力に影響；異常、視力に影響
Day 26	20/30、20/20	異常、視力に影響：正常値範囲内	異常、視力に影響；異常、視力に影響
Day 50	20/40、20/40	--	--
Day 59	20/40、20/40	--	--
Day 64	20/60、20/30	--	--
Day 85	20/30、20/25	--	--

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	8.1	6.44
Day 29	8.6（NR 4～11 Gi/L）	6.3（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 31	7.8	5.06
Day 59	6.3	4.8
Day 85	12.6	11.6
Day 115	5.1	3.88
Day 171	4.1	2.76
Day 183	4.3	3.64
Day 199	4.2（NR 4～11 Gi/L）	3.1（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 204	4.3	2.4
Day 225	4.6	3.91
Day 255	6.2	4.87
Day 269	5.7	4.36

有害事象の記述：ぶどう膜炎
疲労、食欲不振及び間欠性の悪寒により Day 51 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中断した。2012 年 10 月 18 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 53 日目）、被験者は光線過敏症及び「かすみ目」を訴えた。両眼視力は 20/40 であり、右眼にピンホールで 20/30 であった。角膜は透明で前房に中型の retrokeratotic precipitate レトロ角化症沈殿物が若干認められた。両眼に中型～大型の炎症があった。右眼に虹彩後癒着が認められた。前部硝子体に若干の細胞充実性が認められたが、これが中間部ぶどう膜炎であるかどうかの判定は困難であった。Day 55 に dabrafenib（1 日 200 mg に減量）及びプラセボの投与を再開した。Day 59、

視覚症状が持続していたため、被験者は眼科での診察を受けた。この日、被験者は臨床的に重要なグレード 2 のぶどう膜炎と診断された。ぶどう膜炎により Day 60 に治験薬投与を中断した。被験者はプレドニゾロン点眼液の 3 時間毎 5 日間投与を受けた。Day 64、被験者は再び眼科医による診察を受けた。症状は改善していたが、依然としてぶどう膜炎の所見が認められた。治験薬投与は Day 68 まで中断し、この日に dabrafenib（1 日 200 mg）及びプラセボ 1 日 1.5 mg）の投与を再開した。被験者はプレドニゾロン点眼液の投与を継続した。Day 85、被験者は再び眼科医による診察を受けた。ぶどう膜炎はこの日に回復したと報告された。

治験責任医師は、ぶどう膜炎が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱
悪心及び間欠性の嘔吐により Day 172 以降 dabrafenib 及びプラセボの投与を中断していた。Day 199、被験者は皮膚そう痒症及び寝汗を生じた。被験者はこの日の夕方の投与から dabrafenib（1 日 200 mg）の投与を再開した。 プラセボ（1.5 mg）の投与を Day 200 に再開した。2013 年 3 月 15 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 201 日目）、被験者は臨床的意義のあるグレード 2 の発熱により入院した（体温は 38.6˚C～39.3˚C と報告された）。被験者は腎臓／骨盤痛（速やかに回復）も訴え、グレード 1 の悪寒及びグレード 1 の胃不快感も訴えた。プレドニゾンを 1 日 10 mg から 1 日 15 mg に増量し、イブプロフェン 400 mg を服用し、最寄りの ER を受診するように被験者に指示した。来院時に発熱はなく、被験者は心臓、呼吸器又は消化管の症状はないと報告した。全血球数、電解質、腎機能、尿検査及び胸部X線は特記事項なしであった。血液培養及び尿培養は陰性であった。身体所見は特記事項なしであったが、被験者は観察のために入院した。発熱は同日（Day 201）に回復したと報告され、被験者は Day 202 に退院した。発熱により Day 202 及び 203 に dabrafenib 投与を中断した。プラセボ投与は継続した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱、嘔吐
2013 年 5 月 15 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 262 日目）、被験者はグレード 1 の発熱（体温データ非提示）及びグレード 2 の嘔吐を生じ、これらの事象により Day 263 に治験薬投与を中止した。被験者はグレード 1 の間欠性の動悸及びグレード 1 の胃不調も訴えた。嘔吐は同日（Day 262）に回復したと報告され、発熱は Day 263 に回復した。

治験責任医師は、発熱及び嘔吐が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態

被験者は 2012 年 8 月 27 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボに初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～10 及び Day 32～49、
・dabrafenib1 日用量 200 mg を Day 16～28（斑状丘疹状皮疹により減量）、Day 55～59（疲労、食欲不振及び間欠性の悪寒により減量）、Day 68～79（ぶどう膜炎により減量）、Day 81～83、Day 85～92、Day 94～170、Day 200、Day 205～217 及び Day 220～262、
・dabrafenib1 日用量 150 mg を Day 11、Day 31 及び Day 50、
・dabrafenib1 日用量 100 mg を Day 15、Day 29、Day 80、Day 93、Day 171、Day 199、Day 201 及び Day 204 であった。
・Dabrafenib 飲み忘れ／中断期間は、Day 12～14（斑状丘疹状皮疹による）、Day 30（悪心、間欠性の嘔吐、間欠性の悪寒及び胃痙攣による）、Day 51～54（疲労、食欲不振及び間欠性の悪寒による）、Day 60～67（ぶどう膜炎による）、Day 84（被験者の服薬不遵守による）、Day 172～198（悪心及び間欠性の嘔吐による）、Day 202～203（発熱による）並びに Day 218～219（被験者の服薬不遵守による）であった。
・併用状況は次の通り。
・プラセボ 1 日 2 mg を Days 1～11、Day 32～50 及び Day 55～59、
・プラセボ 1 日 1.5 mg（斑状丘疹状皮疹による）を Day 16～29、Day 68～79、Day 81～83、Day 85～171、Day 200～217 及び Day 220～263 であった。
・プラセボ飲み忘れ／中断期間は、Day 12～15（斑状丘疹状皮疹による）、Day 30～31（悪心、間欠性の嘔吐、間欠性の悪寒及び胃痙攣による）、Day 51～54（疲労、食欲不振及び間欠性の悪寒による）、Day 60～67（ぶどう膜炎による）、Day 80 及び 84（被験者の服薬不遵守による）、Day 172～199（悪心及び間欠性の嘔吐による）並びに Day 218～219（被験者の服薬不遵守による）であった。

発熱及び嘔吐により Day 264 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱、ぶどう膜炎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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0511（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0021010A
SAE-基本語 (グレード):	前立腺癌（グレード 3）
注目すべき有害事象-基本語 (グレード):	前立腺癌（グレード 3）

患者背景
左胸壁、両肺、両側副腎、左胸筋結節及び左胸筋下結節に転移しているステージ IV の結節性黒色腫を有する 66 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、三尖弁逆流、短期記憶欠損、間欠性の右腰部不快感、間欠性の発汗及び疲労であった。

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、ビタミン D、ビタミン B、カルシウム／マグネシウム／ビタミン D3 及びミルタザピンであった。
前立腺癌の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、眼潤滑剤、人工唾液、TP クロトリマゾール及びシプロ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
試験開始前（2012 年 3 月 22 日）：被験者の PSA 値は 5.66 µg/L であった。
Day 280：被験者の PSA 値は 11.6 µg/L であった。
Day 330：前立腺生検の結果、腺癌の微小病巣を伴うグリーソン 6 の前立腺癌が明らかになった。

有害事象の記述
被験者の PSA 値は試験開始前（2012 年 3 月 22 日）の 5.66 µg/L から Day 280 には 11.6 µg/L に上昇した。被験者は泌尿器科医の診察を受け、そこで前立腺の生検を実施した。2013 年 8 月 7 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 330 日目）、被験者は臨床的意義のあるグレード 3 の前立腺癌と診断された。治験薬投与は継続した。前立腺生検の結果、腺癌の微小病巣を伴うグリーソン 6 の前立腺癌が明らかになった。治療計画は、低容積の低悪性度前立腺癌の能動的サーベイランスであった。前立腺癌の治療は行なわれず、KRAS 突然変異検査は実施されていない。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で前立腺癌は持続していた。

治験責任医師は、前立腺癌が dabrafenib 及び trametinib により生じたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 9 月 12 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・dabrafenib1 日用量 300 mg が Day 1～112、Day 133～328 及び Day 331 以降、
・dabrafenib1 日用量 150 mg を Day 119（発熱による）並びに Day 120 及び Day 329（被験者の服薬不遵守による）であった。

・Dabrafenib 飲み忘れ／中断期間は、Day 113～118（発熱による）、Day 121～132（歯科医からの指示による）及び Day 330（被験者の服薬不遵守による）であった。
・併用状況は次の通り。
・trametinib1 日用量 2 mg を Day 1～112、Day 120、Day 133～329 及び Day 331 以降であった。
・Trametinib 飲み忘れ／中断期間は、Day 113～119（発熱による）、Day 121～132（歯科医からの指示による）及び Day 330（被験者の服薬不遵守による）であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、前立腺癌とトラメチニブ及び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、前立腺癌とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	0543（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0020045A
SAE-基本語 (グレード):	発熱性好中球減少症（グレード 3）、悪寒（グレード 1）

患者背景
骨に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 68 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、神経根切断（既往）並びに右足首の黒色腫切除、右鼡径部切開及びポリープ（位置不明）切除であった。

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なかった。
悪寒及び発熱性好中球減少症の発現時の併用薬は、クロナゼパム、ジフェンヒドラミン、ナプロキセン、プロクロルペラジン及び 10%尿素クリームであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 278：胸部Ｘ線結果は正常であった。尿培養でわずかな微生物増殖が認められた。
Day 281：血液培養は陰性であった。
Day 286：尿培養は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	血小板数（NR 130～394 Gi/L）
スクリーニング	4.0	1.93	297
Day 22	4.9	3.12	358
Day 57	4.3	2.15	405
Day 85	4.4	3.08	363
Day 113	4.6（NR 4.0～11.0 Gi/L）	2.5（NR 1.8～7.5 Gi/L）	307（NR 150～400 Gi/L）
Day 142	4.6	2.43	386
Day 170	4.3（NR 4.0～11.0 Gi/L）	2.2（NR 1.8～7.5 Gi/L）	246（NR 150～400 Gi/L）
Day 198	6.8	4.27	271
Day 226	4.5	2.69	284
Day 254	4.2	2.08	311
Day 277	1.5（NR 4.0～11.0 Gi/L）	1.2（NR 1.8～7.5 Gi/L）	89（NR 150～400 Gi/L）
Day 279	1.2（NR 4.0～11.0 Gi/L）	0.6（NR 1.8～7.5 Gi/L）	81（NR 150～400 Gi/L）
Day 289	11.0	2.42	--
Day 307	3.1（NR 4.0～11.0 Gi/L）	0.8（NR 1.8～7.5 Gi/L）	211（NR 150～400 Gi/L）
Day 315	5.2（NR 4.0～11.0 Gi/L）	2.8（NR 1.8～7.5 Gi/L）	205（NR 150～400 Gi/L）
Day 345	2.6	1.06	257

有害事象の記述

2013 年 6 月 9 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 277 日目）、被験者はグレード 3 の発熱性好中球減少症（体温 39.0˚C、好中球数 1.2 Gi/L、NR 1.8～7.5）及びグレード 1 の悪寒により入院した。臨床検査の結果、グレード 1 の血小板減少症（血小板数 89 Gi/L、NR 150～400）も明らかになった。悪寒、発熱性好中球減少症及び血小板減少症により治験薬投与を中断した。Day 289 に被験者に生じた背部痛及びリンパ球数増加も投与中止の原因であった。被験者はシプロフロキサシン、エノキサパリン及びピペラシリン／タゾバクタムの投与を受けた。Day 278 の胸部X線結果は正常であり、尿培養でわずかな微生物増殖が認められた。Day 279 の被験者の体温は 36.9˚C であり、WBC 数は 1.2 Gi/L（NR 4.0～11.0)、好中球数は 0.6 Gi/L（NR 1.8～7.5）、血小板数は 81 Gi/L（NR 150～400）であった。被験者は Day 287 に退院し、外来患者として追跡調査を受けた。発熱はなく（体温データなし）、好中球数は変動していたが徐々に増加していた。発熱は Day 277 に回復したと報告され、発熱性好中球減少症は Day 315 に回復したと報告された（好中球数 2.8 Gi/L、NR 1.8～7.5）。発熱性

好中球減少症及び血小板減少症により dabrafenib 及びプラセボを減量して再開した（dabrafenib 1 日 200 mg、プラセボ 1 日 1.5 mg）。

治験責任医師は、悪寒及び発熱性好中球減少症が dabrafenib 及びプラセボにより生じたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 9 月 6 日に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・dabrafenib1 日用量 300 mg を Day 1～276、
・dabrafenib1 日用量 200 mg（発熱性好中球減少症及び血小板減少症により減量）を Day 315 以降であった。
・Dabrafenib 投与中断期間は、Day 277～314（悪寒、発熱性好中球減少症、血小板減少症、背部痛及びリンパ球数増加による）であった。
・併用状況は次の通り。
・プラセボ 1 日 2 mg を Day 1～276、
・プラセボ 1 日 1.5 mg（発熱性好中球減少症及び血小板減少症により減量）を Day 315 以降であった。
・プラセボ投与中断期間は、Days 277～314（悪寒、発熱性好中球減少症、血小板減少症、背部痛及びリンパ球数増加による）であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、発熱性好中球減少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、発熱性好中球減少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、悪寒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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1012（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017543A、Z0017543B、Z0017543C
SAE-基本語 (グレード):	悪寒（グレード 2）、悪寒（グレード 2）、多汗症（グレード 2）、多汗症（グレード 2）、低血糖症（グレード 3）、発熱（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 2）発熱（グレード 2）、高血糖（グレード 3）

患者背景
肺及び左乳房に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 65 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、糖尿病及び高脂血症であった。

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発熱、悪寒及び発汗の初回発現時の併用薬は、メトホルミン／シタグリプチン、アムロジピン／バルサルタン、レパグリニド、アセチルサリチル酸、フェノフィブラート、オメプラゾール及びインスリン グラルギンであった。
低血糖症の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、パラセタモール及び metamizole であった。
発熱、悪寒及び発汗の第 2 回発現時の併用薬は、メトホルミン／シタグリプチン（Day 54 に投与中止）以外はベースラインと同じであった。
高血糖の発現時の併用薬は、レパグリニド（2 mg 12 時間毎）、アムロジピン／バルサルタン、アセチルサリチル酸、フェノフィブラート、オメプラゾール、インスリン グラルギン、フルオロメトロン、パラセタモール（PRN）及びバラシクロビルであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 24：胸部 X 線結果は正常であった。この日に採取した血液培養及び尿培養も正常であった。
Day 28：末梢血中グルコースは 25 mg/dL であり、血清グルコースは 37 mg/dL（NR 80～110 mg/dL）であった。
Day 31：末梢血中グルコースは 191 mg/dL であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	5.0	2.98
Day 25	6.2	4.56
Day 28	6.9	5.8
Day 53	9.4	5.95
Day 75	6.3	4.01
Day 83	6.6	3.85

	グルコース（NR 3.9～5.6 mmol/L）
スクリーニング	11.7
Day 25	4.7

Day 28	2.1（NR 4.4～6.1 mmol/L）
Day 31	10.6（NR 4.4～6.1 mmol/L）
Day 75	8.5
Day 83	13
Day 112	14.5
Day 138	10.6
Day 168	5.2
Day 195	6.8
Day 223	11.5
Day 250	10.2
Day 278	11
Day 284	14.7

有害事象の記述：悪寒、多汗症及び発熱（初回）
2012 年 10 月 28 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 23 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（＞39°C）、グレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発汗を生じた。発熱、悪寒及び発汗により Day 24 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 24 の胸部 X 線検査は正常であった。この日に採取した血液培養及び尿培養も正常であった。Day 25 の臨床検査の結果、WBC 数は正常（6.2 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）、総好中球数も正常（4.56 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）であった。被験者はパラセタモール、metamizole 及びアモキシシリン／クラブラン酸の投与を受けた。悪寒は Day 27 に回復したと報告され、発熱は Day 29 に回復したと報告され、発汗は Day 32 に回復したと報告された。Day 46 に dabrafenib 及び trametinib を減量して再開した（dabrafenib 1 日 150 mg、trametinib 1 日 1 mg）。

治験責任医師は、発熱、悪寒及び発汗が dabrafenib 及び trametinib 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：低血糖症
2012 年 11 月 2 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 28 日目、両治験薬の投与中断中）（上の有害事象の記述）を参照、被験者は生命を脅かすグレード 3 の低血糖症を生じた。この日の被験者の末梢血中グルコースは 25 mg/dL であった。採血を実施し、血清グルコースは 37 mg/dL（NR 80～110 mg/dL）であった。低血糖症は Day 31 に回復したと報告された。この日の被験者の末梢血中グルコースは 191 mg/dL であった。被験者の糖尿病薬物療法レジメンに変更はなかった。Day 46 に dabrafenib 及び trametinib を減量して再開した（dabrafenib 1 日 150 mg、trametinib 1 日 1 mg）。Day 54 にメトホルミン／シタグリプチン投与を中止した。

治験責任医師は、低血糖症が dabrafenib 又は trametinib 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：悪寒、多汗症及び発熱（第 2 回）
2012 年 12 月 16 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 72 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（39.9°C）、グレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発汗を生じた。発熱、悪寒及び発汗により Day 73 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。被験者はパラセタモール 1000 mg（PRN）投与を受けた。発熱、悪寒及び発汗は Day 76 に回復したと報告された。発熱予防用にパラセタモール 500 mg（PRN）投与を継続した。Dabrafenib（1 日 150 mg）及び trametinib（1 日 1 mg）の投与を Day 83 に再開した。

治験責任医師は、発熱、悪寒及び発汗が dabrafenib 及び trametinib 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：高血糖
2012 年 12 月 27 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 83 日目）の臨床検査の結果、グレード 2 の高血糖（13 mmol/L、NR 3.9～5.6 mmol/L）が明らかになった。Day 112、グルコースは 14.5 mmol/L（グレード 3）に上昇した。被験者の糖尿病薬物療法レジメンに変更はなかった。Dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。高血糖は持続していた。

治験責任医師は、高血糖が dabrafenib 又は trametinib 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 2012 年 10 月 6 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～23、
- 1 日用量 200 mg（発熱、悪寒及び発汗の回復後）が Day 115～147 及び Day 232～282、
- 1 日用量 150 mg（発熱、悪寒及び発汗により減量）が Day 46～72、Day 83～114 及び Day 196-217、
- 1 日用量 100 mg（発熱により減量）が Day 149 であった。
- 投与中断期間は、Day 24～45 及び Day 73～82（発熱、悪寒及び発汗による）、Day 148 及び Day 150～195（発熱による）並びに Day 218～231（白内障手術による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～23、
- 1 日用量 1 mg（発熱、悪寒及び発汗により減量）が Day 46～72、Day 83～147、Day 149、Day 158～171、Day 174～217 及び Day 232～282 であった。
- 投与中断期間は、Day 24～45 及び Day 73～82（発熱、悪寒及び発汗による）、Day 148 及び Day 150～157（発熱による）、Day 172～173（ざ瘡様皮疹による）並びに Day 218～231（白内障手術による）であった。

疾患進行により Day 283 に治験薬投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱及び多汗症とトラメチニブ及び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、低血糖及び高血糖とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1015（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018737A
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）

患者背景
肝臓、両肺及び胆嚢に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 31 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
ベースライン又は発熱の発現時の併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：血液培養及び尿培養は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L)	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	6.2	4.66
Day 26	5.8	3.44
Day 56	3.3	1.91

Day 57	2.8	0.84
Day 84	4.5（NR 4～11 Gi/L）	2.22（NR 1.7～7.5 Gi/L）
Day 112	4.0	2.4
Day 140	4.6	2.56

有害事象の記述
2013 年 2 月 14 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 56 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 1 の発熱（37.1˚C～38.3˚C）及びグレード 1 の悪寒を生じた。その他のバイタルサインは、心拍数が 90 bpm、血圧が 130/82 mmHg であった。Day 56 の臨床検査の結果、WBC 数減少（3.3 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）及び総好中球減少（1.91 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）が認められた。血液培養及び尿培養は陰性であった。被験者は IV パラセタモール、IV メトクロプラミド及び IV 塩化ナトリウムの投与を受けた。発熱及び悪寒により Day 56 の午前中の投与後に dabrafenib 投与を中断した。Trametinib 投与は継続した。発熱及び悪寒は同日（Day 56）に回復したと報告された。Day 57 の被験者の WBC 数（2.8 Gi/L）及び総好中球数（0.84 Gi/L、グレード 3）は更に減少していた。発熱予防用にパラセタモール 1000 mg 8 時間毎投与を開始した。Day 57 の夕方の投与から dabrafenib 投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 12 月 21 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～55、Day 58～213 及び Day 216～223、
- 1 日用量 150 mg（1 回のみ投与）が Day 56 及び Day 57 であった。
- 投与中断期間は、Day 56 及び Day 57（発熱による）並びに Day 214～215（脊髄圧迫及び椎弓切除による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～213 及び Day 216～223 であった。
- 投与中断期間は、Day 214～215（脊髄圧迫及び椎弓切除による）であった。

疾患進行により Day 224 に治験薬投与を中止した。Day 245、被験者はダカルバジンによる新規抗癌剤療法を開始した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1041（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018552A
SAE-基本語 (グレード):	心房細動（グレード 1）

患者背景
肺に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 71 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、緑内障及び COPD であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び心房細動の発現時の併用薬は、ブデソニド／ホルモテロール、ロラゼパム、ラタノプロスト、パラセタモール、プロマゼパム及び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
スクリーニング及び Day 29：治験責任医師によると ECG は正常であった。
Day 42：ECG は異常で臨床的に意義があり、心房細動を示していた。
Day 45：治験責任医師によると、ECG は異常だが臨床的に意義はなく、洞調律を示していた。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限：50%)	所見
スクリーニング	76%	正常
Day 28	62%	正常だが下後壁の壁運動低下が認められた。
Day 42	63%	正常。心室機能不全は認められなかった。
Say 74	66%	異常だが臨床的に意義はなかった。

	トロポニン T（NR 0～14 ng/L）
Day 35	15.5

Day 42	18.1
Day 45	15.2

有害事象の記述
Day 28 の心エコーで確認された下後壁の壁運動低下により Day 30 に trametinib 投与を中断した。2013 年 1 月 28 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 42 日目）、臨床的に意義のあるグレード 1 の心房細動が認められたが、被験者に症状はなかった。この日の心エコー再検査では心室機能不全は認められなかったが、心房細動が疑われた。ECG を実施した結果、心房細動が確定された。臨床検査の結果、トロポニン T は 18.1 ng/L（NR 0～14 ng/L）であった。この日、心房細動により dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与は中断したままとした。被験者は acenocoumarol 投与を受けた。心房細動は Day 44 に回復したと報告された。Day 45、ECG は異常であったが臨床的に意義はなく、洞調律を示しており、トロポニン T は 15.2 ng/L（NR 0～14 ng/L）であった。Day 60 に Dabrafenib 及び trametinib を減量して再開した（dabrafenib 1 日 200 mg、trametinib 1 日 1.5 mg）。

治験責任医師は、心房細動が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 12 月 18 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～29 及び Day 32～41、
- 1 日用量 200 mg（心房細動により減量）が Days 60～186 及び Day 189 以降であった。
- 投与中断期間は、Day 30～31（下後壁の壁運動低下による）、Day 42～59（心房細動による）及び Day 187～188（発熱による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～29、
- 1 日用量 1.5 mg（心房細動により減量）が Day 60 以降であった。
- 投与中断期間は、Day 30～59（下後壁の壁運動低下及び心房細動による）であった。
-

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、心房細動とトラメチニブ及び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、心房細動とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1051（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0016491A
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）
死因:	試験対象疾患

患者背景
肝臓、リンパ節、腰椎及び両肺に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 44 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、喘息、片頭痛及び腰痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱の発現時の併用薬は、スマトリプタン、テルブタリン、ブデソニド／ホルモテロール、ゾルピデム、オメプラゾール、パラセタモール及びパラセタモール／コデインであった。
死亡時の併用薬は、メトクロプラミド（PRN）、モルヒネ（PRN）、プレドニゾロン、ジヒドロコデイン／モルヒネ、イブプロフェン、ジクロフェナク（PRN）、ピコスルファートナトリウム、ベタメタゾン、docusate／ソルビトール、oxazepam、ガバペンチン及びアミトリプチリンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 8：血液培養で増殖は認められなかった。腰椎穿刺並びに脳及び肺の CT スキャンは正常であった。C 反応性蛋白は 110 mg/L（NR 0～3 mg/L）であった。
Day 9：尿培養は陰性であった。
死亡前 2 週間以内に得られた治験実施計画書で規定された臨床検査値はなかった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	6.26	4.31
Day 29	3.98	2.56
Day 63	4.25	2.52

有害事象の記述：発熱
2012 年 7 月 21 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 4 日目）、被験者は発熱（約 38°C）及び悪心を生じた。発熱エピソードは回復したが、Day 7 に再び発熱（39°C）が生じ

た。その後、被験者はグレード 2 の発熱により Day 8 に入院した。被験者は、重篤でないグレード 3 の悪心、グレード 3 の頭痛及びグレード 1 の嘔吐も訴えた。入院時の血圧は正常（117/69 mmHg）であった。腰椎穿刺並びに脳及び肺の CT スキャンは正常であった。血液培養及び尿培養は陰性であった。C 反応性蛋白は 110 mg/L（NR 0～3 mg/L）であった。発熱により Day 9 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中断した。被験者はモルヒネ、プレドニゾロン及びイブプロフェンの投与を受けた。発熱は Day 13 に回復したと報告され、被験者はこの日に良好な状態で退院した。Dabrafenib 及びプラセボの投与を Day 22 に再開した。Day 37 及び 38 に被験者は重篤でないグレード 2 の発熱（体温データなし）を生じ、発熱とそれに伴う頭痛により Day 38～40 に dabrafenib 投与を中断した。発熱中もプラセボ投与は継続した。Dabrafenib 投与を Day 41 に再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボ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：試験対象疾患による死亡
疾患進行により Day 130 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。2012 年 11 月 25 日（Day 131、dabrafenib 及びプラセボの最終投与後 3 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時に持続していた AE は、グレード 3 の背部痛、グレード 2 の便秘並びにグレード 1 の疲労、悪心、胸やけ及び放屁であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 7 月 18 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。被験者の dabrafenib 投与期間は、1 日用量 300 mg で Day 1～8、22～37、41～79 及び 106～129 であった。Dabrafenib 投与中断期間は、Day 9～21（発熱による）、Day 38～40（発熱及び頭痛による）及び Day 80～105（放射線治療による）であった。被験者のプラセボ投与期間は、1 日 2 mg で Day 1～8、22～79 及び 106～129 であった。プラセボ投与中断期間は、Day 9～21（発熱による）及び Day 80～105（放射線治療による）であった。

疾患進行により Day 130 に治験薬投与を中止した。Day 131（治験薬の最終投与後 3 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1052（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）

安全性データベース管理番号:	Z0016342A
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）
治験薬の投与中止:	被験者又は代理人による決定

患者背景
肝臓、左副腎、リンパ節、皮下組織及び両肺に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 78 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、発熱の発現時及び治験薬の投与中止時の併用薬は、アムロジピン、アテノロール、パラセタモール、アロプリノール、コデイン／パラセタモール及びメトクロプラミドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニング：WBC 数及び総好中球数は WNL であった。
Day 4：血液培養及び尿培養は陰性であった。
Day 5：C 反応性蛋白は 68 mg/L（NR＜5 mg/L）であった。

有害事象の記述
2012 年 7 月 14 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 2 日目）、被験者はグレード 1 の発熱（体温データなし）を生じ、その後発熱により Day 4 に入院した。入院時の体温は 38.6°C であり、入院時に採取した血液培養及び尿培養は陰性であった。被験者の決定により Day 4 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。Day 5 の臨床検査の結果、C 反応性蛋白増加（68 mg/L、NR＜5 mg/L）が認められた。発熱は Day 11 に回復したと報告され、被験者はこの日に退院した。被験者は試験中にその他の AE を生じなかった。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 7 月 13 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～3 であった。

併行するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～3 であった。

被験者の決定により Day 4 に治験薬投与を中止した。Day 82（治験薬の最終投与後 80 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1071（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017670A
SAE-基本語 (グレード):	脳血管発作（グレード 5）
致死的な有害事象-基本語 (グレード):	脳血管発作（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）：	脳血管発作（グレード 5）

患者背景
肺、胆嚢及び皮下組織に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 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、高脂血症及び人工弁による大動脈弁置換術後の大動脈弁狭窄症であった。

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、ワルファリン及びシンバスタチンであった。
脳卒中の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、パラセタモール（PRN）、メトクロプラミド（PRN）及び外用ヒドロコルチゾンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 127：臨床検査の結果、C 反応性蛋白は 24 mg/L（NR 0～3 mg/L）、WBC 数は 16.3 Gi/L（NR 3.5～8.8 Gi/L）であった。脳の CT スキャンの結果、左側の基底核及び島皮質に軽度の浮腫を伴う 3×4×3 cm の実質出血が明らかになった。
Day 145：尿培養に「グラム陰性ブドウ球菌（大腸菌群）の著しい増殖」が認められた。

	PT（NR 9.7～12.3 秒）	aPTT（NR 22.8～31 秒）	INR（NR 0.8～1.2）
スクリーニング(Day -	21.5	40.4	2.2

9)			
スクリーニング(Day -3)	31.4	50.3	3.2
Day 61	--	--	2.1（NR 0.0～1.2）
Day 127	--	50（NR 24～32 秒）	2.5（NR 0.0～1.2）

有害事象の記述

2012 年 11 月 8 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 126 日目）、被験者は脳卒中の疑いにより来院した。Day 127 の臨床検査の結果、aPTT は 50 秒（NR 24～32 秒）、INR は 2.5（NR 0～1.2）、C 反応性蛋白は 24 mg/L（NR 0～3 mg/L）、WBC 数は 16.3 Gi/L（NR 3.5～8.8 Gi/L）であった。被験者の血圧は 190/90 mmHg であった。脳の CT スキャンの結果、左側の基底核及び島皮質に軽度の浮腫を伴う 3×4×3 cm の実質出血が明らかになった。この日、被験者は生命を脅かす脳卒中により入院した。脳卒中により Day 127 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 133 には被験者はわずかに改善して覚醒していたが、非常に疲れていた。被験者は間欠性の疼痛を訴え、間欠性の高血圧を生じた。脳の MRI が計画されたが実施されなかった。Day 145、被験者は気分がよくないと訴えた。尿培養に「グラム陰性ブドウ球菌（大腸菌群）の著しい増殖」が認められた。被験者は SC エノキサパリン、PR パラセタモール（PRN）、IV フロセミド（PRN）、IV ラベタロール（PRN）、IV モルヒネ（PRN）、経口モルヒネ、SC ketobemidone（PRN）、SC ジアゼパム（PRN）、SC hyoscine（PRN）、アムロジピン、エナラプリル、IV セフォタキシム並びに IV 及び PR メトクロプラミド（PRN）の投与を受けた。Day 146、被験者の状態が悪化し、高血圧を生じ、無反応になった。この日に被験者は脳卒中（グレード 5）により死亡した。剖検を実施し、脳転移とともに多量の出血が明らかになった。

治験責任医師は、脳卒中が dabrafenib 又は trametinib 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 2012 年 7 月 6 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。

dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～15、Day 25～61 及び Day 76～126、
- 1 日用量 200 mg（発疹により減量）が Day 62～75 であった。
- 投与中断期間（発熱による）は、Day 16～24 であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～61 及び Day 77～126、
- 1 日用量 1.5 mg（発疹により減量）が Day 62～76 であった。

脳卒中により Day 127 に治験薬投与を中止した。Day 146（治験薬の最終投与後 21 日目）、被験者は脳卒中により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、脳血管発作とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1073（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0016653A、Z0016653B、Z0016653C
SAE-基本語 (グレード):	発熱（グレード 3）、悪寒（chills）（グレード 3）、発熱（グレード 3）、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）、発熱（グレード 3）、発熱（グレード 3）

患者背景
皮下組織に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 56 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
ベースライン又は発熱の初回発現時の併用薬はなかった。
悪寒（chills）の発現時の併用薬は、パラセタモール（PRN）であった。
被験者は発熱の第 2 回発現時に外用ヒドロコルチゾン／リドカイン（PRN）を使用していた。
発熱の第 3 回発現時の併用薬は、外用ヒドロコルチゾン／リドカイン（PRN）、外用ヒドロコルチゾン（PRN）、cefadroxil 及びプレドニゾロンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 29：血液培養（2 回）は陰性であった。胸部 X 線は特記事項なしであった。
Day 34：肝臓の超音波所見は正常であった。
Day 44：血液培養は陰性であった。尿培養は B 群レンサ球菌陽性であった。胸部 X 線で肺の異常所見は認められなかった。
Day 46：血液培養再検査も陰性であった。
Day 54：この日に採取した血液培養及び尿培養は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.5～8.8	総好中球数（NR 1.7～	C 反応性蛋白（NR 0

	Gi/L）	7.5 Gi/L）	～3 mg/L）
スクリーニング	4.93（NR 3.8～10.7 Gi/L）	2.83（NR 1.96～7.23 Gi/L）	--
Day 29	2.38（NR 3.8～10.7 Gi/L） 2.6	1.59（NR 1.96～7.23 Gi/L） 1.9	123
Day 30	2	1.2	116
Day 31	1.9	0.9	88
Day 32	2.5	1.2	48
Day 33	3.7	1.8	34
Day 34	4.9	2.4	31
Day 35	4.9	2.5	26
Day 36	4.8	2.3	16
Day 44	2.5	1.7	63
Day 45	2.5	1.5	109
Day 48	3.1	0.8	24
Day 54	6.5	--	31
Day 60	4.04（NR 3.8～10.7 Gi/L）	1.78（NR 1.96～7.23 Gi/L）	--
Day 116	4.31 （NR 3.8～10.7 Gi/L）	2.63（NR 1.96～7.23 Gi/L）	--

	ALT（NR 9～65 IU/L）	AST（NR 15～45 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 36～108 IU/L）	総ビリルビン（NR 5～25 µmol/L）
スクリーニング	27（NR 6～43 IU/L）	22（NR 11～36 IU/L）	68（NR 35～131 IU/L）	11（NR 3～21 µmol/L）
Day 29	25（NR 6～43 IU/L）	57（NR 11～36 IU/L）（1.6×ULN）	93（NR 35～131 IU/L）	8（NR 3～21 µmol/L）
Day 33	265（4.1×ULN）	384（8.5×ULN）	114	5
Day 34	265（4.1×ULN）	294（6.5×ULN）	114	6
Day 35	224（3.5×ULN）	162（3.6×ULN）	108	7
Day 36	165（2.5×ULN）	102（2.3×ULN）	102	6
Day 44	58	47	108	10
Day 48	76 (1.2×ULN)	84（1.9×ULN）	96	5
Day 54	49	38	90	6
Day 60	43（NR 6～43 IU/L）	34（NR 11～36 IU/L）	86（NR 35～131 IU/L）	5（NR 3～21 µmol/L）

有害事象の記述：悪寒（chills）、発熱（初回）
2012 年 8 月 8 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 24 日目）、被験者は発熱（38.5˚C）を生じ、Day 26 には 39.1˚C に上昇した。被験者はこの時点で関連症状（悪寒[rigors、chills]又は浮動性めまい）はないと報告した。必要時にパラセタモール 1000 mg を服用するように被験者に指示した。Week 4 受診後 3 日目（Day 29）、被験者の体温は 40.4˚C（グレード 3）であり、グレード 1 の悪寒（rigors 及び chills）も認められた。この日、被験者は発熱及び悪寒（chills）により入院した。入院時の体温は 40.8˚C であり、血圧は低かった（103/51 mmHg）。被験者は IV 輸液を受け、パラセタモール及び IV セフォタキシムの投与を開始した。重篤でないグレード 1 の低血圧は発熱の症状と考えられた。臨床検査の結果、グレード 3 の C 反応性蛋白増加（123 mg/L、NR 0～3 mg/L）が認められ、AST は 1.6×ULN（57 IU/L、NR 11～36 IU/L）であった。WBC 数減少（2.38 Gi/L、NR 3.8～10.7）及び総好中球減少（1.59、NR 1.96～7.23 Gi/L）が認められた。胸部 X 線は特記事項なしであった。血液培養（2 回）は陰性であった。発熱及び悪寒（chills）により Day 30 に dabrafenib 投与を中断した。Trametinib 投与は継続した。Day 31 の体温は 39.0˚C、血圧は正常（120/71 mmHg）であり、C 反応性蛋白は 88 mg/L に減少していた。悪寒はこの日に回復したと報告された。翌日（Day 32）、発熱はなく（36.0˚C）、血圧は 103/63 mmHg であった。Day 32 に抗生物質療法を IV セフォタキシムから経口レボフロキサシンに変更した。Day 33 の臨床検査の結果、グレード 2 の ALT 増加（265 IU/L、NR 9～65 IU/L、4.1×ULN）及びグレード 3 の AST 増加（384 IU/L、NR 15～45、IU/L、8.5×ULN）が認められた。肝酵素上昇の原因はレボフロキサシンであると考えられ、この日にレボフロキサシン投与を中止した。Day 34、肝臓の超音波所見は正常であった。肝機能検査値は他のすべての症状とともに改善を続けた。発熱は Day 36 に回復したと報告され、被験者はこの日に退院した。退院時の臨床検査の結果、C 反応性蛋白は 16 mg/L、ALT は 2.5×ULN、AST は 2.3×ULN であった。Day 37、dabrafenib を 1 日 200 mg に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒（chills）が dabrafenib 及び trametinib 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（第 2 回）
2012 年 8 月 27 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 43 日目）、被験者は再び悪寒（chills）を伴う発熱（38.8˚C）を生じた。被験者はパラセタモール 1000 mg を 6 時間毎に服用したが、発熱は持続した。Day 44、被験者は発熱により入院した。被験者は IV 輸液を受け、パラセタモール及び IV セフォタキシムの投与を開始した。発熱により Day 44 に dabrafenib 投与を中断した。Trametinib 投与は継続した。この日に採取した血液培養は陰性であった。尿培養は再び B 群レンサ球菌陽性になった（グレード 3 の尿路感染）。臨床検査の結果、C 反応性蛋白増加（63 mg/L、NR 0～3 mg/L）及び AST 増加（47 IU/L、NR 15～45 IU/L）が認められた。胸部 X 線で肺の異常所見は認められなかった。発熱は持続し、体温は Day 45 に 40.3˚C（グレード 3）に達した。C 反応性蛋白は 109 mg/L に増加した。この日、プレドニゾロン 10 mg の投与を開始した。Day 46 の血液培養再検査も陰性であった。

発熱は Day 47 に回復したと報告された。Day 48、抗生物質療法を経口 cefadroxil に変更した。この日の臨床検査の結果、ALT 増加（1.2×ULN）（グレード 1）及び AST 増加（1.9×ULN）（グレード 1）が認められた。プレドニゾロン用量を Day 49 に 5 mg に減量した。被験者は改善を続け、Day 51 に退院した。Dabrafenib 200 mg 1 日 1 回投与（PM 投与）を Day 51 に再開した。Day54、プレドニゾロン及び cefadroxil の投与を中止した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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（第 3 回）
2012 年 9 月 7 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 54 日目）、被験者はグレード 3 の発熱（40.3˚C）により入院した。この日に採取した血液培養及び尿培養は陰性であった。臨床検査の結果、C 反応性蛋白増加（31 mg/L、NR 0～3 mg/L）が認められた。被験者はパラセタモール投与及びプレドニゾロン投与（15 mg に増量）を受けた。発熱により Day 55 に dabrafenib 投与を中断した。Trametinib 投与は継続した。被験者は改善を示し、Day 55 に退院した。翌朝（Day 56）の体温は 39.3˚C であったが、11 時 15 分以降は 38˚C 以上に上昇しなかった。発熱はこの日に回復したと報告された。Day 60、dabrafenib を 1 日 150 mg に更に減量して再開した。この日の被験者の体温は 36.4˚C であった。

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

重篤でないグレード 1 又は 2 の発熱が Day 73～75、Day 131～135、Day 186～193 及び Day 282～292 に報告された。被験者はプレドニゾロン 1 日 10 mg～20 mg 投与を継続した。これらの発熱中は dabrafenib 及び trametinib の投与を継続した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 7 月 16 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1-29、
- 1 日用量 200 mg（発熱により減量）が Day 37～43 及び Day 51-54、
- 1 日用量 150 mg（発熱により減量）が Day 60～288、Day 293～317 及び Day 323 以降であった。
- 投与中断期間は、Day 30～36（発熱及び悪寒[chills]による）、Day 44～50 及び Day 55～59（発熱による）並びに Day 289～292 及び Day 318～322（WBC 数減少による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～317、
- 1 日用量 1.5 mg（リンパ球数減少により減量）が Day 325 以降であった。

- 投与中断期間は、Day 318～324（WBC 数減少及びリンパ球数減少により減量）であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1080（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017902A
SAE-基本語 (グレード):	視覚障害（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):	視覚障害（グレード 2）

患者背景
腎臓、肝臓、左肺、右腋窩及び骨盤に転移したステージ IV の悪性黒色腫を有する 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、腫瘍切除（背部）、原発性腫瘍の広範切除（背部）、センチネルリンパ節生検（右腋窩）、リンパ節除去（右腋窩）、転移巣の切除（右肩甲部）及び広範切除（右腋窩）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び両眼視覚障害の発現時の併用薬は、ベタメタゾン、フェンタニル、イブプロフェン、ラクツロース、モルヒネ、オメプラゾール、パラセタモール、プレガバリン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 74：脳 MRI を実施した結果、脳の前頭葉底部の右側に 2～3 mm の新規病巣が認められ、これは新規転移ではないかと考えられた。
Day 77：腰椎穿刺を実施した。脊髄液の病理検査で悪性細胞は認められず、眼圧は正常であった。

	視野 （L、R）	間接眼底鏡検査 （L、R）	眼圧 （mmHg；L、R）	視力 （L、R）
スクリーニング	WNLWNL	WNL、WNL	13、14	20/20, 20/20
Day 28	WNL、WNL	WNL、WNL	12、12	20/20, 20/20
Day 71	--	--	14、14	20/20、20/20
Day 75	異常、視力に影響； 異常、視力に影響	--	--	--
Day 83	--	乳頭浮腫の減少	--	20/20、20/20

有害事象の記述
2012 年 11 月 29 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 70 日目）、被験者はグレード 2 の両眼視覚障害を生じた。この日の朝、被験者はグレード 2 の悪心及びグレード 3 の嘔吐を生じた。その夕方、被験者は視野欠損を生じた。Day 71 に実施した眼科検査で両眼の暗点が明らかになり、この日に被験者は精密検査のために入院した。両眼視覚障害により Day 71 に治験薬投与を早期中止した。Day 74 に実施した脳 MRI の結果、脳の前頭葉底部の右側に 2～3 mm の新規病巣が認められ、これは新規転移ではないかと考えられた。Day 77 に実施した腰椎穿刺で採取した脊髄液の病理検査で悪性細胞は認められず、眼圧は正常であった。高用量コルチコステロイドによる治療が奏効した。Day 83 に実施した眼科検査の結果、乳頭浮腫の減少が明らかになった。Day 84、被験者はフロセミドの予防的投与を開始した。
Day 141 の被験者の死亡時に両眼視覚障害は持続していた。

治験責任医師は、両眼視覚障害が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 9 月 21 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～6、Day 8～19、Day 21～59 及び Day 63～70 であった。
- 投与中断期間は、Day 7、Day 20 及び Day 60～62（発熱による）であった。

併用するプラセボ投与期間は、1 日 2 mg で Day 1～70 であった。

両眼視覚障害により Day 71 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 85 に脊椎の L2～L5 に放射線治療を受け、Day 104 にテモゾロミドによる新規抗癌際療法を開始した。Day 141（治験薬の最終投与後 72 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、視覚障害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、視覚障害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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1106（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018140A
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
頭頚部、左胸膜（胸水）及びリンパ節（左鎖骨上窩）に転移したステージ IV の悪性黒色腫を有する 56 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 LVEF 低下の発現時の併用薬は、パラセタモール及びランソ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：治験責任医師によると ECG は正常であった。
Day 31 及び Day 86：治験責任医師によると、ECG は異常だが臨床的に意義はなかった。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限：55%)	所見
スクリーニング	66%	正常
Day 31	59%	正常
Day 85	47%	異常、臨床的に意義がある
Day 100	62%	正常
Day 115	60%	所見は非提示

Day 129	60%	正常
Day 143	63%	正常

有害事象の記述
被験者は Day 59 にグレード 2 の高血圧（140/87 mmHg）を生じた。2012 年 11 月 27 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 85 日目）、通常の心エコーを実施した結果、臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（47%）（ベースライン値：66%）が明らかになった。被験者のベースライン心エコーを実施した施設で心エコーの読影を行った。読影者は Day 85 の心エコーの品質が不良であるため正確な LVEF を反映していないのではないかと思った。治験責任医師によると、翌日（Day 86）の ECG は異常であったが臨床的に意義はなかった。血圧は 118/74 mmHg であった。被験者に症状はなかった。 LVEF 低下により Day 88 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 100 の心エコー再検査の結果、LVEF は 62%であり、LVEF はこの日に回復したと報告された。翌日（Day 101）、dabrafenib 投与を再開した。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 9 月 4 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～87 及び Day 101～227 であった。
- 投与中断期間は、Day 88～100（LVEF 低下による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～87 及び Day 101～227 であった。T
- 投与中断期間は、Day 88～100（LVEF 低下による）であった。

疾患進行により Day 228 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 238 に ipilimumab による新規抗癌剤療法を開始した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1112（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 又はプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017182A、Z0017182B、Z0017182C
SAE-基本語 (グレード):	好中球減少性敗血症（グレード 3）、トランスアミナーゼ増加（グレード 3）、トランスアミナーゼ増加（グレード 3）
注目すべき有害事象-基本語 (グレード):	トランスアミナーゼ増加（グレード 3）、トランスアミナーゼ増加（グレード 3）

患者背景

腹部／腹壁及びリンパ節に転移したステージ IV の悪性黒色腫を有する 46 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なかった。被験者は 1 週間に約 6.9 単位のアルコールを摂取していると報告した。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン、好中球減少性敗血症の発現時又はトランスアミナーゼ増加の発現時（2 回）の併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 34：WBC 数 2.2 Gi/L、総好中球数 1.8 Gi/L、C 反応性蛋白 202 mg/L（NR 非提示非提示）。

Day 35：WBC 数 2.1 Gi/L、総好中球数 0.6 Gi/L、C 反応性蛋白 136 mg/L（NR 非提示非提示）。電解質及び尿素は正常であった。咽頭スワブは陰性であり、尿検査結果も特記事項なしであった。

Day 46：ウイルス血清検査（B 型肝炎ウイルスコア関連抗原、A 型肝炎ウイルス IgM、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎ウイルス IgG）はいずれも陰性であった。

Day 53：腹部 CT スキャン結果は病勢安定を示しており、「正常」であった。

	ALT（NR 0～40 IU/L）	AST（NR 10～42 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 24～110 IU/L）	総ビリルビン（NR 0～17 μmol/L）
スクリーニング	15（NR 6～43 IU/L）	17（NR 11～36 IU/L）	58（NR 31～129 IU/L）	7（NR 3～21 μmol/L）
Day 28	17（NR 6～43	26（NR 11～36	79（NR 31～129	5（NR 3～21 μ

	IU/L）	IU/L）	IU/L）	mol/L）
Day 34	136（NR 1～50 IU/L）（2.7×ULN）	--	248（NR 30～130 IU/L）（1.9×ULN）	--
Day 36	137（3.4×ULN）	--	219（2.0×ULN）	15
Day 37	127（3.2×ULN）	--	235（2.1×ULN）	13
Day 42	399（10.0×ULN）	--	239（2.2×ULN）	16
Day 45	369（9.2×ULN）	--	168（1.5×ULN）	10
Day 46	317（7.9×ULN）	99（2.4×ULN）	152（1.4×ULN）	14
Day 48	218（5.5×ULN）	60（1.4×ULN）	140（1.3×ULN）	9
Day 51	91（2.3×ULN）	27	115	8
Day 56	46（1.2×ULN）	20	99	13
Day 63	14（NR 6～43 IU/L）	18（NR 11～36 IU/L）	84（NR 31～129 IU/L）	4（NR 3～21 μmol/L）
Day 84	44（NR 6～43 IU/L）	45（NR 11～36 IU/L）（1.3×ULN）	106（NR 31～129 IU/L）	4（NR 3～21 μmol/L）
Day 112	18（NR 6～43 IU/L）	26（NR 11～36 IU/L）	86（NR 31～129 IU/L）	4（NR 3～21 μmol/L）
Day 140	17（NR 6～43 IU/L）	22（NR 11～36 IU/L）	79（NR 31～129 IU/L）	6（NR 3～21 μmol/L）
Day 167	16（NR 6～43 IU/L）	24（NR 11～36 IU/L）	65（NR 31～129 IU/L）	5（NR 3～21 μmol/L）
Day 196	11（NR 6～43 IU/L）	19（NR 11～36 IU/L）	59（NR 31～129 IU/L）	7（NR 3～21 μmol/L）
Day 224	223（NR 6～43 IU/L）（5.2×ULN)）	97（2.7×ULN）	216（NR 31～129 IU/L）（1.7×ULN）	8（NR 3～21 μmol/L）
Day 228	233（5.8×ULN）	--	155（1.4×ULN）	13
Day 231	199（5.0×ULN）	--	153（1.4×ULN）	12
Day 235	126（3.2×ULN）	--	115	10
Day 238	82（2.1×ULN）	--	109	14
Day 242	39	--	91	8
Day 251	18（NR 6～43 IU/L）	22（NR 11～36 IU/L）	91（NR 31～129 IU/L）	5（NR 3～21 μmol/L）
Day 279	28（NR 6～43 IU/L）	24（NR 11～36 IU/L）	134（NR 31～129 IU/L）	6（NR 3～21 μmol/L）

有害事象の記述：好中球減少性敗血症
2012 年 9 月 27 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 34 日目）、被験者はグレード 3 の好中球減少性敗血症により入院した。被験者は嗜眠及び筋肉痛の非特異的症状を呈した。被験者は咽喉痛により食事も飲料も摂取していなかった。被験者は自宅で発熱（体温データ非提示）を生じて「不調」を感じたと報告した。被験者の咽喉は炎症を生じており、右側に白色膿汁があった。他の感染源は特定されなかった。臨床検査の結果、WBC 数は 2.2 Gi/L,、総好中球数は 1.8 Gi/L、C 反応性蛋白は 202 mg/L（NR 非提示）であった。好中球減少性敗血症により Day 34 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。翌日（Day 35）、WBC 数及び好中球数は更に低下しており（2.1 Gi/L 及び 0.6 Gi/L）、C 反応性蛋白は 136 mg/L であった。電解質及び尿素は正常であった。咽頭スワブは陰性であり、尿検査結果も特記事項なしであった。被験者は IV ゲンタマイシン投与を受けた後、3 日間 IV ピペラシリン／タゾバクタムの投与を受け、Day 35～37 に IV 輸液、ナイスタチン投与及びイブプロフェン 400 mg 8 時間毎投与も受けた。好中球減少性敗血症は Day 37 に回復したと報告され、この日に被験者は退院した。被験者は 5 日間コースのアモキシシリン投与を受けて退院した。トランスアミナーゼ増加により dabrafenib 及び trametinib の投与は中断したままとした。

治験責任医師は、好中球減少性敗血症が dabrafenib 及び trametinib 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：トランスアミナーゼ増加
2012 年 9 月 27 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 34 日目）、臨床検査の結果から臨床的に意義のあるトランスアミナーゼ増加（ALT 2.7×ULN）が明らかになった。これは好中球減少性敗血症に関連すると考えられた。好中球減少性敗血症によりこの日に治験薬投与を中止した。2 日後（Day 36）の再検査でも ALT 増加（3.4×ULN）が認められ、アルカリホスファターゼも 2.0×ULN に上昇していた。総ビリルビンは WNL であった。Day 42、ALT は 10.0×ULN（グレード 3）に著しく上昇しており、アルカリホスファターゼは 2.2×ULN（グレード 1）であった。総ビリルビンは依然として WNL であり、この時点での AST の結果は報告されていない。トランスアミナーゼ増加により治験薬投与は中断したままとした。Day 46、ウイルス血清検査（B 型肝炎ウイルスコア関連抗原、A 型肝炎ウイルス IgM、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び C 型肝炎ウイルス IgG）はいずれも陰性であった。被験者は肝疾患の既往歴又は薬剤関連の肝疾患はないと報告し、生薬、補完／代替医療、栄養補助食品又は不正薬剤は使用していないと報告した。被験者はこの事象前 1 週間に絶食又は著しい食事の変化を経験していなかった。被験者は 1 週間に約 6.9 単位のアルコール飲料を摂取していた。Day 53 の腹部 CT スキャン結果は病勢安定を示しており、「正常」であった。肝生検は実施されていない。再試験の結果、ALT の着実な減少が認められ、Day 56 には ALT が 1.2×ULN に減少していた。トランスアミナーゼ増加はこの日に回復したと報告された。被験者は好中球減少性敗血症から回復し、良好な状態であった。治験依頼者との協議後、Day 67 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、トランスアミナーゼ増加が dabrafenib 及び trametinib 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：トランスアミナーゼ増加
2013 年 4 月 5 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 224 日目）、臨床検査の結果から再び臨床的に意義のあるグレード 3 のトランスアミナーゼ増加（ALT 2.7×ULN）が明らかになった。ALT は 5.2×ULN（グレード 3）、AST は 2.7×ULN（グレード 1）、アルカリホスファターゼは 1.7×ULN（グレード 1）、総ビリルビンは WNL であった。Day 228 の再検査の結果、ALT は 5.8×ULN に更に上昇しており、アルカリホスファターゼは 1.4×ULN であった。トランスアミナーゼ増加により Day 229～237 に治験薬投与を中断した。再検査の結果、ALT の着実な減少が認められ、Day 242 にはトランスアミナーゼは WNL となった。トランスアミナーゼ増加はこの日に回復したと報告された。

治験責任医師は、トランスアミナーゼ増加が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。トランスアミナーゼ増加は、併用薬であるアモキシシリン／クラブラン酸が原因である可能性がある。

被験者の状態
被験者は 2012 年 8 月 25 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～34 及び Day 67-108、
- 1 日用量 200 mg（関節痛により減量）が Day 113～228 及び Day 238～279 であった。
- 投与中断期間は、Day 35～66（好中球減少性敗血症及びトランスアミナーゼ増加による）、Day 109～112（疲労、手足の皮膚反応及び関節痛による）及び Day 229～237（トランスアミナーゼ増加による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～34 及び Day 67～108、
- 1 日用量 1.5 mg（関節痛により減量）が Day 113～228 及び Day 238～279 であった。
- 投与中断期間は、Day 35～66（好中球減少性敗血症及びトランスアミナーゼ増加による）、Day 109～112（疲労、手足の皮膚反応及び関節痛による）及び Day229～237（トランスアミナーゼ増加による）であった。

疾患進行により Day 280 に治験薬投与を中止した。Day 285、被験者は黒色腫により開腹術及び小腸切除を受けた。被験者は Day 350 に ipilimumab による新規抗癌剤療法を開始し、Day 364～371 に WBRT を受けた。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、好中球減少性敗血症とトラメチニブ及び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、好中球減少性敗血症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、トランスアミ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、トランスアミ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、トランスアミナ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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1113（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017394A
SAE-基本語 (グレード):	発熱（グレード 3）、網膜剥離（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）
注目すべきその他の事象:	ALT＞3×ULN

患者背景

両肺及び皮下組織（左下肢）に転移したステージ IV の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、高血圧であった。被験者は 2004 年に両眼白内障手術を受け、2012 年 4 月に左眼網膜剥離を生じ、これは硝子体切除術によって修復された。

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発熱、悪寒及び ALT 増加（＞3×ULN）の発現時の併用薬は、ドキサゾシン、ラミプリル及びセリプロロールであった。

網膜剥離の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、イブプロフェン及びコデインであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ALT（NR 6～43 IU/L）	AST（NR 11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 35～125 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 μmol/L）

スクリーニング	20	18	65	10
Day 14	177（4.1×ULN）	180（5.0×ULN）	134（1.1×ULN）	7
Day 42	56（1.3×ULN）	58（1.6×ULN）	91	7
Day 70	40	31	83	8
Day 84	43	47（1.3×ULN）	84	7
Day 112	40	33	86	8
Day 140	32	28	86	10
Day 161	33	25	84	6
Day 196	--	--	80	--
Day 231	--	--	71	--
Day 252	21	20	68	12
Day 280	38	59（1.6×ULN）	65	5
Day 308	34	35	57	4

	視力（L、R）	間接眼底鏡検査（L、R）	視野（L、R）	眼圧（L、R）
スクリーニング	20/50 L 20/16 R	異常だが視力に影響なし、治療は不要	WNL	10 mmHg

有害事象の記述：発熱

Day 8、被験者はグレード 1 の悪寒を生じた。2012 年 10 月 22 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 10 日目）、被験者はグレード 3 の発熱（体温データ非提示）により入院した。悪寒は持続し、被験者は重篤でないグレード 1 の疲労も訴えた。発熱及び悪寒により Day 10 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。診断検査は実施されておらず、発熱及び悪寒の原因は特定されていない。被験者は IV タゾバクタム／ピペラシリン及びゲンタマイシンの投与を受けた。発熱及び悪寒は Day 13 に回復したと報告された。その他の情報は提供されていない。Day 25 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib 及び trametinib 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：ALT＞3×ULN

2012 年 10 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 14 日目）、臨床検査値から被験者の ALT が 4.1×ULN（グレード 2）であることが明らかになった。この日に測定された関連するその他の臨床検査値は、AST 5.0×ULN （グレード 2）、アルカリホスファターゼ 1.1×ULN（グレード 1）及び総ビリルビン 7 μmol/L（NR 3～21 μmol/L）であった。発熱及び悪寒によりこの時点で既に治験薬投与は中断されていた（上の有害事象の記述を参照）。Day 25 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。Day 42 の関連する臨床検査値は、ALT 1.3×ULN（グレード 1）、AST 1.6×ULN（グレード 1）、アルカリホスファターゼ 91 IU/L（NR 35～125 IU/L）及び総ビリルビン 7 μmol/L（NR 3～21 μmol/L）であった。ALT

は Day 70 に正常範囲に回復し（ALT 40 IU/L、NR 6～43 IU/L）、試験中を通じて WNL にとどまっていた。Day 84 及び Day 280 にグレード 1 の AST 増加が生じたが、いずれも次の臨床検査時に正常範囲に回復していた。

有害事象の記述：網膜剥離
2013 年 6 月 7 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 238 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の網膜剥離を生じた。網膜剥離により Day 239 に治験薬投与を中断した。Day 242、約 40～50%の眼内ガスを用いて網膜の再付着のための手術を施行したが、分散した際にガスによる網膜の再付着が起こらなかった。被験者の眼球に油滴がついた。油滴のチェック及び除去のための再手術を計画した。油がついた状態で被験者の視覚は完全であり、被験者の眼球は十分に安定していた。投与した薬剤は、眼科用ネオマイシン／ポリミキシン B 及びアセタゾラミドであった。Day 252 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。網膜剥離は Day 272 に後遺症なく回復したと報告された。

治験責任医師は、網膜剥離が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 10 月 13 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～10、Day 25～125,、Day 133～238、Day 252～273 及び Day 280 以降であった。
- 投与中断期間は、Day 11～24（悪寒及び発熱による）、Day 126～132（悪寒による）、Day 239～251（網膜剥離による）及び Day 274～279（悪寒による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～10、Day 25～238 及び Day 252 以降であった。
- 投与中断期間は、Day 11～24（悪寒及び発熱による）及び Day 239～251（網膜剥離による）であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、網膜剥離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、網膜剥離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、網膜剥離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、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1124（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017762A、Z0017762B、Z0017762C
SAE-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 2）、筋肉内出血（グレード 3）、錯乱状態（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）:	錯乱状態（グレード 2）、運動性低下（グレード 2）
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 2）、駆出率減少（グレード 2）

患者背景
肝臓、脾臓、リンパ節及び皮膚に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 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、左大腿 DVT、ビタミン D 欠乏及び関節硬直であった。

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、グルコサミン、ラタノプロスト、ビタミン D3 及び tinzaparin であった。
筋肉内血腫に起因する疼痛の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、外用アクエアスクリーム（aqueous cream）（PRN）であった。
ALT 増加の発現時の併用薬（既往のすべての併用薬以外）は、ランソプラゾール、モルヒネ（PRN）、デキサメタゾン、シクリジン、パラセタモール及びジヒドロコデインであった。モルヒネ及びデキサメタゾンは LVEF 増加の発現前に中止した。被験者はこの時点でトリメトプリムも服用していた。運動性低下及び錯乱の発現時に併用薬の変更はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニング及び Day 27：治験責任医師によると ECG は正常であった。
スクリーニング、Day 27 及び 43：ウイルス検査（C 型肝炎ウイルス RNA、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び B 型肝炎ウイルスコア IgM 抗原）は陰性であった。
Day 27：胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンの結果、右大胸筋及び左腰筋に血腫が認められた。これらの新規出血部位に黒色腫病巣は認められなかった。

Day 36：CT スキャン再検査で血腫の改善が認められた。
Day 43～Day 169：治験責任医師によると、ECG は異常だが臨床的に意義はなかった。
Day 253 及び Day 281：治験責任医師によると ECG は正常であった。
Day 253：頭部の CT スキャンで出血又は転移は認められなかった。頭部の MRI も実施した。頭蓋内転移又は出血の所見は認められず、大血管の梗塞の所見は認められず、水頭症／占拠性病変／mass effect／midline shift 又は脳実質外液貯留（extraaxial collections）の所見は認められず、急性梗塞を示唆する拡散制限の所見は認められなかった。加齢に伴う軽度の脳の退行性変化及び軽微な脳室周囲小血管の虚血性変化が認められた。

	ALT（NR 6～32 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	15	24	75	7
Day 21	93（2.9×ULN）	152 （4.5×ULN）	166 （1.3×ULN）	6
Day 26	158（NR 0～40 IU/L）（4.0×ULN）	--	712（NR 70～300 IU/L）（2.4×ULN）	5（NR 5～21 µmol/L）
Day 27	141（4.4×ULN）	214（6.3×ULN）	281（2.3×ULN）	6
Day 33	40（NR 0～40 IU/L）	--	444（NR 70～300 IU/L）（1.5×ULN）	13（NR 5～21 µmol/L）
Day 43	13	25	347（NR 70～300 IU/L）	14（NR 5～21 µmol/L）
Day 57	13	35	316（NR 70～300 IU/L）	7（NR 5～21 µmol/L）
Day 85	33	77（2.3×ULN）	205（1.7×ULN）	4

	Hgb（NR 115～158 g/L）	血小板数（NR 130～394 Gi/L）	PT（NR 9.7～12.3 秒）	INR（NR 0.8～1.2）
スクリーニング	126	278	10.2	0.9
Day 21	125	151	--	--
Day 26	97（NR 135～180 g/L）	165（NR 150～400 Gi/L）	10（NR 9～14 秒）	0.8（NR 0～1）
Day 27	88	224	--	--
Day 33	96（NR 135～180 g/L）	465（NR 150～400 Gi/L）	10（NR 9～14 秒）	0.8（NR 0～1）
Day 43	108	326	10.2	0.9
Day 57	114（NR 135～	318（NR 150～	11（NR 9～14	0.9（NR 0～1）

	180 g/L）	400 Gi/L）	秒）	

心エコー	LVEF (正常値範囲下限： 50%)	所見
スクリーニング	71%	正常
Day 29	77%	正常
Day 133	63%	正常
Day 169	50%	異常、臨床的に意義がある：LVEF 低下並びに底部～中外側及び中隔の壁運動低下
Day 198	55%	正常
Day 260	55%	正常

有害事象の記述：筋肉内出血
発熱（体温データ非提示）及び全般的な「不調」により Day 22 に dabrafenib 投与を中断した。2012 年 11 月 16 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 23 日目）、被験者は筋肉内血腫に起因する臨床的に意義のあるグレード 3 の疼痛により入院した。被験者は、グレード 3 の左下肢痛、グレード 3 の背部痛、グレード 2 の食欲不良（poor appetite）及びグレード 1 の口内乾燥も訴えた。右腋窩に腫瘤も認められ、これは右乳房付近の腫脹によるものであった。Day 26 の臨床検査の結果、グレード 3 の Hgb 減少（97 g/L、NR 135～180 g/L）が認められ、血小板数、PT 及び INR は正常であった。被験者は Day 26 にグレード 1 の鼻出血エピソード（1 回）も訴えた。これらの事象により Day 27 に dabrafenib 投与は中断したままとし、trametinib 投与を中断した。Day 27、胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンの結果、右大胸筋及び左腰筋に血腫が認められた。これらの新規出血部位に黒色腫病巣は認められず、全体的に疾病負荷が改善していた。被験者はモルヒネ、デキサメタゾン、シクリジン、パラセタモール及びジヒドロコデインの投与を受けた。被験者は血液内科医の診察も受け、tinzaparin と治験薬との相互作用が疑われた。そのため、Day 26～36 に tinzaparin の併用投与を中断した。Day 36、CT スキャン再検査で血腫の改善が認められた。右乳房及び左下肢に内出血が残存していた。Day 37 に tinzaparin を大幅に減量して再開した。筋肉内血腫に起因する疼痛は Day 43 に後遺症なく回復したと報告された。この日、dabrafenib 及び trametinib を減量して再開した（dabrafenib 1 日 200 mg 及び trametinib 1 日 1.5 mg）。

治験責任医師は、筋肉内血腫に起因する疼痛が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。この事象は tinzaparin の併用にも関連する可能性があると考えられた。

有害事象の記述：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
2012 年 11 月 19 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 26 日目、筋肉内血腫に伴う疼痛による入院中）、臨床検査の結果、臨床的に意義のあるグレード 2 の ALT 増加（4.0×ULN）が明らかになった。Day 27、再臨床検査の結果、ALT は 4.4×ULN、AST は 6.3×ULN、アルカリホスファターゼは 2.3×ULN、総ビリルビンは WNL であった。上記の事象

すべてと ALT 増加により Day 27 に dabrafenib 投与（Day 22 に中断）は中断したままとし、trametinib 投与を中断した。Day 27 及び 43 のウイルス検査（C 型肝炎ウイルス RNA、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び B 型肝炎ウイルスコア IgM 抗原）は陰性であった。被験者は妊娠していなかった。被験者は生薬、補完／代替医療、栄養補助食品又は不正薬剤は使用していないと報告した。被験者は既往 1 週間に絶食又は著しい食事の変化を経験していなかった。被験者は、飲酒はしないと報告した。肝転移以外に被験者に薬剤関連の肝疾患症状はなく、その他の肝疾患症状もなかった。
肝臓又は肝胆道系の画像診断は実施されていない。肝生検は実施されていない。ALT 増加は Day 33 に回復したと報告された（ALT 40 IU/L、NR 0～40 IU/L）。Day 43、血腫が改善し（Day 36 の CT スキャンに基づく）、筋肉内血腫に起因する疼痛が回復したことから、dabrafenib 及び trametinib を減量して再開した（dabrafenib 1 日 200 mg 及び trametinib 1 日 1.5 mg）。Day 57 にも ALT は WNL であった。

治験責任医師は、ALT 増加が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。この事象は tinzaparin の併用にも関連する可能性があると考えられた。

有害事象の記述：駆出率減少
2013 年 4 月 11 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 169 日目）、通常の心エコーを実施した結果、グレード 2 の LVEF 低下（50%）（ベースライン値：71%）が明らかになった。心エコーで底部～中外側及び中隔の壁運動低下も認められた。治験責任医師によると、この日の ECG は異常であったが臨床的に意義はなかった。血圧は 129/71 mmHg であった。Dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した（LVEF が正常値範囲下限に等しかったため、被験者は LVEF 低下に関する治験実施計画書の中止基準を満たしていなかった）。Day 198、心エコーで LVEF の改善（55%）が認められた。LVEF 低下はこの日に回復したと報告された。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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：錯乱状態、運動性低下
2013 年 7 月 4 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 253 日目）、被験者はグレード 2 の錯乱により入院した。被験者はこの日にグレード 2 の運動性低下（補助なしでは動けない状態）も生じ、全身状態の悪化も生じた。入院時のバイタルサインは、血圧が 93/59 mmHg、心拍数が 68 bpm、体温が 36.2°C、呼吸数は毎分 16 回であった。臨床検査結果は、アルカリホスファターゼ 618 IU/L（NR 70～300 IU/L）、BUN 5.2 mmol/L（NR 2.5～7.8 mmol/L）、C 反応性蛋白 21 mg/L（ULN 10 mg/L）及び LDH 718 IU/L（NR 160- 430 IU/L）であった。Day 253 にまず dabrafenib 及び trametinib の投与を中断し、その後錯乱及び運動性低下により中止した。頭部の CT スキャンで出血又は転移は認められなかった。頭部の MRI も実施した。頭蓋内転移又は出血の所見は認められず、大血管の梗塞の所見は認められず、水頭症／占拠

性病変／mass effect／midline shift 又は脳実質外液貯留（extraaxial collections）の所見は認められず、急性梗塞を示唆する拡散制限の所見は認められなかった。加齢に伴う軽度の脳の退行性変化及び軽微な脳室周囲小血管の虚血性変化が認められた。ECG は正常であった。被験者はプレドニゾロンの投与を受け、Day 259 に退院した。退院時に被験者の状態は改善していたが、まだわずかに錯乱しており、歩行に補助が必要であった。被験者は Day 267 に来院した。被験者の状態は大幅に改善しており、錯乱の所見はなかった。錯乱は Day 267 に回復したと報告された。運動性低下はこの日に後遺症なく回復したと報告された。治験薬投与は再開しなかった。

治験責任医師は、錯乱及び運動性低下が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。錯乱及び運動性低下の正確な原因は不明であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 25 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～21、
- 1 日用量 200 mg（筋肉内血腫に起因する疼痛により減量）が Day 43～57、Day 64～85 及び Day 92～201、
- 1 日用量 150 mg（発熱により減量）が Day 204～252 であった。
- 投与中断期間は、Day 22～42（筋肉内血腫に起因する疼痛及び発熱による）、Day 53～63（発熱による）、Day 86～91（UTI 及び背部痛による）及び Day 202～203（発熱による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～26、
- 1 日用量 1.5 mg（筋肉内血腫に起因する疼痛及び ALT 増加により減量）が Day 43～57、Day 64～85 及び Day 92～201、
- 1 日用量 1 mg（発熱により減量）が Day 204～252 であった。
- 投与中断期間は、Day 27～42（左下肢痛、背部痛、食欲不良[poor appetite]、口内乾燥、筋肉内血腫に起因する疼痛、ヘモグロビン減少及び ALT 増加による）、Day 53～63（発熱による）、Day 86～91（UTI 及び背部痛による）及び Day 202～203（発熱による）であった。

錯乱及び運動性低下により Day 253 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 281 にベムラフェニブによる新規抗癌剤療法を廃止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、筋肉内出血及び錯乱状態とトラメチニブ及び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、筋肉内出血及び錯乱状態とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、アラニンアミノトランスフェラ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、アラニンアミノトランスフェラ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、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。

治験責任医師の意見同様、駆出率減少及び運動性低下とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1128（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018985A、Z0018985B、Z0018985C
SAE-基本語 (グレード):	疲労（グレード 2）、発熱（グレード 1）、上部消化管出血（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 1）
治験薬の投与中止:	被験者又は代理人による決定

患者背景

肺、皮下組織及びリンパ節（気管分岐部）に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 62 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、右股関節及び右膝関節の置換術並びに左膝関節の部分置換術であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインで被験者はアムロジピンを服用していた。

上部 Gi 出血の発現時の併用薬は、ラミプリル及びオメプラゾールであった。

上部 GI 出血の発現時の併用薬に加えて、被験者は発熱の発現時に硫酸鉄を服用していた。

疲労の発現時の併用薬は、IV ピペラシリン／タゾバクタム及びグリセリン坐薬であった。

被験者は、治験薬の投与中止時にプレドニゾンも服用していた。治験薬の投与中止前に IV ピペラシリン／タゾバクタム投与を中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 240：Hct 31.8%（NR 40%～50%）、RBC 数 3.7×1012/L（NR 4.5～5.5×1012/L）、INR 1.0（NR 0.7～1.2）。内視鏡検査の結果、周長 38 cm に拡大した 8 mm の食道潰瘍が明らかになった。
Day 241：Hct 26.3%（NR 40%～50%）、RBC 数 3.0×1012/L（NR 4.5～5.5×1012/L）、PT 15.5 秒（NR 13.0～16.0 秒）、INR 1.1（NR 0.7～1.2）、aPTT 24.5 秒（NR 26～36 秒）。
Day 242：Hct 24.7%（NR 40%～50%）、RBC 数 2.8×1012/L（NR 4.5～5.5×1012/L）、PT 14.9 秒（NR 13.0～16.0 秒）、aPTT 27.1 秒（NR 26～36 秒）。
Day 271：血液培養及び尿培養は陰性であった。ECG で洞性頻脈が明らかになった。臨床検査の結果、C 反応性蛋白は 126.5 mg/L（NR 0～8 mg/L）、WBC 数は 5.8 Gi/L（NR 4～11 Gi/L）であった。
Day 273：臨床検査の結果、C 反応性蛋白は 140.4 mg/L（NR 0～8 mg/L）であった。

	Hgb（NR 125～170 g/L）	血小板数（NR 130～394 Gi/L）	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング (Day-15)	155	213	6.3	4.53
スクリーニング (Day-2)	153	209	5.7	3.29
Day 29	151	203	6.3	3.96
Day 236	144（NR 130～170 g/L）	150（NR 150～400 Gi/L）	3.8（NR 4～11 Gi/L）	2.92（NR 2～7 Gi/L）
Day 240	112（NR 130～170 g/L）	124（NR 150～400 Gi/L）	9.0（NR 4～11 Gi/L）	6.77（NR 2～7 Gi/L）
Day 241	94（NR 130～170 g/L）	139（NR 150～400 Gi/L）	--	--
Day 242	84（NR 130～170 g/L）	177（NR 150～400 Gi/L）	--	--
Day 252	96	491	6.6	5.08
Day 256	107（NR 130～170 g/L）	389（NR 150～400 Gi/L）	6.2（NR 4～11 Gi/L）	4.07（NR 2～7 Gi/L）
Day 273	95（NR 130～170 g/L）	181	2.7（NR 4～11 Gi/L）	2.79
Day 277	107（NR 130～170 g/L）	289（NR 150～400 Gi/L）	6.3（NR 4～11 Gi/L）	4.65（NR 2～7 Gi/L）
Day 280	101	475	7.3	5.39
Day 285	109（NR 130～170 g/L）	465（NR 150～400 Gi/L）	8.1（NR 4～11 Gi/L）	5.97（NR 2～7 Gi/L）
Day 292	109（NR 130～	354（NR 150～	9.5（NR 4～11	8.13（NR 2～7

	170 g/L）	400 Gi/L）	Gi/L）	Gi/L）
Day 298	108	317	10.6	8.23（NR 2～7 Gi/L）

	ALT（NR 6～43 IU/L）	AST（NR 11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 35～125 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 μmol/L）
スクリーニング (Day -15)	18	25	80	8
スクリーニング (Day -2)	28	35	86	6
Day 29	21	26	79	7
Day 273	49	64（1.8×ULN）	297（2.4×ULN）	7
Day 277	126（NR 10～49 IU/L）（2.6×ULN）	92（NR 15～42 IU/L）（2.2×ULN）	1571（NR 95～700 IU/L）（2.2×ULN）	10（NR 3～17 μmol/L）
Day 280	74（1.7×ULN）	50 （1.4×ULN）	461（3.7×ULN）	7
Day 285	38（NR 10～49 IU/L）	--	600（NR 95～700 IU/L）	6（NR 3～17 μmol/L）
Day 292	46（NR 10～49 IU/L）	19（NR 15～42 IU/L）	346（NR 95～700 IU/L）	5（NR 3～17 μmol/L）
Day 298	20	19	122	4

有害事象の記述：上部消化管出血

2013 年 3 月 2 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 240 日目）、被験者はグレード 3 の上部 GI 出血により入院した。この日、被験者はメレナを生じ、ER を受診して入院した。入院時の臨床検査結果は、Hgb 112 g/L（NR 130～170 g/L）、Hct 31.8%（NR 40%～50%）、血小板数 124 Gi/L（NR 150～400 Gi/L）、RBC 数 3.7×1012/L（NR 4.5～5.5×1012/L）及び INR 1.0（NR 0.7～1.2）であった。内視鏡検査を実施した結果、周長 38 cm に拡大した 8 mm の食道潰瘍が明らかになった。胃及び十二指腸の所見は正常であった。右下部食道及び前庭部から生検を採取した（結果は提示されていない）。Day 241 の臨床検査結果は、Hgb 94 g/L（NR 130～170 g/L）、Hct 26.3%（NR 40%～50%）、血小板数 139 Gi/L（NR 150～400 Gi/L）、RBC 数（3.0×1012/L（NR 4.5～5.5×1012/L）、PT 15.5 秒（NR 13.0～16.0 秒）、INR 1.1（NR 0.7～1.2）及び aPTT 24.5 秒（NR 26～36 秒）であった。上部 GI 出血により Day 243 に 1 日のみ dabrafenib 及びプラセボの投与を中断した。この日、被験者のヘモグロビンは 84 g/L に低下していた。被験者はイブプロフェン、オメプラゾール及び硫酸鉄の投与を受けた。輸血は不要であった。上部 Gi 出血は同日（Day 240）に回復したと報告された。

治験責任医師は、上部 GI 出血が dabrafenib 又はプラセボ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：発熱
2013 年 4 月 2 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 271 日目）、被験者はグレード 1 の発熱（39°C）により入院した。この日に被験者はイヌにつまづいて転倒し（グレード 1）、左耳に裂傷（グレード 1）を負った。被験者は ER を受診し、発熱が明らかになり、ECG で洞性頻脈が明らかになった。被験者は全般的な不調も訴えた。臨床検査の結果、C 反応性蛋白増加（126.5 mg/L、NR 0～8 mg/L）が明らかになり、WBC 数は正常（5.8 Gi/L、NR 4～11 Gi/L）であった。血液培養及び尿培養は依然として陰性であり、感染巣は認められなかった。被験者は IV セフトリアキソン、IV ピペラシリン／タゾバクタム及びメトロニダゾールの投与を受けた。入院後、悪寒を伴う発熱が持続した。Day 273、C 反応性蛋白が 140.4 mg/L（NR 0～8 mg/L）に増加した。発熱により Day 273 及び 274 に dabrafenib 及び placebo の投与を中断した。発熱は Day 273 に回復したと報告された。退院時に発熱は解消していた。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボ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：疲労
2013 年 4 月 7 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 276 日）、被験者はグレード 2 の疲労を生じた。被験者はこの日にグレード 1 の筋肉痛も生じた。疲労は悪化し、日常生活活動に支障をきたした。Day 277 の臨床検査の結果、グレード 1 の ALT 増加（2.6×ULN）、グレード 1 の AST 増加（2.2×ULN）及びグレード 1 のアルカリホスファターゼ増加（2.2×ULN）が明らかになった。総ビリルビンは WNL であった。疲労及び ALT/AST／アルカリホスファターゼ増加により Day 278 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中断した。Day 280、ALT 及び AST はそれぞれ 1.7×ULN 及び 1.4×ULN に改善したが、アルカリホスファターゼは 3.7×ULN（グレード 2）に増加した。Day 285、被験者は疲労により入院した。被験者はプレドニゾンの投与を受けた。この日の ALT 及びアルカリホスファターゼは WNL であった。Dabrafenib 及びプラセボの投与を再開した。被験者は Day 287 に退院した。疲労は持続していた。

治験責任医師は、疲労が dabrafenib 及びプラセボにより生じた可能性は合理的であると判断した。疲労は試験対象疾患にも関連する可能性があると考えられた。

有害事象の記述：治験薬の投与中止
試験中、被験者は治験責任医師が dabrafenib 及びプラセボに関連すると判断した以下の AE を生じた：グレード 1 の疲労（Day 2～13、Day 77～171 及び Day 287～297）、グレード 1 の頭痛（Day 5～12）、グレード 1 の斑状丘疹状皮疹（Day 16～58）、グレード 1 の間欠性の逆流性食道炎（Day 29 以降）、グレード 1 の光線過敏症（Day 33～109）、グレード 1 の

下眼瞼斑（lower eyelid spots）（Day 57 以降）、グレード 1 の悪心（Day 77～80）、グレード 1 の副鼻腔痛（Day 77～118）、グレード 1 の味覚異常（Day 90 以降）、グレード 1 の間欠性の悪心（Day 104～171）、グレード 1 の脱毛症（Day 123 以降）、グレード 1 の右耳聴覚過敏（Day 256～280）、グレード 1 の発熱（Day 271～273）、グレード 1 の便秘（Da 272 以降）、グレード 1 の筋肉痛及びグレード 2 の疲労（Day 276 以降）、グレード 2 のアルカリホスファターゼ増加及びグレード 1 の間欠性の ALT 増加（Day 277～298）、グレード 1 の AST 増加（Day 277～292）並びにグレード 2 の下肢の神経障害性疼痛（Day 297 以降）。

2013 年 4 月 30 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 299 日目）、被験者の決定により治験薬投与を中止した。治験薬の投与中止時に持続していた AE は、グレード 1 の疲労及び下肢の神経障害性疼痛並びにグレード 1 の間欠性の口臭、間欠性の逆流性食道炎、下眼瞼斑（lower eyelid spots）、味覚異常、脱毛症、便秘、鼻閉、ベル麻痺及び筋肉痛であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 7 月 6 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 75～242、Day 244～272、Day 275～277 及び Day 285～291、
- 1 日用量 200 mg（不明の AE により減量）が Day 292～298、
- 1 日用量 150 mg（被験者の服薬不遵守による）が Day 1～74 であった。
- 投与中断期間は、Day 243（GI 出血による）、Day 273～274（発熱による）及び Day 278～284（疲労及び ALT/AST／アルカリホスファターゼ増加による）であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg が Day 1～242、Day 244～272、Day 275～277 及び Day 285～291、
- 1 日 1.5 mg（不明の AE により減量）が Day 292～298 であった。
- 投与中断期間は、Day 243（GI 出血による）、Day 273～274（発熱による）及び Day 278～284（疲労及び ALT/AST／アルカリホスファターゼ増加による）であった。

被験者の決定により Day 299 に治験薬投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び疲労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、上部消化管出血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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1136（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017671A
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）

患者背景

左肺及び皮下組織に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 68 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

ベースラインにおける併用薬は、ビマトプロスト点眼液及びドルゾラミド点眼液であった。発熱の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、ヒドロコルチゾンクリーム及びサンスクリーンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 90：血液培養及び尿培養は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	9.27	7.05
Day 54	8.1	5.33
Day 82	6.26	3.56
Day 110	6.54	3.34

有害事象の記述

被験者は Day 85 及び 86 に重篤でないグレード 1 の発熱（37.2˚C）を生じた。2012 年 11 月 13 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 90 日目）、被験者はグレード 1 の発熱（38.8˚C）を生じた。病院方針に従って被験者は発熱により入院した。この日に採取した血液培養及び尿培養は陰性であった。被験者はパラセタモール投与を受けた。発熱により Day 91 に dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与は継続した。Day 91 に発熱は回復したと報告され、発熱の予防薬として（また尿検査で硝酸塩が認められたため）トリメトプリム投与を開始し、被験者はこの日に退院した。Day 93 に dabrafenib 投与を再開した。Day 96 に発熱予防用にプレドニゾロン投与を開始した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 8 月 16 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib に初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～90、Day 93～169 及び Day 183-310 であった。
- 投与中断期間は、Day 91～92（発熱による）及び Day 170～182（嚢胞様黄斑浮腫による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～169 及び Day 183～310 であった。
- 投与中断期間は、Day 170～182（嚢胞様黄斑浮腫による）であった。

疾患進行により Day 310 に治験薬投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1137（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0019306A
SAE-基本語 (グレード):	脱水（グレード 2）、低血圧（グレード 2）、発熱（グレード 2）、頻脈（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）
死因:	試験対象疾患

患者背景
肝臓及び肺に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 54 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 1 の高血圧（降圧薬使用下でのスクリーニング血圧：137/87 mmHg）、眼圧高値、心房細動、疲労及び呼吸困難であった。

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、フレカイニド、アセチルサリチル酸、デキサメタゾン、ランソプラゾール、ゾピクロン及びロサルタンであった。
脱水、低血圧、発熱及び頻脈の発現時の併用薬は、ランソプラゾール、ゾピクロン、ロサルタン、TP 皮膚軟化薬及びビソプロロールであった。
被験者は死亡時にプレドニゾロンも服用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 219：血液培養は陰性であった。
Day 278：治験実施計画書で規定された臨床検査値は、以下の例外を除けば WNL であった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ 65 IU/L（NR 6～43 IU/L）
- グルコース 8 mmol/L（NR 3.9～5.6 mmol/L）
- LDH 495 IU/L（NR 53～234 IU/L）
- リンパ球数 0.41 Gi/L（NR 0.91～4.28 Gi/L）
- 総好中球数 10.82 Gi/L（NR 1.96～7.23 Gi/L）
- WBC 数 11.6 Gi/L（NR 3.8～10.7 Gi/L）

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	C 反応性蛋白（NR 0～8 mg/L）
スクリーニング	13.2	12.01	--
Day 26	8.6	7.08	--
Day 47	7.5	5.16	--
Day 82	13.5	12.22	--
Day 110	8.3	5.31	--
Day 138	10.0	8.09	--
Day 166	8.9	5.67	--
Day 197	5.5	3.7	--
Day 218	6.9	5.96	101
Day 219	4.1（NR 4～11 Gi/L）	--	175（単位及び NR の非提示）
Day 222	6.4	4.77	46
Day 253	10.9	8.62	--

有害事象の記述：脱水、低血圧、発熱、頻脈
被験者は Day 217 にグレード 1 の嘔吐を生じた。2013 年 4 月 4 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 218 日目）、被験者はグレード 2 の発熱（39.5°C）、グレード 2 の脱水、グレード 2 の低血圧（血圧 115/60 mmHg）及びグレード 2 の頻脈（心拍数 110～126 bpm）により入院した。この日、被験者は重篤でないグレード 1 の頭痛及び悪寒も訴えた。臨床検査の結果、C 反応性蛋白増加（101 mg/L、NR 0～8 mg/L）が認められ、WBC 数（6.9 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）及び総好中球数（5.96 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）は正常であった。翌日

（Day 219）、被験者にはまだ微熱があり（37.6°C）、心拍数は 95 bpm、血圧は 110/60 mmHg～146/99 mmHg であった。脱水及び低血圧はこの日に回復したと報告された。C 反応性蛋白は 175（単位及び NR の非提示）に増加していた。血液培養は陰性であった。発熱、脱水、低血圧、頻脈及び頭痛により Day 219 に dabrafenib 投与を中断し、プラセボ投与は継続した。発熱及び頻脈（心拍数 80 bpm）は Day 222 に回復したと報告された。この日、C 反応性蛋白は 46 mg/L（NR 0～8 mg/L）に減少していた。被験者は、プレドニゾロン、パラセタモール、IV ピペラシリン／タゾバクタム、IV ヒドロコルチゾン、IV メロペネム、テイコプラニン、ジクロフェナク及び炭酸水素カリウム／塩化カリウムの投与を受けた。

治験責任医師は、発熱、脱水、低血圧及び頻脈が dabrafenib 及びプラセボ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：試験対象疾患による死亡
疾患進行により Day 267 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。2013 年 6 月 17 日（Day 292、dabrafenib 及びプラセボの最終投与後 26 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時に持続していた AE は、グレード 2 の高血圧並びにグレード 1 の疣贅状皮膚増殖、毛髪の菲薄化（finer hair）、白舌、味覚変化、皮膚潰瘍に起因する肛門部の疼痛、口蓋垂病巣及び腹痛であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 8 月 30 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～218 及び Day 253～267、
- 1 日用量 200 mg（発熱、脱水、低血圧及び頻脈により減量）が Day 225～252 であった。
- 投与中断期間（発熱、脱水、低血圧、頻脈及び頭痛による）は、Day 219～224 であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～267 であった。

疾患進行により Day 268 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。Day 292（治験薬の最終投与後 26 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、脱水、低血圧及び頻脈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、脱水、低血圧及び頻脈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、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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1154（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0016732A
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）

患者背景

肺、リンパ節及び左鼡径部に転移したステージ IV の末端部黒子様黒色腫を有する 50 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、高血圧及び膵炎（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び発熱の発現時の併用薬は、パラセタモール（PRN）、アムロジピン、ペリンドプリル、bendroflumethiazide、メトホルミン及びトラマドールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 6：C 反応性蛋白が増加していた（103 mg/L、NR 0～10 mg/L）。この日に採取した血液培養に 5 日後に増殖は認められなかった。尿検査で UTI の所見は認められなかった。胸部 X 線結果は正常であった。

Day 9：CT スキャンで感染源と疑われる部位は認められなかった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	6.37	4.35
Day 6	10.2 Gi/L（NR 4.0～11.0 Gi/L）	5.7（NR 2.0～7.5 Gi/L）
Day 27	6.24	3.59
Day 55	6.62	3.78
Day 83	5.07	2.85
Day 111	6.16	3.23
Day 135	5.3	2.94

有害事象の記述

2012 年 8 月 19 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 5 日目）、被験者はグレード 2 の発熱を生じた。被験者は発熱により翌日（Day 6）入院した。入院時の臨床検査の結果、C 反応性蛋白増加（103 mg/L、NR 0～10 mg/L）が認められたが、WBC 数及び総好中球数は WNL であった。入院時に採取した血液培養に 5 日後に増殖は認められず、尿検査で UTI の所見は認められなかった。胸部 X 線結果は正常であった。発熱により Day 7 に dabrafenib 投

与を中断し、Trametinib 投与は継続した。被験者は当初、パラセタモール及びイブプロフェンの投与と IV 輸液を受けていたが、Day 9 まで体温が 37.3˚C と 39.4˚C の間で上下し続けた。Day 9 の CT スキャンで感染源と疑われる部位は認められなかった。発熱は Day 9 にグレード 1 に改善し、被験者はこの日に退院した。Day 10、メディカルモニターに連絡があった。プレドニゾロンの漸減を開始し、Day 10～14 には 10 mg、Day 15～17 には 5 mg を投与し、Day 18～21 には 5 mg を隔日投与した。Day 14、グレード 2 の発熱は回復したと報告され、この日に dabrafenib 投与を再開した。Day 55 に間欠性の重篤でないグレード 1 の発熱が生じたと報告された。発熱はデータカットオフの時点で持続しており、Day 55 に最高の体温（37.9˚C）が記録された。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 8 月 15 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～6 及び Day 14 以降であった。
- 投与中断期間（発熱による）は、Day 7～13 であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1 以降であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1155（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018674A、Z0018674B
SAE-基本語 (グレード):	駆出率減少（グレード 3）、大腸炎（グレード 3）
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 3）

患者背景

右乳房皮下組織、腹膜、左坐骨直腸窩並びにリンパ節（縦隔及び気管分岐部）に転移したステージ IV の悪性黒色腫を有する 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。スクリーニング血圧は 134/80 mmHg（降圧薬使用下）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、アムロジピン、カンデサルタン、プレドニゾロン、cinchocaine、ヒドロコルチゾン、トラマドール、パラセタモール、モルヒネ及びメトクロプラミドであった。
LVEF 低下の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、ロペラミドであった。
大腸炎の発現前に cinchocaine 及びヒドロコルチゾンの投与を中止した。大腸炎の発現時の併用薬（他の過去の併用薬以外）は、リドカイン／亜鉛、ナプロキセン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～Day 182：治験責任医師によると ECG は正常であった。
Day 185：S 状結腸鏡検査の結果、タイプ不明の大腸炎及び肛門管の第 4 度の痔核が明らかになった。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限： 55%)	所見
スクリーニング	66%	正常
Day 24	69%	正常
Day 80	66%	正常：障害を伴わない微量の心嚢液貯留（global effusion）（＜1 cm）
Day 164	50%	異常、臨床的に意義がある：LVEF 低下、サイズのわずかな増大を伴うが著しい障害を伴わない少量の心嚢液貯留（global pericardial effusion）、右房及び右室の自由壁の異常な動き（1.5 cm）
Day 186	29%	異常、臨床的に意義がある：LVEF 低下、試験対象疾患に関連すると考えられる少量の心嚢液貯留

	プロトロンビン時間（NR 9.7～12.3 秒）	aPTT（NR 22.8～31.0 秒）	トロンビン時間（NR 非提示）
スクリーニング	10.4	28.5	--

Day 187	14（NR 8～13 秒）	34（NR 21～29 秒）	24（NR 17～21 秒）

有害事象の記述：駆出率減少
2013 年 1 月 28 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 164 日目）、通常の心エコーを実施した結果、臨床的に意義のある LVEF 低下（50%）（ベースライン値：66%）が明らかになった。Day 80 の心エコーで最初に観察された少量の心嚢液貯留が依然として存在し、わずかに増大していたがまだ障害はなかった。この日の ECG は正常であった。被験者に症状はなく、治療は行わなかった。LVEF 低下により Day 175 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中断した。Day 186 の心エコー再検査の結果、更なる LVEF 低下（29%、グレード 3）及び試験対象疾患に関連すると考えられる少量の心嚢液貯留が明らかになった。確定された心臓転移はなかった。治療は推奨されなかった。疾患進行により dabrafenib 及びプラセボの投与は再開しなかった。被験者は緩和ケアを受けており、その後心エコーは実施されていない。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及びプラセボ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：大腸炎
2013 年 2 月 13 日（Day 180、dabrafenib 及びプラセボの最終投与後 7 日目）、被験者はグレード 3 の大腸炎により入院した。被験者には血液及び粘液を伴う下痢並びに直腸及び腹部の疼痛の症状があった。Day 185、S 状結腸鏡検査の結果、タイプ不明の大腸炎及び肛門管の第 4 度の痔核が明らかになった。Day 187、プロトロンビン時間は 14 秒（NR 8～13 秒）、活性化部分トロンボプラスチン時間は 34 秒（NR 21～29 秒）、トロンビン時間は 24 秒（NR 17～21 秒）であった。被験者は cyclizine 及びメトロニダゾールの投与を受けた。大腸炎は持続していた。

治験責任医師は、大腸炎が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 8 月 18 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～174 であった。

併用するプラセボ投与期間は、1 日 2 mg で Day 1～174 であった。

疾患進行により Day 175 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。Day 223（dabrafenib 及びプラセボの最終投与後 50 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、駆出率減少及び大腸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、駆出率減少及び大腸炎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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1173（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017701A
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）

患者背景
皮膚、リンパ節及び肺に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 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
ベースライン又は発熱の発現時の併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 38：特筆すべき身体所見は左肺底部の断続性ラ音であった。血液培養は 48 時間後に陰性を示した。尿検査結果は正常であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	C 反応性蛋白（NR 0～10 mg/L）
スクリーニング	5.03	2.67	--
Day 29	5.76	3.32	--
Day 38	3.5（NR 4～11 Gi/L）	2.2（NR 2～7.5 Gi/L）	63
Day 39	2.72	1.96	91.9（NR 0～2.87 mg/L）
Day 40	2.6（NR 4～11 Gi/L）	1.1（NR 2～7.5 Gi/L）	83
Day 41	5.4（NR 4～11 Gi/L）	2.5（NR 2～7.5 Gi/L）	48
Day 43	4.73	2.18	--

有害事象の記述

2012 年 11 月 15 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 38 日目）、被験者は発熱により入院した。被験者はこの日にグレード 2 のインフルエンザ様症状及び悪寒も生じた。
身体所見として左肺底部の断続性ラ音が認められた。初回臨床検査の結果、WBC 数減少（3.5 Gi/L、NR 4～11 Gi/L）が認められ、総好中球数は正常（2.2 Gi/L、NR 2～7.5 Gi/L）であり、C 反応性蛋白増加（63 mg/L、NR 0～10 mg/L）が認められた。入院時に採取した血液培養は 48 時間後に陰性を示した。尿検査結果は正常であった。発熱及びインフルエンザ様症状により Day 38 に dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与は継続した。Day 39、被験者の体温は 39.4˚C（グレード 2）に上昇し、低血圧（98/57 mmHg、グレード 1）も生じた。被験者は Day 38～41 に IV タゾバクタム／ピペラシリン及びハルトマン液の投与を受け、IV 輸液を受けた。Day 41、7 日間コースのアモキシシリン／クラブラン酸投与を開始した。発熱は Day 41 に回復したと報告された。Day 43、発熱により dabrafenib を 1 日 200 mg に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。発熱はグレード 1 の非好中球性感染に起因する可能性もあると考えられえた。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 9 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～38、
- 1 日用量 200 mg（発熱により減量）が Day 43～106 及び Day108～121、
- 1 日用量 150 mg（発熱により減量）が Day 127 以降であった。
- 投与中断期間（発熱及びインフルエンザ様症状による）は、Day 39～42、Day 107 及び Day 122～126 であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1 以降であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1192（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017948A

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）

患者背景
肝臓及びリンパ節に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 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、高血圧、胆石症及びヘリコバクター・ピロリ性胃炎（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、cetomacrogol クリームであった。
発熱の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、シロドシンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 16：胸部 X 線は特記事項なしであった。血液培養及び尿培養は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	リン（NR 0.71～1.65 mmol/L）
スクリーニング	5.6	3.87	0.88
Day 15	5（NR 4～10.5 Gi/L）	--	0.49（NR 0.9～1.6 mmol/L）
Day 16	3.3	2.22	0.68（NR 0.9～1.6 mmol/L）
Day 27	5.5	3.18	0.93
Day 34	2.2（NR 4～10.5 Gi/L）	0.6（NR 1.8～7.2 Gi/L）	0.62（NR 0.9～1.6 mmol/L）
Day 38	4.9（NR 4～10.5 Gi/L）	2（NR 1.8～7.2 Gi/L）	--
Day 56	2.5	0.92	0.62

有害事象の記述
2012 年 12 月 5 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 15 日目）、被験者はグレード 2 の発熱（体温データなし）により入院した。入院時の臨床検査の結果、重篤でないグレード 3 の低リン酸血症（リン 0.49、mmol/L、NR 0.9～1.6 mmol/L）が明らかになり、WBC 数は正常（5 Gi/L、NR 4～10.5 Gi/L）であった。翌日（Day 16）も発熱（38.9°C 及び 39.1°C）が持続していた。血液培養及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線は特記事項なしであった。再臨床検査の結果、リン減少（0.68 mmol/L、NR 0.9～1.6 mmol/L）及び WBC 数減少（3.3 Gi/L、NR 4～10.5 Gi/L）が認められ、総好中球数は正常（2.22 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）であった。発熱により Day 16 に dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与は継続した。被験者は IV

Addiphos（電解質）、パラセタモール、pantoprazole 及びイブプロフェンの投与を受けた。発熱は Day 18 に回復したと報告された。Day 20、dabrafenib 投与を再開した。この日に発熱により trametinib 投与を中断した。Day 21、trametinib 投与を再開した。被験者は Day 33～34 及び 100～104 に重篤でないグレード 1 の発熱を生じた。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 11 月 21 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。・dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～15 及び Day 20～32、
- 1 日用量 200 mg（白血球減少症により減量）が Day 38 以降であった。
- 投与中断期間は、Day 16～19（発熱による）及び Day 33～37（好中球数減少及び白血球減少症による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～19 及び Day 21～34、
- 1 日用量 1.5 mg（白血球減少症により減量）が Day 39 以降であった。
- 投与中断期間は、Day 20（発熱による）及び Day 35～38（好中球数減少及び白血球減少症による）であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1204（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018263A、Z0018263B、Z0018263C、Z0018263D
SAE-基本語 (グレード):	発熱（グレード 2）、失神（グレード 3）、発熱（グレード 3）、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 3）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 3）

患者背景
右肺及びリンパ節（鎖骨下）に転移したステージ IV の無色素性黒色腫を有する 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、グレード 1 の左腕のリンパ浮腫であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、失神の発現時及び発熱の初回発現時の併用薬は、デキストラン／ヒプロメロース点眼液であった。
発熱の第 2 回発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、パラセタモール（悪寒の予防用）であった。
発熱の第 3 回発現時の併用薬は、プレドニゾン（発熱予防用）及びエソメプラゾールであった。
発熱の第 4 回発現時の併用薬は、デキストラン／ヒプロメロース点眼液、パラセタモール、オメプラゾール、トラマドール、プレドニゾロン（発熱予防用）、オキシコドン及びフェンタニルであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 11：バイタルサインは、血圧が 140/77 mmHg、心拍数が 100 bpm、体温が 39°C、酸素飽和度が 97%であった。ECG は正常であり、胸部 X 線で肺塞栓症の所見は認められなかった。
Day 77：胸部 X 線で浸潤は認められなかった。血液培養はレンサ球菌陽性であった。
Day 78：バイタルサインは、血圧が 159/75 mmHg、心拍数が 137 bpm、体温が 39.8°C であった。
Day 231：胸部 X 線で浸潤は認められなかった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	10.4	8.84
Day 29	5.0	2.92
Day 55	5.5	4.24
Day 58	4.9	2.97
Day 84	9.8	7.67
Day 114	6.3	4.49
Day 142	7.4	5.74
Day 231	4.2（NR 4～10 Gi/L）	--

有害事象の記述：失神、発熱（初回）
2013 年 1 月 6 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 11 日目）、被験者はグレード 3 の失神を生じた。救急サービスに連絡があり、救急車の到着時に被験者はもう 1 回失神エピソ

ードを生じ、これは 10～15 秒間持続した。被験者は失神前に症状を訴えていなかった。被験者は ER に搬送された後、この日にグレード 3 の失神及びグレード 2 の発熱（39°C）により入院した。バイタルサインは、血圧が 140/77 mmHg、心拍数が 100 bpm、酸素飽和度が 97%であった。ECG は正常であり、胸部 X 線で肺塞栓症の所見は認められなかった。培養は実施されていない。失神に関するその他の検査は実施されていない。Dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。パラセタモールによる治療は十分に奏効した。発熱及び失神は翌日（Day 12）に回復したと報告され、被験者は退院した。

治験責任医師は、発熱及び失神が dabrafenib 及び trametinib 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（第 2 回）
2013 年 2 月 16 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 52 日目）、被験者は発熱（体温データ非提示）を生じた。被験者はこの日にグレード 1 の間欠性の悪寒も訴えた。Day 54、被験者はグレード 1 の嘔吐及びグレード 3 の失神も生じた。被験者は ER を受診し、発熱（37.5°C）によりこの日に入院した。翌日、被験者の体温は 36.9°C～42.9°C（グレード 3）の範囲であった。培養は実施されず、失神に関するその他の検査は実施されていない。Day 55 の午前中の投与後に dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与は継続した。被験者はパラセタモール、メトクロプラミド、IV 及びアモキシシリン／クラブラン酸並びにモルヒネの投与を受けた。Day 56、被験者の体温は 37.6°C に低下した。この日の夕方の投与から dabrafenib 投与を再開し、プレドニゾン 10 mg を併用投与した。Day 58 に発熱は解消し、被験者は翌日（Day 59）に退院した。発熱は Day 59 に回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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（第 3 回）
2013 年 3 月 13 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 77 日目）、被験者は再び発熱（体温データ非提示）を生じた。胸部 X 線で浸潤は認められなかった。血液培養はレンサ球菌陽性であった。被験者は ER を受診し、グレード 2 の発熱（39.8°C）によりこの日に入院した。その他のバイタルサインは、血圧が 159/75 mmHg、心拍数が 137 bpm であった。Dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与は継続した。被験者は、パラセタモール、プレドニゾン及び IV アモキシシリンの投与を受けた。Day 78、dabrafenib を 1 日 200 mg に減量して再開した。発熱は Day 79 に回復したと報告され、被験者はこの日に退院した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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（第 4 回）

被験者は、Day 90～92 及び 178～182 に dabrafenib 投与中断に至った重篤でない発熱エピソードを更に 2 回生じた。Day 228 に trametinib の最終投与は行った。Day 229、被験者の体温は 38.5˚C であった。この日に dabrafenib（1 日 200 mg）の最終投与を行い、疾患進行により dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。
2013 年 8 月 13 日（Day 230、dabrafenib の最終投与後 2 日目、trametinib の最終投与後 3 日目）、被験者の体温は 39˚C に上昇した。被験者はその後 Day 231 にグレード 3 の発熱により入院した。入院時の体温は 40.5˚C であった。臨床検査の結果、WBC 数は 4.2 Gi/L（NR 4～10 Gi/L）であった。胸部 X 線で浸潤は認められなかった。被験者の体温は Day 232 には 37.4˚C に低下した。被験者は入院中に発熱の治療用の薬物療法を受けていなかった。発熱は Day 233 に回復したと報告され、被験者はこの日に退院した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 12 月 27 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。被験者の dabrafenib 投与期間は、1 日用量 300 mg が Day 1～54 及び 57～77、1 日用量 200 mg（発熱により減量）が Day 78～89、93～177、183～186 及び 198～229、1 日用量 150 mg（1 回のみ投与）が Day 55～56 であった。Dabrafenib 投与中断期間は、Day 55～56、90～92 及び 178-182（発熱による）並びに Day 187～197（放射線治療による）であった。被験者の trametinib 投与期間は、1 日用量 2 mg で Day 1～186 及び 199～228 であった。Trametinib 投与中断期間は、Day 187～198（放射線治療による）であった。

疾患進行により Day 229 に trametinib 投与を中止し、Day 230 に dabrafenib 投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、失神とトラメチニブ及び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、失神とトラメチニブ及び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、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1241（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018986A、Z0018986C

SAE-基本語 (グレード):	基底細胞癌（グレード 2）、扁平上皮癌（グレード 2）
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 2）、扁平上皮癌（グレード 2）、ぶどう膜炎（グレード 1）

患者背景
腹部／腹壁、右肺及びリンパ節に転移したステージ IV の類上皮細胞黒色腫（epithelioid cell melanoma）を有する 74 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、中等度の大動脈弁閉鎖不全であった。

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、オメプラゾールであった。
左側頭部の皮膚有棘細胞癌及びぶどう膜炎の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、TP 尿素、tioconazole 及びアムロジピンであった。
皮膚基底細胞癌の発現時の併用薬は、cyclopentolate 及びデキサメタゾンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 85：被験者の左側頭部の病巣の生検の結果、中分化型の皮膚有棘細胞癌（ステージ T1N0M0）が明らかになった。病巣の最大径は 20 mm であった。
Day 134：被験者の背部の病巣の組織学的検査の結果、基底細胞癌が明らかになった。組織学的グレードの判定は不可能であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲は認められなかった。

	視力（L、R）	間接眼底鏡検査（L、R）	視野（L、R）	直接眼底鏡検査（L、R）
スクリーニング	20/30（L、R）	WNL	異常、視力に影響なし、治療は不要	--
Day 13	20/30（L、R）	WNL	WNL	--
Day 125	20/100（L） 20/32（R）	--	--	WNL

有害事象の記述：扁平上皮癌
2013 年 2 月 28 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 85 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の左側頭部の扁平上皮癌を生じた。治験薬投与は継続した。この日に被験者の左側頭部の病巣の生検を実施し、外科的に切除した。生検の結果、中分化型の皮膚有棘細胞癌（ステージ T1N0M0）が明らかになった。病巣の最大径は 20 mm であった。左側頭部の扁平上皮癌は同日に回復したと報告された。

治験責任医師は、左側頭部の扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボ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：ぶどう膜炎
2013 年 4 月 9 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 125 日目）、被験者は重篤でないと判断されたグレード 1 のぶどう膜炎を生じた。治験薬投与は継続した。この日の視力は左眼が 20/100、右眼が 20/32 であった。直接眼底鏡検査の結果は両眼とも正常範囲内であった。Cyclopentolate、デキサメタゾン、トブラマイシン及びトブラマイシン／デキサメタゾンを投与した。ぶどう膜炎は Day 188 に後遺症なく回復したと報告された。

治験責任医師は、ぶどう膜炎が dabrafenib 又はプラセボ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：基底細胞癌
2013 年 4 月 18 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 134 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 2 の皮膚基底細胞癌を生じた。治験薬投与は継続した。被験者の背部の 5 mm の病巣を外科的に切除した。組織学的検査の結果、基底細胞癌が明らかになった。組織学的グレードの判定は不可能であった。神経周囲浸潤又は血管侵襲は認められなかった。皮膚基底細胞癌は同日に回復したと報告された。

治験責任医師は、皮膚基底細胞癌が dabrafenib 又はプラセボ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 2012 年 12 月 6 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。被験者の dabrafenib 投与期間は、1 日用量 300 mg で Day 1～224 であった。被験者のプラセボ投与期間は、1 日 2 mg で Day 1～224 であった。

疾患進行により Day 225 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 236 に ipilimumab による新規抗癌剤療法を開始した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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、ぶどう膜炎及び基底細胞癌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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1254（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018738A、Z0018738B
SAE-基本語 (グレード):	胆管腺癌（グレード 3）、肺塞栓症（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）：	胆管腺癌（グレード 3）
注目すべき有害事象-基本語 (グレード):	胆管腺癌（グレード 3）、肺塞栓症（グレード 3）

患者背景
皮下組織（左下肢及び左大腿）に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 71 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、慢性静脈機能不全、糖尿病、洞性不整脈、左大腿の原発性腫瘍の切除、特定の左鼠径部リンパ節の生検、左大腿の外科的切除、左鼠径部、下腿及び腸骨のリンパ節切除並びに多発転移巣（左大腿及びリンパ節）の切除であった。特筆すべき点として、被験者は既往に試験対象の癌（転移性皮膚黒色腫）に対する化学療法、免疫療法、ホルモン療法又は生物学的製剤療法を受けていなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、胆管腺癌及び肺塞栓症の発現時の併用薬は、ヒドロクロロチアジド／オルメサルタン及び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
Day 160：CT スキャンで不明確な新規肝病巣及び複数の腹膜病巣が認められた。
Day 187：CT スキャンで肺塞栓症が明らかになり、新規肝病巣及び腹膜病巣が癌に関連することが確認された。
Day 202：新規肝病巣の生検で由来不明の腺癌が認められた。
Day 225：癌胎児性抗原（CEA）は 20.4 ng/mL（NR＜5.0 ng/mL）であった。
日付不明：CA 19-9 は 40 U/mL（NR 0～37 U/mL）であった。
Day 234：腹膜病変の生検の結果、胆管由来の腺癌が明らかになった。

有害事象の記述：胆管腺癌
2013 年 1 月 16 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 160 日目）、被験者にグレード 3 の胆管腺癌が認められた。Week 24 受診のこの日に実施した CT スキャンの結果、不明確な新規肝病巣及び複数の腹膜病巣が認められた。Day 187 に実施した CT スキャン再検査で新

規病変が癌に関連することが確認された。胆管腺癌により Day 196 に治験薬投与を中止した。Day 202 に実施した新規肝病巣の生検で由来不明の腺癌が認められた。既往に完全奏効が認められたと記録されている。Day 225、被験者の癌胎児性抗原（CEA）は 20.4 ng/mL（NR＜5.0 ng/mL）であった。CA 19-9 は 40 U/mL（NR 0～37 U/mL）であった（日付不明）。Day 234 に実施した腹膜病変の生検の結果、胆管由来の腺癌が明らかになった。治験責任医師によると、技術的な理由により KRAS 突然変異状態の確認は不可能であった。被験者は Day 236 に腹腔鏡下結腸瘻造設を受けた。被験者は Day 245～251 にゲムシタビン投与を受けた。胆管腺癌は Day 294 の被験者の死亡時に持続していた。

治験責任医師は、胆管由来の腺癌が dabrafenib 及びプラセボ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
Day 187、CT スキャンでグレード 3 の肺塞栓症が明らかになった。2013 年 2 月 13 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 188 日目）、被験者は肺塞栓症により入院した。治験薬投与は継続した。被験者はエノキサパリン投与を受けた。肺塞栓症は Day 194 に回復したと報告された。

治験責任医師は、肺塞栓症が dabrafenib 又はプラセボにより生じた可能性は合理的にないと判断した。治験責任医師は、この事象は癌（Day 160 及び 187 に実施した CT スキャンで認められた新規肺病巣）に関連する可能性があると判断した。

被験者の状態
被験者は 2012 年 8 月 10 日に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～7 及び Day 9～196、
- 1 日用量 150 mg（被験者の服薬不遵守により 1 回のみ投与）が Day 8 であった。

併行するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～7 及び Day 9～196 であった。Day 8 にプラセボの投与漏れ（被験者の服薬不遵守による）があった。

胆管腺癌により Day 196 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 245 にゲムシタビンによる新規抗癌剤療法を開始した。Day 294（治験薬の最終投与後 99 日目）、被験者は肝内胆管癌の疾患進行増悪により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、胆管腺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、胆管腺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、肺塞栓症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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1262（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018285A
SAE-基本語 (グレード):	皮膚有棘細胞癌（グレード 1）[a]
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 1）[a]

[a] 治験責任医師はグレード 4 と報告した。データカットオフ後にグレード 1 に修正された。

患者背景
脾臓及び肺に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 63 歳の白人女性。

関連病歴
病歴は報告されていない。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン又は皮膚有棘細胞癌の発現時の併用薬は報告されていない。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
関連する検査結果は報告されていない。

有害事象の記述
2012 年 12 月 11 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 144 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 1 の皮膚有棘細胞癌により入院した。被験者はその後リドカイン皮下投与を受け、表皮内皮膚有棘細胞癌は完全に切除された。皮膚有棘細胞癌は同日（Day 144）に回復したと報告された。治験薬投与は継続した。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 7 月 21 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～28、Day 30、Day 32～36、Day 38～41、Day 43～87 及び Day 89～327、
- 1 日用量 150 mg が Day 29、Day 31、Day 37、Day 42 及び Day 88（被験者の服薬不遵守により 1 回のみ投与）であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～327 であった。

疾患進行により Day 328 に治験薬投与を中止した。Day 362（治験薬の最終投与後 36 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1267（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0019678A
SAE-基本語 (グレード):	高クレアチン血症（グレード 2）
死因:	試験対象疾患

患者背景
肝臓、肺及び胸壁に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 49 歳の白人男性。

関連病歴
ベースライン又は高クレアチン血症の発現時の関連する病歴は報告されていない。

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報告されていない。
高クレアチン血症の発現時及び死亡時の併用薬は、プレドニゾン及びラニチジンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 207：腎臓超音波検査の結果、元の位置に横たわる（in situ in clinostatism）腎臓はサイズ及び形態が正常であり、標準的な実質成分が認められ、腎杯及び骨盤の拡張は認められなかった。ECG は正常であった。
死亡前 2 週間以内に得られた治験実施計画書に規定された臨床検査項目はなかった。

	クレアチニン（NR 59.23～103.43 µmol/L）
スクリーニング	82（NR 40～110 µmol/L）
Day 25	93（NR 40～110 µmol/L）
Day 175	75.14

Day 203	136.14
Day 206	160.89
Day 213	148.51
Day 220	122.88
Day 224	114.92
Day 238	99.89

有害事象の記述：高クレアチン血症
2013 年 5 月 3 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 203 日目）、被験者はグレード 2 の高クレアチン血症により入院した。高クレアチン血症によりこの日に治験薬投与を中断した。被験者はフロセミド投与を受けた。Day 206、被験者のクレアチニンは 106.89 µmol/L（NR 59.23～103.43 µmol/L）であった。Day 207、腎臓超音波検査の結果、元の位置に横たわる（in situ in clinostatism）腎臓はサイズ及び形態が正常であり、標準的な実質成分が認められ、腎杯及び骨盤の拡張は認められなかった。ECG は正常であった。Day 213、被験者のクレアチニンは 148.51 µmol/L（NR 59.23～103.43 µmol/L）であった。高クレアチン血症は Day 238 に回復したと報告された。Day 238 に trametinib 投与を再開し、Day 239 に dabrafenib 投与を再開した。治験責任医師の決定により両剤とも減量して再開した（trametinib 1.5 mg、dabrafenib 200 mg）。

治験責任医師は、高クレアチン血症が dabrafenib 及び trametinib 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：試験対象疾患による死亡
疾患進行により Day 241 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。2013 年 6 月 25 日（dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 16 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時に持続していた AE はなかった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 13 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～28、Day 32～54、Day 56、Day 59～72、Day 76～94、Day 99～162 及び Day 165～202、
- 1 日用量 200 mg（治験責任医師の決定により減量）が Day 239～241 であった。
- 飲み忘れ／投与中断期間は、Day 29～31（発熱による）、Day 55（被験者の服薬不遵守による）、Day 57～58 及び 73～75（発熱による）、95～98（虹彩毛様体炎による）、Day 163～164（発熱による）並びに Day 203～238（高クレアチン血症、末梢性浮腫及び耳下腺の疼痛による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～94、Day 99～162 及び Day 165～202、1 日用量 1.5 mg（治験責任医師の決定により減量）が Day 238～241 であった。
- 投与中断期間は、Day 95～98（虹彩毛様体炎による）、Day 163～164（発熱による）及び Day 203～237（高クレアチン血症、末梢性浮腫及び耳下腺の疼痛による）であった。

疾患進行により Day 242 に治験薬投与を中止した。Day 256（治験薬の最終投与後 16 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、高クレアチン血症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、高クレアチン血症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、高クレアチン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。

治験実施計画書番号:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1270（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018433A
SAE-基本語 (グレード):	脳出血（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	脳出血（グレード 5）

患者背景
縦隔、胸膜及び肝臓に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 67 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
ベースラインにおける併用薬はなかった。
脳出血の発現時の併用薬は、ビタミン B1/B6/B12、プレガバリン（疼痛用）、オキシコドン／パラセタモール及びオキシコドン／ナロキソンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 115：臨床検査の結果、Hgb（142 g/L、NR 115～158 g/L）及び血小板数（309 Gi/L、NR 130～394 Gi/L）は正常であった。

Day 124：脳の非造影 CT スキャンの結果、二次病巣（secondary localizations）（一部で出血）に合致する複数の脳実質内の高吸収拡大型（hyperdense expansive）病巣が認められた。最大の病巣は 2.5 cm であった。

有害事象の記述
増悪により Day 121 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。2013 年 1 月 11 日（Day 124、dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 5 日目）、被験者は脳出血により入院した。被験者は嘔吐を生じた。入院時の脳の非造影 CT スキャンの結果、二次病巣（secondary localizations）（一部で出血）に合致する複数の脳実質内の高吸収拡大型（hyperdense expansive）病巣が認められた。最大の病巣は 2.5 cm であった。その後被験者は Day 126 に死亡した（グレード 5）。剖検が実施されたかどうかは不明である。

治験責任医師は、脳出血が dabrafenib 又は trametinib 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 2012 年 9 月 10 日（Day 19）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～120 であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～120 であった。

疾患進行により Day 121 に治験薬投与を中止した。Day 126（治験薬の最終投与後 7 日目）、被験者は脳出血により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、脳出血とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1279（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017190A
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）

患者背景

肝臓及びリンパ節に転移したステージ IV の黒色腫を有する 35 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 の発熱（ただし、アモキシシリン使用下でのスクリーニング時の体温は 36.6°C であった）及び乾性咳嗽であった。

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、アモキシシリン／クラブラン酸（発熱用）及びパラセタモール／コデインであった。
発熱の発現時の併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 70：血液培養及び尿培養は陰性であった。プロカルシトニンは陽性（1.53 ng/mL、陽性＞0.5 ng/mL）であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（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	16.7	14.83	--
Day 30	4.3	2.03	--
Day 61	4.5	2.18	--
Day 70	7.9（NR 4.5～11 Gi/L）	4.8（NR 1.5～6.6 Gi/L）	131
Day 89	6.3	4.44	--

有害事象の記述
202 年 9 月 30 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 67 日目）、被験者は頻回の悪寒を伴うグレード 2 の発熱（40°C）を生じた。パラセタモール 500 mg 1 日 4 回投与は発熱に奏効せず、Day 70 に被験者は発熱により入院した。Day 70 に採取した血液培養及び尿培養は陰性であり、感染プロセスは特定されなかった。プロカルシトニンは陽性（1.53 ng/mL、陽性＞0.5 ng/mL）であった。発熱により Day 71 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。被験者は Day 71 及び 72 にセレコキシブ 100 mg 1 日 2 回投与を受けたが、効果がなかった。Day 72、メチルプレドニゾロン 16 mg による有効な治療を開始した。発熱は Day 72 に回復したと報告され、被験者は翌日退院した。Day 75 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。Day 75 にメチルプレドニゾロン投与を中止し、プレドニゾロンの漸減を開始した。被験者は発熱予防用のプレドニゾロン 1 日 5 mg 投与を継続した。被験者は Day 125、Day 130、Day 148～15、Day 178～179、Day 209～210、Day 240～244 及び Day 274～283 に重篤でない間欠性のグレード 2 の悪寒を生じた。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 7 月 26 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～70、Day 75～179、Day 181～209、Day 212～276 及び Day 284～340、
- 1 日用量 150 mg が Day 210～211（発熱により減量）であった。
- 投与中断期間（発熱による）は、Day 71～74、Day 180 及び Day 277～283 であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～70 及び Day 75～340 であった。
- 投与中断期間（発熱による）は、Day 71～74 であった。

疾患進行により Day 341 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 343～380 にベムラフェニブによる新規抗癌剤療法を受け、Day 349～356 に放射線治療を受けた。Day 384（治験薬の最終投与後 45 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1293（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	A0990681B、A0990681C、A0990681E
SAE-基本語 (グレード):	低血圧（グレード 3）、好中球数減少（グレード 1）、発熱（グレード 2）、白血球数減少（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）

患者背景
リンパ節、皮膚及び両肺に転移したステージ IV の末端部黒子様黒色腫を有する 79 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 1 の高血圧及び甲状腺機能低下症であった。

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、メトプロロール、eprosartan/HCTZ、アムロジピン、pantoprazole、チロキシン及びメトホルミンであった。
発熱、WBC 数減少、好中球数減少及び低血圧の発現時のアムロジピン以外の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、ラミプリルであった。
被験者は低血圧の発現時に発熱予防用のプレドニゾロンも服用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 12：血液培養及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線結果は正常であった。
Day 13：再血液培養も陰性であった。
Day 29：ナトリウムは 128 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）であった。。血液培養は陰性であった。
Day 87：ナトリウムは 130 mmol/L（NR 136～147 mmol/L）であった。トロポニン I の連続検査結果は陰性であった。ECG は正常であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	C 反応性蛋白（NR 非提示）
スクリーニング	7.17	4.95	--
Day 12	4.6（NR 4.5～10.5 Gi/L）	3.43（NR 非提示）	2.08
Day 14	14.8（NR 4.5～10.5 Gi/L）	1.7（NR 非提示）	2.97
Day 15	14.3（NR 4.5～10.5 Gi/L）	11.87（NR 非提示）	2.07
Day 29	2.68	1.66	--
Day 30	8.8（NR 4.5～10.5 Gi/L）	7.00（NR 非提示）	--
Day 55	4.17	2.29	--
Day 83	4.71	3.11	--
Day 87	4（NR 4.5～10.5 Gi/L）	2.73（NR 非提示）	1.52
Day 109	5.82	3.36	--

有害事象の記述：発熱
2012 年 8 月 14 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 12 日目）、被験者は悪寒を伴うグレード 2 の発熱（39.4°C）により入院した。被験者は低血圧（90/60 mmHg）も呈したが、その他の症状はないと報告した。入院時の臨床検査の結果、WBC 数は正常（4.6 Gi/L、NR 4.5～10.5 Gi/L）、総好中球数は 3.43 Gi/L（NR 非提示）であり、C 反応性蛋白増加（2.08 mg/dL、NR 非提示）が認められた。Day 12 及び 13 に採取した血液培養は陰性であり、Day

12 の尿培養も陰性であった。胸部 X 線結果は正常であった。発熱により Day 12 に dabrafenib 投与を中断した。Trametinib はこの時点では継続した。臨床評価で感染の所見は認められなかったが、被験者は軽度の脱水を生じていた。Day 13 にも発熱は持続しており、体温は 38.5˚C に上昇した。Day 14 の臨床検査の結果、WBC 数減少（14.8 Gi/L、NR 4.5～10.5 Gi/L）及びグレード 2 の好中球数減少（NR 非提示）が明らかになった。WBC 数減少により Day 14 に trametinib 投与を中断した。被験者は、IV パラセタモール 600 mg（PRN）、セフタジジム、アミカシン及びレノグラスチムの投与を受け、IV 輸液を受けた。Day 15、発熱は解消し、発熱はこの日に回復したと報告された。被験者の WBC 数は 1 回のレノグラスチム投与で正常に回復した。身体検査で新規収縮期性心雑音が認められたが、心臓病専門医の診察後にこれは脱水が原因であると考えられ、臨床的に意義はないと判断された。Day 18、dabrafenib を 1 日 200 mg に減少して再開し、trametinib を標準用量（1 日 2 mg）で再開した。被験者は Day 19 に退院した。退院時に被験者に発熱はなかった。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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：好中球数減少、白血球数減少
2012 年 8 月 31 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 29 日目）、被験者は Visit 4 のために来院した。被験者は重篤でないと判断されたグレード 1 の発熱（38˚C）を訴えた。この受診時に被験者に発熱はなかった（37.3˚C）。この日の採血による臨床検査の結果、グレード 1 の好中球数減少（1.66 Gi/L、NR 1.96～7.23 Gi/L）及びグレード 2 の WBC 数減少（2.68 Gi/L、NR 3.8～10.7 Gi/L）が認められ、その他に低ナトリウム血症（ナトリウム 128 mmol/L、NR 136～147 mmol/L）も認められた。被験者に症状はなかったが、好中球数減少及び WBC 数減少により Day 29 に入院した。被験者の体温は入院後に 39˚C に上昇した。血液培養は陰性であった。好中球数減少及び発熱により Day 30 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。被験者は、IV パラセタモール、IV セフタジジム、IV アミカシン及びレノグラスチムの投与を受けた。Day 30、感染の徴候は認められなかった。好中球数減少及び WBC 数減少はこの日に回復したと報告された。発熱予防用にプレドニゾロン（1 日 10 mg）投与を開始した。Day 31、発熱は解消し、被験者は翌日（Day 32）に退院した。Day 33 に dabrafenib（1 日 200 mg）及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、好中球数減少及び WBC 数減少が dabrafenib 及び trametinib 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：低血圧
2012 年 10 月 28 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 87 日目）、被験者はグレード 3 の低血圧（90/60 mmHg）により入院した。臨床評価で著しい所見は認められなかった。被験者との綿密な協議後、被験者による降圧薬の誤使用が明らかになった。心臓の検査は実施された。ECG 正常であった。降圧薬の服用に関する指示を被験者と確認した。被験者は IV

輸液を受け、二次的な脱水は Day 88 に回復した。低血圧により Day 88 に 1 日のみ dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。

治験責任医師は、低血圧が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。これは、被験者による降圧薬の誤投与によるものであった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 8 月 3 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～11、
- 1 日用量 200 mg（発熱により減量）が Day 18～29、Day 33～87 及び Day 89-116 であった。
- 投与中断期間は、Day 12～17（発熱及び WBC 数減少による）、Day 30～32（発熱及び好中球数減少による）及び Day 88（低血圧による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～13、Day 18～29、Day 33～87 及び Day 89～116 であった。
- 投与中断期間は、Day 14～17（WBC 数減少による）、Day 30～32（発熱及び好中球数減少による）及び Day 88（低血圧による）であった。

疾患進行により Day 117 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 127～134 に fotemustine、Day 159～363 にテモゾロミド及びビンブラスチン、Day 159～365 にシスプラチンによる新規抗癌剤療法を受けた。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱、好中球数減少及び白血球数減少とトラメチニブ及び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、低血圧とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1300（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017827A
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）

患者背景
骨盤、左心窩部、両肺及び縦隔リンパ節に転移したステージ IV の類上皮細胞黒色腫を有する 40 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報告されていない。

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なかった。
発熱の発現時の併用薬は、プレドニゾロン（発熱予防用）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	C 反応性蛋白（NR＜0.5 U/L）
スクリーニング	12.9	10.94	--
Day 30	5.8	3.58	--
Day 33	3.3 (NR 4.5-10.5 Gi/L)	73.6% (NR 40-75%)	9.75
Day 37	23.8 (NR 4.5-10.5 Gi/L)	86% (NR 40-75%)	15.4

有害事象の記述
被験者は Day 2～8 にグレード 1 の発熱（体温データ非提示）を生じ、これは Day 8 までのパラセタモール 1000 mg 1 日 3 回投与及びプレドニゾロン 10 mg 12 時間毎投与によって治療された。2012 年 11 月 25 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 32 日目）、被験者は頭痛を伴うグレード 2 の発熱（39.5°C）を生じた。被験者はデキサメタゾン 15 mg の投与を受けていたと報告されており、自宅で解熱薬（薬剤名不明）を服用して一時的に奏効した。Day 33、発熱（39°C）は持続しており、被験者は激しい悪寒、頭痛及び症候性低血圧（100/65 mmHg）も訴えた。その後被験者は発熱によりこの日に入院した。被験者は Day 33 にグレード 1 の WBC 数減少（3.3 Gi/L、NR 4.5～10.5 Gi/L）、好中球数減少（73.6%、NR 40～75%）及びグレード 3 の肺感染（身体検査時の右肺下葉の数回の喘鳴に基づく）も生じた。入院時のその他の臨床検査結果として、C 反応性蛋白増加（9.75 U/L、NR＜0.5 U/L）が認められた。胸部 X 線結果は正常であった。培養は実施されていない。発熱、WBC 数減少及び肺感染により Day 33 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中断した。被験者は増量したプレドニゾロン（20 mg 8 時間毎）及び IV デキサメタゾンの投与を受け、IV 及び経口シプロフロキサシン、アモキシシリン並びにレノグラスチムの投与も受けた。発熱は Day 37 に回復したと報告された。この日の被験者の WBC 数は 23.8 Gi/L（NR 4.5～10.5 Gi/L）であった。Day 37 に dabrafenib（1 日 200 mg に減量）及びプラセボの投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 10 月 25 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～32、
- 1 日用量 200 mg（発熱により減量）が Day 37～103 であった。
- 投与中断期間（発熱、WBC 数減少及び肺感染による）は、Day 33～36 であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～32 及び Day 37～103 であった。
- 投与中断期間（発熱、WBC 数減少及び肺感染による）は、Day 33～36 であった。

疾患進行により Day 104 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 106 にシスプラチン及びダカルバジン、Day 141～163 にパクリタキセルによる新規抗癌剤療法を受けた。Day 176（治験薬の最終投与後 74 日目、被験者は試験対象疾患により死亡した。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1332（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017337A、Z0017337B、Z0017337C
SAE-基本語 (グレード):	菌血症（グレード 3）、疲労（グレード 2）、高血圧（グレード 3）
試験中止	試験参加同意の撤回

患者背景
肺及びリンパ節に転移したステージ IV の類上皮細胞黒色腫を有する 86 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、良性前立腺肥大症、糖尿病、高脂血症、グレード 1 の高血圧、グレード 1 の低血圧、筋緊張低下、疼痛、グレード 1 の不眠、腎細胞癌（既往）、

腎摘除（右側、既往）、脳卒中（既往）、癌関連の原発性腫瘍切除（耳介後、右側）、頚部切開（頚部、右側）及びリンパ節転移の R2 切除（頚部、右側）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、菌血症、疲労及び高血圧の発現時並びに試験中止時の併用薬は、ブロマゼパム、カンデサルタン、ジクロフェナク、etilefrine、パラセタモール、レパグリニド、シンバスタチン、synephrine ドロップ及び tilidine であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 25：血液培養の結果、グラム陽性黄色ブドウ球菌及び Staphylococcus capitis の感染が明らかになった。

	血圧（mm/Hg）	心拍数（bpm）	体温（°C）
スクリーニング	130/70	72	35.7
Day 24*	180/90	140	39.2
Day 25**	150/90	68	--
Day 29	145/80	80	35.8
Day 36	125/80	80	36.0
Day 57	120/60	96	35.6
Day 88***	140/70	64	35.5
Day 114	90/60	84	--
Day 116	110/70	76	--

* Day 24 の血圧の再測定の結果は 140/80 mmHg 及び 120/80 mmHg であり、心拍数の再測定の結果は 114、104 及び 100（NR 60～120 bpm）であった。
** Day 25 の血圧の再測定の結果は 120/80 mmHg であり、心拍数の再測定の結果は 74 bpm（NR 不明）であった。
*** Day 88 の血圧の再測定の結果は 135/70 mmHg であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	リンパ球数（NR 0.8～3.0 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	血小板数（NR 130～394 Gi/L）	Hgb（NR 125～170 g/L)
スクリーニング	5.0	0.6	4.1	144	131
Day 2	--	--	--	--	--
Day 9	2.2（NR 3.5～10.0 Gi/L）	--	--	--	131（NR 135～175 g/L）
Day 29	2.7	0.6	1.6	127	126
Day 36	3.7（NR 3.5～10.0 Gi/L）	0.8（NR 不明）	2.1（NR 不明）	207（NR 150～360 Gi/L）	136（NR 135～175 g/L）

Day 57	3.6	0.5	2.6	137	116
Day 88	3.7	0.5	2.6	147	114
Day 114*	2.5	0.4	1.8	128	119
Day 116	1.6	0.5	0.9	111	109
Day 119	3.0（NR 3.5～10.0 Gi/L）	0.4（NR 不明）	2.2（NR 不明）	142（NR 150～360 Gi/L）	121（NR 135～175 g/L）
Day 120	5.1（NR 3.5～10.0 Gi/L）	--	--	174（NR 150～360 Gi/L）	119（NR 135～175 g/L）

* Day 114 の再検査の結果：WBC 2.6（NR 3.5～10.0 Gi/L）、リンパ球 0.3（NR 不明）、総好中球数 1.9（NR 不明）、血小板数 112（NR 150～360 Gi/L）、Hgb 127（NR 135～175 g/L）。

	C 反応性蛋白（NR 0～5 mg/L）	ナトリウム（NR 135～145 mmol/L）
スクリーニング	--	137
Day 2	--	137
Day 9	29	135（NR 136～145 mmol/L）
Day 24	15	--
Day 25	68	--
Day 29	--	139
Day 57	--	136
Day 88	--	141
Day 114	--	136
Day 116	--	138

有害事象の記述：疲労

2012 年 10 月 10 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 2 日目）、被験者はグレード 2 の疲労を生じた。治験薬投与は継続し、被験者は疲労により Day 9 に入院した。この日の臨床検査の結果、WBC 数は 2.2 Gi/L（NR 3.5～10.0 Gi/L）、Hgb は 131 g/L（NR 135～175 g/L）、C 反応性蛋白は 29 mg/L（NR 0～5 mg/L）、ナトリウムは 135 mmol/L（NR 136～145 mmol/L）であった。被験者は塩化ナトリウムの投与を受け、Day 12 に退院した。疲労は Day 123 の試験中止時に持続していた。

治験責任医師は、疲労が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。これは治験参加、試験対象疾患及び脱水によるものである可能性がある。

有害事象の記述：菌血症、高血圧

2012 年 11 月 1 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 24 日目）、被験者はグレード 3 の菌血症及びグレード 3 の動脈性高血圧（血圧 180/90 mmHg）により入院した。その他のバイタルサインは、心拍数が 140 bpm、体温が 39.2°C であった。血圧及び心拍数の再測定を行った（血圧 140/80 mmHg、120/80 mmHg、心拍数 114 bpm、104 bpm、100 bpm）。被験者は

Day 23 に既往反応を生じたと報告された。Day 24、被験者は救急医を受診した。被験者は IV 塩化ナトリウム、IV セフトリアキソン及びパラセタモール（発熱用、必要時）の投与を受け、高血圧用の IV メトプロロール及びヒドロクロロチアジド（高血圧用）の投与も受けた。Day 24 及び 25 の C 反応性蛋白レベルが高かった（15 mg/L 及び 68 mg/L、NR 0～5 mg/L）。Day 25 の血圧は 150/90 mmHg 及び 120/80 mmHg であり、心拍数は 68 bpm 及び 74 bpm であった。Day 25 に実施した血液培養の結果、グラム陽性黄色ブドウ球菌及び Staphylococcus capitis の感染が明らかになった。Day 28～32（dabrafenib 及び trametinib）及び Day 36（trametinib のみ）に治験薬投与を中断し、その後動脈性高血圧により減量を行った。菌血症は Day 32 に回復したと報告された。動脈性高血圧は Day 123 の試験中止時に持続していた。

治験責任医師は、菌血症が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。治験責任医師は、動脈性高血圧が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断したが、動脈性高血圧は感染及び頻脈によって生じたとも考えられる。

有害事象の記述：試験中止
試験中、被験者は治験責任医師が dabrafenib 及び trametinib に関連すると判断した以下の AE を生じた：グレード 1 の手の振戦（Day 8）、グレード 3 の動脈性高血圧（Day 24 以降）及びグレード 3 の好中球減少症（Day 116～119）。
Day 117、被験者は疾患進行により治験薬投与を中止した。2013 年 2 月 8 日（dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 8 日目）、被験者は試験参加同意を撤回した。中止・脱落時に持続していた AE は、グレード 3 の動脈性高血圧及びグレード 2 の疲労であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 9 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 2～7、Day 9～27 及び Day 33～34、
- 1 日用量 200 mg（被験者の服薬不遵守による）が Day 37～55 及び Day 57～115、
- 1 日用量 150 mg（被験者の服薬不遵守による）が Day 1、Day 8 及び Day 35、
- 1 日用量 100 mg（動脈性高血圧により減量）が Day 36、56 及び 116 であった。
- 投与中断期間は、Day 28～32（動脈性高血圧による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 2～27 及び Day 33～35、
- 1 日用量 1.5 mg（動脈性高血圧により減量）が Day 37～55 及び Day 57-116 であった。
- 投与中断期間は、Day 28～32 及び 36（動脈性高血圧による）並びに Day 56（CT スキャンによる）であった。

疾患進行により Day 117 に治験薬投与を中止した。Day 123（治験薬の最終投与後 8 日目）、被験者は試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、高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、高血圧とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。
　治験責任医師の意見同様、高血圧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、疲労及び菌血症とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1342（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017497A、Z0017497B
SAE-基本語 (グレード):	駆出率減少（グレード 2）、心房細動（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）：	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
皮下組織及び皮膚に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 72 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 の高血圧（スクリーニング血圧 140/84 mmHg）であった。スクリーニング時に被験者は降圧薬を服用していなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び心房細動の発現時の併用薬は、ラタノプロスト／チモロールであった。
LVEF 低下の発現時及び治験薬の投与中止時の併用薬は、ラタノプロスト／チモロール、ダビガトラン、メトプロロール、トラセミド及びラタノプロストであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

ECG	所見	ベースラインからの変化
スクリーニング	異常、臨床的に意義がない	--
Day 29	正常	なし
Day 85	異常、臨床的に意義がある：心房細動	あり
Day 94	異常、臨床的に意義がある：心房細動	--
Day 101	異常、臨床的に意義がある：頻脈調整を伴う心房細動	--
Day 123	異常、臨床的に意義がない	なし
Day 165	異常、臨床的に意義がない	なし
Day 226	異常、臨床的に意義がある	あり
Day 253	異常、臨床的に意義がある	なし
Day 283	異常、臨床的に意義がある	なし

心エコー	LVEF (正常値範囲下限：55%)	所見
スクリーニング	66%	正常
Day 29	62%	正常
Day 85	55%	正常
Day 99	--	左房拡張及び中等度～重度の肺動脈性肺高血圧症
Day 141	60%	正常
Day 197	48%	異常、臨床的に意義がある
Day 225	47%	異常、臨床的に意義がある
Day 253	48%	異常、臨床的に意義がある
Day 282	45%	異常、臨床的に意義がある

有害事象の記述：心房細動

2012 年 10 月 1 日（dabrafenib の初回投与後 85 日目、プラセボの初回投与後 84 日目）、通常の試験関連 ECG で心房細動が明らかになった。被験者の心拍数は 138 bpm であり、血圧は 140/90 mmHg であった。この日、被験者はかかりつけ医を受診し、ECG 再検査によって心拍数 160 bpm の心房細動が確定された。Day 85 にメトプロロール 100 mg 1 日得回投与及びエノキサパリン 60 mg 1 日 1 回投与を開始した。Day 94 の ECG でも心房細動が認められ、心臓除細動が推奨された。心エコーを Day 99 に実施し、左房拡張及び中等度～重度の肺動脈性肺高血圧症が明らかになった。この日、心房除細動に成功し、被験者は約 6 秒以内に正常洞調律に回復した。Day 101 の ECG で再び頻脈調整を伴う心房細動が認められた。その後被験者はグレード 3 の心房細動によりこの日に入院した。被験者に発熱はなかった。トラセミド及びラタノプロストを治療レジメンに追加した。被験者は Day 101 にのみフレカイニド投与を受けた。Dabrafenib 及びプラセボの投与は継続したが、プラセボは Day 123 に 1 日

1.5 mg に減量した。2013 年 1 月に開始したダビガトラン投与をこの時点で中止した。心房細動は持続していた。

治験責任医師は、心房細動が dabrafenib 及びプラセボ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：駆出率減少
2013 年 1 月 21 日（dabrafenib の初回投与後 197 日目、プラセボの初回投与後 196 日目）、予定外の心エコーを実施した結果、臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（48%）（ベースライン値：66%）が明らかになった。被験者は全身脱力を訴えた。LVEF 低下により Day 206 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。心エコー再検査でも LVEF 低下（45%～48%）が認められた。LVEF 低下は持続していた。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 7 月 9 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 にプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～205 であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg が Day 2～122、
- 1 日 1.5 mg が Day 123～205 であった。

LVEF 低下により Day 206 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、心房細動及び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、心房細動及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1361（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018022A

SAE-基本語 (グレード):	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）

患者背景
肝臓、脾臓及び結腸に転移したステージ IV の黒色腫を有する 41 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、疲労、慢性肺線維症（過去のインターフェロン療法に起因する可能性あり）、疼痛及び悪心であった。

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、pantoprazole、プレドニゾロン、レボセチリジン、カルシウム、metamizole 及びドンペリドンであった。
肺炎の発現時の併用薬は、pantoprazole プレドニゾロン、レボセチリジン、カルシウム及びメトトレキサート（Day 2 以降、肺炎用）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	11.05	9.83
Day 29	10.52	8.71
Day 56	11.13	9.22
Day 81	8.62	6.43
Day 108	14.99	13.09

有害事象の記述
被験者は Day 2 にメトトレキサートによる肺炎の治療を開始した。増悪により Day 109 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 120、被験者はカルボプラチン及びパクリタキセルによる新規抗癌剤療法を開始した。
2012 年 12 月 6 日（Day 129、dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 22 日目）、被験者は肺炎により入院した。被験者はこの日にグレード 3 の呼吸困難及びグレード 3 の全身健康状態の悪化を生じた。Day 136、人工呼吸を開始した。2 日後（Day 138）、被験者は肺炎（グレード 5）に伴う急性低酸素血症により死亡した。剖検は実施されていない。その他の情報は得られていない。

治験責任医師は、肺炎が dabrafenib 又は trametinib 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 2012 年 7 月 31 日（Day 1）に dabrafenib 又は trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～108 であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～108 であった。

疾患進行により Day 109 に治験薬投与を中止した。Day 120、被験者はカルボプラチン及びパクリタキセルによる新規抗癌剤療法を開始した。Day 138（治験薬の最終投与後 31 日目）、被験者は肺炎により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、肺炎とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1363（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017129A
SAE-基本語 (グレード):	駆出率減少（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）：	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
左胸壁、縦隔（左傍大動脈）及び皮下組織（左胸部、右腰部、左下肢背側）に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 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、高脂血症、不整脈（既往）及び下肢の循環障害（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、pantoprazole、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、nebivolol、metamizole 及びイブプロフェンであった。
イブプロフェンは LVEF 低下の発現前に中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

ECG	所見	ベースラインからの変化	QTc（msec）	QTcB（msec）
スクリーニング	異常、臨床的に意義がない	--	424	459
Day 28	異常、臨床的に意義がない	なし	480	455
Day 56	--	--	480	455
Day 84	異常、臨床的に意義がない	なし	456	456
Day 172	異常、臨床的に意義がある	あり	432	472
Day 244	異常、臨床的に意義がある	あり	446	473
Day 265	異常、臨床的に意義がある	あり	446	451

心エコー	LVEF (正常値範囲下限：50%)	所見	血圧（mmHg）
スクリーニング	70%	正常：左室壁厚 8.3 mm	110/70
Day 28	40%	異常、臨床的に意義がある	130/70
Day 32	45%	異常、臨床的に意義がある：LVH	--
Day 53	51%	異常、臨床的に意義がある	--
Day 56	--	--	130/70
Day 69	56%	異常、臨床的に意義がない	--
Day 84	59%	異常、臨床的に意義がない	140/80
Day 172	50%	異常、臨床的に意義がない	120/60
Day 200	46%	異常、臨床的に意義がある：左室壁厚 8.3 mm	120/60
Day 214	47%	異常、臨床的に意義がある	--
Day 244	47%	異常、臨床的に意義がある	110/80
Day 263	48%	異常、臨床的に意義がある	--
Day 301	52%	正常	--

有害事象の記述

2012 年 9 月 20 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 28 日目）、通常の心エコーを実施した結果、臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（40%）（ベースライン値：70%）が明らかになった。被験者に症状はなかった。LVEF 低下により dabrafenib 投与を Day 29 に中断し、プラセボ投与をこの日に中止した。

Day 32 の心エコー再検査の結果、左室肥大を伴う LVEF 低下（45%）が明らかになった。この日にラミプリル投与を開始した。Day 53、心エコーによる LVEF は 51%であった。Day 56 に dabrafenib 投与を再開した。Day 84、被験者は重篤でないグレード 2 の高血圧を生じた。

Day 200 の心エコーで LVEF 低下（46%）が明らかになった（Day 172 の LVEF は 50%であった）。Day 244、心エコーによる LVEF は 47%であり、被験者に症状はなかった。Day 301、心エコーによる LVEF は 52%であり、LVEF 低下は回復したと報告された。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 8 月 24 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～28、Day 56～177 及び Day 195～209 であった。
- 投与中断期間は、Day 29～55（LVEF 低下による）及び Day 178～194（左胸壁の転移巣の切除による）であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～28 であった。

Day 29 に LVEF 低下によりプラセボ投与を中止した。Day 210 に LVEF 低下により dabrafenib 投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1373（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018203A
SAE-基本語 (グレード):	心房細動（グレード 2）、心不全（グレード 2）、低ナトリウム血症（グレード 3）、肺炎（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	心不全（グレード 2）

患者背景

肝臓、頚部及び皮下組織に転移したステージ IV の横紋筋肉腫様黒色腫（rhabdoid melanoma）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、リンパ球数減少、グレード 1 の低ナトリウム血症及びヘモグロビン減少であった。被験者は、狭心症、MI 又は脳卒中の既往歴はないと報告した。スクリーニング時のバイタルサインは、血圧が 140/80 mmHg、心拍数が 84 bpm 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、フィナステリド及びテラゾシンであった。

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、Day 20、50、64、81、109 及び 165：ECG は正常であった。
Day 30：胸部 X 線検査を実施した（結果非提示）。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限：55%)	所見
スクリーニング	60%	正常
Day 20	60%	正常
Day 50	52%	異常、臨床的に意義がない
Day 64	52%	異常、臨床的に意義がある
Day 81	55%	正常
Day 109	55%	正常
Day 165	55%	正常

	ナトリウム（NR 135～145 mmol/L）	LDH（NR 53～234 IU/L）	トロポニン T（NR 0～0.014 ng/mL）
スクリーニング	130	265	--
Day 19	128	234	--
Day 30	124	222（NR 135～225 U/L）	0.011
Day 50	134	205	--
Day 81	131	237	--
Day 109	137	237	--
Day 137	135	268	--
Day 165	136	245	--

有害事象の記述
2012 年 12 月 18 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 19 日目）、被験者は入院（Day 30）に至ったグレード 3 の低ナトリウム血症（ナトリウム 128 mmol/L、NR 135～145

mmol/L）を生じた。Day 20、被験者は重篤でないと判断されたグレード 2 の絶対性不整脈頻脈型を生じた。この事象は、データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で持続していた。2012 年 12 月 29 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 30 日目）、被験者はグレード 3 の低ナトリウム血症、グレード 2 の心代償不全、グレード 2 のうっ血性肺炎及びグレード 2 の発作性心房細動により入院した。胸部 X 線検査を実施した（結果非提示）。この日の臨床検査の結果、ナトリウムは 124 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）、LDH は 222 U/L（NR 135＝225 U/L、トロポニン T は 0.011 ng/mL（NR 0～0.014 ng/mL）であった。低ナトリウム血症、心代償不全、うっ血性肺炎及び発作性心房細動により Day 31 に治験薬投与を中断した。メトプロロール及びトラセミドを投与した。
心代償不全、うっ血性肺炎及び発作性心房細動は Day 39 に回復したと報告された。心代償不全により Day 42 に dabrafenib を 1 日 150 mg に減量して再開した。Day 43 にプラセボ投与を再開した。低ナトリウム血症により Day 54 に dabrafenib 及びプラセボの投与を再び中断し、Day 81 に再開した。低ナトリウム血症は Day 109 に回復したと報告された（ナトリウム 137 mmol/L、NR 135～145 mmol/L）。

治験責任医師は、心代償不全、うっ血性肺炎及び発作性心房細動が dabrafenib 及びプラセボにより生じた可能性は合理的であると判断した。低ナトリウム血症は dabrafenib 又はプラセボに関連していなかった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 11 月 30 日に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 21～28、
- 1 日用量 225 mg（被験者の服薬不遵守による）が Day 29～30、
- 1 日用量 150 mg が Day 1～20（被験者の服薬不遵守による）並びに Day 42～53、Day 81～99、Day 102～174、Day 178～182、Day 185～230、Day 238、及び Day 250～252（心代償不全により減量）、
- 1 日用量 75 mg が Day 183～184（下痢により減量）並びに Day 239 及び Day 253（被験者の服薬不遵守による）であった。
- 飲み忘れ／投与中断期間は、Day 31～41（低ナトリウム血症、心代償不全、うっ血性肺炎及び発作性心房細動による）、Day 54～80（低ナトリウム血症による）、Day 100～101（両下肢の浮腫による）、Day 175～177（手術による）並びに Day 231～237 及び Day 240～249（被験者の服薬不遵守による）であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～30、Day 43～53、Day 81～99、Day 102～174、Day 178～183、Day 185～230、Day 238～239 及び Day 250～253 であった。
- 飲み忘れ／投与中断期間は、Day 31～42（低ナトリウム血症心代償不全、うっ血性肺炎及び発作性心房細動による）、Day 54～80（低ナトリウム血症による

）、Day 100～101（両下肢の浮腫による）、Day 175～177（手術による）、Day 184（下痢による）並びに Day 231～237 及び Day 240～249（被験者の服薬不遵守による）であった。

疾患進行により Day 254 に治験薬投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、心不全、心房細動、肺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、心不全、心房細動、肺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、低ナトリウム血症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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1457（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0019679A
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
皮下組織に転移したステージ IV の黒色腫を有する 73 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
ベースラインにおける併用薬は、バルサルタンであった。
LVEF 低下の発現時の併用薬は、アムロジピン／バルサルタン／HCTZ 及びクロトリマゾール（PRN）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～Day 293：治験責任医師によると ECG は正常であった。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限：55%)	所見

スクリーニング	65%	正常
Day 27	65%	正常
Day 69	65%	正常
Day 125	60%	正常
Day 204	55%	正常
Day 271	50%	異常、臨床的に意義がある
Day 293	60%	正常
Day 307	60%	正常
Day 323	60%	正常
Day 337	60%	正常
Day 362	60%	正常
Day 379	60%	正常

有害事象の記述
2013 年 5 月 6 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 271 日目）、心エコーを実施した結果、臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（50%）（ベースライン値：65%）が明らかになった。この日の ECG は正常であった。LVEF 低下により Day 274 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 293、心エコーは正常であり、LVEF は 60%であった。LVEF 低下はこの日に回復したと報告された。Day 295、dabrafenib 投与を再開し、trametinib を 1 日 1 mg に減量して再開した。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 8 月 9 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～273 及び Day 295 以降であった。
- 投与中断期間（LVEF 低下による）は、Day 274～294 であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～273 及び Day 332 以降、
- 1 日用量 1 mg（LVEF 低下により減量）が Day 295～331 であった。
- 投与中断期間（LVEF 低下による）は、Day 274～294 であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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ると考える。

治験実施計画書番号:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1465（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018023A、Z0018023B、Z0018023C、Z0018023D
SAE-基本語 (グレード):	腹痛（グレード 3）、腹痛（グレード 3）、嘔吐（グレード 3）、腹痛（グレード 3）、嘔吐（グレード 3）、てんかん（グレード 2）

患者背景
脾臓、肝臓及び骨に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 26 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報告されていない。

