目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 6
1 製品開発の根拠 10
1.1 目標適応症及び開発の根拠 10
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 11
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 15
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 20
1.1.4 ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用意義 21
1.2 臨床開発計画 22
1.2.1 臨床開発計画の概略 22
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 25
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 29
2 生物薬剤学に関する概括評価 29
3 臨床薬理に関する概括評価 30
3.1 薬物動態 30
3.1.1 成人患者集団における薬物動態 30
3.2 特別な患者集団での薬物動態 30
3.2.1 民族差 30
3.2.2 小児 31
4 有効性の概括評価 32
4.1 有効性評価の計画 32
4.1.1 有効性の評価項目及び判定基準 32
4.1.2 有効性の解析対象集団 33
4.1.3 有効性の解析方法 33
4.2 主要試験の用法・用量設定の根拠 34
4.3 目標適応症に対する有効性 35
4.3.1 成人 X2201 試験（評価資料） 35
4.3.2 成人 XUS35T 試験（参考資料） 41
4.3.3 小児を対象とした試験 42
4.4 有効性に関するその他の情報 44
4.4.1 MAP 44
4.4.2 文献レビュー 45
4.5 特別な患者集団での有効性 46

4.5.1 部分集団での検討....46
4.5.2 特別な患者集団での検討....46
4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性....46
4.7 有効性の結論....46
5 安全性の概括評価....47
5.1 安全性評価の計画....47
5.1.1 安全性の評価方法....47
5.1.2 全般的な曝露状況....48
5.2 有害事象....49
5.2.1 比較的よくみられる有害事象....49
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象....53
5.2.3 注目すべき有害事象の解析....57
5.2.4 既承認適応症との比較....64
5.2.5 MAP....67
5.3 臨床検査及びその他の検査....68
5.4 バイタルサイン，心電図，心エコー及び小児での成長解析....68
5.4.1 小児の成長解析....68
5.5 特別な患者集団での安全性....69
5.5.1 日本人....69
5.5.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）....70
5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性....70
5.6.1 市販後の使用経験....70
5.6.2 過量投与....72
5.6.3 乱用を誘発する可能性....72
5.6.4 離脱症状及び反跳減少....72
5.6.5 妊娠及び授乳時の使用....72
5.7 安全性の結論....73
6 ベネフィットとリスクに関する結論....73
6.1 治療の背景....73
6.1.1 疾患又は症状....73
6.1.2 現行の治療....73
6.2 ベネフィット....74
6.2.1 成人....74
6.2.2 小児....76
6.2.3 BRAF V600 変異陽性の広範ながん種に対するベネフィットの一般化可能性....77
6.3 リスク....78

6.4 ベネフィット・リスク評価 79
6.4.1 推奨される使用法 79
6.4.2 ベネフィット・リスクの結論 80
7 参考資料 82

表一覧

Table 1-1 ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用療法の効能効果と承認状況 10
Table 1-2 各がん種の BRAF V600 変異陽性の日本人推定患者数 14
Table 1-3 標準治療又は既存治療の ORR の一覧 16
Table 1-4 臨床データパッケージ 22
Table 1-5 臨床データパッケージに含まれる固形腫瘍 28
Table 3-1 小児患者における体重区分別の用法・用量 31
Table 4-1 組織型別の ORR（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 36
Table 4-2 固形腫瘍患者の試験担当医師判定に基づく DoR，PFS 及び OS（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 37
Table 4-3 日本人被験者の有効性結果の概要（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 39
Table 4-4 有効性の副次評価項目及び探索的評価項目（A2102 試験パート 1 及び 2，All Treated 集団） 42
Table 4-5 有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目（X2101 試験，All Treated 集団） 44
Table 5-1 曝露期間（X2201 試験，A2102 試験，X2101 試験，All Treated 集団） 48
Table 5-2 PT 別の有害事象（全体での発現割合 20%以上）（X2201 試験, All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 49
Table 5-3 PT 別の有害事象（いずれかのパートで発現割合 20%以上）（X2101 試験, 安全性解析対象集団） 52
Table 5-4 ダブラフェニブ及びトラメチニブの特定されたリスク及び潜在的リスク 57
Table 5-5 特定されたリスクに該当する有害事象の発現状況（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験 パート C+D 安全性解析対象集団） 58
Table 5-6 発熱（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験 パート C+D SAF） 59
Table 5-7 心臓関連事象（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D，SAF） 60
Table 5-8 肝事象（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D, SAF） 61
Table 5-9 眼事象（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D, SAF） 62

Table 5-10 皮膚以外の悪性腫瘍，新たな原発性悪性黒色腫（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D，SAF） 63
Table 5-11 横紋筋融解症（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D，SAF） 64
Table 5-12 既承認適応症との比較：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での有害事象の概要 65
Table 5-13 既承認適応症との比較：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有害事象（X2201 試験で発現割合 10%以上） 66
Table 6-1 X2201 試験と既存治療又は標準治療の ORR の比較 74

図一覧

Figure 4-1 試験担当医師判定による日本人被験者別の標的病変のベースラインからの最大変化率（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 40
Figure 4-2 IR 判定による日本人被験者別の標的病変のベースラインからの最大変化率（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 40
Figure 6-1 さまざまな BRAF V600 変異陽性腫瘍におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の ORR 78

略号一覧

略号	略していない表現（英）	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
ANC	absolute neutrophil count	絶対好中球数
ASI	adenocarcinoma of small intestine	小腸腺癌
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	anaplastic thyroid cancer	甲状腺未分化癌
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the drug plasma 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）
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 during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24時間）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	twice daily or two times a day	1日2回
BoR	best confirmed overall response	-
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	-
BTC	biliary tract cancer	胆道癌
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	臨床検査室改善法
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete response	完全奏効
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTC	common toxicity criteria	共通毒性規準
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CuSCC	cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚有棘細胞癌
CV	coefficient of variation	変動係数
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
DoR	duration of response	奏効期間
DRB	Dabrafenib	ダブラフェニブ
ECG	electrocardiogram	心電図
ECHO	echocardiogram	心エコー検査
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
ECOG-ACRIN	Eastern Cooperative Oncology Group and American College of Radiology Imaging Network	-
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ErbB	EGF receptor family	-
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	-
EOT	end of treatment	投与終了時
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	-
FU	follow-up	-
GI	gastrointestinal	消化管
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
GSK	GlaxoSmithKline	グラクソ・スミスクライン
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCL	hairy cell leukemia	有毛細胞白血病
HGG	high grade glioma	高グレード神経膠腫 (WHO grade 3 又は 4 の神経膠腫)
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IDH	isocitrate dehydrogenase	イソクエン酸デヒドロゲナーゼ
IPR	individual patient request	個別患者リクエスト
IR	independent (radiology) review	-
ITT	Intent-to-treat	-
LCH	langerhans cell histiocytosis	ランゲルハンス細胞組織球症
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
LGG	low grade glioma	低グレード神経膠腫 (WHO grade 1 又は 2 の神経膠腫)
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MAP	Managed Access Programs	-
MAPK	mitogen-activated protein kinase	-
MEK	mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase	マイトジェン活性化細胞外シグナル制御キナーゼ
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minor response	-
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MRT	mean residence time	平均滞留時間

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
MUGA	multigated acquisition scan	マルチゲート収集法
NA	not applicable	非適用
NCCH	National Cancer Center Hospital	国立がん研究センター中央病院
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	-
NCI-MATCH	National Cancer Institute's Molecular Analysis for Therapy Choice	-
NE	not evaluable/not estimable	-
NF-1	neurofibromatosis Type-1	-
NGGCT	non-geminomatous germ cell tumor	非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍
NoS	not otherwise specified	-
NR	not reachable	-
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSGCT/NGGCT	non-seminomatous/non-germinomatous germ cell tumor	非セミノーマ胚細胞腫瘍又は非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCV	Procarbazine Hydrochloride, Lomustine (CCNU), Vincristine Sulfate	-
PD	pharmacodynamic or progressive disease	薬力学又は病勢進行
PDGFRA	platelet-derived growth factor receptor alpha	血小板由来増殖因子受容体 α
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	フォスファチジルイノシトール 3 キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PN	plexiform neurofibromas	蔓状神経線維腫
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	-
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
QT	QT interval	QT 間隔
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma	-
RANO	response assessment for neuro-oncology	-
RAP	reporting and analysis plan	解析計画書
RAS	rat sarcoma virus	-
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
REG	regressive disease	-
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
SCE	summary of clinical efficacy	臨床的有効性
SD	stable disease or standard deviation	安定又は標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TMT	Trametinib	トラメチニブ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

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悪性黒色腫，BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療薬として承認されている。また，米国では，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の希少がんを対象とした国際共同第 II 相試験（CDRB436X2201 試験，以下，X2201 試験）の中間解析結果に基づき，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性の甲状腺未分化癌（ATC）に対する治療薬として 2018 年 5 月に承認されている。さらに，2021 年 9 月に BRAF V600E 遺伝子変異陽性の固形腫瘍を追加効能とした製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行い，2021 年 11 月に Priority Review に指定，2022 年 6 月に承認を取得した（Table 1-1）。

今般，成人及び小児の BRAF V600E 遺伝子変異を有する固形腫瘍患者に対するダブラフェニブ及び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，本邦において「BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）」を追加効能とした一変申請，並びに，小児患者においても，BRAF V600E 遺伝子変異を有する固形腫瘍に対しダブラフェニブ及びトラメチニブ併用投与が可能となるよう小児用法・用量を追加する一変申請を行う。

審査期間中，国内の BRAF V600E 遺伝子変異を有する再発難治性 HCL の治療環境や医療ニーズを鑑み，本申請適応症の範囲に血液腫瘍である HCL を含めること，また LCH 等の組織球症が本申請適応症の範囲に含まれることを明確化する必要性が生じたため，申請効能・効果を「BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（組織球症を含む）（標準的な治療が困難な場合に限る）」，及び「BRAF V600E 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」に変更した［詳細は 1.8 添付文書（案）に示した］。

Table 1-1 ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用療法の効能効果と承認状況

効能効果	対象	承認状況		
		米国	欧州	日本
BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 a)	成人	2014 年 1 月	2015 年 8 月	2016 年 3 月
BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫（術後補助療法の効能追加）	成人	2018 年 4 月	2018 年 8 月	2018 年 7 月
BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC） b)	成人	2017 年 6 月	2017 年 3 月	2018 年 3 月

効能効果	対象	承認状況		
		米国	欧州	日本
BRAF V600E 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性の甲状腺未分化癌（ATC）[c]	成人	2018 年 5 月	―	―
BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（組織球症を含む）（標準的な治療が困難な場合に限る）[d]	小児及び成人	2022 年 6 月	―	本申請
BRAF V600E 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病[e]	小児及び成人	―	―	本申請

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
b）日本の効能効果を記載した。米国：BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC，欧州：BRAF V600 遺伝子変異陽性の NSCLC
c）米国の効能効果を記載した。
d）日本の効能効果（案）を記載した。米国：BRAF V600E 遺伝子変異陽性の固形腫瘍
e）日本の効能効果（案）を記載した。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

1.1.1.1 BRAF V600E 遺伝子変異を有する固形腫瘍

BRAF タンパクは正常組織の細胞質領域に普遍的に発現しており（Tissue expression of BRAF-Summary-The Human Protein Atlas），静止期細胞では BRAF タンパクは単量体又は MEK タンパクとのヘテロ二量体として主として不活性化状態で存在する（Cutler et al. 1998，Haling et al. 2014，Park et al. 2019）。細胞増殖因子により，受容体チロシンキナーゼが刺激されると，MAPK カスケードである RAS，続いて RAF，MEK さらに ERK が活性化し，最終的に細胞増殖を促進する転写等に変化を及ぼして多様な細胞応答が引き起こされる（Lavoie et al. 2020）。体細胞変異により BRAF V600E の変異が生じた場合は，上流である RAS の活性化シグナルを必要とせず，かつネガティブフィードバック機構による抑制がかからない状態となり，BRAF V600E 変異体タンパクは，細胞外刺激とは独立して MAPK カスケードシグナルを活性化し続けることで，ヒトの癌を引き起こす（Dhillon et al. 2007）。

BRAF V600E 変異は，以下に示すとおり，いくつかのがん種において形質転換能があること，発がん性が認められること，他のドライバー遺伝子と相互排他性があること，分子標的薬による臨床効果が示されていること等から，ドライバー遺伝子であると考えられる。

- **形質転換能：**
  - BRAF V600E 変異を有する遺伝子をマウス 3T3 線維芽細胞に遺伝子導入すると，BRAF 野生型遺伝子を導入した場合と比較して，形質転換する細胞が 130 倍増加した（Davies et al. 2002）。
  - BRAF V600E 変異によって濾胞細胞の形質転換が誘導された（Caronia et al. 2011，Kojic et al. 2011）。

- 甲状腺癌では，甲状腺乳頭癌と乳頭由来 ATC の両方で BRAF V600E 変異が確認されており，BRAF V600E 変異は疾患発症のみならず甲状腺乳頭癌から ATC への進行に関与していることが推察された（Xing 2007）。
- BRAF 遺伝子変異を有する LGG 患者では，野生型 BRAF 遺伝子を有する患者よりも HGG へ悪性転化する患者が多く，LGG から HGG への悪性転化の過程で BRAF 遺伝子変異が関与していることが推察された（Mistry et al. 2015）。

- **発がん性：**
  - 甲状腺組織特異的に BRAF V600E 変異を遺伝子導入したトランスジェニックマウスにおいて甲状腺の過形成及び甲状腺乳頭癌が誘導された（Knauf et al. 2005，Charles et al. 2011）。
  - 肺胞上皮細胞で BRAF V600E をドキシサイクリン投与により強制発現させたトランスジェニックマウスにおいて 16 週後までに腺癌が発生した（Ji et al. 2007）。
  - メラニン形成細胞で BRAF V600E を強制発現させたトランスジェニックマウスにおいてメラニン形成細胞の不死化が誘導され，悪性黒色腫が発生した（Dhomen et al. 2009）。
- **他のドライバー遺伝子との相互排他性：**
  - BRAF 遺伝子変異は，他のドライバー遺伝子と相互排他的な関係にあり，がんの発生又は進行に関与していることが，悪性黒色腫（Sensi et al. 2006），肺癌（Dearden et al. 2013），甲状腺癌（Xing 2005），胆道癌（Li et al. 2020），膵癌（Guan et al. 2018），結腸・直腸癌（Sahin et al. 2013，Smith et al. 2013），及び神経膠腫（Behling and Schittenhelm 2019）等，がん種横断的に報告されている。
- **分子標的薬による臨床効果：**
  - これまでに実施された臨床試験において，BRAF V600E 変異を有する悪性黒色腫，NSCLC，及び種々の希少がんで，複数の BRAF 阻害剤が単剤又は MEK 阻害剤との併用により顕著な有効性が示されている。代表的なバスケット試験としてベムラフェニブ単剤の VE-BASKET study（Subbiah et al. 2019）やダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の X2201 試験（4.3.1 項），NCI-MATCH 試験サブプロトコール H（Arm H）（以下，XUS35T 試験］（4.3.2 項）等がある。

また，The Cancer Genome Atlas に登録されている 33 のがん種を含む約 10,000 の腫瘍検体を用いて，ドライバー遺伝子と変異の網羅的同定と解析が実施された結果，BRAF V600E 変異は原発臓器を問わず固形腫瘍におけるドライバーとして働くことが確認された（Bailey et al. 2018）。以上のことから，BRAF V600E 変異を有する細胞では，細胞外刺激に依存することなく MAPK カスケードが恒常的に亢進することで，原発臓器を問わないドライバー変異として癌の発生及び進展に寄与していると考えられる。

1.1.1.2 結腸・直腸癌に対する使用制限

BRAF V600 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌は標準治療に対して予後不良である。標準治療に不応又は不耐容の結腸・直腸癌患者の最後の治療選択肢として，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は一定の効果を有すると考えられるものの，BRAF V600E 変異を有する結腸・直腸癌の BRAF/MEK 阻害剤に対する臨床での治療反応性（ORR 12%）は，BRAF V600E 変異を有する悪性黒色腫，NSCLC，ATC よりも低いとされる（Corcoran et al. 2015）。これらを踏まえ，本申請では結腸・直腸癌を目標適応症から除外することとした。結腸・直腸癌のみが他のがん種と比較して明らかに異なる特徴を有すると考えられる根拠を以下に示す。

- 結腸・直腸癌由来の異種移植モデルによる検討の結果，BRAF V600E 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌では，BRAF 阻害に応答して EGFR（ErbB1）が活性化するフィードバック機構が働き，MAP 経路や PI3K 経路が活性化され持続的な増殖が維持されると示唆された（Prahallad et al. 2012）。実際に，BRAF 遺伝子変異型の結腸・直腸癌患者に対し BRAF 阻害剤と抗 EGFR 抗体薬を併用すると明らかな相乗効果がみられたこと（Corcoran et al. 2012）から，本フィードバック機構仮説が支持された。
- EGFR は，結腸・直腸癌のみならず上皮がんを中心に発現している（Salomon et al. 1995）。悪性黒色腫は神経堤由来の腫瘍であり EGFR の発現が低いため，EGFR によるフィードバック活性化機構が認められないと考えられる。一方で EGFR の発現は，消化管間質腫瘍（Lopes and Bacchi 2007）及び 非セミノーマ胚細胞腫瘍 （Moroni et al. 2001）では高く，NSCLC（Hirsch et al. 2003），ATC（Ensinger et al. 2004），BTC（Yoshikawa et al. 2008）及び成人神経膠腫（Sturm et al. 2014）では中程度に認められている。しかしながら，EGFR の発現が中程度である NSCLC（Planchard et al. 2017a，Subbiah et al. 2019），ATC（Subbiah et al. 2018），BTC（Wainberg et al. 2018）及び成人神経膠腫（Wen et al. 2018a, Wen et al. 2018b, Kaley et al. 2018）でも，BRAF 阻害により臨床で良好な結果が得られている。
- 結腸・直腸癌と同様に甲状腺乳頭癌では，非臨床モデルにおいて BRAF 阻害後に ErbB 活性化フィードバック機構が働くことが報告されているが，臨床では良好な結果が得られている。このメカニズムとして，甲状腺乳頭癌では BRAF 阻害後に ErbB2 及び ErbB3 が誘導されることが報告されており，異なるサブタイプの EGFR が活性化されることが結腸・直腸癌と甲状腺乳頭癌での治療反応性が異なる要因であると考えられる（Montero-Conde et al. 2013）。すなわち，ErbB サブタイプの発現分布によって反応性が異なる可能性が示唆された。

なお，BRAF 遺伝子変異型の結腸・直腸癌に対する BRAF/MEK/EGFR の阻害剤の 3 剤併用の臨床試験が実施され（Ursem et al. 2018），本邦では 2020 年に「がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能効果として，エンコラフェニブ，ビニメチニブ及びセツキシマブの併用療法が承認されている。

1.1.1.3 BRAF V600E 変異を有する固形腫瘍及び HCL の推定患者数

国内の各がん種の総患者数及び BRAF V600 変異陽性率，推定される BRAF V600 変異陽性の日本人患者数を Table 1-2 に示す。BRAF V600E 変異の検出頻度はがん種によって異なるものの，広範ながん種にわたって検出されている。ただし，ほとんどのがん種は希少フラクション又は低頻度の BRAF V600E 陽性率である。なお，各がん種の患者数は厚生労働省患者調査 2017 等の収集可能な情報に基づき，全病期を対象に集計したため，薬物治療の対象とならない病期も含まれる。たとえば，BRAF V600 変異陽性の患者数の最も多い甲状腺乳頭癌の有病者数は 26,141 名であるが，このうち 80%が低危険度群であり，ほとんどの患者が手術のみで生涯再発を認めないため，薬物治療対象となる患者数は残りの 20%と大幅に限定される（杉谷 2012）。

本邦で BRAF V600 変異を有する患者数は約 52,500 人と推計され，このうち結腸・直腸癌及び血液腫瘍（MM，HCL）を除いた対象患者数は，約 32,300 人と推定される。

また，HCL は，非ホジキンリンパ腫の約 1%（米国の 2016 年非ホジキンリンパ腫推定 112,380 人中 HCL 1,100 人にて算出）であり（Teras et al. 2016），令和 2 年の患者調査に基づく非ホジキンリンパ腫 124,000 人より約 1,240 人と推計される。また，HCL の BRAF V600E 遺伝子変異陽性率は高く，100%との報告もある（Tiacci et al. 2011）。

Table 1-2 各がん種の BRAF V600 変異陽性の日本人推定患者数

Tumor type	Prevalence in Japan	BRAF V600 rate (%)	Prevalence adjusted for BRAF V600 rate	Setting
Papillary Thyroid Cancer	33,300 [a),b)]	78.5 [1)]	26,141	All stages
Melanoma	5,000 [a)]	41.8 [2)]	2,090	All stages
Colorectal cancer	289,000 [a)]	6.2 [3)]	17,918	All stages
NSCLC	169,000 [a)]	1 [4)]	1,690	All stages
MM	25,000 [a)]	4 [5)]	1,000	All stages
HCL	1,240 [j),k)]	100.0 [6)]	1,240	All stages
Brain	7,000 [a)]	7 [7)]	490	All stages
Endometrial cancer	29,000 [a)]	0.1 [8)]	29	All stages
Small intestine cancer	5,000 [a)]	2.9 [9)]	145	All stages
Gallbladder	9,000 [a)]	0.5 [10)]	45	All stages
Intrahepatic cholangiocarcinoma	4,000 [a)]	3 [11)]	120	All stages
High-grade ovarian cancer	7,600 [a),d)]	2 [12)]	152	All stages
Low-grade ovarian cancer	700 [a),d)]	12.3 [13)]	86	All stages
ATC	504 [a),b)]	20 [14)]	101	All stages
Breast cancer	232,000 [a)]	0.1 [8)]	232	All stages
GIST	16,140 [e), f)]	2.8 [15)]	452	All stages
Pancreatic Adenocarcinoma	51,000 [a)]	0.4 [8)]	204	All stages
Bladder Cancer	75,000 [a)]	0.2 [8)]	150	All stages
Germ cell tumor (testicular)	4,100 [a),g)]	1 [16)]	41	All stages
Soft tissue sarcoma	6,000 [a)]	0.3 [8)]	18	All stages
ECD	不明（1930 年以降，世界で 1000 名程度報告さ	78 [17)]	-	All stages

Tumor type	Prevalence in Japan	BRAF V600 rate (%)	Prevalence adjusted for BRAF V600 rate	Setting
	れている h))			
LCH	500 i)	21 18)	105	All stages
Total	971,204	—	52,449	

a) 厚生労働省 2017, b) 岩崎 2007, c) Teras et al. 2016, d) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会 2017, e) Nilsson et al. 2005, f) 総務省統計局 2021，g) 国立がん研究センター 2016a, h) Starkebaum and Hendrie 2020, i) 三嶋 2013, j) 厚生労働省 2020, k) Teras et al. 2016, 1) Ebina et al. 2020, 2) Yamazaki et al. 2015, 3) Morikawa et al. 2018，4) 日本肺癌学会 2018, 5) Walker et al. 2018, 6) Tiacci et al. 2011, 表中の BRAF V600 遺伝子変異陽性率は最も高いデータを示したが，陰性の患者も報告されている（Schnittger et al. 2012, Xi et al. 2012） 7) Schindler et al. 2011, 8) genie.cbioportal.org (GENIE cohort v10.1), 9) Schönleben et al. 2009, 10) Li et al. 2020, 11) Goeppert et al. 2014, 12) Campos et al. 2018, 13) Moujaber et al. 2018, 14) Takano et al. 2007, 15) Hostein et al. 2010, 16) Honecker et al. 2009, 17) Toya et al. 2018, 18) Sasaki et al. 2017

また，代表的な小児固形腫瘍として，神経膠腫である HGG 及び LGG，LCH 及び甲状腺乳頭癌等があるが，いずれも希少がんでありこれらの患者で BRAF 遺伝子変異陽性率や国内の疫学に関する報告は限られている。

小児脳腫瘍は小児がんの 15%～18%を占め（Ishihara et al. 2017, Nakata et al. 2018），このうち LGG は約 40%を占める（Chalil and Ramaswamy 2016）。小児 LGG 患者のうち，BRAF V600E 変異陽性は 17%で確認され，特に予後不良である（Lassaletta et al. 2017）。また外国の神経膠腫（LGG 及び HGG）としての報告ではあるが，神経膠腫患者の BRAF V600 変異の頻度は 10%超と報告されている（Lassaletta et al. 2017, Korshunov et al. 2015，Dougherty et al. 2010，MacConaill et al. 2009，Schiffman et al. 2010，Janeway et al. 2013，Jones et al. 2012）。

LCH の年間発症率は 15 歳未満の小児 100 万人に 8.9 人とされ（Monsereenusorn and Rodriguez-Galindo 2015），国内では年間数十例と推計されている（日本小児血液・がん学会 2016）。LCH の BRAF V600E 変異陽性率は，東アジア人で 41%とされている（Feng et al. 2021）。

