□□□□□□/□□□□□□□□□□□□□II□□□□□□□E2201□□□

□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□

目的	*BRAF* V600E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を対象にタフィンラー・メキニスト併用療法の有効性、安全性、忍容性、薬物動態を検討する。
対象・投与方法	対象：*BRAF* V600E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※1 治療ライン：1次治療 有効性解析対象n=36 安全性解析対象n=36 化学療法歴のない患者 投与方法※2：タフィンラー・メキニスト併用療法 ●タフィンラー 150mg／回 1日2回 ●メキニスト 2mg 1日1回 主要解析データカットオフ※3：2016年8月8日 フォローアップ解析データカットオフ：2017年4月28日 5年フォローアップ解析データカットオフ：2021年2月24日 治療ライン：2～4次治療 有効性解析対象n=57 安全性解析対象n=57（日本人n=1を含む） 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者 投与方法：タフィンラー・メキニスト併用療法 ●タフィンラー 150mg／回 1日2回 ●メキニスト 2mg 1日1回 主要解析データカットオフ※3：2015年10月7日 フォローアップ解析データカットオフ※4：2016年8月8日 5年フォローアップ解析データカットオフ：2021年2月24日
評価項目	●有効性 <主要評価項目>治験責任医師判定に基づく奏効率（ORR） <副次評価項目>治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）及び奏効期間（DOR）、全生存期間（OS） <その他の評価項目>治験責任医師判定に基づく奏効までの期間（TTR）及びベースラインからの標的病変の最大変化率 ●安全性等 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、心エコー検査、身体検査、ECOG PS、皮膚科検査（生体検査及び写真等）、眼科検査、薬物動態
解析手法	●ORR：ORRと両側95%CIを正確Clopper-Pearson法を用いて算出した。 1次治療：帰無仮説:奏効率≦30%、対立仮説:奏効率≧60% 2～4次治療：帰無仮説:奏効率≦30%、対立仮説:奏効率≧55% ●PFS、DOR、OS、TTR：Kaplan-Meier法を用いて、各評価項目の記述統計量を算出し、中央値及び四分位点の95%CIはBrookmeyer-Crowley法を用いて算出した。

※1 組入れ基準：CLIA（米国の臨床検査室改善法）認定（又は同等の）検査機関で実施した検査で肺癌組織に*BRAF* V600E遺伝子変異を有することが確認され*、組織学的又は細胞学的にⅣ期非小細胞肺癌と確定診断された、測定可能病変を有する、ECOG PS0～2、18歳以上の男性又は女性患者。なお、BRAF又はMEK阻害剤による前治療を受けた患者は除外した。
＊：当該検査法との同等性が確認されたオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。
※2：タフィンラー単剤療法も実施したが、承認外のため安全性のみ記載している。
※3 主要解析：すべての患者でベースライン以降2回以上の腫瘍評価が得られ、かつベースライン以降の初回腫瘍評価から6ヵ月以上経過するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施することとした。
※4 フォローアップ解析：治験責任医師判定で奏効が確定した患者の70%以上でPD又は死亡が認められるか、追跡調査が打ち切られた時点で実施することとした。

□□□□

Image

人口統計学的特性、n(%)

	1次治療 (n=36)	2~4次治療 (n=57)
年齢		
中央値(範囲)	67.0歳(44-91)	64.0歳(41-88)
性別		
男性	14(39%)	29(51%)
女性	22(61%)	28(49%)
人種		
白人	30(83%)	49(86%)
アジア人	3(8%)	4(7%)
黒人/アフリカン・アメリカン	1(3%)	2(4%)
ネイティブハワイアン/その他のパシフィックアイランダー	1(3%)	0
その他	0	2(4%)
不明	1(3%)	0
ECOG PS		
0	13(36%)	17(30%)
1	22(61%)	35(61%)
2	1(3%)	5(9%)
喫煙歴		
非喫煙	10(28%)	16(28%)
現在喫煙	5(14%)	6(11%)
過去喫煙	21(58%)	35(61%)

疾患特性、n(%)

