目次

目次 2
表一覧 2
略号一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 生物薬剤学試験の概観 4
1.2 分析方法 4
2 個々の試験結果の要約 5
2.1 健康被験者における試験 5
2.1.1 G2101 試験 5
2.2 患者における試験 6
2.2.1 MEK115892 試験 6
3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
3.1 バイオアベイラビリティ 6
3.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ 6
3.1.2 相対的バイオアベイラビリティ 6
3.2 個体間及び個体内変動 6

表一覧

Table 1-1 臨床試験に用いた分析法 5
Table 2-1 生物薬剤学に関する試験一覧 5

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
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）
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）
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
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

1 背景及び概観

本申請資料に含まれる小児患者を対象とした 2 試験（DRB436A2102 試験及び TMT212X2101 試験，以下，それぞれ A2102 試験及び X2101 試験）では，既承認の経口固形製剤［タフィンラー（ダブラフェニブ）カプセル，メキニスト（トラメチニブ）錠］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。

健康被験者及び固形腫瘍患者を対象とした生物薬剤学試験として，DRB436G2101 試験（以下，G2101 試験）及び MEK115892 試験を実施し，製剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。G2101 試験では分散錠と既承認のタフィンラーカプセル，MEK115892 試験では経口液剤用の粉末と既承認のメキニスト錠をそれぞれ使用した。

上記試験におけるヒト血漿中ダブラフェニブ及び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。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。

1.1 生物薬剤学試験の概観

健康被験者及び固形腫瘍患者を対象とした生物薬剤学試験として，G2101 試験及び MEK115892 試験を実施し，製剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。既承認の経口固形製剤と経口液体製剤を投与したときの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）は，ダブラフェニブ，トラメチニブともに同程度であった。

1.2 分析方法

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，LC-MS/MS 法を用いて測定した。DRB436X2201 試験及び A2102 試験における血漿中濃度測定は，既に提出した分析法を参照した（1.13.1-1-悪性黒色腫-5.3.1.4-2012N140703_00 及び 1.13.1-1-悪性黒色腫-5.3.1.4-2012N139489_00）。X2101 試験における血漿中トラメチニブ濃度測定法は上記の提出済みの分析法に加え，今回新たに提出する分析法（2012N132488_00）を参照した。バリデーション結果を Table 1-1 に示す。血漿中トラメチニブ濃度測定法に関する真度は±15%以内，精度は 15%以下であった。なお，クロスバリデーション，長期安定性，及び凍結融解安定性等の各臨床試験の血漿中濃度測定に対応する分析法バリデーション報告書（補遺）については M5 に添付する（2015N244953_00 Addendum 02，DMPK R1600155 Addendum 03，DMPK R1600155a Addendum 04，DMPK R1600155b Addendum 05，R2014N220583-02 Addendum 01，2012N132488_01 Addendum 01，

2016N275845_00 Addendum 02，DMPK R2000094 Addendum 03，2015N230769_00 Addendum 02，DMPK R1900331 Addendum 03，及び DMPK R1900331a Addendum 04）。

Table 1-1 臨床試験に用いた分析法

測定対象物質	分析方法	試料	定量下限（ng/mL）	真度及び精度	添付資料番号	臨床試験番号
トラメチニブ	LC-MS/MS	血漿	0.1	真度：-1.6%～4.7% 精度：0.9%～8.9%	5.3.1.4-1	X2101 試験

Source: 2012N132488_00-Table 7.6

2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学に関する試験一覧表を Table 2-1 に示す。

Table 2-1 生物薬剤学に関する試験一覧

試験番号	試験の目的	試験の内容	対象被験者	添付資料番号
G2101	相対的バイオアベイラビリティ（ダブラフェニブカプセルと分散錠の比較）	単施設，3 期，ランダム化，非盲検，クロスオーバー試験 ダブラフェニブ：100 mg を単回投与	外国人健康被験者（22 名）	5.3.1.2-1（参考資料）
MEK115892	相対的バイオアベイラビリティ（トラメチニブ錠と粉末の比較）	2 施設，2 期，ランダム化，非盲検，クロスオーバー試験 トラメチニブ：2 mg を単回投与	外国人固形腫瘍患者（16 名）	5.3.1.2-2（参考資料）

2.1 健康被験者における試験

2.1.1 G2101 試験

外国人健康被験者を対象として，ダブラフェニブカプセル及び経口液体製剤（分散錠，Variant A 及び Variant B）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

カプセルに対する Variant A 分散錠投与時の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）（AUCinf），血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）（AUClast），及び最高血漿中薬物濃度（Cmax）の幾何平均値の比［90%信頼区間（CI）］は，それぞれ 0.750（0.688，0.817），0.739（0.677，0.806），及び 0.494（0.424，0.574）であり，Variant A 分散錠投与時でそれぞれ 25.0%，26.1%，及び 50.6%減少した。カプセルに対する Variant B 分散錠投与時の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 0.800（0.734，0.871），0.790（0.724，0.862），及び 0.515（0.443，0.599）であり，Variant B 分散錠投与時でそれぞれ 20.0%，21.0%，及び 48.5%減少した（G2101 試験-Table 14.2-1.1）。

2.2 患者における試験

2.2.1 MEK115892 試験

外国人固形腫瘍患者を対象として，トラメチニブ錠及び経口液体製剤（経口液剤用の粉末）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

錠剤に対する経口液剤投与時の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 1.12（1.00，1.24），1.10（1.03，1.17），及び 1.71（1.23，2.37）であり，経口液剤投与時でそれぞれ 11.6%，10.0%，及び 70.6%増加した（MEK115892 試験-Table 11.3）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

3.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ

ダブラフェニブカプセル及びトラメチニブ錠の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 94.5%及び約 72%であった（1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料-2.7.1-3.1.2 項及び 3.2.2 項）。

3.1.2 相対的バイオアベイラビリティ

G2101 試験では，健康被験者を対象として，カプセル及び経口液体製剤を用いてダブラフェニブの相対的バイオアベイラビリティを評価した。MEK115892 試験では，固形腫瘍患者を対象として，錠剤及び経口液体製剤を用いてトラメチニブ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，既承認の経口固形製剤（カプセル又は錠剤）と経口液体製剤で同程度であった。

3.2 個体間及び個体内変動

健康被験者を対象とした G2101 試験において，ダブラフェニブカプセルを投与したときの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何変動係数（CV）（%）はそれぞれ 30.2%，30.3%，及び 37.3%であった（G2101 試験-Table 14.2-2.1）。

固形腫瘍患者を対象とした MEK115892 試験において，トラメチニブ錠を投与したときの AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何 CV（%）はそれぞれ 47.1%，49.6%，及び 75.5%であった（MEK115892 試験-Table 11.2）。

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 3
略号一覧 4
1 背景及び概観 5
1.1 概　観 5
1.1.1 臨床薬理試験の概観 5
1.2 臨床薬理試験の概要 6
2 個々の試験結果の要約 7
2.1 患者における試験 7
2.1.1 X2201 試験 7
2.1.2 A2102 試験 8
2.1.3 X2101 試験 10
3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1 薬物動態 13
3.1.1 成人における反復投与後の薬物動態 13
3.2 ダブラフェニブ及びトラメチニブの母集団薬物動態解析 14
3.2.1 成人患者における母集団薬物動態解析 14
3.2.2 6～17 歳の小児患者における母集団薬物動態解析 14
3.3 部分集団における薬物動態 17
3.4 BRAF V600E 変異陽性希少がんを対象とした併用療法のための用量設定 17
3.4.1 成人被験者で検討した用法・用量（X2201 試験） 17
3.4.2 小児患者における用法・用量 18
3.5 薬力学 24
3.6 日本人と外国人の比較 24
4 特別な試験 25

表一覧

Table 1-1 臨床薬理試験一覧表 5
Table 2-1 定常状態におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの Ctrough 及び Cmax（X2201 試験，すべての組織型コホートを併合） 7
Table 2-2 用量別及び年齢群別の定常状態におけるダブラフェニブの Cavg（A2102 試験，Week 3，パート 1，PK 解析対象集団） 9
Table 2-3 ダブラフェニブの PK パラメータ（A2102 試験，Week 3，パート 2，PK 解析対象集団） 9
Table 2-4 年齢群別及び投与群別の定常状態におけるトラメチニブ Cavg（X2101 試験，Day 15，パート A，PK 解析対象集団） 11
Table 2-5 ダブラフェニブ及びトラメチニブの PK パラメータ（X2101 試験，Day 15，パート D，PK 解析対象集団） 12
Table 3-1 成人で検討した各適応症における定常状態のダブラフェニブ Ctrough の比較 13
Table 3-2 成人で検討した各適応症における定常状態のトラメチニブ Ctrough の比較 13
Table 3-3 小児患者における母集団薬物動態解析モデル開発に用いた試験の概要 15
Table 3-4 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法におけるダブラフェニブの推奨用量及びダブラフェニブの予測 Cavg 19
Table 3-5 ダブラフェニブをトラメチニブと併用投与したとき目標 Cavg 300 ng/mL 以上を達成すると予想される 6～17 歳の小児患者の予測比率 19
Table 3-6 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法におけるトラメチニブの推奨用量及びトラメチニブの予測 Cavg 22
Table 3-7 トラメチニブをダブラフェニブと併用投与したとき目標 Cavg 10 ng/mL 以上を達成すると予想される 6～17 歳の小児患者の予測比率 22
Table 3-8 X2201 試験における日本人被験者の疾患背景 25
Table 3-9 日本人と外国人でのダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態における Ctrough 及び Cmax の比較（X2201 試験） 25

図一覧

Figure 3-1 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における体重区分ごとの定常状態でのダブラフェニブの曝露量シミュレーション 20
Figure 3-2 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における体重区分ごとの定常状態でのダブラフェニブ濃度の経時的推移シミュレーション 21
Figure 3-3 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における体重区分ごとの定常状態でのトラメチニブの曝露量シミュレーション 23

Figure 3-4 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における体重区分ごとの定常状態でのトラメチニブ濃度の経時的推移シミュレーション.....24

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ATC	anaplastic thyroid cancer	未分化甲状腺癌
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）
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
BID	bis in die	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	—
BTC	biliary tract cancer	胆道癌
Cavg	average drug plasma concentration	平均血漿中薬物濃度
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Ctrough	trough drug plasma concentration	トラフ時の血漿中薬物濃度
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
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
LCH	langerhans cell histiocytosis	ランゲルハンス細胞組織球症
LGG	low grade glioma	低グレード神経膠腫（WHO grade 1 又は 2 の神経膠腫）
MTD	maximum tolerable dose	最大耐量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
RP2D	recommended phase II dose	第 II 相試験推奨用量
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 背景及び概観

成人患者を対象とした DRB436X2201 試験（以下，X2201 試験），小児患者を対象とした第 I／IIa 相試験である DRB436A2102 試験（以下，A2102 試験）及び TMT212X2101 試験（以下，X2101 試験）で薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討した。本概要では，臨床薬理を評価した臨床試験成績について記載した。

なお，A2102 試験と X2101 試験では既承認製剤（経口固形製剤）に加え，経口固形製剤を飲み込むことが困難又は窒息のリスクがある患者を対象として経口液体製剤［ダブラフェニブ：服用時に規定の容量の水で懸濁する懸濁液用粉末（治験用製剤）又は水に懸濁して全量服用する分散錠（開発中の製剤），トラメチニブ：経口液剤調製用の粉末（治験用製剤）］を用いた。

1.1 概　観

1.1.1 臨床薬理試験の概観

臨床薬理を評価した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 臨床薬理試験一覧表

試験番号	試験の内容	用法・用量	製剤	対象	資料区分
X2201 国際共同	DRB／TMT 併用療法による奏効率，奏効期間，無増悪生存期間，全生存期間，及び安全性を検討する単群，第 II 相試験	DRB：150 mg BID TMT：2 mg QD を空腹時に連続投与	DRB カプセル TMT 錠	BRAF V600E 変異を有する希少癌の成人患者	評価
A2102 国際共同	小児被験者を対象とした DRB 長期投与時の忍容用量決定試験	パート 1：DRB 単剤 3，3.75，4.5，及び 5.25 mg/kg/day を 1 日 2 回に分割し投与 パート 2：DRB 単剤 5.25 mg/kg/day（12 歳未満の被験者），4.5 mg/kg/day（12 歳以上の被験者）で，成人用量を超えない量を 1 日 2 回に分割し投与 いずれも空腹時に投与	DRB カプセル，DRB 経口懸濁液用粉末，又は DRB 経口懸濁液用分散錠	BRAF V600E 変異陽性腫瘍を有する小児患者（1 歳～18 歳未満）	評価

試験番号	試験の内容	用法・用量	製剤	対象	資料区分
X2101 国際共同	小児被験者を対象とした TMT 単剤及び DRB／TMT 併用療法の安全性，PK，PD，有効性検討，DRB／TMT 併用療法の用量漸増及び投与拡大の有効性検討試験	パート A：TMT 単剤（0.0125，0.025，0.032，及び 0.04 mg/kg/day） パート B：TMT 単剤（6 歳未満の被験者には 0.032 mg/kg/day，6 歳以上の被験者には 0.025 mg/kg/day の用量） パート C：TMT 0.025 mg/kg/day + 推奨用量の 50%の DRB，TMT 0.025 mg/kg/day + 推奨用量の 100%の DRB，及び TMT 0.032 mg/kg/day + 推奨用量の 100%の DRB パート D：6 歳未満の被験者には TMT 0.032 mg/kg/day + 推奨用量の 100%の DRB，6 歳以上の被験者には TMT 0.025 mg/kg/day + 推奨用量の 100%の DRB いずれも空腹時投与	DRB カプセル，DRB 経口懸濁液用粉末，又は DRB 経口懸濁液用分散錠 TMT 錠，又は TMT 経口溶液用粉末	難治性又は再発性の固形腫瘍を有する小児患者（生後 1 ヵ月～18 歳未満）	評価

Source: X2201 試験，A2102 試験， X2101 試験，X2201 試験-Appendix 16.1.1-Protocol Amendment 11-6.3.1.1 項，6.3.2.1 項

BID：1 日 2 回，BRAF：B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase，DRB：ダブラフェニブ，QD：1 日 1 回，TMT：トラメチニブ

1.2 臨床薬理試験の概要

X2201 試験でダブラフェニブ［150 mg，1 日 2 回（BID）］及びトラメチニブ［2 mg，1 日 1 回（QD）］を反復経口投与したときの定常状態におけるトラフ時の血漿中薬物濃度（Ctrough）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，B-Raf proto-oncogene

serine/threonine kinase（BRAF）V600E 変異陽性の希少がんを有する成人被験者における曝露量は，既承認の適応症を有する成人被験者の曝露量（ダブラフェニブの Ctrough：33.8～76.3 ng/mL，トラメチニブの Ctrough：8.8～12.9 ng/mL）と同程度であった（3.1.1 項）。

小児患者を対象とした X2101 試験で検討したダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の曝露量は，A2102 試験及び X2101 試験で検討したダブラフェニブ及びトラメチニブそれぞれの単剤療法と同程度であった。両試験の拡大パートでは成人患者で有効性が確認された曝露量が得られた（2.1.2 項，2.1.3 項）。

さらに A2102 試験，X2101 試験，及び BRAF V600 変異陽性の低グレード神経膠腫，若しくは再発又は難治性高グレード神経膠腫を有する小児患者対象の G2201 試験（本試験のデータは母集団薬物動態解析モデル開発にのみ使用し，本申請資料には含まれない）で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施し，成人患者における目標曝露量（ダブラフェニブの平均血漿中薬物濃度（Cavg）：300 ng/mL，トラメチニブの Cavg：10 ng/mL）を達成するよう，小児の用法・用量を設定した[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.1.4 項，2.7.2.3.2.5 項]。

2 個々の試験結果の要約

2.1 患者における試験

2.1.1 X2201 試験

X2201 試験は成人の 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有効性及び安全性を検討する第 II 相試験である。被験者にはダブラフェニブ 150 mg カプセルを 1 日 2 回，トラメチニブ 2 mg 錠を 1 日 1 回空腹時に投与した。PK パラメータとして定常状態における Ctrough 及び推定最高血漿中薬物濃度（Cmax）（投与後 1～3 時間）を評価した。

Week 4 では投与前及び投与後 1～3 時間，Week 8 及び Week 12 では投与前に採血を実施した。

ダブラフェニブとトラメチニブの PK パラメータの要約を Table 2-1 に示す。Week 4～12 においてダブラフェニブとトラメチニブの Ctrough 中央値は，来院時期（Visit）及び組織型コホートに依らず類似していた[X2201 試験-Table 142.5020，Table 142.5010]。

Table 2-1 定常状態におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの Ctrough 及び Cmax（X2201 試験，すべての組織型コホートを併合）

Visit	採血時点	ダブラフェニブ（ng/mL）[1)]	トラメチニブ（ng/mL）[1)]
Week 4	投与前	74.0（11, 1950）[65]	10.2（5, 20）[65]
Week 4	投与後 1～3 時間	1330.0（9, 6080）[145]	19.5（5, 48）[137]
Week 8	投与前	63.8（0, 1710）[40]	11.0（1, 31）[42]
Week 12	投与前	62.2（12, 2580）[29]	9.9（4, 20）[23]

Source: X2201 試験- Table 142.5020，Table 142.5010
1)：中央値，（）：最小値，最大値，[ ]：被験者数

2.1.2 A2102 試験

A2102 試験は，BRAF V600E 変異陽性腫瘍を有する小児患者（1 歳以上 18 歳未満）にダブラフェニブを長期投与した際に忍容性が得られる用量を決定するための試験である。本試験は 2 つのパートからなる。パート 1（27 名）は第 II 相試験推奨用量（RP2D）を決定するための用量漸増期，パート 2（58 名）は RP2D におけるダブラフェニブの安全性，忍容性，PK，及び有効性をさらに評価するための投与拡大期である。

小児における臨床薬理学的検討に基づくと，2 歳～18 歳未満の年齢においては成長発達に関連する因子はダブラフェニブの用量設定に影響を与えないと考えられた。しかし，2 歳未満の小児においては，吸収，分布，代謝，及び排泄の生理学的素因が成長発達とともに変化することから，ダブラフェニブの曝露量を予測することは困難である。一方，成人被験者では最大用量である 300 mg BID でもダブラフェニブの最大耐量（MTD）に達しなかったため[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.1.2.1 項]，検討する用量の範囲内では小児被験者においては用量制限毒性（DLT）がほとんど発現しないと推察した。そこで 2 歳未満の小児被験者に対する規制当局のガイダンス[FDA 2000，EMA 2006]に従い体重に基づき設定し，開始用量は体重補正した成人用量 3.75 mg/kg/day の 80%である 3 mg/kg/day と設定した。なお，本試験における 1 日総投与量は成人用量である 300 mg（150 mg BID）を超えないこととした[A2102 試験-9.4.4 項]。

本試験ではダブラフェニブの経口固形製剤（HPMC カプセル）に加え，経口液体製剤（懸濁液用粉末又は懸濁液用分散錠）を使用した。健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験である CDRB436G2101 試験（G2101 試験）においては，経口液体製剤投与時の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）（AUCinf）は経口固形製剤に比べ約 20%低かったものの[G2101 試験-11.4.1.1 項]，小児被験者を対象とした本試験においては，両製剤間の曝露量はほぼ同程度だった。

PK 解析用の検体採取のため，Day 1 に少数回採血を実施し，Day 15 に頻回採血を実施した。被験者の負担を最小化するため，採血は Day 1 には投与後 4 時間まで，Day 15 には投与後 8 時間まで実施した。

用量漸増期であるパート 1 では，ダブラフェニブの用量は 3，3.75，4.5，及び 5.25 mg/kg/day とし，1 日 2 回に分割して投与した。Week 3（Day 15）での用量別及び年齢群別の定常状態におけるダブラフェニブの Cavg を Table 2-2 に示す。ダブラフェニブ 4.5 及び 5.25 mg/kg/day の用量群でいずれも目標 Cavg である約 300 ng/mL に到達した[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.1.2.2.2 項]。このことから，ダブラフェニブの RP2D は 12 歳未満で 5.25 mg/kg/day，12 歳以上で 4.5 mg/kg/day と決定した。

Table 2-2 用量別及び年齢群別の定常状態におけるダブラフェニブの Cavg（A2102 試験，Week 3，パート 1，PK 解析対象集団）

年齢群	Cavg 要約統計量	ダブラフェニブ 3 mg/kg/day	ダブラフェニブ 3.75 mg/kg/day	ダブラフェニブ 4.5 mg/kg/day	ダブラフェニブ 5.25 mg/kg/day
2 歳未満	N	0	0	1	0
	幾何平均（ng/mL）				
	幾何 CV%				
2 歳以上 6 歳未満	N	1	2	3	2
	幾何平均（ng/mL）		282.5	345.0	383.3
	幾何 CV%		22.6	31.2	12.1
6 歳以上 12 歳未満	N	1	2	3	4
	幾何平均（ng/mL）		248.3	382.5	372.5
	幾何 CV%		11.2	16.8	30.0
12 歳以上 18 歳未満	N	1	6	1	0
	幾何平均（ng/mL）		342.5		
	幾何 CV%		56.3		

Source: A2102 試験-Table 14.2-2.5

N：評価可能な PK パラメータを有する被験者の数，Cavg ： (AUCtau／12)，AUCtau：投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度–時間曲線下面積

Cavg は AUCtau から算出するため，Cavg と AUCtau の幾何 CV%は同じ値を用いた。

パート 2 では，パート 1 で決定した RP2D を検討した。パート 2 の PK 解析対象集団の，Week 3（Day 15）における定常状態でのダブラフェニブの PK パラメータを Table 2-3 に示す。曝露量は 6～11 歳の小児被験者と 12～17 歳の小児被験者で同程度であった。

成人被験者の用量設定時と同様に，本試験のダブラフェニブの投与量では小児被験者において MTD に到達しなかった[2.7.4-1.2.3.1 項]。

Table 2-3 ダブラフェニブの PK パラメータ（A2102 試験，Week 3，パート 2，PK 解析対象集団）

パラメータ	要約統計量	5.25 mg/kg/day 群（6～11 歳）	4.5 mg/kg/day 群（12～17 歳）
Cmax（ng/mL）	N	16	26
	幾何平均	1280	1450
	幾何 CV%	54.2	57.8
AUCtau（h*ng/mL）	N	16	26
	幾何平均	4330	4400
	幾何 CV%	41.6	31.6

パラメータ	要約統計量	5.25 mg/kg/day 群（6～11 歳）	4.5 mg/kg/day 群（12～17 歳）
Cavg（ng/mL）	幾何平均	361	367
Tmax （h）	中央値	2.00	2.00

Source: A2102 試験-Table 14.2-2.5

N：評価可能な PK パラメータを有する被験者の数
Cavg =：(AUCtau／12)，AUCtau：投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
Tmax：最高血漿中薬物濃度到達時間

2.1.3 X2101 試験

X2101 試験では，固形腫瘍又は蔓状神経線維腫を有する小児患者（139 名，生後 1 ヵ月以上 18 歳未満）を対象とし，小児におけるトラメチニブの安全性，PK，PD，及び有効性を検討するとともに，BRAF V600 変異陽性の再発又は難治性の固形腫瘍を有する小児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，PK，PD，及び有効性を評価した。

本試験には 4 つのパート［パート A：トラメチニブ単剤療法による用量漸増（50 名），パート B：トラメチニブ単剤療法による投与拡大（41 名），パート C：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による用量漸増（18 名），パート D：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による投与拡大（30 名）］を設定した。

小児におけるトラメチニブの開始用量（0.0125 mg/kg/day）は，80 kg の成人における用量から算出し，成人用量（2 mg QD）の 50%とした。2 番目の用量（0.025 mg/kg/day）は，成人用量（80 kg の成人における 1 日 2 mg）と等価であり，3 番目の用量（0.040 mg/kg/day）は成人における MTD（80 kg の成人における 1 日 3 mg）と等価であった。また，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 を検討した。

本試験ではトラメチニブ及びダブラフェニブともに経口固形製剤及び経口液体製剤を使用した。トラメチニブ粉末から調製した経口液体製剤と経口固形製剤（錠剤）を比較した相対的バイオアベイラビリティ試験（MEK115892 試験）では，これらの製剤の曝露量は同程度であった（経口固形製剤と比較して経口液体製剤の AUCinf は 12%高かった）[2.7.1-2.2.1 項]。

パート A 及び B では，トラメチニブ PK 用血液検体を Day 15（頻回採血）及び Day 22（少数回採血）に採取した。パート C 及び D におけるトラメチニブ及びダブラフェニブの PK 用血液検体を，Day 1（少数回採血），Day 15（頻回採血），及び Day 22（少数回採血）に採取した。

本試験における用量漸増の目的は，小児患者を対象として，トラメチニブの単剤投与時（パート A）及びダブラフェニブとの併用投与時（パート C）において忍容性が得られる用量を決定することであった。用量漸増期であるパート A におけるトラメチニブの用量は，0.0125，0.025，0.032，及び 0.04 mg/kg/day とした。パート A の第 1 サイクル Day 15 での年齢群別及び投与群別の定常状態におけるトラメチニブの Cavg を Table 2-4 に示す。0.025 mg/kg/day 以上の用量で目標 Cavg（10 ng/mL）に到達した[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.2.3.1.2 項]。

Table 2-4 年齢群別及び投与群別の定常状態におけるトラメチニブ Cavg（X2101 試験，Day 15，パート A，PK 解析対象集団）

年齢群	Cavg 要約統計量	トラメチニブ 0.0125 mg/kg/day 群	トラメチニブ 0.025 mg/kg/day 群	トラメチニブ 0.032 mg/kg/day 群	トラメチニブ 0.04 mg/kg/day 群
2 歳未満	N	0	4	1	2
	幾何平均（ng/mL）		10.9	13.4	20.5
	幾何 CV%		18.0		36.5
2～6 歳未満	N	1	5	8	0
	幾何平均（ng/mL）	5.63	13.5	15.4	
	幾何 CV%		13.9	17.4	
6～12 歳未満	N	1	3	0	8
	幾何平均（ng/mL）	4.56	17.3		22.5
	幾何 CV%		33.9		18.6
12 歳以上	N	1	6	0	5
	幾何平均（ng/mL）	7.44	15.0		19.7
	幾何 CV%		28.3		20.7

Source: X2101 試験-Table 14.2-2.1.1

N：評価可能な PK パラメータを有する被験者数

投与拡大期におけるトラメチニブの用量は，0.04 mg/kg/day で観察された DLT を考慮した上で，目標 Cavg（10 ng/mL）に到達するように設定した[2.7.4-1.2.3.2 項]，[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.2.2 項]。パート B の投与拡大期で使用したトラメチニブの用量は，パート A で決定した RP2D，つまりは 6 歳未満の被験者では 0.032 mg/kg/day，6 歳以上の被験者では 0.025 mg/kg/day とした。

本試験のパート C では，トラメチニブはパート A で決定された RP2D，ダブラフェニブは A2102 試験で決定された RP2D の 50%又は 100%を投与した（すなわち，12 歳未満の被験者では 2.625 及び 5.25 mg/kg/day，12 歳以上の被験者では 2.25 及び 4.5 mg/kg/day）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法コホートでは DLT は認められなかった。成人被験者を対象とした用量設定試験と同様に，本試験の小児被験者においてはダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で MTD には到達せず[2.7.4-1.2.3.2 項]，小児被験者における Cavg は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目標濃度（ダブラフェニブ：300 ng/mL，トラメチニブ：10 ng/mL）と同程度であった。

小児被験者においてもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で MTD に到達しなかったことから，パート D の投与拡大期の併用療法では以下の用量を使用した。いずれも成人用量のダブラフェニブ 150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD を上限とした。

- 6 歳未満の被験者：トラメチニブ 0.032 mg/kg QD + ダブラフェニブ 2.625 mg/kg BID（5.25 mg/kg/day）
- 6～11 歳の被験者：トラメチニブ 0.025 mg/kg QD + ダブラフェニブ 2.625 mg/kg BID（5.25 mg/kg/day）
- 12～17 歳の被験者：トラメチニブ 0.025 mg/kg QD + ダブラフェニブ 2.25 mg/kg BID（4.5 mg/kg/day）

パート D（併用療法）において，ダブラフェニブの PK パラメータは A2102 試験のダブラフェニブ単剤療法（Table 2-3）と類似していた。一方，トラメチニブの Cavg はパート A（トラメチニブ単剤療法）よりわずかに低い傾向が認められた。これはダブラフェニブ併用によるトラメチニブのバイオアベイラビリティの低下によるものと考えられた（3.2.1 項，[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.3.1.2.1 項]）。パート D（併用療法）について，第 1 サイクル Day 15 での定常状態におけるトラメチニブ及びダブラフェニブの PK パラメータの要約を Table 2-5 に示す。

Table 2-5　ダブラフェニブ及びトラメチニブの PK パラメータ（X2101 試験，Day 15，パート D，PK 解析対象集団）

パラメータ	要約統計量	ダブラフェニブの PK パラメータ		トラメチニブの PK パラメータ	
		トラメチニブ 0.032 mg/kg/day + 100% ダブラフェニブ RP2D 2～6 歳未満 [1)]	トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + 100% ダブラフェニブ RP2D 6～17 歳 [2)]	トラメチニブ 0.032 mg/kg/day + 100% ダブラフェニブ RP2D 2～6 歳未満 [1)]	トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + 100% ダブラフェニブ RP2D 6～17 歳 [2)]
Cmax（ng/mL）	N	6	21	5	21
	幾何平均	1840	1290	25.9	20.0
	幾何 CV%	35.2	68.7	35.8	38.1
AUCtau（h*ng/mL）	N	6	21	5	21
	幾何平均	4150	3990	228	286
	幾何 CV%	30.2	47.3	33.1	28.4
Cavg （ng/mL）	N	6	21	5	21
	幾何平均	346	332	9.50	11.9
	幾何 CV%	30.2	47.3	33.1	28.4
Tmax（h）	中央値	1.00	2.00	1.00	2.00

Source: X2101 試験-Table 14.2-2.1.4

N：評価可能な PK パラメータを有する被験者数
1)：2～6 歳未満の被験者にはダブラフェニブ 5.25 mg/kg/day を投与
2)：6～11 歳の被験者にはダブラフェニブ 5.25 mg/kg/day，12～17 歳の被験者にはダブラフェニブ 4.5 mg/kg/day を投与

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

成人におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの薬物動態を 3.1.1 項及び 3.2.1 項に，小児におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの薬物動態を 3.2.2 項に記載する。

3.1.1 成人における反復投与後の薬物動態

Table 3-1 に示すように，X2201 試験での定常状態におけるダブラフェニブの Ctrough（中央値）を，成人患者を対象とした他の試験での Ctrough（中央値）と比較した。BRAF V600E 変異陽性の希少がん患者に対してダブラフェニブを 150 mg BID で投与したときの Ctrough は，転移性悪性黒色腫及び非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者と同程度であった。また，Table 3-2 に示すように定常状態におけるトラメチニブの Ctrough は，成人患者を対象とした他の試験の値と同程度であった。Table 3-1 及び Table 3-2 に示すいずれの試験においても，成人患者を対象とした既承認の用量（ダブラフェニブ：150 mg BID，トラメチニブ：2 mg QD）が使用され，同程度の曝露量が得られている。したがって BRAF V600E 変異陽性の希少がんを有する成人患者と，既承認の適応症が対象とする成人患者との間に，曝露量に大きな差はないと考えられる。

Table 3-1 成人で検討した各適応症における定常状態のダブラフェニブ Ctrough の比較

試験名	対象疾患	評価時点（定常状態）	Ctrough（ng/mL）[1)]
X2201	希少固形腫瘍	Week 8	63.8 (0, 1710) [40]
MEK115306	転移性悪性黒色腫	Week 8	33.8 (0.0, 2100) [176]
BRF113220（パート D）	転移性悪性黒色腫	Week 3	60.2 (29.4, 634) [12]
BRF113928	NSCLC	Week 3	70.2 (15, 3340) [19]
BRF115532	悪性黒色腫のアジュバント治療	Month 12	76.3 (5.18, 611) [11]

Source: X2201 試験-Table 142.5020，1.13.1-2-NSCLC-2.7.2-Table 3-1，1.13.1-3-アジュバント悪性黒色腫-2.5-Table 3-3

1)：中央値，（）：最小値，最大値，[ ]：被験者数

Table 3-2 成人で検討した各適応症における定常状態のトラメチニブ Ctrough の比較

試験名	対象疾患	評価時点（定常状態）	Ctrough（ng/mL）[1)]
X2201	希少固形腫瘍	Week 8	11.0 (1, 31) [42]
MEK115306	転移性悪性黒色腫	Week 8	9.5 (0, 26.8) [176]
BRF113220（パート D）	転移性悪性黒色腫	Week 3	10.8 (8.1, 17.6) [13]
BRF113928	NSCLC	Week 3	12.9 (9, 25) [26]

試験名	対象疾患	評価時点（定常状態）	Ctrough（ng/mL）1)
BRF115532	悪性黒色腫のアジュバント治療	Month 12	8.8 (0, 18.1) [18]

Source: X2201 試験-Table 142.5010，1.13.1-2-NSCLC-2.7.2-Table 3-2，1.13.1-3-アジュバント悪性黒色腫-2.5-Table 3-4

1)：中央値，（）：最小値，最大値，[ ]：被験者数

3.2 ダブラフェニブ及びトラメチニブの母集団薬物動態解析

3.2.1 成人患者における母集団薬物動態解析

成人患者におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの母集団薬物動態解析モデルは，単剤療法及び併用療法のいずれの条件においても確立されている。以下に要約を示す。

ダブラフェニブ

ダブラフェニブは，トラメチニブとの併用療法時にダブラフェニブの定常状態におけるみかけの誘導クリアランスが減少する。その比率［90%信頼区間（CI）］は 0.625（0.586，0.664）であった。みかけのクリアランスは定常状態におけるみかけの誘導クリアランスと，誘導されないみかけの初期クリアランスの合算であり，定常状態におけるみかけの誘導クリアランスはみかけのクリアランスの約半分を占める。そのため，併用療法のダブラフェニブの Cmax は単剤療法と比較して 9%増加し，投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度–時間曲線下面積（AUCtau）は 25%増加した。性別及び体重のみかけのクリアランスに対する影響は有意であり，みかけの中央コンパートメントの分布容積及びみかけのコンパートメント間の分布クリアランスに対しても体重は有意な共変量であった。しかし，これらの要因が臨床的に重要な影響を与える可能性は低いと考えられた[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.3.1.2.1 項]。

トラメチニブ

トラメチニブは，ダブラフェニブとの併用療法時にトラメチニブのバイオアベイラビリティが減少する。その比率（90%CI）は 0.876（0.847，0.905）であった。トラメチニブのみかけのクリアランスは 5.07 L/h と推定され，性別及び体重の影響を受けた。男性における標準的なみかけのクリアランスは女性よりも 24%高かった。体重が軽い女性は，体重の重い男性より曝露量が高くなる傾向があったが，これらの集団において用量調節は必要ないと考えられた[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.3.1.2.1 項]。

3.2.2 6～17 歳の小児患者における母集団薬物動態解析

小児患者における母集団薬物動態解析モデル開発にあたり，A2102 試験及び X2101 試験に加えて DRB436G2201 試験（以下，G2201 試験）のデータを併合した[PopPK report 2022-5.1 項]。G2201 試験は，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第 II 相試験である（本試験のデータは母集団薬物動態解析モデル開発にのみ使用し，本申請資料には含まれない）。各試験の概要を Table 3-3 に示す。

Table 3-3　小児患者における母集団薬物動態解析モデル開発に用いた試験の概要

試験番号	試験デザイン	解析対象例数	測定対象化合物	採血時点 1)
A2102	ダブラフェニブ単剤療法 パート 1（用量漸増期）： N = 27 パート 2（投与拡大期）： N = 58	N = 85（うち 63 名は 6～17 歳の小児被験者）	ダブラフェニブ，ダブラフェニブ代謝物	D1：投与 0.5，2，4 時間後 D15：投与前，投与 0.5，1，2，3，4，6，8 時間後
X2101	パート A（トラメチニブ単剤療法用量漸増期）： N = 約 50 パート B（トラメチニブ単剤療法投与拡大期）： N = 約 40 パート C（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法用量漸増期）： N = 約 18 パート D（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法投与拡大期）： N = 約 30（うち約 20 名は LGG 患者，約 10 名は LCH 患者）	N = 133 （うち，トラメチニブ単剤療法を受けた被験者は 6～11 歳：28 名 12 歳以上：21 名 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた被験者は 6～11 歳：15 名 12 歳以上：17 名）	ダブラフェニブ，ダブラフェニブ代謝物，トラメチニブ	D1：投与 0.5，2，4 時間後 D15：投与前，投与 0.5，1，2，3，4，6，8 時間後 D22：投与前
G2201	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法：N = 約 40（HGG 患者）	N = 14 （6～11 歳：1 名 12 歳以上：13 名）	ダブラフェニブ，ダブラフェニブ代謝物，トラメチニブ	D1：投与 0.5，2，4 時間後 D15：投与前，投与 0.5，1，2，3，4，6，8 時間後 D22：投与前

Source: PopPK report 2022-Table 5-2

D：Day，HGG：高グレード神経膠腫（WHO grade 3 又は 4 の神経膠腫），LCH：ランゲルハンス細胞組織球症，LGG：低グレード神経膠腫（WHO grade 1 又は 2 の神経膠腫），N：例数

1)：試験デザインに複数の採血スケジュールが含まれる場合，最も詳細なものを示した。

小児における PK パラメータは，成人の母集団薬物動態解析モデルを使用し，6～17歳の小児被験者から得られたデータを利用してベイズ流の方法により推定した。特に，最終モデルにおいて，ダブラフェニブ及びトラメチニブの PK パラメータに対して有意な共変量として体重が選択されたため，特に体重の影響を評価した。得られた PK パラメータを用いてダブラフェニブカプセル及びトラメチニブ錠の種々の用量で PK を予測し，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の小児患者における推奨用法・用量を決定した。

3.2.2.1 ダブラフェニブ

3 試験（A2102，X2101，及び G2201 試験）を併合してダブラフェニブ（経口固形製剤または経口液体製剤）の単剤投与又はトラメチニブとの併用投与を受けた合計 109 名の 6～17 歳の被験者を，解析データに組み入れた。このうち，12～17 歳の被験者は 65 名（A2102 試験 35 名，X2101 試験 17 名，及び G2201 試験 13 名）であった。

被験者 109 名から得られた PK データの数は合計 1161 で，内訳は A2102 試験 681，X2101 試験 325，G2201 試験 155 であった。定量下限未満の濃度はモデリングに使用しなかった[PopPK report 2022-7.1.1 項]。

ダブラフェニブの PK データの実測値と母集団予測値，実測値と個別予測値を，単剤療法と併用療法，及び経口固形製剤と経口液体製剤の各条件で比較した。実測値と母集団予測値は概ね一致しており，個別予測値から 6～17 歳の小児被験者のデータは母集団薬物動態解析モデルで適切に説明されることが示唆された[PopPK report 2022-Figure 7-12]。

以上の評価により，ダブラフェニブの小児の用法・用量の検討に本母集団薬物動態解析モデルを使用することは適切であると判断した。

3.2.2.2 トラメチニブ

3 試験（A2102，X2101，及び G2201 試験）を併合してトラメチニブ（経口固形製剤または経口液体製剤）の単剤投与又はダブラフェニブとの併用投与を受けた合計 95 名（X2101 試験：81 名，G2201 試験：14 名）をデータ解析対象集団に組み入れた。12～17 歳及び 6～11 歳の被験者は，それぞれ 51 名（X2101 試験：38 名，G2201 試験：13 名 ）及び 44 名（X2101 試験：43 名，G2201 試験：1 名）であった。

被験者 95 名から得られた PK データの数は合計 852 で，内訳は X2101 試験 697，G2201 試験 155 であった。定量下限未満の濃度はモデリングに使用しなかった[PopPK report 2022-7.1.2 項]。

トラメチニブの PK データの実測値と母集団予測値，実測値と個別予測値を，単剤療法と併用療法，及び経口固形製剤と経口液体製剤の各条件で比較した。実測値と母集団予測値は概ね一致しており，個別予測値から 6～17 歳の小児被験者のデータは母集団薬物動態解析モデルで適切に説明されることが示唆された[PopPK report 2022-Figure 7-19]。

以上の評価により，トラメチニブの小児の用法・用量の検討に本母集団薬物動態解析モデルを使用することは適切であると判断した。

3.2.2.3 小児における母集団薬物動態解析の結果

6～17 歳の小児被験者におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの母集団薬物動態解析モデルによる各クリアランスの予測値は，成人被験者を対象とする試験データを基にした母集団薬物動態解析モデルによる予測値と類似していた。

- ダブラフェニブの定常状態におけるみかけの誘導クリアランス予測値は，成人及び 6～17 歳の小児でそれぞれ 18.6 L/h 及び 19.413 L/h であった[PopPK report 2022-Table 6-1，Table 7-3]。
- ダブラフェニブの，誘導されないみかけの初期クリアランス予測値は，成人及び 6～17 歳の小児でそれぞれ 16.7 L/h 及び 14.077 L/h であった[PopPK report 2022-Table 6-1，Table 7-3]。
- トラメチニブのみかけのクリアランス予測値は，成人及び 6～17 歳の小児でそれぞれ 5.07 L/h 及び 5.02 L/h であった[PopPK report 2022-Table 6-2，Table 7-5]。

以上より，トラメチニブ及びダブラフェニブの種々の用量について，6～17 歳の小児被験者を対象に構築された本モデルを用いて PK を予測し，成人における目標曝露量（ダブラフェニブ Cavg：300 ng/mL，トラメチニブ Cavg：10 ng/mL）に到達するよう小児用法・用量を設定することは適切であると考えた（3.4.2 項）。

3.3 部分集団における薬物動態

成人被験者において，ダブラフェニブ及びトラメチニブの PK に対する，性別，体重，人種，肝障害，及び腎障害の影響を評価した。これらの内因性因子の影響で認められた差は，臨床的に重要でないと考えられた[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.3.1.3.1 項，2.7.2.3.3.1.2 項，2.7.2.3.3.3.1 項]。

6～17 歳の小児母集団薬物動態モデルでは，ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれにおいても，みかけのクリアランス，みかけの中心コンパートメントの分布容積に対して，体重が主要な共変量であった。年齢と体重は交絡因子であることから，最終モデルの共変量として体重を選択した[PopPK report 2022-6.3.2 項]。

3.4 BRAF V600E 変異陽性希少がんを対象とした併用療法のための用量設定

3.4.1 成人被験者で検討した用法・用量（X2201 試験）

BRAF V600E 変異陽性希少がんを有する成人被験者を対象とした X2201 試験では，ダブラフェニブ 150 mg BID とトラメチニブ 2 mg QD を併用投与した。これは現在国内外で既承認の適応症（転移性悪性黒色腫，NSCLC）に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の用法・用量と同一である。X2201 試験における BRAF V600E 変異陽性希少がんを有する成人被験者での Ctrough を比較したところ，過去の試験（3.1.1 項）と一致したことから，この用法・用量は妥当と考えられた。

3.4.2 小児患者における用法・用量

母集団薬物動態モデルを用いて小児被験者における PK を予測し，各小児用量設定試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の推奨用法・用量を設定した。

既承認の製剤としてダブラフェニブには 50 mg 及び 75 mg カプセルがあり，トラメチニブには 0.5 mg 錠及び 2 mg 錠がある。用量の設定にあたっては，既存製剤のうち同一含量の製剤のみを組み合わせて投与可能な用量を検討した。ダブラフェニブでは 4 用量（50，75，100，及び 150 mg），トラメチニブでは 4 用量（0.5，1.0，1.5，及び 2.0 mg）が考えられる。この用量を用いて，体重区分（17～25 kg，26～37 kg，38～42 kg，43～50 kg，51 kg 以上）別に母集団薬物動態解析を実施した。

検討する体重区分の下限（17 kg）は，6歳の小児の 25パーセンタイル体重（kg単位）未満である（CDC 2001）。小児患者における体重補正投与の上限体重（50 kg）は，FDA ガイダンス「成人のがん臨床試験への青少年患者の組入れに関する考察（FDA 2019）」で推奨される閾値の 40 kg を上回っている。

A2102 試験及び X2101 試験の成績，並びに母集団薬物動態解析により，ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれにおいても，体重に基づく用量設定が適切であることが示唆された。なお，小児患者における曝露量予測にあたっては，成人被験者のデータから作成された曝露-反応関係も参考にした。

3.4.2.1 体重に基づくダブラフェニブの用法・用量

A2102 試験及び X2101 試験の投与拡大期で，体重に基づくダブラフェニブの用量を 2 種類の年齢層に分け（12～17 歳の被験者では 4.5 mg/kg/day，12 歳未満の被験者では 5.25 mg/kg/day）検討した[PopPK report 2022-6.1.2 項]。しかし母集団薬物動態解析により，6～17 歳の患者については，年齢で区分せず体重のみに基づく用量設定が適切と示唆された。母集団薬物動態解析により，成人患者と同程度の目標曝露量を達成するための用量は 4.5 mg/kg/day（150 mg BID を上限とする）と予測された。解析においては個体間変動（± 1.4 mg/kg/day，成人患者で過去に測定された患者間の PK の個体間変動の 37%～38%に基づき約 30%と設定した。）を加味した 3.1 mg/kg/day 及び 5.9 mg/kg/day についてもシミュレーションを行った[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.1.1.1 項]，[PopPK report 2022-6.4 項]。

既承認の製剤（50 mg カプセル，75 mg カプセル）のうち同一含量の製剤のみを用いて設定した各用量に対して，対象患者が確実に目標 Cavg（300 ng/mL）以上となる体重区分を母集団薬物動態解析を基に設定した。また，ダブラフェニブとトラメチニブで同一の体重区分を設定した。

母集団薬物動態解析モデルを用いた体重区分ごとの PK 予測により，17～25 kg の体重区分については約 50%の患者が目標 Cavg を達成しないと予想され（Table 3-5），かつ，トラメチニブについて本体重区分の用量設定が不可能であったことから（3.4.2.2 項），ダブラフェニブの推奨用

法・用量を体重26 kg以上の患者について設定した。体重区分ごとのダブラフェニブの推奨用法・用量を Table 3-4 に要約する[PopPK report 2022-7.4.1 項]。

Table 3-4 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法におけるダブラフェニブの推奨用量及びダブラフェニブの予測 Cavg

体重	ダブラフェニブの推奨用量（BID）	予測 Cavg（ng/mL）幾何平均（90%CI）	予測 Cavg（ng/mL）中央値（90%CI）
26～37 kg	75 mg	378.7 (327.5, 431.9)	396.5 (331.1, 466.2)
38～50 kg	100 mg	418.7 (386.5, 452.7)	440.1 (395.1, 483.5)
51 kg 以上	150 mg	458.9 (429.2, 486.1)	481.8 (444.7, 518.6)

Source: PopPK report 2022-Table 11-1

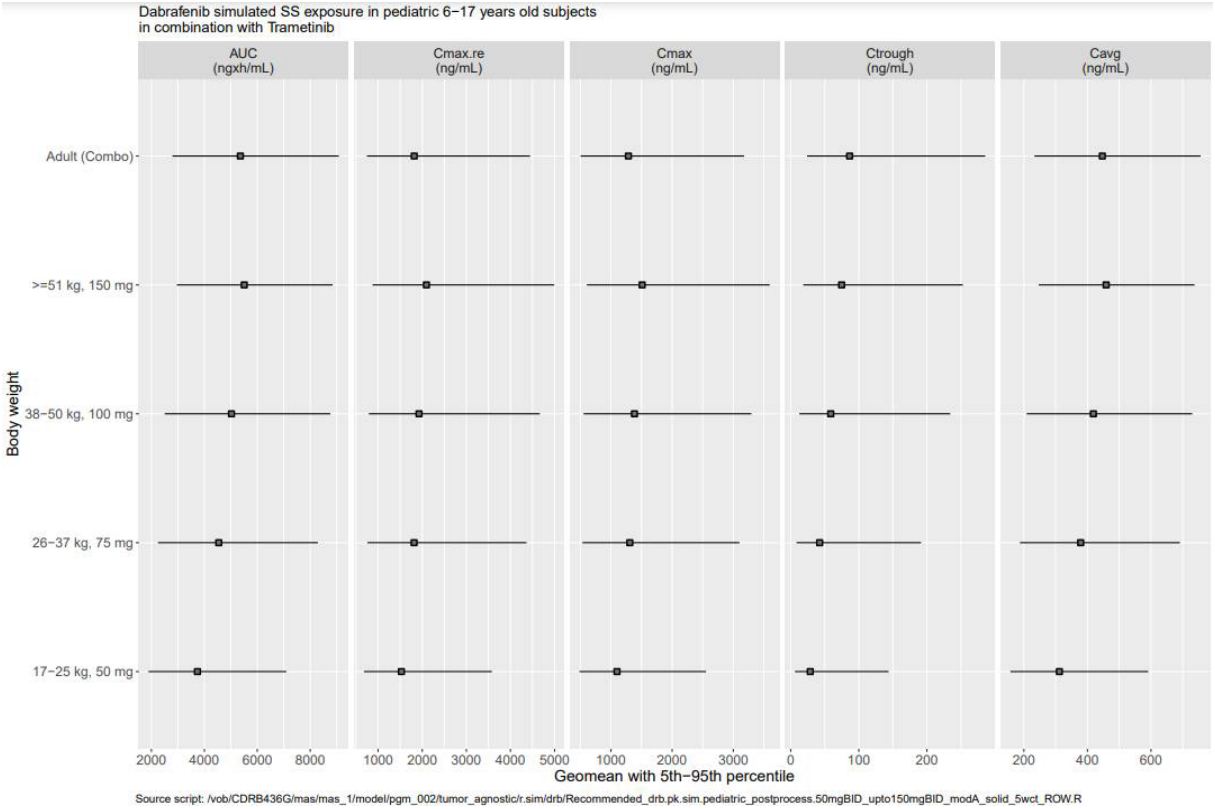
Table 3-5 ダブラフェニブをトラメチニブと併用投与したとき目標 Cavg 300 ng/mL 以上を達成すると予想される 6～17 歳の小児患者の予測比率

体重	ダブラフェニブの用量（BID）	目標 Cavg を達成する被験者の予測比率（%）		
		中央値	平均値	5～95 パーセンタイル
17～25 kg	50 mg	53.85	55.48	(30.77, 76.92)
26～37 kg	75 mg	70.37	71.71	(59.26, 85.19)
38～50 kg	100 mg	80.65	80.18	(72.58, 88.71)
51 kg 以上	150 mg	88.42	87.97	(82.11, 93.68)

Source: PopPK report 2022-Table 8-1

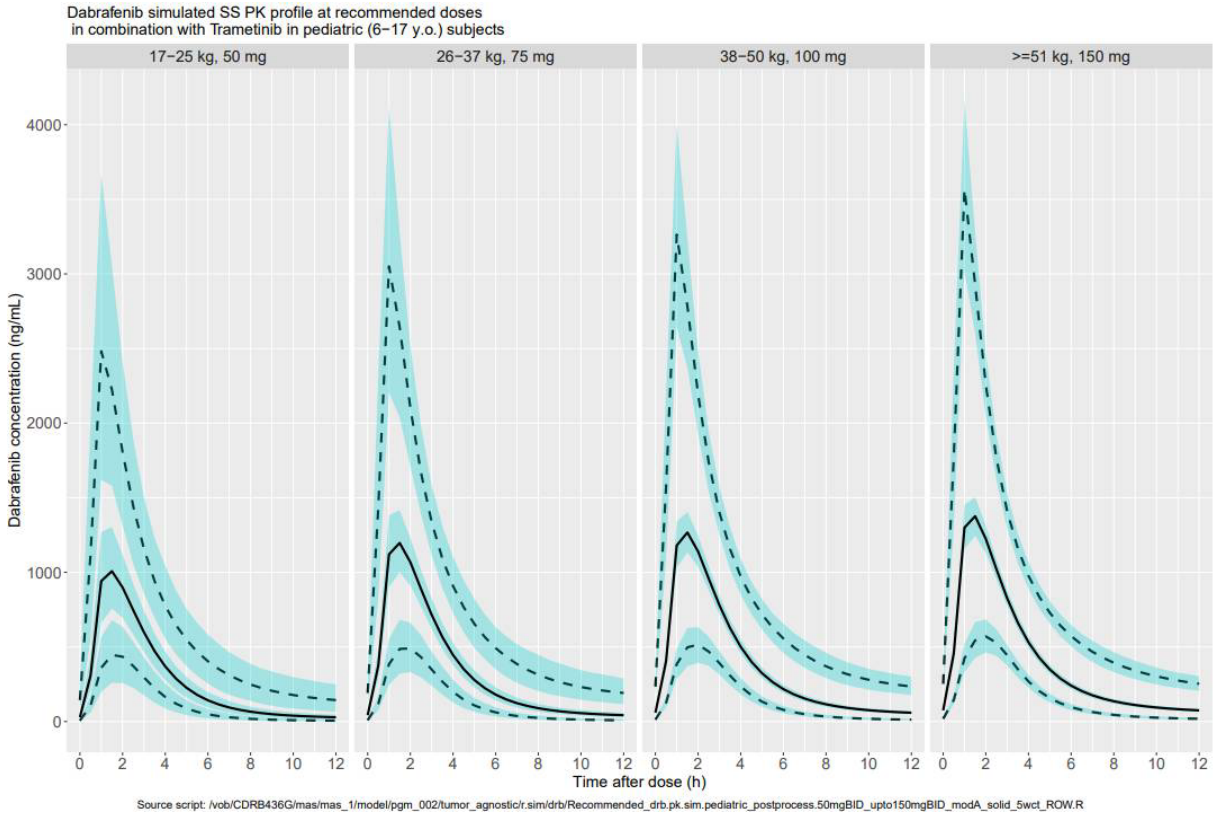
ダブラフェニブを推奨用法・用量でトラメチニブと併用投与したときの定常状態における曝露量を母集団薬物動態解析モデルを用いて予測した。結果を Figure 3-1 に示す。推奨小児用法・用量の PK は成人患者と同程度であると予測された。各用量での血漿中ダブラフェニブ濃度の経時的推移の予測結果を Figure 3-2 に示す。

Figure 3-1 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における体重区分ごとの定常状態でのダブラフェニブの曝露量シミュレーション



Source: PopPK report 2022-Figure 8-1

Figure 3-2　　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における体重区分ごとの定常状態でのダブラフェニブ濃度の経時的推移シミュレーション



Source: PopPK report 2022-Figure 8-2

3.4.2.2　　体重に基づくトラメチニブの用法・用量

X2101 試験の投与拡大期におけるトラメチニブの用量は 0.025 及び 0.032 mg/kg/day であった。小児被験者で検討した最高用量である 0.04 mg/kg/day の用量では DLT が認められた。したがって，0.04 mg/kg/day を超えず，かつ，成人患者と同程度の曝露量を達成するための小児用法・用量として，0.03 mg/kg/day（2 mg QD を上限とする）を選択した。この用法・用量の設定には成人患者で過去に測定された患者間の PK の個体間変動を考慮した。小児患者におけるばらつきは，成人患者で過去に測定された患者間の PK の個体間変動 22%～36%[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.3.2.1.1 項]に基づき，± 0.009 mg/kg/day（約 30%）と想定した。個体間変動を想定した用量範囲は 0.021～0.039 mg/kg/day であり，0.04 mg/kg/day 未満である。

既承認の製剤（0.5 mg 錠，2 mg 錠）のうち同一含量の製剤のみを用いて設定した各用量に対して，対象患者が確実に目標 Cavg（10 ng/mL）以上となる体重区分を母集団薬物動態解析を基に設定した。また，ダブラフェニブとトラメチニブで同一の体重区分を設定した。

母集団薬物動態解析モデルを用いた体重区分ごとの PK 予測により，17～25 kg の体重区分については，既承認製剤で設定可能な最小用量である 0.5 mg 投与時に目標 Cavg（10 ng/mL）を達成しないと予想され（Table 3-7），かつ 1.0 mg 投与では DLT が見られた用量 0.04 mg/kg/day を超過

することから，トラメチニブの推奨用法・用量を体重 26 kg 以上の範囲について設定した[PopPK report 2022-8.2 項]。体重区分ごとのトラメチニブの推奨用量を Table 3-6 に示す。

Table 3-6 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法におけるトラメチニブの推奨用量及びトラメチニブの予測 Cavg

体重	トラメチニブの推奨用量（QD）	予測 Cavg（ng/mL）幾何平均（90%CI）	予測 Cavg（ng/mL）中央値（90%CI）
26～37 kg	1 mg	9 (8.5, 9.6)	9 (8.4, 9.8)
38～50 kg	1.5 mg	11.9 (11.3, 12.6)	11.9 (11.2, 12.8)
51 kg 以上	2 mg	13 (12.3, 13.7)	13 (12.1, 13.9)

Source: PopPK report 2022-Table 8-4, Table 11-2

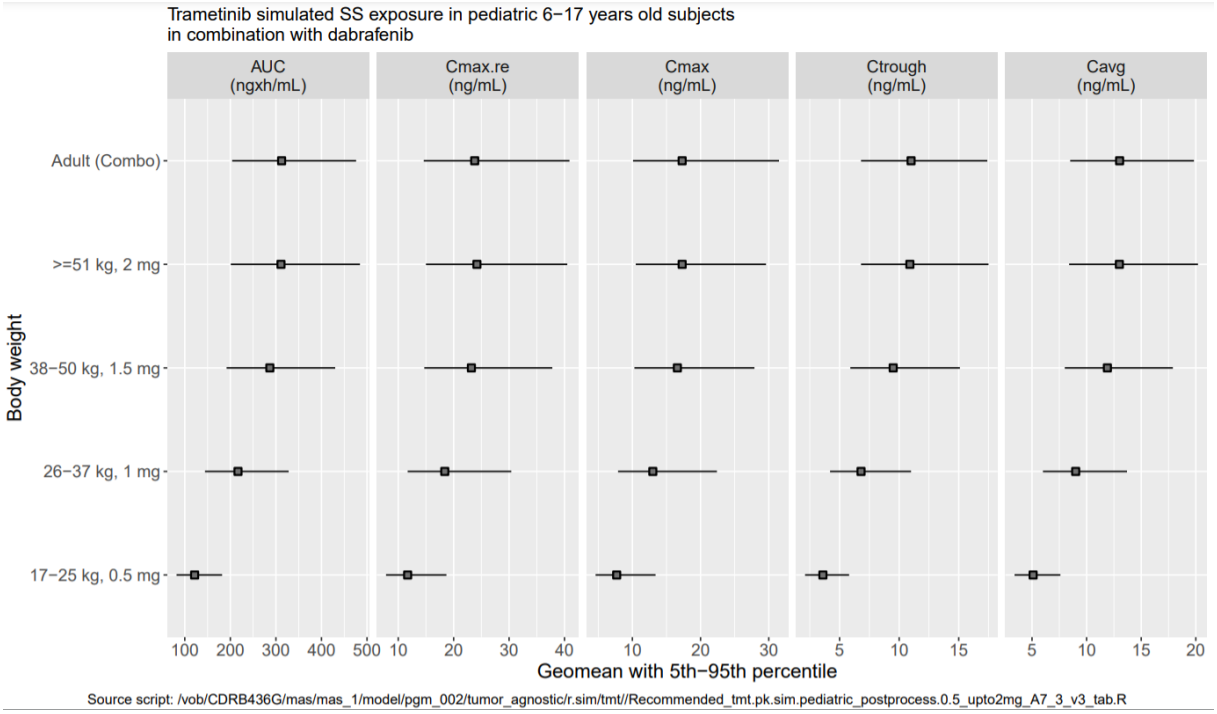
Table 3-7 トラメチニブをダブラフェニブと併用投与したとき目標 Cavg 10 ng/mL 以上を達成すると予想される 6～17 歳の小児患者の予測比率

体重	トラメチニブの用量（QD）	目標 Cavg を達成する被験者の予測比率（%）		
		中央値	平均値	5～95 パーセンタイル
17～25 kg	0.5 mg	0	0.57	(0, 2.78)
26～37 kg	1 mg	36.17	35.9	(25.53, 46.81)
38～50 kg	1.5 mg	75.44	75.91	(66.67, 84.21)
51 kg 以上	2 mg	83.33	82.7	(75, 90)

Source: PopPK report 2022-Table 8-3

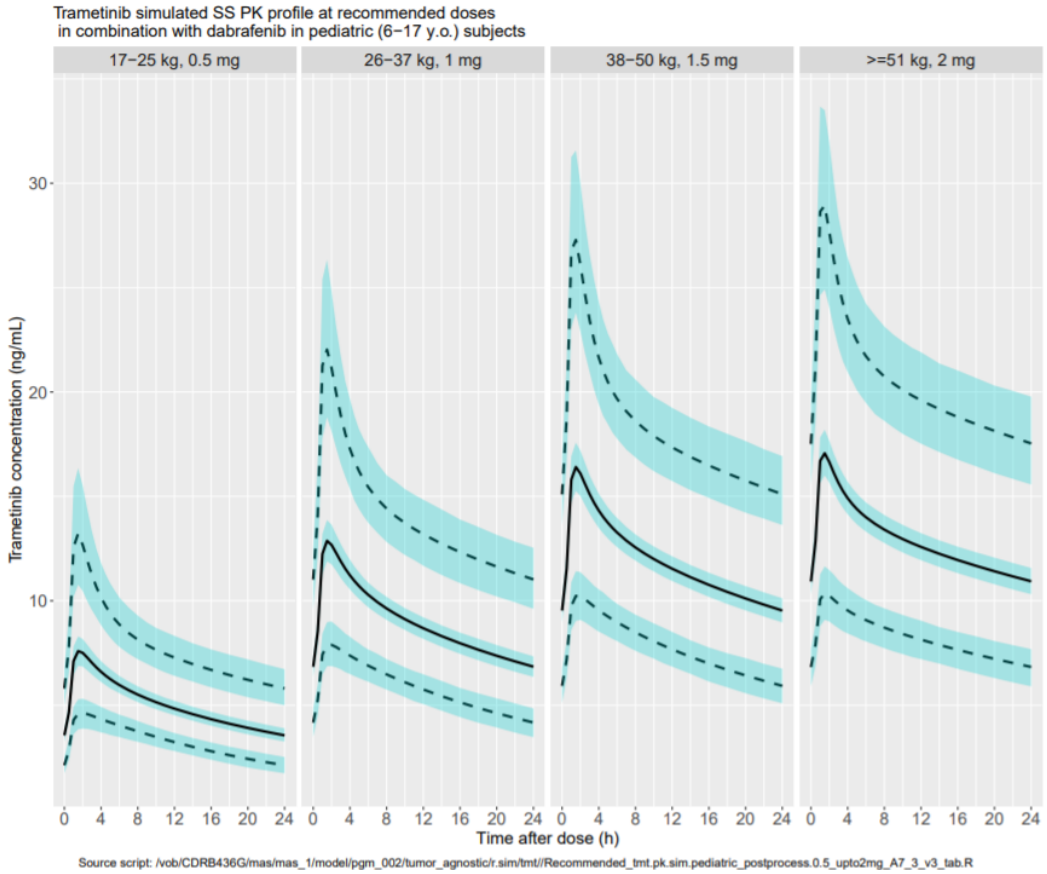
トラメチニブを推奨用法・用量でダブラフェニブと併用投与したときの定常状態における曝露量を母集団薬物動態解析モデルを用いて予測した。結果を Figure 3-3 に示す。推奨用法・用量における小児の PK は成人患者と同程度であると予測された。各用量での血漿中トラメチニブ濃度の経時的推移の予測結果を Figure 3-4 に示す。

Figure 3-3 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における体重区分ごとの定常状態でのトラメチニブの曝露量シミュレーション



Source: PopPK report 2022-Figure 8-3

Figure 3-4　　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における体重区分ごとの定常状態でのトラメチニブ濃度の経時的推移シミュレーション



Source: PopPK report 2022-Figure 8-4

3.5　　薬力学

本提出資料における薬力学的考察は，種々の BRAF V600 変異陽性固形腫瘍を有する成人患者を対象として過去に確立された曝露量-反応関係に基づくものである[1.13.1-1-悪性黒色腫-2.7.2.2.2.1.2 項，2.7.2.2.2.2.1 項]。今回新たに提出する個々の試験では，曝露量の範囲が狭くサンプル数が少ないため，新たな曝露量-反応解析は実施しなかった。

3.6　　日本人と外国人の比較

成人被験者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 試験において 7 名の日本人成人被験者が組み入れられた。日本人成人被験者の疾患背景の内訳を Table 3-8 に示す。X2201 試験ではダブラフェニブ及びトラメチニブの PK 用血液検体を，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。

Table 3-8 X2201 試験における日本人被験者の疾患背景

疾患	ATC	BTC	LGG	HGG	合計
例数（同疾患コホートにおける%）	2 (6)	2 (5)	2 (15)	1 (2)	7 (3)

Source: X2201 試験-Table 141.3023

ATC：未分化甲状腺癌，BTC：胆道癌， HGG：高グレード神経膠腫 （WHO Grade 3 又は 4 の神経膠腫），
LGG：低グレード神経膠腫 （WHO Grade 1 又は 2 の神経膠腫）

日本人と外国人で，ダブラフェニブ及びトラメチニブの Cmax と定常状態における Ctrough を比較した結果を Table 3-9 に示す。Week 8 及び Week 12 でのダブラフェニブの Ctrough，並びに Week 4 から Week 12 までのトラメチニブの Ctrough 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。

Table 3-9 日本人と外国人でのダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態における Ctrough 及び Cmax の比較（X2201 試験）

Visit	採血時点	ダブラフェニブ（ng/mL）[1)]		トラメチニブ（ng/mL）[1)]	
		日本人	外国人	日本人	外国人
Week 4	投与前	NA	74 (11, 1950) [65]	9.6 (10, 10) [1]	10.3 (5, 20) [64]
Week 4	投与後 1～3 時間	2305 (298, 3950) [6]	1330 (9, 6080) [139]	30.4 (27, 34) [2]	19.3 (5, 48) [135]
Week 8	投与前	111 (101, 121) [2]	59.5 (0, 1710) [38]	8.9 (9, 9) [1]	11.0 (1, 31) [41]
Week 12	投与前	45.4 (44, 47) [2]	63.8 (12, 2580) [27]	10.9 (11, 11) [1]	9.8 (4, 20) [22]

Source: X2201 試験-Table 142.5011，Table 142.5012，Table 142.5021，Table 142.5022

NA：データなし

1) ：中央値，（） ：最小値，最大値，[ ]：被験者数

4 特別な試験

該当しない。

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 5
略号一覧 6
1 背景及び概観 9
1.1 有効性評価の計画 9
1.1.1 成人 X2201 試験（評価資料） 12
1.1.2 成人 XUS35T 試験（参考資料） 13
1.1.3 小児 A2102 試験（評価資料） 13
1.1.4 小児 X2101 試験（評価資料） 14
1.1.5 その他の情報源 17
1.2 有効性の評価方法 17
1.2.1 評価項目 17
1.2.2 解析対象 21
1.2.3 統計方法 22
1.2.4 部分集団の検討 23
2 個々の試験結果の要約 23
3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
3.1 試験対象集団 24
3.1.1 成人 X2201 試験（評価資料） 24
3.1.2 成人 XUS35T 試験（参考資料） 32
3.1.3 小児 A2102 試験（評価資料） 36
3.1.4 小児 X2101 試験（評価資料） 38
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 44
3.2.1 成人 X2201 試験（評価資料） 44
3.2.2 成人 XUS35T 試験（参考資料） 57
3.2.3 小児 A2102 試験（評価資料） 60
3.2.4 小児 X2101 試験（評価資料） 64
3.3 部分集団における結果の比較 68
3.3.1 人口統計学的特性 68
3.3.2 疾患因子 73
3.4 その他の情報 75
3.4.1 Managed access program 75
3.4.2 文献レビュー 77
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 78
4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠 78

4.1.1 成人患者 78
4.1.2 小児患者 78
4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠 79
4.2.1 成人患者 79
4.2.2 小児患者 80
5 効果の持続，耐薬性 81
5.1 効果の持続 81
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 81

表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧 9
Table 1-2 臨床データパッケージに含まれる固形腫瘍 10
Table 1-3 ダブラフェニブの用量レベル 14
Table 1-4 ダブラフェニブの用量レベル（X2101 試験，パート C） 15
Table 3-1 組織型コホート別の被験者の内訳（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 24
Table 3-2 ダブラフェニブの投与状況（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 25
Table 3-3 トラメチニブの投与状況（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 25
Table 3-4 解析対象集団（X2201 試験） 26
Table 3-5 被験者背景（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 26
Table 3-6 ATC，BTC，GIST 及び ASI コホートの疾患特性（X2201 試験，ITT 集団） 28
Table 3-7 LGG 及び HGG コホートの疾患特性（X2201 試験，ITT 集団） 30
Table 3-8 LGG 又は HGG コホートの MGMT メチル化及び IDH 1／2 変異の結果の要約（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 30
Table 3-9 固形腫瘍コホートにおける前治療（X2201 試験，ITT 集団-主要解析及び拡大コホート併合） 32
Table 3-10 被験者の内訳（XUS35T 試験，All Treated 集団） 33
Table 3-11 解析対象集団（XUS35T 試験，All Treated 集団） 33
Table 3-12 人口統計学的特性の要約（XUS35T 試験，All Treated 集団） 34
Table 3-13 既往歴（XUS35T 試験，All Treated 集団） 34
Table 3-14 被験者の内訳（A2102 試験パート 1 及びパート 2，All Treated 集団） 36
Table 3-15 有効性解析対象集団（A2102 試験 パート 1 及び 2，All Treated 集団） 37
Table 3-16 被験者の内訳（X2101 試験パート A 及び B，All Treated 集団） 38
Table 3-17 被験者の内訳（X2101 試験パート C 及び D，All Treated 集団） 39

Table 3-18 有効性解析対象集団（X2101 試験パート A 及び B，All Treated 集団） 40
Table 3-19 有効性解析対象集団（X2101 試験パート C 及び D，All Treated 集団） 40
Table 3-20 トラメチニブ単剤療法の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫－人口統計学的特性及び疾患特性（X2101 試験，All Treated 集団） 42
Table 3-21 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－人口統計学的特性及び疾患特性（X2101 試験，All Treated 集団） 43
Table 3-22 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の LCH－人口統計学的特性及び疾患特性（X2101 試験，All Treated 集団） 43
Table 3-23 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） 45
Table 3-24 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） 46
Table 3-25 ATC コホートの ORR （RECIST 第 1.1 版基準）（X2201 試験，ITT 集団，BRAF V600E 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 48
Table 3-26 BTC コホートの ORR（RECIST 第 1.1 版基準）（X2201 試験，ITT 集団，BRAF V600E 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 50
Table 3-27 LGG コホートの ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，BRAF V600E 集団，主要解析コホート） 53
Table 3-28 HGG コホートの ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，BRAF V600E 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 55
Table 3-29 ORR（XUS35T 試験，All Treated 集団） 57
Table 3-30 PFS（XUS35T 試験，All Treated 集団） 58
Table 3-31 DoR（XUS35T 試験，All Treated 集団） 59
Table 3-32 OS（XUS35T 試験，All Treated 集団） 60
Table 3-33 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） 60
Table 3-34 LGG コホートの試験担当医師判定に基づく最良総合効果 （RANO 基準）（A2102 試験，All Treated 集団） 62
Table 3-35 HGG コホートの試験担当医師判定に基づく最良総合効果（RANO 2010 基準）（A2102 試験，All Treated 集団） 63
Table 3-36 有効性の副次評価項目及び探索的評価項目（X2101 試験，All Treated 集団） 64
Table 3-37 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた BRAF V600 変異陽性の神経膠腫コホートの試験担当医師判定に基づく最良総合効果（X2101 試験，All Treated 集団） 66
Table 3-38 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた BRAF V600 変異陽性の神経膠腫コホートの IR 判定に基づく最良総合効果（X2101 試験，All Treated 集団，2017 RANO 基準） 67

Table 3-39 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた LCH コホートの試験担当医師判定に基づく最良総合効果（X2101 試験，All Treated 集団）.....68
Table 3-40 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）.....70
Table 3-41 年齢別の HGG コホート（18～39 歳）の ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....72
Table 3-42 年齢別の HGG コホート（40 歳以上）の ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....72
Table 3-43 WHO grade 別の HGG コホートの ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....74
Table 3-44 WHO grade 別の HGG コホートの PFS（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....75
Table 3-45 WHO grade 別の HGG コホートの OS（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....75

図一覧

Figure 3-1 ATC コホートの試験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier plot（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....49
Figure 3-2 BTC コホートの試験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier plot（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....51
Figure 3-3 HGG コホートの試験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier plot（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....56
Figure 3-4 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）.....71
Figure 3-5 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）.....71

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
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国がん合同委員会
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
ATS	All-treated subjects	All Treated 集団
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）
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
CBR	clinical benefit rate	-
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
CRF	case report form	症例報告書
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
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
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

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
ECOG-ACRIN	Eastern Cooperative Oncology Group and American College of Radiology Imaging Network	-
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	-
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
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
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
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
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	-
MEK	mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase kinase	マイトジェン活性化細胞外シグナル制御キナーゼキナーゼ
MGMT	06-methylguanine-DNA-methyl transferase	06-メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ
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
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	-

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PN	plexiform neurofibromas	蔓状神経線維腫
PR	partial response or partial remission	部分奏効又は部分寛解
PS	performance status	-
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	-
RD	regressive disease	-
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	-
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
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 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

本書では，成人及び小児の 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有効性を示す。

成人患者については，日本も参加した国際共同第 II 相試験である DRB436X2201 試験（以下，X2201 試験）を評価資料とし，外国第 II 相試験である NCI-MATCH 試験のサブプロトコール H（Arm H）（以下，XUS35T 試験）を参考資料とした。小児患者については，外国第 I/IIa 相試験の DRB436A2102 試験（以下，A2102 試験）及び TMT212X2101 試験（以下，X2101 試験）を評価資料とした（Table 1-1）。さらに，これらの結果を裏付ける，Managed access program（以下，MAP）及び包括的な文献レビューを，その他の情報として 3.4 項に提示する。本申請の臨床データパッケージに含まれるがん種を Table 1-2 に示す。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧

試験番号 資料区分 添付資料番号	開発の相／ デザイン	対象	治験薬： 用量／用法	有効性解析対象（日本人）[a] ／試験の進行状況
成人				
X2201 評価資料 5.3.5.2-1	第 II 相／ 非盲検， 多施設， 国際共同	18 歳以上の成人 ／希少がん	ダブラフェニブ 150 mg ／BID 経口＋トラメチニブ 2 mg／QD 経口	計 206 名（日本人 7 名） 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 ／完了
XUS35T 参考資料 5.3.5.2-4	第 II 相／ 非盲検， 多施設共同	18 歳以上の成人 ／希少がん	ダブラフェニブ 150 mg ／BID 経口＋トラメチニブ 2 mg／QD 経口	計 33 名 LGG：1 名 HGG：4 名 その他の固形腫瘍：28 名 ／継続中 データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験番号 資料区分 添付資料番号	開発の相／ デザイン	対象	治験薬：用量／用法 有効性解析対象 a)／試験の進行状況
小児			
A2102 評価資料 5.3.5.2-2	第 I/IIa 相／ 非盲検， 用量漸増， 多施設， 国際共同	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／BID 経口** パート 1 ダブラフェニブ：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 12 歳未満はダブラフェニブ 5.25 mg/kg/day，12 歳以上はダブラフェニブ 4.5 mg/kg/day 58 名（LGG：17 名，HGG：28 名，LCH：11 名，その他：2 名） ／完了
X2101 評価資料 5.3.5.2-3	第 I/IIa 相／ 非盲検， 用量漸増， 多施設， 国際共同	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／QD 経口：91 名** パート A トラメチニブ単剤：50 名（0.0125 mg/kg/day： 3 名, 0.025 mg/kg/day：19 名, 0.032 mg/kg/day*：12 名, 0.04 mg/kg/day： 16 名） *6 歳未満のみ パート B トラメチニブ単剤（6 歳未満：0.032 mg/kg/day，6 歳以上：0.025 mg/kg/day）：41 名（神経芽腫： 11 名，LGG fusion： 10 名，NF-1 with PN： 10 名，BRAF V600 LGG： 10 名) **トラメチニブ／QD 経口 + ダブラフェニブ／BID 経口：48 名** パート C トラメチニブ + ダブラフェニブ併用：18 名 （0.025 mg/kg/day + 50% RP2D：3 名，0.025 mg/kg/day + 100% RP2D：9 名，0.032 mg/kg/day + 100% RP2D*：6 名）*6 歳未満のみ パート D トラメチニブ + ダブラフェニブ併用（6 歳未満：0.032 mg/kg/day + 100% RP2D，6 歳以上：0.025 mg/kg/day + 100% RP2D）：30 名（LGG：20 名，LCH：10 名） 注）パート C 及び D のダブラフェニブ用量：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

Source: X2201 試験，XUS35T 試験，A2102 試験，X2101 試験

NF-1 with PN: C を有する神経線維腫症 1 型

a) X2201 試験は ITT 集団，その他の試験（XUS35T 試験，A2102 試験，X2101 試験）は All Treated 集団の被験者数を示した。

Table 1-2 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）

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）
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（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。

1.1.1 成人 X2201 試験（評価資料）

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非盲検，多施設，国際共同，第 II 相試験である。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。

主要評価項目は ORR，副次評価項目は DoR，PFS，OS 及び安全性とした。

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した。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。本書では，最終解析（データカットオフ 2021 年 12 月 10 日）の結果を示す。

治験実施計画書の主な変更

治験実施計画書改訂 6 版（2016 年 1 月）で，中間解析で有効中止となった場合に特定の組織型で被験者の追加登録を可能とするため，拡大コホートを新たに追加した。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することとした。治験実施計画書改訂 9 版（2019 年 2 月，登録者 206 名中 85 名が治験薬投与中の時点）で，最終解析の定義を全登録被験者で最低 2 年間の追跡調査を終了したとみなせる日に更新した。また，治験実施計画書改訂 11 版（2020 年 6 月改訂，同年 4 月時点で登録者 206 名中 55 名が治験薬投与中）で，試験期間の延長により奏効期間に関するデータ（DoR，PFS，OS）について，より十分な推定値を得るため試験期間をさらに 1 年間延長した（X2201 試験-9.8.2 項）。

1.1.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）

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非盲検，多施設，第 II 相試験である。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（LGG，HGG，その他の固形腫瘍，MM）に応じていずれかのコホートに登録した。MM は本申請の適応範囲ではないことから，すべての有効性解析から除外した。また，米国での既承認適応［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。

主要評価項目は ORR，副次評価項目は 6 ヵ月時点の無増悪生存率及び全生存率，PFS，DoR，OS 及び安全性とした。

試験薬として，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 回経口投与した。試験薬投与は，許容できない毒性発現，病勢進行，試験中止，又は特別な医療状況に至るまで継続した。試験実施計画書に規定していない治療を開始した場合であっても，早期に投与を中止した被験者を含むすべての被験者について，病勢進行が認められるまで追跡調査し，試験登録日から 3 年間生存を追跡調査することとした。本書では，中間解析（データカットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果を示す。

1.1.3 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。

パート 1 の用量は Table 1-3 に基づき漸増した。用量漸増は入手可能なすべての安全性及び PK データに基づき決定した。同一用量レベルに登録された被験者数及び DLT を発現した被験者数に応じて，1 つの用量レベルに最大 6 名を同時に登録可能とした。

Table 1-3 ダブラフェニブの用量レベル

Dose Level	Total Daily Dose (mg/kg) [2]
−2 Dose Level	1.5 mg/kg
−1 Dose Level	2.25 mg/kg
Starting Dose Level [1]	3 mg/kg
+1 Dose Level	3.75 mg/kg
+2 Dose Level	4.5 mg/kg
+3 Dose Level	5.25 mg/kg
+4 Dose Level	6.0 mg/kg

Source: A2102 試験-Table 9-1

Intermediate and additional dose levels might have been explored based on emerging PK and safety data.

1. Starting dose level. The first cohort of subjects could have received approximately 80% of the adult mg/kg dose (doses were rounded based on the smallest 10 mg capsule increments for subjects receiving capsules). The adult dose was 3.75 mg/kg given as 2 divided doses.

2 The total daily dose was split evenly into a morning and evening dose (BID dosing). The total daily dose did not exceed 300 mg (150 mg BID).