国内の小児の甲状腺乳頭癌の有病率は，100 万人に 1～2 人と報告され，Mitsutake らの調査では小児甲状腺乳頭癌で BRAF V600E 変異陽性率は 63.2%と報告されている（Mitsutake et al. 2015）。

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

現行の治療と課題

BRAF V600 変異はさまざまながん種で認められるが，本邦では NSCLC，悪性黒色腫，結腸・直腸癌を除き，BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍を効能・効果とした治療薬は承認されていない。BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍は，多くのがん種で確立された治療体系は存在せず，原発部位に応じた標準治療又は既存治療（標準治療後又は標準治療がない場合に実施される治療）が実施される。しかしながらほとんどの場合，効果は限定的であり，高いアンメットメディカルニーズが存在する。

最新の治療ガイドライン等で引用されている文献情報に基づき，がん種ごとの標準治療又は既存治療（X2201 試験の対象がん種の場合，同一 setting かつ国内既承認薬に限定）での ORR を一覧に示した（Table 1-3）。なお，表中は BRAF V600 変異陽性に限定しない標準治療又は既存治療の ORR の結果である。

Table 1-3　　標準治療又は既存治療の ORR の一覧

Histology	既存治療 [1)]	標準治療 [2)]
ATC	2.9%～24% [a)]	標準治療は確立されていない
BTC	8%～23% [d)]	15%～42% [e), f), g)]
GIST	2% [h)]	1st line: 61% [i)] 2nd line: 7% [j)] 3rd line: 5% [k)]
HCL	40% [l)]	標準治療は確立されていない
LGG	—	標準治療は確立されていない
HGG	23.1%～27.6% [r)]	NA [4)]
MM [3)]	— [5)]	31%～93% [s),t),u),v)]
NSGCT/ NGGCT	21%～71% [w),x)]	60%～71% [y), z)]
ASI	—	標準治療は確立されていない
小児 LGG	—	標準治療は確立されていない
小児 HGG	0%～12% [cc)]	標準治療は確立されていない
小児 LCH	22% [dd), 6)]	92.7% [ee)]

1) 標準治療後又は標準治療がない場合に実施される治療法 （X2201 試験の対象がん種の場合，同一 setting かつ国内既承認薬に限定）

2) 薬物療法

3) MM は予定効能効果には含まれない。

4) 1st line is Radiotherapy+Temozolomide

5) 初回治療の結果に応じ，初回導入療法で用いた薬（プロテアソーム阻害剤，免疫調節薬等）を含む 2～3 剤併用の救援療法，又は別の（初回に使用していない）作用機序の薬を含む治療レジメンを選択

6) 前治療不応例を対象

a) Lenvatinib (Takahashi et al. 2019, Wirth et al. 2021), d) S-1 (Sasaki et al. 2012, Suzuki et al. 2013), e) Gemcitabine / cisplatin (Valle et al. 2010, Okusaka et al. 2010), f) Gemcitabine / S-1 (Morizane et al. 2013), g) Gemcitabine / cisplatin / S-1 (Sakai et al. 2018), h) Best supportive care (Demetri et al. 2013), i) Imatinib (Nishida et al. 2008), j) Sunitinib (Demetri et al. 2006), k) Regorafenib (Demetri et al. 2013), l) Interferon-alpha (待井 他 1988), r) Bevacizumab (Reardon et al. 2020, Nagane et al. 2012), s) Proteasome inhibitor based regimen (Richardson et al. 2007, Kropff et al. 2007, Davies et al. 2007, San-Miguel et al. 2014, San-Miguel et al. 2016, Dimopoulos et al. 2017a), t) Immunomodulatory drug based regimen (Dimopoulos et al. 2009, Knop et al. 2009, Schey et al. 2010, Miguel et al. 2013) , u) Proteasome inhibitor / Immunomodulatory drug based regimen (Garderet et al. 2012, Stewart et al. 2015, Moreau et al. 2016, Richardson et al. 2019), v) Monoclonal antibody based regimen (Dimopoulos et al. 2016, Palumbo et al. 2016, Dimopoulos et al.2017b, Dimopoulos et al. 2018), w) Gemcitabine based regimen (Einhorn et al. 2007, Hinton et al. 2002, Kollmannsberger et al. 2004, Pectasides et al. 2004a, Mardiak et al. 2005, Nicolai et al. 2009, Oechsle et al. 2011, Shiraishi et al. 2009), x) Irinotecan based regimen (Miki et al. 2002, Pectasides et al. 2004b, Shamash et al. 2007), y) Bleomycin / etoposide / cisplatin (de Wit et al. 2001), z) Paclitaxel / ifosfamide / cisplatin (Kawai et al. 2003, Mead et al. 2005), cc) Temozolomide (Lashford et al. 2002, Nicholson et al. 2007, Ruggiero et al.2006) dd) 2'-Chlorodeoxyadenosine (Weitzman et al. 2009), ee) cytosine arabinoside, vincristine and prednisolone (Morimoto et al. 2018)

上記一覧に示すがん種のうち，臨床データパッケージに含まれる臨床試験での成人及び小児患者の登録数が比較的多いがん種の治療の現状をそれぞれ以下に要約する。

1.1.2.1 成人

ATC

ATC は増殖速度の速い組織型である。頭頸部の気道周囲に位置しているため，急速な腫瘍増大に伴い気道圧迫や上大静脈症候群及び疼痛等をきたす。また，気道閉塞や窒息による死亡が約50%の患者で起こるとされる（伊藤 他 2013）。国内では ATC に対する治療としてレンバチニブ単剤療法が承認されている。レンバチニブの臨床成績は，国内（17 名）では ORR 24%，PFS（中央値） 32.2 週，OS（中央値） 46.1 週と報告されているが（Takahashi et al. 2019），外国の第 II 相試験の中間解析結果（20 名）では無効中止となり，PFS（中央値）は 11.3 週，OS（中央値）は 13.9 週であった。また，最終的に投与された全患者（34 名）での ORR は 2.9%（95% CI: 0.1, 15.3）であった（Wirth et al. 2021）。二次治療以降で推奨されている化学療法は確立されておらず，パクリタキセル又はドセタキセルが使用されるものの，ORR は 14%～21%，PFS（中央値）は 6.0～7.0 週，OS（中央値）は 13～29.1 週であり（Onoda et al. 2016，Kawada et al. 2010），効果は十分ではない。

BTC

BTC は胆管の狭窄により胆汁の排泄障害が生じ，黄疸，腹痛，体重減少等が発現する。国内での胆のう・胆管がんの 5 年相対生存率（2009～2011 年）は 24.5%とされ，予後不良である（国立がん研究センター がん情報サービス 2022）。国内の BTC の標準治療は，ゲムシタビンを主としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法（GC），ゲムシタビン+S-1 併用療法（GS），又はゲムシタビン+シスプラチン+S-1 併用療法（GCS）が推奨されており，これら標準治療の ORR は 15.0%～41.5%，PFS（中央値）は 25.2～34.8 週，OS（中央値）は 48.7～58.7 週である（Valle et al. 2010，Okusaka et al. 2010，Morizane et al. 2013，Sakai et al. 2018）。また，2022 年に化学療法歴のない治癒切除不能な BTC 患者を対象に，GC に対するデュルバルマブの上乗せ効果が認められ，3 剤併用療法として承認された［OS（中央値）：3 剤併用 55.7 週 vs GC 47.8 週］（イミフィンジ審査報告書）。

二次治療以降で推奨されている化学療法は確立されておらず，日常診療では S-1 単剤が使用される機会が多い（国立がん研究センター 2016b）。BTC 患者を対象に二次治療として S-1 を投与した試験では，ORR は 7.5%～22.7%，PFS（中央値）は 10.9～23.5 週，OS（中央値）は 29.6～58.7 週であった（Sasaki et al. 2012，Suzuki et al. 2013）。

LGG

LGG は神経膠腫のうち WHO grade 1 又は 2 に分類される。神経膠腫は脳の悪性腫瘍の 1 つであり，腫瘍の占有や閉塞性水頭症等による頭蓋内圧亢進に伴う痙攣，頭痛，嘔吐等に加え，腫瘍の

占有部位に依存する局所症状が生じる。国内の LGG の標準治療は，再発後も可能な場合は外科的切除であり，外科的切除困難な場合には必要に応じて放射線療法又は化学療法が実施される。WHO grade 1 の神経膠腫は比較的予後は良好だが（田村 他 2016），視神経や視床下部等の手術での摘出が困難な毛様細胞性星細胞腫は，放射線療法による視神経への損傷や内分泌障害等の長期合併症が懸念されるため，プラチナ製剤併用療法が用いられる。ただし，国内で成人及び小児の LGG に対する治療薬は承認されていない。

40 歳以上の生検実施又は全摘，あるいは 18～39 歳の部分摘出を受けた WHO grade 2 の神経膠腫の患者を対象に，放射線療法単独と放射線療法及び PCV 療法の併用療法を比較した結果，放射線療法及び PCV 療法の併用療法で有意な OS の延長［OS（中央値）：放射線療法単独 7.8 年，放射線療法及び PCV 療法の併用療法 13.3 年］が報告された（RTOG9802 試験）。このことから，WHO grade 2 の神経膠腫の外科的切除後に放射線療法を実施したことがない場合は，放射線療法及び PCV 療法の併用が推奨される（Buckner et al. 2016）。また WHO grade 2 の神経膠腫を対象に，放射線療法とテモゾロミド併用療法及びテモゾロミド維持療法 12 コースと，ヒストリカルコントロール［EORTC22844 試験（照射線量 45Gy vs. 59.4Gy の比較試験）の 3 年生存率（54%）］を比較した結果，3 年生存率は 73.1%とヒストリカルコントロールを上回り，放射線療法とテモゾロミド併用療法の有効性が示唆された（RTOG0424 試験，Fisher et al. 2015）。WHO grade 2 の再発神経膠腫を対象にテモゾロミド単剤の有効性を検討した第 II 相試験では，ORR は 53%，TTP（中央値）は 45.2 週（van den Bent et al. 2003）であった。

HGG

HGG は神経膠腫のうち WHO grade 3 又は 4 に分類される。HGG は特徴的な病理学的所見を有する極めて悪性度の高い腫瘍であり，LGG に比べてさらに予後不良である。HGG も LGG と同様に，閉塞性水頭症等や局所症状が生じる。HGG の標準治療は，術後放射線療法及びテモゾロミドであり，OS（中央値）は 63.5 週，5 年全生存率は 9.8%であった（Stupp et al. 2005，Stupp et al. 2009）。また，再発の膠芽腫に対するベバシズマブ単剤投与時の ORR は 27.6%，PFS（中央値）は 14.3 週，OS（中央値）は 45.7 週であった（Nagane et al. 2012）。HGG の標準治療であるテモゾロミドと放射線治療の併用療法後に再発した膠芽腫患者を対象にニボルマブの有効性と安全性をベバシズマブ単剤療法と比較検討した第 III 相無作為化臨床試験である CheckMate-143 試験の結果，ベバシズマブ群の ORR は 23.1%（95% CI: 16.7%, 30.5%）と報告されている（Reardon et al. 2020）。標準治療である放射線療法及びテモゾロミドを完遂した膠芽腫患者に対し，テモゾロミドによる維持療法とテモゾロミド及び腫瘍治療電場発生デバイスを比較した第 III 相試験（N=315）において，PFS（中央値）はテモゾロミドで 17.4 週，テモゾロミド及び腫瘍治療電場発生デバイスで 30.9 週，OS（中央値）はテモゾロミドで 67.8 週，テモゾロミド及び腫瘍治療電場発生デバイスで 89.1 週であった（Stupp et al. 2015）。

HCL

HCL は，欧米の成人白血病患者のわずか 2～3%の希少な B 細胞性リンパ増殖性疾患である（Riccioni et al. 2007）。HCL 患者ではほぼ全例が BRAF V600E 遺伝子変異を有することが知られている。HCL 患者 47 名の遺伝子配列を調べた報告では，全例で BRAF V600E 遺伝子変異が認められ，そのうち骨髄生検が利用可能な 5 名での免疫組織学的検査の結果，全例で pERK も認められたことから，HCL 患者では BRAF 変異が活性化されていることが示唆された（Tiacci et al. 2011）。

NCCN の HCL ガイドライン version 1 では，HCL に対しプリンアナログ（クラドリビン ± リツキシマブ，ペントスタチン）が初回治療として推奨され，プリンアナログ不耐例においてはベムラフェニブ + オビヌツズマブが，再発難治例に対してはプリンアナログ+リツキシマブ又はベムラフェニブ + リツキシマブなどが推奨されている（NCCN 2023）。しかしながら，ベムラフェニブ，オビヌツズマブ及びリツキシマブのいずれも有毛細胞白血病の国内適応がないため，プリンアナログに対する再発難治例の治療選択肢は限られている。

1.1.2.2 小児

小児 HGG

小児の HGG 患者に対する治療法は限られており，現在の標準治療は，外科的切除と，術後の局所照射及び化学療法である（MacDonald et al. 2011）。積極的な外科的切除，放射線療法，化学療法実施にもかかわらず，小児 HGG 患者の予後は極めて不良であり，新たに HGG と診断された小児の OS（中央値）は約 18～24 ヵ月である（EMA 2011）。また，5 年生存率は約 10%～50%であり，大多数が最終的に死に至る（Broniscer and Gajjar 2004，Finlay and Zacharoulis 2005，Broniscer 2006，Wolff et al. 2010，Cohen et al. 2011）。大部分の患者では再発するが再発後の治療選択肢は限られており，現時点で有効な標準治療がないため，臨床試験への参加が残された治療選択肢である。

小児 LGG

小児 LGG に対する標準治療は外科的手術である。小児 LGG 患者には放射線療法による長期神経認知作用の懸念があるため，世界的に一次治療としてカルボプラチン及びビンクリスチンによる化学療法が用いられる（ただし，本邦では未承認）。カルボプラチン及びビンクリスチンによる術後全身療法を必要とする小児 LGG 患者（93 名）での ORR（CR+PR）は 35%であった（Ater et al. 2012）。一方，化学療法抵抗性の BRAF V600 変異陽性集団（37 名）での ORR は 11%，PFS（中央値）は 32.2 週であった（Bouffett et al. 2022）。カルボプラチン及びビンクリスチンの併用療法の 5 年無増悪生存率は 49.6%，5 年全生存率は 91.5%と報告されており（Lafay-Cousin et al. 2008），再発患者に対しても，放射線療法やプラチナ製剤併用療法が有用とされている。また，

年齢（中央値）が 45 ヵ月の小児の視神経又は視床下部腫瘍患者に対するシスプラチン及びエトポシドの併用療法で 71%に腫瘍の縮小が認められた（Massimino et al. 2002）。

さらに，BRAF 遺伝子変異が，LGG から HGG への悪性転化への関与が示唆されている（Mistry et al. 2015）。小児の LGG 患者を対象に BRAF V600E の変異の有無により予後を比較した結果，10 年無増悪生存率は BRAF 野生型群（N=404）で 60.2%，BRAF V600E 遺伝子変異陽性群（N=99）で 27.0%，10 年全生存率は BRAF 野生型群で 92.1%，BRAF V600E 遺伝子変異陽性群で 83.9%であった。分子標的治療導入前の BRAF V600E 変異を有する小児 LGG 患者での，細胞傷害性化学療法の投与 6 ヵ月後の ORR は 10%～23%であった（Nobre et al. 2020，Lassaletta et al. 2017）。

小児 LCH

LCH は病変の数や部位によって，単一臓器単一病変型，単一臓器多病変型，多臓器型に分類される。単一臓器多病変型，多臓器型は，シタラビン／ビンクリスチン／プレドニゾロンを基本とした多剤併用化学療法が国内の標準治療である（Morimoto et al. 2006，Morimoto et al. 2016，Morimoto et al. 2018）。化学療法の導入により，LCH の生命予後は良好だが，リスク臓器浸潤（肝臓・脾臓・造血器浸潤）を有する治療抵抗性の LCH 症例の生命予後はいまだに不良である。また，再燃率は多臓器型で 30%～50%と高い。さらに，再燃は不可逆的な尿崩症や中枢神経変性症の発症リスクを高め，LCH 患者の QOL を著しく低下させる（Wnorowski et al. 2008，Sakamoto et al. 2021）。前治療不応の LCH 患者に対するサルベージ療法（2’-Chlorodeoxyadenosine，本邦未承認）の ORR は 22%であった（Weitzman et al. 2009）。

BRAF V600E 変異を有する LCH は，多臓器型が多く，治療抵抗性，再燃，さらには尿崩症や神経変性症の発生を有意に増加させ，予後不良である（Berres et al. 2014，Héritier et al. 2016）。BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤は，治療抵抗性の LCH の病勢を速やかに沈静化する効果を有し（Donadieu et al. 2019, Evseev et al. 2021，Eder et al. 2022），またダブラフェニブを主とした BRAF を標的とする分子標的治療により再発率の低下も報告されている（Feng et al. 2021）。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

ダブラフェニブは，BRAF の選択的阻害剤であり，ATP との競合阻害により，その作用を発揮する。トラメチニブは，MEK1/2 の活性化及び同キナーゼ活性に対する選択的阻害剤である。

細胞増殖因子により，受容体型チロシンキナーゼが刺激されると，RAS，続いて RAF，MEK1/2，さらに ERK1/2（MAPK シグナル伝達経路）が活性化される。RAF には 3 種類のサブタイプ（ARAF，BRAF 及び CRAF）が知られており，ホモ又はヘテロ二量体を形成して，下流に位置する MEK1/2 の 2 つのセリン残基をリン酸化する。MEK1/2 は，セリン／スレオニンキナーゼであり，RAF により活性化した MEK1/2 は，ERK1/2 のスレオニン及びセリン残基をリン酸化する。リン酸化 ERK は核内へ移行し，細胞周期及び細胞増殖関連遺伝子の転写を制御することにより，細胞の成長，増殖や生存を調節する（Cargnello and Roux 2011，Lito et al. 2013）。

種々のがん種において BRAF 遺伝子の変異が高頻度に認められており，その変異の多くは BRAF の立体構造の変化をもたらし，下流シグナルである MEK 及び ERK を活性化する。中でも高頻度に認められる V600 変異陽性の BRAF は，野生型と比較して高い活性を持つことが報告されており（Wan et al. 2004），RAS の活性化に関係なく恒常的に MEK 及び ERK を活性化してがん細胞の増殖を促進すると考えられている。

既に承認を取得している BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫及び NSCLC と同様にその他の固形腫瘍においても，ダブラフェニブとトラメチニブを併用し，MAPK 経路の BRAF 及び MEK を同時に阻害することで，抗腫瘍効果を示すと考えられる。

1.1.4 ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用意義

BRAF 阻害剤であるダブラフェニブやベムラフェニブの開発により，悪性黒色腫を筆頭にして BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性がんの治療は大きく進展したが，BRAF 阻害剤の単剤療法では早期に薬剤耐性が生じることが治療上の課題であった。BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫における BRAF 阻害剤の単剤療法に対する耐性の主な機序として MAPK 経路の再活性化が報告されている（Alcalá and Flaherty 2012，Gowrishankar et al. 2012，Greger et al. 2012）。MAPK 経路の再活性化は，RAF 上流での NRAS 又は KRAS の活性化，RAF 下流での MEK1/2 又は ERK の活性化，PI3K 等の別シグナル伝達経路の活性化，EGFR，PDGFRβ，MET，ERBB3，又は IGFR1 といった受容体チロシンキナーゼの発現増加，あるいは BRAF 遺伝子の増幅及び選択的スプライシング等のさまざまな機序を介して生じる（Subbiah et al. 2020, Sanchez et al. 2018）。

BRAF と MEK は同一経路にあり，MEK は活性化された BRAF の基質であることから，両タンパク質をそれぞれ単独で阻害するよりも同時に阻害する方が，より優れた有効性が期待できる。これまでに複数のがん種の非臨床試験及び臨床試験の結果から，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用による MAPK 経路の BRAF 及び MEK の同時阻害により，強力かつ持続的な腫瘍増殖抑制効果が認められており，併用療法の妥当性が支持されている（1.13.2-2 P6524-2.1.5.1 項～2.1.5.4 項）。さらに，安全性の観点でも，皮膚有棘細胞癌（cuSCC），基底細胞癌，ケラトアカントーマ及び黒色腫を含む二次性悪性腫瘍の発現リスクは BRAF 阻害剤単剤療法より BRAF/MEK 阻害剤の併用療法で低く，併用投与により良好な安全性プロファイルを得られると考える（1.13.2-2 P6524-2.1.5.5 項）。1.1.1 項に記載のとおり，BRAF V600E 遺伝子変異は原発臓器を問わず BRAF V600E 遺伝子変異を有するがんにおけるドライバーとして働くと推察されることから，ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法は多くの腫瘍において臨床的なベネフィットをもたらすと考えられる。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

上述のとおり，BRAF V600E は，多くのがん種において重要なドライバー遺伝子であると考えられる。当初，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の開発では，BRAF 遺伝子変異陽性率の高い疾患に重点が置かれており，国内外ともに，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫，BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC，米国では BRAF 遺伝子変異を有する ATC に対する治療薬としての開発が進められた。一方で，低頻度の BRAF 遺伝子変異陽性率かつ希少フラクションに対する開発は，従来の原発臓器ごとの臨床試験の実施が困難であることから，組織型に依存しない BRAF V600E 変異陽性といった分子的に定義される集団でのがん種横断的な開発が現実的な手段として検討されてきた。成人の BRAF V600E 変異陽性の希少がん患者を対象としたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のバスケット試験として，2014 年に X2201 試験，2016 年に ECOG-ACRIN Cancer Research Group 及び米国国立がん研究所により XUS35T 試験が開始された。また，FDA 及び EMA と合意した小児開発プログラムの一環として，2012 年から小児を対象とした開発が開始され，今回の申請では，小児の固形腫瘍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及び有効性を支持するデータとして 2 試験（X2101 試験及び A2102 試験）を臨床データパッケージに含めることとした。このほか，小児 2 試験で使用されたダブラフェニブ及びトラメチニブの製剤ごとの薬物動態について検討した相対的バイオアベイラビリティ試験である G2101 試験及び MEK115892 試験を参考資料として臨床データパッケージに含めた。

オンコロジー領域におけるがん種横断的な承認は，同じドライバー変異（例 NTRK）を発現，又は同じ病理組織学的状態（例 MSI-high）を有する腫瘍患者を，生物学的に同一の疾患集団とみなすことができるという原則に基づいている。上述したとおり，BRAF V600E 変異を有する固形腫瘍では，BRAF V600E 変異が MAPK カスケードの恒常的な亢進を介して腫瘍増殖に重要な役割を果たしていること，また MAPK 経路阻害に対する反応性も考慮すると，組織型にかかわらず同一の疾患とみなすことができると考える。本申請で用いた臨床試験では，BRAF V600 変異陽性のさまざまな腫瘍を有する患者で一貫した有効性が示されている。

Table 1-4 臨床データパッケージ

資料区分	試験番号	試験名	対象	登録被験者数（日本人）／試験の進行状況
評価	X2201	BRAF V600E 変異陽性の希少がん患者を対象に，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を検討する非盲検，多施設，国際共同，第 II 相試験	18 歳以上の成人 ／ 希少がん	計 206 名（7 名） **トラメチニブ+ダブラフェニブ併用** ATC：36 名（2 名） BTC：43 名（2 名） GIST：1 名 ASI：3 名 LGG：13 名（2 名） HGG：45 名（1 名） HCL：55 名 MM：10 名

