メキニスト錠0.5mg
メキニスト錠2mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5.　臨床に関する概括評価

ノバルティスファーマ株式会社

Apr 13 2015 09:09:24

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1
2.5.1. 製品開発の根拠 1
2.5.1.1. 悪性黒色腫の臨床的／病態生理学的側面 1
2.5.1.2. 悪性黒色腫に対する治療の現状と問題点 3
2.5.1.3. ダブラフェニブ及びトラメチニブの特徴 11
2.5.1.4. 臨床開発計画 13
2.5.1.5. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に関する陳述 30
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 31
2.5.2.1. ダブラフェニブ 31
2.5.2.2. トラメチニブ 32
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 35
2.5.3.1. ダブラフェニブ（単剤）の臨床薬理 35
2.5.3.2. トラメチニブ（単剤）の臨床薬理 39
2.5.3.3. ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の臨床薬理 42
2.5.4. 有効性の概括評価 44
2.5.4.1. はじめに 44
2.5.4.2. ダブラフェニブ単剤療法に関する有効性 48
2.5.4.3. トラメチニブ単剤療法に関する有効性 55
2.5.4.4. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法に関する有効性 65
2.5.4.5. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 99
2.5.4.6. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性の結論 102
2.5.5. 安全性の概括評価 105
2.5.5.1. 安全性評価 111
2.5.5.2. 安全性の結果 111
2.5.5.3. 特別な患者集団に対する安全性 159
2.5.5.4. 妊婦及び授乳婦への投与 159
2.5.5.5. 薬物相互作用 159
2.5.5.6. 過量投与 160
2.5.5.7. 薬物乱用 160
2.5.5.8. 世界における市販後の使用経験 161
2.5.5.9. 安全性の結論 162

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論..... 164
2.5.6.1. ダブラフェニブ及びトラメチニブのベネフィット 165
2.5.6.2. ダブラフェニブ及びトラメチニブのリスク 169
2.5.6.3. 結論 181
2.5.7. 参考文献 183

2.5 の略号等一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	プロテインキナーゼ B
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
ATS	All Treated Subject
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-inf)	投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-12)	投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-24)	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-tau)	投与後 0 時間から投与間隔までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)	投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
Bcrp	Breast cancer resistance protein
BE	生物学的同等性
BICR	独立判定
BID	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase
BUN	血中尿素窒素
Cavg	平均血漿中濃度
CCDS	企業中核安全性データシート
CCSI	Company core safety information
CHMP	医薬品の科学的評価を担当する医薬品委員会
CI	信頼区間
CL/F	みかけの経口クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
Cmin	最低血漿中濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CR	完全奏効
CRAF	C-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase
CRP	C 反応性タンパク質
CSR	総括報告書
Ctau	投与間隔終了時の投与前トラフ値
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTD	Common Technical Document
CTL-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
CVb	個体間変動
CYP	チトクローム P450
DLT	用量制限毒性
DMSO	ジメチルスルホキシド
DTIC	ダカルバジン
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	欧州医薬品庁

略語（略称）	定義・省略されていない名称
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5D
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinase
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therap-Melanoma
FDA	Food and Drug Administration
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GFR	糸球体濾過量
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
gIC_{50}	増殖抑制作用の IC_{50}
gp100	ペプチドワクチン
GSK	GlaxoSmithKline
H2-受容体	ヒスタミン H2-受容体
HPMC	ヒプロメロース
IC_{50}	50%阻害濃度
IC_{90}	90%阻害濃度
ICH	日米欧州医薬品規制調和会議
IDMC	独立データモニタリング委員会
IGF-1R	インスリン様増殖因子受容体-1
IL-2	インターロイキン 2
INV	治験責任医師判定
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-treat
LD	初期負荷投与
LDH	乳酸脱水素酵素
LVEF	左室駆出率
MAP	マイトジェン活性化プロテイン
MedDRA	ICH 国際医薬品用語集
MEK	マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ
MMRM	混合モデル反復測定解析
MTD	最大耐量
MUGA	心臓スキャンマルチゲート収集法
NA	該当せず
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	米国国立癌研究所
NR	到達せず
NRAS	Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PD	病勢進行
PD-1	Programmed cell death-1
PDGFR	血小板由来増殖因子受容体
pERK	ERK リン酸化
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態
PR	部分奏効
PS	一般状態
QD	1 日 1 回
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30

略語（略称）	定義・省略されていない名称
QOL	Quality of Life
QTc	補正 QT 間隔
QTcB	Bazett の補正式で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia の補正式で補正した QT 間隔
RAS	Protein activating signaling cascades（promoting cell proliferation, neoplastic transformation and oncogenesis）
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RGI	Response Genetics, Inc
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	安定
t1/2	消失半減期
TAM	タモキシフェン
TNM 分類	悪性腫瘍の病期分類に用いられる指標（Tumor/Node/Metastasis）
tmax	最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
ULN	基準値上限
Vdss	定常状態におけるみかけの分布容積

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 悪性黒色腫の臨床的／病態生理学的側面

悪性黒色腫（メラノーマ）は皮膚悪性腫瘍の一種であり、皮膚のメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍と考えられている。その発生原因は不明であるが、紫外線や外的刺激の影響が関与していると考えられている[独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2015]。「がんの統計'13」によると、国内における 2012 年の皮膚癌による死亡者数は 1,556 人（男性 735 人、女性 821 人）であり、このうち皮膚悪性黒色腫を原因とする死亡者数は 652 人（男性 330 人、女性 322 人）であった[独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2015]。このように皮膚癌による死亡のうち約 42%を悪性黒色腫が占めており、悪性黒色腫は皮膚癌の中でも死亡に至る割合の高い癌腫である。

悪性黒色腫の発生頻度には人種差がある。白色人種では悪性黒色腫の発生頻度は非常に高いが、アジア系人種を含むその他の人種では極めて低い。米国における 2007 年から 2011 年までの調査では、男/女それぞれ 10 万人当たりの皮膚悪性黒色腫の年間発症例数は、全体では男性 27.7 人/女性 16.7 人であったが、白色人種では男性 32.3 人/女性 20.0 人、黒色人種では男性 1.0 人/女性 1.0 人、アジア系（太平洋諸島系含む）では男性 1.5 人/女性 1.2 人であった[National Cancer Institute, 2015]。一方、本邦における悪性黒色腫の患者数は、厚生労働省による 2011 年（平成 23 年）の国内の患者調査結果（厚生労働省大臣官房統計情報部、閲覧第 97 表総患者数、傷病基本分類別）によると、皮膚悪性黒色腫（部位不明）が 2,000 人、体幹の悪性黒色腫が 1,000 人、下肢の悪性黒色腫（股関節部を含む）が 1,000 人であった[独立行政法人統計センター, 2015]。また、日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会による皮膚悪性腫瘍に対する全国アンケート調査によると、回答が得られた 97 施設において 1997 年から 2001 年までの期間に悪性黒色腫と診断された患者は 2,468 人（男性 1,161 人、女性 1,307 人）であった[石原, 2004]。このように本邦における悪性黒色腫の発症頻度は極めて少ないが、米国におけるアジア系（太平洋諸島系含む）人種における悪性黒色腫の発症頻度とほぼ符合するものである。つまり、アジア系人種の日本人が大半を占める本邦では、悪性黒色腫は稀な癌腫である。

悪性黒色腫の代表的な病期分類として、American Joint Committee on Cancer（AJCC）分類[NCCN, 2015]がある。本病期分類では、原発腫瘍の大きさ、所属リンパ節の転移の有無及び遠隔転移の有無によって病期が決定される。その病期を大別すると、初発部位のみに腫瘍を認める I 期（Stage I）と II 期（Stage II）、所属リンパ節転移を認める III 期（Stage III）、遠隔臓器転移や転移所属リンパ節を越えた領域に皮膚転移、皮下転移、リンパ節転移を認める IV 期（Stage IV）に分類される[NCCN, 2015]。Ishihara らの報告では、I 期の 120 ヵ月生存率は 90%、II 期の 120 ヵ月生存率は 72%、III 期の 120 ヵ月生存率は 54%、IV 期の 80 ヵ月生存率は 7%であり、IV 期の予後は極めて不良である[Ishihara, 2008]。

悪性黒色腫の病型分類は、Clark らが 1960 年代に提唱した 4 つの病型分類が広く利用されている[Clark, 1969; Clark, 1986]。これによると悪性黒色腫は、悪性黒子型、表在拡大型、末端黒子型、結節型に分類される。悪性黒子型は顔面、頸部、手背など日光に照射されやすい

部位に発生することが多く、末端黒子型は足底、手掌や爪部に発生することが多いとされている。一方、表在拡大型や結節型は全身どこにでも発生する[独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2015]。日本皮膚悪性腫瘍学会の予後統計調査委員会が 2006 年度及び 2007 年度に実施した日本全国約 160 施設でのアンケート調査に基づくと、2006 年度及び 2007 年度を合計した悪性黒色腫患者数は 1053 人であったが、悪性黒色腫の各病型の割合は、末端黒子型が 51%、結節型が 21%、表在拡大型が 17%、悪性黒子型が 8%であった[藤澤, 2008]。また、同委員会がそれより以前の 1987 年から 2001 年までに行った 22 施設における集計では、悪性黒色腫患者 2065 人のうち 1790 人で病型が分類されており、各病型の割合は、末端黒子型が 47.0%、結節型が 23.4%、表在拡大型が 21.5%、悪性黒子型が 8.2%であった[Ishihara, 2008]。これら 2 つの集計では実施された年代や施設数が異なるが、4 つの病型の割合の傾向は類似しており、国内では末端黒子型の占める割合が最も高いと言える。一方、世界的に最も多い病型は、白人種で多くみられる表在拡大型であり、白色人種では約 70%が表在拡大型が占める[Carmichael, 1992; Elwood, 1987; English, 1987; Jelfs, 1994; Jones, 1999; Oumeish, 1997]。

悪性黒色腫では、重要な細胞増殖促進経路である RAS/RAF/MEK/ERK 経路（MAP キナーゼ経路）上のタンパク質に変異が認められており、BRAF もそのタンパク質の一つである[Curtin, 2006]。欧米人では、悪性黒色腫の 60%程度に BRAF 遺伝子変異が確認されている[Davies, 2002]。同定されている BRAF 遺伝子変異の多くはアミノ酸 V600 に置換が生じる変異であり、中でも T1799A（Exon15）の塩基転換の結果、アミノ酸置換 V600E が生じる変異が最も多く、同定されている悪性黒色腫の BRAF 遺伝子変異の 80～90%を占める[Wan, 2004; Wellbrock, 2004]。この変異は野生型に比べ BRAF のキナーゼ活性を亢進させる活性型変異である[Davies, 2002]。同様に活性型変異として知られている V600K は 2 つの塩基置換（GTG から AAG への変異）の結果生じる。悪性黒色腫では、BRAF 遺伝子変異における V600K の占める割合は 10～20%と考えられる[Rubinstein, 2010]。一方、日本人の悪性黒色腫患者 35 例を対象とする検討では 9 例（26%）の腫瘍で BRAF V600E 遺伝子変異が検出されており[Sasaki, 2004]、101 例を対象とする検討では、27 例（26.7%）の腫瘍で BRAF 遺伝子変異 V600E（25 例）又は V600K（2 例）が検出された[Ashida, 2012]。このことから、日本人悪性黒色腫患者での BRAF V600 遺伝子変異陽性の割合は欧米人患者に比べて低く、20～30%であると考えられるが、日本人患者の腫瘍でも BRAF V600E 変異及び V600K 変異が検出されており、欧米人と同様に日本人でもこの 2 種類の変異が悪性黒色腫における BRAF 遺伝子変異の大部分を占めると考えられる。

BRAF 遺伝子変異陽性の割合は、悪性黒色腫の病型によって異なることが知られている[Asahida, 2012; Lang, 2005; Maldonado, 2003; Omholt, 2003; Reifenberger, 2004; Sasaki, 2004; Saldanha, 2006; Yamazaki, 2014]。各病型での BRAF 遺伝子変異陽性の割合は報告によって異なるがその傾向は類似しており、表在拡大型では高く、末端黒子型では低い。欧米人と日本人の悪性黒色腫でこの傾向に大きな違いはなく、欧米人に比べて日本人の悪性黒色腫で BRAF 遺伝子変異陽性の割合が低いのは、表在拡大型の割合が日本人で少ないことに起因していると考えられている。最近の日本人悪性黒色腫患者を対象とする検討では、BRAF V600 遺伝子変異陽性の割合は表在拡大型で 64.7%（34 例中 22 例）、末端黒子型で 18.8%（32 例

中 6 例）であったが、I 期／II 期［表在拡大型 63.6%（11 例中 7 例）、末端黒子型 9.5%（21 例中 2 例）］と III 期／IV 期［表在拡大型 65.2%（23 例中 15 例）、末端黒子型 36.4%（11 例中 4 例）］における変異陽性の割合を比較すると、表在拡大型では概ね同じであったが、末端黒子型では I 期／II 期に比べ III 期／IV 期での変異陽性の割合が高かった[Yamazaki, 2014]。比較的少数例の検討のため確定的ではないが、このことは末端黒子型の悪性黒色腫では病期が進行している方が、BRAF 遺伝子変異の陽性割合が高くなる可能性を示している。

厚生労働省による 2011 年の患者調査結果（厚生労働省大臣官房統計情報部、閲覧第 97 表 総患者数、傷病基本分類別）に基づくと、2011 年時点での国内における悪性黒色腫患者数は約 4,000 人であり[独立行政法人統計センター, 2015]、悪性黒色腫患者における BRAF V600 遺伝子変異陽性の割合は 20～30%と想定されることから[Sasaki, 2004; Ashida, 2012]、本邦における BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者数は約 800～1200 人と推定される。

2.5.1.2. 悪性黒色腫に対する治療の現状と問題点

悪性黒色腫に対する診療ガイドラインについて、海外では National Comprehensive Cancer Network（NCCN）によって編集されたガイドライン（NCCN ガイドライン）等がある[NCCN, 2015]。国内では日本皮膚悪性腫瘍学会によって編集された皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインに悪性黒色腫に対する診療ガイドラインが記載されている[日本皮膚悪性腫瘍学会, 2007]。

悪性黒色腫に対する全般的な治療方針は、国内外のガイドランで大きな違いはない。概略すると悪性黒色腫の I 期では手術による治療が行われ、II 期及び III 期では手術に加え、インターフェロンや抗癌剤又は放射線療法による術後補助療法が実施されることがある。遠隔転移を有する IV 期では、外科的治療、内科的治療及び放射線治療などを複合させた集学的治療が実施される。しかし、国内外で悪性黒色腫に対する治療薬として承認された薬剤の状況が異なるため、国内外のガイドラインで推奨されている薬物療法の状況は異なっている。

近年、欧米では、切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療薬として、BRAF 阻害剤のベムラフェニブ及びダブラフェニブ、MEK 阻害剤のトラメチニブ、抗 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 抗体（抗 CTLA-4 抗体）のイピリムマブ、及びヒト化 programmed cell death-1（PD-1）モノクローナル抗体の pembrolizumab 及びニボルマブが承認された。2014 年 4 月に発行された NCCN ガイドライン（NCCN Guidelines Version 4. 2014）では、イピリムマブ単剤療法、ベムラフェニブ単剤療法、ダブラフェニブ単剤療法、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法、インターロイキン 2 の大量静注療法（High-dose interleukin-2 療法）及び臨床試験が、進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する推奨レジメン（Preferred regimen）とされていた[NCCN, 2014a]。しかし、2014 年 10 月に発行された NCCN ガイドライン（NCCN Guidelines Version 1. 2015）では、イピリムマブ単剤療法、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法及び臨床試験が推奨レジメン（Preferred regimen）とされ[NCCN, 2014b]、更に 2015 年 1 月に発行されたガイドライン（NCCN Guidelines Version 2. 2015）では、推奨レジメン（Preferred regimen）に pembrolizumab 単剤療法とニボルマブ単剤療法が加えられたが、ベムラフェニブ単剤療法、ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法は、他の効果のあるレジメン（Other Active Regimen）とされた。なお、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ及び

トラメチニブの適応はBRAF V600遺伝子変異陽性の悪性黒色腫に限られており、NCCNガイドラインでもBRAF V600遺伝子変異陽性の悪性黒色腫の患者に使用することが推奨されている。

国内では、2014年前半までに悪性黒色腫の適応で承認されている薬剤は、ダカルバジン（DTIC）、シクロフォスファミド及びインターフェロンβの3剤のみであった。2007年に発行された皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインによると、進行性又は転移性の進行性悪性黒色腫に対する化学療法の基準となる薬剤はDTICであると記述されている[日本皮膚悪性腫瘍学会, 2007]。DTIC単剤療法での転移性の悪性黒色腫に対する奏効率は約20%、完全奏効率は約5%、奏効期間は5〜6ヵ月と報告されている[Serrone, 2000]。DTICとシスプラチン、インターフェロンα、タモキシフェン（TAM）等を併用する多剤併用療法も実臨床や臨床試験で使用されてきたが、DTIC単剤療法を上回る生存期間の延長効果を示した臨床試験はない[日本皮膚悪性腫瘍学会, 2007]。このように満足できる治療効果ではなかったが、それに替わる治療法がなかったため、DTIC単剤療法が転移性の悪性黒色腫に対する標準療法と考えられてきた[日本皮膚悪性腫瘍学会, 2007]。しかし、国内でも悪性黒色腫に対する新規治療薬の開発が進んでおり、2014年7月には、ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体のニボルマブ（遺伝子組換え）が根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療薬として製造販売が承認された。また、2014年12月には、ベムラフェニブがBRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療薬として製造販売が承認された。更に、2014年9月に切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する治療薬としてイピリムマブが製造販売承認申請された。国内では、これら新規薬剤の治療体系上の位置付けはまだ確立されていないが、将来進行性又は転移性の悪性黒色腫に対し推奨される治療法になる可能性がある。進行性又は転移性の悪性黒色腫を対象とするDTIC、ニボルマブ（遺伝子組換え）、ベムラフェニブ及びイピリムマブの主要な臨床試験成績の概要を表 2.5.1-1 に示す。

このように、国内でも切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する新規治療薬の製造販売が承認されており、治療環境は大きく変化しつつある。しかし、海外で製造販売が承認されている薬剤の一部は国内ではまだ承認されておらず、国内の悪性黒色腫患者に十分な治療オプションを提供できていないのは問題である。特に、BRAF V600遺伝子変異陽性の悪性黒色腫では、野生型BRAF悪性黒色腫に比べて化学療法に対する感受性が低くなる可能性が指摘されており[Chapman, 2011; Hauschild, 2012; Kumar, 2003; Long, 2011]、DTIC単剤療法又はDTICを中心とする併用化学療法に代わる治療オプションを国内においても供給することが求められてきた。BRAF V600遺伝子変異陽性の悪性黒色腫におけるこのアンメットメディカルニーズを満たす治療薬としてベムラフェニブが本邦でも承認された。しかし、BRAF V600E/K変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫（一次療法）を対象とする海外第III相試験（MEK116513試験）の結果、ベムラフェニブ単剤療法に対しダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法において統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある全生存期間（OS）の延長が確認されたことから、BRAF V600遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対してベムラフェニブ単剤療法より優れた有効性を示す治療オプションとしてダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法が国内に導入されることが強く望まれている。

悪性黒色腫における BRAF 遺伝子変異検査方法に関する現状

海外では、BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤を投与する悪性黒色腫患者を選択することを目的とした BRAF 遺伝子変異を検出する体外診断薬（コンパニオン診断薬）として、cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test（Roche Molecular Systems Inc.）[cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test 米国添付文書, 2011]及び THxID BRAF（bioMérieux, Inc）[THxID-BRAF 米国添付文書, 2013]が販売されている（米国での pre-market approval はそれぞれ 2011 年 8 月及び 2013 年 5 月）。cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test（Roche Molecular Systems Inc.）は、ベムラフェニブを投与する患者を選択するために V600E 変異を検出する体外診断薬（コンパニオン診断薬）であり、THxID BRAF（bioMérieux, Inc）は、ダブラフェニブ又はトラメチニブを投与する患者を選択するために V600E 変異又は V600K 変異を検出する体外診断薬（コンパニオン診断薬）である。いずれのキットも逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（以下, RT-PCR）を応用しており、BRAF 遺伝子変異を検出するために専用の機器を使用する。前者は cobas 4800 System（Roche Molecular Systems Inc.）を使用し、後者は ABI 7500 Fast Dx system（Thermo Fisher Scientific Inc.）を使用する。

国内では、cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test（Roche Molecular Systems Inc）は、コバス®BRAF V600 変異検出キット（ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社）という名称で 2014 年 12 月に製造販売承認された）[コバス BRAF V600 変異検出キット 添付文書, 2015]。一方、THxID BRAF（bioMérieux, Inc）は、シスメックス・ビオメリュー株式会社から THxID BRAF キットという名称で 2015 年 3 月に製造販売承認申請された。

THxID BRAF キット（bioMérieux, Inc）の臨床試験での使用実績を 2.7.3.1.2.に示す。なお、現時点でコバス®BRAF V600 変異検出キット（ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社）と THxID BRAF キット（シスメックス・ビオメリュー株式会社）の同等性は証明されていない。

表 2.5.1-1　進行性又は転移性の悪性黒色腫を対象としたダカルバジン、ニボルマブ、ベムラフェニブ、イピリムマブの主要な臨床試験成績の概要

試験 [参考文献]	対象患者	薬剤名・投与方法	例数	ECOG PS	病期等	奏効率及び CR 率	無増悪生存期間 （中央値）	全生存期間 （中央値）
13 の臨床試験のレビュー [Serrone, 2000]	転移性悪性黒色腫患者	DTIC 静脈内投与 （用法・用量は試験によって様々）	各試験の患者数のレンジ：20～393	（本レビュー論文では集計されていない）		各試験の奏効率のレンジ：12～25% 各試験の CR 率のレンジ：0～11%	報告なし	各試験の全生存期間の中央値のレンジ：5～11 ヵ月
ニボルマブ 国内第 II 相試験（ONO-4538-02） [Kiyohara, 2014; オプジーボ点滴静注 20 mg/オプジーボ点滴静注 100 mg 添付文書, 2014]	根治切除不能なⅢ期/IV 期又は再発の悪性黒色腫患者	ニボルマブ 2 mg/kg（体重）を 3 週毎に静脈内投与	35	引用文献に記載なし	引用文献に記載なし	奏効率：22.9% （90% CI：13.4, 36.2） CR 率：2.9% （CI：報告なし）	169 日	18.2 ヵ月
ニボルマブ 海外第 III 相試験（CheckMate 066 試験） [Robert, 2015b]	BRAF 遺伝子変異がない未治療の切除不能の III 期又は IV 期の悪性黒色腫患者	ニボルマブ 3 mg/kg（体重）を 2 週毎に静脈内投与 及び DTIC のプラセボを 3 週毎に静脈内投与	210	0（70.5%） 1（28.6%） 2（0.5%）	M0、M1a 又は M1b（39.0%） M1c（61.0%）	奏効率：40.0% （95% CI：33.3, 47.0） CR 率：7.6% （CI：報告なし）	5.1 ヵ月 （95% CI：3.5, 10.8）	未到達
		DTIC 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与 及びニボルマブのプラセボを 2 週毎に静脈内投与	208	0（58.2%） 1（40.4%） 2（1.4%）	M0、M1a 又は M1b（38.9%） M1c（61.1%）	奏効率：13.9% （95% CI：9.5, 19.4） CR 率 1.0% （CI：報告なし）	2.2 ヵ月 （95% CI：2.1, 2.4）	10.8 ヵ月 （95% CI：9.3, 12.1）

試験 [参考文献]	対象患者	薬剤名・投与方法	例数	ECOG PS	病期等	奏効率及び CR 率	無増悪生存期間 （中央値）	全生存期間 （中央値）
ニボルマブ 海外第 III 相試験（CheckMate 037 試験） [Weber, 2014, OPDIVO 米国添付文書, 2014] 注）DTIC の奏効率の情報は、[Weber, 2014]から引用し、他の情報は[OPDIVO 米国添付文書, 2014]から引用した	抗 CTLA-4 抗体による治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者（BRAF V600 変異陽性例は BRAF 阻害剤による治療歴があること）	ニボルマブ 3 mg/kg（体重）を 2 週毎に静脈内投与	268	0（58%） 1（42%） 最初の 120 例における成績（中間解析結果	M1c（76%）	奏効率：32% （95% CI：23, 41） 最初の 120 例における成績（中間解析結果） CR 率：報告なし	報告なし	報告なし
		DTIC 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与 又は カルボプラチン AUC6 を 3 週毎に静脈内投与とパクリタキセル 175 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与との併用	102	報告なし	報告なし	奏効率：11% （95% CI：3.5, 23） 最初の 47 例における成績（中間解析結果） CR 率：報告なし	報告なし	報告なし
ベムラフェニブ 国内第 I/II 相試験 [宇原, 2014;ゼルボラフ錠 240 mg 添付文書, 2014]	BRAFV600 変異陽性治癒切除不能又は再発悪性黒色腫患者	ベムラフェニブ 960 mg を 1 日 2 回経口投与	第 I 相：3	0（100%） 1（0）	報告なし	報告なし	報告なし	報告なし
			第 II 相：8	0（75%） 1（25%）	報告なし	奏効率：75% （95% CI：34.9, 96.8） CR 率：0 （CI：報告なし）	報告なし	報告なし

試験 [参考文献]	対象患者	薬剤名・投与方法	例数	ECOG PS	病期等	奏効率及び CR 率	無増悪生存期間 （中央値）	全生存期間 （中央値）
ベムラフェニブ BRIM-3 試験 [Chapman, 2011; McArthur, 2014]	治療歴のない BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の悪性黒色腫患者	ベムラフェニブ 960 mg を 1 日 2 回経口投与	337	0（68%） 1（32%）	IIIC（6%） M1a（10%） M1b（18%） M1c（66%）	奏効率：48% （95% CI：42, 55） CR 率：<1% （CI：報告なし）	5.3 ヵ月 （95% CI：報告なし）	13.6 ヵ月 （95% CI：12.0, 15.2） （追跡調査結果）
		DTIC 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与	338	0（68%） 1（32%）	IIIC（4%） M1a（12%） M1b（19%） M1c（65%）	奏効率：5% （95% CI：3, 9） CR 率：0 （CI：報告なし）	1.6 ヵ月 （95% CI：報告なし）	9.7 ヵ月 （95%CI：7.9, 12.8） （追跡調査結果：ベムラフェニブ群へのクロスオーバーを打ち切りとした）

試験 [参考文献]	対象患者	薬剤名・投与方法	例数	ECOG PS	病期等	奏効率及び CR 率	無増悪生存期間 （中央値）	全生存期間 （中央値）
イピリムマブ 海外第 III 相試験 [Hodi, 2010]	HLA-A*0201 陽性の切除不能 III 期又は IV 期の悪性黒色腫患者	イピリムマブ 3 mg/kg（体重）（静脈内投与）と gp100 1 mg（皮下投与）の併用、3 週毎に全 4 回実施	403	0（57.6%） 1（41.2%） 2（1.0%） 3（0.2%） 不明（0）	M0（1.2%） M1a（9.2%） M1b（18.9%） M1c（70.7%）	奏効率：5.7% （95% CI：3.7, 8.4） CR 率：0.2% （CI：報告なし）	2.76 ヵ月 （95% CI：2.73, 2.79）	10.0 ヵ月 （95%CI：8.5, 11.5）
		イピリムマブ 3 mg/kg（体重）（静脈内投与）と gp100 のプラセボの併用、3 週毎に全 4 回実施	137	0（52.6%） 1（46.7%） 2（0.7%） 3（0） 不明（0）	M0（0.7%） M1a（10.2%） M1b（16.1%） M1c（73.0%）	奏効率：10.9% （95% CI：6.3, 17.4） CR 率：1.5% （CI：報告なし）	2.86 ヵ月 （95% CI, 2.76 , 3.02）	10.1 ヵ月 （95% CI：8.0, 13.8）
		gp100 1 mg（皮下投与）とイピリムマブのプラセボの併用、3 週毎に全 4 回実施	136	0（51.5%） 1（44.9%） 2（2.9%） 3（0） 不明（0.7%）	M0（2.9%） M1a（8.1%） M1b（16.9%） M1c（72.1%）	奏効率：1.5% （95% CI：0.2, 5.2） CR 率：0 （CI：報告なし）	2.76 ヵ月 （95% CI：2.73, 2.83）	6.4 ヵ月 （95% CI：5.5, 8.7）

試験 [参考文献]	対象患者	薬剤名・投与方法	例数	ECOG PS	病期等	奏効率及び CR 率	無増悪生存期間 （中央値）	全生存期間 （中央値）
イピリムマブ 海外第 III 相試験 [Robert, 2011]	治療歴のない転移性悪性黒色腫	イピリムマブ 10 mg/kg（体重）（1、4、7 及び 10 週目に静脈内投与）と DTIC 850 mg/m^2（体表面積）（3 週毎に静脈内投与、22 週目まで）との併用	250	0（70.8%） 1（29.2%）	M0（2.4%） M1a（14.8%） M1b（25.6%） M1c（57.2%）	奏効率：15.2% （CI：報告なし） CR 率：報告なし	約 2.5 ヵ月 （文献では中央値は報告されていなかったため、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線から目視で数値を読んだ）	11.2 ヵ月 （95% CI, 9.4, 13.6）
		イピリムマブのプラセボ（1、4、7 及び 10 週目に静脈内投与）と DTIC 850 mg/m^2（体表面積）（3 週毎に静脈内投与、22 週目まで）との併用	252	0（71.0%） 1（29.0%）	M0（3.2%） M1a（17.1%） M1b（24.6%） M1c（55.2%）	奏効率：10.3% （CI：報告なし） CR 率：報告なし	約 2.5 ヵ月 （文献では中央値は報告されていなかったため、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線から目視で数値を読んだ）	9.1 ヵ月 （95% CI, 7.8, 10.5）

CI：Confidence Interval（信頼区間）、CR：Complete Response（完全奏効）DTIC：Dacarbazine（ダカルバジン）、gp100：glycoprotein 100（ペプチドワクチン）

2.5.1.3. ダブラフェニブ及びトラメチニブの特徴

ダブラフェニブの特徴

ダブラフェニブは、GlaxoSmithKline 社（GSK 社）において開発された RAF キナーゼに対する強力かつ選択的な阻害剤であり、その作用機序はアデノシン三リン酸（ATP）に対する競合的阻害である。

ダブラフェニブは in vitro のキナーゼ阻害アッセイにおいて、ヒト変異型 BRAF V600E/K/D に対して強力な阻害作用を示した（IC_{50} は 0.5～1.84 nM）。同様に、ヒト野生型 BRAF 及び CRAF に対しても強力な阻害作用を示し、IC_{50} はそれぞれ 3.2 及び 5.0 nM であった。BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫由来細胞株を含む種々のヒト腫瘍由来細胞株を用いた検討で、ダブラフェニブは MAPK 経路において RAF の下流に存在する MEK 及び ERK のリン酸化を濃度依存的に阻害した。一方、野生型 BRAF を有する細胞株においては、ERK リン酸化阻害作用を示さなかった。また、108 種類のヒト腫瘍由来細胞株パネル（19 種類の組織由来）を用いた in vitro 試験において、ダブラフェニブの腫瘍増殖抑制作用は BRAF V600E 変異陽性の腫瘍細胞株に選択的であり、それらの腫瘍細胞株の多くは組織の由来にかかわらずダブラフェニブに対して高感受性であった（タフィンラーCTD 2.6.2.1.）。

以上の in vitro 試験の結果から、ダブラフェニブはキナーゼ阻害アッセイにおいては野生型及び変異型の両方の BRAF に対する阻害活性を有するものの、腫瘍細胞内のシグナル伝達抑制作用及び細胞増殖抑制作用に関しては、変異型 BRAF を有する細胞に対して選択的に阻害作用を示すと考えられた。In vitro 試験の成績に基づき、BRAF V600E を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいてダブラフェニブの ERK リン酸化阻害作用及び増殖抑制作用を検討した結果、in vivo においても ERK リン酸化阻害作用及び腫瘍増殖抑制作用を示したことから（タフィンラーCTD 2.6.2.1.）、ダブラフェニブは BRAF V600 変異を有する腫瘍細胞株において変異型 BRAF を阻害することによって MAP キナーゼ経路を抑制し、増殖抑制作用を示すと考えられた。

また、野生型 BRAF 又は BRAF V600E を有する腫瘍細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、ATP 競合的 RAF 阻害剤は BRAF V600E を有する腫瘍に対しては増殖を抑制するのに対し、野生型 BRAF を有する腫瘍に対してはむしろ増殖を促進するという報告があることから[Hatzivassiliou, 2010]、ダブラフェニブは変異型 BRAF を有する患者に限定した使用が望まれた。

以上のように、ダブラフェニブは BRAF V600 遺伝子変異を有する各種腫瘍に対し高い治療効果が期待される。特に悪性黒色腫では高頻度に BRAF V600 遺伝子変異が確認されており、この変異が BRAF のキナーゼ活性を亢進させ、MAP キナーゼ経路を恒常的に活性化させることから、ダブラフェニブは V600 変異を有する BRAF を標的とした悪性黒色腫の治療薬として期待される。

トラメチニブの特徴

トラメチニブは、日本たばこ産業株式会社において開発された MEK1/MEK2 の活性化及び同キナーゼ活性に対する可逆的かつ高い選択性を有するアロステリック阻害剤である。

218 種類のヒト腫瘍細胞株パネル（固形癌由来）を用いた網羅的解析において、BRAF 及び RAS 変異陽性細胞株の 80%を超える細胞株がトラメチニブに対して高い感受性を示した（メキニスト CTD 2.6.2.1.1.1.）。また、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、高い抗腫瘍効果が認められた（メキニスト CTD 2.6.2.1.1.2.）。

以上のようにトラメチニブは変異型 BRAF 及び変異型 RAS を有する各種腫瘍に対し治療効果が期待される。特に、非臨床薬理試験において変異型 BRAF V600 を有する腫瘍（悪性黒色腫を含む）に対し、高い抗腫瘍効果を示したことから、トラメチニブは BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫をはじめとする各種腫瘍に対する治療薬として期待される。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用の特徴

海外では、BRAF 阻害剤ベムラフェニブ及びダブラフェニブの単剤療法は、BRAF V600 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫に対し推奨されるレジメンとされてきた[NCCN, 2014a]。しかし、BRAF 阻害剤（ベムラフェニブ及びダブラフェニブ）の単剤療法では、比較的早期の耐性獲得が臨床上重要な問題となっている。BRAF 阻害剤に対する獲得耐性の原因は完全に明らかではないが、腫瘍の進行時に MAP キナーゼ経路の再活性化がよく認められることがわかってきた[Nissan, 2011; Johannessen, 2010; Solit, 2011; Wagle, 2011]。

悪性黒色腫細胞の実験モデル[Villanueva, 2011]及び少数の腫瘍検体を用いた検討[Alcala, 2012; Fedorenko, 2011]の結果を基に、以下の BRAF 阻害剤に対する耐性獲得のメカニズムが提唱されている。

- MAP キナーゼ経路の再活性化（MAP キナーゼ経路依存性のメカニズム又は MAP キナーゼ経路の Paradoxical activation）。その結果、細胞での MEK 阻害剤に対する感受性が高まる。
- MAP キナーゼ経路以外の経路の活性化（Oncogenic Bypass 又は MAP キナーゼ経路非依存性のメカニズム）。その結果、BRAF 阻害剤に加え、活性化された経路（PI3 キナーゼ、AKT 等）の阻害剤の併用が必要となる。

細胞モデル及び悪性黒色腫の臨床検体を用いた検討の結果、BRAF 阻害剤に対する獲得耐性の大半で MAP キナーゼ経路の再活性化が関与していたことは、耐性獲得後もこの経路への「依存性」が残っていることを示す[Alcala, 2012]。BRAF 阻害剤に対し耐性を示す BRAF 変異陽性悪性黒色腫では、上流の NRAS キナーゼ又は下流の MEK1 キナーゼの二次的な活性化変異あるいは CRAF キナーゼ及び COT キナーゼの過剰発現が認められ、これらのいずれかを介して MAP キナーゼ経路の再活性化が起こっている[Alcala, 2012; Emery, 2009; Nazarian, 2010]。更に上流のレセプター型チロシンキナーゼの活性化も検出されており、このチロシンキナーゼの活性化は、IGF-1R（インスリン様増殖因子受容体-1）及び PDGFR（血小板由来増殖因子受容体）に影響を与える分子レベルのフィードバックループの変化に起因する可能性が高いと言われている[Villanueva, 2011]。悪性黒色腫細胞でこれら分子レベルのイベントが起こると MAP キナーゼ経路が再活性化し、BRAF 阻害剤に対する耐性を獲得する。しかし、この活性化が起こっている BRAF 阻害剤に耐性を示す腫瘍の大半では、下流の MEK キナーゼ阻害への感受性が高まる。

MAP キナーゼ経路の再活性化が BRAF 阻害剤の耐性獲得に関与しているという概念は、BRAF 阻害剤に対する抵抗性を獲得した BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫細胞株を用いた in vitro 試験及び in vivo マウス異種移植モデルにおいて、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法が抗腫瘍効果を示すことから裏付けられた[Su, 2012a]。更に重要なことに、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法は、BRAF 阻害剤感受性の実験モデルにおいて、各単剤療法よりも優れた抗腫瘍効果を示した。これらの非臨床試験成績は、MAP キナーゼ経路の BRAF キナーゼ及び MEK キナーゼを同時にかつより強力に阻害すれば、腫瘍の増殖をより顕著に抑制し、耐性の獲得を有意に遅延させる可能性を示唆するものであった。

他方、増殖性皮膚病変及び二次性皮膚悪性腫瘍は、BRAF 阻害剤の毒性であることが知られているが、マウスを用いた非臨床安全性試験において、BRAF 阻害剤に MEK 阻害剤を併用投与すると、これらの事象の発現頻度は低下した[Su, 2012b]。このことは、BRAF 阻害剤による増殖性皮膚病変及び二次性皮膚悪性腫瘍の誘発も、MAP キナーゼ経路依存性のメカニズム（MAP キナーゼ経路の Paradoxical activation）によって生じることを裏付けており、臨床においても BRAF 阻害剤に MEK 阻害剤を併用投与するとこれら有害事象の発現頻度は低下する可能性がある。

以上より、BRAF 阻害剤ダブラフェニブと MEK 阻害剤トラメチニブを併用することで、単剤使用時よりも顕著な腫瘍縮小効果が期待されるだけでなく、獲得耐性の抑制による抗腫瘍効果の持続が期待される。更に BRAF 阻害剤の Class effect とされる増殖性皮膚病変及び二次性皮膚悪性腫瘍等の発現を抑制することも期待される。

2.5.1.4. 臨床開発計画

2.5.1.4.1. 海外における臨床開発

海外では、ダブラフェニブの臨床開発は 2009 年に開始された。またトラメチニブの臨床開発は 2008 年に開始された。BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を対象とした海外における臨床開発計画（固形癌を対象とした第 I 相試験を含む）を以下に示す。

ダブラフェニブ

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 I 相試験（BRF112680 試験）

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 I 相試験（BRF112680 試験）はヒトへの最初の試験として 2009 年 5 月より開始された。本試験は、BRAF 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 184 例を対象にダブラフェニブを反復経口投与（12～35 mg を 1 日 1 回投与、1 回 35～300 mg を 1 日 2 回投与、1 回 100 mg を 1 日 3 回投与）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。

本試験の結果、最大耐量（Maximum tolerated dose、MTD）には到達しなかったが、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与がダブラフェニブ単剤療法における推奨用量として決定された[Falchook, 2012a]。

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 II 相試験（BRF113710 試験）

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 II 相試験（BRF113710 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象にダブラフェニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する非盲検試験であり、2010 年 8 月より開始された。BRAF V600E 遺伝子変異陽性の

転移性悪性黒色腫患者 76 例と BRAF V600K 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者 16 例が登録され、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価した。本試験の結果、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫の患者集団では、当時利用可能であったどの薬物療法よりもダブラフェニブ単剤療法が有効性において優れていることが示唆された。一方、BRAF V600K 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫の患者集団におけるダブラフェニブ単剤療法の有効性成績は BRAF V600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の集団程ではなかったが、ほとんどの患者で腫瘍の縮小が観察された。いずれの集団でもダブラフェニブ単剤療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 II 相試験（BRF113929 試験）

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 II 相試験（BRF113929 試験）は、未治療もしくは治療歴のある脳転移病変を有する BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とするダブラフェニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する非盲検試験であり、2011 年 2 月より開始された。合計 172 例の患者が、コホート A（脳転移に対する局所治療歴がない患者 89 例）又はコホート B（脳転移に対する局所治療歴のある患者 83 例）に登録され、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価した。主要な有効性の解析対象集団である BRAF V600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫を有する患者集団 139 例（コホート A：74 例、コホート B：65 例）における脳転移病変に対する有効性評価の結果、いずれのコホートにおいても BRAF V600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の脳転移病変に対するダブラフェニブ単剤療法の良好な有効性が示された。一方、BRAF V600K 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の患者集団（コホート A：15 例、コホート B：18 例）では、脳転移病変に対するダブラフェニブ単剤療法の有効性成績は、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の患者集団の有効性成績程ではなかったが、いずれのコホートでもほとんどの患者で脳転移病変の縮小が観察された。また、両コホートにおいてダブラフェニブ単剤療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。

第 II 相試験（BRF113710 試験）及び第 III 相試験（BRF113683 試験）では、活動性の脳転移を有する患者の登録は除外されており、ダブラフェニブ単剤療法において BRAFV600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫の脳転移病変に対する有効性を評価した試験は本試験（BRF113929 試験）のみである。

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）は、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブ単剤療法と化学療法（DTIC）を比較する非盲検無作為化比較試験であり、2011 年 2 月より開始された。合計 250 例の患者が 3：1 の割合でダブラフェニブ単剤療法群（187 例）と化学療法（DTIC）群（63 例）に無作為化割り付けされ、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を、DTIC として 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したときと比較した。その結果、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の解析において、化学療法（DTIC）群と比較してダブラフェニブ単剤療法群における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある延長が認められた[Hauschild, 2012]。副次的評価項目である OS の解析においては、統計学的に有意な差は認められなかったものの、ダブラフェニ

ブ単剤療法群は化学療法（DTIC）群と比較して延長する傾向が認められた。また、ダブラフェニブの管理可能な安全性プロファイルが確認された。

海外では、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）、海外第 II 相試験（BRF113710 試験）及び海外第 II 相試験（BRF113929 試験）を主な臨床試験成績として、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療薬としてダブラフェニブの製造販売承認申請が行われた（米国及び欧州では 2012 年 7 月に承認申請）。ダブラフェニブ単剤療法は、米国においては 2013 年 5 月に、欧州においては 2013 年 8 月に製造販売が承認された（販売名 TAFINLAR）。

海外におけるダブラフェニブの効能・効果

地域	承認申請日 （承認日）	効能・効果
米国	2012 年 7 月 （2013 年 5 月）	TAFINLAR is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.
欧州	2012 年 7 月 （2013 年 8 月）	Dabrafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E mutation.

上記承認日において承認された効能・効果を示す。

なお、米国では、悪性黒色腫患者におけるダブラフェニブの使用を目的として、悪性黒色腫の BRAF V600E 遺伝子変異を検出するコンパニオン診断薬として THxID BRAF（bioMérieux, Inc）の製造販売が 2013 年 5 月に承認された（pre-market approval）。

トラメチニブ

トラメチニブ単剤療法の海外第 I 相試験（MEK111054 試験）

トラメチニブ単剤療法の海外第 I 相試験（MEK111054 試験）はヒトへの最初の投与試験として 2008 年 7 月より開始された。本試験では、固形癌患者又はリンパ腫患者 206 例を対象にトラメチニブを単回経口投与（0.125～10 mg）又は反復経口投与（0.125～4 mg を 1 日 1 回投与）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。

本試験の結果、トラメチニブの MTD は 1 日 1 回 3 mg 経口投与であった。また、トラメチニブの 1 日 1 回 2 mg 経口投与がトラメチニブ単剤療法の推奨用量として決定された [Falchook, 2012b]。

トラメチニブ単剤療法の海外第 II 相試験（MEK113583 試験）

トラメチニブの海外第 II 相試験（MEK113583 試験）は、BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性悪性黒色腫患者を対象にトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検試験であり、2009 年 11 月より開始された。合計 97 例の患者が、コホート A（BRAF 阻害剤による治療歴のある患者 40 例）又はコホート B（BRAF 阻害剤による治療歴のない患者 57 例）に登録され、トラメチニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価した。本試験の結果、BRAF 阻害剤による治療歴のある患者集団（コホート A）にお

いてトラメチニブ単剤療法の有効性は有望なものではなかったが、BRAF 阻害剤による治療歴のない患者集団（コホート B）においてトラメチニブ単剤療法の有効性は当時利用可能であった治療法よりも優れている可能性が示唆された。また、両コホートにおいてトラメチニブの管理可能な安全性プロファイルが確認された。

トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）

トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫患者を対象に、トラメチニブ単剤療法と既存の化学療法とを比較する非盲検無作為化比較試験であり、2010 年 11 月より開始された。合計 322 例の患者が 2：1 の割合でトラメチニブ単剤療法群（214 例）と化学療法群（108 例）に無作為化割り付けされ、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を DTIC 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したとき又はパクリタキセル 1 日 1 回 175 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したときと比較した。その結果、主要評価項目である PFS の解析において、主要な有効性解析対象集団（Primary efficacy 集団）である BRAF V600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を有する患者集団（273 例）及び Intent-to-treat 集団（ITT 集団）（322 例）の両集団で、化学療法群と比較してトラメチニブ単剤療法群における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた [Flaherty, 2012a]。また副次的評価項目である OS の解析においても、Primary efficacy 集団及び ITT 集団で統計学的に有意な OS の延長が認められた。また、トラメチニブの管理可能な安全性プロファイルが確認された。

海外では、海外第 II 相試験（MEK113583 試験）及び海外第 III 相試験（MEK114267 試験）を主な臨床試験成績として、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療薬としてトラメチニブの製造販売承認申請が行われた（米国では 2012 年 8 月に、欧州では 2013 年 2 月に承認申請）。トラメチニブ単剤療法は、米国においては、2013 年 5 月に、欧州においては 2014 年 6 月に製造販売が承認された（販売名 MEKINIST）。

海外におけるトラメチニブの効能・効果

地域	承認申請日 （承認日）	効能・効果
米国	2012 年 8 月 （2013 年 5 月）	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.
欧州	2013 年 2 月 （2014 年 6 月）	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.

上記承認日において承認された効能・効果を示す。

なお、米国では、悪性黒色腫患者におけるトラメチニブの使用を目的として、悪性黒色腫の BRAF V600E/K 遺伝子変異を検出するコンパニオン診断薬として、THxID BRAF（bioMérieux, Inc）の製造販売が 2013 年 5 月に承認された（pre-market approval）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）は、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者、結腸直腸癌患者又は他の悪性腫瘍患者を対象に安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する第 I/II 相試験であり、2010 年 3 月に開始された。本試験には 415 例が参加した。本試験の用量漸増試験パートでは BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者、結腸直腸癌患者又は他の悪性腫瘍患者 135 例において、ダブラフェニブとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg を 1 日 1 回を経口投与、又はダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg、1.5 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与の 4 つの用法・用量の組合せにおける安全性及び忍容性が評価された。治験実施計画書では BRAF 遺伝子変異は V600E/K/D を対象としていたが、組み入れられた患者の BRAF 遺伝子変異の内訳は V600E/K/R であった。本パートの結果、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の高用量の組合せ（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用）において良好な忍容性が確認された。本試験の第 II 相無作為化比較試験パートでは、合計 162 例の BRAF V600 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者が 54 例ずつ 3 群に無作為化割り付けされ、2 レジメンの併用療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用）の有効性及び安全性についてダブラフェニブ単剤療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与）と比較した。治験実施計画書では BRAF 遺伝子変異は V600E/K/D を対象としていたが、組み入れられた患者の BRAF 遺伝子変異の内訳は V600E/K であった。本パートの結果、主要評価項目である PFS の解析において、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意な PFS の延長が認められた[Flaherty, 2012b]。また、2 つの併用療法レジメンの管理可能な安全性プロファイルが確認された。更にその後実施された本試験の OS の最終解析の結果、統計学的な有意差

は認められなかったものの、併用療法の高用量のレジメン（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与）において、ダブラフェニブ単剤療法に対し OS の延長する傾向が確認された。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法とダブラフェニブ単剤療法を比較する二重盲検無作為化比較試験であり、2012 年 5 月に開始された。本試験では合計 423 例の患者が 1：1 の割合で併用療法群（211 例）とダブラフェニブ単剤療法群（212 例）に無作為化割り付けされ、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与とを併用したときの有効性及び安全性を、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブのプラセボを経口投与したときと比較した。その結果、主要評価項目である治験責任医師による腫瘍縮小効果判定に基づく PFS の解析において、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における統計学的に有意な PFS の延長が認められた[Long, 2014]。同時に実施された副次的評価項目である OS の中間解析では、統計学的に有意な差は認められなかったものの、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で OS の延長する傾向が認められた。また、本試験（MEK115306 試験）の併用療法群で見られた有害事象のほとんどは、ダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法の臨床試験において認められていた有害事象であり、本併用療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。本試験（MEK115306 試験）は、OS の中間解析で治験実施計画書に規定された中止基準に該当していなかったため継続された。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法とベムラフェニブ単剤療法を比較する非盲検無作為化比較試験であり、2012 年 6 月に開始された。本試験では、合計 704 例の患者が 1：1 の割合で併用療法群（352 例）とベムラフェニブ単剤療法群（352 例）に無作為化割り付けされ、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与とを併用したときの有効性及び安全性をベムラフェニブとして 1 回 960 mg を 1 日 2 回経口投与したときと比較した。その結果、主要評価項目である OS の中間解析において、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある OS の延長が確認された[Robert, 2015a]。更に同時に実施された副次的評価項目の PFS 及び奏効率の解析においても、統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある差が認められ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はベムラフェニブ単剤療法に比べて優れた有効性が認められた。また、本試験の併用療法群で見られた有害事象のほとんどは、ダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法の臨床試験において認められていた有害事象であり、本併用療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。本中間結果を受け独立データモニタリング委員会（IDMC）が有効中止を勧告したため、本治験では治験実

施計画書を改訂し、ベムラフェニブ単剤療法群の患者のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法へのクロスオーバーを認め、OS 等の追跡調査が行われている。

米国では、海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）を主な臨床試験成績として、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療法としてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の製造販売事項の一部変更承認申請が 2013 年 7 月に行われ、2014 年 1 月に迅速承認された。一方、欧州では、上述のトラメチニブ単剤療法の製造販売承認申請と同時（2013 年 2 月）に、海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）を主な臨床試験成績としてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の承認申請も行われた。2014 年 1 月に海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の主要な解析結果を追加提出したが、欧州医薬品審査庁（EMA）において医薬品の科学的評価を担当する医薬品委員会（CHMP）から、ベネフィット／リスクのバランスを本結果から結論づけることはできないとの見解を得たため、併用療法の承認申請については 2014 年 3 月に取り下げ、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）及び海外第 III 相試験（MEK116513 試験）において、その後得られる成績に基づき再度承認申請を行うこととした。実際、2015 年 4 月に併用療法について再度承認申請され、2015 年 8 月に承認された。なお、オーストラリアでは、海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）の成績に基づきダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の承認申請が行われ、2014 年の同時期に海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の主要な解析結果が追加提出された結果、併用療法が承認された。

海外におけるダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の効能・効果（ダブラフェニブ）

地域	承認申請日 （承認日）	効能・効果
米国	2013 年 7 月 （2014 年 1 月） （下線部が併用療法の効能・効果）	TAFINLAR as a single agent is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. TAFINLAR, in combination with trametinib, 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.
欧州	2015 年 4 月 （2015 年 8 月）	Dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

海外におけるダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の効能・効果（トラメチニブ）

地域	承認申請日 （承認日）	効能・効果
米国	2013 年 7 月 （2014 年 1 月） （下線部が併用療法の効能・効果）	MEKINIST as a single agent 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. 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.
欧州	2015 年 4 月 （2015 年 8 月）	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.