パート 2 では，コホート 1（LGG），コホート 2（HGG）及びコホート 3（LCH）に各 10 名以上，コホート 4（その他の固形腫瘍）に最大 10 名の登録を計画した。また，各コホートに 6 歳未満の小児被験者を少なくとも 5 名登録することを試みた。

治験薬投与は，許容できない毒性発現，病勢進行，投与継続による臨床的ベネフィットが得られない，試験中止又は新たな治療開始のいずれかの時点まで継続した。最後の被験者が初回投与から 6 ヵ月経過した時点（病勢進行又は理由を問わず試験中止していない）で完了することとした。治療により継続してベネフィットが得られている被験者は，長期追跡調査試験（DRB436G2401 試験）に登録可能とした。

治験実施計画書の主な変更

治験実施計画書改訂 11 版（2020 年 8 月）で，その他の固形腫瘍（つまりは LGG，HGG，LCH 以外の固形腫瘍）の目標被験者数を変更した。これは，登録後 5 年超経過したその他の固形腫瘍の被験者 4 名（パート 1，パート 2 各 2 名）のデータが既に得られており，その他の固形腫瘍の目標被験者数は規制要件に従ったものではなく，本試験の主要目的は達成されていることから，当初の「10 名以上」から「最大 10 名」に変更した（A2102 試験-9.8.1 項）。

1.1.4 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。本試験は以下の 4 つのパートで構成された。

パート A（トラメチニブ単剤の用量設定パート）：

本パートでは，固形腫瘍又は蔓状神経線維腫を有する被験者の 3 つの年齢層コホート（生後 1 ヵ月以上 2 歳未満，2 歳以上 12 歳以下，12 歳超）を対象に，トラメチニブ単剤療法の安全性，忍容性及び PK を評価するとともに，MTD 及び RP2D の決定を目的とし，3+3 用量漸増デザインを用いて用量設定を行った。本パートは用量漸増パートと年齢別用量設定パートの 2 つのパートで構成された。用量漸増パートでは，小児患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象に 3+3 用量漸増デザインを用いてトラメチニブ用量 0.0125 mg/kg/day，0.025 mg/kg/day 及び 0.04 mg/kg/day を投与した。年齢（生後 1 ヵ月以上 2 歳未満，2 歳以上 12 歳以下，12 歳超）別用量設定パートでは，用量漸増パートで決定したトラメチニブ用量を投与し，年齢区分ごとに RP2D を確認した。用量漸増パート及び年齢別用量設定パートそれぞれ約 18 名の登録を計画した。

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）：

本パートでは，以下の 4 つの組織型コホートを対象に，パート A で決定された RP2D を 1 日 1 回，28 日間を 1 Cycle として反復投与し，トラメチニブ単剤療法の安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を評価した。各コホートに約 10 名の登録を計画した。

- B1 コホート：再発又は難治性神経芽腫
- B2 コホート：BRAF fusion 陽性の再発又は切除不能な LGG
- B3 コホート：切除不能で医学的に重要な蔓状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型（以下，NF-1 ）
- B4 コホート：BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍

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）：

本パートでは，1 歳以上 18 歳未満の 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，トラメチニブの RP2D（パート A で決定）とダブラフェニブの 2 用量（A2102 試験で決定した RP2D の 50%又は 100%，Table 1-4）を併用したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を検討した。約 24 名の登録を計画した。

Table 1-4　　ダブラフェニブの用量レベル（X2101 試験，パート C）

Dose Level	Dabrafenib		Trametinib
	< 12 years	≥ 12 years	All ages
1 (Starting dose)	2.63 mg/kg/day	2.25 mg/kg/day	RP2D
2	5.25 mg/kg/day	4.5 mg/kg/day	RP2D

Source: X2101 試験-Table 9-4

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）：

本パートでは，1 歳以上 18 歳未満の BRAF V600 変異陽性の再発又は難治性 LGG 及び LCH を有する小児患者を対象に，トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法の安全性，忍容性及び抗腫瘍効

果を評価した。パート C で決定されたダブラフェニブ及びトラメチニブの RP2D を 28 日間 1 Cycle として反復投与した。LGG 約 20 名及び LCH 約 10 名の登録を計画した。

パート A 及び C 延長パート：

本試験のパート A，B 及び C の実施中又は完了したコホート，並びに成人悪性黒色腫患者を対象とした試験を解析した結果，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）の検討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，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。パート A の延長パートには，最大 12 名の登録を計画した。

治験薬投与は，病勢進行，死亡，許容できない毒性発現，又は投与 6 ヵ月以上を経過した後に長期追跡調査試験（DRB436G2401 試験）に移行するまで継続した。本試験は，最後に登録された被験者が，登録後 6 ヵ月以上を経過した時点（病勢進行がない又は何らかの理由で試験を中止していない）で完了することとした。治療により継続してベネフィットが得られている被験者は，長期追跡調査試験に移行可能とした。

治験実施計画書の主な変更

治験実施計画書改訂 5 版（2017 年 3 月改訂，登録者 107 名中 21 名が治験薬中止の時点）では，新たにパート D を追加して，小児患者集団での 2 つの組織型（BRAF V600 変異陽性の再発又は難治性 LGG 及び LCH）に対するトラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法の予備的な有効性，安全性，忍容性及び PK データを収集することとした。加えて，パート A 及び C に延長パートを追加した。これは，本試験中に得られたパート A，B 及び C の結果から，トラメチニブ 0.025 mg/kg/day では，6 歳以上の被験者のほとんどが，成人悪性黒色腫患者に対し有効性を示す推奨用量に相当する目標曝露量に到達したものの，6 歳未満の被験者では目標曝露量に到達する可能性が低いことが示唆されたためであった。また，成人悪性黒色腫患者にダブラフェニブを併用したときに得られたトラメチニブの曝露量-有効性関係から，明らかな閾値効果が示され，小児患者に対するトラメチニブの曝露量を最適化する必要性が認められた。そのため，パート A に延長パートを追加して，6 歳未満の被験者に対してトラメチニブ（0.025 mg/kg/day 超かつ 0.04 mg/kg/day 未満）の中間用量である 0.032 mg/kg/day での安全性，忍容性及び PK を検討することとした。パート A の延長パート後にトラメチニブの用量を決定し，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 を評価することとした。

治験実施計画書改訂 8 版（2020 年 1 月改訂，2019 年 11 月時点で登録者 138 名中 71 名が治験薬中止）では，治験薬投与の最短期間を「12 ヵ月以上」から「6 ヵ月以上」に変更し，最終解析の早期実施を可能にした。また，ロールオーバー試験（G2401 試験）で，より長期の追跡調査を可能とした（X2101 試験-9.8.1 項）。

1.1.5 その他の情報源

1.1.5.1 Managed Access Programs

ノバルティス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，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ものの，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（SCE Appendix 1-MAP Report）。

1.1.5.2 文献レビュー

Embase 及び Ovid MEDLINE®に 1996 年から 2021 年 6 月 18 日までに登録された文献を対象に調査した。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及び臨床試験の公表文献（416 報）を特定し，98 報（症例報告 93 報，臨床試験 5 報：Module 5.4 に添付）についてレビューした。文献検索の条件を SCE Appendix 2-Literature review Table 3-1 に示す。文献レビューでは，主に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で得られた有効性データに焦点を当てた。また，既承認適応症［悪性黒色腫，NSCLC，ATC（米国のみ）］，結腸・直腸癌及び血液腫瘍に関する公表文献は除外した。加えて，NCI-MATCH 試験を含むノバルティスが試験依頼者である試験に基づく公表文献は，申請パッケージの一部に含まれているため除外した。

1.2 有効性の評価方法

1.2.1 評価項目

1.2.1.1 成人 X2201 試験（評価資料）

固形腫瘍（ATC，BTC，GIST，LGG，HGG 及び ASI）の抗腫瘍効果は，治験薬の投与開始から Week 48 までは 8 週ごと，Week 48 以降は 12 週ごとに評価した。また，病勢進行以外の理由で

治験薬を投与中止する場合は，病勢進行，新たな抗腫瘍療法の開始，同意撤回又は死亡のいずれか最も早い時点まで 12 週ごとに評価を継続した。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 のための RANO 2011 基準（Van den Bent et al. 2011）は，造影剤による増強効果が限定的なびまん性神経膠腫（びまん性星細胞腫等）を評価するために改定されたものであり，毛様細胞性星細胞腫又は多形黄色星細胞腫の評価には適さない。したがって RANO 2011 基準を用いて，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。治験責任医師又は治験分担医師（以下，試験担当医師）及び IR 判定で同様の基準を用いた。血液腫瘍（HCL 及び MM）の判定基準は，第 5 部に添付した総括報告書に示した。

主要評価項目

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 とした。ORR は，最良総合効果が奏効（CR 又は PR*）であった被験者の割合とした。
* LGG では奏効に Minor response を含めた。一方，ORR の定義に Minor response を含めるべきではないとの FDA の指示により，Minor response を除いた ORR も 3.2.1.5 項に提示した。

副次評価項目

副次評価項目は，DoR，PFS，OS とした。

- DoR：奏効が確定した被験者を対象とし，総合効果で最初に奏効と判定された日から PD と判定された日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。
- PFS：治験薬の投与開始日から総合効果で PD と判定された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。
- OS：治験薬の投与開始日から死亡日（死因を問わない）までの期間とした。

DoR 及び PFS に対し，データカットオフ日までに新たな抗腫瘍療法の開始，PD 又は死亡が確認されなかった場合は，最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとした。PD と判定される前に新たな抗腫瘍療法を開始した場合は，新たな抗腫瘍療法の開始日以前の最後の適切に抗腫瘍効果を評価した日をもって打ち切りとした。また，規定の評価を 2 回以上欠測した後に PD 又は死亡が確認された場合は，欠測前の最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとした。

1.2.1.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）

抗腫瘍効果は，最初の 26 Cycle（28 日間を 1 Cycle）は 2 Cycle ごとに，その後は，病勢進行又は別の治療が開始されるまで 3 Cycle ごとに評価した。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。

主要評価項目

主要評価項目は，試験担当医師判定に基づく ORR とした。ORR は，最良総合効果が奏効（CR 又は PR）であった被験者の割合とした。

副次評価項目

副次評価項目は，6 ヵ月時点の無増悪生存率及び全生存率，PFS とした。DoR，OS も評価したが，これらはマスタープロトコールに試験目的として明示されていなかった。FDA の要請に従い，ノバルティスが IR 判定に基づく ORR，DoR 及び PFS の追加評価を実施した。

- PFS：試験薬の投与開始日から総合効果で PD と判定された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。
- DoR：奏効（CR 又は PR）が確定した被験者を対象とし，総合効果で奏効が最初に判定された日から PD と判定された日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。
- OS：試験薬の投与開始日から死亡日（死因を問わない）までの期間とした。

PFS 及び DoR に対し，データカットオフ日で PD 又は死亡が確認されていない被験者は，データカットオフ日以前で最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとした。また，規定の評価を 2 回以上欠測した後に PD 又は死亡が確認された場合は，欠測前の最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとした。

1.2.1.3 小児 A2102 試験（評価資料）

抗腫瘍効果は，治験薬の投与開始から Week 48 まで 8 週ごと（LCH は 12 週ごと），Week 48 以降は 12 週ごとに評価した。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 判定を行った。なお，HGG に対する RANO 2017 基準は，RANO 2010 基準と実質的に差がないため，HGG の抗腫瘍効果は，RANO 2010 基準を用いて判定した。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）（A2102 試験-16.1.1-Protocol-Amendment 11 Appendix 2）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。

有効性の副次評価項目

本試験では有効性を副次的に評価した。有効性の副次評価項目は，組織型別の試験担当医師判定に基づく ORR とした。また，PFS 及び DoR を探索的に評価した。

- ORR：最良総合効果で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者の割合と定義し，LCH では奏効（complete resolution 又は regression）が認められた被験者の割合と定義した。
- PFS：治験薬の投与開始日から総合効果で PD と判定された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。
- DoR：奏効が確定した被験者を対象とし，奏効が最初に判定された日から PD と判定された日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。

PFS 及び DoR に対し，データカットオフ日までに新たな抗腫瘍療法の開始，PD 又は死亡が確認されなかった場合は，最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとした。PD と判定される前に新たな抗腫瘍療法を開始した場合は，新たな抗腫瘍療法の開始日以前の最後の適切に抗腫瘍効果を評価した日をもって打ち切りとした。また，規定の評価を 2 回以上欠測した後に PD 又は死亡が確認された場合は，欠測前の最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとした。

1.2.1.4　小児 X2101 試験（評価資料）

抗腫瘍効果は，治験薬の投与開始から Week 25 までは 8 週ごと（LCH は Week 13 及び Week 25 のみ），Week 25 以降は 12 週ごとに評価した。LGG は RANO 2010 基準に基づき評価した。LGG は，さらに RANO 2017 基準を用いた IR 判定を行った。LCH の疾患評価及び抗腫瘍効果は，Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines（Apr. 2009）（X2101 試験-16.1.1-Protocol-Amendment 9 Appendix 7）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大きく依存するため，LCH コホートでは IR 判定を実施しなかった。その他の固形腫瘍（神経芽腫及び蔓状神経線維腫以外）は RECIST 第 1.1 版に基づき評価した。トラメチニブ単剤療法で主に対象とした神経芽腫及び蔓状神経線維腫の判定基準は，X2101 試験の総括報告書 9.5.2 項に記載した。

有効性の副次評価項目

本試験では有効性を副次的に評価した。組織型別の試験担当医師判定に基づく ORR を有効性の副次評価項目とした。また，PFS を探索的に評価した。

- ORR：最良総合効果で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者の割合と定義し，LCH では奏効（complete resolution 又は regression）が認められた被験者の割合と定義した。
- PFS：治験薬の投与開始日から総合効果で PD と判定された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。

  データカットオフ日までに新たな抗腫瘍療法の開始，PD 又は死亡が確認されなかった場合は，最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとした。PD と判定される前に新たな抗腫瘍療法を開始した場合は，新たな抗腫瘍療法の開始日以前の最後の適切に抗腫瘍効果を評価した日をもって打ち切りとした。また，規定の評価を 2 回以上欠測した後に PD 又は死亡が確認された場合は，欠測前の最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとした。

1.2.2 解析対象

1.2.2.1 成人 X2201 試験（評価資料）

本書に示した解析対象集団の定義を以下に示す。

- Intent-to-Treat（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。有効性の主要な解析対象集団とした。
- All Treated 集団：ダブラフェニブ又はトラメチニブを 1 回以上投与したすべての被験者。この集団には，主要解析コホートと拡大コホートの両方の被験者が含まれた。
- 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。

HCL 及び MM の解析は，第 5 部に添付した総括報告書に示した。

1.2.2.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）

本書に示した解析対象集団の定義を以下に示す。

- 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。有効性の主要な解析対象集団とした。
- Supplementary efficacy 集団：All Treated 集団のうち，MATCH アッセイ（外部のアッセイに基づき登録された場合）により BRAF V600 変異が確認され，本試験の適格性基準を満たしたすべての被験者。ORR，PFS，DoR 及び OS の補足的解析の解析対象集団とした。
- MM 集団：適格性基準を満たし MM コホートに登録された被験者。MM 患者のデータ（被験者一覧）を提示するための解析対象集団とした。

1.2.2.3 小児 A2102 試験（評価資料）

本書に示した解析対象集団の定義を以下に示す。

- All Treated 集団：ダブラフェニブを 1 回以上投与したすべての被験者。有効性の主要な解析対象集団とした。
- 奏効評価可能集団：All Treated 集団のうち，投与前及び投与後に 1 回以上の有効性評価を有する被験者。RANO 基準で評価される組織型では，ベースライン時に評価可能病変を有する被験者。有効性評価の感度分析に用いた。

1.2.2.4 小児 X2101 試験（評価資料）

本書に示した解析対象集団の定義を以下に示す。

- All Treated 集団：パート A 及び B でトラメチニブを 1 回以上投与した被験者，又はパート C 及び D でダブラフェニブ又はトラメチニブのいずれかを 1 回以上投与した被験者。有効性の主要な解析対象集団とした。

- 奏効評価可能集団：All Treated 集団のうち，投与前及び投与後に 1 回以上の有効性評価（その時点より前に病勢進行が観察された場合を除く）を有する又は何らかの理由で投与を中止した被験者。RANO 基準で評価される組織型では，ベースライン時に評価可能病変を有する被験者。有効性評価の感度分析に用いた。

1.2.3 統計方法

1.2.3.1 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。LGG では，FDA の指示により，Minor response を除いた ORR も算出した。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，ASI，LGG，HGG 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。さらに，試験担当医師判定及び IR 判定による最良総合効果に基づき，waterfall plots を用いて標的病変のベースラインからの最大縮小率を示した。BRAF V600E 集団を用いた補足的解析も行った。

副次評価項目：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。いずれの評価項目も主は試験担当医師判定とし，同様の解析を IR 判定に対しても実施した。また，BRAF V600E 集団を用いた補足的解析も行った。

1.2.3.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）

主要評価項目の 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。

副次評価項目：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。

いずれの評価項目も主は試験担当医師判定とし，同様の解析を IR 判定に対しても実施した。また，Supplementary efficacy 集団を用いて補足的解析を行った。

1.2.3.3 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実施した。ORR は，点推定値及び 95% CI を提示した。いずれの評価項目も主は試験担当医師判定とし，同様の解析を IR 判定に対しても実施した。奏効評価可能集団を用いた感度分析も行った。

1.2.3.4 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（以下のとおり）に解析を行った。

- トラメチニブ単剤療法の BRAF fusion 陽性の神経膠腫
- トラメチニブ単剤療法の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫
- トラメチニブ単剤療法の蔓状神経線維腫を有する NF-1
- トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫
- トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法の LCH

ORR は，点推定値及び 95% CI を提示した。いずれの評価項目も主は試験担当医師判定とし，同様の解析を IR 判定に対しても実施した。奏効評価可能集団を用いた感度分析も行った。

1.2.4 部分集団の検討

X2201 試験での日本人集団の結果，及び HGG コホートでのカテゴリー別（年齢 18～39 歳又は 40 歳以上，WHO grade 3 又は 4）の結果を 3.3 項に示した。

2 個々の試験結果の要約

評価資料である X2201 試験，A2102 試験及び X2101 試験，及び参考資料である XUS35T 試験の要約は，いずれも「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

全体集団の結果を 3.1 項及び 3.2 項に，日本人集団の結果を 3.3.1.1 項に示す。

なお，COVID-19 のパンデミックは，有効性評価に用いたすべての試験にほとんど影響を与えなかった。各試験での詳細は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 成人 X2201 試験（評価資料）

本試験の対象は，BRAF V600E 変異陽性で，使用可能な標準治療及び他の治療の選択肢がないと試験担当医師により判断された，組織学的又は細胞学的に確認された進行性腫瘍を有する 18 歳以上の成人患者とした。実施医療機関での BRAF V600E 変異の結果に基づいて登録可能であるが，中央検査機関でも変異の状態を確認した。ATC，BTC，GIST，NSGCT/NGGCT 及び ASI は RECIST 第 1.1 版に基づき測定可能病変を 1 つ以上有し，LGG 及び HGG は RANO 基準による測定可能病変を有する，ECOG PS が 2 以下の患者を対象とした。BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤の前治療歴がある患者は組入れ除外とした。

3.1.1.1 被験者の内訳

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 8 つの組織型（ATC，BTC，GIST，ASI，LGG，HGG，HCL 及び MM）コホートに合計 206 名（主要解析コホート 108 名，拡大コホート 98 名）が登録された。NSGCT/NGGCT コホートへの登録はなかった。

登録された 206 名のうち，試験中止が 95 名（46%），死亡が 111 名（54%）であった。試験中止の主な理由は，試験依頼者の判断（63 名，31%）及び同意撤回（26 名，13%）であった（Table 3-1）。

Table 3-1 組織型コホート別の被験者の内訳（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Subject status, n (%)									
Died	24 (67)	34 (79)	1 (100)	4 (31)	28 (62)	3 (100)	8 (15)	9 (90)	111 (54)
Withdrawn from study	12 (33)	9 (21)	0	9 (69)	17 (38)	0	47 (85)	1 (10)	95 (46)
Primary reason for study withdrawal, n [a] (%)									
Investigator discretion	0	0	0	0	2 (4)	0	1 (2)	0	3 (1)
Lost to follow-up	1 (3)	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	3 (1)
Study terminated by Sponsor	6 (17)	2 (5)	0	6 (46)	7 (16)	0	42 (76)	0	63 (31)

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Withdrew consent	5 (14)	7 (16)	0	3 (23)	7 (16)	0	3 (5)	1 (10)	26 (13)

Source: X2201 試験-Table 141.1013

a) Subjects may have only one primary reason for withdrawal

投与状況の内訳

登録されたすべての被験者（206 名）が，治験薬（ダブラフェニブ及びトラメチニブ）の投与を受け，かつ治験薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は，病勢進行（ダブラフェニブ 60%，トラメチニブ 59%）であった（Table 3-2，Table 3-3）。

Table 3-2　ダブラフェニブの投与状況（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Completion Status, n (%)									
Discontinued	36 (100)	43 (100)	1 (100)	13 (100)	45 (100)	3 (100)	55 (100)	10 (100)	206 (100)
Primary reason for discontinuation, n [a] (%)									
Adverse event	6 (17)	1 (2)	0	2 (15)	3 (7)	1 (33)	13 (24)	0	26 (13)
Subject non-compliance	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
Physician decision	0	0	0	0	0	0	2 (4)	0	2 (< 1)
Progressive disease	22 (61)	40 (93)	1 (100)	5 (38)	37 (82)	2 (67)	7 (13)	10 (100)	124 (60)
Study terminated by sponsor	2 (6)	0	0	5 (38)	2 (4)	0	27 (49)	0	36 (17)
Withdrawal by subject	6 (17)	2 (5)	0	1 (8)	2 (4)	0	6 (11)	0	17 (8)

Source: X2201 試験-Table 141.1030

a) Subjects may have only one primary reason for discontinuation.

Table 3-3　トラメチニブの投与状況（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Completion Status, n (%)									
Discontinued	36 (100)	43 (100)	1 (100)	13 (100)	45 (100)	3 (100)	55 (100)	10 (100)	206 (100)
Primary reason for discontinuation, n [a] (%)									
Adverse event	6 (17)	1 (2)	0	2 (15)	4 (9)	1 (33)	13 (24)	1 (10)	28 (14)
Subject non-compliance	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
Physician decision	0	0	0	0	0	0	2 (4)	0	2 (< 1)
Progressive disease	22 (61)	40 (93)	1 (100)	5 (38)	36 (80)	2 (67)	7 (13)	9 (90)	122 (59)
Study terminated by sponsor	2 (6)	0	0	5 (38)	2 (4)	0	27 (49)	0	36 (17)
Withdrawal by subject	6 (17)	2 (5)	0	1 (8)	2 (4)	0	6 (11)	0	17 (8)

Source: X2201 試験-Table 141.1020

a) Subjects may have only one primary reason for discontinuation.

3.1.1.2 解析対象集団

登録されたすべての被験者（206 名）が ITT 集団及び All Treated 集団となった。

主要解析コホートの 11 名及び拡大コホートの 9 名が BRAF V600E 集団から除外された（Table 3-4）。除外理由はいずれも，BRAF V600E 変異が実施医療機関の検査室で確認されたが，中央検査機関では確認されなかったためであった（X2201 試験-Listing 1624.1200, Listing 1624.1220）。

Table 3-4 解析対象集団（X2201 試験）

Population	ATC	BTC	GIST	LGG	HGG	ASI	HCL	MM	Total
Intent-to-treat (ITT)									
Primary	15	18	1	13	24	3	24	10	108
Expansion	21	25	0	0	21	0	31	0	98
All-treated subjects (ATS)									
Primary	15	18	1	13	24	3	24	10	108
Expansion	21	25	0	0	21	0	31	0	98
BRAF V600E									
Primary	14	17	1	8	22	3	22	10	97
Expansion	19	22	0	0	20	0	28	0	89

Source: X2201 試験-Table 141.2010

3.1.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

3.1.1.3.1 人口統計学的特性

ITT 集団で，年齢の中央値（範囲）は 60.5（18～89）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 41%であった。男性の割合（56%）がわずかに高く，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（Table 3-5）。

Table 3-5 被験者背景（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Age (yrs)									
n	36	43	1	13	45	3	55	10	206
Mean	69.6	57.0	77.0	33.1	41.9	58.3	64.8	66.9	57.1
SD	9.53	11.88	-	11.51	14.70	3.21	10.77	6.89	16.40
Median	71.0	57.0	77.0	33.0	42.0	57.0	66.0	68.0	60.5
Min.	47	26	77	18	18	56	40	56	18
Max.	85	77	77	58	72	62	89	79	89
Age group (yrs) , n (%)									
<18	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18 – 64	9 (25)	29 (67)	0	13 (100)	43 (96)	3 (100)	21 (38)	4 (40)	122 (59)
65 – 74	13 (36)	13 (30)	0	0	2 (4)	0	24 (44)	5 (50)	57 (28)
75 – 84	12 (33)	1 (2)	1 (100)	0	0	0	9 (16)	1 (10)	24 (12)
≥85	2 (6)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	3 (1)
Sex, n (%)									
Male	16 (44)	19 (44)	0	4 (31)	23 (51)	2 (67)	47 (85)	5 (50)	116 (56)

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Female	20 (56)	24 (56)	1 (100)	9 (69)	22 (49)	1 (33)	8 (15)	5 (50)	90 (44)
Race, n (%)									
African American/ African Heritage	0	0	0	0	2 (4)	1 (33)	0	1 (10)	4 (2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (<1)
Asian - Central/ South Asian Heritage	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Asian - East Asian Heritage	11 (31)	1 (2)	0	0	4 (9)	0	0	1 (10)	17 (8)
Asian - Japanese Heritage	2 (6)	2 (5)	0	2 (15)	1 (2)	0	0	0	7 (3)
Asian - South East Asian Heritage	2 (6)	0	0	1 (8)	1 (2)	0	0	0	4 (2)
White - Arabic/ North African Heritage	1 (3)	1 (2)	0	0	2 (4)	0	1 (2)	0	5 (2)
White - White/Caucasian/ European Heritage	17 (47)	39 (91)	1 (100)	10 (77)	32 (71)	2 (67)	48 (87)	8 (80)	157 (76)
Missing	2 (6)	0	0	0	2 (4)	0	6 (11)	0	10 (5)
Baseline ECOG, n (%)									
0	4 (11)	17 (40)	1 (100)	5 (38)	14 (31)	3 (100)	25 (45)	3 (30)	72 (35)
1	30 (83)	24 (56)	0	7 (54)	24 (53)	0	27 (49)	6 (60)	118 (57)
2	2 (6)	2 (5)	0	1 (8)	7 (16)	0	3 (5)	1 (10)	16 (8)

Source: X2201 試験-Table 141.3013, Table 141.3023

3.1.1.3.2 疾患特性

スクリーニング時，2 名（HGG コホート）を除くすべての被験者に測定可能病変が認められた（Table 3-6，Table 3-7）。

ATC コホート（36 名）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 125.0（14～4606）日であった。主な組織型は未分化癌（83%）であった（X2201 試験-Table 141.3033）。スクリーニング時に，1 名を除く全員がステージ IVC，TNM 分類 M1（AJCC7）であった。

BTC コホート（43 名）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 347.0（26～3224）日であった。主な組織型は腺癌（74%）であり，主な病変部位は肝内胆管（91%）であった（X2201 試験-Table 141.3053）。スクリーニング時に，多くがステージ IVB（93%），TNM 分類 M1（95%）（AJCC7）であった。

GIST コホート（1 名）：1 名の初回診断から投与開始までの期間は 325 日であった。組織型は低分化型の紡錘細胞癌であり（X2201 試験-Table 141.3071），ステージ IV，TNM 分類 M1（AJCC7）であった。

ASI コホート（3 名）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 595.0（147～1014）日であった。組織型は，中分化型の腺癌が 2 名，高分化型の腺癌が 1 名であった（X2201 試験-Table 141.3151）。ステージ別では，ステージ IV が 2 名，ステージ IVA が 1 名であり，全員が TNM 分類 M1（AJCC7）であった。

LGG コホート（13 名）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 2536.0（45～9367）日であった。主な組織型は，神経節膠腫（4 名），びまん性星細胞腫及び多形黄色星細胞腫（各 2 名）であった（X2201 試験-Table 141.3091）。WHO grade 別では，WHO grade 1 が 6 名，WHO grade 2 が 7名であった。IDH 変異陽性は IDH 1 で 1名，IDH 2 は認められなかった（Table 3-7，Table 3-8）。

HGG コホート（45 名）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 525.0（59～9549）日であった。主な組織型は，多形性神経膠芽細胞腫（60%），退形成星細胞腫及び退形成多形黄色星細胞腫（各 11%）であった（X2201 試験-Table 141.3113）。WHO grade 別では，WHO grade 3 が 29%，WHO grade 4 が 69%であった。IDH 変異陽性は IDH 1 で 3 名，IDH 2 は認められなかった（Table 3-7，Table 3-8）。

HCL コホート（55 名，主要解析コホート及び拡大コホートを併合）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 4578.0（88～12126）日であった（X2201 試験-Table 141.3173）。

MM コホート（10 名，主要解析コホート）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 2359.0（1107～5740）日であった（X2201 試験-Table 141.3181）。スクリーニング時，全員が症候性でありステージ III が 40%，ステージ II 及びステージ I が各 30%であった（X2201 試験-Table 141.3191）。

Table 3-6　ATC，BTC，GIST 及び ASI コホートの疾患特性（X2201 試験，ITT 集団）

	Primary and expansion cohorts combined		Primary analysis cohort	
	ATC N = 36 n (%)	BTC N = 43 n (%)	GIST N=1 n (%)	ASI N=3 n (%)
Measurable disease at Screening				
Yes	36 (100)	43 (100)	1 (100)	3 (100)
Non-Target lesions at Screening				
No	7 (19)	12 (28)	1 (100)	2 (67)
Yes	29 (81)	31 (72)	0	1 (33)
Stage				
II	0	1 (2)	0	0
IV	1 (3)	1 (2)	1 (100)	2 (67)
IVA	0	0	0	1 (33)
IVB	0	40 (93)	0	0
IVC	35 (97)	0	0	0
Missing	0	1 (2)	0	0
TNM staging: primary tumor				
T1	0	1 (2)	0	0
T2	1 (3)	3 (7)	0	0
T2B	0	4 (9)	0	0
T3	3 (8)	2 (5)	1 (100)	0
T4	0	8 (19)	0	1 (33)

	Primary and expansion cohorts combined		Primary analysis cohort	
	ATC N = 36 n (%)	**BTC N = 43 n (%)**	**GIST N=1 n (%)**	**ASI N=3 n (%)**
T4A	5 (14)	0	0	0
T4B	10 (28)	0	0	0
TX	17 (47)	24 (56)	0	2 (67)
Missing	0	1 (2)	0	0
TNM staging: primary lymph nodes				
N0	2 (6)	6 (14)	1 (100)	1 (33)
N1	0	12 (28)	0	0
N1A	9 (25)	0	0	0
N1B	9 (25)	0	0	0
NX	16 (44)	24 (56)	0	2 (67)
Missing	0	1 (2)	0	0
TNM staging: distant metastasis				
M0	0	1 (2)	0	0
MX	1 (3)	0	0	0
M1	35 (97)	41 (95)	1 (100)	3 (100)
Missing	0	1 (2)	0	0
Prior radiotherapy regimens				
0	7 (19)	38 (88)	1 (100)	3 (100)
1	18 (50)	4 (9)	0	0
2	11 (31)	1 (2)	0	0

Source: X2201 試験-Table 141.3043, Table 141.3063, Table 141.3081, Table 141.3161

Table 3-7 LGG 及び HGG コホートの疾患特性（X2201 試験，ITT 集団）

	Primary analysis cohort	Primary and expansion cohorts combined
	LGG N = 13 n (%)	**HGG N = 45 n (%)**
Measurable disease at Screening		
No	0	2 (4)
Yes	13 (100)	43 (96)
Non-target lesions at Screening		
No	10 (77)	35 (78)
Yes	3 (23)	10 (22)
Grade		
I	6 (46)	0
II	7 (54)	0
III	0	13 (29)
IV	0	31 (69)
Missing	0	1 (2)
Prior radiotherapy regimens		
0	5 (38)	1 (2)
1	7 (54)	36 (80)
2	1 (8)	7 (16)
3	0	1 (2)

Source: X2201 試験- Table 141.3101, Table 141.3123

Table 3-8 LGG 又は HGG コホートの MGMT メチル化及び IDH 1／2 変異の結果の要約（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

		LGG N = 13 n (%)	**HGG N = 45 n (%)**
Methylation analysis result	Methylated	0	8 (18)
	Unmethylated	2 (15)	9 (20)
	Inconclusive	0	0
	Not Done	0	1 (2)
	Missing	11 (85)	27 (60)
MGMT protein testing result (IHC testing only)	Positive	0	5 (11)
	Negative	0	2 (4)
	Inconclusive	0	0
	Not done	2 (15)	11 (24)
	Missing	11 (85)	27 (60)
IDH 1 mutation result	Positive	1 (8)	3 (7)
	Negative	7 (54)	25 (56)
	Inconclusive	0	1 (2)
	Not done	0	0
	Missing	5 (38)	16 (36)

		LGG N = 13 n (%)	HGG N = 45 n (%)
IDH 2 mutation result	Positive	0	0
	Negative	4 (31)	19 (42)
	Inconclusive	0	0
	Not done	4 (31)	10 (22)
	Missing	5 (38)	16 (36)

Source: X2201 試験- Table 141.3333, Table 141.3353

3.1.1.3.3 前治療

ITT集団のうち，1名（LGGコホート）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。主な抗腫瘍療法は，化学療法（83%），外科手術（59%）及び放射線療法（46%）であった（X2201 試験-Table 141.3233）。

ATC コホート：主な抗腫瘍治療歴は，外科手術，放射線療法（各 83%）及び化学療法（42%）であった（Table 3-9）。主な化学療法歴は，パクリタキセル（22%），ヨウ化ナトリウム（I^{131}）（19%）及びドキソルビシン（17%）であった（X2201 試験-Table 141.3243）。

BTC コホート：主な抗腫瘍治療歴は，化学療法（98%）及び外科手術（56%）であった（Table 3-9）。主な化学療法歴は，シスプラチン，ゲムシタビン（各 65%），オキサリプラチン（37%）及びカペシタビン（30%）であった（X2201 試験-Table 141.3243）。

GIST コホート：1名の抗腫瘍治療歴は，外科手術及び低分子標的療法であった（Table 3-9）。

ASI コホート：抗腫瘍治療歴は，外科手術，化学療法（各 100%）及び生物学的療法（67%）であった（Table 3-9）。主な化学療法歴は，オキサリプラチン，フルオロウラシル（各 100%），ベバシズマブ及びイリノテカン（各 67%）であった（X2201 試験-Table 141.3243）。

LGG コホート：主な抗腫瘍治療歴は，外科手術（92%），放射線療法（62%）及び化学療法（38%）であった（Table 3-9）。主な化学療法歴は，テモゾロミド（23%），ベバシズマブ及びロムスチン（各 15%）であった（X2201 試験-Table 141.3243）。

HGG コホート：主な抗腫瘍治療歴は，放射線療法（98%），外科手術及び化学療法（各 93%）であった（Table 3-9）。主な化学療法歴は，テモゾロミド（93%），ロムスチン（22%）及びベバシズマブ（16%）であった（X2201 試験-Table 141.3243）。

HCL コホート：主な抗腫瘍治療歴は，化学療法（100%），生物学的療法（82%）及び免疫療法（27%）であった（X2201 試験-Table 141.3233）。被験者の半数（51%）が 4 ライン以上の抗腫瘍治療歴があった（X2201 試験-Table 141.3263）。主な化学療法歴は，クラドリビン（96%），リツキシマブ（75%）及びペントスタチン（31%）であった（X2201 試験-Table 141.3243）。

MM コホート：主な抗腫瘍治療歴は，化学療法，免疫療法，低分子標的療法（各 100%）及び放射線療法（70%）であった（X2201 試験-Table 141.3233）。すべての被験者が 4 ライン以上の抗腫瘍治療歴があった（X2201試験-Table 141.3263）。主な化学療法歴は，デキサメタゾン，ボルテゾミブ及びレナリドミド（各 100%）であった（X2201 試験-Table 141.3243）。

Table 3-9　固形腫瘍コホートにおける前治療（X2201 試験，ITT 集団-主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC (N=36)	BTC (N=43)	GIST (N=1)	LGG [1] (N=13)	HGG [2] (N=45)	ASI (N=3)
Any therapy	36 (100%)	43 (100%)	1 (100%)	12 (92%)	45 (100%)	3 (100%)
Biologic Therapy [3]	0	5 (12%)	0	2 (15%)	7 (16%)	2 (67%)
Chemotherapy	15 (42%)	42 (98%)	0	5 (38%)	42 (93%)	3 (100%)
Hormonal Therapy	0	0	0	0	0	0
Immunotherapy	4 (11%)	2 (5%)	0	0	1 (2%)	0
Radioactive Therapy	11 (31%)	0	0	0	0	0
Small Molecule Targeted Therapy	7 (19%)	3 (7%)	1 (100%)	0	3 (7%)	0
Radiotherapy	30 (83%)	5 (12%)	0	8 (62%)	44 (98%)	0
Surgery	30 (83%)	24 (56%)	1 (100%)	12 (92%)	42 (93%)	3 (100%)

Source: X2201 試験-Table 141.3233

1. Subjects could be enrolled without prior chemotherapy in the LGG cohort; for WHO grade 2 glioma to be considered eligible for study treatment, subjects were not to be eligible for treatment with chemotherapy

2. Subjects who have a WHO grade 3 or 4 glioma for which chemotherapy and/or radiotherapy was not considered standard of care could be enrolled

3. Monoclonal antibodies (e.g. rituximab, bevacizumab, etc.)

3.1.2　成人 XUS35T 試験（参考資料）

本試験の対象は，CLIA 認定分子特性解析検査機関の治験ネットワークで，BRAF V600E/K/D/R 変異陽性が確認され，組織学的に認められた進行性の固形腫瘍，リンパ腫又は MM を有する 18 歳以上の患者とした。標準治療を 1 ライン以上受け，標準的な治療選択肢がなく，ECOG PS が 1 以下の患者を対象とした。BRAF阻害剤又は MEK阻害剤の前治療歴がある患者は組入れ除外とした。また，悪性黒色腫，甲状腺乳頭癌，結腸・直腸癌を有する患者，並びに NSCLC（試験実施計画書改訂 13 版），胆管癌及び低悪性度漿液性卵巣癌（試験実施計画書改訂 25 版）を有する患者は組入れ除外とした。

3.1.2.1　被験者の内訳

本試験には BRAF V600E変異を有する 35名が各組織型コホート（LGG 1名，HGG 4名，その他の固形腫瘍28名，MM 2名）に登録された。MM（2名）は，今般の申請適応症としていないため解析対象から除外した。LGG，HGG 及びその他の固形腫瘍の詳細を Table 1-2 に示す。

MM を除き，試験薬の投与を受けた 33 名のうち，データカットオフ時点で投与継続中が 4 名（12.1%，HGG 1名，その他の固形腫瘍3名），投与中止が 29名（87.9%）であった。投与中止の主な理由は，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（Table 3-10）。

Table 3-10 被験者の内訳（XUS35T 試験，All Treated 集団）

	All Subjects N=33 n (%)
Subjects treated	
Treated	33 (100.0)
Not treated	0
Treatment ongoing [1]	4 (12.1)
Completed treatment	0
Discontinued from treatment	29 (87.9)
Reason for discontinuation	
Adverse event	7 (21.2)
Death	1 (3.0)
Other	2 (6.1)
Progressive disease	15 (45.5)
Withdrawal by subject	4 (12.1)

1. Ongoing at the time of the data cut-off date 01-Oct-2020
Source: XUS35T 試験-Table 10-1

3.1.2.2 解析対象集団

MM を除き，試験薬（ダブラフェニブ又はトラメチニブ）が 1 回以上投与された 33 名（94.3%）を All Treated 集団とした。33 名のうち 6 名を除外した 27 名（77.1%）を Supplementary efficacy 集団とした（Table 3-11）。6 名の除外理由は，生検不成功，試験実施計画書に基づく測定可能病変なし，CrCl 低値，生検未実施，未割付け，ステップ 1（初回投与）後にベースラインの血小板の臨床検査を実施（各 1 名）であった（XUS35T 試験-Listing 16.2.3-1.2）。

Table 3-11 解析対象集団（XUS35T 試験，All Treated 集団）

Analysis set	All Subjects N=35
All Treated Set	33 (94.3)
Supplementary Efficacy Set	27 (77.1)
Myeloma cohort	2 (5.7)

Source: XUS35T 試験-Table 10-3

All Treated Set: This comprised of all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of investigational treatment in subprotocol H. This was the primary analysis set for both efficacy and safety analysis.
Supplementary Efficacy Set: This was comprised of all eligible subjects who were enrolled, received at least 1 dose of investigational treatment, and had BRAF V600 mutation confirmed by the MATCH assay (if enrolled based on an outside assay).
Myeloma subjects were not part of the all treated set.

3.1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の年齢の中央値（範囲）は 63（21～85）歳であり，女性がやや多かった（60.6%）。被験者の大多数（84.8%）は白人であり，ECOG PS 1 が半数以上（63.6%）であった（Table 3-12）。

Table 3-12　人口統計学的特性の要約（XUS35T 試験，All Treated 集団）

Demographic variable	All Subjects N=33
Age (years)	
Mean (SD)	58.5 (16.25)
Median	63.0
Q1-Q3	45.0-70.0
Min-Max	21-85
Age category-n (%)	
18 to <65 years	19 (57.6)
65 to <85 years	12 (36.4)
≥85 years	2 (6.1)
Sex-n (%)	
Female	20 (60.6)
Male	13 (39.4)
Race-n (%)	
White	28 (84.8)
Not reported	2 (6.1)
Black or African American	1 (3.0)
Multiple	1 (3.0)
Unknown	1 (3.0)
Ethnicity-n (%)	
Not Hispanic or Latino	32 (97.0)
Not reported	1 (3.0)
ECOG performance status-n (%)	
1	21 (63.6)
0	12 (36.4)

Source: XUS35T 試験-Table 10-4

原発部位は消化管 36.4%，肺 21.2%，婦人科系 18.2%及び中枢神経系 15.2%であった。主な腫瘍の組織型は，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（Table 3-13, XUS35T 試験-Listing 16.2.4-1.6）。

Table 3-13　既往歴（XUS35T 試験，All Treated 集団）

Disease history	All Subjects N=33
Primary site of cancer/Details of tumor histology/cytology-n (%)	
GI Tract	12 (36.4)
Neuroendocrine carcinoma of colon	2 (6.1)
Adenocarcinoma of anus	1 (3.0)
Intrahepatic cholangiocrcinoma	4 (12.1)
Adenocarcinoma of pancreas	3 (9.1)
Mixed ductal/adeneuroendocrine carcinoma	2 (6.1)

Disease history	All Subjects N=33
Missing[1]	2 (6.1)
Adenocarcinoma of the small intestine	1 (3.0)
Cholangiocarcinoma, intrahepatic and extrahepatic bile ducts (adenocarcinoma)	1 (3.0)
Lung	7 (21.2)
Adenocarcinoma	6 (18.2)
Combined small cell Squamous cell carcinoma	1 (3.0)
Gynecologic	6 (18.2)
Low grade serous ovarian carcinoma	5 (15.2)
Mucinous papillary serous adenocarcinoma of peritoneum	1 (3.0)
CNS	5 (15.2)
Histocytic sarcoma of parietal occipital lobes	1 (3.0)
Pleomorphic xanthoastrocytoma of parietal lobe	1 (3.0)
Anaplastic astroblastoma of temporal lobe	1 (3.0)
Epithelioid glioblastoma of corpus callosum	1 (3.0)
Pilocytic astrocytoma of optic nerve	1 (3.0)
Ameloblastoma of mandible	1 (3.0)
Types of lesions at baseline-n (%)	
Both target and non-target	24 (72.7)
Target only	7 (21.2)
Measurable	1 (3.0)
Non-measurable	1 (3.0)
Current extent of disease-n (%) (metastatic sites)	
Lymph Nodes	18 (54.5)
Liver	16 (48.5)
Lung	11 (33.3)
Other	11 (33.3)
Pleura	5 (15.2)
Bone	3 (9.1)
CNS-Brain	3 (9.1)
Large intestine	1 (3.0)

Source: XUS35T 試験-Table 14.1-1.7, Listing 16.2.4-1.6

Metastatic sites and number of organs involved were derived from CRF page of diagnosis and extent of cancer if available. Otherwise, they were derived from tumor assessment pages.
1. There was no data for primary site of cancer.

3.1.2.4 前治療

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81.8%，外科手術54.5%，放射線療法21.2%）（XUS35T 試験-Table 10-6）。主な化学療法は，カルボプラチン（36.4%），ゲムシタビン塩酸塩（30.3%），オキサリプラチン（24.2%），パクリタキセル（24.2%），シスプラチン（21.2%），5-フルオロウラシル（21.2%），ペメトレキセド（18.2%），ドセタキセル（15.2%），イリノテカン（15.2%），エトポシド（12.1%）及びテモゾロミド（12.1%）であった（XUS35T 試験-Table 14.1-1.11）。

3.1.3 小児 A2102 試験（評価資料）

本試験の対象は，BRAF V600 変異陽性腫瘍が確認された 1 歳以上 18 歳未満の小児患者とした。標準治療を 1 ライン以上受けた後に再発，難治性又は病勢進行が認められた評価可能病変を 1 つ以上有し，Lansky PS（16 歳未満）及び Karnofsky PS（16 歳以上）が 50%以上の患者を対象とした。パート 2 では，ダブラフェニブ，その他の RAF 阻害剤又は MEK 阻害剤（ソラフェニブを除く）の前治療歴がある患者は組入れ除外とした。

3.1.3.1 被験者の内訳

本試験には 85 名が登録された。パート 1 には 27 名（LGG 16 名，HGG 7 名，LCH 2 名，その他の固形腫瘍 2 名），パート 2 には 58 名（LGG 17 名，HGG 28 名，LCH 11 名，その他の固形腫瘍 2 名）が登録され，すべての被験者に治験薬が投与された。

以降，疾患特性を示すため，パート 1 及びパート 2 のすべての被験者データを併合解析し，組織型別（LGG，HGG，LCH 及び その他の固形腫瘍）に結果を示す。

データカットオフ時点で 25 名［LGG 12 名（36.4%），HGG 6 名（17.1%）及び LCH 7 名（53.8%）］が長期追跡調査試験（DRB436G2401 試験）に移行した。死亡は 2 名（LGG 及び HGG 各 1 名），病勢進行は 3 名（LGG 1 名及び HGG 2 名），試験中止は 55 名であった［LGG 19 名（57.6%），HGG 26 名（74.3%），LCH 6 名（46.2%）及びその他の固形腫瘍 4 名（100%）］。試験中止の主な理由は，LGG で試験担当医師判断（10 名，30.3%），HGG で病勢進行（22 名，62.9%）であった。なお，病勢進行は，試験完了理由であったが，一部の被験者では試験中止理由とされた（Table 3-14）。

Table 3-14 被験者の内訳（A2102 試験パート 1 及びパート 2，All Treated 集団）

	LGG N=33 n (%)	HGG N=35 n (%)	LCH N=13 n (%)	Other N=4 n (%)	All Subjects N=85 n (%)
Subjects treated					
Study completion	33 (100)	35 (100)	13 (100)	4 (100)	85 (100)
Died	1 (3.0)	1 (2.9)	0	0	2 (2.4)
Withdrew/discontinued	19 (57.6)	26 (74.3)	6 (46.2)	4 (100)	55 (64.7)
Enrolled in a rollover study	12 (36.4)	6 (17.1)	7 (53.8)	0	25 (29.4)
Progressive Disease	1 (3.0)	2 (5.7)	0	0	3 (3.5)
Primary reason for withdrawal/discontinuation					
Adverse Event	2 (6.1)	1 (2.9)	2 (15.4)	0	5 (5.9)
Protocol Deviation	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Investigator's Discretion	10 (30.3)	1 (2.9)	2 (15.4)	0	13 (15.3)
Withdrew Consent	1 (3.0)	0	0	0	1 (1.2)
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0
New Anti-Neoplastic Therapy	0	2 (5.7)	0	1 (25.0)	3 (3.5)
Other	3 (9.1)	0	2 (15.4)	1 (25.0)	6 (7.1)

	LGG N=33 n (%)	HGG N=35 n (%)	LCH N=13 n (%)	Other N=4 n (%)	All Subjects N=85 n (%)
Other: Progressive Disease	3 (9.1)	22 (62.9)	0	2 (50.0)	27 (31.8)

Source: Table 14.1-1.1a

- Percentage is based on N.
- Primary reason for withdrawal/discontinuation is from subject completion CRF page.
- Progressive disease was intended to be captured as one of the reasons for study completions. However, in some cases, progressive disease was entered under 'other' reasons for withdrawal or discontinuation.

3.1.3.2 解析対象集団

治験薬を投与された 85 名を All Treated 集団とした。奏効評価可能集団は，試験担当医師判定で 75 名，IR 判定で 59 名であった（Table 3-15）。

Table 3-15 有効性解析対象集団（A2102 試験 パート 1 及び 2，All Treated 集団）

Part 1 Analysis set	3 mg/kg N=3 n (%)	3.75 mg/kg N=10 n (%)	4.5 mg/kg N=8 n (%)	5.25 mg/kg N=6 n (%)	All subjects N=27 n (%)
All treated population	3 (100)	10 (100)	8 (100)	6 (100)	27 (100)
Response-evaluable population by investigator	3 (100)	9 (90.0)	7 (87.5)	5 (83.3)	24 (88.9)
Response-evaluable population by independent reviewer	2 (66.7)	9 (90.0)	6 (75.0)	6 (100)	23 (85.2)
Part 2 Analysis set	**LGG N=17 n (%)**	**HGG N=28 n (%)**	**LCH N=11 n (%)**	**Other N=2 n (%)**	**All subjects N=58 n (%)**
All treated population	17 (100)	28 (100)	11 (100)	2 (100)	58 (100)
Response-evaluable population by investigator	17 (100)	21 (75.0)	11 (100)	2 (100)	51 (87.9)
Response-evaluable population by independent reviewer	17 (100)	17 (60.7)	0	2 (100)	36 (62.1)
Pooled disease cohort Analysis set	**LGG BRAF V600 mutant N=33 n (%)**	**HGG BRAF V600 mutant N=35 n (%)**	**LCH BRAF V600 mutant N=13 n (%)**	**Other N=4 n (%)**	**All subjects N=85 n (%)**
All treated population	33 (100)	35 (100)	13 (100)	4 (100)	85 (100)
Response-evaluable population by investigator	31 (93.9)	27 (77.1)	13 (100)	4 (100)	75 (88.2)
Response-evaluable population by independent reviewer	32 (97.0)	23 (65.7)	0	4 (100)	59 (69.4)

Source: A2102 試験-Table 14.1-2.1

3.1.3.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

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。性別はいずれのコホートも男児がやや多く（57.1%～75.0%），大半は白人であった（全コホートで 75%以上）。Karnofsky PS（16歳以上）及び Lansky PS（16歳未満）は各コホートで概ね同様であり，80 以上が 75.0%～87.9%であった（A2102 試験-Table 14.1-3.1a）。

3.1.4 小児 X2101 試験（評価資料）

本試験の対象は，生後 1 ヵ月以上 18 歳未満（パート A の用量漸増パートは 2 歳以上 18 歳未満）の BRAF V600 変異陽性腫瘍が確認された（パート C 及び D）小児患者とした。評価可能病変（固形腫瘍の場合）を有し，標準治療を受けた後に再発又は難治性となり，標準的な治療選択肢が既になく，登録前に化学療法，免疫療法又は放射線療法によるすべての急性毒性がグレード 1 以下に回復し，Lansky PS（16歳未満）及び Karnofsky PS（16歳以上）が 50%以上の患者を対象とした。

3.1.4.1 被験者の内訳

本試験には合計 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。すべての被験者が治験薬の投与を受け，各パート内で試験を完了した。データカットオフ時点で，50 名（36.0%）が長期追跡調査試験（DRB436G2401 試験）に移行し，1 名が追跡調査期間に死亡，88 名（63.3%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は，その他（30 名，21.6%）及び有害事象（28 名，20.1%）であった（Table 3-16，Table 3-17）。その他の中止理由は，パート A で，被験者判断（5 名），病勢進行及び試験完了（各 3 名），毒性（2 名）及びその他の治療法（1 名）であった（X2101 試験-10.1.1.1 項）。パート B で，試験完了（5 名），病勢進行（3 名），被験者判断，その他の治療法，毒性及び服薬不遵守（各 1 名）であった（X2101 試験-10.1.1.2 項）。パート C では試験完了（3 名）であり，パート D では移行試験への登録（1 名）であった（X2101 試験-10.1.1.3 項，10.1.1.4 項）。

Table 3-16 被験者の内訳（X2101 試験パート A 及び B，All Treated 集団）

	Part A					Part B	
	TMT 0.0125 mg/kg/day N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day N=19 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day N=12 n (%)	TMT 0.04 mg/kg/day N=16 n (%)	All Part A subjects N=50 n (%)	BRAF V600 mutant solid tumor[1] N=10 n (%)	All Part B subjects N=41 n (%)
Subjects treated							
Study completion [2]	3 (100)	19 (100)	12 (100)	16 (100)	50 (100)	10 (100)	41 (100)
Enrolled in a rollover study	0	5 (26.3)	5 (41.7)	3 (18.8)	13 (26.0)	1 (10.0)	7 (17.1)
Died during the Post-treatment Period	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.0)	0	0
Withdrew/discontinued	3 (100)	14 (73.7)	6 (50.0)	13 (81.3)	36 (72.0)	9 (90.0)	34 (82.9)
Primary reason for study discontinuation							

	Part A					Part B	
	TMT 0.0125 mg/kg/day N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day N=19 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day N=12 n (%)	TMT 0.04 mg/kg/day N=16 n (%)	All Part A subjects N=50 n (%)	BRAF V600 mutant solid tumor[1] N=10 n (%)	All Part B subjects N=41 n (%)
Lack of efficacy	2 (66.7)	0	0	1 (6.3)	3 (6.0)	2 (20.0)	7 (17.1)
Adverse event	1 (33.3)	4 (21.1)	1 (8.3)	5 (31.3)	11 (22.0)	5 (50.0)	9 (22.0)
Withdrawal consent	0	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (6.3)	3 (6.0)	0	2 (4.9)
Investigator discretion	0	2 (10.5)	2 (16.7)	1 (6.3)	5 (10.0)	0	2 (4.9)
Progressive disease	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (4.9)
Other	0	7 (36.8)	2 (16.7)	5 (31.3)	14 (28.0)	1 (10.0)	12 (29.3)

Source: X2101 試験-Table 10-1
- 1. Only LGG subjects enrolled in this cohort.
- 2. From status of subject at study completion question from Study conclusion CRF page. Screen failure count is not displayed.
- Percentage is based on N.
- Primary reason for withdrawal/discontinuation is from Study conclusion CRF page where discontinuation date is not missing.

Table 3-17 被験者の内訳（X2101 試験パート C 及び D，All Treated 集団）

	Part C				Part D		
	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=9 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=6 n (%)	All Part C subjects N=18 n (%)	LGG N=20 n (%)	LCH N=10 n (%)	All Part D subjects N=30 n (%)
Subjects treated							
Study completion*	3 (100)	9 (100)	6 (100)	18 (100)	20 (100)	10 (100)	30 (100)
Withdrew/discontinued	1 (33.3)	7 (77.8)	2 (33.3)	10 (55.6)	6 (30.0)	2 (20.0)	8 (26.7)
Enrolled in a rollover study	2 (66.7)	2 (22.2)	4 (66.7)	8 (44.4)	14 (70.0)	8 (80.0)	22 (73.3)
Primary reason for study discontinuation							
Lack of efficacy	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (10.0)	1 (3.3)
Adverse event	0	3 (33.3)	1 (16.7)	4 (22.2)	3 (15.0)	1 (10.0)	4 (13.3)
Withdrawal consent	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (5.0)	0	1 (3.3)
Investigator discretion	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (5.0)	0	1 (3.3)
Other	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	3 (16.7)	1 (5.0)	0	1 (3.3)

Source: X2101 試験-Table 10-2
- *From status of subject at study completion question from Study conclusion CRF page. Screen failure count is not displayed.
- Percentage is based on N.
- Primary reason for withdrawal/discontinuation is from Study conclusion CRF page where discontinuation date is not missing.

3.1.4.2 解析対象集団

治験薬を投与された 139 名を All Treated 集団とした（Table 3-18，Table 3-19）。奏効評価可能集団は，試験担当医師判定で 125 名，IR 判定で 103 名であった。

Table 3-18 有効性解析対象集団（X2101 試験パート A 及び B，All Treated 集団）

	Part A					Part B				
	TMT 0.0125 mg/kg/day N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day N=19 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day N=12 n (%)	TMT 0.04 mg/kg/day N=16 n (%)	All Part A subjects N=50 n (%)	Neuro-blastoma N=11 n (%)	LGG fusion N=10 n (%)	NF-1 with PN N=10 n (%)	BRAF V600 mutant solid tumor [1] N=10 n (%)	All Part B subjects N=41 n (%)
All treated population	3 (100)	19 (100)	12 (100)	16 (100)	50 (100)	11 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	41 (100)
Response-evaluable population by Investigator	3 (100)	19 (100)	11 (91.7)	13 (81.3)	46 (92.0)	8 (72.7)	9 (90.0)	8 (80.0)	10 (100)	35 (85.4)
Response-evaluable population by Independent Reviewer	1 (33.3)	16 (84.2)	8 (66.7)	9 (56.3)	34 (68.0)	9 (81.8)	8 (80.0)	10 (100)	9 (90.0) [2]	36 (87.8)

Source: X2101 試験-Table 10-3

- 1. Only LGG subjects enrolled in this cohort.
- 2. Using RANO 2010
NA: not applicable

NF-1 with PN: 蔓状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型

Table 3-19 有効性解析対象集団（X2101 試験パート C 及び D，All Treated 集団）

	Part C				Part D		
	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=9 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=6 n (%)	All Part C subjects N=18 n (%)	LGG N=20 n (%)	LCH N=10 n (%)	All Part D subjects N=30 n (%)
All treated population	3 (100)	9 (100)	6 (100)	18 (100)	20 (100)	10 (100)	30 (100)
Response-evaluable population by Investigator	2 (66.7)	6 (66.7)	6 (100)	14 (77.8)	20 (100)	10 (100)	30 (100)
Response-evaluable population by Independent Reviewer	3 (100)	9 (100)	4 (66.7)	16 (88.9)	17 (85.0)	0	17 (56.7)

Source: X2101 試験-Table 10-4

3.1.4.3 人口統計学的特性及び疾患特性

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。最も

低年齢の被験者は約 4.8 ヵ月の女児で，蔓状神経線維腫を有し，パート A でトラメチニブ 0.04 mg/kg/day の投与を受けた（X2101 試験-Table 10-5, Table 10-6, Listing 16.2.4-1, Listing 16.2.4-3）。

パート A：主な原発腫瘍は，LGG が 26 名（52.0%，毛様細胞性星細胞腫 9 名含む），蔓状神経線維腫を有する NF-1 が 16 名（32.0%）であった。神経皮膚黒色症が 1 名含まれた（X2101 試験-10.4.2.1 項, Listing 16.2.4-3）。

パート B：原発腫瘍は，BRAF V600 変異を有する LGG（10 名），神経芽腫（11 名），BRAF fusion 陽性の LGG 及び蔓状神経線維腫を有する NF-1（各 10 名）であった（X2101 試験-Table 10-8，Listing 16.2.4-3）。

パート C：被験者の大部分は LGG（14 名，77.8%）であった。HGG 2 名（退形成多形黄色星細胞腫，退形成性神経節膠腫各 1 名），LCH 及び若年性黄色肉芽腫各 1 名であった（X2101 試験-10.4.2.1 項, Listing 16.2.4-3）。

パート D：原発腫瘍は，LGG が 20 名（66.7%，毛様細胞性星細胞腫 11 名及び神経節膠腫 5 名含む），LCH が 10 名（33.3%）であった（X2101 試験-10.4.2.1 項, Listing 16.2.4-3）。

5 つの治療法別組織型コホート（1.2.3.4 項）では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の LCH コホートで，2～6 歳の年齢区分の被験者の割合（66.7%）が，他のコホートよりも高かった。その他の特性に顕著な差は認められなかった。5 つの治療法別組織型コホートのうち，有効性結果を示した以下の 3 つのコホートの人口統計学的特性及び疾患特性を Table 3-20，Table 3-21，Table 3-22 に示す。

- 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：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 fusion 陽性の神経膠腫コホート（LGG 26 名）及びトラメチニブ単剤療法の蔓状神経線維腫を有する NF-1 コホート（31 名）については，X2101 試験の総括報告書 11.1.2 項に記載した。

Table 3-20 トラメチニブ単剤療法の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫－人口統計学的特性及び疾患特性（X2101 試験，All Treated 集団）

	Part A N=3				Part B N=10	
	TMT 0.0125 mg/kg/day	TMT 0.025 mg/kg/day	TMT 0.032 mg/kg/day	TMT 0.04 mg/kg/day	BRAF V600 mutant solid tumor	All subjects
	N=1	N=1	N=0	N=1	N=10	N=13
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Age (years)						
n	1	1	0	1	10	13
Mean	5	7	NE	8	7.9	7.6
SD	NE	NE	NE	NE	5.2	4.57
Median	5	7	NE	8	6	7
Minimum	5	7	NE	8	2	2
Maximum	5	7	NE	8	17	17
Age category n(%)						
< 2 years	0	0	0	0	0	0
2 - < 6 years	1 (100)	0	0	0	5 (50.0)	6 (46.2)
6 - < 12 years	0	1 (100)	0	1 (100)	1 (10.0)	3 (23.1)
≥ 12 years	0	0	0	0	4 (40.0)	4 (30.8)
Missing	0	0	0	0	0	0
Sex n(%)						
Female	0	1 (100)	0	1 (10。0)	5 (50.0)	7 (53.8)
Male	1 (100)	0	0	0	5 (50.0)	6 (46.2)
Missing	0	0	0	0	0	0
Karnofsky and Lansky performance status n (%)						
100	0	0	0	0	6 (60.0)	6 (46.2)
90	0	1 (100)	0	1 (100)	1 (10.0)	3 (23.1)
80	1 (100)	0	0	0	2 (20.0)	3 (23.1)
70	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (7.7)
< 70	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0

Source: Table 14.1-3.1.7

- TMT - Trametinib.
- BRAF V600 mutant solid tumor - Subjects with BRAF V600 mutant tumors.
- NE: Not Estimable

Table 3-21 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ー人口統計学的特性及び疾患特性（X2101 試験，All Treated 集団）

	Part C N=16			Part D N=20	
	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=3 n(%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=9 n(%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=4 n(%)	LGG N=20 n(%)	All subjects N=36 n(%)
Age (years)					
n	3	9	4	20	36
Mean	12.7	10.6	2.6	10.5	9.8
SD	3.06	5.15	1.62	3.79	4.65
Median	12	12	2	10.5	10
Minimum	10	2	1.4	2	1.4
Maximum	16	17	5	16	17
Age category n(%)					
< 2 years	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.8)
2 - < 6 years	0	2 (22.2)	3 (75.0)	2 (10.0)	7 (19.4)
6 - < 12 years	1 (33.3)	2 (22.2)	0	9 (45.0)	12 (33.3)
≥ 12 years	2 (66.7)	5 (55.6)	0	9 (45.0)	16 (44.4)
Missing	0	0	0	0	0
Sex n(%)					
Female	0	6 (66.7)	2 (50.0)	10 (50.0)	18 (50.0)
Male	3 (100)	3 (33.3)	2 (50.0)	10 (50.0)	18 (50.0)
Missing	0	0	0	0	0
Karnofsky and Lansky performance status n (%)					
100	3 (100)	4 (44.4)	1 (25.0)	13 (65.0)	21 (58.3)
90	0	3 (33.3)	2 (50.0)	6 (30.0)	11 (30.6)
80	0	2 (22.2)	1 (25.0)	0	3 (8.3)
70	0	0	0	1 (5.0)	1 (2.8)
< 70	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0

Source: Table 14.1-3.1.8

- DRB - Dabrafenib; TMT - Trametinib
- LGG - Subjects with BRAF V600-mutant, relapsed or refractory low grade glioma (LGG).
- NE: Not Estimable

Table 3-22 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の LCHー人口統計学的特性及び疾患特性（X2101 試験，All Treated 集団）

	Part C N=16			Part D N=20	
	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=0 n(%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=0 n(%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=2 n(%)	LCH N=10 n(%)	All subjects N=12 n(%)
Age (years)					
n	0	0	2	10	12
Mean	NE	NE	3	5.6	5.2
SD	NE	NE	0	3.63	3.43

	Part C N=16			Part D N=20	
	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=0 n(%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=0 n(%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=2 n(%)	LCH N=10 n(%)	All subjects N=12 n(%)
Median	NE	NE	3	4	4
Minimum	NE	NE	3	2	2
Maximum	NE	NE	3	13	13
Age category n (%)					
< 2 years	0	0	0	0	0
2 - < 6 years	0	0	2 (100)	6 (60.0)	8 (66.7)
6 - < 12 years	0	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)
≥ 12 years	0	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
Missing	0	0	0	0	0
Sex n(%)					
Female	0	0	2 (100)	2 (20.0)	4 (33.3)
Male	0	0	0	8 (80.0)	8 (66.7)
Missing	0	0	0	0	0
Karnofsky and Lansky performance status n (%)					
100	0	0	1 (50.0)	7 (70.0)	8 (66.7)
90	0	0	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)
80	0	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
70	0	0	0	0	0
< 70	0	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)
Missing	0	0	0	0	0

Source: Table 14.1-3.1.9

- DRB - Dabrafenib; TMT - Trametinib
- LCH - Subjects with BRAF V600-mutant, relapsed or refractory Langerhans cell histiocytosis (LCH).
- NE: Not Estimable

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 成人 X2201 試験（評価資料）

頻度論的統計解析法を用いた主要解析及び拡大コホート併合の結果を要約する。

被験者が 3 名以上登録されたすべてのがん種でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が認められ，ORR はヒストリカルコントロール値（ATC 及び MM: 15%, BTC, ASI, LGG, HGG 及び HCL: 10%）を上回った。また，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（Table 3-23，Table 3-24）。

Table 3-23 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
NSGCT/NGGCT	0	No subject enrolled	

Source: X2201 試験-Table 142.1050, Table 142.1150, Table 142.1230, Table 142.1270, Table 142.1350, Table 142.1410, Table 142.1490, Table 142.1510, Table 142.1530, Table 142.1550

Table 3-24　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）

	DoR (95% CI)		PFS (95% CI)		
Histology	**by Investigator**	**by Independent review**	**by Investigator**	**by Independent review**	**OS (95% CI)**
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%)	19 responders Median: 59.1 weeks (16.6, 171.4) 6 months: 72.2% (45.6%, 87.4%) 12 months: 55.6% (30.5%, 74.8%) 24 months: 38.1% (16.6%, 59.5%)	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: 24.1 weeks (16.1, 56.0)	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%)
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%)	20 responders Median: 45.4 weeks (20.1, 64.9) 6 months: 59.3% (33.0%, 78.1%) 12 months: 39.5% (16.8%, 61.7%) 24 months: 19.8% (4.9%, 41.8%)	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: 32.6 weeks (23.6, 56.0)	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%)
GIST (N=1)	The subject had SD and therefore did not have a CR or PR and single-subject results for DoR, PFS, and OS were not reported.				
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: 32.8 weeks (32.1, not evaluable) Of the 2 responding subjects, both subjects had disease progression.	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: 40.1 weeks (4.1, not evaluable) All 3 subjects had disease progression.	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%)

	DoR (95% CI)		PFS (95% CI)		
Histology	**by Investigator**	**by Independent review**	**by Investigator**	**by Independent review**	**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%)	14 responders Median: 59.3 weeks (20.1,116.0) 6 months: 64.3% (34.3%, 83.3%) 12 months: 57.1% (28.4%, 78.0%) 24 months:26.8% (7.3%, 51.5%)	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: 19.7 weeks (8.0, 32.1)	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%)
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%)	8 responders Median: 84.3 weeks (16.4, not reached) 6 months: 75.0% (31.5%, 93.1%) 12 months: 62.5% (22.9%, 86.1%) 24 months: 37.5% (8.7%, 67.4%)	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: 40.1 weeks (20.3, 143.7)	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%)
HCL (N=55)	49 responders Median: Not reached 6 months: 100.0% (100%, 100%) 12 months: 97.7% (84.9%, 99.7%) 24 months: 97.7% (84.9%, 99.7%)	no independent review	Median: Not reached 6 months: 96.4% (86.2%, 99.1%) 12 months: 96.4% (86.2%, 99.1%) 24 months: 94.4% (83.5%, 98.1%)	no independent review	Median: Not reached 6 months: 96.4% (86.2%, 99.1%) 12 months: 96.4% (86.2%, 99.1%) 24 months: 94.5% (83.9%, 98.2%)
MM (N=10)	5 responders Median 48.1 weeks (24.3, not reached)	no independent review	Median: 27.5 weeks (10.0, 55.9) 6 months: 50.0% (18.4%, 75.3%) 12 months: 26.7% (4.8%, 56.3%) 24 months: not evaluable	no independent review	Median: 147.3 weeks (12.4, 194.0) 6 months: 90.0% (47.3%, 98.5%) 12 months: 80.0% (40.9%, 94.6%) 24 months: 60.0% (25.3%, 82.7%)

Source: X2201 試験-11.2 項, Table 142.2590, Table 142.2630, Table 142.2650, Table 142.2850, Table 142.2860, Table 142.2870, Table 142.2880, Table 142.3710, Table 142.3730

3.2.1.1 ATC コホート

主要評価項目 ORR

ITT 集団での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 56%（38.1%，72.1%）であり，CR は 3 名（8%），PR は 17 名（47%）に認められた。IR 判定に基づく ORR 及び BRAF V600E 集団を対象とした解析でも同様の結果であった（Table 3-25）。

ITT 集団及び BRAF V600E 集団での，試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，いずれも 66.7%であった（X2201 試験-Table 142.1460，Table 142.1480）。

最大腫瘍縮小率

Waterfall plot を用いた解析からも腫瘍縮小効果が認められた。試験担当医師判定で，被験者の 75%（27/36 名）に 30%以上の腫瘍縮小が認められた。IR 判定でも同様の結果が示された（X2201 試験-Figure 142.5010，Figure 142.5020）。

Table 3-25 ATC コホートの ORR （RECIST 第 1.1 版基準）（X2201 試験，ITT 集団，BRAF V600E 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC cohort			
	(ITT population - Primary and expansion cohort combined)		(BRAF V600E - Primary and expansion cohort combined)	
Response category	Investigator N=36	Independent N=36	Investigator N=33	Independent N=33
Best response - n (%)				
Complete response (CR)	3 (8%)	2 (6%)	3 (9%)	2 (6%)
Partial response (PR)	17 (47%)	17 (47%)	17 (52%)	17 (52%)
Stable disease (SD)	11 (31%)	8 (22%)	8 (24%)	6 (18%)
Progressive disease (PD)	4 (11%)	8 (22%)	4 (12%)	7 (21%)
Not evaluable (NE)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
Response rate – n (%)				
CR + PR	20 (56%)	19 (53%)	20 (61%)	19 (58%)
95% Confidence Interval [1]	(38.1%, 72.1%)	(35.5%, 69.6%)	(42.1%, 77.1%)	(39.2%, 74.5%)

Source: X2201 試験-Table 142.1050, Table 142.1080, Table 142.1410, Table 142.1440
1. Exact two-sided 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.

副次評価項目

DoR

試験担当医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された被験者 20 名中 9 名（45%）で PD が確認され，4 名（20%）が死亡した。残る 7 名（35%）は打ち切りとなった。DoR の中央値（95% CI）は 62.4（32.1，NE）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，それぞれ 80.0%（55.1%，92.0%），50.0%（27.1%，69.2%）及び 43.7%（21.6%，64.0%）であった（X2201 試験-Table 142.2020，Table 142.2100，Table 142.2140，Table 142.2180）。

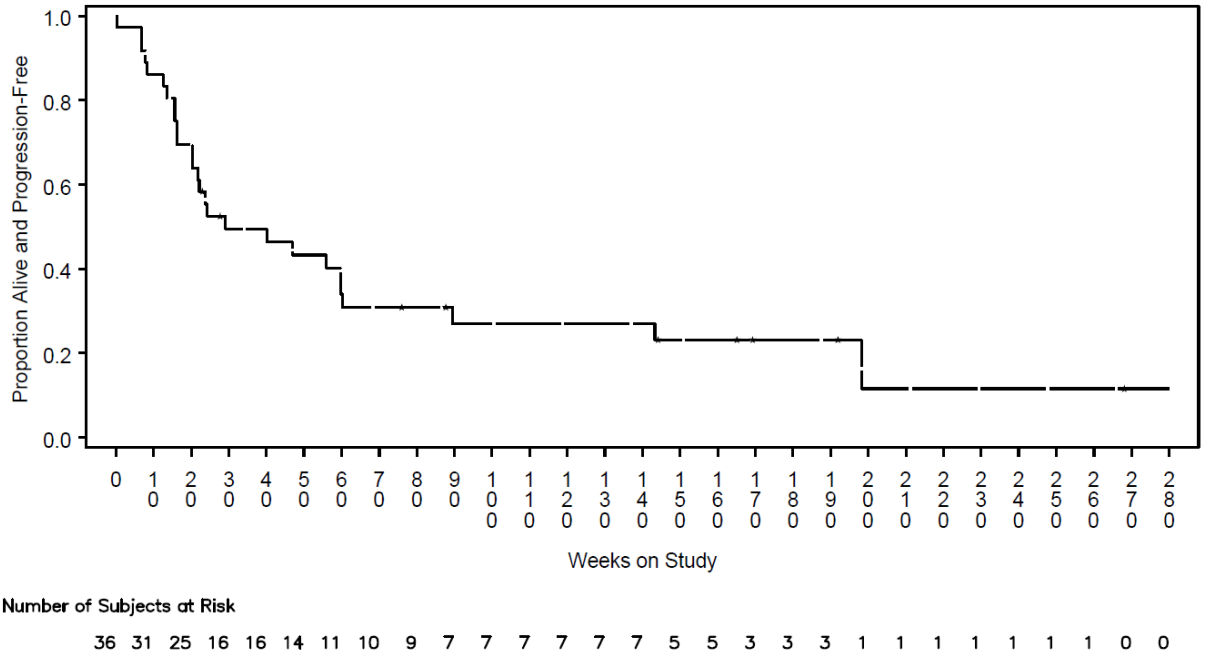
IR 判定に基づく DoR の中央値（95% CI）は 59.1（16.6，171.4）週間であった（X2201 試験-Table 142.2060）。

PFS

試験担当医師判定に基づく PFS イベントは 27 件認められ，9 名は打ち切りとなった。試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 29.1（20.3，59.9）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 52.5%（35.1%，67.2%），43.2%（26.6%，58.8%）及び 27.0%（13.2%，42.9%）であった（X2201 試験-Table 142.3020，Table 142.3100，Table 142.3140，Table 142.3180）。

IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 24.1（16.1，56.0）週間であった（X2201 試験-Table 142.3060）。

Figure 3-1　ATC コホートの試験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier plot（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）



Source: X2201 試験-Figure 142.3020

OS

36 名中 24 名（67%）の死亡が報告され，12 名（33%）は打ち切りとされた（X2201 試験-Table 142.4020）。OS の中央値（95% CI）は 62.9（29.6，100.9）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 73.5%（55.2%，85.2%），51.7%（33.6%，67.1%）及び 31.5%（16.3%，47.9%）であった（X2201 試験-Table 142.4060, Table 142.4100, Table 142.4140）。

3.2.1.2 BTC コホート

主要評価項目 ORR

ITT 集団での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 53%（37.7%，68.8%）であり，PR が 23 名（53%）に認められた。IR 判定に基づく ORR 及び BRAF V600E 集団を用いた解析でも同様の結果であった（Table 3-26）。

ITT 集団及び BRAF V600E 集団での，試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，それぞれ 58.1%及び 59.0%であった（X2201 試験-Table 142.1570，Table 142.1580）。

最大腫瘍縮小率

Waterfall plot を用いた解析からも腫瘍縮小効果が認められた。試験担当医師判定で，被験者の 69.8%（30/43 名）に 30%以上の腫瘍縮小が認められた。IR 判定でも同様の結果が示された（X2201 試験-Figure 142.5030，Figure 142.5070）。

Table 3-26 BTC コホートの ORR（RECIST 第 1.1 版基準）（X2201 試験，ITT 集団，BRAF V600E 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	BTC cohort			
	(ITT population - Primary and expansion cohort combined)		(BRAF V600E - Primary and expansion cohort combined)	
Response category	Investigator N=43	Independent N=43	Investigator N = 39	Independent N=39
Best response - n (%)				
Complete response (CR)	0	1 (2%)	0	0
Partial response (PR)	23 (53%)	19 (44%)	21 (54%)	17 (44%)
Stable disease (SD)	16 (37%)	15 (35%)	15 (38%)	15 (38%)
Progressive disease (PD)	3 (7%)	6 (14%)	2 (5%)	5 (13%)
Not evaluable (NE)	1 (2%)*	2 (5%)**	1 (3%)*	2 (5%)**
Response rate – n (%)				
CR + PR	23 (53%)	20 (47%)	21 (54%)	17 (44%)
95% Confidence Interval [1]	(37.7%, 68.8%)	(31.2%, 62.3%)	(37.2%, 69.9%)	(27.8%, 60.4%)

Source: X2201 試験-Table 142.1050, Table 142.1080, Table 142.1490, Table 142.1500
1 Exact two-sided 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.
* Received anti-cancer therapy before disease progression observed (at first post-baseline assessment)
** No measurable disease at baseline.

副次評価項目

DoR

試験担当医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された被験者 23 名中 20 名（87%）で PD が確認され，2 名（9%）が死亡した。残る 1 名は打ち切りとなった。DoR の中央値（95% CI）は 38.9（24.3，59.4）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，それ

ぞれ 68.8%（45.5%，83.8%），32.1%（14.4%，51.5%）及び 13.8%（3.4%，31.1%）であった（X2201 試験-Table 142.2210，Table 142.2390，Table 142.2490，Table 142.2590）。

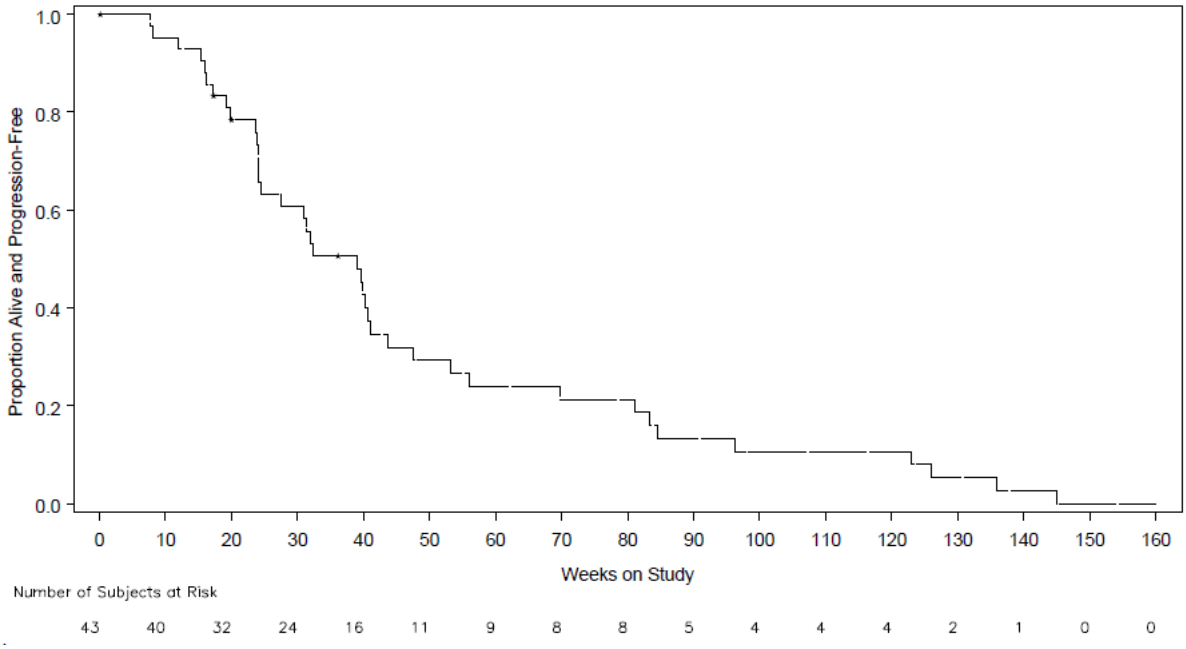
IR 判定による DoR の中央値（95% CI）は 45.4（20.1, 64.9）週間であった（X2201 試験-Table 142.2310）。

PFS

試験担当医師判定に基づく PFS イベントは 39 件認められ，4 名は打ち切りとなった。PFS の中央値（95% CI）は 39.0（24.1，41.0）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 63.3%（46.5%，76.0%），29.3%（16.0%，43.9%）及び 10.7%（3.4%，22.7%）であった（X2201 試験-Table 142.3210，Table 142.3390，Table 142.3490，Table 142.3590）。

IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 32.6（23.6，56.0）週間であった（X2201 試験-Table 142.3310）。

Figure 3-2　BTC コホートの試験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier plot（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）



Source: X2201 試験-Figure 142.3090

OS

43 名中 34 名（79%）の死亡が報告され，9 名（21%）は打ち切りとされた。OS の中央値（95% CI）は 58.9（45.4，76.6）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 83.6%（68.6%，91.8%），53.9%（37.0%，68.2%）及び 28.4%（15.0%，43.4%）であった（X2201 試験-Table 142.4170，Table 142.4270，Table 142.4370，Table 142.4470）。

3.2.1.3 GIST コホート

本コホートには 1 名のみ登録された。本被験者は ITT 集団及び BRAF V600E 集団の両方に含まれ，試験担当医師判定に基づく最良総合効果は約 30 ヵ月間 SD であった（X2201 試験-Table 142.1050, Table 142.1060, Listing 1626.1010）。

3.2.1.4 ASI コホート

主要評価項目 ORR

ITT 集団（3 名）での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 67%（9.4%，99.2%）であり，PR が 2 名（67%）に認められた（X2201 試験-Table 142.1050）。IR 判定に基づく ORR 及び BRAF V600E 集団を対象とした解析でも同様の結果であった（X2201 試験-Table 142.1060，Table 142.1510，Table 142.1520）。

ITT 集団及び BRAF V600E 集団での，試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，いずれも 66.7%であった（X2201 試験-Table 142.1590, Table 142.1600）。

副次評価項目

DoR

試験担当医師判定に基づく最良総合効果で PR が確定された 2 名中 1 名は PD（33.4 週）が確認され，1 名は新たな抗腫瘍療法の開始（31.6 週）のため打ち切りとなった（X2201 試験-Listing 1626.2050）。

IR 判定に基づく最良総合効果で PR が確定された 2 名は，いずれも PD が確認され，DoR の中央値（95% CI）は 32.8（32.1，NE）週間であった（X2201 試験-Table 142.2330）。

PFS

試験担当医師判定に基づく PFS イベントが 3 名中 1 名（41.3 週）に認められ，他 2 名は新たな抗腫瘍療法の開始（それぞれ 4.1 週，40.1 週）のため打ち切りとなった。PFS の中央値（95% CI）は 41.3（NE, NE）週間であった（X2201 試験-Listing 1626.3050，Table 142.3230）。

IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 40.1（4.1，NE）週間であった（X2201 試験-Table 142.3330）。

OS

3 名全員の死亡が報告された（それぞれ 14.9 週，94.6 週，154.7 週）（X2201 試験-Listing 1626.4030）。OS の中央値（95% CI）は 94.6（14.9，NE）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 66.7%（5.4%，94.5%），66.7%（5.4%，94.5%）及び 33.3%（0.9%，77.4%）であった（X2201 試験-Table 142.4190，Table 142.4290，Table 142.4390，Table 142.4490）。

3.2.1.5 LGG コホート

主要評価項目 ORR

ITT 集団での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 69%（38.6%，90.9%）であり，CR は 1 名（8%），PR は 6 名（46%），MR は 2 名（15%）に認められた。Minor response を除いた ORR（95% CI）は 54%（25.1%，80.8%）であった。IR 判定に基づく ORR 及び BRAF V600E 集団を対象とした解析でも同様の結果であった（Table 3-27）。

ITT 集団及び BRAF V600E 集団での，試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，それぞれ 46.2%及び 62.5%であった（X2201 試験-Table 142.1610，Table 142.1620）。

最大腫瘍縮小率

Waterfall plot を用いた解析からも腫瘍縮小効果が認められた。試験担当医師判定で，被験者の 53.8%（7/13 名）に 50%以上の腫瘍縮小が認められた。IR 判定でも同様の結果が示された（X2201 試験-Figure 142.5050，Figure 142.5090）。

Table 3-27 LGG コホートの ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，BRAF V600E 集団，主要解析コホート）

	LGG cohort			
	(ITT – Primary analysis cohort)		(BRAF V600E – Primary analysis cohort)	
Response category	Investigator N=13	Independent N = 13	Investigator N=8	Independent N = 8
Best response - n (%)				
Complete response (CR)	1 (8%)	1 (8%)	0	0
Partial response (PR)	6 (46%)	6 (46%)	3 (38%)	4 (50%)
Minor response (MR)	2 (15%)	1 (8%)	2 (25%)	0
Stable disease (SD)	3 (23%)	2 (15%)	2 (25%)	2 (25%)
Progressive disease (PD)	1 (8%)	0	1 (13%)	0
Not evaluable (NE)	0	3 (23%)*	0	2 (25%)*
Response rate including MR – n (%)				
CR + PR + MR	9 (69%)	8 (62%)	5 (63%)	4 (50%)
95% Confidence Interval [1]	(38.6%, 90.9%)	(31.6%, 86.1%)	(24.5%, 91.5%)	(15.7%, 84.3%)
Response rate excluding MR - n (%)[2]				
CR+PR	7 (54%)	7 (54%)	3 (38%)	4 (50%)
95% Confidence Interval [1]	(25.1%, 80.8%)	(25.1%, 80.8%)	(8.5%, 75.5%)	(15.7%, 84.3%)

Source: X2201 試験-Table 142.1150, Table 142.1151, Table 142.1180, Table 142.1181, Table 142.1530, Table 142.1531, Table 142.1540, Table 142.1541
1. Exact two-sided 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.
2. Minor response (MR) was excluded from ORR.
*Subject [redacted] had no measurable disease at baseline; and subject [redacted] had no post-baseline assessments.

