2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 7
1 製品開発の根拠 8
1.1 目標適応症及び開発の根拠 8
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 8
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 10
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 12
1.2 臨床開発計画 13
1.2.1 BRAF V600 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する開発計画 14
1.2.2 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 18
2 生物薬剤学に関する概括評価 19
3 臨床薬理に関する概括評価 19
3.1 薬物動態 19
3.1.1 薬物動態試験の概略 19
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 19
3.2 薬力学 20
3.2.1 薬力学試験の概略 20
3.2.2 薬力学データ 20
3.3 臨床薬理の結論 20
4 有効性の概括評価 20
4.1 有効性評価の計画 20
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 20
4.1.2 有効性の評価方法 23
4.2 目標適応症に対する有効性 25
4.2.1 有効性の解析対象集団 25
4.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性 26
4.2.3 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性 27
4.2.4 ダブラフェニブ単剤療法 31
4.3 特別な患者集団での有効性 33
4.3.1 部分集団での検討 33
4.3.2 特別な患者集団での検討 34
4.3.3 悪性黒色腫との有効性の比較 34

4.3.4 Historical データとの有効性の比較 35
4.3.5 米国 EHR データ 37
4.3.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 38
4.4 有効性の結論 38
5 安全性の概括評価 40
5.1 安全性評価の計画 40
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 40
5.1.2 安全性の評価方法 40
5.2 曝露状況 41
5.3 有害事象 42
5.3.1 比較的よくみられる有害事象 42
5.3.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 44
5.3.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 47
5.4 臨床検査及びその他の検査 50
5.4.1 血液学的検査 50
5.4.2 血液生化学的検査 51
5.5 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査 51
5.5.1 バイタルサイン 51
5.5.2 心エコー 51
5.5.3 心電図 52
5.6 特別な患者集団での安全性 52
5.6.1 部分集団での検討 52
5.6.2 日本人での安全性 52
5.6.3 悪性黒色腫との安全性の比較 53
5.6.4 特別な患者集団での検討 55
5.7 中止した試験及び実施中の試験 55
5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 55
5.8.1 市販後の使用経験 55
5.9 安全性に関するその他の事項 56
5.9.1 過量投与 56
5.9.2 乱用を誘発する可能性 56
5.9.3 離脱症状及び反跳現象 56
5.9.4 妊娠，出産，及び授乳 56
5.10 安全性の結論 56
6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
6.1 ベネフィットの要約 57
6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点 59

6.3 推奨する使用法 60
6.4 総合的なベネフィットとリスク 60
7 参考文献 61

表 一 覧

Table 1-1 BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者における治療効果と予後 11
Table 1-2 ダブラフェニブ及びトラメチニブの効能・効果と承認状況 14
Table 1-3 FDA との相談経緯 15
Table 1-4 FDA の Breakthrough therapy 及び希少疾病用医薬品指定状況 16
Table 1-5 EMA との相談経緯 16
Table 1-6 臨床データパッケージ 18
Table 4-1 コホート別の解析データカットオフ日（E2201 試験） 22
Table 4-2 本書で提示した評価項目及びその定義一覧 24
Table 4-3 有効性の解析対象集団の定義（E2201 試験） 24
Table 4-4 本書で提示した有効性評価項目の解析手法（E2201 試験） 25
Table 4-5 解析対象集団（E2201 試験） 26
Table 4-6 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく最良総合効果及び ORR（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 28
Table 4-7 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく最良総合効果及び ORR（E2201 試験，Combination 1st Line-Efficacy） 30
Table 4-8 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく最良総合効果及び ORR（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus） 32
Table 4-9 BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者での有効性の比較 34
Table 4-10 BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する最良総合効果及び ORR（E2201 試験，IFCT data） 36
Table 4-11 BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する ORR，PFS，OS（E2201 試験，米国 EHR data） 37
Table 5-1 安全性の解析対象集団（E2201 試験） 41
Table 5-2 ダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露状況（E2201 試験） 42
Table 5-3 有害事象の概略（E2201 試験） 42
Table 5-4 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 10%以上 （E2201 試験，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法） 44
Table 5-5 臨床的に注目すべき有害事象（E2201 試験） 48
Table 5-6 BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者での有害事象の概要：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 53

Table 5-7 BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者で比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかで発現率 20%以上）：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 54
Table 6-1 BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者での有効性 59
Table 6-2 NSCLC に対する効能・効果（案），用法・用量（案） 60

図 一 覧

Figure 4-1 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縮小率（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus） 28
Figure 4-2 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） 30
Figure 4-3 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，Monotherapy 2nd Line Plus） 32

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
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
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CR	complete response	完全奏効
DOR	duration of response	奏効期間
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EML4-ALK	Echinoderm microtubule associated protein-like 4-Anaplastic lymphoma kinase	―
ERK	extracellular signal-regulated kinase	―
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC70	70% inhibitory concentration	70%阻害濃度
IFCT	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique	―
IR	Independent review	独立画像判定委員会
ITT	intention-to-treat	―
KRAS	Kirsten rat sarcoma-2 viral oncogene homolog	―
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MAPK	mitogen-activated protein kinase	―
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
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	―
PR	partial response	部分奏効
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
qd	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RAF	Serine threonine-protein kinase activating downstream effectors involved in tumorigenesis	―
RAS	Protein activating signaling cascades（promoting cell proliferation, neoplastic transformation and oncogenesis）	―
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
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	stable disease	安定
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。
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 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

ダブラフェニブメシル酸塩（以下，ダブラフェニブ）は，GlaxoSmithKline（GSK） 社で開発された強力かつ選択的な BRAF キナーゼ阻害剤であり，アデノシン三リン酸との競合阻害により，その作用を発揮する。また，トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下，トラメチニブ）は，日本たばこ産業株式会社で創製された MEK1/MEK2 の活性化及び同キナーゼ活性に対する可逆的かつ高い選択性を有するアロステリック阻害剤である。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，国内外ともに，BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療薬としての承認を取得している。

今般，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及び安全性が確認されたことから，その治療薬としてダブラフェニブ及びトラメチニブの効能・効果追加の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行う。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

肺癌は，気管，気管支，肺胞に発生する上皮細胞由来の悪性腫瘍であり，小細胞肺癌と NSCLC の 2 つに大別され，NSCLC が肺癌の約 85%を占める（澤端 他 2010）。近年，NSCLC での腫瘍化及び腫瘍細胞増殖に関与する要因として，EGFR，EML4-ALK，KRAS，PIK3CA 及び HER2 等の遺伝子変異又は増幅が報告されている。細胞増殖シグナル伝達経路である RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路（MAPK 経路）の BRAF 遺伝子変異もその 1 つであり，以下の細胞株及びトランスジェニックマウスの試験結果に基づき BRAF V600E 遺伝子変異はドライバー遺伝子変異であることが示された。また，BRAF V600E 遺伝子変異が他のドライバー遺伝子変異と相互に排他的であること，並びに BRAF を阻害するダブラフェニブとその下流の MEK を阻害するトラメチニブの併用療法が BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対して高い抗腫瘍効果を示した臨床試験の結果からもこのことが裏付けられた。したがって，NSCLC の BRAF 遺伝子変異の約 50%を占める BRAF V600E 遺伝子変異（Marchetti et al. 2011，Cardarella et al. 2013）は，EML4-ALK 融合遺伝子と同等のドライバー遺伝子変異であることが示唆された。

- **ヒトがんにおけるドライバー遺伝子変異の網羅的解析：**ヒトがん遺伝子データベース（COSMIC）の 40 万個以上の遺伝子変異を網羅的に解析し，がんで高頻度に見られる遺伝子変異を「ドライバー遺伝子の変異」として分類した結果，RAS 遺伝子変異，EML4-ALK 融合遺伝子と同様に，BRAF 遺伝子変異も「ドライバー遺伝子の変異」と分類され，がんの発症と高い相関関係にあることが示された（Vogelstein et al. 2013）。

- **細胞株での検討：**Focus Formation Assay の結果，マウス 3T3 線維芽細胞に BRAF 野生型遺伝子を導入することで，細胞が形質転換した。さらに，BRAF V600E 遺伝子を導入することで，BRAF 野生型と比べて形質転換細胞が約 130 倍増加した（Davies et al. 2002）。
- **トランスジェニックマウスでの検討：**ドキシサイクリン投与により，肺胞上皮細胞で BRAF V600E を発現誘導できるトランスジェニックマウスを用いた検討の結果，ドキシサイクリン投与 16 週後までにすべてのマウスに腫瘍が誘発された。この腫瘍は，ドキシサイクリンの 2 週間休薬により BRAF V600E の発現を抑制することで約 73%縮小した。また，ドキシサイクリン投与中に MEK 阻害薬（CI-1040）を 2 週間投与することで，腫瘍が約 62%縮小した（Ji et al. 2007）。
- **相互排他性：**9 つの遺伝子（TP53，EGFR，KRAS，LKB1，EML4-ALK，PTEN，BRAF，PIK3CA，ErbB2）のうち， 2 つ以上の遺伝子の共発現に関する論文をメタアナリシスした結果，BRAF，EGFR，EML4-ALK 及び KRAS が共発現する割合は，認められない又は非常に低く，これら 4 つの遺伝子の発現は相互排他的であると示唆された（Dearden et al. 2013）。
- **臨床効果：** BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に BRAF 阻害薬ダブラフェニブと MEK 阻害薬トラメチニブの併用療法を検討した国際共同試験（E2201 試験）の結果，コホート C（1 次治療），コホート B（2～4 次治療）の奏効率（ORR）はそれぞれ 53.3%，63.2%であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の予後や治療効果に関する情報は非常に限られているものの，フランスの Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique （IFCT）の疫学データでの 1 次治療，2 次治療の ORR それぞれ 30.3%，20.8%と比べても高かった（IFCT data 2015）。また，ORR 以外の有効性に関する評価項目（腫瘍縮小効果，奏効までの期間等）でも，ドライバー遺伝子である EML4-ALK 融合遺伝子陽性腫瘍を対象とする薬剤と同様に早期に，高い腫瘍縮小効果が認められた。
- **がんの増殖における RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路の役割：**がんの誘導・増殖過程においてドライバー遺伝子の変異が細胞周期の異常をもたらすと考えられる。RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路は直接的に細胞周期の開始を促すため，そのシグナル伝達経路中の遺伝子変異は，異常な細胞増殖の亢進を誘導するドライバー遺伝子変異として知られている（Alberts et al. 2014，Vogelstein et al. 2013）。

なお，NSCLC 患者では BRAF V600 の遺伝子変異はほとんどが V600E であるものの，V600E 以外の V600 遺伝子変異も報告されている（Marchetti et al. 2011，Litvak et al. 2014，Gautschi et al. 2015）。悪性黒色腫では，BRAF V600E 遺伝子変異以外の BRAF V600 遺伝子変異も BRAF キナーゼ活性を亢進させる活性型変異と報告されており， BRAF V600K 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者に対してもその単剤療法，及び MEK 阻害薬トラメチニブとの併用療法によって高い抗腫瘍効果が示されている（1.13.1-1 悪性黒色腫承認時資料）。さらに，BRAF 阻害薬であるダブラフェニブは *in vitro* 非臨床試験で，ヒト変異型 BRAF V600E 以外の V600 遺伝子変異（K 又は D）

に対しても同様に強力なキナーゼ阻害作用を示していることから，BRAF V600 変異はドライバー変異としての特徴を有すると考えられる。

国内での年間肺癌罹患者数は 11.2 万人（男性 7.6 万人，女性 3.6 万人，2011 年），年間死亡者数は約 7.3 万人（男性 5.3 万人，女性 2.1 万人，2014 年）であり，悪性腫瘍の中でも最も死亡者数の多い癌種である。また，2003 年から 2005 年に悪性腫瘍と診断された患者の 5 年相対生存率は，全部位の 58.6%に対し，肺癌では 29.7%と予後不良である（がん登録・統計 2015）。

肺癌での BRAF V600E 遺伝子変異は，ほとんどが腺癌で報告されているが，扁平上皮癌等の腺癌以外でも一部報告されている［IFCTdata 2015，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 189 名の組織型は腺癌 88.4%（167/189 名），扁平上皮癌 1.1%（2/189 名），大細胞癌 2.6%（5/189 名），その他 7.9%（15/189 名）］。

NSCLC 患者における BRAF V600E 遺伝子変異陽性率は，欧米人では Cardarella らの報告（Cardarella et al. 2013）で 2.0%（18/883 名），Marchetti らの報告（Marchetti et al. 2011）で 2.0%（21/1046 名），日本人では金野らの報告（Kinno et al. 2014）で 0.4%（8/2001 名），小林らの報告（Kobayashi et al. 2011）で 0.3%（2/581 名），佐々木らの報告（Sasaki et al. 2012）で 1.6%（5/305 名）であり，いずれの人種でも極めて低い。2014 年の患者調査では日本人の肺癌患者の総数は 146000 人（厚生労働省患者調査 2014），NSCLC の割合は約 85%（澤端 他 2010）と報告されていることから，日本人の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者数は約 430 名～2040 名と推定され，BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者についてはさらに限定される。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

根治切除不能な IV 期 NSCLC 患者を対象とした従来の標準的な 1 次治療は白金製剤をベースとした化学療法である。1 次治療の ORR は 15%～35%，無増悪生存期間（PFS）の中央値は 4～7 ヵ月，全生存期間（OS）の中央値は 10～13 ヵ月と短く，十分な治療成績は得られていない（Sandler et al. 2006，Scagliotti et al. 2008）。2 次治療の治療成績も十分ではなく，ペメトレキセド又はドセタキセルを投与した際の ORR は 10%未満，PFS の中央値は 2～3 ヵ月，OS の中央値は 5～8 ヵ月と短い（Fossella et al. 2000，Shepherd et al. 2000，Hanna et al. 2004）。また，2 次治療としてニボルマブ（遺伝子組換え）も使用されるが，ORR は 19%，PFS の中央値は 2.3 ヵ月，OS の中央値は 12.2 ヵ月であり，その治療成績も十分ではない（Borghaei et al. 2015）。