2.5.1.4.2. 国内における臨床開発

国内では、ダブラフェニブの臨床開発は 2012 年に開始された。またトラメチニブの臨床開発は 2011 年に開始された。BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を対象とした国内における臨床開発計画（固形癌を対象とした第 I 相試験を含む）を以下に示す。

ダブラフェニブ

ダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）

ダブラフェニブの国内第 I 相試験（BRF116056 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者を対象にダブラフェニブ単剤療法の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する試験であり、2012 年 5 月に開始された。標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない固形癌を有する日本人患者 12 例がダブラフェニブとして 1 回 75 mg、100 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回経口投与による治療を受けた。

本試験の結果において、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの忍容性は良好であったことから、国内においても適切な用法・用量であると考えられた。

なお、本試験においてダブラフェニブの投与を受けた 12 例中 11 例が BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫患者であったが、このうち 6 例（奏効率 55%）で奏効が認められた。

トラメチニブ

トラメチニブ単剤療法の国内第 I 相試験（MEK114784 試験）

トラメチニブの国内第 I 相試験（MEK114784 試験）は、進行固形癌患者を対象としてパート 1 でトラメチニブ単剤療法をパート 2 でトラメチニブとゲムシタビンの併用療法の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する試験であり、2011 年 1 月に開始された。パート 1 では、標準治療に不応または標準治療がない固形癌を有する日本人患者 13 例がトラメチニブとして 1 mg、2 mg 又は 3 mg を 1 日 1 回経口投与による治療を受けた。また、パート 2 では、ゲムシタビンの 4 週間隔投与スケジュール［ゲムシタビンとして 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を週 1 回 3 週連続し、4 週目は休薬する］が承認された癌腫を有する日本人患者 5 例が、ゲムシタビンとトラメチニブ（2 mg を 1 日 1 回経口投与）の併用による治療を受けた。

本試験のパート 1 の結果において、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの忍容性は良好であったことから、国内においても適切な用法・用量であると考えられた。

なお、本試験では、対象を BRAF 遺伝子変異陽性腫瘍を有する固形癌患者に限定していなかった。本試験のパート 1 に参加した固形癌患者 13 例中 2 例が悪性黒色腫患者であったが、提供された腫瘍組織に対し探索的に実施された遺伝子変異解析において BRAF 遺伝子変異は認められなかった。従って、国内において BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者に対しトラメチニブ単剤療法を臨床試験で使用した実績はない。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者（第 I 相部分）及び悪性黒色腫患者（第 II 相部分）を対象とした非盲検試験であり、2013 年 8 月に開始された。第 I 相部分には、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない進行固形癌を有する日本人患者 6 例が登録され、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用）の安全性、忍容性及び薬物動態が主に評価された。第 II 相部分には、進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴のない BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 6 例が登録され、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が主に評価された。

第 I 相部分の結果、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用）の良好な忍容性が確認され、国内においても適切な用法・用量であると考えられた。また、第 II 相部分の結果、海外患者と同様に、国内の BRAF V600E 変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者においてもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は有効であることが示された。更に国内患者においてもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。

以上の経緯から、BRAF V600 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療薬としてダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の臨床データパッケージを構築し、ダブラフェニブとトラメチニブの製造販売承認申請を行うことは妥当と判断した。ダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）及び海外第 III 相試験（BRF113683 試験）、トラメチニブ単剤療法の国内第 I 相試験（MEK114784 試験）及び海外第 III 相試験（MEK114267 試験）、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）、海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）及び海外第 III 相試験（MEK116513 試験）を評価資料とし、ダブラフェニブ単剤療法の海外第 I 相試験（BRF112680 試験）、海外第 II 相試験（BRF113710 試験）及び海外第 II 相試験（BRF113929 試験）、トラメチニブ単剤療法の海外第 I 相試験

（MEK111054 試験）及び海外第 II 相試験（MEK113583 試験）を参考試験とする臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　有効性及び安全性に関する臨床データパッケージ

A. 評価試験

被験薬	国内/海外	相	試験番号	対象		試験デザイン	薬剤及び投与量（投与方法）	目的
				癌腫（例数：対照群含む）	BRAF 変異			
ダブラフェニブ	国内	I	BRF116056	固形癌（12）	V600E/K	非盲検非対照	ダブラフェニブ 75 mg、100 mg、150 mg（1 日 2 回経口投与）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
ダブラフェニブ	海外	III	BRF113683	悪性黒色腫（250）	V600E	非盲検無作為化	ダブラフェニブ 150 mg（1 日 2 回経口投与） 対照：DTIC 1000 mg/m^2（体表面積）（3 週毎静脈内投与）	有効性 安全性
トラメチニブ	国内	I	MEK114784	パート 1：固形癌（13） パート 2：固形癌 [1]（5）	BRAF 変異に対する規定なし（適格性確認時の BRAF 変異検査は必要なし）	非盲検非対照	パート 1：トラメチニブ 1 mg、2 mg、3 mg（1 日 1 回経口投与） パート 2：トラメチニブ 2 mg（1 日 1 回経口投与）とゲムシタビン［1000 mg/m^2（体表面積）（静脈内投与を週 1 回 3 週連続し、4 週目は休薬）］との併用	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
トラメチニブ	海外	III	MEK114267	悪性黒色腫（322）	V600E/K	非盲検無作為化	トラメチニブ 2 mg（1 日 1 回経口投与） 対照：DTIC 1000 mg/m^2（体表面積）（3 週毎静脈内投与）又はパクリタキセル 175 mg/m^2（体表面積）（3 週毎静脈内投与）	有効性 安全性

被験薬	国内/海外	相	試験番号	対象		試験デザイン	薬剤及び投与量（投与方法）	目的
				癌腫（例数：対照群含む）	BRAF変異			
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用	国内	I/II	MEK116885	第 I 相：固形癌（6） 第 II 相：悪性黒色腫（6）	V600E/K	非盲検 非対照	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 • 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回）	有効性 安全性 忍容性 薬物動態
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用	海外	I/II	BRF113220	パート A[2]：悪性黒色腫（8）	V600E/K/D	非盲検 非対照	1 日目ダブラフェニブ 75 mg（単回経口投与）、2 日目から 15 日目までトラメチニブ 2 mg（1 日 1 回反復経口投与）、15 日目に併用でダブラフェニブ 75 mg（単回経口投与）	薬物動態
				パート B[2]：悪性黒色腫又は結腸直腸癌（135）	V600E/K/D	非盲検 非対照	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 • 75 mg（1 日 2 回）／1 mg（1 日 1 回） • 150 mg（1 日 2 回）／1 mg（1 日 1 回） • 150 mg（1 日 2 回）／1.5 mg（1 日 1 回） • 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
				パート C[2]：悪性黒色腫（162）	V600E/K/D	非盲検 無作為化	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 • 150 mg（1 日 2 回）／1 mg（1 日 1 回） • 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回） • 対照：ダブラフェニブ 150 mg（1 日 2 回経口投与）	有効性 安全性 忍容性
				パート D[2]：悪性黒色腫（110）	V600E/K	非盲検 無作為化	ダブラフェニブ（経口投与） • 75 mg（1 日 2 回） • 150 mg（1 日 2 回） ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 • 75 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回） • 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回）	薬物動態 安全性 忍容性 有効性

被験薬	国内/海外	相	試験番号	対象		試験デザイン	薬剤及び投与量（投与方法）	目的
				癌腫（例数：対照群含む）	BRAF変異			
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用	海外	III	MEK115306	悪性黒色腫（423）	V600E/K	二重盲検無作為化	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 • 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回） • 対照：ダブラフェニブ 150 mg（1 日 2 回）／トラメチニブのプラセボ（1 日 1 回）	有効性 安全性
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用	海外	III	MEK116513	悪性黒色腫（704）	V600E/K	非盲検無作為化	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 • 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回） • 対照：ベムラフェニブ 960 mg（1 日 2 回経口投与）	有効性 安全性

DTIC：Dacarbazine（ダカルバジン）

1. MEK114784 試験のパート 2 の対象はゲムシタビンの 4 週間隔投与スケジュール［通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す］が承認された癌腫（固形癌）であった。
2. BRF113220 試験のパート A、B、C、D のうち、パート C を評価試験として扱う。パート A、B、D は参考試験として扱う。

B. 参考試験

被験薬	国内/海外	相	試験番号	対象		試験デザイン	薬剤及び投与量（投与方法）	目的
				癌腫（例数）	BRAF 変異			
ダブラフェニブ	海外	I	BRF112680	固形癌（184）	BRAF 変異（変異型の指定なし）	非盲検非対照	ダブラフェニブ 12～35 mg（1 日 1 回経口投与）、35～300 mg（1 日 2 回経口投与）、100 mg（1 日 3 回経口投与）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
ダブラフェニブ	海外	II	BRF113710	悪性黒色腫（92）	V600E/K	非盲検非無作為化	ダブラフェニブ 150 mg（1 日 2 回経口投与）	有効性 安全性
ダブラフェニブ	海外	II	BRF113929	悪性黒色腫（172）	V600E/K	非盲検非無作為化	ダブラフェニブ 150 mg（1 日 2 回経口投与）	有効性 安全性
トラメチニブ	海外	I	MEK111054	固形癌又はリンパ腫（206）	BRAF 変異の測定は未実施	非盲検非対照	トラメチニブ 0.125 mg～10 mg（単回経口投与）、0.125mg～4 mg（1 日 1 回反復経口投与）	有効性 安全性
トラメチニブ	海外	II	MEK113583	悪性黒色腫（97）	V600E/K/D	非盲検非無作為化	トラメチニブ 2 mg（1 日 1 回経口投与）	有効性 安全性

注）BRF113220 試験については、「A. 評価試験」を参照。BRF113220 試験のパート A、B、D は参考試験として扱うが、パート C は評価試験として取り扱う。

2.5.1.4.3. 国内臨床開発における規制当局の助言

トラメチニブ単剤療法の[redacted]するにあたり、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施した。その後、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）を実施した。また、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）を実施した。なお、ダブラフェニブ及びトラメチニブは、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、平成 25 年（2013 年）9 月 13 日付でグラクソ・スミスクライン株式会社が希少疾病用医薬品の指定を受けた［ダブラフェニブ：指定番号（25 薬）第 318 号、トラメチニブ：（25 薬）第 317 号）］。2015 年 3 月 2 日付で、グラクソ・スミスクライン株式会社のがん領域事業がノバルティス ファーマ株式会社に譲渡され、ダブラフェニブ及びトラメチニブをノバルティス ファーマ株式会社が医薬品製造販売承認申請をするにあたり、希少疾病用医薬品指定もノバルティス ファーマ株式会社に承継する手続きが行われた。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において、[redacted]相談した結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]

この結果を受け、トラメチニブ単剤療法の国内第 I 相試験（MEK114784 試験）を開始した。

また、[redacted]相談[redacted]において、[redacted]、以下の助言が得られた。

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

本助言を受け、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の試験計画に以下の内容を盛り込んだ。

- 第 I 相部分では、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性進行固形癌患者を 6 例登録し、用量制限毒性の評価を含む安全性及び忍容性を評価することとした。
- 第 II 相部分では、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫に対する一次療法としてのダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の腫瘍縮小効果を奏効率（overall response rate, ORR）で評価することとした。また、ダブラフェニブ／トラメチニブとの併用投与による海外第 III 相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）と同様の対象となるよう、選択基準・除外基準を設定した。
- 閾値奏効率としてより保守的な値を使用し、第 II 相部分の症例数設計を行った。その結果、目標症例数を 6 例と設定した。

更に、[redacted]相談[redacted]において、[redacted]相談した結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]
  - [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

その後、BRAF V600 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫に対象とするダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）において、海外において推奨される治療法とされてきたベムラフェニブ単剤療法に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が統計学的に有意な OS の延長を示し、かつ有効性の各評価項目で臨床的に意義のある差を示したことから、申請者は海外第 III 相試験（MEK116513 試験）に基づいて承認申請のための臨床データパッケージの構築は可能と判断した。また[redacted]ため、国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 II 相部分の最後の患者が投与開始後 24 週を経過した時点でデータカットオフすることを本試験の計画に追加した。

トラメチニブは海外第 III 相試験（MEK114267 試験）等で 0.5 mg 錠、1 mg 錠、2 mg 錠が使用されたが、[redacted]、0.5 mg 錠及び 2 mg 錠の処方変更が行われ、米国ではこの新処方製剤 0.5 mg 錠及び 2 mg 錠、並びに旧処方製剤の 1 mg 錠が承認申請された（2012 年 8 月）。しかし、[redacted]ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）及び国内第 I／II 相試験（MEK116885 試験）では治療開始時に処方変更された 2 mg 錠、減量時に 0.5 mg 錠が使用された。一方、[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）において、[redacted]相談した。その結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]

[redacted]

本助言を受け、「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」にしたがって[redacted]、新処方製剤の0.5 mg錠と2 mg錠の溶出試験を実施したが、一部の試験条件で溶出挙動の同等性が示されなかった。胆道癌患者を対象とした国内第II相試験（MEK117134試験）で実施した単回投与時の薬物動態の検討の結果、0.5 mg錠を4錠投与した場合と2 mg錠を1錠投与した場合の薬物動態パラメーターに大きな違いはなかったが、ヒト生物学的同等性試験を実施していないため、0.5 mg錠と2 mg錠とで「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」に従った生物学的同等性は証明されておらず、臨床試験と同様に推奨用量である2 mg（1日1回）投与時は2 mg錠を使用する旨の注意をトラメチニブの添付文書に設定した。

2.5.1.5. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に関する陳述

全ての試験はGCPに適合する標準手順書に従い実施された。全ての試験は、実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに行われた。全ての被験者からインフォームド・コンセントが得られ、試験はヘルシンキ宣言の基本理念を遵守して実施された。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1. ダブラフェニブ

ダブラフェニブの全ての臨床試験において、ダブラフェニブは、ダブラフェニブメシル酸塩として投与した。また、一部の臨床薬理試験を除き、微粉化した原薬を充てんした即放性カプセル剤として経口投与した。本 CTD では、ダブラフェニブの製剤中の含量及び臨床投与量は、特に記載の無い限りダブラフェニブ遊離塩基の重量として表記する。

ダブラフェニブは、海外における初期の臨床試験ではゼラチンカプセルを使用して投与したが、ゼラチンカプセル剤では時間経過とともに溶出率が低下したことから、その後の海外及び本邦におけるダブラフェニブの臨床試験（単剤又はトラメチニブとの併用の全ての第 III 相試験を含む）では、ヒプロメロースカプセル（以下、HPMC カプセル）に変更して投与した。カプセルの水分は溶出性低下の要因となるが、HPMC カプセルの水分量はゼラチンカプセルに比べて低かった。

本邦におけるダブラフェニブの市販予定製剤はダブラフェニブとして 50 及び 75 mg を含有する即放性 HPMC カプセル剤であり、治験用の HPMC カプセル剤、並びに海外（米国、欧州等）での市販製剤と同一処方の製剤である。今回承認申請したダブラフェニブとトラメチニブの併用療法（予定する適応症：BRAF V600 遺伝子変異陽性を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫）におけるダブラフェニブの推奨用量（150 mg 1 日 2 回）及び調整用量は 50 及び 75 mg の市販予定製剤を用いて投与する。ダブラフェニブの市販予定製剤の 50 及び 75 mg HPMC カプセル剤の間の生物学的同等性（BE）については、「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 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）に準拠した in vitro 溶出試験（処方変更水準 A）で確認した。

ダブラフェニブのカプセル剤の生物薬剤学的特性の要点を以下に記載する。

- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）（90% CI）は 94.5%（81.3, 109.7）であり、経口吸収はほぼ完全であると考えられた。
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を単回投与したときの BA はゼラチンカプセル剤投与時と比べて高く、Cmax 及び AUC(0-inf)の HPMC/ゼラチンの比（90% CI）は各々 2.02（1.42, 2.87）及び 1.80（1.32, 2.46）であった。
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を高脂肪・高カロリー食後に投与したときダブラフェニブの BA は空腹時投与と比べて低下し、Cmax 及び AUC(0-inf)の食後/空腹比（90%CI）は各々0.49（0.35, 0.69）及び 0.69（0.57, 0.85）であった。また、高脂肪食後投与で吸収の遅延がみられ、空腹時投与との tmax の差の中央値（90% CI）は 3.65 時間（2.39, 5.01）であった。このことから、ダブラフェニブは食事の 1 時間以上前又は 2 時間後以降の空腹時投与が推奨され、これは第Ⅱ相及びⅢ相試験におけるダブラフェニブの投与方法と一致した。

2.5.2.2. トラメチニブ

トラメチニブの全ての臨床試験において、トラメチニブは、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物（以下、トラメチニブ DMSO）として投与した。本 CTD では、トラメチニブの製剤中の含量及び臨床投与量は、特に記載の無い限りトラメチニブ遊離体換算量として表記する。

本邦におけるトラメチニブの市販予定製剤は、トラメチニブとして 0.5 及び 2 mg を含有する即放性錠剤である。これらの市販予定製剤は、海外でのダブラフェニブとの併用の第 III 相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）並びに本邦でのダブラフェニブとの併用の第 I/II 相試験（MEK116885 試験）及び胆道癌患者を対象としたトラメチニブ単剤の第 IIa 相試験（MEK117134 試験）で使用した製剤と同一処方である。また、海外（米国、欧州等）での市販製剤とも同一処方である。なお、海外では 1 mg 錠も市販されており、本邦でのトラメチニブ単剤の第 I 相試験（MEK114784 試験）では 1 mg 錠を使用した。

トラメチニブの市販予定製剤は、海外のトラメチニブ単剤の第 III 相試験（MEK114267 試験）で使用した製剤から以下 2 点が変更されている。

- 0.5 mg 錠では、光安定性を改善するためフィルムコーティング層の着色剤をオパドライ®White からオパドライ®Yellow に変更した。
- 2 mg 錠は、錠剤サイズを縮小した。

これらの変更はいずれも、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）における処方変更水準の B 水準に相当し、本ガイトラインの溶出試験で新旧処方の製剤間の BE を確認した。

今回承認申請したダブラフェニブとトラメチニブの併用療法におけるトラメチニブの推奨用量（2 mg 1 日 1 回）の投与には 2 mg 錠を用い、0.5 mg 錠は、BE に関する以下の理由から、本邦では調整用量の投与にのみ用いる。

トラメチニブの市販予定製剤の 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の製剤の BE について、本邦の「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 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）に従った in vitro 溶出試験で評価した結果、同ガイドラインの判定基準に基づくと、一部の試験条件で溶出挙動の同等性が示されなかった。そのため、本邦でトラメチニブの市販予定製剤の 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の間の BE を担保するためには、後発医薬品のガイドラインに従うヒト BE 試験での検証が必要と考えられた。

しかし、以下のようにトラメチニブ錠のヒト BE 試験の実施は極めて困難で実現可能性はないと考えられ、0.5 mg 錠と 2 mg 錠のヒト BE 試験は実施していない。

- トラメチニブは細胞内シグナル伝達を阻害する抗悪性腫瘍剤であり、海外の治験では突然死を含む重篤な有害事象も報告されている（2.5.5.2.2.2.）ことから、健康人を被験者とすることは望ましくなく、本剤の適用対象の患者で試験を行う必要がある。しかし、

この適用対象患者（例、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者）は日本では希少であり（2.5.1.）、BE の証明に必要な被験者数を確保することは極めて困難と考えられた。

- ヒト BE 試験を標準的な単回投与の 2 期クロスオーバー法で実施する場合、投与期の間に t1/2 の 5 倍以上の休薬期間を設ける必要がある。しかし、トラメチニブ 2 mg の空腹時単回投与後の t1/2（2.7.2）は、海外の MEK113709 試験で平均 127 時間（最長 215 時間）、国内の MEK114784 試験で平均 178 時間（最長 273 時間）であった。従って、トラメチニブ錠の BE 試験では少なくとも 1 ヵ月以上の休薬期間が必要だが、悪性腫瘍患者における 1 ヵ月間の休薬は医学的・倫理的に不適当と考えられた。
- ヒト BE 試験を反復投与の 2 期クロスオーバー法で実施する場合、各製剤の反復投与の定常状態到達後（通常は t1/2 の 4～5 倍の投与期間）に最長 72 時間の休薬期間（採血期間）を設けるデザインが可能である。これまでのトラメチニブのクロスオーバー単回投与（MEK113709 試験）での被験者内変動（Cmax に関して 42%）からは、投与完了例として 66 例の多数の被験者が必要と推定される（1.13.2.3）。また、トラメチニブの t1/2 は長く、個人差も大きいため、BE の評価が可能となるようにほぼ全例が定常状態に達するためには、各製剤とも約 1 ヵ月間にわたる確実な連日投与が必要であることから、反復投与の 2 期クロスオーバー法のヒト BE 試験も、本剤の適用患者における実施は極めて困難と考えられた。
- ヒト BE 試験を並行群間比較法で実施する場合は、各製剤の単回投与後又は反復投与の定常状態到達後に最長 72 時間の休薬期間（採血期間）を設けるデザインが考えられる。しかし、トラメチニブの曝露量の個体間変動（CVb）は大きく、MEK113709 試験の CVb 値（Cmax に関して 80%）からは、投与完了例として 270 例の多数の被験者が必要と推定された（1.13.2.3）。したがって、並行群間比較法の試験も、本剤の適用患者における実施が極めて困難と考えられた。
- 日本では特例として、被験者数 20 例以上で BE 試験を行った場合、Cmax 及び AUC の製剤間の比が 0.90～1.11 の範囲にあり、かつ、BE ガイドラインで規定されたすべての溶出試験条件で製剤の溶出挙動の類似性が確認される条件で、比の 90%信頼区間のデータに関わりなく BE と判定することが可能であるが、0.5 mg 錠と 2 mg 錠の in vitro 溶出試験のデータでは、すべての溶出試験条件での溶出挙動の類似性は保証できていないので、この特例は利用できない。

本剤の BE に関して機構と議論した結果、トラメチニブの添付文書には、0.5 mg 錠と 2 mg 錠の間で BE は検証されていない旨を記載することとした。また、トラメチニブの推奨用量である 2 mg（1 日 1 回）投与時は臨床試験（MEK116513 試験、MEK115306 試験及び MEK116885 試験）と同様に 2 mg 錠を使用するよう、適正使用を推進する（2.5.1.4.3.）。なお、胆道癌患者を対象としたトラメチニブの国内第 II 相試験（MEK117134 試験）において、0.5 mg 錠 4 錠及び 2 mg 錠 1 錠をそれぞれ単回投与したときの PK パラメータに両製剤間で大きな違いはみられていない。

上記以外のトラメチニブ錠の生物薬剤学的特性の要点を以下に記載する。

- トラメチニブの経口 BA（90% CI）は 72.3%（50.0, 104.6）であった。
- 2 mg 錠を高脂肪・高カロリー食後に単回投与したときの Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)を空腹時投与と比較した結果、食後/空腹比（90%CI）は各々0.30（0.24, 0.37）、0.76（0.70, 0.83）、及び 0.90（0.80, 1.01）であった。tmax は摂食により遅延し、空腹時投与との中央値の差の推定値は約 4 時間であった。トラメチニブの単回投与時の食事の影響は Cmax の減少が顕著で、tmax は遅延したが、AUC(0-inf)の減少は小さいことから、吸収量よりも吸収速度の方が影響を受けると考えられた。トラメチニブ反復投与時の曝露量に及ぼす食事の影響の臨床的な重要性は明らかではない。そのため、トラメチニブは食事の 1 時間以上前又は 2 時間後以降の空腹時の投与が推奨され、これは第 III 相試験でのトラメチニブの投与方法と一致した。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1. ダブラフェニブ（単剤）の臨床薬理

2.5.3.1.1. ダブラフェニブの薬物動態

2.5.3.1.1.1. 外国のデータ

吸収／血漿中濃度推移：

ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ダブラフェニブ濃度は投与後約 2 時間に最大となった。ダブラフェニブ 35～300 mg（ゼラチンカプセル剤）を単回経口投与したときの血漿中ダブラフェニブの Cmax 及び AUC は投与量増加の割合に比例して増加したが、1 日 2 回（BID）反復投与したときは投与量増加の割合を下回って増加した（BRF112680 試験）。

ダブラフェニブの BID 反復投与では蓄積は確認されなかった。ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg を BID 反復投与したときの AUC(0-12)の蓄積比は 0.73 であった（BRF113771 試験のパート D）。ダブラフェニブを反復投与したときの曝露量の低下はダブラフェニブの代謝酵素の誘導に起因するものと考えられた。

ダブラフェニブをマイクロドーズで静脈内投与したときの最終消失相の t1/2 は 2.6 時間であった。臨床用量で経口投与した際には、定量可能な時点が延長することで最終消失相の t1/2 は 8.4 時間となった。第 III 相試験（BRF113683 試験）でダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg を BID で 6 週間投与したときの Cmax、AUC(0-tau)及び Ctau の幾何平均値は、各々1478 ng/mL、4341 ng.hr/mL 及び 26.1 ng/mL であった。また、これらのパラメータの被験者内変動は Cmax 及び AUC(0-tau)では 37～38%、Ctau では 119%であった。

単回投与時のダブラフェニブの BA は HPMC カプセル剤投与の方がゼラチンカプセル剤投与よりも高かった（Cmax：2.02 倍、AUC(0-inf)：1.80 倍）が、反復投与後の差は小さくなった（2.5.2.）。また、母集団 PK 解析による推定値は Cmax で 1.66 倍、AUC(0-tau)で 1.42 倍であった。

分布：

In vitro 試験において、ダブラフェニブの血漿蛋白結合率は 99.7%と高かった。また、in vitro でダブラフェニブはヒト P-gp 及びマウス Bcrp1 の基質であることが示された。しかしながら、ダブラフェニブの経口 BA 及び消失にこれらのトランスポーターが及ぼす影響は小さく、薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。また、ダブラフェニブのマイクロドーズを静脈内投与後の定常状態におけるみかけの分布容積（Vdss）は 45.5 L であった。

代謝：

ダブラフェニブは主に CYP2C8 及び 3A4 で水酸化体に代謝され、水酸化体は更に CYP3A4 でカルボン酸体に代謝された。カルボン酸体は非酵素的に脱カルボン酸化され、脱メチル体が生成した。また、カルボン酸体は胆汁及び尿中に排泄された。カルボン酸体は腸管内で脱メチル体に代謝され、再吸収されると考えられた。更に、脱メチル体は CYP3A4 で酸化的に代謝された。

水酸化体の最終消失相の t1/2（9.7 時間）は未変化体と同程度であった。カルボン酸体及び脱メチル体の t1/2 は約 21～22 時間と水酸化体及び未変化体よりも長く、反復投与で蓄積が確認された。ダブラフェニブ 150 mg を BID 反復投与したときの代謝物と未変化体の AUC 比（M/P 比）は水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体で各々0.9、11.2 及び 0.7 であった。なお、非臨床薬理試験において、ダブラフェニブを投与したときの薬理活性は、ダブラフェニブ、水酸化体及び脱メチル体の薬理活性を反映している可能性が考えられている（2.4.2.1.2）。

以上のことから、ダブラフェニブの臨床効果に水酸化体及び脱メチル体が関与する可能性はあるものの、カルボン酸体が関与する可能性は低いと考えられた。

排泄：

ダブラフェニブを静脈内投与したときの血漿 CL（12.0 L/hr）は肝血流量より小さかったことから、ダブラフェニブは肝除去率が小さい薬物であると考えられた。[^{14}C]ダブラフェニブの懸濁液を経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞中であり、投与量の 71.1%が糞中から、22.7%が尿中から回収された。

2.5.3.1.1.2. 国内のデータ

日本人固形癌患者 12 例にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg（n=3）、100 mg（n=3）及び 150 mg（n=6）を単回及び 21 日間 BID 反復投与したときの PK を検討した。ダブラフェニブは経口投与後に速やかに吸収され、tmax はいずれも約 1～4 時間であった。血漿中の未変化体及び 3 種類の代謝物の曝露量は 75 mg 群と 100 mg 群の間では投与量増加に伴い増加したが、100 mg 群と 150 mg 群の曝露量は同程度であった。

反復投与時の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は単回投与時に比べて約 40%低下し、反復投与によるダブラフェニブ代謝の誘導が示された。AUC(0-12)の蓄積比は水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体で各々約 0.7、2.9 及び 16.8 であり、カルボン酸体及び脱メチル体は反復投与により蓄積すると考えられた。150 mg を BID 反復投与したときの AUC(0-12)の蓄積比は水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体で各々0.7、13.5 及び 0.8 であった。

150 mg を単回投与時の t1/2 はダブラフェニブで約 5 時間、水酸化体で約 11 時間であったが、カルボン酸体及び脱メチル体は約 21～22 時間であった。

ダブラフェニブ及び代謝物のトラフ濃度は Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

日本人被験者と海外試験での外国人（主に白人）被験者の PK データを比較した結果、ダブラフェニブの臨床用量を単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブ及びその代謝物の PK パラメータは個人間変動が大きいものの、明らかな民族差はないと考えられた。

2.5.3.1.2. 特別な集団におけるダブラフェニブの薬物動態

内因性／外因性要因：

母集団 PK 解析の結果、ダブラフェニブは投与するカプセル剤の種類、性別及び体重が CL/F に影響を及ぼすと考えられた。体重は経口投与時の分布容積及びクリアランスに影響を及ぼす可能性があると考えられた。しかしながら、男性患者と女性患者の CL/F の差は

9%であり、体重が低値（50 kg）又は高値（140 kg）の患者での曝露量は、いずれも体重が中央値（80 kg）の患者の±20%範囲内であったことから、性別及び体重の違いは臨床的意義のある変化ではないと考えられた。

年齢：

母集団 PK 解析で被験者の年齢を 65 歳未満（n=468）、65 歳以上かつ 75 歳未満（n=95）及び 75 歳以上（n=32）の 3 群に層別化した際に、ダブラフェニブの曝露量に年齢は有意な影響を及ぼさず、CL/F の群間差（65 歳未満の群との比較）は 5%未満であった。しかしながら、75 歳以上群でのカルボン酸体及び脱メチル体の投与前値は若年齢群よりも約 40%高かった。

腎機能低下：

腎機能低下者でのダブラフェニブの PK は評価してない。ダブラフェニブの未変化体の尿中回収率はわずかであったことから、腎機能低下がダブラフェニブの PK に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。母集団 PK 解析で軽度及び中等度の腎機能低下がダブラフェニブの CL/F に及ぼす影響は小さく（腎機能正常者と比べて 6%未満の差）、臨床的に重要ではないと考えられた。また、軽度及び中等度の腎機能低下はダブラフェニブの代謝物濃度にも有意な影響を及ぼさなかった。しかしながら、重度の腎機能低下者のデータは得られていないことから、重度の腎機能低下を有する患者での投与量の調整については不明である。なお、重度の腎機能低下者でのダブラフェニブの PK 試験が米国 National Cancer Institute（NCI）で進行中である（BRA115947 試験）。

肝機能低下：

中等度及び重度の肝機能低下者でのダブラフェニブの PK は評価していない。ダブラフェニブは CYP で代謝されることから、肝機能低下はダブラフェニブの PK を変化させる可能性があると考えられた。母集団 PK 解析では、65 例が軽度の肝機能低下者に分類された。その際、軽度の肝機能低下者と肝機能正常者のダブラフェニブの CL/F に明らかな差異は確認されなかったことから、軽度の肝機能低下はダブラフェニブの代謝物濃度に有意な影響を及ぼさないと考えられた。しかしながら、中等度及び重度の肝機能低下患者でのダブラフェニブの投与経験はないことから、これらの患者にダブラフェニブを投与する際は注意が必要である。なお、重度の肝機能低下者でのダブラフェニブの PK 試験が米国 NCI で進行中である（BRA115947 試験）。

2.5.3.1.3. 薬物相互作用

ダブラフェニブの PK に及ぼす他の薬物の影響：

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験でダブラフェニブは主に CYP3A4 及び 2C8 で代謝され、水酸化体及び脱メチル体はいずれも CYP3A4 の基質であることが示された。また、臨床薬理試験で薬物相互作用を検討した結果、ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤）は定常状態におけるダブラフェニブ、水酸化体及び脱メチル体の曝露量を増

加させ、カルボン酸体の曝露量を減少させた（BRF113771 試験のパート B）。ゲムフィブロジル（強力な CYP2C8 阻害作用を有する薬剤）はダブラフェニブの曝露量を増加させたが、代謝物の曝露量に影響を及ぼさなかった（BRF113771 試験のパート C）。

以上のことから、CYP3A4 及び 2C8 を強力に阻害又は誘導する薬剤（例；ケトコナゾール及びリファンピシン）はダブラフェニブの曝露量を増加又は減少させると考えられた。

薬物代謝酵素に及ぼすダブラフェニブの影響：

薬物相互作用試験において、ダブラフェニブ 150 mg の BID 反復投与はミダゾラム（CYP3A4 基質）単回投与時の Cmax 及び AUC(0-inf)を各々61 及び 74%減少させた（FTIH 試験の DDI サブスタディー）。また、ダブラフェニブ 150 mg の BID 反復投与はワルファリン単回投与時のワルファリンの S 体（CYP2C9 基質）の AUC(0-inf)を 37%減少、Cmax を 18%増加させ、R 体（CYP3A4 及び 1A2 の基質）の AUC(0-inf)を 33%減少、Cmax を 19%増加させた（BRF113771 試験のパート A）。

以上のことから、ダブラフェニブは臨床用量で CYP3A4 及び 2C9 代謝を誘導する可能性があると考えられた。また、in vitro 試験の結果から、ダブラフェニブは CYP2C8、2C19 及び 2B6 などの他の CYP にも影響を及ぼす可能性があると考えられた。

2.5.3.1.4. 曝露量-臨床反応関係

海外第 I 相試験において、ダブラフェニブ 150 mg の BID 反復投与での血漿中濃度は標的腫瘍の pERK に対して十分な阻害作用（腫瘍の pERK の 80%超の阻害）を示す濃度であった。同一のダブラフェニブの 1 日用量では、1 日 3 回投与は 1 日 2 回投与と比べて有益性がみられず、この結果には t1/2 の長い脱メチル体の存在が関与すると考えられた。各試験の併合解析において、曝露量と奏効率の間には関連性が確認され、血漿中ダブラフェニブ濃度（平均値）が 300 ng/mL を超えると効果はプラトーに達した。第 II 相試験（ゼラチンカプセル剤）及び第 III 相試験（HPMC カプセル剤）での曝露量は各々33 及び 88%の被験者で最大反応に近い効果が認められる曝露量を上回った。

以上のことから、ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg の BID 投与により大半の被験者で十分な曝露量が期待できると考えられた。

2.5.3.1.5. 曝露量と QTc の関係

海外第 I 相臨床試験での曝露量と QTc の関係を予備的に解析した結果、血漿中ダブラフェニブ濃度と QTc 間隔の変化の間に明らかな関連はみられなかった。代謝物を用いた解析では、集団固有のべき数で補正した QTc（QTcP）と代謝物濃度の関係は正の傾きを示したものの、ダブラフェニブ 150 又は 300 mg（ゼラチンカプセル剤）を BID 反復投与したときの各代謝物の Cmax（幾何平均値）における QTcP の変化量の予測値（中央値）は 5.5 msec 以下であった。また、BRF116056 試験で血漿中ダブラフェニブ及び代謝物濃度の曝露量-反応関係を線形回帰モデルで解析した結果、日本人患者にダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回経口投与した際に QT 間隔が延長する可能性は低いと考えられた。なお、本申請時点において、

海外では ICH E14 ガイドラインに準拠したダブラフェニブの QT/QTc 試験を BRAF V600 変異陽性の腫瘍患者で実施している。

2.5.3.2. トラメチニブ（単剤）の臨床薬理

2.5.3.2.1. トラメチニブの薬物動態

2.5.3.2.1.1. 外国のデータ

吸収／血漿中濃度推移：

トラメチニブの錠剤を空腹時に単回経口投与したときの血漿中トラメチニブ濃度は投与後約 1.5 時間に最大となった。トラメチニブ 0.125～4 mg を 1 日 1 回（QD）反復投与したときの血漿中トラメチニブの Cmax 及び AUC(0-24)は投与量増加の割合に比例して増加した。

トラメチニブの最終消失相の t1/2 が約 5.3 日と長かったことと関連して、反復投与では蓄積が確認され、トラメチニブ 2 mg を QD 反復投与したときの AUC(0-24)の蓄積率は 5.97 であった。反復投与期間中の Cmin は投与 15 日と投与 21 日で同程度であったことから、血漿中トラメチニブ濃度は投与 15 日までに定常状態に達すると考えられた。また、2 mg を QD で 15 日間投与後の血漿中トラメチニブの Cmax、AUC(0-24)及び Cmin の幾何平均値は各々 22.2 ng/mL、370 ng.hr/mL 及び 12.1 ng/mL であった。

分布：

In vitro 試験において、トラメチニブの血漿蛋白結合率は 97.4%と高かった。トラメチニブは in vitro 試験でヒト P-gp 又はマウス Bcrp1 の基質ではないことが確認された。また、トラメチニブをマイクロドーズで静脈内投与後の Vdss は 1060 L であった。

代謝：

トラメチニブは CYP450 を介さず主に脱アセチル化、酸化及び脱アセチル化され、その後、脱アセチル体はグルクロン酸抱合された。脱アセチル化には、カルボキシルエステラーゼ及びアミダーゼ等のエステラーゼが関与するものと考えられた。

[^{14}C]トラメチニブを単回静脈内又は経口投与したときの血漿中放射能の約 50%は未変化体であった。また、トラメチニブを反復経口投与したときの血漿中薬物関連物質の 75%以下は未変化体であった。

排泄：

トラメチニブを静脈内投与後の血漿クリアランス（3.21 L/hr）は肝血流量の約 1%であったことから、トラメチニブは肝除去率が低い薬物であると考えられた。[^{14}C]トラメチニブ（溶液）を単回経口投与後 10 日までの放射能の尿糞中回収率は 50%未満と低かった。[^{14}C]トラメチニブを経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞中（回収率の 80%超）であり、尿中排泄率は回収量の 19%未満であった。

2.5.3.2.1.2. 国内のデータ

日本人固形癌患者 13 例を対象とした第 I 相臨床試験において、トラメチニブ 1 mg（n=4）、2 mg（n=6）及び 3 mg（n=3）を単回及び 15 日間 QD 投与したときの PK を検討した。その結果、トラメチニブは経口投与後に速やかに吸収され、tmax はいずれも約 1.5～4 時間であった。単回投与時の血漿中トラメチニブの t1/2 は約 5.8～7.7 日間（約 139～184 時間）と長かった。トラメチニブは反復投与したときに蓄積が確認され、AUC(0-24)の蓄積率は約 7.8～8.4 であった。蓄積率を踏まえて算出した反復投与後の有効半減期は、いずれも約 5 日であった。単回投与時の AUC 及び Cmax は 1～3 mg の投与量範囲で線形性が確認された。反復投与時の Cmax は 1～2 mg の QD、AUC(0-24)は 1～3 mg の QD の間で投与量増加に伴い増加した。また、血漿中トラメチニブ濃度は反復投与 15 日までに定常状態に達すると考えられた。

日本人患者と外国人患者（主に白人）にトラメチニブの 1～3 mg をそれぞれ単回又は反復経口投与したときの血漿中トラメチニブの曝露量は個人間変動が大きく、明らかな民族差は確認されなかった。

2.5.3.2.2. 特別な集団におけるトラメチニブの薬物動態

内因性／外因性要因：

母集団 PK 解析の結果、トラメチニブのみかけの経口クリアランス（CL/F）に性別及び体重が影響を及ぼすと考えられた。即ち、男性患者での CL/F（6.19 L/hr）は女性患者（4.91 L/hr）に比べ 26%高かった。また、体重が低値（41.2 kg）又は高値（151 kg）の患者での AUC 及び Cmax は体重が中央値（79 kg）の患者の概ね±15%及び±30%以内であった。なお、体格の小さい女性では、体重が重い男性よりも高い曝露量を示す傾向があるものの、投与量を調整する必要はないと考えられた。

年齢：

母集団 PK 解析の結果、被験者を 65 歳未満（n=351）、65 歳以上かつ 75 歳未満（n=114）及び 75 歳以上（n=28）の 3 群に層別化した際、トラメチニブの曝露量に年齢は有意な影響を及ぼさず、トラメチニブの CL/F の群間差（65 歳未満群との比較）は 13%未満であった。

腎機能低下：

トラメチニブの PK に及ぼす腎機能低下の影響を評価する臨床薬理試験は実施していない。[^{14}C]トラメチニブの経口投与試験で放射能の尿中回収量は総回収量の 19%未満（投与量の 10%未満）であり、未変化体の尿中回収量は総回収量の 0.1%未満であった。トラメチニブの絶対的 BA は 72.3%であったことから、未変化体の尿中排泄はわずかであり、腎機能の低下がトラメチニブの PK に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。トラメチニブの母集団 PK 解析では、軽度の腎機能低下者 223 例（GFR：60 以上、かつ 90 mL/min/1.73 m^2 未満）及び中等度の腎機能低下者 35 例（GFR：30 以上、かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満）が解析に含まれた。本解析の結果、トラメチニブの CL/F に及ぼす

腎機能低下の影響は小さく（両集団とも腎機能正常者との差 6%未満）、臨床的意義はないと考えられた。なお、重度の腎機能低下者でのデータは得られていない。

肝機能低下：

トラメチニブの PK に及ぼす肝機能低下の影響を評価する臨床薬理試験は実施していない。母集団 PK 解析では、64 例が軽度の肝機能低下者（NCI 分類）に分類された。本解析では、軽度の肝機能低下者でのトラメチニブの CL/F は肝機能正常例との間で有意差は認められなかった。しかしながら、中等度～重度の肝機能低下患者でのトラメチニブの投与は注意して行うことが必要であると考えられた。なお、現在、米国 NCI で重度の肝機能低下者でのトラメチニブの PK 試験が進行中である。

2.5.3.2.3. 薬物相互作用

トラメチニブの PK に及ぼす他の薬物の影響：

In vitro 及び in vivo 試験のデータから、トラメチニブの PK は他の薬物の影響を受ける可能性が低いと考えられた。In vitro 試験において、トラメチニブは加水分解酵素のエステラーゼで脱アセチル化されると考えられた。また、トラメチニブは P-gp 又は BCRP の基質ではないことが確認された。臨床薬理試験において、トラメチニブを CYP3A4 の誘導作用を有するダブラフェニブと併用した際に、反復投与後のトラメチニブの Cmax 及び AUC はトラメチニブ単剤投与群と同程度であった。従って、トラメチニブは CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の影響を受けないと考えられた。

薬物代謝酵素又はトランスポーターに及ぼすトラメチニブの影響：

In vitro 及び in vivo 試験のデータから、トラメチニブが他の薬物の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。In vitro 試験において、トラメチニブは CYP1A2、2A6、2B6、2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用を示さないものの、CYP2C8、2C9 及び 2C19、並びにトランスポーターの OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP に対して阻害作用を有し、CYP3A4 を誘導する。しかしながら、トラメチニブの in vivo での有効濃度及び臨床曝露量は in vitro で阻害又は誘導作用を示す濃度（0.34 μM 超）よりも低かったことから、トラメチニブが in vivo でこれらの酵素又はトランスポーターに関連する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えられた。また、トラメチニブ 2 mg の QD 反復投与は CYP2C8 及び 3A4 の基質であるダブラフェニブを単回投与したときの Cmax 及び AUC に影響を及ぼさなかった。

2.5.3.2.4. 曝露量-臨床反応関係

海外第 I 相臨床試験において、トラメチニブ 0.5、1 及び 2 mg の QD 投与により、腫瘍バイオマーカーが用量依存的に減少した。投与量の増加に伴い ERK のリン酸化及び Ki67 の発現の阻害が増強され、p27 が増加したことから、MAPK/ERK 経路が阻害されたと考えられた。2 mg を QD 投与したときの血漿中トラメチニブ濃度の平均値は 24 時間の投与間隔を通して、非臨床薬理試験で設定した標的濃度（10.4 ng/mL）を超えており、MEK 経路の持続的な阻害が示された。

第 II 及び第 III 相試験で悪性黒色腫患者にトラメチニブ 2 mg を QD 投与したときの曝露量を予後マーカーである LDH で調整した結果、曝露量が中央値を上回る被験者層では、中央値を下回る被験者層と比べて PFS が長いことが示された。

奏効率と曝露量の間に明確な関係は認められず、血漿中トラメチニブの Cavg が 13 ng/mL を超えると奏効率はプラトーになった。効果の予測因子に Cavg を加えることで曝露量-反応関係のモデルが改善されたが、統計学に有意な変化ではなかった。また、悪性黒色腫の病期分類（M1c 期 vs それ以外）は効果の有意な予測因子であり、M1c 期の患者での奏効率は低いことが確認された。

トラメチニブの投与は腫瘍サイズを縮小する効果を示し、腫瘍サイズの初期縮小後の疾患進行を示すパラメータに有意な影響がみられた。また、Cmin が高い患者では、低い患者よりも奏効期間が長いと予測された。

2.5.3.2.5. 曝露量と QTc の関係

海外第 I 相臨床試験での QTc に関する曝露量-反応関係を予備的に解析した結果、血漿中トラメチニブ濃度と QTc 間隔の間に明らかな関連性は確認されなかった。トラメチニブの推奨用量である 2 mg を QD 反復投与したときの Cmax（平均値）付近での QTcP の予測変化量の中央値（90% CI）は 2.2 msec（0.2, 4.0）であった。また、MEK114784 試験で血漿中トラメチニブ濃度の曝露量-反応関係を線形回帰モデルで解析した結果、日本人患者にトラメチニブ 3 mg を 1 日 1 回経口投与した際に QT 間隔が延長する可能性は低いと考えられた。本申請時点において、海外でトラメチニブの QT/QTc 試験を BRAF V600 変異陽性の腫瘍患者で実施しており、トラメチニブは QTc を延長する可能性が低いと考えられている（報告書完成：2015 年 3 月）。なお、本試験の成績は本申請後に追加提出が可能である。

2.5.3.3. ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の臨床薬理

2.5.3.3.1. 併用投与試験での薬物動態

2.5.3.3.1.1. 外国のデータ

ダブラフェニブとトラメチニブの併用投与では、それぞれの単剤投与と比べてダブラフェニブ又はトラメチニブの曝露量に臨床的意義のある影響は確認されなかった。

ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤）を単剤又はトラメチニブの反復投与後に併用単回投与したときのダブラフェニブの PK パラメータは同程度であった。ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg を BID 反復投与したときの曝露量に及ぼすトラメチニブ併用の影響は小さく、ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-tau)の幾何平均値に関する併用投与/単剤投与の比（90% CI）は各々1.16（0.80, 1.68）及び 1.23（0.89, 1.69）であった。また、M/P 比は 0.81～1.33 の範囲内であった。ダブラフェニブの母集団 PK 解析でも上記と類似した結果であり、ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-tau)の併用療法/単剤療法比は各々1.09 及び 1.25 であった。

ダブラフェニブとトラメチニブの併用反復投与後には、トラメチニブの蓄積が確認され、トラメチニブの t1/2 が長いことと一致した。ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg の

BID 又は 150 mg の BID 投与と併用反復投与したときのトラメチニブの PK パラメータは同程度であり、以前のトラメチニブ単剤療法の PK パラメータと概ね一致した。母集団 PK 解析では、トラメチニブの BA はダブラフェニブ併用時の方がわずかに（約 12%）低かった。

2.5.3.3.1.2. 国内のデータ

日本人固形癌患者 6 例を対象としたダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）とトラメチニブの併用の第 I 相臨床試験において、ダブラフェニブ 150 mg の BID（1 日目：1 日 1 回投与）とトラメチニブ 2 mg の QD の併用反復投与を行い、単回及び 21 日間反復投与後の PK パラメータを算出した。本試験でのダブラフェニブ及びトラメチニブの PK は各単剤の国内第 I 相臨床試験での PK と概ね同程度であった。

日本人被験者と海外試験の外国人（主に白人）被験者に併用投与した際の PK データを比較した結果、血漿中ダブラフェニブ及びその代謝物、並びに血漿中トラメチニブの PK パラメータは個人間変動が大きく、明らかな民族差は確認されなかった。

2.5.3.3.2. 内因性／外因性要因

ダブラフェニブとトラメチニブ併用の母集団 PK 解析の結果、性別及び体重はこれらの曝露量に対して共変量であり、単剤療法での解析結果と一致した。軽度の肝機能低下者又は軽度～中等度の腎機能低下者では、ダブラフェニブの CL/F の減少（11%未満）又はトラメチニブの CL/F の減少（9%未満）が確認され、単剤療法での解析結果と一致した。

2.5.3.3.3. 曝露量-臨床反応関係

血漿中トラメチニブ濃度の平均値が高い（10 ng/mL 以上）被験者で奏効率の上昇がみられた。この結果は、ダブラフェニブ 150 mg の BID とトラメチニブ 2 mg の併用群の奏効率がダブラフェニブ 150 mg の BID とトラメチニブ 1 mg の併用群よりも高いことと一致した。これらのデータは併用療法でのトラメチニブ 2 mg の QD 反復投与を支持すると考えられた。一方、ダブラフェニブの単剤投与及び併用投与を通して、ダブラフェニブ又はその代謝物の曝露量と奏効率の間に関連性はみられなかった。

試験期間を通して腫瘍サイズの変化に関する曝露量-反応関係を解析した結果、併用療法の方が単剤療法よりも優れた効果を示した。試験期間を通した腫瘍サイズの変化に関して、ダブラフェニブの HPMC カプセル剤とゼラチンカプセル剤の効果の違いは小さく、ダブラフェニブ 150 mg の BID 投与は 75 mg の BID 投与よりも軽度に効果を増強すると考えられた。また、発熱の発現率はダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の方がダブラフェニブの単剤療法よりも高かった。第 II 相試験（BRF113220 試験の Part C）でダブラフェニブ 150 mg の BID とトラメチニブ 2 mg の QD の併用療法では、ダブラフェニブの水酸化体濃度が高い場合に発熱の発現率が高い傾向がみられた。この傾向はダブラフェニブ 150 mg の BID の単剤療法でも同様であった。しかしながら、第 III 相併用試験（MEK115306 試験）の結果から、ダブラフェニブの水酸化体及びトラメチニブの濃度はいずれも発熱の発現率と関連する可能性があると考えられた。

2.5.4. 有効性の概括評価

2.5.4.1. はじめに

B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase（BRAF）V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床的有効性は、ダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による国内外の臨床試験成績に基づき評価した。

有効性の評価に用いた臨床試験の概略を表 2.5.4-1 に示す。

これらの臨床試験のうち、本申請資料におけるダブラフェニブ単剤療法の有効性を検討した評価資料は、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）及び国内第 I 相試験（BRF116056 試験）である。トラメチニブ単剤療法の有効性を検討した評価資料は、海外第 III 相試験（MEK114267 試験）及び国内第 I 相試験（MEK114784 試験）である。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性を検討した評価資料は、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）、海外第 II 相試験（BRF113220 試験パート C）及び国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）である。

本項では、これらの評価資料を中心として、ダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性の評価方法及び成績を順に概括する。

表 2.5.4-1　有効性の評価に用いた臨床試験の概略

評価/参考	試験番号（実施場所）	試験デザイン	対象被験者	投与群/コホート、登録時被験者数[a]、被験薬、用法用量の概略	主要評価項目
ダブラフェニブ単剤療法					
評価	BRF116056（国内）	第 I 相 非盲検、用量漸増	BRAF 変異陽性固形癌患者	ダブラフェニブ（HPMC カプセル）75 mg BID（3 例）、ダブラフェニブ 100 mg BID（3 例）、ダブラフェニブ 150 mg BID（6 例）	安全性 忍容性
評価	BRF113683（海外）	第 III 相 非盲検、無作為化群間比較	BRAF V600E 変異陽性の進行性（切除不能な III 期）又は転移性（IV 期）悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ群（187 例）：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）150 mg BID DTIC 群（63 例）：DTIC 1 回 1000 mg/m^2 3 週毎に静脈内投与（ダブラフェニブのクロスオーバー投与：28 例）	PFS
参考	BRF113929（海外）	第 II 相 非盲検	BRAF V600E/K 変異陽性の転移性（IV 期）悪性黒色腫の脳転移病変を有する患者	コホート A（脳転移に対する局所治療歴がない患者、89 例）、 コホート B（脳転移に対する局所治療歴がある患者、83 例）： ダブラフェニブ（HPMC カプセル）150 mg BID	脳転移病変に対する奏効率
参考	BRF113710（海外）	第 II 相 非盲検	BRAF V600E/K 変異陽性の転移性（IV 期）悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）150 mg BID（92 例）	奏効率
参考	BRF112680（海外）	第 I 相 非盲検、用量漸増	BRAF 変異陽性固形癌の患者	パート 1（用量漸増フェーズ、114 例） 用量漸増コホート 1～10：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）12 mg QD～300 mg BID パート 2[b]（コホート拡大フェーズ、70 例） コホート A［悪性黒色腫（脳転移なし）、悪性黒色腫（脳転移あり）、計 30 例］：ダブラフェニブ 150 mg BID コホート B（その他の腫瘍、20 例）：ダブラフェニブ 150 mg BID コホート C（BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫、20 例）：ダブラフェニブ 50 mg BID	ヒトへの初回投与、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
トラメチニブ単剤療法					
評価	MEK114784[c]（国内）	第 I 相 非盲検、用量漸増	固形癌患者	パート 1（単剤療法） トラメチニブ 1 mg QD（4 例）、トラメチニブ 2 mg QD（6 例） トラメチニブ 3 mg QD（3 例）	安全性 忍容性
評価	MEK114267（海外）	第 III 相 非盲検、無作為化群間比較	進行性（切除不能な IIIC 期）又は転移性（IV 期）BRAF V600E/K 変異陽性皮膚悪性黒色腫の患者	トラメチニブ群（214 例）：トラメチニブ 2 mg QD 化学療法群（108 例）：DTIC 1 回 1000 mg/m^2 又はパクリタキセル 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与（トラメチニブのクロスオーバー投与：51 例）	PFS
参考	MEK113583（海外）	第 II 相 非盲検	BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者	コホート A（BRAF 阻害剤の治療歴がある患者、40 例）、 コホート B（BRAF 阻害剤の治療歴はなく、標準療法による治療歴がある患者、57 例）：トラメチニブ 2 mg QD	奏効率

評価/参考	試験番号（実施場所）	試験デザイン	対象被験者	投与群/コホート、登録時被験者数[a]、被験薬、用法用量の概略	主要評価項目
参考	MEK111054（海外）	第 I 相 非盲検、用量漸増	パート 1：固形癌又はリンパ腫の患者 パート 2：悪性黒色腫、膵癌、非小細胞肺癌、KRAS 又は BRAF 変異陽性結腸直腸癌、又は BRAF 変異陽性のその他の腫瘍を有する患者 パート 3：固形癌患者	パート 1[d]（用量漸増コホート、55 例） パート 2（拡大コホート、112 例）：トラメチニブ 2 mg QD 又は 2.5 mg QD パート 3[e]（薬力学的用量設定コホート、39 例）	最大耐量、有効性、安全性、薬物動態、薬力学
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法					
評価	MEK116885（国内）	第 I／II 相 非盲検	第 I 相部分：BRAF V600E/K 変異陽性の進行固形癌患者 第 II 相部分：BRAF V600E/K 変異陽性の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者	第 I 相部分（6 例）：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）150 mg BID＋トラメチニブ 2 mg QD 第 II 相部分（6 例）：ダブラフェニブ 150 mg BID＋トラメチニブ 2 mg QD	第 I 相部分：安全性、忍容性、薬物動態 第 II 相部分：確定奏効率
評価	MEK116513（海外）	第 III 相 非盲検、無作為化群間比較	BRAF V600E/K 変異陽性の進行性（切除不能な IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（352 例）：ダブラフェニブ（HPMC カプセル） 150 mg BID＋トラメチニブ 2 mg QD ベムラフェニブ単剤療法群（352 例）：ベムラフェニブ 960 mg BID	OS
評価	MEK115306（海外）	第 III 相 二重盲検、無作為化群間比較	BRAF V600E/K 変異陽性の進行性（切除不能な IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（211 例）：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）150 mg BID＋トラメチニブ 2 mg QD ダブラフェニブ単剤療法（212 例）：ダブラフェニブ 150 mg BID＋トラメチニブのプラセボ QD	PFS
評価	BRF113220 パート C（海外）	第 II 相 非盲検、無作為化群間比較	BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（54 例[h]）：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）150 mg BID＋トラメチニブ 2 mg QD ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（54 例[h]）：ダブラフェニブ 150 mg BID＋トラメチニブ 1 mg QD ダブラフェニブ単剤療法群（54 例[h]）：ダブラフェニブ 150 mg BID（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のクロスオーバー投与：45 例）	奏効率 奏効期間 PFS
参考	BRF113220 パート A/B/D（海外）	第 I 相、 非盲検、用量漸増	パート A 及び B：BRAF 変異陽性の悪性黒色腫又は他の腫瘍を有する患者 パート D：BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者	パート A[f]（薬物間相互作用の検討、8 例） パート B[g]（用量漸増パート、135 例） パート D[i]（ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討、110 例）	忍容性 安全性 薬物動態

略語　BID: 1 日 2 回投与、DTIC：ダカルバジン、HPMC：ヒプロメロース、LD：初期負荷投与、QD: 1 日 1 回投与

a. 総括報告書作成のためのデータカットオフ時点の登録被験者数

b. パート 2 の一部の被験者では、ミダゾラムとの相互作用を検討するため、ミダゾラム液剤（3 mg）を Day -1（単独）及び Day 15（ダブラフェニブと併用）に経口投与した［パート 2 のミダゾラム評価集団：12 例（コホート A の 10 例+コホート B の 2 例）］
c. MEK114784 試験のパート 2（ゲムシタビン）では、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与及びゲムシタビン 1000 mg/m^2 週 1 回を 3 週間連続して併用で点滴静注した（5 例）
d. パート 1 の用法用量（21/7 レジメン：トラメチニブ 0.125～2 mg 1 日 1 回 21 日間経口投与した後に 7 日間休薬。LD/LD/QD レジメン：トラメチニブ 6、8 又は 10 mg を 2 日間初期負荷投与後、トラメチニブ 2、2.5 又は 3 mg 1 日 1 回投与。LD/QD レジメン：トラメチニブ 6 mg 1 日初期負荷投与後、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与。QD レジメン：トラメチニブ 2.5、3 又は 4 mg 1 日 1 回投与。）
e. パート 3 の用法用量［QD/QD レジメン：Day 1～15 までトラメチニブ 2.5 mg 以下の用量で 1 日 1 回投与後、トラメチニブ 2 mg 又は 2.5 mg 1 日 1 回投与］
f. ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）75 mg を単回経口投与。その後トラメチニブ 2 mg を 14 日間 1 日 1 回経口投与（Day 2～15）。Day 15 には、ダブラフェニブ 75 mg とトラメチニブ 2 mg を併用で単回投与。休薬（Day 16～28）後、Day 29 にはダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回経口投与し、Day30 以降はダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。パート B での併用療法の用量が確立した後は、ダブラフェニブ及びトラメチニブを併用で経口投与。
g. コホート B1～B4 においてダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 75 mg 又は 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 1 mg、1.5 mg 又は 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与
h. ゼラチンカプセル剤を投与する予定であったが、誤って 162 例中 105 例に 50 mg の HPMC カプセルが一定期間投与された
i. コホート D-1 ではダブラフェニブ（HPMC カプセル）を 1 回 75 mg 1 日 2 回経口投与した。コホート D-2 ではダブラフェニブを 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与した。コホート D-3 では、ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与した。コホート D-4 ではダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与した

2.5.4.2. ダブラフェニブ単剤療法に関する有効性

2.5.4.2.1. 試験方法

2.5.4.2.1.1. 海外第 III 相試験（BRF113683 試験）

試験デザイン

BRF113683 試験は、ダブラフェニブの経口投与とダカルバジン（DTIC）の静脈内投与を比較する 2 群、非盲検、無作為化、海外第 III 相試験であった。組織学的に確認された進行性（切除不能 III 期）又は転移性（IV 期）の BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫を有する患者に対し適格性を確認した。スクリーニングでの腫瘍組織における BRAF V600E 変異の検査は、中央測定機関において実施した。転移病変に対してインターロイキン 2（IL-2）、手術、放射線療法以外の治療歴がない被験者を対象とした。

試験に組み入れた被験者を、ダブラフェニブ群（ダブラフェニブの 1 回 150 mg を 1 日 2 回の経口投与）と DTIC 群（DTIC 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与）のいずれかに 3：1 の割合で無作為化割付けした。組入れ時点の病期（切除不能 III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b 又は IV 期 M1c）により層別割付けした。被験者は病勢進行、死亡、許容できない有害事象の発現もしくは試験を中止するまで治験薬の投与を継続することとした。DTIC 群の被験者では、治験責任医師が病勢進行と判定した場合、独立判定により病勢進行が確認された時点で、ダブラフェニブ投与に切替え（クロスオーバー）可能とした。

主要な組入れ基準

- 組織学的に確認された進行性（切除不能 III 期）又は転移性（IV 期）の BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫を有する 18 歳以上の患者。腫瘍組織における BRAF V600E 変異の検出は中央測定機関で Response Genetics, Inc（RGI）BRAF Investigational Use Only（IUO）assay を用いて実施した。
- 進行性／転移性悪性黒色腫に対して未治療である（但し、IL-2、手術又は放射線療法による治療例は組入れ可とした）。
- Response Evaluation Criteria In Solid Tumors ver1.1（RECIST 1.1）に基づく測定可能病変を有する。

有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は、無増悪生存期間（PFS）であった。PFS は無作為化割付け時点から病勢進行又は死亡（死亡原因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。

副次的評価項目は、全生存期間（OS）、奏効率及び奏効期間等であった。

健康関連 QOL の評価項目

European Organization for Research and Treatment of Cancer の Quality of Life Questionnaire Core 30 version 3（EORTC QLQ-C30）及び EuroQoL 5D（EQ-5D）用いて健康関連 QOL を探索的に評価した。

統計手法

目標症例数の設定根拠

ダブラフェニブ群の PFS の中央値を 6 ヵ月、DTIC 群の PFS の中央値を 2 ヵ月と仮定し、病勢進行又は死亡リスクの 67%低下（ハザード比 0.33 に相当）を 95%超の検出力で検出するためには全体で 102 件の PFS イベントが必要であった。

102 件の PFS イベントを観察するために、200 例の被験者を組み入れることとした。このとき、最大で試験期間は約 12 ヵ月と推定された。

有効性の解析方法

PFS は ITT 集団を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。投与群間の比較は、スクリーニング時の病期（切除不能 III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b 又は IV 期 M1c）で層別し、層別 log-rank 検定を行った。ハザード比の Pike 推定量は両側 95%信頼区間と共に示した。PFS の中央値、25%点と 75%点を両側 95%信頼区間と共に算出した。治験責任医師判定に基づく PFS を主要解析としたが、独立判定に基づく PFS の解析も行った。

