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）

2.7.　臨床概要

ノバルティスファーマ株式会社

Apr 13 2015 17:00:38

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観	2.7.1 - p.2
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約	2.7.1 - p.17
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.26
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.31
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約	2.7.2 - p.5
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.49
2.7.2.4. 付録	2.7.2 - p.111
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.46
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.62
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.175
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.180
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.183
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.48
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.163
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.183
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.198
2.7.4.6. 市販後データ	2.7.4 - p.209
2.7.4.7. 付録	2.7.4 - p.222
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ	2.7.6 - p.1
BRF113479 試験	2.7.6 - p.10
BRF113468 試験	2.7.6 - p.15
MEK115064 試験	2.7.6 - p.22

MEK113709 試験 ..... 2.7.6 - p.27
BRF113463 試験 ..... 2.7.6 - p.33
MEK113708 試験 ..... 2.7.6 - p.37
BRF113771 試験 ..... 2.7.6 - p.41
MEK112111 試験 ..... 2.7.6 - p.53
BRF116056 試験 ..... 2.7.6 - p.59
BRF113683 試験 ..... 2.7.6 - p.96
BRF113929 試験 ..... 2.7.6 - p.214
BRF113710 試験 ..... 2.7.6 - p.267
BRF112680 試験 ..... 2.7.6 - p.292
MEK114784 試験 ..... 2.7.6 - p.341
MEK114267 試験 ..... 2.7.6 - p.405
MEK113583 試験 ..... 2.7.6 - p.562
MEK111054 試験 ..... 2.7.6 - p.600
MEK116885 試験 ..... 2.7.6 - p.645
MEK116513 試験 ..... 2.7.6 - p.690
MEK115306 試験 ..... 2.7.6 - p.1267
BRF113220 試験 ..... 2.7.6 - p.1639

2.7.1 及び 2.7.2 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
ADME	吸収、分布、代謝、排泄
AE	有害事象
AMS	加速器質量分析
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
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(0-8)	投与後 0 時間から 8 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
Bcrp	Breast cancer resistance protein
BCS	Biopharmaceutic Classification System
BID	1 日 2 回
β	干渉係数
BSL	ベースラインの腫瘍サイズ
CAR	Constitutive androstane receptor
Cavg	平均血漿中濃度
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CL/F	みかけの経口クリアランス
CLind	誘導されるクリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
Cmin, obs	血漿中濃度の実測値
Cmin, pred	血漿中濃度の予測値
Cmin	最小血漿中濃度
CPH	Cox Proportional Hazard
CR	完全奏効
Ctau	投与間隔終了時の投与前トラフ値
CV	変動係数
CVb	個体間変動
CVw	個体内変動
CYP	チトクローム P450
DDI	薬物相互作用
DMSO	ジメチルスルホキシド
DST	腫瘍縮小のパラメータ
DTIC	ダカルバジン
EC_{50}	最大反応の 50%濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED_{50}	最大反応の 50%用量
Emax	最大反応
ERK	細胞外シグナル調節キナーゼ
F	バイオアベイラビリティ
FDG-PET	フルオロデキシグルコース-陽電子放出断層撮影
FTIH	ヒトへの初回投与

略語（略称）	内　容
GFR	糸球体ろ過量
gIC_{50}	50%増殖抑制濃度
GSK	GlaxoSmithKline
GST	腫瘍成長のパラメータ
HLQ	定量上限
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/質量スペクトロメトリー
HPMC	ヒプロメロース
IC_{50}	50%阻害濃度
Ka	吸収速度定数
KD	腫瘍縮小の速度定数
λ	速度定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/質量スペクトロメトリー
LDH	乳酸脱水素酵素
LLE	液液抽出
LLQ	定量下限
MDCK	Medin-Darby canine kidney
MEK	マイトジェン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ
MTD	最大耐量
mw	分子量
NCI	National Cancer Institute
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OS	全生存期間
PD	薬力学／疾患進行
pERK	EPK リン酸化
PFS	無憎悪生存期間
P-gp	P-糖蛋白質
PK	薬物動態
PK/PD	薬物動態/薬力学
PPE	手掌・足底発赤知覚不全症候群
PR	部分奏効
PXR	Pregnane X receptor
QC	品質管理
Q/F	みかけのコンパートメント間の分布クリアランス
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
SD	標準偏差／安定
SUVmax	最大標準集積率
t1/2	消失半減期
t1/2, eff	有効半減期
TID	1 日 3 回
tlag	吸収ラグタイム
tmax	最高血漿中濃度到達時間
UHPLC-MS/MS	超高速液体クロマトグラフィー/質量スペクトロメトリー
UK	英国
ULN	正常値上限

略語（略称）	内　容
US	米国
Vc/F	みかけの中心コンパートメントの分布容積
Vp/F	みかけの末梢コンパートメントの分布容積
Vd	分布容積
Vdss	定常状態におけるみかけの分布容積

2.7.　臨床概要

2.7.1.　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ダブラフェニブ（GSK2118436、予定販売名：タフィンラー®カプセル）は BRAF キナーゼに対する強力かつ選択的な阻害薬である。ダブラフェニブは単剤療法（経口）で BRAF V600 の遺伝子変異（以下、変異）が陽性で切除不能又は転移性の悪性黒色腫の治療への適応が検討され、海外（米国、欧州等）では既に承認されている。本邦では、日本人の BRAF 遺伝子変異陽性の固形癌患者を対象のダブラフェニブ単剤の第 I 相臨床試験（BRF116056 試験）を実施した。

トラメチニブ（GSK1120212、予定販売名：メキニスト®錠）はマイトジェン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ（MEK）1 及び MEK2 に対して高い選択性を有する可逆的なアロステリック阻害薬である。トラメチニブは単剤療法（経口）で BRAF V600 変異陽性で切除不能又は転移性の悪性黒色腫の治療への適応が検討され、海外（米国、欧州等）では既に承認されている。本邦では、日本人の固形癌患者を対象のトラメチニブ単剤の第 I 相臨床試験（MEK114784 試験）を実施した。

更に、ダブラフェニブとトラメチニブ併用による BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の治療への適応も検討され、米国では既に承認されている。本邦では、日本人の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌（第 I 相部分）及び悪性黒色腫（第 II 相部分）の患者を対象としたダブラフェニブとトラメチニブ併用の第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）を実施した。今回、本邦でダブラフェニブ及びトラメチニブの各経口製剤の併用による BRAF V600 変異陽性で切除不能又は転移性の悪性黒色腫の治療への適応を承認申請した。「2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法」では、ダブラフェニブ及びトラメチニブの各製剤に関する生物薬剤学試験、並びに生体試料内濃度の分析法の概要を記載する。

2.7.1.1. 背景及び概観

2.7.1.1.1. ダブラフェニブ

本項では、ダブラフェニブ（GSK2118436）のカプセル剤の製剤開発過程及び生物薬剤学試験の結果を記載する。なお、ダブラフェニブは特に記載しない限り、ダブラフェニブメシル酸塩として投与した。ダブラフェニブの生物薬剤学特性は in vitro 試験で最終予定製剤について評価するとともに臨床試験で経口及び静脈内投与後の薬物動態（PK）を評価した。本項では、ダブラフェニブの単剤投与の臨床試験、及びトラメチニブ併用投与の臨床試験で用いたダブラフェニブのカプセル剤について記載する。なお、ダブラフェニブのカプセル剤は海外の初期の臨床試験ではゼラチンカプセルを使用したが、その後の国内外の臨床試験ではヒプロメロースカプセル（以下、HPMC カプセル）を使用した。ダブラフェニブの最終製剤は HPMC カプセル剤である。また、本項には、ダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物である水酸化体（GSK2285403；M7）、カルボン酸体（GSK2298683；M4）及び脱メチル体（GSK2167542；M8）の生体試料中濃度測定法を記載した。更に、尿中のダブラフェニブ及び代謝物濃度の測定法、マイクロドーズを静脈内投与した試験（BRF113479 試験）での血漿中[^{14}C]ダブラフェニブ濃度測定に用いた加速器質量分析法（AMS 法）、ダブラフェニブの臨床薬理試験（2.7.2.）で使用したミダゾラム（BRF112680 試験）及びデキサメタゾン（BRF113929 試験）の血漿中濃度測定法についても記載した。

ダブラフェニブ製剤の初期の臨床試験では、ゼラチンカプセル剤を使用した。その後、第 II 及び III 相試験で軽質無水ケイ酸を加えてカプセル封入時の粉体流動性を改良した高含量（50 及び 75 mg）のゼラチンカプセル剤を開発した。しかし、ゼラチンカプセル剤は経時的に溶出率が低下することから、HPMC カプセルに変更した。カプセルの水分は溶出性が低下する要因となるが、HPMC カプセルの水分はゼラチンカプセルよりも低かった。開発時には、全体で 12 mg の 1 日 1 回（OD）～300 mg の 1 日 2 回（BID）の経口投与に対応する 6 種のカプセル剤を使用した。臨床試験で用いたカプセルの種類及び含量を表 2.7.1.1-1 に示す。臨床試験はいずれも悪性腫瘍患者で実施した。なお、BRF113479 試験（絶対的バイオアベイラビリティ（BA）試験）では、[^{14}C]ダブラフェニブのマイクロドーズによる静脈内投与も実施した。BRF113463 試験（ADME 試験）では、[^{14}C]ダブラフェニブの懸濁液を経口投与した。ダブラフェニブの全ての投与量及び含量はダブラフェニブメシル酸塩（GSK2118436B）の遊離塩基の量として表示した。また、ダブラフェニブは特記しない限り微粉化した原薬を用いた。

表 2.7.1.1-1　臨床薬理試験及び臨床試験で用いたダブラフェニブのカプセル剤

カプセル	含量	試験番号[1]
ゼラチン	1、5、25 及び/又は 100 mg	BRF112680（FTIH）
ゼラチン	50 及び/又は 75 mg	BRF112680（FTIH） BRF113468（コホート 1、粒子径の影響）[2] BRF113710（第 II 相）
HPMC	50 及び/又は 75 mg	BRF113468（コホート 2、食事の影響） BRF113479（絶対的 BA） BRF113771（薬物相互作用及び反復投与の PK） BRF113929（第 II 相、脳転移） BRF113683（第 III 相） MEK115306（トラメチニブとの併用、第 III 相）(COMBI-D) MEK116513（トラメチニブとの併用、第 III 相）（COMBI-V） BRF116056（国内第 I 相） MEK116885（トラメチニブとの併用、国内第 I/II 相）

1. BRF113220 試験は表 2.7.1.1-2 に記載した。BRF116056 試験及び BRF116885 試験以外は海外試験。
2. 粒子径の影響を検討するコホートでは、微粉化及び未微粉化のダブラフェニブメシル酸塩を含む 75 mg ゼラチンカプセルを使用した。

FTIH＝ヒトでの初回投与

海外第 I/II 相試験である BRF113220 試験でダブラフェニブとトラメチニブ併用に使用したダブラフェニブ製剤を表 2.7.1.1-2 に示す。本試験では、ダブラフェニブ 25 及び 50 mg のゼラチンカプセル剤で開始したが、75 mg ゼラチンカプセル剤を追加するとともに 50 及び 75 mg HPMC カプセル剤を投与するパート D を設けた。

表 2.7.1.1-2　BRF113220 試験で用いたダブラフェニブ製剤のカプセルの種類及び含量

パート	試験の内容	カプセルの種類及び含量
A[1, 3]	第 I 相、薬物相互作用（DDI）	ゼラチン：25、50 及び 75 mg
B[2, 3]	第 I 相、用量漸増及び投与延長	ゼラチン：25、50 及び 75 mg
C[3]	第 II 相、無作為化、有効性、安全性	ゼラチン：25、50 及び 75 mg
D	第 I 相、HPMC カプセル剤の PK 及び安全性	HPMC：50 及び 75 mg

1. パート A の DDI の評価では、75 mg 単回投与に 25 及び 50 mg ゼラチンカプセル剤を使用した。
2. パート B の経時的 PK の評価は 75 mg ゼラチンカプセル剤が追加される前に実施した。
3. パート A、B 及び C でゼラチンカプセル剤を用いる計画であったが、一部の被験者には投与期間中に 50 mg HPMC カプセル剤に変更し、最長 112 日間投与した。変更した被験者数はパート A で 8 例中 1 例（DDI の評価後）、パート B で 135 例中 79 例（漸増投与のための DLT の評価後）、パート C で 162 例中 104 例であった。

本邦でのダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の用量は海外で承認されている用量と同じ（ダブラフェニブ 150 mg の 1 日 2 回（BID）投与とトラメチニブ 2 mg の 1 日 1 回（QD）投与）を予定している。ダブラフェニブの市販予定製剤は即放性の 50 及び 75 mg HPMC カプセル剤であり、推奨用量である 150 mg BID 投与時及び調整用量の投与時には、これらの製剤を空腹時に投与する予定である。

ダブラフェニブの市販予定製剤である 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。

また、ダブラフェニブの生物薬剤学に関して以下の臨床試験を実施した。

BRF113479 試験

- 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 BA の検討（[^{14}C]ダブラフェニブのマイクロドーズ静脈内投与時との比較）

BRF113468 試験

- ダブラフェニブの BA に及ぼす粒子径の影響の検討
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤及びゼラチンカプセル剤を投与後の BA 比較
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤投与後の BA に及ぼす食事の影響の検討

また、ダブラフェニブのゼラチンカプセル剤を投与したときの BA に及ぼす食事の影響を予備的に検討した（BRF112680 試験）。

ダブラフェニブのカプセル剤の生物薬剤学特性及び関連する分析法の要約を以下に示す。

- 臨床試験で使用したロットの in vitro 溶出プロファイルは同程度であった。
- ヒト血漿中のダブラフェニブ及び代謝物の濃度測定法はバリデーション試験で感度、選択性、真度及び精度を確認した。また、長期保存中の安定性についても確認した。
- ダブラフェニブのゼラチンカプセル剤を経口投与したときの BA は微粉化した原薬よりも未微粉化の原薬の方が高く、Cmax 及び AUC(0-inf)の未微粉化/微粉化比（90% CI）は各々1.42（1.06, 1.91）及び 1.44（1.13, 1.83）であった。微粉化した原薬を用いた HPMC カプセル剤の絶対的 BA は 94.5%であり、粒子径の影響は小さいと考えられた。
- 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 カプセル剤を経口投与したときの絶対的 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 カプセル剤を高脂肪・高カロリー食後に投与したときのダブラフェニブの 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 相及び第 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。

2.7.1.1.1.1.　製剤開発過程

2.7.1.1.1.1.1.　経口カプセル

ダブラフェニブの臨床開発用の原薬は安定性及びイヌでの経口投与時の PK（タフィンラー CTD 2.6.5.3.2.）から、ダブラフェニブメシル酸塩を選択した。臨床試験用の製剤は安定性及び経口 BA からダブラフェニブメシル酸塩（微粉化）のカプセル剤を選択した。

ダブラフェニブメシル酸塩の最初の製剤は FTIH 試験の用量範囲（12～300 mg）を踏まえて、遊離塩基として 1、5、25 及び 100 mg のカプセル剤を製造した（表 2.7.1.1-3）。これらの製剤は賦形剤の結晶セルロース、滑沢剤のステアリン酸マグネシウムを含有しており、原薬と添加物を混合後にカプセル封入した。なお、初期の製剤はゼラチンカプセルを使用した。

表 2.7.1.1-3　　ダブラフェニブの初期の臨床試験用でのゼラチンカプセル剤の処方

成分名（等）	含量（mg/カプセル）			
力価	1 mg	5 mg	25 mg	100 mg
ダブラフェニブメシル酸塩 [1]（微粉化）	1.19	5.93	29.6	118.5
結晶セルロース	78.4	113.5	109.0	147.1
ステアリン酸マグネシウム	0.4	0.6	1.4	4.2
硬ゼラチンカプセル	サイズ 4 濃い帯黄赤色	サイズ 3 濃い帯黄赤色	サイズ 2 白色	サイズ 0 暗紅白色

1.　分子量換算でダブラフェニブメシル酸塩（分子量 615.68）の 1.185 mg がダブラフェニブ遊離塩基（分子量 519.57）の 1.00 mg に相当した。

ダブラフェニブは微粉化した原薬を使用した。しかし、BRF113468 試験でダブラフェニブ原薬の未微粉化と微粉化の原薬で BA を比較した結果、未微粉化のゼラチンカプセル剤の BA は約 40%高かった（2.7.1.2.1.2.1.）。なお、第 II 相及び第 III 相の臨床試験は BRF113468 試験の完了以前に微粉化した原薬で開始した。ダブラフェニブ 50 及び 75 mg の高含量カプセル剤は 150 mg の BID 投与（300 mg/日）を容易にし、減量を可能にする観点から開発した（表 2.7.1.1-4）。50 及び 75 mg 製剤の処方は他の含量の初期の製剤処方を基にした。これらのカプセル剤には軽質無水ケイ酸を添加した（当初はゼラチンカプセル）。

硬ゼラチンカプセルを用いたダブラフェニブ 50 及び 75 mg カプセル剤では、40°C/75%RH 及び 50°C/成り行き湿度で溶出性が変化した。高温時の溶出率の低下の原因を検討した結果、一つは製剤中の水分と考えられた。製剤中の水分を低減するためにカプセルをゼラチンカプセルから HPMC カプセルに変更した。ゼラチンカプセル剤及び HPMC カプセル剤の薬剤は同一処方を用いた。In vivo でのカプセル剤間の差は 2.7.1.2.1.2.1.及び 2.7.1.3.1.2.に記載した。

ダブラフェニブ 50 及び 75 mg ゼラチンカプセル剤の処方を表 2.7.1.1-4 に示す。また、ダブラフェニブの最終製剤である 50 及び 75 mg HPMC カプセル剤の処方を表 2.7.1.1-5 に示す。50 及び 75 mg カプセル剤の薬剤は同一処方であり、容れ目のみが異なる。

表 2.7.1.1-4　　ダブラフェニブの 50 及び 75 mg ゼラチンカプセル剤の処方

成分名（等）	含量（mg/カプセル）	
力価	50 mg	75 mg
ダブラフェニブメシル酸塩 [1]（微粉化）	59.25	88.88
結晶セルロース	118.5	177.7
ステアリン酸マグネシウム	1.8	2.7
軽質無水ケイ酸	0.45	0.68
カプセルの種類	ゼラチン	ゼラチン
その他	サイズ 2 号　暗赤色	サイズ 1 号　暗紅白色

1.　分子量換算でダブラフェニブメシル酸塩(MW 615.68)の 1.185 mg がダブラフェニブ遊離塩基(MW 519.57)の 1.00 mg に相当する。

表 2.7.1.1-5　ダブラフェニブの最終製剤（50 及び 75 mg HPMC カプセル剤）の処方

成分名（等）	含量（mg/カプセル）	
力価	50 mg	75 mg
ダブラフェニブメシル酸塩 [1]（微粉化）	59.25	88.88
結晶セルロース	118.5	177.7
ステアリン酸マグネシウム	1.8	2.7
軽質無水ケイ酸	0.45	0.68
カプセルの種類	HPMC	HPMC
その他	サイズ 2 号　暗赤色	サイズ 1 号　暗紅白色

1.　分子量換算でダブラフェニブメシル酸塩(MW 615.68)の 1.185 mg がダブラフェニブ遊離塩基 (MW 519.57)の 1.00 mg に相当する。

2.7.1.1.1.1.2.　経口懸濁液

BRF113463 試験（2.7.2.の ADME／マスバランス試験）では、[^{14}C]ダブラフェニブの懸濁液（95 mg）を投与した。なお、原薬は微粉化しなかった。経口投与用の[^{14}C]ダブラフェニブの処方を表 2.7.1.1-6 に示す。

表 2.7.1.1-6　[14C]ダブラフェニブの経口懸濁液の処方

成分	含量 (mg)	割合 (%)	機能
GSK2118436N (メシル酸塩)	112.6 [1]	0.268	活性物質
HPMC	210	0.5	増粘剤
ポリソルベート 80	42	0.1	界面活性剤
注射用滅菌水	qs	qs	媒体
投与量単位 (unit)	42,000	100	-

1.　95 mg の GSK2118436A (遊離塩基)等量

2.7.1.1.1.1.3.　点滴静注用溶液（マイクロドーズ）

BRF113479 試験（絶対的 BA 試験）では、[^{14}C]ダブラフェニブのマイクロドーズを点滴静脈内投与した。点滴静注用ダブラフェニブ溶液（1 µg/mL）の処方を表 2.7.1.1-7 に示す。

表 2.7.1.1-7　点滴静注用ダブラフェニブ溶液（1 µg/mL）の処方（50 µg 投与用）

成分	含量	機能
GSK2118436N (メシル酸塩) (mg)	0.059 [1]	放射性トレーサー
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリン (ナトリウム塩) (mg)	196	可溶化剤
注射用水 (mL)	858	希釈用
0.9%塩化ナトリウム液, 注射用 (mL)	49,020	希釈剤/等張化剤
総量	50 mL	-

1.　0.050 mg の GSK2118436A (遊離塩基)等量

2.7.1.1.1.2.　In vitro 溶出データ

臨床試験で用いたダブラフェニブカプセル剤の in vitro 溶出データは臨床試験で使用したロットで同様であった。

2.7.1.1.1.3. 生物学的同等性

市販予定製剤のダブラフェニブ 50 及び 75 mg HPMC カプセル剤の処方の差は「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）で規定された「処方変更水準 A」に該当し、これらの製剤の BE はガイドラインに準拠した in vitro 溶出試験で確認した。また、切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とする第 III 相試験及び脳転移を呈する転移性悪性黒色腫患者を対象とする第 II 相試験で使用したタブラフェニブのカプセル剤の処方は市販予定製剤と同一である。

2.7.1.1.1.4. 分析法

臨床薬理試験において、血漿中ダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）濃度は UHPLC-MS/MS 法で測定した。1 件の試験（BRF113479 試験）では、AMS 法により[^{14}C]ダブラフェニブ濃度を測定した。薬物相互作用試験では、血漿中ミダゾラム、デキサメタゾン及びトラメチニブ濃度を測定した。また、尿中のダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）の濃度を探索的に測定した。これらの測定法の要約を付録の表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.1.1.4.1. ヒト血漿中ダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）濃度測定法

ダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）濃度測定法のバリデーション試験は GSK の Bioanalytical Science and Toxicokinetics, Drug Metabolism and Pharmacokinetics Division（BST-DMPK、Upper Merion、米国）、[redacted]（イタリア）及び[redacted]（米国）で実施した。ダブラフェニブ（未変化体）及びその水酸化体（GSK2285403；M7）の分析法は当初、1～1000 ng/mL の定量範囲でバリデーション試験を実施した。ヒト血漿 50 µL に[$^{2}H_9$]-ダブラフェニブ及び[$^{2}H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2285403 を内標準物質として添加し、酢酸エチルで液液抽出（LLE）したのち、抽出物を大気圧化学イオン化インターフェース及びマルチプルリアクションモニタリング（MRM）を用いた UHPLC-MS/MS 法で測定した。本法での定量下限（LLQ）は 1 ng/mL であった。次に、ダブラフェニブの脱メチル体（GSK2167542；M8）を含めて再度バリデーション試験を実施した。ヒト血漿 50 µL に[$^{2}H_9$]-ダブラフェニブ、[$^{2}H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2285403 及び[$^{2}H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2167542 を内標準物質として添加し、酢酸エチルによる LLE でダブラフェニブ、水酸化体及び脱メチル体を抽出し、TurboIonspray 及び MRM を用いた UHPLC-MS/MS 法で測定した。定量範囲は 1～1000 ng/mL、LLQ は 1 ng/mL であった。更に、ダブラフェニブとトラメチニブの併用投与試験の血漿中濃度を分析するため、トラメチニブを含めてバリデーション試験を実施した。ヒト血漿 50 µL に[$^{2}H_9$]-ダブラフェニブ、[$^{2}H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2285403、[$^{2}H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2167542 及び[$^{13}C_6$]-GSK1120212 を内標準物質として添加後、酢酸エチルによる LLE でダブラフェニブ、水酸化体、脱メチル体及びトラメチニブを抽出し、TurboIonspray 及び MRM を用いた UHPLC-MS/MS 法で測定した。ダブラフェニブと代謝物の定量範囲は 1～1000 ng/mL、LLQ は 1 ng/mL、トラメチニブの定量範囲は 0.25～250 ng/mL、LLQ は 0.25 ng/mL であった。血漿中のダブラフェニブのカルボン酸体（GSK2298683；M4）は[$^{2}H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2298683 を内標

準物質として含有するエタノール／水（80/20）を用いて除蛋白した。抽出物をTurboIonspray 及び MRM を用いた UHPLC-MS/MS 法で測定した（定量範囲：5～5000 ng/mL）。本法では、ヒト血漿（25 µL）を使用し、LLQ は 5 ng/mL であった。