副次評価項目

本コホートのITT集団（主要解析コホート）では，PD又は死亡イベントがほとんど報告されなかったため，試験担当医師の評価によるDoR，PFS及びOSは中央値に達しなかった。

DoR

試験担当医師判定に基づく最良総合効果でCR，PR又はMRが確定された被験者9名中2名（22%）でPDが確認された。残る7名（78%）は打ち切りとなった。DoRの中央値は推定できず，6，12及び24ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，それぞれ88.9%（43.3%，98.4%），88.9%（43.3%，98.4%）及び77.8%（36.5%，93.9%）であった（X2201試験-Table 142.2250，Table 142.2430，Table 142.2530，Table 142.2630）。Minor responseを除いた7名でも結果は同様であり，DoRの中央値は推定できず，6，12及び24ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，それぞれ85.7%（33.4%，97.9%），85.7%（33.4%，97.9%）及び71.4%（25.8%，92.0%）であった（X2201試験-Table 142.2251，Table 142.2431，Table 142.2531，Table 142.2631）。

IR判定では，DoRの中央値（95% CI）は84.3（16.4，NE）週間であり，6，12及び24ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，それぞれ75.0%（31.5%，93.1%），62.5%（22.9%，86.1%）及び37.5%（8.7%，67.4%）であった（X2201試験-Table 142.2350，Table 142.2750，Table 142.2790，Table 142.2870）。Minor responseを除いた場合，DoRの中央値（95% CI）は57.6（23.7，NE）週間であり，6，12及び24ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，それぞれ71.4%（25.8%，92.0%），57.1%（17.2%，83.7%）及び21.4%（1.2%，58.6%）であった（X2201試験- Table 142.2351，Table 142.2751，Table 142.2791，Table 142.2871）。

PFS

試験担当医師判定に基づくPFSイベントは6件認められ，7名は打ち切りとなった。PFSの中央値は推定できず，6，12及び24ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ84.6%（51.2%，95.9%），69.2%（37.3%，87.2%）及び53.8%（24.8%，76.0%）であった（X2201試験-Table 142.3250，Table 142.3430，Table 142.3530，Table 142.3630）。

IR判定に基づくPFSの中央値（95% CI）は40.1（20.3，143.7）週間であった（X2201試験-Table 142.3350）。

OS

13名中4名（31%）の死亡が報告され，9名（69%）は打ち切りとされた。OSの中央値は推定できず，6，12及び24ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ92.3%（56.6%，98.9%），83.9%（49.4%，95.7%）及び83.9%（49.4%，95.7%）であった（X2201試験-Table 142.4210，Table 142.4310，Table 142.4410，Table 142.4510）。

3.2.1.6 HGG コホート

主要評価項目 ORR

ITT 集団での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 33%（20.0%，49.0%）であり，CR は 3 名（7%），PR は 12 名（27%）に認められた。IR 判定に基づく ORR 及び BRAF V600E 集団を対象とした解析でも同様であった（Table 3-28）。

ITT 集団及び BRAF V600E 集団での，試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，いずれも 66.7%であった（X2201 試験-Table 142.1630，Table 142.1640）。

最大腫瘍縮小率

Waterfall plot を用いた試験担当医師判定で，被験者の 48.9%（22/45 名）に 50%以上の腫瘍縮小が認められた。IR 判定でも同様の結果が示された（X2201 試験-Figure 142.5060，Figure 142.5100）。

Table 3-28 HGG コホートの ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，BRAF V600E 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	HGG cohort			
	(ITT – Primary and expansion cohort combined)		(BRAF V600E -Primary and expansion cohort combined)	
Response category	Investigator N=45	Independent N=45	Investigator N = 42	Independent N=42
Best response - n (%)				
Complete response (CR)	3 (7%)	3 (7%)	3 (7%)	3 (7%)
Partial response (PR)	12 (27%)	11 (24%)	12 (29%)	11 (26%)
Stable disease (SD)	10 (22%)	5 (11%)	10 (24%)	5 (12%)
Progressive disease (PD)	20 (44%)	21 (47%)	17 (40%)	19 (45%)
Not evaluable (NE)	0	5 (11%)*	0	4 (10%)*
Response rate – n (%)				
CR + PR	15 (33%)	14 (31%)	15 (36%)	14 (33%)
95% Confidence Interval [1]	(20.0%, 49.0%)	(18.2%, 46.6%)	(21.6%, 52.0%)	(19.6%, 49.5%)

Source: X2201 試験-Table 142.1230, Table 142.1260, Table 142.1550, Table 142.1560
1. Exact two-sided 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method
*Subject [redacted] and [redacted] had no measurable disease at baseline; subjects [redacted] [redacted] and [redacted] had no post-baseline assessments. All progressed by investigator assessment before first radiological assessment; and subject [redacted] had an SD assessment which was before the minimum 6 weeks after first dose of study treatment.

副次評価項目

DoR

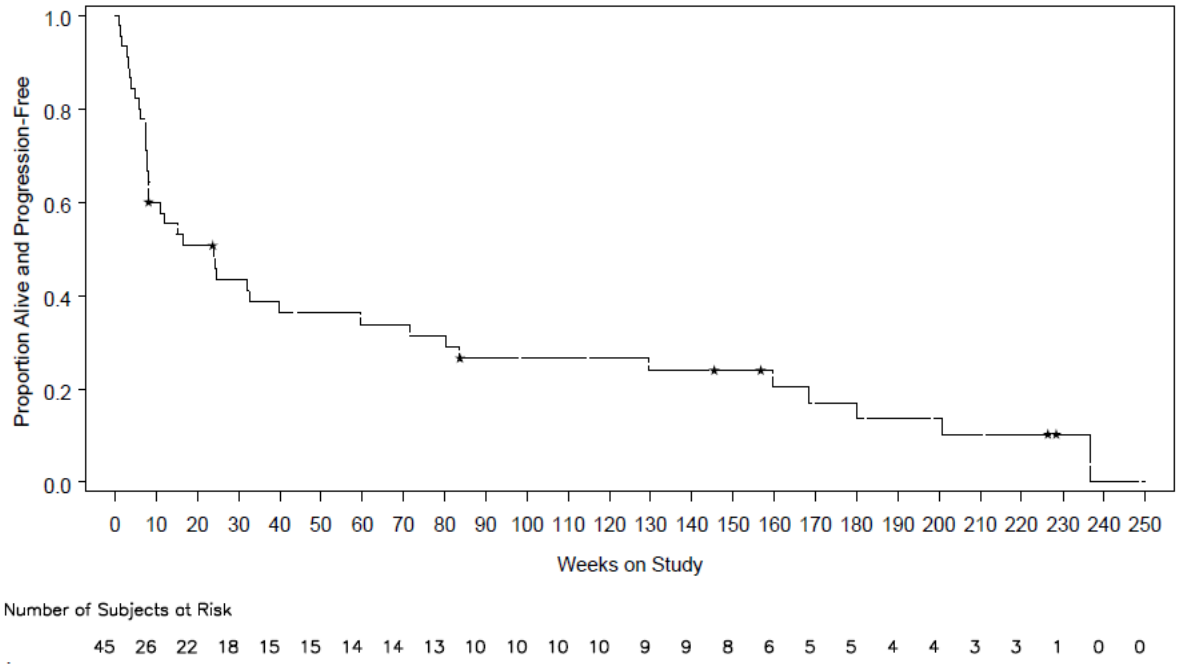
試験担当医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された被験者 15 名中 9 名（60%）で PDが確認された。残る 6名（40%）は打ち切りとなった。DoRの中央値（95% CI）は，試験担当医師判定で 135.7（32.0，192.0）週間，IR 判定で 59.3（20.1，116.0）週間であった（X2201 試験-Table 142.2270，Table 142.2370）。

PFS

試験担当医師判定に基づく PFS イベントは 38 件認められ，7 名は打ち切りとなった。PFS の中央値（95% CI）は 24.0（8.0，59.4）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 43.5%（28.7%，57.5%），36.3%（22.3%，50.3%），26.6%（14.5%，40.3%）であった（X2201 試験-Table 142.3270，Table 142.3450，Table 142.3550，Table 142.3650）。

IR 判定に基づく PFS 中央値（95% CI）は 19.7（8.0，32.1）週間であった（X2201 試験-Table 142.3370）。

Figure 3-3　HGG コホートの試験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier plot（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）



Source: X2201 試験-Figure 142.3210

OS

45名中28名（62%）の死亡が報告され，17名（38%）は打ち切りとされた。OSの中央値（95% CI）は 76.4（41.1，139.9）週間であり，6，12 及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 78.2%（62.3%，88.0%），60.2%（43.3%，73.4%）及び 41.9%（26.4%，56.6%）であった（X2201 試験-Table 142.4230，Table 142.4330，Table 142.4430，Table 142.4530）。

3.2.1.7　血液腫瘍

HCL 及び MM コホートの結果は，Table 3-23 及び Table 3-24 に示した。

3.2.1.8　ベイズ流階層モデルに基づく解析結果（ORR）

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，GIST は 1 名のみであったものの，主要解析コホートの試験担当医師判定に基づく

ORR に対してベイズ流階層モデルを用いて推定した ORR の事後分布で，ヒストリカルコントロールの ORR を上回る事後確率は，すべての組織型コホートで高かった（0.78～1.00）（X2201 試験-Table 142.1010）。ベイズ流階層モデルの結果の詳細は，X2201 試験の総括報告書 11.1.2 項に示した。

3.2.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）

3.2.2.1 主要評価項目 ORR

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%を上回っており，主要目的を達成した。

All Treated 集団（LGG，HGG，その他の固形腫瘍コホート）で，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，CR は 1 名（3.0%），PR は 12 名（36.4%）に認められた。試験担当医師判定に基づく DCR（CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD）は 81.8%であった（Table 3-29）。IR 判定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（XUS35T 試験-Table 14.2-1.10c）。

Supplementary efficacy 集団を用いた補足的解析でも有効性が裏付けられた。試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 44.4%（25.5%，64.7%）であり，CR が 1 名（3.7%），PR が 11 名（40.7%）に認められた。IR 判定でも同様であった（XUS35T 試験-Table 14.2-1.1k，Table 14.2-1.1l）。

Table 3-29 ORR（XUS35T 試験，All Treated 集団）

	Investigator assessment All subjects N= 33		Independent review All subjects N= 33	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Best overall response				
Complete Response (CR)	1 (3.0)		1 (3.0)	
Partial Response (PR)	12 (36.4)		13 (39.4)	
Non-CR/Non-PD	0		2 (6.1)	
Stable Disease (SD)	14 (42.4)		11 (33.3)	
Progressive Disease (PD)	4 (12.1)		3 (9.1)	
Not Evaluable	2 (6.1)		3 (9.1)	
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	13 (39.4)	(22.9, 57.9)	14 (42.4)	(25.5, 60.8)
Disease Control Rate (DCR:CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	27 (81.8)		27 (81.8)	

Source: XUS35T 試験-Table 11-1
N: The total number of subjects in the treatment group. It is the denominator for percentage (%) calculation.
n: Number of subjects who are at the corresponding category. Clopper-Pearson exact 95% CIs

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（XUS35T 試験-Table 11-4）。

3.2.2.2 副次的な有効性の結果

PFS

試験担当医師判定に基づく PFS イベントは 24 件認められ，9 名（27.3%）は打ち切りとなった。PFS の中央値（95% CI）は 11.4（6.1，15.7）ヵ月であり，6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）はそれぞれ 69.7%（51.0%，82.4%）及び 46.8%（28.9%，62.9%）であった。

IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 9.3（6.7, 11.5）ヵ月であり，6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）はそれぞれ 69.7%（51.0%，82.4%）及び 31.6%（16.1%，48.4%）であった（Table 3-30）。

Table 3-30 PFS（XUS35T 試験，All Treated 集団）

Estimates	Investigator assessment N=33	Independent review N=33
No. of PFS events - n (%)	24 (72.7)	25 (75.8)
Progression	22 (66.7)	21 (63.6)
Death	2 (6.1)	4 (12.1)
No. of censored - n (%)	9 (27.3)	8 (24.2)
Percentiles for PFS (95% CI) [1]		
25th	4.3 (1.8, 7.3)	4.1 (1.8, 7.3)
50th	11.4 (6.1, 15.7)	9.3 (6.7, 11.5)
75th	25.2 (12.9, NE)	16.3 (9.5, NE)
Kaplan-Meier event-free estimates (95% CI) [2]		
3 months	87.9 (70.9 , 95.3)	87.9 (70.9 , 95.3)
6 months	69.7 (51.0 , 82.4)	69.7 (51.0 , 82.4)
9 months	56.8 (38.2 , 71.8)	59.7 (40.8 , 74.3)
12 months	46.8 (28.9 , 62.9)	31.6 (16.1 , 48.4)
18 months	30.1 (15.2 , 46.5)	24.6 (11.0 , 41.0)

Source: XUS35T 試験-Table 11-5
1. Percentiles with 95% CIs were calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).
2. % Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point.
Greenwood formula was used for CIs of KM estimates.

DoR

試験担当医師判定に基づく最良総合効果で奏効（CR 又は PR）が確定された被験者 13 名中 5 名（38.5%）で PD がみられ，1 名（7.7%）が死亡した。データカットオフ時点で 7 名（53.8%）が打ち切りとなった。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。

IR 判定に基づく奏効例 14 名の DoR の中央値（95% CI）は 10.9（5.6，29.7）ヵ月であり，36 ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は 21.4%（5.2%，44.8%）であった（Table 3-31）。

効果の持続性は，Supplementary efficacy 集団を用いた解析でさらに裏付けられた。Supplementary efficacy集団で，試験担当医師判定に基づく奏効例 12 名の DoR の中央値は推定できず，IR 判定に基づく奏効例 11 名の DoR の中央値（95% CI）は 14.7（7.6, NE）ヵ月であった（XUS35T 試験-Table 14.2-1.8g，Table 14.2-1.8h）。

Table 3-31　　DoR（XUS35T 試験，All Treated 集団）

Estimates	Investigator assessment N=33	Independent review N=33
No. of responders - n (%) [1]	13 (39.4)	14 (42.4)
No. of subsequent PFS events - n (%)	6 (46.2)	11 (78.6)
Progression	5 (38.5)	10 (71.4)
Death	1 (7.7)	1 (7.1)
No. of censored - n (%)	7 (53.8)	3 (21.4)
Percentiles (95% CI) [2]		
25th	11.1 (7.4, 21.7)	7.5 (4.0, 9.8)
50th	NE (7.6, NE)	10.9 (5.6, 29.7)
75th	NE (21.7, NE)	29.7 (9.8, NE)
Kaplan-Meier event-free estimates (95% CI) [3]		
3 months	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
6 months	100.0 (100.0, 100.0)	78.6 (47.2, 92.5)
9 months	83.3 (48.2, 95.6)	64.3 (34.3, 83.3)
12 months	66.7 (33.7, 86.0)	50.0 (22.9, 72.2)
18 months	58.3 (27.0, 80.1)	35.7 (13.0, 59.4)
24 months	50.0 (20.8, 73.6)	28.6 (8.8, 52.4)
36 months	50.0 (20.8, 73.6)	21.4 (5.2, 44.8)

Source: XUS35T 試験-Table 11-7
1. subjects with best objective response rate of CR or PR.
2. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).
3. % Event probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

OS

データカットオフ時点で 17 名（51.5%）が死亡しており，16 名（48.5%）が打ち切りとされた。OS の中央値（95% CI）は 25.2（12.8, NE）ヵ月であり，6 ヵ月及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は 84.5%（66.6%, 93.2%）及び 53.1%（32.5%，70.0%）であった（Table 3-32）。

Supplementary efficacy 集団でも同様の結果であった。OS の中央値（95% CI）は，Supplementary efficacy 集団で 28.4（10.3, NE）ヵ月，その他の固形腫瘍コホートで 20.8（7.4, NE）ヵ月であり，LGG 及び HGG コホートでは未達であった（XUS35T 試験-Table 14.2-1.9b）。

Table 3-32 OS（XUS35T 試験，All Treated 集団）

Estimates	All Subjects (N=33)
No. of OS events – n (%)	17 (51.5)
Death	17 (51.5)
No. of censored – n (%)	16 (48.5)
Percentiles for OS (95% CI)*	
25th	7.4 (3.3, 16.3)
50th	25.2 (12.8, NE)
75th	NE (28.4, NE)
Kaplan-Meier event-free estimates (95% CI)**	
3 months	93.8 (77.5, 98.4)
6 months	84.5 (66.6, 93.2)
9 months	74.1 (54.6, 86.2)
12 months	70.2 (50.2, 83.4)
18 months	57.9 (37.4, 73.9)
24 months	53.1 (32.5, 70.0)
36 months	33.8 (15.8, 52.8)

Source: XUS35T 試験-Table 11-10
* Percentiles with 95% CIs were calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).
**% Event-free probability estimate is the estimated probability that a subject will remain event-free up to the specified time point. Greenwood formula was used for CIs of KM estimates.

3.2.3 小児 A2102 試験（評価資料）

本試験ではダブラフェニブ単剤療法の有効性を副次的に評価した。有効性の副次評価項目は ORR であり，PFS 及び DoR は探索的に評価した。LGG，HGG 及び LCH コホートの有効性結果の要約を Table 3-33 に示す。

パート 1 の結果に基づき，ダブラフェニブ単剤療法の RP2D は 12 歳未満で 5.25 mg/kg/day，12 歳以上で 4.5 mg/kg/day とした（4.1.2 項）。

Table 3-33 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	
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
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.			

Parameter	LGG		HGG		LCH	
	At RP2D dose N=24	All N=33	At RP2D dose N=28	All N=35	At RP2D dose N=11	All N=13
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 (14.4, NR)	-	9.3 (4,0, 35.4)	No independent review was 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: A2102 試験-Table 14.2-1.1a, Table 14.2-1.1b, Table 14.2-1.2a, Table 14.2-1.2b, Table 14.2-1.3a, Table 14.2-1.5.1, Table 14.2-1.5.2, Table 14.2-1.6.1, Table 14.2-1.6.2

NR = Not reachable

3.2.3.1 LGG コホート

ORR

RP2D を投与された LGG 被験者（24 名）での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 70.8%（48.9%，87.4%）であり，CR は 3 名（12.5%），PR は 14 名（58.3%）に認められた。いずれかの用量を投与された LGG 被験者（33 名）の ORR も同様であった（72.7%，95% CI: 54.5%，86.7%）（Table 3-34）。奏効評価可能集団を用いた感度分析の結果も同様であった（A2102 試験-Table 11-7）。

RP2D を投与された LGG 被験者での，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準を用いた IR 判定に基づく ORR（95% CI）は，いずれも 41.7%（22.1%, 63.4%）であり，PR が 10 名に認められた（Table 3-33，A2102 試験-Table 11-2，Table 11-3）。一方，いずれかの用量を投与された LGG 被験者での最良総合効果の両判定の一致率は 60.6%であった（A2102 試験-Table 14.2-1.7）。これは，奏効が得られた被験者（10 名，いずれも PR）の内訳に差が認められたためであり，PR と SD の境界である 50%付近に縮小した腫瘍を測定する際に生じる，特有の問題が影響していると考えられる。また，最良総合効果の試験担当医師判定と IR 判定の一致率は，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準でいずれも 48.5%であった（A2102 試験-Table 14.2-1.8）。これは，上述のいずれかの用量を投与された LGG 被験者での最良総合効果の両判定の一致率（60.6%）よりもわずかに低かった。最良総合効果の試験担当医師判定と IR 判定との間で最も多く認められた不一致は，PR と SD の区別であり，測定者間でのわずかな測定誤差が判定に影響していると考えられた。

Table 3-34　LGG コホートの試験担当医師判定に基づく最良総合効果（RANO 基準）（A2102 試験，All Treated 集団）

	Part 1			Part 2		
Disease: LGG	3.75 mg/kg N=4 n (%)	4.5 mg/kg N=6 n (%)	5.25 mg/kg N=6 n (%)	LGG N=17 n (%)	All LGG subjects at RP2D* N=24 n (%)	All LGG subjects N=33 n (%)
Best overall response						
Complete response	0	0	0	3 (17.6)	3 (12.5)	3 (9.1)
Partial response	3 (75.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (52.9)	14 (58.3)	21 (63.6)
Stable disease	1 (25.0)	0	2 (33.3)	2 (11.8)	4 (16.7)	5 (15.2)
Progressive disease	0	1 (16.7)	0	1 (5.9)	1 (4.2)	2 (6.1)
Unknown	0	0	0	2 (11.8)	2 (8.3)	2 (6.1)
Overall response rate (ORR: Complete response + Partial response)	3 (75.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	12 (70.6)	17 (70.8)	24 (72.7)
95% CI for ORR	(19.4, 99.4)	(35.9, 99.6)	(22.3, 95.7)	(44.0, 89.7)	(48.9, 87.4)	(54.5, 86.7)

Source: A2102 試験-Table 11-1
* All LGG subjects who have been assigned to 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) across Part 1 and Part 2.
N: The total number of LGG subjects in the corresponding group. It is the denominator for percentage (%) calculation.
n: Number of subjects who are at the corresponding category.
The 95% CI for the frequency distribution of each variable were computed using two-sided exact binomial 95% CIs.

PFS 及び DoR

いずれかの用量を投与された LGG 被験者（33 名）で，試験担当医師判定に基づく PFS の中央値は推定できず，試験終了時に 22名が無増悪であった。IR判定に基づく PFSの中央値は，RANO 2010 基準を用いた方が RANO 2017 基準より長かった（それぞれ 34.9 ヵ月，18.5 ヵ月）。

DoR の中央値は，試験担当医師判定では未達であり，IR 判定では RANO 2010 基準を用いた方が RANO 2017 基準より長かった（それぞれ 20.0 ヵ月，12.8 ヵ月）（Table 3-33）。

3.2.3.2　HGG コホート

ORR

RP2D を投与された HGG 被験者（28 名）での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 25.0%（10.7%，44.9%）であり，CR は 5 名（17.9%），PR は 2 名（7.1%）に認められた。いずれかの用量を投与された HGG 被験者（35 名）の ORR も同様であった（28.6%，95% CI: 14.6%，46.3%）（Table 3-35）。奏効評価可能集団を用いた感度分析の結果も同様であった（A2102 試験-Table 11-8）。

RP2D を投与された HGG 被験者での，IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 42.9%（24.5%，62.8%）であり，CR は 4 名（14.3%），PR は 8 名（28.6%）であった（Table 3-33，A2102 試験-Table 11-5）。

Table 3-35　HGG コホートの試験担当医師判定に基づく最良総合効果（RANO 2010 基準）（A2102 試験，All Treated 集団）

	Part 1		Part 2		
Disease: HGG	**3 mg/kg N=3 n (%)**	**3.75 mg/kg N=4 n (%)**	**HGG N=28 n (%)**	**All HGG subjects at RP2D* N=28 n (%)**	**All HGG subjects N=35 n (%)**
Best overall response					
Complete response	2 (66.7)	0	5 (17.9)	5 (17.9)	7 (20.0)
Partial response	0	1 (25.0)	2 (7.1)	2 (7.1)	3 (8.6)
Stable disease	0	0	8 (28.6)	8 (28.6)	8 (22.9)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	0	0
Progressive disease	1 (33.3)	3 (75.0)	13 (46.4)	13 (46.4)	17 (48.6)
Overall Response Rate (ORR: Complete response + Partial response)	2 (66.7)	1 (25.0)	7 (25.0)	7 (25.0)	10 (28.6)
95% CI for ORR	(9.4, 99.2)	(0.6, 80.6)	(10.7, 44.9)	(10.7, 44.9)	(14.6, 46.3)

Source: A2102 試験-Table 11-4
* All HGG subjects who have been assigned to 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) across Part 1 and Part 2
N: The total number of HGG subjects in the corresponding group. It is the denominator for percentage (%) calculation.
n: Number of subjects who are at the corresponding category.
The 95% CI for the frequency distribution of each variable were computed using two-sided exact binomial 95% CIs

PFS 及び DoR

いずれかの用量を投与された HGG 被験者（35 名）で，PFS の中央値（95% CI）は，試験担当医師判定では 4.2（3.9，13.1）ヵ月，IR 判定では 9.3（4.0，35.4）ヵ月であった。

DoR の中央値（95% CI）は，試験担当医師判定では 67.2（2.0，67.2）ヵ月，IR 判定では 25.9（5.6，NR）ヵ月であった（Table 3-33）。

3.2.3.3　LCH コホート

ORR

RP2D を投与された LCH 被験者（11 名）での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 72.7%（39.0%，94.0%）であり，CR は 4 名（36.4%），RD は 4 名（36.4%）であった。いずれかの用量を投与された LCH 被験者（13 名）でも，同様の結果であり（76.9%，95% CI: 46.2%，95.0%），CR が 6 名（46.2%），RD が 4 名（30.8%）に認められた（Table 3-33，A2102 試験-Table 11-6）。奏効例（CR 又は RD）10 名中 9 名は，試験終了時にも奏効が持続していた。また，いずれかの用量を投与された LCH 被験者 13 名中 12 名は，試験終了時に無増悪であった。奏効評価可能集団を用いた感度分析の結果も同様であった（A2102 試験-Table 14.2-1.3c）。

PFS 及び DoR

いずれかの用量を投与された LCH 被験者（13 名）で，試験担当医師判定に基づく PFS 及び DoR の中央値はいずれも未達であった（Table 3-33）。

3.2.4 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。有効性の副次評価項目は ORR であり，PFS は探索的に評価した。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（1.2.3.4 項）のうち，以下の 3 つのコホートについて記載する。有効性結果の要約を Table 3-36 に示す。

- 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：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 fusion 陽性の神経膠腫コホート（LGG 26 名）及びトラメチニブ単剤療法の蔓状神経線維腫を有する NF-1 コホート（31 名）の結果は，X2101 試験の総括報告書 10.4 項に記載した。

なお，トラメチニブ単剤療法の RP2D は，パート A の結果に基づき，6 歳未満で 0.032 mg/kg/day，6 歳以上で 0.025 mg/kg/day とした。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の RP2D は，パート C の結果に基づき，6歳未満ではトラメチニブ 0.032 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D，6 歳以上ではトラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D とした（4.1.2 項）。

Table 3-36 有効性の副次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)	

	BRAF V600 mutant glioma		LCH
	trametinib monotherapy	dabrafenib + trametinib combination therapy	dabrafenib + trametinib combination therapy
Parameter	N=13	N=36	N=12

Source: X2101 試験-Table 14.2-1.1.3, Table 14.2-1.1.4, Table 14.2-1.1.5, Table 14.2-1.1.8, Table 14.2-1.1.9, Table 14.2-4.1.2, Table 14.2-4.1.3, Table 14.2-4.1.4, Table 14.2-4.1.7, Table 14.2-4.1.8, Figure 14.2-3.4, 11.1.2.5.1 項
NR = Not reachable

3.2.4.1 トラメチニブ単剤療法の BRAF V600 変異陽性の神経膠腫コホート

本コホートには，パート A の 3 名（LGG）及びパート B の 10 名（LGG）が含まれており，うち RP2D 投与を受けた被験者は 6 名であった（X2101 試験-Table 14.2-1.1.3）。

ORR

All Treated 集団（LGG 13 名）で，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 38.5%（13.9%, 68.4%）であり，CR は認められず，PR は RP2D 投与では 2 名（33.3%），いずれかの用量の投与では 5 名（38.5%）であった（Table 3-36，X2101 試験-Table 14.2-1.1.3）。奏効評価可能集団（LGG 13 名）でも同様であった（X2101 試験-Table 14.2-1.2.3）。

IR 判定に基づく ORR（95% CI）は，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準のいずれも 15.4%（1.9%, 45.4%）であった（Table 3-36）。試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準でいずれも 66.7%であった（X2101 試験-Table 14.2-1.3.2）。IR 判定で，RANO 2010 基準と RANO 2017 基準による最良総合効果の一致率は 91.7%であった（X2101 試験-Table 14.2-1.3.4）。

PFS

試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 26.9（3.2，NR）ヵ月であり，8 名（61.5%）が試験終了時に無増悪であった（Table 3-36，X2101 試験-Table 14.2-4.1.2）。

IR 判定では，RANO 2010 基準を用いた PFS 中央値（95% CI）は 13.8（1.8，NR）ヵ月であり，試験終了時に 6 名（46.2%）が無増悪であった。RANO 2017 基準でも同様の結果であった（Table 3-36，X2101 試験-Table 14.2-4.1.7）。

3.2.4.2 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

本コホートには，パート C の 16名（LGG 14名，HGG 2名）及びパート D の 20名（LGG 20名）が含まれ，うち RP2D 投与を受けた被験者は 31 名であった。

BRAF V600 変異陽性の神経膠腫で，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，試験担当医師判定及び IR 判定の ORR がいずれも高く，PFS 中央値が延長した（Table 3-36）。

ORR

All Treated 集団（LGG 34 名，HGG 2 名）で，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 52.8%（35.5%，69.6%）であり，CR が 3 名（8.3%），PR が 16 名（44.4%）であった（Table 3-37）。奏効評価可能集団でも同様（59.4%）であった（X2101 試験-Table 14.2-1.2.4）。

IR 判定に基づく ORR（95% CI）は，RANO 2010 基準で 19.4%（8.2%, 36.0%），RANO 2017 基準で 25.0%（12.1%, 42.2%）であった（Table 3-36）。試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，RANO 2010 基準で 58.3%，RANO 2017 基準で 69.4%であった（X2101 試験-Table 14.2-1.3.3）。IR判定で，RANO 2010基準と RANO 2017基準による最良総合効果の一致率は 66.7%であった（X2101 試験-Table 14.2-1.3.5）。

Table 3-37 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた BRAF V600 変異陽性の神経膠腫コホートの試験担当医師判定に基づく最良総合効果（X2101 試験，All Treated 集団）

	Part C N=16			Part D		
	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=9 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=4 n (%)	LGG N=20 n (%)	All subjects at RP2D N=31 n (%)	All subjects N=36 n (%)
Best overall response						
Complete response (CR)	0	0	1 (25.0)	2 (10.0)	3 (9.7)	3 (8.3)
Partial response (PR)	2 (66.7)	3 (33.3)	2 (50.0)	9 (45.0)	14 (45.2)	16 (44.4)
Stable disease (SD)	1 (33.3)	5 (55.6)	1 (25.0)	8 (40.0)	12 (38.7)	15 (41.7)
Progressive disease (PD)	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.2)	1 (2.8)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	1 (5.0)	1 (3.2)	1 (2.8)
Objective response rate (ORR: CR+PR)	2 (66.7)	3 (33.3)	3 (75.0)	11 (55.0)	17 (54.8)	19 (52.8)
ORR 95% CI	(9.4, 99.2)	(7.5, 70.1)	(19.4, 99.4)	(31.5, 76.9)	(36.0, 72.7)	(35.5, 69.6)
Clinical benefit rate (CBR: CR+PR+SD)	3 (100)	8 (88.9)	4 (100)	19 (95.0)	29 (93.5)	34 (94.4)
CBR 95% CI	(29.2, 100.0)	(51.8, 99.7)	(39.8, 100.0)	(75.1, 99.9)	(78.6, 99.2)	(81.3, 99.3)

Source: X2101 試験-Table 11-5
The 95% CI for the frequency distribution of each variable was computed using two-sided exact binomial 95% CI.

Table 3-38　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた BRAF V600 変異陽性の神経膠腫コホートの IR 判定に基づく最良総合効果（X2101 試験，All Treated 集団，2017 RANO 基準）

	Part C N=16			Part D		
	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=9 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=4 n (%)	LGG N=20 n (%)	All subjects at RP2D N=31 n (%)	All subjects N=36 n (%)
Best overall response						
Complete response (CR)	0	0	0	0	0	0
Partial response (PR)	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (50.0)	5 (25.0)	8 (25.8)	9 (25.0)
Stable disease (SD)	2 (66.7)	6 (66.7)	2 (50.0)	13 (65.0)	19 (61.3)	23 (63.9)
Progressive disease (PD)	0	2 (22.2)	0	1 (5.0)	3 (9.7)	3 (8.3)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	1 (5.0)	1 (3.2)	1 (2.8)
Objective response rate (ORR: CR+PR)	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (50.0)	5 (25.0)	8 (25.0)	9 (25.0)
ORR 95% CI	(0.8, 90.6)	(0.3, 48.2)	(6.8, 93.2)	(8.7, 49.1)	(11.9, 44.6)	(12.1, 42.2)
Clinical benefit rate (CBR: CR+PR+SD)	3 (100)	7 (77.8)	4 (100)	18 (90.0)	27 (87.1)	32 (88.9)
CBR 95% CI	(29.2, 100)	(40.0, 97.2)	(39.8, 100)	(68.3, 98.8)	(70.2, 96.4)	(73.9, 96.9)

Source: X2101 試験-Table 14.2-1.1.9
Subject with both fusion and BRAF V600 are included
The 95% CI for the frequency distribution of each variable was computed using two-sided exact binomial 95% CI

PFS

試験担当医師判定に基づく PFS の中央値は未達であり，試験終了時に 31 名（86.1%）が無増悪であった（Table 3-36，X2101 試験-Table 14.2-4.1.3）。

IR 判定で，RANO 2010 基準を用いた PFS の中央値は未達であり，試験終了時に 28 名（77.8%）が無増悪であった。RANO2017 基準では，PFS の中央値（95% CI）は 36.9（36.0，NR）ヵ月であり，試験終了時点で 26 名（72.2%）が無増悪であった（Table 3-36，X2101 試験-Table 14.2-4.1.8）。

3.2.4.3　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の LCH コホート

本コホートには，パート C の 2 名及びパート D の 10 名が含まれており，RP2D 投与を受けた被験者は 12 名であった。

ORR

All Treated 集団（12 名）で，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 58.3%（27.7%，84.8%）であり，CR は 4 名（33.3%），REG は 3 名（25.0%）に認められた（Table 3-39）。All Treated 集団と奏効評価可能集団（12 名）は一致していた。

Table 3-39　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた LCH コホートの試験担当医師判定に基づく最良総合効果（X2101 試験，All Treated 集団）

	Part C			Part D	All subjects	
	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=0 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=0 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=2 n (%)	LCH N=10 n (%)	All subjects at RP2D N=12 n (%)	All subjects N=12 n (%)
Best overall response						
Complete resolution (CR)	0	0	1 (50.0)	3 (30.0)	4 (33.3)	4 (33.3)
Regressive disease (REG)	0	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)	3 (25.0)
Stable disease (SD)	0	0	0	3 (30.0)	3 (25.0)	3 (25.0)
Progressive disease (PD)	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	1 (50.0)	1 (10.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
Objective response rate (ORR: CR+REG)	0	0	1 (50.0)	6 (60.0)	7 (58.3)	7 (58.3)
ORR 95% CI	NE	NE	(1.3, 98.7)	(26.2, 87.8)	(27.7, 84.8)	(27.7, 84.8)
Clinical benefit rate (CBR: CR+REG+SD)	0	0	1 (50.0)	9 (90.0)	10 (83.3)	10 (83.3)
CBR 95% CI	NE	NE	(1.3, 98.7)	(55.5, 99.7)	(51.6, 97.9)	(51.6, 97.9)

Source: X2101 試験-Table 11-6
Results presented for the LCH disease cohort include 11 subjects with LCH histology and 1 with a juvenile xanthogranulomatosis tumor (X2101 試験-Listing 16.2.4-7, Table 14.1-4.1.9)
NE= Not estimable
The 95% CI for the frequency distribution of each variable was computed using two-sided exact binomial 95% CI.

PFS

試験終了時に 12 名全員が無増悪であったため，試験担当医師判定に基づく PFS の中央値は推定できなかった（Table 3-36，X2101 試験-Table 14.2-4.1.4）。

3.3　部分集団における結果の比較

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）。

本項では，X2201 試験での日本人集団（3.3.1.1 項）及び HGG コホートでのカテゴリー別［年齢 18～39 歳又は 40 歳以上（3.3.1.2 項），WHO grade 3 又は 4（3.3.2.2 項）］，並びに小児患者（3.3.1.3 項）での結果を主に示す。

3.3.1　人口統計学的特性

3.3.1.1　日本人集団（成人 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（X2201 試験-Listing 1624.1200）。

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（Table 3-40）。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。

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 3-40）。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 3-4，Figure 3-5）。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。

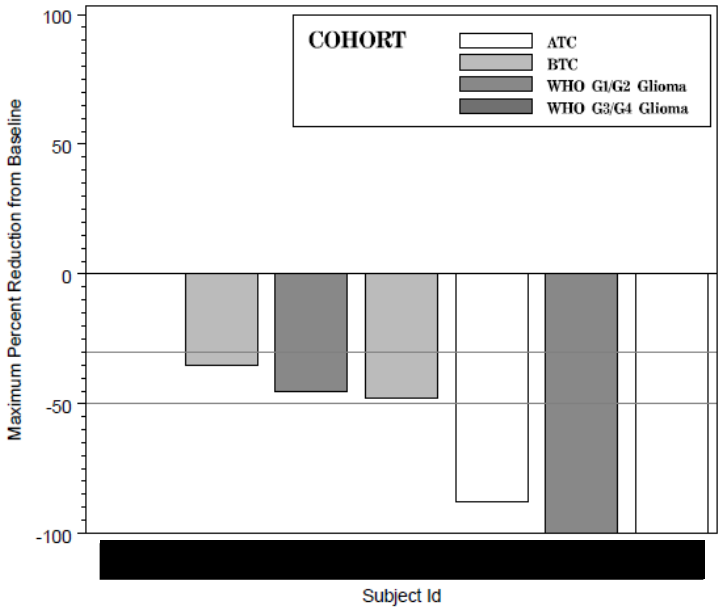
Table 3-40　日本人被験者の有効性結果の概要（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

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: X2201 試験-Table 1621.1020, Table 1621.1030, Listing 1624.1010, Listing 1626.1150, Listing 1626.2010, Listing 1626.2020, Listing 1626.3010, Listing 1626.3020, Listing 1626.4010, Listing 1626.1160, Listing 1626.1180, Listing 1626.1190, Listing 1626.2030, Listing 1626.2040, Listing 1626.2070, Listing 1626.2080, Listing 1626.2090, Listing 1626.2100, Listing 1626.3030, Listing 1626.3040, Listing 1626.3070, Listing 1626.3080, Listing 1626.3090, Listing 1626.3100, Listing 1626.4020, Listing 1626.4040, Listing 1626.4050

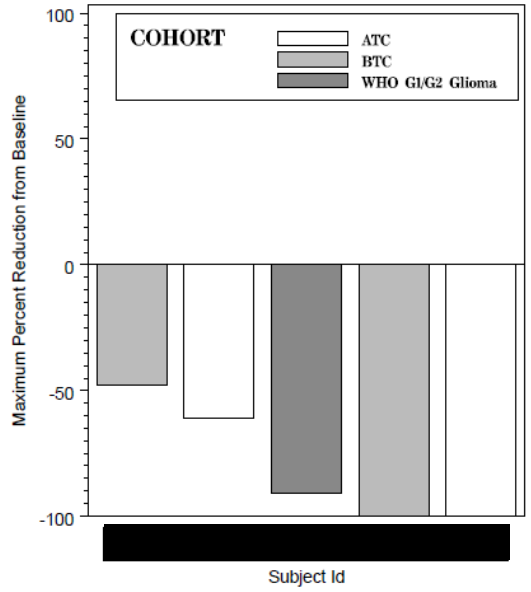
BoR = best confirmed overall response, CR = Complete Response, DoR = duration of response, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, PR = Partial Response, MR = Minor Response, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease, NE = Not Evaluable

Figure 3-4　　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: Figure JCTD-1.1
WHO G1/G2 Glioma：LGG，WHO G3/G4 Glioma：HGG

Figure 3-5　　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: Figure JCTD-1.2
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.

3.3.1.2 HGG コホートの年齢別（成人 X2201 試験）

HGG は発現部位，遺伝子変異量，及び生存期間での年齢差が知られていることから（Jones et al. 2012），X2201 試験の HGG コホートを年齢別（18～39 歳，40 歳以上）で解析した。

その結果，いずれの年齢区分でも抗腫瘍効果が認められ，ORR は 40 歳以上に比べ 18～39 歳の被験者でより高かった（Table 3-41，Table 3-42）。

Table 3-41 年齢別の HGG コホート（18～39 歳）の ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	WHO grade 3 or 4 glioma subjects with age 18-39 years	
	Investigator	Independent
Response category	N = 22	N = 22
Best response - n (%)		
Complete response (CR)	3 (14%)	2 (9%)
Partial response (PR)	8 (36%)	8 (36%)
Stable disease (SD)	8 (36%)	5 (23%)
Progressive disease (PD)	3 (14%)	6 (27%)
Not evaluable (NE)	0	1 (5%)
Response rate – n (%)		
CR + PR	11 (50%)	10 (45%)
95% Confidence Interval [1]	(28.2%, 71.8%)	(24.4%, 67.8%)

Source: X2201 試験-Table 142.1233, Table 142.1553
1. Exact two-sided 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.

Table 3-42 年齢別の HGG コホート（40 歳以上）の ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	WHO grade 3 or 4 glioma subjects with age ≥ 40 years	
	Investigator	Independent
Response category	N = 23	N = 23
Best response - n (%)		
Complete response (CR)	0	1 (4%)
Partial response (PR)	4 (17%)	3 (13%)
Stable disease (SD)	2 (9%)	0
Progressive disease (PD)	17 (74%)	15 (65%)
Not evaluable (NE)	0	4 (17%)
Response rate – n (%)		
CR + PR	4 (17%)	4 (17%)
95% Confidence Interval [1]	(5.0%, 38.8%)	(5.0%, 38.8%)

Source: X2201 試験-Table 142.1234, Table 142.1554
1. Exact two-sided 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.

3.3.1.3 小児患者（小児 A2102 試験及び X2101 試験）

本申請データパッケージには小児患者を対象とした 2 試験が含まれ，A2102 試験から 1.2 歳～17 歳，X2101 試験から 4.8 ヵ月～17 歳の小児患者での有効性結果が得られている。A2102 試験

（3.2.3項）及びX2101試験（3.2.4項）の結果から，年齢及びがん種によらずダブラフェニブ単剤療法，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が認められた。

3.3.2 疾患因子

3.3.2.1 LGG（成人 X2201 試験）

LGGは，多様な生物学的及び臨床的特徴，標準治療，並びに自然経過を有する腫瘍が含まれている。たとえば，びまん性星細胞腫（WHO grade 2）は，主に成人に発生する高度浸潤性の神経膠腫であり，放射線療法及び化学療法を行っても多くがHGGに進行する。一方，毛様細胞性星細胞腫（WHO grade 1）は比較的境界が明瞭な小児腫瘍であり，悪性転化する可能性は低く，外科的切除後に治癒すると考えられる。2016年WHO中枢神経系腫瘍分類（Louis et al. 2016）では，IDH変異がない限局性の増殖パターンを示す神経膠腫（毛様細胞性星細胞腫，多形黄色星細胞腫等）は，びまん性星細胞腫又は乏突起神経膠腫とは異なる腫瘍群に分類されるべきとされている。

LGGコホートは13名と少ないため部分集団解析は統計的に意味がないと判断した。13名の内訳は，神経節膠腫5名，星細胞腫7名（高分化型星細胞腫，毛様細胞性星細胞腫，限局性星細胞腫各1名，びまん性星細胞腫，多形黄色星細胞腫各2名），脈絡叢乳頭腫1名であった（X2201試験-Listing 1624.1060）。試験担当医師判定で13名中12名に治療効果（CR+PR+MR+SD）が認められた。毛様細胞性星細胞腫（1名）及び多形黄色星細胞腫（2名）では，SDが2名，PRが1名であった（X2201試験-Listing 1626.1180）。

3.3.2.2 HGG（成人 X2201 試験）

HGGのうちWHO grade 3（退形成性神経節膠腫等）は，WHO grade 4（膠芽腫等）とは異なる特徴を有し，生存率が高い（Louis et al. 2016）。また，2021年WHO中枢神経系腫瘍分類では，IDH変異Grade 4の腫瘍は，膠芽腫に分類されていない（Louis et al. 2021）。WHO grade 4の神経膠腫は，IDH変異の発現率が非常に低いことを考慮すると，WHO grade 4の神経膠腫を有する被験者を一つの部分集団として評価することは，治療困難なこの患者集団のベネフィット評価に適切であると考えられる。このことから，X2201試験のHGGコホートをWHO grade別（Grade 3又は4）に解析した。なお，組織型が未分化の1名は，WHO gradeを判定できなかった（X2201試験-Listing 1624.1070）。

その結果，HGGコホートのWHO grade別（Grade 3又は4）で，試験担当医師判定に基づくORRに違いはなく，DoR及びOSはWHO grade 4に比べgrade 3で良好であった。詳細を以下に示す。

主要評価項目 ORR

WHO grade 3の神経膠腫では，試験担当医師判定に基づくORR（95% CI）は38%（13.9%，68.4%）であった。IR判定によるORRも同様であった。

WHO grade 4 の神経膠腫では，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 32%（16.7%，51.4%）であった。IR 判定による ORR は 26%（11.9%，44.6%）であった（Table 3-43）。また，WHO grade 4 の神経膠腫 31 名中 22 名で IDH 変異に関するデータがあり，IDH 1 変異陽性は 1 名のみであった。本被験者は治療に反応しなかった（X2201 試験-Listing 1624.1070, Listing 1624.1260, Listing 1626.1190）。

Table 3-43　WHO grade 別の HGG コホートの ORR（RANO 基準）（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	WHO grade 3 glioma		WHO grade 4 glioma	
	Investigator	Independent	Investigator	Independent
Response Category	N = 13	N = 13	N = 31	N = 31
Best Response - n (%)				
CR	1 (8%)	3 (23%)	2 (6%)	0
PR	4 (31%)	2 (15%)	8 (26%)	8 (26%)
SD	3 (23%)	2 (15%)	6 (19%)	3 (10%)
PD	5 (38%)	5 (38%)	15 (48%)	16 (52%)
NE	0	1 (8%)	0	4 (13%)
Response Rate – n (%)				
CR+PR	5 (38%)	5 (38%)	10 (32%)	8 (26%)
95% CI [1]	(13.9%, 68.4%)	(13.9%, 68.4%)	(16.7%, 51.4%)	(11.9%, 44.6%)

Source: X2201 試験-Table 142.1231, Table 142.1232, Table 142.1551, Table 142.1552
1. Exact two-sided 95% confidence interval based on Clopper-Pearson method.
Complete response=CR, Partial response=PR, Stable disease=SD, Progressive disease=PD, Not evaluable=NE

副次評価項目

DoR

WHO grade 3 の神経膠腫では，12 ヵ月時点の試験担当医師判定に基づく奏効持続率（95% CI）は，100%（100%，100%）であった（X2201 試験-Table 142.2551）。

WHO grade 4 の神経膠腫では，12 ヵ月時点の試験担当医師判定に基づく奏効持続率（95% CI）は，66.7%（28.2%，87.8%）であった（X2201 試験-Table 142.2552）。

PFS

WHO grade 3 の神経膠腫では，試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 16.4（7.4，NE）週間であった。13 名中 9 名（69%）は PD と判定され，4 名（31%）が追跡調査終了のため打ち切りとなった。IR 判定による結果も同様であった。

WHO grade 4 の神経膠腫では，試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 24.0（7.7，59.4）週間であった。31 名中 28 名（90%）が PD と判定され，3 名（10%）が追跡調査終了のため打ち切りとなった。IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 16.1（8.0，32.1）週間であった（Table 3-44）。

Table 3-44　WHO grade 別の HGG コホートの PFS（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

Radiology assessment group	WHO grade 3 glioma		WHO grade 4 glioma	
	Investigator	Independent	Investigator	Independent
Category	N=13	N=13	N=31	N=31
Progressed (event)	9 (69%)	10 (77%)	28 (90%)	25 (81%)
Died (event)	0	1 (8%)	0	3 (10%)
Censored, follow-up ended	4 (31%)	2 (15%)	3 (10%)	3 (10%)
Estimates for progression-free survival (weeks) [1]				
1st Quartile (95% CI)	7.6 (4.0, 16.4)	8.0 (5.0, 19.7)	6.1 (1.7, 8.1)	7.3 (3.6, 8.0)
Median (95% CI)	16.4 (7.4, *)	19.7 (7.6, 85.9)	24.0 (7.7, 59.4)	16.1 (8.0, 32.1)
3 rd Quartile (95% CI)	* (15.0, *)	85.9 (16.4, *)	83.7 (32.1, 168.4)	59.6 (23.7, 131.6)

Source: X2201 試験-Table 142.3271, Table 142.3272, Table 142.3371, Table 142.3372
1. Confidence Intervals estimated using the Brookmeyer-Crowley method.
*: Value could not be evaluated
Note: Progression-free survival is defined as the difference between the date of the first dose and the event or censoring date.

OS

WHO grade 3 の神経膠腫では，OS の中央値（95% CI）は 196.6（27.6，NE）週間であった。13 名中 6 名（46%）の死亡が報告され，7 名（54%）を追跡調査終了のため打ち切りとした。

WHO grade 4 の神経膠腫では，OS の中央値（95% CI）は 59.4（36.6，111.1）週間であった。31 名中21名（68%）の死亡が報告され，10名（32%）を追跡調査終了のため打ち切りとした（Table 3-45）。

Table 3-45　WHO grade 別の HGG コホートの OS（X2201 試験，ITT 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	WHO grade 3 glioma subjects	WHO grade 4 glioma subjects
Category	N=13	N=31
Death (event)	6 (46%)	21 (68%)
Censored, follow-up ended	7 (54%)	10 (32%)
Estimates for overall Survival (weeks) [1]		
1st Quartile (95% CI)	38.0 (19.7,196.6)	26.0 (13.6, 47.3)
Median (95% CI)	196.6 (27.6, *)	59.4 (36.6, 111.1)
3 rd Quartile (95% CI)	* (76.4, *)	139.9 (77.7, *)

Source: X2201 試験-Table 142.4231, Table 142.4232
1. Confidence Intervals estimated using the Brookmeyer-Crowley method.
*: Value could not be evaluated.
Note: Overall Survival is defined as the difference between the date of first dose and the event or censoring date.

3.4　その他の情報

3.4.1　Managed access program

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。患者の年齢の中央値（範囲）は 34.5（0～92）歳であり，年齢区分は 6 歳未満が 38 名（14.4%），6歳以上 18歳未満が 41名（15.6%），18歳以上が 131名（49.8%）であった。その他 53 名（20.2%）は，年齢が不明であった。大部分の患者（255/263 名）が固形腫瘍を有し，主ながん種（10名以上）は中枢神経系腫瘍，甲状腺乳頭癌及び LCH／エルドハイム・チェスター病であった。

MAPでは正式な有効性評価は実施しなかった。しかし，医師は再供給の依頼ごとに持続的な臨床効果を再確認する必要があった。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ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の推定総投与期間の中央値は，成人患者で 6.0 ヵ月であり，18歳未満の小児患者（8.0 ヵ月）でも同程度であった。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で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，再供給の要請が繰り返され，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潜在的な臨床的ベネフィットを示している（SCE Appendix 1-MAP Report）。

3.4.1.1 NCCH1901 研究（国内医師主導 患者申出療養）

国立がん研究センター中央病院を中心とした全国 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。なお，NCCH1901 研究に参加した患者は，MAP にも含まれる。

本研究は，2019 年 6 月 1 日時点で，国内で保険適用済み又は評価療養として実施された遺伝子パネル検査で actionable な遺伝子異常が確認された固形腫瘍患者に対し，それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し，治療経過のデータ取集を目的とした。標準治療が存在しない，あるいは，標準治療が既に行われた後の患者を対象としており，そうした患者にはエビデンスレベルが低い全身治療のみしか存在しないことから，本研究により新規の治療選択肢の拡大につながることを期待して実施されている。

本研究では，医薬品コホートごとに測定可能病変を有する適格患者が 50 名（最大）登録され，最終登録患者が 16 週時点の効果判定を終了した時点で，医薬品コホートごとに解析（以降，主たる解析）を実施する計画としている。本書では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の主たる解析レポート（データカットオフ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を示す。なお，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の本研究への患者登録は，2021 年 9 月に完了している。

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。登録患者 57名の主な組織型は，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）であった。57 名のうち，標的病変（測定可能病変）を有する患者は 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%（期待を大きく下回る目安）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。また，全 57 名での OS の中央値（95% CI）は 11.0（7.9，17.9）ヵ月であり，PFS の中央値（95% CI）は 6.4（4.5，7.2）ヵ月であった（NCCH1901 主たる解析レポート）。

3.4.2 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歳未満であった。症例報告の主ながん種は，中枢神経系腫瘍（39 名），組織球性疾患（38 名）及び BTC（9 名）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／LCH 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，これまでに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ていた。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。

臨床試験（5 報）のうち，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を評価した 3 試験（対象疾患：それぞれエルドハイム・チェスター病，甲状腺乳頭癌，分化型甲状腺癌）及びダブラフェニブ単剤療法を評価した 2 試験（対象疾患：それぞれ甲状腺癌，LCH）は，いずれも良好な有効性を示した。

医師主導試験により 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。医師主導試験 8 試験（実施中 6 試験，完了 2 試験）でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が評価されており，対象腫瘍は甲状腺癌（NCT01723202，NCT03244956），エナメル上皮腫（NCT02367859），神経膠腫（NCT04201457，NCT03919071），エルドハイム・チェスター病（NCT02281760），MM（NCT03091257）及び固形腫瘍（NCT01902173）である。別のエルドハイム・チェスター病の医師主導試験（NCT03794297）は，

被験者の登録前に中止となった。このうち，甲状腺乳頭癌（NCT01723202，Shah et al. 2017）及び分化型甲状腺癌（NCT03244956，Leboulleux et al. 2021）の臨床試験成績が公表されている。

ランダム化第 II 相試験（NCT01723202）では，治療歴のある BRAF 変異陽性の甲状腺乳頭癌患者 53 名を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 1:1 でランダム化した。ダブラフェニブ単剤療法と比較して，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では ORR がわずかに改善し，PFS が延長する傾向が認められた（ORR：50%及び 54%，DoR 中央値：15.6 ヵ月及び 13.3 ヵ月，PFS 中央値：11.4 ヵ月及び 15.1 ヵ月）。

非ランダム化第 II 相試験（NCT03244956）では，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（乳頭状，濾胞状，低分化型及びそれぞれの異型）患者 24 名がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を受けた。6 ヵ月時点で，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%であり，20 名で放射性ヨウ素の腫瘍への取り込みが回復した。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠

4.1.1 成人患者

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，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 回経口投与であり，日本及び欧米を含む各国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）に対する併用療法の用法・用量と同じである。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，悪性黒色腫の承認時資料（1.13.1-1）に示す。

4.1.2 小児患者

A2102 試験

BRAF V600E 変異陽性の成人の固形腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（BRF112680 試験）では，ダブラフェニブの最大用量 300 mg BID でも MTD に到達しなかったことから，小児で検討する用量範囲で DLT はほとんど発現しないと推察した。そこで，小児患者（1 歳以上 18 歳未満）を対象とした A2102 試験のパート 1（用量漸増パート）では，ダブラフェニブの開始用量（3 mg/kg/day）を体重 80 kg で換算した成人用量（150 mg BID）の 80%と設定し，1 日用量は成人用量である 300 mg を超えないこととした（A2102 試験-9.4.4 項）。

パート 1 では，ダブラフェニブ 3，3.75，4.5，5.25 mg/kg/day 用量を 1 日 2 回で分割投与した。その結果，MTD に到達しなかった。安全かつ忍容で，ダブラフェニブの目標 Cavg である成人の

定常状態での Cavg（300 ng/mL）に達する用量として，ダブラフェニブ単剤療法の RP2D は 12 歳未満で 5.25 mg/kg/day，12 歳以上で 4.5 mg/kg/day とした（2.7.2-2.1.2 項）。

X2101 試験

小児患者（生後 1 ヵ月以上 18 歳未満）を対象とした X2101 試験のトラメチニブ単剤の用量設定パート（パート A）では，小児患者（2 歳以上 18 歳未満）に対するトラメチニブの開始用量（0.0125 mg/kg/day）を体重 80 kg で換算した成人用量（2 mg QD）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 と等価として設定した（X2101 試験-9.4.3 項）。また，6 歳未満の小児には，中間用量（0.025 mg/kg/day 超及び 0.04 mg/kg/day 未満）の 0.032 mg/kg/day を設定した（1.1.4 項 治験実施計画書の主な変更）。その結果，トラメチニブ 0.025 mg/kg/day 以上の用量で，目標 Cavg である成人の定常状態での Cavg（10 ng/mL）に到達した。トラメチニブ 0.040 mg/kg/day で観察された DLT も踏まえ，トラメチニブ単剤療法の RP2D は，6 歳未満で 0.032 mg/kg/day，6 歳以上で 0.025 mg/kg/day とした（2.7.2-2.1.3 項）。

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（パート C）の用法・用量は，パート A で決定したトラメチニブの RP2D と，A2102 試験で決定したダブラフェニブの RP2D に基づき設定した（1.1.4 項）。その結果，MTD には到達せず，小児被験者での Cavg は成人被験者でのダブラフェニブ及びトラメチニブの目標 Cavg と同程度であった。そのため，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の RP2D は，以下とした（2.7.2-2.1.3 項）。

- 6 歳未満：トラメチニブ 0.032 mg/kg QD + ダブラフェニブ 2.63 mg/kg BID（5.25 mg/kg/day）
- 6 歳以上 12 歳未満：トラメチニブ 0.025 mg/kg QD + ダブラフェニブ 2.63 mg/kg BID（5.25 mg/kg/day）
- 12 歳以上 18 歳未満：トラメチニブ 0.025 mg/kg QD + ダブラフェニブ 2.25 mg/kg BID（4.5 mg/kg/day）

3.2.3 項及び 3.2.4 項に示したとおり，ダブラフェニブ単剤療法を検討した A2102 試験，及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を検討した X2101 試験で，いずれも RP2D での抗腫瘍効果が確認された。

4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠

4.2.1 成人患者

国内外の既承認適応症と同じ用法・用量で実施した 2 試験（X2201 試験，XUS35T 試験）のうち，X2201 試験では，BRAF V600E 変異陽性の希少がんを有する被験者が 3 名以上登録されたすべてのがん種において，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が認められた（3.2.1 項）。XUS35T 試験でも良好な抗腫瘍効果が確認された（3.2.2 項）。また，X2201 試験のダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態での血漿中トラフ濃度の結果から，BRAF V600E 変異陽性

の希少がんを有する成人被験者の曝露量は既承認適応症（悪性黒色腫，NSCLC）を有する被験者での曝露量と同程度であることが示された（2.7.2-3.1.1 項，2.7.2-3.4.1 項）。

成人被験者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ていない。また，X2201 試験の結果でも，全体集団と日本人集団のダブラフェニブ及びトラメチニブの血漿中トラフ濃度は，各評価時点で類似していた（2.7.2-3.6 項）。

これらの検討を踏まえ，申請時の用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

ダブラフェニブの用法・用量（案）

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

トラメチニブの用法・用量（案）

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

4.2.2 小児患者

小児に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の推奨用法・用量は，小児患者対象の 2 試験（A2102試験，X2101試験）で設定した年齢区分別の用法・用量（4.1.2項）ではなく，上記2試験の小児患者（6 歳以上 18 歳未満）も含めた母集団薬物動態解析の結果に基づき，年齢を考慮しない体重区分（26～37 kg，38～50 kg，51 kg 以上）別に設定した。用量の設定にあたり，ダブラフェニブ及びトラメチニブの既存製剤のうち，それぞれの薬剤の同一含量の製剤のみを組み合わせて投与可能な用量を設定した。母集団薬物動態解析では，対象患者が確実に成人の定常状態での目標 Cavg（ダブラフェニブ 300 ng/mL，トラメチニブ 10 ng/mL）以上となる各体重区分における用法・用量を予測した。母集団薬物動態解析の詳細は，2.7.2-3.2.2 項に示す。

なお，母集団薬物動態解析モデルを用いた PK 予測の結果，17～25 kg の体重区分では，被験者の約 50%がダブラフェニブの目標 Cavg を達成しないと予想され，かつトラメチニブの用量設定が不可能であったことから，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の推奨用法・用量を，体重 26 kg 以上で設定した（2.7.2-3.4.2 項）。

これらの検討を踏まえ，申請時の用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

ダブラフェニブの用法・用量（案）

トラメチニブとの併用において，通常，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

トラメチニブの用法・用量（案）

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

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

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。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

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

目次

目次 2
表一覧 4
略号一覧 7
1 医薬品への曝露 11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 11
1.1.2 安全性の評価方法 17
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 21
1.2 全般的な曝露状況 22
1.2.1 被験者の内訳 22
1.2.2 総合的な曝露の程度 23
1.2.3 MTD 及び RP2D の検討 26
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 28
2 有害事象 29
2.1 有害事象の解析 29
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 31
2.1.2 死亡 42
2.1.3 その他の重篤な有害事象 45
2.1.4 重要な有害事象 49
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 51
2.1.6 既承認適応症との比較 60
2.2 個別有害事象の文章による説明 64
3 臨床検査値の評価 64
3.1 血液学的検査 64
3.1.1 成人 X2201 試験（評価資料） 64
3.1.2 小児 A2102 試験（評価資料） 65
3.1.3 小児 X2101 試験（評価資料） 65
3.2 血液生化学的検査 65
3.2.1 成人 X2201 試験（評価資料） 65
3.2.2 小児 A2102 試験（評価資料） 66
3.2.3 小児 X2101 試験（評価資料） 66
3.2.4 肝機能検査 67
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 69
4.1 バイタルサイン 69
4.1.1 成人 X2201 試験（評価資料） 69

4.1.2 小児 A2102 試験（評価資料） 69
4.1.3 小児 X2101 試験（評価資料） 70
4.2 心電図 71
4.2.1 成人 X2201 試験（評価資料） 71
4.2.2 小児 A2102 試験（評価資料） 71
4.2.3 小児 X2101 試験（評価資料） 72
4.3 心エコー 73
4.3.1 成人 X2201 試験（評価資料） 73
4.3.2 小児 A2102 試験（評価資料） 73
4.3.3 小児 X2101 試験（評価資料） 74
4.4 全身状態（Performance Status） 74
4.4.1 成人 X2201 試験（評価資料） 74
4.4.2 小児 X2101 試験（評価資料） 75
4.5 小児の成長解析 75
4.5.1 身長・体重 75
4.5.2 骨成長 75
4.5.3 性成熟 76
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 76
5.1 内因性要因 76
5.1.1 年齢 76
5.2 外因性要因 77
5.3 日本人集団（成人 X2201 試験） 77
5.4 成人 XUS35T 試験（参考資料） 79
5.5 薬物相互作用 83
5.6 妊娠及び授乳時の使用 83
5.7 過量投与 83
5.8 薬物乱用 83
5.9 離脱症状及び反跳現象 84
5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 84
6 市販後データ 84
6.1 進行中の試験 84
6.2 市販後の経験 84
6.2.1 ダブラフェニブ及びトラメチニブ 84
6.2.2 ダブラフェニブ及びトラメチニブ 85
6.2.3 特定使用成績調査 86
6.3 Managed access program 88
6.3.1 NCCH1901 研究（国内医師主導 患者申出療養） 88

7 付録 90

表一覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 11
Table 1-2 ダブラフェニブの用量レベル 14
Table 1-3 ダブラフェニブの用量レベル（X2101 試験，パート C） 16
Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約 17
Table 1-5 注目すべき有害事象（カテゴリー） 19
Table 1-6 臨床検査項目一覧 20
Table 1-7 本書に提示した安全性データの一覧 22
Table 1-8 ダブラフェニブの曝露期間（X2201 試験，主要解析及び拡大コホート併合） 23
Table 1-9 トラメチニブの曝露期間（X2201 試験，主要解析及び拡大コホート併合） 24
Table 1-10 ダブラフェニブ単剤療法の曝露期間（A2102 試験，安全性解析対象集団） 25
Table 1-11 トラメチニブ単剤療法の曝露期間（X2101 試験，安全性解析対象集団） 26
Table 1-12 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の曝露期間（X2101 試験，安全性解析対象集団） 26
Table 1-13 パート A で認められた DLT（X2101 試験，DLT 評価可能集団） 27
Table 1-14 被験者の年齢区分（A2102 試験，All Treated 集団） 29
Table 1-15 被験者の年齢区分（X2101 試験，All Treated 集団） 29
Table 2-1 有害事象の概要（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合） 30
Table 2-2 有害事象の概要（X2101 試験及び A2102 試験，安全性解析対象集団） 30
Table 2-3 SOC 別の有害事象（X2201 試験，All Treated 集団） 31
Table 2-4 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） 32
Table 2-5 SOC 別の有害事象（A2102 試験，安全性解析対象集団） 33
Table 2-6 PT 別の有害事象（いずれかのパートの All Grades で発現割合 20%以上）（A2102 試験, 安全性解析対象集団） 34
Table 2-7 SOC 別の有害事象（X2101 試験，安全性解析対象集団） 35
Table 2-8 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） 36

Table 2-9 PT 別の治験薬との関連ありと判断された有害事象（全体での発現割合 10%以上）（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....37
Table 2-10 PT 別のダブラフェニブとの関連ありと判断された有害事象：いずれかのパートで発現割合 20%以上（A2102 試験，安全性解析対象集団）.....38
Table 2-11 PT 別の治験薬との関連ありと判断された有害事象：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）.....39
Table 2-12 Grade 3 以上の PT 別有害事象（全体で Grade 3 以上の発現割合 3%以上）（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....41
Table 2-13 死亡例の内訳（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....42
Table 2-14 投与期間中（最終投与後 30 日以内）に病勢進行以外で死亡した被験者の叙述の要約（X2201 試験，All Treated 集団，固形腫瘍コホート）.....43
Table 2-15 重篤な有害事象の発現状況（全体で 2 名以上に発現）（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....46
Table 2-16 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状況（全体で 2 名以上に発現）（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....47
Table 2-17 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（全体で 2 名以上に発現）（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）.....49
Table 2-18 注目すべき有害事象の発現状況（X2201 試験, All Treated 集団）.....52
Table 2-19 注目すべき有害事象の発現状況（A2102 試験，安全性解析対象集団）.....57
Table 2-20 注目すべき有害事象の要約（X2101 試験，安全性解析対象集団）.....58
Table 2-21 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.....62
Table 2-22 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）.....62
Table 3-1 肝機能検査値異常：ベースライン後の最悪値（X2201 試験，All Treated 集団）.....67
Table 3-2 肝機能検査値異常：ベースライン後の最悪値（A2102 試験，安全性解析対象集団）.....68
Table 3-3 肝機能検査値異常：ベースライン後の最悪値（X2101 試験，安全性解析対象集団）.....68
Table 4-1 バイタルサインの異常値（X2101 試験，安全性解析対象集団）.....70
Table 4-2 QTcB 延長：ベースラインからの変化（X2201 試験，All Treated 集団）.....71
Table 4-3 QTcB 延長：ベースラインからの変化（A2102 試験，安全性解析対象集団）.....72

Table 4-4 QTcB 延長：ベースラインからの変化（X2101 試験，安全性解析対象集団）....72
Table 4-5 ベースライン後の LVEF の最悪値のベースラインからの変化（X2201 試験，All Treated 集団）....73
Table 4-6 ベースライン後の LVEF の最悪値のベースラインからの変化（A2102 試験，安全性解析対象集団）....74
Table 5-1 有害事象の概要（X2201 試験，All Treated 集団，日本人，主要解析及び拡大コホート併合）....78
Table 5-2 PT 別の有害事象：全体で 2 名以上に発現（X2201 試験，All Treated 集団，日本人，主要解析及び拡大コホート併合）....79
Table 5-3 注目すべき有害事象の要約（XUS35T 試験，All Treated 集団）....81
Table 6-1 重要な特定されたリスク及び潜在的リスク（ダブラフェニブ）....85
Table 6-2 重要な特定されたリスク及び潜在的リスク（トラメチニブ）....85
Table 7-1 死亡一覧（X2201 試験，All Treated 集団）....90
Table 7-2 死亡一覧（A2102 試験，安全性解析対象集団）....93
Table 7-3 死亡一覧（X2101 試験，安全性解析対象集団）....93
Table 7-4 死亡一覧（XUS35T 試験，All Treated 集団）....93
Table 7-5 緊急報告を要する有害事象（XUS35T 試験）....94

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	有害事象共通用語基準
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
DoR	duration of response	奏効期間

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

本書では，成人及び小児の 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を示す。

成人患者については，日本も参加した国際共同第 II 相試験である DRB436X2201 試験（以下，X2201 試験）を評価資料とし，外国で実施した第 II 相試験である NCI-MATCH 試験のサブプロトコール H（Arm H）（以下，XUS35T 試験）を参考資料とした。小児患者については，外国で実施した I/IIa 相試験である DRB436A2102 試験（以下，A2102 試験）及び I/IIa 相試験である TMT212X2101 試験（以下，X2101 試験）を評価資料とした（Table 1-1）。本書では，主に評価資料とした 3 試験のデータに基づき安全性の結果を示した。

X2201 試験の日本人部分集団の結果，及び参考資料とした XUS35T 試験の結果をそれぞれ 5.3 項，5.4 項に示した。さらに，ノバルティス社が実施する倫理提供プログラムである Managed access program（以下，MAP）に参加した患者の安全性成績を 6.3 項に要約した。

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

試験番号 資料区分 添付資料番号	開発の相／ デザイン	対象	治験薬： 用量／用法	安全性解析対象（日本人）[a] ／試験の進行状況
成人				
X2201 評価資料 5.3.5.2-1	第 II 相／ 非盲検， 多施設， 国際共同	18 歳以上の成人 ／希少がん	ダブラフェニブ 150 mg ／BID 経口＋トラメチニブ 2 mg／QD 経口	計 206 名（日本人 7 名） 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 ／完了
XUS35T 参考資料 5.3.5.2-4	第 II 相／ 非盲検， 多施設共同	18 歳以上の成人 ／希少がん	ダブラフェニブ 150 mg ／BID 経口＋トラメチニブ 2 mg／QD 経口	計 33 名 LGG：1 名 HGG：4 名 その他の固形腫瘍：28 名 ／継続中 データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験番号 資料区分 添付資料番号	開発の相／ デザイン	対象	治験薬：用量／用法 安全性解析対象 [a]／試験の進行状況
小児			
A2102 評価資料 5.3.5.2-2	第 I/IIa 相／ 非盲検， 用量漸増， 多施設， 国際共同	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／BID 経口** パート 1 ダブラフェニブ：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 12 歳未満はダブラフェニブ 5.25 mg/kg/day，12 歳以上はダブラフェニブ 4.5 mg/kg/day 58 名（LGG：17 名，HGG：28 名，LCH：11 名，その他：2 名） ／完了
X2101 評価資料 5.3.5.2-3	第 I/IIa 相／ 非盲検， 用量漸増， 多施設， 国際共同	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／QD 経口：91 名** パート A トラメチニブ単剤：50 名（0.0125 mg/kg/day： 3 名，0.025 mg/kg/day： 19 名, 0.032 mg/kg/day*： 12 名, 0.04 mg/kg/day：16 名） *6 歳未満のみ パート B トラメチニブ単剤（6 歳未満：0.032 mg/kg/day，6 歳以上：0.025 mg/kg/day）：41 名（神経芽腫： 11 名，LGG fusion： 10 名，NF-1 with PN： 10 名，BRAF V600 LGG： 10 名) **トラメチニブ／QD 経口 + ダブラフェニブ／BID 経口：48 名** パート C トラメチニブ + ダブラフェニブ併用：18 名 （0.025 mg/kg/day + 50% RP2D：3 名，0.025 mg/kg/day + 100% RP2D：9 名，0.032 mg/kg/day + 100% RP2D*：6 名）*6 歳未満のみ パート D トラメチニブ + ダブラフェニブ併用（6 歳未満：0.032 mg/kg/day + 100% RP2D，6 歳以上：0.025 mg/kg/day + 100% RP2D）：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

NF-1 with PN: 蔓状神経線維腫を有する神経線維腫症
a) All Treated 集団又は安全性解析対象集団の被験者数を示した。
臨床データパッケージに含まれるがん種は 2.7.3-Table 1-2 に示した。

1.1.1.1 成人 X2201 試験（評価資料）

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非盲検，多施設，国際共同，第 II 相試験である。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）に応じて被験者をいずれかのコホートに登録し（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。

主要評価項目は ORR，副次評価項目は DoR，PFS，OS 及び安全性とした。

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した。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。本書では，最終解析（データカットオフ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を示す。

1.1.1.2 成人 XUS35T 試験（参考資料）

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非盲検，多施設，第 II 相試験であり，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（LGG，HGG，その他の固形腫瘍，MM）に応じていずれかのコホートに登録した。MM は，本申請の適応症外であることから，すべての有効性解析から除外した。また，米国での既承認適応（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。

主要評価項目は ORR，副次評価項目は 6 ヵ月時点の無増悪生存率及び全生存率，PFS，DoR，OS 及び安全性とした。

試験薬として，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 回経口投与した。治験薬投与は，許容できない毒性発現，病勢進行，試験中止，又は特別な医療状況に至るまで継続した。試験実施計画書に規定していない治療を開始した場合であっても，早期に投与を中止した被験者を含むすべての被験者について，病勢進行が認められるまで追跡調査し，試験登録日から 3 年間生存を追跡調査することとした。本書では，中間解析（データカットオフ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を示す。

1.1.1.3 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。

パート 1 の用量は Table 1-2 に基づき漸増した。用量漸増は入手可能なすべての安全性及び PK データに基づき決定した。同一用量レベルに登録された被験者数及び DLT を発現した被験者数に応じて，1 つの用量レベルに最大 6 名を同時に登録可能とした。

Table 1-2 ダブラフェニブの用量レベル

Dose Level	Total Daily Dose (mg/kg) [2)]
−2 Dose Level	1.5 mg/kg
−1 Dose Level	2.25 mg/kg
Starting Dose Level [1)]	3 mg/kg
+1 Dose Level	3.75 mg/kg
+2 Dose Level	4.5 mg/kg
+3 Dose Level	5.25 mg/kg
+4 Dose Level	6.0 mg/kg

Source: A2102 試験-Table 9-1

Intermediate and additional dose levels might have been explored based on emerging PK and safety data.

1) Starting dose level. The first cohort of subjects could have received approximately 80% of the adult mg/kg dose (doses were rounded based on the smallest 10 mg capsule increments for subjects receiving capsules). The adult dose was 3.75 mg/kg given as 2 divided doses.

2) The total daily dose was split evenly into a morning and evening dose (BID dosing). The total daily dose did not exceed 300 mg (150 mg BID).