PFS の解析に必要なイベント数（102 件）に達し、かつ全被験者の組入れが完了した時点で、PFS、OS（中間解析）及び奏効率を解析した。データカットオフ時点で PFS は計 118 件に達していた。被験者の 70%が死亡した時点で OS の最終解析を行うこととした。

健康関連 QOL の解析方法

EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D のスコアの平均値の経時的変化をベースライン時のスコアを共変量として反復測定の共分散分析（ANCOVA）で解析した。

2.5.4.2.1.2. 国内第 I 相試験（BRF116056 試験）

試験デザイン

BRF116056 試験は、BRAF 遺伝子変異陽性の日本人固形癌患者を対象に、ダブラフェニブの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検、用量漸増、国内第 I 相試験であった。

標準的な 3+3 デザインに従って用量（1 回 75 mg、100 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回経口投与）を漸増するデザインであった。ダブラフェニブの単回投与後の薬物動態を評価する 7 日間が経過した後に連日投与を開始した。治験薬の投与は病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が確認されるまで可能とした。

主要な組入れ基準

- 組織診又は細胞診により固形腫瘍と確定診断され、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない BRAF V600E/K 変異陽性の腫瘍がある 20 歳以上の患者。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異は、治験実施医療機関の検査室又は臨床検査会社によってダイレクトシークエンス法を用いて検出された結果を組入れ基準の判定に使用した（ただし、スクリーニング前に既にダイレクトシークエンス法による腫瘍組織の BRAF 変異検査が実施されており、結果が利用可能な場合は、その解析結果を組入れ基準の判定に使用できることとした）。

有効性の評価項目

副次的評価項目であり、RECIST 1.1 により定義される腫瘍縮小効果（tumor response）であった。

目標症例数の設定根拠

被験者数は最大で 18 例を予定したが、あらかじめ定めた用量設定基準によるものであって、統計学的検討に基づくものではなかった。

有効性の解析方法

RECIST 1.1 に基づく判定［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）及び進行（PD）］を一覧にし、用量コホートごとに各例数を集計した。奏効率は、正確な 95%信頼区間とともに提示した。

2.5.4.2.2. 試験対象集団、人口統計学的特性及び疾患の特性

2.5.4.2.2.1. 海外第 III 相試験（BRF113683 試験）

BRF113683 試験においては全体で合計 250 例を組み入れ、ダブラフェニブ群と DTIC 群の 2 群に 3：1 の割合で無作為化割付けした（ダブラフェニブ群 187 例、DTIC 群 63 例）。データカットオフ時点で、無作為化割付けされた投与群での治験薬の投与を継続していたのは、ダブラフェニブ群では 106 例（57%）であり、DTIC 群では 14 例（22%）であった。両投与群共に、主な治験薬の投与中止理由は病勢進行であった。データカットオフ時点では合計 30 例が死亡しており、その内訳はダブラフェニブ群の 21 例（11%）、DTIC 群の 9 例（14%）であった。

DTIC 群の 28 例がクロスオーバー期に移行しダブラフェニブの投与を受け、28 例中 21 例（75%）はデータカットオフ時点でダブラフェニブの投与を継続していた。また、クロスオーバー期に移行した 28 例中 4 例（14%）はクロスオーバー期に病勢進行により死亡した（2.7.3.3.1.1.1.2.）。

年齢、人種、性別及び民族に基づく人口統計学的特性は投与群間で偏りはなかった。

すべての被験者が III 期又は IV 期の悪性黒色腫と診断されていた。ダブラフェニブ群の 66%及び DTIC 群の 63%は TNM 分類に基づく病期分類で M1c であった。無作為化割付けの層別因子である組入れ時点の病期（切除不能 III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b 対 IV 期 M1c）は群間での偏りはなかった（2.7.3.3.1.3.1.2.）。

2.5.4.2.2.2. 国内第 I 相試験（BRF116056 試験）

BRF116056 試験においては全体で 12 例（ダブラフェニブ 75 mg 群 3 例、ダブラフェニブ 100 mg 群 3 例、ダブラフェニブ 150 mg 群 6 例）を組入れ、治験薬が投与された。

データカットオフ時点で、ダブラフェニブ 100 mg 群及びダブラフェニブ 150 mg 群でそれぞれ 1 例が投与を継続していた。治験薬の投与を中止したのは、合計 12 例中 10 例（ダブラ

フェニブ 75 mg 群の 3 例、ダブラフェニブ 100 mg 群の 2 例、ダブラフェニブ 150 mg 群の 5 例）であり、治験薬投与中止の理由はいずれも病勢進行であった（2.7.3.3.1.1.1.1.）。

被験者の平均年齢（標準偏差）は、49.4（13.91）歳であり、男性が 6 例（50%）、女性が 6 例（50%）であった。また、被験者はすべて日本人であった。原発巣の癌腫は、悪性黒色腫が 12 例中 11 例（92%）、甲状腺癌が 1 例（8%）であった。悪性黒色腫の組織型は、結節性黒色腫が 2 例（17%）、悪性黒色腫 NOS、表在拡大型黒色腫及びその他（無色素性黒色腫）がそれぞれ 1 例（8%）、不明が 6 例（50%）であった。甲状腺癌 1 例（8%）の組織型は乳頭癌であった。スクリーニング時の病期は、IV 期が 10 例（83%、悪性黒色腫 9 例及び甲状腺癌 1 例）、IVb 期が 2 例（17%、悪性黒色腫 2 例）であった。また、BRAF 遺伝子変異は 12 例全例が V600E 変異であった（2.7.3.3.1.3.1.1.）。

2.5.4.2.3. 有効性成績

2.5.4.2.3.1. 海外第 III 相試験（BRF113683 試験）

BRF113683 試験の有効性成績の要約を表 2.5.4-2 に示す。

PFS（主要評価項目）

BRF113683 試験の主要評価項目である治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-1 に示す。PFS の中央値はダブラフェニブ群で 5.1 ヵ月（95%信頼区間：4.9～6.9）、DTIC 群で 2.7 ヵ月（95%信頼区間：1.5～3.2）であった。ダブラフェニブ群では DTIC 群に比べて統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.30、95%信頼区間：0.18～0.51、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。

独立判定に基づく PFS の中央値はダブラフェニブ群で 6.7 ヵ月、DTIC 群で 2.9 ヵ月であった。ハザード比は 0.35（95%信頼区間：0.20～0.61）であった。治験責任医師判定に基づく PFS は独立判定に基づく PFS と同様であることが確認された（2.7.3.3.2.1.1.1.）。

OS（副次的評価項目）

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-2 に示す。

OS の調査期間の中央値は 4.9 ヵ月（範囲：0～9.9）であり、死亡は 30 例であったため、OS に関するデータの集積は不十分であり、両投与群とも OS の中央値を算出できる期間及び例数には達していなかった。しかし、OS の解析によるハザード比は 0.61（95%信頼区間：0.25～1.48）であり、ダブラフェニブ群は DTIC 群と比べて OS が延長する傾向が示された。6 ヵ月時点の生存率（6 ヵ月生存率）の Kaplan-Meier 推定値はダブラフェニブ群では 87%（95%信頼区間：79.2～91.9）、DTIC 群では 79%（95%信頼区間：59.7～89.5）であった。DTIC 群の生存率の推定値にはダブラフェニブのクロスオーバー投与を受けた被験者のデータも含まれており、DTIC の投与終了後のダブラフェニブの治療効果も含まれていると考えられる。

奏効率及び奏効期間（副次的評価項目）

治験責任医師判定による最良総合効果に基づく確定奏効率はダブラフェニブ群において53%（95%信頼区間：45.5～60.3）、DTIC 群において 19%（95%信頼区間：10.2～30.9）であった。ダブラフェニブ群における最良総合効果は、6 例（3%）で確定 CR、93 例（50%）で確定 PR、75 例（40%）で安定（SD）であった。

確定奏効が得られた被験者で算出した治験責任医師判定に基づくダブラフェニブ群の奏効期間の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：4.8 ヵ月～NR）であった。

表 2.5.4-2　有効性成績の要約（BRF113683 試験：ITT 集団）

評価項目	ダブラフェニブ群 （N=187）	DTIC 群 （N=63）
PFS の中央値（月）		
治験責任医師判定 (95%信頼区間)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)
ハザード比 （95%信頼区間）	0.30 (0.18, 0.51) p<0.0001	
独立判定（95%信頼区間）	6.7 (5.0, 6.9)	2.9 (1.7, 4.9)
ハザード比 （95%信頼区間）	0.35 (0.20, 0.61)	
OS		
6 ヵ月生存率(%)[a] （95%信頼区間）	87 (79.2, 91.9)	79 (59.7, 89.5)
ハザード比 （95%信頼区間）	0.61 (0.25, 1.48)	
奏効率 (%)[b]		
治験責任医師判定[c]，（95%信頼区間）	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)
独立判定[c]， （95%信頼区間）	50 (42.4, 57.1)	6 (1.8, 15.5)
奏効期間（月）		
治験責任医師判定[c]	n=99	n=12
中央値 （95%信頼区間）	5.6 (4.8, NR)	NR (5.0, NR)
独立判定[c]	n=93	n=4
中央値 （95%信頼区間）	5.5 (5.0, 6.7)	NR (NR, NR)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.1015, Table 7.1002, Table 7.2001,Table 7.3008, Table 7.3009, Table 7.4003, Table 7.4005

NR: 到達せず

a. 6 ヵ月時点の Kaplan-Meier 法より推定した。両群とも OS の中央値を算出できる期間及び例数には達していなかった

b. CR 及び PR が得られた被験者の割合と定義した

c. 確定奏効

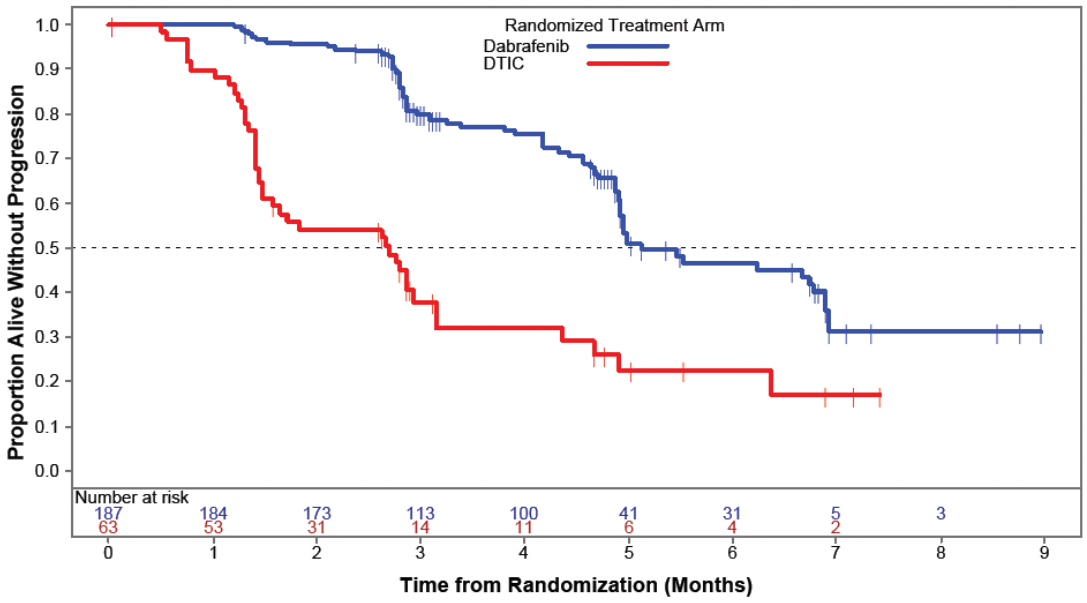


図 2.5.4-1　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（BRF113683 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.0001
DTIC: ダカルバジン

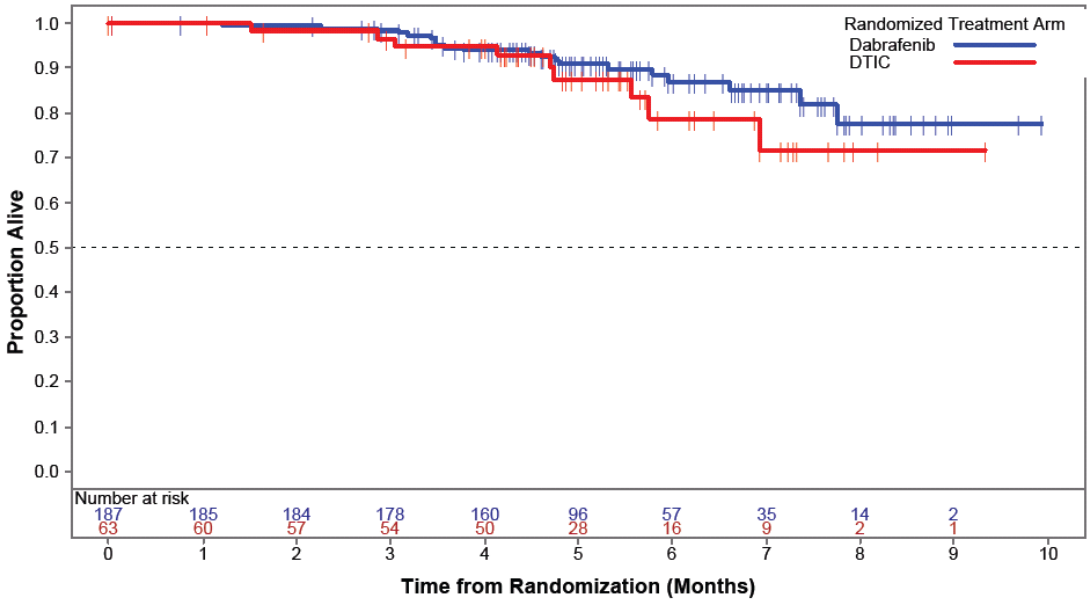


図 2.5.4-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（BRF113683 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.2001
DTIC: ダカルバジン

部分集団解析

PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間を 2.7.3.3.3.1.1 に示す。

転移部位数（3 部位未満と 3 部位以上）、ECOG PS（0 と 1 以上）、ベースラインの乳酸脱水素酵素（LDH）［基準値上限（ULN）以下と ULN 超］、年齢（65 歳未満と 65 歳以上）、性別及び病期（III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b 対 IV 期 M1c）を臨床的に重要な因子として考慮した部分集団解析を行い、PFS を指標とする有効性が一貫して認められるかどうかを検討した。その結果、各部分集団及び共変量によるいずれの解析においても、ダブラフェニブ群は DTIC 群と比較して臨床的に意義がある改善（改善率：62～77%）が一貫して認められた。ベースライン時の病期が III 期、IV 期 M1a 又は IV 期 M1b であった被験者部分集団でのハザード比は 0.26（95%信頼区間：0.10～0.68）であり、ベースライン時の病期が IV 期 M1c であった被験者部分集団でのハザード比は 0.32（95%信頼区間：0.17～0.60）であった（2.7.3.3.3.1.1）。

健康関連 QOL の結果

EORTC QLQ C-30 のベースラインからの変化について、ダブラフェニブ群では、6～12 週間以内に健康関連 QOL の機能スケール（情緒、社会及び全般的 QOL が主に改善した）及び症状スケール（主に食欲不振、睡眠障害、嘔気嘔吐及び痛み）で改善が認められた。ダブラフェニブ群の症状スケールの平均スコアは、倦怠感（約 1～2 ポイントの若干の悪化）を除き、ベースラインと比べて低下した（症状が改善した）。一方、DTIC 群では健康関連 QOL の機能スケール（特に身体、認識、及び情緒）及び症状スケール（特に倦怠感、嘔気嘔吐、呼吸困難及び食欲不振）で悪化が認められた（2.7.3.3.2.4.1.1.）。

2.5.4.2.3.2. 国内第 I 相試験（BRF116056 試験）

BRF116056 試験は、BRAF 遺伝子変異陽性の進行性固形癌を対象とした臨床試験であったが、組み入れられた被験者 12 例中 11 例が悪性黒色腫の被験者であった。この悪性黒色腫 11 例における最良総合効果は、PR が 6 例、SD が 2 例、PD が 3 例であった。したがって、BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫 11 例における奏効率は 55%（6/11 例）であった。

2.5.4.2.3.3. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用試験におけるダブラフェニブ単剤療法

海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）のパート C 及び海外第 III 相試験（MEK115306 試験）では、BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫を対象にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法とダブラフェニブ単剤療法が比較された（2.5.4.4）。これら 2 試験の対照群であるダブラフェニブ単剤療法群において得られた有効性成績については、2.5.4.4 に示す。

2.5.4.2.4. ダブラフェニブ単剤療法の有効性の結論

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）においては、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行又は転移性の悪性黒色腫患者を対象として、主要評価項目の PFS において、DTIC 群と比較してダブラフェニブ群では、統計的に有意でかつ臨床的に意義のある延長が認められた［PFS の中央値：ダブラフェニブ群 5.1 ヵ月（95%信頼区間：4.9～6.9）、DTIC 群 2.7 ヵ月（95%信頼区間：1.5～3.2）、ハザード比 0.30（95%信頼区間：

0.18～0.51）、p<0.0001］。また、副次的評価項目の OS の解析においては統計学的に有意な差は認められなかったものの、ダブラフェニブ群は DTIC 群に比べ OS を延長する傾向を示した［ITT 集団での 6 ヵ月生存率：ダブラフェニブ群 87%（95%信頼区間：79.2～91.9）と DTIC 群 79%（95%信頼区間：59.7～89.5）、ハザード比 0.61（95%信頼区間：0.25～1.48）、p 値は未算出］。奏効率は、DTIC 群の 19%（95%信頼区間：10.2～30.9%）と比べて、ダブラフェニブ群では 53%（95%信頼区間：45.5～60.3%）であり、ダブラフェニブ群の方が優れていた。このように、BRF113683 試験より、ダブラフェニブ単剤療法は BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者に対し、化学療法（DTIC）よりも優れた有効性を示した。

また、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の固形癌を対象としたダブラフェニブの国内第 I 相試験（BRF116056 試験）では、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫 11 例のうち 6 例（55%）で奏効が認められ、ダブラフェニブは日本人患者においても外国人患者と同様の有効性を有することが示唆された。

なお、ダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法についての比較は後述する（2.5.4.4.4）。

2.5.4.3. トラメチニブ単剤療法に関する有効性

2.5.4.3.1. 試験方法

2.5.4.3.1.1. 海外第 III 相試験（MEK114267 試験）

試験デザイン

MEK114267 試験は、トラメチニブ単剤療法の有効性及び安全性を化学療法（DTIC 又はパクリタキセル）と比較する 2 群、国際多施設共同、無作為化、非盲検第 III 相試験であった。組織学的に確認された進行性（切除不能 IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫を有する患者に対し適格性を確認した。スクリーニングでの腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検査は、中央測定機関において実施した。LDH（ULN 超又は ULN 以下）及び進行性又は転移性病変に対する化学療法歴（有り又は無し）で層別し、無作為化割り付けをした。被験者を 2：1 の割合でトラメチニブ群（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与）又は化学療法群（DTIC 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセル 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与のいずれかを選択）のいずれかに割り付けた。化学療法群は、無作為化前に当該化学療法による治療歴がないことを条件に DTIC 又はパクリタキセルのいずれかを治験責任医師が選択することとした。病勢進行、死亡又は試験中止まで治験薬投与を継続した。化学療法群に割り付けられた被験者は独立判定により病勢進行が確認された場合、トラメチニブに切替え（クロスオーバー）可能とした。

主要な組入れ基準

- 組織学的に確定診断された BRAF V600E/K 変異陽性の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は中央測定機関で allele-specific polymerase chain reaction 法を用いて実施した。

- 進行性又は転移性悪性黒色腫に対する治療歴がない患者又は化学療法による前治療歴が1レジメンまでの患者。
- RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有する。

治験実施計画書の重要な変更

治験実施計画書改訂第1版において、主要評価項目はPFS及びOSであったが、PFSのみに変更した。また、化学療法群で病勢進行となった被験者に対するトラメチニブの切替え（クロスオーバー）投与に関する規定を追加した。これらの変更は、欧州医薬品庁（EMA）から提示された見解に基づいたものであり、最初の被験者の組入れ前に行われた。

また、治験実施計画書改訂第3版において、有効性の主要解析対象集団をPrimary Efficacy集団（脳転移歴のないBRAF V600E変異陽性悪性黒色腫の被験者で構成される集団）に変更した。これは、トラメチニブ単剤療法の海外第II相試験（MEK113583試験）で、PFSの中央値が、全体集団と比べて脳転移歴のない進行性又は転移性BRAF V600E変異陽性の悪性黒色腫の被験者で優れた効果が示された結果を考慮したためである。この変更は主要評価項目であるPFSの解析のデータベース固定前に行った。

有効性の評価項目

主要評価項目は、Primary Efficacy集団（脳転移歴のないBRAF V600E変異陽性悪性黒色腫を有する被験者集団）を対象とした治験責任医師判定に基づくPFSとした。有効性の副次的評価項目はOS、奏効率及び奏効期間であった。

健康関連QOLの評価項目

探索的評価項目としてEORTC QLQ-C30及びEQ-5Dを用いて健康関連QOLを評価した。

統計手法

目標症例数の設定根拠

＜治験実施計画書初版（脳転移歴の有無にかかわらずBRAF V600E及びBRAF V600K陽性被験者を主要な解析対象集団とする）における試算＞

治験実施計画書初版における目標症例数の設定根拠の詳細は2.7.3.1.4.2.2に示す。

以下の仮定に基づき全体集団の症例数の設定を行った。

- 中間解析を実施しない
- 指数分布に従う生存時間
- ハザード比0.4286（トラメチニブ群のPFS中央値を7ヵ月、化学療法群のPFS中央値を3ヵ月と仮定する）
- 2:1の無作為化割付け
- 真に差がないときに、トラメチニブの優越性を主張する過誤リスクが片側2.5%（全体の第I種の過誤確率）
- 真に差があるときに、トラメチニブの優越性を主張できる確率が99%以上（検出力）

- 1ヵ月目に6例、2ヵ月目に15例、3ヵ月目に20例、4ヵ月目に30例、それ以降は一様に40例の組み入れ
- 試験中止率が、トラメチニブ群で2%、化学療法群で10%と仮定
- 最終解析時点で部分集団のそれぞれで60件の病勢進行又は死亡

各部分集団（化学療法歴の有無別）で、組入れ被験者全体の40%が組み入れられ、60件の病勢進行又は死亡のイベントが発生したときには、全体では145件のイベントが発生していると予測された。145件のイベントのために、297例の被験者（トラメチニブ群198例、化学療法群99 例）の組み入れが必要と推定された。

145件の病勢進行又は死亡のイベントは、PFSの41%の改善（ハザード比0.7072；トラメチニブ群のPFS 中央値を4.24ヵ月、化学療法群のPFS 中央値を3 ヵ月）を検出できる。

＜脳転移歴のないBRAF V600E変異陽性被験者を主要な解析対象集団としたときの試算＞

治験実施計画書第3版における有効性の主要解析対象集団の変更時の目標症例数の設定根拠の詳細は2.7.3.1.4.2.2に示す。

脳転移歴のないBRAF V600E 変異陽性の被験者276 例（進行性又は転移性悪性黒色腫に対し化学療法歴のある被験者97 例、化学療法歴のない被験者179 例）を組み入れることとした。

276例の被験者は、脳転移歴のない進行性又は転移性BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団（Primary Efficacy集団）において、PFSの133%の改善（ハザード比0.4286；トラメチニブ群のPFS 中央値を7ヵ月、化学療法群のPFS 中央値を3 ヵ月）を検出力99%以上で検出するのに十分な被験者数である。

有効性の解析方法

PFSはKaplan-Meier法により、記述的な要約及び図示を行い、層別log-rank検定で投与群間の比較を行った。また、感度分析として独立判定に基づくPFSを評価した。

OSはKaplan-Meier法により、記述的な要約及び図示を行い、層別log-rank検定で投与群間の比較を行った。ハザード比及び95%信頼区間を示した。6ヵ月生存率もKaplan-Meier法により算出した。

奏効率は、最良総合効果としてCR又はPRが得られた被験者数及び割合より治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効率を集計した。

治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間に関して、Kaplan-Meier法により記述的に要約した。

健康関連QOLの解析方法

EORTC QLQ-C30及びEQ-5Dのスコアの平均値の経時的変化をベースライン時のスコアを共変量として反復測定のANCOVAで解析した。

2.5.4.3.1.2. 国内第 I 相試験（MEK114784 試験 パート 1）

試験デザイン

MEK114784 試験は、2 パートからなる非盲検、非無作為化、多施設共同、第 I 相臨床試験である。パート 1 ではトラメチニブ単剤療法について検討し、パート 2 ではトラメチニブとゲムシタビンの併用療法について検討した。本項ではトラメチニブ単剤療法を検討したパート 1 のデザインのみ示す。

MEK114784 試験のパート 1（単剤療法）は、標準的な 3+3 デザインに従って用量（1 mg、2 mg 又は 3 mg を 1 日 1 回経口投与）を漸増するデザインであった。パート 1（単剤療法）は、トラメチニブ単回投与後の薬物動態を評価する 7 日間とその後に連日投与する期間から構成された。治験薬の投与は、病勢進行又は治験薬投与を中止する必要があると判断する有害事象が発現するまで可能とした。

主要な組入れ基準

標準治療に不応又は標準治療がない組織学的もしくは細胞学的に固形癌と診断された 20 歳以上の患者（ただし、原発性脳腫瘍の患者は除外とした）。

有効性の評価項目

副次的評価項目であり、RECIST 1.1 による腫瘍縮小効果を評価した。

統計手法

目標症例数の設定根拠

各用量レベルに 3 例、必要に応じて追加 3 例、最大 4 用量レベルのため、被験者数は最大で 24 例と予定した。なお、予定被験者数は、あらかじめ定めた用量設定基準によるものであって、統計学的検討に基づくものではなかった。

有効性の解析方法

RECIST 1.1 に基づく判定（CR、PR、SD 及び PD）の一覧を作成し、用量コホートごとに各被験者数を集計した。

2.5.4.3.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.5.4.3.2.1. 海外第 III 相試験（MEK114267 試験）

MEK114267 試験には 322 例の被験者が組み入れられ、トラメチニブ群に 214 例、化学療法群に 108 例が無作為化割り付けされた。データカットオフ時点で、死亡した被験者はトラメチニブ群で 35 例（16%）、化学療法群で 29 例（27%）であった。両群共に半数以上の被験者が本試験を継続中（治験薬投与継続中又は追跡調査・観察中）であった。データカットオフ時点で試験を継続していた被験者の割合は、化学療法群の 65 例（60%）と比べてトラメチニブ群 169 例（79%）で高かった。

データカットオフ時点での治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）については、トラメチニブ群の 211 例中 146 例（69%）及び化学療法群の 99 例中 86 例（87%）の被験者が治験薬投与を中止しており、中止理由で最も多かったのは病勢進行であった（2.7.3.3.1.1.2.2.）。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、両群でほぼ同様であった。被験者の約 64%は IV 期 M1c の悪性黒色腫であった。また、ベースラインの LDH が ULN 超であった被験者は 119 例（37%）であった。ほとんどの被験者は内臓転移を有していた。また、被験者の 64%はベースライン時の ECOG PS が 0 であった。被験者は全例が白人であった。病変部位数、内臓転移の有無、脳転移歴／治療歴並びに BRAF V600E/K 変異等、ほとんどの因子は両群でほぼ同様であった。

スクリーニング時の病期が IV 期 M1c の被験者の割合は化学療法群の 63 例（58%）に比べてトラメチニブ群 144 例（67%）で高く、男性の割合は化学療法群 53 例（49%）に比べてトラメチニブ群 120 例（56%）で高い等の若干の相違も見られた。また、転移性悪性黒色腫の診断から無作為化までの期間の中央値は化学療法群（6.60 ヵ月）に比べてトラメチニブ群（7.39 ヵ月）で長かった（2.7.3.3.1.3.2.2.）。

2.5.4.3.2.2. 国内第 I 相試験（MEK114784 試験 パート 1）

13 例（トラメチニブ 1 mg 投与群 4 例、トラメチニブ 2 mg 投与群 6 例、トラメチニブ 3 mg 投与群 3 例）が組み入れられ、治験薬を投与した。

パート 1 の被験者の平均年齢（標準偏差）は 58.8（11.33）歳であり、男性が 9 例（69%）、女性が 4 例（31%）であった。被験者はすべて日本人であった。原発巣の癌腫は、結腸／直腸癌が 13 例中 3 例（23%）、膵癌及び悪性黒色腫がそれぞれ 2 例（15%）、唾液腺癌が 1 例（8%）、その他が 4 例（31%）、不明が 1 例（8%）であった。スクリーニング時の病期は、13 例全例が IV 期（IVb 期 4 例を含む）であった（IV 期 9 例の癌腫の内訳は結腸／直腸癌 3 例、悪性黒色腫 2 例、その他 2 例、唾液腺癌 1 例、不明 1 例。IVb 期は膵癌 2 例、その他 2 例）。

2.5.4.3.3. 有効性成績

2.5.4.3.3.1. 海外第 III 相試験（MEK114267 試験）

主要評価項目 PFS

Primary Efficacy 集団及び ITT 集団における PFS の要約を表 2.5.4-3 に、Primary Efficacy 集団における治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-3 に示す。

Primary Efficacy 集団における治験責任医師判定に基づく PFS の解析結果より、トラメチニブ群では化学療法群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.44、95%信頼区間：0.31～0.64、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。PFS の中央値は化学療法群で 1.4 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）に対し、トラメチニブ群では 4.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～4.9）であった。化学療法群と比べてトラメチニブ群では病勢進行のリスクが 56%低減した。

また、Primary Efficacy 集団における独立判定に基づく PFS は、治験責任医師に基づく判定の PFS と同様の結果であった。独立判定に基づく PFS の中央値はトラメチニブ群で 4.9 ヵ

月（95%信頼区間：4.5～5.1）、化学療法群で 1.6 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.8）であり、ハザード比は 0.41 であった（95%信頼区間：0.29～0.60、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。

副次的評価項目である ITT 集団における PFS に関しても、治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS のいずれも化学療法群と比べてトラメチニブ群で統計学的に有意な延長が認められた。

表 2.5.4-3　PFS の要約（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団及び ITT 集団）

評価項目	治験責任医師判定		独立判定	
解析対象集団	トラメチニブ群	化学療法群	トラメチニブ群	化学療法群
PFS の中央値（月）（95% 信頼区間）				
Primary Efficacy 集団 [a]				
n	178	95	178	95
PFS の中央値（月）（95%信頼区間）	4.8 (3.5, 4.9)	1.4 (1.4, 2.7)	4.9 (4.5, 5.1)	1.6 (1.4, 2.8)
調整ハザード比 [b]	0.44		0.41	
推定値（95%信頼区間）	(0.31, 0.64)		(0.29, 0.60)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001		<0.0001	
ITT 集団				
n	214	108	214	108
PFS の中央値（月）（95%信頼区間）	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)	4.9 (4.5, 5.1)	1.6 (1.4, 2.8)
調整ハザード比 [b]	0.45		0.42	
推定値（95%信頼区間）	(0.33, 0.63)		(0.29, 0.59)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001		<0.0001	
V600E 遺伝子変異陽性				
n	184	97	―	―
PFS の中央値（月）（95%信頼区間）	4.8 (3.9, 4.9)	1.4 (1.4, 2.7)	―	―
V600K 遺伝子変異陽性				
n	29	11	―	―
PFS の中央値（月）（95%信頼区間）	4.8 (2.8, 4.9)	1.5 (1.3, 4.9)	―	―

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.3, Table 7.4, Table 7.5, Table 7.6, Table 7.19, Table 7.20

a.BRAF V600E 遺伝子変異陽性かつ脳転移歴なしの被験者で構成される集団であり、MEK114267 試験の主要な有効性解析対象集団であった

b. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法に比べてトラメチニブでリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した

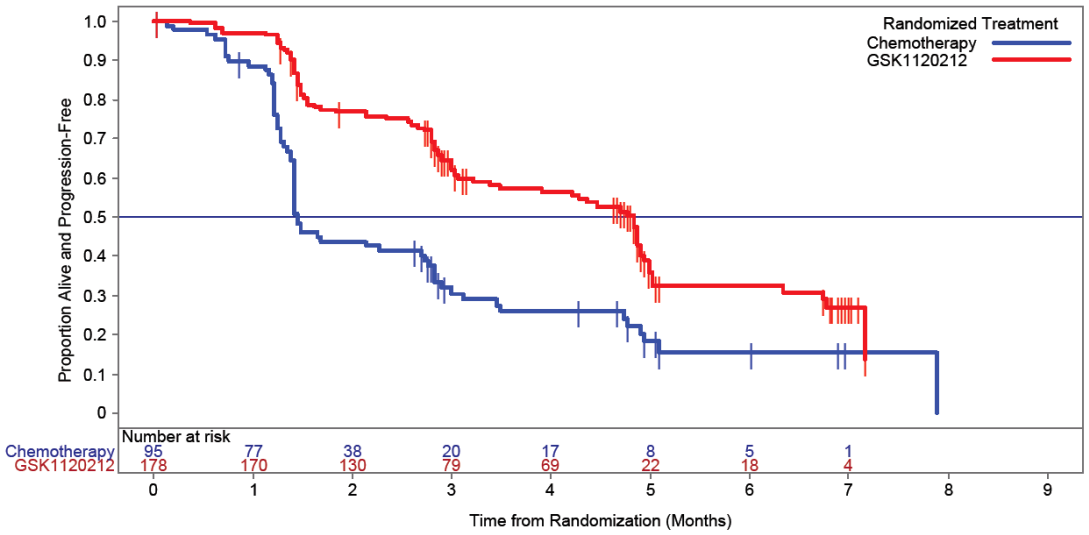


図 2.5.4-3　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.1
Chemotherapy: 化学療法群、GSK1120212: トラメチニブ群
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

PFS の部分集団解析

治験責任医師判定に基づく PFS の部分集団解析を 2.7.3.3.3.2.1.に示す。

ハザード比の点推定値は部分集団により異なっていたが（0.38～0.58）、ほとんどの部分集団で化学療法群と比べてトラメチニブ群で統計学的に有意な PFS の延長が認められ、ITT 集団及び Primary Efficacy 集団の解析結果と大きな違いは認められなかった。なお、65 歳以上の被験者の部分集団及び V600K 変異陽性の部分集団では統計学的に有意な PFS の延長は認められなかった。

全生存期間（OS）

OS の Kaplan-Meier 推定値を表 2.5.4-4 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-4（Primary Efficacy 集団）に示す。

主要評価項目である PFS の解析時に OS の解析も実施した。データカットオフ時点で、化学療法群の被験者のうち 51 例（47%）が、病勢進行後にクロスオーバーしてトラメチニブの投与を受けていた。

Primary Efficacy 集団において、データカットオフ時点で死亡していた被験者はトラメチニブ群で 28 例（16%）及び化学療法群で 26 例（27%）の合計 54 例（20%）であり、両群ともに OS の中央値を算出できる例数には達していなかった。

Primary Efficacy 集団における化学療法群と比較したトラメチニブ群の OS のハザード比は 0.53（95%信頼区間 0.30～0.94、p=0.0181）であった。化学療法群と比べてトラメチニブ群では死亡のリスクが 47%低減した。6 ヵ月生存率（6 ヵ月時点における OS）は、トラメチニ

ブ群で 81%（95%信頼区間：73～87%）、化学療法群では 67%（95%信頼区間：53～77%）であった。

ITT 集団においても同様の結果が示された。化学療法群と比較したトラメチニブ群の OS のハザード比は 0.54（95%信頼区間：0.32～0.92、p=0.0136）であった。ITT 集団における 6 ヵ月生存率はトラメチニブ群で 81%（95%信頼区間：73～86%）、化学療法群で 67%（95%信頼区間：55～77%）であった。データカットオフ時点で、両群ともに OS の中央値を算出できるイベント数には達していなかった。

表 2.5.4-4　OS の Kaplan-Meier 推定値
（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団及び ITT 集団）

	Primary Efficacy 集団		ITT 集団	
	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
死亡被験者数（イベント）, n (%)	28 (16)	26 (27)	35 (16)	29 (27)
調整ハザード比 [a] 推定値（95%信頼区間） 層別 log-rank 検定、p 値	0.53 (0.30, 0.94) 0.0181		0.54 (0.32, 0.92) 0.0136	
6 ヵ月生存率（%）	81	67	81	67
95%信頼区間	(73, 87)	(53, 77)	(73, 86)	(55, 77)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.27, Table 7.28, Table 7.30, Table 7.31
a. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法に比べてトラメチニブでリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定による p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した

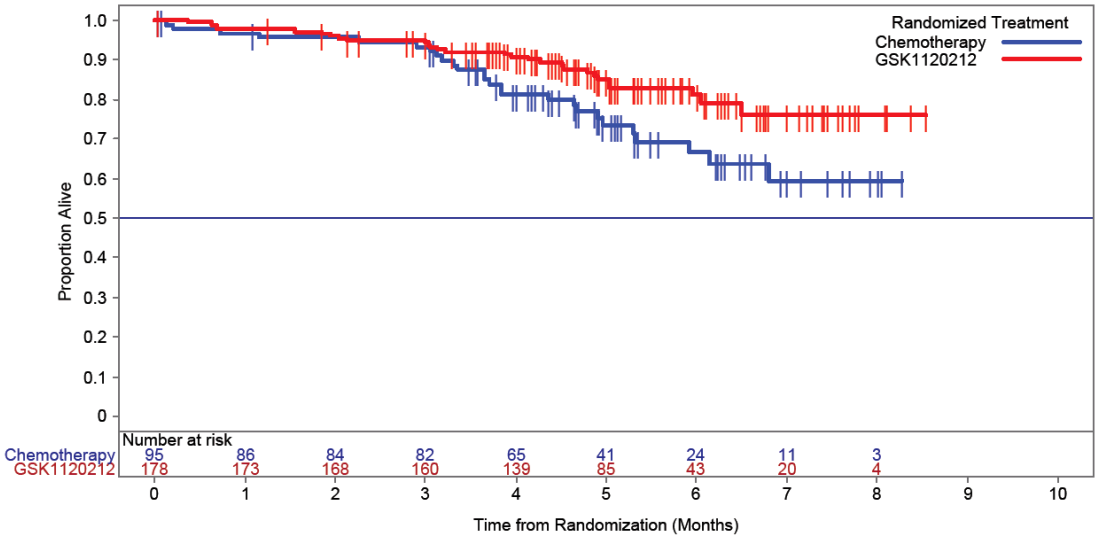


図 2.5.4-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.20
Chemotherapy: 化学療法群、GSK1120212: トラメチニブ群
注: 縦棒は打切りとなった被験者を示す

奏効率及び奏効期間

Primary Efficacy 集団における奏効率は、治験責任医師判定でトラメチニブ群 24%及び化学療法群 7%、独立判定でトラメチニブ群 19%及び化学療法群 3%であった。治験責任医師判定と比べて独立判定に基づく奏効率は低かったが、いずれにおいても化学療法群と比べてトラメチニブ群の奏効率は統計学的に有意に高かった（治験責任医師判定で p=0.0030、独立判定で p=0.0027）。

治験責任医師判定に基づく最良総合効果における被験者の割合は、トラメチニブ群では CR が 4 例（2%）、PR が 39 例（22%）、SD が 92 例（52%）であったのに対して、化学療法群では CR は 0 例、PR が 7 例（7%）、SD が 31 例（33%）であった。

また、ITT 集団における治験責任医師判定に基づく奏効率は、化学療法群と比べてトラメチニブ群が統計学的に有意に高かった［トラメチニブ群 22%（95%信頼区間：16.6～28.1）、化学療法群 8%（95%信頼区間：3.9～15.2）、奏効率の差 14%（差の 95%信頼区間：3.1～25.1）、p=0.0100］。

Primary Efficacy 集団における、治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値はトラメチニブ群では 5.5 ヵ月（95%信頼区間：4.9～5.9 ヵ月）であったが、化学療法群では奏効期間の中央値を算出できるイベント数に達していなかった。

健康関連 QOL の結果

EORTC QLQ C-30 のベースラインからのスコアの変化について、化学療法群と比べてトラメチニブ群では、健康関連 QOL は機能スケールの悪化が少なく、健康状態の低下もわずかで、症状スケールの悪化も少なかった。トラメチニブ群では倦怠感、嘔気嘔吐、呼吸困難、食欲不振又は便秘においてベースラインからのスコアの変化はほとんどなく、痛み及び睡眠障害はベースラインと比較してわずかな改善も見られたが、下痢では悪化が認められた。一方、化学療法群ではベースラインと比較して病勢進行時点における倦怠感、嘔気嘔吐、呼吸困難、食欲不振及び便秘のスコアでは悪化が認められ、痛み、睡眠障害及び下痢のスコアでは大きな変化は認められなかった。

また、EQ-5D の 5 項目法の「痛み／不快感」及び「不安／ふさぎ込み」の 2 項目では、トラメチニブ群及び化学療法群ともに Week6 及び Week12 時点で「問題ない」と回答した被験者の割合が増加した。その他の項目では、大きな変化は見られなかった（2.7.3.3.2.4.2.1.）。

2.5.4.3.3.2. 国内第 I 相試験（MEK114784 試験 パート 1）

MEK114784 試験は、進行性の固形癌を対象とした臨床試験であったため、組み入れられた被験者 13 例のうち、悪性黒色腫の被験者は 2 例であった。悪性黒色腫の 2 例（トラメチニブ 2.0 mg 投与群、トラメチニブ 3.0 mg 投与群のそれぞれ 1 例）の最良総合効果は、ともに SD であった。探索的に実施された MassARRAY 法による遺伝子変異解析において、これら悪性黒色腫の 2 例より提供された腫瘍検体から BRAF 遺伝子変異は検出されなかった。

2.5.4.3.4. トラメチニブ単剤療法の有効性の結論

トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）では、BRAFV600E 又は V600 K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫を対象として、トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回経口投与の有効性について、化学療法（DTIC 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセル 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与）と比較した。

その結果、主要評価項目の PFS において、主要な有効性解析対象集団である Primary Efficacy 集団（脳転移歴のない BRAF V600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を有する被験者集団）の 273 例（トラメチニブ群 178 例、化学療法群 95 例）では、化学療法群と比べてトラメチニブ群で統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［PFS の中央値：トラメチニブ群 4.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～4.9）、化学療法群 1.4 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）、ハザード比 0.44（95%信頼区間：0.31～0.64）、p<0.0001］。

また、副次的評価項目である OS についても、Primary Efficacy 集団において化学療法群と比べたトラメチニブ群の統計学的に有意な OS の延長が認められた［Primary Efficacy 集団での 6 ヵ月生存率：トラメチニブ群 81%（95%信頼区間：73～87）、化学療法群 67%（95%信頼区間：53～77）、OS のハザード比 0.53（95%信頼区間：0.30～0.94）、p=0.0181］。なお、調査期間が短かったため、いずれの群も中央値の算出に必要な期間に到達していなかった。

また、ITT 集団の 322 例（トラメチニブ群 214 例、化学療法群 108 例）でも同様に、化学療法群と比べてトラメチニブ群で統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［PFS の中央値：トラメチニブ群 4.8 ヵ月（95%信頼区間：4.3～4.9）、化学療法群 1.5 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）、ハザード比 0.45（95%信頼区間：0.33～0.63）、p<0.0001］。ITT 集団での OS についても、いずれの群も中央値の算出に必要な期間に到達していなかったもの、化学療法群と比べたトラメチニブ群の OS の統計学的に有意な延長が認められた。［6 ヵ月生存率：トラメチニブ群 81%（95%信頼区間：73～86）、化学療法群 67%（95%信頼区間：55～77）、OS のハザード比 0.54（95%信頼区間：0.32～0.92）、p=0.0136］。

以上のように、海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において、トラメチニブ単剤療法は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者に対して、化学療法（DTIC 又はパクリタキセル）よりも優れた有効性を示した。しかし、国内（日本人）での BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者におけるトラメチニブ単剤療法の使用経験は得られていない。

なお、ダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法についての比較は後述する（2.5.4.4.4.）

2.5.4.4. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法に関する有効性

2.5.4.4.1. 試験方法

2.5.4.4.1.1. 海外第 III 相試験（MEK116513 試験）

試験デザイン

MEK116513 試験は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法とベムラフェニブ単剤療法を比較する 2 群間非盲検の第 III 相試験であった。組織学的に診断された切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫を有する患者に対し適格性を確認した。スクリーニングでの腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検査は中央測定機関において実施した。全身性抗悪性腫瘍療法を進行性又は転移性の悪性黒色腫に対して実施していた患者は登録不可としたが、術後補助療法としてのみ実施していた患者は登録可能とした。計 704 例をダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とベムラフェニブ単剤療法群に 1：1 の割合で無作為化割付けした。層別因子は、LDH レベル（ULN 超又は ULN 以下）及び BRAF 遺伝子変異のタイプ（V600E 又は V600K）とした。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、両剤それぞれの単剤療法の推奨用量（ダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回）を経口投与し、対照群ではベムラフェニブの推奨用量 1 回 960mg を 1 日 2 回経口投与した。

被験者は病勢進行、死亡、許容できない毒性又は同意の撤回が確認されるまで治験薬の投与を継続した。

MEK116513 試験では、最終解析に要する死亡例数（288 例）の 70%（202 例）に達した時点で、OS の中間解析を行う計画であった。

主要な組入れ基準

- 組織学的に切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の BRAF V600E/K 変異陽性の皮膚悪性黒色腫と確定診断された 18 歳以上の患者。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は中央測定機関で bioMérieux THxID^{TM} BRAF IUO Assay を用いて実施した。
- RECIST 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者。
- 切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する全身抗悪性腫瘍療法の治療歴のない患者。但し、術後補助療法として実施していた場合は登録可とした。
- BRAF 阻害薬又は MEK 阻害薬の治療歴のない患者。

有効性の評価項目

主要評価項目は OS とした。副次的評価項目として PFS、奏効率及び奏効期間を評価した。

健康関連 QOL の評価項目

探索的評価項目であり、EORTC QLQ-C30、EQ-5D 及び Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma（FACT-M）を用いて健康関連 QOL を評価した。

統計手法

目標症例数の設定根拠

目標症例数は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とベムラフェニブ単剤療法群のOSの比較に基づき算出した。症例数の設定に用いた仮定を以下に示す。

- 指数分布に従う生存時間
- ハザード比0.675（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群のOS中央値を20ヵ月、ベムラフェニブ単剤療法群を13.5ヵ月と仮定）
- 1：1の割合での無作為化割付け
- 真に差がない時に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の優越性を主張する過誤リスクが片側2.5%（全体の第I種の過誤確率）
- 真に差がある時に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の優越性を主張できる確率が90%（検出力）
- 最初の6ヵ月は18例／月、それ以降は75例／月が組み入れられるとした場合の組入れ期間は約13ヵ月
- 最終解析で必要とされる死亡例数の約70%が両群で認められた時点で、主要評価項目のOSに基づいた優越性及び無益性に対する中間解析を実施

最終解析において、OSでダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群のベムラフェニブ単剤療法群に対する48%の改善（ハザード比0.675）を示すために、検出力90%の達成に必要なイベント数は288件であった。このため、合計で694例（各群347例）の被験者の組入れを必要とし、試験開始22ヵ月後に最終解析が予定された。

中間解析

OSの中間解析は、最終解析に要する死亡例数（288例）の70%（202例）に達した時点で行う計画であった。202例目の死亡が確定したため、中間解析のカットオフ日を2014年4月17日と決定した。

治験実施計画書において、有効性の基準については、中間解析時の実際の死亡例数で調整することが規定されていた。中間解析時点における実際の死亡例数は222例（最終解析に要する死亡例数の77%）であった。治験実施計画書で想定した中止基準（最終解析に要する死亡例数の70%）及び実際の中止基準（最終解析に要する死亡例数の77%）を表 2.5.4-5 に示す。

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）の検討では、治験実施計画書の規定に基づき調整した中止基準［有効性の試験中止の両側p値（<0.0214）及び無益性の試験中止の両側p値（>0.2210）］を用いて検討を行った。

IDMCは、有効性による試験中止を勧告した。このため、計画されていた最終解析は実施しないこととなった。

表 2.5.4-5　中間解析の試験の中止基準（MEK116513 試験）

	中間解析の有効性の中止基準		中間解析の無益性の中止基準
	ハザード比	両側 p 値	両側 p 値
治験実施計画書に記載した中間解析時の中止基準（期待死亡数 N=202）	<0.6992	<0.0148	>0.3466
実際の中間解析時の中止基準（観察死亡数 N=222）	<0.7318	<0.0214	>0.2210

有効性の解析方法

OS は Kaplan-Meier 法を用いて要約し、BRAF 変異（V600E 対 V600K）及びベースライン時の LDH（ULN 以下対 ULN 超）で層別した層別 log-rank 検定を用い、生存曲線を群間で比較した。層別 log-rank 検定に基づくハザード比の Pike 推定量及びその 95%信頼区間を示した。また、死亡数が十分である場合、各群の OS について、中央値、25%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値を 95%信頼区間と共に算出した。

PFS は Kaplan-Meier 法を用いて要約し、BRAF 変異（V600E 対 V600K）及びベースライン時 LDH（ULN 以下対 ULN 超）で層別した層別 log-rank 検定を用いて 2 療法群を比較した。また、上記で層別したハザード比の Pike 推定量及びその 95%信頼区間を算出した。進行又は死亡の数が十分な数に達した場合、PFS の中央値、25%点及び 75%点の Kaplan-Meier 推定値を Brookmeyer-Crowley 法による 95%信頼区間と共に算出した。また、PFS の感度解析を実施した。

奏効率は、最良総合効果（確定）を群ごとに集計し、各群の奏効率に対する 95%信頼区間を算出し、2 群間の奏効率をχ2 乗検定を用いて比較した。

奏効期間の中央値は、Kaplan-Meier 法で算出した（算出可能な場合）。

健康関連 QOL の解析

EORTC QLQ-C30、EQ-5D 及び FACT-M のスコアの平均値の経時的変化をベースライン時のスコアを共変量として反復測定の共分散分析（ANCOVA）で解析した。

2.5.4.4.1.2.　海外第 III 相試験（MEK115306 試験）

試験デザイン

MEK115306 試験は、ダブラフェニブとトラメチニブの併用（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）とダブラフェニブとプラセボの併用（ダブラフェニブ単剤療法群）を比較する第 III 相、無作為化、二重盲検群間比較試験であった。組織学的に確定診断された切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫を有する患者に対し適格性を確認した。スクリーニングでの腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検査は中央測定機関において実施した。進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する全身性抗悪性腫瘍療法歴を有する患者は登録不可としたが、術後補助療法として全身性抗悪性腫瘍療法の投与を受けた患者は登録可能とした。合計約 340 例を各群に 1：1 で無作為化割付けすることとした。層別因子は、

LDH（ULN 超又は ULN 以下）及び BRAF 遺伝子変異（V600E 又は V600K 変異陽性）とした。

ダブラフェニブは 1 回 150 mg を 1 日 2 回、トラメチニブ（又はそのプラセボ）は 2 mg を 1 日 1 回経口投与した。病勢進行、死亡、許容できない毒性又は同意の撤回が確認されるまで治験薬の投与を継続した。治験薬の投与終了後も、被験者の生存及び病勢進行（治験薬の投与中止前に病勢進行が確認されなかった場合）を調査した。

主要な組入れ基準

- 組織学的に切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性と判定された 18 歳以上の患者。ただし、眼及び粘膜悪性黒色腫の患者は除外した。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は中央測定機関で bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いて実施した。
- RECIST 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者。
- 切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する全身性抗悪性腫瘍療法の治療歴のない患者。術後補助療法として全身性抗悪性腫瘍療法の投与を受けた患者は登録可能とした。
- BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤による治療歴がない患者。

有効性の評価項目

主要評価項目は PFS とした。副次的評価項目として、OS、奏効率及び奏効期間を評価した。

健康関連 QOL の評価項目

探索的評価項目であり、EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D を用いて健康関連 QOL を評価した。

統計手法

目標症例数の設定根拠

目標症例数は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の PFS の比較に基づき算出した。症例数の設定に用いた仮定を以下に示す。

- 指数分布に従う生存時間
- ハザード比 0.5889（ダブラフェニブ単剤療法群の PFS 中央値を 5.3 ヵ月、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS 中央値を 9 ヵ月と仮定する）
- 1:1 の無作為化割付け
- 真に差がない時に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の優越性を主張する過誤リスクが片側 2.5%（全体の第 I 種の過誤確率）
- 真に差がある時に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の優越性を主張できる確率が 90%（検出力）
- 最初の 6 ヵ月は 1 ヵ月間に 18 例、それ以降は 1 ヵ月間に 75 例を組み入れる

上記の試算に基づくと、155 件のイベント（PD 又は死亡）があれば、ハザード比 0.5889 を 90%の検出力で検出できる。155 件のイベントを得るため、340 例の被験者（各群 170 例

ずつ）の組入れが必要であり、主要解析は試験開始から約 12.5 ヵ月が経過した時点と推定された。

155 件のイベントにより、PFS の 37.7%の改善（ハザード比 0.726、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS 中央値 7.3 ヵ月、ダブラフェニブ単剤療法群の PFS 中央値 5.3 ヵ月に相当）を統計学的に有意に検出できる。

目標症例数を超えた組入れの影響

当初の計画では、PD 又は死亡のイベント数が 155 件に達した時点で主要解析を行う予定であった。155 件は組入れ目標症例数である 340 例の 45.6%に相当する。しかし、本試験では目標症例数（340 例）を 24%超えた 423 例が組み入れられた。

目標症例数を超えて組み入れられ、終了直前により多くの被験者の組入れがあったため、当初計画した主要解析時点（155 件）では想定より多い被験者が PFS の中央値に達する前に打切りとなった。この想定以上の打切りは、ハザード比及びダブラフェニブ単剤療法群の PFS の中央値の推定精度に実質的に影響を与えるものではないが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS の中央値の推定には影響を与えると考えられた。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS の中央値の推定の精度を高めるため、イベント数が 193 件（423 例の 45.6%）に達した時点で主要解析を行う計画に変更した。193 件は、当初計画した組入れ例数に対する割合（45.6%）と同じである。この変更により検出力は 90%から 95%に高くなった。データクリーニング後の PFS の最終解析時点で、211 件のイベントが確認された。当初の計画と変更後の比較を以下の表に示す。

	当初の計画	変更後
被験者数	340	423
PFS の最終解析時点のイベント数	155	193
検出力	90%	95%
全体の第 I 種の過誤確率（片側）	2.5%	2.5%

OS の最終解析

OS の中間解析は PFS の主要解析（最終解析）時に行った。

OS の最終解析は、当初の計画では 340 例の 70%が死亡又は追跡不能になった時点で行う計画であった。追跡不能率を 5%とし、この解析時点で、340 例のうち約 220 例が死亡するものと予測された。

目標症例数を超えた組入れのため、最終 OS 解析時点（全体の組入れ例数の 70%が死亡又は追跡不能となる時点）で、死亡例は 423 例中約 275 例に達するものと予測された。

OS の中間解析時点では OS の最終解析は 275 例の死亡が確認された時点で実施する計画であったが、規制当局からの見解に基づき、OS の最終解析は 220 例の死亡が確認された時点で行う計画に変更することとした（治験実施計画書改訂第 8 版における改訂）。この解析は治験実施計画書の当初の計画通り目標症例数 340 例のうち 70%の被験者（220 例）が死亡又は追跡調査不能となった時点で行う計画に基づくものである（追跡不能率を 5%と見込

む）。イベント数が 220 件の場合、ハザード比 0.675 に相当する検出力は約 80%となる。この解析は OS の統計学的な最終比較になる予定である。

α水準を 5%とし、第 I 種の過誤率をコントロールするため、O'Brien&Fleming 型の棄却限界値による Lan&DeMets のα消費関数を用い、最終解析におけるイベント数 220 件とした場合、中間解析時点での実際のイベント数（95 件）に基づくと、中間解析時点の片側中止限界は 0.0006 と算出された。

有効性の解析方法

PFS は Kaplan-Meier 法を用いて要約し、層別 log-rank 検定を用いて群間比較を実施した。ハザード比及び 95%信頼区間を算出した。主要解析は治験責任医師判定に基づく PFS の評価であり、感度分析として独立判定に基づく PFS の評価も行った。

OS の要約には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較には層別 log-rank 検定を用いた。ハザード比及び 95%信頼区間を算出した。

治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効率は、ベースライン時に測定可能病変を有した被験者を対象に CR 又は PR が確定した被験者の例数及び割合を表にまとめた。

奏効期間は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。

健康関連 QOL の解析

EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D のスコアの平均値の経時的変化をベースライン時のスコアを共変量として反復測定の共分散分析（ANCOVA）で解析した。

2.5.4.4.1.3. 海外第 II 相試験（BRF113220 パート C）

試験デザイン

BRF11320 試験パート C は、BRAF V600 変異陽性転移性悪性黒色腫の被験者を対象にダブラフェニブ単剤療法群とダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の 2 群（合計 3 群）を比較する非盲検、無作為化、第Ⅱ相試験であった。