2.7.1.1.1.4.2. ヒト血漿中[14C]ダブラフェニブ濃度測定法

BRF113479 試験では、[^{14}C]ダブラフェニブを静脈内投与後のヒト血漿中[^{14}C]ダブラフェニブ濃度を[redacted]（英国）で AMS 法で測定した。[^{14}C]ダブラフェニブ濃度測定の LLQ はヒト血漿 400 µL 使用で 1.86 pg/mL、定量上限（HLQ）は 456 pg/mL であった。QC 試料の測定値と名目濃度との差が 20%を超えるもの（低濃度 QC 試料では 25%を超えるもの）が全体の 1/3 以下、かつ、各濃度において 1 つ以下であることを分析単位の採用基準とした。その結果、[^{14}C]ダブラフェニブ濃度測定に用いすべての分析単位はこの採用基準に適合した。

2.7.1.1.1.4.3. ヒト血漿中ミダゾラム及びデキサメタゾン濃度測定法

ダブラフェニブによる薬物相互作用の検討として、FTIH 試験（BRF112680 試験）のサブスタディで血漿中ミダゾラムの濃度を測定し、悪性黒色腫及びその脳転移の患者を対象とした第 II 相試験（BRF113929 試験）の部分集団で血漿中デキサメタゾン濃度を測定した。

血漿中ミダゾラム濃度の測定は GSK の BST-DMPK（Ware、英国）で実施した。[$^{2}H_3$ $^{13}C_3$]-GI106769 を内標準物質として含有するアセトニトリルによる除蛋白法でヒト血漿 50 µL からミダゾラムを抽出し、TurboIonspray 及び MRM を用いた HPLC-MS/MS 法で測定した。定量範囲は 0.1～100 ng/mL、LLQ は 0.1 ng/mL、HLQ は 100 ng/mL であった。血漿中デキサメタゾン濃度の測定は PPD（米国）で実施した。内標準物質として d4-デキサメタゾンを添加後、酢酸エチル/ヘキサン（30/70）による LLE でヒト血漿 200 µL からデキサメタゾンを抽出し、HPLC-MS/MS 法で測定した。定量範囲は 0.500～500 ng/mL、LLQ は 0.500 ng/mL、HLQ は 500 ng/mL であった。

2.7.1.1.1.4.4. 尿中ダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）の測定法

GSK の BST-DMPK（Upper Merion、米国）において、BRF112680 試験での尿中ダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）濃度を探索目的で分析した。ダブラフェニブとダブラフェニブの水酸化体及び脱メチル体は、酢酸エチルを用いた LLE 後に UHPLC-MS/MS 法で分析した。尿をブランク血漿と混合し、血漿の検量線用標準試料及び QC 試料により定量した。50 µL の血漿又は尿／血漿混合液を用いたときの LLQ は 1 ng/mL、HLQ は 1000 ng/mL であった。また、尿中カルボン酸体は、エタノール／水混合液を用いて除蛋白した後に UHPLC-MS/MS 法で分析した。尿をブランク血漿と混合し、血漿の検量線用標準試料及び QC 試料により測定した。25 µL の血漿又は尿／血漿混合液を用いたときの LLQ は 5 ng/mL、HLQ は 5000 ng/mL であった。

2.7.1.1.1.4.5.　　QC 試料の分析結果のまとめ

実試料測定の際には、QC 試料（実試料と共に保管）を実試料と同時に分析し、分析単位ごとに別途調製した検量線用標準試料から定量した。QC 試料の測定値のうち、名目濃度との差が 15%を超えるものが 1/3 以下、かつ 15%以内の測定値の割合が 50%以上であることを分析単位の採用基準とした（AMS 法の採用基準は 2.7.1.1.1.4.2.参照）。その結果、各臨床試験のためのすべての分析単位において、事前に規定したこれらの採用基準に適合した。各試験で調製した QC 試料の真度及び精度を付録の表 2.7.1.4-2 に要約した。

2.7.1.1.2.　　トラメチニブ

本項では、トラメチニブ（GSK1120212）の錠剤の製剤開発過程及び生物薬剤学試験の結果を記載した。なお、トラメチニブ経口製剤の開発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 又は GSK1120212B）を用いて処方を設計した。トラメチニブ製剤の含量はいずれもトラメチニブ遊離体換算量で示す。トラメチニブの生物薬剤学的特性は in vitro 試験で評価し、それに基づき市販用製剤の処方を検討した。また、臨床試験で経口及び静脈内投与後の PK を評価した。本項では、トラメチニブの単剤投与又は他剤との併用投与の試験における血漿中トラメチニブ濃度の生体試料分析法について記載する。また、AMS 法による血漿中[^{14}C]トラメチニブ濃度測定、トラメチニブとゲムシタビンの併用試験における血漿中ゲムシタビン濃度の分析法についても記載する。

臨床試験用のトラメチニブ錠は直打法による 8 種の含量の錠剤を開発したが、そのうちの 2 種の含量（10 及び 20 mg）の錠剤は被験者に投与しなかった。海外で承認されているトラメチニブ単独療法及びダブラフェニブ併用療法での用法・用量はいずれも 2 mg の 1 日 1 回（QD）投与であり、本邦で申請予定のトラメチニブとダブラフェニブ併用療法での用法・用量と同じである。なお、トラメチニブの FTIH 試験では、負荷用量として 6～10 mg の QD 投与を 2 日間まで実施し、その後は 0.125～4 mg の範囲で QD 反復投与した。

トラメチニブの申請製剤（市販予定製剤）は 2 mg 錠及び減量投与のための 0.5 mg 錠とした。海外では、トラメチニブの 1 mg 錠も市販されている。臨床試験に用いたトラメチニブの用量及び錠剤中の含量を表 2.7.1.1-8 に示す。なお、MEK115064 試験（絶対的 BA）では、錠剤の経口投与とともに[^{14}C]トラメチニブ DMSO（GSK1120212E）の静脈内投与も実施した。また、MEK113708 試験（ADME／マスバランス）では、[^{14}C]トラメチニブ DMSO の溶液を経口投与した。

表 2.7.1.1-8 トラメチニブの臨床試験で使用した用量及び錠剤中の含量

試験	トラメチニブの用量（1 日 1 回）	錠剤中の含量
MEK111054 試験（第 I 相；FTIH）	0.125、0.25、0.5、1、2、2.5、3、4、6[1]、8[1] 及び 10[1] mg	0.125、0.25、0.5、1、2、5 mg [3]
MEK112111 試験（第 IB 相；ゲムシタビンとの併用）	1、2 及び 2.5 mg	0.25、0.5、1 及び 2 mg
MEK113709 試験（第 I 相；食事の影響）	2 mg	2 mg
MEK115064 試験（第 I 相；絶対的 BA）	2 mg	2 mg
BRF113220 試験（第 I/II 相；ダブラフェニブとの併用）	1、1.5 及び 2 mg	0.5、1 及び 2 mg
MEK113583 試験（第 II 相）	2 mg [2]	0.25、0.5、1 及び 2 mg
MEK114267 試験（第 III 相）	2 mg	0.5、1 及び 2 mg
MEK115306 試験（第 III 相；ダブラフェニブとの併用）COMBI-D	2 mg	0.5 及び 2 mg（最終製剤処方）
MEK116513 試験（第 III 相；ダブラフェニブとの併用）COMBI-V	2 mg	0.5 及び 2 mg（最終製剤処方）
MEK114784 試験（国内第 I 相）	2 mg	1 mg
MEK116885 試験（国内第 I/II 相；ダブラフェニブとの併用）	2 mg	0.5 及び 2 mg（最終製剤処方）
MEK117134 試験（胆道癌の国内第 IIa 相）[4]	2 mg	0.5 及び 2 mg（最終製剤処方）

1. 6～10 mg は負荷用量である。
2. 最初の治験実施計画書では 2.5 mg であったが、初回の治験実施計画変更書で 2 mg に変更した。
3. 本試験では 10 及び 20 mg 錠も開発したが、使用しなかった。
4. 0.5 mg 錠 4 錠と 2 mg 錠 1 錠の各単回投与時の PK 比較を含む。

トラメチニブ錠の生物薬剤学的特性に関して以下の臨床試験を実施した。

- 2 mg 錠の絶対的 BA の検討（[^{14}C]トラメチニブをマイクロドースで静脈内投与）（MEK115064 試験）。
- 2 mg 錠の BA に及ぼす食事の影響の検討（MEK113709 試験）。

トラメチニブ錠の生物薬剤学的特性を以下に要約した。

- In vitro 溶出プロファイルはロット間で同程度であった。
- ヒト血漿中トラメチニブ濃度測定法はバリデーション試験で感度、選択性、真度及び精度を確認した。また、検体採取から長期保存中における安定性を確認した。
- 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経口投与したときの 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は約 4 時間であった。トラメチニブ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。

2.7.1.1.2.1.　製剤開発過程

2.7.1.1.2.1.1.　塩の選択

トラメチニブの DMSO 付加物（GSK1120212B）の溶解性及び経口 BA は非溶媒付加物よりも良好であったことから、臨床開発ではトラメチニブ DMSO を選択した。また、トラメチニブ DMSO の溶解度（pH 2～8）が低かったことから、原薬を微粉化した。

2.7.1.1.2.1.2.　錠剤の処方

2.7.1.1.2.1.2.1.　初期の臨床試験で用いた錠剤の処方

FTIH 試験（MEK111054 試験）では、5 種類の含量（0.125、0.25、1、5 及び 20 mg）のトラメチニブ錠を開発した。負荷用量投与では 5 mg 錠を使用した。試験後期には、10 mg 錠も開発したが、10 及び 20 mg 錠は使用しなかった（0.5 及び 2 mg 錠は次項）。トラメチニブ錠は直打法による即放錠とした。初期の臨床試験用に製造したトラメチニブ錠の処方を表 2.7.1.1-9 に示す。

表 2.7.1.1-9　初期の臨床試験用のトラメチニブ錠の組成

成分名	1 錠中の含量 (mg)					
力価	0.125	0.25	1	5 [3]	10 [4]	20 [4]
予備混合粉末	1% w/w		10% w/w			
微粉化したトラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物 [1]	0.141	0.282	1.127	5.635	11.27	22.540
D-マンニトール	12.330	24.660	8.819	44.095	88.19	176.380
ラウリル硫酸ナトリウム	0.004	0.009	0.034	0.170	0.340	0.680
軽質無水ケイ酸	0.025	0.050	0.020	0.100	0.200	0.400
打錠用混合粉末						
D-マンニトール	50.44	57.81	92.69	79.19	62.31	28.56
結晶セルロース	23.75	31.25	38.75	48.75	61.25	86.25
ヒプロメロース	4.75	6.25	7.75	9.75	12.25	17.25
クロスカルメロースナトリウム	2.85	3.75	4.65	5.85	7.35	10.35
ステアリン酸マグネシウム	0.71	0.94	1.16	1.46	1.84	2.59
フィルムコーティング層						
オパドライ® White OY-S-28876	2.85	3.75	4.65	5.85	7.35	10.35
精製水 [2]	qs	qs	qs	qs	qs	qs
合計	97.85	128.75	159.65	200.85	252.3	355.35

DMSO, ジメチルスルホキシド; qs, 適量; w/w, weight/weight

1. トラメチニブ（遊離塩基）として製剤中の含量が得られる量のトラメチニブ DMSO を配合する。
2. 製造工程において除かれる。
3. 5 mg 錠は負荷用量の投与にのみ使用した。
4. 10 及び 20 mg 錠は使用しなかった。

2.7.1.1.2.1.2.2.　追加した錠剤の処方

FTIH 試験（MEK111054）の結果に基づき、第 II 及び III 相試験で更に検討する用量として 2 mg を選択し、減量も可能にする観点から 2 種の錠剤（0.5 及び 2 mg 錠）を開発した。これらの錠剤は MEK111054 試験でも使用した。転移性の悪性黒色腫患者を対象とした第 II 相試験（MEK113583）では、0.5 及び 2 mg 錠を使用するまで最初に製造した 0.25 及び 1 mg 錠を用いた。第 III 相試験（MEK114267）では、0.5、1 及び 2 mg 錠を使用した。上記の新規含量製剤と他の既存製剤を識別するため、0.5 mg 錠及び 2 mg 錠は各々楕円形及び円形で圧縮成形した。また、2 mg 錠はオパドライ®Pink、その他の含量の錠剤はすべてオパドライ®White でフィルムコーティングした。MEK114267 試験（単剤の第 III 相試験）及びそれ以降に使用したトラメチニブ錠の処方を表 2.7.1.1-10 に示す。1.0 mg 錠の処方（表 2.7.1.1-9）は錠剤の処方（表 2.7.1.1-10）と同じであった。

表 2.7.1.1-10　MEK114267 試験（単剤の第 III 相）で使用したトラメチニブ錠の組成

成分名	1 錠中の含量 (mg)		
力価	0.5	1	2
識別コード	BQ	BR	BS
素錠			
トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物 [1]	0.5635	1.127	2.254
D-マンニトール	95.47	101.51	106.95
結晶セルロース	36.25	38.75	41.25
ヒプロメロース	7.25	7.75	8.25
クロスカルメロースナトリウム	4.35	4.65	4.95
ラウリル硫酸ナトリウム	0.017	0.034	0.068
軽質無水ケイ酸	0.010	0.020	0.040
ステアリン酸マグネシウム	1.09	1.16	1.24
フィルムコーティング層			
オパドライ®White OY-S-28876	4.35 [2]	4.65	NP
オパドライ®Pink YS-1-14762-A	NP	NP	4.95
精製水 [3]	qs	qs	qs
合計	149.35	159.65	169.95

DMSO, ジメチルスルホキシド; NP, 存在せず; qs, 適量

1. トラメチニブ（遊離塩基）として製剤中の用量が得られる量のトラメチニブ DMSO を配合する。
2. 市販予定製剤では オパドライ®White OY-S-28876 からオパドライ®Yellow 03B120006 に変更した。
3. 製造工程において除かれる。

2.7.1.1.2.1.2.3.　市販予定製剤の処方

MEK114267 試験及びそれ以前に用いたトラメチニブの 0.5 及び 2 mg 錠は表 2.7.1.1-10 の処方（旧処方）であったが、その後に実施したダブラフェニブ併用の第 III 相試験（MEK115306 及び MEK116513）、並びに国内の MEK116885 試験（ダブラフェニブ併用の第 I/II 相）及び MEK117134 試験（胆道癌患者を対象とした単剤の第 IIa 相）では、新処方の 0.5 及び 2 mg 錠を使用した（表 2.7.1.1-8）。

0.5 及び 2 mg 錠の新処方は海外での市販製剤と同一であり、以下が旧処方と異なった。

- 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 錠では、錠剤のサイズを縮小した。

これらの変更は「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、本ガイドラインの溶出試験で新旧処方の製剤間の BE を確認した。

2.7.1.1.2.1.2.4. 市販予定製剤の 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性

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）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 BE ガイドラインに従うヒト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、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、海外治験で突然死を含む重篤な有害事象も報告されている（2.7.4.2.1.1.2.）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、この適用対象の患者（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。このヒト BE 試験の最終的な被験者数は、予試験（又は本試験のパイロットステージ）での曝露量の被験者内変動（CVw）のデータから決定されるが、これまでのトラメチニブの 1 週間間隔のクロスオーバー単回投与（MEK113709 試験）での CVw 値（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 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。これらのことから、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 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 につき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、MEK116885）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）で実施した 0.5 mg 錠 4 錠と 2 mg 錠 1 錠の各単回投与時の PK の検討の結果、両製剤間で PK パラメーターで大きな違いはみられていない。

2.7.1.1.2.1.3.　　経口用溶液

MEK113708 試験（ADME 試験）で使用した[^{14}C]トラメチニブ（GSK1120212E）の経口用溶液の組成を表 2.7.1.1-11 に示す。なお、本試験の結果は 2.7.2 に記載した。

表 2.7.1.1-11　　[14C]トラメチニブの経口用溶液の組成（MEK113708 試験）

成分	含量 (%)	機能	標準品
GSK1120212E	0.0226 [1]	活性物質	GSK
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	10.0	溶解促進剤	USP/NF 又は Ph. Eur.
ヒプロメロース	0.5	増粘剤	USP/NF 又は Ph. Eur.
注射用滅菌水	適量	媒体	USP/NF 又は Ph. Eur.
合計	100	-	-

NF, National Formulary (国民医薬品集); Ph. Eur, Pharmacopeial European (欧州薬局方); USP, United States Pharmacopeia (米国薬局方)
1.　トラメチニブ 0.02% w/v 等量

2.7.1.1.2.1.4.　　静注用溶液

MEK115064 試験（絶対的 BA 試験）での[^{14}C]トラメチニブ（GSK1120212E）の静注用溶液（5 µg/mL）の組成を（表 2.7.1.1-12）に示す。

表 2.7.1.1-12 [14C]トラメチニブの静注用溶液の組成（MEK115064 試験）

成分	含量 (%)	機能	標準品
GSK1120212E	0.000565 [1]	活性物質	GSK
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	5.0	溶解促進剤	USP/NF or Ph. Eur.
注射用滅菌水	適量	媒体	USP/NF or Ph. Eur.
合計	100	-	-

NF, National Formulary (国民医薬品集); Ph. Eur, Pharmacopeial European (欧州薬局方); USP, United States Pharmacopeia (米国薬局方)
1. トラメチニブ 0.0005% w/v 等量

2.7.1.1.2.2. In vitro 溶出データ

トラメチニブ製剤の in vitro 溶出データを検討した結果、錠剤からの放出性は臨床試験で使用したロットで同様であることが確認された。

2.7.1.1.2.3. 分析法

臨床薬理試験で血漿中トラメチニブ濃度を測定した。トラメチニブを他剤と併用投与した臨床薬理試験では、血漿中のダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）あるいはゲムシタビンの濃度を測定した。これらの測定法の要約を付録の表 2.7.1.4-1 及び表 2.7.1.4-3 に示す。

2.7.1.1.2.3.1. ヒト血漿中トラメチニブ濃度測定法

トラメチニブ（GSK1120212）濃度の測定は GSK の BST-DMPK（Upper Merion、米国）、[redacted]米国）及び[redacted]（日本）で実施した。ヒト血漿 50 µL に内標準物質として[$^{13}C_6$]-GSK1120212 を添加し、酢酸エチルによる LLE 又はアセトニトリル除蛋白後にトラメチニブを抽出し、HPLC-MS/MS 法で分析した。定量範囲は 0.25～250 ng/mL、LLQ は 0.25 ng/mL、HLQ は 250 ng/mL であった。

2.7.1.1.2.3.2. ヒト血漿中[14C]トラメチニブ濃度測定法

MEK115064 試験で、[^{14}C]トラメチニブを静脈内投与後のヒト血漿中[^{14}C]トラメチニブ濃度の測定を GSK の BST-DMPK（Ware、英国）で AMS 法により測定した。ヒト血漿中[^{14}C]トラメチニブ濃度測定における LLQ は 1.1 pg/mL、HLQ は 104 pg/mL であった。QC 試料の測定値のうち名目濃度との差が 20%を超えるものが 1/3 以下、かつ各濃度で 1 つ以下であることを分析単位の採用基準とした。その結果、[^{14}C]トラメチニブ濃度測定に用いられたすべての分析単位はこの採用基準に適合した。

2.7.1.1.2.3.3. トラメチニブとダブラフェニブ併用試験でのヒト血漿中ダブラフェニブと代謝物濃度測定法

BRF113220 試験及び MEK116885 試験はトラメチニブとダブラフェニブを併用投与した試験であり、血漿中ダブラフェニブ及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）濃度の測定を GSK の BST-DMPK（Upper Merion、米国）及び[redacted]（米国）で実施した（2.7.1.1.1.4.1.）

2.7.1.1.2.3.4.　ヒト血漿中ゲムシタビン濃度測定法

MEK112111 試験及び MEK114784 試験は、トラメチニブをゲムシタビンと併用投与した試験であり、ゲムシタビン濃度の測定を GSK の BST-DMPK（Upper Merion、米国）及び[redacted]（日本）で実施した。ヒト血漿中ゲムシタビン濃度はダンシルクロリドにより誘導体化した後に LLE 抽出し、TurboIonSpray 及び MRM を用いた LC-MS/MS 法で測定した。定量範囲は 20～5000 ng/mL、LLQ は 20 ng/mL、HLQ は 5000 ng/mL であった。

2.7.1.1.2.3.5.　QC 試料分析のまとめ

実試料測定の際には、QC 試料（実試料と共に保管）を実試料と同時に分析し、分析単位ごとに別途調製した検量線用標準試料から定量した。QC 試料の測定値のうち、名目濃度との差が 15%を超えるものが 1/3 以下、かつ 15%以内の測定値の割合が 50%以上であることを分析単位の採用基準とした（AMS 法の採用基準：2.7.1.1.2.3.2.）。その結果、各臨床試験のためのすべての分析単位において、事前に規定したこれらの採用基準に適合した。各試験で調製した QC 試料の真度及び精度を付録の表 2.7.1.4-4 に要約した。

2.7.1.2.　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1.　ダブラフェニブの試験

ダブラフェニブの絶対的 BA 試験（BRF113479）、食事の影響／粒子径の影響の試験（BRF113468）及び FTIH 試験（BRF112680）での食事の影響試験の詳細を表 2.7.1.4-5 に、PK パラメータを表 2.7.1.4-7 に示す。ダブラフェニブの代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）の PK パラメータは表 2.7.1.4-8、表 2.7.1.4-9 及び表 2.7.1.4-10 に示す。

2.7.1.2.1.1.　BRF113479 試験（絶対的 BA）

治験の標題：Determination of the Absolute Bioavailability of GSK2118436 Following a Single Oral Dose Co-Administered with an Intravenous Radiolabelled Microtracer of GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutant Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.1.1

試験デザイン：BRAF V600 変異陽性の固形癌患者を対象にした第 I 相、単施設、非盲検試験であり、ダブラフェニブの絶対的 BA を測定するために、ダブラフェニブ 150 mg（75 mg HPMC カプセル×2）の単回経口投与及び[^{14}C]ダブラフェニブ 50 µg（200 nCi）の単回静脈内投与を実施した。ダブラフェニブの静脈内投与は単回経口投与の 1.75 時間後（tmax に相当）から 15 分間かけて実施した。経口投与後 72 時間まで経時的に PK 用採血を行い、血漿中のダブラフェニブ濃度、[^{14}C]ダブラフェニブ濃度及び総放射能濃度を測定した。[^{14}C]ダブラフェニブの実投与量を測定し、PK パラメータ及び経口 BA を算出した。

結果：本試験には 4 例の被験者を組み入れた。各被験者に静脈内投与した[^{14}C]ダブラフェニブは 53～59 µg であった。HPMC カプセルで経口投与したダブラフェニブの絶対的 BA（90% CI）は 94.5%（81.3, 109.7）、範囲は 79.3～105.9%であった。静脈内投与量（マイクロドーズ）は経口投与量の約 1/3000 であったが、静脈内投与後の Cmax 及び AUC(0-inf)の幾何平均値は経口投与後の各々1/766 及び 1/2560 であった。最終消失相の t1/2 は経口投与後（4.8 時間）の方が静脈内投与後（2.6 時間）よりも長かった（表 2.7.1.2-1）。静脈内投与後の血漿 CL 及び Vdss の幾何平均値は各々12.0 L/hr 及び 45.5 L であった（表 2.7.1.2-1）。ダブラフェニブの血液/血漿比は約 0.5 である（2.7.2）ことから、血液 CL は約 24.0 L/hr と推定され、ヒトの肝血流量（約 81 L/hr [Davies, 1993]）と比べて低かった。血漿中放射能及び[^{14}C]ダブラフェニブの AUC(0-inf)の比較から、血漿中放射能に対する未変化体の割合は約 9.6%と考えられた。放射能の t1/2 は 18.3 時間であり、t1/2 の長い代謝物（カルボン酸体及び脱メチル体；2.7.2）が存在することと合致した。

表 2.7.1.2-1　　血漿中ダブラフェニブ、[14C]ダブラフェニブ及び放射能の PK パラメータの要約（BRF113479 試験）

パラメータ [1] (n=4)	ダブラフェニブ（経口投与）	[^{14}C]ダブラフェニブ（静脈内投与）	総放射能 [2]（静脈内投与）
tmax [3] (hr)	2.0 (2.0, 4.0)	0.25 (0.22,0.32)	0.29 (0.22, 0.33)
Cmax (ng/mL)	2527 (1318, 4845)	3.3 (1.6, 6.8)	4.2 (2.0, 8.6)
AUC(0-t) (ng.hr/mL)	10723 (6989, 16451)	4.1 (3.1, 5.3)	41.1 (21.4, 79.2)
AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	10751 (6996, 16523)	4.2 (3.2, 5.4)	43.9 (22.8, 84.5)
t1/2 (hr)	4.8 (3.0, 7.6)	2.6 (1.8, 3.7)	18.3 (14.7, 22.7)
CL or CL/F (L/h)	14.0 (9.1,21.4)	12.0 (9.2, 15.7)	NA
Vdss (L)	NA	45.5 (28.1, 73.7)	NA

1. 幾何平均値 (95% CI)、tmax は中央値 (範囲)
2. 放射能はダブラフェニブ未変化体の濃度 (ng/mL) に換算
3. [^{14}C]ダブラフェニブ及び放射能の tmax は静脈内投与開始からの時間