パート 2 では，コホート 1（LGG），コホート 2（HGG）及びコホート 3（LCH）に各 10 名以上，コホート 4（その他の固形腫瘍）に最大 10 名の登録を計画した。また，各コホートに 6 歳未満の小児被験者を少なくとも 5 名登録することを試みた。

治験薬投与は，許容できない毒性発現，病勢進行，投与継続による臨床的ベネフィットが得られない，試験中止又は新たな治療開始のいずれかの時点まで継続した。最後の被験者が初回投与から 6 ヵ月経過した時点（病勢進行又は理由を問わず試験中止していない）で完了することとし

た。治療により継続してベネフィットが得られている被験者は，長期追跡調査試験（DRB436G2401 試験）に登録可能とした。

1.1.1.4 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。本試験は以下の 4 つのパートで構成された。

パート A（トラメチニブ単剤の用量設定パート）：

本パートでは，固形腫瘍又は蔓状神経線維腫を有する被験者の 3 つの年齢層コホート（生後 1 ヵ月以上 2 歳未満，2 歳以上 12 歳以下，12 歳超）を対象に，トラメチニブ単剤療法の安全性，忍容性及び PK を評価するとともに，MTD 及び RP2D の決定を目的とし，3+3 用量漸増デザインを用いて用量設定を行った。本パートは用量漸増パートと年齢別用量設定パートの 2 つのパートで構成された。用量漸増パートでは，小児患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象に 3+3 用量漸増デザインを用いてトラメチニブ用量 0.0125 mg/kg/day，0.025 mg/kg/day 及び 0.04 mg/kg/day を投与した。年齢（生後 1 ヵ月以上 2 歳未満，2 歳以上 12 歳以下，12 歳超）別用量設定パートでは，用量漸増パートで決定したトラメチニブ用量を投与し，年齢区分ごとに RP2D を確認した。用量漸増パート及び年齢別用量設定パートそれぞれ約 18 名の登録を計画した。

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）：

本パートでは，以下の 4 つの組織型コホートを対象に，パート A で決定された RP2D を 1 日 1 回，28 日間を 1 Cycle として反復投与し，トラメチニブ単剤療法の安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を評価した。各コホートに約 10 名の登録を計画した。

- B1 コホート：再発又は難治性神経芽腫
- B2 コホート：BRAF fusion 陽性の再発又は切除不能な LGG
- B3 コホート：切除不能で医学的に重要な蔓状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型（以下，NF-1）
- B4 コホート：BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍

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）：

本パートでは，1 歳以上 18 歳未満の 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，トラメチニブの RP2D（パート A で決定）とダブラフェニブの 2 用量（A2102

試験で決定した RP2D の 50%又は 100%，Table 1-3）を併用したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を検討した。約 24 名の登録を計画した。

Table 1-3　　ダブラフェニブの用量レベル（X2101 試験，パート C）

Dose Level	Dabrafenib		Trametinib
	< 12 years	≥ 12 years	All ages
1 (Starting dose)	2.63 mg/kg/day	2.25 mg/kg/day	RP2D
2	5.25 mg/kg/day	4.5 mg/kg/day	RP2D

Source: X2101 試験-Table 9-4

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）：

本パートでは，1 歳以上 18 歳未満の BRAF V600 変異陽性の再発又は難治性 LGG 及び LCH を有する小児患者を対象に，トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法の安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を評価した。パート C で決定されたダブラフェニブ及びトラメチニブの RP2D を 28 日間 1 Cycle として反復投与した。LGG 約 20 名及び LCH 約 10 名の登録を計画した。

パート A 及び C 延長パート：

本試験のパート A，B 及び C の実施中又は完了したコホート，並びに成人悪性黒色腫患者を対象とした試験を解析した結果，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）の検討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，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。パート A の延長パートには，最大 12 名の登録を計画した。

治験薬投与は，病勢進行，死亡，許容できない毒性発現，又は投与 6 ヵ月以上を経過した後に長期追跡調査試験（DRB436G2401 試験）に移行するまで継続した。本試験は，最後に登録された被験者が，登録後 6 ヵ月以上を経過した時点（病勢進行がない又は何らかの理由で試験を中止していない）で完了することとした。治療により継続してベネフィットが得られている被験者は，長期追跡調査試験に移行可能とした。

1.1.1.5　安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を下表に示す。その他の安全性の情報源として，ダブラフェニブ及びトラメチニブの定期的安全性最新報告（PSUR），特定使用成績調査である

DRB436B1401 試験及び DRB436E1402 試験，MAP report 並びに MAP に含まれる国内医師主導 患者申出療養（NCCH1901 研究）の安全性データを 6 項に要約した。

Table 1-4　　安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
ダブラフェニブ EU-RMP (version. 10.1)	2021 年 3 月 19 日	—	1.11.2
トラメチニブ EU-RMP (version.18.0)	2021 年 9 月 16 日	—	1.11.3
ダブラフェニブ PSUR	2022 年 10 月 21 日	2019 年 8 月 27 日～2022 年 8 月 26 日	5.3.6-1
トラメチニブ PSUR	2022 年 7 月 27 日	2021 年 5 月 30 日～2022 年 5 月 29 日	5.3.6-2
特定使用成績調査 DRB436B1401 試験	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日	2016 年 6 月 1 日～2022 年 3 月 2 日	5.3.6-3
DRB436E1402 試験	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	2018 年 3 月 23 日～2022 年 11 月 29 日	5.3.6-4
MAP report	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	20[redacted]年[redacted] 月～20[redacted]年[redacted] 月	5.3.5.3-1
NCCH1901 定期モニタリングレポート	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日	2019 年 10 月 3 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	5.3.5.4-1
主たる解析レポート	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日	2019 年 10 月 3 日～20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日	

1.1.2　　安全性の評価方法

本項では，評価資料とした 3 試験（成人 X2201 試験，小児 A2102 試験及び X2101 試験）での主な安全性評価方法を示す。参考資料とした XUS35T 試験での安全性評価方法及び評価項目の詳細は試験総括報告書に示した。

1.1.2.1　評価項目

有害事象

有害事象は，治験薬との関連にかかわらず「治験薬投与開始後に起こるあらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」と定義した。治験責任医師又は治験分担医師（以下，試験担当医師）は，被験者の自発報告，問診，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

1）重症度

いずれの試験も NCI-CTCAE 第 4.0 版（X2101 試験のみ第 4.03 版）を用いて有害事象の重症度を評価した。NCI-CTCAE では Grade 1～5 を以下の原則に従って定義しており，有害事象ごとの基準が個別に設定されている。該当する有害事象が NCI-CTCAE にない場合は，以下の定義に準じて評価した。

Grade 1：軽度

Grade 2：中等度

Grade 3：高度

Grade 4：生命を脅かす又は活動不能

Grade 5：死亡

2）治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階（有，無）で判定した。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では，いずれかの薬剤で関連ありと判断された事象を治験薬との関連ありと取り扱った。

3）重篤性

以下の基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常又は出生時欠損を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態
7. 薬物に起因する可能性があり高ビリルビン血症を伴う肝疾患の全事象：
   - X2101 試験及び A2102 試験：
     - ALT ≥ 3×ULN かつビリルビン ≥ 2 × ULN（直接ビリルビン> 35%）（又は ALT ≥ 3×ULN かつ INR > 1.5（INR を測定した場合）
   - X2201 試験：
     - ALT ≥ 5 × ULN かつビリルビン ≥ 3 × ULN（直接ビリルビン > 35%），又は ALT ≥ 5 × ULN かつ INR > 1.5（INR を測定した場合）で，既存の肝疾患がない
       又は
     - ALT ≥ 8 × ULN かつビリルビン≥ 5 × ULN（直接ビリルビン > 35%），又は INR > 1.5（INR を測定した場合）で，既存の肝疾患がある
8. 各試験に特有の重篤な有害事象：
   - 基底細胞癌を除く皮膚有棘細胞癌，新規の原発性悪性黒色腫，及び皮膚以外の悪性腫瘍。基底細胞癌は，試験担当医師の判断で AE 又は SAE として報告される
   - 治験実施計画書で規定された中止基準に該当する LVEF（全試験共通）
   - 重度の肝損傷（「Hy's Law」の可能性）を示唆する ALT ≥ 3 × ULN かつビリルビン≥ 2 × ULN（直接ビリルビン > 35%）又は ALT ≥ 3 × ULN かつ INR > 1.5（INR を測定した場合）の肝臓の血液生化学的検査値（全試験共通）
   - 中心性漿液性網膜症又は網膜静脈閉塞（X2201 試験，X2101 試験のみ）

- 明らかな感染性の原因がなく，低血圧，輸液を要する脱水，腎不全，又は高度の悪寒／硬直を伴う発熱（X2201 試験のみ）

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し，X2201 試験では MedDRA 24.1 版，X2101 試験及び A2102 試験では 23.1 版を使用した。有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。

重要な有害事象

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。

注目すべき有害事象

ダブラフェニブ又はトラメチニブの注目すべき有害事象（AESI）は，非臨床試験又は初期の臨床試験で確認された事象又は生命を脅かす可能性のある事象，同種同効薬に共通するクラスエフェクトとした。各試験で評価した AESI を以下に示す（Table 1-5）。

X2201 試験，A2102 試験及び X2101 試験の注目すべき有害事象の各カテゴリーに含まれる PT 別の有害事象の定義の詳細は SCS-Appendix-1-jp-Table JCTD-6.1～Table JCTD-6.3 に示した。

Table 1-5　　注目すべき有害事象（カテゴリー）

	成人		小児		
	X2201	XUS35T	A2102	X2101	
AESI	Dabrafenib+Trametinib		Dabrafenib monotherapy	パート A, B Trametinib monotherapy	パート C, D Dabrafenib+ Trametinib
皮膚毒性	○	○	—	○ (Grades ≥ 3)	○ (Grades ≥ 3)
発熱	○	○	○ (Grades ≥ 3)	—	○ (Grades ≥ 3)
肝障害	○	○	—	○ (Grades ≥ 3)	○ (Grades ≥ 3)
好中球減少症	○	○	—	—	○ (Grades ≥ 3)
出血	○	○	—	○ (Grades ≥ 2)	○ (Grades ≥ 2)
高血糖	○	○	○ (Grades ≥ 3)	—	○ (Grades ≥ 3)
眼事象	○	○	—	○ (Grades ≥ 2)	○ (Grades ≥ 2)
新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍	○	○	○	—	○
高血圧	○	○	—	○ (Grades ≥ 3)	○ (Grades ≥ 3)
心臓関連事象	○	○	—	○	○
過敏症	○	○	○ (Grades ≥ 2)	○ (Grades ≥ 2)	○ (Grades ≥ 2)
静脈血栓塞栓症	○	○	—	○	○
腎前及び腎実質性腎不全	○	○	○	—	○
膵炎	○	○	○ (Grades ≥ 2)	—	○ (Grades ≥ 2)
肺臓炎及び間質性肺疾患	○	○	—	○	○
ぶどう膜炎	○	○	○	—	○

○：各試験の総括報告書で評価した AESI。Grade の記載がないものは All grades で集計した。

臨床検査値

本書で評価した臨床検査項目を下表に示す。

Table 1-6 臨床検査項目一覧

カテゴリー	項目名
血液学的検査	ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，好中球数，血小板数，白血球分画
血液生化学的検査	BUN，クレアチニン，グルコース，ナトリウム，カリウム，マグネシウム，カルシウム，リン，クロール，尿酸，HbA1c，総タンパク，LDH，GGT，総ビリルビン及び直接ビリルビン，アルブミン，AST，ALT，ALP，CO2

X2201 ：好中球数，CO2，アルブミンは評価していない，凝固検査あり
A2102：LDH，GGT，ヘマトクリット，HbA1c は評価していない
X2101：LDH，尿酸，は評価していない

バイタルサイン

血圧，心拍数，体温，体重

心機能検査

心電図，心エコー

全身状態

X2201 試験では ECOG PS，A2102 試験及び X2101 試験では Lansky PS（16 歳未満）又は Karnofsky PS（16 歳以上）を評価した。

小児の成長発達

A2102 試験及び X2101 試験では身長・体重を評価した。また，X2101 試験では骨成長及び性成熟も評価した。

- **骨成長（X2101 試験）**

非臨床試験でダブラフェニブ／トラメチニブ投与による骨成長への影響（骨端肥厚）が認められていることから，ベースライン時に成長板が開いている被験者を対象に X 線像を用いて手関節及び脛骨の成長板を観察した。

- **性成熟（X2101 試験）**

非臨床試験で，ダブラフェニブ／トラメチニブ投与により性成熟への影響（性成熟の遅延）が認められているため，Tanner ステージを性成熟の尺度として 6 ヵ月ごとに評価した。

1.1.2.2 解析方法

- **有害事象**

有害事象の集計には，治験薬投与中及び最終投与後 30 日以内（X2201 試験，XUS35T 試験，X2101 試験）又は 28 日以内（A2102 試験）に発現した事象を含め，発現被験者数及び発現割合［安全性の解析対象集団（N）に対する有害事象発現例（n）の割合］を，Grade 別，治験薬（ダ

ブラフェニブ又はトラメチニブ）との関連別に集計した。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。

- **臨床検査値**

臨床検査値の異常は，NCI-CTCAE 第 4.0 版にある臨床検査項目は Grade 分類に基づき判定し，NCI-CTCAE 第 4.0 版にない項目は基準値範囲に基づき低値，正常値，高値を判定し，ベースライン後の最悪値へのベースラインからのシフトテーブル を作成した。肝機能検査値は，ベースライン後新たに異常値に該当した被験者数とその割合を算出した。

- **バイタルサイン**

バイタルサインは，ベースライン後新たにバイタルサイン異常に該当した被験者とその割合を算出した。

- **心機能検査**

心電図は，異常所見が認められた被験者数とその割合，並びにベースライン後新たに QTc が Grade 1，Grade 2，Grade 3 に延長，及びベースラインから 31～60 msec，60 msec 超延長した被験者数とその割合を算出した。

心エコーは，ベースライン後 LVEF が減少又は増加した被験者数とその割合，及び治験実施計画書で規定した LVEF 減少率カテゴリー別に該当した被験者とその割合を算出した。

- **小児の成長発達（A2102 試験又は X2101 試験）**

小児の身体的発達に対するダブラフェニブ又はトラメチニブ投与の影響を評価するため，身長及び体重の測定結果を年齢に応じた予測変化と比較し，予測正常値からの標準偏差として示した。

X2101 試験では，骨成長については，各評価時点で手関節及び脛骨の成長板が開いているか否か，性成熟については，各評価時点の Tanner ステージを被験者別に一覧表に示した。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性評価対象集団

評価資料とした 3 試験では，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。

1.1.3.2 安全性データの併合

評価資料とした 3 試験では，試験間で対象年齢（成人又は小児）が異なること，また小児試験 2 試験では製剤，用法及び用量（ダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）が異なることから，安全性データは併合せず，各試験の結果を提示した。

1.1.3.3 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を下表に示す。

Table 1-7 本書に提示した安全性データの一覧

	成人を対象とした試験		小児を対象とした試験	
	Dabrafenib+Trametinib		Dabrafenib monotherapy	Trametinib monotherapy（Part A, B） Dabrafenib+Trametinib（Part C, D）
	X2201	XUS35T	A2102	X2101
曝露情報	○	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	○	○
有害事象				
有害事象	○	○	○	○
治験薬との関連ありと判断された有害事象	○	○	○	○
重症度別	○	○	○	○
死亡	○	○	○	○
重篤な有害事象	○	—	○	○
重要な有害事象	○	—	○	○
AESI	○	○	○	○
臨床検査	○	—	○	○
バイタルサイン	○	—	○	○
心電図，心エコー	○	—	○	○
全身状態（PS）	○	—	—	○
小児の成長発達 a)	—	—	○	○

a) 身長・体重を評価した。X2101 試験では骨成長及び性成熟も評価した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 成人 X2201 試験（評価資料）

本試験には 8 つの組織型（ATC，BTC，GIST，ASI，LGG，HGG，HCL 及び MM）コホートに合計 206 名（主要解析コホート：108 名，拡大コホート：98 名）が登録された。NSGCT/NGGCT コホートへの登録はなかった。

登録された 206 名のうち，試験中止が 95 名（46%），死亡が 111 名（54%）であった。試験中止の主な理由は，試験依頼者の判断（63 名，31%）及び同意撤回（26 名，13%）であった。

治験薬（ダブラフェニブ又はトラメチニブ）を投与された 206 名を All Treated 集団とした。X2201 試験の被験者の内訳及び投与状況の詳細は，2.7.3-3.1.1 項に示した。

1.2.1.2 小児 A2102 試験（評価資料）

本試験には 85 名が登録された。パート 1 には 27 名（LGG 16 名，HGG 7 名，LCH 2 名，その他の固形腫瘍 2 名），パート 2 には 58 名（LGG 17 名，HGG 28 名，LCH 11 名，その他の固形腫瘍 2 名）が登録され，すべての被験者に治験薬が投与された。

データカットオフ時点で 25 名（パート 1：6 名，パート 2：19 名，以下同順）が長期追跡調査試験（DRB436G2401 試験）に移行した。死亡は 2 名（各 1 名），病勢進行は 3 名（2 名，1 名），試験中止は 55 名（18 名，37 名）であった。試験中止の主な理由は，病勢進行（8 名，19 名）及び試験担当医師判断（6 名，7 名）であった。なお，病勢進行は試験完了理由であったが，一部の症例では試験中止理由とされた（A2102 試験-Table 14.1-1.1）。

治験薬を投与された 85 名を安全性解析対象集団とした。A2102 試験の被験者の内訳及び投与状況の詳細は，2.7.3-3.1.3 項に示した。

1.2.1.3 小児 X2101 試験（評価資料）

本試験には合計 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。すべての被験者が治験薬の投与を受け，各パート内で試験を完了した。データカットオフ時点で，50 名（36.0%）が長期追跡調査試験（DRB436G2401 試験）に移行し，1 名が追跡調査期間に死亡，88 名（63.3%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は，その他（30 名，21.6%）及び有害事象（28 名，20.1%）であった。

治験薬を投与された 139 名を安全性解析対象集団とした。X2101 試験の被験者の内訳及び投与状況の詳細は，2.7.3-3.1.4 項に示した。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 成人 X2201 試験（評価資料）

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 12.5（1～84）ヵ月及び 12.0（1～84）ヵ月であり，いずれも全体の約 2/3 の被験者では投与期間が 6 ヵ月超であった。ダブラフェニブ及びトラメチニブの 1 日投与量の中央値（範囲）はそれぞれ 282.1（16.9～315.5）mg 及び 1.9（0.6～2.0）mg であった（Table 1-8，Table 1-9）。

Table 1-8 ダブラフェニブの曝露期間（X2201 試験，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Time on study treatment (months) [a]									
Mean (SD)	14.8 (15.79)	11.7 (10.32)	30.0	31.4 (24.32)	15.9 (18.50)	7.0 (5.57)	44.6 (22.00)	8.1 (4.01)	23 (22.25)
Median	7.0	8.0	30.0	28.0	6.0	8.0	46.0	8.5	12.5
Min, Max	1, 63	2, 42	30, 30	1, 82	1, 64	1, 12	1, 84	3, 14	1, 84
<3 months	5 (14%)	4 (9%)	0	1 (8%)	19 (42%)	1 (33%)	2 (4%)	0	32 (16%)
3-6 months	12 (33%)	14 (33%)	0	1 (8%)	5 (11%)	0	3 (5%)	4 (40%)	39 (19%)

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
>6-9 months	3 (8%)	5 (12%)	0	1 (8%)	2 (4%)	1 (33%)	0	2 (20%)	14 (7%)
>9-12 months	2 (6%)	9 (21%)	0	1 (8%)	1 (2%)	1 (33%)	2 (4%)	2 (20%)	18 (9%)
>12-24 months	7 (19%)	5 (12%)	0	2 (15%)	6 (13%)	0	4 (7%)	2 (20%)	26 (13%)
>24-36 months	1 (3%)	5 (12%)	1 (100%)	1 (8%)	5 (11%)	0	4 (7%)	0	17 (8%)
>36 months	6 (17%)	1 (2%)	0	6 (46%)	7 (16%)	0	40 (73%)	0	60 (29%)
Average daily dose (mg) [b]									
Mean (SD)	252.9 (56.71)	253.0 (59.40)	130.7	244.2 (67.90)	262.8 (50.87)	250.3 (79.62)	245.7 (57.63)	236.2 (90.86)	251.2 (59.33)
Median	271.7	293.3	130.7	276.1	294.4	292.5	269.0	276.5	282.1
Min, Max	81.7, 300.0	104.0, 315.5	130.7, 130.7	75.0, 300.0	137.0, 300.0	158.5, 300.0	119.8, 300.0	16.9, 300.0	16.9, 315.5

Source: X2201 試験-Table 143.1020

a) The Time on study treatment includes dose interruptions

b) The subject daily dose (the cumulative dose divided by the duration of exposure) is calculated for each subject first and the summary statistics are calculated based on the subject average daily dose.

Note: Periods of dose interruptions (zero doses between periods of non-zero doses) are counted in the calculation of average daily dose

Table 1-9　　トラメチニブの曝露期間（X2201 試験，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Time on study treatment (months) [a]									
Mean (SD)	14.1 (15.09)	11.7 (10.30)	30.0	30.8 (24.62)	15.2 (18.22)	7.3 (5.69)	44.2 (22.20)	7.8 (4.29)	22.6 (22.17)
Median	7.0	8.0	30.0	28.0	6.0	9.0	45.0	8.5	12.0
Min, Max	1, 63	2, 42	30, 30	1, 82	1, 64	1, 12	1, 84	3, 14	1, 84
<3 months	5 (14%)	4 (9%)	0	1 (8%)	19 (42%)	1 (33%)	2 (4%)	0	32 (16%)
3-6 months	12 (33%)	14 (33%)	0	1 (8%)	5 (11%)	0	3 (5%)	4 (40%)	39 (19%)
>6-9 months	3 (8%)	5 (12%)	0	1 (8%)	3 (7%)	1 (33%)	0	2 (20%)	15 (7%)
>9-12 months	2 (6%)	10 (23%)	0	1 (8%)	1 (2%)	1 (33%)	2 (4%)	2 (20%)	19 (9%)
>12-24 months	8 (22%)	4 (9%)	0	2 (15%)	6 (13%)	0	5 (9%)	2 (20%)	27 (13%)
>24-36 months	1 (3%)	5 (12%)	1 (100%)	1 (8%)	5 (11%)	0	4 (7%)	0	17 (8%)
>36 months	5 (14%)	1 (2%)	0	6 (46%)	6 (13%)	0	39 (71%)	0	57 (28%)
Average daily dose (mg) [b]									
Mean (SD)	1.7 (0.35)	1.8 (0.30)	1.8	1.8 (0.25)	1.8 (0.30)	1.8 (0.40)	1.8 (0.30)	1.7 (0.44)	1.8 (0.31)
Median	1.9	2.0	1.8	1.9	1.9	2.0	1.9	2.0	1.9
Min, Max	0.6, 2.0	0.9, 2.0	1.8, 1.8	1.4, 2.0	0.9, 2.0	1.3, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 2.0	0.6, 2.0

Source: X2201 試験-Table 143.1010

a) Time on study treatment includes dose interruptions.

b) The subject daily dose (the cumulative dose divided by the duration of exposure) is calculated for each subject first and the summary statistics are calculated based on the subject average daily dose.

Note: Periods of dose interruptions (zero doses between periods of non-zero doses) are counted in the calculation of average daily dose

1.2.2.2　小児 A2102 試験（評価資料）

パート 1（用量漸増パート）では，3 mg/kg（N=3），3.75 mg/kg（N=10），4.5 mg/kg（N=8）及び 5.25 mg/kg（N=6）のいずれかの用量でダブラフェニブを単剤投与した。パート 2（拡大パート）では，1 日用量は成人用量を超えない範囲で，パート 1 で決定した RP2D［12 歳未満の被験者（N=31）で 5.25 mg/kg/day，12 歳以上の被験者（N=27）で 4.5 mg/kg/day］を 1 日 2 回に分けて投与した（RP2D の検討については 1.2.3 項に示した）。

ダブラフェニブ単剤療法の曝露期間の中央値（範囲）は，パート 1 で 20.8（1.3～81.9）ヵ月，パート 2 で 19.8（0.1～68.1）ヵ月であった（Table 1-10）。

Table 1-10　　ダブラフェニブ単剤療法の曝露期間（A2102 試験，安全性解析対象集団）

Part 1 Duration of exposure (months)	3 mg/kg N=3	3.75 mg/kg N=10	4.5 mg/kg N=8	5.25 mg/kg N=6	All Subjects N=27
Median (Min-Max)	9.27 (2.23-68.99)	38.21 (1.31-81.87)	25.26 (1.29-76.33)	22.17 (5.77-62.81)	20.77 (1.29-81.87)
Part 2 Duration of exposure (months)	LGG N=17	HGG N=28	LCH N=11	Other N=2	All Subjects N=58
Median (Min-Max)	24.08 (0.07-68.07)	6.42 (0.92-58.87)	50.73 (7.04-65.11)	2.39 (1.54-3.24)	19.74 (0.07-68.07)

Source：A2102 試験-Table 14.3-1.1

Exposure (months) = Exposure (weeks) x 7 x 12 /365.25

1.2.2.3　小児 X2101 試験（評価資料）

- パート A 及びパート A の延長パートはトラメチニブ単剤療法の用量漸増パートであり，0.0125 mg/kg/day（N=3），0.025 mg/kg/day（N=19），0.032 mg/kg/day（N=12）又は 0.04 mg/kg/day（N=16）のいずれかの用量でトラメチニブを単剤投与した。
- パート B（N=41）では，パート A で決定したトラメチニブ単剤療法の RP2D（6 歳未満は 0.032 mg/kg/day，6 歳以上は 0.025 mg/kg/day）を投与した。
- パート C 及びパート C の延長パートはダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の用量漸増パートであり，以下のとおり投与した。
  - トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 50% RP2D（N=3）（12 歳未満は 2.63 mg/kg/day，12 歳以上は 2.25 mg/kg/day）
  - トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D（N=9）（12 歳未満は 5.25 mg/kg/day，12 歳以上は 4.5 mg/kg/day）
  - トラメチニブ 0.032 mg/kg/day+ダブラフェニブ 100% RP2D（N=6）（12 歳未満は 5.25 mg/kg/day，12 歳以上は 4.5 mg/kg/day）
- パート D（N=30）では，パート C で決定したダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の RP2D（6 歳未満はトラメチニブ 0.032 mg/kg/day + 100%ダブラフェニブ RP2D，6 歳以上はトラメチニブ 0.025 mg/kg/day + 100%ダブラフェニブ RP2D）を投与した。

RP2D の決定については 1.2.3 項に示す。

トラメチニブの曝露期間の中央値（範囲）は，パート A が 24.4（0.6～63.6）ヵ月，パート B が 19.1（0.3～55.2）ヵ月，パート C が 20.8（1.8～52.5）ヵ月，パート D が 24.4（2.1～38.7）ヵ月であった。ダブラフェニブの曝露期間の中央値（範囲）は，パート C が 20.8（1.9～52.5）ヵ月，パート D が 24.9 ヵ月（2.1～38.7）ヵ月であった（Table 1-11，Table 1-12）。

Table 1-11 トラメチニブ単剤療法の曝露期間（X2101 試験，安全性解析対象集団）

Part A (trametinib monotherapy)					
Exposure (months)	TMT 0.0125 mg/kg/day N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day N=19 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day N=12 n (%)	TMT 0.04 mg/kg/day N=16 n (%)	All Part A subjects N=50 n (%)
Median (min-max)	1.87 (1.74-11.96)	37.52 (2.63-58.02)	24.30 (1.18-40.25)	19.10 (0.59-63.57)	24.38 (0.59-63.57)
Part B (trametinib monotherapy)					
	Neuroblastoma N=11 n (%)	LGG fusion N=10 n (%)	NF-1 with PN N=10 n (%)	BRAF V600 mutant solid tumor^ N=10 n (%)	All Part B subjects N=41 n (%)
Median (min-max)	1.84 (0.33-52.44)	29.04 (8.15-55.20)	23.79 (11.83-52.90)	18.94 (3.09-44.16)	19.06 (0.33-55.20)

Source: X2101 試験-Table 14.3-1.1.1, Table 14.3-1.1.2
Exposure (months) = Exposure (days) x 12 / 365.25

Table 1-12 ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の曝露期間（X2101 試験，安全性解析対象集団）

Exposure (months)	TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D N=3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=9 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D N=6 n (%)	All Part C subjects N=18 n (%)	LGG N=20 n (%)	LCH N=10 n (%)	All Part D subjects N=30 n (%)
		Part C (trametinib)			Part D (trametinib)		
Median	52.24	9.20	25.74	20.81	24.89	22.00	24.36
Minimum	48.82	2.53	1.84	1.84	2.10	2.69	2.10
Maximum	52.47	46.95	30.03	52.47	38.70	35.84	38.70
		Part C (dabrafenib)			Part D (dabrafenib)		
Median	48.82	9.66	25.76	20.81	26.41	22.00	24.89
Minimum	19.12	3.12	1.87	1.87	2.10	2.69	2.10
Maximum	52.47	50.14	30.03	52.47	38.70	35.84	38.70

Source: X2101 試験-Table 14.3-1.1.3, Table 14.3-1.1.4
Exposure (months) = Exposure (days) x 12 / 365.25

1.2.3 MTD 及び RP2D の検討

A2102 試験及び X2101 試験の用量漸増パートでは，ダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MTD 及び RP2D を決定することを目的とした。いずれの試験も MTD の決定には DLT 評価可能集団を用いた。

1.2.3.1 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法の用量漸増パート

DLT評価可能集団は，パート 1 で初回投与後 28 日間に予定された治験薬投与量の 75%超を投与された被験者（治験薬の毒性による未投与は除外）と定義した。初回投与後 28 日間に毒性による治験薬の投与中止又は減量に至った被験者も DLT 評価可能集団に含めた（A2102 試験-9.7.2 項）。

パート 1 では，計 27 名に 4 つの用量レベルでダブラフェニブが投与され［3 mg/kg（3 名），3.75 mg/kg（10名），4.5 mg/kg（8名）及び 5.25 mg/kg（6名）］，4.5 mg/kgの 1名に DLTが認められた（11 歳白人男性：斑状丘疹状皮疹）（A2102 試験-Table 14.3.1-1.1，Listing 14.3.2-1.8）。本試験では，成人の BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者で有効性が示された曝露量に達した時点で用量漸増を終了したため，ダブラフェニブの MTD に到達しなかった。上記結果及び曝露量に基づき，ダブラフェニブ単剤療法の RP2D は 12 歳未満で 5.25 mg/kg/day，12 歳以上で 4.5 mg/kg/day とした（A2102 試験-12.1 項）。

1.2.3.2 小児 X2101 試験（評価資料）

DLT 評価可能集団は，用量漸増パートで初回投与後 28 日間に予定された治験薬投与量の 75%超を投与され（治験薬の毒性による未投与は除外），DLT の評価が可能であった被験者と定義した。All Treated集団のうち DLTを発現した被験者は投与回数にかかわらず DLT評価可能集団に含めた（X2101 試験-9.7.2 項）。

トラメチニブ単剤療法の用量漸増パート

パート A及びパート Aの延長パートでは，DLT評価対象集団の計 48名に，4つの用量レベルでトラメチニブが単剤投与された［0.0125 mg/kg/day（3 名），0.025 mg/kg/day（19 名），0.032 mg/kg/day（11名）及び 0.04 mg/kg/day（15名）］。

0.025 mg/kg/day コホートでは DLT 評価可能であった 19名中 3名，0.04 mg/kg/day コホートでは 15名中 5名に DLTが認められたが，0.0125 mg/kg/day及び 0.032 mg/kg/day コホートでは DLTは認められなかった。パート A で認められた DLT を下表に示す。上記結果及び曝露量に基づき，トラメチニブ単剤療法の RP2D は，6 歳未満で 0.032 mg/kg/day，6 歳以上で 0.025 mg/kg/day とした（X2101 試験-Table 14.3-1.1.1，Table 14.3.1-9.1，Listing 16.2.7-2）。

Table 1-13 パート A で認められた DLT（X2101 試験，DLT 評価可能集団）

	被験者 ID	Age/Sex/Race	PT
TMT 0.025 mg/kg/day	[redacted]	[redacted]/M/WH	低ナトリウム血症
	[redacted]	1[redacted]/M/WH	粘膜の炎症
	[redacted]	1[redacted]/M/WH	粘膜の炎症
TMT 0.04 mg/kg/day	[redacted]	[redacted]/F/WH	骨盤膿瘍
	[redacted]	1[redacted]/M/WH	ざ瘡様皮膚炎
	[redacted]	[redacted]/F/WH	粘膜の炎症
	[redacted]	[redacted]/F/WH	低ナトリウム血症
			低血圧
	[redacted]	1[redacted]/F/WH	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

Source: X2101 試験-Listing 14.3.2-6

TMT – Trametinib，Race: WH = White Heritage
最初の投与サイクル（28 日間）に発現した DLT

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

パート C 及びパート C の延長パートでは，計 18 名に 3 つの用量レベルでトラメチニブ／ダブラフェニブが併用投与された［トラメチニブ 0.025 mg/kg/day +ダブラフェニブ 50% RP2D（3 名），トラメチニブ 0.025 mg/kg/day +ダブラフェニブ 100% RP2D（9 名），トラメチニブ 0.032 mg/kg/day +ダブラフェニブ 100% RP2D（6 名）］。いずれの用量レベルでも DLT は認められず，成人の用量設定試験と同様，本試験ではダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MTD に到達しなかった。これらの用量では成人被験者と同程度の曝露量が得られていることから，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の RP2D は，6 歳未満ではトラメチニブ 0.032 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D，6 歳以上ではトラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D とした（X2101 試験-Table 14.3-1.1.3，Table 14.3.1-9.2）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1.1 成人 X2201 試験（評価資料）

ITT 集団で，年齢の中央値（範囲）は 60.5（18～89）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 41%であった。男性の割合（56%）がわずかに高く，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。1 名（LGG コホート）を除くすべての被験者に抗腫瘍治療歴があり，主な抗腫瘍療法は，化学療法（83%），外科手術（59%），及び放射線療法（46%）であった。

X2201 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性の詳細は 2.7.3-3.1.1 項に示した。

1.3.1.2 小児 A2102 試験（評価資料）

年齢の中央値（範囲）はパート 1 で 8（1.2～17.0）歳，パート 2 で 11（1.8～17.0）歳であった。男女別では，いずれのパートも男性の割合がわずかに高く（パート 1：55.6%，パート 2：60.3%），被験者の多く（8 割以上）は白人であった。Lansky PS（16 歳未満）又は Karnofsky PS（16 歳以上）が 80 以上であった被験者はパート 1 で 77.8%，パート 2 で 87.9%であった（A2102 試験-Table 14.1-3.1）。被験者の年齢区分を下表に示す。

A2102 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性の詳細は 2.7.3-3.1.3 項及び治験総括報告書に示した。

Table 1-14 被験者の年齢区分（A2102 試験，All Treated 集団）

年齢区分	Part 1 N=27 n (%)	Part 2 N=58 n (%)
12 ヵ月以上 2 歳未満	1 (3.7)	2 (3.4)
2 歳以上 6 歳未満	8 (29.6)	11 (19.0)
6 歳以上 12 歳未満	10 (37.0)	18 (31.0)
12 歳以上 18 歳未満	8 (29.6)	27 (46.6)

Source: A2102 試験-Table 14.1-3.1

1.3.1.3 小児 X2101 試験（評価資料）

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った。Lansky PS（16歳未満）及び Karnofsky PS（16歳以上）が 80以上であった被験者は，いずれのパートも 8割以上であった。最も低年齢の被験者は約 4.8 ヵ月の女児で，蔓状神経線維腫を有し，パート A でトラメチニブ 0.04 mg/kg/day の投与を受けた。被験者の年齢区分を下表に示す。

X2101 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性の詳細は 2.7.3-3.1.4 項に示した。

Table 1-15 被験者の年齢区分（X2101 試験，All Treated 集団）

	Trametinib monotherapy		Dabrafenib+Trametinib	
年齢区分	Part A N=50 n (%)	Part B N=41 n (%)	Part C N=18 n (%)	Part D N=30 n (%)
2 歳未満	7（14.0）	2（4.9）	1（5.6）	0
2 歳以上 6 歳未満	17（34.0）	16（39.0）	7（38.9）	8（26.7）
6 歳以上 12 歳未満	14（28.0）	14（34.1）	3（16.7）	12（40.0）
12 歳以上	12（24.0）	9（22.0）	7（38.9）	10（33.3）

Source: X2101 試験-Table 14.1-3.1.1，Table 14.1-3.1.2，Table 14.1-3.1.3，Table 14.1-3.1.4

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

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

有害事象の概要

成人を対象とした X2201 試験の有害事象の概要を Table 2-1 に，小児を対象とした試験（X2101 試験及び A2102 試験）の有害事象の概要を Table 2-2 に示す。

Table 2-1 有害事象の概要（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	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 (%)
Any AE	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)
AE Grade 3/4/5	24 (66.7)	26 (60.5)	1 (100.0)	8 (61.5)	25 (55.6)	2 (66.7)	37 (67.3)	8 (80.0)	131 (63.6)
AEs related to study treatment [a)]	27 (75.0)	42 (97.7)	1 (100.0)	12 (92.3)	37 (82.2)	3 (100.0)	52 (94.5)	7 (70.0)	181 (87.9)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment [a)]	6 (16.7)	1 (2.3)	0	2 (15.4)	4 (8.9)	1 (33.3)	13 (23.6)	1 (10.0)	28 (13.6)
AEs leading to dose reduction of study treatment [a)]	17 (47.2)	15 (34.9)	1 (100.0)	4 (30.8)	18 (40.0)	2 (66.7)	29 (52.7)	5 (50.0)	91 (44.2)
AEs leading to dose interruption/delay of study treatment [a)]	19 (52.8)	24 (55.8)	1 (100.0)	6 (46.2)	18 (40.0)	2 (66.7)	40 (72.7)	6 (60.0)	116 (56.3)
Any SAE	20 (55.6)	17 (39.5)	1 (100.0)	3 (23.1)	16 (35.6)	0	32 (58.2)	4 (40.0)	93 (45.1)
SAEs related to study treatment [a)]	7 (19.4)	9 (20.9)	0	1 (7.7)	7 (15.6)	0	19 (34.5)	3 (30.0)	46 (22.3)
Fatal SAEs	3 (8.3)	2 (4.7)	0	0	1 (2.2)	0	3 (5.5)	0	9 (4.4)
Fatal SAEs related to study treatment [a)]	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: X2201 試験-Table 1431.1010，SCS-Appendix-1-jp-Table JCTD-3.2

a) Study treatment means either Dabrafenib or Trametinib.

Table 2-2 有害事象の概要（X2101 試験及び A2102 試験，安全性解析対象集団）

	Dabrafenib+Trametinib		Trametinib monotherapy		Dabrafenib monotherapy	
Category	X2101 Part C N=18 n (%)	X2101 Part D N= 30 n (%)	X2101 Part A N=50 n (%)	X2101 Part B N=41 n (%)	A2102 Part 1 N=27 n (%)	A2102 Part 2 N=58 n (%)
Adverse Events	18 (100)	30 (100)	50 (100)	41 (100)	27 (100)	56 (96.6)
Suspected to be drug related	18 (100)	30 (100)	50 (100)	40 (97.6)	26 (96.3)	53 (91.4)
Adverse Events Grade 3/4/5	12 (66.7)	19 (63.3)	25 (50.0)	27 (65.9)	17 (63.0)	34 (58.6)
Suspected to be drug related	8 (44.4)	11 (36.7)	18 (36.0)	16 (39.0)	8 (29.6)	11 (19.0)
Serious adverse events	8 (44.4)	14 (46.7)	23 (46.0)	23 (56.1)	13 (48.1)	26 (44.8)
Suspected to be drug related	3 (16.7)	8 (26.7)	12 (24.0)	8 (19.5)	5 (18.5)	6 (10.3)
Fatal serious adverse events	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.7)
AEs leading to discontinuation	4 (22.2)	6 (20.0)	12 (24.0)	11 (26.8)	1 (3.7)	4 (6.9)
AEs requiring dose interruptions	11 (61.1)	24 (80.0)	32 (64.0)	24 (58.5)	17 (63.0)	32 (55.2)
AEs requiring dose reductions	5 (27.8)	7 (23.3)	23 (46.0)	16 (39.0)	6 (22.2)	9 (15.5)

Source: A2102-Table 14.3.1-1.25, X2101-Table 14.3.1-1, Table 14.3.1-2, Table 14.3.1-3, Table 14.3.1-4

Study A2102：AEs occurring more than 28 days after the last dose of study drug are not summarized.
Study X2101：AEs occurring more than 30 days after the last dose of study drug are not summarized.

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 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

X2201 試験全体の有害事象発現割合は 97.6%（201/206 名）であった。

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（Table 2-3）。PT 別で発現割合が最も高かった有害事象は発熱（54.9%）であり，次いで疲労（42.2%），悪心（41.7%），頭痛（32.0%），悪寒（30.1%），便秘及び嘔吐（各 28.2%），咳嗽（27.2%），下痢（26.2%），及び発疹（25.2%）の順であった（Table 2-4）。

Table 2-3 SOC 別の有害事象（X2201 試験，All Treated 集団）

SOC	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)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (75.0)	34 (79.1)	1 (100.0)	12 (92.3)	31 (68.9)	3 (100.0)	48 (87.3)	7 (70.0)	163 (79.1)
胃腸障害	24 (66.7)	37 (86.0)	1 (100.0)	12 (92.3)	32 (71.1)	3 (100.0)	44 (80.0)	7 (70.0)	160 (77.7)
臨床検査	21 (58.3)	34 (79.1)	0	10 (76.9)	25 (55.6)	2 (66.7)	44 (80.0)	4 (40.0)	140 (68.0)
皮膚および皮下組織障害	20 (55.6)	32 (74.4)	0	12 (92.3)	20 (44.4)	2 (66.7)	45 (81.8)	4 (40.0)	135 (65.5)
感染症および寄生虫症	22 (61.1)	19 (44.2)	0	11 (84.6)	20 (44.4)	1 (33.3)	49 (89.1)	6 (60.0)	128 (62.1)
代謝および栄養障害	25 (69.4)	24 (55.8)	0	4 (30.8)	18 (40.0)	0	43 (78.2)	5 (50.0)	119 (57.8)
筋骨格系および結合組織障害	14 (38.9)	23 (53.5)	0	10 (76.9)	21 (46.7)	0	40 (72.7)	5 (50.0)	113 (54.9)
神経系障害	18 (50.0)	15 (34.9)	0	9 (69.2)	32 (71.1)	0	37 (67.3)	2 (20.0)	113 (54.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	23 (63.9)	18 (41.9)	0	6 (46.2)	15 (33.3)	1 (33.3)	39 (70.9)	2 (20.0)	104 (50.5)
血液およびリンパ系障害	16 (44.4)	16 (37.2)	0	5 (38.5)	17 (37.8)	1 (33.3)	17 (30.9)	6 (60.0)	78 (37.9)
眼障害	8 (22.2)	9 (20.9)	0	8 (61.5)	12 (26.7)	0	30 (54.5)	2 (20.0)	69 (33.5)
精神障害	12 (33.3)	9 (20.9)	0	7 (53.8)	8 (17.8)	1 (33.3)	17 (30.9)	3 (30.0)	57 (27.7)
血管障害	9 (25.0)	9 (20.9)	0	6 (46.2)	5 (11.1)	2 (66.7)	24 (43.6)	1 (10.0)	56 (27.2)
心臓障害	9 (25.0)	4 (9.3)	0	2 (15.4)	5 (11.1)	0	28 (50.9)	0	48 (23.3)
傷害，中毒および処置合併症	4 (11.1)	7 (16.3)	0	2 (15.4)	4 (8.9)	1 (33.3)	23 (41.8)	1 (10.0)	42 (20.4)
腎および尿路障害	4 (11.1)	9 (20.9)	0	6 (46.2)	4 (8.9)	0	17 (30.9)	1 (10.0)	41 (19.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (11.1)	2 (4.7)	0	3 (23.1)	6 (13.3)	0	25 (45.5)	0	40 (19.4)
耳および迷路障害	3 (8.3)	0	0	4 (30.8)	5 (11.1)	0	13 (23.6)	0	25 (12.1)
生殖系および乳房障害	1 (2.8)	2 (4.7)	0	0	2 (4.4)	0	8 (14.5)	1 (10.0)	14 (6.8)
内分泌障害	4 (11.1)	1 (2.3)	0	1 (7.7)	1 (2.2)	0	6 (10.9)	0	13 (6.3)
肝胆道系障害	0	6 (14.0)	0	0	1 (2.2)	0	2 (3.6)	0	9 (4.4)

SOC	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 (%)
免疫系障害	0	1 (2.3)	0	2 (15.4)	1 (2.2)	0	3 (5.5)	0	7 (3.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)
製品の問題	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)

Source: X2201 試験-Table 1431.1020

SOC は Total での発現割合の降順で示した。

Table 2-4 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）

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)
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: X2201 試験-Table 1431.1020

PT は Total での発現割合の降順で示した。

2.1.1.1.2 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%，パート 2 で 96.6%であった。

SOC 別で発現割合が高かった（いずれかのパートで 80%以上）有害事象は「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（Table 2-5）。

いずれかのパートで発現割合が 50%以上であった PT 別の有害事象は，発熱（74.1%，53.4%），嘔吐（59.3%，43.1%），頭痛（51.9%，41.4%），及び皮膚乾燥（51.9%，36.2%）であった（Table 2-6）。

Table 2-5　　SOC 別の有害事象（A2102 試験，安全性解析対象集団）

	Part 1 N=27		Part 2 N=58	
SOC	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	27 (100)	17 (63.0)	56 (96.6)	34 (58.6)
皮膚および皮下組織障害	25 (92.6)	3 (11.1)	48 (82.8)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (88.9)	4 (14.8)	40 (69.0)	8 (13.8)
神経系障害	24 (88.9)	3 (11.1)	38 (65.5)	9 (15.5)
胃腸障害	23 (85.2)	2 (7.4)	38 (65.5)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	22 (81.5)	6 (22.2)	35 (60.3)	10 (17.2)
臨床検査	20 (74.1)	8 (29.6)	35 (60.3)	10 (17.2)
代謝および栄養障害	21 (77.8)	3 (11.1)	33 (56.9)	1 (1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	19 (70.4)	1 (3.7)	29 (50.0)	2 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	17 (63.0)	3 (11.1)	23 (39.7)	1 (1.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (48.1)	1 (3.7)	21 (36.2)	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	15 (55.6)	3 (11.1)	20 (34.5)	4 (6.9)
眼障害	10 (37.0)	1 (3.7)	15 (25.9)	0
傷害，中毒および処置合併症	11 (40.7)	2 (7.4)	14 (24.1)	1 (1.7)
精神障害	10 (37.0)	0	14 (24.1)	1 (1.7)
血管障害	11 (40.7)	2 (7.4)	13 (22.4)	0
腎および尿路障害	10 (37.0)	1 (3.7)	13 (22.4)	1 (1.7)
心臓障害	8 (29.6)	0	10 (17.2)	0
内分泌障害	3 (11.1)	0	8 (13.8)	0
耳および迷路障害	5 (18.5)	0	4 (6.9)	0
免疫系障害	4 (14.8)	0	2 (3.4)	0
生殖系および乳房障害	3 (11.1)	0	1 (1.7)	0
肝胆道系障害	1 (3.7)	0	0	0
外科および内科処置	1 (3.7)	0	0	0
製品の問題	0	0	1 (1.7)	0

Source: A2102 試験-Table 14.3.1-1.4

SOC は Part 2 での All grades の発現割合の降順で示した。

Table 2-6 PT 別の有害事象（いずれかのパートの All Grades で発現割合 20%以上）（A2102 試験, 安全性解析対象集団）

PT	Part 1 N=27		Part 2 N=58	
	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	27 (100.0)	17 (63.0)	56 (96.6)	34 (58.6)
発熱	20 (74.1)	4 (14.8)	31 (53.4)	5 (8.6)
嘔吐	16 (59.3)	1 (3.7)	25 (43.1)	0
頭痛	14 (51.9)	1 (3.7)	24 (41.4)	1 (1.7)
皮膚乾燥	14 (51.9)	0	21 (36.2)	0
疲労	13 (48.1)	0	20 (34.5)	0
咳嗽	13 (48.1)	0	17 (29.3)	0
発疹	10 (37.0)	0	17 (29.3)	0
メラノサイト性母斑	7 (25.9)	0	15 (25.9)	0
下痢	9 (33.3)	0	14 (24.1)	0
低リン酸血症	12 (44.4)	0	13 (22.4)	0
悪心	10 (37.0)	0	13 (22.4)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	3 (11.1)	0	13 (22.4)	1 (1.7)
貧血	9 (33.3)	0	12 (20.7)	2 (3.4)
過角化	8 (29.6)	1 (3.7)	11 (19.0)	0
上気道感染	10 (37.0)	1 (3.7)	10 (17.2)	0
関節痛	9 (33.3)	1 (3.7)	10 (17.2)	0
四肢痛	8 (29.6)	1 (3.7)	10 (17.2)	0
鼻炎	6 (22.2)	0	10 (17.2)	0
鼻漏	6 (22.2)	0	10 (17.2)	0
斑状丘疹状皮疹	9 (33.3)	2 (7.4)	9 (15.5)	1 (1.7)
食欲減退	8 (29.6)	0	9 (15.5)	0
高血糖	8 (29.6)	0	9 (15.5)	0
腹痛	8 (29.6)	0	8 (13.8)	0
蛋白尿	7 (25.9)	1 (3.7)	8 (13.8)	0
そう痒症	7 (25.9)	0	7 (12.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (29.6)	0	6 (10.3)	1 (1.7)
リンパ球数減少	7 (25.9)	2 (7.4)	6 (10.3)	0
便秘	6 (22.2)	0	6 (10.3)	0
鼻閉	6 (22.2)	0	6 (10.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (29.6)	0	5 (8.6)	0
皮膚病変	8 (29.6)	0	5 (8.6)	0
浮動性めまい	7 (25.9)	0	5 (8.6)	0
毛孔性角化症	9 (33.3)	0	4 (6.9)	0
低カリウム血症	7 (25.9)	2 (7.4)	4 (6.9)	0
皮膚剥脱	6 (22.2)	0	4 (6.9)	0

PT	Part 1 N=27 All grades n (%)	Part 1 N=27 Grade ≥3 n (%)	Part 2 N=58 All grades n (%)	Part 2 N=58 Grade ≥3 n (%)
転倒	6 (22.2)	0	3 (5.2)	0
丘疹性皮疹	6 (22.2)	0	3 (5.2)	0
口腔咽頭痛	7 (25.9)	0	2 (3.4)	0
中耳炎	7 (25.9)	1 (3.7)	2 (3.4)	0
血小板数減少	7 (25.9)	1 (3.7)	2 (3.4)	0
上腹部痛	6 (22.2)	0	1 (1.7)	0

Source: A2102 試験-Table 14.3.1-1.6

PT は Part 2 での All grades の発現割合の降順で示した。

2.1.1.1.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法群

有害事象発現割合はいずれのパートも 100%であった。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（Table 2-7）。パート A+B 併合で発現割合が 50%以上であった PT 別の有害事象は，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（Table 2-8）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群

有害事象発現割合はいずれのパートも 100%であった。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 併合で発現割合が 50%以上であった PT 別の有害事象は，発熱（75.0%），及び嘔吐（52.1%）であった。

Table 2-7 SOC 別の有害事象（X2101 試験，安全性解析対象集団）

SOC	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)
皮膚および皮下組織障害	85 (93.4)	46 (95.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	69 (75.8)	43 (89.6)
胃腸障害	81 (89.0)	41 (85.4)
感染症および寄生虫症	73 (80.2)	36 (75.0)
臨床検査	63 (69.2)	36 (75.0)

SOC	Trametinib monotherapy Part A and Part B combined N=91 n (%)	Dabrafenib+Trametinib Part C and Part D combined N=48 n (%)
神経系障害	48 (52.7)	29 (60.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	65 (71.4)	28 (58.3)
代謝および栄養障害	58 (63.7)	27 (56.3)
筋骨格系および結合組織障害	41 (45.1)	21 (43.8)
血液およびリンパ系障害	45 (49.5)	18 (37.5)
眼障害	32 (35.2)	16 (33.3)
精神障害	25 (27.5)	13 (27.1)
傷害，中毒および処置合併症	35 (38.5)	12 (25.0)
心臓障害	23 (25.3)	11 (22.9)
腎および尿路障害	25 (27.5)	11 (22.9)
血管障害	22 (24.2)	7 (14.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (6.6)	5 (10.4)
外科および内科処置	1 (1.1)	4 (8.3)
耳および迷路障害	13 (14.3)	3 (6.3)
内分泌障害	2 (2.2)	3 (6.3)
生殖系および乳房障害	5 (5.5)	3 (6.3)
免疫系障害	2 (2.2)	2 (4.2)
肝胆道系障害	1 (1.1)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (1.1)	0

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

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

Table 2-8 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)

PT	Trametinib monotherapy Part A and Part B combined N=91 n (%)	Dabrafenib+Trametinib Part C and Part D combined N=48 n (%)
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。

2.1.1.2 治験薬との関連ありと判断された有害事象

2.1.1.2.1 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

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は 87.9%（181/206 名）であり，PT 別で発現割合 20%以上であった事象は発熱，疲労，悪寒，悪心，及び発疹であった（Table 2-9）。

Table 2-9 PT 別の治験薬との関連ありと判断された有害事象（全体での発現割合 10%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	27 (75.0)	42 (97.7)	1 (100.0)	12 (92.3)	37 (82.2)	3 (100.0)	52 (94.5)	7 (70.0)	181 (87.9)
発熱	14 (38.9)	21 (48.8)	1 (100.0)	5 (38.5)	7 (15.6)	2 (66.7)	32 (58.2)	2 (20.0)	84 (40.8)
疲労	6 (16.7)	10 (23.3)	0	5 (38.5)	12 (26.7)	0	20 (36.4)	0	53 (25.7)
悪寒	8 (22.2)	10 (23.3)	0	3 (23.1)	3 (6.7)	0	27 (49.1)	1 (10.0)	52 (25.2)
悪心	10 (27.8)	9 (20.9)	0	5 (38.5)	6 (13.3)	0	17 (30.9)	2 (20.0)	49 (23.8)
発疹	9 (25.0)	11 (25.6)	0	4 (30.8)	11 (24.4)	0	6 (10.9)	1 (10.0)	42 (20.4)

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 (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)	4 (9.3)	0	4 (30.8)	7 (15.6)	0	18 (32.7)	0	36 (17.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.8)	4 (9.3)	0	2 (15.4)	5 (11.1)	0	22 (40.0)	0	34 (16.5)
高血糖	2 (5.6)	3 (7.0)	0	2 (15.4)	2 (4.4)	0	22 (40.0)	0	31 (15.0)
筋肉痛	0	5 (11.6)	0	2 (15.4)	5 (11.1)	0	18 (32.7)	1 (10.0)	31 (15.0)
下痢	5 (13.9)	10 (23.3)	0	3 (23.1)	4 (8.9)	0	7 (12.7)	1 (10.0)	30 (14.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)	3 (7.0)	0	3 (23.1)	4 (8.9)	0	14 (25.5)	0	27 (13.1)
皮膚乾燥	3 (8.3)	2 (4.7)	0	3 (23.1)	2 (4.4)	1 (33.3)	16 (29.1)	0	27 (13.1)
嘔吐	1 (2.8)	8 (18.6)	0	2 (15.4)	4 (8.9)	1 (33.3)	8 (14.5)	3 (30.0)	27 (13.1)
末梢性浮腫	3 (8.3)	1 (2.3)	0	1 (7.7)	2 (4.4)	1 (33.3)	17 (30.9)	1 (10.0)	26 (12.6)
斑状丘疹状皮疹	3 (8.3)	4 (9.3)	0	1 (7.7)	0	1 (33.3)	17 (30.9)	0	26 (12.6)
頭痛	4 (11.1)	2 (4.7)	0	2 (15.4)	3 (6.7)	0	14 (25.5)	0	25 (12.1)
関節痛	1 (2.8)	3 (7.0)	0	5 (38.5)	3 (6.7)	0	11 (20.0)	1 (10.0)	24 (11.7)
口内乾燥	3 (8.3)	7 (16.3)	0	2 (15.4)	2 (4.4)	0	7 (12.7)	1 (10.0)	22 (10.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (8.3)	1 (2.3)	0	2 (15.4)	0	0	14 (25.5)	1 (10.0)	21 (10.2)
白血球数減少	5 (13.9)	5 (11.6)	0	3 (23.1)	6 (13.3)	0	2 (3.6)	0	21 (10.2)

Source: X2201 試験-Table 1431.1050

PT は Total での発現割合の降順で示した。

2.1.1.2.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

ダブラフェニブとの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%（26/27 名），パート 2 で 91.4%（53/58 名）であった。いずれかのパートで発現割合が 30%以上であった事象は，皮膚乾燥，発熱，疲労であった（Table 2-10）。

Table 2-10 PT 別のダブラフェニブとの関連ありと判断された有害事象：いずれかのパートで発現割合 20%以上（A2102 試験，安全性解析対象集団）

PT	Part 1 N=27		Part 2 N=58	
	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
合計	26 (96.3)	8 (29.6)	53 (91.4)	11 (19.0)
皮膚乾燥	8 (29.6)	0	18 (31.0)	0
発熱	9 (33.3)	1 (3.7)	15 (25.9)	1 (1.7)
疲労	9 (33.3)	0	14 (24.1)	0
発疹	8 (29.6)	0	13 (22.4)	0
メラノサイト性母斑	6 (22.2)	0	13 (22.4)	0
嘔吐	8 (29.6)	0	10 (17.2)	0
過角化	7 (25.9)	1 (3.7)	8 (13.8)	0

PT	Part 1 N=27 All grades n (%)	Part 1 N=27 Grade ≥3 n (%)	Part 2 N=58 All grades n (%)	Part 2 N=58 Grade ≥3 n (%)
斑状丘疹状皮疹	8 (29.6)	2 (7.4)	7 (12.1)	1 (1.7)
悪心	6 (22.2)	0	7 (12.1)	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (25.9)	0	5 (8.6)	0
頭痛	7 (25.9)	0	5 (8.6)	0
低リン酸血症	7 (25.9)	0	5 (8.6)	0
貧血	6 (22.2)	0	5 (8.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (25.9)	0	4 (6.9)	1 (1.7)
毛孔性角化症	7 (25.9)	0	4 (6.9)	0
皮膚病変	6 (22.2)	0	2 (3.4)	0

Source: A2102 試験-Table 14.3.1-1.10

PT は Part 2 の All grades の発現割合の降順に示した。

2.1.1.2.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法

トラメチニブとの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%（50/50 名），パート B で 97.6%（40/41 名）であった。いずれかのパートで発現割合が 50%以上であった事象は，爪囲炎，皮膚乾燥，及び下痢であった（Table 2-11）。

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との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%以上であった事象は発熱，皮膚乾燥，及び発疹であった。

Table 2-11 PT 別の治験薬との関連ありと判断された有害事象：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 N=50 n (%)	Trametinib monotherapy Part B N=41 n (%)	Dabrafenib+Trametinib Part C N=18 n (%)	Dabrafenib+Trametinib Part D N=30 n (%)
合計	50 (100)	40 (97.6)	18 (100)	30 (100)
発熱	15 (30.0)	3 (7.3)	9 (50.0)	16 (53.3)
皮膚乾燥	28 (56.0)	19 (46.3)	9 (50.0)	11 (36.7)
疲労	16 (32.0)	6 (14.6)	6 (33.3)	11 (36.7)
下痢	26 (52.0)	15 (36.6)	6 (33.3)	10 (33.3)
斑状丘疹状皮疹	12 (24.0)	8 (19.5)	2 (11.1)	10 (33.3)
ざ瘡様皮膚炎	19 (38.0)	11 (26.8)	6 (33.3)	9 (30.0)
嘔吐	16 (32.0)	6 (14.6)	6 (33.3)	9 (30.0)

PT	Trametinib monotherapy		Dabrafenib+Trametinib	
	Part A N=50 n (%)	Part B N=41 n (%)	Part C N=18 n (%)	Part D N=30 n (%)
腹痛	14 (28.0)	6 (14.6)	4 (22.2)	8 (26.7)
悪心	9 (18.0)	10 (24.4)	5 (27.8)	8 (26.7)
好中球数減少	1 (2.0)	2 (4.9)	3 (16.7)	8 (26.7)
爪囲炎	35 (70.0)	14 (34.1)	2 (11.1)	7 (23.3)
頭痛	5 (10.0)	5 (12.2)	2 (11.1)	6 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (38.0)	10 (24.4)	5 (27.8)	5 (16.7)
発疹	22 (44.0)	15 (36.6)	11 (61.1)	4 (13.3)
貧血	15 (30.0)	11 (26.8)	4 (22.2)	4 (13.3)
そう痒症	10 (20.0)	4 (9.8)	2 (11.1)	4 (13.3)
湿疹	21 (42.0)	8 (19.5)	1 (5.6)	3 (10.0)
紅斑	11 (22.0)	3 (7.3)	0	3 (10.0)
丘疹性皮疹	10 (20.0)	6 (14.6)	1 (5.6)	3 (10.0)
脱毛症	15 (30.0)	11 (26.8)	2 (11.1)	2 (6.7)
食欲減退	15 (30.0)	6 (14.6)	0	2 (6.7)
口唇炎	10 (20.0)	2 (4.9)	1 (5.6)	2 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (8.0)	2 (4.9)	5 (27.8)	2 (6.7)
低アルブミン血症	11 (22.0)	8 (19.5)	5 (27.8)	1 (3.3)
毛包炎	11 (22.0)	3 (7.3)	0	1 (3.3)

Source: X2101 試験-Table 14.3.1-4.2.1，Table 14.3.1-4.2.2，Table 14.3.1-4.2.3，Table 14.3.1-4.2.4
PT は Part D の発現割合の降順に示した。

2.1.1.3 有害事象の重症度

2.1.1.3.1 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

Grade 3 以上の有害事象発現割合は 63.6%（131/206 名）であった（Grade 3：50.5%，Grade 4：8.7%，Grade 5：4.4%）。PT 別で発現割合が 5%超であった Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症，貧血，肺炎，及び低ナトリウム血症であった（Table 2-12）。

Grade 5 の有害事象は 9 名 12 件に認められ，PT 別の内訳は，敗血症が 4 名（1.9%），肺炎が 2 名（1.0%），胸水，肺塞栓症，全身健康状態悪化，膵腺癌，憩室炎，及び出血性卒中が各 1 名（0.5%）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 Grade 5 の有害事象はいずれも治験薬との関連なしと判断された（X2201 試験-14.3.3 項，Table 1431.1040，Listing 16.2.7-13）

Table 2-12 Grade 3 以上の PT 別有害事象（全体で Grade 3 以上の発現割合 3%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	24 (66.7)	26 (60.5)	1 (100.0)	8 (61.5)	25 (55.6)	2 (66.7)	37 (67.3)	8 (80.0)	131 (63.6)
好中球減少症	1 (2.8)	2 (4.7)	0	0	3 (6.7)	0	5 (9.1)	4 (40.0)	15 (7.3)
貧血	7 (19.4)	0	0	0	0	0	3 (5.5)	3 (30.0)	13 (6.3)
肺炎	8 (22.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	4 (7.3)	0	13 (6.3)
低ナトリウム血症	6 (16.7)	3 (7.0)	0	0	0	0	2 (3.6)	0	11 (5.3)
発熱	0	3 (7.0)	0	0	1 (2.2)	1 (33.3)	4 (7.3)	1 (10.0)	10 (4.9)
疲労	3 (8.3)	0	0	2 (15.4)	3 (6.7)	0	1 (1.8)	1 (10.0)	10 (4.9)
高血糖	1 (2.8)	2 (4.7)	0	0	1 (2.2)	0	5 (9.1)	0	9 (4.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	2 (4.7)	0	1 (7.7)	1 (2.2)	0	3 (5.5)	0	8 (3.9)
好中球数減少	1 (2.8)	0	0	1 (7.7)	4 (8.9)	0	2 (3.6)	0	8 (3.9)
高血圧	0	3 (7.0)	0	0	2 (4.4)	0	3 (5.5)	0	8 (3.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6 (14.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	7 (3.4)

Source: SCS-Appendix-1-jp-Table JCTD-3.2

PT は Total での発現割合の降順で示した。

2.1.1.3.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

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（パート 1：4 名，パート 2：5 名，以下同順）及び体重増加（3 名，2 名）であった（A2102 試験-Table 14.3.1-1.6）。

2.1.1.3.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法

Grade 3 以上の有害事象発現割合は，パート A で 50%（25/50 名），パート B で 65.9%（27/41 名）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（パート A：2 名，パート B：3 名，以下同順），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（X2101 試験-Table 14.3.1-2.4.1，Table 14.3.1-2.4.2）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法：

Grade 3 以上の有害事象発現割合は，パート C で 66.7%（12/18 名），パート D で 63.3%（19/30 名）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（パート C：3 名，パート D：5 名，以下同順）及び好中球数減少（2 名，4 名）であった（X2101 試験-Table 14.3.1-2.4.3，Table 14.3.1-2.4.4）。

2.1.2 死亡

2.1.2.1 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

X2201 試験では，データカットオフ日までに 111 名（53.9%）が死亡した。このうち 20 名（9.7%）は投与期間中（最終投与後 30 日以内）に，残り 91 名（44.2%）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（43.7%），原疾患以外の癌（肝転移を伴う結腸癌）が 1 名（0.5%），その他心臓系の疾患が 5 名（2.4%），その他非心臓系の疾患が 8 名（3.9%），死因不明が 7 名（3.4%）であった（Table 2-13）。

Table 2-13 死亡例の内訳（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Subject Status, n (%)									
Dead	24 (66.7)	34 (79.1)	1 (100.0)	4 (30.8)	28 (62.2)	3 (100.0)	8 (14.5)	9 (90.0)	111 (53.9)
Alive at last contact, follow-up ended	12 (33.3)	9 (20.9)	0	9 (69.2)	17 (37.8)	0	47 (85.5)	1 (10.0)	95 (46.1)
Time to death from last dose									
≤ 30 days	6 (16.7)	6 (14.0)	0	1 (7.7)	2 (4.4)	0	4 (7.3)	1 (10.0)	20 (9.7)
> 30 days	18 (50.0)	28 (65.1)	1 (100.0)	3 (23.1)	26 (57.8)	3 (100.0)	4 (7.3)	8 (80.0)	91 (44.2)
Primary cause of death, n (%)									
Non-cardiovascular cause	21 (58.3)	34 (79.1)	1 (100.0)	4 (30.8)	27 (60.0)	2 (66.7)	8 (14.5)	9 (90.0)	106 (51.5)
Cancer, Disease under study	20 (55.6)	28 (65.1)	1 (100.0)	4 (30.8)	24 (53.3)	2 (66.7)	5 (9.1)	6 (60.0)	90 (43.7)
Cancer, other cancer metastatic colon cancer with liver metastasis	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.5)
Influenza B	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)
Pneumonia	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Pneumonia, sepsis	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)
Pneumonia and pleural effusion, sepsis	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Port-A-Cath infection, sepsis	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Sepsis, source of sepsis unknown	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
GVHD refractory to multiple treatments	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.5)

	ATC N=36	BTC N=43	GIST N=1	LGG N=13	HGG N=45	ASI N=3	HCL N=55	MM N=10	Total N=206
Spontaneous cerebellar hematoma leading to cardiac arrest	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)
Missing	0	3 (7.0)	0	0	3 (6.7)	0	0	1 (10.0)	7 (3.4)
Cardiovascular cause	3 (8.3)	0	0	0	1 (2.2)	1 (33.3)	0	0	5 (2.4)
Stroke	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.5)
Pulmonary embolism	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Heart failure	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (0.5)
Digestive, haemorrhage	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Acute respiratory failure	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)

Source: X2201 試験-Table 1431.1110

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（X2201 試験-14.3.3 項，Listing 1627.1050）。

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 名の詳細を Table 2-14 に示す。血液腫瘍コホート 2 名（HCL コホート）の詳細は治験総括報告書に示した。

死亡した全被験者の一覧を Table 7-1 に示した。

Table 2-14　投与期間中（最終投与後 30 日以内）に病勢進行以外で死亡した被験者の叙述の要約（X2201 試験，All Treated 集団，固形腫瘍コホート）

被験者 ID 背景情報	死亡に至った AE (主要死因:医師報告名)/ 治験薬との関連/ 死亡日	経過
ATC コホート		
[redacted] [redacted]/F/WHITE 合併症：右頚部痛，咳嗽，術後副甲状腺機能低下症，甲状腺機能低下症，呼吸困難，アスピリンアレルギー	肺塞栓症 (PULMONARY EMBOLISM)/ 関連なし/ Day 47	被験者は Day 1 にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を開始した。合併症である呼吸困難（Grade 2）のため Day 44 に治験薬を休薬し，Day 47 に自宅で突然死亡した。治療の報告はなかった。治験薬の最終投与は Day 43 であった。試験担当医師は主要死因を肺塞栓症と判断し，肺塞栓症と治験薬との関連はなしと判断した。

被験者 ID 背景情報	死亡に至った AE (主要死因:医師報告名)/ 治験薬との関連/ 死亡日	経過
[redacted] 8[redacted]/F/ASIAN 合併症：橋本病，甲状腺機能亢進症	肺炎，胸水，敗血症 (PNEUMONIA AND PLEURAL EFFUSION-SEPSIS) 関連なし/ Day 170	被験者は Day 1 にダブラフェニブ，Day 2 にトラメチニブ併用療法を開始した。Day 147 に肺炎及び胸水が発現した。Day 156 に胸部 PA にて右下葉の肺炎を伴う右胸水が確認され，薬物治療を受けた。Day 158 に入院し，同日肺炎及び胸水のためダブラフェニブを休薬し，翌日トラメチニブも休薬した。その後投与は再開せず，ダブラフェニブ及びトラメチニブの最終投与日は Day 158 であった。Day 169 に敗血症及び多臓器不全のため他院へ転院した。Day 170（治験薬の最終投与から 12 日後）に肺炎，胸水，及び敗血症のため死亡した。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との関連はなしと判断された。
[redacted] 8[redacted]/F/WHITE 合併症：呼吸困難，胃食道逆流性疾患，高血圧，甲状腺機能低下症，下肢浮腫，高脂血症 既往歴：S 状結腸憩室炎手術	憩室炎 (DIGESTIVE-HAEMORRHAGE)/ 関連なし/ Day 204	被験者は Day 1 にダブラフェニブ，Day 2 にトラメチニブの投与を開始した。Day 194 に憩室炎の瘻孔（Grade 3）が発現し，翌日入院した。胸部，腹部及び骨盤の CT スキャンで S 状結腸膀胱瘻が確認され（日付不明），薬物治療を受けた。憩室炎のためダブラフェニブ及びトラメチニブの投与を中止し，最終投与日は Day 194 であった。Day 204 に退院し，同日，消化管出血後の憩室炎瘻孔のため死亡した。憩室炎と治験薬との関連はなしと判断された。
BTC コホート		
[redacted] 7[redacted]/M/WHITE 合併症：腹水，腫瘍疼痛，食欲不振，無力症，糖尿病，便秘，中等度の腎機能不全，期外性不整脈，高血圧，皮膚乾燥，高脂血症，心房細動（Grade 1），良性前立腺肥大，低カルシウム血症及び関節痛	敗血症 (SEPSIS-SOURCE OF SEPSIS UNK)/ 関連なし/ Day 135	被験者は Day 1 にダブラフェニブ及びトラメチニブの投与を開始した。Day 111 に坐骨神経痛（Grade 3）が発現し，被験者又は代理人の判断により，ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与を中止した。治験薬の最終投与日は Day 111 であった。Day 112 に脊椎痛（Grade 3）が発現し，薬物治療を受けた。同日，X 線で L2 及び L3 の骨折が認められたが，神経学的徴候は認められず，血液培養では *Staphylococcus epidermidis* が陽性であったが，発熱はなかった。Day 132 に脊椎痛のため入院し，C 反応性蛋白は 49 mg/L（RR:0.00~5）であった。Day 134（治験薬の最終投与から 23 日後）に敗血症と診断され，薬物治療を受けた。Day 135（治験薬の最終投与から 24 日後）に敗血症により死亡した。敗血症と治験薬との関連はなしと判断された。
[redacted] 6[redacted]/M/WHITE 合併症：胆管細胞癌，腹痛，多発性神経炎，高血圧	敗血症 (PORT-A-CATH INFECTION-SEPSIS)/ 関連なし/ Day 108	被験者は Day 1 にダブラフェニブ，Day 2 にトラメチニブの投与を開始した。Day 97 に敗血症のため入院し，白血球数 29.6 GI/L，CRP 20.28 mg/dL，血中ビリルビン 256.5 µmol/L，AST 208 IU/L であった。血液培養は陰性であった。Port A Cath 感染が敗血症を引き起こした疑いがあったため，Day 99 に被験者は薬物治療を受けた。敗血症のためダブラフェニブ及びトラメチニブの投与を中止し，最終投与日は Day 83 であった。Day 108（治験薬の最終投与から 25 日後）に敗血症により死亡した。敗血症と治験薬との関連はなしと判断された。

Source: X2201 試験-Listing 1627.1070，14.3.3 項

2.1.2.2 小児 A2102 試験（評価資料）

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。

- 被験者 ID [redacted]（パート 1，5.25 mg/kg）：1[redacted]歳男性，白人
  当該被験者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。本事象はダブラフェニブとの関連なしと判断された（A2102 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

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

死亡した被験者の一覧は Table 7-2 に示した。

2.1.2.3 小児 X2101 試験（評価資料）

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）で 1 名（0.032 mg/kg/day コホート）の死亡が報告された。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，誤嚥とトラメチニブとの関連なしと判断された（X2101 試験-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.7-2）。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 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

全体で 2 名以上に発現した重篤な有害事象の発現状況を Table 2-15 に，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状況を Table 2-16 に示す。

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 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 名以上に発現した治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は発熱（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。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 コホートで発現した。

死亡に至った重篤な有害事象は 9 名（4.4%）に報告された（敗血症 4 名，肺炎 2 名，膵腺癌，憩室炎，全身健康状態悪化，出血性卒中，胸水，及び肺塞栓症 各 1 名）。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（X2201 試験-Table 1431.1090，Listing 1627.1030）。

重篤な有害事象の一覧は 2.7.6-Table 4-5 に示した。

Table 2-15 重篤な有害事象の発現状況（全体で 2 名以上に発現）（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	20 (55.6)	17 (39.5)	1 (100.0)	3 (23.1)	16 (35.6)	0	32 (58.2)	4 (40.0)	93 (45.1)
発熱	1 (2.8)	9 (20.9)	0	1 (7.7)	1 (2.2)	0	10 (18.2)	1 (10.0)	23 (11.2)
肺炎	8 (22.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	4 (7.3)	0	13 (6.3)
尿路感染	2 (5.6)	1 (2.3)	0	1 (7.7)	1 (2.2)	0	2 (3.6)	1 (10.0)	8 (3.9)
嘔吐	0	1 (2.3)	0	1 (7.7)	3 (6.7)	0	2 (3.6)	0	7 (3.4)
敗血症	1 (2.8)	3 (7.0)	0	0	0	0	1 (1.8)	0	5 (2.4)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	0	4 (1.9)
悪寒	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	0	4 (1.9)
痙攣発作	0	0	0	0	4 (8.9)	0	0	0	4 (1.9)
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	0	4 (1.9)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	4 (7.3)	0	4 (1.9)
悪心	0	0	0	0	3 (6.7)	0	0	1 (10.0)	4 (1.9)
急性腎障害	2 (5.6)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)
胆管炎	0	3 (7.0)	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)
脱水	1 (2.8)	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (1.8)	0	3 (1.5)
疲労	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (10.0)	3 (1.5)
好中球数減少	2 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	3 (1.5)
胸水	3 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)
肺塞栓症	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.8)	0	3 (1.5)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (2.2)	0	2 (3.6)	0	3 (1.5)
貧血	1 (2.8)	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	2 (1.0)
心房細動	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)
膀胱新生物	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	2 (1.0)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	2 (1.0)
下痢	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (1.0)
浮動性めまい	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (1.0)
駆出率減少	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (1.0)
発熱性好中球減少症	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)
大腿骨頚部骨折	1 (2.8)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)
血便排泄	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)
血尿	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)

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 (%)
頭痛	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	0	2 (1.0)
低血圧	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)
感染	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	2 (1.0)
白血球減少症	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)
好中球減少症	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (1.0)
創傷感染	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)

Source: X2201 試験-Table 1431.1070
PT は Total での発現割合の降順で示した。

Table 2-16 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状況（全体で 2 名以上に発現）（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 (%)	LGG (N=13) n (%)	HGG (N=45) n (%)	HCL (N=55) n (%)	MM (N=10) n (%)	Total (N=206) n (%)
合計	7 (19.4)	9 (20.9)	1 (7.7)	7 (15.6)	19 (34.5)	3 (30.0)	46 (22.3)
発熱	1 (2.8)	8 (18.6)	1 (7.7)	1 (2.2)	7 (12.7)	1 (10.0)	19 (9.2)
基底細胞癌	0	0	0	0	3 (5.5)	0	3 (1.5)
好中球数減少	2 (5.6)	0	0	0	1 (1.8)	0	3 (1.5)
扁平上皮癌*	0	0	0	0	3 (5.5)	0	3 (1.5)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	3 (5.5)	0	3 (1.5)
悪寒	0	0	0	0	2 (3.6)	0	2 (1.0)
白血球減少症	2 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (1.0)
悪心	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (10.0)	2 (1.0)
嘔吐	0	0	1 (7.7)	1 (2.2)	0	0	2 (1.0)

Source: X2201 試験-Table 1431.1080
PT は Total での発現割合の降順で示した。
GIST 及び ASI コホートでは治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は発現しなかった。
*All 3 cases were cutaneous (Listing 1627.1060).

2.1.3.2 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 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（A2102 試験-Table 14.3.1-1.13）。

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%（5/27 名），パート 2 で 10.3%（6/58 名）であり，いずれかのパートで 2 名以上に発現した治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は発熱（パート 1，パート 2，各 2 名）であった（A2102 試験-Table 14.3.1-1.16）。

重篤な有害事象の一覧はパート別に 2.7.6-Table 4-12，Table 4-13 に示した。

2.1.3.3 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%，10 名），嘔吐及び肺炎（各 5.5%，5 名）であった（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.7，Table 14.3.1-5.1.1，Table 14.3.1-5.1.2）。

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 名以上に発現した治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は，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（X2101 試験-Table 14.3.-5.4.1，Table 14.3.1-5.4.2）。

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%，12 名）及び駆出率減少（6.3%，3 名）であった（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.8，Table 14.3.1-5.1.3，Table 14.3.1-5.1.4）。

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 名以上に発現した治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は，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（X2101 試験-Table 14.3.1-5.4.3，Table 14.3.1-5.4.4）。

すべての重篤な有害事象の一覧は 2.7.6-Table 4-19 に示した。

2.1.4 重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1 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

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（Table 2-17）。このうち，投与中止に至った治験薬との関連ありと判断された有害事象は悪心（3 名），駆出率減少，頭痛，及び発熱（各 2 名）であった（X2201 試験-Listing 1627.1080）。

Table 2-17 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況（全体で 2 名以上に発現）（X2201 試験，All Treated 集団，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC (N=36)	BTC (N=43)	GIST (N=1)	LGG (N=13)	HGG (N=45)	ASI (N=3)	HCL (N=55)	MM (N=10)	Total (N=206)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	6 (16.7)	1 (2.3)	0	2 (15.4)	4 (8.9)	1 (33.3)	13 (23.6)	1 (10.0)	28 (13.6)
悪心	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (10.0)	3 (1.5)
呼吸困難	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)
駆出率減少	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (1.0)
頭痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)
胸水	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)
肺炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)
発熱	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (1.8)	0	2 (1.0)
敗血症	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)

Source: X2201 試験-Table 1431.1120

2.1.4.1.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

投与中止に至った有害事象は，全体で計 6 名［パート 1：2 名（7.4%），パート 2：4 名（6.9%）］に発現した。認められた事象は，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）であり，2 名以上に発現した事象はなかった。これらの事象は，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を除き，いずれも治験薬と関連ありと判断された（A2102 試験-Table 14.3.1-1.21，Listing 14.3.2-1.5）。

2.1.4.1.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法

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（X2101 試験-Table 14.3.1-6.1.1，Table 14.3.1-6.1.2，Listing 14.3.2-3）。

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（X2101 試験-Table 14.3.1-6.1.3，Table 14.3.1-6.1.4，Listing 14.3.2-3）。

2.1.4.2 減量又は休薬に至った有害事象

2.1.4.2.1 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（X2201 試験-Table 1431.1130）。

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（X2201 試験-Table 1431.1140）。

2.1.4.2.2 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（A2102 試験-Table 14.3.1-1.22）。

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（A2102試験-Table 14.3.1-1.23）。

2.1.4.2.3 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（X2101試験-Table 14.3.1-8.1.10，Table 14.3.1-8.1.11）。

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（X2101試験-Table 14.3.1-7.1.10，Table 14.3.1-7.1.11）。

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（X2101試験-Table 14.3.1-8.1.13，Table 14.3.1-8.1.14）。

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（X2101試験-Table 14.3.17.1.3，Table 14.3.17.1.4）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，各試験のAESIの定義（Table 1-5）に基づき，試験別にAESIの発現状況を示す。

2.1.5.1 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

注目すべき有害事象（AESI）の概要を Table 2-18 に，各 AESI の詳細を以下の各項に示す。

X2201 試験では「皮膚毒性」（59.7%）の発現割合が最も高く，次いで「発熱」（56.8%），「肝障害」（35.0%）の順であった。

投与期間中（最終投与後 30 日以内）に AESI による死亡が 3 名に認められた［肺塞栓症（ATC コホート 1 名），膵腺癌（HCL コホート 1 名），出血性卒中（HCL コホート 1 名）］。死亡例の詳細は 2.1.2.1 項に示す。

Table 2-18 注目すべき有害事象の発現状況（X2201 試験, All Treated 集団）

AESI	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 (%)
皮膚毒性	18 (50.0)	28 (65.1)	0	11 (84.6)	17 (37.8)	2 (66.7)	44 (80.0)	3 (30.0)	123 (59.7)
発熱	17 (47.2)	30 (69.8)	1 (100.0)	10 (76.9)	12 (26.7)	2 (66.7)	42 (76.4)	3 (30.0)	117 (56.8)
肝障害	9 (25.0)	19 (44.2)	0	4 (30.8)	14 (31.1)	0	26 (47.3)	0	72 (35.0)
出血	12 (33.3)	6 (14.0)	0	3 (23.1)	12 (26.7)	0	29 (52.7)	0	62 (30.1)
好中球減少症	8 (22.2)	12 (27.9)	0	4 (30.8)	16 (35.6)	1 (33.3)	9 (16.4)	4 (40.0)	54 (26.2)
眼事象	6 (16.7)	6 (14.0)	0	7 (53.8)	10 (22.2)	0	23 (41.8)	2 (20.0)	54 (26.2)
高血糖	6 (16.7)	9 (20.9)	0	2 (15.4)	5 (11.1)	0	28 (50.9)	0	50 (24.3)
新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍	2 (5.6)	2 (4.7)	0	0	3 (6.7)	0	22 (40.0)	0	29 (14.1)
高血圧	1 (2.8)	6 (14.0)	0	2 (15.4)	2 (4.4)	1 (33.3)	9 (16.4)	1 (10.0)	22 (10.7)
心臓関連事象	4 (11.1)	0	0	1 (7.7)	6 (13.3)	0	8 (14.5)	1 (10.0)	20 (9.7)
過敏症	4 (11.1)	3 (7.0)	0	2 (15.4)	3 (6.7)	0	8 (14.5)	0	20 (9.7)
静脈血栓塞栓症	5 (13.9)	1 (2.3)	0	0	2 (4.4)	0	4 (7.3)	0	12 (5.8)
腎前及び腎実質性腎不全	2 (5.6)	4 (9.3)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (10.0)	8 (3.9)
肺臓炎及び間質性肺疾患	2 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.5)	0	5 (2.4)
膵炎	0	0	0	2 (15.4)	1 (2.2)	0	1 (1.8)	0	4 (1.9)
ぶどう膜炎	0	0	0	1 (7.7)	0	0	3 (5.5)	0	4 (1.9)

Source: X2201 試験-Table 1431.1060

AESI は Total での発現割合の降順で示した。

2.1.5.1.1 皮膚毒性

X2201 試験で「皮膚毒性」は 123 名（59.7%）に発現した。PT 別で 5%以上に発現した事象は，発疹（52 名，25.2%），ざ瘡様皮膚炎及び皮膚乾燥（各 34 名，16.5%），斑状丘疹状皮疹（28 名，13.6%），そう痒症（25 名，12.1%），及び紅斑（15 名，7.3%）であった。Grade 別では Grade 3 が 6 名（斑状丘疹状皮疹 3 名，発疹 2 名，ざ瘡様皮膚炎 1 名）であり，その他の事象はいずれも

Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された事象は 1 名（結節性紅斑）に認められ，治験薬に対する処置を要することなく回復した。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.2 発熱

X2201 試験で「発熱」は 117 名（56.8%）に発現した。PT 別では発熱（113 名，54.9%）が最も多く，次いでインフルエンザ様疾患（13 名，6.3%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 10 名（いずれも発熱）であり，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された事象は 23 名に発現したが，治験薬の投与を中止した被験者は 2 名であり，いずれも中止後に消失した。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.3 肝障害

X2201 試験で「肝障害」は 72 名（35.0%）に発現した。PT 別で 5%以上に発現した事象は，AST 増加（50 名，24.3%），ALT 増加（41 名，19.9%），及び γ-GTP 増加（19 名，9.2%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 19 名（AST 増加 8 名，γ-GTP 増加 7 名，ALT 増加 5 名，トランスアミナーゼ上昇 3 名，血中ビリルビン増加 2 名，肝細胞融解及び肝毒性 各 1 名）であり，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な事象は 3 名（肝毒性，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，治験薬の投与中止に至った事象は認められず，いずれも消失した。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.4 出血

X2201 試験で「出血」は 62 名（30.1%）に発現した。PT 別で 5%以上に発現した事象は，血尿（15 名，7.3%），鼻出血（14 名，6.8%），及び挫傷（11 名，5.3%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 8 名（血尿及び血便排泄 各 2 名，肺血腫，血胸，直腸出血及び血腫 各 1 名），Grade 4 が 1 名（大腸出血），Grade 5 が 1 名（出血性卒中）であり，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な事象は 9 名（血尿及び血便排泄各 2 名，挫傷，肺血腫，直腸出血，大腸出血，及び出血性卒中，各 1 名）に発現した。出血性卒中（1 名）は死亡に至り，ダブラフェニブとの関連ありと判断された（X2201 試験-14.3.3 項）。また，その他の重篤な事象で治験薬の投与中止に至ったものはなかった。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置より管理可能であった。Grade 5 の出血性卒中（HCL コホート）の詳細は治験総括報告書に示す（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.5 好中球減少症

X2201 試験で「好中球減少症」は 54 名（26.2%）に発現した。PT 別で 5%以上に発現した事象は，白血球数減少（27 名，13.1%），好中球減少症（25 名，12.1%），好中球数減少（21 名，

10.2%），及び白血球減少症（12 名，5.8%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 24 名（好中球減少症 14 名，好中球数減少 7 名，白血球数減少 4 名，白血球減少症及び発熱性好中球減少症各 2 名），Grade 4 が 3 名（白血球数減少 2 名，好中球減少症及び好中球数減少 各 1 名）であり，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な事象は 8 名（好中球数減少 3 名，好中球減少症，白血球減少症，及び発熱性好中球減少症各 2 名，白血球数減少 1 名）に発現したが，治験薬の投与中止に至った事象は認められず，いずれも消失した。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.6 眼事象

X2201 試験で「眼事象」は 54 名（26.2%）に発現した。PT 別で 2 名以上に認められた事象は，霧視（23 名，11.2%），ドライアイ及び視力障害（各 10 名，4.9%），硝子体浮遊物（7 名，3.4%），羞明（6名，2.9%），複視及び光視症（3名，1.5%），緑内障及び視神経乳頭浮腫（各2名，1.0%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 2 名（緑内障及び複視 各 1 名）であり，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された事象は 2 名（網膜剥離及び複視，各 1 名）に発現した。1 名（網膜剥離）はトラメチニブの休薬により回復した。もう 1 名（複視）は治験薬に対する処置なく回復した。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.7 高血糖

X2201 試験で「高血糖」は 50 名（24.3%）に発現した。PT 別では高血糖（46 名，22.3%）が最も多く，次いで糖尿病及びグリコヘモグロビン増加（各 3 名，1.5%），血中ブドウ糖増加及び高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群（各 1 名，0.5%）の順であった。Grade 別では，Grade 3 が 7 名（高血糖 7 名，糖尿病 1 名），Grade 4 が 3 名（高血糖 2 名，高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 1 名）であり，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された事象は 2 名（高血糖，高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群，各 1 名）に発現し，そのうち 1 名（高血糖）は治験薬投与を中止し，最終評価時点で未回復であった。もう 1 名（高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群）は治験薬の休薬により回復した。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.8 新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍

X2201 試験で「新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍」は 29 名（14.1%）に発現した。「新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍」を発現した 29 名中 22 名は HCL コホートであった。PT 別で 2 名以上に発現した事象は，基底細胞癌（17 名，8.3%），扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌（各 4 名，1.9%），膀胱新生物及びボーエン病（各 2 名，1.0%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 10 名（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌 各 3 名，扁平上皮癌，膀胱新生物，ボーエン病，膀胱移行上皮

癌，慢性リンパ性白血病，結腸癌，ホジキン病，浸潤性乳癌，リンパ腫，及び遠隔転移を伴う扁平上皮癌 各1名），Grade 4が 1名（移行上皮癌），Grade 5が 1名（膵腺癌）であり，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された事象は 17 名に発現し，このうち 2 名以上に認められた PT は基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌，及び扁平上皮癌（各 4 名）及び膀胱新生物（2 名）であった。また，このうち投与中止に至った事象は 4 名［膵腺癌及び浸潤性乳癌 各 1 名，ホジキン病 1 名，慢性リンパ性白血病及びリンパ腫 1 名（同一被験者）］に認められた。このうち浸潤性乳癌は回復したが，膵腺癌は死亡に至った。その他の事象は最終解析時点で未回復であった。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった。Grade 5 の膵腺癌（HCL コホート）の詳細は治験総括報告書に示す（X2201 試験-Table 1431.1060, Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.9 高血圧

X2201 試験で「高血圧」は 22 名（10.7%）に発現した。PT 別では高血圧（21 名，10.2%）及び血圧上昇（1 名，0.5%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 9 名（高血圧 8 名，血圧上昇 1 名）であり，その他の事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至った事象は認められず，多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.10 心臓関連事象

X2201 試験で「心臓関連事象」は 20 名（9.7%）に発現した。PT 別では駆出率減少（19 名，9.2%）及び左室機能不全（1 名，0.5%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 3 名（駆出率減少）であり，その他の事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された事象は 2 名に発現した（駆出率減少 2 名）。このうち 1 名は治験薬の投与を中止し，最終評価時点で未回復であった。また，別の 1 名は治験薬に対する処置なく回復した。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.11 過敏症

X2201 試験で「過敏症」は 20 名（9.7%）に発現した。PT 別で 2 名以上に認められた事象は，アレルギー性鼻炎（5 名，2.4%）が最も多く，次いで過敏症（4 名，1.9%），眼瞼浮腫，顔面浮腫，及び蕁麻疹（各 3 名，1.5%），顔面腫脹（2 名，1.0%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 であり，重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至った事象は認められず，多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.12 静脈血栓塞栓症

X2201 試験で「静脈血栓塞栓症」は 12 名（5.8%）に発現した。PT 別では肺塞栓症（6 名，2.9%），塞栓症（3 名，1.5%），深部静脈血栓症，血栓性静脈炎，及び表在性静脈血栓症（各 1 名，0.5%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 1 名（血栓性静脈炎），Grade 4 が 1 名（肺塞栓症），Grade 5 が 1 名（肺塞栓症）であり，その他の事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された事象は 4 名（肺塞栓症 3 名，血栓性静脈炎 1 名）に発現した。1 名（肺塞栓症）は死亡に至ったが，治験薬との関連なしと判断された。その他の重篤な事象で治験薬の投与中止に至ったものはなかった。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった。Grade 5 の肺塞栓症の詳細は死亡の項に示す（2.1.2.1 項）（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.13 腎前及び腎実質性腎不全

X2201 試験で「腎前及び腎実質性腎不全」は 8 名（3.9%）に発現した。PT 別では急性腎障害（7 名，3.4%）及び腎不全（2 名，1.0%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 1 名（急性腎障害），Grade 4 が 2 名（急性腎障害）であり，その他の事象はいずれも Grade1 又は 2 であった。重篤と判断された事象は 3 名（いずれも急性腎障害）に発現し，このうち 1 名は急性腎障害のため治験薬の投与を中止したが，中止後に回復した。残り 2 名は治験薬に対する処置なし，又は休薬により後遺症を伴い回復した。その他の事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.14 肺臓炎及び間質性肺疾患

X2201 試験で「肺臓炎及び間質性肺疾患」は 5 名（2.4%）に発現した。PT 別では肺臓炎（4 名，1.9%）及び間質性肺疾患（1 名，0.5%）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であり，重篤と判断された事象は認められなかった。1 名が肺臓炎のため治験薬の投与を中止し，中止後に回復した。多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.15 膵炎

X2201 試験で「膵炎」は 4 名（1.9%）に発現した。PT 別ではリパーゼ増加（3 名，1.5%）及びアミラーゼ増加（1 名，0.5%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 2 名（リパーゼ増加 1 名，アミラーゼ増加 1 名）であり，その他の事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至った事象は認められず，多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.1.16 ぶどう膜炎

X2201 試験で「ぶどう膜炎」は 4 名（1.9%）に発現した。PT 別ではぶどう膜炎（4 名，1.9%）及び虹彩炎（1 名，0.5%）であった。Grade 別では，Grade 3 が 1 名（ぶどう膜炎）であり，その

他の事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤と判断された又は投与中止に至った事象は認められず，多くの事象は治験薬の減量又は休薬，あるいはその他の適切な処置により管理可能であった（X2201 試験-Table 1431.1060，Listing 1627.1030）。

2.1.5.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

パート 1 又はパート 2 で報告された AESI は，「発熱（Grade 3 以上）」9 名，「新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍（All grades）」1 名，「腎前及び腎実質性腎不全（All grades）」1 名，「膵炎（Grade 2 以上）」1 名，及び「ぶどう膜炎（All grades）」1 名であった。「高血糖（Grade 3 以上）」及び「過敏症（Grade 2 以上）」はいずれのパートでも報告されなかった（Table 2-19）。以下に各事象の詳細を示す。

- 「発熱（Grade 3 以上）」：PT はいずれも発熱であった。9 名中 6 名で重篤と判断されたが，投与中止に至った事象はなく，治験薬の減量又は休薬，あるいは処置なく消失した。
- 「新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍（All grades）」：1 名に Grade 2 の口唇新生物及び皮膚新生物が報告された。これらの事象はいずれも治験薬に対する処置を要することなく消失した。
- 「腎前及び腎実質性腎不全（All grades）」：1 名に Grade 2 の腎不全（3 件）が報告された。このうち 1 件は重篤と判断され，治験薬の休薬及び減量により消失した。
- 「膵炎（Grade 2 以上）」：1 名に Grade 4 のリパーゼ増加が報告されたが，本事象は治験薬の休薬により消失した。
- 「ぶどう膜炎（All grades）」：1 名に Grade 2 のぶどう膜炎が報告された。本事象は治験薬に対する処置を要することなく消失した。

Table 2-19 注目すべき有害事象の発現状況（A2102 試験，安全性解析対象集団）

	Part 1 N=27		Part 2 N=58	
AESI PT	All AEs n (%)	Grade ≥3 n (%)	All AEs n (%)	Grade ≥3 n (%)
発熱（Grade 3 以上）	4 (14.8)	4 (14.8)	5 (8.6)	5 (8.6)
発熱	4 (14.8)	4 (14.8)	5 (8.6)	5 (8.6)
高血糖（Grade 3 以上）	0	0	0	0
新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍（All grades）	0	0	1 (1.7)	0
口唇新生物			1 (1.7)	0
皮膚の新生物			1 (1.7)	0
過敏症（Grade 2 以上）	0	0	0	0
腎前及び腎実質性腎不全（All grades）	0	0	1 (1.7)	0
腎不全			1 (1.7)	0

AESI PT	Part 1 N=27 All AEs n (%)	Part 1 N=27 Grade ≥3 n (%)	Part 2 N=58 All AEs n (%)	Part 2 N=58 Grade ≥3 n (%)
膵炎（Grade 2 以上）	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
リパーゼ増加			1 (1.7)	1 (1.7)
ぶどう膜炎（All grades）	1 (3.7)	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (3.7)	0	0	0

Source: A2102 試験-Table 14.3.1-1.24

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple severity grades for an AE while on treatment is only counted under the maximum grade.