パート C では、以下の 3 群に 1 対 1 対 1 の割合で被験者を無作為化割付けして治験薬を投与した（無作為化期）。

- ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用療法群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群］
- ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用療法群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群］
- ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回単剤療法群（ダブラフェニブ単剤療法群）

ダブラフェニブ単剤療法群では、病勢進行後にダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群にクロスオーバー可能とした（クロスオーバー期）。

主要な組入れ基準

- RECIST 1.1 に基づく測定可能病変がある BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の 18 歳以上の患者。腫瘍組織における BRAF V600 変異の検出は適切な遺伝子変異検査法を用いて実施した（測定機関又は検査法を特定しなかった）。
- BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤による治療歴がない患者
- 転移病変に対して 1 レジメンまでの化学療法／インターロイキン 2 による治療歴がある患者

有効性の評価項目

主要評価項目は、PFS、奏効率及び奏効期間であった。副次的評価項目として OS を評価した。

統計手法

目標症例数の設定根拠

当初パート C はパート B で特定された用量の拡大コホート（非無作為化）としてデザインされ、1 コホート当たり約 20 例の被験者を組み入れる予定であった。パート C 開始前に治験実施計画書を改訂し（Amendment 1）、無作為化試験に変更してダブラフェニブ単剤療法群を追加した。その際の予定被験者数は 1 群 20 例とした。その後、治験実施計画書を改訂し（Amendment 2）、予定被験者数を 1 群 50 例に変更した。この変更は、皮膚有棘細胞癌の発現率がダブラフェニブ単剤療法群に比べ併用療法の 2 群で低下することを十分に検証できる検出力を得るためであった。これにより、皮膚有棘細胞癌の発現率がダブラフェニブ単剤療法群（20%）と比べて併用療法の 2 群（各 3%）で 17%低下（絶対値）する場合の検出力は 82%と推定された。なお、ダブラフェニブ単剤療法群の皮膚有棘細胞癌の発現率（20%）は、第 I 相試験データ及びベムラフェニブの公表データから仮定した。上記の算定には Fisher の直接確率検定を利用し、第 I 種の過誤を 0.05 と仮定した。なお、感度分析において各群 50 例での皮膚有棘細胞癌の発現率がダブラフェニブ単剤療法群（20%）と比べて併用療法の 2 群（各 4%）で 16%低下（絶対値）する場合の検出力は 74%と推定された。

有効性の主要評価項目の最終解析（第 1 回データカットオフ）

第 1 回データカットオフ（有効性の主要評価項目の最終解析）は、少なくとも 70%の被験者が進行又は死亡した時点で行うこととした。

有効性の解析方法

有効性の解析は、無作為化期（無作為化割付けされた治療を受けていた期間）の被験者集団とクロスオーバー期（クロスオーバー後の治療を受けていた期間）の被験者集団で別々に行った。PFS、奏効率及び奏効期間の主要な解析対象は、無作為化期の被験者集団とした。

PFS は Kaplan-Meier 推定値を用いて要約した。PFS の中央値、25%点、75%点は、Brookmeyer-Crowley 法で推定した 95%信頼区間と共に示した。ダブラフェニブ単剤療法群と

併用療法の 2 群の PFS を比較するため、両側 log-rank 検定で p 値を算出した。ハザード比の Pike 推定値を 95%信頼区間と共に示した。12 ヵ月時の無増悪生存率も算出した。

奏効率は、正確な 95%信頼区間と共に算出した。ダブラフェニブ単剤療法群と併用療法の 2 群の奏効率を、正確検定で比較した。奏効率の差の 95%信頼区間は、正確法を用いて算出した。

奏効期間は、Kaplan-Meier 推定値を用いて算出した奏効期間の中央値、25%点、75%点を、95%信頼区間と共に示した。

OS の算出にはクロスオーバー期を含めたすべての死亡を用いた。OS は Kaplan-Meier 推定値を用いて要約した。OS の中央値、25%点、75%点は、Brookmeyer-Crowley 法で推定した 95%信頼区間と共に示した。ダブラフェニブ単剤療法群と併用療法の 2 群の OS を比較するため、両側 log-rank 検定で p 値を算出した。ハザード比の Pike 推定値を 95%信頼区間と共に示した。

有効性及び皮膚有棘細胞癌のいずれの解析においても、多重性の調整は行わなかった。

2.5.4.4.1.4. 国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）

試験デザイン

MEK116885 試験は、非盲検、非対照の第 I/II 相試験であった。MEK116885 試験は第 I 相部分（BRAFV600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌を有する日本人患者を対象）及び第 II 相部分（BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の皮膚悪性黒色腫を有する日本人患者を対象）で構成され、安全性、忍容性、PK 及び有効性が評価項目であった。

第 I 相部分では、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌患者を組み入れ、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）とトラメチニブ（2 mg 1 日 1 回投与）の併用療法による治療を行った。第 II 相部分への移行は、第 I 相部分における利用可能な安全性、忍容性及び PK データのレビューに基づき決定した。

第 II 相部分では、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者を組み入れ、転移病変に対する一次療法としてのダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の有効性を評価することとした。

各被験者は病勢進行、死亡あるいは許容できない有害事象が確認されるまで、本治験薬による治療を継続することができることとした。

主要な組入れ基準

第 I 相部分：組織診又は細胞診により進行固形癌と確定診断され、BRAF V600E/K 変異陽性腫瘍であることが確認された患者。標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない腫瘍をもつ患者。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は治験依頼者の指定する検査機関でダイレクトシークエンス法を用いて実施した。

第 II 相部分：組織診又は細胞診により皮膚悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E/K 変異陽性腫瘍であることが確認された患者。切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の腫瘍をもつ患者。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は治験依頼者の指定する検査機関

で bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いて実施した。第 II 相部分には、進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴がある被験者の登録は認められないが、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした。
第 II 相部分のみ：RECIST 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者。

有効性の評価項目

第 I 相部分では有効性の評価項目は副次的評価項目であり、確定奏効率、未確定奏効率、PFS 及び奏効期間を評価した。

第 II 相部分における有効性の評価項目は、確定奏効率（主要評価項目）、未確定奏効率、PFS、奏効期間であった。

統計手法

目標症例数の設定根拠

仮にダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与とトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の併用のみ検討した場合には、第 I 相部分の被験者数は 6 例となる見込まれた。被験者数は統計学的検討に基づくものではなく、実施する用量レベル数に依存するものであった。

第Ⅱ相部分に組み入れる目標症例数は、以下の仮定に基づき評価可能例として 6 例と設定した。

- 治験計画時点での切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する標準療法は DTIC［1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週間ごとに静脈内投与］である。BRAF 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象とするベムラフェニブの海外第 III 相試験では、220 例の被験者が DTIC 群に登録されたが、そのうち 12 例の被験者で奏効（確定）が報告されている（奏効率 5%、95%信頼区間：3～9）。また、ダブラフェニブの海外第 III 相試験（BRF113683 試験）の DTIC 群では、63 例中 4 例で奏効（確定）が報告された（奏効率 6%、95%信頼区間：1.8～15.5）。これら 2 試験の DTIC 群の確定奏効率は約 5%であった。より保守的に本試験では閾値奏効率を 10%と設定した。
- BRF113220 試験のパート C（無作為化第 II 相部分）の有効性成績に基づくと、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群のうち進行性又は転移性の病変に対し全身性抗癌療法を受けていない被験者 42 例中 34 例で奏効（確定）が報告されている（奏効率 81%、95%信頼区間：65.9～91.4）。そこで、期待奏効率は 70%と設定した。
- 有効性評価可能例数を 6 例と設定した場合、閾値奏効率を 10%、期待奏効率を 70%とし、真の奏効率が閾値奏効率以下だった場合の α エラーを片側 0.05 未満としたとき、期待奏効率以上だった場合の検出力は 90%以上であった。このとき、帰無仮説［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における確定奏効率が好ましくなく（10%以下）、それ以上の評価を続けるに値しない］を棄却するために必要な奏効例数は 3 例であった。

有効性の解析方法

- 主要な解析

第 II 相部分の主要評価項目である最良総合評価に基づく確定奏効率の解析は、治験責任（分担）医師の判定に基づいて行った。確定奏効率に関して正確な 90%信頼区間及び 95%信頼区間を推定し、帰無仮説を棄却するための片側 2 項検定の正確な p 値を算出した。腫瘍縮小効果の感度分析のため、独立判定が実施された。

- 副次的な解析

未確定奏効率は正確な 90%及び 95%信頼区間と共に提示した。PFS 及び奏効期間の一覧表を作成した。

2.5.4.4.2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.5.4.4.2.1. 海外第 III 相試験（MEK116513 試験）

MEK116513 試験には、704 例が組み入れられた（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 352 例、ベムラフェニブ単剤療法群 352 例）。データカットオフ時点で、試験を継続していたのはダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 236 例（67%）であり、ベムラフェニブ単剤療法群で 202 例（57%）であった。死亡は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 100 例（28%）であり、ベムラフェニブ単剤療法群では 122 例（35%）であった。試験を中止した被験者の割合は、群間で大きな差は認められなかった［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 16 例（5%）、ベムラフェニブ単剤療法群 28 例（8%）］（2.7.3.3.1.1.3.2.）。

また、治験薬の投与を継続中の被験者は、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で約 2 倍であった［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 174 例（49%）、ベムラフェニブ単剤療法群 89 例（25%）］（2.7.3.3.1.1.3.2）。

無作為化割付けされた 704 例を ITT 集団とした。被験者の大部分（629 例）が BRAF V600E 変異陽性集団であった（2.7.3.3.1.2.3.2）。

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群でほぼ同様であったが、ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では男性が多く、ベースライン時の病変部位が 3 部位以上である被験者数が多かった。

IV 期 M1c の被験者が大半（全体で 61%）であった。また、全体で、LDH の ULN 以下の被験者が 67%であり、ECOG PS が 0 の被験者が 70%であり、内臓病変のある被験者が 78%であった（2.7.3.3.1.3.3.2.）。

2.5.4.4.2.2. 海外第 III 相試験（MEK115306 試験）

MEK115306 試験には、423 例が組み入れられた（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 211 例、ダブラフェニブ単剤療法群 212 例）。データカットオフ時点で、両群の大部分の被験者［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 154 例（73%）、ダブラフェニブ単剤療法群では 147 例（69%）］が試験を継続中（治験薬投与継続中又は追跡調査中）であった。試験を中止した被験者の割合は、両群間で大きな差は認められなかった。

データカットオフ時点において治験薬の投与を継続していた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 111 例（53%）であり、ダブラフェニブ単剤療法群で 90 例（42%）であった。治験薬投与中止の理由は、両群ともに病勢進行が最も多かった（2.7.3.3.1.1.3.3.）。

ITT 集団の人口統計学的特性は両群で同様であった。ほとんどの被験者（99%超）は白人であった。

内臓病変を有する被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がダブラフェニブ単剤療法群より高かったが、その他のベースラインの疾患特性及び層別因子は、両群で同様であった。大部分の被験者（被験者全体の 66%）の病期は IV 期 M1c であった。全体で、LDH の ULN 以下の被験者が 65%であり、ECOG PS が 0 の被験者が 72%であり、内臓病変のある被験者が 73%であった。ベースライン時の病変部位が 3 部位未満であった被験者の割合は 54%であった（2.7.3.3.1.3.3.3.）。

2.5.4.4.2.3. 海外第 II 相試験（BRF113220 パート C）

BRF113220 試験パート C 全体で 162 例（各群 54 例、3 群）の被験者が組み入れられた。予後因子による層別は行わなかった。第 1 回データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）時点で、全体で 107 例（66%）が試験を継続していた（無作為化期、クロスオーバー期、追跡調査期の被験者を含む）。試験を継続していた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（59%）及びダブラフェニブ単剤療法群（65%）と比べて、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（74%）で高かった。全体で 51 例が死亡した。無作為化割付けされた治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 23 例（42%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 23 例（43%）及びダブラフェニブ単剤療法群で 3 例（6%）であった。無作為化期の治験薬の投与中止の主な理由は、いずれの群でも病勢進行であった。ダブラフェニブ単剤療法群の 43 例（81%）が、病勢進行後にクロスオーバー期［ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法］に移行した（2.7.3.3.1.1.3.4.）。

人口統計学的特性は 3 群間で全般的には大きな偏りは見られなかったが、年齢の中央値については、ダブラフェニブ単剤療法群（49.5 歳）及びダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（49.0 歳）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（57.5 歳）で高かった。全被験者の年齢の中央値は 53.0 歳、81%の被験者が 65 歳未満であった。ほとんどの被験者は白人（99%超）であった。

ベースラインの疾患特性及び予後因子は、いずれの群でも同様であった。被験者全体で原発腫瘍は 99%の被験者が悪性黒色腫であり、85%の被験者が BRAF V600E 変異陽性であった。スクリーニング時の病期が IV 期 M1c の被験者は 67%であり、LDH が ULN 超の被験者は 46%であった。LDH が ULN を超えていた被験者数は併用療法群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 46%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 41%］と比べてダブラフェニブ単剤療法群（50%）でやや多かった。66%の被験者が、ベースライン時の ECOG PS は 0 であった。55%の被験者が 3 臓器以上に腫瘍があったが、ほとんどの被験者（92%）がベースライン時に脳転移の既往歴はなかった（2.7.3.3.1.3.3.4.）。

第 2 回データカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点で、全体で 52 例（32%）が試験を継続していた（無作為化期、追跡調査期、クロスオーバー期の被験者を含む）。また、全体で 99 例（61%）が死亡した。無作為化割付けされた治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群の 1 例（2%）に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群では 8 例（15%）及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群では 12 例（22%）であった。無作為化期の治験薬の投与中止の主な理由は、いずれの群でも病勢進行であった。ダブラフェニブ単剤療法群の 45 例（85%）が、病勢進行後にクロスオーバー期［ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法］に移行していた（2.7.3.3.1.1.3.4.）。

2.5.4.4.2.4. 国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）

MEK116885 試験には、全体で 12 例（第 I 相部分 6 例、第 II 相部分 6 例）の被験者が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。

第 I 相部分では、データカットオフ時点で 6 例中 4 例が試験を継続しており、そのうち 2 例は治験薬投与を継続していたが、2 例は治験薬投与を終了していた。6 例中 2 例は試験を終了していた。

第 II 相部分では、データカットオフ時点で 6 例中 5 例が試験を継続しており、そのうち 4 例は治験薬投与を継続していたが、1 例は病勢進行により治験薬投与を中止し追跡調査中（End of Study 来院前）であった。6 例中 1 例は有害事象により試験を中止していた（2.7.3.3.1.1.3.1.）。

試験全体での被験者の平均年齢は 55.6 歳（標準偏差：15.70 歳）であった。男性が 5 例（42%）及び女性が 7 例（58%）であり、12 例全例が日本人であった。原発巣の癌腫は 12 例全例が悪性黒色腫であり、スクリーニング時の病期は第 I 相部分では IIIC 期が 1 例（17%）及び IV 期が 5 例（83%）、第 II 相部分では 6 例全例が IV 期であった。BRAF 遺伝子変異は、12 例全例が BRAF V600E 変異陽性であった（2.7.3.3.1.3.3.1.）。

2.5.4.4.3. 有効性成績

2.5.4.4.3.1. 海外第 III 相試験（MEK116513 試験）

MEK116513 試験の主要評価項目である OS の要約を表 2.5.4-6 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-5 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではベムラフェニブ単剤療法群と比べて統計学的に有意な死亡リスクの低下を示した（ハザード比 0.69、95%信頼区間：0.53～0.89、p=0.005）。両群の Kaplan-Meier 曲線は 3～4 ヵ月の早期の段階で分離し、調査期間の中央値の時点でも分離していた。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の調査期間の中央値は 11.0 ヵ月、ベムラフェニブ群の調査期間の中央値は 10.0 ヵ月であった。中間解析の有効性の中止基準（両側 p 値<0.0214）に到達したため、IDMC は本試験の中止を勧告した。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の OS は中央値に到達せず（95%信頼区間：18.3～

NR）、ベムラフェニブ単剤療法群における OS の中央値は 17.2 ヵ月（95%信頼区間：16.4～NR）であった。

表 2.5.4-6　　OS の要約（MEK116513 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=352）	ベムラフェニブ単剤療法群（N=352）
被験者数, n (%)		
死亡（イベント）	100 (28)	122 (35)
打切り、追跡調査終了	16 (5)	28 (8)
打切り、追跡調査継続中	236 (67)	202 (57)
OS の推定値（ヵ月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	10.9 (9.3, 13.8)	8.9 (7.8, 10.4)
中央値（95%信頼区間）	NR (18.3, NR)	17.2 (16.4, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (18.0, NR)
調整ハザード比 [b]		
推定値（95%信頼区間）	0.69 (0.53, 0.89)	
層別 log-rank 検定、両側 p 値	0.005	
層別 log-rank 検定、片側 p 値	0.002	

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.1010
NR: 到達せず
a. 四分位点の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、ベムラフェニブ単剤療法群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が、死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

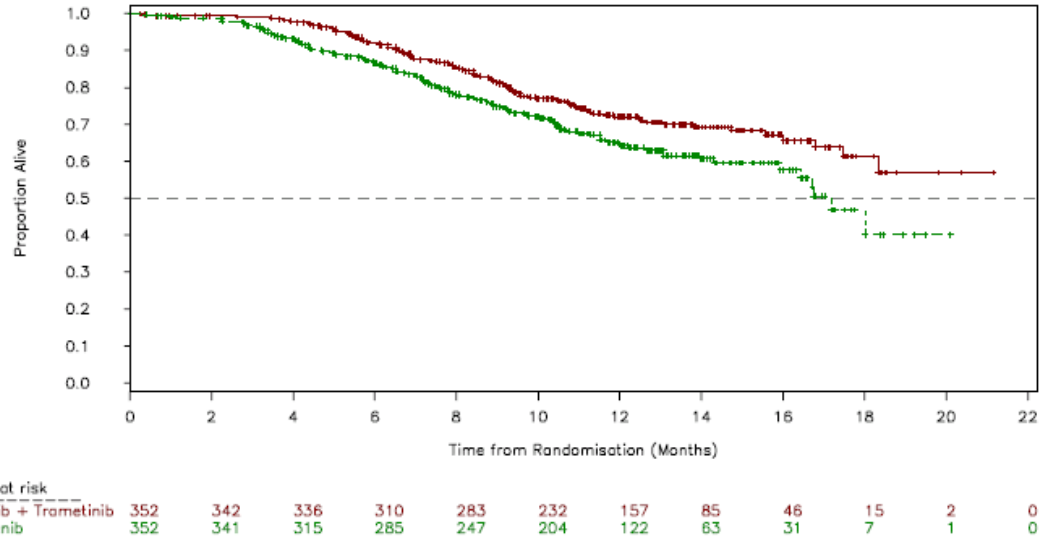


図 2.5.4-5　　OS の Kaplan-Meier 曲線（MEK116513 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.0010

OS の部分集団解析

OS の部分集団解析は、BRAF 変異（V600E、V600K）、性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ベースラインの LDH 値（ULN 超、ULN 以下）、病期（IV 期 M1c、IIIC 期／IV 期 M1a／IV 期 M1b）、ECOG PS（0、1）、内臓病変（あり、なし）、病変数（3 病変以上、3

病変未満）ごとの部分集団について検討した。部分集団解析の結果、ECOG PS が 1 の部分集団及び内臓病変なしの部分集団を除いた全ての部分集団のハザード比において、ベムラフェニブ単剤療法群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で良好であった（2.7.3.3.3.3.1.）。

PFS（副次的評価項目）

治験責任医師判定に基づく PFS の要約を表 2.5.4-7 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-6 に示す。

ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PD 又は死亡リスクは、統計学的に有意な低下が示された（ハザード比 0.56、95%信頼区間：0.46～0.69、p<0.001）。PFS の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 11.4 ヵ月（95%信頼区間：9.9～14.9）、ベムラフェニブ単剤療法群が 7.3 ヵ月（95%信頼区間：5.8～7.8）であった。

表 2.5.4-7　治験責任医師判定に基づく PFS（MEK116513 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=352)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352)
被験者数, n (%)		
進行又は死亡（イベント）	166 (47)	217 (62)
打切り、追跡調査終了	24 (7)	52 (15)
打切り、追跡調査継続中	162 (46)	83 (24)
PFS の推定値（ヵ月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	5.5 (5.3, 6.8)	3.7 (3.6, 3.9)
中央値（95%信頼区間）	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
75%点（95%信頼区間）	NR (16.1, NR)	12.9 (11.2, NR)
調整ハザード比 [b]		
推定値（95%信頼区間）	0.56 (0.46, 0.69)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.001	

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.2010
NR: 到達せず
a. 四分位点の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、ベムラフェニブ単剤療法群と比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が、進行又は死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-Rank 検定の p 値は、無作為化時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

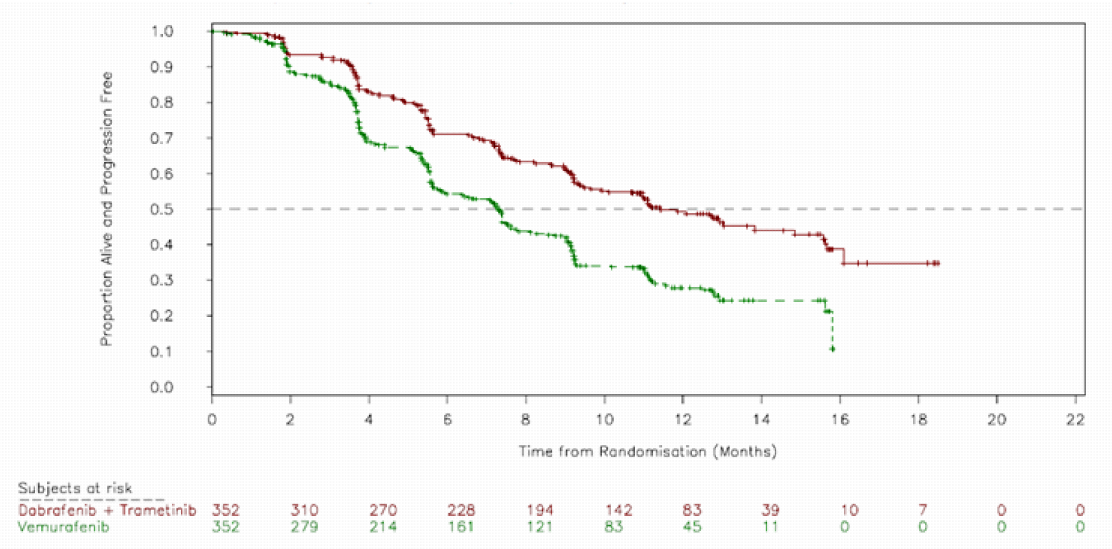


図 2.5.4-6　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（MEK116513 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.1010

PFS の感度分析及び部分集団解析

PFS の感度分析の結果、推定されたハザード比は 0.53～0.57 の範囲であり、上記の解析結果と一致していた（2.7.3.3.2.1.3.2.）。

また、PFS の部分集団解析の結果、すべての部分集団のハザード比において、ベムラフェニブ単剤療法群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で優位であった（2.7.3.3.3.3.1.）。

奏効率（副次的評価項目）

治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、ベムラフェニブ単剤療法群 51%（95%信頼区間：46.1～56.8）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 64%（95%信頼区間：59.1～69.4）が高く、その差 13%は統計学的に有意な差であった（差の 95%信頼区間：5.7～20.2、p＝0.0005）。CR が認められた被験者の割合も、ベムラフェニブ単剤療法群（8%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（13%）で高かった（2.7.3.3.2.3.3.2.）。

奏効期間（副次的評価項目）

奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 13.8 ヵ月（95%信頼区間：11.0～NR）、ベムラフェニブ単剤療法群で 7.5 ヵ月（95%信頼区間：7.3～9.3）であった（2.7.3.3.2.3.3.2.）。

健康関連 QOL の結果

EORTC QLQ-C30 を用いた評価においては、全般的 QOL は、ほとんどすべての評価時点でベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で良好であ

った。また、その群間差は統計学的に有意であり、臨床的に意義のあるものであった（群間差が 5.2～7.9）（2.7.3.3.2.4.3.1.）。

機能スケールのうち身体、役割、社会及び情緒における調整平均スコアは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではほとんどの評価時点でベースラインよりも改善し、ベムラフェニブ単剤療法群よりも良好であり、その群間差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものであった（群間差は、身体で 5.6～9.2、役割で 7.4～14.7、社会で 8.5～11.8、情緒で 4.2～6.3 であった）。情緒は、両群ともにほとんどの評価時点でベースラインをわずかに下回るスコア（機能悪化を示す）を示した（2.7.3.3.2.4.3.1.）。

EQ-5D を用いた評価においては、視覚評価法スコア及び効用値の群間差は、すべての評価時点においてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で統計学的に有意かつ臨床的な意義のある改善が示された（視覚評価法スコアの群間差は 6.8 から 11.5 であり、効用値の群間差は 0.08 から 0.11 であった）（2.7.3.3.2.4.3.1.）。

FACT-M 悪性黒色腫サブスケールの調整平均スコア（Weeks 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時の評価）で、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群のスコアはベースラインより高く、悪性黒色腫に関連した QOL／症状の改善が示された。一方、ベムラフェニブ単剤療法群のスコアは同じ評価時点で低下を示し、QOL／症状の悪化が示された。すべての評価時点でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群がベムラフェニブ単剤療法群と比べて統計学的に有意で臨床的に意義のある改善が示された（2.7.3.3.2.4.3.1.）。

2.5.4.4.3.2. 海外第 III 相試験（MEK115306 試験）

PFS（主要評価項目）

MEK115306 試験の主要評価項目である治験責任医師判定に基づく PFS の要約を表 2.5.4-8 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-7 に示す。

ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では PD 又は死亡リスクが 25%低下し、統計学的に有意な低下が示された（ハザード比 0.75、95%信頼区間：0.57～0.99、p＝0.035）。PFS の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 9.3 ヵ月（95%信頼区間：7.7～11.1）、ダブラフェニブ単剤療法群が 8.8 ヵ月（95%信頼区間：5.9～10.9）であった。なお、ダブラフェニブ単剤療法群の Kaplan-Meier 曲線が PFS の中央値付近で一定期間プラトーとなっている点に留意する必要がある。

表 2.5.4-8　治験責任医師判定に基づく PFS の要約（MEK115306 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)
被験者数, n (%)		
進行又は死亡（イベント）	102 (48)	109 (51)
打切り、追跡調査終了	14 (7)	22 (10)
打切り、追跡調査継続	95 (45)	81 (38)
PFS の推定値（ヵ月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	5.6 (4.8, 6.5)	3.7 (3.6, 5.3)
中央値（95%信頼区間）	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)
75%点（95%信頼区間）	NR (11.2, NR)	13.7 (12.0, 13.7)
調整ハザード比 [b]		
推定値（95%信頼区間）	0.75 (0.57, 0.99)	
p 値（層別 log-rank 検定）	0.035	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.1010
NR: 到達せず
a. 四分位点の推定値は Brookmeyer - Crowley 法を用いて推定した
b. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、 ダブラフェニブ単剤療法群よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が、進行又は死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化割付け時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

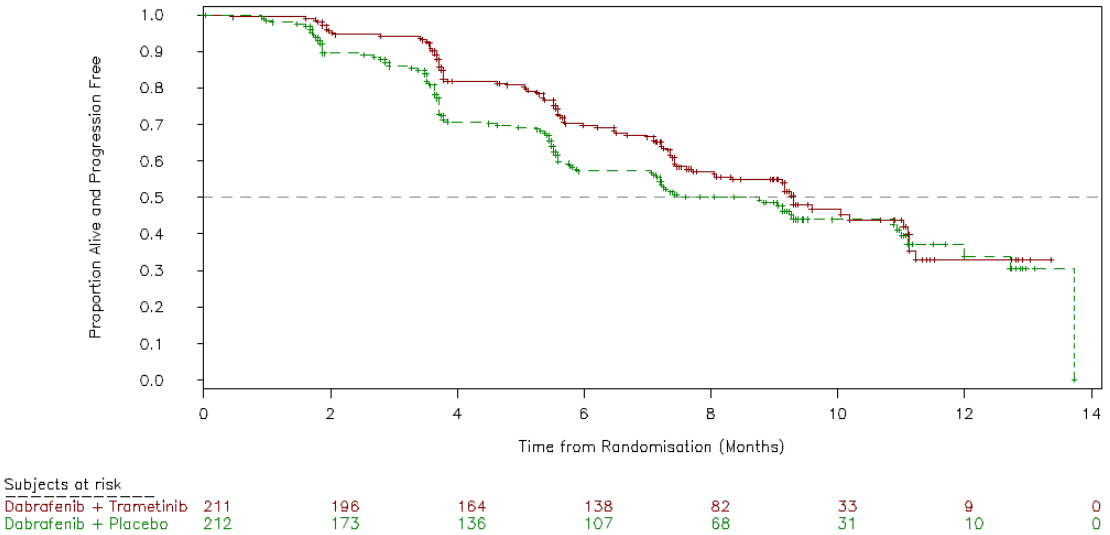


図 2.5.4-7　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（MEK115306 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 12.0010

治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析

治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析を表 2.5.4-9 に示す。

MEK115306 試験では、PFS の頑健性を検討する感度分析を計画しており、以下の解析を行った。

- 病状悪化をイベントとして含める。
- 新たな抗悪性腫瘍療法の開始をイベントに含める。

- 長期にわたる追跡調査不能又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとせず、放射線学的病勢進行をイベントとする。

感度分析の結果、ハザード比（0.71～0.73）及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の PFS の推定値の中央値（9.2～9.3 ヵ月）は、主要解析の結果と一貫性があった。ダブラフェニブ単剤療法群の PFS 推定値の中央値は 7.2～7.6 ヵ月であり、感度分析の結果、打切りが中央値の推定に影響を及ぼしていることが示された。

表 2.5.4-9　治験責任医師判定に基づく PFS の感度分析（MEK115306 試験：ITT 集団）

	病状悪化をイベントとして含める		新たな抗悪性腫瘍療法の開始をイベントに含める		追跡調査不能又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとせず、放射線学的病勢進行をイベントとする	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=212)
被験者数, n (%)						
進行又は死亡（イベント）	103 (49)	113 (53)	108 (51)	124 (58)	105 (50)	119 (56)
PFS の推定値（ヵ月）[a]						
中央値	9.3	7.6	9.2	7.2	9.3	7.6
95%信頼区間	(7.7, 11.1)	(5.9, 10.9)	(7.5, 11.0)	(5.6, 9.1)	(7.7, 11.0)	(5.9, 9.7)
調整ハザード比[b]						
推定値	0.73		0.71		0.73	
95%信頼区間	(0.56, 0.96)		(0.55, 0.92)		(0.56, 0.96)	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.1020, Table 2.1030, Table 2.1040
a. 四分位点の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、 ダブラフェニブ単剤療法群よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が、進行又は死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化割付け時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

独立判定に基づく PFS

独立判定に基づく PFS の要約を 2.7.3.3.2.1.3.3.に示す。

独立判定は治験実施計画書に規定された感度分析の一つである。PFS の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 10.1 ヵ月（95%信頼区間：8.3～11.8）であり、ダブラフェニブ単剤療法群で 9.5 ヵ月（7.3～12.7）であった。独立判定に基づく PFS の解析結果は、治験責任医師判定に基づく PFS の解析結果と一貫性があった。独立判定と治験責任医師判定で PD が一致した割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 87%、ダブラフェニブ単剤療法群で 83%であった。

PFS の部分集団解析

PFS の部分集団解析は、BRAF 変異（V600E、V600K）、ベースラインの LDH（ULN 超、ULN 以下）、病期（IV 期 M1c、IIIC 期／IV 期 M1a／IV 期 M1b）、ECOG PS（0、1）、内臓病変（あり、なし）、病変部位の数（3 部位以上、3 部位未満）による部分集団ごとに検討した。それぞれの部分集団での PFS の解析結果は、ITT 集団における主要解析結果と一貫

性があった。病期が IV 期 M1c、ベースラインの LDH が ULN を超える、内臓病変あり及び病変部位が 3 以上である部分集団は予後が悪く、イベントが早期に発現することが予測されるが、ハザード比は一貫して 1 未満であった。これらのうち、ベースラインの LDH が基準値上限を超える部分集団及び病変部位 3 以上の部分集団では、95%信頼区間が 1 を含まなかった。予後が良好な大部分の部分集団では、ハザード比は 1 未満だが症例数が少ないため 95%信頼区間は広く、1 を含んでいた（2.7.3.3.3.3.2.）。

副次的評価項目

全生存期間（OS）

OS の要約を表 2.5.4-10 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-8 に示す。

95 例が死亡した時点で OS の中間解析を行った。死亡例の内訳は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が 211 例中 40 例（19%）、ダブラフェニブ単剤療法群が 212 例中 55 例（26%）であった。この解析の結果、ダブラフェニブ単剤療法群に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群のハザード比は 0.63（95%信頼区間：0.42～0.94、p＝0.023）であった。

両群の OS の追跡調査期間の中央値は 9.0 ヵ月であり、OS の中央値の点推定値にはまだ到達していなかった。中間解析での有効性に関する中止限界［予測イベント数の 35%：α<0.00028（両側）］には至らなかった。

表 2.5.4-10　OS の要約（MEK115306 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／ トラメチニブ併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=212)
被験者の状態, n (%)		
死亡（イベント）	40 (19)	55 (26)
打切り、追跡調査終了	17 (8)	10 (5)
打切り、追跡調査継続中	154 (73)	147 (69)
OS の推定値（ヵ月）[a]		
25%点 (95%信頼区間)	13.7 (10.1, NR)	9.2 (7.1, NR)
中央値 (95%信頼区間)	NR (14.1, NR)	NR (NR, NR)
75%点 (95%信頼区間)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
調整ハザード比 [b]		
推定値 (95%信頼区間)	0.63 (0.42, 0.94)	
p 値（層別 log-rank 検定）	0.023	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.2010
NR: 到達せず
a. 四分位点の推定値は Brookmeyer - Crowley 法を用いて推定した
b. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、 ダブラフェニブ単剤療法群よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が、死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化割付け時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

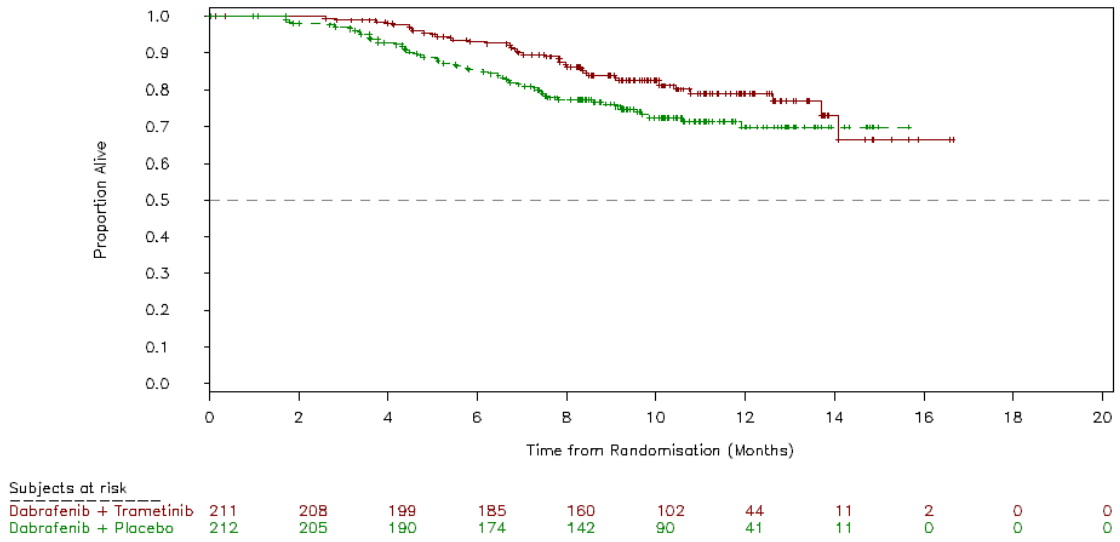


図 2.5.4-8 OS の Kaplan-Meier 曲線（MEK115306 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 12.1010

奏効率

治験責任医師判定に基づく奏効率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 67%（95%信頼区間：59.9～73.0）であり、ダブラフェニブ単剤療法群で 51%（95%信頼区間：44.5～58.4）であった。奏効率の差は 15%（差の 95%信頼区間：5.9～24.5）であり、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の奏効率の差は統計学的に有意であった（p＝0.0015）。同様に独立判定でも、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の奏効率は統計学的に有意に高かった（奏効率の差 15%、差の 95%信頼区間：5.3～24.2、p=0.0024）（2.7.3.3.2.3.3.3.）。

奏効期間

治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.4～NR）、ダブラフェニブ単剤療法群で 10.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5～NR）であった。また、独立判定に基づく奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 9.3 ヵ月（95%信頼区間：8.3～NR）、ダブラフェニブ単剤療法群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.4～NR）であった。

健康関連 QOL の結果

EORTC QLQ-C30 の全般的 QOL は、投与期間中及び病勢進行時にダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でより良好であった。機能スケール（身体、社会、役割、情緒、認知）の大部分がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高い傾向を示し、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて統計学的に有意な改善が認められた評価時点もあった。ダブラフェニブ単剤群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で最も改善が見られた機能スケールは、役割（群間差約 3～6 ポイント）であった（2.7.3.3.2.4.3.2.）。

症状スケールのうち痛みでは、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある良好な改善が全評価時点で認められた。その他の症状スケールではダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群で同様であったが、嘔気嘔吐、下痢、呼吸困難ではダブラフェニブ単剤療法群の方が良好な改善傾向が認められ、安全性プロファイルと一致していた（2.7.3.3.2.4.3.2.）。

EQ-5D においては、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、ベースライン時と比べて病勢進行までの評価期間に視覚評価法スコアの上昇が見られた。ダブラフェニブ単剤療法群では、初期（Week 8、16、24、32）に視覚法評価スコアの上昇が見られたが、後期には減少が認められた。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、調査期間の効用値はベースライン時と比べて上昇が見られたが、ダブラフェニブ単剤療法群では、病勢進行時を含む後期では減少が見られた。

混合モデル反復測定解析（MMRM）を用いて群間の差を検討した結果、病勢進行前までの全評価時点でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が良好な視覚評価法スコアを示し、Week 40 には統計学的に有意な改善が見られた（5.88 ポイント、p＝0.032）。効用値でも、病勢進行までの全評価時点でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で良好な群間差が見られ、Week 16 には統計学的に有意な改善が見られた（0.05 ポイント、p＝0.007）（2.7.3.3.2.4.3.2.）。

2.5.4.4.3.3. 海外第 II 相試験（BRF113220 試験パート C）

主要評価項目（第 1 回データカットオフ）

PFS

治験責任医師判定に基づく PFS を表 2.5.4-11 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-9 に示す。

ITT 集団での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値はダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 9.4 ヵ月（95%信頼区間：8.6～16.7）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：6.4～11.0）、ダブラフェニブ単剤療法群で 5.8 ヵ月（95%信頼区間：4.6～7.4）であった。

治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ（ハザード比 0.39、95%信頼区間：0.25～0.62、p<0.0001）、病勢進行又は死亡のリスクを 61%減少させた。併用投与の効果は 12 ヵ月時点も持続しており、12 ヵ月時の無増悪生存率はダブラフェニブ単剤療法群の 9%（95%信頼区間：3～20）に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群では 41%（95%信頼区間：27～54）であった。

同様に、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ（ハザード比 0.56、95%信頼区間：0.37～0.87、p=0.0057）、病勢進行又は死亡のリスクを 44%減少させた（2.7.3.3.2.1.3.4.）。

表 2.5.4-11　治験責任医師判定に基づく PFS
（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=54）
被験者の状態, n (%)			
進行又は死亡（イベント）	47 (87)	39 (72)	31 (57)
打切り、追跡調査終了	1 (2)	2 (4)	3 (6)
打切り、追跡調査継続中	6 (11)	13 (24)	20 (37)
ハザード比 [a]			
推定値（95%信頼区間）	-	0.56 (0.37, 0.87)	0.39 (0.25, 0.62)
log-rank 検定、p 値	-	0.0057	<0.0001
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）[b]			
25%点（95%信頼区間）	3.8 (3.6, 5.5)	5.5 (3.7, 6.5)	5.8 (5.3, 8.7)
中央値（95%信頼区間）	5.8 (4.6, 7.4)	9.2 (6.4, 11.0)	9.4 (8.6, 16.7)
75%点（95%信頼区間）	9.1 (7.4, 9.4)	12.9 (11.0, NR)	16.7 (12.4, 16.7)
12 ヵ月時点の PFS の Kaplan-Meier 推定値（%）			
推定値（95%信頼区間）	9 (3, 20)	26 (15, 39)	41 (27, 54)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.32, Table 12.144
注: p 値は両側 log-rank 検定に基づくものである。追跡調査不能及び新たな抗悪性腫瘍療法の開始は打切りと取り扱ったが、臨床症状の悪化は除外した
a. ハザード比は Pike 推定値を用いて推定した。単剤療法群に比べてリスクが少ない場合、ハザード比は 1 未満となる
b. 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

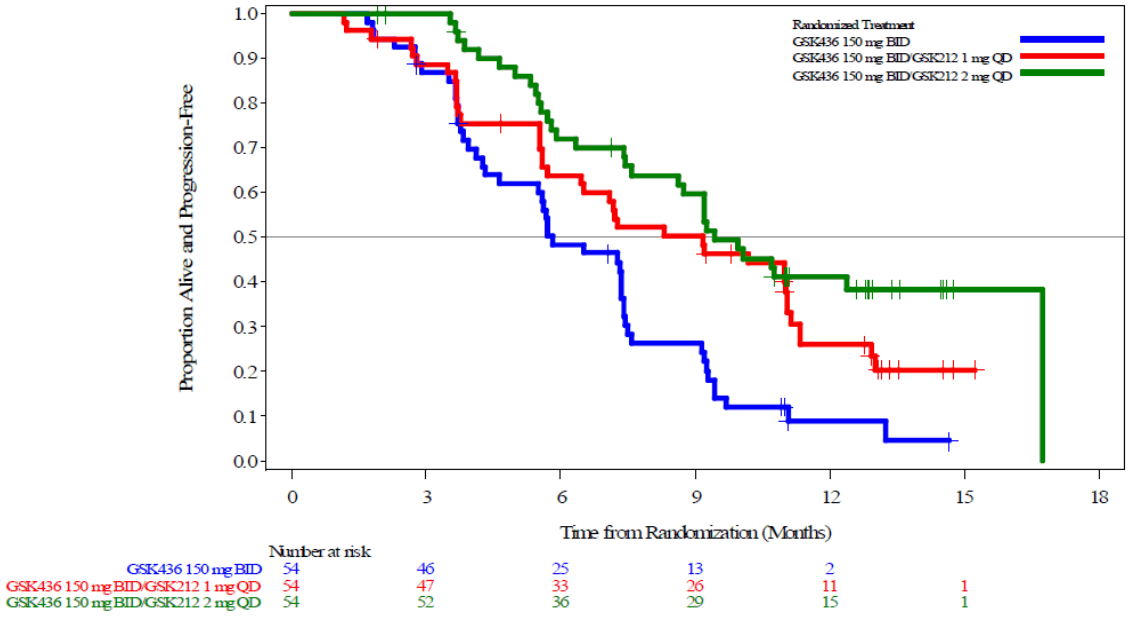


図 2.5.4-9　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.5
GSK436 150 mg BID: ダブラフェニブ単剤療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 1 mg QD: ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg QD: ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群

独立判定に基づく PFS

ダブラフェニブ単剤療法群とダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群を対象とした、治験責任医師判定に基づく PFS と独立判定に基づく PFS を重ね合わせた Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-10 に示す。

独立判定に基づく PFS は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で統計学的に有意で臨床的に意義のある延長が認められた（ハザード比 0.54、95%信頼区間：0.32～0.91、p=0.0121）。PFS の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群では 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.6～NR）、ダブラフェニブ単剤療法群では 7.3 ヵ月（95%信頼区間：5.5～9.4）であった。

治験責任医師判定に基づく PFS と独立判定に基づく PFS を重ね合わせた Kaplan-Meier 曲線を見ると、本試験デザインの特性により、単剤療法群と併用療法群間で情報のある打切り（Informative censoring）のバイアスが生じた可能性が考えられた（2.7.3.3.2.1.3.4.）。

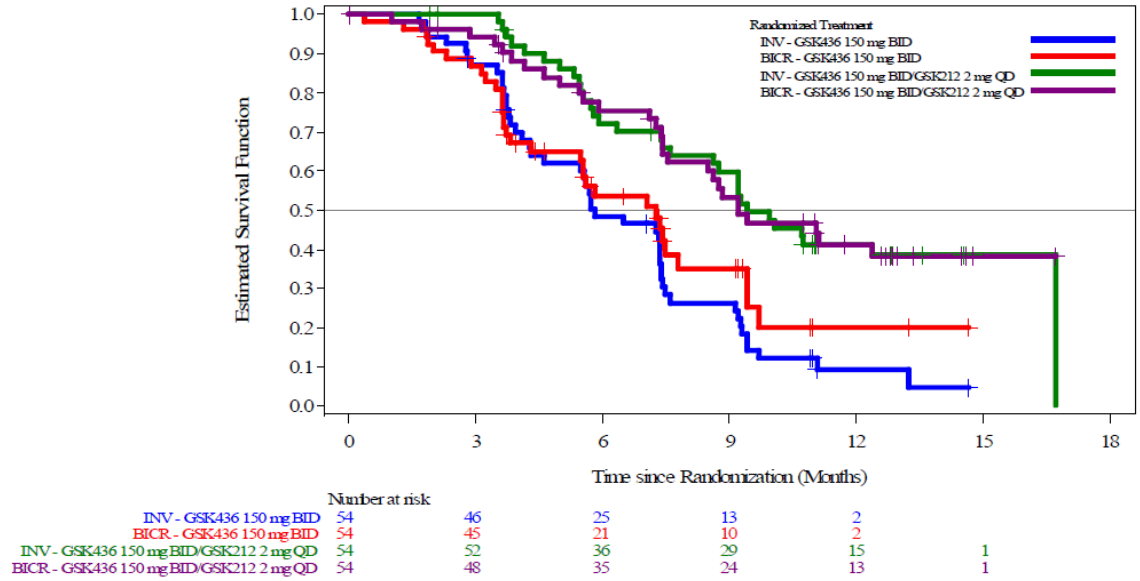


図 2.5.4-10　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.48
INV: 治験責任医師判定, BICR: 独立判定, GSK436 150 mg BID: GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg QD: ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群

PFS の感度分析

評価におけるバイアスの可能性の検討と PFS の結果の頑健性の検証を目的として、PFS の感度分析を実施した。

ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の比較における、PFS の感度分析のハザード比及び 95%信頼区間を 2.7.3.3.2.1.3.4.に示す。

各感度分析におけるダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の PFS のハザード比は、治験責任医師判定と概ね一致していた。責任医師判定

に基づく PFS が感度分析の結果と整合していたことから、PFS の結果は頑健であることが示された。これにより、第 I 種の過誤及び多重性の調整を行わないことについての懸念は軽減されると考えられた（2.7.3.3.2.1.3.4.）。

奏効率

治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、ダブラフェニブ単剤療法群の 54%（95%信頼区間：39.6～67.4）に対してダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群では 76%（95%信頼区間：62.4～86.5）であり、統計学的に有意に高かった（p=0.0264）。

一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の治験責任医師判定に基づく確定奏効率は 50%（95%信頼区間：36.1～63.9）であり、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて統計学的に有意な差は示されなかった（p=0.7730）（2.7.3.3.2.3.3.4.）。

独立判定に基づく確定奏効率は、ダブラフェニブ単剤療法群の 46%（95%信頼区間：32.6～60.4）に比べダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群は 61%（95%信頼区間：46.9～74.1）であり高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.1486）。ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群及びダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群のいずれも、治験責任医師判定に基づく確定奏効率に比べ独立判定に基づく確定奏効率は低かった。注目すべきことに、独立判定では全群で 10 例（6%）の標的病変を確認できなかったため、治験責任医師判定で PR 例となった被験者も Non-CR/Non-PD に分類された（2.7.3.3.2.3.3.4.）。

奏効期間

治験責任医師判定に基づく確定奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群の 5.6 ヵ月（95%信頼区間：4.5～7.4、評価対象：29 例）に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 9.5 ヵ月（95%信頼区間：7.4～NR、評価対象 27 例）であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 10.5 ヵ月（95%信頼区間：7.4～14.9、評価対象 41 例）であった。奏効が認められた被験者のうち、データカットオフ時点で試験を継続していた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群の 29 例中 4 例（14%）に対しダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 27 例中 11 例（41%）であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 41 例中 19 例（46%）であった（2.7.3.3.2.3.3.4.）。

独立判定に基づく奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群で 7.6 ヵ月（95%信頼区間：5.5～NR、評価対象：25 例）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 11.3 ヵ月（95%信頼区間：6.2～NR、評価対象：21 例）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 7.6 ヵ月（95%信頼区間：6.9～NR、評価対象 33 例）であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群で同様であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の奏効期間の中央値は、治験責任医師判定と比べて独立判定で短かった。ダブラフェニブ単剤療法群及びダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の奏効期間の中央値は、治験責任医師判定と比べて独立判定で長かった（2.7.3.3.2.3.3.4.）。

OS（第 2 回データカットオフ）

第 2 回データカットオフにおける OS の要約を表 2.5.4-12、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-11 に示す。

第 2 回データカットオフ時点の追跡調査期間の中央値は全体で 33.6 ヵ月（範囲：30.4～37.1 ヵ月）であった。OS の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 25.0 ヵ月（95%信頼区間：17.5～NR）であり、ダブラフェニブ単剤療法群の 20.2 ヵ月（95%信頼区間：14.5～27.1）に比べて延長が認められた。この約 5 ヵ月の OS の延長により、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群では死亡リスクが 21%低下することが示されたが（ハザード比 0.79、95%信頼区間：0.49～1.27）、統計学的な有意差は示されなかった。なお、ダブラフェニブ単剤療法群の OS の推定にはクロスオーバーした被験者（単剤療法群に無作為化された被験者のうち 45 例）も含まれている。

ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の OS 延長の効果は早期に認められ、追跡調査期間にわたり持続していた。12 ヵ月時及び 24 ヵ月時の生存率は、ダブラフェニブ単剤療法群に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で高かった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の OS の中央値は 18.7 ヵ月（95%信頼区間：13.7～NR）であり、ダブラフェニブ単剤療法群及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群よりも短く、ダブラフェニブ単剤療法群と比べたハザード比は 0.96（95%信頼区間：0.60～1.55）であった。

表 2.5.4-12　OS の要約
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ITT 集団）

	ダブラフェニブ単剤療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=54）
被験者の状態, n (%)			
死亡（イベント）	36 (67)	31 (57)	32 (59)
打切り、追跡調査終了	1 (2)	9 (17)	1 (2)
打切り、追跡調査継続	17 (31)	14 (26)	21 (39)
ハザード比 [a]			
推定値（95%信頼区間）	-	0.96 (0.60, 1.55)	0.79 (0.49, 1.27)
p 値	-	0.8744	0.3341
OS の推定値（ヵ月） [b]			
25%点（95%信頼区間）	10.7 (7.9, 14.5)	10.3 (9.1, 14.1)	13.4 (9.6, 18.6)
中央値（95%信頼区間）	20.2 (14.5, 27.1)	18.7 (13.7, NR)	25.0 (17.5, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (27.1, NR)	NR (28.2, NR)	NR (33.0, NR)
生存率の Kaplan-Meier 推定値（%）			
12 ヵ月時（95%信頼区間）	70 (56, 81)	69 (54, 80)	80 (66, 88)
24 ヵ月時（95%信頼区間）	44 (31, 57)	47 (33, 60)	51 (37, 64)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 12.71, Table 12.142, Table 12.223
注: p 値は両側 log-rank 検定に基づく。ダブラフェニブ単剤療法群はクロスオーバー期のデータも含む
a. ハザード比は Pike 推定値を用いて推定した。単剤療法群に比べてリスクが少ない場合、ハザード比は 1 未満となる
b. 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

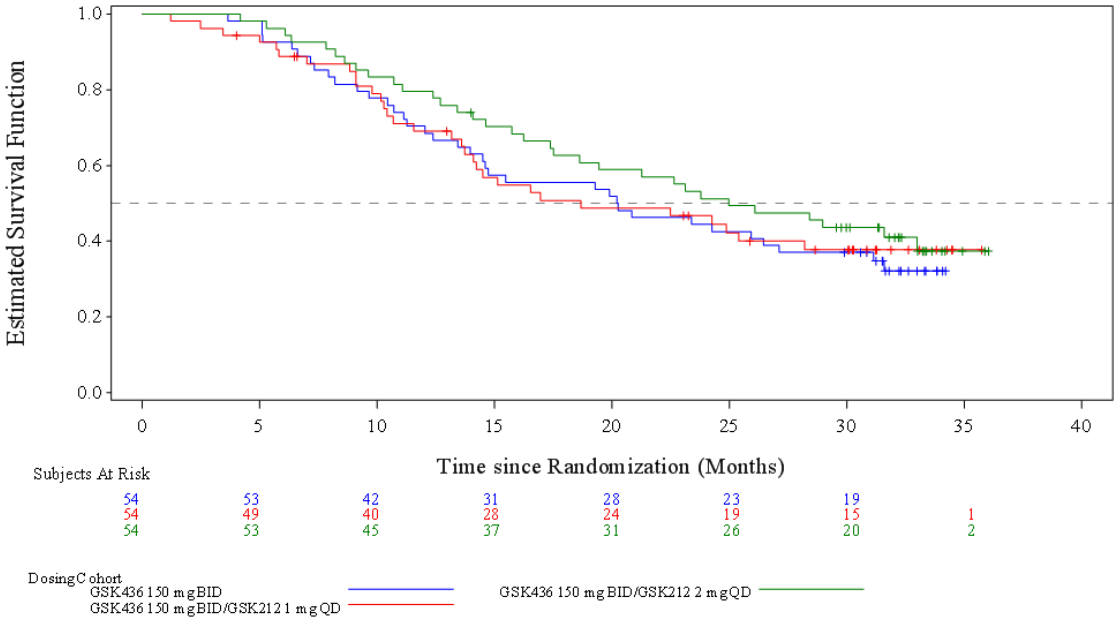


図 2.5.4-11 OS の Kaplan-Meier 曲線
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N194662_00) Figure 12.13
GSK436 150 mg BID: ダブラフェニブ単剤療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 1 mg QD: ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群、GSK436 150 mg BID/GSK212 2 mg QD: ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群

以上より、BRF113220 試験パート C では、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群では、複数の有効性評価項目で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の有効性はダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群と比べて低かった。

2.5.4.4.3.4. 国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）

第 II 相部分

奏効率（主要評価項目）

第 II 相部分の治験責任医師判定及び独立判定に基づく確定奏効率を表 2.5.4-13 に示す。

治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）は 6 例中 2 例（33%）が CR、3 例（50%）が PR、1 例（17%）が SD であり、確定奏効率は 83%（90%信頼区間：41.8～99.1、95%信頼区間：35.9～99.6）であった。正確な 2 項検定（α=0.05）により、治験実施計画書に規定された帰無仮説（確定奏効率が 10%以下）は棄却された（p<0.0001）。

独立判定に基づく最良総合効果（確定）は 6 例中 5 例（83%）が PR、1 例（17%）が SD であり、確定奏効率は 83%（90%信頼区間：41.8～99.1、95%信頼区間：35.9～99.6、p<0.0001）であった。第 II 相部分で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者は、治験責任医師判定及び独立判定で一致していた。

表 2.5.4-13　治験責任医師判定及び独立判定に基づく確定奏効率
（MEK116885 試験 第 II 相部分：ATS 集団）

	第 II 相部分	
	治験責任医師判定 (N=6)	独立判定 (N=6)
最良総合効果（確定）, n (%)		
CR	2 (33)	0
PR	3 (50)	5 (83)
SD	1 (17)	1 (17)
Non-CR/Non-PD	0	0
PD	0	0
評価不能	0	0
確定奏効率		
CR+PR, n (%)	5 (83)	5 (83)
90%信頼区間 [a]	(41.8, 99.1)	(41.8, 99.1)
95%信頼区間 [b]	(35.9, 99.6)	(35.9, 99.6)
p 値 [c]	<0.0001	<0.0001

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 6.010, Table 6.011
a. 正確な両側 90%信頼区間
b. 正確な両側 95%信頼区間
c. 帰無仮説（確定奏効率が 10%以下）に対する正確な 2 項検定による片側 p 値

PFS

治験責任医師判定に基づく PFS に関しては、データカットオフ時点でイベントが観察された 2 例の PFS は 39.1 週間及び 19 週間であった。データカットオフ時点で PD 又は死亡が確認されていない 4 例（打切り例）は、いずれも 24 週間以上（最長 40.7 週間）無増悪を継続中であった。

奏効期間

治験責任医師判定に基づく奏効期間の評価例数は 5 例であった。データカットオフ時点でイベントが観察された 1 例の奏効期間は、16 週間であった。データカットオフ時点で PD 又は死亡が確認されていない 4 例（打切り例）の奏効は持続（範囲：15.1～32.4 週間）していた。

第 I 相部分

奏効率

治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）は 6 例中 5 例が PR、1 例が SD であり、確定奏効率は 83%（90%信頼区間：41.8～99.1、95%信頼区間：35.9～99.6）であった。

