2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 3
1　背景及び概観 4
1.1　製剤開発の経緯 4
1.2　分析方法 4

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	—
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MEK	mitogen-activated extracellular signal-related kinase	—
QC	Quality Control	品質管理

用語の定義一覧

用語	定義
E2201 試験	DRB436E2201 試験（ノバルティスファーマ社番号）と BRF113928 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は，本書では E2201 試験で統一表記した。
A2103 試験	DRB436A2103 試験（ノバルティスファーマ社番号）と 200072 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は，本書では A2103 試験で統一表記した。
A2104 試験	DRB436A2104 試験（ノバルティスファーマ社番号）と 200919 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は，本書では A2104 試験で統一表記した。）

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

BRAF キナーゼ阻害剤であるダブラフェニブ及び MEK 阻害剤であるトラメチニブは，本邦において「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の治療薬として 2016 年に製造販売承認を取得している。タフィンラーカプセルは，ダブラフェニブとして 50 mg 又は 75 mg を含有する即放性ヒプロメロースカプセルであり，メキニスト錠はトラメチニブとして 0.5 mg 又は 2 mg を含有する即放性錠剤である。

悪性黒色腫の承認申請時以降，本申請に関連する新たな生物薬剤学試験結果は得られていない。E2201 試験，A2103 試験及び A2104 試験の血漿中薬物濃度測定に関する分析法についてまとめた。

1.2 分析方法

E2201 試験はダブラフェニブ単剤投与又はダブラフェニブ及びトラメチニブを併用投与した 3 コホートから構成される試験であり，血漿中ダブラフェニブ，ダブラフェニブ代謝物（カルボン酸体，水酸化体及び脱メチル体）及びトラメチニブの濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。本試験の濃度測定について，ダブラフェニブを単剤投与したコホート A は[redacted]イタリア）で，ダブラフェニブ及びトラメチニブを併用投与したコホート B 及び C は[redacted]米国）で実施しており，コホート間で測定施設が異なることから，ダブラフェニブ及び代謝物の濃度測定について，測定施設間でのクロスバリデーションを実施した。QC 試料での分析結果がクロスバリデーションの基準を満たしたため，[redacted]及び[redacted]間での分析結果の一致が確認された [5.3.1.4-2-2015N244953_00-6 項, 5.3.1.4-1-2015N266466_00-10 項]。

-10～-30°C で凍結保存した場合の分析試料での長期安定性を検討したところ，ダブラフェニブ，水酸化体，脱メチル体及びトラメチニブで 657 日間，カルボン酸体で 424 日間の安定性が確認された [5.3.1.4-2-2015N244953_00-4.4 項, 5.3.1.4-1-2015N266466_00-4.3 項]。

A2103 試験の血漿中ダブラフェニブ及びダブラフェニブ代謝物の濃度及び A2104 試験の血漿中ダブラフェニブ，ダブラフェニブ代謝物，ミダゾラム及びロスバスタチンの濃度は，[redacted]において LC-MS/MS 法で測定した。

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 4
1 背景及び概観 5
1.1 概　観 5
2 個々の試験結果の要約 6
2.1 患者における試験 6
2.1.1 A2103 試験 6
2.1.2 A2104 試験 8
2.1.3 E2201 試験 9
2.1.4 NSCLC 患者における PPK 解析 12
3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
3.1 薬力学 14
3.1.1 薬物動態と有効性の関係 14
3.1.2 薬物動態と安全性の関係 17
3.2 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 18
3.2.1 疾患 18
3.2.2 民族的要因 19
3.3 日本人と外国人の比較 21
3.4 医薬品の相互作用 22
3.4.1 *In vitro* 試験 22
3.4.2 *In vivo* 試験 23
4 特別な試験 23

表 一 覧

Table 1-1 新たに実施した臨床薬理試験及び臨床試験 5
Table 2-1 ダブラフェニブ単剤投与時とラベプラゾール併用時のダブラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータの比較 7
Table 2-2 ダブラフェニブ単剤投与時とリファンピシン併用時のダブラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータの比較 7
Table 2-3 ロスバスタチン単剤投与時とダブラフェニブ併用時のロスバスタチンの薬物動態パラメータの比較 8

Table 2-4 ミダゾラム単剤投与時とダブラフェニブ併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較 9
Table 2-5 ダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回投与したときのダブラフェニブ及び代謝物の血漿中濃度（ng/mL） 10
Table 2-6 トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回投与したときのトラメチニブの血漿中濃度（ng/mL） 11
Table 2-7 Week 3 投与前におけるダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と有効性の関係（奏効率） 12
Table 2-8 Week 3 投与前におけるダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と有効性の関係（PFS） 12
Table 2-9 母集団薬物動態解析から得られたダブラフェニブの薬物動態パラメータ 13
Table 2-10 母集団薬物動態解析から得られたトラメチニブの薬物動態パラメータ 13
Table 3-1 ダブラフェニブ 150 mg bid を単剤反復投与又はトラメチニブ 2 mg qd を併用反復投与したときのダブラフェニブの濃度又は薬物動態パラメータ 19
Table 3-2 ダブラフェニブ 150 mg bid とトラメチニブ 2 mg qd を併用反復投与したときのトラメチニブの濃度又は薬物動態パラメータ 19
Table 3-3 日本人症例におけるダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度の推移 22

図 一 覧

Figure 3-1 血漿中ダブラフェニブの Cavg と CR+PR を示した患者の割合の関係（コホート B） 15
Figure 3-2 トラメチニブの Cavg と CR+PR を示した患者の割合の関係（コホート B） 16
Figure 3-3 ダブラフェニブの Cmax と発熱の発現時期との関係（コホート B 及び C） 18
Figure 3-4 非アジア人及びアジア人におけるダブラフェニブの血漿中濃度推移 20
Figure 3-5 非アジア人及びアジア人におけるトラメチニブの血漿中濃度推移 21

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大時間）
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the end of the dosing interval)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～投与間隔終了時間）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
bid	bis in die	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	—
Cavg	average steady state drug plasma concentration	定常状態における平均血漿中薬物濃度
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Cmin	minimum drug plasma concentration	最小血漿中薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
MEK	mitogen-activated extracellular signal-related kinase	—
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	全奏効率
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
qd	quaque die	1 日 1 回
SD	stable disease	安定
Vc/F	central compartment apparent volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
E2201 試験	DRB436E2201 試験（ノバルティスファーマ社番号）と BRF113928 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は，本書では E2201 試験で統一表記した。
A2103 試験	DRB436A2103 試験（ノバルティスファーマ社番号）と 200072 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は，本書では A2103 試験で統一表記した。
A2104 試験	DRB436A2104 試験（ノバルティスファーマ社番号）と 200919 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は，本書では A2104 試験で統一表記した。

1 背景及び概観

1.1 概 観

BRAF キナーゼ阻害剤であるダブラフェニブ及び MEK 阻害剤であるトラメチニブは，本邦において「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の治療薬として 2016 年に製造販売承認を取得している。

新たな臨床薬理試験として，BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者を対象として，ラベプラゾール及びリファンピシンがダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を検討する第 I 相試験（A2103 試験）及びダブラフェニブがロスバスタチン及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する第 I 相試験（A2104 試験）を実施した。また，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象にダブラフェニブ単剤投与又はダブラフェニブ及びトラメチニブ併用投与を検討する第 II 相試験（E2201 試験）を実施し，ダブラフェニブ及びトラメチニブの薬物動態を検討した。さらに，E2201 試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施し，薬物曝露と有効性又は安全性との関係についても検討した。

Table 1-1 新たに実施した臨床薬理試験及び臨床試験

相	試験番号	試験デザイン	コホート	対象患者	用法・用量	被験者数
I	A2103	多施設 非盲検	-	BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者	第 1 期（Day 1-15）： ダブラフェニブ 150 mg bid 第 2 期（Day 16-19）： ダブラフェニブ 150 mg bid ラベプラゾール 40 mg qd 第 3 期（Day 20-29）： ダブラフェニブ 150 mg bid リファンピシン 600 mg qd	23 名 うち日本人 0 名
I	A2104	多施設 非盲検	-	BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者	第 1 期（Day 1-7）： ロスバスタチン 10 mg 単回（Day 1 のみ） ミダゾラム 3 mg 単回（Day 1 のみ） 第 2 期（Day 8-21）： ダブラフェニブ 150 mg bid（Day 8-23 まで継続投与） ロスバスタチン 10 mg 単回（Day 8 のみ） ミダゾラム 3 mg 単回（Day 8 のみ） 第 3 期（Day 22-23）： ダブラフェニブ 150 mg bid（Day 23 は AM 投与のみ） ロスバスタチン 10 mg 単回（Day 22 のみ） ミダゾラム 3 mg 単回（Day 22 のみ）	16 名 うち日本人 0 名

相	試験番号	試験デザイン	コホート	対象患者	用法・用量	被験者数
II	E2201	多施設 国際共同 非対照 非ランダム化 非盲検	A	2 次治療以降の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid	84 名 うち日本人 2 名
			B	2～4 次治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid トラメチニブ 2 mg qd	59 名 うち日本人 1 名
			C	1 次治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid トラメチニブ 2 mg qd	23 名 うち日本人 0 名

2 個々の試験結果の要約

2.1 患者における試験

2.1.1 A2103 試験

本試験は，BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者を対象に胃内 pH を上昇させる薬剤であるラベプラゾール又は強力な CYP3A4 及び CYP2C8 誘導剤であるリファンピシンがダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした，多施設，固定順序の非盲検試験である。第 1 期（Day 1～15）はダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回（bid）投与，第 2 期（Day 16～19）はダブラフェニブ 150 mg bid 及びラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回（qd）投与，第 3 期（Day 20～29）はダブラフェニブ 150 mg bid 及びリファンピシン 600 mg qd を投与し，Day 15，Day 19 及び Day 29 の投与後 12 時間までの時点で，薬物動態用の採血を実施した。

ダブラフェニブ単剤投与時とラベプラゾール又はリファンピシン併用投与時のダブラフェニブの Cmax 及び AUCtau を比較した結果を Table 2-1 及び Table 2-2 にそれぞれ示す。ダブラフェニブ 150 mg bid 及びラベプラゾール 40 mg qd を併用投与した時，ダブラフェニブ単剤投与時と比較して，ダブラフェニブの Cmax は 12%減少したが，AUCtau への影響はなかった。ダブラフェニブ 150 mg bid 及びリファンピシン 600 mg qd を併用投与した時，ダブラフェニブ単剤投与時と比較して，ダブラフェニブの Cmax は 27%減少，AUCtau は 34%減少した。代謝物について，リファンピシンの併用によりカルボン酸体は Cmax が 85%増加及び AUCtau が 73%増加，脱メチル体は Cmax が 39%減少及び AUCtau が 30%減少，水酸化体は Cmax が 28%増加したが，AUCtau への影響はなかった。

Table 2-1 ダブラフェニブ単剤投与時とラベプラゾール併用時のダブラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	測定対象	投与 a)	n	最小二乗幾何平均	単剤投与に対する最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間]
Cmax (ng/mL)	ダブラフェニブ	単剤	17	2181	
		併用	16	1911	0.88 [0.67, 1.15]
	GSK2285403 (水酸化体)	単剤	17	1043	
		併用	16	1044	1.00 [0.79, 1.26]
	GSK2298683 (カルボン酸体)	単剤	17	9084	
		併用	16	9996	1.10 [0.97, 1.25]
	GSK2167542 (脱メチル体)	単剤	17	435	
		併用	16	349	0.80 [0.66, 0.98]
AUCtau (ng·h/mL)	ダブラフェニブ	単剤	17	5690	
		併用	16	5888	1.03 [0.87, 1.23]
	GSK2285403 (水酸化体)	単剤	17	3700	
		併用	15	3890	1.05 [0.90, 1.22]
	GSK2298683 (カルボン酸体)	単剤	16	78402	
		併用	15	79959	1.02 [0.89, 1.17]
	GSK2167542 (脱メチル体)	単剤	15	3235	
		併用	14	2755	0.85 [0.71, 1.03]

Source: 5.3.3.4-1-A2103 試験-Table 11-6, Table 11-8
a) 単剤: ダブラフェニブ，併用: ダブラフェニブ+ラベプラゾール

Table 2-2 ダブラフェニブ単剤投与時とリファンピシン併用時のダブラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	測定対象	投与 a)	n	最小二乗幾何平均	単剤投与に対する最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間]
Cmax (ng/mL)	ダブラフェニブ	単剤	17	2181	
		併用	14	1594	0.73 [0.55, 0.97]
	GSK2285403 (水酸化体)	単剤	17	1043	
		併用	14	1332	1.28 [1.00, 1.62]
	GSK2298683 (カルボン酸体)	単剤	17	9084	
		併用	14	16779	1.85 [1.62, 2.10]
	GSK2167542 (脱メチル体)	単剤	17	435	
		併用	14	266	0.61 [0.50, 0.75]
AUCtau (ng·h/mL)	ダブラフェニブ	単剤	17	5690	
		併用	14	3734	0.66 [0.55, 0.78]
	GSK2285403 (水酸化体)	単剤	17	3700	
		併用	14	3699	1.00 [0.86, 1.17]
	GSK2298683 (カルボン酸体)	単剤	16	78402	
		併用	14	135448	1.73 [1.50, 2.00]
	GSK2167542 (脱メチル体)	単剤	15	3235	
		併用	12	2267	0.70 [0.58, 0.85]

Source: 5.3.3.4-1-A2103 試験-Table 11-10, Table 11-12
a) 単剤: ダブラフェニブ，併用: ダブラフェニブ+リファンピシン

2.1.2 A2104 試験

本試験は，BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者を対象に，ダブラフェニブが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるロスバスタチン又は CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした，多施設，固定順序の非盲検試験である。ロスバスタチン 10 mg 及びミダゾラム 3 mg を Day 1，8 及び 22 に単回投与，ダブラフェニブ 150 mg bid を Day 8-23 朝まで継続投与した。Day 1，Day 8 及び Day 22 の投与後 32 時間までの時点で，薬物動態用の採血を実施した。

ロスバスタチン又はミダゾラム単剤投与時とダブラフェニブ併用投与時の Cmax 及び AUCinf を比較した結果を Table 2-3（ロスバスタチン）及び Table 2-4（ミダゾラム）にそれぞれ示す。ロスバスタチン 10 mg とダブラフェニブ 150 mg bid を併用投与したとき，ロスバスタチン単剤投与時と比較して，ダブラフェニブ初回投与時でのロスバスタチンの Cmax は 94%増加，AUCinf は 22%増加，ダブラフェニブ定常状態でのロスバスタチンの Cmax は 156%増加，AUCinf は 7%増加した。ダブラフェニブとミダゾラムを併用投与したとき，ミダゾラム単剤投与時と比較して，ダブラフェニブ初回投与時でのミダゾラムの Cmax 及び AUCinf への影響はなく，ダブラフェニブ定常状態でのミダゾラムの Cmax は 47%減少，AUCinf は 65%減少した。

Table 2-3 ロスバスタチン単剤投与時とダブラフェニブ併用時のロスバスタチンの薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	投与 a)	n	最小二乗幾何平均	単剤投与に対する最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間]
Cmax	単剤	16	5.07	
(ng/mL)	併用（初回）	16	9.81	1.94 [1.65, 2.27]
	併用（定常状態）	16	12.98	2.56 [2.18, 3.01]
AUCinf	単剤	15	58.45	
(ng·h/mL)	併用（初回）	15	71.08	1.22 [1.07, 1.38]
	併用（定常状態）	14	62.28	1.07 [0.93, 1.22]

Source: 5.3.3.4-2-A2104 試験-Table 11-6

a) 単剤: ロスバスタチン，併用（初回）: ダブラフェニブ（初回）+ロスバスタチン，併用（定常状態）: ダブラフェニブ（定常状態）+ロスバスタチン

Table 2-4 ミダゾラム単剤投与時とダブラフェニブ併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	投与 a)	n	最小二乗幾何平均	単剤投与に対する最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間]
Cmax (ng/mL)	単剤	16	28.4	
	併用（初回）	16	28.14	0.99 [0.81, 1.22]
	併用（定常状態）	15	15.19	0.53 [0.43, 0.66]
AUCinf (ng·h/mL)	単剤	16	58.92	
	併用（初回）	15	59.13	1.00 [0.78, 1.29]
	併用（定常状態）	15	20.47	0.35 [0.27, 0.45]

Source: 5.3.3.4-2-A2014 試験-Table 11-9
a) 単剤: ミダゾラム，併用（初回）: ダブラフェニブ（初回）+ミダゾラム，併用（定常状態）: ダブラフェニブ（定常状態）+ミダゾラム

2.1.3 E2201 試験

本試験は，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者を対象にダブラフェニブを単剤投与，又はダブラフェニブ及びトラメチニブを併用投与したときの有効性，安全性，忍容性及び薬物動態を検討する多施設共同，非対照，非ランダム化，非盲検試験であり，日本が参加した国際共同第 II 相試験である。本試験は 3 つのコホートからなり，コホート A では 2 次治療以降の患者へのダブラフェニブ単剤投与，コホート B では 2～4 次治療の患者へのダブラフェニブ及びトラメチニブ併用投与，コホート C では 1 次治療の患者へのダブラフェニブ及びトラメチニブ併用投与を検した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与量はそれぞれ 150 mg bid 及び 2 mg qd とした。

すべての被験者から，Week 3 の投与前及び投与後 1～3 時間，並びに Week 6，12 及び 18 の投与前あるいは投与後に採血し，ダブラフェニブと代謝物及びトラメチニブの血漿中濃度を測定した。なお，コホート C の濃度データの要約については，試験報告書作成時点で得られていなかったため，コホート A 及び B の結果のみを以下に記載する。コホート C の濃度の個別値については，2.1.4 項に示す PPK 解析に用いた。

ダブラフェニブ及び活性代謝物の血漿中濃度

ダブラフェニブ 150 mg bid 単剤投与（コホート A），又はダブラフェニブ 150 mg bid とトラメチニブ 2 mg qd 併用投与（コホート B）したときのダブラフェニブ及び活性代謝物である GSK2285403（水酸化体），GSK2298683（カルボン酸体）及び GSK2167542（脱メチル体）の血漿中濃度を Table 2-5 に示す。ダブラフェニブ 150 mg bid 投与時のダブラフェニブの血漿中濃度の中央値（最小値-最大値）はコホート A 及び B において，Week 3 の投与前で 40.4（7-230） ng/mL 及び 70.2（15-3340） ng/mL，投与後 1～3 時間で 2038.3（16-4433） ng/mL 及び 1640.0（412-4140） ng/mL であり，コホート A 及び B における濃度範囲は同程度であった。ダブラフェニブのいずれの活性代謝物についても，コホート A 及び B における濃度範囲は同程度であった。

Table 2-5 ダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回投与したときのダブラフェニブ及び代謝物の血漿中濃度（ng/mL）

時点	時間	ダブラフェニブ（コホート A）		ダブラフェニブ+ トラメチニブ（コホート B）	
		中央値 (n)	最小値-最大値	中央値 (n)	最小値-最大値
ダブラフェニブ					
Week 3	投与前	40.4 (20)	7-230	70.2 (19)	15-3340
	投与後 1～3 時間	2038.3 (63)	16-4433	1640.0 (37)	412-4140
Week 6	投与前	64.4 (34)	12-1506	46.3 (3)	33-217
	投与後	336.6 (14)	18-1707	936.0 (25)	55-3200
Week 12	投与前	45.4 (19)	16-177	115.3 (2)	61-170
	投与後	254.6 (12)	8-2128	518.0 (27)	128-2700
Week 18	投与前	42.5 (16)	7-205	83.5 (3)	61-87
	投与後	149.6 (11)	17-1787	546.0 (27)	10-2980
GSK2285403（水酸化体）					
Week 3	投与前	68.0 (20)	18-335	74.5 (19)	13-1230
	投与後 1～3 時間	919.0 (63)	5-2421	860.0 (37)	192-2120
Week 6	投与前	79.7 (34)	19-1226	57.6 (3)	36-203
	投与後	416.0 (14)	35-1330	576.0 (25)	76-1850
Week 12	投与前	72.1 (19)	26-301	92.3 (2)	72-113
	投与後	499.1 (12)	15-1193	470.0 (27)	22-1250
Week 18	投与前	74.1 (16)	8-331	97.9 (3)	90-155
	投与後	178.1 (11)	19-1492	557.0 (27)	24-1530
GSK2298683（カルボン酸体）					
Week 3	投与前	3854.5 (20)	698-15930	3830.0 (19)	1960-10300
	投与後 1～3 時間	4265.4 (63)	26-24463	4395.0 (38)	180-13500
Week 6	投与前	3755.5 (34)	1547-11052	4190.0 (3)	2800-4730
	投与後	7856.2 (14)	1820-20021	5630.0 (25)	2360-15300
Week 12	投与前	3953.0 (19)	1120-7784	2505.0 (2)	2450-2560
	投与後	7598.8 (12)	2875-16001	6845.0 (26)	17-16700
Week 18	投与前	3645.7 (16)	281-8774	4020.0 (3)	3610-4600
	投与後	6212.2 (11)	2485-31347	6570.0 (27)	2180-17300
GSK2167542（脱メチル体）					
Week 3	投与前	282.7 (20)	112-1355	313.0 (19)	70-809
	投与後 1～3 時間	330.2 (63)	4-1044	445.0 (37)	4-1730
Week 6	投与前	365.0 (34)	88-1140	397.0 (3)	292-411
	投与後	302.5 (14)	69-731	517.0 (25)	124-1430
Week 12	投与前	336.0 (19)	116-1742	342.5 (2)	258-427
	投与後	314.4 (12)	160-417	276.0 (27)	2-1230
Week 18	投与前	492.3 (16)	87-1458	351.0 (3)	327-403
	投与後	438.4 (11)	162-1088	352.0 (27)	71-1590

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 72, Table 74

トラメチニブの血漿中濃度

ダブラフェニブ 150 mg bid とトラメチニブ 2 mg qd 併用投与（コホート B）したときのトラメチニブの血漿中濃度を Table 2-6 に示す。Week 3 におけるトラメチニブの血漿中濃度の中央値（最小値-最大値）は，投与前で 12.9（9-25） ng/mL，投与後 1～3 時間で 24.6（11-42） ng/mL であった。

Table 2-6 トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回投与したときのトラメチニブの血漿中濃度（ng/mL）

時点	時間	ダブラフェニブ+トラメチニブ（コホート B）	
		中央値 (n)	最小値-最大値
Week 3	投与前	12.9 (26)	9-25
	投与後 1～3 時間	24.6 (37)	11-42
Week 6	投与前	10.6 (4)	9-28
	投与後	20.8 (34)	5-50
Week 12	投与前	11.2 (3)	10-11
	投与後	19.1 (32)	1-33
Week 18	投与前	12.9 (3)	10-14
	投与後	18.1 (32)	8-38

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 75

ダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と有効性の関係

ダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と有効性の関係を検討するために，各コホート及び各薬剤について，Week 3 の投与前濃度が「中央値未満」と「中央値以上」の被験者のうち，CR+PR であった被験者の割合（奏効率，overall response rate [ORR]），及び CR+PR+SD であった被験者の割合（disease control rate）を要約した（Table 2-7）。ダブラフェニブ濃度が中央値未満及び中央値以上に分類され，CR+PR であった被験者の割合は，コホート A で 5/9（55.6%）及び 2/8（25.0%），コホート B で 8/9（88.9%）及び 9/10（90.0%）であった。同様に，CR+PR+SD であった被験者の割合は，コホート A で 7/9（77.8%）及び 6/8（75.0%），コホート B で 8/9（88.9%）及び 10/10（100%）であり，いずれのコホートにおいても，ダブラフェニブの血漿中薬物濃度の高低による ORR 及び disease control rate の違いはみられなかった。同様に，トラメチニブについても ORR 及び disease control rate と薬物濃度との間に関連性はみられなかった。

また，各コホート，各薬剤について，Week 3 の投与前濃度が「中央値未満」と「中央値以上」の被験者の PFS の中央値を算出し，濃度と PFS との関係を検討した（Table 2-8）。コホート A では，Week 3 の投与前ダブラフェニブ濃度が中央値以上の被験者の PFS の中央値は 12.1 ヵ月であったが，中央値未満の被験者の PFS の中央値は算出できなかった。コホート B では，ダブラフェニブでは中央値以上の被験者，トラメチニブでは中央値未満の被験者で，PFS が長くなる傾向がみられた。しかしながら，評価対象例が少ないことから解釈には注意が必要と考えられる。

Table 2-7 Week 3 投与前におけるダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と有効性の関係（奏効率）

	ダブラフェニブ（コホート A）		ダブラフェニブ+トラメチニブ（コホート B）	
	中央値未満	中央値以上	中央値未満	中央値以上
ダブラフェニブ	N=9	N=8	N=9	N=10
ORR (CR+PR)	5 (55.6%) [21.2, 86.3]	2 (25.0%) [3.2, 65.1]	8 (88.9%) [51.8, 99.7]	9 (90.0%) [55.5, 99.7]
Disease control rate (CR+PR+SD)	7 (77.8%) [40.0, 97.2]	6 (75.0%) [34.9, 96.8]	8 (88.9%) [51.8, 99.7]	10 (100%) [69.2, 100.0]
トラメチニブ	-	-	N=13	N=13
ORR (CR+PR)	-	-	10 (76.9%) [46.2, 95.0]	10 (76.9%) [46.2, 95.0]
Disease control rate (CR+PR+SD)	-	-	12 (92.3%) [64.0, 99.8]	11 (84.6%) [54.6, 98.1]

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 73, Table 76, Table 77

[ ]は 95%信頼区間を示す。

Table 2-8 Week 3 投与前におけるダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と有効性の関係（PFS）

	ダブラフェニブ（コホート A）		ダブラフェニブ+トラメチニブ（コホート B）	
	中央値未満	中央値以上	中央値未満	中央値以上
ダブラフェニブ	N=9	N=8	N=9	N=10
PFS 中央値 (月)	-	12.1 [2.8, 20.0]	9.7 [2.5, -]	19.6 [5.2, 19.6]
トラメチニブ	- [1.3, -]	-	N=13	N=13
PFS 中央値 (月)	-	-	19.6 [5.6, 19.6]	7.4 [4.0, 11.0]

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 4.2310, Table 4.2330, Table 4.2350

[ ]は 95%信頼区間を示す。

2.1.4 NSCLC 患者における PPK 解析

悪性黒色腫患者のデータを用いて構築したダブラフェニブ及びトラメチニブの PPK モデルを用いて，E2201 試験のコホート A，B 及び C で得られた NSCLC 患者のデータについて PPK 解析を実施した。なお，トラメチニブについては悪性黒色腫患者で構築した PPK モデルでは NSCLC 患者データを適切に記述できなかったため，CL/F 及び Vc/F に対する試験間の影響を組み込んだ二相性の一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで記述される PPK モデルを再構築し，解析に用いた。PPK モデルから得られた血漿中濃度や薬物動態パラメータの推定値と有効性（3.1.1 項）及び安全性（3.1.2 項）との関係について検討した。

2.1.4.1 ダブラフェニブの PPK 解析

E2201 試験に組み入れられた NSCLC 患者の濃度データを一次吸収及び吸収のラグタイムを伴う 2-コンパートメントモデルで記述される PPK モデルに当てはめ，posthoc 推定値を算出した。ダブラフェニブ単剤投与群 （コホート A）及びトラメチニブ併用投与群（コホート B 及び C）における薬物動態パラメータの要約統計量を Table 2-9 に示す。コホート A とコホート B 及び C における CL/F は 30.5 L/hr と 25.7 L/hr，Vc/F は 50.6 L と 53.2 L であり，トラメチニブはダブラフェニブの薬物動態に対して臨床的に意義のある薬物相互作用を生じないと考えられた。

Table 2-9 母集団薬物動態解析から得られたダブラフェニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	要約統計量	ダブラフェニブ（コホート A）	ダブラフェニブ + トラメチニブ（コホート B 及び C）
	N	76	70
CL/F (L/hr)	幾何平均（CVb%）	30.5 (34)	25.7 (41)
	95%信頼区間	29.1, 32.0	24.2, 27.4
	中央値（範囲）	30.1 (15.7-94.2)	24.9 (9.26-73)
	平均（標準偏差）	31.9 (10.9)	27.7 (11.4)
Vc/F (L)	幾何平均（CVb%）	50.6 (50)	53.2 (47)
	95%信頼区間	47.4, 54.0	49.5, 57.1
	中央値（範囲）	50.1 (23.1-224)	50.5 (20-141)
	平均（標準偏差）	55.2 (27.6)	58.7 (27.8)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験 Attachment 1-Table 5-7

2.1.4.2 トラメチニブの PPK 解析

E2201 試験に組み入れられた NSCLC 患者の濃度データを二相性の一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで記述される PPK モデルに当てはめ，posthoc 推定値を算出した。コホート B 及び C における薬物動態パラメータの要約統計量を Table 2-10 に示す。

Table 2-10 母集団薬物動態解析から得られたトラメチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	要約統計量	ダブラフェニブ + トラメチニブ (コホート B 及び C)
	N	71
CL/F (L/hr)	幾何平均（CVb%）	4.80 (21)
	95%信頼区間	4.58, 5.04
	中央値（範囲）	4.72 (3.00-8.08)
	平均（標準偏差）	4.90 (1.02)
Vc/F (L)	幾何平均（CVb%）	87.8 (71)
	95%信頼区間	77.9, 99.0
	中央値（範囲）	77.5 (40.6-433)
	平均（標準偏差）	103 (73.1)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験 Attachment 1-Table 5-8

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬力学

E2201 試験における NSCLC 患者の有効性及び安全性データに基づき，ダブラフェニブ又はトラメチニブの曝露量-反応関係を検討した。

3.1.1 薬物動態と有効性の関係

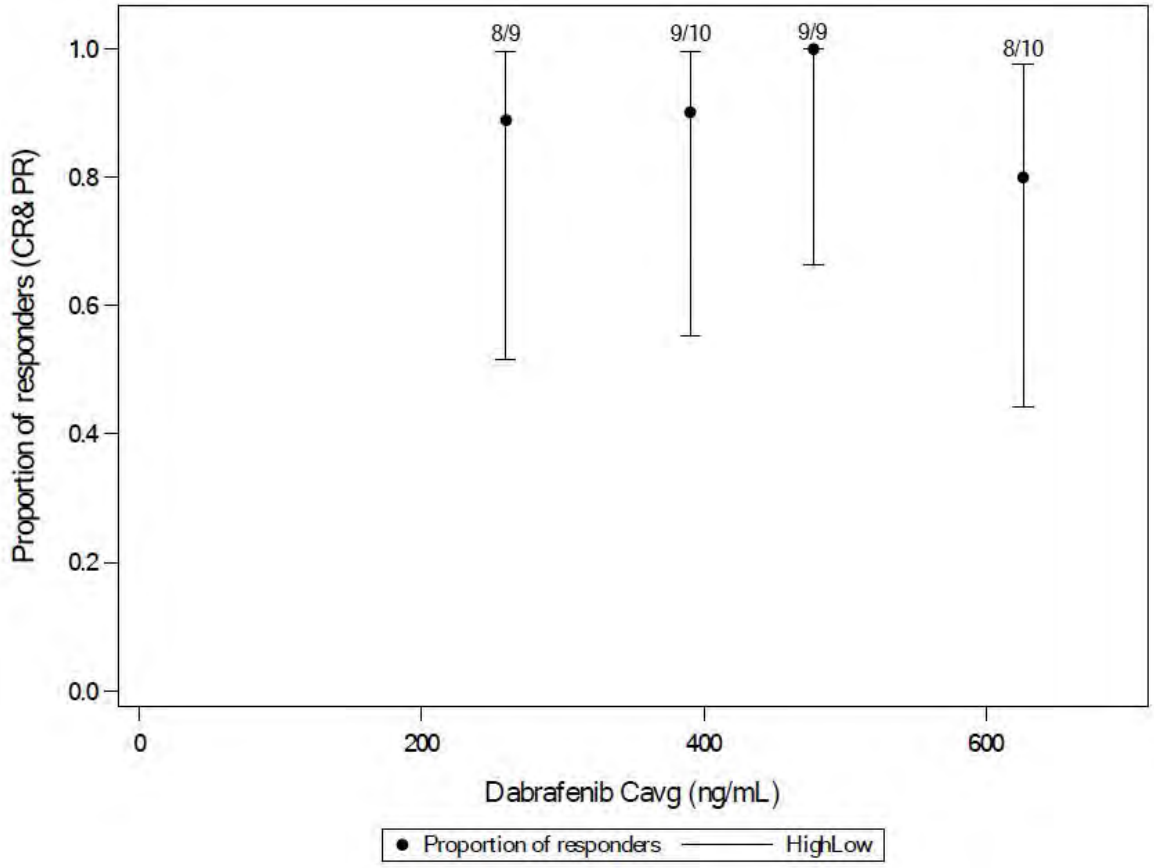
3.1.1.1 奏効率

各コホート，各薬剤での Week 3 投与前濃度を用いて，被験者を「中央値未満」と「中央値以上」に分類し，「ORR (CR+PR)」及び「Disease Control Rate (CR+PR+SD)」をそれぞれ比較することで，ダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と有効性の関係を検討した。いずれのコホート，いずれの薬剤においても，血漿中薬物濃度の違いによる ORR 及び Disease Control Rate の違いはみられなかった（2.1.3 項）。

また，ダブラフェニブ又はトラメチニブの ORR 判定前 6 週間の平均濃度（Cavg）を PPK モデルから推定し，ORR との関係についてグラフを用いて検討した。コホート B のダブラフェニブでの結果を Figure 3-1 に，トラメチニブでの結果を Figure 3-2 に示したが，いずれの場合でも薬物濃度と ORR の間に関係性はみられなかった。コホート A のダブラフェニブにおいても同様の結果が得られた [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Figure 16-1]。

さらに，ダブラフェニブ又はトラメチニブの薬物濃度と ORR との関係について，Cavg をカテゴリ変数（中央値未満，中央値以上）としたロジスティック回帰モデルを用いて検討した。その結果，オッズ比（95%信頼区間）はコホート A で 0.75 (0.143, 3.94) [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Table 16-4]，コホート B で 1 (0.126, 7.94) [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Table 16-5]であり，薬物濃度と ORR の間に明らかな関係性はみられなかった。

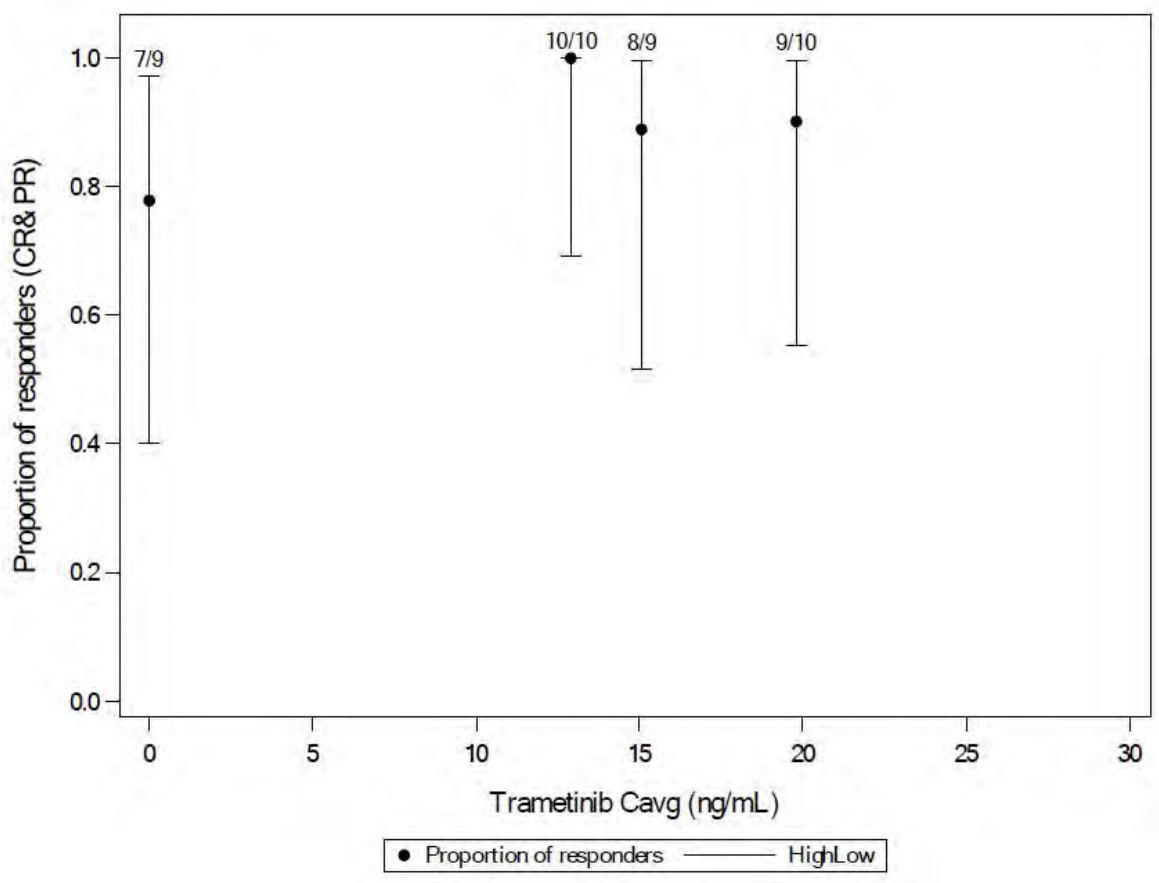
Figure 3-1　血漿中ダブラフェニブの Cavg と CR+PR を示した患者の割合の関係（コホート B）



Source: 5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Figure 16-2

●は CR+PR を示した患者の割合，範囲は Clopper-Pearson 正確信頼区間法を用いた 95%信頼区間を示す。

Figure 3-2　トラメチニブの Cavg と CR+PR を示した患者の割合の関係（コホート B）



Source: 5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Figure 16-3

●は CR+PR を示した患者の割合，範囲は Clopper-Pearson 正確信頼区間法を用いた 95%信頼区間を示す。

3.1.1.2　無増悪生存期間

PPK モデルから推定したダブラフェニブ又はトラメチニブの Cavg を「中央値未満」又は「中央値以上」で分類し，コホート A 及びコホート B における薬物濃度と PFS との関係について Kaplan-Meier 法を用いて検討した。ダブラフェニブとトラメチニブのいずれについても，Cavg が中央値未満と中央値以上の患者間で，PFS に顕著な違いは認められなかった [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Figure 16-13, Figure 16-14, Figure 16-15]。また，Cox 比例ハザード回帰分析を用いて Cavg と PFS の関係について検討した。その結果，「中央値未満」に対する「中央値以上」のハザード比（95%信頼区間）は，コホート A で 1.295 (0.778, 2.155)，コホート B で 1.166 (0.554, 2.451) となり，いずれのコホートでも Cavg と PFS の間に関係性は認められなかった [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Table 16-10, Table 16-11]。Cmin についても，同様に Kaplan-Meier 法及び Cox 比例ハザード回帰分析を用いて検討を行ったが，Cmin と PFS の関係性は認められなかった [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Figure 16-4, Figure 16-5, Figure 16-6, Table 16-6, Table 16-7]。E2201 試験でのダブ

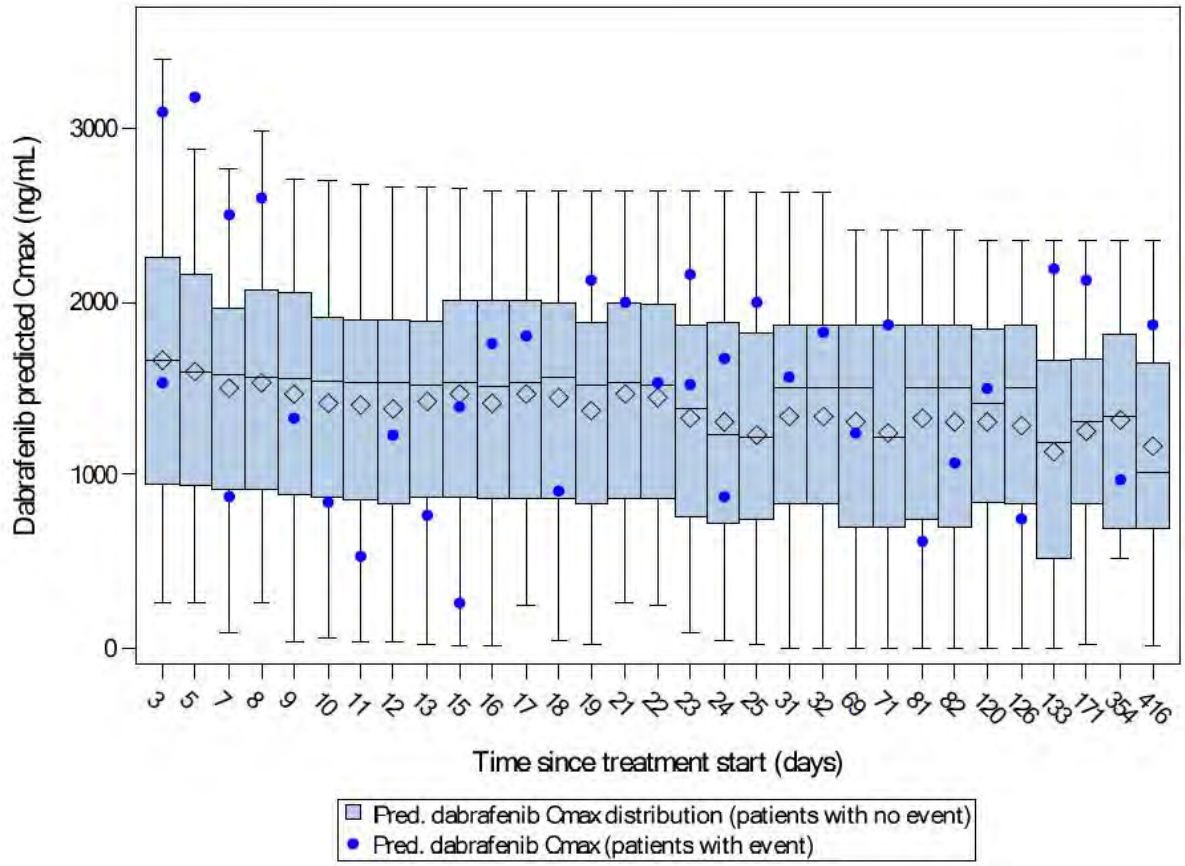
ラフェニブとトラメチニブの用量は 1 用量であったため，曝露-反応関係が十分に確認できなかったが，悪性黒色腫での曝露-反応関係と同様に，ダブラフェニブ濃度又はトラメチニブ濃度と PFS の間に関係性はみられないと考えられた。

3.1.2 薬物動態と安全性の関係

3.1.2.1 有害事象（発熱）

PPK モデルから推定したダブラフェニブ及びトラメチニブの Cmax と発熱の有害事象の関係性について，グラフを用いて検討した（Figure 3-3）。いずれの薬物においても，発熱がみられた患者とみられなかった患者の Cmax に一定の傾向はみられず，発現時期と Cmax の間に明確な関係性は確認されなかった [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Figure 16-10, Figure 16-12]。また，Cox 比例ハザード回帰分析を用いて Cmax と発熱（All grade）の発現リスクの関係について検討した。その結果，ダブラフェニブの Cmax が「中央値未満」に対する「中央値以上」のハザード比（95%信頼区間）は，コホート A で 0.685 (0.335, 1.401)，コホート B 及び C で 0.852 (0.436, 1.665) であり，ダブラフェニブ濃度と発現リスクとの関係性は認められなかった [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Table 16-8]。同様に，トラメチニブの Cmax が「中央値未満」に対する「中央値以上」のハザード比（95%信頼区間）は，コホート B 及び C で 0.635 (0.325, 1.242) であり，トラメチニブ濃度と発熱の発現リスクとの関係性は認められなかった [5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Table 16-9]。以上のことから，検討した濃度範囲において，ダブラフェニブ（単剤及び併用投与）及びトラメチニブのいずれについても，曝露量と発熱の間に明確な関係性は認められなかった。

Figure 3-3　　ダブラフェニブの Cmax と発熱の発現時期との関係（コホート B 及び C）



Source: 5.3.5.3-2-J-SCP Appendix 2-Figure 16-11

●は発熱イベント発現前のダブラフェニブの Cmax の推定値を示す。箱ひげ図は発熱イベントが発現しなかった患者の Cmax の分布を示す。◇は平均を示す。ひげの下限は第一四分位の 1.5 倍，上限は第三四分位の 1.5 倍を示す。

3.2　　部分集団における薬物動態・薬力学の比較

悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者における薬物動態を比較した。

3.2.1　　疾患

悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者における血漿中薬物濃度又は薬物動態パラメータを Table 3-1（ダブラフェニブ）及び Table 3-2（トラメチニブ）に示した。ダブラフェニブ濃度においては，ダブラフェニブ単剤投与時及びトラメチニブ併用投与時のいずれの時点においても，NSCLC 患者での血漿中濃度と悪性黒色腫患者での血漿中濃度とで大きな違いはみられなかった。トラメチニブ濃度についても，同様に NSCLC 患者での血漿中濃度と悪性黒色腫患者での血漿中濃度とで大きな違いはみられなかった。

Table 3-1 ダブラフェニブ 150 mg bid を単剤反復投与又はトラメチニブ 2 mg qd を併用反復投与したときのダブラフェニブの濃度又は薬物動態パラメータ

試験番号	適用疾患	採血時点	投与前濃度 (ng/mL)		投与後 1～3 時間濃度 (ng/mL)	
			n	中央値 (範囲)	n	中央値 (範囲)
ダブラフェニブ単剤投与						
MEK115306	悪性黒色腫	Week 8	170	29.9 (0-688)	176	1275.0 (2-5120)
E2201	NSCLC	Week 3	20	40.4 (7-230)	63	2038.3 (16-4433)
BRF113220 (Part D)	悪性黒色腫	Week 3	11	113.3 (8-885)	11	1587.1 (863-3225) [a)]
ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用投与						
MEK115306	悪性黒色腫	Week 8	176	33.8 (0-2100)	176	1195.0 (0-5200)
E2201	NSCLC	Week 3	19	70.2 (15-3340)	37	1640.0 (412-4140)
BRF113220 (Part D)	悪性黒色腫	Week 3	12	60.2 (29-634)	12	2182.6 (691-4553) [a)]

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 72, Table 74, 1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料 2012N143155_01-Table11.22, 1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料 2013N176386_00-Table 69

a) Cmax

Table 3-2 ダブラフェニブ 150 mg bid とトラメチニブ 2 mg qd を併用反復投与したときのトラメチニブの濃度又は薬物動態パラメータ

試験番号	適用疾患	採血時点	投与前濃度 (ng/mL)		投与後 1～3 時間濃度 (ng/mL)	
			n	中央値 (範囲)	n	中央値 (範囲)
MEK115306	悪性黒色腫	Week 8	176	9.5 (0-26.8)	176	19.0 (0.3-42.0)
E2201	NSCLC	Week 3	26	12.9 (9-25)	37	24.6 (11-42)
BRF113220 (Part D)	悪性黒色腫	Week 3	13	10.8 (8.1-17.6)	13	20.4 (14.5-34.5) [a)]

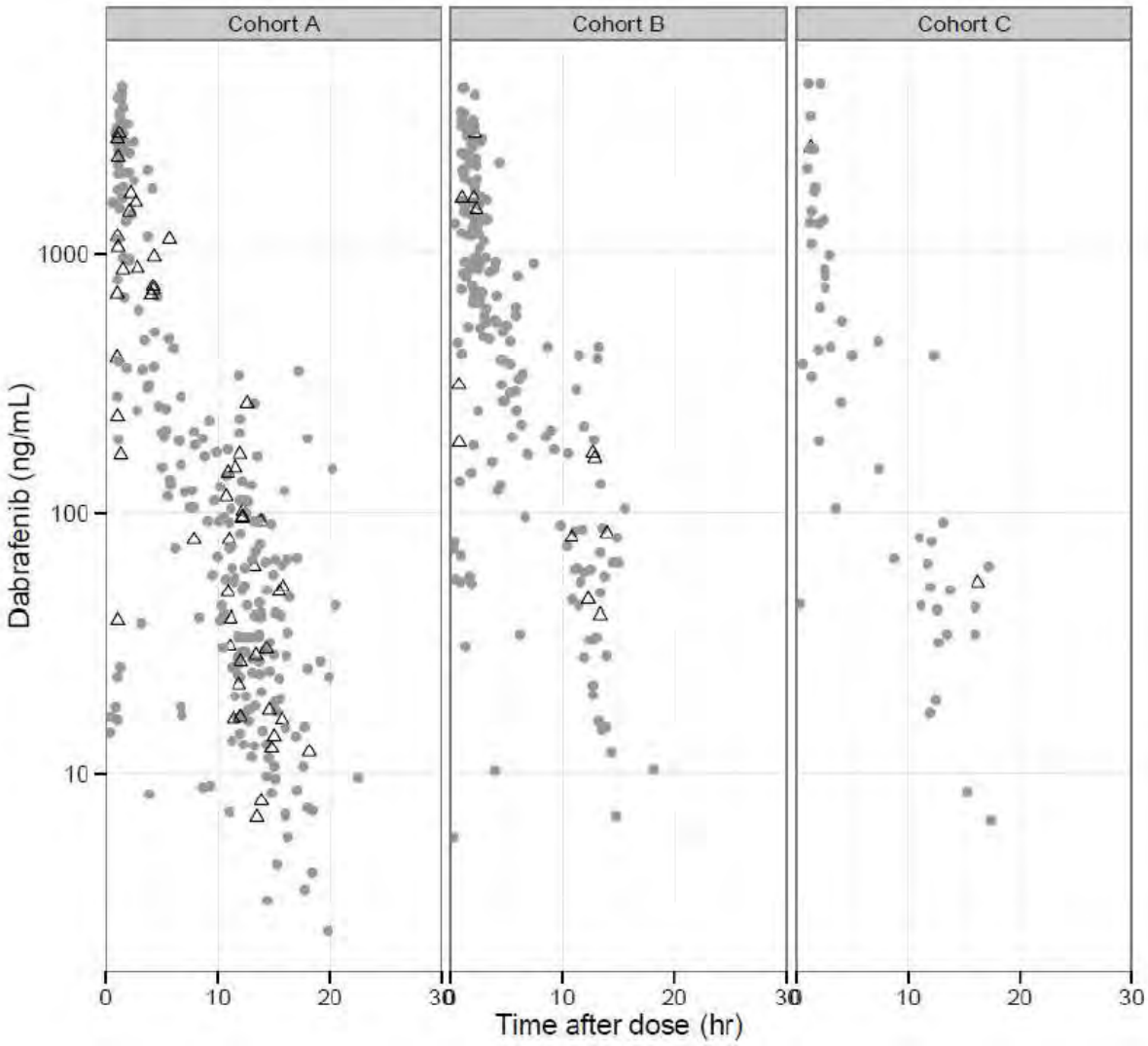
Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 75; 1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料 2012N143155_01-Table11.23; 1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料 2013N176386_00-Table 68

a) Cmax

3.2.2 民族的要因

E2201 試験において，NSCLC 患者にダブラフェニブ単剤投与又はトラメチニブと併用投与したときの血漿中濃度について PPK 解析を実施した（2.1.4 項）。解析対象のうち，白人が 82%を占め，次いでアジア人が 13%，その他の民族が 5%であった。非アジア人及びアジア人におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの濃度推移図を Figure 3-4 及び Figure 3-5 に示した。いずれのコホートにおいてもアジア人のデータは非アジア人のデータ範囲内に収まっていた。また，ダブラフェニブについて，CL/F に対する民族的要因の影響を検討したところ，非アジア人に対するアジア人の CL/F の比（95%信頼区間）は 0.90 (0.69, 1.11) であり，両民族間で類似していることが示された [5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 9-3]。トラメチニブについては，十分なデータが得られなかったため，民族的要因の影響を検討できなかった。

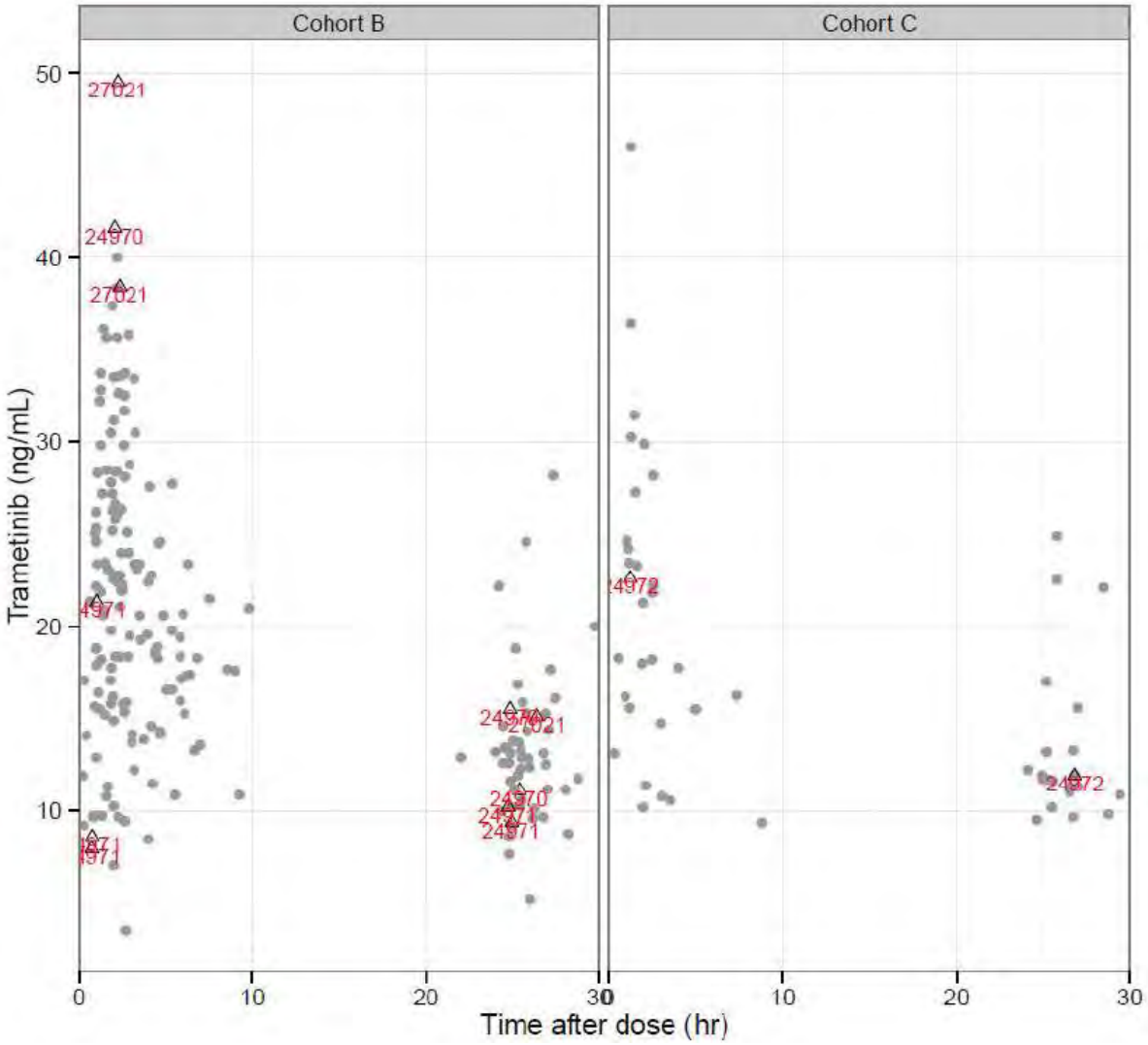
Figure 3-4　　非アジア人及びアジア人におけるダブラフェニブの血漿中濃度推移