NA=該当せず
Data source: BRF113479 CSR Table 9

結論：ダブラフェニブを HPMC カプセル剤で経口投与時の絶対的 BA（90% CI）は 94.5%（81.3, 109.7）であった。ダブラフェニブを静脈内投与後の CL は 12.0 L/hr であり、血液 CL は肝血流量（約 81 L/hr [Davies, 1993]）よりも低かった。ダブラフェニブの肝除去率及び肝初回通過代謝は、高い絶対的 BA 及び肝血流量よりも低い CL から、小さいと考えられた。

2.7.1.2.1.2.　バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.1.2.1.　BRF113468 試験（粒子径の影響／食事の影響）

治験の標題：An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutation-Positive Tumor

報告書の添付場所：5.3.1.1

試験デザイン：BRAF V600 変異陽性の固形癌患者 28 例を対象とした、第 I 相、多施設、非盲検、無作為化試験であった。本試験は 2 つのコホートで構成し、各コホートは 2 期クロスオーバー法で試験を実施した。各被験者は 1 つのコホートにのみ組み入れ、4 種のレジメンのうちの 2 種をランダムに投与した（表 2.7.1.2-2）。

コホート 1（粒子径の影響）で 14 例にレジメン A 及び B を、コホート 2（食事の影響）で 14 例にレジメン C 及び D を投与した。投与は各期の第 1 日の朝に行い、投与間隔は 1 週間以上とした。血漿中のダブラフェニブ及び代謝物の PK を評価するため、投与後 96 時間まで経時的に採血した。コホート 1 では、未微粉化の原薬（粒子径大）及び微粉化した原薬の間で（レジメン B：A）、コホート 2 では、食後投与（高脂肪・高カロリー）及び空腹時投与の間で（レジメン D：C）、ダブラフェニブの BA を比較した。

HPMC カプセル剤又はゼラチンカプセル剤を用いてダブラフェニブを空腹時投与したときの BA 比較はコホート間で実施した（コホート 2 のレジメン C：コホート 1 のレジメン A）。

表 2.7.1.2-2　ダブラフェニブのレジメン及び投与方法（BRF113468 試験）

コホート	レジメン（要約）	投与方法
1	A （微粉化、ゼラチン、空腹）	ダブラフェニブ 75 mg 含有ゼラチンカプセル×2（遊離塩基として 150 mg のダブラフェニブメシル酸塩、微粉化した原薬）を空腹時投与
	B （未微粉化、ゼラチン、空腹）	ダブラフェニブ 75 mg 含有ゼラチンカプセル×2（遊離塩基として 150 mg のダブラフェニブメシル酸塩、粒子径が大きい未微粉化の原薬）を空腹時投与
2	C （微粉化、HMPC、空腹）	ダブラフェニブ 75 mg 含有 HMPC カプセル×2（遊離塩基として 150 mg のダブラフェニブメシル酸塩、微粉化した原薬）を空腹時投与
	D （微粉化、HMPC、食後）	ダブラフェニブ 75 mg 含有 HMPC カプセル×2（遊離塩基として 150 mg のダブラフェニブメシル酸塩、微粉化した原薬）を高脂肪・高カロリー食後に投与

結果：

コホート 1（粒子径の影響）

ダブラフェニブの BA は未微粉化の原薬の方が微粉化した原薬よりも高く、Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)の未微粉化/微粉化比（90% CI）は各々1.42（1.06, 1.91）、1.23（0.95, 1.61）及び 1.44（1.13, 1.83）であった。また、tmax は未微粉化の原薬の方が遅く、微粉化した原薬との差の中央値（90% CI）は 0.54（-1.24, 1.30）時間であった。

コホート 2（食事の影響）

コホート 2 での食事の影響の検討結果は「2.7.1.2.1.3.2. BRF113468 試験（食事の影響のコホート）」に要約する。

ゼラチンカプセルと HPMC カプセルの比較

ダブラフェニブ微粉化した原薬を空腹時単回経口投与後の BA は HPMC カプセル剤（コホート 2、レジメン C）の方がゼラチンカプセル剤（コホート 1、レジメン A）よりも高く、Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)の HPMC/ゼラチン比（90% CI）は各々2.02（1.42, 2.87）、1.81（1.36, 2.41）及び 1.80（1.32, 2.46）であった。ゼラチンカプセル及び HPMC カプセルを投与後の tmax の中央値は各々2.5 及び 2.0 時間であった（表 2.7.1.4-7）。

結論：ダブラフェニブの経口 BA は未微粉化の原薬の方が微粉化した原薬よりも高く、HPMC カプセル剤の方がゼラチンカプセル剤よりも高かった。

2.7.1.2.1.2.2.　BRF113463 試験（懸濁液）

治験の標題：An Open-Label Study to Characterize the Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination of a Single Oral ^{14}C Labeled Dose of GSK2118436 in Subjects with BRAF mutant Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.3.2

試験デザイン：ダブラフェニブの ADME／マスバランスを検討する第 I 相、単施設、非盲検試験として、BRAF 変異陽性の固形癌患者に懸濁液を投与した。[^{14}C]ダブラフェニブの

95 mg（約 80 μCi：懸濁液）を試験 1 日目の朝に経口投与した。本試験のデザイン及びマスバランスの結果を 2.7.2.に示す。

結果：血漿中ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-inf)の幾何平均値及び CVb%は各々 1662 ng/mL（31%）及び 6535 ng.hr/mL（28%）であり、tmax の中央値（範囲）は 1.0（0.6, 2.0）時間であった。また、投与量を 150 mg に標準化した際の Cmax 及び AUC(0-inf)は各々 2624 ng/mL 及び 10318 ng.hr/mL であった（2.7.1.3.1.2.の表 2.7.1.3-1）

結論：懸濁液の BA は HPMC カプセル剤と同程度（他試験データとの比較）であった（2.7.1.3.1.2.参照）。

2.7.1.2.1.3.　バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

2.7.1.2.1.3.1.　BRF112680 試験（FTIH 試験；食事の影響のサブスタディ）

治験の標題：A Phase I, Open-Label, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Subjects with Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：一部の被験者で PK に及ぼす食事の影響について予備的に検討した。本試験での 2 つのコホート（ゼラチンカプセルを用いた 35 及び 70 mg BID 投与）でダブラフェニブの PK に及ぼす食事の影響を検討するため、反復投与の 8 又は 15 日目の朝にダブラフェニブを食後（中等度の脂肪・カロリー食）又は空腹時に投与し、投与後 12 時間採血した。PK 解析は投与量を 70 mg に標準化して両コホートを合算した（8 例中 6 例で食後及び空腹時の両方を評価した）。

結果：食後投与のダブラフェニブの Cmax の食後/空腹比（90% CI）は 0.67（0.400, 1.13）であった。一方、AUC(0-tau)の食後/空腹比（90% CI）は 1.06（0.668, 1.68）であった。また、食後投与では吸収が遅延する傾向がみられ、tmax の差の中央値（範囲）は 0.50（-0.12, 2.17）時間であった。

結論：本試験の食後投与では、ダブラフェニブの定常状態における Cmax が低下したが、AUC に明らかな変化はみられなかった。これらについては、BRF113468 試験（コホート 2）で更に検討した（2.7.1.2.1.3.2.）。

2.7.1.2.1.3.2.　BRF113468 試験（食事の影響のコホート）

治験の標題：An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutation-Positive Tumor

報告書の添付場所：5.3.1.1

試験デザイン：「2.7.1.2.1.2.1. BRF113468 試験（粒子径の影響／食事の影響）」に要約した。

コホート 2（食事の影響）の結果：ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の BA は高脂肪・高カロリー食後の投与（レジメン D）で空腹時投与（レジメン C）よりも低下し、Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)の食後/空腹比（90% CI）は各々0.49（0.35, 0.69）、0.70（0.58, 0.85）及び 0.69（0.57, 0.85）であった。また、食後投与で吸収は遅延し、tmax の差の中央値（90% CI）は 3.65（2.39, 5.01）時間であった。

結論：ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）を高脂肪・高カロリー食後に投与すると BA は低下し、吸収は遅延した。これにより、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に投与することが推奨される。これは、第 II 相及び第 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。

2.7.1.2.2.　トラメチニブの試験

トラメチニブの絶対的 BA 試験（MEK115064）及び食事の影響試験（MEK113709）の詳細を表 2.7.1.4-6 に、血漿中トラメチニブの PK パラメータを表 2.7.1.4-11 に示す。

2.7.1.2.2.1.　MEK115064 試験（絶対的バイオアベイラビリティ）

治験の標題：Determination of the Absolute Bioavailability of GSK1120212 Following a Single Oral Dose Co-Administered with an Intravenous Radiolabelled Microdose of GSK1120212 in Subjects with Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.1.1

試験デザイン：悪性の固形癌患者を対象の第 I 相、非盲検、単施設、非無作為化試験でトラメチニブ 2 mg 錠の単回経口投与及び[^{14}C]トラメチニブ 5 µg（200 nCi）マイクロドーズを単回静脈内投与した。[^{14}C]トラメチニブの静脈内投与は単回経口投与の 1.5 時間後（tmax に相当）から 1 分間かけて実施した。PK 用試料採取のために経口投与後 240 時間まで経時的に採血し、血漿中の[^{14}C]トラメチニブ濃度及び放射能を測定した。

結果：AUC(0-t)から算出した絶対的 BA（90%CI）は 72.3%（50.0, 104.6）、範囲は 45.7～92.8%であった。AUC(0-inf)から算出した絶対的 BA（90%CI）は 84.2%（66.1, 107.2）であり、AUC(0-t)からの算出値と同程度であった。静脈内投与量は経口投与量の 1/400 であったが、静脈内投与での Cmax 及び AUC(0-t)の幾何平均値は経口投与の各々1/76 及び 1/289 であった。静脈内投与後の CL 及び Vd は各々3.21 L/hr 及び 1060 L であった。トラメチニブの血液/血漿比は in vitro 試験で約 3.4 であったことから、血液 CL は約 0.94 L/hr であり、ヒト肝血流量（約 87 L/hr [Davies, 1993]）の約 1%と考えられた（2.7.2）。トラメチニブの肝除去率及び肝初回通過代謝は、高い絶対的 BA 及び低い CL から、小さいと考えられた。静脈内投与後の血漿中放射能（トラメチニブに換算）に占める未変化体の割合を Cmax 及び AUC(0-t)の幾何平均値の比から算出すると、Cmax は約 89%、AUC(0-t)は約 51%であった。トラメチニブの最終消失相の t1/2 は経口及び静脈内投与後で同程度（各々264 及び 229 時間）であった。

結論：

- トラメチニブ 2 mg 錠の絶対的 BA は AUC(0-t)に基づくと 72.3%であった。
- トラメチニブの静脈内投与後の CL の幾何平均値は 3.21 L/hr であり、血液 CL は肝血流量の約 1%と考えられた。静脈内投与後の Vd は 1060 L であった。経口投与後の t1/2 は約 11 日（264 時間）と推定された（投与後 10 日間の採血期間の場合）。

2.7.1.2.2.2.　MEK113709 試験（食事の影響）

治験の標題：An Open-Label, Two-Period, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of the MEK Inhibitor, GSK1120212, in Subjects with Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.1.1

試験デザイン：悪性の固形癌患者を対象とする第 I 相、非盲検、無作為化、2 処置、2 期クロスオーバー法試験を実施した。目的はトラメチニブ単回投与後の PK に及ぼす食事の影響の評価であったが、休薬期間は 7 日間とした。被験者は第 1 期にトラメチニブの 2 mg を空腹時に単回経口投与し、第 2 期に高脂肪・高カロリーの食後に単回経口投与する群と逆の順序で 2 mg を単回経口投与する群に無作為に割り付けた。なお、本試験では、休薬期間が不十分であったため、第 2 期の PK パラメータは第 1 期から持ち越した血漿中トラメチニブ濃度を補正して算出した。

結果：本試験は 24 例を組み入れ、22 例で両投与期を完了した。血漿中トラメチニブの補正した Cmax、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)の食後/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。第 1 期のみの未補正の PK パラメータも上記の結果とほぼ一致した。食後投与及び空腹時投与の tmax の中央値は各々4.03 及び 1.50 時間であり、中央値の差の推定値（90%CI）は 3.9 時間（2.3, 5.5）であった。また、t1/2 の幾何平均値は空腹時投与で 127 時間、食後投与で 150 時間であった。

結論：

- 高脂肪・高カロリー食後にトラメチニブ 2 mg 錠を単回経口投与したときの吸収速度及び吸収量は空腹時投与と比べて影響が確認された。食後投与の Cmax は空腹時投与に比べて 70%低下し、tmax は 3.9 時間遅延し、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)は各々24 及び 10%減少した（補正値）。食後投与での Cmax の低下及び tmax の遅延は空腹時投与と比べて顕著であり、AUC(0-t)及び AUC(0-inf)の減少は比較的小さかったことから、吸収量よりも吸収速度が食事の影響を受けやすいと考えられた。
- 現在までにトラメチニブ反復投与時の曝露量に及ぼす食事の影響については不明である。単回投与時の成績に従い、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に投与することが推奨される（第 III 相試験と同様）。
- t1/2 は空腹時投与で約 5.3 日（127 時間）、食後投与で約 6.3 日（150 時間）と考えられ（投与後 7 日間の採血期間の場合）、両投与条件で同程度であった。

2.7.1.2.2.3.　MEK117134 試験（0.5 mg 錠 4 錠と 2 mg 錠 1 錠の PK 比較）

治験の標題：A phase IIa Study of the MEK Inhibitor GSK1120212 Monotherapy in the Treatment of Gemcitabine refractory Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Biliary Tract Cancers

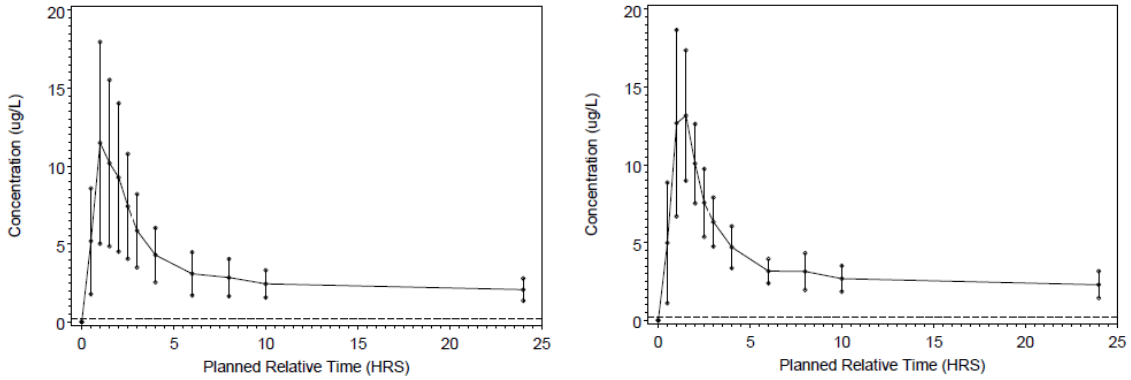
報告書の添付場所：5.3.1.2

試験デザイン：局所進行又は転移性胆道癌を有する日本人を対象とした、トラメチニブ（GSK1120212）の二次治療における安全性及び有効性を検討する非盲検、多施設共同の第 IIa 相試験である（組入れ症例数 20 例）。本試験では、トラメチニブ 2 mg を空腹時に 1 日 1

回反復経口投与し、12 週時の無増悪率を主要評価項目とした。また、12 週時以降も中止基準に抵触しない限り投与の継続は可能（必要に応じて減量）とし、割り付け後 1 年までの生存期間等を副次評価項目とした。本試験の 2 mg 投与時はトラメチニブ 2 mg 錠を用いることとしたが、投与 1 日目（Day 1）に限り、10 例にトラメチニブ 2 mg 錠 1 錠を、他の 10 例にトラメチニブ 0.5 mg 錠 4 錠を各々1 回投与（単回投与）するよう無作為に割り付け、各製剤の投与後 24 時間までの血漿中トラメチニブの PK を比較した。なお、本試験は継続中である（完了した Day 1 の PK 解析結果を含む中間報告書を添付した）。

PK に関する結果：トラメチニブの 2 mg 錠 1 錠群又はトラメチニブ 0.5 mg 錠 4 錠群の血漿中トラメチニブの PK パラメータを表 2.7.1.4-6 に示す。また、血漿中トラメチニブ濃度の平均値の推移を図 2.7.1.2-1、AUC(0-24)及び Cmax の個体値のプロットを図 2.7.1.2-2 に示す。

トラメチニブ 0.5 mg 錠 4 錠群の曝露量はトラメチニブ 2 mg 錠 1 錠群と比べて比較的低い被験者の存在が確認されたが、両投与群の血漿中トラメチニブの PK は同程度であった。

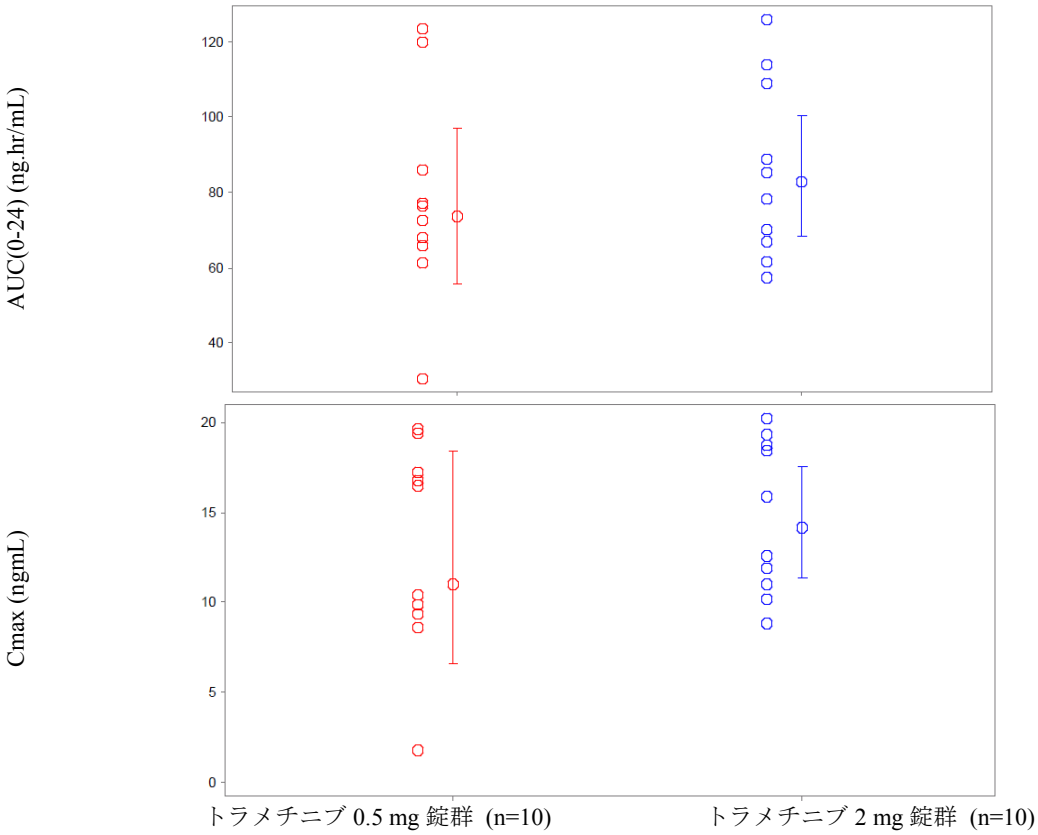


トラメチニブ 0.5 mg 錠群 (n=10)　　トラメチニブ 2 mg 錠群 (n=10)

平均値±SD

図 2.7.1.2-1　　トラメチニブの 0.5 mg 錠又は 2 mg 錠を用いてトラメチニブ 2 mg を単回経口投与後の血漿中トラメチニブ濃度の平均値の推移（MEK117134 試験）

Data source: 2014N196184_00 の Figure 15.0020



縦バー：幾何平均値及び 95%信頼区間

図 2.7.1.2-2　　トラメチニブの 0.5 mg 錠又は 2 mg 錠を用いてトラメチニブの 2 mg を単回経口投与後の血漿中トラメチニブの AUC(0-24)及び Cmax の個体値のプロット（MEK117134 試験）

Data source: 2014N196184_00 の Figure 15.0040

結論

- トラメチニブ 2 mg 錠 1 錠又は 0.5 mg 錠 4 錠でトラメチニブ 2 mg 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の PK は両製剤間で大きな違いはないと考えられた。

2.7.1.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1.　ダブラフェニブ

2.7.1.3.1.1.　In vitro 溶出性

ダブラフェニブメシル酸塩は pH 1 及び pH 4～8 の水溶液でほとんど溶けないことが確認された（タフィンラー CTD 2.3.2.S.1.3）。また、ダブラフェニブメシル酸塩は水溶液でダブラフェニブの遊離塩基に解離する。人工胃液中（pH 1.2）での溶解度は 43 µg/mL と人工腸液中（食後；pH 4.9、空腹時；pH 6.3）よりも高かった（各々6.8 及び 6.2 µg/mL：タフィンラー CTD 2.3.2.P.2.2.3.1）。人工胃液中での HPMC カプセル剤及びゼラチンカプセルの溶出を 2.7.1.3.1.2.に示す。

2.7.1.3.1.2.　バイオアベイラビリティ

In vitro 試験

ダブラフェニブの膜透過性は MDCK 細胞で測定した（タフィンラー CTD 2.6.4.4.1.3.）。その結果、ダブラフェニブメシル酸塩の in vitro 膜透過性は pH 7.4 及び 5.5 で陽性対照のラベタロールよりも高く、膜透過性の高い薬物と考えられた。また、ダブラフェニブは溶解性が低く、膜透過性が高いことから、Biopharmaceutics Classification System のクラス 2（低溶解性、高膜透過性）に該当し、BA は溶出に依存すると考えられた。

In vivo 試験

ダブラフェニブの BA は「微粉化した原薬をゼラチンカプセル剤又は HPMC カプセル剤で投与」、「未微粉化の原薬をゼラチンカプセル剤で投与」、「懸濁液で投与」及び「静脈内投与」で評価した。海外試験でダブラフェニブ製剤 150 mg を単回経口投与したときの tmax、Cmax 及び AUC(0-inf)の PK パラメータを表 2.7.1.3-1 に示す。なお、BRF113771 試験（薬物相互作用及び反復投与の PK）の試験デザイン及び試験成績は 2.7.2.に記載する。

ダブラフェニブメシル酸塩を HPMC カプセル剤で経口投与したときの絶対的 BA は 94.5%であった。ダブラフェニブ微粉化した原薬 150 mg を HPMC カプセル剤で空腹時に単回投与したときの Cmax 及び AUC(0-inf)は各々2160～2527 ng/mL 及び 9626～12120 ng.hr/mL であり、Cmax の CVb%は AUC よりも大きかったが、HPMC カプセル剤とゼラチンカプセル剤で同程度であった。

表 2.7.1.3-1　　各種製剤でダブラフェニブ 150 mg を単回投与後の PK パラメータの要約

試験	n [1]	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)
ゼラチンカプセル剤（微粉化した原薬、空腹時）				
BRF112680	7-11	2.0 (1.0, 10.0)	986 (73%)	4942 (37%)
BRF113468（コホート 1；レジメン A）	13-14	2.5 (1.5, 8.1)	1068 (59%)	6793 (47%)
HPMC カプセル剤（微粉化した原薬、空腹時）				
BRF113468（コホート 2；レジメン C）	13-14	2.0 (1.0, 4.0)	2160 (56%)	12120 (49%)
BRF113479	4	2.0 (2.0, 4.0)	2527 (43%)	10751 (28%)
BRF113771	12-13	2.0 (0.5, 3.1)	2521 (55%)	9626 (45%)
ゼラチンカプセル剤（未微粉化の原薬、空腹時）				
BRF113468（コホート 1；レジメン B）	12-14	3.5 (1.0, 4.0)	1522 (83%)	9858 (45%)
懸濁液（未微粉化原薬）				
BRF113463	4	1.0 (0.6, 2.0)	2624 (31%) [2]	10318 (28%) [2]
HPMC カプセル剤（微粉化した原薬、食後）				
BRF113468（コホート 2；レジメン D）	13-14	6.0 (2.0, 10.0)	1066 (50%)	8474 (43%)

幾何平均値 (CVb%)、tmax は中央値 (最小値, 最大値)
1.　AUC(0-inf)は算出不能の被験者が存在した。
2.　投与量を 150 mg に標準化して算出（懸濁液は 95 mg を投与）。

ダブラフェニブの HPMC カプセル投与後の曝露量はゼラチンカプセルと比べて増加した。当初、溶出データからは、カプセルの変更で経口 BA に差がみられるとは考えていなかった（タフィンラー CTD 2.3.2.P.5.4.）。この差の原因を検討するために人工胃液（pH 1.6）を用いた in vitro 溶出試験を追加実施した（図 2.7.1.3-1）（タフィンラー CTD 2.3.2.P.2.2.4.2.）。その結果、図 2.7.1.3-1 の左図では、ゼラチンカプセル剤と HPMC カプセル剤の間の溶出率の差は大きく、ゼラチンカプセル剤よりも HPMC カプセル剤の方がダブラフェニブ濃度が高濃度に達した。ゼラチンカプセル剤の溶出率は経時的に低下し、これは人工胃液でのダブラフェニブ遊離塩基の溶解度の上限（約 0.3 mg/mL）と合致した。一方、HPMC カプセル剤の溶出率は経時的に徐々に低下した。これらのことから、胃液中ダブラフェニブ濃度及び存在時間の増加に伴い吸収量は増加し、HPMC カプセル剤の BA は上昇すると考えられた。

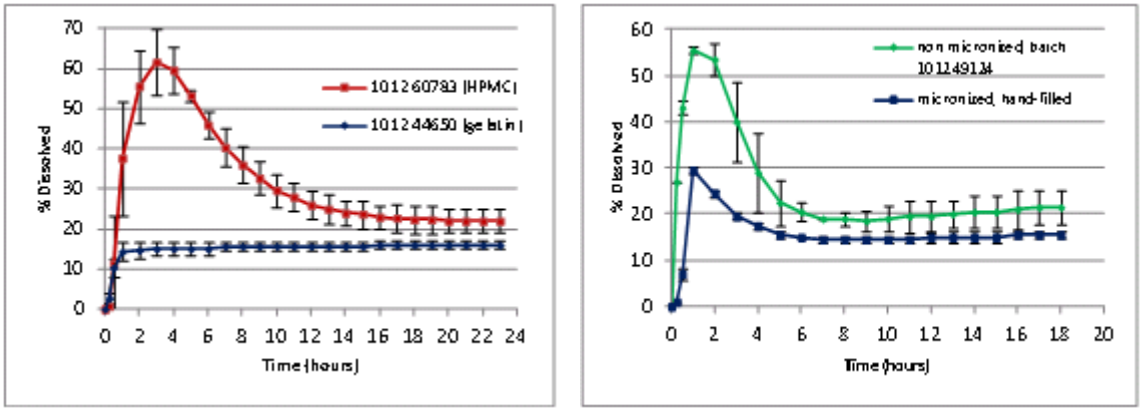


図 2.7.1.3-1　　各種条件下での溶出率

左：HPMC カプセル剤とゼラチンカプセル剤（微粉化した原薬）
右：微粉化した原薬と未微粉化の原薬（ゼラチンカプセル剤）の溶出率（溶媒；人工胃液）
Data source: タフィンラー CTD 2.3.2.P.2.2.4.2.