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、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレルであった。
Day 69 の腹痛の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、ビスホスホネート及び TP 過酸化ベンゾイル／クリンダマイシンであった。
Day 258 の腹痛及び嘔吐、Day 284 の腹痛、Day 287 の嘔吐並びに Day 302 のてんかん発作の発現時の併用薬は、アセチルシステイン及び pantoprazole であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 69：腹部超音波検査の結果、右卵巣の嚢胞が明らかになった。
Day 259：この日の C 反応性蛋白は 31 mg/L（NR 0～3 mg/L）であった。
Day 287：C 反応性蛋白は 37.5 mg/L（NR 0～5 mg/L）であった。腹部超音波検査並びに胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンを実施したが、疑わしいリンパ節又は悪性所見は認められなかった。スキャン結果と腹痛との相関はなかった。
Day 302：MRI 及び腰椎穿刺の結果、脳転移（髄膜癌腫症[meningeal carcinomatosa]）が明らかになった。

有害事象の記述：腹痛（初回）

2012 年 12 月 11 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 69 日目）、被験者はグレード 3 の腹痛により入院した。腹部超音波検査の結果、右卵巣の嚢胞が明らかになった。腹痛により Day 71 に治験薬投与を中断した。IV metamizole、IV グラニセトロン及び IV hyoscine を投与した。Day 73 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。腹痛は Day 85 に回復したと報告された。

治験責任医師は、腹痛が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。腹痛は由来が不明であり、腫瘍疼痛、右卵巣の嚢胞又は dabrafenib 及び trametinib が原因である可能性があった。

有害事象の記述：腹痛（第 2 回）、嘔吐（初回）
2013 年 6 月 18 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 258 日目）、被験者はグレード 3 の腹痛及びグレード 3 の嘔吐により入院した。嘔吐は同日（Day 258）に回復したと報告された。腹痛及び嘔吐により Day 259 に治験薬投与を中断した。臨床検査の結果、C 反応性蛋白は 31 mg/L（NR 0～3 mg/L）であった。腹痛の原因は特定されなかった。被験者は IV metamizole の投与を受けた。腹痛は鎮痛薬投与後に Day 259 に回復したと報告され、被験者はこの日に退院した。Day 260 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、腹痛及び嘔吐が dabrafenib 又は trametinib 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：腹痛（第 3 回）、嘔吐（第 2 回）
2013 年 7 月 14 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 284 日目）、被験者はグレード 3 の腹痛の嘔吐を生じた。同日に被験者は重篤でないグレード 1 の戦慄を生じた。2013 年 7 月 17 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 287 日目）、被験者はグレード 3 の腹痛及びグレード 3 の嘔吐により入院した。被験者は重篤でないグレード 2 の悪心も生じた。この日に戦慄、腹痛、悪心及び嘔吐により治験薬投与を中断した。臨床検査の結果、C 反応性蛋白は 37.5 mg/L（NR 0～5 mg/L）であった。腹部超音波検査並びに胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンを実施したが、疑わしいリンパ節又は悪性所見は認められなかった。スキャン結果と腹痛との相関はなかった。腹痛の原因は特定されなかった。Metamizole の投与を行った。腹痛及び嘔吐は Day 288 に回復したと報告された。この日に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、腹痛及び嘔吐が dabrafenib 又は trametinib 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：てんかん
2013 年 8 月 1 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 302 日目）、被験者はグレード 2 のてんかん発作により入院した。MRI 及び腰椎穿刺の結果、脳転移（髄膜癌腫症[meningeal carcinomatosa]）が明らかになった。疾患進行悪により Day 303 に治験薬投与を中止した。神

経科医による診察を行ったが、抗てんかん薬は投与しなかった。データカットオフ（2013年8月26日）の時点で、てんかん発作は回復していなかった。

治験責任医師は、てんかん発作がdabrafenib又はtrametinibにより生じた可能性は合理的にないと判断した。この事象は、予想より早い疾患進行によるものであった。

被験者の状態
被験者は2012年10月4日（Day 1）にdabrafenib及びtrametinibの初回投与を受けた。
dabrafenib投与期間は、

- 1日用量300 mgでDay 1～70、Day 73～258、Day 260～286及びDay 288～302であった。
- 投与中断期間は、Day 71～72（腹痛による）、Day 259（腹痛及び嘔吐による）及びDay 287（戦慄、腹痛、悪心及び嘔吐による）であった。

併用するtrametinib投与期間は、

- 1日用量2 mgでDay 1～70、Day 73～258、Day 260～286及びDay 288～302であった。
- 投与中断期間は、Day 71～72（腹痛による）、Day 259（腹痛及び嘔吐による）及びDay 287（戦慄、腹痛、悪心及び嘔吐による）であった。

疾患進行によりDay 303に治験薬投与を中止した。被験者はDay 309にシタラビンによる新規抗癌剤療法を開始し、Day 313に頭部の放射線治療を受けた。データカットオフ（2013年8月26日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、腹痛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、腹痛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、腹痛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、嘔吐及びてんかんとトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1474（dabrafenib 150 mg 1日2回及びtrametinib 2 mg 1日1回）
安全性データベース管理番号:	Z0020930A
SAE-基本語 (グレード):	肺塞栓症（グレード4）
注目すべき有害事象-基本語 (グレード):	肺塞栓症（グレード4）

患者背景
肝臓及びリンパ節に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 58 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 1 の徐脈、胸やけ、うつ病（既往）及びビタミン D 欠乏であった。被験者に狭心症、糖尿病、高血圧、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
ベースラインにおける併用薬は、ミルタザピン、pantoprazole、パロキセチン、ロラゼパム及びコレカルシフェロールであった。
肺塞栓症の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、metamizole、TP ベタメタゾン及び TP ソープであった。

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：ECG は異常であり、臨床的に意義があった。
Day 28：治験責任医師によると、ECG は異常だが臨床的に意義はなかった。
Day 84：ECG は正常であった。
Day 169：治験責任医師によると、ECG は異常だが臨床的に意義はなかった。
Day 225～Day 282：ECG は正常であった。
Day 281：CT スキャンの結果、右下葉動脈の肺塞栓症が明らかになった。
Day 282：脳性ナトリウム利尿ペプチドの N 末端プロホルモンの濃度は正常（22 ng/nL）であった。肺機能検査結果は正常であった。デュプレックス超音波検査で DVT の徴候は認められなかった。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限： 55%)	所見
スクリーニング	60%	正常
Day 28	56%	正常
Day 84	58%	異常、臨床的に意義がない
Day 169	60%	異常、臨床的に意義がない
Day 253	55%	異常、臨床的に意義がない
Day 282	--	異常、臨床的に意義がない 求心性左室肥大、ポンプ機能は正常

	C 反応性蛋白（NR 0～5 mg/L）	トロポニン T（NR 0～50 pg/mL）
Day 281	2	6
Day 282	2	--

有害事象の記述

2013 年 8 月 6 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 281 日目）、被験者は生命を脅かすグレード 4 の肺塞栓症により入院した。治験実施計画書に規定された腫瘍評価のための CT スキャンの結果、右下葉動脈の肺塞栓症が明らかになった。被験者に愁訴はなく、胸痛又は呼吸困難は生じていなかった。バイタルサインは、血圧が 140/90 mmHg、心拍数が 49 bpm、体温が 36.8°C であった。関連する臨床検査値は、C 反応性蛋白が 2 mg/L（NR 0～5 mg/L）、トロポニン T が 6 pg/mL（NR 0～50 pg/mL）であった。Day 281 の午前中の投与後に dabrafenib 投与を中断し、Day 282 に trametinib 投与を中断した。Day 282 の ECG は正常であり、虚血の徴候は認められなかった。心電図に非 ST 上昇型急性 MI の徴候は認められなかった。治験責任医師によると、心エコーは異常だが臨床的に意義はなく、ポンプ機能は正常な求心性左室肥大が明らかになった。脳性ナトリウム利尿ペプチドの N 末端プロホルモンの濃度は正常（22 ng/nL）であった。肺機能検査結果は正常であった。デュプレックス超音波検査で DVT の徴候は認められなかった。Rivaroxaban を投与した。Day 282 の夕方の投与から dabrafenib 投与を再開し、Day 283 に trametinib 投与を再開した。肺塞栓症は Day 283 に回復したと報告され、被験者はこの日に退院した。

治験責任医師は、肺塞栓症が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。肺塞栓症は試験対象疾患が原因である可能性が高かった。

被験者の状態

被験者は 2012 年 10 月 30 日に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。

dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 375 mg（被験者のミスによる）が Day 119、
- 1 日用量 300 mg が Day 1～118、Day 120～280 及び Day 283 以降、
- 1 日用量 150 mg（肺塞栓症による）が Day 281～282 であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg で Day 1～281 及び Day 283 以降であった。
- 投与中断期間（肺塞栓症による）は、Day 282 であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、肺塞栓症とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1501（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）

安全性データベース管理番号:	Z0019610A
SAE-基本語 (グレード):	浸潤性乳管癌（グレード 3）
注目すべき有害事象-基本語 (グレード):	浸潤性乳管癌（グレード 3）

患者背景
脾臓、肺及びリンパ節に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 63 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、高血圧、鼻出血、両側頚動脈の狭窄及び髄膜腫の疑いであった。被験者に乳癌の家族歴はなかった。被験者の母親には食道癌があり、父親には気管支癌があった。被験者はマンモグラフィーを受けたことがなかった。

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、アテノロール、エナラプリル、メトホルミン／ビルダグリプチン及びアセチルサリチル酸であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 152：治験実施計画書に規定された定期的な胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンで臨床的に意義がある所見は認められなかった。皮膚科での超音波検査で転移の所見は認められなかった。
Day 166：婦人科での超音波検査の結果、転移又は悪性腫瘍は疑われなかった。腫瘍生検を実施した結果、浸潤性乳管癌が明らかになった（エストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性、Her-2-neu-Gen 陰性）。
Day 183：手術中に摘出した乳房組織及び生検の病理検査結果から、乳管内腫瘍転移巣（主に固形腫瘍）を含む中程度の核多形性を示す辺縁部の浸潤癌が明らかになった。それ以外に、乳管内腫瘍転移巣内に微細石灰化が認められた。右乳房の上外側部分に最大サイズ 5 mm の中分化型浸潤性乳管癌の封入嚢胞（inclusion）が存在しており、微細石灰化（5%未満）を伴う低悪性度及び高悪性度の非浸潤性乳管癌に関連した腫瘍の硝子様変性を生じていたが、これを完全に切除した。RAS 突然変異検査は実施されていない。

有害事象の記述
2013 年 4 月 8 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 145 日目）、被験者は臨床的に意義があるグレード 3 の浸潤性乳管癌を生じた。治験薬投与は継続した。被験者はこの日に右乳房に結節性腫瘍があると感じた。治験実施計画書に規定された Day 152 の定期的な胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンで臨床的に意義のある所見は認められなかった。皮膚科での超音波検査で新規転移の所見は認められなかった。被験者をブレストセンターに紹介した。
Day 166、婦人科での超音波検査の結果、転移又は悪性腫瘍は疑われなかった。腫瘍生検を実施した結果、浸潤性乳管癌が明らかになった（エストロゲン及びプロゲステロン受容体陽性、Her-2-neu-Gen 陰性）。被験者について腫瘍ボードで討議を行った。皮膚科及び婦人科

の腫瘍学専門家が、この被験者に最善の措置は術後ホルモン療法を伴わない乳房温存手術であると決定した。
被験者は婦人科で Day 181 に入院した。Day 182 のマンモグラフィーの結果、右乳房の上外象限に微細石灰化の所見を伴わない乳癌（mammacarcinoma）が認められた。左乳房の上外象限に微細石灰化の所見が認められたが、超音波検査又は生検による確認の必要があった。病巣を完全に切除する乳房温存術をこの日に施行し、被験者は Day 183 に退院した。Day 184 に入手した病理検査結果から、乳管内腫瘍転移巣（主に固形腫瘍）を含む中程度の核多形性を示す辺縁部の浸潤癌が明らかになった。それ以外に、乳管内腫瘍転移巣内に微細石灰化が認められた。右乳房の上外側部分に最大サイズ 5 mm の中分化型浸潤性乳管癌の封入嚢胞（inclusion）が存在しており、微細石灰化（5%未満）を伴う低悪性度及び高悪性度の非浸潤性乳管癌に関連した腫瘍の硝子様変性を生じていたが、これを完全に切除した。RAS 突然変異検査は実施されていない。追加治療は計画されなかった。浸潤性乳管癌は Day 197 に後遺症なく回復したと報告された。

治験責任医師は、浸潤性乳管癌が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 11 月 15 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～282 であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～282 であった。

疾患進行により Day 283 に治験薬投与を中止した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、浸潤性乳管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、浸潤性乳管癌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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1518（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0019529A
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）、心不全（グレード 1）

患者背景
リンパ節、左副腎及び右肺に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 68 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、高血圧及び MI（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ラミプリル、モルヒネ、インスリン グラルギン、メトホルミン、アセチルサリチル酸、アセブトロール及びプラバスタチンであった。
右鎖骨下部の扁平上皮癌及び心代償不全の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外、モルヒネを除く）は、グリクラジドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニング～Day 253：ECG は正常であった。
Day 112：右鎖骨下部から切除した病巣の組織学的検査の結果、扁平上皮癌が明らかになった。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限： 55%)	所見
Day 1	61%	正常
Day 28	79%	正常
Day 85	73%	異常、臨床的に意義がない
Day 169	76%	正常
Day 253	69%	正常

有害事象の記述：扁平上皮癌
2013 年 1 月 23 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 112 日目）、被験者は臨床的に意義のあるグレード 3 の右鎖骨下部の扁平上皮癌を生じた。病巣はこの日に確認されたが、この時点では病理は不明であった。治験薬投与は継続した。Day 169 に病巣を切除する手術を施行した。組織学的検査の結果、扁平上皮癌が認められた。扁平上皮癌はこの日に回復したと報告された。

治験責任医師は、右鎖骨下部の扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボ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：心不全

2013 年 5 月 16 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 225 日目）、被験者は SAE ではないと判断されたグレード 1 の心代償不全を生じた。被験者には足首の浮腫の症状があり、これはフロセミドによって治療された。この日のバイタルサインは、血圧が 123/69 mmHg、心拍数が 85 bpm、体温が 36˚C であった。臨床検査は実施されていない。投与した薬剤は、両側足首の浮腫の治療用のフロセミドである。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、心代償不全は持続していた。

治験責任医師は、心代償不全が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 10 月 4 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1 以降であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1 以降であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌及び心不全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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1521（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017763A、Z0017763B、Z0017763C
SAE-基本語 (グレード):	下痢（グレード 2）、肝血腫（グレード 4）、敗血症（グレード 3）
注目すべき有害事象-基本語 (グレード):	肝血腫（グレード 4）
死因:	試験対象疾患
治験薬の投与中止に至った有害事象-基本語（グレード）：	肝血腫（グレード 4）

患者背景
肝臓に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 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、高血圧、グレード 4 の肝内血腫及び被膜下血腫、血小板数増加（640～693 Gi/L、NR 130～394 Gi/L）、関節リウマチ、肝内胆汁うっ滞、貧血（Hgb 105～112 g/L、NR 115～158 g/L）及び低アルブミン血症（27 g/L、NR 33～49 g/L）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び敗血症の発現時の併用薬はなかった。
下痢の発現時の併用薬は、シプロフロキサシン及びメトロニダゾールであった。
活動性出血を伴う肝臓の被膜下血腫の発現時及び死亡時の併用薬は、プレドニゾンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 40：血液培養は、複数の影響を受けやすい（multi-sensitive）大腸菌陽性であった。
Day 41：腹部超音波検査で大型の血腫（肝生検後）が認められた。滲出液は認められず、「重複感染がある可能性はなかった」。尿培養は陽性であった。
Day 42：骨盤／腹部の CT スキャンの結果、肝転移巣の数が増加しており、これらの多くに壊死部分が再び見つかり（necrotic redesign）、右底部に無気肺の増加に伴う胸水も存在していた。
Day 62：CT スキャンで汎大腸炎が疑われた。
Day 98：腹部 CT スキャンの結果、活動性出血を伴う肝内血腫及び肝臓の被膜下血腫が明らかになった。臨床検査の結果、GGT は 435 U/L（NR 5～38 U/L）、リンパ球数は 0.92 g/L（NR 1.5～4 g/L）、カリウムは 5.16 mmol/L（NR 3.5～5 mmol/L）、ナトリウムは 132 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）であった。
Day 99：臨床検査の結果、GGT は 270 U/L（NR 5～38 U/L）、リンパ球数は 0.34 g/L（NR 1.5～4 g/L）であった。尿培養は大腸菌陽性であり、血液培養は陰性であった。
Day 102：臨床検査の結果、GGT は 644 U/L（NR 5～38 U/L）、無機リンは 0.61 mmol/L（NR 0.8～1.4 mmol/L）、ナトリウムは 130 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）であった。
Day 105：臨床検査の結果、アルブミンは 18.1 g/L（NR 35～48 g/L）、クレアチニンは 33 µmol/L（NR 49～90 µmol/L）、GGT は 364 U/L（NR 5～38 U/L）、リンパ球数は 0.45 Gi/L（NR 1.5～4 Gi/L）、ナトリウムは 126 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）、総タンパク質は 43 g/L（NR 65～83 g/L）であった。
Day 106：腹部／骨盤スキャンの結果、活動性出血、胆管炎及び膿瘍は認められず、血腫は安定していた。
Day 108：臨床検査の結果、カリウムは 3.44 mmol/L（NR 3.5～5 mmol/L）、クレアチニンは 43 µmol/L（NR 49～90 µmol/L）、GGT は 182 U/L（NR 5～38 U/L）、ナトリウムは 131 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）であった。
Day 111：脳 CT スキャン並びに脳及び肝臓の MRI の結果、肝転移の進行が明らかになった。
Day 112：臨床検査の結果、クレアチニンは 115 µmol/L（NR 49～90 µmol/L）、GGT は 181 U/L（NR 5～38 U/L）、リンパ球数は 1.45 Gi/L（NR 1.5～4 Gi/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（Day－6）	78（2.3×ULN）	--	647（5.3×ULN）	7
スクリーニング（Day－2）	74（2.2×ULN）	39	686（5.6×ULN）	7
Day 29	32	35	385（3.1×ULN）	8
Day 40	21（NR 5～40 IU/L）	32（NR 10～35 IU/L）	334（NR 40～130 IU/L）（2.6×ULN）	8（NR 3～18 μmol/L）
Day 43	16（NR 5～40 IU/L）	28（NR 10～35 IU/L）	247（NR 40～130 IU/L）（1.9×ULN）	6（NR 3～18 μmol/L）
Day 57	7	17	104	3
Day 62	21（NR 5～40 IU/L）	24（NR 10～35 IU/L）	178（NR 40～130 IU/L）（1.4×ULN）	6（NR 3～18 μmol/L）
Day 63	14（NR 5～40 IU/L）	18（NR 10～35 IU/L）	140（NR 40～130 IU/L）	7（NR 3～18 μmol/L）
Day 83	27（NR 5～36 IU/L）	24（NR 5～34 IU/L）	391（NR 30～120 IU/L）（3.3×ULN）	6.2（NR 0～17.1 μmol/L）
Day 85	29	38	439（3.6×ULN）	5
Day 98	289（NR 5～40 IU/L）（7.2×ULN）	717（NR 10～35 IU/L）（20.5×ULN）	552（NR 40～130 IU/L）（4.2×ULN）	10（NR 3～18 μmol/L）
Day 99	984（NR 5～40 IU/L）（24.6×ULN）	2189（NR 10～35 IU/L）（62.5×ULN）	341（NR 40～130 IU/L）（2.6×ULN）	14（NR 3～18 μmol/L）
Day 102	377（NR 5～40 IU/L）（9.4×ULN）	303（NR 10～35 IU/L）（8.7×ULN）	894（NR 40～130 IU/L）（6.9×ULN）	29（NR 3～18 μmol/L）（1.6×ULN）
Day 105	154（NR 5～40 IU/L）（3.9×ULN）	82（NR 10～35 IU/L）（2.3×ULN）	573（NR 40～130 IU/L）（4.4×ULN）	94（NR 3～18 μmol/L）（5.2×ULN）
Day 108	86（NR 5～40	78（NR 10～35	345（NR 40～130	176（NR 3～18

	IU/L）（2.2×ULN）	IU/L）（2.2×ULN）	IU/L）（2.7×ULN）	μmol/L）（9.8×ULN）
Day 112	67（NR 5～40 IU/L）（1.7×ULN）	250（NR 10～35 IU/L）（7.1×ULN）	340（NR 40～130 IU/L）（2.6×ULN）	250（NR 3～18 μmol/L）（13.9×ULN）

	Hgb（NR 115～158 g/L）	血小板数（NR 130～394 Gi/L）	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング (Day - 6)	112	693	16.2	14.72
スクリーニング (Day - 2)	105	640	11.7	10.75
Day 14	95（NR 120～160 g/L）	770（NR 150～400 Gi/L）	7.8（NR 4～10 Gi/L）	6.11（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 29	100	936	14.6	12.83
Day 43	88（NR 120～160 g/L）	698（NR 140～450 Gi/L）	4.9（NR 4～10 Gi/L）	3.94（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 48	105（NR 120～160 g/L）	--	--	--
Day 57	118	754	10.7	9.62
Day 62	107（NR 120～160 g/L）	849（NR 140～450 Gi/L）	9.1（NR 4～10 Gi/L）	7.66（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 63	102（NR 120～160 g/L）	871（NR 140～450 Gi/L）	7.4（NR 4～10 Gi/L）	5.58（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 85	93	688	10.5	9.55
Day 98	69（NR 120～160 g/L）	746（NR 140～450 Gi/L）	9.8（NR 4～10 Gi/L）	8.68（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 99	133（NR 120～160 g/L）	317（NR 140～450 Gi/L）	10.4（NR 4～10 Gi/L）	9.57（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 105	98（NR 120～160 g/L）	315（NR 140～450 Gi/L）	17.3（NR 4～10 Gi/L）	15.85（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 112	89（NR 120～160 g/L）	159（NR 140～450 Gi/L）	28.9（NR 4～10 Gi/L）	24.28（NR 2～7.5 Gi/L）
Day 113	93（NR 120～160 g/L）	194（NR 140～450 Gi/L）	47.6（NR 4～10 Gi/L）	39.03（NR 2～7.5 Gi/L）

	C 反応性蛋白（NR 0～5 mg/L）
Day 40	226

Day 43	319
Day 48	124
Day 57	46.8
Day 62	92.7
Day 63	93
Day 83	140.9
Day 98	147.9
Day 102	157.5
Day 105	346.8
Day 108	294.3
Day 112	223.7

有害事象の記述：敗血症

2012 年 11 月 18 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 40 日目）、被験者はグレード 3 の敗血症により入院した。被験者には発熱（体温データ非提示）及びグレード 2 の褥瘡があった。入院時に採取した血液培養は複数の影響を受けやすい（multi-sensitive）大腸菌陽性であった。C 反応性蛋白が 226 mg/L（NR 0～5 mg/L）に増加していた。Day 41、腹部超音波検査の結果、大型の血腫（肝生検後）が認められた。滲出液は認められず、「重複感染がある可能性はなかった」。尿培養は陽性であった。敗血症によりこの日に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 42、骨盤／腹部の CT スキャンの結果、肝転移巣の数が増加しており、これらの多くに壊死部分が再び見つかり（necrotic redesign）、右底部に無気肺の増加に伴う胸水も存在していた。Day 43 の臨床検査の結果、WBC 数及び総好中球数は正常であり、Hgb 減少（88 /L、NR 120～160 g/L）、血小板数増加（698 Gi/L、NR 140～450 Gi/L）及び C 反応性蛋白増加（319 mg/L、NR 0～5 mg/L）が認められた。被験者は IV セフトリアキソン、IV アミカシン、IV セフタジジム、IV 及び経口メトロニダゾール並びにシプロフロキサシンの投与を受け、2 単位の PRBC 輸血を受けた。被験者は Day 49 に退院した。敗血症は Day 57 に回復したと報告され、この日に dabrafenib 及び trametinib を減量して再開した（dabrafenib 1 日 200 mg、trametinib 1 日 1.5 mg）。

治験責任医師は、敗血症が dabrafenib 及び trametinib 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：下痢

2012 年 12 月 10 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 62 日目）、被験者はグレード 2 の下痢により入院した。入院時のバイタルサインは、血圧が 150/80 mmHg、心拍数が 102 bpm、体温が 38.1°C であった。CT スキャンで汎大腸炎が疑われた。下痢により dabrafenib 及び trametinib の投与を 2 日間（Day 62～63）中断した。下痢は Day 63 に自然に回復した。

治験責任医師は、下痢が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。下痢はシプロフロキサシンの併用又は胃腸炎に関連する可能性があると考えられた。

有害事象の記述：肝血腫、試験対象疾患による死亡
被験者は Day 83 に肝内胆汁うっ滞の悪化（グレード 3）を生じた。2013 年 1 月 15 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 98 日目）、被験者は腹部 CT スキャンで確認された活動性出血を伴う生命を脅かすグレード 4 の肝臓の被膜下血腫により入院した。被験者は悪阻による心窩部痛を生じた。入院時の臨床検査の結果、ALT は 7.2×ULN、AST は 20.5×ULN、アルカリホスファターゼは 4.2×ULN、総ビリルビンは正常、GGT は 11.4×ULN、リンパ球は 0.92 g/L（NR 1.5～4 g/L）、カリウムは 5.16 mmol/L（NR 3.5～5 mmol/L）、ナトリウムは 132 mmol/L（NR 135～145 mmol/L）であった。被膜下血腫により Day 98 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 99、尿培養は大腸菌陽性であり、血液培養は陰性であった。出血を止めるために動脈塞栓術を施行した。この日、ALT はピーク（24.6×ULN）となり、AST は 62.5×ULN、総ビリルビンは依然として WNL であった。Day 102、総ビリルビンも増加し始め、Day 112 にピーク（13.9×ULN）となった。Day 106 に実施した腹部／骨盤スキャンの結果、活動性出血、胆管炎及び膿瘍は認められず、血腫は安定していた。Day 111、脳 CT スキャン並びに脳及び肝臓の MRI の結果、肝転移の進行が明らかになった。被験者はメトクロプラミド、モルヒネ、pantoprazole、セフトリアキソン、アミカシン及びメトロニダゾールの投与を受け、6 単位の PRBC 及び 1 単位の血小板の輸血を受けた。Day 114、入院中に被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時に活動性出血を伴う肝臓の被膜下血腫は持続していた。死亡時に持続していたその他の AE は、グレード 3 の貧血、低アルブミン血症及び肝内胆汁うっ滞、グレード 2 の関節痛、無力症、褥瘡、心窩部痛、胸やけ及び便秘であった。

治験責任医師は、活動性出血を伴う肝臓の被膜下血腫が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。この事象は肝転移巣の出血によるものであった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 10 月 10 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～40、
- 1 日用量 200 mg（敗血症により減量）が Day 57～61 及び Day 64～97 であった。
- 投与中断期間は、Day 41～56（敗血症による）及び Day 62～63（下痢による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～40、
- 1 日用量 1.5 mg（敗血症により減量）が Day 57～61 及び Day 64～97 であった。
- 投与中断期間は、Day 41～56（敗血症による）及び Day 62～63（下痢による）であった。

活動性出血を伴う肝臓の被膜下血腫により Day 114 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 114（dabrafenib 及び trametinib の最終投与後 18 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、敗血症とトラメチニブ及び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、治験依頼者は敗血症とトラメチニブ及び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、下痢及び肝血腫とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1522（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018317A
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）

患者背景
肝臓に転移したステージ IV の結節性黒色腫を有する 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、肝内胆汁うっ滞、強皮症、皮膚筋炎及び神経性無食欲症であった。

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、プレドニゾン、ラニチジン、ジルチアゼム、リセドロン酸、カルシウム／ビタミン D、ブロマゼパム及びフロセミドであった。
発熱の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、パラセタモール／トラマドール、ロルメタゼパム、オメプラゾール、パラセタモール、Gaviscon、レベチラセタ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

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	14.0	12.43

Day 29	6.4	4.47
Day 57	5.8	4.17

	C 反応性蛋白（NR 0～10 mg/L）	プロカルシトニン（NR 0～200 µg/L）
Day 59	42.4	0.93
Day 60	173.7	--
Day 61	260.8	--
Day 62	182.6	--
Day 64	160.5	0.62
Day 65	174	0.43
Day 66	96.9	--
Day 68	163	0.51
Day 71	159.1	--
Day 74	141.3	--
Day 82	176.3	1.13
Day 88	171.9	--
Day 101	101.6	1.38

有害事象の記述
増悪により Day 57 の投与後に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。2012 年 12 月 4 日（Day 58、dabrafenib 及びプラセボの最終投与後 1 日目）、被験者は臨床的に意義のある悪寒を伴う間欠性のグレード 2 の発熱（最高体温 40°C）により入院した。臨床検査の結果、C 反応性蛋白増加（260.8 mg/L、NR 0～10 mg/L）が明らかになった。被験者はセフェピム、バンコマイシン及びヒドロコルチゾンの投与を受けた。感染源は特定されなかった。Corticotherapy 後、発熱は Day 71 に回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 10 月 8 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1～57 であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 1～57 であった。

疾患進行により Day 58 に治験薬投与を中止した。被験者は Day 64～71 に fotemustine による新規抗癌剤療法を受けた。Day 109（治験薬の最終投与後 53 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1545（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0021011A
SAE-基本語 (グレード):	腹膜出血（グレード 3）、腹膜炎（グレード 3）、腫瘍出血（グレード 3）

患者背景
肝臓、後腹膜、皮下組織、肺、脊髄及び皮膚に転移したステージ IV の青色母斑様の悪性黒色腫を有する 62 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、労作性呼吸困難、腰背部痛及び肝臓痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、alfuzosin、トラマドール及びパラセタモールであった。
肝転移巣出血及び腹膜腔出血の発現時の併用薬は、トラマドール、パラセタモール、nefopam 及びアムロジピンであった。
腹膜感染の発現時の併用薬は、トラマドールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 375：腹部及び骨盤の CT スキャンの結果、腹腔内滲出液及び少数の肝病巣が明らかになった。胆嚢炎の徴候は認められなかった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	ヘモグロビン（NR 125～170 g/L）	血小板数（NR 130～394 Gi/L）
スクリーニング	6.8	5.13	101	643
Day 337	9.3	6.00	118	353
Day 365	12.2	8.95	118	405
Day 375	16.5（NR 4.0～10.0 Gi/L）	15.28（NR 1.80～7.50 Gi/L）	92（NR 135～175 g/L）	479（NR 150～400 Gi/L）
Day 377	--	--	80（NR 135～175 g/L）	--

	ALT（NR 6～43 IU/L）	AST（NR 11～36 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 35～125 IU/L）	総ビリルビン（NR 3～21 μmol/L）
スクリーニング	16	16	182（1.5×ULN）	4
Day 337	18	20	203（1.6×ULN）	4
Day 365	22	26	247（2.0×ULN）	6
Day 375	125（NR 0～45 IU/L）（2.8×ULN）	153（NR 6～35 IU/L）（4.4×ULN）	241（NR 30～136 IU/L）（1.8×ULN）	6（NR 3～20 μmol/L）
Day 379	0（NR 0～45 IU/L）（1.1×ULN）	16（NR 6～35 IU/L）	241（NR 30～136 IU/L）（1.8×ULN）	16（NR 3～20 μmol/L）

有害事象の記述

2013 年 8 月 15 日（dabrafenib の初回投与後 375 日目、プラセボの初回投与後 374 日目）、被験者はグレード 3 の肝転移巣出血及びグレード 3 の腹膜腔出血により入院した。被験者は急性腹痛を生じた。バイタルサインは、血圧が 176/96 mmHg、心拍数が 91 bpm、体温が 37.3°C であった。関連する臨床検査値は、WBC 数が 16.5 Gi/L（NR 4.0～10.0 Gi/L）、総好中球数が 15.28 Gi/L（NR 1.80～7.50 Gi/L）、ヘモグロビンが 92 g/L（NR 135～175 g/L）、血小板数が 479 Gi/L（NR 150～400 Gi/L）、ALT が 2.8×ULN（グレード 1）、AST が 4.4×ULN（グレード 2）、アルカリホスファターゼが 1.8×ULN（グレード 1）、総ビリルビンが 6 μmol/L（NR 3～20 μmol/L）であった。腹部及び骨盤の CT スキャンの結果、腹腔内滲出液及び少数の肝病巣が明らかになった。胆嚢炎の徴候は認められなかった。

2013 年 8 月 16 日（dabrafenib の初回投与後 376 日目、プラセボの初回投与後 375 日目）、被験者は入院期間の延長を要したグレード 3 の腹膜感染を生じた。バイタルサインは、血圧が 144/96 mmHg、心拍数が 110 bpm、体温が 38.8°C であった。治験薬投与は継続した。被験者は Day 377 に呼吸困難及び頻脈（心拍数データ非提示）を生じた。赤血球輸血を行い、トラマドール、オキシコドン、モルヒネ、マクロゴール及びアモキシシリン／クラブラン酸を投与した。肝転移巣出血、腹膜腔出血及び腹膜感染は Day 379 に回復したと報告され、被験者はこの日に退院した。この日のバイタルサインは、血圧が 164/103 mmHg、心拍数が 88 bpm、体温が 37.1°C であった。

治験責任医師は、肝転移巣出血、腹膜腔出血及び腹膜感染が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 8 月 6 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 にプラセボの初回投与を受けた。

dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg で Day 1 以降であった。

併用するプラセボ投与期間は、1 日 2 mg で Day 2 以降であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、腹膜出血、腹膜炎及び腫瘍出血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、腹膜出血、腹膜炎及び腫瘍出血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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1548（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0018006B
SAE-基本語 (グレード):	発熱性好中球減少症（グレード 4）、血液量減少性ショック（グレード 4）
死因:	試験対象疾患

患者背景
リンパ節、肺及び脾臓に転移した組織型が不明な黒色腫を有する 66 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、高血圧、高脂血症、うつ病、不安及び無力症であった。

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発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックの発現時の併用薬は、アロプリノール、アトルバスタチン、ニカルジピン、カンデサルタン／HCTZ、マクロゴール、グリクラジド、オキシコドン、プレガバリン、パラセタモール及びミアンセリンであった。
死亡時の併用薬は、アモキシシリン及びスコポラミンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 19：腹部超音波検査を実施した結果、閉塞の可能性は否定された。腎盂腎杯系の拡張は認められなかった。
死亡前 2 週間以内に得られた治験実施計画書に規定された臨床検査項目はなかった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7	好中球数（NR 1.96～	C 反応性蛋白（NR 0～

	Gi/L）	7.23 Gi/L）	6 mg/L）
スクリーニング	27.3	21.58	--
Day 19	2.4 2.5（NR 4.0～10.0 Gi/L）	0.39 0.28（1.8～7.5 Gi/L）	99
Day 23	5.3（NR 4.0～10.0 Gi/L）	2.44（1.8～7.5 Gi/L）	40
Day 29	--	--	--
Day 30	19.8（NR 4.0～10.0 Gi/L）	16.34（1.8～7.5 Gi/L）	--

	カリウム（NR 3.4～5.4 mmol/L）	ヘモグロビン（NR 125～170 g/L）	RBC（NR 4.5～5.8×10^{12}/L）
スクリーニング	4.6	112	--
Day 19	5.6 5.9（NR 3.7～5.2 mmol/L）	105 111（NR 135～175 g/L）	3.8
Day 23	4.5（NR 3.7～5.2 mmol/L）	128（NR 135～175 g/L）	4.5
Day 29	4.0	--	--
Day 30	4.2 （NR 3.7～5.2 mmol/L）	120（NR 135～175 g/L）	--

有害事象の記述：発熱性好中球減少症、血液量減少性ショック
2012 年 12 月 11 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 19 日目）、被験者はグレード 4 の発熱性好中球減少症及びグレード 4 の血液量減少性ショックにより入院した。発熱性好中球減少症、血液量減少性ショック、下痢及び全身状態の変化によりこの日に治験薬投与を中断した。被験者は全身状態の変化を生じ、無力症、食欲不振、下痢、悪液質（6 ヵ月前と比較して 10 kg の体重減少）、低血圧（血圧 98/49 mmHg）、脱水、高カリウム血症（カリウム 5.9 mmol/L、NR 3.7～5.2 mmol/L）、急性腎不全、頻脈（心拍数 112 bpm）、身体にマーブル状の模様（marbling）が生じた。。午前 11 時の被験者の体温は 36.6˚C であった。午後 5 時の被験者のバイタルサインは、血圧が 91/34 mmHg、体温が 38.7˚C であった。Day 19 の臨床検査値は以下のとおりであった：C 反応性蛋白 99 mg/L（NR 0～6 mg/L）、ヘマトクリット 32%（NR 40～50%）、ヘモグロビン 105 G/L（NR 125-170 G/L）、好中球数 0.28 Gi/L（NR 1.8～7.5）、RBC 数 3.8×1012/L（NR 4.5～5.8×10^{12}/L）、WBC 数 2.4 Gi/L（NR 3.8～10.7 Gi/L）、リンパ球数 0.60 Gi/L（NR 1.5～4 Gi/L）、アルカリホスファターゼ 443 U/L（NR 30～136 U/L）、GGT 373 U/L（NR 0～55 U/L）、BUN 31.5 mmol/L（NR 2.5～7.5 mmol/L）、クレアチニン 163 µmol/L（NR 55～120 µmol）、血清尿酸値 444 µmol/L（NR 240～420 µmol/L）、カリウム 5.9 mmol/L（NR 3.7～5.2 mmol/L）。腹部超音波検査を実施した結果、閉塞の可能性は否定された。腎盂腎杯系の拡張は認められなかった。Day 20、被験者に発熱はなかった。Day 23 のバイタルサインは、血圧が 100/70 mmHg、心拍数が 105 bpm であった。Day 23 の臨床検査値は以下のとおりであった：C 反応性蛋白 40 mg/L（NR 0～6

mg/L）、ヘモグロビン 128 G/L（NR 135～175 G/L）、好中球数 2.44 Gi/L（NR 1.8～7.5 Gi/L）、RBC 数 4.5×10^{12}/L（NR 4.5-5.8×1012/L）、WBC 数 5.3 Gi/L（NR 4.0～10.0 Gi/L）、リンパ球数 1.06 Gi/L（NR 1.5～4 Gi/L）、アルカリホスファターゼ 214 U/L（NR 30～136 U/L）、GGT 190 U/L（NR 0～55 U/L）、BUN 3.5 mmol/L（NR 非提示）、クレアチニン 80 µmol/L（NR 55～120 µmol）、カリウム 4.5 mmol/L（NR 3.7～5.2 mmol/L）。被験者はピペラシリン／タゾバクタム、アミカシン、アムロジピン、重曹、pantoprazole、グルコン酸カルシウム、ヘパリン、ヒドロキシジン、シプロフロキサシン、ビタミン K、ノルエピネフリン、ゾピクロン、Bionolyte G5、クロラゼブ酸、ビタミン B1、ビタミン B6 及びアルブミンの投与を受け、PRBC 輸血を受けた。発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックは Day 23 に回復したと報告された。Day 29 に dabrafenib 投与を再開し、Day 30 にプラセボ投与を再開した。どちらも減量して投与した（dabrafenib 200 mg、プラセボ 1.5 mg）。

治験責任医師は、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックが dabrafenib 及びプラセボ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：試験対象疾患による死亡
疾患進行により Day 48 に dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。2013 年 1 月 18 日（Day 57、dabrafenib 及びプラセボの最終投与後 11 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。死亡時に持続していた AE は、グレード 3 の全身状態の変化、グレード 3 の幻覚、グレード 3 の左前腕の浮腫、グレード 2 の院内感染及びグレード 2 の気管支閉塞であった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 11 月 23 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～18、
- 1 日用量 200 mg（全身状態の変化により減量）が Day 30～47、
- 1 日用量 150 mg（1 回のみ投与）が Day 19（下痢、全身状態の変化、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックにより減量）、
- 1 日用量 100 mg が Day 29（全身状態の変化により 1 回のみ投与）であった。
- 投与中断期間は、Day 20～28（下痢、全身状態の変化、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックによる）であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg が Day 1-19、
- 1 日 1.5 mg（全身状態の変化により減量）が Day 30～47 であった。
- 投与中断期間は、Day 20～29（下痢、全身状態の変化、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックによる）であった。

疾患進行により Day 48 に治験薬投与を中止した。Day 57（治験薬の最終投与後 11 日目）、被験者は試験対象疾患により死亡した。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショック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、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショック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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1576（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0016917A、Z0016917B
SAE-基本語 (グレード):	肝酵素上昇（グレード 3）、発熱（グレード 2）
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）、発熱（グレード 2）

患者背景

肝臓、両肺、リンパ節及び皮下組織に転移したステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 72 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、胆嚢／胆道系疾患（既往）、未知の薬物アレルギー、アスピリンアレルギー（血小板減少症）、高脂血症、憩室性疾患（既往）及び胆嚢切除（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び発熱の発現時の併用薬は、アトルバスタチン及びビタミン D であった。肝酵素上昇の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、発熱用のパラセタモール 1000 mg（PRN、Day 60～90）及びランソ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

Day 60：血液培養及び尿培養は陰性であった。

Day 90：肝臓の CT スキャンの結果、胆嚢拡張、結石、肝転移進行は認められなかった。

スクリーニング及び Day 92：ウイルス検査（C 型肝炎ウイルス RNA、B 型肝炎ウイルス表面抗原、B 型肝炎ウイルスコア関連抗原）は陰性であった。

Day 91：臨床検査の結果、低カリウム血症（2.8 mmol/L、NR 3.6～5.1 mmol/L）が明らかになった。

	ALT（NR 6～32 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）、直接ビリルビン、間接ビリルビン	GGT（NR 0～38 IU/L）
スクリーニング	16	17	115	8	--
Day 30	29	38	242（2×ULN）	9	--
Day 58	17	21	165（1.3×ULN）	7	--
Day 86	106（3.3×ULN）	100（2.9×ULN）	515（4.2×ULN）	72（3.4×ULN） 直接：51 µmol/L（NR 0～7 µmol/L）	--
Day 88	84（NR 10～49 IU/L）（1.7×ULN）	68（NR 8～34 IU/L）（2.0×ULN）	591（NR 45～129 IU/L）（4.6×ULN）	85.3（NR 0～20.5 µmol/L）（4.2×ULN） 直接：68.7 µmol/L（NR 0～3.4 µmol/L） 間接：16.6 µmol/L	372（9.8×ULN）
Day 90	113（NR 0～34 IU/L）（3.3×ULN）	132（NR 0～31 IU/L）（4.3×ULN）	582（NR 39～140 IU/L）（4.2×ULN）	140.8（NR 2～17 µmol/L）（8.3×ULN） 直接：99.3 µmol/L（NR 0～5 µmol/L） 間接：41.5 µmol/L	409（10.8×ULN）
Day 91	97（NR 8～34 IU/L）（2.9×ULN）	97（NR 12～31 IU/L）（3.1×ULN）	527（NR 42～98 IU/L）（5.4×ULN）	111（NR 5～25 µmol/L）（4.4×ULN） 直接：70 µmol/L（NR 0～5 µmol/L） 間接：41 µmol/L	264（NR 9～55 IU/L）（4.8×ULN）
Day 92	102（3.2×ULN）	94（NR 12～31 IU/L）（3.0×	522（NR 42～98 IU/L）（5.3×ULN）	72（3.4×ULN） 直接：40 µmol/L（NR 0～5	279（NR 9～55 IU/L）（5.1×

		ULN）		μmol/L） 間接：35 mol/L	ULN）
Day 94	112（NR 8～34 IU/L）（3.3×ULN）	52（NR 12～31 IU/L）（1.7×ULN）	466（NR 42～98 IU/L）（4.8×ULN）	45（NR 5～25 μmol/L）（1.8×ULN）	307（NR 9～55 IU/L）（5.6×ULN）
Day 99	93（NR 10～49 IU/L）（1.9×ULN）	33（NR 8～34 IU/L）	377（NR 45～129 IU/L）（2.9×ULN）	25.8（NR 0～20.5 μmol/L）（1.3x×ULN）	457（12.0×ULN）
Day 117	36	18	129	13	--
Day 144	26	18	125	6	--
Day 172	40（1.3×ULN）	39	276（2.2×ULN）	5	--
Day 185	30（NR 10～49 IU/L）	25（NR 8～34 IU/L）	200（NR 45～129 IU/L）（1.6×ULN）	--	138（3.6×ULN）
Day 225	41（1.3×ULN）	ND	267（2.2×ULN）	8	ND

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（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	6.93	4.69	--
Day 30	5.02	3.74	--
Day 58	4.67	2.89	--
Day 60	4.9（NR 4～10 Gi/L）	3.4（NR 2～7.5 Gi/L）	--
Day 86	6.03	4.78	--
Day 90	--	--	91.4
Day 91	--	--	94
Day 92	7.23	5.98	40
Day 94	--	--	11
Day 117	9.72	6.73	--
Day 144	7.35	5.28	--
Day 172	4	2.15	--

有害事象の記述：発熱

被験者は Day 15～30 に発熱（最高体温 37.8˚C）を生じた。2012 年 9 月 6 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 60 日目）、被験者はグレード 2 の発熱（最高体温 39.6˚C）により

入院した。被験者はグレード 1 の悪心も生じた。Day 61 に 1 回のみ dabrafenib 投与を中断し、trametinib 投与は継続した。臨床検査の結果、WBC 数（4.9 Gi/L、NR 4～10 Gi/L）及び総好中球（3.4 Gi/L、NR 2～7.5 Gi/L）は正常であった。血液培養及び尿培養は陰性であった。被験者はパラセタモール 500 mg の投与を受けた。発熱は同日（Day 60）に回復したと報告され、被験者は Day 61 に退院した。被験者は依然として間欠熱（最高体温 37.9°C）を生じた。間欠熱の治療薬は、パラセタモール（経口及び IV）、イブプロフェン並びにプレドニゾロンであった。Day 172、プレドニゾロン 1 日 5 mg を発熱予防用に開始した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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：肝酵素上昇
2012 年 10 月 2 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 86 日目）、臨床検査の結果、臨床的に意義のある肝酵素上昇（ALT 3.3×ULN [グレード 2]、AST 2.9×ULN [グレード 2]、アルカリホスファターゼ 4.2×ULN [グレード 2]、総ビリルビン 3.4×ULN [グレード 3]、直接ビリルビン 7.3×ULN）を生じた。肝酵素上昇により Day 88 に dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。治験薬の投与中断後、被験者は発熱及び臨床状態の変化（「ある程度の時間」の食欲喪失など）を生じた。Day 90、施設での臨床検査の結果、依然としてグレード 3 の肝酵素上昇が認められた（ALT 3.3×ULN、AST 4.3×ULN、総ビリルビン 8.3×ULN、直接ビリルビン 19.9xULN、間接ビリルビン 41.5 µmol/L）。被験者は肝酵素上昇、並びに悪寒を伴う重篤でない発熱（39.8°C）、全身健康状態の変化、黄疸、悪心、脱水の疑い及び胆汁うっ滞によりこの日に入院した。被験者は、1 回の低血圧エピソード（血圧データ非提示）を生じ、臨床検査の結果、凝固機能の低下が明らかになった（正確な検査法／結果非提示）。被験者は妊娠していなかった。被験者は、生薬、補完／代替医療、栄養補助食品又は不正薬剤は使用していないと報告した。被験者は過去 1 週間に絶食又は著しい食事の変化を経験していなかった。被験者は 1 週間に 7 単位のアルコールを摂取していると報告し、パラセタモール 1000 mg（PRN）を服用していたが、1 日用量は 4000 mg 以下であった。入院時の肝臓の CT スキャンの結果、胆嚢拡張、結石、肝転移進行は認められなかった。被験者はプレドニゾン 1 日 20 mg の投与を受けていた。Day 91 の臨床検査の結果、低カリウム血症（2.8 mmol/L、NR 3.6～5.1 mmol/L）が明らかになった。肝生検は実施されていない。Day 92、ウイルス検査（C 型肝炎ウイルス RNA、B 型肝炎ウイルス表面抗原及び B 型肝炎ウイルスコア IgM 抗原）は陰性であった。被験者に治験薬によるベネフィットが認められたため、治験薬の投与再開が承認された。肝酵素が WNL であった Day 117 に dabrafenib 投与を再開した。Day 144、肝酵素は依然として正常であり、Day 144 に trametinib を 1 日 1.5 mg に減量して再開した。肝酵素上昇は持続していたが、Day 185 の ALT 及び AST は WNL であった。Day 225、ALT が 1.3×ULN に上昇し、アルカリホスファターゼは 2.2×ULN であった。

治験責任医師は、肝酵素上昇が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断したが、肝酵素上昇はパラセタモールが原因である可能性が高かった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 7 月 9 日（Day 1）に治験薬の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 1～14、Day 17～25、Day 30～60、Day 62～83、Day 85～87、Day 117～348 及び Day 353 以降、
- 1 日用量 150 mg（発熱により減量）が Day 26、Day 27、Day 61 及び Day 84 であった。
- 投与中断期間は、Day 15～16 及び Day 28～29（発熱による）、Day 88～116（肝酵素上昇による）並びに Day 349～352（定位放射線治療による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～87、Day 310～348（肝酵素改善により増量）及び Day353 以降、
- 1 日用量 1.5 mg（肝酵素上昇により減量）が Day 144～309 であった。
- 投与中断期間は、Day 88～143（肝酵素上昇による）及び Day 349～352（定位放射線治療による）であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、肝酵素上昇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、肝酵素上昇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、肝酵素上昇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、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1582（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0017811A
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）

患者背景

肺及び骨に転移したステージ IV の黒色腫を有する 71 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報告されていない。

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なかった。
発熱の発現時の併用薬は、パラセタモール 1000 mg（PRN）（発熱に対する積極的治療）、ワセリン及び prednisone 10 mg（PRN）（発熱に対する積極的・予防的治療）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 47～50：感染の検査結果は陰性であった。血液培養及び尿培養は実施されておらず、サイトカイン検査も実施されていない。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	5.1	3.75
Day 31	4.9	3.15
Day 47	2.8（NR 4～10 Gi/L）	2.34（NR 2～8 Gi/L）
Day 48	2.8（NR 4～10 Gi/L）	1.81（NR 2～8 Gi/L）
Day 57	4.6	3.38
Day 86	3.0	1.99

有害事象の記述
被験者は Day 4～18 に重篤でないグレード 3 の発熱（40.4°C）を生じ、Day 25 に 1 日間のみ重篤でないグレード 2 の発熱を生じた。どちらの発熱もパラセタモール 1000 mg（PRN）及び prednisone 10 mg によって治療された。
2012 年 11 月 24 日（dabrafenib の初回投与後 47 日目、プラセボの初回投与後 46 日目）、被験者は振戦を伴うグレード 3 の発熱（40.5°C）及び不安に関連した洞性頻脈（心拍数 110～174 bpm）により入院した。入院時の臨床検査の結果、WBC 数減少（2.83 Gi/L、NR 4～10 Gi/L）が認められたが、総好中球数は正常（2.34 Gi/L、NR 2～8 Gi/L）であった。Dabrafenib 及びプラセボの投与は継続した。被験者はパラセタモール及びプレドニゾンによる治療を継続した。Day 48、被験者の体温は 38.6°C に低下した。感染の検査結果は陰性であった。血液培養及び尿培養は実施されておらず、サイトカイン検査も実施されていない。発熱は Day 50 に回復したと報告され、被験者はこの日に退院した。被験者は Day 86～91 に重篤でないグレード 1 の発熱を生じ、Day 217～220 及び 232～239 に重篤でないグレード 2 の発熱を生じた。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 10 月 9 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 にプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 2～6、Day 19～88 及び Day 91～220、
- 1 日用量 150 mg が Day 1（午前中の投与のみ）及び Day 226～240（発熱により減量）であった。
- 投与中断期間（発熱による）は、Day 7～18、Day 89～90 及び Day 221～225 であった。

併用するプラセボ投与期間は、

- 1 日 2 mg で Day 2～6 及び Day 19～240 であった。
- 投与中断期間（発熱による）は、Day 7～18 であった。

疾患進行により Day 241 に治験薬投与を中止した。被験者は 2013 年 7 月（日付不明）にダカルバジンによる新規抗癌剤療法を開始した。データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は追跡調査を継続中であった。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1583（dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回）
安全性データベース管理番号:	Z0019663A
SAE-基本語 (グレード):	錯乱状態（グレード 3）

患者背景
膵臓、腹膜／大網及び肺に転移したステージ IV の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、高脂血症（既往）、リンパ節結核（既往）、うつ病及び頭痛（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、fluoxetine、プラセパム及びラニチジンであった。

錯乱の発現時の併用薬（ベースライン併用薬以外）は、重曹、アムホテリシン B、パラセタモール（PRN）及びプレドニゾロンであった。

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～Day 251：ECG は正常であった。
Day 219：脳 CT スキャンは正常であった。肺の X 線検査結果は正常であった。
Day 230：EEG は正常であった。抗神経抗体及び抗 VGKC 抗体の血液検査結果は陰性であった。通常の臨床検査結果はすべて WNL であった。

	WBC 数（NR 3.8～10.7 Gi/L）	総好中球数（NR 1.96～7.23 Gi/L）	ナトリウム（NR 135～145 mmol/L）	カリウム（NR 3.4～5.4 mmol/L）	グルコース（NR 3.9～5.6 mmol/L）
スクリーニング	9.5	8.28	141	4.2	6.2
Day 196	5.7	3.69	141	4.6	6.1
Day 219	3.5（NR 4.0～10.0 Gi/L）	1.71 Gi/L（NR 非提示）	136（NR 137～145 mmol/L）	3.9（NR 3.5～4.5 mmol/L）	6.7（NR 4.1～5.9 mmol/L）
Day 220	--	--	--	3.4（NR 3.6～5.1 mmol/L）	7.2（NR 4.1～6.6 mmol/L）
Day 224	--	--	--	3.8（NR 3.6～5.1 mmol/L）	5.3（NR 4.1～6.6 mmol/L）
Day 228	3.5	2.39	142	4.6	6.4
Day 251	4.3	2.88	141	4.4	6.5

有害事象の記述
2013 年 5 月 3 日（dabrafenib 及び trametinib の初回投与後 217 日目）、被験者はグレード 3 の錯乱を生じ、Day 219 に入院に至った。錯乱により Day 219 に治験薬投与を中断した。入院時、被験者は時間及び空間に関する失見当識を示した。脳 CT スキャンは正常であった。肺の X 線検査結果は正常であった。関連する臨床検査値は、WBC 数が 3.5 Gi/L（NR 4.0～10.0 Gi/L）、総好中球数が 1.71 Gi/L（NR 非提示）、ナトリウムが 136 mmol/L（NR 137～145 mmol/L）、カリウムが 3.9 mmol/L（NR 3.5～45 mmol/L）、グルコースが 6.7 mmol/L（NR 4.1～5.9 mmol/L）であった。被験者は脱力に対する栄養預保食品を摂取していた。神経科医が Day 228 に被験者の診察を行った結果、被験者に失語症が認められた。Day 230 の EEG は正常であった。抗神経抗体及び抗 VGKC 抗体の血液検査結果は陰性であった。通常の臨床検査結果はすべて WNL であった。錯乱は Day 231 に回復したと報告された。錯乱により dabrafenib を 1 日 200 mg に減量してこの日に再開し、trametinib を 1 日 1.5 mg に減量してこの日に再開した。

治験責任医師は、錯乱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 9 月 29 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib 投与期間は、

- 1 日用量 300 mg が Day 42～218、
- 1 日用量 225 mg（被験者の服薬不遵守による）が Day 41、
- 1 日用量 200 mg（錯乱による）が Day 231 以降、
- 1 日用量 150 mg（被験者の服薬不遵守による）が Day 1～24 及び Day 39～40 であった。
- 投与中断期間は、Day 25～38（口腔アフタによる）及び Day 219～230（錯乱による）であった。

併用する trametinib 投与期間は、

- 1 日用量 2 mg が Day 1～24、Day 39～110 及び Day 112～218、
- 1 日用量 1.5 mg（錯乱による）が Day 231 以降であった。
- 飲み忘れ／投与中断期間は、Day 25～38（口腔アフタによる）、Day 111（被験者の服薬不遵守による）及び Day 219～230（錯乱による）であった。

データカットオフ（2013 年 8 月 26 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、錯乱状態とトラメチニブ及び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、錯乱状態とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1603 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0018264A
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)

患者背景
肺及びリンパ節への転移を伴うステージ IV の結節性黒色腫を有する 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、高血圧及び高尿酸血症であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱の発現時の併用薬は、アロプリノール、HCTZ、塩化カリウム、フルチカゾン／サルメテロール、アムロジピン及びヒドロコルチゾン軟膏であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 28：C 反応性蛋白は 28 mg/L (NR 0-5 mg/L)であった。尿検査及び喀痰培養は陰性であった。
Day 30：C 反応性蛋白は 15 mg/L (NR 0-5 mg/L)であった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	7.8	5.34
Day 28	6.9 (NR 4-10 Gi/L)	4.6 (NR 2-7.5 Gi/L)
Day 32	5.9	3.91

有害事象の記述
2012 年 12 月 24 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 28 日目）、被験者はグレード 3 の発熱のため入院した。被験者の報告によると、入院前日の体温は 39.5～40℃であった。入院時の体温は 38.1℃であった。入院時の臨床検査では、C 反応性蛋白 28 mg/L (NR 0-5 mg/L)、WBC 数正常 (6850/mm^3)、総好中球正常 (4600/mm^3)であった。尿検査及び喀痰培養は陰性であった。血液培養は行わなかった。発熱の治療は行わなかった。Dabrafenib 及び trametinib の投与は、Day 29 に発熱のため 1 日中断した。Day 29 に被験者の体温は 36.8℃に低下した。発熱は Day 30 に回復したと報告され、被験者は同日に退院した。。Dabrafenib の投与を Day 30 の夕方から再開し、trametinib の投与を Day 31 に再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 11 月 27 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～28 及び Day 31～197 に 1 日 300 mg
- Day 30 に 1 日 150 mg（発熱のため用量減量）
- Day 29 に投与中断（発熱のため）

併用する trametinib の容量は、

- Day 1～28 及び Day 31～197 に 1 日 2 mg ・ Day 29～30 に投与中断（発熱のため）

Day 198 に、疾患進行のため治験薬の投与を中止した。Day 210～252 に dacarbazine による新規の抗がん剤治療を行った。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）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、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1682 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0018249A
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)

患者背景
肝臓、脾臓、リンパ節及び両肺への転移を伴うステージ IV の結節性黒色腫を有する 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、高血圧、高脂血症、左腎嚢胞、遠視（右眼）及び慢性大腸炎であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱の発現時の併用薬は、nebivolol 及びインダパミド／ペリンドプリルであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	5.5	4.11
Day 28	3.6	1.93
Day 54	4.7	2.58

有害事象の記述
2013 年 1 月 4 日（dabrafenib 初回投与後 44 日目、trametinib 初回投与後 43 日目）、臨床的に意義がある発熱（39℃、グレード 1）が発現した。Day 44 には dabrafenib の夕方の投与は行

わなかった。Trametinib の投与は継続した。Day 44 にイブプロフェン 400 mg 1 日 2 回による治療を開始した。Day 45 には発熱は認められなかった。イブプロフェンの予防的投与後に dabrafenib を投与した。翌日（Day 46）、体温が 40.5℃に上昇し（グレード 3）、重度の悪寒が発現した。数時間後、体温は 37.5℃に下がった。Day 46 には dabrafenib の夕方の投与は行わず、プレドニゾロン 5 mg 1 日 2 回による治療を開始した。発熱の精密検査は行わなかった。発熱は Day 46 の夕方に回復と報告された。Day 47 に dabrafenib の投与を再開した。Day 55 にイブプロフェン及びプレドニゾロンの投与を中止した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 11 月 22 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 に trametinib の初回投与を受けた。Dabrafenib の用量は、

- Day 2～43 及び Day 47 以降に 1 日　300 mg
- Day 1 (1 回のみ投与)及び Day 44～46 (発熱のため用量減量)に 1 日　150 mg

併用する trametinib の容量は、

- Day 2 以降に 1 日　2 mg

治験薬の投与を継続し、Day 197~309 にデノスマブも投与した。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1748 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0018318A
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)
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本具（グレード）：	駆出率減少 (グレード 2)

患者背景
両肺への転移を伴うステージ IV の類上皮細胞黒色腫を有する 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 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、パラセタモール及びロペラミドであった。
LVEF 減少の発現時には併用薬を使用していなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーニング及び Day 29：ECG で異常所見が認められたが、治験責任医師によると臨床的に意義はなかった。
Day 57：治験責任医師によると ECG は正常であった。
Day 146 及び Day 273：ECG で異常所見が認められたが、治験責任医師によると臨床的に意義はなかった。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限：55%)	所見
スクリーニング	60%	正常
Day 29	50%	異常、臨床的に意義がある：LVEF 減少
Day 43	53%	異常、臨床的に意義がある：LVEF 減少
Day 57	49%	異常、臨床的に意義がある：LVEF 減少
Day 148	53%	異常、臨床的に意義はない
Day 273	55%	正常

有害事象の記述
2012 年 11 月 1 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 29 日目）、通常のエコー検査で、ベースライン（60%）と比較して臨床的に意義があるグレード 2 の LVEF 減少（50%）が認められた。同日、ECG 所見は正常で、血圧は 133/88 mmHg であった。 被験者は衰弱を訴えており、身体活動に対する耐性の低下が認められた。Day 31 に駆出率減少のため dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。Day 43 及び Day 57 に再実施した心エコー検査で、LVEF はそれぞれ 53%及び 49%であった。LVEF 減少は Day 273 に回復と報告された。

治験責任医師は、LVEF 減少が dabrafenib 及び trametinib 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
2012 年 10 月 4 日（Day 1）、被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
Dabrafenib の用量は、

- Day 1～21、23～25 及び 27～30 に 1 日 300 mg
- Day 22 及び Day 26 に投与中断（発熱のため）

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～21、23～25 及び 27～30 に 1 日 2 mg
- Day 22 及び Day 26 に投与中断（発熱のため）

Day 31 に LVEF 減少のため治験薬の投与を中止した。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1757 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0019493A, Z0019493B
SAE-基本語 (グレード):	ケラトアカントーマ (グレード 1)、 皮膚有棘細胞癌 (グレード 1)
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ (グレード 1), 皮膚有棘細胞癌 (グレード 1)

患者背景
肝臓、肺、リンパ節及び骨への転移を伴うステージ IV のポリープ状黒色腫を有する 41 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、うつ病であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び傍脊椎領域のケラトアカントーマ並びに肩甲骨の皮膚有棘細胞癌の発現時の併用薬は、エスシタロプラム及びヒアルロン酸であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 163：組織学的検査で、ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌と判明した。

有害事象の記述

2013 年 3 月 4 日（dabrafenib 及びプラセボの初回投与後 140 日目）、臨床的に意義があるグレード 1 の傍脊椎領域のケラトアカントーマ及びグレード 1 の肩甲骨の皮膚有棘細胞癌が明らかになった。治験薬の投与は継続した。プリロカインを投与し、Day 163 に病変を切除した。組織学的検査で、ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌と判明した。傍脊椎領域のケラトアカントーマ及び肩甲骨の皮膚有棘細胞癌は Day 163 に回復と報告された。

治験責任医師は、傍脊椎領域のケラトアカントーマ及び肩甲骨の皮膚有棘細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 10 月 16 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
Dabrafenib の用量は、

- Day 30～307 及び 326 以降に 1 日 300 mg
- Day 1～29 に 1 日 150 mg（被験者の服薬不遵守のため）
- Day 308～325 に投与中断（放射線療法のため）

併用するプラセボの用量は、

- Day 1～307 及び 326 以降に 1 日 2 mg
- Day 308～325 に投与中断（放射線療法のため）

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、ケラトアカントーマ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1796 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0017000A
SAE-基本語 (グレード):	虹彩毛様体炎 (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）：	虹彩毛様体炎 (グレード 3)
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	虹彩毛様体炎 (グレード 3)

患者背景
肝臓及び肺への転移を伴うステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 68 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、左室肥大、良性前立腺肥大、逆流性食道炎、頭頂部の原発腫瘍の切除、頭部の in-transit 転移巣の切除、非定型かつ部分的な肺切除であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、急性虹彩毛様体炎の発現時及び治験薬の投与中止時の併用薬は、オメプラゾール及びタムスロシンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	視野（左、右）	直接眼底検査（左、右）	間接眼底検査（左、右）
スクリーニング	異常、視覚障害なし、治療不要	異常、視覚障害なし、治療不要	異常、視覚障害なし、治療不要
Day 28	異常、視覚障害なし、治療不要	--	異常、視覚障害なし、治療不要
Day 57	異常、視覚障害あり	異常、視覚障害なし、要治療	異常、視覚障害なし、要治療
Day 76	異常、視覚障害あり	異常、視覚障害あり	異常、視覚障害あり
Day 82	異常、視覚障害なし、治療不要	--	異常、視覚障害なし、治療不要

	眼圧 (mmHg; 左、右)	視力 (左、右)
スクリーニング	14, 13	20/25, 20/20
Day 28	14, 14	20/20, 20/16
Day 57	13, 11	20/32, 20/25
Day 76	--	20/40, 20/20

	光干渉断層撮影の所見(左、右)	蛍光眼底造影検査(左、右)
スクリーニング	--	--
Day 57	異常、臨床的に意義がある	--
Day 58	--	異常、臨床的に意義がある：両眼の乳頭炎
Day 70	異常、臨床的に意義がある	--
Day 76	異常、臨床的に意義がある	--

有害事象の記述

2012 年 9 月 9 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 53 日目）、グレード 3 の急性虹彩毛様体炎が発現し、被験者は入院した。Day 53 に、被験者は霧視、光に対する過敏症（両眼）及び圧迫感（両眼）を呈していた。被験者は Day 22 から眼のちらつき（両眼）を訴えていた。Day 57 に、急性虹彩毛様体炎のため、治験薬の投与を永続的に中止した。被験者は眼科外来に紹介されて眼科学的検査を受けた。その結果、視力が 20/32 （左目）及び 20/25 （右眼）であることが判明した。被験者は Day 57 に入院し、プレドニゾロン及びシクロペントレートの投与を受けた。Day 58 の蛍光眼底造影検査で両眼の乳頭炎と判明した。また、角膜沈着物及び虹彩後癒着を伴う全ぶどう膜炎とも診断された。プレドニゾロン及びシクロペントレートが処方され被験者は退院した。被験者は外来で眼科学的なフォローアップを受けた。Day 120 の死亡時にも急性虹彩毛様体炎は存続していた。

治験責任医師は、急性虹彩毛様体炎が dabrafenib 及び trametinib 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
2012 年 7 月 19 日（Day 1）に被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
Dabrafenib の用量は、：

- Day 1～56 に 1 日 300 mg

併用する trametinib の用量は、：

- Day 1～56 に 1 日 2 mg

Day 57 に急性虹彩毛様体炎のため治験薬の投与を中止した。Day 120（治験薬最終投与後 65 日目）、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、虹彩毛様体炎とトラメチニブ及び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、虹彩毛様体炎とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1797 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0017869A
SAE-基本語 (グレード):	網脈絡膜症 (グレード 1)
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	網脈絡膜症 (グレード 1)

患者背景

胸膜、左肺、肝臓及びリンパ節への転移を伴うステージ IV のメラニン欠乏性黒色腫を有する 57 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、鼻炎結膜炎、グレード 3 の高血圧、橋本甲状腺炎及び胸水であった。

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、ビソプロロール、モキソニジン及びロサルタンであった。
中心性漿液性網膜症（CSR）の発現時の併用薬は、ベースライン時併用薬に加え、metamizole であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	視力（左、右）	間接眼底検査（左、右）	視野（左、右）	光干渉断層撮影（左、右）	蛍光眼底造影検査（左、右）	眼圧（左、右、mmHg）
スクリーニング	20/12.5, 20/12.5	WNL	WNL	--	--	16, 16
Day 28	20/16, 20/20	異常だが、視覚障害はなく治療不要：中心窩を含まない黄斑浮腫	WNL	異常で臨床的に意義がある：両眼の網膜下浮腫	異常だが臨床的に意義はない	15, 15
Day 37	--	--	--	正常	正常：黄斑の網膜色素上皮に瘢痕、活動性の徴候なし	--
Day 50	20/16, 20/20	異常だが、視覚障害はなく治療不要		異常だが臨床的に重大ではない		14, 14

有害事象の記述
2012 年 11 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 28 日目）、通常の眼科学的検査（治験実施計画書で規定）を実施し、臨床的に意義があるグレード 1 の CSR と診断した。被験者に視覚にかかわる症状はなかった。同日、光干渉断層撮影で両眼の網膜下浮腫が判明し、間接眼底検査で中心窩を含まない黄斑浮腫が判明した。蛍光眼底造影検査で異常所見が認められたが、治験責任医師によると臨床的に意義はなかった。また、同日にグレード 2 の

高血圧（140/80 mmHg）も発現した。Day 31 に CSR のため dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 37 に再実施した光干渉断層撮影は正常で、眼底検査及び蛍光眼底造影検査では黄斑の網膜色素上皮に瘢痕が認められたが、活動性を示す徴候は認められなかった。CSR は同日に回復と報告された。Day 37 に dabrafenib の用量を 200 mg 1 日 1 回に減量して投与を再開した。Day 38 に trametinib の用量を 1.5 mg 1 日 1 回に減量して投与を再開した。

治験責任医師は、CSR が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 10 月 30 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
Dabrafenib の用量は、

- Day 1～30 に 1 日 300 mg・ Day 37 以降に 1 日 200 mg (CSR のため用量減量)
- Day 31～36 に投与中断（CSR のため）

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～30 に 1 日 2 mg
- Day 38 以降に 1 日 1.5 mg (CSR のため用量減量)
- Day 31～37 に投与中断（CSR のため）

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、網脈絡膜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、網脈絡膜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、網脈絡膜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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1836 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0016431A, Z0016431B, Z0016431C, Z0016431D, Z0016431E
SAE-基本語 (グレード):	発熱 (グレード 3)、発熱 (グレード 2)、肺炎 (グレード 2)、肺炎 (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 3)、発熱 (グレード 2)、発熱

	(グレード 2)

患者背景
左肺への転移を伴うステージ IV の悪性黒色腫を有する 38 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、花粉症及びペニシリンアレルギーであった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱の初回発現時の併用薬は、hyoscine butylbromide、イブプロフェン、ヒプロメロース点眼薬及びセチリジンであった。
2 回目の発熱及び肺炎の発現時の併用薬は、ベースライン時併用薬に加え、nadroparin であった。
肺炎の発現時の併用薬は、上記の全ての薬剤に加え、レボフロキサシンであった。
3 回目の発熱の発現時に新たに投与された薬剤は、ゲンタマイシン、プレドニゾロン及び saliva spray であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 26: 血液培養は陰性であったが、尿培養は Morganella morganii ssp sibonii 陽性であった。
Day 27: 脳 MRI 及び胸部／腹部／骨盤 CT スキャンで特記所見は認められなかった。
Day 190: 胸部 CT スキャンで肺塞栓症（PE）は否定されたが、両肺の反応性胸水を伴う両肺の下葉肺炎が認められた。
Day 196: 再実施した胸部 CT スキャンでも異型肺炎及び胸水が認められた。
Day 257: 胸部 X 線検査で肺底部の無気肺が認められたが、胸水又は気胸は認められなかった。肺門血管にうっ血の徴候は認められなかった。血液培養は陰性であった。
Day 258:
気管支肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査では、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）に対し陽性反応が認められた。
Day 260: 胸部 CT スキャンの結果、治療に関連する肺炎及び初期の癌性リンパ管症と鑑別診断した。広範な浸潤は認められなかったが、関連する肺炎は否定されなかった。両肺に少量の胸水（0.7 mm）が認められた。
Day 284: 胸部 CT スキャンで、浸潤及び両下葉の不透明陰影の退縮は認められなかった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球 (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	8.1 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	4.22 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	--
Day 1	7.4	4.23	--
Day 26	4.0 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	2.4 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	109
Day 27	2.8 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	0.97 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	127

Day 32	7.3	3.72	--
Day 46	7.8 (NR 4-10 Gi/L)	2.59	--
Day 60	6.1	3.01	--
Day 88	6.5	4.06	--
Day 99	3.6 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	3.5 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	146
Day 101	4.8 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	2.45 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	49
Day 102	4.2 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	2.12 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	30.4
Day 117	6.8	3.98	--
Day 144	5.6	3.09	--
Day 173	6.5	4.4	--
Day 190	--	--	76.1
Day 192	--	--	71.7
Day 193	--	--	63.0
Day 195	--	--	51.7
Day 197	--	--	65.3
Day 200	6.1	3.83	33.8
Day 202	--	--	19
Day 257	5.5	4.2	82
Day 340	5.0 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	3.26 (NR 2.2-6.3 Gi/L)	61.2
Day 342	5.2 (NR 4.2-10.2 Gi/L)	--	23.0

有害事象の記述: 発熱（初回発現）
2012 年 7 月 22 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 24 日目）、グレード 3 の発熱（40.8˚C）が悪寒を伴って発現した。Day 25 に被験者は発熱のため入院した。入院時のバイタルサインは、体温 40˚C、血圧 120/60 mmHg であった。Day 25 に発熱のため dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 26 の臨床検査の結果では、C 反応性蛋白増加（109 mg/L, NR 0-5 mg/L）、WBC 数のわずかな減少(4.0 Gi/L, NR 4.2- 10.2 Gi/L)が認められ、総好中球は正常(2.4 Gi/L, NR 2.2-6.3 Gi/L)であった。血液培養は陰性であったが、尿培養は Morganella morganii ssp sibonii 陽性であった。また、被験者はグレード 2 の頭痛及びグレード 1 の悪心を訴えていた。翌日（Day 27）、依然として発熱（体温 38.3˚C）がみられた。臨床検査では、WBC 数減少(2.8Gi/L, NR 4.2-10.2 Gi/L)及び総好中球減少(0.97 Gi/L, NR 2.2-6.3 Gi/L)が認められた。脳 MRI 及び胸部／腹部／骨盤 CT スキャンでは特記所見は認められなかった。入院期間全体を通して血圧は安定していた。被験者は、パラセタモール（経口及び IV）、メトクロプラミド、pantoprazole、シプロフロキサシン、クリンダマイシン（経口及び IV）及びトラマドールの投与を受けた。発熱は Day 28 に回復と報告された。翌日（Day 29、被験者は退院した。Day 32 に dabrafenib の投与を再開し、Day 33 に trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib によって生じた可能性は合理的であると判断した。治験責任医師は、発熱が尿路感染と関連あるとは判断しなかった。

有害事象の記述: 発熱（2 回目の発現）
2012 年 10 月 1 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 95 日目）、重度の頭痛、悪寒及び四肢痛を伴う発熱（体温は未報告）が発現した。Day 99 に被験者は発熱のため入院した。入院時の体温は 39.5˚C (グレード 2)であった。Day 99 の臨床検査では、C 反応性蛋白増加(146 mg/L, NR 0-5 mg/L)及び WBC 数減少(3.6 Gi/L, NR 4.2-10.2 Gi/L)が認められたが、総好中球数は正常(3.5 Gi/L, NR 2.2-6.3 Gi/L)であった。Day 98～99 及び Day 100～102 に発熱のため dabrafenib の投与を中止した。Day 100～102 に trametinib の投与を中断した。被験者は、パラセタモール、シプロフロキサシン及びクリンダマイシン（IV）の投与を受けた。発熱は Day 102 に回復と報告され、被験者は同日に退院にした。Day 103 に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib によって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: 肺炎
Day 188 にグレード 1 のインフルエンザ様症状が発現した。2013 年 1 月 4 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 190 日目）、被験者はグレード 2 の肺炎のため入院した。被験者は呼吸困難を呈しており PE が疑われた。入院時、胸部 CT スキャンでは PE は否定されたが、両肺の反応性胸水を伴う両肺底部肺炎が認められた。臨床検査では、グレード 3 の C 反応性蛋白増加(76.1 mg/L, NR 0-5 mg/L)が認められた。dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。Day 196 に再実施した胸部 CT スキャンでも異型肺炎及び胸水が認められた。被験者は、レボフロキサシン、シラスタチン／イミペネム（IV）、クラリスロマイシンの投与を受けた。入院中、口腔カンジダ及び腟カンジダが発現し、それぞれアムホテリシン-B 及びクロトリマゾールによる治療が行われた。

Day 203 に被験者は退院した。レボフロキサシンによる治療を継続した。肺炎は Day 238 に回復と報告された。

治験責任医師は、肺炎が dabrafenib 及び trametinib によって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: 肺炎
2013 年 3 月 12 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 257 日目）、グレード 2 の肺炎のため被験者は入院した。症状は呼吸困難、咳嗽、発熱(38.6˚C)及び悪寒であった。入院時の胸部 X 線検査で肺底部無気肺が認められたが、胸水又は気胸は認められなかった。肺門血管にうっ血の徴候は認められなかった。臨床検査で C 反応性蛋白増加(82 mg/L, NR 0-5 mg/L)が認められた。血液培養は陰性であった。Day 257 に朝の投与後に dabrafenib の投与を中断し、Day 258 に trametinib の投与を中断した。Day 258 に実施した気管支肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査では、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）に対し陽性反応が認められた。Day 260 の胸部 CT

スキャンで治療に関連する肺炎及び初期の癌性リンパ管症と鑑別診断された。広範な浸潤は認められなかったが、関連する肺炎は否定されなかった。両肺に少量の胸水（0.7 mm）が認められた。レボフロキサシンを投与した。ステロイドは投与しなかった。被験者の希望により、Day 260 に被験者は退院した。Day 261 に dabrafenib 及び trametinib の用量を減量して（それぞれ 200 mg 1 日 1 回及び 1.5 mg 1 日 1 回）投与を再開した。Day 284 に胸部 CT スキャンを再実施したが、先の CT スキャン画像と比べて浸潤及び両下葉の不透明陰影の退縮は認められなかった。 Day 292 に被験者は肺炎の他の症状を否定し、事象は同日に回復と報告された。Day 293 に、dabrafenib 及び trametinib の両剤ともそれぞれ 300 mg 1 日 1 回及び 2 mg 1 日 1 回に用量漸増した。

治験責任医師は、肺炎が dabrafenib 及び trametinib によって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（3 回目の発現）
2013 年 5 月 29 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 335 日目）、悪寒を伴う間欠性発熱（体温は未報告）が発現した。また、同日に被験者はグレード 1 の頭痛を訴えており、イブプロフェンを自分で服用していた。発熱は改善せず、Day 340 にグレード 2 の発熱（36.7～37.7˚C）のため被験者は入院した。入院時には血圧 100/70 mmHg、心拍数 84 bpm であった。臨床検査では、C 反応性蛋白増加(61.2 mg/L, NR 0-5 mg/L)が認められた。WBC 数及び総好中球は WNL であった。Day 304 に朝の投与後から発熱のため dabrafenib の投与を中断した。Trametinib の投与は継続した。発熱のため治療レジメンにパラセタモールを追加した。また、metamizole、nadroparin、pantoprazole 及びマクロゴールも投与した。発熱は Day 343 に回復と報告され、被験者は同日に退院した。Day 344 に dabrafenib の投与を用量 200 mg 1 日 1 回に減量して再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 6 月 29 日（Study 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。Dabrafenib の用量は、

- Day 1～24、Day 33～87、Day 90～97、Day 103～174、Day 189～196、Day 201～230、Day 238～256 及び Day 293～339 に 1 日 300 mg
- Day 261～291 (肺炎のため用量減量)及び Day 344 以降（発熱のため用量減量）に 1 日 200 mg
- Day 25 (発熱のため朝の投与のみ)、Day 88 及び Day 89 (被験者の服薬不遵守のため)、Day 98 及び Day 99 (発熱のため用量減量)、Day 180 及び Day 197 (被験者の服薬不遵守のため), Day 200 (C 反応性蛋白増加のため朝の投与のみ)、Day 257 (肺炎のため朝の投与のみ)、Day 340 (発熱のため朝の投与のみ)に 1 日 150 mg

- Day 292 (被験者の服薬不遵守のため)に 1 日 100 mg。Day 26～32 及び Day 100～102（発熱のため）、Day 175～179 及び Day 181～188（霧視及び仮性アレルギー［右胸、右肢］）、Day 198～199（C 反応性蛋白増加のため）、Day 231～237 (呼吸困難及び咳のため)、Day 258～260 (肺炎のため)及び Day 341～343 (発熱のため)に投与中断。

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～25、Day 33～99、Day 103～174、Day 180、Day 189～197、 Day 201～229、Day 238～257 及び Day 293 以降に 1 日 2 mg
- Day 261～292 に 1 日 1.5 mg (肺炎のため用量減量)
- Day 26～32 及び Day 100～102 (発熱のため)、Day 175～179 及び Day 181～188 (仮性アレルギー［右胸、右肢］のため)、Day 198-200 (C 反応性蛋白増加のため)、Day 230～237 (呼吸困難及び咳のため)及び Day 258～260 (肺炎のため)に飲み忘れ／投与中断

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、肺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。

治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1875 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回 and プラセボ 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0018538A
SAE-基本語 (グレード):	網脈絡膜症 (グレード 2)
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	網脈絡膜症 (グレード 2)

患者背景

肝臓、右肺及び皮膚への転移を伴うステージ IV の結節性黒色腫を有する 49 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインの関連ある病歴は、グレード 1 の高血圧及び甲状腺機能低下症であった。

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、レボチロキシン及びアムロジピンであった。
中心性漿液性網膜症（CSE）発現時の併用薬は、レボチロキシン及び lercanidipine であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	視力（左、右）	眼底検査（左、右）	光干渉断層撮影（左、右）	蛍光眼底造影検査（左、右）
スクリーニング	20/20	間接: WNL	--	--
Day 31	20/20	間接：異常、視覚障害あり：中心性漿液性網膜症	異常、臨床的に意義がある：CSR	正常
Day 52	20/20	間接：異常、視覚障害あり：複数部位での網膜剥離	異常、臨床的に意義がある：CSR	--
Day 71	20/20	間接：異常、視覚障害あり：複数部位での網膜剥離	--	異常、臨床的に重大：CSR
Day 92	--	直接：異常、視覚障害： CSR	異常、臨床的に意義がある：CSR	--
Day 113	20/20, 20/25	直接：異常、視覚障害：持続的な CSR	異常、臨床的に意義がある：CSR	異常、臨床的に意義がある：CSR
Day 148	20/20, 20/25	直接：異常、視覚障害：持続的な CSR	異常、臨床的に意義がある：CSR	異常、臨床的に意義がある：CSR
Day 183	20/20, 20/25	直接：異常、視覚障害：CSR やや改善	異常、臨床的に意義がある：CSR	異常、臨床的に意義がある：CSR
Day 281	--	--	異常、臨床的に意義がある：CSR	異常、臨床的に意義がある：CSR
Day 372	--	--	異常、臨床的に意義がある：CSR	異常、臨床的に意義がある：CSR

注意：Day 113、Day 148 及び Day 183 の視力を除き、結果はすべて両眼で同一である。

有害事象の記述
2012 年 12 月 22 日（dabrafenib 初回投与後 19 日目、プラセボ初回投与後 18 日目）、被験者から視覚にかかわる症状（光過敏症、霧視及び”点を見ている感じ（seeing points）”など）が報告された。Day 31 に実施した間接眼底検査では異常所見が認められ、臨床的に意義があるグレード 2 の CSR が示唆された。光干渉断層撮影でも異常所見が認められ、CSR と確認された。Day 37～56 に CSR のため dabrafenib の投与を中断した。プラセボの投与も CSR のため Day 35 の投与後に中断した。Day 52 に再実施した間接眼底検査で複数部位に網膜剥離が認められた。Acetazolamide（経口）及びヒプロメロース点眼液による治療を開始し、Day 67 まで継続した。CSR は依然として認められたが、被験者の報告によると光過敏症は改善した。Day 71 にフォローアップ目的の眼科学的検査で、著明な網膜下液貯留、黄斑変性及び後極変性が認められた。光干渉断層撮影では変化は認められず、軽微な形態学的変化が認められた。眼科学的検査では CSR が依然として認められたが、改善しつつあった。

治験責任医師は、CSR が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 12 月 4 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 にプラセボの初回投与を受けた。Dabrafenib の用量は、

- Day 2～36 及び Day 57～59 に 1 日 300 mg
- Day 1 (夕方の投与のみ)に 1 日 150 mg
- Day 37～56 に投与中断（CSR のため）

併用するプラセボの用量は、

- Day 2～35 に 1 日 2 mg

Day 36 に CSR のためプラセボの投与を中止した。Day 60 に疾患進行のため dabrafenib の投与を中止した。Day 105～189 に被験者はダカルバジンによる新規の抗がん治療を受け、試験 196～259 に ipilimumab の投与を受けた。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）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：
　治験責任医師は、網脈絡膜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、網脈絡膜症とダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

	MEK115306
被験者番号 (用量):	1899 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び

	trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0019475A, Z0019475B, Z0019475C
SAE-基本語 (グレード):	深部静脈血栓症(グレード 3)、駆出率減少 (グレード 3)、全身健康状態低下(グレード 3)、重複感染　(グレード 1)、重複感染 (グレード 1)
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 3)
治験薬の投与中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	駆出率減少 (グレード 3)

患者背景
リンパ節、皮下組織及び皮膚への転移並びに胸水を伴うステージ IIIc の黒色腫を有する 73 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高血圧及び乳癌であった。

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、ラミプリル、カルバマゼピン、プレガバリン、metamizole、アムロジピン、イブプロフェン、pantoprazole 及びピコスルファートナトリウムであった。
皮膚の重複感染の発現時（2 回のうちいずれか）の併用薬はなかった。
LVEF 減少、全身状態低下、右腕の DVT の発現時の併用薬は、metamizole 及び栄養サプリメントであった。

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：臨床検査で LDH 正常 (143 IU/L, NR 53-234 IU/L).
Day 1: 治験責任医師によると ECG 正常
Day 22～249: 治験責任医師によると、ECG ではベースラインと比べて臨床的に意義がある変化は認められなかった。
Day 141: 臨床検査で C 反応性蛋白増加（8.5 mg/L　; NR0-5 mg/L）が認められた。
Day 263: 右上腕の静脈造影で DVT が認められ、超音波検査でこれが確認された。
Day 266: MRI では依然として右上腕の DVT を示す所見が認められた。
Day 274: 臨床検査で C 反応性蛋白増加(49.8 mg/L; NR 0-5 mg/L)が認められた。

心エコー	LVEF (正常値範囲下限：55%)	所見
スクリーニング	70%	異常、臨床的に意義がない
Day 22	55%	異常、臨床的に意義がない
Day 45	55%	異常、臨床的に意義がない
Day 87	63%	異常、臨床的に意義がない

Day 165	64%	異常、臨床的に意義がない
Day 249	50%	異常、臨床的に意義がある
Day 256 (Cardiac MRI)	49%	下位中隔の負荷による運動過多を伴う左心機能低下
Day 263	47%	異常、臨床的に意義がある
Day 274 (Cardiac MRI)	39%	LVEF 減少、少量(2 mm) の心嚢液貯留及び両側の胸水 (2.5 cm)
Day 277	38%	未報告

	WBC (NR 3.8-10.7 Gi/L)
スクリーニング	4.1
Day 137	5.5
Day 141	6.5 (NR 4.2-10.2 Gi/L)
Day 165	2.4 (NR 4.2-10.2 Gi/L) 2.7
Day 193	4.0
Day 221	4.3

有害事象の記述: 重複感染（1 回目の発現）
2013 年 4 月 16 日（dabrafenib 初回投与後 114 日目及び trametinib 初回投与後 140 日目）、被験者はグレード 1 の皮膚の重複感染のため入院した。感染部位（右側腹部）の皮膚に小さな外傷が認められた。同日の臨床検査では、C 反応性蛋白 8.5 mg/L (NR 0-5 mg/L) 、WBC 数 6.48 Gi/L (NR 4.2-10.2 Gi/L)であった。 被験者は高血圧（血圧 150/80 mmHg）を呈していた。Dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。皮膚の重複感染に対し、セフロキシム IV による治療を行った。さらに nadroparin も投与した。同日、右乳腺下部／右胸郭に存在した壊死性黒色腫の皮膚病変を切除した。感染の種類は特定されなかった。皮膚の重複感染は Day 146 に回復と報告された。被験者は同日に退院した。

治験責任医師は、皮膚の重複感染が dabrafenib 又は trametinib によって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: 重複感染（2 回目の発現）
2013 年 6 月 10 日（dabrafenib 初回投与後 196 日目及び trametinib 初回投与後 195 日目）、被験者はグレード 1 の皮膚の重複感染及び既知の黒色腫転移の切除（右胸郭）のため入院した。Dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。被験者は nadroparin、metamizole 及びセフロキシムの投与を受けた。被験者は Day 198 に退院した。皮膚の重複感染は Day 202 に回復と報告された。

治験責任医師は、皮膚の重複感染が dabrafenib 又は trametinib によって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: 駆出率減少、深部静脈血栓症、全身健康状態低下
2013 年 8 月 2 日（dabrafenib 初回投与後 249 日目及び trametinib 初回投与後 248 日目）、通常の超音波検査で臨床的に意義があるグレード 3 の LVEF 減少（LVEF 50%；ベースラインの LVEF 70%）が認められた。被験者は歩行時の呼吸困難を訴えていたが、安静時の症状は否定した。また、被験者は間欠的な悪心も訴えていた。同日、LVEF 減少のため dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。1 週間後（Day 256）、心 MRI で下位中隔の負荷による運動過多を伴う左室機能低下が認められた。LVEF は 49%であった。
Day 263 に超音波検査を再実施したところ、LVEF は 47%であった。被験者は右腕の疼痛及び腫脹を訴えており、右上腕の静脈造影で DVT が認められ、同日に行った超音波検査でこれが確認された。その後、被験者は LVEF 減少、グレード 3 の全身健康状態低下及びグレード 3 の右上腕の DVT のため入院した。Day 266 の MRI でも依然として右上腕の DVT を示す所見が認められた。被験者は、tinzaparin、イブプロフェン、オキシコドン／ナロキソン、オキシコドン（PRN）、pantoprazole、ゾルピデム、metamizole（ドロップ剤）、メトクロプラミド（ドロップ剤）、過塩素酸ナトリウム（ドロップ剤）、amitriptyline 及びガバペンチンの投与を受けた。Day 269 に被験者は併用薬である腫瘍痛の治療薬に続発する高血圧（血圧 180/100 mmHg）を呈した。同日にクロニジン 0.5 アンプルによる効果が得られ、併用薬であるガバペンチンの用量を減量した。Day 274 に心 MRI を再実施したところ、LVEF の更なる減少（39%）、少量(2 mm) の心嚢液貯留及び両側の胸水 (2.5 cm)が認められた。同日の臨床検査で、C 反応性蛋白増加(49.8 mg/L, NR 0-5 mg/L)が認められた。Day 277 に実施した超音波検査でも依然として LVEF 減少（38%）が認められた。同日に被験者は退院した。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で、全身健康状態低下及び右上腕の DVT は改善しつつあった。

治験責任医師は、LVEF 減少が dabrafenib 及び trametinib によって生じた可能性は合理的であると判断した。全身健康状態低下及び右上腕の DVT は治験薬と関連がなかった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 11 月 27 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 に trametinib の初回投与を受けた。Dabrafenib の用量は、

- Day 32～36、Day 38～90、Day 92～97 及び Day 99～247 に 1 日 300 mg
- Day 31 (被験者の服薬不遵守のため)及び Day 37 (嘔吐のため)に 1 日 225 mg
- Day 2～30 (被験者の誤った服薬のため)、Day 91 及び Day 98 (嘔吐のため)並びに Day 248 (被験者の服薬不遵守のため)に 1 日 150 mg
- Day 1 に 1 日 75 mg 1 日 1 回 (被験者の誤った服薬のため)

併用する trametinib の用量は、

- Day 2～90 及び Day 92～248 に 1 日 2 mg
- Day 91 に飲み忘れ (嘔吐のため)

Day 249 に LVEF 減少のため dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）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。
　治験責任医師の意見同様、重複感染、深部静脈血栓症及び全身健康状態低下とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1901 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び プラセボ 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0019453A, Z0019453B
SAE-基本語 (グレード):	扁平上皮癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（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）：	扁平上皮癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、 基底細胞癌（グレード 3）

患者背景
リンパ節、胸膜及び皮下組織（左僧帽筋）への転移を伴うステージ IV の黒色腫を有する 73 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、皮膚病変（デコルテ部分）、平滑筋腫、うつ病及び真皮乾燥でった。

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、アミトリプチリンであった。
全ての事象発現時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、尿素軟膏であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 61：身体検査で被験者の頭部の中間部分に皮膚有棘細胞癌（1.1 mm x 15 mm）が見つかり、生検によりこれが確認された。

Day 89：身体検査で被験者の頭部の右側に皮膚有棘細胞癌（2 mm x 32 mm）、デコルテ中央部分に基底細胞癌（直径 7 mm）が見つかり、いずれも生検により確認された。

有害事象の記述: 扁平上皮癌（1 回目の発現）
2013 年 2 月 5 日（dabrafenib 及びプラセボ初回投与後 61 日目）、臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現した。治験薬の投与を継続した。頭部の中央部分から病変を切除し、組織学的検査で皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマ）が確認された。同時に頚部の皮膚生検も行ったところ、非重篤（グレード 1）な尋常性疣贅が認められ、同日に回復したと判断された。扁平上皮癌は Day 89 に回復と報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボによって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: 扁平上皮癌（2 回目の発現）、基底細胞癌（1 回目の発現）
2013 年 3 月 5 日（dabrafenib 及びプラセボ初回投与後 89 日目）、被験者はグレード 3 の扁平上皮癌及びグレード 3 の基底細胞癌のため入院した。治験薬の投与は継続した。被験者は複数の皮膚病変の切除を受けるために入院した。組織学的検査で、頭部右側の扁平上皮癌（2 mm x 32 mm）及びデコルテ中央部分の基底細胞癌（直径 7 mm）が確認された。さらに、非重篤（いずれもグレード 1）の左乳房の棘融解性の日光角化症、背部の日光角化症、耳、右側腹部、左後頭部、デコルテ上部及びデコルテ下部の尋常性疣贅が報告された。扁平上皮癌及び基底細胞癌は Day 89 に回復と報告された。被験者は Day 98 に退院した。

治験責任医師は、扁平上皮癌及び基底細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 12 月 7 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～109、Day 111～237 及び Day 239 以降に 1 日 300 mg
- Day 110 (誤った容器が配布されたため)及び Day 238 (被験者の服薬不遵守のため)に 1 日 150 mg (1 回のみ)

併用するプラセボの用量は、

- Day 1～109 及び Day 111 以降に 1 日 2 mg
- Day 110 (誤った容器が配布されたため)に投与中断

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

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、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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1906 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0017764A
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)

患者背景
右肺及び皮膚（左殿裂）への転移を伴うステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 48 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高血圧、胸痛及び喘息であった。

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、ブデソニド／ホルモテロール及びエナラプリルであった。
皮膚有棘細胞癌の発現時の併用薬は、ベースラインの併用薬に加え、パラセタモールであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 51: 組織学的検査で、皮膚有棘細胞癌が認められた。

有害事象の記述
2012 年 10 月 17 日（dabrafenib 及びプラセボ初回投与後 30 日目）、被験者は臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌があることに気付いた。治験薬の投与は継続した。Day 51 に被験者は前頭部の削り切除（5 mm）を受けた。組織学的検査で皮膚有棘細胞癌と確認され、皮膚有棘細胞癌は Day 51 に回復と報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 9 月 18 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
Dabrafenib の用量は、

- Day 1 以降に 1 日 300 mg

併用するプラセボの用量は、

- Day 1 以降に 1 日 2 mg

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1943 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0018963A
SAE-基本語 (グレード):	脳出血(グレード 5)
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	脳出血(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）：	脳出血(グレード 5)
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	高血糖(グレード 3)

患者背景
右乳房、肝臓及びリンパ節（気管傍リンパ節）への転移を伴うステージ IV の結節性黒色腫を有する 75 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高血圧であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び高血糖の発現時の併用薬は、ロサルタン／HCTZ であった。
脳出血の発現時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、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
Day 144: 脳 CT スキャン（非造影）で広範な出血が確認された。

	グルコース (NR 3.9-5.6 mmol/L)

スクリーニング	6.9
Day 26	8.5
Day 85	14
Day 112	8.7

有害事象の記述:高血糖
2013 年 1 月 3 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 85 日目）に臨床検査でグレード 3 の高血糖（グルコース 14 mmol/L, NR 3.9-5.6 mmol/L）が認められた。スクリーニング時に被験者から糖尿病の既往歴は報告されなかった。スクリーニング時の血糖値は 6.9 mmol/L (グレード 1)であった。dabrafenib 及び trametinib の投与は継続した。Day 92 にメトホルミンの投与を開始した。Day 112 に血糖値は 8.7 mmol/L (グレード 1)まで減少した。高血糖は依然として継続中であった。

治験責任医師は、高血糖が dabrafenib 及び trametinib によって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: 脳出血
2013 年 3 月 3 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 144 日目）に被験者は生命を脅かす脳出血のため入院した。入院時の脳 CT スキャン（非造影）で広範な出血が確認された。dabrafenib 及び trametinib の投与は脳出血のため Day 145 に中止した。Day 154 に被験者は脳出血(グレード 5)のため死亡した。剖検の有無は不明であった。

治験責任医師は、脳出血が dabrafenib 及び trametinib によって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 2012 年 10 月 11 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
Dabrafenib の用量は、

- Day 1～144 に 1 日 300 mg

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～144 に 1 日 2 mg

治験薬の投与は脳出血のため Day 145 に中止した。Day 154（治験薬最終投与後 11 日目）に被験者は脳出血のため死亡した。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、高血糖及び脳出血とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1966 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0019206A
SAE-基本語 (グレード):	悪性黒色腫(グレード 1)
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 1)

患者背景
リンパ節及び両肺への転移を伴うステージ IV の結節性黒色腫を有する 58 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン又は黒色腫の発現時に併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 73: 切除された病変の組織学的検査報告書から表皮内黒色腫の診断を裏付けるエビデンスが得られた。

有害事象の記述
2012 年 12 月 3 日（dabrafenib 初回投与後 57 日目及びプラセボ初回投与後 56 日目）に臨床的に意義がある新規の原発性黒色腫(グレード 1)が発現した。同日の皮膚科学的評価で被験者の右肩に疑わしい病変が認められた。治験薬の投与は継続した。Day 73 に病変を切除した。病理組織学的検査で表皮内黒色腫と判明した。黒色腫は同日（Day 73）に回復と報告された。

治験責任医師は、黒色腫が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 10 月 8 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 にプラセボ初回投与を受けた。Dabrafenib の用量は、

- Day 1～47、Day 49～180 及び Day 182 以降に 1 日 300 mg
- Day 48 及び Day 181 に 1 日 150 mg (被験者の服薬不遵守のため)

併用するプラセボの用量は、

- Day 2～47 及び Day 49 以降に 1 日 2 mg
- Day 48 に飲み忘れ（被験者の服薬不遵守のため）

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1968 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0018964A
SAE-基本語 (グレード):	悪性黒色腫 (グレード 2)
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 2)

患者背景
リンパ節への転移を伴うステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 32 歳の白人男性

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン又は黒色腫の発現時に併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 84: 右側腹部から切除された病変の病理検査報告書から新規の原発性黒色腫と判明した。肉眼的検査の報告によると、0.3 cm x 0.3 cm の平坦な色素沈着病変を伴う、右側から 0.6 cm x 0.5 cm の皮膚の菱形の病変が認められ、最も近い側方マージンから 0.1 cm の位置に境界不明瞭で不均質な色素沈着を呈する部位が認められた。病変を完全に切除した。送付された検体は組織学的検査のため処理された。放射線上に増殖し、Clark レベル II、Breslow 厚 0.17 mm、有糸分裂 0/mm^2 で、潰瘍化していない表在拡大型の悪性黒色腫と診断した。また、中等度のリンパ球浸潤（非活動性）及び異形成母斑を伴う退縮を示す所見も認められた。

有害事象の記述
2013 年 1 月 10 日（dabrafenib 及びプラセボ初回投与後 56 日目）に臨床的に意義がある新規の原発性黒色腫(グレード 2)が発現した。同日の皮膚科学的評価で被験者の右肩に疑わしい病変が認められた。治験薬の投与は継続した。病変を完全に切除し、Day 84 に回復と報告された。肉眼的検査の報告によると、0.3 cm x 0.3 cm の平坦な色素沈着病変を伴う、右側から 0.6 cm x 0.5 cm の皮膚の菱形の病変が認められ、最も近い側方マージンから 0.1 cm の位

置に境界不明瞭で不均質な色素沈着を呈する部位が認められた。放射線上に増殖し、Clark レベル II、Breslow 厚 0.17 mm、有糸分裂 0/mm^2 で、潰瘍化していない表在拡大型黒色腫と診断した。また、中等度のリンパ球浸潤（非活動性）及び異形成母斑を伴う退縮を示す所見も認められた。

治験責任医師は、黒色腫が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 11 月 16 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
Dabrafenib の用量は、

- Day 1～224 に 1 日 300 mg

併用するプラセボの用量は、

- Day 1～224 に 1 日 2 mg

225 日目に疾患進行のため治験薬の投与を中止した。Day 239 に ipilimumab による新規の抗がん療法を開始した。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）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、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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1973 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回)
安全性データベース管理番号:	Z0019207A
SAE-基本語 (グレード):	基底細胞癌 (グレード 1)
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 1)

患者背景
リンパ節への転移を伴うステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 69 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高脂血症、日光角化症及び高尿酸血症であった。

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アトルバスタチン及びアロプリノールであった。事象発現時の併用薬はアロプリノールのみであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 113: 身体検査で左腕（直径 8 mm）に基底細胞癌が認められ、のちに生検によりこれが確認された。

有害事象の記述
2013 年 2 月 27 日（dabrafenib 及びプラセボ初回投与後 113 日目）に臨床的に意義があるグレード 1 の原発性黒色腫が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 113 に皮膚科医は被験者の左腕に基底細胞癌と疑われる病変があることに気付いた。Day 128 に病変の生検及び外科的切除を行った（直径 8 mm）。基底細胞癌は同日（Day 128）に回復と報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 11 月 7 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1 以降に 1 日 300 mg

併用するプロセボの用量は、

- Day 1 以降に 1 日 2 mg

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

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。

治験実施計画書番号:	MEK115306
被験者番号 (用量):	1974 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
OCEANS 症例 ID 番号:	Z0017797A
SAE-基本語 (グレード):	発熱 (グレード 2)
特に注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱 (グレード 2)

治験薬の投与中止及び治験の中止	被験者又は代理人による試験参加同意撤回の決定

患者背景
左鼠蹊部及び皮下組織への転移を伴うステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 42 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、発熱の発現時又は治験薬の投与中止時及び治験中止時に併用薬は使用していなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 19: C 反応性蛋白は 101 mg/L（NR 0-2.87 mg/L）であった。血液培養及び尿培養は陰性で、胸部 X 線で肺炎の徴候を示す所見は認められなかった。

	WBC 数 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	総好中球 (NR 1.96-7.23 Gi/L)
スクリーニング	5.38	2.81
Day 19	5.89	4.75
Day 29	7.11	4.18
Day 68	7.24	4.29

有害事象の記述: 発熱
Day 5～7 にグレード 2 の発熱（体温未報告）が発現した。2012 年 11 月 22 日（dabrafenib 初回投与後 18 日目及び trametinib 初回投与後 17 日目）に、被験者は発熱（体温未報告）のため入院した。被験者は無力症及び嘔吐も訴えていた。Day 18 及び 19 にパラセタモール 1000 mg IV による治療を行い、補液静注も行った。Day 19 の被験者の体温は 40˚C (グレード 2)であった。同日の臨床検査では、WBC 数正常(5.89 Gi/L, NR 3.8-10.7 Gi/L)、総好中球正常(4.75 Gi/L, NR 1.96-7.23 Gi/L)で、C 反応性蛋白増加(101 mg/L, NR 0-2.87 mg/L)が認められた。血液培養及び尿培養は陰性で、胸部 X 線で肺炎の徴候を示す所見は認められなかった。身体検査で感染症を示す所見は認められなかった。低血圧は認められず、腎機能は正常であった。Day 19 の朝の投与後に dabrafenib の投与を中断した。Trametinib の投与は継続した。発熱は Day 20 に回復と報告された。Day 22 に dabrafenib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib によって生じた可能性は合理的であると判断した。

以降にも発熱が複数回発現した： Day 30～32 にグレード 3、Day 34～38 及び 58～63 にグレード 1、Day 64～68 にグレード 2、Day 83～84、107～108 及び 136～137 にグレード 1。これらの事象（発熱）はいずれも dabrafenib 及び trametinib と関連があるかもしれないと判断され、パラセタモール及びプレドニゾンによる治療を行った。

有害事象の記述: 治験薬の投与中止及び試験の中止
治験中に、上記の AE すなわち発熱の他に、治験責任医師が dabrafenib 及び trametinib と関連ありと判断した以下の AE も発現した：グレード 2 の ALT 増加 (Day 19～86)、グレード 2 の AST 増加 (Day 19～29)、グレード 1 の嘔吐及びグレード 1 の疲労 (Day 19)。
2013 年 4 月 7 日（dabrafenib 初回投与後 154 日目及び trametinib 初回投与後 153 日目）に、被験者が他の治療を受けると決断したために、治験薬の投与を中止し、被験者は治験参加への同意を撤回した。治験薬の投与中止時及び治験の中止時に継続中の AE は認められなかった。

被験者の状態
被験者は 2012 年 11 月 5 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 に trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の用量は、

- Day 1～18、Day 22～30 及び Day 33～34 に 1 日 300 mg
- Day 38 に 1 日 225 mg (被験者の服薬不遵守のため)
- Day 39～60 及び Day 64～154 に 1 日 200 mg (発熱のため用量減量)
- Day 19 (発熱のため)及び Day 35～37 (被験者の服薬不遵守のため)に 1 日 150 mg
- Day 61 及び Day 63 に 1 日 100 mg (1 回のみ)
- Day 20～21、Day 31～32 及び Day 62 に投与中断(発熱のため)

併用する trametinib の用量は、

- Day 2～61 及び Day 64～154 に 1 日 2 mg
- Day 62～63 に投与中断(発熱のため)

Day 155 に被験者の決断により治験薬の投与を中止し、被験者は同日に試験参加同意を撤回した。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	2032 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及びプラセボ 2 mg 1 日 1 回)

OCEANS 症例 ID 番号:	Z0018204A
SAE-基本語 (グレード):	扁平上皮癌 (グレード 1)
特に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)

患者背景
リンパ節への転移を伴うステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 66 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は高血圧であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び扁平上皮癌の発現時の併用薬は、アムロジピン／バルサルタン及び魚油であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 210: 左下脛部に存在した病変の生検で、浸潤性かつ境界明瞭で少なくとも真皮中層にまで拡大した最大厚 3 mm の扁平上皮癌であることが判明した。リンパ節、血管又は神経周囲への浸潤は認められなかった。

有害事象の記述
2012 年 11 月 7 日（dabrafenib 及びプラセボ初回投与後 169 日目）に、臨床的に重大なグレード 1 の扁平上皮癌が左下脛部に存在することが判明した。治験薬の投与は継続した。Day 210 に、1%リドカイン及びアドレナリンによる局所麻酔下で、左下脛部に存在した中央限局性で隆起した褐色の境界明瞭な病変（最も近い末梢縁まで 2mm）を削り切除（15x13x1 mm）した。病変の大きさは最大で 8 mm であった。左下脛部の病変の生検で、少なくとも真皮中層まで達する浸潤性かつ境界明瞭な扁平上皮癌が認められた。最大厚は 3 mm であった。リンパ節、血管又は神経周囲への浸潤は認められなかった。
Day 252 の皮膚科学的検査で、5 mm のマージンを確保するために先の切除部位から更に広範な局所切除が必要であると判断された。Day 281 に生検部位の広範な切除及び分層皮膚移植を行った。左下脛部の扁平上皮癌は Day 281 に回復と報告された。被験者はパラセタモールの投与を受けた。また、Day 287 から被験者は皮膚移植部位の感染症のためセファレキシンの投与を 7 日間受けた。Day 308 に被験者は持続する感染症のため 2 回目の抗生物質の投与を受けた。週 1 回のドレッシング及び観察を Day 314 まで継続した。

治験責任医師は、左下脛部の扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボ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 2012 年 5 月 23 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～142、Day 150～392、Day 394～416 及び Day 421～455 に 1 日 300 mg
- Day 393 に被験者の服薬不遵守のため 1 日 150 mg（1 回のみ）
- Day 143～149 (運動失調のため) 及び Day 417～420 (脳病変の定位的放射線療法のため)に投与中断

併用するプラセボの用量は、

- Day 1～142、 Day 150～416 及び Day 421～455 に 1 日 2 mg
- Day 143～149 (運動失調のため) 及び Day 417～420 (脳病変の定位的放射線療法のため)に投与中断

Day 419 に被験者は脳病変の定位的放射線療法を受けた。Day 456 に疾患進行のため治験薬の投与を中止した。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）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、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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	2034 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
OCEANS 症例 ID 番号:	Z0016720A、 Z0016720B
SAE-基本語 (グレード):	インフルエンザ様疾患 (グレード 3)、 坐骨神経痛(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）：	坐骨神経痛 (グレード 3)
特に注目すべき有害事象-基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患 (グレード 3)

患者背景
肺及び脾臓への転移を伴うステージ IV の結節性黒色腫を有する 74 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高脂血症及び高血圧であった。

ベ～スライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及びインフルエンザ様疾患の発現時の併用薬は、魚油、ニフェジピン、ロスバスタチン、テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド及びトラマドール（PRN）であった。
坐骨神経痛の発現時及び治験薬の投与中止時の併用薬は、ベースラインの薬剤に加え、アモキシシリン及びオセルタミビルであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 53: 体温 39.5˚C 及び 38.7˚C; 血圧 122/62 mmHg; O2 飽和度 95%; 血液培養陰性;尿培養陽性; 尿顕微鏡検査で蛋白+1 及び潜血 2+、白血球、亜硝酸塩及び糖は検出されず; 胸部 X 線検査で特記所見なし; グラスゴー昏睡尺度(GCS)スコア 15/15。
Day 59: 胸部 X 線検査で異常なし; 腹部 X 線検査で異常所見として中等度の便貯留が認められたが、腸閉塞又は気腹は認められなかった。
Day 61: 血清学的検査で B 型肝炎感染の所見を認めず
Day 62: 下肢の複式超音波検査で深部静脈血栓症の所見を認めず
Day 63: 赤血球沈降速度 15 mm/hr (NR 1～30); 脊髄 MRI で転移性疾患、脊髄異常又は脊髄／神経圧迫の所見は認められなかったが、下部腰椎の脊椎症及び臨床経過に基づいて転移性病変と示唆される体幹組織の T1 画像における皮下結節の顕著な高信号が認められた。
Day 70: 尿培養陰性.
Day 77: 筋電図(EMG)の結果は、慢性的かつ部分的な右 L5 の神経根障害を併発する下肢の感覚運動障害と一致した。

	好塩基球 (NR 0-0.2 Gi/L)	好酸球 (NR 0-0.57 Gi/L)	リンパ球 (NR 0.8-3.0 Gi/L)	単球 (NR 0.12-0.92 Gi/L)	WBC (NR 3.8-10.7 Gi/L)
スクリーニング	0.05	0.08	2.4	0.71	81
Day -2	0.04	0.13	2.8	0.85	8.1
Day 27	0.03	0.04	2.4	0.52	5.5
Day 53	0	0 (NR 0-0.5 Gi/L)	0.5 (NR 1.2-4.0 Gi/L)	0.2 (NR 0.2-1.0 Gi/L)	5.2 (NR 4.0-11.0 Gi/L)
Day 55	0.02	0.01	1.1	0.38	4.2
Day 61	0.02	0.01 (NR 0-0.5 Gi/L)	1.4 (NR 1.2-4.0 Gi/L)	0.3 (NR 0.2-1.0 Gi/L)	7.8 (NR 4.0-11.0 Gi/L)
Day 63	0.03	0.04 (NR 0-0.5 Gi/L)	2.6 (NR 1.2-4.0 Gi/L)	0.9 (NR 0.2-1.0 Gi/L)	7.5 (NR 4.0-11.0 Gi/L)
Day 83	0.04	0.32	3.7	1.02	9.6

	ALT (NR 6-35 IU/L)	AST (NR 11-36 IU/L)	ナトリウム (NR 135-145 mmol/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-5 mg/L)
スクリーニング	17	20	141	--
Day -2	20	21	142	--

Day 27	20	28	140	--
Day 53	38 (NR 0-40 Gi/L)	--	126 (NR 134-146 mmol/L)	120
Day 55	53	126	131	--
Day 61	175 (NR 0-40 Gi/L)	159 (NR 0-45 IU/L)	132 (NR 134-146 mmol/L)	12
Day 63	109 (NR 0-40 Gi/L)	--	132 (NR 134-146 mmol/L)	--
Day 83	19	24	138	--

有害事象の記述: インフルエンザ様疾患
2012 年 8 月 18 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 51 日目）に、グレード 3 のインフルエンザ様疾患が発現した。Day 53 に被験者の息子が被験者が自宅で錯乱しているところを発見した。この際、下肢の衰弱も認められた。体温は 39.5℃であった。同日に被験者は入院し、非特異的な倦怠感、筋肉痛、大量発汗、経口摂取の低下及び軽微な乾性咳嗽が 2～3 日継続していたことが判明した。入院時の体温は 38.7℃であった。以下の診断的検査の結果が入手された：血圧 122/62 mmHg; O2 飽和度 95%; 血液培養陰性; 尿培養陽性; 尿顕微鏡検査で蛋白+1 及び潜血 2+、白血球、亜硝酸塩及び糖は検出されず; 胸部 X 線検査で特記所見なし; C 反応性蛋白 120 mg/L (NR 0～5);グラスゴー昏睡尺度(GCS)スコア 15/15。関連ある臨床検査の結果を上記の表に示す。被験者はアモキシシリン及びオセルタミビルの投与を受けた。Day 53 及び Day 54（朝の投与）に trametinib の投与を中断した。Trametinib の投与は Day 53 に 1 日間中断した。その後 2 日間は経過観察した。更に発熱エピソードが発現することはなく、関連ある症状も認められなかった。インフルエンザ様疾患は Day 55 に回復したと報告され、被験者は退院した。

治験責任医師は、インフルエンザ様疾患が dabrafenib 及び trametinib によって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: 坐骨神経痛
Day 56 にグレード 3 の坐骨神経痛が発現した。2012 年 8 月 26 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 59 日目）に被験者はグレード 3 の坐骨神経痛のため入院した。同日、被験者は重度の下肢痛及び腹痛のため救急科を受診した。被験者はプレドニゾロン及びモルヒネの投与を受け、帰宅した。Day 61 に被験者は重度の下肢痛及び腹痛が再発したため入院した。診断的検査で以下の結果が得られた：胸部 X 線検査（Day 59）正常；腹部 X 線検査（Day 59）で中等度の便貯留が認められたが、腸閉塞又は気腹は認められなかった： C 反応性蛋白（Day 61) 12 mg/L (NR 0-5)；クレアチンホスホキナーゼ(Day 61) 116 IU/L (NR 130-190); グルコース (Day 61) 12.3 mmol/L (NR 3.0-5.4); 血清学的検査(Day 61)で B 型肝炎感染の所見を認めず；下肢の複式超音波検査(Day 62)で深部静脈血栓症の所見を認めず；赤血球沈降速度(Day 63)15 mm/hr (NR 1～30); 脊髄 MRI で転移性疾患、脊髄異常又は脊髄／神経圧迫を示す

所見は認められなかったが、下部腰椎の脊椎症及び臨床経過に基づいて転移性病変と示唆される体幹組織の T1 画像における皮下結節の顕著な高信号が認められた；尿培養陰性(Day 70)陰性：筋電図(Day 77)の結果は、慢性的かつ部分的な右 L5 の神経根障害を併発する下肢の感覚運動障害と一致した。関連ある臨床検査の結果を上記の表に示す。治験薬の投与は坐骨神経痛のため永久的に中止した。Day 54 に被験者は治験薬の最終投与を受けた。被験者は、モルヒネ、ナプロキセン、オキシコドン、パラセタモール、プレドニゾロン、プレガバリン、トラマドール及びオンダンセトロン（悪心予防）の投与を受けた。さらに、被験者は、ビサコジル（座薬及び錠剤）、docusate とセンナ、Fleet enema、ラクツロース、マクロゴール（便秘のため）の投与も受けた。併用薬は、シプロフロキサシン、エノキサパリン、メトクロプラミド、総合ビタミン剤、塩化ナトリウム及びチアミンであった。被験者の運動機能は改善され、疼痛も軽減した。坐骨神経痛は Day 78 に後遺症を残して回復と報告され、被験者はリハビリセンターに転院した。

治験責任医師は、坐骨神経痛が dabrafenib 又は trametinib によって生じた可能性は合理的にないと判断した。坐骨神経痛は、腰椎仙骨の変形性関節症によって生じた可能性がある。

被験者の状態
被験者は 2012 年 6 月 29 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～52 に 1 日 300 mg
- Day 54 に 1 日 150 mg (インフルエンザ様疾患のため 1 回のみ投与)
- Day 53 に投与中断 (インフルエンザ様疾患のため)

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～52 及び Day 54 に 1 日 2 mg
- Day 53 に投与中断(インフルエンザ様疾患のため)

治験薬の投与は Day 55 に坐骨神経痛のため中止した。Day 112 にベムラフェニブによる新規の抗がん治療を開始した。データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）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：
　治験責任医師は、インフルエンザ様疾患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、インフルエンザ様疾患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、インフルエンザ様疾患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、坐骨神経痛とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	2036 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
OCEANS 症例 ID 番号:	Z0017201A、 Z0017201B、 Z0017201C
SAE-基本語 (グレード):	発熱 (グレード 3)、 発熱 (グレード 2)、 発熱 (グレード 3)
特に注目すべき有害事象-基本語（グレード）:	発熱 (グレード 3)、 発熱 (グレード 2)、 発熱 (グレード 3)

患者背景
右肺、胸壁、リンパ節及び骨への転移を伴うステージ IV の表在拡大型黒色腫を有する 61 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、高血圧、高脂血症、乾性咳嗽及び胆嚢切除（既往）であった。

べ～スライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び 2 回目と 3 回目の発熱の発現時の併用薬は、ロスバスタチン及びオキシコドンであった。
発熱の初回発現時の併用薬は、ベースライン時の併用薬に加え、イルベサルタン／HCTZ であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 37: 尿検査で潜血陽性
Day 38: 胸部 X 線検査で特記すべき所見は認められず、血液培養は陰性であった。
Day 59: ECG 正常。血液培養陰性。
Day 60: 尿培養陰性。
Day 62: 再実施した血液培養は陰性。尿検査で特記すべき所見なし。
Day 101: 血液培養及び尿培養ともに陰性。胸部 X 線検査で異常所見は認められなかったが、軽微な左肺基底部の無気肺に類似する変化が認められた。
Day 102: 再実施した血液培養は陰性。

	WBC 数 (NR 4-11 Gi/L)	総好中球 (NR 2-7.5 Gi/L)	C 反応性蛋白 (NR 0-5 mg/L)	血小板数 (NR 150-400 Gi/L)
スクリーニング	7.9 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	3.67 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	--	300 (NR 130-394 Gi/L)

Day 26	4.7 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	2.5 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	--	172 (NR 130-394 Gi/L)
Day 37	3.8	2.76	--	--
Day 38	2.6	1.81	130	62
Day 59	3.7	2.66	177	132
Day 62	2.5	1.93	210	80
Day 84	5.5 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	3.71 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	--	153 (NR 130-394 Gi/L)
Day 101	5.4	4.64	--	98
Day 102	3.2	2.43	170	78
Day 104	4.1	2.74	62.6 (NR 0-2.9 mg/L)	112
Day 112	7.5 (NR 3.8-10.7 Gi/L)	5.97 (NR 1.96-7.23 Gi/L)	--	242 (NR 130-394 Gi/L)

有害事象の記述: 発熱（初回発現）
2012 年 10 月 5 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 37 日目）、被験者は原因不明のグレード 3 の発熱（40.1˚C）のため入院した。同日、被験者はクリニックに電話し、グレード 1 の悪心及びグレード 1 の嘔吐を伴うグレード 1 の悪寒が 3 日間持続していると報告した。また、被験者は左背下部痛の悪化も訴えていたが、鎮痛剤は服用していなかった。被験者は「体の熱っぽさ」を否定したが、体温計を使っていなかったため、これらの症状の発現中の体温は不明であった。被験者は地元のクリニックを受診した。身体検査の所見は、体温 40.1˚C、 血圧 90/58 mmHg 及び心拍数 116 bpm であった。それ以外に特記すべき所見は認められなかった。被験者は ER に搬送された。この時の体温は 39.5˚C、血圧 98/56 mmHg 及び心拍数 118 bpm であった。尿検査で潜血陽性であった。Day 37 の臨床検査では、WBC 数の軽微な減少(3.8 Gi/L,NR 4-11 Gi/L)が認められたが、総好中球数(2.76 Gi/L, NR 2-7.5 Gi/L)は正常であった。補液静注、ピペラシリン／タゾバクタム（IV）、アジスロマイシン（IV）、パラセタモール及び酸素補給による治療を開始した。Dabrafenib の投与は発熱、悪寒及び低血圧のため Day 38 に中断した。Trametinib の投与は継続した。その後に被験者は他院に転院した。入院時、依然として発熱(39.2˚C)、低血圧(85/68 mmHg、グレード 3)及び頻脈(113 bpm)が認められた。C 反応性蛋白増加(130 mg/L、NR 0～5 mg/L)が認められた。胸部 X 線検査では特記すべき所見は認められず、血液培養は陰性であった。ドーパミンを 2 日間静注した。またメトクロプラミドも投与した。原因不明の発熱は Day 39 に回復と報告され、被験者は Day 41 に退院した。Day 42 に dabrafenib の用量を 200 mg 1 日 1 回に減量して投与を再開した。

治験責任医師は、原因不明の発熱が dabrafenib 及び trametinib によって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 (2 回目の発現)

2012 年 10 月 27 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 59 日目）に被験者は原因不明のグレード 2 の発熱 (39.2˚C)のため入院した。同日、被験者の自宅でグレード 1 の嘔吐、悪寒及び間欠的なグレード 3 の低血圧（収縮期血圧 70 mmHg）が再発した。ER 受診時、血圧は正常で、ECG も正常であった。同日に被験者は搬送され入院した。血圧は 130/80 mmHg 及び心拍数 110 bpm であった。Day 59 の臨床検査では、WBC 数の軽微な減少(3.7 Gi/L、NR 4～11 Gi/L)、C 反応性蛋白増加(177 mg/L、NR 0～5 mg/L)が認められたが、総好中球は正常(2.66 Gi/L、NR 2～7.5 Gi/L)であった。同日の夕方に低血圧を来した（収縮期血圧 96 mmHg）。補液静注により十分な効果が得られた。 Dabrafenib の投与は Day 60 に発熱及び低血圧のため中止した。Trametinib の投与は継続した。Day 59 及び 62 の血液培養は陰性であった。Day 60 の尿培養も陰性であった。被験者は、ピペラシリン／タゾバクタム（IV）、パラセタモール、メトクロプラミド、 temazepam、塩化カリウム（IV）及びオンダンセトロンの投与を受けた。弛緩熱は継続していたが、悪寒は軽快していた。Day 61 にプレドニゾロン 10 mg 1 日 1 回の投与を開始した。Day 62 の尿検査で特記すべき所見は認められなかった。原因不明の発熱は Day 63 に回復と報告され、被験者は 24 時間発熱が認められなかったことを確認されてから同日に退院した。Day 63 に dabrafenib の用量をさらに 150 mg 1 日 1 回まで減量して投与を再開した。

治験責任医師は、原因不明の発熱が dabrafenib 及び trametinib によって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 (3 回目の発現)
2012 年 12 月 7 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 100 日目）に原因不明のグレード 3 の発熱(40.0˚C)が発汗及び気分の悪さを伴って発現した。翌日（Day 101）、グレード 1 の嘔吐及び悪寒が発現した。被験者は ER を受診した。ER での身体検査では、体温 40.2˚C 、血圧 114/68 mmHg であった。聴診時に右肺基底部に捻髪音が聴取された。前胸部及び後胸部にグレード 1 の白色化した丘疹性皮疹が認められた。臨床検査では、WBC 数正常(5.4 Gi/L、NR 4～11 Gi/L)、総好中球正常(4.64 Gi/L、NR 2～7.5 Gi/L)であったが、血小板減少(98 Gi/L、NR 150～400 Gi/L)が認められた。 Day 101 及び 102 の血液培養は陰性であった。Day 101 の尿培養も陰性であった。胸部 X 線検査で異常所見は認められなかったが、軽微な左肺基底部の無気肺に類似する変化が認められた。非重篤な血小板減少症の増悪（Day 102 の血小板数 78 Gi/L）が認められたが、Day 104 には 112 Gi/L まで回復した。Day 102 に dabrafenib の投与を中断し、Day 103 に発熱のため trametinib の投与を中断した。Day 103 にも発熱（体温 38.7˚C）が持続していた。被験者は、補液静注、pantoprazole 及びプレドニゾロンの投与を受けた。また、被験者は発熱予防のためプレドニゾロン 25 mg 1 日 1 回の投与も受けた。原因不明の発熱は Day 104 に回復と報告された。同日に dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

Day 147 及び 354 に 2 件の間欠熱が非重篤な AE として発現した。さらに、データカットオフ後に 2 件の発熱が SAE として発現した。

治験責任医師は、原因不明の発熱が dabrafenib 及び trametinib 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 2012 年 8 月 30 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 1～37 に 1 日 300 mg
- Day 42～59 に 1 日 200 mg （悪寒、低血圧及び発熱のため用量減量）
- Day 63～101、Day 104～146、Day 149～354 及び Day 357 以降に 1 日 150 mg (発熱のため用量減量)
- Day 356 に 1 日 75 mg（振戦のため用量減量）
- Day 38～41 (悪寒、低血圧及び発熱のため)、 Day 60～62 (低血圧及び発熱のため)、 Day 102～103 (発熱のため)、 Day 147～148 (発熱及び震えのため)及び Day 355 (振戦のため)に投与中断

併用する trametinib の用量は、。

- Day 1～102、Day 104～146、Day 149～354 及び Day 357 以降に 1 日 2 mg
- Day 103 (発熱のため)、Day 147～148 (発熱及び震えのため)及び Day 355～356 (振戦のため)に投与中断

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。.

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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:	MEK115306
被験者番号 (用量):	2038 (dabrafenib 150 mg 1 日 2 回及び trametinib 2 mg 1 日 1 回)
OCEANS 症例 ID 番号:	Z0021103A
SAE-基本語 (グレード):	扁平上皮癌 (グレード 3)
特に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)

患者背景
心膜、皮下組織、上横隔リンパ節、副腎及び腹部／腹壁への転移を伴うステージ IV の悪性黒色腫を有する 62 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインの関連ある病歴は、左肢の角化症、右耳の棘融解性の日光角化症（既往）、左耳の扁平上皮癌（既往）、両耳の皮膚生検（既往）であった。

ベ～スライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインの関連ある病歴は、オメガ 3 多価不飽和脂肪酸、総合ビタミン剤、エソメプラゾール及びエキナセア／亜鉛であった。
事象発現時の併用薬は、オメガ 3 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 358: 生検で、浸潤性で高分化型の扁平上皮癌と判明した。

有害事象の記述
2013 年 7 月 30 日（dabrafenib 及び trametinib 初回投与後 328 日目）に右耳介前部に臨床的に重大なグレード 3 の扁平上皮癌が存在することが明らかになった。治験薬の投与は継続した。被験者はリドカイン／アドレナリンによる治療を受けた。Day 358 に病変を切除した。生検で、浸潤性で高分化型の扁平上皮癌（最も近いマージンまで 0.9 mm）が認められた。腫瘍の深さは 2.5 mm であったが、リンパ管又は神経周囲への浸潤は認められなかった。耳介前部の扁平上皮癌は Day 358 に回復と報告された。

治験責任医師は、耳介前部の扁平上皮癌が dabrafenib 及び trametinib 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
2012 年 9 月 6 日（Day 1）に被験者は dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の用量は、

- Day 29～168 に 1 日 300 mg
- Day 174 以降に 1 日 200 mg (好中球減少症及び白血球減少症のため用量減量)
- Day 1～28 (被験者の服薬不遵守のため)に 1 日 150 mg
- Day 169～173 (好中球減少症及び白血球減少症のため)に投与中断

併用する trametinib の用量は、

- Day 1～168 に 1 日 2 mg
- Day 174 以降に 1 日 1.5 mg (好中球減少症及び白血球減少症のため用量減量)
- Day 169～173 (好中球減少症及び白血球減少症のため)に投与中断

データカットオフの時点（2013 年 8 月 26 日）で被験者は治験を継続していた。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、扁平上皮癌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、扁平上皮癌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、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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2039（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0017320A, Z0017320B
SAE-基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、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）

患者背景

左肺、腹部／腹壁及び筋に転移した黒色腫第 4 期を有する 74 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、両側性腎嚢胞、S 状結腸憩室症、痛風及び甲状腺機能低下症であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び発熱（1 回目）発現時の併用薬は、ロスバスタチン、レボチロキシン、インダパミド、ラミプリル、アロプリノール、アセチルサリチル酸、ニフェジピン及びロラゼパムであった。

発熱（2 回目）発現時の併用薬には、インダパミド以外のベースラインの併用薬に加え、モメタゾン及びアセトアミノフェン（PRN、ほてり）があった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 5：血液及び尿培養陰性であった。

Day 6：ナトリウム 129 mmol/L（NR：134～146 mmol/L）であった。

Day 112：同日の血液及び尿培養陰性、胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなかった。検査結果は、リンパ球減少（0.68 Gi/L；NR1.2～4 Gi/L）、ヘモグロビン低値（115 g/L；NR：135～180 g/L）であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（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	8.8	5.88	--

Day 6	4.2（NR：4～11 Gi/L）	2.39（NR：2～7.5 Gi/L）	40
Day 27	6.6	3.52	--
Day 55	4.5	2.33	--
Day 83	6.8	3.37	--
Day 112	2.7（NR：4～11 Gi/L）	1.58（NR：2～7.5 Gi/L）	90
Day 139	5.8	2.9	--
Day 167	3.86	1.71	--
Day 174	4（NR：4～11 Gi/L）	1.38（NR：2～7.5 Gi/L）	--
Day 186	4.1（NR：4～11 Gi/L）	2.54（NR：2～7.5 Gi/L）	--
Day 188	2.6	1.61	85.6(NR 0～2.87 mg/L)
Day 195	6.3	3.69	--
Day 223	4.6	2.1	--

有害事象の記述：発熱（1 回目）
Day 4、意義のある戦慄が発現し、次いで発汗及び重度の股関節／肩痛が発現した。体温測定は実施しなかった。2012 年 10 月 16 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 5 日後、不調感を来したため、被験者はクリニックを受診した。体温は 37.1℃、血圧 114/59 mmHg とバイタルサインは正常であったため、被験者は帰宅した。同日の晩、症状が再発した。軽度の発汗を伴う発熱（38.8℃）を呈し、不調感を来した。被験者はアセトアミノフェン 1000 mg を服用し、救急処置室を受診した。その後、グレード 1 の発熱のため入院した。入院時の検査結果は、白血球数正常（4.2 Gi/L；NR：4- 11 Gi/L）、総好中球正常（2.39 Gi/L；NR：2～7.5 Gi/L）及び C－反応性蛋白増加（40 mg/L；NR：0～5 mg/L）であった。血液及び尿培養陰性であった。Day 6 及び 7、発熱のため Dabrafenib の投与を中断し、Day 6、trametinib の投与を 1 日中断した。発熱は持続した（最高 38.8℃）。アセトアミノフェン投与及び静脈内水分補給を実施した。Day 6、低ナトリウム血症（129 mmol/L；NR：134～146 mmol/L）のため、併用薬のインダパミドの投与を中止した。Day 7、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 dabrafenib 及び trametinib 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（2 回目）
2013 年 1 月 8 日、間欠性発熱が発現した。2013 年 1 月 28 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 109 日後、悪寒を伴う間欠性発熱が発現したが、被験者はその他の症状はなかったとした。Day 112、体温は 39.5℃に達した。被験者は、救急処置室を受診した後、同日、

グレード 2 の発熱のため入院した。検査結果は、C－反応性蛋白増加 90 mg/L（NR：0～5）、白血球数減少（2.7 Gi/L；NR：4～11 Gi/L）、総好中球減少（1.58 Gi/L；NR：2～7.5 Gi/L）、リンパ球減少（0.68 Gi/L；NR：1.2～4 Gi/L）、ヘモグロビン低値（115 g/L；NR：135～180 g/L）であった。同日の血液及び尿培養陰性であり、胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなかった。Day 112、Dabrafenib 及び trametinib の投与を 1 日中断した。タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤、エノキサパリンの投与及び静脈内水分補給を実施した。Day 113、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 dabrafenib 及び trametinib 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、2012 年 10 月 12 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～5 及び Day 8～111 及び Day 113～187 であった。
- 用量 200 mg/日（間欠性発熱による減量）が Day 191～206、Day 209～318、、及び Day 322 から投与継続中であった。
- 用量 100 mg/日（1 回限り）が Day 208 であった。
- 中断日は Day 6、7 及び 112（発熱）、Day 188～190（両側性後部硝子体剥離）、Day 207（悪寒）、Day 319～321（インフルエンザ様症状）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～5、Day 7～111、Day 113～187、Day 189～206、、及び Day 208 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 6（発熱）、Day 112（発熱）Day、188（両側性後部硝子体剥離）、207（悪寒）であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2058（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019416A

SAE-基本語（グレード）：	扁平上皮癌（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）：	四肢痛（グレード 2）、過角化（グレード 1）
注目すべき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 2）、表皮内悪性黒色腫（グレード 2）

患者背景
肺及び左腸骨窩に転移した、表在拡大型及び高度色素沈着［animal-type（ウマ）］混合型浸潤性悪性黒色腫第 4 期を有する 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、高血圧及び呼吸困難、背部及び左鎖骨上リンパ節生検並びに左肩病変切除生検による広範囲の黒色腫局所切除であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン、表在浸潤性扁平上皮癌、右肩の表皮内黒色腫、足底部疼痛、足底部角化症の発現時、及び治験薬の投与中止時の併用薬は、ペリンドプリルであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
病理検査結果の詳細は以下参照。

有害事象の記述：表皮内悪性黒色腫、扁平上皮癌
2013 年 2 月 14 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 80 日後、グレード 2 の表皮内黒色腫（右肩）及び臨床的に意義のあるグレード 2 の表在浸潤性扁平上皮癌（右前胸部）であることが認められた。右前胸部病変（2×8 mm）の生検で表在浸潤性扁平上皮癌であることを確認したが、血管や神経周囲浸潤は認められなかった。病変は、生検標本の辺縁深部に存在していた。Day 100、病変切除を実施すると、同日、表在浸潤性扁平上皮癌は回復と報告された。Day 216、扁平上皮癌（7×10 mm の青白い病変）の再切除を実施した。病理検査で表皮肥厚、過角化及び乳頭腫を特徴とする良性の扁平上皮増殖性病変が認められた。真皮への浸潤は確認されず、辺縁ははっきりとしていた。

右肩病変の薄片生検で黒子様の入れ子構造をもつ不整な接合部黒色腫病変が確認された。病変は融合した部分がいくつか見られ、組織学的に異型メラノサイトで構成され、上方の表皮へと伸展していた。真皮には慢性炎症細胞浸潤が含まれ、表在に線維化が認められた。浸潤性悪性腫瘍は確認されなかった。辺縁に存在する表皮内黒色腫の特徴を示していた。病変を切除した。組織病理学検査では、中心に境界明瞭な不整形な色素の濃い又は薄い病変（15×14 mm）を伴う表皮内黒色腫が確認された。顕微鏡的評価では、真皮表皮境界面から重度の異型メラノサイトの黒子様増殖及び局所表在拡大型メラノサイトを伴う明らかな表皮内黒色腫が認められた。真皮への浸潤は見られなかった。表皮内黒色腫の辺縁には、表皮内黒色腫

の診断に満たない異型黒子様メラノサイトの増殖が認められた。右肩の表皮内黒色腫の追加治療は不要であった。病変は前癌性であると評価され、事象は SAE として報告されなかった。Day 110、右肩の表皮内黒色腫は回復と報告された。治験薬の投与は継続した。

治験責任医師は、右肩の表皮内黒色腫及び表在浸潤性扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボ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：四肢痛及び過角化
Day 60、グレード 2 の足底部疼痛が発現した。2013 年 4 月 19 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 144 日後、グレード 1 の足底部角化症であることが認められた。Day 249、足底部疼痛及び角化症のため、治験薬の投与を中止した。Day 263、足底部疼痛は回復と報告され、データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、足底部角化症は未回復であった。

治験責任医師は、足底部角化症が dabrafenib 及びプラセボにより生じた可能性は合理的であると判断し、足底部疼痛は、治験薬に関連しないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2012 年 11 月 27 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～248 であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～248 であった。

Day 249、足底部の疼痛及び角化症のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験の生存者追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌、表皮内悪性黒色腫及び過角化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、四肢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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2073（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019115A
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）

患者背景
横隔膜及び皮膚（右肩の皮下結節）に転移した悪性黒色腫第 4 期を有する 66 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、ポリオ（左下肢、既往）、原発性黒色腫（左足、既往）及びグレード 1 のボーエン病様日光性角化症（前額部）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、ジクロフェナク、コデイン、コエンザイム Q10、マグネシウム及びオメガ-3 多価不飽和脂肪酸であった。
扁平上皮癌発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、アセトアミノフェン及びベタメタゾンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
2012 年 6 月 28 日（治験薬投与開始前）：前額部潰瘍の生検でボーエン病様日光性角化症が示された。
Day 224：生検標本の病理検査で日光性角化症に扁平上皮癌が示された。

有害事象の記述
2012 年 6 月 28 日、治験薬投与開始の 13 日前、前額部潰瘍の生検でボーエン病様日光性角化症が示された。
前額部潰瘍は治癒しておらず、2013 年 2 月 18 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 224 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌であることが認められた。同日、病変を切除した。生検標本の病理検査で日光性角化症に扁平上皮癌が示された。治験薬の投与は継続した。同日（Day 224）、扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が dabrafenib 及び trametinib 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、2012 年 7 月 10 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、
用量 300 mg/日が Day 1～199、Day 201～251、Day 253～338、及び Day 341 から投与継続中であった。

- 用量 150 mg/日が Day 200 及び Day 252（被験者の不遵守により 1 回限り）であった。
- 中断日は Day 339～340（メディカルモニターが承認した皮下病変切除により）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～251、Day 253～339、及び Day 341 から投与継続中であった。
- 投薬欠落／中断日は Day 252（被験者の服薬不遵守）及び Day 340（メディカルモニターが承認した皮下病変切除により）であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、扁平上皮癌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、扁平上皮癌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、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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2075（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0017949A, Z0017949B, Z0017949C, Z0017949D, Z0017949E
SAE-基本語（グレード）：	悪性黒色腫（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、基底細胞癌（グレード 3）、基底細胞癌（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）：	悪性黒色腫（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、基底細胞癌（グレード 3）、基底細胞癌（グレード 3）、基底細胞癌（グレード 3）
死因：	試験対象疾患

患者背景
肺及び皮下組織（複数の部位）に転移した結節性黒色腫第 4 期を有する 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、高血圧、灰泥角化症（stucco keratosis）、悪性黒子（既往）、日光性角化症、紅皮症及び基底細胞癌（既往）であった。2012 年 6 月、右鼻の基底細胞癌の切除を実施した。

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、ベラパミル、ラミプリル、ハチミツ栄養補助剤、尿素外用薬及びオメガ-3 栄養補助剤であった。
悪性黒色腫、皮膚有棘細胞癌及び基底細胞癌（1 回目）発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ロスバスタチンがあった。
基底細胞癌（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、ロスバスタチン及びアセチルサリチル酸があった。
基底細胞癌（3 回目）発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ロスバスタチン、アセチルサリチル酸及びワルファリンがあった。
死亡時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ロスバスタチン、アセチルサリチル酸、ワルファリン、デキサメタゾン及びクロナゼパムがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 110：身体的診察で左大腿後部に皮膚有棘細胞癌が確認され、生検で確定した。
Day 155：その他の病変に対する手術時に、左こめかみに基底細胞癌が確認された後、生検で確定した。
Day 169：身体的診察で中背部に基底細胞癌（4 mm×5 mm）が確認された後、生検で確定した。
Day 197：身体的診察で左肘部に基底細胞癌（0.55 mm×2 mm）が確認され、生検で確定した。
死亡の 2 週間前までに治験実施計画書で定める検査結果は測定されていなかった。

有害事象の記述：悪性黒色腫、扁平上皮癌
2012 年 12 月 3 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 110 日後、前額部に臨床的に意義のあるグレード 3 の悪性黒色腫（新たな原発性病変）及び左大腿後部にグレード 3 の表皮内有棘細胞癌が発現した。新たな原発性黒色腫のため、治験薬の投与を中断した。Day 110、前額部及び左大腿後部のパンチ生検を実施した。大腿部の扁平上皮癌を確認後、摘除し、同日（Day 110）、当該事象は回復と判断した。前額部の検体は診断できるほど大きくはなかったが、後日、当該病変の完全切除を計画した。Day 155、手術を実施し、黒子様黒色腫の診断を確定した。同日（Day 155）、悪性黒色腫は回復と報告された。Day 158、Dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、黒色腫及び扁平上皮癌が dabrafenib 及び trametinib 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：基底細胞癌（1 回目）
2013 年 1 月 17 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 155 日後、左こめかみに臨床的に意義のあるグレード 3 の基底細胞癌が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 155、悪性黒色腫（上の項参照）の手術時に、外科医が左こめかみに別の病変があることに気がつい

た。病変を摘除後、基底細胞癌であることを確認した。同日（Day 155）、事象は回復と報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及び trametinib 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：基底細胞癌（2 回目）
2013 年 1 月 31 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 169 日後、中背部に臨床的に意義のあるグレード 3 の基底細胞癌が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 169、中背部のパンチ生検を実施し、4 mm×5 mm の病変を摘除した。同日（Day 169）、基底細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及び trametinib 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：基底細胞癌（3 回目）
2013 年 2 月 28 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 197 日後、左肘部に臨床的に意義のあるグレード 3 の基底細胞癌が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 197、左肘部丘疹のパンチ生検を実施し、0.55 mm×2 mm の病変を摘除したところ、表在性基底細胞癌であることが認められた。死亡時、事象は未回復であった。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及び trametinib 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：試験対象疾患による死亡
Day 250 の投与後、疾患進行のため、Dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。2013 年 5 月 17 日（Day 275）、dabrafenib 及び trametinib の最終投与から 26 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。死亡時に未回復であった有害事象は、グレード 1 の斑状丘疹性皮疹、グレード 1 の多発性日光性角化症、グレード 1 の高脂血症、グレード 2 の発作性心房細動及びグレード 3 の基底細胞癌（左肘部）であった。

被験者の状態
被験者は、2012 年 8 月 16 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～152 及び Day 158～250 であった。
- 中断日は Day 153～157（新たに確認された原発性黒色腫）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～152 及び Day 158～250 であった。
- 中断日は Day 153～157（新たに確認された原発性黒色腫）であった。

Day 251、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 275、治験薬の最終投与から 26 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、基底細胞癌とトラメチニブ及び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、基底細胞癌とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。
　治験責任医師は、悪性黒色腫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、悪性黒色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、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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2076（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0017409A, Z0017409B, Z0017409C, Z0017409D, Z0017409E
SAE-基本語（グレード）：	基底細胞癌（グレード 3）、皮膚病変（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）、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）、皮膚病変（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）、基底細胞癌（グレード 3）

患者背景
皮下組織及び腹膜／大網に転移した表在拡大型黒色腫第 4 期を有する 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、高脂血症、脂漏性角化症（両腕）、静脈瘤（既往）、左下肢リンパ浮腫、ホジキンリンパ浮腫（既往）、関節症、基底細胞癌及び扁平上皮癌（既往）、子宮摘出（既往）、虫垂切除（既往）並びに喫煙者の咳嗽であった。

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かった。

基底細胞癌（初回）、皮膚病変及び扁平上皮癌（初回）発現時の併用薬は、アセトアミノフェン及び尿素クリームであった。
扁平上皮癌（2 回目）発現時の併用薬は、アセトアミノフェン、尿素クリーム及びセファレキシンであった。
基底細胞癌（2 回目）発現時の併用薬は、アセトアミノフェン、尿素クリーム及び acitretin であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 29：身体的診察で右脛部に基底細胞癌が確認され、生検で確定した。
Day 55：身体的診察で右脛部に扁平上皮癌（直径 4 mm）が確認され、生検で確定した。
Day 104：身体的診察で左膝窩に扁平上皮癌が確認され、生検で確定した。
Day 141：身体的診察で頚部右側に基底細胞癌（3 mm×11 mm）が確認され、生検で確定した。

有害事象の記述：基底細胞癌（1 回目）；皮膚病変
2012 年 9 月 27 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 29 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚基底細胞癌及びグレード 3 の異型扁平上皮増殖性病変が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 29、被験者の右脛部に基底細胞癌が確認され、薄片生検では、左上背部皮膚に異型扁平上皮増殖性病変も確認された。治験責任医師は、被験者に症状は見られなかったが、予定した皮膚科検査時に異型病変が認められたと報告した。同日（Day 29）、異型扁平上皮増殖性病変は回復と報告された。Day 54、基底細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌及び異型扁平上皮増殖性病変が dabrafenib 及びプラセボ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：扁平上皮癌（1 回目）
2012 年 10 月 23 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 55 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 55、リドカインの投与後、直径 4 mm の扁平上皮癌を全摘すると、辺縁ははっきりとしていた。同日（Day 55）、事象は回復と報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボ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：扁平上皮癌（2 回目）
2012 年 12 月 11 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 104 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌疑い（左膝窩）が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 104、左膝窩の薄片生検を実施した。その時点で、扁平上皮癌を除外できる組織は十分に得られなかったが、Day 141 の追加切除で悪性腫瘍の所見は認めなかったものの皮膚瘢痕が確認された。Day 104、事象は回復と報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボ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：基底細胞癌（2 回目）
2013 年 1 月 17 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 141 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚の基底細胞癌が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 141、リドカイン・アドレナリン合剤の投与後、頚部右側から基底細胞癌（3 mm×11 mm）を切除した。病理検査で基底細胞癌であることを確認すると、辺縁ははっきりとしていた。同日（Day 141）、事象は回復と報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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、2012 年 8 月 30 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 450 mg/日（被験者の服薬不遵守）が Day 264 であった。
- 用量 300 mg/日が Day 1～263、及び Day 265 から投与継続中であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- プラセボ 2 mg/日 Day 1 から投与継続中であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

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、扁平上皮癌及び皮膚病変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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2080（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018286A
SAE-基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）、悪寒（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）、肝酵素上昇（グレード 3）

患者背景
両肺に転移した類上皮細胞型黒色腫第 4 期を有する 31 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、総合ビタミン剤及びビタミン B であった。
発熱発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、アセトアミノフェンがあった。
その他、肝機能検査値上昇発現時の併用薬は、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 35：尿検査で白血球、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、血液、ケトン及びビリルビンは検出されず、蛋白は微量であった。血液及び尿培養陰性であった。C－反応性蛋白は 134 mg/L（ULN10 mg/L）であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング 1	6.7	5.36
スクリーニング 2	5.7	3.74
Day 29	5.8	4.28
Day 35	4.8	4.26
Day 38	4.8（NR：非提示）	2.99（NR：非提示）
Day 42	7（NR：非提示）	4.32（NR：非提示）
Day 43	5.8	3.65
Day 49	7.3（NR：非提示）	4.83（NR：非提示）

	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 IU/L）	総ビリルビン（NR3～21 μmol/L）
スクリーニング	22	25	58	11
Day 29	26	23	55	9
Day 35	30	41（ULN の 1.1 倍）	50	7
Day 38	134（NR：5～40 IU/L）	114（NR：10～40 IU/L）	251（NR：35～110 IU/L）	14（NR：4～20 μmol/L）

	（ULN の 3.4 倍）	（ULN の 2.9 倍）	（ULN の 2.3 倍）	
Day 42	529（NR：5～40 IU/L）（ULN の 13.2 倍）	383（NR：10～40 IU/L）（ULN の 9.6 倍）	320（NR：35～110 IU/L）（ULN の 2.9 倍）	11NR：4～20 μmol/L）
Dau 43	449（ULN の 10.4 倍）	250（ULN の 6.9 倍）	260（ULN の 2.0 倍）	9
Day 49	105（NR：5～40 IU/L）（ULN の 2.6 倍）	43（NR：10～40 IU/L）（ULN の 1.1 倍）	179（NR：35～110 IU/L）（ULN の 1.6 倍）	12NR：4～20 μmol/L）
Day 56	33（NR：5～40 IU/L）	30（NR：10～40 IU/L）	115（NR：35～110 IU/L）	12NR：4～20 μmol/L）
Day 57	28	26	101	8
Day 65	19	26（NR：10～40 IU/L）	81（NR：35～110 IU/L）	10NR：4～20 μmol/L）

有害事象の記述：発熱及び悪寒
2013 年 1 月 8 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 34 日後、微熱（体温は非提示）が発現した。被験者は、グレード 1 の頚部硬直も報告した。イブプロフェン 400 mg（PRN）の投与を開始した。翌日（Day 35）、発熱はグレード 2 に悪化し、臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒も随伴した。同日、臨床的に意義のある発熱及び悪寒のため入院した。入院時の検査結果は、白血球数正常（4.8 Gi/L；NR：3.8～10.7 Gi/L）、総好中球正常（4.26 Gi/L；NR：1.96～7.23 Gi/L）、C－反応性蛋白増加（134 mg/L；ULN10 mg/L；グレード 1）であった。尿検査は異常なし。血液及び尿培養は陰性であった。Day 35、発熱及び悪寒のため Dabrafenib の投与を中断したが、プラセボの投与は継続した。Day 35、イブプロフェン 400 mg 1 日 3 回及びアセトアミノフェン 1000 mg 1 日 4 回による発熱予防を開始した。同日（Day 35）、悪寒は回復と報告された。Day 37、発熱は回復と報告された。Dabrafenib の投与中断は継続した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib 及びプラセボ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：肝酵素上昇
2013 年 1 月 12 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 38 日後、グレード 2 の肝機能検査値上昇が発現し、非重篤であると判断された。同日の関連する検査値は、ALT が ULN の 3.4 倍（グレード 2）、AST が ULN の 2.9 倍（グレード 1）、アルカリホスファターゼが ULN の 2.3 倍（グレード 1）、総ビリルビンが 14 μmol/L（NR：4～20 μmol/L）であった。

Day 39、イブプロフェンの投与を中止し、Day 40、アセトアミノフェンの投与を中止した。Day 42、肝機能検査値上昇はグレード 3 に悪化した。同日の関連する検査値は、ALT が ULN の 13.2 倍（グレード 3）、AST が ULN の 9.6 倍（グレード 3）、アルカリホスファターゼが ULN の 2.9 倍（グレード 2）、総ビリルビンが 11 μmol/L（NR：4～20 μmol/L）であった。この時点で、Dabrafenib の投与は、発熱及び悪寒のため既に中断していたが、プラセボの投与は、Day 43 に肝機能検査値上昇のため中断した。Day 55、肝機能検査値上昇は回復と報告された。Day 56 の関連する検査値は、ALT 33 IU/L（NR：5～40 IU/L）、AST 30 IU/L（NR：10～40 IU/L）、アルカリホスファターゼ 115 IU/L（NR：35～110 IU/L）、総ビリルビン 12 μmol/L（NR：4～20 μmol/L）であった。Day 72 の夕方の投与から Dabrafenib の投与を再開し、プラセボは、肝機能検査値上昇のため、Day 73 に用量を 1 mg/日に減量して再開した。Day 86、プラセボの用量を 1.5 mg に漸増し、Day 100 には 2 mg に漸増した。

治験責任医師は、肝機能検査値上昇が dabrafenib 及びプラセボ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、2012 年 12 月 6 日（Day1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～34、Day 73～141、及び Day 143 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日が Day 72（発熱）及び Day 142（被験者の服薬不遵守）であった。
- 中断日は（発熱及び悪寒）Day 35～71 であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～42、及び 100 から投与継続中であった。
- 用量 1.5 mg/日（肝機能検査値上昇）が Day 86～99 であった。
- 用量 1 mg/日（肝機能検査値上昇）が Day 73～85 であった。
- 中断日は（肝機能検査値上昇）Day 43～72 であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱、悪寒及び肝酵素上昇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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2101（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）

安全性データベース管理番号：	Z0018195A, Z0018195B
SAE-基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、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）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、肺塞栓症（グレード 3）、ボーエン病（グレード 2）

患者背景
皮下組織、リンパ節及び両肺に転移した黒色腫第 4 期を有する 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、高血圧及び右腕リンパ浮腫であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び事象発現時の併用薬は、テルミサルタン及びシルデナフィルであった。
皮膚有棘細胞癌の発現時（Day 327）の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、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 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 28：ECG は正常であった。
Day 84 及び 168：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 90：胸部病変生検の組織学的検査結果から、扁平上皮癌が示された。検体のサイズは 6 mm×5 mm×1 mm であった。
Day 252 及び 336：ECG は正常であった。
Day 307：左下腿病変の組織学的検査結果から、日光性角化症及び表皮内癌が示された。
Day 327：左下腿病変の組織学的検査結果から、扁平上皮癌（6 mm×6 mm）が示された。