近年，NSCLC での腫瘍化及び腫瘍細胞増殖に関与する要因について，遺伝子レベルでの解明が進んでおり，関与する分子を治療標的とすることで治療効果の期待できる患者をあらかじめ特定し，治療成績を向上させることが可能となっている。事実，EGFR を標的とした治療（ゲフィチニブ，エルロチニブ，アファチニブ）や EML4-ALK を標的とした治療（クリゾチニブ）では，標準化学療法と比べて NSCLC 患者に対する ORR は高く，有意な PFS 延長や QOL 改善が認められている（Maemondo et al. 2010，Rosell et al. 2012，Sequist et al. 2013，Shaw et al. 2013）。このエ

ビデンスに基づき，国内外ともに，非扁平上皮癌では EGFR 遺伝子変異及び EML4-ALK 遺伝子転座の有無をあらかじめ特定した上で治療が決定されている（NCCN 2015，肺癌診療ガイドライン 2015）。

BRAF 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する治療薬は，現時点ではいずれの国においても承認されておらず，BRAF 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する標準的な 1 次治療は白金製剤をベースとした化学療法，2 次治療はペメトレキセド，ドセタキセル，ニボルマブ（遺伝子組換え）が使用されている。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の予後や治療効果に関する情報は非常に限られており，いまだ結論が出ていない。BRAF V600E 遺伝子変異陽性率が低いため，病期を考慮しない，少数例での検討に限定されるものの，I 期～IV 期の術後の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（N=21）での無病生存期間及び OS は，野生型 NSCLC 患者（N=310）と比べて有意に短く（Marchetti et al. 2011），また，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（N=7）での 1 次治療の ORR は，野生型 NSCLC 患者（N=79）と比べて低いとの報告がある（Cardarella et al. 2013）（Table 1-1）。その一方で，国内の報告では，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（N=26）の腫瘍摘出術後の OS は，野生型 NSCLC 患者（N=1975）と有意な差は認められなかった（Kinno et al. 2014）。また，フランスで実施された前向き観察研究である IFCT の I 期～IV 期の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の疫学データの結果では， BRAF 阻害薬未治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での 1 次治療及び 2 次治療の ORR は，それぞれ 30.3%（33/109 名）及び 20.8%（11/53 名），BRAF V600E 遺伝子変異陽性患者での OS の中央値は 15.2 ヵ月であり，遺伝子変異陰性（EGFR，KRAS，PI3K，HER2，BRAF 遺伝子変異陰性及び EML4-ALK 融合遺伝子陰性）NSCLC 患者と比べて 2 次治療の ORR は高く，OS は長い傾向が認められている（IFCT data 2015）。

Table 1-1　　BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者における治療効果と予後

	Marchetti et al. 2011 腫瘍摘出術後 I～IV 期 NSCLC 患者		Cardarella et al. 2013 I～IV 期 NSCLC 患者				IFCT I～IV 期 NSCLC 患者				IFCT I～IV 期 NSCLC 患者（BRAF 阻害薬未治療）			
	BRAF V600E N=21		BRAF 野生型 N=310		BRAF V600E N=18		遺伝子変異陰性 [a] N=257		BRAF V600E N=189		遺伝子変異陰性 [b] N=10322		BRAF V600E N=189		遺伝子変異陰性 [b] N=10322	
1 次治療 ORR N', n (%) [95% CI]	—		—		7	2(29)[c]	79	38(48)[c]	113	35(31.0) [25.4-36.6]	3381	1000(29.6) [28.6-30.6]	109	33(30.3) [21.6-38.9]	3381	1000(29.6) [28.6-30.6]
2 次治療 ORR N', n (%) [95% CI]	—		—		—		—		64	15(23.4) [16.6-30.3]	1862	159(8.5) [7.7-9.4]	53	11(20.8) [9.8-31.7]	1862	159(8.5) [7.7-9.4]
PFS N',中央値(月)	—		—		7	4.1[d]	79	6.7[d]		—		—		—		—
OS N',中央値(月)	21	29.3[e]	310	72.4[e]	12	10.8[f]	214	15.9[f]	143	17.2[g]	4705	11.8[g]	127	15.2[g]	4705	11.8[g]

Source：Marchetti et al. 2011，Cardarella et al. 2013，IFCT data 2015
N'=評価例数，CI=信頼区間

a) BRAF，KRAS，EGFR 遺伝子変異陰性及び EML4-ALK 融合遺伝子陰性
b) EGFR，KRAS，PI3K, HER2，BRAF 遺伝子変異陰性及び EML4-ALK 融合遺伝子陰性
c) 白金製剤併用の化学療法の治療効果
d) 1 次治療から進行（PD）までの期間
e) OS は手術から死亡までの期間を提示，p<0.001，ログランク検定
f) OS は 1 次治療から死亡までの期間，BRAF 遺伝子変異陽性患者を対象に集計
g) OS は遺伝子変異確認後から理由を問わない死亡までの期間

以上より，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の予後や治療効果は，野生型 NSCLC 患者と比べて良好な報告もあるものの，その予後や治療効果は十分ではなく，EGFR や EML4-ALK を分子標的とした治療薬と同様に，BRAF を分子標的とすることで治療効果の高い，新たな治療薬を早期に臨床現場に提供されることが切望されている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

ダブラフェニブは強力かつ選択的な BRAF キナーゼ阻害剤であり，また，トラメチニブは MEK1/MEK2 の活性化及び同キナーゼ活性に対する可逆的かつ高い選択性を有するアロステリック阻害剤である。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫では，BRAF 阻害薬の単剤療法で効果が認められた患者でも早期に耐性獲得が認められ，病勢進行に至ると報告されている（Sosman et al. 2012，Hauschild et al. 2012）。BRAF 阻害薬に対する耐性獲得には，MAPK 経路の再活性化による影響が示唆されており，BRAF 及び MEK を同時に阻害することによって，下流シグナル経路を効果的に抑制することで，耐性を克服する可能性が示唆されている（Alcalá et al. 2012）。実際に，BRAF 阻害薬への耐性を獲得した BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫細胞株（*in vitro* 試験）及びマウス異種移植モデル（*in vivo* 試験）に対して，BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法による抗腫瘍効果が示された（Su et al. 2012a）。また，悪性黒色腫細胞株を用いた異種移植モデルに対して，BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法は，それぞれの単剤療法と比べて高い抗腫瘍効果を示した。これらの非臨床試験の結果から，MAPK 経路の BRAF キナーゼ及び MEK キナーゼを同時に，かつ，強力に阻害することにより，腫瘍増殖が顕著に抑制され，耐性獲得を遅延させる可能性が示唆された。

また，BRAF 阻害薬の有害事象として増殖性皮膚病変及び二次性皮膚悪性腫瘍が知られている。しかし，マウス皮膚がんモデルを用いた試験の結果，BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用投与によって，腫瘍形成促進効果は抑制された（Su et al. 2012b）。このことは，BRAF 阻害薬による増殖性皮膚病変及び二次性皮膚悪性腫瘍の誘発も，MAPK 経路を介した機序で生じることを示しており，臨床でも BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬を併用投与することで，これら有害事象の発現頻度は低下することが示唆される。

以上より，BRAF 阻害薬ダブラフェニブと MEK 阻害薬トラメチニブを併用することで，BRAF 阻害薬単剤療法よりも顕著な抗腫瘍効果だけでなく，獲得耐性の抑制による抗腫瘍効果の持続，

さらに BRAF 阻害薬で懸念される有害事象である増殖性皮膚病変及び二次性皮膚悪性腫瘍の発現を抑制することが期待される。

事実，BRAF V600 遺伝子変異陽性の IV 期悪性黒色腫患者を対象とした第 III 相試験（MEK115306 試験，MEK116513 試験）の結果で，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性は BRAF 阻害薬（ダブラフェニブ，ベムラフェニブ）単剤療法と比べて優れ，また，皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率は，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で発現率が減少することが確認されている。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

BRAF V600E 遺伝子変異陽性ヒト NSCLC 由来 MV522 細胞株を用いた *in vitro* 試験の結果，ダブラフェニブとトラメチニブの当該腫瘍細胞株に対する IC50 は，それぞれ 4.3 nM と 1.3 nM であった。ダブラフェニブとトラメチニブを 10:1 の割合で併用した際の MV522 細胞株に対する IC50 は，それぞれ 2.3 nM と 0.2 nM であり，IC50 での併用係数は 0.89，IC70 での併用係数は 0.42 と，相加的又は相乗的な効果を示した。また，ダブラフェニブは MV522 細胞株において，MAPK 経路に存在する MEK 及び ERK のリン酸化を濃度依存的に阻害し，アポトーシスを誘導した。さらに，ダブラフェニブ単剤と比較し，ダブラフェニブとトラメチニブの併用は MEK 及び ERK のリン酸化を濃度依存的に阻害することで，より高いアポトーシス誘導能を示した。これらの MV522 細胞株でみられたダブラフェニブ単剤，ダブラフェニブとトラメチニブの併用効果は，BRAF V600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫由来 A375 細胞株でみられた効果と同様であった。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 細胞株を用いた異種移植モデルにおけるダブラフェニブ，トラメチニブの抗腫瘍効果を検討する試験は実施していない。しかしながら，上述の *in vitro* 試験で悪性黒色腫由来株と同様の効果が示されており， NSCLC 患者でも悪性黒色腫と同様の治療効果が期待される。

以上より，ダブラフェニブとトラメチニブの併用は BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC に対して，悪性黒色腫と同様に高い抗腫瘍効果を示したことから，BRAF V600 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する治療薬として期待される。

1.2 臨床開発計画

ダブラフェニブ及びトラメチニブの効能・効果と承認状況を Table 1-2 に示す。

ダブラフェニブ及びトラメチニブは，最初に悪性黒色腫を適応症として開発され，現在（2017 年 11 月 30 日時点），それぞれ 60 ヵ国以上及び 40 ヵ国以上，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は 40 か国以上で承認されている。

Table 1-2　　ダブラフェニブ及びトラメチニブの効能・効果と承認状況

	効能・効果	米国	欧州	日本
ダブラフェニブ単剤	BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 a)	2013 年 5 月承認	2013 年 8 月承認	2016 年 3 月承認
トラメチニブ単剤		2013 年 5 月承認	2014 年 6 月承認	—
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用		2014 年 1 月承認	2015 年 8 月承認	2016 年 3 月承認

a) 日本の効能・効果を記載した。
米国：BRAF V600E 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫（ダブラフェニブ単剤）
BRAF V600E/K 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫
（トラメチニブ単剤，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用）
欧州：BRAF V600 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫

1.2.1　　BRAF V600 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する開発計画

1.2.1.1　　外国での開発計画

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者を対象に，国際共同第 II 相試験である E2201 試験を，米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）との協議を諮り計画し，2011 年 8 月に被験者登録を開始し，現在実施中である。

- コホート A：2 次治療以降を対象としたダブラフェニブ単剤療法
- コホート B：2～4 次治療を対象としたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法
- コホート C：1 次治療を対象としたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 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開発戦略に関する FDA との相談経緯を Table 1-3 に，breakthrough therapy（画期的な治療薬）及び希少疾病用医薬品指定状況を Table 1-4 に，EMA との相談経緯を Table 1-5 に示す。

今般，E2201 試験の結果に基づきダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性が確認された。1.1.1 項に示すとおり，NSCLC 患者における BRAF V600E 遺伝子変異の陽性率は低く患者数が非常に少ない希少疾病であること，及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の ORR は既存治療の約 2～3 倍であり，既存治療を対照としたランダム化比較試験は倫理的観点からも実施困難である。そのため，FDA 及び EMA との相談結果を踏まえ，ランダム化比較試験を実施せず，高い抗腫瘍効果が示された E2201 試験の結果をもって，米国では 2016 年 9 月に「BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（Advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600E mutation）」，欧州では 2016 年 7 月に「BRAF V600 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（Advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation）」を予定効能・効果として，効能・効果追加の一変申請を実施した。その後，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC の効能・効果に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法として，2017 年 2 月 7 日にエクアドルで最初の承認を取得し，その後，現在（2017 年 11 月 30 日時点）までに欧州（30 カ国を含む）及び米国を含む，計 38 カ国で承認されている。カザフスタン及びペルーにおいては，ダブラフェニブのみ先行して承認をされており，トラメチニブについては申請中である。なお，米国では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は breakthrough therapy（画期的な治療薬）及び希少疾病用医薬品に指定されている。

現在（2017 年 11 月 30 日時点）までに NSCLC の効能・効果に対するダブラフェニブ又はトラメチニブの単剤療法としての承認申請は，いずれの国においても行っていない。

Table 1-3　　FDA との相談経緯

日付	主な相談事項	主な相談結果	議事録
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] （回答入手日）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

日付	主な相談事項	主な相談結果	議事録
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Table 1-4　FDA の Breakthrough therapy 及び希少疾病用医薬品指定状況

日付	指定	対象
2013 年 11 月 21 日	Breakthrough therapy 指定 ダブラフェニブ単剤療法	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 BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者
2014 年 10 月 20 日	希少疾病用医薬品指定 ダブラフェニブ単剤療法	BRAF 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者
2015 年 7 月 15 日	Breakthrough therapy 指定 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	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 BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性 NSCLC 患者
2015 年 10 月 29 日	希少疾病用医薬品指定 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	BRAF 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者

Table 1-5　EMA との相談経緯

日付	相談事項	議事録
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.2.1.2　国内での開発計画

2012 年から BRAF V600E/K 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，薬物動態を確認した。

民族的要因となる治療方針，薬物動態，忍容性及び安全性プロファイルに国内外で大きな相違がないことを確認の上，2013 年 12 月より E2201 試験の被験者登録を開始した。