資料区分	試験番号	試験名	対象	登録被験者数（日本人）／試験の進行状況
				／完了
評価	A2102	BRAF V600 変異陽性の進行固形腫瘍を有する小児患者を対象に，ダブラフェニブ経口投与時の安全性，忍容性及び PK を検討する非盲検，用量漸増，多施設，国際共同，第 I/IIa 相試験	1 歳以上 18 歳未満の小児患者／進行固形腫瘍	計 85 名 **ダブラフェニブ単剤** パート 1: 27 名 [3 mg/kg: 3 名, 3.75 mg/kg: 10 名, 4.5 mg/kg: 8 名, 5.25 mg/kg: 6 名] パート 2: 58 名 [LGG: 17 名, HGG: 28 名, LCH: 11 名, その他: 2 名] ／完了
評価	X2101	固形腫瘍又は蔓状神経線維腫を有する小児患者を対象にトラメチニブ単剤投与，若しくは BRAF V600 変異陽性の再発又は難治性固形腫瘍を有する小児患者を対象にトラメチニブ／ダブラフェニブを併用投与したときの安全性，PK，PD 及び臨床効果をそれぞれ検討する非盲検，用量漸増，多施設，国際共同，第 I/IIa 相試験	生後 1 ヵ月以上 18 歳未満の小児患者／再発又は難治性固形腫瘍	計 139 名 **トラメチニブ単剤**: 91 名 パート A: 50 名 [0.0125: 3 名, 0.025: 19 名, 0.032: 12 名, 0.04 mg/kg/day: 16 名] パート B: 41 名 [神経芽腫: 11 名, LGG fusion: 10 名, 蔓状神経線維腫 1 型: 10 名, BRAF V600 LGG: 10 名] **トラメチニブ+ダブラフェニブ併用**: 48 名 パート C: 18 名 [0.025+50% RP2D: 3 名, 0.025+100% RP2D: 9 名, 0.032+100% RP2D: 6 名] パート D: 30 名 [LGG: 20 名, LCH: 10 名] 注）ダブラフェニブの用量: 12 歳未満では 50% RP2D は 2.63 mg/kg/day，100% RP2D は 5.25 mg/kg/day，12 歳以上では 50% RP2D は 2.25 mg/kg/day，100% RP2D は 4.5 mg/kg/day ／完了
参考	XUS35T	BRAF V600 E/D/R/K 変異陽性のがん患者を対象に，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を検討する非盲検，多施設，第 II 相試験	18 歳以上の成人／ 希少がん	計 35 名 **トラメチニブ+ダブラフェニブ併用** LGG：1 名 HGG：4 名 その他の固形腫瘍：28 名 MM：2 名 ／継続中 データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
参考	G2101	健康成人被験者を対象に，2 種類の新たな経口懸濁剤のダブラフェニブ（10 × 10 mg 分散錠，水で調製）とダブラフェニブ HPMC カプセル（2 × 50 mg）100 mg を単回経口投与した後を比較して，相対的バイオアベイラビリティを検討するランダム化，非盲検，3 期クロスオーバー試験	18～75 歳の健康成人／ 男性及び閉経後又は妊娠の可能性のない女性	計 26 名／完了
参考	MEK115892	成人固形腫瘍患者に GSK1120212 の錠剤と GSK1120212 の小児用経口液剤を単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討	18 歳以上の成人／ 固形腫瘍	計 16 名／完了

資料区分	試験番号	試験名	対象	登録被験者数（日本人）／試験の進行状況
		する非盲検，2 期，ランダム化，クロスオーバー試験		

1.2.1.1 米国での臨床開発計画

米国では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]について FDA と Type B meeting を実施したが，[redacted]を推奨された。20[redacted]年，X2201 試験の第 11 回中間解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき BRAF V600E 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性の ATC に対するダブラフェニブ及びトラメチニブ併用療法の効能追加の一変申請を行い，2018 年 5 月に承認を取得した。20[redacted]年[redacted]月から[redacted]，及び[redacted]ため FDA との協議を再開した（FDA 20[redacted]，FDA 20[redacted]，FDA 20[redacted]）。最終的に，20[redacted]年[redacted]月に受領した Type B meeting の事前見解において，[redacted]することが了承された。また，その他の資料として，ノバルティスの Managed Access program（ノバルティスの compassionate use access programs，以下 MAP）においてダブラフェニブ及びトラメチニブが投与された計 263 名のデータ，及び公表文献で報告された個々の使用成績の結果も申請資料中で提示することとした（FDA 20[redacted]）。これらを踏まえ，米国では 2021 年 9 月に BRAF V600E 陽性の固形腫瘍を追加効能とした一変申請を行い，2021 年 11 月に優先審査品目に指定，2022 年 6 月に承認を取得した。

1.2.1.2 国内での臨床開発計画

国内では，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品申請前相談（相談番号：P5250）を実施し，[redacted]について協議した。その結果，[redacted]

[redacted]との機構見解を受領した。

その後，ノバルティスは[redacted]に関して，改めて 20[redacted]年[redacted]月に医薬品追加相談（相談番号：P6524）を実施することとした。その結果，[redacted]を得たことから，日本でも米国と同一の臨床データパッケージに基づき一変申請を行うこととした。また，2022 年 3 月 29 日に，BRAF V600 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（悪性黒色腫，NSCLC 及び結腸・直腸癌を除く）を予定効能として希少疾病用医薬品の指定を受けている。さらに，2023 年 8 月 28 日に，BRAF V600 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病を予定効能として希少疾病用医薬品の指定を受けた。

なお，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に X2201 試験の最終解析（データカットオフ日：2021 年 12 月 10 日）の総括報告書が完成したため，本申請では最終解析の結果を用いた。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

1.2.2.1 成人を対象とした試験

X2201 試験

X2201 試験は，BRAF V600E 変異陽性の希少がん患者を対象に，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を検討する第 II 相，非盲検，多施設，国際共同試験である。主要目的を ORR の評価とした。本試験は，代替治療選択肢がない BRAF V600E 変異陽性の進行性疾患を有する被験者を対象とし，9 つの組織型（ATC，BTC，GIST，ASI，LGG，HGG，NSGCT/NGGCT，HCL 及び MM）に応じていずれかのコホートに登録し（各コホート最大 25 名），主要解析コホートとした。有効性が認められ早期中止したコホートは，拡大コホートに移行し追加登録を行った。本試験では，バスケット試験デザインを用いることにより，複数の希少がん種に対し，より少ない被験者，短い期間で有効性の早期シグナル及び臨床効果を同時に評価することが可能となる。

BRAF V600 変異陽性腫瘍を有する難治性の希少がん患者を対象としたランダム化比較試験の実施は困難である。そのため，単群試験で客観的に奏効が認められた希少がん患者の有効性データを示すことが有益であると考え，主要評価項目は試験担当医師判定に基づく ORR とした。また，副次評価項目は DoR，PFS，OS 及び安全性とした。FDA の希少フラクションの分子標的薬の開発に関するガイダンスでも，ランダム化試験の実施が困難な場合，IR 判定による ORR 等，

腫瘍評価に基づく評価項目を用いた単群試験により臨床的ベネフィットについて十分な情報が得られる可能性があるとされている（FDA 2018）。

治験薬として，ダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回，トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回経口投与し，治験実施計画書に規定した毒性及び用量調節ガイダンスに基づき，必要に応じて用量調節を行った。治験薬投与は，許容できない毒性発現，病勢進行，同意撤回又は死亡に至るまで継続できることとした。治験薬の投与中止後の安全性追跡調査期間は 28 日間とし，生存及び新たな抗腫瘍療法の開始後の追跡調査は，6 ヵ月間は 4 週ごと，それ以降は 3 ヵ月ごとに実施することとした。

中間解析は，1 回目を少なくとも 5 名が登録された時点で実施し，その後 12 週ごとに行う計画とし，計 16 回の中間解析を行った。また，全登録被験者が約 3 年間の追跡調査を終了した時点で最終解析を行う計画とした。

参考試験：NCI-MATCH 試験サブプロトコール H（Arm H）（XUS35T 試験）

XUS35T 試験は，ECOG-ACRIN Cancer Research Group 及び米国国立がん研究所により実施された NCI-MATCH 試験-Arm H であり，治療前の生検で特定された遺伝子変異に基づいて，対象の分子標的薬に割り当てるプラットフォーム試験である。本試験は計 37 のサブプロトコールから構成され，米国の約 1100 施設で継続中である。Arm H は，BRAF V600E/D/R/K 変異陽性のがん患者を対象に，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を検討する第 II 相，非盲検，多施設共同試験である。主要目的を ORR の評価とした。本試験では，BRAF V600 変異陽性の腫瘍を有し，1 ライン以上の治療歴があり，代替治療選択肢がない進行性疾患を有する被験者を対象とし，4 つの組織型［神経膠腫（LGG 及び HGG），その他の固形腫瘍，MM］に応じていずれかのコホートに組み入れた。MM は本申請の適応範囲ではないことから，有効性及び安全性評価の解析対象から除外した。また，米国での既承認適応症［悪性黒色腫，NSCLC，及び ATC］，並びに BRAF 阻害剤に対する耐性機序が示唆される結腸・直腸癌は組入れ除外とした。

1.2.2.2　小児を対象とした試験

小児 A2102 試験（評価資料）

A2102 試験は，BRAF V600 変異陽性の進行性固形腫瘍を有する小児患者（1 歳以上 18 歳未満）を対象に，ダブラフェニブ経口投与時の安全性，忍容性及び PK を検討する，非盲検，用量漸増，多施設，国際共同，第 I/IIa 相試験である。主要目的は，小児患者に成人用量と同程度の曝露量で長期投与する際の，安全かつ忍容なダブラフェニブの用量を決定することである。

本試験は 2 つのパートから構成され，被験者はいずれかのパートのみに参加した。パート 1 は，BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍患者を対象とした修正ローリング 6 デザインを用いた用量漸増パートであり，ダブラフェニブの MTD 及び第 II 相試験推奨用量（RP2D）を決定することを目的とした。パート 2 は，BRAF V600 変異陽性の組織型（LGG，HGG，LCH 及びその他の固形腫瘍）

を有する小児患者を対象に，パート 1 で決定した RP2D の安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を評価する拡大パートであった。

小児 X2101 試験（評価資料）

X2101 試験は，固形腫瘍又は蔓状神経線維腫を有する小児患者（生後 1 ヵ月以上 18 歳未満）を対象にトラメチニブ単剤投与，若しくは BRAF V600 変異陽性の再発又は難治性固形腫瘍を有する小児患者（生後 1 ヵ月以上 18 歳未満）を対象にダブラフェニブ／トラメチニブを併用投与したときの安全性，PK，PD 及び臨床効果をそれぞれ評価する非盲検，用量漸増，多施設，国際共同，第 I/IIa 相試験である。主要目的は，小児患者に成人用量と同程度の曝露量で長期投与する際の，安全かつ忍容なトラメチニブの用量を決定することである。本試験は，4 つのパート（A：トラメチニブ単剤の用量設定パート，B：組織型別コホートでのトラメチニブ単剤 RP2D の拡大パート，C：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の用量漸増パート，D：組織型別コホートでのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 RP2D の拡大パート）から構成された。本試験のパート A，B 及び C と成人悪性黒色腫患者を対象とした試験を比較解析した結果，6 歳未満の被験者ではトラメチニブの中間用量（0.025 mg/kg/day 超及び 0.04 mg/kg/day 未満）が必要であることが示唆された。したがって，パート A 延長パートでは，6 歳未満の被験者を対象にトラメチニブの中間用量 0.032 mg/kg/day を投与し，安全性，忍容性及び PK を評価することとした。同様に，パート A 延長パート後にトラメチニブの用量を決定し，小児患者を対象とした A2102 試験で決定したダブラフェニブの RP2D を 100%としたパート C 延長パートも計画し，1 歳以上 6 歳未満の被験者を対象にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性，忍容性及び PK を評価した。

1.2.2.3 その他の資料

- **MAP**

ノバルティス社が実施する薬剤の倫理提供のプログラムである MAP で，重篤又は生命を脅かす BRAF V600 変異陽性の腫瘍患者に対し，個別患者リクエスト（IPR）によりダブラフェニブ及びトラメチニブが提供され，治療が実施された。これらの患者は代替治療選択肢がなく，また，医師がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が有用となる可能性があると判断したが，利用可能性が限られていた（薬剤又は適応症が各国で承認されていない），又は適格性の問題のため臨床試験への参加が不可能であった。なお，既承認適応症［悪性黒色腫，NSCLC，ATC（米国のみ）］，結腸・直腸癌の患者は対象から除外した。これらの患者のデータについて，FDA との合意事項に基づきレトロスペクティブにレビューした。MAP では，1 回の提供で最長 3 ヵ月間投与が可能であり，医師は再提供の依頼ごとに当該患者に対するベネフィットを確認する必要がある。正式な有効性データは収集していないが，継続投与は臨床的ベネフィットの間接的なエビデンスを示すと考えられる。また，MAP では安全性データを収集していないが，提供要請を行った医師は，関連する有害事象又は重篤な有害事象を通常の市販後の有害事象報告と同様の方法で報告

するため，通常の市販後調査を通じて医師が報告した有害事象をノバルティス社の安全性データベースから抽出した（SCE Appendix 1-MAP Report）。

- **文献レビュー**

BRAF V600 変異陽性の腫瘍に対し，ダブラフェニブ又はトラメチニブを投与した症例報告又は臨床試験について，公表文献で特定した 416 報を精査し，本申請の適応症に対するダブラフェニブ単剤療法又はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法に関する 98 報（症例報告 93 報及び臨床試験 5 報）についてレビューした（5.3.5.3-2-SCE Appendix 2-Literature review）。

本申請では，臨床試験に参加した生後 1 ヵ月以上の小児被験者 224 名を含む計 465 名のデータに加え，MAP 及び文献レビューで得られた 380 名超に基づくデータを示す。臨床データパッケージには，広範な組織型にわたるがん種が含まれた（Table 1-5）。

Table 1-5　臨床データパッケージに含まれる固形腫瘍

試験名 又は情報源	登録 例数	BRAF V600 変異陽性 固形腫瘍	年齢	治療法及び BRAF V600 変異陽性 固形腫瘍の種類/組織型の詳細（例数）
X2201 試験 [a]	206	141	成人：18～89 歳 （中央値 60.5 歳）	**ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法**：HGG（45），BTC（43），ATC（36），LGG（13），ASI（3），GIST（1）
XUS35T 試験	35	33	成人：21～85 歳 （中央値 63.0 歳）	**ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法**： 消化管腫瘍：膵腺癌（3），肝内胆管癌（4），肝内／肝外胆管腺癌（1），乳腺神経内分泌型乳管癌（2），結腸神経内分泌癌（2），肛門腺癌（1），ASI（1）， 肺腫瘍：肺腺癌（6），混合型小細胞扁平上皮癌（1）， 婦人科腫瘍：低悪性度漿液性卵巣癌（5），粘液性乳頭状漿液性腹膜腺癌（1）， HGG：脳梁の類上皮膠芽腫（1），側頭葉の退形成性星芽腫（1），頭頂葉の多形黄色星細胞腫（1），頭頂後頭葉の組織球肉腫（1），LGG：視神経毛様細胞性星細胞腫（1）， 歯原性腫瘍：下顎のエナメル上皮腫（1）
A2102 試験	85	85	小児 2 歳未満：3 名 2～5 歳：19 名 6～11 歳：28 名 12～17 歳：35 名	**ダブラフェニブ単剤療法**：LGG（33），HGG（35），LCH（13），神経芽腫（2），未分化肉腫（1），甲状腺乳頭癌（1）
X2101 試験	139	58	小児 2 歳未満：10 名 2～5 歳：48 名 6～11 歳：43 名 12～17 歳：38 名	**トラメチニブ単剤療法**：LGG（10） **ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法**（48）：LGG（34，毛様細胞性星細胞腫 11 名，神経節膠腫 5 名を含む），HGG（2），LCH（12，若年性黄色肉芽腫 1 名を含む）
MAP [b]	263	255	成人：131 名 小児 6 歳未満：38 名 6～17 歳：41 名 年齢の報告なし：53 名	**ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法**： 中枢神経系［LGG：神経節膠腫（16），毛様細胞性星細胞腫（11），神経膠腫（9），グリア神経細胞腫瘍（2），びまん性正中神経膠腫（2），脳幹神経膠腫（1），びまん髄膜性グリア神経細胞腫瘍（1），退形成性乏突起膠腫（1），視神経膠腫（4），毛様類粘液性星細胞腫（4），LGG（44），HGG：多形性膠芽腫（24），頭蓋咽頭腫（8），HGG（8）］， 甲状腺［甲状腺乳頭癌（26），甲状腺癌（17），転移性 ATC（2）］， 組織球性疾患［エルドハイム・チェスター病（15），LCH（17），組織球肉腫（1）］，BTC［胆管癌（7），胆嚢癌（1）］， 消化管腫瘍［十二指腸癌（2），胃癌（1），乳頭部癌（1），膵癌

試験名 又は情報源	登録 例数	BRAF V600 変異陽性 固形腫瘍	年齢	治療法及び BRAF V600 変異陽性 固形腫瘍の種類/組織型の詳細（例数）
				（5）］， 婦人科腫瘍［低悪性度漿液性卵巣癌（2），卵巣癌（2）］， その他［エナメル上皮腫（2），神経芽腫（1），グロムス腫瘍（1），乳癌（1），肝癌（2），扁平上皮癌（2），NSCLC（1），唾液腺癌（2），肉腫（1），結腸・直腸癌（1），NoS（7）］
NCCH 1901 [c]	57	55	16～77 歳 （中央値 53 歳）	**ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法**： 甲状腺癌（15），星細胞系腫瘍［中枢神経（13），脳神経・末梢神経・自律神経（2）］，結腸腺癌（4），肝内胆管癌（3），膵腺癌（2），膵腺房細胞癌（1），胆嚢と肝外胆管の腺癌（1），肝臓と肝内胆管の腺癌（1），卵巣腺癌（1），小腸腺癌（1），中枢神経の胎児性腫瘍（1），乳腺化生癌（1），他の泌尿生殖器の軟部肉腫（1），その他（6），分類欠測（4）
文献レビュー				
症例報告		126	成人：87 名 小児：39 名	**ダブラフェニブ+トラメチニブ（76），ダブラフェニブ単剤療法（50）**： 中枢神経系腫瘍（56），組織球性疾患（38 名），BTC（9），エナメル上皮腫（4），膵癌（4），婦人科腫瘍（3），甲状腺乳頭癌（3），腎癌（3），肉腫（2），GIST（1），下垂体腫瘍（1），乳癌（1），唾液腺導管癌（1）
臨床試験		114	成人：114 名	甲状腺乳頭癌（53）[d]，分化型甲状腺癌（21）[e]，エルドハイム・チェスター病（5），甲状腺癌（14），LCH（21）

Source: X2201 試験-Table 10-7，XUS35T 試験-Table 10-4，Table 10-5，X2101 試験-Table 10-8，10.4.2.1.3 項，10.4.2.1.4 項，A2102 試験-Table 14.1-1.1a，Table 14.1-3.1a，11.1.1 項，SCE Appendix 1-MAP Report-Table 5-1，Table 5-2，SCE Appendix 2-Literature review，NCCH1901 主たる解析レポート

[a] X2201 試験の一部である MM は予定効能効果には含まれない。
[b] MAP には 20[redacted]年[redacted]月までに NCCH1901 研究に参加した患者も含まれる。
[c] NCCH1901 主たる解析レポート（データカットオフ 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）
[d] Shah et al. 2017
[e] Leboulleux et al. 2021，登録された BRAF V600E 陽性患者の 24 名中 21 名で有効性評価が可能であった。

本申請資料に含まれるすべての試験を 5.2 全臨床試験一覧表に，各試験の概要を 2.7.6.個々の試験のまとめに示した。なお，本申請における臨床試験に対する COVID-19 パンデミックの影響は最小限であった。詳細は各試験の総括報告書に示した。

1.2.3 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。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請資料に含まれる小児患者を対象とした 2 試験（A2102 試験及び X2101 試験）では，既承認の薬剤［タフィンラーカプセル（ダブラフェニブ），メキニスト錠（トラメチニブ）］に加え，

現在開発中である経口液体製剤（ダブラフェニブ：経口懸濁液剤を調製するために服用時に規定の容量の水で懸濁した懸濁液用粉末又は水に懸濁して全量服用する分散錠，トラメチニブ：経口液剤用の粉末）を使用した。

G2101 試験では既承認のタフィンラーカプセル及び分散錠，MEK115892 試験では既承認のメキニスト錠及び経口液剤用の粉末をそれぞれ使用し，製剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ダブラフェニブ，トラメチニブともに，AUC は既承認製剤と経口液体製剤で同程度であった。

臨床試験におけるヒト血漿中ダブラフェニブ及びその代謝物，並びにトラメチニブ濃度は，液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した（1.13.1-1-悪性黒色腫-5.3.1.4-2012N140703_00，1.13.1-1-悪性黒色腫-5.3.1.4-2012N139489_00，2012N132488_00 他）。臨床試験における血漿中濃度の測定の詳細は，各試験の分析レポート（DMPK RCDRB436G2101，DMPK RCDRB436G2101-01，2012N154264_00，DMPK RCDRB436A2102，DMPK RCTMT212X2101，及び DMPK RCDRB436X2201）に示した。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 成人患者集団における薬物動態

本申請にあたり，新たな臨床薬理試験は実施していない。既に提出された資料により，成人被験者におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの臨床薬理学的特性は十分に明らかにされている（1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2）。X2201 試験でダブラフェニブ（150 mg，BID）及びトラメチニブ（2 mg，QD）を反復経口投与したときの定常状態における血漿中トラフ濃度は，それぞれ 63.8 ng/mL（40 名）及び 11.0 ng/mL（42 名）であったことから，BRAF V600E 変異陽性の希少がんを有する被験者における曝露量は，既承認の適応症を有する被験者と同程度であることが示された（2.7.2-3.1.1 項，1.13.1-2-非小細胞肺癌-2.7.2-Table 3-1，Table 3-2，1.13.1-3-悪性黒色腫（アジュバント療法）-2.5-Table 3-3，Table 3-4）。

3.2 特別な患者集団での薬物動態

3.2.1 民族差

成人を対象とした過去の試験において，ダブラフェニブ及びトラメチニブの PK には，日本人と外国人の間で明らかな民族差は認められなかった（1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2-3.3.3 項）。

X2201 試験でダブラフェニブ及びトラメチニブの PK 用の血液検体を，Week 4，Week 8，Week 12，及び追跡調査来院時に採取した。各評価時点で投与前検体を採取し，Week 4 では投与後 1～3 時間にも検体を採取した。Week 8 及び Week 12 でのダブラフェニブの血漿中トラフ濃度，及

び Week 4 から Week 12 までのトラメチニブの血漿中トラフ濃度は，日本人と外国人の間でいずれの評価時点でも類似していた（2.7.2-3.6 項）。

3.2.2 小児

小児患者を対象とした A2102 及び X2101 試験では，年齢区分別でのダブラフェニブ及びトラメチニブの体重に基づく用量を検討した。各試験の用量漸増期のデータを用いて投与拡大期の推奨用量を決定した。両化合物の PK データは，用量漸増期及び投与拡大期の両方で収集した。小児集団におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は X2101 試験で検討した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露量は単剤療法と併用療法で大きな違いはなく，両試験の投与拡大期では成人集団で観察された目標平均血漿中濃度（ダブラフェニブ：300 ng/mL，トラメチニブ：10 ng/mL）が得られた（2.7.2-2.1.2 項，2.1.3 項）。

小児がん患者を対象とした 2 試験（A2102 試験及び X2101 試験）から得られたデータ，並びに BRAF V600 変異陽性の低グレード神経膠腫，又は再発若しくは難治性高グレード神経膠腫を有する小児患者を対象とした DRB436G2201 試験から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析の結果，小児がん患者を対象とした 2 試験で設定した年齢区分別の用法・用量ではなく，年齢を考慮しない体重区分別の用法・用量を設定した。母集団薬物動態解析によるシミュレーションの結果，体重区分別の用法・用量を用いた場合，各体重区分に含まれる大部分の患者が成人で有効性が得られた目標平均血漿中濃度を達成すると予測された。また体重区分別の用法・用量における AUCtau の 95 パーセンタイル値の最大値（ダブラフェニブ：8844.4 h*ng/mL，トラメチニブ：484.5 h*ng/mL）は，小児患者を対象とした 2 試験で観察された AUCtau の最大値（ダブラフェニブ：13800 h*ng/mL，トラメチニブ：865 h*ng/mL）を超えなかった（PopPK Report 2022-Table 11-1，Table 11-2，A2102 試験-Table 14.2-2.5，X2101 試験-Table 14.2-2.1.2）。以上より，小児患者における体重区分別の用法・用量は適切であると考えた（2.7.2-3.2.2.3 項）。

小児患者における推奨用法・用量は，母集団薬物動態解析の結果を踏まえ，体重区分別に既承認のダブラフェニブカプセル（50 mg 及び 75 mg）及びトラメチニブ錠（0.5 mg 及び 2 mg）のうち同一含量の製剤のみを組み合わせて設定した（2.7.2-3.4.2 項）。結果を Table 3-1 に示す。

Table 3-1 小児患者における体重区分別の用法・用量

体重（kg）	ダブラフェニブ推奨用法・用量	トラメチニブ推奨用法・用量
26～37	75 mg BID	1 mg QD
38～50	100 mg BID	1.5 mg QD
≥ 51	150 mg BID	2 mg QD

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍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，成人患者については，主に日本も参加した国際共同第 II 相試験である X2201 試験の結果に基づき評価した。さらに，広範ながん種に対する有効性データを補足するために外国第 II 相試験の XUS35T 試験の結果を参考資料として提示した。小児患者については，外国第 I/IIa 相試験の A2102 試験及び X2101 試験の結果に基づき評価した。また，これらの結果を裏付ける MAP 及び包括的な文献レビューの結果を，その他の情報として 4.4 項に提示した。

有効性評価に用いた試験の概略は 1.2.2 項に示す。本項では，有効性の評価項目及び判定基準，解析対象，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」及び各試験の総括報告書に示す。

4.1.1 有効性の評価項目及び判定基準

成人 X2201 試験（評価資料）

主要評価項目は各組織型コホートの試験担当医師判定に基づく ORR とし，副次評価項目は DoR，PFS 及び OS とした。各評価項目について IR 判定に基づく評価も行った。

