

審議結果報告書

平成 28 年 2 月 24 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] メキニスト錠0.5mg、同錠2mg
[一 般 名] トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

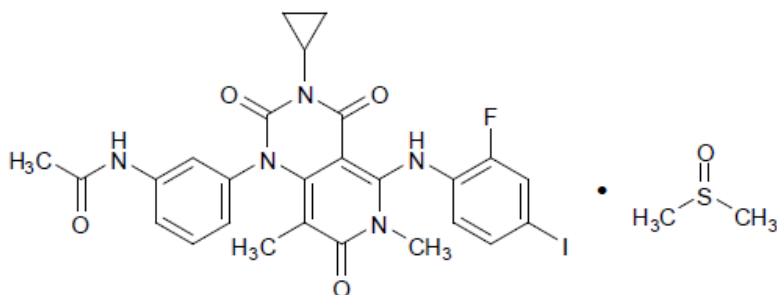
審査報告書

平成 28 年 1 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] メキニスト錠 0.5mg、同錠 2mg
- [一 般 名] トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
- [申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 4 月 27 日
- [剤形・含量] 1 錠中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635mg 又は 2.254mg（トラメチニブとして 0.5mg 又は 2mg）を含有する錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式：C₂₆H₂₃FIN₃O₄•C₂H₆OS

分子量：693.53

化学名：

（日本名） *N*-(3-{3-シクロプロピル-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6,8-ジメチル-2,4,7-トリオキソ-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-1(2*H*)-イル}フェニル)アセトアミド—(メチルスルフィニル)メタン（1:1）

（英 名） *N*-(3-{3-Cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-1(2*H*)-yl}phenyl)acetamide—(methylsulfinyl)methane（1:1）

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（25 薬）第 317 号、平成 27 年 4 月 22 日付け薬食審査発 0422 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 28 年 1 月 21 日

[販 売 名] メキニスト錠 0.5mg、同錠 2mg

[一 般 名] トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物

[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 4 月 27 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害及び横紋筋融解症については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量] 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 2mg 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。

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 11 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	メキニスト錠 0.5mg、同錠 2mg
〔一 般 名〕	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
〔申 請 者 名〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 4 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635mg 又は 2.254mg (トラメチニブとして 0.5mg 又は 2mg) を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはトラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」）遺伝子がコードするタンパクはセリン/スレオニンキナーゼであり、コドン 600 のアミノ酸であるバリンが変異した BRAF（以下、「BRAF V600 変異」）は、悪性黒色腫の約 50%に認められることが報告されている（Nature 2002; 417: 949-54）。BRAF は、V600 変異により恒常的に活性化され、下流の細胞外シグナル調節キナーゼ（以下、「ERK」）及び分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/ERK キナーゼ（以下、「MEK」）を活性化することで、細胞に異常増殖等を引き起こすと考えられている。

トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、「本薬」）は、日本たばこ産業株式会社により創製された低分子化合物であり、MEK1 及び MEK2 のリン酸化を阻害することにより、BRAF V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、英国 GlaxoSmithKline 社により、進行固形癌又はリンパ腫患者を対象とした、本薬単独投与の第 I 相試験（MEK111054 試験）が 2008 年 7 月から実施された。その後、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として、本薬単独投与とダカルバジン又はパクリタキセル単独投与を比較する第 III 相試験（MEK114267 試験）が 2010 年 11 月から実施された。

また、英国 GlaxoSmithKline 社により、BRAF V600 変異を有する進行固形癌及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした、本薬とダブラフェニブメシル酸塩（以下、「DAB」）との併用（以下、「本薬/DAB」）投与の第 I / II 相試験（BRF113220 試験）が 2010 年 3 月から実施された。その後、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として、本薬/DAB 投与と DAB 単独投与を比較する第 III 相試験（MEK115306 試験）及び本薬/DAB 投与とベムラフェニブ単独投与を比較する第 III 相試験（MEK116513 試験）が、それぞれ 2012 年 5 月及び 2012 年 6 月から実施された。

本薬単独投与に関しては、米国及び EU では、MEK114267 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2012 年 8 月及び 2013 年 2 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2013 年 5 月

に「MEKINIST is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test.」、EU では 2014 年 6 月に「Trametinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. Trametinib has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.」を効能・効果として承認された。

また、本薬/DAB 投与に関しては、米国では、BRF113220 試験を主要な試験成績として、2013 年 7 月に承認申請が行われ、2014 年 1 月に「MEKINIST, in combination with dabrafenib, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test. This indication is based on the demonstration of durable response rate. Improvement in disease-related symptoms or overall survival has not been demonstrated for MEKINIST in combination with dabrafenib.」を効能・効果として承認された。EU では、BRF113220 試験を主要な試験成績として、2013 年 2 月に本薬単独投与と同時に本薬/DAB 投与の承認申請も行われ、審査中の 2014 年 1 月に MEK115306 試験成績が追加提出されたものの、欧州医薬品委員会より、臨床的有用性を結論付けることはできない旨の見解が出され、2014 年 3 月に当該併用投与に関する承認申請は取り下げられた。その後、MEK116513 試験成績が得られたことから、2015 年 4 月に本薬/DAB 投与に関する承認申請が行われ、2015 年 8 月に承認され「Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.」に効能・効果が変更された。

なお、2015 年 9 月時点において、本薬は悪性黒色腫に関する効能・効果にて、35 の国又は地域で承認されている。

本邦において、申請者により、進行固形癌患者を対象とした本薬単独投与の第 I 相試験 (MEK114784 試験) が 2011 年 1 月から実施された。また、BRAF V600 変異を有する進行固形癌及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした、本薬/DAB 投与の第 I / II 相試験 (MEK116885 試験) が 2013 年 8 月から実施された。

今般、MEK114267 試験、MEK115306 試験、MEK116513 試験及び MEK116885 試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は「BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」を予定される効能・効果として、2015 年 4 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(25 薬) 第 317 号)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、pH、解離定数、分配係数、結晶多形及び粒子径について検討されている。原薬はジメチルスルホキシド付加物であり、ジメチルスルホキシド付加物として 1 種類の結晶形のみが確認されている。トラメチニブはジメチルスルホキシド以外の溶媒とも溶媒和物を形成すること、及び特定の条件下において [] を [] 非溶媒和物を形成することが確認されているが、原薬の [] 工程において、溶媒和物を形成し得るジメチルスルホキシド以外の溶媒は使用しておらず、実生産においてはジメチルスルホキシド付加物のみが生成される。

原薬の化学構造は、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (以下、「UV/VIS」)、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-及び ¹³C-NMR)、高速液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- 重要品質特性（以下、「CQA」）として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]^{*1}、[REDACTED]^{*2}、[REDACTED]^{*3}、[REDACTED]、[REDACTED]）[REDACTED] 及び [REDACTED] を特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく重要工程パラメータ（以下、「CPP」）の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。
- CQA に対する管理戦略の構築。

*1: [REDACTED]
*2: [REDACTED]
*3: [REDACTED]

重要工程として、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程、[REDACTED] の [REDACTED] 工程及び [REDACTED] の [REDACTED] 工程が設定されており、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、[REDACTED]^{*1}、[REDACTED]^{*2}、[REDACTED]^{*3}、[REDACTED]^{*4}、[REDACTED]^{*5} 及び [REDACTED] が管理されている。

*1: [REDACTED]
*2: [REDACTED]
*3: [REDACTED]
*4: [REDACTED]
*5: [REDACTED]

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分、強熱残分 [REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]、[REDACTED] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	30℃	65%RH	ポリエチレン袋（二重、乾燥剤入り ^{*1} ）＋アルミニウム袋＋ポリエチレン容器 ^{*2}	48 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

*1：二重のポリエチレン袋の間に乾燥剤を置いた。*2：保管及び輸送時の衝撃から保護する目的でポリエチレン容器に梱包された。

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋（二重のポリエチレン袋の間に乾燥剤を置く）に入れたものをアルミニウム袋に入れて遮光し、室温で保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 0.5635 又は 2.254mg (それぞれトラメチニブとして 0.5 又は 2mg) を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、XXXXXXXXXX (メキニスト錠 0.5mg のみ) 及び XXXXXXXXXX (メキニスト錠 2mg のみ) が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、主に以下の検討が行われている。

- CQA として、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX 及び XXXXXX を特定。
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。
- CQA に対する管理戦略の構築。

重要工程として、XXXXXX 工程及び XXXXXXXXXX 工程が設定され、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS)、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、XXXXXXXXXX (XXXXXX)、水分、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	5℃	—	高密度ポリエチレンボトル/ アルミニウムラミネートフ ィルム付きポリプロピレンキャ ップ (乾燥剤入り)	24 カ月
加速試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH		24 カ月

以上より、製剤の有効期間は、乾燥剤とともに高密度ポリエチレンボトルに入れ、アルミニウムラミネートフィルム付きポリプロピレンキャップで栓をして遮光し、5±3℃で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤における原薬の XXXXXXXXXX の管理について

申請者は、XXXXXXXXXX を原薬として選択した理由、及び原薬の XXXXXX の管理について、以下のように説明している。

と比較してでは、が期待できること等から、を原薬として選択した。

原薬のの管理について、による管理に加えて、原薬のとして^{*}の管理を行い、原薬がであること^{*}を確認し、製剤の規格としての管理を行い、製剤中の原薬のを確認する。また、及びを適切に規定することにより、の進行を抑制している。

^{*}: とでが異なることから、を測定することによって、の有無を確認可能である。

機構は、の試験方法は、していないも含めて測定する方法であることを踏まえ、製剤中の原薬のを確認可能と考える理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

製剤の一次包装（ボトル）中に、原薬に含まれるに対して十分な量の乾燥剤を同梱することで、は速やかに乾燥剤に吸着されることから、申請包装形態（乾燥剤同梱）で保管する場合には、製剤中の^{*}を測定することにより、製剤中の原薬の^{*}を確認可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験では、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、「本薬」）、本薬の遊離塩基（以下、「本薬（遊離塩基）」）及びトラメチニブ 酢酸付加物（以下、「本薬（酢酸付加物）」）が用いられた。なお、本薬及び本薬（酢酸付加物）の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

（i）薬理試験成績の概要

<提出された試験の概略>

（1）効力を裏付ける試験

1) 分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ等のキナーゼに対するリン酸化阻害作用（報告書 UH2008/00021/00、UH2008/00046/00 [参考資料]、UH2008/00047/00 [参考資料]、UH2008/00051/03、UH2007/00097/02）

不活性型の分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼ（以下、「ERK」）キナーゼ（以下、「MEK」）1 及び MEK2 は、v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」）等によってリン酸化されることにより活性化され、ERK をリン酸化する。BRAF 遺伝子がコードするタンパクはセリン/スレオニンキナーゼであり、コドン 600 のアミノ酸であるバリニン（V）が変異した BRAF（以下、「BRAF V600 変異」）の V600E 変異型により活性化された MEK1 及び MEK2（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識したアデノシン三リン酸（以下、「ATP」）の転移を指標として検討された。また、活性型 MEK1 及び MEK2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が上記の検討と同様に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

MEK に対する本薬のリン酸化阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
不活性型 MEK1 [*]	19	0.7
不活性型 MEK2 [*]	2	0.97、0.77
活性型 MEK1	20	13.2
活性型 MEK2	2	12.4、9.3

平均値（n=2 の場合は個別値）、^{*}: V600E 変異型により活性化

MEK1 のキナーゼ活性の発現には、セリン (S) 218 及び S222 のリン酸化が必要であること (J Biol Chem 1994; 269: 19067-73) から、本薬が阻害する MEK1 のリン酸化部位が質量分析法により検討された。その結果、本薬は S218 のリン酸化を阻害した一方、S222 のリン酸化を阻害しなかった。

43 及び 171 種類のキナーゼパネルを用いて、各キナーゼのリン酸化に対する本薬又は本薬 (遊離塩基) の阻害作用が、時間分解蛍光-蛍光共鳴エネルギー転移法等により検討された。その結果、本薬 10 μ mol/L において、検討したすべてのキナーゼに対して 50%を超える阻害作用は認められなかった。

2) MEK に対する作用 (報告書 UH2008/00021/00)

不活性型 MEK1 に対する本薬 (遊離塩基) の結合性が、表面プラズモン共鳴 (Biacore) 法により検討された。その結果、本薬と不活性型 MEK1 との解離定数 (Kd 値) は 0.019nmol/L であった。

活性型 MEK1 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の転移を指標として検討された。その結果、阻害活性と ATP 濃度の関係から、本薬による活性化型 MEK1 に対する阻害は ATP との非競合的なアロステリック阻害であることが確認された。

3) ERK 及び MEK5 に対するリン酸化阻害作用 (報告書 UH2007/00097/02、UH2008/00051/03)

MEK5 は、キナーゼドメイン及び ATP 結合部位において MEK1 及び MEK2 と高い相同性を有している。マウス胎児皮膚由来 NIH3T3 細胞株を用いて、血小板由来増殖因子 (PDGF) で刺激した MEK5 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ERK5 のリン酸化量を指標として、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬による阻害作用は認められなかった。

BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来 A375P F11 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) に本薬 (1 及び 3mg/kg) を単回経口投与し、腫瘍組織内における ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬による阻害作用が認められた。

4) 細胞周期の停止及びアポトーシス誘導に対する作用 (報告書 UH2008/00045/00 [参考資料])

BRAF V600E 変異型を発現するヒト結腸癌由来 HT29 及び Colo205 細胞株を用いて、細胞周期に及ぼす本薬 (遊離塩基) の影響が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬 (遊離塩基) による G0/G1 期での細胞周期の停止が認められた。

HT29 細胞株を用いて、細胞周期に関連するタンパク (サイクリン A1、D1 及び D2、c-Myc、p15 並びに p27) の発現量及び網膜芽細胞腫 (以下、「RB」) タンパクのリン酸化に対する本薬 (遊離塩基) の影響が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 (遊離塩基) による、細胞周期抑制因子 (サイクリン A1、D1 及び D2 並びに c-Myc) のタンパク量の低下、細胞周期促進因子 (p15 及び p27) のタンパク量の増加及び RB タンパクのリン酸化量の低下が認められた。

HT29 及び Colo205 細胞株を用いて、本薬 (遊離塩基) のアポトーシス誘導作用が、DNA の断片化、カスパーゼ 3、7、及び 9 の活性化、並びに PARP の活性化を指標として検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

5) 本薬の細胞増殖抑制作用及びその関連因子の検討 (報告書 UH2007/00097/02、2014N205857_00)

ヒト悪性腫瘍由来細胞株 21 株を用いて、ERK のリン酸化量と本薬の増殖抑制作用との関連が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、21 細胞株中 ERK リン酸化量の高い上位 25% の 5 株のうち 4 株では本薬の増殖抑制作用が認められた。

ヒト悪性腫瘍細胞株 218 株を用いて、ERK を脱リン酸化させて不活性化する Dual specificity phosphatase 6（以下、「DUSP6」）（FEBS J 2013; 280: 489-504）の mRNA の発現量と本薬の増殖抑制作用との関係が解析された。その結果、DUSP6 の mRNA を発現する多くの細胞株では、本薬の増殖抑制作用が認められ、DUSP6 の mRNA の発現の有無と本薬の増殖抑制作用との間に相関が認められた。

BRAF かつ RAS 野生型、BRAF 変異型又は RAS 変異型を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株 272 株に対する本薬の増殖抑制作用が、細胞内の ATP を定量又は核染色による生細胞数を算出することにより検討された。その結果、本薬の増殖抑制作用が認められた細胞株は、BRAF かつ RAS 野生型を発現する細胞株では 28%（46/167 株*）、BRAF 変異型を発現する細胞株では 88%（35/40 株*）、RAS 変異型を発現する細胞株では 72%（47/65 株*）であった。

*：増殖抑制作用が認められた細胞株数/総細胞株数

6) BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 UH2007/00097/02、2011N116395_00、2011N116394_00、UH2008/00051/03）

i) *in vitro*

①ヒト悪性黒色腫由来細胞株

BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 17 株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

悪性黒色腫由来細胞株	BRAF 変異型	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
UACC-257	V600E	8	1.4±0.3
SK-MEL-1		5	2.5±0.7
COLO-829		11	4.2±1.7
A101D		8	5.6±2.0
SK-MEL-24		4	9.5±8.9
SK-MEL-5		6	4.0±1.8
SK-MEL-3		7	>1,000
A2058		9	>1,000
SK-MEL-28		4	1.7±0.5
UACC-62		9	2.4±2.1
A375P F11		9	6.7±4.2
WW165	V600K	4	0.3±0.0
IGR-1		7	62.3±43.8
YUMAC		4	0.5±0.1
YULAC		4	0.8±0.4
YUSIT1		4	0.7±0.2
WM-115	V600D	4	9.3±6.7

平均値±標準偏差

②ダブラフェニブメシル酸塩に耐性を獲得したヒト悪性黒色腫由来細胞株

BRAF 阻害剤であるダブラフェニブメシル酸塩（以下、「DAB」）の存在下で A375P F11 又は YUSIT1 細胞株を培養し、DAB に耐性を獲得した細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、DAB 耐性 A375P F11 及び YUSIT1 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用は、それぞれ親株の 1/10 以下及び約 1/7～1/3 であった。

ii) *in vivo*

A375P F11 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 120~450mm³ となった移植 15 日目から、本薬(1,3 及び 10mg/kg)、1 日 1 回 (以下、「QD」) で 14 日間連続経口投与し、本薬の投与開始後 13 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒(0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下、「HPMC」)、0.2%モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (以下、「Tween80」)) 群と比較して、本薬 1 及び 3mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (下表)。

本薬の腫瘍増殖抑制作用

群	腫瘍体積*1 (mm ³)	腫瘍体積中央値 (mm ³)	腫瘍増殖抑制率 (%)	ANCOVA p 値	Stepdown Bonferroni p 値
溶媒	705.3±363.0	486	0	—	—
本薬 1mg/kg	215.9±162.2	245	49.6	0.0033	0.0066
本薬 3mg/kg	113.4±81.3	108	77.8	<0.0001	0.0006
ノギテカン 10mg/kg*2	22.1±11.7	23	95.4	—	—

n=7、—：該当せず又は実施せず、*1：平均値±標準偏差、*2：陽性対照として 4 日間間隔で計 4 回腹腔内投与された。

7) 本薬の代謝物の薬理作用 (報告書 2012N139081_00、2012N148387_00)

ヒト血漿中における本薬の主要代謝物である M5 (脱アセチル体) 及び M7 (M5 の酸化体) の薬理作用について検討され、以下の結果が得られた。

- BRAF 変異型 (V600E) による不活性型 MEK1 のリン酸化及び活性型 MEK1 による ERK2 のリン酸化に対する本薬及び M5 の阻害作用が、³³P 標識した ATP の転移を指標として検討された。その結果、不活性型 MEK1 及び活性型 MEK1 に対する M5 の阻害作用は、本薬と同程度であった。
- SK-MEL-28 細胞株を用いて、ERK のリン酸化に対する本薬及び M5 の阻害作用、並びに本薬及び M5 の増殖抑制作用が、それぞれウェスタンブロット法及び細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、ERK に対する M5 の阻害作用及び増殖抑制作用は、本薬と同程度であった。
- 活性型 MEK1 による ERK2 のリン酸化に対する本薬及び M7 の阻害作用が、³³P 標識した ATP の転移を指標として検討された。その結果、活性型 MEK1 のリン酸化に対する M7 の阻害作用は、本薬の約 1/10 であった。

(2) 副次的薬理試験 (報告書 CD2007/01300/00 [参考資料]、UH2007/00097/02、UH2008/00021/00、UH2008/00047/00 [参考資料])

30 種類の受容体、チャネル、酵素へのリガンド結合等に対する本薬 10µmol/L の阻害作用が検討された。その結果、検討したいずれの受容体等に対しても 50%を超える阻害作用は認められなかった。

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (以下、「HUVEC」) を用いて、本薬による増殖抑制作用が、血管内皮細胞増殖因子 (以下、「VEGF」) の非存在下及び存在下で細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、本薬は VEGF 非存在下では HUVEC の増殖に影響を及ぼさなかった (IC₅₀ 値：10,000nmol/L) 一方、VEGF 存在下では HUVEC の増殖を抑制した (IC₅₀ 値：4nmol/L)。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 CD2007/01303/00 [非 GLP 試験、参考資料])

ラット (4 例) に本薬 100mg/kg が単回経口投与され、一般状態及び神経行動に対する本薬の影響が検討された。その結果、体重増加の抑制、自発運動量の減少、腹臥位、眼瞼下垂、下痢、立毛及び散瞳が認められた。

申請者は、当該検討で認められた所見は、一般状態の悪化に基づくと考えられ、本薬 100mg/kg は臨床用量である 2mg を体重 50kg の患者に投与した場合の 2,500 倍の投与量に相当することから、本薬の臨床使用時に上記の所見に関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子カリウム電流に及ぼす影響（報告書 FD2007/00151/00）

ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（以下、「hERG」）を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬は hERG カリウム電流を阻害し、IC₅₀ 値は 1.54μmol/L（947.7ng/mL）であった。

ii) イヌの心血管系に及ぼす影響（報告書 CD2007/01301/00 [非 GLP 試験、参考資料]、CD2007/00962/00）

イヌ（3 例）に本薬 1mg/kg をクロスオーバー法により 10 分間持続静脈内投与し、心電図（PR 間隔、QRS 幅、RR 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）、血圧及び心拍数に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

イヌ（4 例）に本薬（0.025、0.038 及び 0.075mg/kg）をラテン方格法により単回経口投与し、心電図（PR 間隔、QRS 幅、RR 間隔及び QT 間隔）、動脈圧、心拍数及び体温に及ぼす影響が検討された。その結果、心電図、動脈圧、心拍数及び体温に及ぼす本薬の影響は認められなかった。

iii) ウサギ左心室壁冠動脈灌流標本に及ぼす影響（報告書 UH2007/00108/00 [非 GLP 試験]）

ウサギ左心室壁冠動脈灌流標本（4 例）を用いて、本薬（0.3、1、10 及び 30μmol/L）の QT 間隔及び貫壁性再分極相のばらつき（以下、「Tp-e」）間隔に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、QT 間隔に及ぼす本薬の影響は認められなかった。また、本薬 10 及び 30μmol/L では等尺性収縮力のそれぞれ 16.3 及び 64.8%の低下、本薬 30μmol/L では Tp-e 間隔の短縮が認められた。

申請者は、①hERG カリウム電流に影響が認められた濃度は 1.54μmol/L（947.7ng/mL）、並びにウサギ左心室壁冠動脈灌流標本において等尺性収縮力及び Tp-e 間隔短縮に影響が認められた濃度は 10μmol/L（6,154ng/mL）であること、②日本人固形癌患者に本薬 2mg を QD 反復投与した際の C_{max} は 25.5ng/mL であること（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞

（1）国内臨床試験」の項参照）、③本薬のタンパク非結合率が 4%未満であること（「（2）2）血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照）を考慮すると、hERG カリウム電流の阻害、等尺収縮力低下及び Tp-e 間隔短縮が臨床で認められた心臓関連事象の発現に関連する可能性は低いと考える旨を説明している。

なお、本薬投与による心臓障害の発現リスクについては、臨床試験の結果も踏まえ、「4.（iii）＜審査の概略＞（3）2）心臓障害」の項に記載する。

3) 呼吸系に及ぼす影響（報告書 CD2007/00963/00）

ラット（4 例/群）に本薬（0.016、0.0625 及び 0.125mg/kg）をラテン方格法により単回経口投与し、呼吸数、1 回換気量、分時換気量、気道抵抗及び体温に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 0.125mg/kg において軽度で一過性の体温低下が認められた。その他の検討項目について、本薬による影響は認められなかった。

申請者は、ラットにおいて認められた体温低下は軽度かつ一過性であることから、本薬の臨床使用時に当該所見に関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

(4) 薬力学的薬物学的相互作用試験

1) BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 2011N116395_00、2011N116394_00、2012N132871_01、2012N139280_00、2012N152372_01）

i) *in vitro*

BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 17 株を用いて、本薬及び DAB 単独投与、並びに本薬と DAB との併用投与（以下、「本薬/DAB」）の増殖抑制作用が、細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、IC₅₀ 値及び本薬/DAB のコンビネーションインデックス（以下、「CI」）値は下表のとおりであった。申請者は、13/17 細胞株で併用による増殖抑制作用の増強（CI 値が 1.1 未満）が認められた旨を説明している。

BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用

悪性黒色腫由来腫瘍細胞株	BRAF 変異型	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			CI 値
			DAB	本薬	本薬/DAB ^{*1}	
UACC-257	V600E	6	11±1	4.1±6.5	5±2	0.75±0.13
SK-MEL-1		6	18±7	2.3±0.6	5±2	0.53±0.06
COLO-829		8	26±11	4.3±1.4	9±2	0.66±0.16
A101D		6	33±7	5.3±1.2	10±2	0.56±0.09
SK-MEL-24		4	78±72	5.8±2.8	10±3	0.40±0.20
SK-MEL-5		6	188±174	3.5±1.6	11±4	0.57±0.37
SK-MEL-3		5	>10,000	>1,000	>10,000	—
A2058		7	>10,000	>1,000	>10,000	—
SK-MEL-28		2	10 ^{*2}	1.4 ^{*2}	4 ^{*2}	0.76 ^{*2}
UACC-62		6	11±2	2.6±2.6	5±2	0.87±0.06
A375P F11		≥2	49 ^{*2}	6.3 ^{*2}	16 ^{*2}	0.65 ^{*2}
WW165	V600K	2	5 ^{*2}	0.3 ^{*2}	2 ^{*2}	1.18 ^{*2}
IGR-1		2	>10,000	45.4 ^{*2}	96 ^{*2}	—
YUMAC		2	7 ^{*2}	0.5 ^{*2}	2 ^{*2}	0.91 ^{*2}
YULAC		2	17 ^{*2}	0.8 ^{*2}	4 ^{*2}	0.90 ^{*2}
YUSIT1		2	13 ^{*2}	0.7 ^{*2}	3 ^{*2}	0.83 ^{*2}
WM-115	V600D	4	41±6	6.4±4.1	14±4	0.64±0.03

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：本薬及び DAB を 1:10 のモル濃度比で併用した際の DAB の成分の IC₅₀ 値、*2：平均値

また、A101D、A2058、A375P F11、SK-MEL-1、SK-MEL-3、UACC-62、UACC-257 及び YUMAC 細胞株を用いて、本薬/DAB（モル濃度比 1：10）によるアポトーシス誘導作用が検討され、本薬又は DAB 単独処理と比較して、本薬/DAB 処理によるアポトーシス誘導作用の増強は認められなかった。

ii) *in vivo*

A375P F11 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、腫瘍体積が 108～221mm³ となった移植後 21 日目から、本薬（0.3 及び 1mg/kg）及び DAB（30 及び 100mg/kg）単独、並びに本薬 0.3mg/kg と DAB 100mg/kg 又は本薬 1mg/kg と DAB 30mg/kg との併用で、QD で 60 日間連続経口投与し、生存率が検討された。その結果、溶媒（0.5%HPMC、0.2%Tween80）群と比較して、本薬/DAB 群で統計学的に有意な生存率の増加が認められた（p<0.001、Log-rank 検定）。

A375P F11 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬/DAB による腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100～300mm³ となった移植後約 4 週間目から、本薬（0.3mg/kg 及び DAB（30 又は 300mg/kg）単独、並びに本薬 0.3mg/kg と DAB 30mg/kg との併用で、QD で 90 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、統計学的

な検討は実施していないものの、本薬又は DAB 単独群と比較して、本薬/DAB 群で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた旨を説明している。

2) 安全性薬理試験（報告書 2013N160976_00、2012N153974_00）

健康成人より採取した末梢血単核細胞（PBMC）（3 例）に本薬、DAB 及び DAB の代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）（以下、「3 つの DAB の代謝物」）で処理し、培養上清中の 9 種類のサイトカイン（IFN- α 、IFN- γ 、IP-10、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70 及び TNF- α ）の濃度が、電気化学発光免疫測定法により検討された。その結果、本薬、DAB 及び 3 つの DAB の代謝物の併用処理によるサイトカイン濃度の上昇は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、BRAF V600 変異型を発現する悪性黒色腫に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、BRAF V600 変異型を発現する悪性黒色腫に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

BRAF 変異型では恒常的にセリン/スレオニンキナーゼ活性が亢進しており、下流に位置する MEK 及び ERK を恒常的に活性化することにより（Cell 2004; 116: 855-67）、腫瘍細胞の増殖促進、アポトーシス抑制等を引き起こすと考えられている。

本薬は、BRAF V600 変異型により活性化された MEK1 及び MEK2 のリン酸化を阻害することにより（「<提出された資料の概略>（1）1）分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼ等のキナーゼに対するリン酸化阻害作用」の項参照）、BRAF V600 変異型を発現する悪性黒色腫由来細胞の増殖を抑制する（「<提出された資料の概略>（1）6）BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）と考える。なお、悪性黒色腫における BRAF 遺伝子変異のうち、V600E 及び V600K 遺伝子変異はそれぞれ約 80～90 及び 10～20%と考えられ、V600E 及び V600K 遺伝子変異が大部分であること（J Translational Med 2010; 8: 67）等から、本薬は BRAF V600 変異型を発現する悪性黒色腫に対して有効性が期待できると考える。

また、申請者は、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫に対する本薬/DAB の有効性について、以下のように説明している。

BRAF 阻害剤（DAB 及びベムラフェニブ）単独投与では、薬剤耐性の早期獲得が臨床上の課題であり、BRAF 阻害剤に対する耐性獲得の機序として、RAS 及び MEK の変異による MAP 経路の再活性化が関与していると考えられている（Nature 2011; 468: 968-72、N Engl J Med 2011; 364: 772-4 等）。本薬は MEK に対する阻害作用を有しており、本薬/DAB により、本薬又は DAB 単独と比較して、BRAF V600 変異型を発現する悪性黒色腫細胞株に対する増殖抑制作用の増強が認められた（「<提出された資料の概略>（4）1）BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）。

以上より、BRAF V600 変異型を発現する悪性黒色腫に対する本薬/DAB の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおい

て検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。なお、*in vivo* 試験において、特記しない限り本薬は微粉化して用いられた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雌性マウスに非絶食下で本薬（酢酸付加物）0.3、1 及び 3mg/kg を単回経口投与、又は本薬（遊離塩基）1mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。本薬（酢酸付加物）1mg/kg 経口投与時のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 95% であった。経口投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は、0.3 及び 1mg/kg 群の間では用量比を上回って上昇したものの、1 及び 3mg/kg 群の間では概ね用量比例性を示した。当該結果が得られた理由について、低用量では本薬未変化体の代謝が飽和する一方、高用量では本薬（酢酸付加物）の溶解度が低下することで吸収率が低下し、代謝の飽和が認められなくなった可能性が考えられる、と申請者は説明している。

雄性ラットに非絶食下で未微粉化原薬を用いて本薬 3mg/kg を単回経口投与、本薬（酢酸付加物）0.1、0.3、1 及び 3mg/kg を単回経口投与、又は本薬（遊離塩基）1mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。本薬（酢酸付加物）1mg/kg 経口投与時の BA は 29% であった。本薬（酢酸付加物）経口投与時の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量範囲において用量比を上回って上昇した。当該結果が得られた理由について、高用量で本薬未変化体の代謝が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

雄性イヌに絶食下で本薬（酢酸付加物）0.3mg/kg を単回経口投与、又は本薬（遊離塩基）0.3mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。本薬（酢酸付加物）経口投与時の BA は 86% であった。

雄性カニクイザルに絶食下で未微粉化原薬を用いて本薬 0.3mg/kg を単回経口投与、又は未微粉化原薬を用いて本薬 0.3mg/kg を単回静脈内投与し、血液中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。未微粉化原薬を用いた本薬経口投与時の BA は 49% であった。

各動物種における本薬未変化体の PK パラメータ (単回静脈内又は経口投与)