E2201 試験での日本人被験者の組入れは，コホート A で 2 名，コホート B で 1 名と限定的であったが，いずれの被験者でも抗腫瘍効果［コホート A の 2 名は確定部分奏効（PR），コホート B の 1 名は未確定 PR］が認められ，また，日本人特有の安全性の懸念事項はなかった。

以下に示す，癌種間，悪性黒色腫での国内外の有効性及び安全性の比較，ドライバー遺伝子を標的とする薬剤での有効性の結果の共通点を踏まえると，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期の日本人 NSCLC 患者に対しても，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が有用であると考えられることから，[redacted]を[redacted]相談で相談した（受付番号[redacted]番，[redacted]年[redacted]月）。

- 細胞株の結果から，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 由来 MV522 細胞株に対して，悪性黒色腫由来 A375 細胞株と同様に *in vitro* で高い抗腫瘍効果が示唆されたこと（1.1.3 項）
- BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対し，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は，部分集団によらず，抗腫瘍効果が認められていること（4.3.1.1 項）
- BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫と NSCLC 患者に対するダブラフェニブとトラメチニブの用量及び用法は同一であり，外国人では悪性黒色腫と NSCLC 患者ともに，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による相乗効果が確認されていること（4.3.3 項）
- 外国人では悪性黒色腫と NSCLC 患者で安全性プロファイルに相違がないこと（5.6.3 項）
- ダブラフェニブとトラメチニブの薬物動態に明確な民族差がないこと（1.13.1-1 悪性黒色腫承認時資料）
- BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫で日本人患者と外国人患者で有効性及び安全性プロファイルに相違がないこと（4.3.3 項，5.6.3 項）
- NSCLC 患者に対する BRAF V600E 遺伝子変異以外のドライバー遺伝子（EGFR，EML4-ALK）を標的とした薬剤でも，治療ラインに関係なく有効性が認められており，その有効性に人種差も認められていないこと

[redacted]相談の結果，[redacted]との見解を得て，今般「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」を予定効能・効果として，効能追加の一変申請を実施することとした。なお，ダブラフェニブ及びトラメチニブは 2016 年 9 月に希少疾病用医薬品として指定されている。

Table 1-6 臨床データパッケージ

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	34名 a) うち日本人0名
I	A2103	多施設共同 非盲検 固定順序	–	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	多施設共同 非盲検 固定順序	–	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

コホートA：主要解析結果（データカットオフ日2014年4月），Mature DOR解析結果（データカットオフ日2014年11月），長期安全性解析（データカットオフ日2015年10月）
コホートB：主要解析結果（データカットオフ日2015年10月），Mature DOR解析結果（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月）
コホートC：予備解析結果（データカットオフ日2015年10月），主要解析結果（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月）

a) 予備解析時点の組入れ被験者数は23名

1.2.2 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点におけるGCPを遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

ダブラフェニブ及びトラメチニブは，国内において BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を適応症として，ダブラフェニブについては「タフィンラーカプセル 50 mg」「タフィンラーカプセル 75 mg」，トラメチニブについては「メキニスト錠 0.5 mg」「メキニスト錠 2 mg」として製造販売承認が得られている。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。

今回新たに実施した BRAF V600 遺伝子変異陽性癌患者を対象とした A2103 試験，A2104 試験及び NSCLC 患者を対象とした E2201 試験では，市販製剤と同一処方の製剤を用いて試験を実施した。生物薬剤学に関する詳細は，「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

A2103 試験において，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薬物動態に及ぼす影響について検討した。A2104 試験において，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又はミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響について検討した。また，E2201 試験に組入れられた日本人を含む NSCLC 患者に，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を併用投与した場合の薬物動態について検討した。薬物動態に関する成績の詳細は，「2.7.2 臨床薬理試験」に記載した。

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

ダブラフェニブとラベプラゾールを併用投与したとき，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 12%減少，AUCtau への影響はなかった。ダブラフェニブとリファンピシンを併用したとき，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，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。

ダブラフェニブとロスバスタチン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%，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。

NSCLC 患者におけるダブラフェニブの薬物動態は，悪性黒色腫患者と比較して顕著な差はみられなかった。一方，トラメチニブを投与後の曝露量は，悪性黒色腫患者に比べて NSCLC 患者でわずかに高かったが，臨床的意義がある差ではないと考えられた。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

E2201 試験に組み入れられた日本人を含む NSCLC 患者に，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を併用投与した場合の曝露量と有効性，曝露量と安全性の関係について検討した。薬力学に関する成績の詳細は，「2.7.2 臨床薬理試験」に記載した。

3.2.2 薬力学データ

トラメチニブ 2 mg を併用又は非併用下でダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回投与したとき，ダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と PFS との間に明らかな関係性はみられず，ORR との間にも明らかな関係性はみられなかった。また，ダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と発熱との間にも，関係性はみられなかった。

3.3 臨床薬理の結論

- ラベプラゾールなどの胃内 pH を上昇させる薬剤は，ダブラフェニブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。
- リファンピシンのような CYP3A4 や CYP2C8 を強力に誘導する薬剤は，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。
- ロスバスタチンなどの OATP1B1 や OATP1B3 の基質になる薬剤は，ダブラフェニブによって血漿中濃度が増大することが示唆された。
- ミダゾラムなどの CYP3A4 の基質になる薬剤は，ダブラフェニブの連続投与によって血漿中濃度が低下することが示唆された。
- NSCLC 患者におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの薬物動態は，悪性黒色腫患者での薬物動態と比較して顕著な差はみられなかった。
- ダブラフェニブ及びトラメチニブ濃度と，有効性の指標である PFS や ORR，安全性の指標である発熱との関係性はみられなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の 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，E2201 試験の結果に基づき評価した。有効性評価に用いた E2201 試験の概略は Table 1-6 に示し，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，重要な有効性に関する評価は「2.7.3 臨床的有効性」に示す。

4.1.1.1 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 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。

E2201 試験は現在進行中であり，Table 4-1 に示すデータカットオフ日のうち，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は 2015 年 10 月 7 日カットオフデータを，ダブラフェニブ単剤療法は主要解析の 2014 年 4 月 30 日，Mature 奏効期間（DOR）解析の 2014 年 11 月 21 日カットオフデータを中心に評価した。なお，コホート A のクロスオーバー後（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）については安全性の評価を主としたが，日本人については個々の被験者データに基づき有効性を評価した。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のデータカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータについては，2～4 次治療の結果は 4.2.3.1.1 項に，1 次治療の結果は 4.2.3.2.2 項に示す。

Table 4-1　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	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 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
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) 予備解析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

4.1.1.2　ダブラフェニブ及びトラメチニブの用法・用量

E2201 試験で検討したダブラフェニブ及びトラメチニブの用法・用量は，既承認の BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者と同じ，ダブラフェニブ 150 mg bid 及びトラメチニブ 2 mg qd とした。なお，悪性黒色腫で設定したダブラフェニブ及びトラメチニブの用法・用量の設定根拠の詳細は，1.13.1-1 悪性黒色腫承認時資料に示した。

E2201 試験では，固形癌患者を対象とした外国第 I 相試験（BRF112680 試験）の結果に基づきダブラフェニブ単剤療法の用法・用量を 150 mg bid と設定し，NSCLC 患者に対する検討を開始した。また，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の用法・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 の結果に基づきダブラフェニブ 150 mg bid 及びトラメチニブ 2 mg qd と設定し，NSCLC 患者に対する検討を開始した。

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）／トラメチニブ（2 mg qd）併用療法の安全性及び忍容性，薬物動態に民族差がないことを確認の上，外国人と同じ用法・用量で日本人 NSCLC 患者に対する検討を開始した。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，E2201 試験の有効性の評価項目，解析対象集団，解析方法の概略を示し，これらの詳細は「2.7.3 臨床的有効性」又は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

4.1.2.1 有効性の評価項目

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 とした。

腫瘍評価は，Week 36 までは 6 週ごと，Week 36 以降は 12 週ごとに，固形がんの効果判定規準（RECIST） version 1.1 に基づいて実施した。奏効［完全奏効（CR）又は PR］の確定は， Week 6 で初回奏効が認められた場合は奏効の確定評価を Week 12 に，Week 12 以降に初回奏効が認められた場合は 4 週以上経過後 7 週以内に確定することとした。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，最良の確定評価とした。なお，腫瘍評価は，治験責任医師に加え，独立画像判定委員会（IR）でも実施した。

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，既存治療のない難治性の癌種を対象とした単群試験でも適正な評価が可能であり，これまでに迅速承認を支持する代替エンドポイントとして多くの薬剤評価で使用されている（Food and Drug Administration 2007）。したがって，単群試験である E2201 試験でも適正に評価可能と考え，有効性の主要評価項目として ORR を設定した。

副次評価項目

副次評価項目は DOR，PFS，OS，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。本書で提示した評価項目及びその定義一覧を Table 4-2 に示す。DOR，PFS，OS の被験者の評価打ち切りの定義等の詳細は [2.7.3-1.2.1.2 項] に示す。

Table 4-2　本書で提示した評価項目及びその定義一覧

主要／副次	項目（unit）	定義	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
			2 次以降	1 次	2 次以降
主要	ORR（%）	CR 又は PR が確定した被験者の割合	○	○	○[a)]
副次	DOR（月）	CR 又は PR が確定した被験者における，総合効果で CR 又は PR と最初に判定された日から PD 判定日又は死亡（死因は問わない）日のいずれか早い時点までの期間	○	—	○[a)]
	PFS（月）	治験薬投与開始日から PD 判定日又は死亡（死因は問わない）日のいずれか早い時点までの期間	○	—	○[a)]
	OS（月）	治験薬投与開始日から死亡（死因は問わない）日までの期間	○	—	○[a) b)]
その他	TTR（月）	CR 又は PR が確定した被験者における，治験薬投与開始日から総合効果で CR 又は PR が最初に判定された日までの期間	○	—	○
	標的病変の最大縮小率（%）	ベースライン後，PD 判定日又は新たな抗腫瘍療法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径和の最小値のベースラインからの変化率	○	○	○

a) Mature DOR 解析（データカットオフ日 2014 年 11 月）で提示した評価項目
b) 長期安全性解析（データカットオフ日 2015 年 10 月）で提示した評価項目
主要評価項目である治験責任医師判定の ORR は，中央測定機関で BRAF V600E が特定された被験者の結果も示す。

4.1.2.2　有効性の解析対象集団

有効性の解析対象集団の定義を Table 4-3 に示す。

E2201 試験では，実施医療機関で BRAF V600E 遺伝子変異陽性と判定され本試験に組み入れられた被験者集団を主として評価した。

なお，Table 4-3 に示す解析対象集団のうち，中央測定機関で BRAF V600E 遺伝子変異が特定された被験者集団は各集団の末尾に BRAF V600E Centrally Confirmed と記載した。本書では，これらの集団における主要評価項目である治験責任医師判定に基づく ORR を示す。

Table 4-3　有効性の解析対象集団の定義（E2201 試験）

解析対象集団	定義	有効性の主要解析対象集団
Combination 2nd Line Plus	2～4 次治療以降の被験者（白金製剤をベースとした化学療法を 1 ライン以上受け病勢進行し，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（転移性疾患に対する全身性抗腫瘍療法を未実施）で，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者	○
Combination 1st Line-Efficacy	Combination 1st Line のうち，ベースライン以降に 2 回以上腫瘍評価を実施した被験者又はそれ以前に治験薬の投与を中止した被験者	△
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	—

解析対象集団	定義	有効性の主要解析対象集団
Monotherapy 2nd Line Plus	Monotherapy All Treated のうち，2 次治療以降の被験者（白金製剤をベースとした化学療法を 1 ライン以上受け病勢進行）の被験者で，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	○

○=有効性の主要解析対象集団，△=予備解析時点の有効性の主要解析対象集団，—=該当なし

4.1.2.3 有効性の解析方法

本書で提示した有効性評価項目の解析手法を Table 4-4 に示す。

Table 4-4 本書で提示した有効性評価項目の解析手法（E2201 試験）

主要／副次	項目	定義
主要	ORR	主要評価項目は治験責任医師判定に基づく ORR とし，ORR とその両側 95%CI を正確 Clopper-Pearson 法を用いて算出した。感度分析として同様の解析を IR 判定に対しても実施した[2.7.3-1.2.3 項]。各コホートの主要解析対象集団及び帰無仮説及び対立仮説の概略を以下に示す。 **2 次治療以降の IV 期 NSCLC 患者に対するダブラフェニブ単剤療法：** • 主要解析対象集団：Monotherapy 2nd Line Plus • 帰無仮説: ORR≤10%，対立仮説: ORR≥30% **2～4 次治療の IV 期 NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法：** • 主要解析対象集団：Combination 2nd Line Plus • 帰無仮説: ORR≤30%，対立仮説: ORR≥55% **1 次治療の IV 期 NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法：** • 主要解析対象集団：Combination 1st Line • 帰無仮説: ORR≤30%，対立仮説: ORR≥60%
副次	DOR PFS OS	Kaplan-Meier 法を用いて，各評価項目の記述統計量を算出し，中央値及び四分位点の 95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した。いずれの評価項目も主は治験責任医師判定とし，感度分析として同様の解析を IR 判定に対しても実施した。
その他	TTR	副次評価項目と同様の解析を実施した。
	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 に示した。

4.2 目標適応症に対する有効性

4.2.1 有効性の解析対象集団

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

- **2～4 次治療：**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。
- **1 次治療：**予備解析時点でコホート C に組入れられた 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。 このうち，15 名が Combination 1st Line-Efficacy の対象となった。

なお，主要解析時点でコホート C に組入れられた 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。

ダブラフェニブ単剤療法

- **2 次治療以降：**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 の対象となり，このうち 78 名は 2 次治療以降で Monotherapy 2nd Line Plus の対象となった。