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験 Attachment 1-Figure 5-6

△はアジア人，●は非アジア人から得られた濃度データを示す。

Figure 3-5　　非アジア人及びアジア人におけるトラメチニブの血漿中濃度推移



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験 Attachment 1-Figure 5-7

△はアジア人，●は非アジア人から得られた濃度データを示す。赤字で記載されているのはアジア人の被験者番号。

3.3　　日本人と外国人の比較

悪性黒色腫患者の承認申請時の提出資料で示したとおり，これまでダブラフェニブ及びトラメチニブの薬物動態に日本人と外国人の間で人種差は認められていない [1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料 2.7.2-3.1.3.1 項]。E2201 試験に組み入れられた日本人被験者は，コホート A に 2 名（被験者番号 27010 及び 27020），コホート B に 1 名（被験者番号 27021）の合計 3 名だった。ダブラフェニブ又はトラメチニブ濃度について，各コホートにおける全体の中央値（範囲）及び日本人被験者の濃度の個別値を Table 3-3 に示した。全体集団と比較して，日本人患者の濃度が高い傾向はみられず，外国人と顕著な違いはないと考えられた。日本人の症例数が非常に限られているも

のの，悪性黒色腫患者と同様に，NSCLC 患者においても日本人と外国人の薬物動態について，明らかな差はないと考えられた。

Table 3-3 日本人症例におけるダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度の推移

時点	時間	ダブラフェニブ（コホート A）				ダブラフェニブ + トラメチニブ（コホート B）		
		全体		被験者番号 27010	被験者番号 27020	全体		被験者番号 27021
		N	中央値 (範囲)			N	中央値 (範囲)	
ダブラフェニブ (ng/mL)								
Week 3	投与前	20	40.4 (7-230)	39.42	30.16	19	70.2 (15-3340)	40.6
	投与後 1～3 時間	63	2038.3 (16-4433)	2909.06	1458.88	37	1640.0 (412-4140)	1490
Week 6	投与後	14	336.6 (18-1707)	1707.3	724.89	25	936.0 (55-3200)	2910
Week 12	投与後	12	254.6 (8-2128)	1588.42	-	27	518.0 (128-2700)	-
トラメチニブ (ng/mL)								
Week 3	投与前	-	-	-	-	26	12.9 (9-25)	15.1
	投与後 1～3 時間	-	-	-	-	37	24.6 (11-42)	38.4
Week 6	投与後	-	-	-	-	34	20.8 (5-50)	49.5
Week 12	投与後	-	-	-	-	32	19.1 (1-33)	-

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 72, Table 74, Table 75; 5.3.7-1-E2201 試験-Listing 24.1010, Listing 24.1020, Listing 24.5010

3.4 医薬品の相互作用

3.4.1 *In vitro* 試験

3.4.1.1 ヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いた BCRP に対する評価

BCRP の阻害剤である GF120918（2 μM）の存在下又は非存在下で，5 μM ダブラフェニブ及びその代謝物（カルボン酸体，水酸化体及び脱メチル体）の双方向輸送について，ヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞系を用いて検討した。ダブラフェニブ，水酸化体及び脱メチル体の Efflux ratio は，GF120918 非存在下ではそれぞれ 3.6，13 及び 6.6 であり，また，GF120918 存在下において，いずれも 1 付近まで低下した [Table 2.6.5.15A]。このことから，ダブラフェニブ，水酸化体及び脱メチル体はヒト BCRP の基質であることが示された。カルボン酸体はヒト BCRP の基質ではなかった。

3.4.1.2 ヒト凍結肝細胞を用いた OCT1 及び OATP2B1 に対する評価

OCT1 の阻害剤であるイミプラミン（100 µM）の存在下又は非存在下で，0.35 µM 水酸化体，0.06 µM 脱メチル体の輸送についてヒト凍結肝細胞を用いて検討した。イミプラミンは水酸化体及び脱メチル体の取り込みを阻害しなかったことから，水酸化体及び脱メチル体は OCT1 の基質ではないことが示された [Table 2.6.5.15B]。

同様に，OATP2B1 の阻害剤であるモンテルカスト（10 µM）の存在下又は非存在下で，1 µM 水酸化体及び脱メチル体の輸送について，OATP2B1 過剰発現 HEK-MSRII 細胞を用いて検討した。モンテルカストは水酸化体及び脱メチル体の取り込みを阻害しなかったことから，水酸化体及び脱メチル体は OATP2B1 の基質ではないことが示された [Table 2.6.5.15B]。

3.4.2 *In vivo* 試験

BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者において，胃内 pH を上昇させる薬剤であるラベプラゾールをダブラフェニブと併用したとき，ラベプラゾールはダブラフェニブの全身曝露に影響を及ぼさなかった（2.1.1 項）。このことから，上部消化管の pH を変化させる医薬品は，ダブラフェニブの溶解性の変化やバイオアベイラビリティの低下を引き起こす要因にはならないと考えられた。

BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者において，CYP3A4 及び CYP2C8 の誘導剤であるリファンピシンをダブラフェニブと併用したとき，ダブラフェニブ単剤投与時と比較して，ダブラフェニブの Cmax は 27%減少，AUCtau は 34%減少した。代謝物について，カルボン酸体では Cmax が 85%増加及び AUCtau が 73%増加，脱メチル体では Cmax が 39%減少及び AUCtau が 30%減少，水酸化体では Cmax が 28%増加したが，AUCtau への影響はなかった（2.1.1 項）。このことから，CYP3A4 や CYP2C8 を強力に誘導する医薬品は，ダブラフェニブの血漿中濃度を低下させる可能性が示唆された。

BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者において，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるロスバスタチンをダブラフェニブと併用したとき，ダブラフェニブ初回投与時でのロスバスタチンの Cmax は 94%増加，AUCinf は 22%増加，ダブラフェニブ定常状態でのロスバスタチンの Cmax は 156%増加，AUCinf は 7%増加した（2.1.2 項）。このことから，ダブラフェニブの投与により OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる医薬品の Cmax が増加することが示唆された。

BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者において，CYP3A4 の基質であるミダゾラムをダブラフェニブと併用したとき，ダブラフェニブ初回投与時でのミダゾラムの Cmax 及び AUCinf への影響はなく，ダブラフェニブ定常状態でのミダゾラムの Cmax は 47%減少，AUCinf は 65%減少した（2.1.2 項）。このことから，ダブラフェニブの継続投与により CYP3A4 の基質となる医薬品の Cmax 及び AUCinf が低下することが示唆された。

4 特別な試験

該当なし

2.7.3 臨床的有効性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 6
用語の定義一覧 6
1 背景及び概観 7
1.1 有効性評価の計画 7
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 7
1.2 有効性の評価方法 11
1.2.1 評価項目 11
1.2.2 解析対象 13
1.2.3 統計方法 13
1.2.4 部分集団の検討 16
1.2.5 被験者数の設定根拠 16
2 個々の試験結果の要約 17
3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1 試験対象集団 17
3.1.1 選択・除外基準の比較 17
3.1.2 解析対象集団 18
3.1.3 被験者の内訳 18
3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 21
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 30
3.2.1 主要評価項目：治験責任医師判定に基づく ORR 30
3.2.2 副次評価項目 38
3.2.3 その他の評価項目 55
3.3 部分集団における結果の比較 57
3.3.1 背景因子別の ORR 及び PFS 57
3.3.2 転移性 NSCLC に対する前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみの被験者での PFS と前治療の TTP の比較 62
3.3.3 日本人被験者での有効性 64
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 65
4.1 用法・用量の検討 65
5 効果の持続，耐薬性 66
5.1 効果の持続 66
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 66

表 一 覧

Table 1-1 有効性評価に使用した E2201 試験の概要 7
Table 1-2 各コホートのデータカットオフ日一覧（E2201 試験） 10
Table 3-1 有効性の解析対象集団（E2201 試験） 18
Table 3-2 被験者の内訳（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line，Monotherapy 2nd Line Plus） 20
Table 3-3 ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中止（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line，Monotherapy 2nd Line Plus） 20
Table 3-4 人口統計学的特性（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line，Monotherapy 2nd Line Plus） 22
Table 3-5 初回診断時の疾患特性（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line，Monotherapy 2nd Line Plus） 25
Table 3-6 前治療ライン数（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Monotherapy 2nd Line Plus） 26
Table 3-7 投与期間（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line） 29
Table 3-8 治験責任医師及び IR 判定に基づく最良総合効果（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 30
Table 3-9 治験責任医師及び IR 判定に基づく最良総合効果（E2201 試験，Combination 1st Line-Efficacy，Combination 1st Line） 32
Table 3-10 治験責任医師及び IR 判定に基づく最良総合効果（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 37
Table 3-11 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus-confirmed CR or PR） 39
Table 3-12 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR（E2201 試験，Combination 1st Line） 41
Table 3-13 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus-confirmed CR or PR） 43
Table 3-14 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 45
Table 3-15 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験，Combination 1st Line） 46
Table 3-16 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 49
Table 3-17 Kaplan-Meier 法で推定した OS（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 50
Table 3-18 Kaplan-Meier 法で推定した OS（E2201 試験，Combination 1st Line） 52
Table 3-19 Kaplan-Meier 法で推定した OS（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 54

Table 3-20 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく TTR（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 55
Table 3-21 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく TTR（E2201 試験，Combination 1st Line） 55
Table 3-22 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく TTR（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 57
Table 3-23 背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく ORR（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 58
Table 3-24 背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく ORR（E2201 試験，Combination 1st Line） 59
Table 3-25 背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく ORR（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 59
Table 3-26 背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 61
Table 3-27 背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 62
Table 3-28 転移性 NSCLC に対する前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみの被験者でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の PFS 及び前治療の TTP（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 63
Table 3-29 転移性 NSCLC に対する前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみの被験者でのダブラフェニブ単剤療法の PFS 及び前治療の TTP（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 63

図 一 覧

Figure 3-1 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化率（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 31
Figure 3-2 被験者別の IR 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 32
Figure 3-3 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 1st Line-Efficacy） 34
Figure 3-4 被験者別の IR 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 1st Line-Efficacy） 34
Figure 3-5 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 1st Line） 35
Figure 3-6 被験者別の IR 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 1st Line） 35
Figure 3-7 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 38
Figure 3-8 被験者別の IR 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 38

Figure 3-9 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus-confirmed CR or PR） 40
Figure 3-10 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus-confirmed CR or PR） 40
Figure 3-11 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line-confirmed CR or PR） 42
Figure 3-12 Kaplan-Meier 法で推定した IR 判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line-confirmed CR or PR） 42
Figure 3-13 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus-confirmed CR or PR） 44
Figure 3-14 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 45
Figure 3-15 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 46
Figure 3-16 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line） 47
Figure 3-17 Kaplan-Meier 法で推定した IR 判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line） 47
Figure 3-18 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 49
Figure 3-19 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 51
Figure 3-20 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 51
Figure 3-21 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line） 52
Figure 3-22 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 54

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
bid	bis in die	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	―
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	米国の臨床検査室改善法
CR	complete response	完全奏効
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	―
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IR	Independent review	独立画像判定委員会
KRAS	Kirsten rat sarcoma-2 viral oncogene homolog	―
MEK	mitogen-activated extracellular signal-related kinase	―
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	―
qd	quaque die	1 日 1 回
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
SD	stable disease	安定
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TTP	time to progression	無増悪期間
TTR	time to response	奏効までの期間

用語の定義一覧

用語	定義
E2201 試験	DRB436E2201 試験（ノバルティスファーマ社番号）と BRF113928 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は，本書では E2201 試験で統一表記した。

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性は，国際共同試験として実施した第 II 相試験（E2201 試験）の結果に基づき評価した。

E2201 試験の概要を Table 1-1 に，試験方法及び結果の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に，詳細を第 5 部の試験報告書に示す。

Table 1-1 有効性評価に使用した E2201 試験の概要

資料区分	開発の相/デザイン	コホート	対象	治験薬/投与量/投与経路	有効性解析対象 a)	投与期間	有効性の評価項目
評価 [5.3.5.2-1]	第 II 相/多施設国際共同，非ランダム化，非盲検，非対照試験	A	進行/転移性 NSCLC に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を 1 ライン以上受けた後に PD が確認された BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ/150 mg bid/ 経口	78 名 (2 名)	固定せず b)	主要評価項目：ORR 副次評価項目：DOR，PFS，OS
		B	進行/転移性 NSCLC に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を 1 ライン以上受けた後に PD が確認され，かつ全身性抗腫瘍療法による前治療が 3 ライン以下の BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ/150 mg bid/ 経口 トラメチニブ/2 mg qd/ 経口	57 名 (1 名)		
		C	転移性 NSCLC に対して全身性抗腫瘍療法を受けていない BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ/150 mg bid/ 経口 トラメチニブ/2 mg qd/ 経口	36 名 c) (0 名)		

a) ( ) 内は日本人被験者数

b) 病勢進行，許容できない有害事象，又は死亡が認められるまで治験薬の投与を継続できることとした

c) 予備解析の有効性解析対象集団は 15 名

ORR=奏効率，DOR=奏効期間，PFS=無増悪生存期間，OS=全生存期間

コホート A，B，C の順に，先行コホートの組入れ終了後に後続コホートの組入れを開始した

コホート A：主要解析（データカットオフ日 2014 年 4 月 30 日），Mature DOR 解析（データカットオフ日 2014 年 11 月 21 日），長期安全性解析（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日）

コホート B：主要解析（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日），Mature DOR 解析（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

コホート C：予備解析（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日），主要解析（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

1.1.1.1 E2201 試験（評価資料）

本試験は，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者を対象に，ダブラフェニブを単剤投与，又はトラメチニブと併用投与した時の，有効性，安全性，忍容性及び薬物動態を検討する多施設共同，非ランダム化，非盲検，国際共同第 II 相試験である。本試験は 3 コホートから構成され，コホート A，B，C の順に，先行コホートの組入れ終了後に後続コホートの組入れを開始することとした。米国の臨床検査室改善法（CLIA）認定（又は同等の）検査機関で実施した検査で肺癌組織に BRAF V600E 遺伝子変異を有することが確認された，測定可能病変を有する IV 期 NSCLC 患者を組み入れることとし，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を計 125 名確保するため，計 125 名以上組入れ可能とした。なお，中央検査機関で BRAF V600E 遺伝子変異陰性と判定された被験者は試験を継続できることとした。治験薬の用法・用量は，ダブラフェニブは 150 mg bid，トラメチニブは 2 mg qd，減量は単剤療法，併用療法ともに 3 段階とし，いずれのコホートでも病勢進行，許容できない有害事象，又は死亡が認められるまで治験薬の投与を継続できることとした。抗腫瘍効果は，固形がんの効果判定規準（RECIST） version 1.1 に基づき治験薬の投与開始から Week 36 までは 6 週ごと，Week 36 以降は 12 週ごとに評価することとした。治験薬の投与中止後の安全性追跡調査期間は 30 日間とし，生存及び新たな抗腫瘍療法の開始の追跡調査は 12 週ごとに実施することとした。また，進行（PD）の確認なく治験薬の投与を中止した被験者は PD，新たな抗腫瘍療法の開始，又は死亡が認められるまで，試験と同じスケジュールで腫瘍評価を継続した。本試験は，各コホートで 70%以上の被験者が死亡した時点，又は最終の被験者の初回投与から 5 年後のいずれか早い時点で完了することとした。

1.1.1.1.1 コホート A（2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法）

コホート A では，進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとした化学療法による前治療を 1 ライン以上受けた後に PD となった患者（2 次治療以降）を対象に，ダブラフェニブ単剤療法を検討することとした。無益性を検討するため Green-Dahlberg の 2-stage design を適用し，ステージ 1 では 20 名を組み入れることとした。組み入れられた 20 名全員で，ベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で中間解析を実施し，20 名中 3 名以上で治験責任医師判定に基づく奏効が認められた場合に無益性を否定しステージ 2 に移行できることとした。コホート A では，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を計 40 名確保する計画とした。

治験実施計画書[redacted]版（2013 年 4 月 16 日改訂）では，中間解析（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後の FDA の助言に基づき，主要評価項目である ORR の推定精度を高めるために，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を計 60 名確保する計画に変更するとともに，未治療の患者も対象とした。しかしながら，[redacted]版[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）で未治療の患者を再度除外するとともに，ダブラフェニブ単剤療法で PD が認められた

場合は，単剤療法への忍容性が認められている被験者に限り，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法へクロスオーバー可能とした。

主要解析は，すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施することとした。また，主要解析後に成熟したデータに基づき DOR，PFS，OS を評価するための解析を実施できることとし，主要解析から 6 ヵ月以上経過した時点，かつ治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点で Mature DOR 解析を，コホート B の主要解析時点で長期安全性解析とともに OS の追加解析を実施することとした。最終解析は試験の完了時点で実施する予定である。コホート A の各解析のデータカットオフ日を Table 1-2 に示す。

本書では，主要解析時及び Mature DOR 解析時の結果，並びに長期安全性解析時の OS の結果を提示する。なお，長期安全性解析時点で，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法へクロスオーバーしていた被験者の約半数が治験薬の投与を継続していたことから，クロスオーバーコホートの有効性の解析結果は未集計である。本書では，クロスオーバー後の有効性は日本人のみ，個々の被験者の情報に基づき 3.3.3 項に提示する。

1.1.1.1.2 コホート B（2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

コホート B では，進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとした化学療法による前治療を 1 ライン以上受けた後に PD となり，かつ全身性抗腫瘍療法による前治療が 3 ライン以下の患者（2～4 次治療）を対象に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を検討することとした（治験実施計画書[redacted]版，[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）。コホート A と同様に Green-Dahlberg の 2-stage design を適用し，ステージ 1 で 20 名を組み入れることとした。組み入れられた 20 名全員で，ベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で中間解析を実施し，20 名中 6 名以上で治験責任医師判定に基づく奏効が認められた場合に無益性を否定しステージ 2 に移行できることとした。コホート B では，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を計 40 名確保する計画とした。

主要解析は，すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られ，かつベースライン以降の初回腫瘍評価から 6 ヵ月以上経過するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施することとししした。Mature DOR 解析は治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点で実施することとした。最終解析は試験の完了時点で実施する予定である。コホート B の各解析のデータカットオフ日を Table 1-2 に示す。

本書では，主要解析及び Mature DOR 解析の結果を提示する。

1.1.1.1.3 コホート C（1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

コホート C では，転移性 NSCLC に対して全身性抗腫瘍療法を受けていない患者（1 次治療）を対象に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を検討することとした（治験実施計画書[redacted]版，

[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）。コホート C は 1-stage design とし，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を 25 名確保する計画とし，最大 40 名まで組入れ可能とした。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に得られた FDA との合意に基づき，コホート B の主要解析の時点でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した被験者を対象に予備解析を実施し，治験責任医師判定に基づく ORR を算出することとした。主要解析は，すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られ，かつベースライン以降の初回腫瘍評価から 6 ヵ月以上経過するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施することとした。Mature DOR 解析は治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点，最終解析は試験の完了時点でそれぞれ実施する予定である。コホート C の各解析のデータカットオフ日を Table 1-2 に示す。

本書では，予備解析及び主要解析の結果を提示する。

Table 1-2　　各コホートのデータカットオフ日一覧（E2201 試験）

コホート	対象	治験薬	組入れ被験者数 a)	中間/予備解析データカットオフ日	主要解析データカットオフ日	追加解析データカットオフ日
A	2 次治療以降	ダブラフェニブ単剤療法	84 名 b) (2 名)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2014 年 4 月 30 日 c)	2014 年 11 月 21 日 d) 2015 年 10 月 7 日 e)
		ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	16 名 f) (2 名)	NA	NA	2015 年 10 月 7 日 e)
B	2～4 次治療	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	59 名 g) (1 名)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2015 年 10 月 7 日 h)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 i)
C	1 次治療	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	34 名 j) (0 名)	2015 年 10 月 7 日 k)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 h)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（予定日）i)

NA=Not applicable

a) ( ) 内は日本人被験者数
b) 84 名中 6 名は 1 次治療の被験者（治験実施計画書 7 版では 1 次治療の被験者も対象）
c) 主要解析：すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点
d) Mature 奏効期間（DOR）解析：主要解析から 6 ヵ月以上経過した時点，かつ治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点
e) 長期安全性解析：コホート B の主要解析時点
f) 2015 年 10 月 7 日時点でのクロスオーバー組入れ被験者数（1 名は 1 次治療の被験者）
g) 59 名中 2 名は 1 次治療の被験者（治験実施計画書からの逸脱）
h) 主要解析：すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られ，かつベースライン以降の初回腫瘍評価から 6 ヵ月以上経過するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点
i) Mature DOR 解析：治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点
j) 2015 年 10 月 7 日時点での組入れ被験者数は 23 名
k) 予備解析：コホート B の主要解析時点

1.1.1.1.4 ダブラフェニブ及びトラメチニブの用法・用量の設定根拠

E2201 試験でのダブラフェニブ及びトラメチニブの用法・用量は，それぞれ 150 mg bid 及び 2 mg qd であり，BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能及び転移性の悪性黒色腫に対する単剤療

法及び併用療法の用法・用量として国内外で承認されているものと同じである。悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの用法・用量の設定根拠は 1.13.1-1- 1.8.3 に示す。

E2201 試験では，ダブラフェニブ単剤療法の用法・用量は，固形癌患者を対象とした外国第 I 相試験（BRF112680 試験）の結果に基づき 150 mg bid と設定し，NSCLC 患者に対するダブラフェニブ単剤療法の検討を開始した。その後，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の各薬剤の用法・用量は，悪性黒色腫患者を対象とした外国第 I/II 相試験（BRF113220 試験）パート C の結果に基づき，それぞれ 150 mg bid 及び 2 mg qd と設定し，NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の検討を開始した。

日本では，BRAF V600 遺伝子変異陽性の日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（BRF116056 試験）でダブラフェニブ単剤療法（150 mg bid），第 I 相試験（MEK114784 試験）でトラメチニブ単剤療法（2 mg qd），第 I/II 相試験（MEK116885 試験）でダブラフェニブ（150 mg bid）とトラメチニブ（2 mg qd）の併用療法の安全性及び忍容性，薬物動態を確認し，いずれも明らかな民族差がないことを確認の上，NSCLC 患者に対するダブラフェニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の検討に参加した。

1.2 有効性の評価方法

本項では，E2201 試験の有効性の評価方法を示す。

腫瘍評価は，治験薬の投与開始から Week 36 までは 6 週ごと，Week 36 以降は 12 週ごとに実施し，抗腫瘍効果を RECIST version 1.1 に基づき判定した。完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）は，Week 6（初回評価）で初回奏効が認められた場合は Week 12 に，Week 12 以降に初回奏効が認められた場合はその判定から 4 週（28 日）以降 7 週未満に実施した腫瘍評価で規準が満たされた場合に確定されることとした。安定（SD）の最短規準は，治験薬の投与開始から 12 週以上（1 週間の許容範囲を考慮して 77 日以上）とした。最良総合効果は，治験薬の投与開始日から進行（PD），新たな抗腫瘍療法の開始，又は死亡のいずれか早い時点までに認められた，確定した最良の総合効果とした。

本試験では，独立画像判定委員会（IR）による抗腫瘍効果判定も実施した。

1.2.1 評価項目

1.2.1.1 主要評価項目

主要評価項目は治験責任医師判定に基づく ORR とし，IR 判定に基づく ORR を用いて感度分析を実施した。ORR は，解析対象集団に対する最良総合効果が奏効（CR 又は PR）であった被験者の割合とした。

主要評価項目の設定根拠

ORR は薬剤の抗腫瘍効果を直接的に評価する指標であり，治療法が限られている難治性の腫瘍を有する患者を対象とした単群試験でも適切な評価が可能である [Food and Drug Administration

2007]。これまで FDA は，ORR が高く DOR も長い場合に，臨床的ベネフィットが見込める代替エンドポイントとして ORR に基づき迅速承認を行っている。したがって，単群試験である E2201 試験でも適正に評価可能な ORR を有効性の主要評価項目として設定した。

1.2.1.2 副次評価項目

副次評価項目は， PFS，DOR，OS とした。腫瘍評価に基づく評価項目である PFS 及び DOR は，治験責任医師判定に基づく解析を主要な解析とし，IR 判定に基づく結果を用いて感度分析を実施した。

PFS

PFS は，治験薬の投与開始日から総合効果で PD と判定された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間（単位：月）とし，画像判定による確認なく治験責任医師により判定された病勢進行は PFS イベントの定義から除外した。PFS データの評価打ち切りの定義は以下のとおりとした。

- データカットオフ日又は新たな抗腫瘍療法を開始した日に，PD 又は死亡が確認されていない被験者は，データカットオフ日又は新たな抗腫瘍療法を開始した日以前で最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切り。
- 規定の評価が 2 回以上欠測又は評価不能であった後に PD 又は死亡が確認された被験者は，欠測前の最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切り。
- 適切なベースライン評価がない場合，又は適切なベースライン後の評価がない被験者は治験薬投与開始日をもって打ち切り。

DOR

DOR は，奏効が確定した被験者を対象とし，総合効果で最初に奏効と判定された日から PD と判定された日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い時点までの期間（単位：月）とした。PD 又は死亡が確認されない被験者の打ち切りは，PFS のデータの取扱いと同様とした。

OS

OS は，治験薬の投与開始日から死亡日（死因を問わない）までの期間（単位：月）とした。死亡が確認されない被験者は，最終生存確認日をもって打ち切りとした。

1.2.1.3 その他の評価項目

その他の評価項目は，奏効までの期間（TTR），標的病変のベースラインからの最大縮小率とした。いずれの評価項目も，治験責任医師判定及び IR 判定に基づき解析した。

TTR

TTR は，奏効が確定した被験者を対象とし，治験薬の投与開始日から総合効果で最初に奏効と判定された日までの期間（単位：週）とした。

標的病変の最大縮小率

標的病変の最大縮小率は，ベースライン後から PD と判定された日又は新たな抗腫瘍療法の開始日のいずれか早い時点までに認められた標的病変の最小径和のベースラインからの変化率とした。

1.2.1.4 探索的評価項目

探索的評価項目は，転移性 NSCLC に対する前治療での無増悪期間（TTP）とした。

前治療での TTP

前治療の TTP を算出し，治験治療の PFS と間接的に比較することとした。

前治療での TTP は，転移性 NSCLC に対する全身性抗腫瘍療法による前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみであった被験者を対象とし，前治療の投与開始日から前治療で PD と判定された日までの期間（単位：月）とした。前治療で病勢進行とされなかった被験者及び PD と判定された日（月又は年）が確認できない被験者は，前治療の最終投与日をもって打ち切りとした。前治療の投与開始日のみが確認できる被験者は，その日をもって打ち切りとした。

1.2.2 解析対象

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- Combination 2nd Line Plus：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち，進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとする化学療法による前治療を 1 ライン以上受けた後に PD となり，かつ，全身性抗腫瘍療法による前治療が 3 ライン以下の被験者。
- Combination 1st Line：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち，転移性 NSCLC に対して未治療の被験者。
- Combination 1st Line-Efficacy：Combination 1st Line のうち，予備解析のデータカットオフ日時点でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬投与を中止した被験者。
- Monotherapy 2nd Line Plus：ダブラフェニブ単剤療法を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち，進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとする化学療法による前治療を 1 ライン以上受けた後に PD となった被験者。

1.2.3 統計方法

有効性はコホート別に解析し，コホート間の比較は実施しないこととした。

コホート B（2～4 次治療）及び C（1 次治療）ではダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が検討されたが，対象が異なることから，これらのコホートの併合解析は実施しないこととした。

統計方法の詳細は 5 部に添付した試験報告書に示した。

1.2.3.1 主要評価項目

コホート A 及び B では Green-Dahlberg の 2-stage design を適用し，治験責任医師判定で奏効が確認された被験者数が，事前に設定した帰無仮説を棄却できる被験者数を上回るかどうかを検定する計画とした。なお，コホート A 及び B では中間解析が計画されていたが，これは無益性に関するものであるため，多重性の調整は計画しなかった。しかしながら， FDA との相談結果を踏まえ，コホート A 及び B の主要解析では Green-Dahlberg の 2-stage design に基づく仮説検定は実施せず，治験責任医師判定に基づく ORR 点推定値と正確 Clopper-Pearson 法を用いた両側 95%信頼区間（CI）を算出し，得られた点推定値が対立仮説を満足すること及び両側 95%CI の下限値と帰無仮説上の閾値との比較を行うことで有効性を評価することとした。

コホート C では，治験責任医師判定に基づく ORR に対して，片側有意水準 5%の正確二項検定を用いて帰無仮説を検証する計画とした。しかしながら，コホート A 及び B と同様に，予備解析及び主要解析で治験責任医師判定に基づく ORR 点推定値と正確 Clopper-Pearson 法を用いた両側 95% CI を算出することとした。

各コホートの帰無仮説及び対立仮説，並びに目標被験者数に対して帰無仮説を棄却する条件を以下に示す。

コホート A（2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法）

中間解析で ORR に基づき無益性を検討するため，Green-Dahlberg の 2-stage design を適用した。2 次又は 3 次治療として単剤化学療法又はエルロチニブが投与された進行性 NSCLC 患者での奏効率は 10%未満と報告されていることから [Hanna et al. 2004, Shepherd et al. 2005]，ダブラフェニブ単剤療法が臨床的に効果不十分と考えられる閾値 ORR を 10%，臨床的に効果があり更なる開発に適すると考えられる ORR を 30%以上とし，帰無仮説：ORR≤10%，対立仮説：ORR≥30%を設定した。対立仮説が正しい時に早期中止する確率は 3.5%，帰無仮説が正しい時に早期中止する確率は 67.7%であり，コホート A の 40 名中 8 名以上で奏効が確認された場合に対立仮説が支持されることとした。このデザインは，片側有意水準 0.038，検出力 92.6%に相当する。

コホート B（2 ～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

中間解析で ORR に基づき無益性を検討するため，Green-Dahlberg の 2-stage design を適用した。2 ～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が臨床的に効果不十分と考えられる閾値 ORR は，ダブラフェニブ単剤療法で更なる開発に適すると考えられる最低 ORR と同等又はそれ以下（≤30%），臨床的に効果があり更なる開発に適すると考えられる ORR は，ダブラフェニブ単剤療法の ORR より高い（≥55%）と考えた。したがって，帰無仮説：ORR≤30%，対立仮説：ORR≥55%を設定した。対立仮説が正しい時に早期中止する確率は 0.6%，帰無仮説が正しい時に早期中止する確率は 41.6%であり，コホート B の 40 名中 18 名以上で奏効が確認された場合に対立仮説が支持されることとした。このデザインは，片側有意水準 0.032，検出力 92.2%に相当する。

コホート C（1 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

コホート C では正式な中間解析は実施せず，1-stage design を適用した。1 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が臨床的に効果不十分と考えられる閾値 ORR は，白金製剤をベースとした 1 次化学療法の ORR [Sandler et al. 2006, Schiller et al. 2002]と同等又はそれ以下（≤30%），臨床的に効果があり更なる開発に適すると考えられる ORR は，白金製剤をベースとした 1 次化学療法の ORR より高い（≥60%）と考えた。したがって，帰無仮説：ORR≤30%，対立仮説：ORR≥60%を設定した。コホート C の 25 名中 12 名以上に奏効が確認された場合に対立仮説が支持されることとした。このデザインは，片側有意水準 0.044，検出力 92.2%に相当する。

1.2.3.2 副次評価項目

PFS

Kaplan-Meier 法を用いて PFS を図示するとともに，PFS の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率，並びにこれらの 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を表に示した。また，各データカットオフ日時点での PFS イベント数，追跡調査中止による打ち切り被験者数及び追跡調査継続中による打ち切り被験者数を要約した。

DOR

Kaplan-Meier 法を用いて DOR を図示するとともに，DOR の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，並びにこれらの 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を表に示した。また，各データカットオフ日時点での DOR イベント数，追跡調査中止による打ち切り被験者数及び追跡調査継続中による打ち切り被験者数を要約した。

OS

Kaplan-Meier 法を用いて OS を図示するとともに，OS の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，並びにこれらの 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を表に示した。

1.2.3.3 その他の評価項目

TTR

Kaplan-Meier 法を用いて TTR を図示するとともに，TTR の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，並びにこれらの 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を表に示した（単位：月）。また，各時点（単位：週）で初回奏効が認められた被験者の割合を示した。

標的病変の最大縮小率

被験者ごとの標的病変の最大縮小率を waterfall plot に示し，主要評価項目の項（3.2.1 項）に示した。

1.2.3.4 探索的評価項目

前治療での TTP

Kaplan-Meier 法を用いて TTP を図示するとともに，TTP の中央値 ，25 及び 75 パーセンタイル値，並びにこれらの 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。

また，前治療での TTP が得られた被験者を対象に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法及びダブラフェニブ単剤療法の PFS の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，並びにこれらの 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。

これらの結果は，部分集団解析の項（3.3.2 項）に示した。

1.2.4 部分集団の検討

以下の背景因子別に，治験責任医師及び IR 判定に基づく ORR の点推定値及びその 95% CI，並びに PFS の中央値とその 95% CI を算出した。Combination 1st Line での部分集団解析は，データカットオフ日時点での被験者数が少ないため，ORR の性別，喫煙歴別，ECOG PS 別解析のみ実施した。

- 喫煙歴：非喫煙者，元喫煙者，喫煙者
- Pack year（pky）に基づく喫煙歴：非喫煙者，10 pkys 未満の元喫煙者／喫煙者，10 pkys 以上 30 pkys 以下の元喫煙者／喫煙者，30 pkys 超の元喫煙者／喫煙者
- 転移性 NSCLC に対する全身治療のライン数：1 ライン，2 ライン以上
- ベースライン時の ECOG PS：0，1 以上
- 年齢：65 歳未満，65 歳以上
- 性別：男性，女性
- 人種：白人，アジア人，アフリカ系アメリカ人，その他

また，1.2.3.4 項に示したとおり，前治療での TTP が得られた被験者を対象に，前治療での TTP と本試験での PFS を算出した。

1.2.5 被験者数の設定根拠

いずれのコホートでも，主要評価項目である治験責任医師判定に基づく ORR の仮説検定で検出力 90%以上，片側有意水準 0.05 以下を保つように目標被験者数を設定した。なお，ベースライン時に IR 判定に基づく測定可能病変を有する被験者，及び中央検査機関で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を十分確保するため，目標被験者数を超えて登録できることとした。

コホート A

コホート A の被験者数は，当初，Green-Dahlberg の 2-stage design を用いたダブラフェニブ単剤療法の統計的仮説に基づき，各ステージ 20 名，計 40 名と設定した。このデザインは，有意水準

0.038，検出力 92.6%に相当する。その後，FDA 相談での協議に基づき，ORR の推定精度を高めるために被験者数を計 60 名に増加した。

コホート B

コホート B の被験者数は，Green-Dahlberg の 2-stage design を用いた 2 ～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の統計的仮説に基づき，各ステージ 20 名，計 40 名と設定した。このデザインは，有意水準 0.032，検出力 92.2%に相当する。

コホート C

コホート C の被験者数は，1-stage design を用いた 1 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の統計的仮説に基づき，25 名と設定した。このデザインは，有意水準 0.044，検出力 92.2%に相当する。

2 個々の試験結果の要約

本書で示す臨床試験は E2201 試験のみであることから，本項では要約せず，安全性及び薬物動態の結果も含めた E2201 試験の要約を，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では E2201 試験の結果を，2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B），1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C），2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）の順に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

E2201 試験の詳細な選択・除外基準は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した試験報告書に示した。

CLIA 認定（又は同等の）検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性と判定され，組織学的又は細胞学的に IV 期 NSCLC と確定診断された，測定可能病変を有する，ECOG PS 0～2，18 歳以上の男性又は女性患者を対象とし，BRAF 又は MEK 阻害剤による前治療を受けた患者は除外した。コホート A は進行又は転移性 NSCLC に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を 1 ライン以上受けた後に PD が確認された患者（治験実施計画書 7 版では未治療の患者も組入れ対象とした），コホート B は白金製剤ベースの化学療法を 1 ライン以上受けた後に PD が確認され，かつ全身性抗腫瘍療法による前治療数が 3 ライン以下の患者とした。ただし，白金製剤ベースの化学療法に対して不耐容，又は不適応の場合は，他の化学療法で代替することは可能とした。また，術後補助又は術前補助療法としての化学療法は前治療として数えないこととした。コホート C は転移性 NSCLC に対して全身性抗腫瘍療法を受けていない患者を対象とした。

3.1.2 解析対象集団

3.1.2.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

コホート B に組み入れられた 59 名全員にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与され，このうち 2～4 次治療であった 57 名が Combination 2nd Line Plus の対象となった。残りの 2 名は 1 次治療であった。

3.1.2.2 1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

予備解析時点でコホート C に組み入れられた 23 名全員は 1 次治療であり，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与された。これらの 23 名にコホート B の 1 次治療 2 名を加えた 25 名が Combination 1st Line の対象となり，このうち 15 名が Combination 1st Line -Efficacy の対象となった。

最終的にコホート C に組み入れられた 34 名全員は 1 次治療であり，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与された。これらの 34 名にコホート B の 1 次治療 2 名を加えた 36 名が Combination 1st Line の対象となった。

3.1.2.3 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

コホート A に組み入れられた 84 名全員にダブラフェニブ単剤療法が 1 回以上投与され，これらのうち 78 名は 2 次治療以降であり，Monotherapy 2nd Line Plus の対象となった。

Table 3-1 有効性の解析対象集団（E2201 試験）

コホート	Analysis Population	Number of Patients	Number of Japanese Patients
B	Combination 2nd Line Plus	57	1
C	Combination 1st Line[b)]	25 (baseline characteristics)	
	Combination 1st Line-Efficacy[b)]	15 (preliminary efficacy)[a)]	0
	Combination 1st Line[c)]	36 (primary analysis)	
A	Monotherapy All Treated	84	2
	Monotherapy 2nd Line Plus	78	2

a) 予備解析のデータカットオフ日時点でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した被験者数

b) データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

c) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.1.3 被験者の内訳

3.1.3.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

主要解析時点，Combination 2nd Line Plus（N=57）の 32 名（56%）は試験を継続中であり，このうち 21 名（37%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった。試験を中止した 25 名中 23 名（40%）は死亡していた（Table 3-2）。投与中止理由は，ダブラフェニブ及

びトラメチニブのいずれも病勢進行が最も多く（49%，47%），次いで有害事象（12%，14%）であった（Table 3-3）。

Mature DOR 解析時点，Combination 2nd Line Plus の 22 名（39%）は試験を継続中であり，このうち 13 名（23%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった。試験を中止した 35 名中 33 名（58%）は死亡していた（Table 3-2）。投与中止理由は，ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれも病勢進行が最も多く（54%，53%），次いで有害事象（18%，21%）であった（Table 3-3）。

3.1.3.2　1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

予備解析時点，Combination 1st Line（N=25）の 24 名（96%）は試験を継続中であり，このうち 22 名（88%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった（Table 3-2）。ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中止理由は同一であり， 2 名は有害事象，1 名は病勢進行であった（Table 3-3）。

主要解析時点，Combination 1st Line（N=36）の 24 名（67%）は試験を継続中であり，このうち 15 名（42%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった。試験を中止した 12 名中 10 名（28%）は死亡していた（Table 3-2）。投与中止理由は，ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれも病勢進行が最も多く（33%，31%），次いで有害事象（22%，19%）であった（Table 3-3）。

3.1.3.3　2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

主要解析時点，Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の 36 名（46%）は試験を継続中であり，このうち 19 名（24%）はダブラフェニブ単剤投与を継続中であった。試験を中止した 42 名中 35 名（45%）は死亡していた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1010_a）。ダブラフェニブ単剤療法の投与中止理由は病勢進行が最も多かった（59%）［5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 1.1110 (Data as of April 30, 2014)］。

Mature DOR 解析時点，Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の 24 名（31%）は試験を継続中であり，このうち 9 名（12%）はダブラフェニブ単剤投与を継続中であった。試験を中止した 54 名中 46 名（59%）は死亡していた（5.3.5.2-1- E2201 試験-Table 1.1010_b）。ダブラフェニブ単剤療法の投与中止理由は病勢進行が最も多かった（72%）［5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 1.1110 (Data as of November 21, 2014)］。

長期安全性解析時点，Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の 15 名（19%）は試験を継続中であり，このうち 6 名（8%）はダブラフェニブの単剤投与を継続中であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーした 15 名（19%）中 7 名（9%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった。試験を中止した 63 名中 55 名（71%）は死亡していた。（Table 3-2）。ダブラフェニブ単剤療法の投与中止理由は病勢進行が最も多かった（77%）（Table 3-3）。

Table 3-2 被験者の内訳（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line，Monotherapy 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus		Combination 1st Line		Monotherapy 2nd Line Plus
	N=57		N=25	N=36	N=78
	主要解析 c)	Mature DOR 解析 d)	予備解析 c)	主要解析 d)	長期安全性解析 c)
Patient status – n (%)					
Died	23 (40)	33 (58)	1 (4)	10 (28)	55 (71)
Ongoing	32 (56)	22 (39)	24 (96)	24 (67)	15 (19)
On study treatment	21 (37)	13 (23)	22 (88)	15 (42)	6 (8)
In follow-up	11 (19)	9 (16)	2 (8)	9 (25)	2 (3)
Crossover to combination cohort[a)]	–	–	–	–	7 (9)
Withdrawn from study	2 (4)	2 (4)	0	2 (6)	8 (10)
Primary reason for study withdrawal[b)] – n (%)					
Lost to follow-up	2 (4)	1 (2)	0	1 (3)	3 (4)
Investigator discretion	0	1 (2)	0	0	0
Withdrew consent	0	0	0	1 (3)	5 (6)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1020, Table 1.1040, Table 1.1010, 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 1.1020, Table 1.1040

a) 2015 年 10 月 7 日時点，クロスオーバーした被験者は 15 名であった （5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1130）。
b) 同意撤回の理由が複数ある場合は，主な理由として一つ選択した。

c) データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

d) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Table 3-3 ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中止（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line，Monotherapy 2nd Line Plus）

	Dabrafenib				Trametinib				Dabrafenib
	Combination 2nd Line Plus		Combination 1st Line		Combination 2nd Line Plus		Combination 1st Line		Monotherapy 2nd Line Plus
	N=57		N = 25	N=36	N=57		N = 25	N=36	N=78
	主要解析 c)	Mature DOR 解析 d)	予備解析 c)	主要解析 d)	主要解析 c)	Mature DOR 解析 d)	予備解析 c)	主要解析 d)	長期安全性解析 c)
Treatment status – n (%)									
Ongoing	21 (37)	14 (25)	22 (88)	16 (44)	21 (37)	13 (23)	22 (88)	17 (47)	6 (8)
Discontinued	36 (63)	43 (75)	3 (12)	20 (56)	36 (63)	44 (77)	3 (12)	19 (53)	72 (92)
Primary reason for treatment discontinuation[a)] – n (%)									
Disease progression (including death due to disease progression)	28 (49)[b)]	31 (54)[b)]	1 (4)	12 (33)	27 (47)[b)]	30 (53)[b)]	1 (4)	11 (31)	60 (77)
Adverse event	7 (12)[b)]	10 (18)[b)]	2 (8)	8 (22)	8 (14)[b)]	12 (21)[b)]	2 (8)	7 (19)	5 (6)
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
Investigator discretion	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	1 (3)	1 (1)
Decision by patient or proxy	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	5 (6)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1120, Table 1.1121, Table 1.1110, 5.3.7-1-E2201 試験-Listing 21.1141, Listing 21.1151, 5.3.5.2-2-E2201 試験- Table 1.1120, Table 1.1121, Table 1.1140, Table 1.1141

a) 投与中止の理由が複数ある場合は，主な理由として一つ選択した。

b) 1 名は有害事象によりトラメチニブの投与を中止し，病勢進行によりダブラフェニブの投与を中止したため，投与中止の主な理由の被験者数がダブラフェニブとトラメチニブで異なった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 21.1140, Listing 21.1150）。

c) データカットオフ日：2015年10月7日
d) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.4.1 人口統計学的特性

3.1.4.1.1 2～4次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホートB）

Combination 2nd Line Plus（N=57）の年齢の中央値（範囲）は64.0（41～88）歳であり，65歳未満の割合は51%であった。性別は男性が51%であり，人種は白人が86%，アジア人が7%であった（Table 3-4）。

喫煙歴別の割合は，喫煙者が11%，元喫煙者が61%，非喫煙者が28%であった。喫煙者及び元喫煙者の喫煙量の中央値（範囲）は30（2～94）pkysであった（5.3.5.2-1-E2201 試験 Table 1.3250）。

3.1.4.1.2 1次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホートC）

予備解析

Combination 1st Line（N=25）の年齢の中央値（範囲）は68.0（55～91）歳であり，65歳未満の割合は24%であった。性別は男性が40%であり，人種は白人が92%，アジア人が4%であった（Table 3-4）。

喫煙歴別の割合は，喫煙者が8%，元喫煙者が60%，非喫煙者が32%であった。喫煙者及び元喫煙者の喫煙量の中央値（範囲）は10（0～49）pkysであった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.3260）。

主要解析

Combination 1st Line（N=36）の年齢の中央値（範囲）は67.0（44～91）歳であり，65歳未満の割合は39%であった。性別は男性が39%であり，人種は白人が83%，アジア人が8%であった（Table 3-4）。

喫煙歴別の割合は，喫煙者が14%，元喫煙者が58%，非喫煙者が28%であった。喫煙者及び元喫煙者の喫煙量の中央値（範囲）は17.5（0～49）pack yearsであった（5.3.5.2-2-Table 1.3260）。

3.1.4.1.3 2次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホートA）

Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の年齢の中央値（範囲）は66.0（28～85）歳であり，65歳未満の割合は46%であった。性別は男性が50%であり，人種は白人が76%，アジア人が22%であった（Table 3-4）。

喫煙歴別の割合は，喫煙者が4%，元喫煙者が59%，非喫煙者が37%であった。喫煙者及び元喫煙者の喫煙量の中央値（範囲）は30（0～94）pkysであった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.3210）。

Table 3-4　人口統計学的特性（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line，Monotherapy 2nd Line Plus）

		Combination			Monotherapy
		2nd Line Plus	1st Line		2nd Line Plus
		N=57[a)]	N=25[a)]	N=36[b)]	N=78[c)]
Age (years)	n	57	25	36	78
	Mean	65.1	70.8	67.8	64.0
	Standard Deviation	10.14	9.50	11.00	10.29
	Median	64.0	68.0	67.0	66.0
	Min.	41	55	44	28
	Max.	88	91	91	85
Age group (years)	n	57	25	36	78
	≥18 - <65	29 (51%)	6 (24%)	14 (39%)	36 (46%)
	≥65 - <75	17 (30%)	12 (48%)	14 (39%)	33 (42%)
	≥75 - <85	9 (16%)	4 (16%)	4 (11%)	8 (10%)
	≥85	2 (4%)	3 (12%)	4 (11%)	1 (1%)
Age group (years)	n	57	25	36	78
	<65	29 (51%)	6 (24%)	14 (39%)	36 (46%)
	≥65	28 (49%)	19 (76%)	22 (61%)	42 (54%)
Age group (years)	n	57	25	36	78
	<75	46 (81%)	18 (72%)	28 (78%)	69 (88%)
	≥75	11 (19%)	7 (28%)	8 (22%)	9 (12%)
Gender	n	57	25	36	78
	Female	28 (49%)	15 (60%)	22 (61%)	39 (50%)
	Male	29 (51%)	10 (40%)	14 (39%)	39 (50%)
Ethnicity	n	57	25	36	78
	Hispanic Or Latino	1 (2%)	1 (4%)	1 (3%)	1 (1%)
	Not Hispanic Or Latino	56 (98%)	24 (96%)	35 (97%)	77 (99%)
Race	n	57	25	36	78
	White	49 (86%)	23 (92%)	30 (83%)	59 (76%)
	Asian	4 (7%)	1 (4%)	3 (8%)	17 (22%)
	Black or African American	2 (4%)	0	1 (3%)	2 (3%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (4%)	1 (3%)	0
	Other	2 (4%)	0	–	0
	Missing	–	–	1 (3%)	–

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2040, Table 1.2130, Table 1.2050, Table 1.2140, Table 1.2010, Table 1.2110, 5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.6020, 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 1.2050, Table 1.2140

a) データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

b) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

c) データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

3.1.4.2 疾患特性

3.1.4.2.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

Combination 2nd Line Plus（N=57）の全員が IV 期 NSCLC と診断され，組織型は腺癌（93%）が最も多かった。ベースライン時の治験責任医師判定で，病変部位は肺（89%）が最も多く，次いでリンパ節（47%），骨，胸膜（各 16%），肝，胸水（各 14%），副腎（11%）であった（Table 3-5，5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2330，Table 2.7040）。

データが得られた 55 名での初回診断から治験薬の投与開始までの期間の中央値（範囲）は 14.8（2.6～64.9）ヵ月であり，54 名での直近の病勢進行から治験薬の投与開始までの期間の中央値（範囲）は 1.2（0.1～14.7）ヵ月であった（Table 3-5）。

ECOG PS は 1 が最も多く（61%），次いで 0（30%），2（9%）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.8050）。

CLIA 認定（又は同等の）検査機関で実施した遺伝子検査で，57 名中 55 名は BRAF 遺伝子変異のうち BRAF V600E 遺伝子変異のみ陽性と判定された。このうち 1 名（被験者番号 27051）は EGFR 遺伝子変異も陽性と判定され EGFR-TKI（ゲフィチニブ）による前治療を受けており，1 名（被験者番号 25094）は KRAS 遺伝子変異も陽性と判定された。BRAF V600E 以外の BRAF 遺伝子変異が特定された 2 名のうち，1 名（被験者番号 22801）は BRAF V600K 遺伝子変異陽性であり（組入れ基準からの逸脱），1 名（被験者番号 21002）は BRAF V600E 遺伝子変異も認められた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Section 5.2.5）。

3.1.4.2.2 1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

予備解析

Combination 1st Line（N=25）のうち，IIIA 期 NSCLC と診断された 1 名を除き，全員が IV 期 NSCLC と診断され（5.3.5.2-1- E2201 試験-Table 37），組織型は腺癌（88%）が最も多かった。Combination 1st Line-Efficacy（N=15）でのベースライン時の治験責任医師判定で，病変部位は肺（87%）が最も多く，次いでリンパ節（40%），胸膜，胸水（各 20%），副腎，骨，肝，皮膚（各 13%）であった（Table 3-5，5.3.5.2-1- E2201 試験-Table 1.2340，Table 2.7041）。

データが得られた 21 名での初回診断から治験薬の投与開始までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1.0～63.2）ヵ月であった（Table 3-5）。

Combination 1st Line（N=25）での ECOG PS は 1 が最も多く（60%），次いで 0（36%），2（4%）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 36）。

CLIA 認定（又は同等の）検査機関で実施した遺伝子検査で，25 名中 24 名は BRAF V600E 遺伝子変異陽性と判定された。BRAF V600E 遺伝子変異陽性と判定されなかった 1 名（被験者番号 24925）は BRAF V600E と BRAF V600K 遺伝子変異の区別がつかなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Section 5.2.5，5.3.7-1-E2201 試験-Listing 25.1020）。

主要解析

Combination 1st Line（N=36）のうち，IIIA 期 NSCLC と診断された 1 名を除き，全員が IV 期 NSCLC と診断され（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 10-4），組織型は腺癌（89%）が最も多かった。Combination 1st Line（N=36）でのベースライン時の治験責任医師判定で，病変部位は肺（86%）が最も多く，次いでリンパ節（56%），副腎，骨，胸膜（各 19%），胸水（17%），肝（11%）であった（Table 3-5，5.3.5.2-2- E2201 試験-Table 2.7041）。

データが得られた 32 名での初回診断から治験薬の投与開始までの期間の中央値（範囲）は 2.05（1.0～63.2）ヵ月であった（Table 3-5）。

Combination 1st Line（N=36）での ECOG PS は 1 が最も多く（61%），次いで 0（36%），2（3%）であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 10-3）。

CLIA 認定（又は同等の）検査機関で実施した遺伝子検査で，36 名中 34 名は BRAF V600E 遺伝子変異陽性と判定された。BRAF V600E 遺伝子変異陽性と判定されなかった 2 名（被験者番号 24925，24926，同施設）は，BRAF V600E と BRAF V600K 遺伝子変異の区別がつかなかった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Section 10.2.1.3，Listing 25.1020）。

3.1.4.2.3 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の全員が IV 期 NSCLC と診断され（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2310），組織型は腺癌（96%）が最も多かった。ベースライン時の治験責任医師判定で，病変部位は肺（79%）が最も多く，次いでリンパ節（46%），胸水（26%），骨（17%），肝（15%），胸膜（13%）であった（Table 3-5，5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2310，Table 2.7010）。

データが得られた 76 名での初回診断から治験薬の投与開始までの期間の中央値（範囲）は 14.8（2.1～88.9）ヵ月であり，71 名での直近の病勢進行から治験薬の投与開始までの期間の中央値（範囲）は 1.1（0.2～6.8）ヵ月であった（Table 3-5）。

ECOG PS は 1 が最も多く（64%），次いで 0（21%），2（15%）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.6010）。

CLIA 認定（又は同等の）検査機関で実施した遺伝子検査で，78 名中 76 名は BRAF 遺伝子変異のうち BRAF V600E 遺伝子変異のみ陽性と判定され，このうち 1 名（被験者番号 22101）は EGFR 遺伝子変異も陽性と判定され EGFR-TKI（ゲフィチニブ及びエルロチニブ）による前治療を受けていた。BRAF V600E 以外の BRAF 遺伝子変異が特定された 2 名（被験者番号 25043，25063）では，BRAF V600E 遺伝子変異も認められた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2111，5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 25.1010，Listing 21.4010）。

Table 3-5 初回診断時の疾患特性（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line，Monotherapy 2nd Line Plus）

	Combination		Monotherapy	
	2nd Line Plus N=57[a)]	1st Line N=25 [a)]	1st Line N=36[b)]	2nd Line Plus N=78[c)]
Primary Tumor Type - n (%)				
Non-Small Cell Lung	57 (100)	25 (100)	36 (100)	78 (100)
Time Since Diagnosis (months)				
n	55	21	32	76
Min.	2.6	1.0	1.0	2.1
Median	14.80	2.00	2.05	14.80
Max.	64.9	63.2	63.2	88.9
Histology - n (%)				
Adenocarcinoma	53 (93)	22 (88)	32 (89)	75 (96)
Adenosquamous Carcinoma - Predominantly Adenocarcinoma	1 (2)	0	1 (3)	0
Adenosquamous Carcinoma - Predominantly Squamous Cell Carcinoma	0	1 (4)	1 (3)	1 (1)
Bronchioloalveolar	2 (4)	0	0	0
Bronchioloalveolar Carcinoma, Mucinous Type	0	0	0	1 (1)
Large Cell Carcinoma, Adenocarcinoma	0	0	0	1 (1)
Large Cell Lung Cancer	1 (2)	1 (4)	0	0
Large Cell Carcinoma	0	0	1 (3)	0
Non Small Cell Carcinoma Without Other Precision	0	1 (4)	1 (3)	0
Histological Grade - n (%)				
Grade Cannot Be Assessed	32 (56)	15 (60)	18 (50)	26 (33)
Well Differentiated	7 (12)	3 (12)	5 (14)	6 (8)
Moderately Differentiated	4 (7)	3 (12)	5 (14)	14 (18)
Poorly Differentiated	14 (25)	4 (16)	6 (17)	22 (28)
Undifferentiated	0	0	1 (3)	4 (5)
Unknown	0	0	1 (3)	6 (8)
Time Since Last Progression (months)				
n	54	8	12	71
Median (Min-Max)	1.2 (0.1-14.7)	1.7 (0.4-7.4)	1.7 (0.1-7.4)	1.1 (0.2-6.8)
Number of Prior Radiotherapy Regimens - n (%)				
0	41 (72)	20 (80)	26 (72)	49 (63)
1	13 (23)	5 (20)	10 (28)	21 (27)
>1	3 (5)	0	0	8 (10)
Time Since Initiation of First-Line Systemic Therapy Regimen for Metastatic Disease (months)				
n	48	NA		58
Median (Min-Max)	9.6 (1.9-49.3)	NA		10.4 (1.6 - 62.0)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2210, Table 1.2230, Table 1.2240, Table 1.2310, Table 1.2330, Table 1.2340