独立判定に基づく最良総合効果（確定）は 6 例中 3 例が PR、2 例が Non-CR/Non-PD、1 例が PD であり、確定奏効率は 50%（90%信頼区間：15.3～84.7、95%信頼区間：11.8～88.2）であった。独立判定で標的病変なしと判断された 2 例は、最良総合効果において Non-CR/Non-PD と評価された。

PFS

治験責任医師判定に基づく PFS に関しては、データカットオフ時点でイベント（PD 又は死亡）が観察された被験者は 6 例中 5 例であった。治験責任医師判定に基づく PFS の範囲は 16～48.3 週であり、4 例の PFS が 24 週間を超えていた。

奏効期間

治験責任医師判定に基づく奏効期間の評価において、奏効が認められた 5 例のうちデータカットオフ時点でイベント（PD 又は死亡）が観察された被験者は 4 例であり、残りの 1 例はイベントが観察されなかったため打切り例として取り扱った。治験責任医師判定に基づく奏効期間の範囲は 17.4～45 週であり、4 例の奏効期間が 24 週間を超えていた。

2.5.4.4.4. 試験及び療法を通しての検討

本項では、切除不能又は転移性の BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者が組み入れられた、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外 3 試験（MEK116513 試験、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）及び国内第 I／II 相試験（MEK116885 試験）、ダブラフェニブ単剤療法群の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）、トラメチニブ単剤療法群の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において得られた主な有効性成績（OS、PFS、奏効率、奏効期間）を検討する。

OS

MEK116513 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C、BRF113683 試験及び MEK114267 試験の OS の解析結果の比較を表 2.5.4-14 に示す。

ダブラフェニブ単剤療法である BRF113683 試験においては、化学療法の DTIC 群と比べたダブラフェニブ群の OS のハザード比は 1 未満であり、生存期間の延長傾向が示唆された。

トラメチニブ単剤療法である MEK114267 試験においても、化学療法群と比べたトラメチニブ群のハザード比は 1 未満であり、統計学的に有意な生存期間の延長が示された。なお、BRF1113683 試験及び MEK114267 試験のいずれにおいても、調査期間が短かったため、いずれの群も中央値の算出に必要な期間に到達していなかった。

また、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外 3 試験（MEK116513 試験、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）の OS の解析結果におけるハザード比の推定値は一貫して 1 未満であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群は、BRAF 阻害剤の単剤療法群（MEK116513 試験ではベムラフェニブ単剤療法群、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C ではダブラフェニブ単剤療法群）と比べ、生存期間の延長が示された。

表 2.5.4-14　OS の比較

（MEK116513 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C、BRF113683 試験、MEK114267 試験）

	MEK116513 試験（ITT 集団）		MEK115306 試験（ITT 集団）		BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ（ITT 集団）			BRF113683 試験（ITT 集団）		MEK114267 試験（ITT 集団）	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=352）	ベムラフェニブ単剤療法群（N=352）	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=211）	ダブラフェニブ単剤療法群（N=212）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ単剤療法群（N=54）	ダブラフェニブ群（N=187）	DTIC 群（N=63）	トラメチニブ群（N=214）	化学療法群（N=108）
調査期間の中央値（ヵ月）	11.0	10.0	9.0	9.0	33.6	33.5	33.6	5.1	4.8	4.9	4.8
被験者の状態, n (%)											
死亡（イベント）	100 (28)	122 (35)	40 (19)	55 (26)	32 (59)	31 (57)	36 (67)	21 (11)	9 (14)	35 (16)	29 (27)
打切り、追跡調査終了	16 (5)	28 (8)	17 (8)	10 (5)	1 (2)	9 (17)	1 (2)	6 (3)	5 (8)	10 (5)	14 (13)
打切り、追跡調査継続	236 (67)	202 (57)	154 (73)	147 (69)	21 (39)	14 (26)	17 (31)	160 (86)	49 (78)	169 (79)	65 (60)
OS の推定値（ヵ月）[a]											
25%点（95%信頼区間）	10.9 (9.3, 13.8)	8.9 (7.8, 10.4)	13.7 (10.1, NR)	9.2 (7.1, NR)	13.4 (9.6, 18.6)	10.3 (9.1, 14.1)	10.7 (7.9, 14.5)	NR (7.4, NR)	6.9 (5.6, NR)	NR (5.9, NR)	4.9 (3.8, 6.8)
中央値（95%信頼区間）	NR (18.3, NR)	17.2 (16.4, NR)	NR (14.1, NR)	NR (NR, NR)	25.0 (17.5, NR)	18.7 (13.7, NR)	20.2 (14.5, 27.1)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (6.8, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (18.0, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (33.0, NR)	NR (28.2, NR)	NR (27.1, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
調整ハザード比											
推定値（95%信頼区間）	0.69[b] (0.53, 0.89)		0.63[b] (0.42, 0.94)		0.79[c] (0.49, 1.27)	0.96[c] (0.60, 1.55)	-	0.61[d] (0.25, 1.48)		0.54[e] (0.32, 0.92)	
p 値	0.005[b]		0.023[b]		0.3341[c]	0.8744[c]	-	-		0.0136[e]	

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.4220, Table 2.1010, CSR (2013N176386_00) Table 1.4220, Table 2.2010, CSR (2014N194662_00) Table 9.98, Table 12.71, CSR (2011N119043_00) Table 6.7001, Table 7.2001, CSR (2011N125978_00) Table7.116, Table7.30

NR: 到達せず

a. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

b. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、ベムラフェニブ単剤療法群／ダブラフェニブ単剤療法群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が、リスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-Rank 検定の p 値は、無作為化時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

c. ダブラフェニブ単剤療法群と比較したハザード比と 95%信頼区間を示す。ハザード比は Pike 推定量を用いて推定した。ダブラフェニブ単剤療法群に比べてリスクが少ない場合、ハザード比は 1 未満となる。p 値は両側 log-rank 検定に基づく。ダブラフェニブ単剤療法群はクロスオーバー期のデータも含む

d. ハザード比は Pike 推定量を用いて推定した。ハザード比が 1 未満の場合、DTIC 群に比べてダブラフェニブ群でリスクが低いことを示す。ハザード比はスクリーニング時の病期で調整した

e. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法群に比べてトラメチニブ群でリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した

PFS

MEK116513 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C、BRF113683 試験及び MEK114267 試験の PFS の解析結果の比較を表 2.5.4-15 に示す。

ダブラフェニブ単剤療法である BRF113683 試験では、化学療法の DTIC 群と比べたダブラフェニブ群の PFS は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。

トラメチニブ単剤療法である MEK114267 試験においても、化学療法群と比べたトラメチニブ群の PFS は、主要解析対象集団である Primary Efficacy 集団のみならず ITT 集団でも、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。

また、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外 3 試験（MEK116513 試験、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）の PFS の解析において、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、BRAF 阻害剤の単剤療法（MEK116513 試験ではベムラフェニブ単剤療法群、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C ではダブラフェニブ単剤療法群）と比べて、統計学的に有意な PFS の延長が一貫して示された。

表 2.5.4-15　治験責任医師判定に基づく PFS の比較

（MEK116513 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C、BRF113683 試験、MEK114267 試験）

	MEK116513 試験（ITT 集団）		MEK115306 試験（ITT 集団）		BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ（ITT 集団）			BRF113683 試験（ITT 集団）		MEK114267 試験（ITT 集団）	
	ダブラフェニブ／トラメチニブ 併用療法群 (N=352)	ベムラフェニブ 単剤療法群 (N=352)	ダブラフェニブ／トラメチニブ 併用療法群 (N=211)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=212)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 (N=54)	ダブラフェニブ 単剤療法群 (N=54)	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
調査期間の中央値	11.0	10.0	9.0	9.0	14.1	14.0	14.1	5.1	4.8	4.9	4.8
被験者数, n (%)											
進行又は死亡	166 (47)	217 (62)	102 (48)	109 (51)	31 (57)	39 (72)	47 (87)	77 (41)	41 (65)	118 (55)	77 (71)
打切り、追跡調査終了	24 (7)	52 (15)	14 (7)	22 (10)	3 (6)	2 (4)	1 (2)	7 (4)	5 (8)	9 (4)	10 (9)
打切り、追跡調査継続	162 (46)	83 (24)	95 (45)	81 (38)	20 (37)	13 (24)	6 (11)	103 (55)	17 (27)	87 (41)	21 (19)
PFS の推定値（ヵ月）[a]											
25%点（95%信頼区間）	5.5 (5.3, 6.8)	3.7 (3.6, 3.9)	5.6 (4.8, 6.5)	3.7 (3.6, 5.3)	5.8 (5.3, 8.7)	5.5 (3.7, 6.5)	3.8 (3.6, 5.5)	4.2 (2.9, 4.7)	1.4 (1.2, 1.5)	2.7 (1.7, 2.8)	1.2 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	9.4 (8.6, 16.7)	9.2 (6.4, 11.0)	5.8 (4.6, 7.4)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
75%点（95%信頼区間）	NR (16.1, NR)	12.9 (11.2, NR)	NR (11.2, NR)	13.7 (12.0, 13.7)	16.7 (12.4, 16.7)	12.9 (11.0, NR)	9.1 (7.4, 9.4)	NR (6.9, NR)	4.9 (2.9, NR)	7.1 (5.0, NR)	4.8 (2.8, 6.9)
ハザード比											
推定値（95%信頼区間）	0.56[b] (0.46, 0.69)		0.75[b] (0.57, 0.99)		0.39[c] (0.25, 0.62)	0.56[c] (0.37, 0.87)	-	0.30[d] (0.18, 0.51)		0.45[e] (0.33, 0.63)	
p 値	<0.001[b]		0.035[b]		<0.0001[c]	0.0057[c]	-	<0.0001[d]		<0.0001[e]	

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.4220, Table 2.2010, CSR (2013N176386_00) Table 1.4220, Table 2.1010, CSR (2012N143453_01) Table 9.98, Table 12.32, CSR (2011N119043_00) Table 6.7001, Table 7.1015, CSR (2011N125978_00) Table7.116, Table7.4

NR: 到達せず

a. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

b. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、ベムラフェニブ単剤療法群／ダブラフェニブ単剤療法群に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が、進行又は死亡のリスクが低いことを示す。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は、無作為化時の層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

c. ダブラフェニブ単剤療法群と比較したハザード比と 95%信頼区間を示す。ハザード比は Pike 推定量を用いて推定した。ダブラフェニブ単剤療法群に比べてリスクが少ない場合、ハザード比は 1 未満となる。p 値は両側 log-rank 検定に基づく。追跡調査不能及び新たな抗悪性腫瘍療法の開始は打切りと取り扱ったが、臨床症状の悪化は除外した

d. ハザード比は Pike 推定量を用いて推定した。ハザード比が 1 未満の場合、DTIC 群に比べてダブラフェニブ群でリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値はスクリーニング時の病期で調整した

e. Pike 推定量を用いてハザード比を推定した。ハザード比が 1 未満の場合、化学療法群に比べてトラメチニブ群でリスクが低いことを示している。ハザード比及び層別 log-rank 検定の p 値は進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴及びベースラインの LDH で調整した。

奏効率

MEK116513 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C 及び MEK116885 試験の奏効率の解析結果の比較を表 2.5.4-16 に示す。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外 3 試験（MEK116513 試験、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）の奏効率については、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、BRAF 阻害剤の単剤療法（MEK116513 試験ではベムラフェニブ単剤療法群、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C ではダブラフェニブ単剤療法群）と比べて、統計学的に有意に高い奏効率が一貫して示された［BRF113220 試験パート C のダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群を除く］。

BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫を対象としたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 II 相パートでは、併用療法による治療を受けた BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者 6 例中 5 例で奏効（奏効率 83%）が確認されており、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できると考えられた。

表 2.5.4-16　治験責任医師判定に基づく奏効率の比較

（MEK116513 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C、MEK116885 試験）

	MEK116513 試験（ITT 集団）		MEK115306 試験（ITT 集団）		BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ（ITT 集団）			MEK116885 試験 第 II 相部分（ATS 集団）
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=351）	ベムラフェニブ単剤療法群（N=350）	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=210)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=210)	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ単剤療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（N=6）
最良総合効果, n (%)								
CR	47 (13)	27 (8)	22 (10)	18 (9)	5 (9)	3 (6)	2 (4)	2 (33)
PR	179 (51)	153 (44)	118 (56)	90 (43)	36 (67)	24 (44)	27 (50)	3 (50)
SD	92 (26)	106 (30)	54 (26)	69 (33)	13 (24)	24 (44)	22 (41)	1 (17)
PD	22 (6)	38 (11)	13 (6)	19 (9)	0	2 (4)	3 (6)	0
評価不能	11 (3)	26 (7)	3 (1)	14 (7)	0	1 (2)	0	0
奏効率								
CR+PR, n (%)	226 (64)	180 (51)	140 (67)	108 (51)	41 (76)	27 (50)	29 (54)	5 (83)
95%信頼区間	(59.1, 69.4)	(46.1, 56.8)	(59.9, 73.0)	(44.5, 58.4)	(62.4, 86.5)	(36.1, 63.9)	(39.6, 67.4)	(35.9, 99.6)
奏効率の差								
CR+PR (%)	13		15		22	-4	-	-
差の 95%信頼区間	(5.7, 20.2)		(5.9, 24.5)		(2.5, 40.7)	(-23.1, 15.9)	-	-
p 値	0.0005[a]		0.0015[a]		0.0264[b]	0.7730[b]	-	-

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.3010, CSR (2013N176386_00) Table 2.3010, CSR (2012N143453_01) Table 12.19, CSR (2014N196181_00) Table 6.010

a. p 値の算出には $\chi 2$ 乗検定を用いた

b. p 値と 95%信頼区間は条件付けしない正確法で算出した

奏効期間

MEK116513 試験、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C の奏効期間の解析結果の比較を表 2.5.4-17 に示す。

MEK115306 試験における治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群の方がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べて長かったが、MEK116513 試験及び BRF113220 試験パート C においては、ベムラフェニブ単剤療法群又はダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群が長かった。

表 2.5.4-17　治験責任医師判定に基づく奏効期間
（MEK116513 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C）

	MEK116513 試験 ITT 集団		MEK115306 試験 ITT 集団		BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ ITT 集団		
	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=352）	ベムラフェニブ単剤療法群（N=352）	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（N=211）	ダブラフェニブ単剤療法群（N=212）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（N=54）	ダブラフェニブ単剤療法群（N=54）
被験者数, n (%)							
奏効例	226	181	140	109	41	27	29
PD 又は死亡	89 (39)	93 (51)	53 (38)	39 (36)	21 (51)	15 (56)	25 (86)
打切り、追跡調査終了	3 (1)	12 (7)	4 (3)	4 (4)	1 (2)	1 (4)	0
打切り、追跡調査継続	134 (59)	76 (42)	83 (59)	66 (61)	19 (46)	11 (41)	4 (14)
奏効期間（ヵ月）							
25%点（95%信頼区間）	7.1 (5.6,7.6)	5.6 (4.6, 5.7)	5.6 (4.6, 6.7)	5.6 (4.2, 7.4)	6.3 (3.7, 8.1)[a]	5.5 (3.7, 9.2)[a]	3.9 (3.7, 5.5)[a]
中央値（95%信頼区間）	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3,9.3)	9.2 (7.4, NR)	10.2 (7.5, NR)	10.5 (7.4, 14.9)[a]	9.5 (7.4, NR)[a]	5.6 (4.5, 7.4)[a]
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (10.2, NR)	14.9 (NR, NR)[a]	NR (9.5, NR)[a]	7.6 (5.6, 11.3)[a]

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.4010, CSR (2013N176386_00) Table 2.4010, CSR (2012N143453_01) Table 12.63
NR: 到達せず
a. 信頼区間は Brookmeyer Crowley 法を用いて推定した

健康関連 QOL

探索的評価項目ではあるが健康関連 QOL でもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が確認されている。MEK116513 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、全般的 QOL のベースラインからの改善が病勢進行に至るまで一貫して認められた。また、全般的 QOL のベムラフェニブ単剤療法群と比べた統計学的に有意かつ臨床的に意義がある群間差が一貫して認められた。その他のスケールでの結果も含め、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群は良好な QOL の改善を示した。MEK116513 試験ほど顕著ではないが、MEK115306 試験においてもダブラフェニブ単剤療法に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でより良好な QOL の改善が認められた。さらに、ダブラフェニブ単剤療法の BRF113683 試験でも DTIC（化学療法）に比べてダブラフェニブ単剤療法でより良好な QOL の改善が認められている。これらの結果から、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は既存治療の中で最も良好な QOL の改善を示す治療法の一つとして期待される。

2.5.4.5. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.5.4.5.1. ダブラフェニブ単剤療法

BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対するダブラフェニブの用法・用量は、主にダブラフェニブ単剤療法の海外第 I 相試験（BRF112680 試験）、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）、国内第 I 相試験（BRF116056 試験）、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）及び国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の成績に基づいて設定した。

ダブラフェニブの海外第 I 相試験（BRF112680 試験）において、BRAF 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 184 例を対象にダブラフェニブを反復経口投与（12～35 mg を 1 日 1 回投与、1 回 35～300 mg を 1 日 2 回投与、1 回 100 mg を 1 日 3 回投与）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。その結果、最大耐量（Maximum tolerated dose、MTD）には到達しなかったが、以下に示す主な理由から、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与がダブラフェニブ単剤療法における推奨用量として決定された。

- ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与において管理可能な安全性プロファイルが確認された。
- 150 mg と比較して 200 mg を 1 日 2 回反復投与後の曝露量に有意な増加は認められなかった。
- BRAF V600 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者における腫瘍内 ERK リン酸化阻害率の中央値は 83.9%（レンジ：38.0%, 93.3%）で、著しい酵素経路の阻害が示唆された。腫瘍バイオマーカー（pERK）の解析から、150 mg を 1 日 2 回経口投与において予測された標的阻害率（80%超）に達した。阻害率は高用量でも同程度であった。
- 150 mg を 1 日 2 回経口投与の開始から 9 週間後に認められた奏効率は 50%（95%信頼区間：24.7～75.3）であった。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした海外第 III 相試験（BRF113683 試験）において、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与は、これまでに広く使用されてきた化学療法（DTIC）よりも優れた有効性を示した。海外第 III 相試験（BRF113683 試験）に限らず、各臨床試験では、ダブラフェニブの投与を中断又は段階的に減量することで有害事象を管理することが可能であった。以上から、海外ではダブラフェニブ単剤療法において推奨される用法・用量として、ダブラフェニブを 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与が選択された。なお、海外第 I 相試験（BRF112680 試験）では、ダブラフェニブカプセルの剤殻はゼラチンカプセルが使用されていたが、海外第Ⅲ相試験（BRF113683 試験）では、ヒプロメロース（HPMC）カプセルが使用された。HPMC カプセルを経口投与したときの曝露量はゼラチンカプセルと比較して高値になるが、HPMC カプセル使用時の安全性プロファイルは、ゼラチンカプセル使用時の安全性プロファイルと同様であった（2.5.5.2.1.5.）。

国内では、ダブラフェニブの国内第 I 相試験（BRF116056 試験）において、BRAF 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 12 例を対象にダブラフェニブとして 1 回 75 mg、100 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態を主に評価した。その結果、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの忍容性は良好であり、観察された有害事象は海外臨床試験においても観察されていた。ダブラフェニブを 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中濃度について、国内第 I 相試験（BRF116056 試験）では HPMC カプセルが使用されたため、同じカプセルが使用された海外第 I /II 相試験（BRF113220 試験）でのパート D の成績を比較した結果、いずれも個体間のばらつきが大きく、日本人と外国人の間に明らかな民族差は確認されなかった（2.7.2.3.1.3.）。

2.5.4.5.2. トラメチニブ単剤療法

BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対するトラメチニブの用法・用量は、主にトラメチニブ単剤療法の海外第 I 相試験（MEK111054 試験）、海外第 III 相試験（MEK114267 試験）、国内第 I 相試験（MEK114784 試験）、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）及び国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の成績に基づいて設定した。

トラメチニブ単剤療法の海外第 I 相試験（MEK111054 試験）において、固形癌患者又はリンパ腫患者を対象にトラメチニブを単回経口投与（0.125 mg～10 mg）又は反復経口投与（0.125 mg～4 mg）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。MEK111054 試験の結果、トラメチニブ単剤療法の MTD は 3 mg を 1 日 1 回投与で、推奨される用法・用量は以下に示す主な理由から 2 mg を 1 日 1 回投与と決定された。

- BRAF 又は NRAS 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象に、用量と腫瘍バイオマーカー（pERK、Ki67、p27 等）の関係を検討した。概して、曝露量の増加又は用量の増量に伴い、反応性（ベースラインからの変化率）も増大した。2 mg を 1 日 1 回投与したときに認められた変化の中央値は、pERK の 62%抑制、Ki67 の 83%抑制、及び p27 の 171%増加であった。このように、MAPK/ERK 経路の阻害が確認された。
- 2 mg を 1 日 1 回投与したときに、部分奏効又は完全奏効と定義される臨床効果が、悪性黒色腫を含む異なる癌腫で認められた。BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団のうち、トラメチニブ 2 mg の投与を受けた被験者 16 例では、5 例で PR、2 例で CR が認められ、奏効率は 44%（95%信頼区間：19.8～70.1）であった。
- BRAF 変異細胞株を用いた in vitro 細胞増殖抑制モデルでの IC90 の平均値に基づき、トラメチニブの標的濃度は 10.4 ng/mL と推定された。2 mg を 1 日 1 回投与したときの濃度・時間プロファイルの中央値は、投与期間にかかわらず標的濃度を超えていた。

- 2 mg を 1 日 1 回投与したときの実測トラフ濃度に基づいて実施したモンテカルロシミュレーションから、この投与量では、被験者の 79%で標的濃度（10.4 ng/mL）を超えると予測された。

BRAFV600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与は、これまでに広く使用されてきた化学療法（DTIC 又はパクリタキセル）よりも優れた有効性を示した。海外第 III 相試験（MEK114267 試験）に限らず、各臨床試験では、トラメチニブの投与を中断又は段階的に減量することで有害事象を管理することが可能であった。以上から、海外では、トラメチニブ単剤療法において推奨される用法・用量として、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与が選択された。

国内では、トラメチニブの国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1 において 13 例の固形癌患者を対象にトラメチニブとして 1 mg、2 mg 又は 3 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を主に評価した。その結果、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの忍容性は良好であり、観察された有害事象は海外臨床試験においても観察されていた。また血漿中トラメチニブ濃度を海外第 I 相試験（MEK111054 試験）と比較した結果、いずれの試験でも個体間のばらつきが大きく日本人と外国人の間で明らかな民族差は確認されなかった（2.7.2.3.2.4.）。

2.5.4.5.3. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）では、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者又は結腸直腸癌患者を対象に安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価した。本試験の用量漸増試験パートでは BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者又は結腸直腸癌患者 135 例において、ダブラフェニブとして 1 回 75 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 日 1 回 1 mg、1.5 mg 又は 2 mg を経口投与のうち、4 つの用法・用量の組み合わせにおける安全性及び忍容性が評価された。本パートの結果、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の高用量の組合せ（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 日 1 回 2 mg を経口投与の併用）において良好な忍容性が確認された。更に本試験の第 II 相無作為化比較試験パートにおいて、BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象に 2 レジメンの併用療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 日 1 回 1 mg 又は 2 mg を経口投与との併用）の有効性についてダブラフェニブ単剤療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与）と比較した。主要評価項目の ITT 集団の 162 例［ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 54 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 54 例、ダブラフェニブ単剤療法群 54 例）、参加した患者はすべて BRAF V600E/K 陽性悪性黒色腫患者であった］における PFS の解析において、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブとトラメチニブの併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意な PFS の延長が認められたが、トラメチニブ 1 日 1 回 1 mg の経口投与に比べ、トラメチニブ 1 日 1 回 2 mg の経口投与とダブラフェニブ 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与を併用したときの方が、総じて有効性が優れている傾向にあっ

た。さらに、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）及び海外第 III 相試験（MEK115306 試験）において、ダブラフェニブとトラメチニブの併用（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 日 1 回 2 mg を経口投与との併用）はベムラフェニブ単剤療法又はダブラフェニブ単剤療法と比較して優れた有効性を示し、管理可能な安全性プロファイルが確認された。これらの海外臨床試験成績の結果、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与及びトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与は、併用投与においても推奨される用法・用量として選択された。

国内では、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 I 相パートにおいて BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 6 例を対象にダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の安全性、忍容性及び薬物動態を主に評価した。登録された患者 6 例（すべて BRAF V600E 遺伝子変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者）における安全性及び忍容性の評価の結果、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 日 1 回 2 mg を経口投与の併用の良好な忍容性と管理可能な安全性プロファイルが確認された。また、併用時における血漿中トラメチニブ濃度を海外第 I / II 相試験（BRF113220 試験）のパート D と比較した結果、いずれの試験でも個体間のばらつきが大きく、日本人と外国人の間で明らかな民族差は確認されなかった（2.7.2.3.3.3.）。更に、本試験の第 II 相パートにおいて、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 6 例を対象にダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の有効性を主に評価した。登録された患者 6 例（すべて BRAF V600E 遺伝子変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者）における有効性の評価の結果、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 日 1 回 2 mg を経口投与の併用による治療を受けた患者 6 例中 5 例で奏効［奏効率 83%（95%信頼区間：35.9～99.6）］が認められたため、併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できる。

以上の結果から、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法において、海外で推奨されているダブラフェニブの用法・用量（ダブラフェニブを 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与）は、国内においても適切な用法・用量であり、国内における用法・用量（案）として「通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回に経口投与する」を設定した。同様に海外で推奨されているトラメチニブの用法・用量（トラメチニブを 2 mg を 1 日 1 回投与）も、国内においても適切な用法・用量であり、国内における用法・用量（案）として「通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。」を設定した。

2.5.4.6. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性の結論

主に海外第 III 相試験（MEK116513 試験）、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）、海外第 I/II 相試験の第 II 相無作為化比較試験パート（BRF113220 試験パート C）及び国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の有効性成績に基づくダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性の結論を以下に示す。

- OS

  MEK116513 試験では、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブとトラメチニブ併用療法における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある OS の延長が確認された［OS の中央値：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群未到達（95%信頼区間：18.3～NR）、ベムラフェニブ群 17.2 ヵ月（95%信頼区間：16.4～NR）、ハザード比 0.69（95%信頼区間：0.53～0.89）、p=0.005］。また、MEK115306 試験では、イベント数が未成熟であったが、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法で OS が延長する傾向が認められた（ハザード比 0.63、95%信頼区間：0.42～0.94、p＝0.023）。また、同様の生存期間延長の傾向は BRF113220 試験パート C においても認められており、ダブラフェニブ単剤療法と比べたダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の生存期間の延長傾向は試験間で一貫していた。

- PFS

  MEK116513 試験では、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブとトラメチニブ併用療法における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある差が認められた［PFS の中央値：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 11.4 ヵ月（95%信頼区間：9.9～14.9）、ベムラフェニブ単剤療法群 7.3 ヵ月（95%信頼区間：5.8～7.8）、ハザード比 0.56（95%信頼区間：0.46～0.69）、p<0.001］。MEK115306 試験では、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法における統計学的に有意な PFS の延長が認められた［PFS の中央値：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 9.3 ヵ月（95%信頼区間：7.7～11.1）、ダブラフェニブ単剤療法群 8.8 ヵ月（95%信頼区間：5.9～10.9）、ハザード比 0.75（95%信頼区間：0.57～0.99）、p=0.035］。

- 奏効率

  MEK116513 試験では、治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 64%（95%信頼区間：59.1～69.4）であり、ベムラフェニブ単剤療法群 51%（95%信頼区間：46.1～56.8）と比べて高く、その差 13%は統計学的に有意な差であった（差の 95%信頼区間：5.7～20.2、p＝0.0005）。CR が認められた被験者の割合も、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（13%）が、ベムラフェニブ単剤療法群（8%）と比べて高かった。MEK115306 試験での治験責任医師判定に基づく奏効率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 67%（95%信頼区間：59.9～73.0）であり、ダブラフェニブ単剤療法群 51%（95%信頼区間：44.5～58.4）であった。奏効率の差は 15%（差の 95%信頼区間：5.9～24.5）であり、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の奏効率の差は統計学的に有意であった（p＝0.0015）。MEK116885 試験の第 II 相部分では、6 例中 5 例で奏効（奏効率 83.3%）が確認されており、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できると考えられた。

- 奏効期間
  MEK116513 試験の治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 13.8 ヵ月（95%信頼区間：11.0～NR）、ベムラフェニブ単剤療法群で 7.5 ヵ月（95%信頼区間：7.3～9.3）であった。MEK115306 試験の治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 9.2 ヵ月（95%信頼区間：7.4～NR）、ダブラフェニブ単剤療法群で 10.2 ヵ月（95%信頼区間：7.5～NR）であった。

- 健康関連 QOL
  MEK116513 試験、MEK115306 試験及び BRF113683 試験における健康関連 QOL の評価より、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は既存治療の中で最も良好な QOL の改善を示す治療法の一つとして期待される結果が得られた。

以上の通り、海外の臨床試験を通じて、BRAF 阻害剤の単剤療法（ダブラフェニブ単剤療法又はベムラフェニブ単剤療法）と比べたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のより優れた有効性が一貫して示された。また国内の臨床試験においてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できることが示された。このことからダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫を有する日本人患者に対する有効な治療法となり得ると考えられる。

2.5.5. 安全性の概括評価

B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase（BRAF）V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床的安全性を評価するため、以下のダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内外の臨床試験（13 試験）を用いた。

ダブラフェニブ単剤療法（5 試験）

＜評価資料＞

- 国内 BRF116056（第 I 相）
- 海外 BRF113683（第 III 相）

＜参考資料＞

- 海外 BRF113929（第 II 相）
- 海外 BRF113710（第 II 相）
- 海外 BRF112680（第 I 相）

トラメチニブ単剤療法（4 試験）

＜評価資料＞

- 国内 MEK114784（第 I 相）
- 海外 MEK114267（第 III 相）

＜参考資料＞

- 海外 MEK113583（第 II 相）
- 海外 MEK111054（第 I 相）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（4 試験）

＜評価資料＞

- 国内 MEK116885（第 I/II 相）
- 海外 MEK116513（第 III 相）
- 海外 MEK115306（第 III 相）
- 海外 BRF113220（第 I/II 相）

安全性の評価に用いた臨床試験の概略を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1　安全性の評価に用いた臨床試験の概略

試験 評価／参考資料	デザイン	試験の目的	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路）
ダブラフェニブ単剤療法				
国内 BRF116056 評価資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF 変異陽性固形癌の患者	ダブラフェニブ（HPMC カプセル）75、100 又は 150 mg 単回投与。6 日間休薬後、ダブラフェニブ 1 回 75 mg、100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回経口投与。
海外 BRF113683 評価資料	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	有効性、安全性、忍容性、薬物動態、QOL	BRAF V600E 変異陽性の進行性（切除不能な III 期）又は転移性（IV 期）悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ単剤療法群：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。 DTIC 群：DTIC 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与。
海外 BRF113929 参考資料	第 II 相、非盲検	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫（IV 期）で脳転移病変を有する患者	ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。
海外 BRF113710 参考資料	第 II 相、非盲検	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫（IV 期）の患者	ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。
海外 BRF112680 参考資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	ヒトへの初回投与、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	BRAF 変異陽性を含む固形癌の患者	パート 1（用量漸増フェーズ）：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）12 mg 1 日 1 回～1 回 300 mg 1 日 2 回経口投与。 パート 2（コホート拡大フェーズ）：＜コホート A 及び B＞ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。＜コホート C＞ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 50 mg 1 日 2 回経口投与。パート 2 のコホート A 又は B の一部の被験者でミダゾラムとの相互作用を検討。
トラメチニブ単剤療法				
国内 MEK114784 評価資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	固形癌患者	パート 1（単剤療法）：トラメチニブ 1、2 又は 3 mg 1 日 1 回経口投与。 パート 2（併用療法）：トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与及びゲムシタビン 1000 mg/m^2 週 1 回を 3 週間連続して静脈内投与を併用。
海外 MEK114267 評価資料	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	有効性、安全性、薬物動態、薬力学、QOL	進行性（切除不能な IIIc 期）又は転移性（IV 期）BRAF V600E 又は V600K 変異陽性皮膚悪性黒色腫の患者	トラメチニブ単剤療法群：トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与。 化学療法群：DTIC 1000 mg/m^2 又はパクリタキセル 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与。

試験 評価／参考資料	デザイン	試験の目的	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路）
海外 MEK113583 参考資料	第 II 相、非盲検	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF 変異陽性の悪性黒色腫（BRAF 阻害剤の治療歴がある及び治療歴がない）の患者	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与。
海外 MEK111054 参考資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	最大耐量、有効性、安全性、薬物動態、薬力学	パート 1：固形癌又はリンパ腫の患者 パート 2：悪性黒色腫、膵癌、非小細胞肺癌、KRAS 又は BRAF 変異陽性結腸直腸癌、又は BRAF 変異陽性のその他の腫瘍を有する患者 パート 3：固形癌患者	パート 1：＜21/7 レジメン＞トラメチニブ 0.125～2 mg 1 日 1 回 21 日間経口投与した後に 7 日間休薬。＜LD/LD/QD レジメン＞トラメチニブ 6、8 又は 10 mg を 2 日間初期負荷投与後、トラメチニブ 2、2.5 又は 3 mg 1 日 1 回経口投与。＜LD/QD レジメン＞トラメチニブ 6 mg 1 日初期負荷投与後、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与。＜QD レジメン＞トラメチニブ 2.5、3 又は 4 mg 1 日 1 回経口投与。 パート 2：トラメチニブ 2 又は 2.5 mg 1 日 1 回経口投与。 パート 3：＜QD/QD レジメン＞Day 1～15 までトラメチニブ 0.5、1、2 又は 2.5 mg で 1 日 1 回経口投与後、トラメチニブ 2 又は 2.5 mg 1 日 1 回経口投与。
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床試験				
国内 MEK116885 評価資料	第 I／II 相、非盲検	第 I 相：安全性、忍容性、薬物動態、有効性 第 II 相：有効性、安全性、忍容性	第 I 相：BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌の患者、第 II 相：BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能（IIIc 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回を併用で経口投与。
海外 MEK116513 評価資料	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	有効性、安全性、QOL	BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性（切除不能な IIIc 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 ベムラフェニブ群：ベムラフェニブ 1 回 960 mg 1 日 2 回を経口投与。
海外 MEK115306 評価資料	第 III 相、無作為化、二重盲検、群間比較	有効性、安全性、薬物動態、QOL	BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性（切除不能な IIIc 期）又は転移性（IV 期）の悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群：ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 ダブラフェニブ単剤療法群：ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブのプラセボ 1 日 1 回を併用で経口投与。

試験 評価／参考資料	デザイン	試験の目的	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路）
海外 BRF113220 パート C 評価資料	第 II 相、非盲検、無作為化、群間比較	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	BRAF V600 変異陽性転移性悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル [a]）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル [a]）1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 1 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 ダブラフェニブ単剤療法群：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル [a]）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。
海外 BRF113220 パーA/B/D 参考資料	第 I 相、非盲検、用量漸増	薬物相互作用、有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	パート A 及び B：BRAF 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌（メディカルモニターの承認によりその他の悪性腫瘍も可） パート D：BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者	パート A（薬物間相互作用の検討）：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）75 mg を単回経口投与。その後トラメチニブ 2 mg を 14 日間 1 日 1 回経口投与（Day 2～15）。Day 15 には、ダブラフェニブ 75 mg とトラメチニブ 2 mg を併用で単回経口投与。休薬（Day 16～28）後、Day 29 にはダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回経口投与し、Day30 以降はダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。パート B での併用療法の用量が確立した後は、ダブラフェニブ及びトラメチニブを併用で経口投与。 パート B（用量漸増パート）：コホート B1～B4 においてダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）1 回 75 又は 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 1 mg、1.5 又は 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。 パート D（ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討）：＜コホート D-1＞ダブラフェニブ（HPMC カプセル）1 回 75 mg 1 日 2 回経口投与。＜コホート D-2＞ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。＜コホート D-3＞ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。＜コホート D-4＞ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回を併用で経口投与。

DTIC: ダカルバジン、HPMC: ヒプロメロース、LD: 初期負荷投与、QD: 1 日 1 回投与

注: 参考試験の総括報告書に基づく個々の試験の結果は本概括評価では提示せず、2.7.6.の各試験の項に記載する。なお、各単剤療法の参考試験（ダブラフェニブ単剤療法の BRF113929 試験、BRF113710 試験及び BRF112680 試験、トラメチニブ単剤療法の MEK113583 試験及び MEK111054 試験）は併合解析に含まれている（併合解析のデータカットオフ以降に作成された総括報告書の結果も 2.7.6.の各試験の項に含まれている）

注: 海外試験のクロスオーバー集団（BRF113683 試験、MEK114267 試験及び BRF113220 試験パート C）及び国内でトラメチニブ／ゲムシタビン併用療法を検討した MEK114784 試験パート 2 は死亡、死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象のみを提示し、その他の結果は 2.7.6.の各試験の項に記載する（MEK114784 試験パート 2 は注目すべき有害事象に特記すべき結果も提示する）

a. ゼラチンカプセルを投与する予定であったが、誤って 162 例中 104 例に 50 mg の HPMC カプセルが一定期間投与された

上記の 13 試験の個々の結果に加え、米国及び欧州の承認申請時に実施したダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の安全性の併合解析（表 2.5.5-2）も評価に用いた。

表 2.5.5-2　ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の安全性の併合解析

併合解析	対象とした海外試験
ダブラフェニブ単剤療法 5 試験併合解析 [a]	BRF113683[c]、BRF113929[d]、BRF113710[d]、BRF112680[d]、BRF113220 パート C
トラメチニブ単剤療法 3 試験併合解析 [b]	MEK114267[e]、MEK113583[d]、MEK111054[d]

a. 2012 年の米国及び欧州の承認申請時に実施。各試験でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした。ダブラフェニブの剤形の検討（2.7.4.2.1.6.）では、誤って両方のカプセルが投与された BRF113220 試験を除く 4 試験を併合対象とした
b. 2012 年の米国の承認申請時に実施（2013 年の欧州の承認申請でも利用）。各試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
c. DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法にクロスオーバーした被験者のデータ（クロスオーバー期のみ）も併合解析の対象とした
d. 本概括評価では、ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の参考試験は併合解析の結果のみを記載し、総括報告書に基づく個々の試験の結果は 2.7.6.の各試験の項に記載する
e. 化学療法群からトラメチニブ単剤療法にクロスオーバーした被験者のデータは併合解析には含めていない

本概括評価で提示する評価資料及び併合解析の安全性の解析対象を表 2.5.5-3 に示す。安全性解析対象集団の詳細及びデータカットオフ日は 2.7.4.1.1.2.に記載した。本概括評価では、評価資料及び上記の併合解析を対象に、安全性の評価方法及び結果を提示する。なお、用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）の評価の結果は、各療法の第 I 相試験の結果を提示した。

表 2.5.5-3　本概括評価で提示する評価資料及び併合解析の安全性の解析対象

療法 実施場所、相 試験又は併合解析	癌腫	投与群	安全性の解析対象
ダブラフェニブ単剤療法			
海外、第 III 相 BRF113683	悪性黒色腫	ダブラフェニブ単剤療法群	187 例 [a]
		DTIC 群	59 例
海外 5 試験併合解析 [b]	悪性黒色腫	ダブラフェニブ単剤療法群	578 例
国内、第 I 相 BRF116056	固形癌 [c]	ダブラフェニブ単剤療法群（3 用量 [d]）	12 例 [d]
トラメチニブ単剤療法			
海外、第 III 相 MEK114267	悪性黒色腫	トラメチニブ単剤療法群	211 例 [e]
		化学療法群（DTIC 又はパクリタキセル）	99 例
海外 3 試験併合解析 [f]	悪性黒色腫	トラメチニブ単剤療法群	329 例
国内、第 I 相 MEK114784 パート 1[g]	固形癌 [h]	トラメチニブ単剤療法群（3 用量 [i]）	13 例 [i]
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法			
海外、第 III 相 MEK116513	悪性黒色腫	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	350 例
		ベムラフェニブ群	349 例
海外、第 III 相 MEK115306	悪性黒色腫	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	209 例
		ダブラフェニブ単剤療法群 [j]	211 例
海外、第 II 相 BRF113220 パート C[k]	悪性黒色腫	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（2 用量 [l]）	109 例 [l]
		ダブラフェニブ単剤療法群 [j]	53 例
国内、第 I/II 相 MEK116885	固形癌又は悪性黒色腫 [m]	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	12 例

DTIC: ダカルバジン

a. この他にクロスオーバー集団が 28 例。本概括評価ではクロスオーバー集団の結果は死亡、死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象のみを記載した

b. 5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

c. 原発巣の癌腫の内訳は、悪性黒色腫が 12 例中 11 例（92%）、甲状腺癌が 1 例（8%）であった

d. ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 3 例、1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 6 例

e. この他にクロスオーバー集団が 51 例。本概括評価ではクロスオーバー集団の結果は死亡及び重篤な有害事象のみを記載し、その他の結果は 2.7.6. MEK114267 試験に記載した

f.　3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

g. トラメチニブ／ゲムシタビン併用療法を検討したパート 2（5 例）は死亡及び重篤な有害事象についてのみ記載し、その他の結果は 2.7.6. MEK114784 試験に記載する

h. 原発巣の癌腫の内訳は、結腸／直腸癌が 13 例中 3 例（23%）、膵癌及び黒色腫がそれぞれ 2 例（15%）、唾液腺癌が 1 例（8%）、その他が 4 例（十二指腸乳頭部癌、ユーイング肉腫、虫垂癌、胆管癌が各 1 例）（31%）、不明が 1 例（8%）

i. トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 4 例、2 mg 1 日 1 回投与群 6 例、3 mg 1 日 1 回投与群 3 例

j. ダブラフェニブ単剤療法の安全性の評価にも利用した

k. 本概括評価では第 2 回データカットオフの結果を提示する。第 1 回データカットオフの結果は 2.7.6.に記載する

l. 無作為化集団として、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与群 54 例及びダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与群 55 例。この他にクロスオーバー集団（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与）が 43 例。本概括評価ではクロスオーバー集団の結果は死亡及び重篤な有害事象のみを記載した

m. 第 I 相部分は固形癌、第 II 相部分は悪性黒色腫を対象とした。第 I 相部分の 6 例全例の癌腫が悪性黒色腫であった

2.5.5.1. 安全性評価

安全性の評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、中断及び減量に至った有害事象、注目すべき有害事象（以上、治験薬との因果関係も含む）、暴露、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、心エコー検査及び ECOG PS であった。DLT 及び MTD の評価は、各療法の第 I 相試験で評価した。治験実施計画書に規定された重篤な有害事象の定義、DLT の定義及び DLT の評価期間は 2.7.4.1.1.4.に記載した。

治験責任医師は米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.0［BRF112680 試験、MEK114784 試験（APTT のみ Version 4.0）、MEK113583 試験及び MEK111054 試験は Version 3.0］に基づき、有害事象のグレードを 5 段階（Grade 1～5）で評価した。更に、治験責任医師は各有害事象と治験薬との因果関係についても 2 段階（あり又はなし）で評価した。

GlaxoSmithKline（GSK）は報告された有害事象を日米 EU 医薬品規制調和会議（ICH）国際医薬品用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語に従って集計した。ただし、注目すべき有害事象は GSK 社内の安全性評価チームにより特定された MedDRA 基本語を集約してカテゴリーごとに集計した。有害事象は、治験薬初回投与日以降各試験で設定した評価時点（2.7.4.1.1.4.）までに発現した事象を集計した。

2.5.5.2. 安全性の結果

2.5.5.2.1. ダブラフェニブ単剤療法

本項では、海外第 III 相の BRF113683 試験[1]及び海外 5 試験併合解析[2]、国内第 I 相の BRF116056 試験[3]の結果を順に提示する。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）で対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群の結果は 2.5.5.2.3.に記載した（ただし、BRF113220 試験パート C のダブラフェニブ単剤療法群の結果は海外 5 試験併合解析にも含まれている）。

2.5.5.2.1.1. 最大耐量（MTD）及び用量制限毒性（DLT）

海外 BRF112680 試験パート 1 では、BRAF 変異陽性固形癌の患者（114 例）を対象にダブラフェニブを反復投与（12～35 mg を 1 日 1 回投与、1 回 35～300 mg を 1 日 2 回投与又は 1 回 100 mg を 1 日 3 回投与）した結果、MTD には到達しなかった。パート 1 での薬物動態、

---

1 DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の結果は、死亡、死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象のみを提示する

2 海外 5 試験（BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C）でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

3 ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 6 例に加え、1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 3 例及び 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 3 例を含む試験全体（12 例）での結果を提示する

薬力学、有効性及び安全性の結果から、パート 2 では 1 回 150 mg 1 日 2 回投与が選択された。

国内 BRF116056 試験では、日本人の BRAF 変異陽性固形癌の患者（12 例）を対象にダブラフェニブ 1 回 75、100 又は 150 mg 1 日 2 回反復投与した結果、DLT の発現は認められなかった。日本人におけるダブラフェニブ 1 回 75、100 又は 150 mg 1 日 2 回投与の良好な忍容性が確認された。

2.5.5.2.1.2. 有害事象

有害事象の概略

海外 BRF113683 試験及び 5 試験併合解析の有害事象の概略を表 2.5.5-4 に示す。

BRF113683 試験の有害事象の発現率はダブラフェニブ単剤療法群で 99%、DTIC 群で 92%であった。また、治験薬との因果関係がある有害事象の発現率はダブラフェニブ単剤療法群で 88%、DTIC 群で 73%であった。治験薬との因果関係がある有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は、DTIC 群に比べてダブラフェニブ単剤療法群の方が高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は両群間で同程度であった。死亡に至った重篤な有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群の 1 例に発現した。また、DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団でも、1 例に死亡に至った重篤な有害事象が発現した。5 試験併合解析の有害事象の発現率は 96%、治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は 86%であった。死亡に至った重篤な有害事象は 5 例（1%未満）に認められ、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.5.5-4 有害事象の概略
（BRF113683 試験及び 5 試験併合解析、安全性解析対象集団）

	BRF113683 試験		5 試験併合解析
	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=59) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法 (N=578) n (%)
有害事象発現例数	185 (99)	54 (92)	554 (96)
治験薬との因果関係がある有害事象	164 (88)	43 (73)	499 (86)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (3)	2 (3)	10 (2)
治験薬の減量に至った有害事象	34 (18)	10 (17)	80 (14)
治験薬の投与中断に至った有害事象	51 (27)	16 (27)	170 (29)
重篤な有害事象発現例数	43 (23)	13 (22)	150 (26)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	28 (15)	2 (3)	96 (17)
死亡に至った重篤な有害事象	1 (<1)	0	5 (<1)[a]
治験薬との因果関係がある死亡に至った有害事象	0	0	0

Data Source: ISS (2011N112391_00) Table 8.1001
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした
a. BRF113683 試験で DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の 1 例を含む

国内 BRF116056 試験の有害事象の概略を表 2.5.5-5 に示す。

治験薬の投与を受けた 12 例全例で治験期間中に有害事象が発現し、全例に治験薬との因果関係がある有害事象が発現した。治験期間中に重篤な有害事象が 2 例に発現し、このうち 1 例で発現した事象が治験薬との因果関係があると判断された。有害事象により死亡した被験者はいなかった。

表 2.5.5-5　有害事象の概略（BRF116056 試験、ATS 集団）

	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
有害事象発現例数	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中断に至った有害事象	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
重篤な有害事象発現例数	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0	1 (17)	1 (8)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係がある死亡に至った有害事象	0	0	0	0

Data Source: CSR (2014N196180_00) Table 7.02

比較的よく見られる有害事象

海外 BRF113683 試験のダブラフェニブ単剤療法群で発現率 20%以上の有害事象は、過角化（37%）、頭痛（32%）、発熱（28%）、関節痛（27%）、皮膚乳頭腫（24%）、脱毛症（22%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（20%）であった。これらの有害事象はいずれも DTIC 群に比べてダブラフェニブ単剤療法群の方が発現率が高かった。DTIC 群では、細胞毒性がある化学療法に典型的に見られる消化器症状（悪心、嘔吐、腹痛）や各種血球減少（好中球減少症、貧血、血小板減少症を含む）等の有害事象がダブラフェニブ単剤療法群に比べて発現率が高く（表 2.5.5-6）、いずれもダブラフェニブ群に対する相対リスクは 1 を超えていた（2.7.4.2.1.1.1.2.）。

表 2.5.5-6　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（BRF113683 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)			DTIC 群 (N=59) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	185 (99)	55 (29)	7 (4)	54 (92)	16 (27)	8 (14)
皮膚および皮下組織障害						
過角化	69 (37)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
脱毛症	41 (22)	0	0	1 (2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	37 (20)	4 (2)	0	1 (2)	0	0
発疹	31 (17)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	52 (28)	6 (3)	0	6 (10)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=187) n (%)			DTIC 群 (N=59) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
疲労	36 (19)	2 (1)	0	14 (24)	0	0
無力症	33 (18)	1 (<1)	0	9 (15)	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	51 (27)	2 (1)	0	1 (2)	0	0
背部痛	22 (12)	5 (3)	0	4 (7)	0	0
四肢痛	16 (9)	1 (<1)	0	7 (12)	0	0
筋肉痛	20 (11)	0	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	59 (32)	0	0	5 (8)	0	0
胃腸障害						
悪心	35 (19)	0	1 (<1)	30 (51)	0	0
嘔吐	23 (12)	1 (<1)	1 (<1)	15 (25)	0	0
便秘	21 (11)	2 (1)	1 (<1)	8 (14)	0	0
下痢	20 (11)	1 (<1)	0	7 (12)	0	0
腹痛	7 (4)	1 (<1)	0	8 (14)	0	1 (2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	45 (24)	0	0	1 (2)	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	19 (10)	0	0	2 (3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	23 (12)	0	0	3 (5)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	7 (4)	1 (<1)	0	7 (12)	1 (2)	1 (2)
好中球減少症	2 (1)	1 (<1)	0	10 (17)	4 (7)	4 (7)
白血球減少症	1 (<1)	0	0	6 (10)	2 (3)	0

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1011

海外 5 試験併合解析の主な有害事象は、BRF113683 試験とほぼ同様であった。発現率 20%以上の有害事象は、過角化（29%）、頭痛（28%）、発熱（26%）、関節痛及び疲労（各 25%）、悪心（22%）及び皮膚乳頭腫（20%）であった（2.7.4.2.1.1.1.3.）。

国内 BRF116056 試験の主な有害事象は、海外試験と大きな違いは認められなかった。試験全体で発現率 20%以上の有害事象は、脱毛症（58%）、発熱、関節痛及び白血球減少症（各 50%）、過角化及び悪心（各 33%）、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加、便秘、頭痛、鼻咽頭炎及び食欲減退（各 25%）であった（2.7.4.2.1.1.1.1.）。

有害事象のグレード

海外 BRF113683 試験での Grade 1 又は 2 の有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群の 65%に対し DTIC 群では 49%であった。Grade 3 の有害事象の発現率は両群で同程度であった（ダブラフェニブ単剤療法群：29%、DTIC 群：27%）。ダブラフェニブ単剤療法群で発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は発熱、扁平上皮癌及び背部痛（各 3%）であり、DTIC 群では好中球減少症（7%）、食欲減退、骨痛及び白血球減少症（各 3%）であった

（2.7.4.2.1.1.1.2.）。Grade 4 の有害事象はダブラフェニブ単剤療法群の 4%及び DTIC 群の 14%に発現した（表 2.5.5-6）。ダブラフェニブ単剤療法群で報告された Grade 4 の各有害事象はいずれも 1 例（1%未満）に認められた事象であった。その内訳は、過角化、悪心、嘔吐、便秘、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、リパーゼ増加、精神病性障害、小腸穿孔が各 1 例（1%未満）であった。DTIC 群で 59 例中 2 例以上（3%以上）に発現した Grade 4 の有害事象は、好中球減少症 4 例（7%）及び血小板減少症 2 例（3%）であった（2.7.4.2.1.1.1.2.）。

海外 5 試験併合解析では、大半の被験者（58%）の有害事象が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3（32%）及び Grade 4（5%）の有害事象の発現率は、BRF113683 試験のダブラフェニブ単剤療法群と同様であった。発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は、扁平上皮癌及び低リン酸血症（各 4%）及びリンパ球減少症（3%）であった。578 例中 2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象はリパーゼ増加 4 例（1%未満）、敗血症及び好中球減少症各 2 例（1%未満）であった（2.7.4.2.1.1.1.3.）。

国内 BRF116056 試験の有害事象のグレード別の内訳は Grade 1 が 12 例中 2 例（17%）、Grade 2 が 9 例（75%）、Grade 3 が 1 例（8%）であった。Grade 3 の有害事象は、1 例（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群）に発現した疼痛及びリンパ球減少症であった。Grade 4 の有害事象の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1.1.）。

死亡

海外 BRF113683 試験では、ダブラフェニブ単剤療法群の 187 例中 21 例（11%）及び DTIC 群の 59 例中 9 例（15%）の死亡が報告された。死亡した被験者の割合は両群で同程度であった。DTIC 群で死亡した 9 例中 4 例はダブラフェニブ単剤療法へクロスオーバーした後の死亡であった。主な死因は、ダブラフェニブ単剤療法群の 1 例のその他（安楽死）を除き、いずれも原疾患であった（2.7.4.2.1.2.1.2.）。

海外 5 試験併合解析では、578 例中 141 例（24%）の死亡が報告された。主な死因のほとんどが原疾患であった（2.7.4.2.1.2.1.3.）。

国内 BRF116056 試験では、12 例中 1 例（8%）の死亡が報告された（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群）。原疾患が主な死因と判断された（2.7.4.2.1.2.1.1.）。

死亡に至った重篤な有害事象

ダブラフェニブ単剤療法のいずれの試験でも、治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

海外 BRF113683 試験では、無作為化治療期にダブラフェニブ単剤療法群の 187 例中 1 例（1%未満）に死亡に至った重篤な有害事象（安楽死）が認められた。なお、DTIC 群では Grade 5 の亜イレウスが 1 例に認められたが、治験責任医師は主な死因を原疾患と判断したため重篤な有害事象としては報告されず、死亡に至った重篤な有害事象にも含まれていない。なお、DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団では、1 例（呼吸不全）に死亡に至った重篤な有害事象が発現した（2.7.4.2.1.2.1.2.）。

海外 5 試験併合解析では、死亡に至った重篤な有害事象は 578 例中 5 例（1%未満）に認められた。その内訳は、脳出血が 2 例、頭蓋内出血、呼吸不全及び安楽死が各 1 例であった。選択的な安楽死であった 1 例（BRF113683 試験）を除き、主な死因は治験責任医師により原疾患と判断された（2.7.4.2.1.2.1.3.）。

国内 BRF116056 試験では、死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.2.1.1.）。

重篤な有害事象

海外 BRF113683 試験では重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）はダブラフェニブ単剤療法群 187 例中 43 例（23%）、DTIC 群の 59 例中 13 例（22%）に認められ、両群で同程度であった。発現率 2%以上（発現例数 1 例の事象は除く）の重篤な有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群で扁平上皮癌及び発熱が各 7 例（4%）、皮膚有棘細胞癌及び悪性黒色腫が各 3 例（2%）、DTIC 群で腹痛 2 例（3%）であった。なお、DTIC 群からダブラフェニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団では重篤な有害事象は 28 例中 6 例（21%）に認められた。クロスオーバー集団で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は扁平上皮癌 3 例（11%）であった（2.7.4.2.1.3.1.2.）。

海外 5 試験併合解析では、重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）は 578 例中 150 例（26%）に認められた。発現率 2%以上の重篤な有害事象は、扁平上皮癌 32 例（6%）、発熱 27 例（5%）及び皮膚有棘細胞癌 9 例（2%）であった（2.7.4.2.1.3.1.3.）。

国内 BRF116056 試験では、死亡以外の重篤な有害事象は 12 例中 2 例に発現した。その内訳は、気管支炎 1 例（ダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与群）及び心筋虚血 1 例（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群）であった（2.7.4.2.1.3.1.1.）。

投与中止に至った有害事象

海外 BRF113683 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はダブラフェニブ単剤療法群及び DTIC 群共に 3%であった。いずれの群でも 2 例以上に発現し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。ダブラフェニブ単剤療法群の治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、肝臓痛、便秘、僧帽弁疾患、筋力低下、心筋梗塞、三尖弁疾患が各 1 例（1%未満）であった。DTIC 群では肝臓痛、腹痛、血尿、亜イレウス各 1 例（2%）であった（2.7.4.2.1.4.1.1.2）。

海外 5 試験併合解析では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 2%であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は汎血球減少症（2 例）のみであった（2.7.4.2.1.4.1.1.3）。

国内 BRF116056 試験では、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（2.7.4.2.1.4.1.1.1）。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 2.7.4.2.1.4.2.1.に記載した。

2.5.5.2.1.3. 臨床検査値異常

海外 BRF113683 試験のダブラフェニブ単剤療法群でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、高血糖（50%）、血中リン減少（37%）及びヘモグロビン減少（21%）であった。ベースラインからのグレードの悪化のほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。発現率 3%以上の Grade 3 への悪化は、ダブラフェニブ単剤療法群で高血糖（6%）、血中リン減少（5%）及びリンパ球数減少（3%）、DTIC 群で白血球数減少（12%）、リンパ球数減少及び好中球数減少（各 9%）、ヘモグロビン減少（5%）、血小板数減少（3%）であった。また、Grade 4 への悪化は、ダブラフェニブ単剤療法群で血中リン減少及びリンパ球数減少（各 1%未満）、DTIC 群で好中球数減少（10%）、血小板数減少（3%）及び白血球数減少（2%）であった（2.7.4.3.1.2.）。