Table 4-5　　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）	BRAF V600E Centrally Confirmed（名）
Combination 2nd Line Plus	57	1	22
Combination 1st Line[a)]	25	0	18
Combination 1st Line-Efficacy[a)]	15	0	11
Combination 1st Line[b)]	36	0	23
Monotherapy All Treated	84	2	30
Monotherapy 2nd Line Plus	78	2	27

Source：5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 1.0010～Table 1.0060，Figure 2，Figure 10

a) 予備解析

b) 主要解析

4.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性

E2201 試験の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は [2.7.3-3.1.4 項] に示す。

E2201 試験における 2 次治療以降又は 1 次治療の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は，これまでに報告されている 2 次治療以降又は 1 次治療の IV 期 NSCLC 患者と同様であった。

Combination 2nd Line Plus で BRAF V600K 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者が 1 名，Combination 1st Line で BRAF V600E と V600K 遺伝子変異陽性の区別がつかない NSCLC 患者が 1 名組み入れられた。その他の被験者はいずれも実施医療機関の判定で BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

- **2～4 次治療：**Combination 2nd Line Plus（N=57）の年齢［中央値（範囲），以下同様］は 64.0（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%，喫煙歴有（喫煙者+元喫煙者）が約 7 割を占めた。全員が IV 期の NSCLC，ほとんどが腺癌（93%）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。
- **1 次治療：**Combination 1st Line（N=25）の年齢は 68.0（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%，喫煙歴有が約 7 割を占め

た。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。

なお，主要解析時点，Combination 1st Line（N=36）の年齢（範囲）は 67.0（44～91）歳であり，65 歳未満の割合は 39%，性別は男性が 39%，人種は白人が 83%，アジア人が 8%，喫煙歴有が約 7 割を占めた。35 名が IV 期，1 名が IIIA 期の NSCLC で，ほとんどが腺癌（89%）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 2.05（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（0.1～7.4）ヵ月であった。

ダブラフェニブ単剤療法

- **2 次治療以降：**Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）の年齢の中央値（範囲）は 66.0（28～85）歳，65 歳未満の割合は 46%，性別は男性が 50%，人種は白人が 76%，アジア人が 22%，喫煙歴有が約 6 割を占めた。全員が IV 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 14.8（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（0.2～6.8）ヵ月であった。

4.2.3 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性

4.2.3.1 2～4 次治療

4.2.3.1.1 主要解析：データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日

本項では，Combination 2nd Line Plus におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の主要解析（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日）の結果を示す。

主要評価項目

Combination 2nd Line Plus（N=57）では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR は 2 名，PR は 34 名であり，主要評価項目である治験責任医師判定 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，Table 1-3 に示すとおり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された FDA との相談で得られた，臨床的に注目すべきと考えられる基準（ORR 点推定値 50%以上及びその 95% CI 下限値約 35%以上）を満たすものである。IR 判定 ORR の結果も同様であった（Table 4-6）。

なお，Combination 2nd Line Plus BRAF V600E Centrally Confirmed（N=22）では，治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 68.2%（45.1%，86.1%）であり，Combination 2nd Line Plus（N=57）と同様の結果であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0510）。

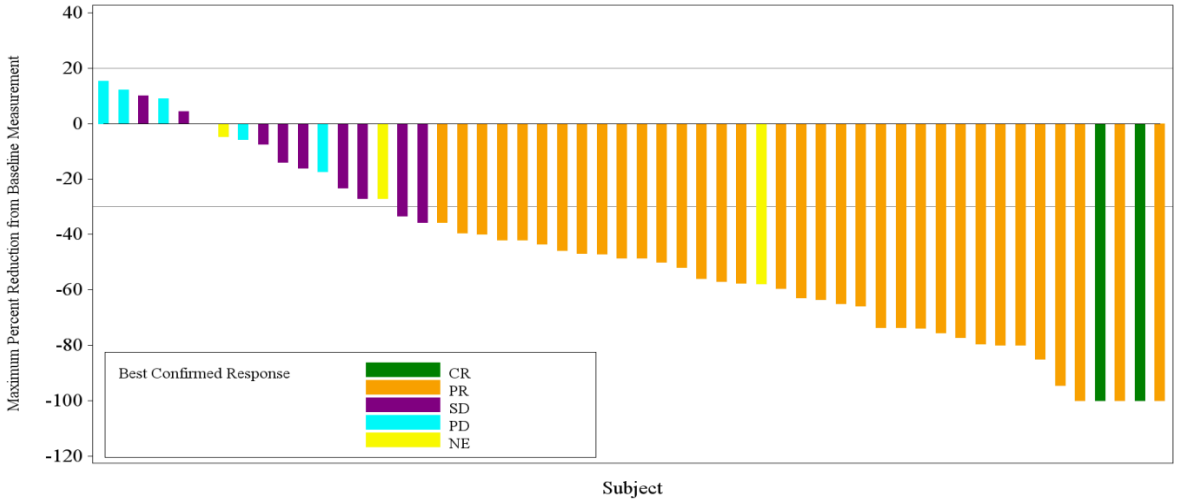
Table 4-6　治験責任医師判定及び IR 判定に基づく最良総合効果及び ORR（E2201 試験，Combination 2nd Line Plus）

	治験責任医師判定 N=57 n (%)	IR 判定 N=57 n (%)
Best Response		
CR	2 (4)	0
PR	34 (60)	36 (63)
SD	9 (16)	4 (7)
Non-CR/Non-PD	NA	3 (5)
PD	7 (12)	8 (14)
Not Evaluable	5 (9)	6 (11)
ORR		
CR + PR	36 (63.2)	36 (63.2)
95% CI	(49.3, 75.6)	(49.3, 75.6)
DCR		
CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD	45 (78.9)	43 (75.4)
95% CI	(66.1, 88.6)	(62.2, 85.9)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0060，Table2.1050
DCR=disease control rate，NA=not applicable
CI は正確 Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日

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被験者 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 4-1）。

Figure 4-1　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縮小率（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

副次評価項目，その他の評価項目

副次評価項目及びその他の評価項目の詳細は[2.7.3-3.2.2 項，3.2.3 項]に示す。

- 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 名における，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。
- 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）ヵ月であり，12 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 40%（26%，54%）であった。
- 主要解析時点で 57 名中 23 名が死亡しており，Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は 17.6（14.3，NE）ヵ月であった。
- 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%）の TTR は初回腫瘍評価時点である 6 週以内であった。

4.2.3.1.2 Mature DOR 解析：データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日

本項では，Combination 2nd Line Plus（N=57）におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の Mature DOR 解析（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の要約を示し，詳細は 2.7.3-3.2.1 項，3.2.2 項に示す。

- 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，PR は 35 名であり，治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 66.7%（52.9%，78.6%）であった。また，Combination 2nd Line Plus BRAF V600E Centrally Confirmed（N=22）では，治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 72.7%（49.8%，89.3%）であり，Combination 2nd Line Plus の治験責任医師判定 ORR と同様の結果であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.0510）。
- 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 38 名における，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。
- 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 10.2（6.9，16.7）ヵ月であり，12 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 43%（30%，56%）であった。
- Mature DOR 解析時点で 57 名中 33 名が死亡しており，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。

4.2.3.2 1 次治療

4.2.3.2.1 予備解析：データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日

本項では，Combination 1st Line-Efficacy におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の予備解析（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日）の結果を示す。

主要評価項目

Combination 1st Line-Efficacy（N=15）では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR は 1 名，PR は 7 名であり，主要評価項目である治験責任医師判定 ORR（95%CI）は 53.3%（26.6%，78.7%）であった。IR 判定 ORR も同様の結果であった（Table 4-7）。

なお，Combination 1st Line-Efficacy BRAF V600E Centrally Confirmed（N=11）では，治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 54.5%（23.4%，83.3%）であり，Combination 1st Line-Efficacy（N=15）と同様の結果であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0511）。

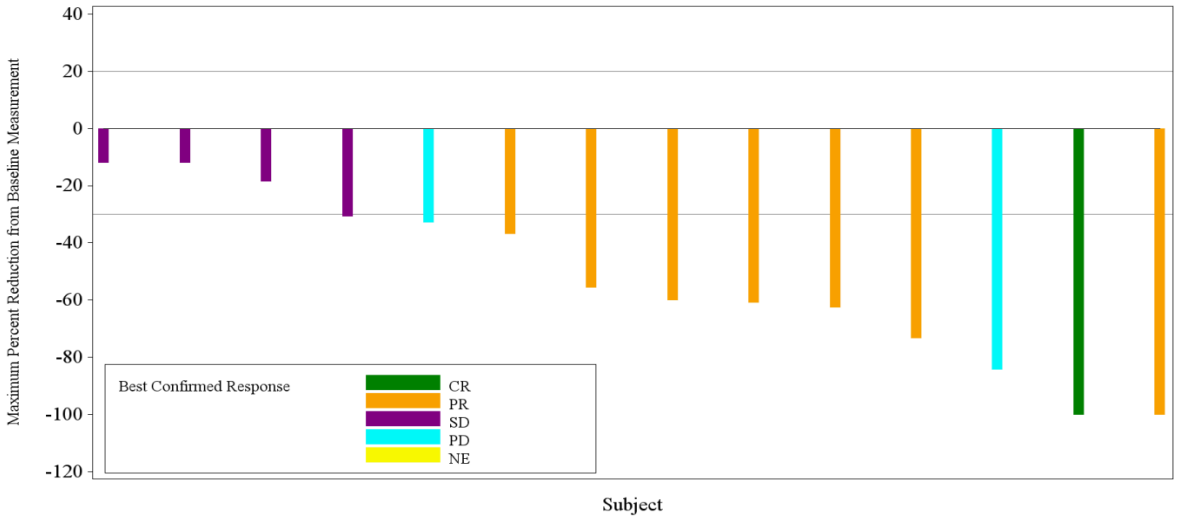
Table 4-7　治験責任医師判定及び IR 判定に基づく最良総合効果及び ORR（E2201 試験，Combination 1st Line-Efficacy）

	治験責任医師判定 N=15 n (%)	IR 判定 N=15 n (%)
Best Response		
CR	1 (7)	1 (7)
PR	7 (47)	6 (40)
SD	4 (27)	4 (27)
PD	2 (13)	3 (20)
Not Evaluable	1 (7)	1 (7)
ORR		
CR+PR	8 (53.3)	7 (46.7)
95% CI	(26.6, 78.7)	(21.3, 73.4)
DCR		
CR+PR+SD	12 (80.0)	11 (73.3)
95% CI	(51.9, 95.7)	(44.9, 92.2)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0061，Table 2.1051
CI は正確 Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日

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被験者 14 名全員で標的病変が縮小しており，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 4-2）。

Figure 4-2　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

4.2.3.2.2 主要解析：データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日

本項では，Combination 1st Line（N=36）におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の主要解析（データカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の主要評価項目の要約を示し，詳細は 2.7.3-3.2.1 項，3.2.2 項，3.2.3 項に示す。

- Combination 1st Line（N=36）では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR は 2 名，PR は 20 名であり，治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 61.1%（43.5%，76.9%）であった。感度分析である IR 判定 ORR も治験責任医師判定 ORR と同様であった。また，Combination 1st Line-BRAF V600E Centrally Confirmed（N=23）では，治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 60.9%（38.5%，80.3%）であり，Combination 1st Line と同様の結果であった（5.3.5.2-2-E2201 試験-Table 2.0511）。
- 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。

4.2.4 ダブラフェニブ単剤療法

本項では，主に Monotherapy 2nd Line Plus における主要解析（データカットオフ日 2014 年 4 月 30 日）及び Mature DOR 解析（データカットオフ日 2014 年 11 月 21 日）の結果を示す。

主要評価項目

Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）では，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 名であり，主要評価項目である治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 32.1%（21.9%，43.6%）であった（Table 4-8）。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。主要解析時点の IR 判定 ORR は 23.1%，並びに Mature DOR 解析時点の治験責任医師判定 ORR は 33.3%であった。

なお，Monotherapy 2nd Line Plus BRAF V600E Centrally Confirmed（N=27）では，治験責任医師判定 ORR（95% CI）は 37.0%（19.4%，57.6%）であり，Monotherapy 2nd Line Plus（N=78）と同様の結果であった（5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0500）。

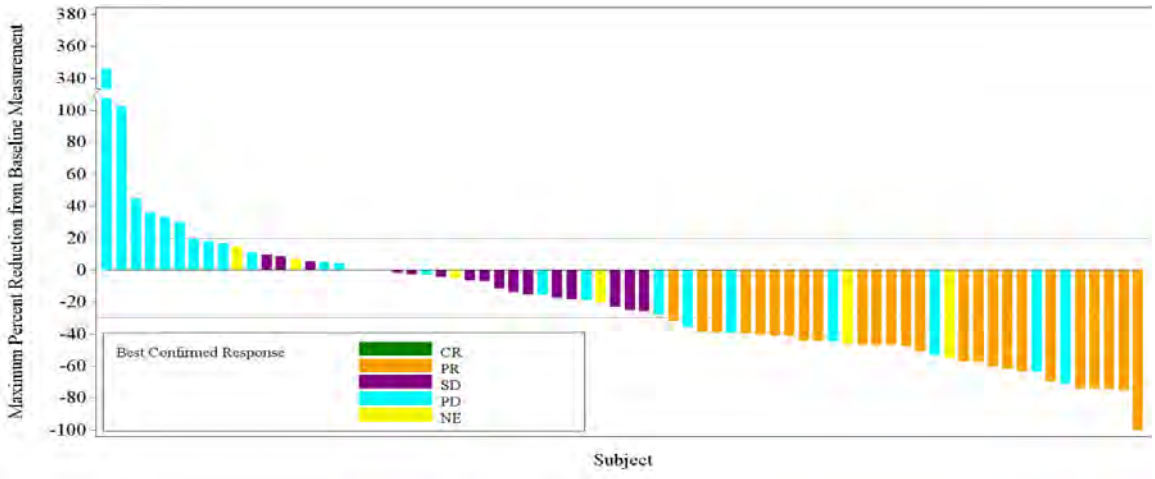
Table 4-8 治験責任医師判定及び IR 判定に基づく最良総合効果及び ORR（E2201 試験，Monotherapy 2nd Line Plus）