動物種	用量 (投与経路)	性別	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	t _{max} ^{*3} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)
マウス	0.3mg/kg ^{*4} (経口)	雌	123±14.8	1.0 (1.0, 1.0)	1,046 ^{*2}	5.3 ^{*2}	—	—
	1mg/kg ^{*4} (経口)	雌	615±108	1.0 (1.0, 1.0)	4,492 ^{*2}	4.4 ^{*2}	—	—
	3mg/kg ^{*4} (経口)	雌	1,662±111	1.0 (1.0, 2.0)	14,462 ^{*2}	3.8 ^{*2}	—	—
	1mg/kg ^{*5} (静脈内)	雌	1,074± 56.6	—	4,739 ^{*2}	3.7 ^{*2}	3.5 ^{*2}	0.9 ^{*2}
ラット	0.1mg/kg ^{*4} (経口)	雄	1.85±0.62	2.0 (2.0, 8.0)	49.2±6.15	19.0±2.6	—	—
	0.3mg/kg ^{*4} (経口)	雄	9.23±0.62	8.0 (4.0, 8.0)	172±6.15	7.8±0.6	—	—
	1mg/kg ^{*4} (経口)	雄	59.7±20.9	4.0 (4.0, 8.0)	868±277	5.4±0.5	—	—
	3mg/kg ^{*4} (経口)	雄	249±32.0	4.0 (4.0, 4.0)	3,699±732	6.8±2.7	—	—
	3mg/kg ^{*6} (経口)	雄	289±86.2	4.0 (4.0, 4.0)	3,754±677	5.5±0.7	—	—
	1mg/kg ^{*5} (静脈内)	雄	382±32	—	3,016±308	6.1±0.9	5.7±0.5	2.9±0.4
イヌ	0.3mg/kg ^{*4} (経口)	雄	80±12.3	2.0 (2.0, 4.0)	1,723±431	13.3±3.2	—	—
	0.3mg/kg ^{*5} (静脈内)	雄	103±16.6	—	2,031±61.5	14.5±4.1	2.5±0	3.0±0.8
サル	0.3mg/kg ^{*6} (経口)	雄	34±16	0.8 (0.2, 1.0)	276±197	—	—	—
	0.3mg/kg ^{*6} (静脈内)	雄	122±38	—	350±117	6.7±4.3	14.5±4.9	5.1±1.4

n=3、平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：静脈内投与時は C_{5min}、*2：平均値、*3：中央値 (範囲)、*4：本薬 (酢酸付加物) 投与、*5：本薬 (遊離塩基) 投与、*6：本薬投与

雄性ラットに非絶食下で本薬 (遊離塩基) 及び非微粉化の本薬それぞれ 3mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された。その結果、本薬 (遊離塩基) 及び非微粉化の本薬投与時における本薬未変化体の C_{max} (平均値) はそれぞれ 22.0 及び 319ng/mL、AUC_{0-24h} (平均値) はそれぞれ 423 及び 3,334ng・h/mL であり、本薬 (遊離塩基) 投与時と比較して非微粉化の本薬投与時に本薬未変化体の曝露量の上昇が認められた。当該結果を踏まえ、以後の開発においてはジメチルスルホキシド付加物である本薬を使用した、と申請者は説明している。

2) 反復投与

雌性マウスに非絶食下で本薬 0.1、0.3 及び 1mg/kg を QD で 14 日間反復経口投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された (下表)。投与 1 日目と比較して、投与 7 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は高値を示し、投与 7 及び 14 日目の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は同程度であった。当該結果から、少なくとも投与 7 日目までに定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

本薬未変化体の PK パラメータ（雌性マウス、14 日間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1	0.1	18.9	0.5	122
	0.3	98.5	2.0	705
	1	310	2.0	1,604
7	0.1	29.6	2.0	349
	0.3	165	4.0	1,747
	1	786	4.0	6,911
14	0.1	23.3	2.0	347
	0.3	155	4.0	1,431
	1	944	2.0	6,785

3 例/測定時点（PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出）

雌雄ラットに非絶食下で本薬 0.016、0.031、0.0625 及び 0.125mg/kg を QD で 3 週間反復経口投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。雄と比較して雌で、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は高値を示した。雄及び雌のいずれにおいても、検討された用量範囲において、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね用量比例性を示した。

本薬未変化体の PK パラメータ（雌雄ラット、3 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} ^{*1} (h)		AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.016	—	0.53, 0.66 ^{*2}	—	1.0, 8.0 ^{*2}	—	—
	0.031	0.78±0.08	1.19±0.13	2.0 (2.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.46, 4.84 ^{*2}	18.1±2.01
	0.0625	2.16±0.31	3.53±1.22	8.0 (2.0, 8.0)	2.0 (2.0, 2.0)	33.3±1.11	52.2±8.66
	0.125	5.48±0.71	11.2±1.24	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	64.2±23.7	193±29.8
21	0.016	1.78±0.33	3.33±0.65	4.0 (2.0, 4.0)	2.0 (0.5, 4.0)	35.0±4.24	60.2±15.0
	0.031	3.5±0.63	6.28±1.06	4.0 (4.0, 8.0)	4.0 (1.0, 8.0)	64.2±12.4	126±23.2
	0.0625	7.78±1.68	13.0±3.14	4.0 (4.0, 4.0)	1.0 (1.0, 4.0)	129±29.1	211±71.3
	0.125	13.3±1.35	29.4±1.72	4.0 (2.0, 4.0)	4.0 (2.0, 4.0)	218±32.4	460±16.3

n=3、平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=2

雌雄イヌに非絶食下で本薬 0.0075、0.015 及び 0.03mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な性差は認められなかった。いずれの測定時点においても、検討された用量範囲で本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね用量比例性を示した。投与 4 週目における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与 1 日目と比較して高値を示した。また、投与 4 及び 13 週目における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は同程度であったことから、少なくとも投与 4 週目までに定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

本薬未変化体のPKパラメータ（雌雄イヌ、13週間反復経口投与）

測定時点	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		t _{max} ^{*1} (h)		AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目	0.0075	4	0.84±0.05	0.87±0.20	0.5 (0.5, 0.5)	0.5 (0.5, 1.0)	—	—
	0.015	6	1.57±0.37	2.44±0.47	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.5, 0.5)	2.96±0.74	6.98±5.44
	0.03 ^{*2}	6	4.63±0.95	5.42±2.72	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.5, 2.0)	28.9±2.19	33.3±8.59
4 週目	0.0075	4	2.55±0.51	3.56±0.90	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.5, 0.5)	46.0±11.7	60.7±14.5
	0.015	6	5.45±0.66	7.73±1.22	2.0 (0.5, 2.0)	0.5 (0.5, 1.0)	94.5±11.9	116±25.2
	0.03 ^{*2}	6	8.91±1.04 ^{*3}	12.0±2.85	1.0 (0.5, 2.0) ^{*3}	1.0 (0.5, 2.0)	131±16.9 ^{*3}	177±55.2
13 週目	0.0075	4	2.32±0.61	2.71±0.66	1.0 (0.5, 2.0)	0.75 (0.5, 1.0)	45.6±10.9	51.8±12.2
	0.015	6	5.15±1.06	7.24±0.78	1.0 (0.5, 4.0)	0.5 (0.5, 1.0)	95.5±28.2	107±15.8
	0.03 ^{*2}	6	8.42±1.26 ^{*3}	9.78±1.18	1.0 (0.5, 2.0) ^{*3}	0.5 (0.5, 1.0)	128±9.28 ^{*3}	150±30.6

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：0.03mg/kg 群は毒性発現のため、雌では第 11 又は 12 日目、雄では第 12 日目から投与が中止され、雌では第 21 又は 22 日目、雄では第 22 日目から 0.0225mg/kg に減量し、投与が再開された、*3：n=5

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト P-糖タンパク（以下、「P-gp」）を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株（以下、「P-gp 発現 MDCK II 細胞株」）を用いて、本薬の消化管膜透過性が検討された。P-gp 阻害剤である GF120918（2μmol/L）存在下において、pH5.5 及び 7.4 での本薬（0.08～8μg/mL）の頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数（以下、「P_{app A→B}」）は、それぞれ 18.6～61.1 × 10⁻⁶ 及び 16.2～59.5 × 10⁻⁶ cm/sec であり、陽性対照であるラベタロール（10μmol/L）の P_{app A→B}（それぞれ 3.4 及び 16.0 × 10⁻⁶ cm/sec）と比較して高値を示したことから、本薬の受動的膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識した本薬（以下、「¹⁴C 標識体」）1mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により放射能の組織分布が検討された。

経口投与後、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織において放射能濃度は投与 2 又は 4 時間後に最高値を示した。特に、腎臓、肝臓、腎皮質、副腎皮質、ハーダー腺、膵臓及び唾液腺中濃度は 1,000ng Eq./g 以上と高値を示した。組織内放射能濃度は、メラニン含有組織（脈絡叢、ブドウ膜、髄膜及び有色部皮膚）を含むすべての組織において、投与 35 日後までに定量下限値（11.0ng Eq./g）未満となった。投与 2～8 時間後の脳において放射能が検出された（16.4～31.7ng Eq./g）ことから、本薬及び本薬の代謝物（以下、「本薬関連物質」）はわずかに脳内へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。また、本薬関連物質のメラニン含有組織への特異的な結合は認められなかった。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

ラット、イヌ及びヒトの血漿と ¹⁴C 標識体（1～50ng/mL）、並びにヒトの血漿と本薬の代謝物である M5（脱アセチル体）（5～50ng/mL）をそれぞれ 37℃で 8 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬及び M5 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は、ラット、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ 97.5～99.1、94.5～98.5 及び 96.3～98.6%であり、M5 の血漿タンパク結合率は 97.8%以上であった。いずれの動物種及びヒトにおいても、本薬及び M5 のタンパク結合率は本薬濃度に依存しなかった。

α1-酸性糖タンパク（20μmol/L）又はヒト血清アルブミン（700μmol/L）と ¹⁴C 標識体（1～50ng/mL）を 37℃で 8 時間インキュベートした結果、α1-酸性糖タンパク及びヒト血清アルブミンにおける本薬の結合率はそれぞれ 13.2～19.8 及び 96.1～98.0%であり、本薬濃度に依存しなかった。以上より、ヒト血漿中において、本薬及び本薬関連物質は主にアルブ

ミンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と本薬（0.5 及び 5 μ g/mL）を 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。本薬の血液/血漿比は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 0.70～0.75、0.88～0.89、0.54～0.59、0.63～0.72 及び 0.50～0.56 であった。

健康成人及びがん患者由来の血液における本薬（0.001～0.05 μ g/mL）の血球移行率は、それぞれ 48～83 及び 49～92%、血液/血漿比はそれぞれ 1.10～3.38 及び 1.25～7.92 であり、健康成人とがん患者との間で明確な差異は認められず、いずれにおいても本薬濃度の上昇に伴い血球移行率及び血液/血漿比が低下する傾向が認められた。当該理由について、本薬濃度の上昇により本薬の血球への結合が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性は検討されていないものの、本薬は低分子化合物であり、膜透過性が高く、脂溶性であることを考慮すると、胎盤を通過する可能性は否定できない、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞と、本薬（0.5 μ mol/L）を 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の固有クリアランス（以下、「CL_{int}」）が検討された。なお、CL_{int} は各動物種で認められた本薬の消失速度を基に算出された。その結果、肝ミクロソームにおける本薬の CL_{int} は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 0.8、0.5 未満、0.5 未満、21 以上及び 0.9mL/min/g であり、肝細胞における本薬の CL_{int} はそれぞれ 3.4、0.5 未満、2.6、13 及び 0.5mL/min/g であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と ¹⁴C 標識体（12.5 μ mol/L）を 37℃で 24 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞では主に未変化体、マウス及びウサギの肝細胞では主に M5、サルの肝細胞では主に M6（M5 のグルクロン酸抱合体）が検出された。ヒト肝細胞を用いた検討において、本薬の代謝物として M5、M6 及び M7（M5 の酸化体）が検出された。

ヒト肝ミクロソームと ¹⁴C 標識体（10 μ mol/L）を、37℃で 60 分間インキュベートし、反応性代謝物の生成について検討された。なお、共有結合量が 50pmol/mg 未満の場合に反応性代謝物が生成する可能性は低いと判断することとされた。その結果、本薬及び陽性対照であるアセトアミノフェンの共有結合量はそれぞれ 36 及び 129pmol/mg であった。以上より、肝ミクロソーム中で本薬の反応性代謝物が生成する可能性は低い、と申請者は説明している。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する酵素について、以下の検討が行われた。当該検討結果より、ヒトにおける本薬から M5 への代謝にはカルボキシエステラーゼ（以下、「CES」）1b、1c 及び 2 が関与し、M7、M12（酸化体）、M17（酸化体）及び M22（未同定）への代謝にはシトクロム P450（以下、「CYP」）3A4 が関与することが示された。なお、CES の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられている（Xenobiotica 2007; 37: 736-52）ことから、CES を介した薬物動態学的相互作用により本薬の PK が影響を受ける可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと ¹⁴C 標識体（5 μ mol/L）を CYP 分子種（1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の阻害剤存在下及び非存在下において 37℃で 60 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸（以下、「NADPH」）存在下及び CYP 阻害剤非存在下において、

本薬の代謝物 (M5、M7、M10 (脱ヨード体)、M12、M13 (脱メチル体)、M17、M20 (未同定)、M21 (未同定) 及び M22) は約 1% (添加放射能に対する割合) 検出された。CYP3A 阻害剤 (azamulin) 存在下において、M7、M12、M17 及び M22 は検出されなかった。

- ヒト CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株の膜小胞と ^{14}C 標識体 ($5\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 60 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。CYP3A4 発現系において、NADPH 存在下では M5、M7、M10、M12、M13、M15、M16 (酸化体)、M17、M20、M21 及び M22、NADPH 非存在下では M5、M10、M15、M20 及び M21 が検出された。他の CYP 分子種発現系において、本薬は殆ど代謝されなかった。
- 組換えヒト CES (1b、1c 及び 2)、アセチルコリンエステラーゼ (以下、「AChE」) 又はブチリルコリンエステラーゼ (以下、「BChE」) と本薬 ($0.5\mu\text{mol/L}$) をエステラーゼ阻害剤存在下及び非存在下において 37°C で 120 分間インキュベートし、本薬の M5 への代謝に関与する酵素が検討された。その結果、M5 は CES1b、1c 及び 2 により生成し、CES 阻害剤 (bis-*p*-nitrophenyl phosphate、テルミサルタン及びロペラミド)、並びに CES2、AChE 及び BChE 阻害剤 (エゼリン) によって M5 の生成が阻害された。

2) *in vivo* 代謝

雌雄ラット、雌雄イヌ及び胆管カニューレを施した雄性ラットに、それぞれ ^{14}C 標識体 1、0.5 及び 1mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物について、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ラット及びイヌの血漿及び糞中には主に未変化体が存在した、と申請者は説明している。

- 雌雄ラットにおいて、血漿中には主に未変化体が認められ、投与 24 時間後までの血漿中放射能に対する未変化体の割合は、雄及び雌でそれぞれ 63.6~85.5 及び 79.2~93.8% であった。血漿中において、雄及び雌のいずれにおいても本薬の代謝物として M5、M7、M12 及び M13 が検出された。投与後 72~144 時間の糞中には主に未変化体 (雄及び雌における投与放射能に対する割合 : 46.2 及び 52.1%) が認められ、本薬の代謝物として M5、M7、M13、M17、M16 及び M12 が検出された。
- 雌雄イヌにおいて、血漿中には主に未変化体が認められ、投与 24 時間後までの血漿中放射能に対する未変化体の割合は雄及び雌でそれぞれ 57.6~76.7 及び 68.1~79.2% であった。血漿中において、雄及び雌のいずれにおいても本薬の代謝物として M5、M7、M12 及び M10 が検出された。投与 120 時間までの糞中には未変化体 (雄及び雌における投与放射能に対する割合、以下、同様 : 9.25 及び 11.7%)、M7、M12 及び M13 (3 つの代謝物の総量として 14.1 及び 6.54%)、M23 (脱ヨード体の酸化体) (8.95 及び 13.4%)、並びに M24 (酸化体) (4.21 及び 1.87%) が検出された。投与後 24~48 時間の尿中には未変化体、M12、M23、M24 及び未同定の代謝物 4 種が検出された (いずれも 1.2%以下)。
- 雄性胆管カニューレを施したラットにおいて、投与 48 時間後まで (3 匹中 1 匹は 72 時間後まで) の胆汁中には M4 (酸化体のグルクロン酸抱合体)、M6 及び M18 (酸化体のグルクロン酸抱合体) (投与放射能に対する割合、以下、同様 : 3 つの代謝物の総量として 11.8%)、M2 (酸化体のグルクロン酸抱合体) (3.1%)、M5 (2.0%) 並びに未変化体 (0.9%) が検出された。

雄性ラットの肝臓に ^{14}C 標識体 30mg/kg を門脈側から灌流し、胆汁中代謝物が検討された。胆汁中から投与量の約 1~5%の放射能が検出され、未変化体、M2、M4、M5 並びに M1 及び M3 (いずれも未同定) が検出された。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

雌雄ラット、雌雄イヌ及び胆管カニューレを施した雄性ラットに、それぞれ ^{14}C 標識体 1、0.5 及び 1mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）について、以下の検討が行われた。当該結果を基に、本薬の主要な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考え、と申請者は説明している。

- 雌雄ラットにおいて、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 0.63 及び 97.6%、雌でそれぞれ 0.91 及び 82.8%であり、明確な性差は認められなかった。
- 雌雄イヌにおいて、168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 6.74 及び 58.96%、雌でそれぞれ 5.52 及び 66.20%であり、明確な性差は認められなかった。
- 胆管カニューレを施した雄性ラットにおいて、投与 96 時間後までの放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率は、それぞれ 40.6、0.67 及び 50.5%であった。

ラット及びイヌに本薬（酢酸付加物）を単回経口投与した結果、血漿中本薬未変化体濃度は腸肝循環を示唆する二峰性の推移を示していないこと等から、本薬が腸肝循環する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄を検討する試験は実施されていないものの、本薬は低分子化合物であり、膜透過性が高く、脂溶性であることを考慮すると、乳汁中に移行する可能性は否定できない、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬（0.01～10 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質*をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に及ぼす本薬の影響について、検討が行われた。

*：CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 並びに 3A に対する基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、ロシグリタゾン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール並びにミダゾラム、アトルバスタチン及びニフェジピンが用いられた。

- 本薬は CYP2C8、2C9 及び 2C19 の基質の代謝に対して阻害作用を示した（IC₅₀ 値：0.34、4.1 及び 5.0 $\mu\text{mol/L}$ ）。
- 本薬をプレインキュベートしたヒト肝ミクロソームを用いた検討において、各 CYP 分子種の基質の代謝は、プレインキュベート時の NADPH の添加による影響を受けず、本薬はいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な阻害作用を示さなかった。

申請者は、本薬による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性について、以下のように説明している。

BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の本薬の定常状態における C_{max} は 0.04 $\mu\text{mol/L}$ であったこと（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外第 I / II 相試験」の項参照）から、臨床使用時に本薬による CYP2C9 及び 2C19 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

2) 酵素誘導

本薬の酵素誘導作用について以下の検討が行われ、当該結果より、本薬は CYP3A4 及び 2B6 を誘導することが示された。しかしながら、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の定常状態における C_{max} は 0.04 $\mu\text{mol/L}$ であり

(「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外第 I / II 相試験」の項参照)、本薬が CYP3A4 及び 2B6 に対する誘導作用を示した濃度を考慮すると、臨床使用時に本薬による CYP3A4 及び 2B6 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト pregnane X receptor (以下、「PXR」) 及び CYP3A4 遺伝子プロモーターの PXR 応答領域を含むルシフェラーゼレポーター遺伝子を共導入したヒト肝臓癌由来 HepG2 細胞株に本薬 (0.0002~10 μ mol/L) を処置し、本薬の CYP3A4 に対する誘導作用が検討された。本薬 10 μ mol/L により CYP3A4 に対する誘導作用が認められ、陽性対照であるリファンピシン (10 μ mol/L) の CYP3A4 に対する誘導作用の 33.6~50.4%であった。
- ヒト肝細胞に本薬 (0.01~10 μ mol/L) を処置し、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量が検討された。本薬 10 μ mol/L により CYP3A4 及び 2B6 の mRNA 量が増加し、mRNA 増加量は、陽性対照 (CYP3A4 ではリファンピシン (10 μ mol/L)、2B6 ではフェニトイン (50 μ mol/L)) のそれぞれ 69 及び 75%であった。本薬は、検討された最高濃度においても、CYP1A2 の mRNA 量に影響を及ぼさなかった。

3) トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp 及び胆汁酸排泄ポンプ (以下、「BSEP」) の基質であり、乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」)、多剤耐性関連タンパク (以下、「MRP」) 2、多剤排出輸送体 (以下、「MATE」) 1、有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1、1B3 及び 2B1 並びに有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 1 の基質ではないことが示された。しかしながら、ラット及びイヌに ¹⁴C 標識体を単回経口投与した際の、放射能の尿中排泄率は 1 及び 7%未満であったこと (「(4) 1) 尿、糞及び胆汁中排泄」の項参照) 等を考慮すると、尿細管分泌に関与する P-gp の阻害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、本薬と P-gp 基質を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。また、マウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験において、本薬投与による胆汁鬱滞を示唆する所見が認められていないことを踏まえると、本薬は胆汁酸 (BSEP 基質) の胆汁中排泄を競合阻害する可能性は低く、本薬の臨床使用時に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- P-gp 発現 MDCK II 細胞株を用いて、本薬 (0.3~10.8 μ mol/L) の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比 (以下、「efflux ratio」) は、P-gp 阻害剤 (GF120918 2 μ mol/L) 存在下では 0.6~0.8 であり、P-gp 阻害剤非存在下では 2.2~38 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株 (以下、「BCRP 発現 MDCK II 細胞株」) を用いて、本薬 (0.05~10.8 μ mol/L) の BCRP を介した輸送が検討された。その結果、BCRP 阻害剤 (GF120918 2 μ mol/L) 存在下及び非存在下における本薬の efflux ratio は、それぞれ 0.6~0.7 及び 0.8~1.7 であった。
- 組換えバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ、ヒト BSEP を発現させたベシクル (以下、「BSEP 発現ベシクル」)、又は MRP2 を発現させたベシクル (以下、「MRP2 発現ベシクル」)、並びに MATE1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株 (以下、「MATE1 発現 HEK293 細胞株」) を用いて、¹⁴C 標識体 (0.1 又は 1 μ mol/L) の BSEP、MRP2 及び MATE1 を介した輸送が検討された。その結果、¹⁴C 標識体は BSEP 非発現ベシクルと比較して BSEP 発現ベシクルに多く取り込まれた。一方、MRP2 発現ベシクル及び MATE1 発現 HEK293 細胞株における ¹⁴C 標識体の取込みは、MRP2 非発現ベシクル及び MATE1 非発現 HEK293 細胞株とそれぞれ同程度であった。
- ヒト肝細胞を用いて、¹⁴C 標識体 (0.07~0.7 μ mol/L) のヒト OATP1B1、1B3 及び 2B1 並びに OCT1 を介した輸送が検討された。その結果、¹⁴C 標識体はヒト肝細胞へ取り

込まれたものの、OATP1B1 及び 1B3（リファマイシン及びシクロスポリン A）、OATP2B1（モンテルカスト）及び OCT1（キニジン）阻害剤の併用下において、 ^{14}C 標識体の輸送は阻害されなかった。

さらに、以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 1B3、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 及び 3、並びに MATE1 を阻害することが示された。しかしながら、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の定常状態における $C_{\max}$ は $0.04\mu\text{mol/L}$ であること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外第 I / II 相試験」の項参照）、及び本薬の血漿タンパク結合率が 96.3～98.6%であること（「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 1B3、OAT1 及び 3、並びに MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- P-gp 発現 MDCK II 細胞株を用いて、 ^3H 標識したジゴキシシン (30nmol/L) の P-gp を介した輸送に対する本薬 ($0.1\sim 50\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: $5.5\mu\text{mol/L}$)。
- BCRP 発現 MDCK II 細胞株を用いて、 ^3H 標識したシメチジン (80nmol/L) の BCRP を介した輸送に対する本薬 ($0.3\sim 100\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: $1.1\mu\text{mol/L}$)。
- ヒト OATP1B1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO 細胞株) 及びヒト OATP1B3 を発現させた HEK-MSR II 細胞株を用いて、 ^3H 標識したエストラジオール- 17β -D-グルクロニド ($0.02\mu\text{mol/L}$) の OATP1B1 及び 1B3 を介した輸送に対する本薬 ($0.1\sim 30\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び 1B3 に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 1.3 及び $0.94\mu\text{mol/L}$)。
- ヒト BSEP 又は MRP2 発現ベシクル、OAT1 又は 3 を発現させたマウス近位尿細管由来 S_2 細胞株、OCT2 を発現させた HEK293 細胞株並びに MATE1 発現 HEK293 細胞株を用いて、BSEP、MRP2、OAT1 及び 3、OCT2 並びに MATE1 を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬 ($0.03\sim 30\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1、OAT3 及び MATE1 に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 1.34、2.58 及び $0.0609\mu\text{mol/L}$)。また、 IC_{50} 値は算出されなかったものの、本薬 $30\mu\text{mol/L}$ で OCT2 に対して阻害作用を示した。本薬は検討した最高濃度においても BSEP 及び MRP2 に対する阻害作用を示さなかった。

*:各トランスポーターの基質として、BSEP に対しては ^3H 標識したタウロコール酸 ($2\mu\text{mol/L}$)、MRP2 に対しては ^3H 標識したエストラジオール- 17β -D-グルクロニド ($10\mu\text{mol/L}$)、OAT1 に対しては ^3H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 ($1\mu\text{mol/L}$)、OAT3 に対しては ^3H 標識した硫酸エストロン ($0.05\mu\text{mol/L}$)、並びに OCT2 及び MATE1 に対しては ^{14}C 標識したメトホルミン ($10\mu\text{mol/L}$) がそれぞれ用いられた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

薬物動態学的相互作用について

申請者は、*in vitro* 試験の結果、本薬は CYP2C8 を阻害すること（「<提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項参照）が示唆されたことを踏まえ、臨床使用時における本薬と CYP2C8 の基質との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験における CYP2C8 の IC_{50} 値（「<提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項参照）は、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の定常状態における $C_{\max}$ （「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外第 I

／Ⅱ相試験」の項参照）と比較して高値であることを考慮すると、臨床使用時において CYP2C8 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。なお、臨床試験における CYP2C8 基質との併用例について、相互作用が原因とされる有害事象は報告されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点までに実施された臨床試験において、本薬と CYP2C8 の基質との薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる臨床上の重大な懸念は認められていないと考える。ただし、薬物代謝酵素及びトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

in vivo 試験において、特記しない限り本薬は微粉化して用いられた。また、溶媒として 1.5%HPMC、5%マンニトール、0.2%ラウリル硫酸ナトリウム（以下、「SDS」）が用いられた。

（1）単回投与毒性試験

1) ラット小核試験

ラットにおいて単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット小核試験に基づき、急性毒性及び概略の致死量が評価された。

ラット（SD、雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.5、1.5、2.5（雄のみ）及び 3mg/kg/日 が 2 日間経口投与された。死亡例は、3 日目に 2.5mg/kg/日群（雄）の 1/3 例及び 3mg/kg/日群の雌雄各 1/3 例で認められた。1.5mg/kg/日以上群で軟便・液状便、立毛及び活動性低下、雌の 0.5mg/kg/日以上群及び雄の 1.5mg/kg/日以上群で体重減少が認められた。

上記の結果を踏まえ、ラット（SD、雄 7 例/群）に本薬 0（溶媒）、1 及び 2mg/kg/日 が 2 日間経口投与された。死亡例は認められず、1mg/kg/日以上群で立毛、活動性低下、体重減少等が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は、雌で 3mg/kg/日及び雄で 2.5mg/kg/日と推定された。

2) イヌ急性毒性試験（参考資料）

イヌ（ビーグル、雌雄各 1 例/群）に非微粉化の本薬 0.5mg/kg が単回経口投与、並びに非微粉化の本薬 0.15（1 日目）及び 3mg/kg/日（16 日目）が経口投与された。

0.15 及び 3mg/kg/日を投与した群において、3mg/kg/日投与後に一般状態の悪化が認められたことから、3mg/kg/日の投与 1 及び 5 日後に各 1 例が切迫屠殺され、出血及び急性炎症を伴う胃潰瘍・びらん、小腸陰窩粘膜の壊死、胸腺及びパイエル板におけるリンパ組織萎縮・壊死、骨髓細胞密度低下等が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 0.5～3mg/kg と判断された。

（2）反復投与毒性試験

1) マウス 26 週間反復経口投与毒性試験

マウス（ICR、雌雄各 12 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.1、0.3 及び 1.0mg/kg/日 が、最長 26 週間経口投与された。

1.0mg/kg/日群で、一般状態の悪化が認められたことから、雄では 23 日目、雌では 22 日目にそれぞれ投与が中止され、雄では 42 日目に全例が切迫屠殺された。雌では 43 日目か

ら 0.6mg/kg/日で投与が再開されたものの、死亡又は切迫屠殺例が認められたことから、78 日目に投与が終了された。また、0.3mg/kg/日群で、死亡又は切迫屠殺例が認められたこと等から、雌では 92 日目、雄では 93 日目にそれぞれ投与が終了された。0.3mg/kg/日以上群における死亡又は切迫屠殺例では、活動性低下、冷感、消瘦、円背位、虚脱、筋緊張低下、部分閉眼、皮膚蒼白、腹部膨満、呼吸異常、歩行失調、振戦等の一般状態悪化が認められ、死因又は状態悪化の原因は結腸のびらん・潰瘍・炎症及び腸管穿孔による腹膜炎と判断された。

0.1mg/kg/日以上群で、盲腸、結腸及び直腸の肥厚・暗色部・癒着、脾臓、下顎リンパ節及び腸管膜リンパ節の大型化・形質細胞増加、皮膚の痂皮及び潰瘍、脾臓の髓外造血、骨髓過形成、肝臓の髓外造血・類洞内好中球数増加、0.3mg/kg/日以上群で、結腸穿孔、胸腺小型化、腺胃の変性及び壊死、下顎リンパ節及び腸管膜リンパ節のリンパ球増加・リンパ球壊死、胸腺萎縮及び脾臓腺房細胞の萎縮、1.0mg/kg/日群で、骨髓の変性・壊死及び肝細胞の単細胞壊死が認められた。また、0.1mg/kg/日群で、眼科学的検査、血液学的検査及び器官重量測定が実施され、好中球数及び単核球数の高値を伴う総白血球数の高値、網状赤血球数及び血小板数の高値、アルブミンの低値及びクレアチニンの高値、脾臓重量の増加が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.1mg/kg/日未満、最大耐量は 0.1mg/kg/日と判断された。なお、0.1mg/kg/日群における AUC_{0-24h} (453ng・h/mL) は、臨床曝露量*の約 1.2 倍であった。

*：国内第 I 相試験 (MEK114784 試験) において、日本人進行固形癌患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の AUC_{0-24h} は 375ng・h/mL であった。

2) ラット 3 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 10~16 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.016、0.031、0.0625 及び 0.125mg/kg/日が 3 週間経口投与された。0、0.0625 及び 0.125mg/kg/日群の雌雄各 6 例/群では 2 週間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

0.125mg/kg/日群の雌 1/10 例で、浸出性皮膚病変の増悪及び体重減少が認められたことから、投与 20 日目に切迫屠殺され、表皮肥厚、浸出液及び細菌感染を伴う皮膚潰瘍、腺胃の鉍質沈着、組織球浸潤を伴う肝細胞壊死、骨髓過形成並びに下顎リンパ節及び頸部リンパ節のリンパ形質細胞密度の増加が認められた。

雄では、0.016mg/kg/日以上群で、網状赤血球数及び好酸球数の低値、門脈周囲肝細胞空胞化、0.031mg/kg/日以上群で、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の高値、腺胃の鉍質沈着、0.0625mg/kg/日以上群で、リン、カルシウム・リン積及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) の高値、皮膚の痂皮・表皮肥厚・潰瘍、下顎リンパ節及び頸部リンパ節のリンパ形質細胞密度増加、0.125mg/kg/日群で、好中球数及び単球数の高値、血清アルブミンの低値が認められた。