海外 5 試験併合解析でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、高血糖（48%）、血中リン減少（35%）、ヘモグロビン減少（29%）、ALP 増加（22%）及びリンパ球数減少（20%）であった。ベースラインからのグレードの悪化のほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。発現率 3%以上の Grade 3 への悪化はリンパ球数減少（6%）、血中リン減少（5%）、高血糖（4%）及びヘモグロビン減少（3%）であった。また、Grade 4 への悪化（発現例数 1 例の事象は除く）は、好中球数減少、リンパ球数減少及び白血球数減少（各 1%未満）であった（2.7.4.3.1.3.）。

国内 BRF116056 試験でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値値（発現率 20%以上）は、リンパ球数減少（92%）、高血糖（83%）、ヘモグロビン減少、ALP 増加及び血中リン減少（各 58%）、白血球数減少及び低ナトリウム血症（各 50%）、低カルシウム血症（42%）、血中アルブミン減少及び ALT 増加（各 33%）、好中球数減少及び AST 増加（各 25%）であった。ベースラインからのグレードの悪化のほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。Grade 3 への悪化はダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与群でナトリウム減少 1 例、リンパ球数減少 2 例が認められたが、Grade 4 への悪化は認められなかった（2.7.4.3.1.1.）。

2.5.5.2.1.4. バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

海外 BRF113683 試験では、ダブラフェニブ単剤療法群のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温等）に顕著な変化は認められなかった。血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者の割合はダブラフェニブ単剤療法群で 8%（拡張期血圧）及び 9%（収縮期血圧）、DTIC 群で 11%（拡張期血圧）及び 12%（収縮期血圧）であった。体温が 38°C 以上へ上昇した被験者の割合はダブラフェニブ単剤療法群で 12%、DTIC 群で 7%であった。QTcB 間隔が 480 msec を超えた被験者はダブラフェニブ単剤療法群で 4%及び DTIC 群で 5%であった。いずれの群でも QTcB 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。ベースラインからの QTcB の延長が 60 msec を超えた被験者は、ダブラフェニブ単剤療法群で 2%及び DTIC 群で 3%であった。QTcB の延長が 60 msec を超えた被験者の QTcB 間隔はいずれも 480 msec 以下であり、無症候性であった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合はダブラフェニブ単剤療法群で 2%であり、DTIC 群では認められなかった（2.7.4.4.1.2.）。

海外 5 試験併合解析では、血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者の割合は 8%（収縮期血圧）及び 5%（拡張期血圧）、体温が 38°C 以上へ上昇した被験者の割合は 10%であった。QTcB 間隔が 480 msec を超えた被験者は 2%と少なく、500 msec を超えた被験者はいなかった。ベースラインからの QTcB の延長が 30 msec を超え 60 msec 以下であった被験者は 16%であり、60 msec を超えた被験者は 3%であった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は 1%であった（2.7.4.4.1.3.）。

国内 BRF116056 試験では、血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者は認められなかった。体温が 38°C 以上へ上昇した被験者の割合は 33%であった。ベースラインからの QTcB の延長が 30 msec を超えた被験者は 2 例（17%）であり、QTcB 間隔が 480 msec を超えた被験者及びベースラインからの QTcB の延長が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。臨床的に意義のある心電図の異常が 1 例（8%）に認められた。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者は認められなかった。（2.7.4.4.1.1.）。

2.5.5.2.1.5. ダブラフェニブの剤形

初期の海外 3 試験（BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート A/B/C）で用いたダブラフェニブの治験薬の剤形は、ゼラチンカプセルであった。その他の海外及び国内試験では、安定性に優れ有効期限の長いヒプロメロース（HPMC）カプセルを用いた。海外第 III 相試験である BRF113683 試験は HPMC カプセルを使用し、海外 5 試験併合解析の 67%の被験者は HPMC カプセルを服用していた。また、国内試験はいずれも HPMC カプセルを使用した。

ダブラフェニブの曝露量はゼラチンカプセル反復投与時と比べて HPMC カプセル反復投与時で 42%高いことが示されたことから（2.7.2.3.1.2.3.）、ダブラフェニブの剤形による安全性の違いを剤形別の部分集団（ゼラチンカプセル 139 例、HPMC カプセル 387 例）で検討した。有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止、減量及び中断に至った有害事象の発現率を検討した結果、ゼラチンカプセル及び HPMC カプセルの投与を受けた被験者の安全性プロファイルは同様であった（2.7.4.2.1.6.）。

2.5.5.2.2. トラメチニブ単剤療法

本項では、海外第 III 相の MEK114267 試験[4]及び海外 3 試験併合解析[5]、国内第 I 相の MEK114784 試験パート 1[6]の結果を順に提示する。

2.5.5.2.2.1. 最大耐量（MTD）及び用量制限毒性（DLT）

海外 MEK111054 試験パート 1 では、固形癌又はリンパ腫の患者（55 例）を対象にトラメチニブを投与（0.125～2 mg を 1 日 1 回反復投与、1 回 6～10 mg を 1 又は 2 日間投与後 2～3 mg を 1 日 1 回反復投与又は 2.5～4 mg を 1 日 1 回投与）した結果、MTD は 3 mg 1 日 1 回投与と決定された。バイオマーカー、薬物動態及び有効性等の結果から、第 II 相試験では 2 mg 1 日 1 回投与が選択された。

国内 MEK114784 試験パート 1 では、トラメチニブ 1、2 又は 3 mg 1 日 1 回反復投与した日本人の固形癌患者（12 例）を対象に DLT を評価した。トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群の 3 例に DLT は認められなかった。トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群の 3 例中 1 例に DLT（Grade 3 の肺炎）が認められたが、追加した 3 例では認められなかった。トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群の 3 例に DLT は認められなかった。日本人におけるトラメチニブ 1、2 又は 3 mg 1 日 1 回投与の良好な忍容性が確認された。

2.5.5.2.2.2. 有害事象

有害事象の概略

海外 MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析の有害事象の概略を表 2.5.5-7 に示す。

MEK114267 試験の有害事象の発現率はトラメチニブ単剤療法群で 99%超、化学療法群で 92%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は両群共に 9%であった。治験薬との因果関係がある有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、化学療法群と比べトラメチニブ単剤療法群で高かった。治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象は、トラメチニブ単剤療法群で 1 例報告された。

3 試験併合解析では死亡に至った重篤な有害事象は 5 例に認められた（MEK114267 試験 4 例及び MEK113583 試験 1 例）。治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象の 1 例は、MEK114267 試験で発現した事象であった。

---

[4] 化学療法群からトラメチニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団の結果は、死亡、死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象のみを提示する

[5] 海外 3 試験（MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験）でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

[6] トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 6 例に加え、1 mg 1 日 1 回投与群 4 例及び 3 mg 1 日 1 回投与群 3 例を含むパート 1 全体（12 例）での結果を提示する。トラメチニブ／ゲムシタビン併用療法を検討したパート 2 は、死亡、死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象のみを提示する

表 2.5.5-7　有害事象の概略
（MEK114267 試験及び 3 試験併合解析、安全性解析対象集団）

	MEK114267 試験		3 試験併合
	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	化学療法群 (N=99) n (%)	トラメチニブ単剤療法 (N=329) n (%)
有害事象発現例数	209 (>99)	91 (92)	326 (>99)
治験薬との因果関係がある有害事象	205 (97)	77 (78)	314 (95)
治験薬の投与中止に至った有害事象	20 (9)	9 (9)	26 (8)
治験薬の減量に至った有害事象	58 (27)	10 (10)	75 (23)
治験薬の投与中断に至った有害事象	74 (35)	22 (22)	111 (34)
重篤な有害事象発現例数	38 (18)	20 (20)	62 (19)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	19 (9)	11 (11)	26 (8)
死亡に至った重篤な有害事象	4 (2)	2 (2)	5 (2)
治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	1 (<1)	0	1 (<1)

Data Source: CSR(2011N125978_00) Table 8.14, ISS (2012N136426_00) Table 8.5
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

国内 MEK114784 試験パート 1 の有害事象の概略を表 2.5.5-8 に示す。

治験薬の投与を受けた 13 例全例で治験期間中に何らかの有害事象が発現した。重篤な有害事象は 3 例に発現し、いずれも治験薬との因果関係があると判断された。また、有害事象により 1 例が治験薬の投与を中止した。有害事象により死亡した被験者はいなかった。

表 2.5.5-8　有害事象の概略（MEK114784 試験パート 1、安全性解析対象集団）

	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群 (N=4) n (%)	トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 (N=6) n (%)	トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 (N=3) n (%)	合計 (N=13) n (%)
有害事象発現例数	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (17)	0	1 (8)
治験薬の減量に至った有害事象	0	1 (17)	2 (67)	3 (23)
治験薬の投与中断に至った有害事象	1 (25)	4 (67)	3 (100)	8 (62)
重篤な有害事象発現例数	1 (25)	1 (17)	1 (33)	3 (23)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	1 (25)	1 (17)	1 (33)	3 (23)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬との因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0

Data Source: CSR (2012N155372_01) Table 7.0201

比較的よく見られる有害事象

海外 MEK114267 試験のトラメチニブ単剤療法群で発現率 20%以上の有害事象は、発疹（57%）、下痢（43%）、疲労及び末梢性浮腫（各 26%）であった。疲労の発現率はトラメチニブ単剤療法群（26%）と化学療法群（27%）で同程度であった。化学療法群では、トラメチニブ単剤療法群に比べて悪心（37%対 18%）、便秘（23%対 14%）及び嘔吐（19%対

13%）の発現率が高かった。脱毛症や頭痛等、その他の有害事象の発現率は両群でほぼ同程度であった（表 2.5.5-9）。

表 2.5.5-9　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（MEK114267 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	トラメチニブ単剤療法群 (N=211) n (%)			化学療法群 (N=99) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	209 (>99)	88 (42)	8 (4)	91 (92)	28 (28)	5 (5)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	121 (57)	15 (7)	1 (<1)	10 (10)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	40 (19)	2 (<1)	0	1 (1)	0	0
脱毛症	36 (17)	1 (<1)	0	19 (19)	0	0
皮膚乾燥	24 (11)	0	0	0	0	0
そう痒症	21 (10)	4 (2)	0	1 (1)	0	0
胃腸障害						
下痢	91 (43)	0	0	16 (16)	1 (1)	1 (1)
悪心	38 (18)	2 (<1)	0	37 (37)	1 (1)	0
便秘	30 (14)	0	0	23 (23)	1 (1)	0
嘔吐	27 (13)	2 (<1)	0	19 (19)	2 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	54 (26)	8 (4)	0	27 (27)	3 (3)	0
末梢性浮腫	54 (26)	2 (<1)	0	3 (3)	0	0
無力症	12 (6)	1 (<1)	0	10 (10)	1 (1)	0
発熱	12 (6)	1 (<1)	0	10 (10)	1 (1)	0
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	21 (10)	0	0	1 (1)	0	0
神経系障害						
頭痛	26 (12)	2 (<1)	0	13 (13)	0	0
血管障害						
高血圧	32 (15)	26 (12)	0	7 (7)	3 (3)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	15 (7)	1 (<1)	1 (<1)	10 (10)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	12 (6)	4 (2)	0	10 (10)	0	0

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.25

海外 3 試験併合解析の主な有害事象は、MEK114267 試験とほぼ同様であった。3 試験併合解析で発現率 20%以上の有害事象は、発疹（57%）、下痢（50%）、疲労及び末梢性浮腫（各 31%）、悪心（27%）及びざ瘡様皮膚炎（22%）であった（2.7.4.2.1.1.2.3.）。

国内 MEK114784 試験パート 1 の主な有害事象は、海外試験と大きな違いは認められなかった。発現率 20%以上の有害事象は、発疹（85%）、AST 増加（77%）、ALT 増加（54%）、下痢（46%）、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血中 ALP 増加（各 38%）、血中乳酸脱水素酵素増加、悪心、疲労及び食欲減退（各 31%）、血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加、便秘、倦怠感、末梢性浮腫及び傾眠（各 23%）であった（2.7.4.2.1.1.2.1.）。

有害事象のグレード

海外 MEK114267 試験のトラメチニブ単剤療法群では、Grade 3 の有害事象が 211 例中 88 例（42%）、Grade 4 の有害事象が 8 例（4%）に発現した。発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は、高血圧（12%）、発疹（7%）及び疲労（4%）であった。Grade 4 の有害事象の内訳は、発疹、食欲減退、呼吸困難、脱水、血中ビリルビン増加、伝導障害、角膜移植片拒絶反応、高カリウム血症及び虚血性脳卒中が各 1 例（1%未満）であった（2.7.4.2.1.1.2.2.）。

海外 3 試験併合解析では、Grade 3 の有害事象が 329 例中 130 例（40%）、Grade 4 の有害事象が 18 例（5%）に認められた。発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は、高血圧（8%）、発疹（7%）、疲労（4%）及び貧血（3%）であった。2 例以上に発現した Grade 4 の有害事象は、肺塞栓症 3 例（1%未満）及び貧血 2 例（1%未満）であった（2.7.4.2.1.1.2.3.）。

国内 MEK114784 試験パート 1 では、Grade 3 の有害事象が 13 例中 3 例、Grade 4 の有害事象が 1 例に発現した。その内訳は、Grade 3 の呼吸困難 1 例（トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群）、肺炎 1 例（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群）及び蜂巣炎 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）、Grade 4 の血中 CPK 増加 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）であった（2.7.4.2.1.1.2.1.）。

死亡

海外 MEK114267 試験では、無作為化治療期にトラメチニブ単剤療法群の 211 例中 34 例（16%）、化学療法群の 99 例中 13 例（13%）の死亡が認められた。死亡した被験者の割合は両群で同程度であった。主な死因のほとんどが原疾患であった。なお、化学療法群からトラメチニブ単剤療法へ移行したクロスオーバー集団では 51 例中 14 例（27%）の死亡が認められ、主な死因は全例が原疾患であった（2.7.4.2.1.2.2.2.）。

海外 3 試験併合解析では、329 例中 91 例（28%）の死亡が認められた。主な死因のほとんどが原疾患であった（2.7.4.2.1.2.2.3.）。

国内 MEK114784 試験パート 1（13 例）では、死亡は認められなかった。なお、ゲムシタビンとの併用療法を検討したパート 2 では、5 例中 1 例（20%）が重篤な有害事象（間質性肺疾患）により死亡した（2.7.4.2.1.2.2.1.）。肺臓炎／間質性肺疾患のリスクについては 2.5.5.2.4.3.で検討した。

死亡に至った重篤な有害事象

海外 MEK114267 試験では、トラメチニブ単剤療法群の 211 例中 4 例（2%）、化学療法群の 99 例中 2 例（2%）に死亡に至った重篤な有害事象が認められた。トラメチニブ単剤療法群の内訳は、腎不全が 1 例、心筋梗塞が 1 例、十二指腸穿孔が 1 例、肝不全及び腎不全が 1 例であった。トラメチニブ単剤療法群の腎不全の 1 例を除き、いずれの死亡に至った重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。なお、化学療法群からトラメチニブ単剤療法に移行したクロスオーバー集団では死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.2.2.2.）。

海外 3 試験併合解析では、329 例中 5 例（2%）に死亡に至った重篤な有害事象が認められた。その内訳は、胃腸管瘻が 1 例、腎不全が 1 例、心筋梗塞が 1 例、十二指腸穿孔が 1 例、

肝不全及び腎不全が 1 例であった（胃腸管瘻の 1 例を除き、すべて MEK114267 試験での発現であった）。腎不全の 1 例を除き、いずれの死亡に至った重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された（2.7.4.2.1.2.2.3.）。

国内 MEK114784 試験パート 1（13 例）では、死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。なお、ゲムシタビンとの併用療法を検討したパート 2 では、5 例中 1 例（20%）が治験薬（トラメチニブ及びゲムシタビン）との因果関係がある重篤な有害事象（間質性肺疾患）により死亡した（2.7.4.2.1.2.2.1.）。

重篤な有害事象

海外 MEK114267 試験では、重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）の発現率は両群で同程度であった。トラメチニブ単剤療法群で 211 例中 38 例（18%）、化学療法群で 99 例中 20 例（20%）に重篤な有害事象が発現した。トラメチニブ単剤療法群で発現率 2%以上の重篤な有害事象は蜂巣炎 4 例（2%）であった。なお、化学療法群からトラメチニブ単剤療法に移行したクロスオーバー集団では重篤な有害事象は 51 例中 8 例（16%）に発現し、2 例以上に発現した重篤な有害事象は発熱 2 例（4%）であった（2.7.4.2.1.3.2.2.）。

海外 3 試験併合解析（死亡に至った重篤な有害事象を含む）では、329 例中 62 例（19%）に重篤な有害事象が発現した。発現率 2%以上の重篤な有害事象は、蜂巣炎 9 例（3%）、肺塞栓症 7 例（2%）であった。重篤な有害事象のほとんどが 2 例以下での発現であった（2.7.4.2.1.3.2.3.）。

国内 MEK114784 試験パート 1 では、13 例中 3 例（23%）に死亡以外の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、喉頭浮腫及び呼吸困難 1 例（トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群）、肺炎 1 例（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群）、蜂巣炎 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）であった。なお、トラメチニブ／ゲムシタビン併用療法を検討したパート 2 では 5 例中 3 例（60%）に死亡以外の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、間質性肺疾患、肺胞出血及び腹膜炎 1 例、間質性肺疾患、肺炎及び意識変容状態 1 例、アミラーゼ増加 1 例であった（2.7.4.2.1.3.2.1.）。

投与中止に至った有害事象

海外 MEK114267 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は両群で同様であった［トラメチニブ単剤療法群（9%）、化学療法群（9%）］。トラメチニブ単剤療法群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎、左室機能不全、腎不全、発疹、駆出率減少が各 2 例（1%未満）であった（2.7.4.2.1.4.1.2.2.）。

海外 3 試験併合解析では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 8%であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、駆出率減少 4 例（1%）、肺臓炎、左室機能不全、腎不全、発疹が各 2 例（1%未満）であった（2.7.4.2.1.4.1.2.3.）。

国内 MEK114784 試験パート 1 では、13 例中 1 例が発疹により治験薬の投与を中止した（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群）。この有害事象は治験薬との因果関係があると判断された（2.7.4.2.1.4.1.2.1.）。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 2.7.4.2.1.4.2.2.に記載した。

2.5.5.2.2.3. 臨床検査値異常

海外 MEK114267 試験のトラメチニブ単剤療法群でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、AST 増加（60%）、高血糖（48%）、血中アルブミン減少（42%）、ALT 増加（39%）、ヘモグロビン減少（38%）及び ALP 増加（24%）であった。ベースラインからのグレードの悪化のほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。発現率 3%以上の Grade 3 への悪化は、トラメチニブ単剤療法群で ALT 増加（3%）、化学療法群で好中球数減少及び白血球数減少（各 5%）、リンパ球数減少（4%）、ヘモグロビン減少、ALP 増加、ALT 増加及び低ナトリウム血症（各 3%）であった。また、Grade 4 への悪化は、トラメチニブ単剤療法群で血中ビリルビン増加（1%未満）、化学療法群で好中球数減少及び血小板数減少（各 2%）、白血球数減少（1%）であった（2.7.4.3.2.2.）。

海外 3 試験併合解析でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、AST 増加（62%）、血中アルブミン減少及び高血糖（各 48%）、ヘモグロビン減少（37%）、ALT 増加（34%）、ALP 増加（25%）及び低マグネシウム血症（23%）であった。ベースラインからのグレードの悪化のほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。発現率 3%以上の Grade 3 への悪化は、低マグネシウム血症（8%）、ヘモグロビン減少（4%）、低ナトリウム血症、AST 増加、血中アルブミン減少及びリンパ球数減少（各 3%）であった。また、Grade 4 への悪化は、血中ビリルビン増加及び血小板数減少（各 1%未満）であった（2.7.4.3.2.3.）。

国内 MEK114784 試験パート 1 でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、血中アルブミン減少及び AST 増加（各 92%）、ALT 増加（85%）、高血糖（62%）、リンパ球数減少、ALP 増加、高カリウム血症（各 54%）、ヘモグロビン減少、血小板数減少、白血球数減少及び低カルシウム血症（各 38%）、好中球数減少及び低マグネシウム血症（各 31%）であった。ベースラインからのグレードの悪化のほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。Grade 3 への悪化はトラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群でリンパ球数減少 2 例、ALP 増加 1 例が認められた。規定された検査項目ではないが Grade 4 に該当する CPK 上昇が 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）に認められた（2.7.4.3.2.1.）

2.5.5.2.2.4. バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

海外 MEK114267 試験では、化学療法群に比べてトラメチニブ単剤療法群では、血圧の上昇傾向が認められた。血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者の割合は、化学療法群（収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれも 8%）に比べてトラメチニブ単剤療法群（収縮期血圧 20%及び拡張期血圧 21%）で高かった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は、化学療法群の 86 例中 2 例（2%）と比べてトラメチニブ単剤療法群の 200 例中 14 例（7%）で高かった（2.7.4.4.2.2.）。

海外 3 試験併合解析では、血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者の割合は収縮期及び拡張期共に 17%であった。Grade 3 以上の QTcB の延長は 1%の被験者に認められた（QTcF を

用いた MEK111054 試験を除く）。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は 9%であった（2.7.4.4.2.3.）。

国内 MEK114784 試験パート 1 では、血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者は認められなかった。脈拍数、体温及び体重の変動に明らかな傾向は認められなかった。臨床的に重要な心電図の異常は 1 例（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群）に認められた。QTcB 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者は、3 例（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群 2 例、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群 1 例）であった。このうち LVEF の投与中断基準に合致した被験者は 1 例（トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群）であった（2.7.4.4.2.1.）。

2.5.5.2.3. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、海外第 III 相の MEK116513 試験及び MEK115306 試験、海外第 II 相の BRF113220 試験[7]、国内第 I/II 相の MEK116885 試験の結果を順に提示する。

2.5.5.2.3.1. 用量制限毒性（DLT）

海外 BRF113220 試験パート B では、BRAF 変異陽性の悪性黒色腫又は他の腫瘍を有する患者（135 例）を対象にダブラフェニブ（1 回 75 又は 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（1、1.5 又は 2 mg 1 日 1 回）併用で反復投与した結果、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（2 mg 1 日 2 回）併用投与群（79 例）の 1 例に DLT（Grade 1 の好中球性脂肪織炎）が認められた。DLT が認められた投与量は各単剤の推奨用量であったことから、それ以上の増量は行わなかった。

ダブラフェニブの剤形をゼラチンカプセル剤から HPMC カプセル剤に変更することになったため、海外 BRF113220 試験パート D では HPMC カプセル投与における DLT を評価した（ゼラチンカプセル剤は、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート A/B/C で使用）。コホート D-4 の BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者（15 例）を対象にダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）併用で反復投与した結果、DLT は認められなかった。

国内 MEK116885 試験では、日本人の BRAF V600E/K 変異陽性の進行固形癌の患者（5 例）を対象にダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）を併用投与した結果、DLT の発現は認められなかった。日本人におけるダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回）／トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）併用投与の良好な忍容性が確認された。

---

[7] 2.5.5.2.3.1.（DLT を評価したパート B 及び D）を除き、パート C（第 2 回データカットオフ）の結果を提示する。パート C でダブラフェニブ単剤療法群からダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行したクロスオーバー集団の結果は、死亡、死亡に至った重篤な有害事象及び重篤な有害事象のみを提示する

2.5.5.2.3.2. 有害事象

有害事象の概略

海外 MEK116513 試験、海外 MEK115306 試験及び海外 BRF113220 試験パート C の有害事象の概略を表 2.5.5-10 に示す。

MEK116513 試験では、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群及びベムラフェニブ群で同様であった。治験薬の投与中止、中断、減量に至った有害事象の発現率にも群間で大きな差はなかった。死亡に至った重篤な有害事象は各群で 3 例発現したが、このうち治験薬との因果関係があると判断された事象はなかった。

MEK115306 試験では、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象及び治験薬との因果関係がある重篤な有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群とダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で同様であった。治験薬の投与中止、中断、減量に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が高かった。死亡に至った重篤な有害事象がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 4 例に発現したが、治験薬との因果関係があると判断された事象はなかった。ダブラフェニブ単剤療法群では死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）では、治験薬の投与中止、減量、中断に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べ併用療法の 2 群の方が高かった。併用療法の 2 群間の比較では、いずれのカテゴリーの有害事象の発現率もダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の方が高かった。死亡に至った重篤な有害事象は、すべて併用療法の 2 群で発現した。いずれの死亡に至った重篤な有害事象も治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.5.5-10　有害事象の概略（MEK116513 試験及び MEK115306 試験：安全性解析対象集団、BRF113220 試験パート C の第 2 回データカットオフ：ATS 集団）

	MEK116513		MEK115306		BRF113220 パート C[a]		
	ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=53) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ (1 mg) 併用療法群 (N=54) n (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ (2 mg) 併用療法群 (N=55) n (%)
有害事象発現例数	345 (99)	343 (98)	203 (96)	199 (95)	53 (100)	53 (98)	55 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	342 (98)	320 (91)	186 (88)	179 (86)	51 (96)	52 (96)	55 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象[b]	41 (12)	44 (13)	11 (5)	19 (9)	1 (2)	3 (6)	8 (15)
治験薬の減量に至った有害事象	136 (39)	115 (33)	28 (13)	52 (25)	13 (25)	29 (54)	33 (60)
治験薬の投与中断に至った有害事象	197 (56)	192 (55)	70 (33)	103 (49)	18 (34)	37 (69)	40 (73)
重篤な有害事象発現例数	122 (35)	131 (37)	64 (30)	73 (35)	14 (26)	23 (43)	38 (69)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	90 (26)	92 (26)	48 (23)	54 (26)	10 (19)	20 (37)	25 (45)
死亡に至った重篤な有害事象	3 (<1)	3 (<1)	0	4 (2)	0	1 (2)	4 (7)
死亡に至った治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1010, CSR (2013N176386_00) Table 3.1010, (2014N194662_00) Table 10.5

a. BRF113220 試験パート C でクロスオーバーした被験者は、併用療法開始前までに発現した事象のみをダブラフェニブ単剤療法群に含めた

b. 併用療法群では、ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与を中止した被験者

国内 MEK116885 試験の有害事象の概略を表 2.5.5-11 に示す。

有害事象は ATS 集団の 12 例全例に発現した。また、治験薬との因果関係がある有害事象も ATS 集団の 12 例全例に発現した。データカットオフ時点で治験薬との因果関係がある重篤な有害事象が第 I 相部分の 1 例に発現した。死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-11　有害事象の概略（MEK116885 試験、ATS 集団）

	第 I 相部分 (N=6) n (%)	第 II 相部分 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
有害事象	6 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬との因果関係がある有害事象	6 (100)	6 (100)	12 (100)
ダブラフェニブとの因果関係がある有害事象	6 (100)	6 (100)	12 (100)
トラメチニブとの因果関係がある有害事象	6 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [a]	1 (17)	1 (17)	2 (17)
治験薬の減量に至った有害事象 [a]	2 (33)	0	2 (17)
治験薬の投与中断に至った有害事象 [a]	2 (33)	1 (17)	3 (25)
重篤な有害事象	1 (17)	0	1 (8)
治験薬との因果関係がある重篤な有害事象	1 (17)	0	1 (8)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 7.020

a. 同一被験者で複数の治験薬の処置が行われた場合、1 被験者につき 1 処置（治験薬の投与中止＞減量＞投与中断の順）を集計した

比較的よく見られる有害事象

海外 MEK116513 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率 20%以上の有害事象は、発熱（53%）、悪心（35%）、下痢（32%）、悪寒（31%）、疲労、頭痛及び嘔吐（各 29%）、高血圧（26%）、関節痛（24%）及び発疹（22%）、咳嗽（20%）であった。ベムラフェニブ群で発現率 20%以上の有害事象は、関節痛（51%）、発疹（43%）、脱毛症（39%）、下痢（38%）、悪心（36%）、疲労（33%）、過角化（25%）、高血圧（24%）、皮膚乳頭腫（23%）、光線過敏性反応及び頭痛（各 22%）、発熱及びそう痒症（各 21%）、食欲減退（20%）であった。ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、発熱、悪寒、嘔吐及び咳嗽であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、関節痛、発疹、脱毛症、過角化、そう痒症、光線過敏性反応、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群 、皮膚乳頭腫、毛孔性角化症及びサンバーンであった（表 2.5.5-12）。

表 2.5.5-12　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別
（MEK116513 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	343 (98)	167 (48)	16 (5)	345 (99)	198 (57)	23 (7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	184 (53)	15 (4)	0	73 (21)	2 (<1)	0
悪寒	110 (31)	3 (<1)	0	27 (8)	0	0
疲労	101 (29)	4 (1)	0	115 (33)	6 (2)	0
無力症	55 (16)	4 (1)	1 (<1)	57 (16)	4 (1)	0
末梢性浮腫	42 (12)	1 (<1)	0	35 (10)	1 (<1)	0
胃腸障害						
悪心	121 (35)	1 (<1)	0	125 (36)	2 (<1)	0
下痢	112 (32)	4 (1)	0	131 (38)	1 (<1)	0
嘔吐	101 (29)	4 (1)	0	53 (15)	3 (<1)	0
便秘	45 (13)	0	0	23 (7)	0	1 (<1)
神経系障害						
頭痛	101 (29)	3 (<1)	1 (<1)	77 (22)	2 (<1)	0
浮動性めまい	34 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	1 (<1)	0
味覚異常	23 (7)	0	0	46 (13)	0	0
血管障害						
高血圧	92 (26)	48 (14)	0	84 (24)	32 (9)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	84 (24)	3 (<1)	0	178 (51)	15 (4)	0
筋肉痛	58 (17)	0	0	51 (15)	4 (1)	0
筋痙縮	34 (10)	0	0	11 (3)	0	0
四肢痛	33 (9)	4 (1)	0	41 (12)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	76 (22)	4 (1)	0	149 (43)	30 (9)	0
紅斑	30 (9)	0	0	40 (11)	3 (<1)	0
そう痒症	30 (9)	0	0	75 (21)	3 (<1)	0
皮膚乾燥	29 (8)	0	0	62 (18)	1 (<1)	0
脱毛症	20 (6)	0	0	137 (39)	1 (<1)	0
過角化	15 (4)	0	0	86 (25)	2 (<1)	0
光線過敏性反応	13 (4)	0	0	78 (22)	1 (<1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (2)	0	0	55 (16)	1 (<1)	0
掌蹠角皮症	6 (2)	0	0	40 (11)	0	0
毛孔性角化症	4 (1)	0	0	44 (13)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	69 (20)	0	0	34 (10)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	48 (14)	9 (3)	0	61 (17)	13 (4)	2 (<1)
AST 増加	40 (11)	4 (1)	1 (<1)	45 (13)	9 (3)	0
体重減少	15 (4)	0	0	41 (12)	1 (<1)	0
血中クレアチニン増加	14 (4)	0	0	37 (11)	1 (<1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	42 (12)	2 (<1)	0	70 (20)	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	40 (11)	0	0	27 (8)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=350) n (%)			ベムラフェニブ群 (N=349) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
結膜炎	9 (3)	0	0	34 (10)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	6 (2)	0	0	80 (23)	2 (<1)	0
扁平上皮癌	3 (<1)	3 (<1)	0	34 (10)	32 (9)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症						
サンバーン	2 (<1)	0	0	50 (14)	2 (<1)	0

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1070

海外 MEK115306 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率 20%以上の有害事象は、発熱（51%）、疲労（35%）、頭痛、悪心及び悪寒（各 30%）、下痢及び関節痛（各 24%）、発疹（23%）、高血圧（22%）及び嘔吐（20%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群で発現率 20%以上の有害事象は疲労（35%）、過角化（32%）、頭痛（29%）、発熱（28%）、関節痛（27%）、脱毛症及び悪心（各 26%）、発疹（22%）、皮膚乳頭腫（21%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高い有害事象は、発熱、悪寒及び下痢であった。一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてダブラフェニブ単剤療法群で発現率が 10%以上高い有害事象は、過角化、皮膚乳頭腫、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び掌蹠角皮症であった（表 2.5.5-13）。ダブラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で相対リスクの高い有害事象（相対リスクの 95%信頼区間が 1 を含まない）は、発熱、悪寒、下痢、高血圧、末梢性浮腫、ALT 増加及び AST 増加であった（2.7.4.2.1.1.3.3.）。

表 2.5.5-13　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象：最大グレード別（MEK115306 試験、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	199 (95)	66 (32)	7 (3)	203 (96)	72 (34)	7 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	107 (51)	12 (6)	0	59 (28)	4 (2)	0
疲労	74 (35)	4 (2)	0	74 (35)	2 (<1)	0
悪寒	62 (30)	0	0	33 (16)	0	0
無力症	20 (10)	1 (<1)	0	27 (13)	1 (<1)	0
末梢性浮腫	30 (14)	1 (<1)	0	10 (5)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	48 (23)	0	0	46 (22)	2 (<1)	0
過角化	7 (3)	0	0	68 (32)	1 (<1)	0
脱毛症	15 (7)	0	0	55 (26)	0	0
皮膚乾燥	19 (9)	0	0	28 (13)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (4)	0	0	39 (18)	1 (<1)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1/J16.1	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 (N=209) n (%)			ダブラフェニブ単剤療法群 (N=211) n (%)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
そう痒症	17 (8)	0	0	26 (12)	0	0
掌蹠角皮症	2 (<1)	0	0	23 (11)	0	0
胃腸障害						
悪心	63 (30)	0	0	54 (26)	3 (1)	0
下痢	51 (24)	2 (<1)	0	30 (14)	2 (<1)	0
嘔吐	42 (20)	2 (<1)	0	29 (14)	1 (<1)	0
便秘	22 (11)	1 (<1)	0	18 (9)	0	0
腹痛	22 (11)	2 (<1)	0	14 (7)	3 (1)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	51 (24)	1 (<1)	0	58 (27)	0	0
四肢痛	30 (14)	3 (1)	0	33 (16)	1 (<1)	0
背部痛	19 (9)	2 (<1)	0	30 (14)	4 (2)	0
筋肉痛	22 (11)	1 (<1)	0	24 (11)	0	0
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	20 (10)	0	0	15 (7)	0	0
神経系障害						
頭痛	63 (30)	1 (<1)	0	62 (29)	3 (1)	0
浮動性めまい	20 (10)	0	0	12 (6)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	22 (11)	4 (2)	0	10 (5)	1 (<1)	0
AST 増加	22 (11)	6 (3)	0	7 (3)	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	34 (16)	0	0	35 (17)	0	0
血管障害						
高血圧	46 (22)	8 (4)	0	29 (14)	10 (5)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	23 (11)	1 (<1)	0	25 (12)	2 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚乳頭腫	3 (1)	0	0	45 (21)	0	0

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 3.1070

海外 BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で発現率 20%以上の有害事象は、発熱（69%）、悪寒（60%）、疲労（58%）、悪心、嘔吐及び下痢（各 47%）、咳嗽（33%）、関節痛、頭痛及び発疹（各 31%）、食欲減退（29%）、末梢性浮腫及び寝汗（各 25%）、便秘、筋肉痛（各 24%）、背部痛、貧血、四肢痛（各 22%）、日光性角化症、皮膚乾燥（各 20%）であった。ダブラフェニブ単剤療法群で発現率 20%以上の有害事象は疲労（42%）、発疹（36%）、関節痛及び脱毛症（各 34%）、頭痛（32%）、過角化（30%）、下痢（28%）、発熱（26%）、筋肉痛（23%）、悪心、咳嗽、四肢痛及び食欲減退（各 21%）であった。なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の主な有害事象の発現率はほぼ同程度であった（2.7.4.2.1.1.3.4.）。

国内 MEK116885 試験の主な有害事象は、海外試験と大きな違いは認められなかった。発現率 20%以上の有害事象は、発熱（75%）、AST 増加（58%）、末梢性浮腫及び鼻咽頭炎（各 50%）、血中 ALP 増加、口内炎及び頭痛（各 42%）、ざ瘡様皮膚炎、紅斑及び斑状丘

疹状皮疹（各 33%）、便秘、悪心、嘔吐、関節痛、筋肉痛、脱毛症及び食欲減退（各 25%）であった（2.7.4.2.1.1.3.1.）。

有害事象のグレード

海外 MEK116513 試験では、Grade 3 及び 4 の有害事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 350 例中 167 例（48%）及び 16 例（5%）、ベムラフェニブ群の 349 例中 198 例（57%）及び 23 例（7%）に認められた（表 2.5.5-12）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は、高血圧（14%）、好中球減少症（5%）、発熱、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加、駆出率減少及び低ナトリウム血症（各 4%）、ALT 増加（3%）であった。また、2 例以上で発現した Grade 4 の有害事象は血中クレアチニンホスキナーゼ増加 3 例（1%未満）、高血糖 2 例（1%未満）であった。ベムラフェニブ群で発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は、高血圧、扁平上皮癌、ケラトアカントーマ及び発疹（各 9%）、皮膚有棘細胞癌（5%）、GGT 増加、ALT 増加、斑状丘疹状皮疹及び関節痛（各 4%）、AST 増加（3%）であった。また、2 例以上で発現した Grade 4 の有害事象は、GGT 増加 3 例（1%未満）、ALT 増加、肝酵素上昇及び低カルシウム血症が各 2 例（1%未満）であった。Grade 3 の駆出率減少がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で被験者の 4%に発現したが、ベムラフェニブ群では認められなかった（2.7.4.2.1.1.3.2.）。

海外 MEK115306 試験では、Grade 3 及び 4 の有害事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 209 例中 66 例（32%）及び 7 例（3%）、ダブラフェニブ単剤療法群の 211 例中 72 例（34%）及び 7 例（3%）に認められ、各群で同程度であった（表 2.5.5-13）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は、発熱（6%）、高血圧（4%）、AST 増加及び好中球減少症（各 3%）であった。Grade 4 の有害事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 209 例中 7 例（3%）に 8 件発現した（貧血、リンパ球数減少、低血糖症、肺塞栓症、肝血腫及び汎血球減少症が各 1 例、脳浮腫及び中枢神経系転移が 1 例に併発）。ダブラフェニブ単剤療法群で発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は高血圧（5%）及び貧血（3%）であった。Grade 4 の有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群の 211 例中 7 例（3%）に 8 件発現した（呼吸困難、血小板減少症、低カリウム血症、脳浮腫、高カルシウム血症及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例、発熱性好中球減少症及び血液量減少性ショックが 1 例に併発）（2.7.4.2.1.1.3.3.）。

海外 BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）では、Grade 3 及び Grade4 の有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群 53 例中 24 例（45%）及び 1 例（2%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 55 例中 27 例（49%）及び 8 例（15%）で高かった。ダブラフェニブ単剤療法群で発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は、皮膚有棘細胞癌（9%）、扁平上皮癌及び疲労（各 8%）、高カリウム血症、低カリウム血症及び心房細動（各 4%）であった。Grade 4 の有害事象は 1 例（脊椎圧迫骨折）に発現した。ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で発現率 3%以上の Grade 3 の有害事象は、低ナトリウム血症（7%）、好中球減少症、背部痛、リンパ球減少症、発熱、急性腎不全、肺炎（各 5%）、肺塞栓症、貧血、疲労、GGT 増加、失神、高血圧、白血球減少症、高カリウム

血症、ALT 増加及び皮膚有棘細胞癌（各 4%）であった。Grade 4 の有害事象は 9 例に各 1 件発現し、その内訳は好中球減少症 3 例、低カリウム血症、血小板減少症、胃腸出血、血中クレアチニン増加、腸管穿孔及び発熱が各 1 例であった（2.7.4.2.1.1.3.4.）。

国内 MEK116885 試験の有害事象のグレード別の内訳は、Grade 2 が 12 例中 5 例（42%）、Grade 3 が 6 例（50%）、Grade 4 が 1 例（8%）であった。Grade 3 の有害事象の内訳は、血中 ALP 増加、ALT 増加、好中球数減少、血中リン減少、ブドウ膜炎及び好中球減少症が各 1 例であった。Grade 4 の有害事象は、血中リン減少 1 例であった（2.7.4.2.1.1.3.1.）。

死亡

海外 MEK116513 試験で報告された死亡は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 350 例中 99 例（28%）、ベムラフェニブ群では 349 例中 122 例（35%）であった。主な死因のほとんどは原疾患であった（2.7.4.2.1.2.3.2）。

海外 MEK115306 試験で報告された死亡は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 209 例中 40 例（19%）と比べてダブラフェニブ単剤療法群の 211 例中 55 例（26%）の方が多かった。主な死因のほとんどは原疾患であった（2.7.4.2.1.2.3.3）。

海外 BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）では、ダブラフェニブ単剤療法群の 53 例中 5 例（9%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の 54 例中 31 例（57%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の 55 例中 33 例（60%）の死亡が報告された。なお、ダブラフェニブ単剤療法群からダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行したクロスオーバー集団では 45 例中 30 例（67%）の死亡が報告された。主な死因のほとんどは原疾患であった（2.7.4.2.1.2.3.4）。

国内 MEK116885 試験では、原疾患による死亡が 12 例中 2 例（17%）で報告された（2.7.4.2.1.2.3.1）。

死亡に至った重篤な有害事象

海外 MEK116513 試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 350 例中 3 例（1%未満）及びベムラフェニブ群の 349 例中 3 例（1%未満）に死亡に至った重篤な有害事象が報告された。その内訳はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で脳出血 2 例及び脳幹出血 1 例、ベムラフェニブ群で急性冠動脈症候群、脳虚血、胸膜感染が各 1 例であった。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係がないと判断された（2.7.4.2.1.2.3.2.）。

海外 MEK115306 試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 209 例中 4 例（2%）に死亡に至った重篤な有害事象が報告された。ダブラフェニブ単剤療法群では死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の死亡に至った重篤な有害事象の内訳は、脳出血 2 例、脳血管発作及び肺炎が各 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係があると判断された事象はなかった（2.7.4.2.1.2.3.3.）。

海外 BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）では、無作為期に死亡に至った重篤な有害事象が併用療法の 2 群で合計 5 例に認められた。その内訳は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 1 例（敗血症）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 4 例（脳幹出血及び脳出血 1 例、脳血管発作、頭蓋内出血、肺塞栓症

各 1 例）であった。死亡に至った重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。ダブラフェニブ単剤療法群では死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。なお、ダブラフェニブ単剤療法群からダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行したクロスオーバー集団では、45 例中 1 例に死亡に至った重篤な有害事象が認められた。この重篤な有害事象（神経学的代償不全）は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された（2.7.4.2.1.2.3.4.）。

国内 MEK116885 試験では、死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.2.3.1.）。

重篤な有害事象

海外 MEK116513 試験の重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 350 例中 131 例（37%）、ベムラフェニブ群の 349 例中 122 例（35%）に認められ、各群で同様であった。発現率 3%以上の重篤な有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発熱 49 例（14%）、駆出率減少 24 例（7%）及び悪寒 13 例（4%）、ベムラフェニブ群で扁平上皮癌 33 例（9%）、ケラトアカントーマ 21 例（6%）及び皮膚有棘細胞癌 17 例（5%）であった（2.7.4.2.1.3.3.2.）。

海外 MEK115306 試験の重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 209 例中 73 例（35%）、ダブラフェニブ単剤療法群の 211 例中 64 例（30%）に認められた。発現率 3%以上の重篤な有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発熱 31 例（15%）、悪寒 8 例（4%）、駆出率減少及び低血圧が各 6 例（3%）、ダブラフェニブ単剤療法群で発熱 14 例（7%）、皮膚有棘細胞癌 10 例（5%）、扁平上皮癌及び基底細胞癌が各 8 例（4%）であった。重篤な有害事象と判断された発熱及び悪寒の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（7%及び 1%未満）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（15%及び 4%）で高かった。皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（5%及び 4%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（いずれも 1%未満）で低かった（2.7.4.2.1.3.3.3.）。

海外 BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）での無作為化期の重篤な有害事象（死亡に至った重篤な有害事象を含む）は、ダブラフェニブ単剤療法群の 53 例中 14 例（26%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の 54 例中 23 例（43%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の 55 例中 38 例（69%）に認められた。重篤な有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて併用療法の 2 群で高かった。発現率 5%以上の重篤な有害事象は、ダブラフェニブ単剤療法群では皮膚有棘細胞癌 5 例（9%）及び扁平上皮癌 4 例（8%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群では発熱 16 例（29%）、悪寒 12 例（22%）、駆出率減少及び肺炎が各 3 例（5%）であった。なお、ダブラフェニブ単剤療法群からダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行したクロスオーバー集団では、45 例中 24 例（53%）に重篤な有害事象が認められた。発現率 5%以上の重篤な有害事象は、発熱 7 例（16%）、悪寒及び駆出率減少が各 5 例（11%）、基底細胞癌 4 例（9%）、皮膚有棘細胞癌 3 例（7%）であった（2.7.4.2.1.3.3.4.）。

国内 MEK116885 試験では、死亡以外の重篤な有害事象が 12 例中 1 例（肺臓炎）に認められた（2.7.4.2.1.3.3.1.）。

投与中止に至った有害事象

海外 MEK116513 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（13%）とベムラフェニブ群（12%）で同様であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、発熱（3%）、駆出率減少（3%）であった（2.7.4.2.1.4.1.3.2.）。

海外 MEK115306 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群の 5%と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 9%で高かった。発現率 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発熱（2%）及び駆出率減少（1%）、ダブラフェニブ単剤療法群で駆出率減少（1%）であった（2.7.4.2.1.4.1.3.3.）。

海外 BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群の 2%と比べ併用療法の 2 群で高かった。併用療法の 2 群の比較では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の 15%に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群では 6%と低かった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は発熱のみであり、その他の事象に特定の発現傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.4.1.3.4.）。

国内 MEK116885 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例中 2 例に認められた。その内訳は、Grade 3 の血中 ALP 増加 1 例及び Grade 3 のブドウ膜炎 1 例であった。いずれの事象も、治験責任医師によりダブラフェニブ及びトラメチニブとの因果関係があると判断された（2.7.4.2.1.4.1.3.1.）。

治験薬の投与中断に至った有害事象は 2.7.4.2.1.4.2.3.に記載した。

2.5.5.2.3.3. 臨床検査値異常

海外 MEK116513 試験でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では AST 増加（58%）、高血糖（57%）、ALT 増加（50%）、ALP 増加（49%）、GGT 増加及び血中アルブミン減少（各 45%）、ヘモグロビン減少（44%）、好中球数減少（43%）、白血球数減少（42%）、血中リン減少（39%）、リンパ球数減少（28%）、低ナトリウム血症（25%）及び血小板数減少（23%）であった。発現率 3%以上の Grade 3 への悪化は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で GGT 増加及び低ナトリウム血症（各 9%）、血中リン減少及び好中球数減少（各 7%）、リンパ球数減少（6%）、ALP 増加、ALT 増加及び白血球数減少（各 4%）、AST 増加及び高血糖（各 3%）、ベムラフェニブ群で GGT 増加及びリンパ球数減少（各 9%）、低ナトリウム血症（6%）、ALT 増加及び AST 増加（各 5%）、ALP 増加（4%）、血中ビリルビン増加及び高血糖（各 3%）であった。また、Grade 4 への悪化は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高血糖、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、

GGT 増加、血中クレアチニン増加、低ナトリウム血症、血中リン減少、リンパ球数減少及び好中球数減少（各 1%未満）、ベムラフェニブ群で GGT 増加（3%）、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、高血糖、高カリウム血症、低カルシウム血症及び好中球数減少（各 1%未満）であった（2.7.4.3.3.2.）。

海外 MEK115306 試験でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で高血糖（58%）、AST 増加（53%）、血中アルブミン減少（46%）、ALP 増加（45%）、好中球数減少（45%）、白血球数減少（42%）、ヘモグロビン減少（40%）、ALT 増加（38%）、血中リン減少（34%）、リンパ球数減少（31%）、低ナトリウム血症（21%）、ダブラフェニブ単剤療法群では高血糖（54%）、ヘモグロビン減少（33%）、血中リン減少（31%）、リンパ球数減少（26%）、ALT 増加（25%）、血中アルブミン減少（24%）、ALP 増加（20%）であった。グレードの悪化が最も多く認められた臨床検査値はいずれの群でも高血糖であり、その割合は群間で同様であった。発現率 3%以上の Grade 3 への悪化は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で GGT 増加（16%）、リンパ球数減少（7%）、好中球数減少（6%）、高血糖及び低ナトリウム血症（各 5%）、血中リン減少、ALT 増加及び AST 増加（各 3%）、ダブラフェニブ単剤療法群で GGT 増加（11%）、リンパ球数減少（7%）、血中リン減少（6%）及びヘモグロビン減少及び高血糖（3%）であった。また、Grade 4 への悪化は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でリンパ球数減少（1%）、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加（各 1%未満）、ベムラフェニブ群で低カリウム血症、血中リン減少、好中球数減少及び血小板数減少（各 1%未満）であった（2.7.4.3.3.3.）。

海外 BRF113220 試験パート C でベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で白血球数減少（69%）、ALP 増加、AST 増加及び高血糖（各 64%）、GGT 増加及び低ナトリウム血症（各 62%）、ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少（各 60%）、好中球数減少（58%）、血中アルブミン減少（55%）、ALT 増加及び血中リン減少（各 49%）、血小板数減少（42%）、低カリウム血症（35%）、血中クレアチニン増加（25%）、高カリウム血症（22%）、低マグネシウム血症（20%）、ダブラフェニブ単剤療法群では高血糖（49%）、リンパ球数減少（43%）、血中リン減少（42%）、GGT 増加（38%）、低ナトリウム血症（36%）、ヘモグロビン減少（32%）、ALP 増加（26%）、白血球数減少（23%）、血中アルブミン減少及び低カリウム血症（各 23%）であった。Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常が認められた被験者は、ダブラフェニブ単剤療法群に比べて併用療法の 2 群で多かった。発現率 3%以上の Grade 3 への悪化は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群でリンパ球数減少（20%）、GGT 増加及び低ナトリウム血症（各 11%）、高血糖及び白血球数減少（各 9%）、血中リン減少及び好中球数減少（各 7%）、AST 増加及び血小板数減少（各 5%）、ヘモグロビン減少、ALT 増加及び血中クレアチニン増加（各 4%）、ダブラフェニブ単剤療法群ではリンパ球数減少及び低カリウム血症（6%）及び高カリウム血症（4%）であった。Grade 4 への悪化は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で好中球数減少（7%）、リンパ球数減少（5%）、血小板数減少、血中クレアチニン増加、

GGT 増加及び低カリウム血症（各 2%）が見られたが、ダブラフェニブ単剤療法群では認められなかった（2.7.4.3.3.4.）。

国内 MEK116885 試験では、治験薬投与開始後に見られたほとんどの臨床検査値異常は散発的であった。ベースラインからのグレードの悪化が多く認められた臨床検査値（発現率 20%以上）は、血中アルブミン減少及び高血糖が各 10 例（83%）、ALP 増加、AST 増加及び好中球数減少が各 9 例（75%）、リンパ球数減少又は増加が 8 例（67%）、白血球数減少が 7 例（58%）、低ナトリウム血症及びヘモグロビン減少が各 6 例（50%）、ALT 増加が 5 例（42%）、血中リン減少 3 例（25%）であり、ほとんどが Grade 1 又は 2 への悪化であった。Grade 4 への悪化は 1 例（血中リン減少）に、Grade 3 への悪化は 6 例（ALP 増加 1 例、ALT 増加 1 例、リンパ球数減少 1 例、AST 増加、高マグネシウム血症、低ナトリウム血症及び好中球数減少 1 例、好中球数減少 1 例、血中リン減少 1 例）に認められた（2.7.4.3.3.1.）。

2.5.5.2.3.4. バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

海外 MEK116513 試験で血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 12%（収縮期血圧）及び 13%（拡張期血圧）、ベムラフェニブ群で 12%（収縮期血圧）及び 6%（拡張期血圧）であった。38°C 以上の体温上昇が認められた被験者の割合は、ベムラフェニブ群（6%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（30%）で高かった。Grade 3 の QTcB 延長（501 msec 以上）が認められた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 4 例（1%）及びベムラフェニブ群で 10 例（3%）であった。このうち、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 2 例及びベムラフェニブ群の 8 例では、Grade 3（501 msec 以上）かつベースラインから 60 msec を超える QTcB 延長が認められた。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は、ベムラフェニブ群（1%未満）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（8%）で高かった（2.7.4.4.3.2.）。

海外 MEK115306 試験で血圧が Grade 3 又は 4 へ上昇した被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 11%（収縮期血圧）及び 8%（拡張期血圧）、ダブラフェニブ単剤療法群で 7%（収縮期血圧）及び 3%（拡張期血圧）であった。38°C 以上の体温上昇が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（8%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（18%）で高かった。Grade 3 の QTcB 延長（501 msec 以上）かつベースラインから 60 msec を超える延長を示した被験者は認められなかった。ダブラフェニブ単剤療法群の 2 例に一過性の Grade 3 の QTcB 延長が認められた。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 4%、ダブラフェニブ単剤療法群 2%であった（2.7.4.4.3.3.）。

海外 BRF113220 試験パート C で Grade 3 又は 4 の血圧上昇が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群［9%（収縮期血圧）及び 8%（拡張期血圧）］及びダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群［9%（収縮期血圧）及び 9%（拡張期血圧）］に比べて、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群［27%（収縮期血圧）及び 13%（拡張期血圧）］で高かった。38°C 以上の体温上昇が認められた被験者の割合は、ダブラフェ

ニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（29%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（20%）、ダブラフェニブ単剤療法群（8%）の順に高かった。Grade 3 の QTcF 延長（501 msec 以上）の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群（2%）及び併用療法の 2 群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 4%及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 5%］で低かった。ベースライン値と比較して 60 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（2%）及びダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（6%）に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（16%）で高かった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は、ダブラフェニブ単剤療法群（0%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（13%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（13%）であった（2.7.4.4.3.4.）。

国内 MEK116885 試験では、血圧が Grade 3 へ上昇した被験者は 1 例、38°C 以上の体温上昇が認められた被験者は 3 例であった。心電図所見で、臨床的に意義のある異常及び QTcB 間隔が 501 msec 以上となった被験者は認められなかった。QTcB がベースラインから 30 msec を超えて延長した被験者は第 I 相部分で 2 例認められたが、60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者は認められず、投与中断基準に該当した被験者はいなかった（2.7.4.4.3.1.）。

2.5.5.2.4. 注目すべき有害事象

ダブラフェニブ及びトラメチニブの注目すべき有害事象は、同種同効薬に共通する既知の副作用（クラスエフェクト）に相当する事象、非臨床試験又は初期の臨床試験で確認された事象又は生命を脅かす可能性のある事象とした。注目すべき有害事象のカテゴリー及び各カテゴリーに含まれる有害事象（MedDRA 基本語）は、各試験の解析計画時点の最新の知見をもとに GSK 社内の安全性評価チームにより特定された。本申請時点で特定されている注目すべき有害事象（カテゴリー名）を、療法別に表 2.5.5-14 に示す。そのうち、ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与を受けた患者に特異的に発現することが確認されており、重症度が高く医師による管理が必要と考えられる事象を、特に注目すべき有害事象として特定した。表 2.5.5-14 のうち、特に注目すべき有害事象には下線を記載した。

表 2.5.5-14 注目すべき有害事象（カテゴリー名）

ダブラフェニブ単剤療法	**トラメチニブ単剤療法**
皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍、発熱、ブドウ膜炎、腎不全、膵炎、高血糖、過敏症	肺臓炎／間質性肺疾患、眼事象、心臓関連事象、出血、皮膚毒性、肝事象、下痢、高血圧、浮腫、過敏症
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法	
（ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法の注目すべき有害事象に加え） 深部静脈血栓症／肺塞栓症、好中球減少症	

本項では、特に注目すべき有害事象について、海外評価試験を対象に本邦での申請用量（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与及び／又はトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与）を

投与した群を対象に検討した。また、評価例数は少ないが国内試験での結果も記載した。注目すべき有害事象の各カテゴリーには複数の有害事象（MedDRA 基本語）を含むものもあるが、本項では主にカテゴリー名を用いた総称で表記し、必要な場合のみ基本語での内訳を提示した。

2.5.5.2.4.1. 治験治療中に発現した悪性腫瘍

本項では、ダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍を評価した。

2.5.5.2.4.1.1. 皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法と比べて低かった。皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の海外評価試験を通しての発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 1～7%、ダブラフェニブ単剤療法で 9～17%[8]であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 18%であった（表 2.5.5-15）。

表 2.5.5-15 皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の要約（海外評価試験）

試験 注目すべき有害事象 （カテゴリー名）	ダブラフェニブ 単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ 単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ ／トラメチニブ 併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683					
皮膚有棘細胞癌	9/187 (5)			0/59	
ケラトアカントーマ	5/187 (3)			0/59	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			5/350 (1)		63/349 (18)
MEK115306	20/211 (9)		5/209 (2)		
BRF113220 パート C	9/53 (17)		4/55 (7)[a]		

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33, CSR (2011N119043_00) Table 8.1601
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 1 例（2%）に発現

皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 5 例全例、MEK115306 試験の 5 例中 4 例、BRF113220 試験パート C の 4 例中 3 例、ダブラフェニブ単剤療法では BRF113683 試験の 14 例中 8 例、MEK115306 試験の 20 例中 7 例、BRF113220 試験パート C の 9 例中 7 例に認められた。また、Grade 4 の皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）は認められなかっ