	主要解析	
	治験責任医師判定	IR 判定
	N=78	N=78
	n (%)	n (%)
Best Response		
CR	0	0
PR	25 (32)	18 (23)
Non-CR/Non-PD	0	9 (12)
SD	19 (24)	15 (19)
PD	23 (29)	25 (32)
Not Evaluable	11 (14)	11 (14)
ORR		
CR+PR	25 (32.1)	18 (23.1)
95% CI	(21.9, 43.6)	(14.3, 34.0)
DCR		
CR+PR+SD+ Non-CR/Non-PD	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

主要解析時点で，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被験者 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 4-3）。

Figure 4-3 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，Monotherapy 2nd Line Plus）



Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Figure12.0010
データカットオフ日 2014 年 4 月 30 日

副次評価項目，その他の評価項目

副次評価項目及びその他の評価項目の詳細は[2.7.3-3.2.2 項，3.2.3 項]に示す。

- 主要解析時点で，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 25 名における，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。Mature DOR 解析時点では，PR が確定された 26 名における DOR の中央値（95% CI）は 9.6（5.4，15.2）ヵ月であった。
- 主要解析時点で，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）ヵ月であり，12 ヵ月 PFS 率（95% CI）は 30%（18%，42%）であった。Mature DOR 解析時点では，PFS の中央値（95% CI）は 5.5（3.4，7.3）ヵ月であった。
- 主要解析時点で 78 名中 35 名が死亡しており， 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 解析時点では，78 名中 46 名が死亡しており，OS の中央値（95% CI）は 12.7（7.3，16.9）ヵ月であった。なお，長期安全性解析時点（データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日）では，78 名中 55 名が死亡しており，OS の中央値（95% CI）は 12.7（7.3，16.3）ヵ月であった。
- 主要解析時点で，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 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%）の TTR は初回腫瘍評価時点である 6 週以内であった。

4.3 特別な患者集団での有効性

4.3.1 部分集団での検討

4.3.1.1 人口統計学的特性及びその他の特性別の有効性

E2201 試験のベースライン時点の背景因子に基づき分類した部分集団別の ORR 及び PFS を[2.7.3-3.3.1 項] に示す。

Combination 1st Line-Efficacy の非喫煙者及び喫煙者，Monotherapy 2nd Line Plus のアフリカ系アメリカ人，Combination 2nd Line Plus のアジア人，アフリカ系アメリカ人，その他の人種は，該当被験者数が 5 名未満と極端に少なく結果の解釈には限界がある。その他の部分集団では，一部部分集団間で差が認められたものの，いずれの部分集団でも治験責任医師判定で奏効（CR 又は PR）が認められており，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による抗腫瘍効果が得られた。また，PFS でも同様に，特定の集団で極端に PFS の中央値が短くなる傾向はなかった。

4.3.1.2 日本人での有効性

日本人被験者での有効性の詳細は[2.7.3-3.3.3 項]に示す。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者を対象とした E2201 試験での日本人被験者の組入れは，コホート A で 2 名，コホート B で 1 名と限定的であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（コホート B）で 1 名に未確定 PR が認められ，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。また，ダブラフェニブ単剤療法（コホート A）では，2 名がいずれも治験責任医師判定で PR が確定され，標的病変のベースラインからの最大縮小率は 73%及び 54%であった。いずれも病勢進行によりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーされた。1 名は初回腫瘍評価で PD と判定されたが，1 名はクロスオーバー後 5.6 ヵ月にわたり SD を維持し，コホート B の PFS と比べると短いものの，従来の標準的な 2 次治療と比べて長い PFS が得られたことから，外国人被験者と同様に抗腫瘍効果が確認された。

4.3.2 特別な患者集団での検討

E2201 試験では，ベースライン時に十分な臓器機能を有する患者を対象としたため，腎機能障害，肝機能障害等の特別な患者集団での有効性の検討は実施していない。

4.3.3 悪性黒色腫との有効性の比較

BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者（E2201 試験）での有効性の比較を Table 4-9 に示す。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する 2 次治療以降の治験責任医師判定 ORR は，ダブラフェニブ単剤療法（Monotherapy 2nd Line Plus：32.1%）と比べて，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus：63.2%）の方が高く，また 1 次治療として併用療法の結果（Combination 1st Line-Efficacy：53.3%）も 2 次治療以降の結果と同様であった。NSCLC 患者でも，悪性黒色腫患者と同様にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による相乗効果が確認され，悪性黒色腫患者では日本人と外国人で有効性に大きな違いは認められなかった。

Table 4-9 BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者での有効性の比較

	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		
	NSCLC		悪性黒色腫				NSCLC	悪性黒色腫	
			日本人		外国人			日本人 [a]	外国人
Category	E2201 Combination 2nd Line Plus (2015/10/7) N=57	E2201 Combination 1st Line-Efficacy (2015/10/7) N=15	第 I 相 MEK116885 N=6	第 II 相 MEK116885 N=6	第 III 相 MEK115306 N=210	第 III 相 MEK116513 N=351	E2201 Monotherapy 2nd Line Plus (2014/4/30) N=78	第 I 相 BRF116056 N=12	第 III 相 BRF113683 N=187
ORR n (%)	36(63.2)	8(53.3)	5(83)	5(83)	114(69)	226(64)	25(32.1)	7(58) [b]	99 (53)
95%CI	(49.3, 75.6)	(26.6, 78.7)	(35.9, 99.6)	(35.9, 99.6)	(61.8, 74.8)	(59.1, 69.4)	(21.9, 43.6)	(27.7, 84.8)	(45.5, 60.3)
DOR (月) 中央値	9.0	—	—[c]	—[d]	12.9	13.8	11.8	—	5.6
DOR (月) 95%CI	(6.9, 18.3)	—	—	—	(9.4, 19.5)	(11.0, NR)	(5.4, NR)	—	(4.8, NR)
PFS (月) 中央値	9.7	—	—[e]	—[f]	11.0	11.4	5.5	—	5.1
PFS (月) 95%CI	(6.9, 19.6)	—	—	—	(8.0, 13.9)	(9.9, 14.9)	(2.8, 7.3)	—	(4.9, 6.9)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0010_a，Table 2.4010_a，Table 2.2010_a，Table 2.0060，Table 2.4050，Table 2.2050，Table 2.0061，1.13.1-1 悪性黒色腫承認時資料（MEK116885 試験-表 19～表 24，MEK115306 試験-Table 2.3010，Table 2.4010，Table 2.1010，MEK116513 試験- Table 2.3010，Table 2.4010，Table 2.2010，BRF116056 試験-表 16，BRF113683 試験-Table 7.3008，Table 7.4005，Table 7.1015）
E2201 試験，BRF113683 試験は BRAF V600E 遺伝子変異陽性患者対象とし，その他の試験は BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性患者対象とした。
MEK116885 試験：I 相は標準治療が非奏効，既承認薬による治療法又は根治的治療法のない患者を，II 相は切除不能又は転移病変に対する全身性抗腫瘍療法歴のない患者（術後補助療法としての全身性抗腫瘍療法は許容）を対象とした。
ORR，DOR，PFS は治験責任医師判定の結果を提示し，DOR は奏効した被験者を対象とした。
NR=not reached
a) 12 名中 11 名は悪性黒色腫患者，1 名は甲状腺癌患者。
b) 奏効例 7 名中 6 名は悪性黒色腫患者，1 名は甲状腺癌患者。
c) データカットオフ日時点，奏効例 5 名中 4 名にイベント（PD 又は死亡）が認められた。DOR の範囲は 17.4～45 週であり，4 名の DOR は 24 週を超えていた。
d) データカットオフ日時点，奏効例 5 名中 1 名にイベントが認められ，その DOR は 16 週であり，残る 4 名は奏効継続中であり，その範囲 15.1～32.4 週であった。
e) データカットオフ日時点，6 名中 5 名にイベントが認められた。PFS の範囲は 16～48.3 週であり，4 名の PFS は 24 週を超えていた。
f) データカットオフ日時点，イベントがみられた 2 名の PFS は 39.1 及び 19 週であり，残る 4 名はいずれも 24 週以上最長 40.7 週無増悪を継続中であった。

E2201 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のデータカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータでも，2 次治療以降，1 次治療ともに上述と同様の結果であった。

4.3.4 Historical データとの有効性の比較

BRAF V600E 変異陽性の NSCLC 患者の予後や治療効果に関する情報が非常に限られているため，同一試験内の評価ではなく厳密な比較は困難であるものの，Historical データとして，フランスの IFCT データ（レポート報告日 2015 年 12 月 18 日）及び米国の Electronic Health Record（EHR）データ（データベースロック日 2016 年 6 月 17 日）と E2201 試験の結果を比較した。

なお，E2201 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のデータカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータでも，2 次治療以降，1 次治療ともに同様の結果であった。

4.3.4.1 IFCT データ

IFCT はフランスの肺癌専門家で構成される研究グループであり，The Biomarkers France study として，進行性 NSCLC 患者でのドライバー遺伝子検査の実施可能性やその遺伝子検査に基づく治療の臨床効果を検討することを目的とした前向き観察試験を実施している。当該試験は，2012 年 4 月～2013 年 4 月の 1 年間に，フランスの 28 施設で EGFR，HER2，KRAS，BRAF，PIK3CA 遺伝子変異又は EML4-ALK 遺伝子転座に対する遺伝子スクリーニングを受けた進行性 NSCLC 患者を組入れ，患者の人口統計学的特性，疾患特性，遺伝子スクリーニングの結果が得られるまでの時間，各遺伝子変異の有無，治療ライン別の治療期間及び治療効果（ORR，OS 等）に関するデータを前向きに収集している（Barlesi et al. 2016）。

2015 年 12 月 18 日をレポート報告日とする BRAF V600E 変異陽性の NSCLC 患者，BRAF V600E 以外の BRAF 変異陽性の NSCLC 患者，遺伝子変異陰性（EGFR，KRAS，PI3K，HER2，BRAF 遺伝子変異陰性及び EML4-ALK 融合遺伝子陰性）の NSCLC 患者の 1 次及び 2 次治療の

ORR，OS 等の解析結果を IFCT より入手し，E2201 試験の 2～4 次治療，1 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性と比較した。なお，IFCT データでの BRAF V600E 変異陽性患者の年齢の中央値（範囲）は 66.4（42.9～88.7）歳，65 歳以上の割合は 54.0%，男性の割合が 57.4%，喫煙歴有（元喫煙者+喫煙者）が約 7 割を占めることから，E2201 試験のこれらの患者背景と大きな違いはなかった。

E2201 試験の Combination 2nd Line Plus の治験責任医師判定 ORR（95%CI）は 63.2%（49.3%, 75.6%），IFCT データで BRAF 阻害薬以外の治療を 2 次治療として実施した患者の ORR（95%CI）は 20.8%（9.8%，31.7%）であり，Combination 2nd Line Plus の点推定値は IFCT データの点推定値と比べて約 3 倍高く，また 95%CI の下限値（49.3%）も IFCT データの上限値（31.7%）を大きく上回ったことから，2 次治療以降としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が示唆された。また，予備解析ではあるものの，E2201 試験の Combination 1st Line-Efficacy の治験責任医師判定 ORR は 53.3%（26.6%，78.7%）であり，IFCT データで 1 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 30.3%（21.6%，38.9%）と比べて高く，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有効性も示唆された（Table 4-10）。

Table 4-10　BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する最良総合効果及び ORR（E2201 試験，IFCT data）

		2 次治療			1 次治療	
		IFCT data	E2201 試験		IFCT data	E2201 試験
		BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者 I～IV 期 N=189	ダブラフェニブ単剤療法 Monotherapy 2nd Line Plus IV 期 (2014/4/30[a]) N=78	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 Combination 2nd Line Plus IV 期 (2015/10/7[a]) N=57	BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者 I～IV 期 N=189	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 Combination 1st Line-Efficacy IV 期 (2015/10/7[b]) N=15
n		53	78	57	109	15
Best response -n (%)	CR	2(3.8)	0	2 (4)	5(4.6)	1 (7)
	PR	9(17.0)	25 (32)	34 (60)	28(25.7)	7 (47)
	SD	8(15.1)	19 (24)	9 (16)	19(17.4)	4 (27)
	PD	11(20.8)	23 (29)	7 (12)	24(22.0)	2 (13)
	Not Evaluable	23(43.4)	11 (14)	5(9)	33(30.3)	1 (7)
ORR	CR+PR-n (%)	11(20.8)	25 (32.1)	36 (63.2)	33(30.3)	8 (53.3)
	95%CI	(9.8, 31.7)	(21.9, 43.6)	(49.3, 75.6)	(21.6, 38.9)	(26.6, 78.7)

Source：IFCTdata 2015 Table 6 bis，Table 7 bis，5.3.5.2-1-E2201 試験 Table 2.0010_a，Table 2.0060，Table 2.0061
E2201 試験の結果は主要評価項目である治験責任医師判定の結果を示す。

a) 主要解析

b) 予備解析

4.3.5 米国 EHR データ

米国 EHR データは，BRAF V600 変異陽性の NSCLC 患者の予後を確認するために実施された，非介入で診療記録を調査する後向き断面研究である。なお，BRAF 又は MEK 阻害薬の臨床試験に組み入れられた患者は除外した。