	1次治療 (n=36)	2~4次治療 (n=57)
診断後の期間		
中央値(範囲)	2.05ヵ月(1.0-63.2)※1	14.80ヵ月(2.6-64.9)※2
組織型		
腺癌	32(89%)	53(93%)
扁平上皮癌を伴った腺癌	1(3%)	1(2%)
腺癌を伴った扁平上皮癌	1(3%)	0
細気管支肺胞型	0	2(4%)
大細胞癌	1(3%)	1(2%)
その他	1(3%)	0
直近の病勢進行からの期間		
中央値(範囲)	1.7ヵ月(0.1-7.4)※3	1.2ヵ月(0.1-14.7)※4
放射線療法による前治療レジメン数		
0	26(72%)	41(72%)
1	10(28%)	13(23%)
>1	0	3(5%)
転移性非小細胞肺癌に対する1次治療開始からの期間		
中央値(範囲)	–	9.6ヵ月(1.9-49.3)※5

※1:n=32　※2:n=55　※3:n=12　※4:n=54　※5:n=48

前治療ライン数、n(%)

	2~4次治療 (n=57)
化学療法	
0	0
1	40(70%)
2	12(21%)
3	4(7%)
4	1(2%)
>4	0

□□□

□1□□□□□ORR□[□□□□□□□]

ORR□95□CI□□□1□□□□□□□□□□□□□61.1□□43.5-76.9□※□□□□□□□□□□□□□64□□46-79□□2□4□□□□□□□□□□□□□63.2%□49.3-75.6□※□□□□□□□□□□□□□66.7□□52.9-78.6□□□□□□

※□□□□□□□□□□□□□□□95%CI□□□□□□□□□□□□□□□□

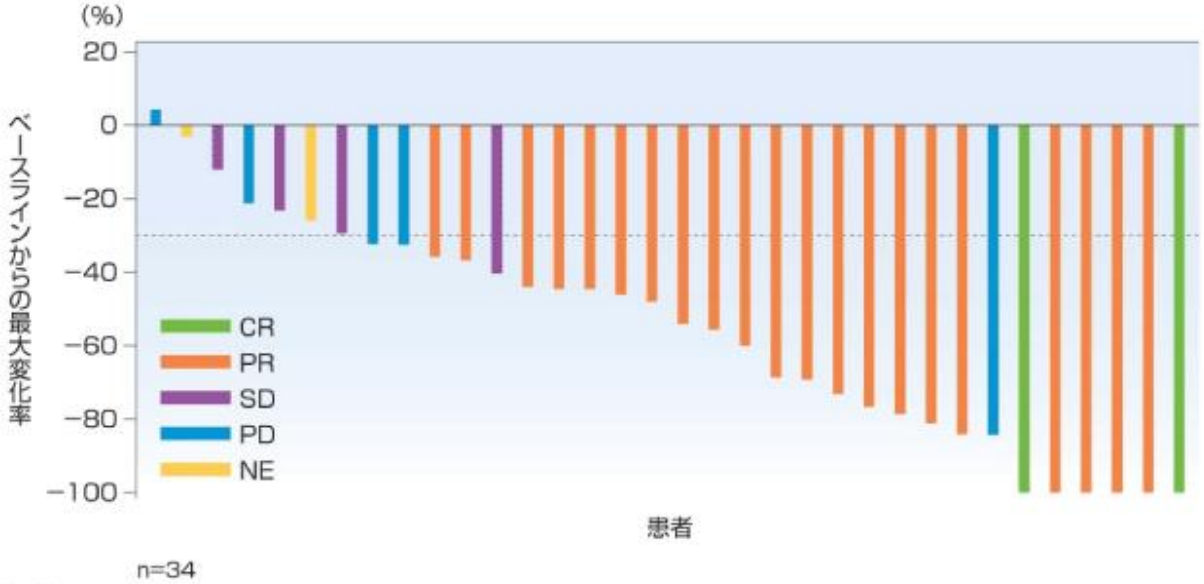
ORR

Image

	1次治療 (n=36)		2~4次治療 (n=57)	
	主要解析	フォローアップ解析	主要解析	フォローアップ解析
最良総合効果、n(%)				
完全奏効：CR	2(6%)	2(6%)	2(4%)	3(5%)
部分奏効：PR	20(56%)	21(58%)	34(60%)	35(61%)
安定：SD	5(14%)	4(11%)	9(16%)	8(14%)
Non-CR/Non-PD	—	—	NA	—
進行：PD	5(14%)	5(14%)	7(12%)	7(12%)
評価不能：NE	4(11%)	4(11%)	5(9%)	4(7%)
ORR				
CR+PR、n(%)	22(61.1%)	23(64%)	36(63.2%)	38(66.7%)
95%CI	43.5-76.9	46-79	49.3-75.6	52.9-78.6