NA = Not applicable, 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 1.2240, Table 1.2340

a) データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

b) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
c) データカットオフ日：2014年4月30日

3.1.4.3 前治療

3.1.4.3.1 2～4次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホートB）

Combination 2nd Line Plus（N=57）の全員が化学療法を受けており，56名（98%）は転移性NSCLCに対して白金製剤ベースの化学療法を1ライン以上受けていた。白金製剤ベースの化学療法のライン数は1ライン（88%）が最も多かった（Table 3-6）。進行性及び転移性NSCLCに対して，又は姑息的療法として最も高頻度に使用された薬剤はカルボプラチン（63%）であり，次いでペメトレキセド（46%），シスプラチン（42%），ペメトレキセドジナトリウム（40%），ベバシズマブ（19%），ゲムシタビン，パクリタキセル（各14%），ドセタキセル（11%）であった（5.3.5.2-1-E2201試験-Table 1.4080）。

3.1.4.3.2 1次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホートC）

該当なし。

3.1.4.3.3 2次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホートA）

Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の全員が化学療法を受けており，75名（96%）は転移性NSCLCに対して白金製剤ベースの化学療法を1ライン以上受けていた。白金製剤ベースの化学療法のライン数は1ライン（85%）が最も多かった（Table 3-6）。進行性及び転移性NSCLCに対して，又は姑息的療法として最も高頻度に使用された薬剤はカルボプラチン（60%）であり，次いでシスプラチン（51%），ペメトレキセド（50%），ペメトレキセドジナトリウム（36%），ベバシズマブ，ドセタキセル（各27%），ゲムシタビン（24%），パクリタキセル（23%）であった（5.3.5.2-1-E2201試験-Table 1.4020）。

Table 3-6 前治療ライン数（E2201試験，Combination 2nd Line Plus, Monotherapy 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57	Monotherapy 2nd Line Plus N=78
Number of Chemotherapy Regimens - n (%)		
0	0	0
1	40 (70)	39 (50)
2	12 (21)	16 (21)
3	4 (7)	11 (14)
4	1 (2)	5 (6)
>4	0	7 (9)
Number of Platinum-based Chemotherapy for metastatic disease - n (%)		
0	1 (2)	3 (4)
1	50 (88)	66 (85)
2	5 (9)	7 (9)
3	1 (2)	2 (3)

	Combination 2nd Line Plus N=57	Monotherapy 2nd Line Plus N=78
Number of Radiotherapy Regimens - n (%)		
0	41 (72)	49 (63)
1	13 (23)	21 (27)
2	3 (5)	7 (9)
3	0	1 (1)
Number of Small Molecule Targeted Therapy Regimens - n (%)		
0	49 (86)	54 (69)
1	8 (14)	23 (29)
3	0	1 (1)
Number of Biologic Therapy Regimens - n (%)		
0	54 (95)	66 (85)
1	3 (5)	11 (14)
3	0	1 (1)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.4092, Table 1.4030

データカットオフ日：併用療法=2015 年 10 月 7 日， 単剤療法=2014 年 4 月 30 日

3.1.4.4 曝露

3.1.4.4.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

主要解析

Combination 2nd Line Plus（N=57）での服薬コンプライアンス［総累積実用量/（投与期間×処方用量）×100］の中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 91.3%，トラメチニブが 100.0%であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.5020，Table 1.5030）。

1 日用量の中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 290.6（126～300）mg，トラメチニブが 2.0（1～2）mg であり，計画された 1 日用量（ダブラフェニブ 300 mg/day，トラメチニブ 2 mg/day）とほぼ一致していた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0020，Table 3.0021）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の投与期間の中央値（範囲）は 10.55（0.3～20.0）ヵ月であり，15 名（26%）は 12 ヵ月を超えて併用療法が投与された（Table 3-7）。

Mature DOR 解析

1 日用量の中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 286.3（122～300）mg，トラメチニブが 2.0（1～2）mg であり，計画された 1 日用量（ダブラフェニブ 300 mg/day，トラメチニブ 2 mg/day）とほぼ一致していた（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.0020，Table 3.0021）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の投与期間の中央値（範囲）は 10.02（0.3～30.0）ヵ月であり，24 名（42%）は 12 ヵ月を超えて併用療法が投与された（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.0022）。

3.1.4.4.2 1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

予備解析

Combination 1st Line（N=25）での服薬コンプライアンスの中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 116.7%，トラメチニブが 126.1%であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.5021，Table 1.5031）。

1 日用量の中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 300.0（170～300）mg，トラメチニブが 2.0（2～2）mg であり，計画された 1 日用量（ダブラフェニブ 300 mg/day，トラメチニブ 2 mg/day）とほぼ一致していた（5.3.5.2-1- E2201 試験-Table 3.0050，Table 3.0051）。

予備解析時点，Combination 1st Line は組入れ継続中であり，25 名中 22 名はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった（Table 3-2）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の投与期間の中央値（範囲）は 2.73（0.2～17.7）ヵ月であった（Table 3-7）。

主要解析

Combination 1st Line（N=36）での服薬コンプライアンスの中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 96.4%，トラメチニブが 99.4%であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 1.5021，Table 1.5031）。

1 日用量の中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 286.2（80～300）mg，トラメチニブが 2.0（1～2）mg であり，計画された 1 日用量（ダブラフェニブ 300 mg/day，トラメチニブ 2 mg/day）とほぼ一致していた（5.3.5.2-2- E2201 試験-Table 3.0050，Table 3.0051）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の投与期間の中央値（範囲）は 8.21（0.3～27.8）ヵ月であり，10 名（28%）は 12 ヵ月を超えて併用療法が投与された（Table 3-7）。

3.1.4.4.3 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

主要解析時点，Monotherapy 2nd Line Plus（N=84）でのダブラフェニブの服薬コンプライアンスの中央値（範囲）は，98.3%であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.5010）。

ダブラフェニブの 1 日用量の中央値（範囲）は，主要解析時点で 296.2（67～300）mg，長期安全性解析時点で 294.8（67～300）mg であり，計画された 1 日用量（ダブラフェニブ 300 mg/day）とほぼ一致していた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0010，5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 3.0010）。

主要解析時点，ダブラフェニブ単剤療法の投与期間の中央値（範囲）は 4.34（0.3～25.2）ヵ月であり，9 名（11% ）は 12 ヵ月超 24 ヵ月以下，1 名（1%）は 24 ヵ月超 36 ヵ月以下，単剤療法が投与された（5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 3.0010）。長期安全性解析時点，投与期間の中央値（範囲）は 4.62（0.3～42.4）ヵ月であり，12 名（14% ）は 12 ヵ月超 24 ヵ月以下，7 名（8%）は 24 ヵ月超 36 ヵ月以下，1 名（1%）は 36 ヵ月を超えて単剤療法が投与された（Table 3-7）。

Table 3-7 投与期間（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line）

		dabrafenib 150 mg bid/ trametinib 2 mg once daily				dabrafenib 150 mg bid
		Combination 2nd Line Plus		Combination 1st Line		Monotherapy 2nd Line Plus
		主要解析 a)	Mature DOR 解析 b)	主要解析 a)	Mature DOR 解析 b)	長期安全性解析 a)
		N=57	N=57	N=25	N=36	N=84
Dabrafenib						
Time on study treatment (months)	n	57	57	25	36	84
	Min.	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3
	Median	10.55	9.99	3.32	8.21	4.62
	Max.	20.7	31.6	19.3	27.8	42.4
Time categories – n (%)	< 3 months	12 (21)	13 (23)	12 (48)	9 (25)	–
	3-6 months	8 (14)	8 (14)	11 (44)	6 (17)	–
	>6-12 months	20 (35)	12 (21)	1 (4)	11 (31)	–
	>12 months	17 (30)	24 (42)	1 (4)	10 (28)	–
	< 3 months	–	–	–	–	34 (40)
	3-6 months	–	–	–	–	15 (18)
	>6-9 months	–	–	–	–	9 (11)
	>9-12 months	–	–	–	–	6 (7)
	>12-24 months	–	–	–	–	12 (14)
	>24-36 months	–	–	–	–	7 (8)
	>36 months	–	–	–	–	1 (1)
Trametinib						
Time on study treatment (months)	n	57	57	25	36	–
	Min.	0.3	0.3	0.2	0.3	–
	Median	10.55	10.02	3.38	8.21	–
	Max.	21.1	31.6	19.2	27.7	–
Time categories – n (%)	< 3 months	13 (23)	14 (25)	12 (48)	9 (25)	–
	3-6 months	8 (14)	8(14)	11 (44)	6 (17)	–
	>6-12 months	18 (32)	11 (19)	1 (4)	11 (31)	–
	>12 months	18 (32)	24 (42)	1 (4)	10 (28)	–
Dabrafenib and Trametinib						
Time on study treatment (months)	n	57	57	25	36	–
	Min.	0.3	0.3	0.2	0.3	–
	Median	10.55	10.02	2.73	8.21	–
	Max.	20.0	30.0	17.7	27.8	–
Time categories – n (%)	< 3 months	12 (21)	13 (23)	14 (56)	9 (25)	–
	3-6 months	8 (14)	8 (14)	9 (36)	6 (17)	–
	>6-12 months	22 (39)	12 (21)	1 (4)	11 (31)	–
	>12 months	15 (26)	24 (42)	1 (4)	10 (28)	–

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0022, Table 3.0052, Table 3.0010, 5.3.5.2-2-E2201 試験- Table 3.0022, Table 3.0052

投与期間は休薬期間を含む。

a) データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

b) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要評価項目：治験責任医師判定に基づく ORR

3.2.1.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR は 2 名（4%），PR は 34 名（60%）であり，治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は 63.2%（49.3%，75.6%）であった。点推定値は対立仮説（55%）より高く，95% CI の下限値は帰無仮説（30%）より高かった。この結果は，中間解析の結果（ORR=63%，95% CI：40.6%，81.2%）（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.471），及び感度分析として実施した IR 判定に基づく ORR と同様であった（Table 3-8）。

Mature DOR 解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合判定で CR は 3 名（5%），PR は 35 名（61%）であり，治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は 66.7%（52.9%，78.6%）であった。この結果は，感度分析として実施した IR 判定に基づく ORR と同様であった（Table 3-8）。

Table 3-8 治験責任医師及び IR 判定に基づく最良総合効果（E2201 試験, Combination 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57			
	主要解析 a)		Mature DOR 解析 b	
	治験責任医師判定	IR 判定	治験責任医師判定)	IR 判定
Best Response -n (%)				
n	57	57	57	57
Complete Response (CR)	2 (4)	0	3 (5)	2 (4)
Partial Response (PR)	34 (60)	36 (63)	35 (61)	34 (60)
Stable Disease (SD)	9 (16)	4 (7)	8 (14)	4 (7)
Non-CR/Non-PD	NA	3 (5)	–	3 (5)
Progressive Disease (PD)	7 (12)	8 (14)	7 (12)	8 (14)
Not Evaluable	5 (9)	6 (11)	4 (7)	6 (11)
Response Rate				
CR+PR -n (%)	36 (63.2)	36 (63.2)	38 (66.7)	36 (63.2)
95% CI	(49.3, 75.6)	(49.3, 75.6)	(52.9, 78.6)	(49.3, 75.6)
Disease control rate				
CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD -n (%)	45 (78.9)	43 (75.4)	46 (80.7)	43 (75.4)
95% CI	(66.1, 88.6)	(62.2, 85.9)	(68.1, 90.0)	(62.2, 85.9)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0060, Table 2.1050, 5.3.5.2-2-E2201 試験- Table 2.0060, Table 2.1050

NA = Not applicable

CI は正確 Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

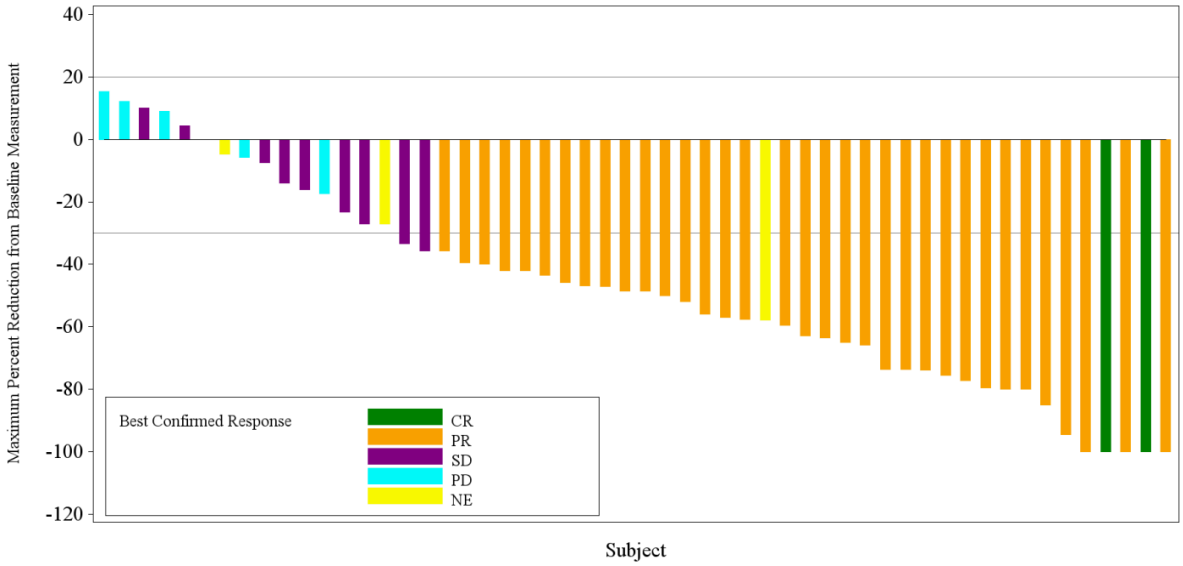
a) データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

b) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

標的病変の最大縮小率

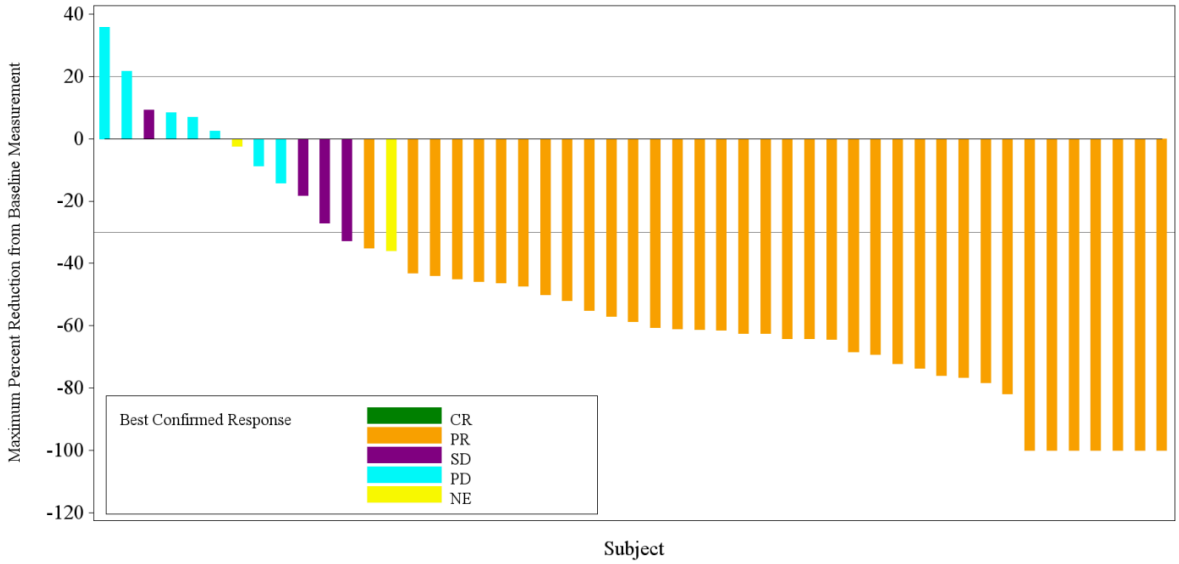
主要解析時点，治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた 54 名中 48 名（88.9%）で標的病変が縮小し，39 名（72.2%）で 30%以上の縮小が認められ， 5 名（9.3%）で標的病変が消失した (Figure 3-1，5.3.5.2-1 E2201 試験-Table 2.7440）。この結果は，IR 判定に基づく標的病変の評価と同様であった（Figure 3-2，5.3.5.2-1 E2201 試験-Table 2.7540）。

Figure 3-1　被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化率（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.0050
データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

Figure 3-2　被験者別の IR 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.1050

IR 判定でベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者は 49 名であった。

データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

3.2.1.2　1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

予備解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR は 1 名（7%），PR は 7 名（47%）であり，治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は 53.3%（26.6%，78.7%）であった。この結果は，感度分析として実施した IR 判定に基づく ORR と同様であった（Table 3-9）。

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合判定で CR は 2 名（6%），PR は 20 名（56%）であり，治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は 61.1%（43.5%，76.9%）であった。この結果は，感度分析として実施した IR 判定に基づく ORR と同様であった（Table 3-9）。

Table 3-9　治験責任医師及び IR 判定に基づく最良総合効果（E2201 試験，Combination 1st Line-Efficacy，Combination 1st Line）

	Combination 1st Line-Efficacy N=15 予備解析 a)		Combination 1st Line N=36 主要解析 b)	
	治験責任医師判定	IR 判定	治験責任医師判定	IR 判定
Best Response -n (%)				
n	15	15	36	36
Complete Response (CR)	1 (7)	1 (7)	2 (6)	1 (3)
Partial Response (PR)	7 (47)	6 (40)	20 (56)	21 (58)
Stable Disease (SD)	4 (27)	4 (27)	5 (14)	4 (11)
Progressive Disease (PD)	2 (13)	3 (20)	5 (14)	7 (19)
Not Evaluable	1 (7)	1 (7)	4 (11)	3 (8)

	Combination 1st Line-Efficacy N=15 予備解析 a)		Combination 1st Line N=36 主要解析 b)	
	治験責任医師判定	IR 判定	治験責任医師判定	IR 判定
Response Rate				
CR+PR -n (%)	8 (53.3)	7 (46.7)	22 (61.1)	22 (61.1)
95% CI	(26.6, 78.7)	(21.3, 73.4)	(43.5, 76.9)	(43.5, 76.9)
Disease control rate				
CR+PR+SD -n (%)	12 (80.0)	11 (73.3)	27 (75.0)	26 (72.2)
95% CI	(51.9, 95.7)	(44.9, 92.2)	(57.8, 87.9)	(54.8, 85.8)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0061, Table 2.1051, 5.3.5.2-2-E2201 試験- Table 2.0061, Table 2.1051

CI は正確 Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

a) データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

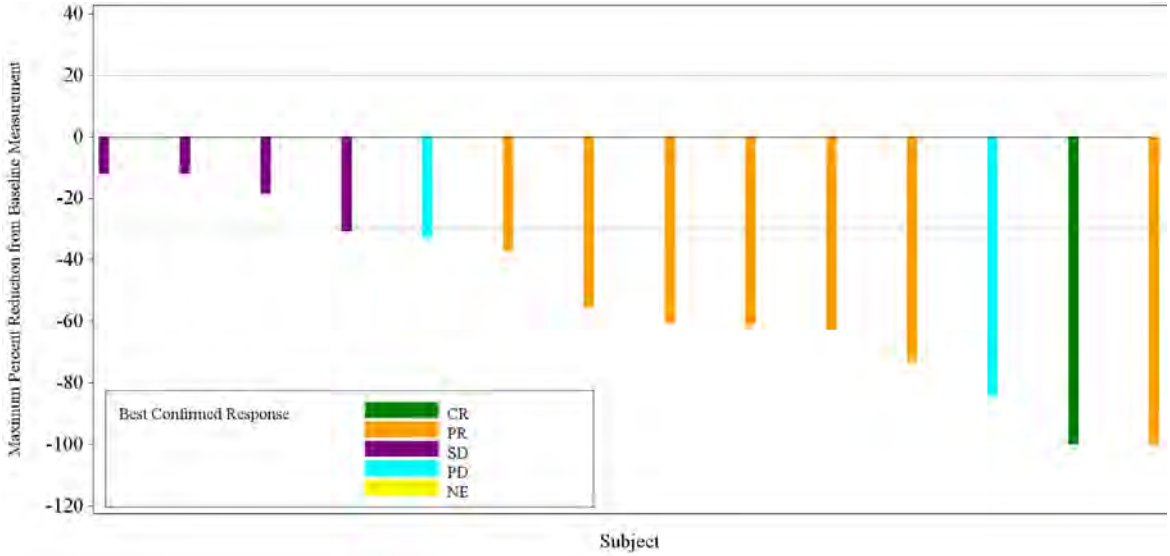
b) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

標的病変の最大縮小率

予備解析時点，治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた 14 名全員で標的病変が縮小し，11 名（78.6%）で 30%以上の縮小が認められ，2 名（14.3%）で標的病変が消失した（Figure 3-3）。この結果は，IR 判定に基づく標的病変の評価と同様であった（Figure 3-4）。

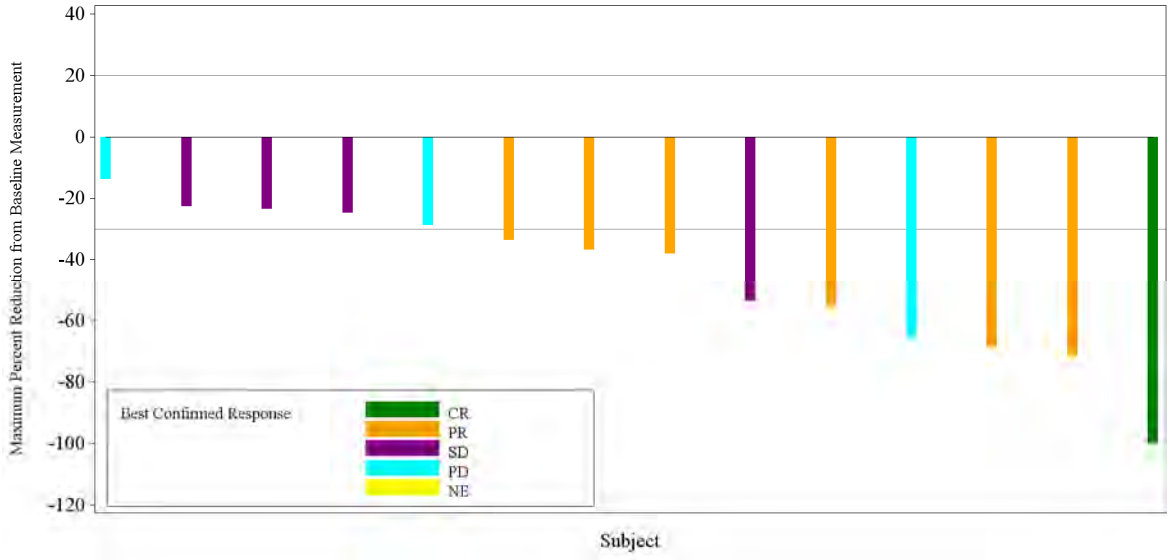
主要解析時点，治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた 34 名中 33 名（97.1%）で標的病変が縮小し，26 名（76.5%）で 30%以上の縮小が認められ，6 名（17.6%）で標的病変が消失した（Figure 3-5，5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.7441）。IR 判定では，34 名中 33 名（97.1%）で標的病変が縮小し，29 名（85.3%）で 30%以上の縮小が認められ，1 名（2.9%）で標的病変が消失した（Figure 3-6，5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.7541）。

Figure 3-3　被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 1st Line-Efficacy）



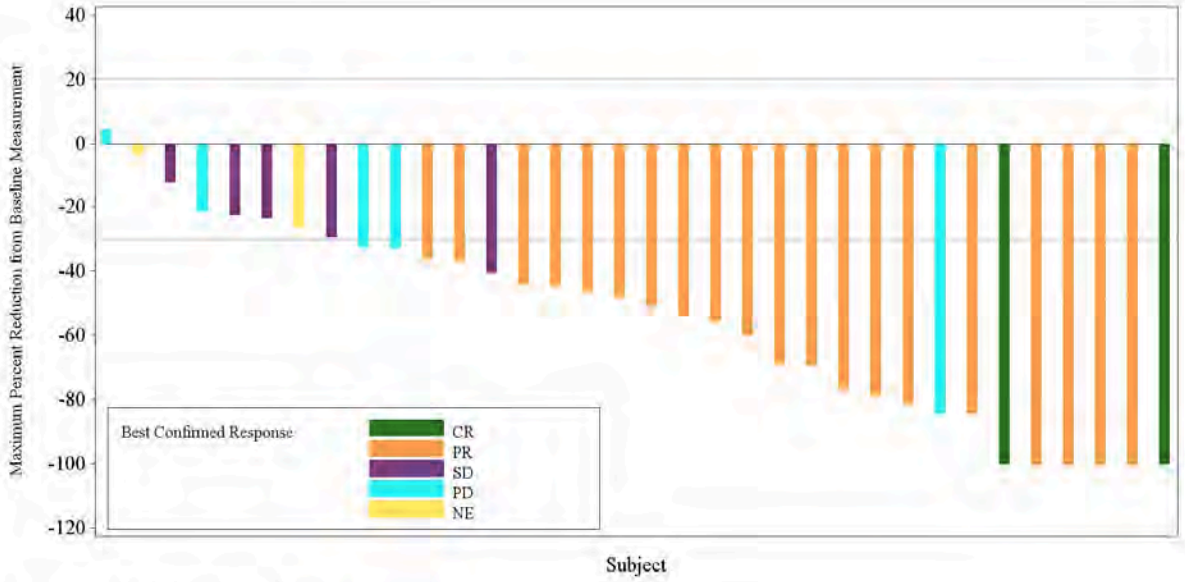
Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.0051
データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

Figure 3-4　被験者別の IR 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 1st Line-Efficacy）



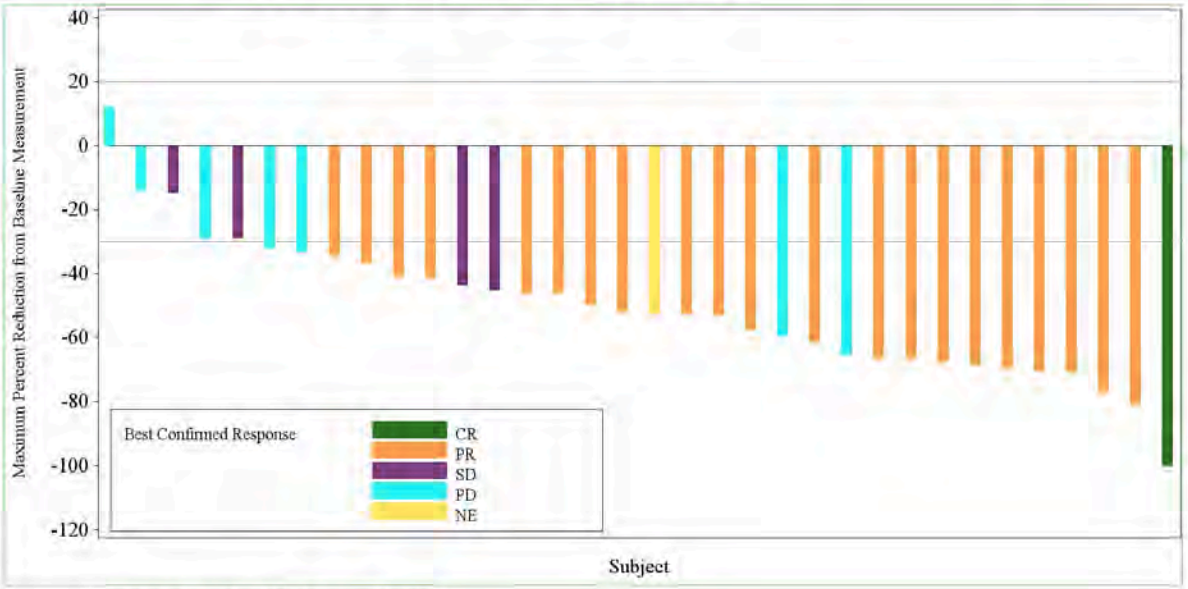
Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.1051
データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

Figure 3-5　被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 1st Line）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.0051
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-6　被験者別の IR 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Combination 1st Line）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.1051
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.1.3　2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR はおらず，PR は 25 名（32%）であり，治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は 32.1%（21.9%，43.6%）であった。点推定値は対立仮説（30%）より高く，95% CI の下限値は帰無仮説（10%）より高かった。感度分析として実施した IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 23.1%（14.3%，34.0%）であった（Table 3-10）。

Mature DOR 解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR はおらず，PR は 26 名（33%）であり，治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 33.3%（23.1%，44.9%）であった。IR 判定でベースライン時に測定可能病変が認められた 64 名中，IR 判定に基づく最良総合効果で CR は 1 名（2%），PR は 20 名（31%）であり，ORR（95% CI）は 32.8%（21.6%，45.7%）であった（5.3.5.2-1 E2201 試験-Table 2.0010_b, Table 2.1010_b）。

なお，中間解析時点，治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は 40%（19.1%，63.9%）であった（5.3.5.2-1 E2201 試験-Table 2.46）。

Table 3-10　治験責任医師及び IR 判定に基づく最良総合効果（E2201 試験, Monotherapy 2nd Line Plus）

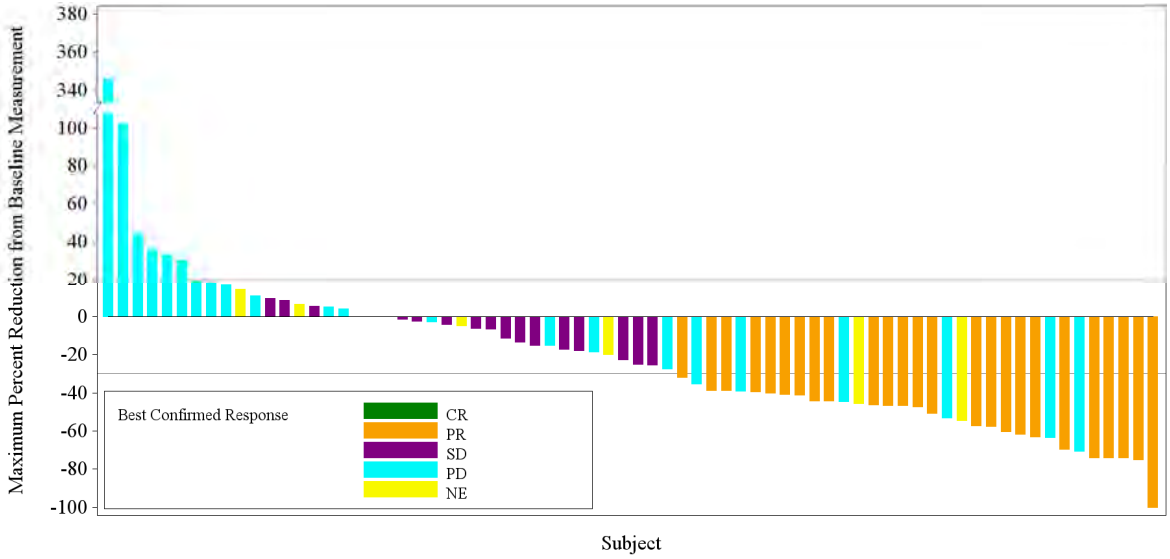
	Monotherapy 2nd Line Plus N=78	
	主要解析	
	治験責任医師判定	IR 判定
Best Response -n (%)		
n	78	78
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	25 (32)	18 (23)
Stable Disease (SD)	19 (24)	15 (19)
Non-CR/Non-PD	0	9 (12)
Progressive Disease (PD)	23 (29)	25 (32)
Not Evaluable	11 (14)	11 (14)
Response Rate		
CR+PR -n (%)	25 (32.1)	18 (23.1)
95% CI	(21.9, 43.6)	(14.3, 34.0)
Disease control rate		
CR+PR+SD+ Non-CR/Non-PD -n (%)	44 (56.4)	42 (53.8)
95% CI	(44.7, 67.6)	(42.2, 65.2)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0010_a, Table 2.1012
CI は正確 Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

標的病変の最大縮小率

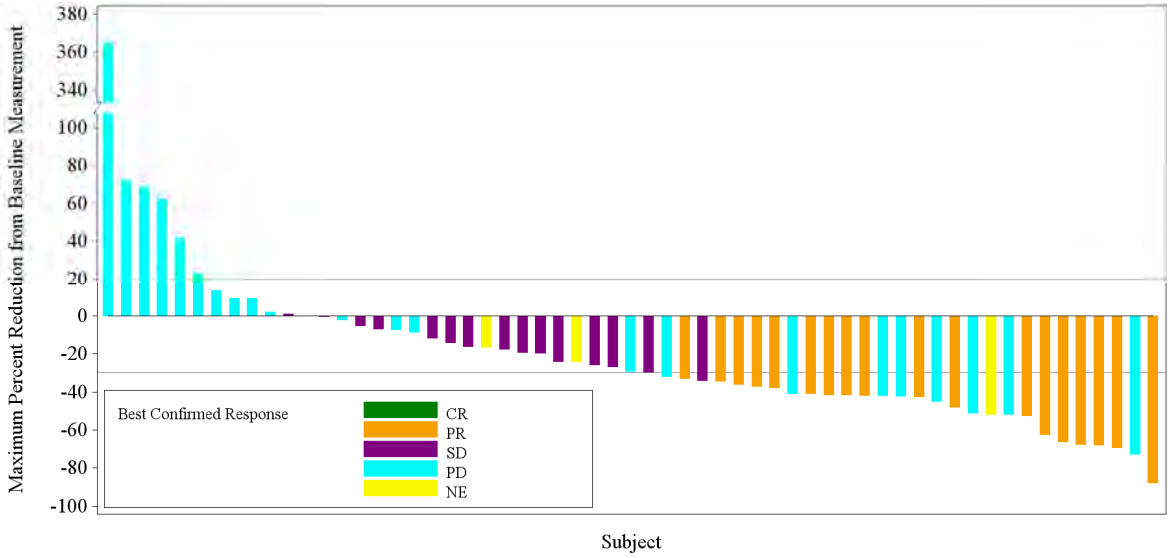
主要解析時点，治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた 72 名中 52 名（72.2%）で標的病変が縮小し，33 名（45.8%）で 30%以上の縮小が認められ，1 名（1.4%）で標的病変が消失した (Figure 3-7)，5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.7410）。この結果は，IR 判定に基づく標的病変の評価と同様であった（Figure 3-8，5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.7510）。

Figure 3-7　被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.0010
データカットオフ日： 2014 年 4 月 30 日

Figure 3-8　被験者別の IR 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.1010
データカットオフ日： 2014 年 4 月 30 日

3.2.2　副次評価項目

予備解析時点で，1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）での DOR，PFS，OS は，データが未熟であり，未解析である。

3.2.2.1 DOR

3.2.2.1.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された被験者 36 名中 18 名（50%）はイベントなしで打ち切りとなり，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95% CI）は 9.0（6.9，18.3）ヵ月であった。DOR が 12 ヵ月超であった被験者は 7 名（12%），18 ヵ月超であった被験者は 1 名（2%）であった（5.3.5.2-1 E2201 試験-Table 2.4070）。IR 判定に基づく DOR も同様であった（Table 3-11，Figure 3-9，5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 2.5070）。

Mature DOR 解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合判定で CR 又は PR が確定された被験者 38 名中 11 名（29%）は追跡調査継続中により打ち切りとなり，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95% CI）は 9.8（6.9，16.0）ヵ月であった。IR 判定に基づく Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95% CI）は，12.6（5.8，NE）ヵ月であった（Table 3-11，Figure 3-10）。

Table 3-11　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus-confirmed CR or PR）

	Combination 2nd Line Plus N=57			
	主要解析 [d]		Mature DOR 解析 [e]	
	治験責任医師判定	IR 判定	治験責任医師判定	IR 判定
Number of Patients with confirmed CR or PR[a]	36	36	38	36
Progressed or died (event) –n (%)	18 (50)	18 (50)	27 (71)	20 (56)
Censored, follow-up ended –n (%)	0	3 (8)[c]	0	5 (14)
Censored, follow-up ongoing –n (%)	18 (50)	15 (42)	11 (29)	11 (31)
Estimates for DOR (Months)[b]				
1st Quartile (95% CI)	5.8 (4.2, 7.2)	4.2 (3.3, 8.3)	5.8 (4.2, 7.2)	4.7 (3.3, 8.3)
Median (95% CI)	9.0 (6.9, 18.3)	9.0 (5.8, 17.6)	9.8 (6.9, 16.0)	12.6 (5.8, NE)
3rd quartile (95% CI)	18.3 (NE, NE)	15.5 (15.5, 17.6)	25.6 (14.0, NE)	NE (16.0, NE)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.4050, Table 2.5050, 5.3.5.2-2-E2201 試験- Table 2.4050, Table 2.5050

DOR = duration of response, NE = Not estimable

a) RECIST 1.1 に基づき CR 又は PR が確定した被験者数。

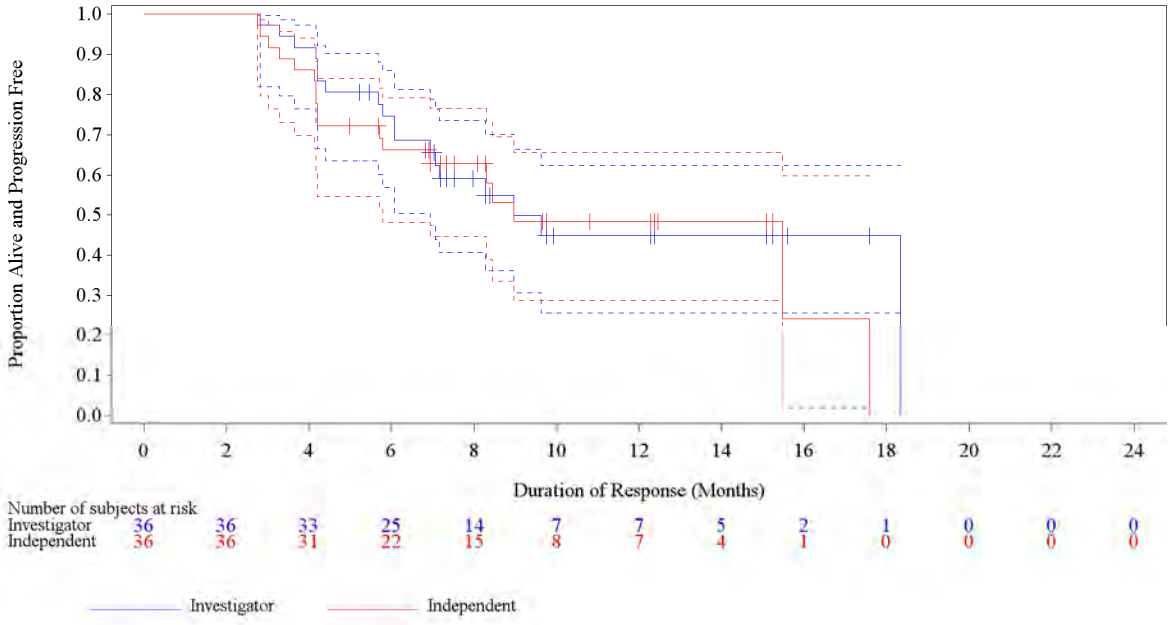
b) CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

c) 3 名は，試験中止前に IR 判定に基づく PD が確認されなかった。

d) データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

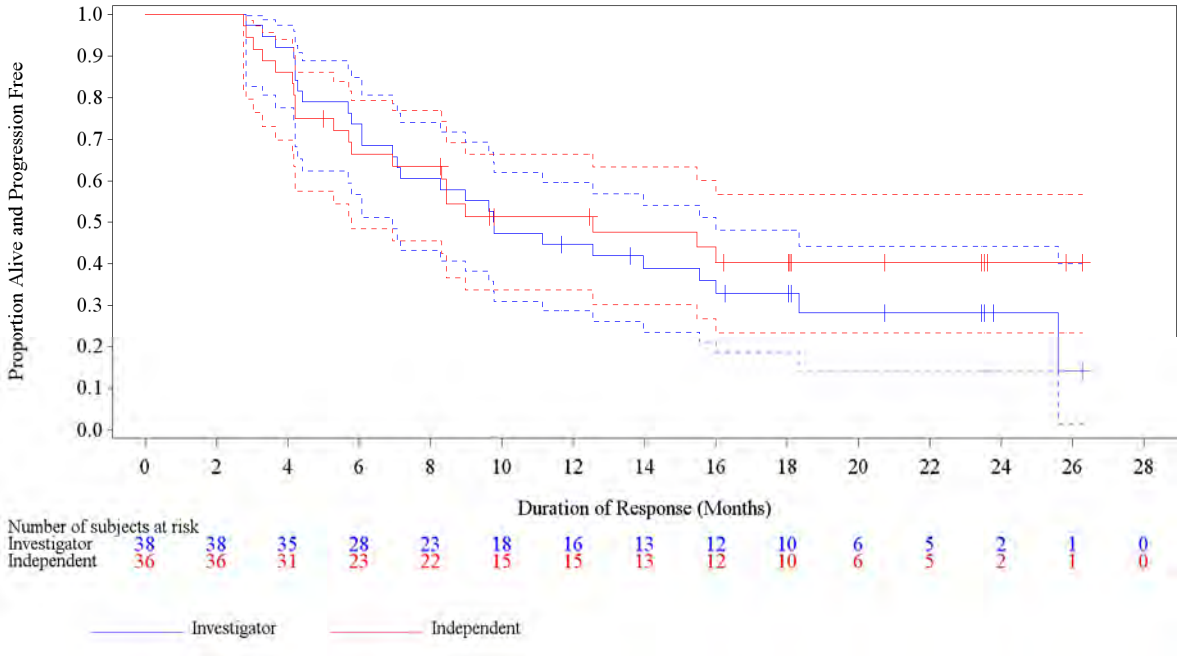
e) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-9　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus-confirmed CR or PR）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.5330
点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

Figure 3-10　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus-confirmed CR or PR）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.5330

点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.2.1.2 1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

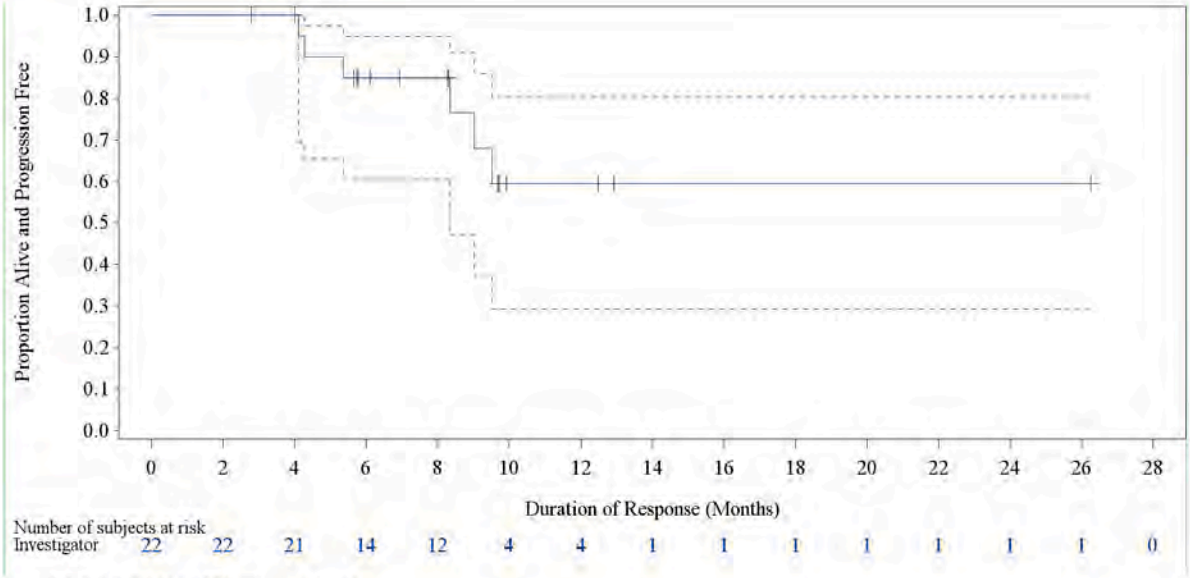
主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合判定で CR 又は PR が確定された被験者 22 名中 15 名（68%）は追跡調査継続中により打ち切りとなり，DOR の中央値は Kaplan-Meier 法で推定できなかった。DOR が 12 ヵ月超であった被験者は 4 名（11%），18 ヵ月超であった被験者は 1 名（3%）であった。IR 判定に基づく DOR も同様で，中央値を推定できなかった（Table 3-12，Figure 3-11，Figure 3-12，5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.4071，Table 2.5071）。

Table 3-12　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR（E2201 試験，Combination 1st Line）

	Combination 1st Line N=36 主要解析	
	治験責任医師判定	IR 判定
Number of Patients with confirmed CR or PR	22	22
Progressed or died (event) –n (%)	6 (27)	6 (27)
Censored, follow-up ended –n (%)	1 (5)	3 (14)
Censored, follow-up ongoing –n (%)	15 (68)	13 (59)
Estimates for DOR (Months)		
1st Quartile (95% CI)	9.0 (4.1, NE)	6.9 (2.8, NE)
Median (95% CI)	NE (8.3, NE)	NE (6.9, NE)
3rd Quartile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

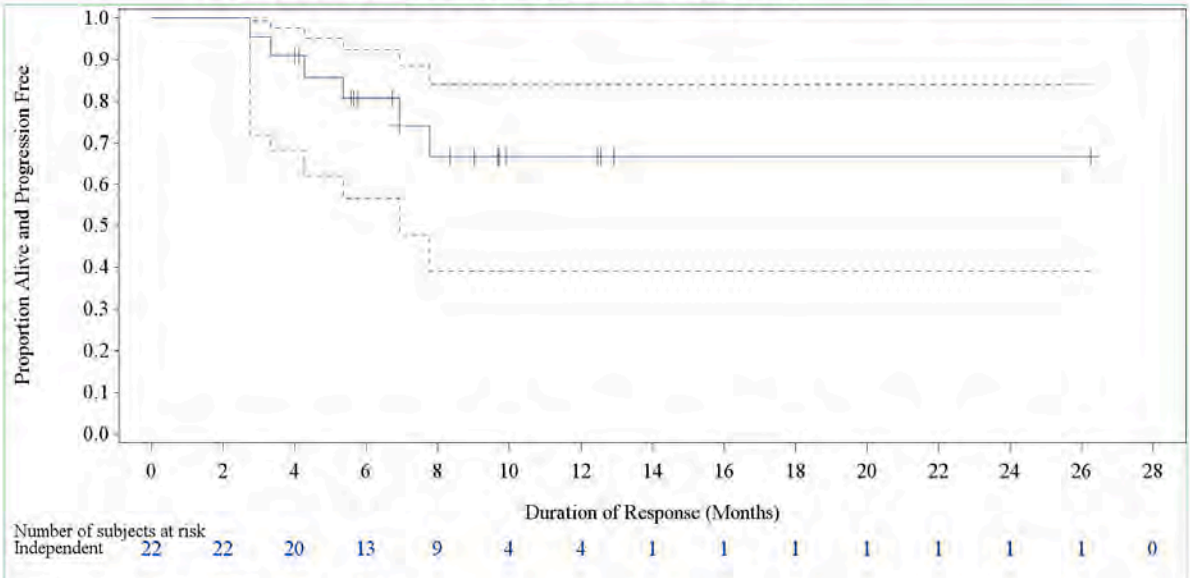
Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.4051, Table 2.5051
DOR = duration of response, NE=Not estimable
CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-11　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line-confirmed CR or PR）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.4051
点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-12　Kaplan-Meier 法で推定した IR 判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line-confirmed CR or PR）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.5051
点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.2.1.3 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で PR が確定された被験者 25 名中 13 名（52%）はイベントなしで打ち切りとなり，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95% CI）は 11.8（5.4，NE）ヵ月であった（Table 3-13）。DOR が 6 ヵ月超であった被験者は 14 名（18%），12 ヵ月超であった被験者は 6 名（8%），18 ヵ月超であった被験者は 3 名（4%）であった（5.3.5.2-1 E2201 試験-Table 2.4020）。なお，IR 判定に基づく最良総合効果で PR が確定された被験者 18 名では，DOR の中央値は推定できなかった。

Mature DOR 解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で PR が確定された被験者 26 名中 4 名（15%）はイベントなしで打ち切りとなり，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95% CI）は 9.6（5.4，15.2）ヵ月であった（Table 3-13）。DOR が 6 ヵ月超であった被験者は 16 名（21%），12 ヵ月超であった被験者は 9 名（12%），18 ヵ月超であった被験者は 4 名（5%）であった（Figure 3-13）。IR 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された被験者 21 名中 4 名（19%）はイベントなしで打ち切りとなり，DOR の中央値（95%CI）は 9.9（4.2，NE）ヵ月であった。

Table 3-13　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus-confirmed CR or PR）

	Monotherapy 2nd Line Plus N=78			
	主要解析 a)		Mature DOR 解析 b)	
	治験責任医師判定	IR 判定	治験責任医師判定	IR 判定
Number of Patients with confirmed CR or PR	25	18	26	21
Progressed or died (event) –n (%)	12 (48)	6 (33)	20 (77)	10 (48)
Censored, follow-up ended –n (%)	0	3 (17)	2 (8)	7 (33)
Censored, follow-up ongoing –n (%)	13 (52)	9 (50)	4 (15)	4 (19)
Estimates for DOR (Months)				
1st Quartile (95% CI)	4.5 (2.8, 8.5)	4.2 (2.2, NE)	4.5 (2.8, 7.4)	4.2 (2.2, 9.7)
Median (95% CI)	11.8 (5.4, NE)	NE (4.2, NE)	9.6 (5.4, 15.2)	9.9 (4.2, NE)
3rd Quartile (95% CI)	NE (11.8, NE)	NE (9.9, NE)	19.8 (11.8, NE)	NE (9.9, NE)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.4010_a, Table 2.5010_a, Table 2.4010_b, Table 2.5010_b

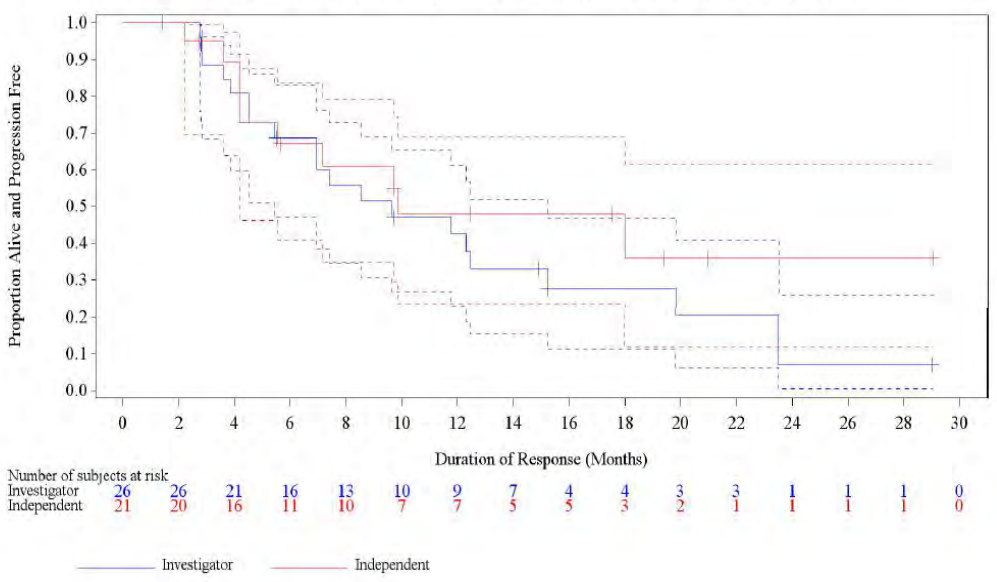
DOR = duration of response, NE=Not estimable

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

a) データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

b) データカットオフ日：2014 年 11 月 21 日

Figure 3-13　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく DOR 曲線（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus-confirmed CR or PR）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.5310_b
点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日：2014 年 11 月 21 日

3.2.2.2　PFS

3.2.2.2.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 32 件であり，25 名は評価打ち切りであった。Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 9.7（6.9，19.6）ヵ月，6 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 65%（51%，76%），12 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 40%（26%，54%）であった。治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS は同様であった（Table 3-14，Figure 3-14）。

Mature DOR 解析時点，治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 41 件であり，16 名は評価打ち切りとなり，Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値（95% CI）は 10.2（6.9，16.7）ヵ月であった。6 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 66%（52%，77%），12 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 43%（30%，56%）であった。IR 判定に基づく Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値（95% CI）は，8.6（5.2，16.8）ヵ月であった。（Table 3-14，Figure 3-15）。

Table 3-14 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57			
	主要解析 a)		Mature DOR 解析 b)	
	治験責任医師判定	IR 判定	治験責任医師判定	IR 判定
Progressed or died (event) -n (%)	32 (56)	34 (60)	41 (72)	38 (67)
Censored, follow-up ended -n (%)	3 (5)	4 (7)	4 (7)	7 (12)
Censored, follow-up ongoing -n (%)	22 (39)	19 (33)	12 (21)	12 (21)
Estimates for Progression Free Survival (Months)				
1st Quartile (95% CI)	4.4 (2.5, 6.9)	3.3 (1.4, 5.2)	4.4 (2.5, 6.9)	3.3 (1.4, 5.2)
Median (95% CI)	9.7 (6.9, 19.6)	8.6 (5.2, 19.1)	10.2 (6.9, 16.7)	8.6 (5.2, 16.8)
3rd Quartile (95% CI)	19.6 (13.6, 19.6)	16.8 (16.8, 19.1)	21.0 (13.9, NE)	NE (16.8, NE)
% estimate of 6 month PFS (95% CI)	65 (51, 76)	56 (42, 68)	66 (52, 77)	56 (42, 68)
% estimate of 12 month PFS (95% CI)	40 (26, 54)	41 (28, 54)	43 (30, 56)	41 (29, 54)

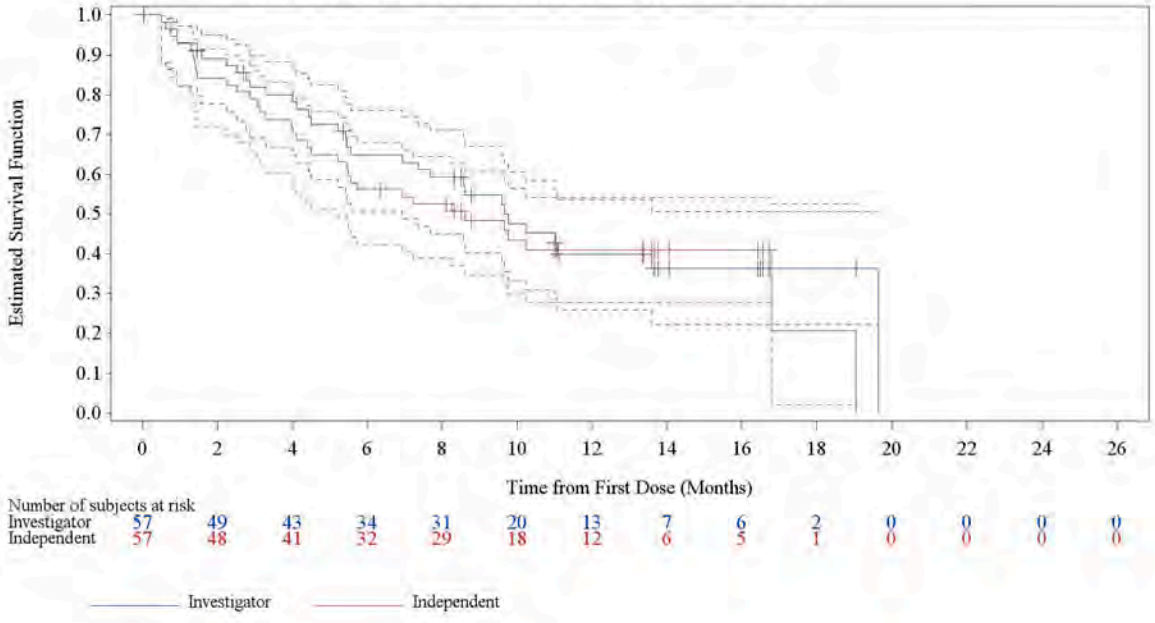
Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験- Table 2.2050, Table 2.3050, Table 2.2160, Table 2.3170, Table 2.2170, Table 2.3190, 5.3.5.2-2-E2201 試験- Table 2.2050, Table 2.3050, Table 2.2160, Table 2.3170, Table 2.2170, Table 2.3190