Only AEs occurring during treatment or within 28 days of the last dose of study drug are reported

2.1.5.3 小児 X2101 試験（評価資料）

X2101 試験での AESI の概要を Table 2-20 に示す。

トラメチニブ単剤療法

パート A 及びパート B で発現被験者数が最も多かった AESI は「皮膚毒性（Grade 3 以上）」（8 名）であり，次いで「心臓関連事象（All grades）」（6 名），「過敏症（Grade 2 以上）」及び「出血（Grade 2以上）」（各 5名）の順であった。Grade 3以上の事象の発現被験者数も「皮膚毒性（Grade 3 以上）」が最も多かった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

パート C 及びパート D で発現が最も多かった AESI は「好中球減少症（Grade 3 以上）」（10 名）であり，次いで「発熱（Grade 3 以上）」（8 名），「肝障害（Grade 3 以上）」（5 名）の順であった。Grade 3 以上の事象の発現被験者数も同様の結果であった。

いずれのパートも「新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍（All grades）」，「静脈血栓塞栓症（All grades）」，「腎前及び腎実質性腎不全（All grades）」及び「膵炎（Grade 2 以上）」は報告されなかった。

Table 2-20 注目すべき有害事象の要約（X2101 試験，安全性解析対象集団）

AESI	Trametinib monotherapy Part A N=50 All AEs n (%)	Part A N=50 Grade ≥ 3 n (%)	Part B N=41 All AEs n (%)	Part B N=41 Grade ≥ 3 n (%)	Dabrafenib+Trametinib Part C N=18 All AEs n (%)	Part C N=18 Grade ≥ 3 n (%)	Part D N=30 All AEs n (%)	Part D N=30 Grade ≥ 3 n (%)
皮膚毒性（Grade 3 以上）	4 (8.0)	4 (8.0)	4 (9.8)	4 (9.8)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
発熱（Grade 3 以上）	—	—	—	—	3 (16.7)	3 (16.7)	5 (16.7)	5 (16.7)
肝障害（Grade 3 以上）	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (11.1)	2 (11.1)	3 (10.0)	3 (10.0)
好中球減少症（Grade 3 以上）	—	—	—	—	2 (11.1)	2 (11.1)	8 (26.7)	8 (26.7)
出血（Grade 2 以上）	3 (6.0)	0	2 (4.9)	0	0	0	0	0
高血糖（Grade 3 以上）	—	—	—	—	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)

	Trametinib monotherapy				Dabrafenib+Trametinib			
	Part A N=50		Part B N=41		Part C N=18		Part D N=30	
AESI	All AEs n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All AEs n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All AEs n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All AEs n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
眼事象（Grade 2 以上）	1 (2.0)	0	2 (4.9)	0	1 (5.6)	0	0	0
新たな原発性又は二次性の悪性腫瘍（All grades）	—	—	—	—	0	0	0	0
高血圧（Grade 3 以上）	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
心臓関連事象（All grades）	2 (4.0)	0	4 (9.8)	0	2 (11.1)	0	2 (6.7)	0
過敏症（Grade 2 以上）	2 (4.0)	0	3 (7.3)	0	0	0	2 (6.7)	0
静脈血栓塞栓症（All grades）	0	0	0	0	0	0	0	0
腎前及び腎実質性腎不全（All grades）	—	—	—	—	0	0	0	0
膵炎（Grade 2 以上）	—	—	—	—	0	0	0	0
肺臓炎及び間質性肺疾患（All grades）	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0	0
ぶどう膜炎（All grades）	—	—	—	—	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (3.3)	0

Source: X2101 試験-Table 14.3.1-10.1.1，Table 14.3.1-10.1.2，Table 14.3.1-10.1.3，Table 14.3.1-10.1.4

—：評価していない

A subject with multiple occurrences of an AESIs under one treatment is counted only once in the AESIs category for that treatment.
Only AEs occurring during treatment or within 30 days of the last dose of study drug are included.

2.1.5.4 その他の重要な有害事象

2.1.5.4.1 メラノサイト性母斑

以下に，成人 X2201 試験，成人 XUS35T 試験，小児 A2102 試験，小児 X2101 試験でのメラノサイト性母斑（PT）の発現状況を示す。これらの試験で報告されたメラノサイト性母斑はいずれも Grade 1 又は 2 であり，重篤と判断された又は治験薬に対する処置を要した事象はなかった。

ダブラフェニブ単剤療法

小児 A2102 試験のパート 1 で 7/27 名（25.9%），パート 2 で 15/58 名（25.9%）にメラノサイト性母斑が報告された（A2102 試験-Table 14.3.1-1.2）。

トラメチニブ単剤療法

小児 X2101 試験パート A 及びパート B の 3/91 名（3.3%）にメラノサイト性母斑が報告された（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.5）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

成人 X2201 試験では，5/206 名（2.4%）にメラノサイト性母斑が報告された（X2201 試験-Table 1431.1020）。

成人 XUS35T 試験ではメラノサイト性母斑は報告されなかった（XUS35T 試験-Table14.3.1-1.4）。

小児 X2101 試験のパート C 及びパート D で，2/48 名（4.2%）にメラノサイト性母斑が報告された（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.6）。

ダブラフェニブ単剤療法を受けた被験者では，トラメチ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を受けた被験者と比べてメラノサイト性母斑の発現割合が高かった。これは *In vitro* 試験において BRAF 野生型細胞に対する BRAF 阻害剤の曝露により MAPK 経路シグナル伝達の逆説的な活性化が認められたことと一致する。また，ダブラフェニブにトラメチニブを併用することによる野生型 BRAF キナーゼの逆説的な活性化に対するトラメチニブの軽減効果とも一致した。

2.1.5.4.2 低ナトリウム血症

本項では，低ナトリウム血症（PT）の発現状況を示す。

ダブラフェニブ単剤療法

小児 A2102 試験では，計 4 名［パート 1：3 名（11.1%），パート 2：1 名（1.7%）］に低ナトリウム血症が報告され，このうちパート 2 の 1 名は Grade 3 であった（A2102 試験-Table 14.3.1-1.4）。

トラメチニブ単剤療法

小児 X2101 試験のパート A 及びパート B では計 10 名（11.0%）に低ナトリウム血症が報告され，このうち 5 名では Grade 3 又は 4 であった。Grade 3 又は 4 の低ナトリウム血症は，1 名を除き投与開始後早期（Day 7～19）に発現した。Grade 3 又は 4 の低ナトリウム血症が認められた 5 名のうち 1 名は合併症として汎下垂体機能低下症を有しており，別の 1 名はナトリウムホメオスタシス異常を有していた。いずれも減量又は休薬により消失し，投与中止に至った事象はなかった（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.5，Listing 16.2.7-2，Listing 16.2.8-2.4，Listing 16.2.4-2）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

小児 X2101 試験のパート D の 1 名に Grade 1 の低ナトリウム血症が報告された。また，パート C の 1 名に，臨床検査で Grade 3 のナトリウム低値が認められたが，有害事象として報告されなかった（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.6，Listing 16.2.7-2，Listing 16.2.8-2.4）。

成人 X2201 試験では計 16 名（7.8%）に低ナトリウム血症が報告され，そのうち 11 名では Grade 3 又は 4 であった。1 名では重篤と判断され治験薬の減量に至ったが，多くの事象は治験薬に対する処置を要することなく回復した（X2201 試験-Listing 1627.1030）。

2.1.6 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。

これらの臨床試験と，成人 X2201 試験及び小児 X2101 試験（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法パート）での有害事象の概要の比較を Table 2-21 に，PT 別の有害事象の比較を Table 2-22 に示す。

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。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回復した（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を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 2-21 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（固形腫瘍）		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
		N=206 n (%)	N=48 n (%)	N=93 n (%)	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: X2201 試験-Table 1431.1010，Table 143.1010，Table 143.1020，X2101 試験-Table 14.3.1-3，Table 14.3.1-4，Table 14.3-1.1.3，Table 14.3-1.1.4，SCS Addendum-NSCLC 90 day update-Table 2-1，1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料（MEK115306 試験-Table 3.0010，Table3.0011，MEK116513 試験-Table 3.0009，Table 3.0010）

Table 2-22 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（固形腫瘍）		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)

	申請適応症（固形腫瘍）		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 (%)
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)
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: X2201 試験-Table 1431.1020，X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.6，SCS Addendum-NSCLC 90 day update Appendix 1-Table 3.1090，1.13.1-1-悪性黒色腫承認時資料-ISS Table 3.1021

X2201 試験での発現割合の降順で示した。

2.2 個別有害事象の文章による説明

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

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1 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

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，血液学的検査パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。ベースライン後に Grade 3 又は 4 を新たに発現又は悪化したパラメータ及び被験者数を以下に示す（X2201 試験-Table 1434.1010）。

- ATC コホート：貧血（Grade 3：8 名），リンパ球数減少（Grade 3：6 名，Grade 4：1 名），好中球数減少（Grade 3：3 名），白血球数減少（Grade 3：1 名，Grade 4：2 名）
- BTC コホート：リンパ球数減少（Grade 3：6 名），好中球数減少（Grade 3：3 名，Grade 4：2 名），血小板数減少（Grade 3：1 名），白血球数減少（Grade 3：5 名）
- GIST コホート：Grade 3 又は 4 への悪化は認められなかった。
- ASI コホート：貧血（Grade 3：1 名）
- LGG コホート：リンパ球数減少（Grade 3：1 名），好中球数減少（Grade 3: 1 名）
- HGG コホート：リンパ球数減少（Grade 3：2 名，Grade 4：1 名），好中球数減少（Grade 3：6 名）
- HCL コホート：貧血（Grade 3：6 名），リンパ球数増加（Grade 3：2 名），リンパ球数減少（Grade 3：18 名，Grade 4：8 名），好中球数減少（Grade 3：13 名，Grade 4：3 名），血小板数減少（Grade 3：1 名），白血球数減少（Grade 3：11 名，Grade 4：2 名）
- MM コホート：貧血（Grade 3：3 名），リンパ球数減少（Grade 3: 2 名，Grade 4：2 名），好中球数減少（Grade 3：2 名，Grade 4：1 名）， 血小板数減少（Grade 3：1 名），白血球数減少（Grade 4：1 名）

3.1.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

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多くは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 のヘモグロビン低値，リンパ球数高値，リンパ球数低値，好中球数低値及び白血球数低値が認められた。

パート 1（N=27）で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，好中球数低値（Grade 3：37.5%，3/8 名，Grade 4：12.5%，1/8 名），リンパ球数低値（Grade 3：22.2%，4/18 名），リンパ球数高値（Grade 3：20.0%，1/5 名）及び白血球数低値（7.7%，1/13 名）であり，パート 2（N=58）ではリンパ球数低値（Grade 3：23.5%，8/34 名，Grade 4：5.9%，2/34 名），好中球数低値（Grade 3：17.4%，4/23 名，Grade 4：4.3%，1/23 名），白血球数低値（Grade 3：9.4%，3/32 名）及びヘモグロビン低値（Grade 3：5.9%，2/34 名）であった（A2102 試験-Table 14.3-3.3）。

3.1.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法

パート A（N=50）又はパート B（N=41）でベースライン後新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であったが，Grade 3 又は 4 の好中球数低値（パート A：1 名，パート B：3 名，以下同順），リンパ球数高値（2 名，0 名），リンパ球数低値（1 名，0 名），血小板数低値（0 名，1 名）及びヘモグロビン低値（1 名，4 名）が認められた（X2101 試験-Table 14.3-2.1.1，Table 14.3-2.1.2）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

パート C（N=18）又はパート D（N=30）でベースライン後新たに発現又は悪化した血液学的検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であったが，Grade 3 又は 4 の好中球数低値（パート C：3 名，パート D：8 名，以下同順），リンパ球数低値（1 名，1 名），ヘモグロビン高値（1 名，0 名），ヘモグロビン低値（0 名，3 名），リンパ球数高値（0 名，1 名），及び白血球数低値（0 名，1 名）が認められた（X2101 試験-Table 14.3-2.1.3，Table 14.3-2.1.4）。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 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

ベースライン後新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。ベースライン後に Grade 3 又は 4 を新たに発現又は悪化したパラメータ及び被験者数を以下に示す（X2201 試験-Table 1434.1030）。

- ATC コホート：高カルシウム血症（Grade 3：1 名），高血糖（Grade 3：2 名，Grade 4：2 名）
- BTC コホート：低カルシウム血症（Grade 4：1 名），クレアチニン増加（Grade 3：2 名），高血糖（Grade 3：2 名）
- LGG コホート：高血糖（Grade 4：1 名）
- HGG コホート：高血糖（Grade 3：2 名），低血糖（Grade 4：1 名）
- HCL コホート：高カルシウム血症（Grade 4：16 名），低カルシウム血症（Grade 4：2 名），クレアチニン増加（Grade 4：1 名），高血糖（Grade 3：4 名，Grade 4：2 名），低血糖（Grade 3：1 名）

3.2.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ダブラフェニブ単剤療法

いずれのパートも，ベースライン後新たに発現又は悪化した血液生化学的検査異常の多くは Grade 1 又は 2 であった（A2102 試験-12.4.2 項）。

パート 1（N=27）及びパート 2（N=58）でベースライン後新たに発現又は悪化した Grade 3 又は 4 の異常は，ALT 高値，ALP 高値，ビリルビン高値，カリウム高値，カリウム低値，カルシウム高値，カルシウム低値，クレアチンホスホキナーゼ高値，クレアチニン高値，グルコース低値，マグネシウム低値及びリン酸塩低値であった。これらはいずれも 2 名以下での発現であった。

3.2.3 小児 X2101 試験（評価資料）

トラメチニブ単剤療法

パート A（N=50）又はパート B（N=41）でベースライン後に新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。ベースライン後新たに発現又は悪化した Grade 3 又は 4 の異常は ALT 高値，ALP 高値，ナトリウム低値，カリウム高値，カリウム低値，カルシウム低値，ビリルビン高値，AST 高値，アルブミン低値及びグルコース高値であり，いずれも 2 名以下での発現であった（X2101 試験-Table 14.3-2.4.1，Table 14.3-2.4.2）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

パート C（N=18）又はパート D（N=30）でベースライン後に新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常は，ALT 高値，ALP 高値，ナトリウム高値，カリウム高値，カリウム低値，マグネシウム高値，カルシウム低値，アルブミン低値，マグネシウム低値，AST 高値，ビリルビン高値，グルコース高値及びクレアチニン高値であった（X2101 試験-Table 14.3-2.4.3，Table 14.3-2.4.4）。このうち 3 名以上に認められた項目は ALT 高値及び ALP 高値（各 3 名）であった。

3.2.4 肝機能検査

3.2.4.1 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

いずれのコホートでも Hy's Law に該当した被験者はいなかった。

Table 3-1 肝機能検査値異常：ベースライン後の最悪値（X2201 試験，All Treated 集団）

Peak on-therapy values	ATC (N=36) n (%)	BTC (N=43) 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 (%)
ALT >3× ULN	2 (6)	2 (5)	2 (15)	1 (2)	1 (33)	8 (15)	1 (10)	17 (8)
ALT >5× ULN	1 (3)	2 (5)	0	1 (2)	0	2 (4)	0	6 (3)
ALT >10× ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT >20× ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
AST >3× ULN	3 (8)	10 (23)	1 (8)	1 (2)	0	8 (15)	0	23 (11)
AST >5× ULN	2 (6)	5 (12)	1 (8)	1 (2)	0	2 (4)	0	11 (5)
AST >10× ULN	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (<1)
AST >20× ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST >3× ULN	3 (8)	10 (23)	2 (15)	1 (2)	1 (33)	10 (18)	1 (10)	28 (14)
ALT or AST >5× ULN	2 (6)	5 (12)	1 (8)	1 (2)	0	4 (7)	0	13 (6)
ALT or AST >8× ULN	0	2 (5)	0	1 (2)	0	0	0	3 (1)
ALT or AST >10× ULN	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (<1)
ALT or AST >20× ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Total bilirubin (TBL) >2× ULN	0	5 (12)	0	0	1 (33)	1 (2)	0	7 (3)
Total bilirubin (TBL) >3× ULN	0	4 (9)	0	0	0	1 (2)	0	5 (2)
Combined elevations on-therapy								
AST and ALT ≤ ULN at baseline								
ALT or AST >3× ULN & TBL >2× ULN	0	2 (5)	0	0	0	1 (2)	0	3 (1)
ALT or AST >3× ULN & TBL >2× ULN & ALP ≥2× ULN	0	2 (5)	0	0	0	1 (2)	0	3 (1)
ALT or AST >3× ULN & TBL >2× ULN & ALP <2× ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST > ULN at baseline								
Elevated ALT or AST (*) & TBL (>2x baseline and 2× ULN)	0	2 (5)	0	0	0	1 (2)	0	3 (1)
Elevated ALT or AST (*) & TBL (>2x baseline and 2× ULN) & ALP ≥2× ULN	0	2 (5)	0	0	0	1 (2)	0	3 (1)
Elevated ALT or AST (*) & TBL (>2x baseline and 2× ULN) & ALP <2× ULN	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: X2201 試験-Table 1434.1090

Liver abnormality criteria with no observations (0 subject) is not presented in the table. In GIST cohort, there were no abnormalities in the only subject and therefore is not presented the table.
Note: Combined elevations are based on the peak values at any on-therapy time for a subject.
* Elevated AST or ALT defined as: >3× ULN if ≤ ULN at baseline, or (>3x baseline or 8× ULN) if > ULN at baseline.

3.2.4.2 小児 A2102 試験（評価資料）

いずれのパートでも Hy's law に該当した被験者はいなかった。

Table 3-2 肝機能検査値異常：ベースライン後の最悪値（A2102 試験，安全性解析対象集団）

	Part 1 N=27 n (%)	Part 2 N=58 n (%)
ALT or AST >3× ULN	1 (3.7)	2 (3.4)
ALT or AST >5× ULN	0	1 (1.7)
ALT or AST > 10× ULN	0	0
ALT or AST > 20× ULN	0	0
ALP > 1.5xULN	4 (14.8)	8 (13.8)
TBL > 2xULN	1 (3.7)	0
ALT or AST >3× ULN & TBL >2× ULN	0	0
ALT or AST >3× ULN & TBL >2× ULN & ALP < 2× ULN	0	0

Source: A2102 試験-Table 14.3-3.7

3.2.4.3 小児 X2101 試験（評価資料）

いずれのパートでも Hy's law に該当した被験者はいなかった。パート B の 1 名が Hy's law に該当する可能性のある定義（ALT or AST >3× ULN & TBL >2× ULN & ALP < 2× ULN）に合致し，ALT 増加，AST 増加及び血中ビリルビン増加が重篤な有害事象として報告されたが，これらの検査値異常は治験薬以外の原因（肝臓及び胆道への進行性転移等）による可能性が高いと判断され，Hy's law とはみなされなかった（X2101 試験-14.3.3 項）。

Table 3-3 肝機能検査値異常：ベースライン後の最悪値（X2101 試験，安全性解析対象集団）

	Trametinib monotherapy		Dabrafenib+Trametinib	
	Part A N=50 n (%)	Part B N=41 n (%)	Part C N=18 n (%)	Part D N=30 n (%)
ALT or AST >3× ULN	2 (4.0)	2 (4.9)	2 (11.1)	3 (10.0)
ALT or AST >5× ULN	1 (2.0)	1 (2.4)	2 (11.1)	1 (3.3)
ALT or AST > 8×ULN	0	0	0	1 (3.3)
ALT or AST > 10× ULN	0	0	0	1 (3.3)
ALT or AST > 20× ULN	0	0	0	0
TBL > 2xULN	0	1 (2.4)	1 (5.6)	2 (6.7)
TBL > 3xULN	0	1 (2.4)	0	1 (3.3)
ALT or AST >3× ULN & TBL >2× ULN	0	1 (2.4)	0	0
ALT or AST >3× ULN & TBL >2× ULN & ALP < 2× ULN	0	1 (2.4)	0	0

Source: X2101 試験-Table 14.3-2.9.1，Table 14.3-2.9.2，Table 14.3-2.9.3，Table 14.3-2.9.4

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 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

いずれのコホートでも，バイタルサイン（血圧，心拍数，体温）のベースラインからの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（X2201 試験-Table 1435.1010，Table 1435.1020）。

- 血圧：ベースライン後新たに収縮期血圧が Grade 3（160 mmHg 以上）となった被験者の割合は 14%（28/203 名），拡張期血圧が Grade 3（100 mmHg 以上）となった被験者の割合は 8%（16/203 名）であり，ベースラインからの変化はほとんどが Grade 2 以下であった（X2201 試験-Table 1435.1030，Table 1435.1040）。
- 心拍数：ベースライン後新たに心拍数が 100 bpm 超となった被験者の割合は 29%（58/203 名）であり，60 bpm 未満となった被験者は認められなかった。多くの被験者はベースライン後正常又は変化なしであった（X2201 試験-Table 1435.1050）。
- 体温：ベースライン後新たに体温が 38°C 以上となった被験者の割合は 23%（46/203 名）であり，35°C 以下となった被験者は認められなかった。多くの被験者はベースライン後正常又は変化なしであった（X2201 試験-Table 1435.1060）。

4.1.2 小児 A2102 試験（評価資料）

バイタルサイン（血圧，心拍数，体温）のベースラインからの変化に一定の傾向は認められなかった。パート 1 で心拍数（中央値）の減少がわずかに認められたが，パート 2 では認められなかった（A2102 試験-Table 14.3-4.1）。

- 血圧：ベースライン後新たに収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインより 20 mmHg 以上低下した被験者の割合はパート 1 で 18.5%（5/27 名），パート 2 で 25.9%（15/58 名）であり，拡張期血圧が 50 mmHg 未満かつベースラインより 15 mmHg 以上低下した被験者の割合はパート 1 で 37.0%（10/27 名），パート 2 で 36.2%（21/58 名）であった。収縮期血圧が 180 mmHg 以上かつベースラインより 20 mmHg 以上上昇した被験者，拡張期血圧が 105 mmHg かつベースラインより 15 mmHg 以上上昇した被験者はいずれのパートでも認められなかった。（A2102 試験-Table 14.3-4.3）
- 心拍数：ベースライン後新たに心拍数が 120 bpm 以上かつベースラインより 15 bpm 以上増加した被験者の割合はパート 1 で 48.1%（13/27 名），パート 2 で 24.1%（14/58 名）であった。ベースライン後新たに 50 bpm 以下かつベースラインより 15 bpm 以上減少した被験者はパート 1 では認められず，パート 2 では 3.4%（2/58 名）であった（A2102 試験-Table 14.3-4.3）。

- 体温：ベースライン後新たに 38.5°C 以上となった被験者の割合はパート 1 で 18.5%（5/27 名），パート 2 で 3.4%（2/58 名）であった。ベースライン後新たに 35°C 以下となった被験者はパート 1 では認められず，パート 2 では 6.9%（4/58 名）であった。いずれのパートでも，ほとんどの被験者（80%超）ではベースライン後正常であった（A2102 試験-Table 14.3-4.3）。

4.1.3 小児 X2101 試験（評価資料）

バイタルサイン（血圧，体温，体重）の異常値に該当した被験者数及び被験者の割合を Table 4-1 に示す。

- 血圧：ベースライン後新たに収縮期血圧が 90 mmHg 以下かつベースラインより 20 mmHg 以上低下した被験者の割合は 16.7%～30.0%，180 mmHg 以上かつベースラインより 20 mmHg 以上上昇した被験者の割合は 0%～3.3%，拡張期血圧が 50 mmHg 未満かつベースラインより 15 mmHg 以上低下した被験者の割合は 26.7%～43.9%，105 mmHg 以上かつベースラインより 15 mmHg 以上上昇した被験者の割合は 0～6.7%であった。半数以上はベースライン後正常又は変化なしであった。
- 体温：ベースライン後新たに体温が 38.5°C 以上となった被験者の割合は 11.1%～30.0%であり，35°C 以下となった被験者は全体で 1 名であった。半数以上がベースライン後 35°C～38.5°C 又は変化なしであった。
- 体重：ベースライン後に体重が 10 kg 超増加した被験者の割合は，73.2%～86.7%であった。

Table 4-1 バイタルサインの異常値（X2101 試験，安全性解析対象集団）

	Trametinib monotherapy		Dabrafenib+Trametinib	
	Part A	Part B	Part C	Part D
	N=50 n (%)	N=41 n (%)	N=18 n (%)	N=30 n (%)
Systolic blood pressure (mmHg)				
≥ 180 with increase from baseline of ≥20	1 (2.0)	0	0	1 (3.3)
≤ 90 with decrease from baseline of ≥20	15 (30.0)	10 (24.4)	3 (16.7)	5 (16.7)
Diastolic blood pressure (mmHg)				
≥ 105 with increase from baseline of ≥15	0	0	0	2 (6.7)
≤ 50 with decrease from baseline of ≥15	19 (38.0)	18 (43.9)	6 (33.3)	8 (26.7)
Body temperature (°C)				
≥ 38.5	9 (18.0)	10 (24.4)	2 (11.1)	9 (30.0)
≤ 35.0	0	0	0	1 (3.3)
Weight (kg)				
Increase > 10% from Baseline	38 (76.0)	30 (73.2)	15 (83.3)	26 (86.7)
Decrease > 10% from Baseline	1 (2.0)	2 (4.9)	1 (5.6)	1 (3.3)

Source: X2101 試験-Table 14.3-3.2.1，Table 14.3-3.2.2，Table 14.3-3.2.3，Table 14.3-3.2.4

4.2 心電図

4.2.1 成人 X2201 試験（評価資料）

ベースライン後新たに Grade 3（500 msec超）への QTcB延長が 9名（5%）に認められた。ベースラインから 60 msec 超の QTcB 間隔延長は 15 名（8%）に認められた（Table 4-2）。

また，治験実施計画書で規定した QTcB 解析に加えて QTcF の追加解析を実施した結果，500 msec 超の QTcF 間隔延長が 6 名に認められ，これらの被験者ではいずれもベースラインからの 60 msec 超の QTcF 延長も認められた（X2201 試験-Listing 1629.1040）。

有害事象として 11 名に心電図 QT 延長が報告され，このうち 2 名（Grade 1 及び Grade 3，各 1 名）は治験薬の投与を中止した。1 名は治験薬投与中止後に Grade 3 の心電図 QT 延長を発現し，最終カットオフ時点で継続中であったが，その他の事象はいずれも軽快又は回復した（X2201 試験-Listing 1627.1030）。

Table 4-2 QTcB 延長：ベースラインからの変化（X2201 試験，All Treated 集団）

Category [a]	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 (%)
QTcB									
n	35	43	1	12	42	2	54	10	199
Any grade Increase [b]	16 (46)	11 (26)	1 (100)	5 (42)	6 (14)	1 (50)	19 (35)	4 (40)	63 (32)
Increase to Grade 2 (481-500 msec)	5 (14)	1 (2)	0	1 (8)	2 (5)	0	1 (2)	1 (10)	11 (6)
Increase to Grade 3 (≥ 501 msec)	3 (9)	0	0	1 (8)	1 (2)	0	4 (7)	0	9 (5)
Amount of increase									
n	35	42	1	12	42	2	53	10	197
Increase of 31-60 msec	8 (23)	8 (19)	1 (100)	3 (25)	14 (33)	2 (100)	17 (32)	1 (10)	54 (27)
Increase of > 60 msec	5 (14)	1 (2)	0	2 (17)	3 (7)	0	4 (8)	0	15 (8)

Source: X2201 試験-Table 1437.1040, Table 1437.1050

a) n = number of subjects with values at the specified planned time.

b) Grade 0 (< 450 msec), Grade 1 (450-480 msec), Grade 2 (481-500 msec), Grade 3 (≥ 501 msec).

All increases are relative to baseline value. Subjects with missing baseline values are assumed to have baseline value <450 msec. Percentages are calculated based on n.

4.2.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ベースライン後新たに Grade 3（500 msec 超）の QTcB 延長が認められた被験者はなかった。ベースラインから 60 msec 超の QTcB 間隔延長がパート 1 で 30.8%（4/13 名），パート 2 で 16.7%（5/30 名）に認められた（Table 4-3）。

Table 4-3 QTcB 延長：ベースラインからの変化（A2102 試験，安全性解析対象集団）

	Part 1 All patients N=27 n/Total n (%)	Part 2 All patients N=58 n/Total n (%)
QTcB (msec)		
New value of ≥ 450 and < 481	7/13 (53.8)	9/30 (30.0)
New value of ≥ 481 and < 501	0/13	1/30 (3.3)
New value of ≥ 501	0/13	0/30
Increase from baseline > 30 to ≤ 60	6/13 (46.2)	11/30 (36.7)
Increase from baseline > 60	4/13 (30.8)	5/30 (16.7)

Source: A2102 試験-Table 14.3-5.1

- Total is the number of patients at risk for a specific category. For new abnormality post baseline (on treatment values), this is the number of patients

with both baseline and post baseline (on treatment), and baseline not meeting the criteria.

- For abnormal change from baseline, this is the number of patients with both baseline and post baseline evaluations.
- n is the number of patients meeting the criteria at least once.
- N: Total number of patients in this analysis set.
- Baseline is defined as the average of the pre-dose replicate ECG measurement on the baseline day
- Change from baseline: post baseline - baseline.
- New = Newly occurring post baseline (on treatment) value.

4.2.3 小児 X2101 試験（評価資料）

ベースライン後新たに Grade 3（500 msec 超）の QTcB 延長が計 5 名に認められた。ベースラインから 60 msec 超の QTcB 間隔延長は計 15 名に認められた（Table 4-4）。

臨床的に重要と判断された心電図異常所見は計 3 名（パート A，B，C 各 1 名）に認められた（Table 14.3-4.1.1，Table 14.3-4.1.2，Table 14.3-4.1.3，Table 14.3-4.1.4）。このうちパート B 及びパート C の各 1 名では有害事象として心電図 QT 延長が報告された。パート C 1 名の心電図 QT 延長（Grade 3）は治験薬との関連ありと判断され，治験薬の休薬に至った（Listing 16.2.7-2）。

Table 4-4 QTcB 延長：ベースラインからの変化（X2101 試験，安全性解析対象集団）

	Trametinib monotherapy		Dabrafenib+Trametinib	
	Part A N=50 n (%)	Part B N=41 n (%)	Part C N=18 n (%)	Part D N=30 n (%)
QTcB (msec)				
New value of > 450 and ≤ 480	6 (12.0)	7 (17.1)	0	6 (20.0)
New value of > 480 and ≤ 500	2 (4.0)	0	1 (5.6)	0
New value of > 500	2 (4.0)	1 (2.4)	1 (5.6)	1 (3.3)
Increase from Baseline of > 30 to ≤ 60	15 (30.0)	11 (26.8)	8 (44.4)	15 (50.0)
Increase from Baseline of > 60	4 (8.0)	4 (9.8)	0	7 (23.3)

Source: X2101 試験-Table 14.3-3.5.1，Table 14.3-3.5.2，Table 14.3-3.5.3，Table 14.3-3.5.4

4.3 心エコー

4.3.1 成人 X2201 試験（評価資料）

ベースライン後に LVEF が減少した被験者の割合は 82%（159/195 名）であった。ベースラインから LVEF が 20%以上減少かつ基準値下限未満であった被験者は計 9 名（ATC 2 名，LGG 1 名，HGG 3 名，HCL 2 名，MM 1 名）であった。このうち 2 名（ATC，HGG 各 1 名）は重篤な駆出率減少として報告された。1 名は治験薬の投与を中止し，最終評価時点で未回復であった。また，別の 1 名は治験薬に対する処置なく回復した（2.1.5.1.10 項）。

Table 4-5 ベースライン後の LVEF の最悪値のベースラインからの変化（X2201 試験，All Treated 集団）

	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 (%)
n	35	42	1	12	39	3	53	10	195
No change or any increase	5 (14)	12 (29)	0	1 (8)	10 (26)	2 (67)	4 (8)	2 (20)	36 (18)
Any Decrease	30 (86)	30 (71)	1 (100)	11 (92)	29 (74)	1 (33)	49 (92)	8 (80)	159 (82)
>0-<10% Decrease	19 (54)	27 (64)	1 (100)	7 (58)	19 (49)	1 (33)	29 (55)	5 (50)	108 (55)
10-<20% Decrease	9 (26)	2 (5)	0	3 (25)	7 (18)	0	16 (30)	2 (20)	39 (20)
>=20% Decrease	2 (6)	1 (2)	0	1 (8)	3 (8)	0	4 (8)	1 (10)	12 (6)
>=10% Decrease and >= LLN	6 (17)	2 (5)	0	3 (25)	5 (13)	0	13 (25)	2 (20)	31 (16)
>=10% Decrease and < LLN	5 (14)	1 (2)	0	1 (8)	5 (13)	0	7 (13)	1 (10)	20 (10)
>10 Decrease and < LLN	4 (11)	0	0	1 (8)	5 (13)	0	7 (13)	1 (10)	18 (9)
>=20% Decrease and >= LLN	0	1 (2)	0	0	0	0	2 (4)	0	3 (2)
>=20% Decrease and < LLN	2 (6)	0	0	1 (8)	3 (8)	0	2 (4)	1 (10)	9 (5)

Source: X2201 試験-Table 1438.1010

4.3.2 小児 A2102 試験（評価資料）

ベースライン後に LVEF が減少した被験者の割合は，パート 1 で 85.2%（23/27 名），パート 2 で 86.2%（50/58 名）であった。ベースラインから LVEF が 10%以上減少かつ基準値下限未満であった被験者は計 5 名（パート 1：1 名，パート 2：4 名），LVEF が 20%以上減少かつ基準値下限未満であった被験者は計 2 名（パート 1，パート 2，各 1 名）であった。このうちパート 2（LGG コホート）の 1 名（被験者 ID[redacted]：LGG コホート，1[redacted]歳男性，白人）では駆出率減少が重篤な有害事象として報告されたが，治験薬休薬後に回復した（A2102 試験-Listing 16.2.9-3.1，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 4-6 ベースライン後の LVEF の最悪値のベースラインからの変化（A2102 試験，安全性解析対象集団）

	Part 1 N=27 n (%)	Part 2 N=58 n (%)
No change or any increase	4 (14.8)	8 (13.8)
Any Decrease	23 (85.2)	50 (86.2)
>0-<10% Decrease	14 (51.9)	29 (50.0)
10-<20% Decrease	8 (29.6)	19 (32.8)
>=20% Decrease	1 (3.7)	2 (3.4)
>=10% Decrease and >= LLN	8 (29.6)	17 (29.3)
>=10% Decrease and < LLN	1 (3.7)	4 (6.9)
>=20% Decrease and >= LLN	0	1 (1.7)
>=20% Decrease and < LLN	1 (3.7)	1 (1.7)

Source: A2102 試験-Table 14.3-6.1

4.3.3 小児 X2101 試験（評価資料）

以下に，ベースラインから LVEF が 20%以上減少した被験者数及びその割合を示す。いずれのパートでも，ベースラインから LVEF が 20%以上減少かつ基準値下限未満であった被験者は認められなかった。

- パート A：ベースラインから LVEF が 20%以上減少した被験者は Week 17，Week 25，Week 37，Week 73，Week 85，Week 97，Week 145 及び試験終了時で各 1 名（2.0%）であり，Week 61 及び Week 121 で各 2 名（4.0%）であった（X2101 試験-Table 14.3-5.1）。
- パート B：ベースラインから LVEF が 20%以上減少した被験者は Week 17，Week 25，Week 61 及び試験終了時で各 1 名（2.4%）であり，Week 37 で 2 名（4.9%）であった（X2101 試験-Table 14.3-5.2）。
- パート C：ベースラインから LVEF が 20%以上減少した被験者は Week 5，Week 49，Week 85，Week 133 及び試験終了時で各 1 名（5.6%）であり，Week 17 で 2 名（11.1%），Week 73 で 3 名（16.7%）であった（X2101 試験-Table 14.3-5.3）。
- パート D：ベースラインから LVEF が 20%以上減少した被験者は Week 17，Week 25，Week 49，Week 97，Week 109 及び試験終了時で各 1 名（3.3%）であり，Week 37 で 2 名（6.7%）であった（X2101 試験-Table 14.3-5.4）。

4.4 全身状態（Performance Status）

4.4.1 成人 X2201 試験（評価資料）

ベースライン時の ECOG PS スコアが 0，1，2 であった被験者の割合はそれぞれ 35%（72/206 名），57%（118/206 名）及び 8%（16/206 名）であった（Table 1436.1010）。

ベースライン後の ECOG PS スコアの最悪値がベースラインに比べて改善した被験者の割合は 3%（7/201 名），変化なしの被験者は 60%（120/201 名），ベースラインに比べて悪化した被験者は 37%（74/201 名）であった。

ベースライン後の ECOG PS スコアの最良値がベースラインに比べて改善した被験者の割合は 28%（57/201 名），変化なしの被験者は 65%（130/201 名），ベースラインに比べて悪化した被験者は 7%（14/201 名）であった（X2201 試験-Table 1436.1020）。

4.4.2 小児 X2101 試験（評価資料）

X2101 試験では Lansky PS（16 歳未満）又は Karnofsky PS（16 歳以上）を評価した。

ベースライン時に Lansky PS 又は Karnofsky PS スコアが 100（正常，臨床症状なし）であった被験者は，パート A で 17/50 名（34.0%），パート B で 22/41 名（53.7%），パート C で 9/18 名（50.0%），パート D で 20/30 名（66.7%）であった（X2101 試験-Table 14.1-3.1.1，Table 14.1-3.1.2，Table 14.1-3.1.3，Table 14.1-3.1.4）。

いずれのパートでも，ベースライン時のスコアが 100 未満であった被験者の多くでは，ベースライン後にスコアの最良値が改善した（Table 14.3.1-12.3.1～Table 14.3.1-12.3.4，Table 14.3.1-12.4.1～Table 14.3.1-12.4.4）。

4.5 小児の成長解析

4.5.1 身長・体重

小児 A2102 試験

いずれのパートでも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（標準偏差スコアの範囲：0～2）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（A2102 試験-Table 14.3-9.1，Table 14.3-9.2）。

小児 X2101 試験

ベースライン後新たに体重が 10%超増加した被験者の割合は，いずれのパートでも 70%超であった（X2101 試験-Table 14.3-3.2.1，Table 14.3-3.2.2，Table 14.3-3.2.3，Table 14.3-3.2.4）。同年齢の集団と比較して，全体的に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（X2101 試験-Table 14.3.1-12.6.1，Table 14.3.1-12.6.2，Table 14.3.1− 12.6.3，Table 14.3.1-12.6.4）。

4.5.2 骨成長

X2101 試験のほとんどの被験者では，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。数例の被験者では適切な時期に成長板が閉鎖したが，以下 2 名に早期の成長板閉鎖が認められた（X2101 試験-Listing 16.2.9-3.1）。

- パート B, ▌歳男性（叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 I 型患者）：Week 9 では成長板が開いていたが，Week 145 では閉鎖していることが報告された。本試験者は試験期間を通じて Tanner ステージ I 期であった。
- パート D, ▌歳男性（LGG 患者）：Week 9 では成長板が開いていたが，Week 25 及び Week 49 では閉鎖していることが報告された。本被験者は試験期間を通じて Tanner ステージ I 期であった。

4.5.3 性成熟

X2101 試験では，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（X2101 試験-Listing 16.2.9-3.1）。ただし X2101 試験では評価可能な被験者数が少なく，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 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

本項では，小児を対象とした A2102 試験及び X2101 試験で，年齢区分（2 歳未満／2 歳以上 6 歳未満／6 歳以上 12 歳未満／12 歳以上 18 歳未満）別にダブラフェニブ及びトラメチニブ併用療法の安全性を，主に有害事象を指標に検討した。

5.1.1.1 小児 A2102 試験

ダブラフェニブ単剤療法

年齢区分別の被験者数は Table 1-14 に示した。

パート 1 では用量別及び年齢区分別，パート 2 では疾患コホート別及び年齢区分別に有害事象及び重篤な有害事象を解析した。

パート 1 では被験者数が少ないことから，各用量での年齢区分別の有害事象発現割合は評価困難であった。いずれの年齢区分でも有害事象が報告された。

パート 2 では，LGG コホートで頭痛や錯感覚等の「神経系障害」（SOC）の発現割合が，他の年齢区分と比べて 12 歳以上 18 歳未満でやや高かった（2 歳未満：NA，2 歳以上 6 歳未満：40.0%（2/5 名），6 歳以上 12 歳未満：75.0%（3/4 名），12 歳以上 18 歳未満：87.5%（7/8 名），以下同順）：頭痛［NA，20.0%（1/5 名），50.0%（2/4 名），75.0%（6/8 名）］，錯感覚［NA，0%（0/5 名），0%（0/4 名），37.5%（3/8 名）］。その他の疾患コホートでは，有害事象の発現割合に年齢区分で大きな差は認められなかった（A2102 試験-Table 14.3.1-1.3）。いずれのコホートで

も，重篤な有害事象の発現割合に，年齢区分で大きな差は認められなかった（A2102 試験-Table 14.3.1-1.12）。

いずれのパートでもバイタルサイン及び心電図の異常値に年齢区分で明らかな違いは認められなかった（Table 14.3-4.4，Table 14.3-5.2～Table 14.3-5.6）

5.1.1.2 小児 X2101 試験

トラメチニブ単剤療法

年齢区分別の被験者数は Table 1-15 に示した。

パート A+B 併合での年齢区分別の被験者数は，2 歳未満（9 名），2 歳以上 6 歳未満（33 名），6 歳以上 12 歳未満（28 名），12 歳以上 18 歳未満（21 名）であった（以下，同順）。

発熱（66.7%，66.7%，67.9%，28.6%）及び皮膚乾燥（55.6%，60.6%，60.7%，42.9%）の発現割合は，他の年齢区分と比べて 12 歳以上 18 歳未満の年齢区分で低かった（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.5）。

重篤な有害事象を報告した被験者の割合に年齢区分間で大きな差はなかった（42.9%～66.7%）。6 歳未満の被験者では重篤な嘔吐が 5 名に認められた（2 歳未満：1 名，2 歳以上 6 歳未満：4 名）（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.7）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

パート C+D 併合での年齢区分別の被験者数は，2 歳未満（1 名），2 歳以上 6 歳未満（15 名），6 歳以上 12 歳未満（15 名），12 歳以上 18 歳未満（17 名）であった。

嘔吐の発現割合は，2 歳以上 6 歳未満（66.7%）及び 6 歳以上 12 歳未満（53.3%）と比べて 12 歳以上 18 歳未満（41.2%）で低かった。発熱の発現割合は，2 歳以上 6 歳未満（100%）と比べて，12 歳以上 18 歳未満（64.7%）及び 6 歳以上 12 歳未満（66.7%）で低かった （X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.6）。重篤な有害事象は，2 歳未満では報告されず，12 歳以上 18 歳未満での発現割合（29.4%）は，2 歳以上 6 歳未満（53.3%）及び 6 歳以上 12 歳未満（60%）に比べて低かった。重篤な発熱の発現割合は，2 歳以上 6 歳未満（40%）で 6 歳以上 12 歳未満（20%）及び 12 歳以上 18 歳未満（17.6%）に比べて高かった。また，駆出率減少は 12 歳以上 18 歳未満（3 名，6.3%）のみで報告された（X2101 試験-Table 14.3.1-2.3.8）。

5.2 外因性要因

X2201 試験，A2102 試験及び X2101 試験では，外因性要因を評価するための解析は実施しなかった。

5.3 日本人集団（成人 X2201 試験）

本項では，X2201 試験に登録された日本人被験者の有害事象の結果を示す。

被験者の内訳，背景及び曝露期間

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。治験薬の投与中止理由は，試験依頼者の判断が 5 名，病勢進行及び有害事象が各 1 名であった（2.7.3-3.3.1.1 項）。

有害事象

日本人での有害事象の概要を Table 5-1 に，PT 別の有害事象発現状況を Table 5-2 に示す。

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。

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，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を要することなく消失した（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。

Table 5-1　有害事象の概要（X2201 試験，All Treated 集団，日本人，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=2 n (%)	BTC N=2 n (%)	LGG N=2 n (%)	HGG N=1 n (%)	Total N=7 n (%)
Any AE	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)
AEs related to study treatment [a)]	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	7 (100.0)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment [a)]	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)
AEs leading to dose reduction [a)]	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	2 (28.6)
AEs leading to dose interruption/delay [a)]	1 (50.0)	0	0	1 (100.0)	2 (28.6)
Any SAE	0	0	0	0	0

Source: SCS-Appendix-1-jp-Table JCTD-2.1
a) to either Dabrafenib or Trametinib.

Table 5-2 PT 別の有害事象：全体で 2 名以上に発現（X2201 試験，All Treated 集団，日本人，主要解析及び拡大コホート併合）

	ATC N=2		BTC N=2		LGG N=2		HGG N=1		Total N=7	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(100.0)	2	(100.0)	2	(100.0)	1	(100.0)	7	(100.0)
発熱	1	(50.0)	1	(50.0)	2	(100.0)	1	(100.0)	5	(71.4)
上咽頭炎	1	(50.0)	1	(50.0)	2	(100.0)	1	(100.0)	5	(71.4)
白血球数減少	1	(50.0)	2	(100.0)	1	(50.0)	0		4	(57.1)
斑状丘疹状皮疹	1	(50.0)	2	(100.0)	1	(50.0)	0		4	(57.1)
貧血	2	(100.0)	0		1	(50.0)	0		3	(42.9)
好中球数減少	0		2	(100.0)	1	(50.0)	0		3	(42.9)
食欲減退	1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		2	(28.6)
末梢性浮腫	1	(50.0)	1	(50.0)	0		0		2	(28.6)
悪心	0		1	(50.0)	1	(50.0)	0		2	(28.6)
頭痛	1	(50.0)	0		1	(50.0)	0		2	(28.6)
皮膚乾燥	1	(50.0)	0		1	(50.0)	0		2	(28.6)
膀胱炎	0		1	(50.0)	0		1	(100.0)	2	(28.6)

Source: SCS-Appendix-1-jp-Table JCTD-2.2
PT は Total での発現割合の降順で示した。

5.4 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 Table 1-7 に示した。

被験者の内訳

本試験には 35 名が各組織型コホート（LGG 1 名，HGG 4 名，その他の固形腫瘍 28 名，MM 2 名）に登録された。MM（2 名）は，今般の申請適応症としていないため解析対象から除外した。治験薬（ダブラフェニブ又はトラメチニブ）が 1 回以上投与された 33 名を All Treated 集団とし，安全性評価対象とした。

MM を除き，治験薬の投与を受けた 33 名のうち，データカットオフ時点で投与継続中が 4 名（12.1%，HGG 1名，その他の固形腫瘍3名），投与中止が 29名（87.9%）であった。投与中止の主な理由は，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）。

人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の年齢の中央値（範囲）は 63（21～85）歳であり，女性がやや多かった（60.6%）。被験者の大多数（84.8%）は白人であり，ECOG PS 1 が半数以上（63.6%）であった。原発部位は消化管（36.4%），肺（21.2%），婦人科系（18.2%）及び中枢神経系（15.2%）であった。主な腫瘍の組織型は，腺癌［39.4%（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%）］，卵巣低悪性度漿液性腺癌（15.2%）及び肝内胆管細胞癌（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）。

すべての被験者で 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%）（XUS35T 試験-Table 10-6）。主な化学療法は，カルボプラチン（36.4%），ゲムシタビン塩酸塩（30.3%），オキサリプラチン（24.2%），パクリタキセル（24.2%），シスプラチン（21.2%），5-フルオロウラシル（21.2%），ペメトレキセド（18.2%），ドセタキセル（15.2%），イリノテカン（15.2%），エトポシド（12.1%）及びテモゾロミド（12.1%）であった（2.7.3-3.1.2.4 項）。

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（XUS35T 試験-Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.2）。

有害事象

- **比較的よくみられる有害事象**

有害事象は，All Treated 集団 33 名全例に認められた。SOC 別で多く（80%以上）認められた有害事象は，「一般・全身障害および投与部位の状態」（93.9%，31/33 名）及び「胃腸障害」（81.8%，27/33 名）であった（XUS35T 試験-Table 14.3.1-1.2）。PT 別で全体の 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（M276 Table 4-2）。

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（各 12.1%，4 名）であった。Grade 5 の事象は 1 名に認められ（Reported：Death，PT: Uncoded），治験薬との関連なしと判断された（XUS35T 試験-Table 14.3.1-1.4，Listing 16.2.7-1.1）。

- **治験薬との関連ありと判断された有害事象**

本試験では，治験薬との関連は 5 段階［unrelated（関連なし），unlikely（多分関連なし），possible（関連あるかもしれない），probable（多分関連あり），definite（関連あり）］で判定された。このうち，possible，probable，及び definite と判定された有害事象を治験薬との関連ありと

判断された有害事象とした。治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は 100%であり，全体の 30%以上に認められた事象は，疲労（27 名，81.8%），悪寒及び発熱（各 19 名，57.6%），悪心（17 名，51.5%），血中 ALP 増加（11 名，33.3%），好中球数減少，斑状丘疹状皮疹，頭痛及び嘔吐（各 10 名，30.3%）であった（XUS35T 試験-Table 14.3.1-1.5）。

- **死亡及び緊急報告を要した有害事象**

データカットオフ日までに 17 名（51.5%）の死亡が報告され，主要死因は病勢進行（13 名）及び死因不明（4 名）であった。このうち，投与期間中（最終投与後 30 日以内）の死亡は 1 名に報告され，死因は病勢進行であった。死亡例の一覧を Table 7-4 に示した。

試験実施計画書で規定した緊急報告を要した有害事象（Table 7-5）の発現割合は 17.5%（17/33 名）であり，PT 別で発現割合 10%以上であった緊急報告を要した有害事象は，発熱（5 名，15.2%）及び疲労（4 名，12.1%）であった（XUS35T 試験-Table 14.3.1-1.9）。

なお，本試験では有害事象の重篤性及び治験薬に対する処置（投与中止，休薬又は減量）の情報を収集していないため，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象の集計はしていない。

- **器官別又は症候群別有害事象の解析**

Table 1-5 に示した注目すべき有害事象（AESI）の要約を Table 5-3 に，各 AESI の詳細を以下に示す（XUS35T 試験-Table 14.3.1-1.12）。最も多くみられた AESI は「発熱」であり，次いで「皮膚毒性」，「肝障害」及び「好中球減少症」の順であった。Grade 3 以上で 2 名以上に発現した事象は「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。

Table 5-3　注目すべき有害事象の要約（XUS35T 試験，All Treated 集団）

	Solid Tumor N=28		LGG N=1		HGG N=4		All subjects N=33	
AESI	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
発熱	17 (60.7)	0	1 (100.0)	0	3 (75.0)	0	21 (63.6)	0
皮膚毒性	11 (39.3)	0	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	0	16 (48.5)	1 (3.0)
肝障害	14 (50.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	15 (45.5)	0
好中球減少症	13 (46.4)	5 (17.9)	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	15 (45.5)	6 (18.2)
高血圧	10 (35.7)	4 (14.3)	0	0	2 (50.0)	0	12 (36.4)	4 (12.1)
眼事象	8 (28.6)	0	0	0	2 (50.0)	0	10 (30.3)	0
高血糖	8 (28.6)	0	0	0	0	0	8 (24.2)	0
心臓関連事象	6 (21.4)	1 (3.6)	0	0	0	0	6 (18.2)	1 (3.0)
出血	5 (17.9)	1 (3.6)	0	0	0	0	5 (15.2)	1 (3.0)
過敏症	3 (10.7)	0	0	0	0	0	3 (9.1)	0

	Solid Tumor N=28		LGG N=1		HGG N=4		All subjects N=33	
AESI	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
肺臓炎及び間質性肺疾患	2 (7.1)	1 (3.6)	0	0	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)
静脈血栓塞栓症	2 (7.1)	1 (3.6)	0	0	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)
膵炎	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
腎前及び腎実質性腎不全	1 (3.6%)	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0

Source: XUS35T 試験-Table 14.3.1-1.11

- 「発熱」：PT 別では発熱（20 名，60.6%）及びインフルエンザ様疾患（4 名，60.6%）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。このうち 5 名（発熱）では緊急報告を要したと判断された。
- 「皮膚毒性」：PT 別では斑状丘疹状皮疹（11 名，33.3%）が最も多く，この他発現割合 5%以上であった PT は，ざ瘡様皮膚炎及びそう痒症（5 名，15.2%），皮膚乾燥（2 名，6.1%）であった。このうち 1 名（斑状丘疹状皮疹）では Grade 3 であり，緊急報告を要したと判断された。その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。
- 「肝障害」：PT 別では AST 増加（14 名，42.4%）及び ALT 増加（7 名，21.2%）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。
- 「好中球減少症」：PT 別では好中球数減少（11 名，33.3%），白血球数減少（10 名，30.3%）及び発熱性好中球減少症（1 名，3.0%）であった。このうち 6 名（好中球数減少及び白血球数減少各 3 名，発熱性好中球減少症 1 名）では Grade 3 であったが，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。計 3 名［好中球数減少，白血球数減少（各 2 名）及び発熱性好中球減少症（1 名）］では緊急報告を要したと判断された。
- 「高血圧」：PT はいずれも高血圧（12 名，36.4%）であった。このうち 4 名では Grade 3 であったが，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。
- 「眼事象」：PT 別では霧視（6 名，18.2%），硝子体浮遊物（3 名，9.1%），眼乾燥及び羞明（各 1 名，3.0%）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。
- 「高血糖」：PT はいずれも高血糖（8 名，24.2%）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。このうち 1 名（Grade 1 の高血糖）は緊急報告を要したと判断された。
- 「心臓関連事象」：PT 別では駆出率減少（6 名，18.2%）及び左室機能不全（1 名，3.0%）であった。このうち 1 名（駆出率減少及び左室機能不全）は Grade 3 であり，緊急報告を要したと判断された。その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。
- 「出血」：PT 別では鼻出血（2 名，6.1%），播種性血管内凝固，血腫，頭蓋内出血，国際標準比増加，喉頭出血，及び処置後出血（各 1 名，3.0%）であった。このうち 1 名（国際標準

比増加）は Grade 3 であったが，その他はいずれも Grade 1 又は 2 であった。3 名（播種性血管内凝固，頭蓋内出血，国際標準比増加，各 1 名）では緊急報告を要したと判断された。

- 「過敏症」：PT 別では過敏症（2 名，6.1%），アレルギー性鼻炎，蕁麻疹（各 1 名，3.0%）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。
- 「肺臓炎及び間質性肺疾患」：PT はいずれも肺臓炎（2 名，6.1%）であった。このうち 1 名は Grade 3 であり，緊急報告を要したと判断された。
- 「静脈血栓塞栓症」：PT はいずれも塞栓症（2 名，6.1%）であり，このうち 1 名は Grade 3 であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され，緊急報告を要したと判断された。
- 「膵炎」：PT は Grade 2 のアミラーゼ増加（1 名，3.0%）であった。
- 「腎前及び腎実質性腎不全」：PT は Grade 1 の急性腎不全（1 名，3.0%）であった。

5.5 薬物相互作用

本薬物相互作用については，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。

5.6 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 週間の追跡期間中に事象の可逆性が確認されていない）がみられた。ヒトでの潜在的リスクは不明であるものの，男性患者に対する不可逆な精子形成障害のリスクが示唆される。また，トラメチニブの非臨床試験の結果，雌性生殖器に対する影響及び生殖毒性がみられた。ヒトでの潜在的リスクは不明であるものの，受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 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，ダブラフェニブの PSUR（2019 年 8 月 27 日～2022 年 8 月 26 日）の 5.2.3 項，トラメチニブの PSUR（2021 年 5 月 30 日～2022 年 5 月 29 日）の 5.2.3.2 項に示した。

5.8 薬物乱用

市販後の薬物乱用に関するデータは，ダブラフェニブの PSUR（2019 年 8 月 27 日～2022 年 8 月 26 日）-5.2.3 項，トラメチニブの PSUR（2021 年 5 月 30 日～2022 年 5 月 29 日）-5.2.3.3 項に示

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

5.9 離脱症状及び反跳現象

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。

5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

6 市販後データ

6.1 進行中の試験

本承認申請時点で安全性の評価資料とした 3 試験はいずれも完了している。

6.2 市販後の経験

6.2.1 ダブラフェニブ及びトラメチニブ

ダブラフェニブ及びトラメチニブは，GlaxoSmithKline（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，Novartis 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非小細胞肺癌，BRAF 遺伝子変異を有する局所進行性又は転移性甲状腺未分化癌，BRAF 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）の治療，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・再発の非小細胞肺癌を効能又は効果として承認されている。根治切除不能な悪性黒色腫の患者を対象とした特定使用成績調査（DRB436B1401），進行・再発の非小細胞肺癌の患者を対象とした特定使用成績調査（DRB436E1402）を実施中である。

6.2.2 ダブラフェニブ及びトラメチニブ

これまでに，ダブラフェニブでは PSUR が 11 報（GSK 社により 4 報作成，直近の 7 報は Novartis 社が作成）作成されており，本書では最新の PSUR（2019 年 8 月 27 日～2022 年 8 月 26 日）に基づいて，市販後の安全性データを要約する。トラメチニブでは，PSUR が 11 報（GSK 社により 2 報作成，直近の 9 報は Novartis 社が作成）作成されており，本書では最新の PSUR（2021 年 5 月 30 日～2022 年 5 月 29 日）に基づいて，市販後の安全性データを要約する。

6.2.2.1 推定患者数

Intercontinental Medical Statistics Health data に基づき，ダブラフェニブの市販後の推定患者数は PSUR の評価期間で 49,034 人年，累積評価期間で 85,835 人年と推定される。トラメチニブの市販後の推定患者数は PSUR の評価期間で 18,852 人年，累積評価期間で 75,508 人年と推定される。

6.2.2.2 外国での RMP の概要

PSUR での検討を踏まえ，ダブラフェニブの最新の EU RMP version 10.1（2021 年 3 月 19 日改訂）では，ダブラフェニブ療法（ダブラフェニブ単剤），ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとして以下が定められている。

Table 6-1 重要な特定されたリスク及び潜在的リスク（ダブラフェニブ）

ダブラフェニブ療法	
重要な特定されたリスク：	腎前及び腎実質性腎不全，ぶどう膜炎，重症光線過敏症
重要な潜在的リスク：	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
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	
重要な潜在的リスク：	深部静脈血栓症及び肺塞栓症

トラメチニブの最新の EU RMP version 18.0（2021 年 9 月 16 日改訂）では，トラメチニブ療法（トラメチニブ単剤），ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の重要な特定されたリスク及び潜在的リスクとして以下が定められている。

Table 6-2 重要な特定されたリスク及び潜在的リスク（トラメチニブ）

トラメチニブ療法	
重要な特定されたリスク：	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）
重要な潜在的リスク：	受胎能の低下，発生毒性，18 歳未満の小児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），妊娠並びに授乳における安全性
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	
重要な潜在的リスク：	深部静脈血栓症及び肺塞栓症

6.2.2.3 PSUR の要約

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販売業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

全世界から集積された安全性情報は定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の Company Core Data Sheet（CCDS）に反映されている。最新の PSUR 期間中，2020 年 9 月 14 日，及び 2021 年 6 月 3 日にダブラフェニブの 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。また，2021 年 6 月 3 日にトラメチニブの 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，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及びベネフィット／リスクバランスは良好であった。最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示した。

6.2.3 特定使用成績調査

6.2.3.1 DRB436B1401 試験

ダブラフェニブ又はトラメチニブが投与された BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者の全例を対象として実施中の使用成績調査の結果を以下に示す。

調査開始時（2016 年 6 月 1 日）よりデータカットオフ日（2022 年 3 月 2 日）までの安全性解析対象症例は 326 例であった。安全性解析対象症例のうち，男性が 53.07%（173 例），女性が 46.93%（153 例）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 60.4 ± 15.42 歳であり，15 歳から 65 歳未満が 54.29%（177 例），65 歳以上の高齢者が 45.71%（149 例）であった。ダブラフェニブ及びトラメチニブの実投与期間（休薬期間を含まない）の中央値（範囲）は各 207.5（15～364）日であった。

関連なし以外の有害事象（因果関係が未記載の場合も含む，以下副作用）の発現割合は 72.39%（236/326 例）であった。主な副作用（5%以上）は，発熱が 45.71%（149 例），発疹が 8.59%（28 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 8.28%（27 例），肝機能異常が 7.98%（26 例），倦怠感が 5.52%（18 例），及び横紋筋融解症が 5.21%（17 例）であった。

重篤な副作用発現割合は 20.55%（67/326 例）であった。主な重篤な副作用（2%以上）は発熱が 7.36%（24 例），悪性黒色腫が 2.45%（8 例），及び横紋筋融解症が 2.15%（7 例）であった。

安全性検討事項の副作用は，発熱が 45.71%（149/326 例），肝機能障害が 15.95%（52 例），横紋筋融解症が 12.58%（41 例），心臓障害が 4.60%（15 例），眼障害が 3.07%（10 例）であった。安全性検討事項のうち，有棘細胞癌及び有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍は認められなかった。

本調査で認められた主な副作用は臨床試験でも認められており，また，安全性検討事項の副作用発現割合は，横紋筋融解症を除き，承認時までよりも低かった。本調査では，横紋筋融解症は

血中クレアチンホスホキナーゼ上昇も含めて集計したが，臨床試験では血中クレアチンホスホキナーゼを臨床検査項目として収集していなかった。製造販売承認取得後は，横紋筋融解症をトラメチニブの重要な副作用として注意喚起しており，血中クレアチンホスホキナーゼ測定を含めた注意深い観察がなされた結果，横紋筋融解症が臨床試験時よりも多く報告されたと考えられる。なお，横紋筋融解症の副作用を発現した症例は，非重篤の 3 件が未回復であった以外は軽快又は回復していた。その他の副作用については，特記すべき傾向は認められず，新たな安全性上の懸念はないと考えた。

現時点までに得られた結果から，悪性黒色腫の患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して，懸念すべき問題は認められなかった。

6.2.3.2 DRB436E1402 試験

ダブラフェニブ及び（又は）トラメチニブが投与された 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患者の全例を対象として実施中の使用成績調査の結果を以下に示す。

調査開始時（2018 年 3 月 23 日）よりデータカットオフ日（2022 年 11 月 29 日）までの安全性解析対象症例は 76 例であった。安全性解析対象症例のうち，男性が 64.47%（49 例），女性が 35.53%（27 例）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 68.0 ± 10.2 歳であり，15 歳から 65 歳未満が 26.32%（20 例），65 歳以上の高齢者が 73.68%（56 例）であった。実投与期間（休薬期間を含まない）の中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 252.0（2～364）日，トラメチニブが 243.5（2～364）日であった。

副作用発現割合は 65.79%（50/76 例）であった。主な副作用（5%以上）は，発熱が 46.05%（35 例），発疹が 11.84%（9 例），横紋筋融解症が 6.58%（5 例），非小細胞肺癌，食欲減退，口内炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 5.26%（4 例）であった。

重篤な副作用発現割合は 15.79%（12/76 例）であった。主な重篤な副作用は，横紋筋融解症が 5.26%（4 例），非小細胞肺癌が 3.95%（3 例），感染及び発熱が各 2.63%（2 例）であった。転帰は，非小細胞肺癌 2 件及び肺炎 1 件が死亡，感染及び非小細胞肺癌の各 1 件が未回復，その他の事象はいずれも回復又は軽快であった。

安全性検討事項の副作用は，発熱が 46.05%（35/76 例），横紋筋融解症が 11.84%（9 例），肝機能障害及び心臓障害が各 10.53%（8 例），眼障害が 1.32%（1 例）であった。安全性検討事項のうち，有棘細胞癌及び有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍は認められなかった。

本調査で認められた主な副作用は臨床試験でも認められており，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

現時点までに得られた結果から，非小細胞肺癌の患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して，懸念すべき問題は認められなかった。

6.3 Managed access program

Novartis 社が実施する倫理提供のプログラムである MAP で，個別患者リクエスト（IPR）により，重篤又は生命を脅かす BRAF V600 変異陽性の腫瘍に対し，ダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法による治療が実施された。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（薬剤又は適応症が現地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。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を行った。MAP では安全性データを収集していないが，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。

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，BRAF V600 変異陽性腫瘍を有する 263 名（25 ヵ国）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 名のダブラフェニブ／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，主ながん腫（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。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。223 名に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）。

6.3.1 NCCH1901 研究（国内医師主導 患者申出療養）

国立がん研究センター中央病院を中心とした全国 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（CGP）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。

本研究は，2019 年 6 月 1 日時点で，国内で保険適用済み又は評価療養として実施された遺伝子パネル検査で actionable な遺伝子異常が確認された固形腫瘍患者に対し，それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与し，治療経過のデータ収集を目的とした。標準治療が存在しない，あるいは，標準治療が既に行われた後の患者を対象としており，そうした患者にはエビデンスレベルが低い全身治療のみしか存在しないことから，本研究により，新規の治療選択肢の拡大につながることを期待して実施されている。本書では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の主たる解析の結果（データカットオフ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を示す。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の NCCH1901 への登録は，測定可能病変を有する患者の登録数が 50名に達した 2021年9月に完了している。なお，20[redacted]年[redacted]月までに NCCH1901 に参加した患者は，上述の MAP にも含まれる。

直近の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（5.3.5.4-1-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。

7 付録

Table 7-1 死亡一覧（X2201 試験，All Treated 集団）

Centre ID/ Subject	Age (yrs) /Sex /Race	Primary Cause of Death	Death Day	Time from Last Dose (Days)
Primary Analysis Cohort: ATC				
[redacted]	7 /M/WHITE	ACUTE RESPIRATORY FAILURE	1388	74
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	349	188
[redacted]	8 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1388	210
[redacted]	6 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	516	93
[redacted]	8 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	155	40
[redacted]	7 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	142	86
[redacted]	7 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	605	114
[redacted]	6 /M/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	262	65
Primary Analysis Cohort: BTC				
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	536	391
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	160	103
[redacted]	5 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	139	18
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	457	171
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	124	67
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1015	43
[redacted]	3 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	172	59
[redacted]	5 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1088	495
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	159	6
[redacted]	6 /F/WHITE	PNEUMONIA	412	190
[redacted]	7 /M/WHITE	SEPSIS-SOURCE OF SEPSIS UNK	135	24
[redacted]	6 /M/WHITE	PORTH-A-CATH INFECTION-SEPSIS	108	25
Primary Analysis Cohort: GIST				
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1196	294
Primary Analysis Cohort: WHO G1/G2 Glioma				
[redacted]	4 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1454	1230
[redacted]	3 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1350	505
[redacted]	1 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	353	220
[redacted]	4 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	25	22
Primary Analysis Cohort: WHO G3/G4 Glioma				
[redacted]	3 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	416	74
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	114	72
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	266	232
[redacted]	2 /M/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	579	522
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	283	247
[redacted]	5 /M/WHITE	STROKE	108	72
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	623	161
[redacted]	2 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	979	389

Centre ID/ Subject	Age (yrs) /Sex /Race	Primary Cause of Death	Death Day	Time from Last Dose (Days)
[redacted]	5 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	138	112
[redacted]	2 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1376	731
[redacted]	4 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	331	274
[redacted]	6 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	59	11
[redacted]	4 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	356	251
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	101	43
[redacted]	3 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	193	136
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	95	67
[redacted]	5 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	182	128
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	164	155
Primary Analysis Cohort: ASI				
[redacted]	5 /M/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	104	76
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1083	834
[redacted]	6 /F/WHITE	HEART FAILURE	662	320
Primary Analysis Cohort: HCL				
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1522	599
[redacted]	8 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	38	9
[redacted]	7 /M/—	SPONTANEOUS CEREBELLAR HEMATOMA LEADING TO CARDIAC ARREST	1450	1
[redacted]	7 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	2271	1850
Primary Analysis Cohort: MM				
[redacted]	6 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	832	523
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1358	1078
[redacted]	7 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1230	840
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	87	18
[redacted]	6 /F/WHITE	GVHD REFRACTORY TO MULTIPLE TREATMENTS	474	366
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	477	252
[redacted]	7 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	341	251
[redacted]	6 /M/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	CANCER-OTHER CANCER: METASTATIC COLON CANCER WITH LIVER METASTASIS.	1447	1282
Expansion Cohort: ATC				
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	706	511
[redacted]	7 /F/WHITE	PULMONARY EMBOLISM (PE)	47	4
[redacted]	7 /M/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	242	75
[redacted]	8 /F/ASIAN	PNEUMONIA AND PLEURAL EFFUSION-SEPSIS	170	12
[redacted]	7 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	123	35
[redacted]	8 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	72	57
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	684	42
[redacted]	6 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	144	6
[redacted]	7 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	440	2

Centre ID/ Subject	Age (yrs) /Sex /Race	Primary Cause of Death	Death Day	Time from Last Dose (Days)
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	207	89
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	658	247
[redacted]	4 /M/—	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	151	85
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	265	94
[redacted]	8 /F/WHITE	DIGESTIVE-HAEMORRHAGE	204	10
[redacted]	6 /M/—	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	156	12
[redacted]	6 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	346	65
Expansion Cohort: BTC				
[redacted]	6 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	423	203
[redacted]	4 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	323	71
[redacted]	4 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	318	34
[redacted]	6 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	193	69
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1345	774
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	417	258
[redacted]	2 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	228	60
[redacted]	5 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	222	102
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	263	212
[redacted]	5 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	373	8
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	342	286
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	260	87
[redacted]	6 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1105	183
[redacted]	7 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	355	130
[redacted]	4 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	308	29
[redacted]	4 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	794	303
[redacted]	5 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	449	115
[redacted]	5 /M/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	674	282
[redacted]	5 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	365	139
Expansion Cohort: WHO G3/G4 Glioma				
[redacted]	4 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	288	258
[redacted]	1 /F/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	535	308
[redacted]	6 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	32	9
[redacted]	3 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1360	493
[redacted]	1 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	544	76
[redacted]	4 /F/ASIAN	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	778	136
[redacted]	2 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	501	329
Expansion Cohort: HCL				
[redacted]	6 /M/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1481	329
[redacted]	6 /F/WHITE	CANCER-DISEASE UNDER STUDY	1072	8
[redacted]	6 /M/—	INFLUENZA B	462	112
[redacted]	8 /F/WHITE	PNEUMONIA-SEPSIS	4	2

Source: X2201 試験-Listing 1627.1070

Table 7-2 死亡一覧（A2102 試験，安全性解析対象集団）

Patient	Age/Sex/Race	Last dose day	Death day	PT
Part 1: 5.25 mg/kg				
[redacted]	1[redacted]/M/WH	176	190	意識レベルの低下
Part 2: HGG				
[redacted]	1[redacted]/M/WH	116	147*	疾患進行

Source: A2102 試験-Listing 14.3.2-1.1
- '*': Death occurred more than 28 days after last date of study treatment.
- Sex: M- Male
- Race: WH = White

Table 7-3 死亡一覧（X2101 試験，安全性解析対象集団）

X2101 試験では，投与期間中（最終投与後 28 日以内）の死亡は報告されなかった。最終投与後 28 日超に 1 名の死亡が報告されたが，死亡一覧は作成していない。

Table 7-4 死亡一覧（XUS35T 試験，All Treated 集団）

Cohort Subject ID	Age/Sex/Race	Last dose day	Death day	Number of days since last dose	Cause of death
Solid Tumor					
[redacted]	7[redacted]/M/WH	170	312*	143	Unknown
[redacted]	7[redacted]/F/WH	114	184*	71	Unknown
[redacted]	6[redacted]/M/MU	505	873*	369	Due to this disease
[redacted]	4[redacted]/M/WH	124	221*	98	Due to this disease
[redacted]	3[redacted]/F/WH	286	497*	212	Due to this disease
[redacted]	5[redacted]/M/WH	84	224*	141	Due to this disease
[redacted]	4[redacted]/F/WH	346	904*	559	Due to this disease
[redacted]	8[redacted]/F/WH	735	766*	32	Due to this disease
[redacted]	8[redacted]/F/WH	15	24	10	Due to this disease
[redacted]	6[redacted]/M/WH	111	155*	45	Due to this disease
[redacted]	4[redacted]/F/WH	44	131*	88	Due to this disease
[redacted]	6[redacted]/F/WH	49	100*	52	Unknown
[redacted]	7[redacted]/M/WH	249	389*	141	Due to this disease
[redacted]	7[redacted]/F/WH	286	391*	106	Unknown
[redacted]	5[redacted]/M/WH	39	86*	48	Due to this disease
[redacted]	4[redacted]/F/WH	280	634*	355	Due to this disease
HGG					
[redacted]	2[redacted]/M/BL	506	865*	360	Due to this disease

Source: XUS35T 試験-Listing 14.3.2-1.1

* 治験薬の最終投与後 31 日以降の死亡

M = Male， F = Female， BL = Black， MU = Multiple， WH = White

Table 7-5 緊急報告を要する有害事象（XUS35T 試験）

定義
死亡
生命を脅かす有害事象
治療のための入院又は入院期間の延長（24 時間以上）を要する有害事象
永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る有害事象
先天異常を来す有害事象
その他，患者又は被験者を危険にさらしたり，上記の定義に記載されているような結果に至らぬように内科的又は外科的処置を必要とする可能性がある。
LVEF 低下： • 無症候性：ベースライン値と比較して 10%を超える LVEF 低下（絶対値）かつ施設 LLN を下回り，4 週以内に LVEF が回復しない。 • 症候性：Grade 3 及び 4 の LVEF 低下
視覚変化：RPED（網膜色素上皮剥離）又は RVO（網膜静脈閉塞）
肝機能検査値：
ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（又は直接ビリルビンが 35%超）
INR が測定されている場合には ALT が ULN の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超（被験者が抗凝固薬を服用している場合は INR 閾値は適用されない）
妊娠：ダブラフェニブ又はトラメチニブの投与期間中又は最終投与後 28 日以内の妊娠及び妊娠が疑われる状態（年齢又は疾患状態にかかわらず，陽性又は不確定妊娠反応を含む）

目次

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

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。

その他の文献を以下に示す。

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

Centers for Disease Control and Prevention (2001) Data Table of Weight-for-age Charts (Internet) Available from: <cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm> (Accessed 7 Feb 2023) (available upon request)

European Medicines Agency (2006) Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. London, 28 July 2006. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 (available upon request)

European Medicines Agency (2006) Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. London, 28 June 2006. EMEA/CHMP/EWP/147013/2004 (available upon request)

Food and Drug Administration (2019) Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials. Guidance for Industry (Internet). Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-inclusion-adolescent-patients-adult-oncology-clinical-trials> (Accessed 7 Feb 2023) (available upon request)

Food and Drug Administration (2000) Guidance for industry. E11 Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (Internet). Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e11-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population> (Accessed 7 Feb 2023) (available upon request)

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

該当なし

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

目　次

目　次 2
略号一覧 3
1 生物薬剤学試験 6
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 6
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 7
1.2.1 G2101 試験（参考資料） 7
1.2.2 MEK115892 試験（参考資料） 14
2 臨床薬物動態（PK）試験 19
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 19
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 19
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 19
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 19
3 臨床薬力学（PD）試験 19
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 19
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 19
4 有効性及び安全性試験 19
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 19
4.2 非対照試験 20
4.2.1 X2201 試験（ROAR 試験）（評価資料） 20
4.2.2 A2102 試験（評価資料） 59
4.2.3 X2101 試験（評価資料） 87
4.2.4 XUS35T 試験（NCI-MATCH Arm H 試験）（参考資料） 131
4.3 その他の臨床試験 141
5 付録 141

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
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）
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
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	-
BTC	biliary tract cancer	胆道癌
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	有害事象共通用語基準
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
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	-
EOT	end of treatment	投与終了時
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	-

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
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
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	-
MEK	mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase kinase	マイトジェン活性化細胞外シグナル制御キナーゼキナーゼ
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minor response	-
MRT	mean residence time	平均滞留時間
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
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	-
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSGCT/HGGCT	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
PD	pharmacodynamic or progressive disease	薬力学又は病勢進行
PDGFRA	platelet-derived grow 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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PN	plexiform neurofibromas	蔓状神経線維腫

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PR	partial response or partial remission	部分奏効又は部分寛解
PS	performance status	-
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	-
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
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薬
TMT	Trametinib	トラメチニブ
WHO	World Health Organization	世界保健機関
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

1 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

該当なし

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 G2101 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1-G2101 試験

試験の標題

A randomized, open-label, three-period cross-over study to investigate the relative bioavailability of two new oral suspension formulations of dabrafenib (10 × 10 mg dispersible tablets reconstituted in water) in comparison to dabrafenib HPMC capsules (2 × 50 mg) following a single oral dose of 100 mg in healthy adult volunteers.