心エコー	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見
スクリーニング	70%	正常
Day 26	69%	正常
Day 82	64%	正常
Day 167	62%	正常
Day 250	66%	正常
Day 335	66%	正常

	ヘモグロビン（NR：	血小板（NR：130～	INR：（NR：0.8～

	125～170 g/L）	394 Gi/L）	1.2）
スクリーニング	144	310	1.1
Day 84	137	245	--
Day 112	137	331	--
Day 140	130	327	--

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌
2012 年 11 月 9 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 56 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が発現した。右頬部及び胸部中央に病変が認められた。治験薬の投与は継続した。Day 90、生検を実施した。病理組織学的検査により、胸部病変は扁平上皮癌であると確認された。検体のサイズは 6 mm×5 mm×1 mm であった。Day 181、病変をもう一度切除した。残存する扁平上皮癌は確認されず、同日、皮膚有棘細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が dabrafenib 及び trametinib 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
Day 84、非重篤なグレード 2 の高血圧増悪（血圧 146/80 mmHg）が発現した。2013 年 1 月 2 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 110 日後、グレード 3 の肺塞栓症が発現し、非重篤であると判断された。治験薬の投与は継続した。投薬治療は、エノキサパリンであった。Day 132 及び 133、非重篤なグレード 1 の喀血が発現した。Day 167、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 dabrafenib 又は trametinib 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：ボーエン病及び皮膚有棘細胞癌
Day 181、非重篤なグレード 1 の日光性角化症が発現し、Day 209、非重篤なグレード 1 の疣贅が発現した。Day 181 及び 209、各々の病変を外科的に切除した。2013 年 7 月 18 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 307 日後、グレード 2 の表皮内癌が発現し、非重篤であると判断された。同日、非重篤なグレード 2 の日光性角化症も発現した。皮膚科定期検査時に、左下腿に病変が確認された。病変の生検を実施し、日光性角化症及び表皮内癌であると確認した。
2013 年 8 月 7 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 327 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が発現した。治験薬の投与は継続した。同日、病変の追加掻爬を実施した。組織学的検査で扁平上皮癌（6 mm×6 mm）が確認された。扁平上皮癌は、切除部の辺縁深部に達していた。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、皮膚有棘細胞癌は未回復であった。2013 年 11 月に精査を実施する予定とした。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が dabrafenib 及び trametinib 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、2012 年 9 月 15 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～33、Day 35～225、Day 227～307、及び Day 309 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日（被験者の服薬不遵守）が Day 34、226 及び 308 であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1 から投与継続中であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌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、皮膚有棘細胞癌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、皮膚有棘細胞癌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、肺塞栓症とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2104（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018166A, Z0018166B, Z0018166C
SAE-基本語（グレード）：	基底細胞癌（グレード 3）、痙攣（グレード 2）、2 型糖尿病（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）、2 型糖尿病（グレード 3）

患者背景
リンパ節、骨及び髄膜に転移した表在拡大型黒色腫第 4 期を有する 59 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、皮膚有棘細胞癌（既往）、下垂体腺腫（既往）、アンドロゲン欠乏症及び甲状腺機能低下症であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発作発現時の併用薬は、prednisone、テストステロン、レボチロキシン、フェンタニル及びデキサメタゾンであった。
基底細胞癌及び 2 型糖尿病の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、クロナゼパム及びレベチラセタムがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 2：脳 CT スキャンで、頭蓋広範囲に及ぶ骨浸潤及びびまん性両側性髄膜腫瘍が示された。脳転移又は出血の所見は得られなかった。

	ブドウ糖（NR：3.9～5.6 mmol/L）
スクリーニング	6.6
Day 25	11.4
Day 81	13.5
Day 109	19.4
Day 110	10.4（NR：3.6～7.7 mmol/L）
Day 137	6

有害事象の記述：痙攣
2012 年 12 月 26 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 2 日後、被験者は、グレード 2 の短い間代性発作のため入院した。脳 CT スキャンで頭蓋広範囲に及ぶ骨浸潤及びびまん性両側性髄膜腫瘍が示されたが、脳転移又は出血の所見は得られなかった。入院中は、これ以上の発作は発現しなかった。治験薬の投与は継続し、バルプロ酸、クロナゼパム及びレベチラセタムの投与を実施した。Day 4、発作は回復と報告された。クロナゼパム及びレベチラセタムの投与は継続した。

治験責任医師は、発作が dabrafenib 又はプラセボにより生じた可能性は合理的にないと判断し、既存の頭蓋／髄膜腫瘍による可能性が疑われるとした。

有害事象の記述：基底細胞癌
2013 年 2 月 1 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 39 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の基底細胞癌（右耳）であることが認められた。基底細胞癌を切除し、同日（Day 39）、基底細胞癌は回復と報告された。測定した病変は 7×4×1 mm であり、充実性、小結節性であった。右上腕後部病変の生検も実施したところ、組織学的検査で異形成母斑であることが認められた。治験薬の投与は継続した。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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：2 型糖尿病
2013 年 4 月 12 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 109 日、被験者は Week 16 の来院のためクリニックを受診し、疲労、悪心、嘔吐及び頭痛が 1 週間続き不調感があると訴えた。検査結果により、グレード 3 の高血糖（ブドウ糖 19.4 mmol/L；NR：3.9～5.6 mmol/L）が示された。その後、被験者は、新たに発現したグレード 3 の 2 型糖尿病のモニタリング及び治療のため入院した。Day 109～112 の当初、インスリン（スライディングスケール法）の投与を実施した。Day 111、メトホルミン及びグリクラジドの投与を開始した。Day 110、ブドウ糖は 10.4 mmol/L（NR：3.6～7.7 mmol/L；グレード 2）に改善した。Day 113 の朝の投与後、疾患進行のため、Dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。疾患進行は、Week 16 の来院日にも認められた。2 型糖尿病は未回復であったため、メトホルミン及びグリクラジドの投与は継続した。

治験責任医師は、2 型糖尿病が dabrafenib 又はプラセボ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、2012 年 12 月 25 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～112 であった。
- 用量 150 mg/日（1 回限り）が Day 113 であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～113 であった。

Day 114、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 134～147、脳の放射線療法を実施した。Day 225、治験薬の最終投与から 113 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、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、痙攣及び 2 型糖尿病とト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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2116（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019597A, Z0019597C, Z0019597D
SAE-基本語（グレード）：	低血圧（グレード 3）、好中球減少症（グレード 3）、発熱（グレード 2）、尿路性敗血症（グレード 3）、悪寒（グレード 1）、低血圧（グレード 2）、好中球減少症（グレード 2）、発熱（グレード 2）、上室性頻脈（グレード 3）、尿閉（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）、発熱（グレード 2）

患者背景

両肺、皮下組織（右臀部）、左胸膜、骨及びリンパ節（傍大動脈外側、気管分岐部下、肺門部、縦隔）に転移した結節性黒色腫第 4 期を有する 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 2 の高血圧（スクリーング時の降圧薬投与時の血圧：120/82 mmHg）、疼痛（右仙骨、右坐骨、左腸骨）、左下腿リンパ浮腫、食欲不振、嗜眠、尿閉、悪心及び間欠性嘔吐であった。

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、ペリンドプリル、コレカルシフェロール、コデイン＋アセトアミノフェン合剤、アセトアミノフェン、オキシコドン、メトクロプラミド及びグリセリン坐薬であった。

尿路性敗血症、発熱、好中球減少症及び低血圧の発現時の併用薬は、グリセリン坐薬及び果物による緩下剤であった。

上室性頻脈の発現時の併用薬は、ペリンドプリル、グリセリン坐薬、果物による緩下剤及び flucloxacillin であった。尿閉、発熱、悪寒、間欠性低血圧及び好中球減少症の発現時にはメトプロロールも服用していた。

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 85 まで：治験責任医師は、ECG は正常であるとした。

スクリーングから Day 253 まで：LVEF の範囲は 53～68%（正常値範囲下限：50%）であったことから、治験責任医師は、心エコーは正常であるとした。

Day 139：尿試験紙は白血球及び硝酸塩陽性であった。尿検体に黄色ブドウ球菌の増殖が検出された。

Day 141：C－反応性蛋白は 49.9 mg/L（NR：0～2.87 mg/L）であった。

Day 169：心拍数 170 bpm の上室性頻脈と ECG に異常が認められ、治験責任医師は、臨床的に意義があるとした。ECG 再検査で心拍数 90 bpm を確認し、早期興奮は認められなかった。検査結果は、甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 0.01 mU/L（NR：0.27～4.2 mU/L）、遊離 T3 が 4.6 pmol/L（NR：3.1～6.8 pmol/L）、遊離 T4 が 18.0 pmol/L（NR：12.0～22.0 pmol/L）であった。胸部 X 線検査は正常であった。
Day 170 及び 253：治験責任医師は、ECG は正常であるとした。
Day 173：尿沈渣顕微鏡検査、培養及び感受性試験で意義のある所見は認めなかった。血液培養で菌の増殖は検出されなかった。
Day 174：尿沈渣顕微鏡再検査、培養及び感受性試験及び血液培養再検査はやはり正常であった。胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなかった。
Day 175：検査結果は、血小板数 119 Gi/L（NR：150～400 Gi/L）であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	7.83	5.74
Day 30	6.65	3.02
Day 58	4.48	2.42
Day 85	6.5	3.88
Day 115	5.36	3.69
Day 140	2（NR：4～11 Gi/L）	1.1（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 141	3.21	2.13
Day 145	2.6（NR：4～11 Gi/L）	0.9（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 149	6.2（NR：4～11 Gi/L）	3.4（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 169	3.5（NR：4～11 Gi/L）	2.1（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 170	3.2	1.9
Day 172	5.1（NR：4～11 Gi/L）	4（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 173	3.4（NR：4～11 Gi/L）	2.3（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 175	2.6（NR：4～11 Gi/L）	1.1（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 197	6.3	3.7

有害事象の記述：低血圧、好中球減少症、発熱、尿路性敗血症
Day 123 の 1 日だけ、非重篤なグレード 1 の発熱が発現し、dabrafenib の投与を 3 日間（Day 123～125）中断した。2013 年 4 月 28 日、dabrafenib の初回投与から 139 日後及び trametinib の初回投与から 138 日後、体温が 40.0℃となったため、被験者は受診した。長期使用尿管カテーテルに詰まりがあることが判明し、尿試験紙で検査したところ、白血球及び硝酸塩は陽性であった。その後、グレード 3 の尿路性敗血症、グレード 2 の発熱、グレード 3 の好中球減少症（総好中球 1.1 Gi/L；NR：2～7.5 Gi/L）及びグレード 3 の低血圧（血圧 80/50 mmHg）のため、Day 140 に入院した。初期治療は、静脈内水分補給、L-乳酸ナトリウム液静注用、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤、アモキシシリン静注用、アセトアミノフェン静注用及び内服薬並びにゲンタマイシン静注用であった。Day

141、これらの事象のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 142、発熱は持続した（体温 38.9℃）。カテーテルから採取した尿検体に黄色ブドウ球菌の増殖が検出されたため、Day 143、flucloxacillin の静脈内投与を開始した。その他の治療は、gelofusine 静注用であった。Day 143、発熱は回復と報告されたが、低血圧は継続した（血圧 80/50 mmHg）。Day 145、低血圧は回復と報告され、Day 146、被験者は退院した。Day 148、尿路性敗血症は回復し、翌日（Day 149）、好中球減少症は回復と報告された。Day 150、Dabrafenib（用量を 200 mg/日に減量）及び trametinib（用量を 1.5 mg/日に減量）の投与を再開した。退院時、ペリンドプリル、果物による緩下剤及び flucloxacillin の投与は継続した。

治験責任医師は、発熱、好中球減少症及び低血圧が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断し、尿路性敗血症は dabrafenib 又は trametinib に関連するものではないとした。

有害事象の記述：上室性頻脈
2013 年 5 月 28 日、dabrafenib の初回投与から 169 日後及び trametinib の初回投与から 168 日後、被験者は、グレード 3 の上室性頻脈のため入院した。同日、定期 CT スキャン及び心エコー検査時に、被験者は、頭部ふらふら感及び脱力と併せて不調感を報告した。CT スキャン及び心エコーを終了する前に救急処置室に移送された。ECG で上室性頻脈（心拍数：170 bpm）を確認したが、被験者は動悸や胸痛はなかったとした。血圧は 120/70 mmHg であった。迷走神経刺激療法を実施したが奏功しなかったため、アデノシン静注用 6 mg の投与を実施した。洞調律に回復した。その他の治療は、ミダゾラム静注用であった。ECG 再検査で心拍数 90 bpm、早期興奮なし、血圧は 110/80 mmHg であることを確認した。検査結果により、グレード 1 の甲状腺機能亢進症［TSH 0.01 mU/L（NR：0.27～4.2 mU/L）、遊離 T3 4.6 pmol/L（NR：3.1～6.8 pmol/L）、遊離 T4 18.0 pmol/L（NR：12.0～22.0 pmol/L）］であることが示された。胸部 X 線検査は正常であった。同日（Day 169）、上室性頻脈は回復と報告され、被験者は退院した。Day 170、メトプロロール 25 mg1 日 2 回の投与を開始した。治験責任医師は同日に実施した ECG について、正常であるとした。

治験責任医師は、上室性頻脈が dabrafenib 又は trametinib 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：悪寒、低血圧、好中球減少症、発熱、尿閉
2013 年 6 月 1 日、dabrafenib の初回投与から 173 日後及び trametinib の初回投与から 172 日後、被験者は、グレード 2 の尿閉、グレード 2 の発熱、グレード 1 の悪寒及びグレード 2 の間欠性低血圧のため入院した。同日、被験者は、自分でカテーテルを挿入できなかったために尿閉を訴えて外部の病院を受診した。留置カテーテルを留置後、発熱（39.3℃）が発現した。同日（Day 173）、被験者は、疑われた細菌感染の治療のため、治験実施医療機関に移送された。Day 173、アセトアミノフェン（PRN）及びペチジンに加え、セフトリアキソン静注用及び flucloxacillin 静注用の投与を開始した。同日、発熱のため、Dabrafenib 及び

trametinib の投与を中断した。Day 173 及び 174 両日に実施した尿沈渣顕微鏡検査、培養及び感受性試験で意義のある所見は認められなかった。両日に実施した血液培養でも菌の増殖は検出されなかった。Day 174 の胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなかった。同日、悪寒は回復と報告された。Day 175 の検査結果は、グレード 2 の好中球減少症（総好中球 1.1 Gi/L；NR：2～7.5 Gi/L）であり、SAE であるとも判断された。血小板数低値（119 Gi/L；NR：150～400 Gi/L）も認められた。同日、被験者は、dabrafenib（100 mg）及び trametinib（1.5 mg）を服用したが、以後、治験薬を再度中断した。Day 175、発熱及び間欠性低血圧は回復と報告された。感染源は確認されず、Day 176、抗生物質治療を中止し、被験者は退院した。Day 179、Dabrafenib（用量を 200 mg/日に減量）及び trametinib（用量を 1.5 mg/日に減量）の投与を再開した。Day 197、好中球減少症は回復と報告された。尿閉は未回復であった。

治験責任医師は、発熱、悪寒及び好中球減少症が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断し、尿閉及び間欠性低血圧 dabrafenib 又は trametinib に関連するものではないとした。

被験者の状態
被験者は、2012 年 12 月 11 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 に trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～121、Day 126～127 及び Day 129～140 であった。
- 用量 200 mg/日（発熱及び好中球減少症による減量）が Day 150～172、及び Day 179 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日が Day 122（錠剤飲み込み困難）及び Day 128（被験者の服薬不遵守）であった。
- 用量 100 mg/日（1 回限り）が Day 149 及び Day 175 であった。
- 中断日は Day 123～125（発熱）、Day 141～148（尿路性敗血症、発熱、好中球減少症及び低血圧）並びに Day 173～174 及び Day Day 176～178（発熱）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 2～140 であった。
- 用量 1.5 mg/日（発熱及び好中球減少症による減量）Day 150～172、Day 175、及び Day 179 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 141～149（尿路性敗血症、発熱、好中球減少症及び低血圧）並びに Day 173～174 及び Day 176～178（発熱）であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱、好中球減少症及び低血圧とトラメチニブ及び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、尿路性敗血症、上室性頻脈及び尿閉とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2117（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018486A, Z0018486B
SAE-基本語（グレード）：	悪寒（グレード 1）、錯乱状態（グレード 2）、錯乱状態（グレード 2）、脱水（グレード 2）、低カリウム血症（グレード 1）、低リン酸血症（グレード 3）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、失神（グレード 3）、血小板減少症（グレード 2）、疲労（グレード 3）、錯乱状態（グレード 2）、便秘（グレード 2）、悪心（グレード 2）、悪寒（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）、発熱（グレード 2）、発熱（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）：	嘔吐（グレード 2）、悪心（グレード 2）、霧視（グレード 1）、錯乱状態（グレード 2）、網膜症（グレード 1）、脈絡網膜障害（グレード 1）

患者背景
リンパ節（右肺門、気管分岐部下）、皮下組織（右前胸壁、左臀部）及び骨に転移した類上皮細胞型黒色腫第 4 期を有する 77 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、前癌性表皮内有棘細胞癌（左頬部）、流涙及びうつ病であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン並びに発熱及び錯乱（初回）、血小板減少症、失神、脱水、低リン酸血症発現時の併用薬は、セルトラリン、魚油及び selenium であった。

発熱（2 回目）発現時の併用薬は、セルトラリン、メトクロプラミド、アセトアミノフェン（PRN、発熱）、docusate＋センナ合剤及び塩化カリウムであった。
塩化カリウムは、発熱（3 回目）、錯乱（2 回目）及び悪寒（初回）発現前に投与を中止した。その他の薬剤はすべて投与継続中であった。
錯乱（3 回目）、便秘、悪心及び悪寒（2 回目）発現時の併用薬は、セルトラリン、メトクロプラミド、アセトアミノフェン（PRN 及び連日）、docusate＋センナ合剤、ラクツロース、オキシコドン、オンダンセトロン及びプレドニゾロンであった。プレドニゾロンの投与は、治験薬の投与中止前に中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 34：血液培養陰性であった。尿培養汚染が検出された。胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなかった。
Day 39：尿培養陰性であった。
Day 49：血液培養陰性であった。
Day 50：尿培養陰性であった。
Day 58：血液培養陰性であった。
Day 59：尿培養の結果、エンテロコッカス・フェカーリスの増殖が検出された。
Day 75：脳 CT スキャンで、腫瘤や転移を示唆する頭蓋内異常は認められなかった。尿培養で汚染を示唆する混合増殖が検出された。血液培養陰性であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	血小板数（NR：130～394 Gi/L）	C－反応性蛋白（NR：0～7 mg/L）
スクリーニング	8.1	5.29	154	--
Day 30	6.8	4.36	218	--
Day 34	4.7（NR：3.5～11 Gi/L）	3.9（NR：1.5～7.5 Gi/L）	83（NR：160～420 Gi/L）	--
Day 35	3.8（NR：3.5～11 Gi/L）	3.2（NR：1.5～7.5 Gi/L）	71（NR：160～420Gi/L）	186
Day 36	3（NR：3.5～11 Gi/L）	1.7（NR：1.5～7.5Gi/L）	55（NR：160～420Gi/L）	185
Day 37	4.2（NR：3.5～11 Gi/L）	1.7（NR：1.5～7.5Gi/L）	58（NR：160～420Gi/L）	122
Day 38	4.2（NR：3.5～11 Gi/L）	2（NR：1.5～7.5 Gi/L）	66（NR：160～420Gi/L）	--
Day 39	5.7（NR：3.5～11 Gi/L）	2.4（NR：1.5～7.5 Gi/L）	82（NR：160～420 Gi/L）	--
Day 41	6.1（NR：3.5～11 Gi/L）	3.2（NR：1.5～7.5 Gi/L）	138（NR：160～420 Gi/L）	43.9

Day 49	7.1（NR：3.5～11 Gi/L）	5.8（NR：1.5～7.5 Gi/L）	326（NR：160～420 Gi/L）	--
Day 58	5.6	3.59	501	--
Day 86	4.4	2.45	286	--
Day 107	5.9（NR：4～11 Gi/L）	4.6（NR：2～7.5 Gi/L）	259（NR：150～400 Gi/L）	63（NR：0～5 mg/L）
Day 114	5.1	3.85	297	--
Day 142	10	8.29	233	--

	カリウム（NR：3.4～5.4 mmol/L）	リン（NR：0.71～1.65 mmol/L）
スクリーニング	4.1	1.24
Day 30	3.7	0.85
Day 34	3.5（NR：3.5～5 mmol/L）	0.57（NR：0.8～1.45 mmol/L）
Day 35	3.4（NR：3.5～5 mmol/L）	0.88（NR：0.8～1.45 mmol/L）
Day 36	3.5（NR：3.5～5 mmol/L）	0.76（NR：0.8～1.45 mmol/L）
Day 37	3.1（NR：3.5～5 mmol/L）	0.63（NR：0.8～1.45 mmol/L）
Day 38	3.3（NR：3.5～5 mmol/L）	0.92（NR：0.8～1.45 mmol/L）
Day 41	4.2（NR：3.5～5 mmol/L）	0.99（NR：0.8～1.45 mmol/L）
Day 58	4.4	1.16
Day 86	3.9	1.1
Day 107	4.1（NR：3.5～5.5 mmol/L）	--
Day 115	4.5	0.99
Day 142	4	1.28

有害事象の記述：錯乱状態（1 回目）、脱水、低カリウム血症、低リン酸血症、発熱（1 回目）、失神、血小板減少症

Day 30、グレード 3 の疲労が発現した。2013 年 1 月 20 日、dabrafenib の初回投与から 34 日後及び trametinib の初回投与から 33 日後、被験者は、グレード 2 の発熱（40.0℃）、グレード 2 の錯乱、グレード 2 の血小板減少症（血小板数 55 Gi/L；NR：160～420 Gi/L、Day 36）、グレード 3 の失神、グレード 2 の脱水及びグレード 3 の低リン酸血症（リン 0.57 mmol/L；NR：0.8～1.45 mmol/L）のため入院した。入院時の胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなく、血液培養陰性、尿培養で汚染が検出されたが、治験責任医師は、尿検査結果から尿路感染が示唆されると報告した。同日（Day 34）、失神及び脱水は回復と報告された。翌日（Day 35）の検査結果により、グレード 1 の低カリウム血症（SAE として報告）であることが示され、Day 37 のカリウム値も最低であった（3.1 mmol/L；NR：3.5～5 mmol/L）。Day 35、発熱は持続したが（38.4℃）、発熱は回復と報告された。Day 36、発熱、錯乱及び失神のため、Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 38、低リン酸血症は回復と報告された。Day 39 の尿培養再検査で菌の増殖は検出されなかった。Day 41、低カリウム血症は回復、Day 44、錯乱は回復と報告された。被験者は、尿路感染再燃に対して抗生物質（タゾバクタ

ムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤、アモキシシリン静注用、セフトリアキソン静注用）による治療を受け、エノキサパリン（深部静脈血栓症予防）、セファレキシン、アセトアミノフェン、塩化カリウム、ナトリウムリン酸塩及びハロペリドールによる治療を受けた。Day 44、退院した。Day 49、血小板減少症は回復と報告された。同日、dabrafenib（1 回限り）及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、失神、脱水、発熱及び錯乱が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。低リン酸血症、低カリウム血症及び血小板減少症 dabrafenib 又は trametinib に関連するものではないとした。

有害事象の記述：発熱（2 回目）
2013 年 2 月 4 日、dabrafenib の初回投与から 49 日後及び trametinib の初回投与から 48 日後、被験者は、グレード 2 の発熱（40.0℃）のため再入院した。錯乱も訴えた。入院時の血液培養は陰性であり、翌日の尿培養も陰性であった。Day 49、発熱のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。Day 51、発熱は回復と報告された。被験者の状態は 3 日かけて改善し、Day 52、被験者は退院した。治療は実施されなかった。Day 58、dabrafenib 及び trametinib の用量を減量して投与を再開した（それぞれ 200 mg/日及び 1.5 mg/日）。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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：錯乱状態（2 回目）、悪寒（1 回目）、発熱（3 回目）
2013 年 2 月 13 日、dabrafenib の初回投与から 58 日後及び trametinib の初回投与から 57 日後、todabrafenib 100 mg の投与を再開するため、被験者はクリニックを受診した。dabrafenib 投与後、体温 39.2℃が発現し、悪寒も随伴した。その後、グレード 2 の発熱、グレード 2 の錯乱及びグレード 1 の悪寒のため入院した。入院時の血液培養は陰性であり、同日（Day 58）、発熱及び悪寒は回復した。Day 58 の朝の投与後、発熱、錯乱及び悪寒のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。翌日（Day 59）の尿培養でエンテロコッカス・フェカーリスの増殖を検出した。セフトリアキソン静注用、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤、エノキサパリン、ドキシサイクリン、プレドニゾロン、アセトアミノフェン静注用、セファレキシン及び flucloxacillin の投与を実施した。Day 59、プレドニゾロンの前投薬後、dabrafenib の投与を再開した。Day 60、錯乱は回復と報告され、同日、被験者は退院した。Day 60、Trametinib の投与を再開した。Day 63、無熱であった。

治験責任医師は、悪寒、発熱及び錯乱が dabrafenib 及び trametinib 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：錯乱状態（3 回目）、悪寒（2 回目）、悪心、便秘、疲労
Day 30 に発現したグレード 3 の疲労は未回復であった。2013 年 3 月 2 日、dabrafenib の初回投与から 75 日後及び trametinib の初回投与から 74 日後、被験者は、疲労に加え、全身機能

低下（グレード2の錯乱、グレード2の便秘、グレード2の悪心及びグレード1の悪寒）のため入院した。入院時の脳CTスキャンで、腫瘤や転移を示唆する頭蓋内異常は認められなかった。尿培養で汚染を示唆する混合増殖が検出されたが、血液培養は陰性であった。同日（Day 75）、悪寒は回復と報告された。Day 75、錯乱、疲労、悪心及び悪寒のため Dabrafenib及びtrametinibの投与を中断した。これらの事象の治療として、新たな薬剤の報告はなかった。Day 77、錯乱は回復と報告され、翌日（Day 78）、症状の改善をみて被験者は退院したが、悪心、疲労及び便秘は退院時も未回復であった。Day 86、被験者は、クリニックを受診し、Day 91、dabrafenib（錯乱のため用量を150 mg/日に減量）及びtrametinib（錯乱のため用量を1 mg/日に減量）の投与を再開した。治験薬の再投与後、錯乱、疲労及び悪心が再度発現した。

治験責任医師は、悪寒、疲労、悪心及び錯乱がdabrafenib及びtrametinibにより生じた可能性は合理的であると判断し、便秘は両治験薬に関連するものではないとした。

有害事象の記述：嘔吐、悪心、霧視、錯乱状態、網膜症、脈絡網膜障害
Day 30、グレード2の間欠性嘔吐が発現した。Day 75、グレード2の悪心が発現した。Day 88、グレード1の霧視が発現し、Day 110、グレード2の間欠性錯乱が再度発現した。Day 115、グレード1の免疫複合体網膜症及びグレード1の両側性脈絡膜病変であることが認められた。2013年4月11日、dabrafenibの初回投与から115日後及びtrametinibの初回投与から114日後、これらの事象のため、両治験薬の投与を中止した。治療の報告はなかった。Day 119、間欠性錯乱は回復と報告された。Day 128、悪心、間欠性嘔吐及び疲労（前述のSAE）は回復、Day 152、便秘（前述のSAE）は回復と報告された。Day 143、免疫複合体網膜症及び両側性脈絡膜病変は回復、Day 158、霧視は回復と報告された。

治験責任医師は、間欠性嘔吐、霧視、間欠性錯乱、免疫複合体網膜症及び両側性脈絡膜病変がdabrafenib及びtrametinib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、2012年12月18日（Day 1）にdabrafenibの初回投与を受け、Day 2にtrametinibの初回投与を受けた。dabrafenibの投与期間は、

- 用量300 mg/日がDay 2～13及びDay 15～35であった。
- 用量200 mg/日が（発熱による減量）Day 60～61及びDay 63～74であった。
- 用量150 mg/日がDay 1（1回限り）、Day 14（被験者の服薬不遵守）、Day 49（1回限り）及びDay 91～101（錯乱による減量）、Day 103～106、Day 109～110及びDay 112～113であった。
- 用量100 mg/日がDay 58～59（1回限り）、Day 62（被験者の服薬不遵守）及びDay 76であった。
- 用量75 mg/日がDay 102（被験者の服薬不遵守）、107、111及び114であった。

- 中断日は Day 36～48（発熱、錯乱及び失神）、Day 50～57（発熱）、Day 75（疲労、悪寒、錯乱及び悪心）、Day 77～90（悪心）及び Day 108 であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 2～35 及び Day 49 であった。
- 用量 1.5 mg/日（発熱による減量）が Day 58、Day 60～74 及び Day 76 であった。
- 用量 1 mg/日（錯乱及び間欠性悪心による減量）が Day 91～109 及び Day 114 であった。
- 中断日は Day 36～48（発熱、錯乱及び失神）、Day 50～57（発熱）、Day 59（発熱、錯乱及び悪寒）及び Day 75、Day 77～90 及び Day 110～113（疲労、悪寒、錯乱及び悪心）であった。

Day 115、悪心、間欠性嘔吐、間欠性錯乱、霧視、免疫複合体網膜症及び両側性脈絡膜病変のため、Dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験の生存者追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、錯乱状態及び失神とトラメチニブ及び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、錯乱状態及び失神とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、脱水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、脱水と及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。

治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱、疲労、悪心、嘔吐、霧視網膜症及び脈絡網膜障害とトラメチニブ及び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、低カリウム血症、低リン酸血症、血小板減少症及び便秘とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2132（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0017950A

SAE-基本語（グレード）：	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）
死因：	試験対象疾患

患者背景
乳房、腎、肺及び皮下組織に転移した悪性黒色腫第 4 期を有する 46 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、異形成母斑症候群、ボーエン病（左上背部）、便秘、右脈絡膜母斑、疲労、左肋骨痛、薬物アレルギー（ナプロキセン）、月経過多（既往）及び間欠性悪心であった。

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、アモキシシリン、オキシコドン、メトクロプラミド及びマクロゴールであった。
基底細胞癌の発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ビタミン D 及び dextropropoxyphene＋アセトアミノフェン合剤があった。
死亡時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、ビタミン D、dextropropoxyphene＋アセトアミノフェン合剤、プレガバリン、デキサメタゾン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
Day 111：身体的診察で中背部に結節性基底細胞癌（深さ 0.3 mm）が確認され、生検で確定した。

有害事象の記述：基底細胞癌
2012 年 10 月 22 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 111 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の基底細胞癌が発現した。治験薬の投与は継続した。Day 111、中背部の非黒色腫病変（深さ 0.3 mm）が皮膚科医により確認された。パンチ生検で基底細胞癌であることを確認した。被験者の希望に従って、切除は実施しなかった。死亡時、基底細胞癌は未回復と報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及び trametinib 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、2012 年 7 月 4 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～149 及び Day 169～195 であった。
- 中断日は Day 150～168（放射線療法）であった。

併行する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day Day 1～150 及び Day 169～195 であった。
- 中断日は Day 151～168（放射線療法）であった。

Day 196、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 195～206、放射線療法を実施し、Day 295～315、パクリタキセルによる新たな抗癌療法を実施した。Day 328、治験薬の最終投与から 131 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、基底細胞癌とトラメチニブ及び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、基底細胞癌とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2134（dabrafenib を 50 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0016750A, Z0016750B
SAE-基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 2）、低血圧（グレード 2）、嘔吐（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 1）、発熱（グレード 2）、過敏症（グレード 1）
死因：	試験対象疾患

患者背景

リンパ節、右肺、左副腎、腹部／腹壁及び脾臓に転移した悪性黒色腫第 4 期を有する 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、グレード 1 の高血圧、悪心、左腕リンパ浮腫、喘息及びペニシリンアレルギーであった。

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、オンダンセトロン、メトクロプラミド、テルミサルタン、オキシコドン、オメプラゾール、docusate＋センナ合剤、moclobemide、マクロゴール、メトプロロール、pantoprazole、オキシコドン＋ナロキソン合剤及びプレドニゾロンであった。

オキシコドン及びマクロゴールは、むくみ顔及び発熱（1 回目）発現前に投与を中止した。むくみ顔及び発熱（1 回目）発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、sorbolene 外用薬及びロラタジンがあった。
発熱、悪寒、嘔吐及び低血圧発現時の併用薬は、アセトアミノフェン、オンダンセトロン、メトクロプラミド、テルミサルタン、オメプラゾール、docusate＋センナ合剤、moclobemide、メトプロロール、pantoprazole、プレドニゾロン、sorbolene 外用薬及びロラタジンであった。死亡時には、イブプロフェン＋コデイン合剤も服用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 43：血液及び尿培養は陰性であった。
Day 54：BUN（10.3 mmol/L；NR：1.4～8.6 mmol/L）及びクレアチニン（81 μmol/L；NR：40～119 μmol/L）であった。
死亡の 2 週間前までに治験実施計画書で定める検査結果は測定されていなかった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	13.24	11.89
Day 29	4.8	2.83
Day 43	2.6（NR：4～11 Gi/L）	1.64（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 54	7.79	6.1

有害事象の記述：過敏症
2012 年 7 月 20 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 9 日後、グレード 1 のむくみ顔が発現した。被験者はむくみ顔の治療を受けず、治験薬の投与を継続した。Day 87 の死亡時、むくみ顔は軽快傾向にあった.

治験責任医師は、むくみ顔が dabrafenib 又は trametinib 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：発熱（1 回目）
Day 41、グレード 2 の間欠性悪寒が発現した。2012 年 8 月 23 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 43 日後、悪寒に加え、臨床的に意義のあるグレード 1 の発熱（38.5℃）が発現した。被験者がアセトアミノフェン（投与条件不明）を服用すると、1 時間後、体温は正常化した（36.4℃）。同日、追跡調査のため、被験者はクリニックを受診した。バイタルサインは、血圧 108/76 mmHg、体温 36.1℃であった。同日の検査結果は、白血球数減少（2.6 Gi/L；NR：4～11 Gi/L）及び総好中球減少（1.64 Gi/L；NR：2～7.5 Gi/L）であった。血液及び尿培養陰性であった。Day 44 の朝、悪寒を再度 1 回呈し、体温は 38.0℃であった。アセトアミノフェンを 1 日 4 回及びプレドニゾロン 25 mg を 1 日 2 回服用し、dabrafenib を中断するように指導を受けた。Day 44、発熱は回復と報告された。Day 45～47、発熱のため Dabrafenib の投与を中断し、trametinib の投与は継続した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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（2 回目）、悪寒、低血圧、嘔吐
Day 54 の検査結果は、BUN 増加（10.3 mmol/L；NR：1.4～8.6 mmol/L）及びクレアチニン正常（81 µmol/L；NR：40～119 µmol/L）であった。2012 年 9 月 5 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 56 日後、グレード 2 の発熱（最高 40℃）、グレード 3 の嘔吐及びグレード 2 の悪寒が発現した。翌日（Day 57）、被験者は、クリニックを受診し、低血圧（92/62 mmHg が 2 時間後には 80/56 mmHg に低下した、グレード 2）と、体温は 37.4℃であることが認められた。嘔吐及び悪寒は数回継続した。その後、被験者は、発熱、嘔吐、悪寒及び低血圧のため入院した。入院時の胸部 X 線検査で感染の所見は認められなかった。Day 57、発熱、嘔吐、悪寒及び低血圧のため、Dabrafenib の投与を中断し、Day 58、trametinib の投与を中断した。アセトアミノフェン、イブプロフェン、炭酸カルシウム＋水酸化マグネシウム合剤、水酸化アルミニウム＋炭酸マグネシウム合剤、ヒドロコルチゾン静注用、ロキシスロマイシン及びエソメプラゾールの投与を実施した。Day 62、発熱、嘔吐、悪寒及び低血圧は回復と報告され、同日、被験者は退院した。Day 68、Dabrafenib（200 mg/日）及び trametinib の投与を再開した。治験実施医療機関の報告では、治験薬の再投与後、発熱及び悪寒が再発した。

治験責任医師は、発熱、嘔吐、悪寒及び低血圧が dabrafenib 及び trametinib 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：試験対象疾患による死亡
Day 77、疾患進行のため、Dabrafenib 及び trametinib の投与を中止した。2012 年 10 月 6 日（Day 87）、dabrafenib 及び trametinib の最終投与から 12 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。死亡時に未回復であった有害事象は、グレード 1 のむくみ顔（軽快）、ざ瘡（鼻）、背部痛、疲労、下腿筋肉痛及び嘔吐（軽快）であった。

被験者の状態
被験者は、2012 年 7 月 12 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～44 及び Day 48～56 であった。
- 用量 200 mg/日（発熱、嘔吐、悪寒及び低血圧による減量）が Day 68～75 であった。
- 用量 100 mg/日（嘔吐による減量）が Day 76 であった。
- 中断日は Day 45～47（発熱）及び Day 57～67（発熱、嘔吐、悪寒及び低血圧）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～57 及び Day 68～76 であった。
- 中断日は Day 58～67（発熱、嘔吐、悪寒及び低血圧）であった。

Day 77、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 87、治験薬の最終投与から 12 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、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱、嘔吐及び低血圧とトラメチニブ及び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、過敏症とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2140（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0016859A, Z0016859B
SAE-基本語（グレード）：	貧血（グレード 3）、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）

患者背景

左肺及び骨（第 7 胸椎及び第 11 胸椎椎体）に転移した結節性黒色腫第 4 期を有する 46 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 の貧血、リンパ球減少数、疼痛、疲労、悪心及び嘔吐であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及び貧血発現時の併用薬は、オキシコドン、メロキシカム、アセトアミノフェン、デキサメタゾン、ジルチアゼム及びガバペンチンであった。

メロキシカム及びデキサメタゾンは、内側下腿の扁平上皮癌発現前に投与を中止した。内側下腿の扁平上皮癌発現時の併用薬には、その他のベースラインの併用薬に加え、DermaVeen、メチルプレドニゾロン及びコルチゾンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 12：脳 CT スキャン及び胸部 X 線検査で異常は認められなかった。
Day 13：尿の微生物学的検査で試料汚染を示唆する扁平上皮細胞が検出された。
Day 53：内側下腿病変の病理組織学的検査で扁平上皮癌を確認した。

	ヘモグロビン（NR：116～164 g/L）
スクリーニング	83
初回投与前の予定外検査	95
Day 12	71（NR：115～165 g/L）
Day 13	116（NR：115～165 g/L）
Day 30	102
Day 58	97

有害事象の記述：貧血
2012 年 9 月 1 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 12 日後、被験者は、グレード 3 の貧血のため入院した。治験薬の投与は継続した。被験者は、頭痛及び心拍数増加を報告した。ヘモグロビン濃度は 71 g/L（NR：115～165 g/L）であった。脳 CT スキャン及び胸部 X 線検査で異常は認められなかった。ECG の結果、貧血による異常を確認した（臨床的に意義はない）。3 単位の赤血球輸血を実施した。Day 13 のヘモグロビン濃度は 116 g/L（NR：115～165 g/L）であった。尿の微生物学的検査で試料汚染を示唆する扁平上皮細胞が検出された。Day 13、貧血は回復と報告された。Day 14、被験者は退院した。

治験責任医師は、貧血が dabrafenib 又はプラセボ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：皮膚有棘細胞癌
2012 年 10 月 9 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 50 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の内側下腿の扁平上皮癌が発現した。治験薬の投与は継続した。左内側下腿に非黒色腫病変が発現していることを確認した（発現日不明）。Day 50、皮膚科医により病変が検出された。Day 53、詳細不明の局所麻酔剤の投与を実施し、病変を切除した。病変の病理組織学的検査で扁平上皮癌を確認した。Day 53、内側下腿の扁平上皮癌は回復と報告された。

治験責任医師は、内側下腿の扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボ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、2012 年 8 月 21 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～9、Day 11～31、及び Day 33 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日（1 回限り）が Day 10 及び 32（被験者の服薬不遵守）であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～31、及び Day 33 から投与継続中であった；
- 服薬ミスが Day 32（被験者の服薬不遵守）にあった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、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。
治験責任医師の意見同様、貧血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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2144（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018007A, Z0018007C, Z0018007D, Z0018007E, Z0018007F, Z0018007G
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）、腋窩痛（グレード 2）、皮膚潰瘍（グレード 1）、蜂巣炎（グレード 3）、過角化（グレード 3）、末梢性浮腫（グレード 1）、頚静脈圧上昇（グレード 2）、扁平上皮癌（グレード 1）、貧血（グレード 1）、敗血症（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 3）、扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 1）

患者背景
外側胸壁皮下、右肺、肝、左乳房及び皮下組織（左上腕内側）に転移した結節性黒色腫第 4 期を有する 77 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の蜂巣炎（両脚）、狭心症（既往）、心室性不整脈（既往）、日光性角化症（既往）、基底細胞癌（右腕）（既往）、冠動脈疾患（既往）、GGT増加、腎動脈狭窄症、筋痙攣、左鎖骨痛、傍腎盂嚢胞、脾腫、変形性関節症、グレード1の血小板数減少及び冠動脈三枝バイパス術後状態であった。

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、メトプロロール、メロキシカム、アセチルサリチル酸、ドスレピン、ビタミンD、キニーネ及びアセトアミノフェンであった
左脛部、頬部及び右脚の扁平上皮癌の発現時には、ベースラインの併用薬に加え、イブプロフェンも服用していた。
左腋窩痛の発現時の併用薬には、前述の薬剤に加え、acitretin 及びプレドニゾロンがあった。
皮膚潰瘍発現時の併用薬には、前述の薬剤に加え、トラマドール及びセファレキシンがあった。
セファレキシンは、脚の蜂巣炎及び足の過角化の発現前に投与を中止した。その他、脚の蜂巣炎及び足の過角化発現時の併用薬には、前述の薬剤に加え、phenoxymethylpenicillinがあった。
Acitretin及びphenoxymethylpenicillinは、脚浮腫の発現前に投与を中止した。その他、脚浮腫及び頚静脈圧上昇の発現時には、前述の薬剤に加え、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム合剤も服用していた。
トラマドールは、扁平上皮癌（左大腿部中央）の発現前に投与を中止した。扁平上皮癌（左大腿部中央）発現時には、前述の薬剤に加え、フロセミドも服用していた。
敗血症及び貧血発現時の併用薬には、前述の薬剤に加え、アスコルビン酸、スピロノラクトン、テルミサルタン、ビソプロロール、シプロフロキサシン、クリンダマイシ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
Day 42：切除した左脛部及び頬部病変の病理組織学的検査結果から、高分化型扁平上皮癌が示された。
Day 48：切除した右脚病変の病理組織学的検査結果から、高分化型扁平上皮癌が示された。
Day 81：右足のX線検査で骨髄炎の所見は認められなかった。右足のスワッブから、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）陽性が検出された。
Day 92：心エコーで三尖弁逆流悪化を確認した。
Day 93：換気／血流スキャンで肺塞栓症は認められなかった。
Day 94：経食道心エコーで心内膜炎や肺高血圧症の所見は認められなかった。
Day 202：左大腿部中央の病変のパンチ生検の結果、扁平上皮癌が検出された。
Day 280：スクリーングで敗血症を確認した。

	白血球（NR：3.8～10.7	好中球（NR：1.96～7.23	C－反応性蛋白（NR：0～	ヘモグロビン（NR：115～158	血小板（NR130～

	Gi/L）	Gi/L）	5 mg/L）	g/L）	194 Gi/L）
スクリーニング	9.2	7.1	--	132	129
Day 28	6.6	4.59	--	119	125
Day 55	5.6	3.85	--	116	108
Day 81	11.6（NR：4～11 Gi/L）	--	43.6	--	--
Day 90	5.3	3.95	--	102	174
Day 252	4.7	3.51	--	102	162
Day 279	8.4	6.7（NR：2～8 Gi/L	18	82	90（NR：150～440 Gi/L）
Day 290	--	--	--	101 g/L（NR非提示）	--

有害事象の記述：扁平上皮癌、扁平上皮癌
2012 年 11 月 26 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 34 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の左脛部、頬部及び右脚の扁平上皮癌があることが認められた。同日（Day 34）、右脚の扁平上皮癌を切除すると、同日、事象は回復と報告された。治験薬の投与は継続した。Day 36、左脛部及び頬部の扁平上皮癌を切除した。同日、左脛部及び頬部の扁平上皮癌は回復と報告された。Day 42、切除した左脛部及び頬部の病変の病理組織学的検査の結果、高分化型扁平上皮癌が示された。Day 48、切除した右脚の病変の病理組織学的検査結果からも高分化型扁平上皮癌が示された。

治験責任医師は、左脛部、頬部及び右脚の扁平上皮癌が dabrafenib 及びプラセボ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：腋窩痛、皮膚潰瘍、蜂巣炎、過角化、末梢性浮腫、頚静脈圧上昇
2012 年 12 月 31 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 69 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の左腋窩性胸痛が発現した。翌日（Day 70）、臨床的に意義のあるグレード 2 の右足潰瘍が発現した。2013 年 1 月 11 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 80 日後、被験者は、グレード 3 の右脚の蜂巣炎及びグレード 3 の足の過角化のため入院した。Day 81 の検査結果は、白血球数 11.6 Gi/L（NR：4～11 Gi/L）及び C－反応性蛋白 43.6 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。右足の X 線検査で骨髄炎の所見は認められず、右足のスワッブから、MRSA 陽性が検出された。Day 84、左腋窩性胸痛、脚の蜂巣炎及び足の過角化のため、治験薬の投与を中断した。セファレキシン、flucloxacillin 静注用及びエノキサパリンの投与を実施した。Day 84、脚の蜂巣炎は回復と報告された。
2013 年 1 月 18 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 87 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の脚浮腫が発現した。2013 年 1 月 23 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 92 日後、被験者は、グレード 2 の頚静脈圧上昇のため入院した。エノキサパリン及びフロ

セミドの投与を実施した。血圧は正常であり（結果は非提示）、息切れは認められなかった。Day 92（Week 12 来院）の心エコーで三尖弁逆流悪化を確認した。Day 93 の換気／血流スキャンで肺塞栓症は認められなかった。Day 94 の経食道心エコーで心内膜炎や肺高血圧症の所見は認められなかった。Day 94、被験者は退院した。Day 100、Dabrafenib（足の過角化のため用量を 200 mg/日に減量）及びプラセボの投与を再開した。Day 104、左腋窩性胸痛は回復と報告された。Day 113、頚静脈圧上昇は回復と報告された。右足潰瘍、足の過角化及び脚浮腫は未回復であったが、過角化はグレード 1 に改善した。

治験責任医師は、脚の蜂巣炎及び足の過角化が dabrafenib 及びプラセボにより生じた可能性は合理的であると判断した。蜂巣炎は過角化によるものであった。治験責任医師は、左腋窩性胸痛、右足潰瘍、脚浮腫及び頚静脈圧上昇が dabrafenib 又はプラセボ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：扁平上皮癌
2013 年 5 月 13 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 202 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の扁平上皮癌（左大腿部中央）が認められた。パンチ生検の結果、扁平上皮癌を確認した。病変を切除すると、同日（Day 202）、扁平上皮癌は回復と報告された。治験薬の投与は継続した。

治験責任医師は、扁平上皮癌（左大腿部中央）が dabrafenib 及びプラセボ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：敗血症、貧血
2013 年 7 月 29 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 279 日後、グレード 2 の悪寒、グレード 2 の体温上昇（39.0℃）及びグレード 3 の低血圧（血圧：73/45 mmHg）が発現した。グレード 1 の事象（脚の腫脹、息切れ、腹水、右胸水、肝腫大、間欠性悪心及び浮動性めまい、食欲減退、疼痛、蜂巣炎及び下痢）が未回復であることを確認した。Day 279、治験薬の投与を中断した。Day 280、被験者は受診後、グレード 1 の敗血症及びグレード 1 の貧血のため入院した。右足潰瘍のスワッブから、MRSA を検出した。検査結果は、ヘモグロビン 82 g/L（NR：110～165 g/L）及び白血球数 8.4 Gi/L（NR：3.5～11 Gi/L）であった。Day 280 のスクリーングで敗血症を確認した。静脈内抗生物質（バンコマイシン、ピペラシリン及び flucloxacillin）の投与を実施し、2 単位の濃厚赤血球輸血を実施した。Day 290 のヘモグロビンは 101 g/L（NR：非提示）であった。Day 290、敗血症及び貧血は回復と報告された。Day 293、Dabrafenib の投与を再開し、Day 294、プラセボの投与を再開した。

治験責任医師は、敗血症及び貧血が dabrafenib 又はプラセボにより生じた可能性は合理的にないと判断した。敗血症は、右足の潰瘍感染によるものであった。

被験者の状態

被験者は、2012 年 10 月 24 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～83 であった。
- 用量 200 mg/日（足の過角化）が Day 100～240、Day 254～278、及び Day 294 から投与継続中であった。
- 用量 100 mg/日（1 回限り）が Day 245、253（両日とも脚の腫脹）及び Day 293（貧血及び敗血症）であった。
- 中断日は Day 84～99（脚の蜂巣炎、足の過角化、左腋窩性胸痛及び頚静脈圧上昇）、Day 241～244（脚の腫脹）、Day 246～252（脚の腫脹）及び Day 279～292（貧血及び敗血症）であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～83、Day 100～240、Day 245、Day 254～278、及び Day 294 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 84～99（脚の蜂巣炎、足の過角化、左腋窩性胸痛及び頚静脈圧上昇）、Day 241～244（脚の腫脹）、Day 246～253（脚の腫脹）及び Day 279～293（貧血及び敗血症）であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、蜂巣炎及び過角化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、蜂巣炎及び過角化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、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、腋窩痛、皮膚潰瘍、末梢性浮腫、頚静脈圧上昇、貧血及び敗血症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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2145（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018564A
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）
治験薬の投与中止及び治験中止：	被験者又は代理人による決定、追跡調査不能[a]

[a] 被験者は、データカットオフ後にクリニックを受診したため、今後は、追跡調査不能例とみなさない。

患者背景
骨、腹部／腹壁及び右腰筋に転移した表在拡大型黒色腫第 4 期を有する 59 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、頻呼吸、疲労、心房細動（既往）、右肺全摘除（既往）、ヘパリン起因性血小板減少症候群（既往）及び呼吸窮迫（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、フェンタニル経皮吸収パッチ、オキシコドン、アセトアミノフェン、クロナゼパム、docusate＋センナ合剤、マクロゴール、pantoprazole、エスシタロプラム、ラニチジン、マグネシウム、ナトリウムバルプロ酸、ブロムヘキシン及びデキサメタゾンであった。
LVEF 低下の発現時の併用薬は、オキシコドン、アセトアミノフェン、docusate＋センナ合剤、マクロゴール、pantoprazole、エスシタロプラム、ナトリウムバルプロ酸、デキサメタゾン、ブロムヘキシン、ロラゼパム及びモルヒネであった。
治験薬の投与中止及び治験中止時の併用薬は、docusate＋センナ合剤、マクロゴール、pantoprazole、アセトアミノフェン、ブロムヘキシン、エスシタロプラム、ロラゼパム、temazepam、pholcodine 及びオランザピンであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーング：治験責任医師は、ECG は正常であるとした。
Day 26：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 82：治験責任医師は、ECG は正常であるとした。
Day 96 から Day 169 まで：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	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見
スクリーニング	68%	正常
Day 26	71%	正常
Day 82	54%	異常、臨床的に意義はない
Day 92	63%	--
Day 96	59%	異常、臨床的に意義はない
Day 112	63%	正常
Day 138	60%	正常
Day 173	68%	異常、臨床的に意義はない

有害事象の記述：駆出率減少
2013 年 1 月 29 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 82 日後、心エコー定期検査を実施したところ、ベースライン（68%）と比べてグレード 2 の LVEF 低下（54%）が認められ、SAE であると判断した。同日の ECG は正常であった。検査結果は、グレード 2 の貧血（ヘモグロビン 99 g/L；NR：125～170 g/L）及びグレード 1 の血小板増加（558 Gi/L；NR：140～400 Gi/L）であった。被験者に症状は見られなかった。Day 85、LVEF 低下のため、Dabrafenib 及びプラセボの投与を中断した。Day 92 の心エコー再検査で LVEF は 63%であったが、4 日後（Day 96）の心エコー再検査で LVEF は 59%であり、同日、事象は回復と報告された。Day 98、Dabrafenib 及びプラセボの用量を減量して投与を再開した（それぞれ 200 mg/日及び 1.5 mg/日）。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及びプラセボ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：治験薬の投与中止及び治験中止
治験期間中、治験責任医師が dabrafenib 及びプラセボに関連すると判断した以下の有害事象が発現した。グレード 1 の左下肢ニューロパチー［2012 年 11 月（日付不明）から継続］、グレード 1 の皮膚乾燥［2013 年 1 月（日付不明）から継続］、グレード 1 の嘔吐（Day 2）、グレード 2 の疲労（Day 2～68）、グレード 2 の食欲不振（Day 5～56）、グレード 1 の下痢（Day 29～31）、グレード 3 の食欲不振（Day 57 から継続）及びグレード 2 の LVEF 低下（Day 82～96）。
2013 年 6 月 20 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 224 日後の投与後、被験者は、、自分の意志で治験薬の投与を中止した。躁病が 1 回発現し、被験者は治験薬の服用を中止し、これ以後の連絡及び追跡調査を拒否した。同日、追跡調査不能例であると判断した。治験薬の投与中止及び治験中止時に未回復であった有害事象は、グレード 1 の左下肢ニューロパチー、グレード 1 の息切れ、グレード 1 の皮膚乾燥、グレード 3 の食欲不振、グレード 1 の軽度の右背下部の異形成母斑、グレード 1 の不眠症、グレード 1 の貧血、グレード 1 の鼻出血、グレード 1 の喀血、グレード 1 の尾骨の赤み、グレード 1 の体重減少、グレード 1 の談話心迫及びグレード 3 の躁病であった。

被験者の状態
被験者は、2012 年 11 月 9 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～32、Day 37～44 及び Day 48～55 であった。
- 用量 200 mg/日が Day 68～84 及び Day 98～224 であった。
- 中断日は Day 33～36、Day 45～47 及び Day 56～67（疲労）、並びに Day 85～97（LVEF 低下）であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～55 及び Day 69～84 であった。

- 用量 1.5 mg/日が Day 98～224 であった。
- 中断日は Day 56～68（疲労）及び Day 85～97（LVEF 低下）であった。

Day 224、被験者の決断に従って治験薬の投与を中止した。同日、被験者は、追跡調査不能と判断した。

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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2146（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019208A, Z0019208B, Z0019208D
SAE-基本語（グレード）：	基底細胞癌（グレード 3）、胸痛（グレード 2）、基底細胞癌（グレード 1）
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）、基底細胞癌（グレード 1）

患者背景
胸壁、皮下組織及び筋に転移した悪性黒色腫第 4 期を有する 65 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、狭心症（既往）、糖尿病、高血圧、高脂血症、脳卒中（既往）、基底細胞癌（左頚部）（既往）、過角化、冠血管アテローム、貧血及び胃逆流であった。2012 年 11 月 23 日、左頚部の基底細胞癌の切除を実施した。

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、プロプラノロール、アセチルサリチル酸、カンデサルタン、グリベンクラミド、メトホルミン、鉄剤及びエソメプラゾールであった。
基底細胞癌（2 回）及び胸痛発現時の併用薬には、ベースラインの併用薬に加え、アセトアミノフェンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーングから Day 85 まで：ECG 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。

Day 59：身体的診察で基底細胞癌が確認された。
Day 134：胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなく、ECG で洞調律を確認した。
Day 169：ECG は正常であった。
Day 225：身体的診察で基底細胞癌が確認された。

心エコー	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見
スクリーニング	58%	正常
Day 22	60%	異常、臨床的に意義はない
Day 78	58%	異常、臨床的に意義はない
Day 169	55%	正常
Day 252	62%	正常

	C－反応性蛋白（NR：0～3 mg/L）	ヘモグロビン（NR：125～170 g/L）	トロポニン T（NR：非提示）
スクリーニング	--	123	--
Day 22	--	114	--
Day 55	--	104	--
Day 85	--	102	--
Day 112	--	101	--
Day 134	38	101（NR：115～165 g/L）	15 ng/L
Day 141	--	101	--
Day 167	--	111	--
Day 197	--	101	--
Day 225	--	105	--
Day 251	--	107	--
Day 284	--	--	11 ng/L

有害事象の記述：基底細胞癌（1 回目）
2013 年 1 月 25 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 59 日後、右鎖骨全体の皮膚に臨床的に意義のあるグレード 3 の基底細胞癌が認められた。皮膚科医は、液体窒素で治療し、切除は不要であった。治験薬の投与は継続した。同日（Day 59）、基底細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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：胸痛
2013 年 4 月 10 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 134 日後、被験者は、グレード 2 の中心部胸痛のため入院した。これに先立つ同日、内視鏡検査を実施した。昼食後、胸痛が

発現し、救急科を受診した。当初の検査結果は、C－反応性蛋白 38 mg/L（NR：0～3 mg/L）、ヘモグロビン 101 g/L（NR：115～165 g/L）、トロポニン T 15 ng/L（NR：非提示）であった。同日、事象のため治験薬の投与を中断した。モルヒネの投与後、疼痛は改善し、ニトログリセリンも舌下投与した。Day 135、中心部胸痛は回復と報告され、同日、被験者は退院した。Day 136、Dabrafenib 及びプラセボの投与を再開した。

治験責任医師は、中心部胸痛が dabrafenib 又はプラセボにより生じた可能性は合理的にないと判断した。胸痛の原因は不明であったが、Day 134 の朝に実施した内視鏡検査手技との関連を否定できないと判断した。

有害事象の記述：基底細胞癌（2 回目）
2013 年 7 月 10 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 225 日後、左上背部に臨床的に意義のあるグレード 1 の基底細胞癌が認められた。液体窒素を用いた冷凍凝固法により基底細胞癌を摘除すると、同日（Day 225）、事象は回復と報告された。治験薬の投与は継続した。

治験責任医師は、基底細胞癌が dabrafenib 又はプラセボ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、2012 年 11 月 28 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～10、Day 15～133、Day 136～189、及び Day 192 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日（1 回限り）が Day 190（医療処置）であった。
- 中断日は Day 11～14（悪寒、発熱及び脱水）、Day 134～135（胸痛）及び Day 191（医療処置）であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～10、Day 15～133、Day 136～190、及び Day 192 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 11～14（悪寒、発熱及び脱水）、Day 134～135（胸痛）及び Day 191（医療処置）であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

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、胸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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2147（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018319A
SAE-基本語（グレード）：	腹痛（グレード 1）、ヘモグロビン減少（グレード 3）、低血圧（グレード 1）、直腸出血（グレード 3）

患者背景
皮下組織、リンパ節転移及び内側腓腹筋の筋肉内病変を伴う皮膚悪性黒色腫第 4 期を有する 55 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、日光性角化症（耳及び手）、狭心症（既往）、高血圧、高脂血症、COPD、喘息、便秘、軽度の息切れ及び憩室炎であった。心臓ステント装着者であった。

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、ロスバスタチン、アセチルサリチル酸、アムロジピン及びペリンドプリル＋インダパミド合剤であった。
直腸出血及び腹痛発現時には、ベースラインの併用薬に加え、アセトアミノフェンも服用していた。
低血圧及び直腸出血によるヘモグロビン低値の発現時の併用薬は、ロスバスタチン、アセトアミノフェン、モルヒネ、オキシコドン及びメトクロプラミドであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 151：大腸内視鏡検査で憩室炎が認められた。

	ヘモグロビン（NR：127～181 g/L）	血小板（NR：140～400 Gi/L）
スクリーニング	150	258
Day 25	160	248
Day 34	94（NR：130～180 g/L）	--
Day 35	87（NR：130～180 g/L）	--
Day 52	129	339

有害事象の記述

2013 年 1 月 10 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 33 日後、被験者は、グレード 3 の直腸出血及びグレード 1 の腹痛のため入院した。同日夜、救急処置室を受診し、翌日の朝（Day 34）、直腸出血、腹痛、グレード 1 の低血圧（血圧非提示）及び直腸出血（94 g/L；NR：130～180 g/L）によるグレード 3 のヘモグロビン低値のため入院した。同日、直腸出血のため、治験薬の投与を中断した。Day 35 のヘモグロビンは 87 g/L（NR：130～180 g/L）であった。治療は、5 単位の濃厚赤血球、アセトアミノフェン、モルヒネ、オキシコドン及びメトクロプラミドであった。Day 35、Trametinib の投与を再開したが、dabrafenib の投与中断は継続した。Day 36、直腸出血によるヘモグロビン低値は回復と報告された。Day 37、直腸出血、腹痛及び低血圧は回復と報告された。Day 37、Dabrafenib の投与を再開し、同日、被験者は退院した。Day 39、直腸出血のため Trametinib の投与を再度中断し、Day 63 及び 65 にも、それぞれ下痢及び悪寒のため投与を中断し、Day 72、投与を再開した。Day 151 に実施した大腸内視鏡検査では憩室炎のみを確認した。

治験責任医師は、腹痛が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断したが、直腸出血、低血圧及び直腸出血によるヘモグロビン低値が dabrafenib 又は trametinib により生じた可能性は合理的にないと判断した。直腸出血の原因は不明であった。

被験者の状態
被験者は、2012 年 12 月 9 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～33、Day 37～69、Day 72～110, 114、Day 123～165、Day 170～247、及び Day 249 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日が Day 111（間欠性悪寒）及び Day 248（被験者の服薬不遵守）であった。
- 中断日は Day 34～36（直腸出血）、Day 70～71（下痢及び悪寒）、Day 111～113（間欠性悪寒）、Day 115～122（間欠性悪寒及び間欠性発熱）及び Day 166～169（疲労及び頭痛）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～33、Day 35～38、Day 72～111、Day 114、Day 123～165、及び Day 170 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 34（直腸出血）、Day 39～71（直腸出血、下痢及び悪寒）、Day 112～113（間欠性悪寒）、Day 115～122（間欠性悪寒及び間欠性発熱）及び Day 166～169（疲労及び頭痛）であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、腹痛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、腹痛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、腹痛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、ヘモグロビン減少、低血圧及び直腸出血とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	2148（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0020395A
SAE-基本語（グレード）：	乳頭様甲状腺癌（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	乳頭様甲状腺癌（グレード 2）

患者背景

右副腎に転移した遠隔転移を伴う黒色腫第 4 期を有する 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、高血圧（既往）、日光性角化症（手及び耳、既往）及び肥満であった。試験対象疾患（皮膚黒色腫）に対する化学療法、免疫療法、ホルモン療法又は生物学的療法による治療歴はなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースラインにおける併用薬は、テルミサルタン＋ヒドロクロロチアジド合剤であった。
乳頭様甲状腺癌の発現時の併用薬はなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 182：左片側甲状腺切除による組織学的検査の結果、癌であることを確認した。左片側甲状腺切片の甲状腺組織には結節が含まれ、その浸潤辺縁部には小さな濾胞が見られ、細長い部分も散見された。濾胞にはコロイドが密に含まれ、濾胞細胞で覆われ、そこには拡大した核膜、核溝が散見され、偽封入体も含まれていた。核の間隔は不整で、核の緻密化も観察された。間質は硬化し、過形成性膠原線維帯が密に存在していた。結節辺縁に浸潤が見られた。甲状腺外の未分化領域の拡大は見られなかった。異型濾胞は、0.1 mm 近くまで後縁に迫っていた。リンパ／血管への浸潤は見られなかった。副甲状腺又はリンパ節は存在しなかった。左片側甲状腺病変は解釈が困難であった。治験責任医師は、全体的な組織学的特徴から、乳頭様腺癌（濾胞型）の診断条件を満たしていると考えた。1 名の同僚が賛成したが、他の同僚は不確実ながら悪性の可能性がある境界病変の診断を支持した。

免疫組織化学検査の結果、ケラチン 19 は病変で強陽性、外側は断片的に弱陽性、HMDE は病変で弱陽性、外側は陰性、S100 は局所陽性、HMB45 陽性、MelanA 陽性、MITF 陽性及びシナプトフィジン陰性であった。腫瘍は、BRAF V600E 変異陽性であった。
右甲状腺峡部切片の甲状腺組織に濾胞結節が認められた。副甲状腺又はリンパ節は見られなかった。悪性腫瘍の所見は確認されなかった。
右副腎腫瘍切片の副腎には有糸分裂像が多い（最大 19/mm^2）多形類上皮及び紡錘細胞を含む悪性黒色腫が沈着していた。病巣壊死が確認できた。甲状腺外の拡大は見られず、切除辺縁部に腫瘍はないように見受けられた。微細顆粒状の褐色の細胞質色素を含む腫瘍細胞も散見された。さらに、被膜下肝臓の薄片が付着し、斑状の正弦波拡張及び軽度の微小血管脂肪症（グレード 1、細胞の約 5%）が認められた。

有害事象の記述
Day 168、手術及び発熱のため、治験薬の投与を中断した。2013 年 6 月 18 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 182 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の乳頭様甲状腺癌が認められた。同日、右副腎摘除及び左片側甲状腺切除を実施した。組織学的検査結果から、左片側甲状腺の癌、右甲状腺峡部の濾胞結節及び右副腎に転移した遠隔転移を伴う黒色腫を確認した（上記の病理検査結果参照）。手術時の投薬は、オンダンセトロン静注用、メトクロプラミド静注用、オキシコドン静注用、セファゾリン静注用、エノキサパリン皮下注、ドロペリドール静注用、pantoprazole、プロクロルペラジン静注用及びコデインであった。手術により癌を完全に摘除した。追加治療は実施しなかった。RAS 変異の検査は実施しなかった。同日、乳頭様甲状腺癌は回復と報告された。

治験責任医師は、乳頭様甲状腺癌が dabrafenib 及び trametinib 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、2012 年 12 月 19 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～164、Day 199～209、Day 215、Day 219～221、Day 223～225、Day 227～234、及び Day 236 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日が Day 165（悪心、嘔吐、頭痛及び発汗）、Day 167（悪心、嘔吐、頭痛、発汗及び発熱）並びに Day 214、222、226 及び 235（被験者の服薬不遵守）であった。
- 服薬ミス／中断日は Day 166（悪心、嘔吐、頭痛、発汗及び発熱）、Day 168～198（発熱及び手術）、Day 210～213（被験者の服薬不遵守）及び Day 216～218（悪寒及び間欠性発汗）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～165、Day 167、Day 200～209、Day 214～215、及び Day 219 から投与継続中であった。

- 中断日は Day 166（悪心、嘔吐、頭痛、発汗及び発熱）、Day 168～199（発熱及び手術）、Day 210～213（間欠性嘔吐）及び Day 216～218（悪寒及び間欠性発汗）であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、乳頭様甲状腺癌とトラメチニブ及び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、乳頭様甲状腺癌とトラメチニブ及びダブラフェニブの因果関係はないと考える。

治験実施計画書番号：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3052（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0020966A
SAE-基本語（グレード）：	腎炎（グレード 3）

患者背景
肺及びリンパ節に転移した表在拡大型黒色腫第 4 期を有する 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、レボチロキシンであった。
腎炎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、サンザシ、エチレフリン及びアセトアミノフェンがあった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 239：腹部超音波検査で腎及び実質は正常、水腎症はなく、腹部に転移はなかった。尿試験紙の結果は陰性であった。尿沈渣顕微鏡検査では、赤血球 0～2、白血球 0～1 であった。
Day 242：腎生検で肉芽腫性炎症が検出された。電子顕微鏡的検査で生検試料を検討したところ、腎組織の半薄切片に最大 5 つの糸球体が認められ、ごくわずかながらメサンギウム細胞及び基質の増殖が観察された。糸球体毛細血管内／外に増殖は観察されなかった。免疫複合体性糸球体腎炎の所見は得られなかった。類上皮斑を伴う腎皮質間質肉芽腫性腎炎であると結論づけた。

	BUN（NR：4.3～16.4 mmol/L）	クレアチニン（NR：44～71 µmol/L）	クレアチニン・クリアランス（NR：75～115 mL/min）
スクリーニング	3.7（NR：1.4～8.6 mmol/L）	77（NR：31～101 µmol/L）	--
Day 201	4.7（NR：1.4～8.6 mmol/L）	83（NR：31～101 µmol/L）	--
Day 210	22.8	124	--
Day 229	9.9（NR：1.4～8.6 mmol/L）	182（NR：31～101 µmol/L）	34
Day 232	--	150	--
Day 237	--	186	--
Day 239	14.3	177	--
Day 242	--	203	--

有害事象の記述

Day 233、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。 2013 年 8 月 9 日（Day 239）、dabrafenib 及び trametinib の最終投与から 8 日後、被験者は、グレード 3 の腎炎のため入院した。腹部超音波検査で腎及び実質は正常、水腎症はなく、腹部に転移はなかった。関連する検査値は、BUN 14.3 mmol/L（NR：4.3～16.4 mmol/L）及びクレアチニン 177 µmol/L（NR：44～71 µmol/L）であった。尿試験紙の結果は陰性であった。尿沈渣顕微鏡検査では、赤血球 0～2、白血球 0～1 であった。Day 242 の腎生検の結果、肉芽腫性炎症が検出された。電子顕微鏡的検査で生検試料を検討したところ、腎組織の半薄切片に最大 5 つの糸球体が認められ、ごくわずかながらメサンギウム細胞及び基質の増殖が観察された。糸球体毛細血管内／外に増殖は観察されなかった。免疫複合体性糸球体腎炎の所見は得られなかった。類上皮斑を伴う腎皮質間質肉芽腫性腎炎であると結論づけた。好酸球過敏症、発熱又は微小血管症の所見は確認されなかった。サルコイドーシスは鑑別診断から除外した。投薬治療は、コルチゾンであった。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、腎炎は未回復であった。

治験責任医師は、腎炎が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。腎炎は、併用薬のアセトアミノフェンによる可能性も考えられた。

被験者の状態

被験者は、2012 年 12 月 14 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～232 であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～232 であった。。

Day 233、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験の生存者追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師は、腎炎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、腎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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3072（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018487A
SAE-基本語（グレード）：	駆出率減少（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）：	駆出率減少（グレード 2）[a]
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）
死因：	試験対象疾患

[a] プラセボの投与のみを中止した。

患者背景

右肺、肝、左腎、骨（第 6 肋骨右腹側外側）及びリンパ節（左腹側腋窩）に転移した悪性黒色腫第 4 期を有する 75 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、狭心症、グレード 1 の心房細動及び心筋梗塞（既往）であった。スクリーング時の血圧は 120/70 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 LVEF 低下の発現時の併用薬は、アセチルサリチル酸、ラミプリル、デキサメタゾン、etoricoxib、ジメンヒドリナート、アミトリプチリン、ダルテパリン、フィナステリド、レボチロキシン、マクロゴール、ハロペリドール、メトクロプラミド、hydromorphone 及び pantoprazole であった。Etoricoxib の投与は、プラセボ投与中止前に中止した。

死亡時の併用薬は、アセチルサリチル酸、ラミプリル、デキサメタゾン、フィナステリド、レボチロキシン、マクロゴール、カリウム、hydromorphone、metamizole、アミトリプチリン及びメトクロプラミドであった。

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 194 まで：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。
死亡の 2 週間前までに治験実施計画書で定める検査結果は測定されていなかった。

心エコー	LVEF（正常値範囲下限：55%）	所見
スクリーニング	75%	正常
Day 29	50%	異常、臨床的に意義がある
Day 54	55%	異常、臨床的に意義はない
Day 71	56%	異常、臨床的に意義はない
Day 82	53%	異常、臨床的に意義はない
Day 174	55%	異常、臨床的に意義はない
Day 194	50%	異常、臨床的に意義はない

有害事象の記述：駆出率減少
2013 年 1 月 3 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 29 日後、心エコー定期検査を実施したところ、ベースライン（75%）と比べて臨床的に意義のあるグレード 2 の LVEF 低下（50%）が認められた。同日の 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。血圧は 130/80 mmHg であった。被験者に症状は見られなかった。Day 50、LVEF 低下のため、Dabrafenib の投与を中断し、プラセボの投与を中止した。Day 58、Dabrafenib の投与を再開した。LVEF 低下は未回復であった。

治験責任医師は、LVEF 低下が dabrafenib 及びプラセボ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：試験対象疾患による死亡
Day 215 の投与後、疾患進行のため、Dabrafenib の投与を中止した。2013 年 7 月 12 日（Day 219）、dabrafenib の最終投与から 5 日後及びプラセボの最終投与から 171 日後、被験者は、試験対象疾患のため死亡した。死亡時に未回復であった有害事象は、グレード 2 の LVEF 低下、グレード 1 の肋骨痛、グレード 1 の関節痛、グレード 1 の過角化、グレード 1 の異形成母斑、グレード 1 の日光性角化症及びグレード 1 の全身疼痛であった。

被験者の状態
被験者は、2012 年 12 月 6 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～49 及び Day 58～215 であった。
- 中断日は（LVEF 低下）Day 50～57 であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～49 であった。。

Day 50、LVEF 低下のため、プラセボの投与を中止した。Day 216、疾患進行のため、Dabrafenib の投与を中止した。Day 219、dabrafenib の最終投与から 5 日後及びプラセボの最終投与から 171 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、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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3105（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018827A
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）

患者背景
右肺及びリンパ節に転移した悪性黒色腫第 4 期を有する 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、白衣性高血圧であった。

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。
発熱及び悪寒の発現時の併用薬は、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
Day 68：検査結果（NR：非提示）は、白血球数 4.8 Gi/L、好中球 4.0 Gi/L、C－反応性蛋白 147 mg/L であった。

有害事象の記述
2013 年 2 月 24 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 67 日後、グレード 3 の発熱及び悪寒（41.1℃）が発現した。Day 68、被験者は入院した。検査結果（NR：非提示）は、白血球数 4.8 Gi/L、好中球 4.0 Gi/L、C－反応性蛋白 147 mg/L であった。Day 69、発熱及び悪寒のため、Dabrafenib の投与を中断したが、プラセボの投与は継続した。タゾバクタムナトリ

ウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤及びアセトアミノフェンの投与を実施した。感染源は確認されなかった。Day 72、発熱及び悪寒は後遺症を残して回復と報告された。Day 74、Dabrafenib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が dabrafenib 及びプラセボ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、2012 年 12 月 20 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～68 及び Day 74～113 であった。
- 中断日（発熱及び悪寒）は Day 69～73 であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～113 であった。

Day 114、疾患進行のため、Dabrafenib 及びプラセボの投与を中止した。Day 117～180、被験者は、ipilimumab による抗癌療法を新たに実施した。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験の生存者追跡調査を継続中であった。

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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3158（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018614A
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）

患者背景
右肺に転移した表在拡大型黒色腫第 4 期を有する 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、貧血及び食道炎であった。

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、ランソプラゾール、アセトアミノフェン、コデイン及びイブプロフェン（腫瘍疼痛）であった。

イブプロフェンは、発熱発現前に投与を中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 28：血液培養は陰性であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	リンパ球（NR：0.8～3 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	13.1	2.3	9.58
Day 28	10.4（NR：4～11 Gi/L）	0.4（NR：1～4 Gi/L）	9.4（NR：2～7.5 Gi/L）
Day 29	5.5	0.7	--
Day 30	6.1	1.3	3.97
Day 36	8.4	2.5	4.94
Day 57	7.9	1.5	5.34
Day 85	5.7	1.2	3.77
Day 113	6.0	1.5	3.75

有害事象の記述
Day 26、グレード 1 の頭痛並びにグレード 1 の関節痛及び筋肉痛が発現した。2013 年 2 月 3 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 27 日後、被験者は、グレード 3 の発熱（39.2℃）のため入院した。同日、グレード 1 の食欲不振も発現した。翌日（Day 28）、グレード 1 の嘔吐、グレード 2 の低血圧（95/40 mmHg）及びグレード 3 のリンパ球減少症（リンパ球 0.4 Gi/L；NR：1～4 Gi/L）が発現した。その他の検査結果は、白血球数正常（10.4 Gi/L；NR：4～11 Gi/L）及び総好中球増加（9.4 Gi/L；NR：2～7.5 Gi/L）であった。血液培養は陰性であった。Day 29、発熱、低血圧及びリンパ球減少症のため、Dabrafenib の投与を中断したが、プラセボの投与は継続した。イブプロフェン、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注配合剤、ゲンタマイシン静注用、オンダンセトロン静注用の投与を実施し、静脈内水分補給を実施した。Day 29、発熱は回復と報告された。Day 36、Dabrafenib の用量を 200 mg/日に減量して投与を再開し、Day 65、300 mg/日に増量した。これ以上の発熱の報告はなし。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボ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、2013 年 1 月 8 日（Day 1）、dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～28、及び Day 65 から投与継続中であった；

- 用量 200 mg/日（発熱、低血圧及びリンパ球減少症による減量）が Day 36～64 であった。
- 中断日（発熱、低血圧及びリンパ球減少症）は Day 29～35 であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1 から投与継続中であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3594（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018148A
SAE-基本語（グレード）：	高窒素血症（グレード 2）、低血圧（グレード 3）、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）

患者背景

リンパ節及び両肺に転移した結節性黒色腫第 4 期を有する 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、グレード 1 の高血圧、高脂血症、脳卒中（既往）及びホジキンリンパ腫（既往）であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン並びに発熱、低血圧及び高窒素血症発現時の併用薬は、カンデサルタン＋ヒドロクロロチアジド合剤、メトプロロール及びアセチルサリチル酸であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 39：血液及び尿培養は陰性であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（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	4.0	2.14	--
Day 28	5.4	2.67	--

Day 39	6.2（NR：4.5～11.0 Gi/L）	5（NR：1.5～6.6 Gi/L）	189
Day 41	2.3	1.03（NR：非提示）	43.1（NR：0～7 mg/L）
Day 45	5.8（NR：4.5～11.0 Gi/L）	3.3（NR：1.5～6.6 Gi/L）	3.3
Day 56	4.2	1.87	--

	BUN（NR：1.4～10.4 mmol/L）	クレアチニン（NR：40～137 µmol/L）
スクリーニング	7.5	82
Day 28	6.7	85
Day 39	107 mg/dL（NR：13～43 mg/dL）	2.4 mg/dL（NR：0.7～1.3 mg/dL）
Day 41	60.8 mg/dL（NR：18～50 mg/dL）	1.1（NR：0.7～1.3 mg/dL）
Day 45	12.9（NR：4.6～15.4 mmol/L）	79.6（NR：61.9～114.9 µmol/L）
Day 56	12	103

有害事象の記述

2012 年 12 月 19 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 37 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（最高 39.3℃に上昇）が発現した。Day 39、被験者はクリニックを受診した。その時点で無熱であったが、低血圧（60/40 mmHg；グレード 3、臨床的に意義がある）であった。同日の朝、被験者は降圧薬を服用していた。検査でその他の意義のある所見は得られなかった。Day 38、発熱は回復と報告された。外来で静脈内水分補給を実施した後、Day 39、被験者は、発熱及び低血圧のため入院した。入院時の検査結果により、臨床的に意義のあるグレード 2 の腎前性尿毒症［BUN 107 mg/dL（NR：17～49 mg/dL）；クレアチニン 2.4 mg/dL（NR：0.7～1.3 mg/dL）］が確認されたが、これは低血圧と関係があるとされた。その他の結果は、白血球数正常（6.2 Gi/L；NR：4.5～11.0 Gi/L）及び C－反応性蛋白増加（189 mg/L；NR：0～5 mg/L）であった。血液及び尿培養陰性であった。Day 40、低血圧及び発熱のため、Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。静脈内補液を追加的に実施し、アセトアミノフェン、メフェナム酸及び nimesulide の投与を実施した。シプロフロキサシン静注用の予防投与を実施し、フィルグラスチムの投与も実施した。Day 40、低血圧は回復と報告され、翌日（Day 41）、腎前性尿毒症［BUN 60.8（NR：18～50 mg/dL）；クレアチニン 1.1 mg/dL（NR：0.7～1.3 mg/dL）］は回復と報告された。Day 42、被験者は退院し、シプロフロキサシン内服薬を 6 日間継続した。Day 47、Dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、発熱及び低血圧が dabrafenib 及び trametinib により生じた可能性は合理的であると判断した。腎前性尿毒症は両治験薬に関連するものではなく、低血圧による可能性が考えられた。

被験者の状態
被験者は、2012 年 11 月 13 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～39、Day 47～75、Day 77～108、Day 112～136、Day 143～145 であった。
- 用量 200 mg/日（発熱による減量）が Day 151～170 であった。
- 用量 150 mg/日（発熱による減量）が Day 179～220 であった。
- 用量 100 mg/日が Day 176 であった。
- 中断日は Day 40～46（発熱及び低血圧）及び Day 76、Day 109～111、Day 137～142、Day 146～150、Day 171～175 並びに Day 177～178（すべて発熱）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～39、Day 47～70 及び Day 72～220 であった。
- 中断日は Day 40～46（発熱及び低血圧）及び Day 71（発熱）であった。

Day 221、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 228～249、ダカルバジンによる抗癌療法を新たに実施し、Day 270～382、ipilimumab による治療も実施した。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験の生存者追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び低血圧とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。
治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、高窒素血症とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3597（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018628A
SAE-基本語（グレード）：	低血圧（グレード 2）、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）

患者背景
リンパ節（右外腸骨血管、右鼠径部、右総腸骨血管前方）及び右大腿筋（内面、上部 3 分の 1）に転移した類上皮細胞型黒色腫第 4 期を有する 78 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、グレード 2 の高血圧及び食道炎であった。

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発熱及び低血圧の発現時の併用薬は、グリメピリド、クロピドグレル、オメプラゾール、アムロジピン＋バルサルタン合剤及びデュタステリド＋タムスロシン合剤であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 56：血液及び尿培養は陰性であった。ヘモグロビンは 86 g/L（NR：135～180 g/L）であった。
Day 57：C－反応性蛋白は 54.5 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	9.6	6.85
Day 28	7.8	4.24
Day 56	7.0	5.86
Day 63	7.7	4.74

有害事象の記述
Day 38～39 及び Day 49、グレード 2 の発熱（体温は非提示）が発現した。2013 年 2 月 3 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 55 日後、グレード 1 の発熱（38℃）が発現した。翌日（Day 56）、治験の予定来院のためクリニックを受診した。疲労を訴え、自力で起立歩行することが困難であることが判明した。低血圧（血圧 100/60 mmHg；グレード 2）及び発熱（38.8℃）が認められ、その後、臨床的に意義のある発熱及び低血圧のため入院した。同日、非重篤なグレード 2 の高血糖及びグレード 2 の貧血（ヘモグロビン 86 g/L；NR：135～180 g/L）も発現した。血液及び尿培養は陰性であり、白血球数及び総好中球は WNL であった。同日、低血圧及び発熱のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。静脈内水分補給及びデキストロース＋インスリン静注投与後、Day 56 の終わりまでに正常血圧となった。同日、低血圧及び発熱は回復と報告された。同日、Dabrafenib の投与は中止した。Day 57 の検査結果は、C－反応性蛋白 54.5 mg/L（NR：0～5 mg/L）であった。無熱状態であり、この他に感染の徴候又は症状はなかった。Day 58、Trametinib の投与を再開し、Day 63、疾患進行のため投与を中止した。低血圧は未回復であった。

治験責任医師は、発熱及び低血圧が dabrafenib 及び trametinib 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、2012 年 12 月 11 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～37、Day 41～48 及び Day 50～55 であった。
- 中断日は Day 38～40 及び Day 49（発熱）並びに Day 56（発熱及び低血圧）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～55 及び Day 58～62 であった。

Day 56、Dabrafenib の投与を中止し、Day 63、疾患進行のため trametinib の投与を中止した。Day 85、被験者はダカルバジンによる新たな抗癌療法を開始し、Day 179、カルボプラチンによる治療も開始した。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験の生存者追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、発熱及び低血圧とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3628（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018828A, Z0018828B
SAE-基本語（グレード）：	倦怠感（グレード 2）、発熱（グレード 3）、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）、発熱（グレード 3）

患者背景

リンパ節（左鼡径、右腸骨）及び腹部／腹壁に転移した悪性黒色腫第 4 期を有する 58 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、丹毒（既往）及び高コレステロール血症であった。

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、ロスバスタチン、ヒドロクロロチアジド及びカプトプリルであった。

その他、全身倦怠及び発熱の発現時の併用薬は、アセトアミノフェン（PRN、発熱）であった。
発熱（2 回目）発現時の併用薬は、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 51：血液、喀痰及び尿培養陰性であった。検査結果（NR 非提示）は、C－反応性蛋白が 75 mg/L 及びヘモグロビン 71 g/L であった。
Day 57：C－反応性蛋白は 23.3 mg/L（NR：0～2.87 mg/L）。
Day 139：血液及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなかった。
Day 142：検査結果は、C－反応性蛋白が 75 mg/L（NR：0～10 mg/L）、ヘモグロビン 73 g/L（NR：非提示）であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）
スクリーニング	4.93	3.34
Day 28	8.09	6.72
Day 57	7.0	5.42
Day 86	4.66	3.1
Day 113	6.58	4.91
Day 142	4.5（NR：3.5～11 Gi/L）	--
Day 144	5.11	3.67

有害事象の記述：発熱（1 回目）、倦怠感
Day 19～22、非重篤なグレード 2 の発熱（体温は非提示）が発現したため、Day 22～30、dabrafenib の投与を中断した。2013 年 2 月 18 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 49 日後、グレード 2 の全身倦怠が発現した。2 日後（Day 51）、全身健康状態が急激に低下するとともに、グレード 3 の発熱（40.2℃）が発現した。その後同日、被験者は、全身倦怠及び発熱のため入院した。その他のバイタルサインは、血圧 134/65 mmHg 及び心拍数 115 bpm であった。入院時に採取した血液、喀痰及び尿培養は陰性であった。Day 51 の検査結果（NR：非提示）は、C－反応性蛋白 75 mg/L、ヘモグロビン 71 g/L であった。Day 52 の 1 日、全身倦怠及び発熱のため、Dabrafenib の投与を中断したが、プラセボの投与は継続した。静注用及びアモキシシリン内服薬及びアセトアミノフェンの投与を実施した。Day 55、全身倦怠は回復と報告された。Day 57、C－反応性蛋白増加（23.3 mg/L；NR：0～2.87 mg/L）を認め、白血球数及び総好中球は WNL であった。Day 57、発熱は回復と報告された。発熱の原因は未判定であった。

治験責任医師は、全身倦怠及び発熱が dabrafenib 及びプラセボ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（2 回目）

2013 年 5 月 18 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 138 日後、被験者は、グレード 3 の発熱（体温は 40.3℃まで上昇）のため入院した。同日、グレード 2 の悪寒及びグレード 1 の咳嗽も訴えた。Day 139 に実施した血液及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線検査で特筆すべき所見はなかった。Day 139、発熱のため Dabrafenib の投与を中断したが、プラセボの投与は継続した。アモキシシリンの投与を 5 日間実施した。Day 142、発熱は回復と報告された。同日の検査結果は、C－反応性蛋白 75 mg/L（NR：0～10 mg/L）、ヘモグロビン 73 g/L（NR：非提示）及び白血球数 4.5 Gi/L（NR：3.5～11 Gi/L）であった。Day 144、用量を減量して（200 mg/日）Dabrafenib の投与を再開し、同日、プラセボの用量も 1.5 mg/日に減量した。Day 155、プラセボの用量を 2 mg/日に漸増した。
Day 184 及び 185、非重篤なグレード 1 の発熱（体温は非提示）が発現した。Day 184、アセトアミノフェンの投与を開始した。Day 185 の 1 日、発熱のため dabrafenib の投与を中断した。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及びプラセボ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、2013 年 1 月 1 日（Day 1）、dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 31～51 及び 53～138 であった。
- 用量 200 mg/日（発熱による減量）が Day 144～184、及び Day 186 から投与継続中であった。
- 用量 150 mg/日が Day 1～21（被験者の誤解）であった。
- 中断日は Day 22～30（発熱）、Day 52（全身倦怠及び発熱）、Day 139～143（発熱及び咳嗽）及び Day 185（発熱）であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～143、及び Day 155 から投与継続中であった。
- 用量 1.5 mg/日（発熱による減量）が Day 144～154 であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、倦怠感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、倦怠感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、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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3629（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、trametinib を 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019575A, Z0019575B
SAE-基本語（グレード）：	発熱（グレード 3）、ブドウ球菌性敗血症（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）

患者背景
両肺及びリンパ節（右鎖骨下及び右腋窩）に転移した結節性黒色腫第 4 期を有する 69 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、高血圧、拡張機能障害、喘息性気管支炎、咳嗽、右人工股関節（既往）、胆石、血便及び胃痛であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱の発現時の併用薬は、バルサルタン、アセトアミノフェン、コデイン、オメプラゾール及び albuterol であった。
ブドウ球菌性敗血症の発現時の併用薬は、バルサルタン、アセトアミノフェン、オメプラゾール、マグネシウム及び prednisone であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 115：胸部 X 線検査で、肺炎は確認されなかった。
Day 116：血液、便及び尿培養は陰性であった。
Day 156：スタフィロコッカス - ホミニス血液培養は陽性であった。
Day 157：血液及び尿培養は陰性であった。MRI で脳転移は確認されなかった。
Day 159：血液培養は陰性であった。

	白血球数（NR：3.8～10.7 Gi/L）	総好中球（NR：1.96～7.23 Gi/L）	血小板数（NR：130～394 Gi/L）
スクリーニング	6.4	4.48	358
Day 28	4.5	2.37	260
Day 56	6.3	3.74	274
Day 84	4.2	2	267
Day 112	5.2	3.8	247
Day 115	3.2（NR：4～10.5 Gi/L）	1.4	67（NR：150～400 Gi/L）
Day 144	6.2	4	362

Fay 179	3.62	2.55	251

	BUN（NR：1.4～8.6 mmol/L）	クレアチニン（NR：31～101µmol/L）
スクリーニング	5.7	74
Day 28	6.2	73
Day 56	7	69
Day 84	6.2	75
Day 112	6.8	83
Day 116	--	141（NR：40～95µmol/L）
Day 144	3.8	68

有害事象の記述：発熱
2013 年 4 月 24 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 114 日後、被験者は、発熱（体温は非提示）のため入院した。悪寒も訴えた。Day 115 以降の検査結果は、グレード 1 の血小板減少症（血小板数 67 Gi/L；NR：150～400 Gi/L）、白血球数低値（3.2 Gi/L；NR：4～10.5 Gi/L）及びグレード 1 の好中球減少症（1.4 Gi/L；NR：1.96～7.23 Gi/L）であった。同日の体温は 40.4℃（グレード 3）であった。胸部 X 線検査で、肺炎は確認されなかった。Day 116、発熱のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。同日の体温は 38.4℃であった。同日の血液、便及び尿培養陰性であり、感染巣は確認されなかった。Day 116、シプロフロキサシン静注用、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すると、同日、発熱は回復と報告された。Day 116、マグネシウムの併用投与も開始した。Day 117 の体温は 36.7℃であった。Day 130、Dabrafenib 及び trametinib の用量を減量して投与を再開した（それぞれ 200 mg/日及び 1.5 mg/日）。

治験責任医師は、発熱が dabrafenib 及び trametinib 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：ブドウ球菌性敗血症
Day 155、ブドウ球菌性敗血症のため Dabrafenib 及び trametinib の投与を中断した。2013 年 6 月 5 日、dabrafenib 及び trametinib の初回投与から 156 日後、被験者は、グレード 3 のブドウ球菌性敗血症のため入院した。同日の血液培養でスタフィロコッカス - ホミニス 陽性が検出された。Day 157、血液及び尿培養陰性であった。同日の MRI で脳転移は確認されなかった。Day 158、バンコマイシンの投与を開始し、Day 159、flucloxacillin の投与を開始した。Day 159、血液培養陰性であった。Day 160、ブドウ球菌性敗血症は回復と報告され、同日、被験者は退院した。Day 170、Dabrafenib 及び trametinib の投与を再開した。

治験責任医師は、ブドウ球菌性敗血症が dabrafenib 又は trametinib 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、2013 年 1 月 1 日（Day 1）に dabrafenib 及び trametinib の初回投与を受けた。
dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～115 であった。
- 用量 200 mg/日（発熱による減量）が Day 130～134 であった。
- 用量 150 mg/日（不明の理由による減量）が Day 144～154、Day 170～177、及び Day 185 から投与継続中であった。
- 用量 75 mg/日が Day 178 であり（発熱のため 1 回限りの投与）であった。
- 中断日は Day 116～129（発熱）、Day 135～143（疲労及び発熱）、Day 155～169（ブドウ球菌性敗血症）及び Day 179～184（発熱及び嘔吐）であった。

併用する trametinib の投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～115 であった。
- 用量 1.5 mg/日が Day 130～133（発熱による減量）、Day 144～154、及び Day 170 から投与継続中であった。
- 中断日は Day 116～129（発熱）、Day 134～143（疲労及び発熱）及び Day 155～169（ブドウ球菌性敗血症）であった。

データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、ブドウ球菌性敗血症とトラメチニブ及び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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3684（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0019326A
SAE-基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 1）
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 1）

患者背景
後腹膜に転移した表在拡大型黒色腫第 4 期を有する 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、疼痛及び裂孔ヘルニアであった。

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、pantoprazole、メチルプレドニゾロン、モルヒネ、塩化ナトリウム、ゾレドロン酸、フェンタニル及びオキシコドンであった。
事象発現時の併用薬は、pantoprazole、メチルプレドニゾロン、ゾレドロン酸及びフェンタニルであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 74：病理検査結果により、高分化型ケラトアカントーマ様表皮内有棘細胞癌であることが判明した。。

有害事象の記述
2013 年 2 月 7 日、dabrafenib 及びプラセボの初回投与から 56 日後、右頬部及び右腕に臨床的に意義のあるグレード 1 の皮膚有棘細胞癌があることが認められた。右頬部及び右腕の病変は、同日の皮膚科の検査で認められた。治験薬の投与は継続した。Day 74、右頬部及び右腕の病変を切除した。病理検査結果により、高分化型ケラトアカントーマ様表皮内有棘細胞癌であることが判明した。Day 74、右頬部及び右腕の皮膚有棘細胞癌は回復と報告された。

治験責任医師は、右頬部及び右腕の皮膚有棘細胞癌が dabrafenib 及びプラセボ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、2012 年 12 月 14 日（Day 1）に dabrafenib 及びプラセボの初回投与を受けた。
Dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～172 及び Day 175～224 であった。
- 用量 150 mg/日が Day 173（発熱のため 1 回限りの投与）であった。
- 中断日は Day 174（発熱）であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 1～173 及び Day 175～224 であった。
- 中断日は Day 174 であった（発熱）。

Day 225、疾患進行のため、治験薬の投与を中止した。Day 232、ipilimumab による抗癌療法を新たに開始した。データカットオフの時点で（2013 年 8 月 26 日）、被験者は治験の生存者追跡調査を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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：	MEK115306
被験者番号（用量）：	3689（dabrafenib を 150 mg 1 日 2 回、プラセボを 2 mg/日）
安全性データベース管理番号：	Z0018339A
SAE-基本語（グレード）：	くも膜下出血（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）：	くも膜下出血（グレード 2）
試験の中止：	試験参加同意の撤回

患者背景
リンパ節（左腸骨）及び皮膚（左下肢）に転移した結節性黒色腫第 4 期を有する 78 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、狭心症、不安、脳血管症、甲状腺機能低下症、深部静脈血栓症（既往）、高脂血症（既往）及び高血圧（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、くも膜下出血発現時、治験薬の投与中止及び治験中止時の併用薬は、ビソプロロール、コデイン＋アセトアミノフェン合剤、ランソプラゾール、レボチロキシン、ロラゼパム及びモルヒネであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
スクリーング：血小板数は 168 Gi/L（NR：130～394 Gi/L）であった。
Day 4：血小板数は 4 Gi/L（NR：150～400 Gi/L）であった。
Day 5：脳 CT スキャンで、右前頭部及び島部にくも膜下出血が示された。
Day 33：血小板数は 96 Gi/L（NR：130～394 Gi/L）であった。

有害事象の記述：くも膜下出血
2012 年 12 月 24 日、dabrafenib の初回投与から 4 日後及びプラセボの初回投与から 3 日後、被験者は、グレード 2 のくも膜下出血のため入院した。有害事象発現時、慢性脳血管症であることが認められた。検査結果により、グレード 4 の血小板減少症（血小板数 4 Gi/L；NR：150～400 Gi/L）が示された。Day 5、くも膜下出血のため、治験薬の投与を中止した。濃縮血小板輸血及び prednisone の投与を実施した。Day 5 の脳 CT スキャンで、右前頭部及び島部にくも膜下出血を確認した。Day 6、くも膜下出血は回復と報告された。

治験責任医師は、くも膜下出血が dabrafenib 及びプラセボ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：治験の中止
治験期間中、治験責任医師が dabrafenib 及びプラセボに関連すると判断した以下の有害事象が発現した：グレード 2 の発熱（Day 2～5）及びグレード 4 の血小板減少症及びグレード 2 のくも膜下出血（Day 4～6）。
Day 5、くも膜下出血のため、治験薬の投与を中止した。2013 年 1 月 22 日（Day 33）、dabrafenib 及びプラセボの最終投与から 30 日後、被験者は、試験参加同意を撤回した。治験中止時に継続していた有害事象は、グレード 2 の黄色ブドウ球菌皮膚感染であった。

被験者の状態
被験者は、2012 年 12 月 21 日（Day 1）に dabrafenib の初回投与を受け、Day 2 にプラセボの初回投与を受けた。Dabrafenib の投与期間は、

- 用量 300 mg/日が Day 1～4 であった。

併用するプラセボの投与期間は、

- 用量 2 mg/日が Day 2～4 であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、くも膜下出血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、くも膜下出血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（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
有害事象発現例数	199(95)	203(96)	179(86)	186(88)
一般・全身障害および投与部位の状態	165(79)	147(70)	136(65)	118(56)
発熱	107(51)	59(28)	98(47)	49(23)
疲労	74(35)	74(35)	52(25)	56(27)
悪寒	62(30)	33(16)	57(27)	27(13)
末梢性浮腫	30(14)	10(5)	14(7)	2(<1)
無力症	20(10)	27(13)	15(7)	18(9)
インフルエンザ様疾患	15(7)	5(2)	7(3)	1(<1)
疼痛	10(5)	6(3)	4(2)	1(<1)
胸痛	7(3)	7(3)	1(<1)	2(<1)
局所腫脹	7(3)	4(2)	5(2)	2(<1)
浮腫	6(3)	1(<1)	5(2)	0
全身健康状態低下	4(2)	2(<1)	2(<1)	0
倦怠感	4(2)	4(2)	2(<1)	4(2)
限局性浮腫	3(1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
粘膜の炎症	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
小結節	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
口渇	2(<1)	0	1(<1)	0
嚢胞	1(<1)	2(<1)	0	0
医療機器不具合	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

	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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
顔面浮腫	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
顔面痛	1(<1)	0	0	0
熱感	1(<1)	0	0	0
高熱	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
炎症	1(<1)	1(<1)	0	0
ポリープ	1(<1)	0	0	0
異物感	1(<1)	1(<1)	0	0
温度変化不耐症	1(<1)	0	0	0
血管穿刺部位血腫	1(<1)	0	0	0
乾燥症	1(<1)	7(3)	1(<1)	7(3)
腋窩痛	0	5(2)	0	0
石灰沈着症	0	1(<1)	0	0
体温変動感	0	1(<1)	0	1(<1)
不明確な障害	0	1(<1)	0	1(<1)
易刺激性	0	1(<1)	0	0
粘膜乾燥	0	2(<1)	0	2(<1)
非心臓性胸痛	0	1(<1)	0	0
分泌物分泌	0	1(<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	135(65)	158(75)	111(53)	148(70)
発疹	48(23)	46(22)	44(21)	43(20)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
皮膚乾燥	19(9)	28(13)	16(8)	25(12)
そう痒症	17(8)	26(12)	11(5)	20(9)
ざ瘡様皮膚炎	16(8)	7(3)	14(7)	7(3)
脱毛症	15(7)	55(26)	9(4)	52(25)
多汗症	12(6)	9(4)	10(5)	2(<1)
紅斑	11(5)	13(6)	9(4)	10(5)
寝汗	11(5)	2(<1)	9(4)	1(<1)
斑状丘疹状皮疹	11(5)	8(4)	11(5)	7(3)
湿疹	10(5)	4(2)	5(2)	2(<1)
日光性角化症	8(4)	12(6)	7(3)	11(5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8(4)	39(18)	8(4)	39(18)
過角化	7(3)	68(32)	6(3)	63(30)
斑状皮疹	6(3)	1(<1)	5(2)	1(<1)
蕁麻疹	5(2)	0	3(1)	0
ざ瘡	4(2)	2(<1)	3(1)	2(<1)
光線過敏性反応	4(2)	6(3)	3(1)	5(2)
脂肪織炎	3(1)	0	2(<1)	0
そう痒性皮疹	3(1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
皮膚剥脱	3(1)	4(2)	1(<1)	4(2)
皮膚亀裂	3(1)	0	2(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
皮膚炎	2(<1)	0	1(<1)	0
接触性皮膚炎	2(<1)	0	1(<1)	0
皮脂欠乏性湿疹	2(<1)	3(1)	2(<1)	3(1)
結節性紅斑	2(<1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
斑	2(<1)	0	0	0
皮膚疼痛	2(<1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
掌蹠角皮症	2(<1)	23(11)	1(<1)	21(10)
紫斑	2(<1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
紅斑性皮疹	2(<1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
全身性皮疹	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
丘疹性皮疹	2(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
皮膚潰瘍	2(<1)	2(<1)	0	0
水疱	1(<1)	3(1)	1(<1)	1(<1)
肝斑	1(<1)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1(<1)	1(<1)	0	0
皮膚嚢腫	1(<1)	3(1)	0	2(<1)
剥脱性皮膚炎	1(<1)	0	1(<1)	0
異汗性湿疹	1(<1)	0	0	0
毛包毛包傍角化症	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
特発性滴状色素減少症	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
嵌入爪	1(<1)	0	0	0
毛孔性角化症	1(<1)	7(3)	1(<1)	6(3)
黒子	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
睫毛眉毛脱落症	1(<1)	3(1)	1(<1)	3(1)
稗粒腫	1(<1)	4(2)	1(<1)	4(2)
爪変色	1(<1)	0	1(<1)	0
爪の障害	1(<1)	3(1)	1(<1)	3(1)
爪破損	1(<1)	0	1(<1)	0
色素沈着障害	1(<1)	0	1(<1)	0
脂漏性皮膚炎	1(<1)	0	1(<1)	0
皮膚肥厚	1(<1)	4(2)	1(<1)	3(1)
皮膚色素減少	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
皮膚病変	1(<1)	8(4)	1(<1)	4(2)
皮膚局面	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
顔面腫脹	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
尋常性白斑	1(<1)	4(2)	1(<1)	1(<1)
円形脱毛症	0	1(<1)	0	1(<1)
冷汗	0	1(<1)	0	1(<1)
雀卵斑	0	1(<1)	0	1(<1)
多形紅斑	0	1(<1)	0	1(<1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

	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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
皮膚肉芽腫	0	1(<1)	0	0
皮下出血	0	1(<1)	0	0
毛髪変色	0	1(<1)	0	1(<1)
毛髪障害	0	1(<1)	0	1(<1)
毛髪成長異常	0	3(1)	0	3(1)
毛質異常	0	14(7)	0	13(6)
間擦疹	0	1(<1)	0	0
白斑	0	1(<1)	0	0
汗疹	0	1(<1)	0	1(<1)
爪線状隆起	0	1(<1)	0	0
手掌紅斑	0	1(<1)	0	1(<1)
丘疹	0	6(3)	0	3(1)
足底紅斑	0	1(<1)	0	1(<1)
乾癬	0	1(<1)	0	0
小水疱性皮疹	0	1(<1)	0	1(<1)
皮膚変色	0	1(<1)	0	1(<1)
皮膚色素過剰	0	1(<1)	0	0
皮膚硬結	0	2(<1)	0	1(<1)
皮膚刺激	0	1(<1)	0	1(<1)
日光皮膚炎	0	1(<1)	0	1(<1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
毛細血管拡張症	0	1(<1)	0	0
一過性棘融解性皮膚症	0	2(<1)	0	2(<1)
皮膚血管障害	0	1(<1)	0	1(<1)
乾皮症	0	1(<1)	0	1(<1)
胃腸障害	126(60)	112(53)	85(41)	66(31)
悪心	63(30)	54(26)	40(19)	30(14)
下痢	51(24)	30(14)	36(17)	17(8)
嘔吐	42(20)	29(14)	28(13)	19(9)
腹痛	22(11)	14(7)	8(4)	5(2)
便秘	22(11)	18(9)	7(3)	5(2)
上腹部痛	16(8)	10(5)	8(4)	4(2)
口内乾燥	16(8)	6(3)	9(4)	5(2)
アフタ性口内炎	7(3)	0	4(2)	0
口腔内潰瘍形成	6(3)	0	3(1)	0
嚥下障害	4(2)	3(1)	3(1)	1(<1)
胃食道逆流性疾患	4(2)	4(2)	2(<1)	1(<1)
腹部不快感	3(1)	1(<1)	0	1(<1)
消化不良	3(1)	5(2)	1(<1)	2(<1)
胃炎	3(1)	2(<1)	0	0
直腸出血	3(1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
歯痛	3(1)	3(1)	0	0
下腹部痛	2(<1)	2(<1)	1(<1)	0
歯肉出血	2(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
痔出血	2(<1)	2(<1)	0	0
痔核	2(<1)	2(<1)	0	0
口腔内痛	2(<1)	0	0	0
口内炎	2(<1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
腹部膨満	1(<1)	4(2)	0	2(<1)
空気嚥下	1(<1)	0	1(<1)	0
口唇炎	1(<1)	0	0	0
腸憩室	1(<1)	0	0	0
心窩部不快感	1(<1)	0	1(<1)	0
硬便	1(<1)	0	0	0
鼓腸	1(<1)	2(<1)	1(<1)	0
出血性胃炎	1(<1)	0	0	0
歯肉痛	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
血便排泄	1(<1)	2(<1)	0	0
鼠径ヘルニア	1(<1)	0	0	0
大腸ポリープ	1(<1)	0	1(<1)	0
メレナ	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
口腔内不快感	1(<1)	0	1(<1)	0
口腔知覚不全	1(<1)	0	1(<1)	0
膵炎	1(<1)	0	0	0
唾液腺痛	1(<1)	0	1(<1)	0
肛門潰瘍	0	1(<1)	0	0
肛門直腸不快感	0	1(<1)	0	0
腹水	0	1(<1)	0	0
呼気臭	0	1(<1)	0	0
便習慣変化	0	1(<1)	0	0
大腸炎	0	1(<1)	0	1(<1)
便失禁	0	1(<1)	0	0
排便回数増加	0	1(<1)	0	1(<1)
過敏性腸症候群	0	1(<1)	0	0
口腔内白斑症	0	1(<1)	0	0
口唇乾燥	0	1(<1)	0	1(<1)
粘液便	0	2(<1)	0	0
嚥下痛	0	2(<1)	0	1(<1)
口蓋障害	0	1(<1)	0	1(<1)
耳下腺腫大	0	1(<1)	0	0
腹膜出血	0	1(<1)	0	1(<1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
肛門周囲痛	0	1(<1)	0	0
舌変色	0	1(<1)	0	1(<1)
歯の障害	0	1(<1)	0	0
歯の脱落	0	1(<1)	0	1(<1)
上部消化管出血	0	1(<1)	0	0
感染症および寄生虫症	100(48)	85(40)	21(10)	25(12)
鼻咽頭炎	20(10)	15(7)	1(<1)	1(<1)
尿路感染	15(7)	5(2)	0	1(<1)
毛包炎	10(5)	9(4)	5(2)	7(3)
インフルエンザ	8(4)	5(2)	0	1(<1)
上気道感染	7(3)	4(2)	0	2(<1)
膿疱性皮疹	6(3)	4(2)	6(3)	2(<1)
蜂巣炎	5(2)	1(<1)	0	1(<1)
膀胱炎	5(2)	1(<1)	0	0
口腔ヘルペス	5(2)	3(1)	0	0
肺炎	5(2)	4(2)	0	1(<1)
副鼻腔炎	5(2)	4(2)	0	1(<1)
気管支炎	4(2)	5(2)	0	1(<1)
鼻炎	4(2)	3(1)	0	0
耳感染	3(1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
爪真菌症	3(1)	2(<1)	0	1(<1)
胃腸炎	2(<1)	2(<1)	0	0
帯状疱疹	2(<1)	2(<1)	0	0
感染	2(<1)	0	0	0
口腔真菌感染	2(<1)	1(<1)	0	1(<1)
腎盂腎炎	2(<1)	0	1(<1)	0
気道感染	2(<1)	2(<1)	0	0
ウイルス性気道感染	2(<1)	2(<1)	1(<1)	0
発汗熱	2(<1)	0	1(<1)	0
扁桃炎	2(<1)	1(<1)	0	0
歯感染	2(<1)	1(<1)	0	0
外陰腟真菌感染	2(<1)	0	1(<1)	0
膿瘍	1(<1)	0	0	0
口腔膿瘍	1(<1)	0	0	0
菌血症	1(<1)	0	0	0
カンジダ感染	1(<1)	0	1(<1)	0
感染性結膜炎	1(<1)	0	0	0
角膜感染	1(<1)	0	0	0
大腸菌性膀胱炎	1(<1)	0	1(<1)	0
憩室炎	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
大腸菌性尿路感染	1(<1)	0	0	0
真菌感染	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
せつ	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
ウイルス性胃腸炎	1(<1)	0	0	0
歯肉感染	1(<1)	0	0	0
歯肉炎	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
ヘリコバクター感染	1(<1)	0	0	0
ヘルペス眼感染	1(<1)	0	0	0
単純ヘルペス	1(<1)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
腎感染	1(<1)	0	0	0
喉頭炎	1(<1)	0	0	0
下気道感染	1(<1)	1(<1)	0	0
リンパ管炎	1(<1)	0	0	0
乳腺炎	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
好中球減少性敗血症	1(<1)	0	1(<1)	0
中咽頭カンジダ症	1(<1)	0	0	0
爪囲炎	1(<1)	0	1(<1)	0
歯周炎	1(<1)	1(<1)	0	0
術後創感染	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
脂腺感染	1(<1)	0	0	0
敗血症	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
皮膚感染	1(<1)	1(<1)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1(<1)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1(<1)	1(<1)	0	0
重複感染	1(<1)	0	0	0
足部白癬	1(<1)	5(2)	0	0
気管炎	1(<1)	0	0	0
尿路性敗血症	1(<1)	0	0	0
ウイルス性下痢	1(<1)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1(<1)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	1(<1)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	1(<1)	0	0
子宮頚管炎	0	1(<1)	0	0
眼感染	0	1(<1)	0	0
消化管感染	0	1(<1)	0	0
真菌性性器感染	0	1(<1)	0	0
膿痂疹	0	1(<1)	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	1(<1)	0	0
肺感染	0	1(<1)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
リンパ節感染	0	1(<1)	0	0
壊死性潰瘍性歯肉口内炎	0	1(<1)	0	0
院内感染	0	1(<1)	0	0
口腔カンジダ症	0	2(<1)	0	1(<1)
口腔膿疱	0	1(<1)	0	0
乳頭腫ウイルス感染	0	1(<1)	0	1(<1)
腹膜炎	0	1(<1)	0	1(<1)
歯髄炎	0	1(<1)	0	1(<1)
植皮感染	0	1(<1)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1(<1)	0	0
歯膿瘍	0	1(<1)	0	0
ウイルス感染	0	1(<1)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1(<1)	0	1(<1)
筋骨格系および結合組織障害	100(48)	126(60)	60(29)	78(37)
関節痛	51(24)	58(27)	33(16)	47(22)
四肢痛	30(14)	33(16)	19(9)	19(9)
筋肉痛	22(11)	24(11)	16(8)	14(7)
背部痛	19(9)	30(14)	3(1)	5(2)
筋痙縮	16(8)	6(3)	8(4)	3(1)
筋骨格系胸痛	10(5)	8(4)	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
頚部痛	5(2)	5(2)	2(<1)	1(<1)
関節腫脹	4(2)	4(2)	1(<1)	2(<1)
骨痛	3(1)	6(3)	0	3(1)
末梢部痛	3(1)	1(<1)	0	0
筋力低下	3(1)	4(2)	2(<1)	3(1)
側腹部痛	2(<1)	2(<1)	0	0
関節硬直	2(<1)	3(1)	2(<1)	3(1)
運動性低下	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
筋肉内出血	2(<1)	0	1(<1)	0
筋骨格痛	2(<1)	12(6)	1(<1)	3(1)
筋骨格硬直	2(<1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
リウマチ性障害	2(<1)	0	2(<1)	0
関節炎	1(<1)	2(<1)	0	2(<1)
デュプイトラン拘縮	1(<1)	0	0	0
高クレアチン血症	1(<1)	0	1(<1)	0
椎間板変性症	1(<1)	1(<1)	0	0
顎骨嚢胞	1(<1)	0	0	0
四肢の変形	1(<1)	0	0	0
筋拘縮	1(<1)	0	0	0
筋炎	1(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
関節リウマチ	1(<1)	0	0	0
シェーグレン症候群	1(<1)	0	0	0
軟部組織障害	1(<1)	0	0	0
脊椎痛	1(<1)	2(<1)	0	0
腋窩腫瘤	0	1(<1)	0	0
バニオン	0	1(<1)	0	1(<1)
筋肉疲労	0	1(<1)	0	1(<1)
筋緊張	0	1(<1)	0	0
筋攣縮	0	1(<1)	0	0
変形性関節症	0	2(<1)	0	0
顎痛	0	1(<1)	0	0
関節周囲炎	0	1(<1)	0	0
強皮症	0	1(<1)	0	1(<1)
腱痛	0	1(<1)	0	0
腱炎	0	1(<1)	0	0
斜頸	0	1(<1)	0	0
神経系障害	96(46)	97(46)	59(28)	58(27)
頭痛	63(30)	62(29)	38(18)	33(16)
浮動性めまい	20(10)	12(6)	11(5)	6(3)
失神	9(4)	2(<1)	4(2)	1(<1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
知覚過敏	6(3)	4(2)	4(2)	4(2)
振戦	6(3)	1(<1)	5(2)	0
味覚異常	4(2)	13(6)	4(2)	8(4)
錯感覚	4(2)	11(5)	3(1)	7(3)
注意力障害	3(1)	2(<1)	0	0
感覚鈍麻	3(1)	1(<1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3(1)	1(<1)	0	1(<1)
坐骨神経痛	3(1)	3(1)	0	0
脳出血	2(<1)	0	0	0
異常感覚	2(<1)	0	2(<1)	0
不全片麻痺	2(<1)	0	0	0
記憶障害	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
味覚消失	1(<1)	1(<1)	0	0
異痛症	1(<1)	0	0	0
運動失調	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
平衡障害	1(<1)	1(<1)	0	0
脳浮腫	1(<1)	1(<1)	0	0
脳血管発作	1(<1)	0	0	0
協調運動異常	1(<1)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
体位性めまい	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
ジスキネジー	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
てんかん	1(<1)	0	0	0
痙性歩行	1(<1)	0	1(<1)	0
嗜眠	1(<1)	4(2)	0	4(2)
片頭痛	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
ミオクローヌス	1(<1)	0	0	0
視神経炎	1(<1)	0	1(<1)	0
失神寸前の状態	1(<1)	0	1(<1)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
脊髄圧迫	1(<1)	0	0	0
第７脳神経麻痺	1(<1)	1(<1)	0	0
視野欠損	1(<1)	0	1(<1)	0
灼熱感	0	4(2)	0	4(2)
脳梗塞	0	1(<1)	0	0
頚腕症候群	0	3(1)	0	2(<1)
痙攣	0	2(<1)	0	0
意識レベルの低下	0	1(<1)	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	1(<1)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	4(2)	0	3(1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
神経根障害	0	1(<1)	0	0
傾眠	0	1(<1)	0	0
くも膜下出血	0	1(<1)	0	1(<1)
臨床検査	71(34)	59(28)	44(21)	39(18)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22(11)	10(5)	15(7)	7(3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22(11)	7(3)	17(8)	5(2)
血中アルカリホスファターゼ増加	13(6)	6(3)	9(4)	3(1)
体重減少	10(5)	14(7)	6(3)	5(2)
駆出率減少	9(4)	5(2)	7(3)	5(2)
血中乳酸脱水素酵素増加	6(3)	2(<1)	3(1)	0
体重増加	5(2)	1(<1)	1(<1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(2)	0	3(1)	0
血中クレアチニン増加	4(2)	1(<1)	3(1)	1(<1)
体温上昇	4(2)	3(1)	2(<1)	3(1)
Ｃ－反応性蛋白増加	4(2)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
リンパ球数減少	4(2)	3(1)	3(1)	2(<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(1)	3(1)	1(<1)	2(<1)
好中球数減少	3(1)	0	2(<1)	0
白血球数減少	3(1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
血中ブドウ糖増加	2(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
血圧低下	2(<1)	0	1(<1)	0
拡張期血圧上昇	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
ヘモグロビン減少	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
肝酵素上昇	2(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
トランスアミナーゼ上昇	2(<1)	0	1(<1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1(<1)	0	1(<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1(<1)	0	1(<1)	0
抱合ビリルビン増加	1(<1)	0	1(<1)	0
血中アルブミン減少	1(<1)	0	1(<1)	0
血中ビリルビン増加	1(<1)	1(<1)	0	0
血中ブドウ糖減少	1(<1)	0	1(<1)	0
血中リン減少	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
血中カリウム減少	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
収縮期血圧上昇	1(<1)	0	1(<1)	0
血中ナトリウム減少	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
血中トリグリセリド増加	1(<1)	0	1(<1)	0
血中尿素増加	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
呼吸音異常	1(<1)	0	0	0
国際標準比増加	1(<1)	0	1(<1)	0
総蛋白減少	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

	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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
血中アルブミン増加	0	1(<1)	0	0
血中コレステロール増加	0	2(<1)	0	2(<1)
血中鉄減少	0	1(<1)	0	0
血圧上昇	0	1(<1)	0	1(<1)
尿中血陽性	0	1(<1)	0	0
心雑音	0	1(<1)	0	1(<1)
心室肥大の心電図所見	0	1(<1)	0	1(<1)
心電図ＱＴ延長	0	3(1)	0	3(1)
眼圧上昇	0	1(<1)	0	1(<1)
リパーゼ増加	0	1(<1)	0	0
肝機能検査異常	0	1(<1)	0	1(<1)
リンパ球数増加	0	1(<1)	0	1(<1)
血小板数減少	0	4(2)	0	3(1)
血小板数増加	0	2(<1)	0	1(<1)
総蛋白増加	0	1(<1)	0	1(<1)
頚静脈圧上昇	0	1(<1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69(33)	68(32)	23(11)	22(10)
咳嗽	34(16)	35(17)	10(5)	11(5)
口腔咽頭痛	19(9)	9(4)	3(1)	1(<1)
鼻出血	15(7)	9(4)	9(4)	4(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
呼吸困難	12(6)	18(9)	3(1)	1(<1)
鼻閉	6(3)	3(1)	0	0
鼻漏	6(3)	5(2)	1(<1)	0
湿性咳嗽	4(2)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
発声障害	3(1)	6(3)	0	3(1)
労作性呼吸困難	3(1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
鼻乾燥	2(<1)	0	1(<1)	0
肺塞栓症	2(<1)	1(<1)	0	0
気道うっ血	2(<1)	0	1(<1)	0
咽喉刺激感	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
アレルギー性副鼻腔炎	1(<1)	0	0	0
喘息	1(<1)	0	0	0
喀血	1(<1)	3(1)	0	0
上気道分泌増加	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
喉頭出血	1(<1)	0	0	0
鼻茸	1(<1)	0	0	0
口腔咽頭腫脹	1(<1)	0	0	0
咽頭紅斑	1(<1)	0	0	0
咽頭浮腫	1(<1)	0	0	0
胸水	1(<1)	4(2)	0	1(<1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
肺臓炎	1(<1)	0	1(<1)	0
呼吸障害	1(<1)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1(<1)	0	0	0
副鼻腔障害	1(<1)	0	0	0
くしゃみ	1(<1)	0	0	0
上気道うっ血	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
血管運動性鼻炎	1(<1)	0	0	0
無気肺	0	1(<1)	0	0
気管支閉塞	0	1(<1)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1(<1)	0	0
血胸	0	1(<1)	0	0
喉頭浮腫	0	1(<1)	0	1(<1)
鼻閉塞	0	1(<1)	0	0
鼻臭	0	1(<1)	0	1(<1)
呼吸時疼痛	0	2(<1)	0	0
肺出血	0	1(<1)	0	0
肺高血圧症	0	1(<1)	0	1(<1)
呼吸抑制	0	1(<1)	0	0
扁桃障害	0	1(<1)	0	0
血管障害	65(31)	54(26)	32(15)	25(12)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
高血圧	46(22)	29(14)	15(7)	12(6)
低血圧	12(6)	7(3)	7(3)	3(1)
ほてり	8(4)	4(2)	6(3)	3(1)
潮紅	7(3)	8(4)	4(2)	6(3)
深部静脈血栓症	2(<1)	0	0	0
拡張期高血圧	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
リンパ浮腫	1(<1)	2(<1)	0	0
血腫	0	1(<1)	0	0
出血	0	1(<1)	0	0
充血	0	1(<1)	0	0
血液量減少性ショック	0	1(<1)	0	1(<1)
表在性血栓性静脈炎	0	1(<1)	0	0
静脈瘤	0	1(<1)	0	0
代謝および栄養障害	48(23)	39(18)	24(11)	18(9)
食欲減退	23(11)	25(12)	16(8)	13(6)
高血糖	6(3)	1(<1)	0	0
低カリウム血症	5(2)	3(1)	0	2(<1)
低リン酸血症	5(2)	5(2)	4(2)	3(1)
糖尿病	4(2)	0	1(<1)	0
低ナトリウム血症	4(2)	2(<1)	3(1)	1(<1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
２型糖尿病	4(2)	1(<1)	2(<1)	0
脱水	3(1)	4(2)	2(<1)	3(1)
低アルブミン血症	3(1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
低血糖症	2(<1)	0	0	0
脂質異常症	1(<1)	0	0	0
痛風	1(<1)	3(1)	1(<1)	0
高カルシウム血症	1(<1)	2(<1)	0	1(<1)
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
高尿酸血症	1(<1)	0	0	0
マグネシウム欠乏	1(<1)	0	0	0
ビタミンD欠乏	1(<1)	0	0	0
体液貯留	0	1(<1)	0	1(<1)
高コレステロール血症	0	2(<1)	0	0
低カルシウム血症	0	1(<1)	0	0
低マグネシウム血症	0	1(<1)	0	1(<1)
多飲症	0	1(<1)	0	1(<1)
血液およびリンパ系障害	44(21)	29(14)	27(13)	13(6)
好中球減少症	18(9)	2(<1)	15(7)	1(<1)
貧血	12(6)	15(7)	4(2)	3(1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
血小板減少症	9(4)	2(<1)	5(2)	2(<1)
白血球減少症	7(3)	1(<1)	4(2)	1(<1)
リンパ球減少症	2(<1)	4(2)	1(<1)	3(1)
骨髄機能不全	1(<1)	0	1(<1)	0
好酸球増加症	1(<1)	0	1(<1)	0
溶血性尿毒症症候群	1(<1)	0	1(<1)	0
リンパ節症	1(<1)	0	0	0
リンパ球浸潤	1(<1)	0	1(<1)	0
リンパ球増加症	1(<1)	1(<1)	0	0
汎血球減少症	1(<1)	0	1(<1)	0
発熱性好中球減少症	0	2(<1)	0	2(<1)
白血球増加症	0	2(<1)	0	1(<1)
リンパ節痛	0	1(<1)	0	0
リンパ節炎	0	1(<1)	0	0
リンパ組織過形成	0	2(<1)	0	2(<1)
好中球増加症	0	1(<1)	0	1(<1)
眼障害	37(18)	35(17)	25(12)	20(9)
眼乾燥	7(3)	3(1)	5(2)	2(<1)
霧視	5(2)	4(2)	3(1)	3(1)
眼痛	4(2)	4(2)	3(1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
視力障害	4(2)	3(1)	1(<1)	2(<1)
結膜炎	3(1)	2(<1)	0	1(<1)
光視症	3(1)	0	2(<1)	0
眼の異常感	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
眼瞼浮腫	2(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
眼瞼痛	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
虹彩毛様体炎	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
眼充血	2(<1)	1(<1)	0	0
羞明	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
ブドウ膜炎	2(<1)	3(1)	2(<1)	2(<1)
硝子体浮遊物	2(<1)	1(<1)	2(<1)	0
眼精疲労	1(<1)	0	0	0
乱視	1(<1)	0	0	0
眼瞼炎	1(<1)	0	0	0
失明	1(<1)	0	0	0
脈絡網膜障害	1(<1)	0	1(<1)	0
網脈絡膜症	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
嚢胞様黄斑浮腫	1(<1)	0	1(<1)	0
眼運動障害	1(<1)	0	0	0
眼部腫脹	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
前房出血	1(<1)	0	0	0
流涙増加	1(<1)	3(1)	1(<1)	1(<1)
動揺視	1(<1)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1(<1)	0	1(<1)	0
老視	1(<1)	0	0	0
網膜剥離	1(<1)	0	1(<1)	0
網膜症	1(<1)	0	1(<1)	0
硝子体剥離	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
眼球乾燥症	1(<1)	0	1(<1)	0
眼瞼痙攣	0	1(<1)	0	0
白内障	0	2(<1)	0	0
結膜充血	0	2(<1)	0	0
角膜縁凹窩	0	1(<1)	0	1(<1)
眼の障害	0	1(<1)	0	0
眼の炎症	0	1(<1)	0	1(<1)
眼刺激	0	5(2)	0	3(1)
眼そう痒症	0	1(<1)	0	1(<1)
網膜出血	0	1(<1)	0	0
視力低下	0	4(2)	0	3(1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	30(14)	95(45)	20(10)	81(38)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
脂漏性角化症	7(3)	18(9)	7(3)	15(7)
基底細胞癌	4(2)	8(4)	2(<1)	7(3)
皮膚良性新生物	3(1)	0	2(<1)	0
ボーエン病	3(1)	0	3(1)	0
皮膚乳頭腫	3(1)	45(21)	2(<1)	39(18)
アクロコルドン	2(<1)	7(3)	2(<1)	7(3)
血管腫	2(<1)	1(<1)	0	1(<1)
メラノサイト性母斑	2(<1)	15(7)	0	9(4)
扁平上皮癌	2(<1)	8(4)	2(<1)	8(4)
皮膚有棘細胞癌	2(<1)	10(5)	2(<1)	8(4)
棘細胞腫	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
癌疼痛	1(<1)	0	0	0
線維性組織球腫	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
良性毛包腫瘍	1(<1)	0	0	0
悪性黒色腫	1(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
中枢神経系転移	1(<1)	0	0	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1(<1)	0	1(<1)	0
乳頭様甲状腺癌	1(<1)	0	0	0
前立腺癌	1(<1)	0	1(<1)	0
直腸腺腫	1(<1)	0	1(<1)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
腫瘍疼痛	1(<1)	0	1(<1)	0
胃腺癌	0	1(<1)	0	0
肛門性器疣贅	0	1(<1)	0	1(<1)
乳房の良性新生物	0	1(<1)	0	1(<1)
良性新生物	0	1(<1)	0	1(<1)
胆管腺癌	0	1(<1)	0	1(<1)
眼瞼乳頭腫	0	1(<1)	0	1(<1)
異形成母斑	0	2(<1)	0	0
浸潤性乳管癌	0	1(<1)	0	1(<1)
良性若年性黒色腫	0	1(<1)	0	0
ケラトアカントーマ	0	4(2)	0	4(2)
脂肪線維腫	0	1(<1)	0	0
脂肪腫	0	3(1)	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	1(<1)	0	1(<1)
肺転移	0	1(<1)	0	1(<1)
乳頭腫	0	8(4)	0	7(3)
腫瘍出血	0	1(<1)	0	1(<1)
子宮平滑筋腫	0	1(<1)	0	0
精神障害	23(11)	35(17)	6(3)	8(4)
不眠症	8(4)	15(7)	1(<1)	3(1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
不安	6(3)	3(1)	1(<1)	0
錯乱状態	3(1)	1(<1)	3(1)	0
うつ病	3(1)	10(5)	0	2(<1)
悪夢	2(<1)	0	1(<1)	0
睡眠障害	2(<1)	4(2)	0	2(<1)
激越	1(<1)	1(<1)	0	0
譫妄	1(<1)	0	0	0
多幸気分	1(<1)	0	0	0
気分変化	1(<1)	3(1)	0	1(<1)
感情不安定	0	1(<1)	0	0
無感情	0	1(<1)	0	0
神経性過食症	0	1(<1)	0	1(<1)
失見当識	0	1(<1)	0	0
幻覚	0	1(<1)	0	0
躁病	0	1(<1)	0	0
神経過敏	0	1(<1)	0	0
談話促迫	0	1(<1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	20(10)	19(9)	2(1)	5(2)
転倒	3(1)	2(<1)	0	0
挫傷	2(<1)	4(2)	0	1(<1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
サンバーン	2(<1)	0	1(<1)	0
創傷	2(<1)	1(<1)	0	0
節足動物咬傷	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
造影剤反応	1(<1)	0	0	0
眼内異物	1(<1)	0	0	0
肝血腫	1(<1)	0	0	0
切開部位痛	1(<1)	0	0	0
裂傷	1(<1)	1(<1)	0	0
処置後下痢	1(<1)	0	0	0
処置後血腫	1(<1)	0	0	0
処置による疼痛	1(<1)	2(<1)	0	0
リコール現象	1(<1)	0	1(<1)	0
漿液腫	1(<1)	0	0	0
外傷性血腫	1(<1)	0	0	0
創離開	1(<1)	0	0	0
骨挫傷	0	2(<1)	0	0
鎖骨骨折	0	1(<1)	0	0
擦過傷	0	1(<1)	0	0
眼外傷	0	1(<1)	0	0
放射線皮膚損傷	0	1(<1)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
熱傷	0	5(2)	0	3(1)
歯牙破折	0	2(<1)	0	0
外傷性潰瘍	0	1(<1)	0	0
心臓障害	15(7)	23(11)	6(3)	15(7)
心房細動	3(1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
不整脈	2(<1)	0	1(<1)	0
動悸	2(<1)	2(<1)	0	1(<1)
頻脈	2(<1)	12(6)	1(<1)	7(3)
心室壁運動低下	2(<1)	0	2(<1)	0
第一度房室ブロック	1(<1)	0	0	0
徐脈	1(<1)	0	0	0
心筋症	1(<1)	0	1(<1)	0
伝導障害	1(<1)	0	1(<1)	0
上室性頻脈	1(<1)	0	0	0
狭心症	0	1(<1)	0	0
上室性不整脈	0	1(<1)	0	1(<1)
心房粗動	0	1(<1)	0	0
脚ブロック	0	1(<1)	0	1(<1)
心不全	0	2(<1)	0	2(<1)
拡張機能障害	0	1(<1)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
左室肥大	0	1(<1)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	1(<1)	0	1(<1)
洞性徐脈	0	1(<1)	0	1(<1)
洞性頻脈	0	1(<1)	0	0
上室性期外収縮	0	1(<1)	0	1(<1)
生殖系および乳房障害	15(7)	21(10)	5(2)	9(4)
無月経	3(1)	0	3(1)	0
不規則月経	2(<1)	2(<1)	0	1(<1)
乳房痛	1(<1)	3(1)	0	0
月経困難症	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0
勃起不全	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
月経過多	1(<1)	1(<1)	0	0
不正子宮出血	1(<1)	1(<1)	0	0
希発月経	1(<1)	0	0	0
卵巣嚢胞	1(<1)	1(<1)	0	0
前立腺炎	1(<1)	0	0	0
性機能不全	1(<1)	0	1(<1)	0
腟出血	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)
腟脱	1(<1)	0	0	0
外陰腟そう痒症	1(<1)	2(<1)	0	2(<1)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
バルトリン嚢腫	0	1(<1)	0	1(<1)
子宮頚部上皮異形成	0	1(<1)	0	0
女性化乳房	0	3(1)	0	2(<1)
血精液症	0	2(<1)	0	0
出血性卵巣嚢胞	0	1(<1)	0	0
乳頭障害	0	1(<1)	0	0
乳頭痛	0	2(<1)	0	1(<1)
骨盤痛	0	3(1)	0	1(<1)
陰嚢嚢胞	0	1(<1)	0	1(<1)
精巣痛	0	1(<1)	0	0
腎および尿路障害	14(7)	12(6)	4(2)	3(1)
夜間頻尿	4(2)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
排尿困難	3(1)	0	0	0
尿失禁	2(<1)	1(<1)	0	0
高窒素血症	1(<1)	0	0	0
非感染性膀胱炎	1(<1)	0	1(<1)	0
腎炎	1(<1)	0	1(<1)	0
骨盤部尿管閉塞	1(<1)	0	0	0
頻尿	1(<1)	2(<1)	0	0
尿閉	1(<1)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
尿流量減少	1(<1)	0	0	0
血尿	0	1(<1)	0	0
水腎症	0	1(<1)	0	0
尿意切迫	0	1(<1)	0	0
多尿	0	1(<1)	0	1(<1)
腎不全	0	1(<1)	0	1(<1)
急性腎不全	0	1(<1)	0	0
腎臓痛	0	1(<1)	0	0
耳および迷路障害	9(4)	13(6)	5(2)	7(3)
回転性めまい	4(2)	8(4)	2(<1)	5(2)
耳痛	2(<1)	1(<1)	0	0
耳鳴	2(<1)	0	2(<1)	0
難聴	1(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
聴覚不全	1(<1)	0	0	0
耳不快感	0	1(<1)	0	0
聴覚障害	0	1(<1)	0	1(<1)
聴覚過敏	0	1(<1)	0	1(<1)
肝胆道系障害	4(2)	3(1)	3(1)	0
胆汁うっ滞	4(2)	0	3(1)	0
肝臓痛	0	2(<1)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

付表1 有害事象：因果関係別（MEK115306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 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)	ダブラフェニブ／ トラメチニブ 併用療法群 (N=209)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=211)
肝腫大	0	1(<1)	0	0
内分泌障害	3(1)	1(<1)	1(<1)	0
甲状腺機能亢進症	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
甲状腺機能低下症	2(<1)	0	0	0
バセドウ病	1(<1)	0	0	0
甲状腺腫	0	1(<1)	0	0
免疫系障害	3(1)	3(1)	0	0
アナフィラキシー反応	1(<1)	0	0	0
薬物過敏症	1(<1)	0	0	0
過敏症	1(<1)	1(<1)	0	0
造影剤アレルギー	0	1(<1)	0	0
季節性アレルギー	0	1(<1)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	5(2)	0	5(2)
毛包性角化症	0	5(2)	0	5(2)
社会環境	0	1(<1)	0	0
運動不能	0	1(<1)	0	0
外科および内科処置	0	1(<1)	0	0
経尿道的前立腺摘除	0	1(<1)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2013N176386_00) Table 3.1020, Table 3.1090
Population: 安全性解析対象集団
T040_7.sas 1.730.398.929

BRF113220試験

BRF113220 試験（パート C）

BRF113220 試験は、パート A～D の 4 パートからなる第 I/II 相試験であった。パート C について、以下に要約する。

1. 治験の標題

An Open-Label, Dose-Escalation, Phase IB/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Combination with the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with BRAF Mutant Metastatic Melanoma (Part C)

2. 報告書番号

2011N123592_00
2012N143453_00
2012N143453_01[1]
2014N194662_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、オーストラリアの 2 施設及び米国の 14 施設で実施された。

4. 公表文献

Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. N Eng J Med 2012; 367:1694-703.