ダブラフェニブ未微粉化の原薬投与後の BA は微粉化した原薬投与よりも高かった（BRF113468 試験のコホート 1）。一般に、微粉化した原薬を投与したときの溶出速度は未微粉化の原薬投与よりも速やかであり、消化管内濃度の上昇により高い BA を示すと考えられた。ダブラフェニブ未微粉化の原薬をゼラチンカプセル剤で投与すると微粉化した原薬よりも tmax は遅延（3.5 時間）したが、Cmax 及び AUC(0-inf)は上昇した（表 2.7.1.3-1）。また、ゼラチンカプセル剤で未微粉化の原薬を投与したときの AUC(0-inf)の幾何平均値（9868 ng.hr/mL）は HPMC カプセル剤で微粉化した原薬投与の範囲（9626～12120 ng.hr/mL）内であった。

人工胃液の溶出試験では、未微粉化の原薬の方が微粉化した原薬よりも最大溶出率及び定常状態での溶出率が高く、BA が高い結果と一致した（図 2.7.1.3-1 の右図）。溶出に及ぼす微粉化の影響をゼラチンカプセルで検討した結果、ゼラチンカプセル剤での未微粉化の原薬の溶出プロファイルは HPMC カプセル剤での微粉化した原薬と類似した。市販予定製剤の処方（微粉化した原薬の HPMC カプセル剤）はこれらの結果が得られる前に選択したが、HPMC カプセル剤の方がゼラチンカプセル剤よりも BA が高く、HPMC カプセル剤で経口投与するとほぼ完全に吸収される（94.5%）ことから、ゼラチンカプセル剤でみられた粒子径の影響は HPMC カプセルでは最小限となると考えられる。なお、安全性及び有効性を評価する臨床試験はすべて微粉化した原薬を用いた。また、ダブラフェニブの懸濁液を投与すると吸収は速やかとなり、Cmax は上昇したが、曝露量（投与量を 150 mg に標準化した AUC(0-inf)：10318 ng.hr/mL）は HPMC カプセル剤の投与と同程度であった。

2.7.1.3.1.3.　投与と食事の時間

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る。第 II 相及び第 III 相臨床試験では、この用法が選択された。

結論（ダブラフェニブ）

- In vitro 溶出プロファイルは臨床試験で使用したロットでいずれも同程度であった。
- ヒト血漿中ダブラフェニブ及び代謝物の濃度測定法はバリデーション試験で感度、選択性、真度及び精度を確認した。また、検体採取から長期保存中の安定性が確認された。
- ダブラフェニブゼラチンカプセル剤の経口 BA は未微粉化の原薬の方が微粉化原薬よりも高かった。微粉化原薬の HPMC カプセル剤での絶対的 BA は 94.5%であったことから、HPMC カプセル剤では粒子径の影響は小さいと考えられた。
- ダブラフェニブ HPMC カプセル剤を単回投与時の BA はゼラチンカプセル剤と比べて高かった。
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤の経口吸収は 94.5%とほぼ完全であった。
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を高脂肪・高カロリーの食後に投与すると空腹時投与と比べて BA は低下し、吸収は遅延した。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 相及び第 III 相の試験におけるダブラフェニブの用法と一致した。

2.7.1.3.2.　トラメチニブ

2.7.1.3.2.1.　溶解性及び膜透過性

トラメチニブ DMSO の 37°C における pH 2～8 の水性溶媒に対する溶解度は 0.2～0.3 µg/mL と低かった（メキニスト CTD 2.3.2.P.2.1.2.1.）。pH 2、4、6 又は 8 の水性緩衝液での溶解度は 2、4 又は 24 時間で 0.1～0.4 µg/mL であった。人工胃液でのトラメチニブ DMSO の溶解度は 2～24 時間で 0.4～0.6 µg/mL であった。空腹時及び食後の人工腸液における溶解度は 0.5～24 時間で各々10.8 µg/mL から 0.8 µg/mL に、49.1 µg/mL から 3.9 µg/mL に低下した。トラメチニブ原薬 2.0 mg 錠 2 錠（治験での初回負荷用量）を空腹時及び食後の人工腸液に添加した結果、溶解度は 0.5～24 時間で各々8.4～9.0 及び 9.0～9.2 µg/mL であった。トラメチニブは Developability Classification System（DCS）分類では、低投与量薬物であることから、in vivo 吸収は溶解度の制限を受けないと考えられる（メキニスト CTD 2.3.2.P.2.2.1.4.4.）。トラメチニブの in vitro 膜透過性は pH 7.4 で 208～595 nm/sec、pH 5.5 で 186～611 nm/sec であった。トラメチニブの膜透過性は両 pH で全での時点及び濃度でラベタロール（陽性対照薬）の透過性よりも高かったことから、BCS 分類で高透過性に分類された（メキニスト CTD 2.4.3.3.1.）。また、トラメチニブ DMSO は低い溶解性、高い膜透過性により BCS 分類でクラス 2 に分類された。

2.7.1.3.2.2.　バイオアベイラビリティ

トラメチニブの生物薬剤学試験での PK パラメータを表 2.7.1.3-2 に示す。トラメチニブ錠の生物薬剤学的特性は MEK115064 試験（絶対的 BA）及び MEK113709 試験（食事の影響）の 2 試験で検討した。また、FTIH 試験（MEK111054）及び ADME 試験（MEK113708）の単回投与のデータも記載した。MEK111054 試験及び MEK113708 試験のデザイン及び結果は 2.7.2.に示す。

トラメチニブ錠を空腹時単回経口投与したときの tmax は 1.5 時間と吸収は速やかであった。また、絶対的 BA は約 72%、Cmax は約 6.7～9.1 ng/mL であった。ADME 試験で 2 例に溶液を投与した結果、溶液の Cmax の方が錠剤よりも高く、tmax は速やかであった。高脂肪・高カロリーの食後にトラメチニブを投与すると吸収速度に顕著な影響（tmax の遅延及び Cmax の低下）が認められた。CVb%は Cmax（58%）の方が AUC（38%）よりも大きかった（CVb%は MEK113709 試験の空腹時投与）。

表 2.7.1.3-2　　トラメチニブ 2.0 mg を単回経口投与後の PK パラメータの要約
（臨床薬理試験を通した成績）

試験	n	tmax [1] (hr)	Cmax [2] (ng/mL)	AUC(0-24) [2] (ng*hr/mL)	AUC(0-inf) [2] (ng*hr/mL)	t1/2 [2] (hr)
トラメチニブ錠 (空腹時)						
MEK111054 (FTIH)	3	1.5 (1.5-2.0)	6.68 (25)	54.4 (31)	-	-
MEK115064 (絶対的 BA)	4	1.5 (1.0-1.6)	8.03 (118)	-	525 (36)	264 (62)
MEK113709 (食事の影響)	22	1.5 (1.0-4.0)	9.13 (58) [4]	75.8 (38)	415 (32) [4]	127 (26)
トラメチニブ溶液 (空腹時)						
MEK113708 (ADME) [3]	2	0.5, 1.0	12.5, 12.6	-	230, 792	152, 303
トラメチニブ錠 (食後)						
MEK113709 (食事の影響)	22	4.0 (1.0-23.7)	2.70 (47) [4]	44.7 (48)	362 (33) [4]	150 (24)

1.　tmax は中央値 (範囲)
2.　幾何平均値 (CVb%)
3　n=2 のため個体値を記載
4　補正値

2.7.1.3.2.3.　投与と食事の時間

トラメチニブを高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与した結果、Cmax は約 70%低下したが、AUC の低下はわずかであった。反復投与では、食後投与の曝露量は反復投与に伴う蓄積によって単回投与よりも低くなると考えられるが、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不明である。したがって、第 III 相試験と同様に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る。

結論（トラメチニブ）

- 臨床試験で使用したロットでの in vitro 溶出プロファイルは同程度であった。
- ヒト血漿中トラメチニブ濃度測定法はバリデーション試験で感度、選択性、真度及び精度を確認した。また、検体採取から長期保存中の安定性が確認された。
- トラメチニブの経口 BA は中等度～高度であった。
- 高脂肪・高カロリー食後にトラメチニブ 2 mg 錠を単回経口投与した結果、Cmax の顕著な低下、tmax の遅延、AUC のわずかな低下が認められた。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不明である。したがって、トラメチニブは第 III 相試験と同様に、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る。

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 生体試料中の薬物濃度測定法の要約（ダブラフェニブの試験）

Validation Report (Study site)	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance			
CD2009/00410/00 (GSK,Upper Merion, USA)	BRF112680	Dabrafenib (GSK2118436; parent) and hydroxy-dabrafenib (GSK2285403; M7 metabolite) were extracted from 50 µL human plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate after the addition of isotopically labelled internal standards [$^{2}H_{9}$]-GSK2118436 and [$^{2}H_{6}$ $^{13}C_{2}$]-GSK2285403. Extracts were analysed by UHPLC-MS/MS using an atmospheric pressure chemical ionisation interface with positive ion multiple reaction monitoring.			
		Analyte	Dabrafenib	Hydroxy-dabrafenib	
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$		
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL		
		QC Samples	1, 4, 50, 800, 1000 ng/mL		
		Within Run Precision (%CV)	≤6.9%	≤8.0%	
		Between Run Precision	≤4.2%	≤5.9%	
		Accuracy (%bias)	-2.2% ≤ Bias ≤8.5%	-3.6% ≤Bias ≤ 9.5%	
		Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles from -20°C to room temperature		
		Processed Sample Stability	At least 72 hours at room temperature		
		Short Term Stability in Plasma	At least 24 hours at room temperature		
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma		
CD2010/00018/00 (GSK, Upper Merion, USA)	BRF112680 BRF113220 BRF113710 BRF113929 BRF113683 BRF113463 BRF113468 BRF113479 (dabrafenib only)	Dabrafenib, hydroxy-dabrafenib (GSK2285403, M7 metabolite) and desmethyl-dabrafenib (GSK2167542; M8 metabolite) were extracted from 50 µL human plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate after the addition of isotopically labelled internal standards [$^{2}H_{9}$]-GSK2118436, [$^{2}H_{6}$ $^{13}C_{2}$]-GSK2285403, and [$^{2}H_{6}$ $^{13}C_{2}$]-GSK2167542. Extracts were analysed by UHPLC-MS/MS using a TurboIonspray interface with positive ion multiple reaction monitoring over two separate injections.			
		Analyte	Dabrafenib	Hydroxy-dabrafenib	Desmethyl-dabrafenib
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$		
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL		
		QC Samples	1, 3, 50, 800, 1000 ng/mL		
		Within Run Precision (%CV)	≤4.8%	≤8.3%	≤3.9%
		Between Run Precision	≤6.9%	≤5.7%	≤11.0%
		Accuracy (%bias)	-12.5% ≤ Bias ≤ 5.9%	-9.9% ≤ Bias ≤ 5.3%	-15.0% ≤ Bias ≤ 5.4%
		Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles from -20°C to ambient temperature		
		Processed Sample Stability	At least 72 hours at ambient temperature		
		Short Term Stability in Plasma	At least 24 hours at ambient temperature		
		Short Term Stability in Blood	At least 4 hours at 37°C		
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma		
CD2010/00125/00	BRF112680 BRF113220	Carboxy-dabrafenib (GSK2298683; M4 metabolite) was extracted from 25 µL human plasma by protein precipitation using 80/20 ethyl alcohol/water containing an isotopically labelled internal standard [$^{2}H_{6}$ $^{13}C_{2}$]-GSK2298683. Extracts were analysed by			

Validation Report (Study site)	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance			
GSK (Upper Merion, USA)	BRF113710 BRF113929 BRF113683 BRF113463 BRF113468	UHPLC-MS/MS using a TurboIonspray interface with positive multiple reaction monitoring.			
		Analyte	Carboxy-dabrafenib		
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$		
		Validated Range	5 to 5000 ng/mL		
		QC Samples	5, 15, 250, 4000, 5000 ng/mL		
		Within Run Precision (%CV)	≤8.0%		
		Between Run Precision	≤4.6%		
		Accuracy (%bias)	0.8% ≤ Bias ≤ 14.9%		
		Freeze-Thaw Stability	At least 4 cycles from -20°C to ambient temperature		
		Processed Sample Stability	At least 96 hours at 8 - 10°C		
		Short Term Stability in Plasma	At least 24 hours at ambient temperature		
		Short Term Stability in Blood	At least 4 hours at 37°C		
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma		
2011N130965_01 [redacted] Italy)	BRF113771 BRF116056	Dabrafenib, hydroxy-dabrafenib (GSK2285403, M7 metabolite) and desmethyl-dabrafenib (GSK2167542; M8 metabolite) were extracted from 50 µL human plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate after the addition of isotopically labelled internal standards [$^2H_9$]-GSK2118436, [$^2H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2285403, and [$^2H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2167542. Extracts were analysed by UHPLC-MS/MS using a TurboIonspray interface with positive ion multiple reaction monitoring in a single injection.			
		Analyte	Dabrafenib	Hydroxy-dabrafenib	Desmethyl-dabrafenib
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$		
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL		
		QC Samples	1, 3, 50, 800, 1000 ng/mL		
		Within Run Precision (%CV)	≤9.2%	≤12.5%	≤8.9%
		Between Run Precision (%CV)	≤5.5%	≤10.9%	≤4.2%
		Accuracy (%bias)	-9.2% ≤ Bias ≤15.8%	-11.7% ≤ Bias ≤10.7%	-11.9% ≤ Bias ≤6.3%
		Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles from -20°C to ambient temperature		
		Processed Sample Stability	At least 5 days at ambient temperature		
		Stability in Human Plasma	At least 370 days at -20°C for daprafenib At least 194 days at -20°C for hydrox-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib At least 24 hours at ambient temperature		
		Short Term Stability in Blood	At least 4 hours at 37°C		
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma		
2011N130964_00 2011N130964_01 [redacted]Italy)	BRF113771 BRF116056	Carboxy-dabrafenib (GSK2298683; M4 metabolite) was extracted from 25 µL human plasma by protein precipitation using 80/20 ethyl alcohol/water containing [$^2H_6$ $^{13}C_2$]-GSK2298683 as an internal standard. Extracts were analysed by UHPLC-MS/MS using a TurboIonspray interface with positive ion multiple reaction monitoring.			
		Analyte	Carboxy-dabrafenib		
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$		

Validation Report (Study site)	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance				
		Validated Range	5 to 5000 ng/mL			
		QC Samples	5, 15, 250, 4000, 5000 ng/mL			
		Within Run Precision (%CV)	≤13.4%			
		Between Run Precision (%CV)	≤13.9%			
		Accuracy (%bias)	-16.7% (LLQ) ≤ Bias ≤ 11.9%			
		Freeze-Thaw Stability	At least 5 cycles from -20°C to ambient temperature			
		Processed Sample Stability	At least 72 hours at ambient temperature			
		Stability in Human Plasma	At least 24 hours at ambient temperature At leats 365 days at -20°C			
		Stability in Human Blood	At least 4 hours at 37°C			
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma			
2012N140703_00 [redacted] USA)	MEK116885 MEK115306	Dabrafenib, hydroxy-dabrafenib (GSK2285403, M7 metabolite), desmethyl-dabrafenib (GSK2167542; M8 metabolite) and trametinib (GSK1120212) were extracted from 50 µL human plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate after the addition of isotopically labelled internal standards [$^{2}H_{9}$]-GSK2118436, [$^{2}H_{6}$ $^{13}C_{2}$]-GSK2285403, [$^{2}H_{6}$ $^{13}C_{2}$]-GSK2167542 and [$^{13}C_{6}$]-GSK1120212. . Extracts were analysed by UHPLC-MS/MS using a TurboIonspray interface with positive ion multiple reaction monitoring in a single injection.				
		Analyte	Dabrafenib	Hydroxy-dabrafenib	Desmethyl-dabrafenib	Trametinib
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^{2}$			
		Validated Range	1 to 1000 ng/mL			0.25 to 250 ng/mL
		QC Samples	1, 3, 48, 760 ng/mL			0.25, 0.75, 12.0, 190 ng/mL
		Within Run Precision (%CV)	≤11.1%	≤11.5%	≤9.5%	≤6.8%
		Between Run Precision (%CV)	≤10.8%	≤9.3%	≤9.1%	≤7.9%
		Accuracy (%bias)	-7.8% ≤ Bias ≤6.3%	-3.2% ≤ Bias ≤10.0%	-2.6% ≤ Bias ≤8.0%	-12.0% ≤ Bias ≤8.3%
		Freeze-Thaw Stability	At least 5 cycles at -10°C to -30°C and at -60°C to -80°C			
		Processed Sample Stability	At least 169 hours at 2°C to 8°C			
		Stability in Human Plasma	At least 24 hours at room temperature			
		Matrix Dilution	100-Fold in human plasma			
		Stability in Human Whole Blood	Stable at room temperature and on wet ice for 2 hours (dabrafenib. hydroxy and desmethyl dabrafenib) Unstable at room temperature for 2 hours (trametinib) Stable on wet ice for 2 hours (trametinib)			
2012N139489_00 [redacted] USA)	MEK115306（併用） MEK116885（併用）	Carboxy-dabrafenib (GSK2298683; M4 metabolite) was extracted from 25 µL human plasma by protein precipitation using 80/20 ethyl alcohol/water containing [$^{2}H_{6}$ $^{13}C_{2}$]-GSK2298683 as an internal standard. Extracts were analysed by UHPLC-MS/MS using a TurboIonspray interface with positive ion multiple reaction monitoring.				
		Analyte	Carboxy-dabrafenib			

Validation Report (Study site)	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance	
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$
		Validated Range	5 to 5000 ng/mL
		QC Samples	5, 15, 250, 3800 ng/mL
		Within Run Precision (%CV)	≤6.1%
		Between Run Precision (%CV)	≤5.3%
		Accuracy (%bias)	-1.1% ≤ Bias ≤ 12.4%
		Freeze-Thaw Stability	At least 5 cycles at -10°C to -30°C At least 5 cycles at -60°C to -80°C
		Processed Sample Stability	At least 99 hours at 2°C to 8°C
		Stability in Human Plasma	At least 24 hours at ambient temperature
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma
		Stability in Human Whole Blood	At least 2 hours at room temperature and on wet ice
2012N137093_00 [redacted]UK)	BRF113479	[^{14}C]Dabrafenib was extracted from human plasma by protein precipitation using acetonitrile spiked with dabrafenib as an internal standard. Extracts are analysed by HPLC with further off-line analysis by AMS (Accelerator Mass Spectrometry)	
		Analyte	Dabrafenib
		Validated Range	0.0819 to 4.175 dpm/mL
		Within Run Precision (%CV)	≤13.62%
		Accuracy (%bias)	-6.79% ≤ Bias ≤ 14.97%
		Between Run Precision	-N/A: All linearity check concentrations only analysed once
2011N128435_00 [redacted] USA)	BRF113929	Dexamethasone was extracted from 200 µL human plasma by LLE using 30/70 ethyl acetate/hexane containing d4-dexamethasone as an internal standard. Extracts were evaporated and the remaining residue is reconstituted with 50/50 methanol/0.1% formic acid in water. The final extract is analysed by HPLC-MS/MS	
		Analyte	Dexamethasone
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$
		Validated Range	0.500 to 500 ng/mL
		QC Samples	0.5, 1, 30, 400 ng/mL
		Within Run Precision (%CV)	≤7.7%
		Between Run Precision (%CV)	≤6.3%
		Accuracy (%bias)	-6.8% ≤ Bias ≤ -1.2%
		Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles
		Processed Sample Stability	At least 124 hours when stored between 5 – 10 °C
		Short Term Stability in Plasma	At least 24 hours at room temperature At least 6 days at -20°C
FD2008/00210/00	BRF112680	Midazolam was extracted from 50 µL human plasma by protein precipitation using acetonitrile containing [$^{13}C_3$ $^{2}H_3$]-GI106769 as an internal standard. Extracts were analysed by HPLC-MS/MS using a TurboIonspray interface with positive ion multiple	

Validation Report (Study site)	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance	
(GSK, Frythe, UK)		reaction monitoring.	
		Analyte	Midazolam
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$
		Validated Range	0.1 to 100 ng/mL
		QC Samples	0.1, 0.4, 40, 80, 100 ng/mL
		Within Run Precision (%CV)	≤8.9%
		Between Run Precision	≤9.0%
		Accuracy (%bias)	-11.5% ≤ Bias ≤ 11.5%
		Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles from -20°C
		Processed Sample Stability	At least 6 days at room temperature
		Short Term Stability in Plasma	At least 24 hours at room temperature
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma

表 2.7.1.4-2　QC 試料分析の要約表（ダブラフェニブの試験）

Study (Document Number)	Total number of QC samples	Average overall precision (≤ %CV)	Average overall accuracy (%bias range)
BRF112680 (2011N129508_00)	429 Dabrafenib 417 Hydroxy-dabrafenib 273 Desmethyl-dabrafenib 288 Carboxy-dabrafenib	9.1 7.9 6.7 8.2	-2.7 to 1.9 -0.1 to 3.8 0.3 to 2.9 -1.1 to 1.6
BRF113710 (2011N128854_01)	102 Dabrafenib 102 Hydroxy-dabrafenib 78 Desmethyl-dabrafenib 72 Carboxy-dabrafenib	5.7 7.9 13.8 10.0	-4.2 to 3.7 -0.5 to 5.0 1.7 to 11.5 -2.6 to 0.4
BRF113929 (2012N135609_00)	132 Dabrafenib 132 Hydroxy-dabrafenib 131 Desmethyl-dabrafenib* 107 Carboxy-dabrafenib	8.0 6.3 12.5 8.6	-3.8 to 0.1 0.8 to 2.0 -0.5 to 3.7 -2.5 to 2.8
BRF113683 (2014N203744_00)	162 Dabrafenib 186 Hydroxy-dabrafenib 180 Desmethyl-dabrafenib 180 Carboxy-dabrafenib	13.1 6.9 7.8 25.8	-5.7 to 1.9 -0.7 to 2.2 -3.0 to 2.3 0.2 to 0.7
BRF113771 – Aptuit (2012N137694_01)	186 Dabrafenib 156 Hydroxy-dabrafenib 150 Desmethyl-dabrafenib 150 Carboxy-dabrafenib	7.2 7.7 8.1 10.2	0.3 to 4.5 1.0 to 6.9 1.3 to 5.0 -1.0 to 3.8
BRF113463 (2012N139451_00)	23 Dabrafenib* 12 Hydroxy-dabrafenib 11 Desmethyl-dabrafenib* 24 Carboxy-dabrafenib	8.3 4.2 5.1 10.0	-8.3 to 7.6 -2.4 to 3.7 -4.8 to 0.1 -2.8 to 2.4
BRF113468 (2012N139484_01)	101 Dabrafenib* 101 Hydroxy-dabrafenib* 84 Desmethyl-dabrafenib 75 Carboxy-dabrafenib*	6.1 5.3 6.3 19.5	-3.5 to 2.2 -1.0 to 1.3 -6.7 to 2.5 -1.7 to 8.6
BRF113479 (2012N131919_00)	24 Dabrafenib	5.6	-4.7 to 10.9
BRF113479 (2011N137095_00)	36 Dabrafenib (AMS assay)	13.8	-21.6 to 5.9
BRF113929 (2011N130418_00)	20 Dexamethasone	3.1	0.8 to 2.9
BRF112680 (2010N104053_00)	15 Midazolam	19.5	-6.7 to 3.9