治験責任医師判定
ORRは、RECIST v1.1に基づく最良総合効果で奏効[CR又はPR]が確定された患者の割合とした。
CR：全ての標的病変の消失
PR：標的病変の径和が30%以上減少
SD：標的病変の径和が30%未満の減少又は20%未満の増加
PD：標的病変の径和が20%以上の増加かつ絶対値で5mm以上の増加

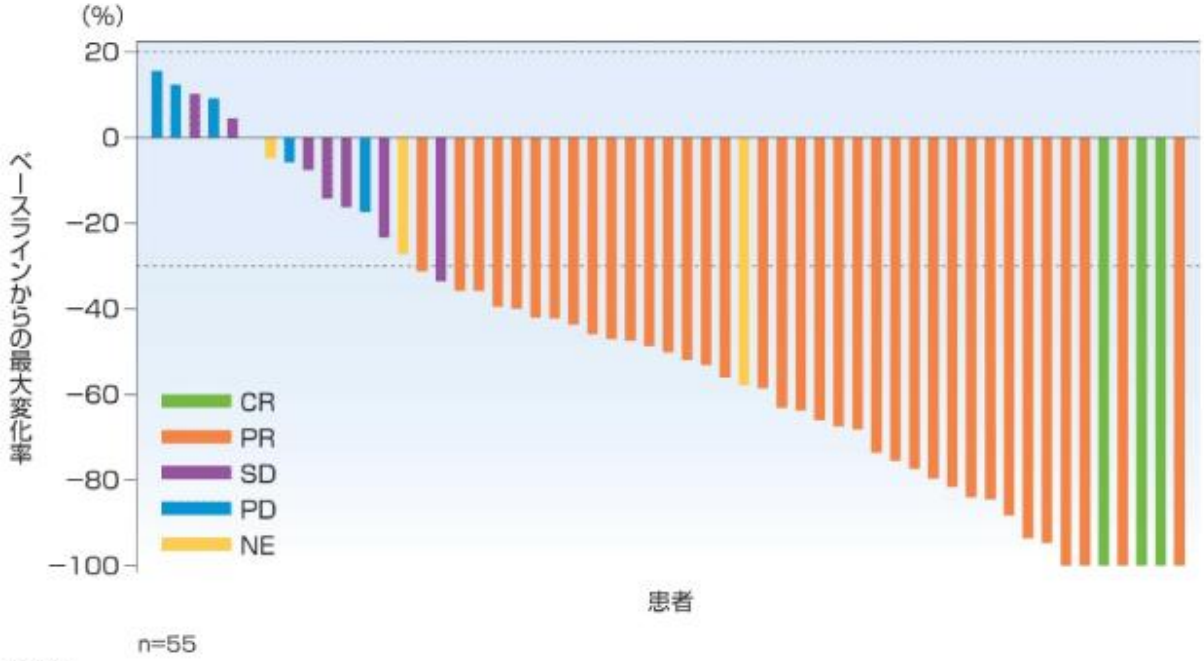
□2□□□□□□□□□□□□□□□□



治験責任医師判定

2□4□□□□5□□□□□□□□□□□□□□

Image



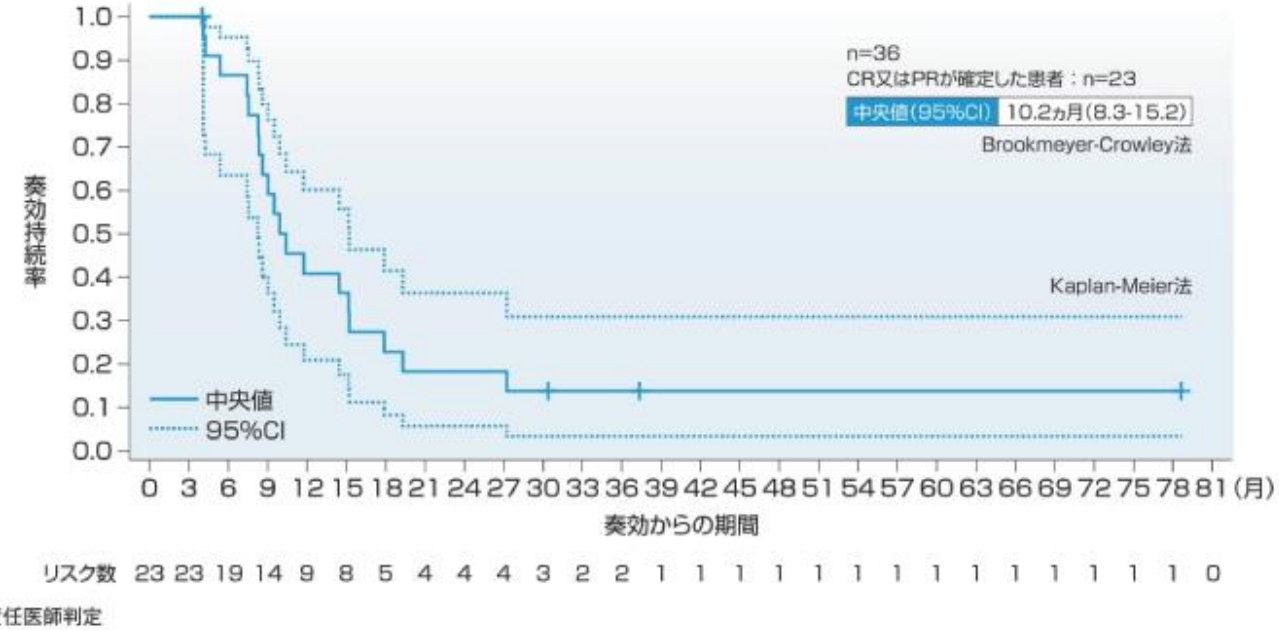
治験責任医師判定