雌では、0.016mg/kg/日以上群で、白血球数、好中球数及び単球数の高値、ALT の高値、腺胃の鉍質沈着、門脈周囲肝細胞空胞化、0.0625mg/kg/日以上群で、リン、カルシウム・リン積及び AST の高値、アルブミンの低値、皮膚の痂皮・表皮肥厚・潰瘍、下顎リンパ節及び頸部リンパ節のリンパ形質細胞密度増加、0.125mg/kg/日群で、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の低値、網状赤血球数、赤血球分布幅、好酸球数、好塩基球数、非染色性大型球数及び血小板数の高値、尿タンパク及び尿タンパク/クレアチニン比の高値、腋窩リンパ節のリンパ形質細胞密度増加、骨髓過形成が認められた。

回復期間終了後において、いずれの所見についても回復性又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雌雄ともに 0.016mg/kg/日未満、最大耐量は雄で 0.125mg/kg/日及び雌で 0.0625mg/kg/日と判断された。

3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 12~18 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.016 (雌のみ)、0.031、0.0625 及び 0.125 (雄のみ) mg/kg/日が最長 13 週間経口投与された。雄の 0.031mg/kg/日群及び雌の 0.016mg/kg/日群を除く各投与群の雌雄各 6 例/群では 4 週間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

雌の 0.0625mg/kg/日群 3/18 例、雄の 0.0625mg/kg/日群 2/18 例、雄の 0.125mg/kg/日群 3/18 例が切迫屠殺された。切迫屠殺に至った状態悪化の原因は、雄の 0.0625mg/kg/日群 1 例では胃の炎症、当該 1 例以外の動物では皮膚病変であると判断された。雌の 0.0625mg/kg/日群及び雄の 0.125mg/kg/日群について、試験 50 日目に生存例全例が切迫屠殺され試験が終了されたことから、回復性は検討されていない。

雄では、0.031mg/kg/日以上群で、皮膚病変 (痂皮、乾燥、赤色化等)、好中球数及び単球数の高値、リンパ球数の低値、リンパ節の大型化、胃粘膜の肥厚・暗色巣・陥凹部、胃の扁平上皮のびらん・炎症・過形成、皮膚の表皮肥厚・びらん・潰瘍・浸出液・痂皮、0.0625mg/kg/日以上群で、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、ALT、AST 及びリンの高値、総タンパク及びアルブミンの低値、皮膚の急性又は亜急性炎症、骨髓の過形成・変性・壊死、門脈周囲肝細胞空胞化、肝細胞壊死、リンパ節のリンパ形質細胞過形成、副腎皮質の肥大・過形成、腺胃の鉍質沈着、腺拡張、0.125mg/kg/日群で、体重増加抑制、クレアチニン及びカリウムの低値、薄毛・脱毛、脾臓の髄外造血、膝関節骨端板肥厚が認められた。

雌では、0.016mg/kg/日以上群で、皮膚病変 (痂皮、乾燥、赤色化等)、リンの高値、薄毛・脱毛、卵胞嚢胞増加及び黄体数減少、卵巢重量の低値、0.031mg/kg/日以上群で、好中球数の高値、リンパ球数の低値、総タンパク及びアルブミンの低値、副腎重量高値、リンパ節の大型化、胃粘膜の肥厚・陥凹部、胃の扁平上皮のびらん・炎症・過形成、皮膚の表皮肥厚・びらん・潰瘍・浸出液・痂皮、骨髓の過形成、門脈周囲肝細胞空胞化、リンパ節のリンパ形質細胞過形成、並びに脾臓の髄外造血、0.0625mg/kg/日群で、体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、好中球数の高値、ALT 及び AST の高値、血清クレアチニン及びカリウムの低値、胃粘膜の暗色巣、皮膚の急性又は亜急性炎症、副腎皮質の肥大・過形成、骨髓の変性・壊死、肝細胞壊死、腺胃の鉍質沈着、腺拡張が認められた。

回復性が検討されなかった雌の 0.0625mg/kg/日群及び雄の 0.125mg/kg/日群以外の群において投与期間中に認められた所見は概ね回復性又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、雄では 0.031mg/kg/日未満、雌では 0.016mg/kg/日未満、最大耐量は、雌雄ともに 0.031mg/kg/日と判断された。なお、雌 0.016mg/kg/日群及び雌雄 0.031mg/kg/日群における AUC_{0-4} (それぞれ 102、158 及び 95.4ng・h/mL) は、臨床曝露量*の約 0.3~0.4 倍であった。

*: 国内第 I 相試験 (MEK114784 試験) において、日本人の進行固形癌患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の AUC_{0-24h} は 375ng・h/mL であった。

4) イヌ 3 週間反復経口投与毒性試験

雄イヌ (ビーグル、各 3~5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.025、0.038 及び 0.075mg/kg/日が、雌イヌ (ビーグル、各 3~5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.015、0.020 及び 0.025mg/kg/日が、それぞれ最長 3 週間経口投与された。雄の 0.025mg/kg/日群及び雌の 0.015mg/kg/日群を除き、各 2 例/群については投与終了後、2 週間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

雄の 0.038mg/kg/日群 1/5 例及び 0.075mg/kg/日群 3/5 例の死亡例又は切迫屠殺例が認められた。当該動物では、食欲不振、異常便 (軟便、粘液便、液状便及び無便)、粗毛、体重減少等が認められ、死因又は状態悪化の原因は、盲腸及び結腸付属リンパ節のリンパ球減少を伴う消化管のびらん及び好中球性炎症と判断されており、炎症の二次的変化と考えられる脾臓赤脾、肝臓及び頸部/下顎リンパ節類洞内の好中球数増加、骨髓過形成及び肝クッパ

一細胞活性化が認められた。雌では、死亡例は認められなかった。

雄では、0.075mg/kg/日群 2/5 例で、活動性低下、食欲不振及び異常便等が認められ、投与 8 日目に投与が中止され、輸液及び抗生物質の投与等が実施された結果、休薬 10 日目までにいずれの所見も消失し、休薬 14 日目に剖検された。0.025mg/kg/日以上群で、網状赤血球数及び血清アルブミンの低値、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、白血球数、単球数及び好中球数の高値、0.038mg/kg/日群で、ALP 及びコレステロールの高値、骨髓過形成、脾臓赤脾髄の類洞内好中球数の増加、0.075mg/kg/日群で、総ビリルビンの高値（試験 8 日）、トリグリセリドの高値、胸腺リンパ球減少が認められた。

雌では、0.015mg/kg/日以上群で、網状赤血球数の低値、0.025mg/kg/日群で、単球数の高値が認められたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断された。

回復期間において、雄の 0.075mg/kg/日群では、網状赤血球数の更なる低値並びに ALT 及びグルタミン酸脱水素酵素の高値が認められた。当該所見を除き、本薬投与群において投与期間中に認められた所見は、いずれも回復性又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は雄 0.025mg/kg/日未満及び雌 0.025mg/kg/日、最大耐量は雌雄ともに 0.025mg/kg/日と判断された。

5) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 4～6 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.0075、0.015 及び 0.03mg/kg/日が最長 13 週間経口投与された。本薬 0（媒体）、0.015 及び 0.03mg/kg/日群の雌雄各 2 例/群については投与 4 週間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

0.03mg/kg/日群では、0.03mg/kg/日で投与開始したところ、重度の皮膚病変（皮膚の赤色化を伴う痂皮等）、体重減少、摂餌量減少及び異常便（軟便、液状便及び糞量減少）等が認められたことから、11 日目以降に投与が中止され、10 日間の休薬期間後に 0.023mg/kg/日に減量して 10 週間投与された。0.03mg/kg/日群の雄 1/6 例で、14 日目（休薬 2 日目）に一般状態悪化（虚脱、脱水及び直腸温上昇等）により切迫屠殺され、状態悪化の原因は炎症を伴う舌、食道及び胃のびらん・潰瘍と判断された。当該動物では、好中球数及び単球数の高値、骨髓過形成、胸腺及び回腸付属リンパ組織の萎縮、盲腸、結腸、下顎・腸管膜リンパ節、回腸付属リンパ組織及び脾臓における好中球浸潤・好中球性炎症が認められた。

雄では、0.0075mg/kg/日以上群で、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値及びアルブミンの低値、0.015mg/kg/日以上群で、網状赤血球数の低値が認められた。

雌では、0.015mg/kg/日以上群で、網状赤血球数及びアルブミンの低値、0.03mg/kg/日群で、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値が認められた。

雌雄の生存例で認められた血液学的検査及び血液生化学的検査値の変化はいずれも軽度であること、並びに関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

回復期間終了後に、投与期間中に認められた所見は、いずれも回復性が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は、雌雄いずれも 0.023mg/kg/日と判断された。0.023mg/kg/日群における AUC_{0-t} (139ng・h/mL) は、臨床曝露量*の約 0.4 倍であった。

*：国内第 I 相試験（MEK114784 試験）において、日本人進行固形癌患者に本薬 2mg を QD で 15 日間反復経口投与した際の AUC_{0-24h} は 375ng・h/mL であった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた小核試験が実施された。なお、小核試験を除く試験は、非微粉化の本薬が用いられた。いずれの試験においても、本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

本薬は悪性黒色腫の治療を目的としているため、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬は悪性黒色腫の治療を目的としているため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

雄生殖器に対する影響について、マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験(「(2) 反復投与毒性試験」の項参照)において、雄生殖器に対する影響は認められていないことから、本薬が雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

雌生殖器に対する影響については、ラット反復投与毒性試験(「(2) 3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照)において、卵胞嚢胞増加及び黄体数減少が認められた。以下の公表論文を考慮すると、当該所見は本薬の MEK 阻害作用によるものと考えられ、本薬は雌受胎能に悪影響を及ぼす可能性があることから、添付文書等を用いて、ラット毒性試験において当該所見が認められた旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

- MEK-ERK 経路の阻害は、顆粒膜細胞の生存性低下及びアポトーシス誘導を誘発すること (Zoolog Sci 2003; 20: 193-201)。
- MEK-ERK 経路の阻害は、卵胞刺激ホルモンの放出を抑制するフォリスタチン及び排卵を促す遺伝子の転写の活性化を低下させる可能性が示唆されていること (Endocr J 2006; 53: 225-235, Mol Cell Endocrinol 2008; 294: 52-60)。
- 多嚢胞性卵巣症候群の患者から採取した莢膜細胞では MEK-ERK 経路の抑制が認められること (Mol Endocrinol 2005; 19: 379-90)。
- MEK-ERK 経路の上流に位置する VEGF は、卵胞形成、黄体形成及び黄体機能に重要な役割を果たすこと (Nat Med 1998; 4: 336-40)。

2) 胚・胎児発生に関する試験

i) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、21～22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.062/0.016、0.094/0.031 及び 0.125/0.062mg/kg/日 (初回投与量/2 回目以降の投与量) が妊娠 6～17 日目まで反復経口投与された。その結果、0.125/0.062mg/kg/日群の母動物における毒性が軽微であったことから、妊娠ラット (SD、各 4 例/群) に本薬 0 (溶媒) 及び 0.375/0.125mg/kg/日 (初回投与量/2 回目以降の投与量) が妊娠 6～17 日目まで経口投与された。

母動物では、0.125/0.062mg/kg/日群以上の群で痂皮が認められた。0.062/0.016mg/kg/日以上の群で、妊娠 6～9 日目、0.375/0.125mg/kg/日群で、妊娠 12～15 日目に体重増加量の低値が認められたが、いずれの本薬投与群においても妊娠 6～18 日の体重増加量は対照群との明確な差異は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

胚・胎児では、0.094/0.031mg/kg/日以上群で、胎児体重の低値、0.375/0.125mg/kg/日群で、着床後死亡率の高値が認められた。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は、それぞれ 0.094/0.031mg/kg/日及び 0.062/0.016mg/kg/日と判断された。母動物及び胚・胎児毒性に対する無毒性量における AUC_{0-t} (それぞれ 110 及び 52.3ng・h/mL) は、臨床曝露量*のそれぞれ 0.3 倍及び 0.14 倍であった。

*: 国内第 I 相試験 (MEK114784 試験) において、日本人進行固形癌患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の AUC_{0-24h} は 375ng・h/mL であった。

ii) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ (Dutch Belted、21～22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.077/0.0385、0.154/0.077 及び 0.308/0.154mg/kg/日 (初回投与量/2 回目以降の投与量) が妊娠 7～19 日目まで反復経口投与された。

母動物では、0.077/0.0385mg/kg/日以上以上の群で、用量依存的な体重増加量の低値、0.308/0.154mg/kg/日群の 1 例で、妊娠 18 日目に流産が認められた。

胚・胎児では、0.077/0.0385mg/kg/日以上以上の群で、胎児体重の低値、中手骨、頭頂骨、舌骨及び胸骨分節の不完全骨化、0.154/0.077mg/kg/日以上以上の群で、趾骨及び前頭骨の不完全骨化、並びに距骨及び恥骨の未骨化、0.308/0.154mg/kg/日群で、尾椎弓・椎体及び頭頂間骨の不完全骨化、趾骨の未骨化、鼻骨形態異常、肩甲骨湾曲及び大泉門開大が認められた。これらの 0.077/0.0385mg/kg/日以上以上の群で認められた骨格異常は、胎児体重の低値との関連性が認められたことから、胎児の成長抑制に伴い生じる骨化遅延に関連した変化と判断された。また、0.308/0.154mg/kg/日群で、胎児 3/137 例に口蓋裂が認められたものの、当該 3 例は同腹児であったこと、及び発現率が試験実施施設の背景値の範囲内であったことから、本薬投与によるものではないと判断された。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児の発生に関する無毒性量は、いずれも 0.077/0.0385mg/kg/日未満と判断された。母動物 0.077/0.0385mg/kg/日群における AUC_{0-4} (31.9ng・h/mL) は臨床曝露量*の 0.09 倍であった。

*：国内第 I 相試験 (MEK114784 試験) において、日本人進行固形癌患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の AUC_{0-24h} は 375ng・h/mL であった。

以上の検討結果及び以下の公表論文を踏まえ、本薬は胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があることから、妊娠可能な女性患者に本薬を投与する場合には、適切な避妊を行うよう指導すること、及び妊娠した場合の胎児に対する危険性を患者に説明することが必要である。また、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本薬を投与するよう、添付文書等を用いて注意喚起する、と申請者は説明している。

- MEK-ERK 経路は胚・胎児発生に重要な役割を果たしており、MEK1 及び ERK2 の欠損によりそれぞれ胎盤及び胚体外組織の形成異常を引き起こし、いずれも妊娠初期から中期に胚胎児死亡を誘発すること (Development 2006; 133: 3429-40、Curr Biol 1999; 9: 369-72、Genes Cells 2003; 8: 847-56、EMBO Rep 2003; 4: 964-8)。
- MEK1 及び MEK2 遺伝子を皮膚特異的に欠損させると、皮膚の低形成に伴う表皮バリア機能の破綻により、胎児の小型化及び死亡が認められること (Dev Cell 2007; 12: 615-29)。

3) 幼若動物を用いた試験

本承認申請において、幼若動物を用いた試験成績は提出されていない。

機構は、幼若動物を用いた試験成績及び小児に対して本薬が投与された場合のリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

幼若ラット (生後 7～45 日) に本薬を投与した試験が実施されており、当該試験において、成長への影響 (体重増加量低値、大腿骨長の低値)、性成熟の遅れ、リンの恒常性への影響 (リン高値等)、骨 (一次海綿骨の壊死、骨吸収促進、骨端肥厚・変性)、眼 (角膜の鈣質化・変性)、皮膚及び肝臓への影響、心臓重量の高値、乳腺の発達への影響、黄体数の減少及び卵巣重量の低下が認められた。なお、本試験の無毒性量は最低用量未満であり、最低用量における AUC (107.8ng・h/mL) は臨床曝露量*未満であった。上記の所見のうち、角膜の鈣質化・変性等は成熟ラットでは認められていない所見であった。また、ラット反復投与毒性試験等において骨端板肥厚が認められており (「(2) 3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照)、骨端板閉鎖前の小児において、骨への影響が懸念される。

*：国内第Ⅰ相試験（MEK114784 試験）において、日本人進行固形癌患者に本薬 2mg を QD で反復経口投与した際の AUC_{0-24h} は 375ng・h/mL であった。

以上より、小児に対して本薬が投与された場合には、成人と比較して毒性が強く発現する可能性が考えられることから、小児に対する有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書等において注意喚起する予定である。また、本薬のヒト乳汁中への移行は不明であることから、乳汁を介して小児が本薬に曝露される可能性を考慮すると、授乳婦に本薬を投与する際には、授乳を中止させる必要があると考える。なお、上記の幼若動物を用いた試験成績は、資材等を用いて情報提供する予定である。

（6）その他の毒性試験

1) 心毒性に関する検討

臨床試験において認められた左室駆出率減少（「4.（iii）＜審査の概略＞（3）2）心臓障害」の項参照）の発現機序を検討することを目的として、初代培養ラット心筋細胞を用いた試験及びマウスを用いた試験が実施され、参考資料として提出された。

ラット心筋細胞を用いた試験では、細胞生存率及びミトコンドリアの機能に対する本薬の影響は認められなかった。また、マウスに本薬が最高 0.5mg/kg/日の用量で 21 日間経口投与された試験では、左室機能の用量依存的な低下、心拍数及び心重量の減少が認められたが、心収縮予備能は保持されていることが確認され、剖検及び病理組織学的検査において本薬投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

以上の検討結果等に基づき、臨床試験で観察された左室駆出率減少は、本薬の心筋細胞に対する直接的な細胞毒性及びミトコンドリアの機能障害によるものではないと考える、と申請者は説明している。

2) *in vitro* 光毒性試験

マウス線維芽細胞由来 Balb/c 3T3 細胞株を用いて、本薬 0.1638～40μg/mL の用量で光毒性が検討された。UV-A 照射及び非照射時における増殖抑制作用の IC₅₀ 値（2.92μg/mL 及び 18.98μg/mL）から算出された photo irritation factor（UV-A 非照射群の IC₅₀/UV-A 照射群の IC₅₀）は 6.5 であり、陽性基準である 5 以上であったことから、本薬は光毒性を有する可能性が示唆された。

なお、本薬投与による光毒性に起因する有害事象の発現リスクについては、臨床試験の結果も踏まえ、「4.（iii）＜審査の概略＞（3）7）皮膚障害」の項に記載した。

3) 本薬及び DAB のイヌ 4 週間併用経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル犬、雌雄各 3 例/群）に本薬/DAB が 0/0（溶媒：5%マンニトール、0.2%SDS 含有 1.5%HPMC/空のゼラチンカプセル）、0.0075/5 及び 0.0225/20mg/kg/日が 4 週間反復併用経口投与された。なお、本薬は QD、DAB はゼラチンカプセルに充填して 1 日 2 回投与された。

0.0225/20mg/kg/日群の雄 1/3 例が一般状態悪化（発熱、摂餌量及び体重減少及び暗赤色/黒色の液状便）のため投与 11 日目に切迫屠殺され、貫壁性・血管周囲性の好中球性・組織球性炎症を伴う右冠動脈外膜変性/壊死、結腸及び直腸粘膜の好中球性炎症、並びに胸腺リンパ球減少が認められた。

0.0075/5mg/kg/日群の雌 1/3 例及び 0.0225/20mg/kg/日群の雌全例で明らかな体重減少が認められたことから、投与 12 日目以降に補助食品が与えられた結果、投与期間終了時には当該用量群の雌の体重は対照群と同程度まで回復した。

0.0075/5mg/kg/日以上群で体重減少、食欲不振、異常便（暗赤又は黒色の軟便及び液状便）、嘔気、嘔吐、胸腺重量の減少、胃幽門部粘膜上皮の肉芽腫性炎症、腸間膜リンパ節の組織球症・組織球内異物、胸腺のリンパ球減少、精巣上皮変性、0.0225/20mg/kg/日群で鼻口部の皮膚赤色化、耳介の痂皮、白血球数、好中球数及び単球数の高値、ALP の高値、ア

ルブミンの低値、精巣上体の精子数減少・管腔内変性精子細胞が認められた。

本薬/DABにより、本薬又はDABの単独投与でも認められた所見のうち、全身毒性並びに結腸及び直腸の好中球性炎症の増強が認められた。一方、DABの反復投与毒性試験で高い発現率を示した皮膚病変は認められなかった。また、本薬又はDABの単独投与では認められなかった腸間膜リンパ節の組織球症・組織球内異物及び胃幽門部粘膜上皮の肉芽腫性炎症が認められており、当該所見について、申請者は以下のように説明している。

- 腸間膜リンパ節における組織球症及び組織球内異物蓄積について、発現機序は不明であるものの、以下の理由から、本薬の臨床使用時において、当該所見に関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
 - 異物に対する反応が生じた際に観察される所見であり、腸管膜リンパ節では通常観察される所見であること。
 - 本試験で認められた所見は軽微であったこと。
- 胃の肉芽腫性炎症について、①本薬の反復投与毒性試験で認められた胃腸管の病理組織学的変化と組織学的に異なっていること、及び②病変に伴って認められた異物について特定されていないことから、発現機序は不明である。したがって、当該所見のヒトへの外挿性を考察することは困難であると考え。しかし、下記の理由から、本薬の臨床使用時において、当該所見に関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
 - 本試験で認められた所見は軽微であったこと等から、一般状態の悪化を引き起こす所見ではないと考えること。
 - 臨床試験 (MEK115306 試験) において (「4. (iv) (8) 海外第Ⅲ相試験 (MEK115306 試験)」の項参照)、本薬/DABにより、本薬単独投与と比較して、胃炎との関連が示唆される悪心及び嘔吐の発現率の明確な増加は認められなかったこと。

4) 不純物の安全性評価

原薬の製造工程で生じる不純物等の遺伝毒性について、DEREKを用いた*in silico*解析が実施された。その結果、出発物質である化合物A*、出発物質に混在する類縁物質である不純物A* 及び 不純物B* において遺伝毒性の発現リスクが示唆された。これらの不純物について、申請者は、以下のように説明している。

化合物A* 及び 不純物A* については、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性であることが報告されている (Environ Mol Mutagen 1988; 11 suppl.12: 1-158)。また、不純物B* について、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったものの、化合物A*及び不純物A*に変換される可能性が示唆されていることから、潜在的遺伝毒性物質として取り扱う必要がある。しかしながら、原薬における化合物A*、不純物A* 及び 不純物B* の含有量の測定データを基に、化合物A*、不純物A* 及び 不純物B* の総量の最大値 (225ppm) を推定し、臨床使用時における最大摂取量 (0.45µg/日) を算出した結果、Threshold of Toxicological Concernである1.5µg/日 (ICH M7 Harmonized Tripartite Guideline (ICH, 2014年)) 未満であったことから、本薬の臨床使用時に当該不純物による遺伝毒性を発現するリスクは低いと考える。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

骨への影響について

機構は、ラット反復投与毒性試験において骨で所見 (骨端板肥厚) が認められていること (「<提出された資料の概略> (2) 3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照) から、本薬の臨床使用時に骨への影響が認められる可能性について説明を求め、申請者は

以下のように回答した。

本薬をラットに最長12日間反復経口投与した毒性試験において、骨端板肥厚以外の骨及び軟骨所見として、本薬1.0mg/kg/日以上で、骨端の軟骨下骨梗塞の所見が認められた。

骨端板肥厚は、本薬以外のMEK阻害剤（PD325901）及び線維芽細胞増殖因子受容体（以下、「FGFR」）阻害剤（PD176067）を投与したラット、並びにFGFR-3遺伝子欠損マウスにおいても認められており（Toxicol Pathol 2005; 33: 449-455、Cell 1996; 84: 911-921等）、骨端板肥厚は、本薬によるMEK阻害により、FGFR経路が遮断されることに起因する可能性があると考ええる。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、本承認申請における本薬の投与対象である成人では骨端線が閉鎖していることから、本薬投与が骨に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、ラット反復投与毒性試験で認められた骨の所見については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する。

- 本薬投与により骨端の軟骨下骨梗塞及び骨端板の肥厚が認められたラットでは、生後29カ月においても骨端閉鎖が認められないこと（Contemp Top Lab Anim Sci 2002; 41: 21-26）。
- 骨端閉鎖後の生後11～21カ月齢のイヌを用いた反復投与毒性試験では、本薬投与による骨への影響は認められていないこと（「＜提出された資料の概略＞（2）4）イヌ3週間反復経口投与毒性試験」及び「＜提出された資料の概略＞（2）5）イヌ13週間反復経口投与毒性試験」の項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、「本薬」）の投与量は、遊離体換算量で記載する。

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の経口製剤として、臨床試験用製剤（0.125、0.25、0.5、1、2 及び 5mg 錠）及び市販予定製剤（0.5 及び 2mg 錠）があり、両製剤を用いて、薬物動態（以下、「PK」）が検討された（下表）。なお、両製剤間において、0.5mg 錠ではフィルムコーティング層の着色剤が、2mg 錠では内核の直径、厚み及び表面積がそれぞれ異なっており、①臨床試験用製剤 0.5mg 錠と市販予定製剤 0.5mg 錠、及び②臨床試験用製剤 2mg 錠と市販予定製剤 2mg 錠との間の処方変更水準は、いずれも「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）の「B 水準」に相当し、生物学的同等性は溶出試験によりそれぞれ確認されている。

各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
臨床試験用製剤 (0.125、0.25、0.5、 1、2 及び 5mg)	国内第 I 相試験（MEK114784試験*1）、海外第 I 相試験（MEK111054試験*2、MEK113709試験*3、MEK115064試験*3及び MEK112111試験*4）、海外第 I / II 相試験（BRF113220試験*5）、海外第 II 相試験（MEK113583試験*4）、海外第 III 相試験（MEK114267試験*5）
市販予定製剤 (0.5 及び 2mg)	国内第 I / II 相試験（MEK116885試験）、国内第 II 相試験（MEK117134試験）、海外第 III 相試験（MEK115306試験及び MEK116513試験）

*1：1mg 錠が使用された。*2：0.125、0.25、0.5、1 及び 2mg 錠が使用された。*3：2mg 錠が使用された。

*4：0.25、0.5、1 及び 2mg 錠が使用された。*5：0.5、1 及び 2mg 錠が使用された。

(1) 分析法

各臨床試験で使用された、v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「BRAF」) 遺伝子がコードするタンパクのコードン 600 のアミノ酸であるバリニン (V) が変異した BRAF (以下、「BRAF V600 変異」) の検査法は下表のとおりであった。なお、シスメックス・バイオメリュー社の「THxID BRAF キット」は、本薬及びダブラフェニブメシル酸塩 (以下、「DAB」) の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 27 年 3 月 19 日に製造販売承認申請された。

各臨床試験で使用された検査法

検査法	試験名
LSI メディサイエンス社のダイレクトシーケンス法	国内第 I / II 相試験 (MEK116885試験 (第 I 相パート))
Response Genetics 社の対立遺伝子特異的 PCR 法	海外第 III 相試験 (MEK114267試験)
シスメックス・バイオメリュー社の「THxID BRAF キット」を用いたリアルタイム PCR 法	国内第 I / II 相試験 (MEK116885試験 (第 II 相パート))、海外第 III 相試験 (MEK115306試験、MEK116513試験)
検査法を特定せず実施	海外第 I / II 相試験 (BRF113220試験)、海外第 II 相試験 (MEK113583試験)

PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

(2) 定量法

ヒト血漿の本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 0.25ng/mL であった。

(3) 国内第 II 相試験 (5.3.1.2 : MEK117134 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ：2014 年 7 月 4 日] >)

局所進行又は遠隔転移を有する胆道癌患者 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、市販予定製剤 (0.5 及び 2mg 錠) を用いて、本薬 2mg を空腹時に 1 日 1 回 (以下、「QD」)、反復経口投与し、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された (下表)。

投与 1 日目における、2mg 錠 1 錠投与時と 0.5mg 錠 4 錠投与時の本薬の曝露量に明らかな差異は認められなかった。

単回投与時における本薬の PK パラメータ

使用製剤	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
0.5mg 錠	11.0 (82.8)	1.0 (1.0, 2.5)	73.5 (40.4)
2mg 錠	14.1 (30.9)	1.2 (1.0, 2.0)	83.0 (27.5)

n=10、幾何平均値 (変動係数%)、*：中央値 (範囲)

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1 : MEK115064 試験<2011 年 6 月～2011 年 12 月>)

固形癌患者 4 例 (PK 解析対象は 4 例) を対象に、本薬の絶対的バイオアベイラビリティ (以下、「BA」) を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 2mg を空腹時に単回経口投与 1.5 時間後に ¹⁴C 標識した本薬 (以下、「¹⁴C 標識本薬」) 0.005mg を単回静脈内投与することとされた。

本薬の AUC_{0-t} から算出した絶対的 BA [90%信頼区間 (以下、「CI」)] (%) は 72.3 [50.0, 104.6] であった。静脈内投与時の本薬の血液クリアランス (以下、「CL」) (約 1.0L/h*) はヒトにおける肝血流量 (約 87L/h) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と比較して低値を示したことから、本薬の肝抽出率及び肝臓における初回通過効果は小さいと考える、と申請者は説明している。

*: 本薬の血漿 CL (3.2L/h) 及び臨床使用時の血漿中本薬濃度付近における血液/血漿比 (約 3) (「(ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 海外第 I 相試験」の項参照) に基づき算出。

(5) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.1.1 : MEK113709 試験<2011 年 5 月～2011 年 9 月>)

固形癌患者 24 例 (PK 解析対象は 22 例) を対象に、食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、臨床試験用製剤 (2mg 錠) を用いて本薬 2mg を空腹時又は高脂肪・高カロリー食 (総カロリーのうち脂質約 50%) 摂取開始 30 分以内に単回経口投与することとされ、1 期と 2 期の間の休薬期間は 7 日間とされた。

本薬の t_{max} の中央値は空腹時投与と比較して高脂肪・高カロリー食後投与で遅延し、また、空腹時投与に対する高脂肪・高カロリー食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.30 [0.24, 0.37] 及び 0.90 [0.80, 1.01] であった。その理由について、摂食により胃内容排出速度が遅延し、本薬の吸収速度が低下することで t_{max} が遅延し、血漿中本薬濃度が緩徐に上昇することで、 C_{max} が顕著に低下したと考えられる、と申請者は説明している。

(6) 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響について

申請者は、37℃における pH2.0～8.0 のブリトン-ロビンソン緩衝液*に対する本薬の溶解度は低く、pH による明確な影響は認められなかったことから、制酸剤投与等による胃内 pH の変動が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

*：ホウ酸、酢酸、リン酸の混合水溶液に水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH を調整。

<審査の概略>

(1) 市販予定製剤の 0.5mg 錠と 2mg 錠との間の生物学的同等性について

申請者は、市販予定製剤の 0.5mg 錠と 2mg 錠との間の生物学的同等性について、以下のように説明している。

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) に基づき溶出試験を実施した結果、0.5mg 錠と 2mg 錠との間で溶出挙動の同等性は示されなかった。上記のガイドラインでは、両製剤間の溶出挙動の同等性が示されなかった場合には、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施する旨が規定されているが、下記の理由等から、当該生物学的同等性試験を実施することは困難であるとする。なお、局所進行又は遠隔転移を有する胆道癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (MEK117134 試験) において、2mg 錠 1 錠投与時と 0.5mg 錠 4 錠投与時の本薬の曝露量に明確な差異は認められていない (「<提出された資料の概略> (3) 国内第Ⅱ相試験」の項参照)。

- 本薬の海外臨床試験において、突然死を含む重篤な有害事象が発現しており、健康成人を対象に本薬の臨床試験を実施することは安全性上の懸念があること。
- BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫は希少な疾病であり、臨床試験への当該患者の組入れには長期間を要することが想定されること。

機構は、本薬の臨床使用時における 0.5mg 錠の必要性及び 2mg 錠と 0.5mg 錠との互換使用の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (MEK116885 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (MEK116513 試験及び MEK115306 試験) において、有害事象の発現により本薬を減量する際には 0.5mg 錠を使用して本薬 1.0 又は 1.5mg を QD 投与する旨が規定された。その結果、いずれの臨床試験においても 10%以上の患者の大半が有害事象の発現により本薬を減量した。当該結果を踏まえると、本薬の臨床使用時においても有害事象の管理のために本薬を減量して使用することが想定されることから、減量用に使用する製剤として 0.5mg 錠の必要性は高いと考える。