[8] 皮膚有棘細胞癌とケラトアカントーマを個別に検討した BRF113683 試験を除く

た[9]。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群では Grade 3 の事象は 63 例中 60 例、Grade 4 は 2 例に認められた。

最初に皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ単剤療法と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で延長が認められた。海外評価試験を通して最初に皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 159.3～188.0 日（平均値）及び 139～222 日（中央値）、ダブラフェニブ単剤療法[10]で 38.6～74.1 日（平均値）及び 29.0～57 日（中央値）であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法又はダブラフェニブ単剤療法では、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）を発現した大半の被験者の発現回数は 1～2 回であり、病変切除後にほとんどの事象で回復が確認された。また、皮膚有棘細胞癌により治験薬の投与中止、減量又は中断に至った被験者は認められなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.5.1.1.）。

2.5.5.2.4.1.2. 新たな原発性悪性黒色腫

新たな原発性悪性黒色腫の海外評価試験を通しての発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 0～1%未満、ダブラフェニブ単剤療法で 1～2%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 2%であった（表 2.5.5-16）。

表 2.5.5-16 新たな原発性悪性黒色腫の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	3/187 (2)[a]			0/59	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			2/350 (<1)		7/349 (2)
MEK115306	3/211 (1)		1/209 (<1)		
BRF113220 パート C	1/53 (2)		0/55[b]		

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33, CSR (2011N119043_00) Listing 28.1004
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. BRF113683 試験の注目すべき有害事象のカテゴリー「その他の悪性腫瘍」から新たな原発性悪性黒色腫のみを抽出
b. ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群（54 例）では発現なし

9 ダブラフェニブ単剤療法で MEK115306 試験の 1 例に Grade 4 の皮膚有棘細胞癌が報告されたが、その後 Grade 1 に修正された

10 皮膚有棘細胞癌とケラトアカントーマを個別に検討した BRF113683 試験を除く

新たな原発性悪性黒色腫のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 2 例全例、MEK115306 試験の 1 例全例、ダブラフェニブ単剤療法では BRF113683 試験の 3 例中 2 例、MEK115306 試験の 3 例中 0 例、BRF113220 試験パート C の 1 例中 0 例に認められた。Grade 4 の新たな原発性悪性黒色腫は認められなかった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群では Grade 3 の事象は 7 例中 6 例に認められた

海外評価試験を通して最初に新たな原発性悪性黒色腫が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 110.0～284.0 日（平均値）及び 284 日（中央値）、ダブラフェニブ単剤療法で 59～64.3 日（平均値）及び 57 日（中央値）であった。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法又はダブラフェニブ単剤療法では、新たな原発性悪性黒色腫を発現した大半の被験者の発現回数は 1 回であった。また、病変切除後に全例で回復が確認された。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の 1 例（投与中断）を除き、新たな原発性悪性黒色腫により治験薬の投与中止、中断又は減量に至った被験者は認められなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で新たな原発性悪性黒色腫の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.5.1.2.）。

2.5.5.2.4.1.3. 皮膚以外の悪性腫瘍

皮膚以外の悪性腫瘍の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験で 1%未満（350 例中 3 例、Grade 4 の急性骨髄性白血病 1 例、Grade 3 の肺腺癌及び卵巣新生物[11]各 1 例）、MEK115306 試験で 1%未満（209 例中 2 例、Grade 3 の前立腺癌 1 例、Grade 2 の乳頭様甲状腺癌 1 例）、BRF113220 試験パート C で 2%（55 例中 1 例、Grade 3 の腎明細胞癌 1 例）であった。ダブラフェニブ単剤療法では、BRF113683 試験で 1%未満（187 例中 1 例、Grade 1 の菌状息肉症第 1 期 1 例）、MEK115306 試験で 1%（211 例中 3 例、Grade 3 の胆管腺癌及び浸潤性乳管癌各 1 例、Grade 1 の胃腺癌 1 例）、BRF113220 試験パート C で 0%（53 例中 0 例）であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群では 1%未満（349 例中 2 例、Grade 3 の移行上皮癌及び上皮内癌[12]各 1 例）であった（表 2.5.5-17）。

上記の発現例のうち、RAS 変異検査が実施され陽性が確認された被験者は MEK116513 試験のベムラフェニブ群で 1 例（Grade 3：移行上皮癌 1 例）のみであった。

---

[11] データカットオフ後の再検討により悪性黒色腫の転移／進行性病変と診断された

[12] データカットオフ後の再検討により皮膚の悪性腫瘍と診断された

表 2.5.5-17　皮膚以外の悪性腫瘍の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	1/187 (<1)[a]			0/59	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			3/350 (<1)		2/349 (<1)
MEK115306	3/211 (1)		2/209 (<1)		
BRF113220 パート C	0/53		1/55 (2)[b]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1601, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. BRF113683 試験の注目すべき有害事象のカテゴリー「その他の悪性腫瘍」から皮膚以外の悪性腫瘍のみを抽出
b. ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群（54 例）では発現なし

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で皮膚以外の悪性腫瘍の発現は認められなかった。なお、トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 でも皮膚以外の悪性腫瘍の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.5.1.3）。

2.5.5.2.4.2.　発熱

発熱はダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の発熱の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法及びベムラフェニブ群と比べて高かった。海外評価試験を通しての発熱の発現率はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 56～75%、ダブラフェニブ単剤療法で 28～32%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 26%であった（表 2.5.5-18）。

表 2.5.5-18　　発熱の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	53/187 (28)			6/59 (10)	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			200/350 (57)		89/349 (26)
MEK115306	65/211 (31)		116/209 (56)		
BRF113220 パート C	17/53 (32)		41/55 (75)[a]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1601, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2012N143453_01) Table 10.326, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 40 例（74%）に発現

発熱の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の発熱の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で高かった。海外評価試験を通しての Grade 3 の発熱の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 5～6%、ダブラフェニブ単剤療法で 0～3%であった。Grade 4 の発熱は認められなかった。MEK116513 試験のベムラフェニブ群の Grade 3 の発熱の発現率は 1%未満であった。

ダブラフェニブ単剤療法の初期の試験で重篤な非感染性の発熱が認められた。そのため、低血圧、輸液治療が必要な脱水、腎不全又は重症（Grade 3 以上）の悪寒／寒気を伴う発熱で明確な感染性の原因がない場合は重篤な有害事象として報告することとした。海外評価試験を通しての重篤な発熱の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 15～31%、ダブラフェニブ単剤療法で 2～7%であった。MEK116513 試験のベムラフェニブ群の重篤な発熱の発現率は 2%であった。

最初に発熱が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ単剤療法とダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でほぼ同様であった。海外評価試験を通しての最初に発熱が発現するまでの期間は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 53.4～57.2 日（平均値）及び 29～31 日（中央値）、ダブラフェニブ単剤療法で 47.4～57.1 日（平均値）及び 13～23.0 日（中央値）であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で発熱を発現した被験者の約半数が、28 日以内に最初の発熱が認められた。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群で最初に発熱が発現するまでの期間は、49.9 日（平均値）及び 13 日（中央値）であった。

投与中止に至った発熱は少なく、ほとんどの発熱が投与中断、減量あるいは解熱薬の使用により管理可能と考えられた。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 9 例、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で 12 例中 6 例に発熱が発現した。国内試験で認められたすべての発熱が Grade 1 又は 2 であった。最初に発熱が発現するまでの期間の範囲は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 4～38 日及びダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験で 1～12 日であった（2.7.4.2.1.5.2.）。

バイタルサインでの体温の結果は、2.5.5.2.1.（ダブラフェニブ単剤療法）、2.5.5.2.2.（トラメチニブ単剤療法）、2.5.5.2.3.（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法）に記載した。

2.5.5.2.4.3. 肺臓炎／間質性肺疾患

肺臓炎／間質性肺疾患はトラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての肺臓炎／間質性肺疾患の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法及びトラメチニブ単剤療法のいずれも 1%以下であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 1%未満であった（表 2.5.5-19）。

表 2.5.5-19 肺臓炎／間質性肺疾患の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		2/211 (<1)		0/99	
MEK116513			4/350 (1)		1/349 (<1)
MEK115306	0/211		1/209 (<1)		
BRF113220 パート C	NA		NA		

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 8.64, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与

肺臓炎／間質性肺疾患のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 4 例中 1 例、MEK115306 試験の 1 例中 0 例、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 2 例中 1 例（同一被験者で肺臓炎及び間質性肺疾患が各 1 件）に認められた。Grade 4 の肺臓炎／間質性肺疾患は認められなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 1 例に Grade 2 の肺臓炎／間質性肺疾患が発現した。トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1（13 例）では肺臓炎／間質性肺疾患は認められなかった。しかし、トラメチニブとゲムシタビンの併用療法を検討した MEK114784 試験パート 2 では、5 例中 3 例に肺臓炎／間質性肺疾患が発現した（Grade 5、Grade 3、Grade 2 の間質性肺疾患が各 1 例）。トラメチニブとゲムシタビンの併用療法を検討した海外第 I/II 相試験（MEK112111 試験／MEK113487 試験）でも肺臓炎／間質性肺疾患は、111 例中 11 例（9.9%）に報告されている [Infante, 2013; Infante, 2014]（2.7.4.2.1.5.3.）。

2.5.5.2.4.4. 眼事象（ブドウ膜炎を含む）

眼事象（特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離）はトラメチニブの注目すべき有害事象として、ブドウ膜炎はダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての眼事象（ブドウ膜炎を含む）の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 11～29%、ダブラフェニブ単剤療法で 11～17%であった。ダブラフェニブ単剤療法のブドウ膜炎のみの発現率は 1%未満であった。トラメチニブ単剤療法の眼事象（ブドウ膜炎を含まない）の発現率は 9%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 13%であった（表 2.5.5-20）。

表 2.5.5-20　眼事象（ブドウ膜炎を含む）の要約（海外評価試験）

試験 注目すべき有害事象 （カテゴリー名）	ダブラフェニブ 単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ 単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ ／トラメチニブ 併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683					
ブドウ膜炎	1/187 (<1)			0/59	
MEK114267[a]		18/211 (9)[a]		3/99 (3)[a]	
MEK116513			39/350 (11)		47/349 (13)
MEK115306	23/211 (11)		22/209 (11)		
BRF113220 パート C	9/53 (17)		16/55 (29)[b]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1601, CSR (2011N125978_00) Table 8.64, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. ブドウ膜炎は含まない
b. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 16 例（30%）に発現

海外評価試験を通して発現率 2%以上（発現例数 1 例の事象は除く）の眼事象（ブドウ膜炎を含む）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の霧視（4%）及び視力障害（2%）、MEK115306 試験の眼乾燥（3%）、霧視（2%）及び視力障害（2%）、BRF113220 試験パート C の霧視（11%）及び眼乾燥（5%）、ダブラフェニブ単剤療法では MEK115306 試験の霧視（2%）及び視力低下（2%）、BRF113220 試験パート C の霧視（9%）、眼乾燥（4%）及び硝子体浮遊物（4%）であった。トラメチニブ単剤療法で発現率 2%以上の眼事象（ブドウ膜炎を含まない）は MEK114267 試験の霧視（4%）及び眼乾燥（3%）であった。

眼事象（ブドウ膜炎を含む）の大半は Grade 1 又は 2 であった。眼事象（ブドウ膜炎を含む）のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 39 例中 2 例（ブドウ膜炎 1 例、虹彩毛様体炎 1 例）、MEK115306 試験の 22 例中 2 例（ブドウ膜炎 1 例、虹彩毛様体炎 1 例）、BRF113220 試験パート C の 16 例中 0 例に認められた。MEK114267 試験の眼事象（ブドウ膜炎を含まない）のうち Grade 3 の事象は、トラメチニブ単剤療法では 18 例中 1 例（網脈絡膜症）、化学療法では 3 例中 0 例であった。ダブラフェニブ単剤療法の BRF113683 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C では、Grade 3 の眼事象（ブドウ膜炎を含む）は認められなかった。Grade 4 の眼事象（ブドウ膜炎を含む）は認められなかった。

眼事象の中でも、特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離はMEK阻害剤のクラスエフェクトとして注目されている[Renouf, 2012; LoRusso, 2010; Haura, 2010]。また、網膜静脈閉塞は失明の要因になることも多く注意が必要と考えられる。網膜静脈閉塞は、トラメチニブ単剤療法のMEK114267試験でデータカットオフ以降に2例（Grade 3及びGrade 4が各1例）で報告されている。なお、参考試験であるトラメチニブ単剤療法の第I相試験のMEK111054試験では網膜出血（Grade 3）を発現した1例に網膜中心静脈閉塞が認められた。網膜色素上皮剥離（個々の試験総括報告書及び2.7.6.では、中心性漿液性網膜症又は網脈絡膜症として報告されている）は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法ではMEK116513試験の2例（いずれもGrade 1）、MEK115306試験の1例（Grade 1）、BRF113220試験パートCの1例（Grade 2）、トラメチニブ単剤療法ではMEK114267試験の1例（Grade 3）に認められた。

国内試験では、眼事象はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のMEK116885試験で12例中2例（Grade 1：視力障害1例、網膜剥離1例）、トラメチニブ単剤療法のMEK114784試験パート1で13例中3例（Grade 1：霧視1例、視力障害1例、光視症、硝子体浮遊物及び視力障害1例）に発現した。ブドウ膜炎はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のMEK116885試験で12例中1例（Grade 3）に発現し、ダブラフェニブ単剤療法のBRF116056試験（12例）では認められなかった（2.7.4.2.1.5.4.）。

2.5.5.2.4.5. 心臓関連事象

心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）はトラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての心臓関連事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で4～11%、トラメチニブ単剤療法で7%であった。なお、MEK116513試験のベムラフェニブ群での発現率は1%未満であった（表 2.5.5-21）。

表 2.5.5-21　心臓関連事象の要約（海外評価試験）

試験 注目すべき有害事象 （カテゴリー名）	ダブラフェニブ 単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ 単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ ／トラメチニブ 併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683					
駆出率異常	3/187 (2)			0/59	
心臓弁膜異常	3/187 (2)			0/59	
MEK114267		14/211 (7)		0/99	
MEK116513			29/350 (8)		1/349 (<1)
MEK115306	7/211 (3)		9/209 (4)		
BRF113220 パート C	0/53		6/55 (11)[a]		

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 8.1601, CSR (2011N125978_00) Table 8.64, CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 6 例（11%）に発現

海外評価試験を通して発現率 1%以上（発現例数 1 例の事象は除く）の心臓関連事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の駆出率減少（8%）、MEK115306 試験の駆出率減少（4%）、BRF113220 試験パート C の駆出率減少（11%）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の駆出率減少（5%）及び左室機能不全（1%）であった。

心臓関連事象の大半は Grade 1 又は 2 であった。心臓関連事象のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 29 例中 13 例（駆出率減少 12 例、左室機能不全及び駆出率減少 1 例）、MEK115306 試験の 9 例中 1 例（駆出率減少）、BRF113220 試験パート C の 6 例中 1 例（駆出率減少）、トラメチニブ単剤療法では MEK114267 試験の 14 例中 2 例（心不全及び駆出率減少 1 例、左室機能不全 1 例）に認められた。Grade 4 の心臓関連事象は認められなかった。

海外評価試験を通しての最初に心臓関連事象が発現するまでの期間はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では 123.0～207.3 日（平均値）及び 88～128.5 日（中央値）であり、トラメチニブ単剤療法では最初に左室機能不全又は駆出率減少が発現するまでの期間が 66.3 日（平均値）及び 63 日（中央値）であった。

投与中止に至った心臓関連事象を発現した被験者の割合から、大半の心臓関連事象が投与中断、減量により管理可能と考えられた。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で 12 例中 1 例（Grade 2 の駆出率減少）、トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 で 13 例中 2 例（Grade 2 の左室機能不全 2 例）に心臓関連事象が発現した。なお、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験（12 例）では、心臓関連事象を注目すべき有害事象として集計していないが、駆出率減少及び左室機能不全（基本語）の報告はなかった（2.7.4.2.1.5.5.）。

心機能検査の結果は、ダブラフェニブ単剤療法を 2.5.5.2.1.4.、トラメチニブ単剤療法を 2.5.5.2.2.4.、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を 2.5.5.2.3.4.に記載した。

2.5.5.2.4.6. 出血

出血は、トラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている。

海外評価試験を通しての出血の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 17～31%であった。なお、MEK116513 試験のベムラフェニブ群での発現率は 7%であった（表 2.5.5-22）。

トラメチニブ単剤療法の MEK114267 試験では注目すべき有害事象として集計していないが、出血に関連した主な有害事象（基本語）の発現率は鼻出血 6%、歯肉出血 2%、挫傷、直腸出血及び膣出血が各 1%であった（化学療法群では挫傷 1%を除きいずれも認められていない）。死亡に至った出血に関連した有害事象の報告はなかった。

表 2.5.5-22 出血の要約（海外評価試験）

試験	ダブラフェニブ単剤療法 n/N (%)	トラメチニブ単剤療法 n/N (%)	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法 n/N (%)	化学療法 n/N (%)	ベムラフェニブ n/N (%)
BRF113683	NA			NA	
MEK114267		NA		NA	
MEK116513			62/350 (18)		25/349 (7)
MEK115306	27/211 (13)		35/209 (17)		
BRF113220 パート C	3/53 (6)		17/55 (31)[a]		

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 3.1610, CSR (2013N176386_00) Table 3.1610, CSR (2014N194662_00) Table 10.33
NA: 注目すべき有害事象として評価せず
注: BRF113220 試験（パート C）のみ ATS 集団、その他の試験は安全性解析対象集団
注: ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与、トラメチニブは 2 mg 1 日 1 回経口投与、化学療法のうち DTIC は 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与又はパクリタキセルは 1 回 175 mg/m^2 を 3 週毎に静脈内投与、ベムラフェニブは 1 回 960 mg 1 日 2 回経口投与
注: BRF113683 試験の化学療法は DTIC 投与、MEK114267 試験の化学療法は DTIC 又はパクリタキセル投与
a. なお、ダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（1 mg 1 日 1 回投与）併用療法群では 54 例中 14 例（26%）に発現

海外評価試験を通して発現率 1%以上（発現例数 1 例の事象は除く）の出血は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の鼻出血（7%）及び血腫（1%）、MEK115306 試験の鼻出血（7%）及び直腸出血（1%）、BRF113220 試験パート C の鼻出血（9%）、挫傷（5%）、脳出血、胃腸出血、喀血及び点状出血（各 4%）であった。

出血の大半は Grade 1 又は 2 であった。出血のうち Grade 3 の事象は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 62 例中 6 例（紫斑 2 例、血尿 1 例、血尿及び出血性十二指腸潰瘍 1 例、血腫感染 1 例、硬膜下血腫 1 例）及び MEK115306 試験の 35 例中 2 例（ヘモグロビン減少及び直腸出血 1 例、筋肉内出血 1 例）、BRF113220 試験パート C の 17 例中 2 例（脳出血 1 例、胃腸出血 1 例）に認められた。Grade 4 の出血は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では MEK116513 試験の 1 例（出血性十二指腸潰瘍）、MEK115306 試験の 1 例（肝血腫）、BRF113220 試験パート C の 1 例（胃腸出血）に認められた。Grade 5 の出血は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で MEK116513 試験の 3

例（脳出血 2 例、脳幹出血 1 例）、MEK115306 試験の 3 例（脳出血 2 例、脳血管出血[13]1 例）に認められた。トラメチニブ単剤療法群では Grade 5 の出血に関連した有害事象の報告はなかった。

国内試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の MEK116885 試験で出血の発現は認められなかった。トラメチニブ単剤療法の MEK114784 試験パート 1 では注目すべき有害事象として集計していないが、出血に関連した主な有害事象（基本語）が 13 例中 3 例（Grade 1 の血便排泄 1 例、結膜出血 1 例、鼻出血 1 例）に発現した。なお、ゲムシタビンとの併用療法を検討した MEK114784 試験パート 2 では 5 例中 2 例［Grade 2 の肺胞出血（重篤）、Grade 1 の血尿が各 1 例］、ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験では 12 例中 3 例（Grade 1 の頭蓋内出血、鼻出血及び挫傷が各 1 例）に発現が認められた（2.7.4.2.1.5.6.）。

2.5.5.2.4.7. その他の注目すべき有害事象

その他の注目すべき有害事象として、ダブラフェニブ単剤療法ではブドウ膜炎、腎不全、膵炎、高血糖、過敏症、トラメチニブ単剤療法では皮膚毒性、肝事象、下痢、高血圧、浮腫、過敏症、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では深部静脈血栓症／肺塞栓症、好中球減少症が特定されている。その他の注目すべき有害事象は 2.7.4.2.1.5.7.～2.7.4.2.1.5.17.で検討した。

[13] 脳血管発作と報告されたが、CT 検査及び死亡後の剖検からデータカットオフ後脳血管出血に修正された

2.5.5.2.5. 試験及び療法を通しての検討

2.5.5.2.5.1. ダブラフェニブ単剤療法

本項では、ダブラフェニブ単剤療法の海外試験（BRF113683 試験及び 5 試験併合解析）、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外 MEK115306 試験（対照群として設定したダブラフェニブ単剤療法群）を通した安全性を検討した。注目すべき有害事象は、海外評価試験（BRF113683 試験、MEK115306 試験及び BRF113220 試験パート C）を対象に検討した。更に、国内 BRF116056 試験と海外試験の安全性の比較も行った。

海外試験を通して、有害事象により治験薬の投与中断又は減量を必要としなかった被験者が大半であり、投与中止に至った被験者は 5%以下であった（表 2.5.5-23）。ほとんどの有害事象がダブラフェニブの投与中断、減量で対応可能であり、適切なモニタリングや必要に応じた治療によって管理できると考えられた。

表 2.5.5-23 治験薬への対処を必要とした有害事象の発現率：ダブラフェニブ単剤療法の海外試験

	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の投与中断に至った有害事象
BRF113683 試験（N=187）,n (%)	5 (3)	34 (18)	51 (27)
5 試験併合解析（N=578）,n (%)	10 (2)	80 (14)	170 (29)
MEK115306 試験（N=211）,n (%)	11 (5)	28 (13)	70 (33)

Data Source: 表 2.5.5-4, 表 2.5.5-10
5 試験併合解析: BRF113683 試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験、BRF112680 試験及び BRF113220 試験パート C でダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

海外試験を通して比較的発現率の高かった事象は、過角化、頭痛、発熱、関節痛、疲労、悪心及び皮膚乳頭腫であった。有害事象の大半が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の主な有害事象は扁平上皮癌、低リン酸血症、発熱、リンパ球減少症及び貧血であった。治験薬との因果関係のある死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

＜発現率 20%以上の有害事象＞

- 海外 BRF113683 試験：
  過角化（37%）、頭痛（32%）、発熱（28%）、関節痛（27%）、皮膚乳頭腫（24%）、脱毛症（22%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（20%）
- 海外 5 試験併合解析：
  過角化（29%）、頭痛（28%）、発熱（26%）、関節痛（25%）、疲労（25%）、悪心（22%）及び皮膚乳頭腫（20%）
- 海外 MEK115306 試験：
  疲労（35%）、過角化（32%）、頭痛（29%）、発熱（28%）、関節痛（27%）、脱毛症（26%）、悪心（26%）、発疹（22%）、皮膚乳頭腫（21%）

海外評価試験を対象に、ダブラフェニブの特に注目すべき有害事象として皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍及び発熱を検討した。

皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率は 9～17%であり、新たな原発性悪性黒色腫では 1～2%であった。ほとんどの皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）及び新たな原発性悪性黒色腫が、治験薬の投与中止、中断又は減量することなく外科的切除により回復した。皮膚以外の悪性腫瘍の発現率は 1%以下であり、その内訳は菌状息肉症第 1 期、胆管腺癌、浸潤性乳管癌、胃腺癌が各 1 例であった。変異型 RAS を有する悪性腫瘍では BRAF 阻害剤により細胞増殖が促進される可能性があるため[Hatzivassiliou, 2010]、特に注意が必要と考えられた。

発熱の発現率は 28～32%であり、大半の発熱が Grade 1 又は 2 であった。ほとんどの発熱は、解熱剤の投与あるいは必要に応じてダブラフェニブの投与を中断又は減量することで管理可能であった。少数例で低血圧、輸液治療が必要な脱水、腎不全又は重症（Grade 3 以上）の悪寒／寒気を伴う発熱が認められた。

海外試験を通して、最も多く認められたグレードの悪化した臨床検査値は高血糖であった。臨床検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった。主な Grade 3 への臨床検査値の悪化はリンパ球減少、血中リン減少、高血糖及びヘモグロビン減少であった。バイタルサインでは体温の上昇が認められた。

＜発現率 20%以上のグレードが悪化した臨床検査値異常＞

- 海外 BRF113683 試験：
  高血糖（50%）、血中リン減少（37%）、ヘモグロビン減少（21%）
- 海外 5 試験併合解析：
  高血糖（48%）、血中リン減少（35%）、ヘモグロビン減少（29%）、ALP 増加（22%）、リンパ球数減少（20%）
- 海外 MEK115306 試験：
  高血糖（54%）、GGT 増加（50%）、ヘモグロビン減少（33%）、血中リン減少（31%）、リンパ球数減少（26%）、ALT 増加（25%）、血中アルブミン減少（24%）、ALP 増加（20%）

以上の結果から、海外試験におけるダブラフェニブ単剤療法の一貫した安全性が確認された。

国内 BRF116056 試験でダブラフェニブ単剤療法（1 回 75、100 又は 150 mg 1 日 2 回投与）を受けた日本人 12 例で得られた安全性の結果は、海外試験とほぼ同様であった。治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められず、治験薬の投与中断に至った有害事象は 2 例（17%）に発現した。有害事象の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常はナトリウム減少（1 例）及びリンパ球数減少（2 例）が認められたが、Grade 4 は認

められなかった。DLT の発現は認められなかった。以上の結果から、外国人患者と同様に日本人患者でもダブラフェニブ単剤療法の良好な忍容性が確認された。

＜国内 BRF116056 試験＞

- 発現率 20%以上の有害事象：
  脱毛症（58%）、発熱、関節痛及び白血球減少症（各 50%）、過角化及び悪心（各 33%）、疲労、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、便秘、頭痛、鼻咽頭痛及び食欲減退（各 25%）
- 発現率 20%以上のグレードが悪化した臨床検査値異常：
  リンパ球数減少（92%）、高血糖（83%）、ヘモグロビン減少、ALP 増加及び血中リン減少（各 58%）、白血球数減少及び低ナトリウム血症（各 50%）、低カルシウム血症（42%）、血中アルブミン減少及び ALT 増加（各 33%）、好中球数減少及び AST 増加（各 25%）

2.5.5.2.5.2. トラメチニブ単剤療法

本項では、トラメチニブ単剤療法の海外試験（MEK114267 試験及び 3 試験併合解析）を通した安全性を検討した。注目すべき有害事象は、海外評価試験である MEK114267 試験を対象に検討した。更に、国内 MEK114784 試験パート 1 と海外試験の安全性の比較も行った。

海外試験を通して、有害事象により治験薬の投与中断又は減量を必要としなかった被験者が大半であり、投与中止に至った被験者は 9%以下であった（表 2.5.5-24）。ほとんどの有害事象がトラメチニブの投与中断、減量で対応可能であり、適切なモニタリングや必要に応じた治療によって管理できると考えられた。

表 2.5.5-24 治験薬への対処を必要とした有害事象の発現率：トラメチニブ単剤療法の海外試験

	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の投与中断に至った有害事象
MEK114267 試験（N=211）,n (%)	20 (9)	58 (27)	74 (35)
3 試験併合解析（N=329）,n (%)	26 (8)	75 (23)	111 (34)

Data Source: 表 2.5.5-7
3 試験併合解析: MEK114267 試験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験でトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を受けた悪性黒色腫の被験者を対象とした

海外試験を通して比較的発現率の高かった有害事象は、発疹、下痢、疲労、末梢性浮腫であった。有害事象の大半が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の主な有害事象は高血圧、発疹、疲労及び貧血であった。治験薬との因果関係のある死亡に至った重篤な有害事象は 1 例（腎不全）に認められた。

＜発現率 20%以上の有害事象＞

- 海外 MEK114267 試験：
  発疹（57%）、下痢（43%）、疲労及び末梢性浮腫（各 26%）
- 海外 3 試験併合解析：
  発疹（57%）、下痢（50%）、疲労及び末梢性浮腫（各 31%）、悪心（27%）及びざ瘡様皮膚炎（22%）

海外評価試験である MEK114267 試験を対象に、トラメチニブの特に注目すべき有害事象として肺臓炎／間質性肺疾患、眼事象、心臓関連事象及び出血を検討した。

肺臓炎／間質性肺疾患の発現率は 1%未満と発現頻度は低かった。しかし、トラメチニブとゲムシタビンの併用療法において発現頻度が高くなることが確認されており、リスクを有する患者（既往や合併症、発現リスクのある薬剤を使用）では特に慎重なモニタリングが必要と考えた。

眼事象の発現率は 9%であり、主な眼事象は霧視及び眼乾燥であった。MEK 阻害剤のクラスエフェクトとして知られている網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離の発現頻度は低かったが、網膜又は網膜静脈の異常の症状及び徴候を慎重にモニタリングする必要があると考えられた。

心臓関連事象の発現率は 7%であった。投与中止に至った心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）は少なく、ほとんどの心臓関連事象は対症療法に加え、必要に応じてトラメチニブの投与中断及び／又は減量により管理可能であった。

出血は MEK114267 試験では注目すべき有害事象として検討されていないが、死亡に至った出血に関連した有害事象の報告はなかった。

海外試験を通して、最も多く認められたグレードの悪化した臨床検査値は AST 増加であった（肝事象は、注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.5.12.で評価した）。臨床検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった。主な Grade 3 への臨床検査値の悪化はヘモグロビン減少、低ナトリウム血症、AST 増加、リンパ球数減少、低マグネシウム血症及び血中アルブミン減少であった。バイタルサインでは血圧の上昇が認められた（高血圧は、注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.5.14.で評価した）。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は 7～9%であった（心臓関連事象は注目すべき有害事象として 2.5.5.2.4.5.で評価した）。

＜発現率 20%以上のグレードが悪化した臨床検査値異常＞

- 海外 MEK114267 試験：
  AST 増加（60%）、高血糖（48%）、血中アルブミン減少（42%）、ALT 増加（39%）、ヘモグロビン減少（38%）及び ALP 増加（24%）
- 海外 3 試験併合解析：
  AST 増加（62%）、血中アルブミン減少及び高血糖（各 48%）、ヘモグロビン減少（37%）、ALT 増加（34%）、ALP 増加（25%）及び低マグネシウム血症（23%）

以上の結果から、海外試験におけるトラメチニブ単剤療法の一貫した安全性が確認された。

国内 MEK114784 試験パート 1 でトラメチニブ単剤療法（1、2 又は 3 mg 1 日 1 回投与）を受けた日本人 13 例で得られた安全性の結果は、海外試験とほぼ同様であった（ただし、海外試験より高用量の 3 mg 1 日 1 回投与群 3 例の結果も含まれている）。治験薬の減量に至った有害事象は 3 例（23%）、治験薬の投与中断に至った有害事象は 8 例（62%）に発現したが、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（8%）のみに発現した。有害事象の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常はリンパ球数減少（2 例）及び ALP 増加（1 例）、Grade 4 では CPK 増加[14]が 1 例に認められた。DLT はトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群の 6 例中 1 例（Grade 3 の肺炎）に認められた。以上の結果から、外国人患者と同様に日本人患者でもトラメチニブ単剤療法の良好な忍容性が確認された。

＜国内 MEK114784 試験パート 1＞

- 発現率 20%以上の有害事象：
  発疹（85%）、AST 増加（77%）、ALT 増加（54%）、下痢（46%）、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血中 ALP 増加（各 38%）、血中乳酸脱水素酵素増加、悪心、疲労及び食欲減退（各 31%）、血中 CPK 増加、便秘、倦怠感、末梢性浮腫及び傾眠（各 23%）
- 発現率 20%以上のグレードが悪化した臨床検査値異常：
  血中アルブミン減少及び AST 増加（各 92%）、ALT 増加（85%）、高血糖（62%）、リンパ球数減少、ALP 増加、高カリウム血症（各 54%）、ヘモグロビン減少、血小板数減少、白血球数減少及び低カルシウム血症（各 38%）、好中球数減少及び低マグネシウム血症（各 31%）

2.5.5.2.5.3. ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

本項では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験（MEK116513 試験、MEK115306 試験、BRF113220 試験パート C）を通した安全性を検討した。また、ダブラフェニブ及びトラメチニブ単剤療法の安全性とも比較した。更に、国内 MEK116885 試験と海外試験の安全性の比較も行った。

海外 MEK115306 試験において、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の方が治験薬の投与中止に至った有害事象（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 9%対ダブラフェニブ単剤療法群 5%）、中断に至った有害事象（49%対 33%）、減量に至った有害事象（25%対 13%）の発現率は高かった（表 2.5.5-23 及び表 2.5.5-25）。同一試験内の比較ではないが、トラメチニブ単剤療法と比べてもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の方が治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は高い傾向が示された（表 2.5.5-24 及び表 2.5.5-25）。し

[14] 治験実施計画書規定外の検査項目

かしながら、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験を通して治験薬の投与中止に至った被験者は15%以下であり、その他の被験者では治験薬の投与継続が可能であった（表 2.5.5-25）。ほとんどの有害事象がダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与中断、減量で対応可能であり、適切なモニタリングや必要に応じた治療によって管理できると考えられた。

表 2.5.5-25　治験薬への対処を必要とした有害事象の発現率：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外試験

	治験薬の投与中止に至った有害事象	治験薬の減量に至った有害事象	治験薬の投与中断に至った有害事象
MEK116513 試験（N=350）,n (%)	44 (13)	115 (33)	192 (55)
MEK115306 試験（N=209）,n (%)	19 (9)	52 (25)	103 (49)
BRF113220 試験パート C[a]（N=55）,n (%)	8 (15)	33 (60)	40 (73)

Data Source: 表 2.5.5-10
a. 第 2 回データカットオフ

海外試験を通して比較的発現率の高かったダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有害事象は、発熱、悪心、疲労、悪寒、頭痛、下痢であった。有害事象の大半が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の主な有害事象は、高血圧、発熱、好中球減少症及び GGT 増加であった。治験薬との因果関係のある死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で認められた多くの有害事象は、ダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法で認められていたものと同様であった。

＜発現率 20%以上の有害事象＞

- 海外 MEK116513 試験：
  発熱（53%）、悪心（35%）、下痢（32%）、悪寒（31%）、疲労（29%）、頭痛（29%）、嘔吐（29%）、高血圧（26%）、関節痛（24%）、発疹（22%）、咳嗽（20%）
- 海外 MEK115306 試験：
  発熱（51%）、疲労（35%）、頭痛（30%）、悪寒（30%）、悪心（30%）、下痢（24%）、関節痛（24%）、発疹（23%）、高血圧（22%）、嘔吐（20%）
- 海外 BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）：
  発熱（69%）、悪寒（60%）、疲労（58%）、悪心、嘔吐及び下痢（各 47%）、咳嗽（33%）、関節痛（31%）、頭痛（31%）、発疹（31%）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の安全性を比較した海外 MEK115306 試験において、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて発現率が上昇した主な有害事象（ダブラフェニブ単剤療法群対ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）は、発熱（28%対 51%）、悪寒（16%対 30%）、下痢（14%対 24%）であった。一方で、過角化（32%対 3%）、皮膚乳頭腫（21%対 1%）、脱毛症（26%対 7%）、手掌・足底発赤知覚不

全症候群（18%対 4%）及び掌蹠角皮症（11%対 1%未満）の発現率はダブラフェニブ単剤療法と比べて低下した。

同一試験内の比較ではないが、発疹の発現率はトラメチニブ単剤療法（海外 MEK114267 試験及び海外 3 試験併合解析のいずれも 57%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（22～31%）の方が低かった。発疹はトラメチニブ単剤療法で最も発現率の高い有害事象であったが、ダブラフェニブとの併用で発現率が低下することが示唆された。

海外試験を対象に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での特に注目すべき有害事象として、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍、発熱、肺臓炎／間質性肺疾患、眼事象、心臓関連事象及び出血を検討した。これらはダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法で特定された特に注目すべき有害事象と同一であった。

皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率は 1～7%であり、新たな原発性悪性黒色腫では 0～1%未満であった。ほとんどの皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）及び新たな原発性悪性黒色腫が、治験薬の投与中止、中断又は減量することなく外科的切除により回復した。皮膚以外の悪性腫瘍の発現率は 1%未満～2%であり、その内訳は急性骨髄性白血病、肺腺癌、卵巣新生物、前立腺癌、乳頭様甲状腺癌、腎明細胞癌が各 1 例であった。変異型 RAS を有する悪性腫瘍では BRAF 阻害剤により細胞増殖が促進される可能性があるため[Hatzivassiliou, 2010]、特に注意が必要と考えられた。

発熱の発現率は 56～75%と高かったが、大半の発熱が Grade 1 又は Grade 2 であった。ほとんどの発熱は、解熱剤の投与あるいは必要に応じてダブラフェニブの投与を中断又は減量することで管理可能であった。少数例で低血圧、輸液治療が必要な脱水、腎不全又は重症（Grade 3 以上）の悪寒／寒気を伴う発熱が認められた。

肺臓炎／間質性肺疾患の発現率は 1%以下であった。しかし、トラメチニブとゲムシタビンの併用療法において発現頻度が高くなることが確認されており、リスクを有する患者（既往や合併症、発現リスクのある薬剤を使用）では特に慎重なモニタリングが必要と考えた。

眼事象の発現率は 11～29%であり、主な眼事象は霧視及び視力障害であった。MEK 阻害剤のクラスエフェクトとして知られている網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離の発現頻度は低かったが、網膜又は網膜静脈の異常の症状及び徴候を慎重にモニタリングする必要があると考えられた。

心臓関連事象の発現率は 4～11%であった。投与中止に至った心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）は少なく、ほとんどの心臓関連事象は対症療法に加え、必要に応じてトラメチニブの投与中断及び／又は減量により管理可能であった。

出血の発現率は 17～31%であり、主な出血は鼻出血であった。死亡に至った出血が 6 例（脳出血 4 例、脳血管出血及び脳幹出血が各 1 例）に認められており、出血に関連する症状及び／又は徴候を慎重にモニタリングする必要があると考えた。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の安全性を比較した海外 MEK115306 試験において、特に注目すべき有害事象である皮膚有棘細胞癌（ケラト

アカントーマを含む）の発現率はダブラフェニブ単剤療法群と比べて低下し（ダブラフェニブ単剤療法群 9%対ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 2%）、初回発現までの期間は延長した。その作用機序として、角化細胞において BRAF 阻害剤により活性化された MAP キナーゼ経路が MEK 阻害剤を併用することで阻害されることが非臨床試験で確認されている[Su, 2012]。その一方で、発熱の発現率はダブラフェニブ単剤療法群と比べて上昇した（31%対 56%）。Grade 3 の発熱（2%対 6%）及び重篤な発熱（7%対 15%）の発現率も、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて高かった。トラメチニブ単剤療法と比較して、発現率が大きく変化した特に注目すべき有害事象は認められなかった。

海外試験を通して最も多く認められたグレードの悪化した臨床検査値は高血糖であり、次いで AST 増加であった（高血糖はダブラフェニブの注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.5.9.で、肝事象はトラメチニブの注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.5.12.で評価した）。臨床検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった。主な Grade 3 への臨床検査値の悪化はリンパ球数減少、好中球数減少、高血糖及び低ナトリウム血症であった。バイタルサインでは、体温及び血圧の上昇が認められた（発熱はダブラフェニブの注目すべき有害事象として 2.5.5.2.4.2.で、高血圧はトラメチニブの注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.5.14 で.評価した）。LVEF がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った被験者の割合は 4～13%であった（心臓関連事象は注目すべき有害事象として 2.5.5.2.4.5.で評価した）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の安全性を比較した海外 MEK115306 試験において、ダブラフェニブ単剤療法群と比べて発現率の上昇した主な臨床検査値異常（ダブラフェニブ単剤療法群対ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群）は、AST 増加（17%対 53%）、血中アルブミン減少（24%対 46%）、ALP 増加（20%対 45%）、ALT 増加（25%対 38%）、好中球減少（15%対 45%）、白血球数減少（17%対 42%）であった。

＜発現率 20%以上のグレードが悪化した臨床検査値異常＞

- 海外 MEK116513 試験：
  AST 増加（58%）、高血糖（57%）、ALT 増加（50%）、ALP 増加（49%）、GGT 増加及び血中アルブミン減少（各 45%）、ヘモグロビン減少（44%）、好中球数減少（43%）、白血球数減少（42%）、血中リン減少（39%）、リンパ球数減少（28%）、低ナトリウム血症（25%）及び血小板数減少（23%）
- 海外 MEK115306 試験：
  高血糖（58%）、AST 増加（53%）、血中アルブミン減少（46%）、ALP 増加（45%）、好中球数減少（45%）、GGT 増加（43%）、白血球数減少（42%）、ヘモグロビン減少（40%）、ALT 増加（38%）、血中リン減少（34%）、リンパ球数減少（31%）、低ナトリウム血症（21%）
- 海外 BRF113220 試験パート C（第 2 回データカットオフ）：
  白血球数減少（69%）、ALP 増加、AST 増加及び高血糖（各 64%）、GGT 増加及び低

ナトリウム血症（各 62%）、ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少（各 60%）、好中球数減少（58%）、血中アルブミン減少（55%）、ALT 増加及び血中リン減少（各 49%）、血小板数減少（42%）、低カリウム血症（35%）、血中クレアチニン増加（25%）、高カリウム血症（22%）、低マグネシウム血症（20%）

以上の結果から、海外試験におけるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の一貫した安全性が確認された。また、ダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法とダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性は、ほぼ同様であった。しかしながら、一部の有害事象や臨床検査値異常では、ダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法と比べて発現率の低下する事象のある反面、発現率の高くなる事象も認められた。

国内 MEK116885 試験でダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ併用療法（2 mg 1 日 1 回投与）を受けた日本人 12 例で得られた安全性の結果は、海外試験とほぼ同様であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（17%）、治験薬の減量に至った有害事象は 2 例（17%）、治験薬の投与中断に至った有害事象は 3 例（25%）に発現した。有害事象の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常は ALP 増加、血中リン減少、ALT 増加、血中リン減少（各 1 例）、Grade 4 では血中リン減少（1 例）が認められた。DLT の発現は認められなかった。以上の結果から、外国人患者と同様に日本人患者でもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の良好な忍容性が確認された。

＜国内 MEK116885 試験＞

- 発現率 20%以上の有害事象：
  発熱（75%）、AST 増加（58%）、末梢性浮腫及び鼻咽頭炎（各 50%）、血中 ALP 増加、口内炎及び頭痛（各 42%）、ざ瘡様皮膚炎、紅斑及び斑状丘疹状皮疹（各 33%）、便秘、悪心、嘔吐、関節痛、筋肉痛、脱毛症及び食欲減退（各 25%）
- 発現率 20%以上のグレードが悪化した臨床検査値異常：
  血中アルブミン減少及び高血糖（各 83%）、好中球数減少、ALP 増加及び AST 増加（各 75%）、リンパ球数減少及びリンパ球数増加（各 67%）、白血球数減少（58%）、低ナトリウム血症及びヘモグロビン減少（各 50%）、ALT 増加（42%）及び血中リン減少（25%）

2.5.5.3. 特別な患者集団に対する安全性

年齢及び性別の部分集団での安全性を検討した。いずれの療法でも、安全性の評価対象の大多数が白人であったため、人種差については検討しなかった。ダブラフェニブ単剤療法では脳転移の有無別の部分集団での安全性を検討した。有害事象に対する相対的な影響についてこれらの因子を評価し、2.7.4.5.1.に記載した。

2.5.5.4. 妊婦及び授乳婦への投与

ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブを投与された妊婦に関する十分な情報は得られていない。

妊娠はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 2 例報告され、転帰はいずれも人工流産であった。パートナーの妊娠はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で 2 例報告され、転帰はいずれも正常児分娩であった（2.7.4.5.4.）。

ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれも、動物実験で生殖発生毒性が認められていることから（タフィンラーCTD 2.6.6.9.4.及びメキニスト CTD 2.6.6.9.4.）、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へのダブラフェニブ及びトラメチニブの投与は避けるべきと考える。また、薬物相互作用の結果（2.5.5.5.）からダブラフェニブは経口避妊薬の効果を減弱させる可能性があり、他の適切な代替手段を用いる必要がある。更に、ダブラフェニブは動物試験で雄生殖器官への影響が認められていることから（タフィンラーCTD 2.6.6.9.4.）、男性患者には不可逆的な精子形成能障害が発現する可能性を知らせる必要がある。

ダブラフェニブ及びトラメチニブのヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。

2.5.5.5. 薬物相互作用

ダブラフェニブ

- 他剤がダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、ダブラフェニブは主に CYP3A4 及び CYP2C8 で代謝された（2.7.2.2.1.1.1.）。ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）又はゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害剤）をダブラフェニブと併用するとダブラフェニブの AUC がそれぞれ 71%及び 47%増加した（2.7.2.2.1.1.4.2.）。したがって CYP3A4 又は CYP2C8 に対する強力な阻害又は誘導作用を有する薬物をダブラフェニブと併用すると血漿中ダブラフェニブ濃度は各々増加又は低下すると考えられる。ダブラフェニブの投与中には、可能であれば、これらの代替薬を考慮するべきである。CYP3A4 又は CYP2C8 に対する強力な阻害作用を有する薬物（例：ケトコナゾール、nefazodone、クラリスロマイシン、リトナビル、ゲムフィブロジル）又は誘導作用を有する薬物（例：リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート）をダブラフェニブと併用する場合には慎重に投与する必要があると考えられる。

また、胃内 pH を変化させる薬物（例：プロトンポンプ阻害薬、H2-受容体拮抗薬、制酸剤）は、ダブラフェニブの溶解性（2.7.1.3.1.1.）に影響を及ぼし、そのバイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。しかし、これまで、胃内 pH を変化させる薬物がダブラフ

ェニブの曝露量に及ぼす影響について評価した正式な臨床試験はない。ダブラフェニブをこれらの薬剤（プロトンポンプ阻害薬、H2-受容体拮抗薬、制酸剤）と併用した際に、ダブラフェニブの曝露量が減少する可能性があるものの、これらの薬物がダブラフェニブの有効性に及ぼす影響は不明である。

- ダブラフェニブが他剤の薬物動態に及ぼす影響

ダブラフェニブは CYP3A4 及び CYP2C9 による代謝を誘導する。また、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）を含むその他の酵素あるいはトランスポーター（例：P-糖タンパク）を誘導する可能性がある。ミダゾラム（CYP3A4 の基質）及び S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）の AUC はダブラフェニブを併用することで低下した（2.7.2.3.1.1.7.4.）。ダブラフェニブをこれらの酵素等の誘導の影響を受ける薬物（例：経口避妊薬、ワルファリン、デキサメタゾン）と併用すると、被併用薬の濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。これらの薬物の併用が必要な場合は、当該患者での効果をモニターする、又は代替薬の使用を考慮するべきである。

トラメチニブ

トラメチニブの主代謝経路は加水分解酵素による脱アセチル化であり、他剤がトラメチニブの薬物動態に及ぼす影響は低いと考えられた。CYP3A4 の誘導作用を有する薬物を併用してもトラメチニブ反復投与後の曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.1.7.）。また、非臨床試験の結果、トラメチニブが CYP 酵素又はトランスポーターに関連する薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ダブラフェニブとトラメチニブの併用

ダブラフェニブ（150 mg 1 日 2 回）とトラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）の併用では、血漿中のダブラフェニブ及びトラメチニブの Cmax 及び AUC に臨床的意義のある変化は確認されなかった（2.7.2.3.3.）。

2.5.5.6. 過量投与

ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの過量投与時の徴候と症状は知られていない。ダブラフェニブ単剤療法では過量投与例が 1 例（1 回 300 mg 1 日 3 回を過って 47 日間服薬）報告されたが、トラメチニブの過量投与例は認められなかった（2.7.4.5.5.）。

トラメチニブ及び／又はダブラフェニブの過量投与時の解毒剤は知られていないため、過量投与が疑われた場合には患者の状態を観察し適切な対症療法を実施すべきである。また、トラメチニブ及びダブラフェニブのいずれも血漿蛋白結合が強いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

2.5.5.7. 薬物乱用

薬物乱用あるいは薬物依存の可能性については検討されていない。現在までダブラフェニブ及び／又はトラメチニブが違法に乱用される可能性は確認されていない。

2.5.5.8. 世界における市販後の使用経験

2.5.5.8.1. ダブラフェニブの世界における市販後使用経験

ダブラフェニブは、2013 年 5 月に BRAF V600（E）遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫を適応として、米国で初めて承認され、すべての欧州連合加盟国及びカナダ、オーストラリアを含む 10 ヵ国以上において、成人における BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫に対する単剤療法での承認を取得している。また、米国、チリ及びオーストラリアにおいては、BRAF V600（E 又は K）遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫を適応として、MEK 阻害剤であるトラメチニブとの併用療法の承認を取得している。

一人あたりの平均投与量を 300 mg/日として販売量から推定すると、2013 年 4 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日までのダブラフェニブの使用患者数は 1,211.86 患者・年と推定される。

ダブラフェニブの企業中核安全性データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）は、新たな副作用が特定された際などに継続的に更新される。ダブラフェニブの安全性は現在も監視が続けられており、その安全性プロファイルは最新の CCDS（1.6.2.参照）に適切に反映されていると考える。最新の CCSI を含む CCDS Version Number 3 は 1.6.2.に示した。

2.5.5.8.2. トラメチニブの世界における市販後使用経験

トラメチニブは、2013 年 5 月に BRAF V600（E 又は K）遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫を適応として、米国で初めて承認されて以降、2014 年 8 月 28 日までに、カナダ、欧州連合加盟国及びオーストラリアにおいて承認されている。また、米国及びオーストラリアにおいて、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を伴う黒色腫を適応として、トラメチニブとダブラフェニブの併用療法の承認を取得している。

一人あたりの平均投与量を 2 mg/日として販売量から推定すると、2013 年 7 月 1 日から 2014 年 6 月 30 日までのトラメチニブの使用患者数は 608.4 患者・年と推定される。

トラメチニブの CCDS は、新たな副作用が特定された際などに継続的に更新される。トラメチニブの安全性は現在も監視が続けられており、その安全性プロファイルは最新の CCDS（1.6.2.参照）に適切に反映されていると考える。最新の CCSI を含む CCDS Version Number 4 は 1.6.2.に示した。

2.5.5.9. 安全性の結論

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性の結論を以下に示す。

- 海外試験を通して、ダブラフェニブ単剤療法（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）、トラメチニブ単剤療法（2 mg 1 日 1 回投与）及びダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）／トラメチニブ（2 mg 1 日 1 回投与）併用療法の良好な忍容性が確認された。国内試験の日本人患者でも、これらの用法・用量の良好な忍容性が確認された。
- 主な有害事象は、発熱、悪心、疲労、悪寒、頭痛、下痢であった。有害事象の大半が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の主な有害事象は、高血圧、発熱、好中球減少症及び GGT 増加であった。
- 最も多く認められたグレードの悪化した臨床検査値異常は高血糖であり、次いで AST 増加であった。臨床検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった。
- ほとんどの有害事象は対症療法に加えダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与中断及び／又は減量で管理可能であった。必要に応じた適切な管理により、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の治療継続は可能と考えられた。
- 既存の治療薬であるベムラフェニブとの比較において治験薬の投与中止、中断、減量に至った有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。
- 特に注目すべき有害事象のうち、発熱、眼事象及び出血は、比較的高頻度に認められた。これらの事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であったが、一部の被験者で重症度の高い事象が認められた。皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍、肺臓炎／間質性肺疾患及び心臓関連事象の発現頻度は低かったが、比較的重症度の高い事象が多かった。
  - ダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）は、トラメチニブと併用することで発現頻度が低下した。海外試験で認められた皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）及び新たな原発性悪性黒色腫のほとんどが治験薬の投与中止、中断又は減量することなく外科的切除により回復した。また、皮膚以外の悪性腫瘍の発現頻度は低かったが、注意深くモニタリングする必要があると考えられた。少人数の患者を対象とした国内試験ではこれらの二次癌の発現は認められなかった。
  - ダブラフェニブの注目すべき有害事象として特定されている発熱は、トラメチニブと併用することで発現率が上昇し Grade 3 及び重篤な発熱の発現頻度も上昇した。ほとんどの発熱は、解熱剤の投与あるいは必要に応じてダブラフェニブの投与を中断又は減量することで管理可能であったが、少数例で低血圧、輸液治療が必要な脱水、腎不全又は重症の悪寒／寒気を伴う発熱が認められた。
  - トラメチニブの注目すべき有害事象として特定されている肺臓炎／間質性肺炎は、トラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法での発現頻度は低かった。しかし、トラメチニブとゲムシタビンの併用療法において発現頻度が高くなることが確認されており、リスクを有する患者（既往や合併症、発現リスクのある薬剤を使用）では特に慎重なモニタリングが必要と考えた。

- MEK 阻害剤のクラスエフェクトとして知られている網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離の発現頻度は低かったが、比較的高頻度に眼事象（霧視、視力障害等）が観察されている。網膜又は網膜静脈の異常の症状及び徴候を慎重にモニタリングする必要があると考えられた。
- 投与中止に至った心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）は少なく、ほとんどの心臓関連事象は対症療法に加え、必要に応じてトラメチニブの投与中断及び／又は減量により管理可能であった。
- 少数例ではあるが、死亡に至った出血（脳血管出血等）が認められており、出血に関連する症状及び／又は徴候を慎重にモニタリングする必要があると考えた。

- 国内試験は少人数の患者での検討ではあったが、海外試験とほぼ同様のダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性プロファイルが確認された。これにより、外国人患者で得られた安全性の結果を利用して日本人患者に対する有害事象の管理方法及び注意喚起の設定が可能と考えられた。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

進行性又は転移性の悪性黒色腫に対しては、主に延命効果を期待した薬物療法が主体となる[NCCN, 2015]。近年、国内外で進行性又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とする治療薬の開発が進められており、ダカルバジン（DTIC）単剤療法を代表とするこれまでの化学療法よりも優れたベネフィットが示された薬剤が承認されている（2.5.1.2.）。このうちベムラフェニブは BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者に対する治療薬として、国内外ともに承認された薬剤である。治療歴のない BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に実施されたベムラフェニブと DTIC の海外第 III 相比較試験では、全体集団［Intent-to treat（ITT）集団 675 例（ベムラフェニブ群 337 例、DTIC 群 338 例）］における無増悪生存期間（PFS）の解析において、ベムラフェニブ群における統計学的に有意な PFS の延長が認められた［PFS の中央値：ベムラフェニブ群 5.3 ヵ月、DTIC 群 1.6 ヵ月、ハザード比 0.26（95%信頼区間：0.20～0.33）、p<0.001］（2.5.1.2）[Chapman, 2011]。更に、この時点におけるベムラフェニブ群の全生存期間（OS）は中央値に到達していなかったが、ベムラフェニブ群における統計学的に有意な OS の延長が確認された［6 ヵ月生存率：ベムラフェニブ群 84%（95%信頼区間：78～89）、DTIC 群 64%（95%信頼区間：56～73）、ハザード比 0.37（95%信頼区間：0.26～0.55）、p<0.001］[Chapman, 2011]。その後、本試験では DTIC 群の被験者においてベムラフェニブへのクロスオーバーを認め、生存期間の追跡調査が行われた。その結果、ベムラフェニブ群における OS の中央値は 13.6 ヵ月（95%信頼区間：12.0～15.2）であったのに対し、DTIC 群における OS の中央値は 9.7 ヵ月（95%信頼区間：7.9～12.8）であった［ハザード比 0.70（95%信頼区間：0.57～0.87）、p=0.0008］（2.5.1.2）[McArthur, 2014]。これらの結果に基づき海外ではベムラフェニブ単剤療法は BRAF V600 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する推奨される治療法の一つとされてきた[NCCN, 2014a]。一方、ベムラフェニブの国内第 I/II 相試験の第 II 相パートでは、BRAF V600 遺伝子変異陽性の治癒切除不能又は再発悪性黒色腫患者 8 例中 6 例で奏効（奏効率 75%）が認められた（2.5.1.2.）[宇原, 2014]。ベムラフェニブについて国内では治療体系上の位置付けはまだ確立されていないものの、BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬として、現時点で製造販売が承認された唯一の薬剤である。

一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者（一次療法）を対象とする海外第 III 相試験（MEK116513 試験）においてベムラフェニブ単剤療法に対し統計学的に有意な OS の延長を示したことが 2014 年 11 月に報告された（2.5.1.2.）[Robert, 2015a]。2015 年 1 月に発行された National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（NCCN Guidelines Version 2. 2015）では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、イピリムマブ単剤療法、pembrolizumab 単剤療法、ニボルマブ単剤療法及び臨床試験と並んで進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する推奨レジメン（Preferred regimen）とされている[NCCN, 2015]。このことから、ダブラフェニブ／トラメチニブの併用は進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する BRAF 遺伝子変異をターゲットとする治療法のうち最も優れた治療オプションであり、国内への導入が強く望まれている。

本項では、これまでに実施された国内外の臨床試験の成績に基づき、ダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法、及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のベネフィットとリスクについて考察した。