5. 治験期間

試験開始：2010 年 12 月 14 日（パート C の開始日）
第 1 回データカットオフ：2012 年 5 月 31 日（報告書 2012N143453_00 及び 2012N143453_01[1]）
第 2 回データカットオフ：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書 2014N194662_00）

上記の他に、予備的な安全性のデータカットオフが 2011 年 9 月 1 日（報告書 2011N123592_00、Preliminary data）に行われた。

6. 開発のフェーズ

第 I/II 相（パート A、B 及び D は第 I 相、パート C は無作為化第 II 相）

---

[1] 2012N143453_00 を Clinical Data Interchange Standards Consortium（CDISC）に変換

7.　目的

主要目的

BRAF 変異陽性転移性悪性黒色腫患者におけるダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の臨床効果を検討する。

BRAF 変異陽性転移性悪性黒色腫患者にダブラフェニブとトラメチニブを併用経口投与した時の安全性、忍容性及び耐用量の範囲を検討する。

副次目的

BRAF 変異陽性転移性悪性黒色腫患者にダブラフェニブ／トラメチニブ併用で連日投与した時の母集団薬物動態パラメータを検討する。

抗腫瘍効果の持続性を検討する。

8.　治験方法

BRF113220 試験は、BRAF 変異陽性転移性悪性黒色腫の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、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する第 I/II 相試験であった。

本試験は 4 つのパートで構成された。パート A、B 及び D を第 I 相試験、パート C を無作為化第 II 相試験とした。全パートの試験デザインを図 1 に示す。

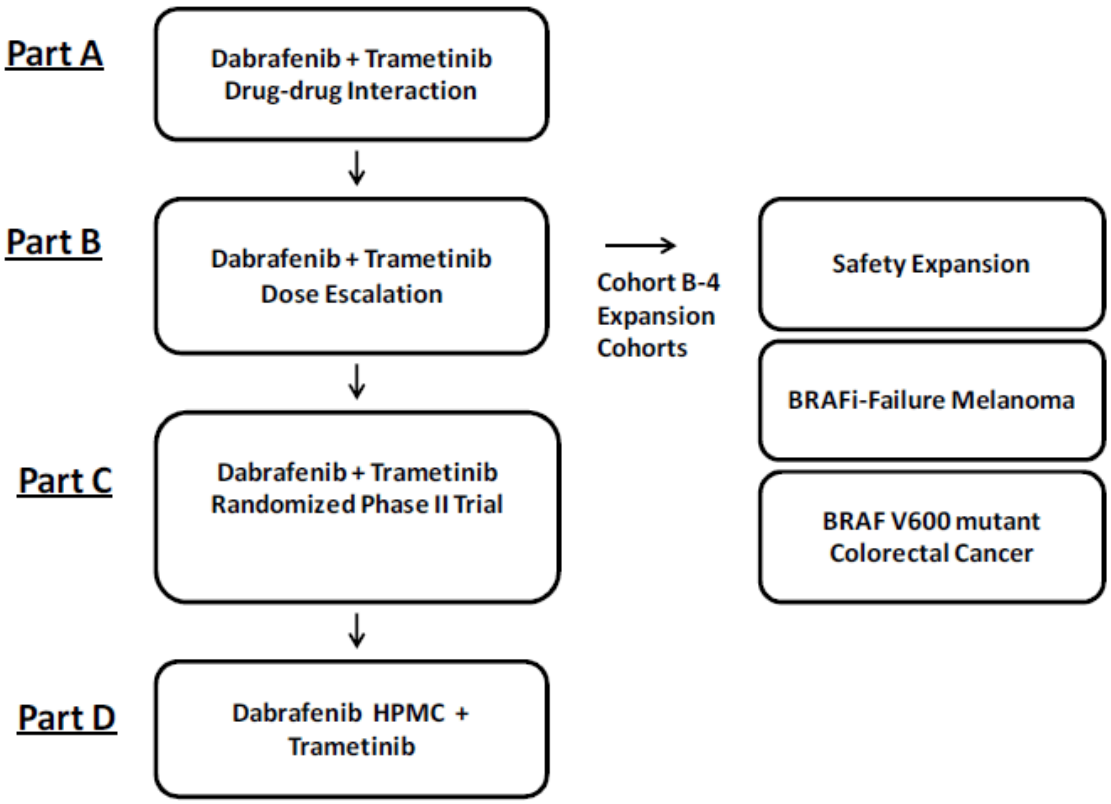


図 1　　試験デザイン（全パート）

パートCは、BRAF V600変異陽性転移性悪性黒色腫の患者を対象にダブラフェニブ単剤療法群とダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の2群を比較する非盲検、無作為化、第Ⅱ相試験であった。

パートCは、パートBの安全性データの解析終了後に開始することとした。パートCの用量は、パートA及びパートBの薬物動態、薬力学及び忍容性データに基づき設定した。

パートCでは、以下の3群に1対1対1の割合で被験者を無作為化して治験薬を投与した（無作為化期）。

- ダブラフェニブ1回150 mg 1日2回／トラメチニブ2 mg 1日1回併用療法群（150 mg／2 mg併用療法群）
- ダブラフェニブ1回150 mg 1日2回／トラメチニブ1 mg 1日1回併用療法群（150 mg／1 mg併用療法群）
- ダブラフェニブ1回150 mg 1日2回単剤療法群（150 mg単剤療法群）

150 mg単剤療法群では、病勢進行後に150 mg／2 mg併用療法群にクロスオーバー可能とした（クロスオーバー期）。全生存期間（OS）の調査のため、治験薬最終投与後も3ヵ月ごとに被験者を追跡することとした（追跡調査期）。

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。

- RECIST version 1.1（RECIST v1.1）に基づく測定可能病変があるBRAF V600変異陽性悪性黒色腫の18歳以上の患者
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が0又は1

主な除外基準を以下に示す。

- BRAF又はMEK阻害剤による治療歴がある患者又は転移病変に対して2レジメン以上の化学療法歴がある患者
- 網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往又は疑いのある患者
- 脳転移のある患者

10. 治療及び投与

パートCの治験薬の用法・用量を表 1に、治験薬の概要を表 2に示す。

ダブラフェニブは約12時間の間隔をあけて1日2回、トラメチニブは1日1回投与することとした。両治験薬とも、食事の1時間前又は2時間後に約200 mLの水と共に経口服用することとした。被験者には、毎日ほぼ同じ時間に治験薬を服用するように指導した。

表 1　　治験薬の用法・用量

投与群	ダブラフェニブ [a]	トラメチニブ [b]
150 mg／2 mg 併用療法群	1 回 150 mg 1 日 2 回投与	2 mg 1 日 1 回投与
150 mg／1 mg 併用療法群	1 回 150 mg 1 日 2 回投与	1 mg 1 日 1 回投与
150 mg 単剤療法群	1 回 150 mg 1 日 2 回投与	-

a. ゼラチンカプセルを使用したが、一部の被験者はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセルの投与を受けた
b. ダブラフェニブと共に朝服用

表 2　　治験薬の概要

治験薬 用法	製剤 含量	性状	ロット番号
ダブラフェニブ 1 日 2 回経口投与	ゼラチンカプセル		
	25 mg	カプセルサイズ 2、白色	091232303、101239403、 101265542
	50 mg	カプセルサイズ 2、スウェーデンオレンジ色	101238417、101238693、 101261242、101249536、 101239053、0000440816、 111309061、0000452848
	75 mg	カプセルサイズ 1、ピンク色	111290749、101248060、 111309060、111290748
	HPMC カプセル		
	50 mg	カプセルサイズ 2、スウェーデンオレンジ色、4 本の黒線が入ったヒプロメロース・カプセル	111290747、111281887、 0000430049
	75 mg	カプセルサイズ 1、ピンク色、4 本の黒線が入ったヒプロメロース・カプセル	101273742、101274764、 111287342、111287341、 0000431430、101273722
トラメチニブ 1 日 1 回経口投与	錠剤		
	0.5 mg	白色、楕円形、両凸フィルムコート錠、4.8 mm ×8.9 mm	091228437、101238978
	1 mg	白色～オフホワイト、円形、両凸フィルムコート錠、直径 7 mm	091228480、101238980、 101238979
	2 mg	ピンク色、円形、両凸フィルムコート錠、直径 8 mm	091229079、101245225、 101245226、101245229

パート C では、ゼラチンカプセルのダブラフェニブを被験者に投与する予定であったが、誤って 162 例中 104 例に 50 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセルが一定期間投与された。その内訳は、150 mg 単剤療法群 35 例、150 mg／1 mg 併用療法群 33 例、150 mg／2 mg 併用療法群 36 例であった。誤って HPMC カプセルが投与された期間の中央値は、各群とも 1.80 ヵ月間（全群での範囲：0.1～3.7 ヵ月間）であった。ダブラフェニブの全投与期間（各群の中央値の範囲：6.08～10.94 ヵ月間）に比べ、HPMC カプセルの投与期間は各群とも比較的短期間であった。

11. 評価基準

主要評価項目

- BRAF 変異陽性転移性悪性黒色腫におけるダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の奏効率［完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）］

- 奏効期間
- 無増悪生存期間（PFS）
- 有害事象（皮膚有棘細胞癌の発現率を含む）、臨床検査値及びバイタルサインの変化

副次評価項目

- 母集団薬物動態パラメータ（ダブラフェニブ及びトラメチニブの経口クリアランス及び経口投与後の分布容積等）。なお、その他の薬物動態パラメータを推定することもある。
- OS

有効性は画像検査（CT、MRI、骨シンチグラフィー、単純 X 線撮影等）及び診察で評価し、RECIST v1.1 に従い CR、PR、安定（SD）又は進行（PD）と記録した。画像検査の結果は、すべて治験責任医師が評価した。奏効（CR 又は PR）と評価された日から 4 週間以上後に、確定評価を行った。

安全性は診察、皮膚科検査、眼科検査、バイタルサイン、皮膚の変化、ECOG PS、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、妊娠検査）、心電図、心エコー／マルチゲートスキャン収集法（MUGA 検査）による左室駆出率（LVEF）を評価した。重篤な有害事象の通常の定義に加え、次の事象も入院の有無にかかわらず重篤な有害事象として報告するよう治験実施計画書（Amendment 3）で規定した。

- 皮膚有棘細胞癌、治験実施計画書の中止基準に合致する LVEF 低下、中心性漿液性網膜症、網膜静脈閉塞症、治験実施計画書の中止基準に合致する心臓弁膜異常、新たな原発性癌、悪寒（rigors/chills）を伴う発熱

薬物動態の評価では、ダブラフェニブ及びその代謝物（ダブラフェニブの水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル化体）、トラメチニブの薬物動態解析のための採血を行った。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

当初パート C はパート B で特定された用量の拡大コホート（非無作為化）としてデザインされ、1 コホート当たり約 20 例の被験者を組み入れる予定であった。パート C 開始前に治験実施計画書を改訂し（Amendment 1）、無作為化試験に変更して 150 mg 単剤療法群を追加した。その際の予定被験者数は 1 群 20 例とした。その後、治験実施計画書を改訂し（Amendment 2）、予定被験者数を 1 群 50 例に変更した。この変更は、皮膚有棘細胞癌の発現率が 150 mg 単剤療法群に比べ併用療法の 2 群で低下することを十分に検証できる検出力を得るためであった。これにより、皮膚有棘細胞癌の発現率が 150 mg 単剤療法群（20%）と比べて併用療法の 2 群（各 3%）で 17%低下（絶対値）する場合の検出力は 82%と推定された。なお、150 mg 単剤療法群の皮膚有棘細胞癌の発現率（20%）は、第 I 相試験データ及びベムラフェニブの公表データから仮定した。上記の算定には Fisher の直接確率検定を利用し、第 I 種の過誤を 0.05 と仮定した。なお、感度分析において各群 50 例での皮膚有棘細胞癌の発現率が 150 mg 単剤療法群（20%）と比べて併用療法の 2 群（各 4%）で 16%低下（絶対値）する場合の検出力は 74%と推定された。

有効性及び皮膚有棘細胞癌のいずれの解析においても、多重性の調整は行わなかった。

解析対象集団

解析対象集団とその定義を下記に示す。

- Intent-to-Treat（ITT）集団
  治験薬の投与の有無に関係なく、無作為化割付けされたすべての被験者を対象とした。本集団を被験者の内訳及び有効性の主要な解析対象集団とした。ITT 集団の投与群は、無作為化割付けにしたがって分類した。ただし、スクリーニングで脱落した被験者が誤って無作為化割付けされた場合、ITT 集団に含めないこととした。
- クロスオーバー集団
  150 mg 単剤療法群に無作為化割付けされてダブラフェニブの投与を 1 回以上受けた被験者のうち、病勢進行後に 150 mg／2 mg 併用療法群にクロスオーバーした被験者を対象とした。本集団は、クロスオーバー期の主要な解析対象集団とした。
- All Treated（ATS）集団
  ダブラフェニブ又はトラメチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。本集団を安全性データの主要な解析対象集団とした。集団の投与群は、実際に投与を受けた治験薬にしたがって分類した。
- 薬物動態解析対象集団
  ATS 集団のうち、薬物動態のための採血と結果の解析が行われた被験者を対象とした。

中間解析

パート C のダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の安全性を確認するため、治験実施計画書に従い定期的に作成した投与群別の要約データを、社内データ審査委員会が評価した。社内データ審査委員会は、GlaxoSmithKline（GSK）社のメディカルモニター、統計解析専門家及び医薬品安全性評価グループの医学専門家で構成された。この評価では、重篤な有害事象、治験薬の用法・用量の変更及び投与中止に至った有害事象、Grade 3～5 の有害事象、Grade 3 又は 4 の臨床検査異常の発現率を重点的に確認した。パート C の社内データ審査委員会の勧告結果を表 3 に示す。

表 3　　社内データ審査委員会の勧告結果

データカットオフ日	審査対象	社内データ審査委員会の勧告結果
2011 年 8 月 1 日	安全性	試験継続（治験実施計画書の改訂不要）
2011 年 11 月 8 日	安全性、抗腫瘍効果	試験継続（治験実施計画書の改訂不要）
2012 年 3 月 7 日	安全性	試験継続（治験実施計画書の改訂不要）

また、治験実施計画書に規定された 1 回目の抗腫瘍効果の中間解析として、3 群で約 75 例が投与後の腫瘍病変の評価を少なくとも 3 回終了した時点で実施した。この中間解析では抗腫瘍効果及び PFS データを集計し、その結果を同一の社内データ審査委員会が評価した。この中間解結果は、各国の規制当局、GSK 社の抗悪性腫瘍薬部門の主要なチームメンバー及びシニアマネージャーには報告したが、治験責任医師には開示しなかった。

2 回目の抗腫瘍効果の中間解析として、3 群の全例が投与後の腫瘍病変の評価を少なくとも 3 回終了した時点で実施する計画であった。しかし、その時点で最終解析の基準（PFS イベントの 70%達成）に合致したため最終解析のみを行い（2012 年 5 月 31 日データカットオフ）、2 回目の抗腫瘍効果の中間解析としては実施しなかった。

解析計画の重要な変更

パート C での結果を有用な承認申請データとするため、治験実施計画書に規定された中間解析結果と規制当局との相談経緯に基づき、最終解析に複数の解析（独立判定のための解析を含む）を追加した。これらの追加解析は主に偏りの潜在的要因を検討及び評価する（特に PFS）ことを主目的とした。

有効性

有効性の解析は、無作為化期（無作為化割付けされた治療を受けていた期間）の被験者集団とクロスオーバー期（クロスオーバー後の治療を受けていた期間）で別々に行った。主要な解析対象は、無作為化期の被験者とした。

- PFS

PFS は、無作為化された日から病勢進行が認められた日又は死亡日（死亡の理由は問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。PFS は Kaplan-Meier 推定値を用いて要約した。PFS の中央値、25%点、75%点は、Brookmeyer-Crowley 法で推定した 95%信頼区間と共に示した。PFS の推移は図でも示した。150 mg 単剤療法群と併用療法の 2 群の PFS を比較するため、両側 log-rank 検定で p 値を算出した。ハザード比の Pike 推定値を 95%信頼区間と共に示した。12 ヵ月時の無増悪生存率も算出した。

- 奏効率

奏効率は RECIST v1.1 に基づく CR 又は PR が認められた被験者の割合と定義した。奏効率は、正確な 95%信頼区間と共に算出した。150 mg 単剤療法群と併用療法の 2 群の奏効率を、正確検定で比較した。奏効率の差の 95%信頼区間は、正確法を用いて算出した。

- 奏効期間

奏効期間の要約は、奏効が確定した被験者のみを対象とした。奏効期間は最初に PR 又は CR と確認された日から病勢進行が認められた日又は死亡日（死亡の理由は問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。Kaplan-Meier 推定値を用いて算出した奏効期間の中央値、25%点、75%点を、95%信頼区間と共に示した。

- OS

OS は、無作為化された日から死亡日（死亡の理由は問わない）までの期間と定義した。死亡しなかった被験者の OS は最終連絡日で打切りとした。クロスオーバー期を含めたすべての死亡を、OS の算出に用いた。OS は Kaplan-Meier 推定値を用いて要約した。OS の中央値、25%点、75%点は、Brookmeyer-Crowley 法で推定した 95%信頼区間と共に示した。
150 mg 単剤療法群と併用療法の 2 群の OS を比較するため、両側 log-rank 検定で p 値を算出した。ハザード比の Pike 推定値を 95%信頼区間と共に示した。

安全性

安全性解析は ATS 集団又はクロスオーバー集団を対象として、無作為化期とクロスオーバー期に分けて実施した。治験薬の初回投与日以降の有害事象のみを要約した。治験薬の曝露は、投与群別に平均投与量、累積投与量及び投与期間を要約した。

有害事象及び重篤な有害事象のグレードは米国国立癌研究所（NCI）有害事象共通用語規準 version 4.0（CTCAE v4.0）にしたがって判定することとした。全有害事象を最大グレード別に要約した。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減量、投与中断又は投与中止に至った有害事象についても要約した。注目すべき有害事象として、発熱、心臓関連事象、肝事象、眼事象（ブドウ膜炎を含む）、治験治療中に発現した悪性腫瘍［皮膚有棘細胞癌、新たな原発性悪性黒色腫、治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）］、皮膚毒性、下痢、腎不全及び肺臓炎を要約した。死亡例を一覧表にし、治験薬の最終投与から死亡までの期間で要約した。

臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学検査値）のグレードは CTCAE v4.0 を用いて判定した（該当する場合）。ベースライン時のグレードと投与開始後の最大グレードを比較してグレードの悪化をまとめた。グレードを判定しなかった血液生化学検査値及び血液学的検査値については、基準値範囲と比較してベースラインから最悪値への変化をまとめた。肝毒性の可能性を評価するため肝臓機能検査値についても要約した。

収縮期血圧、拡張期血圧、体温及び心拍数のベースラインからの変化及び上昇を、各来院日及び治療中の最悪値別にまとめた。心電図所見は、正常及び異常所見が認められた被験者数で要約した。ベースライン値と投与開始後の最悪値を比較した QTc 間隔の延長を要約し、Friedericia の式で補正した値（QTcF）を示した。ベースライン値から最悪値への QTcF の変化をまとめた。ベースライン値から最悪値への LVEF の変化の絶対値をカテゴリー別に示した。

薬物動態

パート C の各被験者の投与前濃度－時間データの一覧表を作成し、投与群及び来院日別に要約統計量を示した。パート C の血中濃度データをパート A、B、D と併合し、母集団薬物動態を検討した。結果は別途報告する（報告書番号 2012N144949_00）。

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 に示す。

パート C 全体で 162 例（各群 54 例、3 群）の被験者が組み入れられた。予後因子による層別は行わなかった。

第 1 回データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）時点で、全体で 107 例（66%）が試験を継続していた（無作為化期、クロスオーバー期、追跡調査期の被験者を含む）。試験を継続していた被験者の割合は、150 mg／1 mg 併用療法群（59%）及び 150 mg 単剤療法群（65%）

と比べて、150 mg／2 mg 併用療法群（74%）で高かった。150 mg／1 mg 併用療法群の 4 例（7%）が同意撤回により試験を中止した。全体で 51 例が死亡した。

表 4　　被験者の内訳（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	被験者数（%）			
	150 mg 単剤療法群 （N=54）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=54）	合計 （N=162）
被験者の状況				
死亡	19 (35)	18 (33)	14 (26)	51 (31)
試験継続中	35 (65)	32 (59)	40 (74)	107 (66)
治験薬投与継続中	16 (30)	23 (43)	23 (43)	62 (38)
追跡調査中	19 (35)	9 (17)	17 (31)	45 (28)
試験中止	0	4 (7)	0	4 (2)
試験中止の主な理由 [a]				
同意撤回	0	4 (7)	0	4 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.3
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: 150 mg 単剤療法群はクロスオーバー期のデータも含む
a. 1 被験者当たり主な理由は 1 つとした

ATS 集団の治験薬の投与状況を表 5 に示す。

無作為化割付けされた治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、150 mg／2 mg 併用療法群で 42%、150 mg／1 mg 併用療法群で 43%及び 150 mg 単剤療法群で 6%であった。無作為化期の治験薬の投与中止の主な理由は、いずれの群でも病勢進行であった。150 mg 単剤療法群の 43 例（81%）が、病勢進行後にクロスオーバー期（150 mg／2 mg 併用療法）に移行した。有害事象による中止は、150 mg 単剤療法群（2%）と比べ併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 6%、150 mg／2 mg 併用療法群 13%）で多かった。

表 5　　治験薬の投与状況（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

	被験者数（%）			
	150 mg 単剤療法群 （N=53[a]）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55[a]）	合計 （N=162）
治験薬投与状況				
治験薬投与継続中	3 (6)	23 (43)	23 (42)	49 (30)
治験薬投与継続中 （クロスオーバー期）	43 (81)	-	-	43 (27)
治験薬投与中止	7 (13)	31 (57)	32 (58)	70 (43)
治験薬投与中止の主な／副次的な理由 [b]				
病勢進行	5 (9)	26 (48)	25 (45)	56 (35)
有害事象	1 (2)	3 (6)	7 (13)	11 (7)
被験者又は代諾者の判断	1 (2)	2 (4)	0	3 (2)
その他	1 (2)	2 (4)	0	3 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.4
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 被験者 1061 は 150 mg 単剤療法群に割り付けられたが、150 mg／2 mg 併用投与群の治療を受けた。本表では、実際に投与された治験薬に従い 150 mg／2 mg 併用療法群に含めて集計した
b. 1 被験者当たり主な理由は 1 つ、副次的な理由は 0～複数とした

クロスオーバー集団の治験薬の投与状況を表 6 に示す。

150 mg 単剤療法群からクロスオーバー期に移行した 43 例中 30 例（70%）の被験者が、治験薬の投与を中止していた。最も多かった投与中止理由は病勢進行であった。

表 6　治験薬の投与状況（第 1 回データカットオフ、クロスオーバー集団）

	被験者数（%）
	150 mg／2 mg 併用療法 （N=43）
治験薬投与状況	
治験薬投与継続中	13 (30)
治験薬投与中止	30 (70)
治験薬投与中止の主な/副次的な理由 [a]	
病勢進行	28 (65)
有害事象 [b]	1 (2)
治験責任医師の判断	1 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.20
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 1 被験者当たり主な理由は 1 つ、副次的な理由は 0～複数とした
b. 左室駆出率（LVEF）の治験薬投与中断基準に合致

13.1.2.　解析対象集団

解析対象集団の要約を表 7 に示す。

無作為化された 162 例全例を ITT 集団とした。無作為化された被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 162 例を ATS 集団とし、安全性の解析対象とした（実際に受けた治験薬の治療にしたがって分類）。150 mg 単剤療法群で治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者のうち、病勢進行後にクロスオーバー期に移行した 43 例をクロスオーバー集団とした。ATS 集団のうち、薬物動態のための採血と測定が行われた 161 例を薬物動態解析対象集団とした。

被験者 1061 は 150 mg 単剤療法群に割り付けられたが、150 mg／2 mg 併用投与群の治療を受けた。この被験者は、安全性の解析では ATS 集団の 150 mg／2 mg 併用療法群として、有効性の解析では ITT 集団の 150 mg 単剤療法群として取り扱った。

表 7　解析対象集団の要約（第 1 回データカットオフ）

	被験者数（%）			
	150 mg 単剤療法群	150 mg／1 mg 併用療法群	150 mg／2 mg 併用療法群	合計
ATS 集団	53	54	55[a]	162
ITT 集団	54[a]	54	54	162
クロスオーバー集団	43	-	-	43
薬物動態解析対象集団	52	54	55	161

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.1
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 被験者 1061 は 150 mg 単剤療法群に割り付けられたが、150 mg／2 mg 併用投与を受けた。この被験者は、安全性の解析では ATS 集団の 150 mg／2 mg 併用療法群として、有効性の解析では ITT 集団の 150 mg 単剤療法群として取り扱った

13.1.3.　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 8 に示す。

人口統計学的特性は 3 群間で大きな偏りは見られなかった。ほとんどの被験者は白人（99%超）で、全被験者の年齢の中央値は 53.0 歳、81%の被験者が 65 歳未満であった。年齢の中央値は、150 mg 単剤療法群（49.5 歳）及び 150 mg／1 mg 併用療法群（49.0 歳）と比べて 150 mg／2 mg 併用療法群（57.5 歳）で高かった。

ベースラインの疾患特性及び予後因子は、いずれの群でも同様であった。原発腫瘍は 99%の被験者が悪性黒色腫であり、85%の被験者が BRAF V600E 変異陽性であった。一般的な転移性悪性黒色腫患者集団と同様に、被験者の多くが IV 期 M1c であった（67%）。また、LDH が ULN を超えていた被験者は 46%であった。LDH が基準値上限を超えていた被験者数は併用療法群（150 mg／1 mg 併用療法群で 46%、150 mg／2 mg 併用療法群で 41%）と比べて 150 mg 単剤療法群（50%）でやや多かった。66%の被験者が、スクリーニング時の ECOG PS は 0 であった。55%の被験者が 3 臓器以上に腫瘍があったが、ほとんどの被験者（92%）がベースライン時に脳転移の既往歴はなかった。

表 8　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	150 mg 単剤療法群 （N=54）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=54）	合計 （N=162）
年齢（歳）				
平均（標準偏差）	51.8 (15.19)	49.9 (14.70)	55.9 (11.85)	52.5 (14.13)
中央値（範囲）	49.5 (18, 82)	49.0 (23, 85)	57.5 (27, 79)	53.0 (18, 85)
年齢, n (%)				
65 歳未満	42 (78)	46 (85)	43 (80)	131 (81)
65 歳以上	12 (22)	8 (15)	11 (20)	31 (19)
75 歳未満	51 (94)	51 (94)	52 (96)	154 (95)
75 歳以上	3 (6)	3 (6)	2 (4)	8 (5)
性別, n (%)				
女性	25 (46)	24 (44)	20 (37)	69 (43)
男性	29 (54)	30 (56)	34 (63)	93 (57)
ECOG PS, n (%)				
0	34 (63)	38 (70)	35 (65)	107 (66)
1	20 (37)	16 (30)	19 (35)	55 (34)
BRAF 変異, n (%)				
V600E	45 (83)	45 (83)	47 (87)	137 (85)
V600K	9 (17)	9 (17)	7 (13)	25 (15)
原発腫瘍（初回診断時）, n (%)				
悪性黒色腫	53 (98)	53 (98)	54 (100)	160 (99)
不明	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
病期, n (%)				
IIIc[a]	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
IV	53 (98)	53 (98)	54 (100)	160 (99)
転移病期, n (%)				
M0[a]	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
M1a	11 (20)	9 (17)	6 (11)	26 (16)
M1b	5 (9)	11 (20)	10 (19)	26 (16)
M1c	37 (69)	33 (61)	38 (70)	108 (67)
LDH, n (%)				
基準値上限以下	27 (50)	29 (54)	32 (59)	88 (54)
基準値上限超	27 (50)	25 (46)	22 (41)	74 (46)
脳転移病変の既往歴, n (%)				
なし	50 (93)	47 (87)	52 (96)	149 (92)
あり	4 (7)	7 (13)	2 (4)	13 (8)
病変部位数, n (%)				
3 臓器以上	34 (63)	27 (50)	28 (52)	89 (55)
3 臓器未満	20 (37)	27 (50)	26 (48)	73 (45)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.7, Table 9.10, Table 9.11, Table 9.12, Table 12.1
LDH: Lactate dehydrogenase
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a.被験者 964 及び 1158 は IIIcM0 期に分類

13.2.　有効性の結果

13.2.1.　主要評価項目

13.2.1.1.　無増悪生存期間（PFS）

治験責任医師判定に基づく PFS を表 9 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

ITT 集団での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 150 mg／2 mg 併用療法群で 9.4 ヵ月（95%信頼区間：8.6～16.7）、150 mg／1 mg 併用療法群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：6.4～11.0）、150 mg 単剤療法群で 5.8 ヵ月（95%信頼区間：4.6～7.4）であった。

治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、150 mg 単剤療法群と比べて 150 mg／2 mg 併用療法群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ（ハザード比 0.39、95%信頼区間：0.25～0.62、p<0.0001）、病勢進行又は死亡のリスクを 61%減少させた。併用投与の効果は 12 ヵ月時点も持続しており、12 ヵ月時の無増悪生存率は 150 mg 単剤療法群の 9%に対し、150 mg／2 mg 併用療法群では 41%であった。

同様に、治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、150 mg 単剤療法群と比べて 150 mg／1 mg 併用療法群で統計学的及び臨床的に有意に長く（ハザード比 0.56、95%信頼区間：0.37～0.87、p=0.0057）、病勢進行又は死亡のリスクを 44%減少させた。併用投与の効果は 12 ヵ月時点も持続しており、12 ヵ月時の無増悪生存率は 150 mg 単剤療法群の 9%に対し、150 mg／1 mg 併用療法群では 26%であった。

表 9　治験責任医師判定に基づく PFS（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	150 mg 単剤療法群 （N=54）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=54）
被験者の状態, n (%)			
進行又は死亡（イベント）	47 (87)	39 (72)	31 (57)
打切り、追跡調査終了	1 (2)	2 (4)	3 (6)
打切り、追跡調査継続中	6 (11)	13 (24)	20 (37)
ハザード比 [a]			
推定値（95%信頼区間）	-	0.56 (0.37, 0.87)	0.39 (0.25, 0.62)
log-rank 検定、p 値	-	0.0057	<0.0001
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月） [b]			
25%点（95%信頼区間）	3.8 (3.6, 5.5)	5.5 (3.7, 6.5)	5.8 (5.3, 8.7)
中央値（95%信頼区間）	5.8 (4.6, 7.4)	9.2 (6.4, 11.0)	9.4 (8.6, 16.7)
75%点（95%信頼区間）	9.1 (7.4, 9.4)	12.9 (11.0, -)	16.7 (12.4, 16.7)
12 ヵ月時点の PFS の Kaplan-Meier 推定値（%）			
推定値（95%信頼区間）	9 (3, 20)	26 (15, 39)	41 (27, 54)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.32, Table 12.144
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: p 値は両側 log-rank 検定に基づくものである。追跡調査不能及び新たな抗悪性腫瘍療法の開始は打切りと取り扱ったが、臨床症状の悪化は除外した
a. ハザード比は Pike 推定値を用いて推定した。単剤療法群に比べてリスクが少ない場合、ハザード比は 1 未満となる
b. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

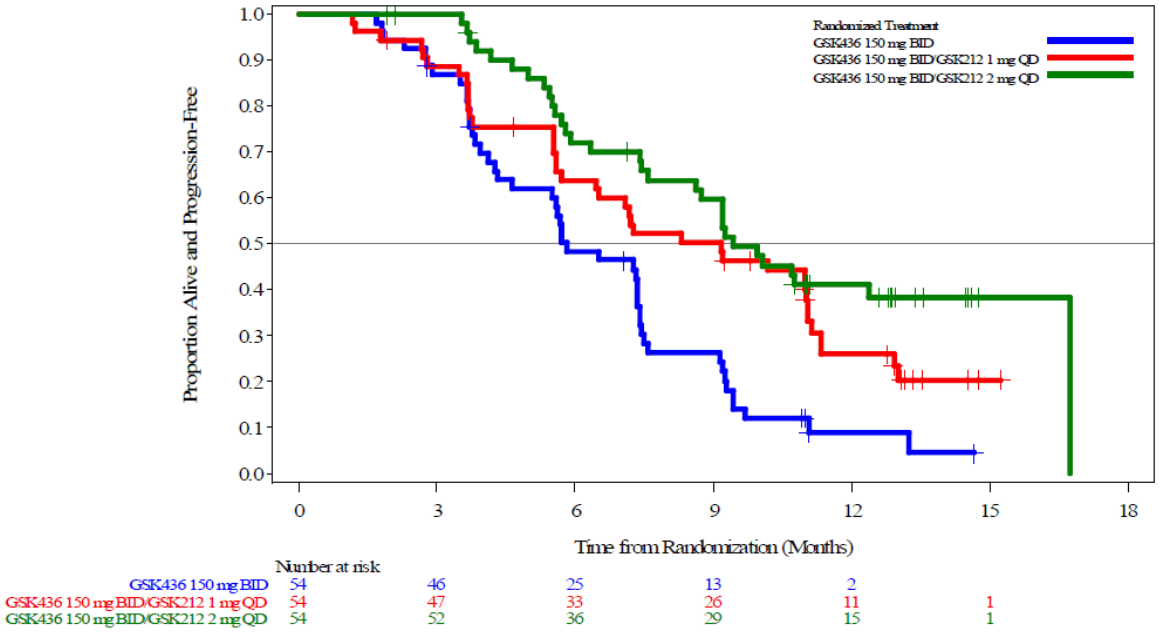


図 2　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.5
GSK436 150 mg BID: 150 mg 単剤療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 1 mg QD: 150 mg／1 mg 併用療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg QD: 150 mg／2 mg 併用療法群

独立判定に基づく PFS

独立判定に基づく PFS を表 10 に示す。

独立判定に基づく PFS は、事前に規定した感度分析であった。独立判定に基づく PFS は、150 mg 単剤療法群と比べて 150 mg／2 mg 併用療法群で統計学的に有意で臨床的に意義のある延長が認められた（ハザード比 0.54、95%信頼区間：0.32～0.91、p=0.0121）。この結果は、150 mg 単剤療法を受けた被験者集団に比べ、150 mg／2 mg 併用療法を受けた被験者集団では、病勢進行又は死亡リスクが 46%低減したことを示している。PFS の中央値は、150 mg／2 mg 併用療法群では 9.2 ヵ月、150 mg 単剤療法群では 7.3 ヵ月であった。

一方、150 mg 単剤療法群と 150 mg／1 mg 併用療法群の PFS の比較では、治験責任医師判定で統計学的有意差が認められていたが、独立判定で統計学的有意差は認められなかった（ハザード比 0.73、95%信頼区間：0.45～1.19、p=0.1721）。独立判定に基づく 150 mg／1 mg 併用療法群の PFS の中央値は 8.3 ヵ月であった。

表 10　　独立判定に基づく PFS（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	150 mg 単剤療法群 (N=54)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=54)
被験者の状態, n (%)			
進行又は死亡（イベント）	32 (59)	36 (67)	28 (52)
打切り、追跡調査終了	17 (31)	6 (11)	6 (11)
打切り、追跡調査継続	5 (9)	12 (22)	20 (37)
ハザード比 [a]			
推定値（95%信頼区間）	-	0.73 (0.45, 1.19)	0.54 (0.32, 0.91)
log-rank 検定、p 値	-	0.1721	0.0121
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）[b]			
25%点（95%信頼区間）	3.7 (3.2, 5.6)	3.8 (3.6, 5.6)	7.1 (4.6, 8.5)
中央値（95%信頼区間）	7.3 (5.5, 9.4)	8.3 (5.6, 11.3)	9.2 (7.6, -)
75%点（95%信頼区間）	9.7 (7.5, -)	14.8 (11.1, -)	- (12.4, -)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.40
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: p 値は両側 log-rank 検定に基づくものである。追跡調査不能及び新たな抗悪性腫瘍療法の開始は打切りと取り扱ったが、臨床症状の悪化は除外した
a. ハザード比は Pike 推定値を用いて推定した。単剤療法群に比べてリスクが少ない場合、ハザード比は 1 未満となる
b. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

150 mg 単剤療法群と 150 mg／2 mg 併用療法群を対象とした、治験責任医師判定に基づく PFS と独立判定に基づく PFS を重ね合わせた Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。

本試験デザインの特性により、単剤療法群と併用療法群間で情報のある打切り（Informative censoring）のバイアスが生じた可能性が考えられた。

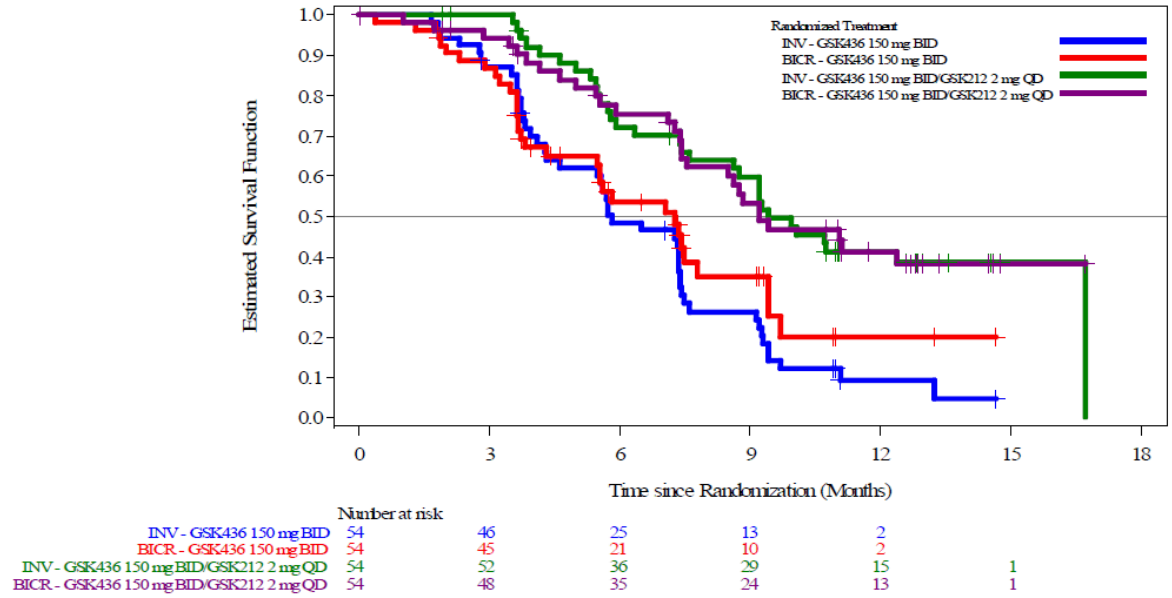


図 3　　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.48
INV: 治験責任医師判定, BICR: 独立判定, GSK436 150 mg BID: 150 mg 単剤療法群, GSK436 150 mg BID/GSK212 1 mg QD: 150 mg／1 mg 併用療法群, GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg QD: 150 mg／2 mg 併用療法群

PFS の感度分析

評価におけるバイアスの可能性の検討と PFS の結果の頑健性の検証を目的として、以下の感度分析を実施した。

- 新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS
- 長期の追跡調査不能を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS
- 臨床症状の悪化をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS
- すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS
- 予定来院時の腫瘍評価の欠測を考慮した、治験責任医師判定に基づく PFS
- すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS
- Informative censoring の調整として次回予定来院時に PD に至ると推定した場合をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS
- 独立判定に基づく PFS

150 mg／2 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の比較における、PFS の感度分析のハザード比及び 95%信頼区間を図 4 に示す。

150 mg／2 mg 併用療法群の PFS の中央値は、治験責任医師判定と各感度分析で概ね一致していた。治験責任医師判定に基づく PFS と整合した感度分析結果が示されたことから、150 mg／2 mg 併用療法群の治療効果の統計学的エビデンスが示された。これにより、第 I 種の過誤及び多重性の調整を行わないことについての懸念は軽減されると考えられた。

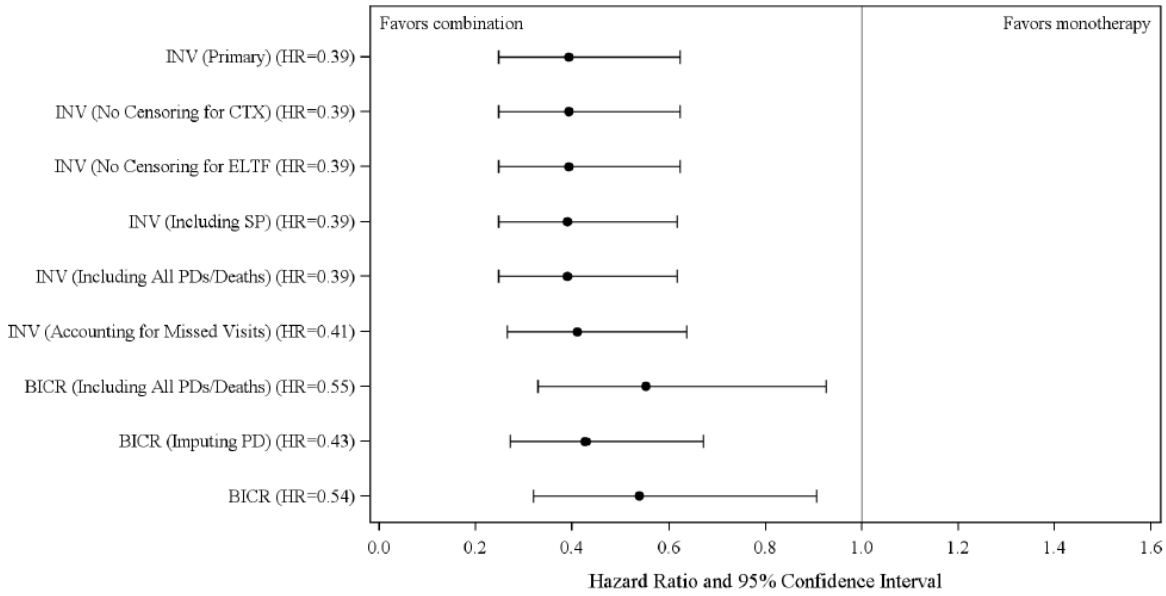


図 4　　PFS の感度分析のハザード比及び 95%信頼区間：150 mg／2 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の比較
（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.1
INV (Primary): 治験責任医師判定に基づく PFS、INV (No Censoring for CTX): 新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (No Censorin for ELTF): 長期の追跡調査不能を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Including SP): 臨床症状の悪化をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Including All PDs/Deaths): すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Accounting for Missed Visits）: 予定来院時の腫瘍評価の欠測を考慮した、治験責任医師判定に基づく PFS、BICR (Including All PDs/Deaths): すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS、BICR (Imputing PD): Informative censoring の調整として次回予定来院時に PD に至ると推定した場合をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS、BICR: 独立判定に基づく PFS

150 mg／1 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の比較における、PFS の感度分析のハザード比及び 95%信頼区間を図 5 に示す。

各感度分析において、150 mg／1 mg 併用療法群の結果は主解析と整合していた。しかし、独立判定に基づく治療効果は、感度分析ではやや低かった。

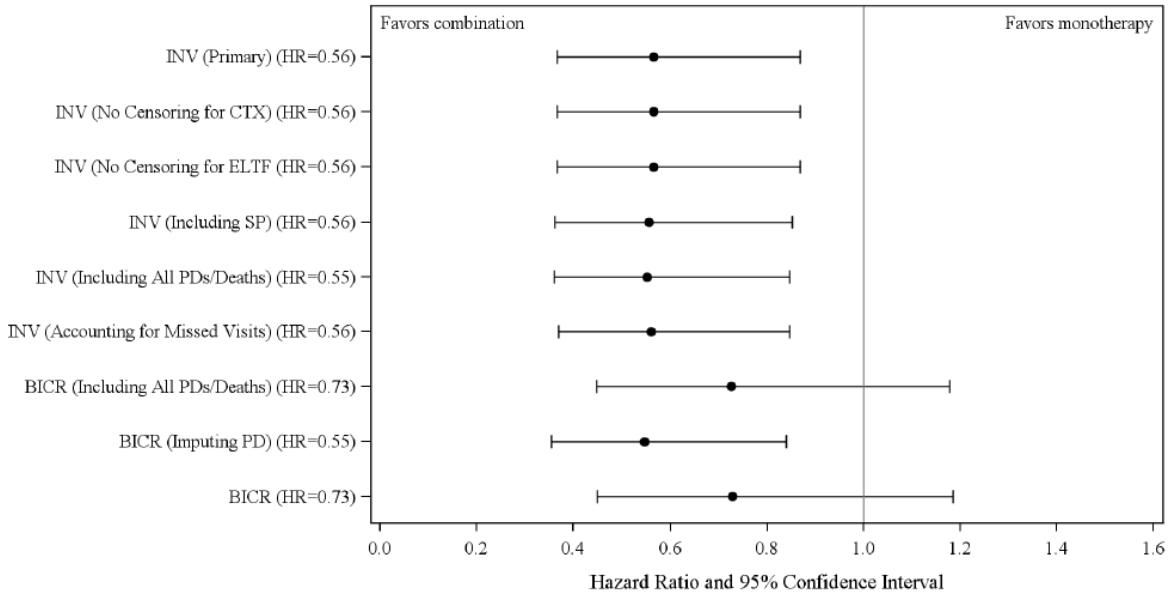


図 5　　PFS の感度分析のハザード比及び 95%信頼区間：150 mg／1 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の比較
（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source:CSR (2012N143453_01) Figure 12.1
INV (Primary): 治験責任医師判定に基づく PFS、INV (No Censoring for CTX): 新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (No Censorin for ELTF): 長期の追跡調査不能を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Including SP): 臨床症状の悪化をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Including All PDs/Deaths): すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Accounting for Missed Visits）: 予定来院時の腫瘍評価の欠測を考慮した、治験責任医師判定に基づく PFS、BICR (Including All PDs/Deaths): すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS、BICR (Imputing PD): Informative censoring の調整として次回予定来院時に PD に至ると推定した場合をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS、BICR: 独立判定に基づく PFS

13.2.1.2.　奏効率

治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）を表 11 に示す。

治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、150 mg 単剤療法群の 54%（95%信頼区間：39.6～67.4%）に対して 150 mg／2 mg 併用療法群の 76%（95%信頼区間：62.4～86.5%）で統計学的に有意に高かった（p=0.0264）。

一方、150 mg／1 mg 併用療法群の治験責任医師判定に基づく確定奏効率は 50%（95%信頼区間：36.1～63.9%）であり、150 mg 単剤療法群と比べて統計学的に有意な差は示されなかった（p=0.7730）。

表 11　治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）
（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	150 mg 単剤療法群 (N=54)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=54)
最良総合効果, n (%)			
CR	2 (4)	3 (6)	5 (9)
PR	27 (50)	24 (44)	36 (67)
SD	22 (41)	24 (44)	13 (24)
PD	3 (6)	2 (4)	0
NE	0	1 (2)	0
奏効率			
CR+PR, n (%)	29 (54)	27 (50)	41 (76)
95%信頼区間 [a]	(39.6, 67.4)	(36.1, 63.9)	(62.4, 86.5)
奏効率の差			
差, %	-	-4	22
差の 95%信頼区間 [a]	-	(-23.1, 15.9)	(2.5, 40.7)
p 値 [a]	-	0.7730	0.0264

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.19
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行、NE：評価不能
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注：被験者 555（150 mg／1 mg 併用療法群、V600E 変異陽性、脳転移病変の既往歴なし）は治験薬投与開始後最初の評価の前に死亡したため評価不能とした
a. p 値と 95%信頼区間は条件付けしない正確法で算出した

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効果の累積分布を図 6 に示す。

統計学的な有意差は示されなかったが、150 mg 単剤療法群と比べ 150 mg／2 mg 併用療法群で、大きな腫瘍縮小効果が一貫して認められた。

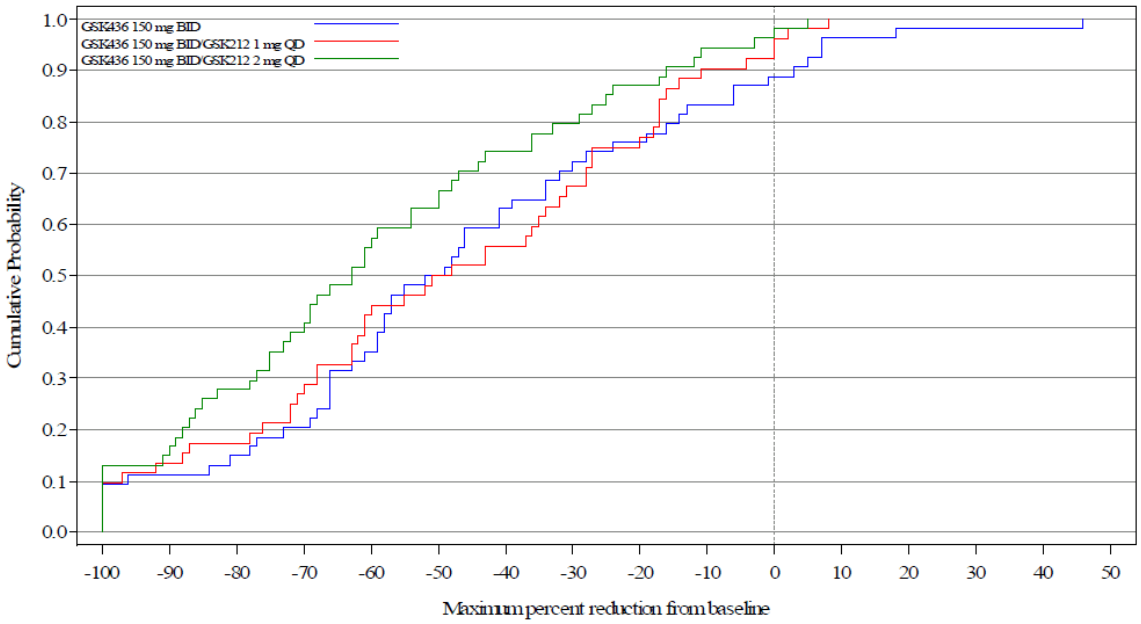


図 6　　治験責任医師判定に基づくベースラインからの最大腫瘍縮小効果の累積分布（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.60
GSK436 150 mg BID: 150 mg 単剤療法群, GSK436 150 mg BID/GSK212 1 mg OD: 150 mg／1 mg 併用療法群, GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg OD: 150 mg／2 mg 併用療法群

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（確定）を表 12 に示す。

独立判定に基づく確定奏効率は、150 mg 単剤療法群に比べ 150 mg／2 mg 併用療法群で高かったが、統計学的有意差は認められなかった。150 mg／2 mg 併用療法群及び 150 mg／1 mg 併用療法群のいずれも、治験責任医師判定に基づく確定奏効率に比べ独立判定に基づく確定奏効率は低かった。独立判定に基づく確定奏効率は、150 mg／2 mg 併用療法群の 61%（95%信頼区間：46.9～74.1）に対し、150 mg 単剤療法群では 46%（95%信頼区間：32.6～60.4）であった。注目すべきことに、独立判定では全群で 10 例（6%）の標的病変を確認できなかったため、治験責任医師判定で PR 例となった被験者も Non-CR/Non-PD に分類された。

表 12　　独立判定に基づく最良総合効果（確定）
（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	150 mg 単剤療法群 (N=54)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=54)
最良総合効果, n (%)			
CR	4 (7)	4 (7)	7 (13)
PR	21 (39)	17 (31)	26 (48)
SD	20 (37)	26 (48)	13 (24)
Non-CR/Non-PD	3 (6)	3 (6)	4 (7)
PD	6 (11)	2 (4)	3 (6)
NE	0	2 (4)	1 (2)
奏効率			
CR+PR, n (%)	25 (46)	21 (39)	33 (61)
95%信頼区間 [a]	(32.6, 60.4)	(25.9, 53.1)	(46.9, 74.1)
奏効率の差			
差, %	-	-7	15
差の 95%信頼区間 [a]	-	(-26.7, 12.3)	(-5.0, 33.7)
p 値 [a]	-	0.5008	0.1486

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.23
CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 安定、PD: 進行、NE: 評価不能
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: 被験者 555（150 mg／1 mg 併用療法群、V600E 変異陽性、脳転移病変の既往歴なし）は治験薬投与開始後最初の評価の前に死亡したため評価不能とした。被験者 37（150 mg／1 mg 併用療法群、V600E 変異陽性、脳転移病変の既往歴なし）は非標的病変の追跡調査が不十分であったため評価不能とした。被験者 967（150 mg／2 mg 併用療法群、V600K 変異陽性、脳転移病変の既往歴なし）はベースラインにおいて病変がなかったため評価不能とした
a. p 値と 95%信頼区間は条件付けしない正確法で算出した

13.2.1.3.　　奏効期間

治験責任医師判定に基づく奏効期間を表 13 及び治験責任医師判定に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 7 に示す。

治験責任医師判定に基づく確定奏効期間の中央値は、150 mg 単剤療法群の 5.6 ヵ月（95%信頼区間：4.5～7.4）に対し、150 mg／2 mg 併用療法群で 10.5 ヵ月（95%信頼区間：7.4～14.9）であった。奏効が認められた被験者のうち、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、150 mg 単剤療法群の 14%に対し 150 mg／2 mg 併用療法群で 46%であった。

表 13　治験責任医師判定に基づく奏効期間（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	150 mg 単剤療法群 (N=54)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=54)
被験者の状態, n (%)			
評価対象	29	27	41
進行又は死亡（イベント）	25 (86)	15 (56)	21 (51)
打切り、追跡調査終了	0	1 (4)	1 (2)
打切り、追跡調査継続	4 (14)	11 (41)	19 (46)
奏効期間（ヵ月）[a]			
25%点（95%信頼区間）	3.9 (3.7, 5.5)	5.5 (3.7, 9.2)	6.3 (3.7, 8.1)
中央値（95%信頼区間）	5.6 (4.5, 7.4)	9.5 (7.4, -)	10.5 (7.4, 14.9)
75%点（95%信頼区間）	7.6 (5.6, 11.3)	- (9.5, -)	14.9 (-, -)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.63
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

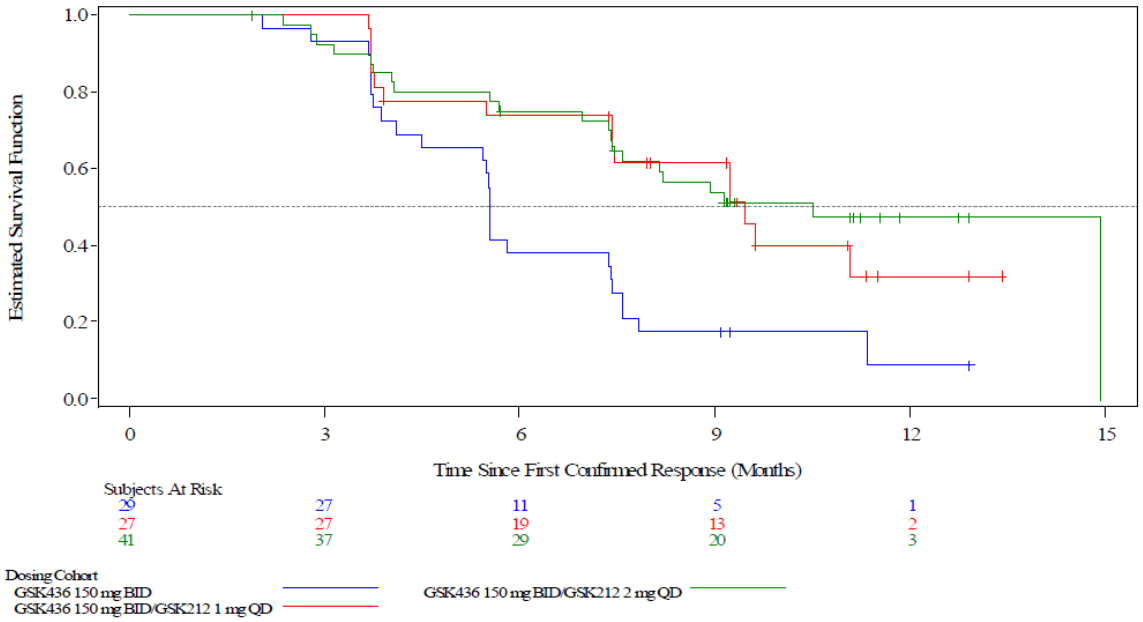


図 7　治験責任医師判定に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線
（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.9
GSK436 150 mg BID: 150 mg 単剤療法群, GSK436 150 mg BID/GSK212 1 mg OD: 150 mg／1 mg 併用療法群, GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg OD: 150 mg／2 mg 併用療法群

独立判定による奏効期間

独立判定に基づく奏効期間を表 14 に示す。

独立判定に基づく奏効期間の中央値は、150 mg 単剤療法群で 7.6 ヵ月、150 mg／1 mg 併用療法群で 11.3 ヵ月、150 mg／2 mg 併用療法群で 7.6 ヵ月であり、150 mg／2 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群で同様であった。150 mg／2 mg 併用療法群の奏効期間の中央値は、治験責任医師判定と比べて独立判定で短かった。150 mg 単剤療法群及び 150 mg／1 mg 併用療法群の奏効期間の中央値は、治験責任医師判定と比べて独立判定で長かった。

表 14　　独立判定に基づく奏効期間（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	150 mg 単剤療法群 (N=54)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=54)
被験者の状態, n (%)			
評価対象	25	21	33
進行又は死亡（イベント）	12 (48)	11 (52)	14 (42)
打切り、追跡調査終了	10 (40)	3 (14)	2 (6)
打切り、追跡調査継続	3 (12)	7 (33)	17 (52)
奏効期間（ヵ月）[a]			
25%点（95%信頼区間）	4.1 (3.7, 7.6)	5.8 (4.7, 9.5)	5.6 (3.7, 7.4)
中央値（95%信頼区間）	7.6 (5.5, -)	11.3 (6.2, -)	7.6 (6.9, -)
75%点（95%信頼区間）	- (7.6, -)	- (11.3, -)	- (-, -)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.67
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

13.2.2.　副次評価項目

13.2.2.1.　全生存期間（OS）

OS を表 15、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 8 に示す。

第 1 回データカットオフ時点の追跡調査期間の中央値は 14.06 ヵ月であり、計 51 例が死亡した。OS データの集積はまだ十分ではなく、いずれの治療群でも OS の中央値の推定には至っていない。しかし、現時点での OS の解析結果から、150 mg 単剤療法群と比べ 150 mg／2 mg 併用療法群で OS が延長する傾向が認められた（ハザード比 0.67、95%信頼区間：0.34～1.34、p=0.2591）。12 ヵ月時の生存率は 150 mg／2 mg 併用療法群で 79%（95%信頼区間：66～88）、150 mg／1 mg 併用療法群で 68%（95%信頼区間：54～79）、150 mg 単剤療法群で 70%（95%信頼区間：55～80）であった。なお、150 mg 単剤療法群の OS の推定にはクロスオーバーした被験者（150 mg 単剤療法群に無作為化された被験者の 81%）も含まれている。

表 15　　OS（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

	150 mg 単剤療法群 (N=54)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=54)
被験者の状態, n (%)			
死亡（イベント）	19 (35)	18 (33)	14 (26)
打切り、追跡調査終了	0	4 (7)	0
打切り、追跡調査継続	35 (65)	32 (59)	40 (74)
ハザード比 [a]			
推定値（95%信頼区間）	-	0.98 (0.51, 1.87)	0.67 (0.34, 1.34)
log-rank 検定、p 値	-	0.9514	0.2591
OS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月） [b]			
25%点（95%信頼区間）	10.7 (7.9, 13.4)	10.3 (9.1, -)	12.7 (9.6, -)
中央値（95%信頼区間）	- (13.4, -)	- (14.5, -)	- (-, -)
75%点（95%信頼区間）	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
12 ヵ月時の生存率の推定値, %			
生存率（95%信頼区間）	70 (55, 80)	68 (54, 79)	79 (66, 88)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.71, Table 12.142
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: p 値は両側 log-rank 検定に基づく。150 mg 単剤療法群はクロスオーバー期のデータも含む
a. ハザード比は Pike 推定値を用いて推定した。単剤療法群に比べてリスクが少ない場合、ハザード比は 1 未満となる
b. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

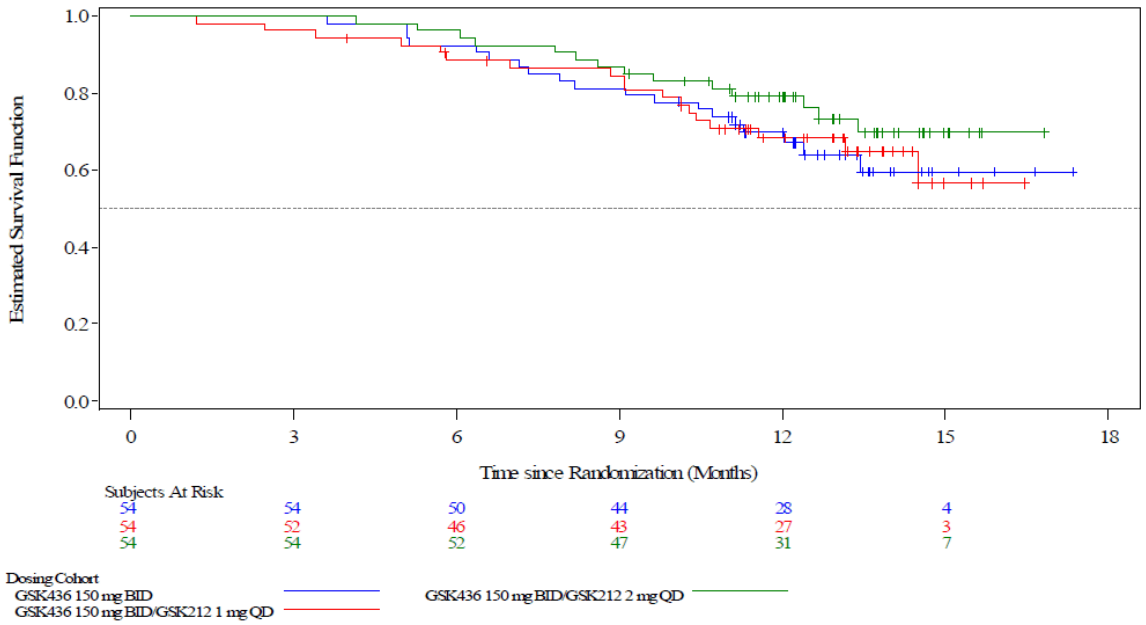


図 8　　OS の Kaplan-Meier 曲線（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.13
GSK436 150 mg BID: 150 mg 単剤療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 1 mg QD: 150 mg／1 mg 併用療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg QD: 150 mg／2 mg 併用療法群

13.2.3.　サブグループ解析

以下のサブグループを対象に解析した。

- BRAF V600E 又は V600K 変異陽性悪性黒色腫、脳転移歴のない被験者、性別、年齢、ベースラインの ECOG PS（0 又は 1）、病期 IVM1c 期又は病期 IIIcM0/IV M1a/IV M1b 期、LDH が基準値上限以下又は上限超

13.2.3.1.　無増悪生存期間（PFS）

サブグループ解析での 150 mg／2 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の PFS のハザード比を図 9 に示す。

150 mg／2 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群を比較した PFS のハザード比は、いずれのサブグループでも 0.19～0.63 の範囲内であり、ITT 集団での結果と整合していた。

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性悪性黒色腫のサブグループの有効性は同様であった。BRAF V600E 変異陽性のサブグループの PFS の中央値は、150 mg／2 mg 併用療法群で 10.0 ヵ月、150 mg 単剤療法群で 6.5 ヵ月であった（ハザード比 0.43、95%信頼区間：0.27～0.71、p=0.0004）。BRAF V600K 変異陽性のサブグループの PFS の中央値は、150 mg／2 mg 併用療法群で 9.3 ヵ月、150 mg 単剤療法群で 4.3 ヵ月であった（ハザード比 0.19、95%信頼区間：0.05～0.66、p=0.0014）。

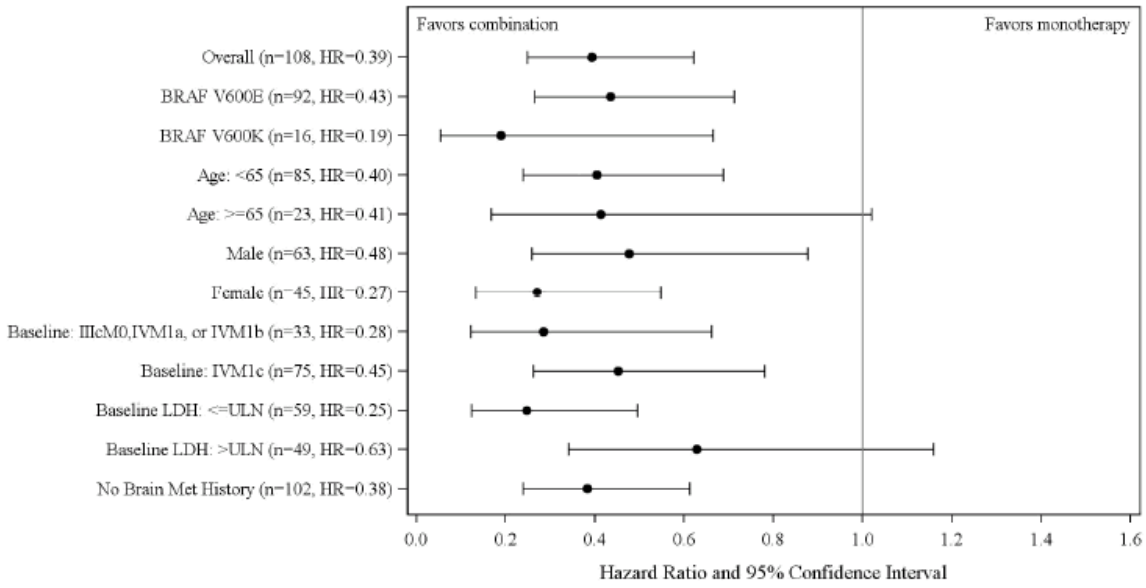


図 9　サブグループ解析での 150 mg／2 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の PFS のハザード比（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.2
Met: 転移,　ULN: 基準値上限

13.2.3.2.　奏効率

サブグループ解析での確定奏効率の差を図 10（150 mg／2 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の比較）及び図 11（150 mg／1 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の比較）に示す。

各サブグループで、150 mg 単剤療法群と比べ 150 mg／2 mg 併用療法群の奏効率は高かった。ただし、ベースライン時の病期 IIIcM0/IV M1a/IV M1b 期のサブグループの奏効率では 2 群間に差は見られなかった。

各サブグループで、150 mg 単剤療法群と 150 mg／1 mg 併用療法群の奏効率に大きな差は見られなかった。ただし、一部のサブグループ（65 歳以上、女性、ベースライン時の病期 IIIcM0/IV M1a/IV M1b 期）の奏効率は、150 mg 単剤療法群の方が高かった。

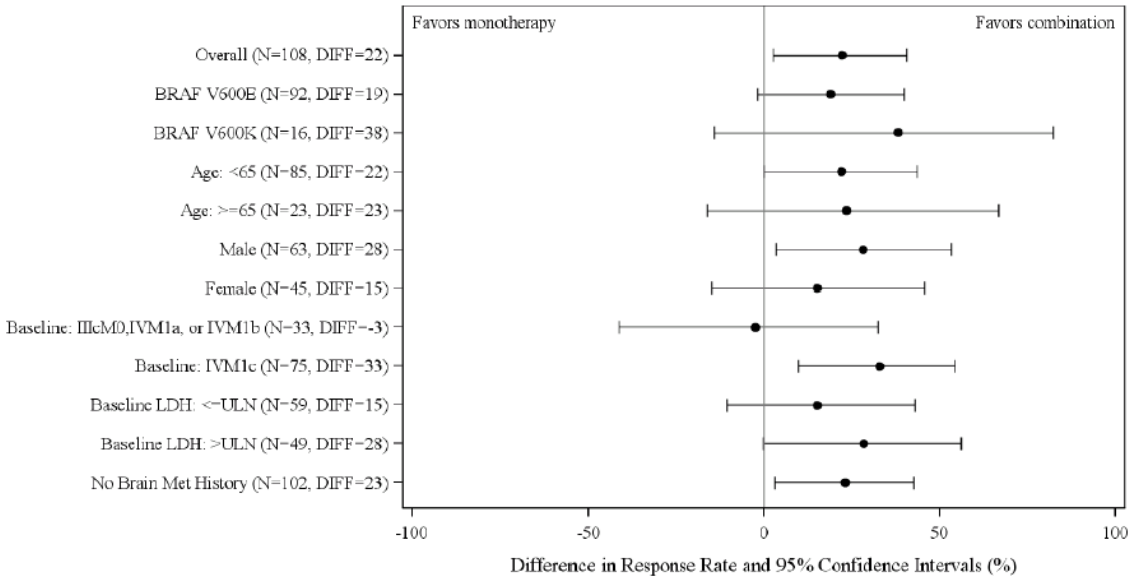


図 10　　サブグループ解析での 150 mg／2 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の確定奏効率の差（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.63
Met: 転移,　ULN: 基準値上限

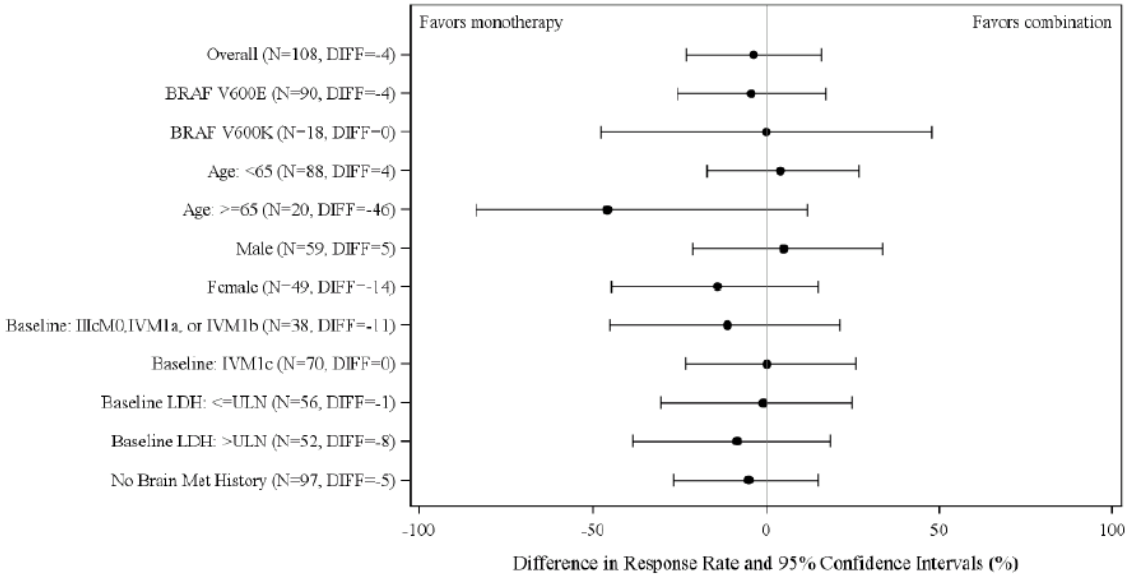


図 11　　サブグループ解析での 150 mg／1 mg 併用療法群と 150 mg 単剤療法群の確定奏効率の差（第 1 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.63
Met: 転移,　ULN: 基準値上限

13.2.3.3.　　奏効期間

BRAF V600E 変異陽性のサブグループの治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、150 mg／2 mg 併用療法群で 10.5 ヵ月（95%信頼区間：7.6～14.9）、150 mg 単剤療法群で 5.6 ヵ月（95%信頼区間：4.5～7.4）であり、ITT 集団での結果と整合していた。BRAF V600K 変異陽性の被験者は少なく、奏効期間の解析は困難であった。

13.3.　安全性の結果

13.3.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 16 に示す。

ダブラフェニブの 1 日投与量の中央値は、150 mg 単剤療法群と併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群及び 150 mg／2 mg 併用療法群）で同程度であった。各群の 1 日投与量の中央値は、規定量に近かった。ダブラフェニブの投与期間の中央値は併用療法の 2 群の方が長かったため、累積投与量も多かった。

トラメチニブの 1 日投与量の中央値は、併用療法の 2 群で規定量に近かった。トラメチニブの投与期間の中央値は、併用療法の 2 群のうち 150 mg／2 mg 併用療法群の方がやや長かった。

表 16　　治験薬の曝露状況（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

		150 mg 単剤療法群 (N=53)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
ダブラフェニブ				
1 日投与量（mg）	平均値	288.36	252.88	253.29
	標準偏差	20.784	59.836	56.099
	中央値	295.91	282.62	281.75
	範囲	165.6, 300.0	39.1, 300.0	121.5, 300.0
投与期間（ヵ月）	平均値	6.50	9.28	9.85
	標準偏差	3.270	4.631	4.166
	中央値	6.08	10.46	10.94
	範囲	1.8, 15.2	0.9, 16.4	1.9, 17.3
トラメチニブ				
1 日投与量（mg）	平均値	-	0.93	1.76
	標準偏差	-	0.100	0.345
	中央値	-	0.97	1.92
	範囲	-	0.5, 1.0	0.3, 2.0
投与期間（ヵ月）	平均値	-	9.06	9.67
	標準偏差	-	4.720	4.164
	中央値	-	9.72	10.91
	範囲	-	0.9, 16.4	1.8, 17.3

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.1
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与

クロスオーバー集団（43 例）でのダブラフェニブ及びトラメチニブの 1 日投与量の中央値は、ATS 集団の 150 mg／2 mg 併用療法群とほぼ同程度であった。投与期間の中央値は、いずれの薬剤でも約 3.6 ヵ月間であった。

13.3.2.　有害事象

有害事象の概略を表 17 に示す。

治験薬の減量／中断／投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、入院に至った重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群の方が高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 3 群共に低かったが、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群の方が高かった。併用療法の 2 群の 4 例に発現した死亡に至った重篤な有害事象のうち、治験責任医師よ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。

重篤な有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群（25%）と比べ併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 37%、150 mg／2 mg 併用療法群 62%）で高かった。特に、入院に至った重篤な有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群（9%）と比べ併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 24%、150 mg／2 mg 併用療法群 38%）で高かった。

表 17　　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（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
有害事象発現例数	53 (100)	53 (98)	55 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	51 (96)	52 (96)	55 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2)	3 (6)	5 (9)
治験薬の減量に至った有害事象	11 (21)	25 (46)	27 (49)
治験薬の投与中断に至った有害事象	18 (34)	32 (59)	37 (67)
重篤な有害事象発現例数	13 (25)	20 (37)	34 (62)
入院に至った重篤な有害事象	5 (9)	13 (24)	21 (38)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	10 (19)	16 (30)	23 (42)
死亡に至った重篤な有害事象	0	1 (2)	3 (5)
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 (2012N143453_01) Table 10.5, Table 10.257
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
通常の重篤な有害事象の定義に加え、次の事象も入院の有無にかかわらず重篤な有害事象として報告するよう治験実施計画書で規定した。そのため、入院に至った重篤な有害事象よりも重篤な有害事象の発現率は高くなっている
皮膚有棘細胞癌、治験実施計画書の中止基準に合致する LVEF 低下、中心性漿液性網膜症、網膜静脈閉塞、治験実施計画書の中止基準に合致する心臓弁膜の異常、新たな原発性癌、低血圧及び／又は寒気を伴う発熱

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を、表 18（グレード別）及び表 19（因果関係別）に示す。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群 43%と比べ併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 50%、150 mg／2 mg 併用療法群 64%）で高かった。Grade 3 以上の有害事象には、150 mg／1 mg 併用療法群で 1 例、150 mg／2 mg 併用療法群で 3 例の死亡に至った重篤な有害事象が含まれた。

Grade 3 の有害事象の発現率は各群で同様であったが、Grade 4 の有害事象の発現率は 150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高かった。併用療法の 2 群では、150 mg／2 mg 併用療法群の方が Grade 4 の有害事象の発現率は高かった。

よく見られた Grade 3 又は 4 の有害事象は、150 mg／2 mg 併用療法群では好中球減少症及び低ナトリウム血症、150 mg／1 mg 併用療法群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び発熱、150 mg 単剤療法群では皮膚有棘細胞癌であった。

併用療法の 2 群でよく見られた有害事象（上位 5 事象）は、発熱、悪寒、疲労、悪心及び嘔吐であった。これらの有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で高かった。150 mg 単剤療法群でよく見られた有害事象（上位 5 事象）は、疲労、発疹、脱毛症、関節痛及び過角化であった。そのうち、発疹、脱毛症及び過角化の発現率は、併用療法の 2 群よりも高かった。

治験薬との因果関係がある有害事象は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で発現率の高い事象が多かった。よく見られた治験薬との因果関係がある有害事象は因果関係を問わない有害事象と同様であり、群間の発現率の差も同様であった。

表 18　いずれかの群で 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 15.0/J15.0	被験者数（%）								
	150 mg 単剤療法群（N=53）			150 mg／1 mg 併用療法群（N=54）			150 mg／2 mg 併用療法群（N=55）		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	53 (100)	22 (42)	1 (2)	53 (98)	23 (43)	3 (6)	55 (100)	25 (45)	7 (13)
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	14 (26)	0	0	37 (69)	5 (9)	0	39 (71)	3 (5)	0
悪寒	9 (17)	0	0	27 (50)	1 (2)	0	32 (58)	1 (2)	0
疲労	21 (40)	3 (6)	0	31 (57)	1 (2)	0	29 (53)	2 (4)	0
末梢性浮腫	9 (17)	0	0	13 (24)	0	0	16 (29)	0	0
インフルエンザ様疾患	4 (8)	0	0	11 (20)	1 (2)	0	5 (9)	0	0
疼痛	4 (8)	0	0	6 (11)	0	0	2 (4)	0	0
胃腸障害									
悪心	11 (21)	0	0	25 (46)	2 (4)	1 (2)	24 (44)	1 (2)	0
嘔吐	8 (15)	0	0	23 (43)	2 (4)	0	22 (40)	1 (2)	0
下痢	15 (28)	0	0	14 (26)	0	0	20 (36)	1 (2)	0
便秘	6 (11)	0	0	9 (17)	1 (2)	0	12 (22)	0	0
上腹部痛	4 (8)	0	0	4 (7)	0	0	9 (16)	0	0
腹痛	7 (13)	1 (2)	0	8 (15)	1 (2)	0	8 (15)	1 (2)	0
口内乾燥	3 (6)	0	0	6 (11)	0	0	6 (11)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
発疹	19 (36)	0	0	11 (20)	0	0	15 (27)	0	0
寝汗	3 (6)	0	0	8 (15)	0	0	13 (24)	0	0
皮膚乾燥	3 (6)	0	0	5 (9)	0	0	10 (18)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	0	0	6 (11)	0	0	9 (16)	0	0
日光性角化症	5 (9)	0	0	4 (7)	0	0	8 (15)	0	0
紅斑	1 (2)	0	0	3 (6)	0	0	8 (15)	0	0
そう痒症	7 (13)	0	0	6 (11)	0	0	6 (11)	0	0
全身性皮疹	4 (8)	0	0	2 (4)	1 (2)	0	6 (11)	0	0
過角化	16 (30)	0	0	3 (6)	0	0	5 (9)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (17)	0	0	4 (7)	1 (2)	0	4 (7)	0	0
脱毛症	18 (34)	0	0	5 (9)	0	0	3 (5)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）								
	150 mg 単剤療法群 （N=53）			150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）			150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
全身性そう痒症	8 (15)	0	0	3 (6)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	18 (34)	0	0	24 (44)	0	0	15 (27)	0	0
筋肉痛	12 (23)	1 (2)	0	13 (24)	0	0	12 (22)	1 (2)	0
背部痛	6 (11)	1 (2)	0	6 (11)	0	0	10 (18)	3 (5)	0
筋痙縮	2 (4)	0	0	1 (2)	0	0	9 (16)	0	0
四肢痛	10 (19)	0	0	6 (11)	1 (2)	0	9 (16)	0	0
筋力低下	0	0	0	6 (11)	2 (4)	0	3 (5)	1 (2)	0
筋骨格痛	6 (11)	0	0	3 (6)	0	0	3 (5)	0	0
神経系障害									
頭痛	15 (28)	0	0	20 (37)	1 (2)	0	16 (29)	0	0
浮動性めまい	5 (9)	0	0	7 (13)	0	0	9 (16)	0	0
錯感覚	6 (11)	0	0	0	0	0	2 (4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	11 (21)	0	0	6 (11)	0	0	16 (29)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	4 (7)	0	0	7 (13)	0	0
湿性咳嗽	2 (4)	0	0	6 (11)	0	0	2 (4)	0	0
感染症および寄生虫症									
尿路感染	5 (9)	1 (2)	0	3 (6)	0	0	7 (13)	1 (2)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	10 (19)	0	0	16 (30)	0	0	12 (22)	0	0
脱水	1 (2)	0	0	3 (6)	1 (2)	0	6 (11)	0	0
低ナトリウム血症	1 (2)	0	0	6 (11)	4 (7)	0	5 (9)	4 (7)	0
高血糖	3 (6)	0	0	6 (11)	1 (2)	0	4 (7)	1 (2)	0
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	11 (20)	2 (4)	0	5 (9)	2 (4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	10 (19)	1 (2)	0	5 (9)	1 (2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	0	0	12 (22)	3 (6)	0	5 (9)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	11 (20)	6 (11)	0	5 (9)	2 (4)	0
体重減少	4 (8)	0	0	7 (13)	0	0	4 (7)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）								
	150 mg 単剤療法群 （N=53）			150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）			150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
精神障害									
不眠症	4 (8)	1 (2)	0	6 (11)	0	0	10 (18)	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 (15)	0	0	4 (7)	0	0	2 (4)	0	0
ケラトアカントーマ	6 (11)	2 (4)	0	0	0	0	1 (2)	0	0
皮膚有棘細胞癌	6 (11)	5 (9)	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
血液およびリンパ系障害									
好中球減少症	1 (2)	1 (2)	0	5 (9)	1 (2)	0	8 (15)	3 (5)	3 (5)
貧血	3 (6)	0	0	11 (20)	3 (6)	0	7 (13)	2 (4)	0
血管障害									
潮紅	4 (8)	0	0	6 (11)	0	0	1 (2)	0	0

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.7

ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与

注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

a. Grade 5 の有害事象を含む

表 19　いずれかの群で 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 15.0/J15.0	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
有害事象発現例数	53 (100)	53 (98)	55 (100)	51 (96)	52 (96)	55 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (74)	49 (91)	49 (89)	31 (58)	43 (80)	46 (84)
発熱	14 (26)	37 (69)	39 (71)	12 (23)	34 (63)	37 (67)
悪寒	9 (17)	27 (50)	32 (58)	9 (17)	22 (41)	28 (51)
疲労	21 (40)	31 (57)	29 (53)	18 (34)	25 (46)	25 (45)
末梢性浮腫	9 (17)	13 (24)	16 (29)	4 (8)	9 (17)	11 (20)
インフルエンザ様疾患	4 (8)	11 (20)	5 (9)	3 (6)	9 (17)	4 (7)
疼痛	4 (8)	6 (11)	2 (4)	3 (6)	4 (7)	1 (2)
胃腸障害	35 (66)	41 (76)	47 (85)	24 (45)	29 (54)	35 (64)
悪心	11 (21)	25 (46)	24 (44)	9 (17)	18 (33)	18 (33)
嘔吐	8 (15)	23 (43)	22 (40)	6 (11)	15 (28)	19 (35)
下痢	15 (28)	14 (26)	20 (36)	12 (23)	8 (15)	17 (31)
便秘	6 (11)	9 (17)	12 (22)	1 (2)	2 (4)	8 (15)
上腹部痛	4 (8)	4 (7)	9 (16)	1 (2)	1 (2)	6 (11)
腹痛	7 (13)	8 (15)	8 (15)	1 (2)	0	1 (2)
口内乾燥	3 (6)	6 (11)	6 (11)	2 (4)	3 (6)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害	48 (91)	40 (74)	45 (82)	46 (87)	37 (69)	43 (78)
発疹	19 (36)	11 (20)	15 (27)	19 (36)	10 (19)	12 (22)
寝汗	3 (6)	8 (15)	13 (24)	3 (6)	8 (15)	12 (22)
皮膚乾燥	3 (6)	5 (9)	10 (18)	2 (4)	4 (7)	9 (16)
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	6 (11)	9 (16)	2 (4)	6 (11)	9 (16)
日光性角化症	5 (9)	4 (7)	8 (15)	5 (9)	3 (6)	6 (11)
紅斑	1 (2)	3 (6)	8 (15)	1 (2)	2 (4)	7 (13)
そう痒症	7 (13)	6 (11)	6 (11)	6 (11)	6 (11)	5 (9)
全身性皮疹	4 (8)	2 (4)	6 (11)	2 (4)	1 (2)	4 (7)
過角化	16 (30)	3 (6)	5 (9)	15 (28)	3 (6)	5 (9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (17)	4 (7)	4 (7)	9 (17)	3 (6)	4 (7)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
脱毛症	18 (34)	5 (9)	3 (5)	16 (30)	2 (4)	3 (5)
全身性そう痒症	8 (15)	3 (6)	0	7 (13)	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	43 (81)	36 (67)	39 (71)	26 (49)	28 (52)	28 (51)
関節痛	18 (34)	24 (44)	15 (27)	14 (26)	22 (41)	14 (25)
筋肉痛	12 (23)	13 (24)	12 (22)	9 (17)	11 (20)	11 (20)
背部痛	6 (11)	6 (11)	10 (18)	3 (6)	2 (4)	2 (4)
筋痙縮	2 (4)	1 (2)	9 (16)	1 (2)	1 (2)	5 (9)
四肢痛	10 (19)	6 (11)	9 (16)	3 (6)	6 (11)	2 (4)
筋力低下	0	6 (11)	3 (5)	0	2 (4)	1 (2)
筋骨格痛	6 (11)	3 (6)	3 (5)	0	0	1 (2)
神経系障害	28 (53)	33 (61)	34 (62)	18 (34)	18 (33)	24 (44)
頭痛	15 (28)	20 (37)	16 (29)	10 (19)	9 (17)	10 (18)
浮動性めまい	5 (9)	7 (13)	9 (16)	1 (2)	1 (2)	6 (11)
錯感覚	6 (11)	0	2 (4)	2 (4)	0	1 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (43)	25 (46)	30 (55)	4 (8)	9 (17)	14 (25)
咳嗽	11 (21)	6 (11)	16 (29)	2 (4)	3 (6)	8 (15)
口腔咽頭痛	0	4 (7)	7 (13)	0	0	0
湿性咳嗽	2 (4)	6 (11)	2 (4)	0	3 (6)	1 (2)
感染症および寄生虫症	17 (32)	25 (46)	29 (53)	1 (2)	2 (4)	14 (25)
尿路感染	5 (9)	3 (6)	7 (13)	0	0	1 (2)
代謝および栄養障害	23 (43)	26 (48)	24 (44)	13 (25)	15 (28)	17 (31)
食欲減退	10 (19)	16 (30)	12 (22)	7 (13)	9 (17)	10 (18)
脱水	1 (2)	3 (6)	6 (11)	0	1 (2)	3 (5)
低ナトリウム血症	1 (2)	6 (11)	5 (9)	0	1 (2)	1 (2)
高血糖	3 (6)	6 (11)	4 (7)	1 (2)	0	0
臨床検査	13 (25)	24 (44)	22 (40)	6 (11)	21 (39)	16 (29)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	11 (20)	5 (9)	0	7 (13)	3 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	10 (19)	5 (9)	0	6 (11)	3 (5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	12 (22)	5 (9)	0	9 (17)	3 (5)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	11 (20)	5 (9)	0	8 (15)	5 (9)
体重減少	4 (8)	7 (13)	4 (7)	1 (2)	3 (6)	4 (7)
精神障害	10 (19)	14 (26)	19 (35)	1 (2)	5 (9)	3 (5)
不眠症	4 (8)	6 (11)	10 (18)	0	1 (2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22 (42)	16 (30)	18 (33)	19 (36)	9 (17)	14 (25)
皮膚乳頭腫	8 (15)	4 (7)	2 (4)	8 (15)	3 (6)	2 (4)
ケラトアカントーマ	6 (11)	0	1 (2)	6 (11)	0	1 (2)
皮膚有棘細胞癌	6 (11)	0	1 (2)	6 (11)	0	1 (2)
血液およびリンパ系障害	9 (17)	16 (30)	16 (29)	7 (13)	11 (20)	13 (24)
好中球減少症	1 (2)	5 (9)	8 (15)	1 (2)	5 (9)	7 (13)
貧血	3 (6)	11 (20)	7 (13)	2 (4)	6 (11)	4 (7)
血管障害	9 (17)	14 (26)	13 (24)	6 (11)	8 (15)	6 (11)
潮紅	4 (8)	6 (11)	1 (2)	4 (8)	6 (11)	0

Data Source: 表 2.7.4.7-3, CSR (2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（あり又はなし）で評価した
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

クロスオーバー集団のすべての被験者（43 例）に有害事象が発現した。よく見られた有害事象（発現率 20%以上）は発熱（28%）、嘔吐（26%）、疲労（23%）、関節痛（21%）及び悪心（21%）であった。

13.3.3.　死亡

死亡の要約を表 20 に示す。

150 mg 単剤療法群の 4 例（8%）、150 mg／1 mg 併用療法群の 18 例（33%）及び 150 mg／2 mg 併用療法群の 14 例（25%）の被験者が死亡した。ほとんどが病勢進行による死亡であったが、併用療法の 2 群のうち 4 例は重篤な有害事象による死亡であった。

クロスオーバーした被験者 43 例のうち 15 例（35%）が死亡した。いずれも病勢進行による死亡であった。150 mg 単剤療法群に無作為化割付けされた被験者のうち、無作為化期とクロスオーバー期を合わせて合計 19 例（35%）の被験者が死亡した。

表 20　　死亡の要約（第 1 回データカットオフ、ATS 集団及びクロスオーバー集団）

	被験者数（%）			
	150 mg 単剤療法群		150 mg／1 mg 併用療法群（N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群（N=55）
	無作為化集団（N=53）	クロスオーバー集団（N=43）		
被験者の状態				
死亡	4 (8)	15 (35)	18 (33)	14 (25)
最終調査時点で生存、追跡調査終了	0	0	4 (7)	0
最終調査時点で生存、追跡調査継続	6 (11)	28 (65)	32 (59)	41 (75)
クロスオーバー時点で生存	43 (81)	-	-	-
主な死因				
原疾患	4 (8)	15 (35)	17 (31)	11 (20)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0	0	1 (2)[a]
その他	0	0	1 (2)[b]	2 (4)[c]
治験薬最終投与から死亡までの期間				
28 日以下	1 (2)	5 (12)	2 (4)	5 (9)
28 日超	3 (6)	10 (23)	16 (30)	9 (16)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.27, Table 10.197
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a: 死亡は電子症例報告書の試験完了データに基づき要約した。被験者 674 は、電子症例報告書の試験完了データでは主な死因には治験薬との因果関係がある重篤な有害事象が選択されたが、他の選択肢がその他しかなかったためであった。電子症例報告書の重篤な有害事象データでは、治験責任医師はこの死亡に至った重篤な肺塞栓症は基礎疾患によるものであり治験薬との因果関係はないと判断している
b. 重篤な有害事象による死亡が 1 例（被験者 555）
c. 重篤な有害事象による死亡が 2 例（被験者 435、1257）

13.3.4.　重篤な有害事象

合計で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 21 に示す。

よく見られた重篤な有害事象（上位 2 事象）は、併用療法の 2 群では発熱及び悪寒、150 mg 単剤療法群では皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌であった。

表 21　　合計で 2 例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）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
重篤な有害事象発現例数	13 (25)	20 (37)	34 (62)
発熱	1 (2)	10 (19)	14 (25)
悪寒	1 (2)	8 (15)	10 (18)
脱水	0	1 (2)	2 (4)
駆出率減少	0	1 (2)	2 (4)
肺炎	1 (2)	1 (2)	2 (4)
肺塞栓症	0	0	2 (4)
急性腎不全	0	1 (2)	2 (4)
扁平上皮癌	3 (6)	1 (2)	2 (4)
腹痛	1 (2)	0	1 (2)
低ナトリウム血症	0	1 (2)	1 (2)
貧血	1 (2)	2 (4)	0
ケラトアカントーマ	2 (4)	0	0
悪心	0	2 (4)	0
皮膚有棘細胞癌	4 (8)	0	0
嘔吐	0	2 (4)	0

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.18
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で高かった。よく見られた治験薬との因果関係がある重篤な有害事象（上位 2 事象）は、併用療法の 2 群で発熱及び悪寒、150 mg 単剤療法群では皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌であった。

クロスオーバー集団で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 22 に示す。

クロスオーバー集団では、43 例中 13 例（30%）に重篤な有害事象が発現した。

表 22　　2 例以上で発現した重篤な有害事象
（第 1 回データカットオフ、クロスオーバー集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）
	150 mg／2 mg 併用療法 (N=43)
重篤な有害事象発現例数	13 (30)
痙攣	2 (5)
悪心	2 (5)
発熱	2 (5)
扁平上皮癌	2 (5)
皮膚有棘細胞癌	2 (5)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.194

死亡に至った重篤な有害事象を表 23 に示す。

死亡に至った重篤な有害事象は 4 例に発現した。その内訳は、150 mg／1 mg 併用療法群の 1 例（被験者 555）、150 mg／2 mg 併用療法群の 3 例（被験者 435、674、1257）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。

表 23　　死亡に至った重篤な有害事象（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
死亡に至った重篤な有害事象発現例数	0	1 (2)	3 (5)
脳幹出血 [a]	0	0	1 (2)
脳出血 [a]	0	0	1 (2)
頭蓋内出血	0	0	1 (2)
肺塞栓症	0	0	1 (2)
敗血症	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.23
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a: 脳幹出血と脳出血は同一症例に同時に発現し、脳転移は認められていない

クロスオーバー集団の 43 例に、死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

13.3.5.　試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 24 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 群で合計 9 例に発現した。9 例中 4 例は Grade 3（150 mg／1 mg 併用療法群 2 例、150 mg／2 mg 併用療法群 2 例）、そのうち 2 例は重篤な有害事象であった（150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 555 で発現した大腸炎、150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 463 で発現した腎不全）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、1 例は死亡に至った Grade 5（150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 435 で発現した脳出血）の事象であった。

表 24　　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 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	1 (2)	3 (6)	5 (9)[a]
発熱	0	1 (2)	2 (4)
脳出血	0	0	1 (2)
呼吸困難	0	0	1 (2)
疲労	0	0	1 (2)
悪心	0	0	1 (2)
腎不全	0	0	1 (2)
血中クレアチニン増加	1 (2)	0	0
悪寒	0	1 (2)	0
大腸炎	0	1 (2)	0
四肢痛	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.26
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a: データ固定後に治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者として 2 例（被験者 674 の肺塞栓症、被験者 1257 の頭蓋内出血）が追加された。これらの被験者のデータは表 5 には反映されているが、本表には含まれていない

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 25 に示す（クロスオーバー集団を含む）。

クロスオーバー集団の 43 例中 1 例（2%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。被験者 399 は、Grade 3 の重篤な駆出率減少の発現により治験薬の投与を中止した。

表 25　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 集団及びクロスオーバー集団）

投与群	被験者番号	年齢/人種/性別	治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 15.0/J15.0	治験薬との因果関係	発現時期	発現日 [a]	グレード	転帰
150 mg 単剤療法群	399	78 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	クロスオーバー期	168	Grade 3	未回復
150 mg 単剤療法群	451	47 歳/白人/男性	血中クレアチニン増加	あり	無作為化期	309	Grade 2	未回復
150 mg／1 mg 併用療法群	555	71 歳/白人/女性	大腸炎	なし	無作為化期	33	Grade 3	回復
150 mg／1 mg 併用療法群	560	65 歳/白人/男性	四肢痛	あり	無作為化期	37	Grade 3	回復
			発熱	あり	無作為化期	37	Grade 1	回復
150 mg／1 mg 併用療法群	429	28 歳/白人/女性	悪寒	あり	無作為化期	14	Grade 1	未回復
150 mg／2 mg 併用療法群	377	48 歳/白人/女性	発熱	あり	無作為化期	24	Grade 2	回復
150 mg／2 mg 併用療法群	561	64 歳/白人/男性	発熱	あり	無作為化期	87	Grade 2	回復
150 mg／2 mg 併用療法群	463	54 歳/白人/男性	腎不全	あり	無作為化期（投与終了後）	85	Grade 3	回復
150 mg／2 mg 併用療法群	435	55 歳/白人/女性	脳出血	なし	無作為化期（投与終了後）	261	Grade 5	死亡
150 mg／2 mg 併用療法群	16	77 歳/白人/女性	悪心	あり	無作為化期	2	Grade 1	回復
			疲労	あり	無作為化期	43	Grade 3	未回復
			呼吸困難	なし	無作為化期	155	Grade 1	未回復

Data Source:CSR (2012N143453_01) Listing 10.26
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a. 治験薬初回投与日からの日数

13.3.5.1.　治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象を表 26 に示す。

治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高かった。いずれの群でも、よく見られた治験薬の減量に至った有害事象は発熱であった。

表 26　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
治験薬の減量に至った有害事象発現例数	11 (21)	25 (46)	27 (49)
発熱	2 (4)	15 (28)	19 (35)
悪寒	1 (2)	6 (11)	5 (9)
悪心	0	0	5 (9)
駆出率減少	0	0	4 (7)
嘔吐	0	0	4 (7)
下痢	1 (2)	0	2 (4)
筋肉痛	0	1 (2)	2 (4)
関節痛	0	2 (4)	1 (2)
疲労	0	2 (4)	1 (2)
インフルエンザ様疾患	1 (2)	4 (7)	1 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (4)	0
光視症	0	2 (4)	0
硝子体浮遊物	0	2 (4)	0

Data Source:CSR (2012N143453_01) Table 10.24
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 27 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高かった。いずれの群でも、よく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は発熱と悪寒であった。

表 27　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象
（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
治験薬の投与中断に至った有害事象発現例数	18 (34)	32 (59)	37 (67)
発熱	3 (6)	20 (37)	23 (42)
悪寒	3 (6)	10 (19)	12 (22)
駆出率減少	0	2 (4)	5 (9)
関節痛	0	3 (6)	4 (7)
下痢	0	0	4 (7)
疲労	2 (4)	3 (6)	4 (7)
悪心	1 (2)	1 (2)	4 (7)
好中球減少症	1 (2)	1 (2)	4 (7)
嘔吐	1 (2)	3 (6)	4 (7)
筋肉痛	0	1 (2)	3 (5)
脱水	0	1 (2)	2 (4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (6)	2 (4)
頭痛	0	1 (2)	2 (4)
低ナトリウム血症	0	1 (2)	2 (4)
急性腎不全	0	1 (2)	2 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (9)	1 (2)
貧血	1 (2)	3 (6)	1 (2)
心房細動	2 (4)	0	1 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (4)	1 (2)
多汗症	0	3 (6)	1 (2)
インフルエンザ様疾患	1 (2)	4 (7)	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (6)	0
血中クレアチニン増加	1 (2)	2 (4)	0
血中リン減少	0	2 (4)	0
転倒	0	2 (4)	0
精神状態変化	0	2 (4)	0
筋力低下	0	2 (4)	0
末梢性浮腫	0	2 (4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2)	2 (4)	0
光視症	0	2 (4)	0
硝子体浮遊物	0	2 (4)	0

Data Source:CSR (2012N143453_01) Table 10.25
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

13.3.6.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の要約を表 28 に示す。

150 mg 単剤療法群と比べて 150 mg／2 mg 併用療法群で発現率の高かった注目すべき有害事象は発熱、心臓関連事象、肝事象、眼事象、治験治療中に発現した他の悪性腫瘍、下痢及び腎不全であった。皮膚有棘細胞癌の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で低かった。

表 28　　注目すべき有害事象の要約（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

注目すべき有害事象 [a]	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 (N=53)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
発熱	17 (32)	39 (72)	42 (76)
心臓関連事象	0	2 (4)	5 (9)
肝事象	2 (4)	15 (28)	8 (15)
眼事象	8 (15)	13 (24)	14 (25)
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）	10 (19)	1 (2)	4 (7)
新たな原発性悪性黒色腫	1 (2)	0	0
治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）	0	0	1 (2)
皮膚毒性	36 (68)	32 (59)	36 (65)
下痢	15 (28)	14 (26)	20 (36)
腎不全	0	1 (2)	4 (7)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
注: 肺臓炎は、いずれの投与群でも発現しなかった
a. ダブラフェニブの注目すべき有害事象である手掌・足底発赤知覚不全症候群及びブドウ膜炎は個別集計は行わず、手掌・足底発赤知覚不全症候群は皮膚毒性、ブドウ膜炎は眼事象に含めて集計した

ATS 集団で発現した注目すべき有害事象の検討を以下に示す。

13.3.6.1.　　発熱

発熱を表 29 に示す。

発熱の発現率は、150 mg 単剤療法群（32%）に比べ併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 72%、150 mg／2 mg 併用療法群 76%）で高かった。併用療法の 2 群の発熱の発現率はほぼ同程度であった。発熱に含めた個々の基本語のうち、最も発現率の高かった有害事象はいずれの群でも発熱であった。

表 29　　発熱（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 (N=53)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
発熱発現例数	17 (32)	39 (72)	42 (76)
発熱	14 (26)	37 (69)	39 (71)
インフルエンザ様疾患	4 (8)	11 (20)	5 (9)
サイトカイン放出症候群	0	1 (2)	1 (2)
発熱性好中球減少症	0	1 (2)	1 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

発熱の概要を表 30 に示す。

発熱が複数回発現した被験者の割合は、150 mg／1 mg 併用療法群 72%（39 例中 28 例）、150 mg／2 mg 併用療法群 52%（42 例中 22 例）、150 mg 単剤療法群 18%（17 例中 3 例）の順に高かった。

治験薬の初回投与 2 週間以内に発熱が発現した被験者の割合は、併用療法の 2 群［150 mg／1 mg 併用療法群 15%（39 例中 6 例）、150 mg／2 mg 併用療法群 22%（41 例中 9 例）］と比べて 150 mg 単剤療法群で 41%（17 例中 7 例）と高かった。初発の発熱までの期間の中央値及び持続期間の中央値は、150 mg 単独療法群に比べ併用療法の 2 群で長かった。初発の発熱の累積発現率は試験期間を通して併用療法の 2 群で高く、治験薬の初回投与 1 ヵ月以内に 150 mg 単剤療法群との差は大きくなった。

いずれの群でも、ほとんど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。150 mg 単剤療法群のすべての発熱及び併用療法の 2 群のほとんどの発熱が、Grade 1 又は 2 であった。重篤な発熱の発現率は、150 mg／2 mg 併用療法群、150 mg／1 mg 併用療法群、150 mg 単剤療法群の順に高かった。治験実施計画書では低血圧及び／又は悪寒（rigor/chills）を伴う発熱は、グレードや入院の有無にかかわらず重篤な有害事象として報告する規定であった。なお、実際に発熱で入院した被験者の割合は、150 mg／1 mg 併用療法群 4%（54 例中 2 例）及び 150 mg／2 mg 併用療法群 11%（55 例中 6 例）と低く、150 mg 単剤療法群では認められなかった（17 例中 0 例）。

治験薬の投与中断又は減量に至った発熱の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で高く、併用療法の 2 群間では同様であった。

発熱により 3 例の被験者（150 mg／1 mg 併用療法群 1 例及び 150 mg／2 mg 併用療法群 2 例）が治験薬の投与中止に至った。いずれの群でも、発熱を発現した被験者のほとんどの転帰は回復であった（90%以上）。

表 30　　発熱の概要（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
発熱発現例数, n (%)	17 (32)	39 (72)	42 (76)
重篤な発熱 [a]	1 (6)	11 (28)	16 (38)
治験薬との因果関係がある発熱	14 (82)	35 (90)	39 (93)
死亡に至った発熱	0	0	0
グレード, n (%)			
Grade 1	15 (88)	11 (28)	17 (40)
Grade 2	2 (12)	22 (56)	21 (50)
Grade 3	0	6 (15)	4 (10)
Grade 4	0	0	0
治験薬の処置, n (%)			
投与中止	0	1 (3)	2 (5)
減量	3 (18)	17 (44)	20 (48)
変更なし	14 (82)	25 (64)	29 (69)
投与中断	4 (24)	22 (56)	24 (57)
該当せず	0	2 (5)	1 (2)
転帰, n (%)			
回復	16 (94)	36 (92)	38 (90)

	150 mg 単剤療法群 (N=53)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
回復、後遺症あり	0	1 (3)	0
未回復	1 (6)	4 (10)	8 (19)
発現回数, n (%)			
1 回	14 (82)	11 (28)	20 (48)
2 回	2 (12)	10 (26)	8 (19)
3 回以上	1 (6)	18 (46)	14 (33)
初発時期, n (%)			
評価対象	17	39	41
1～14 日	7 (41)	6 (15)	9 (22)
15～28 日	2 (12)	13 (33)	9 (22)
29～56 日	2 (12)	12 (31)	8 (20)
57～84 日	2 (12)	3 (8)	6 (15)
85～112 日	2 (12)	2 (5)	4 (10)
112 日超	2 (12)	3 (8)	5 (12)
初発時期（日）			
平均値（標準偏差）	57.1 (89.95)	42.8 (48.27)	61.4 (75.63)
中央値（範囲）	23.0 (2, 368)	31.0 (4, 270)	30.0 (2, 330)
初発期間, n (%)			
評価対象	16	36	36
1～5 日	9 (56)	18 (50)	15 (42)
6～10 日	3 (19)	7 (19)	7 (19)
10 日超	4 (25)	11 (31)	14 (39)
初発期間（日）			
平均値（標準偏差）	27.2 (72.92)	29.3 (65.47)	34.3 (76.66)
中央値（範囲）	4.5 (1, 297)	6.0 (1, 347)	7.5 (1, 435)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.36, Table 10.37
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
注：治験薬への処置、転帰、発現回数では、同一被験者が複数のカテゴリーで含まれている場合がある
a. 低血圧及び／又は悪寒を伴う発熱は、グレードや入院の有無にかかわらず重篤な有害事象として報告することとした

過去のダブラフェニブの臨床試験では、発熱を発現した被験者の約 1%に重大な随伴症状又は発熱に関連した合併症が報告されている。そのため本試験では、重篤な有害事象として報告されたすべての発熱、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について再評価し、他に要因（感染症等）が特定できない重大な合併症（低血圧、輸液による水分補給を必要とする脱水、重度の悪寒、腎不全等）を伴う重篤な非感染性の発熱の存在を確認した。

再評価の結果、この基準に該当する発熱は 5 件確認され、それらは 3 例（150 mg／1 mg 併用療法群 2 例、150 mg／2 mg 併用療法群 1 例）で発現していた。重篤な非感染性発熱の発現率は、併用療法の 2 群で 2.8%であった。

13.3.6.2.　心臓関連事象

心臓関連事象

心臓関連事象を表 31 に示す。

心臓関連事象として、駆出率の低下が示唆される有害事象（駆出率減少、左室機能不全及び心不全）を評価した。また、心エコー検査をスクリーニング時、4 週時、12 週時、24 週時、以降 12 週間ごとに治験薬投与終了まで行い、駆出率の評価を長期間にわたり実施した。

心臓関連事象は 7 例の被験者に発現した。事象はすべて併用療法の 2 群の被験者で見られており、発現率は 150 mg／2 mg 併用療法群の方が高かった。7 例全例で駆出率減少が見られており、そのうち 1 例（被験者 751）は心不全も併発していた。150 mg 単剤療法群では心臓関連事象は認められなかった。

表 31　　心臓関連事象（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
心臓関連事象発現例数	0	2 (4)	5 (9)
駆出率減少	0	2 (4)	5 (9)
心不全	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

心臓関連事象は、2 件を除き Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の心臓関連事象が、150 mg／1 mg 併用療法群の 1 例で 2 件発現した。心臓に関連した重要な既往歴のあった被験者 751 は、Grade 3 の心不全（Day 40 に発現）及び Grade 3 の駆出率減少（Day 41 に発現）を発現した。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、両治験薬の投与中断後に回復した。回復後はダブラフェニブのみが再投与され、心機能関連の有害事象の再発は認められなかった。その後、本被験者は病勢進行によりダブラフェニブの投与を中止した。

LVEF 低下（心エコー検査）

LVEF のベースラインからの変化を表 32 に示す。

いずれの群でも、過半数の被験者に LVEF 低下が認められた（62～82%）。LVEF 低下が認められた被験者の割合は、150 mg 単剤療法群に比べ併用療法の 2 群で高く、150 mg／1 mg 併用療法群に比べ 150 mg／2 mg 併用療法群で高かった。

表 32　　LVEF のベースラインからの変化（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 (N=53)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
LVEF 変化なし又は上昇	20 (38)	16 (30)	10 (18)
すべての LVEF 低下	33 (62)	38 (70)	45 (82)
0 以上 10%未満の LVEF 低下	24 (45)	28 (52)	33 (60)
10～19%の LVEF 低下	8 (15)	8 (15)	11 (20)
20%以上の LVEF 低下	1 (2)	2 (4)	1 (2)
10%以上の LVEF 低下及び基準値下限以上	9 (17)	5 (9)	7 (13)
10%以上の LVEF 低下及び基準値下限未満	0	5 (9)	5 (9)
10%超の LVEF 低下及び基準値下限未満 [a]	0	4 (7)	3 (5)
20%以上の LVEF 低下及び基準値下限以上	1 (2)	1 (2)	0
20%以上の LVEF 低下及び基準値下限未満	0	1 (2)	1 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.76
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a: 被験者 34、112、453、659、751、1253、1275 が、中断基準（10%超の LVEF 低下及び基準値下限未満）に合致
注: 病勢進行により 150 mg 単剤療法群からクロスオーバーした被験者は、初回併用投与までのデータを対象にした
注:LVEF（絶対値）のベースライン値から最悪値への変化を評価した

心エコー検査で LVEF 低下の中断基準（LVEF の 10%を超える低下で基準値下限未満）に合致した被験者は 7 例（150 mg／1 mg 併用療法群で 4 例、150 mg／2 mg 併用療法群で 3 例）であった。そのうち 5 例（150 mg／1 mg 併用療法群の 4 例中 2 例、150 mg／2 mg 併用療法群の 3 例中 3 例）が、治験責任医師により有害事象（駆出率減少）と判断された。LVEF 低下の中断基準に合致した 7 例全例が治験薬の投与中断後に回復し、6 例が治験薬の投与を再開した。残りの 1 例（被験者 1253）は病勢進行となり治験薬の投与再開には至らなかった。治験薬の投与再開後に再度 LVEF 低下の中断基準に合致した被験者は認められなかった。

高血圧

パート C ではスクリーニング時、Day 1、Day 15、以後 4 週ごとに治験薬投与中止まで血圧を測定した。また、降圧薬が無効な治療抵抗性高血圧が発現した場合は、治験薬の投与を中止することとした。

高血圧の有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群及び 150 mg／1 mg 併用療法群（いずれも 2 例、4%）と比べ、150 mg／2 mg 併用療法群（5 例、9%）で高かった。高血圧のグレードは、9 例中 8 例の被験者が Grade 1 又は 2、残りの 1 例（被験者 667）は Grade 3 であった。治験薬の投与変更に至った高血圧は、いずれの群でも認められなかった。

バイタルサインでベースラインからの血圧上昇が認められた被験者の割合（最大グレード）は、150 mg 単剤療法群と比べて 150 mg／1 mg 併用療法群及び 150 mg／2 mg 併用療法群で高かった。Grade 3 又は 4 への血圧上昇を示した被験者の割合は、150 mg 単剤療法群と 150 mg／1 mg 併用療法群で同程度であったが 150 mg／2 mg 併用療法群の収縮期血圧で高かった。

各来院日の収縮期及び拡張期血圧の平均値や中央値をもとに各投与群の Grade 3 又は 4 の血圧上昇について評価したが、いずれの群でも個々の事象と考えられ臨床的な傾向は見られなかった。

13.3.6.3.　肝事象

肝事象を表 33 に示す。

肝事象の発現率は、150 mg 単剤療法群（4%）及び 150 mg／2 mg 併用療法群（15%）に比べて 150 mg／1 mg 併用療法群（28%）で高かった。併用療法の 2 群間で、肝事象の発現率に用量との関係は認められなかった。併用療法の 2 群でよく見られた肝事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。これらの事象は、150 mg 単剤療法群でも認められた肝事象であった。

表 33　肝事象（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
肝事象発現例数	2 (4)	15 (28)	8 (15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	11 (20)	5 (9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	10 (19)	5 (9)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2)
薬物性肝障害	0	0	1 (2)
肝機能検査異常	1 (2)	0	1 (2)
高ビリルビン血症	0	3 (6)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	4 (7)	0

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

肝事象の重症度は、150 mg 単剤療法群の全事象が Grade 1、併用療法の 2 群の大部分が Grade 1 又は 2 であった。

Grade 3 の肝事象は、150 mg／1 mg 併用療法群の 3 例（6%）及び 150 mg／2 mg 併用療法群の 2 例（4%）に発現した。その内訳は、150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 519（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び重篤な高ビリルビン血症）、被験者 17（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）及び被験者 670（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症）、150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 36（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）及び被験者 1255（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）であった。

肝機能検査値の中止基準（ALT が基準値上限の 5 倍超）に合致していた被験者は、4 例（150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 17 及び 670、150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 36 及び 1255）であった。

13.3.6.4.　眼事象

眼事象を表 34 に示す。

眼事象の発現率は、150 mg 単剤療法群（15%）に比べて併用療法の 2 群［150 mg／1 mg 併用療法群（24%）及び 150 mg／2 mg 併用療法群（25%）］で高かった。併用療法の 2 群の発現率は同程度であった。最もよく見られた眼事象は、いずれの群でも霧視であった。網膜静脈閉塞の発現は認められなかった。

表 34　眼事象（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
眼事象発現例数	8 (15)	13 (24)	14 (25)
霧視	4 (8)	5 (9)	5 (9)
眼乾燥	2 (4)	3 (6)	3 (5)
視力障害	0	2 (4)	2 (4)
網脈絡膜症	0	0	1 (2)
複視	0	0	1 (2)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (2)
羞明	0	1 (2)	1 (2)
光視症	0	2 (4)	1 (2)
ブドウ膜炎	0	1 (2)	0
視力低下	0	1 (2)	0
硝子体浮遊物	2 (4)	3 (6)	0

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

眼事象の重症度は、150 mg 単剤療法群の全事象が Grade 1、併用療法の 2 群のほとんどの事象が Grade 1 又は 2 であった。

Grade 3 の眼事象が 2 例で発現し、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。その内訳は、150 mg／1 mg 併用療法群で発現したブドウ膜炎（被験者 1605）及び 150 mg／2 mg 併用療法群で発現した重篤な網脈絡膜症（被験者 1278）であった。被験者 1605 はダブラフェニブの投与を中断し、回復後に中断前より低用量でダブラフェニブの投与を再開し病勢進行まで投与を継続したが再発は認められなかった。被験者 1278 はダブラフェニブ及びトラメチニブの投与を中断し、回復後にダブラフェニブの投与を再開し、トラメチニブも用量を減量して投与を再開した。投与再開後に Grade 1 の重篤な網脈絡膜症が発現し、トラメチニブの投与中断に至った。回復後にトラメチニブの投与を再開し、データカットオフ時点（Day 347）も投与を継続していた。

13.3.6.5.　治験治療中に発現した悪性腫瘍

皮膚有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌を表 35 に示す。

皮膚有棘細胞癌の発現率は、併用療法の 2 群［150 mg／1 mg 併用療法群（2%）及び 150 mg／2 mg 併用療法群（7%）］に比べて 150 mg 単剤療法群（19%）で高かった。発現率の差は、150 mg 単剤療法群と 150 mg／1 mg 併用療法群間で統計学的に有意であったが（p=0.0040）、150 mg 単剤療法群と 150 mg／2 mg 併用療法群間では統計学的有意差は認められなかった（p=0.0901）。

表 35　　皮膚有棘細胞癌（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
皮膚有棘細胞癌発現例数	10 (19)	1 (2)	4 (7)
扁平上皮癌	4 (8)	1 (2)	2 (4)
ケラトアカントーマ	6 (11)	0	1 (2)
皮膚有棘細胞癌	6 (11)	0	1 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

皮膚有棘細胞癌の多くが、Grade 3 であり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。2 例（150 mg 単剤療法群の被験者 1263 及び 150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 751）で発現した扁平上皮癌を除き、すべての皮膚有棘細胞癌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。治験薬の用量変更を必要とした皮膚有棘細胞癌は認められず、外科的切除によりすべての事象が回復した。

皮膚有棘細胞癌の初発の累積発現率を図 12 に示す。

皮膚有棘細胞癌の初発の発現時期は、150 mg 単剤療法群の大半（10 例中 7 例）が治験薬投与開始後 56 日以内と早かったが、併用療法の 2 群では、全事象が治験薬投与開始後 112 日を超えていた。

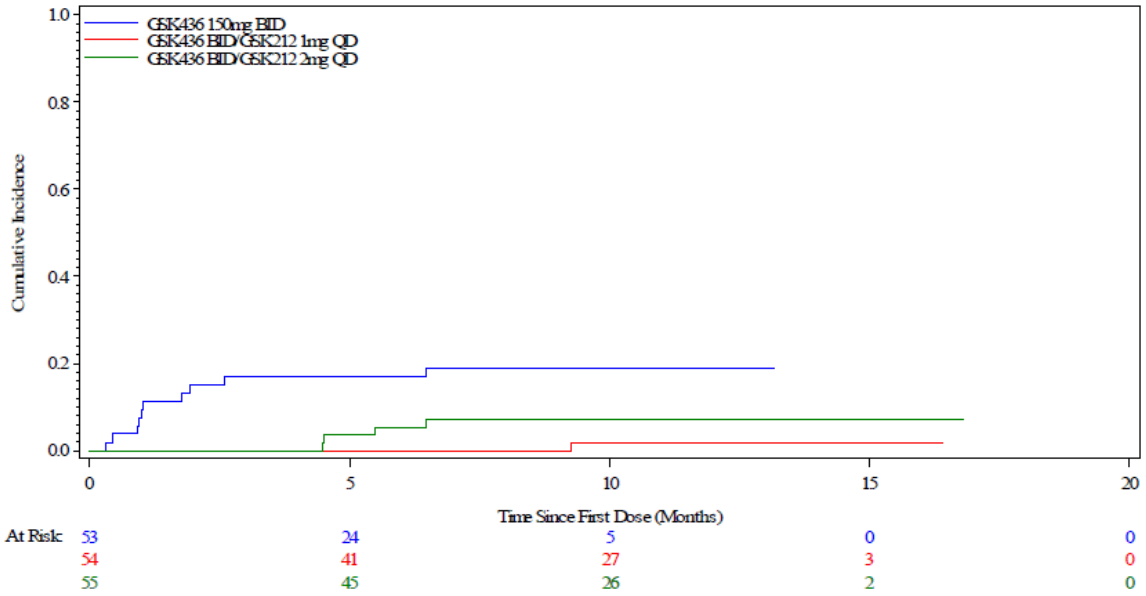


図 12　　皮膚有棘細胞癌の初発の累積発現率（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 10.5
GSK436 150mg BID: 150 mg 単剤療法群, GSK436 BID/GSK212 1mg QD: 150 mg／1 mg 併用療法群, GSK436 BID/GSK212 2mg QD: 150 mg／2 mg 併用療法群

新たな原発性悪性黒色腫

150 mg 単剤療法群の 1 例で新たな原発性悪性黒色腫が発現した。被験者 21 は、Day 66 に Grade 1 の表在拡大型黒色腫（病期不明）を発現したが治験薬の変更は不要であり、外科的切除により回復した。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があると判断された。この被験者は病勢進行により Day 329 に治験薬投与を中止し、データカットオフ時点（Day 473）も試験継続中であった。

治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）

150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例（被験者 951）に Grade 3 の重篤な腎細胞癌が発現した。この被験者は、スクリーニング時に広範囲な転移病変（右肺、肝臓、脾臓、気管分岐部リンパ節、左腎）が認められていた。治験薬の初回投与 1 年後には左腎を除くすべての転移病変が縮小していたが、左腎の腫瘍は増大していた。左腎生検の結果（実施日不明）、原発性腎細胞癌（淡明細胞型、Fuhrman 分類 Grade 2）と病理診断された。治験責任医師は、ベースライン時に確定診断されてはいなかったが左腎の病変は存在しており、治験薬との因果関係はないと判断した。なお、この重篤な有害事象はデータカットオフ時も未回復であった。

13.3.6.6.　　皮膚毒性

皮膚毒性を表 36 に示す。

皮膚科検査は、スクリーニング時及び 4 週時、以降 8 週ごとに実施した。新病変の発現又は病変に変化が認められた場合にはさらに高頻度に行うこととした。

皮膚毒性の発現率は、150 mg 単剤療法群（68%）及び 150 mg／2 mg 併用療法群（65%）と比べて 150 mg／1 mg 併用療法群（59%）でやや低かった。150 mg 単剤療法群及び 150 mg／2 mg 併用療法群では、ほぼ同程度であった。いずれの群でも最もよく見られた皮膚毒性は発疹であり、その発現率は併用療法の 2 群に比べて 150 mg 単剤療法群で高かった。その他によく見られた皮膚毒性は、併用療法の 2 群ではざ瘡様皮膚炎及び紅斑、150 mg 単剤療法群では手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

表 36　　皮膚毒性（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
皮膚毒性発現例数	36 (68)	32 (59)	36 (65)
発疹	19 (36)	11 (20)	15 (27)
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	6 (11)	9 (16)
紅斑	1 (2)	3 (6)	8 (15)
全身性皮疹	4 (8)	2 (4)	6 (11)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (17)	4 (7)	4 (7)
斑状皮疹	2 (4)	2 (4)	3 (5)
斑状丘疹状皮疹	3 (6)	4 (7)	3 (5)
脂漏性皮膚炎	1 (2)	0	3 (5)
ざ瘡	0	1 (2)	2 (4)
そう痒性皮疹	1 (2)	2 (4)	2 (4)
性器発疹	0	0	1 (2)
紅斑性皮疹	0	4 (7)	1 (2)
皮膚剥脱	1 (2)	1 (2)	1 (2)
皮膚炎	0	1 (2)	0
剥脱性発疹	1 (2)	0	0
丘疹性皮疹	1 (2)	4 (7)	0
小水疱性皮疹	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

皮膚毒性のグレードは、Grade 3 の 2 件（いずれも 150 mg／1 mg 併用療法群）を除き、すべて Grade 1 又は 2 であった。被験者 1607 は Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現し（Day 85）、ダブラフェニブの投与を減量及び中断後、投与を再開した。この事象は治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。この被験者は、第 1 回データカットオフ時（Day 330）も回復には至っていなかったが、治験薬の投与を継続していた。被験者 1275 は Grade 3 の重篤な全身性皮疹を発現し（Day 391）、ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与を一時中断後、投与を再開した。この事象は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。この被験者は、第 1 回データカットオフ時（Day 400）も回復には至っていなかったが、治験薬の投与を継続していた。

13.3.6.7.　　下痢

下痢を表 37 に示す。

下痢の発現率は、150 mg 単剤療法群（28%）及び 150 mg／1 mg 併用療法群（26%）に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群（36%）で高かった。150 mg 単剤療法群及び 150 mg／1 mg 併用療法群の下痢の発現率は、ほぼ同程度であった。

下痢のグレードは、1 件を除きすべて Grade 1 又は 2 であった。150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例（被験者 471）に Day 114 に Grade 3 の下痢が発現し、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。この被験者（本事象発現時はダブラフェニブのみ投与中）は治験薬の投与中断後に回復し、減量して投与を再開した。治験薬投与再開後も下痢の再発は見られず、病勢進行により Day 252 に治験薬の投与を中止した。

上記の被験者 471 を含め、150 mg／2 mg 併用療法群の 4 例（7%）が下痢により治験薬の投与中断に至った。150 mg 単剤療法群の 1 例（2%）及び 150 mg／2 mg 併用療法群の 2 例（4%）が下痢により治験薬の減量に至った。なお、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。下痢の対症薬剤（ロペラミド塩酸塩）の使用率は、いずれの投与群でも 10%未満であった。

表 37　　下痢（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
下痢発現例数	15 (28)	14 (26)	20 (36)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

13.3.6.8.　　腎不全

腎不全の要約を表 38 に示す。

腎機能不全及び腎不全はダブラフェニブの注目すべき有害事象である。腎不全は、併用療法の 2 群の 5 例に発現した。腎不全のグレードは、150 mg／1 mg 併用療法群の 1 例（被験者 672）は Grade 2、150 mg／2 mg 併用療法群の 4 例（被験者 463、110、674 及び 1151）は Grade 3 であった。

表 38　　腎不全（第 1 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J15.0	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
腎不全発現例数	0	1 (2)	4 (7)
急性腎不全	0	1 (2)	3 (5)
腎不全	0	0	1 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

治験薬との因果関係がある重篤な腎不全として報告された 4 例（被験者 674 を除く全発現例）に、交絡因子が認められた（被験者 110 では貧血、発熱／悪寒を伴う Grade 4 の好中球減少症、腎嚢胞、被験者 672 では貧血、高カルシウム血症、被験者 463 では尿路感染の疑い、被験者 1151 ではサイトカイン放出症候群による急性腎不全／悪寒の既往、横紋筋融解症、血液量減少症、重度の悪寒、代謝性アシドーシス、脱水）。

1 例（被験者 463）は治験薬の投与中止に至り、3 例（被験者 672、110 及び 1151）は治験薬の投与中断又は減量に至った。1 例（被験者 674）は死亡に至った重篤な有害事象（肺塞栓症）が発現した同日に Grade 3 の急性腎不全を発現したが、発現時に治験薬を服用していなかった。腎不全の転帰は、3 例中 2 例（被験者 110 及び 1151）が回復、1 例（被験者 672）が未回復であった。2 例（被験者 672 及び 110）はダブラフェニブ（減量）及びトラメチニブの両剤、1 例（被験者 1151）はトラメチニブ（減量）のみ、投与を再開した。

13.3.7.　臨床検査値の評価

13.3.7.1.　血液生化学検査

血液生化学検査のベースラインからの変化（最悪値）は、いずれの群でもほとんどが Grade 1 又は 2 であった。150 mg 単剤療法群の 1 例（被験者 451）は、治験薬投与開始 309 日後（治験薬最終投与 2 日後）に Grade 2 の血中クレアチニン増加を発現し、治験薬の投与を中止した。この事象は有害事象として報告され、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、データカットオフ時点で転帰は未回復であった。

Grade 3 又は 4 の血液生化学検査異常が認められた被験者は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で多かった。よく見られた Grade 3 の血液生化学検査異常は、併用療法の 2 群で γ-GTP 値及びナトリウム値（低ナトリウム血症）、150 mg 単剤療法群ではカリウム値（低カリウム血症）であった。併用療法の 2 群間の比較では、150 mg／1 mg 併用療法群で Grade 3 の γ-GTP 値及び無機リン値の異常が認められた被験者の割合がやや高かった。

併用療法の 2 群の 3 例で、Grade 4 の血液生化学検査異常（単発性）が認められた。150 mg／1 mg 併用療法群では被験者 672 が Grade 4 の高カルシウム血症、150 mg／2 mg 併用療法群では被験者 1151 が Grade 4 の血中クレアチニン増加、被験者 673 が Grade 4 の低カリウム血症を発現した。

CTCAE でグレードが規定されていない血液生化学検査項目は、基準値と比較して評価した。試験期間を通して、ほとんどの被験者で基準値範囲内であった。

13.3.7.2.　血液学的検査

血液学的検査のベースラインからの変化（最悪値）は、いずれの群でもほとんどが Grade 1 又は 2 であった。

Grade 3 又は 4 の血液学的検査異常が認められた被験者は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で多かった。最もよく見られた Grade 3 の血液学的検査異常はいずれの群でもリンパ球数減少であったが、Grade 4 のリンパ球数減少が認められたのは併用療法の 2 群のみであった。この他によく見られた血液学的検査異常は併用療法の 2 群に見られた Grade 3 の貧血及び 150 mg／2 mg 併用療法群に見られた Grade 3 及び 4 の好中球減少症であった。

Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現例のうち、150 mg 単剤療法群の 1 例（被験者 391）は Grade 1 の尿路感染、150 mg／2 mg 併用療法群の 2 例は口腔カンジダ症（被験者 36）及び皮膚真菌感染／腸球菌感染（被験者 110）も発現していた。これら 3 例で発現した感染性有害事象は、治験薬の変更なしに回復した。Grade 3 又は 4 の好中球減少症が発現したその他の被験者では、感染性有害事象の併発は認められなかった。

13.3.8.　その他の安全性評価

13.3.8.1.　バイタルサイン

試験期間の来院時体温は、いずれの群でも被験者の過半数が正常値であった。38℃以上の体温上昇が認められた被験者の割合は、150 mg 単剤療法群（8%）に比べて併用療法の 2 群で高かった。併用療法の 2 群間の比較では、38°C 以上の体温上昇（最悪値）を示した被験者の割合は 150 mg／1 mg 併用療法群（20%）と比べて 150 mg／2 mg 併用療法群（29%）では高かった。

心拍数が 60 bpm 未満に減少した被験者の割合は 3 群間でほぼ同程度であったが（15～20%）、100 bpm 超に増加した被験者の割合は 150 mg 単剤療法群（19%）に比べて併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 30%、150 mg／2 mg 併用療法群 33%）で高かった。しかし、心拍数の基準値範囲外への変化は単発性の事象と考えられ、各群の心拍数の平均値及び中央値を再検討した結果、いずれの群でも臨床的傾向は確認されなかった。

血圧の検討は、13.3.6.2.に示す。

13.3.8.2.　心機能検査

Grade 3 の QTcF 延長（QTcF 値 501 msec 以上）の発現率は低く、150 mg 単剤療法群（2%）と 150 mg／2 mg 併用療法群（4%）でほぼ同程度であった。150 mg／1 mg 併用療法群では Grade 3 の QTcF 延長は認められなかった。

ベースライン値と比較して 60 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、150 mg 単剤療法群及び 150 mg／1 mg 併用療法群（いずれも 2%）に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群（13%）で高かった。

150 mg／2 mg 併用療法群の 2 例（被験者 455 及び 673）で認められた Grade 3 の QTcF 延長（QTcF 値 501 msec 以上）はベースライン値と比較して 60 msec を超える延長であったが、いずれも単発性の事象であった。

LVEF の検討は、13.3.6.2.に示す。

13.4.　薬物動態

ダブラフェニブ及びその代謝物の投与前の血漿中濃度の中央値は、すべての治療群及び時期でほぼ同程度であった。投与前の血漿中濃度の中央値の範囲は、カルボン酸体 GSK2298683、脱メチル体 GSK2167542、水酸化体 GSK2285403、未変化体の順に高かった。

トラメチニブの投与前の血漿中濃度の中央値は用量にほぼ相関し、トラメチニブ 1 mg を投与した被験者と比べてトラメチニブ 2 mg を投与した被験者で高かった。投与前の血漿中濃度の中央値の範囲はいずれの時期でもほぼ同程度であった。

13.5. 結論

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫の被験者に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はダブラフェニブ単剤療法に比べ、意義のある上乗せ効果が認められた。

150 mg 単剤療法群と比較して 150 mg／2 mg 併用療法群では複数の有効性評価項目で統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある改善が認められた。

- PFS 及び奏効率に対する治療効果は、150 mg／2 mg 併用療法群と比べて 150 mg／1 mg 併用療法群で低く、用量相関性が認められた。
- ダブラフェニブとトラメチニブ併用の同時かつ強力な MEK 阻害により抗腫瘍効果は増大し、BRAF 阻害の耐性の獲得を抑制又は遅延させるという仮説が裏付けられた。

ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の安全性プロファイルは良好で、管理可能であった。併用療法の安全性プロファイルの質は個々の薬剤の単剤療法と同じであったが、以下の点で異なっていた。

- 発熱、胃腸障害及び好中球減少症の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で高かった。
- BRAF 阻害剤による過剰増殖性皮膚病変（皮膚有棘細胞癌等）の発現率は 150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で低かった。BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用で同時に MAP キナーゼ経路の下流を阻害することで、過剰増殖性皮膚病変の発現を抑制又は遅延させるという仮説が裏付けられた。
- 併用療法の 2 群間の比較では、よく見られた有害事象の発現率の範囲は同程度であった。重篤な有害事象及び死亡に至った重篤な有害事象の発現率は 150 mg／1 mg 併用療法群と比べて 150 mg／2 mg 併用療法群で高かった。

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫の被験者に対するダブラフェニブとトラメチニブの併用療法（1 回 150 mg 1 日 2 回／2 mg 1 日 1 回）は、臨床的に意義のある有用性が認められ、ベネフィット・リスク比は良好であった。

13.6. 報告書の日付

2013 年 6 月

14. 第 2 回データカットオフの結果

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 39 に示す。

第 1 回データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）以降、新たに組み入れられた被験者はいなかった。第 2 回データカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点で、全体で 52 例（32%）が試験を継続していた（無作為化期、追跡調査期、クロスオーバー期の被験者を含む）。また、全体で 99 例（61%）が死亡した。

表 39　被験者の内訳（第 2 回データカットオフ、ITT 集団）

	被験者数（%）			
	150 mg 単剤療法群 （N=54）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=54）	合計 （N=162）
被験者の状況				
死亡	36 (67)	31 (57)	32 (59)	99 (61)
試験継続中	17 (31)	14 (26)	21 (39)	52 (32)
治験薬投与継続中	5 (9)	8 (15)	12 (22)	25 (15)
追跡調査中	12 (22)	6 (11)	9 (17)	27 (17)
試験中止	1 (2)	9 (17)	1 (2)	11 (7)
試験中止の主な理由 [a]				
同意撤回	1 (2)	6 (11)	0	7 (4)[b]
追跡不能	0	2 (4)	1 (2)	3 (2)
治験責任医師の判断	0	1 (2)	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.3
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: 150 mg 単剤療法群はクロスオーバー期のデータも含む
a. 1 被験者当たり主な理由は 1 つとした
b. 有害事象により治験を中止した被験者はいなかった

ATS 集団の治験薬の投与状況を表 40 に示す。

無作為化割付けされた治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、150 mg 単剤療法群の 2%に対し、150 mg／1 mg 併用療法群では 15%及び 150 mg／2 mg 併用療法群では 22%であった。無作為化期の治験薬の投与中止の主な理由は、いずれの群でも病勢進行（効果不十分）であった。150 mg 単剤療法群の 45 例（85%）が、病勢進行後にクロスオーバー期（150 mg／2 mg 併用療法）に移行した。有害事象による中止は、150 mg 単剤療法群（2%）と比べ併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 6%、150 mg／2 mg 併用療法群 15%）で多かった。

表 40　　治験薬の投与状況（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

	被験者数（%）			
	150 mg 単剤療法群（N=53[a]）	150 mg／1 mg 併用療法群（N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群（N=55[a]）	合計（N=162）
治験薬投与状況				
治験薬投与継続中	1 (2)	8 (15)	12 (22)	21 (13)
治験薬投与継続中（クロスオーバー期）	45 (85)	-	-	45 (28)
治験薬投与中止	7 (13)	46 (85)	43 (78)	96 (59)
治験薬投与中止の主な理由[b]				
効果不十分	5 (9)	39 (72)	35 (64)	79 (49)
有害事象	1 (2)	3 (6)	8 (15)	12 (7)
追跡不能	0	1 (2)	0	1 (<1)
被験者又は代諾者の判断	1 (2)[c]	3 (6)[d]	0	4 (2)

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

クロスオーバー集団の治験薬の投与状況を表 41 に示す。

150 mg 単剤療法群からクロスオーバー期に移行した 45 例中 41 例（91%）の被験者が、治験薬の投与を中止していた。最も多かった投与中止理由は病勢進行（効果不十分）であった。

表 41　　治験薬の投与状況（第 2 回データカットオフ、クロスオーバー集団）

	被験者数（%）
	150 mg／2 mg 併用療法（N=45）
治験薬投与状況	
治験薬投与継続中	4 (9)
治験薬投与中止	41 (91)
治験薬投与中止の主な理由[a]	
効果不十分	36 (80)
有害事象	3 (7)
治験責任医師の判断	2 (4)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.20
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 1 被験者当たり主な理由は 1 つとした

14.1.2.　解析対象集団

解析対象集団の要約を表 42 に示す。

無作為化された 162 例全例を ITT 集団とした。無作為化された被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 162 例を ATS 集団とした。150 mg 単剤療法群に割り付けられた 1 例（被験者 1061）が、150 mg／2 mg 併用投与群の治療を受けた。この被験者は、安全性の解

析では ATS 集団の 150 mg／2 mg 併用療法群として、有効性の解析では ITT 集団の 150 mg 単剤療法群として取り扱った。

第 1 回目データカットオフ以降、新たに 150 mg 単剤療法群の 2 例がクロスオーバー期（150 mg／2 mg 併用療法）に移行した。これにより、150 mg 単剤療法群で治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者のうち、病勢進行後に 150 mg／2 mg 併用療法に移行した被験者は、45 例（85%）となった。これらの被験者を、第 2 回目データカットオフ時点のクロスオーバー集団とした。

表 42　　解析対象集団の要約（第 2 回データカットオフ）

	被験者数（%）			
	150 mg 単剤療法群	150 mg／1 mg 併用療法群	150 mg／2 mg 併用療法群	合計
ATS 集団	53	54	55[a]	162
ITT 集団	54[a]	54	54	162
クロスオーバー集団	45	-	-	45

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.1
ITT: Intent-to-Treat; ATS: All Treated
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 被験者 1061 は 150 mg 単剤療法群に割り付けられたが、150 mg／2 mg 併用投与群の治療を受けた。この被験者は、安全性の解析では ATS 集団の 150 mg／2 mg 併用療法群として、有効性の解析では ITT 集団の 150 mg 単剤療法群として取り扱った

14.2.　有効性の結果

14.2.1.　全生存期間（OS）

OS を表 43、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 13 に示す。

第 2 回データカットオフ時点の追跡調査期間の中央値は全体で 33.6 ヵ月（範囲：30.4～37.1 ヵ月）であった。150 mg／2 mg 併用療法群の OS の中央値（25.0 ヵ月）は、150 mg 単剤療法群（20.2 ヵ月）に比べて延長が認められた。この約 5 ヵ月の OS の延長により、150 mg／2 mg 併用療法を受けた被験者では死亡リスクを 21%低下させることが示されたが（ハザード比 0.79、95%信頼区間：0.49～1.27）、統計学的な有意差は示されなかった。なお、150 mg 単剤療法群の OS の推定にはクロスオーバーした被験者（単剤療法群に無作為化された被験者の 83%）も含まれている。

150 mg／2 mg 併用療法群の OS 延長の効果は早期に認められ、追跡調査期間にわたり持続していた。12 ヵ月時及び 24 ヵ月時の生存率は、150 mg 単剤療法群に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群で高かった。

表 43　　OS（第 2 回データカットオフ、ITT 集団）

	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=54）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=54）
被験者の状態, n (%)			
死亡（イベント）	36 (67)	31 (57)	32 (59)
打切り、追跡調査終了	1 (2)	9 (17)	1 (2)
打切り、追跡調査継続	17 (31)	14 (26)	21 (39)
ハザード比 [a]			
推定値（95%信頼区間）	-	0.96 (0.60, 1.55)	0.79 (0.49, 1.27)
OS の推定値（ヵ月）[b]			
25%点（95%信頼区間）	10.7 (7.9, 14.5)	10.3 (9.1, 14.1)	13.4 (9.6, 18.6)
中央値（95%信頼区間）	20.2 (14.5, 27.1)	18.7 (13.7, -)	25.0 (17.5, -)
75%点（95%信頼区間）	- (27.1, -)	- (28.2, -)	- (33.0, -)
生存率の Kaplan-Meier 推定値（%）			
12 ヵ月時（95%信頼区間）	70 (56, 81)	69 (54, 80)	80 (66, 88)
24 ヵ月時（95%信頼区間）	44 (31, 57)	47 (33, 60)	51 (37, 64)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 12.71, Table 12.142, Table 12.223
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: p 値は両側 log-rank 検定に基づく。150 mg 単剤療法群はクロスオーバー期のデータも含む
a. ハザード比は Pike 推定値を用いて推定した。単剤療法群に比べてリスクが少ない場合、ハザード比は 1 未満となる
b. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

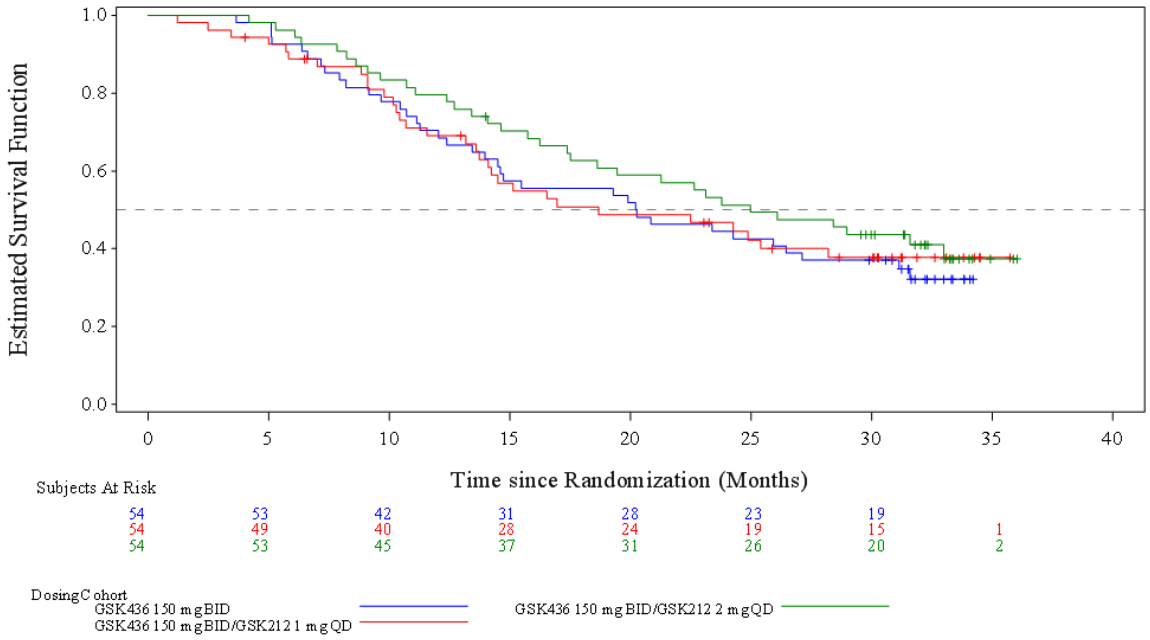


図 13　　OS の Kaplan-Meier 曲線（第 2 回データカットオフ、ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N194662_00) Figure 12.13
GSK436 150 mg BID: 150 mg 単剤療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 1 mg QD: 150 mg／1 mg 併用療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg QD: 150 mg／2 mg 併用療法群

14.3.　安全性の結果

14.3.1.　治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 44 に示す。

併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群及び 150 mg／2 mg 併用療法群）のダブラフェニブの 1 日投与量の中央値は、150 mg 単剤療法群と同程度であった。ダブラフェニブの投与期間の中央値は併用療法の 2 群の方が長かったため、累積投与量の中央値も 150 mg 単剤療法群（51000.00 mg）に比べて併用療法の 2 群（78075.00～79500.00 mg）で高かった。各群のダブラフェニブの 1 日投与量の中央値は、計画された 1 日投与量に近かった。併用療法の 2 群のトラメチニブの 1 日投与量の中央値は、計画された 1 日投与量に近かった。全般的な治験薬の曝露状況は、第 1 回データカットオフ時点と同様であった。

表 44　　治験薬の曝露状況（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

		被験者数（%）		
		150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
ダブラフェニブ				
1 日投与量（mg）	平均値（標準偏差）	286.27 (23.472)	248.83 (61.042)	251.99 (56.530)
	中央値（範囲）	295.70 (165.6, 300.0)	278.98 (38.3, 300.0)	282.56 (121.5, 300.0)
投与期間（ヵ月）	平均値（標準偏差）	7.06 (5.126)	14.31 (11.113)	16.15 (11.995)
	中央値（範囲）	6.08 (1.8, 31.5)	10.50 (1.0, 35.7)	10.94 (1.9, 35.9)
トラメチニブ				
1 日投与量（mg）	平均値（標準偏差）	-	0.94 (0.094)	1.76 (0.346)
	中央値（範囲）	-	0.96 (0.5, 1.0)	1.91 (0.3, 2.0)
投与期間（ヵ月）	平均値（標準偏差）	-	14.09 (11.244)	15.62 (11.848)
	中央値（範囲）	-	9.72 (1.1, 35.7)	10.91 (1.8, 35.9)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.1
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までのデータのみを 150 mg 単剤療法群に含めた

クロスオーバー集団（45 例）でのダブラフェニブの 1 日投与量の中央値は 286.84 mg（範囲：112.7～300.0）であり、150 mg 単剤療法群の 295.70 mg（範囲：165.6～300.0）とほぼ同程度であった。クロスオーバー集団の投与期間の中央値は、いずれの治験薬共に 4.37 ヵ月間であった。

14.3.2.　有害事象

有害事象の概略を表 45 に示す。

治験薬の減量／投与中断／投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群の方が高かった。併用療法の 2 群の比較では、いずれのカテゴリーの有害事象の発現率も 150 mg／2 mg 併用療法群の方が高かった。

死亡に至った重篤な有害事象は、全て併用療法の 2 群で発現した。いずれの死亡に至った重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された死亡に至った重篤な有害事象は、150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例に発現した 1 件であった。

表 45　　有害事象の概略（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 (N=53)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
有害事象発現例数	53 (100)	53 (98)	55 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	51 (96)	52 (96)	55 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2)	3 (6)	8 (15)
治験薬の減量に至った有害事象	13 (25)	29 (54)	33 (60)
治験薬の投与中断に至った有害事象	18 (34)	37 (69)	40 (73)
重篤な有害事象発現例数	14 (26)	23 (43)	38 (69)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	10 (19)	20 (37)	25 (45)
死亡に至った重篤な有害事象	0	1 (2)	4 (7)
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 (2014N194662_00) Table 10.5
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を、表 46（グレード別）及び表 47（因果関係別）に示す。

併用療法の 2 群でよく見られた有害事象（上位 6 事象）は、150 mg／2 mg 併用療法群では発熱、悪寒、疲労、悪心、嘔吐及び下痢であり、150 mg／1 mg 併用療法群では発熱、疲労、悪心、悪寒、関節痛及び頭痛であった。このうちほとんどの有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で高かった。150 mg 単剤療法群でよく見られた有害事象（上位 5 事象）は疲労、発疹、関節痛、脱毛症及び頭痛であった。そのうち、発疹及び脱毛症の発現率は併用療法の 2 群よりも高かった。

第 1 回データカットオフ時からの発現率の上昇は、いずれの群もほとんどの有害事象で 10%未満であった。発現率が 10%以上上昇した事象（第 1 回データカットオフ時から第 2 回データカットオフ時）は、150 mg／2 mg 併用療法群の下痢（36%から 47%）、150 mg／1 mg 併用療法群の悪心（46%から 56%）及び四肢痛（11%から 22%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群 47%と比べ併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 56%、150 mg／2 mg 併用療法群 71%）で高かった。Grade 3 以上の有害事象には、150 mg／1 mg 併用療法群で 1 例、150 mg／2 mg 併用療法群で 4 例の死亡に至った重篤な有害事象が含まれた。

150 mg 単剤療法群でよく見られた Grade 3 以上の有害事象は、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌[2]及び疲労であった。Grade 4 の有害事象は 1 例（被験者 389、脊椎圧迫骨折）に発現し、Grade 5 の有害事象は認められなかった。

150 mg／1 mg 併用療法群でよく見られた Grade 3 以上の有害事象は、発熱及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。Grade 4 の有害事象は 4 例に各 1 件発現し、その内訳は高カルシウム血症（被験者 672）、リパーゼ増加（被験者 670）、頚髄圧迫（被験者 564）及び悪心（被験者 452）であった。Grade 5 の有害事象は 1 例に発現した（14.3.4.）。

[2] 扁平上皮癌は各群の発現率が 10%未満のため表 46 には含まれていない。発現状況の詳細は 14.3.6.1.2.に示す。

150 mg／2 mg 併用療法群でよく見られた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症であった。Grade 4 の有害事象は 9 例に各 1 件発現し、その内訳は好中球減少症（被験者 471、36、110）、低カリウム血症（被験者 673）、血小板減少症（被験者 435）、胃腸出血（被験者 1352）、血中クレアチニン増加（被験者 1151）、腸管穿孔（被験者 984）及び発熱（被験者 1351）であった。Grade 5 の有害事象は 4 例に発現した（14.3.4.）。

治験薬との因果関係がある有害事象の個々の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高い傾向が見られた。治験薬との因果関係の有無にかかわらず、よく見られた有害事象は同様であり、群間で見られた有害事象の発現率の差も同様であった。

表 46　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：グレード別（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）								
	150 mg 単剤療法群 （N=53）			150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）			150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	53 (100)	24 (45)	1 (2)[b]	53 (98)	25 (46)	4 (7)[c]	55 (100)	27 (49)	8 (15)[d]
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	14 (26)	0	0	39 (72)	6 (11)	0	38 (69)	3 (5)	1 (2)
悪寒	9 (17)	0	0	28 (52)	1 (2)	0	33 (60)	1 (2)	0
疲労	22 (42)	4 (8)	0	35 (65)	1 (2)	0	32 (58)	2 (4)	0
末梢性浮腫	9 (17)	0	0	13 (24)	0	0	14 (25)	0	0
インフルエンザ様疾患	4 (8)	0	0	12 (22)	1 (2)	0	7 (13)	0	0
無力症	3 (6)	0	0	2 (4)	2 (4)	0	6 (11)	0	0
疼痛	4 (8)	0	0	6 (11)	0	0	3 (5)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
発疹	19 (36)	0	0	13 (24)	0	0	17 (31)	0	0
寝汗	3 (6)	0	0	11 (20)	0	0	14 (25)	0	0
日光性角化症	7 (13)	1 (2)	0	6 (11)	0	0	11 (20)	0	0
皮膚乾燥	2 (4)	0	0	6 (11)	0	0	11 (20)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	0	0	6 (11)	0	0	10 (18)	0	0
紅斑	1 (2)	0	0	4 (7)	0	0	9 (16)	0	0
過角化	16 (30)	0	0	4 (7)	0	0	8 (15)	0	0
そう痒症	7 (13)	0	0	7 (13)	1 (2)	0	8 (15)	0	0
全身性皮疹	3 (6)	0	0	2 (4)	1 (2)	0	6 (11)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (17)	0	0	4 (7)	1 (2)	0	4 (7)	0	0
脱毛症	18 (34)	0	0	7 (13)	0	0	3 (5)	0	0
全身性そう痒症	8 (15)	0	0	4 (7)	0	0	2 (4)	0	0
胃腸障害									
下痢	15 (28)	0	0	17 (31)	2 (4)	0	26 (47)	1 (2)	0
悪心	11 (21)	0	0	30 (56)	2 (4)	1 (2)	26 (47)	1 (2)	0
嘔吐	8 (15)	0	0	23 (43)	3 (6)	0	26 (47)	1 (2)	0
便秘	6 (11)	0	0	13 (24)	1 (2)	0	13 (24)	0	0
腹痛	7 (13)	1 (2)	0	10 (19)	1 (2)	0	10 (18)	1 (2)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）								
	150 mg 単剤療法群 （N=53）			150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）			150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
上腹部痛	4 (8)	0	0	4 (7)	0	0	10 (18)	0	0
口内乾燥	3 (6)	0	0	8 (15)	0	0	6 (11)	0	0
消化不良	3 (6)	0	0	7 (13)	0	0	6 (11)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	18 (34)	0	0	28 (52)	0	0	17 (31)	0	0
筋肉痛	12 (23)	1 (2)	0	16 (30)	0	0	13 (24)	1 (2)	0
背部痛	6 (11)	1 (2)	0	7 (13)	0	0	12 (22)	3 (5)	0
四肢痛	11 (21)	0	0	12 (22)	1 (2)	0	12 (22)	0	0
筋痙縮	2 (4)	0	0	3 (6)	0	0	10 (18)	0	0
筋骨格痛	6 (11)	0	0	3 (6)	0	0	7 (13)	1 (2)	0
頚部痛	5 (9)	0	0	4 (7)	0	0	7 (13)	0	0
筋力低下	0	0	0	8 (15)	2 (4)	0	6 (11)	1 (2)	0
神経系障害									
頭痛	17 (32)	0	0	25 (46)	1 (2)	0	17 (31)	0	0
浮動性めまい	5 (9)	0	0	11 (20)	0	0	10 (18)	0	0
錯感覚	6 (11)	0	0	0	0	0	4 (7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	11 (21)	0	0	10 (19)	0	0	18 (33)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	6 (11)	0	0	9 (16)	0	0
呼吸困難	4 (8)	0	0	5 (9)	1 (2)	0	7 (13)	0	0
鼻閉	1 (2)	0	0	4 (7)	0	0	6 (11)	0	0
湿性咳嗽	2 (4)	0	0	8 (15)	0	0	3 (5)	0	0
感染症および寄生虫症									
尿路感染	4 (8)	1 (2)	0	2 (4)	0	0	7 (13)	1 (2)	0
上気道感染	5 (9)	0	0	7 (13)	0	0	4 (7)	0	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	11 (21)	0	0	18 (33)	0	0	16 (29)	0	0
脱水	1 (2)	0	0	4 (7)	1 (2)	0	7 (13)	0	0
低ナトリウム血症	1 (2)	0	0	6 (11)	4 (7)	0	6 (11)	4 (7)	0
低リン酸血症	4 (8)	0	0	6 (11)	2 (4)	0	3 (5)	1 (2)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）								
	150 mg 単剤療法群 （N=53）			150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）			150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 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）									
基底細胞癌	0	0	0	3 (6)	1 (2)	0	7 (13)	1 (2)	0
脂漏性角化症	3 (6)	0	0	6 (11)	0	0	6 (11)	0	0
皮膚乳頭腫	8 (15)	0	0	4 (7)	0	0	2 (4)	0	0
皮膚有棘細胞癌	7 (13)	5 (9)	0	0	0	0	2 (4)	2 (4)	0
臨床検査									
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	11 (20)	1 (2)	0	8 (15)	1 (2)	0
駆出率減少	0	0	0	5 (9)	2 (4)	0	6 (11)	1 (2)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	12 (22)	6 (11)	0	6 (11)	2 (4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	11 (20)	2 (4)	0	5 (9)	2 (4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4)	0	0	11 (20)	2 (4)	0	5 (9)	0	0
体重減少	4 (8)	0	0	8 (15)	0	0	5 (9)	0	0
精神障害									
不眠症	4 (8)	1 (2)	0	7 (13)	0	0	10 (18)	0	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	4 (8)	1 (2)	0	11 (20)	2 (4)	0	12 (22)	2 (4)	0
好中球減少症	1 (2)	1 (2)	0	8 (15)	2 (4)	0	8 (15)	3 (5)	3 (5)
眼障害									
霧視	5 (9)	0	0	9 (17)	0	0	6 (11)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）								
	150 mg 単剤療法群 （N=53）			150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）			150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
血管障害									
高血圧	2 (4)	0	0	3 (6)	1 (2)	0	9 (16)	2 (4)	0
潮紅	4 (8)	0	0	6 (11)	0	0	1 (2)	0	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.7
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a. Grade 5 の有害事象を含む
b. Grade 4 の脊椎圧迫骨折（1 例）が発現した
c. Grade 4 の悪心（1 例）の他に、Grade 4 の高カルシウム血症（1 例）、リパーゼ増加（1 例）及び頚髄圧迫（1 例）が発現した
d. Grade 4 の好中球減少症（3 例）、Grade 4 の発熱（1 例）の他に、Grade 4 の胃腸出血（1 例）、血小板減少症（1 例）、血中クレアチニン増加（1 例）、腸管穿孔（1 例）及び低カリウム血症（1 例）が発現した。各被験者で発現した有害事象の最大グレードで分類したため、被験者 435 は Grade 5 の事象が発現した被験者として計上した。実際に Grade 4 の有害事象を発現した被験者は 9 例であった

表 47　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：因果関係別（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
有害事象発現例数	53 (100)	53 (98)	55 (100)	51 (96)	52 (96)	55 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (75)	49 (91)	49 (89)	32 (60)	45 (83)	47 (85)
発熱	14 (26)	39 (72)	38 (69)	12 (23)	35 (65)	38 (69)
悪寒	9 (17)	28 (52)	33 (60)	8 (15)	23 (43)	30 (55)
疲労	22 (42)	35 (65)	32 (58)	19 (36)	27 (50)	26 (47)
末梢性浮腫	9 (17)	13 (24)	14 (25)	3 (6)	9 (17)	9 (16)
インフルエンザ様疾患	4 (8)	12 (22)	7 (13)	3 (6)	9 (17)	5 (9)
無力症	3 (6)	2 (4)	6 (11)	1 (2)	1 (2)	4 (7)
疼痛	4 (8)	6 (11)	3 (5)	3 (6)	4 (7)	2 (4)
皮膚および皮下組織障害	48 (91)	40 (74)	48 (87)	47 (89)	37 (69)	46 (84)
発疹	19 (36)	13 (24)	17 (31)	19 (36)	12 (22)	14 (25)
寝汗	3 (6)	11 (20)	14 (25)	3 (6)	10 (19)	13 (24)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
日光性角化症	7 (13)	6 (11)	11 (20)	6 (11)	5 (9)	9 (16)
皮膚乾燥	2 (4)	6 (11)	11 (20)	1 (2)	4 (7)	9 (16)
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	6 (11)	10 (18)	2 (4)	6 (11)	10 (18)
紅斑	1 (2)	4 (7)	9 (16)	1 (2)	3 (6)	8 (15)
過角化	16 (30)	4 (7)	8 (15)	15 (28)	4 (7)	8 (15)
そう痒症	7 (13)	7 (13)	8 (15)	6 (11)	7 (13)	5 (9)
全身性皮疹	3 (6)	2 (4)	6 (11)	2 (4)	1 (2)	4 (7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (17)	4 (7)	4 (7)	9 (17)	3 (6)	4 (7)
脱毛症	18 (34)	7 (13)	3 (5)	16 (30)	3 (6)	3 (5)
全身性そう痒症	8 (15)	4 (7)	2 (4)	7 (13)	3 (6)	1 (2)
胃腸障害	36 (68)	44 (81)	47 (85)	24 (45)	31 (57)	37 (67)
下痢	15 (28)	17 (31)	26 (47)	12 (23)	10 (19)	20 (36)
悪心	11 (21)	30 (56)	26 (47)	9 (17)	18 (33)	19 (35)
嘔吐	8 (15)	23 (43)	26 (47)	6 (11)	17 (31)	22 (40)
便秘	6 (11)	13 (24)	13 (24)	1 (2)	2 (4)	9 (16)
腹痛	7 (13)	10 (19)	10 (18)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
上腹部痛	4 (8)	4 (7)	10 (18)	1 (2)	1 (2)	6 (11)
口内乾燥	3 (6)	8 (15)	6 (11)	2 (4)	5 (9)	1 (2)
消化不良	3 (6)	7 (13)	6 (11)	0	3 (6)	2 (4)
筋骨格系および結合組織障害	43 (81)	38 (70)	41 (75)	27 (51)	32 (59)	31 (56)
関節痛	18 (34)	28 (52)	17 (31)	14 (26)	25 (46)	14 (25)
筋肉痛	12 (23)	16 (30)	13 (24)	9 (17)	14 (26)	11 (20)
背部痛	6 (11)	7 (13)	12 (22)	3 (6)	2 (4)	2 (4)
四肢痛	11 (21)	12 (22)	12 (22)	3 (6)	10 (19)	3 (5)
筋痙縮	2 (4)	3 (6)	10 (18)	1 (2)	3 (6)	6 (11)
筋骨格痛	6 (11)	3 (6)	7 (13)	0	0	1 (2)
頚部痛	5 (9)	4 (7)	7 (13)	0	1 (2)	3 (5)
筋力低下	0	8 (15)	6 (11)	0	3 (6)	4 (7)
神経系障害	31 (58)	38 (70)	37 (67)	20 (38)	19 (35)	27 (49)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
頭痛	17 (32)	25 (46)	17 (31)	11 (21)	10 (19)	11 (20)
浮動性めまい	5 (9)	11 (20)	10 (18)	1 (2)	2 (4)	6 (11)
錯感覚	6 (11)	0	4 (7)	2 (4)	0	2 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (43)	27 (50)	35 (64)	4(8)	9(17)	15(27)
咳嗽	11 (21)	10 (19)	18 (33)	2 (4)	3 (6)	9 (16)
口腔咽頭痛	0	6 (11)	9 (16)	0	0	0
呼吸困難	4 (8)	5 (9)	7 (13)	2 (4)	0	3 (5)
鼻閉	1 (2)	4 (7)	6 (11)	0	1 (2)	0
湿性咳嗽	2 (4)	8 (15)	3 (5)	0	3 (6)	1 (2)
感染症および寄生虫症	16 (30)	27 (50)	32 (58)	1 (2)	3 (6)	18 (33)
尿路感染	4 (8)	2 (4)	7 (13)	0	0	1 (2)
上気道感染	5 (9)	7 (13)	4 (7)	0	0	0
代謝および栄養障害	24 (45)	29 (54)	28 (51)	14 (26)	16 (30)	20 (36)
食欲減退	11 (21)	18 (33)	16 (29)	8 (15)	10 (19)	11 (20)
脱水	1 (2)	4 (7)	7 (13)	0	1 (2)	3 (5)
低ナトリウム血症	1 (2)	6 (11)	6 (11)	0	1 (2)	1 (2)
低リン酸血症	4 (8)	6 (11)	3 (5)	4 (8)	4 (7)	2 (4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22 (42)	18 (33)	24 (44)	19 (36)	10 (19)	17 (31)
基底細胞癌	0	3 (6)	7 (13)	0	1 (2)	5 (9)
脂漏性角化症	3 (6)	6 (11)	6 (11)	3 (6)	5 (9)	5 (9)
皮膚乳頭腫	8 (15)	4 (7)	2 (4)	8 (15)	3 (6)	2 (4)
皮膚有棘細胞癌	7 (13)	0	2 (4)	7 (13)	0	2 (4)
臨床検査	14 (26)	27 (50)	23 (42)	8 (15)	25 (46)	16 (29)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	11 (20)	8 (15)	0	7 (13)	5 (9)
駆出率減少	0	5 (9)	6 (11)	0	5 (9)	4 (7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	12 (22)	6 (11)	1 (2)	8 (15)	5 (9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	11 (20)	5 (9)	0	7 (13)	3 (5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4)	11 (20)	5 (9)	1 (2)	9 (17)	3 (5)

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）					
	因果関係を問わない			因果関係あり		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
体重減少	4 (8)	8 (15)	5 (9)	1 (2)	3 (6)	4 (7)
精神障害	10 (19)	18 (33)	22 (40)	1 (2)	5 (9)	3 (5)
不眠症	4 (8)	7 (13)	10 (18)	0	1 (2)	0
血液およびリンパ系障害	10 (19)	18 (33)	21 (38)	7 (13)	13 (24)	16 (29)
貧血	4 (8)	11 (20)	12 (22)	2 (4)	7 (13)	8 (15)
好中球減少症	1 (2)	8 (15)	8 (15)	1 (2)	8 (15)	8 (15)
眼障害	10 (19)	20 (37)	20 (36)	7 (13)	11 (20)	10 (18)
霧視	5 (9)	9 (17)	6 (11)	3 (6)	5 (9)	4 (7)
血管障害	9 (17)	18 (33)	18 (33)	6 (11)	9 (17)	7 (13)
高血圧	2 (4)	3 (6)	9 (16)	0	1 (2)	3 (5)
潮紅	4 (8)	6 (11)	1 (2)	4 (8)	6 (11)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.6, Table 10.16
治験薬との因果関係は、治験責任医師が 2 段階（あり又はなし）で評価した
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

クロスオーバー集団のすべての被験者（45 例）に有害事象が発現した。よく見られた有害事象（上位 6 事象）は発熱（36%）、嘔吐（29%）、悪心（29%）、疲労（24%）、関節痛（24%）及び下痢（24%）であった。よく見られた有害事象の発現率は、第 1 回データカットオフ時のクロスオーバー集団とほぼ同様であった。

14.3.3. 死亡

死亡の要約を表 48 に示す。

ATS 集団で 69 例（43%）が死亡し、そのうち 33 例は第 1 回データカットオフ以降の死亡であった。クロスオーバーした被験者 45 例のうち 30 例（67%）が死亡した。主な死因は、第 1 回データカットオフの結果と同様に病勢進行であった。

本試験で死亡した 99 例のうち、重篤な有害事象による死亡は 6 例（6%）であった。その内訳は、併用療法の 2 群の 5 例、150 mg／2 mg 併用療法群にクロスオーバーした 1 例であった。

表 48 死亡の要約（第 2 回データカットオフ、ATS 集団及びクロスオーバー集団）

	被験者数（%）			
	150 mg 単剤療法群		150 mg／1 mg 併用療法群（N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群（N=55）
	無作為化集団（N=53）	クロスオーバー集団（N=45）		
被験者の状態				
死亡	5 (9)	30 (67)	31 (57)	33 (60)
最終調査時点で生存、追跡調査終了	0	1 (2)	9 (17)	1 (2)
最終調査時点で生存、追跡調査継続	3 (6)	14 (31)	14 (26)	21 (38)
クロスオーバー時点で生存	45 (85)	-	-	-
主な死因				
原疾患	5 (9)	29 (64)	28 (52)	28 (51)
その他	0	1 (2)[a]	3 (6)[b]	5 (9)[c]
治験薬最終投与から死亡までの期間				
28 日以下	1 (2)	6 (13)	4 (7)	7 (13)
28 日超	4 (8)	24 (53)	27 (50)	26 (47)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.27, Table 10.197
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 重篤な有害事象による死亡が 1 例（被験者 521）
b. 重篤な有害事象による死亡が 1 例（被験者 555）。2 例（被験者 670 及び 1153）は、原疾患に関連すると治験責任医師が判断した事象（そのため有害事象／重篤な有害事象として記録されていない）により治験薬を中断／中止している期間に被験者が死亡したが、主な死因に病勢進行が選択されていなかった
c. 重篤な有害事象による死亡が 4 例（被験者 435、674、1065、1257）。1 例（被験者 1056）の死因は報告されていないが、治験薬投与を中止して 274 日目の死亡であった

14.3.4. 重篤な有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 49 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で高かった。第 1 回データカットオフ時からの重篤な有害事象の発現率（全体及び個々の事象）の上昇は、いずれの群でも 10%未満であった。

よく見られた重篤な有害事象（上位 2 事象）は、併用療法の 2 群では発熱及び悪寒、150 mg 単剤療法群では皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌であった。

表 49　いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象
（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
重篤な有害事象発現例数	14 (26)	23 (43)	38 (69)
発熱	1 (2)	10 (19)	16 (29)
悪寒	1 (2)	7 (13)	12 (22)
駆出率減少	0	4 (7)	3 (5)
肺炎	1 (2)	1 (2)	3 (5)
脱水	0	1 (2)	2 (4)
胃腸出血	0	0	2 (4)[a]
好中球減少症	0	0	2 (4)
肺塞栓症	0	0	2 (4)
急性腎不全	0	1 (2)	2 (4)
扁平上皮癌	4 (8)	1 (2)	2 (4)
皮膚有棘細胞癌	5 (9)	0	2 (4)
貧血	1 (2)	2 (4)	0
悪心	0	2 (4)	0
嘔吐	0	3 (6)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.18
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a. 被験者 1352 は、第 1 回データカットオフ時は医師記載用語で Suspected Gastric Hemorrhage（基本語で胃出血）と報告されていたが、その後に医師記載用語が Gi Bleed（基本語で胃腸出血）に変更された

治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で高かった。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（上位 2 事象）は、併用療法の 2 群で発熱及び悪寒、150 mg 単剤療法群では皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌であった。

クロスオーバー集団で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 50 に示す。

クロスオーバー集団での重篤な有害事象の発現率は、第 1 回データカットオフ時の 30%（43 例中 13 例）から第 2 回データカットオフ時に 53%（45 例中 24 例）へ上昇した。この上昇は、主に発熱、悪寒、駆出率減少に起因するものであった。

表 50　　2 例以上に発現した重篤な有害事象
（第 2 回データカットオフ、クロスオーバー集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%） 150 mg／2 mg 併用療法 (N=45)
重篤な有害事象発現例数	24 (53)
発熱	7 (16)
悪寒	5 (11)
駆出率減少	5 (11)
基底細胞癌	4 (9)
皮膚有棘細胞癌	3 (7)
痙攣	2 (4)
悪心	2 (4)
嘔吐	2 (4)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.194
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与

死亡に至った重篤な有害事象を表 51 に示す。

重篤な有害事象により 5 例が死亡に至り、その内訳は 150 mg／1 mg 併用療法群で 1 例、150 mg／2 mg 併用療法群で 4 例であった。死亡に至った重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群では死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象により死亡した被験者は、第 1 回データカットオフ時が 4 例（150 mg／1 mg 併用療法群 1 例及び 150 mg／2 mg 併用療法群 3 例）、第 1 回データカットオフ以降が 1 例（150 mg／2 mg 併用療法群）であった。新たに報告された 1 例（被験者 1065）は、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された重篤な有害事象（脳血管発作）により死亡した。

表 51　　死亡に至った重篤な有害事象（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%） 150 mg 単剤療法群 (N=53)	 150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	 150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
死亡に至った重篤な有害事象発現例数	0	1 (2)	4 (7)
脳幹出血	0	0	1 (2)[a]
脳出血	0	0	1 (2)[a]
脳血管発作	0	0	1 (2)
頭蓋内出血	0	0	1 (2)
肺塞栓症	0	0	1 (2)
敗血症	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.23
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a. 脳幹出血と脳出血は同一症例に同時発現し、脳転移は認められていない

クロスオーバー集団の 45 例中 1 例に死亡に至った重篤な有害事象が発現した。この死亡は、第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された。この 1 例（被験者 521）に発現した

重篤な有害事象（神経学的代償不全）は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

14.3.5.　試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 52 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高かった。併用療法の 2 群の比較では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 150 mg／2 mg 併用療法群に比べて 150 mg／1 mg 併用療法群で低かった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は発熱のみであり、その他の事象に特定の発現傾向は認められなかった。

上記のうち、第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は、150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例（被験者 36）に発現した駆出率減少であった。