また、0.5mg 錠と 2mg 錠との間の互換使用について、両製剤間の生物学的同等性が示されていないことから、推奨されないと考える。したがって、本薬 2mg 投与時には、2mg 錠

のみを使用する必要がある旨を、添付文書を用いて、医療現場に適切に注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

MEK113709 試験の結果、本薬の曝露量は食事摂取により低下することが示唆されたこと（「＜提出された資料の概略＞（5）海外第Ⅰ相試験」の項参照）を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）では本薬の投与時期を「食事の 1 時間前又は 2 時間後」と規定し、本薬の有効性及び安全性が示された。したがって、本薬は食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の投与を避ける必要がある旨を、添付文書を用いて、医療現場に適切に注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時並びにゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）又は DAB との併用投与時について検討された。

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相試験（5.3.5.2：MEK114784 試験＜2011 年 1 月～2013 年 7 月＞）

固形癌患者 13 例（PK 解析対象は 13 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 1、2 又は 3mg を空腹時に単回経口投与し、6 日間休薬した後、本薬 1、2 又は 3mg を空腹時に QD 反復投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

投与 15 日目における本薬の AUC_{0-24h} は、検討された用量範囲において用量の増加に伴い上昇した。単回投与時の AUC_{0-24h} に対する反復投与時の AUC_{0-24h} の比は 7.8～8.4 であった。また、投与 8、15 及び 22 日目における本薬の血漿中トラフ濃度（以下、「C_{min}」）から、反復投与 15 日目までに定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

測定時点	投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)
単回投与後	1	4	3.9 (45.1)	1.5 (0.9, 2.0)	30.3 (21.8)	235 (30.0)	184 (26.7)
	2	6	7.2 (77.5)	2.0 (1.0, 3.0)	47.6 (37.2)	384 (17.7)	178 (42.3)
	3	3	7.4 (70.1)	2.0 (1.5, 4.0)	57.9 (58.1)	386 (44.9)	139 (8.64)
反復投与 15日目	1	4	15.0 (33.9)	1.8 (1.5, 3.0)	236 (25.8)	—	121 (13.8)
	2	5	25.5 (36.3)	2.0 (1.0, 4.0)	375 (20.8)	—	129 (29.3)
	3	3	26.4 (42.4)	4.1 (3.0, 6.0)	487 (30.3)	—	131 (57.4)

幾何平均値（変動係数%）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：反復投与時では蓄積率に基づき算出された。

2) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2：MEK116885 試験＜2013 年 8 月～実施中〔データカットオフ：2014 年 9 月 18 日〕＞）

BRAF V600 変異を有する固形癌患者 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に本薬 2mg 及び DAB 150mg を単回経口投与し、第 2 日目以降は本薬 2mg QD 及び DAB 150mg 1 日 2 回（以下、「BID」）反復経口投与することとされ、血漿中本薬、DAB 及び DAB

代謝物（M4（カルボン酸体）、M7（水酸化体）及びM8（脱メチル体））濃度が検討された（下表）。

本薬及びDABの C_{min} （幾何平均値）を検討した結果、投与3週目から24週目において、それぞれ13.8～13.72及び78.1～121.85ng/mLと概ね一定であり、いずれも投与3週目に定常状態に達すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ

測定日	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{*1} (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	7.82 (112.1)	1.0 (0.9, 23.8)	82.5 (23.1) ^{*2}	376 (23.1) ^{*2}	82.9 (46.8) ^{*2}
21日目	32.5 (20.2)	1.2 (0.9, 5.9)	448 (25.5)	—	—

n=6、幾何平均値（変動係数%）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=5

DAB及びDAB代謝物（M4、M7及びM8）のPKパラメータ

測定日	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{*1} (h)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	DAB	2,497 (69.7)	2.4 (1.4, 3.9)	11,415 (41.3)	13,486 (36.9)	4.9 (45.2)
	M4	3,689 (75.5)	9.8 (7.9, 23.8)	18,964 (256)	125,749 (41.8) ^{*2}	15.7 (21.7) ^{*2}
	M7	1,336 (70.1)	3.4 (2.9, 11.9)	7,930 (64.3)	13,904 (67.9)	6.4 (145)
	M8	50.4 (150)	23.9 (11.7, 24.3)	116 (270)	4,628 ^{*3}	55.9 ^{*3}
21日目	DAB	3,431 (12.0)	1.7 (1.0, 2.0)	10,138 (33.1)	—	—
	M4	12,303 (32.5)	5.0 (2.8, 6.0)	113,205 (36.8)	—	—
	M7	1,996 (14.8)	2.0 (1.5, 2.9)	7,273 (30.6)	—	—
	M8	324 (82.4)	4.5 (2.0, 9.9)	2,755 (122)	—	—

n=6、幾何平均値（変動係数%）（n=1の場合は個別値）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=5、*3：n=1

(2) 海外臨床試験

1) 海外第I相試験（5.3.3.2：MEK113708試験＜2011年1月～2011年7月＞）

固形癌患者2例を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、 ^{14}C 標識本薬2mgを含む溶液を空腹時に単回経口投与するとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度、並びに血漿中本薬濃度が検討された。

^{14}C 標識本薬が投与された患者2例において、血漿中放射能の AUC_{0-t} に対する本薬の AUC_{0-t} の割合（個別値）は約20及び50%であり、血漿中には未変化体に加えて、本薬代謝物であるM5（脱アセチル体）、M6（M5のグルクロン酸抱合体）及びM7（M5の酸化体）が検出された。投与後3～240時間における放射能の血液/血漿中放射能濃度比は概ね一定であり、約3であった。また、投与10日後までの放射能の尿中排泄率（投与放射能に対する%、個別値、以下、同様）は9.0及び2.1%（総回収量の18.6及び5.6%）、糞中排泄率は39.2及び35.0%（総回収量の81.3及び94.3%）であった。

2) 海外第I相試験（5.3.5.2：MEK111054試験＜2008年7月～実施中〔データカットオフ：2011年6月7日〕＞）

固形癌又はリンパ腫患者55例（PK解析対象は54例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は本薬0.125～10mgを空腹時にQD反復経口投与するとされ、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

単回投与後において、検討された用量範囲で本薬の C_{max} は概ね用量比例性を示した一方、 AUC_{0-24h} は用量比を上回って上昇した。本薬の AUC_{0-24h} が用量比を上回って上昇した原因は不明である、と申請者は説明している。反復投与後における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、いずれも検討された用量範囲において概ね用量比例性を示した。本薬2mg QD反復投与時における、投与1日目の AUC_{0-24h} に対する投与15日目の AUC_{0-24h} の比（幾何平均値（変動係数%））は5.97（33）であった。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)
0.125	1日目	1 ^{*3}	0.62	0.5	—	—
	15日目	2	1.21、1.58	1.0、1.5	17.8、14.6	—
0.25	1日目	1	0.34	1.0	—	—
	15日目	1	2.08	1.5	31.4	—
0.5	1日目	2	0.85、1.21	1.5、1.5	9.7 ^{*4}	—
	15日目	2	3.91、5.38	2.1、1.0	60.2、98.9	161 ^{*4}
1	1日目	2	1.71、1.96	1.5、1.5	13.4、12.2	—
	15日目	2	15.8、7.96	0.8、1.5	245、95.1	296、121
2	1日目	3	6.68 (25)	1.5 (1.5, 2.0)	54.4 (31)	—
	15日目	2 ^{*3}	14.2、28.4	1.5、3.0	289、493	97.4、100
2.5	1日目	9	9.32 (29)	1.5 (1.0, 2.0)	66.4 (26) ^{*6}	—
	15日目	9	29.8 (39)	2.0 (1.0, 4.0)	470 (32)	121 (33) ^{*6}
3	1日目	12	9.30 (81)	1.3 (0.5, 3.0)	64.9 (51) ^{*5}	—
	15日目	11	33.0 (40)	2.1 (0.5, 10.0)	544 (35)	126 (50) ^{*7}
4	1日目	3	25.8 (42)	1.0 (1.0, 1.0)	218 (25)	—
	15日目	2 ^{*3}	62.8、43.8	1.0、1.5	946、546	48.8、30.9
6	1日目	10	20.1 (65)	1.5 (1.1, 8.1)	178 (51)	—
8	1日目	7	11.9 (84)	3.0 (1.0, 24.0)	139 (63)	—
10	1日目	4	78.2 (14)	1.5 (1.0, 2.0)	880 (12)	—

幾何平均値（変動係数%）（n=1 又は 2 の場合は個別値）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：蓄積率に基づき算出された、*3：1 例をパラメータの算出から除外、*4：n=1、*5：n=11、*6：n=7、*7：n=10

3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.1 : BRF113220 試験 (第 I 相部分) <2010 年 3 月～実施中 [2012 年 9 月 25 日データカットオフ] >)

BRAF V600 変異を有する固形癌患者 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、本薬及び DAB の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 2mg QD を第 2～15 日目に経口反復投与するとともに、DAB 75mg を第 1 及び 15 日目に単回経口投与することとされ、本薬、DAB 及び DAB 代謝物の PK が検討された。

その結果、DAB 単独投与時に対する本薬と DAB との併用（以下、「本薬/DAB」）投与時の DAB の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.03 [0.79, 1.34] 及び 0.94 [0.82, 1.08] であり、本薬は DAB の PK に影響を及ぼさなかった。

また、BRAF V600 変異を有する固形癌患者 110 例 (PK 解析対象は 67 例) を対象に、① DAB 75mg BID の単独、②本薬 2mg QD と DAB 75mg BID の併用、③DAB 150mg BID の単独、又は④本薬 2mg QD と DAB 150mg BID の併用で反復経口投与することとされ、本薬、DAB 及び DAB 代謝物の PK が検討された（下表）。

DAB 150mg BID 単独投与時に対する本薬 2mg QD と DAB 150mg BID の併用投与時における、DAB（第 21 日目）の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.16 [0.80, 1.68] 及び 1.23 [0.89, 1.69] であり、本薬は DAB の PK に明確な影響を及ぼさなかった。また、DAB の投与量の差異（75 又は 150mg）は、本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかった、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

用法・用量 (本薬/DAB)	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
2mg QD/75mg BID	1 日目	15	6.8(74.9)	2.0(1.0, 3.0)	53.4(57.8)
	21 日目	14	24.1(30.2)	2.0(1.0, 4.0)	366(32.3)
2mg QD/150mg BID	1 日目	14	6.6(85.7)	1.5(1.0, 8.0)	50.7(46.8)
	21 日目	13	22.6(24.8)	2.0(1.5, 4.0)	356(19.3)

幾何平均値 (変動係数%)、* : 中央値 (範囲)

DAB 及び DAB 代謝物の PK パラメータ

用法・用量 (本薬/DAB)	測定日	測定 対象	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
—/75mg BID	1 日目	DAB	15	1,117 (37.5)	2.0 (1.0, 3.0)	3,593 (33.0)	3,982 (32.0) ^{*2}	3.8 (23.3) ^{*2}
		M4	15	1,475 (30.7)	10.0 (6.0, 10.1)	10,396 (38.5) ^{*2}	—	—
		M7	15	525 (37.8)	3.0 (1.5, 4.0)	3,134 (39.9)	3,963 (41.6) ^{*2}	4.3 (12.7) ^{*2}
		M8	13	50 (105)	24.0 (8.0, 24.1)	132 (95.0) ^{*4}	—	—
	21 日目	DAB	14	1,050 (47.0)	1.5 (1.0, 2.0)	3,020 (42.2)	—	—
		M4	14	3,637 (27.1)	5.0 (3.0, 8.0)	34,283 (28.4)	—	—
		M7	14	596 (30.8)	2.0 (1.5, 3.0)	2,568 (36.1)	—	—
		M8	14	210 (57.4)	0.8 (0, 10.0)	1,775 (71.3)	—	—
2mg QD/ 75mg BID	1 日目	DAB	15	1,277 (63.7)	2.0 (1.0, 3.0)	4,618 (51.8)	5,321 (41.1) ^{*3}	3.9 (21.0) ^{*3}
		M4	15	1,478 (39.4)	10.0 (6.0, 24.0)	9,575 (56.8)	—	—
		M7	15	597 (43.6)	3.0 (2.0, 6.0)	3,694 (45.6)	5,026 (44.4) ^{*2}	4.7 (19.8) ^{*2}
		M8	15	61 (81.7)	24.0 (23.5, 25.0)	89 (97.4)	—	—
	21 日目	DAB	14	1,217 (57.2)	1.8 (1.0, 3.0)	3,434 (45.1)	—	—
		M4	14	4,158 (52.0)	6.0 (2.0, 10.0)	39,672 (54.9)	—	—
		M7	14	696 (42.4)	2.0 (1.5, 4.0)	2,919 (41.3) ^{*3}	—	—
		M8	14	289 (69.9)	2.0 (1.0, 10.0)	2,508 (60.1) ^{*3}	—	—
—/150mg BID	1 日目	DAB	14	1,669 (92.7)	2.0 (1.0, 6.0)	6,507 (78.1) ^{*3}	7,291 (76.9) ^{*3}	4.1 (19.9) ^{*3}
		M4	14	2,268 (67.0)	8.9 (4.0, 24.0)	15,952 (82.3)	—	—
		M7	14	1,055 (79.3)	3.5 (2.0, 6.2)	5,950 (71.0) ^{*3}	7,415 (73.2) ^{*3}	4.3 (16.3) ^{*3}
		M8	13	69 (141)	24.0 (6.0, 24.6)	190 (129) ^{*4}	—	—
	21 日目	DAB	11	1,746 (40.5)	1.6 (1.0, 3.0)	4,663 (44.2)	—	—
		M4	11	6,743 (42.4)	4.0 (3.0, 6.0)	59,340 (44.5)	—	—
		M7	11	1,203 (44.2)	2.0 (1.4, 3.0)	4,262 (55.6)	—	—
		M8	11	355 (43.7)	2.0 (0.5, 10.0)	2,707 (38.8)	—	—
2mg QD/ 150mg BID	1 日目	DAB	15	2,289 (68.8)	1.5 (1.0, 10.0)	7,331 (61.6)	8,152 (62.2) ^{*2}	3.6 (36.4) ^{*2}
		M4	15	2,551 (75.9)	8.0 (4.1, 24.0)	20,935 (105) ^{*3}	—	—
		M7	15	1,363 (87.0)	2.1 (1.5, 10.0)	6,524 (74.3)	7,907 (72.5) ^{*2}	4.0 (17.7) ^{*2}
		M8	15	86 (143)	24.0 (10.0, 24.3)	354 (78.2) ^{*4}	—	—
	21 日目	DAB	12	2,052 (56.0)	1.5 (1.0, 3.0)	5,886 (40.0)	—	—
		M4	12	6,319 (48.3)	4.0 (3.0, 6.1)	52,712 (45.2)	—	—
		M7	12	1,120 (77.3)	2.0 (1.0, 4.0)	4,216 (58.5)	—	—
		M8	12	440 (63.9)	1.8 (0, 9.9)	3,632 (61.9)	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、— : 該当せず、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : n=14、*3 : n=13、*4 : n=12

(3) GEM との薬物相互作用試験 (5.3.3.4 : MEK112111 試験<2009 年 8 月~2011 年 7 月>)

固形癌患者 31 例 (PK 解析対象は 26 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす GEM の影響等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 1~2.5mg を QD 反復経口投与するとともに、GEM 1,000mg/m² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、本薬の PK が検討された。

本薬 2mg を 15 日間反復投与した際の本薬の AUC_{0-6h} ($ng \cdot h/mL$) の幾何平均値 (変動係数%) は 69.7 (121) であり、MEK111054 試験における本薬の AUC_{0-6h} (97 (33)) と明らかな差異は認められなかった。

(4) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

申請者は、以下の点を踏まえると、本薬が QT 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (MEK111054 試験) において、本薬の曝露量と集団固有の補正べき数の推定値 (0.429) で補正した QT 間隔 (以下、「QTcP」) 及び Fridericia 法により補正した QT 間隔 (以下、「QTcF」) との関係について検討した結果、血漿中本薬濃度と QTcP 及び QTcF との間に明確な関連は認められず、本薬 2mg QD 反復経口投与時の定常状態における C_{max} (22.2ng/mL) (「(2) 1) 海外第 I 相試験」の項参照) での推定された QTcP 変化量 (中央値 [90%CI]) は 2.2 [0.2, 4.0] msec であったこと。
- 国内第 I 相試験 (MEK114784 試験) において、本薬の曝露量と Bazett 法により補正した QT 間隔 (以下、「QTcB」) との関係について検討した結果、血漿中本薬濃度と QTcB の間に明確な関連は認められなかったこと。

(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

海外臨床試験 (MEK111054 試験、MEK113583 試験及び MEK114267 試験) で得られた本薬の PK データ (493 例、3,120 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.2) (以下、「本薬単独投与時の PPK 解析」)。なお、本薬の PK は、2 相性の一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL/F、みかけの中心コンパートメント分布容積 (以下、「Vc/F」) 及びみかけのコンパートメント間クリアランス (以下、「Q/F」) に対する以下の共変量の影響が検討された。

検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL/F	体重、性別、年齢、肝機能障害*1、腎機能障害*2
Vc/F	体重、性別、年齢
Q/F	体重、性別

*1: 米国 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classification に基づく分類、*2: The Modification of Diet in Renal Disease values に基づく分類。

その結果、CL/F に対する有意な共変量として体重及び性別が、Q/F に対する有意な共変量として体重がそれぞれ選択された。なお、Vc/F に対する有意な共変量は選択されなかった。

申請者は、当該結果について、以下のように説明している。

- PPK 解析により推定された本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、男性において、体重が中央値 (79kg) の患者と比較して、体重が最低値 (52kg) の患者では 5 及び 7% 高値、体重が最大値 (152kg) の患者では 28 及び 13% 低値、女性において、体重が中央値 (79kg) の患者と比較して、体重が最低値 (41.2kg) の患者では 4 及び 7% 高値、体重が最高値 (131kg) の患者では 23 及び 10% 低値を示した。最終モデルにおける CL/F の個体間変動 (変動係数%) が 24% であったことを考慮すると、体重による C_{max} 及び AUC_{0-24h} の変動は概ね個体間変動の範囲内であり、体重が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える。なお、海外第 III 相試験 (MEK114267 試験) の部分集団解析の結果、本薬の有効性及び安全性に体重別で明確な差異は認められなかった。
- 体重が中央値の男性に本薬を投与した際の CL/F は、体重が中央値の女性よりも 26% 高値を示すことが推定されたものの、最終モデルにおける CL/F の個体間変動 (変動

係数%) が 24%であったことを考慮すると、性別が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える。なお、海外第Ⅲ相試験 (MEK114267 試験) の部分集団解析の結果、本薬の有効性及び安全性に男女間で明確な差異は認められなかった。

海外臨床試験 (BRF113220 試験) で得られた DAB (349 例、2,405 測定時点) 及び本薬 (295 例、1,513 測定時点) の PK データを、DAB 及び本薬のそれぞれの単独投与時の PPK 解析に用いた PK データと併合し、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.2.0) (以下、「本薬/DAB 投与時の PPK 解析」)。当該 PPK 解析では、本薬及び DAB のそれぞれの単独投与時の PPK 解析で構築されたモデル (「平成 27 年 11 月 13 日付け審査報告 (1) タフィンラーカプセル 75mg、同カプセル 50mg」参照) が使用された。

本解析では、DAB 及び本薬の PK に対する体重、性別、腎機能障害、肝機能障害、シトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A 阻害剤の併用、CYP3A 誘導剤の併用及びカプセルの種類の影響が検討された。

その結果、体重及び性別は本薬の CL/F に対する有意な共変量として選択された。しかしながら、選択された共変量は、上記の本薬単独投与時の PPK 解析と一致し、選択された共変量が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える、と申請者は説明している。

(6) 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- MEK113708 試験の結果、本薬及び代謝物の尿中排泄率は総回収量の 19%未満であり (「(2) 1) 海外第Ⅰ相試験」の項参照)、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること。
- 本薬の絶対的 BA は 72.3%であったこと (「(i) <提出された資料の概略> (4) 海外第Ⅰ相試験」の項参照)。
- 本薬単独投与時の PPK 解析において、軽度及び中等度の腎機能障害患者がそれぞれ 223 及び 35 例 (それぞれ全体の 45.2 及び 7.1%) 解析対象に含まれたものの、軽度又は中等度の腎機能障害患者と腎機能が正常な患者との間の本薬の CL/F の差は 6%未満であり、当該解析で推定された CL/F の個体間変動が 24%であることを考慮すると、本薬の CL/F における腎機能障害の影響は小さいと考えること。

(7) 本薬単独投与時の曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第Ⅱ相試験 (MEK113583 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (MEK114267 試験) の結果を基に、本薬の定常状態の C_{min} (実測値) 又は平均血漿中本薬濃度 (以下、「 C_{avg} 」) (予測値) と有効性 (無増悪生存期間 (以下、「PFS」)、奏効率及び腫瘍増殖の速度) 及び安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた本薬の C_{min} 及び C_{avg} の予測値は、本薬単独投与時の PPK 解析 (「(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) を用いて推定された。

1) 曝露量と有効性との関連

MEK113583 試験及び MEK114267 試験の結果を基に、本薬の C_{avg} の中央値で層別化し、Cox 比例ハザードモデルを用いて、層別の PFS のハザード比が検討された。その結果、曝露量が中央値より高値を示した層では、中央値より低値を示した層と比較して PFS が延長する傾向が認められた。

MEK114267 試験の結果を基に、 C_{avg} の四分位点で 4 群に分割し、曝露量と奏効率との関連が検討された。その結果、曝露量と奏効率の間には明確な関連は認められなかった。

MEK113583 試験及び MEK114267 試験の結果を基に、本薬の C_{min} （実測値）と腫瘍縮小後における腫瘍増殖の速度*との関連が検討された。その結果、曝露量と腫瘍縮小後における腫瘍増殖の速度との間に関連が認められた。

*：腫瘍増殖の程度及び混合効果モデルのパラメータを用いて算出された。

2) 曝露量と安全性との関連

心障害、下痢、視覚障害、高血圧、皮膚障害、肝機能障害及び肺炎について、分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼ（MEK）阻害剤との関連が示唆されており（Biochim Biophys Acta 2007; 1773: 1248-55）、生命及び Quality of life に重大な影響を及ぼす可能性があることから、本薬の C_{avg} と当該事象の発現率との関連について、MEK113583 試験及び MEK114267 試験の結果を基に検討された。その結果、検討したいずれの有害事象についても C_{avg} との明確な関連は認められなかった。

(8) 本薬/DAB 投与時の曝露量と有効性及び安全性の関連

海外第Ⅲ相試験（MEK115306 試験）から得られたデータに基づき、本薬と DAB との併用投与時における、本薬、DAB 及び DAB 代謝物（M7 及び M8）の C_{min} 、並びに DAB の C_{avg} と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた C_{avg} 及び C_{min} の個別値は、本薬/DAB 投与時の PPK 解析（「(5) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）を用いて推定された。

1) 曝露量と有効性との関連

本薬の C_{min} 及び DAB の C_{avg} の四分位点で 4 群に分割し、曝露量と PFS との関連について検討された結果、本薬の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった一方で、DAB の曝露量が最も高い曝露量群で、その他の曝露量群と比較して PFS が低値を示す傾向が認められた。当該結果が認められた理由は不明である、と申請者は説明している。

2) 曝露量と安全性との関連

本薬、DAB 及び DAB 代謝物（M7 及び M8）の C_{min} 、並びに DAB の C_{avg} の四分位点で 4 群に分割し、曝露量と発熱の発現率との関連について検討された結果、発熱の発現率は、本薬、DAB 及び M7 の曝露量の上昇に伴って増加することが示唆された。

(9) PK の国内外差について

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬単独投与及び本薬/DAB 投与時の本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 本薬単独投与の国内第Ⅰ相試験（MEK114784 試験）及び海外第Ⅰ相試験（MEK111054 試験）の結果、本薬 1、2 及び 3mg を単回又は QD 反復経口投与した際の本薬の PK に明確な差異は認められなかったこと（「(1) 1) 国内第Ⅰ相試験」及び「(2) 2) 海外第Ⅰ相試験」の項参照）。
- 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（BRF113220 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MEK116885 試験）の結果、臨床試験間で本薬 2mg と DAB 150mg の併用投与時の本薬、DAB 及び DAB 代謝物（M4、M7 及び M8）の PK に明確な差異は認められなかったこと（「(1) 2) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験」及び「(2) 3) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照）。

<審査の概略>

(1) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

肝機能障害患者を対象に本薬の PK を検討した臨床試験成績は得られていない。申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬の代謝にはカルボキシエステラーゼ（以下、「CES」）1 及び 2 等が関与することが示されており（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）、CES1

は主に肝臓に発現し、CES2 は肝臓及び小腸に発現していること（Drug Metab Pharmacokinet 2015; 30: 30-51）から、肝機能障害により CES1 及び 2 等の活性が低下し、本薬の肝臓における代謝活性が低下する可能性がある。また、本薬は主に糞中に排泄されること（「＜提出された資料の概略＞（2）1）海外第 I 相試験」の項参照）から、肝機能障害により本薬及び代謝物の胆汁を介した排泄率が低下し、本薬の消失が遅延する可能性が考えられる。下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害患者に対して本薬を投与する際に、特段の安全性上の懸念はないと考えるものの、中等度及び重度の肝機能障害患者への本薬の投与経験はなく、当該患者に対する投与には注意が必要である。なお、現在、肝機能障害患者を対象とした本薬の臨床試験（MEC116354 試験）を実施中であり、20 年 月に成績が得られる予定である。

- 軽度の肝機能障害患者に対しては、肝機能が正常な患者と比較して有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。
- 本薬単独投与時の PPK 解析において、軽度の肝機能障害患者が 64 例（全体の 13.0%）解析対象に含まれたものの、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害患者との間の本薬の CL/F の差は 2%であり、当該解析で推定された CL/F の個体間変動が 24%であることを考慮すると、本薬の CL/F における肝機能障害の影響は小さいと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、実施中の MEC116354 試験の成績については、得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（2）本薬と DAB との薬物動態学的相互作用について

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬と DAB との間で、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第 I / II 相試験（BRF113220 試験）において、本薬/DAB は DAB の PK に影響を及ぼさなかったこと（「＜提出された資料の概略＞（2）3）海外第 I / II 相試験」の項参照）。
- 海外第 I / II 相試験（BRF113220 試験）及び国内第 I / II 相試験（MEK116885 試験）における本薬（2mg QD）/DAB（150mg BID）群と、海外第 I 相試験（MEK111054 試験）及び国内第 I 相試験（MEK114784 試験）における本薬（2mg QD）群との間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（「＜提出された資料の概略＞（1）1）国内第 I 相試験」、「＜提出された資料の概略＞（1）2）国内第 I / II 相試験」、「＜提出された資料の概略＞（2）2）海外第 I 相試験」及び「＜提出された資料の概略＞（2）3）海外第 I / II 相試験」の項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I / II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 3 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 3 試験の計 9 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 2 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び第 II 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	MEK114784	I	固形癌患者	18 ①13 ② 5	①本薬 1、2 又は 3mg QD 経口投与 ②本薬 2mg QD 経口投与、並びに 28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に GEM 1,000mg/m ² を静脈内投与	安全性 PK
	国内	MEK116885	I / II	BRAF V600 変異を有する固形癌及び根治切除不能な悪性黒色腫患者	12 I 相：6 II 相：6	本薬 2mg QD 及び DAB 150mg BID 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	MEK113709	I	固形癌患者	24	空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に本薬 2mg 単回経口投与	PK
	海外	MEK113708	I	固形癌患者	2	¹⁴ C 標識本薬（経口液剤）2mg 単回経口投与	PK
	海外	MEK112111	I	固形癌患者	31	本薬 1、2 又は 2.5mg QD 経口投与、並びに 28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に GEM 1,000mg/m ² を静脈内投与	PK 安全性
	海外	BRF113220 (第 II 相部分)	I / II	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	162	本薬 1 若しくは 2mg QD 及び DAB 150mg BID、又は DAB 150mg BID 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	MEK114267 (METRIC)	III	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	322 ①214 ②108	①本薬 2mg QD 経口投与 ②ダカルバジン 1,000mg/m ² 又はパクリタキセル 175mg/m ² を 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	MEK115306 (COMBI-D)	III	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	423 ①211 ②212	①本薬 2mg QD 又は②プラセボ及び DAB 150mg BID 経口投与	有効性 安全性
	海外	MEK116513 (COMBI-V)	III	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	704 ①352 ②352	①本薬 2mg QD 及び DAB 150 mg BID 経口投与 ②ベムラフェニブ 960mg BID 経口投与	有効性 安全性
参考	国内	MEK117134	II	胆道癌患者	20	本薬 2mg QD 経口投与	PK
	海外	MEK115064	I	固形癌患者	4	本薬 2mg 単回経口投与及び ¹⁴ C 標識した本薬 5μg 単回静脈内投与	PK 安全性
	海外	MEK111054	I	固形癌患者	206 ① 55 ②112 ③ 39	①28 日間を 1 サイクルとして、本薬 0.125~2mg QD を 21 日間連続経口投与後 7 日間休薬 ②本薬 6、8 又は 10mg QD を 1 又は 2 日間経口投与後、本薬 2、2.5 又は 3mg QD 経口投与 ③本薬 2.5、3 又は 4mg QD 経口投与 ④本薬 0.5、1、2 又は 2.5mg QD を 15 日間連続経口投与後、本薬 2 又は 2.5mg QD 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	BRF113220 (第 I 相部分)	I / II	①②BRAF V600 変異を有する固形癌患者 ③BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者	253 ① 8 ②135 ③110	①本薬 2mg QD を第 2 日目から 14 日間連続経口投与及び DAB 75mg を第 1 及び 15 日目に経口投与 ②本薬 1、1.5 又は 2mg QD 及び DAB 75 又は 150mg BID 経口投与 ③本薬 2mg QD 及び DAB 75 又は 150mg BID 経口投与	有効性 安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
	海外	MEK113583	II	BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者	97	本薬 2mg QD 経口投与	有効性 安全性 PK

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 3 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において、治験期間中に病勢進行以外の死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1 : MEK113709 試験<2011 年 5 月～2011 年 9 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2 : MEK113708 試験<2011 年 1 月～2011 年 7 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4 : MEK112111 試験<2009 年 8 月～2011 年 7 月>)

(2) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2 : MEK114784 試験<2011 年 1 月～2013 年 7 月>)

固形癌患者（目標症例数：パート 1 部分最大 24 例、パート 2 部分最大 12 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 部分では、本薬 1、2 又は 3mg を単回経口投与し、6 日間休薬した後、本薬 1、2 又は 3mg QD 経口投与、パート 2 部分では、本薬 2mg QD 経口投与、並びに 28 日間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に GEM 1,000mg/m² を静脈内投与することとされ、いずれのパートにおいても、病勢進行又は他の中止基準（有害事象の発現、同意撤回等）に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 18 例（パート 1 部分 13 例、パート 2 部分 5 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

パート 1 部分において、用量制限毒性（以下、「DLT」）は、本薬 2mg 群では 1/6 例（肺炎）に認められたものの、本薬 3mg 群では 0/3 例であったことから、最大耐用量（以下、「MTD」）には到達しなかった。パート 1 部分で得られた結果等から、パート 2 部分における本薬の推奨用量は 2mg QD と決定された。

パート 2 部分において、DLT は認められなかったものの、3/5 例に重篤な間質性肺疾患が認められた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡はパート 2 部分の 1 例に認められた。死因は、間質性肺疾患であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2 : MEK116885 試験<2013 年 8 月～実施中 [データカットオフ : 2014 年 9 月 18 日] >)

BRAF V600 変異^{*1} を有する①固形癌（第 I 相部分）及び②根治切除不能な悪性黒色腫患者（第 II 相部分）（目標症例数：①6 例及び②6 例）を対象に、本薬/DAB^{*2} 投与の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