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□PD□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

DOR

1□□□□5□□□□□□□□□□□□□□

Image

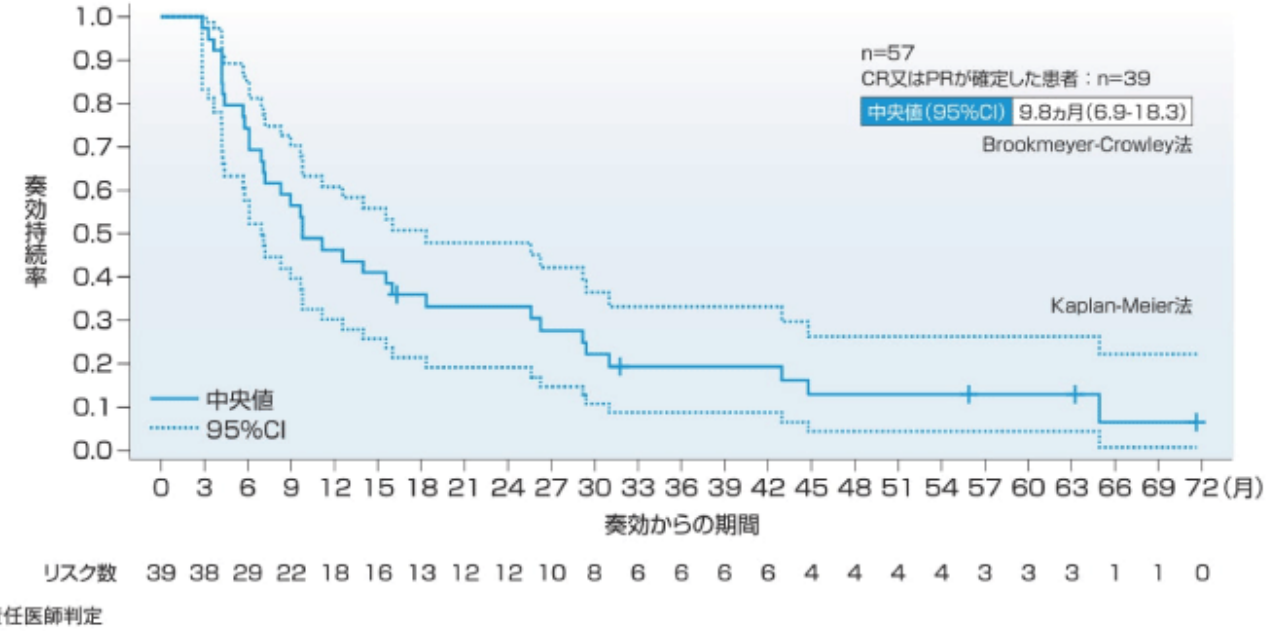


治験責任医師判定

DOR

2□4□□□□5□□□□□□□□□□□□□

Image



治験責任医師判定

DOR□□PD□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□4□□□□□□□□□□TTR□□□□□□□□□□□□