Study (Document Number)	Total number of QC samples	Average overall precision (≤ %CV)	Average overall accuracy (%bias range)
BRF113220 (2012N144675_00)	492 Dabrafenib	11.2	-3.3 to 3.5
	504 Hydroxy-dabrafenib	9.8	-0.7 to 2.8
	421 Desmethyl-dabrafenib*	10.0	-2.0 to 10.1
	402 Carboxy-dabrafenib	10.3	-0.1 to 2.3
BRF113220 (2012N145030_00)	414 Trametinib	5.8	1.3 to 4.5

* QC Outliers removed from statistical calculations

表 2.7.1.4-3　生体試料中の薬物濃度測定法の要約（トラメチニブの試験）

Validation Report (Study site)	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance	
CD2008/00957/00 2010N108094_00 (GSK, Upper Merion, USA)	MEK111054 MEK113583 MEK112111 MEK113708 BRF113220 MEK113709 MEK115064 MEK114267	Trametinib is extracted from 50 μL of human plasma with an isotopically labelled internal standard ([$^{13}C_6$]-GSK1120212) by LLE using ethyl acetate. Extracts are analyzed by HPLC-MS/MS using a TurboIonSpray interface with positive ion multiple reaction monitoring.	
		Analyte	Trametinib
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$
		Validated Range	0.25 to 250 ng/mL
		QC Samples	0.25, 1, 10, 200 and 250 ng/mL
		Within-Run Precision (%CV)	≤5.9%
		Between-Run Precision	≤3.1%
		Accuracy (% bias)	-1.4% ≤ Bias ≤7.9%
		Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles from -20°C to ambient conditions At least 3 cycles from -80°C to ambient conditions
		Processed Sample Stability	At least 96 hours at ambient conditions
		Stability in Human Plasma	At Least 602 days at -20°C; At Least 260 days at -80°C; At Least 24 hours at ambient conditions following thawing from -80°C; At least 96 hours at ambient conditions following thawing from -20°C
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma
		Stability in Human Whole Blood	Unstable at 37°C for 4 hours Stable on wet ice for 4 hours
		Stability in Human Plasma Containing THU	At least 24 hours at ambient conditions; At least 3 freeze-thaw cycles from -20°C to ambient conditions; At Least 16 days at -20°C

Abbreviation: CV, coefficient of variation; HPLC-MS/MS, high pressure liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry; LLE, liquid-liquid extraction; THU, tetrahydrouridine; QC, Quality Control

Validation Report (Study site)	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance	
2011N125717_00 2013N168357_00 [redacted] USA)	MEK117134	Trametinib is extracted from 50 µL of human plasma with an isotopically labelled internal standard ([$^{13}C_6$]-GSK1120212) by LLE using ethyl acetate. Extracts are analyzed by HPLC-MS/MS using a TurboIonSpray interface with positive ion multiple reaction monitoring.	
		Analyte	Trametinib
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$
		Validated Range	0.25 to 250 ng/mL
		QC Samples	0.25, 0.75, 12, and 190 ng/mL
		Within-Run Precision (%CV)	≤14.9%
		Between-Run Precision	≤8.8%
		Accuracy (% bias)	1.1% ≤ Bias ≤16.4% (LLQ)
		Freeze-Thaw Stability	At least 5 cycles at -10°C to -30°C At least 5 cycles at -60°C to -80°C
		Processed Sample Stability	At least 5 days at 2°C to 8°C
		Stability in Human Plasma	At least 26 hours at room temperature At least 664 days at -10°C to -30°C At least 664 days at -60°C to -80°C
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma
		Stability in Human Whole Blood	Unstable at room temperature for 2 hours Stable on wet ice for 2 hours
		Stability in Human Plasma Containing GSK211843 (dabrafenib)	At Least 183 days at -10°C to -30°C
PBC097-052 [redacted] Japan)	MEK114784	Trametinib is extracted from 50 µL of human plasma by protein precipitation using acetonitrile containing isotopically labelled internal standard ([$^{13}C_6$]-GSK1120212). Extracts are analyzed by HPLC-MS/MS using a TurboIonSpray interface with positive ion multiple reaction monitoring.	
		Analyte	Trametinib
		Calibration Model	Linear weighted 1/x
		Validated Range	0.25 to 250 ng/mL
		QC Samples	0.25, 1, 10, 200 and 250 ng/mL

Validation Report (Study site)	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance	
		Within-Run Precision (%CV)	≤5.3%
		Between-Run Precision	≤3.7%
		Accuracy (% bias)	-8.0% ≤ Bias ≤6.4%
		Processed Sample Stability	At least 79 hours at 4°C
		Stability in Human Plasma	At least 184 days at -20°C
		Matrix Dilution	10-Fold in human plasma

Abbreviation: CV, coefficient of variation; HPLC-MS/MS, high pressure liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry; LLE, liquid-liquid extraction; QC, Quality Control

Validation Report	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance	
2011N126160_00 (GSK, Ware, UK)	MEK115064	[^{14}C]trametininb was extracted from 200 µL of human plasma by protein precipitation using acetonitrile spiked with trametenib as an internal standard. Extracts are analyzed by HPLC with further off-line analysis by AMS	
		Analyte	[^{14}C]Trametinib
		Calibration Model	Non-Weighted Linear Regression
		Validated Range	1.1 to 104 pg/mL (0.10 to 10 dpm/mL)
		QC Samples	1.1, 3, 6.2, 11.4, 28.5, 52.4 and 104 pg/mL
		Within-Run Precision (%CV)	≤17.3%
		Accuracy (%bias)	-10% ≤ Bias ≤10.0%

Abbreviations: AMS, Accelerator Mass Spectrometry; CV, coefficient of variation; HPLC, high pressure liquid chromatography; QC, Quality Control

Validation Report	Clinical Studies Supported	Method Description and Performance	
CD2008/00913/00 (GSK, Upper Merion, USA)	MEK112111	Gemcitabine was extracted from 50 µL human plasma after chemical derivatization with dansyl chloride, followed by LLE with methyl tert butyl ether. Extracts were analyzed by LC-MS/MS using a TurboIonSpray interface with positive ion multiple reaction monitoring.	
		Analyte	Gemcitabine
		Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$
		Validated Range	20 to 5000 ng/mL
		QC Samples	20, 80, 500, 4000, and 5000 ng/mL
		Within-Run Precision (%CV)	≤11.3%
		Between-Run Precision	≤4.2%
		Accuracy (%bias)	-7.9% ≤ Bias ≤3.1%
		Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles from -20°C to room temperature in human plasma in the presence of THU
		Processed Sample Stability	At least 144 hours at room temperature
		Short Term Stability in Plasma	At least 24 hours at room temperature in human plasma in the presence of THU
		Matrix Dilution	10-fold in human plasma in the presence of THU
PBC097-053 [redacted] Japan)	MEK114784	Gemcitabine was extracted from 50 µL human plasma after chemical derivatization with dansyl chloride, followed by LLE with methyl tert butyl ether. Extracts were analyzed by LC-MS/MS using a TurboIonSpray interface with positive ion multiple reaction monitoring.	
		Analyte	Gemcitabine
		Calibration Model	Linear weighted 1/x
		Validated Range	20 to 5000 ng/mL
		QC Samples	20, 80, 500, 4000, and 5000 ng/mL
		Within-Run Precision (%CV)	≤4.1%
		Between-Run Precision	≤5.3%
		Accuracy (%bias)	-12.5% ≤ Bias ≤7.9%
		Processed Sample Stability	At least 73 hours at 4°C
		Long Term Stability in Plasma	At least 185 days at -20°C and -80°C in human plasma in the presence of THU
		Matrix Dilution	10-fold in human plasma in the presence of THU

Abbreviation: CV, coefficient of variation; LC-MS/MS, liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry; LLE, liquid-liquid extraction; LLQ, lower limit of quantification; QC, Quality Control; THU, tetrahydrouridine

表 2.7.1.4-4　QC 試料分析の要約表（トラメチニブの試験）

Study (Document Number)	Total number of QC samples	Average overall precision (≤ %CV)	Average overall accuracy (% bias range)
MEK111054 (2011N121812_00)	485	11.0	-3.7 to 4.8
MEK113583 (2011N121174_00)	104	3.5	-1.2 to 0.3
MEK112111 (2011N128879_00)	78 Trametinib	3.9	-1.6 to 0.5
MEK112111 (2012N142529_01)	36 Gemcitabine	3.7	5.4 to 6.8
MEK113708 (2011N128882_00)	22	5.8	-0.1 to 5.3
MEK113709 (2012N136471_00)	72	6.2	-2.0 to -0.5
MEK115064 (2012N136458_00)	12 Trametinib	4.3	5.8 to 16.0
MEK115064 (2012N134151_00)	36 [^{14}C]trametinib	15.5	-7.9 to 2.6
BRF113220 (2012N144675_00)	492 Dabrafenib 504 Hydroxy-dabrafenib 421 Desmethyl-dabrafenib* 402 Carboxy-dabrafenib	11.2 9.8 10.0 10.3	-3.3 to 3.5 -0.7 to 2.8 -2.0 to 10.1 -0.1 to 2.3
BRF113220 (2012N145030_00)	414 Trametinib	5.8	1.3 to 4.5
MEK114267 (2012N135243_00)	54	3.3	-1.1 to 2.4
MEK114784 (2013N163232_00)	66 Trametinib 24 Gemcitabine	-	-14.8 to 6.2 -7.6 to 10.1

* QC outliers removed from statistical calculations

表 2.7.1.4-5　ダブラフェニブの生物薬剤学試験の一覧表

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲)	投与方法 (試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度, 期間)	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書添付場所
BRF113479	絶対的 BA	HPMC カプセル剤の絶対的 BA の検討 単回経口投与及び静注時の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, HPMC カプセル 経口, マイクロドーズ静注, 単施設	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	4 (2/2) 59.8 (55-66)歳	ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回 [^{14}C]ダブラフェニブ/ 約 50 µg (200 nCi)/ 溶液/ 静注/ 単回 (15 分間-点滴)	完了 完全な報告書	5.3.1.1
BRF113468	比較 BA	粒子径の影響の評価 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及び代謝物の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 2 期クロスオーバー, 多施設	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 1 14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 コホート 2 14 (12/2) 60.1 (50-74)歳	コホート 1（粒子径） レジメン A：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時 レジメン B：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 未微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時 コホート 2（食事） レジメン C：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg HPMC カプセル, 微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時 レジメン D：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg HPMC カプセル, 微粉化/ 経口/ 単回/ 食後 (高脂肪・高カロリー食)	完了 完全な報告書	5.3.1.1
BRF112680	食事の影響のサブスタディ	食事の影響の予備的評価 (中等度の脂肪・カロリー食)	第 I 相, 非盲検, クロスオーバー, 反復投与	固形癌患者	8 (7/1) (評価可能例: 6) 50.1 (35-69)歳	ダブラフェニブ /35 又は 70 mg BID/ ゼラチンカプセル/ 経口/ BID/ 15 日間/ 8 又は 15 日目; 空腹時又は食後 (中等度の脂肪・カロリー食)	完了 完全な報告書	5.3.5.2

HPMC = ヒプロメロース,　FTIH = ヒトへの初回投与,　PK = 薬物動態,　BID = 1 日 2 回

表 2.7.1.4-6 トラメチニブの生物薬剤学試験の一覧表

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲)	投与方法 （試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度, 期間）	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書添付場所
MEK115064	絶対的 BA	トラメチニブ錠の絶対的 BA の検討 単回経口及び静脈内投与時の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, トラメチニブ錠経口, マイクロドーズ静注 単施設	固形癌患者	4 (2/2) 65.0 (47-76)歳	トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回 [^{14}C]トラメチニブ/ 5 µg (200 nCi)/ 溶液/ 静注/ 単回 (1 分間-急速)	完了 完全な報告書	5.3.1.1
MEK113709	食事の影響	トラメチニブの単回投与時の PK に及ぼす食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） トラメチニブの単回投与時の PK パラメータの測定	第 I 相, 非盲検, 単回投与, クロスオーバー（不完全な休薬期間）	固形癌患者	24 (10/14) 61.0 (38-76)歳	トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回/ 空腹時 トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回/ 食後	完了 完全な報告書	5.3.1.1
MEK117134	0.5 mg 錠と 2 mg 錠の PK	PK 部分：0.5 mg 錠と 2 mg 錠の PK の比較	第 IIa 相, 非盲検, 反復投与, 経口, 多施設, 単一群（PK 部分は単回投与, 2 群間比較）	胆道癌患者	20 (14/6) 62.3 (50-83)歳	トラメチニブ 0.5 mg 錠 4 錠/ 経口/ 単回 トラメチニブ 2 mg 錠 1 錠/ 経口/ 単回	継続中 中間報告書	5.3.1.2

PK = 薬物動態
BA = バイオアベイラビリティ

表 2.7.1.4-7　ダブラフェニブの生物薬剤学試験の結果の要約表（ダブラフェニブ未変化体）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲) 被験者の種類	投与方法 （試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度）	血漿中未変化体の PK パラメータの幾何平均値 (95%信頼区間) （tmax は中央値 (範囲)）					試験報告書添付場所
					Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113479	HPMC カプセル剤の絶対的 BA の検討 単回経口投与及び静注時の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, HPMC カプセル経口, マイクロドーズ静注	N=4 (2/2) 59.8 (55-66)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/ 150 mg /75 mgHPMC カプセル /経口 /単回	2527 (1318, 4845)	2.0 (2.0 - 4.0)	10723 (6989, 16451)	10751 (6996, 16523)	4.8 (3.0, 7.6)	5.3.1.1
				[^{14}C]ダブラフェニブ /50 µg (200 nCi) /溶液 /静注 /単回 (15 分間点滴)	3332 (1628, 6822) pg/mL	0.25 (0.22 - 0.32)	4076 (3146, 5284) pg.h/mL	4157 (3186, 5425) pg.hr/mL	2.6 (1.8, 3.7)	
BRF113468	粒子径の影響の評価 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及び代謝物の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 2 期クロスオーバー	コホート 1 N=14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	レジメン A：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時	1068 (778, 1467)	2.5 (1.5 - 8.1)	6548 (5154, 8318)	6793 (5199, 8875)	11.8 (7.28,19.3)	5.3.1.1
				レジメン B：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 未微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時	1522 (1002, 2312)	3.5 (1.0 - 4.0)	8080 (5668, 11517)	9858 (7508, 12944)	9.7 (5.2, 18.3)	

BA = バイオアベイラビリティ

表 2.7.1.4-7　ダブラフェニブの生物薬剤学試験の結果の要約表（ダブラフェニブ未変化体）（続き）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲) 被験者の種類	投与方法 （試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度）	血漿中未変化体の PK パラメータの幾何平均値 (95%信頼区間) （tmax は中央値 (範囲)）					試験報告書添付場所
					Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113468（続き）			コホート 2 N=14 (12/2) 60.1 (50-74)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	レジメン C：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回/ 空腹時	2160 (1601, 2914)	2.0 (1.0 - 4.0)	11843 (9051, 15495)	12120 (9138, 16076)	8.4 (4.8, 14.5)	5.3.1.1
				レジメン D：ダブラフェニブ /150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回/ 食後（高脂肪・高カロリー食）	1066 (813, 1398)	6.0 (2.0 - 10.0)	8329 (6641, 10447)	8474 (6621, 10845)	10.6 (6.3, 17.8)	
BRF112680 (食事の影響のサブスタディ)	食事の影響の予備的評価 (中等度の脂肪・カロリー食)	第 I 相, 非盲検, クロスオーバー, 反復投与	N=8 (7/1) (評価可能例: 6) 50.1 (35-69)歳 固形癌患者	ダブラフェニブ /35 mg BID/ ゼラチンカプセル/ 経口/ BID/ 8 又は 15 日目/ 空腹時	259 (118, 568)	2.00 (1.02 - 2.07)	761 (298, 1940) [1]	NA	NA	5.3.5.2
				ダブラフェニブ /35 mg BID/ ゼラチンカプセル/ 経口/ BID/ 8 又は 15 日目/ 食後（中等度の脂肪・カロリー食）	317 (132, 760)	2.53 (1.00 - 4.02)	1189 (626, 2258) [1]	NA	NA	

1. AUC(0-tau)として記載

NA = 該当せず

表 2.7.1.4-7 ダブラフェニブの生物薬剤学試験の結果の要約表（ダブラフェニブ未変化体）（続き）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲) 被験者の種類	投与方法 （試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度）	血漿中未変化体の PK パラメータの幾何平均値 (95%信頼区間) （tmax は中央値 (範囲)）					試験報告書添付場所
					Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 （続き）				ダブラフェニブ /70 mg BID/ ゼラチンカプセル/ 経口/ BID/ 8 又は 15 日目/ 空腹時	748 (180, 3114)	1.97 (0.83 - 3.03)	2278 (1158, 4481) [1]	NA	NA	5.3.5.2
				ダブラフェニブ /70 mg BID/ ゼラチンカプセル/ 経口/ BID/ 8 又は 15 日目/ 食後（中等度の脂肪・カロリー食）	294 (179, 480)	2.99 (2.92 - 4.00)	1546 (1147, 2085) [1]	NA	NA	
BRF113463	ADME [2]	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 単施設	N=4 (3/1) 44.3 (23-57)歳 V600 変異陽性の固形癌患者	[^{14}C]ダブラフェニブ /95 mg (80 µCi) /懸濁液 /経口 /単回	1662 (1023, 2702)	1.03 (0.57 - 2.00)	6511 (4171, 10164)	6535 (4197, 10172)	5.3 (3.4, 8.2)	5.3.3.2

1. AUC(0-tau)として記載
2. BRF113463 の試験デザインの詳細は 2.7.2.に記載するが、経口懸濁液の BA の情報としての PK データを本表に示す。

ADME = 吸収, 分布, 代謝, 排泄　NA = 該当せず

表 2.7.1.4-8　ダブラフェニブの生物薬剤学試験の結果の要約表（水酸化体代謝物）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲) 被験者の種類	投与方法 （試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度）	血漿中水酸化体の PK パラメータの幾何平均値 (95%信頼区間) （tmax は中央値 (範囲)）					試験報告書添付場所
					Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113468	粒子径の影響の評価 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及び代謝物の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 2 期クロスオーバー	コホート 1 N=14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	レジメン A：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時	525 (382, 721)	4.01 (3.00 - 10.02)	5838 (4170, 8172)	6162 (4251, 8931)	13.3 (8.5, 21.0)	5.3.1.1
				レジメン B：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 未微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時	864 (567, 1316)	4.05 (3.00 - 8.02)	7166 (4436, 11577)	7950 (4866, 12991)	12.8 (7.0, 23.4)	
			コホート 2 N=14 (12/2) 60.1 (50-74)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	レジメン C：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回/ 空腹時	1009 (740, 1376)	4.00 (2.00 - 9.95)	10390 (7762, 13909)	10812 (7948, 14707)	9.7 (6.2, 15.2)	
				レジメン D：ダブラフェニブ /150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回/ 食後 (高脂肪・高カロリー食)	599 (499, 718)	6.96 (2.98 - 10.00)	8140 (6216, 10659)	8308 (6136, 11249)	11.2 (7.4, 16.8)	

表 2.7.1.4-9　ダブラフェニブの生物薬剤学試験の結果の要約表（カルボン酸体代謝物）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲) 被験者の種類	投与方法 （試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度）	血漿中水酸化体の PK パラメータの幾何平均値 (95%信頼区間) （tmax は中央値 (範囲)）					試験報告書添付場所
					Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113468	粒子径の影響の評価 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及び代謝物の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 2 期クロスオーバー	コホート 1 N=14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	レジメン A：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時	1157 (812, 1649)	10.01 (6.02 - 24.58)	46436 (32109, 67155)	46717 (31349, 69619)	20.9 (17.2, 25.4)	5.3.1.1
				レジメン B：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 未微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時	2106 (1506, 2945)	9.97 (7.98 - 24.28)	64676 (47865, 87391)	69569 (48951, 98872)	20.8 (17.6, 24.5)	
			コホート 2 N=14 (12/2) 60.1 (50-74)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	レジメン C：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回/ 空腹時	2394 (1708, 3355)	9.99 (6.00 - 24.02)	77667 (58240, 103574)	83346 (62273, 111549)	20.9 (17.7, 24.6)	
				レジメン D：ダブラフェニブ /150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回/ 食後 (高脂肪・高カロリー食)	1428 (913, 2232)	23.69 (8.00 - 48.42)	56770 (37793, 85276)	59976 (37492, 95942)	20.5 (18.1, 23.3)	

表 2.7.1.4-10　ダブラフェニブの生物薬剤学試験の結果の要約表（脱メチル体代謝物）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲) 被験者の種類	投与方法 （試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度）	血漿中脱メチル体の PK パラメータの幾何平均値 (95%信頼区間) （tmax は中央値 (範囲)）					試験報告書添付場所
					Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113468	粒子径の影響の評価 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及び代謝物の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 2 期クロスオーバー	コホート 1 N=14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	レジメン A：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時	63.3 (38.3, 104.6)	36.03 (23.67-96.20)	2968 (1876, 4696)	2539 (877, 7349)	19.8 (13.6, 28.9)	5.3.1.1
				レジメン B：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg ゼラチンカプセル, 未微粉化/ 経口/ 単回/ 空腹時	89.3 (59.0, 135.3)	24.21 (8.00-48.48)	4089 (2927, 5713)	4725 (2451, 9109)	19.7 (14.4, 27.0)	
			コホート 2 N=14 (12/2) 60.1 (50-74)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	レジメン C：ダブラフェニブ/ 150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回/ 空腹時	114.1 (85.1, 152.9)	36.15 (10.00-72.22)	5871 (4302, 8011)	6721 (4861, 9294)	22.2 (14.4, 34.2)	
				レジメン D：ダブラフェニブ /150 mg/ 75 mg HPMC カプセル/ 経口/ 単回/ 食後 (高脂肪・高カロリー食)	85.1 (55.8, 129.9)	48.13 (23.75-94.83)	4330 (2912, 6438)	6138 (2044, 18433)	18.0 (12.6, 25.6)	

表 2.7.1.4-11　トラメチニブの生物薬剤学試験の結果の要約表

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢: 平均値 (範囲) 被験者の種類	投与方法 （試験薬, 用量, 剤形, 処方, 経路, 頻度）	血漿中トラメチニブの PK パラメータの幾何平均値 (95%信頼区間) （tmax は中央値 (範囲)）					試験報告書添付場所
					Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC(0-t) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
MEK115064 (絶対的 BA)	トラメチニブ錠の絶対的 BA の検討 単回経口投与及び静注時の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, トラメチニブ錠経口, マイクロドーズ静注 単施設	N = 4 (2/2) 65.0 (47-76)歳 固形癌患者	トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回	8.03 (1.82, 35.4)	1.50 (1.00 - 1.58)	248 (78.1, 790)	525 (300, 917)	264 (106, 655)	5.3.1.1
				[^{14}C]トラメチニブ/ 5 µg (200 nCi)/ 溶液/ 静注/ 単回 (1 分間-急速)	0.105 (0.038, 0.289)	0.08 (0.08 - 0.08)	0.858 (0.368, 2.00)	1.56 (0.965, 2.51)	229 (125, 419)	
MEK113709 (食事の影響)	トラメチニブの単回投与時の PK に及ぼす食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） トラメチニブの単回投与時の PK パラメータの測定	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 2 期クロスオーバー（不完全な休薬期間）	N = 24 (10/14) (完了例 22) 61.0 (38-76)歳 固形癌患者	トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回 (空腹時)	9.50 (7.51, 12.0) CorrCmax [1] 9.13 (7.19, 11.6)	1.50 (1.00 - 4.00)	298 (255, 350) CorrAUC(0-t) [1] 260 (226, 298)	498 (431, 576) CorrAUC(0-inf) [1] 415 (359, 479)	127 (113, 143)	5.3.1.1
				トラメチニブ/ 2 mg/ 錠剤/ 経口/ 単回 (食後)	3.01 (2.44, 3.72) CorrCmax [1] 2.70 (2.21, 3.29)	4.03 (1.02 - 23.67)	227 (189, 272) CorrAUC(0-t) [1] 193 (169, 221)	422 (352, 507) CorrAUC(0-inf) [1] 362 (313, 418)	150 (135, 167)	
MEK117134	PK 部分： 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の PK の比較	第 IIa 相, 非盲検, 反復投与 （PK 部分は単回投与, 2 群間比較）	N = 20 (14/6) (PK の完了例 20) 胆道癌患者	トラメチニブ 0.5 mg 錠 4 錠/ 経口/ 単回	11.00 (6.56, 18.45)	0.98 (0.95 - 2.48)	AUC(0-24) 73 (56, 97)	ND	ND	5.3.1.2
				トラメチニブ 2 mg 錠 1 錠/ 経口/ 単回	14.13 (11.39, 17.53)	1.23 (0.95 - 1.98)	AUC(0-24) 83 (68, 101)	ND	ND	

PK = 薬物動態, ND = 算出せず
BA = バイオアベイラビリティ
1. MEK113709 試験における投与期の間の休薬が不完全なため, 第 1 期から持ち越された薬物濃度は補正して PK パラメータを算出した。