*1: 第Ⅰ相部分では、ダイレクトシーケンス法、第Ⅱ相部分では、THxID BRAF キット（シスメックス・バイオメリュー社製、以下、同じ）を用いて測定。

*2: 試験開始当時、本邦未承認。

用法・用量は、第1日目に本薬 2mg 及び DAB 150mg を単回経口投与、第2日目以降は本薬 2mg QD 及び DAB 150mg BID をそれぞれ経口投与し、病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 12 例（第Ⅰ相部分 6 例、第Ⅱ相部分 6 例）全例に治験薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

第Ⅰ相部分において、DLT 評価対象とされた 5 例*について、DLT の発現は認められなかった。

*: 第Ⅰ相部分に登録された 6 例のうち 1 例は、原疾患の病勢進行に伴う全身症状の悪化のため、DLT 評価対象から除外された。

第Ⅱ相部分における有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率*の結果は、下表のとおりであった。

*: BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象としたダカルバジン（以下、DTIC）の臨床試験成績（N Engl J Med 2011; 364: 2507-16、Lancet Oncol 2012; 380: 358-65）を参考に、閾値奏効率は 10%と設定された。

最良総合効果及び奏効率の結果
(治験責任医師判定、悪性黒色腫患者、2014 年 9 月 18 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	6 例
完全奏効 (CR)	2 (33.3)
部分奏効 (PR)	3 (50.0)
安定 (SD)	1 (16.7)
増悪 (PD)	0
不明	0
奏効 (CR+PR)	5
(奏効率 [95%CI] %)	(83.3 [35.9, 99.6])
p 値 (片側) *	<0.0001

*: 二項検定、有意水準 (片側) 0.05

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は認められなかった。病勢進行による死亡は、2/12 例 (16.7%) に認められた。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (5.3.5.1: BRF113220 試験 (第Ⅱ相部分) <20 年 月～実施中 [データカットオフ: 20 年 月 日]>)

BRAF V600 変異*を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：150 例）を対象に、本薬/DAB 群と DAB 群の安全性、有効性及び PK を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 16 施設で実施された。

*: 検査機関及び検査法は規定されず、Pyrosequencing、Roche cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test 等により測定。

用法・用量は、本薬 1 若しくは 2mg QD と DAB 150mg BID との併用、又は DAB 150mg BID を単独で経口投与することとされ、病勢進行又は他の中止基準（有害事象の発現、同意撤回等）に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 162 例 (各群 54 例) 全例が、intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団として、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団*が安全性の解析対象とされた。

*: DAB 単独群に割付けられた 1 例が、本薬 2mg 併用群として治験薬の投与を受けたため、本薬 2mg

併用群として取り扱われた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 14 日以内に死亡に至った有害事象^{*1}は、本薬 1mg 併用群 1/54 例 (1.9%)、本薬 2mg 併用群 4/55 例 (7.3%) 及び DAB 単独群 5/53 例 (9.4%) に認められた。死因は、本薬 1mg 併用群で敗血症 1 例、本薬 2mg 併用群で脳幹出血/脳出血^{*2}、脳血管発作^{*3}、頭蓋内出血^{*4} 及び肺塞栓症^{*5} 各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。病勢進行による死亡は、本薬 1mg 併用群 28 例、本薬 2mg 併用群 28 例、DAB 単独群 5 例に認められた。

^{*1}：治験責任医師の判断により、最終投与後 15 日以降に報告された事象を含む。

^{*2}：55 歳女性。高血圧症等の既往歴あり。本薬の投与開始後 261 日目（本薬の最終投与日）に、胸痛及び呼吸不全のため入院した。頭部 CT では、脳転移は認められず、脳幹出血及び脳出血を認めた。輸血等が実施されたが、262 日目に脳幹出血/脳出血のため死亡した。

^{*3}：57 歳男性。高血圧症の既往歴あり。本薬の投与開始後 955 日目（本薬の最終投与日は 944 日目）に、脳血管発作のため入院し、961 日目に脳血管発作のため死亡した。

^{*4}：74 歳男性。本薬の投与開始後 335 日目に肺塞栓症（Grade 3）を発現し、ヘパリン等の投与により 340 日目に回復した。375 日目（本薬の最終投与日は 372 日目）に、視力及び精神状態の変化のため入院した。頭部 CT では、脳転移は認められず、脳室へ穿破する頭蓋内出血を認めた。浸透圧利尿剤投与、輸血等が実施されたが、376 日目に頭蓋内出血のため死亡した。

^{*5}：67 歳男性。肺塞栓症、深部静脈血栓症等の既往歴あり。本薬の投与開始後 124 日目（本薬の最終投与日は 107 日目）に急性腎不全、低酸素血症、頻脈のため入院した。精査の結果、肺塞栓症と診断された。生理食塩水、抗生剤、利尿剤等が投与されたが、127 日目に肺塞栓症のため死亡した。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : MEK114267 (METRIC) 試験<2010 年 11 月～実施中 [データカットオフ : 2011 年 10 月 26 日] >)

BRAF V600 変異^{*}を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：297 例）を対象に、本薬群と治験担当医師選択による治療（DTIC 又はパクリタキセル（以下、「PTX」）（以下、「化学療法群」）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 86 施設で実施された。

^{*}：PCR 法を用いて測定。

用法・用量は、本薬群では、本薬 2mg QD を経口投与、化学療法群では、DTIC 1,000mg/m² 又は PTX 175mg/m² をそれぞれ 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、病勢進行、死亡又は試験中止まで投与を継続することとされた。

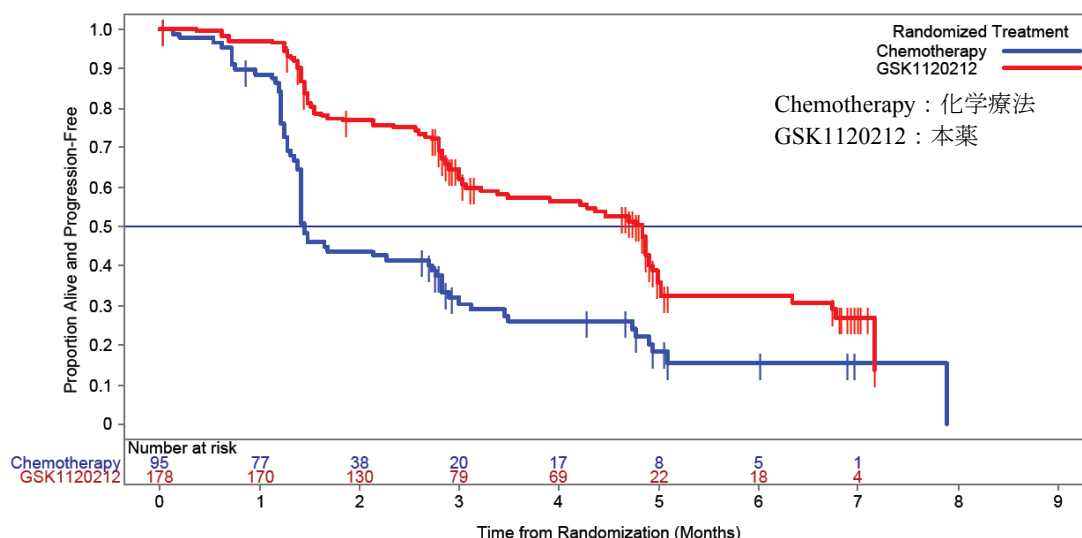
本試験に登録され無作為化された 322 例（本薬群 214 例、化学療法群 108 例）全例が、ITT 集団とされ、ITT 集団のうち、脳転移歴のない 273 例（本薬群 178 例、化学療法群 95 例）が Primary Efficacy 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が 1 回以上投与された 310 例（本薬群 211 例、化学療法群 99 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、下表及び下図のとおりであった。

PFS の解析結果 (Primary Efficacy 集団、治験責任医師判定、2011 年 10 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	178	95
死亡又は増悪数 (%)	96 (53.9)	68 (71.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.8 [3.5, 4.9]	1.4 [1.4, 2.7]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.44 [0.31, 0.64]	
p 値 (両側) ^{*2}	<0.0001	

^{*1}：Pike 推定量、^{*2}：層別 log-rank 検定（乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）値及び化学療法歴により層別）、有意水準（片側）0.025



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (Primary Efficacy 集団、治験責任医師判定、2011 年 10 月 26 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、本薬群 4/211 例 (1.9%)、化学療法群 2/99 例 (2.0%) に認められた。死因は、本薬群で心筋梗塞^{*1}、腎不全、十二指腸穿孔、肝不全/腎不全^{*2} 各 1 例、化学療法群で肺炎、胆嚢炎各 1 例であり、このうち本薬群の腎不全では治験薬との因果関係が否定されなかった。病勢進行による死亡は、本薬群 29 例、化学療法群 12 例に認められた。

^{*1} : 77 歳男性。心房細動及び貧血の既往歴あり。本薬の投与開始後 11 日目に失神のため入院した。

15 日目に、胸痛を認め、心電図検査、心臓カテーテル検査等から、心筋梗塞 (Grade 3) と診断され、冠動脈ステントを留置された。63 日目 (本薬の最終投与日) に、貧血に対し輸血を行った直後、呼吸苦及び低酸素血症を認めた。精査の結果、心筋梗塞と診断され入院した。酸素投与を含む支持療法が行われたが、65 日目に心筋梗塞のため死亡した。

^{*2} : 23 歳男性。本薬投与前の肝機能及び腎機能は正常であった。本薬の投与開始 104 日目 (本薬の投与中止日は 105 日目) に、嘔吐 (Grade 2) のため入院した。精査の結果、肝障害及び腎障害を認めた。111 日目に、カルボプラチン及びパクリタキセルの投与を開始し、114 日目に、浮腫及び出血傾向、115 日目には、肝不全及び腎不全を認めた。119 日目に、肝不全及び腎不全のため死亡した。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : MEK116513 (COMBI-V) 試験<2012 年 6 月～実施中 [データカットオフ : 2014 年 4 月 17 日] >)

BRAF V600 変異*を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 694 例) を対象に、本薬/DAB 群とベムラフェニブ (以下、「Vem」) 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 163 施設で実施された。

* : THxID BRAF キットを用いて測定。

用法・用量は、本薬/DAB 群では、本薬 2mg QD 及び DAB 150mg BID を経口投与、Vem 群では、Vem 960mg BID を経口投与することとされ、病勢進行、死亡、許容できない有害事象又は同意撤回まで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 704 例 (本薬/DAB 群 352 例、Vem 群 352 例) が、ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が 1 回以上投与された 699 例 (本薬/DAB 群 350 例、Vem 群 349 例) が安全性の解析対象とされた。

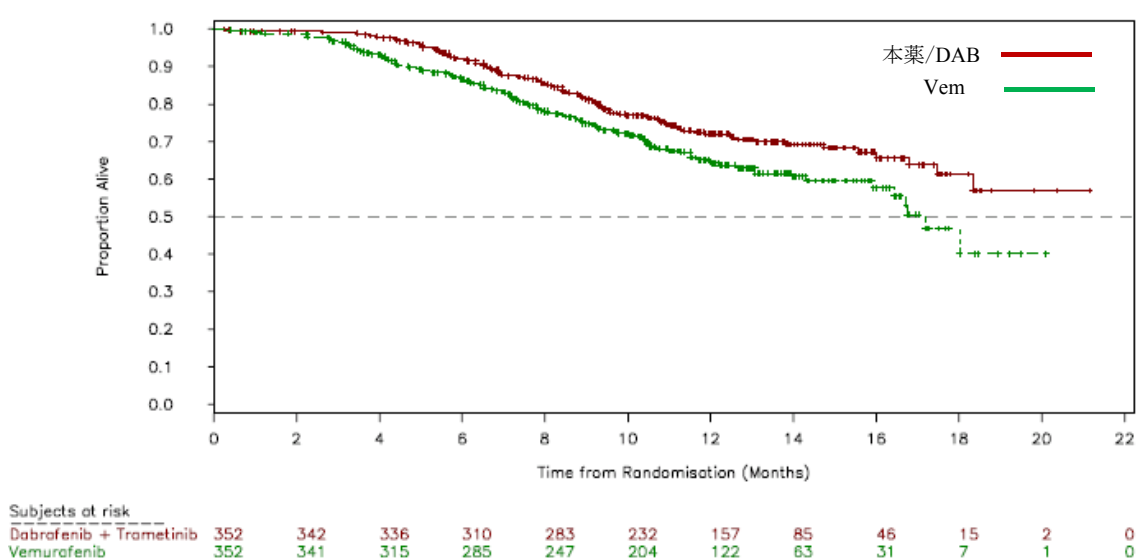
本試験の主要評価項目は全生存期間 (以下、「OS」) と設定され、202 件 (目標イベント数の 70%) の OS イベントが認められた時点で有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画された。OS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用することとされた。

有効性について、OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであり、2014 年 7 月 9 日に開催された独立データモニタリング委員会 (IDMC) により試験の早期終了が提言された。

OS の中間解析結果 (ITT 集団、2014 年 4 月 17 日データカットオフ)

	本薬/DAB 群	Vem 群
例数	352	352
死亡数 (%)	100 (28.4)	122 (34.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [18.3, NE]	17.2 [16.4, NE]
調整ハザード比 [95%CI] *1	0.69 [0.53, 0.89]	
p 値 (両側) *2	0.005	

*1 : Pike 推定量、*2 : 層別 log-rank 検定 (LDH 値及び *BRAF* 遺伝子変異型により層別)、有意水準 (両側) 0.0214、NE : 推定不能



OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2014 年 4 月 17 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、本薬/DAB 群 3/350 例 (0.9%)、Vem 群 3/349 例 (0.9%) に認められた。死因は、本薬/DAB 群で脳出血^{*1,2} 例、脳幹出血^{*3} 1 例、Vem 群で急性冠動脈症候群、脳虚血及び胸膜感染各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。病勢進行による死亡は、本薬/DAB 群 96 例、Vem 群 115 例に認められた。

*1 : 42 歳男性。高血圧症等の既往歴あり。本薬の投与開始後 148 日目 (本薬の最終投与日) にふらつき、片麻痺のため入院した。頭部 CT では、新たな脳転移巣からの出血を認め、ステロイド、抗生剤等が投与された。156 日目に脳転移巣に対して外科的切除を行ったが、166 日目に脳出血のため死亡した。

*2 : 66 歳男性。本薬の投与開始後 320 日目に血小板数低下と肺塞栓症 (Grade 3) を認めて入院した。急性骨髄性白血病と診断され、化学療法が開始された。334 日目 (本薬の最終投与日は 321 日目) にふらつきのため転倒した。頭部 CT では、脳転移は認められず、脳出血を認め、同日に脳出血のため死亡した。脳出血の原因は不明であった。

*3 : 71 歳女性。本薬の投与開始後 236 日目 (本薬の最終投与日は 235 日目) に右半身不全、嘔吐等のため入院した。心電図では心房細動、凝固検査では活性化部分トロンボプラスチン時間延長、頭部 CT では、脳幹出血を認めた。プロタミン硫酸塩等の投与が行われたが、同日に脳幹出血のため死亡した。剖検の結果、脳転移巣、脳血管異常等の所見はなく、脳幹出血の原因は不明であった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : MEK115306 (COMBI-D) 試験<2012年5月～実施中 [データカットオフ : 2015年1月12日] >)

BRAF V600 変異*を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 340 例) を対象に、本薬/DAB 群とプラセボと本薬との併用 (以下、「プラセボ/DAB」) 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 103 施設で実施された。

* : THxID BRAF キットを用いて測定。

用法・用量は、本薬 2mg QD 又はプラセボ及び DAB 150mg BID を経口投与することとされ、病勢進行、死亡、許容できない有害事象又は同意撤回まで継続することとされた。

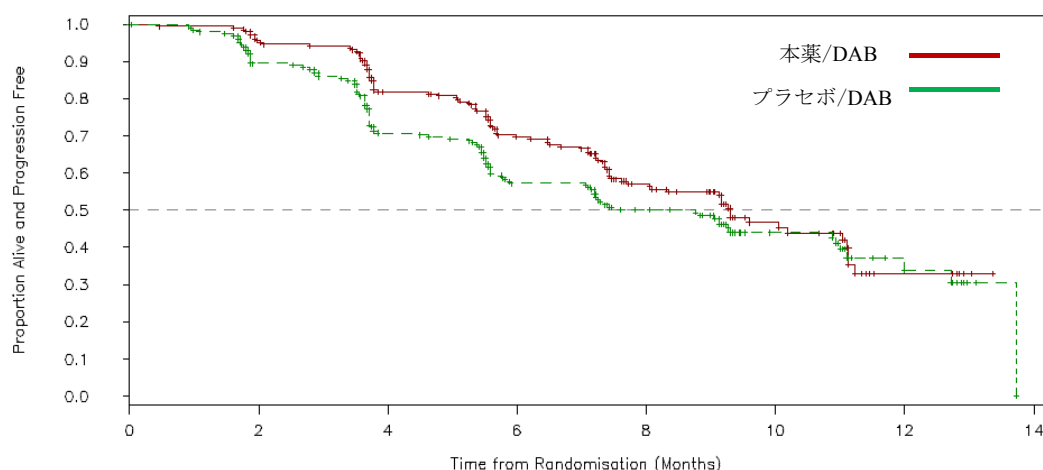
本試験に登録され無作為化された 423 例 (本薬/DAB 群 211 例、プラセボ/DAB 群 212 例) 全例が、ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が 1 回以上投与された 420 例 (本薬/DAB 群 209 例、プラセボ/DAB 群 211 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、下表及び下図のとおりであった。

PFS の解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2013 年 8 月 26 日データカットオフ)

	本薬/DAB 群	プラセボ/DAB 群
例数	211	212
死亡又は増悪数 (%)	102 (48.3)	109 (51.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.3 [7.7, 11.1]	8.8 [5.9, 10.9]
調整ハザード比 [95%CI] *1	0.75 [0.57, 0.99]	
p 値 (両側) *2	0.035	

*1 : Pike 推定量、*2 : 層別 log-rank 検定 (LDH 値及び BRAF 遺伝子変異型により層別)、有意水準 (両側) 0.05



Subjects at risk													
Dabrafenib + Trametinib	211	196	164	138	82	33	9	0					
Dabrafenib + Placebo	212	173	136	107	68	31	10	0					

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、治験責任医師判定、2013 年 8 月 26 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象*1は、本薬/DAB 群 5/209 (2.4%) 及びプラセボ/DAB 群 1/211 例 (0.5%) に認められた。死因は、本薬/DAB 群で脳出血*2、*3 2 例、脳血管発作*4、肺炎及び心筋虚血*5 各 1 例、プラセボ/DAB 群で胆管腺癌*6 1 例であり、プラセボ/DAB 群の胆管腺癌は治験薬との因果関係が否定されなかった。病勢進行による死亡は、本薬/DAB 群 90 例、プラセボ/DAB 群 119 例に認められた。

- *1：治験責任医師の判断により、最終投与後 31 日以降に報告された事象を含む。
- *2：67 歳女性。高血圧の既往歴あり。本薬の投与開始後 124 日目（本薬の最終投与日は 121 日目）に嘔吐のため入院した。精査の結果、脳転移は認められず、脳出血を認め、126 日目に脳出血のため死亡した。
- *3：75 歳男性。高血圧の既往歴あり。本薬の投与開始後 85 日目に高血糖を認め、92 日目に経口血糖降下薬が投与開始された。144 日目（本薬の最終投与日は 145 日目）に、脳出血のため入院した。頭部 CT では、脳転移は認められず、広範な脳出血を認め、154 日目に脳出血のため死亡した。
- *4：61 歳女性。脂質異常症及び大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の既往歴があり、抗凝固薬等を投与されていた。本薬の投与開始後 126 日目（本薬の最終投与日は 127 日目）に脳血管発作が疑われ入院した。活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間の延長を認め、血圧は 190/90mmHg であった。頭部 CT では、脳出血を認め、146 日目に脳血管発作のため死亡した。
- *5：55 歳男性。狭心症に対する冠動脈ステント留置術、脂質異常症等の既往歴あり。本薬の投与開始後 758 日目に駆出率減少を認め、759 日目より本薬の投与が中止された。761 日目に外出先で死亡しているところを発見された。
- *6：データカットオフ日以降に死亡が確認された。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

胆道癌患者、固形癌患者及びリンパ腫患者を対象とした以下の臨床薬理試験 3 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において治験期間中に死亡に至った有害事象は、4/206 例（1.9%）に認められた。死因は、肺塞栓症、突然死、腎不全及び脳転移病変の出血各 1 例であり、このうち突然死*については本薬との因果関係が否定されなかった。病勢進行による死亡は 32 例に認められた。

- *：67 歳女性。慢性閉塞性肺疾患の既往歴あり。心疾患及び肺塞栓の既往歴はなく、スクリーニング時の心電図は正常であった。本薬の投与開始後 138 日目まで、特記すべき問題は認められなかったが、139 日目に自宅で死亡しているのが確認された。死因を示唆する医学的な所見は認められず、剖検は行われなかった。

- 1) 国内第Ⅱ相試験（5.3.1.2：MEK117134 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ：2014 年 7 月 4 日]>）
- 2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.1：MEK115064 試験<2011 年 6 月～2011 年 12 月>）
- 3) 海外第Ⅰ相試験（5.3.5.2：MEK111054 試験<2008 年 7 月～実施中 [データカットオフ：2011 年 6 月 7 日]>）

(2) 海外臨床試験

- 1) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2：BRF113220 試験（第Ⅰ相部分）<2010 年 3 月～実施中 [データカットオフ：2012 年 9 月 25 日]>）

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者又は結腸・直腸癌患者（目標症例数：約 146 例）を対象に、本薬、DAB 及び本薬/DAB の安全性を検討する非盲検非対照試験が、海外 16 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が 1 回以上投与された 253 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 14 日以内に死亡に至った有害事象は、5/253 例（2.0%）に認められた。死因は、痙攣*1、心室性不整脈*2、低ナトリウム血症、自殺既遂及び肺塞栓症*3 各 1 例であり、このうち心室性不整脈については治験薬との因果関係が否定されなかった。病勢進行による死亡は 72 例に認められた。

- *1：77 歳男性。陳旧性心筋梗塞及び左室血栓の既往歴があり、抗凝固剤を投与されていた。本薬の投与開始後 89 日目に直腸出血を認めたため、91 日目に本薬が中止された。92 日目に房室ブロックに対して、ペースメーカーの植え込みが行われた。処置中に Grade 2 の痙攣を認め、その後意

識障害を認めたため、94 日目に頭部 CT を撮影したところ脳出血を認めた。100 日目に再度痙攣を認め、102 日目に痙攣のため死亡した。

*2：69 歳男性。甲状腺機能低下症、深部静脈血栓症及び高血圧の既往歴あり。食欲不振、疲労、めまい及び悪寒を自覚していたため、本薬の投与開始後 327 日目に担当医より治験薬を休薬するよう助言されたものの、患者の希望により継続された。近医よりステロイド剤が処方され、当該症状は軽快したものの、328 日目（本薬の最終投与日）、運転中に心停止した。救急隊により心室細動と判断され、除細動、エピネフリン及びアミオダロンが投与された。心臓カテーテル検査では、冠動脈病変を認めず、心拍出力の低下を認めた。集中治療室での対応にも反応せず、345 日目に心室性不整脈により死亡した。なお、治療前の心電図及び心臓超音波検査で異常は認められていない。

*3：90 歳女性。冠動脈疾患及び消化管出血の既往歴あり。本薬の投与開始後 310 日目（最終投与日は 291 日目）に急性膵炎のため入院した。315 日目に浴室へ行くために起き上がった直後、意識障害及び無呼吸となった。心電図所見等から肺塞栓症が疑われた。集中治療が行われるも回復せず、同日に肺塞栓症のため死亡した。

2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2：MEK113583 試験＜2009 年 11 月～2013 年 1 月＞）

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：110 例）を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が 1 回以上投与された 97 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 28 日以内に死亡に至った有害事象は認められなかった。病勢進行による死亡は 68 例に認められた。

＜審査の概略＞

（1）審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした、3 つの海外第Ⅲ相試験（MEK114267（METRIC）試験、MEK116513（COMBI-V）試験及び MEK115306（COMBI-D）試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者等を対象として実施された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MEK116885 試験）を中心に評価する方針とした。

（2）有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、METRIC 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における対照群の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

METRIC 試験について、当該試験の開始時（2010 年 11 月）において、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する標準的な治療は、EU では DTIC、米国では DTIC 又は PTX とされていたこと（European Society for Medical Oncology clinical recommendations for diagnosis, treatment, and follow up, 2009、National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma（以下、「NCCN ガイドライン」）（2009））から、METRIC 試験の対照群として、治験担当医師選択による治療（DTIC 又は PTX）群を設定した。

COMBI-V 試験について、当該試験の開始時（2012 年 6 月）において、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する標準的な治療は Vem とされていたこと

(NCCN ガイドライン (v.3.2012)) から、COMBI-V 試験の対照群として Vem 群を設定した。

COMBI-D 試験について、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、DAB 単独投与と DTIC の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (BRF113683 試験、以下、「BREAK-3 試験」) が進行中であり、当該患者に対して DAB 単独投与の有効性が示される可能性があったこと、及び当該試験は DAB に対する本薬の上乗せ効果を検証することを目的とした臨床試験であったことから、COMBI-D 試験の対照群として、プラセボ/DAB 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

申請者は、METRIC 試験及び COMBI-D 試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

METRIC 試験及び COMBI-D 試験の対象患者である BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者において、PFS を延長することは腫瘍増悪までの期間を延長することにより、患者の QOL の改善が期待でき、臨床的に意義があると考えられたこと等から、両試験の主要評価項目として PFS を設定したことは妥当であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療目的は延命であることから、当該患者における本薬の有効性を評価する上で、METRIC 試験及び COMBI-D 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。一方、PFS は、その効果の大きさ等によっては、臨床的に一定の意義が認められる場合もあると考える。したがって、METRIC 試験及び COMBI-D 試験については、主要評価項目として設定された PFS に加え、副次評価項目として設定された OS の結果についても確認し、総合的に評価する必要があると判断した。

また、COMBI-V 試験の主要評価項目として OS が設定されたことは適切であったと考える。

3) 有効性の評価結果について

①METRIC 試験について

主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示された (「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞ (3) 2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。

なお、感度分析として実施された独立判定による PFS の解析結果は下表のとおりであった。

PFS の解析結果 (Primary Efficacy 集団、独立判定、2011 年 10 月 26 日データカットオフ)		
	本薬群	化学療法群
例数	178	95
死亡又は増悪数 (%)	82 (46.1)	67 (70.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.9 [4.5, 5.1]	1.6 [1.4, 2.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.41 [0.29, 0.60]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1 : Pike 推定量、*2 : 層別 log-rank 検定 (LDH 値及び化学療法歴により層別)

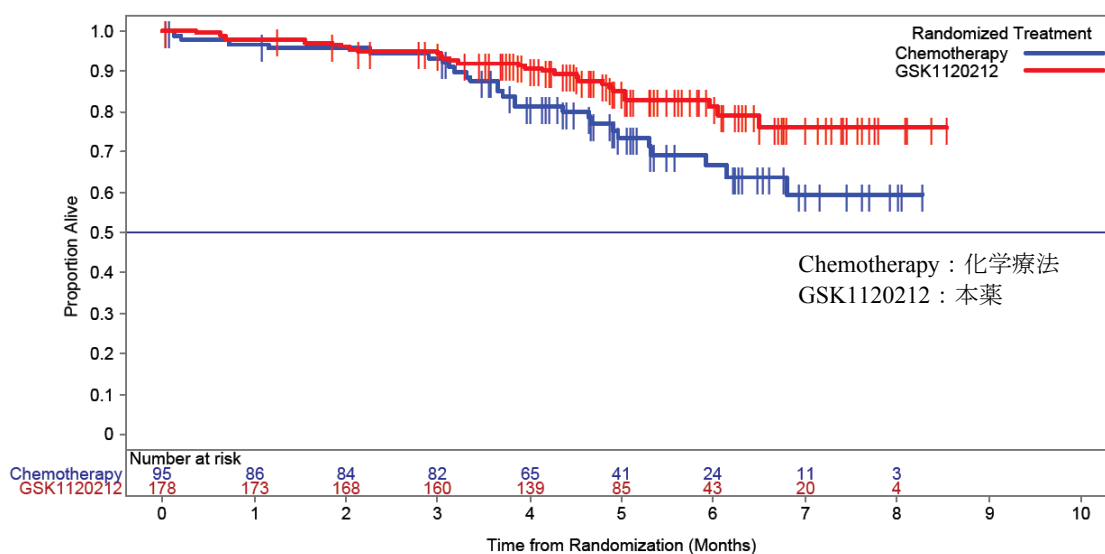
また、副次評価項目の一つとされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、OS の解析時において、化学療法群の 51/108 例 (47.2%)

がクロスオーバーにより本薬が投与されていた。

OS の解析結果 (Primary Efficacy 集団、2011 年 10 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	178	95
死亡数 (%)	28 (15.7)	26 (27.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE	NE
ハザード比 [95%CI] *1	0.53 [0.30, 0.94]	
p 値 (両側) *2	0.0181	

NE : 推定不能、*1 : Pike 推定量、*2 : 層別 log-rank 検定 (LDH 値及び化学療法歴により層別)



OS の Kaplan-Meier 曲線 (Primary Efficacy 集団、2011 年 10 月 26 日データカットオフ)

②COMBI-V 試験について

主要評価項目とされた OS について、Vem 群に対する本薬/DAB 群の優越性が示された (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。

③COMBI-D 試験について

主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/DAB 群に対する本薬/DAB 群の優越性が示された (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 4) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。

また、感度分析として実施された独立判定による PFS の解析結果は下表のとおりであった。

PFS の解析結果 (ITT 集団、独立判定、2013 年 8 月 26 日データカットオフ)

	本薬/DAB 群	プラセボ/DAB 群
例数	211	212
PD 又は死亡数 (%)	93 (44.1)	94 (44.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.1 [8.3, 11.8]	9.5 [7.3, 12.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.78 [0.59, 1.04]	
p 値 (両側) *2	0.084	

*1 : Pike 推定量、*2 : 層別 log-rank 検定 (LDH 値及び BRAF 遺伝子変異型により層別)

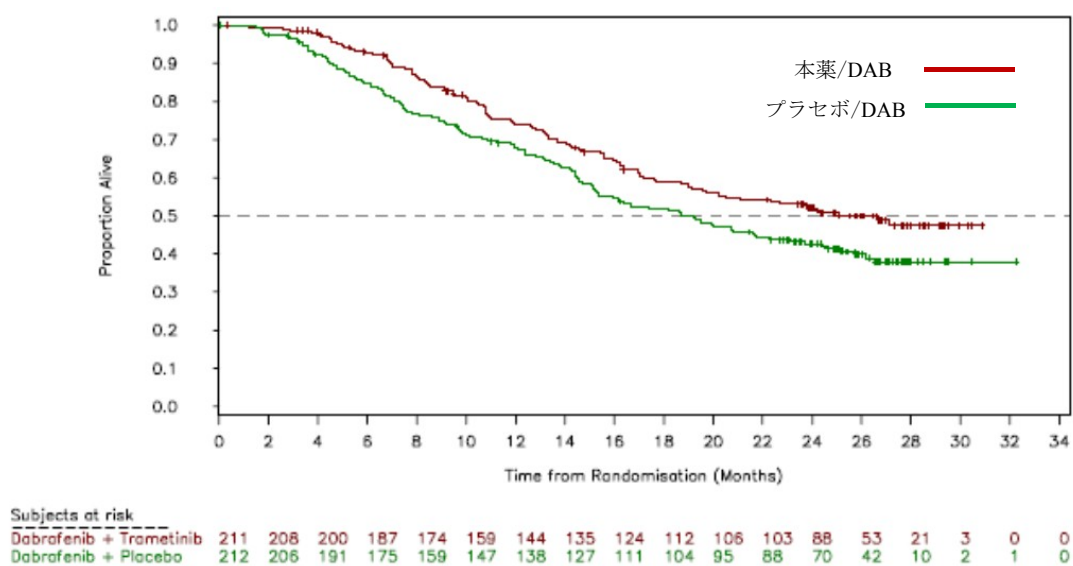
さらに、副次評価項目の一つとされた OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、OS の中間解析及び最終解析については、PFS において統計学的な有意差が認められた場合に実施することとされ、中間解析に伴う