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

a) データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

b) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-14 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

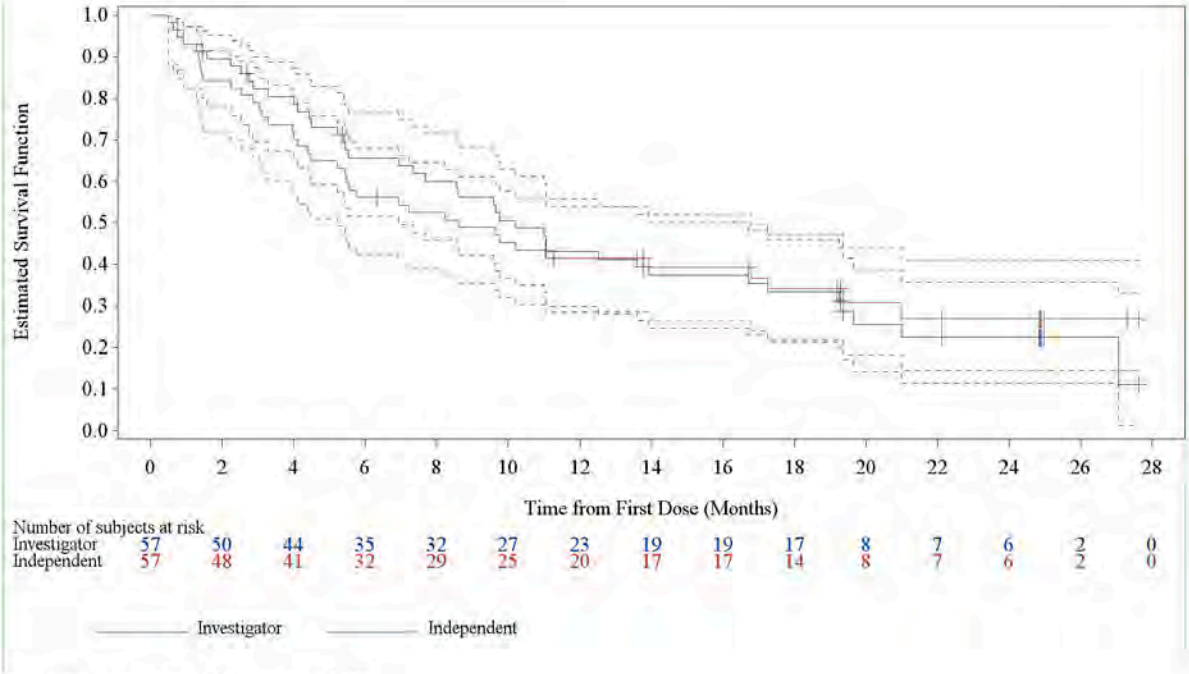


Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.3430

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

Figure 3-15　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.3430
点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.2.2.2 1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

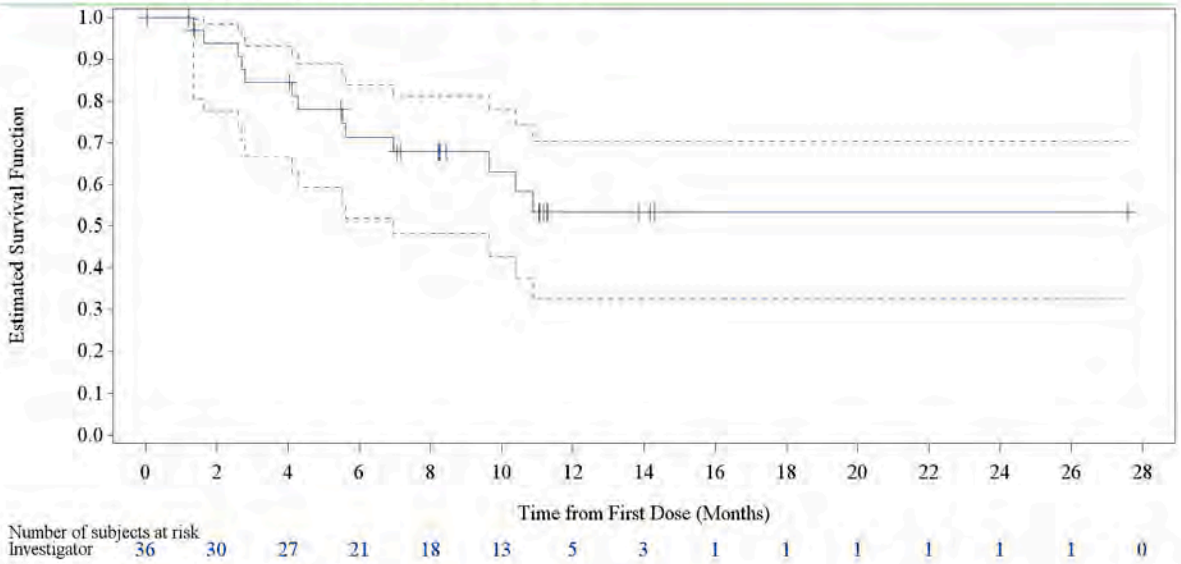
主要解析時点，治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 13 件であり，23 名は評価打ち切りとなり，PFS の中央値は Kaplan-Meier 法で推定できなかった。6 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 71%（52%，84%），12 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 53%（32%，70%）であった。治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS は同様であった（Table 3-15，Figure 3-16，Figure 3-17）。

Table 3-15　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験，Combination 1st Line）

	Combination 1st Line N=36 主要解析	
	治験責任医師判定	IR 判定
Progressed or died (event) -n (%)	13 (36)	13 (36)
Censored, follow-up ended -n (%)	4 (11)	6 (17)
Censored, follow-up ongoing -n (%)	19 (53)	17 (47)
Estimates for Progression Free Survival (Months)		
1st Quartile (95% CI)	5.5 (2.6, 10.4)	5.5 (2.6, 11.7)
Median (95% CI)	NE (7.0, NE)	NE (7.0, NE)
3rd Quartile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
% estimate of 6 month PFS (95% CI)	71 (52, 84)	69 (51, 82)
% estimate of 12 month PFS (95% CI)	53 (32, 70)	51 (27, 71)

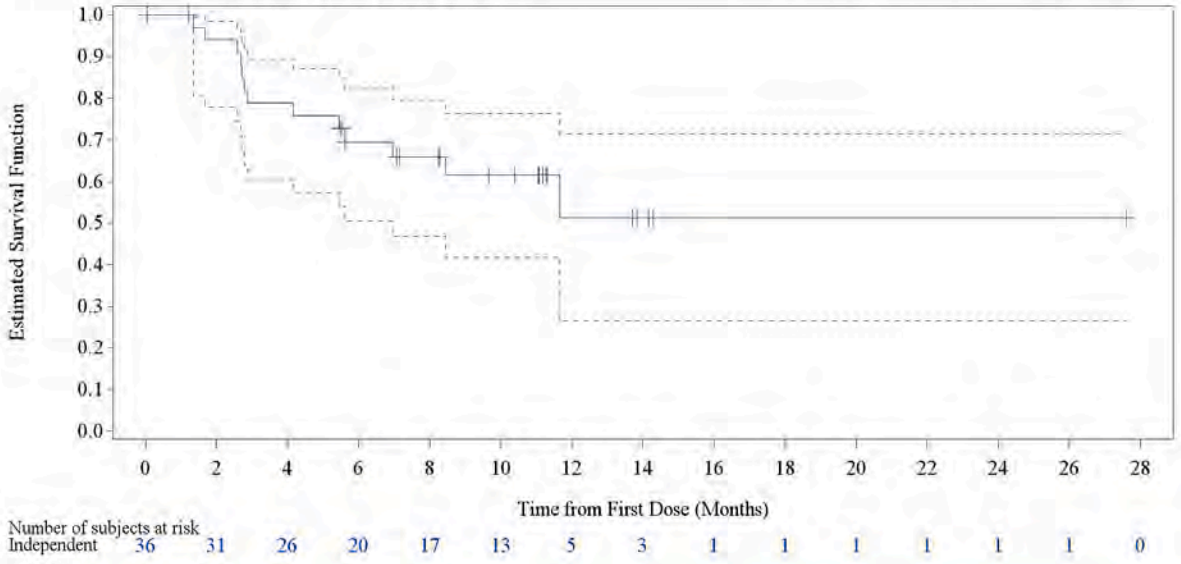
Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.2051, Table 2.2161, Table 2.2171, Table 2.3051, Table 2.3171, Table 2.3191
NE=Not estimable
CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-16　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.2031
点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-17　Kaplan-Meier 法で推定した IR 判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.3031
点線は 95% CI を示す。

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.2.2.3 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 48 件であり，30 名は評価打ち切りであった。Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 5.5（2.8，7.3）ヵ月，6 ヵ月 PFS 率は 46%（34%，58%），12 ヵ月 PFS 率は 30%（18%，42%）であった。IR 判定に基づく PFS の中央値も同様であった（Table 3-16）。

Mature DOR 解析時点，治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 59 件であり，19 名は評価打ち切りであった。Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 5.5（3.4，7.3）ヵ月であり，IR 判定に基づく PFS の中央値も同様であった（Table 3-16，Figure 3-18）。

Table 3-16　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）

	Monotherapy 2nd Line Plus N=78			
	主要解析 a)		Mature DOR 解析 b)	
	治験責任医師判定	IR 判定	治験責任医師判定	IR 判定
Progressed or died (event) –n (%)	48 (62)	47 (60)	59 (76)	52 (67)
Censored, follow-up ended –n (%)	8 (10)	10 (13)	12 (15)	17 (22)
Censored, follow-up ongoing –n (%)	22 (28)	21 (27)	7 (9)	9 (12)
Estimates for Progression Free Survival (Months)				
1st Quartile (95% CI)	2.5 (1.3, 2.8)	1.9 (1.3, 2.8)	2.5 (1.3, 2.8)	1.9 (1.3, 2.8)
Median (95% CI)	5.5 (2.8, 7.3)	5.5 (2.8, 6.8)	5.5 (3.4, 7.3)	5.5 (2.8, 6.9)
3rd Quartile (95% CI)	16.4 (7.3, NE)	11.3 (6.9, NE)	13.1 (8.1, 20.0)	16.4 (7.0, NE)
% estimate of 6 month PFS (95% CI)	46 (34, 58)	41 (29, 53)	–	–
% estimate of 12 month PFS (95% CI)	30 (18, 42)	25 (13, 38)	–	–

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験 Table 2.2010_a, Table 2.2110, Table 2.2120, Table 2.3010_a, Table 2.3110, Table 2.3120, Table 2.2010_b, Table 2.3010_b

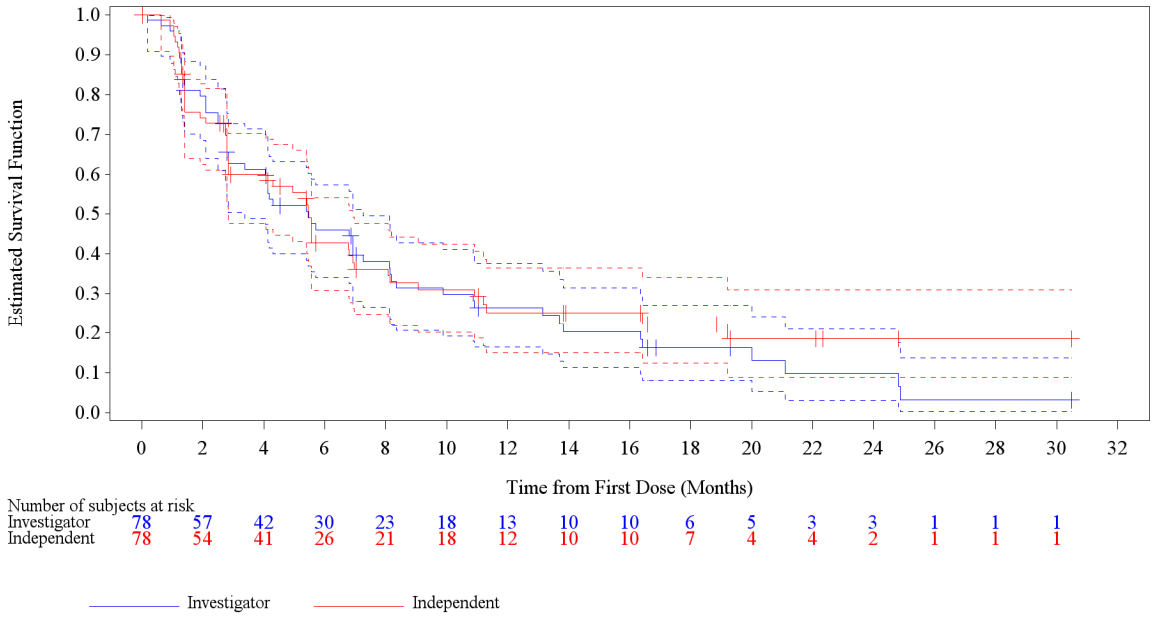
NE=Not estimable

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

a) データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

b) データカットオフ日：2014 年 11 月 21 日

Figure 3-18　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS 曲線（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験- Figure 12.3410_b

点線は 95% CI を示す。

データカットオフ日：2014 年 11 月 21 日

3.2.2.3 OS

3.2.2.3.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

主要解析時点で 57 名中 23 名（40%）が死亡しており，打ち切りとされた 34 名中 32 名は追跡調査継続中であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 17.6（14.3，NE）ヵ月であり，29 名（51%）は OS が 12 ヵ月を超えていた（Table 3-17，Figure 3-19）。

Mature DOR 解析時点で 57 名中 33 名（58%）が死亡しており，打ち切りとされた 24 名中 22 名は追跡調査継続中であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 18.2（14.3，NE）ヵ月であった（Table 3-17，Figure 3-20）。

Table 3-17 Kaplan-Meier 法で推定した OS（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57	
	主要解析 [b]	Mature DOR 解析 [c]
Number of Patients – n (%)		
Died (event)	23 (40)	33 (58)
Censored, follow-up ended	2 (4)[a]	2 (4)
Censored, follow-up ongoing	32 (56)	22 (39)
Estimates for Overall Survival (Months)		
1st Quartile (95% CI)	8.8 (3.3, 14.3)	8.8 (3.3, 14.3)
Median (95% CI)	17.6 (14.3, NE)	18.2 (14.3, NE)
3rd Quartile (95% CI)	NE (19.2, NE)	NE (NE, NE)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.6050, 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.6050

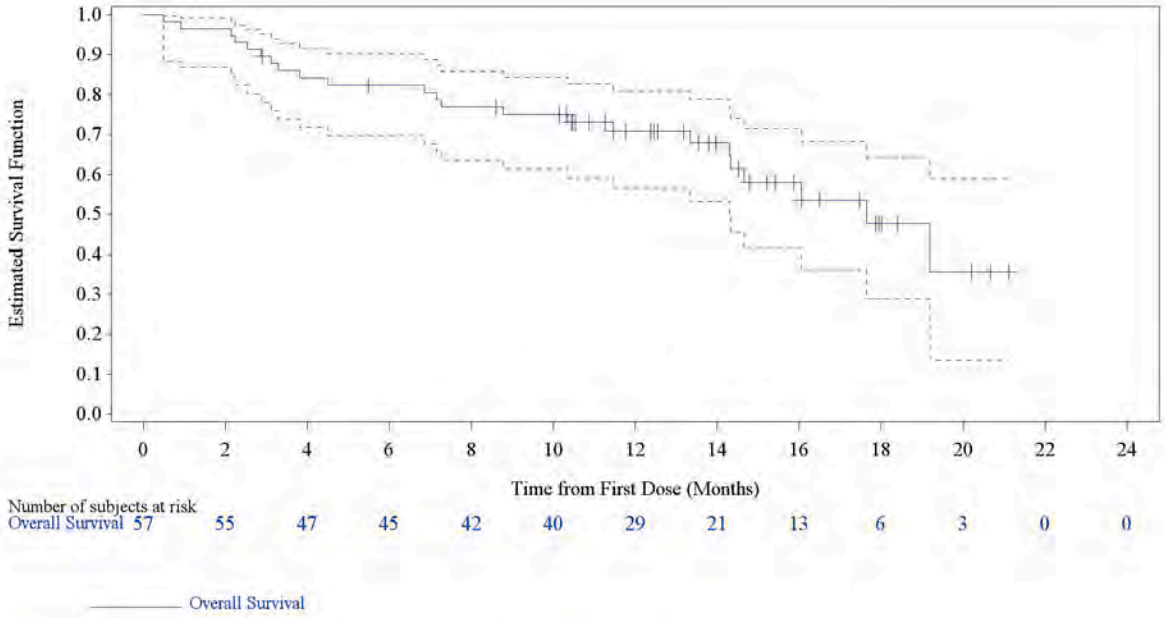
NE = Not estimable
CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

a) 2 名（被験者番号 25084 及び 27050）は追跡調査不能により試験中止となった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 21.1020）。

b) データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

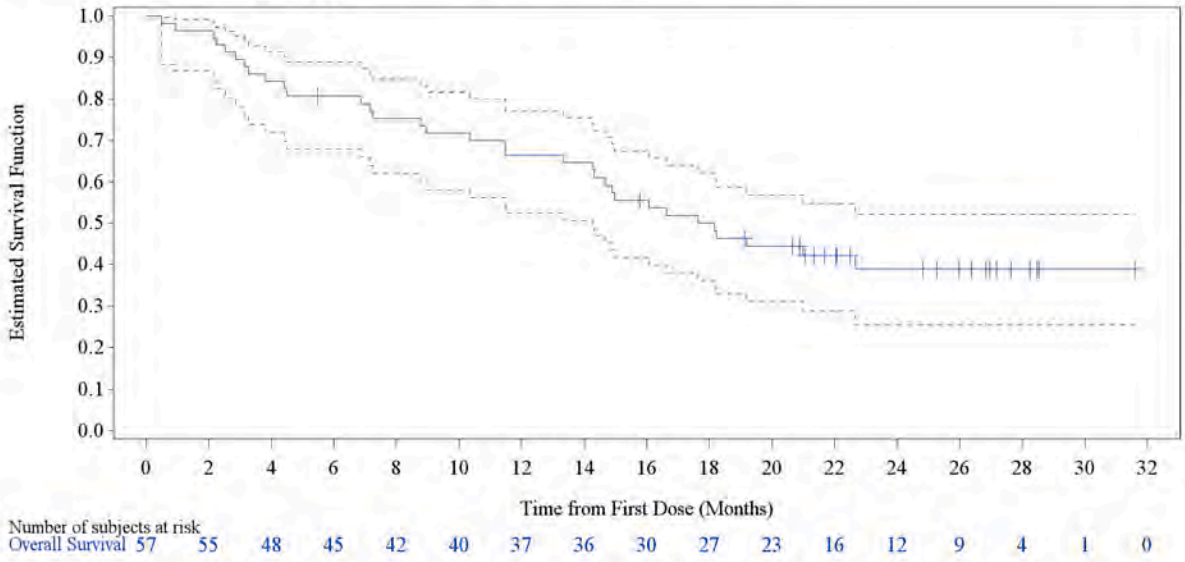
c) データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-19　Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.6030
点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日

Figure 3-20　Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.6030
点線は 95% CI を示す。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.2.3.2 1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

主要解析時点で 36 名中 10 名（28%）が死亡しており，打ち切りとされた 26 名中 24 名は追跡調査継続中であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 24.6（11.7，NE）ヵ月であった（Table 3-18，Figure 3-21）。

Table 3-18　Kaplan-Meier 法で推定した OS（E2201 試験，Combination 1st Line）

	Combination 1st Line N=36
Number of Patients – n (%)	
Died (event)	10 (28)
Censored, follow-up ended	2 (6)
Censored, follow-up ongoing	24 (67)
Estimates for Overall Survival (Months)	
1st Quartile (95% CI)	11.7 (6.6, NE)
Median (95% CI)	24.6 (11.7, NE)
3rd Quartile (95% CI)	NE (24.6, NE)

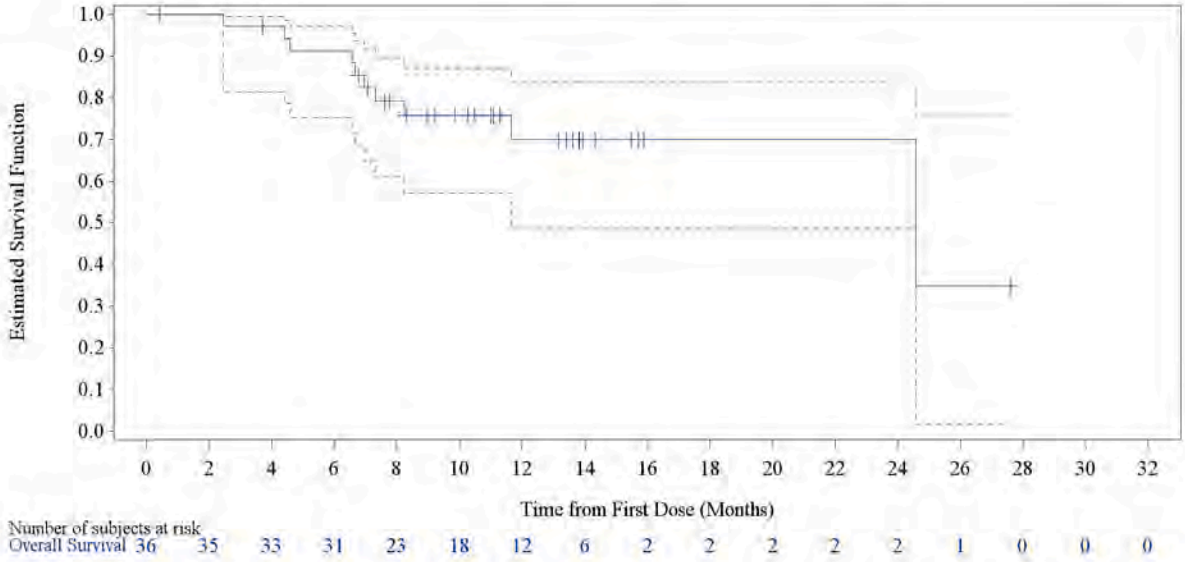
Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.6051

NE=Not estimable

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

Figure 3-21　Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（E2201 試験，Combination 1st Line）



Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Figure 12.6031

点線は 95% CI を示す。

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.2.3.3 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

主要解析時点，78 名中 35 名（45%）が死亡しており，打ち切りとされた 43 名のうち 36 名は追跡調査継続中であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 15.4（7.3，NE）ヵ月であった。

Mature DOR 解析時点，78 名中 46 名が死亡しており，打ち切りとされた 32 名中 24 名は追跡調査継続中であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 12.7（7.3，16.9）ヵ月であった。

長期安全性解析時点，78 名中 55 名が死亡しており，打ち切りとされた 23 名中 15 名は追跡調査継続中であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 12.7（7.3，16.3）ヵ月であり，24 名（31%）は OS が 18 ヵ月を超えていた（Table 3-19，Figure 3-22）。

Table 3-19 Kaplan-Meier 法で推定した OS（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）

	Monotherapy 2nd Line Plus N=78		
	主要解析 a)	Mature DOR 解析 b)	長期安全性解析 c)
Number of Patients – n (%)			
Died (event)	35 (45)	46 (59)	55 (71)
Censored, follow-up ended	7 (9)	8 (10)	8 (10)d)
Censored, follow-up ongoing	36 (46)	24 (31)	15 (19)
Estimates for Overall Survival (Months)			
1st Quartile (95% CI)	4.8 (3.4, 6.9)	4.8 (3.4, 6.5)	4.8 (3.4, 6.5)
Median (95% CI)	15.4 (7.3, NE)	12.7 (7.3, 16.9)	12.7 (7.3, 16.3)
3rd Quartile (95% CI)	NE (25.3, NE)	NE (19.4, NE)	28.7 (17.9, NE)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.6010_a, Table 2.6010_b, Table 2.6010

NE=Not estimable

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

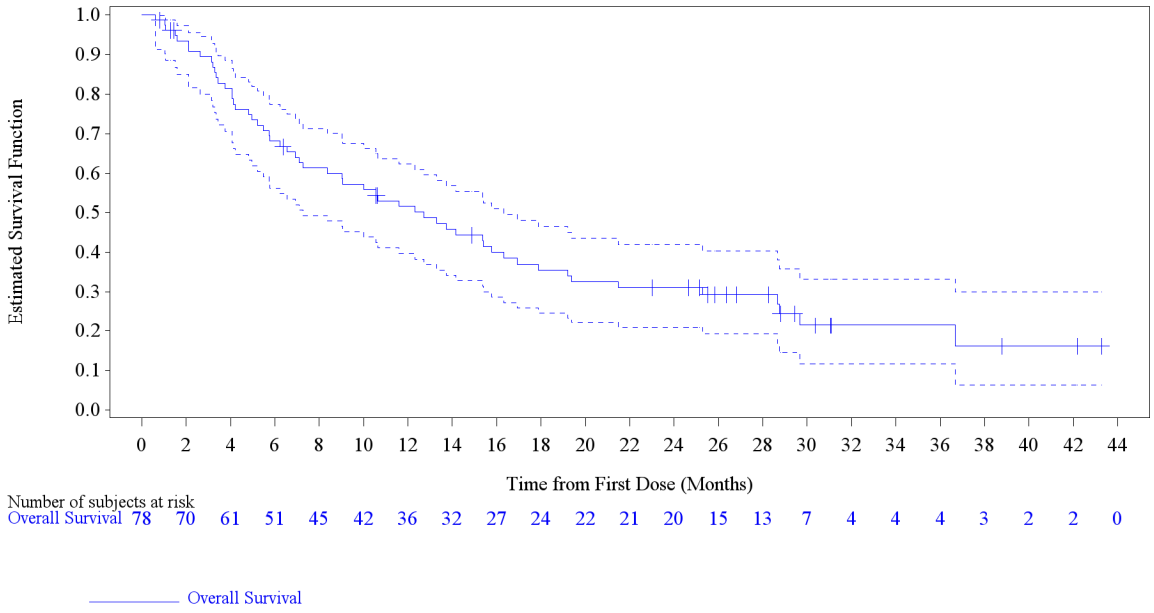
a) データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

b) データカットオフ日：2014 年 11 月 21 日

c) データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

d) 5 名は同意撤回，3 名は追跡調査不能により試験中止となった （5.3.7-1- E2201 試験-Listing 21.1010）。

Figure 3-22 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure 12.6010

点線は 95% CI を示す。

データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

3.2.3 その他の評価項目

3.2.3.1 TTR

3.2.3.1.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で奏効が確定された被験者 36 名における Kaplan-Meier 法で推定した TTR の中央値（95% CI）は 1.4（1.3，1.5）ヵ月であり，27 名（75%）で TTR が 6 週以内であった。IR 判定に基づく TTR も同様の結果であった（Table 3-20）。

Table 3-20 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく TTR（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57	
	治験責任医師判定	IR 判定
Total Number of Responders – n (%)	36	36
6 Weeks	27 (75)	30 (83)
12 Weeks	3 (8)	6 (17)
14 Weeks	1 (3)	0
18 Weeks	1 (3)	0
24 Weeks	3 (8)	0
36 Weeks	1 (3)	0
48 Weeks	0	0
Estimates for Time Variable (Months)		
1st Quartile (95% CI)	1.3 (1.2, 1.3)	1.3 (1.2, 1.3)
Median (95% CI)	1.4 (1.3, 1.5)	1.4 (1.3, 1.4)
3rd Quartile (95% CI)	2.2 (1.4, 3.9)	1.5 (1.4, 2.7)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.7260, Table 2.7360, Table 2.7340, 5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 2.7240
CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。
データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

3.2.3.1.2 1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で奏効が確定された被験者 22 名における Kaplan-Meier 法で推定した TTR の中央値（95% CI）は 1.4（1.4，1.5）ヵ月であり，19 名（86%）で TTR が 6 週以内であった。IR 判定に基づく TTR も同様の結果であった（Table 3-21）。

Table 3-21 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく TTR（E2201 試験，Combination 1st Line）

	Combination 1st Line N=36	
	治験責任医師判定	IR 判定
Total Number of Responders – n (%)	22	22
6 Weeks	19 (86)	18 (82)
12 Weeks	3 (14)	0

	Combination 1st Line N=36	
	治験責任医師判定	IR 判定
14 Weeks	0	0
18 Weeks	0	3 (14)
24 Weeks	0	1 (5)
36 Weeks	0	0
48 Weeks	0	0
Estimates for Time Variable (Months)		
1st Quartile (95% CI)	1.4 (1.3, 1.4)	1.4 (1.3, 1.4)
Median (95% CI)	1.4 (1.4, 1.5)	1.4 (1.4, 1.5)
3rd Quartile (95% CI)	1.5 (1.4, 2.8)	1.6 (1.4, 4.3)

Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.7261, Table 2.7361, Table 2.7241, Table 2.7341
CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.3.1.3 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

主要解析時点，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で奏効が確定された被験者 25 名における Kaplan-Meier 法で推定した TTR の中央値（95% CI）は 1.4（1.4，1.7）ヵ月であり，18 名（72%）で TTR が 6 週以内であった。IR 判定に基づく TTR も同様の結果であった（Table 3-22）。

Table 3-22　治験責任医師判定及び IR 判定に基づく TTR（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）

	Monotherapy 2nd Line Plus N=78	
	主要解析	
	治験責任医師判定	IR 判定
Total Number of Responders	25	18
6 Weeks – n (%)	18 (72)	14 (78)
12 Weeks	3 (12)	2 (11)
18 Weeks	2 (8)	1 (6)
24 Weeks	1 (4)	1 (6)
36 Weeks	1 (4)	0
48 Weeks	0	0
Estimates for Time Variable (Months)		
1st Quartile (95% CI)	1.3 (1.2, 1.4)	1.3 (1.0, 1.4)
Median (95% CI)	1.4 (1.4, 1.7)	1.4 (1.3, 1.4)
3rd Quartile (95% CI)	2.8 (1.4, 4.2)	1.5 (1.4, 3.9)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.7220, Table 2.7210, Table 2.7320, Table 2.7310
CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。
データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　背景因子別の ORR 及び PFS

本項では，ベースライン時の背景因子別の ORR 及び PFS を示す。Combination 1st Line は，予備解析はデータカットオフ日時点での被験者数が少ないため，主要解析は PFS の中央値が推定できなかったため，ORR のみ示す。

3.3.1.1　ORR

3.3.1.1.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は，年齢別では 65 歳以上［46.4%（27.5%, 66.1%）］に比べて 65 歳未満［79.3%（60.3%，92.0%）］で高かった。喫煙歴別では喫煙者数が 6 名と少ないものの，喫煙者［33.3%（4.3%, 77.7%）］に比べて非喫煙者［62.5%（35.4%, 84.8%）］及び元喫煙者［68.6%（50.7%，83.1%）］で高かったが，喫煙量の増加に伴い ORR が減少する傾向は認められなかった。人種別では，全体に占める白人の割合が高く（86%），ORR の比較は困難であった。その他の背景因子では， ORR は部分集団間で同様であった。背景因子別の IR 判定に基づく ORR は，治験責任医師判定に基づく ORR と同様であった（Table 3-23）。

Table 3-23 背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく ORR（E2201 試験, Combination 2nd Line Plus）

Subgroup category	Combination 2nd Line Plus N=57					
	治験責任医師判定			IR 判定		
	N	CR+PR (%)	95% CI	N	CR+PR (%)	95% CI
Gender						
Male	29	58.6	(38.9, 76.5)	29	65.5	(45.7, 82.1)
Female	28	67.9	(47.6, 84.1)	28	60.7	(40.6, 78.5)
Age (Years)						
<65	29	79.3	(60.3, 92.0)	29	72.4	(52.8, 87.3)
≥ 65	28	46.4	(27.5, 66.1)	28	53.6	(33.9, 72.5)
Race						
Asian	4	25.0	(0.6, 80.6)	4	50.0	(6.8, 93.2)
White	49	67.3	(52.5, 80.1)	49	65.3	(50.4, 78.3)
African American	2	50.0	(1.3, 98.7)	2	50.0	(1.3, 98.7)
Other	2	50.0	(1.3, 98.7)	2	50.0	(1.3, 98.7)
Smoking History						
Non-Smoker	16	62.5	(35.4, 84.8)	16	56.3	(29.9, 80.2)
Former Smoker	35	68.6	(50.7, 83.1)	35	68.6	(50.7, 83.1)
Current Smoker	6	33.3	(4.3, 77.7)	6	50.0	(11.8, 88.2)
Smoking History						
Non-Smoker	16	62.5	(35.4, 84.8)	16	56.3	(29.9, 80.2)
< 10 pkys	8	100	(63.1, 100)	8	75.0	(34.9, 96.8)
10-30 pkys	14	64.3	(35.1, 87.2)	14	78.6	(49.2, 95.3)
> 30 pkys	19	47.4	(24.4, 71.1)	19	52.6	(28.9, 75.6)
Baseline ECOG PS						
0	17	58.8	(32.9, 81.6)	17	58.8	(32.9, 81.6)
≥1	40	65.0	(48.3, 79.4)	40	65.0	(48.3, 79.4)
Prior Anti-cancer therapies						
1	38	68.4	(51.3, 82.5)	38	68.4	(51.3, 82.5)
≥2	19	52.6	(28.9, 75.6)	19	52.6	(28.9, 75.6)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 40, Table 2.0260, Table 2.1260

CR = complete response, PR = partial response
ベースライン時に測定可能病変が認められた被験者のみを対象とした。

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

3.3.1.1.2 1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート C）

予備解析の治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は，性別では男性が 50.0%（11.8%, 88.2%），女性が 55.6%（21.2%，86.3%），ECOG PS 別では 0 が 60%（14.7%，94.7%），1 以上が 50%（18.7%，81.3%）と部分集団間で同様であり，IR 判定に基づく ORR も同様の結果であっ

た。喫煙歴別では，各部分集団の被験者数が少なく，比較が困難であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0211，Table 2.1211，Table 2.0271，Table 2.1271，Table 2.0251，Table 2.1251）。

主要解析の治験責任医師判定に基づく ORR（95% CI）は，各部分集団の被験者数が少なく，比較が困難であるものの，部分集団間で概ね同様であった。背景因子別の IR 判定に基づく ORR は，治験責任医師判定に基づく ORR と同様であった（Table 3-24）。

Table 3-24　背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく ORR（E2201 試験, Combination 1st Line）

Subgroup category	Combination 1st Line N=36					
	治験責任医師判定			IR 判定		
	N	CR+PR (%)	95% CI	N	CR+PR (%)	95% CI
Gender						
Male	14	7 (50.0)	(23.0, 77.0)	14	9 (64.3)	(35.1, 87.2)
Female	22	15 (68.2)	(45.1, 86.1)	22	13 (59.1)	(36.4, 79.3)
Age (Years)						
<65	14	7 (50.0)	(23.0, 77.0)	14	7 (50.0)	(23.0, 77.0)
≥65	22	15 (68.2)	(45.1, 86.1)	22	15 (68.2)	(45.1, 86.1)
Smoking History						
Non-Smoker	10	4 (40.0)	(12.2, 73.8)	10	4 (40.0)	(12.2, 73.8)
Former Smoker	21	16 (76.2)	(52.8, 91.8)	21	15 (71.4)	(47.8, 88.7)
Current Smoker	5	2 (40.0)	(5.3, 85.3)	5	3 (60.0)	(14.7, 94.7)
Baseline ECOG PS						
0	13	8 (61.5)	(31.6, 86.1)	13	9 (69.2)	(38.6, 90.9)
≥1	23	14 (60.9)	(38.5, 80.3)	23	13 (56.5)	(34.5, 76.8)

Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.0211, Table 2.1211, Table 2.0221, Table 2.1221, Table 2.0251, Table 2.1251, Table 2.0271, Table 2.1271

CR = complete response, PR = partial response
ベースライン時に測定可能病変が認められた被験者のみを対象とした。

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.3.1.1.3 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

背景因子別の治験責任医師及び IR 判定に基づく ORR（95% CI）はを Table 3-25 に示す。

Table 3-25　背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく ORR（E2201 試験, Monotherapy 2nd Line Plus）

Subgroup category	Monotherapy 2nd Line Plus N=78					
	治験責任医師判定			IR 判定		
	N	CR+PR (%)	95% CI	N	CR+PR (%)	95% CI
Gender						
Male	39	30.8	(17.0, 47.6)	33	24.2	(11.1, 42.3)
Female	39	33.3	(19.1, 50.2)	31	32.3	(16.7, 51.4)

Subgroup category	Monotherapy 2nd Line Plus N=78					
	治験責任医師判定			IR 判定		
	N	CR+PR (%)	95% CI	N	CR+PR (%)	95% CI
Age (Years)						
<65	36	30.6	(16.3, 48.1)	30	33.3	(17.3, 52.8)
≥ 65	42	33.3	(19.6, 49.5)	34	23.5	(10.7, 41.2)
Race						
Asian	17	29.4	(10.3, 56.0)	15	20.0	(4.3, 48.1)
White	59	33.9	(22.1, 47.4)	47	31.9	(19.1, 47.1)
African American	2	0	(0, 84.2)	2	0	(0, 84.2)
Smoking History						
Non-Smoker	29	48.3	(29.4, 67.5)	23	47.8	(26.8, 69.4)
Smoker[a)]	49	22.4	(11.8, 36.6)	41	17.1	(7.2, 32.1)
Smoking History						
Non-Smoker	29	48.3	(29.4, 67.5)	23	47.8	(26.8, 69.4)
< 10 pkys	14	35.7	(12.8, 64.9)	11	27.3	(6.0, 61.0)
10-30 pkys	11	9.1	(0.2, 41.3)	9	22.2	(2.8, 60.0)
> 30 pkys	24	20.8	(7.1, 42.2)	21	9.5	(1.2, 30.4)
Baseline ECOG PS						
0	16	18.8	(4.0, 45.6)	13	23.1	(5.0, 53.8)
1	50	40.0	(26.4, 54.8)	43	32.6	(19.1, 48.5)
2	12	16.7	(2.1, 48.4)	8	12.5	(0.3, 52.7)
Prior Anti-cancer therapies						
1	40	37.5	(22.7, 54.2)	31	38.7	(21.8, 57.8)
≥2	38	26.3	(13.4, 43.1)	33	18.2	(7.0, 35.5)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 9, Table 2.0140, Table 2.1140, Table 2.0160, Table 2.1160

CR = complete response, PR = partial response
ベースライン時に測定可能病変が認められた被験者のみを対象とした。

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

a) Smoker 49 名中，3 名は喫煙者，46 名は元喫煙者であった。

データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

3.3.1.2 PFS

3.3.1.2.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は，ベースライン時の ECOG PS 別では 1 以上［9.6（5.4，13.6）ヵ月］に比べて 0［19.6（4.4，19.6）ヵ月］で数値的に長く，IR 判定でも同様の傾向が認められたが，その差は治験責任医師判定に比べて小さかった。年齢別の治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 65 歳以上と 65 歳未満で同様であったが，IR 判定では 65 歳以上［6.3（3.1，9.8）ヵ月］に比べて 65 歳未満［16.8（5.5，19.1）ヵ月］で数値的に長かった。喫煙歴別の治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は，喫煙者［2.2（0.8，NE）ヵ月］に比べて非喫煙者［7.7（4.4，NE）ヵ月］及び元喫煙者［10.2（6.9，19.6）ヵ月］で

数値的に長かった（Table 3-26）。その他の背景因子では，治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は部分集団間で同様であり，IR 判定の結果と同様であった。

Table 3-26 背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験, Combination 2nd Line Plus）

Subgroup category	Combination 2nd Line Plus N=57					
	治験責任医師判定			IR 判定		
	N	Median PFS (Months)	95% CI	N	Median PFS (Months)	95% CI
Gender						
Male	29	11.1	(5.2, 19.6)	29	10.2	(3.3, 19.1)
Female	28	9.6	(5.4, NE)	28	7.0	(4.4, NE)
Age (Years)						
<65	29	11.1	(5.5, 19.6)	29	16.8	(5.5, 19.1)
≥ 65	28	9.6	(4.4, NE)	28	6.3	(3.1, 9.8)
Race						
Asian	4	5.4	(2.5, 5.4)	4	3.3	(1.4, NE)
White	49	9.8	(7.4, 19.6)	49	9.7	(5.5, 19.1)
African American	2	13.6	(NE, NE)	2	NE	(NE, NE)
Other	2	3.8	(0.8, 6.9)	2	3.8	(0.8, 6.9)
Smoking History						
Non-Smoker	16	7.7	(4.4, NE)	16	5.7	(3.1, NE)
Former Smoker	35	10.2	(6.9, 19.6)	35	9.7	(5.2, 19.1)
Current Smoker	6	2.2	(0.8, NE)	6	NE	(0.8, NE)
Smoking History						
Non-Smoker	16	7.7	(4.4, NE)	16	5.7	(3.1, NE)
< 10 pack-years	8	19.6	(5.5, 19.6)	8	12.0	(1.3, 16.8)
≥10 pack-years	33	9.7	(4.1, NE)	33	9.7	(4.0, 19.1)
Baseline EOCG PS						
0	17	19.6	(4.4, 19.6)	17	10.2	(1.4, 16.8)
≥1	40	9.6	(5.4, 13.6)	40	7.2	(4.4, 19.1)
Prior Anti-cancer therapies						
1	38	9.8	(5.6, NE)	38	9.7	(5.2, NE)
≥2	19	8.6	(2.2, 19.6)	19	8.2	(2.9, 19.1)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 43, Table 2.2360, Table 2.3360

NE= Not estimable, PFS = progression free survival

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

3.3.1.2.2 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

背景因子別の治験責任医師及び IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）を Table 3-27 に示す。

Table 3-27 背景因子別の治験責任医師判定及び IR 判定に基づく PFS（E2201 試験, Monotherapy 2nd Line Plus）

Subgroup category	Monotherapy 2nd Line Plus N=78					
	治験責任医師判定			IR 判定		
	N	Median PFS (Months)	95% CI	N	Median PFS (Months)	95% CI
Gender						
Male	39	5.5	(2.8, 8,1)	39	5.4	(2.8, 9.1)
Female	39	5.7	(2.8, 8.2)	39	5.6	(2.8, 6.9)
Age (Years)						
<65	36	4.2	(2.8, 8.2)	36	4.1	(2.8, 5.6)
≥ 65	42	6.9	(2.8, 13.1)	42	6.9	(5.4, 16.4)
Race						
Asian	17	4.0	(1.2, 6.9)	17	2.8	(1.2, 5.5)
White	59	6.8	(3.4, 9.9)	59	5.6	(4.1, 9.1)
African American	2	NE	(NE, NE)	2	2.8	(NE, NE)
Other	0	−		0	−	
Smoking History						
Non-Smoker	29	7.3	(4.1, 20.0)	29	5.6	(2.8, NE)
< 10 pack-years	14	5.5	(2.8, NE)	14	5.5	(2.1, 11.3)
≥10 pack-years	35	3.4	(2.1, 6.8)	35	5.0	(1.9, 8.1)
Baseline ECOG PS						
0	16	6.9	(4.0, NE)	16	5.6	(1.4, 6.8)
1	50	5.5	(2.8, 8.1)	50	5.6	(2.8, 11.2)
2	12	2.8	(1.1, NE)	12	2.8	(1.1, NE)
Prior Anti-cancer therapies						
1	40	6.8	(4.1, 13.1)	40	5.6	(2.8, 11.3)
≥2	38	4.0	(2.1, 6.9)	38	4.1	(1.4, 6.9)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.2210, Table 2.3210, Table 2.2220, Table 2.3220, Table 2.2230, Table 2.3230, Table 2.2240, Table 2.3240, Table 2.2250, Table 2.3250, Table 2.2260, Table 2.3260

NE= Not estimable, PFS = progression free survival

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

3.3.2 転移性 NSCLC に対する前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみの被験者での PFS と前治療の TTP の比較

3.3.2.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

Combination 2nd Line Plus（N=57）のうち，転移性 NSCLC に対する全身性抗腫瘍療法による前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみであり，かつその前治療での TTP データが得られた被験者 36 名での，Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づくダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の PFS の中央値（95% CI）は 10.2（5.5，NE）ヵ月であり，前治療での TTP の中央値（95% CI）は 4.7（2.6，9.0）ヵ月であった。

Table 3-28 転移性 NSCLC に対する前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみの被験者でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の PFS 及び前治療の TTP（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57	
	治験責任医師判定に基づく PFS	TTP
Number of Patients[a] -n	36	36
Estimates for PFS/TTP (Months)		
1st Quartile (95% CI)	4.5 (2.8, 8.6)	2.1 (1.3, 4.5)
Median (95% CI)	10.2 (5.5, NE)	4.7 (2.6, 9.0)
3rd Quartile (95% CI)	NE (NE, NE)	12.8 (7.8, 18.6)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.8110, 5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 2.8120

NE = Not estimable, PFS= progression free survival, TTP=time to progression

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

a) 転移性 NSCLC に対する前治療が白金製剤ベースの化学療法 1 ラインのみであった被験者のうち，TTP データが得られた被験者の数。

データカットオフ日：2015 年 10 月 7 日

3.3.2.2 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）のうち，転移性 NSCLC に対する全身性抗腫瘍療法による前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみであり，かつその前治療での TTP データが得られた被験者 35 名での，Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づくダブラフェニブ単剤療法の PFS の中央値（95% CI）は 5.6（2.8，20.0）ヵ月であり，前治療での TTP の中央値（95% CI）は 5.0（3.6，6.7）ヵ月であった。

Table 3-29 転移性 NSCLC に対する前治療が白金製剤をベースとした化学療法 1 ラインのみの被験者でのダブラフェニブ単剤療法の PFS 及び前治療の TTP（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）

	Monotherapy 2nd Line Plus N=78	
	治験責任医師判定に基づく PFS	TTP
Number of Patients[a] -n	35	35
Estimates for PFS/TTP (Months)		
1st Quartile (95% CI)	2.8 (1.2, 4.2)	2.6 (1.8, 4.6)
Median (95% CI)	5.6 (2.8, 20.0)	5.0 (3.6, 6.7)
3rd Quartile (95% CI)	20.0 (6.9, 20.0)	7.5 (5.4, 14.3)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.8010, 5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 2.8020

PFS= progression free survival, TTP=time to progression

CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

a) 転移性 NSCLC に対する前治療が白金製剤ベースの化学療法 1 ラインのみであった被験者のうち，TTP データが得られた被験者の数。

データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日

3.3.3 日本人被験者での有効性

本試験に組入れられた日本人被験者は計 3 名で，コホート A が 2 名，コホート B が 1 名，コホート C が 0 名であった。被験者別の有効性の結果を以下に示す。

3.3.3.1 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）

被験者番号 27021

本被験者は 74 歳，非喫煙者の女性で，ベースライン時の治験責任医師判定で肺，リンパ節，胸壁に病変を有していた（5.3.7-1- E2201 試験-Listing 22.0330）。初回診断から治験薬の投与開始までの期間は 13 ヵ月，直近の病勢進行から治験薬の投与開始までの期間は 1.2 ヵ月であり，ECOG PS は 1 であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 21.2220，Listing 21.2320，Listing 23.6020）。本試験の登録前に実施された遺伝子検査で，BRAF V600E 遺伝子変異のみ陽性であった（5.3.7-1-E2201 試験- Listing 25.1020）。本被験者の前治療は，ベバシズマブ，カルボプラチン，ペメトレキセドであった（5.3.7-1- E2201 試験- Listing 21.4030）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の投与期間は 74 日であった（5.3.7-1 -E2201 試験-Listing 23.0040，Listing 23.0050）。

本被験者の治験責任医師判定に基づく最良総合効果は未確定 PR で，標的病変のベースラインからの最大縮小率は 57%であった（5.3.7-1 -E2201 試験-Listing 22.0330）。本被験者は，投与開始から約 2.5 ヵ月後にくも膜下出血（重篤な有害事象）により投与を中止した後に死亡し[2.7.4-2.1.2 項]，PFS，OS 共に 2.5 ヵ月であった（5.3.7-1 -E2201 試験-Listing 22.2050，Listing 22.6030）。

3.3.3.2 2 次治療以降のダブラフェニブ単剤療法（コホート A）

被験者番号 27010

本被験者は 70 歳，非喫煙者の女性で，ベースライン時の治験責任医師判定で，胸膜，腹壁に病変を有していた（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 22.0310）。初回診断から治験薬の投与開始までの期間は 37 ヵ月，直近の病勢進行から治験薬の投与開始までの期間は 2.5 ヵ月であり，ECOG PS は 0 であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 21.2210， Listing 23.6010，5.3.5.3-3-E2201 試験- Listing 21.2310）。本試験の登録前に実施された遺伝子検査で， BRAF V600E 遺伝子変異のみ陽性であった（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 25.1010）。本被験者の前治療は，ベバシズマブ，カルボプラチン，テガフール，シスプラチン，ペメトレキセド，ドセタキセルであった（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 21.4010）。ダブラフェニブ単剤療法の投与期間は 265 日，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の投与期間は 147 日であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.0010，Listing 23.0020，Listing 23.0030）。

本被験者の治験責任医師判定に基づく最良総合効果は確定 PR であり，標的病変のベースラインからの最大縮小率は 73%であった（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 22.0310）。本被験者はダブラフェニブ単剤療法で病勢進行が認められ，DOR は 6.9 ヵ月，PFS は 8.3 ヵ月であった（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 22.4010，Listing 22.2010）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロス

オーバーした後，SD が認められた後に PD と判定され，PFS は 5.6 ヵ月であった。また，ダブラフェニブ単剤療法の開始からの OS は 16.3 ヵ月であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 22.0490，Listing 22.6010）。

被験者番号 27020

本被験者は 58 歳，非喫煙者の女性で，ベースライン時の治験責任医師判定で，肝，リンパ節，胸水，心嚢液貯留，胸膜に病変を有していた（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 22.0310）。初回診断から治験薬の投与開始までの期間は 14 ヵ月，直近の病勢進行から治験薬の投与開始までの期間は 1.2 ヵ月であり，ECOG PS は 2 であった（5.3.7-1- E2201 試験-Listing 21.2210， Listing 23.6010，5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 21.2310）。本試験の登録前に実施された遺伝子検査で，BRAF V600E 遺伝子変異のみ陽性であった（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 25.1010）。本被験者の前治療は，ペメトレキセド，シスプラチン，ドセタキセルであった（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 21.4010）。ダブラフェニブ単剤療法の投与期間は 141 日，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の投与期間は 39 日であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.0010，Listing 23.0020，Listing 23.0030）。

本被験者の治験責任医師判定に基づく最良総合効果は確定 PR であり，標的病変のベースラインからの最大縮小率は 54%であった（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 22.0310）。本被験者はダブラフェニブ単剤療法で病勢進行が認められ，DOR は 3.6 ヵ月，PFS は 4.3 ヵ月であった（5.3.5.3-3-E2201 試験-Listing 22.4010，Listing 22.2010）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーした後，初回腫瘍評価で PD と判定され，PFS は 1.3 ヵ月であった。また，ダブラフェニブ単剤療法の開始からの OS は 6.5 ヵ月であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 22.0490，Listing 22.6010）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ダブラフェニブの用法・用量（案）

トラメチニブとの併用において，通常，成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回，空腹時に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

トラメチニブの用法・用量（案）

ダブラフェニブとの併用において，通常，成人にはトラメチニブとして 1 回 2 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

4.1 用法・用量の検討

1.1.1.1.4 項に示したとおり，E2201 試験でのダブラフェニブ及びトラメチニブの用法・用量は，それぞれ 150 mg bid 及び 2 mg qd であり，BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能及び転移性の悪

性黒色腫に対する単剤療法及び併用療法の用法・用量として各国で承認されているものと同じである。3.2 項で示したとおり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者に対する 2～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，ORR が 63.2%と高く，DOR の中央値も 9.0 ヵ月であり，優れた臨床効果を示した。また，2 次治療以降としてのダブラフェニブ単剤療法との間接的比較で，2～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床効果は顕著に高かった。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

NSCLC の治療原則を踏まえると，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は臨床的ベネフィットがないと判断されるまで継続されると考えられ，実際，E2201 試験でも病勢進行，許容できない有害事象，又は死亡が認められるまでダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与を継続できることとした。3.2.2.1 項に示したとおり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する 2～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，Mature DOR 解析時点で DOR の中央値（95% CI）は 9.8（6.9，16.0）ヵ月であり，長期の効果持続が期待できるものと考える。なお，1 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，主要解析時点でイベント数が少なく DOR の中央値は推定できず，2 次治療以降としてのダブラフェニブ単剤療法の Mature DOR 解析時点での DOR の中央値（95% CI）は 9.6（5.4，15.2）ヵ月であった。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

現在までに，ダブラフェニブ，トラメチニブの離脱症状及び反跳現象を示唆するデータは得られていない。

2.7.4 臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略号一覧 6
用語の定義及び補足事項一覧 6
1 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 7
1.1.2 安全性の評価方法 9
1.1.3 安全性の解析対象集団 13
1.1.4 安全性データの提示 13
1.2 全般的な曝露状況 14
1.2.1 安全性解析対象集団 14
1.2.2 被験者の内訳 14
1.2.3 総合的な曝露の程度 15
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 17
2 有害事象 20
2.1 有害事象の解析 20
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 20
2.1.2 死亡 26
2.1.3 その他の重篤な有害事象 28
2.1.4 その他の重要な有害事象 30
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 33
2.2 個別有害事象の文章による説明 48
3 臨床検査値の評価 49
3.1 血液学的検査 49
3.2 血液生化学的検査 49
3.2.1 肝機能検査項目 49
3.2.2 血液生化学的検査項目 50
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 52
4.1 バイタルサイン 52
4.2 心エコー 53
4.3 心電図 54
4.4 ECOG PS 54
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 55

5.1 内因性要因 55
5.1.1 年齢 55
5.1.2 性別 56
5.1.3 日本人被験者での安全性 57
5.2 外因性要因 59
5.3 薬物相互作用 60
5.4 妊娠及び授乳時の使用 60
5.5 過量投与 60
5.6 薬物乱用 60
5.7 離脱症状及び反跳現象 60
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 60
6 市販後データ 61
6.1 市販後の経験 61
6.1.1 ダブラフェニブ 61
6.1.2 トラメチニブ 62
7 付録 65