TTR□□□□□□95%CI□□□1□□□□□□□□□□□□□1.4□□□1.4-1.5□□2□4□□□□□□□□□□□□□1.4□□□1.3-1.5□□□□□□□

TTR□□□□□□□□□

Image

	1次治療 (n=36)	2~4次治療 (n=57)
CR又はPRが確定した患者数	n=22	n=36
TTR		
中央値(95%CI)、Brookmeyer-Crowley法	1.4ヵ月(1.4-1.5)	1.4ヵ月(1.3-1.5)

治験責任医師判定
TTRは、奏効が確定した患者を対象とし、治験薬の投与開始日から総合効果で最初に奏効と判定された日までの期間とした。

□5□□□□□□□□□□PFS□□□□□□□□□□

1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□ORR□□□□□□□□□CR□□PR□□□□□36□□23□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□PFS□□□□□□□□□□□□5□□□□□□□□□□□□□□□PFS□□□□□95%CI□□10.8□□□7.0-14.5□□□□□□□2□4□□□□PFS□□□□□□95%CI□□□□□□□□□□□9.7□□□6.9-19.6□□5□□□□□□□□□□□□□□10.2□□□6.9-16.7□□□□□□

PFS

Image

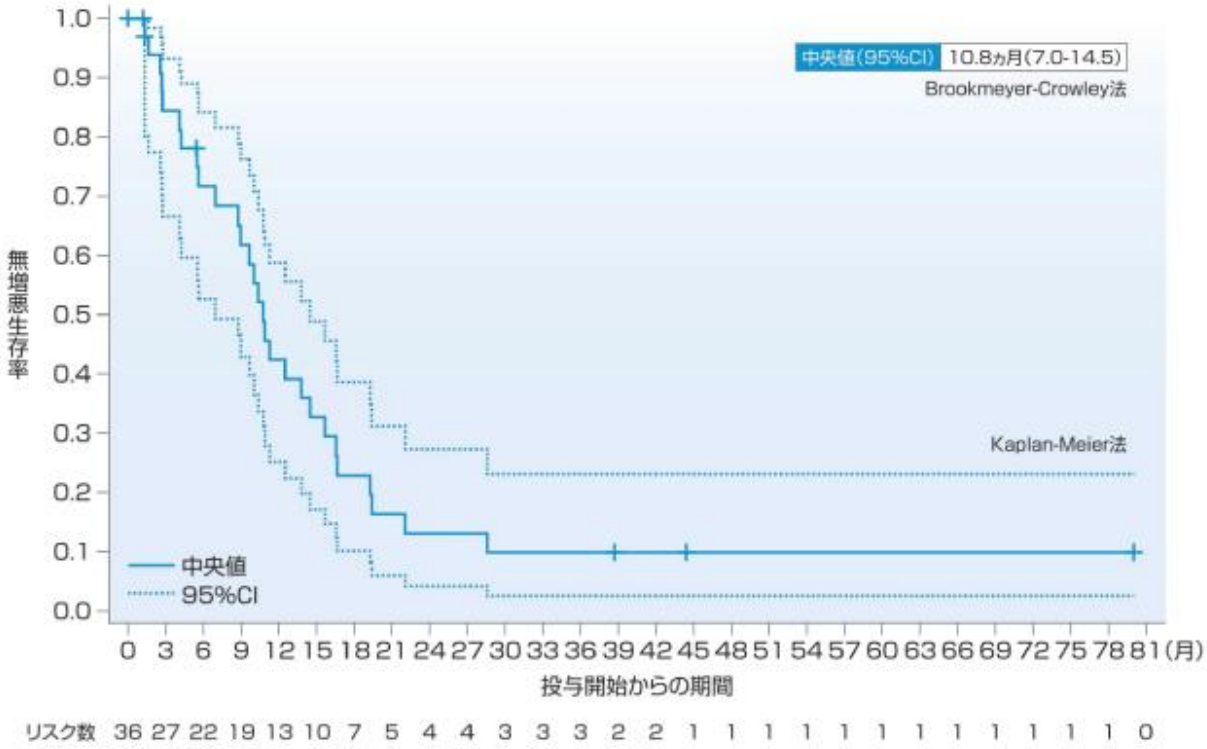
	1次治療 (n=36)		2~4次治療 (n=57)	
	主要解析	5年フォローアップ解析	主要解析	5年フォローアップ解析
PFS				
中央値(95%CI)、Brookmeyer-Crowley法	NE(7.0-NE)	10.8ヵ月(7.0-14.5)	9.7ヵ月(6.9-19.6)	10.2ヵ月(6.9-16.7)