第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用することとされた。

OS の最終解析結果 (ITT 集団、2015 年 1 月 12 日データカットオフ)

	本薬/DAB 群	プラセボ/DAB 群
例数	211	212
PD 又は死亡数 (%)	99 (46.9)	123 (58.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	25.1 [19.2, NE]	18.7 [15.2, 23.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.71 [0.55, 0.92]	
p 値 (両側) *2	0.011	

NE: 推定不能、*1: Pike 推定量、*2: 層別 log-rank 検定 (LDH 値及び BRAF 遺伝子変異型により層別)、有意水準 (両側) 0.0496



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2015 年 1 月 12 日データカットオフ)

機構は、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において本薬と併用投与された DAB について、本邦では承認されておらず、悪性黒色腫に対する DAB の有効性は示されていないことから、悪性黒色腫に対する DAB の有効性について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

下記の臨床試験成績を考慮すると、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する DAB の有効性は示されていると考える。

- BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、DAB 単独投与と DTIC の有効性及び安全性を比較した BREAK-3 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、DTIC 群に対する DAB 群の優越性が示された (Lancet 2012;380:358-65)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

METRIC 試験において、①主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があるものであったこと、②OS の結果について、化学療法群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと等から、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

また、上記のCOMBI-V試験及びCOMBI-D試験の結果に加え、METRIC試験及びBREAK-3試験において本薬及びDAB単独投与の有効性がそれぞれ示されたことを考慮すると、BRAF V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬/DAB投与の有効性は示されたと判断した。

4) 日本人患者における有効性について

国内第I/II相試験（MEK116885試験）の第II相部分において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による奏効率〔95%CI〕は83.3%〔35.9%, 99.6%〕であり、95%CIの下限値は、事前に設定した閾値（10%）を上回った（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞

（2）2）国内第I/II相試験」の項参照）。なお、日本人のBRAF V600変異を有する悪性黒色腫患者を対象に、本薬が単独投与された臨床試験成績は得られていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MEK116885試験における日本人患者数は極めて限られており、日本人患者における本薬の有効性の評価には限界があるものの、上記の結果から、当該患者に対する本薬/DABの有効性は期待できると判断した（日本人のBRAF V600変異を有する悪性黒色腫患者における本薬単独投与の臨床的有用性については、「(4) 臨床的位置付けについて」の項参照）。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害及び横紋筋融解症であり、本薬の使用にあたっては、これらの事象の発現に注意すべきであると考ええる。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に加えて、高血圧、皮膚障害、骨髄抑制、間質性肺疾患、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、脳血管障害並びに腎機能障害の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、減量・休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後も継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

①本薬単独投与の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬単独投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。METRIC試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要（METRIC試験）	
	例数（%）	
	本薬群 211例	化学療法群 99例
全有害事象	209 (99.1)	91 (91.9)
Grade 3以上の有害事象	100 (47.4)	34 (34.3)
死亡に至った有害事象	4 (1.9)	2 (2.0)
重篤な有害事象	38 (18.0)	20 (20.2)
投与中止に至った有害事象	20 (9.5)	9 (9.1)
休薬に至った有害事象	74 (35.1)	22 (22.2)
減量に至った有害事象	58 (27.5)	10 (10.1)

化学療法群と比較して本薬群で発現率が10%以上高かった有害事象（本薬群、化学療法群、以下、同順）は、発疹（57.3%、10.1%）、ざ瘡様皮膚炎（19.0%、1.0%）、皮膚乾燥（11.4%、

0%)、下痢 (43.1%、16.2%) 及び末梢性浮腫 (25.6%、3.0%) であり、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発疹 (7.6%、0%) 及び高血圧 (12.3%、3.0%) であった。また、化学療法群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象及び 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められず、2%以上高かった休薬に至った有害事象は、発疹 (9.0%、0%)、駆出率減少 (3.8%、0%) 及び下痢 (2.8%、0%)、2%以上高かった減量に至った有害事象は、発疹 (9.0%、2.0%) 及び駆出率減少 (2.8%、0%) であった。

また、申請者は、本薬単独投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

日本人患者を対象とした MEK114784 試験及び外国人患者を対象とした METRIC 試験の本薬群における安全性の概要は下表のとおりであった。

国内外の安全性の概要 (MEK114784 試験及び METRIC 試験)		
	例数 (%)	
	日本人患者 (MEK114784 試験)	外国人患者 (METRIC 試験)
	本薬群 13 例	本薬群 211 例
全有害事象	13 (100)	209 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	4 (30.8)	100 (47.4)
死亡に至った有害事象	0	4 (1.9)
重篤な有害事象	3 (23.1)	38 (18.0)
投与中止に至った有害事象	1 (7.7)	20 (9.5)
休薬に至った有害事象	8 (61.5)	74 (35.1)
減量に至った有害事象	3 (23.1)	58 (27.5)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象 (日本人患者、外国人患者、以下、同順) は、発疹 (84.6%、57.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (38.5%、4.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 (76.9%、8.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 (53.8%、6.6%)、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 増加 (38.5%、5.7%)、血中 LDH 増加 (30.8%、3.8%)、口内炎 (38.5%、6.2%)、倦怠感 (23.1%、0.5%)、食欲減退 (30.8%、7.1%) 及び傾眠 (23.1%、0.5%) であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。なお、日本人患者でのみ認められ、外国人患者で認められなかった有害事象 (蕁麻疹/扁桃炎/光視症/硝子体浮遊物、異常感/ジスキネジア、帯状疱疹/白内障/白血球尿/胆石症/靱帯捻挫、味覚減退/しゃっくり、声帯麻痺/咽頭浮腫/筋骨格不快感、譫妄、咽頭の炎症) は、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

以上より、本薬投与により、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象が認められるものの、当該事象の重症度は軽度であり、日本人患者においても、本薬投与は忍容可能であると考ええる。

②本薬/DAB 投与の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬/DAB 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。
COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験）

	例数 (%)			
	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	プラセボ/DAB 群 211 例
全有害事象	343 (98.0)	345 (98.9)	203 (97.1)	205 (97.2)
Grade 3 以上の有害事象	186 (53.1)	224 (64.2)	100 (47.8)	106 (50.2)
死亡に至った有害事象	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (2.4)	1 (0.5)
重篤な有害事象	131 (37.4)	122 (35.0)	88 (42.1)	78 (37.0)
投与中止に至った有害事象	44 (12.6)	41 (11.7)	24 (11.5)	14 (6.6)
休薬に至った有害事象	192 (54.9)	197 (56.4)	118 (56.5)	78 (37.0)
減量に至った有害事象	115 (32.9)	136 (39.0)	59 (28.2)	29 (13.7)

COMBI-V 試験において、Vem 群と比較して本薬/DAB 群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬/DAB 群、Vem 群、以下、同順）は、発熱（52.6%、20.9%）、悪寒（31.4%、7.7%）及び嘔吐（28.9%、15.2%）であり、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱（4.3%、0.6%）、高血圧（13.7%、9.5%）、好中球減少症（4.9%、0.9%）及び駆出率減少（3.7%、0%）であった。また、Vem 群と比較して本薬/DAB 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（14.0%、1.7%）、駆出率減少（6.9%、0%）及び悪寒（3.7%、0%）、2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、発熱（3.4%、0.3%）及び駆出率減少（2.9%、0%）、2%以上高かった減量に至った有害事象は、発熱（14.0%、2.9%）、駆出率減少（3.7%、0%）及び悪寒（2.3%、0%）、2%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱（30.2%、4.0%）、悪寒（7.7%、0.6%）、駆出率減少（5.7%、0%）、好中球減少症（5.7%、0.9%）、嘔吐（4.3%、1.7%）、脱水（2.6%、0.3%）、尿路感染（2.3%、0%）及び倦怠感（2.0%、0%）であった。

COMBI-D 試験において、プラセボ/DAB 群と比較して本薬/DAB 群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬/DAB 群、プラセボ/DAB 群、以下、同順）は、発熱（56.9%、32.7%）、悪寒（30.6%、16.6%）、下痢（30.1%、15.6%）、嘔吐（24.9%、14.2%）及び末梢性浮腫（21.1%、9.0%）であり、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱（7.2%、1.9%）、好中球減少症（3.3%、0.5%）、AST 増加（3.3%、0.9%）及び高血糖（2.4%、0%）であった。また、プラセボ/DAB 群と比較して本薬/DAB 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（16.7%、7.1%）及び悪寒（4.3%、1.4%）、2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められず、2%以上高かった減量に至った有害事象は、発熱（13.9%、2.8%）、2%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱（34.9%、13.7%）、悪寒（10.5%、3.8%）、嘔吐（7.2%、1.4%）、悪心（5.3%、1.9%）、駆出率減少（4.8%、1.9%）、下痢（4.3%、0.9%）、頭痛（3.3%、0.9%）、浮動性めまい（2.4%、0%）、インフルエンザ様疾患（2.4%、0%）及び振戦（2.4%、0%）であった。

また、申請者は、本薬/DAB 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

日本人患者を対象とした MEK116885 試験、並びに外国人患者を対象とした COMBI-D 試験の本薬/DAB 群及び COMBI-V 試験の本薬/DAB 群の併合データを用いた安全性の概要は下表のとおりであった。

国内外の安全性の概要 (MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 (MEK116885 試験)	外国人患者 (COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 559 例
全有害事象	12 (100)	546 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	7 (58.3)	286 (51.2)
死亡に至った有害事象	0	8 (1.4)
重篤な有害事象	1 (8.3)	219 (39.2)
投与中止に至った有害事象	2 (16.6)	68 (12.2)
休薬に至った有害事象	3 (25.0)	310 (55.5)
減量に至った有害事象	2 (16.6)	174 (31.1)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、発熱（75.0%、54.2%）、AST 増加（58.3%、12.2%）、末梢性浮腫（50.0%、15.4%）、鼻咽頭炎（50.0%、11.8%）、血中 ALP 増加（41.7%、7.5%）、口内炎（41.7%、2.1%）、ざ瘡様皮膚炎（33.3%、7.5%）、紅斑（33.3%、8.6%）及び斑状丘疹状皮疹（33.3%、4.5%）であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血中リン減少（16.7%、0.7%）であった。なお、日本人患者のみで認められ、外国人患者で認められなかった有害事象（水疱性皮膚炎及び尿中ブドウ糖陽性）は、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

以上より、本薬/DAB 投与により、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象が認められるものの、当該事象の重症度は軽度であり、日本人患者においても、本薬/DAB 投与は忍容可能であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

METRIC 試験における上記①の結果から、化学療法群と比較して本薬群で、全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかった。また、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における上記②の結果から、対照群と比較して本薬/DAB 群で、当該事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかった。したがって、休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、本薬及び本薬/DAB は忍容可能と考える。

ただし、METRIC 試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が高かった事象（発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、下痢及び末梢性浮腫）については、当該事象の発現状況を、添付文書等により医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、対照群群と比較して本薬/DAB 群で発現率が高かった事象（発熱、悪寒、嘔吐、末梢性浮腫及び下痢）についても、当該事象の発現状況を、添付文書等により医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、日本人患者に対して本薬が投与された患者数は極めて限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、臨床試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象（発熱、手掌・足底発赤知覚不全症候群、AST 増加、ALT 増加、血中 ALP 増加、血中 LDH 増加、口内炎、倦怠感、食欲減退、傾眠、末梢性浮腫及び鼻咽頭炎）が認められていることから、日本人患者における有害事象の発現状況についても、添付文書等により医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に MEK116885 試験、METRIC 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験での安全性の結果を基に、対照群と比較して本薬群又は本薬/DAB 群で発現率が高かった有害事象、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象に着

目して検討を行った。

2) 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害に関して、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験における、本薬単独投与による心臓障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語で、左室機能不全に該当する事象、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、駆出率減少、左室機能不全及び心不全に該当する事象。

心臓障害の発現状況 (MEK114784 試験及び METRIC 試験)						
基本語	例数 (%)					
	MEK114784 試験 (MedDRA ver16.0/J16.0)			METRIC 試験 (MedDRA ver14.1/J14.1)		
	本薬群 13 例		全 Grade	本薬群 211 例		化学療法群 99 例
	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上	
心臓障害	2 (15.4)	0	14 (6.6)	2 (1.0)	0	0
駆出率減少	0	0	11 (5.2)	1 (0.5)	0	0
左室機能不全	2 (15.4)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0
心不全	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

METRIC 試験の本薬群において、死亡に至った心臓障害は認められず、重篤な心臓障害は 3/211 例 (1.4%) に認められ、心臓障害により投与中止、休薬又は減量に至った患者は、それぞれ 4/211 例 (1.9%)、10/211 例 (4.7%) 及び 7/211 例 (3.3%) であった。また、MEK114784 試験において、死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害及び心臓障害により投与中止又は減量に至った患者は認められず、心臓障害により休薬に至った患者は、1/13 例 (7.7%) であった。

MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による心臓障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、左室機能不全、心不全及び駆出率減少に該当する事象。

心臓障害の発現状況 (MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)					
	例数 (%)				
	MEK116885 試験		COMBI-V 試験		COMBI-D 試験
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	プラセボ/DAB 群 211 例
全有害事象	1 (8.3)	29 (8.3)	1 (0.3)	12 (5.7)	10 (4.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	13 (3.7)	0	3 (1.4)	4 (1.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	24 (6.9)	0	9 (4.3)	7 (3.3)
投与中止に至った有害事象	0	10 (2.9)	0	3 (1.4)	2 (0.9)
休薬に至った有害事象	1 (8.3)	21 (6.0)	0	10 (4.8)	6 (2.8)
減量に至った有害事象	0	13 (3.7)	0	4 (1.9)	3 (1.4)

また、申請者は、臨床試験における①心臓障害の発現時期、②心臓障害に関するモニタリング方法及び③対象患者における心臓障害のリスク因子について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 心臓障害の発現時期について、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験の本薬/DAB 群において、初回発現までの期間中央値（範囲）は 145 日（15～758 日）であり、発現時期に特定の傾向は認められなかった。
- ② 心機能に関するモニタリングとして、定期的に心臓超音波検査が実施された。

- ③ COMBI-V 試験等の臨床試験では、心臓疾患（急性冠動脈症候群、心不全、コントロール不良の高血圧、心臓弁膜異常等）の既往又は合併症を有する患者は除外され、心臓関連疾患の既往歴（コントロール可能な高血圧、脂質異常症、不整脈、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患等）の既往を有する患者は組入れられたものの、COMBI-V 試験では駆出率減少が認められた患者の 21/29 例（72.4%）で心臓に影響を及ぼす疾患の既往を有していた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による心臓障害について、①METRIC 試験において化学療法群と比較して本薬群で発現率が高かったこと、②COMBI-V 試験において Vem 群と比較して本薬/DAB 群で発現率が高く、また、認められた事象は概ね重篤かつ用量調節に至った事象であったこと、③METRIC 試験、COMBI-D 試験及び BRF113220 試験において、それぞれ心筋梗塞、心筋虚血及び心室性不整脈の発現により死亡に至った患者が認められたこと（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）2）海外第Ⅲ相試験」、「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）4）海外第Ⅲ相試験」及び「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞（2）1）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照）から、本薬及び本薬/DAB 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬投与時において、適応患者の選択を慎重に行うとともに、定期的に心臓超音波検査を実施し、心臓障害が発現した場合には、適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

3) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験における、本薬単独投与による肝機能障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*：MEK114784 試験では、MedDRA16.0/J16.0 基本語で ALT 増加及び AST 増加に該当する事象、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加に該当する事象。

肝機能障害の発現状況（MEK114784 試験及び METRIC 試験）						
基本語	例数（％）					
	MEK114784 試験 (MedDRA ver16.0/J16.0)			METRIC 試験 (MedDRA ver14.1/J14.1)		
	本薬群 13 例		本薬群 211 例		化学療法群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	10 (76.9)	0	20 (9.5)	5 (2.4)	4 (4.0)	2 (2.0)
AST 増加	10 (76.9)	0	18 (8.5)	2 (1.0)	1 (1.0)	0
ALT 増加	7 (53.8)	0	14 (6.6)	4 (1.9)	2 (2.0)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (1.0)

METRIC 試験の本薬群において、死亡に至った肝機能障害は認められず、重篤な肝機能障害は 1/211 例（0.5%）に認められ、肝機能障害により投与中止、休薬又は減量に至った患者は、それぞれ 1/211 例（0.5%）、5/211 例（2.4%）及び 2/211 例（0.9%）であった。また、MEK114784 試験において、死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、肝機能障害により投与中止又は減量に至った患者は認められず、肝機能障害により休薬に至った患者は、1/13 例（7.7%）であった。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による肝機能障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、ALT 増加、肝機能検査異常、腹水、肝性脳症、AST 増加、肝酵素上昇、肝機能異常、抱合ビリルビン増加、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、胆汁うっ滞、肝細胞損傷、肝毒性、トランスアミナーゼ上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高トランスアミナーゼ血症に該当する事象。

肝機能障害の発現状況 (MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)

	例数 (%)				
	MEK116885 試験	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	プラセボ/DAB 群 211 例
全有害事象	10 (83.3)	92 (26.3)	110 (31.5)	39 (18.7)	25 (11.8)
Grade 3 以上の有害事象	2 (16.7)	35 (10.0)	42 (12.0)	14 (6.7)	4 (1.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	11 (3.1)	18 (5.2)	5 (2.4)	0
投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	7 (2.0)	14 (4.0)	2 (1.0)	0
休薬に至った有害事象	2 (16.7)	27 (7.7)	37 (10.6)	9 (4.3)	4 (1.9)
減量に至った有害事象	2 (16.7)	15 (4.3)	19 (5.4)	5 (2.4)	1 (0.5)

肝機能障害の発現時期について、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験の本薬/DAB 群において、初回発現までの期間中央値 (範囲) は 57 日 (8~681 日) であり、発現時期に特定の傾向は認められなかった。

なお、MEK114784 試験、MEK116885 試験、METRIC 試験、COMBI-D 試験及び COMBI-V 試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による肝機能障害について、①外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったこと、②COMBI-D 試験において本薬/プラセボ群と比較して本薬/DAB 群で発現率が高く、重篤な肝機能障害の発現が認められていること、③METRIC 試験において本薬投与により死亡に至った肝機能障害及び重篤な肝機能障害の発現が認められたことから、本薬及び本薬/DAB 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、本薬投与時には定期的な肝機能検査を行い、肝機能障害が発現した場合には、適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

4) 発熱

申請者は、本薬投与による発熱関連事象について、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験における、本薬単独投与による発熱関連事象*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語で、インフルエンザ様疾患及び発熱に該当する事象、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、インフルエンザ様疾患及び発熱に該当する事象。

発熱関連事象の発現状況（MEK114784 試験及び METRIC 試験）

基本語	例数 (%)					
	MEK114784 試験 (MedDRA ver16.0/J16.0)			METRIC 試験 (MedDRA ver14.1/J14.1)		
	本薬群 13 例		本薬群 211 例		化学療法群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱関連事象	2 (15.4)	0	17 (8.1)	1 (0.5)	12 (12.1)	1 (1.0)
発熱	1 (7.7)	0	12 (5.7)	1 (0.5)	10 (10.1)	1 (1.0)
インフルエンザ様疾患	1 (7.7)	0	6 (2.8)	0	2 (2.0)	0

METRIC 試験の本薬群において、重篤な発熱関連事象は 1/211 例（0.5%）に認められ、発熱関連事象により投与中止、休薬又は減量に至った患者は、それぞれ 1/211 例（0.5%）、4/211 例（1.9%）及び 1/211 例（0.5%）であった。また、MEK114784 試験において、重篤な発熱関連事象及び発熱関連事象により投与中止又は減量に至った患者は認められず、発熱関連事象により休薬に至った患者は 1/13 例（7.7%）であった。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による発熱関連事象*の発現状況は下表のとおりであった。

*：MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、体温上昇、高熱、発汗熱、インフルエンザ様疾患及び発熱に該当する事象。

発熱関連事象の発現状況（MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験）

	例数 (%)				
	MEK116885 試験	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	プラセボ/DAB 群 211 例
全有害事象	9 (75.0)	200 (57.1)	89 (25.5)	129 (61.7)	79 (37.4)
Grade 3 以上の有害事象	0	21 (6.0)	2 (0.6)	16 (7.6)	4 (1.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	51 (14.6)	6 (1.7)	36 (17.2)	15 (7.1)
投与中止に至った有害事象	0	13 (3.7)	1 (0.3)	6 (2.9)	2 (0.9)
休薬に至った有害事象	0	110 (31.4)	16 (4.6)	74 (35.4)	29 (13.7)
減量に至った有害事象	0	53 (15.1)	10 (2.9)	29 (13.9)	6 (2.8)

発熱関連事象の発現時期について、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験の本薬/DAB 群において、初回発現までの期間中央値（範囲）は 31 日（1～774 日）であり、発現時期に特定の傾向は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による発熱について、①外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったこと、②COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において対照群と比較して本薬/DAB 群で、全 Grade 及び重篤な発熱の発現率が高かったことから、本薬及び本薬/DAB 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、本薬投与時には定期的に患者の状態を観察し、発熱が発現した場合には、適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

5) 眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験における、本薬単独投与による眼障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*：MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語で視力障害、光視症、霧視及び硝子体浮遊物に該当する事象、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、霧視、網脈絡膜症、視神経乳頭浮腫、眼乾燥、羞明、視力低下及び視力障害に該当する事象。

眼障害の発現状況 (MEK114784 試験及び METRIC 試験)						
基本語	例数 (%)					
	MEK114784 試験 (MedDRA ver16.0/J16.0)		METRIC 試験 (MedDRA ver14.1/J14.1)			
	本薬群 13 例		本薬群 211 例		化学療法群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	3 (23.1)	0	18 (8.5)	1 (0.5)	3 (3.0)	0
霧視	3 (23.1)	0	8 (3.8)	1 (0.5)	1 (1.0)	0
光視症	1 (8.7)	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	6 (2.8)	0	0	0
網脈絡膜症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (0.5)	0	0	0
羞明	0	0	1 (0.5)	0	0	0
視力低下	0	0	1 (0.5)	0	0	0
視力障害	2 (15.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (8.7)	0	0	0	1 (1.0)	0

METRIC 試験の本薬群において、重篤な眼障害及び眼障害により減量に至った患者は認められず、眼障害により投与中止又は休薬に至った患者は、いずれも 1/211 例 (0.5%) であったが、MEK114784 試験においては、いずれも認められなかった。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による眼障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*：MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、失明、脈絡網膜障害、脈絡網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、眼の障害、虹彩毛様体炎、羞明、光視症、網膜剥離、網膜侵出物、網膜裂孔、網膜症、ブドウ膜炎、霧視、視力低下、視野欠損、視力障害、硝子体剥離、眼乾燥及び硝子体浮遊物に該当する事象。

眼障害の発現状況 (MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)					
	例数 (%)				
	MEK116885 試験	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	プラセボ/DAB 群 211 例
全有害事象	3 (25.0)	39 (11.1)	47 (13.5)	27 (12.9)	23 (10.9)
Grade 3 以上の有害事象	1 (8.3)	2 (0.6)	4 (1.1)	3 (1.4)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)
投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
休薬に至った有害事象	0	4 (1.1)	6 (1.7)	9 (4.3)	6 (2.8)
減量に至った有害事象	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.5)

眼障害の発現時期について、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験の本薬/DAB 群において、初回発現までの期間中央値 (範囲) は 85 日 (1~701 日) であり、好発時期に特定の傾向は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による眼障害について、①METRIC 試験において化学療法群と比較して本薬群で眼障害の発現率が高い傾向が認められたこと、②COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において本薬/DAB 投与により重篤な眼障害の発現が認められたことから、本薬及び本薬/DAB 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。加えて、本薬投与時には定期的に眼の異常の有無を確認し、眼障害が発現した場合に適切な対処がなされるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

6) 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験における、本薬単独投与による高血圧*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語で、高血圧に該当する事象、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、血圧上昇及び高血圧に該当する事象。

高血圧の発現状況 (MEK114784 試験及び METRIC 試験)						
基本語	例数 (%)					
	MEK114784 試験 (MedDRA ver16.0/J16.0)			METRIC 試験 (MedDRA ver14.1/J14.1)		
	本薬群 13 例		全 Grade	本薬群 211 例		化学療法群 99 例
	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上	
高血圧	1 (7.7)	0	33 (15.6)	26 (12.3)	7 (7.1)	3 (3.0)
高血圧	1 (7.7)	0	32 (15.2)	26 (12.3)	7 (7.1)	3 (3.0)
血圧上昇	0	0	1 (0.5)	0	0	0

METRIC 試験の本薬群において、重篤な高血圧及び高血圧により投与中止に至った患者は認められず、高血圧により休薬又は減量に至った患者は、それぞれ 3/211 例 (1%) 及び 2/211 例 (1%) であったが、MEK114784 試験においては、いずれも認められなかった。

なお、METRIC 試験等の臨床試験では、コントロール不良の高血圧を有する患者は除外され、コントロール可能な高血圧患者は組入れられたものの、METRIC 試験では高血圧が認められた患者の 26/33 例 (78.8%) で高血圧の合併症を有していた。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による高血圧*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、拡張期血圧上昇、血圧上昇、高血圧、収縮期血圧上昇及び拡張期高血圧に該当する事象。

高血圧の発現状況 (MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)					
	例数 (%)				
	MEK116885 試験		COMBI-V 試験		COMBI-D 試験
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	プラセボ/DAB 群 211 例
全有害事象	1 (8.3)	94 (26.8)	90 (25.8)	54 (25.8)	36 (17.1)
Grade 3 以上の有害事象	0	49 (14.0)	34 (9.7)	12 (5.7)	13 (6.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	2 (0.6)	1 (0.5)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (0.6)	0	0
休薬に至った有害事象	0	6 (1.7)	3 (0.9)	2 (0.9)	0
減量に至った有害事象	0	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.9)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による高血圧について、臨床試験において重篤な高血圧の発現は限定的であったものの、METRIC 試験における本薬群及び COMBI-V 試験における本薬/DAB 群で対照群と比較して Grade 3 以上の高血圧の発現率が高かったことから、本薬及び本薬/DAB 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、製造販売後も引き続き本薬投与時の高血圧の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

7) 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験における、本薬単独投与による皮膚障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語で、発疹、脂漏性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡、そう痒症、接触性皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚亀裂、中毒性皮疹及び蕁麻疹に該当する事象、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、発疹、脂漏性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、膿疱性皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、紅斑、斑状丘疹状皮疹、光線過敏性反応、ざ瘡、皮膚炎、斑状皮疹、全身性皮疹、そう痒性皮疹及び皮膚剥脱に該当する事象。

皮膚障害の発現状況 (MEK114784 試験及び METRIC 試験)						
基本語	例数 (%)					
	MEK114784 試験 (MedDRA ver16.0/J16.0)		METRIC 試験 (MedDRA ver14.1/J14.1)			
	本薬群 13 例		本薬群 211 例		化学療法群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	13 (100)	0	184 (87.3)	25 (11.8)	13 (13.1)	0
発疹	11 (84.6)	0	121 (57.3)	16 (7.6)	10 (10.1)	0
脂漏性皮膚炎	1 (7.7)	0	3 (1.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (7.7)	0	40 (21.7)	2 (1.0)	1 (1.0)	0
膿疱性皮疹	0	0	10 (4.7)	2 (1.0)	0	0
PPES	5 (38.4)	0	9 (4.3)	0	0	0
紅斑	0	0	8 (3.8)	1 (0.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	5 (2.4)	1 (0.5)	0	0
光線過敏性反応	0	0	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (2.0)	0
ざ瘡	1 (7.7)	0	4 (1.9)	1 (0.5)	0	0
皮膚炎	0	0	4 (1.9)	1 (0.5)	0	0
斑状皮疹	0	0	4 (1.9)	0	0	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.5)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.5)	0	0	0
そう痒症	2 (15.4)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (7.7)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (7.7)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	1 (7.7)	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1 (7.7)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (7.7)	0	0	0	0	0

PPES：手掌・足底発赤知覚不全症候群

METRIC 試験の本薬群において、重篤な皮膚障害は 3/211 例 (1.4%) に認められ、皮膚障害により投与中止、休薬又は減量に至った患者は、それぞれ 2/211 例 (0.9%)、25/211 例 (11.8%) 及び 25/211 例 (11.8%) であった。また、MEK114784 試験において、重篤な皮

膚障害は認められず、皮膚障害により投与中止、休薬又は減量に至った患者は、それぞれ 1/13 例（7.7%）、3/13 例（23.1%）及び 1/13 例（7.7%）であった。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による皮膚障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*：MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、ざ瘡、手皮膚炎、水疱、口腔内潰瘍形成、丘疹性皮疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、水疱性皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、膿疱性皮疹、剥脱性皮膚炎、掌蹠角皮症、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、脂漏性皮膚炎、紅斑、全身性皮疹、皮膚剥脱、多形紅斑、斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹に該当する事象。

皮膚障害の発現状況（MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験）

	例数 (%)				
	MEK116885 試験	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	プラセボ/DAB 群 211 例
全有害事象	7 (58.3)	157 (44.9)	267 (76.5)	101 (48.3)	112 (53.1)
Grade 3 以上の有害事象	0	7 (2.0)	57 (34.9)	1 (0.5)	4 (1.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	4 (1.1)	8 (2.3)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	4 (1.1)	0	0
休薬に至った有害事象	0	16 (4.6)	85 (24.4)	7 (3.3)	12 (5.7)
減量に至った有害事象	0	8 (2.3)	66 (18.9)	8 (3.8)	11 (5.2)

なお、光毒性試験において、本薬が光毒性を有する可能性が示唆されたこと（「3. (iii) (6) 2) *in vitro* 光毒性試験」の項参照）から、本薬の臨床試験では、不必要な日光の曝露を避ける旨が規定されており、当該規定に従うことによって、本薬の忍容は可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による皮膚障害について、臨床試験において重篤な皮膚障害の発現は限定的であったものの、METRIC 試験において化学療法群と比較して本薬群で発現率が高いこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったことから、本薬及び本薬/DAB 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、製造販売後も引き続き本薬投与時の皮膚障害の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

8) 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験における、本薬単独投与による骨髄抑制*の発現状況は下表のとおりであった。

*：MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語で白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、貧血及び血小板減少症に該当する事象、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、好中球減少症、白血球数減少、好中球数減少、汎血球減少症、ヘモグロビン減少、血小板数減少、貧血及び血小板減少症に該当する事象。

骨髄抑制の発現状況 (MEK114784 試験及び METRIC 試験)

基本語	例数 (%)					
	MEK114784 試験 (MedDRA ver16.0/J16.0)			METRIC 試験 (MedDRA ver14.1/J14.1)		
	本薬群 13 例		本薬群 211 例		化学療法群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	5 (38.4)	0	20 (9.5)	6 (2.8)	26 (26.3)	8 (8.1)
好中球減少症	0	0	3 (1.4)	0	6 (6.1)	3 (3.0)
白血球数減少	1 (7.7)	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
好中球数減少	0	0	1 (0.5)	0	5 (5.1)	4 (4.0)
汎血球減少症	0	0	1 (0.5)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
ヘモグロビン減少	1 (7.7)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0
血小板数減少	1 (7.7)	0	1 (0.5)	0	5 (5.1)	0
貧血	1 (7.7)	0	12 (5.7)	4 (1.9)	11 (11.1)	0
血小板減少症	1 (7.7)	0	2 (1.0)	0	5 (5.1)	1 (1.0)

METRIC 試験の本薬群において、死亡に至った骨髄抑制は認められず、重篤な骨髄抑制は 4/211 例 (1.9%) に認められ、骨髄抑制により投与中止、休薬又は減量に至った患者は、それぞれ 1/211 例 (0.5%)、4/211 例 (1.9%) 及び 1/211 例 (0.5%) であった。また、MEK114784 試験においては、骨髄抑制により休薬に至った患者のみ、1/13 例 (7.7%) に認められた。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による骨髄抑制*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、白血球数減少、ヘマトクリット減少、リンパ球数減少、赤血球数減少、貧血、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少性敗血症及び汎血球減少症に該当する事象。