表 一 覧

Table 1-1 試験概略（E2201 試験） 7
Table 1-2 コホート別の解析データカットオフ日（E2201 試験） 7
Table 1-3 安全性に関するその他の情報源の要約 9
Table 1-4 注目すべき有害事象（カテゴリー） 11
Table 1-5 J-RMP で特定された又は潜在的リスク 11
Table 1-6 臨床検査項目一覧 12
Table 1-7 安全性の解析対象集団の定義（E2201 試験） 13
Table 1-8 本書に提示した安全性データの一覧 13
Table 1-9 安全性解析対象集団（E2201 試験） 14
Table 1-10 被験者の内訳（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 15
Table 1-11 ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 16
Table 1-12 ダブラフェニブ，トラメチニブの 1 日投与量及び累積投与量 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 16
Table 1-13 人口統計学的特性及びその他の特性 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 18
Table 1-14 疾患特性（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 19
Table 2-1 有害事象の概略（E2201 試験） 20

Table 2-2 SOC 別の有害事象被験者数及び発現率 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 21
Table 2-3 PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率：Combination pooled population で All grades の発現率 5%以上 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 22
Table 2-4 PT 別の副作用発現例数及び発現率：Combination pooled population で All grades の発現率 5%以上 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 25
Table 2-5 死亡例の内訳（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 27
Table 2-6 重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：Combination pooled population で 2 名以上に発現 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 29
Table 2-7 重篤な副作用発現被験者数及び発現率：Combination pooled population で 2 名以上に発現 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 29
Table 2-8 治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 30
Table 2-9 治験薬減量に至った有害事象発現被験者数及び発現率 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 31
Table 2-10 治験薬休薬に至った有害事象発現被験者数及び発現率 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 33
Table 2-11 注目すべき有害事象（E2201 試験） 34
Table 2-12 発熱（E2201 試験，Combination pooled population） 35
Table 2-13 皮膚毒性（E2201 試験，Combination pooled population） 36
Table 2-14 下痢（E2201 試験，Combination pooled population） 38
Table 2-15 浮腫（E2201 試験，Combination pooled population） 39
Table 2-16 出血（E2201 試験，Combination pooled population） 40
Table 2-17 好中球減少症（E2201 試験，Combination pooled population） 42
Table 2-18 肝事象（E2201 試験，Combination pooled population） 43
Table 2-19 眼事象（E2201 試験，Combination pooled population） 44
Table 2-20 J-RMP での重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク 47
Table 3-1 血液学的検査値異常：ベースライン後の最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 49
Table 3-2 肝機能検査値異常：ベースライン後の最悪値 （E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 50
Table 3-3 血液生化学的検査値異常：ベースライン後の最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 51
Table 4-1 バイタルサイン異常：ベースライン後の最悪値のベースラインからの変化 （E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 52

Table 4-2 ベースライン後の LVEF 最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 54
Table 4-3 QTc 延長：ベースライン後の最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 54
Table 5-1 年齢別の有害事象の概略（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 55
Table 5-2 年齢別の高頻度にみられた有害事象 （E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 56
Table 5-3 性別の有害事象の概略（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 57
Table 5-4 性別の高頻度にみられた有害事象 （E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 57
Table 5-5 日本人被験者で発現した有害事象一覧（E2201 試験） 58
Table 7-1 ダブラフェニブ及びトラメチニブの J-RMP で潜在的リスクとした脳血管障害の検索用語 65
Table 7-2 肝機能検査値異常 68
Table 7-3 バイタルサイン異常 68
Table 7-4 治験実施計画書で規定した肝機能検査値異常，LVEF 減少，QTc 延長に関連する中止基準及び用量調整のガイドライン（E2201 試験） 69

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
bid	bis in die	1 日 2 回
BIL	bilirubin	ビリルビン
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	―
Ca	calcium	カルシウム
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	米国の臨床検査室改善法
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	―
J-RMP	Japan-Risk Management Plan	日本の医薬品リスク管理計画
K	potassium	カリウム
LLN	lower limit normal	基準値下限
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
Max	maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
Mg	magnesium	マグネシウム
Min	minimum	最小値
Na	sodium	ナトリウム
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	overall response rate	奏効率
P	phosphate, inorganic	無機リン
PS	performanse status	―
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
PT-INR	international normalised ratio for prothrombin time	国際標準化プロトロンビン時間比
PTT	prothrombin time	プロトロンビン時間
qd	quaque die	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit normal	基準値上限

用語の定義及び補足事項一覧

用語	定義
E2201 試験	DRB436E2201 試験（ノバルティスファーマ社番号）と BRF113928 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は，本書では E2201 試験で統一表記した。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性は，日本が参加した国際共同試験である E2201 試験の結果に基づき評価した。安全性評価に用いた E2201 試験の概略を Table 1-1 に，試験方法及び結果の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に，詳細を第 5 部の試験報告書に示す。
E2201 試験は現在進行中であり，本書では，Table 1-2 に示すデータカットオフ日のうち，承認申請時点で観察期間の一番長い 2015 年 10 月 7 日までのデータを評価対象とした。

Table 1-1 試験概略（E2201 試験）

相	試験番号	試験デザイン	コホート	対象患者	用法・用量	被験者数 (解析時)
II	E2201	非盲検 非対照 非ランダム化 多施設 国際共同	A	2 次治療以降の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid	84 名 うち日本人 2 名
			B	2～4 次治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid トラメチニブ 2 mg qd	59 名 うち日本人 1 名
			C	1 次治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid トラメチニブ 2 mg qd	23 名 うち日本人 0 名

Table 1-2 コホート別の解析データカットオフ日（E2201 試験）

コホート	対象	治験薬	組入れ被験者数 a)	中間／予備解析データカットオフ日	主要解析データカットオフ日	追加解析データカットオフ日
A	2 次治療以降	ダブラフェニブ単剤療法	84 名 b) (2 名)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2014 年 4 月 30 日 c)	2014 年 11 月 21 日 d) 2015 年 10 月 7 日 e)
		ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	16 名 f) (2 名)	NA	NA	2015 年 10 月 7 日 e)
B	2～4 次治療	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	59 名 g) (1 名)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2015 年 10 月 7 日 h)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 i)
C	1 次治療	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	23 名 j) (0 名)	2015 年 10 月 7 日 k)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 h)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (予定日) i)

NA=not applicable
a) () 内は日本人被験者数
b) 84 名中 6 名は 1 次治療の被験者（治験実施計画書 7 版では 1 次治療の被験者も対象）
c) 主要解析：すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点
d) Mature 奏効期間（DOR）解析：主要解析から 6 ヵ月以上経過した時点，かつ治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で進行（PD）又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点
e) 長期安全性解析：コホート B の主要解析時点
f) 2015 年 10 月 7 日時点でのクロスオーバー組入れ被験者数
g) 59 名中 2 名は 1 次治療の被験者（治験実施計画書からの逸脱）
h) 主要解析：すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られ，かつベースライン以降の初回腫瘍評価から 6 ヵ月以上経過するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点
i) Mature DOR 解析：治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点

j) 2015 年 10 月 7 日時点での組入れ被験者数（全組入れ被験者数は 34 名）
k) 予備解析：コホート B の主要解析時点

なお，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日時点，コホート A 及び B の被験者登録は完了していたが，コホート C の被験者登録は継続中であった。

1.1.1.1 E2201 試験の試験デザイン

E2201 試験は，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者を対象にダブラフェニブ単剤療法，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性，安全性，忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした多施設共同，非ランダム化，非盲検，国際共同第 II 相試験である。本試験は以下に示す 3 コホートで構成され，米国の臨床検査室改善法（CLIA）認定（又は同等の）検査機関で BRAF V600E 遺伝子変異陽性と判定された患者を組み入れ，組入れ後に中央検査機関で BRAF V600E 遺伝子変異陽性を確定することとした。目標被験者数は中央検査機関で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確定した被験者数として計 125 名（A：60 名，B：40 名，C：25 名）を確保するため，目標被験者数を超えて組み入れる計画とした。試験期間は固定せず，病勢進行，許容できない有害事象又は死亡が認められるまで治験治療を継続可能とした。いずれのコホートも有害事象の対処のため，治験薬の減量及び休薬を許容した。

- **コホート A：2 次治療以降としてのダブラフェニブ単剤療法**
  進行又は転移性 NSCLC に対して，白金製剤をベースとした化学療法を 1 ライン以上受けた後に病勢進行した IV 期 NSCLC 患者を対象に，2 次治療以降としてのダブラフェニブ（150 mg bid）単剤療法を検討した。コホート A 開始時は，Green-Dahlberg の 2-stage design を適用し，ステージ 1 で 20 名を組み入れ 3 名以上が奏効した場合，ステージ 2 に移行し 20 名追加（目標被験者数計 40 名）する計画とした。ステージ 1 の中間解析（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月）後の FDA からの助言に基づき，主要評価項目である奏効率（ORR）をより正確に推定するため，目標被験者数を計 60 名まで増加した［治験実施計画書[redacted]版（2013 年 4 月）追加］。また，一時期［治験実施計画書[redacted]版（2013 年 4 月）～[redacted]版（[redacted]年[redacted]月）］未治療患者の組入れも許容した。ダブラフェニブ単剤療法で病勢進行が認められた場合は，単剤療法への忍容性が認められている被験者に限り，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法へクロスオーバー可能とした［治験実施計画書[redacted]版（[redacted]年[redacted]月）追加］。
- **コホート B：2～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法**
  進行又は転移性 NSCLC に対して，白金製剤をベースとした化学療法を 1 ライン以上受けた後に病勢進行し，全身性抗腫瘍療法による前治療が 3 ライン以下の IV 期 NSCLC 患者を対象に，2～4 次治療としてのダブラフェニブ（150 mg bid）／トラメチニブ（2 mg qd）併用療法を検討した［治験実施計画書[redacted]版（[redacted]年[redacted]月）追加］。コホート B 開始時は，Green-Dahlberg の 2-stage design を適用し，ステージ 1 で 20 名を組み入れ 6 名以上が奏効した場合，ステージ 2 に移行し 20 名追加（目標被験者数計 40 名）する計画とした。
- **コホート C：1 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法**

転移性 NSCLC に対して全身性抗腫瘍療法を未実施の IV 期 NSCLC 患者を対象に，1 次治療としてのダブラフェニブ（150 mg bid）／トラメチニブ（2 mg qd）併用療法を検討した［治験実施計画書[redacted]版（[redacted]年[redacted]月）追加］。目標被験者数は 25 名とし，最大 40 名まで組入れ可能とした。

1.1.1.2 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-3 に示す。その他の安全性の情報源として，ダブラフェニブ及びトラメチニブ定期的安全性最新報告（PSUR）を 6 項で要約した。

Table 1-3 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
ダブラフェニブ GSK PSUR 4	2015 年 10 月 28 日	2015 年 2 月 27 日～2015 年 8 月 26 日（PSUR 該当期間） 2013 年 5 月 29 日～2015 年 8 月 26 日（累積評価期間）	5.3.6-1
トラメチニブ NVS PSUR 2	2016 年 6 月 18 日	2015 年 11 月 30 日～2016 年 5 月 29 日（PSUR 該当期間） 2013 年 5 月 29 日～2016 年 5 月 29 日（累積評価期間）	5.3.6-2

GSK=GlaxoSmithKline，NVS=Novartis

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，E2201 試験の安全性の評価方法を示す。

1.1.2.1 安全性の評価項目

1.1.2.1.1 有害事象

（1）有害事象の定義

治験薬との関連にかかわらず，「治験薬投与開始後に起こるあらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」を有害事象と定義した。

（2）有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は，被験者の自発報告，問診，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心エコー，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

（3）有害事象の判定基準

1）重症度

E2201 試験では，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版を用いて有害事象の重症度を評価した。NCI-CTCAE では Grade 1～5 を以下のとおり定義しており，有害事象ごとに基準が設定されている。該当する有害事象が NCI-CTCAE にない場合は，Grade 1～5 （Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす又は活動不能とする有害事象，Grade 5：有害事象による死亡）で評価した。

2）治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階（not related：関連を否定できる，related：関連を否定できない）で判定した。「related（関連を否定できない）」と判定された有害事象を副作用とした。なお，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では，いずれかの薬剤との関連を否定できないと判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を重篤な有害事象として定義した。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態
7. 薬物に起因する可能性があり高ビリルビン血症を伴う肝疾患の全事象［ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつ BIL が ULN の 2 倍以上（直接 BIL が 35%超），又は国際標準化プロトロンビン時間比（PT-INR）が測定されている場合には ALT が ULN の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超と定義］（Hy's Law）（PT-INR の測定は必須ではなく，また，この PT-INR の基準は抗凝固薬投与中の患者には該当しない）
8. 本試験に特異的な重篤な有害事象:
    - 皮膚有棘細胞癌
    - 新規の原発性悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）
    - 明らかな感染性の原因がなく，低血圧，輸液を必要とする脱水，腎不全又は高度（Grade 3 以上）の悪寒を伴う発熱
    - 中止基準に該当する左室駆出率（LVEF）
    - 中止基準に該当する QTc
    - 中止基準に該当する肝機能検査
    - 網膜静脈閉塞症及び網膜色素上皮剥離

使用した有害事象の辞書

E2201 試験では，有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を使用し，日本語への翻訳には，MedDRA 日本語版（MedDRA/J）Version 18.1 を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

重要な有害事象

重要な有害事象として，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，治験薬休薬に至った有害事象を評価した。

注目すべき有害事象

ダブラフェニブ又はトラメチニブの注目すべき有害事象は，同種同効薬（ベムラフェニブ等）に共通する既知の副作用（クラスエフェクト），非臨床試験又は初期の臨床試験で確認された事象又は生命を脅かす可能性のある事象とした（Table 1-4）。注目すべき有害事象の各カテゴリーに含まれる PT 別の有害事象（MedDRA Version 17.0 で定義）は[5.3.5.3-4-SCS Appendix 3]に示す。

Table 1-4 注目すべき有害事象（カテゴリー）

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

また，日本の医薬品リスク管理計画（J-RMP）では Table 1-5 に示す事象を，ダブラフェニブ及びトラメチニブのリスクとしている。ダブラフェニブ及びトラメチニブの J-RMP で潜在的リスクとしている脳血管障害（脳出血，脳血管発作等）に含まれる PT 別の有害事象は Table 7-1 に示す。

Table 1-5 J-RMP で特定された又は潜在的リスク

薬剤	特定／潜在	事象
ダブラフェニブ	特定	有棘細胞癌，有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍，眼障害，発熱，肝機能障害，心臓障害
	潜在	膵炎，脳血管障害（脳出血，脳血管発作等），深部静脈血栓症及び肺塞栓症，精巣毒性
トラメチニブ	特定	心臓障害，眼障害，横紋筋融解症，発熱，肝機能障害，大腸炎／消化管穿孔
	潜在	受胎能の低下，胚・胎児発生に対する影響，深部静脈血栓症及び肺塞栓症，間質性肺疾患，脳血管障害（脳出血，脳血管発作等），腎機能障害

（4）有害事象の解析手法

有害事象の集計には，治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を含め，有害事象発現被験者数及び発現率［安全性の解析対象集団（N）に対する有害事象発現例（n）の割合］を，Grade 別，関連別に集計した。臨床的に注目すべき有害事象については，初回発現時期，初回持続期間，発現回数，転帰，処置等も集計した。なお，副作用については，ダブラフェニブ又はトラメチニブとの関連を否定できない事象を集計した。

1.1.2.1.2 臨床検査値

（1）測定項目

E2201 試験で実施した臨床検査項目一覧を Table 1-6 に示す。

Table 1-6 臨床検査項目一覧

カテゴリー	項目名
血液学的検査	ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，白血球数及び白血球百分率，好中球数
血液生化学的検査	Na，K，Ca，血糖，血中尿素窒素又は尿素，血清クレアチニン [a]，AST，ALT，ALP，総 BIL，Mg，P
血液凝固検査	PT-INR，PTT（スクリーニング時及び必要に応じて実施）

a) 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超えた場合，Cockcroft-Gault 式でクレアチニンクリアランスを算出。

（2）解析手法

臨床検査値は，NCI-CTCAE 第 4.0 版にある臨床検査項目は Grade 分類に基づき判定し，NCI-CTCAE 第 4.0 版にない項目は基準値範囲に基づき低値，正常値，高値を判定し，ベースライン後の最悪値へのベースラインからの Shift table を作成した。肝機能検査値は，治験薬投与開始後新たに肝機能検査値異常（Table 7-2）に該当した被験者数とその割合を算出した。

1.1.2.1.3 バイタルサイン

（1）測定項目

心拍数，体温，血圧，体重

（2）解析手法

バイタルサインは，治験薬投与開始後新たにバイタルサイン異常（Table 7-3）に該当した被験者とその割合を算出した。

1.1.2.1.4 心機能検査

（1）測定項目

心エコー，心電図

（2）解析手法

心エコーは，治験薬投与開始後新たに LVEF 減少又は増加した被験者数とその割合，及び LVEF 減少率カテゴリー（0%-10% decrease，>10%-20% decrease，≥ 10% decrease and < 基準値下限（LLN），>10% decrease and < LLN，>10% decrease and ≥ LLN，>20% decrease and < LLN，>20% decrease and ≥ LLN）別に該当した被験者とその割合を算出した。心電図は，QTc 延長に関し，NCI-CTCAE 第 4.0 版の Grade 分類に基づき，治験薬投与開始後新たに QTc 延長がみられた被験者数とその割合，及びベースラインから 31～60 msec，60 msec 超増加した被験者数とその割合を算出した。

1.1.3 安全性の解析対象集団

安全性の解析対象集団の定義を Table 1-7 に示す。

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上で，コホートごとの検討では傾向が評価しにくい有害事象及び副作用を包括的に検討することが必要であると考え，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を検討したコホート B 及び C を併合した Combination pooled population に対しても評価することとした。

Table 1-7 安全性の解析対象集団の定義（E2201 試験）

解析対象集団	定義
Combination pooled population	Combination 2nd Line Plus と Combination1st Line の併合データ ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上実施されたすべての被験者
Combination 2nd Line Plus	2～4 次治療以降の被験者（進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとする化学療法を 1 ライン以上受けた後に病勢進行し，全身性抗腫瘍療法による前治療が 3 ライン以下）で，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上実施されたすべての被験者
Combination 1st Line	1 次治療の被験者（転移性 NSCLC に対する全身性抗腫瘍療法を未実施）で，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与されたすべての被験者
Monotherapy All Treated	コホート A に組み入れられた被験者のうち，ダブラフェニブ単剤療法が 1 回以上実施されたすべての被験者

1.1.4 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-8 に示す。

1.1.1 項に記載のとおり，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日時点，コホート A 及び B の被験者登録は完了していたが，コホート C の被験者登録は継続中であり，Combination 1st Line の観察期間（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用治療開始からデータカットオフまでの期間）は他の集団と比較して短い。そのため，本書では，Combination 1st Line，及び Combination 1st Line を含む Combination pooled population は有害事象のみ評価することとし，有害事象以外の項目は Combination 2nd Line Plus の結果に基づき評価した。なお，コホート A でダブラフェニブ単剤療法からダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーした被験者での安全性については，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部の試験報告書にその詳細を示す。

Table 1-8 本書に提示した安全性データの一覧

	E2201 試験			
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法			ダブラフェニブ単剤療法
	Combination pooled population	Combination 2nd Line Plus	Combination 1st Line	Monotherapy All Treated
曝露情報	○	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	○	○
有害事象				
有害事象	○	○	○	○
副作用	○	○	○	○
重症度別	○	○	○	○
死亡	○	○	○	○

	E2201 試験			
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法			ダブラフェニブ単剤療法
	Combination pooled population	Combination 2nd Line Plus	Combination 1st Line	Monotherapy All Treated
重篤な有害事象	○	○	○	○
重要な有害事象	○	○	○	○
臨床検査	—	○	—	—
バイタルサイン	—	○	—	—
心エコー，心電図	—	○	—	—
ECOG PS	—	○	—	—

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 安全性解析対象集団

E2201 試験での安全性解析対象集団を Table 1-9 に示す。

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

コホート B に組入れられた 59 名全員にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与され，治験実施計画書からの逸脱により組み入れられた 1 次治療の患者 2 名を除く 57 名が Combination 2nd Line Plus の対象となった。

予備解析時点でコホート C に組み入れられた 23 名全員は 1 次治療であり，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与された。これらの 23 名にコホート B の 1 次治療 2 名を加えた 25 名が Combination 1st Line の対象となった。

（2）ダブラフェニブ単剤療法

コホート A に組入れられた 84 名全員にダブラフェニブ単剤療法が 1 回以上投与され，Monotherapy All Treated の対象となった。

Table 1-9 安全性解析対象集団（E2201 試験）

解析対象集団	被験者数（名）	日本人被験者数（名）
Combination pooled population	82	1
Combination 2nd Line Plus	57	1
Combination 1st Line	25	0
Monotherapy All Treated	84	2

Source：5.3.5.2-1-E2201 試験- Table 1.0010～Table 1.0060

1.2.2 被験者の内訳

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination 2nd Line Plus（N=57）では，23 名が死亡，2 名が試験中止（いずれも追跡不能）し，残る 32 名が試験継続中（21 名が治験薬投与継続中，11 名が治験薬投与中止後の生存追跡調査中）であった（Table 1-10）。なお，57 名中 36 名がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を中

止した。治験薬投与中止理由は，ダブラフェニブ［49%（28/57 名）］，トラメチニブ［47%（27/57 名）］共に病勢進行が最も多かった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1120，Table 1.1121）。

Combination 1st Line（N=25）では，1 名が死亡し，残る 24 名が試験継続中（22 名が治験薬投与継続中，2 名が治験薬投与中止後の生存追跡調査中）であった（Table 1-10）。25 名中 9 名がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を中止した。治験薬投与中止理由は，5 名が病勢進行，4 名が有害事象であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 21.1141）。

Table 1-10　被験者の内訳（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82 n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 n (%)	Combination 1st Line N=25 n (%)
Subject status			
Died	24 (29)	23 (40)	1 (4)
Ongoing	56 (68)	32 (56)	24 (96)
On study treatment	43 (52)	21 (37)	22 (88)
In follow-up	13 (16)	11 (19)	2 (8)
Withdrawn from study	2 (2)	2 (4)	0
Primary reason for study withdrawal [a)]			
Lost to follow-up	2 (2)	2 (4)	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1020，Table 1.1040
a) 主な試験中止理由

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated（N=84）では，57 名が死亡，9 名が試験中止（同意撤回 6 名，追跡不能 3 名）し，残る 18 名が試験継続中（6 名が治験薬投与継続中，4 名が治験薬投与中止後の生存追跡調査中，8 名がクロスオーバー後のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を継続中）であった。なお，84 名中 78 名がダブラフェニブ単剤療法を中止した。治験薬投与中止理由は，病勢進行［76%（64/84 名）］が最も多かった（5.3.5.2-1-E2201 試験- Table 1.1010，Table 1.1110）。

1.2.3　総合的な曝露の程度

1.2.3.1　治験薬の曝露状況

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination 2nd Line Plus（N=57）でのダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 10.55（0.3～20.7）ヵ月及び 10.55（0.3～21.1）ヵ月，1 日投与量の中央値（範囲）はそれぞれ 290.6（126～300） mg 及び 2.0（1～2） mg であった。Combination 1st Line（N=25）でのダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 3.32（0.2～19.3）ヵ月及び 3.38（0.2～19.2）ヵ月，1 日投与量の中央値（範囲）はそれぞれ 300（170～300） mg 及び 2.0（2～2） mg であった（Table 1-11，Table 1-12）。

Table 1-11 ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82 n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 n (%)	Combination 1st Line N=25 n (%)
Time on dabrafenib treatment (months) [a)]			
Mean (SD)	7.61 (5.868)	9.36 (5.810)	3.62 (3.687)
Median (Min～Max)	5.75 (0.2～20.7)	10.55 (0.3～20.7)	3.32 (0.2～19.3)
Exposure category (months)			
< 3	24 (29)	12 (21)	12 (48)
3 to 6	19 (23)	8 (14)	11 (44)
> 6 to 9	7 (9)	6 (11)	1 (4)
> 9 to 12	14 (17)	14 (25)	0
> 12 to 24	18 (22)	17 (30)	1 (4)
Time on trametinib treatment (months) [a)]			
Mean (SD)	7.56 (5.922)	9.29 (5.913)	3.63 (3.681)
Median (Min～Max)	5.60 (0.2～21.1)	10.55 (0.3～21.1)	3.38 (0.2～19.2)
Exposure category (months)			
< 3	25 (30)	13 (23)	12 (48)
3 to 6	19 (23)	8 (14)	11 (44)
> 6 to 9	6 (7)	5 (9)	1 (4)
> 9 to 12	13 (16)	13 (23)	0
> 12 to 24	19 (23)	18 (32)	1 (4)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0040，Table 3.0041，Table 3.0020，Table 3.0021，Table 3.0050，Table 3.0051
a) 治験薬の休薬期間を考慮していない

Table 1-12 ダブラフェニブ，トラメチニブの 1 日投与量及び累積投与量（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82		Combination 2nd Line Plus N=57		Combination 1st Line N=25	
Exposure	Dabrafenib 150 mg bid	Trametinib 2 mg qd	Dabrafenib 150 mg bid	Trametinib 2 mg qd	Dabrafenib 150 mg bid	Trametinib 2 mg qd
Subject daily dose (mg)						
n	82	82	57	57	25	25
Mean	261.2	1.8	252.8	1.8	280.4	1.9
SD	53.18	0.29	57.42	0.33	36.07	0.13
Median	295.8	2.0	290.6	2.0	300.0	2.0
Min	126	1	126	1	170	2
Max	300	2	300	2	300	2
Cumulative actual dose (mg)						
n	82	82	57	57	25	25
Mean	59920.1	414.5	72483.3	502.1	31276.0	214.9
SD	48947.63	330.34	49462.96	332.58	33879.76	224.68
Median	45237.5	310.0	71300.0	520.0	25500.0	180.5
Min	1800	12	2400	16	1800	12
Max	186300	1252	186300	1252	175800	1170

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0020，Table 3.0021，Table 3.0040，Table 3.0041，Table 3.0050，Table 3.0051

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated（N=84）における，ダブラフェニブ投与期間の中央値（範囲）は 4.62（0.3，42.4）ヵ月，1 日投与量の中央値（範囲）は 294.8（67，300）mg であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0010）。

1.2.3.2 治験薬の休薬及び減量

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination 1st Line（N=25）では投与期間が短いため，治験薬の休薬及び減量については集計していない。そのため，Combination 2nd Line Plus（N=57）の結果のみを示す。

Combination 2nd Line Plus（N=57）では，ダブラフェニブを減量した被験者の割合は，トラメチニブを減量した被験者の割合より高かった［ダブラフェニブ 44%（25/57 名），トラメチニブ 28%（16/57 名），以下同順］。いずれの薬剤も 1 段階減量であった被験者が半数以上を占めた［13/25 名，12/16 名］。また，いずれの薬剤も減量理由は有害事象が最も多かった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0120，Table 3.0121）。

Combination 2nd Line Plus（N=57）では，ダブラフェニブを休薬した被験者の割合は，トラメチニブを休薬した被験者の割合より高かった［ダブラフェニブ 72%（41/57 名），トラメチニブ 60%（34/57 名），以下同順］。休薬期間の中央値（範囲）は，ダブラフェニブで 1.0（1，64）日，トラメチニブで 5.0（1，65）日であり，3 回以上休薬した被験者がそれぞれ 35%，21%を占めた。また，いずれの薬剤も休薬理由は有害事象が最も多かった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0220，Table 3.0221）。

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated（N=84）では，ダブラフェニブを減量した被験者の割合は 25%（21/84 名），休薬した被験者の割合は 70%（59/84 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0110，Table 3.0210）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination 2nd Line Plus（N=57）の年齢［中央値（範囲），以下同様］は 64（41～88）歳であり，65 歳未満の割合は 51%，性別は男性が 51%，人種は白人が 86%，アジア人が 7%であった（Table 1-13）。喫煙歴有（喫煙者+元喫煙者）が 7 割を占め，喫煙期間は 31（5～60）年，1 日あたりの本数は 20（3～40）本であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.3250）。全員が IV 期の NSCLC，ほとんどが腺癌（88%）であった。初回診断から治験薬投与開始日までの期間は 14.8

（2.6～64.9）ヵ月，直近の病勢進行から治験薬投与開始日までの期間は 1.2（0.1～14.7）ヵ月であった（Table 1-14）。

Combination 1st Line（N=25）の年齢は 68（55～91）歳であり，65 歳未満の割合は 24%，性別は男性が 40%，人種は白人が 92%，アジア人が 4%であった（Table 1-13）。喫煙歴有が約 7 割を占め，喫煙期間は 15（2～70）年，1 日あたりの本数は 10（2～40）本であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.3260）。24 名が IV 期，1 名が IIIA 期の NSCLC で，ほとんどが腺癌（88%）であった。初回診断から治験薬の投与開始日までの期間は 2.0（1.0～63.2）ヵ月，直近の病勢進行から治験薬の投与開始日までの期間は 1.7（0.4～7.4）ヵ月であった（Table 1-14）。

Table 1-13　人口統計学的特性及びその他の特性
（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82	Combination 2nd Line Plus N=57	Combination 1st Line N=25
Age (years)			
Mean (SD)	66.8 (10.24)	65.1 (10.14)	70.8 (9.50)
Median (Min～Max)	66 (41～91)	64 (41～88)	68 (55～91)
Age group (years) – n (%)			
< 65	35 (43)	29 (51)	6 (24)
≥ 65	47 (57)	28 (49)	19 (76)
Sex– n (%)			
Female	43 (52)	28 (49)	15 (60)
Male	39 (48)	29 (51)	10 (40)
Race – n (%)			
Asian	5 (6)	4 (7)	1 (4)
Black or African American	2 (2)	2 (4)	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1)	0	1 (4)
White	72 (88)	49 (86)	23 (92)
Other	2 (2)	2 (4)	0
Ethnicity – n (%)			
Hispanic Or Latino	2 (2)	1 (2)	1 (4)
Not Hispanic Or Latino	80 (98)	56 (98)	24 (96)
ECOG PS – n (%)			
0	26 (32)	17 (30)	9 (36)
1	50 (61)	35 (61)	15 (60)
2	6 (7)	5 (9)	1 (4)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2040，Table 1.2130，Table 1.2050，Table 1.2140，Table 3.8050，Table 36，5.3.5.3-1- Table 3-1-DD，Table 3-2-DD

Table 1-14　　疾患特性（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population	Combination 2nd Line Plus	Combination 1st Line
	N=82	N=57	N=25
Stage at screening– n (%)			
IIIA	1 (1)	0	1 (4)
IV	81 (99)	57 (100)	24 (96)
Time since diagnosis (months)			
n	76	55	21
Median (Min～Max)	11.8 (1.0～64.9)	14.80 (2.6～64.9)	2.0 (1.0～63.2)
Histology – n (%)			
Adenocarcinoma	75 (91)	53 (93)	22 (88)
Adenosquamous carcinoma (predominantly adenocarcinoma)	1 (1)	1 (2)	0
Adenosquamous carcinoma (predominantly squamous cell carcinoma)	1 (1)	0	1 (4)
Bronchioloalveolar	2 (2)	2 (4)	0
Large cell lung cancer	2 (2)	1 (2)	1 (4)
Non-small cell carcinoma without other precision	1 (1)	0	1 (4)
Histological grade – n (%)			
Grade cannot be assessed	47 (57)	32 (56)	15 (60)
Moderately differentiated	7 (9)	4 (7)	3 (12)
Poorly differentiated	18 (22)	14 (25)	4 (16)
Well differentiated	10 (12)	7 (12)	3 (12)
Time since last progression (months)			
n	62	54	8
Median (Min～Max)	1.2 (0.1～14.7)	1.2 (0.1～14.7)	1.7 (0.4～7.4)
Time since initiation of first-line systemic therapy regimen for metastatic disease (months)			
n	48	48	NA
Median (Min～Max)	9.6 (1.9～49.3)	9.6 (1.9～49.3)	NA

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2330，Table 1.2340，Table 1.2230，Table 1.2240，5.3.5.3-1- Table 3-3-DD

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated（N=84）の年齢は 66（28～89）歳であり，65 歳未満の割合は 43%，性別は男性が 48%，人種は白人が 76%，アジア人が 21%であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2010，Table 1.2110）。喫煙歴有が 6 割を占め，喫煙期間は 30（1～60）年，1 日あたりの本数は 20（1～60）本であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.3210）。83 名が IV 期，1 名が IIIA 期の NSCLC で，ほとんどが腺癌（96%）であった。初回診断から治験薬の投与開始日までの期間は 14.20（1.4～88.9）ヵ月，直近の病勢進行から治験薬の投与開始日まで期間は 1.1（0.2～7.6）ヵ月であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.2210，Table 1.2310）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は 1.1.2 項に示す。

Table 2-1 有害事象の概略（E2201 試験）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法			ダブラフェニブ単剤療法
	Combination pooled population	Combination 2nd Line Plus	Combination 1st Line	Monotherapy All Treated
	N=82	N=57	N=25	N=84
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	79 (96)	56 (98)	23 (92)	83 (99)
AEs related to study treatment	71 (87)	51 (89)	20 (80)	77 (92)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	10 (12)	8 (14)	2 (8)	6 (7)
AEs leading to dose reduction	24 (29)	20 (35)	4 (16)	16 (19)
AEs leading to dose interruption	47 (57)	35 (61)	12 (48)	40 (48)
Any SAE	38 (46)	32 (56)	6 (24)	36 (43)
SAEs related to study treatment	23 (28)	19 (33)	4 (16)	24 (29)
Fatal SAEs	4 (5)	4 (7)	0	1 (1)
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	1 (1)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1050，Table 3.1040，Table 3.1045，Table 3.1010
AE=adverse event，SAE=serious adverse event

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本書では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では Combination pooled population で，ダブラフェニブ単剤療法では Monotherapy All Treated で 5%以上に認められた有害事象・副作用を，「比較的よくみられる有害事象・副作用」と定義した。

2.1.1.1 SOC 別

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

有害事象発現率は，Combination 2nd Line Plus で 98%（56/57 名），Combination 1st Line で 92%（23/25 名），Combination pooled population で 96%（79/82 名）であった。

SOC 別では，一般・全身障害および投与部位の状態が最も高く，次いで胃腸障害，皮膚および皮下組織障害の順であった（Table 2-2）。

Table 2-2 SOC 別の有害事象被験者数及び発現率
（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82		Combination 2nd Line Plus N=57		Combination 1st Line N=25	
	Grade 3/4	All grades [a)]	Grade 3/4	All grades [a)]	Grade 3/4	All grades
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	35 (43)	79 (96)	28 (49)	56 (98)	7 (28)	23 (92)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5)	64 (78)	4 (7)	45 (79)	0	19 (76)
胃腸障害	3 (4)	55 (67)	1 (2)	41 (72)	2 (8)	14 (56)
皮膚および皮下組織障害	3 (4)	51 (62)	2 (4)	39 (68)	1 (4)	12 (48)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (7)	40 (49)	5 (9)	31 (54)	1 (4)	9 (36)
代謝および栄養障害	8 (10)	35 (43)	7 (12)	29 (51)	1 (4)	6 (24)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1)	33 (40)	1 (2)	28 (49)	0	5 (20)
神経系障害	2 (2)	33 (40)	2 (4)	26 (46)	0	7 (28)
感染症および寄生虫症	2 (2)	32 (39)	2 (4)	30 (53)	0	2 (8)
臨床検査	8 (10)	30 (37)	7 (12)	26 (46)	1 (4)	4 (16)
血液およびリンパ系障害	12 (15)	23 (28)	10 (18)	19 (33)	2 (8)	4 (16)
眼障害	1 (1)	20 (24)	1 (2)	16 (28)	0	4 (16)
血管障害	2 (2)	18 (22)	2 (4)	15 (26)	0	3 (12)
精神障害	0	17 (21)	0	13 (23)	0	4 (16)
傷害，中毒および処置合併症	2 (2)	13 (16)	2 (4)	11 (19)	0	2 (8)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (6)	12 (15)	5 (9)	11 (19)	0	1 (4)
腎および尿路障害	4 (5)	12 (15)	3 (5)	9 (16)	1 (4)	3 (12)
心臓障害	2 (2)	10 (12)	2 (4)	8 (14)	0	2 (8)
耳および迷路障害	0	8 (10)	0	8 (14)	0	0
肝胆道系障害	1 (1)	3 (4)	1 (2)	3 (5)	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
内分泌障害	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
免疫系障害	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験- Table 3.1093，Table 3.1070，Table 3.1092
a) Combination pooled population（いずれも，Combination 2nd Line Plus）では，Grade 5 の胃腸障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害，神経系障害，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）が各 1 名に発現した。All grades の集計ではこれらの事象を含めた。

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated の有害事象発現率は，99%（83/84 名）であった。

SOC 別では，一般・全身障害および投与部位の状態（85%）が最も高く，次いで皮膚および皮下組織障害（79%），胃腸障害（71%）の順であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1030）。

2.1.1.2 PT 別

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination pooled population で All grades の発現率 5%以上の PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-3 に示す。

有害事象発現率は Combination 2nd Line Plus で 98%（56/57 名），Combination 1st Line で 92%（23/25 名），Combination pooled population で 96%（79/82 名）であった。

Combination pooled population では，最も発現率が高かった PT 別の有害事象は発熱であり，次いで，悪心，嘔吐，下痢，食欲減退，無力症，皮膚乾燥，末梢性浮腫の順であった。PT 別の有害事象の内容に Combination 2nd Line Plus と Combination 1st Line で大きな違いはみられなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は Combination 2nd Line Plus で 49%（28/57 名），Combination 1st Line で 28%（7/25 名），Combination pooled population で 43%（35/82 名）であった。

Combination pooled population で 2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の PT 別の有害事象は，好中球減少症（6 名），低ナトリウム血症（5 名），貧血（3 名），無力症，発疹，呼吸困難，体重増加，脱水，白血球減少症，肺塞栓症，高カルシウム血症，高血圧，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，皮膚有棘細胞癌（以上，各 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名の発現であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1090）。

Table 2-3 PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率：Combination pooled population で All grades の発現率 5%以上（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population		Combination 2nd Line Plus		Combination 1st Line	
	N=82		N=57		N=25	
	Grade 3/4	All grades [a)]	Grade 3/4	All grades [a)]	Grade 3/4	All grades
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	35 (43)	79 (96)	28 (49)	56 (98)	7 (28)	23 (92)
発熱	1 (1)	37 (45)	1 (2)	26 (46)	0	11 (44)
悪心	0	34 (41)	0	23 (40)	0	11 (44)
嘔吐	1 (1)	25 (30)	0	20 (35)	1 (4)	5 (20)
下痢	1 (1)	23 (28)	1 (2)	19 (33)	0	4 (16)
食欲減退	0	21 (26)	0	17 (30)	0	4 (16)
無力症	2 (2)	19 (23)	2 (4)	18 (32)	0	1 (4)
皮膚乾燥	1 (1)	19 (23)	1 (2)	15 (26)	0	4 (16)
末梢性浮腫	0	19 (23)	0	13 (23)	0	6 (24)
悪寒	1 (1)	15 (18)	1 (2)	13 (23)	0	2 (8)
咳嗽	0	15 (18)	0	12 (21)	0	3 (12)
疲労	1 (1)	15 (18)	1 (2)	10 (18)	0	5 (20)
発疹	2 (2)	15 (18)	1 (2)	12 (21)	1 (4)	3 (12)
便秘	0	13 (16)	0	10 (18)	0	3 (12)
関節痛	0	12 (15)	0	11 (19)	0	1 (4)
呼吸困難	2 (2)	12 (15)	2 (4)	10 (18)	0	2 (8)

	Combination pooled population		Combination 2nd Line Plus		Combination 1st Line	
	N=82		N=57		N=25	
	Grade 3/4	All grades [a)]	Grade 3/4	All grades [a)]	Grade 3/4	All grades
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
好中球減少症	6 (7)	12 (15)	5 (9)	11 (19)	1 (4)	1 (4)
貧血	3 (4)	11 (13)	3 (5)	10 (18)	0	1 (4)
頭痛	0	10 (12)	0	6 (11)	0	4 (16)
そう痒症	1 (1)	10 (12)	1 (2)	9 (16)	0	1 (4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	9 (11)	0	9 (16)	0	0
浮動性めまい	0	9 (11)	0	8 (14)	0	1 (4)
筋肉痛	0	9 (11)	0	6 (11)	0	3 (12)
体重減少	1 (1)	9 (11)	1 (2)	8 (14)	0	1 (4)
低血圧	0	8 (10)	0	7 (12)	0	1 (4)
上腹部痛	0	7 (9)	0	7 (12)	0	0
背部痛	1 (1)	7 (9)	1 (2)	5 (9)	0	2 (8)
低ナトリウム血症	5 (6)	7 (9)	4 (7)	6 (11)	1 (4)	1 (4)
体重増加	2 (2)	7 (9)	1 (2)	6 (11)	1 (4)	1 (4)
胸痛	0	6 (7)	0	6 (11)	0	0
味覚異常	0	6 (7)	0	6 (11)	0	0
消化不良	0	6 (7)	0	5 (9)	0	1 (4)
喀血	1 (1)	6 (7)	1 (2)	5 (9)	0	1 (4)
過角化	1 (1)	6 (7)	1 (2)	6 (11)	0	0
不眠症	0	6 (7)	0	4 (7)	0	2 (8)
筋痙縮	0	6 (7)	0	6 (11)	0	0
湿性咳嗽	0	6 (7)	0	6 (11)	0	0
尿路感染	0	6 (7)	0	4 (7)	0	2 (8)
回転性めまい	0	6 (7)	0	6 (11)	0	0
脱毛症	0	5 (6)	0	5 (9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	5 (6)	1 (2)	4 (7)	0	1 (4)
気管支炎	0	5 (6)	0	5 (9)	0	0
口内乾燥	0	5 (6)	0	3 (5)	0	2 (8)
紅斑	0	5 (6)	0	4 (7)	0	1 (4)
低カリウム血症	0	5 (6)	0	5 (9)	0	0
低リン酸血症	1 (1)	5 (6)	1 (2)	4 (7)	0	1 (4)
倦怠感	0	5 (6)	0	3 (5)	0	2 (8)
鼻咽頭炎	0	5 (6)	0	5 (9)	0	0
浮腫	0	5 (6)	0	4 (7)	0	1 (4)
疼痛	1 (1)	5 (6)	1 (2)	2 (4)	0	3 (12)
鼻炎	0	5 (6)	0	5 (9)	0	0
視力低下	0	5 (6)	0	5 (9)	0	0
日光角化症	0	4 (5)	0	1 (2)	0	3 (12)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	4 (5)	1 (2)	3 (5)	0	1 (4)
血中クレアチニン増加	1 (1)	4 (5)	1 (2)	4 (7)	0	0
脱水	2 (2)	4 (5)	2 (4)	3 (5)	0	1 (4)
眼乾燥	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0
毛包炎	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0

PT	Combination pooled population N=82 Grade 3/4 n (%)	Combination pooled population N=82 All grades [a)] n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 Grade 3/4 n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 All grades [a)] n (%)	Combination 1st Line N=25 Grade 3/4 n (%)	Combination 1st Line N=25 All grades n (%)
低アルブミン血症	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	4 (5)	0	3 (5)	0	1 (4)
白血球減少症	2 (2)	4 (5)	2 (4)	4 (7)	0	0
肺塞栓症	2 (2)	4 (5)	1 (2)	2 (4)	1 (4)	2 (8)
血小板減少症	1 (1)	4 (5)	1 (2)	4 (7)	0	0
乾燥症	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0

Source：5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1090，Table 3.1060，Table 3.1091
a) Combination pooled population（いずれも，Combination 2nd Line Plus）では，Grade 5 のくも膜下出血，後腹膜出血，呼吸窮迫，新生物進行が各 1 名に発現した。

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated の有害事象発現率は 99%（83/84 名），Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は 48%（40/84 名）であった。

Monotherapy All Treated では，最も発現率が高かった PT 別の有害事象は発熱（37%）であり，次いで無力症（31%），疲労，過角化（以上，各 30%），咳嗽，食欲減退，悪心（以上，各 29%），皮膚乳頭腫（27%），皮膚乾燥（25%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（23%），脱毛症，嘔吐（以上，各 21%），呼吸困難（20%）の順であった。

Monotherapy All Treated で 2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の PT 別の有害事象は，皮膚有棘細胞癌（8 名），基底細胞癌（6 名），無力症（5 名），呼吸困難，低リン酸血症（以上，各 3 名），発熱，手掌・足底発赤知覚不全症候群，頭痛，貧血，便秘，リンパ球減少症，不安，白血球数増加，低ナトリウム血症，気道感染（以上，各 2 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1020）。

2.1.1.3　治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では，副作用としてダブラフェニブ又はトラメチニブとの関連を否定できない事象を示す。Combination pooled population で All grades の発現率 5%以上の PT 別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-4 に示す。

副作用発現率は，Combination 2nd Line Plus で 89%（51/57 名），Combination 1st Line で 80%（20/25 名），Combination pooled population で 87%（71/82 名）であった。

Combination pooled population では，最も発現率が高かった PT 別の副作用は発熱であり，次いで，悪心，嘔吐，下痢，皮膚乾燥の順であった。PT 別の有害事象の内容に Combination 2nd Line Plus と Combination 1st Line で大きな違いはみられなかった。

Grade 3 又は 4 の副作用発現率は，Combination 2nd Line Plus で 32%（18/57 名），Combination 1st Line で 8%（2/25 名），Combination pooled population で 24%（20/82 名）であった。

Combination pooled population で 2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の PT 別の副作用は，好中球減少症（6 名），体重増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，脱水，白血球減少症（以上，各 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名の発現であった（5.3.5.2-1- E2201 試験-Table 3.1280）。

Table 2-4 PT 別の副作用発現例数及び発現率：Combination pooled population で All grades の発現率 5%以上（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82		Combination 2nd Line Plus N=57		Combination 1st Line N=25	
PT	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)
Total	20 (24)	71 (87)	18 (32)	51 (89)	2 (8)	20 (80)
発熱	1 (1)	32 (39)	1 (2)	24 (42)	0	8 (32)
悪心	0	29 (35)	0	20 (35)	0	9 (36)
嘔吐	0	18 (22)	0	15 (26)	0	3 (12)
下痢	1 (1)	17 (21)	1 (2)	13 (23)	0	4 (16)
皮膚乾燥	1 (1)	17 (21)	1 (2)	13 (23)	0	4 (16)
食欲減退	0	13 (16)	0	9 (16)	0	4 (16)
末梢性浮腫	0	12 (15)	0	8 (14)	0	4 (16)
好中球減少症	6 (7)	11 (13)	5 (9)	10 (18)	1 (4)	1 (4)
無力症	0	10 (12)	0	9 (16)	0	1 (4)
発疹	1 (1)	10 (12)	1 (2)	8 (14)	0	2 (8)
そう痒症	1 (1)	9 (11)	1 (2)	8 (14)	0	1 (4)
悪寒	1 (1)	9 (11)	1 (2)	8 (14)	0	1 (4)
疲労	0	9 (11)	0	6 (11)	0	3 (12)
体重減少	0	7 (9)	0	6 (11)	0	1 (4)
筋肉痛	0	7 (9)	0	5 (9)	0	2 (8)
関節痛	0	6 (7)	0	5 (9)	0	1 (4)
過角化	1 (1)	6 (7)	1 (2)	6 (11)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	6 (7)	0	6 (11)	0	0
脱毛症	0	5 (6)	0	5 (9)	0	0
便秘	0	5 (6)	0	3 (5)	0	2 (8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	5 (6)	1 (2)	4 (7)	0	1 (4)
貧血	1 (1)	5 (6)	1 (2)	5 (9)	0	0
白血球減少症	2 (2)	4 (5)	2 (4)	4 (7)	0	0
上腹部痛	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0
日光角化症	0	4 (5)	0	1 (2)	0	3 (12)
紅斑	0	4 (5)	0	3 (5)	0	1 (4)
倦怠感	0	4 (5)	0	2 (4)	0	2 (8)
浮腫	0	4 (5)	0	3 (5)	0	1 (4)
乾燥症	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0

PT	Combination pooled population N=82		Combination 2nd Line Plus N=57		Combination 1st Line N=25	
	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	4 (5)	1 (2)	3 (5)	0	1 (4)
体重増加	2 (2)	4 (5)	1 (2)	3 (5)	1 (4)	1 (4)
筋痙縮	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0
浮動性めまい	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0
味覚異常	0	4 (5)	0	4 (7)	0	0
頭痛	0	4 (5)	0	2 (4)	0	2 (8)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1280, Table 3.1270, Table 3.1271

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated の副作用発現率は 92%（77/84 名），Grade 3 又は 4 の副作用発現率は 33%（28/84 名）であった。

Monotherapy All Treated では，最も発現率が高かった PT 別の副作用は，過角化（27%），悪心（25%），皮膚乳頭腫（24%），皮膚乾燥（23%），無力症，発熱（以上，各 21%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（20%）の順であった。

Monotherapy All Treated で 2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の PT 別の副作用は，皮膚有棘細胞癌（8 名），基底細胞癌（5 名），無力症（3 名），低リン酸血症，発熱，手掌・足底発赤知覚不全症候群（以上，各 2 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1210）。

2.1.2 死亡

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination pooled population（N=82）では，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までに 24 名（29%）が死亡した。8 名は最終投与後 30 日以内に，16 名は最終投与後 30 日超経過後に死亡した。主たる死因の内訳は，病勢進行が 21 名，その他が 3 名（くも膜下出血，後腹膜出血，疾患進行，Combination 2nd Line Plus 各 1 名）であった（Table 2-5）。いずれの被験者も，死因とダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法との関連を否定された。

主たる死因が病勢進行以外であった被験者の詳細を以下に示す。

なお，主たる死因が，くも膜下出血（被験者 27021），後腹膜出血（被験者 20005）であった被験者は，当該事象が重篤な有害事象として報告された。

- 被験者 27021：74 歳，アジア人（日本人），女性
  当該被験者は，E2201 試験コホート B 開始時に高血圧及び脳動脈瘤を合併していたが，脳への転移はみられなかった。Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 75 に意識レベル低下のため入院した。CT スキャンで既存の前交通動脈動脈瘤の破裂が疑われ，くも膜下出血と診断された。降圧剤及び止血剤による治療を受けたが Day 77 に死亡した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの最終投与は Day 74 であった。

- 被験者 20005：63 歳，白人，女性
  当該被験者は，E2201 試験コホート B 開始時にリウマチ性心疾患，僧帽弁置換の既往があり，ワルファリンが投与されていた。Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 110 に ECG で異常がみられたが，臨床的に重要な異常ではないと判断され，同日の心エコーでの LVEF も 65%と正常であった。Day 125 に治験薬投与を中止し，Day 129 に Grade 4 の心室細動を発現した。Day 136 に後腹膜出血［INR（基準値範囲 0.9～1.1）：4.2］を発現し，翌日（Day 137）に死亡した。
- 被験者 24974：67 歳，アジア人，男性
  当該被験者は，E2201 試験コホート B 開始時に B 型肝炎を合併しており，また，肝に転移がみられた。Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 51 に肝細胞癌と診断され，その治療のため Day 84 にダブラフェニブ及びトラメチニブを休薬し，Day 116 に疾患進行により死亡した。なお，肝，肺のどちらの疾患進行により死亡したかは特定されなかった。

Table 2-5　死亡例の内訳（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82 n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 n (%)	Combination 1st Line N=25 n (%)
Subject status			
Dead	24 (29)	23 (40)	1 (4)
Alive at last contact, follow-up ended	2 (2)	2 (4)	0
Alive at last contact, follow-up ongoing	56 (68)	32 (56)	24 (96)
Primary cause of death			
Disease under study	21 (26) [a)]	20 (35) [a)]	1 (4)
SAE possibly related to study treatment	0	0	0
Other	3 (4)	3 (5)	0
Time to death from first dose (days)			
≤ 30	2 (2)	2 (4)	0
> 30	22 (27)	21 (37)	1 (4)
Time to death from last dose (days)			
≤ 30	8 (10)	7 (12)	1 (4)
> 30	16 (20)	16 (28)	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1540，Table 3.1520，Table 3.1525
a) Grade 5 の呼吸窮迫により死亡した被験者 22218，Grade 5 の新生物進行により死亡した被験者 22801 を含む。当該被験者は，治験責任医師により主たる死因を病勢進行（disease under study）と判断された。

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated（N=84）では，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までに 57 名（68%）が死亡した。17 名は最終投与後 30 日以内に，40 名は最終投与後 30 日超経過後に死亡した。主たる死因の内訳は，病勢進行が 51 名，治験薬との関連を否定できない重篤な有害事象による死亡が 1 名（頭蓋内出血），その他が 5 名（安楽死が 2 名，不明が 3 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1510）。

治験薬との関連を否定できない重篤な有害事象により死亡した被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者 22502：65 歳，白人，男性
  当該被験者は，E2201 試験コホート A 開始時に頚静脈血栓症を合併しており，抗凝固剤による治療を受けていた。Day 1 にダブラフェニブ単剤療法を開始し，Day 2 の血液検査の結果は活性化部分トロンボプラスチン時間は 41 sec（基準値範囲：25～42 sec），INR は 1.14，血小板数は 189×10^9 /L（基準値範囲：150～400 $\times10^9$ /L）であった。Day 13 に左半身の運動障害を伴う倦怠感を発現し，治験薬投与を中止した。治験薬投与中止 20 日後に頭蓋内出血により死亡した。当該事象は治験薬との関連を否定できないと判断された。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination pooled population（N=82）で 2 名以上で発現した重篤な有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に，重篤な副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-7 に示す。

重篤な有害事象発現率は，Combination 2nd Line Plus で 56%（32/57 名），Combination 1st Line で 24%（6/25 名），Combination pooled population で 46%（38/82 名）であり，重篤な副作用発現率はそれぞれ 33%，16%，28%であった。

Combination pooled population では，最も発現率が高かった PT 別の重篤な有害事象は発熱（10 名）であり，次いで，貧血（3 名）の順であった。PT 別の有害事象の内容に Combination 2nd Line Plus と Combination 1st Line で大きな違いはみられなかった。

Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象発現率は，Combination 2nd Line Plus で 35%（20/57 名），Combination 1st Line で 12%（3/25 名），Combination pooled population で 28%（23/82 名）であり，Grade 3 又は 4 の重篤な副作用はそれぞれ 19%，0%，13%であった。

Combination pooled population で，2 名以上で発現した Grade 3 又は 4 の PT 別の重篤な有害事象は，高カルシウム血症，肺塞栓症，皮膚有棘細胞癌（以上，各 2 名）であった。

Grade 5 の重篤な有害事象は 4 名に報告されたが，いずれの被験者もダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法との関連を否定された。主たる死因として報告された 2 名（被験者 27021 くも膜下出血，被験者 20005 後腹膜出血）の詳細は 2.1.2 項に示し，残る 2 名の Grade 5 の重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

- 被験者 22801：58 歳，女性
  当該被験者は，E2201 試験コホート B 開始時に合併症及び併用薬の使用はなかった。Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 23 に新生物進行及び胸水がみられ，ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与を中止し，Day 65 に死亡した。当該被験者の主たる死因は病勢進行と判断された。
- 被験者 22218：65 歳，白人，男性

当該被験者は，E2201 試験コホート B 開始時に呼吸困難を合併しており，右肺上葉に腫瘍（large right upper lobe tumor）を有していた。Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 100 に呼吸窮迫を発現し病院搬送中に死亡した。当該被験者の主たる死因は病勢進行と判断された。

Table 2-6　重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：Combination pooled population で 2 名以上に発現（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population		Combination 2nd Line Plus		Combination 1st Line	
	N=82		N=57		N=25	
	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	23 (28)	38 (46)	20 (35)	32 (56)	3 (12)	6 (24)
発熱	1 (1)	10 (12)	1 (2)	9 (16)	0	1 (4)
貧血	1 (1)	3 (4)	1 (2)	3 (5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2)	0	1 (2)	0	1 (4)
錯乱状態	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
食欲減退	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
駆出率減少	0	2 (2)	0	1 (2)	0	1 (4)
喀血	1 (1)	2 (2)	1 (2)	2 (4)	0	0
高カルシウム血症	2 (2)	2 (2)	2 (4)	2 (4)	0	0
悪心	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
肺塞栓症	2 (2)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (4)	1 (4)
皮膚有棘細胞癌	2 (2)	2 (2)	2 (4)	2 (4)	0	0
嘔吐	1 (1)	2 (2)	0	1 (2)	1 (4)	1 (4)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1380，Table 3.1340，Table 3.1345