表 52　　治験薬の投与中止に至った有害事象（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	1 (2)	3 (6)	8 (15)
発熱	0	1 (2)	2 (4)
脳出血	0	0	1 (2)
呼吸困難	0	0	1 (2)
駆出率減少	0	0	1 (2)
疲労	0	0	1 (2)
頭蓋内出血	0	0	1 (2)[a]
悪心	0	0	1 (2)
肺塞栓症	0	0	1 (2)[a]
腎不全	0	0	1 (2)
血中クレアチニン増加	1 (2)	0	0
悪寒	0	1 (2)	0
大腸炎	0	1 (2)	0
四肢痛	0	1 (2)	0
敗血症	0	1 (2)[a]	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.26
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a. 第 1 回データカットオフ前に発現したが、第 1 回データカットオフ以降に治験薬の投与中止に至った有害事象に変更された

クロスオーバー集団の 45 例中 2 例（4%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した（表 53）。第 1 回データカットオフ前に 1 例（被験者 399 の重篤な駆出率減少）、第 1 回データカットオフ以降に 1 例（被験者 468 の重篤な腎結石症）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され、いずれも Grade 3 の有害事象だった。

表 53　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（第 2 回データカットオフ、ATS 集団及びクロスオーバー集団）

投与群	被験者番号	年齢/人種/性別	治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）MedDRA 16.1/J16.1	治験薬との因果関係	発現時期	発現日 [a]	グレード	転帰
150 mg 単剤療法群	399	78 歳/白人/男性	駆出率減少	あり	クロスオーバー期	168	Grade 3	未回復
150 mg 単剤療法群	451	47 歳/白人/男性	血中クレアチニン増加	あり	無作為化期	309	Grade 2	未回復
150 mg 単剤療法群	468	49 歳/白人/女性	腎結石症	あり	クロスオーバー期	764	Grade 3	未回復
150 mg／1 mg 併用療法群	555	71 歳/白人/女性	大腸炎	なし	無作為化期	33	Grade 3	回復
			敗血症	なし	無作為化期	33	Grade 5	死亡
150 mg／1 mg 併用療法群	560	65 歳/白人/男性	四肢痛	あり	無作為化期	37	Grade 3	回復
			発熱	あり	無作為化期	37	Grade 1	回復
150 mg／1 mg 併用療法群	429	28 歳/白人/女性	悪寒	あり	無作為化期	14	Grade 1	未回復
150 mg／2 mg 併用療法群	377	48 歳/白人/女性	発熱	あり	無作為化期	24	Grade 2	回復
150 mg／2 mg 併用療法群	561	64 歳/白人/男性	発熱	あり	無作為化期	87	Grade 2	回復
150 mg／2 mg 併用療法群	463	54 歳/白人/男性	腎不全	あり	無作為化期	84	Grade 3	回復
150 mg／2 mg 併用療法群	435	55 歳/白人/女性	脳出血	なし	無作為化期（投与終了後）	261	Grade 5	死亡
150 mg／2 mg 併用療法群	16	77 歳/白人/女性	悪心	あり	無作為化期	2	Grade 1	回復
			疲労	あり	無作為化期	43	Grade 3	未回復
			呼吸困難	なし	無作為化期	155	Grade 1	未回復
150 mg／2 mg 併用療法群	36	37 歳/白人/女性	駆出率減少	なし	無作為化期	679	Grade 3	未回復
150 mg／2 mg 併用療法群	674	67 歳/白人/男性	肺塞栓症 [b]	なし	無作為化期（投与終了後）	124	Grade 5	死亡
150 mg／2 mg 併用療法群	1257	74 歳/白人/男性	頭蓋内出血 [b]	なし	無作為化期（投与終了後）	375	Grade 5	死亡

Data Source:CSR (2014N194662_00) Listing 10.26

ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与

a. 治験薬初回投与日からの日数

b. 第 1 回データカットオフ前に発現したが、第 1 回データカットオフ以降に治験薬の投与中止に至った有害事象に変更された

14.3.5.1.　治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象を表 54 に示す。

治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高かった。いずれの群でも、よく見られた治験薬の減量に至った有害事象は発熱であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、第 1 回データカットオフ以降に新たに 12 例の被験者で報告された。主な内訳は発熱（3 群合計で 8 例）、悪寒（150 mg／2 mg 併用療法群で 4 例）及び駆出率減少（50 mg／1 mg 併用療法群及び 50 mg／2 mg 併用療法群で各 2 例）であった。

表 54　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
治験薬の減量に至った有害事象発現例数	13 (25)	29 (54)	33 (60)
発熱	3 (6)	19 (35)	22 (40)
悪寒	1 (2)	6 (11)	9 (16)
駆出率減少	0	2 (4)	6 (11)
悪心	0	0	5 (9)
筋肉痛	0	1 (2)	4 (7)
嘔吐	0	0	4 (7)
下痢	1 (2)	0	3 (5)
頭痛	0	1 (2)	2 (4)
インフルエンザ様疾患	1 (2)	4 (7)	2 (4)
関節痛	0	2 (4)	1 (2)
疲労	0	3 (6)	1 (2)
好中球減少症	1 (2)	2 (4)	1 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (4)	0
末梢性ニューロパチー	0	2 (4)	0
硝子体浮遊物	0	2 (4)	0
光視症	0	2 (4)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.24
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象を表 55 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、150 mg 単剤療法群と比べ併用療法の 2 群で高かった。いずれの群でも、よく見られた治験薬の投与中断に至った有害事象は発熱と悪寒であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、第 1 回データカットオフ以降に新たに 8 例の被験者で報告された。いずれも併用療法の 2 群での発現であり、主な内訳は悪寒（5 例）及び嘔吐（4 例）であった。

表 55　いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った有害事象
（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
治験薬の投与中断に至った有害事象発現例数	18 (34)	37 (69)	40 (73)
発熱	3 (6)	21 (39)	23 (42)
悪寒	3 (6)	13 (24)	14 (25)
駆出率減少	0	3 (6)	5 (9)
疲労	2 (4)	3 (6)	5 (9)
好中球減少症	0	2 (4)	5 (9)
嘔吐	1 (2)	6 (11)	5 (9)
関節痛	0	3 (6)	4 (7)
下痢	0	0	4 (7)
悪心	1 (2)	2 (4)	4 (7)
筋肉痛	0	1 (2)	3 (5)
脱水	0	1 (2)	2 (4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (6)	2 (4)
胃腸出血	0	0	2 (4)
頭痛	0	1 (2)	2 (4)
低ナトリウム血症	0	1 (2)	2 (4)
インフルエンザ様疾患	1 (2)	4 (7)	2 (4)
白血球減少症	0	1 (2)	2 (4)
肺炎	0	0	2 (4)
急性腎不全	0	1 (2)	2 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (9)	1 (2)
貧血	1 (2)	3 (6)	1 (2)
心房細動	2 (4)	0	1 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (4)	1 (2)
多汗症	0	3 (6)	1 (2)
筋力低下	0	2 (4)	1 (2)
上気道感染	0	2 (4)	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (6)	0
血中クレアチニン増加	1 (2)	2 (4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2)	2 (4)	0
血中リン減少	0	2 (4)	0
精神状態変化	0	2 (4)	0
硝子体浮遊物	0	2 (4)	0
転倒	0	2 (4)	0
光視症	0	2 (4)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.25
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

14.3.6.　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の要約を表 56 に示す。

150 mg 単剤療法群に比べて併用療法 2 群のいずれかで 10%以上発現率の高かった注目すべき有害事象は発熱、下痢、出血、眼事象、浮腫、肝事象、好中球減少症、高血圧、基底細

胞癌及び心臓関連事象であった。皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率は、併用療法の 2 群に比べて 150 mg 単剤療法群で 10%以上高かった。

表 56　　注目すべき有害事象の要約（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

注目すべき有害事象	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
発熱	17 (32)	40 (74)	41 (75)
皮膚毒性	35 (66)	33 (61)	36 (65)
下痢	15 (28)	17 (31)	26 (47)
出血	3 (6)	14 (26)	17 (31)
眼事象	9 (17)	16 (30)	16 (29)
浮腫	9 (17)	15 (28)	15 (27)
肝事象	2 (4)	16 (30)	10 (18)
好中球減少症	2 (4)	10 (19)	10 (18)
高血圧	2 (4)	3 (6)	9 (16)
高血糖	3 (6)	6 (11)	6 (11)
過敏症	2 (4)	3 (6)	6 (11)
心臓関連事象	0	6 (11)	6 (11)
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）	9 (17)	1 (2)	4 (7)
腎不全	2 (4)	5 (9)	4 (7)
脂肪織炎	0	1 (2)	3 (5)
肺塞栓症	0	1 (2)	3 (5)
膵炎	0	3 (6)	0
治験治療中に発現した皮膚以外の悪性腫瘍	0	0	1 (2)
新たな原発性悪性黒色腫（皮膚）	1 (2)	0	0
基底細胞癌	0	3 (6)	7 (13)
光線過敏症	2 (4)	2 (4)	2 (4)
発疹	30 (57)	28 (52)	31 (56)
ブドウ膜炎	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

ATS 集団で発現した注目すべき有害事象の検討を以下に示す。

14.3.6.1.　特に重要な注目すべき有害事象

14.3.6.1.1.　発熱

発熱を表 57 に示す。

発熱の発現率は、150 mg 単剤療法群（32%）に比べ併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 74%、150 mg／2 mg 併用療法群 75%）で高かった。発熱の発現率は併用療法の 2 群でほぼ同程度であった。発熱に含めた個々の基本語のうち、最も発現率の高かった事象はいずれの群でも発熱であった。

上記のうち、第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された発熱は少なかった（各群で 0～1 例の発現）。

表 57　　発熱（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
発熱発現例数	17 (32)	40 (74)	41 (75)
発熱	14 (26)	39 (72)	38 (69)
インフルエンザ様疾患	4 (8)	12 (22)	7 (13)
サイトカイン放出症候群	0	1 (2)	1 (2)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

発熱の概要を表 58 に示す。

発熱が複数回発現した被験者の割合は、150 mg 単剤療法群 18%（17 例中 3 例）に比べて併用療法の 2 群［150 mg／1 mg 併用療法群 75%（40 例中 30 例）及び 150 mg／2 mg 併用療法群 63%（41 例中 26 例）］で高かった。

治験薬の初回投与 2 週間以内に発熱が発現した被験者の割合は、併用療法の 2 群［150 mg／1 mg 併用療法群 15%（40 例中 6 例）及び 150 mg／2 mg 併用療法群 23%（40 例中 9 例）］に比べて 150 mg 単剤療法群で 41%（17 例中 7 例）と高かった。初発の発熱までの期間の中央値は、150 mg 単剤療法群（23.0 日）に比べて併用療法の 2 群（30.0～31.0 日）で長かった。

いずれの群でも、ほとんど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。150 mg 単剤療法群のすべての発熱及び併用療法の 2 群のほとんどの発熱が、Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の重篤な発熱が、Day 146 に 1 例（被験者 1351）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があると判断され、治験薬の減量後に回復した。

重篤な発熱の発現率は、150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で高く、150 mg／1 mg 併用療法群に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群で高かった。治験実施計画書では低血圧や悪寒（rigor/chills）を伴う発熱は、グレードや入院の有無にかかわらず重篤な有害事象として報告する規定であった。なお、入院に至った発熱の発現率は、150 mg／1 mg 併用療法群 6%及び 150 mg／2 mg 併用療法群 15%と低く、150 mg 単剤療法群では認められなかった。

治験薬の投与中断又は減量に至った発熱の発現率は、150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で高く、併用療法の 2 群間では同程度であった。発熱により治験薬の投与中止に至った被験者は、第 1 回データカットオフ時の結果と同様に 3 例（150 mg／1 mg 併用療法群 1 例及び 150 mg／2 mg 併用療法群 2 例）であった。

治験実施計画書で規定した通り、発熱は治験薬の投与中断及び減量、経口ステロイドの併用により管理した。第 2 回データカットオフ時点で、いずれの群でも、発熱を発現した被験者のほとんどが回復した（90%以上）。

表 58　　発熱の概要（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

	150 mg 単剤療法群 (N=53)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
発熱発現例数, n(%)	17 (32)	40 (74)	41 (75)
重篤な発熱	1 (6)	11 (28)	17 (41)
治験薬との因果関係がある発熱	14 (82)	36 (90)	40 (98)
死亡に至った発熱	0	0	0
グレード, n(%)			
Grade 1	14 (82)	12 (30)	15 (37)
Grade 2	3 (18)	22 (55)	22 (54)
Grade 3	0	6 (15)	3 (7)
Grade 4	0	0	1 (2)
治験薬への処置, n(%)			
投与中止	0	1 (3)	2 (5)
減量	4 (24)	21 (53)	23 (56)
変更なし	14 (82)	26 (65)	30 (73)
投与中断	4 (24)	23 (58)	24 (59)
該当せず	0	2 (5)	0
転帰, n(%)			
回復	16 (94)	37 (93)	39 (95)
未回復	1 (6)	3 (8)	4 (10)
発現回数, n(%)			
1 回	14 (82)	10 (25)	15 (37)
2 回	2 (12)	12 (30)	7 (17)
3 回以上	1 (6)	18 (45)	19 (46)
初発時期, n(%)			
評価対象	17	40	40
1～14 日	7 (41)	6 (15)	9 (23)
15～28 日	2 (12)	13 (33)	10 (25)
29～56 日	2 (12)	11 (28)	8 (20)
57～84 日	2 (12)	3 (8)	5 (13)
85～112 日	2 (12)	2 (5)	4 (10)
112 日超	2 (12)	5 (13)	4 (10)
初発時期,（日）			
平均値（標準偏差）	57.1 (89.95)	64.5 (120.52)	53.4 (63.51)
中央値（範囲）	23.0 (2, 368)	31.0 (4, 725)	30.0 (2, 330)
初発期間, n(%)			
評価対象	16	37	38
1～5 日	8 (50)	21 (57)	17 (45)
6～10 日	3 (19)	6 (16)	6 (16)
10 日超	5 (31)	10 (27)	15 (39)
初発期間,（日）			
平均値（標準偏差）	45.8 (99.73)	40.9 (143.39)	47.8 (162.41)
中央値（範囲）	5.5 (1, 302)	5.0 (1, 863)	7.0 (1, 1002)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.36, Table 10.37
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
注: 治験薬への処置、転帰、発現回数では、同一被験者が複数のカテゴリーに含まれている場合がある

14.3.6.1.2.　治験治療中に発現した悪性腫瘍

皮膚有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌を表 59 に示す。

皮膚有棘細胞癌の発現率は、併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 2%及び 150 mg／2 mg 併用療法群 7%）に比べて 150 mg 単剤療法群（17%）で高かった。第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された皮膚有棘細胞癌は認められなかった。第 1 回データカットオフ時には皮膚有棘細胞癌が 150 mg 単剤療法群で 10 例（19%）に認められていたが、1 例（被験者 554）の診断は病理報告により変更された。

表 59　皮膚有棘細胞癌（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
皮膚有棘細胞癌発現例数	9 (17)	1 (2)	4 (7)
扁平上皮癌	4 (8)	1 (2)	2 (4)
皮膚有棘細胞癌	7 (13)	0	2 (4)
ケラトアカントーマ	3 (6)[a]	0	1 (2)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a. 第 1 回データカットオフ時点で、ケラトアカントーマが 6 例に発現していた（被験者 468、21、32、367、554、1155）。第 1 回データカットオフの総括報告書作成後に、被験者 554 の診断は病理報告によりデータベースが変更された。また、被験者 367 及び 1155 は基本語が扁平上皮癌に変更された

皮膚有棘細胞癌の多くが Grade 3 であり、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。1 例（150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 751、扁平上皮癌）を除き、すべての皮膚有棘細胞癌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。治験薬の用量変更を必要とした皮膚有棘細胞癌は認められず、外科的切除によりすべての事象が回復した。

皮膚有棘細胞癌の初発までの期間の中央値は、併用療法 2 群（152.0～282.0 日）に比べて、150 mg 単剤療法群（29.0 日）で短かった。

新たな原発性悪性黒色腫

第 1 回データカットオフ以降に、新たな原発性悪性黒色腫の発現は認められなかった。

治験治療中に発現した皮膚以外の悪性腫瘍

第 1 回データカットオフ以降に、治験治療中に発現した皮膚以外の悪性腫瘍は認められなかった。

14.3.6.1.3.　出血

出血を表 60 に示す。

一部の出血は第 1 回データカットオフ前に発現していたが、その時点で出血は注目すべき有害事象と評価されていなかった。

出血の発現率は、150 mg 単剤療法群（6%）に比べて併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 26%、150 mg／2 mg 併用療法群 31%）で高かった。いずれかの群で 3 例以上に発現した出血は、鼻出血及び挫傷であった。Grade 3 以上の出血は、150 mg 単剤療法群及び 150 mg／1 mg 併用療法群では認められなかったが、150 mg／2 mg 併用療法群の 5 例に発現した。その内訳は、Grade 3 が 2 例（被験者 971 及び 1351、いずれも第 1 回データカットオフ以降に発現）、Grade 4 が 1 例（被験者 1352、第 1 回データカットオフ前に発現）、Grade 5 が 2 例（被験者 435 及び 1257、いずれも第 1 回データカットオフ前に死亡）に 3 件発現した。Grade 5 の出血はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

表 60　　出血（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
出血発現例数	3 (6)	14 (26)	17 (31)
鼻出血	0	2 (4)	5 (9)
挫傷	0	2 (4)	3 (5)
脳出血	0	0	2 (4)
胃腸出血	0	0	2 (4)[a]
喀血	0	0	2 (4)
点状出血	0	1 (2)	2 (4)
脳幹出血	0	0	1 (2)
斑状出血	0	2 (4)	1 (2)
血尿	1 (2)	1 (2)	1 (2)
ヘモグロビン減少	1 (2)	1 (2)	1 (2)
頭蓋内出血	0	0	1 (2)
月経過多	0	0	1 (2)
直腸出血	0	0	1 (2)
網膜出血	0	0	1 (2)
創傷出血	0	0	1 (2)
眼出血	0	1 (2)	0
歯肉出血	0	1 (2)	0
血腫	0	2 (4)	0
国際標準比増加	1 (2)	0	0
口唇血腫	0	1 (2)	0
プロトロンビン時間延長	1 (2)	0	0
腟出血	0	1 (2)	0
硝子体出血	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
a. 被験者 1352 は、第 1 回データカットオフ時は医師記載用語で Suspected Gastric Hemorrhage（基本語で胃出血）と報告されていたが、その後に医師記載用語が Gi Bleed（基本語で胃腸出血）に変更された

14.3.6.1.4.　心臓関連事象

心臓関連事象

心臓関連事象を表 61 に示す。

心臓関連事象は 12 例（併用療法の 2 群で各 6 例）に発現した。150 mg 単剤療法群では心臓関連事象は認められなかった。12 例のうち 11 例では駆出率減少が認められた。

上記のうち、第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された心臓関連事象は、150 mg／1 mg 併用療法群の 3 例及び 150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例であった。第 1 回データカットオフ前に 1 例（被験者 1253）に左室機能不全が発現していたが、その時点では心臓関連事象に左室機能不全を含めていなかった。

表 61　心臓関連事象（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
心臓関連事象発現例数	0	6 (11)	6 (11)
駆出率減少	0	5 (9)	6 (11)
心不全	0	1 (2)	0
左室機能不全	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

心臓関連事象を発現した 150 mg／2 mg 併用療法群の被験者の 83%及び 150 mg／1 mg 併用療法群の被験者の 50%は Grade 1 又は 2 であった。いずれの投与群でも Grade 4 又は 5 の心臓関連事象は認められなかった。

第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された心臓関連事象のうち Grade 3 の 2 例が左室駆出率（LVEF）低下の中断基準に合致していた。被験者 17（150 mg／1 mg 併用療法群）で認められた駆出率減少は、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 36（150 mg／2 mg 併用療法群）で発現した駆出率減少は、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

心臓関連事象を発現した被験者のほとんどが治験薬の投与中断又は減量に至った。また、ほとんどの事象の転帰は回復であった。

高血圧

高血圧の有害事象は 14 例に発現した。その発現率は、150 mg 単剤療法群（2 例、4%）に比べて併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群で 3 例、6%、150 mg／2 mg 併用療法群で 9 例、16%）で高かった。このうち、第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された高血圧の有害事象は 5 例（すべて併用療法の 2 群）で認められた。

高血圧の有害事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の高血圧が 3 例（すべて併用療法の 2 群）に発現し、第 1 回データカットオフ前の発現が 1 例（被験者 667）及び第 1 回データカットオフ以降の発現が 2 例（被験者 1060 及び被験者 455）であった。Grade 4

又は 5 の高血圧は認められなかった。治験薬の用量変更に至った高血圧は、いずれの群でも認められなかった。

バイタルサインで、ベースラインからの血圧上昇とグレードの悪化が認められた被験者の割合は 150 mg 単剤療法群に比べて 150 mg／1 mg 併用療法群及び 150 mg／2 mg 併用療法群で高かった。最大グレードで Grade 3 又は 4 への血圧上昇を示した被験者の割合は、150 mg 単剤療法群と 150 mg／1 mg 併用療法群で同程度であったが、150 mg／2 mg 併用療法群の収縮期血圧及び拡張期血圧で高かった。

LVEF の低下（心エコー検査）

LVEF のベースラインからの変化を表 62 に示す。

いずれの群でも過半数（62～84%）の被験者に LVEF 低下が認められたが、その多くがベースラインから 10%未満の低下であった。LVEF 低下が認められた被験者の割合は、150 mg 単剤療法群（62%）に比べて併用療法の 2 群で高く、150 mg／1 mg 併用療法群（76%）に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群（84%）で高かった。

表 62　　LVEF のベースラインからの変化（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 (N=53)	150 mg／1 mg 併用療法群 (N=54)	150 mg／2 mg 併用療法群 (N=55)
LVEF 変化なし又は上昇	20 (38)	13 (24)	9 (16)
すべての LVEF 低下	33 (62)	41 (76)	46 (84)
0 以上 10%未満の LVEF 低下	24 (45)	29 (54)	30 (55)
10～19%の LVEF 低下	8 (15)	8 (15)	13 (24)
20%以上の LVEF 低下	1 (2)	4 (7)	3 (5)
10%以上の LVEF 低下及び基準値下限以上	9 (17)	5 (9)	9 (16)
10%以上の LVEF 低下及び基準値下限未満	0	7 (13)	7 (13)
10%超の LVEF 低下及び基準値下限未満	0	6 (11)	5 (9)
20%以上の LVEF 低下及び基準値下限以上	1 (2)	1 (2)	0
20%以上の LVEF 低下及び基準値下限未満	0	3 (6)	3 (5)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.76
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた
注: 病勢進行により 150 mg 単剤療法群からクロスオーバーした被験者は、初回併用投与までのデータを対象にした
注: LVEF のベースライン値から最悪値への変化を絶対値で評価した
注: 被験者 17、34、36、112、423、453、659、751、1154、1253 及び 1275 が中断基準（LVEF の 10%を超える低下で基準値下限未満）に合致した

心エコー検査で LVEF 低下の中断基準（LVEF の 10%を超える低下で基準値下限未満）に合致した被験者は 11 例（被験者 17、34、36、112、423、453、659、751、1154、1253 及び 1275）であり、その内訳は 150 mg／1 mg 併用療法群で 6 例、150 mg／2 mg 併用療法群で 5 例であった。150 mg 単剤療法群では LVEF 低下の中断基準に合致した被験者はいなかった。

上記のうち、第 1 回データカットオフ以降に新たに LVEF 低下の中断基準に合致した被験者は 4 例であった。そのうち 3 例（150 mg／1 mg 併用療法群で 2 例中 2 例、150 mg／2 mg 併用療法群で 2 例中 1 例）が、治験責任医師により有害事象（駆出率減少）と判断された。

Grade 3 の駆出率減少は 2 例に発現し、治験責任医師により 1 例（150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 17）は治験薬との因果関係があると判断され、1 例（150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 36）は因果関係がないと判断された。Grade 2 の駆出率減少は 1 例（150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 1154）で発現し、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。

14.3.6.1.5.　眼事象

眼事象を表 63 に示す。

眼事象の発現率は、150 mg 単剤療法群（17%）に比べて併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 30%及び 150 mg／2 mg 併用療法群 29%）で高かった。併用療法の 2 群の発現率は同程度であった。最もよく見られた眼事象は、いずれの群でも霧視であった。網膜静脈閉塞は認められなかった。

上記のうち、第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された眼事象は 6 例で認められた。新たに網脈絡膜症、ブドウ膜炎、羞明、光視症、視神経乳頭浮腫を発現した被験者はいなかった。第 1 回データカットオフ時に視力障害を発現した 4 例は、その後の調査によりいずれも事象名が変更された（霧視及び硝子体浮遊物 1 例、霧視 2 例、光輪視 1 例）。新たに Grade 1 の網膜出血が 150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例で Day 115 に認められた。

表 63　眼事象（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
眼事象発現例数	9 (17)	16 (30)	16 (29)
霧視	5 (9)	9 (17)	6 (11)
眼乾燥	2 (4)	3 (6)	3 (5)
網脈絡膜症	0	0	1 (2)
複視	0	0	1 (2)
光輪視	0	0	1 (2)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (2)
羞明	0	1 (2)	1 (2)
光視症	0	2 (4)	1 (2)
網膜出血	0	0	1 (2)
視力障害	0	0	1 (2)
ブドウ膜炎	0	1 (2)	0
視力低下	0	1 (2)	0
硝子体浮遊物	2 (4)	5 (9)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

第 1 回データカットオフ時に 2 例に発現していた Grade3 の眼事象のうち、150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例（被験者 1278）に発現した網脈絡膜症が第 1 回データカットオフ以降に Grade 2 に変更された。その他の眼事象はすべて Grade 1 又は 2 であった。

14.3.6.1.6.　皮膚毒性

皮膚毒性を表 64 に示す。

皮膚毒性の発現率は 3 群で同程度であった（61～66%）。いずれの群でも最もよく見られた皮膚毒性は発疹であり、その発現率は併用療法の 2 群に比べて 150 mg 単剤療法群で高かった。その他によく見られた皮膚毒性は、併用療法の 2 群ではざ瘡様皮膚炎及び紅斑、150 mg 単剤療法では手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

表 64　皮膚毒性（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
皮膚毒性発現例数	35 (66)	33 (61)	36 (65)
発疹	19 (36)	13 (24)	17 (31)
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	6 (11)	10 (18)
紅斑	1 (2)	4 (7)	9 (16)
全身性皮疹	3 (6)	2 (4)	6 (11)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (17)	4 (7)	4 (7)
斑状皮疹	2 (4)	4 (7)	3 (5)
斑状丘疹状皮疹	3 (6)	5 (9)	3 (5)
そう痒性皮疹	1 (2)	3 (6)	3 (5)
ざ瘡	0	2 (4)	2 (4)
膿疱性皮疹	0	0	2 (4)
脂漏性皮膚炎	1 (2)	1 (2)	2 (4)
皮膚剥脱	1 (2)	1 (2)	2 (4)
皮膚炎	0	2 (4)	1 (2)
剥脱性発疹	1 (2)	0	1 (2)
性器発疹	0	0	1 (2)
紅斑性皮疹	0	5 (9)	1 (2)
丘疹性皮疹	1 (2)	5 (9)	1 (2)
小水疱性皮疹	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

第 1 回データカットオフ時と同様に、Grade 3 の皮膚毒性を発現した被験者は 2 例であった（被験者 1607 の手掌・足底発赤知覚不全症候群、被験者 1275 の重篤な全身性皮疹、いずれも 150 mg／1 mg 併用療法群）。その他の皮膚毒性はすべて Grade 1 又は 2 であった。

皮膚毒性を発現した被験者の 94%が、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判定された。皮膚毒性を発現した被験者の 88%の転帰は回復であった。皮膚毒性を発現した被験者の 96%が、治験薬の用量変更を必要としなかった。発現までの期間の中央値は、150 mg 単剤療法群の 14.0 日（範囲：2～113 日）に対し、150 mg／1 mg 併用療法群が 52.0 日（範囲：1～733 日）、150 mg／2 mg 併用療法群が 43.5 日（範囲：1～225 日）であった。

14.3.6.1.7.　下痢

下痢の発現率は、150 mg 単剤療法群（15 例、28%）及び 150 mg／1 mg 併用療法群（17 例、31%）に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群（26 例、47%）で高かった。第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された下痢は 9 例（いずれも併用療法の 2 群）で認められた。

Grade 3 の下痢は、第 1 回データカットオフまでに 1 例（被験者 471、150 mg／2 mg 併用療法群）、第 1 回データカットオフ以降に 2 例（被験者 388 及び 17、いずれも 150 mg／1 mg 併用療法群）に発現した。新たに報告された 2 例の下痢は、治験薬の用量変更なく回復した。その他の下痢はすべて Grade 1 又は 2 であった。

第 1 回データカットオフと同様に、治験薬の投与中断に至った下痢は 150 mg／2 mg 併用療法群の 4 例（7%）に、治験薬の減量に至った下痢は計 4 例［150 mg 単剤療法群の 1 例（2%）及び 150 mg／2 mg 併用療法群の 3 例（5%）］に発現した。治験薬の投与中止に至った下痢は認められなかった。下痢の対症療法薬（ロペラミド塩酸塩等）の使用率は、いずれの投与群でも 10%未満であった。

14.3.6.1.8.　高血糖

高血糖を表 65 に示す。

高血糖の発現率は、150 mg 単剤療法群（6%）に比べて併用療法の 2 群（いずれも 11%）で高かった。Grade 3 の高血糖が 4 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。その内訳は、150 mg／1 mg 併用療法群の 2 例（被験者 386 及び 560、いずれも高血糖）、150 mg／2 mg 併用療法群の 2 例（被験者 377 の高血糖、被験者 967 の 2 型糖尿病）であった。その他の事象はすべて Grade 1 又は 2 であった。重篤な高血糖は認められなかった。

ベースライン時に糖尿病を合併していた 150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 3 例中 1 例（被験者 466）及び 150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 4 例中 1 例（被験者 33）が、試験期間中に糖尿病治療薬の変更に至った。被験者 466 は新たにインスリン投与を開始し、被験者 33 は既に投与していたインスリンを増量していた。

表 65　高血糖（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
高血糖発現例数	3 (6)	6 (11)	6 (11)
高血糖	3 (6)	5 (9)	4 (7)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	1 (2)
2 型糖尿病	0	0	1 (2)
血中ブドウ糖増加	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

14.3.6.2.　その他の注目すべき有害事象

14.3.6.2.1.　浮腫

浮腫を表 66 に示す。

浮腫の発現率は、150 mg 単剤療法群（17%）に比べて併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 28%、150 mg／2 mg 併用療法群 27%）で高かった。浮腫はすべて Grade 1 又は 2 であった。最もよく見られた浮腫は、いずれの群でも末梢性浮腫であった。

一部の浮腫は第 1 回データカットオフ前に発現していたが、その時点で浮腫は注目すべき有害事象として評価されていなかった。

表 66　浮腫（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
浮腫発現例数	9 (17)	15 (28)	15 (27)
末梢性浮腫	9 (17)	13 (24)	14 (25)
限局性浮腫	0	0	1 (2)
浮腫	0	1 (2)	1 (2)
全身性浮腫	0	1 (2)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

14.3.6.2.2.　肝事象

肝事象を表 67 に示す。

肝事象の発現率は、150 mg 単剤療法群（4%）に比べて併用療法 2 群で高く、150 mg／2 mg 併用療法群（18%）に比べて 150 mg／1 mg 併用療法群（30%）で高かった。併用療法の 2 群でよく見られた肝事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。150 mg 単剤療法群で発現した肝事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常のみであった。上記のうち、第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された肝事象は 3 例（すべて併用療法群）で認められた。

表 67　　肝事象（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
肝事象発現例数	2 (4)	16 (30)	10 (18)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	11 (20)	8 (15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	11 (20)	5 (9)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2)
薬物性肝障害	0	0	1 (2)
高ビリルビン血症	0	3 (6)	0
肝機能検査異常	1 (2)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	4 (7)	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

第 1 回データカットオフ時と同様に、Grade 3 の肝事象は 5 例に発現した［150 mg／1 mg 併用療法群 3 例（6%）、150 mg／2 mg 併用療法群 2 例（4%）］。第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された Grade 3 の肝事象はなかった。

14.3.6.2.3.　　過敏症

過敏症を表 68 に示す。

過敏症の発現率は、150 mg 単剤療法群（4%）に比べて併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 6%、150 mg／2 mg 併用療法群 11%）で高かった。

一部の過敏症は第 1 回データカットオフ前に発現していたが、その時点で過敏症は注目すべき有害事象と評価されていなかった。

150 mg／1 mg 併用療法群の 1 例（被験者 555）に Grade 3 の重篤な薬物過敏症（医師記載用語：シプロフロキサシンに対するアレルギー反応）が発現した。それ以外の過敏症はすべて Grade 1 又は 2 であった。

表 68　　過敏症（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
過敏症発現例数	2 (4)	3 (6)	6 (11)
蕁麻疹	0	0	3 (5)
薬物過敏症	0	1 (2)	1 (2)
眼瞼浮腫	1 (2)	0	1 (2)
顔面腫脹	0	1 (2)	1 (2)
過敏症	1 (2)	1 (2)	0
眼窩周囲浮腫	1 (2)	0	0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

14.3.6.2.4.　好中球減少症

好中球減少症を表 69 に示す。

好中球減少症の発現率は、150 mg 単剤療法群（4%）に比べて併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 19%、150 mg／2 mg 併用療法群 18%）で高かった。一部の好中球減少症は第 1 回データカットオフ前に発現していたが、その時点で好中球減少症は注目すべき有害事象として評価はされていなかった。

Grade 3 の好中球減少症が、150 mg 単剤療法群の 2 例（被験者 518 の好中球減少症、被験者 391 の好中球数減少）。150 mg／1 mg 併用療法群の 2 例（被験者 388 の好中球減少症、被験者 1153 の好中球減少症及び発熱性好中球減少症）に発現した。

150 mg／2 mg 併用療法群では Grade 3 又は 4 の事象が 8 例に発現した。Grade 3 の事象の内訳は、好中球減少症 3 例（被験者 396、967 及び 970）、発熱性好中球減少症 1 例（被験者 510、重篤な有害事象）、好中球数減少 1 例（被験者 1278）であった。Grade 4 の事象の内訳は、好中球減少症の 3 例であった。被験者 36 は Day 62 に Grade 4 の好中球減少症を発現し、治験薬の用量変更なしに回復した。被験者 110 は Day 100 に重篤な好中球減少症を発現し、治験薬の投与中断後に回復した。被験者 471 は投与終了後である Day 256（治験薬の最終投与 5 日目）に重篤な好中球減少症を発現したが、転帰は回復であった。

表 69　好中球減少症（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
好中球減少症発現例数	2 (4)	10 (19)	10 (18)
好中球減少症	1 (2)	8 (15)	8 (15)
発熱性好中球減少症	0	1 (2)	1 (2)
好中球数減少	1 (2)	2 (4)	1 (2)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

14.3.6.2.5.　膵炎

膵炎は、150 mg／1 mg 併用療法群の 3 例（6%）に発現した。一部の膵炎は第 1 回データカットオフ前に発現していたが、その時点で膵炎は注目すべき有害事象と評価されていなかった。

Grade 3 の重篤な膵炎を Day 135 に発現した 1 例（被験者 670）は、Grade 4 のリパーゼ増加を併発していた。治験薬の投与中断に至ったが、両事象とも回復が認められた。残りの 2 例［膵炎（被験者 1051）、重篤な急性膵炎（被験者 17）］は Grade 2 と判断された。いずれの膵炎も、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。

14.3.6.2.6.　肺塞栓症

肺塞栓症は 4 例に発現した。その内訳は、150 mg／1 mg 併用療法群の 1 例及び 150 mg／2 mg 併用療法群の 3 例であった。すべての肺塞栓症は第 1 回データカットオフ前に発現していたが、その時点で肺塞栓症は注目すべき有害事象と評価されていなかった。

Grade 3 の肺塞栓症は 3 例に発現した（150 mg／2 mg 併用療法群 2 例、150 mg／1 mg 併用療法群 1 例）。これらの事象の発現時期は、Day 222～337 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。1 例（150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 1253）は治験薬の用量変更を必要とせず、転帰は軽快であった。1 例（150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 558）は Grade 2 の深部静脈血栓症を併発しており、いずれの事象も治験薬の用量変更を必要としなかったが転帰は未回復であった。1 例（150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 1257）は治験薬の減量に至り、転帰は回復であった。

Grade 5 の重篤な肺塞栓症が、150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例（被験者 674）で Day 124 に発現した。この被験者は発現 4 日目に死亡し、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。

血栓症は 4 例（150 mg／2 mg 併用療法群 3 例、150 mg／1 mg 併用療法群 1 例）に発現した。いずれの事象も Grade 2 であり、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。2 例（150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 36 での深部静脈血栓症、150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 1154 での骨盤静脈血栓症）は、治験薬の用量変更には至らず回復した。150 mg／2 mg 併用療法群の 2 例（肺塞栓症を併発した被験者 558 での深部静脈血栓症、被験者 673 での重篤な心房血栓症）は、治験薬の用量変更を必要としなかったが転帰は未回復であった。

14.3.6.2.7.　腎不全

腎不全を表 70 に示す。

腎不全の発現率は、150 mg 単剤療法群（4%）に比べて併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 9%、150 mg／2 mg 併用療法群 7%）で高かった。第 1 回データカットオフ以降、新たに報告された腎不全又は急性腎不全はなかった。

血中クレアチニン増加は、第 1 回データカットオフ時に注目すべき有害事象の腎不全には含まれていなかった。血中クレアチニン増加は 8 例で認められた。Grade 4 の血中クレアチニン増加が、1 例（150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 1151）で Day 85 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があると判断され、被験者が病勢進行により死亡した時点で未回復であった。この被験者 1151 は急性腎不全を 2 回発現しており、Day 46 に発現した Grade 1 の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と判断されたが、治験薬の用量変更なしに回復した。また、Day 136 に発現した Grade 3 の急性腎不全は、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象として報告され、治験薬の減量後に回復した。

表 70　　腎不全（第 2 回データカットオフ、ATS 集団）

基本語 MedDRA 16.1/J16.1	被験者数（%）		
	150 mg 単剤療法群 （N=53）	150 mg／1 mg 併用療法群 （N=54）	150 mg／2 mg 併用療法群 （N=55）
腎不全発現例数	2 (4)	5 (9)	4 (7)
急性腎不全	0	1 (2)	3 (5)
血中クレアチニン増加	2 (4)	5 (9)	1 (2)
腎不全	0	0	1 (2)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 10.32
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: クロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみを 150 mg 単剤療法群に含めた

14.3.7.　臨床検査値の評価

14.3.7.1.　　血液生化学検査

Grade 3 又は 4 の血液生化学検査異常が認められた被験者は、150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で多かった。よく見られた Grade 3 の血液生化学検査異常は、併用療法 2 群でγ-GTP 値及びナトリウム値（低ナトリウム血症）、150 mg 単剤療法群でカリウム値（低カリウム血症）であった。

Grade 4 の血液生化学検査異常（単発性）が、併用療法 2 群の 4 例に発現した。このうち第 1 回データカットオフ以降に新たに報告された事象は、150 mg／2 mg 併用療法群の 1 例（被験者 110）に発現した Grade 4 の GGT 増加であった。

CTCAE でグレードが規定されていない血液生化学検査項目は、基準値と比較して評価した。ほとんどの検査項目で、試験期間を通していずれの群でも基準値範囲内の被験者が大部分を占めていた。

ほとんどの検査値が、基準値からの増減の双方を示した。LDH 及び尿素／血中尿素窒素（BUN）が上昇（基準値上限超）した被験者の割合は、150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で高かった。総蛋白が低下（基準値下限未満）した被験者の割合は、他の投与群に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群で高かった。

14.3.7.2.　　血液学的検査

Grade 3 又は 4 の血液学的検査異常が認められた被験者は、150 mg 単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で多かった。最もよく見られた Grade 3 の血液学的検査異常はいずれの群でもリンパ球数減少であり、Grade 4 のリンパ球数減少が認められたのは併用療法の 2 群のみであった。その他の Grade 4 の血液学的検査異常は、150 mg／2 mg 併用療法群で認められた好中球数及び血小板数であった。

有害事象として Grade 3 又は 4 の好中球減少症又は好中球数減少を発現した被験者のうち、150 mg 単剤療法群の 1 例（被験者 391）は Grade 1 の尿路感染、150 mg／2 mg 併用療法群の 3 例はいずれも Grade 1 の口腔カンジダ症（被験者 36）、皮膚真菌感染／腸球菌感染（被験者 110）、肺炎（被験者 471）を発現していた。その他の Grade 3 又は 4 の好中球減少症を発現した被験者に感染性の有害事象の併発は認められなかった。

CTCAE でグレードが規定されていない血液的検査項目は、基準値と比較して評価した。試験期間を通していずれの群でも基準値範囲内の被験者が大部分を占めていた。

ヘマトクリット値及び赤血球数が基準値下限未満に低下した被験者の割合は、いずれの投与群でも上昇に比べて高かった。150 mg 単剤療法群では、平均赤血球ヘモグロビン濃度及び平均赤血球容積が基準値下限未満に低下した被験者、単球数では基準値上限を超えた被験者の割合の方が高かった。この傾向は併用療法の 2 群と比べて 150 mg 単剤療法群でよく認められた。

14.3.8.　その他の安全性評価

14.3.8.1.　心機能検査

Grade 3 の QTcF 延長（QTcF 値 501 msec 以上）の発現率は、150 mg 単剤療法群（2%）及び併用療法の 2 群（150 mg／1 mg 併用療法群 4%及び 150 mg／2 mg 併用療法群 5%）で低かった。ベースライン値と比較して 60 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、150 mg 単剤療法群（2%）及び 150 mg／1 mg 併用療法群（6%）に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群（16%）で高かった。

第 1 回データカットオフ時点で、150 mg／2 mg 併用療法群の 2 例（被験者 455 及び 673）に Grade 3 の QTcF 延長（QTcF 値 501 msec 以上）が認められ、いずれもベースライン値と比較して 60 msec を超える延長であった。このうち 1 例の情報が、第 1 回データカットオフ以降に修正された。被験者 455 は、ベースライン後の QTcF 最悪値が 416 msec、ベースラインからの最悪値の変化は 29 msec（60 msec 以下）に修正された。

第 1 回データカットオフ以降に、新たに Grade 3 の QTcF 延長（QTcF 値 501 msec 以上）（単発性）が 4 例に認められた（150 mg／1 mg 併用療法群の被験者 522 及び 974、150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 423 及び 674）。いずれもベースライン値と比較して 60 msec を超える延長であった。

LVEF の検討は、14.3.6.1.4.に示す。

14.3.9.　妊娠

150 mg／2 mg 併用療法群の被験者 437 の妻が、被験者が試験参加中に妊娠した。2013 年 12 月 14 日、同被験者の妻は女児を出産した。アプガースコアは初回評価時点が 9、2 回目評価時点が 10 であった。

14.4.　結論

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫の被験者に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はダブラフェニブ単剤療法に比べ、有効性の改善が認められた。

- 第 1 回データカットオフ時に報告した通り、150 mg 単剤療法群と比べて 150 mg／2 mg 併用療法群の PFS の中央値及び奏効率は統計学的に有意に改善し、奏効期間の中央値は約 2 倍であった。

- 第 1 回データカットオフで示された 150 mg／2 mg 併用療法における有効性の改善は、更に 19 ヵ月間の追跡調査（中央値、合計 33.6 ヵ月）で得られた OS の解析結果でも裏付けられた。第 2 回データカットオフ時点で、150 mg 単剤療法群に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群の OS は延長していた（ハザード比 0.79、95%信頼区間：0.49～1.27）。

第 1 回データカットオフから更に 19 ヵ月間の追跡調査（中央値、合計で 33.6 ヵ月）で、新たな重要な毒性は認められなかった。

ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の安全性プロファイルは良好で、管理可能であった。第 1 回データカットオフから更に 19 ヵ月間の追跡調査（中央値、合計で 33.6 ヵ月）の結果、全般的な安全性プロファイルは同様であった。

- 併用療法の 2 群間の比較では、よく見られた有害事象の発現率はほぼ同様であった。中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は 150 mg／1 mg 併用療法群に比べて 150 mg／2 mg 併用療法群で高かった。
- 単剤療法に比べて併用療法で最も高いリスクは、第 2 回データカットオフにおいても発熱であった。最もよく見られた有害事象は発熱であり（併用療法の 2 群で約 70%、150 mg 単剤療法で 26%）、最もよく見られた Grade 3 の有害事象も発熱であった（併用療法の 2 群で約 8%、150 mg 単剤療法で 0%）。治験薬の投与中断／減量／中止は 150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で多く、最も多かった理由は発熱であった。胃腸障害である悪心及び嘔吐の発現率も、ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で高かった。
- 皮膚有棘細胞癌の発現率は 150 mg 単剤療法に比べて併用療法の 2 群で低かった。MEK 阻害剤が MAPK 経路の下流を阻害することで、BRAF 阻害剤による皮膚有棘細胞癌等の過剰増殖性皮膚病変の発現を抑制させるという仮説が裏付けられた。
- 第 1 回データカットオフから更に 19 ヵ月間の追跡調査（中央値、合計で 33.6 ヵ月）を行い、合計 33.6 ヵ月の調査においても、二次悪性腫瘍又は新たな原発性悪性黒色腫の発現リスクの増大は認められなかった。

臨床的に重要であるが比較的まれな事象の発現率は低く、転移性悪性黒色腫患者集団を対象としたダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の全般的なベネフィット・リスク比への悪影響は見られなかった。

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫の被験者に対するダブラフェニブとトラメチニブの併用療法（1 回 150 mg 1 日 2 回／2 mg 1 日 1 回）は、臨床的に意義のある有用性が認められ、ベネフィット・リスク比は良好であった。

14.5. 報告書の日付

2014 年 9 月

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号（用量）：	0018、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2mg）
死因：	試験対象疾患

患者背景
肺及び肝への転移を伴う結膜黒色腫を有する 41 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、先天性右腎欠損及び多発性黒色腫に関連した結膜及び頭頸部の手術等であった。

ベースライン及び死亡時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル等であった。
死亡時にはベースラインにおける併用薬に加えて、尿素外用剤、アモキシシリン、モメタゾン及びデキサメタゾンを併用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 223： 治験実施計画書で求められる臨床検査パラメータは、以下を除き正常範囲内であった。
・ アルブミン 36 g/L（NR 37-48 g/L）
・ LDH 241 IU/L（NR 100-225 IU/L）
・ ナトリウム 134 mmol/L（NR 135-145 mmol/L）

有害事象の記述
Day 230、疾患進行のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中止した。2011 年 9 月 27 日（Day 237）、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 9 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時に進行中であった有害事象は、副鼻腔うっ血、日光性角化症（両手）、毛包炎（背部、大腿後部）、両足のひび割れ、しびれ感（右手第 3、4、5 指）、疲労、頭痛、雑音感度、悪心及び羞明（いずれもグレード 1）等であった。

被験者の状態
被験者は、2011 年 2 月 3 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。
服薬状況は、次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～229。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～229。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 237、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 9 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0021、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与、GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0926280B、A0926280C
SAE - 基本語（PT)（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、創離開（グレード 3）、創離開（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（PT)（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、 表在拡大型黒色腫、病期不明（グレード 1）

患者背景
肺、リンパ節、後腹膜及び皮下組織への転移を伴う悪性黒色腫を有する 50 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、うつ病及び右鼠径部黒色腫の広範囲切除等であった。

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ロキセチン等であった。
事象発現時には、ベースラインにおける併用薬に加えて、尿素外用剤／白色ワセリン等も併用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 59：この日に採取した生検標本から、左耳介前部の扁平上皮癌及び右肩関節後方背景真皮内母斑における侵襲性表在拡大型黒色腫が示された。右肩関節後方真皮内母斑のブレスロー深達度は 0.4 mm であった。
Day 87：病理報告書で、右肩関節後方の瘢痕が指摘された。
残存色素細胞病変は認められなかった。

有害事象の記述：扁平上皮癌及び表在拡大型黒色腫、病期不明
2011 年 4 月 13 日、GSK2118436 開始から 59 日後、左耳介前部の扁平上皮癌（グレード 3）のため重大な介入が必要となった。GSK2118436 を中止した。Day 59、皮膚生検及び左耳介前部扁平上皮癌切除を行った。2011 年 4 月 20 日、GSK2118436 開始から 66 日後、右肩関節後方にグレード 1 の表在拡大型黒色腫が発現した。これは重篤とは判断されなかった。Day

66 に受理した病理検査結果から、左耳介前部の扁平上皮癌及び右肩関節後方背景真皮内母斑における侵襲性表在拡大型黒色腫が示された。右肩関節後方真皮内母斑のブレスロー深達度は 0.4 mm であった。左耳介前部の扁平上皮癌は、Day 66 に回復したと報告された。右肩関節後方の表在拡大型黒色腫は、Day 86 に回復したと報告された。Day 87 の病理報告書で、右肩関節後方の瘢痕が指摘された。残存色素細胞病変は認められなかった。

治験責任医師は、左耳介前部の扁平上皮癌及び右肩関節後方の表在拡大型黒色腫が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：創離開
Day 117 に、GSK1120212 併用投与を開始した。Day 179 に再発右鼠径部黒色腫塊の術前塞栓を行い、Day 183 に右鼠径部塊の広範囲切除及び弁修復を行った。2011 年 8 月 31 日、GSK2118436 開始から 199 日後、GSK1120212 開始から 83 日後、 グレード 3 の鼠径部創離開のため入院した。Day 199、GSK2118436 を 150 mg/日に減量し、Day 200 には、鼠径部創離開のため GSK2118436 及び GSK1120212 の両薬剤の投与を中断した。入院は最近の手術の合併症によるもので、被験者はその手術に由来する右鼠径部創離開を呈した。デブリードマン及び創傷閉鎖が必要であった。Day 200、創修復手術が行われた。投与薬物は、フルクロキサシン、ヘパリン皮下注（SC）、メトロニダゾール静注（IV）、セフトリアキソン静注、コデイン/パラセタモール及びセファレキシン等であった。Day 205 に鼠径部創傷が回復したと報告され、被験者は同日退院した。GSK2118436 を Day 205 の午後の投与から再開し、GSK1120212 は Day 206 から再開した。

治験責任医師は、鼠径部創離開が GSK1120212 又は GSK2118436 により引き起こされたと考える事は合理的でないと判断した。

有害事象の記述：創離開
2011 年 10 月 5 日、GSK2118436 開始から 234 日後、GSK1120212 開始から 118 日後に、再発鼠径部黒色腫切除後、グレード 3 の右鼠径部創離開のため入院した。GSK1120212 及び GSK2118436 は投与を継続した。ヘパリン皮下注（SC）及び陰圧補助閉鎖包帯等の治療が行われた。再発鼠径部黒色腫切除後の右鼠径部創離開は、Day 236 に回復したと報告され、地域看護を受けることにして、同日退院した。

治験責任医師は、再発鼠径部黒色腫切除後右鼠径部創離開が GSK1120212 又は GSK2118436 により引き起こされたと考える事は合理的でないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 2 月 14 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 117 に GSK1120212 併用投与を開始した。服薬状況は、次の通り。
・GSK2118436 300 mg/日を Day 1～177、Day 188～198、Day 206～237 及び Day 245～329。

・GSK2118436 150 mg/日を Day 187（右鼠径部塊の広範切除のため）、Day 199（鼠径部創離開のため）及び Day 205（鼠径部創離開のため）。
・Day 178～186（右鼠径部塊の広範切除のため）、Day 200～204（鼠径部創離開のため）及び Day 238～244（放射線療法のため）は飲み忘れ／中断。
併用状況は、次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 117～177、Day 187～199、Day 206～237 及び Day 245～329。
・ Day 178～186（右鼠径部塊の広範切除のため）、Day 200～205（鼠径部創離開のため）及び Day 238～244（放射線療法のため）は飲み忘れ／中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 330 に後続抗癌剤療法を開始した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌及び表在拡大型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。
　治験責任医師の意見同様、創離開とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0028、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0950335A
SAE - 基本語（PT)（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（PT)（グレード）：	発熱（グレード 1）

患者背景
両肺へ転移した類上皮細胞黒色腫を有する 60 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、腹痛、背部痛、バレット食道、胃食道逆流及び悪心等であった。

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、ラベプラゾール及びフルオロウラシル外用剤等であった。PRN は、メトクロプラミド、オキシコドン及びパラセタモール等であった。

有害事象発現時の併用薬は、ベースラインにおける併用薬に加えて、プレドニゾン等であった。オキシコドン及びフルオロウラシル外用剤は、事象発現前に中止していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 204：胸部 x 線検査から浸潤影又は胸水は示されず、尿検査では亜硝酸塩及び白血球陰性であった。検査から感染症は示唆されなかった。

	WBC 数（NR 3.7-9.5 Gi/L）	総好中球（NR 2-8 Gi/L）	クレアチニン（NR 60-125 μmol/L）	BUN(NR 2.5-6.5 mmol/L）
スクリーニング	10.3	7.7	84	6.5
Day 1	8	5.7	83	7.3
Day 198	8.2（NR 4-11 Gi/L）	5.6（NR 2- 7.5 Gi/L）	85（NR 40-120 μmol/L）	10.2（NR 2.5-10 mmol/L）
Day 204	7	5.8	81	6.7
Day 225	8.8（NR 4-11 Gi/L）	6.3（NR 2-7.5 Gi/L）	80（NR 40-120 μmol/L）	8.7（NR 2.5-10 mmol/L）
Day 252	8.5（NR 4-11Gi/L）	5.27（NR 2-7.5 Gi/L）	75（NR 50-110 μmol/L）	6.6（NR 3.5-9 mmol/L）

有害事象の記述
Day 30～106 にグレード 2 の悪寒及びグレード 3（治験責任医師はグレード 2 と報告）の発熱（最高 40.1°C）、Day 107 にはグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の寝汗、Day 144～145 にはグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱（38.2°C）が生じた。事象は、重篤と判断されなかった。被験者は Day 115～141 はプレドニゾンを 10 mg、Day 142～147 は 7.5 mg、Day 148 以降は再び 10 mg を発熱予防のため服用していた。イブプロフェン（PRN）も服用していた。2011 年 9 月 27 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 204 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の 悪寒及びグレード 1 の発熱（38.5°C）が生じた。同日、悪寒及び発熱のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。関連する臨床検査結果は、WBC 7 Gi/L（NR 3.7-9.5 Gi/L）及び好中球 5.8 Gi/L（2-8 Gi/L）等であった。胸部 x X線検査から浸潤影又は胸水は示されず、尿検査では亜硝酸塩及び白血球陰性であった。検査から感染症は示唆されなかった。悪寒及び発熱は、同日回復したと報告された（体温 36.5°C）。Day 207 に、GSK1120212 及び GSK2118436 を再開した。Day 208、発熱予防のためのプレドニゾン用量を 20 mg/日に増量した。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 8 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は、次の通り。

・ GSK1120212 2 mg を Day 1～30、Day 36～38、Day 43～46、Day 53、Day 71～103、Day 176～203 及び Day 207～287。
・ GSK1120212 1 mg（悪寒及び発熱のため減量）を Day 114～144 及び Day 148～175。
・ Day 31～35（悪寒及び発熱のため）、Day 39～42（悪寒及び発熱のため）、Day 47～52（悪寒及び発熱のため）、Day 54～70（悪寒及び発熱のため）、Day 104～113（悪寒、寝汗及び疲労）、Day 145～147（悪寒及び発熱のため）及び Day 204～206（悪寒及び発熱のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg を Day 1～29、Day 36～38、Day 197～203 及び Day 207～286。
・ GSK2118436 200 mg を Day 43～45（悪寒及び発熱のため）及び Day 176～196。
・ GSK2118436 175 mg を Day 175。
・ GSK2118436 150 mg を Day 30（悪寒及び発熱のため）、Day 71～103（悪寒及び発熱のため）、Day 114～143、Day 148～174（悪寒及び発熱のため）及び Day 287（治験薬として朝の服用のみ、その後中止）。
・ GSK2118436 100 mg を Day 46（悪寒及び発熱のため）。
・ GSK2118436 75 mg（悪寒及び発熱のため）を Day 52～53、Day 70 及び Day 144。
・　Day 31～35（悪寒及び発熱のため）、Day 39～42（悪寒及び発熱のため）、Day 47～51（悪寒及び発熱のため）、Day 54～69（悪寒及び発熱のため）、Day 104～113（悪寒、寝汗及び疲労）、Day 145～147（悪寒及び発熱のため）及び Day 204～206（悪寒及び発熱のため）は中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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。
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0032、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回の単剤投与、GSK1120212 を 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）

安全性データベース管理番号：	A0942751A
SAE - 基本語（PT)（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（PT)（グレード）：	扁平上皮癌（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）[a]

[a] SCC（グレード 3）の SAE は、前回のデータカットオフ以来格下げされている。

患者背景
気管、肝、脾、左副腎及び肺への転移を伴う黒色腫を有する 51 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、左大腿遠位の休眠状態の良性腫瘍 、葉酸欠乏症、ビタミン B12 欠乏症、貧血（既往）、軽症うつ病、軽度不安及び胃食道逆流等であった。

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、ビタミン B12、葉酸、dextropropoxyphene hydrochloride /パラセタモール及びテマゼパム等であった。
左大腿外側の扁平上皮癌発現時点では、ベースラインにおける併用薬に加えて、セルトラリン及び吸入臭化チオトロピウムも併用していた。dextropropoxyphene hydrochloride /パラセタモールは、事象発現前に中止した。
左大腿後部の扁平上皮癌発現時には、ベースライン及び左大腿外側扁平上皮癌発現時点における併用薬に加え、オキシコドンも併用していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 28：左大腿外側皮膚の解剖病理報告書から、肥厚性日光性角化症及び深部異型扁平上皮細胞が示された。扁平上皮癌は否定できなかった。
Day 85：解剖病理報告書から、真皮乳頭層皮膚切片の僅かな瘢痕化が示された。これは、既往の薄片生検部位と一致した。残存する異型扁平上皮癌増殖は認められず、異形成又は悪性腫瘍の徴候は検出されなかった。左大腿後部の解剖病理報告書から、膨疹と区別された（wheal differentiated）大型の扁平上皮細胞融合巣からなるケラトアカントーマ様の外観を有する角化扁平上皮癌が示された。浸潤深度 1.4 mm であった。明白な神経周囲又はリンパ管への浸潤はみられなかったが、扁平上皮癌の辺縁は深部まで浸潤していた（involve the deep margin）。
Day 113：左大腿後部皮膚の解剖病理報告書から瘢痕が示されたものの、残存癌は認められなかった。

有害事象の記述
2011 年 4 月 20 日、GSK2118436 投与開始から 28 日後に、左大腿外側に非重篤なグレード 3 の扁平上皮癌が発現した。GSK2118436 は継続した。被験者は皮膚科医の診察を受けた。左大腿外側皮膚から、薄片生検標本を採取した。左大腿外側皮膚の解剖病理報告書から、肥厚

性日光性角化症及び深部異型扁平上皮細胞が示された。扁平上皮癌は否定できなかった。
Day 85 の追跡解剖病理報告書から、真皮乳頭層皮膚切片の僅かな瘢痕化示された。これは、既往の薄片生検部位と一致した。残存する異型扁平上皮癌増殖は認められず、異形成又は悪性腫瘍の徴候は検出されなかった。左大腿外側からの最終診断は、瘢痕であった。左大腿外側の扁平上皮癌は、Day 83 に回復したと報告された。
2011 年 6 月 14 日、GSK2118436 投与開始から 83 日後、左大腿後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。GSK2118436 は継続した。Day 85 の左大腿後部生検の解剖病理報告書から、膨疹と区別された（wheal differentiated）大型の扁平上皮細胞融合巣からなるケラトアカントーマ様の外観を有する角化扁平上皮癌が示された。浸潤深度 1.4 mm であった。明白な神経周囲又はリンパ管への浸潤はみられなかったが、扁平上皮癌の辺縁は深部まで浸潤していた（involve the deep margin）。最終診断は、扁平上皮癌であった。Day 113、左大腿後部皮膚の最終解剖病理報告書から、瘢痕が示されたものの、残存癌は認められなかった。左大腿後部の扁平上皮癌は Day 113 に回復したと報告された。

治験責任医師は、左大腿外側及び左大腿後部の扁平上皮癌が、GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 300 に、GSK1120212 併用投与が開始された。服薬状況は、次の通り。
・ GSK2118436 300 mg /日を Day 1～99 及び Day 112～355。
・ ただし、Day 100～111 は投与を中断（発熱のため）。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 300～355。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0034、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0943406A、A0943406B、A0943406C
SAE‐基本語（PT)（グレード）：	悪寒（グレード 2）、発熱（グレード 2）、

	駆出率減少（グレード2）、悪寒（グレード1）、発熱（グレード1）、悪寒（グレード2）、発熱（グレード1）、悪寒（グレード1）、発熱（グレード1）、悪寒（グレード2）、発熱（グレード1）、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（PT)（グレード）：	発熱（グレード2）、駆出率減少（グレード2）、発熱（グレード1）、発熱（グレード1）、発熱（グレード1）、発熱（グレード1）

患者背景
肝及び左肺への転移を伴う結節型黒色腫を有する 74 歳白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、パジェット病、高コレステロール血症、胃食道逆流性疾患、下部脊椎の関節炎、睡眠パターンの変化及び虚血性心疾患等であった。2008 年に冠動脈血管形成術、2009 年に冠血行再建術を受けた。2008 年に冠動脈ステントを 2 個、2009 年に冠動脈ステントを 5 個留置した。

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、クロピドグレル、アセチルサリチル酸、ラニチジン、ジクロフェナク、オキサゼパム、魚油カプセル、炭酸カルシウム、ロスバスタチン及びシンバスタチン/エゼチミブ等であった。
Day 71 の悪寒及び断続的発熱発現時の併用薬は、ベースラインにおける併用薬に加えて、イブプロフェン（PRN）及びパラセタモール（PRN）等であった。
駆出率減少時の併用薬は、ベースラインと同じであった。
Day 132 の悪寒及び断続的発熱発現時には、ベースラインにおける併用薬に加えて、プレドニゾン等も併用されていた。
Day 187、Day 197 及び Day 216 の悪寒及び発熱発現時の併用薬は、Day 132 の悪寒及び断続的発熱発現時の併用薬に加えて、ペリンドプリル等であった。
Day 236 の悪寒及び発熱発現時の併用薬は、Day 216 の悪寒及び発熱発現時の併用薬に加えて、OP デキサメタゾン、OP シプロフロキサシン及び OP ケトロラック等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 140：関連する臨床検査結果は、アルカリホスファターゼ 120 IU/L（NR 30-115 IU/L）及び GGT 51 IU/L（NR 0-45 IU/L）等であった。
Day 141：血液及び尿培養で、細菌発育陰性であった。

Day 218：尿検査から、被験者の尿は透明、黄色で、正常であることが示されたが、尿糖が陽性であった。尿 pH は 6.0、比重は 1.01 であった。ウロビリノーゲンは正常であった。尿中に、微量のタンパク質が認められた。血液及び尿培養を行った（結果は提供されず）。CPK 値は 205 U/L（NR 55-170 U/L）であった。
Day 239：BUN は 7.4 mmol/L（NR 2.5-6.5 mmol/L）、CRP は 35 mg/L（NR 0-10 mg/L）であった。同日の尿試験紙法から、白血球、亜硝酸塩、タンパク質、ケトン又はビリルビンは示されなかったが、微量の血液が示され、尿糖陽性であった。ウロビリノーゲンは正常値であった。尿 pH は 6、比重は 1.020 であった。血液及び尿培養から細菌発育は示されなかった。

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	総好中球（NR 2-7.5 Gi/L）
スクリーニング	4.8	2.37
Day 54	3.7	1.38
Day 81	4（NR 3.7-9.5 Gi/L）	2.5（NR 2-8 Gi/L）
Day 84	5.2	3.02
Day 113	4.6	2.6
Day 140	6.7	4.49
Day 166	6.7	3.27
Day 189	7.3	5.26
Day 218	10.2（NR 3.7-9.5 Gi/L）	9.2（NR 2-8 Gi/L）
Day 222	6.3	3.73
Day 239	8.4（NR 3.7-9.5 Gi/L）	7.7（NR 2-8 Gi/L）
Day 250	7.3	4.62

心エコー	所見	LVEF（基準値下限：50%）
スクリーニング	正常	62%
Day 29	正常	60%
Day 86	異常、臨床的に意義のある：軽度収縮機能障害及び軽度僧帽弁逆流	48%
Day 108	異常、臨床的に意義がない：軽度僧帽弁逆流	64%
Day 168	異常、臨床的に意義がない：軽度三尖弁逆流	58%
Day 252	異常、臨床的に意義がない：下中隔（inferoseptal）運動機能低下、軽度三尖弁逆流	55%
Day 308	異常、臨床的に意義がない：軽度下中隔（infero-septal）運動機能低下、軽度三尖弁逆流	64%

有害事象の記述：悪寒及び発熱（初回発現）
グレード 1 の悪寒が Day 5～6、Day 12～13 及び Day 30～31 に、グレード 2 の悪寒が Day 69 に、グレード 1 の発熱（体温の情報提供なし）が Day 30～31 に発現した。これらの事象は重篤と判断されなかった。イブプロフェン（PRN）及びパラセタモール（PRN）が投与された。2011 年 8 月 23 日、GSK1120212 及び GSK2118436 投与開始から 71 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の 断続的発熱（最高 39.8°C）及びグレード 2 の悪寒が発現した。被験者の体温は、Day 71 が 38.7°C、Day 73 が 39.8°C、Day 78 が 38.5°C、Day 79 が 38.8°C、Day 80 が 38.8°C であった。臨床検査結果から、軽度胆汁うっ滞、CRP 増加、WBC 正常及び総好中球正常が示された。血液培養結果は、提供されなかった。断続的発熱及び悪寒のため、GSK2118436 が Day 80 の朝の服用後に中断され、GSK1120212 は Day 81 に中断された。発熱及び悪寒は Day 80 に回復したと報告された。GSK2118436 及び GSK1120212 は Day 86 に再開され、同時に、発熱予防のため、プレドニゾン 10 mg/日が併用された。

治験責任医師は、断続的発熱及び悪寒が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：駆出率減少
2011 年 9 月 7 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 86 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の駆出率減少（ベースラインから 10%を上回る減少、かつ治験実施施設の基準値下限の 50%を下回る）が発現した。当日の心エコー図から被験者の LVEF が 48%であることが示された（基準値下限 50%）。心エコー図から、左室容積は正常で、軽度収縮機能障害及び軽度僧帽弁逆流がみられることも示された。結果は異常で、臨床的に意義があった。画像から、間隔 MI が示唆された。影響のある心エコー図範囲は、以前に冠動脈ステントを留置した部位にあった。被験者に冠動脈虚血を示唆する症状はみられず、ECG は正常であった。駆出率減少のため、GSK2118436 を Day 106 の朝の服用後に中断し、GSK1120212 を Day 107 に中断した。駆出率減少は Day 108 に回復したと報告された（LVEF 64%、基準値下限 50%）。同日の心エコー図に異常がみられたが、臨床的な意義はなく、左室収縮機能は全般的に良好で、軽度の僧帽弁逆流が認められた。GSK1120212 及び GSK2118436 は、Day 122 に再開した。

治験責任医師は、駆出率減少が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。基礎疾患の心血管疾患に起因するものであった。

有害事象の記述：悪寒及び発熱（2 度目の発現）
2011 年 10 月 23 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 132 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の断続的発熱（38.0°C）が発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。Day 140 の関連する臨床検査結果は、WBC 6.7（NR 4-11 Gi/L）、総好中球 4.49（NR 2-7.5 Gi/L）、アルカリホスファターゼ 120 IU/L（NR 30-115 IU/L）及び GGT 51 IU/L（NR 0-45 IU/L）等であった。Day 141 の細菌発育に関する血液培養及び尿培養

は陰性であった。発熱予防のためのプレドニゾン用量を 15 mg/日に増量した。悪寒及び断続的発熱は Day 141 に回復したと報告された。同日の被験者の体温は 36.4°C であった。

治験責任医師は、悪寒及び断続的発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱（3 度目の発現）
2011 年 12 月 17 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 187 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の悪寒及びグレード 1 の発熱（最高 39°C）が発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。イブプロフェン等を投与した。悪寒及び発熱は、同日回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱（4 度目の発現）
2011 年 12 月 27 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 197 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱（最高 38.5°C）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。イブプロフェン等を投与した。悪寒及び発熱は、同日回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱（5 度目の発現）
2012 年 1 月 15 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 216 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の悪寒及びグレード 1 の発熱（38.7°C）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。イブプロフェン（PRN）及びパラセタモール（PRN）等が投与された。Day 217 の体温は 38.5°C であった。悪寒及び発熱は、Day 217 に回復したと報告された。Day 218 の尿検査から、被験者の尿は透明、黄色で、正常であることが示されたが、尿糖が陽性であった。尿 pH は 6.0、比重は 1.01 であった。ウロビリノーゲンは正常であった。尿中に、微量のタンパク質が認められた。血液及び尿培養を行った（結果は提供されず）。Day 218 に行われた関連する臨床検査結果は、WBC 10.2 Gi/L（NR 3.7-9.5 Gi/L）、総好中球 9.2 Gi/L（NR 2-8 Gi/L）及び CPK 205 U/L（NR 55-170 U/L）等であった。Day 220、発熱予防のためのプレドニゾン用量を 25 mg/日に増量した。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱（6 度目の発現）

Day 225、発熱予防のためのプレドニゾン用量が、20 mg/日に減量された。2012 年 2 月 4 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 236 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱（38.7° C）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。悪寒及び発熱は、同日回復したと報告された。Day 239 の関連する臨床検査結果は WBC 8.4 Gi/L（NR 3.7-9.5 Gi/L）、総好中球 7.7 Gi/L（NR 2-8 Gi/L）、BUN 7.4 mmol/L（NR 2.5-6.5 mmol/L）及び CRP 35 mg/L（NR 0-10 mg/L）等であった。同日の尿試験紙法から、白血球、亜硝酸塩、タンパク質、ケトン又はビリルビンは示されなかったが、微量の血液が示され、尿糖陽性であった。ウロビリノーゲンは正常値であった。尿 pH は 6、比重は 1.020 であった。血液及び尿培養から細菌の発育は示されなかった。発熱予防のためのプレドニゾン用量が、Day 240 に 25 mg/日に増量され、Day 253 から Day 297 にかけて漸減中止された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 14 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・GSK2118436 300 mg/日を Day 1～79、Day 86～105、Day 122～217、Day 221～223、Day 225～236、Day 238 及び Day 241～292。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 80（悪寒及び断続的発熱のため）、Day 106（駆出率減少のため）、Day 224（服薬不遵守のため）及び Day 293（投与中止前、朝の服薬だけを行ったため）。
・Day 81～85（悪寒及び断続的発熱のため）、Day 107～121（駆出率減少のため）、Day 218～220（左目の白内障除去（cataract removal）のため）、Day 237（服薬不遵守のため）及び Day 239～240（右目の白内障除去のため） は飲み忘れ／中断。
併用状況は次の通り。
・GSK1120212 2 mg を Day 1～80、Day 86～106、Day 122～217、Day 221～223、Day 225～236、Day 238 及び Day 241～293。
・Day 81～85（悪寒及び断続的発熱のため）、Day 107～121（駆出率減少のため）、Day 218～220（左目の白内障除去のため）、Day 224（服薬不遵守のため）、Day 237（服薬不遵守のため）及び Day 239～240（右目の白内障除去のため）は飲み忘れ／中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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。

治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、駆出率減少とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0036、パートC（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2mg）
安全性データベース管理番号：	A0941587A
SAE - 基本語（PT)（グレード）：	悪寒（グレード 3）、脱水（グレード 2）、発熱（グレード 3）、悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（PT)（グレード）：	発熱（グレード 3）、発熱（グレード 2），好中球減少症（グレード 4）[a]、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）

[a] 好中球減少症は、もはや注目すべき有害事象ではない。

患者背景

胸膜、腹部/腹壁及び縦隔に転移した類上皮細胞黒色腫を有する 37 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、大量の悪性胸水、呼吸困難、左脚リンパ浮腫、癌性疼痛、胃食道逆流性疾患及び肥満等であった。

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、モルヒネ等であった。

Day 56 の悪寒発現時ならびに Day 60 の脱水及び発熱時の併用薬は尿素クリーム等であった。

Day 62 の好中球減少症発現時の併用薬は、尿素クリーム、ナイスタチン、SC エノキサパリン、パラセタモール及び静脈内輸液（塩化ナトリウム、ブドウ糖及びカリウム）等であった。

ALT が ULN の 5 倍超に上昇した時の併用薬は、ナイスタチン、SC エノキサパリン及び静脈内輸液（ハルトマン液）等であった。

Day 94 の悪寒及び発熱発現時の併用薬は、SC エノキサパリン、プレドニゾン、パラセタモール及びイブプロフェン（PRN）であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 58：ドップラー超音波で、小規模な深部静脈血栓症が確認された。
Day 60：関連する臨床検査値は、C 反応性タンパク 176（NR 0-10 mg/L）、カルシウム 1.9 mmol/L（NR 2.13-2.63 mmol/L）、リン酸塩 0.38 mmol/L（NR 0.81-1.45 mmol/L）及びミオグロビン尿等であった。

	WBC 数（NR 3.9-11.1 Gi/L）	総好中球（NR 2-8 Gi/L）	リンパ球（NR 1-4 Gi/L）	血小板（NR 150-400 Gi/L）
スクリーニング	6.1（NR 4-11 Gi/L）	4.23（NR 2-7.5 Gi/L）	1.16	249（NR 150-450 Gi/L）
Day 30	3.1（NR 4-11 Gi/L）	1.43（NR 2-7.5 Gi/L）	0.91	180（NR 150-450 Gi/L）
Day 56	3.5	2.3	0.7	218
Day 60	3.3	2.2	0.7	91
Day 61	2.5	1.8	0.4	78
Day 62	1.3	0.4	0.7	83
Day 63	2.2	0.8	1.2	127
Day 64	3	1.2	1.5	182
Day 66	4.7	2.7	1.4	199
Day 84	5.1	3.86	0.61	333
Day 95	2.8	1.7	0.7	141
Day 98	2.7（NR 4-11 Gi/L）	1.02（NR 2-7.5 Gi/L）	1.15	173（NR 150-450 Gi/L）
Day 100	3（NR 4-11 Gi/L）	1.19（NR 2-7.5 Gi/L）	1.2	211（NR 150-450 Gi/L）
Day 106	2.7（NR 4-11 Gi/L）	1.31（NR 2-7.5 Gi/L）	0.82	204（NR 150-450 Gi/L）
Day 112	4.3（NR 4-11 Gi/L）	1.84（NR 2-7.5 Gi/L）	1.59	223（NR 150-450 Gi/L）
Day 140	4（NR 4-11 Gi/L）	1.95（NR 2-7.5 Gi/L）	1.21	183（NR 150-450 Gi/L）
Day 162	3.4	2	0.9	148

	ALT（NR 7-33 IU/L）	AST（NR 10-45 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 30-115 IU/L）	総ビリルビン（NR 2-21 µmol/L）
スクリーニング	14（NR 0-40	12（NR 0-40	70	7（NR 3-15

	IU/L）	IU/L）		μmol/L）
Day 30	16（NR 0-40 IU/L）	12（NR 0-40 IU/L）	83	6（NR 3-15 μmol/L）
Day 56	20	22	93	6
Day 60	32	57（1.3 x ULN）	86	10
Day 61	27	53（1.2 x ULN）	68	8
Day 62	35（1.1 x ULN）	57（1.3 x ULN）	70	5
Day 63	55（1.7 x ULN）	98（2.2 x ULN）	73	5
Day 64	199（6.0 x ULN）	358（8.0 x ULN）	103	7
Day 66	128（3.9 x ULN）	87（1.9 x ULN）	88	8
Day 84	16（NR 0-40 IU/L）	13（NR 0-40 IU/L）	80	5
Day 95	24	25	80	6

	CPK（NR 30-135 U/L）	LDH（NR 300-600 IU/L）
Day 56	--	768
Day 60	575	1386
Day 61	--	1184
Day 62	--	1118
Day 63	--	1311

	BUN（NR 2.5-6.5 mmol/L）	クレアチニン（NR 60-125 μmol/L）	ヘモグロビン（NR 115-165 g/L）	INR（NR 0.8-1.2）
スクリーニング	4.6（NR 2.5-7 mmol/L）	70（NR 40-90 μmol/L）	137（NR 110-160 g/L）	1（NR 0.9-1.2）
Day 30	3.8（NR 2.5-7 mmol/L）	65（NR 40-90 μmol/L）	135（NR 110-160 g/L）	--
Day 56	3.7	68	136	--
Day 60	4.1	85	133	1.2
Day 61	2.9	60	121	
Day 62	2	58	129	--
Day 63	2.4	57	121	--
Day 64	2.3	60	140	1
Day 66	3.7	66	125	1

有害事象の記述：悪寒、脱水、発熱、好中球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加

治験薬投与開始直後の 2 ヵ月間に、軽度発熱が生じた（体温：35.8°C～37.1°C）。Day 41、右脚に浮腫が生じた。2011 年 8 月 15 日、GSK1120212 及び GSK2118436 投与開始から 56 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の悪寒が発現した。同日、被験者は治験責任医師を受診した。来院時、右脚の浮腫を除き、体調は良好であった。体温は 37.2°C であった。後日（Day 56）、グレード 3 の悪寒、グレード 1 の軽度空咳及びグレード 3 の嘔吐が発現した。Day 58 に行ったドップラー超音波から、右小伏在静脈のグレード 2 の小規模な深部静脈血栓症（DVT）が確認された。これは、重篤と判断されなかった。
Day 59、失神（グレード 3）の有害事象が発現した。2011 年 8 月 19 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 60 日後、グレード 3 の発熱（39.8°C）、グレード 2 の脱水及びグレード 3 の悪寒のため入院した。診察で、脱水状態であるように思われ、頻脈（心拍数 140 bpm）が認められ、血圧は正常であった（125/70 mmHg）。限局性感染症の徴候又は症状は認められなかった。Day 60 に行われた臨床検査の結果は、 WBC3.3 Gi/L（NR 3.9-11.1 Gi/L）、総好中球 2.2 Gi/L（NR 2-8 Gi/L）、リンパ球 0.7 Gi/L（NR 1-4 Gi/L）、ヘモグロビン 133 g/L（NR 115-165 g/L）、血小板 91 Gi/L（NR 150-400 Gi/L）、INR 1.2（NR 0.8-1.2）、ALT 32 IU/L（NR 7-33 IU/L）、AST 1.27 x ULN、アルカリホスファターゼ 86 IU/L（NR 30-115 IU/L）、総ビリルビン 10 µmol/L（NR 2-21 µmol/L）、CPK 575 U/L（NR 30-135 U/L）、LDH 1386 IU/L（NR 300-600 IU/L）、C 反応性タンパク 176（NR 0-10 mg/L）、BUN 4.1 mmol/L（NR 2.5-6.5 mmol/L）、クレアチニン 85 µmol/L（NR 60-125 µmol /L）、カルシウム 1.9 mmol/L（NR 2.13-2.63 mmol/L）、リン酸塩 0.38 mmol/L（NR 0.81-1.45 mmol/L）及びミオグロビン尿等であった。被験者はグレード 3 の横紋筋融解症と診断された。同日、悪寒、嘔吐、脱水、横紋筋融解症及び発熱のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。エノキサパリン（上記 DVT のため）、メトクロプラミド、パラセタモール、ナイスタチン及び静脈内輸液等を投与した。臨床症状は、輸液開始後 1 時間以内に改善したが、その後 24 時間軽度の発熱（体温は提供されず）がみられた。脱水は Day 61 に回復したと報告された。同日、リンパ球数が最悪の 0.4 Gi/L（NR 1-4 Gi/L）に達した。臨床検査値は改善したが、Day 62、グレード 4 の好中球減少症（0.4 Gi/L、NR 2-8 Gi/L）が発現した。この時、被験者に発熱はなく、抗生物質投与を受けなかった。横紋筋融解症は Day 63 に回復したと報告された。悪寒、嘔吐、発熱及び好中球減少症は Day 64 に回復したと報告された。同日、被験者は退院した。
2011 年 8 月 23 日、GSK1120212 及び GSK2118436 投与開始から 64 日後（被験者の退院当日）、臨床検査結果から、ALT が ULN の 5 倍超へ上昇（グレード 3）していることが示され、これは重篤と判断されなかった。関連する臨床検査結果は、ALT が ULN の 6 倍、AST が ULN の 8 倍、アルカリホスファターゼ 103 IU/L（NR 30-115 IU/L）及び総ビリルビン 7 µmol/L（NR 2-21 µmol/L）等であった。GSK2118436 及び GSK1120212 は、ALT の ULN の 5 倍を超えた上昇のため、引き続き中断した。Day 66、ALT は ULN の 3.9 倍まで低下し、AST は ULN の 1.9 倍まで低下した。Day 70、GSK2118436 を夕方の服用から再開し、発熱予防のためプレドニゾン 10 mg/日を開始した。GSK1120212 は、Day 71 に再開した。Day 84、ALT 及び AST 値は正常範囲内となり、ALT の ULN の 5 倍を超えた上昇は Day 85 に回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK2118436 によって引き起こされ、GSK1120212 によるものではないと考えることは合理的であり、脱水が GSK2118436 又は GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的でなく、好中球減少症及び ALT の ULN の 5 倍を超えた上昇が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱
被験者は、Day 70 から、発熱予防のためプレドニゾン 10 mg/日の投与を受けた。 Day 89 にグレード 2 の発熱（38.6° C）、Day 93 にグレード 1 の悪寒が発現した。これらは重篤と判断されなかった。パラセタモール及びイブプロフェン（PRN）等が投与された。2011 年 9 月 22 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 94 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱（最高 39° C）が生じた。入院は必要なかった。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。診察で、感染源は特定されなかった。調査から、感染過程は示唆されなかった。悪寒及び発熱は Day 95 に回復したと報告された（体温 37.1° C）。同日の関連する臨床検査値は、WBC 2.8 Gi/L（NR 3.9-11.1 Gi/L）及び総好中球 1.7 Gi/L（NR 2-8 Gi/L）等であった。好中球減少症のため、GSK2118436 は同日午後、GSK112012 は Day 96 に中断した。Day 106 における関連する臨床検査結果は、WBC 2.7 Gi/L（NR 4-11 Gi/L）及び総好中球 1.31 Gi/L（NR 2-7.5 Gi/L）等であった。Day 106、発熱予防のためのプレドニゾン用量が 20 mg/日に増量された。GSK2118436 が、同日の夕方の投与から再開され、GSK1120212 は好中球減少症のため 1 mg/日に減量して、Day 107 に再開された。プレドニゾン用量が Day 142 に 10 mg/日に減量され、Day 160 に発熱（体温は提供されず）というグレード 2 の有害事象が発現したが、これは重篤と判断されなかった。プレドニゾン用量は 15 mg/日に増量され、発熱は再発しなかった。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 21 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～59、Day 71～94、Day 107～160 及び Day 163 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 70（発熱のため）、Day 95（好中球減少症のため）、Day 106（好中球減少症のため）及び Day 162（発熱のため）。
・ Day 60～69（悪寒、嘔吐、脱水、横紋筋融解症、発熱及び ALT が ULN の 5 倍以上に上昇したため）、Day 96～105（好中球減少症のため）及び Day 161（発熱のため）は、飲み忘れ／中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～60、Day 71～95 及び Day 255 以降。

・ GSK1120212 1 mg（好中球減少症のため）を Day 107～160 及び Day 163～254。
・ Day 61～70（悪寒、嘔吐、脱水、横紋筋融解症、発熱及び ALT が ULN の 5 倍以上に上昇したため）、Day 96～106（好中球減少症のため）及び Day 161～162（発熱のため）は飲み忘れ／中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師の意見同様、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。
治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、好中球減少症及び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及び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、脱水とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0110、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0940120A、A0940120B、A0940120C, A0940120D
SAE - 基本語（PT)（グレード）：	ウイルス感染（グレード 2）、発熱（グレード 3）、悪寒（グレード 2）、血小板減少症（グレード 2） 好中球減少症（グレード 4）、急性腎不全（グレード 3）、悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 3）、悪寒（グレード 2）、発熱（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（PT)（グレード）：	発熱（グレード 3）、好中球減少症（グレード 4）[a]、急性腎不全（グレード 3）、発熱（グレード 3）、発熱（グレード 2）

[a] 好中球減少症は、もはや注目すべき有害事象ではない。

患者背景
肝、両肺及び右肋骨軟部組織に転移した類上皮細胞黒色腫を有する 58 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、高コレステロール血症、疲労、逆流、背部痛、便秘及び悪心等であった。

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、パラセタモール、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、エソメプラゾール、ペリンドプリル、プレガバリン、プロクロルペラジン及びデキサメタゾン等であった。PRN 薬は、ロラゼパム、オキシコドン、ラクツロース及びドキュセート/センナ等であった。
ウイルス感染発現時の併用薬は、アセチルサリチル酸、エソメプラゾール、アトルバスタチン、ロラゼパム（PRN）、デキサメタゾン、オキシコドン及びペリンドプリル等であった。
発熱、悪寒、血小板減少症及び好中球減少症発現時の併用薬は、ベースラインにおける薬物およびウイルス感染発現時の薬物に加えて、マクロゴール/重炭酸ナトリウム/塩化ナトリウム/塩化カリウム等であった。
さらに、血小板減少症及び好中球減少症発現時には、オンダンセトロン等も併用された。
好中球減少症発現時の併用薬に加えて、急性腎不全発現時には、SC エノキサパリン、IV ペチジン、プレガバリン及び IV バンコマイシン等が併用された。
Day 163 の断続的悪寒及び断続的発熱発現時の併用薬は、アセチルサリチル酸、ロラゼパム（PRN）、オキシコドン、マクロゴール/重炭酸ナトリウム/塩化ナトリウム/塩化カリウム、プレガバリン、ラクツロース（PRN）、マグネシウム、ドキュセート/センナ（PRN）、エソメプラゾール及びパラセタモール等であった。
Day 257 の悪寒及び発熱発現時の併用薬は、断続的悪寒及び断続的発熱発現時の併用薬と同じであった。ただし、プレガバリンは Day 257 の悪寒及び発熱発現前に中断していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 77：この日に採血した血液は培養陰性であった。
Day 100：胸部X線検査から感染症病巣は示されず、精密検査は敗血症陰性であった。感染症は確認されなかった。ガリウム及び骨スキャンは骨髄炎に関して陰性であった。
Day 112：腎超音波から右腎嚢胞が示されたが、それ以外に注目すべき所見はみられなかった。
Day 113：Day 113 に行われた胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンから、部分反応が進行中であることが示された。

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	総好中球（NR 2-7.5 Gi/L）	血小板（NR 150-400 Gi/L）	GGT（NR 0-55 IU/L）
スクリーニング	6.8	5.2	194	85
Day 1	9.1	7	251	87
Day 16	3.8	2.3	144	141

Day 29	8.6	7	228	120
Day 57	5.6	3.6	192	106
Day 77	2.8	2	118	150
Day 85	4.7	2.3	276	231
Day 98	2.9	2（NR 2-8 Gi/L）	97（NR 150- 500 Gi/L）	--
Day 100	1.1	0.8（NR 2-8 Gi/L）	58（NR 150- 500 Gi/L）	--
Day 101	1.2	0.4（NR 2-8 Gi/L）	72（NR 150- 500 Gi/L）	308
Day 102	1.5	0.7	74	--
Day 106	3.8	2	175	--
Day 110	8.2	6.9	274	333
Day 111	5.7	4.8	157	220
Day 112	5.3	3.8	154	219
Day 113	3.9	2.8	168	227
Day 121	4.9	3	152	189
Day 129	5.2	4.1	143	194
Day 135	2.8	2.4	113	217
Day 136	3.6	2.7	117	185
Day 137	2.4	1.5	107	171
Day 138	3.4	2.7	130	192
Day 139	3.2	2.4	135	213
Day 141	3.7	2.3	148	184
Day 169	3.7	2.5	148	208
Day 197	8.2	6.5	164	197
Day 225	6.3	4.9	245	328
Day 253	4.5	3.2	124	275
Day 281	6.3	4.7	115	206
Day 310	5.6	4.2	160	200
Day 336	7.9	7	107	185
Day 365	7.2	5.7	188	314

	BUN（NR 2.5-7.7 mmol/L）	クレアチニン（NR 30-110 µmol/L）	クレアチニンクリアランス（NR 107-139 mL/min）
スクリーニング	5	60	--
Day 1	4.8	62	--
Day 101	4.1	60	116
Day 110	5.6	114	56
Day 111	12.4	345	19

Day 112	13.5	429	16
Day 113	12.9	411	17
Day 114	14.5	387	18
Day 115	14.1	330	20
Day 117	13.4	218	30
Day 121	12.6	148	48
Day 126	6.9	92	72
Day 129	7	103	62
Day 135	8	109	59
Day 136	6.7	110	59

有害事象の記述：ウイルス感染
Day 15、グレード 1 の悪寒が出現した。悪寒は同日回復した。2011 年 8 月 6 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 74 日後、被験者はグレード 2 のウイルス感染のため入院した。39°C の発熱及び背部痛も認めた。Day 77、悪寒も感じた。体温は 39.1°C であった。CT スキャンを行った。Day 77 に採血した血液培養は陰性であった。白血球数は 2.8 Gi/L（NR 4-11 Gi/L）であった。IV バンコマイシン、IM 及び IV ペチジン、IV セフトリアキソン、ピペラシリン/タゾバクタム、ドキシサイクリン、パラセタモール l、SC エノキサパリン及びロキシスロマイシン等が投与された。GSK1120212 は継続した。ウイルス感染のため、GSK2118436 用量を Day 77 に 150 mg/日、Day 78 に 100 mg/日、Day 79 に 250 mg/日に減量した。Day 80、GSK2118436 を増量し、300 mg/日に戻した。ウイルス感染は、Day 80 に回復したと報告された。

治験責任医師は、ウイルス感染が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

有害事象の記述：発熱、悪寒、血小板減少症、好中球減少症及急性腎不全
Day 15～98 に、グレード 1 の血小板減少症が出現し（最低血小板数 97 Gi/L、NR 150-500 Gi/L）、これは重篤と判断されなかった。2011 年 8 月 29 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 97 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒が発現した。2011 年 8 月 30 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 98 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の発熱（体温 40.4°C）が生じた。GSK1120212 は継続した。GSK2118436 は悪寒及び発熱のため Day 98 に 150 mg/日まで減量し、Day 99 に中断した。
2011 年 9 月 1 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 100 日後、グレード 3 の好中球減少症（総好中球 0.8 Gi/L、NR 2-8 Gi/L）、最大でグレード 3 の発熱（Day 100 に体温 39.3°C）、グレード 2 の悪寒及びグレード 2 の血小板減少症（血小板 58 Gi/L、NR 150-500 Gi/L）のため入院した。胸部X線検査から感染症病巣は示されず、精密検査は敗血症陰性であった。感染症は確認されなかった。ガリウム及び骨スキャンは骨髄炎に関して陰性であった。Day 101、好中球減少症はグレード 4 に増悪した（総好中球 0.4 Gi/L、NR 2-8 Gi/L）。IV バンコマイシン、IV セフトリアキソン、パラセタモール、IV オンダンセトロン、IV セ

フェピム、IV ピペラシリン/タゾバクタム、デキサメタゾン、プレドニゾロン及びイブプロフェン等が投与された。Day 106、血小板減少症及び好中球減少症が回復したと報告された（血小板 175 Gi/L、NR 150-400 Gi/L 及び総好中球 2 Gi/L、NR 2-7.5 Gi/L）。Day 108、GSK2118436 を 100 mg/日で再開し、Day 109 に 200 mg に増量した。
2011 年 9 月 11 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 110 日後、グレード 3 の急性腎不全のため、入院期間が延長された。同日、発熱、悪寒及び急性腎不全のため GSK2118436 を中断し、Day 112 に GSK1120212 を中断した。関連する臨床検査結果は、BUN 5.6 mmol/L（NR 2.5-7.7 mmol/L）、クレアチニン 114 µmol/L（NR 30-110 µmol/L）、クレアチニンクリアランス 56 mL/min（NR 107-139 mL/min）、WBC 8.2 Gi/L（NR 4-11 Gi/L）及び総好中球 6.9 Gi/L（NR 2-7.5 Gi/L）等であった。バイタルサインは、血圧 144/101 mmHg、心拍数 101 bpm 及び体温 38.8°C 等であった。Day 111、体温は 39.3°C であった。関連する臨床検査結果は、BUN 12.4 mmol/L（NR 2.5-7.7 mmol/L）、クレアチニン 345 µmol/L（NR 30-110 µmol/L）、クレアチニンクリアランス 19 mL/min（NR 107-139 mL/min）、WBC 5.7 Gi/L（NR 4-11 Gi/L）及び総好中球 4.8 Gi/L（NR 2-7.5 Gi/L）等であった。Day 112 、悪寒、発熱及び急性腎不全のため GSK1120212 を中断した。Day 112 の関連する臨床検査結果は、BUN 13.5 mmol/L（NR 2.5-7.7 mmol/L）、クレアチニン 429 µmol/L（NR 30-110 µmol/L）、クレアチニンクリアランス 16 mL/min（NR 107-139 mL/min）、WBC 5.3 Gi/L（NR 4-11 Gi/L）及び総好中球 3.8 Gi/L（NR 2-7.5 Gi/L）等であった。同日、腎超音波から右腎嚢胞が示されたが、それ以外に注目すべき所見はみられなかった。Day 113 に行われた胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンから、進行中の部分反応が示された。Day 121、GSK1120212 及び GSK2118436 を再開した。Day 121 及び Day 122 の GSK2118436 の用量は、75 mg/日に減量した、その後、Day 123～125 に再度、発熱、悪寒及び急性腎不全のため GSK2118436 を中断した。急性腎不全は Day 126 に回復したと報告された。同日、GSK2118436 を 75 mg/日（発熱のため減量）、Day 127 に 150 mg（発熱のため減量）で再開した。GSK1120212 の用量は、Day 137 に発熱のため 1 mg に減量された。パラセタモール及びプレドニゾロン（10 mg/日）を用いた発熱予防を開始した。Day 140、プレドニゾロンの用量が 20 mg/日に増量された。Day 139、悪寒が回復したと報告され、Day 140 に解熱したと報告された（Day 141 の体温 36.4°C）。Day 143、被験者は退院した。

治験責任医師は、発熱、悪寒、血小板減少症及び好中球減少症が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。治験責任医師は、急性腎不全が GSK2118436 によって引き起こされたが、GSK1120212 には起因しないと考えることが合理的であると判断した。急性腎不全は、抗生物質（詳細不明）によって引き起こされた可能性もある。

有害事象の記述：悪寒及び発熱
発熱のため、Day 127 に GSK2118436 が 150 mg/日まで減量され、Day 137 に GSK1120212 が 1 mg に減量された。発熱予防のため、パラセタモール及びプレドニゾロン 20 mg/日を服用していたが、Day 163 にプレドニゾロンを服用し忘れた。2011 年 11 月 3 日、GSK1120212

及び GSK2118436 開始から 163 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の断続的悪寒及びグレード 3 の断続的発熱（体温は提供されず）が発現した。体温は Day 167 が 39.2°C、Day 168 が 38.2°C、Day 169 が 36.9°C であった。断続的悪寒及び断続的発熱のため、Day 168 に GSK2118436 の用量が 75 mg/日に減量され、Day 170 に GSK2118436 が中断された。GSK1120212 は継続された。治療は、プレドニゾロン増量（30 mg/日）等が行われた。Day 170、断続的悪寒及び断続的発熱は回復したと報告された。Day 174、GSK2118436 が再開された。

治験責任医師は、断続的悪寒及び断続的発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱
発熱予防のため、プレドニゾロン投与を受けていた。用量は Day 245 での 5 mg まで漸減され、Day 252 の 15 mg まで増量された後、Day 253 には 10 mg/日へと調整された。2012 年 2 月 5 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 257 日後、グレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発熱（体温は提供されず）のため入院した。敗血症スクリーニングが行われた（結果は提供されず）。GGT 上昇のため、Day 259 に GSK2118436 が 75 mg/日に減量され、悪寒、発熱及び GGT 上昇のため、Day 260 に GSK1120212 及び GSK2118436 が中断された。治療薬は、IV ヒドロコルチゾン、IV セフェピム、IV チカルシリン及び IV ゲンタマイシン等であった。プレドニゾロン用量は、20 mg/日に増量された。悪寒及び発熱は Day 262 に回復したと報告され、同日被験者は退院した。GSK1120212 を Day 289 に再開し、GSK2118436 は Day 290 に 50 mg/日（GGT 上昇のため減量）、Day 291 に 100 mg（GGT 上昇のため減量）に減量して再開した。

治験責任医師は、悪寒及び発熱は GSK2118436 によって引き起こされたが、GSK1120212 に起因するものではないと考えることが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 25 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。

- GSK2118436 300 mg/日を Day 1～76 及び Day 80～97。
- GSK2118436 250 mg/日（ウイルス感染による）を Day 79。
- GSK2118436 200 mg/日（発熱のため）を Day 109。
- GSK2118436 150 mg/日を Day 77（ウイルス感染のため）、Day 98（悪寒及び発熱のため）並びに（発熱のため）Day 127～128、Day 133～134、Day 137～138、Day 140～167、Day 174～212、Day 215～217、Day 220～250 及び Day 253～258。
- GSK2118436 100 mg/日を Day 78（ウイルス感染のため）、Day 108（発熱のため）並びに（GGT 上昇のため）Day 291～319、Day 338、Day 340～350 及び Day 353～366。

・ GSK2118436 75 mg/日を Day 121～122（発熱のため）、Day 126（発熱のため）、Day 129～130（発熱のため）、Day 132（発熱のため）、Day 136（発熱のため）、Day 168～169（断続的悪寒及び断続的発熱のため）、Day 251～252（不遵守のため）及び Day 259（GGT 上昇のため）。
・ GSK2118436 50 mg/日を Day 290（GGT 上昇のため）、Day 320（放射線治療のため）、Day 339（不遵守のため）及び Day 351～352（悪寒のため）。
・ Day 99～107（悪寒、発熱、好中球減少症及び血小板減少症のため）、Day 110～120（発熱、悪寒及び急性腎不全のため）、Day 123～125（発熱、悪寒及び急性腎不全のため）、Day 131（発熱及び悪寒のため）、Day 135（発熱及び悪寒のため）、Day 139（発熱及び悪寒のため）、Day 170～173（断続的悪寒及び断続的発熱のため）、Day 213～214（悪寒のため）、Day 218～219（発熱のため）、Day 260～289（悪寒、発熱及び GGT のため）、Day 321～337（放射線療法のため）及び Day 367～データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）（GGT 上昇のため）は、飲み忘れ/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～111 及び Day 121～134。
・ GSK1120212 1 mg（発熱のため）を Day 137～168、Day 170～259、Day 289～320、Day 338～352 及び Day 354 以降。
・ Day 112～120（悪寒、発熱及び急性腎不全のため）、Day 135～136（発熱及び悪寒のため）、Day 169（不遵守のため）、Day 260～288（悪寒、発熱及び GGT 上昇のため）、Day 321～337（放射線療法のため）及び Day 353（不遵守のため）は飲み忘れ/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、悪寒、発熱及び急性腎不全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、悪寒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、悪寒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、急性腎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。
　治験責任医師の意見同様、血小板減少症及び好中球減少症とトラメチニブ及び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、ウイルス感染とトラメチニブ及び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：	BRF113220

被験者番号、パート（用量）：	0112、パートC（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0956087A
SAE‐基本語（PT)（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（PT)（グレード）：	駆出率減少（グレード 2）

患者背景
左副腎、左脾後組織、右肺及びリンパ節に転移した黒色腫を有する 27 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、白血球増加症、慢性骨髄性白血病（グレード 3、進行中）、喘息、断続的乾性咳嗽、汎発性乾癬等であった。

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、アロプリノール及びベタメタゾン/カルシポトリオール外用剤等であった。頓用薬は、吸入サルブタモール等であった。
事象発現時の併用薬は、ベースラインにおける併用薬に加えて、パラセタモール（PRN）等であった。

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：ECG に異常がみられたが、治験責任医師は臨床的に意義がないと判断した。
Day 1、14、29 及び 86：ECG は正常であった。
Day 15：血圧は 144/72 mmHg であった。
Day 170：ECG に異常がみられたが、治験責任医師は臨床的に意義がないと判断した。
Day 248：ECG は正常であった。

心エコー	所見	LVEF（基準値下限：50%）
スクリーニング	正常	64%
Day 28	正常	60%
Day 87	正常	52%
Day 121	正常	55%
Day 171	異常、臨床的に意義がない：駆出率減少	46%
Day 184	異常、臨床的に意義がない：軽度左室収縮機能障害	50%
Day 197	正常	52%
Day 205	正常	57%

Day 219	正常	57%
Day 233	正常	56%
Day 260	正常	52%
Day 289	正常	53%
Day 318	正常	56%

有害事象の記述
2011 年 11 月 24 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 171 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の駆出率減少（LVEF 46%、基準値下限 50%）が発現した。症状はみられず、前日（Day 170）に実施した ECG に異常がみられたものの、治験責任医師は臨床的に重大ではないと判断した。Day 176 の朝の服用後、駆出率減少のため GSK2118436 を中断し、Day 177 に GSK1120212 を中断した。治療薬はラミプリル等であった。駆出率減少は Day 205 に回復したと報告された（データカットオフ後に更新）。同日、GSK1120212 を 1.5 mg に減量して再開し、GSK2118436 は午後の服用から再開した。

治験責任医師は、駆出率減少が GSK1120212 によって引き起こされ、GSK2118436 には起因しないと考えること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 7 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。
服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～24、Day 26～81、Day 83～175、Day 206～243、Day 249～263 及び Day 265～332。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 25（不遵守のため）、Day 82（不遵守のため）、Day 176（駆出率減少のため減量）、Day 205（駆出率減少のため減量）、Day 264（不遵守のため）及び Day 333（朝の服用のみ）。
・ Day 177～204（駆出率減少のため）及び Day 244～248（左副腎摘出のため）は服薬忘れ/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～176。
・ GSK1120212 1.5 mg（駆出率減少のため）を Day 205～243、Day 249～263 及び Day 265～332。
・ Day 177～204（駆出率減少のため）、Day 244～248（左副腎摘出のため）及び Day 264（不遵守のため）は飲み忘れ/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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。
治験責任医師の意見同様、駆出率減少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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0324、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与; GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0912328A、A0912328B、A0912328C、A0912328D、A0912328E
SAE - 基本語（グレード）：	腹部膨満（グレード 3）、腹痛（グレード 2）、貧血（グレード 1）、腹水（グレード 2）、浮動性めまい（グレード 1）、痔核（グレード 3）、頭痛（グレード 2）、頭痛（グレード 2）、悪心（グレード 3）、末梢性浮腫（グレード 2）、胸水（グレード 3）、失神寸前の状態（グレード 2）、嘔吐（グレード 3）
死因：	試験対象疾患

患者背景
骨、肝、腹膜、網及び肺に転移した悪性黒色腫を有する 38 歳の白人／ヒスパニック系女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、グレード 1 の嘔吐、グレード 1 の腹痛、グレード 1 の直腸出血、低ヘモグロビン、AST 値上昇、アルカリホスファターゼ値上昇、ビリルビン値上昇、GGT 値上昇、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、グレード 1 の腹部膨満、グレード 1 の両脚浮腫、グレード 1 の断続的悪心、胸部絞扼感（既往）及び呼吸困難（既往）等であった。

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腹痛及び貧血発現時における併用薬は、ドキュセートナトリウム、デキサメタゾン、オメプラゾール、ゾレドロン酸、マクロゴール、メチルフェニデート、炭酸カルシウム、ナイスタチン洗口液、リン酸カリウム/リン酸ナトリウム及びオキシコドン等であった。PRN は、ロラゼパム、オンダンセトロン、プロクロルペラジン、センナ、ヒドロモルフォン、リドカイン洗口液、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム及びジフェンヒドラミン洗口液等であった。

失神寸前の状態が発現した時点での併用薬は、ベースライン薬に加えて、外用ヒドロコルチゾン等であった。
腹部膨満増悪、両側性胸水、頭痛、悪心及び嘔吐発現時には、これまでの薬物に加えて、ビタミン D2 及びガバペンチン等も併用されていた。
頭部圧迫感及び浮動性めまい発現時には、アモキシシリン/クラブラン酸も追加されていた。
痔核脱出、腹水及び末梢浮腫発現時の併用薬は、すべてのベースライン薬、外用ヒドロコルチゾン、ビタミン D2 及びガバペンチン等であった。
死亡時の併用薬は、外用ヒドロコルチゾン、ビタミン D3 及び D2、ガバペンチン、ベンゾナテート、パラセタモール及びシタロプラムに加えて、ゾレドロン酸以外のすべてのベースライン薬等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 10：胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンから、腹水及び腹膜癌腫症の発現が示されたが、肝及び骨転移に著明な変化はみられず、閉塞の徴候も認められなかった。
Day 13：鼻汁及び直腸培養は陰性であった。

	ヘモグロビン（NR 119-150 g/L）	ヘマトクリット（NR 0.35-0.44）	赤血球数（NR 3.9-6.0 m/mL）
スクリーニング	105	0.32	--
Day 1	104	0.31	--
Day 10	93	0.27	3.13（NR 3.8-5.0 m/mL）
Day 12	108（NR 115-164 g/L）	0.33（NR 0.36-0.48）	3.87
Day 13	103（NR 115-164 g/L）	0.31（NR 0.36-0.48）	3.63
Day 17	108	0.31	--

Day 49：胸部 CT スキャンから肺塞栓症は示されなかったが、左肺底部無気肺を伴う両側性胸水の増加及び腹水増加が示された。
Day 50：脳の MRI から、骨転移病変のサイズがベースラインに比べて著明に増大していることが示された。新しい脳転移領域は確認されなかった。鼻汁培養は、MRSA 陰性であった。
Day 76：頭部 CT スキャンから、明白な急性の頭蓋内異常は示されなかった。新たな右乳突蜂巣の部分陰影及び右上顎洞内の空気・体液レベル（air-fluid level）が認められた。
Day 77：脳 MRI で、前回からの著明な変化は示されなかった。非特異的な小洞液（small sinus fluid）が認められた。
Day 94：脳 MRI は Day 50 と変わらなかった。携帯式胸部Ｘ線検査から、Day 66 と同様の小規模な胸水（L>R）と軽度の両肺底部無気肺が示された。
Day 97：糞便検体はクロストリジウム・ディフィシレ及び寄生虫陰性であった。

Day 101：糞便培養は、サルモネラ、赤痢菌、アエロモナス、プレジオモナス、大腸菌、クロストリジウム・ディフィシレ及びエルシニア陰性であった。糞便中に白血球は確認されなかった。
Day 102：糞便検体が、クロストリジウム・ディフィシレ毒素に EIA 法陽性であった。腹水培養は、5 日後に陰性であった。
Day 106：直腸スワブは、バンコマイシン耐性腸球菌陰性であった。KUB　X線検査から腸閉塞又は穿孔の徴候は示されなかった。
Day 107：鼻咽頭スワブは 2+ MRSA 陽性であった。
Day 113：反復直腸スワブは、3+バンコマイシン耐性腸球菌陽性であった。鼻咽頭培養は、希な MRSA に陽性であった。
Day 162：CT スキャンから、腹水増加及びびまん性皮下浮腫が示された。
Day 164：腹水の細胞診から、17RBC、6WBC、14 好中球グラム染色では引き続き細菌の無いことが示された。クレアチニンも安定していた。
死亡前 2 週間以内に、治験実施計画書で求められる臨床検査パラメータの測定はなかった。

	アルブミン（NR 37-54 g/L）	血小板（NR 155-410 Gi/L）
スクリーニング	27	414
Day 1	27	396
Day 101	17	485
Day 141	16	274
Day 162	<1.5（NR 3.7-5.4 g/dL）	125
Day 163	--	104
Day 164	--	93
Day 167	--	102
Day 169	20	107

有害事象の記述：腹痛、貧血、失神寸前の状態
2011 年 2 月 4 日、GSK2118436 開始から 10 日後、グレード 3 の腹痛及びグレード 1 の貧血（ヘモグロビン 93 g/L、NR 119-150 g/L）のため入院した。同日、3 日前からの疲労増悪、心窩部痛及び右上腹部痛（4/10）のため ER を受診した。腹部膨満の増悪も報告された。被験者は、悪心、嘔吐、下痢、発熱、排尿困難、咳嗽又は病人との接触を否定した。直腸出血は安定していた。胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンから腹水及び腹膜癌腫症の発現が示されたが、肝及び骨転移に著明変化はみられず、閉塞の徴候も認められなかった。
入院時の臨床検査結果は、RBC 数 3.13 m/uL（NR 3.8-5.0 m/uL）、Hgb 93 g/L（NR 119-150 g/dL）及び Hct 0.27（NR 0.35-0.44）等であった。腹痛及び貧血のため、同日、GSK2118436 は中断された。ヒドロモルフォン増量用量及び IV 水分補給が行われた。Day 11、PRBC が 1 単位投与された。Day 12、RBC 数は to 3.87 m/uL（NR3.9-6.0 m/uL）に、Hgb は 108 g/dL（NR 115-164 g/L）に、Hct は 0.33（NR 0.36-0.48）に増大した。Day 13 の朝、軟便が 1 回、嘔吐が 1 回出現した。しかし、Day 13 に腹痛及び貧血が回復したと報告され、同日、安定

した状態で退院した。疲労及び食欲不振は緩和され、退院時のヘマトクリットも安定していた。同日朝に、GSK2118436 を再開した。
退院後、病院ロビーを歩いている時に、めまい感を生じ、被験者は倒れた。Day 13、グレード 2 の失神寸前の状態のため、再度入院した。同日、GSK2118436 を失神寸前の状態のため中断し、IV 水分補給を行った。実際に頭部外傷が生じたが、意識喪失はなかった。頭部外傷の後遺症は否定した。胸痛も否定した。感染症を除外するために鼻汁及び直腸培養が行われ、いずれも陰性であった。失神寸前の状態は Day 15 に回復したと報告され、同日退院した。Day 16、夕方の服用から GSK2118436 を再開した。

治験責任医師は、腹痛、貧血又は失神寸前の状態が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。腹痛は、試験対象疾患又は腹膜癌腫症に起因すると考えられた。

有害事象の記述：腹部膨満、胸水
2011 年 3 月 15 日、GSK2118436 開始から 49 日後、グレード 3 の呼吸困難に至るグレード 3 の腹部膨満及びグレード 3 の両側性胸水のため入院した。その日の朝、トイレに行こうと、4:00 に目覚めた。目覚めると同時に息切れを覚え、深呼吸が非常に困難であった。上腹部及び胸骨下胸部に著しい疼痛が発現した。放射状に広がる痛みではなかったが、悪心が生じた。疼痛は、Day 42 に行われた治療的穿刺術の前に経験した疼痛とほぼ同じであった。早期に満腹となるため経口摂取量が減少したことに加えて、グレード 1 の頭痛、左脚の脱力、頚部痛及び両下肢の錯覚感とそれによる歩行困難も報告された。発熱/悪寒、発疹、下痢、便秘、泌尿器症状、視力変化又はしびれ感は否定した。Day 49、胸部 CT スキャンから肺塞栓症は示されなかったが、左肺底部無気肺を伴う両側性胸水の増加及び腹水増加が示された。Day 50、脳の MRI から、骨転移病変のサイズが 2011 年 1 月 9 日のベースラインスキャンに比べて著明に増大していることが示された。新しい脳転移領域は確認されなかった。鼻汁培養は、MRSA 陰性であった。Day 50、本事象のため GSK2118436 を中断した。Day 51、穿刺術及び PleurX カテーテル挿入を行った。体液 2.5 L を排液した。Day 53、GSK2118436 を再開した。Day 54、腹部膨満及び両側性胸水が回復したと報告され、同日退院した。退院時、呼吸は著明に改善していた。

治験責任医師は、腹部膨満及び両側性胸水が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

有害事象の記述：浮動性めまい、頭痛
Day 57、GSK2118436 300 mg/日と GSK1120212 2 mg の併用投与を開始した。Day 75、頭痛、後頭部の圧迫感及び浮動性めまいで目覚めた。被験者は、最近の右耳部感染に対してアモキシシリン/クラブラン酸を服用していた。頭痛は鎮痛薬で回復したが、持続性で体位変換による影響を受けない頭部圧迫感は持続した。

2011 年 4 月 11 日（Day 76）、GSK1120212 追加投与から 20 日後、被験者は ER を受診し、その後グレード 2 の頭部圧迫感及びグレード 1 の浮動性めまいのため入院した。被験者は頭部外傷を否定した。耳痛は回復していたが、右耳が「詰まった」と感じた。物事に集中しようとすると、浮動性めまいが増悪した。羞明を覚えたが、頭上のベッドライトには苦痛を感じず、音恐怖症を否定した。頚部痛を否定し、可動域（ROM）は十分であった。歯の圧迫感も報告した。GSK2118436 及び GSK1120212 を継続した。頭部 CT スキャンから、明確な急性の頭蓋内異常は示されなかった。新たな右乳突蜂巣の部分陰影及び右上顎洞内の空気・体液レベルが認められた。治験薬は継続し、IV 水分補給を行った。Day 77、脳 MRI で、前回検査からの著明な変化は示されなかった。非特異的な小洞液（nonspecific small sinus fluid）が認められた。同日、浮動性めまい及び頭部圧迫感が回復したと報告された。被験者は安定した状態で退院し、アモキシシリン/クラブラン酸を継続するよう指示を受けた。

治験責任医師は、浮動性めまい及び頭部圧迫感が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的でなく、両事象とも、併発している耳部感染に起因するものと判断した。

有害事象の記述：頭痛、悪心、嘔吐、痔核
2011 年 4 月 29 日（Day 94）、GSK1120212 追加から 38 日後、被験者はグレード 2 の頭痛、グレード 3 の悪心及びグレード 3 の嘔吐のため入院した。入院前の数週間は、体調が良く、腹痛、発熱又は悪寒は否定された。最近、不運な胃腸ウイルス性疾患との接触があり（recent ill contacts with GI viral illness）入院した。入院時、脳 MRI から前回 MRI（Day 50）と比べて変化はみられなかった。携帯式胸部Ｘ線検査から、Day 66 と同様の小規模な胸水（L>R）と軽度の両肺底部無気肺が示された。Day 94、本事象のため治験薬を中断した。オンダンセトロン、ロラゼパム及びオキシコドンが投与された。Day 96、下痢を生じ、痔核脱出が検出された。GSK2118436 及び GSK1120212 は、本事象のため中断されたままであった。Day 97 に採取した糞便検体は、クロストリジウム・ディフィシレ及び寄生虫陰性であった。Day 98、痔核脱出は回復したと報告された。悪心、嘔吐及び頭痛は Day 98 までに改善し、Day 99 には回復したと報告された。Day 99、悪心及び嘔吐のため、両治験薬とも減量されたままであった（GSK2118436 は 100 mg を 1 日 2 回、GSK1120212 は 1.5 mg）。

治験責任医師は、悪心及び嘔吐が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。頭痛及び痔核は治験薬に関連せず、頭痛は最近の羞明に続発したものであった。

有害事象の記述：腹水、末梢性浮腫
2011 年 7 月 6 日（Day 162）、GSK1120212 追加から 106 日後、グレード 2 の腹水及びグレード 2 の両下肢浮腫のため入院した。同日、6 サイクル目、Day 22 の評価のため、外来を受診した。診察で、両下肢の浮腫に気付いた。悪心及び嘔吐並びに疲労増悪を報告した。過去 2 週間、自宅で 1 L/日の排液を行ったが、腹水及び重症全身浮腫貯留速度が著増していた。

その後入院した。入院時臨床検査結果から、アルブミン<1.5 g/dL（NR 3.7-5.4 g/dL）及び血小板 125 Gi/L（NR 155-410 Gi/L）等が示された。CT スキャンから腹水増加及びびまん性皮下浮腫が示された。GSK2118436 は継続したが、GSK1120212 を本事象のため Day 162 に中断した。PleurXカテーテルから大量の排液を行った。本処置に対する忍容性は良好であった。Day 163、さらに 1 L が排液され、アルブミンの補充を受けた。翌日（Day 164）、2.5 L が排液された。腹水の細胞検査で 17 RBC、6 WBC、14 好中球が示され、グラム染色では引き続き細菌の無いことが示された。クレアチニンも安定していたが、血小板が 125 から 93 に減少していた（Day 164）。Day 164 の収縮期血圧は 80～90 mmHg であった。Day 165、腹水及び両下肢浮腫が回復したと報告され、同日退院した。GSK1120212 を Day 166 に再開した。GSK2118436 を継続した。

治験責任医師は、腹水及び両下肢浮腫が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡
被験者は GSK2118436 単剤投与群にランダム化された。Day 57、GSK1120212 の併用投与が開始された。Day 190、疾患進行のため GSK2118436 及び GSK1120212 を中止した。2011 年 8 月 6 日（Day 193）、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時に進行中であった有害事象はグレード 1 の INR 上昇、グレード 2 の体重減少及びグレード 2 の両下肢の筋力低下等であった。グレード 1 の両下肢疼痛/錯感覚は、死亡時、回復しつつあった。

被験者の状態
被験者は 2011 年 1 月 26 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 57 に、GSK1120212 の併用投与が開始された。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～9、Day 17～28、Day 30～35、Day 37～49、Day 53～64 及び Day 66～93。
・ GSK2118436 200 mg/日（悪心及び嘔吐のため）を Day 99～100 及び Day 113～190。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 13（失神寸前の状態のため）
Day 16（失神寸前の状態のため）及び Day 29（不遵守のため）。
・ Day 10～12（腹痛及び貧血のため）、Day 14～15（失神寸前の状態のため）、Day 36（不遵守のため）、Day 50～52（腹部膨満及び胸水のため）、Day 65（有害事象のため）、Day 94～98（頭痛、悪心、嘔吐及び痔核のため）及び Day 101～112（有害事象のため）に飲み忘れ/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 57～64 及び Day 66～93。
・ GSK1120212 1.5 mg（悪心及び嘔吐のため）を Day 99～100、Day 113～161 及び Day 166～190。
・ Day 65（有害事象のため）、Day 94～98（頭痛、悪心、嘔吐及び痔核のため）、Day 101～112（有害事象のため）及び Day 162～165（腹水及び両下肢浮腫のため）に飲み忘れ/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 193、GSK2118436 及び GSK1120212 併用療法最終投与の 4 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、腹痛、貧血、失神寸前の状態、腹部膨満、胸水とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師の意見同様、浮動性めまい、頭痛、痔核、腹水及び末梢性浮腫とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師の意見同様、悪心及び嘔吐とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0336、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg の 1 日 2 回単剤投与と GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg の 1 日 2 回
安全性データベース管理番号：	A0919687B、A0919687C
SAE - 基本語（グレード）：	心房細動（グレード 3）、心房細動（グレード３）

患者背景
腹部/腹壁、骨、胸壁及び上背部皮下組織に転移した皮膚黒色腫を有する 73 歳白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、疲労、高血圧、両足首浮腫、不安及び僧帽弁逸脱（既往）等であった。

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、アルプラゾラム、アルミニウム/マグネシウム制酸薬、アテノロール、カルシウム、ドキュセート、魚油、フロセミド、ガバペンチン、イブプロフェン、トラマドール、鉄入りマルチビタミン剤、ビタミン C 及びビタミン D2 等であった。
心房細動初回発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、シリアム、ラニチジン及びビタミン D3 等であった。
2 回目の心房細動発現時の併用薬は、アスコルビン酸、カルシウム、イブプロフェン、鉄入りマルチビタミン剤、オメガ 3 魚油、ガビスコン、プロクロルペラジン、ビタミン D3、ドキュセートナトリウム、シリアム、クロナゼパム、フルオキセチン、フロセミド、ネビボロ

ール、トレチノイン、レボフロキサシン、シリアムハスク、ガバペンチン、リドカイン、塩化ナトリウム及びメトプロロール等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 15 までのスクリーニング：ECG に異常がみられたが、治験責任医師は臨床的に意義がないと考えた。
Day 3：一連のトロポニン酵素から、心筋梗塞は否定された。
Day 29、85 及び 169：治験責任医師は、ECG は正常であると考えた。
Day 202：ECG に異常がみられ、治験責任医師は臨床的に意義があると考えた。頻回心室応答を伴う心房細動/心房粗動が示されたのである。臨床検査結果は、RBC 数 3.94 Ti/L（NR 4.2-5.4 Ti/L）、ヘマトクリット 35%（NR 37-47%）、INR 1（NR 2-3）、トロポニン正常（0.03 ng/mL、NR 0-0.5 ng/mL）及び CPK（26 U/L、NR 38-234 U/L）等であった。
Day 208 及び 237：治験責任医師が、ECG は正常であると考えた。

心エコー	所見	LVEF（基準値下限：50%）
スクリーニング	正常	60%
Day 3	左室構造及び機能正常、右室構造及び機能正常、拡張機能障害を示唆する E/A 逆転	--
Day 4	正常	75%
Day 31	正常	60%
Day 80	正常	65%
Day 163	異常、臨床的に意義がない：全体（global）及び局所（regional）の両心室収縮機能が保存された軽度対称性左室肥大（LVH）、軽度僧帽弁逆流、境界域肺高血圧	65%
Day 248	正常	60%
Day 292	異常、臨床的に意義がない：軽度僧帽弁逆流、軽度肺動脈高血圧（PAH）	60%

有害事象の記述：心房細動（初回発現）
2011 年 3 月 30 日、GSK2118436 開始から 3 日後、被験者はグレード 3 の心房細動のため入院した。同日、GSK2118436 を中断した。症状は、動悸及び息切れ等であった。心筋梗塞は一連のトロポニン（<0.01、NR 0.0-0.5 ng/mL）から否定された。心エコー図から駆出率及び左室／右室構造正常が示された。IV ジルチアゼムが投与され、不安に対して、ロラゼパムも投与された。その後間もなく、正常な洞律動に転換した。心房細動は Day 4 に回復したと報告され、被験者は同日退院した。GSK2118436 は Day 9 に再開された。

治験責任医師は、心房細動が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：心房細動（2 度目の発現）
2011 年 10 月 15 日、GSK2118436 から 202 日後、グレード 3 の心房細動のため入院した。ECG から頻回心室応答を伴う心房細動及び心房粗動が示された。被験者は動悸を訴えた。臨床検査結果は、RBC 数 3.94 Ti/L（NR 4.2-5.4 Ti/L）、ヘマトクリット 35%（NR 37-47%）、INR 1（NR 2-3）、トロポニン正常（0.03 ng/mL、NR 0-0.5 ng/mL）及び CPK 26 U/L（NR 38-234 U/L）等であった。IV 水分補給が行われ、高血圧に対してメトプロロール投与が開始された。正常な洞律動に転換し、心房細動は Day 204 に回復したと報告された。心房細動のため、Day 204 にアセチルサリチル酸が開始された。心房細動のため、Day 204～208 に GSK2118436 が中断された。

治験責任医師は、心房細動が GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 28 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 225 に、GSK1120212 併用投与が開始された。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～2、Day 9～123、Day 128～196、Day 198～203、Day 209～260 及び Day 267～281。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 208（夕方のみ）
・ Day 3～8（心房細動のため）、Day 124～127（足部痛のため）、Day 197（来院遅延）、Day 204～207（心房細動のため）及び Day 261～266（発汗/発熱のため）は飲み忘れ/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 225～281。
・ ただし、Day 261～266（発汗/発熱のため）は中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 379 に後続の抗癌剤投与を開始した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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：	BRF113220

被験者番号、パート（用量）：	0367、パートC（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0918059A、A0918059B、A0918059C、A0918059D
SAE - 基本語（グレード）：	尿路性敗血症（グレード3）、ケラトアカントーマ（グレード3）、扁平上皮癌（グレード3）、尿路感染（グレード3）
注目すべき有害事象注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	ケラトアカントーマ（グレード3）、扁平上皮癌（グレード3）

患者背景

肝、両肺及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 82 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌感染を伴う骨盤血腫（既往）、クロストリジウム・ディフィシレ感染（既往）、前立腺癌（既往）、左水腎症（既往）、左水尿管症（既往）、膀胱癌摘出及び回腸導管（既往）、リウマチ様関節炎、全身疼痛、貧血、末梢性浮腫、慢性皮膚炎、全身そう痒症、左眼瞼病変（2010 年 7 月）及び黒色腫切除（右脇腹及び右鼠径部）（既往）等であった。

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、パラセタモール、アセチルサリチル酸、グルコサミン／コンドロイチン、ヒドロキシジン（PRN）、マルチビタミン剤、ウルソデオキシコール酸及びバンコマイシン等であった。

ケラトアカントーマ及び尿路性敗血症発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、パラセタモール/ヒドロコドン（PRN）等であった.

イブプロフェンに加え、すべての医薬品が継続されていたが、尿路感染（UTI）及び扁平上皮癌発現時にパラセタモールは投与されていなかった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

Day 31：病変 4 箇所に由来する薄片生検病理検査結果から、軽度の胸部皮膚病変及び左手背皮膚病変が侵襲性高分化型扁平上皮癌、ケラトアカントーマ型であることが示され、これらは完全に摘出された。

Day 69：血液培養で発育は示されなかった。

Day 71：直腸のバンコマイシン耐性腸球菌スクリーニングは陰性であった。

Day 355：尿培養で白血球数 100,000 が示された。

Day 470：左の上下眼瞼病変にモーズ処置を行い、病理検査から扁平上皮癌が確認された。

有害事象の記述：ケラトアカントーマ
2011 年 1 月 21 日、GSK2118436 投与から 31 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌、ケラトアカントーマ型であることが分かった。同日、4 病変の薄片生検を行った。病理検査から、軽度の胸部皮膚病変及び左手背皮膚病変が侵襲性高分化型扁平上皮癌、ケラトアカントーマ型であることが示された。いずれも摘出され、再発はなく、事象は、同日（Day 31）に回復したと報告された。GSK2118436 は継続された。

治験責任医師は、扁平上皮癌、ケラトアカントーマ型が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：尿路性敗血症
2011 年 2 月 28 日、GSK2118436 開始から 69 日後、グレード 3 の尿路性敗血症のため入院した。同日、グレード 1 の悪寒も発現した。Day 69 に採血した血液培養から、発育は示されなかった。Day 70 の朝の服用後、GSK2118436 を中断し、Day 73 に再開した。Day 71、直腸のバンコマイシン耐性腸球菌スクリーニングは陰性であった。抗生物質（薬物名不明）が投与された。尿路性敗血症は Day 76 に回復したと報告され、同日被験者は退院した。

治験責任医師は、尿路性敗血症が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

有害事象の記述：尿路感染
2011 年 12 月 11 日、GSK2118436 開始から 355 日後、グレード 3 の UTI のため入院した。
同日の尿培養から白血球数 100,000 が示された。
GSK2118436 は継続し、シプロフロキサシンを投与した。UTI は Day 357 に回復したと報告された。

治験責任医師は、UTI が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。以前に行われた膀胱切除に起因する人工膀胱造設術に起因するものと考えられた。

有害事象の記述：扁平上皮癌
Day 428、GSK1120212 併用投与が開始された。2012 年 4 月 4 日、GSK2118436 開始から 470 日後かつ GSK1120212 開始から 43 日後に、臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌（左の上下眼瞼）が判明した。左眼病変は、治験登録前から存在していた。同日、左の上下眼瞼病変にモーズ処置を行い、病理検査から扁平上皮癌が確認された。Day 470 に、GSK2118436 の服用を 1 回忘れ、GSK1120212 を 1 日中断した。同日、扁平上皮癌は回復したと報告された（Day 470）。

治験責任医師は、扁平上皮癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であり、GSK1120212 との関連はないものと判断した。

被験者の状態
被験者は 2010 年 12 月 22 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。GSK1120212 併用投与が Day 428 に開始された。服薬状況は次の通り。
・GSK2118436 300 mg/日を Day 1～30、Day 32～38、Day 40～53、Day 55～57、Day 59～69 及び Day 73～77。
・GSK2118436 150 mg/日を Day 31（午後の服用のみ）、Day 39（不遵守のため）、Day 54（不遵守のため）、Day 70（午前の服用のみ）、Day 78（脱力のため午前の服用のみ）、Day 91～94（不遵守のため）ならびに脱力のため、Day 98～119、Day 121～133、Day 135～148、Day 150～173、Day 175、Day 177～184、Day 187～202、Day 205～230、Day 233～259、Day 261～290、Day 292～315、Day 317～343、Day 345～354、Day 356、Day 358～431、Day 433～443、Day 445～469、Day 471～504 及び Day 506 以降。
・GSK2118436 75 mg/日を Day 90（不遵守のため）、Day 97 及び Day 120（午後の服用のみ）、Day 134、Day 149 及び Day 174（不遵守のため）、Day 176（午後の服用のみ）、Day 185～186（不遵守のため）、Day 203～204（午後の服用のみ）、Day 231（不遵守のため）、Day 232 及び Day 260（午後の服用のみ）、Day 291（不遵守のため）、Day 316 及び Day 344（午後の服用のみ）、Day 355、Day 357、Day 432 及び Day 444（不遵守のため）、Day 470（SCC 摘出のため）ならびに Day 505（午後の服用のみ）。
・Day 58（不遵守のため）、Day 71～72（脱力及び尿路性敗血症のため）ならびに Day 79～89 及び Day 95～96（脱力のため） は飲み忘れ/中断。
併用状況は次の通り。
・GSK1120212 2 mg を Day 428 以降。
・ただし、Day 470（SCC 摘出のため）及び Day 505（予約のため）は飲み忘れ/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、ケラトアカントーマ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。
　治験責任医師の意見同様、尿路性敗血症及び尿路感染とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0374、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与、GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）

安全性データベース管理番号：	A0930438A
SAE - 基本語（グレード）：	痙攣（グレード 2）
死因	試験対象疾患

患者背景
両肺（結節 30～50 個、前右上葉病変及び左上葉病変）、肝（無数の病変、セグメント 6 病変、左肝側方区分、及び肝円蓋部）、乳房（両側）及び皮下組織（右背部/脇腹の結節）に転移した悪性黒色腫を有する 47 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインで、関連病歴の報告はなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ターメリック、霊芝（レイシ）茸、マルチビタミン剤及びイブプロフェン等であった。
事象発現時の併用薬は、マルチビタミン剤、イブプロフェン、フルコナゾール、フェンタニル、デキサメタゾン、外用ヒヨスチン、オンダンセトロン、セチリジン（PRN）、ジフェンヒドラミン及びオキシコドン等であった。
死亡時の併用薬は、マルチビタミン剤、イブプロフェン、外用ヒヨスチン、オンダンセトロン、フルコナゾール、外用フェンタニル、オキシコドン、IV デキサメタゾン、ドキュセート、ビサコジル、マクロゴール、レベチラセタム、ロラゼパム及び静脈内輸液等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 113：脳の MRI から、両側性に 1cm 未満の病変が多数示された。
死亡前 2 週間以内に、治験実施計画書で求められる臨床検査パラメータの測定はなかった。

有害事象の記述：痙攣
Day 113、疾患進行が判明した（脳の MRI で、両側性に 1cm 未満の病変が多数認められた）。同日、GSK1120212 併用を開始した。Day 118、脳病変への放射線治療のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。2011 年 6 月 4 日、GSK2118436 開始から 122 日後、GSK1120212 開始から 10 日後、グレード 2 の発作のため入院した。経口レベチラセタム及び IV デキサメタゾンを開始した。発作は、Day 128 に回復したと報告され、被験者は退院し、帰宅した。Day 130、GSK1120212 及び GSK2118436 を再開した。

治験責任医師は、発作が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡

被験者はGSK2118436単剤投与群にランダム化された。Day 113、GSK1120212併用投与を開始した。Day 154、疾患進行のため、GSK2118436及びGSK1120212を中止した。2011年7月7日（Day 155）、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時に継続していた有害事象は、グレード2の上腹部痛（非心臓性）、グレード1の咳嗽、グレード1の寝汗、グレード1の悪心、グレード1のカンジダ症、グレード2の疲労、グレード1の頭痛、グレード1の 乗り物酔い、グレード2の嘔吐、グレード1の便秘、グレード2の全身衰弱、グレード2の錯乱及びグレード2の嗜眠等であった。

被験者の状態
被験者は、2011年2月3日（Day 1）にGSK2118436の初回投与を受けた。Day 113に、GSK1120212併用投与を開始した。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日をDay 1～84、Day 86、Day 88～103、Day 107～112、Day 114～116及びDay 130～152。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 85及びDay 87（不遵守のため）、Day 104（発熱のため）、Day 113（不遵守のため）、Day 117（WBRTのため）及びDay 153～154（不遵守のため）。
・ Day 105～106（発熱のため）及びDay 118～129（WBRTのため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mgをDay 113～117及びDay 130～154。
・ Day 118～129（WBRTのため）は中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 155、GSK1120212及びGSK2118436の最終投与の翌日、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、痙攣とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0389、パートC、クロスオーバー（GSK2118436 150 mgを1日2回単剤投与、GSK1120212 2 mg及びGSK2118436 150 mgを1日2回）
安全性データベース管理番号：	A0918955A、A0918955B
SAE - 基本語（グレード）：	脊椎圧迫骨折（グレード4）、発熱（グレード2）、発疹（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）、急性腎不全（グレード2）

患者背景
肝、脾、両肺、骨、腹膜/網及び脊椎に転移した悪性黒色腫を有する 48 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、骨棘疾患、寝汗、左腕のそう痒、腰部及び両股関節の疼痛、甲状腺機能低下症、高コレステロール血症、胃酸逆流及び高血圧等であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び脊椎圧迫骨折痛発現時における併用薬は、レボチロキシン、フェノフィブラート、アスピリン、ヒドロコドン及びモルヒネ等であった。
発熱、発疹及び急性腎機能不全発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、オメプラゾール、ドキュセートナトリウム/センナ、オキシコドン、オンダンセトロン及びデキサメタゾン等であった。ヒドロコドン及びモルヒネは、発熱及び発疹発現前に中止した。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 12：MRI から、胸椎の病的圧迫骨折を伴う胸椎及び腰椎への広汎なびまん性骨転移病変ならびに T9 高さの低下増大が示された。胸椎及び腰椎に軽度の硬膜外腫瘍伸展領域がみられたが、重大な硬膜外腫瘍伸展、脊髄圧迫又は重大な脊髄狭窄は確認されなかった。
Day 156：胸部X線検査から、心肺プロセスの徴候は示されなかった。

	WBC 数（NR 4-10.9 Gi/L）	総好中球（NR 1.8-7.8 Gi/L）	ナトリウム（NR 137-145 mmol/L）	BUN（NR 2.5- 7.1 mmol/L）	クレアチニン（NR 70.7- 132.6 µmol/L）	クレアチニンクリアランス（NR 61- 166 mL/min ）
スクリーニング	8.5	5.14	143	8.2	106.1	127.8
Day 111	10.0	7.95	142	5.7	97.2	141.9
Day 139	8.0	4.57	137	4.3	115.0	121.3
Day 157	4.4（NR 3.4- 11.3 Gi/L）	3.2（NR 1.6- 8.5 Gi/L）	124（NR 135-145 mmol/L）	5.7（NR 2.1- 7.1 mmol/L）	115.0（NR 53.0-106.1 µmol/L）	--
Day 160	8.8（NR3.4-11.3 Gi/L）	7.1（NR 1.6-8.5 Gi/L）	134（NR135-145 mmol/L）	4.6（NR2.1-7.1 mmol/L）	106.1（NR53.0-106.1 µmmol/L）	--
Day 165	5.5	3.46	138	4.6	88.4	149.8
Day 200	7.1	4.84	139	3.9	79.6	164.9

有害事象の記述： 脊椎圧迫骨折

2011 年 3 月 15 日、GSK2118436 開始から 12 日後、グレード 4 の脊椎圧迫骨折痛のため入院した。GSK2118436 は継続した。労作時に息切れも発現した。MRI から、胸椎の病的圧迫骨折を伴う胸椎及び腰椎への広汎なびまん性骨転移病変ならびに T9 高さの低下増大が示された。胸椎及び腰椎に軽度の硬膜外腫瘍伸展領域がみられたが、重大な硬膜外腫瘍伸展、脊髄圧迫又は重大な脊髄狭窄は確認されなかった。Day 13 に、椎体形成術を行った。治療薬は、オキシコドン、ドキュセートナトリウム/センナ、オンダンセトロン及びデキサメタゾン等であった。脊椎圧迫骨折痛は、Day 14 に回復したと報告された。

治験責任医師は、脊椎圧迫骨折痛 GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

有害事象の記述：発熱、発疹、急性腎不全
Day 111、GSK1120212 併用投与を開始した。2011 年 8 月 6 日、GSK2118436 開始から 156 日後、GSK1120212 開始から 46 日後に、グレード 2 の発熱（39.4° C）及びグレード 3 の全身性発疹のため入院した。血液培養は得られなかった。胸部Ｘ線検査から、心肺プロセスの徴候は認められなかった。同日、GSK2118436 は、不遵守のため 150 mg に減量され、Day 157 に発熱及び発疹のため、GSK2118436 及び GSK1120212 を中断した。Day 157、グレード 3 の低ナトリウム血症及びグレード 2 の急性腎機能不全を発現した。同日の関連する臨床検査結果は、WBC 4.4 Gi/L（NR 3.4-11.3 Gi/L）、総好中球 3.2 Gi/L（NR 1.6-7.8 Gi/L）、ナトリウム 124 mmol/L（NR 135-145 mmol/L）及びクレアチニン 114.9 mmol/L（NR 53.0-106.1mmol/L）等であった。GSK2118436 及び GSK1120212 は、低ナトリウム血症のため、さらに中断を延長した。静脈内輸液注入を行い、Day 160 に退院した。退院時診断は、依然として原因不明の発熱であった。Day 160、発熱発疹及び急性腎機能不全は回復したと報告された。GSK1120212 及び GSK2118436 は Day 161 に再開された。Day 164、グレード 2 の発熱が生じたが（体温は提供されず）、これは重篤と判断されなかった。Day 167、発熱のため GSK2118436 は 200 mg/日に減量された。GSK2118436 及び GSK1120212 の最終投与は Day 223 であった。発熱の有害事象は、Day 236 に回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び発疹が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、発熱及び発疹が GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。急性腎機能不全は GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えること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 GSK2118436 の初回投与を受けた。GSK1120212 併用投与は Day 111 に開始された。服薬状況は次の通り。

- GSK2118436 300 mg/日を Day 1～4、Day 6～9、Day 12～155 及び Day 161～166。
- GSK2118436 200 mg/日（発熱のため）を Day 167～223。
- GSK2118436 150 mg/日（不遵守のため）を Day 5、Day 10～11 及び Day 156。

・ Day 157～160（発熱、発疹及び低ナトリウム血症のため）は飲み忘れ/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 111～156 及び Day 161～223。
・ Day 157～160（発熱、発疹及び低ナトリウム血症のため）は飲み忘れ/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。後続の抗癌剤投与を Day 224 に開始した。Day 277、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 55 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、脊椎圧迫骨折とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師の意見同様、発熱及び発疹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、発熱及び発疹とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師の意見同様、急性腎不全とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0399、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与、GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0945877A、A0945877B
SAE - 基本語（グレード）：	腫瘍出血（グレード 4）、駆出率減少（グレード 3）
治験薬の中止に至った有害事象 - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 3）
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 3）

患者背景
左肺、肝、右鼠径部及び骨盤に転移した悪性黒色腫を有する 78 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、慢性閉塞性肺疾患、グレード1の 徐脈、高脂血症、高血圧、グレード1の断続的心室細動及びペースメーカー植込み（2008）等であった。被験者には喫煙歴があった（50箱強/年）。

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、レブアルブテロール、フルチカゾン/サルメテロール、チオトロピウム、テラゾシン、リシノプリル、ドキュセート、カルベジロール及びタムスロシン等であった。
腫瘍出血発現時の併用薬は、チオトロピウム、テラゾシン、リシノプリル、タムスロシン、メトプロロール、プロクロルペラジン、オキシコドン/アセトアミノフェン、エノキサパリン、ホルモテロール、ロラタジン及びダルテパリン等であった。
LVEF減少発現時の併用薬は、ソタロール、サルブタモール、テラゾシン、リシノプリル、チオトロピウム、メトプロロール、ホルモテロール、ドキュセート、ロラタジン及び外用ナイスタチン等であった。PRNは、パラセタモール及びパラセタモール/ヒドロコドン等であった。

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：ECGから、正常洞律動及び心室ペーシング、時にPVC（心室期外収縮）/融合収縮が示されたが、2010年12月のECGと比べて著明な変化は認められなかった。
Day 145：臨床検査結果は、Hgb 79 g/L（NR 113-168 g/L）及びHct 23.3%（NR 34.5-48.7%）等であった。
Day 146：Hgb 77 g/L（NR 113-168 g/L）、Hct 22.7%（NR 34.5-48.7%）。

心エコー	所見	LVEF（基準値下限：50%）
スクリーニング	異常、臨床的に意義がない：僧帽弁流入パターンから、弛緩機能障害が示される。拡張機能障害	55%
Day 28	異常、臨床的に意義がない：軽度三尖弁逆流	50%
Day 84	異常、臨床的に意義がない：中等度求心性左室肥大（LVH）、軽度三尖弁逆流	55%
Day 168	異常、臨床的に意義がある：軽度心房拡張、中等度求心性左室肥大中等度求心性左室肥大、左心室収縮性の全心室壁運動低下及び軽度右心室収縮機能低下	15%
Day 252	異常、臨床的に意義のある：前回検査から著明変化なし	20%
Day 259	異常、臨床的に意義のある：機能障害	20%
Day 280	異常、臨床的に意義のある：機能障害	25%

Day 308	異常、臨床的に意義のある：LVEF 重度障害	30%
Day 336	異常、臨床的に意義がない：LVEF 減少	30%
Day 364	異常、臨床的に意義がない：LVEF 減少	35%

有害事象の記述：腫瘍出血
Day 1～112 に、GSK2118436 単剤投与を受けた。GSK1120212 併用が Day 113 に開始された。2011 年 8 月 29 日、GSK2118436 開始から 144 日後、GSK1120212 開始から 32 日後、被験者は右鼠径部黒色腫塊からのグレード 4 の出血のため入院した。出血は、Day 141 から始まり、Day 144 に増悪したことが報告された。その部分を加圧した。Day 145、非重篤なグレード 3 の貧血［Hgb 79 g/L（NR 113-168 g/L）、Hct 23.3%（NR 34.5-48.7%）］が発現した。翌日、Hgb がさらに 77 g/L まで低下し、Hct は 22.7%であった。Day 144 及び Day 147 に、濃厚赤血球 4 単位の輸血を受けた。Day 145 は、いずれの治験薬も服用しなかった。Day 147、被験者の要請で、癌センターに転院した。Day 148 の再発右鼠径部黒色腫の根治的切除によって生じた右鼠径部欠損部に対して、Day 148 に縦軸型腹直筋皮（VRAM）カバーを行った。Day 148、切除のため、両治験薬とも再度中断した。鼠径部塊からの出血は、Day 155 に回復したと報告された。同日、被験者は、経口レボフロキサシン、ドキュセート及びヒドロコドン/パラセタモールを処方されて退院・帰宅した。GSK1120212 及び GSK2118436 は Day 155 に再開した。

治験責任医師は、右鼠径部黒色腫塊からの出血は、GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

有害事象の記述：駆出率減少
GSK1120212 併用投与を Day 113 に開始した。2011 年 9 月 22 日、GSK2118436 開始から 168 日後、GSK1120212 開始から 56 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の駆出率減少が検出された（スクリーニング時に LVEF が 55%であったのに対して 15%）。追加所見として、軽度心房拡張、中等度求心性左室肥大、左心室収縮性の全心室壁運動低下及び軽度右心室収縮機能低下等が認められた。治験責任医師は、Day 252 まで Day 168 の心エコー図に気付かなかった。同日、心エコー図から LVEF が 20%であることが示され、Day 168 の心エコー図からの著明な変化は認められなかった。Day 252 及び Day 253 は GSK2118436 を 150 mg/日に減量し、Day 254 に LVEF 減少のため両治験薬を中断した。被験者は、心臓専門医の診察を受けた。心臓専門医は「LVEF 減少」に驚かなかった。被験者にみられた唯一の症状は労作時息切れであったが、被験者は慢性閉塞性肺疾患にも罹患していることに注目された。GSK2118436 を Day 267 に再開し、Day 280 に再度中断した。GSK1120212 は再開しなかった。その後、両治験薬とも、LVEF 減少のため、永久的に中止した。Day 336、被験者に症状が現れていないことが報告された。同日、LVEF は 30%であった。LVEF 減少は、依然として継続していた。

治験責任医師は、LVEF 減少が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 8 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。GSK1120212 併用を Day 113 に開始した。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～21、Day 29～55、Day 57～83、Day 85～143、Day 146、Day 155～195、Day 197～251 及び Day 267～279。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 22（心房細動のため）、Day 56、Day 84、Day 144（腫瘍出血のため）、Day 147（腫瘍切除のため）、Day 196（不遵守のため）及び Day 252～253（LVEF 減少のため）。
・ Day 23～28（心房細動のため）、Day 145（腫瘍出血のため）、Day 148～154（腫瘍切除のため）ならびに Day 254～266 及び Day 280～308（LVEF 減少のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 113～253。
・ Day 145（腫瘍出血のため）、Day 148～154（腫瘍切除のため）及び Day 254～308（LVEF 減少のため）は中断。

LVEF 減少の投与中止基準に合致したため、治験薬の投与を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、腫瘍出血とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0423、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0943225A
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 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 3）， 扁平上皮癌（グレード 1）

患者背景
リンパ節及び肝に転移した悪性黒色腫を有する 63 歳白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、神経痛、断続的 便秘、断続的悪心及び不安等であった。

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、ガバペンチン、アルプラゾラム、メクロジン、メサドン、ヒドロコドン/パラセタモール（PRN）、ドキュセートナトリウム/センナ（PRN）、マルチビタミン剤、セレニウム、カルシウム、アモキシシリン（PRN）及びメラトニン等であった。扁平上皮癌初回発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えてジヒドロキシアルミニウム/炭酸ナトリウム、ヒドロクロロチアジド及びフェソテロジン、オキシブチニン（PRN）及び外用ゲンタマイシン（PRN）等であった。
2 度目の扁平上皮癌発現時の追加併用薬は、炭酸カルシウム及びファモチジン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 197：下肢薄片生検の病理検査から、脂漏性角化症及び扁平上皮癌が示された。
Day 365：右上腕薄片生検の病理検査から、扁平上皮癌が示された。

有害事象の記述：扁平上皮癌（初回発現）
2011 年 8 月 25 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 197 日後、左下肢に臨床的に意義のあるグレード 3 の扁平上皮癌が発見された。下肢に皮疹が認められた。薄片生検を行った。病理検査から、脂漏性角化症及び扁平上皮癌が示された。病変は完全に摘出された。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。左下肢の扁平上皮癌は、同日（Day 197）回復したと報告された。

治験責任医師は、左下肢の扁平上皮癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であり、GSK1120212 には関連しないと判断した。

有害事象の記述：扁平上皮癌（2 度目の発現）
2012 年 2 月 9 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 365 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の右上腕扁平上皮癌が発見された。同日、薄片生検を行った。病理検査から扁平上皮癌が示された。病変は完全に摘出された。GSK1120212 及び GSK2118436 を継続した。右上腕の扁平上皮癌は同日（Day 365）回復したと報告された。

治験責任医師は、右上腕の扁平上皮癌が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 2 月 10 日（Day 1）に、GSK2118436 及び GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1 以降。
・ ただし、Day 449 及び Day 477 は GSK2118436 150 mg/日（不遵守のため）。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1 以降。
・ ただし、Day 421 及び Day 449 飲み忘れ（不遵守のため）。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、扁平上皮癌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、扁平上皮癌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、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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0435、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0955007A
SAE - 基本語（グレード）：	筋肉痛（グレード 3）、脳幹出血（グレード 5）、脳出血（グレード 5）、呼吸不全（グレード 3）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	脳幹出血（グレード 5）、脳出血（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）：	脳出血（グレード 5）

患者背景
皮膚及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 55 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、乳癌（既往）、左下肢浮腫、高コレステロール血症（既往）、側弯症（既往）、基底細胞癌（既往）及び高血圧等であった。

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/ヒドロクロロチアジド、テルミサルタン、セレコキシブ、ブプロピオン、クロナゼパム及びエスシタロプラム等であった。PRN はヒドロキシジン等であった。
事象発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、デキサメタゾン及びパラセタモール（PRN）、外用フルオシノニド及びオキシコドン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 260：頭部 CT スキャンから、脳幹を含む大きな脳内出血が示された。胸部 CT スキャンから、推定軽度間質性肺水腫及び胸腰椎側弯症が示され、肺塞栓症の徴候はみられなかった。

	血小板（NR 142-424 Gi/L）	ヘモグロビン（NR 141-181 g/L）
スクリーニング	348	134
Day 224	331	130
Day 252	255	132
Day 261	15（NR 150-450 Gi/L）	108（NR 125-160 g/L）

有害事象の記述
2011 年 11 月 23 日（Day 260）、最後に記録された GSK1120212 及び GSK2118436 投与から 10 日後、グレード 3 の胸痛（筋）を発現し、重篤と判断された。Day 261、グレード 3 の胸痛（筋）及びグレード 3 の呼吸不全及のため入院し、その後脳幹出血（グレード 5）及び脳内出血（グレード 5）のため死亡した。GSK1120212 及び GSK2118436 は脳内出血のため中止した。最後に記録された治験薬投与日は Day 251 であった。しかし、治験実施医療機関によると、両治験薬とも入院当日まで継続されていたようである。同日（Day 261）、被験者はグレード 3 の背部痛、グレード 1 の悪心及びグレード 1 の嘔吐も発現した。関連する臨床検査結果は、血小板 15 Gi/L（NR 150-450 Gi/L）及びヘモグロビン 108 g/L（NR 125-160 g/L）等であった。頭部 CT スキャンから、脳幹を含む大きな脳内出血が示された。胸部 CT スキャンから、推定軽度間質性肺水腫及び胸腰椎側弯症が示され、肺塞栓症の徴候はみられなかった。治験責任医師によると、被験者には高血圧、呼吸停止及び潜在的心停止等、交絡因子があった。入院当日夜の神経学的検査から、臨床的脳死が示された。治療は、輸血、シクロベンザプリン、オンダンセトロン、プロクロルペラジン及び IV モルヒネ等であった。翌日の神経学的検査結果に変化は認められなかった。生命維持装置を外した。Day 262、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 12 日後、被験者は脳幹出血及び脳内出血のため死亡した。剖検実施の有無は分からない。死亡時点で、胸痛（筋）及び呼吸不全が進行中であった。

治験責任医師は、胸痛（筋）、脳幹出血、脳内出血及び呼吸不全が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 9 日（Day 1）に of GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～54、Day 57～66、Day 72～83、Day 87～115、Day 117、Day 119、Day 124～125、Day 128～136、Day 138～139、Day 141～173、Day 177～183、Day 185～189、Day 191～195、Day 197～205、Day 207～228、Day 230 及び Day 233～251。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 55～56（不遵守のため）、Day 67（発熱のため）、Day 68～70（不遵守のため）、Day 84（不遵守のため）、Day 116（不遵守のため）、Day 118（発熱のため）、Day 121（発熱のため）、Day 137（発熱のため）、Day 140（発熱のため）、Day 175～176（不遵守のため）、Day 190（理由は不明）、Day 229（不遵守のため）及び Day 231～232（不遵守のため）。
・ Day 71（不遵守のため）、Day 85～86（不遵守のため）、Day 120（発熱のため）、Day 122～123（発熱のため）、Day 126～127（発熱のため）、Day 174（不遵守のため）、Day 184（不遵守のため）、Day 206（不遵守のため）は飲み忘れ/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～55、Day 57～109、Day 112～115、Day 118～119、Day 121、Day 124～125、Day 128～136 及び Day 138～251。
・ Day 56（不遵守のため）、Day 110～111（不遵守のため）、Day 116（不遵守のため）、Day 117（発熱のため）、Day 120（発熱のため）、Day 122～123（発熱のため）、Day 126～127（発熱のため）及び Day 137（発熱のため）は飲み忘れ/中断。

脳内出血のため、治験薬を中止した。Day 262、記録された最後の GSK1120212 及び GSK2118436 投与から 12 日後、被験者は脳幹出血及び脳内出血のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、筋肉痛、脳幹出血、脳出血及び呼吸不全とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0437、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0979710A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、悪寒（グレード 1）、

	多汗症（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）

患者背景
頭頸部及び胸骨上部に転移した悪性黒色腫 を有する 29 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、甲状腺機能低下症、筋骨格硬直、グレード 1 の発熱（既往）、肝炎（既往）及び右側頚（皮膚）広範囲局所切除（既往）等であった。

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、ビタミン D、フルオキセチン及びレボチロキシン等であった。PRN はロラゼパム等であった。
発熱、悪寒及び多汗症発現時の併用薬は、ジフェンヒドラミン/パラセタモール及びイブプロフェン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	総好中球（NR 2-7.8 Gi/L）	WBC 数（NR 4.6-10.9 Gi/L）
スクリーニング	1.9	3.2
Day 278	2.4	3.9
Day 306	2.0	3.5
Day 334	3.6	5.2
Day 357	2.7	4.3
Day 385	1.6	3.1