2016 年 6 月 17 日をデータベースロック日とする調査には，合計 26 名（Harvard Medical Center 19 名，Stanford University Medical Center 7 名）の BRAF V600 変異陽性の NSCLC 患者データが含まれた。これらの被験者の年齢の中央値は 61.5 歳，男性の割合が 46.2%，白人の割合が 73.1%であった。また，喫煙歴有（元喫煙者+喫煙者）が約 7 割を占めた。治療ライン数の中央値は 2 であり，26 名中 5 名は全身性抗腫瘍療法を受けていなかった。

EHR データと E2201 試験の ORR を比較した結果，IFCT データと同様に，治療ラインによらずダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が示唆された（Table 4-11）。

Table 4-11 BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する ORR，PFS，OS（E2201 試験，米国 EHR data）

		2 次治療以降				1 次治療	
		EHR data		E2201 試験		EHR data	E2201 試験
		2 次治療 [a]	3 次治療 [a]	ダブラフェニブ単剤療法 Monotherapy 2nd Line Plus (2014/4/30 [b]) N=78	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 Combination 2nd Line Plus (2015/10/7[c]) N=57	1 次治療 N=21	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 Combination 1st Line-Efficacy (2015/10/7[d]) N=15
		N=15	N=11				
n		15 [10]	11 [8]	78	57	21	15
ORR (%)	CR+PR-n (%)	2 (13.3) [0(0)]	2 (18.2) [2(25.0)]	25 (32.1)	36 (63.2)	8 (38.1)	8 (53.3)
	95%CI	(1.7, 40.5) [(-, -)]	(2.3, 51.8) [(3.2, 65.1)]	(21.9, 43.6)	(49.3, 75.6)	(18.1, 61.6)	(26.6, 78.7)
PFS	Event-n (%)	13 (86.7) [9 (90.0)]	8 (72.7) [7 (87.5)]	59 (76)	32 (56)	20 (95.2)	—
	Median-months (95%CI)	5.4 (2.5, 8.5) [3.3 (0.5, 8.5)]	5.6 (0.7, 11.0) [4.0 (0.6, 11.0)]	5.5 (3.4, 7.3)	9.7 (6.9, 19.6)	7.3 (3.5, 12.2)	—
OS	Event-n (%)	9 (60.0) [7 (87.5)]	7 (63.6) [6 (75.0)]	55 (71)	23 (40)	14 (66.7)	—
	Median-months (95%CI)	13.6 (4.9, 46.3) [12.5 (1.9, 46.3)]	5.8 (0.6, 43.8) [4.0 (0.7, 43.8)]	12.7 (7.3, 16.3)	17.6 (14.3, NE)	22.5 (8.2, 55.9)	—

Source：EHR data 2016 Table 8～Table 10，5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 2.0010_a，Table 2.0060，Table 2.0061，Table 2.6050，Table 2.2050， Table 2.6010，Table 2.2010_b
E2201 試験の結果は主要評価項目である治験責任医師判定の結果を示す。
EHR data の PFS，OS の定義は以下のとおりとした。
OS：各治療ライン開始日（1 次，2 次，3 次）から死亡（又は追跡調査終了日）までの期間
PFS：各治療ライン開始日（1 次，2 次，3 次）から以下のいずれか早い時点までの期間
1. 医師が病勢進行と判断した日
2. 新たな治療ラインの開始日
3. 死亡日
4. 追跡調査終了日
—=集計なし，NE=Not estimable
a) [] 内は BRAF 阻害薬又は MEK 阻害薬が使用された被験者を除くデータ。
b) 主要解析。ただし，PFS は Mature DOR，OS は長期安全性解析の結果を示す。

c) 主要解析
d) 予備解析

4.3.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

E2201 試験では試験期間を固定せず，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ており，製造販売後も患者の状態に応じてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が実施されると考える。なお，Combination 2nd Line Plus の DOR の中央値（95% CI）は，Mature DOR 解析時点で 9.8（6.9，16.0）ヵ月であり（4.2.3.1 項），抗腫瘍効果の持続が確認された。

4.4 有効性の結論

以下に示す E2201 試験の結果から，治療ラインによらず，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する有効性が認められた。

- **2 次治療以降**
  - BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する 2 次治療以降の治験責任医師判定 ORR は，ダブラフェニブ単剤療法（Monotherapy 2nd Line Plus：32.1%）と比べて，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus：63.2%）の方が高く，悪性黒色腫，細胞株の結果と同様に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による相乗効果が確認された。
  - BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）の治験責任医師判定 ORR（95%CI）63.2%（49.3%，75.6%）は， IFCT data で 2 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 20.8%（9.8%，31.7%）と比べて高い有効性が示唆された。
  - ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）で奏効した被験者（N=36）の 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，短期間で奏効が得られた被験者が多かった。
  - ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）での PFS 中央値は 9.7 ヵ月，DOR の中央値は 9.0 ヵ月であった。
  - ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）では，治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変を有し，かつベースライン後に 1 回以上適切な腫瘍評価が実施された 54 名中 48 名に腫瘍縮小が認められ，うち 39 名で 30%以上の腫瘍縮小が認められた。
  - 日本人被験者では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）で 1 名に未確定 PR が認められた。ダブラフェニブ単剤療法（Monotherapy 2nd Line Plus）では，2 名ともに治験責任医師判定で PR が確定された。また，いずれも病勢

進行によりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーされ，1 名はクロスオーバー後 5.6 ヵ月にわたり SD を維持した。

- Mature DOR 解析の結果も，上述と同様であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し，2 次治療以降としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が確認された。

- **1 次治療**
  - 予備解析時点，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（Combination 1st Line-Efficacy）の治験責任医師判定 ORR は 53.3%（26.6%，78.7%）であり，IFCT data で 1 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 30.3%（21.6%, 38.9%）と比べて高い有効性が示唆された。
  - 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を有し，かつベースライン後に 1 回以上適切な腫瘍評価が実施された 14 名全員で腫瘍縮小が認められ，うち 11 名で 30%以上の腫瘍縮小が認められた。
  - 主要解析の結果も，上述と同様であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し，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有効性が確認された。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の 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，E2201 試験の結果に基づき評価した。安全性評価に用いた E2201 試験の概略は Table 1-6 に示し，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，重要な安全性に関する評価は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。E2201 試験は現在進行中であり，安全性では，Table 4-1 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。なお，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のデータカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータについては，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，E2201 試験の安全性の評価項目，解析対象集団，解析方法の概略を示し，これらの詳細は「2.7.4 臨床的安全性」又は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

5.1.2.1 安全性の評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査），バイタルサイン（心拍数，血圧，体温，体重），心電図，心エコーとした。有害事象の定義，収集方法，判定規準等の詳細は[2.7.4-1.1.2.1 項]に示す。

5.1.2.2 安全性の解析対象集団

E2201 試験の安全性解析対象集団を Table 5-1 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 の併用データも用いて有害事象を評価した。

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日までの期間）は他の集団と比較して短い。そのため，本書では，有害事象のみ Combination 1st Line，及び Combination 1st Line を含む Combination pooled population を対象に評価することとし，有害事象以外の項目は Combination 2nd Line Plus を対象に評価した。

Table 5-1 安全性の解析対象集団（E2201 試験）

解析対象集団	定義
Combination pooled population	Combination 2nd Line Plus と Combination 1st 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（白金製剤をベースとする化学療法を 1 ライン以上受け病勢進行し，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 回以上実施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

5.1.2.3 安全性の解析手法

有害事象の標準化には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を使用し，日本語翻訳には，MedDRA 日本語版（MedDRA/J）Version 18.1 を使用した。

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，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等[5.3.5.3-4-SCS Appendix 3]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。

臨床検査値，バイタルサイン等は，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，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のベースラインからの Shift table を作成した。また，臨床的に注目すべき肝機能検査値異常[2.7.4-Table 7-2]，バイタルサイン異常[2.7.4-Table 7-3]に該当した被験者とその割合を算出した。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 減少率カテゴリー別の被験者数とその割合を，心電図は，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等を算出した。

5.2 曝露状況

Combination pooled population における，ダブラフェニブ及びトラメチニブの 1 日投与量の中央値はそれぞれ 295.8 mg 及び 2.0 mg であり，Combination 2nd Line Plus と Combination 1st Line で大きく異ならなかった。また，Combination pooled 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はそれぞれ 5.75 ヵ月及び 5.60 ヵ月であり， データカットオフ日までの観察期間を反映し，Combination 2nd Line Plus の投与期間は Combination 1st Line の約 3 倍であった（Table 5-2）。

Table 5-2 ダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露状況（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
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	Dabrafenib 150 mg bid
Subject Daily Dose (mg)							
Mean (SD)	261.2(53.18)	1.8(0.29)	252.8(57.42)	1.8(0.33)	280.4(36.07)	1.9(0.13)	268.0(53.25)
Median (Min-Max)	295.8 (126, 300)	2.0 (1, 2)	290.6 (126, 300)	2.0 (1, 2)	300.0 (170, 300)	2.0 (2, 2)	294.8 (67, 300)
Time on treatment (months)							
Mean (SD)	7.61 (5.868)	7.56 (5.922)	9.36 (5.810)	9.29 (5.913)	3.62 (3.687)	3.63 (3.681)	8.57 (9.143)
Median (Min-Max)	5.75 (0.2-20.7)	5.60 (0.2-21.1)	10.55 (0.3-20.7)	10.55 (0.3-21.1)	3.32 (0.2-19.3)	3.38 (0.2-19.2)	4.62 (0.3，42.4)

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，Table 3.0010
SD=standard deviation

5.3 有害事象

E2201 試験の有害事象の概略を Table 5-3 に示す。

Table 5-3 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 N=82 All grades n (%)	Combination 2nd Line Plus N=57 All grades n (%)	Combination 1st Line N=25 All grades n (%)	Monotherapy All Treated N=84 All grades 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)
Deaths	24 (29)	23 (40)	1 (4)	57 (68)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1050，Table 3.1040，Table 3.1045，Table 3.1010，Table 3.1540，Table 3.1520，Table 3.1525，Table 3.1510

5.3.1 比較的よくみられる有害事象

E2201 試験で比較的よくみられた有害事象の詳細は [2.7.4-2.1.1 項] に示す。

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 10%以上の基本語（PT）別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 5-4 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），副作用発現率はそれぞれ 89%，80%，87%であった。

SOC 別では，いずれも，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。PT 別では，Combination pooled population で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。なお，曝露期間を反映して（5.2 項），Combination 2nd Line Plus の方が Combination 1st Line と比べて高い事象も認められたが，発現した事象の内容に著しい違いは認められなかった。

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 名での発現であった。なお，Grade 4 の有害事象は 4 名で発現し，その内容は，貧血，低ナトリウム血症，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，レジオネラ感染，心室細動，背部痛であったが，いずれの被験者も当該事象の発現により治験薬投与中止に至ることはなかった。

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であり，次いで無力症，疲労及び過角化の順であった。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）であり，その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。

Table 5-4 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 10%以上（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／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	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	All grades
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	35 (43)	79 (96)	28 (49)	56 (98)	7 (28)	23 (92)	83 (99)
発熱	1 (1)	37 (45)	1 (2)	26 (46)	0	11 (44)	31 (37)
悪心	0	34 (41)	0	23 (40)	0	11 (44)	24 (29)
嘔吐	1 (1)	25 (30)	0	20 (35)	1 (4)	5 (20)	18 (21)
下痢	1 (1)	23 (28)	1 (2)	19 (33)	0	4 (16)	16 (19)
食欲減退	0	21 (26)	0	17 (30)	0	4 (16)	24 (29)
無力症	2 (2)	19 (23)	2 (4)	18 (32)	0	1 (4)	26 (31)
皮膚乾燥	1 (1)	19 (23)	1 (2)	15 (26)	0	4 (16)	21 (25)
末梢性浮腫	0	19 (23)	0	13 (23)	0	6 (24)	3 (4)
悪寒	1 (1)	15 (18)	1 (2)	13 (23)	0	2 (8)	13 (15)
咳嗽	0	15 (18)	0	12 (21)	0	3 (12)	24 (29)
疲労	1 (1)	15 (18)	1 (2)	10 (18)	0	5 (20)	25 (30)
発疹	2 (2)	15 (18)	1 (2)	12 (21)	1 (4)	3 (12)	16 (19)
便秘	0	13 (16)	0	10 (18)	0	3 (12)	10 (12)
関節痛	0	12 (15)	0	11 (19)	0	1 (4)	16 (19)
呼吸困難	2 (2)	12 (15)	2 (4)	10 (18)	0	2 (8)	17 (20)
好中球減少症	6 (7)	12 (15)	5 (9)	11 (19)	1 (4)	1 (4)	2 (2)
貧血	3 (4)	11 (13)	3 (5)	10 (18)	0	1 (4)	10 (12)
頭痛	0	10 (12)	0	6 (11)	0	4 (16)	16 (19)
そう痒症	1 (1)	10 (12)	1 (2)	9 (16)	0	1 (4)	12 (14)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	9 (11)	0	9 (16)	0	0	5 (6)
浮動性めまい	0	9 (11)	0	8 (14)	0	1 (4)	7 (8)
筋肉痛	0	9 (11)	0	6 (11)	0	3 (12)	12 (14)
体重減少	1 (1)	9 (11)	1 (2)	8 (14)	0	1 (4)	15 (18)
低血圧	0	8 (10)	0	7 (12)	0	1 (4)	6 (7)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1060，Table 3.1091，Table 3.1020，Table 3.1090

5.3.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.3.2.1 死亡

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

Combination pooled population では，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までに 82 名中 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。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。死因がその他の被験者の詳細は[2.7.4-2.1.2 項]に示す。

ダブラフェニブ単剤療法

Monotherapy All Treated では，データカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までに 84 名中 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，治験薬との関連が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。治験薬との関連が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は[2.7.4-2.1.2 項]に示す。

5.3.2.2 その他の重篤な有害事象

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

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，最も多かった 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。当該被験者の詳細を[2.7.4-2.1.2 項，2.1.3 項]に示す。