2.7.2.　臨床薬理試験

「2.7.2. 臨床薬理試験」は、BRAF キナーゼ阻害薬であるダブラフェニブ（GSK2118436）とマイトジェン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ（MEK）阻害薬であるトラメチニブ（GSK1120212）の併用を、「BRAF V600 の遺伝子変異（以下、「変異」）を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫」の治療への適応を承認申請するための資料概要の一部である。本邦では、両薬物とも未承認の薬剤であり、本申請が初回の承認申請であるため、「2.7.2. 臨床薬理試験」でダブラフェニブ及びトラメチニブの各単剤の臨床薬理試験、並びに併用時の臨床薬理試験に関して記載する。

2.7.2.1.　背景及び概観

2.7.2.1.1.　ダブラフェニブ

ダブラフェニブ（GSK2118436）は、BRAF キナーゼに対する強力かつ選択的な阻害薬であり、作用機序としてはアデノシン三リン酸（ATP）に対する競合的阻害である（タフィンラー CTD 2.6.2.）。RAS/RAF/MEK/ERK（MAPK）経路は多くの腫瘍細胞の増殖において重要なシグナル伝達経路である。悪性黒色腫を含む種々の癌種で BRAF 遺伝子の変異が高頻度に認められており、その変異の多くは MAPK 経路を恒常的に活性化させることが知られている。ダブラフェニブは BRAF V600 変異陽性の各種ヒト腫瘍細胞株を用いた in vitro 試験で MAPK 経路の下流に存在する ERK のリン酸化を阻害すること、及び細胞増殖を抑制することが示されている（タフィンラー CTD 2.6.2.2.1.）。同様に、BRAF V600E 変異陽性のヒト悪性黒色腫由来細胞株を用いた異種移植マウスでも ERK リン酸化を阻害すること、及び腫瘍の増殖を抑制することが示されている（タフィンラー CTD 2.6.2.2.2.）。

ダブラフェニブは、海外（米国、欧州等）で単剤療法による「BRAF V600 変異陽性を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫」への適応が既に承認されており、推奨用量はダブラフェニブ（遊離体）として 1 回 150 mg の 1 日 2 回（BID）投与である。

また、BRAF キナーゼ阻害薬のダブラフェニブは、MEK 阻害薬のトラメチニブとの併用療法も開発され、米国では BRAF V600E 又は V600K の変異陽性を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫の治療への適応が既に承認されており、併用療法の推奨用量はダブラフェニブ（遊離体）として 1 回 150 mg の BID 投与+トラメチニブ（遊離体）として 1 回 2 mg の 1 日 1 回（QD）投与である。

ダブラフェニブの臨床薬理の評価は 2009 年 5 月から開始した。ダブラフェニブ（単剤）の臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。第 II 及び III 相を除くダブラフェニブ（単剤）の臨床薬理試験の詳細は付録の表 2.7.2.4-1 に示す。

2.7.2.では、ダブラフェニブ（単剤）の臨床薬理として、海外におけるヒトへの初回投与（FTIH）試験及びその他の第 I 相臨床試験での臨床薬理に関する成績、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした第 II 及び III 相臨床試験における母集団薬物動態解析に関連する成績、並びに国内における第 I 相臨床試験での薬物動態（PK）の成績を要約する。

ダブラフェニブの初期の臨床試験ではゼラチンカプセル剤を使用したが、ゼラチンカプセル剤では溶出試験で溶出性が低下したことから、その後の試験では溶出時の安定性を改善す

るためにヒプロメロース（以下、HPMC）カプセル剤に変更した（2.7.1.）。第 III 相臨床試験等の後期臨床試験で使用したダブラフェニブの HPMC カプセル剤は海外及び本邦における最終製剤と同一処方の製剤である。

表 2.7.2.1-1　　ダブラフェニブ（単剤）の臨床薬理試験の一覧

	試験番号	試験の種類	使用製剤
海外	BRF112680	FTIH（単回及び反復投与の PK）（第 I 相）	ゼラチンカプセル剤
	BRF113468	食事／粒子径の影響（第 I 相）	ゼラチンカプセル剤, HPMC カプセル剤
	BRF113463	ADME／マスバランス（第 I 相）	懸濁液
	BRF113479	絶対的 BA（第 I 相）	HPMC カプセル剤, 静注用溶液
	BRF113771	DDI 及び PK（第 I 相）	HPMC カプセル剤
	BRF113710 (BREAK-II)	第 II 相	ゼラチンカプセル剤
	BRF113929 (BREAK-MB)	第 II 相（脳転移）	HPMC カプセル剤
	BRF113683 (BREAK-III)	第 III 相	HPMC カプセル剤
国内	BRF116056	国内第 I 相	HPMC カプセル剤

FTIH：ヒトへの初回投与、ADME：吸収、分布、代謝、排泄、DDI：薬物相互作用
HPMC：ヒプロメロース

2.7.2.には、ダブラフェニブ（単剤）に関する以下の内容を記載する。

- 固形癌患者にダブラフェニブを単回及び反復経口投与したときの PK（血漿中のダブラフェニブ未変化体及び 3 種の主要代謝物；水酸化体（GSK2285403）、カルボン酸体（GSK2298683）及び脱メチル体（GSK2167542））
- [^{14}C]ダブラフェニブの懸濁液を単回経口投与したときの PK
- 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 PK（絶対的 BA）
- ダブラフェニブの薬物相互作用
- ダブラフェニブ単剤投与時の母集団 PK
- BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者におけるダブラフェニブの有効性及び安全性に関する曝露量-反応関係
- QTc 間隔に関するダブラフェニブの PK/PD 関係（FTIH 試験でのサブスタディー）
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤又はゼラチンカプセル剤を投与後の PK 比較
- ダブラフェニブの PK に関する日本人と外国人の比較

2.7.2.1.2.　　トラメチニブ

トラメチニブ（GSK1120212）は MEK1 及び MEK2 に対して高い選択性を有する可逆的なアロステリック阻害薬である（メキニスト CTD 2.6.2.）。RAS/RAF/MEK/ERK（MAPK）経路は多くの腫瘍細胞の増殖において重要なシグナル伝達経路である。BRAF の変異は MAPK 経路を恒常的に活性化させることから、MEK 阻害薬であるトラメチニブは腫瘍の増殖を抑制すると考えられた。

非臨床薬理試験でトラメチニブは不活性型 MEK1/2 の活性化及び活性型 MEK1/2 のキナーゼ活性を阻害し、ERK のリン酸化を阻害することが示されている（メキニスト CTD 2.6.2.2.）。また、BRAF V600 遺伝子変異陽性のヒト悪性黒色腫由来細胞株の増殖を抑制し（IC50=0.3～9.5 nM）（メキニスト CTD 2.6.2.2.1.3.5）、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の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ける腫瘍の増殖を抑制することが示されている（メキニスト CTD 2.6.2.2.2.3.）。

トラメチニブは海外（米国、欧州等）で、単剤療法による「BRAF V600 変異陽性を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫」の治療への適応が既に承認されており、推奨用量はトラメチニブ（遊離体）として 1 回 2 mg の QD 投与である。

トラメチニブの臨床薬理の評価は 2008 年 7 月から開始した。2.7.2.に記載するトラメチニブ（単剤）の臨床薬理学試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。第 II 及び III 相を除くトラメチニブ（単剤）の臨床薬理試験の詳細は付録の表 2.7.2.4-2 に示す。

2.7.2.には、トラメチニブ（単剤）の臨床薬理として、海外における FTIH 及びその他の第 I 相臨床試験の臨床薬理に関する結果、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした海外の第 II 相及び第 III 相臨床試験の母集団 PK 関連の成績、並びに国内における第 I 相臨床試験での PK の結果を要約する。

表 2.7.2.1-2　　トラメチニブ（単剤）の臨床薬理試験の一覧

	試験番号	試験の種類	使用製剤
海外	MEK111054	FTIH（単回及び反復投与の PK）（第 I 相）	錠剤
	MEK113708	ADME／マスバランス（第 I 相）	溶液
	MEK113709	食事の影響／単回投与の PK（第 I 相）	錠剤
	MEK115064	絶対的 BA（第 I 相）	錠剤、静注用溶液
	MEK112111	ゲムシタビンとの併用（第 I 相）	錠剤
	MEK113583	第 II 相	錠剤
	MEK114267	第 III 相	錠剤
国内	MEK114784	国内第 I 相	錠剤
	MEK117134	0.5 mg 錠と 2 mg 錠の PK 比較（胆道癌の第 II 相）	錠剤

FTIH：ヒトへの初回投与、ADME：吸収、分布、代謝、排泄

なお、MEK117134 試験は国内の胆道癌患者を対象としたトラメチニブの単剤療法の第 II 相臨床試験であり、トラメチニブの 0.5 mg 錠 4 錠又は 2 mg 錠 1 錠を単回投与した時の PK の比較を含む（試験デザイン及び成績：2.7.1.）。

2.7.2.には、トラメチニブ（単剤）に関する以下の内容を記載する。

- 固形癌患者にトラメチニブを単回及び反復経口投与したときの PK
- [^{14}C]トラメチニブの溶液を単回経口投与したときの PK
- トラメチニブのマイクロドーズを静脈内投与したときの PK（絶対的 BA）
- トラメチニブの薬物相互作用
- トラメチニブの単剤投与時の母集団 PK

- BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者にトラメチニブを単剤投与したときの有効性及び安全性関する曝露量-反応関係
- QTc 間隔に関するトラメチニブの PK/PD 関係（FTIH 試験でのサブスタディー）
- トラメチニブの PK に関する日本人と外国人の比較

2.7.2.1.3.　　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用

ダブラフェニブとトラメチニブとの併用により、BRAF V600 変異陽性のヒト悪性黒色腫由来細胞株を用いた in vitro 及び in vivo 試験で腫瘍増殖作用を示し（2.6.2.タフィンラー／メキニスト併用.）、更に BRAF 阻害薬の副作用として知られる上皮細胞の増殖性病変の発現を軽減できる可能性が示唆されたことから、「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」の治療を目的として、ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法の開発が進められた。

ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用の臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-3 に示す。第 II 及び III 相を除くブラフェニブとトラメチニブの併用の臨床薬理試験の詳細は付録の表 2.7.2.4-3 に示す。

表 2.7.2.1-3　　ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用の臨床薬理試験の一覧

	試験番号	試験の種類	ダブラフェニブの使用製剤[#1]
海外	BRF113220	併用の第 I/II 相 （第 I 相：パート ABD、第 II 相：パート C）	ゼラチンカプセル剤 HPMC カプセル剤（パート D のみ）
	MEK115306 (COMBI-D)	併用の第 III 相	HPMC カプセル剤
国内	MEK116885	国内の併用の第 I/II 相（PK は第 I 相部分のみ）	HPMC カプセル剤

#1: トラメチニブは錠剤を使用

2.7.2.には、ダブラフェニブとトラメチニブの併用に関する以下の内容を記載する。

- ダブラフェニブとトラメチニブ併用下の単回及び反復投与時の PK
- CYP3A4 誘導作用を有するダブラフェニブと CYP3A4 基質であるトラメチニブを併用投与したときの薬物相互作用
- ダブラフェニブとトラメチニブの併用投与時の母集団 PK
- BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者におけるダブラフェニブとトラメチニブの併用投与の有効性及び安全性に関する曝露量-反応関係
- ダブラフェニブとトラメチニブの併用投与時の PK に関する日本人と外国人の比較

2.7.2.2.　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1.　薬物動態

2.7.2.2.1.1.　ダブラフェニブの薬物動態

2.7.2.2.1.1.1.　関連する非臨床 PK データ

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験として、ダブラフェニブ及びヒト血漿中に存在する 3 種の主要代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）の蛋白結合、血球移行、トランスポーターによる輸送及び阻害、並びに CYP の基質性、阻害及び誘導について検討した。

ダブラフェニブ、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体のヒト血漿蛋白に対する結合率はそれぞれ 99.7、99.5、96.3 及び 99.9%であり、血液/血漿比は 0.51～0.56 であった。

ダブラフェニブは P-糖蛋白質（P-gp）及びマウス breast cancer resistance protein（Bcrp）1 の基質であったが、organic cation transporter（OCT）1、organic anion transporting polypeptide（OATP）1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではなかった。また、水酸化体及び脱メチル体は Pgp の基質であるが、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質ではなかった。カルボン酸体は OATP1B1 又は 1B3 及び 1A2 の基質であったが、P-gp の基質ではなかった。ダブラフェニブ、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体は P-gp を阻害しないが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を阻害すると考えられた。更に、ダブラフェニブ及び脱メチル体は OCT2 を阻害したが、カルボン酸体及び水酸化体は阻害しなかった。

ダブラフェニブは主に CYP2C8 及び 3A4 により水酸化体に代謝され、更に、水酸化体及び脱メチル体は CYP3A4 により代謝された。カルボン酸体への代謝には、CYP は関与しなかった。また、水酸化体はサイトソール酵素であるアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素で代謝されなかった。ダブラフェニブは CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を、水酸化体は CYP1A2、2C9 及び 3A4 を、脱メチル体は CYP2C9 及び 3A4 を阻害した。カルボン酸体はいずれの CYP も阻害しなかった。また、ダブラフェニブは CYP3A4 に対する代謝依存的な阻害作用（Kinact/KI=0.001 $M^{-1}min^{-1}$）を示したが、ダブラフェニブ及び代謝物は CYP1A2、2C9、2C19 及び 2D6 に対して代謝依存的な阻害作用を示さなかった。ダブラフェニブは 30 μM で CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 量をそれぞれ 32 及び 30 倍に増加させ、その誘導は CYP の典型的な誘導薬であるフェニトイン及びリファンピシンの作用のそれぞれ 3.2 及び 1.5 倍であった。CYP1A2 に対しては 100 μM まで誘導作用を示さなかった。

2.7.2.2.1.1.2.　臨床薬物動態試験

ダブラフェニブのヒト PK は腫瘍患者でのみ実施した。

2.7.2.2.1.1.2.1.　BRF112680 試験（FTIH；単回及び反復投与の PK、ゼラチンカプセル）

治験の標題：A Phase I, Open-Label, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Subjects with Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：BRF112680 試験は 2 つのパートで構成し、パート 1 ではパート 2 の推奨用量を用量漸増法で検討した。パート 2 の推奨用量はパート 1 中の BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者での安全性、PK 及び薬力学（PD）に基づき選択した。

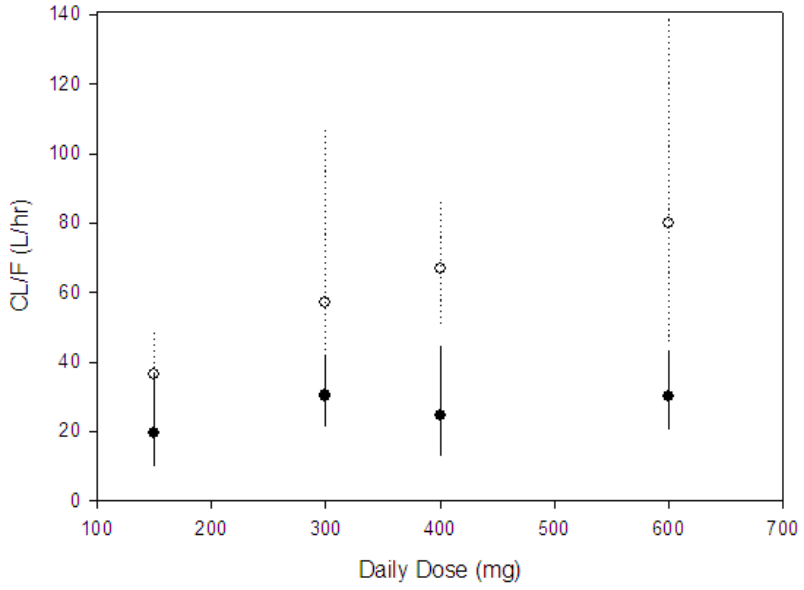
パート 1 では、BRAF V600 変異陽性の固形癌患者（悪性黒色腫以外を含む）を対象にダブラフェニブゼラチンカプセル剤の 1 日量が 12 mg（12 mg QD）～600 mg（300 mg BID）の 10 コホートで検討した。採血はパート 1 の 1、8 及び 15 日目に経時的に行った。一部の被験者では、食事の影響試験の一部としてダブラフェニブの PK に及ぼす中等度の脂肪・カロリー食の影響を検討した（2.7.1.）。また、ベースライン及び 15 日目に採尿し、6-β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比を測定した。200 mg BID コホートでは尿中代謝物の推移についても検討した。パート 1 では、腫瘍バイオマーカー、フルオロデオキシグルコース-陽電子放出断層撮影（FDG-PET）、腫瘍サイズ及び奏効率（ORR）も評価した。

パート 2 では、BRAF V600 変異陽性の固形癌患者（悪性黒色腫以外を含む）にダブラフェニブゼラチンカプセル剤の推奨用量（150 mg BID）及び低用量（50 mg BID）を投与したときの安全性、忍容性及び臨床反応を探索的に検討した。また、ダブラフェニブ及び代謝物の濃度を測定するためにサイクル 1、2、3 及び 4 に少数回採血した。一部の被験者では、薬物相互作用試験の一部としてミダゾラム（CYP3A4 の基質）単回投与時の PK に及ぼすダブラフェニブ（CYP3A4 誘導作用を有する薬物）反復投与の影響について評価した（2.7.2.2.1.1.4.1）。

結果：合計 184 例の被験者を本試験に組み入れた。内訳はパート 1 で 114 例、パート 2 で 70 例であった。ダブラフェニブゼラチンカプセル剤を単回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 時間で最大となり、その後は二相性で消失した。本試験での未変化体の主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-4 に要約する。

150 mg 単回投与時（コホート 7, Day 1）のダブラフェニブの t1/2 は約 5.0 時間であった。単回投与時の曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量増加の割合に比例して増加したが、反復投与後は投与量増加の割合を下回って増加した。投与量を 150 mg BID（コホート 7）から 300 mg BID（コホート 9）に増量した際に 15 日目のダブラフェニブの AUC(0-tau)は 43%増加したが、Ctau は増加しなかった。1 日用量として、12～600 mg を QD、BID 又は TID で反

復投与したときの血漿中ダブラフェニブに蓄積は認められず、AUC(0-tau)の 15 日目/1 日目比の平均値はいずれの用量でも 1.0 未満であった。また、150 mg BID（コホート 7）では、15 日目の AUC(0-tau)（2619 ng.hr/mL）は 1 日目の AUC(0-inf)（4943 ng.hr/mL）よりも 47%低かった。反復投与でみられた曝露量の減少はダブラフェニブ代謝の自己誘導に起因する可能性が考えられた。ダブラフェニブの曝露量の経時的な減少を支持して CYP3A4 活性のマーカーである尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比は 15 日目には 1 日目と比べて約 2 倍に上昇したことから、ダブラフェニブは CYP3A4 活性を誘導する可能性があると考えられた。ダブラフェニブの経口クリアランス（CL/F）を 1 日用量別に算出した平均値を図 2.7.2.2-1 に示す。CL/F は 1 日目には 150～600 mg/日（75 mg BID～300 mg BID）の各用量で同程度であったが、15 日目には、各用量とも 1 日目よりも高く、600 mg/日（300 mg BID）では他の用量よりも高かった。



●：1 日目　　○：15 日目

図 2.7.2.2-1　　ダブラフェニブの CL/F の幾何平均値及び 95% CI（1 日用量別）（BRF112680 試験：パート 1）

Data Source: BRF112680, CSR, Figure 10

薬理活性を有するダブラフェニブの 3 種の代謝物（水酸化体：GSK2285403、カルボン酸体：GSK2298683、脱メチル体：GSK2167542；詳細は表 2.7.2.3-2）（タフィンラー CTD 2.6.2.2.3.）の PK についても本試験で検討した。これらの代謝物の主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-5～表 2.7.2.4-7 に要約する。水酸化体の血漿中濃度推移は未変化体と同様であり、150 mg 単回投与時（コホート 7, Day 1）の t1/2 は未変化体と同程度の約 5.5 時間であった。また、カルボン酸体及び脱メチル体の消失は水酸化体より遅かった。本試験での採血期間は 24 時間であったため、消失の遅いカルボン酸体及び脱メチル体の t1/2 は算出できなかったが、採血期間が 96 時間の BRF113468 試験（2.7.2.2.1.1.2.2.）では、これらの t1/2 は約 20 時間と算出された（表 2.7.2.2-1）。150 mg BID 反復投与の 15 日目の AUC(0-tau)の幾何

平均値に関する各代謝物の未変化体に対する割合（M/P 比）（95% CI）は水酸化体で 0.84（0.65, 1.09）、カルボン酸体で 18.9（11.7, 30.6）、脱メチル体で 0.995（0.53, 1.88）であった。カルボン酸体及び脱メチル体は反復投与で蓄積し、AUC(0-tau)の蓄積比の幾何平均値（95% CI）はカルボン酸体で 8.8（1.7, 44.5）、脱メチル体で 29.7（7.4, 119.8）であった。また、代謝物の曝露量は未変化体と同様に反復投与後には投与量増加の割合を下回って増加し、以下の順に用量比例性から逸脱した。

- 15 日目＞8 日目
- 脱メチル体＞カルボン酸体＞水酸化体
- Ctau＞Cmax＞AUC(0-tau)

200 mg BID コホートの 5 例において、15 日目の薬物関連物質（未変化体及び 3 種の代謝物の合計）の尿中回収率の中央値は投与量の 4.07%（範囲：2.92～9.88%）であった。尿中には、カルボン酸体が最も多かった（投与量の 2.47%）。尿中に未変化体は定量できなかった。尿中代謝物のプロファイルは 2.7.2.3.1.1.3 で更に考察する。

本試験のパート 2 において、150 mg BID 投与のダブラフェニブ及び代謝物の定常状態における血漿中濃度の投与前値はサイクル 1～4 で同程度であり、50 mg BID 投与に比べて概ね高かった。なお、腫瘍バイオマーカーは 2.7.2.2.2.1.2.1.、FDG-PET は 2.7.2.2.2.1.2.2.、奏効率は 2.7.2.2.2.1.2.3.、QTc-濃度関係は 2.7.2.2.2.1.3.に要約する。本試験でのミダゾラムとの薬物相互作用の結果は 2.7.2.2.1.1.4.1.に、食事の影響の結果は 2.7.1.に記載した。

結論：

- 単回投与時のダブラフェニブの曝露量は投与量増加の割合に比例して増加したが、反復投与後には下回って増加した。投与量を 150 mg BID から 300 mg BID に増加した結果、ダブラフェニブの AUC(0-tau)は 43%増加したが、Ctau は増加しなかった。
- 1 日用量として 12～600 mg のダブラフェニブを QD、BID 又は TID で反復投与した結果、血漿中ダブラフェニブに蓄積はみられず、AUC(0-tau)の蓄積比（15 日目/1 日目）の平均値は全用量のコホートで 1.0 未満であった。150 mg BID 投与の 15 日目の AUC(0-tau)は 1 日目の AUC(0-inf)と比べて 47%低かった。ダブラフェニブ反復投与時の曝露量の減少はダブラフェニブ代謝の自己誘導に起因する可能性が考えられた。
- 尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比は反復投与で約 2 倍に上昇したことから、ダブラフェニブによる CYP3A4 活性の誘導が示唆された。
- ダブラフェニブの 3 種の代謝物の PK に関して、最終消失相の推移は水酸化体と未変化体で同程度であったが、カルボン酸体及び脱メチル体の消失速度はそれより遅かった。ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与の 15 日目の AUC の M/P 比（95% CI）は水酸化体で 0.84（0.65, 1.09）、カルボン酸体で 18.9（11.7, 30.6）、脱メチル体で 0.995（0.53, 1.88）であった。また、カルボン酸体及び脱メチル体は反復投与で蓄積した。

2.7.2.2.1.1.2.2.　BRF113468 試験（単回投与の PK、ゼラチン及び HPMC カプセル）

標題：An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutation-Positive Tumor

報告書の添付場所：5.3.1.1（生物薬剤学試験）

試験デザイン：本試験は BRAF V600 変異陽性の固形癌患者を対象に、ダブラフェニブの BA に及ぼす粒子径の影響（コホート 1；ゼラチンカプセル剤）及びダブラフェニブの PK に及ぼす高脂肪食の影響（コホート 2；HPMC カプセル剤）を評価するために計画した。HPMC カプセル剤とゼラチンカプセル剤の BA はコホート間で比較した。本試験では、単回投与後 96 時間まで経時的に採血した。