Table 2-7　重篤な副作用発現被験者数及び発現率：Combination pooled population で 2 名以上に発現（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population		Combination 2nd Line Plus		Combination 1st Line	
	N=82		N=57		N=25	
	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	11 (13)	23 (28)	11 (19)	19 (33)	0	4 (16)
発熱	1 (1)	9 (11)	1 (2)	8 (14)	0	1 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (4)
貧血	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2)	0	1 (2)	0	1 (4)
駆出率減少	0	2 (2)	0	1 (2)	0	1 (4)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1432，Table 3.1430，Table 3.1431

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated での重篤な有害事象発現率は 43%（36/84 名）であり，重篤な副作用発現率は 29%であった。

2 名以上で発現した PT 別の重篤な有害事象は，皮膚有棘細胞癌（8 名），発熱（5 名），基底細胞癌（4 名），気道感染，駆出率減少，肺炎（以上，各 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。皮膚有棘細胞癌はいずれの被験者も治験薬との関連を否定されなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1310，Table 3.1410）。

2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，治験薬投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象，休薬に至った有害事象を本項に示す。

2.1.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-8 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象発現率は，Combination 2nd Line Plus で 14%（8/57 名），Combination 1st Line で 8%（2/25 名），Combination pooled population で 12%（10/82 名）であり，Grade 3 又は 4 の治験薬投与中止に至った有害事象発現率はそれぞれ 7%，0%，5%であった。

PT 別では，Combination pooled population で 2 名以上に発現した事象はなく， 1 名での発現であり，特定の有害事象の発現により治験薬投与中止に至る傾向はみられなかった。

Table 2-8　治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率（E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82		Combination 2nd Line Plus N=57		Combination 1st Line N=25	
PT	Grade 3/4 n (%)	All grades [a)] n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades [a)] n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)
Total	4 (5)	10 (12)	4 (7)	8 (14)	0	2 (8)
背部痛	0	1 (1)	0	0	0	1 (4)
血中クレアチニン増加	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
悪寒	0	1 (1)	0	0	0	1 (4)
脱水	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
駆出率減少	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
結節性紅斑	0	1 (1)	0	0	0	1 (4)
高カルシウム血症	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
新生物進行	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
筋肉痛	0	1 (1)	0	0	0	1 (4)
胸水	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
発熱	0	1 (1)	0	0	0	1 (4)

PT	Combination pooled population N=82 Grade 3/4 n (%)	Combination pooled population N=82 All grades [a] n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 Grade 3/4 n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 All grades [a] n (%)	Combination 1st Line N=25 Grade 3/4 n (%)	Combination 1st Line N=25 All grades n (%)
四肢麻痺	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
呼吸窮迫	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
くも膜下出血	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1650，Table 3.1651
a) Combination pooled population（いずれも，Combination 2nd Line Plus）では，Grade 5 のくも膜下出血，呼吸窮迫，新生物進行の各 1 名を含む。

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated での治験薬投与中止に至った有害事象発現率は 7%（6/84 名）であり，PT 別で 2 名以上に発現した事象はなく，特定の有害事象の発現により治験薬投与中止に至る傾向はみられなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1610）。

2.1.4.2 治験薬減量に至った有害事象

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

治験薬減量に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-9 に示す。

治験薬減量に至った有害事象発現率は，Combination 2nd Line Plus で 35%（20/57 名），Combination 1st Line で 16%（4/25 名），Combination pooled population で 29%（24/82 名）であり，Grade 3 又は 4 の治験薬減量に至った有害事象発現率はそれぞれ 16%，4%，12%であった。

PT 別では，Combination pooled population で 2 名以上に発現した事象は，発熱（7 名），下痢，好中球減少症（以上，各 3 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，悪心（以上，各 2 名）であり， その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。2 名以上で発現した Grade 3 又は 4 の事象は，好中球減少症（3 名）であったが，当該事象の発現により治験薬投与中止に至った被験者はいなかった。

Table 2-9　治験薬減量に至った有害事象発現被験者数及び発現率（E2201 試験, ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

PT	Combination pooled population N=82 Grade 3/4 n (%)	Combination pooled population N=82 All grades n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 Grade 3/4 n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 All grades n (%)	Combination 1st Line N=25 Grade 3/4 n (%)	Combination 1st Line N=25 All grades n (%)
Total	10 (12)	24 (29)	9 (16)	20 (35)	1 (4)	4 (16)
発熱	1 (1)	7 (9)	1 (2)	6 (11)	0	1 (4)
下痢	1 (1)	3 (4)	1 (2)	3 (5)	0	0
好中球減少症	3 (4)	3 (4)	2 (4)	2 (4)	1 (4)	1 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (4)

PT	Combination pooled population N=82 Grade 3/4 n (%)	Combination pooled population N=82 All grades n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 Grade 3/4 n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 All grades n (%)	Combination 1st Line N=25 Grade 3/4 n (%)	Combination 1st Line N=25 All grades n (%)
血中クレアチニン増加	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
悪心	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
腹痛	0	1 (1)	0	0	0	1 (4)
アミラーゼ増加	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1)	0	0	0	1 (4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
悪寒	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
急性胆嚢炎	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
食欲減退	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
駆出率減少	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
結節性紅斑	0	1 (1)	0	0	0	1 (4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
慢性糸球体腎炎	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
低血圧	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
炎症	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
白血球減少症	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
倦怠感	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
急性膵炎	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
洞性頻脈	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
嘔吐	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1670，Table 3.1671

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated での治験薬減量に至った有害事象発現率は 19%（16/84 名）であり，PT 別で 2 名以上に発現した事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（4 名），発熱（3 名），無力症，悪寒，下痢，悪心，発疹，嘔吐（以上，各 2 名）であったが，2 名以上で発現した Grade 3 又は 4 の事象はなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1620）。

2.1.4.3　治験薬休薬に至った有害事象

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

治験薬休薬に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-10 に示す。

治験薬休薬に至った有害事象発現率は，Combination 2nd Line Plus で 61%（35/57 名），Combination 1st Line で 48%（12/25 名），Combination pooled population で 57%（47/82 名）であり，Grade 3 又は 4 の治験薬休薬に至った有害事象発現率はそれぞれ 35%，8%，27%であった。

PT 別では，Combination pooled population （N=82）では，発熱（19 名）のため治験薬を休薬した被験者が最も多く，次いで，好中球減少症，嘔吐（以上，各 7 名），悪寒（5 名）の順であっ

た。2 名以上で発現した Grade 3 又は 4 の事象は，好中球減少症（6 名）であったが，当該事象の発現により治験薬投与中止に至った被験者はいなかった。

Table 2-10　治験薬休薬に至った有害事象発現被験者数及び発現率（E2201 試験, ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）

	Combination pooled population N=82		Combination 2nd Line Plus N=57		Combination 1st Line N=25	
PT	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)
Total	22 (27)	47 (57)	20 (35)	35 (61)	2 (8)	12 (48)
発熱	1 (1)	19 (23)	1 (2)	14 (25)	0	5 (20)
好中球減少症	6 (7)	7 (9)	5 (9)	6 (11)	1 (4)	1 (4)
嘔吐	1 (1)	7 (9)	0	6 (11)	1 (4)	1 (4)
悪寒	0	5 (6)	0	5 (9)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1)	3 (4)	1 (2)	3 (5)	0	0
下痢	1 (1)	3 (4)	1 (2)	2 (4)	0	1 (4)
悪心	0	3 (4)	0	3 (5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (4)
貧血	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
駆出率減少	0	2 (2)	0	2 (4)	0	0
結節性紅斑	1 (1)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (4)
倦怠感	0	2 (2)	0	1 (2)	0	1 (4)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1680，Table 3.1681

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated での治験薬休薬に至った有害事象発現率は 48%（40/84 名）であり，PT 別で 2 名以上に発現した事象は，発熱（12 名），悪寒（5 名），悪心，嘔吐（以上，各 4 名），下痢（3 名），関節痛，無力症，血中クレアチニン増加，呼吸困難，駆出率減少，手掌・足底発赤知覚不全症候群，肺炎，発疹（以上，各 2 名）であったが，2 名以上で発現した Grade 3 又は 4 の事象は発熱のみであった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1630）。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項で評価対象としたダブラフェニブ又はトラメチニブの注目すべき有害事象は，Table 1-4 に示す同種同効薬に共通する既知の副作用（クラスエフェクト），非臨床試験又は初期の臨床試験で確認された事象又は生命を脅かす可能性のある事象とした。

2.1.5.1　注目すべき有害事象

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination pooled population では，90%（74/82 名）に何らかの注目すべき有害事象が発現し，カテゴリー別では発熱（48%）の発現率が最も高く，次いで，皮膚毒性（29%），下痢，浮腫（以上，各 28%），出血（22%）の順であった。Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象の発現率

は 27%であり，カテゴリー別では好中球減少症（10%）の発現率が最も高く，次いで，出血，肝事象，腎不全（以上，各 4%）の順であった（Table 2-11）。

（2）ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated では，発熱の発現率が 39%（33/84 名）と最も高く，次いで皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）（18%），過敏症（12%）の順であった（Table 2-11）。

Table 2-11　注目すべき有害事象（E2201 試験）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法						ダブラフェニブ単剤療法
	Combination pooled population N=82		Combination 2nd Line Plus N=57		Combination 1st Line N=25		Monotherapy All Treated N=84
	Grade 3/4	All grades [a]	Grade 3/4	All grades [a]	Grade 3/4	All grades	All grades
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any category	22 (27)	74 (90)	18 (32)	52 (91)	4 (16)	22 (88)	45 (54)
発熱	1 (1)	39 (48)	1 (2)	28 (49)	0	11 (44)	33 (39)
皮膚毒性	2 (2)	24 (29)	1 (2)	18 (32)	1 (4)	6 (24)	—[b]
下痢	1 (1)	23 (28)	1 (2)	19 (33)	0	4 (16)	—[b]
浮腫	0	23 (28)	0	16 (28)	0	7 (28)	—[b]
出血	3 (4)	18 (22)	2 (4)	15 (26)	1 (4)	3 (12)	—[b]
好中球減少症	8 (10)	14 (17)	7 (12)	13 (23)	1 (4)	1 (4)	—[b]
肝事象	3 (4)	12 (15)	3 (5)	11 (19)	0	1 (4)	—[b]
眼事象	1 (1)	11 (13)	1 (2)	8 (14)	0	3 (12)	—[b]
過敏症	0	9 (11)	0	9 (16)	0	0	10 (12)
腎不全	3 (4)	7 (9)	3 (5)	7 (12)	0	0	3 (4)
心臓関連事象	0	4 (5)	0	3 (5)	0	1 (4)	—[b]
深部静脈血栓症／肺塞栓症	2 (2)	4 (5)	1 (2)	2 (4)	1 (4)	2 (8)	—[b]
高血糖	0	3 (4)	0	3 (5)	0	0	6 (7)
高血圧	2 (2)	3 (4)	2 (4)	3 (5)	0	0	—[b]
膵炎	1 (1)	3 (4)	1 (2)	3 (5)	0	0	2 (2)
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）	2 (2)	2 (2)	2 (4)	2 (4)	0	0	15 (18)
皮膚以外の悪性腫瘍	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
肺臓炎／間質性肺疾患	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0	—[b]
基底細胞癌	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]	6 (7)
ブドウ膜炎	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]	—[c]	1 (1)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810，Table 3.1711，Table 3.1741，Table 3.1710
a) Combination pooled population（いずれも，Combination 2nd Line Plus）では，Grade 5 の出血が 2 名に（くも膜下出血，後腹膜出血，各 1 名）発現した。All grades の集計ではこれらの事象を含めた。
b) ダブラフェニブ単剤療法では臨床的に注目すべき有害事象として設定されていない。
c) ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では臨床的に注目すべき有害事象として設定されていない。
いずれのコホートでも新たな原発性悪性黒色腫の発現はなかった。

Combination pooled population で 10 名以上に発現した注目すべき有害事象（発熱，皮膚毒性，下痢，浮腫，出血，好中球減少症，肝事象，眼事象）について，Combination pooled population の結果に基づき，次項にその詳細を示す。また，悪性腫瘍［皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマ

を含む），基底細胞癌］については，Monotherapy All Treated と Combination pooled population の結果に基づきその詳細を示す。また，J-RMP で規定されている重要な特定されたリスク又は潜在的リスクについては，E2201 試験の結果に基づきその概要を示す。

2.1.5.2 発熱

Combination pooled population（N=82）では 39 名に計 102 件の発熱が発現した。PT 別では発熱（37 名）が最も多かった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。Grade 別では，1 名が Grade 3 の発熱を発現した以外，いずれの被験者も Grade 1 又は 2 であった。10 名が重篤と判断されたが，治験薬投与を中止した被験者は 1 名（Grade 1 発熱）だけであり，ほとんどの被験者が，特に処置を要することなく，あるいは治験薬の減量又は休薬，適切な処置により管理可能であった。

発熱を発現した 39 名における，初回の発熱発現までの期間の中央値（範囲）は治験薬投与開始から 21（3～416）日，発熱持続期間の中央値（範囲）は 3（1～30）日であった（Table 2-12）。

Table 2-12 発熱（E2201 試験，Combination pooled population）

	Combination pooled population N=82
Number of subjects with the event, n (%)	39 (48)
Number of Events	102
Event characteristics, n (%) [a]	
Serious	10/39 (26)
Study treatment related	32/39 (82)
Led to study withdrawal	1/39 (3)
Number of occurrences, n (%) [a]	
One	11/39 (28)
Two	15/39 (38)
Three or more	13/39 (33)
Outcome, n (%) [a] [b]	
Recovered/Resolved	33/39 (85)
Recovering/Resolving	0/39
Recovered/Resolved With Sequelae	1/39 (3)
Not Recovered/Not Resolved	5/39 (13)
Fatal	0/39
Maximum grade, n (%) [a]	
Grade 1	18/39 (46)
Grade 2	20/39 (51)
Grade 3	1/39 (3)
Grade 4	0/39
Grade 5	0/39
Action taken, n (%) [a] [c]	
Drug withdrawn	1/39 (3)
Dose reduced	7/39 (18)
Dose increased	0/39
Dose not changed	31/39 (79)
Drug interrupted	19/39 (49)
Time of onset (days)	
n	39

	Combination pooled population N=82
1～14	12 (31)
15～28	14 (36)
> 28	13 (33)
Median (Min～Max)	21 (3～416)
Duration of first occurrence (days)	
n	38
1～5	25 (66)
6～10	7 (18)
> 10	6 (16)
Median (Min～Max)	3 (1～30)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1826，Table 3.1836
a) %は当該事象を発現した被験者を分母として算出した。
b) 転帰は最も悪い状態でカウントした（Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving With Sequelae > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved）
c) 同じ処置を複数回実施した場合は，該当処置で 1 回カウントした。

2.1.5.3 皮膚毒性（皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマ以外）

Combination pooled population（N=82）では 24 名に計 39 件の皮膚毒性が発現した。PT 別では発疹（15 名）が最も多く，次いで，紅斑（5 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群，丘疹性皮疹（以上，各 3 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。Grade 別では，2 名が Grade 3 の発疹を発現した以外，いずれの被験者も Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された又は治験薬投与を中止した被験者はおらず，いずれの被験者も，特に処置を要することなく，あるいは治験薬の休薬，適切な処置により管理可能であった。

皮膚毒性を発現した 24 名における，初回の皮膚毒性発現までの期間の中央値（範囲）は治験薬投与開始から 37（1～253）日，皮膚毒性持続期間の中央値（範囲）は 50（2～347）日であった（Table 2-13）。

Table 2-13 皮膚毒性（E2201 試験，Combination pooled population）

	Combination pooled population N=82
Number of subjects with the event, n (%)	24 (29)
Number of Events	39
Event characteristics, n (%) [a]	
Serious	0/24
Study treatment related	17/24 (71)
Led to study withdrawal	0/24
Number of occurrences, n (%) [a]	
One	15/24 (63)
Two	4/24 (17)
Three or more	5/24 (21)
Outcome, n (%) [a] [b]	
Recovered/Resolved	19/24 (79)
Recovering/Resolving	0/24
Recovered/Resolved With Sequelae	1/24 (4)

	Combination pooled population N=82
Not Recovered/Not Resolved	4/24 (17)
Fatal	0/24
Maximum grade, n (%) [a]	
Grade 1	20/24 (83)
Grade 2	2/24 (8)
Grade 3	2/24 (8)
Grade 4	0/24
Grade 5	0/24
Action taken, n (%) [a] [c]	
Drug withdrawn	0/24
Dose reduced	0/24
Dose increased	0/24
Dose not changed	24/24 (100)
Drug interrupted	1/24 (4)
Time of onset (days)	
n	24
1～14	5 (21)
15～28	5 (21)
> 28	14 (58)
Median (Min～Max)	37 (1～253)
Duration of first occurrence (days)	
n	22
1～5	1 (5)
6～10	0
> 10	21 (95)
Median (Min～Max)	50 (2～347)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1827，Table 3.1837
a) %は当該事象を発現した被験者を分母として算出した。
b) 転帰は最も悪い状態でカウントした（Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving With Sequelae > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved）
c) 同じ処置を複数回実施した場合は，該当処置で 1 回カウントした。

2.1.5.4 下痢

Combination pooled population（N=82）では 23 名に計 38 件の下痢が発現した。PT 別ではいずれの被験者も下痢であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。Grade 別では，1 名が Grade 3 の下痢を発現した以外，いずれの被験者も Grade 1 又は 2 であった。1 名が重篤と判断されたが，治験薬投与を中止した被験者はおらず，ほとんどの被験者が，特に処置を要することなく，あるいは治験薬の減量又は休薬，適切な処置により管理可能であった。

下痢を発現した 23 名における，初回の下痢発現までの期間の中央値（範囲）は治験薬投与開始から 21（1～314）日，下痢持続期間の中央値（範囲）は 3（1～42）日であった（Table 2-14）。

Table 2-14 下痢（E2201 試験，Combination pooled population）

	Combination pooled population N=82
Number of subjects with the event, n (%)	23 (28)
Number of Events	38
Event characteristics, n (%) [a)]	
Serious	1/23 (4)
Study treatment related	17/23 (74)
Led to study withdrawal	0/23
Number of occurrences, n (%) [a)]	
One	14/23 (61)
Two	5/23 (22)
Three or more	4/23 (17)
Outcome, n (%) [a) b)]	
Recovered/Resolved	18/23 (78)
Recovering/Resolving	0/23
Recovered/Resolved With Sequelae	1/23 (4)
Not Recovered/Not Resolved	4/23 (17)
Fatal	0/23
Maximum grade, n (%) [a)]	
Grade 1	15/23 (65)
Grade 2	7/23 (30)
Grade 3	1/23 (4)
Grade 4	0/23
Grade 5	0/23
Action taken, n (%) [a) c)]	
Drug withdrawn	0/23
Dose reduced	3/23 (13)
Dose increased	0/23
Dose not changed	20/23 (87)
Drug interrupted	3/23 (13)
Time of onset (days)	
n	23
1～14	9 (39)
15～28	4 (17)
> 28	10 (43)
Median (Min～Max)	21 (1～314)
Duration of first occurrence (days)	
n	20
1～5	12 (60)
6～10	3 (15)
> 10	5 (25)
Median (Min～Max)	3 (1～42)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1821，Table 3.1831
a) %は当該事象を発現した被験者を分母として算出した。
b) 転帰は最も悪い状態でカウントした（Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving With Sequelae > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved）
c) 同じ処置を複数回実施した場合は，該当処置で 1 回カウントした。

2.1.5.5 浮腫

Combination pooled population（N=82）では 23 名に計 30 件の浮腫が発現した。PT 別では末梢性浮腫（19 名）が最も多かった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。Grade 別では，いずれの被験者も Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された又は治験薬投与を中止した被験者はおらず，いずれの被験者も，特に処置を要することなく，適切な処置により管理可能であった。

浮腫を発現した 23 名における，初回の浮腫発現までの期間の中央値（範囲）は治験薬投与開始から 42（20～483）日，浮腫持続期間の中央値（範囲）は 23（2～142）日であった（Table 2-15）。

Table 2-15 浮腫（E2201 試験，Combination pooled population）

	Combination pooled population N=82
Number of subjects with the event, n (%)	23 (28)
Number of Events	30
Event characteristics, n (%) [a]	
Serious	0/23
Study treatment related	15/23 (65)
Led to study withdrawal	0/23
Number of occurrences, n (%) [a]	
One	20/23 (87)
Two	1/23 (4)
Three or more	2/23 (9)
Outcome, n (%) [a] [b]	
Recovered/Resolved	15/23 (65)
Recovering/Resolving	1/23 (4)
Recovered/Resolved With Sequelae	0/23
Not Recovered/Not Resolved	7/23 (30)
Fatal	0/23
Maximum grade, n (%) [a]	
Grade 1	22/23 (96)
Grade 2	1/23 (4)
Grade 3	0/23
Grade 4	0/23
Grade 5	0/23
Action taken, n (%) [a] [c]	
Drug withdrawn	0/23
Dose reduced	0/23
Dose increased	0/23
Dose not changed	23/23 (100)
Drug interrupted	0/23
Time of onset (days)	
n	23
1～14	0
15～28	8 (35)
> 28	15 (65)
Median (Min～Max)	42 (20～483)
Duration of first occurrence (days)	

	Combination pooled population N=82
n	16
1～5	1 (6)
6～10	2 (13)
> 10	13 (81)
Median (Min～Max)	23 (2～142)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1825，Table 3.1835
a) %は当該事象を発現した被験者を分母として算出した。
b) 転帰は最も悪い状態でカウントした（Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving With Sequelae > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved）
c) 同じ処置を複数回実施した場合は，該当処置で 1 回カウントした。

2.1.5.6 出血

Combination pooled population（N=82）では 18 名に計 21 件の出血が発現した。PT 別では喀血（6 名）が最も多く，次いで，鼻出血（3 名），血腫，血尿，紫斑（以上，各 2 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。Grade 別では，2 名が Grade 5（死亡：くも膜下出血，後腹膜出血），3 名が Grade 3（喀血，血尿，胃出血）を発現した以外，いずれの被験者も Grade 1 又は 2 であった。なお，重篤と判断された被験者は 7 名であり，2 名が死亡したが，治験薬投与を中止した被験者は 1 名であり，多くの被験者は，特に処置を要することなく，あるいは治験薬の休薬，適切な処置により管理可能であった。

出血を発現した 18 名における，初回の出血発現までの期間の中央値（範囲）は治験薬投与開始から 63.5（5～460）日，出血持続期間の中央値（範囲）は 4（1～106）日であった（Table 2-16）。

出血により死亡した被験者の詳細は 2.1.2 項に示す。

Table 2-16 出血（E2201 試験，Combination pooled population）

	Combination pooled population N=82
Number of subjects with the event, n (%)	18 (22)
Number of Events	21
Event characteristics, n (%) [a]	
Serious	7/18 (39)
Study treatment related	4/18 (22)
Led to study withdrawal	1/18 (6)
Number of occurrences, n (%) [a]	
One	15/18 (83)
Two	3/18 (17)
Three or more	0/18
Outcome, n (%) [a] [b]	
Recovered/Resolved	14/18 (78)
Recovering/Resolving	1/18 (6)
Recovered/Resolved With Sequelae	0/18
Not Recovered/Not Resolved	1/18 (6)
Fatal	2/18 (11)

	Combination pooled population N=82
Maximum grade, n (%) [a]	
Grade 1	11/18 (61)
Grade 2	2/18 (11)
Grade 3	3/18 (17)
Grade 4	0/18
Grade 5	2/18 (11)
Action taken, n (%) [a] [c]	
Drug withdrawn	1/18 (6)
Dose reduced	0/18
Dose increased	0/18
Dose not changed	15/18 (83)
Drug interrupted	1/18 (6)
Not applicable	1/18 (6)
Time of onset (days)	
n	18
1～14	2 (11)
15～28	1 (6)
> 28	15 (83)
Median (Min～Max)	63.5 (5～460)
Duration of first occurrence (days)	
n	17
1～5	9 (53)
6～10	2 (12)
> 10	6 (35)
Median (Min～Max)	4 (1～106)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1820，Table 3.1830
a) %は当該事象を発現した被験者を分母として算出した。
b) 転帰は最も悪い状態でカウントした（Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving With Sequelae > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved）
c) 同じ処置を複数回実施した場合は，該当処置で 1 回カウントした。

2.1.5.7 好中球減少症

Combination pooled population（N=82）では 14 名に計 33 件の好中球減少症が発現した。PT 別では好中球減少症（12 名）が最も多く，次いで，白血球減少症（4 名）の順であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。Grade 別では，8 名が Grade 3（好中球減少症 6 名，白血球減少症 2 名，発熱性好中球減少症 1 名，汎血球減少症 1 名）であった以外，いずれの被験者も Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された被験者は 3 名であったが，治験薬投与を中止した被験者はおらず，いずれの被験者も，特に処置を要することなく，あるいは治験薬の減量又は休薬，適切な処置により管理可能であった。

好中球減少症を発現した 14 名における，初回の好中球減少症発現までの期間の中央値（範囲）は治験薬投与開始から 62.5（21～462）日，好中球減少症持続期間の中央値（範囲）は 12（7～170）日であった（Table 2-17）。

Table 2-17 好中球減少症（E2201 試験，Combination pooled population）

	Combination pooled population N=82
Number of subjects with the event, n (%)	14 (17)
Number of Events	33
Event characteristics, n (%) [a)]	
Serious	3/14 (21)
Study treatment related	12/14 (86)
Led to study withdrawal	0/14
Number of occurrences, n (%) [a)]	
One	7/14 (50)
Two	5/14 (36)
Three or more	2/14 (14)
Outcome, n (%) [a) b)]	
Recovered/Resolved	11/14 (79)
Recovering/Resolving	0/14
Recovered/Resolved With Sequelae	2/14 (14)
Not Recovered/Not Resolved	1/14 (7)
Fatal	0/14
Maximum grade, n (%) [a)]	
Grade 1	1/14 (7)
Grade 2	5/14 (36)
Grade 3	8/14 (57)
Grade 4	0/14
Grade 5	0/14
Action taken, n (%) [a) c)]	
Drug withdrawn	0/14
Dose reduced	3/14 (21)
Dose increased	0/14
Dose not changed	9/14 (64)
Drug interrupted	8/14 (57)
Not applicable	1/14 (7)
Time of onset (days)	
n	14
1～14	0
15～28	4 (29)
> 28	10 (71)
Median (Min～Max)	62.5 (21～462)
Duration of first occurrence (days)	
n	14
1～5	0
6～10	7 (50)
> 10	7 (50)
Median (Min～Max)	12 (7～170)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1823，Table 3.1833
a) %は当該事象を発現した被験者を分母として算出した。
b) 転帰は最も悪い状態でカウントした（Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving With Sequelae > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved）
c) 同じ処置を複数回実施した場合は，該当処置で 1 回カウントした。

2.1.5.8 肝事象

Combination pooled population（N=82）では 12 名に計 27 件の肝事象が発現した。PT 別では血中アルカリホスファターゼ増加（9 名）が最も多く，次いで，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 名）の順であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。Grade 別では，1 名が Grade 4（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加），2 名が Grade 3（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が 1 名，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 名）であった以外，いずれの被験者も Grade 1 又は 2 であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1433）。重篤と判断された被験者は 4 名であったが，治験薬投与を中止した被験者はおらず，いずれの被験者も，特に処置を要することなく，あるいは治験薬の減量又は休薬，適切な処置により管理可能であった。

肝事象を発現した 12 名における，初回の肝事象発現までの期間の中央値（範囲）は治験薬投与開始から 33.5（6～338）日，肝事象持続期間の中央値（範囲）は 29（6～128）日であった（Table 2-18）。

Table 2-18 肝事象（E2201 試験，Combination pooled population）

	Combination pooled population N=82
Number of subjects with the event, n (%)	12 (15)
Number of Events	27
Event characteristics, n (%) [a]	
Serious	4/12 (33)
Study treatment related	10/12 (83)
Led to study withdrawal	0/12
Number of occurrences, n (%) [a]	
One	5/12 (42)
Two	2/12 (17)
Three or more	5/12 (42)
Outcome, n (%) [a] [b]	
Recovered/Resolved	7/12 (58)
Recovering/Resolving	0/12
Recovered/Resolved With Sequelae	0/12
Not Recovered/Not Resolved	5/12 (42)
Fatal	0/12
Maximum grade, n (%) [a]	
Grade 1	5/12 (42)
Grade 2	4/12 (33)
Grade 3	2/12 (17)
Grade 4	1/12 (8)
Grade 5	0/12
Action taken, n (%) [a] [c]	
Drug withdrawn	0/12
Dose reduced	3/12 (25)
Dose increased	0/12
Dose not changed	10/12 (83)
Drug interrupted	4/12 (33)

	Combination pooled population N=82
Time of onset (days)	
n	12
1～14	1 (8)
15～28	5 (42)
> 28	6 (50)
Median (Min～Max)	33.5 (6～338)
Duration of first occurrence (days)	
n	9
1～5	0
6～10	2 (22)
> 10	7 (78)
Median (Min～Max)	29 (6～128)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1822，Table 3.1832
a) %は当該事象を発現した被験者を分母として算出した。
b) 転帰は最も悪い状態でカウントした（Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving With Sequelae > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved）
c) 同じ処置を複数回実施した場合は，該当処置で 1 回カウントした。

2.1.5.9 眼事象

Combination pooled population（N=82）では 11 名に計 16 件の眼事象が発現した。PT 別では視力低下（5 名）が最も多く，次いで，光視症，視力障害（以上，各 2 名）の順であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。Grade 別では，1 名が Grade 3（視力障害）であった以外，いずれの被験者も Grade 1 又は 2 であった。なお，重篤と判断された被験者は 2 名であったが，治験薬投与を中止した被験者はおらず，いずれの被験者も，特に処置を要することなく，あるいは治験薬の休薬，適切な処置により管理可能であった。

眼事象を発現した 11 名における，初回の眼事象発現までの期間の中央値（範囲）は治験薬投与開始から 63（2～254）日，眼事象持続期間の中央値（範囲）は 34（4～73）日であった（Table 2-19）。

Table 2-19 眼事象（E2201 試験，Combination pooled population）

	Combination pooled population N=82
Number of subjects with the event, n (%)	11 (13)
Number of Events	16
Event characteristics, n (%) [a]	
Serious	2/11 (18)
Study treatment related	7/11 (64)
Led to study withdrawal	0/11
Number of occurrences, n (%) [a]	
One	9/11 (82)
Two	1/11 (9)
Three or more	1/11 (9)
Outcome, n (%) [a] [b]	
Recovered/Resolved	5/11 (45)

	Combination pooled population N=82
Recovering/Resolving	0/11
Recovered/Resolved With Sequelae	0/11
Not Recovered/Not Resolved	6/11 (55)
Fatal	0/11
Maximum grade, n (%) [a)]	
Grade 1	9/11 (82)
Grade 2	1/11 (9)
Grade 3	1/11 (9)
Grade 4	0/11
Grade 5	0/11
Action taken, n (%) [a) c)]	
Drug withdrawn	0/11
Dose reduced	0/11
Dose increased	0/11
Dose not changed	8/11 (73)
Drug interrupted	3/11 (27)
Time of onset (days)	
n	11
1～14	3 (27)
15～28	0
> 28	8 (73)
Median (Min～Max)	63 (2～254)
Duration of first occurrence (days)	
n	6
1～5	1 (17)
6～10	0
> 10	5 (83)
Median (Min～Max)	34 (4～73)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1824，Table 3.1834
a) %は当該事象を発現した被験者を分母として算出した。
b) 転帰は最も悪い状態でカウントした（Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving With Sequelae > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved）
c) 同じ処置を複数回実施した場合は，該当処置で 1 回カウントした。

2.1.5.10 悪性腫瘍［皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む），基底細胞癌］

Combination pooled population（N=82）では，Grade 3 の皮膚有棘細胞癌が 2 名（2%）に，皮膚以外の悪性腫瘍として Grade 3 の肝細胞癌が 1 名（1%）に発現した（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810）。

Monotherapy All Treated（N=84）では，皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が 15 名（18%）に発現し，PT 別では，皮膚有棘細胞癌が 8 名（10%），ケラトアカントーマが 7 名（8%），口唇扁平上皮癌，扁平上皮癌が各 1 名（1%）であった。なお，重篤と判断された被験者は 10 名であったが，試験を中止した被験者，治験薬の減量又は休薬を要した被験者はいなかった。また，基底細胞癌が 6 名（7%）に発現した。皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）を発現した 15 名における，初回の皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）発現まで

の期間の中央値（範囲）は 78（6～501）日，持続期間の中央値（範囲）は 26.5（1～134）日であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1720，Table 3.1740）。

2.1.5.11 J-RMP での重要な特定されたリスク又は潜在的リスク

J-RMP で規定されている重要な特定されたリスク又は潜在的リスクについては，E2201 試験でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での発現被験者数及び発現率を Table 2-20 に示す。

Table 2-20　J-RMP での重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク

特定／潜在的	ダブラフェニブ	トラメチニブ	J-RMP での事象名	本書での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 Pooled Combination population N=82 Grade 3/4 n (%)	Pooled Combination population N=82 All grades n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 Grade 3/4 n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 All grades n (%)	Combination 1st Line N=25 Grade 3/4 n (%)	Combination 1st Line N=25 All grades n (%)
特定	○	○	心臓障害	心臓関連事象	0	4 (5)	0	3 (5)	0	1 (4)
	○	○	眼障害	眼事象	1 (1)	11 (13)	1 (2)	8 (14)	0	3 (12)
	○	○	肝機能障害	肝事象	3 (4)	12 (15)	3 (5)	11 (19)	0	1 (4)
	○	○	発熱	発熱	1 (1)	39 (48)	1 (2)	28 (49)	0	11 (44)
	○	×	有棘細胞癌	皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）	2 (2)	2 (2)	2 (4)	2 (4)	0	0
	○	×	有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	皮膚以外の悪性腫瘍，新たな原発性悪性黒色腫	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
	×	○	横紋筋融解症	—[a) b)]	0	0	0	0	0	0
	○	○	大腸炎／消化管穿孔	—[a) b)]	0	0	0	0	0	0
潜在的	○	○	深部静脈血栓症及び肺塞栓症	深部静脈血栓症／肺塞栓症	2 (2)	4 (5)	1 (2)	2 (4)	1 (4)	2 (8)
	○	○	脳血管障害（脳出血，脳血管発作等）	—[a)]	1 (1)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	0	0
	○	×	膵炎	膵炎	1 (1)	3 (4)	1 (2)	3 (5)	0	0
	○	×	精巣毒性	—[a) b)]	0	0	0	0	0	0
	×	○	間質性肺疾患	肺臓炎／間質性肺疾患	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
	×	○	腎機能障害	腎不全	3 (4)	7 (9)	3 (5)	7 (12)	0	0
	×	○	受胎能の低下	—[a)]	—[c)]	—[c)]	—[c)]	—[c)]	—[c)]	—[c)]
	×	○	胚・胎児発生に対する影響	—[a)]	—[d)]	—[d)]	—[d)]	—[d)]	—[d)]	—[d)]

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1810，Table 3.1711，Table 3.1741，Core-RMP Version 2.0，5.3.5.3-3-Table 3.1943，Table 3.1946
a) 該当なし，b) Core-RMP の記載に基づき発現率を記載した。c) No available information，d) Not applicable

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象の叙述は，すべて各試験報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

Combination 2nd Line Plus でベースライン後新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常は，ヘモグロビン低値［55%（31/56 名）］が最も多く，次いで，白血球数低値（48%），好中球数低値（45%）の順であった。いずれの血液学的検査項目も，Grade 1 又は 2 の異常であった被験者が多かったが，Grade 3 のヘモグロビン低値及びリンパ球数低値は 10%以上の被験者で認められ，Grade 4 の白血球数低値及びリンパ球数低値は 1 名（被験者 22006）の被験者で認められた（Table 3-1）。当該被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者 22006：66 歳，男性，白人
  当該被験者は，Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 399 に Grade 4 の白血球数低値（実施医療機関測定 0.00503×10^9/L，基準値範囲 4.00～11.00×10^9/L），Grade 4 のリンパ球数低値（実施医療機関測定 0.001559×10^9/L，基準値範囲 1.20～4.00×10^9/L）が認められたが，治験薬に対する処置を要することなく，Day 420 には白血球数，リンパ球数共に基準値範囲内に復した（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.2120，Listing 23.0120，Listing 23.0130，Listing 23.0220，Listing 23.0230）。

いずれの血液学的検査項目も，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.2170，Table 3.2180）

Table 3-1 血液学的検査値異常：ベースライン後の最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

Category (unit)	N’	Any Grade increase n (%)	Increase to Grade 1 n (%)	Increase to Grade 2 n (%)	Increase to Grade 3 n (%)	Increase to Grade 4 n (%)
Low hemoglobin (g/L)	56	31 (55)	22 (39)	3 (5)	6 (11)	0
Low leukocytes (10^9/L)	56	27 (48)	16 (29)	7 (13)	3 (5)	1 (2)
High lymphocytes (10^9/L)	56	2 (4)	0	1 (2)	1 (2)	0
Low lymphocytes (10^9/L)	56	18 (32)	2 (4)	9 (16)	6 (11)	1 (2)
Low neutrophils (10^9/L)	56	25 (45)	10 (18)	10 (18)	5 (9)	0
Low platelets (10^9/L)	56	11 (20)	9 (16)	1 (2)	1 (2)	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.2160
N’= 評価被験者数
ベースラインの重症度が Missing であった被験者は，ベースラインの Grade は 0 と取扱い，ベースライン後の Grade を Grade 悪化として集計した。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 肝機能検査項目

Combination 2nd Line Plus では，Hy’s law 又は肝胆道障害（Hepatocellular injury）に該当した被験者はいなかった（Table 3-2）。なお，1 名が治験実施計画書で規定した肝機能検査値の中止基

準（Table 7-4）に該当した。当該被験者の詳細を以下に示す。なお，肝機能検査値異常により治験薬投与を中止した被験者はなく，ほとんどが Grade 1 又は 2 の異常であった。

- 被験者 25064：58 歳，女性，白人
  当該被験者は，Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 78 に Grade 3 の ALT 高値（実施医療機関測定 239 IU/L，基準値範囲 6.00～40.00 IU/L），Grade 3 の AST 高値（実施医療機関測定 550 IU/L，基準値範囲 15.00～40.00 IU/L）が認められ，ダブラフェニブ及びトラメチニブを休薬した。当該被験者の ALT 値及び AST 値は Day 86 に Grade 1 に復し，以後 Day 170 まで基準値範囲内又は Grade 1 で推移した（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.0040，Listing 23.0050，Listing 23.2240，Listing 23.0120，Listing 23.0130， Listing 23.0220，Listing 23.0230）。

Table 3-2　肝機能検査値異常：ベースライン後の最悪値（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

Laboratory Criteria	Combination 2nd Line Plus N = 57 n (%)
N’	55
Possible Hy’s Law: ALT ≥ 3xULN and BIL ≥ 2xULN [a]and (ALP < 2xULN or ALP missing)	0
ALT > 3xULN and BIL ≥ 2xULN [a]	0
Hepatocellular injury [b]	0
Hepatocellular injury and BIL ≥ 2xULN [a] [b]	0
ALT or AST ≥ 3xULN	2 (4)
ALT or AST ≥ 5xULN	1 (2)
ALT or AST ≥ 8xULN	1 (2)
ALT or AST ≥ 20xULN	0
ALT ≥3 xULN	1 (2)
ALT ≥ 5xULN	1 (2)
ALT ≥ 3xULN and Baseline ALT ≤ 3xULN (or Baseline ALT missing)	1 (2)
BIL ≥ 2xULN and Baseline BIL < 2xULN (or Baseline BIL missing)	0
ALP ≥ 2xULN	14 (25)
ALP ≥ 2xULN and Baseline ALP < 2xULN (or Baseline ALP missing)	13 (24)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.2420
N’= 評価被験者数
a) 直接 BIL が評価可能な場合は，総 BIL が 2xULN で直接 BIL が 35%以上の場合とした。また BIL 測定後 28 日以内に測定された ALT を有する場合は，ALT を評価に含めた。
b) Hepatocellular injury = [(ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)] ≥ 5. 治験薬投与中止時又は中止前に同日に測定された ALT と ALP を評価に含めた。

3.2.2　血液生化学的検査項目

Combination 2nd Line Plus でベースライン後新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常は，血糖高値［73%（40/55 名）］が最も多く，次いで，Na 低値（65%）の順であった。いずれの血液生化学的検査項目も，Grade 1 又は 2 の異常であった被験者が多かったが，Grade 3 の Na 低値

（13%）及び血糖高値（11%）は 10%以上の被験者で認められ，Grade 4 の Na 低値は 2 名（被験者 24856，被験者 25094）の被験者で認められた（Table 3-3）。当該被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者 24856：79 歳，女性，白人
  当該被験者は，Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 9 に Grade 4 の Na 低値（実施医療機関測定 112 mmol/L，基準値範囲 135.00～145.00 mmol/L）が認められ，有害事象として Grade 4 の低ナトリウム血症が報告された。当該被験者は Day 10，11 とダブラフェニブ及びトラメチニブを休薬し，Day 21 には 133 mmol/L（Grade 1）へ，Day 47 には 142 mmol/L（基準値範囲内）へと復した（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.2020，Listing 23.0120，Listing 23.0130， Listing 23.0220，Listing 23.0230，Listing 23.1070）。
- 被験者 25094：50 歳，男性，白人
  当該被験者は，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始前（Day -1）に Grade 3 の Mg 低値が認められた。Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 43 に Grade 4 の Mg 低値（実施医療機関測定 0.29592 mmol/L，基準値範囲 0.62～1.27 mmol/L ）が，Day 349 に Grade 4 の Na 低値（実施医療機関測定 102 mmol/L，基準値範囲 132.00～147.00 mmol/L）が認められた。Na 値は，Day 370 には基準値範囲内に復したが，Mg 値は試験期間を通じて Grade 3 又は 4 の異常を持続した（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.2020，Listing 23.0120，Listing 23.0130， Listing 23.0220，Listing 23.0230）。

いずれの血液生化学的検査項目も，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.2070，Table 3.2080）。

Table 3-3　血液生化学的検査値異常：ベースライン後の最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

Category (unit)	N’	Any Grade increase n (%)	Increase to Grade 1 n (%)	Increase to Grade 2 n (%)	Increase to Grade 3 n (%)	Increase to Grade 4 n (%)
High calcium (mmol/L)	55	7 (13)	6 (11)	0	1 (2)	0
Low calcium (mmol/L)	55	8 (15)	6 (11)	2 (4)	0	0
Creatinine (µmol/L)	55	11 (20)	6 (11)	4 (7)	1 (2)	0
High glucose (mmol/L)	55	40 (73)	24 (44)	10 (18)	6 (11)	0
Low glucose (mmol/L)	55	9 (16)	8 (15)	1 (2)	0	0
High magnesium (mmol/L)	55	1 (2)	1 (2)	0	0	0
Low magnesium (mmol/L)	55	9 (16)	5 (9)	3 (5)	0	1 (2) [a)]
Phosphate (mmol/L)	55	16 (29)	0	13 (24)	3 (5)	0
High potassium (mmol/L)	55	4 (7)	1 (2)	3 (5)	0	0
Low potassium (mmol/L)	55	7 (13)	7 (13)	0	0	0
High sodium (mmol/L)	55	1 (2)	1 (2)	0	0	0
Low sodium (mmol/L)	55	36 (65)	27 (49)	0	7 (13)	2 (4)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.2060
N’= 評価被験者数
a) 被験者 20201 は Mg 値が，実際には 1.9 mg/dL（基準値範囲内）であったが，19 mmol/L と記録されたため Grade 4 の異常としてカウントされた。
ベースラインの重症度が Missing であった被験者は，ベースラインの Grade は 0 と取扱い，ベースライン後の Grade を Grade 悪化として集計した。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

（1）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination 2nd Line Plus でのバイタルサイン（心拍数，体温，血圧，体重）の結果を Table 4-1 に示す。

心拍数：

ベースライン後新たに心拍数が 60 bpm 未満となった被験者の割合は 18%（10/56 名），100 bpm 超となった被験者の割合は 30%であり，半数以上がベースライン後正常又は変化なしであった。

体温：

ベースライン後新たに体温が 35°C 以下となった被験者の割合は 7%（4/56 名），38°C 以上となった被験者の割合は 27%であり，半数以上がベースライン後 35°C～38°C 又は変化なしであった。なお，有害事象として発熱が認められた被験者のうち，体温測定時に解熱剤等の処置により 35°C～38°C に管理されていた被験者も存在することから，有害事象の発熱の発現率とは一致しない。

血圧：

ベースライン後新たに収縮期血圧が 90 mmHg 未満となった被験者の割合は 0%（0/56 名），140 mmHg 以上となった被験者の割合は 23%，拡張期血圧が 50 mmHg 未満となった被験者の割合は 0%，90 mmHg 以上となった被験者の割合は 41%であり，半数以上がベースライン後正常又は変化なしであった。

体重：

ベースラインから最終評価時までの体重の平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.3520）。

Table 4-1 バイタルサイン異常：ベースライン後の最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

Vital Sign (unit)	Change from baseline categories	Combination 2nd Line Plus N = 57 n (%)
Heart Rate (bpm)	N’	56
	Decrease to < 60bpm	10 (18)
	Change to normal or no change	32 (57)
	Increase to > 100bpm	17 (30)
Body temperature (°C)	N’	56
	Decrease to ≤ 35°C	4 (7)
	Change to normal or no change	38 (68)
	Increase to ≥ 38°C	15 (27)

Vital Sign (unit)	Change from baseline categories	Combination 2nd Line Plus N = 57 n (%)
Systolic blood pressure (mmHg)	N'	56
	Decrease to <90 mmHg	0
	Change to normal or no change	43 (77)
	Increase to ≥ 140 mmHg	13 (23)
Diastolic blood pressure (mmHg)	N'	56
	Decrease to <50 mmHg	0
	Change to normal or no change	33 (59)
	Increase to ≥ 90 mmHg	23 (41)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験- Table 3.3130，Table 3.3230，Table 3.3330，Table 3.3430
N'=評価被験者数

4.2 心エコー

Combination 2nd Line Plus でベースライン後に LVEF が減少した被験者の割合は 78%（39/50 名）であった。多くの被験者は 10%以下の減少であったが，3 名が治験実施計画書で規定した LVEF に対する中止基準及び用量調節の基準（Table 7-4，>10% decrease and < LLN）に該当した（Table 4-2）。当該被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者 22509：63 歳，男性，白人
  当該被験者は，Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 295 に Grade 2 の LVEF 減少（50%，LLN 55%）が認められたが，Day 358 には基準値範囲内に復した（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.5040，Listing 23.5030）。
- 被験者 24970：67 歳，女性，アジア人
  当該被験者は，Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 42 に Grade 2 の LVEF 減少（40%，LLN 55%）が認められたが，無症候であった。同日に再度心エコーを実施した結果，左心室内腔サイズは正常であったが，収縮機能の低下が認められた。当該事象の発現により，トラメチニブは Day 47 の投与後に中止し，ダブラフェニブは Day 48 から休薬した。LVEF は Day 99 に 55%へと復し，同日ダブラフェニブ投与を再開した（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.5040，Listing 23.5030）。
- 被験者 24949：70 歳，男性，白人
  当該被験者は，Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始し，Day 232 に LVEF 減少（39%，LLN 50%）が認められた。Day 248 から Day 481 までに数回心エコーが実施されたが有害事象として報告されなかった。なお，当該被験者は，ダブラフェニブ及びトラメチニブを減量及び休薬したが，当該事象に対するその他の処置はなかった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.5040，Listing 23.5030）。

Table 4-2 ベースライン後の LVEF 最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験, Combination 2nd Line Plus）

Category	Combination 2nd Line Plus N = 57 n (%)
N’	50
Any increase	5 (10)
No change	6 (12)
Any decrease	39 (78)
0 − 10% decrease	26 (52)
>10 − 20% decrease	13 (26)
>20% decrease	0
≥ 10% decrease and < LLN	4 (8)
>10% decrease and < LLN	3 (6)
>10% decrease and ≥ LLN	10 (20)
>20% decrease and < LLN	0
>20% decrease and ≥ LLN	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.7020
N’=評価被験者数

4.3 心電図

Combination 2nd Line Plus でベースライン後に Grade 2 の QTc 延長が 5 名に認められたが，Grade 3 の QTc 延長が認められた被験者はいなかった。QTc 延長は投与開始 24 週後までに多く認められた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.6120）。QTc がベースラインから 31～60 msec 延長した被験者が 7 名，60 msec 超延長した被験者が 1 名認められた（Table 4-3）。

Table 4-3 QTc 延長：ベースライン後の最悪値のベースラインからの変化（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

Category		Combination 2nd Line Plus N = 57 n (%)
QTc (msec)	N’	56
	Increase to Grade 1 (450-480 msec)	10
	Increase to Grade 2 (481-500 msec)	5
	Increase to Grade 3 (>500 msec)	0
	N’	55
	Increase of 31-60 msec from baseline	7 (13)
	Increase of >60 msec from baseline	1 (2)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.6120，Table 3.6220
N’=評価被験者数

4.4 ECOG PS

Combination 2nd Line Plus では，ベースライン後に ECOG PS がベースラインより改善した被験者が 35%（20/57 名），変化なしの被験者が 63%（36/57 名），悪化した被験者が 2%（1/57 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.8070）。ベースライン後に ECOG PS が 4 となった被験者はおらず，3 となった被験者は 3 名であった。3 名中 2 名は試験期間中に ECOG PS が改善したが，

1 名は改善することなく病勢進行により死亡した（5.3.5.2-1-E2201 試験-5.2.7.12 項，Table 3.8060，5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.6020）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

E2201 試験の Combination 2nd Line Plus（N=57）を対象に，部分集団別［年齢（65 歳未満／65 歳以上），性別（男，女）］に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性を，有害事象を指標に検討した。なお，人種（白人，黒人，アジア人，その他）については，黒人が 2 名，アジア人が 4 名，その他が 2 名と少なく評価困難であった。日本人被験者での安全性について，5.1.3 項に示す。

5.1.1 年齢

Combination 2nd Line Plus（N=57）では，65 歳未満が 29 名，65 歳以上が 28 名であった。年齢別のダブラフェニブ（65 歳未満 288.6 mg；10.55 ヵ月，65 歳以上 293.4 mg；10.30 ヵ月，以下同順）及びトラメチニブ（2.0 mg；10.55 ヵ月，2.0 mg；10.32 ヵ月）の 1 日投与量の中央値，投与期間の中央値に大きな違いはなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0450，Table 3.0451）。

有害事象，副作用，治験薬投与中止，減量，休薬に至った有害事象の発現率に年齢別で大きな違いはなく（Table 5-1），また，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率（Table 5-2）も年齢別で大きな違いはなかった。年齢別で高頻度に認められた有害事象の内容に大きな違いはなく（Table 5-2），発熱，咳嗽，末梢性浮腫，関節痛，呼吸困難，血中アルカリホスファターゼ増加，背部痛，頭痛，過角化，鼻咽頭炎，脱毛症，毛包炎，結膜炎，湿疹，毛質異常，多汗症，インフルエンザ様疾患，倦怠感は 65 歳未満で，皮膚乾燥，便秘，消化不良，喀血は 65 歳以上での発現率が他方と比べて 10%以上高かったが，20%を超えるような著しく発現率が異なる事象はなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1061）。

Table 5-1 年齢別の有害事象の概略（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	65 歳未満 N=29 n (%)	65 歳以上 N=28 n (%)	Total N=57 n (%)
Any AE	29 (100)	27 (96)	56 (98)
AEs related to study treatment	26 (90)	25 (89)	51 (89)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	3 (10)	5 (18)	8 (14)
AEs leading to dose reduction	10 (34)	10 (36)	20 (35)
AEs leading to dose interruption	18 (62)	17 (61)	35 (61)
Any SAE	16 (55)	16 (57)	32 (56)
SAEs related to study treatment	10 (34)	9 (32)	19 (33)
Fatal SAEs	2 (7)	2 (7)	4 (7)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1040

Table 5-2　　年齢別の高頻度にみられた有害事象
（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	65 歳未満 N=29		65 歳以上 N=28	
	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	14 (48)	29 (100)	14 (50)	27 (96)
発熱	0	15 (52)	1 (4)	11 (39)
悪心	0	13 (45)	0	10 (36)
下痢	1 (3)	10 (34)	0	9 (32)
嘔吐	0	10 (34)	0	10 (36)
食欲減退	0	9 (31)	0	8 (29)
無力症	0	8 (28)	2 (7)	10 (36)
咳嗽	0	8 (28)	0	4 (14)
末梢性浮腫	0	8 (28)	0	5 (18)
関節痛	0	7 (24)	0	4 (14)
呼吸困難	2 (7)	7 (24)	0	3 (11)
発疹	0	7 (24)	1 (4)	5 (18)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	6 (21)	0	3 (11)
悪寒	0	6 (21)	1 (4)	7 (25)
皮膚乾燥	0	6 (21)	1 (4)	9 (32)
好中球減少症	3 (10)	6 (21)	2 (7)	5 (18)
便秘	0	3 (10)	0	7 (25)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1061
高頻度にみられた有害事象：65 歳未満又は 65 歳以上で All grades の発現率が 20%以上

5.1.2　　性別

Combination 2nd Line Plus（N=57）では，男性が 29 名，女性が 28 名であった。性別のダブラフェニブ（男性 281.8 mg；10.68 ヵ月，女性 296.0 mg；9.08 ヵ月，以下同順）及びトラメチニブ（2.0 mg；10.64 ヵ月，2.0 mg；9.05 ヵ月）の 1 日投与量の中央値に大きな違いはなかったが，投与期間の中央値は男性より女性の方がわずかに短かった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0470，Table 3.0471）。

有害事象，副作用，治験薬投与中止に至った有害事象の発現率に性別で大きな違いはなかったが，減量，休薬に至った有害事象，また，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は男性の方が女性より高かった（Table 5-3，Table 5-4）。なお，発熱，悪寒，体重減少，血中アルカリホスファターゼ増加，胸痛，湿性咳嗽，体重増加，血中クレアチニン増加，喀血，錯乱状態，脱水，肺炎は男性で，下痢，末梢性浮腫，関節痛，便秘，好中球減少症，脱毛症，消化不良，頭痛，筋肉痛，鼻炎，背部痛は女性で発現率が他方と比べて 10%以上高かったが，体重減少を除き 20%を超えるような著しく発現率が異なる事象はなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1063）。

Table 5-3 性別の有害事象の概略（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	男性 N=29 n (%)	女性 N=28 n (%)	Total N=57 n (%)
Any AE	28 (97)	28 (100)	56 (98)
AEs related to study treatment	26 (90)	25 (89)	51 (89)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	4 (14)	4 (14)	8 (14)
AEs leading to dose reduction	12 (41)	8 (29)	20 (35)
AEs leading to dose interruption	20 (69)	15 (54)	35 (61)
Any SAE	16 (55)	16 (57)	32 (56)
SAEs related to study treatment	9 (31)	10 (36)	19 (33)
Fatal SAEs	1 (3)	3 (11)	4 (7)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1042