ATC，BTC，GIST，及び ASI は RECIST 第 1.1 版，神経膠腫（LGG 及び HGG）は RANO 基準に基づき評価した。HGG は RANO 2010 基準（Wen et al. 2010）を用い，MRI で境界明瞭な造影病変を標的病変とし，T2/FLAIR 異常，神経学的状態，ステロイド使用状況を加味して評価した。LGG では，RANO 2011 基準（van den Bent et al. 2011）を用い，MRI で境界明瞭な造影病変又は造影剤非増強病変を測定可能病変とし，T2/FLAIR 異常，神経学的状態，ステロイド使用状況を加味して評価した。試験担当医師判定及び IR 判定で同じ基準を用いた。

成人 XUS35T 試験（参考資料）

主要評価項目は試験担当医師判定に基づく ORR とし，副次評価項目は 6 ヵ月時点の無増悪生存率並びに全生存率，PFS，DoR 及び OS とした。FDA の要請に従い，ノバルティス社が IR 判定に基づく ORR，DoR 及び PFS の追加評価を実施した。

試験担当医師判定では，HGG（4 名中 2 名）は RANO 2010 基準，HGG（4 名中 2 名），LGG，及びその他の固形腫瘍は RECIST 第 1.1 版に基づき評価した。IR 判定では，HGG は RANO 2010 基準，LGG は RANO 2011 基準，その他の固形腫瘍は RECIST 第 1.1 版に基づき評価した。

小児 A2102 試験（評価資料）

本試験では有効性を副次的に評価した。有効性の副次的な評価項目は試験担当医師判定に基づく ORR とし，探索的に PFS 及び DoR を評価した。いずれの評価項目も IR 判定に基づく評価も行った。

LGG 及び HGG は RANO 2010 基準，その他の固形腫瘍は RECIST 第 1.1 版に基づき評価した。LGG は，さらに T2/FLAIR で重み付けしたシーケンスを含む RANO 2017 基準（Wen et al. 2017）を用いた IR 判定も行った。LCH の疾患評価及び抗腫瘍効果は，Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines（Apr. 2009）（Minkov et al. 2009）に基づき判定した。本ガイドラインは，試験担当医師の評価に依存するため，LCH コホートでは IR 判定を実施しなかった。

小児 X2101 試験（評価資料）

本試験では有効性を副次的に評価した。有効性の副次的な評価項目は，試験担当医師判定に基づく ORR とし，PFS は探索的に評価した。IR 判定に基づく評価も行った。

評価基準は，小児 A2102 試験と同様の基準を用いた。

4.1.2 有効性の解析対象集団

有効性の解析に用いた，主要な解析対象集団を以下に示す。

成人 X2201 試験（評価資料）

- ITT 集団：治験薬投与の有無にかかわらず登録されたすべての被験者。
- BRAF V600E 集団：治験薬投与の有無にかかわらず，中央検査機関で BRAF V600E 変異陽性が確認され，登録されたすべての被験者。ORR，PFS，DoR 及び OS の補足的解析の解析対象集団とした。

成人 XUS35T 試験（参考資料）

- All Treated 集団：ダブラフェニブ又はトラメチニブを 1 回以上投与した神経膠腫コホート及びその他の固形腫瘍コホートのすべての被験者。

小児 A2102 試験及び X2101 試験（評価資料）

- All Treated 集団：各試験で，いずれかの治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者。

4.1.3 有効性の解析方法

主要な有効性の評価項目について，以下に解析方法を示す。

成人 X2201 試験（評価資料）

本試験は，無益性又は有効中止を可能とするアダプティブデザインとした。各組織型の少ない被験者数を補うため，組織型コホート間で情報を借用することができるベイズ階層モデルを用いて，無益性又は有効性による早期中止の判断を行い，有効中止の場合，主要解析コホートから拡大コホートへ登録移行した。主要評価項目である試験担当医師判定の ORR に対する解析に用いたベイズ階層モデルでは，解析時点のデータに基づき各組織型の治療効果の類似性を考慮し，限定的に情報を借り入れて ORR の推定値を与える。中間解析（1.2.2.1 項）では，各組織型での真の ORR が対応するヒストリカルコントロール値を超える確率を計算し，その事後確率が十分に

低ければ（≤0.30）無益性による早期中止とし，十分に高ければ（≥0.95）有効性により早期中止とした。なお，拡大コホートで得られた有効性データは，ベイズモデルには使用しないこととした。また，従来の頻度論を用いて，各組織型における併合コホート（主要解析コホート及び拡大コホートの両方の被験者）を対象に，試験担当医師判定に基づく ORR を算出した。本書では，併合コホートでの頻度論的統計解析法を用いた結果を中心に評価することとした。なお，主要解析コホートと拡大コホートの被験者は，同一の選択除外基準に従って登録され，同一の判定基準に基づき抗腫瘍効果を判定している。

いずれの組織型においても有効な治療選択肢がないことを考慮し，明確な設定根拠はないものの，ヒストリカルコントロール値には，ATC 及び MM は 15%，BTC，GIST，LGG，HGG，ASI 及び HCL は 10%を設定した。

補足的解析として ATC，BTC，ASI，LGG 及び HGG コホートについて，IR 判定による最良総合効果に基づき記述的要約を示した。また，試験担当医師判定と IR 判定の効果の一致性について，カッパ係数並びに 95% CI を示した。BRAF V600E 集団を用いた補足的解析も行った。

DoR，PFS 及び OS は，Kaplan-Meier 法を用いて中央値，第 1 及び第 3 四分位点，並びに時点別の無イベント確率（それぞれ奏効持続率，無増悪生存率及び全生存率）を推定し，95%CI とともに示した。また，BRAF V600E 集団を用いた補足的解析も行った。

成人 XUS35T 試験（参考資料）

ORR は，試験実施計画書で 95% CI の下限値の閾値を 5%とし，Arm H 全体の目標適格被験者数 31 名に対し 5 名以上が奏効，すなわち ORR の点推定値が 16%以上（95% CI の下限が閾値 5%超）であれば有効であるとみなした。ORR の点推定値を正確な 95% CI とともに示した。

PFS，DoR 及び OS は，Kaplan-Meier 法を用いて中央値，第 1 及び第 3 四分位点，並びに時点別の無イベント確率（それぞれ無増悪生存率，奏効持続率及び全生存率）を推定し，95% CI とともに示した。

小児 A2102 試験（評価資料）

本試験では，4 つの組織型コホート（LGG，HGG，LCH 及びその他の腫瘍）別に，また 2 つのパートごとの解析に加えて，2 つのパートを併合した解析も行った。ORR は，点推定値及び 95% CI を算出した。

小児 X2101 試験（評価資料）

本試験では，パート A 及び C の用量別，パート B 及び D の組織型別，並びに 5 つの治療法及び組織型別（2.7.3-1.2.3.4 項）に解析を行った。ORR は，点推定値及び 95% CI を算出した。

4.2 主要試験の用法・用量設定の根拠

成人患者を対象とした 2 試験（X2201 試験，XUS35T 試験）で用いたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の用法・用量は，国内外で承認されている適応症（BRAF 遺伝子変異を有する悪

性黒色腫，BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC）と同じ，ダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回，トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回経口投与とした。なお，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の用法・用量の設定根拠の詳細は，悪性黒色腫承認時資料（1.13.1-1）に示す。

小児患者（1 歳以上 18 歳未満）を対象とした A2102 試験では，ダブラフェニブの開始用量（3 mg/kg/day）を体重補正した成人用量の 80%として設定し，RP2D を検討した。X2101 試験では，トラメチニブの用量を 80 kg の成人に基づき算出し，小児患者（2 歳以上 18 歳未満）に対する開始用量（0.0125 mg/kg/day）を成人用量の 50%，2 番目の用量（0.025 mg/kg/day）を成人用量と等価，3 番目の用量（0.040 mg/kg/day）を成人での MTD と等価として設定の上，RP2D を検討した。さらに，各試験で決定したダブラフェニブ及びトラメチニブの RP2D を用い，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の RP2D を検討した（2.7.3-4.1 項）。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 成人 X2201 試験（評価資料）

主要解析コホートの無益性又は有効中止の判断に用いたベイズ流解析の結果，被験者が登録された 8 つの組織型（ATC，BTC，GIST，ASI，LGG，HGG，HCL 及び MM）コホートのうち，無益性により中止したコホートはなかった。4 つの主要な組織型コホート（ATC，BTC，HGG 及び HCL）は，有効性による早期中止（真の ORR がヒストリカルコントロール値を超える事後確率≥ 0.95）とされ，拡大コホートが開始された。最終的に，本試験には BRAF V600E 変異陽性腫瘍を有する被験者 206 名（主要解析コホート 108 名，拡大コホート 98 名）が，8 つの組織型（ATC 36 名，BTC 43 名，GIST 1 名，ASI 3 名，LGG 13 名，HGG 45 名，HCL 55 名，MM 10 名）コホートに登録され，有効性の評価対象集団（ITT 集団）となった。すべての被験者に治験薬が投与された。試験中止は 95 名（46%），死亡は 111 名（54%）であり，主な試験中止の理由は，試験依頼者の判断（31%）及び同意撤回（13%）であった（2.7.3-3.1.1 項）。

ダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露期間を Table 5-1 に示す。初回投与から追跡調査終了までの期間の中央値（範囲）は 104.9（0.6～371.1）週であった（X2201 試験-Table 141.6013）。

ITT 集団で，年齢の中央値（範囲）は 60.5（18～89）歳であり，男性がわずかに多く（56%），被験者の多くが白人（78%）であった。ECOG PS で 0，1 及び 2 はそれぞれ 35%，57%及び 8%であった。ステージ分類のある ATC，BTC，GIST 及び ASI コホートのほとんどの被験者がステージ IV であった。IDH 変異陽性の神経膠腫患者は，IDH 1 陽性は LGG で 1 名及び HGG で 3 名であり，IDH 2 陽性は認められなかった。本試験に登録された被験者は代替治療選択肢がなく，LGG コホートの 1 名を除き，すべての被験者で 1 種類以上の抗腫瘍治療歴があった（化学療法 83%，外科手術 59%，放射線療法 46%）（2.7.3-3.1.1 項）。

有効性の結果

ITT 集団での，主要評価項目である試験担当医師判定に基づく ORR は，3 名以上が登録されたすべてのがん種で治験実施計画書に規定したヒストリカルコントロール値（ATC 及び MM：15%，BTC，LGG，HGG，ASI 及び HCL：10%）を上回り，その 95% CI（下限値）は，ASI 以外のすべてのがん種で，ヒストリカルコントロール値を上回った。この主要解析の頑健性は，IR 判定に基づく ORR により，すべてのコホートで一貫して確認された（Table 4-1）。各コホートの試験担当医師判定と IR 判定の一致率は 46.2%～66.7%であった。これらの割合は，被験者数及びがん種を考慮すると許容できるものと考える。BRAF V600E 集団（4.1.2 項）を用いた補足的解析でも，ITT 集団と同様の結果が示された（2.7.3-3.2.1 項）。

Table 4-1 組織型別の ORR（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

Histology	N	Observed ORR by Investigator % (95% CI)	Observed ORR by independent reviewer % (95% CI)
ATC	36	56 (38.1%, 72.1%)	53 (35.5%, 69.6%)
BTC	43	53 (37.7%, 68.8%)	47 (31.2%, 62.3%)
GIST	1	0	0
ASI	3	67 (9.4%, 99.2%)	67 (9.4%, 99.2%)
LGG	13	69 (38.6%, 90.9%)	62 (31.6%, 86.1%)
HGG	45	33 (20.0%, 49.0%)	31 (18.2%, 46.6%)
HCL	55	89 (77.8%, 95.9%)	No independent review
MM	10	50 (18.7%, 81.3%)	No independent review

Source: 2.7.3-Table 3-23

副次評価項目（DoR，PFS 及び OS）の結果からも，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。各コホートの試験担当医師判定に基づく DoR，PFS，及び OS を Table 4-2 に要約する。

Table 4-2　固形腫瘍患者の試験担当医師判定に基づく DoR，PFS 及び OS（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

Histology	DoR (95% CI) by Investigator	PFS (95% CI) by Investigator	OS (95% CI)
HGG (N=45)	15 responders Median: 135.7 weeks (32.0,192.0) 6 months: 85.7% (53.9%, 96.2%) 12 months: 78.6% (47.2%, 92.5%) 24 months: 70.7% (39.4%, 87.9%)	Median: 24.0 weeks (8.0, 59.4) 6 months: 43.5% (28.7%, 57.5%) 12 months: 36.3% (22.3%, 50.3%) 24 months: 26.6% (14.5%, 40.3%)	Median: 76.4 weeks (41.1, 139.9) 6 months: 78.2% (62.3%, 88.0%) 12 months: 60.2% (43.3%, 73.4%) 24 months: 41.9% (26.4%, 56.6%)
BTC (N=43)	23 responders Median: 38.9 weeks (24.3, 59.4) 6 months: 68.8% (45.5%, 83.8%) 12 months: 32.1% (14.4%, 51.5%) 24 months: 13.8% (3.4%, 31.1%)	Median: 39.0 weeks (24.1, 41.0) 6 months: 63.3% (46.5%, 76.0%) 12 months: 29.3% (16.0%, 43.9%) 24 months: 10.7% (3.4%, 22.7%)	Median: 58.9 weeks (45.4, 76.6) 6 months: 83.6% (68.6%, 91.8%) 12 months: 53.9% (37.0%, 68.2%) 24 months: 28.4% (15.0%, 43.4%)
ATC (N=36)	20 responders Median: 62.4 weeks (32.1, not evaluable) 6 months: 80.0% (55.1%, 92.0%) 12 months: 50.0% (27.1%, 69.2%) 24 months: 43.7% (21.6%, 64.0%)	Median: 29.1 weeks (20.3, 59.9) 6 months: 52.5% (35.1%, 67.2%) 12 months: 43.2% (26.6%, 58.8%) 24 months: 27.0% (13.2%, 42.9%)	Median: 62.9 weeks (29.6, 100.9) 6 months: 73.5% (55.2%, 85.2%) 12 months: 51.7% (33.6%, 67.1%) 24 months: 31.5% (16.3%, 47.9%)
LGG (N=13)	9 responders Median: Not reached (24.1, not reached) 6 months: 88.9% (43.3%, 98.4%) 12 months: 88.9% (43.3%, 98.4%) 24 months: 77.8% (36.5%, 93.9%)	Median: Not reached (32.1, not reached) 6 months: 84.6% (51.2%, 95.9%) 12 months: 69.2% (37.3%, 87.2%) 24 months: 53.8% (24.8%, 76.0%)	Median: Not reached (50.4, not reached) 6 months: 92.3% (56.6%, 98.9%) 12 months: 83.9% (49.4%, 95.7%) 24 months: 83.9% (49.4%, 95.7%)
ASI (N=3)	Median: 33.4 weeks (not evaluable, not evaluable) Of the 2 responding subjects, 1 subject had disease progression and 1 subject was censored due to end of follow-up.	Median: 41.3 weeks (not evaluable, not evaluable) One subject had disease progression and 2 subjects were censored due to end of follow-up.	Median: 94.6 weeks (14.9, not evaluable) 6 months: 66.7% (5.4%, 94.5%) 12 months: 66.7% (5.4%, 94.5%) 24 months: 33.3% (0.9%, 77.4%)
GIST (N=1)	No responders. Stable disease per investigator assessment.	-	-

Source: 2.7.3-Table 3-24

4.3.1.1 日本人での有効性（X2201 試験）

X2201 試験には，日本人 7 名（ATC，BTC 及び LGG コホート 各 2 名，HGG コホート 1 名）が登録され，ITT 集団となった。全員に治験薬が投与された。中央検査機関で BRAF V600E 変異が確認されなかった 1 名（被験者 ID：[redacted]，LGG）は，BRAF V600E 集団から除外された。

7 名全員が治験薬の投与を中止し，中止理由の内訳は，病勢進行が 4 名，試験依頼者の判断が 2 名，有害事象が 1 名であった。治験薬の投与期間は，226～1289 日であった。被験者の年齢は 23 歳～78 歳，男女比は 3:4 であり，ECOG PS で 0 が 4 名，1 が 3 名であった（2.7.3-3.3.1.1 項）。

日本人は 7 名と限定的であるものの，試験担当医師判定に基づく最良総合効果は ATC 及び LGG の各 1 名で CR が認められ，HGG（1 名）を除き，ATC，BTC 及び LGG（各 2 名）のすべての被験者で奏効（CR，PR 又は MR）が持続した。最終データカットオフ時点で，3 名（ATC 1 名，LGG 2 名）は奏効が継続していた（Table 4-3）。Waterfall plot を用いた標的病変のベースラインからの最大変化率でも，試験担当医師判定で 30%以上の腫瘍縮小が 7 名中 6 名に認められた。IR 判定でも同様の結果が示され，30%以上の腫瘍縮小が 7 名中 5 名に認められた（Figure 4-1，Figure 4-2）。日本人の有効性は全体集団と同様に良好な結果であった。

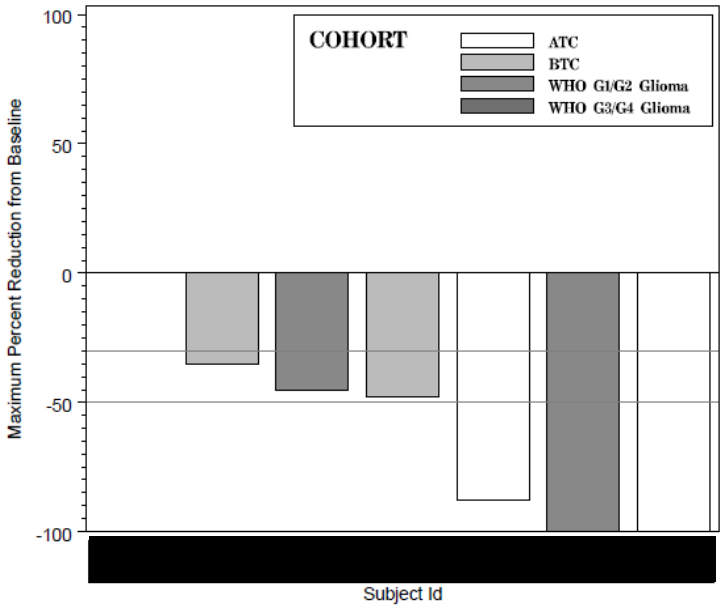
Table 4-3　日本人被験者の有効性結果の概要（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

Cohort Centre ID/ Subject	Age (Y)/ Sex/ ECOG PS	Duration of Treatment (days)	Primary Reason for Treatment Discontinuation	Investigator BoR	Independent BoR	Investigator DoR (weeks)	Independent DoR (weeks)	Investigator PFS (weeks)	Independent PFS (weeks)	OS (weeks)
ATC [redacted]	[redacted]/F/1	281	disease progression	PR	PR	32.1	16.1	40.1	24.1	49.4
ATC [redacted]	[redacted]/M/0	1093	study terminated by Sponsor	CR	PR	136.1/ Follow-up Ended	140.9/ Follow-up Ended	144.1/ Follow-up Ended	144.1/ Follow-up Ended	156.1/ Follow-up Ended
BTC [redacted]	[redacted]/M/0	392	disease progression	PR	PR	48.1	48.1	56.0	56.0	96.3
BTC [redacted]	[redacted]/F/1	226	disease progression	PR	PR	8.4	24.1	24.4	32.4	52.1
LGG [redacted]	[redacted]/F/0	1289	study terminated by Sponsor	CR	PR	172.1/ Follow-up Ended	135.9	180.1/ Follow-up Ended	143.7	184.1/ Follow-up Ended
LGG [redacted]	[redacted]/F/1	709	adverse event	MR	NE	105.4/ Follow-up Ended	−	165.1/ Follow-up Ended	0.1/ Follow-up Ended	165.1/ Follow-up Ended
HGG [redacted]	[redacted]/M/0	592	disease progression	SD	PD	−	−	83.7	83.7	158.0/ Follow-up Ended

Source：2.7.3-Table 3-40

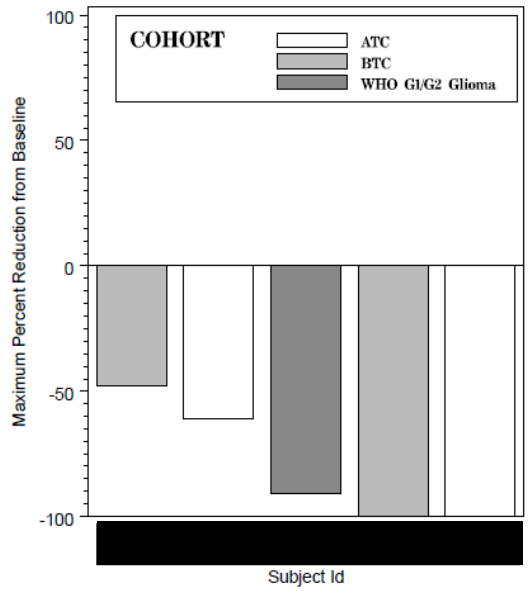
BoR = best confirmed overall response, CR = Complete Response, DoR = duration of response, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, PR = Partial Response, MR = Minor Response, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease, NE = Not Evaluable

Figure 4-1　試験担当医師判定による日本人被験者別の標的病変のベースラインからの最大変化率（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）



Source: 2.7.3-Figure 3-4
WHO G1/G2 Glioma：LGG，WHO G3/G4 Glioma：HGG

Figure 4-2　IR 判定による日本人被験者別の標的病変のベースラインからの最大変化率（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）



Source: 2.7.3-Figure 3-5
WHO G1/G2 Glioma：LGG
Note: Subjects [redacted] (LGG cohort) has missing change from baseline value with best response of NE. Subject [redacted] (HGG cohort) has missing value for percent reduction from baseline sum of products of perpendicular diameters with best confirmed response of progressive disease.