骨髄抑制の発現状況 (MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)

	例数 (%)				
	MEK116885 試験		COMBI-V 試験		COMBI-D 試験
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	本薬/プラセボ群 211 例
全有害事象	6 (50.0)	81 (23.1)	42 (12.0)	53 (25.4)	37 (17.5)
Grade 3 以上の有害事象	2 (16.7)	34 (9.7)	16 (4.6)	21 (10.0)	19 (9.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	7 (1.1)	3 (0.9)	8 (1.9)	5 (2.4)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
休薬に至った有害事象	0	30 (8.6)	8 (2.3)	11 (5.3)	12 (5.7)
減量に至った有害事象	0	15 (4.3)	4 (1.1)	6 (2.9)	5 (2.4)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による骨髄抑制について、臨床試験において重篤な骨髄抑制の発現は限定的であったものの、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において対照群と比較して本薬/DAB 群で発現率が高いこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったことから、本薬及び本薬/DAB 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、製造販売後も引き続き本薬投与時の骨髄抑制の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

9) 浮腫

申請者は、本薬投与による浮腫について、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験における、本薬単独投与による浮腫*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語で、末梢性浮腫に該当する事象、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、末梢性浮腫、限局性浮腫、リンパ浮腫及び浮腫に該当する事象。

浮腫の発現状況 (MEK114784 試験及び METRIC 試験)						
基本語	例数 (%)					
	MEK114784 試験 (MedDRA ver16.0/J16.0)		METRIC 試験 (MedDRA ver14.1/J14.1)			
	本薬群 13 例		本薬群 211 例		化学療法群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
浮腫	3 (23.1)	0	68 (32.2)	3 (1.4)	4 (4.0)	0
末梢性浮腫	3 (23.1)	0	54 (25.6)	2 (1.0)	3 (3.0)	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0
浮腫	0	0	6 (2.8)	0	1 (1.0)	0
リンパ浮腫	0	0	12 (5.7)	1 (0.5)	0	0

METRIC 試験の本薬群において、浮腫により減量に至った患者は認められず、重篤な浮腫は 1/211 例 (0.5%) に認められ、浮腫により投与中止又は休薬に至った患者は、それぞれ 1/211 例 (0.5%) 及び 5/211 例 (2.4%) であったが、MEK116885 試験においては、いずれも認められなかった。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による浮腫*の発現状況は下表のとおりであった。

*: MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、全身性浮腫、リンパ浮腫、末梢性浮腫、限局性浮腫及び浮腫に該当する事象。

浮腫の発現状況 (MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)					
	例数 (%)				
	MEK116885 試験	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/DAB 群 12 例	本薬/DAB 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/DAB 群 209 例	プラセボ/DAB 群 211 例
全有害事象	7 (58.3)	63 (18.0)	44 (12.6)	53 (25.4)	23 (10.9)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0
休薬に至った有害事象	0	5 (1.4)	3 (0.9)	5 (2.4)	2 (0.9)
減量に至った有害事象	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による浮腫について、臨床試験において重篤な浮腫の発現は限定的であったものの、METRIC 試験における本薬/DAB 群及び COMBI-D 試験における本薬/DAB 群において対照群と比較して浮腫の発現率が高いこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったことから、製造販売後も引き続き本薬投与時の浮腫の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

10) 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

MEK114784 試験及び METRIC 試験において、本薬単独投与による二次性悪性腫瘍の発現は認められなかった。

一方、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/DAB 投与による二次性悪性腫瘍*の発現状況は下表のとおりであった。なお、MEK116885 試験において、本薬/DAB 投与による二次性悪性腫瘍の発現は認められなかった。

*: MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ、ボーエン病、悪性黒色腫、表在拡大型黒色腫第3期、急性骨髄性白血病、卵巣新生物、乳頭様甲状腺癌、悪性褐色細胞腫、前立腺癌及び肺腺癌に該当する事象。

二次性悪性腫瘍の発現状況 (COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)

基本語 (MedDRA ver17.0/J17.0)	例数 (%)			
	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/DAB 群 350 例		本薬/DAB 群 209 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
扁平上皮癌	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (1.4)	3 (1.4)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.0)	2 (1.0)
ケラトアカントーマ	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
ボーエン病	0	0	3 (1.4)	0
悪性黒色腫	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
表在拡大型黒色腫第3期	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性骨髄性白血病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肺腺癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
卵巣新生物	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
乳頭様甲状腺癌	0	0	1 (0.5)	0
悪性褐色細胞腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
前立腺癌	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

なお、COMBI-V 試験又は COMBI-D 試験において cuSCC を発現した患者の全例及び cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍を発現した患者の 6/9 例では、外科的切除等を行うことで、本薬の投与を継続することが可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による二次性悪性腫瘍について、METRIC 試験において本薬単独投与により二次性悪性腫瘍を発現した患者は認められていないものの、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において本薬/DAB 投与により二次性悪性腫瘍を発現した患者が認められたことから、製造販売後も引き続き情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

11) その他

申請者は、臨床試験において複数の死亡例が認められた有害事象及び海外の添付文書において注意喚起されている有害事象について、それぞれ以下の①～⑥のように説明している。

①間質性肺疾患*

*: MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語、METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 で間質性肺疾患及び肺臓炎に該当する事象。

METRIC 試験において、本薬単独投与により 2/211 例 (0.9%) に間質性肺疾患の発現が

認められ、いずれも重篤と判断され、本薬の投与が中止された。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/DAB 投与により、それぞれ 1/12 例 (8.3%)、4/350 例 (1.1%) 及び 2/209 例 (1.0%) に間質性肺疾患の発現が認められ、COMBI-V 試験の 1/350 例 (0.3%) は Grade 3 以上であり、MEK116885 試験の 1/12 例 (8.3%)、COMBI-V 試験の 2/350 例 (0.6%) 及び COMBI-D 試験の 1/209 例 (0.5%) が重篤と判断された。

なお、MEK114784 試験において、本薬及び GEM 併用投与により 3/5 例に重篤な間質性肺疾患が発現し、うち 1 例は死亡に至った患者が認められた（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照）。

②深部静脈血栓症及び肺塞栓症*

*：METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、腋窩静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び静脈血栓症に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 で深部静脈血栓症、肺塞栓症及び静脈血栓症に該当する事象

METRIC 試験において、本薬単独投与により 4/211 例 (1.9%) に深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が認められ、いずれも重篤と判断され、2 例は Grade 3 以上であった。

また、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/DAB 投与により、それぞれ 8/350 例 (2.3%) 及び 6/209 例 (2.9%) に深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が認められ、COMBI-V 試験の 7/350 例 (2.0%) 及び COMBI-D 試験の 4/209 例 (1.9%) が Grade 3 以上であり、COMBI-V 試験の 4/350 例 (1.1%) 及び COMBI-D 試験の 4/209 例 (1.9%) が重篤と判断された。

なお、臨床薬理試験及び海外臨床試験において、肺塞栓症により死亡に至った患者がそれぞれ 1 例認められた（「<提出された資料の概略><参考資料> (1) 臨床薬理試験」及び「<提出された資料の概略><参考資料> (2) 1) 海外第 I / II 相試験」の項参照）。

③脳血管障害*

*：METRIC 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、虚血性脳卒中に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、脳出血、脳幹出血、脳血管発作、硬膜下血腫及び一過性脳虚血発作に該当する事象。

METRIC 試験において、本薬単独投与により 1/211 例 (0.5%) に脳血管障害の発現が認められ、重篤と判断されたが、本薬の投与は継続された。

また、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/DAB 投与により、それぞれ 5/350 例 (1.4%) 及び 4/209 例 (1.9%) に脳血管障害の発現が認められ、COMBI-V 試験の 3/350 例 (0.9%) 及び COMBI-D 試験の 3/209 例 (1.4%) が脳血管障害により死亡に至った（「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 3) 海外第 III 相試験」及び「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 4) 海外第 III 相試験」の項参照）。

④腎機能障害*

*：MEK114784 試験では、MedDRA 16.0/J16.0 基本語で、蛋白尿に該当する事象、METRIC 試験では MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、蛋白尿、腎不全、血中尿素増加及び血中クレアチニン増加に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎不全、急性腎不全、腎クレアチニン・クリアランス減少、糸球体濾過率減少、高窒素尿症、腎炎及び中毒性ネフロパシーに該当する事象。

MEK114784 試験及び METRIC 試験において、本薬単独投与により、それぞれ 2/13 例 (15.4%) 及び 6/211 例 (2.8%) に腎機能障害の発現が認められ、METRIC 試験の 2/211 例 (1.0%) は Grade 3 以上であり、METRIC 試験の 2/211 例 (1.0%) は重篤と判断された。また、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/DAB 投与により、それぞれ 24/350

例（6.9%）及び8/209例（3.8%）に腎機能障害の発現が認められ、COMBI-V試験の5/350例（1.4%）及びCOMBI-D試験の2/209例（1.0%）がGrade 3以上であり、COMBI-V試験の9/350例（2.9%）及びCOMBI-D試験の2/209例（1.0%）は重篤と判断された。

なお、METRIC試験及び臨床薬理試験において腎不全により死亡に至った患者がそれぞれ2例及び1例認められた（「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞（1）臨床薬理試験」の項参照）。

⑤横紋筋融解症*

*：MEK114784試験では、MedDRA 16.0/J16.0基本語で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加に該当する事象、METRIC試験では、MedDRA 14.1/14.1J基本語で、ミオパチー、横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/17.0J基本語で、横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加に該当する事象。

MEK114784試験及びMETRIC試験において、本薬単独投与により、それぞれ3/13例（23.1%）及び11/211例（5.2%）に横紋筋融解症の発現が認められ、MEK114784試験の1/13例（7.7%）及びMETRIC試験の5/211例（2.4%）はGrade 3以上であり、METRIC試験の3/211例（1.4%）が重篤と判断された。

また、COMBI-V試験及びCOMBI-D試験において、本薬/DAB投与により、それぞれ8/350例（2.3%）及び6/209例（2.9%）に横紋筋融解症の発現が認められ、COMBI-V試験の6/350例（1.7%）はGrade 3以上であり、COMBI-V試験の4/350例（1.1%）が重篤と判断された。

⑥出血*

*：MEK114784試験では、MedDRA 16.0/J16.0基本語で、血便排泄、鼻出血及びヘモグロビン減少に該当する事象、METRIC試験では、MedDRA 14.1/J14.1基本語で、点状出血、処置後出血、歯肉出血、血便排泄、ヘモグロビン減少、血尿、直腸出血、紫斑、痔出血、血性分泌物、腹腔内血腫、メレナ、結膜出血、挫傷、鼻出血、陰出血、胃出血及び眼窩周囲血腫に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0基本語で、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、歯肉出血、肛門出血、血便排泄、ヘマトクリット減少、血腫、処置後血腫、ヘモグロビン減少、咯血、出血、紫斑、直腸出血、赤血球数減少、痔出血、肝血腫、脳幹出血、前房出血、内出血発生の増加傾向、脳出血、国際標準比増加、腹腔内血腫、皮下血腫、硬膜下血腫、メレナ、月経過多、結膜出血、挫傷、不正子宮出血、外傷性血腫、筋肉内出血、出血性十二指腸潰瘍、耳出血、血性乳頭浸出液、班状出血、鼻出血、陰出血、フィブリンDダイマー増加、血管破裂、血管穿刺部位血腫、出血性胃炎、創傷出血、血尿、脳幹出血、出血性関節症、喉頭出血及び処置後血腫に該当する事象。

MEK114784試験及びMETRIC試験において、本薬単独投与により、それぞれ3/13例（23.1%）及び36/211例（17.1%）に出血の発現が認められ、METRIC試験の4/211例（1.9%）はGrade 3以上であり、METRIC試験の2/211例（0.9%）が重篤と判断された。

また、COMBI-V試験及びCOMBI-D試験において、本薬/DAB投与により、それぞれ62/350例（17.7%）及び40/209例（19.1%）に出血の発現が認められ、COMBI-V試験の10/350例（2.9%）及びCOMBI-D試験の6/209例（2.9%）はGrade 3以上であり、COMBI-V試験の11/350例（3.1%）及びCOMBI-D試験の6/209例（2.9%）が重篤と判断された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の①～⑤に関しては、それぞれ下記のように考えることから、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書を用いて適切に情報提供する必要があると考える。また、⑥に関しては、臨床試験における当該事象の発現は限定的であったものの、重篤な出血の発現も認められたことから、製造販売後も引き続き本薬投与時の出血の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

- ① MEK114784 試験において間質性肺疾患により死亡に至った患者が認められたこと等から、本薬及び本薬/DAB 投与時には間質性肺疾患の発現に注意が必要であると考え
- ② 海外臨床薬理試験及び BRF113220 試験において肺塞栓症により死亡に至った患者が認められたこと等から、本薬及び本薬/DAB 投与時には深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現に注意が必要であると考え
- ③ COMBI-V 試験、COMBI-D 試験及び BRF113220 試験において脳血管障害により死亡に至った患者が複数例認められたこと等から、本薬及び本薬/DAB 投与時には脳血管障害の発現に注意が必要であると考え
- ④ METRIC 試験及び臨床薬理試験において腎不全により死亡に至った患者が認められたこと等から、本薬及び本薬/DAB 投与時には腎機能障害の発現に注意が必要であると考え
- ⑤ METRIC 試験において化学療法群と比較して本薬群で横紋筋融解症の発現率が高い傾向が認められたこと等から、本薬及び本薬/DAB 投与時には横紋筋融解症の発現に注意が必要であると考え

(4) 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2015) : BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬/DAB が推奨される (カテゴリ1^{*1})。BRAF 阻害剤に不耐容な患者に対して、本薬は治療選択肢の一つである (カテゴリ2A^{*2})。
 - *1 : 高いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
 - *2 : 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2015 年 7 月 14 日版) : BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬及び本薬/DAB が推奨される。
- 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編 (金原出版株式会社、2015 年) : 本薬と化学療法 (DTIC 又は PTX) の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験が行われ、本薬群における生命予後改善効果が示された。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA) : BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬は化学療法 (DTIC 又は PTX) と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた。
- 新臨床腫瘍学改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南光堂、2015 年) : BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬は化学療法と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた。

申請者は、本薬単独投与及び本薬/DAB 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬単独投与については、METRIC 試験の結果、化学療法 (DTIC 又は PTX) 群と比較して本薬群で、主要評価項目とされた PFS において統計学的に有意な延長が認められたも

の、PFS の延長効果の大きさは限定的であった。また、BRAF 阻害剤による治療歴のある BRAF 変異を有する根治切除不能悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MEK113583 試験）において、BRAF 阻害剤の投与中に進行を認めた患者に対しては、奏効例が認められなかった（NCCN ガイドライン（v.3.2015））。しかしながら、下記の理由等から、DAB に対する忍容性が低いと判断される等、本薬/DAB 投与が推奨されない患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- METRIC 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS の結果について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示されたこと（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）2）海外第Ⅲ相試験」の項参照）。
- MEK113583 試験において、有害事象により BRAF 阻害薬の投与を中止した患者で、本薬投与により 2/3 例に奏効が認められたこと。
- 日本人の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬の単独投与を行った臨床試験成績は得られていないものの、MEK114784 試験において、日本人患者に対して本薬単独投与は忍容可能であったこと。

本薬/DAB 投与については、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験の結果、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して臨床的有用性が示されたことから、当該対象に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/DAB 投与については、上記の申請者の説明を了承した。一方、本薬単独投与については、日本人の BRAF V600 変異を有す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成績が得られていないこと（「(2) 4) 日本人患者における有効性について」の項参照）等から、当該患者に対する本薬単独投与は推奨されないと判断した。

(5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF V600 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を、「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項において、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験で用いられた BRAF 測定キット及び当該試験の対象とされた患者の BRAF 遺伝子変異の種類について情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、承認申請時に設定されていた内容を以下のように記載整備し、設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適

応患者の選択を行うこと。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

1) 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、COMBI-D 試験、COMBI-V 試験等の臨床試験の対象とされなかった、根治切除可能な悪性黒色腫患者及び BRAF 野生型の悪性黒色腫患者に対する本薬投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

根治切除可能な悪性黒色腫患者に対しては、外科的切除が推奨されていることから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されない。

また、BRAF 野生型の悪性黒色腫患者に対する本薬の投与について、①当該患者を対象とした本薬の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないこと、②本薬は BRAF 変異型と比較して、BRAF 野生型で阻害作用が低いこと（「Ⅱ. 3. (i) <提出された試験の概略> (1) 5) 本薬の細胞増殖抑制作用及びその関連因子の検討」の項参照）等から、推奨されないと考える。

以上より、本薬の投与対象は BRAF 遺伝子変異を適切な検査により確認された患者に限定する必要があると考え、添付文書の臨床成績の項において、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験に組み入れられた患者の BRAF 遺伝子変異の種類について情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与する旨を注意喚起した上で、申請効能・効果を「BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の理由から、効能・効果については「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。

- MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験に組み入れられた患者は、BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者のうち、根治切除不能な患者であったこと。
- MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験では、「THxID BRAF キット」を用いて適応患者が選択され、本薬投与時の有効性及び安全性が確認されており、臨床使用時の適応患者の選択には当該診断薬を本薬のコンパニオン診断薬として用いることが推奨されること。

2) 本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該内容について添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはトラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の内容が設定されていた。

- 使用に際しては「臨床成績」の項、及び DAB の添付文書を参照すること。
- 食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に投与すること。
- 本薬の用量調節に関する基準。
- 2mg を投与する際は 2mg 錠を使用すること。
- 服用を忘れた場合は、次の服用まで 12 時間以上ある場合のみ服用するよう患者に指

導すること。

機構は、「(i) <審査の概略> (1) 市販予定製剤の 0.5mg 錠と 2mg 錠との間の生物学的同等性について」、「(i) <審査の概略> (2) 食事の影響について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の用法・用量については、「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 2mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けることが望ましい。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。なお、0.5mg 錠は減量して投与する際にのみ使用すること。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止

*：NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階	投与量
通常投与量	1 回 2mg (1 日 1 回)
1 段階減量	1 回 1.5mg (1 日 1 回)
2 段階減量	1 回 1mg (1 日 1 回)
3 段階減量	投与中止

1) 本薬単独投与、及び DAB 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬の単独投与、及び DAB 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

METRIC 試験の結果等から、本薬単独投与は、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つと考える（「(4) 臨床的位置付けについて」の項参照）。一方、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬と DAB 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と DAB 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、本薬の用法・用量において、本薬は DAB と併用する旨を明確に設定することが適切であると判断した。

- 日本人の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬単独投与は推奨されないと考えること（「(4) 臨床的位置付けについて」の項参照）。
- BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬と DAB 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないこと。

2) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬/DAB投与における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (MEK111054 試験) において、DLT は、本薬 4mg QD 群で 1/3 例 (網脈絡膜症) に認められ、本薬単独投与における MTD は 3mg QD とされた。また、当該試験において、MTD より低用量の 2mg QD での有効性が示唆されたことから、本薬の推奨用法・用量は 2mg QD と決定された。また、海外第 I / II 相試験 (BRF113220 試験) において、第 I 相部分の結果から本薬及び DAB それぞれの単独投与における推奨用量 (本薬 2mg QD 及び DAB 150mg BID) の忍容性が確認されたこと、並びに第 II 相部分の結果から本薬 1mg 併用投与群と比較して本薬 2mg 併用投与群で、PFS が延長する傾向が認められたことから、当該用法・用量により COMBI-D 試験、COMBI-V 試験及び MEK116885 試験が実施され、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬/DAB 投与の臨床的有用性が示されたことから、上記の試験における設定に基づき申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 用量調節等について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験では、発現した有害事象の重症度等による本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該基準を参考とした用量調節基準を設定した。また、38.5℃以上の発熱及びぶどう膜炎は DAB に特徴的な有害事象であり、当該事象が発現した場合、本薬の用量調節は不要であると考えられること、並びに左室駆出率低下、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離及び間質性肺炎/肺臓炎は本薬に特徴的な有害事象であり、当該事象が発現した場合、DAB の用量調節は不要と考えられることから、本薬又は DAB のみ用量調節する副作用について、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する (下表)。

本薬又は DAB のみを休薬、減量又は中止する副作用

本薬のみ休薬、減量又は中止	左室駆出率低下、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、 間質性肺炎、肺臓炎
DAB のみ休薬、減量又は中止	38.5℃以上の発熱、ぶどう膜炎

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、以下の結果を踏まえると、上記の本薬又は DAB のみ用量調節する副作用の設定根拠は脆弱であると考えことから、当該内容を設定することは適切ではないと判断した。

- METRIC 試験において、本薬単独投与により発熱を発現し、用量調節に至った患者が認められたこと。
- COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/DAB 投与により発熱又はぶどう膜炎を発現し、本薬及び DAB いずれも用量調節が実施された患者が認められたこと。
COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/DAB 投与により駆出率低下、網膜色素上皮剥離、間質性肺炎/肺臓炎、発熱又はぶどう膜炎を発現し、本薬及び DAB いずれも用量調節が実施された患者が認められたこと。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が

投与された全症例を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。

本調査の重点調査項目について、本薬/DAB 投与を推奨予定であり、ほとんどの症例において本薬/DAB 投与が予想されることを考慮し、本薬/DAB 投与を行った国内外の臨床試験における副作用の発現状況を基に、皮膚有棘細胞癌、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍、腎前及び腎実質性腎不全、膵炎、好中球減少症並びに出血を設定した。

調査予定症例数については、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、重点調査項目に設定予定の事象の発現状況に基づき、本薬/DAB 投与例として 200 例と設定した。

観察期間については、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、重点調査項目に設定予定の事象の発現時期（中央値：50～284 日）を踏まえ、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の重点調査項目については、国内外の臨床試験における副作用の発現状況を基に、本薬/DAB 投与時に特に注意を要する有害事象と考えられる心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害、横紋筋融解症、有棘細胞癌及び有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍を設定することが適当であると考ええる。

調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目の内容を考慮した上で再検討する必要があると考える。

なお、本薬及び DAB は、主に併用で使用されると考えられる（「(4) 臨床的位置付けについて」及び「(6) 用法・用量について」の項参照）ことから、本薬/DAB 投与時における安全性等を検討することが可能な調査計画とすることは適切であると考ええる。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I 相試験 (MEK114784 試験)

1) パート 1

有害事象は 1mg 群 4 例、2mg 群 6 例及び 3mg 群 3 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象						
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.0)	例数 (%)					
	1mg 群 4 例		2mg 群 6 例		3mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	1 (25)	6 (100)	1 (17)	3 (100)	2 (67)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	4 (100)	0	5 (83)	0	2 (67)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (25)	0	2 (33)	0	2 (67)	0
臨床検査						
AST 増加	3 (75)	0	5 (83)	0	2 (67)	0
ALT 増加	2 (50)	0	3 (50)	0	2 (67)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.0)	例数 (%)					
	1mg 群 4 例		2mg 群 6 例		3mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中 ALP 増加	1 (25)	0	2 (33)	0	2 (67)	0
血中 LDH 増加	3 (75)	0	1 (17)	0	0	0
胃腸障害						
下痢	3 (75)	0	2 (33)	0	1 (33)	0
口内炎	1 (25)	0	2 (33)	0	2 (67)	0
悪心	0	0	2 (33)	0	2 (67)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
倦怠感	0	0	1 (17)	0	2 (67)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (17)	0	2 (67)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	0	0	1 (17)	0	3 (100)	0
眼障害						
視力障害	0	0	0	0	2 (67)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、LDH：乳酸脱水素酵素

重篤な有害事象は、1mg 群の 1/4 例 (25%)、2mg 群の 1/6 例 (17%)、3mg 群の 1/3 例 (33%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、1mg 群で喉頭浮腫及び呼吸困難各 1 例 (25%)、2mg 群で肺炎 1 例 (17%)、3mg 群で蜂巣炎 1 例 (33%) であった。このうち、1mg 群の喉頭浮腫 1 例、2mg 群の肺炎 1 例、3mg 群の蜂巣炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2mg 群の 1/6 例 (17%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、発疹 1 例 (17%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) パート 2

有害事象は 5 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 50%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.0)	例数 (%)	
	本薬/GEM 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (100)	5 (100)
胃腸障害		
口内炎	5 (100)	0
悪心	4 (80)	0
臨床検査		
ALT 増加	4 (80)	0
AST 増加	4 (80)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (60)	0
血小板数減少	3 (60)	1 (20)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
間質性肺疾患	3 (60)	2 (40)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	5 (100)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	4 (80)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.0)	例数 (%)	
	本薬/GEM 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害 食欲減退	3 (60)	0

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、4/5 例（80%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、間質性肺疾患 3 例（60%）、肺胞出血、腹膜炎、肺炎、アミラーゼ増加及び意識変容状態各 1 例（20%）であった。このうち、間質性肺疾患 3 例、肺胞出血、肺炎及びアミラーゼ増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4/5 例（80%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺炎 3 例（60%）、肺炎 2 例（40%）であった。このうち、間質性肺炎 3 例、肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国内第 I / II 相試験 (MEK116885 試験)

1) 第 I 相部分

有害事象は 6 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 40%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)	
	本薬群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	4 (67)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	5 (83)	0
臨床検査		
AST 増加	4 (67)	0
血中 ALP 増加	3 (50)	1 (17)
皮膚及び皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	3 (50)	0
紅斑	4 (67)	0
斑状丘疹状皮膚疹	4 (67)	0
脱毛症	3 (50)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	4 (67)	0
神経系障害		
頭痛	3 (50)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	3 (50)	0

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、1/6 例（17%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺臓炎 1 例（17%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/6 例（17%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中 ALP 増加 1 例（17%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) 第Ⅱ相部分

有害事象は6例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が40%以上の有害事象は、発熱及び末梢性浮腫各4例（67%）、AST増加及び口内炎各3例（50%）であった。このうち、Grade 3以上の事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/6例（17%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ブドウ膜炎1例（17%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅰ相試験（MEK113709 試験）

有害事象は本薬 2mg 空腹時単回投与後に本薬 2mg 食後単回投与した群（以下、「AB 群」）9/10 例（90%）、及び本薬 2mg 食後単回投与後に本薬 2mg 空腹時単回投与した群（以下、「BA 群」）9/14 例（64%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 1/10 例（10%）及び 2/14 例（14%）に認められた。

各群で発現率が 20%以上の有害事象は、AB 群で嘔吐及び関節痛各 2 例（20%）に認められた。このうち、嘔吐 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、AB 群の 1/10 例（10%）、BA 群の 1/14 例（7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、AB 群で嘔吐 1 例（10%）、BA 群で代謝性脳症 1 例（7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、BA 群の 1/14 例（7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐 1 例（7%）であり、治験薬との因果関係が否定された。

(4) 海外第Ⅰ相試験（MEK113708 試験）

有害事象は認められなかった。

(5) 海外第Ⅰ相試験（MEK112111 試験）

有害事象は本薬 1mg QD/GEM 群 6 例、本薬 2mg QD/GEM 群 21 例及び本薬 2.5mg QD/GEM 群 4 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 6/6 例（100%）、20/21 例（95%）及び 4/4 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象						
器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J14.0	例数 (%)					
	本薬 1mg QD/GEM 群 6 例		本薬 2mg QD/GEM 群 21 例		本薬 2.5mg QD/GEM 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)	21 (100)	17 (81)	4 (100)	4 (100)
胃腸障害						
悪心	5 (83)	0	12 (57)	0	2 (50)	0
嘔吐	2 (33)	0	12 (57)	1 (5)	2 (50)	0
下痢	1 (17)	0	11 (52)	0	3 (75)	0
便秘	2 (33)	0	9 (43)	0	1 (25)	0
腹痛	2 (33)	0	7 (33)	0	0	0
口内炎	1 (17)	0	7 (33)	0	1 (25)	0
鼓腸	2 (33)	0	1 (5)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	3 (50)	0	16 (76)	1 (5)	2 (50)	0
発熱	2 (33)	0	9 (43)	0	2 (50)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.0/J14.0	例数 (%)					
	本薬 1mg QD/GEM 群 6 例		本薬 2mg QD/GEM 群 21 例		本薬 2.5mg QD/GEM 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	2 (33)	0	8 (38)	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
血小板減少症	4 (67)	3 (50)	14 (67)	4 (19)	1 (25)	1 (25)
好中球減少症	4 (67)	4 (67)	9 (43)	6 (29)	1 (25)	1 (25)
貧血	4 (67)	2 (33)	7 (33)	2 (10)	1 (25)	1 (25)
皮膚及び皮下組織障害						
皮膚乾燥	2 (33)	0	7 (33)	0	2 (50)	0
発疹	3 (50)	0	5 (24)	0	2 (50)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (17)	0	7 (33)	2 (10)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	3 (50)	0	4 (19)	0	1 (25)	0
呼吸困難	1 (17)	0	1 (5)	0	2 (50)	1 (25)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	2 (33)	0	12 (57)	0	1 (25)	0
神経系障害						
味覚異常	3 (50)	0	3 (14)	0	0	0
頭痛	2 (33)	0	2 (10)	0	0	0

重篤な有害事象は、本薬 1mg QD/GEM 群の 3/6 例 (50%)、本薬 2mg QD/GEM 群の 8/21 例 (38%)、本薬 2.5mg QD/GEM 群の 3/4 例 (75%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬 1mg QD/GEM 群で発熱性好中球減少症、深部静脈血栓症、精神状態変化及び尿管閉塞各 1 例 (17%)、本薬 2mg QD/GEM 群で発熱性好中球減少症、肺臓炎、貧血、菌血症、蜂巣炎、胆管炎、うつ病、イレウス、腸間膜静脈血栓症、肺炎及び発熱各 1 例 (5%)、本薬 2.5mg QD/GEM 群で発熱性好中球減少症、肺臓炎及び呼吸困難各 1 例 (25%) であった。このうち、本薬 1mg QD/GEM 群の発熱性好中球減少症 1 例、本薬 2mg QD/GEM 群の発熱性好中球減少症及び肺臓炎各 1 例、本薬 2.5mg QD/GEM 群の発熱性好中球減少症、肺臓炎及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 1mg QD/GEM 群の 1/6 例 (17%)、本薬 2mg QD/GEM 群の 5/21 例 (24%)、本薬 2.5mg QD/GEM 群の 2/4 例 (50%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 1mg QD/GEM 群で肺臓炎 1 例 (17%)、本薬 2mg QD/GEM 群で ALT 増加、うつ病、駆出率減少、疲労、視神経乳頭浮腫及び霧視各 1 例 (5%)、本薬 2.5mg QD/GEM 群で肺臓炎、呼吸困難及び網膜症各 1 例 (25%) であった。このうち、本薬 1mg QD/GEM 群の肺臓炎 1 例、本薬 2mg QD/GEM 群の ALT 増加、駆出率減少、疲労、視神経乳頭浮腫及び霧視各 1 例、本薬 2.5mg QD/GEM 群の肺臓炎、呼吸困難及び網膜症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第 I / II 相試験 (BRF113220 試験) (第 II 相部分)

有害事象は DAB 単独群 53/53 例 (100%)、本薬 1mg 併用群 53/54 例 (98%)、本薬 2mg 併用群 55/55 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 51/53 例 (96%)、52/54 例 (96%) 及び 55/55 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.1)	例数 (%)					
	DAB 単独群 53 例		本薬 1mg 併用群 54 例		本薬 2mg 併用群 55 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	53 (100)	25 (47)	53 (98)	30 (56)	55 (100)	39 (71)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	14 (26)	0	39 (72)	6 (11)	38 (69)	4 (7)
悪寒	9 (17)	0	28 (52)	1 (2)	33 (60)	1 (2)
疲労	22 (42)	4 (8)	35 (65)	1 (2)	32 (58)	2 (4)
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	19 (36)	0	13 (24)	0	17 (31)	0
過角化	16 (30)	0	4 (7)	0	8 (15)	0
脱毛症	18 (34)	0	7 (13)	0	3 (5)	0
胃腸障害						
下痢	15 (28)	0	17 (31)	2 (4)	26 (47)	1 (2)
悪心	11 (21)	0	30 (56)	3 (6)	26 (47)	1 (2)
嘔吐	8 (15)	0	23 (43)	3 (6)	26 (47)	1 (2)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	18 (34)	0	28 (52)	0	17 (31)	0
筋肉痛	12 (23)	1 (2)	16 (30)	0	13 (24)	1 (2)
神経系障害						
頭痛	17 (32)	0	25 (46)	1 (2)	17 (31)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	11 (21)	0	10 (19)	0	18 (33)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	11 (21)	0	18 (33)	0	16 (29)	0