Table 5-4 性別の高頻度にみられた有害事象（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	男性 N=29		女性 N=28	
	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	16 (55)	28 (97)	12 (43)	28 (100)
発熱	0	16 (55)	1 (4)	10 (36)
悪心	0	11 (38)	0	12 (43)
嘔吐	0	11 (38)	0	9 (32)
無力症	1 (3)	10 (34)	1 (4)	8 (29)
食欲減退	0	10 (34)	0	7 (25)
悪寒	0	8 (28)	1 (4)	5 (18)
下痢	0	8 (28)	1 (4)	11 (39)
皮膚乾燥	1 (3)	8 (28)	0	7 (25)
体重減少	1 (3)	8 (28)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	6 (21)	0	3 (11)
咳嗽	0	6 (21)	0	6 (21)
発疹	1 (3)	6 (21)	0	6 (21)
末梢性浮腫	0	5 (17)	0	8 (29)
貧血	2 (7)	4 (14)	1 (4)	6 (21)
関節痛	0	3 (10)	0	8 (29)
便秘	0	3 (10)	0	7 (25)
好中球減少症	1 (3)	3 (10)	4 (14)	8 (29)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1063
高頻度にみられた有害事象：男性又は女性で All grades の発現率が 20%以上

5.1.3 日本人被験者での安全性

E2201 試験にはコホート A に 2 名，コホート B に 1 名の日本人が組み入れられた。

5.1.3.1 曝露期間

コホート A の被験者 2 名はいずれもダブラフェニブ単剤療法（投与期間：8.7 ヵ月，4.6 ヵ月）で PD となり，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（投与期間：4.8 ヵ月，1.3 ヵ月）にクロスオーバーされた。コホート B の被験者ではダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 2.4 ヵ月投与された。

5.1.3.2 有害事象

日本人被験者で発現した有害事象一覧を Table 5-5 に示す。

コホート A では，ダブラフェニブ単剤療法で日本人被験者 2 名共に発現した有害事象はなく，重症度はいずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。発現した有害事象の内容は，Monotherapy All Treated（N=84）で高頻度に発現した事象が多かった。また，当該 2 名がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバー後に発現した有害事象の内容は，Combination pooled population（N=82）で高頻度に発現した事象が多かった。なお 1 名の被験者（被験者 27020）はダブラフェニブ単剤療法時，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法時ともに心電図 QT 延長を発現したがその重症度は Grade 1 であり，特に治験薬に対する処置を要することなく回復した。なお，被験者 27010 は最終投与日から 86 日後に，被験者 27020 は最終投与日から 20 日後にいずれも病勢進行により死亡した（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1250）。

コホート B では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法時に日本人被験者で発現した事象は悪心，低ナトリウム血症，くも膜下出血であった。当該被験者はくも膜下出血により死亡した。当該被験者の詳細を 2.1.2 項に示す。

Table 5-5　　日本人被験者で発現した有害事象一覧（E2201 試験）

SAE	PT	発現日	持続期間（日）	転帰	重症度	治験薬に対する処置	関連
コホート A							
被験者番号 27010 (70 歳/女性)							
ダブラフェニブ単剤療法（投与開始日:2013 年 12 月 26 日，最終投与日：2014 年 9 月 16 日）							
No	潮紅	1	2	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	食欲減退	2	3	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	嘔吐	2	2	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	斑状丘疹状皮疹	19	73	回復/改善	Grade 2	No	Yes
No	過角化	24	84	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	色素沈着障害	24	440	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	血中コレステロール増加	44	390	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	過角化	51	413	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	皮膚剥脱	51	413	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	食欲減退	115	3	回復/改善	Grade 2	No	No
No	悪心	115	3	回復/改善	Grade 2	休薬	No
No	嘔吐	115	3	回復/改善	Grade 2	休薬	No

SAE	PT	発現日	持続期間（日）	転帰	重症度	治験薬に対する処置	関連
No	過角化	149	162	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	嘔吐	202	2	回復/改善	Grade 1	No	No
No	歯牙破折	261	81	回復/改善	Grade 1	No	No
ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法（クロスオーバー）（投与開始日: 2014 年 9 月 17 日，最終投与日：2015 年 2 月 10 日）							
No	発熱	285	149	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	紅斑	289	175	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	倦怠感	310	持続	未回復/未改善	Grade 2	No	Yes
No	悪心	348	2	回復/改善	Grade 2	休薬	Yes
No	嘔吐	348	2	回復/改善	Grade 2	休薬	Yes
No	腹痛	397	持続	未回復/未改善	Grade 2	No	No
No	悪心	397	46	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	嘔吐	398	2	回復/改善	Grade 1	休薬	Yes
No	嘔吐	406	37	回復/改善	Grade 1	休薬	Yes
No	食欲減退	422	21	回復/改善	Grade 3	No	Yes
No	胃食道逆流性疾患	422	持続	未回復/未改善	Grade 2	No	Yes
被験者番号 27020 (58 歳/女性)							
ダブラフェニブ単剤療法（投与開始日: 2014 年 3 月 3 日，最終投与日：2014 年 7 月 21 日）							
No	体重減少	8	持続	未回復/未改善	Grade 1	No	No
No	発熱	19	1	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	心電図 QT 延長	39	51	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	口内炎	60	持続	未回復/未改善	Grade 1	No	Yes
No	手掌・足底発赤知覚不全症候群	103	持続	回復傾向/改善傾向	Grade 1	No	Yes
ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法（クロスオーバー）（投与開始日: 2014 年 7 月 22 日，最終投与日：2014 年 8 月 29 日）							
No	食欲減退	147	持続	未回復/未改善	Grade 1	No	Yes
No	便秘	157	持続	未回復/未改善	Grade 1	No	No
No	心電図 QT 延長	164	17	回復/改善	Grade 1	No	Yes
コホート B							
被験者番号 27021 (74 歳/女性)							
ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法（投与開始日: 2014 年 9 月 10 日，最終投与日：2014 年 11 月 22 日）							
No	悪心	3	6	回復/改善	Grade 1	No	Yes
No	低ナトリウム血症	8	持続	未回復/未改善	Grade 3	No	Yes
Yes	くも膜下出血	75	3	死亡	Grade 5	中止	No

Source: 5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.0010～Listing 23.0050，Listing 23.1010, Listing 23.1060, Listing 23.1070

5.2 外因性要因

E2201 試験では，外因性要因を評価するための解析は実施しなかった。なお，食事の影響については，1.13.1-1 悪性黒色腫承認時資料に記載した。

5.3 薬物相互作用

薬物相互作用については，1.13.1-1 悪性黒色腫承認時資料に記載した。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦に対するダブラフェニブ又はトラメチニブ投与の安全性は確立していない。

ダブラフェニブの非臨床試験の結果，催奇形性を含む生殖毒性や雄性生殖器に対する影響（4週間の追跡期間中に事象の可逆性が確認されていない）がみられた。ヒトでの潜在的リスクは不明であるものの，男性患者に対する不可逆な精子形成障害のリスクが示唆される。また，トラメチニブの非臨床試験の結果，雌性生殖器に対する影響及び生殖毒性がみられた。ヒトでの潜在的リスクは不明であるものの，受精能の変化のリスクが示唆される。

授乳婦に対するダブラフェニブ又はトラメチニブ投与の安全性は確立しておらず，また，ヒトでのダブラフェニブ及びトラメチニブの乳汁移行については不明である。

5.5 過量投与

過量投与については，悪性黒色腫承認時に提示した内容以外に，新たな情報は得られていない。

5.6 薬物乱用

薬物乱用，薬物依存性については，悪性黒色腫承認時に提示した内容以外に，新たな情報は得られていない。現在までに，ダブラフェニブ，トラメチニブの薬物乱用，薬物依存性を示唆するデータは得られていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状，反跳現象については，悪性黒色腫承認時に提示した内容以外に，新たな情報は得られていない。現在までに，ダブラフェニブ，トラメチニブの離脱症状及び反跳現象を検討するための臨床試験は実施されていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ダブラフェニブ，トラメチニブの自動車運転及び機械操作に対する影響を検討するための臨床試験は実施していない。

6 市販後データ

6.1 市販後の経験

6.1.1 ダブラフェニブ

これまでに，GSK 社により PSUR が 4 報作成されており，本書では最新の第 4 版（GSK PSUR 4）に基づいて，市販後の安全性データを要約する。

- GSK PSUR 1：2013 年 8 月 26 日～2014 年 2 月 26 日
- GSK PSUR 2：2014 年 2 月 27 日～2014 年 8 月 26 日
- GSK PSUR 3：2014 年 8 月 27 日～2015 年 2 月 26 日
- GSK PSUR 4：2015 年 2 月 27 日～2015 年 8 月 26 日

6.1.1.1 推定患者数

Intercontinental Medical Statistics Health data に基づき，市販後の推定患者数は GSK PSUR 4 の評価期間で 1856.5 人年，累積評価期間で 4546.5 人年と推定される。

6.1.1.2 市販後における特別な患者集団に対する使用

特別な患者集団における使用は報告されていない。

6.1.1.3 外国での RMP の概要

GSK PSUR 4（2015 年 8 月 26 日まで），及び E2201 試験（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日まで）の安全性情報を踏まえ，最新の Core RMP version 2.0（2016 年 7 月 19 日改訂）では，ダブラフェニブ療法（ダブラフェニブ単剤，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法），ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとして以下が定められている。

- ダブラフェニブ療法のリスク
  - 重要な特定されたリスク：
    皮膚有棘細胞癌，新たな原発性悪性黒色腫，皮膚以外の二次性又は再発性の悪性黒色腫，腎前及び腎実質性腎不全，膵炎，ブドウ膜炎，
  - 重要な潜在的リスク：
    非特異的心毒性，精巣毒性，発生毒性，光線過敏症
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のリスク
  - 重要な特定されたリスク：
    好中球減少症，胃腸障害（下痢，大腸炎，消化管穿孔）
  - 重要な潜在的リスク：
    深部静脈血栓症及び肺塞栓症

6.1.1.4 PSUR の要約

GSK PSUR 4（2015 年 2 月 27 日～2015 年 8 月 26 日）の評価期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が行った措置はなかったが，評価期間後にトラメチニブ PSUR 2 を提出した後に，EU 規制当局から「大腸炎及び消化管穿孔」について，トラメチニブ EU SmPC の Warnings and Precautions 及びトラメチニブ RMP の重要な特定されたリスクである胃腸障害の一部として含めるよう指示があった。これに伴い，ダブラフェニブ Core RMP version 2.0（2016 年 7 月 19 日改訂）においても，トラメチニブ併用時における重要な特定されたリスクとして「大腸炎及び消化管穿孔」が追加された。

GSK PSUR 4 によると，開発国際誕生日から 2015 年 8 月 26 日の間に臨床試験で報告された重篤な有害事象は 3,186 件であった。このうち，最も報告が多かった重篤な有害事象は，SOC 別で「一般・全身障害および投与部位の状態」881 件，次いで「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」471 件，「感染症および寄生虫症」285 件の順に報告件数が多かった。また，2013 年 5 月 29 日（国際誕生日）から 2015 年 8 月 26 日の間に報告された市販後の副作用は 5,599 件であった（非介入試験，Patient Support Programs，Compassionate Use Programs 及び Expanded Access Programs を含む）。このうち重篤な副作用は 2,474 件，非重篤な副作用は 3,125 件であった。最も報告件数が多かった副作用は，SOC 別で「一般・全身障害および投与部位の状態」1,619 件であり，次いで「胃腸障害」538 件，「皮膚および皮下組織障害」533 件の順に報告件数が多かった。

全世界から集積された安全性情報は定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の Company Core Data Sheet（CCDS）に反映されている。最新の PSUR での検討の結果，新たな安全性の重点観察項目は特定されず，本剤の安全性プロファイル及びベネフィット／リスクバランスは良好であった。最新の CCDS は「1.6.3 企業中核データシート」に示した。

6.1.2 トラメチニブ

これまでに，PSUR が 4 報（GSK 社により 2 報作成，直近の 2 報は Novartis 社が作成）作成されており，本書では最新の第 4 版（NVS PSUR 2）に基づいて，市販後の安全性データを要約する。

- GSK PSUR 1：2014 年 6 月 30 日～2014 年 12 月 30 日
- GSK PSUR 2：2014 年 12 月 31 日～2015 年 5 月 29 日
- NVS PSUR 1：2015 年 5 月 30 日～2015 年 11 月 29 日
- NVS PSUR 2：2015 年 11 月 30 日～2016 年 5 月 29 日

6.1.2.1 推定患者数

Intercontinental Medical Statistics Health data に基づき，市販後の推定患者数は NVS PSUR 2 の評価期間で 1493 人年，累積評価期間で 4194 人年と推定される。

6.1.2.2 市販後における特別な患者集団に対する使用

特別な患者集団における使用は報告されていない。

6.1.2.3 外国での RMP の概要

NVS PSUR 2（2016 年 5 月 29 日まで），及び E2201 試験（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日まで）の安全性情報を踏まえ，最新の Core RMP version 2.0（2016 年 7 月 19 日改訂）では，トラメチニブ療法（トラメチニブ単剤，トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法），トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法の重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとして以下が定められている。

- トラメチニブ単剤療法のリスク
  - 重要な特定されたリスク：
    皮膚毒性（発疹，ざ瘡様皮膚炎等），左室収縮機能障害（左室駆出分画率低下，左室機能障害等），眼事象（網膜静脈閉塞，網膜色素上皮剥離等），肺臓炎／間質性肺疾患，肝事象（AST，ALT 上昇等），高血圧，過敏症，横紋筋融解症，出血事象，胃腸障害（下痢，大腸炎，消化管穿孔）
  - 重要な潜在的リスク：
    適応外使用（切除可能若しくは切除後の黒色腫（補助療法）／非小細胞肺癌，BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫/非小細胞肺癌以外の腫瘍，BRAF V600 mutation を有しない黒色腫／非小細胞肺癌，BRAF 阻害剤による前治療期間中に腫瘍が進行した患者，他の抗癌剤との併用，未承認の診断薬使用），肝不全，受胎能の低下，発生毒性，65 歳以上の高齢者への使用，18 歳未満の小児（骨格形成並びに性成熟に関する有害事象の可能性を含む）
- トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法のリスク
  - 重要な特定されたリスク：
    好中球減少症
  - 重要な潜在的リスク：
    深部静脈血栓症及び肺塞栓症

6.1.2.4 PSUR の要約

NVS PSUR 2 提出後に，EU 規制当局から「大腸炎及び消化管穿孔」を EU SmPC の Warnings and Precautions 及び RMP の重要な特定されたリスクである胃腸障害の一部として含めるよう指示があった。これに伴い，「大腸炎及び消化管穿孔」が CCDS version 8.0（2016 年 6 月 29 日改訂）の Warnings and Precautions に追加され，また，Core RMP version 2.0（2016 年 7 月 19 日改訂）の重要な特定されたリスクとして追加された。

NVS PSUR 2 によると，開発国際誕生日から 2016 年 5 月 29 日の間に報告された臨床試験で報告された重篤な有害事象は 6,361 件であった。このうち，最も報告が多かった重篤な有害事象は，

SOC 別で「一般・全身障害および投与部位の状態」1,197 件，次いで「感染症および寄生虫症」1,028 件，「胃腸障害」901 件の順に報告件数が多かった。また，2013 年 5 月 29 日（国際誕生日）から 2016 年 5 月 29 日の間に報告された市販後の副作用は 6,403 件であった（非介入試験，Patient Support Programs，Compassionate Use Programs 及び Expanded Access Programs を含む）。このうち重篤な副作用は 3,007 件，非重篤な副作用は 3,396 件であった。最も報告件数が多かった副作用は，SOC 別で「一般・全身障害および投与部位の状態」1,884 件であり，次いで「皮膚および皮下組織障害」678 件，「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）」628 件の順に報告件数が多かった。

全世界から集積された安全性情報は定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の CCDS に反映されている。最新の PSUR での検討の結果，新たな安全性の重点観察項目は特定されず，本剤の安全性プロファイル及びベネフィット／リスクバランスは良好であった。最新の CCDS は「1.6.3 企業中核データシート」に示した。

7 付録

Table 7-1 ダブラフェニブ及びトラメチニブの J-RMP で潜在的リスクとした脳血管障害の検索用語

カテゴリー	検索用語（PT）
脳血管障害（脳出血，脳血管発作等）	一過性黒内障
	大脳基底核出血
	大脳基底核梗塞
	大脳基底核卒中
	脳底動脈閉塞
	脳底動脈狭窄
	脳底動脈血栓症
	腕頭動脈硬化症
	腕頭動脈閉塞
	腕頭動脈狭窄
	脳低酸素症
	脳幹塞栓症
	脳幹血腫
	脳幹出血
	脳幹梗塞
	脳幹部虚血
	脳幹微小出血
	脳幹卒中
	脳幹血栓症
	内包性前兆症候群
	頚動脈瘤破裂
	頚動脈形成
	頚動脈塞栓
	頚動脈硬化症
	頚動脈バイパス
	頚動脈疾患
	頚動脈不全
	頚動脈閉塞
	頚動脈再狭窄
	頚動脈狭窄
	頚動脈ステント挿入
	頚動脈ステント除去
	頚動脈血栓症
	頚動脈内膜剥離術
	頚動脈血行再建
	中枢神経系出血
	小脳動脈閉塞
	小脳動脈血栓症

カテゴリー	検索用語（PT）
	小脳塞栓症
	小脳血腫
	小脳出血
	小脳梗塞
	小脳虚血
	小脳微小出血
	脳動脈瘤穿孔
	梅毒性脳動脈瘤破裂
	脳動脈硬化症
	出血性脳動静脈奇形
	大脳動脈塞栓症
	大脳動脈閉塞
	大脳動脈再狭窄
	大脳動脈狭窄
	大脳動脈血栓症
	脳ガス塞栓症
	脳血腫
	脳出血
	胎児脳出血
	新生児脳出血
	脳梗塞
	胎児脳梗塞
	脳虚血
	脳微小出血
	脳再潅流障害
	脳血行再建
	敗血症性脳梗塞
	虚血性脳小血管疾患
	脳血栓症
	脳血管収縮
	大脳静脈血栓症
	脳室穿破
	脳血管発作
	脳血管障害
	脳血管不全
	脳血管狭窄
	塞栓性脳梗塞
	塞栓性脳卒中
	硬膜外出血
	硬膜外血腫
	頭蓋内出血
	出血性脳梗塞
	出血性卒中

カテゴリー	検索用語（PT）
	卒中の出血性変化
	低酸素性虚血性脳症
	内耳梗塞
	脳内血腫除去術
	頭蓋内血腫
	頭蓋内腫瘍出血
	脳室内出血
	新生児脳室内出血
	虚血性脳梗塞
	虚血性脳卒中
	ラクナ梗塞
	外側髄症候群
	髄膜出血
	片頭痛性梗塞
	ミラール・ギュブレ症候群
	もやもや病
	周産期脳卒中
	下垂体出血
	処置後脳卒中
	脳実質外動脈閉塞
	被殻出血
	網膜動脈閉塞
	回復性虚血性神経脱落症候
	右半球症候群
	破裂性脳動脈瘤
	脊髄動脈塞栓症
	脊髄動脈血栓症
	脊髄出血
	脊髄硬膜外血腫
	脊髄硬膜外出血
	脊髄血腫
	脊髄くも膜下出血
	脊髄硬膜下血腫
	脊髄硬膜下出血
	進行性脳卒中
	くも膜下出血
	新生児くも膜下出血
	鎖骨下動脈スチール症候群
	硬膜下血腫
	硬膜下血腫除去
	硬膜下出血
	新生児硬膜下出血
	視床梗塞

カテゴリー	検索用語（PT）
	視床出血
	血栓性脳梗塞
	血栓性脳卒中
	一過性脳虚血発作
	血管性脳症
	椎骨動脈閉塞
	椎骨動脈狭窄
	椎骨動脈血栓症
	椎骨脳底動脈不全

Table 7-2 肝機能検査値異常

Laboratory Criteria
Possible Hy's Law: ALT ≥ 3xULN and BIL ≥ 2xULN and (ALP < 2xULN or ALP missing)
ALT > 3xULN and BIL ≥ 2xULN
Hepatocellular injury： [(ALT/ALT ULN)/(ALP/ALP ULN)]≥ 5. ALT and ALP values must occur on the same day and on or prior to the discontinuation of study treatment.
Hepatocellular injury and BIL ≥ 2xULN
ALT or AST ≥ 3xULN
ALT or AST ≥ 5xULN
ALT or AST ≥ 8xULN
ALT or AST ≥ 20xULN
ALT ≥3xULN
ALT ≥ 5xULN
ALT ≥ 3xULN and Baseline ALT ≤ 3xULN (or Baseline ALT missing)
BIL ≥ 2xULN and Baseline BIL < 2xULN (or Baseline BIL missing)
ALP ≥ 2xULN
ALP ≥ 2xULN and Baseline ALP < 2xULN (or Baseline ALP missing)

Table 7-3 バイタルサイン異常

Vital Sign (unit)	Change from baseline categories
Heart Rate (bpm)	Decrease to < 60bpm
	Change to normal or no change
	Increase to > 100bpm
Body temperature (°C)	Decrease to ≤ 35°C
	Change to normal or no change
	Increase to ≥ 38°C
Systolic blood pressure (mmHg)	Any Grade Increase, Increase to Grade 1, Grade 2 and Grade 3
	Decrease to <90 mmHg
	Change to normal or no change
	Increase to ≥ 140 mmHg
Diastolic blood pressure (mmHg)	Any Grade Increase, Increase to Grade 1, Grade 2 and Grade 3
	Decrease to <50 mmHg
	Change to normal or no change
	Increase to ≥ 90 mmHg

Table 7-4 治験実施計画書で規定した肝機能検査値異常，LVEF 減少，QTc 延長に関連する中止基準及び用量調整のガイドライン（E2201 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>肝機能検査値</td><td>肝機能検査値に基づく中止基準 1～5 を以下のように規定。
1. ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）（又は INR が測定されている場合には ALT が ULN の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超）
注意：血清ビリルビン分画の検査結果をすぐに入手できない場合で，ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上となったときには治験薬の投与を中止する。検査が可能な場合，血清ビリルビン分画を行う。検査が不可能な場合，尿検査で，直接ビリルビンの上昇を示し，肝疾患を示唆する尿中ビリルビンの存在を確認する。
2. ALT が ULN の 5 倍以上
3. 肝炎に関連すると考えられる症状（疲労，悪心，嘔吐，右上腹部の疼痛，圧痛又は黄疸），過敏症に関連すると考えられる症状（発熱，発疹又は好酸球増加）の新規発現又は悪化を伴う場合は，ALT が ULN の 3 倍以上
4. ULN の 3 倍以上の ALT が 4 週間以上持続
5. ALT が ULN の 3 倍以上であり，週 1 回の頻度での追跡調査を 4 週間実施できない</td></tr>
<tr><td>LVEF</td><td>LVEF に対する中止基準及び用量調整のガイドラインを以下に示す。
<table>
<tr><th>臨床</th><th>基準</th><th>処置及び用量調整</th></tr>
<tr><td>無症候性</td><td>ベースライン値と比較して 10%を超える EF 低下（絶対値）がみられ，かつ駆出率が施設 LLN を下回る場合</td><td>• トラメチニブ投与を中断する。2 週以内に LVEF の再検査を行う[a]。ダブラフェニブは継続してもよい。
• 左室駆出率が発現後 4 週後までのいずれかの時点で回復した場合（施設 LLN 以上かつベースラインと比較した絶対値の低下が 10%以内と定義）
• 治験依頼者に相談し，トラメチニブ再開の承認を得る。
• 承認が得られれば，トラメチニブは 1 用量レベル減量して再開する。2 週後，4 週後，8 週後，及び 12 週後，その後は治験実施スケジュールに従って心エコーを実施する。
• 左室駆出率が 4 週以内に回復しなかった場合
• 治験依頼者に相談する。
• 循環器科医による診察を受ける。
• トラメチニブを永続的に中止する。ダブラフェニブは継続してもよい。
• 重篤な有害事象として報告する。
• 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後及び 16 週後，又は軽快するまで心エコーを実施する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">症候性[b]</td><td>Grade 3：
安静時 EF が 39～20%；ベースラインから>20%低下（絶対値）</td><td rowspan="2">• ダブラフェニブ投与を中断する。
• トラメチニブ投与を永続的に中止する。
• 重篤な有害事象として報告する。
• 治験依頼者に相談する。
• 循環器科医の診察を受ける。
• 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後及び 16 週後，又は軽快するまで心エコーを実施する[c]。
• LVEF が回復（症状の回復を含む）しダブラフェニブ投与を再開する場合は，治験依頼者の承認を得る。</td></tr>
<tr><td>Grade 4：
EF<20%</td></tr>
</table>
a) 心エコーの結果，2 週間後に LVEF が回復しない場合，さらに 2 週後に心エコーを再検査
b) 症候には以下のものが含まれる。呼吸困難，起坐呼吸，肺うっ血及び肺水腫の症状又は徴候
c) ダブラフェニブ単剤療法で LVEF 低下が再度起こった場合は，治験依頼者と相談</td></tr>
</table>

項目	定義
QTc 延長	下記の基準に該当した被験者は治験薬投与を中断する。 • QTcB：500 msec 超 • QTcF：500 msec 超 • QTcB 又は QTcF：ベースライン値が 450-480 msec で脚ブロックがある被験者の場合，530 msec 超

2.7.5 参考文献

目　次

目　次 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

Food and Drug Administration (2007) Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. (Internet) Available from:

< http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf > (last accessed on 31-August-2016). (available upon request)

[Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004)] Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol; 22(9):1589-97.

[Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. (2006)] Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 355(24):2542-50.

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med; 346:92-8. (available upon request)

Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. (2005) Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 353:123-32. (available upon request)

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 4
1　生物薬剤学試験 5
2　臨床薬物動態（PK）試験 5
2.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 5
2.2　患者における PK 及び初期忍容性試験 5
2.3　内因性要因を検討した PK 試験 5
2.4　外因性要因を検討した PK 試験 6
2.4.1　A2103 試験（参考資料） 6
2.4.2　A2104 試験（参考資料） 13
3　臨床薬力学（PD）試験 20
4　有効性及び安全性試験 20
4.1　申請する適応症に関する比較対照試験 20
4.2　非対照試験 21
4.2.1　E2201 試験（評価資料） 21
4.3　その他の臨床試験 45

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ALK	anaplastic lymphoma kinase	―
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大時間）
AUClast	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the end of the dosing interval)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～投与間隔時間）
bid	bis in die	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	―
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	米国の臨床検査室改善法
CLss/F	apparent clearance at steady state	定常状態における見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
Ctau	pre-dose concentration	投与前血漿中薬物濃度
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	―
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IR	Independent review	独立画像判定委員会
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	―
PT	preferred term	基本語
qd	quaque die	1 日 1 回
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間

用語の定義一覧

用語	定義
E2201 試験	DRB436E2201 試験（ノバルティスファーマ社番号）と BRF113928 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は本書では E2201 試験で統一表記した。
A2103 試験	DRB436A2103 試験（ノバルティスファーマ社番号）と 200072 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は本書では A2103 試験で統一表記した。
A2104 試験	DRB436A2104 試験（ノバルティスファーマ社番号）と 200919 試験（GlaxoSmithKline 社番号）は本書では A2104 試験で統一表記した。

1 生物薬剤学試験

該当なし。

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし。

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし。

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし。

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 A2103 試験（参考資料）

2.4.1.1 試験概要

添付資料番号：5.3.3.4-1-A2103 試験

試験の標題

An open-label study to evaluate the effects of a potent CYP3A4 inducer and the effects of a pH elevating agent on the repeat dose pharmacokinetics of dabrafenib (GSK2118436) in subjects with BRAF V600 mutation positive tumors.

治験依頼者

ノバルティス社及び GlaxoSmithKline 社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 5 医療機関（米国，イギリス，オーストラリア）

試験期間

2013 年 12 月 20 日（最初の被験者の登録日）～2016 年 3 月 31 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者を対象に，ラベプラゾール又はリファンピシンがダブラフェニブの反復投与後の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

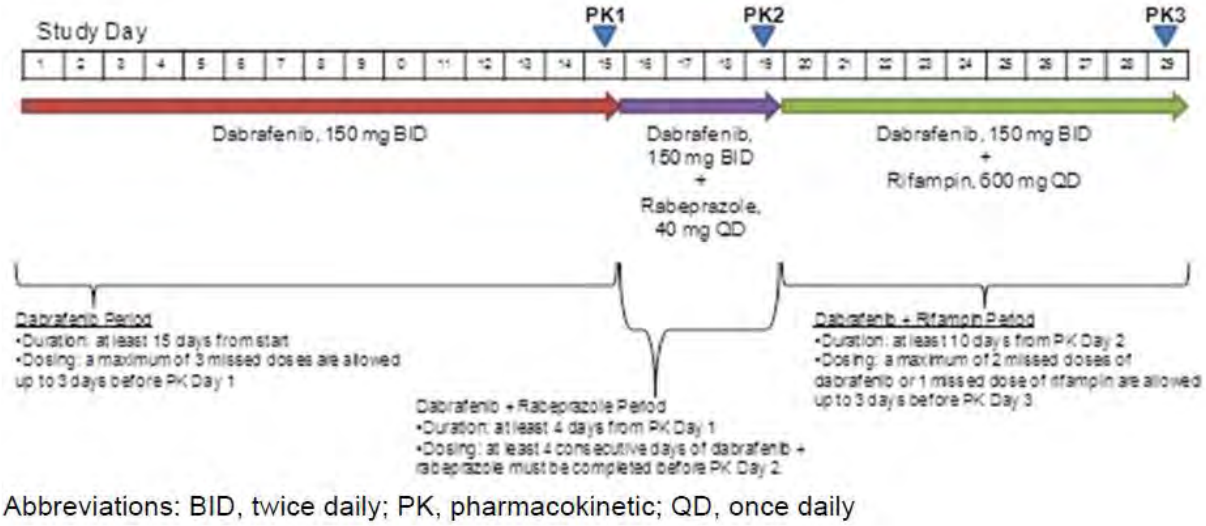
副次目的

- ラベプラゾール又はリファンピシンをダブラフェニブと併用投与したときのダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体，カルボン酸体及び脱メチル体）の反復投与後の PK を評価する。
- ラベプラゾール又はリファンピシンをダブラフェニブと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- ラベプラゾール及びリファンピシンの曝露量を評価する。

試験方法

本試験は，BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者を対象とした，多施設共同，固定順序の非盲検試験である。試験デザインを Figure 2-1 に示す。第 1 期（Day 1～15）はダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回（bid）投与，第 2 期（Day 16～19）はダブラフェニブ 150 mg bid 及びラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回（qd）投与，第 3 期（Day 20～29）はダブラフェニブ 150 mg bid 及びリファンピシン 600 mg qd を投与し，Day 15，Day 19 及び Day 29 に投与後 12 時間まで PK 用の採血を実施した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2103 試験）



Abbreviations: BID, twice daily; PK, pharmacokinetic; QD, once daily

Source: 5.3.3.4-1-A2103 試験-Figure 9-1

目標被験者数

12～20 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

CLIA 認定（又は同等の）検査機関で実施した検査で BRAF V600 遺伝子変異陽性が確認され，ECOG PS 0～1，臓器機能が十分あり，経口投与が可能である 18 歳以上の男性又は女性の癌患者を対象とした。妊娠の可能性のある女性患者は，治験薬の初回投与前の 14 日以内に血清妊娠検査で陰性であり，治験実施計画書に規定された効果的な避妊法を使用することに同意した者とした。

用量及び投与方法

第 1 期（Day 1～15）はダブラフェニブ 150 mg（75 mg カプセル×2）bid 投与，第 2 期（Day 16～19）はダブラフェニブ 150 mg（75 mg カプセル×2）bid 及びラベプラゾール 40 mg（20 mg 錠×2）qd 投与，第 3 期（Day 20～29）はダブラフェニブ 150 mg（75 mg カプセル×2）bid 及びリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）qd を投与した。

投与（観察）期間

29 日間

評価項目

有効性

該当なし。

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図に基づいて評価した。

PK/PD

主要 PK パラメータとして，ダブラフェニブの Cmax，Tmax 及び AUCtau を，副次 PK パラメータとして，ダブラフェニブの Ctau，代謝物の Cmax，Tmax，AUCtau 及び Ctau，ダブラフェニブと代謝物の AUCtau 比，ダブラフェニブ併用投与時のラベプラゾール及びリファンピシン濃度を算出した。

PK 用の採血は，Day 15，Day 19 及び Day 29 の投与前（0 時間），0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10 及び 12 時間後に実施した。血漿中のダブラフェニブ，代謝物，ラベプラゾール及びリファンピシン濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。

ダブラフェニブ及び代謝物の PK パラメータは，各投与後に得られた個々の濃度 - 時間プロファイルに基づき，ノンコンパートメント法により算出した。

統計手法

（1）解析対象集団

All Treated Population：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者

PK Population：All Treated Population のうち，PK サンプルが得られ分析された被験者

（2）有効性

該当なし。

（3）安全性

安全性の評価は，All Treated Population を対象とした。

有害事象の標準化には MedDRA 19.0 版を使用し，その和訳には日本語版 MedDRA/J 19.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象の重症度の判定には，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 4.03 版を使用した。

（4）PK/PD

PK の評価は，PK Population を対象とした。

ダブラフェニブ及び代謝物の PK パラメータに対するラベプラゾール又はリファンピシンの影響を評価するために，対数変換した AUCtau 及び Cmax について，投与期（ダブラフェニブ単剤投与，ラベプラゾール又はリファンピシン併用投与）を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルで解析して，ダブラフェニブ単剤投与時に対するラベプラゾール又はリファンピシン併用投与時の最小二乗幾何平均値の比の点推定値及びその 90% CI を算出した。Tmax については，ラベプラゾール又はリファンピシン併用投与時とダブラフェニブ単剤投与時の差の中央値及びその範囲を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-1 に示す。23 名の被験者が登録され，本試験を完了した被験者は 15 名，投与を中止した被験者はそれぞれ 8 名であった。全体で最も多かった中止理由は有害事象で，6 名であった。

Table 2-1　被験者の内訳（A2103 試験，All Treated Population）

	全被験者（N=23）
完了 a)	15 (65%)
中止	8 (35%)
中止理由	
有害事象	6 (26%)
疾患進行	1 (4%)
被験者による申し出	1 (4%)

Source: 5.3.3.4-1-A2103 試験-Table 14.1-1.2（Table 9.1）

a) 被験者番号 147 は第 3 期に不参加であったが，臨床データベースには試験完了被験者として誤って記録されていた。この被験者については，中止として記録されるべきであった。

解析したデータセット

All Treated Population 23 名中 17 名（74%）が PK Population に該当し，除外された被験者は 6 名であった（Table 2-2）。除外理由の内訳は，「全ての PK サンプルが得られなかったため」が 1 名，「Day 15 以降の PK サンプルが得られなかったため」が 5 名及び「第 1 期において PK 採血の前に非重篤な有害事象によって中止したため」が 3 名であった。

Table 2-2　解析対象集団の要約（A2103 試験）

	ダブラフェニブ 150 mg／ ダブラフェニブ 150 mg + ラベプラゾール 40 mg／ ダブラフェニブ 150 mg + リファンピシン 600 mg N=23
All Treated Population	23
PK Population	17

Source: 5.3.3.4-1-A2103 試験-Table 14.1-1.8

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

年齢の中央値（範囲）は，56.0（33～78）歳であった。男性の割合は，52%であった。人種は多くが白人であった（87%）。多くの被験者でベースラインの時点でステージ 4 だった。半数以上の被験者が大腸／直腸がんであり，およそ 5 分の 1 が NSCLC であった。

有効性の結果

該当なし。

安全性の結果

- **曝露状況**

治験薬の曝露状況を Table 2-3 に示す。

Table 2-3　　治験薬の曝露状況（A2103 試験，All Treated Population）

第 1 期: ダブラフェニブ 150 mg (N=23)		
Dabrafenib Daily Dose (mg)	Mean (SD)	275.0 (43.67)
	Median (Range)	300.0 (162-300)
Dabrafenib Cumulative Dose (mg)	Mean (SD)	4376.1 (1328.35)
	Median (Range)	4500.0 (1200-6600)
第 2 期: ダブラフェニブ 150 mg + ラベプラゾール 40 mg (n=17)		
Dabrafenib Daily Dose (mg)	Mean (SD)	287.5 (36.05)
	Median (Range)	300.0 (173-300)
Rabeprazole Daily Dose (mg)	Mean (SD)	37.7 (7.36)
	Median (Range)	40.0 (11-40)
Dabrafenib Cumulative Dose (mg)	Mean (SD)	1808.8 (1723.75)
	Median (Range)	1200.0 (1200-6750)
Rabeprazole Cumulative Dose (mg)	Mean (SD)	165.9 (35.89)
	Median (Range)	160 (120-300)
第 3 期: ダブラフェニブ 150 mg + リファンピシン 600 mg (n=16)		
Dabrafenib Daily Dose (mg)	Mean (SD)	275.7 (37.52)
	Median (Range)	285.0 (135-286)
Rifampin Daily Dose (mg)	Mean (SD)	548.7 (143.24)
	Median (Range)	600 (109-600)
Dabrafenib Cumulative Dose (mg)	Mean (SD)	2859.4 (86.06)
	Median (Range)	2850 (2700-3150)
Rifampin Cumulative Dose (mg)	Mean (SD)	5662.5 (1199.37)
	Median (Range)	6000 (1200-6000)

Source：5.3.3.4-1-A2103 試験-Table 14.3-1.13 (Table 10.32), Table 14.3-1.14 (Table 10.33), Table 14.3-1.15 (Table 10.34)

- **有害事象**

有害事象はダブラフェニブ 150 mg で 18/23 名（78%），ダブラフェニブ 150 mg＋ラベプラゾール 40 mg で 5/17 名（29%），ダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg で 3/16 名（19%）に認められ［5.3.3.4-1-A2103 試験−Table 14.3.1-1.2（Table 10.2）］，治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 13/23 名（57%），3/17 名（18%），1/16 名（6%）［5.3.3.4-

1-A2103 試験−Table 14.3.1-1.4（Table 10.4）］に認められた。いずれかの投与で，発現率が 5%以上の有害事象を Table 2-4 に示す。

Table 2-4　PT 別の有害事象発現率（いずれかの投与で発現率が 5%以上）（A2103 試験，All Treated Population）

	第 1 期 (Days 1-15)				第 2 期 (Days 16-19)				第 3 期 (Days 20-29)				合計	
	ダブラフェニブ 150 mg				ダブラフェニブ 150 mg ＋ラベプラゾール 40 mg				ダブラフェニブ 150 mg ＋リファンピシン 600 mg					
	N=23				N=17				N=16				N=23	
Sytem Organ Class	Total		Grade 3+4+5		Total		Grade 3+4+5		Total		Grade 3+4+5		Total	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	18	(78)	3	(13)	5	(29)	2	(12)	3	(19)	1	(6)	18	(78)
胃腸障害														
嘔吐	4	(17)	0		1	(6)	0		1	(6)	0		6	(26)
悪心	3	(13)	0		1	(6)	0		1	(6)	0		5	(22)
便秘	2	(9)	0		0		0		0		0		2	(9)
腹部不快感	0		0		1	(6)	0		0		0		1	(4)
腹痛	0		0		1	(6)	1	(6)	0		0		1	(4)
小腸閉塞	0		0		1	(6)	1	(6)	0		0		1	(4)
一般・全身障害および投与部位の状態														
疲労	4	(17)	1	(4)	0		0		0		0		4	(17)
発熱	3	(13)	0		1	(6)	0		0		0		4	(17)
皮膚および皮下組織障害														
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	(13)	0		1	(6)	0		0		0		4	(17)
皮膚乾燥	0		0		2	(12)	0		0		0		2	(9)
丘疹性皮疹	0		0		1	(6)	0		0		0		1	(4)
皮膚病変	0		0		1	(6)	0		0		0		1	(4)
皮膚局面	0		0		0		0		1	(6)	0		1	(4)
代謝および栄養障害														
食欲減退	3	(13)	0		0		0		0		0		3	(13)
脱水	2	(9)	0		0		0		0		0		2	(9)
低リン酸血症	0		0		1	(6)	1	(6)	0		0		1	(4)
筋骨格系および結合組織障害														
関節痛	4	(17)	0		0		0		0		0		4	(17)
眼障害														
眼乾燥	2	(9)	0		0		0		0		0		2	(9)
感染症および寄生虫症														
尿路感染	2	(9)	1	(4)	0		0		0		0		2	(9)
神経系障害														
認知障害	0		0		0		0		1	(6)	1	(6)	1	(4)
肝胆道系障害														
胆管炎	0		0		1	(6)	1	(6)	0		0		1	(4)
高ビリルビン血症	0		0		1	(6)	1	(6)	0		0		1	(4)
臨床検査														
体重減少	0		0		1	(6)	0		0		0		1	(4)

Source: 5.3.3.4-1-A2103 試験−Table 14.3.1-1.2（Table 10.2），Table 14.3.1-1.7（Table 10.8）

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡はダブラフェニブ 150 mg で 1/23 名（4%）に認められ，死因は疾患進行（malignant neoplasm progression）であり，治験薬との因果関係が否定された（5.3.3.4-1-A2103 試験−12.4.1 項）。

重篤な有害事象はダブラフェニブ 150 mg で 1/23 名（4%），ダブラフェニブ 150 mg＋ラベプラゾール 40 mg で 2/17 名（12%），ダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg で 1/16 名（6%）［5.3.3.4-1-A2103 試験-Table 14.3.1-1.3（Table 10.3）］であった。認められた重篤な有害事象は，ダブラフェニブ 150 mg で大腸穿孔及び尿路感染（1 名），ダブラフェニブ 150 mg＋ラベプラゾール 40 mg で小腸閉塞，胆管炎（以上，各 1 名），ダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg で認知障害（1 名）であり［5.3.3.4-1-A2103 試験-Listing 14.3.2-1.3（Table 10.12）］，いずれの被験者も治験薬との因果関係を否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はダブラフェニブ 150 mg で 4/23 名，ダブラフェニブ 150 mg＋ラベプラゾール 40 mg で 0/17 名，ダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg で 2/16 名に認められた。認め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 150 mg で疲労（2 名），高リパーゼ血症，関節痛，尿路感染（以上，各 1 名），ダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg で認知障害，嘔吐（以上，各 1 名）であった。このうち，ダブラフェニブ 150 mg の疲労（2 名），高リパーゼ血症，関節痛（以上，各 1 名），ダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg の嘔吐（1 名）は，治験薬との因果関係が否定されなかった［5.3.3.4-1-A2103 試験-Listing 14.3.2-1.8（Table 10.7）］。

PK/PD の結果

- ラベプラゾールとの併用

ダブラフェニブ 150 mg＋ラベプラゾール 40 mg を投与したとき，ダブラフェニブ 150 mg 投与時と比較して，ダブラフェニブの Cmax は 12%減少したが，AUCtau は 3%増加した。Tmax，CLss/F，Ctau 及びダブラフェニブと代謝物の AUCtau 比はダブラフェニブ 150 mg 投与時とダブラフェニブ 150 mg＋ラベプラゾール 40 mg の投与時とで類似していた。

- リファンピシンとの併用

ダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg を投与したとき，ダブラフェニブ 150 mg 投与時と比較して，ダブラフェニブの Cmax は 27%減少，AUCtau は 34%減少した。代謝物について，リファンピシンの併用によりカルボン酸体は Cmax が 85%増加及び AUCtau が 73%増加，脱メチル体は Cmax が 39%減少及び AUCtau が 30%減少，水酸化体は Cmax が 28%増加したが，AUCtau への影響はなかった。Tmax はダブラフェニブ 150 mg 投与時とダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg の投与時とで類似していたが，ダブラフェニブ 150 mg＋リファンピシン 600 mg の投与時に比べて CLss/F は大きく，Ctau は低かった。

2.4.2 A2104 試験（参考資料）

2.4.2.1 試験概要

添付資料番号：5.3.3.4-2-A2104 試験

試験の標題

An open-label phase 1 study to evaluate the effects of dabrafenib (GSK2118436) on the single dose pharmacokinetics of an OATP1B1/1B3 substrate and of a CYP3A4 substrate in subjects with BRAF V600 mutation positive tumors

治験依頼者

GlaxoSmithKline 社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 3 医療機関（スペイン）

試験期間

2015 年 3 月 3 日（最初の被験者の登録日）～2016 年 8 月 1 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者を対象に，ダブラフェニブがロスバスタチン及びミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する。

副次目的

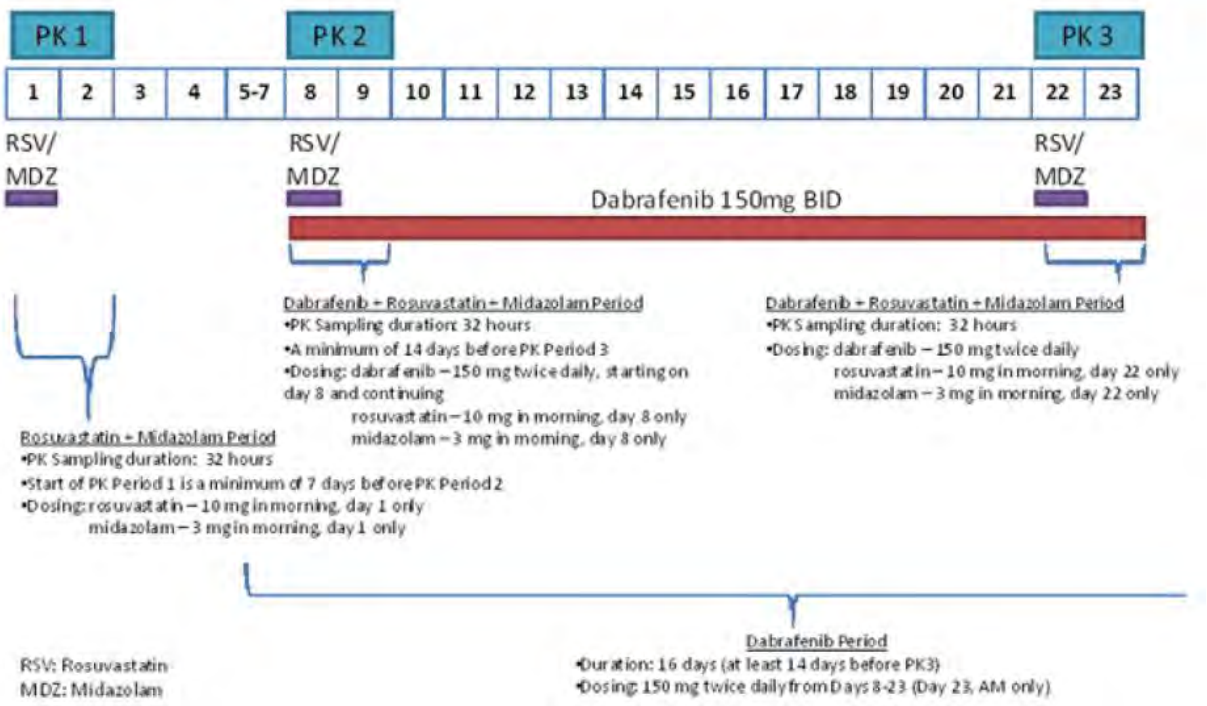
- ダブラフェニブ初回投与時及び定常状態におけるダブラフェニブがロスバスタチン及びミダゾラムの副次 PK パラメータに及ぼす影響を評価する。
- ダブラフェニブの曝露量を評価する。
- ダブラフェニブとロスバスタチン及びミダゾラムを併用投与したときの短期間の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者を対象とした，多施設共同，固定順序の非盲検試験である。試験デザインを Figure 2-2 に示す。第 1 期（Day 1-7）はロスバスタチン 10 mg 及び

ミダゾラム 3 mg を単回投与，第 2 期（Day 8-21）はダブラフェニブ 150 mg bid を Day 8-23 まで継続投与，ロスバスタチン 10 mg 及びミダゾラム 3 mg を Day 8 に単回投与，第 3 期（Day 22-23）はダブラフェニブ 150 mg bid を Day 8-23 まで継続投与（Day 23 は AM 投与のみ），ロスバスタチン 10 mg 及びミダゾラム 3 mg を Day 22 に単回投与し，Day 1，Day 8 及び Day 22 において，ロスバスタチンは投与後 32 時間までの時点，ミダゾラムは投与後 24 時間までの時点で，Day 8 及び Day 22 において，ダブラフェニブ及び代謝物は投与後 24 時間までの時点で薬物動態用の採血を実施した。

Figure 2-2　　試験デザイン（A2104 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2104 試験-Figure 9-1

目標被験者数

16 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

CLIA 認定（又は同等の）検査機関で実施した検査で BRAF V600 遺伝子変異陽性が確認され，ECOG PS 0～1，臓器機能が十分あり，経口投与が可能である 18 歳以上 65 歳までの男性又は女性の癌患者を対象とした。妊娠の可能性のある女性患者は，治験薬の初回投与前の 14 日以内に血清妊娠検査で陰性であり，治験実施計画書に規定された効果的な避妊法を使用することに同意した者とした。

用量及び投与方法

第 1 期（Day 1-7）はロスバスタチン 10 mg（10 mg 錠×1）及びミダゾラム 3 mg（内服液剤）単回投与，第 2 期（Day 8-21）はダブラフェニブ 150 mg（75 mg カプセル×2）bid を Day 8-23 で継続投与，ロスバスタチン 10 mg 及びミダゾラム 3 mg 単回投与，第 3 期（Day 22～23）はダブラフェニブ 150 mg bid を Day 8-23 で継続投与（Day 23 は AM 投与のみ），ロスバスタチン 10 mg 及びミダゾラム 3 mg を単回投与した。

投与（観察）期間

23 日間

評価項目

有効性

該当なし。

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図に基づいて評価した。

PK/PD

主要 PK パラメータとして，Day 1（ロスバスタチン及びミダゾラム単剤投与時）に対する Day 8（ダブラフェニブ併用投与時，初回投与）及び Day 22（ダブラフェニブ併用投与時，定常状態）におけるロスバスタチン及びミダゾラムの Cmax，Tmax 及び AUCinf を，副次 PK パラメータとして，Day 1 に対する Day 8 及び Day 22 におけるロスバスタチン及びミダゾラムの AUClast 及び t1/2，ダブラフェニブの Ctau 及び代謝物の投与後 1，2，8 及び 24 時間の濃度を算出した。

PK 用の採血は，ロスバスタチンは Day 1，Day 8 及び Day 22 の投与前（0 時間），0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，24，26，28 及び 32 時間後に，ミダゾラムは Day 1，Day 8 及び Day 22 の投与前（0 時間），0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10 及び 24 時間後に，ダブラフェニブは Day 8 及び Day 22 の投与前（0 時間），1，2，8 及び 24 時間後に実施した。血漿中のダブラフェニブ，代謝物，ロスバスタチン及びミダゾラム濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。

ロスバスタチン及びミダゾラムの PK パラメータは，各投与後に得られた個々の濃度 - 時間プロファイルに基づき，ノンコンパートメント法により算出した。

統計手法

（1）解析対象集団

All Treated Population：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者

PK Population：All Treated Population のうち，PK サンプルが得られ分析された被験者

（2）有効性

該当なし。

（3）安全性

安全性の評価は，All Treated Population を対象とした。

有害事象の標準化には MedDRA 19.0 版を使用し，その和訳には日本語版 MedDRA/J 19.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象の重症度の判定には，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 4.03 版を使用した。

（4）PK/PD

PK の評価は，PK Population を対象とした。

ロスバスタチン及びミダゾラム単剤投与時の PK パラメータに対するダブラフェニブの影響を評価するために，対数変換した AUCinf 及び Cmax について，投与期（ロスバスタチン及びミダゾラム単剤投与時，ダブラフェニブ併用投与時（初回投与），ダブラフェニブ併用投与時（定常状態）を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルで解析して，ロスバスタチン及びミダゾラム単剤投与時に対するダブラフェニブ併用投与時（初回投与，定常状態）の最小二乗幾何平均値の比の点推定値及びその 90% CI を算出した。Tmax については，ダブラフェニブ併用投与時とロスバスタチン及びミダゾラム単剤投与時の差の中央値及びその範囲を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-5 に示す。16 名の被験者が登録され，本試験を完了した被験者は 16 名，投与を中止した被験者はいなかった。

Table 2-5　被験者の内訳（A2104 試験，All Treated Population）

	全被験者（N=16）
完了	16 (100%)
中止	0 (0%)

Source: 5.3.3.4-2-A2104 試験-Table 14.1-1.1（Table 9.1）

解析したデータセット

All Treated Population 16 名中 16 名（100%）が PK Population に該当した（Table 2-6）。

Table 2-6　解析対象集団の要約（A2104 試験）

	ロスバスタチン 10 mg + ミダゾラム 3 mg／ ダブラフェニブ 150 mg（初回投与時）+ ロスバスタチン 10 mg + ミダゾラム 3 mg／ ダブラフェニブ 150 mg（定常状態）+ ロスバスタチン 10 mg + ミダゾラム 3 mg N=16
All Treated Population	16
PK Population	16

Source: 5.3.3.4-2-A2104 試験-Table 14.1-1.8 (Table 9.8)

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

年齢の中央値（範囲）は，49.5（29～64）歳であった。女性の割合は，81%であった。人種は多くが白人であった（88%）。多くの被験者でベースラインでの病態ステージはステージ 4 であった。12 名の被験者でベースラインでの ECOG PS は 0，残りの 4 名では ECOG PS は 1 又は 2 であった。

有効性の結果

該当なし。

安全性の結果

- **曝露状況**

治験薬の曝露状況を Table 2-7 に示す。

Table 2-7　　治験薬の曝露状況（A2104 試験，All Treated Population）

		ミダゾラム N=16	ロスバスタチン N=16	ダブラフェニブ N=16
Subject daily dose (mg)[1]	Mean (SD)	3.0 (0.00)	10.0 (0.00)	290.7 (0.26)
	Median (Range)	3.0 (3-3)	10.0 (10-10)	290.6 (290-291)
Cumulative actual dose (mg)	Mean (SD)	8.8 (0.75)	30.0 (0.00)	4668.8 (132.76)
	Median (Range)	9.0 (6-9)	30.0 (30-30)	4650.0 (4350-4950)
Time on study treatment (days)[2]	Mean (SD)	2.9 (0.25)	3.0 (0.00)	16.1 (0.44)
	Median (Range)	3.0 (2-3)	3.0 (3-3)	16.0 (15-17)
	<7 days	16 (100%)	16 (100%)	0
	7-14 days	0	0	0
	15-21 days	0	0	16 (100%)
	>21 days	0	0	0

Source：5.3.3.4-2-A2104 試験-Table 14.3-1.3 (Table 10.1)

SD=標準偏差

1. Subject daily dose= (the cumulative actual dose) / (the duration of exposure)，各被験者の値より算出した平均値に基づき要約統計量を算出した。

2. Time on study treatment は休薬期間も含む。

- **有害事象**

有害事象はロスバスタチン及びミダゾラム単回投与期（第 1 期）で 5/16 例（31.3%），ダブラフェニブ初回併用投与期（第 2 期）で 6/16 例（37.5%），ダブラフェニブ定常状態併用投与期（第 3 期）で 10/16 例（62.5%），試験全体で 12/16 例（75.0%）に認められ［5.3.3.4-2-A2104 試験−Table 14.3.1-1.2（Table 10.3）］，治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 4/16 例（25.0%），6/16 例（37.5%），9/16 例（56.3%），試験全体で 11/16 例（68.8%）［5.3.3.4-2-A2104 試験−Table 14.3.1-1.6（Table 10.8）］に認められた。試験全体で All grades の発現率が 10%以上及び Grade 3 以上の発現率が 5%以上の有害事象を Table 2-8 に示す。

Table 2-8 PT 別の有害事象発現率（試験全体で発現率が 10%以上及び Grade 3 以上の発現率が 5%以上）（A2104 試験，All Treated Population）