4.3.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）

本試験には，消化管腫瘍，肺腫瘍，婦人科腫瘍，中枢神経系腫瘍及び歯原性腫瘍を含むさまざまな BRAF V600E 変異陽性腫瘍を有する 35 名（LGG 1 名，HGG 4 名，その他の固形腫瘍 28 名，MM 2 名）が登録され，すべての被験者に試験薬が投与された。このうち，本申請の適応症外である MM の 2 名を除き，33 名を有効性の解析対象集団（All Treated 集団）とした（2.7.3-3.1.2.2 項）。LGG，HGG 及びその他の固形腫瘍の詳細を Table 1-5 に示す。

データカットオフ時点で，投与継続中が 4 名（12.1%），投与中止が 29 名（87.9%）であり，主な投与中止の理由は病勢進行（45.5%），有害事象（21.2%）及び被験者判断（12.1%）であった（2.7.3-3.1.2.1 項）。ダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露期間の中央値は，それぞれ 8.2 ヵ月及び 9.2 ヵ月であった（2.7.4-5.4 項）。

All Treated 集団で，年齢の中央値（範囲）は 63（21～85）歳であり，女性がやや多く（60.6%），被験者の大多数は白人（84.8%）であった。ECOG PS 1 が半数以上（63.6%）であった。主な組織型は，腺癌（肺腺癌 18.2%，膵腺癌 9.1%，肛門腺癌，ASI，肝内／肝外胆管腺癌，及び粘液性乳頭状漿液性腹膜腺癌 各 3.0%），低悪性度漿液性卵巣癌（15.2%）及び肝内胆管癌（12.1%）であった。被験者の多く（72.7%）は標的病変及び非標的病変の両方を有していた（2.7.3-3.1.2.3 項）。すべての被験者に 1 種類以上の抗腫瘍治療歴があった（化学療法 81.8%，外科手術 54.5%，放射線療法 21.2%）（2.7.3-3.1.2.4 項）。

有効性の結果

All Treated 集団での主要評価項目の ORR は，試験担当医師判定及び IR 判定のいずれも，95% CI の下限が規定した閾値の 5%を上回り，主要目的を達成した。試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 39.4%（22.9%，57.9%）であり，IR 判定［42.4%（25.5%，60.8%）］でも同様の結果であった。試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は 60.6%であった（2.7.3-3.2.2.1 項）。多様ながん種で持続的な奏効が認められ，DoR の中央値は推定できず，36 ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は 50.0%（20.8%，73.6%）であった。PFS の中央値（95% CI）は 11.4（6.1，15.7）ヵ月，6 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は 69.7%（51.0%，82.4%），OS の中央値（95% CI）は 25.2（12.8, NE）ヵ月であり，6 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は 84.5%（66.6%，93.2%）であった（2.7.3-3.2.2 項）。これらのデータからは，がん種ごとの有効性は推定できないものの，BRAF V600E 変異陽性の広範ながん種に対する有効性が確認された。

試験担当医師判定及び IR 判定に基づく最良総合効果が PD であった被験者は少なく，それぞれ 4/33 名及び 3/33 名であった。また，最良総合効果（試験担当医師判定又は IR 判定）が奏効（CR 又は PR）であった被験者には，希少がん種の低悪性度漿液性卵巣癌（5 名中 4 名），粘液性乳頭状漿液性腹膜腺癌，脳の組織球肉腫及び下顎のエナメル上皮腫患者（各 1 名中 1 名）が含まれた（2.7.3-3.2.2.1 項）。

4.3.3 小児を対象とした試験

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（X2101 試験）又はダブラフェニブ単剤療法（A2102 試験）を受けた小児患者の各組織型（LGG，HGG 及び LCH）で有効性が認められた。

小児を対象とした 2 試験の個々の試験結果を，以下に要約する。

4.3.3.1 小児 A2102 試験（評価資料）

本試験には，BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍を有する 85 名（LGG 33 名，HGG 35 名，LCH 13 名，その他の固形腫瘍 4 名）が登録された。すべての被験者がダブラフェニブ単剤療法を受け，有効性の評価対象集団（All Treated 集団）となった（2.7.3-3.1.3 項）。ダブラフェニブの曝露期間の中央値は，用量設定試験としては比較的長く（Jain et al. 2010），LGG で 113.7 週，HGG で 23.7 週，LCH で 220.6 週，その他の腫瘍で 10.4 週であった（A2102 試験-Table 14.3-1.1a）。

年齢の中央値は，HGG（12.0 歳）が，LGG（9.0 歳）及び LCH（3.0 歳）と比較して高かった。Karnofsky PS（16 歳以上）及び Lansky PS（16 歳未満）は各組織型コホートで同様であり，80 以上が 75.0%～87.9%であった。

有効性の結果

ダブラフェニブ単剤療法を受けた被験者の試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は，LGG で 72.7%（54.5%，86.7%），HGG で 28.6%（14.6%，46.3%），LCH で 76.9%（46.2%，95.0%）であった。IR 判定に基づく結果，並びに探索的に評価した DoR 及び PFS の結果を Table 4-4 に示す。LCH（13 名）のうち，奏効した被験者 10 名中 9 名は試験終了時にも奏効が持続し，12 名が無増悪であった（2.7.3-3.2.3.3 項）。

Table 4-4 有効性の副次評価項目及び探索的評価項目（A2102 試験パート 1 及び 2, All Treated 集団）

	LGG		HGG		LCH	
	At RP2D dose*	All	At RP2D dose*	All	At RP2D dose*	All
Parameter	**N=24**	**N=33**	**N=28**	**N=35**	**N=11**	**N=13**
ORR by Investigator -% (95% CI)	70.8 (48.9, 87.4)	72.7 (54.5, 86.7)	25.0 (10.7, 44.9)	28.6 (14.6, 46.3)	72.7 (39.0, 94.0)	76.9 (46.2, 95.0)
ORR by Independent Reviewer -% (95% CI)						
RANO 2010 criteria	41.7 (22.1, 63.4)	-	42.9 (24.5, 62.8)	45.7 (28.8, 63.4)	No independent review was conducted.	
RANO 2017 criteria	41.7 (22.1, 63.4)	-	RANO 2010 criteria was used for evaluation of HGG tumors as it was not substantially altered in the RANO 2017.			
Median PFS by Investigator - months (95% CI)	-	NR (32.6, NR)	-	4.2 (3.9, 13.1)	-	NR
Median PFS by Independent Reviewer - months (95% CI)						
RANO 2010 criteria	-	34.9	-	9.3	No independent review was	

	LGG		HGG		LCH	
Parameter	At RP2D dose* N=24	All N=33	At RP2D dose* N=28	All N=35	At RP2D dose* N=11	All N=13
		(14.4, NR)		(4,0, 35.4)	conducted.	
RANO 2017 criteria	-	18.5 (13.0, 38.7)	-	-		
Median DoR by Investigator – months (95% CI)	-	NR (37.7, NR)	-	67.2 (2.0, 67.2)	-	NR (11.1, NR)
Median DoR by Independent Reviewer - months (95% CI)						
RANO 2010 criteria	-	20.0 (8.9, NR)	-	25.9 (5.6, NR)	No independent review was conducted.	
RANO 2017 criteria	-	12.8 (9.3, NR)	-	-		

Source: 2.7.3-Table 3-33

NR = Not reachable.
*RP2D: dabrafenib dosed at 5.25 mg/kg/day for subjects < 12 years old and 4.5 mg/kg/day for subjects ≥ 12 years old, in 2 equal daily doses not to exceed the adult dose.

4.3.3.2　小児 X2101 試験（評価資料）

本試験には，139 名（パート A：50 名，パート B：41 名，パート C：18 名，パート D：30 名）が登録された。すべての被験者に治験薬が投与され，有効性の評価対象集団（All Treated 集団）となった（2.7.3-3.1.4 項）。ダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露期間を Table 5-1 に示す。

各パートの年齢の中央値は 6～9 歳，性別はいずれのパートも概ね同数であり，Karnofsky PS（16 歳以上）及び Lansky PS（16 歳未満）はいずれのパートも 80 以上が 86%以上であった（2.7.3-3.1.4.3 項）。

有効性の結果

本試験の有効性評価の結果は，5 つの治療法別組織型コホート（2.7.3-1.2.3.4 項）のうち，以下の主要な 3 つのコホートについて示す。

- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫：36 名（LGG 34 名，HGG 2 名）
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の LCH：12 名
- トラメチニブ単剤療法の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫：13 名（LGG 13 名）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫コホートでは，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 52.8%（35.5%，69.6%）であった。PFS の中央値は未達であり，試験終了時に 36 名中 31 名（86.1%）が無増悪であった。また，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，トラメチニブ単剤療法と比較して，試験担当医師判定及び IR 判定の ORR がいずれも高く，PFS の中央値が延長した（Table 4-5，2.7.3-3.2.4.2 項）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の LCH コホートでは，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 58.3%（27.7%，84.8%）であった。試験期間中，本コホートで PD 又は死亡は認められず，12 名全員が無増悪であった（Table 4-5，2.7.3-3.2.4.3 項）。

Table 4-5　有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目（X2101 試験，All Treated 集団）

	BRAF V600 mutant glioma		LCH
	trametinib monotherapy	dabrafenib + trametinib combination therapy	dabrafenib + trametinib combination therapy
Parameter	N=13	N=36	N=12
ORR by Investigator -% (95% CI)	38.5% (13.9, 68.4)	52.8% (35.5, 69.6)	58.3% (27.7, 84.8)
ORR by Independent Reviewer -% (95% CI)			Response assessment for subjects with LCH was conducted by investigators without attempting independent confirmation. LCH disease assessment and response to therapy is very dependent upon investigator evaluation.
RANO 2010 criteria	15.4% (1.9, 45.4)	19.4% (8.2, 36.0)	
RANO 2017 criteria	15.4% (1.9, 45.4)	25.0% (12.1, 42.2)	
Median PFS by Investigator - months (95% CI)	26.9 (3.2, NR)	NR	There were no progression events for these subjects while on study
Median PFS by Independent Reviewer - months (95% CI)			
RANO 2010 criteria	13.8 (1.8, NR)	NR	
RANO 2017 criteria	16.4 (3.2, NR)	36.9 (36.0, NR)	

Source: 2.7.3-Table 3-36

NR = Not reachable.

4.4　有効性に関するその他の情報

4.4.1　MAP

IPR により，20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までに，本申請の目標適応症に対して，全世界 25 ヵ国から BRAF V600 変異陽性腫瘍を有する 263 名がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた。その大部分（255/263 名）が固形腫瘍であり（Table 1-5），臨床試験で未検討であるグロムス腫瘍，肝癌，胃癌，扁平上皮癌等の希少な組織型を有する成人及び小児患者も含まれた。MAP では正式な有効性データは収集していないが，医師は再供給の依頼ごとに当該患者に対する持続的な臨床効果を再確認する必要がある。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月）で，患者の半数以上が投与継続中であり，IPR に基づく固形腫瘍患者での推定総治療期間の中央値は，成人患者で 6.0 ヵ月，18 歳未満の小児患者で 8.0 ヵ月であった。推定最長曝露期間は，成人で 67 ヵ月，6 歳以上 18 歳未満の小児患者で 35 ヵ月，6 歳未満で 44 ヵ月であった。MAP のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法に関するデータは，IPR の対象となる BRAF V600 変異陽性の多様な組織型からの重要なアンメットメディカルニーズを示している。また，投与継続は，持続的な臨

床効果が認められていることを示しており，代替治療選択肢がない成人及び小児患者でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が支持された（2.7.3-3.4.1 項）。

4.4.1.1 NCCH1901 研究（国内医師主導 患者申出療養）

国内では，国立がん研究センター中央病院を中心とした国内 12 施設のがんゲノム医療中核拠点病院で，遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（NCCH1901）研究が進行中である。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の患者登録は 2021 年 9 月に完了しており，主たる解析レポート（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が得られている。なお，NCCH1901 研究に参加した患者は，MAP にも含まれる。

本研究では，BRAF 変異が確認された 57 名にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が提供された。BRAF 変異は，ほとんどが V600E（54 名）であり，その他 V600R，G466A，N486_P490del（各 1 名）であった。主な組織型は甲状腺癌（15 名），中枢神経の星細胞系腫瘍（13 名），結腸腺癌（4 名），肝内胆管癌（3 名）であり，標的病変（測定可能病変）を有する患者は 57 名中 50 名であった。主要評価項目とした測定可能病変を有する患者での 16 週時点の ORR（95% CI）は，28.0%（16.23%，42.49%）であり，PR が 14 名（28.0%）に認められ，奏効例はすべて BRAF V600E であった。この結果は，研究実施計画書で事前に設定した ORR の期待値（30%）と同様であり，がん領域の治療開発で一般的に無効と判断される 5%未満の ORR を大きく上回っていること，加えて研究実施計画書で設定した ORR の閾値 20%を上回っていること（その確率は 91.02%）から，事前の想定と同程度の効果を有する結果が認められた（NCCH1901 主たる解析レポート）。

4.4.2 文献レビュー

ダブラフェニブ及びトラメチニブの臨床的ベネフィットについて，多様ながん種で症例報告がされており，本申請効能を支持するものであった。文献レビューにより，ダブラフェニブ単剤療法を受けた 50 名，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた 76 名の症例報告（93 報）を特定した。これら計 126 名のうち 39 名は 18 歳未満の患者であった。症例報告の主ながん種は，中枢神経系腫瘍，組織球性疾患，及び BTC であった。

ダブラフェニブ単剤療法を受けた患者のほとんどが，神経膠腫及び組織球性疾患であった。これは，エルドハイム・チェスター病を適応症として，米国で承認されているベムラフェニブ単剤療法のデータが得られていたこと，また，既に公表されている小児の神経膠腫に対するダブラフェニブ単剤療法の結果も，治療選択に影響を及ぼした可能性がある。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた患者には，ノバルティスで実施した臨床試験で検討されていない BRAF V600 変異陽性の腎癌，肉腫，膵癌，下垂体腫瘍，エナメル上皮腫及び唾液腺導管癌患者が含まれた（Table 1-5）。特に，エナメル上皮腫，組織球肉腫では，確立した標準治療がなく，有効性を示す症例報告は稀であり，貴重な使用経験が報告されている。公表論文は成功した臨床転帰のみを報告していることが多く，選択バイアスが生じる懸念があるもの

の，甲状腺乳頭癌，婦人科腫瘍，腎癌，肉腫，膵癌，下垂体腫瘍，乳癌，及び唾液腺導管癌で認められた臨床的エビデンスは，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の適応範囲の拡大につながると考える。症例報告ごとの臨床的エビデンスを SCE Appendix 2-Literature review report に示す。

また，医師主導試験での独立した臨床研究により，BRAF V600E 変異陽性の多様ながん種に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法に関心が示されている。種々の BRAF V600E 変異陽性腫瘍（甲状腺癌，エナメル上皮腫，神経膠腫，エルドハイム・チェスター病，MM 及び固形腫瘍）を対象としてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を評価する医師主導試験（実施中 6 試験及び完了 2 試験）が実施されている。甲状腺乳頭癌患者を対象とした試験（53 名）では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法及びダブラフェニブ単剤療法が検討された。併用療法の ORR（54%）及び PFS（15.1 ヵ月）は，単剤療法の ORR（50%）及び PFS（11.4 ヵ月）よりやや高かった（Shah et al. 2017）。BRAF V600E 変異陽性の放射性ヨウ素治療抵抗性の転移性分化型甲状腺癌患者を対象とした試験では，評価可能被験者 21 名でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の ORR は 38%であった（Leboulleux et al. 2021）（2.7.3-3.4.2 項）。

4.5 特別な患者集団での有効性

4.5.1 部分集団での検討

既承認効能で検討されたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の部分集団解析の結果から，一般的な人口統計学的特性の違いによる有効性に差はなく，性別，年齢（65 歳以上，65 歳未満），人種（白人，アジア人）にかかわらず一貫した有効性が認められている（1.13.1）。

日本人集団での有効性については 4.3.1.1 項に，小児患者での有効性は 4.3.3 項に記載した。

4.5.2 特別な患者集団での検討

すべての試験で，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。

4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

併用療法の長期使用は承認された適応症で広範囲に検討されており，悪性黒色腫及び NSCLC については 5 年を超える蓄積した長期データが得られている。また，有効性を評価した試験での DoR，PFS，OS 等の奏効期間に関するデータより，長期の効果持続が期待できるものと考える。

4.7 有効性の結論

BRAF V600E 変異を有する 15 種類を超えるがん種を対象とした 4 つの臨床試験（成人 X2201 試験及び XUS35T 試験，小児 A2102 試験及び X2101 試験）から，代替治療選択肢がない患者でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が示された。これらの結果は，MAP 及び医師主導試験を含めた文献レビューの結果からも裏付けられ，発がん性 BRAF V600E が組織非依存的に作用するドライバー変異であることを示唆している。

日本人集団での有効性は，X2201 試験に組み入れられた日本人 7 名と限定的であるものの，全体集団と同様に良好な結果が得られた。また，NCCH1901 研究では，日本人 57 名での貴重な使用経験が報告され，良好な結果が得られている。

5 安全性の概括評価

BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法又は各単剤療法の安全性は，成人患者については主に国際共同第 II 相試験である X2201 試験の結果に基づき評価し，外国で実施した第 II 相 XUS35T 試験の結果を参考資料として提示した。小児患者での安全性は，外国で実施した第 I/IIa 相 A2102 試験及び第 I/IIa 相 X2101 試験の結果に基づき評価した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの安全性プロファイルは，臨床試験（2009 年以降）及び市販後（2013 年以降）で幅広く検討されており，市販後の推定使用患者数はダブラフェニブで約 85,000 人年超，トラメチニブで 75,000 人年超である（5.6 項）。ダブラフェニブ及びトラメチニブの成人での安全性プロファイルは確立されていることから，既知の安全性プロファイルを参照し，本申請適応症での安全性データを考察した。

本書では，臨床データパッケージに含まれる評価資料とした臨床試験の結果を 5.2 項～5.4 項に，X2201 試験の日本人部分集団及び参考資料とした成人 XUS35T 試験の結果を 5.5 項に要約した。また，既承認適応症の安全性プロファイルとの比較を 5.2.4 項に，MAP 及び NCCH1901 研究の結果を 5.2.5 項にまとめた。

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性の評価方法

本項では，安全性を評価する上で主として用いた X2201 試験，A2102 試験及び X2101 試験で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」に示した。XUS35T 試験の評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は総括報告書に示した。

5.1.1.1 評価項目

いずれの試験も，安全性評価項目は有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心機能検査（心電図，心エコー）等とし，小児を対象とした A2102 試験及び X2101 試験では成長発達（身長・体重，性成熟及び骨成長）への影響も評価した。有害事象の定義，収集方法，判定基準等の詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示した。

また，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での注目すべき有害事象の発現状況として，成人 X2201 試験の固形腫瘍コホート及び全被験者，小児 X2101 試験パート C+D 併合の被験者を対象に，本申請におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの医薬品リスク管理計画（案）の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象の発現状況を評価した。医薬品リスク管理計画（案）の各リスクの定義の詳細は，SCS-Appendix-1-jp-Table JCTD-6.4 に示した。

さらに，既承認適応症での安全性を比較するため，成人 X2201 試験及び小児 X2101 試験のパート C 及び D 併合（ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用）と，既承認適応症である悪性黒色腫及び NSCLC の安全性の結果を比較した。

5.1.1.2 安全性の解析対象集団

安全性評価対象は，ダブラフェニブ又はトラメチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者（All Treated 集団又は安全性解析対象集団）とした。

5.1.1.3 解析方法

安全性の評価方法の詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示し，概略を以下に示す。

有害事象の集計には，治験薬の投与期間中及び最終投与後 30 日以内（X2201 試験，X2101 試験）又は 28 日以内（A2102 試験）に発現した事象を含め，発現被験者数とその割合 n (%)を算出した。同一の被験者で同一の有害事象が複数回発現した場合，該当する SOC 及び PT は 1 名と集計した。X2201 試験は有害事象の発現状況を組織型コホート種別及び全体で集計した。本書では X2201 試験全体での有害事象を要約した。

臨床検査値は，NCI-CTCAE 第 4.0 版に基づき Grade を判定し，ベースライン値とベースライン後の最悪値のシフトテーブルを作成した。また，肝機能検査値は，注目すべき異常基準を設定し，ベースライン後新たに異常基準に該当又は悪化した被験者数とその割合を算出した。

5.1.2 全般的な曝露状況

各試験の被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性は 4.3.1 項～4.3.3 項に示した。

X2201 試験（主要解析及び拡大コホート併合），A2102 試験及び X2101 試験でのダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露期間の中央値（範囲）を以下に示す。

成人でのダブラフェニブ又はトラメチニブの曝露期間の中央値は 12.0～12.5 ヵ月であった。小児での曝露期間の中央値は，ダブラフェニブ単剤（A2102 試験パート 1 又は 2）で 19.7～20.8 ヵ月，トラメチニブ単剤（X2101 試験パート A 又は B）で 19.1～24.4 ヵ月，ダブラフェニブ又はトラメチニブ（X2101 試験パート C 又は D）で 20.8～24.9 ヵ月であった。曝露期間は成人に比べて小児で長かった（Table 5-1）。

Table 5-1 曝露期間（X2201 試験，A2102 試験，X2101 試験，All Treated 集団）

	Duration of exposure (months) Median (Min-Max)	
	ダブラフェニブ	トラメチニブ
成人：X2201 試験（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）	N=206 12.5 (1-84)	N=206 12.0 (1-84)
小児：A2102 試験		
パート 1（ダブラフェニブ単剤療法）	N=27 20.8 (1.3-81.9)	-

	Duration of exposure (months) Median (Min-Max)	
	ダブラフェニブ	トラメチニブ
パート 2（ダブラフェニブ単剤療法）	N=58 19.7 (0.07-68.1)	-
小児：X2101 試験		
パート A（トラメチニブ単剤療法）	-	N=50 24.4 (0.6-63.6)
パート B（トラメチニブ単剤療法）	-	N=41 19.1 (0.3-55.2)
パート C（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）	N=18 20.8 (1.9-52.5)	N=18 20.8 (1.8-52.5)
パート D（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）	N=30 24.9 (2.1-38.7)	N=30 24.4 (2.1-38.7)

Source: 2.7.4-Table 1-8～Table 1-12

5.2 有害事象

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられた有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.1 項に示した。

5.2.1.1 成人 X2201 試験（評価資料）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

有害事象はほぼ全被験者（97.6%）に発現した。SOC 別で最も発現割合が高かった有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」（79.1%）であり，次いで「胃腸障害」（77.7%），「臨床検査」（68.0%）の順であった。PT 別では，発熱の発現割合が最も高く，次いで疲労，悪心，頭痛，悪寒，便秘，嘔吐，咳嗽，下痢，及び発疹の順であった（Table 5-2）。

治験薬（ダブラフェニブ又はトラメチニブ）と関連ありと判断された有害事象の発現割合は 87.9%であった。PT 別では発熱（40.8%）の発現割合が最も高く，次いで疲労（25.7%），悪寒（25.2%），悪心（23.8%），及び発疹（20.4%）であった。

Grade 3 以上の有害事象発現割合は 63.6%であり，PT 別で発現割合が 5%超であった事象は，好中球減少症（7.3%），貧血（6.3%），肺炎（6.3%），及び低ナトリウム血症（5.3%）であった。

Table 5-2 PT 別の有害事象（全体での発現割合 20%以上）（X2201 試験, All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

PT	ATC (N=36) n (%)	BTC (N=43) n (%)	GIST (N=1) n (%)	LGG (N=13) n (%)	HGG (N=45) n (%)	ASI (N=3) n (%)	HCL (N=55) n (%)	MM (N=10) n (%)	Total (N=206) n (%)
合計	36 (100.0)	43 (100.0)	1 (100.0)	12 (92.3)	42 (93.3)	3 (100.0)	55 (100.0)	9 (90.0)	201 (97.6)
発熱	17 (47.2)	29 (67.4)	1 (100.0)	8 (61.5)	11 (24.4)	2 (66.7)	42 (76.4)	3 (30.0)	113 (54.9)
疲労	13 (36.1)	14 (32.6)	0	8 (61.5)	20 (44.4)	0	29 (52.7)	3 (30.0)	87 (42.2)

PT	ATC (N=36) n (%)	BTC (N=43) n (%)	GIST (N=1) n (%)	LGG (N=13) n (%)	HGG (N=45) n (%)	ASI (N=3) n (%)	HCL (N=55) n (%)	MM (N=10) n (%)	Total (N=206) n (%)
悪心	12 (33.3)	18 (41.9)	1 (100.0)	7 (53.8)	16 (35.6)	0	27 (49.1)	5 (50.0)	86 (41.7)
頭痛	8 (22.2)	10 (23.3)	0	8 (61.5)	19 (42.2)	0	21 (38.2)	0	66 (32.0)
悪寒	8 (22.2)	12 (27.9)	0	3 (23.1)	5 (11.1)	1 (33.3)	31 (56.4)	2 (20.0)	62 (30.1)
便秘	8 (22.2)	9 (20.9)	1 (100.0)	4 (30.8)	8 (17.8)	1 (33.3)	24 (43.6)	3 (30.0)	58 (28.2)
嘔吐	7 (19.4)	15 (34.9)	1 (100.0)	4 (30.8)	13 (28.9)	1 (33.3)	14 (25.5)	3 (30.0)	58 (28.2)
咳嗽	4 (11.1)	10 (23.3)	0	3 (23.1)	8 (17.8)	0	30 (54.5)	1 (10.0)	56 (27.2)
下痢	7 (19.4)	14 (32.6)	0	4 (30.8)	5 (11.1)	1 (33.3)	19 (34.5)	4 (40.0)	54 (26.2)
発疹	10 (27.8)	12 (27.9)	0	4 (30.8)	12 (26.7)	0	11 (20.0)	3 (30.0)	52 (25.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (13.9)	11 (25.6)	0	4 (30.8)	9 (20.0)	0	21 (38.2)	0	50 (24.3)
貧血	13 (36.1)	10 (23.3)	0	4 (30.8)	9 (20.0)	0	10 (18.2)	3 (30.0)	49 (23.8)
関節痛	5 (13.9)	6 (14.0)	0	7 (53.8)	7 (15.6)	0	21 (38.2)	2 (20.0)	48 (23.3)
高血糖	5 (13.9)	8 (18.6)	0	2 (15.4)	5 (11.1)	0	26 (47.3)	0	46 (22.3)
筋肉痛	2 (5.6)	8 (18.6)	0	2 (15.4)	7 (15.6)	0	25 (45.5)	1 (10.0)	45 (21.8)
末梢性浮腫	5 (13.9)	4 (9.3)	0	2 (15.4)	3 (6.7)	1 (33.3)	27 (49.1)	2 (20.0)	44 (21.4)

Source: 2.7.4-Table 2-4
PT は Total での発現割合の降順で示した。

5.2.1.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

有害事象発現割合は，パート 1 で 100%（27/27 名），パート 2 で 96.6%（56/58 名）であった。SOC 別で発現割合が高かった有害事象（いずれかのパートで発現割合 80%以上）は，「皮膚および皮下組織障害」（パート 1：92.6%，パート 2：82.8%，以下同順），「一般・全身障害および投与部位の状態」（88.9%，69.0%），「神経系障害」（88.9%，65.5%），「胃腸障害」（85.2%，65.5%），及び「感染症および寄生虫症」（81.5%，60.3%）であった。

PT 別では，いずれかのパートで発現割合 50%以上であった有害事象は，発熱（74.1%，53.4%），嘔吐（59.3%，43.1%），皮膚乾燥（51.9%，36.2%）及び頭痛（51.9%，41.4%）であった。

治験薬（ダブラフェニブ）と関連ありと判断された有害事象の発現割合はパート 1 で 96.3%，パート 2 で 91.4%であり，いずれかのパートで発現割合 30%以上であったのは，皮膚乾燥（29.6%，31.0%），発熱（33.3%，25.9%），疲労（33.3%，24.1%）であった。

重症度別では，Grade 3 以上の有害事象発現割合はパート 1 で 63.0%（17/27 名），パート 2 で 58.6%（34/58 名）であり，いずれかのパートで 3 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，発熱（4 名，5 名）及び体重増加（3 名，2 名）であった（2.7.4-Table 2-5～Table 2-6）。