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[2.7.4-2.1.3 項]。

5.3.2.3 その他の重要な有害事象

5.3.2.3.1 治験薬投与中止に至った有害事象

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 [2.7.4-2.1.4.1 項] 。

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[2.7.4-2.1.4.1 項]。

5.3.2.3.2 治験薬減量に至った有害事象

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， その他はいずれも 1 名での発現であった [2.7.4-2.1.4.2 項] 。

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 [2.7.4-2.1.4.2 項] 。

5.3.2.3.3 治験薬休薬に至った有害事象

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 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 [2.7.4-2.1.4.3 項]。

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 [2.7.4-2.1.4.3 項]。

5.3.3 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，[2.7.4-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。

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 5-5）。

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 5-5）。

Table 5-5　臨床的に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 All grades の発現率 20%以上の注目すべき有害事象（発熱，皮膚毒性，下痢，浮腫，出血）について，Combination pooled population の結果に基づき 5.3.3.1 項～5.3.3.5 項に概要を示す。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，5.3.3.6 項にその概要を示す。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 5.3.3.7 項にその概要を示す。

5.3.3.1 発熱

Combination pooled population では，82 名中 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。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。なお，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[2.7.4-2.1.5.2 項]。

5.3.3.2 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 では，82 名中 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。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。なお，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[2.7.4-2.1.5.3 項]。

5.3.3.3 下痢

Combination pooled population では，82 名中 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。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。なお，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[2.7.4-2.1.5.4 項]。

5.3.3.4 浮腫

Combination pooled population では，82 名中 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。Grade 別では，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，又は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[2.7.4-2.1.5.5 項]。

5.3.3.5 出血

Combination pooled population では，82 名中 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。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[2.7.4-2.1.5.6 項]。

5.3.3.6 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 では， Grade 3 の皮膚有棘細胞癌が 82 名中 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。一方，Monotherapy All Treated では，皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が 84 名中 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[2.7.4-2.1.5.10 項]。

5.3.3.7 J-RMP での重要な特定された又は潜在的リスク

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 試験の結果を[2.7.4-Table 2-20]に示す。いずれの項目も，悪性黒色腫患者と比較して NSCLC 患者で著しく発現率が高くなる傾向や，重症化する傾向はみられなかった。

5.4 臨床検査及びその他の検査

5.4.1 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 名の被験者で認められた。なお，Grade 4 の異常がみられた被験者の白血球数，リンパ球数共に，治験薬に対する処置を要することなく基準値範

囲内に復した。また，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[2.7.4-3.1 項]。

5.4.2 血液生化学的検査

5.4.2.1 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。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に該当したが，ダブラフェニブ及びトラメチニブの休薬により当該被験者の肝機能検査値は回復し，以後ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与期間を通じて基準値範囲内又は Grade 1 で推移した[2.7.4-3.2.1 項]。

5.4.2.2 その他の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 名の被験者で認められた。Grade 4 の Na 低値がみられた 2 名の被験者の Na 値は，1 名は治験薬に対する処置を要することなく，1 名はダブラフェニブ及びトラメチニブの休薬により基準値範囲内に復した。また，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[2.7.4-3.2.2 項]。

5.5 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査

5.5.1 バイタルサイン

Combination 2nd Line Plus でベースライン後新たに心拍数，体温，血圧で臨床的に注目すべき異常がみられた被験者はいずれの項目も半数未満であり，半数以上がベースライン後も正常又は変化なしであった。また，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[2.7.4-4.1 項]。

5.5.2 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 減少に対する中止基準及び用量調節の基準（LVEF が 10%超減少及び基準値下限未満）に該当した。これら 3 名の詳細は[2.7.4-4.2 項]に示す。

5.5.3 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。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 [2.7.4-4.3 項] 。

5.6 特別な患者集団での安全性

5.6.1 部分集団での検討

E2201 試験の Combination 2nd Line Plus 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。その結果，年齢，性別ともに，有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，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が部分集団間で 2 倍以上異なるような著しい違いは認められなかった[2.7.4-5.1.1 項，5.1.2 項]。なお，人種については，白人以外の人種が少なく評価困難であった。

5.6.2 日本人での安全性

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者を対象とした E2201 試験での日本人被験者の組入れは，コホート A で 2 名，コホート B で 1 名と限定的であったが，有害事象の内容は日本人被験者 3 名で全員に特異的に認められるような事象はなかった。

- コホート A：
  日本人被験者 2 名はいずれもダブラフェニブ単剤療法で PD となり，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。治験薬投与期間はダブラフェニブ単剤療法が 8.7 ヵ月及び 4.6 ヵ月，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 4.8 ヵ月及び 1.3 ヵ月であった。ダブラフェニブ単剤療法で 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 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 で高頻度に発現した事象が多かった。なお，1 名は最終投与日から 86 日後に，1 名は最終投与日から 20 日後にいずれも病勢進行により死亡した。
- コホート B：
  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。当該被験者の詳細は[2.7.4-2.1.2 項]に示す。

5.6.3 悪性黒色腫との安全性の比較

BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者での有害事象の概要の比較を Table 5-6 に，BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかで発現率 20%以上）の比較を Table 5-7 に示す。

E2201 試験 Combination 1st Line の曝露期間が他と比べて短く，また，被験者数が少ないため，単純な比較は困難であるものの，有害事象はいずれも 90%以上の被験者に発現し，重篤な有害事象，重篤な有害事象による死亡等の発現率が NSCLC 患者で悪性黒色腫患者と比べて極端に高くなる傾向は認められなかった（Table 5-6）。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で高頻度にみられた PT 別の有害事象（E2201 試験いずれかの集団で発現率 20%以上）は，発熱，悪心，嘔吐，下痢，無力症，食欲減退，皮膚乾燥，悪寒，末梢性浮腫，発疹，咳嗽，疲労であり，いずれの事象も悪性黒色腫に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でも発現しており，NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（Table 5-7）。

日本人の悪性黒色腫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は 12 名と少ないものの，日本人患者で高頻度（発現率 20%以上）に認められた事象はいずれも外国人患者でも発現しており，日本人だけで特異的に認められる事象ではなかった。また，外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い事象は認められるものの，当該事象の重症度は多くが Grade 1 又は 2 であり，日本人患者でもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は忍容であった。

Table 5-6 BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者での有害事象の概要：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

		NSCLC			悪性黒色腫	
		第 II 相 E2201 Combination pooled population N=82	第 II 相 E2201 Combination 2nd Line Plus N=57	第 II 相 E2201 Combination 1st Line N=25	日本人 第 I/II 相 MEK116885 N=12	外国人 第 III 相 MEK115306/ MEK 116513 N=559
治験薬 平均 1 日用量	ダブラフェニブ	261.2 mg	252.8 mg	280.4 mg	283.2 mg	273.6 mg/261.0 mg
	トラメチニブ	1.8 mg	1.8 mg	1.9 mg	1.93 mg	1.9 mg/1.8 mg
治験薬 平均投与期間	ダブラフェニブ	7.61 ヵ月	9.36 ヵ月	3.62 ヵ月	248.8 日	14.3 ヵ月/9.1 ヵ月
	トラメチニブ	7.56 ヵ月	9.29 ヵ月	3.63 ヵ月	245.8 日	14.4 ヵ月/9.1 ヵ月
Any AE		79 (96)	56 (98)	23 (92)	12 (100)	546 (98)
AEs related to study treatment		71 (87)	51 (89)	20 (80)	12 (100)	501 (90)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment		10 (12)	8 (14)	2 (8)	2 (17)	68 (12)
AEs leading to dose reduction		24 (29)	20 (35)	4 (16)	2 (17)	174 (31)
AEs leading to dose interruption		47 (57)	35 (61)	12 (48)	3 (25)	310 (55)
Any SAE		38 (46)	32 (56)	6 (24)	1 (8)	219 (39)
SAEs related to study treatment		23 (28)	19 (33)	4 (16)	1 (8)	154 (28)
Fatal SAEs		4 (5)	4 (7)	0	0	8 (1)

	NSCLC			悪性黒色腫	
	第 II 相 E2201 Combination pooled population N=82	第 II 相 E2201 Combination 2nd Line Plus N=57	第 II 相 E2201 Combination 1st Line N=25	日本人 第 I/II 相 MEK116885 N=12	外国人 第 III 相 MEK115306/ MEK 116513 N=559
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0

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，Table 3.1050，Table 3.1040，Table 3.1045，5.3.5.3-1 -Table 3.1010-ISS
1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料（MEK116885 試験- Table 5.180，Table 5.181，Table 7.020，MEK115306 試験- Table 3.0010，Table 3.0011，MEK116513 試験-Table 3.0009，Table 3.0010）
E2201 試験は，BRAF V600E 遺伝子変異陽性患者対象とし，その他の試験は BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性患者対象とした。
有害事象，死亡は，最終投与日から 30 日後までのデータを含めた。
表中の数値：n (%)

Table 5-7 BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫（日本人／外国人）と NSCLC 患者で比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかで発現率 20%以上）：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

	NSCLC			悪性黒色腫	
	第 II 相 E2201 Combination pooled population N=82	第 II 相 E2201 Combination 2nd Line Plus N=57	第 II 相 E2201 Combination 1st Line N=25	日本人 第 I/II 相 MEK116885 N=12	外国人 第 III 相 MEK115306/ MEK 116513 N=559
Total	79 (96)	56 (98)	23 (92)	12(100)	546(98)
発熱	37 (45)	26 (46)	11 (44)	9(75)	303(54)
悪心	34 (41)	23 (40)	11 (44)	3(25)	193(35)
嘔吐	25 (30)	20 (35)	5 (20)	3(25)	153(27)
下痢	23 (28)	19 (33)	4 (16)	0	175(31)
無力症	19 (23)	18 (32)	1 (4)	0	81(14)
食欲減退	21 (26)	17 (30)	4 (16)	3(25)	68(12)
皮膚乾燥	19 (23)	15 (26)	4 (16)	1(8)	55(10)
悪寒	15 (18)	13 (23)	2 (8)	2(17)	174(31)
末梢性浮腫	19 (23)	13 (23)	6 (24)	6(50)	86(15)
発疹	15 (18)	12 (21)	3 (12)	1(8)	132(24)
咳嗽	15 (18)	12 (21)	3 (12)	1(8)	113(20)
関節痛	12 (15)	11 (19)	1 (4)	3(25)	138(25)
疲労	15 (18)	10 (18)	5 (20)	1(8)	182(33)
便秘	13 (16)	10 (18)	3 (12)	3(25)	72(13)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (11)	9 (16)	0	5(42)	42(8)
頭痛	10 (12)	6 (11)	4 (16)	5(42)	170(30)
筋肉痛	9 (11)	6 (11)	3 (12)	3(25)	85(15)
鼻咽頭炎	5 (6)	5 (9)	0	6(50)	66(12)
脱毛症	5 (6)	5 (9)	0	3(25)	38(7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6)	4 (7)	1 (4)	7(58)	68(12)
紅斑	5 (6)	4 (7)	1 (4)	4(33)	48(9)
高血圧	3 (4)	3 (5)	0	0	144(26)

	NSCLC			悪性黒色腫	
	第 II 相 E2201 Combination pooled population N=82	第 II 相 E2201 Combination 2nd Line Plus N=57	第 II 相 E2201 Combination 1st Line N=25	日本人 第 I/II 相 MEK116885 N=12	外国人 第 III 相 MEK115306/ MEK 116513 N=559
口内炎	0	0	0	5(42)	12(2)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	4(33)	42(8)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	4(33)	25(4)

Source: 5.3.5.2-1-E2201 試験-Table 3.1070，Table 3.1091，Table 3.1090，5.3.5.3-1- Table 3.1040-ISS，1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料（MEK116885 試験-Table 7.040）
E2201 試験は BRAF V600E 遺伝子変異陽性患者対象とし，その他の試験は BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性患者対象とした。
PT は E2201 試験 Combination 2nd Line Plus での発現率の降順で提示した。
表中の数値：n (%)

5.6.4 特別な患者集団での検討

E2201 試験では，ベースライン時に十分な臓器機能を有する患者を対象としたため，腎機能障害，肝機能障害等の特別な患者集団での安全性の検討は実施していない。

5.7 中止した試験及び実施中の試験

E2201 試験は一変申請時点で実施中であり，Table 4-1 に示す時点でデータカットオフ日とする解析を予定している。

5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.8.1 市販後の使用経験

5.8.1.1 ダブラフェニブ

市販後の使用経験として収集された安全性情報が，2015 年 8 月 26 日までに PSUR 1～4（いずれも GSK 社が作成）として報告されており，市販後の推定患者数は，累積評価期間で 4546.5 人年と推定される。

PSUR の累積評価期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造販売業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

5.8.1.2 トラメチニブ

市販後の使用経験として収集された安全性情報が，2016 年 5 月 29 日までに PSUR 1～4［GSK 社が 2 報作成（GSK PSUR 1，2），直近の 2 報はノバルティスファーマ社が作成（NVS PSUR 1，2）］として報告されており，市販後の推定患者数は，累積評価期間で 4194 人年と推定される。

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 Company Core Data Sheet（CCDS）version 8.0

（2016 年 6 月 29 日改訂）で Warnings and Precautions に追加され，また，Core RMP version 2.0（2016 年 7 月 19 日改訂）で重要な特定されたリスクとして追加された。

PSUR の累積評価期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造販売業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

5.9 安全性に関するその他の事項

5.9.1 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。

5.9.2 乱用を誘発する可能性

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。

5.9.3 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。

5.9.4 妊娠，出産，及び授乳

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 週間の休薬後にも確認されている）がみられており，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ている。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，受精能への影響が示唆されている。

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。

5.10 安全性の結論

E2201 試験のデータカットオフ日 2015 年 10 月 7 日までの結果から，E2201 試験の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者で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時に発現した有害事象の内容は，既承認の悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念，日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

- BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination pooled population）では，有害事象は 90%以上の被験者に発現し，Grade 3 以上の有害事象，有害事象による死亡，重篤な有害事象等の発現率がダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で極端に高くなる傾向はなく，また，NSCLC 患者で悪性黒色腫患者と比べて極端に高くなる傾向は認められなかった。
- BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で高頻度にみられた PT 別の有害事象（Combination pooled population で発現率 20%以上）は発熱，悪心，嘔吐，下痢，食欲減退，無力症，皮膚乾燥，末梢性浮腫であり，いずれの事象も悪性黒色腫に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でも発現しており，NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。
- BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で高頻度にみられた注目すべき有害事象（Combination pooled population で発現率 20%以上）は，発熱，皮膚毒性，下痢，浮腫，出血であり，いずれの事象も悪性黒色腫に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でも高頻度に発現しており，NSCLC 患者で特異的に高頻度に認められる事象はなかった。重症度別でも，NSCLC 患者で特異的に高頻度に認められる事象はなかった。
- 日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

近年，NSCLC での腫瘍化及び腫瘍細胞増殖に関与する要因について，遺伝子レベルでの解明が進んでおり，関与する分子を治療標的とすることで治療効果の期待できる患者をあらかじめ特定し，治療成績を向上させることが可能となっている。BRAF V600 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の予後や治療効果は十分ではなく，EGFR や EML4-ALK を分子標的とした治療薬と同様に，BRAF を分子標的とすることで治療効果の高い，新たな治療薬を早期に臨床現場に提供されることが切望されている。

6.1 ベネフィットの要約

ダブラフェニブは強力かつ選択的な BRAF キナーゼ阻害剤，トラメチニブは MEK1/MEK2 の活性化及び同キナーゼ活性に対する可逆的かつ高い選択性を有するアロステリック阻害剤であり，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，1.1.3 項に示す細胞株の結果，悪性黒色腫で BRAF V600 遺伝子変異陽性を標的とすることで高い治療効果が得られている結果に基づき，BRAF V600 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する治療薬として期待される。

以下に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床的ベネフィットを E2201 試験の結果に基づき要約する。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して，治療ラインによらず，治療開始後早期に高い抗腫瘍効果を示し，その効果は長期にわたる。また，病勢進行の抑制や生存期間延長に寄与することが期待できる。

2 次治療以降

- BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する 2 次治療以降の治験責任医師判定 ORR は，ダブラフェニブ単剤療法（Monotherapy 2nd Line Plus：32.1%）と比べて，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus：63.2%）の方が高く，悪性黒色腫，細胞株の結果と同様に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による相乗効果が確認された（Table 6-1）。
- BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）の治験責任医師判定 ORR（95%CI）は 63.2%（49.3%，75.6%）であり， IFCT data で 2 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 20.8%（9.8%，31.7%）と比べて点推定値は約 3 倍高く，また 95%CI の下限値（49.3%）も IFCT データの上限値（31.7%）を大きく上回り，高い有効性が示唆された。NSCLC 患者では ORR は PFS の延長に寄与するとも報告されており（Blumenthal et al. 2015），この結果の臨床的意義は高いと考える。さらに，DOR 及び PFS の中央値はそれぞれ 9.0 ヵ月及び 9.7 ヵ月であり，PFS の中央値は根治切除不能な IV 期 NSCLC 患者を対象とした従来の標準的な 2 次治療の 2～3 ヵ月（Fossella et al. 2000，Shepherd et al. 2000，Hanna et al. 2004，Borghaei et al. 2015）と比べて長く，また，BRAF 阻害薬であるベムラフェニブの 7.3 ヵ月（Hyman et al. 2015）と比べても長かった。
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）では，治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変を有し，かつベースライン後に 1 回以上適切な腫瘍評価が実施された 54 名中 48 名に標的病変の腫瘍縮小が認められ，うち 39 名で 30%以上の腫瘍縮小が認められた。
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）で奏効した被験者（N=36）の Kaplan-Meier 法で推定した初回奏効までの期間の中央値（95%CI）は 1.4（1.3，1.5）ヵ月であり，短期間で奏効が得られた被験者が多かった。
- 日本人患者では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）で 1 名に未確定 PR が認められた。ダブラフェニブ単剤療法（Monotherapy 2nd Line Plus）では，2 名ともに治験責任医師判定で PR が確定された。また，いずれも病勢進行によりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーされ， 1 名はクロスオーバー後 5.6 ヵ月にわたり SD を維持し，Combination 2nd Line Plus の PFS と比べると短いものの，従来の標準的な 2 次治療と比べて長い PFS が得られた。

- Mature DOR 解析の結果も，上述と同様であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し，2 次治療以降としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が確認された。

1 次治療

- 予備解析時点，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（Combination 1st Line-Efficacy）の治験責任医師判定 ORR（95%CI）は 53.3%（26.6%，78.7%）であり，IFCT data で 1 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 30.3%（21.6%，38.9%）と比べて高い有効性が示唆された（Table 6-1）。
- 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を有し，かつベースライン後に 1 回以上適切な腫瘍評価が実施された 14 名全員で標的病変の腫瘍縮小が認められ，うち 11 名で 30%以上の腫瘍縮小が認められた。
- 主要解析の結果も，上述と同様であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し，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有効性が確認された。

Table 6-1　　BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者での有効性

		2 次治療以降			1 次治療	
		E2201 試験		IFCT	E2201 試験	IFCT
		ダブラフェニブ単剤療法 (2014/4/30 a)) IV 期 N=78	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 (2015/10/7) IV 期 N=57	BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者 I～IV 期 N=189	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 (2015/10/7) IV 期 N=15	BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者 I～IV 期 N=189
ORR	n (%)	25 (32.1)	36 (63.2)	11(20.8)	8(53.3)	33(30.3)
	95%CI	(21.9, 43.6)	(49.3, 75.6)	(9.8, 31.7)	(26.6, 78.7)	(21.6, 38.9)
DOR	中央値	9.6	9.0	—	—	—
	95%CI	(5.4, 15.2)	(6.9, 18.3)	—	—	—
TTR	中央値	1.4	1.4	—	—	—
	95%CI	(1.4, 1.7)	(1.3, 1.5)	—	—	—
PFS	中央値	5.5	9.7	—	—	—
	95%CI	(3.4, 7.3)	(6.9, 19.6)	—	—	—

Source：IFCTdata 2015 Table 6 bis，Table 7 bis，5.3.5.2-1-E2201 試験 Table 2.0010_a，Table 2.0060，Table 2.0061，Table 2.2050，Table 2.4050，Table 2.4010_b，Table 2.2010_b，Table 2.7210，5.3.5.3-3-Table 2.7240
E2201 試験の結果は主要評価項目である治験責任医師判定の結果を示す。
—：集計なし
a) DOR 及び PFS は Mature DOR 解析結果を示す。

6.2　　リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

E2201 試験の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者で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時に発現した有害事象の内容は，悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念，日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

悪性黒色腫と同様に，ダブラフェニブの主要なリスクである二次癌［皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む），新たな原発性悪性黒色腫，皮膚以外の悪性腫瘍］については早期発見のために皮膚検診や画像診断等の検査を十分実施し，これらが発現した場合には，外科手術等の適切な治療を実施することでリスクを最小化することが可能と考える。なお，皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）は，ダブラフェニブ単剤療法に比べ，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で発現率が減少することが確認されている。また，ダブラフェニブ又はトラメチニブのその他の注目すべき有害事象である眼事象，ブドウ膜炎，肺臓炎／間質性肺疾患，発熱，腎不全，膵炎，高血糖，過敏症，皮膚毒性，心臓関連事象，肝事象，出血，下痢，高血圧，浮腫，好中球減少症及び深部静脈血栓症／肺塞栓症についても，十分な観察と必要に応じてダブラフェニブ又はトラメチニブの休薬や減量，あるいは対症療法を行うことにより，そのリスクを最小化することが可能と考える。

J-RMP で規定された重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについても，悪性黒色腫患者と同様に，十分な観察と必要に応じてダブラフェニブ又はトラメチニブの休薬や減量，あるいは対症療法を行うことにより，そのリスクを最小化することが可能と考える。

6.3 推奨する使用法

本剤の申請効能・効果（案）及び用法・用量（案）は，以下のとおりとした。

なお，効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠の詳細は[1.8.2]に示す。

Table 6-2 NSCLC に対する効能・効果（案），用法・用量（案）

予定効能・効果		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
ダブラフェニブ	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増減する。
トラメチニブ	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増減する。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者を対象とした E2201 試験の結果から，治療ラインによらず，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の高い抗腫瘍効果は ORR で示された。NSCLC 患者では ORR は PFS の延長に寄与するとも報告されており（Blumenthal et al. 2015），この結果の臨床的意義は高いと考える。事実，E2201 試験の 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における DOR 及び PFS の中央値はそれぞれ 9.0 ヵ月及び 9.7 ヵ月であり，PFS の中央値は根治切除不能な IV 期 NSCLC 患者を対象とした従来の標準的な 2 次治療の 2～3 ヵ月（Fossella et al. 2000，Shepherd et al. 2000，Hanna et al. 2004，Borghaei et al. 2015）と比べて長く，BRAF 阻害薬であるベムラフェニブの 7.3 ヵ月（Hyman et al. 2015）と比べても長かった。

また，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法時に発現した有害事象の内容は，悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念，日本人特有の安全性上の懸念は認められなかったことから，悪性黒色腫患者へ

の治療と同様に十分な観察と必要に応じてダブラフェニブ又はトラメチニブの休薬や減量，あるいは対症療法を行うことにより，そのリスクを最小化することが可能と考える。

以上より，BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の 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ベネフィットはリスクを上回ると考える。

7 参考文献

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. (2014) Cancer. Molecular biology of the cell, 6th edition; Chapter 20; 1091-144 (available upon request).

[Alcalá AM and Flaherty KT (2012)] BRAF Inhibitors for the Treatment of Metastatic Melanoma: Clinical Trials and Mechanisms of Resistance. Clin Cancer Res; 18(1):33-9.

[Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. (2016)] Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet; 387:1415-26.

[Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. (2015)] Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. J Clin Oncol; 33(9):1008-14.

[Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015)] Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 373:1627-39.

[Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. (2013)] Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with *BRAF* Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res; 19(16):4532-40.

[Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. (2002)] Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. Nature; 417:949-54.

[Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. (2013)] Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). Ann Oncol; 24(9):2371-6.

[EHR data (2016)] Real-World Treatment Patterns, Natural History, and Burden of Illness in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with BRAF V600 Mutation.

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)

[Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000)] Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. J Clin Oncol; 18(12):2354-62.

[Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, et al. (2015)] Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. J Thorac Oncol; 10(10):1451–7.

[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.

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

[Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. (2015)] Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with *BRAF* V600 Mutations. N Engl J Med; 373:726-36.

[IFCT data (2015)] French National Observatory of the patients with non-small Cell Lung (NSCLC) benefiting from a molecular test on the Hospital Platforms of Molecular Genetics. "IFCT-Biomarkers France" registry Second report: Version 2.0.

[Ji H, Wang Z, Perera SA, et al. (2007)] Mutations in BRAF and KRAS Converge on Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Lung Cancer Mouse Models. Cancer Res; 67(10):4933-9.

[Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. (2014)] Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with *BRAF* mutations. Ann Oncol; 25(1):138-42.

[Kobayashi M, Sonobe M, Takahashi T, et al. (2011)] Clinical Significance of *BRAF* Gene Mutations in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. Anticancer Res; 31:4619-23.

[Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. (2014)] Clinical Characteristics and Course of 63 Patients with *BRAF* Mutant Lung Cancers. J Thorac Oncol; 9:1669-74.

[Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. (2010)] Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. N Engl J Med; 362:2380-8.

[Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. (2011)] Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *BRAF* Mutations. J Clin Oncol; 29(26):3574-9.

[Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. (2012)] Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol; 13:239-46.

[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.

[Sasaki H, Shitara M, Yokota K, et al. (2012)] *Braf* and *erbB2* mutations correlate with smoking status in lung cancer patients. Exp Ther Med; 3:771-5.

[Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. (2008)] Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 26(21):3543-51.

[Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. (2013)] Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. J Clin Oncol; 31(27):3327-34.

[Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. (2013)] Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. N Engl J Med; 368(25):2385-94.

[Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. (2000)] Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. J Clin Oncol; 18(10):2095-103.

[Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. (2012)] Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. N Engl J Med; 366(8):707-14.

[Su F, Bradley WD, Wang Q, et al. (2012a)] Resistance to Selective BRAF Inhibition Can Be Mediated by Modest Upstream Pathway Activation. Cancer Res; 72(4): 969-78.

[Su F, Viros A, Milagre C, et al. (2012b)] *RAS* Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. N Engl J Med; 366(3):207-15.

[Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. (2013)] Cancer Genome Landscapes. Science; 339(6127):1546-58.

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(2015) (Internet) Available from:<http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html>(last accessed on 31-August-2016)(available upon request)

厚生労働省 患者調査 (2014) 平成 26 年（2014）患者調査の概況 (Internet) Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/kanja.pdf> (last accessed on 31-August-2016)(available upon request)

[澤端章好, 淺村尚生, 呉屋朝幸, 他 (2010)] 2002 年の肺癌治療例の全国集計に関する報告.日呼吸会誌; 48(4):333-49.

外国規制当局との相談記録

[FDA[redacted]年[redacted]月[redacted]日議事録][redacted]

[FDA[redacted]年[redacted]月[redacted]日議事録][redacted]

[FDA[redacted]年[redacted]月[redacted]日議事録][redacted]

[FDA[redacted]年[redacted]月[redacted]日議事録][redacted]

[FDA[redacted]年[redacted]月[redacted]日議事録][redacted]

[EMA[redacted]年[redacted]月[redacted]日議事録][redacted]

[EMA[redacted]年[redacted]月[redacted]日議事録][redacted]