	第 1 期 (Days 1-7)		第 2 期 (Days 8-21)		第 3 期 (Days 22-23)		
	ロスバスタチン 10 mg+ミダゾラム 3 mg (Day 1)		ロスバスタチン 10 mg+ミダゾラム 3 mg (Day 8) + ダブラフェニブ 150 mg (Day 8-21)		ロスバスタチン 10 mg+ミダゾラム 3 mg (Day 22) +ダブラフェニブ 150 mg (Day 22-23)		試験全体
	N=16		N=16		N=16		N=16
System Organ Class	All grades	Grade 3+4+5	All grades	Grade 3+4+5	All grades	Grade 3+4+5	Total
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	5 (31.3)	0	6 (37.5)	1 (6.3)	10 (62.5)	2 (12.5)	12 (75.0)
神経系障害							
傾眠	3 (18.8)	0	3 (18.8)	0	1 (6.3)	0	4 (25.0)
頭痛	0	0	0	0	3 (18.8)	0	3 (18.8)
失神寸前の状態	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態							
発熱	0	0	0	0	4 (25.0)	0	4 (25.0)
疲労	0	0	1 (6.3)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (18.8)
代謝および栄養障害							
食欲減退	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)
皮膚および皮下組織障害							
過角化	0	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)
胃腸障害							
悪心	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	2 (12.5)
血管障害							
低血圧	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)	0	2 (12.5)

Source: 5.3.3.4-2-A2104 試験−Table 14.3.1-1.2（Table 10.3），Table 10.9

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 10 日後まで）の死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は第 1 期で 0/16 例（0%），第 2 期で 1/16 例（6.3%），第 3 期で 1/16 例（6.3%），試験全体で 2/16 例（12.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は，第 2 期で失神寸前の状態［1 例（6.3%）］，第 3 期で発熱，低ナトリウム血症，低血圧［同一被験者 1 例（6.3%）］であった。このうち，失神寸前の状態，発熱，低血圧は治験薬との因果関係を否定されなかった（5.3.3.4-2-A2104 試験−Table 10.5，Table 10.11）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は第 1 期で 0/16 例（0%），第 2 期で 1/16 例（6.3%），第 3 期で 1/16 例（6.3%），試験全体で 2/16 例（12.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，第 2 期で失神寸前の状態［1 例（6.3%）］，第 3 期で発熱，低血圧［同一被験者 1 例（6.3%）］であり，いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.3.4-2-A2104 試験−Table 10.6，Table 10.13）。

PK/PD の結果

- ロスバスタチンとダブラフェニブの併用

ロスバスタチン 10 mg とダブラフェニブ 150 mg bid を併用投与したとき，ロスバスタチン単剤投与時と比較して，ダブラフェニブ初回投与時でのロスバスタチンの Cmax は 94%増加，AUCinf は 22%増加，ダブラフェニブ定常状態でのロスバスタチンの Cmax は 156%増加，AUCinf は 7%増加した。ロスバスタチンの Tmax は，ダブラフェニブの併用投与によって低下しており，その程度はダブラフェニブ初回投与時よりもダブラフェニブの定常状態の方が大きかった。ロスバスタチンの AUClast は，AUCinf と同様に，ロスバスタチン単剤投与時に比べてダブラフェニブ併用投与時に増加していた。

- ミダゾラムとダブラフェニブの併用

ミダゾラム 3 mg とダブラフェニブ 150 mg bid を併用投与したとき，ミダゾラム単剤投与時と比較して，ダブラフェニブ初回投与時でのミダゾラムの Cmax 及び AUCinf への影響はなく，ダブラフェニブ定常状態でのミダゾラムの Cmax は 47%減少，AUCinf は 65%減少した。ミダゾラムの Tmax はミダゾラム単剤投与時とダブラフェニブ併用投与時とで類似していた。ミダゾラムの AUClast は，AUCinf と同様に，ミダゾラム単剤投与時に比べてダブラフェニブ併用投与時に低下していた。

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし。

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

該当なし。

4.2 非対照試験

4.2.1 E2201 試験（評価資料）

4.2.1.1 試験概要

試験の標題

A Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer

治験依頼者

GlaxoSmithKline 社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 69 医療機関（フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，ノルウェー，スペイン，イギリス，米国，日本，韓国，台湾）

試験期間

- コホート A：2011 年 8 月 5 日（最初の被験者の登録日）～継続中
- コホート B： 2013 年 12 月 16 日（最初の被験者の登録日）～継続中
- コホート C：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～継続中

各コホートのデータカットオフ日は Table 4-1 に示した。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者を対象に，ダブラフェニブを単剤投与（コホート A）又はトラメチニブと併用投与（コホート B 及び C）した時の ORR を評価する。

副次目的

- BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者を対象に，ダブラフェニブを単剤投与（コホート A）又はトラメチニブと併用投与（コホート B 及び C）した時の PFS，DOR 及び OS を評価する。

- BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者を対象に，ダブラフェニブを単剤投与又はトラメチニブと併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。
- ダブラフェニブ単剤投与（コホート A）又はトラメチニブと併用投与（コホート B 及び C）した時の母集団薬物動態を検討し，ばらつきの重要な要因を特定する。

試験方法

本試験は，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者を対象に，ダブラフェニブを単剤投与，又はトラメチニブと併用投与した時の，有効性，安全性，忍容性及び薬物動態（PK）を検討する多施設共同，非ランダム化，非盲検，国際共同第 II 相試験である。本試験は 3 コホートから構成され，コホート A，B，C の順に，先行コホートの組入れ終了後に後続コホートの組入れを開始することとした。米国の臨床検査室改善法（CLIA）認定（又は同等の）検査機関で実施した検査で肺癌組織に BRAF V600E 遺伝子変異を有することが確認された，測定可能病変を有する IV 期 NSCLC 患者を組み入れることとし，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が再確認された被験者を計 125 名確保するため，計 125 名以上組入れ可能とした。なお，中央検査機関で BRAF V600E 遺伝子変異陰性と判定された被験者は試験を継続できることとした。治験薬の用法・用量は，ダブラフェニブは 150 mg bid，トラメチニブは 2 mg qd，減量は単剤療法，併用療法ともに 3 段階とし，いずれのコホートでも病勢進行，許容できない有害事象，又は死亡が認められるまで治験薬の投与を継続できることとした。抗腫瘍効果は，固形がんの効果判定規準（RECIST） version 1.1 に基づき，治験薬の投与開始から Week 36 までは 6 週ごと，Week 36 以降は 12 週ごとに評価することとした。治験薬の投与中止後の安全性追跡調査期間は 30 日間とし，生存及び新たな抗腫瘍療法の開始の追跡調査は 12 週ごとに実施することとした。また，進行（PD）の確認なく治験薬の投与を中止した被験者は PD，新たな抗腫瘍療法の開始又は死亡が認められるまで，試験と同じスケジュールで腫瘍評価を継続した。本試験は，各コホートで 70%以上の被験者が死亡した時点，又は最終の被験者の初回投与から 5 年後のいずれか早い時点で完了することとした。

- **コホート A**

コホート A では，進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとした化学療法による前治療を 1 ライン以上受けた後に PD となった患者（2 次治療以降）を対象に，ダブラフェニブ単剤療法を検討することとした。無益性を検討するため Green-Dahlberg の 2-stage design を適用し，ステージ 1 では 20 名を組み入れることとした。組み入れられた 20 名全員で，ベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で中間解析を実施し，20 名中 3 名以上で治験責任医師判定に基づく奏効が認められた場合に無益性を否定しステージ 2 に移行できることとした。コホート A では，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を計 40 名確保する計画とした。

治験実施計画書[redacted]版（2013 年 4 月 16 日改訂）では，中間解析（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後の FDA の助言に基づき，主要評価項目である ORR の推定精度を高めるために，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を計 60 名確保する計画に変更するとともに，未治療の患者も対象とした。しかしながら，[redacted]版 [redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）で未治療の患者を再度除外するとともに，ダブラフェニブ単剤療法で PD が認められた場合は，単剤療法への忍容性が認められている被験者に限り，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法へクロスオーバー可能とした。

主要解析は，すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施することとした。また，主要解析後に成熟したデータに基づき DOR，PFS，OS を評価するための解析を実施できることとし，主要解析から 6 ヵ月以上経過した時点，かつ治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点で Mature DOR 解析を，コホート B の主要解析時点で長期安全性解析とともに OS の追加解析を実施することとした。最終解析は試験の完了時点で実施する予定である。コホート A の各解析のデータカットオフ日を Table 4-1 に示す。

- **コホート B**

コホート B では，進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとした化学療法による前治療を 1 ライン以上受けた後に PD となり，かつ全身性抗腫瘍療法による前治療が 3 ライン以下の患者（2～4 次治療）を対象に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を検討することとした（治験実施計画書[redacted]版，[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）。コホート A と同様に Green-Dahlberg の 2-stage design を適用し，ステージ 1 で 20 名を組み入れることとした。組み入れられた 20 名全員で，ベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で中間解析を実施し，20 名中 6 名以上で治験責任医師判定に基づく奏効が認められた場合に無益性を否定し，ステージ 2 に移行できることとした。コホート B では，中央検査機関で実施した検査で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を計 40 名確保する計画とした。

主要解析は，すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られ，かつベースライン以降の初回腫瘍評価から 6 ヵ月以上経過するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施することとしした。Mature DOR 解析は治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点で実施することとした。最終解析は試験の完了時点で実施する予定である。コホート B の各解析のデータカットオフ日を Table 4-1 に示す。

- **コホート C**

コホート C では，転移性 NSCLC に対して全身性抗腫瘍療法を受けていない患者（1 次治療）を対象に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を検討することとした（治験実施計画書[redacted]版，[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）。コホート C は 1-stage design とし，中央検査機関で実施した検査で

BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を 25 名確保する計画とし，最大 40 名まで組入れ可能とした。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に得られた FDA との合意に基づき，コホート B の主要解析の時点でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した被験者を対象に予備解析を実施し，治験責任医師判断に基づく ORR を算出することとした。主要解析は，すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られ，かつベースライン以降の初回腫瘍評価から 6 ヵ月以上経過するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施することとした。Mature DOR 解析は治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点，最終解析は試験の完了時点でそれぞれ実施する予定である。コホート C の各解析のデータカットオフ日を Table 4-1 に示す。

Table 4-1　　各コホートのデータカットオフ日一覧（E2201 試験）

コホート	対象	治験薬	組入れ被験者数 a)	中間／予備解析 データカットオフ日	主要解析 データカットオフ日	追加解析 データカットオフ日
A	2 次治療以降	ダブラフェニブ 単剤療法	84 名 b) (2 名)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2014 年 4 月 30 日 c)	2014 年 11 月 21 日 d) 2015 年 10 月 7 日 e)
		ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法	16 名 f) (2 名)	NA	NA	2015 年 10 月 7 日 e)
B	2～4 次治療	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法	59 名 g) (1 名)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2015 年 10 月 7 日 h)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 i)
C	1 次治療	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法	34 名 j) (0 名)	2015 年 10 月 7 日 k)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 h)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （予定日） i)

NA=not applicable
a) () 内は日本人被験者数
b) 84 名中 6 名は 1 次治療の被験者（治験実施計画書 7 版では 1 次治療の被験者も対象）
c) 主要解析：すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点
d) Mature 奏効期間（DOR）解析：主要解析から 6 ヵ月以上経過した時点，かつ治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点
e) 長期安全性解析：コホート B の主要解析時点
f) 2015 年 10 月 7 日時点でのクロスオーバー組入れ被験者数（うち 1 名は 1 次治療の被験者）
g) 59 名中 2 名は 1 次治療の被験者（治験実施計画書からの逸脱）
h) 主要解析：すべての被験者でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られ，かつベースライン以降の初回腫瘍評価から 6 ヵ月以上経過するか，それ以前に治験薬の投与を中止した時点
i) Mature DOR 解析：治験責任医師判定で奏効が確定した被験者の 70%以上で PD 又は死亡が認められるか，追跡調査が打ち切られた時点
j) 2015 年 10 月 7 日時点での組入れ被験者数は 23 名
k) 予備解析：コホート B の主要解析時点

目標被験者数

中央検査施設で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された 125 名。ベースライン時に独立画像判定委員会（IR）判定に基づく測定可能病変を有する被験者，及び中央検査施設で BRAF V600E 遺伝子変異陽性が確認された被験者を十分確保するため，目標被験者数を超えて登録できることとした。

- コホート A：各ステージ 20 名，計 40 名の計画とした。しかしながら，FDA の助言に基づき，ORR の推定精度を高めるために計 60 名に増加したため，第 1 ステージは 20 名，第 2 ステージは 40 名となった。
- コホート B：各ステージ 20 名，計 40 名
- コホート C：25 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

CLIA 認定（又は同等の）検査機関で実施した検査で肺癌組織に BRAF V600E 遺伝子変異を有することが確認され，組織学的又は細胞学的に IV 期 NSCLC と確定診断された，測定可能病変を有する，ECOG PS 0～2，18 歳以上の男性又は女性患者とした。

- コホート A：進行又は転移性 NSCLC に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を 1 ライン以上受けた後に PD が確認された患者（2 次治療以降）（治験実施計画書 7 版では未治療の被験者も組入れ対象とした）。
- コホート B：進行又は転移性 NSCLC に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を 1 ライン以上受けた後に PD が確認され，かつ全身性抗腫瘍療法による前治療が 3 ライン以下の患者（2～4 次治療）。
- コホート C：転移性 NSCLC に対して全身性抗腫瘍療法を受けていない患者（1 次治療）。

コホート A 及び B では，白金製剤ベースの化学療法に対して不耐容，又は不適応の場合は，他の化学療法で代替することは可能とした。また，術後補助 又は術前補助療法としての化学療法は前治療として数えないこととした。中央検査機関での BRAF 遺伝子検査用に，組入れ時に十分量の保存又は新鮮腫瘍組織検体が得られた患者を組み入れることとした。 CLIA 認定（又は同等の）検査機関で，肺癌組織における EGFR 遺伝子変異及び ALK 転座の有無が確認された患者を組み入れ，EGFR 遺伝子変異又は ALK 転座を有する場合は，それぞれ EGFR 阻害剤又は ALK 阻害剤による前治療を受けた患者を組み入れることとした。

BRAF 又は MEK 阻害剤による前治療を受けた患者，治験薬の投与開始前 14 日以内に化学療法，放射線治療，免疫療法，生物学的療法，大手術を含む抗腫瘍療法を受けた患者，治験薬の投与開始前 14 日以内又は半減期の 5 倍以内（少なくとも 14 日）の期間に他の抗癌剤治験薬の投与を受けた患者は除外した。また，活動性の消化器疾患又は薬物の吸収を著しく妨げる疾患に罹患している患者，不安定な脳転移を有する患者，網膜静脈閉塞の既往歴又は合併症を有する患者は除外した。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

- ダブラフェニブ：50 mg カプセル，75 mg カプセル
- トラメチニブ：0.5 mg 錠，2 mg 錠

用量及び投与方法

- コホート A：ダブラフェニブ 150 mg bid を連日経口投与した。減量は，100 mg bid，75 mg bid，50 mg bid の 3 段階とした。
- コホート B 及び C：ダブラフェニブ 150 mg bid 及びトラメチニブ 2 mg qd を連日経口投与した。減量は，原則 2 剤同時とし，100 mg bid/1.5 mg qd，75 mg bid/1 mg qd，50 mg bid/1 mg qd の 3 段階とした。ただし，発熱，ブドウ膜炎の発現時はダブラフェニブのみ，網膜静脈閉塞，網膜色素上皮剥離，左室駆出率減少，肺臓炎，間質性肺疾患の発現時はトラメチニブのみを減量することとした。

有害事象が管理できた場合は，メディカルモニターの承認をえたうえで，減量前の用量まで増量できることとした。

投与（観察）期間

病勢進行，許容できない有害事象，又は死亡が認められるまで投与を継続できることとした。

評価項目

（1）有効性

すべての有効性の評価項目は，第 5 部に添付した試験報告書に示す。

- 主要評価項目

主要評価項目は治験責任医師判定に基づく ORR とし，IR 判定に基づく ORR を用いて感度分析を実施した。ORR は，解析対象集団に対する最良総合効果で奏効（CR 又は PR）が確定された被験者の割合とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は，治験責任医師及び IR 判定に基づく PFS，DOR，並びに OS とした。腫瘍評価に基づく評価項目である PFS 及び DOR は，治験責任医師判定に基づく解析を主要な解析とし，IR 判定に基づく結果を用いて感度分析を実施した。

（2）安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，心エコー検査 ，身体検査，ECOG PS，皮膚科検査（生体検査及び写真等），眼科検査

（3）PK

血漿中ダブラフェニブ及び代謝物濃度及び血漿中トラメチニブ濃度

統計手法

（1）解析対象集団

解析対象集団は，治療法別に定義した。

- ダブラフェニブ単剤療法（コホート A）
  - Monotherapy All Treated：ダブラフェニブ単剤療法を 1 回以上投与されたすべての被験者。

- Monotherapy 2nd Line Plus：Monotherapy All Treated のうち，進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとする化学療法による前治療を 1 ライン以上受けた後に PD となった被験者。
- Monotherapy PK ：Monotherapy All Treated のうち，PK サンプルが 1 つ以上得られ，濃度が測定された被験者。
- Crossover Population：Monotherapy All Treated のうち，ダブラフェニブ単剤療法で PD となった後にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーされた被験者。

- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B，C）
  - Combination All Treated：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を 1 回以上投与されたすべての被験者。
  - Combination 2nd Line Plus：Combination All Treated のうち，進行又は転移性 NSCLC に対して白金製剤をベースとする化学療法による前治療を 1 ライン以上受けた後に PD となり，かつ，全身性抗腫瘍療法による前治療が 3 ライン以下の被験者。
  - Combination 1st Line：Combination All Treated のうち，転移性 NSCLC に対して未治療の被験者。
  - Combination 1st Line-Efficacy：Combination 1st Line のうち，予備解析のデータカットオフ日時点でベースライン以降 2 回以上の腫瘍評価が得られるか，それ以前に治験薬投与を中止した被験者。
  - Combination PK：Combination All Treated のうち，PK サンプルが 1 つ以上得られ，濃度が測定された被験者。

（2）有効性

有効性はコホート別に解析し，コホート間の比較は実施しなかった。

- 主要評価項目

いずれのコホートでも，治験責任医師判定に基づく ORR 点推定値と Clopper-Pearson 法を用いた両側 95%信頼区間（CI）を算出し，有効性を評価した。各コホートの解析対象集団並びに帰無仮説及び対立仮説を以下に示す。

- コホート A：Monotherapy 2nd Line Plus，帰無仮説：ORR≤10%，対立仮説：ORR≥30%
- コホート B：Combination 2nd Line Plus，帰無仮説：ORR≤30%，対立仮説：ORR≥55%
- コホート C：Combination 1st Line，帰無仮説：ORR≤30%，対立仮説：ORR≥60%

IR 判定に基づく ORR も同様に解析した。

- 副次評価項目

Kaplan-Meier 法を用いて，PFS，DOR 及び OS の中央値及びその 95% CI（Brookmeyer-Crowley 法）を算出した。

(3) 安全性

安全性の評価は，コホート A は Monotherapy All Treated ，コホート B は Combination 2nd Line Plus，コホート C は Combination 1st Line を対象とした。

有害事象の集計には，治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を含め，また，標準化には MedDRA 18.1 版（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日）又は 19.0 版（データカットオフ日 [redacted]年[redacted]月[redacted]日）を使用し，その和訳にはそれぞれ日本語版 MedDRA/J 18.1 版又は 19.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。有害事象の重症度の判定には，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 4.0 版を使用した。なお，本規準に該当する有害事象がない場合は，軽度を Grade 1，中等度を Grade 2，高度を Grade 3，生命を脅かす有害事象を Grade 4，死亡を Grade 5 で判定した。

有害事象は器官別大分類，PT，重症度別に発現被験者数及び発現率を算出した。臨床検査値，バイタルサイン，心電図，心エコー及び ECOG PS は，ベースラインからベースライン後の最悪 Grade 又は最悪値との Shift table を作成した。

(4) PK

PK 評価は，コホート A 及び B を対象とした。ただし，試験報告書作成時点においては，コホート C の PK データは利用できなかったため，PK 評価には含めなかった。なお，PPK を用いた評価には，コホート C（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）を含めたデータを用いた。

ダブラフェニブとその代謝物及びトラメチニブの血漿中濃度の要約統計量を算出し，コホート A 及び B での PK を評価した。また，NSCLC 患者の濃度データを PPK モデルに当てはめ，見かけのクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積の posthoc 推定値を算出し，ダブラフェニブ及びトラメチニブの PK に及ぼす因子について検討した。

試験成績

コホート A の有効性は，ORR は主要解析，DOR 及び PFS は Mature DOR 解析，OS は長期安全性解析の結果を示す。コホート A の安全性の成績は，ダブラフェニブ単剤療法，クロスオーバー後のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法ともに，長期安全性解析の結果を示す。コホート A の PK は，Week 3 については主要解析，Week 3 以降については長期安全性解析の集計結果を示す。

コホート B は，有効性，安全性は主要解析及び Mature DOR 解析，PK は主要解析の結果を示す。

コホート C は，有効性，安全性のいずれも予備解析及び主要解析の結果を示す。コホート C の PK の集計は行わず，濃度データを母集団薬物動態解析のみに用いた。

（1）解析対象集団

- コホート A：

コホート A に組み入れられた 84 名全員にダブラフェニブ単剤療法が 1 回以上投与され，Monotherapy All Treated の対象となった。これらのうち 78 名は 2 次治療以降であり，Monotherapy 2nd Line Plus の対象となった。長期安全性解析時点，84 名中 16 名がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーされ，Crossover Population の対象となった。

- コホート B：

コホート B に組み入れられた 59 名全員にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与され，このうち 2～4 次治療であった 57 名が Combination 2nd Line Plus の対象となった。残りの 2 名は 1 次治療であった。

- コホート C：

予備解析時点でコホート C に組み入れられた 23 名全員は 1 次治療であり，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与された。これらの 23 名にコホート B の 1 次治療 2 名を加えた 25 名が Combination 1st Line の対象となり，このうち 15 名が Combination 1st Line -Efficacy の対象となった。

最終的にコホート C に組み入れられた 34 名全員は 1 次治療であり，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 1 回以上投与された。これらの 34 名にコホート B の 1 次治療 2 名を加えた 36 名が Combination 1st Line の対象となった。

（2）被験者の内訳

- コホート A：

主要解析時点，Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の 36 名（46%）は試験を継続中であり，このうち 19 名（24%）はダブラフェニブ単剤投与を継続中であった。試験を中止した 42 名中 35 名（45%）は死亡していた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1010_a）。ダブラフェニブ単剤療法の投与中止理由は，病勢進行が最も多かった（59%）［5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 1.1110（Data as of April 30, 2014）］。

Mature DOR 解析時点，Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の 24 名（31%）は試験を継続中であり，このうち 9 名（12%）はダブラフェニブ単剤投与を継続中であった。試験を中止した 54 名中 46 名（59%）は死亡していた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1010_b）。ダブラフェニブ単剤療法の投与中止理由は，病勢進行が最も多かった（72%）［5.3.5.3-3-E2201 試験-Table 1.1110（Data as of November 21, 2014）］。

長期安全性解析時点，Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の 15 名（19%）は試験を継続中であり，このうち 6 名（8%）はダブラフェニブの単剤投与を継続中であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーした 15 名（19%）中 7 名（9%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった。試験を中止した 63 名中 55 名（71%）は死亡していた

（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1010）。ダブラフェニブ単剤療法の投与中止理由は，病勢進行が最も多かった（77%）（5.3.5.2-1- E2201 試験-Table 1.1110）。

- コホート B：

主要解析時点，Combination 2nd Line Plus（N=57）の 32 名（56%）は試験を継続中であり，このうち 21 名（37%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった。試験を中止した 25 名中 23 名（40%）は死亡していた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1020）。投与中止理由は，ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれも病勢進行が最も多く（それぞれ 49%，47%），次いで有害事象（それぞれ 12%，14%）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1120，Table 1.1121）。

Mature DOR 解析時点，Combination 2nd Line Plus の 22 名（39%）は試験を継続中であり，このうち 13 名（23%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった。試験を中止した 35 名中 33 名（58%）は死亡していた（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 1.1020）。投与中止理由は，ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれも病勢進行が最も多く（54%，53%），次いで有害事象（18%，21%）であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 1.1120，Table 1.1121）。

- コホート C：

予備解析時点，Combination 1st Line（N=25）の 24 名（96%）は試験を継続中であり，このうち 22 名（88%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.1040）。ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与中止理由は同一であり，2 名は有害事象，1 名は病勢進行であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 21.1141，Listing 21.1151）。

主要解析時点，Combination 1st Line（N=36）の 24 名（67%）は試験を継続中であり，このうち 15 名（42%）はダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続中であった。試験を中止した 12 名中 10 名（28%）は死亡していた（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 1.1040）。投与中止理由は，ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれも病勢進行が最も多く（33%，31%），次いで有害事象（22%，19%）であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 1.1140，Table 1.1141）。

（3）人口統計学的特性及びその他の特性

各コホートの人口統計学的特性は，これまでに報告されている転移性 NSCLC 患者の人口統計学的特性と同様であった。年齢の中央値（範囲）は，コホート A（Monotherapy 2nd Line Plus）が 66.0（28～85）歳，コホート B（Combination 2nd Line Plus）が 64.0（41～88）歳，コホート C の予備解析時点（Combination 1st Line，N=25）が 68.0（55～91）歳，主要解析時点（Combination 1st Line，N=36）が 67.0（44～91）歳であった。男性の割合は，コホート A が 50%，コホート B が 51%，コホート C の予備解析時点が 40%，主要解析時点が 39%であった。人種は多くが白人であり，治験実施国の人種構成比を反映していた。

各コホートの疾患特性も，これまでに報告されている転移性 NSCLC 患者の疾患特性と同様であった。組織型は腺癌が最も多かった。コホート A 及び B の前治療は，白金製剤ベースの化学療法が最も多かった。

有効性の結果

各コホートの治験責任医師及び IR 判定に基づく ORR，DOR，PFS，及び OS を Table 4-2 に示す。

Table 4-2　有効性の結果の概要（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus, Combination 2nd Line Plus，Combination 1st Line-Efficacy）

Endpoint	Analysis	コホート A Monotherapy 2nd Line Plus N=78	コホート B Combination 2nd Line Plus N=57		コホート C Combination 1st Line-Efficacy N=15	コホート C Combination 1st Line N=36
			主要解析	Mature DOR 解析	予備解析	主要解析
Overall confirmed response n (%) (95% CI)	By Investigator	25 (32.1) (21.9, 43.6)	36 (63.2) (49.3, 75.6)	38 (66.7) (52.9, 78.6)	8 (53.3) (26.6, 78.7)	22 (61.1) (43.5, 76.9)
	By IR	18 (23.1) [a] (14.3, 34.0)	36 (63.2) (49.3, 75.6)	36 (63.2) (49.3, 75.6)	7 (46.7) (21.3, 73.4)	22 (61.1) (43.5, 76.9)
Median Duration of response Months (95% CI)	By Investigator	9.6 (5.4 15.2)	9.0 (6.9, 18.3) [b]	9.8 (6.9, 16.0)	–	NE[c] (8.3, NE)
	By IR	9.9 (4.2, NE)	9.0 (5.8, 17.6) [b]	12.6 (5.8, NE)	–	NE[c] (6.9, NE)
Median PFS Months (95% CI)	By Investigator	5.5 (3.4, 7.3)	9.7 (6.9 , 19.6)	10.2 (6.9, 16.7)	–	NE[d] (7.0, NE)
	By IR	5.5 (2.8, 6.9)	8.6 (5.2, 19.1)	8.6 (5.2, 16.8)	–	NE[d] (7.0, NE)
Median Overall Survival Months (95% CI)	-	12.7(7.3, 16.3)	17.6 (14.3, NE)	18.2 (14.3, NE)	–	24.6[e] (11.7, NE)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0010_a, Table 2.1012, Table 2.2010_b, Table 2.3010_b, Table 2.4010_b, Table 2.5010_b, Table 2.6010, Table 2.0060, Table 2.1050, Table 2.2050, Table 2.3050, Table 2.4050, Table 2.5050, Table 2.6050, Table 2.0061, Table 2.1051, 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.4051, Table 2.5051, Table 2.2051, Table 2.3051, Table 2.6051, Table 2.0061, Table 2.1051, Table 2.0060, Table 2.1050, Table 2.2050, Table 2.3050, Table 2.4050, Table 2.5050, Table 2.6050

NE: Not estimated

コホート C の DOR，PFS，OS はデータが未熟のため推定していない。

a) IR 判定でベースライン時に測定可能病変が認められた 64 名のうち，PR は 18 名であった (Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.1010_a)。

b) 治験責任医師判定で奏効が認められた被験者の 50%，IR 判定で奏効が認められた被験者の 42%はデータカットオフ日時点でイベントなしで打ち切りとなり，データは未熟であった。

c) 治験責任医師判定で奏効が認められた被験者の 68%，IR 判定で奏効が認められた被験者の 59%はデータカットオフ日時点でイベントなしで打ち切りとなり，データは未熟であった。

d) 治験責任医師判定で 53%，IR 判定で 47%の被験者はデータカットオフ日時点でイベントなしで追跡調査を継続中であり，データは未熟であった。

e) 被験者の 67%はデータカットオフ日時点でイベントなしで追跡調査を継続中であり，データは未熟であった。

コホート A データカットオフ日：ORR=2014 年 4 月 30 日，DOR，PFS=2014 年 11 月 21 日，OS=2015 年 10 月 7 日

コホート B データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日（主要解析），[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Mature DOR 解析）

コホート C データカットオフ日： 2015 年 10 月 7 日（予備解析），[redacted]年[redacted]月[redacted]日（主要解析）

安全性の結果

安全性は，コホート A は長期安全性解析，コホート B は主要解析及び Mature DOR 解析，コホート C は予備解析及び主要解析の結果を示す。

（1）コホート A

1）ダブラフェニブ単剤療法

- **曝露期間**

Monotherapy All Treated における，ダブラフェニブ投与期間の中央値（範囲）は 4.62（0.3～42.4）ヵ月，1 日投与量の中央値（範囲）は 294.8（67～300）mg であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0010）。

- **有害事象**

有害事象は 83/84 名（99%），治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 77/84 名（92%）に認められた（Table 4-3）。Monotherapy All Treated で All grades の発現率が 10%以上であった有害事象を Table 4-4 に示す。

Table 4-3　有害事象の概要（E2201 試験，Monotherapy All Treated）

	Monotherapy All Treated N=84	
Category	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Adverse events	83 (99)	40 (48)
Suspected to be drug-related	77 (92)	28 (33)
Serious adverse events	36 (43)	24 (29)
Fatal Serious Adverse Events	1 (1)	NA
Suspected to be drug related	1 (1)	NA
AEs leading to discontinuation	6 (7)	2 (2)
AEs leading to dose reduction	16 (19)	7 (8)
AEs leading to dose interruption/delay	40 (48)	14 (17)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1020，Table 3.1210，Table 3.1310，Table 3.1610，Table 3.1620，Table 3.1630，5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1010
NA：Not appricable

Table 4-4 PT 別の有害事象発現率（All grades の発現率が 10%以上）（E2201 試験, Monotherapy All Treated）

	Monotherapy All Treated N=84		
	All grades	Grade 3/4	Grade 5
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Total	83 (99)	40 (48)	1 (1)
発熱	31 (37)	2 (2)	0
無力症	26 (31)	5 (6)	0
過角化	25 (30)	1 (1)	0
疲労	25 (30)	1 (1)	0
食欲減退	24 (29)	1 (1)	0
悪心	24 (29)	1 (1)	0
咳嗽	24 (29)	0	0
皮膚乳頭腫	23 (27)	0	0
皮膚乾燥	21 (25)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (23)	2 (2)	0
脱毛症	18 (21)	0	0
嘔吐	18 (21)	1 (1)	0
呼吸困難	17 (20)	3 (4)	0
発疹	16 (19)	1 (1)	0
頭痛	16 (19)	2 (2)	0
関節痛	16 (19)	1 (1)	0
下痢	16 (19)	1 (1)	0
四肢痛	15 (18)	0	0
体重減少	15 (18)	0	0
悪寒	13 (15)	1 (1)	0
そう痒症	12 (14)	0	0
筋肉痛	12 (14)	0	0
背部痛	10 (12)	0	0
貧血	10 (12)	2 (2)	0
便秘	10 (12)	2 (2)	0
日光角化症	10 (12)	0	0
メラノサイト性母斑	9 (11)	0	0
鼻咽頭炎	9 (11)	0	0
脂漏性角化症	8 (10)	0	0
丘疹	8 (10)	0	0
発声障害	8 (10)	0	0
皮膚有棘細胞癌	8 (10)	8 (10)	0
腹痛	8 (10)	0	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1020
Grade 5 の有害事象は頭蓋内出血
All grades の発現率の降順で表示した。

Monotherapy All Treated では，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までに 57/84 名（68%）が死亡した。17 名は最終投与後 30 日以内に，40 名は最終投与後 30 日超経過後に死亡した。主たる死因の内訳は，病勢進行が 51 名，治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象による死亡が 1 名（頭蓋内出血），その他が 5 名（安楽死が 2 名，不明が 3 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1510，5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1210）。

重篤な有害事象は 36/84 名（43%）に認められた。2 名以上で発現した PT 別の重篤な有害事象は，皮膚有棘細胞癌（8 名），発熱（5 名），基底細胞癌（4 名），気道感染，駆出率減少，肺炎（以上，各 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名での発現であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1310）。治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は，皮膚有棘細胞癌（8 名），発熱，基底細胞癌（以上，各 3 名），駆出率減少（2 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，無力症，水疱，悪寒，せつ，頭蓋内出血，高血糖，炎症，ケラトアカントーマ，口唇扁平上皮癌，倦怠感，悪心，扁平上皮癌，一過性脳虚血発作，尿閉，ぶどう膜炎，嘔吐（以上，各 1 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1410）。

治験薬投与中止に至った有害事象は 6/84 名（7%）に認められた。PT 別の治験薬投与中止に至った有害事象は，水疱，悪寒，全身健康状態低下，頭蓋内出血，倦怠感，手掌・足底発赤知覚不全症候群（以上，各 1 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1610）。治験薬との因果関係を否定されなかった治験薬投与中止に至った有害事象は，水疱，悪寒，頭蓋内出血，倦怠感，手掌・足底発赤知覚不全症候群（以上，各 1 名）であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1330）。

2）ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法へのクロスオーバー後の結果

- **曝露期間**

Crossover Population における，ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の中央値（範囲）はいずれも 5.01（0.3～18.7）ヵ月，1 日投与量の中央値（範囲）はそれぞれ 292.9（179～300）mg 及び 2.0（1～2）mg であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.0030，Table 3.0031）。

- **有害事象**

有害事象は 15/16 名（94%）に認められた。Crossover Population で All grades の発現率が 10%以上であった有害事象を Table 4-5 に示す。

Table 4-5 PT 別の有害事象発現率（All grades の発現率が 10%以上）（E2201 試験, Crossover Population）

PT	Crossover Population N=16 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	Grade 5 n (%)
Total	15 (94)	8 (50)	0
悪心	8 (50)	0	0
嘔吐	6 (38)	0	0
食欲減退	5 (31)	1 (6)	0
発熱	5 (31)	0	0
咳嗽	4 (25)	1 (6)	0
便秘	3 (19)	1 (6)	0
筋骨格痛	3 (19)	1 (6)	0
腹部膨満	2 (13)	0	0
腹痛	2 (13)	0	0
関節痛	2 (13)	0	0
背部痛	2 (13)	0	0
気管支炎	2 (13)	0	0
悪寒	2 (13)	0	0
下痢	2 (13)	0	0
発声障害	2 (13)	0	0
呼吸困難	2 (13)	0	0
疲労	2 (13)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (13)	0	0
高血圧	2 (13)	2 (13)	0
鼻咽頭炎	2 (13)	0	0
末梢性浮腫	2 (13)	0	0
発疹	2 (13)	0	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1080
All grades の発現率の降順で表示した。

Crossover Population では，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までに 8/16 名（50%）が死亡した。3 名は最終投与後 30 日以内に，5 名は最終投与後 30 日超経過後に死亡した。主たる死因の内訳は，病勢進行が 7 名，その他が 1 名であり，有害事象により死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1530）。

重篤な有害事象は 3/16 名（19%）に認められた。PT 別の重篤な有害事象は，腹痛，腹水，血中クレアチニン増加，便秘，ウイルス性胃炎，吐血，高カリウム血症，黄斑円孔，黄斑浮腫，頻脈（以上，各 1 名）であり，治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は，黄斑円孔，黄斑浮腫（以上，各 1 名）であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1170）。

治験薬投与中止に至った有害事象は 2/16 名（13%）に認められた。PT 別の治験薬投与中止に至った有害事象は，腹水，血中クレアチニン増加，黄斑円孔，黄斑浮腫（以上，各 1 名）であり，治験薬との因果関係を否定されなかった治験薬投与中止に至った有害事象は，黄斑円孔，黄斑浮腫（以上，各 1 名）であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1060）。

（2）コホート B

- **曝露期間**

主要解析時点，Combination 2nd Line Plus における，ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 10.55（0.3～20.7）ヵ月及び 10.55（0.3～21.1）ヵ月，1 日投与量の中央値（範囲）はそれぞれ 290.6（126～300） mg 及び 2.0（1～2） mg であった（5.3.5.2-1-E2201 試験- Table 3.0020，Table 3.0021）。

Mature DOR 解析時点，Combination 2nd Line Plus における，ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 9.99（0.3～31.6）ヵ月及び 10.02（0.3～31.6）ヵ月，1 日投与量の中央値（範囲）はそれぞれ 286.3（122～300） mg 及び 2.0（1～2） mg であった（5.3.5.2-2-E2201 試験- Table 3.0020，Table 3.0021）。

- **有害事象**

主要解析

有害事象は 56/57 名（98%），治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 51/57 名（89%）に認められた（Table 4-6）。Combination 2nd Line Plus で All grades の発現率が 10%以上であった有害事象を Table 4-7 に示す。

Table 4-6　有害事象の概要（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57	
Category	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Adverse events	56 (98)	28 (49)
Suspected to be drug-related	51 (89)	18 (32)
Serious adverse events	32 (56)	20 (35)
Suspected to be drug-related	19 (33)	11 (19)
Fatal Serious Adverse Events	4 (7)	NA
Suspected to be drug related	0	NA
AEs leading to discontinuation	8 (14)	4 (7)
AEs leading to dose reduction	20 (35)	9 (16)
AEs leading to dose interruption/delay	35 (61)	20 (35)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1060，Table 3.1230，Table 3.1340，Table 3.1360，Table 3.1430，Table 3.1650，Table 3.1670，Table 3.1680，5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1070
NA：Not applicable

Table 4-7 PT 別の有害事象発現率（All grades の発現率が 10%以上）（E2201 試験, Combination 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57		
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	Grade 5 n (%)
Total	56 (98)	28 (49)	4 (7)
発熱	26 (46)	1 (2)	0
悪心	23 (40)	0	0
嘔吐	20 (35)	0	0
下痢	19 (33)	1 (2)	0
無力症	18 (32)	2 (4)	0
食欲減退	17 (30)	0	0
皮膚乾燥	15 (26)	1 (2)	0
悪寒	13 (23)	1 (2)	0
末梢性浮腫	13 (23)	0	0
咳嗽	12 (21)	0	0
発疹	12 (21)	1 (2)	0
関節痛	11 (19)	0	0
好中球減少症	11 (19)	5 (9)	0
貧血	10 (18)	3 (5)	0
便秘	10 (18)	0	0
呼吸困難	10 (18)	2 (4)	0
疲労	10 (18)	1 (2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (16)	0	0
そう痒症	9 (16)	1 (2)	0
浮動性めまい	8 (14)	0	0
体重減少	8 (14)	1 (2)	0
上腹部痛	7 (12)	0	0
低血圧	7 (12)	0	0
胸痛	6 (11)	0	0
味覚異常	6 (11)	0	0
頭痛	6 (11)	0	0
過角化	6 (11)	1 (2)	0
低ナトリウム血症	6 (11)	4 (7)	0
筋痙縮	6 (11)	0	0
筋肉痛	6 (11)	0	0
湿性咳嗽	6 (11)	0	0
回転性めまい	6 (11)	0	0
体重増加	6 (11)	1 (2)	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1060
Grade 5 の有害事象は呼吸窮迫，新生物進行，後腹膜出血，くも膜下出血（各 1 名）
All grades の発現率の降順で表示した。

Combination 2nd Line Plus では，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までに 23/57 名（40%）が死亡した。7 名は最終投与後 30 日以内に，16 名は最終投与後 30 日超経過後に死亡した。主たる死因の内訳は，病勢進行が 20 名，その他が 3 名（くも膜下出血，後腹膜出血，疾患進行）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1520，5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1230）。

重篤な有害事象は 32/57 名（56%）に認められた。2 名以上に発現した PT 別の重篤な有害事象は，発熱（9 名），貧血（3 名），錯乱状態，食欲減退，喀血，高カルシウム血症，悪心，皮膚有棘細胞癌（以上，各 2 名）であった。治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は，発熱（8 名），貧血（2 名），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，咳嗽，脱水，下痢，駆出率減少，疲労，発熱性好中球減少症，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝細胞損傷，高カルシウム血症，低血圧，炎症，悪心，末梢性ニューロパチー，好中球減少症，急性膵炎，肺炎，皮膚有棘細胞癌，尿細管間質性腎炎，膀胱出血，心室細動，嘔吐（以上，各 1 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1430）。

治験薬投与中止に至った有害事象は 8/57 名（14%）に認められた。PT 別の治験薬投与中止に至った有害事象は，血中クレアチニン増加，脱水，駆出率減少，高カルシウム血症，新生物進行，末梢性ニューロパチー，胸水，四肢麻痺，呼吸窮迫，くも膜下出血（以上，各 1 名）であり（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1650），治験薬との因果関係を否定されなかった治験薬投与中止に至った有害事象は，血中クレアチニン増加，脱水，駆出率減少，高カルシウム血症，末梢性ニューロパチー（以上，各 1 名）であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1070）。

Mature DOR 解析

有害事象は 56/57 名（98%），治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 51/57 名（89%）に認められた。Combination 2nd Line Plus で All grades の発現率が 10%以上であった有害事象を Table 4-8 に示す。

Table 4-8 PT 別の有害事象発現率（All grades の発現率が 10%以上）（E2201 試験, Combination 2nd Line Plus）

	Combination 2nd Line Plus N=57	
	All grades n (%)	Grade 3+4+5 n (%)
Total	56 (98)	40 (70)
発熱	28 (49)	1 (2)
悪心	24 (42)	0
嘔吐	23 (40)	0
無力症	20 (35)	2 (4)
末梢性浮腫	20 (35)	0
皮膚乾燥	19 (33)	1 (2)
下痢	18 (32)	1 (2)
食欲減退	17 (30)	0
咳嗽	15 (26)	0
呼吸困難	13 (23)	3 (5)
悪寒	13 (23)	1 (2)
発疹	13 (23)	0
関節痛	12 (21)	0
好中球減少症	12 (21)	6 (11)
貧血	11 (19)	3 (5)
疲労	10 (18)	2 (4)
胸痛	10 (18)	0
便秘	10 (18)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (18)	0
低ナトリウム血症	9 (16)	7 (12)
そう痒症	9 (16)	0
体重増加	8 (14)	2 (4)
体重減少	8 (14)	1 (2)
低血圧	8 (14)	1 (2)
上腹部痛	8 (14)	0
浮動性めまい	8 (14)	0
頭痛	8 (14)	0
鼻咽頭炎	7 (12)	0
湿性咳嗽	7 (12)	0
筋肉痛	7 (12)	0
過角化	6 (11)	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (11)	1 (2)
筋痙縮	6 (11)	0
脱毛症	6 (11)	0
気管支炎	6 (11)	0
味覚異常	6 (11)	0
眼乾燥	6 (11)	0
視力低下	6 (11)	0
回転性めまい	6 (11)	0

Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.1070

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 9/57 名（16%）に認められ，主たる死因の内訳は，病勢進行が 6 名，その他が 3 名（後腹膜出血，肺感染，くも膜下出血，各 1 名）であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Listing 23.1150）。その他の有害事象のため死亡した 3 名では，Grade 5 の有害事象として，後腹膜出血，肺感染/低血圧/呼吸窮迫，くも膜下出血が報告されたが，いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.2-2-E2201 試験-Listing 23.1150，Listing 23.1230）。投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）に Grade 5 の有害事象として呼吸窮迫が上記に加え 1 名に報告されたが，当該被験者の主たる死因は病勢進行と判断された（5.3.5.2-2-E2201 試験-Listing 23.1150，Listing 23.1230）。

重篤な有害事象は 35/57 名（61%）に認められた。認められた重篤な有害事象は，発熱［9 名（16%）］，駆出率減少［4 名（7%）］，貧血，悪心［以上，各 3 名（5%）］，背部痛，錯乱状態，食欲減退，喀血，高カルシウム血症，低血圧，肺感染，腎不全，呼吸窮迫，皮膚有棘細胞癌，尿細管間質性腎炎，嘔吐［以上，各 2 名（4%）］，腹痛，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，無力症，心房細動，細菌感染，血中アルカリホスファターゼ増加，C－反応性蛋白増加，心肺不全，カテーテル留置部位感染，胸部不快感，胸痛，悪寒，急性胆嚢炎，循環虚脱，咳嗽，脱水，下痢，失見当識，浮動性めまい，呼吸困難，腸膀胱瘻，顔面不全麻痺，疲労，発熱性好中球減少症，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，血尿，肝細胞癌，肝細胞損傷，低ナトリウム血症，瘢痕ヘルニア，炎症，インフルエンザ，腸閉塞，レジオネラ感染，肺の悪性新生物，倦怠感，メレナ，新生物進行，末梢性ニューロパチー，好中球減少症，膵管狭窄，急性膵炎，汎血球減少症，胸水，肺炎，肺塞栓症，腎盂腎炎，後腹膜出血，敗血症，くも膜下出血，膀胱出血，尿閉，心室細動，回転性めまい［以上，各 1 名（2%）］であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.1340）。このうち，発熱（8 名），駆出率減少（4 名），貧血，尿細管間質性腎炎（以上，各 2 名），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，咳嗽，脱水，下痢，疲労，発熱性好中球減少症，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝細胞損傷，高カルシウム血症，低血圧，炎症，悪心，末梢性ニューロパチー，好中球減少症，急性膵炎，肺炎，皮膚有棘細胞癌，膀胱出血，心室細動，嘔吐（以上，各 1 名）は治験薬との因果関係を否定されなかった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.1430）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 12/57 名（21%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，駆出率減少，呼吸窮迫［以上，各 2 名（4%）］，無力症，血中クレアチニン増加，脱水，疲労，高カルシウム血症，低血圧，肺感染，新生物進行，末梢性ニューロパチー，胸水，四肢麻痺，くも膜下出血［以上，各 1 名（2%）］であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.1650）。このうち，駆出率減少，呼吸窮迫（以上，各 2 名），無力症，疲労，肺感染，血中クレアチニン増加，脱水，高カルシウム血症，新生物進行，末梢性ニューロパチー，四肢麻痺，くも膜下出血，胸水，低血圧（以上，各 1 名）は，治験薬との因果関係を否定されなかった。

(3) コホート C

- **曝露期間**

予備解析時点，Combination 1st Line（N=25）における，ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 3.32（0.2～19.3）ヵ月及び 3.38（0.2～19.2）ヵ月であった。1 日投与量の中央値（範囲）はそれぞれ 300.0（170～300） mg 及び 2.0（2～2） mg であった（5.3.5.2-1-E2201 試験- Table 3.0050，Table 3.0051）。

主要解析時点，Combination 1st Line（N=36）における，ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 8.21（0.3～27.8）ヵ月及び 8.21（0.3～27.7）ヵ月であった。1 日投与量の中央値（範囲）はそれぞれ 286.2（80～300） mg 及び 2.0（1～2） mg であった（5.3.5.2-2-E2201 試験- Table 3.0050，Table 3.0051）。

- **有害事象**

予備解析

有害事象は 23/25 名（92%），治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 20/25 名（80%）に認められた（Table 4-9）。Combination 1st Line で All grades の発現率が 10%以上であった有害事象を Table 4-10 に示す。

Table 4-9 有害事象の概要（E2201 試験，Combination 1st Line）

	Combination 1st Line N=25	
Category	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Adverse events	23 (92)	7 (28)
Suspected to be drug-related	20 (80)	2 (8)
Serious adverse events	6 (24)	3 (12)
Suspected to be drug-related	4 (16)	0
Fatal Serious Adverse Events	0	0
Suspected to be drug related	0	0
AEs leading to discontinuation	2 (8)	0
AEs leading to dose reduction	4 (16)	1 (4)
AEs leading to dose interruption/delay	12 (48)	2 (8)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1091，Table 3.1271，Table 3.1345，Table 3.1431，Table 3.1651，Table 3.1671，Table 3.1681，5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1151

Table 4-10 PT 別の有害事象発現率（All grades の発現率が 10%以上）（E2201 試験, Combination 1st Line）

	Combination 1st Line N=25		
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	Grade 5 n (%)
Total	23 (92)	7 (28)	0
悪心	11 (44)	0	0
発熱	11 (44)	0	0
末梢性浮腫	6 (24)	0	0
疲労	5 (20)	0	0
嘔吐	5 (20)	1 (4)	0
食欲減退	4 (16)	0	0
下痢	4 (16)	0	0
皮膚乾燥	4 (16)	0	0
頭痛	4 (16)	0	0
日光角化症	3 (12)	0	0
便秘	3 (12)	0	0
咳嗽	3 (12)	0	0
筋肉痛	3 (12)	0	0
疼痛	3 (12)	0	0
発疹	3 (12)	1 (4)	0

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1091
All grades の発現率の降順で表示した。

Combination 1st Line では，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までに 1/25 名（4%）が死亡した。当該被験者は最終投与後 30 日以内に病勢進行のため死亡した（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1525）。

重篤な有害事象は 6/25 名（24%）に認められた。PT 別の重篤な有害事象は，発熱，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，駆出率減少，肺塞栓症，網膜色素上皮剥離，胃出血，腎動脈血栓症，網膜ジストロフィー，脾臓血栓症，嘔吐（以上，各 1 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1345）。治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は，発熱，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，駆出率減少，網膜色素上皮剥離，網膜ジストロフィー（以上，各 1 名）であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1431）。

治験薬投与中止に至った有害事象は 2/25 名（8%）に認められた。PT 別の治験薬投与中止に至った有害事象は，背部痛，悪寒，結節性紅斑，筋肉痛，発熱（以上，各 1 名）であり（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1651），治験薬との因果関係を否定されなかった治験薬投与中止に至った有害事象は，結節性紅斑（1 名）であった（5.3.7-1-E2201 試験-Listing 23.1070）。

主要解析

有害事象は 36/36 名（100%），治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 32/36 名（89%）に認められた。Combination 1st Line で All grades の発現率が 10%以上であった有害事象を Table 4-11 に示す。

Table 4-11 PT 別の有害事象発現率（All grades の発現率が 10%以上）（E2201 試験, Combination 1st Line）

	Combination 1st Line N=36	
	All grades n (%)	Grade 3+4+5 n (%)
Total	36 (100)	21 (58)
発熱	23 (64)	4 (11)
悪心	19 (53)	0
下痢	13 (36)	1 (3)
末梢性浮腫	12 (33)	0
嘔吐	11 (31)	3 (8)
疲労	11 (31)	0
皮膚乾燥	11 (31)	0
悪寒	9 (25)	0
食欲減退	9 (25)	0
発疹	7 (19)	1 (3)
頭痛	7 (19)	0
低血圧	6 (17)	2 (6)
呼吸困難	6 (17)	2 (6)
咳嗽	6 (17)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (14)	3 (8)
便秘	5 (14)	0
浮動性めまい	5 (14)	0
背部痛	5 (14)	0
筋肉痛	5 (14)	0
無力症	4 (11)	1 (3)
そう痒症	4 (11)	1 (3)
低ナトリウム血症	4 (11)	1 (3)
貧血	4 (11)	1 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (11)	1 (3)
体重減少	4 (11)	0
尿路感染	4 (11)	0
紅斑	4 (11)	0
腹痛	4 (11)	0

Source: 5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.1092

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 4/36 名（11%）に認められ，主たる死因の内訳は，病勢進行が 3 名，その他が 1 名（心停止）であった。その他の有害事象のため死亡した 1 名では，Grade 5 の有害事象として，心停止/呼吸停止が報告されたが，いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.2-2-E2201 試験-Listing 23.1150，Listing 23.1230）。

重篤な有害事象は 21/36 名（58%）に認められた。認められた重篤な有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，発熱［以上，各 4 名（11%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，駆出率減少［以上，各 3 名（8%）］，低血圧，嘔吐［以上，各 2 名（6%）］，腹痛，上腹部痛，無力症，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニン増加，心停止，悪寒，膀胱炎，脱水，網膜色素上皮剥離，下痢，呼吸困難，胃出血，消化器痛，胃腸毒性，低リン酸血症，イレウス，リンパ球数減少，リンパ球減少症，筋肉痛，末梢性感覚ニューロパチー，肺臓炎，肺塞栓症，斑状丘疹状皮疹，腎動脈血栓症，呼吸停止，網膜ジストロフィー，脾臓血栓症，扁平上皮癌，全身性炎症反応症候群，頭位性回転性めまい，白血球数減少［以上，各 1 名（3%）］であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.1345）。このうち，発熱（4 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，駆出率減少（以上，各 3 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，低血圧（以上，各 2 名），腹痛，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニン増加，悪寒，脱水，網膜色素上皮剥離，胃腸毒性，低リン酸血症，リンパ球数減少，リンパ球減少症，末梢性感覚ニューロパチー，肺臓炎，斑状丘疹状皮疹，網膜ジストロフィー，扁平上皮癌，全身性炎症反応症候群，白血球数減少，下痢，筋肉痛（以上，各 1 名）は，治験薬との因果関係を否定されなかった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.1431）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 /36 名（19%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，発熱［2 名（6%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，背部痛，心停止，悪寒，結節性紅斑，片頭痛，筋肉痛，四肢痛，末梢性感覚ニューロパチー，発疹，呼吸停止［以上，各 1 名（3%）］であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 3.1651）。このうち，発熱，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，四肢痛，片頭痛，末梢性感覚ニューロパチー，結節性紅斑，発疹（以上，各 1 名）は，治験薬との因果関係を否定されなかった。

PK の結果

（1）コホート A

Week 3 における ダブラフェニブ濃度の中央値は，投与前は 40.4 ng/mL，投与後 1～3 時間では 2038.3 ng/mL であった。ダブラフェニブ及び代謝物濃度について，Week 3 から 18 のトラフ濃度はほぼ一定に推移していた。一方，Week 6 から 18 において， 投与後 2～14 時間の濃度にばらつきがみられた。

（2）コホート B

Week 3 における ダブラフェニブ濃度の中央値は，投与前は 70.2 ng/mL，投与後 1～3 時間では 1640.0 ng/mL であった。ダブラフェニブ及び代謝物濃度について， Week 6 の投与後の濃度にばらつきがみられた。ダブラフェニブ及び代謝物の濃度範囲は，コホート A 及び B で類似していた 。

Week 3 におけるトラメチニブ濃度は，投与前は 12.9 ng/mL，投与後 1～3 時間では 24.6 ng/mL であった。Week 3 から 18 のトラフ濃度はほぼ一定に推移していた。

（3）PPK 解析結果

ダブラフェニブの PPK モデルを用いて得られた Posthoc 推定値は，ダブラフェニブ単剤投与時とダブラフェニブ及びトラメチニブ併用投与時とで大きな違いはみられず，薬物間相互作用はないと考えられた（5.3.5.2-1-E2201 試験-Attachment 1-Table 5-7）。

4.3 その他の臨床試験

該当なし。