5.2.1.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法

パート A+B 併合で有害事象は全被験者（91 名）に発現した。パート A+B 併合で発現割合が最も高かった SOC 別の有害事象は「皮膚および皮下組織障害」（93.4%）であり，次いで「胃腸障害」（89.0%），「感染症および寄生虫症」（80.2%）の順であった。PT 別では，パート A+B 併合で発現割合 50%以上であった有害事象は，下痢（65.9%），爪囲炎（61.5%），発熱（58.2%）及び皮膚乾燥（56.0%）であった。

治験薬（トラメチニブ）と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，パート A で 100%，パート B で 97.6%であり，いずれかのパートで発現割合 50%以上であったのは，爪囲炎（パート A：70.0%，パート B：34.1%，以下同順），皮膚乾燥（56.0%，46.3%）及び下痢（52.0%，36.6%）であった。

重症度別では，Grade 3 以上の有害事象発現割合は，パート A で 50.0%，パート B で 65.9%であった。いずれかのパートで 3 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，発熱（2 名，3 名），体重増加（3 名，3 名），低ナトリウム血症（3 名，2 名），肺炎（3 名，2 名），貧血（1 名，4 名），爪囲炎（1 名，3 名），医療機器関連感染（1 名，3 名）及び斑状丘疹状皮疹（3 名，0 名）であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

パート C+D 併合で有害事象は全被験者（48 名）に発現した。パート C+D 併合で発現割合が最も高かった SOC 別の有害事象は「皮膚および皮下組織障害」（95.8%）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（89.6%），「胃腸障害」（85.4%）の順であった。パート C+D 併合で発現割合 50%以上であった PT 別の有害事象は，発熱及び嘔吐であった（Table 5-3）。

治験薬（ダブラフェニブ又はトラメチニブ）と関連ありと判断された有害事象の発現割合は，パート C，パート D のいずれも 100%であった。いずれかのパートで発現割合が 50%以上であった有害事象は発熱（パート C：50.0%，パート D：53.3%，以下同順），皮膚乾燥（50.0%，36.7%），及び発疹（61.1%，13.3%）であった。

重症度別では，Grade 3 以上の有害事象発現割合は，パート C で 66.7%，パート D で 63.3%であり，いずれかのパートで 3 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，発熱（3 名，5 名）及び好中球数減少（2 名，4 名）であった。

Table 5-3 PT 別の有害事象（いずれかのパートで発現割合 20%以上）（X2101 試験, 安全性解析対象集団）

PT	Trametinib monotherapy Part A and Part B combined N=91 n (%)	Dabrafenib+Trametinib Part C and Part D combined N=48 n (%)
合計	91 (100)	48 (100)
発熱	53 (58.2)	36 (75.0)
嘔吐	45 (49.5)	25 (52.1)
皮膚乾燥	51 (56.0)	23 (47.9)
咳嗽	33 (36.3)	21 (43.8)
下痢	60 (65.9)	20 (41.7)
疲労	33 (36.3)	20 (41.7)
頭痛	32 (35.2)	17 (35.4)
ざ瘡様皮膚炎	32 (35.2)	16 (33.3)
悪心	22 (24.2)	16 (33.3)
発疹	41 (45.1)	16 (33.3)
腹痛	29 (31.9)	15 (31.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (35.2)	14 (29.2)
斑状丘疹状皮疹	24 (26.4)	14 (29.2)
上気道感染	16 (17.6)	14 (29.2)
貧血	40 (44.0)	11 (22.9)
便秘	35 (38.5)	11 (22.9)
低アルブミン血症	27 (29.7)	11 (22.9)
鼻閉	9 (9.9)	11 (22.9)
好中球数減少	6 (6.6)	11 (22.9)
爪囲炎	56 (61.5)	11 (22.9)
体重増加	14 (15.4)	10 (20.8)
鼻出血	29 (31.9)	8 (16.7)
高血糖	19 (20.9)	8 (16.7)
湿疹	32 (35.2)	6 (12.5)
食欲減退	32 (35.2)	5 (10.4)
脱毛症	30 (33.0)	4 (8.3)

Source: X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.5, Table 14.3.1-2.3.6

PT は Part C and Part D combined での発現割合の降順で示した。

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

成人 X2201 試験：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

X2201 試験では，データカットオフ日までに 206 名中 111 名（53.9%）が死亡した。このうち 20 名は投与期間中（最終投与後 30 日以内）に，残り 91 名は最終投与後 30 日超に死亡した。主要死因は，病勢進行が 90 名，原疾患以外の癌（肝転移を伴う結腸癌）が 1 名，その他心臓系の疾患が 5 名，その他非心臓系の疾患が 8 名，死因不明が 7 名であった。

投与期間中（最終投与後 30 日以内）に死亡した 20 名中 13 名の主要死因は病勢進行であり，その他 7 名の死亡に至った有害事象は肺塞栓症及び憩室炎（ATC コホート各 1 名），肺炎，胸水，及び敗血症（ATC コホート同一被験者 1 名），敗血症（BTC コホート 2 名），出血性卒中（HCL コホート 1 名），肺炎及び敗血症（HCL コホート同一被験者 1 名）であった。出血性卒中はダブラフェニブとの関連ありと判断されたが，その他の事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（2.7.4-2.1.2.1 項）。

投与期間中に病勢進行以外で死亡した 7 名のうち，固形腫瘍コホートの 5 名の死亡の叙述の要約を 2.7.4-Table 2-14 に示した。

小児 A2102 試験：ダブラフェニブ単剤療法

投与期間中（最終投与後 28 日以内）に 1 名が死亡した。主要死因は意識レベルの低下であり，治験薬との関連なしと判断された。当該被験者（パート 1，1[redacted]歳男性，白人）は原疾患である神経膠腫の進行のため治験薬の投与を中止し，治験薬の最終投与は Day 176 であった。Day 183 に意識レベルの低下が重篤な有害事象として報告され，Day 190（治験薬の最終投与から 2 週間後）に死亡した。

また，投与期間後（最終投与後 28 日超）に，パート 2 の 1 名に病勢進行による死亡が報告された（2.7.4-2.1.2.2 項）。

小児 X2101 試験：トラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

投与期間中（最終投与後 30 日以内）の死亡は報告されなかった。

投与期間後（最終投与後 30 日超）にパート A（トラメチニブ単剤療法）の 1 名（[redacted]歳男児，人種不明）が死亡した。主要死因は誤嚥であり，トラメチニブとの関連なしと判断された。本被験者は合併症として右側不全片麻痺を有しており，Day 122 に胃腸管挿入が実施された。Day 290（治験薬最終投与 34 日後）に誤嚥により死亡した（2.7.4-2.1.2.3 項）。

5.2.2.2 その他の重篤な有害事象

5.2.2.2.1 成人 X2201 試験

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

重篤な有害事象の発現割合は 45.1%（93/206 名）であり，PT 別で発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，発熱（11.2%）及び肺炎（6.3%）であった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は 22.3%（46/206 名）であり，2 名以上に発現した有害事象は発熱（19 名，9.2%），基底細胞癌，好中球数減少，扁平上皮癌，及び皮膚有棘細胞癌（各 3 名，1.5%），悪寒，白血球減少症，悪心及び嘔吐（各 2 名，1.0%）であった（2.7.4-2.1.3.1 項）。このうち，皮膚有棘細胞癌，基底細胞癌及び扁平上皮癌（各 3 名）は HCL コホートでの発現であった。

5.2.2.2.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

重篤な有害事象の発現割合は，パート 1 で 48.1%（13/27 名），パート 2 で 44.8%（26/58 名）であった。いずれかのパートで発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，発熱（パート 1：14.8%，パート 2：17.2%，以下同順），痙攣発作（11.1%，3.4%），肺炎（11.1%，1.7%），頭痛（7.4%，8.6%），低酸素症（7.4%，1.7%），血液培養陽性（0%，5.2%），医療機器関連感染（3.7%，5.2%）及び嘔吐（0%，5.2%）であった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，パート 1 で 18.5%，パート 2 で 10.3%であり，いずれかのパートで 2 名以上に発現した有害事象は発熱（各 2 名）であった（2.7.4-2.1.3.2 項）。

5.2.2.2.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法

重篤な有害事象の発現割合は，パート A+B 併合で 50.5%（46/91 名）（パート A：46.0%，パート B：56.1%）であり，パート A+B 併合で発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，発熱（11.0%），嘔吐及び肺炎（各 5.5%）であった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，パート A で 24.0%（12/50 名），パート B で 19.5%（8/41 名）であり，いずれかのパートで 2 名以上に発現した有害事象は，高ナトリウム血症，低ナトリウム血症及び発熱（各 2 名，いずれもパート A）であった（2.7.4-2.1.3.3 項）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

重篤な有害事象の発現割合は，パート C+D 併合で 45.8%（22/48 名）（パート C：44.4%，パート D：46.7%）であり，パート C+D 併合での発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，発熱（25.0%）及び駆出率減少（6.3%）であった。

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，パート C で 16.7%（3/18 名），パート D で 26.7%（8/30 名）であり，いずれかのパートで 2 名以上に発現した有害事象は，発熱 8 名（パート C：1 名，パート D：7 名，以下同順），駆出率減少 3 名（2 名，1 名）及び脱水（2 名，0 名）であった（2.7.4-2.1.3.3 項）。

5.2.2.3 重要な有害事象

本書では重要な有害事象として，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評価した。

5.2.2.3.1 成人 X2201 試験（評価資料）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

ダブラフェニブ又はトラメチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 13.6%（28/206 名）であり，全体で 2 名以上に発現した事象は，悪心（3 名，1.5%），呼吸困難，駆出率減少，頭痛，胸水，肺炎，発熱，及び敗血症（各 2 名，1.0%）であった。このうち，悪心（3 名），駆出率減少，頭痛，及び発熱（各 2 名）は治験薬との関連ありと判断された（2.7.4-2.1.4.1 項）。

ダブラフェニブ又はトラメチニブの減量に至った有害事象の発現割合は 44.2%（91/206 名）であった。最も発現割合が高かった事象は発熱（38 名，18.4%）であり，次いで悪寒（17 名，8.3%），疲労（10 名，4.9%）の順であった（2.7.4-2.1.4.2.1 項）。

ダブラフェニブ又はトラメチニブの休薬に至った有害事象の発現割合は 56.3%（116/206 名）であった。最も発現割合が高かった事象は，発熱（48 名，23.3%）であり，次いで悪寒（20 名，9.7%），悪心（12 名，5.8%）の順であった（2.7.4-2.1.4.2.1 項）。

5.2.2.3.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

ダブラフェニブの投与中止に至った有害事象は，計 6 名［パート 1：2/27 名（7.4%），パート 2：4/58 名（6.9%）］に発現した。PT 別の内訳は，頭蓋内出血及びエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫（パート 1，各 1 名），過敏症，腫瘍出血，血中クレアチニン増加（パート 2，各 1 名），関節痛及び結節性紅斑（パート 2，同一被験者 1 名）であった。頭蓋内出血及びエプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫を除き，いずれも治験薬と関連ありと判断された（2.7.4-2.1.4.1.2 項）。

ダブラフェニブの減量に至った有害事象の発現割合は，パート 1 で 22.2%（6/27 名），パート 2 で 15.5%（9/58 名）であり，いずれかのパートで 2 名以上に発現した事象は発熱（パート 1：1 名，パート 2：2 名，以下同順）であった（2.7.4-2.1.4.2.2 項）。

ダブラフェニブの休薬に至った有害事象の発現割合は，パート 1 で 63.0%（17/27 名），パート 2 で 55.2%（32/58 名）であった。いずれかのパートで 2 名以上に発現した事象は，発熱（8 名，19 名），血中クレアチニン増加（1 名，9 名），嘔吐（2 名，5 名），斑状丘疹状皮疹（2 名，2 名），肺炎（2 名，1 名），上気道感染及び関節痛（各 1 名，2 名）インフルエンザ及び頭痛（各 0 名，3 名），好中球数減少（2 名，0 名），疲労，レンサ球菌性咽頭炎及び水痘（各 0 名，2 名）であった（2.7.4-2.1.4.2.2 項）。

5.2.2.3.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法

トラメチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は，パート A で 24.0%（12/50 名），パート B で 26.8%（11/41 名）であった。いずれかのパートで 2 名以上に発現した事象は，ざ瘡様皮膚炎（パート A：3 名，パート B：2 名，以下同順），発疹（3 名，2 名）及び悪心（0 名，2 名）であり，いずれも治験薬と関連ありと判断された（2.7.4-2.1.4.1.3 項）。

トラメチニブの減量に至った有害事象の発現割合は，パート A で 46.0%（23/50 名），パート B で 39.0%（16/41 名）であった。いずれかのパートで 2 名以上に発現した事象は，爪囲炎（パート A：4 名，パート B：3 名，以下同順），発疹及びざ瘡様皮膚炎（各 4 名，2 名），粘膜の炎症（3 名，1 名），末梢性浮腫（3 名，0 名）及び斑状丘疹状皮疹（0 名，3 名）であった（2.7.4-2.1.4.2.3 項）。

トラメチニブの休薬に至った有害事象の発現割合は，パート A で 64.0%（32/50 名），パート B で 58.5%（24/41 名）であった。いずれかのパートで 2 名以上に発現した事象は，発熱（4 名，5 名），爪囲炎（5 名，3 名），ざ瘡様皮膚炎（4 名，2 名），粘膜の炎症（3 名，1 名），斑状丘疹状皮疹（1 名，3 名），末梢性浮腫及び痙攣発作（各 3 名，0 名），発疹及び下痢（各 2 名，1 名），悪心及び駆出率減少（各 1 名，2 名），低ナトリウム血症及び皮膚感染（各 2 名，0 名），医療機器関連感染及びインフルエンザ（各 0 名，2 名）であった（2.7.4-2.1.4.2.3 項）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

ダブラフェニブ又はトラメチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は，パート C で 22.2%（4/18 名），パート D で 20.0%（6/30 名）であった。PT 別では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び駆出率減少（パート C：各 1 名，パート D：各 1 名，以下同順），虹彩毛様体炎，嘔吐及び脂肪織炎（各 1 名，0 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，トランスアミナーゼ増加，発熱，丘疹性皮疹，及び爪囲炎

（各 0 名，1 名）であった。トランスアミナーゼ増加を除き，いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（2.7.4-2.1.4.1.3 項）。

ダブラフェニブ又はトラメチニブの減量に至った有害事象の発現割合は，パート C で 27.8%（5/18 名），パート D で 23.3%（7/30 名）であった。いずれかのパートで 2 名以上に発現した事象は，発熱（パート C：2 名，パート D：4 名，以下同順）及び駆出率減少（2 名，0 名）であった（2.7.4-2.1.4.2.3 項）。

ダブラフェニブ又はトラメチニブの休薬に至った有害事象の発現割合は，パート C で 61.1%（11/18 名），パート D で 80.0%（24/30 名）であった。いずれかのパートで 2 名以上に発現した事象は，発熱（8 名，19 名），嘔吐（3 名，6 名），駆出率減少及び好中球数減少（各 2 名，1 名），斑状丘疹状皮疹（1 名，2 名），好中球減少症（0 名，3 名），及び下痢（0 名，2 名）であった（2.7.4-2.1.4.2.3 項）。

5.2.3 注目すべき有害事象の解析

本書では医薬品リスク管理計画（案）の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのうち，重要な特定されたリスクについて，成人での発現状況を X2201 試験の固形腫瘍コホート（141 名），小児での発現状況を X2101 試験のパート C+D（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法，48 名）の結果に基づき記載した。

本申請におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの医薬品リスク管理計画（案）の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを Table 5-4 に，重要な特定されたリスクに該当する有害事象の発現状況を Table 5-5 に示す。成人及び小児患者における重要な潜在的リスクに該当する有害事象の発現状況は SCS-Appendix-1-jp-Table JCTD-5.1，Table JCTD-5.2 に示した。なお，各試験の治験実施計画書で定義された注目すべき有害事象の発現状況は 2.7.4-2.1.5 項に詳述した。

現行のダブラフェニブ及びトラメチニブの医薬品リスク管理計画（いずれも令和 3 年 4 月）から，本申請の適応症で新たな「重要な特定されたリスク」は認められなかった。一方で，非臨床試験の結果から，幼若動物での成長障害のリスクが懸念されたことから，小児特有の重要な潜在的リスクとして「18 歳未満の患者における安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む）」を新たに追加することとした。なお，小児患者を対象とした臨床試験で「18 歳未満の患者における安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む）」に該当する有害事象の発現はなかった。

Table 5-4 ダブラフェニブ及びトラメチニブの特定されたリスク及び潜在的リスク

	ダブラフェニブ	トラメチニブ	J-RMP のリスク名	本書で提示したリスク名
特定	○	○	心臓障害	心臓関連事象（Cardiac related events）
	○	○	眼障害	眼事象（Ocular events）
	○	○	肝機能障害	肝事象（Hepatic disorders）

	ダブラフェニブ	トラメチニブ	J-RMP のリスク名	本書で提示したリスク名
	○	○	発熱	発熱（Pyrexia）
	○	×	有棘細胞癌	皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）（CuSCC including keratocanthoma）
	○	×	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（New primary M + Non-cu malig）
	×	○	横紋筋融解症	横紋筋融解症（Rhabdomyolysis）
潜在的	○	○	深部静脈血栓症及び肺塞栓症	—
	○	○	脳血管障害（脳出血，脳血管発作等）	—
	○	×	膵炎	—
	○	×	精巣毒性	—
	○	×	QT/QTc 間隔延長	—
	×	○	間質性肺疾患	—
	×	○	腎機能障害	—
	×	○	受胎能の低下	—
	×	○	胚・胎児発生に対する影響	—
	○	○	18 歳未満の患者における安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む） a)	—

a) 現行の医薬品リスク管理計画から，本申請で新たに追加した潜在的リスク

Table 5-5 特定されたリスクに該当する有害事象の発現状況（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験 パート C+D 安全性解析対象集団）

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
発熱	72 (51.1)	40 (83.3)
心臓関連事象	56 (39.7)	20 (41.7)
肝事象	46 (32.6)	16 (33.3)
眼事象	28 (19.9)	9 (18.8)
皮膚以外の悪性腫瘍，新たな原発性悪性黒色腫	7 (5.0)	0
横紋筋融解症	5 (3.5)	0
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）	0	0

Source: SCS Appendix 1-jp-Table JCTD-5.1，Table JCTD-5.2

Numbers (n) represent counts of subjects.

成人 固形腫瘍の発現割合で降順

成人（X2201 試験 固形腫瘍コホート，141 名）に比べ小児（X2101 試験 パート C+D，48 名）で被験者数は少なく，曝露期間は成人に比べて小児で長かったことから（5.1.2 項），厳密な比較は困難であるが，特定されたリスクに該当する有害事象の発現割合は，「発熱」を除き成人と小児で大きな違いはなかった。「発熱」の発現割合は成人（51.1%）に比べ小児（83.3%）で高かっ

たが，小児で認められた「発熱」は重篤な事象も含め，ほとんどが治験薬投与中止に至ることなく，治験薬に対する処置なし，減量又は休薬により管理可能であった（5.2.3.1 項）。

以上を踏まえ，重要な特定されたリスクに該当する有害事象は，成人と小児で発現割合や重症度に明らかな違いはなく，発現した有害事象も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，管理可能であった。

以下に，重要な特定されたリスクに該当する有害事象の発現状況をリスク別に要約する。

5.2.3.1 発熱

成人で「発熱」の発現割合は 51.1%（72/141 名）であった。PT 別では発熱（48.2%）が最も多く，次いでインフルエンザ様疾患（4.3%）であった。Grade 3 以上の発現割合は 3.5%（いずれも発熱）であった。重篤な事象の割合は 8.5%（いずれも発熱）であり，いずれも治験薬に対する処置なし，治験薬の休薬又は減量により消失した。また，治験薬投与を中止した被験者は 1 名（発熱）であり，回復が確認された。その他の事象の多くは治験薬に対する処置なし，治験薬の減量又は休薬により管理可能であった。

小児で「発熱」の発現割合は 83.3%（40/48 名）であった。PT 別では発熱（75.0%）が最も多く，次いでインフルエンザ様疾患（18.8%）であった。Grade 3 以上の発現割合は 16.7%であった。重篤な事象の割合は 25.0%であり，いずれも治験薬に対する処置なし，治験薬の減量又は休薬により消失した。治験薬の投与中止に至ったのは 1 名（発熱）であり，投与中止後に回復した。その他の事象の多くは治験薬に対する処置なし，治験薬の減量又は休薬により管理可能であった。

「発熱」の発現割合は成人（51.1%）に比べ小児（83.3%）で高かった。小児で認められた「発熱」の事象は重篤な事象を含め，ほとんどが治験薬の投与中止に至ることなく，治験薬に対する処置なし，治験薬の減量又は休薬により管理可能であった。

Table 5-6 発熱（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験 パート C+D SAF）

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
発熱	72 (51.1)	40 (83.3)
CTCAE Grade 3/4/5 Adverse Events	5 (3.5)	8 (16.7)
Any Related to Study Treatment	51 (36.2)	26 (54.2)
Any Serious Adverse Event	12 (8.5)	12 (25.0)
Action taken		
investigational product withdrawn	1 (0.7)	1 (2.1)
dose reduced	1 (0.7)	1 (2.1)
dose interrupted/delayed	32 (22.7)	28 (58.3)
dose not changed/NA/unknown	35 (24.8)	29 (60.4)
AE outcome		
recovered/resolved	63 (44.7)	40 (83.3)
recovering/resolving	0	0
not recovered/not resolved	9 (6.4)	1 (2.1)

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
recovered/resolved with sequelae	0	0
fatal	0	0
unknown	0	0

Source: SCS Appendix 1-jp-Table JCTD-4.1，Table JCTD-5.1， Table JCTD-5.2，Table JRMP-1
Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.

5.2.3.2 心臓関連事象

成人で「心臓関連事象」の発現割合は 39.7%であった。PT 別では呼吸困難（12.8%）が最も多く，次いで浮動性めまい（11.3%）であった。Grade 3 以上の発現割合は 6.4%であった。重篤な事象の発現割合は 6.4%であり，最終データカットオフ時点で継続中であった心室血栓症及び駆出率減少（各 1 名）を除き，いずれの事象も治験薬に対する処置なし，治験薬の休薬又は減量により消失した。死亡に至った事象は報告されなかった。治験薬投与を中止した被験者は 1 名［駆出率減少（1 名），末梢性浮腫及び心嚢液貯留（1 名，同一被験者）］であった。その他の事象は治験薬に対する処置なし，治験薬の減量又は休薬により管理可能であった。

小児で「心臓関連事象」の発現割合は 41.7%であった。PT 別では浮動性めまい（16.7%）が最も多く，次いで洞性頻脈（12.5%）であった。Grade 3 以上の事象は発現しなかった。重篤な事象は 4 名（駆出率減少 3 名，頻脈 1 名）に発現したが，いずれも治験薬の投与中止，又は休薬により消失した。治験薬投与を中止した被験者は 1 名（駆出率減少，上述）であった。その他のほとんどの事象は治験薬に対する処置なく管理可能であった。

Table 5-7 心臓関連事象（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D，SAF）

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
心臓関連事象	56 (39.7)	20 (41.7)
CTCAE Grade 3/4/5 Adverse Events	9 (6.4)	0
Any Related to Study Treatment	21 (14.9)	16 (33.3)
Any Serious Adverse Event	9 (6.4)	4 (8.3)
Action taken		
investigational product withdrawn	2 (1.4)	1 (2.1)
dose reduced	1 (0.7)	0
dose interrupted/delayed	11 (7.8)	2 (4.2)
dose not changed/NA/unknown	13 (9.2)	20 (41.7)
AE outcome		
recovered/resolved	44 (31.2)	18 (37.5)
recovering/resolving	0	1 (2.1)
not recovered/not resolved	22 (15.6)	3 (6.3)
recovered/resolved with sequelae	1 (0.7)	0

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
fatal	0	0
unknown	0	0

Source: SCS Appendix 1-jp-Table JCTD-4.1，Table JCTD-5.1， Table JCTD-5.2，Table JRMP-1
Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.