治験責任医師判定
PFSは、治験薬の投与開始日から総合効果でPDと判定された日又は死亡日(死因は問わない)のいずれか早い時点までの期間とした。

PFS

1□□□□5□□□□□□□□□□□□□

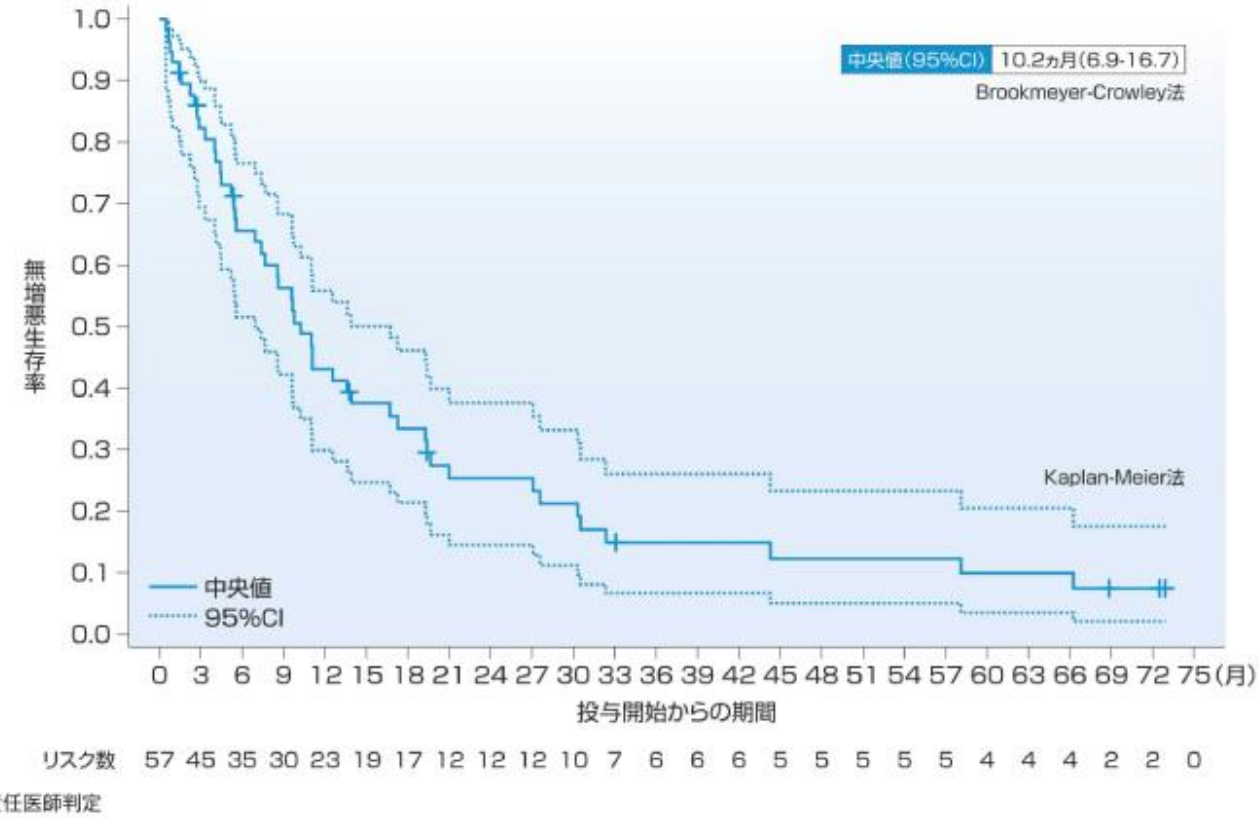
Image



PFS

2□4□□□□5□□□□□□□□□□□□□

Image



□6□□□□□□□□OS□□□□□□□□□□

OS□□□□□□95%CI□□□1□□□□□□□□□□□□□24.6□□□11.7-NE□□5□□□□□□□□□□□□□□17.3□□□12.3-40.2□□4□

□□□□34□□5□□□□□22□□□□□□2□4□□□□OS□□□□□95□CI□□□□□□□□□□17.6□□□14.3-NE□□5□□□□□□□□□□□□□□18.2□□□14.3-28.6□□4□□□□□26□□5□□□□□19□□□□□□