有害事象の記述
2012 年 2 月 24 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 330 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の発熱（体温は報告されず）が生じた。同日、非重篤なグレード 1 の鼻閉も発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。Day 332、グレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発汗が発現し、どちらも臨床的に意義があった。Day 334、臨床検査値は、総好中球 3.6 Gi/L（NR 2-7.8 Gi/L）及び白血球数 5.2 Gi/L（NR 4.6-10.9 Gi/L）等であった。体温は 36.1° C であった。発熱及び副鼻腔うっ血治療のため、アモキシシリン/クラブラン酸を Day 334～340 に投与した。発熱、悪寒及び発汗は依然として回復していなかった。

治験責任医師は、発熱、悪寒及び発汗が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的でないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 4 月 1 日（Day 1）に GSK2118436 及び GSK1120212 の初回投与を受けた。
服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1 以降。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg/日を Day 1 以降。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱、悪寒及び多汗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。
　治験責任医師の意見同様、発熱、悪寒及び多汗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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0452、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0946350A
SAE‐基本語（グレード）：	腹水（グレード 3）

患者背景
右肺及び肝に転移した悪性黒色腫 を有する 27 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、過敏性腸症候群、食欲減退、筋骨格痛、頭痛、卵巣嚢胞（グレード 1）、喘息及び頭皮黒色腫の広範囲部分切除（既往）等であった。

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、ヒヨスチアミン、メロキシカム、ヒドロコドン、エチニルエストラジオール/ノルゲスチメート等であった。PRN はナプロキセン等であった。
事象発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、シクロベンザプリン、ドキュセート、メトクロプラミド、センナ、モルヒネ、セルトラリン、ゾルピデム、マクロゴール、オキシコドン、ビサコジル、シタロプラム、ラクツロース、アルデスロイキン、インターロイキン、テモゾロミド、ビンブラスチン及びオンダンセトロン等であった。PRN は、ロラタジン、

プロメタジン、オキシコドン、フリートエネマ、デキサメタゾン、オメプラゾール、オンダンセトロン、ジメチコン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 204：超音波及び骨盤 CT から、血液製剤の積層を伴う腹水が示された。出血原因は不明であった。臨床検査値は、CA125 増加（230 u/mL、NR 0-35 u/mL）等であった。

	ヘモグロビン（NR 140-180 g/L）
スクリーニング	116
Day 15	116
Day 196	114
Day 204	73 及び 67

有害事象の記述
Day 202、生物化学療法（ビンブラスチン、シスプラチン、ビンクリスチン及びテモゾロミド）を用いた全身治療を受けるため入院した。Day 203、腹部膨満が生じ、腹水が疑われた。2011 年 9 月 22 日、GSK2118436 開始から 204 日後、GSK1120212 開始から 203 日後、臨床的に意義のあるグレード 3 の腹水を発現した。超音波及び骨盤 CT から、血液製剤の積層を伴う腹水が示された。腹水の分析は行わず、正確な出血原因は不明であったが、卵巣嚢胞破裂によるものであった可能性がある。臨床検査値は、がん抗原 125 増加（230 u/mL、NR 0-35 u/mL）及びヘモグロビン低値（73 及び 67 g/L、NR 120-180 g/L）等であった。Day 204 に、全身生物化学療法の最終投与が行われ、同日、疾患進行のため GSK1120212 及び GSK2118436 投与も中止した。腹水は、Day 212 に回復したと報告された。

治験責任医師は、腹水が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。卵巣嚢胞破裂によって引き起こされた可能性もある。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 3 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～30、Day 32～142、Day 160～203。
・ GSK2118436 150 mg/日（すべて被験者の不遵守のため）を Day 1、Day 31 及び Day 159。
・ ただし、Day 143～158 は中断（放射線治療のため）。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg/日を Day 2～142 及び Day 160～204。
・ ただし、Day 143～159 は中断（放射線療法のため）。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 325、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 122 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、腹水とトラメチニブ及び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、腹水とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0456、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0978925A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）、悪寒（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）

患者背景

リンパ節及び両肺へ転移した悪性黒色腫を有する 37 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、両肺への反復楔状切除術（既往）、悪心、疲労、全身疼痛、皮膚乾燥（全身）、乾性咳嗽及び高血圧等であった。

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、ネビボロール等であった。PRN は、イブプロフェン及びヒドロコドン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	総好中球（NR 1.7-7.3 Gi/L）	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）
スクリーニング	4.58	6.9
Day 1	4.69	7.9
Day 15	1.55	4.4
Day 390	2.63	4.6
Day 420	1.95	3.7

有害事象の記述

2012 年 5 月 13 日、GSK2118436 開始から 417 日後、かつ GSK1120212 開始から 416 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 の悪寒及び臨床的に意義のあるグレード 2 の発熱（体温は提

供されず）が発現した。事象発現日に限り、GSK2118436 を中断した。同日、不遵守のため GSK1120212 投与を忘れた。発熱のための精密検査は行わなかった。悪寒及び発熱は、同日（Day 417）に、回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。治験責任医師は、発熱が GSK2118436 のみによって引き起こされたと考えることは合理的で、GSK1120212 には関連しないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 3 月 24 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～75、Day 77～84、Day 86、Day 88～99、Day 101～102、Day 105～116、Day 118、Day 127、Day 132～137、Day 139～145、Day 147～152、Day 154～155、Day 157～158、Day 160～163、Day 165、Day 167、Day 170～172、Day 174、Day 176～179、Day 181～188、Day 190～197、Day 199～202、Day 204、Day 207、Day 211、Day 214、Day 216～218、Day 220～223、Day 225～226、Day 229～235、Day 237～266、Day 269～270、Day 272～273、Day 275～276、Day 278、Day 280～282、Day 284～286、Day 288～293、Day 295～296、Day 298～300、Day 302、Day 304～365、Day 375～380、Day 382～387、Day 389、Day 391～397、Day 399～402、Day 404～405、Day 407～409、Day 411～416 及び Day 418 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日（特に断りのない限り、不遵守のため）を Day 1、Day 76、Day 85、Day 87、Day 100、Day 103～104、Day 117（有害事象）、Day 119（有害事象）、Day 121～124（有害事象）、Day 130～131（有害事象）、Day 138、Day 153、Day 156、Day 164、Day 168～169、Day 173、Day 175、Day 180、Day 189、Day 198、Day 206（有害事象）、Day 210（有害事象）、Day 212、Day 215、Day 219、Day 224、Day 227～228、Day 236、Day 267～268、Day 271、Day 274、Day 277、Day 279、Day 283、Day 294、Day 297、Day 301、Day 303、Day 381、Day 388、Day 390、Day 398、Day 403、Day 406 及び Day 410。
・ Day 120、Day 125～126、Day 128～129、Day 203、Day 205、Day 208～209 及び Day 417 は飲み忘れ/中断（発熱のため）。
・ Day 146、Day 159、Day 166 及び Day 287 は飲み忘れ/中断（不遵守のため）。
・ Day 366～374 も飲み忘れ（ガンマナイフ処置のため）。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 2～119、Day 121、Day 124、Day 127、Day 131～137、Day 139～145、Day 147～158、Day 160～165、Day 167～168、Day 170～174、Day 176～178、Day 181～183、Day 185～188、Day 191～192、Day 194～202、Day 204、Day 207、Day 211、Day 226～266、Day 268～270、Day 272～278、Day 280～286、Day 288～293、Day 295～296、Day 298～300、Day 302～303、Day 306～365、Day 375～380、Day 382～397、Day 399～405、Day 407～416 及び Day 418 以降。

・Day 120、Day 122～123、Day 125～126 及び Day 128～130 は飲み忘れ/中断（発熱のため）。
・ Day 138、Day 146、Day 159、Day 166、Day 169、Day 175、Day 179～180、Day 184、Day 189～190、Day 193、Day 203、Day 205～206、Day 208～210、Day 212～225、Day 267、Day 271、Day 279、Day 287、Day 294、Day 297、Day 301、Day 304～305、Day 381、Day 398、Day 406 及び Day 417 は服薬忘れ/中断（不遵守のため）。
・Day 366～374（ガンマナイフ処置のため）は飲み忘れ/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0461、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0966440A
SAE - 基本語（グレード）：	パーキンソン病（グレード 2）

患者背景
腹部及びリンパ節に転移した皮膚黒色腫 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病歴は、全身筋力低下、疲労、発作、頭痛、左大腿神経での塊切除（既往）、基底細胞癌（既往）、両側性難聴、うっ滞性皮膚炎（左脚）、眼乾燥、高血圧及び深部静脈血栓症（左外腸骨）等であった。

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、ネビボロール、マルチビタミン、インドオオバコ、ビタミン D、トラゾドン、デクスランソプラゾール（PRN）、ドキュセート、センナ、オキシコド

ン/パラセタモール（PRN）、オキシコドン、タペンタドール（PRN）及び人工涙液（PRN）等であった。
事象発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、ジアゼパム（PRN）、ミルタザピン及び過酸化ベンゾイル等であった。

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
2012 年 2 月 16 日、GSK2118436 開始から 303 日後、GSK1120212 開始から 302 日後、臨床的に意義のあるグレード 2 のパーキンソン病と診断された。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。被験者は、2～3 年前から細かい動作の協調能力が低下し、動作が緩慢になった。治験薬開始後、症状は増悪した。担当の神経科医はパーキンソン病と診断した。プラミペキソール投与を開始した。パーキンソン病は継続していると報告された。

治験責任医師は、パーキンソン病の症状増悪が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～28 及び Day 31 以降。
・及び GSK2118436 150 mg/日を Day 1 及び Day 29～30（不遵守のため）。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 2 以降。
・ ただし、Day 30（不遵守のため）は服薬を忘れた。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、パーキンソン病とトラメチニブ及び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、パーキンソン病とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0463、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）

安全性データベース管理番号：	A0937648A
SAE - 基本語（グレード）：	腎不全（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）：	腎不全（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	腎不全（グレード 3）

患者背景
両肺へ転移した異型表皮内メラノサイト増殖を有する 54 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、悪心、嘔吐、呼吸困難、慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸及び肥満等であった。

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、マルチビタミン剤、ニコチンパッチ、ビタミン B 複合体、ビタミン D、Co Q10、ニンニク、プロクロルペラジン、アスピリン及びトラマドール等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 85：尿培養から、腸球菌 10-50,000 CFU/mL の存在及び正常なサイトフローラ（10,000 CFU/mL 未満）の存在が示された。同日採血された血液の培養から、7 日後に発育は認められなかった。胸部X線検査から、心肺プロセスは示されなかった。ECG は「境界線」だと考えられた。

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	BUN（NR 2.9-7.1 mmol/L）	クレアチニン（NR 53.0-88.4 mmol/L）	ClCr（NR 107-139 mL/min）
スクリーニング	6.9	5.7	91.9	155.6
Day 1	6.5	6.1	87.5	164.1
Day 16	7.6	6.4	77.8	181.1
Day 30	6.2	5.7	88.4	159.4
Day 56	10.2	6.8	92.8	148.2
Day 71	6.7	6.1	84	165.3
Day 85	10.2	18.2	185.6	72.9
Day 86	9.5	17.5	160	84.4
Day 100	4.5	4.6	83.1	162.5
Day 112	5.8	5.4	91.1	134.5

有害事象の記述

GSK1120212 は、Day 56 に、霧視、ごく僅かな一過性視力喪失及び視神経浮腫のため中止し、投与は再開していなかった。2011 年 7 月 19 日、GSK2118436 開始から 85 日後、GSK1120212 開始から 84 日後、グレード 3 の腎機能不全のため入院した。発熱（102.8°）、悪寒、グレード 1 の頻脈、息切れ、悪心及び嘔吐も生じた。GSK1120212（Day 56 から中断されていた）及び GSK2118436 を Day 85 に、腎機能不全のため中止した。入院時の臨床検査から、BUN 18.2（NR 2.9-7.1 mmol/L）及びクレアチニン 185.6 mmol/L（NR 53.0-88.4 mmol/L）が示された。心臓及び肺の精密検査を行ったが、重大な所見は示されなかった。例えば、Day 85 の胸部Ｘ線検査から心肺プロセスが示されず、ECG は「境界線」と考えられた。予備的な尿培養結果に基づき、被験者は感染症に罹患していた可能性があるように思われた。尿培養からは、腸球菌 10-50,000 CFU/mL の存在及び正常なサイトフローラ（10,000 CFU/mL 未満）の存在が示された。同日採血された血液の培養から、7 日後に発育は認められなかった。水分補給を行い、シプロフロキサシン、セフェピム、フルチカゾン/サルメテロール、パントプラゾール及びエノキサパリンを投与した。クレアチニンは正常値に回復し、腎機能不全は Day 88 に回復したと報告された。同日、被験者は退院した。

治験責任医師は、腎機能不全が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 26 日（Day 1）に、GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～36 及び Day 43～55。
・ GSK2118436 200 mg/日（理由は不明）を Day 78～84。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（不遵守のため）、Day 37～38（発熱のため）及び Day 42（理由は不明）。
・ GSK2118436 100 mg/日を Day 77（理由は不明）。
・ Day 39～41（発熱のため）及び Day 56～76（霧視、ごく僅かな一過性視力喪失及び視神経浮腫のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 2～38 及び Day 43～55。
・ Day 39～42（発熱のため）及び Day 56～84（霧視、ごく僅かな一過性視力喪失及び視神経浮腫のため）は中断。

腎機能不全のため、治験薬を中止した。後続の抗癌剤投与を Day 198 に開始した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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、腎不全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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0464、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0978924A
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）

患者背景

リンパ節、右副腎結節及び皮下組織（腹膜インプラント、右臀部及び左脇腹）に転移した悪性黒色腫を有する 51 歳の白人／ヒスパニック系男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、頭痛（既往）等であった。

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、ナフチフィン、ベナドリル、ジラウジッド、トラマドール及びノルコ等であった。

悪寒及び発熱発現時の併用薬は、クロトリマゾール及びデスオキシメタゾン等であった。PRN は、パラセタモール及びジフェンヒドラミン等であった。ナフチフィンは事象発現前に、毎日の外用薬としての使用を中止し、事象発現時には、必要に応じた使用を行っていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	総好中球（NR 1.7-7.3 Gi/L）
スクリーニング	9.0	2.4
Day 15	8.4	2.0
Day 31	3.3	1.1
Day 38	9.2	3.2
Day 255	5.5	1.7
Day 282	5.6	2.0
Day 311	6.6	2.3
Day 338	5.8	1.9

Day 367	5.2	1.7

有害事象の記述
2012 年 4 月 25 日、GSK2118436 開始から 338 日後、GSK1120212 開始から 336 日後、臨床的に意義のあるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱（体温は提供されず）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続したが、MRI のため、Day 338 の夕方は服用を忘れた。臨床検査結果は、白血球数 5.8 Gi/L（NR 4-11Gi/L）及び総好中球数 1.9 Gi/L（NR 1.7-7.3 Gi/L）等であった。Day 339、不遵守のため、GSK1120212 及び GSK2118436 の朝の服用を忘れた。悪寒及び発熱（35.8° C）は、Day 339 に回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。治験責任医師は、発熱が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK1120212 には関連しないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 24 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 3 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～11、Day 13～28、Day 40、Day 42～57、Day 60～92、Day 95～110、Day 112～167、Day 169～226、Day 228～332、Day 334～337、Day 340～347 及び Day 349 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1、Day 12、Day 41、Day 227、Day 333（すべて被験者の不遵守のため）、Day 338（MRI 検査のため夕方の服用を忘れる）、Day 339（被験者の不遵守のため）及び Day 348（被験者の不遵守のため）。
・ Day 29～39（発熱のため）、Day 58～59、Day 93～94（被験者の不遵守のため）、Day 111（理由は特定されず）及び Day 168（被験者の不遵守のため）は飲み忘れ/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 3 以降。
・ ただし、Day 12（被験者の不遵守のため）、Day 29～39（発熱のため）、Day 58～59（理由は特定されず）、Day 93～94（被験者の不遵守のため）、Day 110～111（被験者の不遵守のため）、Day 168（被験者の不遵守のため）、Day 339（被験者の不遵守のため）及び Day 348（被験者の不遵守のため）は飲み忘れ/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、悪寒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、悪寒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、悪寒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、発熱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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0470、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1mg）
安全性データベース管理番号：	A0971922A、A0971922B、A0971922C
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、悪寒（グレード 2）、発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 1）、寝汗（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）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 1）

患者背景
胸壁/ 左乳房に転移した悪性黒色腫を有する 37 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインの関連病歴は報告されていなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、カルシウム、マルチビタミン剤、オメガ 3 脂肪酸、ビタミン D 及びシアノコバラミン（IM）等であった。
初回発熱発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、malus sylvestris（ヨーロッパ原産のワイルドクラブアップル）、スルフォラファン、コムギ、エスシタロプラム及び芽キャベツ抽出物等であった。プロポリスは、初回発熱発現時の頓服薬であった。
2 回の悪寒、寝汗並びに 2 及び 3 回目の発熱発現時には、それまでの投与薬剤に加えて、パラセタモールが頓服投与されていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	総好中球（NR 1.7-7.3 Gi/L）
スクリーニング	8.0	4.3
Day 15	5.3	2.4
Day 27	7.6	3.3
Day 56	6.7	3.6
Day 224	5.1	2.8
Day 251	5.7	2.5
Day 278	6.2	3.1

Day 307	5.8	3.2
Day 334	6.1	3.4

有害事象の記述：発熱
2012 年 3 月 12 日、GSK2118436 開始から 270 日後、GSK1120212 開始から 269 日後、臨床的に意義があるなグレード 1 の発熱（体温は報告されず）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。発熱に関する精密検査は行わなかった。悪寒も生じた。Day 277 に発熱は回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒、発熱
2012 年 4 月 21 日、GSK2118436 開始から 310 日後、GSK1120212 開始から 309 日後、GSK2118436 の夕方の服用から数時間後に臨床的に意義があるなグレード 2 の悪寒を発現した。2 日続けて発現した悪寒と同時に、体温が 100º F に達した。Day 312、臨床的に意義があるなグレード 2 の発熱が生じた。同日、GSK2118436 の夕方の服用を行った後、悪寒及び発熱（103.8ºF）が再度発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。翌日の夕方、イブプロフェン 600 mg 及び GSK2118436 を服用したところ、その夜は、悪寒又は発熱が生じなかった。日中も悪寒又は発熱がみられなかったことが報告された。発熱及び悪寒に関する精密検査は行わなかった。同日（Day 312）、発熱は回復したと報告された。悪寒は持続していた。

治験責任医師は、悪寒が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。発熱は、GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK1120212 によるものではないと判断した。

有害事象の記述：悪寒、寝汗、発熱
2012 年 5 月 22 日、GSK2118436 開始から 341 日後、GSK1120212 開始から 340 日後、臨床的に意義があるなグレード 1 の悪寒、グレード 1 の寝汗及びグレード 1 の発熱が発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。体温は 101ºF に達した。パラセタモールを投与した。発熱、悪寒及び寝汗についての精密検査は行わなかった。悪寒、寝汗及び発熱は Day 348 に回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒、寝汗及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 17 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。

・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～49、Day 51～56、Day 58～111、Day 113～126、Day 128～174、Day 176～184、Day 186～222、Day 226～278、Day 280～333、Day 335～336 及び Day 338 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1、Day 50、Day 57、Day 112、Day 127、Day 185、Day 223～225、Day 279（すべて被験者の不遵守のため）、Day 334（晩期 PK 検査のため）及び Day 337（被験者の不遵守のため）。
・ Day 175（被験者の不遵守のため）は服薬せず/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK 1120212 1 mg を Day 2 以降。ただし、以下を除く。
・ Day 57、Day 112、Day 127、Day 175、Day 223、Day 225 及び Day 279（被験者の不遵守のため）は服用せず/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び寝汗とトラメチニブ及び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、悪寒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、悪寒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、悪寒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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0471、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0949590A、A0949590B、A0949590C
SAE - 基本語（グレード）：	肺炎（グレード 3）、肺炎（グレード 3）、肺炎（グレード 3）
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
脾臓及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 50 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、悪寒（既往）、疲労、浮動性めまい、グレード 1 の呼吸困難、腰痛、悪心、不安及びうつ病等であった。ベースラインの血圧は 113/71 mmHg であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、アルプラゾラム、デュロキセチン、ラモトリギン、クエチアピン、外用（TP）グルコン酸クロルヘキシジン及び TP ムピロシン等であった。頓服薬はモルヒネ等であった。
駆出率減少発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えてオンダンセトロン等であった。加えて、頓服薬として、イブプロフェン及びパラセタモール等が用いられた。
初回肺炎発現時の併用薬は、駆出率減少発現時の併用薬に加えて、カルベジロール、TP ケトコナゾール及びアモキシシリン/クラブラン酸等であった。TP グルコン酸クロルヘキシジン、TP ムピロシン及びオンダンセトロンは、初回肺炎発現前に中止されていた。
2 度目の肺炎発現時の併用薬は、初回肺炎発現時の併用薬に加えて、レボチロキシン及びモルヒネ等であった。加えて、頓服薬として、マクロゴール等も用いられた。
3 度目の肺炎発現時の併用薬は、2 度目の肺炎発現時の併用薬に加えて、ヒドロコルチゾン、ヒドロコドン/パラセタモール、ミノサイクリン、モキシフロキサシン、クロトリマゾール、バンコマイシン、スクラルファート及びフルコナゾール等であった。カルベジロールは、3 度目の肺炎発現前に中止していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 1～84：治験責任医師は、ECG は正常であると判断した。
Day 122：同日行われた頭部 CT で、注目すべき所見は認められなかった。急性出血、浮腫又は急性梗塞の徴候はみられなかった。占拠性塊又は圧迫所見は認められなかった。
Day 125：胸部 X 線検査で、左肺底に肺炎の徴候が示された。
Day 127：Day 127 の胸部 X 線検査から、左肺底肺炎の著しい改善が示されたが、一部肺炎の残存が認められた。両肺底にごく僅かな無気肺が存在し、右肺に小規模な胸水が認められた。肺血管系は正常範囲内で、心影像は前回の X 線所見とほぼ同じであった。
Day 253：ECG は異常であったが、治験責任医師は臨床的に意義がないと判断した。胸部 X 線検査を行った（結果は非提示）。
Day 254：胸部 CT を行った（結果は非提示）。
Day 259：脳 MRI を行った（結果は非提示）。
Day 262：胸椎及び腰椎の MRI を行った（結果は非提示）。
Day 302：胸部 X 線検査から肺炎が示された。
Day 303：CT スキャンから肺炎が示された。

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	総好中球（NR 1.7－7.3 Gi/L）
スクリーニング	10.1	5.24
Day 14	5.6	2.73

Day 28	7	2.81
Day 119	5.5	1.96
Day 126	4.3	1.7
Day 135	6.2	3.06
Day 148	5.2	1.88
Day 168	6.6	3.73
Day 204	6.4	2.94
Day 213	4.9	1.92
Day 224	5.8	3.32
Day 253	6.7	5.65
Day 280	7.1	2.88
Day 301	11.6（NR は非提示）	84.2（NR は非提示）
Day 302	4.9（NR は非提示）	59.3（NR は非提示）
Day 303	5.1（NR は非提示）	54.6（NR は非提示）
Day 318	6.5	2.32
Day338	3.9	1.68

心エコー	所見	LVEF（正常値範囲下限：50%）
スクリーニング	正常	55%
Day 28	異常、臨床的に意義がある	45%
Day 35	異常、臨床的に意義がある	45%
Day 55	正常	60%
Day 84	正常	60%
Day 135	正常	60%
Day 168	正常	55%
Day 204	正常	60%
Day 224	正常	55%
Day 254	正常	60%

有害事象の記述：駆出率減少

2011 年 7 月 12 日、GSK2118436 開始から 28 日後、GSK1120212 開始から 27 日後に、グレード 2 の駆出率減少（LVEF 45%、正常値範囲下限 50%）を発現した。GSK1120212 を駆出率減少のため中断し、GSK2118436 は継続した。起坐呼吸のため、Day 28 からフロセミドを投与し、グレード 1 の高血圧のため、Day 35 からカルベジロールを投与した。Day 35 の心エコー図からも、LVEF 45%（正常値範囲下限 50%）が示された。Day 55、心エコー図は正常であった（LVEF 60%、正常値範囲下限 50%）。駆出率減少は、Day 56 に回復したと報告された。GSK1120212 を Day 226 に再開した。駆出率減少のため、GSK1120212 の用量を 1.5 mg/日に減量する予定であったが、被験者は不遵守により、1 mg/日を服用した。

治験責任医師は、駆出率減少は GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：肺炎
Day 16 に、グレード 2 の呼吸困難を発現した。Day 28 に、駆出率減少のため GSK1120212 を中断した。Day 79～167 に、グレード 1 の呼吸性胸部うっ血が発現し、Day 79～114 にグレード 1 の咳嗽が出現した。骨盤領域の疼痛及び下痢のため、Day 114 に GSK2118436 を中断した。Day 118 に、グレード 1 の排尿困難、Day 119 に、ER（救急外来）受診を要するグレード 1 の低血圧及びグレード 1 の脱水、Day 120 にグレード 1 の健忘並びに Day 121 にグレード 1 の黒くらみが生じた。2011 年 10 月 14 日、GSK2118436 開始から 122 日後、GSK1120212 開始から 121 日後、グレード 3 の肺炎のため入院した。同日、肺炎のため、GSK1120212 及び GSK2118436 中断を延長した。同日行われた頭部 CT から注目すべき所見は示されなかった。急性出血、浮腫又は 急性梗塞の徴候はみられなかった。占拠性塊又は圧迫所見は認められなかった。Day 125 の胸部 X 線検査で、左肺底に肺炎の徴候が示された。Day 126 に行われた臨床検査における関連のある結果は、WBC 4.3 Gi/L（4-11 Gi/L）及び総好中球 1.7 Gi/L（NR 1.7-7.3 Gi/L）等であった。モキシフロキサシン等が投与された。Day 127 の胸部 X 線検査から、左肺底肺炎の著しい改善が示されたが、一部肺炎の残存が認められた。両肺底にごく僅かな無気肺が存在し、右肺に小規模な胸水が認められた。肺血管系は正常範囲内で、心影像は前回の X 線所見とほぼ同じであった。肺炎は、同日回復したと報告された。GSK2118436 を 150 mg/日（不遵守のため）で Day 148 に再開し、Day 149 に 300 mg/日とした。GSK1120212 は、駆出率減少のため、Day 226 まで中断を継続した。

治験責任医師は、肺炎が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：肺炎
2012 年 2 月 22 日、GSK2118436 開始から 253 日後、GSK1120212 開始から 252 日後に、グレード 3 の肺炎のため入院した。同日、疾患進行のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中止した。バイタルサインは、血圧 104/63 mmHg、心拍数 120 bpm 及び体温 39.5°C 等であった。Day 253 の ECG は異常であったが、治験責任医師は臨床的に意義がないと判断した。関連する臨床検査結果は、WBC 6.7 Gi/L（NR 4-11 Gi/L）及び総好中球 5.65（NR 1.7-7.3 Gi/L）等であった。嗜眠も認められた。診断的検査として、Day 253 に胸部 X 線検査、Day 254 に胸部 CT、Day 259 に脳 MRI 並びに Day 262 に腰椎・胸椎の MRI 等が行われた（これらの検査結果は非提示）。ヒドロコルチゾン、IV 塩化カリウム、IV 塩化ナトリウム、IV バンコマイシン、IV セフェピム、IV シプロフロキサシン、ヒドロコドン/パラセタモール、TP テストステロン、IV テトラコサクチド、IV マグネシウム、オンダンセトロン、吸入レボサルブタモール、ヒドロモルフォン、ミノサイクリン、モキシフロキサシン及びクロトリマゾール等が投与された。肺炎は、Day 263 に回復したと報告された。

治験責任医師は、肺炎が GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK2118436 には関連しないと判断した。

有害事象の記述：肺炎
2012 年 4 月 9 日、GSK2118436 開始から 300 日後、GSK1120212 開始から 299 日後、GSK2118416 及び GSK1120212 の最終投与から 49 日後、グレード 3 の肺炎のため入院した。関連する臨床検査結果は、Day 301 に WBC 11.6（NR は入手不可）及び総好中球 84.2（NR は入手不可）、Day 302 に WBC 4.9（NR は入手不可）及び総好中球 59.3（NR は入手不可）等であった。Day 302 の胸部 X 線検査及び Day 303 の CT スキャンから肺炎が示された。Day 303 の関連する臨床検査結果は、WBC 5.1（NR は入手不可）及び総好中球 54.6（NR は入手不可）等であった。肺炎は、Day 306 に回復したと報告された。

治験責任医師は、肺炎が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 15 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～27、Day 29～113、Day 149～204 及び Day 213～252。
・ GSK2118436 150 mg/日（不遵守のため）を Day 1、Day 28、Day 115 及び Day 148。
・ Day 114（不遵守のため）、Day 116～147（骨盤領域の疼痛、下痢及び肺炎のため）及び Day 205～212（骨盤領域の疼痛のため）は服用せず/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 2～27。
・ GSK1120212 1 mg（不遵守のため）を Day 226～252。
・ Day 28～225 は服用せず/中断（LVEF 減少及び肺炎のため）。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、肺炎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、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、肺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。
　治験責任医師の意見同様、駆出率減少とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0519、パートC（GSK2118436 150 mgを1日2回及びGSK1120212 1mg）
安全性データベース管理番号：	A0929563A、A0929563B、A0929563C
SAE - 基本語（グレード）：	精神状態変化（グレード2）、インフルエンザ様疾患（グレード1）、高ビリルビン血症（グレード3）、貧血（グレード3）、インフルエンザ様疾患（グレード1）、インフルエンザ様疾患 （グレード2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患（グレード1）、インフルエンザ様疾患（グレード1）、インフルエンザ様疾患（グレード2）

患者背景
肝、脾、胆嚢、リンパ節及び頭頸部に転移した結節型黒色腫を有する85歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、痛風、高脂血症、グレード2のアルカリホスファターゼ値上昇、GGT増加、グレード3の低ナトリウム血症及び高血圧（既往）等であった。

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（精神状態変化及びインフルエンザ様症状）初回発現時の併用薬は、アロプリノール等であった。
高ビリルビン血症発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、アセトアミノフェン等であった。
後続事象（貧血及び2度のインフルエンザ様症状）発現時の併用薬は、上記薬物に加えて、ドキュセートナトリウム及び硫酸第一鉄等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 16：胸部X線検査及び血液及び尿培養の結果は陰性であった。
Day 19：尿検査から尿路感染が示された。
Day 29：右上腹部（RUQ）超音波から、閉塞の徴候は示されなかった。
Day 62：尿及び血液培養の結果は陰性、胸部X線検査から感染症の徴候は示されなかった。

	WBC数（NR 3.8-9.2 Gi/L）	総好中球（Gi/L、NRは指定されず）	ヘモグロビン（NR 132-167 g/L）	ヘマトクリット（NR 0.384-0.482）
スクリーニング	8	6.48	131	0.385
Day 1	7.8	6.55	131	0.383
Day 8	5.8	4.47	135	0.4

Day 15	4.3	3.48	123	0.362
Day 36	7.1	6.04	101	0.293
Day 43	8.4	6.80	106	0.306
Day 57	5.4	4.21	104	0.307
Day 62	--	--	87（NR 136-172 g/L）	--
Day 85	6	4.5	118	0.346
Day 120	4.3	3.74	111	0.333

	ナトリウム（NR 136-142 mmol/L）	血小板（NR 155-410 Gi/L）
スクリーニング	129	145
Day 1	132	142
Day 15	130	116
Day 16	123	67（NR は指定されず）
Day 17	123（NR 135-148 mmol/L）	67
Day 22	129	85（NR 150-450 Gi/L）
Day 36	133	231
Day 43	136	303
Day 57	136	156
Day 62	125	--
Day 85	137	166
Day 93	126（NR 135-148 mmol/L）	--

	ALT（NR 10-50 IU/L）	AST（NR 9- 30 IU/L）	ALP（NR 20- 99 IU/L）	総ビリルビン（NR 3.42- 20.52 mmol/L）
スクリーニング	78（1.56xULN）	56（1.87xULN）	225（2.27xULN）	11.97
Day 1	142（2.84xULN）	83（2.77xULN）	423（4.27xULN）	13.68
Day 15	22	37（1.23xULN）	262（2.65xULN）	10.26
Day 29	82（NR 7-52 IU/L）（1.58xULN）	48（1.6xULN）	1035（NR 36-118 IU/L）（8.77xULN）	63.27（3.08xULN）
Day 30	88（NR 7-52 IU/L）（1.69xULN）	58（1.93xULN）	1186（NR 36-118 IU/L）（10.1xULN）	54.72（2.67xULN）
Day 31	103（NR 7-52 IU/L）（1.98xULN）	80（2.67xULN）	1157（NR 36-118 IU/L）（9.81xULN）	42.75（2.08xULN）
Day 36	77（1.54xULN）	58（1.93xULN）	947（9.57xULN）	29.07

				（1.42xULN）
Day 57	13	22	350（3.54xULN）	11.97
Day 85	19	23	314（3.17xULN）	10.26
Day 120	18	22	262（2.65xULN）	8.55

有害事象の記述：精神状態変化及びインフルエンザ様疾患
2011 年 5 月 26 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 16 日後、グレード 2 の精神状態変化及びグレード 1 のインフルエンザ様症状のため入院した。ナトリウムが 123 mmol/L、血小板数が 67 Gi/L であった。発熱もあった（体温は非提示）。胸部 X 線検査及び血液及び尿培養の結果は陰性であった。アセトアミノフェン等が投与された。精神状態変化及びインフルエンザ様症状のため、GSK2118436 を Day 16 に 150 mg まで減量して Day 17 に中断し、GSK1120212 を Day 17 に中断した。Day 18 に退院した。発熱は続き、Day 19 に再入院した。尿検査から尿路感染が示された。シプロフロキサシン等が投与された。睡眠をとり、輸液及び抗生物質を投与したところ、錯乱の症状は回復たように思われた。ナトリウムは依然としてベースライン濃度付近の 129～131 mmol/L であった。発熱は、102 ° F のグレード 1 の発熱から 100 ° F に下がった。被験者は退院し、リハビリテーション施設に戻った。精神状態変化及びインフルエンザ様症状は Day 22 に回復したと報告された。GSK2118436 は Day 24 に再開し、GSK1120212 は Day 25 に再開した。

治験責任医師は、インフルエンザ様症状が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、精神状態変化が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：高ビリルビン血症
2011 年 6 月 8 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 29 日後、グレード 3 の高ビリルビン血症のため入院した。黄疸及び錯乱が著しかった。脱力感及び食欲不振が報告された。関連する臨床検査値は、ビリルビン値 63.27 mmol/L（3.08xULN、NR 3.42-20.52 mmol/L）、ALT 値 82 IU/L（1.58xULN、NR 7-52 IU/L）、AST 値 48 IU/L（1.6xULN、NR 9-30 IU/L）及びアルカリホスファターゼ値 1035 IU/L（8.77xULN、NR 36-118 IU/L）等であった。RUQ 超音波から、閉塞の徴候は示されなかった。
Day 30、高ビリルビン血症及びアルカリホスファターゼ値上昇のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。入院中、ビリルビン値が下がりはじめた（Day 30 のビリルビン値が 54.72 mmol/L で、Day 31 が 42.75 mmol/L 、NR 3.42-20.52 mmol/L）。肝機能検査は安定していた。Day 31、被験者は退院した。グレード 3 の高ビリルビン血症は Day 36 に回復したと報告された。GSK211843 は Day 36 に再開され、GSK1120212 は Day 37 に再開された。

治験責任医師は、高ビリルビン血症が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：貧血及びインフルエンザ様疾患
Day 36、ヘモグロビン値 101 g/L で、硫酸第一鉄投与を開始した。2011 年 7 月 11 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 62 日後、グレード 3 の貧血（ヘモグロビン 87 g/L、NR 136-172 g/L）及びグレード 1 のインフルエンザ様症状のため入院した。体温は 38.2° C であった。関連する臨床検査値は、ナトリウム 125 mmol/L 等であった。尿及び血液培養結果は陰性であった。胸部 X 線検査から感染の徴候は示されなかった。この日、肝機能検査は行われなかった。輸液及び濃厚赤血球 2 単位を投与した。抗生物質は投与しなかった。貧血及びインフルエンザ様症状のため、GSK2118436 を Day 62 に 150 mg まで減量し、Day 63 には中断し、GSK1120212 を Day 63 に中断した。Day 65、血行動態は安定しており、被験者は退院した。貧血及びインフルエンザ様症状は Day 65 に回復したと報告された。
GSK2118436 は Day 65 に 150 mg、Day 66 に 300 mg の用量で再開され、GSK1120212 は Day 66 に再開された。

治験責任医師は、インフルエンザ様症状が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、貧血が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：インフルエンザ様疾患
2011 年 8 月 11 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 93 日後、グレード 2 のインフルエンザ様症状のため入院した。103° F の発熱があった。他のバイタルサインは安定していた。関連する臨床検査値は、ナトリウム 126 mmol/L（NR 135-148 mmol/L）等であった。インフルエンザ様症状のため、GSK2118436 は Day 93 に 150 mg まで減量し、Day 94 には中断し、GSK1120212 は Day 94 に中断した。抗生物質は投与しなかった。インフルエンザ様症状は Day 97 に回復したと報告された。GSK1120212 を Day 99 に再開し、GSK2118436 は Day 99 に 150 mg、Day 100 に 300 mg で再開した。

治験責任医師はインフルエンザ様症状が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 11 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～15、Day 24～29、Day 36～56、Day 58～61、Day 66～92、Day 100～107 及び Day 110～119。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（ALT 値上昇及び AST 値上昇のため）、Day 16（インフルエンザ様症状のため）、Day 57（臨床的処置のため）、Day 62（インフルエンザ様症状のため）、Day 65（貧血及びインフルエンザ様症状のため）、Day 93（インフルエンザ様症状のため）、Day 99（インフルエンザ様症状のため）及び Day 108（不遵守のため）。

・ Day 17～23（インフルエンザ様症状及び精神状態変化のため）、Day 30～35（高ビリルビン血症及びアルカリホスファターゼ値上昇のため）、Day 63～64（貧血及びインフルエンザ様症状のため）、Day 94～98（インフルエンザ様症状のため）及び Day 109（不遵守のため）は服用せず/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1～16、Day 25～29、Day 37～62、Day 66～93、Day 99～108 及び Day 110～119。
・ Day 17～24（インフルエンザ様症状及び精神状態変化のため）、Day 30～36（高ビリルビン血症及びアルカリホスファターゼ値上昇）、Day 63～65（貧血及びインフルエンザ様症状のため）、Day 94～98（インフルエンザ様症状のため）及び Day 109（不遵守のため）は服用せず/中断。

疾患進行のため、治験薬投与を中止し、被験者の試験参加同意撤回により、Day 120 で治験を中止した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、インフルエンザ様疾患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、インフルエンザ様疾患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、インフルエンザ様疾患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、精神状態変化とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師は、高ビリルビン血症とトラメチニブ及び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、高ビリルビン血症とトラメチニブ及び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、貧血とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0522、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1mg）
安全性データベース管理番号：	A0962096A
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）

患者背景
肝、リンパ節、腹部/腹壁、腹膜/網、皮下組織、後腹膜、筋肉内結節及び右肺に転移した悪性黒色腫を有する 47 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高コレステロール血症等であった。

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、エルゴカルシフェロール等であった。
事象発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、オキシコドン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 3.8-9.2 Gi/L）	総好中球（Gi/L、NR は非提示）
スクリーニング	6	3.54
Day 1	5.5	3.41
Day 197	5.6	3.02
Day 217	3.6	1.44
Day 227	4.1	2.05
Day 255	5.1	2.75

有害事象の記述
Day 25～26 に、グレード 2 の発熱（体温は非提示）が生じ、Day 68～70 にグレード 1 の発熱（体温は非提示）が生じた。これらは重篤と判断されなかった。2012 年 1 月 14 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 214 日後に、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱（100°F～102°F）が生じた。同日、非重篤なグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の悪心も発現した。発熱のため、Day 215 に GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。発熱、悪寒及び悪心は Day 216 に回復したと報告された。被験者は、解熱するまで、発熱を治験責任医師に報告しなかった。
治験責任医師は Day 217 に理学的検査を行い、体温は 36.1°C であった。同日の関連臨床検査値は、WBC 3.6 Gi/L（NR 3.8-9.2 Gi/L）及びグレード 2 の総好中球 1.44 Gi/L（NR は入手不可）等であった。パラセタモール等が投与された。GSK1120212 及び GSK2118436 は Day 218 に再開された。発熱のため、GSK2118436 の用量は、200 mg/日に減量された。

治験責任医師は、臨床的に意義がある発熱が GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。

・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～23、Day 27～69、Day 71～83、Day 85～178 及び 180～214。
・ GSK2118436 200 mg/日（発熱のため減量）を Day 218～343。
・ GSK2118436 150 mg/日 を Day 24（発熱のため）、Day 70（発熱のため）、Day 84（不遵守のため）及び Day 179（不遵守のため）。
・ GSK2118436 100 mg/日を Day 344（疾患進行による放射線照射のため、被験者は朝にのみ服用）。
・ Day 25～26（発汗のため）、Day 215～217（悪寒及び発熱のため）及び Day 345～352（疾患進行による放射線照射のため）は服用せず/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1～24、Day 27～214 及び Day 218～344。
・ Day 25～26（発汗のため）、Day 215～217（悪寒及び発熱のため）及び Day 345～352（疾患進行による放射線照射のため）は服用せず/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。データカットオフ後に、治験薬が再開された。

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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0554、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与; GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg の 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0977043A、A0977043B
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）、基底細胞癌（グレード 1）、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）[a]

[a] グレード 1 の扁平上皮癌及びグレード 3 の扁平上皮癌という非重篤な有害事象が、それぞれ Day 57 及び Day 309 の投与開始日に発現しており、これらはデータカットオフ後に削除された。

患者背景
筋肉に転移した悪性黒色腫を有する 71 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、全身関節炎、心膜炎（既往）、肝炎（既往）、高コレステロール血症及び高血圧等であった。

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、アセチルサリチル酸、ウコン、エソメプラゾール、カルシウム/ビタミン D、マルチビタミン剤、ビタミン B6、トコフェロール、シアノコバラミン、葉酸、魚油、リシノプリル、ニコチン酸、シンバスタチン、ユビデカレノン、アルフゾシン及びジクロフェナク等であった。
扁平上皮癌の初回、2 回目及び 3 回目発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、TP リドカイン、ジフェンヒドラミンクリーム（PRN）及びデュタステライド/タムスロシン等であった。アルフゾシンは、初回の扁平上皮癌発現前に中止した。
基底細胞癌及び 4 回目の扁平上皮癌発現時の併用薬は、それ以外の扁平上皮癌発現時の併用薬に加えて、TP デソニド、ソリフェナシン及び TP トリアムシノロン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 57：左前腕皮膚の薄片生検から扁平上皮癌、ケラトアカントーマ型が示された。
Day 113：摘出標本の最終病理報告書から、左大腿部病変の扁平上皮癌陽性が示された。左前腕に、残留黒色腫又は扁平上皮癌は認められなかった。上背中央部病変は炎症を起こした尋常性疣贅であった。
Day 309：斑点（macular patch）に行われた薄片生検の病理報告書から、斑点は非浸潤性皮膚有棘細胞癌であることが示された。頭皮の薄片生検の病理報告書からは、結節性基底細胞癌が示された。

有害事象の記述：扁平上皮癌
2011 年 5 月 19 日、GSK2118436 開始から 30 日後、臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現した。GSK2118436 を継続した。左前腕に、鱗状の肌色の丘疹が認められた。
Day 57 の左前腕皮膚の薄片生検から 1.1×0.8×0.3 cm の中心の堅い痂皮病変が示され、扁平上皮癌、ケラトアカントーマ型と特定された。同日、扁平上皮癌は回復したと報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：扁平上皮癌
2011 年 7 月 13 日、GSK2118436 開始から 85 日後、臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌を発現した。GSK2118436 を継続した。左前腕、左大腿及び上背部中央に皮膚病変を認めた。外科の診察を受け、Day 113 に局所麻酔科に摘出術を行った。最終病理報告書から、左大腿病変が扁平上皮癌陽性であることが示された。左前腕に、残留黒色腫又は扁平上皮癌

は認められなかった。上背中央部病変は炎症を起こした尋常性疣贅であった。皮膚有棘細胞癌は Day 113 に回復したと報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌及び基底細胞癌
Day 169 に、GSK1120212 併用投与を開始した。2012 年 2 月 22 日（Day 309）、GSK1120212 追加から 141 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の結節型基底細胞癌及びグレード 3 の非浸潤性皮膚有棘細胞癌が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 を継続した。外側頭頂部頭皮に、約 1 cm の斑点を認めた。ダーモスコピーから、非浸潤性皮膚有棘細胞癌又は日光性角化症のいずれかで構成される肥厚した鱗屑が示された。同日行われた 0.7×0.7×0.1 cm の薄片生検の病理報告書から、斑は非浸潤性皮膚有棘細胞癌であることが示された。更に、前頭皮に、若干半透明の丘疹が認められた。同日行われた 0.7×0.5×0.1 cm の不規則な形をした薄片生検の病理報告書から、結節型基底細胞癌が示された。他に治療は必要なく、結節型基底細胞癌及び非浸潤性皮膚有棘細胞癌は Day 309 に回復したと報告された。

治験責任医師は、非浸潤性皮膚有棘細胞癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、結節型基底細胞癌が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。結節型基底細胞癌は、二次性悪性腫瘍で、黒色腫患者ではよくみられることである。

被験者の状態
被験者は 2011 年 4 月 20 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 169 に、GSK1120212 併用投与が開始された。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～28、Day 30、Day 32～55、Day 58～84、Day 86～167、Day 169～193、Day 195～244、Day 246～255、Day 257～264、Day 269～303、Day 305～325、Day 327～399 及び Day 401 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（午後に開始したため）、Day 29（不遵守のため）、Day 31（不遵守のため）、Day 57（不遵守のため）、Day 85（不遵守のため）、Day 168（MRI スキャンのため）、Day 194（不遵守のため）、Day 245（不遵守のため）、Day 256（不遵守のため）、Day 268（手術のため）、Day 304（不遵守のため）、Day 326（不遵守のため）及び Day 400（手術のため）。
・ ただし、Day 56（不遵守のため）及び Day 265～267（手術のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 169～193、Day 195～264、Day 269～399 及び Day 401 以降。
・ ただし、Day 194（不遵守のため）、Day 265～268（手術のため）及び Day 400（手術のため）は服薬ミス/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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、基底細胞癌とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0555、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0930273A、A0930273B
SAE - 基本語（グレード）：	薬物過敏症（対シプロフロキサシン、グレード 3），大腸炎（グレード 3）、敗血症（グレード 5）[a]
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	敗血症（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）：	大腸炎（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	薬物過敏症（対シプロフロキサシン、グレード 3）

[a] 敗血症は、致死的転帰と共に報告されるが、主要な死因は試験対象疾患と報告されている。

患者背景
皮下組織、皮膚及び頭頸部に転移した悪性青色母斑を有する 71 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、リウマチ様関節炎、高血圧、うつ病、高脂血症、憩室症、耳鳴、下肢腫脹、呼吸困難、頻尿、失禁、全身の筋肉痛、疲労、2 型糖尿病及び結腸ポリープ（既往）等であった。

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、葉酸、プレドニゾン、メロキシカム、ベンラファキシン、リシノプリル、トラマドール、ミネラル強化マルチビタミン剤、酢酸カリウム、ビタミン C、イブプロフェン及びヒドロキシジン等であった。

シプロフロキサシンに対するアレルギー反応発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、シプロフロキサシン及びヒドロコドン/パラセタモール（PRN）等であった。

大腸炎及び敗血症発現時の併用薬は、薬物過敏症発現時の併用薬に加えて、抗生物質（薬物名は未確認）等であった。シプロフロキサシンは、大腸炎及び敗血症発言前に中止していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 17：GGT は 59 IU/L（NR 12-58 IU/L）であった。
Day 18：血液及び尿培養から増殖は示されず。
Day 35： 腹部 CT から、下行結腸及び横行結腸への炎症過程が示された。胸部 X 線検査の結果は陰性、心臓のサイズ及び輪郭は正常であった。胸水の徴候はみられなかった。尿培養から、腸球菌と考えられる種の 100,000 コロニー/ml 超の増殖が示された。

	WBC 数（NR 4-10.9 Gi/L）	総好中球（NR 1.8-7.8 Gi/L）	ナトリウム（NR 137- 145 mmol/L）	BUN（NR 2.5- 7.1 mmol/L）	クレアチニン（61.9- 106.1 µmol/L）
スクリーニング	16.15	13.53	138	9.6	61.9
Day 1	11.97	7.29	139	7.9	70.7
Day 17	19.1	16.81	133	6.8	141.4
Day 18	--	--	126（NR 136-145 mmol/L）	7.5	106.1（NR 53.0- 123.8 µmol/L）
Day 19	--	--	126（NR 136-145 mmol/L）	--	--
Day 35	56.7（NR 4.5-11 Gi/L）	42.525（NR 入手不可）	132（NR 136-145 mmol/L）	10.7	79.6（NR 53.0- 123.8 µmol/L）

心エコー	所見	LVEF（正常値範囲下限：50%）
スクリーニング	正常	65%
Day 25	正常	65%

有害事象の記述：薬物過敏症（対シプロフロキサシン）
2011 年 5 月 30 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 14 日後、臨床的に意義があるシプロフロキサシンに対するアレルギー反応が発現した。同日、膀胱感染症を発症し、シプロフロキサシンが投与された。シプロフロキサシンを 3 回服用したところで、悪心、嘔吐及び頭痛が生じた。これらの症状は、シプロフロキサシンに関連するものと感じられた。Day 15、シプロフロキサシンに対するアレルギー反応、膀胱感染症、悪心、嘔吐、頭痛及び脱水のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。Day 15 及び Day 17 に、脱水治療のため、地元の救急治療室で静脈内輸液及び制吐薬の投与を受けた。加えて、グレード 1 の低ナトリウム血症（ナトリウム 133 mmol/L、NR 137-145 mmol/L）、グレード 3 の全身筋力低下、グレード 1 のクレアチニン増加（141.4 µmol/L、NR 61.9-106.1 µmol/L、クレアチニンクリアラ

ンス 32.8 mL/min、NR 61-166 mL/min）及びグレード 1 の GGT 増加（59 IU/L、NR 12-58 IU/L）が発現し、Day 17 にはグレード 3 の転倒が生じた。バイタルサインは、血圧 103/60 mmHg、心拍数 114 bpm 及び体温 36.5°C であった。Day 18、被験者は入院した。臨床検査結果から、低ナトリウム血症がグレード 3 に増悪したことが示された（ナトリウム 126 mmol/L、NR 136-145 mmol/L）。その他関連する臨床検査結果は、BUN 7.5 mmol/L（NR 2.5-7.1 mmol/L）及びクレアチニン 106.1 µmol/L（NR 53.0-123.8 µmol/L）等であった。Day 19、臨床検査からナトリウム 126 mmol/L（NR 136-145 mmol/L）が示された。転倒による骨折はなかった。理学療法が行われた。Day 26、シプロフロキサシンに対するアレルギー反応が回復したと報告され、同日退院し、リハビリ施設に移り、更に理学療法を受けることになった。GSK2118436 を Day 28 に 150 mg、Day 29 に 300 mg/日で再開した。GSK1120212 は、Day 29 に再開した。

治験責任医師は、シプロフロキサシンに対するアレルギー反応が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：大腸炎及び敗血症
2011 年 6 月 18 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 33 日後、グレード 3 の大腸炎のため入院し、その後敗血症（グレード 5）のため死亡した。GSK2118436 及び GSK1120212 は、頭痛及び敗血症のため、最初は中断した。その後、大腸炎のため治験薬を中止した。GSK2118436 を最後に服用したのが Day 31 で、GSK1120212 を最後に服用したのが Day 34 であった。腹部 CT から下行結腸及び横行結腸への炎症過程が示された。治験責任医師は、これらの所見は憩室炎又は限局性大腸炎を示していると判断した。胸部 X 線検査の結果は陰性、心臓のサイズ及び輪郭は正常であった。胸水の徴候はみられなかった。尿培養から、腸球菌と考えられる種の 100,000 コロニー/ml 超の増殖が示された。関連する臨床検査結果は、白血球数 56.7 Gi/L（NR 4.5-11 Gi/L）、絶対好中球数 42.525 Gi/L（NR は入手不可）、ナトリウム 132 mmol/L（NR 136-145 mmol/L）等であった。セフトリアキソン、ピペラシリン/タゾバクタム、メトロニダゾール、インスリン、オンダンセトロン、パントプラゾール、ニトログリセリン、モルヒネ、ナロキソン及びエノキサパリンが投与された。大腸炎は、Day 35 に回復したと報告された。2011 年 6 月 22 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 37 日後、被験者はホスピス施設にて敗血症（グレード 5）のため死亡した。剖検実施の有無は分からない。

治験責任医師は、大腸炎及び敗血症が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 17 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～14、Day 29～30。

・ GSK2118436 150 mg/日を Day 28（頭痛のため減量）、Day 31（頭痛のため減量）。
・ ただし Day 15～27（悪心、嘔吐、シプロフロキサシンに対するアレルギー反応、膀胱感染症、脱水、頭痛、全身の筋力低下及び転倒のため）は服薬ミス／中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1～14 及び Day 29～34。
・ ただし Day 15～28（悪心、嘔吐、シプロフロキサシンに対するアレルギー反応、膀胱感染症、脱水、頭痛、全身の筋力低下及び転倒のため）は服薬ミス／中断。

治験薬は大腸炎のため中止した。Day 37、GSK1120212 の最終投与から 4 日後、GSK2118436 の最終投与から 7 日後、疾患進行の中、敗血症により死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、薬物過敏症、大腸炎及び敗血症とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0558、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0948736A
SAE‐基本語（グレード）：	低ナトリウム血症（グレード 3）、肺炎（グレード 3）

患者背景
肺、腎及びリンパ節に転移した悪性黒色腫 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病歴は、末梢性浮腫、疼痛、脂質異常症、痛風、良性前立腺肥大症、グレード 1 の高血圧、白内障手術（既往）及び左第 5 趾切断（既往）等であった。

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における併用薬は、アセチルサリチル酸、アテノロール、ヒドロクロロチアジド/リシノプリル、タムスロシン、アロプリノール及びヒドロコドン/パラセタモール等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 112：胸部 CT から、右肺基底に、1.1 cm の結節陰影の標的病変が示された。
Day 115：胸部 X 線検査から、右肺門部下方陰影増強及び関連した新たな浸潤が示された。胸部 CT から、右肺基底に 6 mm の結節陰影の潜在的非標的病変が示された。血液培養は陰性、尿検査は正常であった。

Day 146：予備的血液及び尿培養は陰性であった。

	ナトリウム（NR 137-145 mmol/L）
スクリーニング	139
Day 1	142
Day 15	139
Day 85	139
Day 113	133
Day 115	125
Day 118	133
Day 141	136
Day 146	125
Day 147	129
Day 155	140

有害事象の記述

2011 年 9 月 13 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 113 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の低ナトリウム血症（133 mmol/L、NR 137-145 mmol/L）が生じた。同日、グレード 1 の 右眼霧視も発現した。Day 115、臨床的に意義があるグレード 3 の肺炎のため入院した。グレード 1 の発熱（体温は非提示）もあったが、同日回復した。臨床検査結果から、グレード 3 の低ナトリウム血症（ナトリウム 125 mmol/L、NR 137-145 mmol/L）が示された。GSK1120212 及び GSK 2118436 は継続した。胸部 X 線検査から、右肺門部下方陰影増強及び関連した新たな浸潤が示された。胸部 CT から、右肺基底に 6 mm の潜在的結節陰影が示された。血液培養は陰性、尿検査は正常であった。水分が制限された。Day 116～Day 118 に、パントプラゾール、塩化カリウム、塩化ナトリウム、レボフロキサシン、ダルテパリン、パラセタモール（PRN）、デキストロメトルファン/グアイフェネシン及びサルブタモールが投与された。Day 116～Day 146、ゾルピデム（PRN）が投与された。Day 118、肺炎は回復したと判断され、グレード 1 の低ナトリウム血症（133 mmol/L、NR 137-145 mmol/L）は認められたが、退院した。Day 146、グレード 3 の低ナトリウム血症（125 mmol/L、NR 137-145 mmol/L）が再発し、再入院した。身震い、振戦及び発熱（101.5° F）もみられた。予備的血液及び尿培養は陰性であった。尿浸透圧が上昇した。同日、薬物投与することなく、発熱は回復した。水分摂取量を 800cc/日に制限した。Day 147、ナトリウムが 129 mmol/L（NR 137-145 mmol/L）に増加したが、依然としてグレード 3 であった。Day 151～Day 154 は、低ナトリウム血症のため GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。Day 155、ナトリウムは WNL（140 mmol/L、NR 137-145 mmol/L）となり、低ナトリウム血症は回復したと報告された。低ナトリウム血症は、尿浸透圧上昇及び過度の口渇に基づく抗利尿ホルモン不適合分泌過剰症候群によるものであったと考えられる。

治験責任医師は、低ナトリウム血症が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。治験責任医師は、肺炎が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 24 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～150 及び Day 155～374。
・ ただし、Day 151～154（低ナトリウム血症のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～150、Day 155～336 及び Day 338～374。
・ ただし、Day 151～154（低ナトリウム血症のため）及び Day 337（被験者の不遵守のため）は中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、低ナトリウム血症とトラメチニブ及び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、肺炎とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0560、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0935383A
SAE - 基本語（グレード）：	脱水（グレード 3）、低ナトリウム血症（グレード 3）、筋力低下（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）：	発熱（グレード 1）、四肢痛（グレード 3）

患者背景
両肺、両腎、リンパ節（両気管傍）及び小腸に転移した悪性黒色腫を有する 65 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、貧血、ベル麻痺、転移性腫瘍に関連するGI出血（既往）、軽度ニューロパチー、うつ病、糖尿病、胸やけ/食道逆流及び慢性咳嗽/気管支炎/肺炎等であった。

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、エスシタロプラム、マルチビタミン剤、メトプロロール、リシノプリル/ヒドロクロロチアジド、トピラマート、ブプロピオン、パントプラゾール及び硫酸第一鉄等であった。
事象発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、ロペラミド等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 15までのスクリーニング：白血球及び好中球 は正常値範囲内（WNL）であった。
Day 37：体温は102.1°Fであった。
Day 42：体温は102.5°Fであった。治験責任医師は、ECGは正常だと判断した。

	ナトリウム（NR 137-145 mmol/L）	WBC数（NR 4-10.9 Gi/L）	総好中球（NR 1.8-7.8 Gi/L）
スクリーニング	143	5.4	3.9
Day 15	146	5.4	3.1
Day 29	140	2.2	1.5
Day 42	125（NR 136-144 mmol/L）	--	--
Day 57	141	7.7	5.9

有害事象の記述
2011年6月16日、GSK1120212及びGSK2118436開始から22日後、非重篤なグレード3の発熱が生じた。Day 24～29、発熱のため、GSK1120212を中断した。GSK2118436はDay 24～29及びDay 33～35に発熱のため中断し、Day 37に減量して（100 mg/日）再開した。Day 37、再度グレード1の発熱（体温最高102.1°F）及びグレード3の両脚疼痛が生じた。Day 41、両治験薬を発熱及び両脚疼痛のため中止した。
2011年7月06日、GSK1120212及びGSK2118436開始から42日後、グレード3の全身性筋力低下のため入院した。その時、臨床的に意義があるグレード3の脱水及びグレード3の低ナトリウム血症（ナトリウム125 mmol/L、NR 136-144 mmol/L）、浮動性めまい及び発熱（102.5°F）も認められた。これらの事象が発現する前、治験参加2週目から発熱があり、発熱再発により治験薬の減量が2度行われていた。Day 42、ECGは正常だと報告された。静脈内輸液が投与された。Day 44、発熱、全身性筋力低下及び脱水は回復したと報告され、退院した。低ナトリウム血症及び両脚疼痛は、Day 57に回復したと報告された。

治験責任医師は、全身性筋力低下、発熱及び両脚疼痛はGSK2118436によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK1120212には関連しないと判断した。脱水は、GSK1120212及びGSK2118436によって引き起こされたと考えることが合理的だと判断した。低ナトリウム血症は、GSK1120212又はGSK2118436に関連しなかった。

被験者の状態
被験者は、2011年5月26日（Day 1）に、GSK1120212及びGSK2118436の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日をDay 1～22。
・ GSK2118436 200 mg/日をDay 30～32。
・ GSK2118436 150 mg/日（断続的発熱のため）をDay 23。
・ GSK2118436 100 mg/日（断続的発熱のため）をDay 37～40。
・ GSK2118436 50 mg/日をDay 36。
・ ただし、Day 24～29及びDay 33～35は中断（発熱のため）。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mgをDay 1～40。
・ ただし、Day 24～29は中断（断続的発熱のため）。

治験薬は、発熱及び両脚疼痛のため中止した。データカットオフ（2012年5月31日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び四肢痛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、筋力低下及び脱水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、筋力低下及び脱水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、筋力低下、発熱及び四肢痛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、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、低ナトリウム血症とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0561、パートC（GSK2118436 150 mgを1日2回及びGSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0939418A

SAE - 基本語（グレード）：	発熱（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）：	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）

患者背景
リンパ節、両肺及び皮下組織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病歴は、冠動脈疾患、高脂血症及び高血圧等であった。

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、ロスバスタチン、エスシタロプラム、クロピドグレル及びメトプロロール等であった。
Day 61 の発熱発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、ラニチジン、プレドニゾン及びスルファメトキサゾール /トリメトプリム等であった。頓服薬は、ナプロキセン等であった。
Day 87 の発熱発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、プレドニゾン及びスルファメトキサゾール /トリメトプリム等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 61：血液及び尿培養の結果は陰性であった。
Day 92：一般的な試験紙法による尿検査は陽性であった。尿検査で、グルコース、ケトン、白血球エステラーゼ、血尿及びタンパク質は陰性であった。尿は透明で黄色、比重は 1.006、pH は 5.5 であった。尿中ビリルビン値は 2.0 未満であった。

	WBC 数（NR 4-10.9 Gi/L）	総好中球（NR 1.8-7.8 Gi/L）	BUN（NR 2.5-7.1 mmol/L）	クレアチニン（NR 70.7-132.6 µmol/L）
スクリーニング	11.45	9.47	9.6	70.7
Day 1	6.34	4.71	10.7	106.1
Day 15	6.06	3.69	11.1	79.6
Day 25	3.87	2.83	6.1	88.4
Day 28	3.79	1.91	6.4	79.6
Day 39	5.56	4.01	9.6	79.6
Day 45	5.24	3.42	8.9	88.4
Day 57	6.24	4.32	8.2	79.6
Day 85	7.78	6.82	9.3	79.6

Day 92	6.52	5.45	7.5	88.4
Day 99	10.92	9.44	9.3	79.6

有害事象の記述：発熱
Day 22、被験者はグレード 2 の発熱（体温は非提示）を生じた。パラセタモール（PRN）、メチルプレドニゾロン、イブプロフェン（PRN）及びナプロキセン（PRN）等が投与された。Day 22～30、GSK2118436 が発熱のため中断された。Day 31、GSK2118436 が 150 mg/日に減量して再開された。Day 32、誤解して、GSK2118436 100 mg/日の服用を開始した。Day 42、発熱のため、GSK2118436 の用量は 100 mg に保たれた。Day 43～51、GSK2118436 は発熱のため中断し、GSK1120212 は発熱のため Day 46～51 で中断した。Day 52、GSK2118436 を 150 mg/日で再開し、SK1120212 は 2 mg/日で再開した。Day 55、GSK2118436 は発熱のため 75 mg に減量され、GSK1120212 は Day 57 に発熱のため 1 mg に減量され、同日、発熱のためプレドニゾン 10 mg/日投与を開始した。Day 58、被験者がステロイドを服用していたため、スルファメトキサゾール /トリメトプリムの予防的投与を追加した。Day 58、GSK2118436 が 150 mg に増量されたが、発熱のため Day 59 には再度 75 mg に減量された。発熱のための精密検査は行われなかった。Day 60、GSK1120212 及び GSK2118436 はグレード 2 の発熱のため中断された。
2011 年 7 月 30 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 61 日後、グレード 2 の発熱（39.3°C）のため入院した。今回の発熱は、治験薬中断中に生じた。血液及び尿培養の結果は陰性であった。IV セフロキシム、IV ゲンタマイシン、IV メチルプレドニゾロン、イブプロフェン（PRN）及びプレドニゾン 40 mg/日等が投与された。発熱の SAE は Day 63 に回復したと報告された。GSK1120212 は、Day 65 に 1 mg/日の用量で再開され、GSK2118436 は Day 71 に 150 mg/日で再開された。

治験責任医師は発熱が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：発熱
2011 年 8 月 25 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 87 日後、グレード 2 の発熱（体温は非提示）を発現したが、これは重篤と判断されなかった。同日、発熱のため GSK2118436 を中断し、Day 90 に発熱のため GSK1120212 及び GSK2118436 を中止した。Day 92 の体温は 38.5°C であった。関連する臨床検査結果は、WBC 6.52 Gi/L（NR 4-10.9 Gi/L）、総好中球 5.45 Gi/L（NR 1.8-7.8 Gi/L）、BUN 7.5 mmol/L（NR 2.5-7.1 mmol/L）及びクレアチニン 88.4 µmol/L（NR 70.7-132.6 µmol/L）等であった。一般的な試験紙法による尿検査は陽性であった。尿検査で、グルコース、ケトン、白血球エステラーゼ、血尿及びタンパク質は陰性であった。尿は透明で黄色、比重は 1.006、pH は 5.5 であった。尿中ビリルビン値は 2.0 未満であった。IV 塩化ナトリウム及び IV メチルプレドニゾロン等が投与された。同日、プレドニゾンの用量が 15 mg/日に減量された。発熱は、Day 99 に回復したと報告された（体温 35.9°C）。

治験責任医師は、発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 31 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～14 及び Day 16～21。
・ GSK2118436 200 mg/日（発熱のため）を Day 31。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（夕方に服用を開始したため）、Day 15（外来受診のため）及び Day 52～54、Day 58、Day 71～84 及び Day 86（発熱のため）。
・ GSK2118436 100 mg/日を Day 32～41（被験者の誤解のため）及び Day 42（発熱のため）。
・ GSK2118436 75 mg/日を Day 55、Day 57 及び Day 59（発熱のため）並びに Day 85（不遵守のため）。
・ ただし、Day 22～30、Day 43～51、Day 56、Day 60～70 及び Day 87～89 は服薬ミス/中断（発熱のため）。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～45 及び Day 52～56。
・ GSK1120212 1 mg を Day 57～59 及び Day 65～89（治験責任医師が決定したため）。
・ ただし、Day 46～51 及び Day 60～64 は服薬ミス/中断（発熱のため）。

治験薬を発熱のため中止した。後続の抗癌剤投与を Day 123 に開始した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0651、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0972913A、A0972913B
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 1）、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）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）

患者背景
左肩、右背部、膵尾、左大腿、右大腿及び右腸骨稜に転移のある転移性黒色腫を有する 33 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、疲労、関節痛、四肢痛、不安、片頭痛、レイノー現象及び硬化性苔癬（既往）等であった。

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頓服薬は、カフェイン/アセチルサリチル酸/パラセタモール、パラセタモール、ロラゼパム、イブプロフェン及びオキシコドン等であった。
事象発現時に、追加された併用薬はなかった。ロラゼパム及びオキシコドンは、事象発現前に中止していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
これらの事象に関連した臨床検査結果は報告されていなかった。

有害事象の記述：発熱及び悪寒
2011 年 7 月 25 日、GSK1120212 開始から 183 日後、GSK2118436 開始から 182 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱（被験者からの報告による、正確な体温は非提示）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続し、発熱に関する精密検査は行わなかった。Day 186、体温は 36.7°C、総好中球は正常（2.59 Gi/L、NR 1.8-6.8 Gi/L）、WBC も正常であった（5.1 Gi/L、3.4-10 Gi/L）。同日、発熱及び悪寒は回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱、悪寒、発熱及び悪寒
2011 年 11 月 14 日、GSK2118436 開始から 295 日後、GSK1120212 開始から 294 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱（被験者からの報告による、正確な体温は非提示）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続し、発熱に関する精密検査は行わなかった。これらの事象は、同日回復したと報告された。

2011 年 11 月 28 日（Day 309）、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱（最高体温 102°F）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続された。Day 311、発熱及び悪寒は回復したと報告された。サイトカイン測定用採血が Day 312 に行われた。ただし、発熱は前日に回復していた。

治験責任医師は、悪寒が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であり、GSK1120212 には関連しないと判断した。また、発熱は GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 1 月 24 日（Day 1）に、GSK2118436 の初回投与を受け、2011 年 1 月 25 日（Day 2）に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1 以後。ただし、以下を除く。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 421（被験者の服薬不遵守のため）
・ ただし、Day 465～469（サイバーナイフ放射線手術のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を 2011 年 1 月 25 日（Day 2）以降。
・ ただし、Day 465～469（サイバーナイフ放射線手術のため）は中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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。
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0659、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0923695A、A0923695C
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 3）、貧血（グレード 3）、悪寒（グレード 1）、 発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 1）、 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）：	駆出率減少（グレード 1）、 発熱（グレード 2）、発熱（グレード 3）、発熱

	（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 1）、発熱（グレード 1）

患者背景
縦隔に転移した悪性黒色腫を有する 65 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧（グレード 2）等であった。

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 Day 23 の発熱及び悪寒発現時における併用薬は、ビカルタミド、フィナステリド、タムスロシン及びエノキサパリン等であった。
Day 66 の発熱、Day 67 の貧血、Day 94 の悪寒及び発熱、Day 102 の悪寒及び発熱、Day 150 の悪寒及び発熱、Day 167 の LVEF 減少並びに Day 273 の悪寒及び発熱発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、センノシド及びマクロゴール等であった。

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/ベースライン：ECG は正常であった。
Day 17～27：ECG は異常であったが、臨床的に意義がないと治験責任医師は判断した。臨床的に意義があるベースラインからの変化は認められなかった。
Day 67：36 時間血液培養は陰性であった。

	WBC 数（NR 3.4-10 Gi/L）	総好中球（NR1.8-6.8 Gi/L）	リンパ球（NR 1-3.4 Gi/L）	ヘモグロビン（NR 136-175 g/L）	血小板（NR 140-450 Gi/L）
スクリーニング	5.3	3.81	1	144	222
Day 17	5.8	3.23	1.96	138	205
Day 25	7.6	7.13	0.39	138	92
Day 27	3	2.18	0.48	121	60
Day 32	5.2	3.43	0.96	102	225
Day 52	5.8	3.79	1.34	109	241
Day 67	2.2	--	--	72	97
Day 68	2.8	--	--	94	105
Day 74	3.1	1.53	1.15	117	221
Day 81	2.9	1.38	0.91	110	213
Day 109	2.5	1.38	0.66	104	165
Day 139	5.7	3.55	1.36	119	237
Day 167	4.3	2.78	0.94	118	273

Day 179	3.7	2.32	0.89	118	190
Day 195	3.6	2.12	0.82	121	201
Day 222	2.5	1.55	0.63	120	131
Day 244	3.8	2.27	0.92	121	204
Day 279	3.1	1.84	0.69	118	182
Day 305	3.9	2.61	0.71	119	148

	ALT（NR 12-59 IU/L）	AST（NR 16-41 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 29-111 IU/L）	総ビリルビン（NR 3.42-22.23 µmol/L）
スクリーニング	18	22	73	34.2（1.5xULN）
Day 17	18	22	77	13.68
Day 25	67（1.1xULN）	172（4.2xULN）	91	25.65（1.2xULN）
Day 27	53	94（2.3xULN）	116（1.0xULN）	23.94（1.1xULN）
Day 32	48	45（1.1xULN）	158（1.4xULN）	23.94（1.1xULN）
Day 52[a]	39	26	86	11.97

[a] Day 52 の後、データカットオフまで、ALT、AST 及び総ビリルビンは WNL であった。アルカリホスファターゼは断続的なグレード 1 の上昇を示した。

	BUN（NR 2.9-8.2 mmol/L）	クレアチニン（NR 56.6- 106.1 µmol/L）	クレアチニンクリアランス（mL/min）	リン（NR 0.77- 1.49 mmol/L）
スクリーニング	5.7	67.2	163.1	0.97
Day 17	5.7	69.0	157.3	1.16
Day 25	7.9	160.9	66.4	0.97
Day 27	12.9	177.7	60.1	0.58
Day 32	5.0	84.9	127.3	0.71
Day 52[b]	6.1	65.4	159.2	1.16

[b] Day 52 の後、データカットオフまで、臨床検査項目は WNL のままであった。

心エコー	LVEF（正常値範囲下限： 55%）	所見
スクリーニング	66%	正常
Day 27	71%	正常
Day 81	66%	正常
Day 167	53%	異常、臨床的に意義がある（ベースラインから 10%を超えて減少、及び

		正常値範囲下限を下回る）
Day 179	65%	正常
Day 244	72%	正常
Day 332	68%	正常
Day 354	65%	正常

有害事象の記述：悪寒及び発熱
Day 22、グレード 2 の疲労を発現したが、これは重篤と判断されなかった。2011 年 3 月 6 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 23 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱（101.3°F～104°F）が発現した。同日、グレード 1 の発汗有害事象及びグレード 2 の食欲不振の有害事象も発現した。再度発熱し、1 日で解熱した。パラセタモール（PRN）等が投与された。Day 25、グレード 1 の非重篤な鼻出血が生じた。関連する臨床検査結果は、WBC 7.6 Gi/L（NR 3.4-10 Gi/L）、総好中球 7.13 Gi/L（1.8-6.8 Gi/L）、リンパ球 0.39 Gi/L（NR 1-3.4 Gi/L）、血小板 92 Gi/L（NR 140-450 Gi/L）、ALT 1.1xULN、AST 4.2xULN、アルカリホスファターゼ 91 IU/L（NR 29-111 IU/L）、総ビリルビン 1.2xULN、BUN 7.9 mmol/L（NR
2.9-8.2 mmol/L）、クレアチニン 160.9 µmol/L（NR 56.6-106.1 µmol/L）及びクレアチニンクリアランス 66.4 mL/min 等であった。Day 25、疲労、発熱、悪寒、発汗、食欲不振、ALT が正常上限値を超える、リンパ球減少、AST が正常上限値を超える及びクレアチニン増加のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。Day 27、悪寒及び発熱は回復したと報告された。同日のリン値は 0.58 mmol/L（NR 0.77-1.49 mmol/L）であった。GSK1120212 及び GSK2118436 は、リン減少のため、中断を継続した。GSK1120212 は Day 32 に再開し、GSK2118436 は、同日の夕方の投与から再開した。

治験責任医師は、悪寒及び発熱は GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱及び貧血
2011 年 4 月 18 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 66 日後、グレード 3 の発熱（体温は非提示）のため入院した。鼻出血、発熱（体温は非提示）及び頻脈のため救急治療室を受診した。主治医は、被験者を ICU に転科させた。2011 年 4 月 19 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 67 日後、臨床的に意義があるグレード 3 の貧血（ヘモグロビン 72 g/L、NR 136-175 g/L）が発現した。敗血症の可能性（プロカルシトニン上昇に基づく）についての精密検査から、WBC 2.2 Gi/L（NR 3.4-10 Gi/L）及び血小板 97 Gi/L（NR 140-450 Gi/L）が示された。同日のバイタルサインは、血圧 129/64 mmHg、心拍数 91 bpm 及び体温 36.1°C 等であった。Day 67、発熱及び貧血のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。36 時間の血液培養は陰性であった。濃厚赤血球 2 単位並びに（早期に敗血症を疑い）IV ピペラシリン/タゾバクタム及び IV バンコマイシンの 24 時間投与を行った。Day 68、解熱したと報告され、退院した。Day 74、貧血が回復したと報告され、同日 GSK1120212 を再開した。

SK2118436 は、Day 74 の夕方から、150 mg/日（発熱及び貧血のため）に減量して投与を再開した。

治験責任医師は、発熱が GSK2118436 によって引き起こされ、GSK1120212 によって引き起こされたものではないと考えることは合理的であると判断し、貧血が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱
2011 年 5 月 16 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 94 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱（101.3°F～104°F）が発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。予定された投与間隔において、発熱及び解熱すると思われた。悪寒及び発熱は、同日回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱
2011 年 5 月 24 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 102 日後、臨床的に意義があるなグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱（101.3°F～104°F）が発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。予定された投与間隔において、発熱及び解熱すると思われた。悪寒は、同日回復したと報告され、発熱は Day 107 に回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱
2011 年 7 月 11 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 150 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱（軽度、101.3°F 未満）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。予定された投与間隔において、発熱及び解熱すると思われた。Day 154、悪寒及び発熱は回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：駆出率減少
Day 75 に GSK2118436 を 150 mg/日に減量した後（発熱及び貧血のため）、Day 167 に GSK2118436 の用量を 175 mg/日に増量した。2011 年 7 月 28 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 167 日後、非重篤なグレード 1 の LVEF 減少を発現した。同日行われた超音波スキャンから、LVEF 53%が示され、10%を上回るベースライン（66%）からの減少を示し、LLN（55%）を下回った。Day 168、GSK2118436 を 200 mg/日に増量し（超音波

の結果が分かる前）、Day 179、LVEF 減少のため 100 mg/日に減量した。GSK1120212 は継続し、1 mg のままとした。Day 179、LVEF 減少が回復したと報告された（LVEF は 65%）。Day 180、GSK2118436 が 200 mg/日に増量された。

治験責任医師は、LVEF 減少が GSK1120212 によって引き起こされ、GSK2118436 によって引き起こされたものではないと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱
Day 219～221 がグレード 1、Day 222 がグレード 2、Day 223～225 がグレード 1 の合併症のない発熱という有害事象を発現した。Day 225、合併症を伴わない発熱のため GSK2118436 を 100 mg/日に減量し、Day 226 には 200 mg/日に増量した。Day 225、合併症を伴わない発熱のため GSK1120212 を中断し、Day 226 に再開した。
2011 年 11 月 11 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 273 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱（軽度、101.3° F 未満）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。予定された投与間隔において、発熱及び解熱すると思われた。Day 276、悪寒及び発熱は回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱は GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 2 月 12 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～24 及び Day 33～66。
・ GSK2118436 200 mg/日（発熱及び貧血のため）を Day 168～178、Day 180～224、Day 226～325 及び Day 329～332。
・ GSK2118436 175 mg/日（発熱及び貧血のため）を Day 167。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 32（疲労、発熱、悪寒、発汗、食欲不振、ALT が正常上限値を上回る、リンパ球減少、AST 正常上限値を上回る、クレアチニン増加及びリン減少のため）及び Day 75～166（発熱及び貧血のため）。
・ GSK2118436 100 mg/日を Day 179（LVEF 減少のため）、Day 225（合併症を伴わない発熱のため）及び Day 326（脳の炎症のため）。
・ GSK2118436 75 mg/日（発熱及び貧血のため）を Day 74。
・ ただし、Day 25～31（のため 疲労、発熱、悪寒、発汗、食欲不振、ALT が正常上限値を上回る、リンパ球減少、AST が正常上限値を上回る、クレアチニン増加及びリン減少）、Day 67～73（発熱及び貧血のため）及び Day 327～328（脳の炎症のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1～24、Day 32～66、Day 74～224、Day 226～297、Day 299～326、Day329～332。

・ただし、Day 25～31（疲労、発熱、悪寒、発汗、食欲不振、ALT が正常上限値を上回る、リンパ球減少、AST が正常上限値を上回る、クレアチニン増加及びリン減少のため）、Day 67～73（発熱及び貧血のため）、Day 225（合併症を伴わない発熱のため）、Day 298（投与時間変更のため）及び Day 327～328（脳の炎症のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。後続の抗癌剤投与を Day 348 に開始した。Day 439、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 108 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、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。
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、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。
　治験責任医師は、貧血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、貧血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、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。
　治験責任医師の意見同様、駆出率減少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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0667、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0970866A、A0970866C
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 2）、発熱（グレード 2 ）、悪寒（グレード 2）、発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 2）、発熱（グレード 2）、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 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード

	1）

患者背景
肺、肝及び骨に転移した悪性黒色腫を有する 62 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、疲労、不安、抑うつ気分、冠動脈疾患、非心臓性胸痛、体重減少、関節痛、背部痛、頚部痛、変形性関節症、高血圧、心筋梗塞（既往）及び睡眠時無呼吸/閉塞性睡眠時無呼吸等であった。

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発熱及び悪寒初回発現時の併用薬は、イルベサルタン、アムロジピン/アトルバスタチン、オキシコドン、シアノコバラミン、魚油及びロラゼパム等であった。頓服薬は、アセチルサリチル酸及びオキシコドン等であった。
2 度目の発熱及び悪寒発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、パラセタモール（PRN）等であった。
3 度目及び 4 度目の発熱及び悪寒発現時の併用薬は、オキシコドンを除き、ベースライン薬に加えて、パラセタモール（PRN）、ヒドロコドン/パラセタモール（PRN）及びトラマドール（PRN）等であった。
5 度目の発熱及び悪寒発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、パラセタモール（PRN）、ヒドロコドン/パラセタモール（PRN）、トラマドール（PRN）、イブプロフェン、ベンゼプリル及びジアゼパム等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
発熱の精密検査は行わなかった。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（初回）
2011 年 3 月 22 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 2 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱が生じた。体温は 101.3°F であった。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。発熱の精密検査は行わなかった。Day 6、発熱及び悪寒は回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び悪寒は GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（2 度目）
2011 年 4 月 18 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 29 日後、臨床的に意義があるグレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発熱（体温は非提示）が発現した。GSK1120212 及び

GSK2118436 は継続した。発熱の精密検査は行わなかった。Day 33、発熱及び悪寒は回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（3 度目）
2011 年 5 月 13 日、GSK1120212 及び GSK2118436 回から 54 日後、臨床的に意義があるグレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発熱（体温は非提示）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。発熱の精密検査は行わなかった。Day 63、発熱及び悪寒は回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（4 度目）
2011 年 6 月 3 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 75 日後、臨床的に意義があるグレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発熱（体温は非提示）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。発熱の精密検査は行わなかった。Day 78、発熱及び悪寒は回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（5 度目）
2012 年 1 月 29 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 315 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱（体温は非提示）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。発熱の精密検査は行わなかった。同日、発熱及び悪寒は回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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）、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～14、Day 16～79、Day 81～122、Day 124～129、Day 131～222 及び Day 228～345。

・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（午後の服用のみ）、Day 15（被験者の不遵守のため）、Day 80（薬が切れたため）、Day 123（被験者の不遵守のため）及び Day 130（被験者の不遵守のため）。
・ただし、Day 223～227（両膝の置換手術のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～345。
・ ただし、Day 223～227（両膝の置換手術のため）は中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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。
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0668、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0970410A、A0970410B、A0970410C
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（グレード 2）、発熱（グレード 2）、悪寒（グレード 1）、発熱（グレード 1）、悪寒（グレード 1）、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）、発熱（グレード 1）、発熱（グレード 2）

患者背景
肝及び脾に転移した悪性黒色腫を有する 45 歳白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、多嚢胞性卵巣、湿疹、胆嚢炎（既往）及び胆石症（既往）等であった。

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、アルダクトン等であった。
初回発熱及び悪寒発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、パラセタモール（PRN）等であった。
2 度目の発熱及び悪寒発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、パラセタモール（PRN）、ゾルピデム、ジフェンヒドラミン及びプレドニゾン等であった。
3 度目の発熱及び悪寒発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、パラセタモール（PRN）、ゾルピデム、ジフェンヒドラミン、プレドニゾン、クリンダマイシン及びトリアムシノロン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
発熱の精密検査は行わなかった。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（初回）
2011 年 4 月 19 日、GSK2118436 開始から 16 日後及び GSK1120212 開始から 15 日後、臨床的に意義があるグレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発熱（体温は非提示）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。パラセタモールが投与された。Day 25 の体温は 37.2^{o}C であった。発熱の精密検査は行わなかった。Day 27、発熱及び悪寒は回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であり、GSK1120212 には関連しないと判断した。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（2 度目）
2012 年 1 月 2 日、GSK2118436 開始から 274 日後、GSK1120212 開始から 273 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱が生じた。体温は 38.5^{o}C であった。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。培養は行わず、発熱の精密検査は行わなかった。同日、解熱し、悪寒は Day 277 に回復した。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱及び悪寒（3 度目）
2012 年 4 月 29 日、GSK2118436 開始から 392 日後、GSK1120212 開始から 391 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 2 の発熱が生じた。Day 393 の体温は 38.9^{o}C であった。GSK1120212 及び GSK2118436 を中断し、Day 393～397 に、プレドニゾン 10 mg を投与した。発熱の精密検査は行わなかった。発熱及び悪寒は、Day 394 に回復した。GSK1120212 及び GSK2118436 を Day 396 に再開した。

治験責任医師は、発熱が GSK2118436 及び GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。治験責任医師は、悪寒が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、悪寒は GSK1120212 に関連しないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 4 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～79、Day 82～392、Day 396 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（午後の服用のみ）、Day 80～81（治験薬が切れた）及び Day 393（発熱及び悪寒のため午後に飲み忘れた）。
・ ただし、Day 394～395（発熱及び悪寒のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 2 以降。
・ ただし、Day 394～395（発熱及び悪寒のため）は中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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。
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0669、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0978804A
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）
試験中止	被験者又は代理人の決断

患者背景
右副腎、右傍下大静脈リンパ節及び左肺へ転移した悪性黒色腫を有する 49 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、疲労、二次性原発性黒色腫及び基底細胞癌等であった。

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発熱及び悪寒発現時における併用薬は、乳酸菌、栄養補助食品、ビタミン D 及びクルクミン等であった。頓服薬はパラセタモール等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	総好中球（NR 1.8-6.8 Gi/L）	WBC 数（NR 3.4-10 Gi/L）
スクリーニング	3.37	4.6
Day 1	2.78	4.1
Day 14	1.96	3.1
Day 28	3.22	4.5

有害事象の記述
2011 年 4 月 5 日、GSK2118436 開始から 5 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱（体温は非提示）及びグレード 1 の悪寒が生じた。非重篤なグレード 1 のインフルエンザ様症状もみられた。GSK2118436 は継続した。Day 14、体温は 36.7^{o}C、臨床検査結果は総 ANC 正常（1.96 Gi/L、NR 1.8-6.8 Gi/L）及びグレード 1 の WBC 数（3.1 Gi/L、NR 3.4-10 Gi/L）等であった。発熱に関する追加精密検査は行わなかった。その日、発熱及び悪寒は回復したと報告された。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 1 日（Day 1）に、GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～217。
・GSK2118436 150 mg/日を Day 1（夕方の服用のみ）及び Day 218（朝の服用後試験を中止した）。

被験者の決断により、治験薬を中止した（被験者が、増殖する標的病変に対して外科的切除を追求することを望んだ）。後続の抗癌剤投与を Day 228 に開始した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び悪寒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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0670、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0942354A、A0942354B、A0942354C
SAE - 基本語（グレード）：	胆管炎（グレード 3）、膵炎（グレード 3）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 1）、レンサ球菌感染、悪寒（グレード 1）、悪寒（グレード 2）、悪寒（グレード 1）
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）、高ビリルビン血症（グレード 3）、トランスアミナーゼ上昇（グレード 3）、膵炎（グレード 3）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 2）、発熱（グレード 1）
他の注目すべき事象:	LVEF 絶対値変化が 10%以上減少かつ正常値範囲下限未満

患者背景
肝及び右腎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病歴は、疲労、胆嚢/胆道系疾患、薬物アレルギー、腹部圧迫（既往）、全身性筋肉痛（既往）、発汗（既往）及び咳嗽（既往）等であった。

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、エノキサパリン等であった。PRN 薬は、パラセタモール及びラニチジン等であった。
初回及び 2 度目の悪寒及び発熱発現時、並びに LVEF 減少、胆管炎、胆石性膵炎、ビリルビン血症、ALT 上昇及びトランスアミナイティス発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、ロラゼパム（PRN）等であった。
3 度目の発熱及び悪寒発現並びにレンサ球菌感染時の併用薬は、それまでの薬物に加えて、デキサメタゾン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 135：臨床検査結果は、リパーゼ 435 U/L（NR 20-63 U/L）、リン 0.48（NR 0.77-1.49 mmol/L）、LDH 271 U/L（NR 91-185 U/L）及びアルブミン 2.9 g/dL（NR 3.4-4.7 g/dL）等であった。
Day 136：内視鏡的逆行性胆道膵管造影から、胆管に 13 個の胆石が存在すること及び括約筋切開術後のビリダンス型レンサ球菌増殖が示された。

	ALT （NR 11-54 IU/L）	AST （NR 16-41 IU/L）	アルカリホスファターゼ （NR 29-111 IU/L）	総ビリルビン（NR 3.42-22.23 µmol/L）
スクリーニング	50	24	113	10.26
Day 1	39	29	106	10.26
Day 106	30	30	132（1.2xULN）	11.97
Day 135	282（5.2xULN）	154（3.8xULN）	222（2xULN）	194.94（8.8xULN）
Day 147	39	29	144	27.36

	総好中球（NR 1.8-6.8 Gi/L）	WBC 数（NR 3.4-10 Gi/L）
スクリーニング/ベースライン	3.3	4.8
Day 1	6.9	8.8
Day 15	4.6	6.5
Day 18	5.5	7.7
Day 27	5.8	7.6
Day 41	3.9	5.2
Day 50	3.7	5.1
Day 86	4.6	6.3
Day 106	3.3	4.7
Day 135	10	11.1
Day 136	7.9	--
Day 147	4.6	6.2
Day 160	3.4	4.4
Day 162	2.1	2.8
Day 191	4.2	5.5
Day 223	3.8	5
Day 247	4.7	6.1
Day 273	3.9	4.9
Day 308	13.1	14

心エコー	所見	LVEF（正常値範囲下限：55%）
スクリーニング	正常	63%
Day 27	正常	70%
Day 86	異常、臨床的に意義がない：LVEF 減少、ただしスクリーニング値からの減少率が 10%を超えない	53%
Day 139	正常	71%
Day 160	正常	65%

Day 247	異常、臨床的に意義がない：LV 弛緩障害	68%
Day 308	正常	61%

有害事象の記述：悪寒、発熱（初回）
2011 年 6 月 8 日、GSK2118436 開始から 57 日後、GSK1120212 開始から 56 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及び臨床的に意義があるグレード 2 の発熱（体温の報告なし）が生じた。悪寒及び発熱は、予定された投与間隔において生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 を Day 62 に、1 日中断した。悪寒及び発熱は Day 64 に回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：LVEF 絶対値変化が 10%以上減少かつ正常値範囲下限未満
2011 年 7 月 7 日、GSK2118436 開始から 86 日後、GSK1120212 開始から 85 日後、心エコー検査を行ったところ LVEF 53%が示され、一方、スクリーニング時の LVEF は 63%であった。心エコー図は異常であるが、臨床的に意義がないと治験責任医師は判断した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。Day 139 に心エコー図再検査を行ったところ正常で、LVEF は 71%であった。

有害事象の記述：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症、トランスアミナーゼ増加（グレード 3）、膵炎（グレード 3）
Day 132、グレード 1 の悪心、グレード 1 の嘔吐、グレード 1 の左上腹部（LUQ）痛、グレード 2 の右上腹部（RUG）痛及びグレード 1 の食欲不振が生じた。翌日、グレード 2 の疲労が報告された。Day 134、黄疸（グレード 2）がみられた。2011 年 8 月 25 日、GSK2118436 開始から 135 日後、GSK1120212 開始から 134 日後、グレード 3 の胆管炎及びグレード 3 の胆石性膵炎のため入院した。入院時、グレード 1 の発熱もあった。臨床検査結果から、グレード 4 のリパーゼ増加（435 U/L、NR 20-63 U/L）（これによって胆石性膵炎の診断が確認された）、グレード 3 のリン減少（0.48、NR 0.77-1.49 mmol/L）、グレード 3 の ALT 上昇（5.2xULN）、グレード 3 のビリルビン血症（8.8xULN）、グレード 3 のトランスアミナイティス（AST 3.8xULN）、グレード 3 の GGT 増加、WBC 数 11.1 Gi/L（NR 3.4-10 Gi/L）、好中球 10 Gi/L（NR 1.8-6.8 Gi/L）、LDH 271 U/L（NR 91-185 U/L）、アルブミン 2.9 g/dL（NR 3.4-4.7 g/dL）及びアルカリホスファターゼ 2×ULN が示された。増加した ALT 及び総ビリルビン値は、肝機能検査値に基づく中止基準を超えていた。これらの事象により、Day 136 に、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。Day 136、内視鏡的逆行性胆道膵管造影から、胆管に存在する胆石 13 個が示された。胆石を除去し、括約筋切開術を行った。括約筋切開術後、発熱及びビリダンス型レンサ球菌増殖がみられることから胆管炎の診断が確認された。セフトリアキソン、電解質、エルタペネム、バンコマイシン、モルヒネ、オンダンセトロン及びオキシコドンを投与した。抗生物質を 2～3 日間投与したところで解熱し、総ビリルビン値は正常値範囲内まで下がった。胸部外科医に相談し、臨床試験参加が脅かされ

ないよう、将来の胆石形成予防のための胆嚢切除術の申し出を辞退した。Day 140、胆管炎及び胆石性膵炎が回復したと報告され、同日、両治験薬が再開された。ビリルビン血症及びトランスアミナイティスは、Day 147 に回復したと報告された。

治験責任医師は、胆管炎、胆石性膵炎、ビリルビン血症、ALT 上昇又はトランスアミナイティスが GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。事象は、胆石により胆管が閉塞されたことが原因であった。

有害事象の記述：悪寒、発熱（2 度目）
2011 年 9 月 19 日、GSK2118436 開始から 160 日後、GSK1120212 開始から 159 日後に、臨床的に意義があるグレード 2 の悪寒及び臨床的に意義があるグレード 2 の発熱（体温の報告なし）が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。診断的検査結果は報告されなかった。悪寒及び発熱は、同日（Day 160）回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒、発熱（3 度目）
Day 287、GSK1120212 及び GSK2118436 を疾患進行のため中止した。Day 308、臨床検査結果は、WBC 数 14 Gi/L（NR 3.4-10 Gi/L）及び総好中球 13.1 Gi/L（NR 1.8-6.8 Gi/L）等であった。2012 年 2 月 17 日、GSK2118436 開始から 311 日後、GSK1120212 開始から 310 日後に、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及び臨床的に意義があるグレード 1 の発熱（体温の報告なし）が生じた。Day 315、悪寒及び発熱が回復したと報告された。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：レンサ球菌感染
Day 287、疾患進行のため GSK1120212 及び GSK2118436 を中止し、Day 309 に、後続の抗癌剤投与を開始した。2012 年 2 月 26 日、GSK2118436 開始から 320 日後、GSK1120212 開始から 319 日後、臨床的に意義があるレンサ球菌感染症を発症した。この レンサ球菌感染症は、依然進行中であった。

治験責任医師は、レンサ球菌感染症が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 13 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。

・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～18、Day 20～27、Day 29～61、Day 63～84、Day 86～131、Day 134、Day 140～184、Day 186～187、Day 189～253 及び Day 255～285。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（夕方の服用のみ）、Day 19（嘔吐のため、朝の服用）、Day 28、Day 85、Day 132、Day 135、Day 185、Day 188、Day 254（不遵守のため）及び Day 286（朝の服用後、治験薬を中止）。
・ ただし、Day 62（発熱及び悪寒のため）、Day 133（不遵守のため）及び Day 136～139（多数の有害事象のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 2～18、Day 20～27、Day 29～61、Day 63～84、Day 86～132、Day 134～135、Day 140～184、Day 186～187、Day 189～253 及び Day 255～286。
・ ただし、Day 1、Day 19（嘔吐用量（vomiting dose）のため）、Day 28（不遵守のため）、Day 62（発熱及び悪寒のため）、Day 85 及び 133（不遵守のため）、Day 136～139（多数の有害事象のため）並びに Day 185、Day 188 及び Day 254（不遵守のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。後続の抗癌剤投与を Day 309 に開始した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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。
　治験責任医師は、悪寒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、悪寒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、胆管炎、膵炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症、トランスアミナーゼ上昇及びレンサ球菌感染とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0672、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0943407A、A0943407B
SAE - 基本語（グレード）：	肺炎（グレード 3）、高カルシウム血症（グレード 4）、急性腎不全（グレード 2）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	急性腎不全（グレード 2）

患者背景
両肺、心及び皮下組織へ転移した悪性黒色腫を有する 54 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、右側腹部痛並びに蜂巣炎及び出血を伴う右側腹部の菌状発育塊（fungating mass）等であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び肺炎発症時における併用薬は、オキシコドン（PRN）及びヒドロコドン/パラセタモール（PRN）等であった。
高カルシウム血症及び急性腎不全発症時の薬物は、ベースライン薬に加えて、イブプロフェン（PRN）、パラセタモール（PRN）、IV 塩化ナトリウム及びスプレー式点鼻薬等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 104：入院時の胸部 X 線検査から、急性間質性肺疾患が示された。胸部 CT で、両肺のコンソリデーション及び両肺小結節が認められた。血液及び尿培養の結果は陰性であった。
Day 283：PTH 及び TSH 値は、正常値範囲内であった（値は非提示）。
Day 290：骨スキャンから転移性病変は示されなかった。
Day 311：PTH、TSH、免疫グロブリン及び UPEP の結果は、正常値範囲内であった（値は非提示）.

	WBC 数（NR 3.4-10 Gi/L）	総好中球 （NR 1.8-6.8 Gi/L）	ヘモグロビン （NR 136-175 g/L）	血小板（NR 140-450 Gi/L）
スクリーニング	8.1	6.39	107	328
Day 1	6.8	5.33	107	383
Day 87	3.45（NR 4-10.9 Gi/L）	1.67（NR 1.8-7.8 Gi/L）	130（NR 134-169 g/L）	206（NR 143-382 Gi/L）
Day 104	6.8（NR 4.8-10.8 Gi/L）	5.5（NR 1.8-7.2 Gi/L）	111（NR 140-180 g/L）	309（NR 150-400 Gi/L）
Day 105	6.7（NR 4.8-10.8 Gi/L）	5.9（NR 1.8-7.2 Gi/L）	122（NR 140-180 g/L）	273（NR 150-400 Gi/L）
Day 107	5.7（NR 4.8-10.8 Gi/L）	--	107（NR 140-180 g/L）	310（NR 150-400 Gi/L）
Day 115	5.41（NR 4-10.9 Gi/L）	3.69（NR 1.8-7.8 Gi/L）	120（NR 134-169 g/L）	268（NR 143-382 Gi/L）

	BUN（NR 2.5-	クレアチニン	クレアチニンクリ	カルシウム（NR

	7.1 mmol/L）	（NR 70.7-132.6 µmol/L）	アランス（NR 61-166 mL/min）	2.10- 2.54 mmol/L）
スクリーニング	3.9（NR 2.9-8.2 mmol/L）	70.7（NR 56.6-106.1 µmol/L）	116	2.17（NR 2.17-2.52）
Day 1	6.1（NR 2.9-8.2 mmol/L）	75.1（NR 56.6-106.1 µmol/L）	107.4	2.07 NR 2.17-2.52）
Day 227	9.6	97.2	79.9	2.37
Day 255	12.5	106.1	73.3	2.54
Day 283	11.4	106.1	75.6	3.14
Day 311	17.5	185.6	41.4	3.69
Day 312	15.7	185.6	42.1	3.27
Day 313	13.6	176.8	45.2	2.89
Day 314	11.4	176.8	--	2.69
Day 315	9.3	159.1	--	2.57
Day 316	8.2	159.1	--	2.59
Day 317	7.5	168.0	--	2.45
Day 318	7.1	168.0	47.2	2.57
Day 320	10.4（NR 2.5- 8.9 mmol/L）	177.7（NR 53.0-119.3 µmol/L）	--	2.87（NR 2.15-2.57 mmol/L）
Day 324	11.8（NR 2.5-8.9 mmol/L）	168.8（NR 53.0-119.3 µmol/L）	--	2.94（NR 2.15-2.57 mmol/L）
Day 339	10.7	141.4	55	2.32
Day 367	11.4	114.9	67.5	2.45

有害事象の記述：肺炎
Day 103、グレード 2 の発熱（103° F）が生じた。2011 年 8 月 27 日、GSK2118436 開始から 104 日後、GSK1120212 開始から 103 日後に、グレード 3 の肺炎のため入院した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。入院時の胸部 X 線検査から、急性間質性肺疾患が示された。胸部 CT で、両肺のコンソリデーション及び両肺小結節が認められた。血液及び尿培養の結果は陰性であった。関連する臨床検査結果は、WBC 6.8 Gi/L（NR 4.8-10.8 Gi/L）、総好中球 5.5 Gi/L（NR 1.8-7.2 Gi/L）及びヘモグロビン 111 g/L（NR 140-180 g/L）等であった。セフトリアキソン ナトリウム、アジスロマイシン、硫酸サルブタモール、メチルプレドニゾロン、パントプラゾール、イプラトロピウム及び塩化ナトリウムが投与された。Day 107 に退院した。肺炎は、Day 107 に回復したと報告された。

治験責任医師は、肺炎が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：高カルシウム血症及び急性腎不全

Day 128、発熱のため、GSK2118436 の用量が 200 mg/日に減量された。Day 199、グレード 2 のカルシウム濃度上昇（2.87 mmol/L、NR 2.10-2.54 mmol/L）が認められた。Day 227 には、カルシウム濃度が正常値に復した（2.37 mmol/L、NR 2.10-2.54 mmol/L）。Day 283、臨床検査結果から、グレード 3 のカルシウム濃度上昇（3.14 mmol/L、NR 2.10-2.54 mmol/L）が示された。PTH 及び TSH 濃度を確認したところ、正常値範囲内であることが分かった（濃度は非提示）。Day 283 に、ゾレドロン酸が 1 回投与された。ゾレドロン酸投与後、カルシウム濃度は 11.0 mg/dL（NR は指定されず）まで低下した。Day 290 に行われた骨スキャンから、転移性病変は示されなかった。Day 311、グレード 1 の 胃不調及びグレード 2 のクレアチニン上昇（185.6 µmol/L、NR 70.7-132.6 µmol/L）が生じた。外来で行われた関連する臨床検査の結果は、BUN 17.5 mmol/L（NR 2.5-7.1 mmol/L）、クレアチニンクリアランス 41.4 ml/min（NR 61-166 mL/min）及びカルシウム 3.69 mmol/L（NR 2.10-2.54 mmol/L）等であった。PTH、TSH、免疫グロブリン及び UPEP の結果は、正常値範囲内であった（値は非提示）。バイタルサインは、血圧 114/70 mmHg、心拍数 62 bpm 及び体温 36.1°C 等であった。IV 塩化ナトリウム及び IV ゾレドロン酸が投与された。この日、クレアチニン上昇のため、GSK2118436 の夕方の服用を行わなかった。2012 年 3 月 22 日、GSK2118436 開始から 312 日後、GSK1120212 開始から 311 日後に、グレード 4 の高カルシウム血症及びグレード 2 の急性腎不全のため入院した。GSK1120212 及び GSK2118436 は、同日、高カルシウム血症及び急性腎不全のため中断した。関連する臨床検査結果は、BUN 15.7 mmol/L（NR 2.5-7.1 mmol/L）、クレアチニン 185.6 µmol/L（NR 70.7-132.6 µmol/L）、クレアチニンクリアランス 42.1 mL/min（NR 61-166 mL/min）及びカルシウム 3.27 mmol/L（NR 2.10-2.54 mmol/L）等であった。IV 塩化ナトリウム及び IV パミドロン酸を投与した。Day 318、高カルシウム血症が回復したと報告され、同日退院した。GSK2118436 の用量が、高カルシウム血症のため 150 mg/日に減量された。GSK2118436 を Day 339 の午後の投与から再開し、GSK1120212 は Day 340 に再開した。

治験責任医師は、高カルシウム血症及び急性腎不全が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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）、GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。

・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～84、Day 88～120。
・ GSK2118436 200 mg/日（発熱のため）を Day 128～190、Day 192～310。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 85（被験者への供給不十分のため）、Day 340～348（高カルシウム血症のため）、Day 354 以降（高カルシウム血症のため）。
・ GSK2118436 100 mg/日を Day 191（不遵守のため）及び Day 311（クレアチニン上昇のため）。
・ GSK2118436 75 mg/日を Day 339（高カルシウム血症のため、午後に再開）、Day 349（放射線照射のため）及び Day 353（放射線照射のため）。

・ ただし、Day 86～87（被験者への供給不十分のため）、Day 121～127（発熱のため）、Day 312～338（クレアチニン上昇、急性腎不全及び高カルシウム血症のため）及び Day 350～352（放射線照射のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 2～85、Day 88～120、Day 128～311、Day 340～349 及び Day 354 以降。
・ ただし、Day 86～87（被験者への供給不十分のため）、Day 121～127（発熱のため）、Day 312～339（クレアチニン上昇、急性腎不全及び高カルシウム血症のため）及び Day 350～353（放射線照射のため）は服薬ミス/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
治験責任医師は、高カルシウム血症とトラメチニブ及び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、高カルシウム血症とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係はないと考える。
治験責任医師は、急性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、急性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、、急性腎不全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、肺炎とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0674、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0946886A
SAE - 基本語（グレード）：	肺塞栓症（グレード 5）
致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	肺塞栓症（グレード 5）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	急性腎不全（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）：	肺塞栓症（グレード 5）[a]

[a] 有害事象が、治験薬中止理由としてリストされているが、治験薬が永久に中止されたため、有害事象に対する措置が講じられなかった。

患者背景
肛門、骨、肝、両肺及びリンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 67 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、グレード 4 の肺塞栓症（既往）、下肢の深部静脈血栓症（既往）、労作時呼吸困難、胸痛（位置に依存的、右側、非心臓性）、右脚ブロック、腎結石症（既往）、グレード 1 の腎嚢胞及び高血圧等であった。

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、ダビガトラン、メトプロロール、アシクロビル、ガバペンチン及び IV デノスマブ等であった。頓服薬は、ヒドロコドン/パラセタモール等であった。事象発現時の併用薬はベースライン薬に加えて、外用トリアムシノロン（PRN）等であった。アシクロビル及びガバペンチンは事象発現前に中止していた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 125：胸部 X 線検査から軽度心拡大が示されたが、肺浸潤、肺静脈充血又は胸水の徴候はみられなかった。

	WBC 数（NR 3.4- 10 Gi/L）	ヘモグロビン（NR 136-175 g/L）	血小板（NR 140-450 Gi/L）	BUN（NR 2.9- 8.2 mmol/L）	クレアチニン（NR 56.6-106.1 µmol/L）
スクリーニング	8	138	180	15.4	151.2
Day 1	5.8	129	255	13.9	124.6
Day 107	4.4	130	203	12.1	126.4
Day 124	10.4（NR 4-10 Gi/L）	145（NR 130-175 g/L）	85（NR 130-430 Gi/L）	--	299.7（NR 44.2-123.8 µmol/L）
Day 125	10.1（NR 4-10 Gi/L）	124（NR 130-175 g/L）	46（NR 130-430 Gi/L）	--	44.2（NR 44.2-123.8 µmol/L）

心エコー	所見	LVEF（正常値範囲下限：55%）
スクリーニング	正常	73%
Day 24	異常、臨床的に意義がない：右心室（RV）軽度肥大	58%
Day 73	正常	55%
Day 125	重度の RV 肥大、中等度の RV 運動低下、軽度/中等度三尖弁逆流	75%

有害事象の記述
緩和的放射線治療（RT）のため、Day 108～127 は、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。RT が終了したら、治験薬を再開するつもりであった。Day 122、123 及び 124、脊椎転移に起因する疼痛緩和のため、椎骨 T10 に緩和的放射線照射を行った。2011 年 10 月 1 日、GSK2118436 開始から 124 日後、GSK1120212 開始から 123 日後に入院し、ICU に入院し、その後肺塞栓症（グレード 5）のため死亡した。同日、グレード 3 の急性腎不全（クレアチニン 299.7 µmol/L、NR 44.2-123.8 µmol/L）、グレード 3 の 低酸素症、グレード 3 の発作性頻脈及びグレード 3 の心筋トロポニン増加（トロポニン 1.695；単位及び NR は非提示）を発現し、これらは重篤とは判断されなかった。入院時のバイタルサインは、血圧 117/87 mmHg、心拍数 87 bpm 及び体温 35.6°C 等であった。関連する臨床検査結果は、WBC 10.4 Gi/L（NR 4-10 Gi/L）、ヘモグロビン 145 g/L（NR 130-175 g/L）、血小板 85 Gi/L（NR 130-430 Gi/L）及びアルカリホスファターゼ 2.0×ULN 等であった。Day 125 のバイタルサインは、血圧 138/83 mmHg、心拍数 160 bpm 及び体温 36.6°C 等であった。Day 125 の関連する臨床検査結果は、WBC 10.1 Gi/L（NR 4-10 Gi/L）、ヘモグロビン 124 g/L（NR 130-175 g/L）、血小板 46 Gi/L（NR 130-430 Gi/L）、クレアチニン 44.2 µmol/L（NR 44.2-123.8 µmol/L）及び総ビリルビン 13.7 µmol/L（NR 3.4-29.1 µmol/L）等であった。Day 125 に行われた心エコー図から、重度の右心室肥大、局所壁運動異常を伴う中等度の右心室運動低下及び軽度～中等度の三尖弁逆流が示された。LVEF は 75%（正常値範囲下限 55%）であった。肺動脈圧は 75 mmHg と、重度上昇を認めた。胸部 X 線写真から、軽度心拡大が示されたが、肺浸潤、肺静脈充血又は胸水の徴候はみられなかった。セフトリアキソン、フロセミド、クリンダマイシン及び IV 塩化ナトリウムが投与された。急性腎不全は Day 125 に回復したと報告された（クレアチニン 44.2 µmol/L、NR 44.2-123.8 µmol/L）。Day 127、GSK1120212 及び GSK2118436 最終投与から 21 日後、被験者は肺塞栓症のため死亡した。剖検実施の有無は分からない。

治験責任医師は、肺塞栓症及び急性腎不全が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。肺塞栓症は転移性黒色腫に起因する凝固能亢進によるものであった。心筋トロポニン増加、低酸素症及びクレアチニン上昇は肺塞栓症に起因するものであった。

被験者の状態
被験者は 2011 年 5 月 31 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～106。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（午後開始のため）及び Day 107（緩和的放射線照射のため）。
・ただし、Day 108～127（緩和的放射線照射のため）は中断。
併用状況は次の通り。

・ GSK1120212 2 mg を Day 2～107。
・ ただし、Day 1（午後開始のため）及び Day 108～127（緩和的放射線照射のため）は服薬ミス/中断。

治験薬は被験者死亡（肺塞栓症）のため中止した。Day 127、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 21 日後、被験者は肺塞栓症のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、肺塞栓症及び急性腎不全とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0751、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0928998A、A0928998B
SAE - 基本語（グレード）：	駆出率減少（グレード 3）、心不全（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）：	駆出率減少（グレード 3）， 扁平上皮癌（グレード 3）

患者背景
両肺及び脾臓に転移した悪性黒色腫を有する 78 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、コレステロール上昇、失神、ペースメーカー留置（2010）、グレード 1 の僧帽弁逆流、グレード 1 の大動脈狭窄、グレード 1 の求心性左室肥大（LVH）、グレード 1 の左心房拡張、グレード 1 の脚ブロック、グレード 1 の心房細動、グレード 1 の大動脈弁硬化症、グレード 1 の心房中隔動脈瘤、グレード 1 の腹部大動脈の軽度アテローム性動脈硬化、背部 SCC、グロヴァー病、日光性角化症、脂漏性角化症及び COPD（既往）等であった。

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、カルシウム/ビタミン D、オメプラゾール、ビタミン D、メタキサロン及びシタロプラム等であった。頓服薬はトリアムシノロンクリーム、オキシコドン、ゾルピデム、アルプラゾラム及びナイスタチン等であった。
心不全及び LVEF 減少発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、マルチビタミン剤及び魚油等であった。

扁平上皮癌発症時の併用薬は、それまでの全薬物に加えて、ダビガトラン、カルベジロール及びリシノプリル等であった。

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：ECG に異常がみられたが、治験責任医師は臨床的に意義がないと判断した。
Day 1： ECG は正常であると治験責任医師が判断した。
Day 14：ECG は異常であったが、ベースラインからの変化なく、臨床的に意義がないと治験責任医師は判断した。
Day 28：ECG は正常であると治験責任医師は判断した。
Day 40：胸部 X 線検査で、胸水が示された。CT スキャンから、浮き出た下大静脈が示され、右心不全に関連するものと思われた。
Day 43：経食道心エコー（TEE）から、重度の全左室機能不全（LVEF 20%）、左心房高血圧及び中等度の僧帽弁不全が示された。血栓の徴候はみられなかった。
Day 86～339：ECG は異常であったが、ベースラインからの変化なく、臨床的に意義がないと治験責任医師は判断した。

心エコー	所見	LVEF（正常値範囲下限：50%）
スクリーニング	正常	50%
Day 28	異常、臨床的に意義がない：伝導異常と一致する中隔運動異常	50%
Day 41	異常、臨床的に意義がある：低 LVEF、僧帽弁逆流	21%（正常値範囲下限：55%）
Day 56	異常、臨床的に意義がある：低 LVEF、中等度の僧帽弁逆流及び薄くて移動性の心房中隔	30%（正常値範囲下限： 55%）
Day 63	異常、臨床的に意義がない：軽度僧帽弁逆流	45%
Day 86	異常、臨床的に意義がない：ペースメーカーによる	55%
Day 170	異常、臨床的に意義がない、軽度僧帽弁逆流	55%
Day 253	正常	55%
Day 339	異常、臨床的に意義がない：病歴に記録された通り	50%

有害事象の記述：心不全、駆出率減少
被験者は、Day 33 に始まるグレード 1 の疲労を感じていた。Day 40、外来に連絡して、息切れの増大（グレード 2）及び疲労を訴えた。症状が増悪するのなら救急外来（ER）を受診す

るように指示された。2011 年 5 月 21 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 40 日後、ER を受診し、その後グレード 3 の心不全のため入院した。入院時の胸部 X 線検査から胸水が示された。CT スキャンからは、浮き出た下大静脈が示され、右心不全に関連するものと思われた。他に、両手足（bilateral extremity）の浮腫及び 10 ポンドの体重増加もみられた。翌日（Day 41）、グレード 3 の左室駆出率低下のため入院が延長された。被験者の LVEF は、ベースラインにおける 50%から 21%に低下していた。他に、エコーから、僧帽弁逆流所見も認められた。試験中、頻脈が認められた。Day 42、心不全及び LVEF 減少のため GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。Day 43、TEE から重度の全左室機能不全（LVEF 20%）、左心房高血圧及び中等度の僧帽弁不全が示された。血栓の徴候はみられなかった。心カテーテル検査を行った。同日、電気的除細動を行った。心筋酵素測定の有無は分からない。Day 56 に再度心エコー検査を行ったところ、今回も中等度の僧帽弁逆流及び薄くて移動性の心房中隔が示された。LVEF は 30%であった。治療薬は、カルベジロール、リシノプリル、ジゴキシン、スピロノラクトン、ニトログリセリン（PRN）、フロセミド及びカプトプリル等であった。モルヒネ、ジフェンヒドラミン、ドキュセートナトリウム及びヘパリンも投与された。心不全は、Day 57 に回復したと報告された。LVEF 減少（55%）は Day 86 に回復したと報告された。GSK2118436 は Day 63 に再開され、GSK1120212 は再開されなかった。LVEF 減少は、GSK2118436 再開後に再発しなかった。

治験責任医師は、LVEF 減少及び心不全が GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK2118436 には関連しないと判断した。

有害事象の記述：扁平上皮癌
Day 41、GSK1120212 の最終服用を行った（LVEF 減少及び心不全のため）。GSK2118436 は継続された。2012 年 1 月 18 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 282 日後、臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌（右上背部）が判明した。同日行われた生検で、いぼ（右肘及び左膝窩）に加え、扁平上皮癌が確認された。GSK2118436 は継続された。扁平上皮癌は Day 297 に回復したと報告された。

治験責任医師は、扁平上皮癌が GSK2118436 又は GSK1120212 によって引き起こされたと考えること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 12 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～4、Day 6～20、Day 22～27、Day 30～41、Day 64～84、Day 86～113、Day 115～123、Day 125～144、Day 146～158、Day 160～195、Day 197～230、Day 232～252、Day 255～263、Day 266～303、Day 305～317、Day 319～339、Day 341～376 及び Day 378～394。

・ GSK2118436 150 mg/日（不遵守のため）を Day 5、Day 21、Day 28～29、Day 63、Day 114、Day 124、Day 159、Day 196、Day 231、Day 253～254、Day 265、Day 304、Day 318 及び Day 377。
・ ただし、Day 42～62（LVEF 減少及び心不全のため）並びに Day 85、Day 145、Day 264 及び Day 340（不遵守のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1～41。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、駆出率減少及び心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。
　治験責任医師の意見同様、駆出率減少及び心不全とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師の意見同様、扁平上皮癌とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0753、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
死因：	試験対象疾患

患者背景
左腎、リンパ節、両肺及び肝に転移した悪性黒色腫を有する 31 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、全身痛、発熱（既往）、食欲減退、うつ病、悪心、不安、耳感染、不眠症、寝汗及び甲状腺機能低下症等であった。

ベースライン及び死亡時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ノルエチステロン、ゾルピデム、レボチロキシン、ドロナビノール、プロクロルペラジン、オキシコドン、セフジニル及びイブプロフェン等であった。
死亡時の併用薬は、ノルエチステロン、ゾルピデム、レボチロキシン、ドロナビノール、プロクロルペラジン、オキシコドン、イブプロフェン、アモキシシリン/クラブラン酸及びパラセタモール等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
死亡前の 2 週間に、治験実施計画書に規定された臨床検査項目の測定はなかった。

有害事象の記述
Day 73、疾患進行のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中止した。2011 年 8 月 9 日（Day 100）、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 28 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時に進行していた有害事象は、グレード 1 の発熱等であった。死亡時、グレード 1 の倦怠感は回復しつつあった。

被験者の状態
被験者は、2011 年 5 月 2 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～25、Day 27～28 及び Day 30～70。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1、Day 26 及び Day 29（被験者の不遵守のため）並びに Day 72～73（発熱のため）。
・ ただし、Day 71（倦怠感、PPE 症候群及び全身痛のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 2～73。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 100、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 28 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0953、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与; GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0922733A、A0922733B
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、 皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、 胸水（グレード 2）、胸水（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）、 皮膚有棘細胞癌（グレード 3）
死因：	試験対象疾患

患者背景
右上背部（皮下）、左前横隔膜周囲領域、右腋窩及び右腋窩リンパ節に転移した表在拡大型黒色腫を有する 80 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、腎機能不全及び咳嗽等であった。

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、アトルバスタチン及びエストラジオール等であった。
左乳房皮膚有棘細胞癌発症時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、パラセタモール及びゾルピデム等であった。
鼻及び右前腕の皮膚有棘細胞癌発症時の併用薬は、上記に加え、バルサルタン、hydroxycodone/パラセタモール、炭酸カルシウム及びドキシサイクリン等であった。
胸水発現時の併用薬は、上記に加え、オメプラゾール及びヒドロクロロチアジド等であった。
死亡時の併用薬は、それまでのすべての薬物に加えて、オンダンセトロン等であった。

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～Day 161：心エコー図は正常であった。
Day 13：病理検査報告書で、左乳房病変は皮膚有棘細胞癌であることが確認される。
Day 83：病理検査報告書で、2 病変、つまり 1 つが右前腕及び 1 つが鼻梁は、皮膚有棘細胞癌であることが確認される。
Day 186：X 線写真で左胸水が確認された。
死亡前の 2 週間に、治験実施計画書に規定された臨床検査項目の測定はなかった。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌
2011 年 1 月 26 日、GSK2118436 開始から 13 日後、臨床的に意義があるグレード 3 の左乳房皮膚有棘細胞癌を発症した。GSK2118436 は継続した。同日、被験者は治験実施計画書で予定された来院のため外来を受診し、左乳房の病変が検出された。病変は摘出され、病理検査で皮膚有棘細胞癌が確認された。左乳房の皮膚有棘細胞癌は、Day 13 に回復したと報告された。
Day 83 に、GSK1120212 併用が開始された。2011 年 4 月 6 日、GSK2118436 開始から 83 日後かつ GSK1120212 開始当日、臨床的に意義があるグレード 3 の鼻及び右前腕の皮膚有棘細胞癌が発現した。GSK2118436 及び GSK1120212 は継続した。2 箇所、1 つは右前腕及び 1 つは鼻梁に病変のあることが判明した。病変は摘出され、病理検査で皮膚有棘細胞癌であることが確認された。本事象発現時には、他にドキシサイクリン等も投与されていた。鼻及び右前腕の皮膚有棘細胞癌は、Day 83 に回復したと報告された。両皮膚有棘細胞癌発現後、皮膚腫瘍科外来にて定期検査を、皮膚科外来では治験実施計画書に従った皮膚の検査を受け続けた。

治験責任医師は、左乳房の皮膚有棘細胞癌及び鼻及び右前腕の皮膚有棘細胞癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK1120212 によって引き起こされたものではないと判断した。

有害事象の記述：胸水
Day 181 に、未確認の有害事象のため GSK2118436 を中断した。2011 年 7 月 18 日、GSK2118436 開始から 186 日後、GSK1120212 開始から 104 日後、臨床的に意義があるグレード 2 の左胸水が発現した。GSK2118436 は、左胸水のため、中断を延長した。GSK1120212 は継続した。同日、呼吸困難（グレード 3）が増大し、地元の救急外来に搬送された。X 線検査から左胸水が確認され、胸腔穿刺により緩和された。入院はしなかった。オキシコドン/パラセタモール、IV フェンタニル及び酸素が投与された。グレード 2 の左胸水は、発現当日である Day 186 に回復したと報告された。GSK2118436 は、Day 187 に 150 mg/日（外来受診のため）、Day 188 に 300 mg/日で再開した。
2011 年 7 月 24 日、GSK2118436 開始から 192 日後、GSK1120212 開始から 110 日後、グレード 3 の左胸水のため入院した。GSK2118436 及び GSK1120212 は継続した。息切れを訴え、大量の左胸水の再発が検出された。酸素療法が行われた。胸腔カテーテル（pleurx catheter）を留置し、胸水 2 L を排液した。Day 193 に、胸腔穿刺を行った。左胸水は Day 193 に回復したが、後遺症が残ったと報告された。被験者は同日退院した。

治験責任医師は、左胸水が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡
被験者は、試験の GSK2118436 単剤投与群にランダム割り付けされた。Day 83、GSK1120212 併用が開始した。GSK2118436（Day 198）及び GSK1120212（Day 197） が、疾患進行のため中止された。2011 年 8 月 19 日（Day 218）、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時に進行していた有害事象は、グレード 1 のそう痒（背部）、グレード 3 の疲労、グレード 1 の悪寒（chills）、グレード 1 の悪寒（rigors）、グレード 1 の錯乱、グレード 2 の胃酸逆流、グレード 1 の足首浮腫、グレード 1 の脱毛症、グレード 1 の発疹（背部）、グレード 1 の腹部疝痛、グレード 2 の低マグネシウム血症、グレード 1 の便秘、グレード 1 の口内乾燥、グレード 1 の寝汗、グレード 3 の呼吸困難、グレード 1 の悪心、グレード 1 の全身筋力低下及びグレード 1 の嘔吐等であった。

被験者の状態
被験者は 2011 年 1 月 14 日（Day 1）に、GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 83 に、GSK1120212 併用を開始した。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～94、Day 96～109、Day 111～129、Day 134～160、Day 163～180 及び Day 188～198。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 95（嘔吐のため）、Day 110（胃痛のため）、Day 161～162（嘔吐のため）及び Day 187（外来受診のため）。
・　ただし、Day 130～133（疲労のため）及び Day 181～186（未確認の有害事象及び左胸水のため）は服薬ミス/中断。

併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 83～94、Day 96～161 及び Day 163～197。
・ ただし、Day 95（嘔吐のため）、Day 162（嘔吐のため）及び Day 198（悪心及び嘔吐のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 218、GSK2118436 最終投与から 21 日後、GSK1120212 最終投与から 22 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、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。
治験責任医師の意見同様、皮膚有棘細胞癌とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。
治験責任医師の意見同様、胸水とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0961、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）[a]：	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 2）、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 1）、高ビリルビン血症（グレード 2）

[a] 被験者が肝機能検査値に基づく中止基準を満たさなかったため、症例の記述は必要ない。

患者背景
肝及び肝胃間リンパ節に転移した結節型黒色腫を有する 49 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインで、関連する病歴の報告はなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬の報告はなかった。
事象発現時の併用薬は、フィナステリド及びパラセタモール等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	ALT（NR 0-47 IU/L）	AST（NR 0-47 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 39-	総ビリルビン（NR 0-22.23

			117 IU/L）	μmol/L）
スクリーニング	45	34	85	18.81
Day 14	27	29	132（1.13xULN）	8.55
Day 28	130（2.76xULN）	137（2.91xULN）	555（4.74xULN）	51.30（2.31xULN）
Day 35	236（NR 21-72 IU/L; 3.28xULN）	100（NR 17-59 IU/L; 1.69xULN）	729（NR 38-126 IU/L; 5.78xULN）	20.52（NR 3.42-22.23 μmol/L）
Day 48	33（NR 21-72 IU/L）	31（NR 17-59 IU/L）	279（NR 38-126 IU/L; 2.21xULN）	15.39（NR 3.42-22.23 μmol/L）
Day 57	18	24	162（1.38xULN）	13.68
Day 85	32	45	201（1.72xULN）	10.26

	ナトリウム（NR 133-145 mmol/L）
スクリーニング	139
Day 14	135
Day 28	127
Day 35	139（NR 137-145 mmol/L）
Day 48	137（NR 137-145 mmol/L）
Day 57	136
Day 85	137

有害事象の記述

2011 年 4 月 12 日、GSK2118436 及び GSK1120212 開始から 35 日後、同日採取された血液の臨床検査から、グレード 2 の ALT 上昇（3.28×ULN）が示された。スクリーニング及び Day 14 の血漿中 ALT 値は正常であった。Day 28 に、グレード 1 の上昇（2.76×ULN）が認められた。グレード 1 の AST 上昇が、Day 28（2.91×ULN）及び Day 35（1.69×ULN）に認められた。Day 48 に測定したところ、両検査項目とも正常であった。総ビリルビンは、Day 28（グレード 2、2.31×ULN）を除くすべての測定時点で正常であった。アルカリホスファターゼは、Day 14（グレード 1、1.13×ULN）、Day 28（グレード 2、4.74×ULN）、Day 35（グレード 3、5.78×ULN）、Day 48（グレード 1、2.21×ULN）、Day 57（グレード 1、1.38×ULN）及び Day 85（グレード 1、1.72×ULN）に測定した時、上昇していた。グレード 3 の低ナトリウム血症（127 mmol/L、NR 133-145 mmol/L）、口内乾燥及び全身そう痒症のため Day 28～35 に GSK2118436 を中断し、GSK1120212 はこれらの事象のため Day 30 に 1 日だけ中断した。

治験責任医師は、肝酵素値上昇が GSK2118436 又は GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

被験者の状態

被験者は 2011 年 3 月 9 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。

服薬状況は次の通り。

・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～27 及び Day 36～103。
・ GSK2118436 225 mg/日を Day 104（疲労及び発熱のため）。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 105～112（疲労及び発熱のため）。
・ GSK2118436 75 mg/日を Day 113（朝の投与の後試験を中止）。
・ ただし、Day 28～35（低ナトリウム血症、口内乾燥及び全身そう痒症のため）は服薬ミス/中断。

併用状況は次の通り。

・ GSK1120212 1 mg を Day 1～113。
・ ただし、Day 30（低ナトリウム血症、口内乾燥及び全身そう痒症のため）は中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 177、GSK2118436 及び GSK1120212 最終投与から 65 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0967、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0977597A
SAE - 基本語（グレード）：	インフルエンザ様疾患（グレード 2）
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 3）[a]

[a] 好中球減少症は、もはや注目すべき有害事象とはみなさない。

患者背景

皮膚に転移した結節型黒色腫を有する 53 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、甲状腺機能低下症、四肢の両側性錯感覚、胃食道逆流症性疾患（GERD）及び左手の湿疹性皮疹等であった。

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、センノシド、イブプロフェン（PRN）、カルシウム、マルチビタミン剤、グルコサミン／コンドロイチン、オメプラゾール、ビタミン C、オメガ 3、

アマニ油、レボチロキシン、コエンザイム Q10、ビタミン B 複合体、ビタミン D、ジフェンヒドラミン（PRN）、ドキシサイクリン及び外用フルオシノニド等であった。
好中球減少症発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、ヒドロコルチゾンクリーム（PRN）及びオンダンセトロン等であった。
インフルエンザ症候群発症時の併用薬は、上記に加えて、グラニセトロン及びプロクロルペラジン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 4-11.1 Gi/L）	総好中球（NR 1.8- 6.6 Gi/L）
スクリーニング	4.7	2.4
Day 56	4.5	2.5
Day 91	2.9	0.9
Day 112	2.3	0.9
Day 132	3.1	1.5

有害事象の記述：好中球減少症
Day 35、GSK2118436 の用量が悪心、発熱及び嘔吐のため、200 mg/日に減量された。2011 年 6 月 28 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 91 日後、グレード 3 の好中球減少症を発症した。好中球減少症は、重篤と判断されなかった。グレード 2 の白血球減少症も発症した。Day 92、好中球減少症及び白血球減少症のため、GSK2118436 を中断した。
GSK1120212 は継続した。Day 91 における関連する臨床検査値は、白血球数が 2.9 Gi/L（NR 4-11.1 Gi/L）、好中球数が 0.9 Gi/L（NR 1.8-6.6 Gi/L）等であった。体温は 35.7° C であった。好中球減少症が Day 98 に回復したと報告された。GSK2118436 を Day 100 に再開した。

治験責任医師は、好中球減少症が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、好中球減少症が GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：インフルエンザ様疾患
2012 年 2 月 14 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 322 日後、臨床的に意義があるグレード 2 のインフルエンザ症候群を発症した。インフルエンザ症候群のため、GSK2118436 を同日の夕方の投与から中断し、GSK1120212 は Day 323 から中断した。発熱（体温は非提示）及び悪寒もみられ、これらは、インフルエンザ様症候群であるように思われた。被験者は入院せず、臨床検査結果は入手できず、診断検査は行われなかった。治療薬は投与されなかった。インフルエンザ症候群は Day 326 に回復したと報告された。
GSK1120212 及び GSK2118436 を Day 327 に再開した。

治験責任医師は、インフルエンザ症候群が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 30 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。
服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～12 及び Day 18～33。
・ GSK2118436 250 mg/日（有害事象のため）を Day 34。
・ GSK2118436 200 mg/日（悪心、発熱及び嘔吐のため） を Day 35～36、Day 38～44、Day 46～55、Day 57～71、Day 76～91、Day 101～321 及び Day 327 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日（悪心のため）を Day 13 及び Day 17。
・ GSK2118436 100 mg/日 を Day 37（悪心、発熱及び嘔吐のため）、Day 45（未確認の理由のため）、Day 56（薬局における遅延のため）、Day 100（白血球減少症及び好中球減少症のため）及び Day 322（インフルエンザ症候群のため）。
・ ただし、Day 14～16（悪心のため）、Day 72～75（全身性皮疹のため）、Day 92～99（白血球減少症及び好中球減少症のため）及び Day 323～326（インフルエンザ症候群のため ）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～44、Day 46～71、Day 76～322 及び Day 327 以降。
・ ただし、Day 45（有害事象のため）、Day 72～75（全身性皮疹のためのため）及び Day 323～326（インフルエンザ症候群のため）は服薬ミス/中断。
データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、好中球減少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。
　治験責任医師の意見同様、好中球減少症とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師は、インフルエンザ様疾患とトラメチニブ及び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、インフルエンザ様疾患とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0970、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0948539A
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）：	好中球減少症（グレード 3）[a]、扁平上皮癌

	（グレード 3）、扁平上皮癌（グレード 3）
死因：	試験対象疾患

[a] 好中球減少症は、もはや注目すべき有害事象とみなさない。

患者背景
両肺、胸膜及びリンパ節に転移した結節型黒色腫を有する 66 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、顔、両手及び両前腕の日光性角化症（既往）。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び好中球減少症発症時の併用薬は、プレドニゾン、ビタミン E、オメガ 3、カルシウム、マルチビタミン剤、ビタミン A、ビタミン D、アセチルサリチル酸及びドキシサイクリン等であった。
Day 167 の右耳輪上部の扁平上皮癌発現時の併用薬は、プレドニゾンを除くベースライン薬に加えて、パラセタモール（PRN）及びセルトラリン等であった。
Day 218 の右耳輪上部の扁平上皮癌再発時の併用薬は、上記に加えてシメチジン等であった。
死亡時の併用薬は、プレドニゾン以外のすべてのベースライン薬に加えて、パラセタモール、セルトラリン、ワセリン外用剤（PRN）、オンダンセトロン及びモルヒネ等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 4- 11.1 Gi/L）[a]	総好中球（NR 1.8- 6.6 Gi/L）[a]
スクリーニング	8.3	7.4
Day 15	3.3	0.8
Day 18	5.0	1.7
Day 29	4.5	1.8
Day 55	5.4	4.0
Day 83	6.2	2.9
Day 111	4.5	2.0
Day 138	4.8	1.6

[a.] ほとんどの日付に関して提示された正常値範囲。Day 18 の正常値範囲は WBC で 3-9 GI/L、好中球で 1.7-8 GI/L であった。

Day 200：病理報告書から、右耳結節の耳輪上部は、中等度分化型の扁平上皮癌であることが示された。
Day 223：病理検査で、右耳輪上部結節は扁平上皮癌であることが確認された。
死亡前の 2 週間に、治験実施計画書に規定された臨床検査項目の測定はなかった。

有害事象の記述：好中球減少症

Day 14、発熱のため GSK2118436 を中断した。2011 年 4 月 8 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 15 日後、グレード 3 の好中球減少症を発症した。GSK1120212 は継続した。好中球減少症のため、GSK2118436 の中断を延長した。好中球数は 0.8 GI/L（正常値範囲 1.8-6.6 GI/L）及び白血球数は 3.3 GI/L（正常値範囲 4-11.1 GI/L）であった。体温は 37.1°C であった。好中球減少症という有害事象は、重篤と判断されず、いずれの治療薬の投与も受けなかった。好中球減少症は Day 18 に回復したと報告された。GSK2118436 は Day 19 に 150 mg で、Day 20 に 300 mg で投与を再開した。

治験責任医師は、好中球減少症が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、好中球減少症が GSK1120212 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：扁平上皮癌
2011 年 9 月 7 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 167 日後、右輪上部に、臨床的に意義があるグレード 3 の扁平上皮癌が発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。同日、右耳上端の結節圧痛を報告した。治験責任医師は、結節は日光性角化症であるかもしれないと考え、4 週間の経過観察を行うこととした。Day 193、結節ははるかに大きくなり、MOH 法により摘出した。手術で、エピネフリン注射、硫酸第一鉄外用剤、リドカイン注射、塩化アルミニウム外用剤、ワセリン外用剤（PRN）及びブピバカイン注射が用いられた。Day 200 の病理検査報告書から、結節が中等度分化型皮膚有棘細胞癌であることが示された。右耳輪上部の扁平上皮癌は Day 200 に回復したと報告された。

治験責任医師は、右耳輪上部の扁平上皮癌が GSK2118436 によって引き起こされ、GSK1120212 によって引き起こされたものではないと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：扁平上皮癌
2011 年 10 月 28 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 218 日後、臨床的に意義があるグレード 3 の右耳輪上部の扁平上皮癌再発が生じた。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。被験者から、以前に摘出した右耳輪上部の扁平上皮癌が再度増大した旨が報告された。Day 223 に、2 度目の MOH 手術を行った。病理検査報告書から、結節が扁平上皮癌であることが確認された。右耳輪上部の扁平上皮癌は、同日回復したと報告された。

治験責任医師は、右耳輪上部の扁平上皮癌再発が GSK2118436 によって引き起こされ、GSK1120212 によって引き起こされたものではないと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡
Day 258、疾患進行のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中止した。2011 年 12 月 26 日（Day 277）、GSK1120212 及び GSK2118436 最終投与から 20 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時に進行中であった有害事象は、グレード 1 の疲労、グレード 2 の発熱、グレード 1 の 下肢痙攣、グレード 2 のうつ病、グレード 1 の胸やけ、グレード 1 の悪

寒、グレード 1 の全身性関節痛、グレード 1 の悪心、グレード 1 の浮腫（両手）、グレード 1 の嘔吐及びグレード 1 の右側末梢性ニューロパチー等であった。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 25 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～12、Day 20～28、Day 30～32、Day 34～82、Day 84～166、Day 168～222、Day 224～239、Day 242～252 及び Day 257～258。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 13（発熱のため）、Day 19（発熱のため）、Day 29（来院のため）、Day 83（来院のため）、Day 167（PK 測定のため朝の服用を控えた）、Day 223（PK 測定のため朝の服用を控えた）及び Day 253（悪心及び嘔吐のため）。
・ただし、Day 14～18（発熱及び好中球減少症のため）、Day 33（発熱及び悪寒のため）、Day 240～241（下痢、全身性関節痛、悪心及び嘔吐のため）及び Day 254～256（全身性関節痛、悪心及び嘔吐のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～222、Day 224～239、Day 242～253 及び Day 257～258。
・ただし、Day 223（PK 測定のため控えた）、Day 240～241（下痢、全身性関節痛、悪心及び嘔吐のため）及び Day 254～256（全身性関節痛、悪心及び嘔吐のため）は服薬ミス/中断。
疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 277、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 20 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、好中球減少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。
　治験責任医師の意見同様、好中球減少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、扁平上皮癌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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0974、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0926851A
SAE - 基本語（グレード）：	腎盂腎炎（グレード 3）、嘔吐（グレード 3）、悪心（グレード 3）

患者背景
腹部/腹壁、皮膚、脾及び甲状腺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病歴は、便秘及び非閉塞性左腸骨血栓等であった。

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、ドキュセート、ロラゼパム、オンダンセトロン、オキシコドン及びプロクロルペラジン等であった。
腎盂腎炎発現時の併用薬は、ドキュセート、ヘパリン、イブプロフェン、ロラゼパム、オンダンセトロン及びプロクロルペラジン等であった。
嘔吐及び悪心発現時の併用薬は、シプロフロキサシン、ドキュセート、ロラゼパム、オンダンセトロン、オキシコドン及びプロクロルペラジン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 37：頭部 CT スキャンから新たな転移は否定された。

	クレアチニン（NR 35.4-106.1 µmol/L）	ナトリウム（NR 133-145 mmol/L）	WBC 数（NR 4-11.1 Gi/L）
スクリーニング	93.7	143	4.7
Day 28	86.6	138	3.6
Day 37	339.5	125	3.2
Day 48	99.9	135	6.1

有害事象の記述
Day 33、悪心及び嘔吐並びに食物及び水分摂取量減少が発現し、精神状態の変化がみられはじめ、救急外来を受診するよう指示された。2011 年 5 月 6 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 37 日後、グレード 3 の腎盂腎炎のため入院した。グレード 3 の低ナトリウム血症（ナトリウム 125 mmol/L、NR 133-145 mmol/L）、グレード 2 の血小板減少症（platelet count 56 Gi/L、NR 150-400 Gi/L）及びクレアチニン上昇（339.5 µmol/L、NR 35.4-106.1 µmol/L）も検出された。Day 37、精神状態変化及び腎盂腎炎のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。シプロフロキサシン、レボフロキサシン及びバンコマイシンが投与された。Day 42、グレード 3 の嘔吐及びグレード 3 の悪心のため、入院期間が延長された。炭酸カルシウム及びデキサメタゾンが投与され、オンダンセトロン及びプロクロルペラジン投与が継続された（2010 年 10 月から）。腎盂腎炎は Day 44 に回復したと報告された。Day 46、悪心及び嘔吐は回復したと報告され、同日被験者は退院した。GSK2118436 は Day 48 に再開され、GSK1120212 は Day 49 に再開された。

治験責任医師は、腎盂腎炎及び嘔吐が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。
悪心は GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたという合理的可能性があった。
治験責任医師は、嘔吐に明白な原因はないと報告した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 31 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～21、Day 23～28、Day 30～36、Day 49～95 及び Day 97～110。
・ GSK2118436 200 mg/日（末梢性ニューロパチーのため）を Day 111～224 及び Day 236 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 22 及び Day 29（いずれも不遵守のため）、Day 48（夕方だけ服用）及び Day 96（不遵守のため）。
・ ただし、Day 37～47（精神状態変化及び腎盂腎炎のため）及び Day 225～235（ガンマナイフによる治療中）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1～21、Day 23～36、Day 49～224 及び Day 236 以降。
・ ただし、Day 22（不遵守のため）、Day 37～48（精神状態変化及び腎盂腎炎のため）及び Day 225～235（ガンマナイフによる治療中）は服薬ミス/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、悪心とトラメチニブ及び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、腎盂腎炎及び嘔吐とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	0977、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与; GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0981603A
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 1）、悪寒（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）

患者背景
左肺及び肝に転移した黒色腫を有する 63 歳白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、疲労、冠動脈疾患、胃食道逆流性疾患、血中コレステロール増加、高血圧、蜂巣炎（既往）、貧血（既往）、血小板減少症（既往）及び粘膜の炎症（既往）等であった。

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、アセチルサリチル酸、パラバスタチン及びメトプロロール等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	総好中球（NR 1.8-6.6 Gi/L）	WBC 数（NR 4-11.1 Gi/L）
スクリーニング	3.7	5.4
Day 14	5.2	7.5
Day 115	5.6	7.5
Day 143	3.4	5.5
Day 171	4.3	6.8
Day 182	3.3	4.7

有害事象の記述
GSK1120212 併用を Day 116 に開始した。2011 年 9 月 28 日、GSK2118436 開始から 142 日後、GSK1120212 開始から 27 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱（被験者からの報告）及びグレード 1 の悪寒が発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 を継続し、発熱のための精密検査は行わなかった。悪寒は Day 174 に回復したと報告された。発熱は続いていた。

治験責任医師は、発熱及び悪寒が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であるが、GSK1120212 には関連しないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 5 月 10 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 116 に、GSK1120212 の併用が開始された。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～51、Day 53～114、Day 116～122、Day 124～159、Day 161～168。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 52（被験者の不遵守のためのため）、Day 123（ガンマナイフにより具合が悪くなる）、Day 160（有害事象のため）、Day 169（下痢のため）及び Day 170（朝の服用のみ）。

・ ただし、Day 115（終日外来）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 116～122、Day 124～159 及び Day 161。
・ ただし、Day 123（ガンマナイフにより具合が悪くなる）、Day 160（有害事象のため）及び Day 162～170（有害事象及び下痢のため）は中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。後続の抗癌剤投与を Day 190 に開始した。Day 343、GSK2118436 最終投与から 174 日後、GSK1120212 最終投与から 183 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、発熱及び悪寒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、発熱及び悪寒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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1051、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0913608A、A0913608B、A0913608C
SAE - 基本語（グレード）：	便秘（グレード 3）、嘔吐（グレード 3）、悪心（グレード 3）、嘔吐（グレード 3）、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）、膵炎（グレード 2）

患者背景
腹部/腹壁、骨盤、胸膜及び後腹膜に転移した悪性黒色腫を有する 26 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、グレード 1 の便秘、グレード 1 の悪心及びグレード 1 の嘔吐等であった。

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、ドキュセート、ヒドロコドン/パラセタモール、イブプロフェン、ラクツロース、ロラゼパム、プロクロルペラジン及びビタミン B 等であった。
便秘発現時の併用薬は、ドキュセート、イブプロフェン、ラクツロース、モルヒネ、ロラゼパム、プロクロルペラジン及びビタミン B 等であった。

Day 18 の嘔吐発現時及び膵炎発症時の併用薬は、ファモチジン、イブプロフェン、ロラゼパム、プロクロルペラジン及びビタミン B 等であった。
Day 41 の悪心及び嘔吐発現時並びに悪寒及び発熱発現時の併用薬は、ファモチジン、フルラゼパム、イブプロフェン、ロラゼパム、プロクロルペラジン、パントプラゾール、テマゼパム及びビタミン B 等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 11：X 線写真から、結腸に便が充満していることが推定され、腹部 CT スキャンから明白な小腸閉塞は示されず、バリウム検査から重大な遠位結腸閉塞は示されなかった。
日にち未確認：バリウム浣腸から、重大な遠位結腸閉塞は示されず、詳細不明のスキャンから、明白な小腸閉塞は示されなかった。
Day 41：CT スキャン及びバリウム浣腸から腸閉塞は示されなかった。

	WBC 数（NR 4-10 Gi/L）	総好中球（NR 1.8-6.5 Gi/L）	LDH（NR 100- 190 IU/L）
スクリーニング	21.8	17.7	1676
Day 9	20.2	16.8	784
Day 16	17.4	14.7	643
Day 29	8.9	7.1	465
Day 36	7.3	5.6	531
Day 41	8.3	7.1	486
Day 50	3.2（NR 4-11 Gi/L）	--	--

	ALT（NR 0-42 IU/L）	AST（NR 5-38 IU/L）	アルカリホスファターゼ（NR 33-98 IU/L）	総ビリルビン（NR 1.71-17.1 µmol/L）	GGT（NR 9-46 IU/L）
スクリーニング	10	22	137（1.4xULN）	8.55	105
Day 9	9	18	213（2.2xULN）	5.13	101
Day 16	27	38	318（3.2xULN）	6.84	120
Day 29	19	23	141（1.4xULN）	6.84	83
Day 36	14	17	125（1.3xULN）	6.84	65
Day 41	9	14	112	5.13	56

有害事象の記述：便秘
被験者にはグレード 1 の便秘の病歴があり、Day 8～10 にグレード 2 の便秘が生じた。2011 年 2 月 12 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 11 日後、グレード 3 の便秘増悪のため入院した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。Day 11 の入院時、X 線写真から、結腸に便が充満していることが推定され、腹部 CT スキャンから明白な小腸閉塞は示されず、バリウム検査から重大な遠位結腸閉塞は示されなかった。治験責任医師の診断はイレウス対

閉塞で、試験対象疾患による可能性が最も高かった。便秘は Day 15 に回復したと報告された。

治験責任医師は、便秘が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。治験責任医師は、便秘は試験対象疾患が原因である可能性が高いと考えた。

有害事象の記述：嘔吐
Day 8、グレード 2 の悪心及びグレード 3 の嘔吐を発現した。これらは重篤とは判断されなかった。2011 年 2 月 19 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 18 日後、臨床的に意義があるグレード 3 の嘔吐が発現し、Day 19 に入院するに至った。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。バリウム浣腸を行ったところ、重大な遠位結腸閉塞は示されなかった。また、詳細不明のスキャンからも、明白な小腸閉塞は示されなかった。食物に対する腸管安静とし、完全静脈栄養を行った。被験者は退院した（日にちは未確認）。嘔吐は、Day 21 に回復したと報告された。

治験責任医師は、嘔吐が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：膵炎
2011 年 2 月 22 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 21 日後、グレード 2 の膵炎を発症した。これは重篤と判断されなかった。膵炎の診断確認に用いられた臨床検査の結果は入手されなかった。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。Day 75 の被験者死亡時、膵炎は進行中であった。

治験責任医師は、膵炎が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：悪心及び嘔吐
Day 29、疾患進行のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中止した。2011 年 3 月 14 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 41 日後、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 14 日後、グレード 3 の悪心及びグレード 3 の嘔吐のため入院した。CT スキャン及びバリウム浣腸から腸閉塞は示されなかった。完全静脈栄養が行われた。骨盤内に 10.5 cm 及び 9.5 cm の 2 つの大きな塊があり、約 1.7 cm の肝病変がいくつか存在することが被験者に報告され（日にちは未確認）、CT スキャンから 浸潤性疾患、大網癌腫症及び腹膜後浸潤性疾患並びに両胸水及び腹水が示された。以前に嘔吐を発現したことがあり（上記事象の記述を参照）、悪心は Day 8 から発現したグレード 2 の悪心が増悪したものであるように思われる。悪心及び嘔吐は、Day 75 の被験者死亡時に進行中であった。

治験責任医師は、悪心及び嘔吐が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：悪寒及び発熱
2011 年 3 月 21 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 48 日後、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 21 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の悪寒及びグレード 1 の発熱（体温は非提示）を発現した。ジフェノキシレート/アトロピン、IV バンコマイシン、IV イミペネム/シラスタチン、オセルタミビル、完全静脈栄養、フロセミド、IV ヒドロモルフォン、ヒドロキシジン、セチリジン、IV グラニセトロン、スコポラミン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、TP エリスロマイシン、TP ムピロシン、アルプラゾラム、フェンタニルパッチ及びパラセタモール等が投与された。Day 50、WBC 数は 3.2 Gi/L（NR 4-11 Gi/L）であった。悪寒及び発熱は、Day 75 の被験者死亡時に進行中であった。

治験責任医師は、悪寒及び発熱が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 2 月 2 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。
服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～28。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1～28。

疾患進行のため、治験薬を中止した。後続の抗癌剤投与を Day 49 に開始した。Day 75、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 48 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、悪心及び嘔吐とトラメチニブ及びダブラフェニブとの因果関係は否定できないと考える。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、便秘、膵炎、悪寒及び発熱とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1052、パート C、クロスオーバー

	（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回 単剤投与; GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0973108A
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、 基底細胞癌（グレード 1）
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）

患者背景
左右肺、胸壁及び第 5 胸椎（T5）に転移した類上皮細胞性悪性新生物を有する 45 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、単純ヘルペス及び広範囲切除（右上背部）（既往）等であった。

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、マルチビタミン剤、イブプロフェン、バラシクロビル及びリジン等であった。頓服薬が、カリソプロドール、パラセタモール/ヒドロコドン及びロラゼパム等であった。
事象発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、ナプロキセン及びロペラミド（PRN）等であった。

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
2011 年 8 月 22 日、GSK2118436 開始から 197 日後、GSK1120212 併用開始前に、臨床的に意義があるグレード 3 の右肩皮膚有棘細胞癌及びグレード 1 の左腕基底細胞癌が発症した。GSK2118436 を継続した。皮膚有棘細胞癌又は基底細胞癌の既往はなかったが、日光浴の報告はあった。病変を摘出し、同日（Day 197）皮膚有棘細胞癌は回復したと報告された。基底細胞癌は、Day 255 に回復したと報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌及び基底細胞癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 2 月 7 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。GSK1120212 併用は Day 227 に開始された。服薬状況は次の通り。

・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～29、Day 31～53、Day 56～83、Day 85～89、Day 92～137、Day 139～147、Day 149～156、Day 158～181、Day 183～194、Day 196～212、Day 214～222 及び Day 225～281。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（被験者来院）、Day 30（外来で、服薬しないように指示された）並びに Day 54、Day 84、Day 90～91、Day 138、Day 148、Day 182、Day 195、Day 213 及び Day 282（被験者の不遵守のため）。
・ ただし、Day 55、Day 157 及び Day 223（被験者の不遵守のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 227～282。

疾患進行のため、治験薬を中止した。後続の抗癌剤投与を Day 319 に開始した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、皮膚有棘細胞癌及び基底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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1059、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0973107A
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）

患者背景
胸壁及びリンパ節に転移した転移性悪性黒色腫を有する 46 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、慢性アレルギー性鼻炎及び両脚の腫脹等であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び悪寒及び発熱発現時の併用薬は、シクレソニド及びロラタジン/プソイドエフェドリン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	総好中球（NR 1.8-6.5 Gi/L）
スクリーニング	7	4.8

Day 1	5.5	3.6
Day 16	5.6	3.6
Day 29	6	3.7
Day 51	5.7	3.5
Day 58	7	4.6
Day 78	4.5	2.7

有害事象の記述
2011 年 5 月 14 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 48 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱（38.1°C）及びグレード 1 の悪寒が発現した。悪寒のため GSK1120212 を中断し（ただし、被験者は既に当日分を服用していた）、その日は GSK2118436 を 150 mg に減量した。パラセタモール及びイブプロフェンを投与した。発熱のための追加精密検査は行わなかった。悪寒及び発熱は、同日（Day 48）回復したと報告された。GSK1120212 を Day 52 に再開した。

治験責任医師は、発熱が GSK1120212 によって引き起こされ、GSK2118436 によって引き起こされたものではないと考えることは合理的であると判断した。
治験責任医師は、悪寒が GSK2118436 によって引き起こされ、GSK1120212 によって引き起こされたものではないと考えること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 28 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～10、Day 12～15、Day 17～34、Day 36、Day 38～47、Day 52～61 及び Day 63～75。
・ GSK2118436 250 mg/日を Day 97～104 及び Day 106。
・ GSK2118436 225 mg/日を Day 96 及び Day 107～124。
・ GSK2118436 200 mg/日を Day 81～95、Day 126～336、Day 338～362、Day 364～370 及び Day 372～393。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 11、Day 16、Day 35 及び Day 37（すべて被験者の不遵守のため）、Day 48～49（悪寒のため）、Day 51、Day 62 及び Day 77～78（すべて被験者の不遵守のため）。
・ GSK2118436 125 mg/日を Day 105（被験者の不遵守のため）。
・ GSK2118426 100 mg/日を Day 125、Day 363、Day 371（すべて被験者の不遵守のため）及び Day 394（疾患進行のため、被験者は試験を中止した）。
・ GSK2118436 50 mg/日を Day 337（被験者の不遵守のため）。
・ ただし、Day 50（嘔吐及び発熱のため）、Day 76 及び Day 79（いずれも被験者の不遵守のため）並びに Day 80（GGT 増加のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。