5.2.3.3 肝事象

成人で「肝事象」の発現割合は 32.6%であった。PT 別ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（20.6%）が最も多く，次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（16.3%）であった。Grade 3 以上の事象の割合は 9.9%であった。重篤な事象は 2 名（肝細胞融解，トランスアミナーゼ上昇，各 1 名）に発現したが，いずれも治験薬の休薬により消失した。治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった。多くの事象は治験薬に対する処置なし，治験薬の休薬により管理可能であった。

小児で「肝事象」の発現割合は 33.3%であった。PT 別ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（29.2%）が最も多く，次いで γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（18.8%）であった。Grade 3 以上の事象の割合は 10.4%であった。重篤な事象は 1 名（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，同一被験者）に発現し，治験薬の投与中止後に消失した。その他の事象は治験薬に対する処置なく管理可能であった。

Table 5-8 肝事象（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D，SAF）

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
肝事象	46 (32.6)	16 (33.3)
CTCAE Grade 3/4/5 Adverse Events	14 (9.9)	5 (10.4)
Any Related to Study Treatment	26 (18.4)	12 (25.0)
Any Serious Adverse Event	2 (1.4)	1 (2.1)
Action taken		
investigational product withdrawn	0	1 (2.1)
dose reduced	0	0
dose interrupted/delayed	8 (5.7)	0
dose not changed/NA/unknown	22 (15.6)	15 (31.3)
AE outcome		
recovered/resolved	34 (24.1)	12 (25.0)
recovering/resolving	0	0
not recovered/not resolved	16 (11.3)	7 (14.6)
recovered/resolved with sequelae	1 (0.7)	0
fatal	0	0
unknown	0	0

Source: SCS Appendix 1-jp-Table JCTD-4.1，Table JCTD-5.1， Table JCTD-5.2，Table JRMP-1

Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.

5.2.3.4 眼事象

成人で「眼事象」の発現割合は 19.9%であった。PT 別では霧視（6.4%）が最も多く，次いで視力障害（5.0%）であった。Grade 3 以上の眼事象の発現割合は 1.4%であった。重篤な事象は 1 名（複視）に発現したが，治験薬に対する処置なく回復が確認された。治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった。多くの事象は治験薬に対する処置なし，治験薬の減量又は休薬により管理可能であった。

小児で「眼事象」の発現割合は 18.8%（9/48 名）であった。PT 別では霧視（6.3%）が最も多く，次いで虹彩毛様体炎及び視力低下（各 4.2%）であった。Grade 3 以上の眼事象の発現割合は 2.1%であった。重篤な事象，又は治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった。多くの事象は治験薬に対する処置なし，又は治験薬の休薬により管理可能であった。

Table 5-9 眼事象（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D，SAF）

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
眼事象	28 (19.9)	9 (18.8)
CTCAE Grade 3/4/5 Adverse Events	2 (1.4)	1 (2.1)
Any Related to Study Treatment	12 (8.5)	3 (6.3)
Any Serious Adverse Event	1 (0.7)	0
Action taken		
investigational product withdrawn	0	0
dose reduced	1 (0.7)	0
dose interrupted/delayed	2 (1.4)	2 (4.2)
dose not changed/NA/unknown	10 (7.1)	7 (14.6)
AE outcome		
recovered/resolved	21 (14.9)	7 (14.6)
recovering/resolving	0	1 (2.1)
not recovered/not resolved	8 (5.7)	1 (2.1)
recovered/resolved with sequelae	1 (0.7)	0
fatal	0	0
unknown	0	0

Source: SCS Appendix 1-jp-Table JCTD-4.1，Table JCTD-5.1， Table JCTD-5.2，Table JRMP-1
Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.

5.2.3.5 皮膚以外の悪性腫瘍，新たな原発性悪性黒色腫

成人で「皮膚以外の悪性腫瘍，新たな原発性悪性黒色腫」の発現割合は 5.0%であった。PT 別で 2 名以上に発現したのは基底細胞癌（2 名，1.4%）であり，その他の事象は各 1 名の発現であった。Grade 3 以上の事象の発現割合は 1.4%であった。重篤な事象は 3 名（子宮頚部腺癌，膀胱移行上皮癌，浸潤性乳癌，各 1 名）に発現し，いずれも治験薬に対する処置なく，子宮頚部腺癌

及び膀胱移行上皮癌は最終データカットオフ時点で継続中，浸潤性乳癌は回復が確認された。治験薬の投与中止に至った事象，及び死亡に至った事象は報告されなかった。その他の事象は治験薬に対する処置なく管理可能であった。

小児で「皮膚以外の悪性腫瘍，新たな原発性悪性黒色腫」を発現した被験者は認められなかった。

Table 5-10 皮膚以外の悪性腫瘍，新たな原発性悪性黒色腫（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D，SAF）

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
皮膚以外の悪性腫瘍，新たな原発性悪性黒色腫	7 (5.0)	0
CTCAE Grade 3/4/5 Adverse Events	2 (1.4)	0
Any Related to Study Treatment	1 (0.7)	0
Any Serious Adverse Event	3 (2.1)	0
Action taken		
investigational product withdrawn	0	0
dose reduced	0	0
dose interrupted/delayed	0	0
dose not changed/NA/unknown	1 (0.7)	0
AE outcome		
recovered/resolved	2 (1.4)	0
recovering/resolving	0	0
not recovered/not resolved	5 (3.5)	0
recovered/resolved with sequelae	0	0
fatal	0	0
unknown	0	0

Source: SCS Appendix 1-jp-Table JCTD-4.1，Table JCTD-5.1， Table JCTD-5.2，Table JRMP-1
Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.

5.2.3.6 横紋筋融解症

成人で「横紋筋融解症」の発現割合は 3.5%であった。PT 別の内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.5%），横紋筋融解症（PT）（0.7%）であった。Grade 3 以上の事象の発現割合は 1.4%であった。重篤な事象は 1 名（PT：横紋筋融解症）に発現したが，ダブラフェニブの休薬及びトラメチニブの中止後に消失した。治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった。その他の事象は治験薬に対する処置なく管理可能であった。

小児で「横紋筋融解症」を発現した被験者は認められなかった。

Table 5-11 横紋筋融解症（X2201 試験 固形腫瘍コホート，X2101 試験パート C+D，SAF）

	成人 X2201 試験 固形腫瘍 N = 141 n (%)	小児 X2101 試験 パート C+D N = 48 n (%)
横紋筋融解症	5 (3.5)	0
CTCAE Grade 3/4/5 Adverse Events	2 (1.4)	0
Any Related to Study Treatment	4 (2.8)	0
Any Serious Adverse Event	1 (0.7)	0
Action taken		
investigational product withdrawn	0	0
dose reduced	0	0
dose interrupted/delayed	1 (0.7)	0
dose not changed/NA/unknown	4 (2.8)	0
AE outcome		
recovered/resolved	3 (2.1)	0
recovering/resolving	0	0
not recovered/not resolved	2 (1.4)	0
recovered/resolved with sequelae	0	0
fatal	0	0
unknown	0	0

Source: SCS Appendix 1-jp-Table JCTD-4.1，Table JCTD-5.1， Table JCTD-5.2，Table JRMP-1
Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.

5.2.3.7 皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）

成人及び小児で「皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）」を発現した被験者は認められなかった。

5.2.4 既承認適応症との比較

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性プロファイルは，既承認適応症である根治切除不能な BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群併合，N=559）及び BRAF V600 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とした臨床試験（DRB436E2201 試験，N=93）で確認されている。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での有害事象の発現割合は，成人 X2201 試験で 98%，小児 X2101 試験で 100%，DRB436E2201 試験で 98%，MEK115306 試験及び MEK116513 試験併合で 98%といずれの試験も同程度であった。成人 X2201 試験で多く認められた有害事象（上位 5 事象）は発熱，疲労，悪心，悪寒及び頭痛であり，これらはいずれも既承認適応症を対象とした臨床試験でも多く認められた事象であった。また，小児 X2101 試験（パート C+D 併合）で多くみられた事象（上位 5 事象）は発熱，嘔吐，皮膚乾燥，咳嗽，下痢及び疲労であった（Table 5-13）。小児 X2101 試験で，成人 X2201 試験及び既承認適応症を対象とした臨床試験に比べて発

現割合が高い有害事象（皮膚乾燥，嘔吐，発熱，上気道感染，腹痛，咳嗽，下痢，ざ瘡様皮膚炎，斑状丘疹状皮疹等）がみられたが，これらの事象は成人を対象とした試験や既承認適応症でも報告された事象であった。小児 X2101 試験で多くみられた事象の重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 以上の事象も治験薬の投与中止，減量又は休薬により消失した（X2101 試験-Table 14.3.1-2.4.3，Table 14.3.1-2.4.4）。

治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は，成人 X2201 試験及び既承認適応症と対象とした臨床試験に比べて小児 X2101 試験でやや多くみられたが，これは小児 X2101 試験（パート C+D 併合）が他の臨床試験に比べて症例数が少ないこと及び曝露期間が長かったことが影響したと示唆された。重篤な有害事象の発現割合は，成人 X2201 試験及び小児 X2101 試験（パート C+D 併合）で同程度であり，既承認適応症と比較しても大きな違いはなかった。

以上，成人 X2201 試験及び小児 X2101 試験で発現した有害事象の内容は，既承認適応症を対象とした臨床試験成績と大きな違いはなく，申請適応症及び小児患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

Table 5-12　既承認適応症との比較：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での有害事象の概要

		申請適応症		既承認適応症	
		成人 X2201 試験 N=206 n (%)	小児 X2101 試験 Parts C and D N=48 n (%)	切除不能な進行・再発 NSCLC DRB436E2201 試験 N=93 n (%)	根治切除不能な悪性黒色腫 MEK115306 試験 /MEK116513 試験 N=559 n (%)
Duration of exposure (median)	Dabrafenib	12.5 months	Part C: 20.8 months Part D: 24.9 months	7.59	10.0
	Trametinib	12.0 months	Part C: 20.8 months Part D: 24.4 months	7.59	10.0
Any AE		201 (98)	48 (100)	91 (98)	546 (98)
Related to study treatment		181 (88)	48 (100)	83 (89)	501 (90)
Leading to permanent discontinuation of any study treatment		28 (14)	10 (21)	18 (19)	68 (12)
Leading to dose reduction		91 (44)	12 (25)	33 (35)	174 (31)
Leading to dose interruption/delay		116 (56)	35 (73)	60 (65)	310 (55)
Any SAE		93 (45)	22 (46)	52 (56)	219 (39)
Related to study treatment		46 (22)	11 (23)	35 (38)	154 (28)
Fatal		9 (4)	0	6 (6)	8 (1)
Fatal and related to study treatment		0	0	0	0

Source：2.7.4-Table 2-21

Table 5-13 既承認適応症との比較：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有害事象（X2201 試験で発現割合 10%以上）

	申請適応症		既承認適応症	
	成人 X2201 試験	小児 X2101 試験 Parts C and D	切除不能な進行・再発 NSCLC (DRB436E2201 試験)	根治切除不能な悪性黒色腫 (MEK115306 試験/MEK116513 試験)
PT	N=206 n (%)	N=48 n (%)	N=93 n (%)	N=559 n (%)
合計	201 (98)	48 (100)	91 (98)	546 (98)
発熱	113 (55)	36 (75)	51 (55)	303 (54)
疲労	87 (42)	20 (42)	22 (24)	182 (33)
悪心	86 (42)	16 (33)	42 (45)	193 (35)
頭痛	66 (32)	17 (35)	14 (15)	170 (30)
悪寒	62 (30)	6 (13)	21 (23)	174 (31)
便秘	58 (28)	11 (23)	15 (16)	72 (13)
嘔吐	58 (28)	25 (52)	31 (33)	153 (27)
咳嗽	56 (27)	21 (44)	20 (22)	113 (20)
下痢	54 (26)	20 (42)	30 (32)	175 (31)
発疹	52 (25)	16 (33)	21 (23)	132 (24)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	50 (24)	14 (29)	9 (10)	68 (12)
貧血	49 (24)	11 (23)	15 (16)	39 (7)
関節痛	48 (23)	9 (19)	15 (16)	138 (25)
高血糖	46 (22)	8 (17)	5 (5)	25 (4)
筋肉痛	45 (22)	5 (10)	11 (12)	85 (15)
末梢性浮腫	44 (21)	4 (8)	22 (24)	86 (15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (20)	7 (15)	8 (9)	76 (14)
食欲減退	40 (19)	5 (10)	27 (29)	68 (12)
浮動性めまい	37 (18)	8 (17)	13 (14)	63 (11)
血中アルカリホスファターゼ増加	36 (18)	7 (15)	10 (11)	42 (8)
ざ瘡様皮膚炎	34 (17)	16 (33)	0	42 (8)
皮膚乾燥	34 (17)	23 (48)	29 (31)	55 (10)
呼吸困難	33 (16)	3 (6)	19 (20)	36 (6)
四肢痛	31 (15)	8 (17)	4 (4)	65 (12)
背部痛	30 (15)	3 (6)	9 (10)	53 (9)
斑状丘疹状皮疹	28 (14)	14 (29)	1 (1)	25 (4)
口内乾燥	27 (13)	0	6 (6)	41 (7)
白血球数減少	27 (13)	7 (15)	1 (1)	18 (3)
尿路感染	27 (13)	0	8 (9)	42 (8)
腹痛	26 (13)	15 (31)	7 (8)	58 (10)
不眠症	26 (13)	3 (6)	8 (9)	29 (5)
そう痒症	25 (12)	8 (17)	14 (15)	55 (10)

	申請適応症		既承認適応症	
	成人 X2201 試験	小児 X2101 試験 Parts C and D	切除不能な進行・再発 NSCLC (DRB436E2201 試験)	根治切除不能な悪性黒色腫 (MEK115306 試験/MEK116513 試験)
PT	N=206 n (%)	N=48 n (%)	N=93 n (%)	N=559 n (%)
好中球減少症	25 (12)	4 (8)	13 (14)	52 (9)
鼻閉	23 (11)	11 (23)	1 (1)	13 (2)
霧視	23 (11)	3 (6)	1 (1)	21 (4)
血中クレアチニン増加	22 (11)	6 (13)	5 (5)	19 (3)
肺炎	22 (11)	0	3 (3)	11 (2)
好中球数減少	21 (10)	11 (23)	1 (1)	18 (3)
上気道感染	21 (10)	14 (29)	1 (1)	27 (5)
血小板減少症	21 (10)	0	5 (5)	20 (4)
高血圧	21 (10)	1 (2)	9 (10)	144 (26)

Source: 2.7.4-Table 2-22

5.2.5 MAP

IPR により，20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までに，本申請の目標適応症に対して，全世界 25 ヵ国から BRAF V600 変異陽性腫瘍を有する 263 名がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた。このうち，223 名についてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による有害事象が安全性データベースに報告された。223 名の大部分は固形腫瘍であり，主ながん種（10 名以上）は星細胞腫，神経節膠腫及び神経線維腫であった（SCS Appendix 1-Table 2-1）。報告された有害事象の発現状況は SCS Appendix 1-Table 2-2 に示す。発現件数が最も多かった有害事象は，発熱（83 件）であり，次いで悪性新生物進行（39 件，原疾患の病勢進行も含む），発疹（25 件），疲労（22 件）であった。10 件以上報告された重篤な有害事象（PT）は，悪性新生物進行（39 件，原疾患の病勢進行も含む），及び発熱（27 件）であった。報告された有害事象は，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の懸念は認められなかった（SCS Appendix 1）。

5.2.5.1 NCCH1901 研究（国内医師主導 患者申出療養）

主たる解析レポート（対象期間：2019 年 10 月 3 日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では計 57 名にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が提供された。actionable な遺伝子異常のうち BRAF V600E の登録数が最も多かった。

データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での集計時点で，最もよくみられた PT 別の有害事象は発熱（15 件）であり，次いで貧血（7 件），好中球数減少（6 件），食欲減退，低アルブミン血症，及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 5 件）であった。また，最もよくみ

られた PT 別の因果関係ありの有害事象は発熱（14 件）であり，次いで好中球数減少（5 件），ざ瘡様皮膚炎及び発疹（各 4 件）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 45.6%（26/57 名）の患者に報告された。発現件数の多かった Grade 3 の有害事象は好中球数減少（5 件），発熱，貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 3 件），Grade 4 の有害事象は，疾患進行（4 件），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，低酸素症，腫瘍出血，及び心停止（各 1 件）であった。被験者ごとの有害事象発現状況の詳細は主たる解析レポートに示した（NCCH1901 主たる解析レポート）。

以上，NCCH1901 研究の安全性成績は限られるものの，ダブラフェニブ及びトラメチニブの既知の安全性プロファイルと同様であり，特筆すべき安全性上の懸念は認められなかった。

5.3 臨床検査及びその他の検査

血液学的検査及び血液生化学的検査では，いずれの試験も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のほとんどは Grade 1 又は 2 であり，臨床的に意味のある変化は認められなかった。詳細は 2.7.4-3.1 項～3.2 項に示した。

また，肝機能検査では，いずれの試験も Hy’s law に該当した被験者は認められなかった。詳細は 2.7.4-3.2.4 項に示した。注目すべき有害事象での「肝事象」の発現状況は 5.2.3.3 項に示した。

5.4 バイタルサイン，心電図，心エコー及び小児での成長解析

バイタルサイン，心電図，心エコーの結果の詳細は，2.7.4-4.1 項～4.3 項に示した。注目すべき有害事象での「心臓関連事象」の発現状況は 5.2.3.2 項に示した。

5.4.1 小児の成長解析

身長・体重は A2102 試験及び X2101 試験で評価し，骨成長及び性成熟は X2101 試験で評価した。詳細は 2.7.4-4.5 項に示した。なお，注目すべき有害事象としての「18 歳未満の患者における安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む）」に該当する有害事象は発現しなかった。

5.4.1.1 身長・体重

A2102 試験では，身長及び体重の成長速度は標準成長速度をわずかに上回ったが，全体として臨床的に意味のある変化はみられなかった。

X2101 試験では，ベースライン後体重が 10%超増加した被験者の割合はいずれのパートでも 70%超であり，顕著な体重増加が認められた。同年齢の集団と比較して身長及び体重の変化に大きな差は認められず，ほとんどのコホートで 18 ヵ月時点での身長及び体重の増加量（中央値）は予測される値の標準偏差の範囲内であった。

5.4.1.2 骨成長

X2101 試験において，ほとんどの被験者で試験期間を通して成長板（骨端軟骨）は開いたままであった。数名の被験者では適切な時期に成長板が閉鎖したが，例外として 2 名に早期の成長板閉鎖が認められた。当該 2 名の詳細は 2.7.4-4.5.2 項に示した。

5.4.1.3 性成熟

X2101 試験において，思春期前の被験者では試験期間中に Tanner ステージが 1 段階以上進行することが予想されたが，被験者の Tanner ステージに変化は認められなかった。ただし X2101 試験は被験者数，評価期間に限りがあったため，この結果が治験薬の影響によるものであったかどうかは不明である。

5.5 特別な患者集団での安全性

5.5.1 日本人

本項では，X2201 試験の日本人被験者の安全性成績の概要を示す。なお，NCCH1901 研究に登録された日本人患者の安全性データは 5.2.5.1 項に記載した。

被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性，曝露の程度

X2201 試験には，日本人 7 名（ATC，BTC 及び LGG コホート 各 2 名，HGG コホート 1 名）が登録された。被験者の年齢は 23 歳～78 歳，男女比は 3:4 であり，ECOG PS で 0 が 4 名，1 が 3 名であった。

7 名全員がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受け，All Treated 集団に含まれた。治験薬の投与期間は，226～1289 日であった。7 名全員が治験薬の投与を中止し，中止理由の内訳は病勢進行 4 名，試験依頼者の判断が 2 名，及び有害事象が 1 名であった。

有害事象

有害事象は日本人全員に認められた。データカットオフ日までに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。日本人 2 名以上に発現した有害事象は発熱及び上咽頭炎（各 5 名），白血球数減少及び斑状丘疹状皮疹（各 4 名），貧血及び好中球数減少（各 3 名），食欲減退，末梢性浮腫，悪心，頭痛，皮膚乾燥及び膀胱炎（各 2 名）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は日本人全員に認められ，日本人 2 名以上に発現した事象は発熱及び斑状丘疹状皮疹（各 4 名），白血球数減少（3 名），貧血，好中球数減少，及び末梢性浮腫（各 2 名）であった（SCS-Appendix-1-jp-Table JCTD-2.3）。Grade 3 以上の有害事象は 3 名に認められ，内訳は好中球数減少（LGG コホート 1 名），斑状丘疹状皮疹（LGG コホート 1 名），白血球数減少（ATC コホート 1 名）であった。斑状丘疹状皮疹は治験薬の投与中止，好中球数減少は治験薬の減量，白血球数減少は治験薬の休薬により消失した。

この他に，斑状丘疹状皮疹（Grade 1）が投与中止，頭蓋内出血（Grade 1）が治験薬の休薬，肺臓炎（Grade 2）が治験薬の減量に至ったものの，その他の事象は治験薬に対する処置なく消失した（X2201 試験-Listing 1627.1030）。

日本人被験者数は 7 名と限られるため厳密に比較できないものの，有害事象の発現割合及び内容に全体集団と明らかな違いはなく，日本人特有のリスクは認められなかった。

5.5.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）

本項では，XUS35T 試験でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた被験者の安全性成績の概要を示す（データカットオフ日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。XUS35T 試験で評価した項目は 2.7.4-Table 1-7 に，安全性成績の詳細は 2.7.4-5.4 項に示した。

被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性は 4.3.2 項に示した。

曝露の程度

ダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露期間の中央値（範囲）は，それぞれ 8.2（0～50）ヵ月及び 9.2（0～50）ヵ月であった。

有害事象

有害事象は，All Treated 集団 33 名全例に認められた。PT 別で 50%以上に認められた有害事象は，疲労（84.8%，28/33 名），悪寒（69.7%，23/33 名），悪心（63.6%，21/33 名），発熱（60.6%，20/33 名）であった。Grade 3 以上の有害事象発現割合は 75.8%（25/33 名）であり，発現割合が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，疲労，低ナトリウム血症及び高血圧（12.1%，各 4 名）であった。ダブラフェニブ又はトラメチニブとの関連ありと判断された有害事象は 33 名全例に認められた。

投与期間中（最終投与後 30 日以内）に，1 名が病勢進行により死亡した。

解析計画書で定義した注目すべき有害事象（AESI）のうち，最も多くみられた事象は「発熱」（63.6%）であり，次いで「皮膚毒性」（48.5%），「肝障害」及び「好中球減少症」（各 45.5%）の順であった。Grade 3 以上で 2 名以上に発現した AESI は「好中球減少症」（6 名）及び「高血圧」（4 名）であった。本試験で「新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍」及び「ぶどう膜炎」は報告されなかった。

5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.6.1 市販後の使用経験

ダブラフェニブ及びトラメチニブは，GSK 社で開発され，BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能又は転移性悪性黒色腫の治療薬として，それぞれの単剤療法が 2013 年 5 月 29 日（国際誕生日）に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が 2014 年 1 月に米国で初めて承認され，2023

年 3 月現在，ノバルティス社において，ダブラフェニブ及びトラメチニブは世界 80 ヵ国以上で製造販売承認を取得している。BRAF 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫，BRAF 遺伝子変異を有する転移性 NSCLC，BRAF 遺伝子変異を有する局所進行性又は転移性 ATC の治療，BRAF V600E 遺伝子変異を有する固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る），及び BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法に使用されている。

国内においては，2016 年 3 月にダブラフェニブの単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫（2018 年 7 月に BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に変更），2018 年 3 月に BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC を効能又は効果として承認されている。

5.6.1.1 ダブラフェニブ

市販後の使用経験として，最新の定期的安全性最新報告（PSUR，2019 年 8 月 27 日～2022 年 8 月 26 日）の情報を以下に示す。国際誕生日から 2022 年 8 月 31 日までの推定使用患者数は約 85,835 人年であった。

最新の EU RMP Version 10.1 では，ダブラフェニブ療法において腎前及び腎実質性腎不全，ぶどう膜炎，重症光線過敏症が重要な特定されたリスクとして，非特異的心毒性，精巣毒性，発生毒性，妊娠並びに授乳における安全性が重要な潜在的リスクとして定められており，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法において深部静脈血栓症及び肺塞栓症が重要な潜在的リスクとして定められている。

最新の PSUR の期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造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。最新の PSUR 期間中，2020 年 9 月 14 日，及び 2021 年 6 月 3 日に CCDS が改訂され，Section 7 Adverse Drug Reactions（ADR）にサルコイドーシスの追記，Section 4 Dosage regimen and administration に発熱マネジメントに関する内容の追記が行われた。その他に新たな安全性の懸念は特定されず，本剤の安全性プロファイル及びリスクベネフィットプロファイルは良好であった。

最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示す。

5.6.1.2 トラメチニブ

市販後の使用経験として，最新の定期的安全性最新報告（PSUR，最新の定期的安全性最新報告（PSUR，2021 年 5 月 30 日～2022 年 5 月 29 日）の情報を以下に示す。国際誕生日から 2022 年 5 月 29 日までの推定使用患者数は約 75,508 人年であった。

最新の EU RMP Version 17.0 では，トラメチニブ療法において眼事象（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，肝不全等），胃腸障害（下痢，大腸炎，消化管穿孔）が重要な特定されたリスクとして，受胎能の低下，発生毒性，18 歳未満の小児における安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む），妊娠並びに授乳

における安全性が重要な潜在的リスクとして定められており，トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法において深部静脈血栓症及び肺塞栓症が重要な潜在的リスクとして定められている。