OS

Image

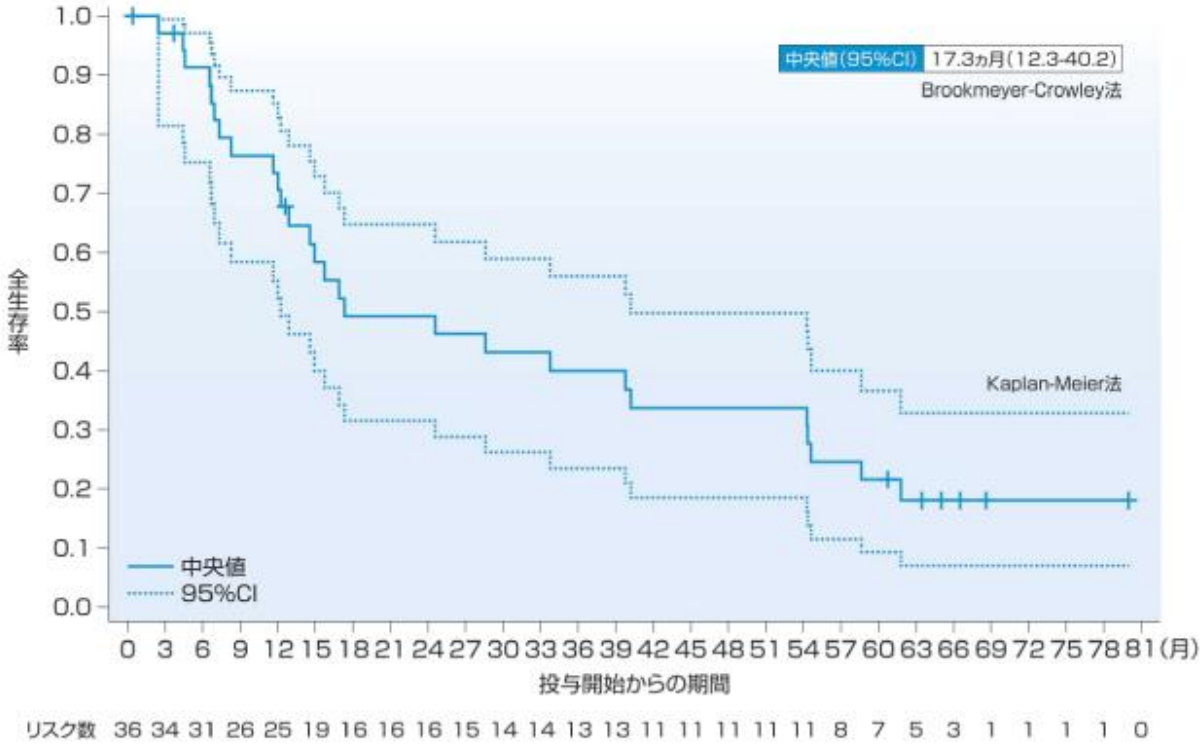
	1次治療 (n=36)		2~4次治療 (n=57)	
	主要解析	5年フォローアップ解析	主要解析	5年フォローアップ解析
OS				
中央値(95%CI)、Brookmeyer-Crowley法	24.6ヵ月(11.7-NE)	24.6ヵ月(12.3-NE)	17.6ヵ月(14.3-NE)	18.2ヵ月(14.3-28.6)