重篤な有害事象は、DAB 単独群の 14/53 例 (26%)、本薬 1mg 併用群の 23/54 例 (43%)、本薬 2mg 併用群の 38/55 例 (69%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、DAB 単独群で皮膚有棘細胞癌 5 例 (9%)、扁平上皮癌 4 例 (8%)、本薬 1mg 併用群で発熱 10 例 (19%)、悪寒 7 例 (13%)、駆出率減少 4 例 (7%)、嘔吐 3 例 (6%)、貧血及び悪心各 2 例 (4%)、本薬 2mg 併用群で発熱 16 例 (29%)、悪寒 12 例 (22%)、駆出率減少及び肺炎各 3 例 (5%)、脱水、胃腸出血、好中球減少症、肺塞栓症、急性腎不全、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 2 例 (4%) であった。このうち、DAB 単独群の皮膚有棘細胞癌 5 例、扁平上皮癌 4 例、本薬 1mg 併用群の発熱 9 例、悪寒 6 例、駆出率減少 4 例、悪心及び嘔吐各 2 例、貧血 1 例、本薬 2mg 併用群の発熱 15 例、悪寒 11 例、好中球減少症、肺炎、急性腎不全、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 2 例、駆出率減少 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、DAB 単独群の 1/53 例 (2%)、本薬 1mg 併用群の 3/54 例 (6%)、本薬 2mg 併用群の 8/55 例 (15%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、DAB 単独群で血中クレアチニン増加 1 例 (2%)、本薬 1mg 併用群で発熱、悪寒、大腸炎、四肢痛及び敗血症各 1 例 (2%)、本薬 2mg 併用群で発熱 2 例 (4%)、脳出血、呼吸困難、駆出率減少、疲労、頭蓋内出血、悪心、肺塞栓症及び腎不全各 1 例 (2%) であった。このうち、DAB 単独群の血中クレアチニン増加 1 例、本薬 1mg 併用群の発熱、悪寒及び四肢痛各 1 例、本薬 2mg 併用群で発熱 2 例、疲労、悪心及び腎不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第Ⅲ相試験 (MEK114267 試験)

有害事象は本薬群 209/211 例 (>99%) 及び化学療法群 91/99 例 (92%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 205/211 例 (97%) 及び 77/99 例

(78%)に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象				
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver14.1)	例数 (%)			
	本薬群 211 例		化学療法群 99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	209 (>99)	100 (47)	91 (92)	34 (34)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	121 (57)	16 (8)	10 (10)	0
ざ瘡様皮膚炎	40 (19)	2 (<1)	1 (1)	0
脱毛症	36 (17)	1 (<1)	19 (19)	0
皮膚乾燥	24 (11)	0	0	0
そう痒症	21 (10)	4 (2)	1 (1)	0
胃腸障害				
下痢	91 (43)	0	16 (16)	2 (2)
悪心	38 (18)	2 (<1)	37 (37)	1 (1)
便秘	30 (14)	0	23 (23)	1 (1)
嘔吐	27 (13)	2 (<1)	19 (19)	2 (2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	54 (26)	8 (4)	27 (27)	3 (3)
末梢性浮腫	54 (26)	2 (<1)	3 (3)	0
無力症	12 (6)	1 (<1)	10 (10)	1 (1)
発熱	12 (6)	1 (<1)	10 (10)	1 (1)
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	21 (10)	0	1 (1)	0
神経系障害				
頭痛	26 (12)	2 (<1)	13 (13)	0
血管障害				
高血圧	32 (15)	26 (12)	7 (7)	3 (3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	15 (7)	2 (<1)	10 (10)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	12 (6)	4 (2)	10 (10)	0

重篤な有害事象は、本薬群の38/211例(18%)、化学療法群の20/99例(20%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で蜂巣炎4例(2%)、貧血及び肺塞栓症各3例(1%)、化学療法群で発熱4例(4%)、貧血及び胆嚢炎各2例(2%)、気管支炎、肺炎、腋窩痛、疼痛、血中ビリルビン増加、ヘモグロビン減少、血中アルブミン減少、肝酵素上昇、嘔吐、悪心、便秘、下痢、白血球減少症、汎血球減少症、急性冠動脈症候群、胆管炎、アナフィラキシー反応、脱水、注入に伴う反応及び精巣痛各1例(1%)であった。このうち、本薬群の貧血1例、化学療法群の発熱3例、疼痛、肝酵素上昇、貧血、白血球減少症、汎血球減少症、気管支炎、アナフィラキシー反応、下痢、悪心、嘔吐、脱水及び注入に伴う反応各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の20/211例(9%)、化学療法群の9/99例(9%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、化学療法群で潮紅及び末梢性感覚ニューロパチー各2例(2%)、下痢、肺炎、背部痛、骨髄浮腫、脳血管発作、脱水及びアナフィラキシー反応各1例(1%)であった。このうち、化学療法群の潮紅及び末梢性感覚ニューロパチー各2例(2%)、下痢、背部痛、脳血管発作、脱水及びアナフィラキシー反応各1例(1%)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第Ⅲ相試験 (MEK115306 試験)

有害事象は本薬/DAB 群 203/209 例 (97%) 及びプラセボ/DAB 群 205/211 例 (97%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 181/209 例 (87%) 及び 189/211 例 (90%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象			
	本薬/DAB 群		プラセボ/DAB 群	
	209 例		211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	203 (97)	100 (48)	205 (97)	106 (50)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	119 (57)	15 (7)	69 (33)	4 (2)
疲労	81 (39)	5 (2)	79 (37)	3 (1)
悪寒	64 (31)	0	35 (17)	1 (<1)
末梢性浮腫	44 (21)	2 (<1)	19 (9)	1 (<1)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	56 (27)	0	46 (22)	2 (<1)
皮膚乾燥	26 (12)	0	34 (16)	0
脱毛症	18 (9)	0	59 (28)	0
過角化	15 (7)	0	74 (35)	1 (<1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11 (5)	1 (<1)	39 (18)	1 (<1)
胃腸障害				
悪心	72 (34)	1 (<1)	56 (27)	3 (1)
下痢	63 (30)	3 (1)	33 (16)	2 (<1)
嘔吐	52 (25)	2 (<1)	30 (14)	1 (<1)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	54 (26)	2 (<1)	66 (31)	0
四肢痛	32 (15)	3 (1)	36 (17)	2 (<1)
背部痛	26 (12)	2 (<1)	34 (16)	5 (2)
神経系障害				
頭痛	69 (33)	1 (<1)	63 (30)	3 (1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	44 (21)	0	44 (21)	0
血管障害				
高血圧	52 (25)	12 (6)	33 (16)	13 (6)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)				
皮膚乳頭腫	4 (2)	0	46 (22)	0

重篤な有害事象は、本薬/DAB 群の 88/209 例 (42%)、プラセボ/DAB 群の 78/211 例 (37%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DAB 群で発熱 35 例 (17%)、悪寒 9 例 (4%)、駆出率減少 9 例 (4%)、基底細胞癌 7 例 (3%)、低血圧及び肺炎各 6 例 (3%)、腹痛、ALT 増加、錯乱状態、疲労、肺塞栓症、扁平上皮癌、失神及び嘔吐各 3 例 (1%)、プラセボ/DAB 群で発熱 15 例 (7%)、基底細胞癌 13 例 (6%)、皮膚有棘細胞癌 11 例 (5%)、扁平上皮癌 9 例 (4%)、駆出率減少 5 例 (2%)、悪寒及び貧血各 3 例 (1%) であった。このうち、本薬/DAB 群の発熱 35 例、悪寒 9 例、駆出率減少 7 例、基底細胞癌 6 例、錯乱状態、低血圧及び扁平上皮癌各 3 例、腹痛、ALT 増加、疲労、失神及び嘔吐各 2 例、プラセボ/DAB 群の発熱 14 例、基底細胞癌 10 例、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 9 例、駆出率減少 5 例、悪寒 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DAB 群の 24/209 例 (11%)、プラセボ/DAB 群の 14/211 例 (7%) に認められた。各群で 3 例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、本薬/DAB 群で発熱 5 例 (2%)、駆出率減少 3 例 (1%)、プラセボ/DAB

群で駆出率減少 3 例 (1%) であった。このうち、本薬/DAB 群の発熱 5 例、駆出率減少 3 例、プラセボ/DAB 群の駆出率減少 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅲ相試験 (MEK116513 試験)

有害事象は本薬/DAB 群 343/350 例 (98%) 及び Vem 群 345/349 例 (99%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 320/350 例 (91%) 及び 342/349 例 (98%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬/DAB 群 350 例		Vem 群 349 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	343 (98)	186 (53)	345 (99)	224 (64)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	184 (53)	15 (4)	73 (21)	2 (<1)
悪寒	110 (31)	3 (<1)	27 (8)	0
疲労	101 (29)	4 (1)	115 (33)	6 (2)
無力症	55 (16)	5 (1)	57 (16)	4 (1)
胃腸障害				
悪心	121 (35)	1 (<1)	125 (36)	2 (<1)
下痢	112 (32)	4 (1)	131 (38)	1 (<1)
嘔吐	101 (29)	4 (1)	53 (15)	3 (<1)
神経系障害				
頭痛	101 (29)	4 (1)	77 (22)	2 (<1)
血管障害				
高血圧	92 (26)	48 (14)	84 (24)	33 (9)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	84 (24)	3 (<1)	178 (51)	15 (4)
筋肉痛	58 (17)	0	51 (15)	4 (1)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	76 (22)	4 (1)	149 (43)	30 (9)
そう痒症	30 (9)	0	75 (21)	3 (<1)
皮膚乾燥	29 (8)	0	62 (18)	1 (<1)
脱毛症	20 (6)	0	137 (39)	1 (<1)
過角化	15 (4)	0	86 (25)	2 (<1)
光線過敏性反応	13 (4)	0	78 (22)	1 (<1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2)	0	55 (16)	1 (<1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	69 (20)	0	34 (10)	0
臨床検査				
ALT 増加	48 (14)	9 (3)	61 (17)	15 (4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	42 (12)	2 (<1)	70 (20)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)				
皮膚乳頭腫	6 (2)	0	80 (23)	2 (<1)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬/DAB 群の 131/350 例 (37%)、Vem 群の 122/349 例 (35%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DAB 群で発熱 49 例 (14%)、駆出率減少 24 例 (7%)、悪寒 13 例 (4%)、脱水 8 例 (2%)、嘔吐 7 例 (2%)、尿路感染 6 例 (2%)、ALT 増加、低ナトリウム血症及び低血圧各 5 例 (1%)、丹毒、肝酵素上昇、悪心、肺塞栓症及び腎不全各 4 例 (1%)、Vem 群で扁平上皮癌 33 例 (9%)、ケラト

アカントーマ 21 例 (6%)、皮膚有棘細胞癌 17 例 (5%)、ALT 増加 8 例 (2%)、血中ビリルビン増加、発熱及び肝酵素上昇各 6 例 (2%)、AST 増加 5 例 (1%)、心房細動、悪性黒色腫、心膜炎及び肺炎各 4 例 (1%) であった。このうち、本薬/DAB 群の発熱 47 例、駆出率減少 21 例、悪寒 12 例、脱水 8 例、嘔吐 6 例、低血圧 5 例、ALT 増加及び低ナトリウム血症各 4 例、肝酵素上昇、悪心及び腎不全各 3 例、尿路感染 2 例、Vem 群の扁平上皮癌 33 例、ケラトアカントーマ 21 例、皮膚有棘細胞癌 16 例、ALT 増加 7 例、血中ビリルビン増加 6 例、発熱、AST 増加及び肝酵素上昇各 5 例、心房細動及び悪性黒色腫各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DAB 群の 44/350 例 (13%)、Vem 群の 41/349 例 (12%) に認められた。各群で 4 例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、本薬/DAB 群で発熱 12 例 (3%)、駆出率減少 10 例 (3%)、Vem 群で関節痛 7 例 (2%)、AST 増加 5 例 (1%)、ALT 増加 4 例 (1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 国内第Ⅱ相試験 (MEK117134 試験)

有害事象は 20 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 15%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)	
	本薬群 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	15 (75)
皮膚及び皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	15 (75)	1 (5)
発疹	4 (20)	1 (5)
皮膚乾燥	3 (15)	0
胃腸障害		
下痢	8 (40)	0
嘔吐	7 (35)	0
悪心	6 (30)	1 (5)
口内炎	6 (30)	0
便秘	3 (15)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	7 (35)	0
発熱	7 (35)	0
末梢性浮腫	6 (30)	0
倦怠感	5 (25)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	11 (55)	1 (5)
低アルブミン血症	5 (25)	0
感染症及び寄生虫症		
咽頭炎	4 (20)	0
爪囲炎	3 (15)	0
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (25)	2 (10)
AST 増加	4 (20)	1 (5)
血中 ALP 増加	3 (15)	2 (10)
肝胆道系障害		
胆管炎	5 (25)	3 (15)
神経系障害		
浮動性めまい	3 (15)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)	
	本薬群 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
精神障害		
不眠症	3 (15)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、13/20 例（65%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、胆管炎 4 例（20%）、胆道感染 2 例（10%）、胆管狭窄、肝機能異常、胆汁うっ滞性黄疸、感染、腎盂腎炎、網脈絡膜症、網膜剥離、血中ビリルビン増加、血小板数減少、食道静脈瘤出血、発熱及び失神寸前の状態各 1 例（5%）であった。このうち、網脈絡膜症、網膜剥離及び肝機能異常各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/20 例（15%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、薬物性肝障害、小腸閉塞、肝機能異常及び腎盂腎炎各 1 例（5%）であった。このうち、薬物性肝障害及び肝機能異常各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅱ相試験（MEK115064 試験）

有害事象は 2/4 例（50%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、認められなかった。

発現した有害事象は、下痢、カテーテル留置部位関連反応、擦過傷、関節痛、頭痛、斑状出血及び手掌紅斑各 1 例（25%）であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(12) 海外第Ⅰ相試験（MEK111054 試験）

有害事象は 1mg 群 7 例、2mg 群 96 例、2.5mg 群 84 例、3mg 群 16 例、4mg 群 3 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 5/7 例（71%）、94/96 例（98%）、79/84 例（94%）、16/16 例（100%）及び 3/3 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver14.0)	例数 (%)									
	1mg 群 7 例		2mg 群 96 例		2.5mg 群 84 例		3mg 群 16 例		4mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	2 (29)	96 (100)	47 (49)	84 (100)	50 (60)	16 (100)	9 (56)	3 (100)	2 (67)
皮膚及び皮下組織障害										
発疹	2 (29)	0	75 (78)	5 (5)	63 (75)	5 (6)	14 (88)	3 (19)	1 (33)	0
胃腸障害										
下痢	4 (57)	0	54 (56)	1 (1)	35 (42)	2 (2)	11 (69)	1 (6)	1 (33)	0
悪心	2 (29)	0	38 (40)	1 (1)	35 (42)	1 (1)	8 (50)	0	1 (33)	0
嘔吐	1 (14)	0	27 (28)	1 (1)	24 (29)	1 (1)	7 (44)	0	1 (33)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態										
疲労	2 (29)	0	47 (49)	5 (5)	39 (46)	6 (7)	8 (50)	0	1 (33)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/ ver14.0)	例数 (%)									
	1mg 群 7 例		2mg 群 96 例		2.5mg 群 84 例		3mg 群 16 例		4mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	0	0	40 (42)	1 (1)	37 (44)	1 (1)	9 (56)	0	2 (67)	0

重篤な有害事象は、1mg 群の 1/7 例 (14%)、2mg 群の 31/96 例 (32%)、2.5mg 群の 29/84 例 (35%)、3mg 群の 3/16 例 (19%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、2mg 群で肺塞栓症 6 例 (6%)、脱水 4 例 (4%)、肺炎、痙攣及び疲労各 3 例 (3%)、胸水、貧血、腹水及び悪心各 2 例 (2%)、2.5mg 群で肺炎、脱水及び蜂巣炎各 3 例 (4%)、胸水及び疼痛各 2 例 (2%)、3mg 群で肺炎 2 例 (13%) であった。このうち、2mg 群の脱水及び疲労各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1mg 群の 1/7 例 (14%)、2mg 群の 13/96 例 (14%)、2.5mg 群の 10/84 例 (12%)、3mg 群の 2/16 例 (13%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、1mg 群で小腸閉塞 1 例 (14%)、2mg 群で腹水 3 例 (3%)、疲労 2 例 (2%)、痙攣、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、高カリウム血症、高リン酸塩血症、高尿酸血症、左室機能不全、悪心、末梢性浮腫、腸壁気腫症、肺塞栓症、肺高血圧症、発疹、網膜出血及び嘔吐各 1 例 (1%)、2.5mg 群で疲労、痙攣、脳出血、脳血管発作、呼吸困難、駆出率減少、肝性脳症、ミオパチー、胃閉塞及び肺炎各 1 例 (1%)、3mg 群で疲労及び網脈絡膜症各 1 例 (6%) であった。このうち、2mg 群の疲労、悪心、腸壁気腫症、肺高血圧症、発疹、網膜出血及び嘔吐各 1 例、2.5mg 群の疲労、呼吸困難、駆出率減少、肝性脳症及びミオパチー各 1 例、3mg 群の疲労及び網脈絡膜症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第 I / II 相試験 (BRF113220 試験) (第 I 相部分)

1) パート A

有害事象は 8 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、発疹 6 例 (75%)、悪心、嘔吐及び疲労各 5 例 (63%)、食欲減退 4 例 (50%)、下痢、悪寒、発熱、咳嗽及び皮膚乳頭腫各 3 例 (38%) に認められた。このうち、悪心 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、5/8 例 (63%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、悪心 2 例 (25%)、蜂巣炎、痙攣、複視、嚥下障害、頭蓋内出血、頭痛、頸部痛、心膜炎、直腸出血、扁平上皮癌、上気道閉塞、霧視、嘔吐及び創傷感染各 1 例 (13%) であった。このうち、扁平上皮癌 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/8 例 (13%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、痙攣 1 例 (13%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

2) パート B

有害事象は本薬 1mg QD と DAB 75mg BID との併用投与群 (以下、「B-1 群」) 6 例、本薬 1mg QD と DAB 150mg BID との併用投与群 (以下、「B-2 群」) 23 例、本薬 1.5mg QD と DAB 150mg BID との併用投与群 (以下、「B-3 群」) 27 例、及び本薬 2mg QD と DAB 150mg BID との併用投与群 (以下、「B-4 群」) 79 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 6/6 例 (100%)、22/23 例 (96%)、27/27 例 (100%) 及び 72/79 例 (91%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/ ver15.0)	例数 (%)							
	B-1 群 6 例		B-2 群 23 例		B-3 群 27 例		B-4 群 79 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	3 (50)	23 (100)	14 (61)	27 (100)	12 (44)	79 (100)	50 (63)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
発熱	4 (67)	0	12 (52)	1 (4)	14 (52)	1 (4)	55 (70)	6 (8)
疲労	4 (67)	0	13 (57)	2 (9)	12 (44)	2 (7)	39 (49)	5 (6)
悪寒	3 (50)	1 (17)	10 (43)	1 (4)	11 (41)	0	38 (48)	1 (1)
胃腸障害								
悪心	2 (33)	0	10 (43)	1 (4)	11 (41)	0	39 (49)	1 (1)
神経系障害								
頭痛	3 (50)	0	10 (43)	0	8 (30)	0	25 (32)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	3 (50)	0	3 (13)	0	9 (33)	0	20 (25)	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	3 (50)	0	1 (4)	0	4 (15)	0	19 (24)	1 (1)

重篤な有害事象は、B-2 群の 12/23 例 (52%)、B-3 群の 12/27 例 (44%)、B-4 群の 44/79 例 (56%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、B-2 群で発熱 4 例 (17%)、皮膚有棘細胞癌及び無力症各 2 例 (9%)、B-3 群で発熱 6 例 (22%)、悪寒、低血圧、脱水、皮膚有棘細胞癌、錯乱状態、痙攣及び浮動性めまい各 2 例 (7%)、B-4 群で発熱 19 例 (24%)、悪寒 13 例 (16%)、低血圧 5 例 (6%)、脱水 4 例 (5%)、駆出率減少 4 例 (5%)、基底細胞癌 3 例 (4%)、貧血、呼吸困難、成長障害、高ビリルビン血症、部分発作及び肺塞栓症 2 例 (3%) であった。このうち、B-2 群の発熱及び皮膚有棘細胞癌各 2 例、無力症 1 例、B-3 群の発熱 5 例、悪寒及び浮動性めまい各 2 例、低血圧、脱水及び皮膚有棘細胞癌各 1 例、B-4 群の発熱 18 例、悪寒 13 例、駆出率減少 3 例、脱水及び高ビリルビン血症各 2 例、基底細胞癌 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、B-4 群の 6/79 例 (8%) に認められた。2 例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、悪心及び嘔吐各 2 例 (3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

3) パート D

有害事象は DAB 75mg BID 投与群 (以下、「D-1 群」) 15/15 例 (100%)、DAB 150mg BID 投与群 (以下、「D-2 群」) 15/15 例 (100%)、本薬 2mg QD と DAB 75mg BID との併用投与群 (以下、「D-3 群」) 41/41 例 (100%)、及び本薬 2mg QD と DAB 150mg BID との併用投与群 (以下、「D-4 群」) 38/39 例 (97%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 15/15 例 (100%)、15/15 例 (100%)、39/41 例 (95%) 及び 37/39 例 (95%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver15.0)	例数 (%)							
	D-1 群 15 例		D-2 群 15 例		D-3 群 41 例		D-4 群 39 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	4 (27)	15 (100)	11 (73)	41 (100)	22 (54)	38 (97)	21 (54)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
発熱	10 (67)	2 (13)	8 (53)	2 (13)	19 (46)	1 (2)	22 (56)	2 (5)
悪寒	7 (47)	0	8 (53)	0	13 (32)	0	20 (51)	1 (3)
疲労	7 (47)	0	3 (20)	0	21 (51)	2 (5)	13 (33)	0
胃腸障害								
悪心	5 (33)	0	8 (53)	0	23 (56)	1 (2)	19 (49)	1 (3)
嘔吐	2 (13)	0	6 (40)	0	20 (49)	1 (2)	17 (44)	0
下痢	4 (27)	0	5 (33)	0	15 (37)	0	7 (18)	1 (3)
腹痛	5 (33)	0	2 (13)	0	5 (12)	0	1 (3)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	9 (60)	0	7 (47)	0	14 (34)	0	14 (36)	0
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	5 (33)	0	5 (33)	0	12 (29)	0	15 (38)	0
斑状皮疹	5 (33)	0	0	0	3 (7)	0	1 (3)	0
神経系障害								
頭痛	5 (33)	0	3 (20)	0	7 (17)	1 (2)	14 (36)	0
血液及びリンパ系障害								
貧血	0	0	6 (40)	1 (7)	7 (17)	1 (2)	7 (18)	1 (3)

重篤な有害事象は、D-1 群の 7/15 例 (47%)、D-2 群の 12/15 例 (80%)、D-3 群の 22/41 例 (54%)、D-4 群の 25/39 例 (64%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、D-1 群で発熱及び悪寒各 6 例 (40%)、ALT 増加、AST 増加及び血中 ALP 増加各 3 例 (20%)、D-2 群で発熱 5 例 (33%)、悪寒 4 例 (27%)、D-3 群で発熱 12 例 (29%)、悪寒 5 例 (12%)、D-4 群で発熱 16 例 (41%)、悪寒 15 例 (38%)、サイトカイン放出症候群 4 例 (10%)、低血圧 3 例 (8%) であった。このうち、D-1 群の発熱及び悪寒各 6 例、ALT 増加、AST 増加及び血中 ALP 増加各 2 例、D-2 群の発熱及び悪寒各 4 例、D-3 群の発熱 11 例、悪寒 4 例、D-4 群の発熱 16 例、悪寒 15 例、サイトカイン放出症候群 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、D-2 群の 4/15 例 (27%)、D-3 群の 4/41 例 (10%)、D-4 群の 4/39 例 (10%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、D-2 群で肺塞栓症、結腸直腸癌、自殺既遂及び虚血性視神経症各 1 例 (7%)、D-3 群で肺塞栓症 2 例 (5%)、疲労及び精神障害各 1 例 (2%)、D-4 群で神経膠芽細胞腫、頭痛、インフルエンザ様疾患、肝機能検査異常、悪心、ブドウ膜炎及び嘔吐各 1 例 (3%) であった。このうち、D-2 群の結腸直腸癌及び虚血性視神経症各 1 例、D-3 群の疲労 1 例、D-4 群の肝機能検査異常、頭痛、ブドウ膜炎、神経膠芽細胞腫、インフルエンザ様疾患、悪心及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験 (MEK113583 試験)

有害事象は BRAF 阻害剤による治療歴のある集団 (以下、「A 群」) 39/40 例 (98%)、BRAF 阻害剤以外による治療歴のある集団 (以下、「B 群」) 57/57 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 34/40 例 (85%) 及び 55/57 例 (96%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver14.0)	例数 (%)			
	A 群 40 例		B 群 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (98)	13 (33)	57 (100)	32 (56)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	20 (50)	1 (3)	31 (54)	5 (9)
ざ瘡様皮膚炎	8 (20)	0	21 (37)	4 (7)
そう痒症	8 (20)	1 (3)	20 (35)	0
皮膚乾燥	8 (20)	0	16 (28)	0
胃腸障害				
下痢	21 (53)	1 (3)	35 (61)	3 (5)
悪心	19 (48)	1 (3)	22 (39)	0
便秘	13 (33)	0	13 (23)	0
嘔吐	12 (30)	1 (3)	14 (25)	1 (2)
腹痛	7 (18)	1 (3)	13 (23)	0
口内乾燥	8 (20)	0	6 (11)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	14 (35)	0	25 (44)	3 (5)
末梢性浮腫	13 (33)	1 (3)	25 (44)	2 (4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	8 (20)	1 (3)	9 (16)	0
血管障害				
高血圧	0	0	12 (21)	1 (2)

重篤な有害事象は、A 群の 4/40 例 (10%)、B 群の 13/57 例 (23%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、A 群で嘔吐 2 例 (5%)、肺塞栓症、食欲減退、脱水、下痢、胃腸出血、低酸素症、嗜眠、悪心及び腫瘍出血各 1 例 (3%)、B 群で蜂巣炎 5 例 (9%)、肺塞栓症、血中アミラーゼ増加、脳出血、低血糖症、リパーゼ増加、気腫、肺炎、発熱、紅斑性皮疹、敗血症症候群及び上気道感染各 1 例 (2%) であった。このうち、A 群の食欲減退、脱水、下痢、胃腸出血、嗜眠、悪心及び嘔吐各 1 例、B 群の蜂巣炎 2 例、気腫、肺塞栓症及び紅斑性皮疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、B 群の 4/57 例 (7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、B 群で駆出率減少 2 例 (4%)、腸管穿孔及び肺塞栓症各 1 例 (2%) であった。このうち、駆出率減少 2 例、肺塞栓症 1 例 (2%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2 : MEK116885) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（血液バイオマーカー用採血の未実施、視覚異常時の PK 解析用採血の未実施）

IV. 総合評価

提出された資料から、**v-raf**マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「**BRAF**」) 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ (以下、「**MAPK**」) /細胞外シグナル調節キナーゼ (以下、「**ERK**」) キナーゼ (以下、「**MEK**」) 1 及び **MEK2** のリン酸化を阻害し、**MAPK** 経路下流の **ERK** のリン酸化を抑制することにより、腫瘍の増殖を抑制する新有効成分含有医薬品であり、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 1 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	メキニスト錠 0.5mg、同錠 2mg
〔一 般 名〕	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
〔申 請 者 名〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 4 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、以下の 3 つの海外第Ⅲ相試験成績により、コドン 600 のアミノ酸であるバリンが変異した、v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ（以下、「BRAF」）（以下、「BRAF V600 変異」）を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対するトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、「本薬」）単独及び本薬とダブラフェニブメシル酸塩（以下、「DAB」）との併用（以下、「本薬/DAB」）投与の有効性は示されたと判断した。

- MEK114267 試験（METRIC 試験）：
BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を治験担当医師選択による治療（ダカルバジン又はパクリタキセル）（以下、「化学療法」）と比較することを目的とした試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示された。
- MEK116513 試験（以下、「COMBI-V 試験」）：
BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬/DAB の有効性及び安全性をベムラフェニブ（以下、「Vem」）と比較することを目的とした試験において、主要評価項目とされた全生存期間（以下、「OS」）について、Vem 群に対する本薬/DAB 群の優越性が示された。
- MEK115306 試験、以下、「COMBI-D 試験」）：
BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬/DAB の有効性及び安全性をプラセボと DAB との併用（以下、「プラセボ/DAB」）と比較することを目的とした試験において、主要評価項目とされた PFS について、プラセボ/DAB 群に対する本薬/DAB 群の優越性が示された。また、副次評価項目とされた OS についても、プラセボ/DAB 群と比較して本薬/DAB 群で統計学的に有意な延長が認められた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害及び横紋筋融解症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発

現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、減量・休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、本薬/DAB は BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。また、本薬単独投与については、日本人の BRAF V600 変異を有す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成績が得られていないこと等から、現時点では推奨されないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(4) 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（以下、「MEK116885 試験」）、COMBI-V 試験、COMBI-D 試験等において対象とされた患者の BRAF 遺伝子変異の種類等について記載し、以下の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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 2mg 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性

黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開

* : NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階	投与量
通常投与量	2mg (1 日 1 回)
1 段階減量	1.5mg (1 日 1 回)
2 段階減量	1mg (1 日 1 回)
3 段階減量	投与中止

- 0.5mg 錠と 2mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2mg 投与時には 0.5mg 錠を使用しないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象に、調査予定症例数を本薬/DAB 投与例として 200 例、観察期間を 1 年間とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の重点調査項目について、国内外の臨床試験における副作用の発現状況を基に、本薬/DAB 投与時に特に注意を要する有害事象と考えられる心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害、有棘細胞癌、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍及び横紋筋融解症を設定することが適当であり、調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目の内容を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の検討を踏まえて、本調査計画を再検討するよう求め、申請者は以下のよう回答した。

- 重点調査項目について、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害、有棘細胞癌、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍及び横紋筋融解症と設定する。

- ・ 調査予定症例数について、海外臨床試験における本薬/DAB 群と同規模の症例数として 200 例（本薬/DAB 投与例）と設定する。
- ・ 観察期間について、海外臨床試験における、重点調査項目に設定した事象の発現時期を考慮し、1 年間と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査計画（案）に関する申請者の回答を了承した。ただし、本調査において、新たに検討が必要な事項が認められた場合には、調査症例数の再検討、新たな調査の実施等について検討する必要があると考える。

また、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 心臓障害 ・ 眼障害 ・ 肝機能障害 ・ 横紋筋融解症 ・ 発熱	・ 受胎能の低下 ・ 胚・胎児発生に対する影響 ・ 深部静脈血栓症及び肺塞栓症 ・ 間質性肺疾患 ・ 脳血管障害（脳出血、脳血管発作等） ・ 腎機能障害	・ 肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成及び配布 ・ 患者向け資材の作成及び提供

特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	1 年間
予定症例数	本薬/DAB 投与例として 200 例
主な調査項目	重点調査項目：心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害、有棘細胞癌、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍及び横紋筋融解症 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬及び DAB の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動も含む）等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量] 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 2mg 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。

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告] 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE ^{注1)} による Grade 判定	処置
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開

注 1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階	投与量
通常投与量	2mg (1 日 1 回)
1 段階減量	1.5mg (1 日 1 回)
2 段階減量	1mg (1 日 1 回)
3 段階減量	投与中止

3. 0.5mg 錠と 2mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2mg 投与時には、0.5mg 錠を使用しないこと。