・ GSK1120212 2 mg を Day 2。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1、Day 3～15、Day 17～48、Day 52～75、Day 77、Day 81～85、Day 93～165、Day 167～370 及び Day 372～394。
・ ただし、Day 16（被験者の不遵守のため）、Day 49～51（嘔吐及び発熱のため）、Day 76（被験者の不遵守のため）、Day 78～80（GGT 増加のため）、Day 86～92（ALT 増加、AST 増加及びアルカリホスファターゼ増加のため）、Day 166 及び Day 371（いずれも被験者の不遵守のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

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、発熱とダブラフェニブとの因果関係は否定できると考える。
治験責任医師の意見同様、悪寒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、悪寒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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1065 パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0972237A
SAE - 基本語（グレード）：	悪寒（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 2）

患者背景
皮下組織及び骨に転移した皮膚黒色腫（左頚部の顕微鏡的リンパ節腫大）を有する 57 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインで、関連病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、マルチビタミン剤、アルプラゾラム及びロラタジン等であった。PRN 薬は、ジフェンヒドラミン、イブプロフェン及びパラセタモール等であった。悪寒及び発熱発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、マクロゴール及びコレカルシフェロール等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	総好中球（NR 1.8-6.5 Gi/L）
スクリーニング	9.1	7.2
Day 1	6.	4.2
Day 15	5.6	3.7
Day 29	8.5	6.9
Day 196	4.7	2.9
Day 224	4.6	3
Day 253	4.9	3.1
Day 280	3	1.7
Day 309	3.7	1.9
Day 336	4.4	2.8
Day 364	4.3	2.9

有害事象の記述
2012 年 2 月 10 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 275 日後、臨床的に意義があるグレード 2 の悪寒及びグレード 2 の発熱（体温は非提示）を発現した。その日、グレード 1 の頭痛も生じた。Day 278、悪寒、発熱及び頭痛のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。アモキシシリン及びシプロフロキサシンを投与した。発熱のための追加精密検査は行わなかった。Day 285、悪寒及び発熱は回復したと報告された。GSK2118436 を Day 280 の夕方投与から再開し、GSK1120212 は Day 281 に再開した。

治験責任医師は悪寒及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 12 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～276、Day 281～307 及び Day 309 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（来院のため）、Day 277 及び Day 280（いずれも発熱、悪寒及び頭痛のため）並びに Day 308（被験者の不遵守のため）。
・ ただし、Day 278～279 は中断（発熱、悪寒及び頭痛のため）。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1 以降。
・ ただし、Day 196（被験者の不遵守のため）及び Day 278～280（発熱、悪寒及び頭痛のため）は服薬ミス/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：

治験責任医師の意見同様、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。

治験責任医師は、悪寒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、悪寒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。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1151、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0923256A、A0923256B
SAE - 基本語（グレード）：	サイトカイン放出症候群（グレード 2）、急性腎不全（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	サイトカイン放出症候群（グレード 2）、急性腎不全（グレード 3）

患者背景

胸壁、肝、肺、リンパ節及び左大腿に転移した黒色腫を有する 63 歳の白人男性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、便秘、高コレステロール血症及び甲状腺機能低下症等であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬

ベースライン及びサイトカイン放出症候群発現時の併用薬は、レボチロキシン、マルチビタミン剤、シリアム、オメガ 3 脂肪酸及びシンバスタチン等であった。

急性腎不全発現時の併用薬は、レボチロキシン、マルチビタミン剤及びオメガ 3 脂肪酸等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果

サイトカイン放出症候群治療のための入院中：胸部 X 線検査から、肺浸潤、胸水及び気胸はないことが示された。心及び縦隔に、異常は認められなかった。

Day 47：クレアチニンキナーゼ値は 744 IU/L（NR 49-397 IU/L）であった。

Day 48：クレアチニンキナーゼ値は 371 IU/L（NR 49-397 IU/L）であった。

Day 136：バイタルサインは安定していた。後腹膜超音波から腎結石、輪郭が変形した塊又は水腎症の徴候は示されなかった。膀胱の膨張は、最適状態には及ばなかったが、結石、壁肥厚又は限局性塊の徴候はみられなかった。左側に腎洞嚢胞を認めたが（報告済み）右腎嚢

胞は描出されなかった。理学的検査で、両下肢に 2+の圧痕性浮腫が示され、肝辺縁は右肋骨縁の 3 cm 下側であった。

	WBC 数（NR 4-11 Gi/L）	血小板（NR 150-400 Gi/L）
スクリーニング	7.6	252
Day 29	4.5	127
Day 50	5.4	179

	BUN（NR 2.9-7.1 mmol/L）	クレアチニン（NR 56.6- 112.3 µmol/L）
スクリーニング	5.0	90.2
Day 1	3.2	93.7
Day 15	3.2	76.0
Day 29	3.9	83.1
Day 46	5.0	120.2/93.7
Day 47	4.6	89.3
Day 48	1.4	74.3
Day 50	2.9	76.9
Day 57	2.9	78.7
Day 67	2.5	84.0
Day 85	4.6	123.8
Day 113	7.9	138.8
Day 136[a]	21.8 / 21.4	700.1 / 636.5 / 661.2
Day 137	20.7	665.7
Day 138	18.9	651.5
Day 139a	17.5/18.2	637.4
Day 140	17.5	619.7
Day 141	15.7	605.5
Day 148	15.4	416.4
Day 183	8.6	135.3

a 一部の検査については、本試験日に複数セットの検査が行われた。

	ALT （NR 17-63 IU/L）	AST （NR 15-41 IU/L）	ALP （NR 38-126 IU/L）	総ビリルビン （NR 5.13-20.52 µmol/L）
スクリーニング	24	22	114	17.1
Day 113	37	31	455（3.6xULN）	15.39
Day 136	--	--	416（3.3xULN）	--
Day 148	16	17	169（1.3xULN）	15.39
Day 183	16	21	97	17.1

	GGT （NR 7- 50 U/L）	LDH （NR 98- 192 IU/L）	リン （NR 0.77 - 1.52 mmol/L）	重炭酸塩（NR 22- 32 mmol/L）	尿酸（NR 285.504- 517.476 µmol/L）
スクリーニング	59	216	1.10	28	392.6
Day 113	376	297	1.61	22	469.9
Day 136	208	455	5.6（NR 2.4- 4.7 mg/dL）	20（NR 22- 26 mmol/L）	8.1（NR 4.8- 8.7 mg/dL）
Day 148	124	178	1.45	25	434.2
Day 183	46	202	1.10	25	350.9

有害事象の記述：サイトカイン放出症候群
Day 22～131 に、グレード 2 の悪寒が発現し、重篤でないと判断された。2011 年 4 月 11 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 42 日後、グレード 2 のサイトカイン放出症候群のため入院した。悪寒及びサイトカイン放出症候群のため GSK2118436 を減量し、その後 GSK1120212 及び GSK2118436 の両薬剤を中断した。事象発現時、グレード 1 の血小板減少症（Day 29 に発現、Day 50 に回復）がみられ、鼻チアノーゼ、呼吸困難及び疲労もみられたが、発熱はなかった（体温は非提示）。今回の事象は、血管痙攣又は感染症に起因するものと考えられた。胸部 X 線検査から、肺浸潤、胸水及び気胸はないことが示され、心臓及び縦隔に、異常は認められなかった。感染症は確認されなかった。塩化カリウム、塩化ナトリウム、セフェピム、バンコマイシン及びダルテパリンが投与された。抗生物質が予防的に投与された。サイトカイン放出症候群は Day 46 に回復したと報告された。
治験責任医師が、悪寒を伴う急性腎不全/血液量減少症又は慢性横紋筋融解症の二次診断を報告した。Day 46 の関連する臨床検査値は、BUN 5.0 mmol/L（NR 2.9-7.1 mmol/L）及びクレアチニン 120.2 µmol/L（NR 56.6-112.3 µmol/L）等であった。Day 47、関連する臨床検査値は、BUN 4.6 mmol/L（NR 2.9-7.1 mmol/L）、クレアチニン 89.3 µmol/L（NR 56.6-112.3 µmol/L）及びクレアチニンキナーゼ 744 IU/L（NR 49-397 IU/L）等であった。尿検査から微量血液が示されたが、赤血球はみられなかった。クレアチニンキナーゼ値上昇及び尿検査結果から、二次診断は軽度横紋筋融解症である可能性が高いと治験責任医師は感じたが、Day 46～50 の急性腎不全という有害事象報告を行った。治験責任医師は、クレアチニン値が静脈内輸液から数日後に改善し、この間に悪寒が生じなかったことも報告し、血小板減少症がベースラインの 200 台から治験薬開始後に 70 台まで減少していることに気付いた。Day 48 の関連する臨床検査結果は、BUN 1.4 mmol/L（NR 2.9-7.1 mmol/L）、クレアチニン 74.3 µmol/L（NR 56.6-112.3 µmol/L）及びクレアチニンキナーゼ 371 IU/L（NR 49-397 IU/L）等であった。GSK2118436 を Day 51 に再開し、GSK1120212 は悪寒のため 1 mg に減量して Day 57 に再開した。GSK2118436 及び GSK1120212 再開後、サイトカイン放出症候群は再発しなかった。

治験責任医師は、サイトカイン放出症候群が GSK2118436 によって引き起こされ、GSK1120212 によって引き起こされたものではないと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：急性腎不全
悪寒の有害事象のため、GSK1120212 を Day 132 に中断し、GSK2118436 を Day 133 に中断した。投与中、GSK2118436 に関連して重度の悪寒が生じ、治験薬服用日数に比例して増悪したことが被験者から報告された。悪寒は、倒れそうになるほど重度で、通常 1 日 2 回、GSK2118436 服用時に生じたと説明した。Day 132、悪寒がいつもより重度であったため、一次診療癌専門医に連絡した。この時、発熱（体温は非提示）、悪寒、筋肉痛、疲労、又はその他振戦の記録はみられなかった。被験者に、GSK2118436 及び GSK1120212 を中止するよう伝えたところ、悪寒は回復したものの、疲労感は続いた。
グレード 1 の急性腎不全が Day 46 に発現し、Day 50 に回復したということがあった。2011 年 7 月 14 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 136 日後、グレード 3 の急性腎不全のため入院した。Day 136 の急性腎不全の新規発現により入院する時、平熱で（体温 36.7°C）、バイタルサインは安定し、苦しんでいるようにはみられなかった。診断検査は、血中尿素検査、腎臓病科受診、超音波及び支持療法等が行われた。後腹膜超音波から腎結石、輪郭が変形した塊又は水腎症の徴候は示されなかった。膀胱の膨張は、最適状態に及ばなかったが、結石、壁肥厚又は限局性塊の徴候はみられなかった。左側に腎洞嚢胞を認めたが（Day 113 に報告済み）、被験者には既知の右腎嚢胞は描出されなかった。理学的検査で、2+の圧痕性両下肢浮腫が示され、肝辺縁は右肋骨縁の 3 cm 下側であった。入院時臨床検査結果は、BUN 21.8 mmol/L（NR 2.9-7.1 mmol/L）、クレアチニン 700.1 µmol/L（NR 56.6-112.3 µmol/L）、クレアチニンキナーゼ 88 U/L（NR 49-397 U/L）、乳酸脱水素酵素 455 U/L（NR 98-192 U/L）、アルカリホスファターゼ 416 U/L（NR 38-126 U/L）、GGT 208 U/L（7-50 U/L）、リン 5.6 mg/dL（NR 24.-47 mg/dL）及び重炭酸塩 20 mmol/L（NR 22-26 mmol/L）等であった。尿中好酸球は陰性であった。Day 137、臨床検査結果は、尿酸 8.1 mg/dL（NR 4.8-8.1 mg/dL）、FeNa 7.3%及び 24 時間尿蛋白 0.73 g/総尿量（NR 0.05-.010 g/総尿量）等であった。被験者は腎臓病科を受診した。薬物の作用、脱水や IV 造影剤が考えられた。クレアチニン値軽度低下を考え、腎生検は行わなかった。主な診断は、急性腎不全であった。酢酸カルシウム、ヘパリン、塩化ナトリウム及び 5%ブドウ糖液を投与した。代謝性アシドーシスのため、IV 重炭酸塩を投与し、後にクエン酸/クエン酸ナトリウムに切り替えた。トランスアミナイティスのため、シンバスタチンを入院中維持した。入院期間を通じて、尿排出量は十分であることが報告された。（日にち不明）超音波を含む診断検査が行われ、水腎症陰性、尿中好酸球陰性であった。治験薬投与開始後、被験者の食欲が十分でないことに気付いた。本入院中に栄養相談が行われ、被験者は腎臓病食及び腎栄養補助食品（低蛋白、低リン）についての教育を受けた。Day 141、被験者はかなり良い状態で退院した。退院時に、外来で 3～4 週間の経過観察を行い、腎機能再検査及び場合によっては生検を受けるよう指示があった。退院時のクレアチニンは 6.9 mg/dL、一方ベースライン値は 1.5 mg/dL であった。GSK1120212 を Day 164 に再開し、GSK2118436 は再開しなかった。急性腎不全は Day 183 に回復したと報告された。

治験責任医師は、急性腎不全が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 1 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。
服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～45、Day 51～61 及び Day 70～84。
・ GSK2118436 200 mg/日（悪寒のため）を Day 86～101。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 46（悪寒及びサイトカイン放出症候群のため）、Day 62（悪寒のため）、Day 102（不遵守のため）及び Day 122～131（悪寒のため）。
・ GSK2118436 100 mg/日（不遵守のため）を Day 103～104。
・ GSK2118436 75 mg/日を Day 132（悪寒のため）。
・ GSK2118436 50 mg/日を Day 105（悪寒のため）。
・ ただし、Day 47～50（悪寒及びサイトカイン放出症候群のため）、Day 63～69（悪寒のため）、Day 85（不遵守のため）、Day 106～121（GSK2118436 耐性が懸念されたため）及び Day 133～182（悪寒及び急性腎不全のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～46 及び Day 108～131。
・ GSK1120212 1 mg を Day 57～62（悪寒のため）及び Day 164～182（急性腎不全のため）。
・ Day 47～56（悪寒及びサイトカイン放出症候群のため）、Day 63～107（悪寒のため）及び Day 132～163（悪寒及び急性腎不全のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 336、GSK112012 最終投与から 155 日後、GSK2118436 最終投与から 205 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、サイトカイン放出症候群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、サイトカイン放出症候群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、サイトカイン放出症候群とトラメチニブとの因果関係は否定できると考える。
　治験責任医師は、急性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、急性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、急性腎不全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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1155、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与、GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0924258A
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、ケラトアカントーマ（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）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、ケラトアカントーマ（グレード 3）

患者背景
肝、リンパ節、肺、骨盤及び鼠径部に転移した黒色腫 を有する 67 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、胃酸逆流及びそう痒/発疹等であった。被験者は喫煙者であった。

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、パラセタモール（PRN）、エソメプラゾール（PRN）、魚油、鉄入りマルチビタミン剤、オルメサルタン/ヒドロクロロチアジド及びジフェンヒドラミン（PRN）等であった。
初回及び 2 度目の皮膚有棘細胞癌発症時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、外用ジフェンヒドラミン（PRN）、外用トリアムシノロンアセトニド（PRN）、ヒドロキシジン及びオルメサルタン等であった。オルメサルタン/ヒドロクロロチアジドは、初回皮膚有棘細胞癌発症当日に中止されていた。
3 度目の皮膚有棘細胞癌発症時及びケラトアカントーマ発現時の併用薬は、上記薬物に加えて、尿素クリーム、レチノール（PRN）、ビタミン D（PRN）及びバシトラシン/ネオマイシン/ポリミキシン B クリーム（PRN）等であった。外用トリアムシノロンアセトニドは、皮膚有棘細胞癌発症当日に中止されていた。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 37： 生検で、左脛骨遠位は皮膚有棘細胞癌陽性であった。
Day 61：生検で、右中央上背部は皮膚有棘細胞癌陽性であった。
Day 98：生検で、左後方ふくらはぎは皮膚有棘細胞癌陽性であった。
Day 205：前額病変の生検から、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ型の病理所見が示された。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌
2011 年 4 月 14 日、GSK2118436 開始から 29 日後、左脛骨遠位に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が生じた。GSK2118436 は継続した。治験実施計画書の一部としての定期来院日に、左脛骨遠位に新しい病変ができていることに気付いた。皮膚科の紹介を受け、病変の生検を行った。Day 37 の生検結果は、皮膚有棘細胞癌陽性であった。Day 61、皮膚科医が左脛骨の再切除を行い、切除断端陰性であった。ビタミン A、ビタミン D 及び抗生物質 3 剤（バシトラシン、ネオマイシン及びポリミキシン B）合剤クリーム等が投与された。左脛骨遠位の皮膚有棘細胞癌は Day 61 に回復したと報告された。

治験責任医師は、左脛骨遠位の皮膚有棘細胞癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌
2011 年 5 月 16 日、GSK2118436 開始から 61 日後、右中央上背部に臨床的に意義があるグレード 3 の上皮内皮膚有棘細胞癌が生じた。GSK2118436 は継続した。左脛骨の皮膚有棘細胞癌の再切除と同時に、数箇所の皮膚病変で生検を行った。右中央上背部の生検で、皮膚有棘細胞癌陽性が示された。生検が行われたその他の病変は、日光性角化症であることが確認された。右中央上背部病変は、Day 98、凍結手術によって液体窒素で破壊した。右中央上背部の上皮内皮膚有棘細胞癌は、Day 98 に回復したと報告された。

治験責任医師は、右中央上背部の上皮内皮膚有棘細胞癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：皮膚有棘細胞癌
2011 年 6 月 22 日、GSK2118436 開始から 98 日後、左後方ふくらはぎに、臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が生じた。GSK2118436 は継続した。Day 98、数箇所の皮膚病変で生検を行った。左後方ふくらはぎの薄片生検で、皮膚有棘細胞癌陽性が示された。左頚部の病変は、生検で異型性いぼ状角化症と特定され、ケラトアカントーマ/皮膚有棘細胞癌が示唆された。左後方ふくらはぎの皮膚有棘細胞癌は手術によって切除され、Day 121 に回復したと報告された。

治験責任医師は、左後方ふくらはぎの皮膚有棘細胞癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：ケラトアカントーマ
2011 年 10 月 4 日、GSK2118436 開始から 202 日後、前額に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ型が発現した。GSK2118436 は継続した。皮膚科医追跡来院中、前額の圧痛を有する浸潤丘疹に薄片生検を行い、病理検査に回した。Day 205 に受け取った病理検査結果から、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ型であることが明らかになった。前額の皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ型は、同日回復したと報告された。

治験責任医師は、前額の皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ型が GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 308 に、GSK1120212 併用を開始した。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1 以降。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 308 以降。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマとト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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1158、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与、GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0939960A
SAE - 基本語（グレード）：	皮膚有棘細胞癌（グレード 3）、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）、皮膚有棘細胞癌（グレード 3）

患者背景
左頚部リンパ節に転移した黒色腫を有する 62 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧等であった。

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、コレカルシフェロール、マルチビタミン栄養補助食品、フォシノプリル、オキシコドン、ゾルピデム及びジアゼパム（PRN）等であった。
初回皮膚有棘細胞癌発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、外用（TP）ナイスタチン（PRN）、TP クロベタゾール及びバラシクロビル等であった。

2 度目の皮膚有棘細胞癌発現時の併用薬は、初回皮膚有棘細胞癌発現時と同じであったが、バラシクロビルは 2 度目の事象発現前に中止していた。
関連する臨床検査及びその他の検査結果

	試験参加中に行われた生検	結果
Day 62	左ふくらはぎの薄片生検	扁平上皮癌
Day 62	左手首の薄片生検	扁平上皮癌
Day 62	左上腕の薄片生検	尋常性疣贅
Day 83	右足首内側の薄片生検	扁平上皮癌
Day 83	左耳の薄片生検	扁平上皮癌

有害事象の記述
2011 年 7 月 19 日、GSK2118436 開始から 54 日後、左ふくらはぎ及び左手首に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌（SCC）が発現した。治験責任医師は、Week 8（Cycle 3）の理学的検査中に新たな皮膚病変に気づき、被験者を地元の皮膚科に紹介して、左ふくらはぎ、左手首及び左上腕の薄片生検を受けさせた。Day 62、生検結果から左上腕の尋常性疣贅及び左ふくらはぎ及び左手首の SCC が明らかになった。事象は、Day 63 に回復したと報告された。
2011 年 8 月 17 日、GSK2118436 開始から 83 日後、右足首内側及び左耳に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌が発現した。被験者は地元の皮膚科医で経過観察を受けており、右足首内側及び左耳の薄片生検から、SCC（グレード 3）が明らかになった。Day 83 に、掻爬及び切開等の治療が行われた。同日、事象は回復したと報告された。いずれの事象でも、GSK2118436 投与に変更はなかった。

治験責任医師は左ふくらはぎ及び左手首の皮膚 SCC 並びに右足首内側及び左耳の皮膚 SCC が GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 27 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 261 に GSK1120212 併用が開始された。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～28、Day 33～291 及び Day 296 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 29（手足の掻痒性丘疹のため）及び Day 292（悪心及び嘔吐のため）。
・ ただし Day 30～32（手足の掻痒性丘疹のため）及び Day 293～295（悪心及び嘔吐のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 261～292 及び Day 296 以降。
・ Day 293～295（悪心及び嘔吐のため）は服薬ミス/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1255、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0921707A
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）、発熱（グレード 2）[a]、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3）

[a] 発熱の有害事象は、SAE ではなかったため、注目すべき有害事象とは判断されない。

患者背景
肺（両肺）、肝（複数病変）及び骨（中軸骨格中に溶解性病変が散乱）に転移した悪性黒色腫を有する 57 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、骨粗鬆症、疲労及び悪心等であった。

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、ゾルピデム及びオンダンセトロン等であった。
発熱及び ALT 増加発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、ロラゼパム、マルチビタミン剤、ゾレドロン酸及びイブプロフェン等であった。

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/ベースライン～追跡（Day 121）：白血球及び総好中球は正常値範囲内であった。
Day 66：関連する臨床検査結果は、総好中球 3.18 Gi/L（NR 1.6-8.1 Gi/L）、WBC 4.7 Gi/L（NR 3.9-10.7 Gi/L）、ナトリウム 134 mmol/L（NR 135-145 mmol/L）及びブドウ糖 7.0 mmol/L（NR 3.9-6.1 mmol/L）等であった。

	ALT （NR 4-40 IU/L）	AST （NR 4-40 IU/L）	アルカリホスファターゼ （NR 40-	総ビリルビン （NR 3.42-20.52

			110 IU/L）	μmol/L）
スクリーニング	138（3.5xULN）	68（1.7xULN）	281（2.6xULN）	6.84
Day 1	59（1.5xULN）	39	266（2.4xULN）	5.13
Day 16	84（2.1xULN）	68（1.7xULN）	332（3.0xULN）	5.13
Day 27	36	37	274（2.5xULN）	5.13
Day 55	36	33	169（1.5xULN）	6.84
Day 66	144（3.6xULN）	221（5.5xULN）	266（2.4xULN）	22.23（1.1xULN）
Day 70	297（7.4xULN）	346（8.7xULN）	407（3.7xULN）	15.39
Day 84	56（1.4xULN）	50（1.3xULN）	174（1.6xULN）	6.84
Day 111	116（2.9xULN）	80（2.0xULN）	509（4.6xULN）	6.84
Day 121	36	45（1.1xULN）	257（2.3xULN）	6.84

有害事象の記述

Day 17、股関節部にグレード 1 の関節痛が発現した。これは重篤とは判断されなかった。イブプロフェン等が投与された。Day 63、疲労感の増大、食欲不振及び関節痛が突然生じたことが被験者より報告された。2011 年 4 月 1 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 65 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の発熱（体温の報告なし）を生じ、イブプロフェン服用が指示された。翌日の Day 66、発熱のため入院した。救急外来を受診し、最高体温 102° F であったことを報告した。入院後の関連バイタルサインは、体温 37.9° C、血圧 106/54 mmHg 及び心拍数 101 bpm 等であった。その日、グレード 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.6xULN）、グレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.5xULN）、グレード 1 のアルカリホスファターゼ増加（2.4xULN）、グレード 1 のビリルビン増加（1.1xULN）、グレード 1 の低ナトリウム血症（134 mmol/L、NR 135-145 mmol/L）及びグレード 1 の高血糖（7.0 mmol/L、NR 3.9-6.1 mmol/L）も検出された。その他関連する臨床検査値は、総好中球 3.18 Gi/L（NR 1.6-8.1 Gi/L）及び WBC 4.7 Gi/L（NR 3.9-10.7 Gi/L）等であった。一般的な試験紙法による尿検査は陽性で、少量の尿白血球エステラーゼ、ケトン体 10、蛋白 30、ビリルビン 4 が示され、ブドウ糖及び潜血は示されなかった。尿は黄色で透明、pH は 6.5、比重は 1.017 であった。被験者はグレード 1 の尿路感染と診断され、バンコマイシン及びシプロフロキサシンが投与された。他に、これらの事象発現時に、ヘパリン、デキサメタゾン、カルシウム/ビタミン D 及びエソメプラゾール等も投与された。GSK2118436 が 2 日間減量投与され（150 mg/日を Day 66 及び 67）、Day 68 に発熱のため GSK1120212 及び GSK2118436 が中断された。発熱の SAE は、Day 67 に回復したと報告されたが、その日、被験者に、非重篤なグレード 2 の発熱（体温の報告なし）が発現していることが報告された。この発熱は断続的に、42 日間持続した（被験者から、Day 108 に回復したと報告された）。イブプロフェン投与（発熱及び関節痛のため）は継続されていた。GSK2118436 を Day 70 に再開した。また Day 70 には、ALT 増加が増悪してグレード 3（7.4xULN）となり、グレード 2 の血中アルカリホスファターゼ増加（3.7xULN）も発現した。AST は 8.7xULN、総ビリルビン値は正常値範囲内であった。GSK1120212 を Day 71 に

再開した。Day 84、ALT、AST 及びアルカリホスファターゼの増加はグレード 1 まで改善した。ALT は 1.4xULN、AST は 1.3xULN、アルカリホスファターゼは 1.6xULN であった。ALT 及び AST の増加は、Day 193 の被験者死亡時点でも進行中であったと報告された。

治験責任医師は、発熱及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 1 月 27 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～65 及び Day 71～104。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 66～67（発熱のため）、Day 70（発熱のため）及び Day 109～110（不遵守のため）。
・ GSK2118436 75 mg/日を Day 108（不遵守のため）及び Day 111（正午に治験薬中止となったため）。
・ Day 68～69（発熱のため）及び Day 105～107（悪寒のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～67、Day 71～104 及び Day 109～111。
・ Day 68～69（発熱のため）、Day 70（被験者の不遵守のため）及び Day 105～108（悪寒のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 193、GSK1120212 及び GSK2118436 の最終投与から 83 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、発熱及び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及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1256、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
死因：	試験対象疾患

患者背景
胸壁、肝及び脾臓に転移した悪性黒色腫を有する 72 歳の白人女性。

関連病歴

ベースラインにおける関連病歴は、黒色腫に関連する多数の手術、S 字結腸切除、直腸ポリープ切除、貧血、心房細動、悪心、疲労、アルカリホスファターゼ及び GGT 増加、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、背部痛、傾眠、不安、不眠症、呼吸困難及び高血圧等であった。

ベースライン及び死亡時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ヒドロクロロチアジド、メトプロロール、プロメタジン、モルヒネ、ヒドロコドン/パラセタモール、塩化カリウム及びアロプリノール等であった。
死亡時の併用薬は、ヒドロクロロチアジド、メトプロロール、モルヒネ、ヒドロコドン/パラセタモール、塩化カリウム、オンダンセトロン、ナプロキセン、ロラゼパム、外用ジフェンヒドラミン及び水酸化マグネシウム等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
死亡前の 2 週間に、治験実施計画書に規定された臨床検査項目の測定はなかった。

有害事象の記述
Day 85、GSK2118436 は疾患進行のため中止した。2011 年 5 月 21 日（Day 111）、GSK2118436 の最終投与から 27 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時、次の有害事象は回復中であった－グレード 1 の関節痛（両肩）、グレード 2 の不安、グレード 1 の発疹（胸部、下肢）、グレード 1 の便秘、グレード 1 の高血糖、グレード 2 の低リン酸血症及びグレード 1 のリンパ球減少。

被験者の状態
被験者は 2011 年 1 月 31 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。

- GSK2118436 300 mg/日を Day 1～84。
- GSK2118436 150 mg/日を Day 85。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 111、GSK2118436 の最終投与から 27 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1257、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0960081A
SAE - 基本語（グレード）：	肺塞栓症（グレード 3）、頭蓋内出血（グレード 5）

致死的な有害事象 - 基本語（グレード）：	頭蓋内出血（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）：	頭蓋内出血（グレード 5）[a]

[a] 治験実施施設は、データカットオフの後、この有害事象に対して取るべき措置が治験薬投与中止であることを確認した。

患者背景
右大腿に転移した結節型黒色腫を有する 74 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、血小板減少、甲状腺機能低下症、限局性両足首浮腫、高血糖及び肺気腫（既往）等であった。

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、複合ビタミン剤、魚油、タムスロシン及びレボチロキシン等であった。頓服薬はナプロキセン等であった。
肺塞栓症発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、塩化カリウム、ヒドロクロロチアジド及びアセチルサリチル酸等であった。
頭蓋内出血発現時の併用薬は、アセチルサリチル酸を除き、肺塞栓症発現時併用薬と同じであった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 336：胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンから、広範な新規の両肺塞栓症及び右肺上葉後区の梗塞が示された。
Day 337：両側性静脈ドップラー超音波検査から、左膝窩静脈に急性の深部静脈血栓症が示された。
Day 375：頭部 CT から、かなりの左頭頂後頭出血及び脳室拡大が示された。
Day 376：頭部 CT 再検査から、圧迫所見の継続的拡大並びにびまん性限局性浮腫及び脳幹浮腫を伴う左から右への 28 mm 正中線移動が示された。

	血小板（NR 135-371 Gi/L）	ヘモグロビン（NR 140-181 g/L）	ヘマトクリット（NR 0.41-0.49）
スクリーニング	105	158	0.43
Day 1	116	168	0.46
Day 302	122	151	0.44
Day 337	160	144	0.41
Day 372	100	152	0.44

有害事象の記述：肺塞栓症
Day 335～336、不遵守のため GSK1120212 が中断された。Day 336、胸部、腹部及び骨盤 の CT スキャンから、右肺上葉後区の梗塞を伴う広範な新規の両肺塞栓症が示された。2012 年 1 月 4 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 337 日後、グレード 3 の肺塞栓症のため入院した。肺塞栓症のため、GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。関連する臨床検査結果は、血小板 160 Gi/L（NR 135-371 Gi/L）、ヘモグロビン 144 g/L（NR 140-181 g/L）及びヘマトクリット 0.41（NR 0.41-0.49）等であった。両側性静脈ドップラー超音波検査から、左膝窩静脈に急性の深部静脈血栓症が示された。これは、重篤と判断されなかった。SC エノキサパリン及び IV ヘパリン等が投与された。肺塞栓症は、Day 340 に回復したと報告され、同日退院した。GSK2118436 及び GSK1120212 を Day 341 に再開した。被験者日誌が治験責任医師に返却されなかったため、GSK1120212 については Day 341～376、GSK2118436 については Day 373～376 の曝露情報が入手できなかった。

治験責任医師は、肺塞栓症が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

有害事象の記述：頭蓋内出血
2012 年 2 月 11 日、GSK1120212 及び GSK2118436 から 375 日後、精神状態の変化及び視力変化のため病院を受診した。被験者は入院し、その後頭蓋内出血（グレード 5）のため死亡した。関連する臨床検査結果は、血小板 100 Gi/L（NR 135-371 Gi/L）、ヘモグロビン 152 g/L（NR 140-181 g/L）及びヘマトクリット 0.44（NR 0.41-0.49）等であった。頭部 CT で、かなりの左頭頂後頭出血及び脳室拡大が示された。被験者は集中治療室へ移送された。マンニトール、塩化ナトリウム及び第 IX 因子複合体等が投与された。Day 376 の頭部 CT 再検査から、圧迫所見の継続的拡大並びにびまん性限局性浮腫及び脳幹浮腫を伴う左から右への 28 mm 正中線移動が示された。緩和ケアに移ることを決断した。Day 376、治験薬最終投与から 5 日後、被験者は頭蓋内出血のため死亡した。剖検実施の有無は分からない。

治験責任医師は、頭蓋内出血が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。

被験者の状態
被験者は、2011 年 2 月 2 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～168、Day 170～271、Day 273～336 及び Day 341～371。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 169（不遵守のため）、Day 272（不遵守のため）、Day 337（肺塞栓症のため）及び Day 372（被験者日誌が返却されなかったため、午後の服用が行われたか否かが未確認）。
・ ただし、Day 338～340 は中断（肺塞栓症のため）。
併用状況は次の通り。

・ GSK1120212 2 mg を Day 1～271 及び Day 273～334。
・ ただし、Day 272（不遵守のため）、Day 335～336（不遵守のため）及び Day 337～340（肺塞栓症のため）は服薬ミス/中断。

治験責任医師に被験者日誌が返却されなかったため、GSK1120212 については Day 341～376、GSK2118436 については Day 373～376 の曝露情報が入手できなかった。頭蓋内出血のため、治験薬は中止された。Day 376、口頭で報告された最終の治験薬投与から 5 日後、被験者は頭蓋内出血のため死亡した。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、肺塞栓症及び頭蓋内出血とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1259、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）
安全性データベース管理番号：	A0939962A
SAE‐基本語（グレード）：	顔面不全麻痺（グレード 2）

患者背景
腸、胸壁及び左上室及び腸間膜リンパ節に転移した悪性黒色腫を有する 62 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインで、関連病歴は報告されなかった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、ヒドロコドン、メチルセルロース及びゾルピデム等であった。
事象発現時の併用薬は、アセトアミノフェン、メチルセルロース、プロクロルペラジン、硫酸第一鉄溶液及びゾルピデム等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 154：頭部 MRI 及び腰椎穿刺で、ウイルス、転移性黒色腫及び腫瘍性髄膜炎は陰性であった。

有害事象の記述
Day 138～141 にグレード 3 の発熱（体温の報告なし）、Day 138～145 にグレード 2 のインフルエンザ様症状が発現した。Day 141、発熱及びインフルエンザ様症状のため、

GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。Day 148、後頭部及び頬に、グレード 2 の神経痛が発現した。これは重篤と判断されなかった。2011 年 7 月 6 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 149 日後、臨床的に意義があるグレード 2 の顔面脱力が発現した。Day 150 に、GSK1120212 及び GSK2118436 を再開したが（GSK2118436 は 150 mg/日で再開）、その後顔面脱力という有害事象のため、GSK1120212 を Day 151 に中断し、GSK2118436 を Day 152 に中断した。Day 154、事象の増強が報告された（ただし、依然としてグレード 2 に分類）。頭部 MRI 及び腰椎穿刺で、ウイルス、転移性黒色腫及び腫瘍性髄膜炎は陰性であった。神経症状の病歴又は最近の感染症罹患歴はなかった。第 7 脳神経に関係する左右の顔面脱力が生じた。神経学的検査で、両側性末梢顔面神経麻痺が急激に発現していることに気付いた。僅かな四肢運動失調も認められ、腕よりも脚の反射が僅かに亢進していた。両足にバビンスキー症状がみられたが、ギラン・バレー症候群の異型と考えられる全身性多発性ニューロパチーの徴候はみられず、同時に左右対称に現れる現象として、自信を持ってベル麻痺と診断することは難しいと思われると報告された。この事象を説明する明白な癌の耳下腺又は顔面浸潤はなかった。最後の報告で、腰椎穿刺による細胞計数、ブドウ糖、タンパク質、細胞診、オリゴクローナルバンド及びポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による単純ヘルペスウイルス検査を予定していた。頚胸及び腰椎の画像検査が必要かもしれないことが指摘されていた。ただし、下肢の逆流所見を除き、脊髄障害の徴候は認められなかった。GSK1120212 及び GSK2118436 を Day 163 に再開した。顔面脱力のため、Day 170～171 に、再度 GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。顔面脱力は、Day 213 の被験者死亡時点で進行中であったことが報告された。

治験責任医師は、顔面脱力が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

被験者の状態
被験者は 2011 年 2 月 8 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。

・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～29、Day 31～99、Day 106～136、Day 139 及び Day 164～169。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 30（不遵守のため）、Day 100（発熱のため）、Day 105（発熱のため）、Day 137～138（不遵守のため）、Day 140（発熱及びインフルエンザ様症状のため）、Day 150～151（顔面脱力のため）、Day 163（顔面脱力のため）、Day 172（インフルエンザ様症状のため）、Day 175（インフルエンザ様症状のため）及び Day 188～189（インフルエンザ様症状のため）。
・ ただし、Day 101～104（発熱のため）、Day 141～149（発熱及びインフルエンザ様症状のため）、Day 152～162（顔面脱力のため）、Day 170～171（顔面脱力のため）、Day 173～174（インフルエンザ様症状のため）及び Day 176～187（インフルエンザ様症状のため）は服薬ミス/中断。

併用状況は次の通り。

・ GSK1120212 1 mg を Day1～100、Day 106～137、Day 139～140、Day 150、Day 163～169、Day 188～189。
・ ただし、Day 101～105（発熱のため）、Day 138（発熱のため）、Day 141～149（発熱及びインフルエンザ様症状のため）、Day 151～162（顔面脱力のため）及び Day 170～187（顔面脱力及びインフルエンザ様症状のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。Day 401、GSK1120212 及び GSK2118436 最終投与から 213 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、顔面不全麻痺とトラメチニブ及び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、顔面不全麻痺とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1270、パート C、クロスオーバー（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回単剤投与; GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
死因：	試験対象疾患

患者背景
リンパ節、脊髄、腹部/腹壁、右乳房及び肝に転移した悪性黒色腫を有する 35 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、複数回の黒色腫関連手術、左甲状腺摘出術、胆嚢手術、創傷合併症、全身性腫瘍痛、便秘、消化不良、悪心、疲労、アルカリホスファターゼ/LDH/GGT 増加、高カリウム血症、高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、脊椎管狭窄、左腕疼痛、頭痛、うつ病、咳嗽、皮膚乾燥（両肘）、高血圧等であった。

ベースライン及び死亡時の併用薬
ベースラインにおける併用薬は、デソゲストレル/エチニルエストラジオール、リシノプリル、ドキュセートナトリウム、パントプラゾール、オキシコドン、ガバペンチン、オンダンセトロン、エスシタロプラム、イブプロフェン及びデキサメタゾン等であった。

死亡時の併用薬は、ドキュセートナトリウム及びデキサメタゾンを除くすべてのベースライン薬並びに、マクロゴールに加え、ジフェンヒドラミン、ヒドロモルフォン及びレボノルゲストレル等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 142：治験実施計画書に規定された臨床検査項目は、以下を除き、正常値範囲内であった。

- アルブミン 31 g/L（NR 35-50 g/L）
- アルカリホスファターゼ 275 IU/L（NR 40-110 IU/L）
- AST 109 IU/L（NR 4-40 IU/L）
- カルシウム 1.95 mmol/L（NR 2.12-2.62 mmol/L）
- クレアチニン 61 mmol/L（NR 61.9-132.6 mmol/L）
- ナトリウム 128 mmol/L（NR 135-145 mmol/L）
- 総ビリルビン 23.94 mmol/L（NR 3.42-20.52 mmol/L）
- ヘマトクリット 0.33（NR 0.36-0.43）
- ヘモグロビン 108 g/L（NR 118-160 g/L）

有害事象の記述：試験対象疾患による死亡
被験者は、本治験の GSK2118436 単剤投与群にランダム割付けされた。Day 112、GSK1120212 併用が開始された。Day 140、疾患進行のため、GSK2118436 及び GSK1120212 を中止した。2011 年 9 月 1 日（Day 156）、GSK2118436 及び GSK1120212 最終投与から 17 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。死亡時に進行中であった有害事象は、グレード 1 の PPE 症候群、グレード 2 の頚部痛、グレード 3 の右側腹部/腎の痛み、グレード 1 の食欲不振、グレード 1 の下痢、グレード 2 の疲労、グレード 1 の貧血、グレード 3 の背部痛及びグレード 1 の嘔吐等であった。

被験者の状態
被験者は、2011 年 3 月 30 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 112、GSK1120212 併用を開始した。服薬状況は次の通り。

- GSK2118436 300 mg/日を Day 1～56 及び Day 58～140。
- GSK2118436 150 mg/日を Day 57（来院のため）。

併用状況は次の通り。

- GSK1120212 2 mg を Day 112～136 及び Day 139～140。
- Day 137～138（有害事象（詳細不明）のため）服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。On Day 156、GSK2118436 の最終投与から 17 日後、被験者は試験対象疾患のため死亡した。

治験実施計画書番号：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1271、パート C クロスオーバー（GSK2118436

	150 mg を 1 日 2 回単剤投与; GSK1120212 2 mg 及び GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回）
安全性データベース管理番号：	A0956511A
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）

患者背景
リンパ節及び右坐骨窩に転移した悪性黒色腫を有する 41 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、顔及び胸部のそう痒、便秘、消化障害、悪心、うつ病、左肩皮膚病変の切除（既往）及び複数のリンパ節切除（既往）等であった。

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、エスシタロプラム、ヒドロコドン、マルチビタミン栄養補助食品、ビタミン D、魚油、アスコルビン酸及び亜鉛等であった。頓服薬は、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン、パラセタモール及びセチリジン等であった。
事象発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、クロナゼパム、ヒドロコルチゾンクリーム、ラニチジン及びクリンダマイシンローション等であった。事象発現時の頓服薬は、オメプラゾール、次サリチル酸ビスマス、シメチコン、ロペラミド及びオンダンセトロン等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 197：右頬部病変を凍結療法で除去した。
Day 225：右頬部病変の薄片生検から、異型性を伴う内向性角化症が示され、深部断端を含む皮膚有棘細胞癌に一致した。

有害事象の記述
GSK2118436 単剤投与中の Day 197、通常の皮膚科検査において、右頬部病変を凍結療法で除去した。2011 年 11 月 21 日、GSK2118436 開始から 225 日後、かつ GSK1120212 併用投与開始当日に、右頬部に臨床的に意義があるグレード 3 の皮膚有棘細胞癌を発現した。以前に除去した病変が右頬部に再度出現してから、被験者は皮膚科医を再受診していた。同日採取した薄片生検から、異型性を伴う内向性角化症が示され、深部断端を含む皮膚有棘細胞癌に一致した。GSK1120212 及び GSK2118436 は継続した。Day 239、右頬部の皮膚有棘細胞癌を切除し、同日事象は回復したと報告された。

治験責任医師は、皮膚有棘細胞癌が GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 11 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受けた。Day 225 に、GSK1120212 併用投与が開始された。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～14、Day 16～56、Day 58～80、Day 82～85、Day 97～140、Day 142～168、Day 170～224、Day 226～242、Day 246～267 及び Day 275～281。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 15（不遵守のため）、Day 57（来院のため）、Day 81（不遵守のため）、Day 96（LVEF が正常値範囲内に戻ったところで再開）、Day 141（朝の来院のため）、Day 169（朝の来院のため）、Day 225（朝の来院及び医薬品交付のため）、Day 243（詳細不明の有害事象のため）及び Day 268（詳細不明の有害事象のため）。
・ ただし、Day 86～95（LVEF が 10%を超えて変化したため）、Day 244～245（詳細不明の有害事象のため）及び Day 269～274（詳細不明の有害事象のため）は中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 225～281。
・ ただし、Day 243～245 及び Day 268～274 は中断（詳細不明の有害事象のためのため）。

疾患進行のため、治験薬を中止した。後続の抗癌剤投与を Day 310 に開始した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1278、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0941588A、A0941588B、A0941588C
SAE - 基本語（グレード）：	網脈絡膜症（グレード 3）、網脈絡膜症（グレード 1）、創傷感染（グレード 3）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	網脈絡膜症（グレード 3）、網脈絡膜症（グレード 1）

患者背景
肺、リンパ節及び左腋窩（外側及び内側）に転移した悪性黒色腫を有する 54 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧等であった。

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、シタロプラム、デシプラミン、ジルチアゼム、ロサルタン/ヒドロクロロチアジド及びゾルピデム等であった。PRN 薬は、メクリジン、メロキシカム、アルプラゾラム、ヒドロコドン/パラセタモール及びメトクロプラミド等であった。
Day 59 の中心性漿液性網膜症発現時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、マジックマウスウォッシュ（magic mouthwash）及びヒドロキシジン（PRN）等であった。
Day 225 の中心性漿液性網膜症発現時の上記以外の併用薬は、イブプロフェン（PRN）、パラセタモール（PRN）及びトリアムシノロンクリーム等であった。
頚部創傷感染発現時の上記以外の併用薬は、ドキュセート等であった。

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：視力は両眼とも 20/20 であった。
Day 59：裸眼視力は、右眼が 20/60(2)及び左眼が 20/50(4)、ピンホールを使用するとそれぞれ 20/50 及び 20/40(-2)であった。眼圧は、23/21 mm Hg であった。眼底検査から黄斑浮腫が示された。光コヒーレンス・トモグラフィーから、薬物療法に続発した両眼の多発性中心性漿液性網膜症が示された。
Day 225：右眼の間接的眼底検査で異常が認められたが、視力に変化なく、治療も必要なかった。
Day 233：右眼の間接的眼底検査で異常が認められたが、視力に影響を及ぼさず、治療も必要なかった。中心性漿液性網膜症の斑点がいくつか観察された。しかし、眼科医は Day 225 の検査時より改善していることに気付いた。その日の視力は左眼が 20/30、右眼が 20/25 であった。眼圧は左眼が 20 mmHg、右眼が 19 mmHg であった。
Day 246：創傷培養で MRSA が検出された。

	WBC 数（NR 3.9-10.7 Gi/L）	総好中球（NR 1.6-8.1 Gi/L）
スクリーニング	8.2	6.11
Day 227	3.9	2.02
Day 246	17.9	15.68
Day 255	6.6	4.31

有害事象の記述： 網脈絡膜症（グレード 3）
2011 年 8 月 17 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 59 日後、臨床的に意義がグレード 3 の中心性漿液性網膜症（CSR）が発現した。GSK1120212 及び GSK2118436 は、CSR のため中断した。スクリーニングの後、両眼に症状を伴う霧視が発現したことが報告され、事象発現時に視力喪失が発現した。それに伴う頭痛や浮動性めまいはなかったことが報告された。Day 59、眼科医を紹介受診し、遠見視力は十分であるが、近見視力はかすんでおり、3 週間前から発現していたことが分かった。裸眼視力は、右眼が 20/60(2)及び左眼が 20/50(4)、ピンホール使用時にはそれぞれ 20/50 及び 20/40(-2)であった。眼圧は、23/21 mm Hg であっ

た。被験者は市販の+1.00 の老眼鏡を着用していたが、+2.00 の老眼鏡使用及び瞬目によって改善が認められた。眼底検査から黄斑浮腫が示され、光コヒーレンス・トモグラフィーから、薬物療法に続発した両眼の多発性 CSR が示された。CSR は Day 64 に回復したと報告された。GSK2118436 は、Day 72 の夕方から投与を再開し、GSK1120212 は Day 88 に 1.5 mg/日に減量して（中心性漿液性網膜症のため）再開した。

治験責任医師は、CSR が GSK1120212 によって引き起こされ、GSK2118436 によって引き起こされたものではないと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述： 網脈絡膜症（グレード 1）
Day 149 、好中球数減少のため、GSK2118436 を 200 mg/日に減量した。2012 年 1 月 30 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 225 日後、臨床的に意義があるグレード 1 の CSR を発現した。被験者は、眼科検査で異常がみられたと述べたが、視力変化は否定した。その日に行われた右眼の間接的眼底検査で異常が認められたが、視力変化はなく、治療も必要なかった。Day 227、GSK1120212 を中断した。Day 233 に行われた右眼の間接的眼底検査でも異常が認められたが、視力への影響はなく、治療も必要なかった。中心性漿液性網膜症の斑点がいくつか観察された。しかし、眼科医は Day 225 の検査時より改善していることに気付いた。その日の視力は左眼が 20/30、右眼が 20/25 であった。眼圧は左眼が 20 mmHg、右眼が 19 mmHg であった。この時も、被験者は、視力変化に気付いていなかったと述べた。Day 23 に CSR のため GSK2118436 を中断した。Day 236 に、GSK1120212 及び GSK2118436 を再開した。CSR はデータカット（2012 年 5 月 31 日）の時点で回復しつつあったことが報告された。

治験責任医師は、CSR が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：創傷感染
Day 234 に、根治的左頸部改変廓清を行った。被験者は、JP ドレーンを装着した状態で退院、帰宅した。2012 年 2 月 20 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 246 日後、グレード 3 の頚部創傷感染のため入院した。その日、頚部創傷感染のため GSK1120212 及び GSK2118436 を中断した。頚部に腫脹及び発赤がみられた。関連する臨床検査結果は、WBC 17.9 Gi/L（NR 3.9-10.7 Gi/L）及び総好中球 15.68 Gi/L（NR 1.6-8.1 Gi/L）等であった。創傷培養から MRSA が検出された。IV オンダンセトロン、IV バンコマイシン、静脈内輸液、スルファメトキサゾール /トリメトプリム、ドキュセート、ジルチアゼム、ヒドロクロロチアジド、ロサルタン、オキシコドン/パラセタモール及びシタロプラム等が投与された。Day 248、GSK1120212 が再開され、GSK2118436 が 100 mg/日に減量して再開された。頚部創傷感染は、Day 249 に回復したと報告された。GSK2118436 の投与量は、Day 250 に以前の 200 mg/日に増量された。

治験責任医師は、頚部創傷感染が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 20 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～28、Day 30～58、Day 73～105 及び Day 108～142。
・ GSK2118436 200 mg/日（好中球数減少のため）を Day 149～170、Day 172～198、Day 200～226、Day 228～233、Day 236～245、Day 250～254、Day 256～310、Day 312～338 及び Day 340 以降。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 59（中心性漿液性網膜症のため）、Day 72（中心性漿液性網膜症のため） 及び Day 107（リンパ節郭清のため）。
・ GSK2118436 100 mg/日を Day 148（好中球数減少のため）、Day 171（来院のため）、Day 199（来院のため）、Day 227（来院のため）、Day 248～249（頚部創傷感染のため）、Day 255（来院のため）及び Day 311（来院のため）。
・ ただし、Day 29（来院のため）、Day 60～71（中心性漿液性網膜症のため）、Day 106（リンパ節郭清のため）、Day 143（来院のため）、Day 144～147（好中球数減少のため）、Day 234～235（中心性漿液性網膜症のため）、Day 246～247（頚部創傷感染のため）及び Day 339（不遵守のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 1～59。
・ GSK1120212 1.5 mg（中心性漿液性網膜症のため減量）を Day 88～105、Day 107～142、Day 144～170、Day 172～198、Day 200～226、Day 236～245、Day 248、Day 250～254、Day 256～310、Day 312～338 及び Day 340 以降。
・ ただし、Day 60～87（中心性漿液性網膜症のため）、Day 106（リンパ節郭清のため）、Day 143（来院のため）、Day 171（来院のため）、Day 199（来院のため）、Day 227～235（（中心性漿液性網膜症のため）、Day 246～247（頚部創傷感染のため）、Day 249（頚部創傷感染のため）、Day 255（来院のため）、Day 311（来院のため）及び Day 339（不遵守のため）は服薬ミス/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、網脈絡膜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。
　治験責任医師は、網脈絡膜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、網脈絡膜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、創傷感染とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1351、パートC（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0925688A、A0925688B
SAE - 基本語（グレード）：	シュードモナス性敗血症（グレード 3）、発熱（グレード 2）[a]
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）[a]

[a] 2 度目の SAE の発熱は、前回のデータカットオフ後に削除されている。この SAE にまとめられている。

患者背景
リンパ節及び皮膚に転移した悪性黒色腫を有する 63 歳の白人女性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、心房細動、高コレステロール血症、疲労、喘息、高血圧及び時に労作時の息切れ等であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及びシュードモナス性敗血症発症時の併用薬は、ニフェジピン、フェノフィブラート、モンテルカスト、フルチカゾン/サルメテロール、クエン酸カルシウム、マルチビタミン剤、オメガ 3 魚油、アセチルサリチル酸、サルブタモール、ガバペンチン、ナプロキセン、モルヒネ、センナ、パラセタモール及びヒドロクロロチアジド等であった。頓服薬は、ヒドロコドン/パラセタモール等であった。
発熱時の併用薬は、ニフェジピン、フェノフィブラート、モンテルカスト、フルチカゾン/サルメテロール、クエン酸カルシウム、マルチビタミン剤、オメガ 3 魚油、低用量アセチルサリチル酸、サルブタモール、ナプロキセン、クロピドグレル、ヒドロコドン/パラセタモール（PRN）、センナ、パラセタモール及びヒドロクロロチアジド等であった。

関連する臨床検査及びその他の検査結果
Day 31:
・ バイタルサインは、血圧が 80/60 mmHg、パルスオキシメトリーが 46%等であった。
・非再呼吸式マスクによる 100%酸素下動脈血ガス分析から、pH 7.32、pCO2 29 mmHg、pO2 152 mmHg 及び酸素飽和度 97%が示された。

Day 32:
・ 胸部 X 線検査から、左肺底部陰影増悪、肺水腫及び両肺胸水が示された。
・ 心エコー図は異常であったが、臨床的に重大ではなく、中等度の三尖弁逆流及び軽度肺高血圧が認められた。LVEF は 55%であった。
・ 脳 CT スキャンは陰性であった。
・ 入院時の初回培養及びウイルス検査は陰性であった。
・ 最初の臨床検査結果は、BUN 69 mg/dL（NR 7-20 mg/dL）、クレアチニン 4.2 mg/dL（NR 0.5-1.2 mg/dL）、GFR 正常、Hgb 9.6 g/dL（NR 12-16 g/dL）、ヘマトクリット 30.2%（NR 37-47%）、WBC 数 14.2 Gi/L（NR 4-10 Gi/L）、総好中球数 12 Gi/L（NR 1-9 Gi/L）及びナトリウム 141 mmol/L（NR 135-145 mmol/L）等であった。
Day 33:
・ 四肢の（bilateral extremity）静脈ドップラー超音波検査から、左右大腿における深部静脈血栓症陰性が示された。
・ クレアチニンは引き続き高値で（数値は非提示）、尿排出量は 20～30 cc/分に減少していた。
・ 後腹膜超音波検査から、腎疾患を示唆するエコー源の腎皮質が両側性に示され、右腎嚢胞も示された。水腎症の徴候はみられなかった。
・ VQ スキャンは陰性であった。
・胸部/腹部/骨盤の CT スキャンから、疾患進行の徴候は示されなかったが、下葉のコンソリデーションが著しく、肺炎、無気肺を伴う胸水、新たな腹水、胆石症及びリンパ節症が示された。
Day 34：下気道関連の培養で、正常フローラ：1+、WBC：2+、混合フローラ：1+、糸状菌-アスペルギルス・フミガーツス：1+、緑膿菌：3+が示された。
Day 36：右上腹部の超音波から、急性胆嚢炎が疑われた。
Day 37：肝胆道シンチグラフィから、急性胆嚢炎の徴候は示されなかった。
Day 40：胸部 X 線再検査で、心臓後部の陰影、胸水の増大及び中等度の肺水腫が示された。
Day 146:
・ 血液培養は、入院期間を通じて陰性のままであった。
・ 胸部 X 線検査で、異常は認められなかった。
・ 臨床検査結果は、クレアチニン 106.1 mmol/L（NR 44.2-106.1 mmol/L）及び WBC 数は WNL、ただし桿状核球が 40%（NR 0-10%）等であった。
Day 147：胸部 X 線検査から心拡大が示されたが、他に異常はなかった。
Day 148：クレアチニンが 123.8 mmol/L に増加した。
Day 153：クレアチニンは、Day 153 までに WNL 内となった。

	総好中球（Gi/L、NR は指定されず）	WBC 数（NR 4-10 Gi/L）
スクリーニング	5.98	8.8
Day 1	4.84	7.8
Day 15	4.51	7.4

Day 29	3.10	4.7
Day 32	12（NR 1-9 Gi/L）	14.2
Day 44	7.98	11.4
Day 48	3.97	6.1
Day 52	3.47	5.1
Day 57	4.4（NR 1-9 Gi/L）	5.8
Day 162	5.69	7.8
Day 169	7.13	9.5
Day 202	9.35	11.4
Day 224	7.64	9.8
Day 253	6.6	8.8
Day 281	8.02	9.9
Day 309	8.53	10.8
Day 421	6.86	8.8

有害事象の記述：シュードモナス性敗血症

2011 年 4 月 30 日、GSK2118436 開始から 31 日後、GSK1120212 開始から 30 日後、発熱（体温は非提示）、錯乱及び嘔吐のため ER を受診した。嘔吐のため治験薬を服用できなかった。バイタルサインは、血圧が 80/60 mmHg、パルスオキシメトリーが 46%等であった。非再呼吸式マスクによる 100%酸素下動脈血ガス分析から、pH 7.32、pCO2 29 mmHg、pO2 152 mmHg 及び酸素飽和度 97%が示された。静脈内水分補給を行ったが、低血圧のままであった。血圧サポートのため、ノルエピネフリン点滴投与を行った。最初の臨床検査結果は、BUN 69 mg/dL（NR 7-20 mg/dL）、クレアチニン 4.2 mg/dL（NR 0.5-1.2 mg/dL）、GFR 正常、Hgb 9.6 g/dL（NR 12-16 g/dL）、ヘマトクリット 30.2%（NR 37-47%）、WBC 数 14.2 Gi/L（NR 4-10 Gi/L）、総好中球数 12 Gi/L（NR 1-9 Gi/L）等であった。ナトリウムが 141 mmol/L に増加し、静脈内水分補給により WNL に戻った。その後 Day 32 に、グレード 3 の全剤感受性シュードモナス性敗血症のため入院した。その日の胸部 X 線検査から、左肺底部陰影増悪、肺水腫及び両肺胸水が示された。心エコー図は異常であったが、臨床的に重大ではなく、中等度の三尖弁逆流及び軽度肺高血圧が認められた。LVEF は 55%であった（正常値範囲下限 50%）。脳 CT スキャンは陰性であった。入院時の初回培養及びウイルス検査は陰性であった。

Day 33、本事象のため GSK2118436 を中断した。GSK1120212 は継続した。その日、代謝性アシドーシス悪化、呼吸性アシドーシス併発及びアニオンギャップ増加（20、NR 7-16）のため挿管した。血栓塞栓性事象が懸念されたため、四肢の静脈ドップラー超音波検査を行ったところ、左右大腿における深部静脈血栓症については陰性であった。クレアチニンは引き続き高値で、尿排出量は 20～30 cc/分に減少していた。後腹膜超音波検査から、腎疾患を示唆するエコー源の腎皮質が両側性に示され、右腎嚢胞も示された。水腎症の徴候はみられなかった。VQ スキャンは陰性であった。被験者が疼痛増悪を訴えたため、胸部/腹部/骨盤の CT スキャンを行った。疾患進行の徴候は示されなかったが、下葉のコンソリデーションが著しく、肺炎、無気肺を伴う胸水、新たな腹水、胆石症及びリンパ節症が示された。疼痛は、

医学的管理により改善した。Day 34、下気道関連の培養で、正常フローラ：1+、WBC：2+、混合フローラ：1+、糸状菌-アスペルギルス・フミガーツス：1+、緑膿菌：3+が示された。LFT 上昇のため（Day 32 に AST 3.4xULN）、Day 36 に右上腹部超音波を行ったところ、急性胆嚢炎が疑われた。しかし、Day 37 に行われた肝胆道シンチグラフィからは、急性胆嚢炎の徴候は示されなかった。この LFT 上昇は、胆石が形成され、通過したことに一致するものと考えられた。LFT は、入院期間を通じて改善した。Day 40、胸部 X 線再検査で、心臓後部の陰影、胸水の増大及び中等度の肺水腫が示された。心拍数の速い心房細動に対してジルチアゼムを投与し、その後ニフェジピンに移した。IV 水分補給、IV バンコマイシン、IV ピペラシリン/タゾバクタム、IV 重炭酸ナトリウム、ブデゾニド/ホルモテロール及びダルテパリン（DVT 予防）の投与も行った。精神状態は最終的に改善し、首尾良く抜管しえた後、ベッドサイドで行われた嚥下検査に合格した。その後問題なく経過し、治療食に進むことができた。Day 40、5 日間の経口シプロフロキサシン投与を開始した。
Day 43、腫瘍科階に移動した。酸素吸入を外し、経口薬で維持された。Day 44、クレアチニン値が WNL となった。シュードモナス性敗血症は Day 45 に回復したと報告され、同日退院した。退院時、安定した状態にあり、平熱であった。GSK2118436 を Day 48 に再開し、GSK1120212 は継続された。

治験責任医師は、シュードモナス性敗血症が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：発熱
2011 年 5 月 20 日、GSK2118436 開始から 51 日後、GSK1120212 開始から 50 日後、グレード 2 の発熱（38.3°C）を示し、何度も再発し続けた。Day 56、体温は 39.2°C であった。発熱再発のため、Day 79 に GSK2118436 を永久的に 150 mg/日に減量し、Day 107 に GSK1120212 を 1.5 mg/日に減量した。順調に経過し、臨床状態は全般的に改善した。
Day 142、再度発熱し、体温は 101.8°F を超えた。これはイブプロフェンでコントロールされ、それ以外の体調は良好であった。2 日後（Day 144）、再度発熱した（102.8°F）。被験者は夕方、GSK2118436 を服用していないか、その日の GSK1120212 服用を行っていなかったところ、翌朝、気分が良くなったと感じた。Day 145、イブプロフェンと、両治験薬を現行用量で服用した。Day 146、GSK2118436 の服用を行ったところ、午後に体温が 105°F を超え、ER を受診した。発熱のため、同日入院した。その時、発熱予防のため、プレドニゾン 10 mg/日、イブプロフェン 600 mg/日及びパラセタモール 650 mg（1 日 3 回）を服用していた。Day 146、GSK1120212 を中止した。入院時、培養陰性、胸部 X 線検査で、異常は認められなかった。IV セフトリアキソンを開始した。この日の夕方、体温は約 103°F であった。臨床検査結果は、クレアチニンが Day 146 に 106.1 mmol/L（NR 44.2-106.1 mmol/L）、Day 148 に 123.8 mmol/L まで増加し、Day 153 にはクレアチニンが WNL となった。WBC 数は、Day 146 に WNL、正常値を維持したが、桿状核球が 40%（NR 0-10%）へと著増した。
Day 147、IV バンコマイシン及び IV ピペラシリン/タゾバクタムを開始した。この日、胸部 X 線検査から心拡大が示されたが、他に異常はなかった。平熱を保ち、体調は良好であった。

血液培養は陰性のままであった。被験者は Day 149 に退院した。GSK2118436 及び GSK1120212 は、繰り返される発熱のため、度々中断した。発熱のない状態は続き、最高体温は Day 272 の 103.4° F で、この時は悪寒も認められた。

治験責任医師は、発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 31 日（Day 1）に GSK2118436 の初回投与を受け、Day 2 に GSK1120212 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～31、Day 48～50 及び Day 53～56。
・ GSK2118436 225 mg/日（発熱のため）を Day 58。
・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（夕方の服用のみ）、Day 32（夕方の服用を嘔吐）並びに Day 52、Day 57、Day 79～96、Day 108～143、Day 145、Day 163～198、Day 203～219、Day 225～271、Day 282～363 及び Day 370 以降（すべて発熱のため）。
・ GSK2118436 75 mg/日（注記のない限り、発熱のため）を Day 59、Day 78、Day 97、Day 103～105、Day 107、Day 144、Day 146、Day 162、Day 202（治験薬を使い切った）、Day 220、Day 224、Day 272、Day 281、Day 364。
・ただし（注記のない限り発熱のため）、Day 33～47（シュードモナス性敗血症のため）、Day 51、Day 60～77、Day 98～102、Day 106、Day 147～161、Day 199～201（治験薬を使い切った）、Day 221～223、Day 273～280 及び Day 365～369 は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg を Day 2～50、Day 52～56、Day 58、Day 78～96 及び Day 103～104。
・ GSK1120212 1.5 mg（発熱のため減量）を Day 107～143 及び Day 145。
・ ただし、（注記のない限り発熱のため）を Day 51、Day 57（理由は未確認）、Day 59～77、Day 97～102、Day 105～106 及び Day 144（理由は未確認）は服薬ミス/中断。

データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師は、シュードモナス性敗血症とトラメチニブ及び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、シュードモナス性敗血症とトラメチニブ及び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、発熱とトラメチニブ及び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：	BRF113220

被験者番号、パート（用量）：	1352、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 2 mg）
安全性データベース管理番号：	A0925381A、A0925381B
SAE - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）、胃出血（グレード 4）
注目すべき有害事象 - 基本語（グレード）：	発熱（グレード 2）

患者背景
皮膚、肝、右肺、腸間膜及び腹膜/網に転移した悪性黒色腫を有する 79 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は、高血圧、痛風、高コレステロール血症、起立性低血圧（断続的）、基底細胞癌（既往）、冠動脈疾患（既往）及び自然腸間膜静脈破裂（既往）等であった。2006 年に右半結腸切除術及び一時的回腸造瘻術を、2007 年に粘液分泌瘻の除去及び一時的回腸造瘻術を、2009 年 8 月に内痔核除去を受けていた。自然腸間膜静脈破裂後 2 年間、胃腸科医師による経過観察を受け、事象による後遺症はなかった。試験開始 2 年前に行われた追跡結腸内視鏡検査の結果は陰性であった。

ベースライン及び事象発現時の併用薬
ベースライン及び発熱時の併用薬は、アロプリノール、リシノプリル、アテノロール、カルビドパ、レボドパ、プラミペキソール、アセチルサリチル酸、コエンザイム Q10、マルチビタミン剤、ビタミン C 及びビタミン D 等であった。
胃出血が疑われた時の併用薬は、ベースライン薬に加えて、ドキュセート、ヒドロコルチゾンクリーム、フィナステリド、プレドニゾン、オメプラゾール及びフマル酸第一鉄等であった。

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～Day 150：WBC は正常値範囲内であった。
Day 10：血液及び尿培養並びに胸部 X 線検査はすべて陰性であった。
Day 12：臨床検査は、敗血症又は肺塞栓症に関して陰性であった。
Day 151：上部消化管内視鏡検査及び結腸内視鏡検査から、出血源は示されなかったが、内痔核が確認された。
胃出血の疑いによる入院中：内視鏡及び結腸内視鏡再検査からも、出血源は示されなかった。CT 血管造影を予定した（結果は非提示）。
Day 197 以降：WBC は正常値範囲内であった。
Day 249：尿培養から、10,000 未満の多数の微生物（明記されず）が示された。その日の胸部 X 線検査及び培養から、感染源又は疾患進行は示されなかった。

	WBC 数（NR 4-10 Gi/L）	総好中球（Gi/L、NR は指定され

		ず)
スクリーニング/ベースライン	9.1	6.19
Day 1	7.4	5.48
Day 17	4.0	2.56
Day 24	6.3	4.10
Day 112	7.4	4.51
Day 141	4.8	2.93
Day 150	8.9（NR 4-10.5 Gi/L）	--
Day 168	11	8.36
Day 197	7.6	5.78
Day 350	6.8	4.90

	ヘマトクリット（NR 140-180g/L）	ヘマトクリット（NR 0.4-0.52）	血小板（NR 150- 350 Gi/L）
スクリーニング	156	0.44	189
Day 112	131	0.40	241
Day 141	108	0.33	323
Day 150	93（NR 135-180 g/L）	0.28	--
Day 168	119	0.35	260
Day 197	130	0.38	192

有害事象の記述：発熱

2011 年 4 月 28 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 10 日後、臨床的に意義があるグレード 2 の発熱が生じた。同日、グレード 1 の疲労及びグレード 1 の末梢性浮腫も発現したが、これらは重篤と判断されなかった。GSK1120212 及び GSK2118436 は、最初継続した。ER を受診し、ここで 103° F の発熱があり、「フラフラする」と感じることを報告した。血液及び尿培養並びに胸部 X 線検査はすべて陰性であった。イブプロフェン及びドキュセートを投与し、パラセタモール（650 mg を 4～6 時間毎）又はイブプロフェン（400～600 を 6～8 時間毎）の服用を指示されて退院し、自宅へ戻った。Day 11、発熱なく、気分は良かった。同日、グレード 1 の脱力が生じた。Day 12、発熱（体温は非提示）のため ER を受診した。グレード 1 の全身性皮疹もみられ、これは重篤と判断されなかった。その日の臨床検査は、敗血症又は肺塞栓症に関して陰性であった。その時、非重篤なグレード 2 の発作性心房細動も検出された。被験者はモニター監視下の病棟に入院した。静脈内輸液等が投与された。発作性心房細動は Day 13 に回復したと報告された。GSK1120212 及び GSK2118436 は、発熱のため、Day 15 及び 16 は中断した。Day 16、被験者は退院し、リハビリテーション施設に移った。平熱で、バイタルサインは安定していた。GSK1120212 を Day 17 に再開し、GSK2118436 は Day 17 に 225 mg/日、Day 18 には 150 mg/日に減量して再開した。

Day 17、24、29、36、43 及び 57、体温は正常値範囲内であった。発熱のため、Day 18 にイブプロフェンの 8 時間毎投与を開始し、Day 43 にパラセタモールの 1 日 3 回投与を開始し

た。Day 59 及び 61 の体温は 38.9°C、Day 60～85 は、グレード 2 の尿路感染と診断された。アモキシシリン/クラブラン酸及びフラドニンが投与された。Day 85 には、体温が正常値範囲内となったが、その後、Day 86（38.3°C）、88（39.0°C）及び 91（39.5°C）と上昇した。Day 113、体温は正常値となった。Day 121～201 に、グレード 2 の発熱という有害事象が発現し、Day 131、132 及び 133 が 39.1°C、Day 134 が 39.2°C 等であった。Day 141、発熱予防のため、プレドニゾン 10 mg/日を開始した。Day 141、170 及び 197 は、体温が正常値範囲内であった。Day 168 の関連する臨床検査結果は、WBC 11 Gi/L（NR 4-10 Gi/L）及び総好中球 8.36 Gi/L（NR は指定されず）等であった。Day 200、体温は 37.3°C。Day 225 及び 246 の体温は、正常値範囲内であった。
Day 247、発熱（38.7°C）のため再入院した。Day 249 の尿培養から、10,000 未満の多数の微生物（明記されず）が示された。その日の胸部 X 線検査及び培養から、感染源又は疾患進行は示されなかった。体温は、Day 253 まで高値のままであった（Day 248 が 38.1°C、Day 249 が 38.0°C、Day 250 が 37.9°C、Day 253 が 39.4°C）。
さらに、Day 281 が平熱（36.6°C）、Day 288 が 38.7°C、Day 289 が 38.3°C、Day 290 が 38.9°C 、Day 309 及び 337 が正常値範囲内であった。被験者から報告された WBC 数は、Day 168 を除き、試験期間を通じて、すべて正常値範囲内であった。発熱のため、投与が度々中断された（被験者の状態を参照）。Day 337、疾患進行のため治験薬を中止した。Day 344 及び 350 の体温は正常値範囲内であった。グレード 2 の発熱 SAE は、データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で進行中であった。疲労、末梢性浮腫及び全身性皮疹の有害事象も進行中であった。

治験責任医師は発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：胃出血
2011 年 9 月 15 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 150 日後、グレード 4 の胃出血の疑いのため入院した。胃出血の疑いのため、その日に GSK1120212 を中断し、その日の朝の服用後、GSK2118436 を中断した。被験者は、直腸からの鮮紅色の下血を訴えた。胃炎、腹痛又は黒色便の病歴はなかったが、広範な腹部手術の既往があった（関連病歴を参照）。その日の関連する臨床検査結果は、ヘモグロビン 93 g/L（NR 135- 180 g/L）及びヘマトクリット 0.28（NR 0.4-0.52）等であった。被験者のヘマトクリット最低値は 0.19 であった。IV 塩化ナトリウム、血小板及び濃厚赤血球が投与された。併用薬のアセチルサリチル酸を中止した。輸血後、ヘマトクリット値は 0.26 となった。消化器科医師が経過を観察した。Day 151 の上部消化管内視鏡検査及び結腸内視鏡検査から、出血源は示されなかったが、内痔核が確認された。内視鏡及び結腸内視鏡による再検査からも、出血源は示されなかった。CT 血管造影を予定した（結果は非提示）。出血は止まり、胃出血の疑いは Day 154 に回復したと報告された。Day 157 に、被験者は退院した。GSK1120212 及び GSK2118436 を Day 162 に再開した。発熱予防のため、プレドニゾンも再開した。

治験責任医師は胃出血の疑いが GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的にないと判断した。恐らく、併用薬のアセチルサリチル酸及びプレドニゾンによるものと思われた。

被験者の状態
被験者は、2011 年 4 月 19 日（Day 1）に、GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 1～14。
・ GSK2118436 225 mg/日（発熱のため）を Day 17。
・ GSK2118436 150 mg/日（発熱のため）を Day 18～87、Day 92～121、Day 127～130、Day 141～149、Day 162～246、Day 254～271、Day 273～288 及び Day 292～336。
・ GSK2118436 75 mg/日を Day 88（発熱のため）、Day 91（発熱のため）、Day 122（発熱のため）、Day 126（発熱のため）、Day 131（発熱のため）、Day 150（胃出血疑いのため）、Day 247（発熱のため）、Day 253（発熱のため）、Day 272（理由は不明）及び Day 289（発熱のため）。
・ ただし、Day 15～16（発熱のため）、Day 89～90（発熱のため）、Day 123～125（発熱のため）、Day 132～140（発熱のため）、Day 151～161（胃出血疑いのため）、Day 248～252（発熱のため）及び Day 290～291（発熱のため）は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 2 mg は、Day 1～14、Day 17～87、Day 91～121、Day 126～130、Day 141～149、Day 162～246、Day 253～288 及び Day 292～336。
・ ただし、Day 15～16（発熱のため）、Day 88～90（発熱のため）、Day 122～125（発熱のため）、Day 131～140（発熱のため）、Day 150～161（胃出血疑いのため）、Day 247～252（発熱のため）及び Day 289～291（発熱のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱とトラメチニブ及び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、胃出血とトラメチニブ及び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：	BRF113220
被験者番号、パート（用量）：	1605、パート C（GSK2118436 150 mg を 1 日 2 回及び GSK1120212 1 mg）

安全性データベース管理番号：	A0956267A
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）、視力障害（グレード 1）[a]、ブドウ膜炎（グレード 3）

[a] 視力障害は、グレードが 3 以上でなかったため、もはや注目すべき有害事象とはみなされない。

患者背景
リンパ節及び皮下組織（右前腹壁及び右前骨盤領域を含む多数の小結節）に転移した潰瘍性未分類黒色腫を有する 42 歳の白人男性。

関連病歴
ベースラインにおける関連病歴は報告されなかった。

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、マルチビタミン剤等であった。

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/ベースライン：視力は 20/30（左）及び 20/20（右）、眼内圧は正常（両眼）、対面視野検査は正常（両眼）であった。
Day 46：間接的眼底検査は異常で、両眼の視力に影響を及ぼす前部ブドウ膜炎が示された。
Day 50：間接的眼底検査は異常で、両眼の視力に影響を及ぼす前部ブドウ膜炎が示された。眼圧は、両眼で 8 mmHg であった。
Day 60：間接及び直接眼底検査から、両眼の視神経浮腫及び血管炎（ブドウ膜炎の症状）が示された。
Day 67：間接及び直接眼底検査から、両眼の軽度視神経浮腫及び硝子体炎（ブドウ膜炎の一部として）が示された。
Day 81：間接及び直接眼底検査から、両眼の視神経乳頭浮腫（ブドウ膜炎の一部として）が改善していることが示された。

	WBC 数（NR 4.5-11 Gi/L）	総好中球（NR 1.8-7.7 Gi/L）
スクリーニング	11.7	7.94
Day 14	9.9	6.03
Day 28	7.9	4.37
Day 56	7.6	3.48

有害事象の記述：発熱及び視力障害
Day 21 にグレード 2 の悪寒及びグレード 1 の発熱（38.3° C）、Day 25 にグレード 2 の発熱（40.0° C）、Day 25～26 からグレード 1 の発熱（100.5° F）及びグレード 1 の悪寒が出現

した。事象は、重篤と判断されなかった。2011 年 7 月 5 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 33 日後、グレード 3 の発熱（40.8°C）のため入院した。被験者から最高体温 105.5°F が報告され、イブプロフェン服用が指示された。ER 到着時は 102.2°F であった。その日、非重篤なグレード 1 の悪寒、グレード 1 の視力変化、グレード 1 の全身性関節痛、グレード 1 の疲労及びグレード 1 の悪心も生じた。その日、発熱のため GSK1120212 を中断した。同日、悪寒のため GSK2118436 を減量し（150 mg）、Day 34 に発熱のため中断した。発熱のための追加精密検査は行わなかった。Day 33 に眼科検査所見は報告されなかった。発熱は同日（Day 33）解熱したと報告された。Day 39 に GSK2118436 を 150 mg/日に減量して再開し（悪寒のため）、GSK1120212 は Day 43 に再開した。視力変化は Day 84 に回復したと報告された（次のブドウ膜炎の記述を参照）。Day 124 に、非重篤なグレード 2 の発熱（39.4°C）の有害事象も発現した。

治験責任医師は、視力変化及び発熱が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。

有害事象の記述：ブドウ膜炎及び視力障害
2011 年 7 月 5 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 33 日後、グレード 1 の視力変化が発現し、これは重篤と判断されなかった。2011 年 7 月 18 日、GSK1120212 及び GSK2118436 開始から 46 日後、両目にグレード 3 のブドウ膜炎が発現し、これは重篤と判断されなかった。その日、朝の服用後、GSK2118436 がブドウ膜炎のため中断された。GSK1120212 は継続された。Day 46 及び 50 の間接的眼底検査で異常がみられ、両眼の視力に影響を及ぼす前部ブドウ膜炎が示された。Day 50 の眼圧測定で、眼圧は両眼で 8 mmHg であった。潤滑点眼液、プレドニゾロン点眼液及びシクロペントラート点眼液を投与した。Day 60、間接及び直接眼底検査から、両眼で視神経浮腫及び血管炎（ブドウ膜炎の症状）が示され、Day 67 に、両眼で軽度視神経浮腫及び硝子体炎（ブドウ膜炎の一部として）が示され、Day 81 に、両眼の視神経乳頭浮腫（ブドウ膜炎の一部として）が改善していることが示された。ブドウ膜炎及び視力変化は Day 84 に回復したと報告された。GSK2118436 は、Day 86 の夕方から、150 mg/日に減量して投与が再開された。もう一度 Day 302～308 に、グレード 1 の視覚障害の有害事象が発現した。

治験責任医師は、両眼のブドウ膜炎が GSK2118436 によって引き起こされ、Day 33 の視力変化が GSK1120212 及び GSK2118436 によって引き起こされたと考えることは合理的であると判断した。治験責任医師は、Day 302 の視覚障害が GSK1120212 又は GSK2118436 によって引き起こされたと考えること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 3 日（Day 1）に GSK1120212 及び GSK2118436 の初回投与を受けた。服薬状況は次の通り。
・ GSK2118436 300 mg/日を Day 2～20 及び Day 29～32。

・ GSK2118436 150 mg/日を Day 1（夕方開始であったため）、Day 21（悪寒及び発熱のため）、Day 24～25（悪寒及び発熱のため）、Day 33（悪寒のため）、Day 39～45（悪寒のため）並びに Day 86～104、Day 106～123 及び Day 125～307（すべて悪寒及びブドウ膜炎のため）。
・ GSK2118436 75 mg/日を Day 46（ブドウ膜炎のため）、Day 85（ブドウ膜炎のため）、Day 105（不遵守のため）及び Day 124（発熱のため）。
・ ただし、Day 22～23（悪寒及び発熱のため）、Day 26～28（悪寒及び発熱のため）、Day 34～38（発熱のため）及び Day 47～84（ブドウ膜炎のため） は服薬ミス/中断。
併用状況は次の通り。
・ GSK1120212 1 mg を Day 1～20、Day 25～32 及び Day 43～307。
・ ただし、Day 21～24（悪寒及び発熱のため）及び Day 33～42（発熱のため）は服薬ミス/中断。

疾患進行のため、治験薬を中止した。データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）の時点で、被験者は治験を継続中であった。

治験依頼者の見解：
　治験責任医師の意見同様、発熱及び視力障害とトラメチニブ及び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、ブドウ膜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。

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
有害事象発現例数	53(100)	53(98)	55(100)	51(96)	52(96)	55(100)
一般・全身障害および投与部位の状態	39(74)	49(91)	49(89)	31(58)	43(80)	46(84)
発熱	14(26)	37(69)	39(71)	12(23)	34(63)	37(67)
悪寒	9(17)	27(50)	32(58)	9(17)	22(41)	28(51)
疲労	21(40)	31(57)	29(53)	18(34)	25(46)	25(45)
末梢性浮腫	9(17)	13(24)	16(29)	4(8)	9(17)	11(20)
インフルエンザ様疾患	4(8)	11(20)	5(9)	3(6)	9(17)	4(7)
無力症	3(6)	1(2)	4(7)	1(2)	1(2)	2(4)
注射部位結節	0	0	2(4)	0	0	0
疼痛	4(8)	6(11)	2(4)	3(6)	4(7)	1(2)
適用部位紅斑	0	0	1(2)	0	0	1(2)
腋窩痛	4(8)	2(4)	1(2)	1(2)	0	0
熱感	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
歩行障害	0	2(4)	1(2)	0	0	1(2)
肉芽腫	0	0	1(2)	0	0	0
注入部位刺激感	0	0	1(2)	0	0	0
粘膜の炎症	0	2(4)	1(2)	0	2(4)	1(2)
非心臓性胸痛	2(4)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)
浮腫	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
温度変化不耐症	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
胸痛	1(2)	0	0	0	0	0
嚢胞	1(2)	1(2)	0	0	0	0
顔面痛	0	1(2)	0	0	0	0
全身性浮腫	0	1(2)	0	0	0	0
不明確な障害	0	1(2)	0	0	1(2)	0
治癒不良	1(2)	0	0	0	0	0
易刺激性	0	2(4)	0	0	2(4)	0
倦怠感	0	2(4)	0	0	2(4)	0
粘膜乾燥	0	1(2)	0	0	1(2)	0
小結節	1(2)	0	0	0	0	0
圧痛	0	1(2)	0	0	1(2)	0
乾燥症	2(4)	1(2)	0	0	0	0
胃腸障害	35(66)	41(76)	47(85)	24(45)	29(54)	35(64)
悪心	11(21)	25(46)	24(44)	9(17)	18(33)	18(33)
嘔吐	8(15)	23(43)	22(40)	6(11)	15(28)	19(35)
下痢	15(28)	14(26)	20(36)	12(23)	8(15)	17(31)
便秘	6(11)	9(17)	12(22)	1(2)	2(4)	8(15)
上腹部痛	4(8)	4(7)	9(16)	1(2)	1(2)	6(11)
腹痛	7(13)	8(15)	8(15)	1(2)	0	1(2)
口内乾燥	3(6)	6(11)	6(11)	2(4)	3(6)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
消化不良	3(6)	4(7)	3(5)	0	1(2)	1(2)
胃食道逆流性疾患	1(2)	2(4)	3(5)	1(2)	1(2)	2(4)
腹部不快感	1(2)	2(4)	2(4)	0	0	1(2)
腹部膨満	2(4)	2(4)	2(4)	0	0	0
嚥下障害	0	1(2)	2(4)	0	0	0
痔核	2(4)	0	2(4)	0	0	0
口内炎	0	1(2)	2(4)	0	0	2(4)
口唇炎	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
結腸閉塞	0	0	1(2)	0	0	0
歯組織の壊死	0	0	1(2)	0	0	0
胃出血	0	0	1(2)	0	0	0
腸管穿孔	0	0	1(2)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1(2)	0	0	0
舌苔	0	0	1(2)	0	0	1(2)
歯痛	0	0	1(2)	0	0	0
下腹部痛	0	1(2)	0	0	0	0
肛門潰瘍	0	1(2)	0	0	0	0
腹水	0	1(2)	0	0	1(2)	0
大腸炎	0	1(2)	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	1(2)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
おくび	0	1(2)	0	0	0	0
鼓腸	3(6)	0	0	2(4)	0	0
胃腸音異常	0	1(2)	0	0	0	0
歯肉出血	0	1(2)	0	0	1(2)	0
歯肉退縮	1(2)	0	0	0	0	0
口唇血腫	0	1(2)	0	0	0	0
食道痛	0	1(2)	0	0	0	0
膵炎	0	2(4)	0	0	0	0
急性膵炎	0	1(2)	0	0	0	0
肛門周囲痛	1(2)	1(2)	0	0	0	0
レッチング	2(4)	1(2)	0	1(2)	1(2)	0
皮膚および皮下組織障害	48(91)	40(74)	45(82)	46(87)	37(69)	43(78)
発疹	19(36)	11(20)	15(27)	19(36)	10(19)	12(22)
寝汗	3(6)	8(15)	13(24)	3(6)	8(15)	12(22)
皮膚乾燥	3(6)	5(9)	10(18)	2(4)	4(7)	9(16)
ざ瘡様皮膚炎	2(4)	6(11)	9(16)	2(4)	6(11)	9(16)
日光性角化症	5(9)	4(7)	8(15)	5(9)	3(6)	6(11)
紅斑	1(2)	3(6)	8(15)	1(2)	2(4)	7(13)
そう痒症	7(13)	6(11)	6(11)	6(11)	6(11)	5(9)
全身性皮疹	4(8)	2(4)	6(11)	2(4)	1(2)	4(7)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
多汗症	1(2)	4(7)	5(9)	1(2)	3(6)	5(9)
過角化	16(30)	3(6)	5(9)	15(28)	3(6)	5(9)
湿疹	0	2(4)	4(7)	0	1(2)	3(5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9(17)	4(7)	4(7)	9(17)	3(6)	4(7)
脱毛症	18(34)	5(9)	3(5)	16(30)	2(4)	3(5)
斑状皮疹	2(4)	2(4)	3(5)	2(4)	1(2)	3(5)
斑状丘疹状皮疹	3(6)	4(7)	3(5)	3(6)	4(7)	3(5)
脂漏性皮膚炎	1(2)	0	3(5)	1(2)	0	2(4)
蕁麻疹	0	0	3(5)	0	0	3(5)
ざ瘡	0	1(2)	2(4)	0	0	1(2)
間擦疹	0	0	2(4)	0	0	1(2)
点状出血	0	1(2)	2(4)	0	0	1(2)
そう痒性皮疹	1(2)	2(4)	2(4)	1(2)	2(4)	2(4)
皮膚潰瘍	2(4)	0	2(4)	1(2)	0	2(4)
接触性皮膚炎	0	0	1(2)	0	0	1(2)
斑状出血	0	2(4)	1(2)	0	0	0
結節性紅斑	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
紅色汗疹	0	0	1(2)	0	0	0
多毛症	1(2)	0	1(2)	0	0	1(2)
白斑	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
爪破損	0	0	1(2)	0	0	1(2)
光線性皮膚症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
光線過敏性反応	2(4)	2(4)	1(2)	2(4)	2(4)	1(2)
紅斑性皮疹	0	4(7)	1(2)	0	4(7)	1(2)
ひび・あかぎれ	0	0	1(2)	0	0	1(2)
皮膚剥脱	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)
皮膚色素過剰	2(4)	0	1(2)	2(4)	0	1(2)
皮膚病変	2(4)	2(4)	1(2)	2(4)	1(2)	0
顔面腫脹	0	0	1(2)	0	0	1(2)
キャンベル・ドゥ・モルガン斑	0	2(4)	0	0	0	0
冷汗	0	1(2)	0	0	1(2)	0
皮膚嚢腫	0	1(2)	0	0	1(2)	0
皮膚炎	0	1(2)	0	0	1(2)	0
アトピー性皮膚炎	1(2)	0	0	0	0	0
皮膚症	1(2)	0	0	0	0	0
発汗障害	0	1(2)	0	0	1(2)	0
剥脱性発疹	1(2)	0	0	1(2)	0	0
毛髪変色	1(2)	1(2)	0	0	1(2)	0
毛質異常	3(6)	1(2)	0	3(6)	1(2)	0
嵌入爪	1(2)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
毛孔性角化症	1(2)	0	0	0	0	0
ケブナー現象	1(2)	0	0	0	0	0
黒子	0	1(2)	0	0	0	0
斑	0	1(2)	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1(2)	0	0	1(2)	0	0
稗粒腫	2(4)	0	0	2(4)	0	0
皮膚疼痛	1(2)	1(2)	0	1(2)	0	0
丘疹	1(2)	0	0	1(2)	0	0
全身性そう痒症	8(15)	3(6)	0	7(13)	1(2)	0
丘疹性皮疹	1(2)	4(7)	0	1(2)	4(7)	0
小水疱性皮疹	0	1(2)	0	0	1(2)	0
酒さ	0	1(2)	0	0	0	0
皮膚障害	1(2)	0	0	1(2)	0	0
皮膚肥厚	2(4)	0	0	2(4)	0	0
皮膚色素減少	1(2)	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1(2)	0	0	0	0	0
皮下結節	1(2)	0	0	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	1(2)	1(2)	0	1(2)	0	0
尋常性白斑	2(4)	0	0	1(2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	43(81)	36(67)	39(71)	26(49)	28(52)	28(51)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
関節痛	18(34)	24(44)	15(27)	14(26)	22(41)	14(25)
筋肉痛	12(23)	13(24)	12(22)	9(17)	11(20)	11(20)
背部痛	6(11)	6(11)	10(18)	3(6)	2(4)	2(4)
筋痙縮	2(4)	1(2)	9(16)	1(2)	1(2)	5(9)
四肢痛	10(19)	6(11)	9(16)	3(6)	6(11)	2(4)
頚部痛	5(9)	3(6)	5(9)	0	1(2)	3(5)
筋力低下	0	6(11)	3(5)	0	2(4)	1(2)
筋骨格痛	6(11)	3(6)	3(5)	0	0	1(2)
骨痛	0	0	2(4)	0	0	2(4)
側腹部痛	2(4)	0	2(4)	1(2)	0	0
関節腫脹	1(2)	0	2(4)	1(2)	0	0
関節炎	0	1(2)	1(2)	0	0	0
関節障害	0	0	1(2)	0	0	1(2)
頚部脊柱管狭窄症	0	0	1(2)	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
肢径部痛	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
椎間板突出	0	0	1(2)	0	0	0
中足骨痛	0	0	1(2)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1(2)	2(4)	1(2)	0	2(4)	0
筋骨格硬直	1(2)	0	1(2)	1(2)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
横紋筋融解症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
滑液嚢腫	0	0	1(2)	0	0	0
滑膜炎	0	0	1(2)	0	0	1(2)
腱痛	0	0	1(2)	0	0	0
四肢不快感	1(2)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1(2)	0	0	1(2)	0	0
病的骨折	1(2)	0	0	0	0	0
乾癬性関節症	0	1(2)	0	0	1(2)	0
腱炎	1(2)	0	0	0	0	0
神経系障害	28(53)	33(61)	34(62)	18(34)	18(33)	24(44)
頭痛	15(28)	20(37)	16(29)	10(19)	9(17)	10(18)
浮動性めまい	5(9)	7(13)	9(16)	1(2)	1(2)	6(11)
味覚異常	0	5(9)	4(7)	0	4(7)	3(5)
感覚鈍麻	1(2)	1(2)	4(7)	1(2)	0	1(2)
健忘	0	0	3(5)	0	0	2(4)
嗜眠	1(2)	1(2)	3(5)	1(2)	0	3(5)
末梢性ニューロパチー	4(8)	4(7)	3(5)	3(6)	3(6)	2(4)
不全片麻痺	0	0	2(4)	0	0	0
知覚過敏	0	0	2(4)	0	0	2(4)
錯感覚	6(11)	0	2(4)	2(4)	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
失神	0	1(2)	2(4)	0	0	1(2)
振戦	0	1(2)	2(4)	0	1(2)	1(2)
運動失調	0	0	1(2)	0	0	0
平衡障害	1(2)	0	1(2)	0	0	0
脳幹出血	0	0	1(2)	0	0	0
灼熱感	0	0	1(2)	0	0	0
脳出血	0	0	1(2)	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	1(2)	0	0	0
脳圧低下	0	0	1(2)	0	0	0
意識消失	0	0	1(2)	0	0	1(2)
記憶障害	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
運動機能障害	0	0	1(2)	0	0	0
パーキンソン病	0	0	1(2)	0	0	1(2)
周期性四肢運動障害	0	0	1(2)	0	0	0
感覚障害	0	0	1(2)	0	0	1(2)
アカシジア	0	1(2)	0	0	0	0
注意力障害	0	2(4)	0	0	2(4)	0
異常感覚	2(4)	0	0	2(4)	0	0
脳炎	0	2(4)	0	0	0	0
顔面部神経痛	0	1(2)	0	0	1(2)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
顔面不全麻痺	0	1(2)	0	0	1(2)	0
片頭痛	1(2)	2(4)	0	1(2)	2(4)	0
失神寸前の状態	1(2)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1(2)	1(2)	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(2)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23(43)	25(46)	30(55)	4(8)	9(17)	14(25)
咳嗽	11(21)	6(11)	16(29)	2(4)	3(6)	8(15)
口腔咽頭痛	0	4(7)	7(13)	0	0	0
鼻出血	0	1(2)	5(9)	0	0	4(7)
鼻閉	0	3(6)	5(9)	0	1(2)	0
呼吸困難	4(8)	5(9)	3(5)	2(4)	0	3(5)
肺塞栓症	0	1(2)	3(5)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1(2)	3(6)	3(5)	0	0	0
発声障害	0	1(2)	2(4)	0	0	1(2)
喀血	0	0	2(4)	0	0	1(2)
湿性咳嗽	2(4)	6(11)	2(4)	0	3(6)	1(2)
気道うっ血	1(2)	0	2(4)	1(2)	0	1(2)
喘息	0	0	1(2)	0	0	0
労作性呼吸困難	1(2)	0	1(2)	0	0	1(2)
しゃっくり	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
低酸素症	0	0	1(2)	0	0	0
肺浸潤	0	0	1(2)	0	0	1(2)
肺うっ血	0	0	1(2)	0	0	0
呼吸不全	0	0	1(2)	0	0	0
鼻漏	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
喘鳴	1(2)	0	1(2)	0	0	0
喉頭の炎症	0	1(2)	0	0	1(2)	0
呼吸時疼痛	0	1(2)	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	1(2)	0	0	0	0
胸水	1(2)	2(4)	0	0	0	0
胸膜痛	1(2)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	4(8)	2(4)	0	0	2(4)	0
くしゃみ	1(2)	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	1(2)	2(4)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	17(32)	25(46)	29(53)	1(2)	2(4)	14(25)
尿路感染	5(9)	3(6)	7(13)	0	0	1(2)
毛包炎	1(2)	1(2)	4(7)	1(2)	1(2)	3(5)
耳感染	0	1(2)	3(5)	0	0	1(2)
カンジダ症	0	0	2(4)	0	0	1(2)
鼻咽頭炎	0	5(9)	2(4)	0	1(2)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
肺炎	1(2)	1(2)	2(4)	0	0	1(2)
上気道感染	5(9)	4(7)	2(4)	0	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	0	1(2)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1(2)	0	0	0
細菌性心内膜炎	0	0	1(2)	0	0	0
腸球菌感染	0	0	1(2)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1(2)	0	0	1(2)
真菌感染	0	0	1(2)	0	0	0
皮膚真菌感染	1(2)	1(2)	1(2)	0	1(2)	0
インフルエンザ	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
限局性感染	0	1(2)	1(2)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
爪囲炎	0	0	1(2)	0	0	1(2)
眼窩周囲感染	0	0	1(2)	0	0	0
シュードモナス性敗血症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
副鼻腔炎	0	0	1(2)	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	1(2)	0	0	1(2)
レンサ球菌性敗血症	0	0	1(2)	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	1(2)	0	0	0
歯膿瘍	0	1(2)	1(2)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
腟感染	0	0	1(2)	0	0	0
ウイルス感染	1(2)	0	1(2)	0	0	0
創傷感染	0	1(2)	1(2)	0	0	0
気管支炎	1(2)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	1(2)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2(4)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1(2)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1(2)	0	0	0	0
帯状疱疹	1(2)	0	0	0	0	0
麦粒腫	2(4)	0	0	1(2)	0	0
下気道感染	1(2)	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	1(2)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2(4)	1(2)	0	0	0	0
会陰感染	1(2)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1(2)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1(2)	0	0	0	0
陰嚢膿瘍	1(2)	0	0	0	0	0
敗血症	0	1(2)	0	0	0	0
皮膚カンジダ	1(2)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1(2)	1(2)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
レンサ球菌感染	0	1(2)	0	0	0	0
白癬感染	0	1(2)	0	0	0	0
足部白癬	1(2)	1(2)	0	0	0	0
尿路性敗血症	1(2)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1(2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	23(43)	26(48)	24(44)	13(25)	15(28)	17(31)
食欲減退	10(19)	16(30)	12(22)	7(13)	9(17)	10(18)
脱水	1(2)	3(6)	6(11)	0	1(2)	3(5)
低カリウム血症	3(6)	1(2)	5(9)	1(2)	1(2)	2(4)
低ナトリウム血症	1(2)	6(11)	5(9)	0	1(2)	1(2)
高血糖	3(6)	6(11)	4(7)	1(2)	0	0
低アルブミン血症	1(2)	4(7)	2(4)	0	2(4)	1(2)
低マグネシウム血症	1(2)	0	2(4)	1(2)	0	1(2)
痛風	1(2)	0	1(2)	0	0	0
高カリウム血症	4(8)	1(2)	1(2)	1(2)	0	0
高リン酸塩血症	0	0	1(2)	0	0	0
高尿酸血症	0	2(4)	1(2)	0	1(2)	1(2)
低カルシウム血症	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
代謝性アシドーシス	0	0	1(2)	0	0	1(2)
成長障害	0	1(2)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
高カルシウム血症	1(2)	1(2)	0	0	1(2)	0
低リン酸血症	4(8)	5(9)	0	4(8)	4(7)	0
低尿酸血症	0	1(2)	0	0	1(2)	0
血液量減少症	0	1(2)	0	0	0	0
食欲亢進	0	1(2)	0	0	1(2)	0
栄養障害	0	1(2)	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	1(2)	0	0	0	0
臨床検査	13(25)	24(44)	22(40)	6(11)	21(39)	16(29)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2)	11(20)	5(9)	0	7(13)	3(5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2)	10(19)	5(9)	0	6(11)	3(5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2)	12(22)	5(9)	0	9(17)	3(5)
駆出率減少	0	2(4)	5(9)	0	2(4)	4(7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2)	11(20)	5(9)	0	8(15)	5(9)
体重減少	4(8)	7(13)	4(7)	1(2)	3(6)	4(7)
血中クレアチニン増加	2(4)	5(9)	2(4)	2(4)	4(7)	2(4)
血中アルブミン減少	0	0	1(2)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1(2)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素減少	0	0	1(2)	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	1(2)	0	0	0
血中テストステロン減少	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
血中尿酸増加	0	0	1(2)	0	0	0
二酸化炭素減少	0	0	1(2)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)
肝機能検査異常	1(2)	0	1(2)	0	0	1(2)
好中球数減少	1(2)	2(4)	1(2)	0	2(4)	1(2)
トロポニン増加	0	0	1(2)	0	0	0
体重増加	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	0
白血球数減少	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
血中カルシウム増加	0	1(2)	0	0	1(2)	0
血中ブドウ糖増加	0	2(4)	0	0	0	0
血中リン減少	0	2(4)	0	0	1(2)	0
血圧上昇	1(2)	0	0	1(2)	0	0
二酸化炭素増加	0	3(6)	0	0	3(6)	0
ＩＮＲ増加	1(2)	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	1(2)	0	0	0	0
リンパ球数減少	1(2)	4(7)	0	0	2(4)	0
血小板数減少	0	1(2)	0	0	0	0
血小板数増加	0	1(2)	0	0	0	0
プロカルシトニン増加	0	1(2)	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1(2)	0	0	1(2)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
皮膚ツルゴール低下	1(2)	0	0	1(2)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	4(7)	0	0	3(6)	0
白血球数増加	0	1(2)	0	0	0	0
精神障害	10(19)	14(26)	19(35)	1(2)	5(9)	3(5)
不眠症	4(8)	6(11)	10(18)	0	1(2)	0
錯乱状態	1(2)	2(4)	4(7)	0	1(2)	0
うつ病	1(2)	5(9)	4(7)	0	2(4)	0
不安	5(9)	3(6)	3(5)	0	1(2)	0
失見当識	0	0	1(2)	0	0	1(2)
リビドー減退	1(2)	0	1(2)	1(2)	0	1(2)
気分動揺	0	0	1(2)	0	0	1(2)
感情不安定	0	1(2)	0	0	0	0
激越	0	1(2)	0	0	0	0
興味の減少	0	1(2)	0	0	1(2)	0
精神状態変化	0	2(4)	0	0	0	0
ストレス	0	1(2)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22(42)	16(30)	18(33)	19(36)	9(17)	14(25)
アクロコルドン	5(9)	2(4)	5(9)	4(8)	2(4)	3(5)
基底細胞癌	1(2)	3(6)	5(9)	1(2)	1(2)	4(7)
脂漏性角化症	3(6)	4(7)	3(5)	3(6)	3(6)	3(5)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
メラノサイト性母斑	3(6)	2(4)	2(4)	2(4)	1(2)	1(2)
皮膚乳頭腫	8(15)	4(7)	2(4)	8(15)	3(6)	2(4)
扁平上皮癌	4(8)	1(2)	2(4)	3(6)	0	2(4)
異形成母斑	1(2)	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
線維性組織球腫	0	0	1(2)	0	0	0
ケラトアカントーマ	6(11)	0	1(2)	6(11)	0	1(2)
腎細胞癌	0	0	1(2)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	6(11)	0	1(2)	6(11)	0	1(2)
血管腫	0	2(4)	0	0	1(2)	0
感染性新生物	0	1(2)	0	0	0	0
表在拡大型黒色腫、病期不明	1(2)	0	0	1(2)	0	0
腫瘍疼痛	1(2)	1(2)	0	0	0	0
眼障害	9(17)	17(31)	17(31)	6(11)	10(19)	8(15)
霧視	4(8)	5(9)	5(9)	3(6)	4(7)	2(4)
眼乾燥	2(4)	3(6)	3(5)	2(4)	2(4)	2(4)
視力障害	0	2(4)	2(4)	0	1(2)	1(2)
一過性失明	0	0	1(2)	0	0	1(2)
網脈絡膜症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
複視	0	0	1(2)	0	0	0
眼痛	0	2(4)	1(2)	0	2(4)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
角膜炎	0	0	1(2)	0	0	0
眼充血	0	2(4)	1(2)	0	2(4)	0
視神経乳頭浮腫	0	0	1(2)	0	0	1(2)
羞明	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	0
光視症	0	2(4)	1(2)	0	0	1(2)
眼瞼痙攣	1(2)	0	0	0	0	0
核性白内障	0	1(2)	0	0	1(2)	0
眼出血	0	1(2)	0	0	0	0
眼そう痒症	0	1(2)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1(2)	0	0	1(2)	0	0
眼窩周囲浮腫	1(2)	0	0	0	0	0
老視	0	1(2)	0	0	1(2)	0
網膜変性	0	1(2)	0	0	0	0
ブドウ膜炎	0	1(2)	0	0	1(2)	0
視力低下	0	1(2)	0	0	0	0
硝子体剥離	1(2)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	2(4)	3(6)	0	1(2)	0	0
硝子体出血	0	1(2)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	9(17)	16(30)	16(29)	7(13)	11(20)	13(24)
好中球減少症	1(2)	5(9)	8(15)	1(2)	5(9)	7(13)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
貧血	3(6)	11(20)	7(13)	2(4)	6(11)	4(7)
リンパ球減少症	1(2)	0	3(5)	1(2)	0	3(5)
血小板減少症	0	2(4)	3(5)	0	1(2)	3(5)
白血球減少症	2(4)	1(2)	2(4)	2(4)	1(2)	1(2)
発熱性好中球減少症	0	1(2)	1(2)	0	0	0
白血球増加症	1(2)	0	0	1(2)	0	0
リンパ節症	1(2)	0	0	0	0	0
リンパ組織過形成	1(2)	0	0	1(2)	0	0
血管障害	9(17)	14(26)	13(24)	6(11)	8(15)	6(11)
高血圧	2(4)	2(4)	5(9)	0	1(2)	3(5)
ほてり	1(2)	1(2)	3(5)	1(2)	1(2)	3(5)
深部静脈血栓症	0	0	2(4)	0	0	0
低血圧	0	2(4)	2(4)	0	0	1(2)
潮紅	4(8)	6(11)	1(2)	4(8)	6(11)	0
充血	0	0	1(2)	0	0	0
リンパ浮腫	0	1(2)	1(2)	0	0	0
レイノー現象	0	0	1(2)	0	0	0
血腫	0	2(4)	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	1(2)	0	0	0	0
静脈瘤	1(2)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
血管炎	1(2)	0	0	1(2)	0	0
腎および尿路障害	5(9)	6(11)	12(22)	1(2)	3(6)	5(9)
排尿困難	0	1(2)	4(7)	0	0	2(4)
急性腎不全	0	1(2)	3(5)	0	1(2)	2(4)
多尿	0	0	2(4)	0	0	0
着色尿	0	0	1(2)	0	0	1(2)
血尿	1(2)	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
緊張性膀胱	0	0	1(2)	0	0	0
失禁	0	0	1(2)	0	0	0
夜間頻尿	2(4)	0	1(2)	1(2)	0	0
頻尿	2(4)	1(2)	1(2)	0	0	0
腎不全	0	0	1(2)	0	0	1(2)
腎臓痛	0	1(2)	0	0	0	0
尿失禁	0	1(2)	0	0	1(2)	0
傷害、中毒および処置合併症	8(15)	9(17)	11(20)	1(2)	1(2)	1(2)
挫傷	0	1(2)	3(5)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	3(5)	0	0	0
節足動物咬傷	1(2)	1(2)	1(2)	0	0	0
腓骨骨折	0	0	1(2)	0	0	0
裂傷	0	0	1(2)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
処置による疼痛	1(2)	0	1(2)	0	0	0
引っかき傷	0	0	1(2)	0	0	0
漿液腫	0	0	1(2)	0	0	0
創し開	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
手首関節骨折	0	0	1(2)	0	0	0
造影剤反応	0	1(2)	0	0	0	0
擦過傷	0	1(2)	0	0	0	0
転倒	0	2(4)	0	0	1(2)	0
切開部位痛	1(2)	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	1(2)	0	0	0	0
肉離れ	1(2)	0	0	0	0	0
術後創合併症	1(2)	0	0	0	0	0
リコール現象	1(2)	0	0	1(2)	0	0
肋骨骨折	0	1(2)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1(2)	0	0	0	0	0
創傷	1(2)	0	0	0	0	0
心臓障害	6(11)	5(9)	7(13)	2(4)	1(2)	5(9)
頻脈	0	1(2)	3(5)	0	0	2(4)
心房細動	2(4)	0	1(2)	1(2)	0	1(2)
左脚ブロック	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
動悸	3(6)	3(6)	1(2)	1(2)	0	1(2)
発作性頻脈	0	0	1(2)	0	0	0
右脚ブロック	1(2)	0	0	1(2)	0	0
心不全	0	1(2)	0	0	1(2)	0
チアノーゼ	1(2)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	4(7)	5(9)	0	2(4)	0
難聴	0	0	2(4)	0	0	0
耳の障害	0	1(2)	2(4)	0	0	0
耳痛	0	0	1(2)	0	0	0
聴覚過敏	0	0	1(2)	0	0	0
聴力低下	0	1(2)	0	0	0	0
耳鳴	0	1(2)	0	0	1(2)	0
回転性めまい	0	1(2)	0	0	1(2)	0
免疫系障害	1(2)	3(6)	3(5)	1(2)	1(2)	1(2)
サイトカイン放出症候群	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
薬物過敏症	0	1(2)	1(2)	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	1(2)	0	0	0
過敏症	1(2)	1(2)	0	1(2)	0	0
生殖系および乳房障害	4(8)	9(17)	2(4)	1(2)	1(2)	2(4)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
性器発疹	0	0	1(2)	0	0	1(2)
骨盤痛	0	0	1(2)	0	0	1(2)
乳房腫瘤	0	1(2)	0	0	0	0
乳房痛	0	1(2)	0	0	0	0
勃起不全	0	1(2)	0	0	0	0
閉経期症状	0	1(2)	0	0	0	0
月経障害	1(2)	0	0	0	0	0
不規則月経	1(2)	1(2)	0	0	1(2)	0
卵巣嚢胞	0	3(6)	0	0	0	0
早発閉経	1(2)	0	0	0	0	0
腟出血	0	1(2)	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	1(2)	0	0	1(2)	0	0
内分泌障害	0	0	1(2)	0	0	0
副腎機能不全	0	0	1(2)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	1(2)	0	0	0
肝胆道系障害	0	3(6)	1(2)	0	1(2)	1(2)
薬物性肝障害	0	0	1(2)	0	0	1(2)
胆管炎	0	1(2)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	3(6)	0	0	1(2)	0
黄疸	0	1(2)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1(2)	0	0	0	0
動静脈奇形	0	1(2)	0	0	0	0
社会環境	1(2)	0	0	0	0	0
閉経	1(2)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_8.sas 1.730.398.935

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113220試験パートC） 、第1回データカットオフ

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=43)
有害事象発現例数	43 (100)
胃腸障害	24 (56)
嘔吐	11 (26)
悪心	9 (21)
便秘	6 (14)
下痢	6 (14)
口内乾燥	4 (9)
腹部膨満	2 (5)
腹痛	2 (5)
痔核	2 (5)
上腹部痛	1 (2)
腹水	1 (2)
消化不良	1 (2)
鼓腸	1 (2)
口内炎	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (53)
発熱	12 (28)
疲労	10 (23)
末梢性浮腫	5 (12)
悪寒	4 (9)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.192
Population: クロスオーバー集団
T040_9.sas 1.730.398.940

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=43)
インフルエンザ様疾患	2(5)
無力症	1(2)
非心臓性胸痛	1(2)
皮膚および皮下組織障害	21(49)
発疹	6(14)
脱毛症	4(9)
寝汗	3(7)
多形紅斑	2(5)
毛質異常	2(5)
そう痒症	2(5)
全身性そう痒症	2(5)
日光性角化症	1(2)
皮膚乾燥	1(2)
湿疹	1(2)
紅斑	1(2)
結節性紅斑	1(2)
多汗症	1(2)
多毛症	1(2)
稗粒腫	1(2)
紅斑性皮疹	1(2)
全身性皮疹	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.192
Population: クロスオーバー集団
T040_9.sas 1.730.398.940

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=43)
斑状皮疹	1(2)
斑状丘疹状皮疹	1(2)
筋骨格系および結合組織障害	20(47)
関節痛	9(21)
背部痛	6(14)
四肢痛	3(7)
筋痙縮	2(5)
筋力低下	2(5)
頚部痛	2(5)
筋骨格系胸痛	1(2)
筋肉痛	1(2)
顎痛	1(2)
感染症および寄生虫症	17(40)
尿路感染	6(14)
上気道感染	3(7)
カンジダ症	2(5)
蜂巣炎	2(5)
毛包炎	2(5)
外陰腟真菌感染	2(5)
医療機器関連感染	1(2)
耳感染	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.192
Population: クロスオーバー集団
T040_9.sas 1.730.398.940

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113220試験パートC） 、第1回データカットオフ

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=43)
麦粒腫	1(2)
爪囲炎	1(2)
肺炎	1(2)
敗血症	1(2)
副鼻腔炎	1(2)
尿路性敗血症	1(2)
神経系障害	14(33)
頭痛	7(16)
浮動性めまい	3(7)
痙攣	2(5)
錯感覚	2(5)
健忘	1(2)
失語症	1(2)
味覚異常	1(2)
感覚鈍麻	1(2)
嗜眠	1(2)
失神	1(2)
振戦	1(2)
代謝および栄養障害	11(26)
食欲減退	5(12)
脱水	2(5)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.192
Population: クロスオーバー集団
T040_9.sas 1.730.398.940

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113220試験パートC） 、第1回データカットオフ

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=43)
耐糖能障害	1(2)
低カルシウム血症	1(2)
低マグネシウム血症	1(2)
低ナトリウム血症	1(2)
低リン酸血症	1(2)
臨床検査	10(23)
体重減少	3(7)
駆出率減少	2(5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(2)
血中クレアチニン増加	1(2)
血中ブドウ糖増加	1(2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ	1(2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2)
ＩＮＲ増加	1(2)
体重増加	1(2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10(23)
咳嗽	2(5)
呼吸困難	2(5)
発声障害	1(2)
労作性呼吸困難	1(2)
鼻出血	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.192
Population: クロスオーバー集団
T040_9.sas 1.730.398.940

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113220試験パートC） 、第1回データカットオフ

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=43)
口腔咽頭痛	1(2)
胸水	1(2)
誤嚥性肺炎	1(2)
肺塞栓症	1(2)
鼻漏	1(2)
副鼻腔うっ血	1(2)
上気道うっ血	1(2)
血液およびリンパ系障害	8(19)
貧血	6(14)
白血球減少症	2(5)
好中球減少症	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）	7(16)
皮膚有棘細胞癌	3(7)
基底細胞癌	2(5)
扁平上皮癌	2(5)
悪性腹水	1(2)
腫瘍出血	1(2)
眼障害	6(14)
視力障害	3(7)
眼乾燥	1(2)
眼瞼内反	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.192
Population: クロスオーバー集団
T040_9.sas 1.730.398.940

付表2 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113220試験パートC） 、第1回データカットオフ

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=43)
眼窩周囲浮腫	1(2)
光視症	1(2)
硝子体浮遊物	1(2)
傷害、中毒および処置合併症	5(12)
挫傷	1(2)
角膜擦過傷	1(2)
擦過傷	1(2)
処置による疼痛	1(2)
創し開	1(2)
血管障害	5(12)
高血圧	3(7)
リンパ浮腫	1(2)
血管炎	1(2)
心臓障害	4(9)
チアノーゼ	1(2)
動悸	1(2)
洞性徐脈	1(2)
洞性頻脈	1(2)
精神障害	3(7)
不安	1(2)
錯乱状態	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.192
Population: クロスオーバー集団
T040_9.sas 1.730.398.940

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=43)
うつ病	1(2)
腎および尿路障害	3(7)
着色尿	1(2)
急性腎不全	1(2)
腎梗塞	1(2)
耳および迷路障害	2(5)
聴力低下	1(2)
乗物酔い	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 15.0
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.192
Population: クロスオーバー集団
T040_9.sas 1.730.398.940

付表3 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113220試験パートC） 、試験終了時

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
有害事象発現例数	53(100)	53(98)	55(100)	51(96)	52(96)	55(100)
一般・全身障害および投与部位の状態	40(75)	49(91)	49(89)	32(60)	45(83)	47(85)
発熱	14(26)	39(72)	38(69)	12(23)	35(65)	38(69)
悪寒	9(17)	28(52)	33(60)	8(15)	23(43)	30(55)
疲労	22(42)	35(65)	32(58)	19(36)	27(50)	26(47)
末梢性浮腫	9(17)	13(24)	14(25)	3(6)	9(17)	9(16)
インフルエンザ様疾患	4(8)	12(22)	7(13)	3(6)	9(17)	5(9)
無力症	3(6)	2(4)	6(11)	1(2)	1(2)	4(7)
局所腫脹	1(2)	4(7)	4(7)	0	3(6)	3(5)
非心臓性胸痛	2(4)	2(4)	3(5)	1(2)	1(2)	1(2)
疼痛	4(8)	6(11)	3(5)	3(6)	4(7)	2(4)
胸痛	1(2)	1(2)	2(4)	0	1(2)	0
歩行障害	0	2(4)	2(4)	0	0	1(2)
注射部位肉芽腫	0	0	2(4)	0	0	0
粘膜の炎症	0	2(4)	2(4)	0	2(4)	1(2)
適用部位紅斑	0	0	1(2)	0	0	1(2)
腋窩痛	4(8)	2(4)	1(2)	1(2)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1(2)	0	0	0
嚢胞	1(2)	1(2)	1(2)	0	0	0
嚢胞破裂	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
熱感	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
肉芽腫	0	0	1(2)	0	0	1(2)
注入部位刺激感	0	0	1(2)	0	0	0
限局性浮腫	0	0	1(2)	0	0	0
倦怠感	0	2(4)	1(2)	0	2(4)	0
浮腫	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
恥骨上痛	0	0	1(2)	0	0	0
温度変化不耐症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
顔面痛	0	1(2)	0	0	0	0
全身性浮腫	0	1(2)	0	0	0	0
低体温	0	1(2)	0	0	1(2)	0
不明確な障害	0	1(2)	0	0	1(2)	0
治癒不良	1(2)	0	0	0	0	0
易刺激性	0	3(6)	0	0	2(4)	0
粘膜乾燥	0	1(2)	0	0	1(2)	0
小結節	1(2)	1(2)	0	0	1(2)	0
圧痛	0	1(2)	0	0	1(2)	0
乾燥症	2(4)	2(4)	0	0	1(2)	0
皮膚および皮下組織障害	48(91)	40(74)	48(87)	47(89)	37(69)	46(84)
発疹	19(36)	13(24)	17(31)	19(36)	12(22)	14(25)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
寝汗	3(6)	11(20)	14(25)	3(6)	10(19)	13(24)
日光性角化症	7(13)	6(11)	11(20)	6(11)	5(9)	9(16)
皮膚乾燥	2(4)	6(11)	11(20)	1(2)	4(7)	9(16)
ざ瘡様皮膚炎	2(4)	6(11)	10(18)	2(4)	6(11)	10(18)
紅斑	1(2)	4(7)	9(16)	1(2)	3(6)	8(15)
過角化	16(30)	4(7)	8(15)	15(28)	4(7)	8(15)
そう痒症	7(13)	7(13)	8(15)	6(11)	7(13)	5(9)
全身性皮疹	3(6)	2(4)	6(11)	2(4)	1(2)	4(7)
多汗症	1(2)	4(7)	5(9)	1(2)	4(7)	5(9)
湿疹	0	2(4)	4(7)	0	1(2)	3(5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9(17)	4(7)	4(7)	9(17)	3(6)	4(7)
脱毛症	18(34)	7(13)	3(5)	16(30)	3(6)	3(5)
光線性皮膚症	0	0	3(5)	0	0	3(5)
斑状皮疹	2(4)	4(7)	3(5)	2(4)	3(6)	3(5)
斑状丘疹状皮疹	3(6)	5(9)	3(5)	3(6)	5(9)	3(5)
そう痒性皮疹	1(2)	3(6)	3(5)	1(2)	2(4)	3(5)
蕁麻疹	0	0	3(5)	0	0	3(5)
ざ瘡	0	2(4)	2(4)	0	1(2)	2(4)
結節性紅斑	0	1(2)	2(4)	0	1(2)	2(4)
点状出血	0	1(2)	2(4)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
光線過敏性反応	2(4)	2(4)	2(4)	2(4)	2(4)	2(4)
全身性そう痒症	8(15)	4(7)	2(4)	7(13)	3(6)	1(2)
脂漏性皮膚炎	1(2)	1(2)	2(4)	1(2)	0	1(2)
皮膚剥脱	1(2)	1(2)	2(4)	1(2)	1(2)	2(4)
皮膚潰瘍	2(4)	0	2(4)	1(2)	0	2(4)
被角血管腫	0	0	1(2)	0	0	0
冷汗	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
皮膚嚢腫	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
皮膚炎	0	2(4)	1(2)	0	2(4)	0
接触性皮膚炎	0	0	1(2)	0	0	1(2)
斑状出血	0	2(4)	1(2)	0	0	0
剥脱性発疹	1(2)	0	1(2)	1(2)	0	1(2)
多毛症	1(2)	0	1(2)	0	0	1(2)
間擦疹	0	0	1(2)	0	0	1(2)
黒子	0	0	1(2)	0	0	1(2)
白斑	0	0	1(2)	0	0	1(2)
斑	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
汗疹	0	0	1(2)	0	0	0
爪の障害	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
爪破損	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
皮膚疼痛	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	0	0
掌蹠角皮症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
脂肪織炎	0	0	1(2)	0	0	1(2)
色素沈着障害	0	0	1(2)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	5(9)	1(2)	0	4(7)	1(2)
丘疹性皮疹	1(2)	5(9)	1(2)	1(2)	5(9)	1(2)
脂腺過形成	0	0	1(2)	0	0	1(2)
皮膚障害	1(2)	0	1(2)	1(2)	0	1(2)
皮膚びらん	0	0	1(2)	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	1(2)	0	0	1(2)
皮膚色素過剰	2(4)	0	1(2)	2(4)	0	1(2)
皮膚色素減少	1(2)	0	1(2)	0	0	1(2)
皮膚病変	1(2)	2(4)	1(2)	1(2)	1(2)	0
皮膚局面	0	0	1(2)	0	0	1(2)
顔面腫脹	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
毛細血管拡張症	0	0	1(2)	0	0	0
キャンベル・ドゥ・モルガン斑	0	3(6)	0	0	0	0
毛細血管炎	0	1(2)	0	0	1(2)	0
アトピー性皮膚炎	1(2)	0	0	0	0	0
皮膚症	1(2)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
異汗性湿疹	0	1(2)	0	0	1(2)	0
毛髪変色	1(2)	1(2)	0	0	1(2)	0
毛質異常	4(8)	1(2)	0	4(8)	1(2)	0
嵌入爪	1(2)	0	0	0	0	0
毛孔性角化症	2(4)	0	0	0	0	0
ケブナー現象	1(2)	0	0	0	0	0
硬化性苔癬	0	1(2)	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1(2)	0	0	1(2)	0	0
稗粒腫	2(4)	0	0	2(4)	0	0
丘疹	1(2)	0	0	1(2)	0	0
小水疱性皮疹	0	1(2)	0	0	1(2)	0
皮膚変色	0	1(2)	0	0	1(2)	0
皮膚肥厚	2(4)	0	0	2(4)	0	0
皮膚腫瘤	2(4)	0	0	0	0	0
日光黒子	0	2(4)	0	0	0	0
一過性棘融解性皮膚症	1(2)	1(2)	0	1(2)	0	0
尋常性白斑	2(4)	0	0	1(2)	0	0
胃腸障害	36(68)	44(81)	47(85)	24(45)	31(57)	37(67)
下痢	15(28)	17(31)	26(47)	12(23)	10(19)	20(36)
悪心	11(21)	30(56)	26(47)	9(17)	18(33)	19(35)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
嘔吐	8(15)	23(43)	26(47)	6(11)	17(31)	22(40)
便秘	6(11)	13(24)	13(24)	1(2)	2(4)	9(16)
腹痛	7(13)	10(19)	10(18)	1(2)	2(4)	2(4)
上腹部痛	4(8)	4(7)	10(18)	1(2)	1(2)	6(11)
口内乾燥	3(6)	8(15)	6(11)	2(4)	5(9)	1(2)
消化不良	3(6)	7(13)	6(11)	0	3(6)	2(4)
胃食道逆流性疾患	1(2)	3(6)	3(5)	1(2)	1(2)	2(4)
腹部不快感	1(2)	2(4)	2(4)	0	0	1(2)
腹部膨満	2(4)	3(6)	2(4)	0	0	0
口唇炎	0	1(2)	2(4)	0	0	2(4)
嚥下障害	0	1(2)	2(4)	0	0	0
胃腸出血	0	0	2(4)	0	0	0
痔核	2(4)	0	2(4)	0	0	0
口内炎	0	2(4)	2(4)	0	1(2)	2(4)
歯組織の壊死	0	0	1(2)	0	0	0
鼓腸	3(6)	0	1(2)	2(4)	0	1(2)
胃炎	0	0	1(2)	0	0	0
腸管穿孔	0	0	1(2)	0	0	0
大腸閉塞	0	0	1(2)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1(2)	1(2)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
消化性潰瘍	0	0	1(2)	0	0	0
直腸出血	0	0	1(2)	0	0	0
舌苔	0	0	1(2)	0	0	1(2)
歯痛	0	0	1(2)	0	0	0
下腹部痛	0	1(2)	0	0	0	0
肛門潰瘍	0	1(2)	0	0	0	0
腹水	0	1(2)	0	0	1(2)	0
大腸炎	0	1(2)	0	0	0	0
おくび	0	1(2)	0	0	0	0
胃腸音異常	0	1(2)	0	0	0	0
歯肉出血	0	1(2)	0	0	1(2)	0
歯肉退縮	1(2)	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	1(2)	0	0	0	0
口唇血腫	0	1(2)	0	0	0	0
食道痛	0	1(2)	0	0	0	0
口腔障害	1(2)	0	0	0	0	0
膵炎	0	2(4)	0	0	0	0
急性膵炎	0	1(2)	0	0	0	0
肛門周囲痛	1(2)	1(2)	0	0	0	0
レッチング	2(4)	1(2)	0	1(2)	1(2)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
筋骨格系および結合組織障害	43(81)	38(70)	41(75)	27(51)	32(59)	31(56)
関節痛	18(34)	28(52)	17(31)	14(26)	25(46)	14(25)
筋肉痛	12(23)	16(30)	13(24)	9(17)	14(26)	11(20)
背部痛	6(11)	7(13)	12(22)	3(6)	2(4)	2(4)
四肢痛	11(21)	12(22)	12(22)	3(6)	10(19)	3(5)
筋痙縮	2(4)	3(6)	10(18)	1(2)	3(6)	6(11)
筋骨格痛	6(11)	3(6)	7(13)	0	0	1(2)
頚部痛	5(9)	4(7)	7(13)	0	1(2)	3(5)
筋力低下	0	8(15)	6(11)	0	3(6)	4(7)
骨痛	0	0	3(5)	0	0	2(4)
側腹部痛	2(4)	0	3(5)	1(2)	0	0
関節腫脹	1(2)	1(2)	3(5)	1(2)	1(2)	1(2)
筋骨格系胸痛	1(2)	2(4)	2(4)	0	2(4)	0
関節炎	0	2(4)	1(2)	0	1(2)	0
頚部脊柱管狭窄症	0	0	1(2)	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
肛径部痛	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
椎間板突出	0	0	1(2)	0	0	0
中足骨痛	0	0	1(2)	0	0	0
筋骨格硬直	2(4)	0	1(2)	1(2)	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
横紋筋融解症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
滑液嚢腫	0	0	1(2)	0	0	0
滑膜炎	0	0	1(2)	0	0	1(2)
腱痛	0	0	1(2)	0	0	0
四肢不快感	1(2)	0	0	1(2)	0	0
筋骨格不快感	1(2)	0	0	1(2)	0	0
病的骨折	1(2)	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	1(2)	0	0	1(2)	0
乾癬性関節症	0	1(2)	0	0	1(2)	0
腱炎	1(2)	0	0	0	0	0
神経系障害	31(58)	38(70)	37(67)	20(38)	19(35)	27(49)
頭痛	17(32)	25(46)	17(31)	11(21)	10(19)	11(20)
浮動性めまい	5(9)	11(20)	10(18)	1(2)	2(4)	6(11)
味覚異常	0	5(9)	5(9)	0	4(7)	4(7)
感覚鈍麻	1(2)	3(6)	4(7)	1(2)	1(2)	1(2)
嗜眠	1(2)	1(2)	4(7)	1(2)	0	4(7)
末梢性ニューロパチー	4(8)	4(7)	4(7)	3(6)	3(6)	3(5)
錯感覚	6(11)	0	4(7)	2(4)	0	2(4)
健忘	0	1(2)	3(5)	0	0	2(4)
失神	0	3(6)	3(5)	0	0	2(4)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
脳出血	0	0	2(4)	0	0	0
不全片麻痺	0	0	2(4)	0	0	0
知覚過敏	0	0	2(4)	0	0	2(4)
傾眠	0	0	2(4)	0	0	0
振戦	0	1(2)	2(4)	0	1(2)	1(2)
味覚消失	0	0	1(2)	0	0	1(2)
運動失調	0	1(2)	1(2)	0	0	0
平衡障害	1(2)	0	1(2)	0	0	0
脳幹出血	0	0	1(2)	0	0	0
灼熱感	1(2)	0	1(2)	1(2)	0	0
脳脊髄液漏	0	0	1(2)	0	0	0
脳血管発作	0	0	1(2)	0	0	0
痙攣	0	5(9)	1(2)	0	0	0
顔面不全麻痺	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	0
頭蓋内出血	0	0	1(2)	0	0	0
同名性半盲	0	0	1(2)	0	0	1(2)
意識消失	0	0	1(2)	0	0	1(2)
記憶障害	0	2(4)	1(2)	0	1(2)	1(2)
運動機能障害	0	0	1(2)	0	0	0
パーキンソン病	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
周期性四肢運動障害	0	0	1(2)	0	0	0
感覚障害	0	0	1(2)	0	0	1(2)
アカシジア	0	1(2)	0	0	0	0
失語症	0	1(2)	0	0	0	0
脳浮腫	0	1(2)	0	0	0	0
頚髄圧迫	0	1(2)	0	0	0	0
認知障害	0	1(2)	0	0	0	0
注意力障害	0	2(4)	0	0	2(4)	0
体位性めまい	0	1(2)	0	0	0	0
異常感覚	2(4)	1(2)	0	2(4)	0	0
脳炎	0	2(4)	0	0	0	0
顔面部神経痛	0	1(2)	0	0	1(2)	0
片頭痛	1(2)	2(4)	0	1(2)	2(4)	0
失神寸前の状態	1(2)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1(2)	1(2)	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(2)	0	0	0	0	0
会話障害	0	1(2)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23(43)	27(50)	35(64)	4(8)	9(17)	15(27)
咳嗽	11(21)	10(19)	18(33)	2(4)	3(6)	9(16)
口腔咽頭痛	0	6(11)	9(16)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
呼吸困難	4(8)	5(9)	7(13)	2(4)	0	3(5)
鼻閉	1(2)	4(7)	6(11)	0	1(2)	0
鼻出血	0	2(4)	5(9)	0	0	4(7)
副鼻腔うっ血	1(2)	3(6)	4(7)	0	0	0
発声障害	0	1(2)	3(5)	0	0	1(2)
湿性咳嗽	2(4)	8(15)	3(5)	0	3(6)	1(2)
肺塞栓症	0	1(2)	3(5)	0	0	0
気道うっ血	1(2)	0	3(5)	1(2)	0	1(2)
喀血	0	0	2(4)	0	0	2(4)
上気道咳症候群	1(2)	3(6)	2(4)	0	0	0
喘息	0	0	1(2)	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1(2)	0	0	0
労作性呼吸困難	1(2)	0	1(2)	0	0	1(2)
しゃっくり	0	0	1(2)	0	0	1(2)
低酸素症	0	0	1(2)	0	0	0
肺浸潤	0	0	1(2)	0	0	1(2)
気胸	0	0	1(2)	0	0	0
肺うっ血	0	0	1(2)	0	0	0
呼吸不全	0	0	1(2)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	4(8)	3(6)	1(2)	0	2(4)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

付表3 有害事象：因果関係別（無作為化治療期、BRF113220試験パートC） 、試験終了時

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
鼻漏	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
喘鳴	1(2)	0	1(2)	0	0	0
喉頭の炎症	0	1(2)	0	0	1(2)	0
呼吸時疼痛	0	1(2)	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	1(2)	0	0	0	0
胸水	1(2)	2(4)	0	0	0	0
胸膜痛	1(2)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1(2)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	16(30)	27(50)	32(58)	1(2)	3(6)	18(33)
尿路感染	4(8)	2(4)	7(13)	0	0	1(2)
毛包炎	1(2)	1(2)	4(7)	1(2)	1(2)	4(7)
鼻咽頭炎	0	5(9)	4(7)	0	1(2)	1(2)
副鼻腔炎	0	1(2)	4(7)	0	0	0
上気道感染	5(9)	7(13)	4(7)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	3(5)	0	0	1(2)
耳感染	0	1(2)	3(5)	0	0	1(2)
肺炎	1(2)	2(4)	3(5)	0	0	2(4)
気管支炎	1(2)	0	2(4)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	2(4)	0	0	1(2)
インフルエンザ	0	3(6)	2(4)	0	1(2)	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
限局性感染	0	1(2)	2(4)	0	0	0
下気道感染	1(2)	0	2(4)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1(2)	2(4)	0	0	1(2)
膿疱性皮疹	0	0	2(4)	0	0	1(2)
皮下組織膿瘍	0	0	2(4)	0	0	1(2)
感染性関節炎	0	0	1(2)	0	0	0
心感染	0	0	1(2)	0	0	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	0	1(2)	0	0	0
細菌性心内膜炎	0	0	1(2)	0	0	0
腸球菌感染	0	0	1(2)	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	0	1(2)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1(2)	0	0	1(2)
真菌感染	0	0	1(2)	0	0	1(2)
皮膚真菌感染	1(2)	1(2)	1(2)	0	1(2)	0
ウイルス性胃腸炎	0	2(4)	1(2)	0	0	0
感染	0	0	1(2)	0	0	0
喉頭炎	0	0	1(2)	0	0	0
中耳炎	0	0	1(2)	0	0	0
爪囲炎	0	0	1(2)	0	0	1(2)
眼窩周囲感染	0	0	1(2)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
シュードモナス性敗血症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
気道感染	0	0	1(2)	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	1(2)	0	0	1(2)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1(2)	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	0	0	1(2)	0	0	0
股部白癬	0	0	1(2)	0	0	1(2)
足部白癬	1(2)	1(2)	1(2)	0	0	0
歯膿瘍	0	1(2)	1(2)	0	0	0
歯感染	0	0	1(2)	0	0	0
腟感染	0	0	1(2)	0	0	0
ウイルス感染	1(2)	0	1(2)	0	0	0
創傷感染	0	1(2)	1(2)	0	0	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	1(2)	0	0	0
体部白癬	0	1(2)	0	0	0	0
膀胱炎	0	1(2)	0	0	0	0
せつ	0	1(2)	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1(2)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	1(2)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1(2)	0	0	0	0
帯状疱疹	1(2)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
麦粒腫	2(4)	0	0	1(2)	0	0
爪真菌症	0	1(2)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2(4)	1(2)	0	0	0	0
パルボウイルス感染	0	1(2)	0	0	0	0
会陰感染	1(2)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1(2)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	1(2)	0	0	0	0
直腸膿瘍	1(2)	0	0	0	0	0
陰嚢膿瘍	1(2)	0	0	0	0	0
敗血症	0	1(2)	0	0	0	0
皮膚カンジダ	1(2)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1(2)	1(2)	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1(2)	0	0	0	0
レンサ球菌感染	0	1(2)	0	0	0	0
白癬感染	0	1(2)	0	0	0	0
扁桃炎	0	1(2)	0	0	0	0
尿路性敗血症	1(2)	1(2)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1(2)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	24(45)	29(54)	28(51)	14(26)	16(30)	20(36)
食欲減退	11(21)	18(33)	16(29)	8(15)	10(19)	11(20)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
脱水	1(2)	4(7)	7(13)	0	1(2)	3(5)
低ナトリウム血症	1(2)	6(11)	6(11)	0	1(2)	1(2)
低カリウム血症	3(6)	1(2)	5(9)	1(2)	1(2)	2(4)
高血糖	3(6)	5(9)	4(7)	1(2)	0	0
低アルブミン血症	1(2)	5(9)	3(5)	0	3(6)	1(2)
低マグネシウム血症	1(2)	0	3(5)	1(2)	0	2(4)
低リン酸血症	4(8)	6(11)	3(5)	4(8)	4(7)	2(4)
高カリウム血症	4(8)	1(2)	2(4)	1(2)	0	0
高尿酸血症	0	2(4)	2(4)	0	1(2)	2(4)
痛風	1(2)	0	1(2)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	1(2)	0	0	0
低カルシウム血症	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
低血糖症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	1(2)	0	0	0
マグネシウム欠乏	0	0	1(2)	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	1(2)	0	0	1(2)
２型糖尿病	0	0	1(2)	0	0	0
成長障害	0	1(2)	0	0	0	0
高カルシウム血症	1(2)	1(2)	0	0	1(2)	0
低尿酸血症	0	1(2)	0	0	1(2)	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
血液量減少症	0	1(2)	0	0	0	0
食欲亢進	0	1(2)	0	0	1(2)	0
栄養障害	0	1(2)	0	0	0	0
肥満	0	1(2)	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	1(2)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22(42)	18(33)	24(44)	19(36)	10(19)	17(31)
基底細胞癌	0	3(6)	7(13)	0	1(2)	5(9)
脂漏性角化症	3(6)	6(11)	6(11)	3(6)	5(9)	5(9)
アクロコルドン	5(9)	2(4)	5(9)	4(8)	2(4)	3(5)
メラノサイト性母斑	3(6)	3(6)	5(9)	2(4)	1(2)	2(4)
線維性組織球腫	0	0	2(4)	0	0	1(2)
皮膚乳頭腫	8(15)	4(7)	2(4)	8(15)	3(6)	2(4)
扁平上皮癌	4(8)	1(2)	2(4)	4(8)	0	2(4)
皮膚有棘細胞癌	7(13)	0	2(4)	7(13)	0	2(4)
腎明細胞癌	0	0	1(2)	0	0	0
異形成母斑	1(2)	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
ケラトアカントーマ	3(6)	0	1(2)	3(6)	0	1(2)
血管腫	0	1(2)	0	0	1(2)	0
皮膚血管腫	0	1(2)	0	0	0	0
感染性新生物	0	1(2)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
悪性腹水	1(2)	0	0	0	0	0
表在拡大型黒色腫、病期不明	1(2)	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	1(2)	1(2)	0	0	0	0
臨床検査	14(26)	27(50)	23(42)	8(15)	25(46)	16(29)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2)	11(20)	8(15)	0	7(13)	5(9)
駆出率減少	0	5(9)	6(11)	0	5(9)	4(7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2)	12(22)	6(11)	1(2)	8(15)	5(9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2)	11(20)	5(9)	0	7(13)	3(5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(4)	11(20)	5(9)	1(2)	9(17)	3(5)
体重減少	4(8)	8(15)	5(9)	1(2)	3(6)	4(7)
体重増加	0	1(2)	3(5)	0	1(2)	0
リンパ球数減少	1(2)	4(7)	2(4)	0	2(4)	2(4)
血中アルブミン減少	0	0	1(2)	0	0	1(2)
血中ビリルビン増加	0	0	1(2)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2(4)	5(9)	1(2)	2(4)	4(7)	1(2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1(2)	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	0
血中カリウム減少	0	0	1(2)	0	0	0
血中テストステロン減少	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
二酸化炭素減少	0	0	1(2)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
ヘモグロビン減少	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)
好中球数減少	1(2)	2(4)	1(2)	0	2(4)	1(2)
血小板数減少	0	1(2)	1(2)	0	0	0
トロポニン増加	0	0	1(2)	0	0	0
白血球数減少	0	2(4)	1(2)	0	2(4)	1(2)
血中カルシウム増加	0	1(2)	0	0	1(2)	0
血中ブドウ糖増加	0	1(2)	0	0	0	0
血中リン減少	0	2(4)	0	0	1(2)	0
血中カリウム増加	0	1(2)	0	0	1(2)	0
血圧上昇	1(2)	0	0	1(2)	0	0
二酸化炭素増加	0	3(6)	0	0	3(6)	0
国際標準比増加	1(2)	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	1(2)	0	0	0	0
肝機能検査異常	1(2)	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1(2)	0	0	0	0
プロカルシトニン増加	0	1(2)	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1(2)	0	0	1(2)	0	0
皮膚ツルゴール低下	1(2)	0	0	1(2)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	4(7)	0	0	3(6)	0
白血球数増加	0	1(2)	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
精神障害	10(19)	18(33)	22(40)	1(2)	5(9)	3(5)
不眠症	4(8)	7(13)	10(18)	0	1(2)	0
錯乱状態	1(2)	3(6)	5(9)	0	1(2)	0
不安	5(9)	5(9)	4(7)	0	1(2)	0
うつ病	2(4)	5(9)	4(7)	0	2(4)	0
失見当識	0	0	2(4)	0	0	1(2)
リビドー減退	1(2)	0	1(2)	1(2)	0	1(2)
精神状態変化	0	2(4)	1(2)	0	0	0
気分動揺	0	0	1(2)	0	0	1(2)
無為	0	1(2)	0	0	0	0
感情不安定	0	1(2)	0	0	0	0
激越	0	2(4)	0	0	0	0
興味の減少	0	1(2)	0	0	1(2)	0
ストレス	0	1(2)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	10(19)	18(33)	21(38)	7(13)	13(24)	16(29)
貧血	4(8)	11(20)	12(22)	2(4)	7(13)	8(15)
好中球減少症	1(2)	8(15)	8(15)	1(2)	8(15)	8(15)
白血球減少症	2(4)	2(4)	4(7)	2(4)	2(4)	3(5)
リンパ球減少症	1(2)	1(2)	4(7)	1(2)	1(2)	4(7)
血小板減少症	0	2(4)	3(5)	0	1(2)	3(5)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
発熱性好中球減少症	0	1(2)	1(2)	0	0	0
リンパ節症	1(2)	1(2)	1(2)	0	0	0
白血球増加症	1(2)	0	0	1(2)	0	0
リンパ組織過形成	1(2)	0	0	1(2)	0	0
眼障害	10(19)	20(37)	20(36)	7(13)	11(20)	10(18)
霧視	5(9)	9(17)	6(11)	3(6)	5(9)	4(7)
眼乾燥	2(4)	3(6)	3(5)	2(4)	2(4)	2(4)
眼痛	0	2(4)	2(4)	0	2(4)	1(2)
一過性失明	0	0	1(2)	0	0	1(2)
網脈絡膜症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
複視	0	0	1(2)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(2)	0	1(2)	1(2)	0	0
光輪視	0	0	1(2)	0	0	0
角膜炎	0	0	1(2)	0	0	0
眼充血	0	2(4)	1(2)	0	2(4)	0
視神経乳頭浮腫	0	0	1(2)	0	0	1(2)
羞明	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	0
光視症	0	2(4)	1(2)	0	0	1(2)
網膜出血	0	0	1(2)	0	0	0
視力障害	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
眼瞼痙攣	1(2)	0	0	0	0	0
失明	0	1(2)	0	0	0	0
核性白内障	0	1(2)	0	0	1(2)	0
眼出血	0	1(2)	0	0	0	0
眼そう痒症	0	1(2)	0	0	0	0
眼部不快感	0	1(2)	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1(2)	0	0	0	0	0
老視	0	1(2)	0	0	1(2)	0
網膜変性	0	1(2)	0	0	0	0
網膜裂孔	0	1(2)	0	0	0	0
ブドウ膜炎	0	1(2)	0	0	1(2)	0
視力低下	0	1(2)	0	0	0	0
硝子体剥離	1(2)	1(2)	0	0	0	0
硝子体浮遊物	2(4)	5(9)	0	2(4)	1(2)	0
硝子体出血	0	1(2)	0	0	0	0
血管障害	9(17)	18(33)	18(33)	6(11)	9(17)	7(13)
高血圧	2(4)	3(6)	9(16)	0	1(2)	3(5)
ほてり	1(2)	4(7)	4(7)	1(2)	1(2)	4(7)
リンパ浮腫	0	1(2)	4(7)	0	0	0
低血圧	0	2(4)	3(5)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
深部静脈血栓症	0	0	2(4)	0	0	0
潮紅	4(8)	6(11)	1(2)	4(8)	6(11)	0
充血	0	0	1(2)	0	0	0
起立性低血圧	0	0	1(2)	0	0	0
レイノー現象	0	0	1(2)	0	0	0
汎血管炎	1(2)	0	0	1(2)	0	0
血腫	0	2(4)	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	1(2)	0	0	0	0
静脈瘤	1(2)	0	0	0	0	0
血管炎	0	1(2)	0	0	1(2)	0
傷害、中毒および処置合併症	8(15)	13(24)	14(25)	1(2)	1(2)	1(2)
挫傷	0	2(4)	3(5)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	3(5)	0	0	0
節足動物咬傷	1(2)	1(2)	2(4)	0	0	0
擦過傷	0	1(2)	1(2)	0	0	0
腓骨骨折	0	0	1(2)	0	0	0
裂傷	0	0	1(2)	0	0	0
多発骨折	0	0	1(2)	0	0	0
処置による疼痛	1(2)	0	1(2)	0	0	0
放射線性肺臓炎	0	0	1(2)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
放射線皮膚損傷	0	0	1(2)	0	0	0
肋骨骨折	0	1(2)	1(2)	0	0	0
引っかき傷	0	0	1(2)	0	0	0
漿液腫	0	0	1(2)	0	0	0
熱傷	0	1(2)	1(2)	0	0	0
創傷	1(2)	0	1(2)	0	0	0
創離開	0	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
創傷出血	0	0	1(2)	0	0	0
手首関節骨折	0	0	1(2)	0	0	0
造影剤反応	0	2(4)	0	0	0	0
転倒	0	3(6)	0	0	1(2)	0
切開部位痛	1(2)	2(4)	0	0	0	0
四肢損傷	0	1(2)	0	0	0	0
筋損傷	0	1(2)	0	0	0	0
肉離れ	1(2)	1(2)	0	0	0	0
術後創合併症	1(2)	0	0	0	0	0
処置によるめまい	0	1(2)	0	0	0	0
リコール現象	1(2)	0	0	1(2)	0	0
脊椎圧迫骨折	1(2)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	5(9)	6(11)	12(22)	1(2)	3(6)	5(9)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
排尿困難	0	1(2)	4(7)	0	0	2(4)
多尿	0	0	3(5)	0	0	0
急性腎不全	0	1(2)	3(5)	0	1(2)	2(4)
着色尿	0	0	1(2)	0	0	1(2)
血尿	1(2)	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
緊張性膀胱	0	0	1(2)	0	0	0
失禁	0	0	1(2)	0	0	0
夜間頻尿	2(4)	0	1(2)	1(2)	0	0
頻尿	2(4)	1(2)	1(2)	0	0	0
腎不全	0	0	1(2)	0	0	1(2)
腎臓痛	0	1(2)	0	0	0	0
尿失禁	0	1(2)	0	0	1(2)	0
心臓障害	6(11)	6(11)	9(16)	2(4)	2(4)	5(9)
頻脈	0	1(2)	3(5)	0	0	1(2)
心房細動	2(4)	0	2(4)	1(2)	0	2(4)
心房血栓症	0	0	1(2)	0	0	0
左脚ブロック	0	0	1(2)	0	0	1(2)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1(2)	0	0	1(2)
動悸	3(6)	3(6)	1(2)	1(2)	0	1(2)
発作性頻脈	0	0	1(2)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
右脚ブロック	1(2)	0	0	1(2)	0	0
心不全	0	1(2)	0	0	1(2)	0
チアノーゼ	1(2)	0	0	0	0	0
左室機能不全	0	1(2)	0	0	1(2)	0
耳および迷路障害	0	5(9)	8(15)	0	3(6)	1(2)
難聴	0	0	2(4)	0	0	0
耳の障害	0	1(2)	2(4)	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	1(2)	0	0	0
耳不快感	0	0	1(2)	0	0	0
耳痛	0	0	1(2)	0	0	0
聴覚過敏	0	0	1(2)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1(2)	0	0	1(2)
聴覚障害	0	1(2)	0	0	0	0
聴力低下	0	1(2)	0	0	0	0
耳鳴	0	2(4)	0	0	2(4)	0
回転性めまい	0	1(2)	0	0	1(2)	0
生殖系および乳房障害	4(8)	9(17)	5(9)	1(2)	1(2)	2(4)
性器発疹	0	0	1(2)	0	0	1(2)
月経過多	0	0	1(2)	0	0	0
骨盤痛	0	0	1(2)	0	0	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
前立腺痛	0	0	1(2)	0	0	0
陰嚢痛	0	0	1(2)	0	0	0
陰嚢腫脹	0	0	1(2)	0	0	0
精巣痛	0	0	1(2)	0	0	0
精巣腫脹	0	0	1(2)	0	0	0
乳房腫瘤	0	1(2)	0	0	0	0
乳房痛	0	1(2)	0	0	0	0
勃起不全	0	1(2)	0	0	0	0
閉経期症状	0	1(2)	0	0	0	0
月経障害	1(2)	0	0	0	0	0
不規則月経	1(2)	1(2)	0	0	1(2)	0
卵巣嚢胞	0	3(6)	0	0	0	0
早発閉経	1(2)	0	0	0	0	0
腟出血	0	1(2)	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	1(2)	0	0	1(2)	0	0
免疫系障害	1(2)	3(6)	4(7)	1(2)	1(2)	1(2)
サイトカイン放出症候群	0	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
薬物過敏症	0	1(2)	1(2)	0	0	0
食物アレルギー	0	0	1(2)	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	1(2)	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

	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 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)	ダブラフェニブ 150 mg 単剤療法群 (N=53)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 1 mg併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 150 mg/トラメチニブ 2 mg併用療法群 (N=55)
過敏症	1(2)	1(2)	0	1(2)	0	0
内分泌障害	0	0	1(2)	0	0	0
副腎機能不全	0	0	1(2)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	1(2)	0	0	0
肝胆道系障害	0	3(6)	1(2)	0	1(2)	1(2)
薬物性肝障害	0	0	1(2)	0	0	1(2)
胆管炎	0	1(2)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	3(6)	0	0	1(2)	0
黄疸	0	1(2)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1(2)	0	0	0	0
動静脈奇形	0	1(2)	0	0	0	0
社会環境	1(2)	0	0	0	0	0
閉経	1(2)	0	0	0	0	0

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2014N194662_00)　Table10.6, Table 10.16
Population: ATS集団
T040_10.sas 1.730.398.873

付表4 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113220試験パートC） 、試験終了時

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
有害事象発現例数	45 (100)
胃腸障害	29 (64)
悪心	13 (29)
嘔吐	13 (29)
下痢	11 (24)
便秘	8 (18)
口内乾燥	6 (13)
腹痛	4 (9)
腹部膨満	2 (4)
消化不良	2 (4)
痔核	2 (4)
上腹部痛	1 (2)
腹水	1 (2)
嚥下障害	1 (2)
鼓腸	1 (2)
食中毒	1 (2)
痔出血	1 (2)
膵炎	1 (2)
口内炎	1 (2)
歯痛	1 (2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
一般・全身障害および投与部位の状態	29(64)
発熱	16(36)
疲労	11(24)
悪寒	9(20)
末梢性浮腫	8(18)
インフルエンザ様疾患	5(11)
無力症	1(2)
嚢胞	1(2)
顔面浮腫	1(2)
歩行障害	1(2)
局所腫脹	1(2)
非心臓性胸痛	1(2)
浮腫	1(2)
皮膚および皮下組織障害	24(53)
発疹	8(18)
脱毛症	4(9)
皮膚乾燥	4(9)
全身性そう痒症	4(9)
多形紅斑	3(7)
毛質異常	3(7)
寝汗	3(7)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
そう痒症	3(7)
日光性角化症	2(4)
湿疹	2(4)
紅斑	2(4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(4)
ざ瘡	1(2)
皮膚炎	1(2)
結節性紅斑	1(2)
多汗症	1(2)
過角化	1(2)
多毛症	1(2)
斑	1(2)
稗粒腫	1(2)
脂肪織炎	1(2)
光線過敏性反応	1(2)
紅斑性皮疹	1(2)
全身性皮疹	1(2)
斑状皮疹	1(2)
斑状丘疹状皮疹	1(2)
筋骨格系および結合組織障害	22(49)
関節痛	11(24)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
背部痛	8(18)
四肢痛	5(11)
筋力低下	4(9)
筋痙縮	2(4)
筋骨格系胸痛	2(4)
筋肉痛	2(4)
頚部痛	2(4)
顎痛	1(2)
感染症および寄生虫症	21(47)
尿路感染	7(16)
上気道感染	5(11)
毛包炎	3(7)
カンジダ感染	2(4)
蜂巣炎	2(4)
肺炎	2(4)
外陰腟真菌感染	2(4)
腹部膿瘍	1(2)
医療機器関連感染	1(2)
耳感染	1(2)
ヘルペス眼感染	1(2)
麦粒腫	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
切開部位蜂巣炎	1(2)
爪囲炎	1(2)
前立腺感染	1(2)
敗血症	1(2)
副鼻腔炎	1(2)
扁桃炎	1(2)
尿路性敗血症	1(2)
神経系障害	20(44)
頭痛	8(18)
浮動性めまい	7(16)
痙攣	3(7)
錯感覚	3(7)
失語症	2(4)
健忘	1(2)
運動失調	1(2)
味覚異常	1(2)
感覚鈍麻	1(2)
嗜眠	1(2)
記憶障害	1(2)
神経痛	1(2)
神経学的代償不全	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
末梢性ニューロパチー	1(2)
失神	1(2)
振戦	1(2)
臨床検査	16(36)
駆出率減少	6(13)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(7)
体重減少	3(7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(4)
血中クレアチニン増加	2(4)
体重増加	2(4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(2)
血中カルシウム増加	1(2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2)
血中ブドウ糖増加	1(2)
国際標準比増加	1(2)
リパーゼ増加	1(2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16(36)
呼吸困難	4(9)
咳嗽	3(7)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
口腔咽頭痛	3(7)
労作性呼吸困難	2(4)
鼻閉	2(4)
肺塞栓症	2(4)
副鼻腔うっ血	2(4)
上気道咳症候群	2(4)
発声障害	1(2)
鼻出血	1(2)
胸水	1(2)
誤嚥性肺炎	1(2)
アレルギー性鼻炎	1(2)
鼻漏	1(2)
上気道うっ血	1(2)
代謝および栄養障害	13(29)
食欲減退	7(16)
脱水	2(4)
低ナトリウム血症	2(4)
耐糖能障害	1(2)
高尿酸血症	1(2)
低アルブミン血症	1(2)
低カルシウム血症	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
低カリウム血症	1(2)
低マグネシウム血症	1(2)
低リン酸血症	1(2)
血液およびリンパ系障害	11(24)
貧血	9(20)
白血球減少症	3(7)
好中球減少症	2(4)
血小板減少症	1(2)
眼障害	11(24)
霧視	3(7)
結膜炎	2(4)
複視	2(4)
光視症	2(4)
硝子体浮遊物	2(4)
眼乾燥	1(2)
眼瞼内反	1(2)
眼痛	1(2)
眼充血	1(2)
眼窩周囲浮腫	1(2)
ブドウ膜炎	1(2)
視力低下	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
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）	9(20)
基底細胞癌	4(9)
皮膚有棘細胞癌	3(7)
異形成母斑	1(2)
髄膜転移	1(2)
扁平上皮癌	1(2)
腫瘍出血	1(2)
傷害、中毒および処置合併症	8(18)
処置による疼痛	2(4)
挫傷	1(2)
角膜擦過傷	1(2)
擦過傷	1(2)
関節損傷	1(2)
ストレス骨折	1(2)
創離開	1(2)
血管障害	6(13)
高血圧	4(9)
潮紅	1(2)
リンパ浮腫	1(2)
血管炎	1(2)
心臓障害	5(11)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
動悸	2(4)
チアノーゼ	1(2)
洞性頻脈	1(2)
心室性期外収縮	1(2)
腎および尿路障害	5(11)
着色尿	1(2)
排尿困難	1(2)
腎結石症	1(2)
急性腎不全	1(2)
腎梗塞	1(2)
精神障害	4(9)
不安	2(4)
錯乱状態	1(2)
うつ病	1(2)
耳および迷路障害	2(4)
聴力低下	1(2)
乗物酔い	1(2)
免疫系障害	2(4)
サイトカイン放出症候群	1(2)
食物アレルギー	1(2)
生殖系および乳房障害	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

付表4 有害事象：因果関係別（クロスオーバー期、BRF113220試験パートC） 、試験終了時

	因果関係を問わない
器官別大分類 基本語	ダブラフェニブ150 mg/トラメチニブ2 mg 併用療法 (N=45)
乳房痛	1(2)
外陰嚢胞	1(2)

n (%)
事象名: MedDRA/J Ver 16.1
有害事象の収集期間：治験薬投与開始時から最終投与30日後までとした。
Data Source: CSR(2012N143453_01) Table 10.193
Population: クロスオーバー集団
T040_11.sas 1.730.398.878

BRF113220 試験（パート A/B/D）

BRF113220 試験は、パート A～D の 4 パートからなる第 I/II 相試験であった。パート A、B 及び D について、以下に要約する。

1. 治験の標題

An Open-Label, Dose-Escalation, Phase IB/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Combination with the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with BRAF Mutant Metastatic Melanoma (Parts ABD)

2. 報告書番号

2012N143155_00
2012N143155_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、オーストラリアの 2 施設及び米国の 14 施設で実施された。

4. 公表文献

Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. New Eng J Med 2012; 367:1694-703.