OSは、治験薬の投与開始日から死亡日(死因を問わない)までの期間とした。

OS

1□□□□5□□□□□□□□□□□□□□

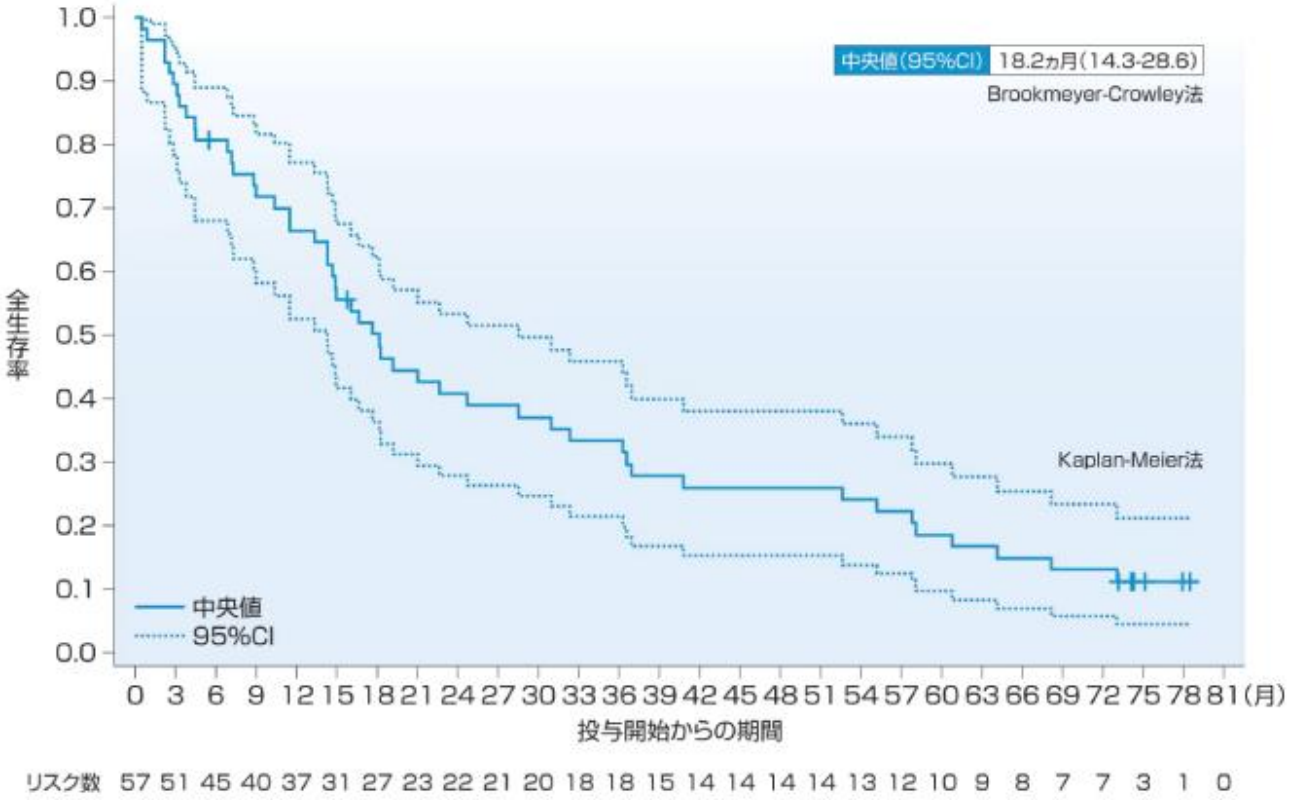
Image



OS

2□4□□□□5□□□□□□□□□□□□□□

Image



□□□

□□□□□1□□□32/36□□88.9□□□2□4□□□51/57□□89.5□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□21□□58.3□□□□□15□□41.7□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□8□□22.2□□□□2□4□□□□□□25□□43.9□□□□□21□□36.8□□□□□□□□□□□□□□□17□□29.8□□□□□□□□□
1□□□□□2□4□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

	1次治療(n=36)				2~4次治療(n=57)				1次治療+2~4次治療(n=93)			
	全Grade		Grade3以上		全Grade		Grade3以上		全Grade		Grade3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
副作用	32	88.9	13	36.1	51	89.5	21	36.8	83	89.2	34	36.6
発熱	21	58.3	3	8.3	25	43.9	1	1.8	46	49.5	4	4.3
悪心	15	41.7	0		21	36.8	0		36	38.7	0	
嘔吐	8	22.2	1	2.8	17	29.8	0		25	26.9	1	1.1
皮膚乾燥	8	22.2	0		17	29.8	1	1.8	25	26.9	1	1.1
下痢	8	22.2	1	2.8	12	21.1	1	1.8	20	21.5	2	2.2
末梢性浮腫	7	19.4	0		11	19.3	0		18	19.4	0	
食欲減退	7	19.4	0		10	17.5	0		17	18.3	0	
悪寒	8	22.2	0		8	14	1	1.8	16	17.2	1	1.1
無力症	3	8.3	0		13	22.8	0		16	17.2	0	
発疹	5	13.9	0		8	14	0		13	14	0	
疲労	6	16.7	0		6	10.5	1	1.8	12	12.9	1	1.1
貧血	4	11.1	0		7	12.3	1	1.8	11	11.8	1	1.1
好中球減少症	1	2.8	1	2.8	10	17.5	5	8.8	11	11.8	6	6.5
そう痒症	4	11.1	1	2.8	6	10.5	0		10	10.8	1	1.1

データカットオフ：2016年8月8日

□□□