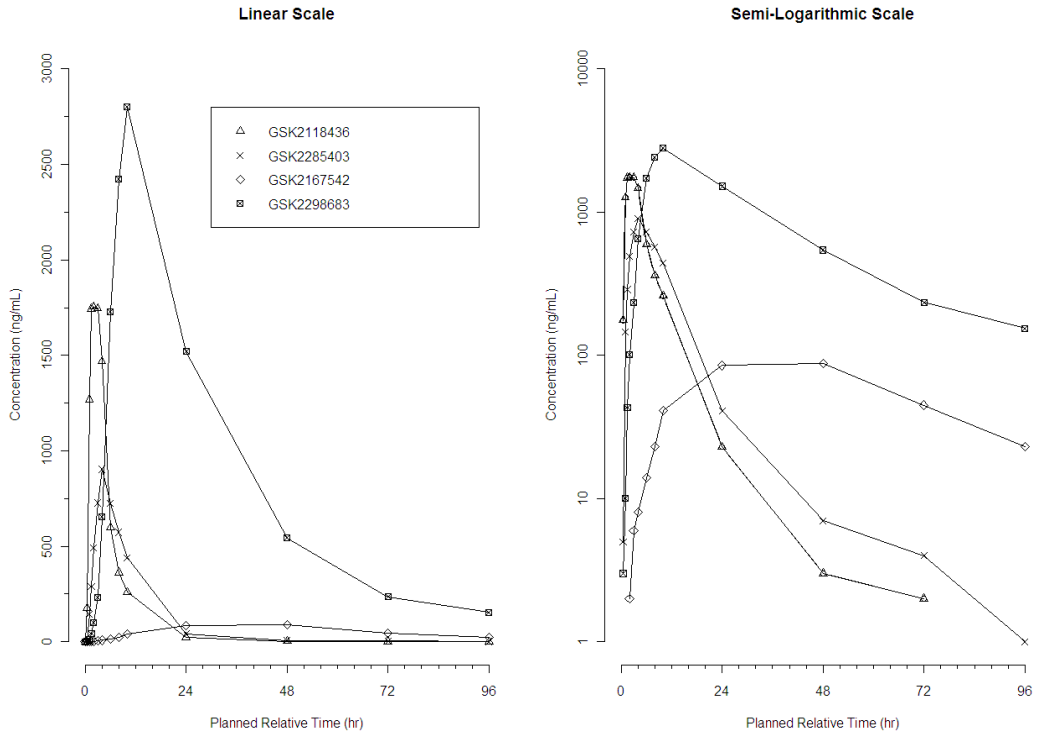
結果：粒子径の影響、食事の影響及び 2 種のカプセル剤の BA 比較の結果は 2.7.1.に記載した。ダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物の主な PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に要約する。また、血漿中濃度の中央値の推移を図 2.7.2.2-2 に示す。

コホート 2 の 14 例にダブラフェニブ HPMC カプセル剤を空腹時に単回投与した結果、血漿中濃度の tmax（中央値）はダブラフェニブで 2.0 時間、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体で各々4.0、10.0 及び 36.2 時間であった。血漿中濃度の t1/2（幾何平均値）は水酸化体で 9.7 時間と未変化体（8.4 時間）と同程度であったが、カルボン酸体及び脱メチル体は各々20.9 及び 22.2 時間であり、いずれも未変化体よりも長かった。単回投与後の AUC に関する各代謝物：未変化体の比（AUC M/P 比）は水酸化体で 0.9、カルボン酸体で 7.0、脱メチル体で 0.5 であった。

表 2.7.2.2-1　ダブラフェニブの HPMC カプセル剤 150 mg を空腹時に単回経口投与後の未変化体、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体の PK パラメータの要約表（BRF113468 試験）

パラメータ	ダブラフェニブ（未変化体）	水酸化体	カルボン酸体	脱メチル体
Tmax (hr)	2.0 (1.0-4.0)	4.0 (2.0-10.0)	10.0 (6.0-24.0)	36.2 (10.0-72.2)
Cmax (ng/mL)	2160 (56)	1009 (58)	2394 (64)	114 (54)
AUC(0-t) (ng.hr/mL)	11843 (49)	10390 (54)	77667 (53)	5871 (58)
AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	12120 (49) [1]	10812 (54) [1]	83346 (54)	6721 (32) [2]
t1/2 (hr)	8.4 (113) [1]	9.7 (85) [1]	20.9 (29)	22.2 (43) [2]
AUC の M/P 比 [3]	NA	0.9 (23) [1]	7.0 (71) [1]	0.5 (65)

M=代謝物；P=未変化体、NA=該当せず
幾何平均値 (CVb%)、tmax は中央値 (範囲)、N=14 (記載の無い場合)
1. N=13
2. N=6
3. 水酸化体及びカルボン酸体は AUC(0-inf)、脱メチル体は AUC(0-t)を算出した
Data Source: BRF113468, CSR, Table 16



△：GSK2118436＝ダブラフェニブ（未変化体）　　×：GSK2285403＝水酸化体
□：GSK2298683＝カルボン酸体　　◇：GSK2167542＝脱メチル体

図 2.7.2.2-2　　ダブラフェニブ 150 mg（HPMC カプセル剤）を空腹時に単回経口投与後の血漿中未変化体、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体濃度の中央値の推移（BRF113468 試験）

Data Source: BRF113468, CSR, Figure 5

結論：

- 水酸化体の t1/2 は未変化体と同程度であったが、カルボン酸体及び脱メチル体では未変化体よりも長かった。
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤 150 mg を空腹時単回投与後の AUC の M/P 比は水酸化体で 0.9、カルボン酸体で 7.0、脱メチル体で 0.5 であった。

2.7.2.2.1.1.2.3.　BRF113771 試験（パート D）（単回及び反復投与の PK、HPMC カプセル）

治験の標題：A Four-Part, Open-Label Study to Evaluate the Effects of Repeat Dose GSK2118436 on the Single Dose Pharmacokinetics of Warfarin, the Effects of Repeat Dose Oral Ketoconazole and Oral Gemfibrozil on the Repeat Dose Pharmacokinetics of GSK2118436, and the Repeat Dose Pharmacokinetics of GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutant Solid Tumors

BRF113771 試験でダブラフェニブの薬物相互作用を検討したパート A～C については「2.7.2.2.1.1.4. ダブラフェニブの薬物相互作用試験」中の 2.7.2.2.1.1.4.2.に要約する。

報告書の添付場所：5.3.3.4

試験デザイン：BRF113771 試験のパート D では、BRAF V600 変異陽性の固形癌患者 13 例にダブラフェニブの HPMC カプセル剤を単回及び反復投与したときの PK を検討する非盲検のコホートである。1 日目の 150 mg 単回投与後に 24 時間採血し、2～17 日目に 150 mg BID 反復投与した後、18 日目の 150 mg 投与後に 12 時間採血した。血漿中のダブラフェニブ及び代謝物の曝露量の用量比例性については、パート D のデータ（1 回 150 mg 投与）をパート B 及び C のデータ（1 回 75 mg 投与）と合わせて検討した。

結果：ダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物の主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-4～表 2.7.2.4-7 に要約する。血漿中ダブラフェニブ濃度は HPMC カプセル剤の 150 mg 単回投与後（1 日目）及び 150 mg BID 反復投与後（18 日目）で、それぞれ投与後 2 及び 1.5 時間に最大となった。BID 反復投与での血漿中ダブラフェニブに蓄積はみられなかった。18 日目の CL/F の幾何平均値（21.7 L/hr）は 1 日目（15.6 L/hr）と比べて高く、AUC(0-tau)の蓄積比（90% CI）は 0.73（0.62, 0.86）であったことから、ダブラフェニブの反復投与で代謝の自己誘導が示され、ゼラチンカプセル剤での結果（2.7.2.2.1.1.2.1.）と一致した。ダブラフェニブの t1/2（幾何平均値）は 1 日目で 4.15 時間、18 日目で 2.13 時間であった。Cmax の 18 日目/1 日目の比（90% CI）は 1.00（0.80, 1.24）であった。

血漿中水酸化体の tmax の中央値は未変化体と比べて 1 時間以上遅延したが、水酸化体の t1/2 は単回及び反復投与で未変化体と同程度であった。ダブラフェニブの BID 反復投与による水酸化体の蓄積は未変化体と同様に認められなかった。カルボン酸体の曝露量は単回及び反復投与後ともに未変化体よりも高かった。ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与後の血漿中にカルボン酸体及び脱メチル体の蓄積が確認された。18 日目の AUC(0-tau)の代謝物/未変化体比は水酸化体で 0.580、カルボン酸体で 10.7、脱メチル体で 0.759 であった。

パート B、C 及び D の単回投与時（1 日目）の血漿中ダブラフェニブを投与量で標準化した AUC(0-inf)の 150 mg/75 mg 比（90% CI）は 1.07（0.83, 1.38）、反復投与後（18 日目）の AUC(0-tau)の 150 mg/75 mg 比（90% CI）は 1.05（0.80, 1.36）であり、いずれも比の点推定値は 1 に近く、90% CI は 1 を含んだ。投与量で標準化したダブラフェニブの Cmax の 150 mg/75 mg 比の点推定値は 1 及び 18 日目ともに 1.17 と 1 を上回ったが、90% CI は 1 を含んだ。また、3 種の代謝物のいずれも投与量で補正した Cmax 及び AUC(0-tau)の 150 mg/75 mg 比の 90% CI は 1 を含んだ。

結論：

- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を用いて 150 mg BID 反復投与したとき、18 日目の血漿中ダブラフェニブの AUC は 1 日目と比べて低く、蓄積はみられなかった。この曝露量の減少はダブラフェニブ代謝の自己誘導によると考えられた。
- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を 150 mg BID 反復投与後には、水酸化体は未変化体と同程度の t1/2 を示し、蓄積はみられなかった。一方、カルボン酸体及び脱メチル体は未変化体よりも長い t1/2 を示し、蓄積が確認された。

- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を用いて 1 回 75 mg 及び 150 mg を投与したとき、ダブラフェニブ及び代謝物の曝露量は単回投与時及び反復投与後ともに投与量に比例して増加した。

2.7.2.2.1.1.2.4.　BRF116056 試験（国内第 I 相：単回及び反復投与の PK、HPMC カプセル）

治験の標題：An open-label, dose escalation, phase I study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetic profile of GSK2118436 in Japanese subjects with BRAF V600 mutation positive solid tumors

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：本試験は、第 I 相、非盲検、非対照の用量漸増試験であった。BRAF V600 変異陽性の固形癌を有する日本人患者 12 例を対象に、ダブラフェニブの単回及び反復投与における安全性、忍容性、PK 並びに有効性（予備的）を用量漸増投与法により検討した。2.7.2.では、ダブラフェニブの投与で得られた日本人患者での PK 成績について要約する。本試験はダブラフェニブの HPMC カプセル剤を用いて、投与量は 75 mg（n=3）、100 mg（n=3）及び 150 mg（n=6）の 3 用量とし、空腹時単回投与後の PK を検討する期間（サイクル 0 ; 7 日間）及び 21 日間を 1 サイクルとして 1 日 2 回（BID）空腹時反復投与する期間（サイクル 1 以降）で構成した。なお、サイクル 0 では 1 日目（Day -7）に単回投与を行い、2～7 日目は休薬した。PK 用の経時的な採血は単回投与時（サイクル 0）には投与前～投与 96 時間後まで、反復投与時にはサイクル 1 の 21 日目における朝の投与前～投与 12 時間後まで実施した。また、サイクル 1 の開始前（単回投与の 168 時間後）とサイクル 1 の 8 及び 15 日目の朝の投与前にも採血した。その他に反復投与の Week 6、9、12、Week 15 及び腫瘍の進行が確認された時にも各 1 回採血することとした。血漿中濃度の測定はダブラフェニブ（未変化体）及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）について行った。

結果：ダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物の主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-4～表 2.7.2.4-7 に要約する。また、75 及び 150 mg の用量での PK パラメータは 2.7.2.3.1.3.1.（日本人及び外国人におけるダブラフェニブの PK の比較）にも記載する。

本試験でダブラフェニブを投与した被験者は 12 例（75 mg BID 群：3 例、100 mg BID 群：3 例、150 mg BID 群：6 例）であった。

ダブラフェニブは経口投与後に速やかに吸収され、血漿中ダブラフェニブの tmax（中央値）は各用量の単回投与後で約 1～4 時間、21 日間 BID 反復投与後で約 1～3 時間であった。血漿中ダブラフェニブ及び 3 種の代謝物の曝露量については、75 mg BID 群と 100 mg BID 群の間では投与量増加に伴い増加したが、100 mg BID 群と 150 mg BID 群の間は同程度であった（付録の表 2.7.2.4-4～表 2.7.2.4-7）。150 mg を単回投与時の AUC(0-inf)の M/P 比（幾何平均値）は水酸化体が約 0.8、カルボン酸体が約 8.8、脱メチル体が約 0.5 であり、カルボン

酸体では未変化体よりも高かった。同様に、150 mg BID 反復投与後の AUC(0-tau)の M/P 比は水酸化体が約 0.7、カルボン酸体が約 13.5、脱メチル体が約 0.8 であった。

各用量の BID 反復投与後の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は単回投与時と比べて約 40%減少しており（R_0：約 0.53～0.62）、ダブラフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。同用量での各代謝物の R_0 は水酸化体が約 0.7、カルボン酸体が約 2.9、脱メチル体が約 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した。また、t1/2 は一定しなかったが、150 mg 単回投与時の t1/2（幾何平均値）は、ダブラフェニブの約 5 時間、水酸化体の約 11 時間に対し、カルボン酸体及び脱メチル体では約 21～22 時間と長かった。

ダブラフェニブ及び代謝物のトラフ濃度は Week 6 以降でばらつきがみられるものの、Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

結論：

- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を 75、100 及び 150 mg 単回投与及び BID 反復投与時の吸収は速やかであった。
- BID 反復投与後の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は単回投与時の AUC(0-12)に比べて約 40%減少しており、ダブラフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。
- 単回及び反復投与後の血漿中ダブラフェニブ及び 3 種の代謝物の曝露量に関して、75 mg BID 群と 100 mg BID 群の間では投与量増加に伴う曝露量の上昇が認められたが、100 mg BID 群と 150 mg BID 群の間では同程度であった。

2.7.2.2.1.1.2.5.　BRF113463 試験（ADME／マスバランス、懸濁液）

治験の標題：An Open-Label Study to Characterize the Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination of a Single Oral ^{14}C Labeled Dose of GSK2118436 in Subjects with BRAF mutant Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.3.2

試験デザイン：本試験は、第 I 相の非盲検試験であり、BRAF V600 変異陽性の腫瘍患者に[^{14}C]ダブラフェニブの懸濁液を単回経口投与したときのダブラフェニブの ADME／マスバランスを検討した。全被験者に[^{14}C]ダブラフェニブの 95 mg（80 μCi）を懸濁液で経口投与した。なお、血液は投与後 10 日まで採取した。

結果：4 例の被験者を組み入れ、全例で試験を完了した。経口投与した[^{14}C]ダブラフェニブの放射能の総回収率（平均値）は投与量の 93.8%（範囲：88.4～100%）であった。放射能の大部分は糞中から回収された（投与量の 71.1%）。放射能の尿中回収率（平均値）は 22.7%であった。尿中に未変化体は検出されなかった（2.7.2.3.1.1.4.）。放射能の赤血球結合は僅かであり、放射能の血液/血漿比（平均値）は投与後 0.5～216 時間で 0.48～0.69 であった。血漿中の主な薬物関連物質は未変化体及び既知の代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）であった（放射能の約 76%）。ダブラフェニブは血漿中放射能の約 11%を占めた

が、血漿中ではカルボン酸体が最も多く検出された（血漿中の薬物関連物質の約 54%）（2011N128751_00）。

ダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物の主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-4～表 2.7.2.4-7 に要約する。血漿中ダブラフェニブの tmax（中央値）は約 1.0 時間であった。血液及び血漿中の放射能の tmax（中央値）は各々5.0 及び 3.0 時間であり、未変化体に比べて遅延し、代謝物生成後に全身循環していることと一致した。血漿中の水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体の濃度は投与後約 3、10 及び 30 時間に最大となった。血漿中ダブラフェニブの t1/2（幾何平均値）は 5.3 時間であり、水酸化体の t1/2 は 5.7 時間で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 は未変化体に比べて長く、各々17.5 及び 20.4 時間であった。血漿中放射能の t1/2 は 26.4 時間であり、未変化体より消失の遅い代謝物が存在することを支持した。AUC(0-inf)の M/P 比は水酸化体で約 0.75、カルボン酸体で約 4.9、脱メチル体で約 0.26 であった。

結論：

- [^{14}C]ダブラフェニブを経口投与後の放射能の総回収率（平均値）は投与量の 93.8%（範囲：88.4～100%）であった。
- 放射能の大部分は糞中から回収された（投与量の 71.1%）。
- 放射能の尿中回収率は 22.7%であった。
- 放射能の赤血球結合は僅かであった。
- 血漿中の主な薬物由来成分（放射能の約 76%）は未変化体及び既知の代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）であった。
- 血漿中には、カルボン酸体が最も多く検出された（血漿中薬物関連物質の約 54%）。

2.7.2.2.1.1.2.6.　BRF113479 試験（静脈内投与の PK）

治験の標題：Determination of the Absolute Bioavailability of GSK2118436 Following a Single Oral Dose Co-Administered with an Intravenous Radiolabelled Microtracer of GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutant Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.1.1（生物薬剤学試験）

試験デザイン：本試験は BRAF V600 変異陽性の固形癌患者を対象とした、第 I 相、単施設、1 期、非盲検試験であり、ダブラフェニブの 150 mg 単回経口投与とマイクロトレーサーの単回静脈内投与を組み合わせた絶対的 BA 試験であった。各被験者にはダブラフェニブ 150 mg（75 mg HPMC カプセル剤×2）を空腹時に単回経口投与し、その 1.75 時間後から、[^{14}C]ダブラフェニブの 50 µg を 15 分間単回静脈内投与した。PK 用試料は投与後 72 時間まで採取した。HPMC カプセル剤の絶対的 BA の結果は 2.7.1.に記載した。本項では、ダブラフェニブを静脈内投与したときの PK ついて要約する。

結果：ダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物の主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-4～表 2.7.2.4-7 に要約する。

被験者 4 例にダブラフェニブを静脈内投与後の血漿中ダブラフェニブの最終消失相の t1/2（幾何平均値）は約 2.6 時間であった（単回経口投与後は約 4.8 時間）。静脈内投与後の血漿 CL の幾何平均値は 12.0 L/hr であり、ダブラフェニブの血液/血漿比は約 0.5 であったこと（2.7.2.3.1.1.2.）から、血液 CL は 24.0 L/hr に相当する。肝血流量を 81 L/hr とすると血液 CL は肝血流量の約 30%であり、ダブラフェニブは肝除去率の低い薬物であることが示された。静脈内投与後の Vdss は 45.5 L と比較的小さく、ヒト総体液量と同程度であった。血漿中放射能のうち未変化体が占める割合は血漿中放射能及び[^{14}C]ダブラフェニブの AUC(0-inf)の各幾何平均値（43.9 及び 4.2 ng.hr/mL）から算出した結果、約 9.6%であった。放射能の最終消失相の t1/2 は 18.3 時間と未変化体よりも長く、消失の遅い代謝物が存在することと合致した。

結論：

ダブラフェニブの静脈内投与後の PK に関して：

- ダブラフェニブの静脈内投与後の血漿 CL は 12.0 L/hr と肝血流量より低かった。
- 静脈内投与後のダブラフェニブの Vdss は 45.5 L であった。
- 静脈内投与後のダブラフェニブの t1/2 は約 2.6 時間であった。

2.7.2.2.1.1.3.　適用対象の患者集団におけるダブラフェニブの薬物動態

2.7.2.2.1.1.3.1.　海外の悪性黒色腫患者の試験（ダブラフェニブ単剤）

海外の BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者におけるダブラフェニブ単剤投与での PK を、第 I 相の BRF112680 試験（FTIH；ゼラチンカプセル剤）、第 II 相の BRF113710 試験（ゼラチンカプセル剤）、第 II 相の BRF113929 試験（脳転移患者；HPMC カプセル剤）及び第 III 相の BRF113683 試験（HPMC カプセル剤）で評価した。各試験におけるダブラフェニブの PK プロファイルを図 2.7.2.2-3 に示す。ほとんどの検体は投与直前に採取されたものであったが、前回の投与から採血までの時間の分布からダブラフェニブの PK プロファイルを解析した。これらの試験で得られた血漿中ダブラフェニブ濃度のデータを併合して母集団 PK 解析を実施した（2.7.2.3.1.1.5.）。ダブラフェニブの HPMC カプセル剤の試験（BRF113929 試験及び BRF113683 試験）での血漿中濃度はゼラチンカプセル剤の試験（BRF112680 試験及び BRF113710 試験）よりも高かった。また、非臨床データでは、ダブラフェニブの血中濃度を 26 ng/mL（血漿中濃度：48 ng/mL）に維持した試験で異種移植腫瘍に対する増殖抑制効果が認められた（2.7.2.2.2.1.1.）。150 mg BID 投与の臨床試験では、大半の被験者で 12 時間の投与間隔で投与したときの血漿中ダブラフェニブ濃度のほとんどは上記の閾値を上回っていた。また、in vitro での IC50 がダブラフェニブの約 0.9～12 倍である脱メチル体（表 2.7.2.3-2）の t1/2 は長いことから、臨床使用時の投与間隔の最終時点（トラフ時）における薬理活性に代謝物が寄与する可能性が考えられた。

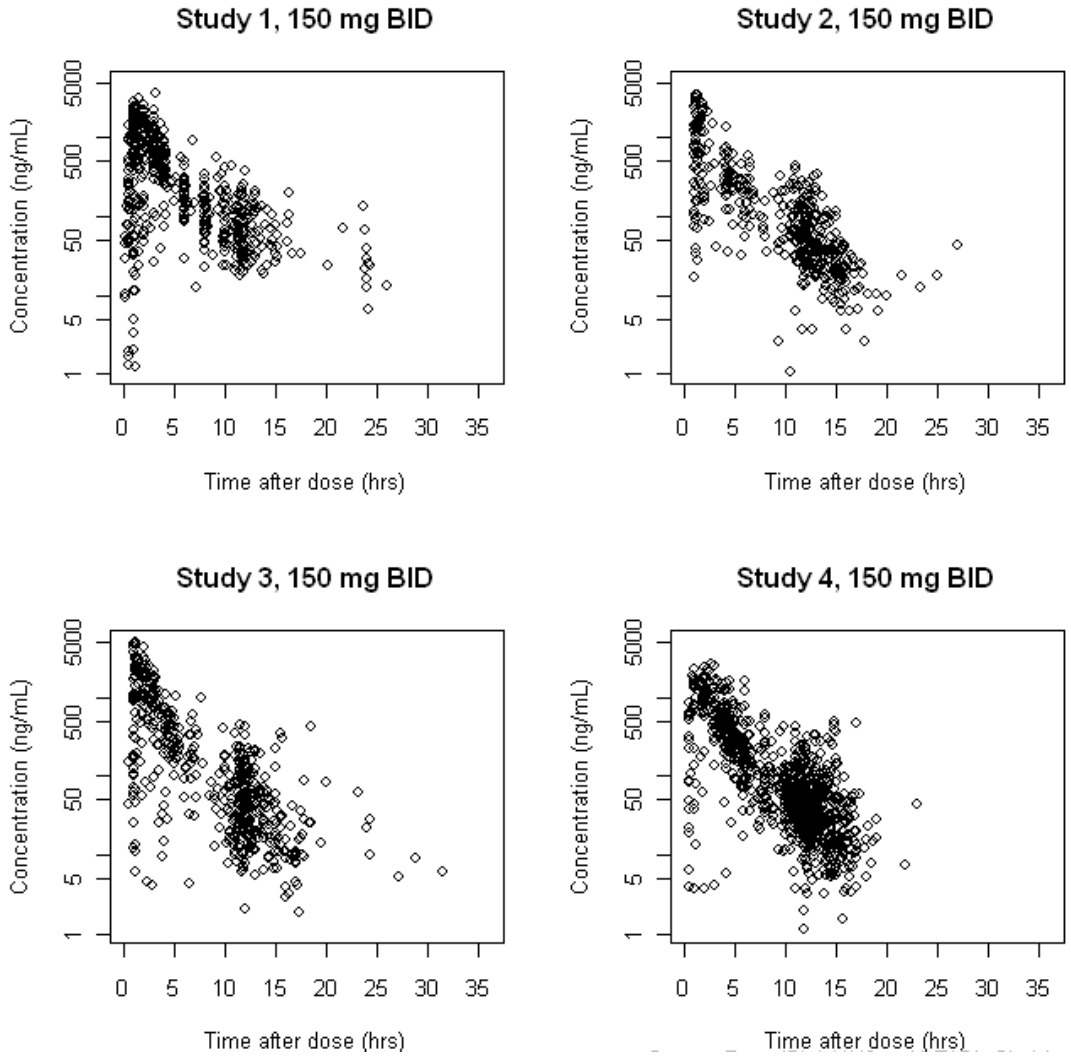


図 2.7.2.2-3　　ダブラフェニブ 150 mg BID 投与した BRF112680 試験（Study 1；FTIH）、BRF113710 試験（Study 2；第 II 相）、BRF113929 試験（Study 3；第 II 相；脳転移患者）及び BRF113683 試験（Study 4；第 III 相）の悪性黒色腫患者における血漿中ダブラフェニブ濃度-時間データ

BRF112680 試験及び BRF113710 試験：ゼラチンカプセル剤
BRF113929 試験及び BRF113683 試験：HPMC カプセル剤
Data Source: Dabrafenib PPK report, 2011N113667_00, Figure 1