最新の PSUR の期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造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。最新の PSUR 期間中，2021 年 6 月 3 日に CCDS が改訂され，Section 4 Dosage regimen and administration に発熱マネジメントに関する内容のが追記された。その他に新たな安全性の懸念は特定されず，本剤の安全性プロファイル及びベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示す。

5.6.2 過量投与

過量投与については，悪性黒色腫承認時資料に提示した内容以外に新たな情報は得られていない。市販後の過量投与に関するデータは，ダブラフェニブ及びトラメチニブの最新の PSUR に示した。市販後の過量投与に関する報告のレビューの結果，ダブラフェニブ又はトラメチニブのベネフィット・リスク評価に影響する新たな安全性情報は認められなかった。

5.6.3 乱用を誘発する可能性

薬物乱用，薬物依存性については，悪性黒色腫承認時資料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。

5.6.4 離脱症状及び反跳減少

ダブラフェニブ，トラメチニブの臨床試験において離脱症状又は反跳現象の報告はない。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。

5.6.5 妊娠及び授乳時の使用

X2201 試験，A2102 試験，X2101 試験で妊娠の報告はなかった。また，ダブラフェニブの添付文書では，妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者を禁忌，トラメチニブの添付文書では妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には投与しないことが望ましいと規定している。

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 週間の休薬期間中に回復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，受胎能へ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。

5.7 安全性の結論

X2201 試験の結果から，成人の BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍患者でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でみられた有害事象の内容は，既承認の悪性黒色腫及び NSCLC を対象とした臨床試験成績と同様であり，X2201 試験に特有の安全性上の懸念，日本人特有の安全性上の懸念も認められなかった。また，A2102 試験及び X2101 試験の結果から，小児の BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍患者において，現時点で小児患者に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。J-RMP で特定されたリスクに該当する事象の多くは治験薬の休薬又は減量，あるいは適切な処置により管理可能であった。ただし，「18 歳未満の患者における安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む）」についてはデータが十分ではないため，現在計画中の「BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）患者を対象とした特定使用成績調査」で観察・評価を行う必要がある。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

BRAF タンパクは正常組織の細胞質領域に普遍的に発現しており，静止期細胞では BRAF タンパクは単量体又は MEK タンパクとのヘテロ二量体として主として不活性化状態で存在する。細胞増殖因子により，受容体チロシンキナーゼが刺激されると，MAPK カスケードである RAS，続いて RAF，MEK さらに ERK が活性化し，最終的に細胞増殖を促進する転写等に変化を及ぼして多様な細胞応答が引き起こされる。BRAF V600E 変異を有する細胞では，細胞外刺激に依存することなく MAPK カスケードが恒常的に亢進することで，原発臓器を問わないドライバー変異として癌の発生及び進展に寄与していると考えられる。

BRAF V600E 変異は広範ながん種にわたって検出されているが，検出頻度はがん種によって異なる。また，その多くは希少がんであり，かつ低頻度の BRAF V600E 陽性率である。腫瘍の増大により，ATC では気道圧迫や上大静脈症候群及び疼痛，BTC では胆汁の排泄障害，神経膠腫では頭蓋内圧亢進症状や局所症状が生じる。いずれも QOL が著しく低下し，生命予後は不良である。限られたがん種での報告ではあるものの，BRAF 遺伝子変異により腫瘍の悪性転化が報告されており，標準的な治療が困難な BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者は極めて予後不良である（1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

BRAF V600 変異はさまざまながん種で認められるが，本邦では NSCLC，悪性黒色腫，結腸・直腸癌を除き，BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍を効能・効果とした治療薬は承認されていない。BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍は，多くのがん種で確立された治療体系は存在せず，原発部位

に応じた標準治療（あるいは標準治療後又は標準治療がない場合に実施される治療）が実施される。しかしながらほとんどの場合で効果は限定的であり，高いアンメットメディカルニーズが存在する（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

成人及び小児の BRAF V600 遺伝子変異を有する固形腫瘍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，主に，成人対象の X2201 試験及び XUS35T 試験，並びに小児対象の X2101 試験（パート C 及び D）の結果に基づき，抗腫瘍効果を ORR，効果の持続を DoR，PFS 及び OS を指標として評価した。

6.2.1 成人

高い ORR

X2201 試験の結果，さまざまな BRAF V600E 変異陽性の進行・再発の固形腫瘍に対し，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の高い奏効率が認められた。同一試験ではなく，BRAF V600 変異の有無等に比較可能性の限界があるものの，3 名以上が登録され，かつ既存治療（国内既承認薬に限定）又は標準治療のあるがん種では，主要評価項目である試験担当医師判定に基づく ORR は，既存治療等の ORR に比べ同等又は上回っており，臨床的意義が示された。この結果は，IR 判定に基づく ORR でも一致していた（Table 6-1）。また，X2201 試験で検討したがん種の ORR は，3 名以上が登録されたすべてのがん種で，X2201 試験の治験実施計画書に規定したヒストリカルコントロール値を上回った（Table 4-1）。X2201 試験で検討したがん種に加え，より広範ながん種での抗腫瘍効果が XUS35T 試験で示された。消化管腫瘍，肺腫瘍，婦人科腫瘍，中枢神経系腫瘍及び歯原性腫瘍を含むさまざまな BRAF V600E 変異陽性腫瘍の被験者 33 名での試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 39.4%（22.9%，57.9%）であった。特に，希少がん種の低悪性度漿液性卵巣癌は一次治療及び再発治療ともに化学療法に対する反応性が低く，ORR は 25%以下である（Gadducci and Cosio 2020）が，XUS35T 試験では低悪性度漿液性卵巣癌 5 名中 4 名で奏効が認められた。また，本試験で奏効が確認された脳の組織球肉腫や下顎のエナメル上皮腫といった悪性腫瘍の多くは極めてまれであり，明確な標準治療法は確立されていないものの，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での有効性が確認された。

Table 6-1　X2201 試験と既存治療又は標準治療の ORR の比較

Cohort	N	Observed ORR by Investigator % (95% CI)	Observed ORR by independent reviewer % (95% CI)	既存治療 [1)]	標準治療 [2)]
ATC	36	56 (38.1%, 72.1%)	53 (35.5%, 69.6%)	2.9%～24% [a)]	標準治療は確立されていない
BTC	43	53 (37.7%, 68.8%)	47 (31.2%, 62.3%)	8%～23% [d)]	15%～42% [e), f), g)]
GIST	1	0	0	2% [h)]	1st line: 61% [i)] 2nd line: 7% [j)] 3rd line: 5% [k)]

Cohort	N	Observed ORR by Investigator % (95% CI)	Observed ORR by independent reviewer % (95% CI)	既存治療 1)	標準治療 2)
ASI	3	67 (9.4%, 99.2%)	67 (9.4%, 99.2%)	—	標準治療は確立されていない
LGG	13	69 (38.6%, 90.9%)	62 (31.6%, 86.1%)	—	標準治療は確立されていない
HGG	45	33 (20.0%, 49.0%)	31 (18.2%, 46.6%)	23.1%～27.6%r)	NA 3)
HCL	55	89 (77.8%, 95.9%)	No independent review	40% l)	標準治療は確立されていない
NSGCT/ NGGCT	0	No patient enrolled		21%～71% w),x)	60%～71% y), z)

Source：Table 1-3，Table 4-1

1) 標準治療後又は標準治療がない場合に実施される治療法（X2201 試験と同一 setting かつ国内既承認薬に限定）

2) 薬物療法

3) 1st line is Radiotherapy+Temozolomide

a) Lenvatinib (Takahashi et al. 2019, Wirth et al. 2021), d) S-1 (Sasaki et al. 2012, Suzuki et al. 2013, e) Gemcitabine / cisplatin (Valle et al. 2010, Okusaka et al. 2010), f) Gemcitabine / S-1 (Morizane et al. 2013), g) Gemcitabine / cisplatin / S-1 (Sakai et al. 2018), h) Best supportive care (Demetri et al. 2013), i) Imatinib (Nishida et al. 2008), j) Sunitinib (Demetri et al. 2006), k) Regorafenib (Demetri et al. 2013), l) Interferon-alpha (待井 他 1988) , r) Bevacizumab (Reardon et al. 2020, Nagane et al. 2012), w) Gemcitabine based regimen (Einhorn et al. 2007, Hinton et al. 2002, Kollmannsberger et al. 2004, Pectasides et al. 2004a, Mardiak et al. 2005, Nicolai et al. 2009, Oechsle et al. 2011, Shiraishi et al. 2009), x) Irinotecan based regimen (Miki et al. 2002, Pectasides et al. 2004b, Shamash et al. 2007), y) Bleomycin / etoposide / cisplatin (de Wit et al. 2001), z) Paclitaxel / ifosfamide / cisplatin (Kawai et al. 2003, Mead et al. 2005)

持続的な奏効

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で得られた奏効は持続的であった。X2201 試験の DoR の中央値は，ATC で 62.4 週間，BTC で 38.9 週間，ASI で 33.4 週間であり，良好な有効性が確認された。さらに，HGG では 135.7 週間と長く，LGG では到達せず，24 ヵ月時点の奏効持続率は 77.8%であった。また，PFS の中央値は，ATC で 29.1 週間，BTC で 39.0 週間，ASI で 41.3 週間，HGG で 24.0 週間であり，LGG では到達せず，多様ながん種でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の持続的な奏効が示された。XUS35T 試験でも奏効は持続的であり，36 ヵ月時点の奏効持続率は 50.0%，PFS の中央値は 11.4 ヵ月，6 ヵ月無増悪生存率は 69.7%であった。また，MAP の代替治療選択肢のない患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でも，データカットオフ時点で患者の半数以上が投与継続中であり，推定治療期間の中央値として成人患者で 6.0 ヵ月，18 歳未満の小児患者で 8.0 ヵ月にわたり治療継続できていることからも，効果の持続性が支持された。

良好な OS

代替治療選択肢のない BRAF V600E 変異陽性患者を対象とした X2201 試験の OS の中央値は，がん種別に ATC で 62.9 週，BTC で 58.9 週，ASI で 94.6 週，HGG で 76.4 週であった。LGG では推定できず，24 ヵ月時点の全生存率は 83.9%であった（Table 4-2）。また，BRAF V600E 変異陽性の広範ながん種での XUS35T 試験の OS の中央値は 25.2 ヵ月であった。X2201 試験では，疾患の希少性からも ASI は登録が 3 名と少なく比較には限界があるものの，ASI での OS の中央値は，

既存治療のフルオロウラシル単独又はイリノテカン，白金製剤等との併用療法を初回治療として受けた患者での OS の中央値の 35.2～96.5 週（Tsushima et al. 2012，Horimatsu et al. 2017）と同等又は上回った。X2201 試験のその他のがん種でも，既存治療又は標準治療の結果（1.1.2.1 項）と比較し，いずれも良好な OS が認められた。特にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，膠芽腫に対する臨床効果を示した最初の分子標的薬となる。一般的に膠芽腫は，既存治療に対し抵抗性を示し，再発後の生存期間はわずか 3～4 ヵ月とされる（Omuro and DeAngelis 2013）。X2201 試験での Grade 4 の神経膠腫の OS の中央値は 59.4 週であり（2.7.3-Table 3-45），臨床的に意味のある有効性が確認された。

日本人での有効性

X2201 試験に組み入れられた日本人は 7 名と限定的であるものの，試験担当医師判定に基づく最良総合効果は ATC 及び LGG の各 1 名で CR が認められ，HGG（1 名）を除き，ATC，BTC 及び LGG（各 2 名）のすべての被験者で奏効が持続した。最終データカットオフ時点で，3 名（ATC 1 名，LGG 2 名）は奏効が継続していた。Waterfall plot を用いた標的病変のベースラインからの最大変化率でも，試験担当医師判定で 7 名中 6 名に 30%以上の腫瘍縮小が認められ，IR 判定でも同様の結果が示された（4.3.1.1 項）。日本人の有効性は全体集団と同様に良好な結果であった。患者申出療養として日本人 57 名にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が投与された NCCH1901 研究の結果からも日本人での有効性が支持された。

6.2.2 小児

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，小児の再発又は難治性の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫（LGG 及び HGG）及び LCH 患者に対して良好な有効性を示した。

X2101 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法パートで認められた試験担当医師判定に基づく ORR は，神経膠腫で 52.8%，LCH で 58.3%であった（4.3.3.2 項）。ほとんどが BRAF V600 変異陽性の LGG 患者（36 名中 34 名）であった神経膠腫の ORR（52.8%）は，化学療法抵抗性の BRAF V600 変異陽性の小児 LGG 患者に対する既存治療の ORR（11%）（1.1.2.2 項）を上回り，臨床的に意義のある有効性が示された。また，BRAF V600 変異陽性の LCH 患者に対しても高い有効性が認められ，試験終了時に全員が無増悪であった。LCH 患者はサルベージ療法によっても毒性による死亡率が高いとされ（Donadieu et al. 2015），ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が新たな治療選択肢となると期待される。

さらに，MAP 及び文献レビューから，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた多様ながん種について，臨床試験の結果を裏付ける臨床的ベネフィットを示すデータが得られ，ノバルティスで実施した臨床試験で検討されていないがん種に対しても成人及び小児患者での臨床的ベネフィットが示された。また，医師主導試験の公表文献から，分化型甲状腺癌（甲状腺乳頭癌）に対する臨床的ベネフィットが確認された。

6.2.3 BRAF V600 変異陽性の広範ながん種に対するベネフィットの一般化可能性

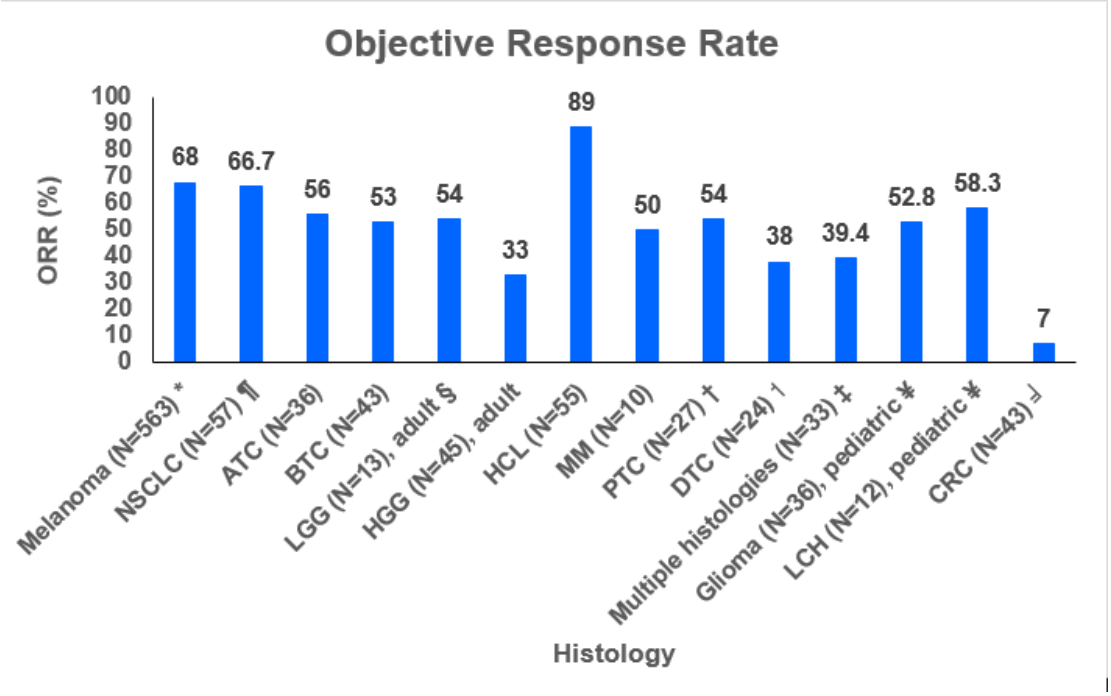
BRAF V600E 変異を有する結腸・直腸癌の BRAF/MEK 阻害剤に対する臨床での治療反応性は，BRAF V600E 変異を有する悪性黒色腫，NSCLC，ATC よりも低いことが示されている（1.1.1.2 項）。この所見を考慮すると，さまざまな組織型の固形腫瘍に対する BRAF/MEK 阻害剤の有効性は一様ではない可能性が考えられることから，臨床データパッケージに含まれる臨床試験及び既承認の適応症の臨床試験の結果を踏まえ，がん種別に ORR を比較した（Figure 6-1）。

その結果，同一試験ではないため比較は困難であり解釈には限界があるものの，結腸・直腸癌を除いた BRAF V600 変異陽性のさまざまな腫瘍を有する患者で，一貫したダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床的ベネフィットが示された。結腸・直腸癌のみが他のがん種と比較して明らかに異なる特徴を有する理由は，1.1.1.2 項に示す根拠と一致しているものと考えられる。

XUS35T 試験（Figure 6-1，Multiple histologies）では，さまざまな BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍を有する 33 名が組み入れられ，最良総合効果で病勢進行が認められた被験者は少なかった（4.3.2 項）。XUS35T 試験で病勢進行率が低かったことは，悪性黒色腫及び NSCLC 等の疾患のデータとも一致しており，ダブラフェニブ及びトラメチニブに対する de novo 耐性は結腸・直腸癌に特有であることが示された（Salama et al. 2020）。また，文献レビューからも，結腸・直腸癌以外の腫瘍で，BRAF V600 阻害剤に対する耐性を示す決定的なエビデンスは得られていない。文献レビューでは，ノバルティスで実施した臨床試験で検討されていない BRAF V600 変異陽性のさまざまな組織型（腎癌，肉腫，膵癌，下垂体腫瘍，エナメル上皮腫及び唾液腺導管癌）でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の症例報告が得られている（4.4.2 項）。

以上より，結腸・直腸癌を除く広範ながん種で一貫した臨床ベネフィットが示され，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のがん種横断適応的な適用が支持された。結腸・直腸癌のみが BRAF/MEK 阻害剤に対する耐性機序を有すると考えることから，添付文書（案）の効能又は効果に関連する注意として「結腸・直腸癌における有効性及び安全性は確立していない。」の記載を設定した。

Figure 6-1　さまざまな BRAF V600 変異陽性腫瘍におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の ORR



CRC= colorectal cancer
LGG (N=13), adult：奏効に Minor response を含めた ORR は 69%（Table 4-1）
Source: *Robert et al. 2019 (first line), ¶Planchard et al. 2017b (second line plus), §Excludes minor response, † Shah et al. 2017 (radioiodine refractory), ↿Leboulleux et al. 2021 (radioiodine refractory), ‡[Study XUS35T] (progressed on standard of care), ¥[Study X2101], ⊣ [BRF113220/DRB436B2201 Table-12-3] (progressed on standard of care), Other histologies – [Study X2201] (progressed on standard of care/no standard of care).

6.3　リスク

成人

BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍を有する成人患者 206 名（このうち固形腫瘍患者 141 名）に，ダブラフェニブとトラメチニブを併用投与したときの安全性プロファイルは，既承認の適応症の成人患者で確立された安全性プロファイルと同様であった（5.2.4 項）。発現した有害事象は，適切な治療介入により管理可能であり，BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍患者に特有の新たな安全性リスクは特定されなかった。

また，X2201 試験の日本人部分集団及び NCCH1901 研究の安全性の結果から，日本人特有の新たな安全性リスクは認められなかった。

小児

BRAF V600 変異を有する進行・再発の固形腫瘍を有する小児患者 224 名に，ダブラフェニブ又はトラメチニブの単剤投与，あるいはダブラフェニブとトラメチニブが併用投与された。

成人（固形腫瘍コホート，141 名）に比べ小児（X2101 試験 パート C+D，48 名）の被験者数は少なく，曝露期間も成人に比べ小児で長かったことから（5.1.2 項），厳密な比較は困難であるが，注目すべき有害事象の解析から，ダブラフェニブ及びトラメチニブを併用投与された小児患者と成人患者で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。また，既承認適応症との比較の結果から，成人を対象とした既承認適応症で確立されたダブラフェニブとトラメチニブの併用投与時の安全性プロファイルとも大きな違いはなかった。小児における成長及び発達に対する影響を評価した結果，臨床的に問題となる所見は認められず，臨床試験においてこれまでに小児集団に特有の新たな安全性シグナルは認められなかった。

しかしながら，非臨床試験の結果から，幼若動物での成長障害のリスクが懸念され長期的な影響が不明であることから，小児特有の重要な潜在的リスクとして「18 歳未満の患者における安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む）」を新たに追加し，現在計画中の「BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）患者を対象とした特定使用成績調査」で観察・評価を行う予定である［1.11 医薬品リスク管理計画書（案）］。

以上，がん種横断適応を目的とした開発プログラムで検討した BRAF V600 変異陽性の成人及び小児患者におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性プロファイルは，臨床試験及び市販後の成人の悪性黒色腫，NSCLC で認められた併用療法の安全性プロファイルと同様であった。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，小児及び成人患者ともに，既承認の適応症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。

6.4 ベネフィット・リスク評価

6.4.1 推奨される使用法

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。効能・効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠の詳細は 1.8.2 に示した。

予定効能又は効果（申請時）

BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）

用法及び用量（申請時）

ダブラフェニブ

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。

トラメチニブとの併用において，通常，小児には，ダブラフェニブとして 1 回 75～150 mg を 1 日 2 回，空腹時に経口投与する。1 回あたりの投与量は体重に基づき，下表により設定する。

体重（kg）	26～37	38～50	≥51
投与量（mg）	75	100	150

トラメチニブ

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 2 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与する。ただし，術後補助療法の場合には，投与期間は 12 ヵ月間までとする。なお，患者の状態により適宜減量する。

ダブラフェニブとの併用において，通常，小児にはトラメチニブとして 1～2 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与する。1 回あたりの投与量は体重に基づき，下表により設定する。

体重（kg）	26～37	38～50	≥51
投与量（mg）	1	1.5	2

6.4.2 ベネフィット・リスクの結論

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の一貫したベネフィットが，既承認適応症以外の広範ながん種で認められた。成人及び小児患者の BRAF V600E 変異陽性のさまざまながん種を対象とした臨床試験，さらに，臨床試験で検討されていないがん種を有する MAP，公表された症例報告及び医師主導試験から得られたエビデンスは，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のがん種横断適応の妥当性を裏付けるものと考える。

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，既承認適応症で報告された安全性プロファイルと同様であり，成人及び小児の BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍患者に特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった。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 V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（組織球症含む）及び BRAF V600E 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病に対し，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。小児及び成人の標準的な治療が困難な BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍（組織球症含む）患者及び BRAF V600E

遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病患者にとって，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は新たな治療選択肢となり得ると考える。

7 参考資料

第 5 部に添付した参考文献は，1.12 の「5.4 参考文献」に示した。

その他の参考文献を以下に示す。

FDA (2018) Developing targeted therapies in low-frequency molecular subsets of a disease. Guidance for industry. US Department of Human Services. Food and Drug Administration. Oncology Center of Excellence. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) October 2018. Clinical/Medical. (Available upon request)

genie.cbioportal.org (GENIE cohort v10.1) (internet). Available from: <https://genie.cbioportal.org/ > (accessed on 2 Feb 2023) (Available upon request)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Clinical Practice Guidelines in Oncology - Hairy Cell Leukemia. Version 1. 2023. (Internet) Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1481> (Accessed 23 Aug 2023) (Available upon request)

厚生労働省 2017 平成 29 年患者調査 閲覧（報告書非掲載表）閲覧第 95 表 総患者数，傷病基本分類別(Internet) Available from: <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003315902> (Accessed 9 Feb 2023) (Available upon request)

厚生労働省 2020 患者調査 令和 2 年 10 月 全国編 報告書第 37 表 総患者数，総患者数，性・年齢階級（5 歳）×傷病小分類別 (Internet) Available from: <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&query=%E4%BB%A4%E5%92%8C2%20%E5%B9%B410%20%E6%9C%88%20%E5%85%A8%E5%9B%BD%E7%B7%A8%20%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%9B%B8%E7%AC%AC37%20%E8%A1%A8%20%E7%B7%8F%E6%82%A3%E8%80%85%E6%95%B0&layout=dataset&stat_infid=000032212009> (accessed 23 Aug 2023)

国立がん研究センター がん情報サービス 胆のう・胆管 (internet) Available from: <https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/9_gallbladder.html> (Accessed 9 Feb 2023) (Available upon request)

総務省統計局 (2021) 人口推計 2021 年 10 月概算値 (Internet) Available from:< https://www.stat.go.jp/data/jinsui/index.html> (accessed 2 Feb 2023) (Available upon request)

イミフィンジ点滴静注 120 mg／イミフィンジ点滴静注 500 mg 審査報告書 (internet) Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000249547.pdf> (Accessed 9 Feb 2023) (Available upon request)

規制当局との会議議事録

FDA (2016) End-of-Phase 1 Meeting Minutes, 09-Jun-2016 (Available upon request)

FDA (2019) Type C Meeting Minutes, 16-Dec-2019 (Available upon request)

FDA (2020) Type C Meeting Minutes, 22-Oct-2020 (Available upon request)

FDA (2021) Type B Pre-sNDA Meeting Preliminary Comments, 05-May-2021 (Available upon request)