2.5.6.1. ダブラフェニブ及びトラメチニブのベネフィット

ダブラフェニブ（タフィンラーカプセル 50 mg 及び 75 mg）及びトラメチニブ（メキニスト錠 0.5 mg 及び 2 mg）はいずれも経口剤であり、身体的侵襲や身体的拘束を伴うことなく、簡便に服薬することができる。

ダブラフェニブの BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する有効性

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）において、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者に、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性について、DTIC として 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したときと比較した。2011 年 12 月のデータカットオフに基づいて実施された ITT 集団［250 例（ダブラフェニブ群 187 例、DTIC 群 63 例）］における主要評価項目の PFS の解析において、DTIC 群と比較してダブラフェニブ群における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある延長が認められた［PFS の中央値：ダブラフェニブ群 5.1 ヵ月（95%信頼区間：4.9～6.9）、DTIC 群 2.7 ヵ月（95%信頼区間：1.5～3.2）、ハザード比 0.30（95%信頼区間：0.18～0.51）、p<0.0001］。副次的評価項目の OS の解析においては統計学的に有意な差は認められなかったものの、ダブラフェニブ群は DTIC 群に比べ OS を延長する傾向を示した［ハザード比 0.61（95%信頼区間：0.25～1.48）］。観察期間が短かったため、いずれの群も中央値の算出に必要な期間に到達していなかったが、ITT 集団での 6 ヵ月生存率はダブラフェニブ群で 87%（95%信頼区間：79.2～91.9）、DTIC 群で 79%（95%信頼区間：59.7～89.5）であった（2.5.4.2.3.1.）[Hauschild, 2012]。

以上のように、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）において、ダブラフェニブ単剤療法は BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者に対しこれまでに広く使用されてきた化学療法（DTIC）よりも優れた有効性を示した。

一方、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の固形癌を対象としたダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）では、ダブラフェニブの投与を受けた 12 例中 11 例が BRAF V600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫の患者であったが、このうち 6 例（悪性黒色腫患者 11 例における奏効率 55%）で奏効が認められており（2.5.4.2.3.2.）、ダブラフェニブの有効性は国内患者においても海外患者と同様であることが示唆された。

トラメチニブの BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する有効性

トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫患者にトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性について、DTIC 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したとき又はパクリタキセル 1 日 1 回 175 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投

与したときと比較した。2011 年 10 月のデータカットオフに基づいて実施された主要評価項目である PFS の解析において、主要な有効性解析対象集団（Primary efficacy 集団）の脳転移歴のない BRAF V600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を有する患者集団［273 例（トラメチニブ群 178 例、化学療法群 95 例）］及び ITT 集団［322 例（トラメチニブ群 214 例、化学療法群 108 例）］の両集団で、化学療法群と比較してトラメチニブ群における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［Primary efficacy 集団での PFS の中央値：トラメチニブ群 4.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～4.9）、化学療法群 1.4 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）、ハザード比 0.44（95%信頼区間：0.31～0.64）、p<0.0001、ITT 集団での PFS の中央値：トラメチニブ群 4.8 ヵ月（95%信頼区間：4.3～4.9）、化学療法群 1.5 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）、ハザード比 0.45（95%信頼区間：0.33～0.63）、p<0.0001］。また副次的評価項目である OS の解析においても、Primary efficacy 集団及び ITT 集団でトラメチニブ群における統計学的に有意な OS の延長が認められた［Primary efficacy 集団でのハザード比 0.53（95%信頼区間：0.30～0.94）、p=0.0181、ITT 集団でのハザード比 0.54（95%信頼区間：0.32～0.92）、p=0.0136］。観察期間が短かったため、いずれの群も OS の中央値の算出に必要な期間に到達していなかったが、Primary efficacy 集団での 6 ヵ月生存率はトラメチニブ群で 81%（95%信頼区間：73~87）、化学療法群で 67%（95%信頼区間：53~77）であった［ITT 集団での 6 ヵ月生存率：トラメチニブ群 81%（95%信頼区間：73～86）、化学療法群 67%（95%信頼区間：55～77）］（2.5.4.3.3.1.）[Flaherty, 2012a]。

以上のように、海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において、トラメチニブ単剤療法は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者に対しこれまでに広く使用されてきた化学療法（DTIC 又はパクリタキセル）よりも優れた有効性を示した。

なお、固形癌を対象としたトラメチニブの国内第 I 相試験（MEK114784 試験）では、対象を BRAF 遺伝子変異陽性腫瘍を有する固形癌患者に限定していなかった。MEK114784 試験のパート 1（単剤療法）でトラメチニブの投与を受けた 13 例中 2 例が悪性黒色腫患者であったが、提供された腫瘍に対し MassARRAY 法を用いて探索的に実施された遺伝子変異解析において、BRAF 遺伝子変異は認められなかった。したがって、国内において BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者に対しトラメチニブ単剤療法を使用した実績はない（2.5.4.3.3.2.）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用の BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する有効性

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）の第 II 相無作為化比較試験パートにおいて、BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象に 2 レジメンの併用療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用）の有効性についてダブラフェニブ単剤療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与）と比較した。2012 年 5 月のデータカットオフに基づいて実施された ITT 集団［162 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 54 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 54 例、ダブラフェニブ単剤療法群 54 例、参加した患者はすべて BRAF V600E/K 陽性の

悪性黒色腫患者であった（不明2例を除く）］における主要評価項目のPFSの解析の結果、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意なPFSの延長が認められた［PFSの中央値：ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群9.4ヵ月（95%信頼区間：8.6～16.7）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群9.2ヵ月（95%信頼区間：6.4～11.0）、ダブラフェニブ単剤療法群5.8ヵ月（95%信頼区間：4.6～7.4）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群のハザード0.39（95%信頼区間：0.25～0.62）、p<0.0001、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群のハザード比 0.56（95%信頼区間：0.37～0.87）、p=0.0057］（2.5.4.4.3.3.）[Flaherty, 2012b]。2[redacted]年[redacted]月の第2回データカットオフに基づいて実施された本試験のOSの最終解析の結果、統計学的な有意差は認められなかったものの、ダブラフェニブ単剤療法に対し併用療法の高用量のレジメン（ダブラフェニブとして1回150 mgを1日2回経口投与とトラメチニブとして2 mgを1日1回経口投与）においてOSが延長する傾向が確認された［OSの中央値：ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群25.0ヵ月（95%信頼区間：17.5～未到達）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群18.7ヵ月（95%信頼区間：13.7～未到達）、ダブラフェニブ単剤療法群20.2ヵ月（95%信頼区間：14.5～27.1）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群のハザード比0.79（95%信頼区間：0.49～1.27）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群のハザード比0.96（95%信頼区間：0.60～1.55）］（2.5.4.4.3.3.）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第III相試験（MEK115306試験）において、BRAF V600E/K遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブとして1回150 mgを1日2回経口投与とトラメチニブとして2 mgを1日1回経口投与とを併用したときの有効性について、ダブラフェニブとして1回150 mgを1日2回経口投与したときと比較した。2013年8月のデータカットオフに基づいて実施された主要評価項目のITT集団［423例（併用療法群211例、ダブラフェニブ単剤療法群212例）］におけるPFSの解析の結果、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における統計学的に有意なPFSの延長が認められた［PFSの中央値：併用療法群9.3ヵ月（95%信頼区間：7.7～11.1）、ダブラフェニブ単剤療法群8.8ヵ月（95%信頼区間：5.9～10.9）、ハザード比0.75（95%信頼区間：0.57～0.99）、p=0.035］。また、同時に実施された副次的評価項目であるOSの中間解析では、統計学的に有意な差は認められなかったものの、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法でOSが延長する傾向が認められた［ハザード比0.63（95%信頼区間：0.42～0.94）、p=0.023］。観察期間が短かったため、いずれの群も中央値の算出に必要な期間に到達していなかった（2.5.4.4.3.2.）[Long, 2014]。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第III相試験（MEK116513試験）において、BRAF V600E/K遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブとして1回150 mgを1日2回経口投与とトラメチニブとして2 mgを1日1回経口投与とを併用したときの有効性について、ベムラフェニブとして1回960 mgを1日2回経口投与したときと比較した。2014年4月のデータカットオフに基づいて実施された主要評価

項目である ITT 集団［704 例（併用療法群 352 例、ベムラフェニブ群 352 例）］における OS の中間解析の結果、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある OS の延長が確認された［OS の中央値：併用療法群未到達（95%信頼区間：18.3～未到達）、ベムラフェニブ群 17.2 ヵ月（95%信頼区間：16.4～未到達）、ハザード比 0.69（95%信頼区間：0.53～0.89）、p=0.005］（2.5.4.4.3.1）[Robert, 2015a]。また本中間解析では、副次的評価項目である PFS の評価においても、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［PFS の中央値：併用療法群 11.4（95%信頼区間：9.9～14.9）、ベムラフェニブ群 7.3 ヵ月（95%信頼区間：5.8～7.8）、ハザード比 0.56（95%信頼区間：0.46～0.69）、p<0.001］。

一方、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とするダブラフェニブ／トラメチニブ併用の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 II 相部分では、併用療法による治療を受けた BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫患者 6 例中 5 例で奏効（奏効率 83%）が確認されており、併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できる（2.5.4.4.3.4.）。

以上の臨床試験成績をまとめると、ダブラフェニブ単剤療法とトラメチニブ単剤療法は、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）及び BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対するトラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において既存の化学療法に比べて優れた有効性をもつことが検証された。臨床試験間の比較ではあるが、BRAF 阻害剤のダブラフェニブ単剤療法の有効性は、BRAF 阻害剤のベムラフェニブ単剤療法と同程度で、MEK 阻害剤のトラメチニブ単剤療法の有効性は BRAF 阻害剤のダブラフェニブ単剤療法及びベムラフェニブ単剤療法と大きな違いはないと考えられる（2.5.4.4.4.）。これに対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とする海外第 III 相試験（MEK116513 試験）において、ベムラフェニブ単剤療法に比べ優れた有効性をもつことが検証された。更に BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫を対象とする海外第 III 相試験（MEK115306 試験）においてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はダブラフェニブ単剤療法に比べて優れた有効性をもつことが示された。同様の有効性成績は、BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象とする海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）の第 II 相無作為化比較試験パート［参加した患者はすべて BRAF V600E/K 陽性の悪性黒色腫患者であった（不明 2 例を除く）］においても得られている。これらの臨床試験成績から、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する BRAF 遺伝子変異をターゲットとする治療法として、ベムラフェニブ単剤療法、ダブラフェニブ単剤療法及びトラメチニブ単剤療法よりも有効性の面で総じて優れており、現時点で最も有効な治療法であると考える。なお、2015 年 1 月に発行された NCCN ガイドライン（NCCN Guidelines Version 2. 2015）において、進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する BRAF 遺伝子変異をターゲットとする治療法のうち、推奨レジ

メン（Preferred regimen）とされているのは、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のみである[NCCN, 2015]。

一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 II 相部分の有効性成績から、国内患者においても海外患者と同様の有効性が期待できるため、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する優れた有効性を示す治療法として、国内患者に対して新たな治療選択肢を提供するものと考える。

2.5.6.2. ダブラフェニブ及びトラメチニブのリスク

薬物間相互作用に関するリスク

- 他剤がダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響

  In vitro 試験の結果、ダブラフェニブは主に CYP3A4 及び CYP2C8 で代謝された。ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）又はゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害剤）をダブラフェニブと併用するとダブラフェニブの AUC がそれぞれ 71%及び 47%増加した（2.7.2.2.1.1.4.2.）。したがって CYP3A4 又は CYP2C8 に対する強力な阻害又は誘導作用を有する薬物をダブラフェニブと併用すると血漿中ダブラフェニブ濃度は各々増加又は低下すると考えられる。ダブラフェニブの投与中には、可能であれば、これらの代替薬を考慮するべきである。CYP3A4 又は CYP2C8 に対する強力な阻害作用を有する薬物（例：ケトコナゾール、nefazodone、クラリスロマイシン、リトナビル、ゲムフィブロジル）又は誘導作用を有する薬物（例：リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート）をダブラフェニブと併用する場合には慎重に投与する必要があると考えられる。
- 胃内 pH を変化させる薬物がダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響

  胃内 pH を変化させる薬物（例：プロトンポンプ阻害薬、H2-受容体拮抗薬、制酸剤）は、ダブラフェニブの溶解性（2.7.1.3.1.1.）に影響を及ぼし、そのバイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。しかし、これまで、胃内 pH を変化させる薬物がダブラフェニブの曝露量に及ぼす影響について評価した正式な臨床試験はない。ダブラフェニブをこれらの薬剤（プロトンポンプ阻害薬、H2-受容体拮抗薬、制酸剤）と併用した際に、ダブラフェニブの曝露量が減少する可能性があるものの、これらの薬物がダブラフェニブの有効性に及ぼす影響は不明である。
- ダブラフェニブが他剤の薬物動態に及ぼす影響

  ダブラフェニブは CYP3A4 及び CYP2C9 による代謝を誘導する。また、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19 及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）を含むその他の酵素あるいはトランスポーター（例：P-糖タンパク）を誘導する可能性がある。ミダゾラム（CYP3A4 の基質）及び S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）の AUC はダブラフェニブを併用することで低下した（2.7.2.3.1.1.7.4.）。ダブラフェニブをこれらの酵素等の誘導の影響を受ける薬物（例：経口避妊薬、ワルファリン、デキサメタゾン）と併用すると、被併用薬の濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。これらの薬物の併用が必要な場合は、当該患者での効果をモニターする、又は代替薬の使用を考慮するべきである。

- トラメチニブの薬物相互作用
  トラメチニブの主代謝経路は加水分解酵素による脱アセチル化であり、他剤がトラメチニブの薬物動態に及ぼす影響は低いと考えられた。CYP3A4 の誘導作用を有する薬物を併用してもトラメチニブ反復投与後の曝露量に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.1.7.）。また、非臨床試験の結果、トラメチニブが CYP 酵素又はトランスポーターに関連する薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。
- ダブラフェニブとトラメチニブを併用したときの薬物動態
  ダブラフェニブ（150 mg 1 日 2 回）とトラメチニブ（2 mg 1 日 1 回）の併用では、血漿中のダブラフェニブ及びトラメチニブの Cmax 及び AUC に臨床的意義のある変化は確認されなかった（2.7.2.3.3.）。

トラメチニブの含量が異なる製剤間の生物学的同等性に関するリスク

また、トラメチニブ製剤は 2 mg 錠と 0.5 mg 錠を市販予定であるが、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（薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日）に従った生物学的同等性が証明されていないため、臨床試験と同じく 1 日 1 回 2 mg の用法・用量で服用する際は 2 mg 錠を使用し、0.5 mg 錠の使用は減量して服用する際に限定すべきである。

ダブラフェニブの含量が異なる製剤については、50 mg カプセル剤と 75 mg カプセル剤とで生物学的同等性が証明されている。

ダブラフェニブ使用時によく見られる有害事象及び臨床検査値異常

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）のダブラフェニブ単剤療法群において高頻度に認められた有害事象は、疲労、過角化、頭痛、発熱、関節痛、脱毛症、悪心、発疹、皮膚乳頭腫であり、高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常は、高血糖、ヘモグロビン減少、血中リン減少、リンパ球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）、血中アルブミン減少、血中アルカリホスファターゼ増加（ALP 増加）であった（2.5.5.2.5.1.）。これらの有害事象及び臨床検査値異常はダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）においても比較的高頻度に観察された。これら両試験のダブラフェニブ単剤療法群において認められた有害事象及び臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。このようにダブラフェニブ単剤療法群で高頻度に発現した有害事象及び高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常の発現率及び重症度（グレード）は試験間で概ね一致していた。

ダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）で高頻度に発現した有害事象は、脱毛症、発熱、関節痛、白血球減少症、過角化、悪心、疲労、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 増加）、血中 ALP 増加、便秘、頭痛、食欲減退であり、高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常は、リンパ球数減少、高血糖、ヘモグロビン減少、ALP 増加、血中リン減少、白血球数減少、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、血中アルブミン減少、ALT 増加、好中球数減少及び AST 増加であった

（2.5.5.2.5.1.）。この試験（BRF116056 試験）で観察された有害事象及び臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。このように比較的少数例での評価結果ではあるが、ダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）において高頻度に発現した有害事象及び高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常の発現率及び重症度（グレード）は海外臨床試験と大きな違いはなく、ダブラフェニブ使用時における有害事象及び臨床検査値異常の発現のリスクは国内患者と海外患者で大きな違いはないと考えた。

ダブラフェニブ単剤療法で認められた有害事象及び臨床検査値異常のほとんどは対症療法に加え、必要に応じてダブラフェニブの投与を中断（休薬）又は減量することで管理が可能であった。

トラメチニブ使用時によく見られる有害事象及び臨床検査値異常

トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）のトラメチニブ単剤療法群で高頻度に発現した有害事象は、発疹、下痢、疲労、末梢性浮腫であり、高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常は、AST 増加、高血糖、血中アルブミン減少、ALT 増加、ヘモグロビン減少、ALP 増加であった（2.5.5.2.5.2.）。この試験（MEK114267 試験）のトラメチニブ群で認められた有害事象及び臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。

トラメチニブの国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1（トラメチニブ単剤療法）において高頻度に発現した有害事象は、発疹、AST 増加、ALT 増加、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中 ALP 増加、口内炎、血中乳酸脱水素酵素増加、悪心、疲労、食欲減退、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、便秘、倦怠感、末梢性浮腫及び傾眠であり、高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常は、AST 増加、血中アルブミン減少、ALT 増加、高血糖、ALP 増加、高カリウム血症、リンパ球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、低カルシウム血症、白血球数減少及び低マグネシウム血症であった（2.5.5.2.5.2.）。この試験（MEK114784 試験）のパート 1（トラメチニブ単剤療法パート）において観察された有害事象及び臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。上述の成績は、海外第 III 相試験（MEK114267 試験）の用量（2 mg 1 日 1 回）よりも高い用量（3 mg 1 日 1 回）を検討した結果が含まれているが、国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1（トラメチニブ単剤療法）において高頻度に発現した有害事象及び高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常は、海外第 III 相試験（MEK114267 試験）においても比較的高頻度で認められており、重症度（グレード）においても大きな違いはないことから、トラメチニブ使用時における有害事象及び臨床検査値異常の発現のリスクは国内患者と海外患者で大きな違いはないと考えた。

トラメチニブ単剤療法で認められた有害事象及び臨床検査値異常のほとんどは対症療法に加え、必要に応じてトラメチニブの投与を中断（休薬）又は減量することで管理が可能であった。

ダブラフェニブとトラメチニブを併用で使用時によく見られる有害事象及び臨床検査値異常

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の併用療法群で高頻度に発現した有害事象は、発熱、疲労、頭痛、悪寒、悪心、下痢、関節痛、発疹、

高血圧、嘔吐であり、高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常は、高血糖、AST 増加、血中アルブミン減少、ALP 増加、好中球数減少、GGT 増加、白血球数減少、ヘモグロビン減少、ALT 増加、血中リン減少、リンパ球数減少、低ナトリウム血症であった（2.5.5.2.5.3.）。これらの有害事象及び臨床検査値異常はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の第 III 相試験（MEK116513 試験）の併用療法群でも比較的高頻度に観察された。これら両試験の併用療法群において認められた有害事象及び臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。このようにダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法において高頻度に発現した有害事象及び高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常の発現率及び重症度（グレード）は両試験間で概ね一致していた。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）で、ダブラフェニブ単剤療法と比較して併用療法において明らかに相対リスクの高かった有害事象は、発熱、悪寒、下痢、高血圧、末梢性浮腫、ALT 増加、AST 増加であった（2.5.5.2.3.2.）。海外第 III 相試験（MEK115306 試験）において高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値のうち、ダブラフェニブ単剤療法と比較して併用療法で発現率の顕著な増加が認められた臨床検査値異常は、AST 増加、血中アルブミン減少、ALP 増加、ALT 増加であった（2.5.5.2.5.3.）。一方、ダブラフェニブ単剤療法の第 III 相試験（BRF113683）のダブラフェニブ単剤療法群で高頻度に発現した有害事象のうち、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の第 III 相試験（MEK115306 試験）においてダブラフェニブ単剤療法と比較して併用療法で発現率の減少が認められたのは、過角化、脱毛症、皮膚乳頭腫、手掌・足底発赤知覚不全症候群であった（2.5.5.2.5.1.、2.5.5.2.5.3.）。また、試験間での比較であるが、トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において最も多く見られた発疹について、ダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の第 III 相試験では発現率が低くなっていた 2.5.5.2.5.3.）。一方、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）において、ベムラフェニブ群と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、発熱、悪寒、嘔吐及び咳嗽であったが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べてベムラフェニブ群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、関節痛、発疹、脱毛症、過角化、そう痒症、光線過敏性反応、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乳頭腫、毛孔性角化症及びサンバーンであった（2.5.5.2.3.2.）。このように、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、ダブラフェニブ単剤療法、トラメチニブ単剤療法又はベムラフェニブ単剤療法と比較して、発現率が低くなる有害事象や臨床検査値異常がある反面、発現率が高くなるリスクのある有害事象及び臨床検査値異常が存在するため、医師がダブラフェニブ及びトラメチニブを使用する際は、臨床試験において得られた安全性成績を理解した上で使用する必要があると考える。更に、海外臨床試験では、ダブラフェニブを単剤で使用したときよりも、ダブラフェニブ／トラメチニブを併用で使用したときのほうが、用量調整（投与中断、減量又は投与中止）が必要となった患者の割合が高かったため（2.5.5.2.5.3.）、ダブラフェニブとトラメチニブを併用で使用する場合は、有害事象に対してより慎重なモニタリングと管理が必要と考える。なお、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）において認められた治験薬の投与中止、投与中断又は減量に至った有害事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とベムラフェニブ群とで大きな差は認められなかった（2.5.5.2.5.2.）。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）で高頻度に発現した有害事象は、発熱、AST 増加、鼻咽頭炎、末梢性浮腫、血中 ALP 増加、頭痛、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、関節痛、便秘、食欲減退、筋肉痛、悪心及び嘔吐であり、高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常は、高血糖、血中アルブミン減少、ALP 増加、AST 増加、好中球数減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少又は増加、白血球数減少、低ナトリウム血症、ALT 増加及び血中リン減少であった（2.5.5.2.5.3.）。この試験において認められた有害事象及び臨床検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。このように比較的少数例での評価ではあるが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）において高頻度に発現した有害事象及び高頻度にグレード悪化を認めた臨床検査値異常の発現率及び重症度（グレード）は、海外臨床試験と大きな違いはなく、ダブラフェニブとトラメチニブを併用で使用したときにおける有害事象及び臨床検査値異常の発現のリスクは国内患者と海外患者で大きな違いはないと考えた。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で認められた有害事象及び臨床検査値異常のほとんどは対症療法に加え、必要に応じてダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与を中断（休薬）又は減量することで管理が可能であった。

ダブラフェニブ及びトラメチニブの注目すべき有害事象及び臨床検査値異常

これまでの知見から、ダブラフェニブの注目すべき有害事象及び臨床検査値異常として、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、RAS 変異陽性の皮膚以外の悪性腫瘍、発熱、ブドウ膜炎、腎不全、膵炎、高血糖、及び過敏症が挙げられる。またトラメチニブの注目すべき有害事象及び臨床検査値異常として、皮膚毒性、眼事象（特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離）、心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）、肝事象、肺臓炎／間質性肺疾患、出血、下痢、高血圧、浮腫、及び過敏症が挙げられる。更にダブラフェニブ／トラメチニブの併用では、上記の他に、好中球減少症及び深部静脈血栓症／肺塞栓症が注目すべき有害事象として挙げられる。これらの事象は BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者においてダブラフェニブとトラメチニブを使用する際のリスクとして注意する必要がある。本項では、これら注目すべき有害事象の中でもダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与を受けた患者で特徴的に認められ、かつ重症度も高く、医師による管理が必要と考えられた以下の事象をダブラフェニブとトラメチニブを使用する際の主要なリスクとして記載した。

- 二次癌：皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、RAS 変異陽性の皮膚以外の悪性腫瘍（2.5.5.2.4.1.）
- 発熱（2.5.5.2.4.2.）
- 肺臓炎／間質性肺疾患（2.5.5.2.4.3.）
- 眼事象（特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離）（2.5.5.2.4.4.）
- 心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）（2.5.5.2.4.5.）
- 出血（頭蓋内出血を含む）（2.5.5.2.4.6.）

なお、上記の事象のリスクについては、ダブラフェニブ又はトラメチニブの添付文書において注意喚起する（1.8.1）。

二次癌：皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、RAS変異陽性の皮膚以外の悪性腫瘍

変異型 RAS 及び野生型 BRAF を有する細胞が BRAF 阻害剤に曝露すると MAP キナーゼ経路の活性化（paradoxical activation）が起こり、細胞増殖することが確認され[Hatzivassiliou, 2010]、BRAF 阻害剤による治療を受けた患者において二次癌のリスクが高まる可能性が示された。実際、BRAF 阻害剤の投与を受けた患者で発現した二次癌において RAS 変異等の MAP キナーゼ経路の活性化を示す現象が確認されたことから、二次癌は BRAF 阻害剤のクラスエフェクトとして広く知られるようになった[Callahan, 2012; Oberholzer, 2012; Su, 2012; Zimmer, 2012]。二次癌のうち、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）は BRAF 阻害剤による治療を受けた患者において比較的多く見られる事象であることが知られている[Chapman, 2011]。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）における皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群で 9%であったのに対し、併用療法群では 2%であった。また、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群における皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率は 18%であったのに対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 1%であった（2.5.5.2.4.1.1.）。海外第 III 相試験（MEK115306 試験）で投与開始から最初に皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が発現するまでの期間の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群では 57 日、併用療法群では 222 日であった。同様に海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群では、最初に皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が発現するまでの期間の中央値は 63 日であったが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 139 日であった（2.5.5.2.4.1.1.）。

ダブラフェニブの投与を受けた患者及びダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を受けた患者における皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現率及び最初の発現までの期間は、他の海外臨床試験でも同じ傾向を示したが、ダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）の発現は認められなかった（2.5.5.2.4.1.1.）。国内臨床試験（BRF116056 試験及び MEK116885 試験）では参加した患者が少数例（それぞれ 12 例）であったため、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が認められなかった可能性があり、国内でも海外と同様、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）に対するモニタリングと管理が必要と考える。海外臨床試験では、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）を発現した場合、皮膚科で病巣切除し、ダブラフェニブの用量変更せず投与を継続することで管理可能であった。ダブラフェニブ単剤療法又はベムラフェニブの単剤療法に比べダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法では、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）が発現リスクは少なくなるが、発現するリスクは依然と存在するため、ダブラフェニブ単剤療法と同様にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療

法においても皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）に対するモニタリングと管理が必要である。ダブラフェニブ投与開始前、投与中は 2 ヵ月毎に皮膚の状態を観察する必要がある。更に、ダブラフェニブ中止後 6 ヵ月間又は他の抗悪性腫瘍剤を開始するまでは 2～3 ヵ月毎に観察し早期発見に努める必要がある。また、患者が新たな皮膚病変に気付いた場合は、速やかに申し出るよう患者を指導することが必要である。皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマが発現した場合、外科的切除等の適切な処置を行い、ダブラフェニブの用量を変更せず投与を継続することで管理する。

一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）において認められた新たな原発性悪性黒色腫の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法群では 1%であったのに対し、併用療法群では 1%未満であった。また、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）における新たな原発性悪性黒色腫の発現率は、ベムラフェニブ群では 2%であったのに対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 1%未満であった（2.5.5.2.4.1.2.）。投与開始から新たな原発性悪性黒色腫が最初に発現するまでの期間の中央値は、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）のダブラフェニブ単剤療法群では 57 日であったのに対し、併用療法群では 110 日（発現例数 1 例）であった。同様に海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群では、新たな原発性悪性黒色腫が最初に発現するまでの期間の中央値は 61 日であったが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 284 日であった。これらの海外第 III 相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）での新たな原発性悪性黒色腫が発現した患者のうち、ベムラフェニブ群の 1 例では投与中止に至ったが、他の患者はいずれも病巣を切除し、ダブラフェニブ（及びトラメチニブ）を減量せず投与を継続した（2.5.5.2.4.1.2.）。

ダブラフェニブの投与を受けた患者又はダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与を受けた患者における新たな原発性悪性黒色腫の発現率及び最初の発現までの期間は、他の海外臨床試験でも同じ傾向を示したが、国内で実施したダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では、新たな原発性悪性黒色腫は見られなかった（2.5.5.2.4.1.2.）。しかし、国内臨床試験（BRF116056 試験及び MEK116885 試験）では参加した患者が少数例（それぞれ 12 例）であったため、新たな原発性悪性黒色腫が認められなかった可能性があり、国内でも海外と同様、新たな原発性悪性黒色腫に対するモニタリングと管理が必要と考える。新たな原発性悪性黒色腫に対しては、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）と同様のモニタリングと管理を実施する。

更に海外臨床試験では、皮膚以外の悪性腫瘍も BRAF 阻害剤を投与した患者において観察されている。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）のダブラフェニブ単剤療法群では胃腺癌、胆管腺癌、浸潤性乳管癌の発現が各 1 例で観察されたのに対し、併用療法群では乳頭様甲状腺癌、前立腺癌の発現が各 1 例で報告された。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）の併用療法群では、急性骨髄性白血病、肺腺癌、卵巣新生物の発現が各 1 例で報告された。なお、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群では 2 例で皮膚以外の悪性腫瘍が報告されたが、1 例は移行上皮癌であったものの、別の 1 例は再検討の結果、上皮内癌（皮膚の

腫瘍）と診断された（2.5.5.2.4.1.3.）。更に卵巣新生物については、データカットオフ以降に悪性黒色腫の転移性病変であったことが診断された。

他の海外臨床試験でもダブラフェニブの投与を受けた患者又はダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与を受けた患者において皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されているが、国内で実施したダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では、皮膚以外の悪性腫瘍は見られなかった（2.5.5.2.4.1.3.）。国内臨床試験（BRF116056 試験及び MEK116885 試験）では参加した患者が少数例（それぞれ 12 例）であったため、皮膚以外の悪性腫瘍が認められなかった可能性があり、国内でも海外と同様、皮膚以外の悪性腫瘍に対するモニタリングと管理が必要と考える。皮膚以外の悪性腫瘍の早期発見のため、ダブラフェニブ投与中及び投与中止後 6 ヵ月間はこれらの症状及び徴候を注意深くモニタリングし、異常が認められた場合には適切な処置を実施する。とりわけ、変異型 RAS を有する悪性腫瘍では BRAF 阻害剤により細胞増殖を促進する可能性があるため特に注意が必要である。

以上のように、ダブラフェニブは二次癌を発現するリスクがあるため、副作用マネジメントの観点からもダブラフェニブの使用は BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者に限定する必要があり、臨床成績を熟知した上で、ダブラフェニブ又はダブラフェニブ／トラメチニブの併用を使用する患者を選択する必要がある。

発熱

前述の通り、発熱はダブラフェニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法においてよく見られる有害事象である。発熱、インフルエンザ様疾患及び体温上昇等、注目すべき有害事象の発熱に分類された事象の発現率は、ダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）のダブラフェニブ単剤療法群では 28%、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）のダブラフェニブ単剤療法群では 31%であったのに対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の併用療法群では 56%、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）の併用療法群では 57%であった。これらの試験での Grade 3 の事象の発現率は、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）のダブラフェニブ単剤療法群では 3%、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）のダブラフェニブ単剤療法群では 2%であったのに対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の併用療法群では 6%、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）の併用療法群では 6%であった（2.5.5.2.4.2.）。このように発熱の発現率及びグレードはダブラフェニブ単剤療法よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で高かった。また、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）の結果から、発熱の発現率及びグレードはベムラフェニブ単剤療法よりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で高く、ベムラフェニブ群における発熱の発現率は 26%で、Grade 3 の事象の発現率は 1%未満であったのに対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群での発熱の発現率は 57%で、Grade 3 の事象の発現率は 6%であった。

最初に発熱が発現するまでの期間の中央値について、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）では、ダブラフェニブ単剤療法群で 13 日、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群

で 31 日であったことが報告されている。発熱が最初に発現するまでの期間について他の臨床試験でも同様の傾向が観察されており、ダブラフェニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にかかわらず、発熱を経験した約半数の患者で投与開始から最初の 1 ヵ月に最初の事象が発現していた（2.5.5.2.4.2.）。

注目すべき有害事象に分類された発熱の発現頻度、重症度及び発熱が最初に発現するまでの期間については国内臨床試験でも、海外臨床試験と同様の傾向が観察された。ダブラフェニブの国内第 I 相試験（BRF116056 試験）での発熱の発現率は 50%（12 例中 6 例）であり、観察された 11 件の発熱はすべて Grade 1 又は 2 であった（2.5.5.2.4.2.）。一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）での発熱の発現率は 75%（12 例中 9 例）であり、観察された 24 件の発熱はすべて Grade 1 又は 2 であった。また、ダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）では、発熱が発現した 6 例すべてでダブラフェニブの投与開始後 1 ヵ月以内に最初の発熱が認められ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では、発熱が発現した 9 例すべてでダブラフェニブ／トラメチニブの投与開始後 2 ヵ月以内に最初の発熱が認められた（2.5.5.2.4.2.）。

臨床試験における経験から、発熱は管理可能であり、ダブラフェニブの投与中断、減量あるいは解熱薬の使用によりダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの投与を継続することが可能である（2.5.5.2.4.2.）。38.5℃以上の発熱が認められた患者では、ダブラフェニブのみを投与中断（休薬）又は減量し、適切な解熱剤を投与する。解熱剤の効果が不十分な場合には経口ステロイド剤の投与を考慮する。また、感染症の症状及び徴候について評価する。発熱は重度の悪寒、脱水及び低血圧を随伴することがあり、場合によっては急性腎不全をきたす可能性がある。重度の発熱が認められた場合、血清クレアチニン及び他の腎機能を慎重にモニタリングする。解熱後は適切な解熱剤を併用し、減量せずダブラフェニブの投与を継続するか、脱水・低血圧・腎不全等の重度の合併症が認められた場合は、1 段階減量してダブラフェニブの投与を継続する。減量せずダブラフェニブの投与を継続した場合でも、38.5℃以上の発熱が再発した場合には、ダブラフェニブを減量する。なお、発熱に対し、トラメチニブの用量調整は不要である。

肺臓炎／間質性肺疾患

肺臓炎／間質性肺疾患はトラメチニブの注目すべき有害事象の一つである。トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）のトラメチニブ群における肺臓炎／間質性肺疾患の発現率は 1%未満であった。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における肺臓炎／間質性肺疾患の発現率は、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の併用療法群では 1%未満であり、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）の併用療法群では 1%であった。なお、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）のダブラフェニブ単剤療法群では肺臓炎／間質性肺疾患は認められなかったが、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群では 1%未満の患者で肺臓炎／間質性肺疾患が発現した（2.5.5.2.4.3.）。

国内臨床試験では、トラメチニブ単剤療法の国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1（トラメチニブ単剤療法）（13 例）及びダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験

（BRF116056 試験）（12 例）では、肺臓炎／間質性肺疾患の報告はなかったが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では 12 例中 1 例で肺臓炎が報告された（2.5.5.2.4.3.）。更に国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 2 のトラメチニブとゲムシタビンの併用療法では、5 例中 3 例（60%）で間質性肺疾患が報告された（2.5.5.2.4.3.）。トラメチニブとゲムシタビンの併用時における肺臓炎は、海外第 I 相試験（MEK112111 試験）及び第 II 相試験（MEK113487 試験）において合計 111 例中 11 例（9.9%）で報告されている[Infante, 2013; Infante, 2014]。

このようにトラメチニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法において肺臓炎／間質性肺疾患を発現するリスクがあるため、これらの症状及び徴候を十分にモニタリングする必要がある。とりわけ肺臓炎／間質性肺疾患に進展するリスクを有する既往や合併症を有する患者や、肺臓炎／間質性肺疾患のリスクがある薬剤を使用している患者にトラメチニブを使用する場合は、特に慎重なモニタリングが必要である。トラメチニブ投与中の患者において肺臓炎／間質性肺疾患の症状及び徴候が認められた場合には、直ちにトラメチニブの投与を中断（休薬）、減量又は中止し、適切な処置を行う。

眼事象（特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離等）

眼事象（特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離）は、MEK 阻害剤のクラスエフェクトと考えられている［Haura, 2010; LoRusso, 2010; Renouf, 2012］。一方、BRAF 阻害剤のクラスエフェクトとしてブドウ膜炎が知られているが、本項では、MEK 阻害剤のクラスエフェクトと考えられている眼事象（特に網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮剥離）のリスクを中心に述べる。なお、網膜色素上皮剥離は、以前、中心性漿液性網膜症として報告されていた。本項の叙述では、各試験の総括報告書で要約された事象名を使用する。

眼乾燥、霧視、視力障害、視力低下等のトラメチニブの注目すべき有害事象の眼事象に分類された事象の発現率は、トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）のトラメチニブ単剤療法群では 9%であった。これらの事象の大半は Grade 1 又は 2 であったが、Grade 3 の網脈絡膜症（症例の叙述では中心性漿液性網膜症としても報告されている）が 1 例で報告された。更に、本試験（MEK114267 試験）のデータカットオフ以降に網膜静脈閉塞が 2 例（Grade 3 及び Grade 4）で報告された（2.5.5.2.4.4.）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）における眼事象の発現率は、併用療法群で 11%あったのに対し、ダブラフェニブ単剤療法群でも 11%であった。海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の併用療法群では Grade 3 のブドウ膜炎（1 例）及び Grade 3 の虹彩毛様体炎（1 例）が認められたが、ダブラフェニブ単剤療法群では Grade 3 又は 4 の眼事象の報告はなかった。本試験（MEK115306 試験）では、網脈絡膜症（症例の叙述では中心性漿液性網膜症としても報告されている）が各群で 1 例ずつ（Grade 1：併用療法群の 1 例、Grade 2：ダブラフェニブ単剤療法群の 1 例）報告されたが、網膜静脈閉塞は両群とも認められなかった（2.5.5.2.4.4.）。海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群における眼事象の発現率は 11%であったの対し、ベムラフェニブ群では 13%であった。このうちダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、Grade 3 の事象としてブドウ膜炎（1 例）及び虹彩毛様体炎（1 例）が報告されたが、ベムラフェニブ群で

は Grade 3 の事象としてブドウ膜炎（2 例）、視力低下（1 例）及び網膜変性（1 例）が報告された。また本試験（MEK116513 試験）のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、2 例で Grade 1 の網脈絡膜症（症例の叙述では中心性漿液性網膜症としても報告されている）が報告されたが、網膜静脈閉塞の報告はなかった。なお、本試験（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群では 1 例で Grade 1 の網脈絡膜症（症例の叙述では中心性漿液性網膜症としても報告されている）が報告され、1 例で Grade 2 の網膜静脈閉塞が報告された。国内臨床試験においてブドウ膜炎を除く眼事象の発現率は、トラメチニブ単剤療法の国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1（トラメチニブ単剤療法）では 23%であったのに対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では 17%であった（2.5.5.2.4.4.）。国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1（トラメチニブ単剤療法）で認められた眼事象は 3 mg 1 日 1 回投与群に参加した 3 例すべてにおいて認められており、報告された事象は Grade 1 の霧視（1 例）、Grade 1 の視力障害（1 例）、それぞれ Grade 1 の光視症、硝子体浮遊物及び視力障害（1 例）であった（2.5.5.2.4.4.）。一方、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では、Grade 1 の視力障害（1 例）及び網膜剥離（1 例）が報告された。なお、本試験（MEK116885 試験）ではブドウ膜炎（Grade 3）が 1 例で報告された（2.5.5.2.4.4.）。

臨床試験成績ではトラメチニブ投与時における眼事象の大半は Grade 1 又は 2 であったが、重症化すると著しく患者のクオリティオブライフを損ねる可能性がある。そのため、トラメチニブ又はダブラフェニブ／トラメチニブ併用を投与する患者では、投与前及び投与中において十分な眼科検査を実施し、視覚異常の症状及び徴候について慎重にモニタリングする。特に網膜又は網膜静脈の異常（例：網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離）には注意する。網膜静脈閉塞の既往がある患者へのトラメチニブの投与は推奨しない。トラメチニブ投与中又はダブラフェニブ／トラメチニブ投与中に眼事象が認められた場合には、必要に応じて適切な眼科検査を追加し、対症療法に加え、必要に応じてトラメチニブ及び／又はダブラフェニブの投与を中断し、投与を継続する場合には減量を検討する。とりわけ網膜の異常が認められた場合にはトラメチニブの投与を中止し、専門医を受診するように患者を指導する。網膜静脈閉塞と診断された場合は、トラメチニブの投与を永久に中止し、網膜色素上皮剥離と診断された場合は、トラメチニブを投与中断（休薬）、減量又は中止する。網膜静脈閉塞又は網膜色素上皮剥離の発現時にダブラフェニブの用量調整は不要である。

心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）

心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）はトラメチニブの注目すべき有害事象の一つである。駆出率減少や左室機能不全等、注目すべき有害事象の心臓関連事象に分類された事象の発現率は、トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）のトラメチニブ群では、7%であった。このうち Grade 3 の事象は心不全及び駆出率減少を発現した 1 例と、左室機能不全を発現した 1 例で報告された（2.5.5.2.4.5.）。また、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）における心臓関連事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では 4%であったのに対し、ダブラフェニブ単剤療法群では 3%であった。このうち Grade 3 の事象は、併用療法群で駆出率減少を発現した 1 例とダブラフェニブ単剤療法群で

駆出率減少を発現した 1 例で認められた。海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群における心臓関連事象の発現率は 8%で、このうち Grade 3 の事象は 3%で報告された。その内訳は、駆出率減少（12 例）及び、駆出率減少と左室機能不全（1 例）であった（2.5.5.2.4.5.）。なお、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群における心臓関連事象の発現率は 1%未満であった。ダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）では、駆出率異常及び心臓弁膜異常が注目すべき有害事象として集計された。左室駆出率がベースラインから 10%以上低下しかつ施設基準値下限を下回る駆出率異常がダブラフェニブ単剤療法群の 2%の患者で見られた。このうち 1 例で Grade 3 の事象が報告された。また、ダブラフェニブ単剤療法群の 2%の患者で Grade 1 又は 2 の心臓弁膜異常が報告された（2.5.5.2.4.5.）。心臓関連事象は、国内臨床試験でも見られており、トラメチニブ単剤療法の国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1（トラメチニブ単剤療法）では 13 例中 2 例（15%）で左室機能不全（いずれも Grade 2）が報告された。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では心臓関連事象として駆出率減少（Grade 2）が 12 例中 1 例（8%）で報告された。ダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）では、心臓関連事象を注目すべき有害事象として集計していないが、駆出率減少及び左室機能不全の報告はなかった（2.5.5.2.4.5.）。

以上のように、トラメチニブ投与時及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用投与時において、心臓関連事象（特に駆出率減少／左室機能不全）が発現するリスクがあるため、投与開始前及び投与開始後は定期的に心エコーによる心機能評価を実施し、心臓関連事象の症状又は徴候の発見に努める必要がある。左室駆出率がベースラインから 10%以上低下し、かつ施設基準値下限を下回った場合、トラメチニブのみを休薬する。回復した場合は、1 段階減量してトラメチニブの投与を再開できるが、患者の状態を慎重にモニタリングする。駆出率減少が回復しない又は再発を繰り返す場合は、トラメチニブの投与を中止する。また、Grade 3 又は 4 の左室機能不全が認められた場合はトラメチニブの投与を中止する。駆出率減少に対し、ダブラフェニブの用量調整は不要である。

出血（頭蓋内出血を含む）

出血はトラメチニブの注目すべき有害事象の一つである。鼻出血、挫傷、歯肉出血等、注目すべき有害事象の出血に分類された事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の併用療法群では 17%であったのに対し、ダブラフェニブ単剤療法群では 13%であった。このうち、Grade 3 の事象は併用療法群では 1%未満（ヘモグロビン減少及び直腸出血 1 例、筋肉内出血 1 例）に認められたのに対し、ダブラフェニブ単剤療法群では 1%の患者（腹膜出血及び腫瘍出血 1 例、肺出血 1 例、上部消化管出血 1 例）に認められた。更に併用療法群では Grade 4 の事象が 1 例（肝血腫）で報告されたが、ダブラフェニブ単剤療法群では Grade 4 の事象は認められなかった（2.5.5.2.4.6.）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）の併用療法群での出血の発現率は 18%であり、このうち Grade 3 の事象は 2%の患者（紫斑 2 例、血尿 1 例、血尿及び出血性十二指腸潰瘍 1 例、血腫感染 1 例、硬膜下血腫 1 例）に認められ、Grade 4 の事象が 1 例（出血性十二指腸潰瘍）で認められた。なお、海外第 III 相試験

（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群における出血の発現率は 7%であった（2.5.5.2.4.6.）。

このように注目すべき有害事象の出血に分類された事象の発現率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群で大きな差はなく、いずれの群でも、報告された事象の大半で重症度は Grade 1 又は 2 であった。しかし、出血に分類される事象のうち死亡に至った重篤な有害事象が、2 つの海外第 III 相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で報告された。海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の併用療法群では、脳出血（2 例）が報告された。更に致死性の脳血管発作と当初報告されていた 1 例では、CT 検査及びその後の剖検において脳血管出血であったことが判明した。海外第 III 相試験（MEK116513 試験）の併用療法群では、脳出血（2 例）及び脳幹出血（1 例）が報告された。海外第 III 相試験（MEK115306 試験）のダブラフェニブ単剤療法群、及び海外第 III 相試験（MEK116513 試験）のベムラフェニブ群では、注目すべき有害事象の出血のうち死亡に至った事象はなかった。なお、トラメチニブ単剤療法の第 III 相試験（MEK114267 試験）では、出血を注目すべき有害事象として集計していないが、トラメチニブ単剤療法群と化学療法群とで鼻出血及び歯肉出血について比較すると、化学療法群に比べ、トラメチニブ群でこれらの発現率が高くなる傾向があった（2.5.5.2.4.6.）。海外第 III 相試験（MEK114267 試験）のトラメチニブ群では死亡に至った重篤な有害事象として出血に関連する事象の報告はなかった（2.5.5.2.4.6.）。国内臨床試験では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）では、出血を注目すべき有害事象として集計したが、該当する事象は報告されなかった。一方トラメチニブ単剤療法の国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1（トラメチニブ単剤療法）では注目すべき有害事象として集計していないが、Grade 1 の血便排泄（1 例）、結膜出血（1 例）、鼻出血（1 例）が報告された。なお、国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 2（トラメチニブとゲムシタビンの併用）では Grade 2 の肺胞出血（重篤な有害事象）（1 例）及び Grade 1 の血尿（1 例）が報告された。ダブラフェニブ単剤療法の BRF116056 試験では Grade 1 の頭蓋内出血（1 例）及び鼻出血（1 例）が報告された（2.7.4.2.1.5.6.）。

以上のように、トラメチニブ及び／又はダブラフェニブ投与時に報告された出血の大半は Grade 1 又は 2 である。しかし、死亡に至る事象が報告されているため、早期発見のため、出血に関連する症状及び徴候を注意深くモニタリングする必要がある。出血が認められた場合には重症化しないよう適切に管理することが必要である。また、必要に応じてトラメチニブ及び／又はダブラフェニブの投与を中断（休薬）、減量又は中止する。

2.5.6.3. 結論

切除不能又は転移性の悪性黒色腫において標準療法とされていた DTIC 単剤療法よりも優れた有効性が示され、かつ国内において製造販売承認された薬剤は、現時点でニボルマブ及びベムラフェニブのみである（イピリムマブは承認申請中）。このうち、ベムラフェニブは、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効能・効果で、国内においても製造販売が承認されている。一方、ダブラフェニブ及びトラメチニブは同様の患者を対象

とする海外第 III 相試験（BRF113683 試験及び MEK114267 試験）において既存の化学療法よりも優れた有効性が検証されたのみならず、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）においてベムラフェニブよりも統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある OS の延長が検証された。また、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の OS の中間解析及び海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）の第 II 相パートの OS の最終解析（第 2 回データカットオフ）において、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はダブラフェニブ単剤療法に比べ OS を延長する傾向が示された。これら海外臨床試験においてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、OS 以外の有効性の評価項目においても、ベムラフェニブ単剤療法又はダブラフェニブ単剤療法に比べて優れた成績を示した。以上から、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対し、最も優れた有効性をもつ治療法であると言える。更に、国内の BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に実施されたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 II 相部分においても、6 例中 5 例（83%）で奏効が確認されており、併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できる。

また、ダブラフェニブとトラメチニブはいずれも経口剤であることから、身体的侵襲や身体的拘束を伴うことなく、簡便に服薬することができる。

一方、ダブラフェニブの主要なリスクである二次癌［皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）、新たな原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍］については早期発見のために皮膚検診や画像診断等の検査を十分実施し、これらが発現した場合には、外科手術等の適切な治療を実施することでリスクを最小化することが可能と考える。なお、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマを含む）は、ダブラフェニブ単剤療法又はベムラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法において発現率が減少することが確認されている。また、ダブラフェニブとトラメチニブの主要なリスクである眼事象［ダブラフェニブによるブドウ膜炎、トラメチニブによる網膜色素上皮剥離及び網膜静脈閉塞等］及びトラメチニブの主要なリスクである肺臓炎／間質性肺疾患については、十分な観察と必要に応じてトラメチニブの休薬や減量、あるいは対症療法を行うことにより、そのリスクを最小化することが可能と考えられる。同様に、ダブラフェニブ及び／又はトラメチニブのその他の注目すべき有害事象である発熱、腎不全、膵炎、高血糖、過敏症、皮膚毒性、心臓関連事象、肝事象、出血、下痢、高血圧、浮腫、好中球減少症及び深部静脈血栓症／肺塞栓症についても、十分な観察と必要に応じてダブラフェニブ及び／又はトラメチニブの休薬や減量、あるいは対症療法を行うことにより、そのリスクを最小化することが可能と考えられる。

以上より BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者において、ダブラフェニブとトラメチニブの併用のベネフィットはリスクを上回ると考える。

2.5.7. 参考文献

Alcala AM, Flaherty KT. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: clinical trials and mechanisms of resistance. *Clin Cancer Res.* 2012;18(1):33-9.

Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, et al. Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci.* 2012;66:240-2.

Callahan MK, Rampal R, Harding JJ, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. *N Engl J Med.* 2012;367:2316-21.

Carmichael VE, Wilson KS. Primary cutaneous malignant melanoma: experience of the British Columbia Cancer Agency from 1972 to 1981. *Can J Surg.* 1992;35(6):589-97.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.

Clark WH Jr, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Human pathology.* 1986;17:443-50.

Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29:705-27.

cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test 米国添付文書. . *2011 年 8 月*. 2011:.

Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340-6.

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

Elwood JM, Gallagher RP, Worth AJ, et al. Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(1):37-44.

Emery CM, Vijayendran KG, Zipser MC, et al. MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition. *PNAS.* 2009;106(48):20411-6.

English DR, Heenan PJ, Holman CD, et al. Melanoma in Western Australia in 1980-81: incidence and characteristics of histological types. *Pathology.* 1987;19:383-92.

Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012b;13:782-9.

Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2012a;379:1893-901.

Fedorenko IV, Paraiso KH, Smalley KS. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochem Pharmacol.* 2011;82:201-9.

Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012b;367(18):1694-703.

Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012a;367:107-14.

Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature.* 2010;464:431-5.

Haura EB, Ricart AD, Larson TG, et al. A phase II study of PD-0325901, an oral MEK inhibitor, in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(8):2450-7.

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

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.

Infante JR, Papadopoulos KP, Bendell JC, et al. A phase 1b study of trametinib, an oral Mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) inhibitor, in combination with gemcitabine in advanced solid tumours. *Eur J Cancer.* 2013;49:2077-85.

Infante JR, Somer BG, Park JO, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer.* 2014;50(12):2072-81.

Ishihara K, Saida T, Otsuka F, et al. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. *Int J Clin Oncol.* 2008;13:33-41.

Jelfs PL, Giles G, Shugg D, et al. Cutaneous malignant melanoma in Australia, 1989. *Med J Aust.* 1994;161:182-7.

Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature.* 2010;468:968-72.

Jones WO, Harman CR, Ng AK, et al. Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: highest rates in the world. *World J. Surg.* 1999;23(7):732-5.

Kiyohara Y, Tahara H, Uhara H, et al. Long-term survival of patients with advanced melanoma in phase 2 study of nivolumab (ANTI-PD-1; ONO-4538/BMS-936558). *Ann Oncol.* 2014;25 (Supplement 4):doi:10.1093/annonc/mdu344.12.

Kumar R, Angelini S, Czene K, et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2003;9:3362-8.

Lang J, MacKie RM. Prevalence of exon 15 BRAF mutations in primary melanoma of the superficial spreading, nodular, acral, and lentigo maligna subtypes. *J Invest Dermatol.* 2005;125(3):575-9.

Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239-46.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1877-88.

LoRusso PM, Krishnamurthi SS, Rinehart JJ, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral MAPK/ERK kinase inhibitor PD-0325901 in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1924-37.

Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(24):1878-80.

McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15:323-32.

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Available at URL(2015.2): http://www.cancer.gov/.* 2015:.

Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.* 2010;468:973-7.

NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2015 Panel Members Melanoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma.* 2014b:.

NCCN. NCCN Guidelines Version 2.2015 Panel Members Melanoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma.* 2015:.

NCCN. NCCN Guidelines Version 4.2014 Panel Members Melanoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma.* 2014a:.

Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both?. *Curr Oncol Rep.* 2011;13:479-87.

Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):316-21.

Omholt K, Platz A, Kanter L, et al. NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression. *Clin Cancer Res.* 2003;9:6483-8.

OPDIVO 米国添付文書. (nivolumab). *2014 年 12 月改訂.* 2014:.

Oumeish OY. Epidemiology of primary cutaneous malignant melanoma in Jordan. *Int J Dermatol.* 1997;36:113-5.

Reifenberger J, Knobbe CB, Sterzinger AA, et al. Frequent alterations of Ras signaling pathway genes in sporadic malignant melanomas. *Int J Cancer.* 2004;109:377-84.

Renouf DJ, Velazquez-Martin JP, Simpson R, et al. Ocular toxicity of targeted therapies. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3277-86.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015a;372(1):30-9.

Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015b;372:320-30.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-26.

Rubinstein JC, Sznol M, Pavlick AC, et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *J Transl Med.* 2010;8:67:doi:10.1186/1479-5876-8-67.

Saldanha G, Potter L, DaForno P, et al. Cutaneous melanoma subtypes show different BRAF and NRAS mutation frequencies. *Clin Cancer Res.* 2006;12(15):4499-505.

Sasaki Y, Niu C, Makino R, et al. BRAF Point Mutations in Primary Melanoma Show Different Prevalences by Subtype. *J Invest Dermatol.* 2004;123:177-83.

Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000;19(1):21-34.

Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med.* 2011;364(8):772-4.

Su F, Bradley WD, Wang Q, et al. Resistance to selective BRAF inhibition can be mediated by modest upstream pathway activation. *Cancer Res.* 2012a;72:969-78.

Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* 2012b;366(3):207-15.

THxID-BRAF 米国添付文書. . *2013 年 9 月*. 2013:.

Villanueva J, Vultur A, Herlyn M. Resistance to BRAF inhibitors: unraveling mechanisms and future treatment options. *Cancer Res.* 2011;71:7137-40.

Wagle N, Emery C, Berger MF, et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol.* 2011;29:3085-96.

Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell.* 2004;116:855-67.

Weber JS, Minor DR, D'Angelo SP, et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. *Ann Oncol.* 2014;25 (Supplement 5):doi:10.1093/annonc/mdu438.34.

Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5:875-85.

Yamazaki N, Tanaka R, Tsutsumida A, et al. BRAF V600 mutations and pathological features in Japanese melanoma patients. *Melanoma Res.* 2014;00:doi: 10.1097/CMR.0000000000000091.

Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol.* 2012;30(19):2375-83.

オプジーボ点滴静注 20 mg/オプジーボ点滴静注 100 mg 添付文書. [ニボルマブ(遺伝子組換え)]. *2014 年 11 月改訂(第 3 版)*. 2014:.

コバス BRAF V600 変異検出キット 添付文書. . *2015 年 1 月改訂(第 3 版)*. 2015:.

ゼルボラフ錠 240 mg 添付文書. (ベムラフェニブ). *2014 年 12 月作成(第 1 版)*. 2014:.

宇原 久, 清原 祥夫, 成清 天胤ら. BRAF V600 変異を有するメラノーマ患者を対象としたベムラフェニブの国内第 I/II 相試験. *第 30 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 プログラム・抄録集*. :, 2014:160.

石原 和之, 斎田 俊明, 山本 明史ら. 皮膚悪性腫瘍の発生数に関する全国アンケート (1997~2001 年). *Skin Cancer*. 2004;19:147-55.

藤澤 康弘, 高橋 毅法, 山本 明史ら. 本邦における悪性黒色腫の統計: 2006, 2007 年度全国定点調査の集計. *Skin Cancer*. 2008;23:267-79.

独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス. *Available at URL(2015.2):http://ganjoho.jp/public/index.html*. 2015:.

独立行政法人統計センター. 政府統計の総合窓口. *Available at URL(2015.2): http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do*. 2015:.

日本皮膚悪性腫瘍学会. *科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 1 版*. :金原出版株式会社; 2007.