5. 治験期間

試験開始：2010 年 3 月 19 日（パート A/B/D の開始日）
パート A 及び B のデータカットオフ：2012 年 5 月 25 日（2012N143155_00 及び 2012N143155_01[1]）
パート D のデータカットオフ：2012 年 9 月 25 日（2012N143155_00 及び 2012N143155_01[1]）

上記の他にパート A 及び B では薬物動態解析のためのデータカットオフが 2011 年 9 月 1 日（報告書 2012N136672_00）及び 2012 年 5 月 25 日（2012N136672_01）に行われた。

6. 開発のフェーズ

第 I/II 相（パート A、B 及び D は第 I 相、パート C は第 II 相）

---

[1] 2012N143155_00 を Clinical Data Interchange Standards Consortium（CDISC）に変換

7. 目的

＜パートA（薬物間相互作用）＞

主要目的

以下のダブラフェニブ及びその代謝物（水酸化体等）の薬物動態を検討する。

- ダブラフェニブ単剤を単回経口投与時
- トラメチニブの反復経口投与後にダブラフェニブ／トラメチニブ併用で単回経口投与時

副次目的

- トラメチニブの定常状態での曝露量を検討する

＜パートB（用量漸増）＞

主要目的

- BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者にダブラフェニブ／トラメチニブ併用で反復経口投与した時の安全性、忍容性及び耐用量の範囲を検討する

副次目的

- ダブラフェニブとその代謝物（水酸化体等）及びトラメチニブの定常状態での薬物動態を検討する
- BRAF 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床効果を評価する
- BRAF 変異陽性の結腸直腸癌患者からなる薬力学コホートを対象に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与後の薬力学的反応を評価する
- ダブラフェニブ及びトラメチニブの薬物動態と MAPK シグナル伝達阻害及び臨床評価項目との関係を探索的に検討する

＜パートD（HPMC カプセル剤）＞

主要目的

- 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）カプセル剤］の単剤投与又はトラメチニブの併用単回及び反復経口投与時のダブラフェニブの薬物動態を検討する
- BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者にダブラフェニブ／トラメチニブを併用経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する

副次目的

- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤の単回投与後及び反復投与後の定常状態でのダブラフェニブの代謝物の薬物動態を検討する
- トラメチニブの単回投与後及び反復経口投与後の定常状態でのトラメチニブの薬物動態を検討する

- BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床効果を評価する

なお、ダブラフェニブの治験用製剤は、パート A 及び B ではゼラチンカプセル剤、パート D では HPMC カプセル剤を用いた 。

8. 治験方法

本試験は、BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者を対象にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する第 I/II 相試験であった。

本試験は 4 つのパートで構成された。パート A、B 及び D を第 I 相試験、パート C を無作為化第 II 相試験とした。全パートの試験デザインを図 1 に示す。

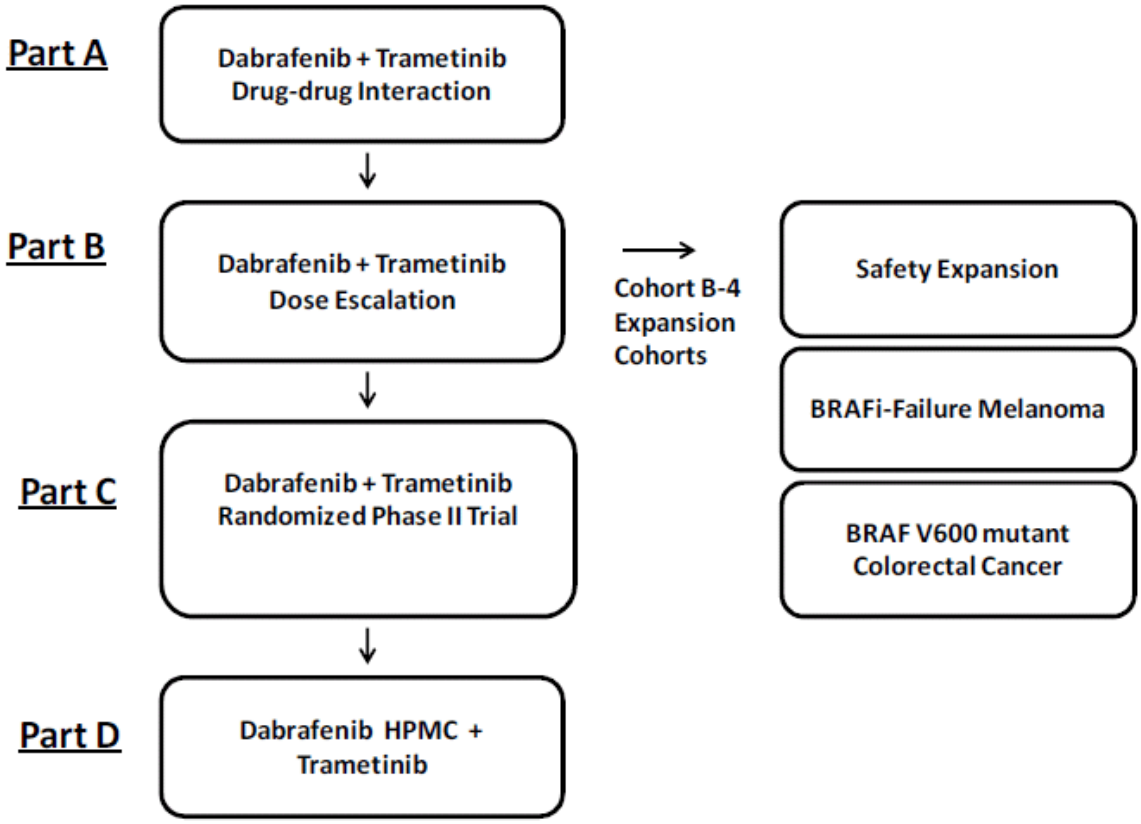


図 1　　試験デザイン（全パート）

＜パート A（薬物間相互作用の検討）＞

パート A の治験薬の投与スケジュールを図 2 に示す。

被験者（8 例）に、ダブラフェニブ 1 回 75 mg（ゼラチンカプセル剤）を単独で単回投与し（Day 1）、その後トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した（Day 2～Day 15）。Day 15 にはダブラフェニブ 75 mg をトラメチニブ 2 mg との併用で再度単回投与した。薬物動態用採血は Day 1 及び Day 15 に経時的に実施した。Day 16 から Day 28 までを休薬期間と

し、Day 29 からは全被験者に、パート B で併用療法の用量が確立するまではダブラフェニブ単剤の 75 mg を 1 日 1 回投与し、その後はダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与を行った。

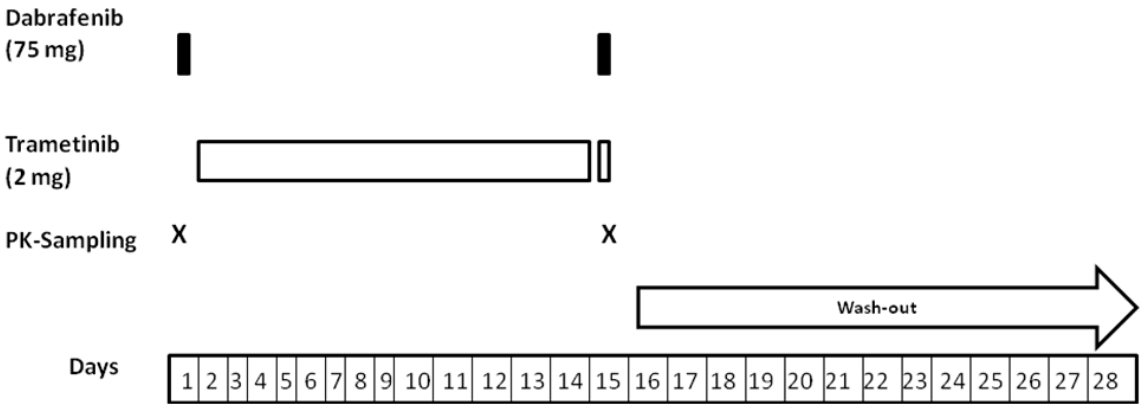


図 2　　治験薬の投与スケジュール（パート A）

＜パート B（用量漸増パート）＞

パート B の投与コホートを図 3 に示す。

耐用量の範囲を決定するため、ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤）及びトラメチニブの用量漸増コホートに標準的な 3+3 法で被験者を組み入れた（ただし、本パートは 4 施設で実施したため、実際には各用量につき 4 例まで組入れ可能であった）。各治験薬の推奨用量の半分（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与）から投与を開始し、各コホートの最初の 4 例の評価可能例で得られた薬物動態、安全性及び他のデータに基づき増量の可否を判断した。また、増量には少なくとも 3 例が 3 週間[2]の治験薬投与を完了することとした。用量制限毒性（DLT）の評価期間は、治験薬投与開始後 3 週間とした。

用量漸増の終了後、コホート B-4 には、予定した拡大コホート（BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫）に加え、更に 2 つの拡大コホート（BRAF 阻害薬が無効な BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫、BRAF V600 変異陽性の結腸直腸癌）を追加した。

[2]　治験実施計画書改訂（Amendment 1）で 4 週間から 3 週間に変更

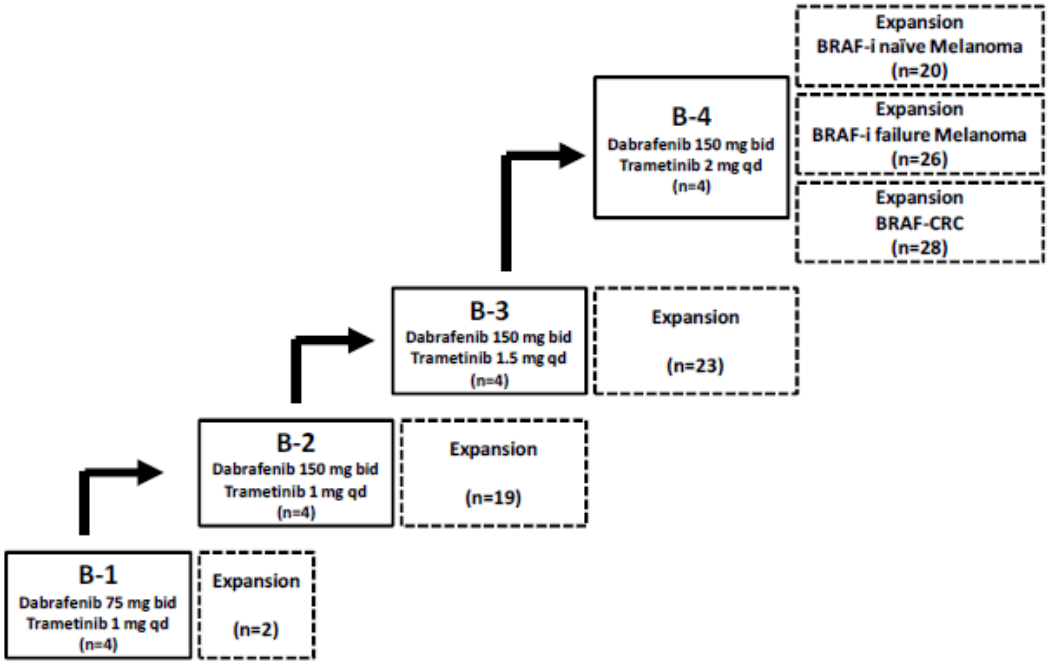


図 3　　投与コホート（パート B）

bid: 1 日 2 回, qd: 1 日 1 回, CRC: 結腸直腸癌

＜パート D（ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討）＞

パート D の治験薬の投与スケジュールを図 4 に示す。

ダブラフェニブの剤形をゼラチンカプセル剤から HPMC カプセル剤に変更したときのダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。本パートでは、ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）単剤又はダブラフェニブ／トラメチニブ併用で投与した。治験薬投与開始後 3 週間を DLT 評価期間とした。薬物動態用採血は、Day 1（ダブラフェニブ単剤又はダブラフェニブ／トラメチニブ併用で単回投与）及び Day 21（ダブラフェニブ 1 日 2 回での反復投与期間中）に経時的に行った。Day 1 の投与後 24 時間まで単回投与後の薬物動態用採血を行い、Day 2 から反復投与を開始した。

Day 21 の経時的薬物動態採血を完了した後も、ダブラフェニブ単剤投与を受けた被験者（コホート D-1 及び D-2）は同量のダブラフェニブ投与が可能であった。Day 29 からはダブラフェニブの投与に加えて、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回の併用投与も可能とした。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与を受けた被験者（コホート D-3 及び D-4）では、併用投与の継続が可能であった。

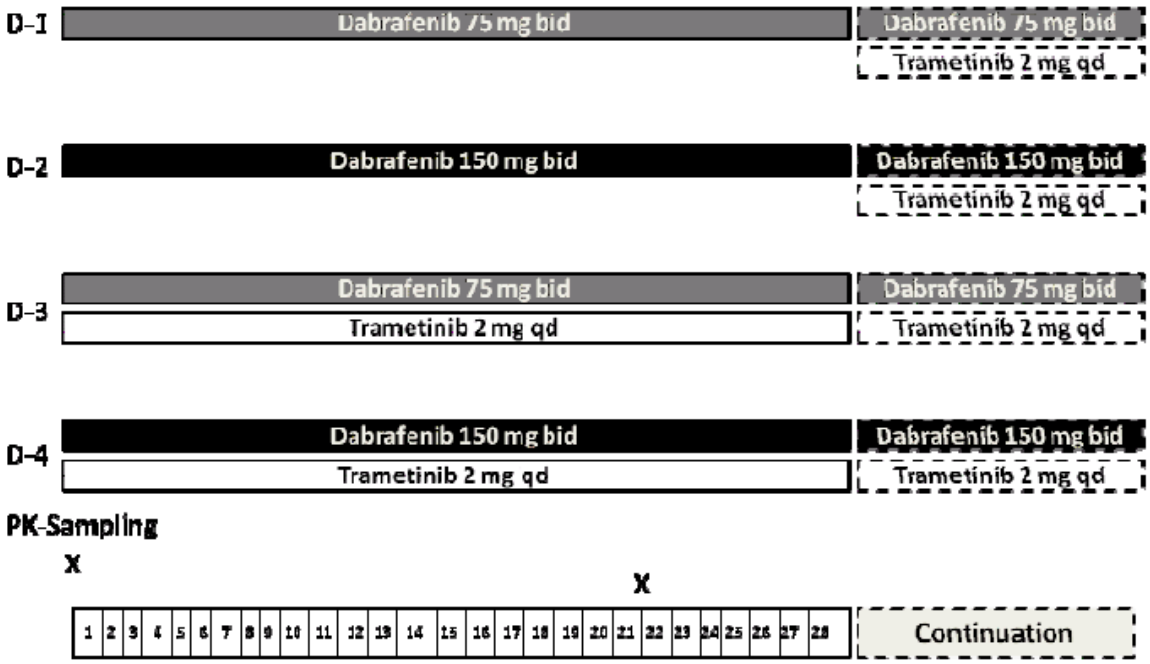


図 4　　治験薬の投与スケジュール（パート D）

9. 診断及び主要な組入れ基準

主な組入れ基準を以下に示す。

- 18 歳以上の BRAF 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者。
  - パート A 及び B では、BRAF 変異陽性のその他の悪性腫瘍の患者も GSK のメディカルモニターの承認により組入れ可能とした。
  - パート B の拡大コホートでは、BRAF 阻害薬による治療歴がある BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者又は BRAF 変異陽性の結腸直腸癌の患者も組入れ可能とした。
  - パート D では BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者のみ組入れ可能とした。
- 網膜静脈閉塞症又は中心性漿液性網膜症の既往又は素因のない患者、活動性の脳転移がない患者。

10. 治療及び投与

各パートの治験薬の用法・用量を表 1 に、治験薬の概要を表 2 に示す。

単回投与時を除き、ダブラフェニブは約 12 時間間隔で 1 日 2 回、トラメチニブは 1 日 1 回投与した。両治験薬とも食事の 1 時間前又は 2 時間後に約 200 mL の水とともに経口投与した。治験薬は、毎日ほぼ同じ時間に服用することとした。

表 1　　治験薬の用法・用量

	用法・用量	
パート A		
Day 1	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 単回投与（24 時間薬物動態採血）	
Day 2～Day 15	トラメチニブ 2 mg1 日 1 回、反復投与（Day 15 に薬物動態採血）	
Day 15	ダブラフェニブ 1 回 75 mg／トラメチニブ 2 mg 併用、単回投与（24 時間薬物動態採血）	
パート B		
コホート B-1[c]	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回
コホート B-2[c]	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回
コホート B-3[c]	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回	トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回
コホート B-4[c]	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回
パート D		
コホート D-1[a]	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回	-
コホート D-2[b]	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回	-
コホート D-3	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回
コホート D-4[c]	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回

a. ダブラフェニブ単剤 75 mg 1 日 2 回投与のコホートに無作為割り付けされ、最初の投与期の薬物動態採血（Day 21）を完了した被験者は、Day 29 よりダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回の併用投与を受けた
b. ダブラフェニブ単剤 150 mg 1 日 2 回投与のコホートに無作為割り付けされ、最初の投与期の薬物動態採血（Day 21）を完了した被験者は、Day 29 よりダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与を受けた
c. 治験薬投与開始後 3 週間を DLT 評価期間とした

表 2　　治験薬の概要

含量/経路	性状	投与頻度/投与期間	ロット番号
ダブラフェニブ			
ゼラチンカプセル剤（パート A/B/C）			
25 mg/経口	サイズ 2 号、白色	1 日 2 回/治験薬投与期間（単回投与日を除く）	091232303, 101239403, 101265542
50 mg/経口	サイズ 2 号、濃い帯黄赤色	1 日 2 回/治験薬投与期間（単回投与日を除く）	101238417, 101238693, 101261242, 101249536, 101239053, 0000440816, 111309061, 0000452848
75 mg/経口	サイズ 1 号、暗紅白色	1 日 2 回/治験薬投与期間（単回投与日を除く）	111290749, 101248060, 111309060, 111290748
HPMC カプセル剤（パート D）			
50 mg/経口	サイズ 2 号、濃い帯黄赤色, 4 本の黒線入り	1 日 2 回/治験薬投与期間（単回投与日を除く）	111290747, 111281887, 0000430049
75 mg/経口	サイズ 1 号、暗紅白色、4 本の黒線入り	1 日 2 回/治験薬投与期間（単回投与日を除く）	101273742, 101274764, 111287342, 111287341, 0000431430, 101273722
トラメチニブ錠（パート A/B/C/D）			
0.5 mg/経口	白色、楕円形、両凸フィルムコート錠、4.8 mm x 8.9 mm	1 日 1 回/治験薬投与期間	091228437, 101238978
1 mg/経口	白色～オフホワイト、円形、両凸フィルムコート錠、直径 7 mm	1 日 1 回/治験薬投与期間	091228480, 101238980, 101238979
2 mg/経口	暗紅白色、円形、両凸フィルムコート錠、直径 8 mm	1 日 1 回/治験薬投与期間	091229079, 101245225, 101245226, 101245229

パート A 及び B ではダブラフェニブのゼラチンカプセル剤を投与した。ただし、パート A の 1 例には薬物相互作用の評価終了後の継続期に HPMC カプセル剤（ダブラフェニブ 50 mg）が投与され、パート B の 135 例中 79 例に誤って HPMC カプセル剤（ダブラフェニブ 50 mg）が一定期間投与された。

パート D ではダブラフェニブの HPMC カプセル剤を投与した。ただし、コホート D-1 の 1 例には 2 ヵ月目に誤ってダブラフェニブのゼラチンカプセル剤が投与されたが、Day 21 までは HPMC カプセル剤を服用して薬物動態の評価を完了している。

11. 評価基準

＜パート A（薬物間相互作用の検討）＞

主要評価項目

- 単回投与後のダブラフェニブ及びその代謝物（水酸化体等）の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC(0-t)、AUC(0-∞)等）

副次評価項目

- ダブラフェニブ併用投与時のトラメチニブの血漿中濃度

＜パート B（用量漸増パート）＞

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

副次評価項目

- 反復投与後（Day 15）のダブラフェニブとその代謝物（水酸化体等）及びトラメチニブの薬物動態パラメータ（AUC(0-τ)、Cτ、Cmax、Tmax 等）
- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST 1.1）に基づく腫瘍縮小効果
- 全生存期間
- 腫瘍組織検体中の p-ERK 及び他のバイオマーカーの変化

＜パート D（ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討）＞

主要評価項目

- ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の単回投与後及び反復投与後の定常状態でのダブラフェニブの薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC(0-τ)、AUC(0-∞) 等）
- 有害事象（有棘細胞癌の発現率を含む）
- 臨床検査値及びバイタルサインの変化

副次評価項目

- ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の単回投与後及び反復投与後の定常状態でのダブラフェニブの代謝物の薬物動態パラメータ（算出可能な場合、Cmax、Tmax、AUC(0-τ)、AUC(0-∞)等）
- ダブラフェニブとの併用投与時のトラメチニブの単回投与後及び反復投与後の定常状態でのトラメチニブの薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC(0-τ) 等）
- RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果
- 全生存期間

有効性は画像検査（CT、MRI、骨シンチグラフィー、単純 X 線撮影等）及び診察で評価し、RECIST 1.1 に基づく完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）又は進行（PD）を記録した。画像検査の結果は、すべて治験責任医師が評価した。奏効（CR 又は PR）と評価された日から 4 週間以上後に、確定評価を行った。

安全性は、診察、皮膚科的検査、眼科学的検査、バイタルサイン、皮膚の変化、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、妊娠検査）、心電図、心エコー／MUGA 検査による左室駆出率（LVEF）を評価した。

通常の定義に加え、次の事象も入院の有無に関わらず重篤な有害事象として報告するよう治験実施計画書（Amendment 3）で規定した。

- 扁平上皮癌、治験実施計画書の中止基準に合致する LVEF 低下、中心性漿液性網膜症、網膜静脈閉塞症、治験実施計画書の中止基準に合致する心臓弁膜の異常、新たな原発性癌、悪寒（rigors/chills）を伴う発熱

ダブラフェニブ及びその代謝物［GSK2285403（水酸化体）、GSK2298683（カルボン酸体）及び GSK2167542（脱メチル体）］並びにトラメチニブの薬物動態解析のための採血をした。薬物動態用採血は、パート A の Day 1 及び Day 15 のダブラフェニブ単回投与後、パート B の Day 15 又は Day 21 のダブラフェニブ及びトラメチニブの反復投与後、並びにパート D の Day 1 及び Day 21 のダブラフェニブの単剤投与又はトラメチニブとの併用投与後に経時的に行った。パート B 及び D で経時的な薬物動態評価に参加しない被験者からは少数サンプリング法による採血を行った。

12. 統計手法

目標症例数及び症例数の設定根拠

パート A、B 及び D の被験者数は統計学的手法で正式に算出したものではなく、実施可能性及び薬物動態の変動を考慮して設定した。

解析対象集団

- Intent-to-Treat（ITT）集団
  治験薬の投与の有無に関係なく、無作為化割付けされたすべての被験者を対象とした。本集団を治験対象集団のデータ及びパート D の有効性データの主要解析対象集団とした。ITT 集団の投与コホートは、無作為化割付けに従って分類した。ただし、スクリーニングで脱落した被験者が誤って無作為化割付けされた場合、ITT 集団に含めないこととした。
- All Treated subjects（ATS）集団
  ダブラフェニブ又はトラメチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。本集団を全パートの安全性データ及びパート B の有効性データの主要な解析対象集団とした。ATS 集団の投与コホートは、実際に投与を受けた治験薬に従って分類した。
- 薬物動態解析対象集団
  ATS 集団のうち、薬物動態のための採血と結果の解析が行われた被験者を対象とした。

なお、来院時に投与前と投与後 1 時点以上の血漿中濃度の測定値が得られた場合、経時的薬物動態データありとした。

中間解析

本報告書作成のためのデータカットオフ以前に、2011 年 9 月 1 日にデータカットオフを行い、パート A 及び B の薬物動態の連続データを要約した。

最終解析

パート A：パート A の主要目的は、ダブラフェニブの単回投与後の未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼすトラメチニブの反復投与の影響を推定することであった。この目的を考慮し、最終解析では幾何平均比の点推定値とその 90%信頼区間を算出した。
パート B：パート B の主要目的は、ダブラフェニブと併用投与したときのトラメチニブの至適用量及び安全性を検討することであった。したがって、正式な統計学的仮説の検証は実施せず、記述的及び探索的な解析を行った。
パート D：パート D の主要目的は、ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）とトラメチニブの併用投与時の安全性及び薬物動態を評価することであった。したがって、正式な統計学的仮説の検証は実施しなかった。

解析計画書に記載された解析以外に、コホート B-4 の被験者のうち、BRAF 阻害薬の治療歴のない被験者と BRAF 阻害薬の治療歴のある被験者で構成される部分集団を対象に、部分集団ごとの安全性の解析も実施した。また、パート B の被験者の安全性データ及びパート D の HPMC カプセル剤の安全性プロファイルについて更に詳細に特性を解析するため、パート B 及びパート D の被験者の臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び心エコー検査データも集計した。

有効性

有効性の解析は、以下の被験者集団ごとに行った。

- パート B の BRAF 阻害薬の治療歴のない（BRAF 阻害薬未治療）BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者
- パート B の BRAF 阻害薬の治療歴のある（BRAF 阻害薬治療を脱落した）BRAF 変異陽性黒色腫の被験者
- パート D の BRAF 阻害剤の治療歴のない BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者

有効性の評価項目を以下に示す。

- 無増悪生存期間（PFS）

PFS は、投与開始日（パート B）又は無作為化日（パート D）から病勢進行が認められた日又は死亡日（死亡原因は問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。

- 奏効率

奏効率はRECIST 1.1に基づくCR又はPRが認められた被験者の割合と定義した。治験実施計画書では、確定の最良総合効果としてPR又はCRと判定するためには最初に奏効が得られてから28日以上経過したのちに確定評価を実施しなければならないと規定した。未確定の最良総合効果及び確定の最良総合効果に基づく奏効率を別々に算出した。

- 奏効期間

確定PR又はCRが認められた被験者を対象として、奏効期間は最初にPR又はCRと確認された日から病勢進行又は死亡日（死亡原因は問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。奏効期間の中央値、25%点、75%点は95%信頼区間と共にKaplan-Meier推定値より算出した。

安全性

有害事象及び重篤な有害事象のグレードは米国国立癌研究所（NCI）Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0（CTCAE v4.0）に従って判定することとした。全有害事象を最大グレード別に要約した。治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び減量、投与中断又は投与中止に至った有害事象についても要約した。注目すべき有害事象も要約した。パートA、B及びDのデータはパートごとに集計した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び心エコー検査のデータはパートごとに集計した。

薬物動態

薬物動態用検体を経時的に採取した被験者を対象に算出した薬物動態パラメータを、測定対象、コホート及び来院日別に要約した。

パートDでは、併用投与と単剤投与のデータ（2用量段階）の比較及び用量比例性（単剤及び併用投与での150 mg vs. 75 mg）に関する幾何平均値の比の点推定値とその90%信頼区間を、試験のDay 1及びDay 21について示した。

カプセルの種類の影響（HPMCカプセル剤とゼラチンカプセル剤の比較）をコホート間（パートB及びD）の比較により評価するため、カプセルの種類（HPMCカプセル剤又はゼラチンカプセル剤）、ダブラフェニブの用量（1回75又は150 mg、1日2回投与）、カプセルの種類×用量の交互作用、薬物動態評価日（Day 15又はDay 21）、及びトラメチニブの用量（0、1、1.5又は2 mg）を固定効果として、パートB及びDの全データの併合解析に基づいて線形モデルを作成した。両パートでのダブラフェニブ1回150 mg 1日2回投与とトラメチニブ2 mg 1日1回投与のコホートでDay 21に得られたデータのみを用いて解析を繰り返した。ゼラチンカプセル剤とHPMCカプセル剤を比較した点推定値とその90%信頼区間を、測定対象及び薬物動態パラメータ別に算出した。

13. 治験対象集団の結果

13.1.　被験者の内訳

13.1.1.　パート A

パート A の被験者の内訳を表 3 に示す。

パート A の全 8 例が治験を完了（Day 28 まで）した。治験完了後、1 例が死亡した。治験薬投与の中止の主な理由は病勢進行（6 例）、有害事象（1 例）及び被験者又は代諾者の判断（1 例）であった。

表 3　　被験者の内訳（パート A、ATS 集団）

	パート A (N=8) n (%)
被験者の状況	
死亡	1 (13)
試験中止	7 (88)
治験薬投与中止の理由	
有害事象	1 (13)
病勢進行	6 (75)
被験者又は代諾者の判断	1 (13)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.37, Table 9.38

13.1.2.　パート B

パート B の被験者の内訳を表 4 に、治験薬の投与状況を表 5 に示す。

データカットオフ（2012 年 5 月 25 日）時点で、組み入れられた 135 例のうち 36 例（27%）が治験薬投与を継続していた。61 例（45%）の被験者が死亡し、死亡した被験者の割合はいずれのコホートでも同程度であった。治験薬投与中止の主な理由は病勢進行が最も多く、89 例（66%）であった。5 例（4%）が有害事象により治験薬投与を中止し、いずれもコホート B-4 の被験者であった。

表 4　　被験者の内訳（パート B、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	合計 (N=135)
被験者の状況					
死亡	3 (50)	10 (43)	12 (44)	36 (46)	61 (45)
試験継続中	2 (33)	10 (43)	9 (33)	28 (35)	49 (36)
治験薬投与継続中	2 (33)	8 (35)	8 (30)	18 (23)	36 (27)
追跡調査中	0	2 (9)	1 (4)	10 (13)	13 (10)
試験中止	1 (17)	3 (13)	6 (22)	15 (19)	25 (19)
試験中止の主な理由					
治験責任医師の指示	1 (17)	3 (13)	4 (15)	13 (16)	21 (16)
同意撤回	0	0	2 (7)	2 (3)	4 (3)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.44
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

表 5　　治験薬の投与状況（パート B、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	合計 (N=135)
治験薬投与状況					
治験薬投与継続中	2 (33)	8 (35)	8 (30)	18 (23)	36 (27)
治験薬投与中止	4 (67)	15 (65)	19 (70)	61 (77)	99 (73)
治験薬投与中止の理由					
有害事象	0	0	0	5 (6)[a]	5 (4)
病勢進行	4 (67)	15 (65)	17 (63)	53 (67)	89 (66)
治験責任医師の指示	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
被験者又は代諾者の判断	0	0	2 (7)	2 (3)	4 (3)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.45
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 1 例（被験者 517）は、LVEF が治験薬投与中止基準に該当したため、トラメチニブのみ中止した。

13.1.3.　パート D

パート D の被験者の内訳を表 6 に、治験薬の投与状況を表 7 に示す。

データカットオフ（2012 年 9 月 25 日）時点で、組み入れられた 110 例のうち 53 例（48%）が治験薬の投与を継続していた。17 例（15%）が死亡し、ダブラフェニブの用量にかかわらず（コホート D-3 とコホート D-4 を比較）同程度の割合であった。最も多かった治験薬の投与中止理由は、病勢進行 40 例（36%）であった。12 例（11%）が有害事象により治験薬投与を中止した。治験薬投与中止理由の割合はコホート D-3 とコホート D-4 で類似しており、ダブラフェニブの用量に基づく傾向はみられなかった。

表 6　　被験者の内訳（パート D、ITT 集団）

	被験者数（%）				
	コホート D-1 (N=12)	コホート D-2 (N=16)	コホート D-3 (N=43)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
被験者の状況					
死亡	2 (17)	4 (25)	6 (14)	5 (13)	17 (15)
試験継続中	10 (83)	12 (75)	34 (79)	34 (87)	90 (82)
治験薬投与継続中	4 (33)	7 (44)	23 (53)	19 (49)	53 (48)
追跡調査中	6 (50)	5 (31)	11 (26)	15 (38)	37 (34)
試験中止	0	0	3 (7)	0	3 (3)
試験中止の主な理由 [a]					
追跡不能	0	0	2 (5)	0	2 (2)
同意撤回	0	0	1 (2)	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.86
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 試験中止の主な理由は、1 例につき 1 件とした。

表 7　　治験薬の投与状況（パート D、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
治験薬投与状況					
治験薬投与継続中	5 (33)	6 (40)	23 (56)	19 (49)	53 (48)
治験薬投与中止	10 (67)	9 (60)	18 (44)	20 (51)	57 (52)
治験薬投与中止の理由					
有害事象	0	4 (27)	4 (10)	4 (10)[a]	12 (11)
病勢進行	10 (67)	5 (33)	13 (32)	12 (31)	40 (36)
追跡不能	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
治験責任医師の指示	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
被験者又は代諾者の判断	0	0	0	3 (8)	3 (3)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.87
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 1 例が GSK の規定する肝機能中止基準に該当した

13.2.　解析対象集団

13.2.1.　パート A

パート A の安全性及び薬物動態の解析対象集団は、治験薬を投与された 8 例全例であった。

13.2.2.　パート B

パート B の解析対象集団を表 8 に示す。

コホート B-4 は複数の異なる被験者集団で構成され、癌の種類も異なっていた。安全性データは、全コホート合計 135 例について示す。薬物動態解析は薬物動態用検体を採取できた全被験者のデータを対象とした。

臨床効果は悪性黒色腫の被験者（103 例）を対象としてデータを集計し、更に悪性黒色腫に対する治療歴のある被験者のうち BRAF 阻害薬の治療歴のない被験者集団（77 例）と BRAF 阻害薬の治療歴のある被験者集団（26 例）に分けて集計した。

表 8　　解析対象集団（パート B、ATS 集団）

	全被験者	悪性黒色種		結腸直腸癌	その他の癌
		BRAF 阻害薬の治療歴なし	BRAF 阻害薬の治療歴あり		
コホート B-1	6	6	0	0	0
コホート B-2	23	22	0	0	1[a]
コホート B-3	27	25	0	0	2[b]
コホート B-4	79	24	26	28	1[c]
合計	135	77	26	28	4

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.56, Table 9.60, Table 9.96, Listing 9.8
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 唾液腺導管癌
b. 非小細胞肺癌, 甲状腺癌
c. 大細胞神経内分泌癌

13.2.3.　パート D

パート D の解析対象集団を表 9 に示す。

有効性に関する解析対象集団は ITT 集団であった。安全性データの解析対象集団は ATS 集団であった。なお、3 例は無作為割り付けされた投与と異なる投与を受けた。このうち、2 例（被験者 2916 と被験者 2551）はコホート D-3 に無作為割り付けされたが、実際に受けた投与はコホート D-1 の用法・用量であった。また、1 例（被験者 2917）はコホート D-2 に無作為割り付けされたが、実際に受けた投与はコホート D-1 の用法・用量であった。

薬物動態解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受け、かつ薬物動態用検体の採取と分析が行われた被験者で構成された。

表 9　　解析対象集団（パート D）

	コホート D-1	コホート D-2	コホート D-3	コホート D-4	合計
ITT 集団	12	16	43	39	110
ATS 集団	15	15	41	39	110
薬物動態解析対象集団	15	15	20	17	67

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.100
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

13.3.　人口統計学的及びベースラインの疾患特性

13.3.1.　パート A

パート A の人口統計学的特性を表 10 に示す。

被験者はほとんどが白人男性で、年齢の中央値は 56.5 歳であった。全例が BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫の患者であった。

表 10　人口統計学的特性（パート A、ATS 集団）

	パート A (N=8)
年齢（歳）	
中央値（範囲）	56.5 (30-77)
性別; n (%)	
女性	2 (25)
男性	6 (75)
人種; n (%)	
白人	7 (88)
アジア人と白人の混血	1 (13)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.39, Table 9.40

13.3.2.　パート B

パート B の人口統計学的特性を表 11 に示す。

パート B の全被験者 135 例のうち 131 例（97%）が白人で、年齢の中央値は 52.0 歳であった。全コホート合計で、BRAF 阻害薬の治療歴のない BRAF 変異陽性悪性黒色腫が 77 例、BRAF 阻害薬の治療歴のある BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者は 26 例であった。

BRAF 阻害薬の治療歴のない BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団のベースラインの疾患特性を表 12 に示す。

BRAF 阻害薬の治療歴のない BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者 77 例のうち、ほとんどの被験者［70 例（91%）］が V600E 変異陽性であった。全例が進行性又は転移性の悪性黒色腫で、63 例（82%）が IV 期 M1c であった。22 例（29%）に脳転移の既往があった。ベースラインの乳酸脱水素酵素（LDH）は、約半数の 39 例（51%）の被験者が基準値上限を超えていた。ほぼ全例に測定可能な病変があり、55 例（71%）の被験者が 3 部位以上の病変部位を有していた。主な病変部位はリンパ節 49 例（64%）、肺 45 例（58%）、肝臓 25 例（32%）及び皮下組織 23 例（30%）であった。

表 11　人口統計学的特性（パート B、ATS 集団）

	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	合計 (N=135)
年齢（歳）					
中央値（範囲）	47.0 (41-61)	57.0 (30-80)	52.0 (28-78)	53.0 (23-76)	52.0 (23-80)
性別; n (%)					
女性	2 (33)	10 (43)	12 (44)	44 (56)	68 (50)
男性	4 (67)	13 (57)	15 (56)	35 (44)	67 (50)
人種; n (%)					
白人	6 (100)	22 (96)	26 (96)	77 (97)	131 (97)
アフリカ系アメリカ人/アフリカ人	0	0	1 (4)	0	1 (<1)
アジア人	0	0	0	2 (3)	2 (1)
不明	0	1 (4)	0	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.46, Table 9.47
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

表 12　BRAF 阻害薬の治療歴のない BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団でのベースラインの疾患特性（パート B、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=22)	コホート B-3 (N=25)	コホート B-4[a] (N=24)	合計 (N=77)
ベースラインの ECOG PS					
0	4 (67)	13 (59)	16 (64)	11 (46)	44 (57)
1	2 (33)	9 (41)	9 (36)	13 (54)	33 (43)
BRAF 変異					
V600E	6 (100)	19 (86)	23 (92)	22 (92)	70 (91)
V600K	0	2 (9)	2 (8)	2 (8)	6 (8)
V600R	0	1 (5)	0	0	1 (1)
ベースラインの病期					
IIIM0/IVM1a/IVM1b	2 (33)	2 (9)	5 (20)	5 (21)	14 (18)
IVM1c	4 (67)	20 (91)	20 (80)	19 (79)	63 (82)
ベースラインの LDH					
基準値上限以下	4 (67)	12 (55)	11 (44)	11 (46)	38 (49)
基準値上限超	2 (33)	10 (45)	14 (56)	13 (54)	39 (51)
脳転移歴					
なし	4 (67)	17 (77)	17 (68)	17 (71)	55 (71)
あり	2 (33)	5 (23)	8 (32)	7 (29)	22 (29)
ベースラインの病変部位数					
3 部位以上	4 (67)	15 (68)	18 (72)	18 (75)	55 (71)
3 部位未満	2 (33)	7 (32)	7 (28)	6 (25)	22 (29)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 12.73
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. コホート B-4 中の BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の部分集団の疾患特性は、コホート B-1、B-2 及び B-3 の被験者と類似した

13.3.3.　パート D

パート D の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 13 に示す。

被験者の全例が白人で、年齢の中央値は 54.0 歳であった。全例が BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者であり、その大半の 97 例（88%）が BRAF V600E 変異陽性であった。ベースラインの LDH は、約半数の 49 例（45%）の被験者が基準値上限を超えていた。被験者の多く［75 例（68%）］は IV 期 M1c の進行性の悪性黒色腫であったが、ECOG PS は被験者の約 3 分の 2 である 71 例（65%）で 0 であった。61 例（55%）の被験者が 3 病変以上の転移性病変部位を有していた。主な病変部位はリンパ節 70 例（64%）、肺 61 例（55%）、肝臓 32 例（29%）及び皮下組織 32 例（29%）であった。

表 13　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（パート D、ITT 集団）

	コホート D-1 (N=12)	コホート D-2 (N=16)	コホート D-3 (N=43)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
年齢（歳）					
中央値（範囲）	52.5 (32-72)	49.5 (31-90)	53.0 (23-91)	59.0 (23-85)	54.0 (23-91)
性別, n (%)					
女性	6 (50)	8 (50)	18 (42)	14 (36)	46 (42)
男性	6 (50)	8 (50)	25 (58)	25 (64)	64 (58)
人種, n (%)					
白人	12 (100)	16 (100)	43 (100)	39 (100)	110 (100)
ベースラインの ECOG PS					
0	7 (58)	10 (63)	28 (65)	26 (67)	71 (65)
1	5 (42)	6 (38)	15 (35)	13 (33)	39 (35)
BRAF 変異					
V600E	10 (83)	15 (94)	38 (88)	34 (87)	97 (88)
V600K	2 (17)	1 (6)	4 (9)	5 (13)	12 (11)
V600R	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
ベースラインの病期					
IIIM0/IVM1a/IVM1b	1 (8)	2 (13)	17 (40)	15 (38)	35 (32)
IVM1c	11 (92)	14 (88)	26 (60)	24 (62)	75 (68)
ベースラインの LDH					
基準値上限以下	6 (50)	8 (50)	24 (56)	23 (59)	61 (55)
基準値上限超	6 (50)	8 (50)	19 (44)	16 (41)	49 (45)
脳転移歴					
なし	12 (100)	15 (94)	41 (95)	39 (100)	107 (97)
あり	0	1 (6)	2 (5)	0	3 (3)
ベースラインの病変部位数					
3 部位以上	10 (83)	12 (75)	22 (51)	17 (44)	61 (55)
3 部位未満	2 (17)	4 (25)	21 (49)	22 (56)	49 (45)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.88, Table 9.89, Table 9.92, Table 12.122
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

14. 有効性の結果

14.1. パート B

14.1.1.　BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の被験者集団

奏効率

パート B の BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の被験者での最良総合効果を表 14 に示す。

BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の被験者 77 例のうち 44 例（57%）で奏効が見られた。各コホートの奏効率は、44～67%であった。コホート B-2 及びコホート B-4 では合計 6 例（8%）に完全奏効が認められた。

表 14　BRAF 阻害薬の治療歴のない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（パート B、ATS 集団）

	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=22)	コホート B-3 (N=25)	コホート B-4 (N=24)	合計 (N=77)
最良総合効果, n (%)					
CR	0	4 (18)	0	2 (8)	6 (8)
PR	4 (67)	10 (45)	11 (44)	13 (54)	38 (49)
SD	2 (33)	7 (32)	11 (44)	9 (38)	29 (38)
Non-CR/Non-PD	0	0	1 (4)	0	1 (1)
PD	0	1 (5)	2 (8)	0	3 (4)
奏効率 (%)					
CR+PR	67	64	44	63	57
95% CI[a]	(22.3, 95.7)	(40.7, 82.8)	(24.4,65.1)	(40.6,81.2)	(45.4,68.4)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 12.79
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 95%信頼区間は正確確率検定により算出

なお、BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の被験者 77 例のうち BRAF V600E 変異の被験者（70 例）の 41 例（59%）、V600K 変異の被験者（6 例）の 3 例（50%）に奏効が見られた。脳転移の既往のない悪性黒色腫の部分集団（55 例）では 34 例（62%）に奏効が認められた。

奏効期間

パート B の BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の被験者での奏効期間を表 15 に示す。

奏効期間の中央値は、全体 77 例では 11.3 ヵ月であり、各コホートでは 8.4～12.6 ヵ月の範囲であった。

表 15　BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の被験者での治験責任医師判定に基づく奏効期間（パート B、ATS 集団）

	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=22)	コホート B-3 (N=25)	コホート B-4 (N=24)	合計 (N=77)
被験者の状態, n (%)					
評価例数	4	14	11	15	44
進行又は死亡（イベント）	3 (75)	9 (64)	6 (55)	8 (53)	26 (59)
打切り、追跡調査終了	0	0	0	1 (7)	1 (2)
打切り、追跡調査継続中	1 (25)	5 (36)	5 (45)	6 (40)	17 (39)
奏効期間（ヵ月）					
25%点（95%信頼区間）[a]	6.9 (3.7,14.9)	5.5 (3.6,9.2)	6.5 (3.7,12.6)	9.1 (3.7,16.9)	6.5 (3.9,10.0)
中央値（95%信頼区間）[a]	12.4 (3.7,14.9)	8.4 (5.5,-)	12.6 (6.5,-)	11.3 (9.1,16.9)	11.3 (9.2,16.9)
75%点（95%信頼区間）[a]	14.9 (10.0,14.9)	- (7.6,-)	- (11.1,-)	16.9 (11.3,16.9)	- (14.9,-)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 12.90
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法により算出

なお、BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫での各コホートの奏効期間は、全体集団と部分集団で類似していた。脳転移の既往のない悪性黒色腫の部分集団の奏効期間の中央値は、4 コホートで 11.0～16.9 ヵ月の範囲であった。

無増悪生存期間（PFS）

BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の被験者（パート B）での PFS を表 16 に示す。

データカットオフ時点で、BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の被験者の 77 例中 59 例が進行又は死亡していた。PFS の中央値は、全体 77 例では 7.4 ヵ月であり、各コホートでは 5.4～10.8 ヵ月の範囲であった。

表 16　BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の被験者集団における治験責任医師判定に基づく PFS（パート B、ATS 集団）

	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=22)	コホート B-3 (N=25)	コホート B-4 (N=24)	合計 (N=77)
被験者の状態, n (%)					
評価例数	6	22	25	24	77
進行又は死亡（イベント）	5 (83)	17 (77)	20 (80)	17 (71)	59 (77)
打切り、追跡調査終了	0	0	0	1 (4)	1 (1)
打切り、追跡調査継続中	1 (17)	5 (23)	5 (20)	6 (25)	17 (22)
PFS の推定値（ヵ月）					
25%点（95%信頼区間）[a]	5.3 (3.4,11.8)	4.3 (3.5,7.3)	3.3 (2.9,4.5)	3.6 (3.5,9.1)	3.6 (3.5,5.3)
中央値（95%信頼区間）[a]	8.7 (5.3,16.6)	8.2 (5.4,11.0)	5.4 (3.5,12.8)	10.8 (5.3,14.4)	7.4 (5.5,11.0)
75%点（95%信頼区間）[a]	16.6 (5.6,-)	14.8 (9.2,-)	12.9 (5.5,-)	18.6 (11.3,18.6)	14.8 (11.8,-)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 12.83
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 95%信頼区間は Brookmeyer Crowley 法により算出.。イベント発生日までの期間は初回投与日を起点とした。

なお、いずれのコホートでも、全体集団と BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の部分集団の PFS は類似していた。脳転移の既往のない悪性黒色腫の部分集団の PFS の中央値は、4 コホートで 5.5～13.2 ヵ月の範囲であった。

14.1.2.　BRAF 阻害薬の治療歴のある悪性黒色腫の被験者集団

パート B の BRAF 阻害薬の治療歴のある悪性黒色腫の被験者での最良総合効果及び PFS を表 17 に示す。

BRAF 阻害薬の治療歴のある（BRAF 阻害薬治療を脱落した）BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の 26 例（コホート B-4 のみ）での治験責任医師判定に基づく確定奏効率は 15%であった。奏効例はいずれも部分奏効で、PFS の中央値は 3.6 ヵ月であった。

表 17　BRAF 阻害薬の治療歴のある悪性黒色腫の被験者での治験責任医師判定による最良総合効果及び PFS（パート B、ATS 集団）

	コホート B-4 (N=26)
最良総合効果, n (%)	
PR	4 (15)
SD	13 (50)
PD	8 (31)
評価なし	1 (4)
奏効率 (%)	
CR+PR	15
95%信頼区間 [a]	(4.4,34.9)
被験者の状態, n (%)	
進行又は死亡（イベント）	24 (92)
打切り、追跡調査終了	1 (4)
打切り、追跡調査継続中	1 (4)
PFS の推定値（ヵ月）	
25%点（95%信頼区間） [b]	1.8 (1.8,3.5)
中央値（95%信頼区間） [b]	3.6 (1.9,5.2)
75%点（95%信頼区間） [b]	5.5 (3.7,11.0)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 12.99, Table 12.103
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a.奏効率の 95%信頼区間は正確確率検定により算出
b. PFS の 95%信頼区間は Brookmeyer Crowley 法により算出

14.2.　パート D

奏効率

パート D の最良総合効果を表 18 に示す。

パート D 全体（110 例）の確定奏効率は 70%（奏効例 77 例）であり、4 コホートでの確定奏効率は類似した値であった。コホート D-3（2%）よりコホート D-4（13%）の方が CR 率が高かった。コホート D-1、D-2、D-3 の各 1 例の合計 3 例（3%）の最良総合効果が PD と評価されたが、コホート D-4 で PD と判定された被験者はいなかった。

表 18　治験責任医師判定に基づく最良総合効果（パート D、ITT 集団）

	コホート D-1 (N=12)	コホート D-2 (N=16)	コホート D-3 (N=43)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
最良総合効果, n (%)					
CR	0	1 (6)	1 (2)	5 (13)	7 (6)
PR	8 (67)	10 (63)	31 (72)	21 (54)	70 (64)
SD	3 (25)	4 (25)	9 (21)	11 (28)	27 (25)
PD	1 (8)	1 (6)	1 (2)	0	3 (3)
評価なし	0	0	1 (2)	2 (5)	3 (3)
奏効率 (%)					
CR+PR	67	69	74	67	70
95%信頼区間	(34.9,90.1)	(41.3, 89.0)	(58.8, 86.5)	(49.8, 80.9)	(60.5, 78.4)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 12.128
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

奏効期間

パート D の治験責任医師判定に基づく奏効期間を表 19 に示す。

確定奏効期間の中央値は、全体 110 例で 7.4 ヵ月であった。確定奏効期間の中央値は、コホート D-2（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）の 7.4 ヵ月と比べてコホート D-1（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与）の 6.0 ヵ月及びコホート D-3（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与）の 5.6 ヵ月の方が短かった。データカットオフ時点では、コホート D-4 の奏効期間の中央値を算出するのに十分な例数は集積されていなかった。

表 19　治験責任医師判定に基づく奏効期間（パート D、ITT 集団）

	コホート D-1 (N=12)	コホート D-2 (N=16)	コホート D-3 (N=43)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
被験者の状態, n (%)					
評価例数	8	11	32	26	77
進行又は死亡（イベント）	6 (75)	5 (45)	16 (50)	6 (23)	33 (43)
打切り、追跡調査終了	0	0	1 (3)	1 (4)	2 (3)
打切り、追跡調査継続中	2 (25)	6 (55)	15 (47)	19 (73)	42 (55)
奏効期間（ヵ月）					
25%点（95%信頼区間）	3.8 (3.5,7.3)	5.6 (1.7,7.4)	3.7 (2.8,5.6)	5.3 (3.6,-)	3.8 (3.7,5.6)
中央値（95%信頼区間）	6.0 (3.7,9.7)	7.4 (5.6,-)	5.6 (3.7,7.9)	- (5.6,-)	7.4 (5.6,8.5)
75%点（95%信頼区間）	9.7 (4.7,-)	- (7.4,-)	7.9 (5.6,-)	- (-,-)	9.7 (7.6,-)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 12.194
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

無増悪生存期間（PFS）

パート D の治験責任医師判定に基づく PFS を表 20 に示す。

データカットオフ時点で、110 例中 53 例が進行又は死亡していた。PFS の中央値は、全体 110 例では 7.6 ヵ月であり、コホート D-1（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回）で 6.9 ヵ月、コホート D-3（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与）で 7.5 ヵ月、コホート D-2（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回）で 9.3 ヵ月であった。コホート D-4 では PFS の中央値は算出できなかった。

表 20　治験責任医師判定に基づく PFS（パート D、ITT 集団）

	コホート D-1 (N=12)	コホート D-2 (N=16)	コホート D-3 (N=43)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
被験者の状態, n (%)					
評価例数	12	16	43	39	110
進行又は死亡（イベント）	10 (83)	8 (50)	23 (53)	12 (31)	53 (48)
打切り、追跡調査終了	0	1 (6)	2 (5)	5 (13)	8 (7)
打切り、追跡調査継続中	2 (17)	7 (44)	18 (42)	22 (56)	49 (45)
PFS の推定値（ヵ月）					
25%点（95%信頼区間）[a]	5.5 (5.2, 7.4)	3.7 (2.3, 9.3)	5.5 (3.7, 7.4)	5.5 (3.5, -)	5.5 (4.4, 6.0)
中央値（95%信頼区間）[a]	6.9 (5.5, 10.9)	9.3 (5.7, -)	7.5 (6.4, 10.3)	- (7.0, -)	7.6 (7.2, 10.3)
75%点（95%信頼区間）[a]	10.9 (6.3, -)	- (9.3, -)	11.1 (7.6, 11.8)	- (-, -)	11.4 (10.3, -)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 12.132
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 95%信頼区間は Brookmeyer Crowley 法により算出

なお、BRAF V600E 変異陽性の被験者（97 例）又は脳転移歴のある被験者（107 例）の PFS の中央値は、各コホートと被験者全体でほぼ同様であった。

15. 安全性の結果

15.1.　治験薬の曝露

15.1.1.　パート A

パート A の治験薬の曝露状況を表 21 に示す。

薬物相互作用の評価後（Day 29 以降）も、全被験者（8 例）は治験薬の投与を継続した。このうち 7 例は、ダブラフェニブ 100 mg 1 日 2 回投与を最大 24 日間実施して、最終的にはダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回まで増量し、更に、パート B の開始以降に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与を継続した。8 例目の被験者（被験者 255）は、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回に増量したが、Day 84 に病勢進行により治験薬の投与中止となったため、併用投与は受けなかった。

表 21　　治験薬の曝露（パート A、ATS 集団）

パート A（N=8）	n	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ダブラフェニブ						
1 日投与量 (mg)	8	247.63	33.192	262.88	191.4	279.3
累積投与量 (mg)	8	69178.13	32091.386	74112.50	16950.0	119600.0
治験薬投与期間（ヵ月）	8	8.85	3.497	9.12	2.8	14.6
トラメチニブ						
1 日投与量 (mg)	8	0.83	0.521	0.67	0.3	2.0
累積投与量 (mg)	8	185.75	141.012	177.50	28.0	496.0
治験薬投与期間（ヵ月）	8	8.53	4.100	9.08	0.5	14.6

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.154

注: 治験薬毎に、治験薬投与期間は治験薬初回投与から治験薬投与終了（投与量が 0 でない）時点までと定義した。1 日投与量は累積投与量を治験薬投与期間で除して算出した。累積投与量及び治験薬投与期間を算出するための治験薬投与終了日のデータが無い場合は、データカットオフ日、治験薬投与中止日、治験中止日又は死亡日のいずれか最も早い日とした

15.1.2.　パート B

パート B の治験薬の曝露状況（4 コホートの被験者全例、全投与期間）を表 22 に示す。同一被験者で用量を増量した場合、開始用量での併用投与期間だけでなく、増量後の併用投与期間も治験薬投与期間の集計に含めた。

治験薬（ダブラフェニブ及びトラメチニブ）の 1 日投与量の平均値及び中央値の差は、4 コホートの用量漸増を反映していた。BRAF 阻害薬の治療歴のない被験者での治験薬の投与期間の中央値は、コホート B-1、B-2 及び B-4 のダブラフェニブ及びトラメチニブでほぼ一致していたが、コホート B-3 のトラメチニブでは他の 3 コホートに比べて短かった。しかし、コホート B-3 のダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の平均値は他のコホートと同程度であった。コホート B-4 のダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間は、BRAF 阻害薬の治療歴のない部分集団では他のコホートと同程度であったが、全体集団では他のコホートに比べて平均値及び中央値のいずれも短かった。その原因としては、コホート B-4 には BRAF 阻害薬の治療歴のある悪性黒色腫患者に加え結腸直腸癌患者も組み入れたことが考えられた。

ダブラフェニブの過量投与は、本剤単回投与時の用量が 300 mg を超えた場合、あるいは 1 日量が 600 mg を超えた場合と定義したが、ダブラフェニブのこのような過量投与は認められなかった。

トラメチニブの過量投与（1 日量が 2 mg を超えた場合と定義）は、4 例で 5 件認められた。これらの過量投与の期間はすべて 1 日のみであった。過量投与時に有害事象が発現した被験者はなく、いずれの被験者も割り付けられた用量でトラメチニブの投与を再開した。

表 22　　治験薬の曝露（パート B、ATS 集団）

		コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4		合計 (N=135)
					BRAF 阻害薬の治療歴なし (N=24)[a]	全例 (N=79)	
ダブラフェニブ	1 日投与量 (mg)						
	平均値	204.19	277.06	265.89	247.16	257.49	260.13
	標準偏差	44.253	26.708	50.163	68.514	58.594	53.638
	中央値	199.17	288.64	292.79	285.84	287.95	286.36
	最小値	146.5	183.2	124.6	84.5	84.5	84.5
	最大値	272.8	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
	治験薬投与期間（ヵ月）						
	平均値	13.21	11.50	9.74	10.86	6.44	8.26
	標準偏差	8.938	6.117	6.358	5.696	5.503	6.315
	中央値	11.99	11.14	9.13	11.42	4.40	5.55
	最小値	4.5	1.7	1.8	2.5	0.0	0.0
	最大値	23.8	21.8	20.5	19.6	19.6	23.8
トラメチニブ	1 日投与量 (mg)						
	平均値	1.30	0.97	1.42	1.76	1.78	1.55
	標準偏差	0.234	0.168	0.299	0.295	0.323	0.426
	中央値	1.32	0.99	1.49	1.95	1.96	1.57
	最小値	1.0	0.7	0.5	1.1	0.6	0.5
	最大値	1.7	1.6	1.9	2.0	2.0	2.0
	治験薬投与期間（ヵ月）						
	平均値	13.21	11.49	9.43	10.11	6.21	8.06
	標準偏差	8.937	6.095	6.564	5.565	5.291	6.272
	中央値	11.99	11.14	5.49	11.06	3.84	5.49
	最小値	4.6	1.7	1.8	2.5	0.0	0.0
	最大値	23.8	21.6	20.5	19.6	19.6	23.8

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.163, Table 10.200
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. コホート B-4 中の BRAF 阻害薬の治療歴のない悪性黒色腫の部分集団での曝露状況は、コホート B-1、B-2 及び B-3 の被験者と類似した。

15.1.3.　パート D

パート D の治験薬の曝露状況を表 23 に示す。

コホート D-1 及び D-2 では、治験実施計画に従ってダブラフェニブの単剤療法を 28 日間受けた後、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法を開始したため、両コホートのトラメチニブの投与期間の中央値はダブラフェニブの投与期間の中央値に比べて約 1 ヵ月短かった。

コホート D-3 及び D-4 では、ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の中央値は同程度であった。ただし、コホート D-4 では、治験薬投与期間が 3 ヵ月未満又は 12 ヵ月超であった被験者の割合がコホート D-3 に比べて高かった。

トラメチニブの 1 日投与量の中央値は全コホートを通して予定用量（2 mg）の 95%を超えていた。また、ダブラフェニブの 1 日投与量の中央値も全コホートを通して予定用量の 90%を超えていた。

表 23　　治験薬の曝露（パート D、ATS 集団）

		コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
ダブラフェニブ	1 日投与量（mg）					
	平均値	141.52	267.67	136.81	250.03	195.44
	標準偏差	12.416	29.650	29.249	53.471	70.150
	中央値	145.90	272.34	143.72	271.80	151.89
	最小値	103.9	206.3	73.98	111.4	73.8
	最大値	149.8	298.9	265.3	300.0	300.0
	治験薬投与期間（ヵ月）					
	平均値	8.62	7.70	6.94	6.14	6.99
	標準偏差	3.205	3.700	2.735	3.275	3.203
	中央値	9.20	8.71	6.77	6.24	6.88
	最小値	1.9	1.6	0.9	1.0	0.9
	最大値	13.3	14.0	12.0	13.5	14.0
トラメチニブ	1 日投与量（mg）					
	平均値	1.93	1.77	1.81	1.84	1.83
	標準偏差	0.092	0.310	0.277	0.248	0.256
	中央値	1.99	1.92	1.94	1.95	1.95
	最小値	1.7	1.0	0.8	1.0	0.8
	最大値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	治験薬投与期間（ヵ月）					
	平均値	7.71	6.69	7.00	6.13	6.75
	標準偏差	3.193	3.808	2.641	3.285	3.128
	中央値	8.28	7.79	6.77	6.24	6.72
	最小値	0.9	0.8	0.9	1.0	0.8
	最大値	12.4	13.1	12.0	13.5	13.5

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.182
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

ダブラフェニブの投与期間の中央値は、コホート D-1 及び D-2 に比べてコホート D-3 及び D-4 で短かった。これはコホート D-3 及び D-4 の拡大により被験者が遅れて組み入れられたことによりデータカットオフまでの観察期間が短かくなってしまったことを反映している。

ダブラフェニブ 1 回 150 mg／トラメチニブ 2 mg 併用療法を受けた被験者（コホート D-2 及び D-4）での治験薬投与期間を表 24 に示す。

ダブラフェニブ 1 回 150 mg 及びトラメチニブ 2 mg の併用療法を受けた被験者での治験薬投与期間の平均値は 6.57 ヵ月であった。

表 24　ダブラフェニブ 1 回 150 mg／トラメチニブ 2 mg 併用療法を受けた被験者（コホート D-2 及び D-4）での治験薬投与期間（パート D、ATS 集団）

	合計 (N=54)
治験薬投与期間（ヵ月）	
平均値 (標準偏差)	6.57 (3.435)
中央値（範囲)	6.65 (1.0-14.0)
治験薬投与期間別の被験者, n (%)	
6 ヵ月以下	24 (44)
6 ヵ月超～12 ヵ月以下	26 (48)
12 ヵ月超	4 (7)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.281
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

15.2. 有害事象

15.2.1. パート A

パート A で発現した有害事象を表 25（グレード別）及び表 26（因果関係別）に示す。

有害事象は 8 例全例に発現した。発現率が高かった有害事象（50%超）は発疹、疲労、悪心及び嘔吐であった。2 例で Grade 3 の有害事象、1 例で Grade 3 及び Grade 5 の有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象を発現した 3 例の転帰は、回復 2 例、未回復 1 例であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。

表 25　有害事象：グレード別（パート A、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	パート A (N=8) n (%)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	8 (100)	2 (25)	0
皮膚および皮下組織障害			
発疹	6 (75)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (25)	0	0
紅斑	2 (25)	0	0
そう痒症	2 (25)	0	0
水疱	1 (13)	0	0
皮膚乾燥	1 (13)	0	0
湿疹	1 (13)	0	0
過角化	1 (13)	0	0
毛孔性角化症	1 (13)	0	0
寝汗	1 (13)	0	0
丘疹	1 (13)	0	0
全身性皮疹	1 (13)	0	0
顔面腫脹	1 (13)	0	0
胃腸障害			
悪心	5 (63)	1 (13)	0
嘔吐	5 (63)	0	0
下痢	3 (38)	0	0
腹痛	1 (13)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	パート A (N=8) n (%)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
口唇炎	1 (13)	0	0
便秘	1 (13)	0	0
憩室	1 (13)	0	0
嚥下障害	1 (13)	1 (13)	0
胃食道逆流性疾患	1 (13)	0	0
痔核	1 (13)	0	0
口腔内痛	1 (13)	0	0
直腸出血	1 (13)	0	0
レッチング	1 (13)	0	0
口内炎	1 (13)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	5 (63)	0	0
悪寒	3 (38)	0	0
発熱	3 (38)	0	0
疼痛	2 (25)	0	0
腋窩痛	1 (13)	0	0
胸部不快感	1 (13)	0	0
局所腫脹	1 (13)	0	0
末梢性浮腫	1 (13)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	4 (50)	0	0
低マグネシウム血症	1 (13)	0	0
ビタミン D 欠乏	1 (13)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	3 (38)	0	0
発声障害	1 (13)	0	0
呼吸困難	1 (13)	0	0
鼻出血	1 (13)	0	0
喀血	1 (13)	0	0
しゃっくり	1 (13)	0	0
鼻閉	1 (13)	0	0
口腔咽頭痛	1 (13)	0	0
上気道閉塞	1 (13)	1 (13)	0
喘鳴	1 (13)	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	3 (38)	0	0
アクロコルドン	1 (13)	0	0
メラノサイト性母斑	1 (13)	0	0
扁平上皮癌	1 (13)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2 (25)	0	0
筋肉痛	2 (25)	0	0
頚部痛	2 (25)	1 (13)	0
肋軟骨炎	1 (13)	0	0
筋痙縮	1 (13)	0	0
筋力低下	1 (13)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (13)	0	0
筋骨格痛	1 (13)	0	0
重感	1 (13)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	パートA (N=8) n (%)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	2 (25)	1 (13)	0
ブドウ球菌感染	2 (25)	0	0
咬傷感染	1 (13)	0	0
肺炎	1 (13)	0	0
膿疱性皮疹	1 (13)	0	0
敗血症	1 (13)	1 (13)	0
尿路感染	1 (13)	0	0
創傷感染	1 (13)	1 (13)	0
ブドウ球菌性創感染	1 (13)	0	0
眼障害			
霧視	2 (25)	0	0
霰粒腫	1 (13)	0	0
複視	1 (13)	0	0
眼痛	1 (13)	0	0
角膜症	1 (13)	0	0
涙液分泌低下	1 (13)	0	0
視力障害	1 (13)	0	0
神経系障害			
灼熱感	1 (13)	0	0
痙攣	1 (13)[a]	0	0
注意力障害	1 (13)	0	0
浮動性めまい	1 (13)	0	0
頭蓋内出血	1 (13)	0	0
頭痛	1 (13)	0	0
感覚鈍麻	1 (13)	0	0
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (13)	0	0
白血球減少症	1 (13)	0	0
リンパ節痛	1 (13)	0	0
リンパ節症	1 (13)	0	0
臨床検査			
血中マグネシウム減少	1 (13)	0	0
血中カリウム減少	1 (13)	0	0
リンパ球数減少	1 (13)	1 (13)	0
尿中蛋白陽性	1 (13)	0	0
血管障害			
潮紅	1 (13)	0	0
ほてり	1 (13)	0	0
低血圧	1 (13)	0	0
心臓障害			
心膜炎	1 (13)	0	0
頻脈	1 (13)	0	0
精神障害			
錯乱状態	1 (13)	0	0
不眠症	1 (13)	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
サンバーン	1 (13)	0	0
腎および尿路障害			

器官別大分類 　基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	パート A (N=8) n (%)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
排尿困難	1 (13)	0	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	1 (13)	0	0

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.156
a. Grade 5 の有害事象（1 例の痙攣）を含む。

表 26　有害事象：因果関係別（パート A、ATS 集団）

器官別大分類 　基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	パート A (N=8) n (%)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
有害事象発現例数	8 (100)	1 (13)
胃腸障害	8 (100)	0
悪心	5 (63)	0
嘔吐	5 (63)	0
下痢	3 (38)	0
腹痛	1 (13)	0
口唇炎	1 (13)	0
便秘	1 (13)	0
憩室	1 (13)	0
嚥下障害	1 (13)	0
胃食道逆流性疾患	1 (13)	0
痔核	1 (13)	0
口腔内痛	1 (13)	0
直腸出血	1 (13)	0
レッチング	1 (13)	0
口内炎	1 (13)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (88)	0
疲労	5 (63)	0
悪寒	3 (38)	0
発熱	3 (38)	0
疼痛	2 (25)	0
腋窩痛	1 (13)	0
胸部不快感	1 (13)	0
局所腫脹	1 (13)	0
末梢性浮腫	1 (13)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (88)	0
発疹	6 (75)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (25)	0
紅斑	2 (25)	0
そう痒症	2 (25)	0
水疱	1 (13)	0
皮膚乾燥	1 (13)	0
湿疹	1 (13)	0
過角化	1 (13)	0
毛孔性角化症	1 (13)	0
寝汗	1 (13)	0
丘疹	1 (13)	0
全身性皮疹	1 (13)	0

器官別大分類 　基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	パート A (N=8) n (%)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
顔面腫脹	1 (13)	0
感染症および寄生虫症	6 (75)	0
蜂巣炎	2 (25)	0
ブドウ球菌感染	2 (25)	0
咬傷感染	1 (13)	0
肺炎	1 (13)	0
膿疱性皮疹	1 (13)	0
敗血症	1 (13)	0
尿路感染	1 (13)	0
創傷感染	1 (13)	0
ブドウ球菌性創感染	1 (13)	0
代謝および栄養障害	5 (63)	0
食欲減退	4 (50)	0
低マグネシウム血症	1 (13)	0
ビタミン D 欠乏	1 (13)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (63)	0
関節痛	2 (25)	0
筋肉痛	2 (25)	0
頚部痛	2 (25)	0
肋軟骨炎	1 (13)	0
筋痙縮	1 (13)	0
筋力低下	1 (13)	0
筋骨格系胸痛	1 (13)	0
筋骨格痛	1 (13)	0
重感	1 (13)	0
眼障害	4 (50)	0
霧視	2 (25)	0
霰粒腫	1 (13)	0
複視	1 (13)	0
眼痛	1 (13)	0
角膜症	1 (13)	0
涙液分泌低下	1 (13)	0
視力障害	1 (13)	0
神経系障害	4 (50)	0
灼熱感	1 (13)	0
痙攣	1 (13)	0
注意力障害	1 (13)	0
浮動性めまい	1 (13)	0
頭蓋内出血	1 (13)	0
頭痛	1 (13)	0
感覚鈍麻	1 (13)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (50)	0
咳嗽	3 (38)	0
発声障害	1 (13)	0
呼吸困難	1 (13)	0
鼻出血	1 (13)	0
喀血	1 (13)	0
しゃっくり	1 (13)	0
鼻閉	1 (13)	0

器官別大分類 　基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	パート A (N=8) n (%)	
	因果関係を問わない	因果関係あり
口腔咽頭痛	1 (13)	0
上気道閉塞	1 (13)	0
喘鳴	1 (13)	0
血液およびリンパ系障害	3 (38)	0
貧血	1 (13)	0
白血球減少症	1 (13)	0
リンパ節痛	1 (13)	0
リンパ節症	1 (13)	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 (38)	1 (13)
皮膚乳頭腫	3 (38)	0
アクロコルドン	1 (13)	0
メラノサイト性母斑	1 (13)	0
扁平上皮癌	1 (13)	1 (13)
血管障害	3 (38)	0
潮紅	1 (13)	0
ほてり	1 (13)	0
低血圧	1 (13)	0
心臓障害	2 (25)	0
心膜炎	1 (13)	0
頻脈	1 (13)	0
臨床検査	2 (25)	0
血中マグネシウム減少	1 (13)	0
血中カリウム減少	1 (13)	0
リンパ球数減少	1 (13)	0
尿中蛋白陽性	1 (13)	0
精神障害	2 (25)	0
錯乱状態	1 (13)	0
不眠症	1 (13)	0
内分泌障害	1 (13)	0
甲状腺機能低下症	1 (13)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (13)	0
サンバーン	1 (13)	0
腎および尿路障害	1 (13)	0
排尿困難	1 (13)	0

Data Source: 表 2.7.4.7-3, CSR (2012N143155_01) Table 10.155, Table 10.386

15.2.2.　パート B

用量制限毒性（DLT）

パート B では、コホート B-4 の 1 例に DLT が認められた。被験者 411（43 歳の男性の転移性悪性黒色腫患者）に Grade 1 の好中球性脂肪織炎が Day 16 に認められ、治験責任医師により本事象は DLT に該当し、治験薬との因果関係があると判断された。コホート B-4 では合計 79 例に治験薬を投与したが、その他に用量制限毒性は認められなかった。コホート B-4 の用量レベルは各々の単剤での推奨用量（ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回）であることから、コホート B-4 のレベルを超える用量の増量は行わなかった。

有害事象

パート B の有害事象の概略を表 27 に示す。

パート B では、全例に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。よく見られた有害事象（合計の発現率 40%超）は発熱、疲労、悪寒及び悪心であった。

大部分の被験者（94%）に、治験薬との因果関係があると判断された有害事象が 1 件以上発現した。有害事象により治験薬投与を中断した被験者は 60%、減量した被験者は 41%、中止した被験者は 4%（6 例）であった。治験薬の投与中止に至った被験者は、全例がコホート B-4 であった。

全被験者の半数で重篤な有害事象が発現し、30%の被験者で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発現した。死亡に至った重篤な有害事象は 2 例で発現した。

表 27　　有害事象の概略（パート B、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	合計 (N=135)
有害事象発現例数	6 (100)	23 (100)	27 (100)	79 (100)	135 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	6 (100)	22 (96)	27 (100)	72 (91)	127 (94)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	6 (8)	6 (4)
治験薬の減量に至った有害事象	2 (33)	9 (39)	9 (33)	35 (44)	55 (41)
治験薬の投与中断に至った有害事象	3 (50)	13 (57)	15 (56)	50 (63)	81 (60)
重篤な有害事象発現例数	0	12 (52)	12 (44)	44 (56)	68 (50)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	8 (35)	6 (22)	27 (34)	41 (30)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	2 (3)	2 (1)
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	1 (1)	1 (<1)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.214
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

パート B のいずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象を表 28（グレード別）及び表 29（因果関係別）に示す。

パート B では Grade 3 以上の有害事象が 135 例中 79 例（59%）の被験者に発現した。発現率の高かった有害事象の多くは Grade 1 又 2 であった。ただし、発熱と疲労は例外であり、発熱が認められた 85 例のうち 7 例（8%）が Grade 3、1 例（1%）が Grade 4 であり、疲労が認められた 68 例のうち 9 例（13%）が Grade 3 であった。

最もよく見られた Grade 3 の有害事象は低ナトリウム血症（8%）であり、次いでγ-グルタミルアミノトランスフェラーゼ増加及び疲労（各 7%）であった。低ナトリウム血症と疲労はコホート B-1 を除くすべての用量群で同様に報告された。しかし、γ-グルタミルアミノトランスフェラーゼ増加は大半がコホート B-4 で報告されたものであった。

Grade 4 の有害事象はパート B の 14 例でみられた。コホート B-1 及びコホート B-2 では Grade 4 又は Grade 5 の有害事象はみられなかった。

よく見られた有害事象の大部分が治験薬との因果関係ありと判定された。各コホートの治験薬と因果関係のある有害事象は、因果関係を問わない全ての有害事象と同様の傾向であった。

表 28　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（パート B、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート B-1 (N=6)			コホート B-2 (N=23)			コホート B-3 (N=27)			コホート B-4 (N=79)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	6 (100)	3 (50)	0	23 (100)	14 (61)	0	27 (100)	7 (26)	5 (19)	79 (100)	39 (49)	9 (11)
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	4 (67)	0	0	12 (52)	1 (4)	0	14 (52)	1 (4)	0	55 (70)	5 (6)	1 (1)
疲労	4 (67)	0	0	13 (57)	2 (9)	0	12 (44)	2 (7)	0	39 (49)	5 (6)	0
悪寒	3 (50)	1 (17)	0	10 (43)	1 (4)	0	11 (41)	0	0	38 (48)	1 (1)	0
末梢性浮腫	0	0	0	5 (22)	0	0	6 (22)	0	0	19 (24)	0	0
無力症	0	0	0	6 (26)	2 (9)	0	4 (15)	1 (4)	0	11 (14)	1 (1)	0
疼痛	2 (33)	0	0	2 (9)	0	0	3 (11)	0	0	6 (8)	0	1 (1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	4 (17)	0	0	4 (15)	0	0	3 (4)	0	0
粘膜の炎症	1 (17)	0	0	1 (4)	0	0	4 (15)	0	0	2 (3)	0	0
胃腸障害												
悪心	2 (33)	0	0	10 (43)	1 (4)	0	11 (41)	0	0	39 (49)	1 (1)	0
嘔吐	2 (33)	0	0	6 (26)	1 (4)	0	10 (37)	0	0	28 (35)	2 (3)	0
下痢	2 (33)	0	0	9 (39)	2 (9)	0	6 (22)	0	0	22 (28)	1 (1)	0
便秘	1 (17)	0	0	7 (30)	0	0	5 (19)	0	0	21 (27)	0	0
腹痛	2 (33)	0	0	4 (17)	1 (4)	0	2 (7)	1 (4)	0	7 (9)	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	3 (11)	0	0	7 (9)	1 (1)	0
消化不良	1 (17)	0	0	1 (4)	0	0	4 (15)	0	0	3 (4)	0	0
腹部不快感	1 (17)	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
皮膚および皮下組織障害												
発疹	2 (33)	0	0	5 (22)	0	0	9 (33)	0	0	21 (27)	0	0
寝汗	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	6 (22)	0	0	16 (20)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	2 (9)	0	0	4 (15)	0	0	13 (16)	0	0
紅斑	1 (17)	0	0	2 (9)	0	0	6 (22)	0	0	5 (6)	0	0
多汗症	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	0	0	0	10 (13)	0	0
皮膚乾燥	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	2 (7)	0	0	6 (8)	0	0
日光性角化症	1 (17)	0	0	2 (9)	0	0	2 (7)	0	0	6 (8)	0	0
そう痒症	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	1 (4)	0	0	3 (4)	0	0
全身性皮疹	2 (33)	1 (17)	0	4 (17)	0	0	0	0	0	2 (3)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート B-1 (N=6)			コホート B-2 (N=23)			コホート B-3 (N=27)			コホート B-4 (N=79)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
皮膚炎	0	0	0	2 (9)	0	0	4 (15)	0	0	1 (1)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	3 (13)	0	0	2 (7)	0	0	2 (3)	0	0
紅斑性皮疹	1 (17)	0	0	2 (9)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
蕁麻疹	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
爪破損	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚出血	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害												
頭痛	3 (50)	0	0	10 (43)	0	0	8 (30)	0	0	25 (32)	0	0
浮動性めまい	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	5 (19)	0	0	17 (22)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	1 (4)	0	0	5 (6)	0	0
感覚鈍麻	1 (17)	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0	4 (5)	0	0
失神	1 (17)	0	0	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	4 (5)	3 (4)	0
痙攣	0	0	0	0	0	0	3 (11)	1 (4)	0	1 (1)	0	0
記憶障害	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	3 (50)	0	0	3 (13)	0	0	9 (33)	0	0	20 (25)	0	0
呼吸困難	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	3 (11)	0	0	11 (14)	1 (1)	1 (1)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (4)	0	0	13 (16)	0	0
鼻閉	1 (17)	0	0	0	0	0	3 (11)	0	0	5 (6)	0	0
鼻出血	1 (17)	0	0	1 (4)	0	0	1 (4)	0	0	4 (5)	0	0
労作性呼吸困難	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (5)	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4)	0	0
呼吸時疼痛	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	2 (33)	1 (17)	0	4 (17)	0	0	5 (19)	1 (4)	0	16 (20)	0	0
四肢痛	1 (17)	0	0	4 (17)	0	0	1 (4)	0	0	12 (15)	0	0
筋痙縮	1 (17)	0	0	4 (17)	0	0	2 (7)	0	0	10 (13)	0	0
筋肉痛	1 (17)	0	0	0	0	0	6 (22)	0	0	9 (11)	0	0
背部痛	0	0	0	1 (4)	0	0	5 (19)	1 (4)	0	8 (10)	2 (3)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート B-1 (N=6)			コホート B-2 (N=23)			コホート B-3 (N=27)			コホート B-4 (N=79)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
骨痛	1 (17)	0	0	0	0	0	2 (7)	0	0	2 (3)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (17)	1 (17)	0	1 (4)	0	0	1 (4)	0	0	2 (3)	1 (1)	0
椎間板突出	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害												
食欲減退	3 (50)	0	0	1 (4)	0	0	4 (15)	0	0	19 (24)	1 (1)	0
脱水	0	0	0	4 (17)	1 (4)	0	3 (11)	1 (4)	0	12 (15)	3 (4)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	2 (9)	2 (9)	0	3 (11)	3 (11)	0	10 (13)	6 (8)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	2 (7)	1 (4)	0	11 (14)	5 (6)	0
高血糖	0	0	0	3 (13)	1 (4)	0	0	0	0	3 (4)	1 (1)	0
血液およびリンパ系障害												
貧血	0	0	0	4 (17)	0	0	2 (7)	1 (4)	0	16 (20)	6 (8)	0
好中球減少症	0	0	0	2 (9)	0	0	4 (15)	1 (4)	0	8 (10)	6 (8)	0
白血球減少症	0	0	0	4 (17)	1 (4)	0	2 (7)	1 (4)	0	7 (9)	2 (3)	0
血小板減少症	1 (17)	0	0	0	0	0	3 (11)	1 (4)	0	7 (9)	2 (3)	1 (1)
リンパ節症	1 (17)	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	3 (13)	0	0	4 (15)	0	0	13 (16)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (4)	0	0	3 (11)	0	0	5 (6)	0	0
気管支炎	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	3 (4)	0	0
咽頭炎	1 (17)	0	0	0	0	0	2 (7)	1 (4)	0	1 (1)	0	0
眼感染	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害												
低血圧	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	3 (11)	1 (4)	0	13 (16)	4 (5)	0
血圧変動	1 (17)	0	0	0	0	0	0	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	1 (17)	0	0	1 (4)	0	0	4 (15)	2 (7)	0	11 (14)	3 (4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4)	0	0	3 (11)	1 (4)	0	11 (14)	9 (11)	0
アラニンアミノトランス	0	0	0	1 (4)	0	0	3 (11)	1 (4)	0	8 (10)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート B-1 (N=6)			コホート B-2 (N=23)			コホート B-3 (N=27)			コホート B-4 (N=79)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
フェラーゼ増加												
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (4)	1 (4)	0	2 (7)	0	0	9 (11)	3 (4)	0
駆出率減少	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (4)	0	0	8 (10)	1 (1)	0
体重増加	1 (17)	0	0	2 (9)	0	0	2 (7)	0	0	2 (3)	0	0
好中球数減少	1 (17)	1 (17)	0	0	0	0	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0
精神障害												
不安	1 (17)	0	0	3 (13)	0	0	0	0	0	6 (8)	0	0
錯乱状態	1 (17)	0	0	2 (9)	0	0	2 (7)	1 (4)	0	3 (4)	1 (1)	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	3 (11)	0	0	4 (5)	0	0
不眠症	0	0	0	1 (4)	0	0	3 (11)	0	0	3 (4)	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	3 (11)	0	1 (4)	1 (1)	0	0
心臓障害												
頻脈	1 (17)	0	0	1 (4)	0	0	2 (7)	0	1 (4)	6 (8)	0	0
動悸	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害												
霧視	2 (33)	0	0	3 (13)	0	0	2 (7)	0	0	3 (4)	0	0
耳および迷路障害												
耳痛	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	2 (3)	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	1 (17)	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	2 (3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症												
挫傷	1 (17)	0	0	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
歯牙破折	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート B-1 (N=6)			コホート B-2 (N=23)			コホート B-3 (N=27)			コホート B-4 (N=79)		
	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4
先天性、家族性および遺伝性障害												
皮様嚢腫	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.166

コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与

コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与

コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与

コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

a. Grade 5 の有害事象（コホート B-4 で心室性不整脈、低ナトリウム血症が各 1 例）を含む。

表 29　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（パート B、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)
有害事象発現例数	6 (100)	23 (100)	27 (100)	79 (100)	6 (100)	22 (96)	27 (100)	72 (91)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (100)	21 (91)	24 (89)	70 (89)	4 (67)	17 (74)	22 (81)	54 (68)
発熱	4 (67)	12 (52)	14 (52)	55 (70)	3 (50)	10 (43)	12 (44)	47 (59)
疲労	4 (67)	13 (57)	12 (44)	39 (49)	2 (33)	9 (39)	8 (30)	29 (37)
悪寒	3 (50)	10 (43)	11 (41)	38 (48)	2 (33)	9 (39)	11 (41)	31 (39)
末梢性浮腫	0	5 (22)	6 (22)	19 (24)	0	1 (4)	3 (11)	8 (10)
無力症	0	6 (26)	4 (15)	11 (14)	0	3 (13)	1 (4)	3 (4)
疼痛	2 (33)	2 (9)	3 (11)	6 (8)	0	0	1 (4)	5 (6)
インフルエンザ様疾患	0	4 (17)	4 (15)	3 (4)	0	3 (13)	2 (7)	3 (4)
粘膜の炎症	1 (17)	1 (4)	4 (15)	2 (3)	1 (17)	1 (4)	3 (11)	2 (3)
胃腸障害	4 (67)	18 (78)	22 (81)	64 (81)	4 (67)	14 (61)	17 (63)	45 (57)
悪心	2 (33)	10 (43)	11 (41)	39 (49)	2 (33)	9 (39)	9 (33)	29 (37)
嘔吐	2 (33)	6 (26)	10 (37)	28 (35)	2 (33)	4 (17)	7 (26)	16 (20)
下痢	2 (33)	9 (39)	6 (22)	22 (28)	1 (17)	7 (30)	5 (19)	13 (16)
便秘	1 (17)	7 (30)	5 (19)	21 (27)	1 (17)	1 (4)	2 (7)	2 (3)
腹痛	2 (33)	4 (17)	2 (7)	7 (9)	1 (17)	0	1 (4)	2 (3)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)
上腹部痛	0	0	3 (11)	7 (9)	0	0	0	3 (4)
消化不良	1 (17)	1 (4)	4 (15)	3 (4)	1 (17)	0	1 (4)	2 (3)
腹部不快感	1 (17)	1 (4)	0	1 (1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (83)	18 (78)	19 (70)	55 (70)	4 (67)	16 (70)	16 (59)	46 (58)
発疹	2 (33)	5 (22)	9 (33)	21 (27)	2 (33)	5 (22)	9 (33)	16 (20)
寝汗	1 (17)	3 (13)	6 (22)	16 (20)	0	1 (4)	3 (11)	11 (14)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (9)	4 (15)	13 (16)	0	2 (9)	4 (15)	12 (15)
紅斑	1 (17)	2 (9)	6 (22)	5 (6)	0	2 (9)	3 (11)	3 (4)
多汗症	1 (17)	3 (13)	0	10 (13)	0	3 (13)	0	9 (11)
皮膚乾燥	1 (17)	3 (13)	2 (7)	6 (8)	1 (17)	2 (9)	2 (7)	3 (4)
日光性角化症	1 (17)	2 (9)	2 (7)	6 (8)	1 (17)	2 (9)	1 (4)	3 (4)
そう痒症	1 (17)	3 (13)	1 (4)	3 (4)	1 (17)	2 (9)	1 (4)	3 (4)
全身性皮疹	2 (33)	4 (17)	0	2 (3)	2 (33)	4 (17)	0	1 (1)
皮膚炎	0	2 (9)	4 (15)	1 (1)	0	2 (9)	4 (15)	1 (1)
斑状皮疹	0	3 (13)	2 (7)	2 (3)	0	3 (13)	2 (7)	2 (3)
紅斑性皮疹	1 (17)	2 (9)	0	1 (1)	1 (17)	1 (4)	0	1 (1)
蕁麻疹	1 (17)	0	0	1 (1)	0	0	0	0
爪破損	1 (17)	0	0	0	1 (17)	0	0	0
皮膚出血	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (67)	15 (65)	14 (52)	48 (61)	2 (33)	6 (26)	6 (22)	32 (41)
関節痛	2 (33)	4 (17)	5 (19)	16 (20)	2 (33)	2 (9)	4 (15)	11 (14)
四肢痛	1 (17)	4 (17)	1 (4)	12 (15)	0	2 (9)	1 (4)	7 (9)
筋痙縮	1 (17)	4 (17)	2 (7)	10 (13)	0	2 (9)	1 (4)	8 (10)
筋肉痛	1 (17)	0	6 (22)	9 (11)	1 (17)	0	4 (15)	7 (9)
背部痛	0	1 (4)	5 (19)	8 (10)	0	0	1 (4)	1 (1)
骨痛	1 (17)	0	2 (7)	2 (3)	1 (17)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (17)	1 (4)	1 (4)	2 (3)	0	0	0	0
椎間板突出	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (67)	13 (57)	15 (56)	49 (62)	3 (50)	8 (35)	9 (33)	26 (33)
頭痛	3 (50)	10 (43)	8 (30)	25 (32)	2 (33)	6 (26)	4 (15)	15 (19)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)
浮動性めまい	1 (17)	3 (13)	5 (19)	17 (22)	1 (17)	2 (9)	4 (15)	5 (6)
末梢性ニューロパチー	1 (17)	3 (13)	1 (4)	5 (6)	0	0	0	2 (3)
感覚鈍麻	1 (17)	1 (4)	0	4 (5)	0	0	0	2 (3)
失神	1 (17)	1 (4)	0	4 (5)	0	1 (4)	0	0
痙攣	0	0	3 (11)	1 (1)	0	0	1 (4)	0
記憶障害	1 (17)	0	0	2 (3)	0	0	0	1 (1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (17)	0	0	2 (3)	0	0	0	1 (1)
感染症および寄生虫症	3(50)	14(61)	20(74)	37(47)	0	2 (9)	3 (11)	5 (6)
尿路感染	0	3 (13)	4 (15)	13 (16)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (4)	3 (11)	5 (6)	0	0	0	0
気管支炎	1 (17)	0	1 (4)	3 (4)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (17)	0	2 (7)	1 (1)	0	0	1 (4)	0
眼感染	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (83)	6 (26)	15 (56)	40 (51)	0	0	2 (7)	12 (15)
咳嗽	3 (50)	3 (13)	9 (33)	20 (25)	0	0	0	4 (5)
呼吸困難	1 (17)	3 (13)	3 (11)	11 (14)	0	0	1 (4)	3 (4)
口腔咽頭痛	0	1 (4)	1 (4)	13 (16)	0	0	0	4 (5)
鼻閉	1 (17)	0	3 (11)	5 (6)	0	0	1 (4)	1 (1)
鼻出血	1 (17)	1 (4)	1 (4)	4 (5)	0	0	0	3 (4)
労作性呼吸困難	1 (17)	0	0	4 (5)	0	0	0	1 (1)
副鼻腔分泌過多	1 (17)	0	0	3 (4)	0	0	0	0
呼吸時疼痛	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (50)	10 (43)	10 (37)	38 (48)	1 (17)	3 (13)	4 (15)	16 (20)
食欲減退	3 (50)	1 (4)	4 (15)	19 (24)	1 (17)	0	2 (7)	10 (13)
脱水	0	4 (17)	3 (11)	12 (15)	0	3 (13)	1 (4)	7 (9)
低ナトリウム血症	0	2 (9)	3 (11)	10 (13)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	2 (7)	11 (14)	0	0	1 (4)	5 (6)
高血糖	0	3 (13)	0	3 (4)	0	0	0	1 (1)
臨床検査	3 (50)	10 (43)	9 (33)	33 (42)	1 (17)	4 (17)	4 (15)	18 (23)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (17)	1 (4)	4 (15)	11 (14)	1 (17)	1 (4)	2 (7)	5 (6)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (4)	3 (11)	11 (14)	0	1 (4)	1 (4)	5 (6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4)	3 (11)	8 (10)	0	0	2 (7)	7 (9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (4)	2 (7)	9 (11)	0	0	2 (7)	6 (8)
駆出率減少	0	1 (4)	1 (4)	8 (10)	0	1 (4)	1 (4)	6 (8)
体重増加	1 (17)	2 (9)	2 (7)	2 (3)	0	1 (4)	0	0
好中球数減少	1 (17)	0	1 (4)	0	0	0	1 (4)	0
血液およびリンパ系障害	2 (33)	8 (35)	7 (26)	29 (37)	0	4 (17)	6 (22)	12 (15)
貧血	0	4 (17)	2 (7)	16 (20)	0	1 (4)	0	5 (6)
好中球減少症	0	2 (9)	4 (15)	8 (10)	0	2 (9)	4 (15)	5 (6)
白血球減少症	0	4 (17)	2 (7)	7 (9)	0	2 (9)	0	3 (4)
血小板減少症	1 (17)	0	3 (11)	7 (9)	0	0	3 (11)	4 (5)
リンパ節症	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (17)	6 (26)	7 (26)	26 (33)	1 (17)	6 (26)	3 (11)	9 (11)
低血圧	1 (17)	3 (13)	3 (11)	13 (16)	1 (17)	3 (13)	2 (7)	2 (3)
血圧変動	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (33)	5 (22)	11 (41)	14 (18)	0	0	1 (4)	1 (1)
不安	1 (17)	3 (13)	0	6 (8)	0	0	0	0
錯乱状態	1 (17)	2 (9)	2 (7)	3 (4)	0	0	0	1 (1)
うつ病	0	0	3 (11)	4 (5)	0	0	0	0
不眠症	0	1 (4)	3 (11)	3 (4)	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	3 (11)	1 (1)	0	0	0	0
眼障害	2 (33)	4 (17)	7 (26)	13 (16)	1 (17)	2 (9)	7 (26)	4 (5)
霧視	2 (33)	3 (13)	2 (7)	3 (4)	1 (17)	2 (9)	2 (7)	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)	7 (30)	4 (15)	10 (13)	0	4 (17)	1 (4)	7 (9)
皮膚乳頭腫	1 (17)	0	1 (4)	2 (3)	0	0	1 (4)	2 (3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (33)	6 (26)	1 (4)	10 (13)	0	0	0	1 (1)
挫傷	1 (17)	1 (4)	0	1 (1)	0	0	0	0
歯牙破折	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (33)	4 (17)	3 (11)	9 (11)	1 (17)	1 (4)	0	5 (6)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)
頻脈	1 (17)	1 (4)	2 (7)	6 (8)	1 (17)	1 (4)	0	3 (4)
動悸	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (17)	1 (4)	2 (7)	5 (6)	0	0	0	0
耳痛	1 (17)	0	1 (4)	2 (3)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (17)	1 (4)	0	0	0	1 (4)	0	0
皮様嚢腫	1 (17)	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: 表 2.7.4.7-3, CSR (2012N143155_01) Table 10.165, Table 10.370

コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

15.2.3.　パート D

用量制限毒性（DLT）

治験実施計画書に従って、投与の最初の 3 週間に DLT を評価した。コホート D-4 に組み入れた最初の 15 例には DLT の基準に合致する事象は発現しなかった。

有害事象

パート D の有害事象の概略を表 30 に示す。

パート D では 1 例を除く全例に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。よく見られた有害事象（発現率 40%以上）は発熱、悪心、悪寒、嘔吐、関節痛及び疲労であった。コホート D-3 とコホート D-4 の間での発現率の差が 20%以上の有害事象はなかった。

大部分の被験者（96%）で治験薬との因果関係があると判断された有害事象が 1 件以上発現した。有害事象により治験薬の投与中断に至ったのは 71 例（65%）であり、減量に至ったのは 53 例（48%）であった。また、有害事象により治験薬の投与を完全に中止したのは、12 例（11%）であった。肺塞栓症により 3 例（コホート D-2 の 1 例、コホート D-3 の 2 例）が治験薬の投与を中止した。投与中止に至ったその他の有害事象は、結腸直腸癌、自殺既遂、疲労、神経膠芽細胞腫、頭痛、インフルエンザ様疾患、肝機能検査異常、精神障害、悪心、虚血性視神経症、ブドウ膜炎、及び嘔吐であり、全て各 1 例に発現した。

表 30　　有害事象の概略（パート D、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
有害事象発現例数	15 (100)	15 (100)	41 (100)	38 (97)	109 (>99)
治験薬との因果関係がある有害事象	15 (100)	15 (100)	39 (95)	37 (95)	106 (96)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	4 (27)	4 (10)	4 (10)	12 (11)
治験薬の減量に至った有害事象	4 (27)	9 (60)	16 (39)	24 (62)	53 (48)
治験薬の投与中断に至った有害事象	7 (47)	11 (73)	25 (61)	28 (72)	71 (65)
重篤な有害事象発現例数	7 (47)	12 (80)	22 (54)	25 (64)	66 (60)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	6 (40)	9 (60)	16 (39)	24 (62)	55 (50)
死亡に至った重篤な有害事象	0	2 (13)	0	0	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	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.225
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

パート D において、いずれかのコホートで 10%以上に発現した有害事象を表 31（グレード別）及び表 32（因果関係別）に示す。

表 31　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（パート D、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート D-1 (N=15)			コホート D-2 (N=15)			コホート D-3 (N=41)			コホート D-4 (N=39)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	15 (100)	3 (20)	1 (7)	15 (100)	8 (53)	1 (7)	41 (100)	19 (46)	3 (7)	38 (97)	18 (46)	3 (8)
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	10 (67)	2 (13)	0	8 (53)	1 (7)	1 (7)	19 (46)	1 (2)	0	22 (56)	2 (5)	0
悪寒	7 (47)	0	0	8 (53)	0	0	13 (32)	0	0	20 (51)	1 (3)	0
疲労	7 (47)	0	0	3 (20)	0	0	21 (51)	2 (5)	0	13 (33)	0	0
末梢性浮腫	4 (27)	0	0	2 (13)	0	0	8 (20)	0	0	7 (18)	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (13)	0	0	4 (27)	1 (7)	0	2 (5)	0	0	4 (10)	1 (3)	0
無力症	1 (7)	0	0	0	0	0	5 (12)	0	0	3 (8)	0	0
疼痛	2 (13)	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0	3 (8)	0	0
局所腫脹	2 (13)	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
胃腸障害												
悪心	5 (33)	0	0	8 (53)	0	0	23 (56)	1 (2)	0	19 (49)	1 (3)	0
嘔吐	2 (13)	0	0	6 (40)	0	0	20 (49)	1 (2)	0	17 (44)	0	0
下痢	4 (27)	0	0	5 (33)	0	0	15 (37)	0	0	7 (18)	1 (3)	0
便秘	1 (7)	0	0	3 (20)	0	0	9 (22)	0	0	3 (8)	0	0
腹痛	5 (33)	0	0	2 (13)	0	0	5 (12)	0	0	1 (3)	0	0
口内乾燥	0	0	0	1 (7)	0	0	5 (12)	0	0	4 (10)	0	0
腹部膨満	3 (20)	0	0	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	9 (60)	0	0	7 (47)	0	0	14 (34)	0	0	14 (36)	0	0
筋肉痛	1 (7)	0	0	2 (13)	0	0	7 (17)	1 (2)	0	7 (18)	0	0
四肢痛	3 (20)	0	0	2 (13)	0	0	4 (10)	0	0	2 (5)	0	0
筋痙縮	1 (7)	0	0	0	0	0	6 (15)	0	0	3 (8)	0	0
筋骨格痛	2 (13)	0	0	0	0	0	3 (7)	0	0	1 (3)	0	0
頚部痛	2 (13)	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0	1 (3)	0	0
側腹部痛	0	0	0	3 (20)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0
皮膚および皮下組織障害												
発疹	5 (33)	0	0	5 (33)	0	0	12 (29)	0	0	15 (38)	0	0
寝汗	1 (7)	0	0	3 (20)	0	0	8 (20)	0	0	8 (21)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート D-1 (N=15)			コホート D-2 (N=15)			コホート D-3 (N=41)			コホート D-4 (N=39)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
ざ瘡様皮膚炎	3 (20)	0	0	3 (20)	0	0	6 (15)	0	0	4 (10)	0	0
皮膚乾燥	3 (20)	0	0	1 (7)	0	0	6 (15)	0	0	6 (15)	0	0
脱毛症	4 (27)	0	0	4 (27)	0	0	3 (7)	0	0	1 (3)	0	0
多汗症	2 (13)	0	0	0	0	0	5 (12)	0	0	4 (10)	0	0
そう痒症	3 (20)	0	0	2 (13)	0	0	4 (10)	0	0	2 (5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (20)	0	0	1 (7)	0	0	3 (7)	0	0	4 (10)	0	0
過角化	4 (27)	0	0	2 (13)	0	0	3 (7)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	2 (13)	0	0	4 (10)	0	0	3 (8)	0	0
斑状皮疹	5 (33)	0	0	0	0	0	3 (7)	0	0	1 (3)	0	0
日光性角化症	0	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)	0	0	5 (13)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	2 (13)	0	0	2 (5)	0	0	2 (5)	0	0
皮膚病変	1 (7)	0	0	2 (13)	0	0	2 (5)	0	0	0	0	0
湿疹	2 (13)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1 (3)	0	0
結節性紅斑	3 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0
毛孔性角化症	2 (13)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0
ざ瘡	2 (13)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	2 (13)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害												
頭痛	5 (33)	0	0	3 (20)	0	0	7 (17)	1 (2)	0	14 (36)	0	0
浮動性めまい	4 (27)	0	0	1 (7)	0	0	10 (24)	0	0	5 (13)	0	0
嗜眠	2 (13)	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (13)	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
脳炎	2 (13)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	4 (27)	0	0	3 (20)	0	0	8 (20)	0	0	11 (28)	0	0
呼吸困難	1 (7)	0	0	2 (13)	0	0	2 (5)	0	0	4 (10)	0	0
口腔咽頭痛	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0	2 (5)	0	0	4 (10)	0	0
湿性咳嗽	2 (13)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	2 (5)	0	0
代謝および栄養障害												

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート D-1 (N=15)			コホート D-2 (N=15)			コホート D-3 (N=41)			コホート D-4 (N=39)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
食欲減退	2 (13)	0	0	2 (13)	0	0	8 (20)	0	0	9 (23)	0	0
脱水	0	0	0	1 (7)	0	0	6 (15)	3 (7)	0	6 (15)	0	0
低ナトリウム血症	1 (7)	1 (7)	0	2 (13)	1 (7)	0	4 (10)	2 (5)	0	3 (8)	1 (3)	0
低カリウム血症	1 (7)	0	0	3 (20)	0	0	4 (10)	2 (5)	0	1 (3)	1 (3)	0
低リン酸血症	0	0	0	1 (7)	0	0	4 (10)	1 (2)	0	4 (10)	1 (3)	0
低アルブミン血症	0	0	0	3 (20)	1 (7)	0	3 (7)	0	0	1 (3)	0	0
血液およびリンパ系障害												
貧血	0	0	0	6 (40)	1 (7)	0	7 (17)	1 (2)	0	7 (18)	1 (3)	0
好中球減少症	0	0	0	2 (13)	1 (7)	0	4 (10)	2 (5)	0	3 (8)	1 (3)	0
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (27)	2 (13)	0	2 (13)	1 (7)	0	6 (15)	1 (2)	0	6 (15)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (20)	2 (13)	0	2 (13)	0	0	5 (12)	2 (5)	0	6 (15)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7)	0	1 (7)	4 (27)	2 (13)	0	4 (10)	1 (2)	0	6 (15)	2 (5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (20)	1 (7)	0	3 (20)	1 (7)	0	2 (5)	0	0	4 (10)	1 (3)	0
体重減少	0	0	0	2 (13)	0	0	2 (5)	0	0	3 (8)	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	2 (13)	1 (7)	0	2 (5)	1 (2)	0	1 (3)	1 (3)	0
血中ビリルビン増加	2 (13)	1 (7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0
血管障害												
低血圧	3 (20)	0	0	0	0	0	4 (10)	3 (7)	0	6 (15)	0	0
高血圧	1 (7)	0	0	0	0	0	4 (10)	2 (5)	0	6 (15)	4 (10)	0
ほてり	2 (13)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	5 (13)	0	0
潮紅	0	0	0	1 (7)	0	0	1 (2)	0	0	4 (10)	0	0
リンパ浮腫	1 (7)	0	0	2 (13)	0	0	1 (2)	0	0	2 (5)	0	0
血管炎	0	0	0	2 (13)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
眼障害												
霧視	1 (7)	0	0	2 (13)	0	0	4 (10)	0	0	3 (8)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）											
	コホート D-1 (N=15)			コホート D-2 (N=15)			コホート D-3 (N=41)			コホート D-4 (N=39)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade[a]	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
感染症および寄生虫症												
上気道感染	2 (13)	0	0	2 (13)	0	0	2 (5)	0	0	3 (8)	0	0
鼻咽頭炎	1 (7)	0	0	1 (7)	0	0	5 (12)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	4 (10)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
脂漏性角化症	2 (13)	0	0	1 (7)	0	0	3 (7)	0	0	3 (8)	0	0
アクロコルドン	2 (13)	0	0	2 (13)	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0
精神障害												
不眠症	2 (13)	0	0	1 (7)	0	0	2 (5)	0	0	3 (8)	0	0
免疫系障害												
サイトカイン放出症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	4 (10)	0	0
傷害、中毒および処置合併症												
転倒	2 (13)	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害												
尿意切迫	2 (13)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1 (3)	0	0

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.184

コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

a. Grade 5 の有害事象（D-2 で肺塞栓症、自殺既遂が各 1 例）を含む

表 32　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（パート D、ATS 集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)
有害事象発現例数	15 (100)	15 (100)	41 (100)	38 (97)	15 (100)	15 (100)	39 (95)	37 (95)
胃腸障害	13 (87)	13 (87)	38 (93)	31 (79)	8 (53)	6 (40)	29 (71)	24 (62)
悪心	5 (33)	8 (53)	23 (56)	19 (49)	4 (27)	3 (20)	16 (39)	16 (41)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)
嘔吐	2 (13)	6 (40)	20 (49)	17 (44)	2 (13)	2 (13)	13 (32)	9 (23)
下痢	4 (27)	5 (33)	15 (37)	7 (18)	2 (13)	3 (20)	13 (32)	5 (13)
便秘	1 (7)	3 (20)	9 (22)	3 (8)	0	0	1 (2)	0
腹痛	5 (33)	2 (13)	5 (12)	1 (3)	2 (13)	0	0	0
口内乾燥	0	1 (7)	5 (12)	4 (10)	0	0	2 (5)	3 (8)
腹部膨満	3 (20)	1 (7)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (93)	13 (87)	34 (83)	32(82)	14 (93)	11 (73)	28 (68)	31 (79)
発疹	5 (33)	5 (33)	12 (29)	15 (38)	3 (20)	3 (20)	8 (20)	12 (31)
寝汗	1 (7)	3 (20)	8 (20)	8 (21)	1 (7)	2 (13)	7 (17)	8 (21)
ざ瘡様皮膚炎	3 (20)	3 (20)	6 (15)	4 (10)	3 (20)	3 (20)	6 (15)	4 (10)
皮膚乾燥	3 (20)	1 (7)	6 (15)	6 (15)	2 (13)	1 (7)	4 (10)	3 (8)
脱毛症	4 (27)	4 (27)	3 (7)	1 (3)	3 (20)	4 (27)	3 (7)	1 (3)
多汗症	2 (13)	0	5 (12)	4 (10)	2 (13)	0	5 (12)	2 (5)
そう痒症	3 (20)	2 (13)	4 (10)	2 (5)	2 (13)	2 (13)	2 (5)	1 (3)
斑状丘疹状皮疹	3 (20)	1 (7)	3 (7)	4 (10)	3 (20)	1 (7)	3 (7)	4 (10)
過角化	4 (27)	2 (13)	3 (7)	0	4 (27)	0	3 (7)	0
全身性そう痒症	0	2 (13)	4 (10)	3 (8)	0	2 (13)	3 (7)	2 (5)
斑状皮疹	5 (33)	0	3 (7)	1 (3)	4 (27)	0	3 (7)	1 (3)
日光性角化症	0	1 (7)	1 (2)	5 (13)	0	1 (7)	0	5 (13)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (13)	2 (5)	2 (5)	0	2 (13)	2 (5)	2 (5)
皮膚病変	1 (7)	2 (13)	2 (5)	0	1 (7)	1 (7)	1 (2)	0
湿疹	2 (13)	0	1 (2)	1 (3)	2 (13)	0	0	1 (3)
結節性紅斑	3 (20)	0	0	1 (3)	3 (20)	0	0	1 (3)
毛孔性角化症	2 (13)	0	0	1 (3)	2 (13)	0	0	1 (3)
ざ瘡	2 (13)	0	0	0	2 (13)	0	0	0
丘疹性皮疹	2 (13)	0	0	0	2 (13)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (87)	13 (87)	35 (85)	31 (79)	11 (73)	12 (80)	32 (78)	28 (72)
発熱	10 (67)	8 (53)	19 (46)	22 (56)	10 (67)	8 (53)	17 (41)	22 (56)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)
悪寒	7 (47)	8 (53)	13 (32)	20 (51)	7 (47)	7 (47)	11 (27)	19 (49)
疲労	7 (47)	3 (20)	21 (51)	13 (33)	5 (33)	2 (13)	17 (41)	10 (26)
末梢性浮腫	4 (27)	2 (13)	8 (20)	7 (18)	3 (20)	1 (7)	4 (10)	3 (8)
インフルエンザ様疾患	2 (13)	4 (27)	2 (5)	4 (10)	1 (7)	3 (20)	2 (5)	4 (10)
無力症	1 (7)	0	5 (12)	3 (8)	0	0	3 (7)	2 (5)
疼痛	2 (13)	0	2 (5)	3 (8)	2 (13)	0	1 (2)	3 (8)
局所腫脹	2 (13)	1 (7)	1 (2)	0	1 (7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (80)	12 (80)	23 (56)	22 (56)	8 (53)	8(53)	17 (41)	17 (44)
関節痛	9 (60)	7 (47)	14 (34)	14 (36)	7 (47)	6 (40)	12 (29)	9 (23)
筋肉痛	1 (7)	2 (13)	7 (17)	7 (18)	1 (7)	1 (7)	7 (17)	6 (15)
四肢痛	3 (20)	2 (13)	4 (10)	2 (5)	1 (7)	1 (7)	2 (5)	0
筋痙縮	1 (7)	0	6 (15)	3 (8)	0	0	4 (10)	1 (3)
筋骨格痛	2 (13)	0	3 (7)	1 (3)	2 (13)	0	1 (2)	0
頚部痛	2 (13)	0	2 (5)	1 (3)	1 (7)	0	0	0
側腹部痛	0	3 (20)	0	1 (3)	0	0	0	0
神経系障害	12 (80)	7 (47)	19 (46)	19 (49)	8 (53)	5(33)	12 (29)	13 (33)
頭痛	5 (33)	3 (20)	7 (17)	14 (36)	2 (13)	3 (20)	4 (10)	8 (21)
浮動性めまい	4 (27)	1 (7)	10 (24)	5 (13)	1 (7)	1 (7)	5 (12)	3 (8)
嗜眠	2 (13)	0	2 (5)	0	2 (13)	0	2 (5)	0
錯感覚	2 (13)	1 (7)	1 (2)	0	1 (7)	1 (7)	0	0
脳炎	2 (13)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	8 (53)	7 (47)	22 (54)	15 (38)	1 (7)	0	5 (12)	0
上気道感染	2 (13)	2 (13)	2 (5)	3 (8)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (7)	1 (7)	5 (12)	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	4 (10)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (53)	7 (47)	17 (41)	18 (46)	2 (13)	2 (13)	4 (10)	3 (8)
咳嗽	4 (27)	3 (20)	8 (20)	11 (28)	1 (7)	1 (7)	2 (5)	3 (8)
呼吸困難	1 (7)	2 (13)	2 (5)	4 (10)	0	0	1 (2)	0
口腔咽頭痛	1 (7)	1 (7)	2 (5)	4 (10)	0	1 (7)	0	0
湿性咳嗽	2 (13)	0	1 (2)	2 (5)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)
代謝および栄養障害	4 (27)	8 (53)	18 (44)	18 (46)	2 (13)	5 (33)	12 (29)	12 (31)
食欲減退	2 (13)	2 (13)	8 (20)	9 (23)	1 (7)	0	6 (15)	6 (15)
脱水	0	1 (7)	6 (15)	6 (15)	0	1 (7)	4 (10)	4 (10)
低ナトリウム血症	1 (7)	2 (13)	4 (10)	3 (8)	1 (7)	0	1 (2)	2 (5)
低カリウム血症	1 (7)	3 (20)	4 (10)	1 (3)	0	2 (13)	1 (2)	0
低リン酸血症	0	1 (7)	4 (10)	4 (10)	0	1 (7)	1 (2)	4 (10)
低アルブミン血症	0	3 (20)	3 (7)	1 (3)	0	0	0	0
臨床検査	6 (40)	8 (53)	16 (39)	16 (41)	5 (33)	6 (40)	14 (34)	15 (38)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (27)	2 (13)	6 (15)	6 (15)	3 (20)	1 (7)	5 (12)	6 (15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (20)	2 (13)	5 (12)	6 (15)	2 (13)	1 (7)	5 (12)	6 (15)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7)	4 (27)	4 (10)	6 (15)	0	3 (20)	2 (5)	6 (15)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (20)	3 (20)	2 (5)	4 (10)	2 (13)	1 (7)	2 (5)	4 (10)
体重減少	0	2 (13)	2 (5)	3 (8)	0	0	1 (2)	1 (3)
リンパ球数減少	0	2 (13)	2 (5)	1 (3)	0	2 (13)	2 (5)	1 (3)
血中ビリルビン増加	2 (13)	0	0	1 (3)	1 (7)	0	0	1 (3)
血管障害	5 (33)	4 (27)	11 (27)	17 (44)	2 (13)	3 (20)	5 (12)	6 (15)
低血圧	3 (20)	0	4 (10)	6 (15)	1 (7)	0	2 (5)	2 (5)
高血圧	1 (7)	0	4 (10)	6 (15)	1 (7)	0	0	0
ほてり	2 (13)	0	1 (2)	5 (13)	1 (7)	0	1 (2)	2 (5)
潮紅	0	1 (7)	1 (2)	4 (10)	0	1 (7)	1 (2)	4 (10)
リンパ浮腫	1 (7)	2 (13)	1 (2)	2 (5)	0	0	0	0
血管炎	0	2 (13)	1 (2)	0	0	2 (13)	1 (2)	0
血液およびリンパ系障害	0	8 (53)	13 (32)	9 (23)	0	4 (27)	7 (17)	7 (18)
貧血	0	6 (40)	7 (17)	7 (18)	0	3 (20)	2 (5)	4 (10)
好中球減少症	0	2 (13)	4 (10)	3 (8)	0	2 (13)	4 (10)	3 (8)
眼障害	8 (53)	4 (27)	7 (17)	6 (15)	3 (20)	1 (7)	5 (12)	3 (8)

器官別大分類 基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）							
	因果関係を問わない				因果関係あり			
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)
霧視	1 (7)	2 (13)	4 (10)	3 (8)	0	0	2 (5)	1 (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）	5 (33)	5 (33)	5 (12)	10 (26)	5 (33)	2 (13)	4 (10)	8 (21)
脂漏性角化症	2 (13)	1 (7)	3 (7)	3 (8)	2 (13)	1 (7)	3 (7)	3 (8)
アクロコルドン	2 (13)	2 (13)	0	2 (5)	2 (13)	0	0	2 (5)
精神障害	5 (33)	3 (20)	8 (20)	8(21)	1(7)	0	0	0
不眠症	2 (13)	1 (7)	2 (5)	3 (8)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (33)	2 (13)	6 (15)	7 (18)	0	0	0	0
転倒	2 (13)	0	2 (5)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (27)	2 (13)	6 (15)	2 (5)	1 (7)	0	4 (10)	0
尿意切迫	2 (13)	0	1 (2)	1 (3)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (2)	5 (13)	0	0	1 (2)	4 (10)
サイトカイン放出症候群	0	0	1 (2)	4 (10)	0	0	1 (2)	4 (10)

Data Source: 表 2.7.4.7-3, CSR (2012N143155_01) Table 10.183, Table 10.296

コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

15.3.　死亡

15.3.1.　パート A

パート A では、重篤な有害事象により 1 例（被験者 401、痙攣）が死亡した。

15.3.2.　パート B

パート B の死亡の要約を表 33 に示す。

パート B では、データカットオフ時点で合計 61 例の死亡が報告された。主な死因は、病勢進行が 57 例、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象が 1 例（コホート B-4 の被験者 1601、心室性不整脈）であった。また、主な死因は病勢進行と判断された 1 例（コホート B-4 の被験者 283）でも、死亡に至った重篤な有害事象（低ナトリウム血症）が報告された。

表 33　　死亡の要約（パート B、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	合計 (N=135)
被験者の状況					
死亡	3 (50)	10 (43)	12 (44)	36 (46)	61 (45)
最終連絡時に生存、追跡終了	1 (17)	3 (13)	6 (22)	15 (19)	25 (19)
最終連絡時に生存、追跡中	2 (33)	10 (43)	9 (33)	28 (35)	49 (36)
主な死因					
病勢進行	3 (50)	8 (35)	12 (44)	34 (43)	57 (42)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
最終投与から死亡までの期間					
28 日以下	0	1 (4)	5 (19)	10 (13)	16 (12)
28 日超	3 (50)	9 (39)	7 (26)	26 (33)	45 (33)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.170
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
注: この他に、情報に不足があった 3 例がデータカットオフ以降のクエリーで血栓事象による死亡 1 例（コホート B-2 の被験者 308）、病勢進行による死亡 2 例（コホート B-2 の被験者 316、コホート B-4 の被験者 513）に分類された

15.3.3.　パート D

パート D の死亡の要約を表 34 に示す。

パート D では、データカットオフ時点で合計 17 例の死亡が報告された。死因は、病勢進行が 15 例、治験薬との因果関係がない重篤な有害事象が 2 例（被験者 2068 の自殺既遂及び被験者 2553 の肺塞栓症、いずれもコホート D-2）であった。

表 34　　死亡の要約（パート D、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
被験者の状況					
死亡	2 (13)	4 (27)	6 (15)	5 (13)	17 (15)
最終連絡時に生存、追跡終了	0	0	3 (7)	0	3 (3)
最終連絡時に生存、追跡中	13 (87)	11 (73)	32 (78)	34 (87)	90 (82)
主な死因					
病勢進行	2 (13)	2 (13)	6 (15)	5 (13)	15 (14)
治験薬との因果関係がない重篤な有害事象	0	2 (13)[a]	0	0	2 (2)[a]
最終投与から死亡までの期間					
28 日以下	0	4 (27)	1 (2)	2 (5)	7 (6)
28 日超	2 (13)	0	5 (12)	3 (8)	10 (9)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.188
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 被験者 2068 及び被験者 2553 は重篤な有害事象により死亡した

15.4.　重篤な有害事象

15.4.1.　パート A

パート A では、重篤な有害事象が合計 5 例に発現した。その内訳は、被験者 251 で発現した頭痛、複視、頭蓋内出血、悪心、霧視及び嘔吐、被験者 255 で発現した嚥下障害、悪心、上気道閉塞及び頚部痛、被験者 352 で発現した創傷感染、被験者 401 で発現した蜂巣炎、直腸出血及び痙攣、被験者 403 で発現した扁平上皮癌及び心膜炎であった。

重篤な有害事象による治験薬への対処及び転帰は、1 例（被験者 403）が投与継続し回復、2 例（被験者 251 及び 352）が治験薬の投与中断後に回復又は軽快（その後再発なし）、1 例（被験者 255）が重篤な有害事象発現日に病勢進行により治験薬の投与を中止し、未回復であった。残りの 1 例（被験者 401）は Grade 5 の痙攣により死亡に至った。

15.4.2.　パート B

パート B のいずれかのコホートで 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 35 に示す。

重篤な有害事象は 50%（135 例中 68 例）の被験者に発現し、30%の被験者が治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した。

表 35　いずれかのコホートで 2 例以上に発現した重篤な有害事象
（パート B、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）				
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	合計 (N=135)
重篤な有害事象発現例数	0	12 (52)	12 (44)	44 (56)	68 (50)
発熱	0	4 (17)	6 (22)	19 (24)	29 (21)
悪寒	0	1 (4)	2 (7)	13 (16)	16 (12)
低血圧	0	1 (4)	2 (7)	5 (6)	8 (6)
脱水	0	1 (4)	2 (7)	4 (5)	7 (5)
駆出率減少	0	0	1 (4)	4 (5)	5 (4)
皮膚有棘細胞癌	0	2 (9)	2 (7)	1 (1)	5 (4)
無力症	0	2 (9)	1 (4)	1 (1)	4 (3)
基底細胞癌	0	0	0	3 (4)	3 (2)
錯乱状態	0	0	2 (7)	1 (1)	3 (2)
痙攣	0	0	2 (7)	1 (1)	3 (2)
浮動性めまい	0	0	2 (7)	1 (1)	3 (2)
貧血	0	0	0	2 (3)	2 (1)
呼吸困難	0	0	0	2 (3)	2 (1)
成長障害	0	0	0	2 (3)	2 (1)
高ビリルビン血症	0	0	0	2 (3)	2 (1)
部分発作	0	0	0	2 (3)	2 (1)
肺塞栓症	0	0	0	2 (3)	2 (1)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.167
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

パート B では、死亡に至った重篤な有害事象が 2 例に発現した。その内訳は、被験者 1601（コホート B-4）で発現した心室性不整脈、被験者 283（コホート B-4）で発現した低ナトリウム血症であった。なお、被験者 283 の主な死因は病勢進行であった。

15.4.3.　パート D

パート D のいずれかのコホートで 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 36 に示す。

重篤な有害事象は 60%（110 例中 66 例）の被験者に発現し、50%の被験者が治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を発現した。

ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与のコホート（コホート D-1 及び D-3）に比べてダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与のコホート（コホート D-2 及び D-4）では、重篤な有害事象の発現率が高かった。すべてのコホートで発現率が高かった重篤な有害事象は、発熱及び悪寒であった。ほとんどの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た。表 36 に示した重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係がないとすべての発現例で判断された事象は、肺炎、肺塞栓症及び錯乱状態であった。

表 36　いずれかのコホートで 2 例以上に発現した重篤な有害事象
（パート D、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）				
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
重篤な有害事象発現例数	7 (47)	12 (80)	22 (54)	25 (64)	66 (60)
発熱	6 (40)	5 (33)	12 (29)	16 (41)	39 (35)
悪寒	6 (40)	4 (27)	5 (12)	15 (38)	30 (27)
低血圧	1 (7)	0	2 (5)	3 (8)	6 (5)
サイトカイン放出症候群	0	0	1 (2)	4 (10)	5 (5)
脱水	0	1 (7)	2 (5)	2 (5)	5 (5)
駆出率減少	1 (7)	0	2 (5)	2 (5)	5 (5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (20)	0	0	1 (3)	4 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (20)	0	0	1 (3)	4 (4)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (20)	0	0	1 (3)	4 (4)
浮動性めまい	0	0	2 (5)	2 (5)	4 (4)
悪心	0	0	2 (5)	2 (5)	4 (4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7)	0	0	2 (5)	3 (3)
インフルエンザ様疾患	0	2 (13)	0	1 (3)	3 (3)
肺炎	0	0	1 (2)	2 (5)	3 (3)
肺塞栓症	0	1 (7)	2 (5)	0	3 (3)
嘔吐	0	0	2 (5)	1 (3)	3 (3)
血中ビリルビン増加	2 (13)	0	0	0	2 (2)
錯乱状態	0	0	2 (5)	0	2 (2)
頭痛	0	0	0	2 (5)	2 (2)
疼痛	0	0	0	2 (5)	2 (2)
急性腎不全	0	0	2 (5)	0	2 (2)
失神	0	0	2 (5)	0	2 (2)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.185
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

パート D では、死亡に至った重篤な有害事象が 2 例に発現した。その内訳は、被験者 2068（コホート D-2）で発現した自殺既遂及び被験者 2553（コホート D-2）で発現した肺塞栓症であった。いずれも治験責任医師により治験薬との関連性はないと判断された。

15.5.　治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

パート A、B 及び D において治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 37 に示す。

表 37　　治験薬の投与中止に至った有害事象（パート A/B/D、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 15.0/J 15.0	発現日 [a]	グレード	治験薬との因果関係	転帰
パート A						
401	77 歳/白人/男性	痙攣	270	Grade 5	なし	死亡
パート B（コホート B-4）：ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与						
517	31 歳/白人/女性	駆出率減少	29	Grade 1	あり	回復
1601	69 歳/白人/男性	心室性不整脈	328	Grade 5	あり	死亡
1604	58 歳/白人/女性	悪寒	87	Grade 1	あり	回復
		疲労	87	Grade 1	あり	未回復
		無力症	87	Grade 1	あり	回復
		悪心	87	Grade 1	あり	回復
		発熱	87	Grade 1	なし	回復
		感覚鈍麻	87	Grade 1	なし	回復
		疲労	87	Grade 1	あり	回復
		錯感覚	87	Grade 1	なし	回復
		嘔吐	87	Grade 2	あり	回復
		脱水	89	Grade 1	あり	回復
		好中球減少症	89	Grade 3	なし	軽快
364	64 歳/白人/男性	視神経炎	15	Grade 3	あり	回復
285	53 歳/白人/男性	下痢	2	Grade 3	あり	未回復
448	40 歳/白人/女性	悪心	24	Grade 3	あり	回復
		嘔吐	24	Grade 3	あり	回復
パート D（コホート D-2）：ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与						
2068	81 歳/白人/男性	自殺既遂	78	Grade 5	なし	死亡
2918	57 歳/白人/男性	結腸直腸癌	95	Grade 3	あり	未回復
2553	90 歳/白人/女性	肺塞栓症	315	Grade 5	なし	死亡
2569	49 歳/白人/女性	虚血性視神経症	50	Grade 3	あり	未回復
パート D（コホート D-3）：ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与						
2065	71 歳/白人/男性	肺塞栓症	233	Grade 3	なし	未回復
2077	74 歳/白人/女性	肺塞栓症	134	Grade 3	なし	回復
2124	91 歳/白人/男性	疲労	218	Grade 2	あり	未回復
2681	25 歳/白人/男性	精神障害	28	Grade 3	なし	未回復
パート D（コホート D-4）：ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与						
2184	52 歳/白人/女性	肝機能検査異常	45	Grade 3	あり	軽快
		頭痛	46	Grade 2	あり	回復
2072	59 歳/白人/女性	ブドウ膜炎	35	Grade 4	あり	回復
2442	55 歳/白人/女性	神経膠芽細胞腫	214	Grade 3	あり	未回復
2741	65 歳/白人/男性	インフルエンザ様疾患	4	Grade 2	あり	未回復
		悪心	4	Grade 2	あり	回復
		嘔吐	4	Grade 1	あり	回復

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.384
a. 治験薬の初回投与日からの日数

15.5.1.　パート A

パート A では、治験薬の投与中止及び死亡に至った有害事象が 1 例（被験者 401 の痙攣）に発現した。

15.5.2.　パート B

パート B の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 38 に示す。

パート B では、6 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。6 例はいずれもコホート B-4 の被験者であった。そのうち大細胞神経内分泌癌を有する 1 例（被験者）1604 は、11 件の有害事象（無力症、悪寒、感覚鈍麻、悪心、嘔吐、錯感覚、発熱、脱水及び好中球減少症が各 1 件、疲労 2 件）により治験薬の投与を中止した。これらの事象は、感覚鈍麻、錯感覚、発熱及び好中球減少症を除き、すべて治験薬と関連ありと判定された。

表 38　　治験薬の投与中止に至った有害事象（パート B、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）				
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	合計 (N=135)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	0	0	0	6 (8)	6 (4)
悪心	0	0	0	2 (3)	2 (1)
嘔吐	0	0	0	2 (3)	2 (1)
無力症	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
悪寒	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
脱水	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
下痢	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
駆出率減少	0	0	0	1 (1)[a]	1 (<1)[a]
疲労	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
好中球減少症	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
視神経炎	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
錯感覚	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
発熱	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
心室性不整脈	0	0	0	1 (1)[b]	1 (<1)[b]

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.169
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. トラメチニブのみ投与中止
b. 死亡に至った有害事象

15.5.3.　パート D

パート D の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 39 に示す。

パート D では、12 例（11%）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分は治験薬との因果関係があると判断された。2 例以上に発現した中止に至った有害事象は肺塞栓症のみであった。3 件の肺塞栓症はすべて重篤な有害事象であったが、死亡に至った事象は 1 件のみであり、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった。

表 39　　治験薬の投与中止に至った有害事象（パート D、ATS 集団）

基本語 MedDRA 15.0/J 15.0	被験者数（%）				
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	0	4 (27)	4 (10)	4 (10)	12 (11)
肺塞栓症	0	1 (7)	2 (5)	0	3 (3)
結腸直腸癌	0	1 (7)	0	0	1 (<1)
自殺既遂	0	1 (7)	0	0	1 (<1)
疲労	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
神経膠芽細胞腫	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
頭痛	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
精神障害	0	0	1 (2)	0	1 (<1)
悪心	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
虚血性視神経症	0	1 (7)	0	0	1 (<1)
ブドウ膜炎	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
嘔吐	0	0	0	1 (3)	1 (<1)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.187
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与

15.6.　注目すべき有害事象

15.6.1.　パート B

パート B の注目すべき有害事象の概要を表 40 に示す。

注目すべき有害事象のうち発現率の高かった事象は発熱、皮膚毒性及び下痢であった。

表 40　　注目すべき有害事象の概要（パート B、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート B-1 (N=6)	コホート B-2 (N=23)	コホート B-3 (N=27)	コホート B-4 (N=79)	合計 (N=135)
発熱	4 (67)	13 (57)	14 (52)	56 (71)	87 (64)
心臓関連事象	0	1 (4)	1 (4)	9 (11)	11 (8)
肝事象	1 (17)	2 (9)	4 (15)	13 (16)	20 (15)
眼事象 [a]	2 (33)	3 (13)	5 (19)	12 (15)	22 (16)
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）	0	3 (13)	2 (7)	2 (3)	7 (5)
新たな原発性悪性黒色腫	0	1 (4)[b]	0	1 (1)[c]	2 (1)[b,c]
皮膚毒性 [d]	4 (67)	13 (57)	14 (52)	39 (49)	70 (52)
下痢	2 (33)	9 (39)	6 (22)	22 (28)	39 (29)
腎不全	0	0	1 (4)	3 (4)	4 (3)
ブドウ膜炎	0	1 (4)	0	0	1 (<1)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.171
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. 虹彩毛様体炎を含む
b. 被験者 417 で発現した悪性黒色腫は、原疾患に起因し新たな原発性悪性黒色腫ではないことが確認されたためデータカットオフ後に除外された
c. 被験者 661 で報告された悪性黒色腫はスクリーニング時に進行した非標的病変として確認されており、誤報告と考えられた
d. 手掌・足底発赤知覚不全症候群を含む

15.6.2.　パート D

パート D の注目すべき有害事象の概要を表 41 に示す。

注目すべき有害事象の発現頻度はパート D の各コホートで類似していた。

表 41　　注目すべき有害事象の概要（パート D、ATS 集団）

	被験者数（%）				
	コホート D-1 (N=15)	コホート D-2 (N=15)	コホート D-3 (N=41)	コホート D-4 (N=39)	合計 (N=110)
発熱	11 (73)	11 (73)	21 (51)	25 (64)	68 (62)
心臓関連事象	1 (7)	0	2 (5)	2 (5)	5 (5)
肝事象	4 (27)	5 (33)	7 (17)	10 (26)	26 (24)
眼事象 [a]	4 (27)	4 (27)	7 (17)	5 (13)	20 (18)
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）	0	1 (7)	0	1 (3)	2 (2)
治験治療中に発現した他の悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）	0	1 (7)	0	1 (3)	2 (2)
皮膚毒性 [b]	12 (80)	10 (67)	24 (59)	27 (69)	73 (66)
下痢	4 (27)	5 (33)	15 (37)	7 (18)	31 (28)
腎不全	0	0	3 (7)	0	3 (3)

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 10.189
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. ブドウ膜炎及び虹彩炎を含む
b. 手掌・足底発赤知覚不全症候群を含む

15.7.　臨床検査値の評価

全般的に、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）のベースラインからの最大グレードは、大部分が Grade 1 又は 2 であった。Hy's Law の基準に該当する被験者はなかった。

15.7.1.　パート B

血液生化学検査

ベースライン値と比較して Grade 3 へ悪化した被験者の割合がいずれのコホートでも 10%未満の血液生化学検査項目が大部分であった。Grade 3 へ悪化した被験者が高頻度に報告された項目は、低ナトリウム血症及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。Grade 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は主にコホート B-4 で認められた。

Grade 4 への悪化が、コホート B-3 の 1 例のクレアチニン値で認められた。

血液学的検査

ベースライン値と比較して Grade 3 へ悪化した被験者の割合がいずれのコホートでも 10%未満の血液学的検査項目が大部分であった。ただし、リンパ球減少は各コホートで 11～23%の被験者が Grade 3 へ悪化した。

血液学的検査値の Grade 4 への悪化（リンパ球減少、又は血小板減少）が報告された被験者は、コホート B-2 及び B-3 で 1～2 例、コホート B-4 で 4 例であった。

15.7.2.　パート D

血液生化学検査

ベースライン値と比較して Grade 3 へ悪化した被験者の割合がいずれのコホートでも 10%未満の血液生化学検査項目が大部分であった。高頻度に報告されたのは、Grade 3 の低ナトリウム血症と Grade 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であり、それらの発現率はコホート D-3 とコホート D-4 で同程度であった。

血液生化学的検査値の Grade 4 への悪化が 7 例において認められた。このうち、コホート D-4 の 1 例（被験者 2129）では Grade 4 のナトリウム低下、コホート D-3 の 1 例（被験者 2077）では Grade 4 のカリウム低下が認められた。また、コホート D-1 の 1 例（被験者 2858）及びコホート D-2 の 1 例（被験者 2366）において Grade 4 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が報告された。

血液学的検査

ベースライン値と比較して Grade 3 へ悪化した被験者の割合がいずれのコホートでも 10%未満の血液学的検査項目が大部分であった。ただし、リンパ球減少は各コホートで 18～27%の被験者が Grade 3 へ悪化した。コホート D-4 では好中球数の Grade 3 への悪化がコホート D-3 に比べて 2 倍多く認められ、白血球数の Grade 3 への悪化はコホート D-4 でのみ報告された。肺炎を併発していたコホート D-4 の 1 例（被験者 2442）に認められた好中球数減少の Grade 3 への悪化は、治験薬の投与中断後に消失した。その他の好中球減少はいずれも、感染の有害事象に伴うものではなかった。

血液学的検査値の Grade 4 への悪化が 3 例において報告された。このうち、コホート D-2 の 1 例（被験者 2066）とコホート D-4 の 1 例（被験者 2083）では Grade 4 のリンパ球減少が認められた。また、コホート D-3 の 1 例（被験者 2124）で認められた血小板数の Grade 4 の悪化は、Day 66 に発現した特発性血小板減少性紫斑病として報告されたが、この Grade 4 の重篤な有害事象は治験薬との因果関係がないと判断され、治験薬の投与中断後に消失した。

15.8.　その他の安全性評価（パート B 及び D）

15.8.1.　パート B

バイタルサイン

体温は、過半数の被験者で試験期間を通して正常範囲内を維持したが、38°C 以上に上昇した被験者の割合は、コホート B-2 から B-4 で投与量の増加に伴って増加した。.

血圧については、有害事象とされた高血圧がコホート B-3 の 2 例及びコホート B-4 の 4 例でのみ報告された。そのうち、Grade 3 の高血圧は、コホート B-3 の 2 例とコホート B-4 の 1 例であった。有害事象とされた高血圧はいずれも重篤ではなく、治験薬の投与中止には至らず、また、治験薬の投与中断や減量も必要としなかった。

Grade 3 又は 4 への血圧の上昇は、各コホートで 4～11%の被験者に認められた。

心電図

試験期間中に測定したQTcFの値は、ほとんどの被験者で450 msec未満であった。全被験者中の2例（コホートB-3の1例、コホートB-4の1例）で、501 msec以上のQTcFが測定された（いずれもベースライン値と比べて60 msec超の延長）。

左室駆出率（LVEF）

全被験者中の9例（コホートB-3の2例、コホートB-4の7例）が、LVEFに基づく中止基準（ベースライン値と比べて10%超の低下、かつ、基準値下限を下回る）に該当した。これら9例の全例で、駆出率減少（8例）又は駆出率異常（1例）が有害事象として報告された。

15.8.2.　パートD

バイタルサイン

体温は、過半数の被験者で試験期間を通して正常範囲内を維持した。体温が38°C以上に上昇した被験者の割合は、コホートD-3及びコホートD-4で同程度であった。

心拍数については、60 bpm未満又は100 bpm超の値への変化がコホートD-3及びコホートD-4で同程度の割合で認められたが、正常範囲外への変化は単発性であった。心拍数の平均値・中央値について検討した結果、いずれのコホートでも試験期間中に臨床的意義のある傾向は認められなかった。

血圧については、有害事象として高血圧が報告された被験者の割合が、コホートD-4ではコホートD-3に比べて高かった。Grade 3の高血圧は、コホートD-3では2例（5%）であったのに対し、コホートD-4では4例（10%）であった。有害事象とされた高血圧はいずれも重篤ではなく、治験薬の投与中止には至らず、投与中断や減量も必要としなかった。

すべてのグレードの血圧上昇及びGrade 3又は4への血圧上昇の発現の割合は、コホートD-3とコホートD-4で同程度であった。来院時毎の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値・中央値から、いずれのコホートでもGrade 3又は4への血圧上昇は個々の変動であり臨床的意義のある傾向は認められなかった。

心電図

試験期間中に測定したQTcFの値は、ほとんどの被験者で450 msec未満であった。全被験者中の1例（コホートD-4）で、501 msec以上のQTcFが測定された（ベースライン値と比べて60 msec超の延長）。

左室駆出率（LVEF）

全被験者中の4例（コホートD-3の2例、コホートD-4の2例）が、LVEFに基づく中止基準（ベースライン値と比べて10%超の低下、かつ、基準値下限を下回る）に該当した。これらの被験者は、駆出率減少が有害事象として報告された5例中の4例であった。

16. 薬物動態の結果

16.1.1.　パート A

パート A での血漿中ダブラフェニブの主な薬物動態パラメータを表 42 に示す。

トラメチニブ 2 mg の反復投与は、ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤）を単回投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった。

ダブラフェニブの代謝物についても同様の結果が認められた。トラメチニブの投与前濃度の中央値は、Day 15 に 9.7 ng/mL 及び Day 16 に 10.2 ng/mL であった。

表 42　　血漿中ダブラフェニブの主な薬物動態パラメータ
（パート A、薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ (n = 8)	幾何最小二乗平均値		併用：単剤の比	
	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 単剤 単回	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回/ ダブラフェニブ 1 回 75 mg 併用 単回	点推定値	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	509	524	1.03	(0.79, 1.34)
AUC(0-t) (ng·hr/mL)	2734	2751	1.01	(0.85, 1.19)
AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	3128[a]	2949	0.94	(0.82, 1.08)

Data Source: CSR (2012N136672_01) Table 11.1009
ダブラフェニブは 50 mg カプセル剤と 25 mg カプセル剤を投与.
a. n=7

16.1.2.　パート B

パート B での血漿中ダブラフェニブの主な薬物動態パラメータを表 43 に示す。

ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤を使用）150 mg をトラメチニブと併用で 15 日間及び 21 日間 1 日 2 回反復投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータは、検討したすべてのコホートを通して概ね同程度であり、Day 15 までに定常状態に達したことが示唆された。また、ダブラフェニブ（150 mg）とトラメチニブの様々な用量（1、1.5 及び 2 mg）を併用反復投与したとき、トラメチニブのいずれの用量でもダブラフェニブの曝露量は同程度であった。ダブラフェニブの代謝物についても同様の結果が認められた。

表 43　　血漿中ダブラフェニブの主な薬物動態パラメータ
（パート B、薬物動態解析対象集団）

	コホート B-1	コホート B-2	コホート B-3	コホート B-4
Day 15 の薬物動態パラメータ				
評価例数	6	4	5	4
tmax (hr)[a]	2.00 (1.03-2.00)	2.00 (1.03-6.00)	2.00 (1.00-2.10)	1.50 (1.00-2.00)
Cmax (ng/mL)[b]	640 (49.8)	906 (109)	1306 (53.6)	1046 (42.8)
AUC(0-τ) (ng·hr/mL)[b]	2466 (53.4)	3539 (51.6)	5187 (26.9)	4114 (67.1)
Cτ (ng/mL)[b]	59.8 (151)	44.6 (66.3)	115 (163)	73.7 (191)
Day 21 の薬物動態パラメータ				
評価例数	NA	8	12	8
tmax (hr)[a]	NA	1.54 (1.00-2.00)	1.53 (1.00-2.03)	2.04 (1.00-4.03)
Cmax (ng/mL)[b]	NA	1263 (48.0)	1346 (50.0)	1391 (40.8)
AUC(0-τ) (ng·hr/mL)[b]	NA	4656 (21.4)	4528 (37.2)	5518 (49.5)
Cτ (ng/mL)[b]	NA	185 (132)	102 (115)	79.9 (150)

Data Source: CSR (2012N136672_01) Table 11.1007
ダブラフェニブはゼラチンカプセル剤を使用
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. tmax は中央値（範囲）
b. 幾何平均値（%CV）
NA: 該当せず（コホート B-1 は Day 21 に採血するよう治験計画を変更する前に終了）.

パート B での血漿中トラメチニブの主な薬物動態パラメータを表 44 に示す。

トラメチニブをダブラフェニブと併用で 15 日間及び 21 日間 1 日 1 回反復投与したときの血漿中トラメチニブの薬物動態パラメータは、検討したすべてのコホートで概ね同程度であり、Day 15 までに定常状態に達したことが示唆された。ダブラフェニブと併用で反復投与したとき、トラメチニブの Cmax 及び AUC(0-τ)は概ね用量に比例的に増加した。

表 44　　血漿中トラメチニブの主な薬物動態パラメータ
（パート B、薬物動態解析対象集団）

	コホート B-1	コホート B-2	コホート B-3	コホート B-4
Day 15 の薬物動態パラメータ				
評価例数	6	5	5	4
tmax (hr)[a]	2.00 (1.03-4.00)	2.00 (1.00-8.00)	2.00 (1.00-8.00)	1.52 (1.00-2.00)
Cmax (ng/mL)[b]	10.2 (34.2)	8.08 (39.0)	11.5 (53.8)	22.4 (30.0)
AUC(0-τ) (ng·hr/mL)[b]	169 (39.5)	147 (30.4)	217 (37.0)	394 (35.1)
Cτ (ng/mL)[b]	5.56 (39.3)	5.05 (22.9)	7.62 (28.5)	12.4 (42.3)
Day 21 の薬物動態パラメータ				
評価例数	NA	10	13	12
tmax (hr)[a]	NA	2.00 (0.93-8.00)	2.00 (1.00-2.00)	2.00 (1.00-8.15)
Cmax (ng/mL)[b]	NA	10.2 (25.3)	18.0 (31.7)	22.6 (36.3)
AUC(0-τ) (ng·hr/mL)[b]	NA	169 (20.0)	269 (20.5)	351 (33.9)
Cτ (ng/mL)[b]	NA	5.57 (20.8)	8.51 (17.9)	10.8 (33.6)

Data Source: CSR (2012N136672_01) Table 11.1008
ダブラフェニブはゼラチンカプセル剤を使用
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
a. tmax は中央値（範囲）
b. 幾何平均値（%CV）
NA：該当せず（コホート B-1 は Day 21 に採血するよう治験計画を変更する前に終了）.

16.1.3.　パート D

パート D での血漿中ダブラフェニブの主な薬物動態パラメータを表 45 に示す。

ダブラフェニブの反復投与後の AUC(0-τ)は Day 1 と比べて減少し、ダブラフェニブの 150 mg 1 日 2 回とトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用投与したときの Day 21：Day 1 の比は 0.73 であり、ダブラフェニブの単独投与時のデータも同様であった。これはダブラフェニブの代謝の自己誘導に起因すると考えられた。ダブラフェニブと同様に、その代謝物である GSK2285403（水酸化体）にも AUC の減少が認められ、Day 21：Day 1 の比は 0.59 であった。一方、代謝物 GSK2298683（カルボン酸体）及び GSK2167542（脱メチル体）は反復投与により蓄積され、Day 21：Day 1 の比は、各々2.0 及び 10.6 であった。

用量間の比較（75 mg 1 日 2 回 vs. 150 mg 1 日 2 回）では、Day 1（水酸化体 GSK2285403 を除く）及び Day 21 のダブラフェニブ及びその代謝物の Cmax 及び AUC の増加は 2 倍未満であった。

薬物相互作用に関しては、ダブラフェニブ（150 mg 1 日 2 回）とトラメチニブを反復併用投与したとき（Day 21）、ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-τ)に影響はほとんどみられず、これらのパラメータの最小二乗平均値に関する「ダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与時」：「ダブラフェニブの単独投与時」の比（90%信頼区間）は、各々、1.16（0.80, 1.68）及び 1.23（0.89, 1.69）であった。また、各代謝物に関する比は 0.81～1.33 の範囲であった。

表 45　　血漿中ダブラフェニブの主な薬物動態パラメータ
（パート D、薬物動態解析対象集団）

	コホート D-1	コホート D-2	コホート D-3	コホート D-4
Day 1（単回投与）の薬物動態パラメータ				
評価例数	15	14	15	15
Tmax (hr)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-6.00)	2.00 (1.00-3.00)	1.50 (1.00-10.0)
Cmax (ng/mL)	1117 (37.5)	1669 (92.7)	1277 (63.7)	2289 (68.8)
AUC(0-τ) (ng·hr/mL)	3593 (33.0)	6507 (78.1)[b]	4618 (51.8)	7331 (61.6)
AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	3982 (32.0)[b]	7291 (76.9)[b]	5321 (41.1)[c]	8152 (62.2)[b]
t1/2 (hr)	3.8 (23.3)[b]	4.1 (19.9)[b]	3.9 (21.0)[c]	3.6 (36.4)[b]
Day 21 の薬物動態パラメータ				
評価例数	14	11	14	12
Tmax (hr)	1.50 (1.00-2.00)	1.55 (0.98-3.00)	1.75 (1.00-3.00)	1.50 (1.00-3.00)
Cmax (ng/mL)	1050 (47.0)	1746 (40.5)	1217 (57.2)	2052 (56.0)
AUC(0-τ) (ng·hr/mL)[a]	3020 (42.2)	4663 (44.2)	3434 (45.1)	5886 (40.0)
Cτ (ng/mL)	28.0 (175)	77.4 (215)	63.3 (149)	72.1 (106)
Day 21：Day 1 の比				
AUC(0-τ)比	0.85 (38.6)	0.65 (79.5)[b]	0.71 (34.6)	0.73 (42.7)

Data Source: CSR (2012N136672_01) Table 11.22
ダブラフェニブは HPMC カプセル剤を使用
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
薬物動態パラメータは幾何平均値 (%CV) で表示、ただし Tmax は中央値（範囲）
a. AUC(0-τ)を算出のための 12 時間値は投与前濃度を使用
b. 1 例で算出できず
c. 2 例で算出できず

パート D での血漿中トラメチニブの主な薬物動態パラメータを表 46 に示す。

トラメチニブは反復投与により蓄積し（Day 21：Day 1 の AUC 比は 6.5 又は 7.2）、半減期が長いことと合致した。2 コホート（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回との併用）でトラメチニブの薬物動態パラメータは類似した。

表 46 血漿中トラメチニブの主な薬物動態パラメータ
（パート D、薬物動態解析対象集団）

	コホート D-3	コホート D-4
Day 1（単回投与）の薬物動態パラメータ		
評価例数	15	14
Tmax (hr)	2.00 (1.00-3.00)	1.50 (1.00-8.00)
Cmax (ng/mL)	6.8 (74.9)	6.6 (85.7)
AUC(0-τ) (ng·hr/mL)	53.4 (57.8)	50.7 (46.8)
Day 21 の薬物動態パラメータ		
評価例数	14	13
Tmax (hr)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.50-3.98)
Cmax (ng/mL)	24.1 (30.2)	22.6 (24.8)
AUC(0-τ) (ng·hr/mL)[a]	366 (32.3)	356 (19.3)
Cτ (ng/mL)	11.2 (34.3)	10.9 (22.6)
Day 21 ： Day 1 の比		
AUC(0-τ)比	6.5 (34.4)	7.2 (42.8)

Data Source: CSR (2012N136672_01) Table 11.23
ダブラフェニブは HPMC カプセル剤を使用
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
薬物動態パラメータは幾何平均値 (%CV) で表示、ただし Tmax は中央値（範囲）
a. AUC(0-τ)を算出のための 24 時間値は投与前濃度を使用.

ダブラフェニブの薬物動態パラメータに関するパート B（ゼラチンカプセル剤、47 例）及びパート D（HPMC カプセル剤、51 例）の併合解析では、150 mg 1 日 2 回投与時の最小二乗平均値の HPMC カプセル剤：ゼラチンカプセル剤の比（90%信頼区間）は、AUC(0-τ)については 1.10 (0.84, 1.44)、Cmax については 1.51（1.10、2.08）であった。低用量（75 mg 1 日 2 回）でのダブラフェニブの結果及び両用量での GSK2285403（水酸化体）の結果も上記と類似した。GSK2298683（カルボン酸体）及び GSK2167542（脱メチル体）に関しては、150 mg 1 日 2 回投与時の曝露量（Cmax 及び AUC(0-τ)）の HPMC カプセル剤：ゼラチンカプセル剤の比は概ね 1 に近かった（比の範囲は 0.88～1.05）。これらの成績は、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 回併用投与の Day 21 のデータのみ（ゼラチンカプセル剤 8 例、HPMC カプセル剤 12 例）を用いて解析した場合と類似した。

17. 結論

- ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与はトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与と安全に併用することができ、その場合の安全性プロファイルは良好かつ臨床的に管理可能であった。併用投与時の安全性プロファイルは、以下を除き全体的に各治験薬の安全性プロファイルと一致していた。
  - 発熱及び悪寒は、ダブラフェニブの単剤療法の試験と比較して併用療法のすべてのコホートで発現率及び重症度が高かった。
  - 全身症状（疲労及び頭痛）及び胃腸障害（悪心、嘔吐、便秘）は、各治験薬の単剤療法の試験と比較して併用療法で発現率が高かった。

- パート B 及びパート D で認められた臨床効果から、ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法は、特に単剤療法の最大用量で各薬剤を投与したとき、BRAF 変異陽性の悪性黒色腫に対して強力で有望な新たな一次治療レジメンとなることが示唆された。
- BRAF 阻害薬（単剤療法）による前治療が無効であった BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の被験者での臨床効果は限定的であった。
- 各薬剤の単剤投与時と比べて、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与時のトラメチニブ又はダブラフェニブの全身曝露量に臨床的な差は見られなかった。
- ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤）／トラメチニブ併用投与時と比べて、ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）／トラメチニブ併用投与時のダブラフェニブの Cmax は増加したが、AUC は同程度であった。

18. 報告書の日付

2013 年 6 月