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象として絶食下で 10 × 10 mg 分散錠（ダブラフェニブ 100 mg，Variant A 及び Variant B）を in-situ 再調製経口懸濁液剤（以下，経口懸濁液剤）として経口投与したときの 2 × 50 mg ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセル（ダブラフェニブ 100 mg）に対する相対的 BA を評価する。

副次目的

健康被験者を対象として絶食下で 10 × 10 mg 分散錠（ダブラフェニブ 100 mg，Variant A 及び Variant B）を経口懸濁液剤として経口投与したとき，及び 2 × 50 mg HPMC カプセル（ダブラフェニブ 100 mg）を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は 10 × 10 mg 分散錠（ダブラフェニブ 100 mg，Variant A 及び Variant B）を経口懸濁液剤として経口投与したときの 2 × 50 mg HPMC カプセル（ダブラフェニブ 100 mg）に対する相対的 BA を評価するための非盲検，ランダム化，6 投与順序 3 期クロスオーバー試験であった。18 名以上の評価可能な被験者数を得るために健康被験者約 24 名を組み入れる予定であった。

被験者は 4 名ずつ 6 投与順序のいずれかにランダムに割り付けられ，治験は 3 期で実施された。各投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設け，各投与期において下記のいずれかを被験者に投与した。

- Treatment A（Variant A）：10 × 10 mg 分散錠（ダブラフェニブ 100 mg）を経口懸濁液剤として単回経口投与
- Treatment B（Variant B）：10 × 10 mg 分散錠（ダブラフェニブ 100 mg）を経口懸濁液剤として単回経口投与
- Treatment C：2 × 50 mg HPMC カプセル（ダブラフェニブ 100 mg）を単回経口投与

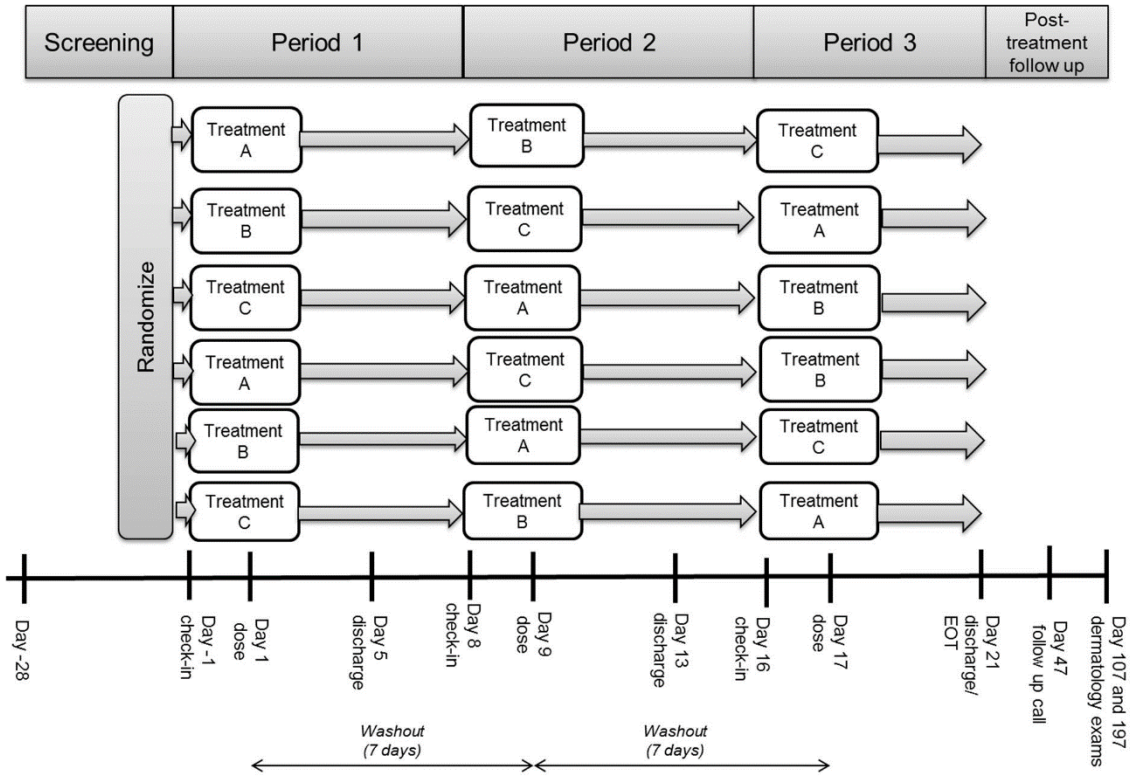
第 1 期の治験薬投与前 24 時間以内にベースラインの評価を実施した。ベースラインの来院日（Day −1）にすべてのスクリーニング検査を完了し，適格と判断された被験者が治験実施医療機関に入院した。被験者は治験薬投与の前日（Day −1，Day 8，及び Day 16）に標準的な夕食を摂取した後，治験薬投与前に 10 時間以上（一晩）絶食した。各投与日（Day 1，Day 9，及び Day 17）に被験者に対し割り付けられた投与順序に従ってダブラフェニブ 100 mg を単回経口投与した。

第 1 期の Day −1～5，第 2 期の Day 8～13，及び第 3 期の Day 16～21 の間，被験者は治験実施医療機関に入院し，ダブラフェニブ投与後 96 時間までの設定された時点で PK 測定用の血液検体を採取した。被験者は Day 5 及び Day 13 の PK 検体採取完了後（投与後 96 時間），及び Day 21 の投与終了時［end of treatment（EOT）］の評価完了後に治験実施医療機関を退院した。EOT では最終投与後 96 時間に最後の PK 検体を採取した。

被験者が実施医療機関を退院した後の有害事象の発現を評価するために，ダブラフェニブの最終投与後約 30 日（Day 47）に被験者に対し追跡調査のための電話連絡を行った。被験者は皮膚科の追跡検査のために治験薬最終投与後約 90 日及び 180 日（それぞれ Day 107 及び Day 197）に実施医療機関に再度来院した。本試験は，計画された評価がすべて完了した時点で試験完了と判断した。個々の被験者の試験期間（Day −1 から最終日 Day 197 までの期間）は約 197 日間（約 6.5 ヵ月間）であった。

試験デザインを Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1　　試験デザイン（G2101 試験）



Source: G2101 試験-Figure 9-1

目標被験者数

18 名以上の評価可能な被験者数を得るために約 24 名の健康被験者が組み入れられる予定であった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図（ECG），及び臨床検査で臨床的に意味のある所見が認められない健康状態が良好な 18～75 歳の男性及び閉経後又は妊娠の可能性のない女性を対象とした。本試験に組み入れられた被験者は治験薬最終投与後 30 日間，他の試験（医薬品及び医療機器）に並行して参加することは許可されなかった。

治験薬

ダブラフェニブ 10 mg 分散錠（Variant A：Batch number 1010012044 及び Variant B：Batch number 1010012045）：試験製剤

ダブラフェニブ 50 mg カプセル（Batch number 162395887）：標準製剤

用量及び投与方法

各投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた投与期（第 1 期，第 2 期，及び第 3 期）において被験者に対し試験製剤又は標準製剤を絶食下（一晩，10 時間以上）で単回経口投与した。ダブラフェニブ分散錠は水溶性経口懸濁液剤（in-situ で再調製）として，カプセルは約 240 mL の水で経口投与した。投与後 4 時間以上，食事を摂取せず絶食状態を維持した。水分は投与前 1 時間～投与後 2 時間を除き自由摂取とした。

投与（観察）期間

試験期間は，スクリーニング期間（Day −28～Day −2），ベースラインの来院（Day −1），投与日（Day 1，9，及び 17），休薬期間（各投与の間）7 日間以上，EOT 来院（Day 21），及び追跡調査期間［電話による追跡調査（Day 47）及び皮膚科検査（Day 107 及び Day 197）を含む］から構成された。

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，診察，バイタルサイン，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固系検査，妊娠検査，及び尿検査）， ECG，皮膚科検査

PK

ダブラフェニブ及びその代謝物（水酸化体，カルボン酸体，及び脱メチル体）の血漿中濃度を測定するための血液検体をすべての被験者から経時的に採取した。

血漿中ダブラフェニブ及び代謝物濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。ダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体及び脱メチル体）の定量下限（LLOQ）は， 1 ng/mL であった。代謝物（カルボン酸体）の LLOQ は，5 ng/mL であった。LLOQ 未満の濃度は 0 として扱った。

PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。主要 PK パラメータはダブラフェニブの最高薬物濃度（Cmax），血漿中薬物濃度-時間曲線下面積［0～最終定量可能時点（AUClast）］，及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積［0～無限大（AUCinf）］とし，その他すべての PK パラメータは副次的 PK パラメータとした。副次的 PK パラメータにはダブラフェニブの最高薬物濃度到達時間（Tmax），終末相の消失速度定数（Lamda_z），消失半減期（T1/2），見かけのクリアランス（CL/F），見かけの分布容積（VzF），及び平均滞留時間（MRT），並びに代謝物の Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf， T1/2，及び代謝比［AUClast 比（代謝物／未変化体）］が含まれた。

統計手法

（1）解析対象集団

最大の解析対象集団：ランダム化により治験薬が割り付けられたすべての被験者。

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。

PK 解析対象集団：標準製剤投与期及び少なくとも 1 期の試験製剤投与期で評価可能な PK データが得られたすべての被験者。

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

安全性の解析には特に記載のない限り SAF を用いた。安全性の要約には on-treatment period（治験薬の初回投与から最終投与後 30 日まで）に発現した事象及び評価データを含めた。安全性の一覧表には最終投与後 30 日より後のすべての評価を含めた。有害事象については 1 件以上発現した被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を要約した。

有害事象の標準化に際し国際医薬用語集（MedDRA）21.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り基本語を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，有害事象共通用語基準（CTCAE）第 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。Grade 5（死亡）は使用せず，死亡情報は有害事象とは別に収集した。

臨床検査，ECG，及びバイタルサインについては要約し，一覧表を作成した。ECG パラメータの注目すべき値については投与別に頻度表を作成した。

（4）PK

正式な仮説検定は実施しなかった。標準製剤（HPMC カプセル）に対する試験製剤（Variant A 又は Variant B）の相対的 BA を評価するために対数変換した PK パラメータ（AUClast，AUCinf，及び Cmax）を線形混合効果モデルで解析した。モデルでは投与，時期，及び投与順序を固定効果，投与順序内での被験者を変量効果とした。

各比較について試験製剤と標準製剤の平均値の差（試験製剤−標準製剤）の点推定値及びその両側 90%信頼区間（CI）を算出した。元のスケールでの幾何平均値の比の点推定値及びその 90%CI を求めるために逆対数変換を行った。さらに，主要 PK パラメータ（ダブラフェニブの AUClast，AUCinf，及び Cmax）のモデルから推定した個体内変動，個体間変動，及び変動係数（CV%）を算出した。

ダブラフェニブの Tmax の試験製剤と標準製剤の差の中央値及び範囲を算出した。

Tmax 以外の PK パラメータについて要約統計量［評価可能な値の被験者数（n），平均値（算術平均値），標準偏差（SD），CV%，幾何平均値，幾何 CV%，中央値，最小値，及び最大値］を投与別に提示した。Tmax については n，中央値，最小値，及び最大値を提示した。

ダブラフェニブの血漿中濃度は投与別に一覧表示した。ダブラフェニブ濃度の要約統計量（n, 非ゼロ値の被験者数，平均値，中央値，SD，幾何平均値，CV%，幾何 CV%，最小値，及び最大値）は PK 解析対象集団を使用して投与別に各時点について提示した。投与別の算術平均（及び SD）及び幾何平均血漿中濃度の経時的推移を線形グラフ及び片対数グラフで示し，被験者ごとの濃度-時間プロファイルと中央値を投与別に片対数グラフで示した。

図及び要約には PK 解析対象集団を使用し，被験者ごとの図及び一覧には SAF を使用した。外挿された AUC%を含むすべての PK パラメータ及び血漿中ダブラフェニブ濃度を一覧にした。

試験成績

本試験では 26名の被験者がランダム化された。22名の被験者が 3投与期を完了し，評価可能であった。

主な人口統計学的特性及び背景特性

人口統計学的特性は投与順序間で概ね均衡していた。被験者の年齢の中央値は 50 歳（範囲：20～75 歳）であり，1名（75 歳）を除き，全被験者が 65 歳未満であった。被験者の大部分は白人（22 名，84.6%）で女性の割合（18 名，69.2%）が高かった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

- 有害事象は 10/26 名（38.5%）に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は浮動性めまい及び頭痛（各 2 名，7.7%）であった。
- 治験薬との関連ありと判断された有害事象は 8/26 名（30.8%）に認められた。発現した事象は，浮動性めまい及び頭痛（各 2 名，7.7%），下痢，口内乾燥，悪心，リパーゼ増加，及びそう痒性皮疹（各 1 名，3.8%）であった。
- On-treatment period では死亡，重篤な有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。被験者 1 名で post-treatment period の Day 85 において遠隔転移を伴う扁平上皮癌（Grade 3）が発現した。当該事象は治験薬との関連ありと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/26 名（7.7%）に認められた。1 名はそう痒性皮疹（Grade 2）により，もう 1 名はリパーゼ増加（Grade 1）により中止した。いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された。
- 治験中，臨床的に意味のある血液学的変化は認められなかった。
- ほとんどの血液生化学的検査値異常は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の異常は，リパーゼ（トリアシルグリセロールリパーゼ）増加［1 名で Grade 4（ベースラインの Grade 1 から悪化），2 名で Grade 3（それぞれ，ベースラインの Grade 1 及び正常値からの悪化）］であった。

- バイタルサインの異常の大部分は投与終了後の血圧及び脈拍数の上昇であった。これらの異常に関連する有害事象は認められなかった。
- ECG 所見の異常は臨床的に意味のある異常とは判断されなかった。有害事象として報告された ECG の異常は認められなかった。

PK の結果

- HPMC カプセルに対する Variant A 分散錠投与時の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 0.750（0.688，0.817），0.739（0.677，0.806），及び 0.494（0.424，0.574）であり，分散錠投与時でそれぞれ 25.0%，26.1%，及び 50.6%減少した。
- HPMC カプセルに対する Variant B 分散錠投与時の AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 0.800（0.734，0.871），0.790（0.724，0.862），及び 0.515（0.443，0.599）であり，分散錠投与時でそれぞれ 20.0%，21.0%，及び 48.5%減少した。
- Variant A 又は B 分散錠投与時の代謝物（水酸化体，カルボン酸体，及び脱メチル体）の AUC 及び Cmax の減少は未変化体と同程度であった。
- Variant A 又は B 分散錠投与時の未変化体に対する代謝物（水酸化体，カルボン酸体，及び脱メチル体）の AUClast 比は HPMC カプセルと同程度であった。

1.2.2 MEK115892 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-2-MEK115892 試験

試験の標題

Clinical pharmacology study report for MEK115892: An open-label, two-period, randomized, crossover study to assess the relative bioavailability of GSK1120212 tablet formulation and the GSK1120212 pediatric oral solution formulation following single-dose administration to adult subjects with solid tumors

治験実施医療機関

2 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

絶食下でトラメチニブ小児用経口液剤（以下，経口液剤）2 mg を単回投与したときのトラメチニブ錠 2 mg に対する相対的 BA を評価する。

副次目的

- 絶食下でトラメチニブ経口液剤 2 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- 絶食下でトラメチニブ錠 2 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- 絶食下で経口液剤及び錠剤を投与したときのトラメチニブの PK の特性を明らかにする。

探索的目的

絶食下でトラメチニブ経口液剤を投与したときの嗜好性（palatability）を探索的に検討する。

試験方法

本試験は固形腫瘍患者を対象とした非盲検，ランダム化，2 剤 2 期クロスオーバー試験であり，休薬期間（7 日間）で実施した。

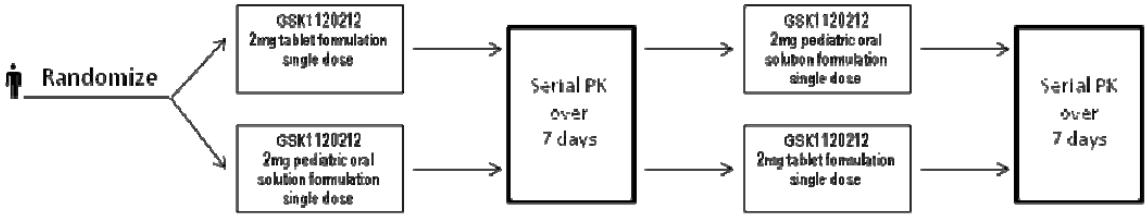
各投与期において被験者は投与前 8 時間から投与後 4 時間まで絶食し，絶食下でトラメチニブを単回経口投与した。投与後 168 時間まで経時的に血液検体を採取した。また，トラメチニブ経口液剤を投与したとき，被験者に嗜好性（palatability）について質問し，そのスコアを症例報告書に入力した。

被験者は 8 名ずつ以下のいずれかの投与順序にランダムに割り付けられた。本試験後，すべての被験者がロールオーバー試験（MEK114375 試験）に移行し，投与を継続した。

- 投与順序 AB：
  トラメチニブ錠 2 mg を絶食下で単回経口投与（Treatment A）し，休薬（7 日間）後，トラメチニブ経口液剤 2 mg を絶食下で単回経口投与（Treatment B）
- 投与順序 BA：
  トラメチニブ経口液剤 2 mg を絶食下で単回経口投与（Treatment B）し，休薬（7 日間）後，トラメチニブ錠 2 mg を絶食下で単回経口投与（Treatment A）

試験デザインを Figure 1-2 に示す。

Figure 1-2　　試験デザイン（MEK115892 試験）



Source: MEK115892 試験-Section 3.2
GSK1120212：トラメチニブ

目標被験者数

約 14 名の被験者に対して投与及び重要な評価を完了するために約 18 名が組み入れられる予定であった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 組織診又は細胞診により確定診断された標準療法無効例，既承認療法又は治癒的な療法がない固形悪性腫瘍の患者，又は標準療法を拒否した患者
- 年齢 18 歳以上の患者
- 血液，肝臓，腎臓，心臓，及び代謝関連の臨床検査から十分な臓器機能を有すると評価された患者
- 登録時の米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）の performance status が 0 又は 1 の患者

治験薬

0.05 mg/mL 経口液剤調製用のトラメチニブ粉末（Batch number 111330178）：試験製剤
トラメチニブ 2 mg フィルムコート錠（Batch number 111320339）：標準製剤

用量及び投与方法

投与の間に 7 日間の休薬期間を設けた投与期（第 1 期及び第 2 期）において被験者に対しトラメチニブ 2 mgを 1 × 2 mg錠（Treatment A）又は経口液剤（Treatment B）により絶食下で単回経口投与した。トラメチニブ経口液剤は粉末を 90 mL の滅菌済み精製水で再調製した。

投与（観察）期間

試験期間は，スクリーニング期間（初回投与前 14 日間），第 1 期（7 日間）及び第 2 期（7 日間），投与日（第 1 期及び第 2 期の Day 1），休薬期間（各投与の間）7 日間，及び追跡調査期間（第 2 期の Day 8 以降）から構成された。

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，診察，バイタルサイン（血圧，脈拍数，及び体温），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，及び妊娠検査），ECG，左室駆出率（LVEF），安全性評価項目，眼科検査，心エコー検査（ECHO），心臓スキャンマルチゲート収集法（MUGA），及び ECOG performance status

PK

血漿中トラメチニブ濃度を測定するための血液検体をすべての被験者から経時的に採取した。トラメチニブの LLOQ 及び定量上限は，ヒト血漿でそれぞれ 0.1 ng/mL 及び 250 ng/mL であった。

PK パラメータは実時間を使用してノンコンパートメント法により解析した。算出した PK パラメータは AUClast，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積［0～24 時間（AUC0-24）］，AUCinf，Cmax，Tmax，Lamda_z，及び T1/2 等であった。

主要 PK パラメータは AUCinf，AUClast，及び Cmax とした。AUC0-24，Tmax，及び T1/2 等の他のパラメータは副次的 PK パラメータとした。

トラメチニブの長い T1/2 及び試験デザインの特徴（休薬期間が短いこと）を考慮して第 2 期についてのみ第 1 期から残存している濃度で補正した Cmax（corrCmax），補正した AUClast（corrAUClast），及び補正した AUCinf（corrAUCinf）を算出した。これらの補正したパラメータを解析の主要 PK パラメータとした。

統計手法

（1）解析対象集団

All Tretaed 集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

PK 解析対象集団：PK 検体が採取され，解析されたすべての被験者

データの解析方法は RAP に詳細に記載した。すべてのデータ解析，表，一覧，及び図の作成には最新のバージョンの Statistical Analysis Software を使用した。データベース中の全データを被験者のデータ一覧で表示した。連続変数は平均値，中央値，SD，最小値，及び最大値で要約し，カテゴリカル変数は頻度数及び割合で要約した。

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

特に記載のない限り，安全性の解析には All Treated 集団を用いた。安全性データは，グラフ，要約表，及び一覧で示した。

本試験では，すべての有害事象を CTCAE 第 3.0 版を用いて評価した。本試験の有害事象は，治験薬の初回投与時点から被験者がロールオーバー試験（MEK114375 試験）に組み入れられるまで，ロールオーバー試験に移行しない場合は，投与後の追跡調査のための来院を完了するまで収集した。同意取得後に発現した治験薬投与前の事象は，病歴又は現在の医学的状態として収集した。重篤な有害事象も有害事象と同じ期間収集した。被験者がロールオーバー試験に移行した後に発現した有害事象（治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象も含む）はロールオーバー試験のデータベースに入力され，本試験の有害事象のデータベースには含まれなかった。

（4）PK

第 1 期の AUClast，AUC0-24，AUCinf，及び Cmax（補正しないパラメータ）並びに第 2 期の corrAUClast，補正した AUC0-24（corrAUC0-24），corrAUCinf，及び corrCmax（補正したパラメータ）を対数変換し，投与順序，時期，及び投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルで解析した。2 製剤間の差の点推定値及びその 90%CI を算出した。いずれも逆対数変換して BA 評価のための点推定値及びその 90%CI を算出した。Hodges - Lehmann 推定量等のノンパラメトリック法を用いて Tmax の製剤間の差の中央値を評価した。差の中央値の 90%CI を算出した。

試験成績

本試験では 16 名の被験者がランダム化された。

人口統計学的特性及び背景

被験者の平均年齢は 61.8 歳（範囲：32～85 歳）であり，全被験者が白人であった。組み入れられた 16 名（男性 7 名及び女性 9 名）は第 2 期の投与が完了した後，ロールオーバー試験に移行した。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

有害事象は 10/16 名（63%）に認められ，治験薬との関連ありと判断された有害事象は 5/16 名（31%）に認められた。治験薬との関連ありと判断された有害事象は，疲労（3名，19%），ざ瘡様皮膚炎，消化不良，及び鼻出血（各 1 名，6%）であった。本試験中，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。臨床検査，バイタルサイン，ECG，及び LVEF のデータに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

スクリーニング期間中，全 16 名で ECOG performance status を評価した。ベースラインでは 8 名（50%）の performance status が 0，残りの 8 名の performance status が 1 であった。第 1 期又は第 2 期で performance status が 2 に悪化した被験者は認められなかった。

PK の結果

2 mg 経口液剤（試験製剤）としてトラメチニブ 2 mg を単回経口投与したときの標準製剤（2 mg 錠）に対する AUCinf，AUClast，及び Cmax の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 1.12（1.00，1.24），1.10（1.03，1.17），及び 1.71（1.23，2.37）であり，試験製剤の方がそれぞれ 12%，10%，及び 71%高かった。試験製剤の AUC0-24 も同様に標準製剤と比較し 18%高かった。試験製剤投与時の Tmax は，標準製剤投与時よりも中央値で約 1.5 時間短縮した。

標準製剤投与時の PK パラメータを投与期の間で比較したとき Cmax 及び AUCinf は第 2 期の方が第 1 期よりもそれぞれ 48%及び 64%高かった。第 1 期からの残余濃度で補正すると Cmax 及び AUCinf の差はそれぞれ 32%及び 8%に減少した。試験製剤投与後では，Cmax 及び AUCinf の第 2 期と第 1 期の差は残余濃度による補正によりそれぞれ 29%から 22%及び 31%から 1%未満に減少した。

嗜好性（palatability）の結果

経口液剤の嗜好性の評価では，多くの被験者（62%）で良好な結果（acceptable 又は good）であり，成人被験者における経口液剤は味及び香りとともに許容できるものであった。香りの評価で好ましくない（bad）と評価した被験者は認められず，香りの忍容性は良好であった。

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

該当なし

4.2 非対照試験

4.2.1 X2201 試験（ROAR 試験）（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-X2201 試験

4.2.1.1 試験概要

試験の標題

A phase II, open-label, study in subjects with BRAF V600E mutated rare cancers with several histologies to investigate the clinical efficacy and safety of the combination therapy of dabrafenib and trametinib

治験実施医療機関

計41医療機関（日本，オーストリア，ベルギー，カナダ，デンマーク，フランス，ドイツ，イタリア，韓国，オランダ，ノルウェー，米国，スウェーデン，スペイン）

試験期間

2014年3月12日（最初の被験者の初回来院日）～2021年12月10日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第II相

目的

主要目的

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ORRを評価する。

副次目的

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DoR，PFS，OS，及び安全性を評価する。

試験方法

X2201試験は，BRAF V600E変異陽性の希少がん患者を対象にしたダブラフェニブ／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相試験である。本試験では，9つの組織型（ATC，BTC，GIST，ASI，LGG，HGG，NSGCT/NGGCT，HCL，及びMM）に応じて，被験者を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。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。有効性が認められ早期中止したコホートは，当該組織型の拡大コホートに移行し，被験者を追加登録した。

本試験では，ダブラフェニブ 150 mg BID及びトラメチニブ 2 mg QDを経口投与した。治験薬投与は，許容できない毒性の発現，病勢進行，又は死亡に至るまで継続した。

目標被験者数

9 つの組織型の主要解析コホートに，最大各 25 名を登録する計画とした。無益性又は有効性が認められた場合は，主要解析コホートを早期（25 名の登録前）に中止できることとした。有効中止により特定の組織型の主要解析コホートを中止した時点で，被験者数の上限を設定しない形で該当する拡大コホートを開始して更なる組入れを許容した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

BRAF V600E 変異陽性の腫瘍を有することが実施医療機関又は中央検査機関で確認された ECOG performance status が 2 以下の 18 歳以上の男女で，使用可能な標準治療及び他の治療の選択肢がないと治験責任医師又は治験分担医師（以下，試験担当医師）により判断された進行性腫瘍を有する患者を対象とした。ATC，BTC，GIST，NSGCT/NGGCT，及び ASI は RECIST 第 1.1 版による測定可能病変を 1 つ以上有する患者とした。

BRAF 又は MEK 阻害剤の前治療を受けた患者，活性化 RAS 変異が確認された悪性腫瘍の既往を有する患者は除外した。また，症候性の脳転移（神経膠腫は除く），症候性又は未治療の髄膜又は脊髄圧迫，間質性肺疾患又は肺臓炎，左室駆出率が基準値下限を下回っている患者を含む心血管系リスクの既往又は所見を有する患者も除外した。

組織型コホート別の適格性基準：

- ATC コホート：高分化甲状腺癌内から発生した ATC 及び別の組織型の甲状腺癌の一部としての ATC も含めた，組織学的又は細胞学的に確認された切除不能の転移性 ATC 患者を対象とし，過去に原発性腫瘍に対する外部放射線照射療法又は手術を受けている患者を組入れ可能とした。外科切除により小さな原発性腫瘍が完全に摘出され，放射線治療の適応とならない（転移性病変のみ）患者，又は頸部腫瘤に対する放射線照射若しくは手術の必要がない転移性疾患の患者も組入れ可能とした。
- BTC コホート：組織学的又は細胞学的に確認された切除不能，転移性，又は局所進行性若しくは再発性の胆道又は胆嚢腺癌の患者を対象とし，ゲムシタビンをベースとする化学療法で病勢進行した患者，又は標準的な支持療法及び減量にもかかわらずゲムシタビンをベースとする化学療法に対して不耐容の患者を組入れ可能とした。
- GIST コホート：c-Kit 及び PDGFRA 野生型の GIST を組織学的に確認され，転移性若しくは局所進行性，切除不能，又は術後再発が認められ，TKI 投与で病勢進行した患者，又は標準的な支持療法及び減量にもかかわらず TKI 投与に対して不耐容の患者を組入れ可能とした。
- ASI コホート：組織学的に確認された転移性又は局所進行性の ASI，膨大部癌又は膨大部周囲癌で，化学療法（1 レジメン）で病勢進行した患者，又は標準的な支持療法及び減量にもかかわらず化学療法（1 レジメン）に対して不耐容の患者を組入れ可能とした。

- LGG コホート：組織学的に確認された再発性又は進行性の LGG で，RANO 効果判定基準による測定可能な非増強病変が認められる患者を組入れ可能とした。また，毛様細胞性星細胞腫については増強病変も登録可能とした。WHO grade 2 の神経膠腫の場合，化学療法の適応とならない患者を組入れ可能とした。
- HGG コホート：再発性又は進行性の HGG であると組織学的に確認されており，放射線治療及び一次化学療法又は化学放射線療法による前治療歴があり，RANO 効果判定基準による測定可能病変を有する患者を組入れ可能とした。
- HCL コホート：WHO の形態学的及び免疫表現型基準のリンパ系腫瘍の分類において，組織学的に HCL と診断された患者を対象とした。プリンアナログ（ペントスタチン，クラドリビン又はフルダラビン）による一次治療後 1 年以内に無効又は病勢進行となった治療抵抗性，若しくは 2 種類以上の前治療後に再発した再発性のいずれかに該当し，末梢血，骨髄穿刺液，又は骨髄生検検体中に白血病細胞が確認された患者とした。加えて，巨大／症候性脾腫，ヘモグロビン< 10 g/dL，血小板数< 100×10^9/L 又は ANC< 1×10^9/L のうち，1 つ以上該当する患者を組入れ可能とした。ただし，日和見感染が認められた場合，感染が適切に管理され，臨床的に安定していることとした。
- MM コホート：組織学的に確認された分泌型 MM を対象とした。前治療を 2 種類以上受けた治療抵抗性，若しくは標準的な支持療法及び減量にもかかわらず直近の治療に対して不耐容の患者も組入れ可能とした。血清 M タンパクが 1 g/dL（10 g/L）以上，24 時間尿中 M タンパクが 200 mg 以上，血清遊離軽鎖の比率に異常がみられ（< 0.26 又は> 1.65）異常値を示す型の血清遊離軽鎖濃度が 5 mg/dL（50 mg/L）以上，又は生検で確認された形質細胞腫（28 日間のスクリーニング期間内に測定）のうち，1 つ以上の条件に該当する MM の測定可能病変を有する患者を組入れ可能とした。ただし，日和見感染が認められた場合，感染が適切に管理され，臨床的に安定していることとした。

治験薬

ダブラフェニブ：50 mg カプセル，75 mg カプセル
トラメチニブ：0.5 mg 錠，2 mg 錠

用量及び投与方法

ダブラフェニブ 150 mg BID及びトラメチニブ 2 mg QDを経口投与した。毒性が発現した場合には，減量又は休薬を可能とした。

投与期間

治験薬投与は，許容できない毒性の発現，病勢進行，同意撤回，又は死亡に至るまで継続した。

評価項目

（1）有効性

主要評価項目は，試験担当医師判定による ORR とした。ORR は，最良総合効果が奏効であった被験者の割合とした。副次評価項目は以下のとおり。

- DoR：奏効が確定した被験者を対象とし，総合効果で最初に奏効と判定された日から PD と判定された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間（週）と定義した。
- PFS：治験薬の投与開始日から総合効果で PD と判定された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間（週）と定義した。
- OS：治験薬の投与開始日から死亡日（死因は問わない）までの期間（週）と定義した。

抗腫瘍効果は，ATC，BTC，GIST，及び ASI では RECIST 第 1.1 版，神経膠腫（LGG 及び HGG）では RANO 基準に基づき評価した。HCL の抗腫瘍効果は，NCCN のガイドライン，Consensus Resolution Criteria，及び過去の臨床試験の定義から改変した基準に基づき評価した。MM は，International Myeloma Working Group の統一効果判定規準に基づき評価した。

（2）安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，ECOG performance status，心機能検査（心電図，心エコー），眼科学的検査，皮膚以外の二次性及び再発性悪性腫瘍のモニタリング

（3）PK/PD

ダブラフェニブ，ダブラフェニブ代謝物（水酸化体，脱メチル体），及びトラメチニブの血漿中濃度

統計手法

（1）解析対象集団:

- 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。
- All Treated 集団：ダブラフェニブ又はトラメチニブを 1 回以上投与したすべての被験者。
- PK 解析集団：All Treated 集団のうち，評価可能な PK データが 1 回以上得られたすべての被験者。

有効性及び安全性評価に用いた解析対象集団の一覧を下表に示す。

Table 4-1 有効性及び安全性評価に用いた解析対象集団の一覧

Analysis Intent		Analysis Populations
Efficacy	Bayesian modelling of ORR	ITT (primary analysis cohort) BRAF V600E (primary analysis cohort)
	Other analyses of ORR, DoR, PFS and OS	ITT (primary analysis cohort) ITT (primary analysis + expansion cohorts) BRAF V600E (primary analysis cohort) BRAF V600E (primary analysis + expansion cohorts)
Safety	All	All-Treated Subjects (primary analysis + expansion cohorts)

Source: X2201 試験-Table 9-5
primary analysis cohort = 主要解析コホート，primary analysis + expansion cohorts = 主要解析及び拡大コホート併合

（2）有効性

各組織型コホートの少ない被験者数を補うため，本試験では，第 1 種の過誤率を制御しながら，組織型コホート間で情報を借用することにより ORR における臨床的に意味のある差を検出する検出力を高めるベイズ流階層モデルを用いたアダプティブデザインを使用した。ORR に対して，解析時に被験者を登録したすべての組織型の主要解析コホートデータにベイズ流階層モデルを適用し，解析を行った。無益性又は有効性のために主要解析コホートの登録を早期に中止するかどうかを明らかにするため，モデルに基づく中止基準を設定した。

主要評価項目（試験担当医師判定による ORR）については，標準的な頻度論に基づく推定値を用い，対応する解析対象集団の総被験者数に対する奏効を示した被験者の割合として算出した。各組織型コホートについて，最良総合効果の記述的要約と対応する正確な 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。また independent radiology review（以下，IR）判定に基づく最良総合効果の記述的要約も示した。

試験担当医師の評価に基づく有効性の副次評価項目（DoR，PFS 及び OS）を解析した。Kaplan-Meier 法を用いて，これらの評価項目を記述的及びグラフで要約した。信頼区間の算出には Brookmeyer-Crowley 法を用いた。Kaplan-Meier による 6 ヵ月，12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定値を算出した。

（3）安全性

有害事象の標準化には MedDRA 24.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する MedDRA の日本語版を用いた。有害事象の重症度の判定には CTCAE 第 4.0 版を使用した。

有害事象の集計には治験薬投与中及び最終投与後 30 日以内に発現した事象を含め，SOC，PT，重症度別に発現被験者数及び発現率を算出した。本書では有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。臨床検査値，バイタルサイン及びその他の検査については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

（4）PK/PD

ダブラフェニブ，ダブラフェニブ代謝物，及びトラメチニブの血漿中濃度は，評価時点別に要約統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

本試験には 206 名（主要解析コホート 108 名及び拡大コホート 98 名）が登録され，全員にダブラフェニブ及びトラメチニブが併用投与された。組織型コホート別では，NSGCT/NGGCT を除くすべてのコホートに 1 名以上の被験者が登録された（Table 4-2）。

登録された 206 名のうち，試験中止が 95 名（46%），死亡が 111 名（54%）であった。試験中止の主な理由は，試験依頼者の判断（63 名，31%）及び同意撤回（26 名，13%）であった。

Table 4-2 組織型コホート別の被験者の内訳（X2201 試験，主要解析及び拡大コホート併合，登録被験者）

Histology	Primary analysis cohort	Expansion cohort	Total
ATC	15	21	36
BTC	18	25	43
GIST	1	0	1
ASI	3	0	3
LGG	13	0	13
HGG	24	21	45
NSGCT/NGGCT	0	0	0
HCL	24	31	55
MM	10	0	10
Total	108	98	206

Source: X2201 試験-Synopsis

解析対象集団

登録された全 206 名が ITT 集団の対象となった。ITT 集団及び All Treated 集団は同一であった（Table 4-3）。

主要解析コホートの 11 名及び拡大コホートの 9 名が BRAF V600E集団から除外された。これらの被験者は，BRAF V600E 遺伝子変異が実施医療機関で確認されたものの，中央検査機関では確認されなかったため除外された。

Table 4-3 解析対象集団（X2201 試験，主要解析及び拡大コホート併合）

Population	ATC	BTC	GIST	LGG	HGG	ASI	HCL	MM	Total
Intent-to-treat (ITT)									
Primary	15	18	1	13	24	3	24	10	108
Expansion	21	25	0	0	21	0	31	0	98
All-treated Subjects									
Primary	15	18	1	13	24	3	24	10	108
Expansion	21	25	0	0	21	0	31	0	98
BRAF V600E									
Primary	14	17	1	8	22	3	22	10	97
Expansion	19	22	0	0	20	0	28	0	89
PK									
Primary	15	17	1	12	23	2	23	9	102
Expansion	19	24	0	0	20	0	30	0	93

Source: X2201 試験-Table 141.2010
Primary = Primary analysis cohort, Expansion = Expansion cohort

主な人口統計学的特性及び背景特性

ITT 集団での年齢の中央値（範囲）は 60.5（18～89）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 41%であった。男性（56%）の割合が女性（44%）に比べてわずかに高く，ECOG performance status で 0，1，及び 2 の割合は，それぞれ 35%，57%，及び 8%であった。

組織型コホート別の結果を以下に示す。

- **ATC コホート**（n = 36）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 125（14～4606）日であった。主な組織型は未分化癌（83%）であった。
- **BTC コホート**（n = 43）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 347（26～3224）日であった。主な組織型は腺癌（74%）であった。
- **GIST コホート**（n = 1）：1 名の初回診断から投与開始までの期間は 325 日であった。組織型は低分化型の紡錘細胞癌であった。
- **ASI コホート**（n = 3）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 595（147～1014）日であった。組織型は，中分化型の腺癌が 2 名，高分化型の腺癌が 1 名であった。
- **LGG コホート**（n = 13）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 2536（45～9367）日であった。主な組織型は，神経節膠腫（31%），びまん性星細胞腫及び多形黄色星細胞腫（各 15%）であった。
- **HGG コホート**（n = 45）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 525（59～9549）日であった。主な組織型は，神経膠芽細胞腫（69%），退形成星細胞腫及び退形成多形黄色星細胞腫（各 11%）であった。
- **HCL コホート**（n = 55）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 4578（88～12126）日であった。
- **MM コホート**（n = 10）：初回診断から投与開始までの期間の中央値（範囲）は 2359（1107～5740）日であった。スクリーニング時，すべて症候性であり stage III が 40%，stage II 及び stage I が各 30%であった。

有効性の結果

（1）主要評価項目

特に記載のない限り，主要解析コホート及び拡大コホートの併合データでの，頻度論に基づく組織型コホート別の ORR の結果を示す。

ATC コホート

- ITT 集団（n = 36）：試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 56%（38.1%，72.1%），IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 53%（35.5%，69.6%）であった。
- BRAF V600E 集団（n = 33）：試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 61%（42.1%，77.1%），IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 58%（39.2%，74.5%）であった。

BTC コホート

- ITT 集団（n = 43）：試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 53%（37.7%，68.8%），IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 47%（31.2%，62.3%）であった。

- BRAF V600E 集団（n = 39）：試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 54%（37.2%，69.9%），IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 44%（27.8%，60.4%）であった。

GIST コホート

GIST コホートには 1 名が登録された。試験担当医師判定に基づく最良総合効果は SD であった。

ASI コホート

- ITT 集団及び BRAF V600E 集団のいずれも，ASI コホート（主要解析コホート，n = 3）の試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 67%（9.4%，99.2%）であった。

LGG コホート

- ITT 集団（n = 13）：主要解析コホートでの，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 69%（38.6%，90.9%），IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 62%（31.6%，86.1%）であった。試験担当医師判定及び IR 判定に基づく Minor response（それぞれ 2 名，1 名）を除いた ORR（95% CI）は，いずれも 54%（25.1%，80.8%）であった。CR が 1 名（8%），PR が 6 名（46%）であった。
- BRAF V600E 集団（n = 8）：主要解析コホートでの，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 63%（24.5%，91.5%），IR 判定に基づく ORR は 50%（15.7%，84.3%）であった。

HGG コホート

- ITT 集団（n = 45）：試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 33%（20.0%，49.0%），IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 31%（18.2%，46.6%）であった。
- BRAF V600E 集団（n = 42）：試験担当医師判定に基づく ORR（95%CI）は 36%（21.6%，52.0%），IR 判定に基づく ORR（95% CI）は 33%（19.6%，49.5%）であった。

HCL コホート

- ITT 集団（n = 55）：試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 89%（77.8%，95.9%）であった。
- BRAF V600E 集団（n = 50）：試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 90%（78.2%，96.7%）であった。

MM コホート

- ITT 集団及び BRAF V600E 集団のいずれも，MM コホート（主要解析コホート，n = 10）の試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は 50%（18.7%，81.3%）であった。

（2）副次評価項目（ITT 集団）

ATC コホート

- 試験担当医師判定に基づく DoR の中央値（95% CI）は 62.4（32.1，NE）週であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，それぞれ 80.0%（55.1%，92.0%），50.0%（27.1%，69.2%），及び 43.7%（21.6%，64.0%）であった。IR 判定に基づく DoR の中央値（95% CI）は 59.1（16.6，171.4）週であった。
- 試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 29.1（20.3，59.9）週であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 52.5%（35.1%，67.2%），43.2%（26.6%，58.8%），及び 27.0%（13.2%，42.9%）であった。IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 24.1（16.1，56.0）週であった。
- OS の中央値（95% CI）は 62.9（29.6，100.9）週であった。死亡は 24 名（67%）であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 73.5%（55.2%，85.2%），51.7%（33.6%，67.1%），及び 31.5%（16.3%，47.9%）であった。

BTC コホート

- 試験担当医師判定に基づく DoR の中央値（95% CI）は 38.9（24.3，59.4）週であった。6 及び 12 ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，それぞれ 68.8%（45.5%，83.8%）及び 32.1%（14.4%，51.5%）であった。IR 判定に基づく DoR（95% CI）の中央値は 45.4（20.1，64.9）週であった。
- 試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 39（24.1，41.0）週であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 63.3%（46.5%，76.0%），29.3%（16.0%，43.9%），及び 10.7%（3.4%，22.7%）であった。IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 32.6（23.6，56.0）週であった。
- OS の中央値（95% CI）は 58.9（45.4，76.6）週であった。死亡は 34 名（79%）であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 83.6%（68.6%，91.8%），53.9%（37.0%，68.2%），及び 28.4%（15.0%，43.4%）であった。

ASI コホート

- 試験担当医師に基づく最良総合効果で PR が確定された 2 名中 1 名は，その後 PD（33.4 週）が確認された。IR 判定に基づく最良総合効果で PR が確定された 2 名は，いずれも PD が確認され，DoR の中央値（95% CI）は 32.8（32.1，NE）週であった。
- 試験担当医師判定に基づく PFS イベント数は 1 件（PD）であり，2 名は打ち切りであった。試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 41.3（NE, NE）週であった。IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 40.1（4.1，NE）週であった。
- 3 名全員が死亡し，OS の中央値（95% CI）は 94.6（14.9，NE）週であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 66.7%（5.4%，94.5%），66.7%（5.4%，94.5%），及び 33.3%（0.9%，77.4%）であった。

LGG コホート

- 試験担当医師判定に基づく DoR の中央値は，PD 又は死亡イベントが少なく［それぞれ 2/9 名（22%），0 名］，推定できなかった。Minor response を除いた場合も，同様であった［それぞれ 2/7 名（29%），0 名］。6 及び 12 ヵ月時点の奏効持続率（95% CI）は，いずれも 88.9%（43.3%，98.4%）であった。Minor response を除いた場合，いずれも 85.7%（33.4%，97.9%）であった。
- IR 判定に基づく DoR の中央値（95% CI）は，84.3（16.4，NE）週であり，Minor response を除いた場合は，57.6（23.7，NE）週であった。6 及び 12 ヵ月時点の奏効維持率（95% CI）は，それぞれ 75.0%（31.5%，93.1%）及び 62.5%（22.9%，86.1%）であった。Minor response を除いた場合，それぞれ 71.4%（25.8%，92.0%）及び 57.1%（17.2%，83.7%）であった。
- 試験担当医師判定に基づく 6，12，及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 84.6%（51.2%，95.9%），69.2%（37.3%，87.2%），及び 53.8%（24.8%，76.0%）であった。IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 40.1（20.3，143.7）週であった。
- 6，12，及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 92.3%（56.6%，98.9%），83.9%（49.4%，95.7%），及び 83.9%（49.4%，95.7%）であった。死亡は 4 名（31%）であった。

HGG コホート

- 試験担当医師判定に基づく DoR の中央値（95% CI）は 135.7（32.0，192.0）週であった。IR 判定に基づく DoR（95% CI）の中央値は 59.3（20.1，116.0）週であった。
- 試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 24.0（8.0，59.4）週であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 43.5%（28.7%，57.5%），36.3%（22.3%，50.3%），及び 26.6%（14.5%，40.3%）であった。IR 判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 19.7（8.0，32.1）週であった。
- OS の中央値（95% CI）は 76.4（41.1，139.9）週であった。死亡は 28 名（62%）であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 78.2%（62.3%，88.0%），60.2%（43.3%，73.4%），及び 41.9%（26.4%，56.6%）であった。

HCL コホート

- 試験担当医師判定に基づく DoR の中央値は，PD 又は死亡イベントが少なく［それぞれ 4 名（8%），2 名（4%）］，推定できなかった。
- 試験担当医師に基づく 6，12，及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 96.4%（86.2%，99.1%），96.4%（86.2%，99.1%），及び 94.4%（83.5%，98.1%）であった。

- 6，12，及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 96.4%（86.2%，99.1%），96.4%（86.2%，99.1%），及び 94.5%（83.9%，98.2%）であった。死亡は 8 名（15%）であった。

MM コホート

- 試験担当医師判定に基づく DoR の中央値（95% CI）は 48.1（24.3，NE）週であった。
- 試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 27.5（10.0，55.9）週であった。6 及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，それぞれ 50.0%（18.4%，75.3%）及び 26.7%（4.8%，56.3%）であった。24 ヵ月時点の無増悪生存率は推定されなかった。
- OS の中央値（95% CI）は 147.3（12.4，194.0）週であった。死亡は 9 名（90%）であった。6，12，及び 24 ヵ月時点の全生存率（95% CI）は，それぞれ 90.0%（47.3%，98.5%），80.0%（40.9%，94.6%），及び 60.0%（25.3%，82.7%）であった。

COVID-19 が有効性に及ぼす影響

本試験の有効性解析に COVID-19 の影響はほとんど認められなかった。

安全性の結果

（1）曝露状況

All Treated 集団の全コホートでの曝露期間の中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 12.5（1～84）ヵ月，トラメチニブが 12.0（1～84）ヵ月であった。被験者の約 2/3（ダブラフェニブ 66%，トラメチニブ 65%）が 6 ヵ月を超えて治験薬を投与された。ダブラフェニブ及びトラメチニブの 1 日用量の中央値（範囲）は，それぞれ 282.1（16.9～315.5）mg 及び 1.9（0.6～2.0）mg であった。

（2）有害事象

主要解析コホート及び拡大コホート（以下，全体）で，有害事象は 201/206 名（97.6%）に認められ，治験薬との関連ありと判断された有害事象は 181/206 名（87.9%）に認められた。全体の All grade で発現率が 5%以上の有害事象を Table 4-4 に示す。全体の 30%以上に認められた有害事象は，発熱（54.9%），疲労（42.2%），悪心（41.7%），頭痛（32.0%），悪寒（30.1%）であった。最もよくみられた治験薬との関連ありと判断された有害事象は，発熱（40.8%）であり，次いで疲労（25.7%），悪寒（25.2%），悪心（23.8%），発疹（20.4%）の順であった。

治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内の死亡は，20/206 名（9.7%）に認められた。なお，データカットオフ日までに最終投与後 30 日超での死亡も含めると 111/206 名（53.9%）の死亡が認められ，主要死因は病勢進行が 90 名，原疾患以外の癌が 1 名，その他（心臓系又は非心臓系の疾患）が 13 名，不明が 7 名であった。

重篤な有害事象は 93/206 名（45.1%）に認められ，よくみられた重篤な有害事象（5 名以上に発現）は，発熱 23 名（11.2%），肺炎 13 名（6.3%），尿路感染 8 名（3.9%），嘔吐 7 名

（3.4%），敗血症5名（2.4%）であった。重篤な有害事象のうち，発熱19名，基底細胞癌，好中球数減少，扁平上皮癌，皮膚有棘細胞癌 各3名，悪寒，白血球減少症，悪心，嘔吐 各2名，急性腎障害，子宮頚部腺癌，貧血，失語症，自己免疫性溶血性貧血，膀胱新生物，ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎，慢性リンパ性白血病，伝導障害，駆出率減少，脂肪壊死，ギラン・バレー症候群，幻覚，頭痛，肝細胞融解，低ナトリウム血症，遠隔転移を伴う扁平上皮癌，心筋炎，好中球減少症，肺塞栓症，肺肉芽腫，網膜剥離，横紋筋融解症，失神，トランスアミナーゼ上昇，上気道感染，尿路感染 各1名は，治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象の一覧を Table 4-5 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象（ダブラフェニブ又はトラメチニブ，若しくは両方）は28/206名（13.6%）に認められた。2名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，悪心3名（1.5%），呼吸困難，駆出率減少，頭痛，胸水，肺炎，発熱，敗血症各2名（1.0%）であった。

（3）臨床検査及びその他の検査

- ベースライン後に認められた血液学的及び血液生化学的検査の異常値のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 又は Grade 4 の異常値は少なかった。また，Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。
- ベースライン後の QTcB の変動で，Grade 2 の QTcB 延長（481～500 ms）が 11/199 名（6%），Grade 3 の QTcB 延長（501 ms 以上）が 9/199 名（5%）に認められた。また，ベースラインから 60 ms を超える QTcB 延長が 15/197 名（8%）に認められた。
- QTcB 延長が認められた被験者のうち，有害事象として心電図 QT 延長が報告された被験者は 11 名であった。ほとんどの事象は，治験薬の投与を変更することなく回復又は軽快した。11 名のうち 2 名は，心電図 QT 延長（Grade 1 及び Grade 3，各 1 名）により治験薬を休薬した。また，1 名は治験薬の投与中止後に Grade 3 の心電図 QT 延長を発現した。

COVID-19 が安全性に及ぼす影響

本試験の安全性解析に COVID-19 の影響はほとんど認められなかった。

PK/PD の結果

ダブラフェニブ，ダブラフェニブ代謝物（水酸化体，脱メチル体），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。

全コホートを通して Week 4 でのダブラフェニブの血漿中トラフ濃度の中央値は 74.0 ng/mL（最小値-最大値：11-1950）であり，投与後 1-3 時間での血漿中濃度の中央値は 1330.0 ng/mL（最小値-最大値：9-6080）であった。Week 4 から Week 12 までのダブラフェニブ及びその代謝物の血漿中トラフ濃度の中央値は，評価時点及びコホートによらず類似した値であった。

同様に，全コホートを通して Week 4 でのトラメチニブの血漿中トラフ濃度の中央値は 10.2 ng/mL（最小値-最大値：5-20）であり，投与後 1-3 時間での血漿中濃度の中央値は 19.5 ng/mL（最小値-最大値：5-48）であった。Week 4 から Week 12 までのトラメチニブの血漿中トラフ濃度の中央値は，評価時点及びコホートによらず類似した値であった。

4.2.1.2 X2201 試験（付録）

Table 4-4 全体の All grades で発現率が 5%以上の有害事象（X2201 試験，All Treated 集団）

SOC	ATC N=36		BTC N=43		GIST N=1		LGG N=13		HGG N=45		ASI N=3		HCL N=55		MM N=10		Total N=206	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	36 (100)	24 (66.7)	43 (100)	26 (60.5)	1 (100)	1 (100)	12 (92.3)	8 (61.5)	42 (93.3)	25 (55.6)	3 (100)	2 (66.7)	55 (100)	37 (67.3)	9 (90.0)	8 (80.0)	201 (97.6)	131 (63.6)
血液およびリンパ系障害																		
貧血	13 (36.1)	7 (19.4)	10 (23.3)	0	0	0	4 (30.8)	0	9 (20.0)	0	0	0	10 (18.2)	3 (5.5)	3 (30.0)	3 (30.0)	49 (23.8)	13 (6.3)
好中球減少症	2 (5.6)	1 (2.8)	3 (7.0)	2 (4.7)	0	0	1 (7.7)	0	8 (17.8)	3 (6.7)	1 (33.3)	0	6 (10.9)	5 (9.1)	4 (40.0)	4 (40.0)	25 (12.1)	15 (7.3)
血小板減少症	2 (5.6)	0	7 (16.3)	0	0	0	1 (7.7)	0	5 (11.1)	0	0	0	3 (5.5)	1 (1.8)	3 (30.0)	1 (10.0)	21 (10.2)	2 (1.0)
白血球減少症	4 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.7)	0	0	0	1 (7.7)	0	4 (8.9)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	12 (5.8)	2 (1.0)
心臓障害																		
洞性徐脈	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	0	13 (23.6)	0	0	0	16 (7.8)	0
耳および迷路障害																		
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	3 (23.1)	0	3 (6.7)	1 (2.2)	0	0	7 (12.7)	0	0	0	13 (6.3)	1 (0.5)
眼障害																		
霧視	1 (2.8)	0	1 (2.3)	0	0	0	2 (15.4)	0	5 (11.1)	0	0	0	14 (25.5)	0	0	0	23 (11.2)	0
胃腸障害																		
悪心	12 (33.3)	0	18 (41.9)	0	1 (100)	0	7 (53.8)	0	16 (35.6)	2 (4.4)	0	0	27 (49.1)	1 (1.8)	5 (50.0)	1 (10.0)	86 (41.7)	4 (1.9)
嘔吐	7 (19.4)	0	15 (34.9)	1 (2.3)	1 (100)	0	4 (30.8)	0	13 (28.9)	2 (4.4)	1 (33.3)	0	14 (25.5)	1 (1.8)	3 (30.0)	0	58 (28.2)	4 (1.9)
便秘	8 (22.2)	0	9 (20.9)	0	1 (100)	0	4 (30.8)	0	8 (17.8)	0	1 (33.3)	0	24 (43.6)	0	3 (30.0)	0	58 (28.2)	0
下痢	7 (19.4)	1 (2.8)	14 (32.6)	0	0	0	4 (30.8)	1 (7.7)	5 (11.1)	0	1 (33.3)	0	19 (34.5)	3 (5.5)	4 (40.0)	1 (10.0)	54 (26.2)	6 (2.9)
口内乾燥	5 (13.9)	0	8 (18.6)	0	0	0	2 (15.4)	0	3 (6.7)	0	0	0	8 (14.5)	0	1 (10.0)	0	27 (13.1)	0
腹痛	2 (5.6)	0	5 (11.6)	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (4.4)	0	2 (66.7)	0	12 (21.8)	1 (1.8)	1 (10.0)	1 (10.0)	26 (12.6)	2 (1.0)
胃食道逆流性疾患	3 (8.3)	0	2 (4.7)	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (4.4)	0	1 (33.3)	0	6 (10.9)	0	1 (10.0)	0	16 (7.8)	0
上腹部痛	2 (5.6)	0	7 (16.3)	0	0	0	2 (15.4)	0	1 (2.2)	0	0	0	3 (5.5)	0	0	0	15 (7.3)	0
消化不良	1 (2.8)	0	3 (7.0)	0	1 (100)	0	3 (23.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	5 (9.1)	0	0	0	14 (6.8)	0

SOC	ATC N=36		BTC N=43		GIST N=1		LGG N=13		HGG N=45		ASI N=3		HCL N=55		MM N=10		Total N=206	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
口内炎	2 (5.6)	0	3 (7.0)	0	1 (100)	0	2 (15.4)	0	1 (2.2)	0	0	0	3 (5.5)	0	0	0	12 (5.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態																		
発熱	17 (47.2)	0	29 (67.4)	3 (7.0)	1 (100)	0	8 (61.5)	0	11 (24.4)	1 (2.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	42 (76.4)	4 (7.3)	3 (30.0)	1 (10.0)	113 (54.9)	10 (4.9)
疲労	13 (36.1)	3 (8.3)	14 (32.6)	0	0	0	8 (61.5)	2 (15.4)	20 (44.4)	3 (6.7)	0	0	29 (52.7)	1 (1.8)	3 (30.0)	1 (10.0)	87 (42.2)	10 (4.9)
悪寒	8 (22.2)	0	12 (27.9)	0	0	0	3 (23.1)	0	5 (11.1)	0	1 (33.3)	0	31 (56.4)	1 (1.8)	2 (20.0)	0	62 (30.1)	1 (0.5)
末梢性浮腫	5 (13.9)	0	4 (9.3)	0	0	0	2 (15.4)	0	3 (6.7)	0	1 (33.3)	0	27 (49.1)	0	2 (20.0)	0	44 (21.4)	0
無力症	3 (8.3)	0	7 (16.3)	0	1 (100)	0	0	0	4 (8.9)	1 (2.2)	0	0	3 (5.5)	0	2 (20.0)	0	20 (9.7)	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	0	0	3 (7.0)	0	0	0	2 (15.4)	0	1 (2.2)	0	0	0	7 (12.7)	0	0	0	13 (6.3)	0
粘膜の炎症	3 (8.3)	0	3 (7.0)	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (4.4)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (20.0)	0	12 (5.8)	0
非心臓性胸痛	2 (5.6)	0	1 (2.3)	0	0	0	3 (23.1)	0	1 (2.2)	0	1 (33.3)	0	3 (5.5)	0	0	0	11 (5.3)	0
感染症および寄生虫症																		
尿路感染	4 (11.1)	2 (5.6)	3 (7.0)	0	0	0	2 (15.4)	0	7 (15.6)	1 (2.2)	1 (33.3)	0	8 (14.5)	2 (3.6)	2 (20.0)	0	27 (13.1)	5 (2.4)
肺炎	9 (25.0)	8 (22.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	1 (7.7)	0	1 (2.2)	0	0	0	10 (18.2)	4 (7.3)	0	0	22 (10.7)	13 (6.3)
上気道感染	3 (8.3)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	0	15 (27.3)	0	0	0	21 (10.2)	0
上咽頭炎	2 (5.6)	0	1 (2.3)	0	0	0	5 (38.5)	0	7 (15.6)	0	0	0	4 (7.3)	0	1 (10.0)	0	20 (9.7)	0
傷害，中毒および処置合併症																		
転倒	0	0	3 (7.0)	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (4.4)	0	0	0	9 (16.4)	0	0	0	15 (7.3)	1 (0.5)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	10 (18.2)	0	0	0	11 (5.3)	0
臨床検査																		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (13.9)	1 (2.8)	11 (25.6)	2 (4.7)	0	0	4 (30.8)	1 (7.7)	9 (20.0)	1 (2.2)	0	0	21 (38.2)	3 (5.5)	0	0	50 (24.3)	8 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.1)	1 (2.8)	7 (16.3)	0	0	0	3 (23.1)	0	9 (20.0)	1 (2.2)	0	0	18 (32.7)	3 (5.5)	0	0	41 (19.9)	5 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (16.7)	2 (5.6)	9 (20.9)	2 (4.7)	0	0	3 (23.1)	0	0	0	0	0	16 (29.1)	2 (3.6)	2 (20.0)	0	36 (17.5)	6 (2.9)

SOC	ATC N=36		BTC N=43		GIST N=1		LGG N=13		HGG N=45		ASI N=3		HCL N=55		MM N=10		Total N=206	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
白血球数減少	5 (13.9)	2 (5.6)	10 (23.3)	3 (7.0)	0	0	3 (23.1)	0	6 (13.3)	0	0	0	3 (5.5)	1 (1.8)	0	0	27 (13.1)	6 (2.9)
血中クレアチニン増加	2 (5.6)	0	5 (11.6)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	13 (23.6)	0	1 (10.0)	0	22 (10.7)	0
好中球数減少	3 (8.3)	1 (2.8)	4 (9.3)	0	0	0	3 (23.1)	1 (7.7)	8 (17.8)	4 (8.9)	0	0	3 (5.5)	2 (3.6)	0	0	21 (10.2)	8 (3.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)	0	12 (27.9)	6 (14.0)	0	0	1 (7.7)	0	2 (4.4)	1 (2.2)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	19 (9.2)	7 (3.4)
駆出率減少	4 (11.1)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (7.7)	0	6 (13.3)	1 (2.2)	0	0	7 (12.7)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	19 (9.2)	3 (1.5)
体重減少	4 (11.1)	0	3 (7.0)	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (33.3)	0	3 (5.5)	1 (1.8)	1 (10.0)	0	13 (6.3)	1 (0.5)
体重増加	1 (2.8)	0	4 (9.3)	2 (4.7)	0	0	3 (23.1)	0	1 (2.2)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (3.6)	0	0	0	12 (5.8)	3 (1.5)
心電図 QT 延長	3 (8.3)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	5 (9.1)	0	1 (10.0)	0	11 (5.3)	2 (1.0)
血小板数減少	1 (2.8)	0	5 (11.6)	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (2.2)	0	0	0	3 (5.5)	1 (1.8)	0	0	11 (5.3)	1 (0.5)
代謝および栄養障害																		
高血糖	5 (13.9)	1 (2.8)	8 (18.6)	2 (4.7)	0	0	2 (15.4)	0	5 (11.1)	1 (2.2)	0	0	26 (47.3)	5 (9.1)	0	0	46 (22.3)	9 (4.4)
食欲減退	12 (33.3)	1 (2.8)	10 (23.3)	0	0	0	2 (15.4)	0	6 (13.3)	0	0	0	7 (12.7)	0	3 (30.0)	0	40 (19.4)	1 (0.5)
低リン血症	1 (2.8)	0	2 (4.7)	1 (2.3)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)	4 (8.9)	1 (2.2)	0	0	11 (20.0)	2 (3.6)	0	0	20 (9.7)	5 (2.4)
低アルブミン血症	7 (19.4)	2 (5.6)	3 (7.0)	0	0	0	0	0	4 (8.9)	0	0	0	6 (10.9)	0	0	0	20 (9.7)	2 (1.0)
低ナトリウム血症	8 (22.2)	6 (16.7)	5 (11.6)	3 (7.0)	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	16 (7.8)	11 (5.3)
低カリウム血症	4 (11.1)	1 (2.8)	4 (9.3)	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	0	3 (5.5)	0	2 (20.0)	0	15 (7.3)	2 (1.0)
低マグネシウム血症	2 (5.6)	0	5 (11.6)	0	0	0	2 (15.4)	0	4 (8.9)	0	0	0	2 (3.6)	0	0	0	15 (7.3)	0
筋骨格系および結合組織障害																		
関節痛	5 (13.9)	0	6 (14.0)	0	0	0	7 (53.8)	1 (7.7)	7 (15.6)	0	0	0	21 (38.2)	0	2 (20.0)	0	48 (23.3)	1 (0.5)
筋肉痛	2 (5.6)	0	8 (18.6)	0	0	0	2 (15.4)	0	7 (15.6)	1 (2.2)	0	0	25 (45.5)	0	1 (10.0)	0	45 (21.8)	1 (0.5)
四肢痛	1 (2.8)	0	3 (7.0)	0	0	0	2 (15.4)	0	4 (8.9)	0	0	0	20 (36.4)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	31 (15.0)	1 (0.5)
背部痛	6 (16.7)	0	4 (9.3)	0	0	0	3 (23.1)	0	3 (6.7)	0	0	0	13 (23.6)	1 (1.8)	1 (10.0)	1 (10.0)	30 (14.6)	2 (1.0)
筋痙縮	0	0	3 (7.0)	0	0	0	2 (15.4)	0	5 (11.1)	0	0	0	6 (10.9)	0	0	0	16 (7.8)	0
筋力低下	1 (2.8)	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (7.7)	0	5 (11.1)	2 (4.4)	0	0	2 (3.6)	0	1 (10.0)	0	11 (5.3)	2 (1.0)

SOC	ATC N=36		BTC N=43		GIST N=1		LGG N=13		HGG N=45		ASI N=3		HCL N=55		MM N=10		Total N=206	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）																		
基底細胞癌	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	15 (27.3)	3 (5.5)	0	0	17 (8.3)	3 (1.5)
神経系障害																		
頭痛	8 (22.2)	0	10 (23.3)	0	0	0	8 (61.5)	1 (7.7)	19 (42.2)	2 (4.4)	0	0	21 (38.2)	0	0	0	66 (32.0)	3 (1.5)
浮動性めまい	8 (22.2)	1 (2.8)	1 (2.3)	0	0	0	2 (15.4)	0	5 (11.1)	1 (2.2)	0	0	20 (36.4)	0	1 (10.0)	0	37 (18.0)	2 (1.0)
錯感覚	1 (2.8)	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (7.7)	0	4 (8.9)	0	0	0	9 (16.4)	0	1 (10.0)	0	17 (8.3)	0
精神障害																		
不眠症	5 (13.9)	0	6 (14.0)	0	0	0	2 (15.4)	0	2 (4.4)	0	1 (33.3)	0	9 (16.4)	0	1 (10.0)	0	26 (12.6)	0
腎および尿路障害																		
血尿	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (7.7)	0	2 (4.4)	0	0	0	10 (18.2)	1 (1.8)	0	0	15 (7.3)	2 (1.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害																		
咳嗽	4 (11.1)	0	10 (23.3)	0	0	0	3 (23.1)	0	8 (17.8)	0	0	0	30 (54.5)	0	1 (10.0)	0	56 (27.2)	0
呼吸困難	9 (25.0)	1 (2.8)	7 (16.3)	0	0	0	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)	0	0	14 (25.5)	1 (1.8)	1 (10.0)	0	33 (16.0)	3 (1.5)
鼻閉	2 (5.6)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20 (36.4)	0	0	0	23 (11.2)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (4.7)	0	0	0	2 (15.4)	0	1 (2.2)	0	0	0	11 (20.0)	0	0	0	16 (7.8)	0
鼻出血	1 (2.8)	0	2 (4.7)	0	0	0	1 (7.7)	0	3 (6.7)	0	0	0	7 (12.7)	0	0	0	14 (6.8)	0
湿性咳嗽	3 (8.3)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (16.4)	0	0	0	13 (6.3)	0
皮膚および皮下組織障害																		
発疹	10 (27.8)	0	12 (27.9)	1 (2.3)	0	0	4 (30.8)	0	12 (26.7)	0	0	0	11 (20.0)	1 (1.8)	3 (30.0)	0	52 (25.2)	2 (1.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.8)	0	4 (9.3)	0	0	0	2 (15.4)	0	5 (11.1)	0	0	0	22 (40.0)	1 (1.8)	0	0	34 (16.5)	1 (0.5)
皮膚乾燥	4 (11.1)	0	4 (9.3)	0	0	0	5 (38.5)	0	2 (4.4)	0	1 (33.3)	0	18 (32.7)	0	0	0	34 (16.5)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (8.3)	0	4 (9.3)	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (33.3)	0	19 (34.5)	2 (3.6)	0	0	28 (13.6)	3 (1.5)
そう痒症	4 (11.1)	0	5 (11.6)	0	0	0	6 (46.2)	0	0	0	0	0	10 (18.2)	0	0	0	25 (12.1)	0
紅斑	1 (2.8)	0	5 (11.6)	0	0	0	3 (23.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	5 (9.1)	0	0	0	15 (7.3)	0
寝汗	3 (8.3)	0	3 (7.0)	0	0	0	3 (23.1)	0	1 (2.2)	0	2 (66.7)	0	1 (1.8)	0	0	0	13 (6.3)	0

SOC	ATC N=36		BTC N=43		GIST N=1		LGG N=13		HGG N=45		ASI N=3		HCL N=55		MM N=10		Total N=206	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
血管障害																		
高血圧	1 (2.8)	0	6 (14.0)	3 (7.0)	0	0	2 (15.4)	0	2 (4.4)	2 (4.4)	1 (33.3)	0	8 (14.5)	3 (5.5)	1 (10.0)	0	21 (10.2)	8 (3.9)
低血圧	6 (16.7)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (15.4)	0	0	0	0	0	9 (16.4)	0	0	0	17 (8.3)	2 (1.0)

Source: Table JCTD-3.2

Table 4-5　重篤な有害事象一覧（X2201 試験，All Treated 集団）

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
ATC コホート										
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	誤嚥	1300	18	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	呼吸困難	1300	18	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	食道狭窄	1300	18	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	反回神経麻痺	1304	14	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	急性腎障害	63	3	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	横紋筋融解症	63	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]/Female/ WHITE	脱水	102	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Female/ WHITE	胸水	27	28	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	3	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Female/ WHITE	肺炎	102	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Female/ WHITE	失神	23	8	RECOVERED/ RESOLVED	4	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	顔面神経障害	209	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	顔面神経障害	216	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	疲労	114	908	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	血尿	1021	31	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	白血球減少症	524	5	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	好中球減少症	525	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	骨盤内感染	524	7	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	肺炎	56	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	肺炎	117	6	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	196	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	518	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	524	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	1756	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	貧血	27	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	4	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	肺炎	43	6	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	膀胱移行上皮癌	588	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	白血球減少症	92	50	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a)]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	好中球数減少	92	50	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	低血圧	73	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	尿路感染	73	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	肺塞栓症	47	1	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ WHITE	憩室炎	194	11	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ WHITE	嚥下障害	10	7	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ WHITE	肺炎	15	10	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ WHITE	肺炎	38	10	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ WHITE	肺炎	79	7	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ WHITE	尿路感染	79	7	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	好中球数減少	38	8	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	失語症	1082	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	浮動性めまい	43	7	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	幻覚	218	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	7[redacted]/Male/ASIAN	創傷感染	83	22	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	鎖骨骨折	1298	47	RECOVERED/RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	胸水	1303	29	RECOVERED/RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	肺炎	1298	34	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	肺血腫	1302	8	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	肋骨骨折	305	31	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	肋骨骨折	1298	47	RECOVERED/RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	大腿骨頚部骨折	654	21	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	肺炎	672	22	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	駆出率減少	126	9	RECOVERED/RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	ストレス心筋症	126	9	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	壊死性肺炎	54	30	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	大動脈血栓症	496	-	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	心室血栓症	496	-	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	血便排泄	506	55	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	495	21	RECOVERED/RESOLVED	4	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ASIAN	肺炎	496	65	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	7[redacted]/Male/ASIAN	クロストリジウム・ディフィシレ感染	32	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/ASIAN	低ナトリウム血症	29	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	4	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	7[redacted]/Male/ASIAN	ブドウ球菌感染	35	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ ASIAN	胸水	147	24	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ ASIAN	肺炎	147	24	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ ASIAN	敗血症	169	2	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ ASIAN	急性腎障害	16	11	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	2	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ ASIAN	血便排泄	25	4	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	3	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Female/ ASIAN	誤嚥性肺炎	16	24	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
BTC コホート										
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	肺炎	288	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	肺炎	948	6	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Female/ WHITE	下痢	139	19	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Female/ WHITE	筋痙縮	139	19	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Female/ WHITE	筋骨格系胸痛	139	19	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	3[redacted]/Female/WHITE	発熱	10	6	RECOVERED/RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/DELAYED	-
[redacted]	3[redacted]/Female/WHITE	嘔吐	139	19	RECOVERED/RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Female/WHITE	発熱	140	5	RECOVERED/RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Female/WHITE	白血球数減少	140	5	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/WHITE	発熱	71	5	RECOVERED/RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/DELAYED	-
[redacted]	3[redacted]/Female/WHITE	発熱性好中球減少症	189	4	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Female/WHITE	発熱	12	2	RECOVERED/RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/DELAYED	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	急性腎障害	52	17	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	4	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	脱水	52	9	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	52	9	RECOVERED/RESOLVED	3	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/DELAYED	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	胆管炎	15	6	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	心房細動	75	1	RECOVERED/RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	転倒	3	1	RECOVERED/RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	敗血症	134	2	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	脊椎痛	112	24	RECOVERED/RESOLVED	3	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a)]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	直腸出血	753	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	発熱	32	3	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	5[redacted]/Female/ WHITE	トランスアミナーゼ上昇	21	16	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	胆管炎	32	8	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	胆管炎	83	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	大腿骨頚部骨折	44	14	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	敗血症	97	12	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	医療機器関連感染	50	4	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	気道感染	15	15	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	血栓性静脈炎	56	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	発熱	69	22	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	発熱	98	6	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	胆管炎	421	4	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	発熱	7	5	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	発熱	35	13	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	発熱	75	5	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	発熱	454	6	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	敗血症	35	13	RECOVERED/ RESOLVED	4	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	発熱	93	4	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	尿路感染	42	2	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
GIST コホート										
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	腸閉塞	198	6	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
HCL コホート										
[redacted]	4[redacted]/Male/WHITE	肝毒性	84	29	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	悪寒	1551	5	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	1551	5	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	膀胱新生物	1643	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	血尿	2022	2	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	血尿	2091	5	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	発熱	1672	4	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	発熱	1699	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	尿閉	1685	10	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	尿路感染	1645	5	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	尿路感染	1672	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	回転性めまい	1732	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	1853	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	上気道感染	280	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	肺炎	1261	2	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	悪寒	1234	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	発熱	588	1	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE REDUCED	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	回転性めまい	1397	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	嘔吐	1397	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	蜂巣炎	245	3	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	悪寒	235	4	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	悪寒	245	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	便秘	1385	2	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a)]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	医療機器不具合	215	12	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	疲労	235	4	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	消化管間質性腫瘍	89	1933	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	1	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	大腸出血	1325	29	RECOVERED/ RESOLVED	4	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	肺炎	225	8	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	肺炎	1105	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	肺塞栓症	235	4	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	235	4	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	245	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	1471	16	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	創傷感染	1445	67	RECOVERED/ RESOLVED	4	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	扁平上皮癌	977	44	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	心房細動	339	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	心房細動	401	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	心房細動	436	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	扁平上皮癌	1090	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a)]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	低血圧	346	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	肺肉芽腫	346	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	基底細胞癌	215	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	基底細胞癌	294	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	膀胱新生物	27	7	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	扁平上皮癌	215	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	心筋炎	813	16	RECOVERED/ RESOLVED	4	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	基底細胞癌	960	120	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	前立腺癌	991	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	血球貪食性リンパ組織球症	1100	5	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	扁平上皮癌	194	51	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	扁平上皮癌	504	1	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	尿路感染	107	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	ギラン・バレー症候群	352	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	ボーエン病	315	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	ボーエン病	335	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	造影剤反応	-14	7	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	脂肪壊死	148	16	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	脂肪壊死	421	61	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	-	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	84	34	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	84	29	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	84	41	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	110	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	117	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	117	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	139	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	139	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	139	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	139	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	139	18	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	139	42	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	180	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a)]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	272	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	399	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	399	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	399	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	399	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	399	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	425	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	自己免疫性溶血性貧血	548	14	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	心筋虚血	463	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ WHITE	肺炎	3	2	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Female/ WHITE	敗血症	3	2	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	好中球数減少	14	19	RECOVERED/ RESOLVED	4	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	発熱	13	8	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	発熱	51	4	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	[redacted]/Male/WHITE	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	142	152	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	142	30	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	1682	33	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Male/WHITE	尿路結石	1029	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Male/WHITE	耳下腺炎	855	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Male/WHITE	肺炎	154	7	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Male/WHITE	発熱	180	16	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	4[redacted]/Male/WHITE	発熱	199	2	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	4[redacted]/Male/WHITE	発熱	882	6	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	心筋梗塞	1292	4	RECOVERED/ RESOLVED	4	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	147	10	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱	177	2	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	7[redacted]/Male/	健忘	616	2	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/	出血性卒中	1449	2	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/	肺敗血症	197	6	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/	嘔吐	197	2	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/	膵腺癌	197	266	FATAL	5	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a)]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	6[redacted]/Male/	菌血症	9	12	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/	高血糖	176	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	4	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/	骨転移	352	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/	急性中耳炎	9	12	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	基底細胞癌	621	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	基底細胞癌	621	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	基底細胞癌	621	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	慢性リンパ性白血病	673	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Yes	-	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	発熱性好中球減少症	943	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	リンパ腫	957	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	気胸	897	5	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/WHITE	皮膚潰瘍	226	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	ホジキン病	1091	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	細菌性下痢	1035	-	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	溶血性尿毒症症候群	1034	225	RECOVERED/ RESOLVED	4	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	4[redacted]/Female/	悪寒	167	6	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Female/	感染	1163	9	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	4[redacted]/Female/	発熱	167	7	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/	房室ブロック	1180	8	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/	処置後不快感	406	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	一過性黒内障	327	33	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	脱水	73	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	結節性紅斑	495	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	感染	72	3	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	感染	479	8	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	感染	801	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	発熱	47	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	発熱	48	7	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	8[redacted]/Male/WHITE	シュードモナス性胃腸炎	52	5	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	8[redacted]/Male/WHITE	発熱	52	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	基底細胞癌	1035	77	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a)]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	蜂巣炎	1111	11	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	皮膚有棘細胞癌	1035	77	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-
MM コホート										
[redacted]	7[redacted]/Female/ WHITE	発熱	7	7	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	-
[redacted]	7[redacted]/Male/WHITE	網膜剥離	22	15	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Male/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	下痢	29	80	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	エンテロバクター感染	81	8	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	疲労	70	39	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	小腸閉塞	29	11	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Male/BLACK OR AFRICAN AMERICAN	細菌性尿路感染	81	8	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	インフルエンザ	20	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	悪心	19	37	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	尿路感染	46	12	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
LGG コホート										

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	1[redacted]/Female/ASIAN	急性副腎皮質機能不全	41	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	1[redacted]/Female/ASIAN	貧血	135	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2	-	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	1[redacted]/Female/ASIAN	発熱	133	3	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	1[redacted]/Female/ASIAN	尿路感染	134	26	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	1[redacted]/Female/ASIAN	嘔吐	134	1	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	2[redacted]/Female/WHITE	水頭症	24	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	2[redacted]/Female/WHITE	腎仙痛	1112	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	1[redacted]/Male/WHITE	頚部痛	169	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
HGG コホート										
[redacted]	2[redacted]/Female/WHITE	子宮頚部腺癌	291	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-
[redacted]	2[redacted]/Female/WHITE	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	245	47	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	-	DOSE NOT CHANGED	-
[redacted]	2[redacted]/Female/WHITE	伝導障害	29	225	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Female/WHITE	痙攣発作	9	7	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Female/WHITE	痙攣発作	16	6	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Female/WHITE	中枢神経系病変	227	30	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	腹痛	716	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	肝細胞融解	316	12	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	悪心	833	5	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	嘔吐	833	5	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/	脳浮腫	22	1	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/	筋力低下	127	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/	浸潤性乳癌	971	39	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/	肺塞栓症	149	126	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	4	-	Yes	-	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	全身健康状態悪化	9	24	FATAL	5	-	-	-	-
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	悪心	2	29	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	6[redacted]/Female/ WHITE	嘔吐	2	29	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	脳血栓症	230	23	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	挫傷	230	23	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	挫傷	230	23	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	てんかん	230	2	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	1[redacted]/Male/WHITE	脳嚢胞	834	53	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	1[redacted]/Male/WHITE	リンパ節結核	291	377	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	1[redacted]/Male/WHITE	発熱	99	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	Yes	Yes	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED
[redacted]	1[redacted]/Male/WHITE	発熱	172	2	RECOVERED/ RESOLVED	1	Yes	Yes	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED	DOSE INTERRUPTED/ DELAYED
[redacted]	1[redacted]/Male/WHITE	ウイルス感染	37	3	RECOVERED/ RESOLVED	1	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/ ASIAN	好中球減少症	17	3	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/ ASIAN	急性腎盂腎炎	926	52	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/ ASIAN	痙攣発作	16	2	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Female/ ASIAN	尿路感染	16	4	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	3[redacted]/Male/ASIAN	痙攣発作	25	12	RECOVERED/ RESOLVED	2	-	-	-	-
[redacted]	2[redacted]/Male/WHITE	痙攣発作	422	1	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	5[redacted]/Male/WHITE	頭痛	2	13	RECOVERED/ RESOLVED	3	Yes	Yes	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN
[redacted]	4[redacted]/Male/WHITE	駆出率減少	29	-	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Yes	Yes	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN	INVESTIGATIONAL PRODUCT WITHDRAWN
[redacted]	3[redacted]/Male/WHITE	頭痛	19	8	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	2[redacted]/Male/WHITE	運動失調	907	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-

被験者 ID	年齢/性別/人種	有害事象	発現日 (day) [a)]	発現期間 (day)	転帰	Grade	治験薬との関連		治験薬の処置	
							ダブラフェニブ	トラメチニブ	ダブラフェニブ	トラメチニブ
[redacted]	2[redacted]/Male/WHITE	複視	907	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	2[redacted]/Male/WHITE	浮動性めまい	907	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	2[redacted]/Male/WHITE	悪心	907	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	2[redacted]/Male/WHITE	回転性めまい	907	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-
[redacted]	2[redacted]/Male/WHITE	嘔吐	907	9	RECOVERED/ RESOLVED	3	-	-	-	-

Source: X2201 試験-Listing 1627.1050, Listing 1627.1060
a) 初回投与日からの日数

4.2.2 A2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2-A2102 試験

4.2.2.1 試験概要

試験の標題

Phase I/IIa, 2-part, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent Patients with Advanced BRAF V600-Mutation Positive Solid Tumors

治験実施医療機関

計19医療機関（オーストラリア，カナダ，デンマーク，ドイツ，フランス，スペイン，イギリス，米国）

試験期間

2013年5月23日（最初の被験者の初回来院日）～2020年12月4日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第I/IIa相

目的

主要目的

BRAF V 600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，成人用量と同程度の曝露量で長期投与した際の，安全かつ忍容可能なダブラフェニブの用量を決定する。

副次目的

- ダブラフェニブ及びその代謝物のPKを評価する。
- ダブラフェニブの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する。
- ダブラフェニブの予備的な抗腫瘍活性を評価する。
- ダブラフェニブのPKに及ぼす年齢及び体重の影響を，母集団PK解析を用いて検討する。

探索目的

- 臨床効果及び安全性に関するダブラフェニブの曝露-反応関係を必要に応じて評価する。
- 腫瘍組織のDNA，RNA，及びタンパク質，並びにその他の異常に対する解析を通じて被験者集団の特性をさらに明らかにし，これらと治療転帰との関連性を判定し，薬力学的標的を評価する。
- 小児患者でのダブラフェニブの嗜好性（palatability）を評価する。

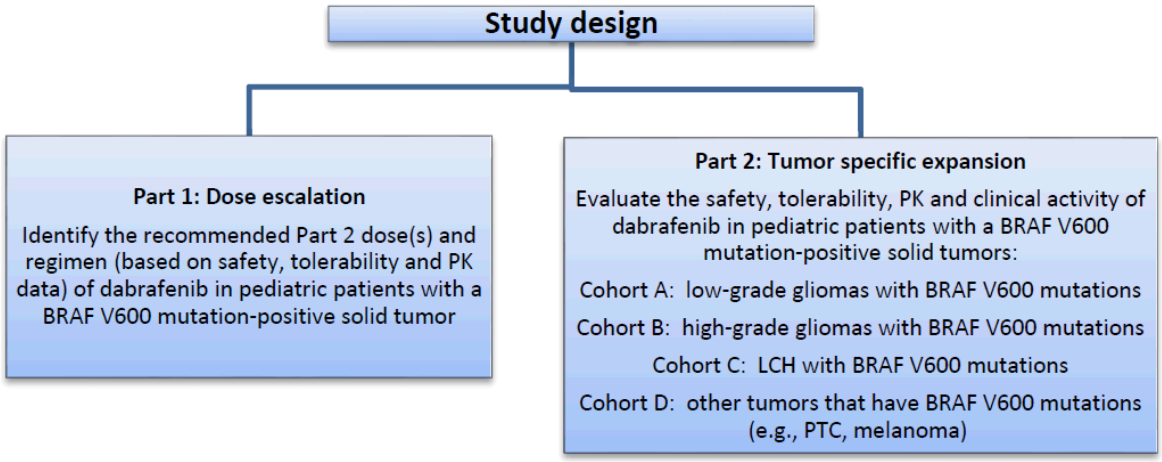
試験方法

A2102 試験は，BRAF V600 変異陽性の進行固形腫瘍を有する小児患者（1 歳以上 18 歳未満）を対象とした非盲検，用量漸増，多施設，国際共同，第 I/IIa 相試験である。本試験は，パート 1 とパート 2 の 2 パートで構成され，被験者はいずれかのパートにのみ参加した（Figure 4-1）。

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 RP2D を決定することを目的とした。パート 2 は，BRAF V600 変異陽性の特定の組織型（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，及び臨床効果をさらに評価することを目的とした，拡大パートである。

本試験は，最後に登録された被験者が，登録後 6 ヵ月以上を経過した時点（病勢進行がない又は何らかの理由で試験を中止していない）で完了することとした。試験完了時に治験治療のベネフィットが持続している被験者は，長期追跡調査試験（G2401 試験）に移行可能とした。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2102 試験）



Source：A2102 試験-Figure 9-1

目標被験者数

- パート 1：約 6～18 名（各用量レベルに 3 名以上）
  1 つの用量レベルに最大 6 名を同時に登録可能とした。
- パート 2：約 65 名（コホート A～C に各 10 名以上，コホート D に最大 10 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

BRAF V 600 変異陽性の固形腫瘍を有する 1 歳以上 18 歳未満の男女で，標準治療を 1 ライン以上受けた後に再発，難治性，又は病勢進行が認められ，評価可能病変を 1 つ以上有し，Karnofsky/Lansky performance status scale による performance score が 50%以上の患者を対象とした

。パート 2 では，ダブラフェニブ，その他の RAF 阻害剤，又は MEK 阻害剤（ソラフェニブを除く）の前治療歴を有する患者を除外した。

治験薬

ダブラフェニブは，固形製剤と経口液剤の 2 種を使用した。経口液剤は，固形製剤の嚥下が困難又は窒息のリスクがある被験者に使用した。

- 固形製剤：ダブラフェニブ 50 mg カプセル，75 mg カプセル（承認された成人用製剤）
- 経口液剤：ダブラフェニブ 10 mg 分散錠

固形製剤は，当初，低用量カプセル剤（10 mg，25 mg）も使用したが，試験期間中に使用を中止した。経口液剤は，当初，懸濁液用粉末（150 mg 散）を用いたが，試験期間中に懸濁液用分散錠に切り替えた。

用量及び投与方法

パート 1 での用量漸増は，入手可能なすべての安全性及び PK データに基づき決定した。開始用量（1 日用量）を 3 mg/kg とし，その後の用量を設定した（Table 4-6）。1 日用量は，朝夕の分割（BID）投与で，300 mg（150 mg BID）を超えないこととした。

Table 4-6　　ダブラフェニブの用量レベル（A2101 試験，パート 1）

Dose Level [1)]	Total Daily Dose (mg/kg)[3)]
−2 Dose Level	1.5 mg/kg
−1 Dose Level	2.25 mg/kg
Starting Dose Level [2)]	3 mg/kg
+1 Dose Level	3.75 mg/kg
+2 Dose Level	4.5 mg/kg
+3 Dose Level	5.25 mg/kg
+4 Dose Level	6.0 mg/kg

Source: A2102 試験-Table 9-1

1) Intermediate and additional dose levels might have been explored based on emerging PK and safety data.

2) Starting dose level. The first cohort of subjects could have received approximately 80% of the adult mg/kg dose (doses were rounded based on the smallest 10 mg capsule increments for subjects receiving capsules). The adult dose was 3.75 mg/kg given as 2 divided doses.

3) The total daily dose was split evenly into a morning and evening dose (BID dosing). The total daily dose did not exceed 300 mg (150 mg BID).

投与期間

治験薬投与は，病勢進行，投与継続による臨床的ベネフィットが得られない，許容できない毒性の発現，試験中止又は新たな治療開始のいずれかの時点まで継続した。

評価項目

主要評価項目は，初回サイクル（初回投与後 28 日間）の DLT とした。

（1）有効性

副次評価項目を ORR，探索的評価項目を PFS，DoR とした。

抗腫瘍効果の試験担当医師判定及び IR 判定には，LGG 及び HGG は RANO 2010 基準，その他の固形腫瘍は RECIST Version 1.1 を用いた。LGG では，RANO 2017 基準を用いた IR 判定も実施した。また，LCH の疾患状態及び抗腫瘍効果の判定（試験担当医師判定のみ）は，Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines（2009 年 4 月）に従い行った。

（2）安全性

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），皮膚科学的検査，嗜好性評価（経口懸濁液剤のみ），成長解析

（3）PK/PD

ダブラフェニブ及びダブラフェニブ代謝物（水酸化体，カルボン酸体，脱メチル体）の血漿中濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- All Treated 集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。
- DLT 評価可能集団：パート 1 の All Treated 集団のうち，治験薬の初回投与後 28 日間に予定された治験薬投与量の 75%超を投与された被験者（治験薬の毒性による未投与は除外）と定義した。DLT 評価可能集団には，治験薬の初回投与後 28 日間に毒性による治験薬の投与中止又は減量に至った被験者も含めた。
- PK 解析集団：All Treated 集団のうち，評価可能な PK データが 1 回以上得られたすべての被験者と定義した。
- 奏効評価可能集団：All Treated 集団のうち，治験薬投与前及び投与後に 1 回以上の有効性評価を有する被験者。RANO 基準で評価される組織型では，ベースライン時に評価可能病変を有する被験者を当該集団に含めた。有効性評価の感度分析に用いた。

（2）有効性

特に記載のない限り，有効性の評価項目の解析には All Treated 集団を用いた。

4 つの組織型コホート（LGG，HGG，LCH，その他の固形腫瘍）別に，2 つのパート別の解析に加え，パート 1 及びパート 2 を併合した解析も実施した。

ORR は，点推定値と正確な 95% CI を提示した。また，奏効評価可能集団を用いた感度分析を実施した。

DoR は，奏効（CR 又は PR）が確認された被験者における，奏効が最初に判定された日から PD が判定された日又は死亡日（死因を問わない）のいずれか早い時点までの期間と定義した。被験者にイベント（PD 又は死因を問わない死亡）が認められなかった場合，DoR は最後の適切な腫瘍評価日で打ち切りとした。

（3）安全性

特に記載のない限り，安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の標準化には MedDRA 23.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する MedDRA の日本語版を用いた。有害事象の重症度の判定には CTCAE 第 4.0 版を使用した。

有害事象の集計には治験薬投与中及び最終投与後 28 日以内に発現した事象を含め，SOC，PT，重症度別に発現被験者数及び発現率を算出した。本書では有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。臨床検査値及びその他の検査項目のカテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

安全性データは，パート 1 ではダブラフェニブの開始用量別に，パート 2 では組織型コホート別に解析した。さらに，必要に応じて，年齢区分別の解析を実施した。

（4）PK/PD

ダブラフェニブ及びダブラフェニブ代謝物の血漿中濃度は，年齢区分別に要約統計量を算出した。

試験成績

被験者の内訳

パート 1，パート 2，及び全体の組織型コホート別の登録被験者数の内訳を Table 4-7 に示す。

- パート 1 には 27 名（LGG 16 名，HGG 7 名，LCH 2 名，その他の固形腫瘍 2 名）が登録され，すべての被験者に治験薬が投与された。27 名のうち，試験中止又は中断は 18 名（66.7%）であり，残り 9 名の内訳は長期追跡調査試験への移行が 6 名，病勢進行が 2 名，死亡が 1 名であった。試験中止又は中断の理由は，病勢進行（8 名）が最も多く，次いで試験担当医師判断（6 名）の順であった。なお，病勢進行は，試験完了理由であったが，一部の被験者では，試験中止又は中断理由とされた。
- パート 2 には 58 名（LGG 17 名，HGG 28 名，LCH 11 名，その他の固形腫瘍 2 名）が登録され，すべての被験者に治験薬が投与された。58 名のうち，試験中止又は中断は 37 名（63.8%）であり，残り 21 名の内訳は長期追跡調査試験への移行が 19 名，病勢進行，死亡が各 1 名であった。試験中止又は中断の理由は，病勢進行（19 名）が最も多く，次いで試験担当医師判断（7 名）の順であった。
- 全体で 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，すべての被験者に治験薬が投与された。組織型コホート別での試験中止又は中断は LGG 19 名（57.6%），HGG 26 名（74.3%），LCH 6 名（46.2%），その他の固形腫瘍 4 名（100%）であり，長期追跡調査試験への移行は LGG 12 名（36.4%），HGG 6 名（17.1%），LCH 7 名（53.8%）であった。試験中止又は中断の主な理由は，LGG が試験担当医師判断（10 名，30.3%），HGG が病勢進行（22 名，62.9%）であった。

Table 4-7 組織型コホート別の被験者数の内訳（A2102 試験，パート 1 及びパート 2，登録被験者）

	LGG	HGG	LCH	Other solid tumor	Total
Part 1					
3.0 mg/kg	0	3	0	0	3
3.75 mg/kg	4	4	1	1	10
4.5 mg/kg	6	0	1	1	8
5.25 mg/kg	6	0	0	0	6
Total	16	7	2	2	27
Part 2					
Total	17	28	11	2	58
Overall	33	35	13	4	85

Source: A2102 試験-Synopsis

解析対象集団

治験薬が 1 回以上投与された全 85 名が All Treated 集団の対象となった（Table 4-8）。

Table 4-8 解析対象集団（A2102 試験，パート 1 及びパート 2，All Treated 集団）

Part 1 Analysis set	3 mg/kg N = 3 n (%)	3.75 mg/kg N = 10 n (%)	4.5 mg/kg N = 8 n (%)	5.25 mg/kg N = 6 n (%)	All subjects N = 27 n (%)
All treated population	3 (100)	10 (100)	8 (100)	6 (100)	27 (100)
Safety population	3 (100)	10 (100)	8 (100)	6 (100)	27 (100)
DLT evaluable population	3 (100)	10 (100)	8 (100)	6 (100)	27 (100)
PK population	3 (100)	10 (100)	8 (100)	6 (100)	27 (100)
Response-evaluable population by investigator	3 (100)	9 (90.0)	7 (87.5)	5 (83.3)	24 (88.9)
Response-evaluable population by independent reviewer	2 (66.7)	9 (90.0)	6 (75.0)	6 (100)	23 (85.2)
Part 2 Analysis set	**LGG N = 17 n (%)**	**HGG N = 28 n (%)**	**LCH N = 11 n (%)**	**Other N = 2 n (%)**	**All subjects N = 58 n (%)**
All treated population	17 (100)	28 (100)	11 (100)	2 (100)	58 (100)
Safety population	17 (100)	28 (100)	11 (100)	2 (100)	58 (100)
DLT evaluable population	NA	NA	NA	NA	NA
PK population	17 (100)	28 (100)	11 (100)	2 (100)	58 (100)
Response-evaluable population by investigator	17 (100)	21 (75.0)	11 (100)	2 (100)	51 (87.9)
Response-evaluable population by independent reviewer	17 (100)	17 (60.7)	0	2 (100)	36 (62.1)
Pooled disease cohort Analysis set	**LGG BRAF V600 mutant N = 33 n (%)**	**HGG BRAF V600 mutant N = 35 n (%)**	**LCH BRAF V600 N = 13 n (%)**	**Other N = 4 n (%)**	**All subjects N = 85 n (%)**
All treated population	33 (100)	35 (100)	13 (100)	4 (100)	85 (100)
Safety population	33 (100)	35 (100)	13 (100)	4 (100)	85 (100)
DLT evaluable population	16 (48.5)	7 (20.0)	2 (15.4)	2 (50)	27 (31.8)
PK population	33 (100)	35 (100)	13 (100)	4 (100)	85 (100)
Response-evaluable population by investigator	31 (93.9)	27 (77.1)	13 (100)	4 (100)	75 (88.2)
Response-evaluable population by independent reviewer	32 (97.0)	23 (65.7)	0	4 (100)	59 (69.4)

Source: A2102 試験-Table 14.1-2.1

主な人口統計学的特性及び背景特性

- パート 1 の All Treated 集団での年齢の中央値（範囲）は 8（1.2～17.0）歳であった。Karnofsky performance status（16 歳以上）は 4 名中 3 名が 80 以上，Lansky performance status（16 歳未満）は 23 名中 18 名が 80 以上であった。年齢区分別の被験者数を Table 4-9 に示す。
- パート 2 の All Treated 集団での年齢の中央値（範囲）は 11（1.8～17.0）歳であった。Karnofsky performance status（16 歳以上）は 11 名中 9 名が 80 以上，Lansky performance status（16 歳未満）は 47 名中 42 名が 80 以上であった。

Table 4-9 年齢区分別の被験者数（A2101 試験，パート 1，All Treated 集団）

	3 mg/kg N = 3	3.75 mg/kg N = 10	4.5 mg/kg N = 8	5.25 mg/kg N = 6	All subjects N = 27
Age category-n (%)					
12 months -< 2 years	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.7)
2-< 6 years	1 (33.3)	2 (20.0)	3 (37.5)	2 (33.3)	8 (29.6)
6-< 12 years	1 (33.3)	2 (20.0)	3 (37.5)	4 (66.7)	10 (37.0)
12-< 18 years	1 (33.3)	6 (60.0)	1 (12.5)	0	8 (29.6)

Source: A2102 試験-Table 14.1-3.1

MTD 及び RP2D の決定

- 小児患者で観察された曝露量が，成人の BRAF V 600 変異陽性の悪性黒色腫患者で有効性が示された曝露量に達した時点で用量漸増を終了したため，ダブラフェニブの MTD に到達しなかった。この曝露量に達した用量レベルは，12 歳未満では 5.25 mg/kg/day，12 歳以上では 4.5 mg/kg/day であった。
- 治験実施計画書で規定した DLT は，4.5 mg/kg 群の 1 名（1[redacted] 歳）に発現した斑状丘疹状皮疹のみであった。
- MTD に到達しなかった成人対象の用量設定試験と同程度の曝露量が得られたことを考慮し，ダブラフェニブ単剤療法の RP2D は，12 歳未満では 5.25 mg/kg/day，12 歳以上では 4.5 mg/kg/day と決定された。ダブラフェニブの 1 日用量は，成人用量を超えないこととし，2 回に等量分割して約 12 時間間隔の経口投与とした。

有効性の結果

- ORR：
  - RP2D を投与された被験者（パート 1 + パート 2，以下同様）での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は，LGG 24 名で 70.8%（48.9%，87.4%），HGG 28 名で 25%（10.7%，44.9%），LCH 13 名で 72.7%（39.0%，94.0%）であった。また，LGG 全 33 名で 72.7%（54.5%，86.7%），HGG 全 35 名で 28.6%（14.6%，46.3%），LCH 全 13 名で 76.9%（46.2%，95.0%）であった。
  - RP2D を投与された LGG 24 名での，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準を用いた IR 判定に基づく ORR は，いずれも 41.7%（22.1%，63.4%）であったが，最良総合効果の両判定の一致率は 60.6%であった。RP2D を投与された HGG28 名での，RANO 2010 基準を用いた IR 判定に基づく ORR は，42.9%（24.5%，62.8%）であった。
  - LGG 全 33 名での，最良総合効果の試験担当医師判定と IR 判定の一致率は，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準のいずれも 48.5%であった。これは RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準の IR 判定による一致率（60.6%）よりもわずかに低かった。
  - 奏効評価可能集団を用いた ORR に対する感度分析の結果は，いずれの組織型コホートでも All Treated 集団での結果と一致していた。

- PFS：
  - 試験担当医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は，HGG（全 35 名）で 4.2（3.9, 13.1）ヵ月であり，他の組織型コホートではいずれも中央値を推定できなかった。
  - IR 判定に基づく PFS の中央値は，LGG（全 33 名）では RANO 2017 基準（18.5 ヵ月）に比べ RANO 2010 基準（34.9 ヵ月）を用いた方が長かった。
- DoR：
  - 試験担当医師に基づく DoR の中央値（95% CI）は，HGG で 67.2（2.0，67.2）ヵ月であり，他の組織型コホートではいずれも中央値に達しなかった。
  - IR 判定に基づく DoR の中央値は，LGG では RANO 2017 基準（12.8 ヵ月）に比べ RANO 2010 基準（20.0 ヵ月）を用いた方が長かった。また，HGG（RANO 2010 基準）では 25.9 ヵ月であった。

安全性の結果

（1）曝露状況

- パート 1 での曝露期間の中央値（範囲）は，90.3（5.6～356.0）週間であり，48 週間超投与した被験者の割合は 66.7%（18/27 名）であった。
- パート 2 での曝露期間の中央値（範囲）は，85.9（0.3～296）週間であり，48 週間超投与した被験者の割合は 60.3%（35/58 名）であった。

（2）有害事象

- パート 1：

有害事象は 27 名全員に認められ，治験薬との関連ありと判断された有害事象は 26/27 名（96.3%）に認められた。全体の All grades で発現率が 5%以上の有害事象を Table 4-10 に示す。

治験薬投与中又は最終投与後 28 日以内に発現した死亡が 1/27 名（3.7%）に認められ，死因は意識レベルの低下（治験薬との関連なし）であった。最終投与後 29 日以降に死亡の発現はなかった。

重篤な有害事象は 13/27 名（48.1%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱 4 名（14.8%），肺炎，痙攣発作各 3 名（11.1%），頭痛，低酸素症各 2 名（7.4%）であった。重篤な有害事象のうち，発熱 2 名，播種性血管内凝固，発熱性好中球減少症，関節痛，斑状丘疹状皮疹，低血圧各 1 名は，治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象一覧を Table 4-12 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は，17/27 名（63.0%）に認められた。全体の 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，発熱 4 名（14.8%），体重増加 3 名（11.1%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/27 名（7.4%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫，頭蓋内出血各 1 名（3.7%）であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された。

- パート 2：

有害事象は 56/58 名（96.6%）に認められ，治験薬との関連ありと判断された有害事象は 53/58 名（91.4%）に認められた。全体の All grades で発現率が 5%以上の有害事象を Table 4-11 に示す。

治験薬投与中又は最終投与後 28 日以内に死亡は認められなかった。最終投与後 29 日以降に 1/58 名（HGG）の死亡が認められ，死因は病勢進行であった。

重篤な有害事象は 26/58 名（44.8%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱 10 名（17.2%），頭痛 5 名（8.6%），血液培養陽性，医療機器関連感染，嘔吐各 3 名（5.2%），水頭症，痙攣発作，上気道感染症各 2 名（3.4%）であった。重篤な有害事象のうち，発熱 2 名，嘔吐，ブドウ球菌感染，偶発的過量投与，駆出率減少，腫瘍出血，頭痛，傾眠，腎不全，ばら色粃糠疹各 1 名（1.7%）は，治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象一覧を Table 4-13 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は，34/58 名（58.6%）に認められ，3 名以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，発熱 5 名（8.6%）のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/58 名（6.9%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，過敏症，血中クレアチニン増加，腫瘍出血，関節痛，結節性紅斑各 1 名（1.7%）であり，いずれも治験薬との関連ありと判断された。

本試験の安全性の結果は，成人を対象としてこれまでに得られている試験結果と一致しており，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

（3）臨床検査値及びその他の検査

パート 1 及びパート 2 での結果を示す。

- 血液学的検査では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した Grade 3 又は 4 の検査値異常は，ヘモグロビン減少，リンパ球増加，リンパ球減少，好中球減少及び白血球数減少であった。これらの異常は，被験者の安全性に臨床的に重要な影響を及ぼすものではなかった。
- 血液生化学的検査では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した Grade 3 又は 4 の検査値異常は，ALT 増加，ALP 増加，ビリルビン増加，カリウム増加，カリウム減少，カルシウム減少，カルシウム増加，クレアチニンホスホキナーゼ増加，クレアチニン増加，グルコース減少，マグネシウム減少及びリン酸減少であった。これらの異常は，被験者の安全性に臨床的に重要な影響を及ぼすものではなかった。また，Hy’s Law の基準に該当した被験者はいなかった。
- バイタルサインでは，被験者の大半はベースライン時及びベースライン後のバイタルサインが正常であった。注目すべきバイタルサインの異常に関して，年齢区分別で明らかな違いは認められなかった。
- 皮膚科学的検査の結果，皮膚扁平上皮癌，基底細胞癌又はその他の増殖性皮膚病変は認められなかった。
- ECG パラメータに明らかな変化はなく，年齢区分別でも明らかな違いは認められなかった。

- 経口懸濁液剤を使用した被験者での，嗜好性に関する問題の報告はなかった。また，カプセル剤が受け入れられず剤型変更を要した被験者はいなかった。
- 身長及び体重の増加量は，正常集団で予想される増加量と同程度又はわずかに大きかった。

PK/PD の結果

- 血漿中ダブラフェニブ濃度の平均値は，いずれの投与群（2 歳以上 12 歳未満で 5.25 mg/kg，12 歳以上 18 歳未満で 4.5 mg/kg 投与）でも，有効性の目標値（300 ng/mL）を上回った。
- 小児被験者に体重で補正した用量を投与したときのダブラフェニブの PK データは，比較的類似した母集団 PK モデル比較に基づき，成人を対象とした試験で過去に認められたデータと同様であった。

4.2.2.2 A2102 試験（付録）

Table 4-10 全体の All grades で発現率が 5%以上の有害事象（A2102 試験，パート 1，安全性解析対象集団）

	3 mg/kg N = 3		3.75 mg/kg N = 10		4.5 mg/kg N = 8		5.25 mg/kg N = 6		All patients N = 27	
SOC	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	3 (100)	1 (33.3)	10 (100)	6 (60.0)	8 (100)	5 (62.5)	6 (100)	5 (83.3)	27 (100)	17 (63.0)
血液およびリンパ系障害										
貧血	2 (66.7)	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	3 (50.0)	0	9 (33.3)	0
好中球減少症	0	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (14.8)	2 (7.4)
白血球増加症	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
白血球減少症	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (7.4)	1 (3.7)
心臓障害										
頻脈	0	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
洞性頻脈	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
耳および迷路障害										
耳痛	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
眼障害										
複視	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
眼痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
胃腸障害										
嘔吐	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (50.0)	0	5 (62.5)	0	4 (66.7)	0	16 (59.3)	1 (3.7)
悪心	1 (33.3)	0	5 (50.0)	0	2 (25.0)	0	2 (33.3)	0	10 (37.0)	0
下痢	0	0	2 (20.0)	0	4 (50.0)	0	3 (50.0)	0	9 (33.3)	0
腹痛	1 (33.3)	0	4 (40.0)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0	8 (29.6)	0
上腹部痛	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	6 (22.2)	0
便秘	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	3 (37.5)	0	1 (16.7)	0	6 (22.2)	0

SOC		3 mg/kg N = 3		3.75 mg/kg N = 10		4.5 mg/kg N = 8		5.25 mg/kg N = 6		All patients N = 27	
	PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
	消化不良	0	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
	胃食道逆流性疾患	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
	口腔障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (7.4)	0
	口腔内痛	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
	歯痛	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態											
	発熱	3 (100)	0	5 (50.0)	2 (20.0)	7 (87.5)	1 (12.5)	5 (83.3)	1 (16.7)	20 (74.1)	4 (14.8)
	疲労	2 (66.7)	0	6 (60.0)	0	2 (25.0)	0	3 (50.0)	0	13 (48.1)	0
	悪寒	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	5 (18.5)	0
	医療機器関連合併症	0	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
	疼痛	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
	歩行障害	0	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (11.1)	0
	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
	乾燥症	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (11.1)	0
	無力症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
	顔面浮腫	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
免疫系障害											
	季節性アレルギー	0	0	1 (10)	0	2 (25.0)	0	0	0	3 (11.1)	0
感染症および寄生虫症											
	上気道感染	1 (33.3)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	5 (62.5)	0	2 (33.3)	0	10 (37.0)	1 (3.7)
	中耳炎	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	3 (37.5)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (25.9)	1 (3.7)
	鼻炎	0	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	2 (33.3)	0	6 (22.2)	0
	インフルエンザ	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	5 (18.5)	0
	ライノウイルス感染	0	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0	5 (18.5)	0
	毛包炎	0	0	3 (30.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	4 (14.8)	0
	咽頭炎	2 (66.7)	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
	肺炎	0	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (14.8)	1 (3.7)

SOC		3 mg/kg N = 3		3.75 mg/kg N = 10		4.5 mg/kg N = 8		5.25 mg/kg N = 6		All patients N = 27	
	PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
	耳感染	0	0	0	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
	膿疱性皮疹	1 (33.3)	0	0	0	2 (25.0)	0	0	0	3 (11.1)	0
	尿路感染	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
	気管支炎	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
	結膜炎	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
	胃腸炎	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
	帯状疱疹	0	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
	パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	RS ウイルス感染	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	皮膚感染	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	1 (3.7)
	足部白癬	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	ウイルス感染	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
傷害，中毒および処置合併症											
	転倒	1 (33.3)	0	0	0	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0	6 (22.2)	0
	節足動物咬傷	0	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	5 (18.5)	0
	挫傷	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
	胃瘻管部合併症	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	処置による疼痛	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
臨床検査											
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	4 (40.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	8 (29.6)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0	8 (29.6)	0
	リンパ球数減少	1 (33.3)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	0	7 (25.9)	2 (7.4)
	血小板数減少	1 (33.3)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (37.5)	0	1 (16.7)	0	7 (25.9)	1 (3.7)
	体重減少	1 (33.3)	0	0	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0

SOC PT	3 mg/kg N = 3 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	3.75 mg/kg N = 10 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	4.5 mg/kg N = 8 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	5.25 mg/kg N = 6 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	All patients N = 27 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)
体重増加	0	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (14.8)	3 (11.1)
血中クレアチニン減少	0	0	2 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0	3 (11.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	1 (3.7)
好中球数減少	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (11.1)	2 (7.4)
白血球数減少	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (7.4)	1 (3.7)
心電図 QT 延長	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
代謝および栄養障害										
低リン酸血症	2 (66.7)	0	3 (30.0)	0	4 (50.0)	0	3 (50.0)	0	12 (44.4)	0
食欲減退	0	0	1 (10.0)	0	3 (37.5)	0	4 (66.7)	0	8 (29.6)	0
高血糖	1 (33.3)	0	3 (30.0)	0	3 (37.5)	0	1 (16.7)	0	8 (29.6)	0
低カリウム血症	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (50.0)	1 (16.7)	7 (25.9)	2 (7.4)
高ナトリウム血症	0	0	3 (30.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	5 (18.5)	0
低マグネシウム血症	0	0	2 (20.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	5 (18.5)	0
高カリウム血症	0	0	3 (30.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	4 (14.8)	0
脱水	0	0	0	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
高カルシウム血症	0	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (11.1)	0
高尿酸血症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	3 (11.1)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	3 (11.1)	0
低アルブミン血症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
低血糖	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	1 (33.3)	0	4 (40.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (33.3)	0	9 (33.3)	1 (3.7)

SOC PT	3 mg/kg N = 3 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	3.75 mg/kg N = 10 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	4.5 mg/kg N = 8 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	5.25 mg/kg N = 6 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	All patients N = 27 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)
四肢痛	0	0	4 (40.0)	1 (10.0)	2 (25.0)	0	2 (33.3)	0	8 (29.6)	1 (3.7)
背部痛	0	0	3 (30.0)	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	5 (18.5)	0
筋骨格系胸痛	0	0	3 (30.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
筋肉痛	0	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
頚部痛	0	0	3 (30.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
筋力低下	0	0	2 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0
筋痙縮	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
メラノサイト性母斑	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	2 (33.3)	0	7 (25.9)	0
皮膚乳頭腫	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
神経系障害										
頭痛	1 (33.3)	0	8 (80.0)	1 (10.0)	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0	14 (51.9)	1 (3.7)
浮動性めまい	1 (33.3)	0	3 (30.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	7 (25.9)	0
痙攣発作	0	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (18.5)	1 (3.7)
傾眠	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (25.0)	0	0	0	3 (11.1)	1 (3.7)
健忘	0	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
運動失調	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (7.4)	1 (3.7)
精神障害										
不安	0	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	5 (18.5)	0
激越	1 (33.3)	0	0	0	2 (25.0)	0	0	0	3 (11.1)	0
うつ病	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
気分変化	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
腎および尿路障害										
蛋白尿	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	4 (50.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	7 (25.9)	1 (3.7)
排尿困難	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0

SOC PT	3 mg/kg N = 3 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	3.75 mg/kg N = 10 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	4.5 mg/kg N = 8 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	5.25 mg/kg N = 6 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	All patients N = 27 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)
血尿	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害										
咳嗽	1 (33.3)	0	5 (50.0)	0	4 (50.0)	0	3 (50.0)	0	13 (48.1)	0
口腔咽頭痛	1 (33.3)	0	3 (30.0)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0	7 (25.9)	0
鼻閉	1 (33.3)	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	6 (22.2)	0
鼻漏	0	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	0	3 (50.0)	0	6 (22.2)	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
低酸素症	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
喘鳴	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
皮膚および皮下組織障害										
皮膚乾燥	1 (33.3)	0	6 (60.0)	0	3 (37.5)	0	4 (66.7)	0	14 (51.9)	0
発疹	1 (33.3)	0	4 (40.0)	0	2 (25.0)	0	3 (50.0)	0	10 (37.0)	0
毛孔性角化症	1 (33.3)	0	3 (30.0)	0	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0	9 (33.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (33.3)	0	3 (30.0)	0	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	9 (33.3)	2 (7.4)
過角化	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (37.5)	0	2 (33.3)	0	8 (29.6)	1 (3.7)
皮膚病変	0	0	3 (30.0)	0	2 (25.0)	0	3 (50.0)	0	8 (29.6)	0
そう痒症	0	0	3 (30.0)	0	2 (25.0)	0	2 (33.3)	0	7 (25.9)	0
丘疹性皮疹	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	4 (50.0)	0	0	0	6 (22.2)	0
皮膚剥脱	0	0	3 (30.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	6 (22.2)	0
湿疹	0	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	0	5 (18.5)	0
紅斑	0	0	2 (20.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	5 (18.5)	0
脱毛症	1 (33.3)	0	3 (30.0)	0	0	0	0	0	4 (14.8)	0
毛質異常	0	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (10.0)	0	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	4 (14.8)	0
ざ瘡	0	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (11.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (11.1)	0
掌蹠角皮症	0	0	2 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (11.1)	0

SOC		3 mg/kg N = 3		3.75 mg/kg N = 10		4.5 mg/kg N = 8		5.25 mg/kg N = 6		All patients N = 27	
	PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
	丘疹	1 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	3 (11.1)	0
	皮膚肥厚	0	0	3 (30.0)	0	0	0	0	0	3 (11.1)	0
	全身性剥脱性皮膚炎	1 (33.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
	斑	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
	脂肪織炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	斑状皮疹	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	そう痒性皮疹	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	脂漏性皮膚炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
	皮膚変色	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	皮膚腫瘤	0	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
	蕁麻疹	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (7.4)	0
	黄色皮膚	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0
血管障害											
	高血圧	0	0	2 (20.0)	0	1 (12.5)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (18.5)	1 (3.7)
	低血圧	1 (33.3)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (25.0)	0	0	0	5 (18.5)	1 (3.7)
	潮紅	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (7.4)	0

Source: Table 14.3.1-1.4

Table 4-11　全体の All grades で発現率が 5%以上の有害事象（A2102 試験，パート 2，安全性解析対象集団）

	LGG N = 17		HGG N = 28		LCH N = 11		Other N = 2		All patients N = 58	
SOC	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	17 (100)	10 (58.8)	26 (92.9)	13 (46.4)	11 (100)	9 (81.8)	2 (100)	2 (100)	56 (96.6)	34 (58.6)
血液およびリンパ系障害										
貧血	5 (29.4)	1 (5.9)	4 (14.3)	1 (3.6)	3 (27.3)	0	0	0	12 (20.7)	2 (3.4)
リンパ球減少症	2 (11.8)	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	4 (6.9)	0
好中球減少症	0	0	3 (10.7)	1 (3.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	4 (6.9)	2 (3.4)
血小板減少症	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	0
心臓障害										
頻脈	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	0
内分泌障害										
甲状腺機能低下症	2 (11.8)	0	2 (7.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	5 (8.6)	0
胃腸障害										
嘔吐	6 (35.3)	0	10 (35.7)	0	9 (81.8)	0	0	0	25 (43.1)	0
下痢	6 (35.3)	0	4 (14.3)	0	4 (36.4)	0	0	0	14 (24.1)	0
悪心	2 (11.8)	0	7 (25.0)	0	4 (36.4)	1 (9.1)	0	0	13 (22.4)	1 (1.7)
腹痛	4 (23.5)	0	3 (10.7)	0	1 (9.1)	0	0	0	8 (13.8)	0
便秘	0	0	2 (7.1)	0	4 (36.4)	0	0	0	6 (10.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
発熱	11 (64.7)	0	11 (39.3)	3 (10.7)	7 (63.6)	1 (9.1)	2 (100)	1 (50.0)	31 (53.4)	5 (8.6)
疲労	6 (35.3)	0	11 (39.3)	0	3 (27.3)	0	0	0	20 (34.5)	0
無力症	0	0	6 (21.4)	0	0	0	0	0	6 (10.3)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (3.6)	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (5.2)	0
感染症および寄生虫症										
鼻炎	2 (11.8)	0	4 (14.3)	0	3 (27.3)	0	1 (50.0)	0	10 (17.2)	0
上気道感染	1 (5.9)	0	4 (14.3)	0	5 (45.5)	0	0	0	10 (17.2)	0
結膜炎	0	0	2 (7.1)	0	4 (36.4)	1 (9.1)	0	0	6 (10.3)	1 (1.7)

	LGG N = 17		HGG N = 28		LCH N = 11		Other N = 2		All patients N = 58	
SOC	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
インフルエンザ	2 (11.8)	0	2 (7.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	5 (8.6)	1 (1.7)
上咽頭炎	1 (5.9)	0	3 (10.7)	0	1 (9.1)	0	0	0	5 (8.6)	0
皮膚感染	1 (5.9)	0	3 (10.7)	0	1 (9.1)	0	0	0	5 (8.6)	0
尿路感染	4 (23.5)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	5 (8.6)	0
医療機器関連感染	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	3 (5.2)	2 (3.4)
耳感染	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (50.0)	0	3 (5.2)	0
胃腸炎	0	0	2 (7.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	1 (1.7)
水痘	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	3 (5.2)	1 (1.7)
ウイルス感染	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	3 (5.2)	1 (1.7)
傷害，中毒および処置合併症										
節足動物咬傷	1 (5.9)	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (5.2)	0
挫傷	1 (5.9)	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (5.2)	0
転倒	1 (5.9)	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (5.2)	0
臨床検査										
血中クレアチニン増加	3 (17.6)	1 (5.9)	5 (17.9)	0	5 (45.5)	0	0	0	13 (22.4)	1 (1.7)
白血球数減少	2 (11.8)	0	2 (7.1)	0	4 (36.4)	0	0	0	8 (13.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (17.6)	0	0	0	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	6 (10.3)	1 (1.7)
リンパ球数減少	3 (17.6)	0	2 (7.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	6 (10.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (7.1)	0	3 (27.3)	0	0	0	5 (8.6)	0
心電図 QT 延長	1 (5.9)	0	2 (7.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	4 (6.9)	0
体重減少	1 (5.9)	0	2 (7.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	4 (6.9)	0
体重増加	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	4 (6.9)	2 (3.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	1 (1.7)
血液培養陽性	0	0	1 (3.6)	0	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	3 (5.2)	1 (1.7)

SOC PT	LGG N = 17 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	HGG N = 28 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	LCH N = 11 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	Other N = 2 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)	All patients N = 58 All grades n (%)	 Grade ≥ 3 n (%)
駆出率減少	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	0
好中球数減少	1 (5.9)	0	0	0	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	3 (5.2)	1 (1.7)
代謝および栄養障害										
低リン酸血症	3 (17.6)	0	4 (14.3)	0	5 (45.5)	0	1 (50.0)	0	13 (22.4)	0
食欲減退	1 (5.9)	0	6 (21.4)	0	2 (18.2)	0	0	0	9 (15.5)	0
高血糖	3 (17.6)	0	3 (10.7)	0	3 (27.3)	0	0	0	9 (15.5)	0
高マグネシウム血症	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	2 (18.2)	0	0	0	5 (8.6)	0
高ナトリウム血症	3 (17.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	4 (6.9)	0
高尿酸血症	2 (11.8)	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	4 (6.9)	0
低カリウム血症	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	2 (18.2)	0	0	0	4 (6.9)	0
高カリウム血症	1 (5.9)	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (5.2)	0
低アルブミン血症	1 (5.9)	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (5.2)	0
低血糖	2 (11.8)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	0
低マグネシウム血症	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	3 (5.2)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	4 (23.5)	0	5 (17.9)	0	1 (9.1)	0	0	0	10 (17.2)	0
四肢痛	3 (17.6)	0	4 (14.3)	0	3 (27.3)	0	0	0	10 (17.2)	0
背部痛	1 (5.9)	1 (5.9)	3 (10.7)	0	0	0	0	0	4 (6.9)	1 (1.7)
筋痙縮	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	3 (5.2)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
メラノサイト性母斑	3 (17.6)	0	8 (28.6)	0	4 (36.4)	0	0	0	15 (25.9)	0
皮膚乳頭腫	0	0	2 (7.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	0
神経系障害										
頭痛	9 (52.9)	1 (5.9)	11 (39.3)	0	4 (36.4)	0	0	0	24 (41.4)	1 (1.7)
浮動性めまい	2 (11.8)	0	2 (7.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	5 (8.6)	0
痙攣発作	0	0	5 (17.9)	0	0	0	0	0	5 (8.6)	0

	LGG N = 17		HGG N = 28		LCH N = 11		Other N = 2		All patients N = 58	
SOC	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
錯感覚	3 (17.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	4 (6.9)	0
失神	0	0	2 (7.1)	0	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	4 (6.9)	2 (3.4)
運動失調	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	3 (5.2)	2 (3.4)
精神障害										
不安	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	3 (27.3)	0	0	0	5 (8.6)	0
腎および尿路障害										
蛋白尿	3 (17.6)	0	4 (14.3)	0	1 (9.1)	0	0	0	8 (13.8)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害										
咳嗽	3 (17.6)	0	8 (28.6)	0	6 (54.5)	0	0	0	17 (29.3)	0
鼻漏	3 (17.6)	0	4 (14.3)	0	3 (27.3)	0	0	0	10 (17.2)	0
鼻閉	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	3 (27.3)	0	0	0	6 (10.3)	0
鼻出血	3 (17.6)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	4 (6.9)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (3.6)	0	2 (18.2)	0	0	0	3 (5.2)	0
皮膚および皮下組織障害										
皮膚乾燥	7 (41.2)	0	9 (32.1)	0	5 (45.5)	0	0	0	21 (36.2)	0
発疹	6 (35.3)	0	8 (28.6)	0	3 (27.3)	0	0	0	17 (29.3)	0
過角化	4 (23.5)	0	4 (14.3)	0	3 (27.3)	0	0	0	11 (19.0)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (29.4)	1 (5.9)	3 (10.7)	0	1 (9.1)	0	0	0	9 (15.5)	1 (1.7)
脱毛症	2 (11.8)	0	3 (10.7)	0	3 (27.3)	0	0	0	8 (13.8)	0
そう痒症	5 (29.4)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	7 (12.1)	0
水疱	4 (23.5)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	6 (10.3)	0
毛質異常	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	3 (27.3)	0	0	0	6 (10.3)	0
皮膚色素過剰	4 (23.5)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	6 (10.3)	0
紅斑	0	0	2 (7.1)	0	3 (27.3)	0	0	0	5 (8.6)	0
結節性紅斑	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	3 (27.3)	0	0	0	5 (8.6)	0
皮膚病変	3 (17.6)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	5 (8.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (23.5)	0	0	0	0	0	0	0	4 (6.9)	0

	LGG N = 17		HGG N = 28		LCH N = 11		Other N = 2		All patients N = 58	
SOC	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
湿疹	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	4 (6.9)	0
毛孔性角化症	0	0	4 (14.3)	0	0	0	0	0	4 (6.9)	0
皮膚剥脱	3 (17.6)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	4 (6.9)	0
ざ瘡	1 (5.9)	0	2 (7.1)	0	0	0	0	0	3 (5.2)	0
皮膚疼痛	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	3 (5.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (5.9)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	0
脂肪織炎	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	3 (5.2)	0
丘疹性皮疹	2 (11.8)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (5.2)	0
皮膚障害	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	3 (5.2)	0
血管障害										
高血圧	2 (11.8)	0	4 (14.3)	0	1 (9.1)	0	0	0	7 (12.1)	0
潮紅	2 (11.8)	0	1 (3.6)	0	1 (9.1)	0	0	0	4 (6.9)	0
低血圧	1 (5.9)	0	0	0	3 (27.3)	0	0	0	4 (6.9)	0

Source: A2102 試験-Table 14.3.1-1.4

Table 4-12 重篤な有害事象一覧（A2102 試験，パート 1，安全性解析対象集団）

Treatment Patient ID	Age/Sex/ Race	PT	Start day	End day	持続期間	Onset grade	Max grade	関連	処置治験薬	転帰
3.75 mg/kg										
[redacted]	[redacted]/M/AS	上気道感染	635	645	11	3	3	Not susp	3	1
		皮膚感染	1274	1283	10	3	3	Not susp	1	1
		気道感染	1299	1301	3	3	3	Not susp	3	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	発熱	20	22	3	2	2	Susp	2,3	1
		播種性血管内凝固	21	28	8	3	3	Susp	3	1
		低血圧	21	28	8	4	4	Susp	2,3	1
		発熱	339	341	3	1	2	Susp	3	1
		過量投与	1354	1354	1	3	3	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	痙攣発作	118	118	1	1	1	Not susp	Not Applicable	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	運動失調	167	—	—	3	3	Not susp	1	3
		頭痛	167	—	—	3	3	Not susp	1	3
		過小食	167	—	—	3	3	Not susp	1	3
		四肢痛	167	—	—	3	3	Not susp	1	3
		傾眠	167	—	—	3	3	Not susp	1	3
[redacted]	[redacted]/F/WH	肺炎	235	245	11	2	2	Not susp	1	1
		頻脈	775	777	3	1	2	Not susp	1	1
		低酸素症	1411	1412	2	2	2	Not susp	1	1
		発熱	1411	1415	5	3	3	Susp	3	1
		サルモネラ症	1411	1424	14	3	3	Not susp	3	1
4.5 mg/kg										
[redacted]	[redacted]/M/WH	関節痛	107	196	90	3	3	Susp	2,3	1
		低酸素症	280	281	2			Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	発熱性好中球減少症	193	195	3	1	1	Susp	3	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	胃炎	76	79	4	1	1	Not susp	3	1
		痙攣発作	99	99	1	1	1	Not susp	1	1
		医療機器関連感染	99	107	9	3	3	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	感染	6	6	1	3	3	Not susp	1	1
		頭蓋内出血	29	36	8	4	4	Not susp	3	1
		頭蓋内出血	41	72	32	4	4	Not susp	3,4	1

Treatment Patient ID	Age/Sex/ Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Onset grade	Max grade	関 連	処置 治験薬	転帰
[redacted]	[redacted]/F/WH	シュードモナス性菌血症	76	90	15	2	2	Not susp	1	1
		発熱	215	217	3	2	3	Not susp	3	1
		肺炎	215	226	12	2	2	Not susp	1	1
		肺炎	884	—	—	2	2	Not susp	3	3
		エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	906	—	—	4	4	Not susp	4	3
5.25 mg/kg										
[redacted]	[redacted]/M/WH	痙攣発作	2	3	2	3	3	Not susp	1	1
		頭蓋内圧上昇	160	170	11	4	4	Not susp	3	1
		意識レベルの低下	183	190	8	5	5	Not susp	Not Applicable	5
[redacted]	[redacted]/F/WH	斑状丘疹状皮疹	1	2	2	3	3	Susp	3	1
		肺炎	129	141	13	3	3	Not susp	3	1
		脱水	533	535	3	2	2	Not susp	1	1
		発熱	533	535	3	3	3	Not susp	1	1
		インフルエンザ	533	540	8	2	2	Not susp	1	1
		シャント機能不全	1316	1317	2	4	4	Not susp	3	1
		脱水	1346	1347	2	2	2	Not susp	1	1
		頭痛	1346	1352	7	2	2	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	感染性クループ	111	112	2	3	3	Not susp	1	1

Source: A2102 試験-Listing 16.2.7-1.1
- Race: AS = Asian, WH = White. Sex: M- Male, F- Female.
- Study day is relative to the first day of treatment (day 1). Day associated with a missing or partial date is derived based on the imputed date.
- 関連：Relationship to study drug: Not susp = Not suspected, Susp = Suspected.
- 処置-治験薬：Action(s) taken: 1 = None, 2 = Dose reduced, 3 = Dose interrupted/delayed, 4 = Study treatment withdrawn, 5 = Dose increased.
- 転帰 Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not recovered/Not resolved, 4 = Recovered/Resolved with sequelae, 5 = Fatal, 997 = Unknown

Table 4-13 重篤な有害事象一覧（A2102 試験，パート 2，安全性解析対象集団）

Treatment Patient ID	Age/Sex/ Race	PT	Start day	End day	持続期間	Onset grade	Max grade	関連	処置治験薬	転帰
LGG										
[redacted]	[redacted]/M/AF	帯状疱疹	1355	1358	4	3	3	Not susp	1	1
		医療機器関連感染	1382	1387	6	3	3	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	水疱性皮膚炎	29	57	29	1	1	Not susp	3	1
		肺炎	163	172	10	3	3	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	低酸素症	395	396	2	3	3	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	上気道感染	31	32	2	1	1	Not susp	3	1
		レンサ球菌性咽頭炎	255	257	3	3	3	Not susp	3	1
		全身健康状態悪化	1171	1175	5	3	3	Not susp	Not Applicable	1
		運動失調	1179	1206	28	3	3	Not susp	3	1
		口腔ヘルペス	1425	1433	9	3	3	Not susp	3	1
		発熱	1437	1438	2	1	2	Not susp	3	1
		失神寸前の状態	1597	1598	2	3	3	Not susp	3	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	頭痛	38	38	1	3	3	Not susp	1	1
		錯感覚	38	38	1	2	2	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	駆出率減少	449	505	57	1	1	Susp	3	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	医療機器閉塞	387	388	2	1	1	Not susp	1	4
HGG										
[redacted]	[redacted]/M/NA	髄膜障害	50	53	4	2	3	Not susp	1	1
		髄膜転移	50	53	4	2	2	Not susp	1	1
		腎不全	130	294	165	2	2	Susp	2,3	1
		髄膜転移	136	141	6	2	2	Not susp	2	1
		嘔吐	265	271	7	2	2	Not susp	1	1
		髄膜障害	273	274	2	2	3	Not susp	3	1
		髄膜障害	278	286	9	2	3	Not susp	2,3	1
		髄膜障害	312	322	11	2	3	Not susp	5	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	ブドウ球菌感染	41	49	9	2	2	Susp	3	1
		発熱	55	58	4	2	2	Susp	2,3	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	関節痛	432	456	25	2	2	Not susp	2,3	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	疾患進行	123	147	25	3	3	Not susp	1	5

Treatment Patient ID	Age/Sex/ Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Onset grade	Max grade	関 連	処置 治験薬	転帰
[redacted]	1[redacted]/M/WH	水頭症	20	21	2	3	3	Not susp	1	1
[redacted]	1[redacted]/F/WH	放射線療法後脳卒中様片頭痛発作	415	431	17	3	3	Not susp	1	1
[redacted]	1[redacted]/M/AF	水頭症	222	225	4	3	3	Not susp	1	1
		腫瘍出血	222	231	10	3	3	Susp	4	1
[redacted]	1[redacted]/F/MU	頭痛	64	120	57	2	2	Not susp	1	1
[redacted]	1[redacted]/M/AS	頭痛	50	81	32	2	2	Not susp	1	1
		虫垂炎	131	132	2	3	3	Not susp	3	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	発熱	639	640	2	3	3	Not susp	3	1
		血液培養陽性	640	640	1	2	2	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	発熱	75	81	7	3	3	Not susp	3	1
		痙攣発作	94	94	1	2	2	Not susp	1	1
		発熱	94	95	2	2	3	Not susp	1	1
		発熱	326	326	1	1	3	Not susp	1	1
		頭痛	326	327	2	1	1	Not susp	1	1
		嘔吐	326	327	2	1	2	Not susp	1	1
[redacted]	1[redacted]/M/WH	痙攣発作	2	4	3	2	2	Not susp	1	1
		菌血症	5	10	6	3	3	Not susp	3	1
		発熱	18	29	12	3	3	Not susp	3	1
		痙攣発作	114	120	7	2	2	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	胃腸炎	59	61	3	2	2	Not susp	3	1
LCH										
[redacted]	[redacted]/M/WH	偶発的過量投与	1346	1346	1	1	1	Susp	3	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	発熱	187	188	2	2	2	Not susp	3	1
		上気道感染	214	221	8	2	2	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	頭痛	87	91	5	2	2	Susp	3	1
		嘔吐	87	91	5	1	2	Susp	3	1
		傾眠	87	92	6	1	1	Susp	3	1
		発熱	171	173	3	1	1	Susp	3	1
		ばら色粃糠疹	1337	1361	25	1	1	Susp	3	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	血液培養陽性	87	97	11	1	1	Not susp	1	1
		発熱	87	97	11	1	2	Not susp	1	1

Treatment Patient ID	Age/Sex/ Race	PT	Start day	End day	持続 期間	Onset grade	Max grade	関 連	処置 治験薬	転帰
		水痘	117	127	11	3	3	Not susp	3	1
		発熱	164	166	3	2	2	Not susp	3	1
		発熱	265	265	1	2	2	Not susp	3	1
		医療機器関連感染	265	269	5	2	2	Not susp	1	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	コリネバクテリウム感染	6	16	11	3	3	Not susp	3	1
		発熱	113	113	1	2	3	Not susp	1	1
		医療機器関連感染	113	122	10	3	3	Not susp	1	1
		血液培養陽性	1098	1098	1	3	3	Not susp	3	1
		発熱	1098	1108	11	3	3	Not susp	3	1
		鼻炎	1098	1108	11	2	2	Not susp	3	1
		インフルエンザ	1106	1109	4	3	3	Not susp	3	1
[redacted]	[redacted]/F/WH	低ナトリウム血症	90	91	2	3	3	Not susp	1	1
		発熱	90	92	3	1	1	Not susp	1	1
		カテーテル留置部位感染	90	93	4	3	3	Not susp	1	1
Other										
[redacted]	[redacted]/M/WH	悪性黒色腫	283+	—	—	4	4	Not susp	Not Applicable	3

Source: A2102 試験-Listing 16.2.7-1.1
- Race: AF = African American / African Heritage, AS = Asian, NA = Native Hawaiian or Other Pacific Islander, WH = White, MU = Multiple. Sex: M- Male, F- Female.
- Study day is relative to the first day of treatment (day 1). Day associated with a missing or partial date is derived based on the imputed date.
- 関連：Relationship to study drug: Not susp = Not suspected, Susp = Suspected.
- 処置-治験薬：Action(s) taken: 1 = None, 2 = Dose reduced, 3 = Dose interrupted/delayed, 4 = Study treatment withdrawn, 5 = Dose increased.
- 転帰：Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Not recovered/Not resolved, 4 = Recovered/Resolved with sequelae, 5 = Fatal, 997 = Unknown
- '+' denotes an AE with onset prior to first dose of study drug or more than 28 days after the last dose of study drug.

4.2.3 X2101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3-X2101 試験

4.2.3.1 試験概要

試験の標題

An open-label, dose-escalation, phase I/II study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of the MEK inhibiter trametinib in children and adolescents subjects with cancer or plexiform neurofibromas and trametinib in combination with dabrafenib in children and adolescents with cancers harboring V600 mutation

治験実施医療機関

計 16 医療機関（オーストラリア，カナダ，フランス，イギリス，米国）

試験期間

2015 年 1 月 15 日（最初の被験者の初回来院日）～2020 年 12 月 29 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I/II 相

目的

主要目的

小児患者（生後 1 ヵ月以上 18 歳未満）に成人推奨用量と同程度の曝露量で長期投与した際の，安全かつ忍容可能なトラメチニブの用量を決定する。

副次目的

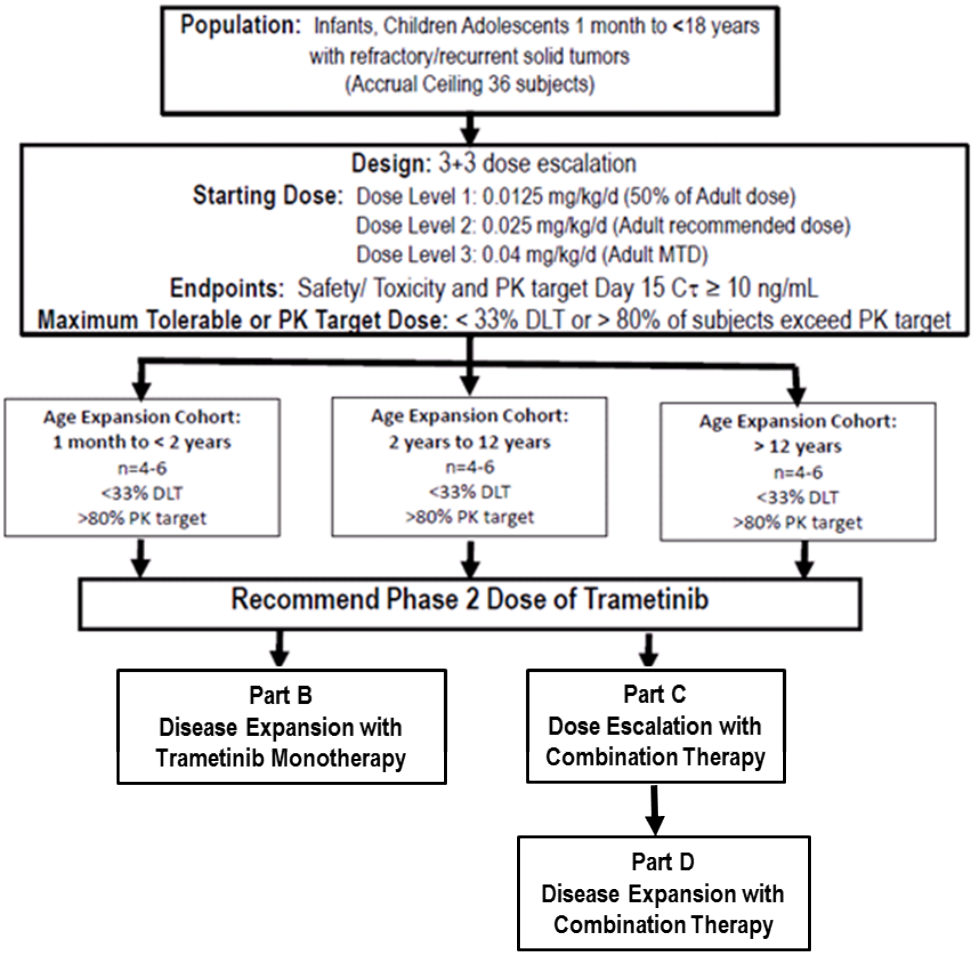
- トラメチニブの PK を評価する。
- トラメチニブの安全性及び忍容性を評価する。
- トラメチニブの予備的な抗腫瘍活性を評価する。
- トラメチニブの PK に及ぼす年齢及び体重の影響を，母集団 PK 解析を用いて検討する。
- トラメチニブとダブラフェニブを併用投与したときの PK を評価する。
- トラメチニブとダブラフェニブを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 成人推奨用量と同程度の曝露量に達する小児患者での，トラメチニブ推奨用量と併用投与したときの安全かつ忍容可能なダブラフェニブの用量を決定する。
- トラメチニブとダブラフェニブを併用投与したときの予備的な抗腫瘍活性を評価する。
- 小児患者でのトラメチニブとダブラフェニブの許容性（acceptability）及び嗜好性（palatability）を評価する。

試験方法

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。本試験では，トラメチニブ単剤療法及びトラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法に対して，それぞれ 3 + 3 用量漸増デザインを用いた用量漸増パートで MTD 及び RP2D を決定した後，選定した用量の安全性及び忍容性を拡大パートでさらに評価した。本試験は，パート A（トラメチニブ単剤の用量漸増パート），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），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），及びパート 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）の 4 パートで構成された（Figure 4-2～Figure 4-5）。また，本試験中に得られた情報に基づき，パート A 及びパート C の用量漸増パートを延長して（治験実施計画書改訂 5 版），6 歳未満の小児患者に対して成人推奨用量と同程度の曝露量を得るためのトラメチニブの追加の用量探索を実施した（Figure 4-6）。

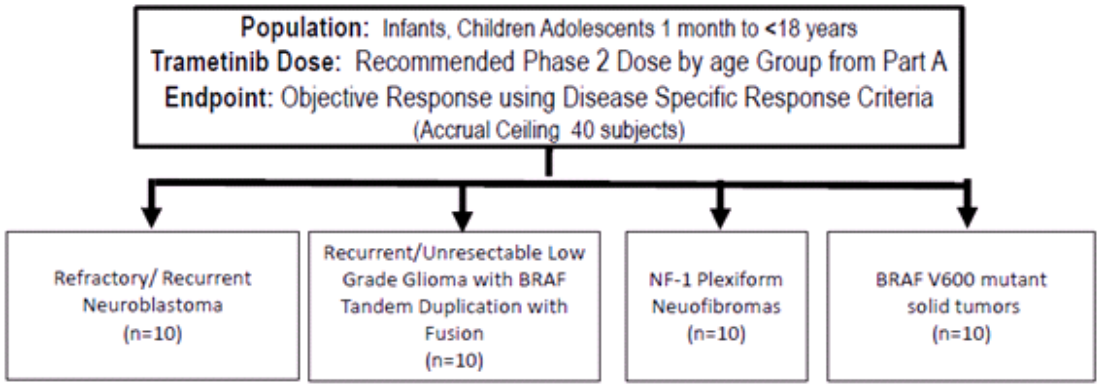
本試験は，最後に登録された被験者が，登録後 6 ヵ月以上を経過した時点（病勢進行がない又は何らかの理由で試験を中止していない）で完了することとした。試験完了時に治験治療のベネフィットが持続している被験者は，長期追跡調査試験（G2401 試験）に移行可能とした。

Figure 4-2　　試験デザイン（X2101 試験パート A）



Source：X2101 試験-16.1.1-Protocol-Amendment 9-Figure 3-1

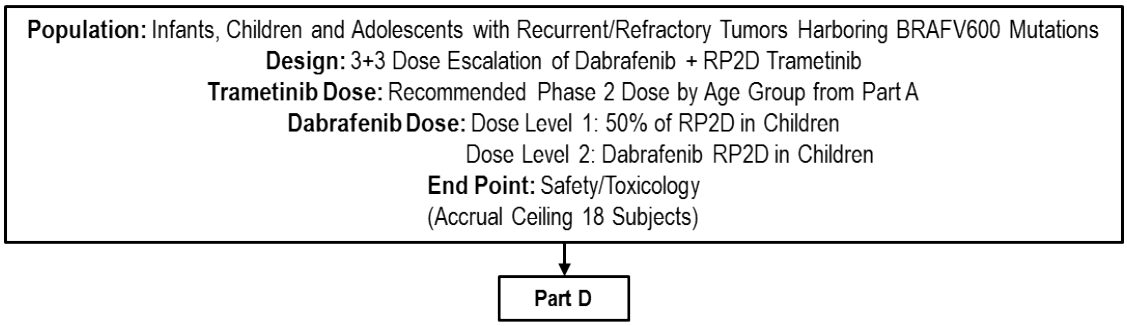
Figure 4-3　　試験デザイン（X2101 試験パート B）



A minimum of four subjects age younger than 6 years old is required in each of the four groups.

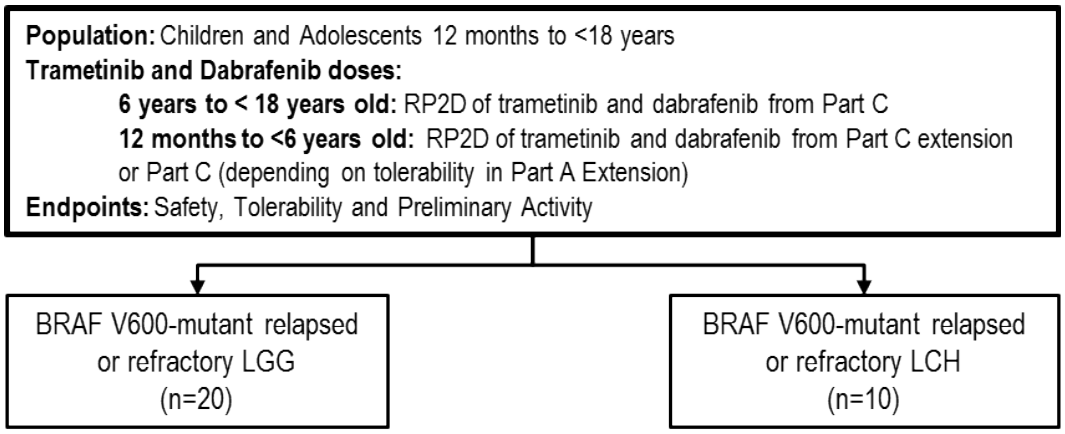
Source：X2101 試験-16.1.1-Protocol-Amendment 9-Figure 3-2

Figure 4-4 試験デザイン（X2101 試験パート C）



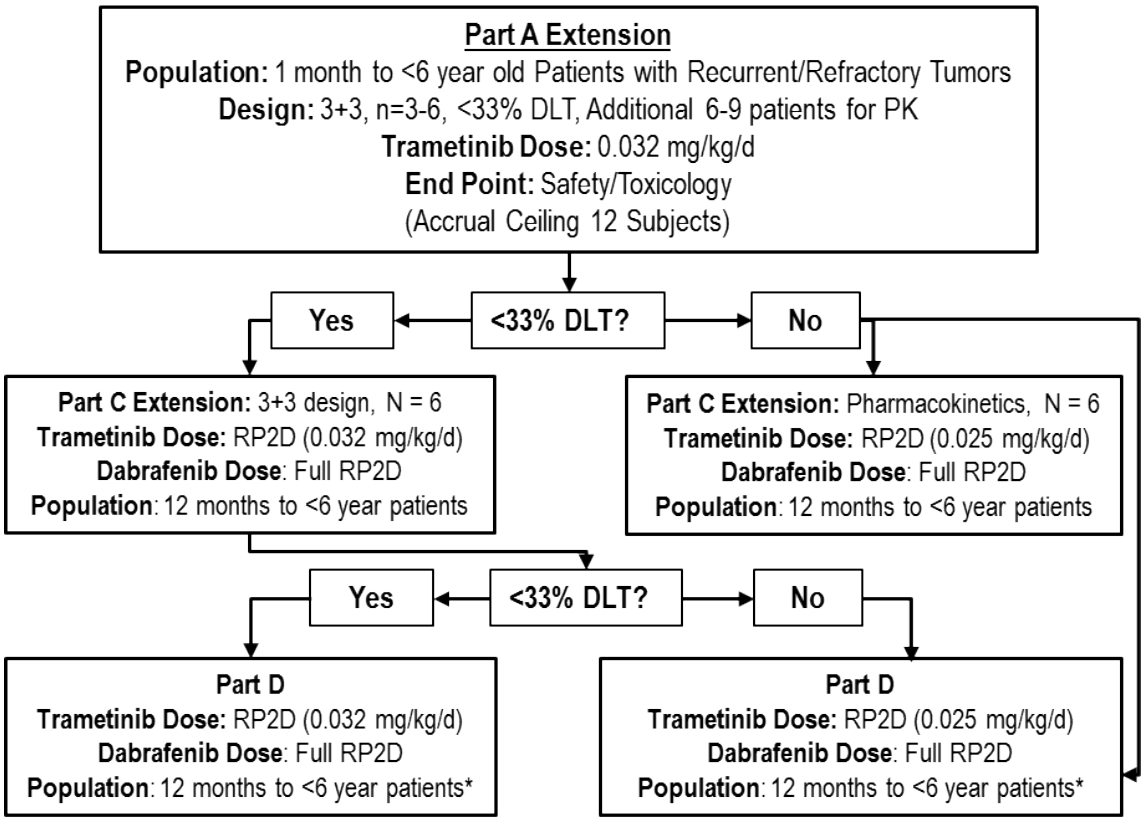
Source：X2101 試験-16.1.1-Protocol-Amendment 9-Figure 3-3

Figure 4-5 試験デザイン（X2101 試験 パート D）



Source：X2101 試験-16.1.1-Protocol-Amendment 9-Figure 3-4

Figure 4-6　　試験デザイン（X2101 試験 パート A 及パート C の延長パート）



*6 歳以上 18 歳未満の試験デザインは Figure 4-5 に示す。

Source：X2101 試験-16.1.1-Protocol-Amendment 9-Figure 3-5

目標被験者数

約 142 名

（パート A：約 48 名，パート B：40 名以上，パート C：約 24 名，パート D：30 名以上）

対象疾患及び主要な組入れ基準

同意取得時に生後 1 ヵ月以上 18 歳未満の男女で，前治療歴のある再発又は難治性の固形腫瘍を有する Karnofsky/Lansky performance scale による performance score が 50%以上の患者を対象とした。各パートの主要な組入れ基準は以下のとおり。

- **パート A**
  - 同意取得時の年齢が，用量漸増パートは 2 歳以上 18 歳未満，拡大パートは生後 1 ヵ月以上 18 歳未満，延長パートは生後 1 ヵ月以上 6 歳未満の者。
  - 組織学的に確認された固形腫瘍を有する者。ただし，脳幹グリオーマでは組織学的な確認は必須とせず，蔓状神経線維腫では悪性変性を疑う場合を除き，一貫した臨床所見及び放射線学的所見が認められる場合，組織学的な確認は不要とした。
- **パート B**

- 同意取得時の年齢が生後 1 ヵ月以上 18 歳未満。
- 組織学的に確認された固形腫瘍を有する者。
  B1 コホート：再発又は難治性神経芽腫
  B2 コホート：BRAF fusion 陽性の再発又は切除不能な LGG
  B3 コホート：切除不能で医学的に重要な蔓状神経線維腫を有する NF-1
  B4 コホート：BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍

- **パート C**
  - 同意取得時の年齢が 1 歳以上 18 歳未満の者。延長パートは年齢が 1 歳以上 6 歳未満の者。
  - BRAF V 600 変異陽性の再発又は難治性の固形腫瘍を有する者。
- **パート D**
  - 同意取得時の年齢が 1 歳以上 18 歳未満の者。
  - BRAF V 600 変異陽性の再発又は難治性 LGG 又は LCH を有する者。

治験薬

トラメチニブは，錠剤及び経口液剤の 2 種類の製剤を使用した。錠剤が嚥下可能な被験者には錠剤（0.125，0.5，及び 2 mg）を使用した。嚥下が困難な被験者には，経口液剤用の粉末（溶解後 0.05 mg/mL）を使用した。

ダブラフェニブは，カプセル剤（50 及び 75 mg），ダブラフェニブ 10 mg/mL の経口懸濁液剤を調製するために服用時に規定の用量の水で懸濁した懸濁液用粉末（150 mg），及び水に懸濁して全量服用する分散錠（10 mg）を使用した。

用量及び投与方法

- **パート A：**

トラメチニブ単剤を 1 日 1 回，28 日間を 1 Cycle として反復投与した。トラメチニブは 0.0125 mg/kg/day，0.025 mg/kg/day，及び 0.04 mg/kg/day の 3 用量を計画した。

パート A では，3 + 3 用量漸増デザインにより RP2D を決定した。用量漸増パートの最初の 28 日間は，薬剤に関連する毒性を注意深くモニタリングし，MTD に到達するまで用量を漸増した。MTD に到達した場合は，RP2D は PK 基準ではなく MTD により決定した。MTD に到達しなかった場合は十分な曝露量を得るための PK 基準に合致する用量を選択することとした。つまり，6 名以上の被験者のうち 80%以上（すなわち 6 名中 5 名）で Day 15 のトラメチニブの血漿中トラフ濃度が 10 ng/mL 以上の用量と定義した。

- **パート B：**

パート A で決定されたトラメチニブ単剤の RP2D を 1 日 1 回，28 日間を 1 Cycle として反復投与した。

- **パート C：**

パート C では，トラメチニブはパート A で決定された RP2D を投与し，ダブラフェニブは A2102 試験の結果に基づき，12 歳未満では 5.25 mg/kg/day を 1 日 2 回，12 歳以上では 4.5 mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて投与した（Table 4-14）。併用療法時は，ダブラフェニブの開始用量（Dose Level 1）を単剤投与時の RP2D の 50%とし，1 日 2 回に分けて投与した。

Table 4-14　　ダブラフェニブの用量レベル（X2101 試験，パート C）

Dose Level	Dabrafenib		Trametinib
	< 12 years	≥ 12 years	All ages
1 (Starting dose)	2.63 mg/kg/day	2.25 mg/kg/day	RP2D
2	5.25 mg/kg/day	4.5 mg/kg/day	RP2D

- **パート D：**

パート C で決定されたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の RP2D を 28 日間 1 Cycle として反復投与した。

- **パート A 及びパート C の延長パート：**

パート A の延長パートでは，本試験中に収集した情報に基づき，トラメチニブ（0.025 mg/kg/day 超かつ 0.04 mg/kg/day 未満）の中間用量である 0.032 mg/kg/day を，28 日間 1 Cycle として反復投与した。

パート C の延長パートでは，パート A の延長パートで決定したトラメチニブの用量とダブラフェニブの小児 RP2D を 100%としたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を，28 日間 1 Cycle として反復投与した。

投与期間

治験薬投与は，病勢進行，死亡，許容できない毒性の発現，又は投与 6 ヵ月以上を経過した後に長期追跡調査試験に移行するまで継続した。

評価項目

主要評価項目は，有害事象，心機能検査，臨床検査値及びバイタルサインの変化量，並びにパート A でのトラメチニブの定常状態の血漿中濃度とした。

（1）有効性

副次評価項目を病型別の ORR とした。抗腫瘍効果の試験担当医師判定に用いた評価基準を以下に示す。神経膠腫及び蔓状神経線維腫を有する NF-1 に対しては IR 判定も行った。神経膠腫に対しては，さらに，RANO 2017 基準を用いた IR 判定を行った。

- 神経膠腫：RANO 2010 基準
- 蔓状神経線維腫を有する NF-1：RECIST 第 1.1 版及び Dombi 基準（容積評価を標準的に用いる医療機関）

- LCH：RECIST 第 1.1 版及び Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines（Apr. 2009）
- 黒色腫及びその他の固形腫瘍：RECIST 第 1.1 版

（2）安全性

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），皮膚科学的検査，嗜好性評価（ダブラフェニブ経口懸濁液又はトラメチニブ経口液剤を服用した被験者のみ）

（3）薬物動態

トラメチニブ，ダブラフェニブ，及びダブラフェニブの代謝物（水酸化体，カルボン酸体，脱メチル体）の血漿中濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- All Treated 集団：パート A 及びパート B でトラメチニブを 1 回以上投与された被験者，又はパート C 及びパート D でダブラフェニブ又はトラメチニブのいずれかを 1 回以上投与された被験者。
- 安全性解析対象集団：本試験では All Treated 集団と同一の定義とした。
- DLT 評価可能集団：パート A 及びパート C の用量漸増パート並びに延長パートに組み入れられ，治験薬の初回投与後 28 日間に予定された治験薬投与量の 75%超を投与され（治験薬に関連する毒性による未投与は除外），DLT の評価が可能であった被験者と定義した。All treated 集団のうち DLT を発現した被験者は投与回数にかかわらず DLT 評価可能集団に含めた。
- PK 解析集団：All Treated 集団のうち，評価可能な PK データが 1 回以上得られたすべての被験者と定義した。

（2）有効性

特に記載のない限り，有効性の評価項目の解析には All Treated 集団を用いた。

ORR は，各組織型の基準に基づく最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の割合と定義した。ORR は，点推定値及びその 95%CI を治療法別，組織型別（以下のとおり）に提示した。

- トラメチニブ単剤療法：BRAF fusion 陽性の神経膠腫
- トラメチニブ単剤療法：BRAF V600 変異陽性の神経膠腫
- トラメチニブ単剤療法：蔓状神経線維腫を有する NF-1
- トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法：BRAF V600 変異陽性の神経膠腫
- トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法：LCH

（3）安全性

安全性の評価項目の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有害事象の標準化には MedDRA 23.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する MedDRA の日本語版を用いた。有害事象の重症度の判定には CTCAE 第 4.03 版を使用した。

有害事象の集計には治験薬投与中及び最終投与後 30 日以内に発現した事象を含め，SOC，PT，重症度別に発現被験者数及び発現率を算出した。本書では有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。臨床検査値及びその他の検査項目のカテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

安全性データは，パート A及びパート Cでは治験薬の用量レベル別に，パート B及びパート Dでは組織別に解析した。

（4）PK/PD

トラメチニブ，ダブラフェニブ，及びダブラフェニブの代謝物の PK パラメータは，パート A及びパート Cでは用量レベル別及び年齢別（2歳未満，2歳以上 6歳未満，6歳以上 12歳未満，12歳以上 18歳未満），パート B及びパート Dでは組織別及び年齢別に算出した。

試験成績

被験者の内訳

本試験には 139名が登録された。パート A には 50名，パート B には 41名，パート C には 18名，パート D には 30名が登録され，すべての被験者に治験薬が投与された。139名のうち，試験中止又は中断は 88名（63.3%）であり，残り 51名の内訳は長期追跡調査試験への移行が 50名，死亡が 1名（パート A）であった。試験中止又は中断の主な理由は，その他（30名，21.6%）及び有害事象（28名，20.1%）であった。

解析対象集団

治験薬を投与された 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）を All Treated集団及び安全性解析対象集団とした。DLT評価可能集団はパート A及びパート Cで，それぞれ 48名及び 18名，PK 解析対象集団は 136名（パート A：47名，パート B：39名，パート C：18名，パート D：29名）であった。

主な人口統計学的特性及び背景特性

All Treated集団での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ほぼ同数であり，Karnofsky performance status（16歳以上）及び Lansky performance status（16歳未満）はいずれのパートも 80以上が 86.0%以上であった。最年少は約[redacted]ヵ月の女児（蔓状神経線維腫）であり，パート A（0.04 mg/kg/day コホート）の被験者であった。

MTD 及び RP2D の決定

- **トラメチニブ単剤療法：パート A**

トラメチニブの用量レベルは，当初，3用量（0.0125 mg/kg/day，0.025 mg/kg/day，0.04 mg/kg/day）を計画した。

- 0.0125 mg/kg/day コホート（n = 3）では，DLT は認められなかった。

- 0.025 mg/kg/day コホート（n = 19）では，3 名に DLT が認められ，低ナトリウム血症 1 名（2 歳以上 6 歳未満），粘膜の炎症 2 名（6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満各 1 名）であった。
- 0.04 mg/kg/day コホート（n = 15）では，5 名に DLT が認められ，骨盤膿瘍 1 名（4.8 ヵ月），粘膜の炎症，低ナトリウム血症各 1 名（6 歳以上 12 歳未満），ALT 増加，AST 増加，ざ瘡様皮膚炎各 1 名（12 歳以上 18 歳未満）であった。0.04 mg/kg/day 用量レベルは忍容性を示さなかった。

本試験中に得られたパート A～C の結果から，トラメチニブ 0.025 mg/kg/day では，6 歳以上の被験者のほとんどが，成人悪性黒色腫患者に対し有効性を示す推奨用量に相当する目標曝露量に達成したものの，6 歳未満の被験者では目標曝露量に到達する可能性が低いことが示唆された。加えて，成人悪性黒色腫患者にダブラフェニブを併用したときに得られたトラメチニブの曝露量-有効性関係から明らかな閾値効果が示され，小児患者に対するトラメチニブの曝露量を最適化する根拠が得られた。そのため，パート A に延長パートを追加して，6 歳未満の被験者に対してトラメチニブの中間用量段階である 0.032 mg/kg/day コホートでの安全性，忍容性及び PK を検討した（治験実施計画書改訂 5 版）。

- 6 歳未満の被験者に対する 0.032 mg/kg/day コホート（n = 11）では，DLT は認められなかった。
- トラメチニブ単剤療法の RP2D は，6 歳未満では 0.032 mg/kg/day，6 歳以上では 0.025 mg/kg/day と決定された。

- **トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法：パート C**
  - トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法では，DLT は認められなかった。
  - MTD に到達しなかった。トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法の RP2D は，6 歳未満ではトラメチニブ 0.032 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D，6 歳以上ではトラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D と決定された。

有効性の結果

- **ORR：**
  - トラメチニブ単剤療法での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は，BRAF fusion 陽性の神経膠腫（26 名）で 19.2%（6.6%，39.4%），Dombi 基準を用いた蔓状神経線維腫を有する NF-1（31 名）で 6.5%（0.8%，21.4%），BRAF V600 変異陽性の神経膠腫（13 名）で 38.5%（13.9%，68.4%）であった。また，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での，試験担当医師判定に基づく ORR（95% CI）は，BRAF V600 変異陽性の神経膠腫（36 名）で 52.8%（35.5%，69.6%），LCH（12 名）で 58.3%（27.7%，84.8%）であった。

- トラメチニブ単剤療法での，IR 判定に基づく ORR（95% CI）は，BRAF fusion 陽性の神経膠腫（26 名）で 3.8%（0.1%，19.6%），Dombi 基準を用いた蔓状神経線維腫を有する NF-1（31 名）で 58.1%（39.1%，75.5%），RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準を用いた BRAF V600 変異陽性の神経膠腫（13 名）で，いずれも 15.4%（1.9%，45.4%）であった。また，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での，IR 判定に基づく ORR（95% CI）は，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準を用いた BRAF V600 変異陽性の神経膠腫（36 名）でそれぞれ 19.4%（8.2%，36.0%）及び 25.0%（12.1%，42.2%）であった。

- **最良総合効果：**
  - トラメチニブ単剤療法での，試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，RANO 2010 基準を用いた BRAF fusion 陽性の神経膠腫で 73.1%，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準を用いた BRAF V600 変異陽性の神経膠腫で，いずれも 66.7%であった。また，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での，試験担当医師判定と IR 判定の最良総合効果の一致率は，RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準を用いた BRAF V600 変異陽性の神経膠腫で，それぞれ 58.3%及び 69.4%であった。
  - RANO 2010 基準及び RANO 2017 基準に基づく IR 判定の最良総合効果の一致率は，BRAF V600 変異陽性の神経膠腫のトラメチニブ単剤療法では 91.7%，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 66.7%であった。

安全性の結果

（1）曝露状況

トラメチニブの曝露期間の中央値（範囲）は，パート A が 24.4 ヵ月（18 日～63.6 ヵ月），パート B が 19.1 ヵ月（10 日～55.2 ヵ月），パート C が 20.8 ヵ月（1.8 ヵ月～52.5 ヵ月），パート D が 24.4 ヵ月（2.1 ヵ月～38.7 ヵ月）であった。トラメチニブの最長曝露期間は，LGG 患者（[redacted]歳，男性）での 63.6 ヵ月間（パート A，0.04 mg/kg/day コホート）であった。

ダブラフェニブの曝露期間の中央値（範囲）は，パート C が 20.8 ヵ月（1.9～52.5 ヵ月），パート D が 24.9 ヵ月（2.1～38.7 ヵ月）であった。

（2）有害事象

- **トラメチニブ単剤療法：パート A**

有害事象及び治験薬との関連ありと判断された有害事象は，いずれも 50 名全員に認められた。全体で発現率が 5%以上の有害事象を Table 4-15 に示す。

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。最終投与後 31 日以降に 1/50 名の死亡が認められ，死因は誤嚥（0.032 mg/kg/day コホート）で，治験薬との関連なしと判断された。

重篤な有害事象は 23/50 名（46.5%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱 4 名（8.0%），肺炎，嘔吐，ウイルス感染，痙攣発作各 3 名（6.0%），胃腸炎，高ナトリウ

ム血症，低ナトリウム血症，低酸素症，皮膚感染各 2 名（4.0%）であった。重篤な有害事象のうち，高ナトリウム血症，低ナトリウム血症，発熱各 2 名，感染性関節炎，血液培養陽性，蜂巣炎，低血圧，低酸素症，インフルエンザ様疾患，粘膜の炎症，末梢性浮腫，骨髄炎，膵炎，骨盤膿瘍，発疹，皮膚感染，ウイルス感染各 1 名は，治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象一覧を Table 4-19 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は，25/50 名（50.0%）に認められた。いずれかの用量コホートで 10%超に認められた Grade 3 以上の有害事象は，頻脈（0.0125 mg/kg/day 1/3 名，33.3%），肺炎，体重増加（0.025 mg/kg/day 各 2/19 名，10.5%，0.032 mg/kg/day 各 1/12 名，8.3%），低ナトリウム血症（0.025 mg/kg/day 2/19 名，10.5%，0.04 mg/kg/day 1/16 名，6.3%），低酸素症（0.025 mg/kg/day 2/19 名，10.5%），斑状丘疹状皮疹（0.032 mg/kg/day 2/12 名，16.7%，0.025 mg/kg/day 1/19 名，5.3%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 12/50 名（24.0%）に認められた。2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，発疹，ざ瘡様皮膚炎各 3 名（6.0%）であった。

- **トラメチニブ単剤療法：パート B**

有害事象は 41 名全員に認められ，治験薬との関連ありと判断された有害事象 40/41 名（97.6%）に認められた。全体で発現率が 5%以上の有害事象を Table 4-16 に示す。

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 23/41 名（56.1%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱 6 名（14.6%），医療機器関連感染 3 名（7.3%），肺炎，嘔吐，上気道感染，水痘，誤嚥各 2 名（4.9%）であった。重篤な有害事象のうち，偶発的過量投与，ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加，食欲減退，医療機器関連感染，下痢，脳症，疲労，血尿，水頭症，低血圧，爪囲炎各 1 名は，治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象一覧を Table 4-19 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は，27/41 名（65.9%）に認められた。いずれかの組織型別コホートで 10%超に認められた Grade 3 以上の有害事象は，貧血（神経芽腫 2/11 名，18.2%，蔓状神経線維腫を有する NF-1，BRAF V600 変異陽性固形腫瘍 各 1/10 名，10.0%），体重増加（BRAF fusion 陽性 LGG 2/10 名，20.0%，神経芽腫 1/11 名，9.1%），医療機器関連感染（BRAF V600 変異陽性固形腫瘍 2/10 名，20.0%，BRAF fusion 陽性 LGG 1/10 名，10.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11/41 名（26.8%）に認められた。2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，悪心，ざ瘡様皮膚炎，発疹各 2 名（4.9%）であった。

- **トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法：パート C**

有害事象及び治験薬との関連ありと判断された有害事象は，いずれも 18 名全員に認められた。全体で発現率が 5%以上の有害事象を Table 4-17 に示す。

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 8/18 名（44.4%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱 4 名（22.2%），嘔吐，駆出率減少，脱水各 2 名（11.1%）であった。重篤な有害事象のうち，

脱水，駆出率減少各 2 名，悪心，発熱，嘔吐各 1 名は，治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象一覧を Table 4-19 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は，12/18 名（66.7%）に認められた。いずれかの用量コホートで 2 名以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，発熱（トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D 2/9 名，22.2%，トラメチニブ 0.032 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D 1/6 名，16.7%），嘔吐，好中球数減少（トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D 各 2/9 名，22.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/18 名（22.2%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，虹彩毛様体炎，嘔吐，ALT 増加，駆出率減少，脂肪織炎各 1 名であった。

- **トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法：パート D**

有害事象及び治験薬との関連ありと判断された有害事象は，いずれも 30 名全員に認められた。全体の All grades で発現率が 5%以上の有害事象を Table 4-18 に示す。

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 14/30 名（46.7%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，発熱 8 名（26.7%），低血圧 2 名（6.7%）であった。重篤な有害事象のうち，発熱 7 名（23.3%），ALT 増加，AST 増加，背部痛，駆出率減少，高血糖，高血圧，低血圧，好中球減少症，可逆性後白質脳症症候群，頻脈，体重減少，白血球数減少各 1 名は，治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象一覧を Table 4-19 に示す。

Grade 3 以上の有害事象は，19/30 名（63.3%）に認められた。いずれかの組織型別コホートで 10%超に認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（LGG 4/20 名，20.0%），発熱（LCH 3/10 名，30.0%，LGG 2/20，10.0%），好中球数減少（LCH 3/10 名，30.0%，LGG 1/20，5.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/30 名（20.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，発熱，爪囲炎，ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，駆出率減少，トランスアミナーゼ上昇，丘疹性皮疹各 1 名であった。

本試験の安全性の結果は，成人を対象としてこれまでに得られている試験結果と一致しており，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

（3）臨床検査値及びその他の検査

- **トラメチニブ単剤療法：パート A 及びパート B**
  - 血液学的検査では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した CTC Grade 3 又は 4 の検査値異常は，ヘモグロビン減少（パート A 2.0%，パート B 9.8%，以下同順），リンパ球数増加（4.0%，0%），リンパ球数減少（2.0%，0%），好中球数減少（2.0%，7.3%），血小板数減少（0%，2.4%），であった。これらの異常は，いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

- 生化学的検査では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した CTC Grade 3 又は 4 の検査値異常は，ALT 増加（2.0%，0%），アルブミン減少（0%，2.4%），ALP 増加（4.0%，0%），AST 増加（0%，2.4%），ビリルビン増加（0%，2.4%），カルシウム減少（0%，2.4%），グルコース増加（0%，2.4%），カリウム増加（0%，2.4%），カリウム減少（0%，4.9%），ナトリウム減少（2.0%，4.9%）であった。これらの異常は，臨床的に重要ではないと判断された。
- Hy's law の基準に該当する被験者が 1 名（パート B）認められた。評価の結果，当該被験者は Hy's law とは判断されなかった。
- 心電図では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した注目すべき異常のうち，心拍数（基準値下限未満）の発現割合が最も高かった（38.0%，39.0%）。

- **トラメチニブ／ダブラフェニブ併用療法：パート C 及びパート D**
  - 血液学的検査では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した CTC Grade 3 又は 4 の検査値異常は，ヘモグロビン増加（パート C 5.6%，パート D 0%，以下同順），ヘモグロビン減少（0%，10.0%），リンパ球数増加（0%，3.3%），リンパ球数減少（5.6%，3.3%），好中球数減少（16.7%，26.7%），白血球減少（0%，3.3%）であった。これらの異常は，いずれも臨床的に重要ではないと判断された。
  - 生化学的検査では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した CTC Grade 3 又は 4 の検査値異常は，ALT 増加（パート C 11.1%，パート D 3.3%，以下同順），アルブミン減少（5.6%，0%），ALP 増加（11.1%，3.3%），AST 増加（5.6%，3.3%），ビリルビン増加（0%，3.3%），カルシウム減少（0%，3.3%），クレアチニン増加（5.6%，0%），グルコース増加（0%，3.3%），マグネシウム増加（0%，3.3%），マグネシウム減少（0%，3.3%），カリウム増加（5.6%，3.3%），カリウム減少（0%，3.3%），ナトリウム減少（5.6%，0%）であった。これらの異常は，臨床的に重要ではないと判断された。
  - 心電図では，ベースライン後に新たに発現又は悪化した注目すべき異常のうち，ベースラインから 30 ms 超 60 ms 以下の QTcB 延長の発現割合が最も高かった（47.9%，50.0%）の発現割合が最も高かった。

（4）嗜好性評価

トラメチニブ経口液剤（粉末）又はダブラフェニブ経口懸濁液剤（粉末，分散錠）を使用し，かつ嗜好性を評価した被験者又はその保護者の大多数が，いずれの治験薬でも薬剤の混合，計量，及び投与に困難さはなく，服用時の抵抗や困難も示さなかった。

PK/PD の結果

- トラメチニブ 0.025 mg/kg/day 以上が投与された以下のコホートで，定常状態におけるトラメチニブの平均血漿中濃度が有効性の目標値（約 10 ng/mL）に到達した。
  - パート A：トラメチニブ 0.025 mg/kg/day，0.032 mg/kg/day，及び 0.04 mg/kg/day

- パート B：トラメチニブ 0.025 mg/kg/day
- パート C：トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 50% RP2D，トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D，トラメチニブ 0.032 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D
- パート D：トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D，トラメチニブ 0.032 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D

- ダブラフェニブ 100% RP2D が投与された以下のコホートで，定常状態におけるダブラフェニブ平均血漿中濃度が有効性の目標値（約 300 ng/mL）に到達した。
  - パート C：トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D，トラメチニブ 0.032 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D
  - パート D：トラメチニブ 0.025 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D，トラメチニブ 0.032 mg/kg/day + ダブラフェニブ 100% RP2D
- 特定の用量における年齢別のトラメチニブ PK データの類似性及び母集団 PK 解析結果により，体重に基づいた本試験での用量設定は適切であることが裏付けられた。小児患者に推奨用量を投与したときのトラメチニブの曝露量は，過去に成人患者で認められた曝露量と同程度であった。

4.2.3.2 X2101 試験（付録）

Table 4-15 全体で発現率が 5%以上の有害事象（X2101 試験，パート A，安全性解析対象集団）

	TMT 0.0125 mg/kg/day	TMT 0.025 mg/kg/day	TMT 0.032 mg/kg/day	TMT 0.04 mg/kg/day	All subjects
SOC	N = 3	N = 19	N = 12	N = 16	N = 50
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	3 (100.0)	19 (100.0)	12 (100.0)	16 (100.0)	50 (100.0)
血液およびリンパ系障害					
貧血	0	9 (47.4)	6 (50.0)	7 (43.8)	22 (44.0)
心臓障害					
洞性頻脈	0	5 (26.3)	1 (8.3)	2 (12.5)	8 (16.0)
頻脈	1 (33.3)	0	1 (8.3)	1 (6.3)	3 (6.0)
耳および迷路障害					
耳痛	1 (33.3)	2 (10.5)	2 (16.7)	0	5 (10.0)
眼障害					
眼瞼炎	0	1 (5.3)	2 (16.7)	3 (18.8)	6 (12.0)
眼脂	0	1 (5.3)	0	3 (18.8)	4 (8.0)
流涙増加	1 (33.3)	1 (5.3)	1 (8.3)	0	3 (6.0)
胃腸障害					
下痢	1 (33.3)	17 (89.5)	10 (83.3)	9 (56.3)	37 (74.0)
嘔吐	1 (33.3)	13 (68.4)	9 (75.0)	7 (43.8)	30 (60.0)
腹痛	0	8 (42.1)	7 (58.3)	5 (31.3)	20 (40.0)
便秘	1 (33.3)	8 (42.1)	6 (50.0)	3 (18.8)	18 (36.0)
悪心	0	6 (31.6)	1 (8.3)	4 (25.0)	11 (22.0)
上腹部痛	1 (33.3)	5 (26.3)	2 (16.7)	2 (12.5)	10 (20.0)
口唇炎	0	1 (5.3)	3 (25.0)	6 (37.5)	10 (20.0)
口内炎	0	3 (15.8)	3 (25.0)	2 (12.5)	8 (16.0)
口角口唇炎	0	4 (21.1)	1 (8.3)	2 (12.5)	7 (14.0)

SOC PT	TMT 0.0125 mg/kg/day N = 3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day N = 19 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day N = 12 n (%)	TMT 0.04 mg/kg/day N = 16 n (%)	All subjects N = 50 n (%)
口唇乾燥	0	3 (15.8)	2 (16.7)	0	5 (10.0)
嚥下痛	0	3 (15.8)	1 (8.3)	1 (6.3)	5 (10.0)
齲歯	0	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (6.3)	3 (6.0)
胃食道逆流性疾患	0	2 (10.5)	1 (8.3)	0	3 (6.0)
血便排泄	0	1 (5.3)	2 (16.7)	0	3 (6.0)
口腔内潰瘍形成	0	3 (15.8)	0	0	3 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	1 (33.3)	11 (57.9)	8 (66.7)	10 (62.5)	30 (60.0)
疲労	1 (33.3)	10 (52.6)	9 (75.0)	4 (25.0)	24 (48.0)
無力症	0	4 (21.1)	0	4 (25.0)	8 (16.0)
乾燥症	0	4 (21.1)	2 (16.7)	2 (12.5)	8 (16.0)
粘膜の炎症	0	4 (21.1)	1 (8.3)	2 (12.5)	7 (14.0)
末梢性浮腫	0	5 (26.3)	0	1 (6.3)	6 (12.0)
インフルエンザ様疾患	0	1 (5.3)	2 (16.7)	2 (12.5)	5 (10.0)
顔面浮腫	0	2 (10.5)	1 (8.3)	1 (6.3)	4 (8.0)
疼痛	0	3 (15.8)	1 (8.3)	0	4 (8.0)
悪寒	0	2 (10.5)	1 (8.3)	0	3 (6.0)
歩行障害	0	2 (10.5)	0	1 (6.3)	3 (6.0)
末梢腫脹	0	2 (10.5)	1 (8.3)	0	3 (6.0)
感染症および寄生虫症					
爪囲炎	0	16 (84.2)	10 (83.3)	12 (75.0)	38 (76.0)
毛包炎	0	6 (31.6)	3 (25.0)	4 (25.0)	13 (26.0)
皮膚感染	0	4 (21.1)	2 (16.7)	4 (25.0)	10 (20.0)
上気道感染	0	6 (31.6)	3 (25.0)	1 (6.3)	10 (20.0)
膿疱性皮疹	1 (33.3)	5 (26.3)	0	3 (18.8)	9 (18.0)
ウイルス感染	0	5 (26.3)	1 (8.3)	2 (12.5)	8 (16.0)
結膜炎	0	2 (10.5)	1 (8.3)	4 (25.0)	7 (14.0)

SOC PT	TMT 0.0125 mg/kg/day N = 3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day N = 19 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day N = 12 n (%)	TMT 0.04 mg/kg/day N = 16 n (%)	All subjects N = 50 n (%)
胃腸炎	0	4 (21.1)	0	2 (12.5)	6 (12.0)
肺炎	0	3 (15.8)	2 (16.7)	1 (6.3)	6 (12.0)
鼻炎	0	4 (21.1)	0	2 (12.5)	6 (12.0)
耳感染	0	2 (10.5)	2 (16.7)	1 (6.3)	5 (10.0)
中耳炎	0	1 (5.3)	3 (25.0)	1 (6.3)	5 (10.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (10.5)	1 (8.3)	2 (12.5)	5 (10.0)
麦粒腫	0	3 (15.8)	0	1 (6.3)	4 (8.0)
咽頭炎	0	3 (15.8)	1 (8.3)	0	4 (8.0)
扁桃炎	0	3 (15.8)	0	1 (6.3)	4 (8.0)
尿路感染	0	2 (10.5)	1 (8.3)	1 (6.3)	4 (8.0)
眼感染	0	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (6.3)	3 (6.0)
傷害，中毒および処置合併症					
皮膚擦過傷	1 (33.3)	2 (10.5)	3 (25.0)	0	6 (12.0)
四肢損傷	0	1 (5.3)	1 (8.3)	2 (12.5)	4 (8.0)
臨床検査					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	8 (42.1)	4 (33.3)	7 (43.8)	20 (40.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (15.8)	1 (8.3)	5 (31.3)	9 (18.0)
白血球数減少	0	2 (10.5)	3 (25.0)	4 (25.0)	9 (18.0)
体重増加	0	5 (26.3)	3 (25.0)	0	8 (16.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	5 (26.3)	0	2 (12.5)	7 (14.0)
血中クレアチニン増加	0	3 (15.8)	1 (8.3)	2 (12.5)	6 (12.0)
リンパ球数減少	0	2 (10.5)	2 (16.7)	1 (6.3)	5 (10.0)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (10.5)	0	2 (12.5)	4 (8.0)
総蛋白減少	1 (33.3)	1 (5.3)	2 (16.7)	0	4 (8.0)
体重減少	0	2 (10.5)	1 (8.3)	1 (6.3)	4 (8.0)
リンパ球数増加	0	3 (15.8)	0	0	3 (6.0)
好中球数減少	0	0	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (6.0)

SOC PT	TMT 0.0125 mg/kg/day N = 3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day N = 19 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day N = 12 n (%)	TMT 0.04 mg/kg/day N = 16 n (%)	All subjects N = 50 n (%)
血小板数減少	0	1 (5.3)	0	2 (12.5)	3 (6.0)
代謝および栄養障害					
食欲減退	2 (66.7)	11 (57.9)	4 (33.3)	5 (31.3)	22 (44.0)
低アルブミン血症	1 (33.3)	5 (26.3)	6 (50.0)	4 (25.0)	16 (32.0)
高血糖	0	4 (21.1)	3 (25.0)	4 (25.0)	11 (22.0)
低カルシウム血症	0	3 (15.8)	5 (41.7)	3 (18.8)	11 (22.0)
低血糖	0	4 (21.1)	2 (16.7)	4 (25.0)	10 (20.0)
高ナトリウム血症	0	5 (26.3)	1 (8.3)	2 (12.5)	8 (16.0)
低ナトリウム血症	0	2 (10.5)	1 (8.3)	2 (12.5)	5 (10.0)
脱水	0	1 (5.3)	2 (16.7)	1 (6.3)	4 (8.0)
高カリウム血症	0	1 (5.3)	1 (8.3)	2 (12.5)	4 (8.0)
低カリウム血症	0	2 (10.5)	1 (8.3)	1 (6.3)	4 (8.0)
低リン酸血症	0	2 (10.5)	1 (8.3)	1 (6.3)	4 (8.0)
筋骨格系および結合組織障害					
四肢痛	0	7 (36.8)	3 (25.0)	3 (18.8)	13 (26.0)
関節痛	0	5 (26.3)	2 (16.7)	3 (18.8)	10 (20.0)
背部痛	0	3 (15.8)	2 (16.7)	4 (25.0)	9 (18.0)
頚部痛	0	3 (15.8)	2 (16.7)	1 (6.3)	6 (12.0)
筋力低下	0	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (6.3)	3 (6.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
メラノサイト性母斑	0	1 (5.3)	0	2 (12.5)	3 (6.0)
神経系障害					
頭痛	1 (33.3)	11 (57.9)	3 (25.0)	5 (31.3)	20 (40.0)
痙攣発作	0	0	1 (8.3)	3 (18.8)	4 (8.0)
浮動性めまい	0	2 (10.5)	0	1 (6.3)	3 (6.0)
嗜眠	0	2 (10.5)	0	1 (6.3)	3 (6.0)

SOC PT	TMT 0.0125 mg/kg/day N = 3 n (%)	TMT 0.025 mg/kg/day N = 19 n (%)	TMT 0.032 mg/kg/day N = 12 n (%)	TMT 0.04 mg/kg/day N = 16 n (%)	All subjects N = 50 n (%)
精神障害					
不眠症	0	4 (21.1)	1 (8.3)	0	5 (10.0)
不安	0	2 (10.5)	1 (8.3)	1 (6.3)	4 (8.0)
易刺激性	0	2 (10.5)	1 (8.3)	1 (6.3)	4 (8.0)
激越	0	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (6.3)	3 (6.0)
腎および尿路障害					
蛋白尿	0	4 (21.1)	3 (25.0)	2 (12.5)	9 (18.0)
血尿	0	4 (21.1)	1 (8.3)	0	5 (10.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
鼻出血	1 (33.3)	9 (47.4)	4 (33.3)	8 (50.0)	22 (44.0)
咳嗽	1 (33.3)	7 (36.8)	6 (50.0)	4 (25.0)	18 (36.0)
口腔咽頭痛	0	4 (21.1)	1 (8.3)	2 (12.5)	7 (14.0)
鼻漏	0	2 (10.5)	4 (33.3)	1 (6.3)	7 (14.0)
頻呼吸	0	3 (15.8)	1 (8.3)	2 (12.5)	6 (12.0)
鼻閉	0	2 (10.5)	1 (8.3)	1 (6.3)	4 (8.0)
低酸素症	0	2 (10.5)	0	1 (6.3)	3 (6.0)
気道うっ血	0	2 (10.5)	0	1 (6.3)	3 (6.0)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚乾燥	1 (33.3)	12 (63.2)	10 (83.3)	6 (37.5)	29 (58.0)
発疹	1 (33.3)	10 (52.6)	5 (41.7)	8 (50.0)	24 (48.0)
湿疹	1 (33.3)	8 (42.1)	5 (41.7)	9 (56.3)	23 (46.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	6 (31.6)	4 (33.3)	10 (62.5)	20 (40.0)
脱毛症	0	7 (36.8)	4 (33.3)	6 (37.5)	17 (34.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	3 (15.8)	4 (33.3)	4 (25.0)	13 (26.0)
紅斑	0	5 (26.3)	1 (8.3)	5 (31.3)	11 (22.0)
そう痒症	0	5 (26.3)	1 (8.3)	4 (25.0)	10 (20.0)
丘疹性皮疹	0	4 (21.1)	3 (25.0)	3 (18.8)	10 (20.0)

	TMT 0.0125 mg/kg/day	TMT 0.025 mg/kg/day	TMT 0.032 mg/kg/day	TMT 0.04 mg/kg/day	All subjects
SOC	N = 3	N = 19	N = 12	N = 16	N = 50
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚病変	1 (33.3)	2 (10.5)	3 (25.0)	2 (12.5)	8 (16.0)
毛髪変色	0	3 (15.8)	3 (25.0)	1 (6.3)	7 (14.0)
紅斑性皮疹	0	3 (15.8)	1 (8.3)	2 (12.5)	6 (12.0)
皮膚潰瘍	0	2 (10.5)	0	4 (25.0)	6 (12.0)
皮膚剥脱	0	2 (10.5)	1 (8.3)	2 (12.5)	5 (10.0)
ざ瘡	1 (33.3)	3 (15.8)	0	0	4 (8.0)
皮膚炎	0	2 (10.5)	2 (16.7)	0	4 (8.0)
おむつ皮膚炎	0	2 (10.5)	1 (8.3)	0	3 (6.0)
丘疹	0	2 (10.5)	1 (8.3)	0	3 (6.0)
皮膚亀裂	0	1 (5.3)	0	2 (12.5)	3 (6.0)
皮膚色素過剰	0	2 (10.5)	0	1 (6.3)	3 (6.0)
蕁麻疹	0	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (6.3)	3 (6.0)
血管障害					
低血圧	0	2 (10.5)	3 (25.0)	4 (25.0)	9 (18.0)

Source：X2101 試験-Table 14.3.1-2.1.1

- TMT - Trametinib.

Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the All subjects column.

Table 4-16　全体で発現率が 5%以上の有害事象（X2101 試験，パート B，安全性解析対象集団）

	Neuroblastoma	LGG fusion	NF-1 with PN	BRAF V600 mutant solid tumor	All subjects
SOC	N = 11	N = 10	N = 10	N = 10	N = 41
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	11 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	41 (100.0)
血液およびリンパ系障害					
貧血	6 (54.5)	3 (30.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	18 (43.9)
心臓障害					
洞性頻脈	2 (18.2)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	4 (9.8)
眼障害					
霧視	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
胃腸障害					
下痢	6 (54.5)	6 (60.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	23 (56.1)
便秘	4 (36.4)	5 (50.0)	2 (20.0)	6 (60.0)	17 (41.5)
嘔吐	3 (27.3)	3 (30.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	15 (36.6)
悪心	3 (27.3)	2 (20.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	11 (26.8)
口内炎	1 (9.1)	4 (40.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	10 (24.4)
腹痛	1 (9.1)	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	9 (22.0)
口唇乾燥	0	3 (30.0)	0	2 (20.0)	5 (12.2)
口角口唇炎	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)	4 (9.8)
口唇炎	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
口腔内潰瘍形成	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	7 (63.6)	5 (50.0)	6 (60.0)	5 (50.0)	23 (56.1)
疲労	2 (18.2)	1 (10.0)	0	6 (60.0)	9 (22.0)
乾燥症	1 (9.1)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	7 (17.1)
粘膜の炎症	0	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	5 (12.2)
無力症	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
感染症および寄生虫症					

	Neuroblastoma	LGG fusion	NF-1 with PN	BRAF V600 mutant solid tumor	All subjects
SOC	N = 11	N = 10	N = 10	N = 10	N = 41
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
爪囲炎	0	4 (40.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	18 (43.9)
鼻炎	0	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	6 (14.6)
上気道感染	0	0	3 (30.0)	3 (30.0)	6 (14.6)
毛包炎	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (9.8)
胃腸炎	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (9.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (9.1)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	4 (9.8)
皮膚感染	2 (18.2)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	4 (9.8)
結膜炎	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	3 (7.3)
医療機器関連感染	0	1 (10.0)	0	2 (20.0)	3 (7.3)
耳感染	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	3 (7.3)
インフルエンザ	0	2 (20.0)	0	1 (10.0)	3 (7.3)
中耳炎	1 (9.1)	0	0	2 (20.0)	3 (7.3)
肺炎	2 (18.2)	1 (10.0)	0	0	3 (7.3)
尿路感染	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	3 (7.3)
傷害，中毒および処置合併症					
挫傷	2 (18.2)	0	0	1 (10.0)	3 (7.3)
転倒	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
臨床検査					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (36.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	12 (29.3)
血中クレアチニン増加	5 (45.5)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	7 (17.1)
体重増加	2 (18.2)	3 (30.0)	0	1 (10.0)	6 (14.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (27.3)	2 (20.0)	0	0	5 (12.2)
駆出率減少	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)	4 (9.8)
リンパ球数減少	2 (18.2)	0	0	2 (20.0)	4 (9.8)
血小板数減少	2 (18.2)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	4 (9.8)
白血球数減少	3 (27.3)	1 (10.0)	0	0	4 (9.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (18.2)	0	0	1 (10.0)	3 (7.3)

	Neuroblastoma	LGG fusion	NF-1 with PN	BRAF V600 mutant solid tumor	All subjects
SOC	N = 11	N = 10	N = 10	N = 10	N = 41
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0	0	2 (20.0)	3 (7.3)
好中球数減少	2 (18.2)	1 (10.0)	0	0	3 (7.3)
代謝および栄養障害					
低アルブミン血症	4 (36.4)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	11 (26.8)
食欲減退	2 (18.2)	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	10 (24.4)
高血糖	3 (27.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	8 (19.5)
低カルシウム血症	2 (18.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (14.6)
低リン酸血症	3 (27.3)	1 (10.0)	0	2 (20.0)	6 (14.6)
高ナトリウム血症	1 (9.1)	1 (10.0)	0	3 (30.0)	5 (12.2)
低カリウム血症	2 (18.2)	1 (10.0)	0	2 (20.0)	5 (12.2)
低ナトリウム血症	3 (27.3)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	5 (12.2)
低血糖	1 (9.1)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
低マグネシウム血症	2 (18.2)	0	0	1 (10.0)	3 (7.3)
筋骨格系および結合組織障害					
四肢痛	2 (18.2)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (12.2)
関節痛	1 (9.1)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	4 (9.8)
背部痛	1 (9.1)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
神経系障害					
頭痛	1 (9.1)	4 (40.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	12 (29.3)
嗜眠	2 (18.2)	0	0	2 (20.0)	4 (9.8)
痙攣発作	0	2 (20.0)	0	2 (20.0)	4 (9.8)
浮動性めまい	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (7.3)
精神障害					
不安	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
腎および尿路障害					
蛋白尿	3 (27.3)	2 (20.0)	0	3 (30.0)	8 (19.5)

	Neuroblastoma	LGG fusion	NF-1 with PN	BRAF V600 mutant solid tumor	All subjects
SOC	N = 11	N = 10	N = 10	N = 10	N = 41
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血尿	2 (18.2)	2 (20.0)	0	2 (20.0)	6 (14.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
咳嗽	2 (18.2)	4 (40.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	15 (36.6)
鼻出血	2 (18.2)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	7 (17.1)
鼻閉	1 (9.1)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	5 (12.2)
口腔咽頭痛	0	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	5 (12.2)
鼻漏	1 (9.1)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	5 (12.2)
頻呼吸	1 (9.1)	1 (10.0)	0	2 (20.0)	4 (9.8)
誤嚥	2 (18.2)	0	1 (10.0)	0	3 (7.3)
湿性咳嗽	1 (9.1)	0	0	2 (20.0)	3 (7.3)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚乾燥	4 (36.4)	7 (70.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	22 (53.7)
発疹	4 (36.4)	5 (50.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	17 (41.5)
脱毛症	1 (9.1)	5 (50.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	13 (31.7)
ざ瘡様皮膚炎	1 (9.1)	4 (40.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	12 (29.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (18.2)	4 (40.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	11 (26.8)
湿疹	2 (18.2)	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	9 (22.0)
そう痒症	2 (18.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	7 (17.1)
丘疹性皮疹	0	2 (20.0)	0	4 (40.0)	6 (14.6)
紅斑	2 (18.2)	0	0	3 (30.0)	5 (12.2)
毛髪変色	1 (9.1)	2 (20.0)	0	2 (20.0)	5 (12.2)
皮膚亀裂	0	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	5 (12.2)
紅斑性皮疹	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (7.3)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (7.3)
皮膚病変	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.3)
血管障害					

	Neuroblastoma	LGG fusion	NF-1 with PN	BRAF V600 mutant solid tumor	All subjects
SOC	N = 11	N = 10	N = 10	N = 10	N = 41
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
低血圧	0	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (9.8)
高血圧	2 (18.2)	0	0	1 (10.0)	3 (7.3)

Source：X2101 試験-Table 14.3.1-2.1.2

- Neuroblastoma – Subjects with refractory or relapsed neuroblastoma.
- LGG (BRAF fusion) – Subjects with recurrent or unresectable low grade gliomas associated with BRAF tandem duplication with fusion, or NF1 subjects with gliomas, not suitable for the NF1 with PN cohort.
- NF-1 with PN- Subjects with neurofibromatosis Type-1 associated plexiform neurofibromas that are unresectable and medically significant;
- BRAF V600 mutant solid tumor - Subjects with BRAF V600 mutant tumors.

Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the All subjects column.

Table 4-17 全体で発現率が 5%以上の有害事象（X2101 試験，パート C，安全性解析対象集団）

	TMT 0.025 mg/kg/day + 50%DRB RP2D	TMT 0.025 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	TMT 0.032 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	All subjects
SOC	N = 3	N = 9	N = 6	N = 18
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	3 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	0	4 (44.4)	1 (16.7)	5 (27.8)
発熱性好中球減少症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
リンパ節症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
リンパ球減少症	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
心臓障害				
洞性頻脈	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)
頻脈	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
第一度房室ブロック	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
僧帽弁疾患	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
洞性徐脈	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
内分泌障害				
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
成長ホルモン欠乏症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
性腺機能低下	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
甲状腺機能低下症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
思春期早発症	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
眼障害				
眼そう痒症	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
霧視	1 (33.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)
視力低下	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)
眼瞼炎	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
眼痛	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
虹彩毛様体炎	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
散瞳	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
眼充血	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
ぶどう膜炎	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
視力障害	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
胃腸障害				
嘔吐	1 (33.3)	4 (44.4)	4 (66.7)	9 (50.0)
下痢	2 (66.7)	3 (33.3)	3 (50.0)	8 (44.4)
腹痛	0	3 (33.3)	2 (33.3)	5 (27.8)
悪心	0	4 (44.4)	1 (16.7)	5 (27.8)
便秘	1 (33.3)	2 (22.2)	1 (16.7)	4 (22.2)
胃食道逆流性疾患	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
口内炎	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
腹部膨満	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)

	TMT 0.025 mg/kg/day + 50%DRB RP2D	TMT 0.025 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	TMT 0.032 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	All subjects
SOC	N = 3	N = 9	N = 6	N = 18
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口角口唇炎	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
口唇炎	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
齲歯	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
口唇乾燥	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
口腔障害	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	0	7 (77.8)	5 (83.3)	12 (66.7)
疲労	2 (66.7)	4 (44.4)	1 (16.7)	7 (38.9)
インフルエンザ様疾患	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (33.3)	4 (22.2)
悪寒	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)
無力症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
冷感	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
粘膜の炎症	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
疼痛	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	2 (66.7)	1 (11.1)	1 (16.7)	4 (22.2)
上気道感染	0	2 (22.2)	1 (16.7)	3 (16.7)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
膿疱性皮疹	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)
鼻炎	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
ウイルス感染	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)
蜂巣炎	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
結膜炎	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
医療機器関連感染	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
耳感染	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
大腸菌性尿路感染	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
麦粒腫	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
限局性感染	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
下気道感染	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
リンパ節感染	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
上咽頭炎	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
口腔ヘルペス	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
咽頭炎	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
副鼻腔炎	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
皮膚感染	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
水痘	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)
節足動物咬傷	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
転倒	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
処置による疼痛	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)

	TMT 0.025 mg/kg/day + 50%DRB RP2D	TMT 0.025 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	TMT 0.032 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	All subjects
SOC	N = 3	N = 9	N = 6	N = 18
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上肢骨折	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	3 (33.3)	3 (50.0)	7 (38.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	5 (27.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (22.2)	2 (33.3)	4 (22.2)
血中クレアチニン増加	0	2 (22.2)	2 (33.3)	4 (22.2)
体重増加	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (33.3)	4 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	3 (16.7)
好中球数減少	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)
駆出率減少	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
リンパ球数減少	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
白血球数減少	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
C－反応性蛋白増加	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
心電図 QT 延長	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
血小板数減少	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
尿比重増加	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
体重減少	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	0	4 (44.4)	2 (33.3)	6 (33.3)
低カルシウム血症	0	4 (44.4)	0	4 (22.2)
低血糖	0	3 (33.3)	1 (16.7)	4 (22.2)
高血糖	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)
高ナトリウム血症	0	2 (22.2)	1 (16.7)	3 (16.7)
低マグネシウム血症	0	2 (22.2)	1 (16.7)	3 (16.7)
脱水	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)
高マグネシウム血症	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
低カリウム血症	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
低リン酸血症	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)
アルカローシス	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
食欲減退	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
高クロール血症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
ビタミン D 欠乏	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	1 (33.3)	4 (44.4)	0	5 (27.8)
筋肉痛	1 (33.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)
筋力低下	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
背部痛	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
四肢痛	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)

	TMT 0.025 mg/kg/day + 50%DRB RP2D	TMT 0.025 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	TMT 0.032 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	All subjects
SOC	N = 3	N = 9	N = 6	N = 18
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
メラノサイト性母斑	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
神経系障害				
頭痛	1 (33.3)	4 (44.4)	1 (16.7)	6 (33.3)
浮動性めまい	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)
錯感覚	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)
痙攣発作	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)
失語症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
運動失調	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
平衡障害	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
脳浮腫	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
構語障害	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
ジスキネジア	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
嗜眠	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
精神障害				
譫妄	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
不眠症	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
腎および尿路障害				
蛋白尿	0	3 (33.3)	2 (33.3)	5 (27.8)
血尿	0	4 (44.4)	0	4 (22.2)
排尿困難	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
生殖系および乳房障害				
不規則月経	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1 (33.3)	4 (44.4)	2 (33.3)	7 (38.9)
口腔咽頭痛	1 (33.3)	3 (33.3)	0	4 (22.2)
鼻出血	1 (33.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)
鼻閉	0	2 (22.2)	1 (16.7)	3 (16.7)
鼻漏	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)
頻呼吸	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)
気道うっ血	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
呼吸困難	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
くしゃみ	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	3 (100.0)	6 (66.7)	2 (33.3)	11 (61.1)
皮膚乾燥	2 (66.7)	5 (55.6)	3 (50.0)	10 (55.6)
ざ瘡様皮膚炎	2 (66.7)	4 (44.4)	1 (16.7)	7 (38.9)
脂肪織炎	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	3 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (16.7)
脱毛症	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)
毛質異常	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (11.1)

	TMT 0.025 mg/kg/day + 50%DRB RP2D	TMT 0.025 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	TMT 0.032 mg/kg/day + 100%DRB RP2D	All subjects
SOC	N = 3	N = 9	N = 6	N = 18
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
過角化	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
そう痒症	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
ざ瘡	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
皮膚炎	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
湿疹	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
紅斑	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
毛髪変色	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
手皮膚炎	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
手掌紅斑	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
点状出血	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
光線過敏性反応	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
色素沈着障害	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
足底紅斑	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
紅斑性皮疹	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
斑状皮疹	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
丘疹性皮疹	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
皮膚色素過剰	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
皮膚病変	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
皮膚潰瘍	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
蕁麻疹	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
外科および内科処置				
扁桃摘出	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
血管障害				
低血圧	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)
潮紅	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)
蒼白	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)

Source：X2101 試験-Table 14.3.1-2.1.3

- TMT - Trametinib.

- DRB - Dabrafenib.

Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the All subjects column.

Table 4-18 全体で発現率が 5%以上の有害事象（X2101 試験，パート D，安全性解析対象集団）

SOC PT	LGG N = 20 n (%)	LCH N = 10 n (%)	All subjects N = 30 n (%)
合計	20 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)
血液およびリンパ系障害			
貧血	4 (20.0)	2 (20.0)	6 (20.0)
好中球減少症	4 (20.0)	0	4 (13.3)
心臓障害			
洞性頻脈	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
洞性徐脈	2 (10.0)	0	2 (6.7)
頻脈	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
耳および迷路障害			
鼓膜穿孔	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
眼障害			
眼充血	0	2 (20.0)	2 (6.7)
胃腸障害			
嘔吐	9 (45.0)	7 (70.0)	16 (53.3)
下痢	7 (35.0)	5 (50.0)	12 (40.0)
悪心	8 (40.0)	3 (30.0)	11 (36.7)
腹痛	6 (30.0)	4 (40.0)	10 (33.3)
便秘	5 (25.0)	2 (20.0)	7 (23.3)
口角口唇炎	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
口唇炎	2 (10.0)	0	2 (6.7)
胃食道逆流性疾患	2 (10.0)	0	2 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	16 (80.0)	8 (80.0)	24 (80.0)
疲労	9 (45.0)	4 (40.0)	13 (43.3)
インフルエンザ様疾患	2 (10.0)	3 (30.0)	5 (16.7)
末梢性浮腫	3 (15.0)	1 (10.0)	4 (13.3)
悪寒	3 (15.0)	0	3 (10.0)
倦怠感	2 (10.0)	0	2 (6.7)
免疫系障害			
過敏症	2 (10.0)	0	2 (6.7)
感染症および寄生虫症			
上気道感染	6 (30.0)	5 (50.0)	11 (36.7)
爪囲炎	6 (30.0)	1 (10.0)	7 (23.3)
中耳炎	2 (10.0)	2 (20.0)	4 (13.3)
上咽頭炎	3 (15.0)	0	3 (10.0)
咽頭炎	3 (15.0)	0	3 (10.0)
結膜炎	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
粘膜感染	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
急性中耳炎	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
膿疱性皮疹	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
鼻炎	2 (10.0)	0	2 (6.7)

SOC PT	LGG N = 20 n (%)	LCH N = 10 n (%)	All subjects N = 30 n (%)
ウイルス感染	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
傷害，中毒および処置合併症			
骨折	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
臨床検査			
好中球数減少	3 (15.0)	5 (50.0)	8 (26.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (25.0)	2 (20.0)	7 (23.3)
体重増加	5 (25.0)	1 (10.0)	6 (20.0)
白血球数減少	4 (20.0)	1 (10.0)	5 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (15.0)	1 (10.0)	4 (13.3)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (15.0)	1 (10.0)	4 (13.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
血中クレアチニン増加	0	2 (20.0)	2 (6.7)
ヘモグロビン増加	2 (10.0)	0	2 (6.7)
リンパ球数減少	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
血小板数減少	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
代謝および栄養障害			
高血糖	4 (20.0)	1 (10.0)	5 (16.7)
低アルブミン血症	3 (15.0)	2 (20.0)	5 (16.7)
低マグネシウム血症	4 (20.0)	1 (10.0)	5 (16.7)
低リン酸血症	3 (15.0)	2 (20.0)	5 (16.7)
食欲減退	4 (20.0)	0	4 (13.3)
高ナトリウム血症	2 (10.0)	0	2 (6.7)
低カルシウム血症	2 (10.0)	0	2 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	3 (15.0)	4 (40.0)	7 (23.3)
関節痛	4 (20.0)	0	4 (13.3)
背部痛	2 (10.0)	0	2 (6.7)
筋肉痛	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
頚部痛	2 (10.0)	0	2 (6.7)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
皮膚乳頭腫	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
神経系障害			
頭痛	9 (45.0)	2 (20.0)	11 (36.7)
浮動性めまい	4 (20.0)	1 (10.0)	5 (16.7)
嗜眠	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
記憶障害	2 (10.0)	0	2 (6.7)
痙攣発作	2 (10.0)	0	2 (6.7)
精神障害			
不安	2 (10.0)	0	2 (6.7)
不眠症	0	2 (20.0)	2 (6.7)
落ち着きのなさ	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
腎および尿路障害			
排尿困難	2 (10.0)	0	2 (6.7)

SOC PT	LGG N = 20 n (%)	LCH N = 10 n (%)	All subjects N = 30 n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
咳嗽	8 (40.0)	6 (60.0)	14 (46.7)
鼻閉	5 (25.0)	3 (30.0)	8 (26.7)
鼻出血	2 (10.0)	3 (30.0)	5 (16.7)
口腔咽頭痛	3 (15.0)	2 (20.0)	5 (16.7)
呼吸困難	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害			
皮膚乾燥	8 (40.0)	5 (50.0)	13 (43.3)
斑状丘疹状皮疹	6 (30.0)	5 (50.0)	11 (36.7)
ざ瘡様皮膚炎	8 (40.0)	1 (10.0)	9 (30.0)
そう痒症	3 (15.0)	3 (30.0)	6 (20.0)
湿疹	3 (15.0)	2 (20.0)	5 (16.7)
発疹	3 (15.0)	2 (20.0)	5 (16.7)
ざ瘡	3 (15.0)	0	3 (10.0)
紅斑	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
結節性紅斑	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
過角化	1 (5.0)	2 (20.0)	3 (10.0)
紅斑性皮疹	3 (15.0)	0	3 (10.0)
丘疹性皮疹	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
蕁麻疹	3 (15.0)	0	3 (10.0)
脱毛症	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
脂肪織炎	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
丘疹	2 (10.0)	0	2 (6.7)
皮膚病変	2 (10.0)	0	2 (6.7)
外科および内科処置			
中心静脈カテーテル除去	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)
血管障害			
潮紅	2 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)
低血圧	1 (5.0)	1 (10.0)	2 (6.7)

Source：X2101 試験-Table 14.3.1-2.1.4

- LGG - Subjects with BRAF V600-mutant, relapsed or refractory low grade glioma.

- LCH - Subjects with BRAF V600-mutant, relapsed or refractory Langerhans cell histiocytosis.

Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the All subjects column.

Table 4-19　　重篤な有害事象一覧表（X2101 試験，安全性解析対象集団）

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
パート A: TMT 0.0125 mg/kg/day								
[redacted]	1[redacted]/M/WH	頻脈	389	389	1	3	Not rel	5
パート A: TMT 0.025 mg/kg/day								
[redacted]	[redacted]/F/AF	発疹	72	99	28	2	Rel	1,2,3
		末梢性浮腫	80	111	32	2	Rel	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	血中アルカリホスファターゼ増加	169	191	23	4	Not rel	5
[redacted]	1[redacted]/M/WH	腎盂腎炎	912	916	5	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/WH	ウイルス感染	29	85	57	2	Not rel	5
		胃腸炎	34	36	3	2	Not rel	5
		扁桃炎	91	99	9	1	Not rel	2
		胃腸炎	149	160	12	2	Not rel	5
		発熱	178	211	34	2	Not rel	5
		扁桃炎	213	215	3	1	Not rel	5
		細気管支炎	382	397	16	3	Not rel	5
		医療機器使用部位感染	399	403	5	2	Not rel	5
		発熱	520	521	2	2	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/M/WH	嘔吐	13	14	2	3	Not rel	5
		低ナトリウム血症	19	21	3	3	Rel	2,3
		皮膚感染	442	445	4	3	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/M/WH	水頭症	241	243	3	4	Not rel	2
		ウイルス感染	333	335	3	3	Rel	5
		低酸素症	338	345	8	3	Rel	5
		水頭症	345	346	2	3	Not rel	5
		肺炎	376	388	13	3	Not rel	5

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
		水頭症	381	382	2	3	Not rel	5
		水頭症	465	467	3	3	Not rel	5
		水頭症	480	480	1	3	Not rel	5
		水頭症	483	485	3	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/WH	上気道感染	60	65	6	3	Not rel	5
		肺炎	202	208	7	3	Not rel	5
		胃腸炎	409	410	2	2	Not rel	5
		発熱	571	574	4	1	Not rel	5
		高ナトリウム血症	571	574	4	1	Not rel	5
		発熱	605	607	3	1	Rel	5
		高ナトリウム血症	605	607	3	3	Not rel	5
		高ナトリウム血症	790	795	6	3	Rel	5
		高ナトリウム血症	826	834	9	3	Rel	5
		副腎機能不全	832	841	10	3	Not rel	5
		ロタウイルス感染	836	841	6	2	Not rel	5
		蜂巣炎	978	986	9	2	Not rel	5
		腸球菌性菌血症	978	986	9	3	Not rel	5
		扁桃肥大	1045	1046	2	2	Not rel	2
		上気道感染	1113	1116	4	2	Not rel	5
		蜂巣炎	1434	1436	3	3	Rel	5
[redacted]	1[redacted]/M/WH	血液培養陽性	743	810	68	3	Rel	5
		骨髄炎	743	810	68	3	Rel	5
		足骨折	749	833	85	2	Not rel	5
パート A: TMT 0.032 mg/kg/day								
[redacted]	[redacted]/M/NE	嘔吐	282	286	5	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/NE	発熱	5	6	2	1	Rel	5

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
		肺炎	406	410	5	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/M/NE	胃腸管挿入	122	124	3	1	Not rel	2
		誤嚥	290*	—	—	5	Not rel	1
パート A: TMT 0.04 mg/kg/day								
[redacted]	[redacted]/F/WH	骨盤膿瘍	26	40	15	3	Rel	2,3
[redacted]	[redacted]/F/WH	医療機器関連感染	715	718	4	2	Not rel	5
[redacted]	1[redacted]/M/WH	てんかん	223	227	5	2	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/AF	四肢痛	261	337	77	3	Not rel	2
		大腿骨骨折	428	530	103	2	Not rel	5
		痙攣発作	559	560	2	2	Not rel	2
		股関節部骨折	729	836	108	3	Not rel	5
[redacted]	1[redacted]/M/WH	発熱	124	141	18	3	Not rel	2,3
		感染性関節炎	136	143	8	3	Not rel	2,3
		皮膚感染	136	168	33	3	Rel	2,3
		低酸素症	137	138	2	2	Not rel	2,3
		感染性関節炎	169	187	19	3	Not rel	2
		感染性関節炎	1260	1266	7	3	Rel	1,2
[redacted]	[redacted]/F/WH	粘膜の炎症	9	—	—	3	Rel	1,2,3
[redacted]	[redacted]/M/WH	大腸菌感染	95	99	5	3	Not rel	2
		インフルエンザ様疾患	1622	1634	13	2	Rel	2
[redacted]	[redacted]/F/WH	低ナトリウム血症	8	15	8	4	Rel	2
		高ナトリウム血症	22	27	6	4	Not rel	2
		低血圧	22	36	15	4	Rel	2
		徐脈	27	36	10	3	Not rel	5
		高ナトリウム血症	40	43	4	4	Rel	5
[redacted]	[redacted]/M/WH	痙攣発作	22	25	4	2	Not rel	5

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
		嘔吐	34	38	5	1	Not rel	5
		痙攣発作	39	44	6	2	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/M/WH	痙攣発作	1025	1026	2	2	Not rel	2
		痙攣発作	1086	1086	1	1	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/F/WH	ウイルス感染	33	37	5	3	Not rel	5
		膵炎	1485	1488	4	3	Rel	2
パート B: Neuroblastoma								
[redacted]	[redacted]/M/WH	肺炎	25	31	7	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/WH	発熱	9	24	16	3	Not rel	1
		エンテロバクター感染	20	32	13	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/WH	脊椎不安定	210	—	—	3	Not rel	5
		運動失調	224	233	10	2	Not rel	5
		脊柱後弯症	239	—	—	3	Not rel	5
		創部分泌	322	323	2	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/AF	蜂巣炎	1172	1216	45	3	Not rel	5
[redacted]	1[redacted]/M/WH	誤嚥	48	61	14	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/WH	疲労	36	68	33	3	Rel	1
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	54	17	1	Rel	1
		食欲減退	38	68	31	3	Rel	1
		血中ビリルビン増加	38	71	34	4	Rel	1
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	38	89	52	3	Rel	1
		発熱	55	56	2	1	Not rel	5
パート B: LGG fusion								
[redacted]	[redacted]/M/NE	血尿	197	218	22	1	Rel	2
[redacted]	[redacted]/F/WH	血管確保合併症	842	843	2	3	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/F/WH	水痘	618	625	8	2	Not rel	5

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
[redacted]	1[redacted]/M/AF	低血圧	78	80	3	3	Rel	2
		医療機器関連感染	78	88	11	3	Not rel	2
		下痢	78	88	11	1	Rel	2
		肛門出血	124	127	4	1	Not rel	5
		下痢	124	133	10	2	Rel	5
		腹痛	124	135	12	1	Not rel	5
		肺炎	619	623	5	3	Not rel	2
		血管デバイス感染	619	628	10	3	Not rel	2
		低体温	658	658	1	2	Not rel	5
		血液培養陽性	658	662	5	2	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/AF	頭痛	344	346	3	3	Not rel	2
		嘔吐	344	346	3	2	Not rel	2
[redacted]	1[redacted]/M/NE	リンパ管炎	509	516	8	2	Not rel	5
パート B: NF-1 with PN								
[redacted]	[redacted]/M/WH	失神	682	683	2	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/M/AF	偶発的過量投与	413	422	10	3	Rel	2
[redacted]	[redacted]/F/NE	発熱	933	934	2	3	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/M/MX	発熱	104	107	4	2	Not rel	2
		上気道感染	202	204	3	2	Not rel	5
		発熱	203	204	2	2	Not rel	5
		水痘	277	280	4	2	Not rel	5
[redacted]	1[redacted]/F/WH	誤嚥	275	276	2	2	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/WH	爪囲炎	69	89	21	3	Rel	5
パート B: BRAF V600 mutant solid tumor								
[redacted]	[redacted]/M/WH	頭蓋内圧上昇	49	51	3	3	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/F/NE	咳嗽	33	54	22	1	Not rel	5

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
		発熱	37	38	2	1	Not rel	5
		発熱	53	55	3	2	Not rel	2
		意識レベルの低下	54	55	2	3	Not rel	2
		敗血症	54	63	10	4	Not rel	2
		脳症	95	97	3	3	Rel	1,2
		痙攣発作	109	116	8	2	Not rel	5
[redacted]	1[redacted]/F/WH	インフルエンザ	10	25	16	3	Not rel	2
		肺臓炎	286	301	16	3	Not rel	2
		医療機器関連感染	414	444	31	3	Not rel	1,2
[redacted]	[redacted]/M/WH	低ナトリウム血症	10	13	4	3	Not rel	5
		上気道感染	84	85	2	2	Not rel	5
		医療機器関連感染	309	323	15	3	Not rel	5
		医療機器関連感染	344	350	7	3	Rel	5
		筋力低下	431	432	2	2	Not rel	5
		錐体路症候群	431	432	2	2	Not rel	5
		咽頭炎	489	492	4	3	Not rel	5
		胃腸炎	602	607	6	2	Not rel	5
		発熱	807	808	2	3	Not rel	5
		嘔吐	807	808	2	1	Not rel	5
[redacted]	1[redacted]/F/AS	水頭症	1260	1261	2	4	Rel	5
パート C: TMT 0.025 mg/kg/day + 50% DRB RP2D								
[redacted]	1[redacted]/M/AS	脳浮腫	686	709	24	3	Not rel	5
パート C: TMT 0.025 mg/kg/day + 100% DRB RP2D								
[redacted]	[redacted]/F/WH	C－反応性蛋白増加	30	31	2	2	Not rel	5
		上肢骨折	577	604	28	3	Not rel	2
		嘔吐	649	650	2	3	Not rel	5

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
[redacted]	1[redacted]/M/WH	駆出率減少	30	57	28	2	Rel	2,3
		駆出率減少	142	170	29	2	Rel	2
[redacted]	1[redacted]/F/AS	発熱	20	22	3	3	Rel	2,3
		脱水	81	82	2	3	Not rel	5
		悪心	81	82	2	3	Rel	5
		嘔吐	81	82	2	3	Rel	5
		脱水	96	97	2	3	Not rel	5
		嘔吐	96	97	2	3	Rel	1
		駆出率減少	112	126	15	2	Rel	2,3
		悪心	307	336	30	3	Rel	2
		脱水	335	336	2	3	Not rel	5
		嘔吐	335	336	2	3	Rel	2
		脱水	486	487	2	2	Rel	5
		嘔吐	486	487	2	2	Rel	5
		駆出率減少	504	518	15	2	Rel	1
[redacted]	[redacted]/M/WH	発熱	806	807	2	2	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/M/AS	構語障害	73	75	3	1	Not rel	5
		平衡障害	73	75	3	2	Not rel	5
		発熱	146	147	2	2	Not rel	5
		運動失調	288	323	36	2	Not rel	5
パート C: TMT 0.032 mg/kg/day + 100% DRB RP2D								
[redacted]	[redacted]/F/WH	発熱	39	41	3	3	Not rel	5
		発熱	133	135	3	1	Not rel	5
		発熱	159	161	3	1	Not rel	5
		上気道感染	159	161	3	3	Not rel	5
		水痘	618	626	9	3	Not rel	5

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
		咳嗽	669	670	2	1	Not rel	5
		発熱	669	670	2	1	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/F/WH	脱水	32	33	2	1	Rel	5
パート D: LGG								
[redacted]	1[redacted]/M/WH	全身健康状態悪化	-4	-3	2	3	Not rel	5
		落ち着きのなさ	4	5	2	3	Not rel	5
		呼吸窮迫	5	6	2	4	Not rel	2
[redacted]	1[redacted]/M/WH	高血糖	748	762	15	3	Rel	2,3
		体重減少	748	927	180	1	Rel	2
[redacted]	[redacted]/M/WH	肺障害	135	145	11	3	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/F/WH	扁桃炎	595	597	3	3	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/F/WH	発熱	18	19	2	1	Rel	2
[redacted]	1[redacted]/M/WH	背部痛	19	20	2	2	Rel	2,4
		発熱	19	20	2	1	Rel	2
		好中球減少症	22	28	7	3	Rel	5
[redacted]	1[redacted]/F/NE	発熱	264	266	3	2	Rel	2
		可逆性後白質脳症症候群	273	287	15	3	Rel	2
		駆出率減少	275	281	7	2	Not rel	2
		低血圧	281	281	1	3	Not rel	5
		痙攣発作	281	281	1	2	Not rel	5
		高血圧	290	—	—	3	Rel	5
		駆出率減少	294	302	9	2	Rel	1,2
[redacted]	1[redacted]/M/WH	発熱	20	22	3	2	Rel	2
		白血球数減少	21	23	3	2	Rel	5
パート D: LCH								
[redacted]	1[redacted]/M/MX	発熱	72	76	5	3	Not rel	2

Subject ID	Age/Sex /Race	PT	Start day	End day	Dur. (days)	Grade	Relat. to study drug	Action taken
		耳下腺炎	72	77	6	2	Not rel	2
		発熱	78	79	2	3	Not rel	2
		発熱	123	125	3	2	Rel	2
		発熱	142	143	2	2	Rel	2
		発熱	259	264	6	3	Not rel	2
		耳下腺炎	259	264	6	3	Not rel	2
		耳下腺炎	455	463	9	3	Not rel	2
		耳下腺炎	571	575	5	3	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/M/AS	上気道感染	553	559	7	2	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/M/WH	発熱	22	23	2	3	Not rel	5
		レンサ球菌性咽頭炎	22	33	12	1	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/M/AM	アデノウイルス感染	108	111	4	3	Not rel	2
[redacted]	[redacted]/F/NE	発熱	22	25	4	2	Rel	2,3
		低血圧	24	24	1	4	Rel	2,3
		発熱	86	88	3	2	Rel	2
		発熱	112	113	2	1	Rel	2
		発熱	143	147	5	2	Rel	2
		頻脈	171	173	3	2	Rel	5
		発熱	188	189	2	1	Not rel	5
[redacted]	[redacted]/M/NE	発熱	54	54	1	1	Rel	5
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82	83	2	3	Rel	1
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	82	83	2	3	Rel	1

Source：X2101 試験- Listing 16.2.7-2

- Race: AF = African American/African Heritage, AM = American Indian or Alaskan Native, AS = Asian Heritage, NH = Native Hawaiian or Other Pacific Islander, WH = White Heritage, MX = Mixed Race, NE = Missing.

- Relationship to study drug: Not rel = Not related, Rel = Related.

- Action taken: 1 = Drug Withdrawn, 2 = Dose interrupted/delayed, 3 = Dose reduced, 4 = Dose increased, 5 = Not Applicable.
- Study day is relative to the first day of treatment (day 1).
- * Event occurred during the follow-up, i.e. more than 30 days after last date of study treatment.
- TMT = Trametinib; DRB = Dabrafenib.
- Neuroblastoma – Subjects with refractory or relapsed neuroblastoma.
- LGG (BRAF fusion) – Subjects with recurrent or unresectable low grade gliomas associated with BRAF tandem duplication with fusion, or NF1 subjects with gliomas, not suitable for the NF1 with PN cohort.
- NF-1 with PN- Subjects with neurofibromatosis Type-1 associated plexiform neurofibromas that are unresectable and medically significant;
- BRAF V600 mutant solid tumor - Subjects with BRAF V600 mutant tumors.
- LGG - Subjects with BRAF V600-mutant, relapsed or refractory low grade glioma.
- LCH - Subjects with BRAF V600-mutant, relapsed or refractory Langerhans cell histiocytosis.

4.2.4 XUS35T 試験（NCI-MATCH Arm H 試験）（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-4-XUS35T 試験

4.2.4.1 試験概要

試験の標題

Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) Subprotocol H: Phase II study of dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E or V600K mutations

試験実施医療機関

計 33 医療機関（米国）

試験期間

2016 年 1 月 4 日（最初の被験者の初回来院日）～試験継続中（データカットオフ日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の ORR を評価する。

副次目的

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の PFS，DoR，OS，6 ヵ月無増悪生存率，及び 6 ヵ月生存率を評価する。

試験方法

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 試験は，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り，計 37 のサブプロトコールから構成される。NCI-MATCH 試験のサブプロトコール H（Arm H）（以下，本試験）は，BRAF V600E/K/D/R 変異陽性の固形腫瘍，リンパ腫又は多発性骨髄腫患者を対象に，ダブラフェニブとトラメチニブを併用投与する多施設共同，非盲検，第 II 相試験である。

本試験では，ダブラフェニブ 150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD を 28 日 Cycle で経口投与した。試験薬は，許容できない毒性の発現，病勢進行，あるいは試験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点まで継続した。また，投与中止を含めたすべての被験者に対し，

試験実施計画書に規定していない治療を開始した場合であっても，病勢進行が認められるまで奏効を追跡調査し，試験組入れ日から 3 年間生存を追跡調査することとした。

目標被験者数

35 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

BRAF V600E/K/D/R 変異陽性の固形腫瘍，リンパ腫又は多発性骨髄腫と診断された 18 歳以上の男女で，1 ライン以上の標準的治療による前治療で病勢進行が確認され，かつ他の標準治療がない ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者を対象とした。

試験薬

ダブラフェニブ：50 mg カプセル，75 mg カプセル
トラメチニブ：0.5 mg 錠，2 mg 錠

用量及び投与方法

ダブラフェニブ 150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD を経口投与した。

投与期間

試験薬投与は，許容できない毒性の発現，病勢進行，あるいは試験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点まで継続した。

評価項目

（1）有効性

主要評価項目：試験担当医師判定による ORR
副次評価項目：PFS，DoR，OS，6 ヵ月無増悪生存率，及び 6 ヵ月生存率

（2）安全性

有害事象

統計手法

（1）解析対象集団

- All Treated 集団：Arm H に組み入れられ，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と定義し，有効性及び安全性の主要解析対象集団とした。

なお，All Treated 集団では，データベースに登録されている原発臓器又はがん種に基づき，LGG，HGG，その他の固形腫瘍の 3 コホートのいずれかに，被験者を解析前に分類した。

（2）有効性

ORR の閾値を 5%とした。ORR は，試験担当医師判定及び IR 判定に基づき，点推定と正確な 95% CI とともに提示した。また，最良総合効果（CR，PR）の該当被験者数を算出した。

PFS，DoR，及び OS は，試験担当医師判定及び IR 判定に基づき，中央値，第 1 及び第 3 四分位点，並びに時点別の生存率を Kaplan-Meier 法により推定し，95% CI とともに提示した。

（3）安全性

有害事象の標準化には MedDRA 23.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA の日本語版を用いた。有害事象の重症度の判定には CTCAE 第 4.03 版を使用した。試験薬との関連は，試験担当医師によって 5 段階［unrelated（関連なし），unlikely（多分関連なし），possible（関連あるかもしれない），probable（多分関連あり），definite（関連あり）］で判定された。このうち，possible，probable，及び definite と判定された有害事象を試験薬との関連ありと判断された有害事象とした。重篤な有害事象は症例報告書で収集していないため集計していないものの，試験実施計画書で規定した緊急報告を要した有害事象を集計した。

本試験では，試験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に発現した有害事象を評価し，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。本書では，有害事象は特に記載のない限り PT を記載した。

試験成績

被験者の内訳

本試験には 35 名（LGG 1 名，HGG 4 名，その他の固形腫瘍 28 名，多発性骨髄腫 2 名）が組み入れられた。適応症として検討されていない多発性骨髄腫 2 名を除き，試験薬が投与された 33 名のうち，データカットオフ時点で，4 名（12.1%）が投与を継続中であった。4 名のがん種の内訳は，HGG 1 名，その他の固形腫瘍 3 名であった。投与中止理由は病勢進行（15 名，45.5%）が最も多く，次いで有害事象（7 名，21.2%），被験者判断（4 名，12.1%）の順であった。

ダブラフェニブ又はトラメチニブが 1 回以上投与された神経膠腫及びその他の固形腫瘍の 33 名が，All Treated 集団の対象となった。

主な人口統計学的特性及び背景特性

All Treated 集団の年齢の中央値（範囲）は 63.0（21～85）歳であり，男女比は約 2：3 で女性が多かった。人種は白人が 84.8%（28 名）であり，試験組入れ時の ECOG PS は 0（12 名，36.4%）又は 1（21 名，63.6%）であった。原発臓器は消化管（12 名，36.4%）が最も多く，次いで肺（7 名，21.2%），婦人科系（6 名，18.2%），中枢神経系（5 名，15.2%）の順であった。主な組織型は腺癌（13名），卵巣低悪性度漿液性腺癌（5名），胆内胆管細胞癌（4名）であった。なお，腺癌には肺腺癌（6名），膵腺癌（3名），肛門腺癌，小腸腺癌，肝内／肝外胆管腺癌，粘液性乳頭状漿液性腹膜腺癌（各 1 名）が含まれた（Table 4-20）。被験者の多く（24 名，72.7%）が，ベースライン時に標的病変及び非標的病変の両方を有していた。

Table 4-20　がん種の内訳（XUS35T 試験，All Treated 集団）

	Solid Tumor N = 28	LGG N = 1	HGG [a] N = 4	All Patients N = 33
Primary site of cancer/Details of tumor histology/cytology-n (%)				
GI Tract	12 (42.9)	0	0	12 (36.4)
Neuroendocrine carcinoma of colon	2 (7.1)	0	0	2 (6.1)
Adenocarcinoma of anus	1 (3.6)	0	0	1 (3.0)
Intrahepatic cholangiocarcinoma	4 (14.3)	0	0	4 (12.1)
Adenocarcinoma of pancreas	3 (10.7)	0	0	3 (9.1)
Mixed ductal/adeneuroendocrine carcinoma	2 (7.1)	0	0	2 (6.1)
Adenocarcinoma of the small intestine	1 (3.6)	0	0	1 (3.0)
Cholangiocarcinoma, intrahepatic and extrahepatic bile ducts (adenocarcinoma)	1 (3.6)	0	0	1 (3.0)
Lung	7 (25.0)	0	0	7 (21.2)
Adenocarcinoma	6 (21.4)	0	0	6 (18.2)
Combined small cell-Squamous cell carcinoma	1 (3.6)	0	0	1 (3.0)
Gynecologic	6 (21.4)	0	0	6 (18.2)
Low-grade serous ovarian carcinoma	5 (17.9)	0	0	5 (15.2)
Mucinous-papillary serous adenocarcinoma of peritoneum	1 (3.6)	0	0	1 (3.0)
CNS	0	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (15.2)
Histiocytic sarcoma of parietal-occipital lobes	0	0	1 (25.0)	1 (3.0)
Pleomorphic xanthoastrocytoma of parietal lobe	0	0	1 (25.0)	1 (3.0)
Anaplastic astroblastoma of temporal lobe	0	0	1 (25.0)	1 (3.0)
Epithelioid glioblastoma of corpus callosum	0	0	1 (25.0)	1 (3.0)
Pilocytic astrocytoma of optic nerve	0	1 (100.0)	0	1 (3.0)
Ameloblastoma of mandible	1 (3.6)	0	0	1 (3.0)

Source: XUS35T 試験-Table 10-5，Table 14.1-1.7

a) One subject in this cohort had cancer with Histiocytic sarcoma of parietal occipital lobes.

有効性の結果

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%を上回っており，本試験は主要目的を達成した。

試験担当医師判定及び IR 判定に基づく ORR，PFS，DoR，及び OS を Table 4-21 に示す。

Table 4-21　有効性の結果の概要（XUS35T 試験，All Treated 集団）

	By Investigator [a]	By Independent review [b]
ORR (CR + PR)		
All Patients (N = 33)	ORR（95% CI）は 39.4%（22.9%, 57.9%）であり，CR は 1 名（3.0%），PR は 12 名（36.4%）に認められた。	ORR（95% CI）は 42.4%（25.5%, 60.8%）であり，CR は 1 名（3.0%），PR は 13 名（39.4%）に認められた。

	By Investigator [a)]	By Independent review [b)]
- Solid tumors (N = 28)	ORR（95% CI）は 39.3%（21.5%, 59.4%）であり，CR は 1 名（3.6%），PR は 10 名（35.7%）に認められた。	ORR（95% CI）は 42.9%（24.5%, 62.8%）であり，CR は 1 名（3.6%），PR は 11 名（39.3%）に認められた。
- CNS cancers (HGG Cohort N = 4)	HGG コホートの ORR（95% CI）は 50.0%（6.8%，93.2%）であり，PR が 2 名に認められた。	HGG コホートの ORR（95% CI）は 50.0%（6.8%，93.2%）であり，PR が 2 名に認められた。
PFS [c)]		
All Patients (N = 33)	PFS の中央値（95% CI）は 11.4（6.1，15.7）ヵ月であった。データカットオフ時点で 9 名（27.3%）が打ち切りとなった。	PFS の中央値（95% CI）は 9.3（6.7, 11.5）ヵ月であった。データカットオフ時点で 8 名（24.2%）が打ち切りとなった。
- Solid tumors (N = 28)	PFS の中央値（95% CI）は 9.4（4.3, 15.7）ヵ月であった。データカットオフ時点で 7 名（25.0%）が打ち切りとなった。	PFS の中央値（95% CI）は 9.3（4.3, 11.5）ヵ月であった。データカットオフ時点で 6 名（21.4%）が打ち切りとなった。
- CNS cancers (LGG Cohort N = 1, HGG Cohort N = 4)	LGG コホートの PFS の中央値（95% CI）は 6.1（NE，NE）ヵ月であった。 HGG コホートの PFS の中央値（95% CI）は推定できなかった［NE（7.3, NE）ヵ月］。	LGG コホートの PFS の中央値（95% CI）は推定できなかった［NE（NE, NE）ヵ月］。 HGG コホートの PFS の中央値（95% CI）は 11.8（3.4，NE）ヵ月であった。
DoR		
All Patients (N = 33)	CR 又は PR が確定した被験者（以下，奏効例）13 名の DoR の中央値（95% CI）は推定できなかった［NE（7.6，NE）ヵ月］。13 名中 6 名（46.2%）に病勢進行又は死亡が認められ，データカットオフ時点で 7 名（53.8%）が打ち切りとなった。 Kaplan-Meier 法で推定した 36 ヵ月時点の奏効維持率（95% CI）は 50.0%（20.8%，73.6%）であった。	奏効例 14 名の DoR の中央値（95% CI）は 10.9（5.6，29.7）ヵ月であった。14 名中 11 名（78.6%）に病勢進行又は死亡が認められ，データカットオフ時点で 3 名（21.4%）が打ち切りとなった。 Kaplan-Meier 法で推定した 36 ヵ月時点の奏効維持率（95% CI）は 21.4%（5.2%，44.8%）であった。
- Solid tumors (N = 28)	奏効例 11 名の DoR の中央値（95% CI）は 16.9（7.4，NE）ヵ月であった。11 名中 6 名（54.5%）に病勢進行又は死亡が認められ，データカットオフ時点で 5 名（45.5%）が打ち切りとなった。	奏効例 12 名の DoR の中央値（95% CI）は 10.9（5.4，NE）ヵ月であった。12 名中 9 名（75.0%）に病勢進行又は死亡が認められ，データカットオフ時点で 3 名（25.0%）が打ち切りとなった。
- CNS cancers (HGG cohort N = 4)	HGG コホートでの奏効例 2 名の DoR の中央値（95% CI）は推定できなかった［NE（NE，NE）ヵ月］。データカットオフ時点で，2 名は打ち切りとなった。	HGG コホートでの奏効例 2 名の DoR の中央値（95% CI）は，10.1（5.6, NE)ヵ月であった。データカットオフ時点までに 2 名に悪化が認められた。
OS		
All Patients (N = 33)	データカットオフ時点で 17 名（51.5%）に死亡が認められた。OS の中央値（95% CI）は 25.2（12.8，NE）ヵ月であった。	
-Solid tumors (N = 28)	データカットオフ時点で 16 名（57.1%）に死亡が認められた。OS の中央値（95% CI）は 20.8（7.4，29.7）ヵ月であった。	

	By Investigator [a)]	By Independent review [b)]
-CNS cancers (LGG cohort N = 1, HGG cohort N = 4)	LGG コホートの 1 名は，データカットオフ時点で生存しており，打ち切りとなった。 HGG コホートの 1 名（25.0%）に死亡が認められ，OS の中央値（95% CI）は推定できなかった［NE（28.4，NE）ヵ月］。	

Source: XUS35T 試験-Synopsis，Table 11-1～3，Table 11-5～10，Table 14.2-1.4a，Table 14.2-1.4b

a) 試験担当医師判定：固形腫瘍及び神経膠腫（HGG の 2 名を除く）は RECIST 第 1.1 版，HGG のうち 2 名は RANO 分類に基づき評価した。

b) IR 判定：固形腫瘍は RECIST 第 1.1 版，神経膠腫は RANO 分類に基づき評価した。

c) 病勢進行又は死亡を PFS イベントとした。

安全性の結果

（1）曝露状況

All Treated 集団の曝露期間の中央値（範囲）は，ダブラフェニブが 8.2（0～50）ヵ月，トラメチニブが 9.2（0～50）ヵ月であった。

（2）有害事象

有害事象及び試験薬との関連ありと判断された有害事象は，いずれも 33 名全員に認められた。全体の All grades で発現率が 10%以上の有害事象を Table 4-22 に示す。全体の 50%以上に認められた有害事象は，疲労 28 名（84.8%），悪寒 23 名（69.7%），悪心 21 名（63.6%），発熱 20 名（60.6%）であった。全体の 50%以上に認められた試験薬との関連ありと判断された有害事象は，疲労 27 名（81.8%），悪寒，発熱各 19 名（57.6%），悪心 17 名（51.5%）であった。

試験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に発現した死亡は 1/33 名（3.0%）に認められ，死因は病勢進行であった。また，最終投与後 31 日以降に 16/33 名の死亡が認められ，死因は病勢進行が 12 名，不明が 4 名であった。

緊急報告を要した有害事象は，17/33 名（17.5%）に認められた。全体の 10%以上に認められた緊急を要した有害事象は，発熱 5 名（15.2%），疲労 4 名（12.1%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は，25/33 名（75.8%）に認められた。全体の 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，疲労，低ナトリウム血症，高血圧各 4 名（12.1%）であった。

本試験でのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性プロファイルはこれまでに得られているものと同様であり，安全性上の新たな懸念は認められなかった。

PK/PD の結果

該当なし

4.2.4.2 XUS35T 試験（付録）

Table 4-22 全体の All grades で発現率が 10%以上の有害事象（XUS35T 試験，All Treated 集団）

	Solid Tumor N = 28				LGG N = 1				HGG N = 4				All Patients N = 33			
SOC	All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	28	(100.0)	21	(75.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	4	(100.0)	3	(75.0)	33	(100.0)	25	(75.8)
血液およびリンパ系障害																
貧血	13	(46.4)	0		0		0		1	(25.0)	0		14	(42.4)	0	
心臓障害																
UNCODED	3	(10.7)	0		0		0		1	(25.0)	0		4	(12.1)	0	
眼障害																
霧視	4	(14.3)	0		0		0		2	(50.0)	0		6	(18.2)	0	
胃腸障害																
悪心	17	(60.7)	0		1	(100.0)	0		3	(75.0)	1	(25.0)	21	(63.6)	1	(3.0)
嘔吐	12	(42.9)	0		1	(100.0)	0		2	(50.0)	0		15	(45.5)	0	
下痢	9	(32.1)	2	(7.1)	0		0		0		0		9	(27.3)	2	(6.1)
腹痛	8	(28.6)	1	(3.6)	0		0		0		0		8	(24.2)	1	(3.0)
便秘	5	(17.9)	0		0		0		2	(50.0)	0		7	(21.2)	0	
口内乾燥	4	(14.3)	0		0		0		0		0		4	(12.1)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態																
疲労	23	(82.1)	3	(10.7)	1	(100.0)	0		4	(100.0)	1	(25.0)	28	(84.8)	4	(12.1)
悪寒	19	(67.9)	0		1	(100.0)	0		3	(75.0)	0		23	(69.7)	0	
発熱	16	(57.1)	0		1	(100.0)	0		3	(75.0)	0		20	(60.6)	0	
末梢性浮腫	11	(39.3)	0		0		0		3	(75.0)	0		14	(42.4)	0	
UNCODED	5	(17.9)	0		0		0		1	(25.0)	0		6	(18.2)	0	

	Solid Tumor N = 28				LGG N = 1				HGG N = 4				All Patients N = 33			
SOC	All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
インフルエンザ様疾患	3	(10.7)	0		1	(100.0)	0		0		0		4	(12.1)	0	
倦怠感	3	(10.7)	0		0		0		1	(25.0)	0		4	(12.1)	0	
疼痛	3	(10.7)	0		0		0		1	(25.0)	0		4	(12.1)	0	
感染症および寄生虫症																
UNCODED	5	(17.9)	1	(3.6)	0		0		1	(25.0)	0		6	(18.2)	1	(3.0)
上気道感染	4	(14.3)	0		0		0		1	(25.0)	0		5	(15.2)	0	
臨床検査																
血中アルカリホスファターゼ増加	14	(50.0)	2	(7.1)	1	(100.0)	0		1	(25.0)	0		16	(48.5)	2	(6.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(46.4)	0		0		0		1	(25.0)	0		14	(42.4)	0	
好中球数減少	10	(35.7)	2	(7.1)	0		0		1	(25.0)	1	(25.0)	11	(33.3)	3	(9.1)
白血球数減少	8	(28.6)	2	(7.1)	0		0		2	(50.0)	1	(25.0)	10	(30.3)	3	(9.1)
血小板数減少	8	(28.6)	1	(3.6)	0		0		0		0		8	(24.2)	1	(3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(21.4)	0		0		0		1	(25.0)	0		7	(21.2)	0	
駆出率減少	6	(21.4)	1	(3.6)	0		0		0		0		6	(18.2)	1	(3.0)
リンパ球数減少	6	(21.4)	1	(3.6)	0		0		0		0		6	(18.2)	1	(3.0)
血中クレアチニン増加	6	(21.4)	0		0		0		0		0		6	(18.2)	0	
体重減少	5	(17.9)	0		0		0		0		0		5	(15.2)	0	
UNCODED	4	(14.3)	0		0		0		0		0		4	(12.1)	0	
代謝および栄養障害																
低ナトリウム血症	13	(46.4)	3	(10.7)	1	(100.0)	1	(100.0)	0		0		14	(42.4)	4	(12.1)
低アルブミン血症	10	(35.7)	0		0		0		0		0		10	(30.3)	0	
高血糖	8	(28.6)	0		0		0		0		0		8	(24.2)	0	
低リン酸血症	6	(21.4)	2	(7.1)	0		0		1	(25.0)	0		7	(21.2)	2	(6.1)
食欲減退	6	(21.4)	0		0		0		1	(25.0)	0		7	(21.2)	0	

SOC	Solid Tumor N = 28				LGG N = 1				HGG N = 4				All Patients N = 33			
	All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脱水	6	(21.4)	2	(7.1)	0		0		0		0		6	(18.2)	2	(6.1)
低マグネシウム血症	6	(21.4)	0		0		0		0		0		6	(18.2)	0	
低カルシウム血症	5	(17.9)	0		0		0		0		0		5	(15.2)	0	
低カリウム血症	4	(14.3)	1	(3.6)	0		0		0		0		4	(12.1)	1	(3.0)
筋骨格系および結合組織障害																
四肢痛	10	(35.7)	0		0		0		2	(50.0)	0		12	(36.4)	0	
背部痛	7	(25.0)	1	(3.6)	0		0		1	(25.0)	0		8	(24.2)	1	(3.0)
関節痛	3	(10.7)	0		1	(100.0)	1	(100.0)	2	(50.0)	0		6	(18.2)	1	(3.0)
筋肉痛	6	(21.4)	0		0		0		0		0		6	(18.2)	0	
UNCODED	5	(17.9)	0		0		0		0		0		5	(15.2)	0	
筋力低下	4	(14.3)	2	(7.1)	0		0		0		0		4	(12.1)	2	(6.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）																
UNCODED	4	(14.3)	1	(3.6)	0		0		0		0		4	(12.1)	1	(3.0)
神経系障害																
浮動性めまい	11	(39.3)	1	(3.6)	0		0		2	(50.0)	0		13	(39.4)	1	(3.0)
頭痛	10	(35.7)	0		1	(100.0)	0		2	(50.0)	0		13	(39.4)	0	
精神障害																
不安	5	(17.9)	1	(3.6)	0		0		1	(25.0)	0		6	(18.2)	1	(3.0)
うつ病	4	(14.3)	0		0		0		1	(25.0)	0		5	(15.2)	0	
不眠症	4	(14.3)	0		0		0		0		0		4	(12.1)	0	
腎および尿路障害																
頻尿	3	(10.7)	0		0		0		1	(25.0)	0		4	(12.1)	0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害																
咳嗽	12	(42.9)	0		0		0		1	(25.0)	0		13	(39.4)	0	

	Solid Tumor N = 28				LGG N = 1				HGG N = 4				All Patients N = 33			
SOC	All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3		All grades		Grade ≥ 3	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸困難	11	(39.3)	2	(7.1)	0		0		0		0		11	(33.3)	2	(6.1)
UNCODED	5	(17.9)	2	(7.1)	0		0		0		0		5	(15.2)	2	(6.1)
湿性咳嗽	5	(17.9)	0		0		0		0		0		5	(15.2)	0	
鼻閉	4	(14.3)	0		0		0		0		0		4	(12.1)	0	
皮膚および皮下組織障害																
UNCODED	11	(39.3)	2	(7.1)	0		0		0		0		11	(33.3)	2	(6.1)
斑状丘疹状皮疹	8	(28.6)	0		1	(100.0)	1	(100.0)	2	(50.0)	0		11	(33.3)	1	(3.0)
ざ瘡様皮膚炎	4	(14.3)	0		0		0		1	(25.0)	0		5	(15.2)	0	
そう痒症	4	(14.3)	0		0		0		1	(25.0)	0		5	(15.2)	0	
多汗症	4	(14.3)	0		0		0		0		0		4	(12.1)	0	
血管障害																
高血圧	10	(35.7)	4	(14.3)	0		0		2	(50.0)	0		12	(36.4)	4	(12.1)

Source: XUS35T 試験-Table 14.3.1-1.2

本試験のデータベースに格納された有害事象のうち，その MedDRA コードが SOC にのみ該当し，特定の PT に該当しない事象は PT 名を UNCODED として集計した。

4.3 その他の臨床試験

該当なし

5 付録

該当なし