2.7.2.2.1.1.3.1.1.　　BRF113710 試験（Study 2：第 II 相、ゼラチンカプセル）

治験の標題：A Phase II single-arm, open-label study of GSK2118436 in BRAF-mutant metastatic melanoma

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：本試験ではダブラフェニブのゼラチンカプセル剤を 150 mg BID 投与した。血漿中ダブラフェニブ及び代謝物濃度を測定するため、3 週目（投与前及び投与後 1～3 時

間の間）、並びに 6、9、12、20 及び 28 週目（午前の投与前又は午後の投与後約 4～8 時間の間）に採血した。

結果：87 例で PK を評価した。血漿中のダブラフェニブ及び代謝物の投与前値の平均値は 3～28 週目までを通して概ね一定であった。投与前値の中央値はカルボン酸体が最も高く（2787～3380 ng/mL）、次いで脱メチル体が高く（218～255 ng/mL）、未変化体（34.3～55.5 ng/mL）及び水酸化体（51.9～74.6 ng/mL）は低かった。投与後 1～3 及び 4～8 時間の濃度は想定されたように投与前値よりも高かった。

結論：

- ダブラフェニブ及び代謝物の投与前値は 3～28 週目までを通して概ね一定であった。

2.7.2.2.1.1.3.1.2.　BRF113929 試験（Study 3：第 II 相；脳転移、HPMC カプセル）

治験の標題：A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain (BREAK-MB)

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：本試験では、ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を 150 mg BID 投与した。血漿中ダブラフェニブ及び代謝物濃度を測定するため、コホート A（脳転移に対する局所治療歴がない患者）及び B（脳転移に対する局所治療歴のある患者）において、4 週目（投与前及び投与後 1～3 時間の間）、並びに 8、16、24 及び 32 週目（午前の投与前又は午後の投与後約 4～8 時間の間）に採血した。

結果：コホート A 及び B で合計 152 例の被験者（A：75 例、B：77 例）で本試験の PK を評価した。両コホートとも、血漿中のダブラフェニブ及び代謝物の投与前値の中央値の推移には、4～16 週目まで傾向はみられず、概ね一定であった。16 週目以降に投与前値を測定できた被験者数は 10 例以下であったため、全ての週を通して投与前値の中央値を比較することは困難であった。投与前値の中央値はカルボン酸体が最も高く（2002～4736 ng/mL）、次いで脱メチル体が高く（286～479 ng/mL）、水酸化体（45.1～137 ng/mL）及び未変化体（27.2～109 ng/mL）は低かった。投与後 1～3 及び 4～8 時間における濃度は想定されたように投与前値よりも高かった。

結論：

- ダブラフェニブ及び代謝物の投与前値は 4～16 週目まで概ね一定であった。

2.7.2.2.1.1.3.1.3.　　BRF113683 試験（Study 4：第 III 相、HPMC カプセル）

治験の標題：A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma

報告書の添付場所：5.3.5.1

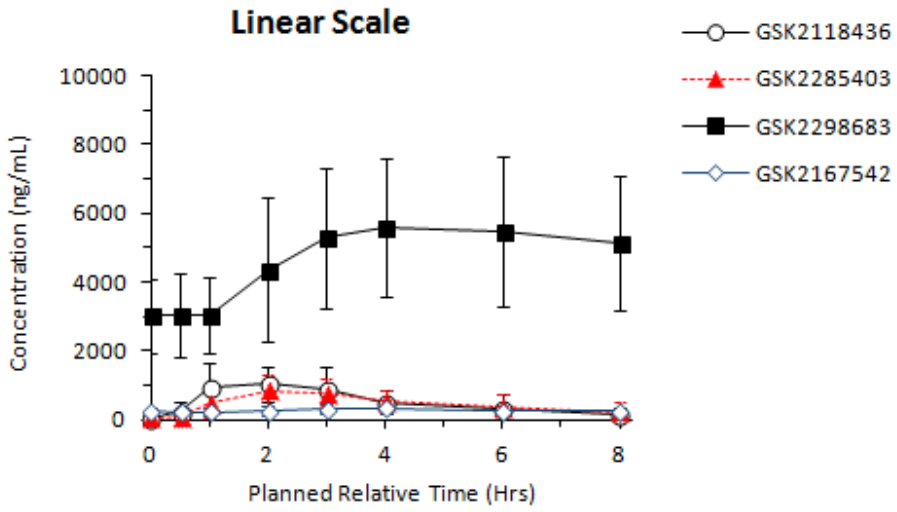
試験デザイン：本試験では、ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を 150 mg BID 投与した。血漿中ダブラフェニブ及び代謝物濃度を測定するため、全被験者を対象に、3、6、9、12、18 及び 24 週目（午前の投与前及び午後の投与後約 4～8 時間の間）に採血した。一部の被験者では、ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を反復投与したときのダブラフェニブ及び代謝物の PK パラメータを算出するため、6 週目に経時的に採血した。

結果：183 例を PK 解析対象集団とした。血漿中濃度の投与前値（中央値）の範囲は、ダブラフェニブ（未変化体）が 30～49 ng/mL、水酸化体が 48～67 ng/mL、カルボン酸体が 2856～3561 ng/mL、脱メチル体が 282～316 ng/mL であり、24 週目まで概ね一定であった。一部の被験者（19 例）で 6 週目に経時的に採血して検討したダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与時の PK は速やかな吸収を特徴とし（未変化体の tmax：1.9 時間）、未変化体の AUC(0-tau)及び Cmax の幾何平均値（%CV）は各々4341 ng.hr/mL（38%）及び 1478 ng/mL（37%）であった（表 2.7.2.2-2）。AUC(0-tau)の M/P 比は水酸化体が約 0.9、カルボン酸体が約 11.5、脱メチル体が約 0.7 であった。ダブラフェニブ及び代謝物の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2-4 に示す。水酸化体の濃度は未変化体と並行して低下したが、カルボン酸体及び脱メチル体についてはピーク/トラフ比が小さく、消失は遅いと考えられた。

表 2.7.2.2-2　　投与 6 週目におけるダブラフェニブの未変化体及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体、脱メチル体）の血漿中 PK パラメータの要約表（BRF113683 試験）

パラメータ	ダブラフェニブ（未変化体）	水酸化体	カルボン酸体	脱メチル体
AUC(0-tau) (hr.ng/mL)	4341 (38)	4067 (38)	51485 (39)	3068 (35)
Cmax (ng/mL)	1478 (37)	1009 (36)	6153 (33)	347 (40)
Ctau (ng/mL)	26.1 (119)	46.3 (124)	2805 (46)	235 (45)
tmax (hr)	1.93 (0.92, 6.00)	2.00 (1.00, 6.00)	5.93 (2.00, 8.00)	4.00 (0.00, 8.00)
AUC(0-tau)の M/P 比	NA	0.911 (24)	11.5 (43)	0.726 (38)

M=代謝物、P=未変化体 (ダブラフェニブ)、NA=該当せず
幾何平均値 (CVb%)、tmax は中央値 (範囲)
n=17 (19 例中 2 例は 6 週目に 1 日量 200 mg が投与されたため、要約統計量より除外した。
Data Source: BRF113683, CSR, Table 54、Table 10.0014～Table 10.0016



GSK2118436:ダブラフェニブ, GSK2285403:水酸化体, GSK2298683:カルボン酸体, GSK2167542:脱メチル体

図 2.7.2.2-4　　投与 6 週目におけるダブラフェニブの未変化体及び代謝物（水酸化体、カルボン酸体、脱メチル体）の血漿中濃度の平均値の推移（BRF113683 試験）

Data Source: BRF113683, CSR, Figure 11 及び Figure 12

結論：

- ダブラフェニブ及び代謝物の投与前値は 3～24 週目まで概ね一定であった。
- 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 6 週目の血漿中未変化体の AUC(0-tau)、Cmax 及び Ctau の幾何平均値は各々4341 ng.hr/mL、1478 ng/mL 及び 26.1 ng/mL であった。

2.7.2.2.1.1.4.　　ダブラフェニブの薬物相互作用試験

本項では、BRF112680 試験及び BRF113771 試験での薬物相互作用に関する成績を記載する。BRF112680 試験で尿中の 6-β-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比が上昇したことから、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）との薬物相互作用を追加検討した（2.7.2.2.1.1.4.1.）。

BRF113771 試験では、パート A～C でダブラフェニブと 3 種の薬物（ワルファリン、ケトコナゾール、gemfibrozil）との薬物相互作用の可能性を検討した（2.7.2.2.1.1.4.2.）。なお、ダブラフェニブとトラメチニブの併用の BRF113220 試験（併用の第 I/II 相）で検討した両薬物間の相互作用に関する成績は「2.7.2.2.1.3. ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の薬物動態」の 2.7.2.2.1.3.1.1.に要約する。

上記以外に、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の脳転移患者を対象にした BRF113929 試験（第 II 相）で薬物相互作用試験を計画した。この患者集団は酵素誘導の影響を受けやすい抗炎症薬デキサメタゾンで治療されることが多いため、本試験に薬物相互作用試験を含めた。しかし、デキサメタゾンの安定用量を使用していることを本試験への参加条件とした結果、ほとんどの患者でデキサメタゾンの用量は一定でないため被験者の確保が困難であり、PK 検体を採取できたのは 2 例のみであった。その結果を 2.7.2.3.1.1.7.4.で考察する。

2.7.2.2.1.1.4.1.　BRF112680 試験（FTIH；ミダゾラム DDI サブスタディ、ゼラチンカプセル）

治験の標題：A Phase I, Open-Label, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Subjects with Solid Tumor; Midazolam Substudy

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：BRF112680 試験（FTIH）のパート 2 の一部の被験者を対象として、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）単回投与時の PK に及ぼすダブラフェニブの反復投与の影響を評価した。ミダゾラム（3 mg、溶液）をベースライン時（-1 日目；単剤投与）及びダブラフェニブの 150 mg BID 反復投与後（15 日目；ダブラフェニブの投与 1 時間後）に各々単回経口投与した。ミダゾラムの PK を解析するため、-1 及び 15 日目に 24 時間にわたり採血した。

結果：ミダゾラムの PK パラメータは付録の表 2.7.2.4-8 に要約する。ミダゾラムの薬物相互作用の評価対象は 12 例であった。ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与後のミダゾラムの曝露量は減少し（表 2.7.2.2-3）、t1/2（中央値）は短縮した（-1 日目：4.5 時間、15 日目：2.2 時間）ことから、ダブラフェニブの反復投与はミダゾラムの消失速度を増加すると考えられた。この結果より、ダブラフェニブは CYP3A4 活性を誘導することが示された。

表 2.7.2.2-3　ミダゾラムの単剤投与時及びダブラフェニブの反復投与後に併用投与時の PK パラメータの要約（BRF112680 試験）

PK パラメータ	N	幾何最小二乗平均値		比 [a]	比の 90% CI	
		ミダゾラム 3 mg + ダブラフェニブ 150 mg BID（15 日目）	ミダゾラム 3 mg（-1 日目）		下限	上限
AUC(0-inf) (hr.ng/mL)	12	12.8	49.4	0.258	0.210	0.318
AUC(0-t) (hr.ng/mL)	12	11.0	46.8	0.234	0.183	0.300
Cmax (ng/mL)	12	6.38	16.4	0.388	0.241	0.626

a. ミダゾラム+ダブラフェニブ併用/ミダゾラム単剤比
Data Source: BRF112680, CSR, Table 55

結論：ダブラフェニブの 150 mg BID 反復投与後には、ミダゾラムの Cmax 及び AUC が減少したことから、ダブラフェニブは CYP3A4 代謝を誘導すると考えられた。

2.7.2.2.1.1.4.2.　BRF113771 試験（パート A～C）（DDI 試験、HPMC カプセル）

治験の標題：A Four-Part, Open-Label Study to Evaluate the Effects of Repeat Dose GSK2118436 on the Single Dose Pharmacokinetics of Warfarin, the Effects of Repeat Dose Oral Ketoconazole and Oral Gemfibrozil on the Repeat Dose Pharmacokinetics of GSK2118436, and the Repeat Dose Pharmacokinetics of GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutant Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.3.4

試験デザイン：本試験はパート A～D（異なる被験者での 4 コホート）であり、パート A～C でダブラフェニブの薬物相互作用の可能性について検討した。ダブラフェニブは HPMC カプセル剤を使用した。なお、本試験のパート D はダブラフェニブの HPMC カプセル剤を単剤で反復投与したときの PK プロファイルを検討するコホートである（2.7.2.2.1.1.2.3.）。

パート A では、CYP3A4 の誘導作用を有する薬物であるダブラフェニブが CYP2C の酵素に影響を及ぼす可能性について、CYP2C9 基質であるワルファリンの S 体を対象に検討した。被験者にはワルファリン 15 mg を試験 1 日目には単剤で、22 日目にはダブラフェニブと併用で各々単回経口投与した。試験 8～29 日目にはダブラフェニブを単剤で 150 mg BID 反復投与した。ワルファリンの各投与後に 7 日間経時的に採血し、血漿中ワルファリンの S 体（CYP2C9 の基質）及び R 体（CYP3A4 及び 1A2 の基質）濃度を測定した。

パート B 及び C では、各々ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬物）及び gemfibrozil（強力な CYP2C8 阻害作用を有する薬物）によるダブラフェニブに対する影響を検討した。1～22 日目にダブラフェニブを 75 mg BID 反復投与し（但し、1 日目は単回投与）、19～22 日目には、パート B ではケトコナゾールの 400 mg QD 反復経口投与、パート C では gemfibrozil の 600 mg BID 反復経口投与を併用した。パート B 及び C ともに 18 日目におけるダブラフェニブ単剤の反復投与時の PK を測定するとともに、22 日目における CYP 阻害作用を有する薬物（ケトコナゾール又は gemfibrozil）の併用投与後のダブラフェニブの PK を測定した。また、1 日目にダブラフェニブ単剤の 75 mg 単回投与後の PK も測定した。

パート A の結果：

本試験のパート A でのワルファリンの S 体及び R 体の PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-8 に要約する。ダブラフェニブの 150 mg BID 反復投与後のワルファリン併用単回投与では、ワルファリン単剤の単回投与と比べて、ワルファリンの S 体の AUC(0-inf)は 37%低下、Cmax は 18%増加し、R 体の AUC(0-inf)は 33%低下、Cmax は 19%増加した（表 2.7.2.2-4）。ダブラフェニブの 150 mg BID とワルファリン併用投与はワルファリンの S 体及び R 体の tmax に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-4　　ワルファリン 15 mg の単剤単回投与後、及びダブラフェニブ 150 mg BID 投与後にワルファリン 15 mg を併用単回投与後の血漿中ワルファリンの S 及び R 体の AUC 及び Cmax の比較（BRF113771 試験；パート A）

PK パラメータ	N	幾何最小二乗平均値		比 [a]	比の 90% CI	
		ワルファリン 15 mg + ダブラフェニブ 150 mg BID（22 日目）	ワルファリン 15 mg（1 日目）		下限	上限
S 体						
AUC(0-inf) (ng.h/mL)	13	17815	28201	0.63	0.59	0.68
Cmax (ng/mL)	14	956	808	1.18	1.02	1.37
R 体						
AUC(0-inf) (ng.h/mL)	13	38660	58109	0.67	0.62	0.71
Cmax (ng/mL)	14	985	828	1.19	1.08	1.31

a. ワルファリン + ダブラフェニブ併用/ワルファリン単剤比
Data Source: BRF113771, CSR, Table 32 及び Table 34

パート B 及び C の結果：

BRF113771 試験のパート B 及び C におけるダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物の主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-4～表 2.7.2.4-7 の BRF113771 のパート B 及びパート C の欄に要約する。パート B において、ケトコナゾール 400 mg QD とダブラフェニブ 75 mg BID の併用経口投与後には、ダブラフェニブ単剤の 75 mg BID 投与と比べて、ダブラフェニブの AUC(0-tau)は 71%増加し、Cmax は 33%増加した（表 2.7.2.2-5）。

表 2.7.2.2-5　　ダブラフェニブ単剤の 75 mg BID 投与後（18 日目）及びケトコナゾール 400 mg QD+ダブラフェニブ 75 mg BID 併用投与後（22 日目）の血漿中ダブラフェニブの AUC 及び Cmax の比較（BRF113771 試験；パート B）

PK パラメータ	N	幾何最小二乗平均値		比 [a]	比の 90% CI	
		ケトコナゾール 400 mg QD + ダブラフェニブ 75 mg BID（22 日目）	ダブラフェニブ 75 mg BID（18 日目）		下限	上限
AUC(0-tau) (ng.h/mL)	15	5084	2966	1.71	1.55	1.90
Cmax (ng/mL)	15	1285	966	1.33	1.14	1.55

a. ケトコナゾール + ダブラフェニブ併用/ダブラフェニブ単剤比
Data Source: BRF113771, CSR, Table 38

パート C で gemfibrozil の 600 mg BID とダブラフェニブ 75 mg BID の併用投与後には、ダブラフェニブ単剤の 75 mg BID 投与と比べて、血漿中ダブラフェニブの AUC(0-tau)は 47%増加したが、Cmax に変化は認められなかった（表 2.7.2.2-6）。

表 2.7.2.2-6　ダブラフェニブ単剤の 75 mg BID の投与後（18 日目）及び gemfibrozil の 600 mg BID＋ダブラフェニブ 75 mg BID 併用投与後（22 日目）の血漿中ダブラフェニブの AUC 及び Cmax の比較（BRF113771 試験；パート C）

PK パラメータ	N	幾何最小二乗平均値		比 [a]	比の 90% CI	
		Gemfibrozil の 600 mg BID +ダブラフェニブ 75 mg BID（22 日目）	ダブラフェニブ 75 mg BID（18 日目）		下限	上限
AUC(0-tau) (ng.h/mL)	16	4835	3288	1.47	1.20	1.80
Cmax (ng/mL)	16	1117	1137	0.98	0.75	1.29

a. gemfibrozil + ダブラフェニブ併用/ダブラフェニブ単剤比
Data Source: BRF113771, CSR, Table 38

ダブラフェニブの血漿中代謝物に関しては、ケトコナゾール併用投与により、水酸化体及び脱メチル体の曝露量が増加したが、カルボン酸体の曝露量は減少した（表 2.7.2.2-7）。AUC(0-tau)の M/P 比は水酸化体及び脱メチル体ではケトコナゾールとの併用投与の前後で同程度であったが、カルボン酸体ではケトコナゾールの併用投与後にはダブラフェニブ単剤投与時と比べて約 16%減少した。

表 2.7.2.2-7　ダブラフェニブ単剤の 75 mg BID 投与後（18 日目）及びケトコナゾール 400 mg QD+ダブラフェニブ 75 mg BID 併用投与後（22 日目）のダブラフェニブの血漿中代謝物の AUC 及び Cmax の比較（BRF113771 試験；パート B）

代謝物	N	幾何最小二乗平均値		比 [a]	比の 90% CI	
		ケトコナゾール 400 mg QD +ダブラフェニブ 75 mg BID（22 日目）	ダブラフェニブ 75 mg BID（18 日目）		下限	上限
AUC(0-tau) (ng.h/mL)						
水酸化体	15	3963	2181	1.82	1.61	2.05
カルボン酸体	15	33729	40165	0.84	0.73	0.96
脱メチル体	15	3233	1920	1.68	1.47	1.93
Cmax (ng/mL)						
水酸化体	15	607	478	1.27	1.07	1.50
カルボン酸体	15	3347	4242	0.79	0.68	0.92
脱メチル体	15	411	239	1.72	1.49	1.99

a. ケトコナゾール + ダブラフェニブ併用/ダブラフェニブ単剤比
Data Source: BRF113771, CSR, Table 42 及び Table 43

Gemfibrozil の併用投与では、ダブラフェニブの代謝物の曝露量に対する明らかな影響はみられなかった（表 2.7.2.2-8）。AUC(0-tau)の M/P 比は 3 種の代謝物ともに gemfibrozil 併用投与とダブラフェニブ単剤投与の間でほとんど変化しなかった。

表 2.7.2.2-8　ダブラフェニブ単剤の 75 mg BID 投与後（18 日目）及び gemfibrozil の 600 mg BID＋ダブラフェニブ 75 mg BID 併用投与後（22 日目）のダブラフェニブの血漿中代謝物の AUC 及び Cmax の比較（BRF113771 試験；パート C）

代謝物	N	幾何最小二乗平均値		比 [a]	比の 90% CI	
		Gemfibrozil の 600 mg BID +ダブラフェニブ 75 mg BID （22 日目）	ダブラフェニブ 75 mg BID （18 日目）		下限	上限
AUC(0-tau) (ng.h/mL)						
水酸化体	16	2750	2425	1.13	0.96	1.34
カルボン酸体	16	45617	42269	1.08	1.00	1.16
脱メチル体	16	2267	2203	1.03	0.85	1.24
Cmax (ng/mL)						
水酸化体	16	470	526	0.90	0.75	1.07
カルボン酸体	16	4479	4291	1.04	0.96	1.13
脱メチル体	16	278	266	1.04	0.88	1.25

a. Gemfibrozil＋ ダブラフェニブ併用/ダブラフェニブ単剤比
Data Source: BRF113771, CSR, Table 42 及び Table 43

結論：

- ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与はワルファリン単回投与後におけるワルファリンの S 体（CYP2C9 の基質）及び R 体（CYP3A4 及び 1A2 の基質）の AUC を減少させ、Cmax をわずかに増加させた。
- ケトコナゾールとの併用により、ダブラフェニブの定常状態における曝露量は増加した。ケトコナゾールとの併用投与により、水酸化体及び脱メチル体では単剤投与時より増加し、カルボン酸体では低下した。
- Gemfibrozil との併用により、ダブラフェニブの定常状態における曝露量は増加したが、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体の曝露量には影響はなかった。
- ダブラフェニブを強力な CYP3A4 又は 2C8 の阻害作用を有する薬物と併用するときには注意が必要である。

2.7.2.2.1.1.4.3.　海外で実施中の薬物相互作用試験

本 CTD 作成時には、海外で、BRAF V600 変異陽性の腫瘍患者を被験者とした以下の薬物相互作用試験が実施されている。

- ダブラフェニブとリファンピシン（強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬物）及びラベプラゾール（胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害薬）との薬物相互作用試験（200072 試験：20[redacted]年[redacted]月報告予定）
- ダブラフェニブとロスバスタチン（OATP1B1/1B3 の基質薬物）及びミダゾラム（CYP3A4 基質薬物）との薬物相互作用試験（200919 試験：20[redacted]年[redacted]月報告予定）

2.7.2.2.1.2.　トラメチニブの薬物動態

2.7.2.2.1.2.1.　関連する非臨床 PK データ

In vitro 及び in vivo の非臨床試験でトラメチニブの ADME を検討した（メキニスト CTD 2.4.3.）。F には種差があり、マウス及びイヌでは高く（各々、>100 及び 86%）、ラット及びサルでは中等度（各々42 及び 49%）であった（メキニスト CTD 2.6.4.3.1.1.）。トラメチニブの固有クリアランスはヒトの遺伝子組み換え CYP 酵素、並びにマウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞では低かったが、サルの肝ミクロソーム及び肝細胞では高かった。トラメチニブの非臨床での PK は動物種（マウス、ラット、イヌ及びサル）で類似した。マウス、ラット、イヌ及びサルでの CL は各々3.5、5.7、2.5 及び 14.5 mL/min/kg と概ね低かった（肝血流量の 30%以下）。t1/2 は 3.7 時間（マウス）～14.5 時間（イヌ）であった。定常状態到達後のトラメチニブの曝露量は概ね用量に比例的であった。Vd は 0.9～5.1 L/kg であり、広範な組織への分布が示唆された。

ラット及びイヌでの主排泄経路は、いずれも糞中（ラットで投与量の>80%、イヌで >60%）であり、尿中排泄率はラットで投与量の 1%未満、イヌで 7%未満であった。ラット及びイヌで投与量の大部分は投与後 72 時間までに尿糞中から回収されたが、投与放射能のうちの少量は試験終了時でも排泄が持続したことから、体内からの排泄は遅いことが示された（t1/2 が長いことと合致した）。放射能の回収率は、ラットでは投与量の>90%、イヌでは>80%と高かった。ラットでの胆汁及び尿中の回収率は各々投与量の 40.6 及び 1%未満であったことから、経口吸収率は 41%以上と考えられた。その他の関連する非臨床 PK データは 2.7.2.3.2.1.に記載する。

2.7.2.2.1.2.2.　臨床薬物動態試験

トラメチニブのヒトでの PK は健康被験者では検討しておらず、いずれの試験もがん患者を対象に実施した。

2.7.2.2.1.2.2.1.　MEK111054 試験（FTIH 試験；単回及び反復投与の PK）

治験の標題：An Open-Label, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with Solid Tumors or Lymphoma

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：本試験は、トラメチニブによる MTD の決定、トラメチニブ単剤の第 II 相試験での推奨用量・用法の検討を目的とした第 I 相、非盲検、多施設の FTIH 試験であり、3 つのパートに分けて実施した。パート 1 では、固形癌又はリンパ腫の患者を被験者として、漸増法で安全性、PK 及び PD の評価を行い、MTD を決定した。このパートでは、3 種の異なるレジメン（21/7 レジメン；トラメチニブを 21 日間 QD 反復投与後に 7 日間の休薬、負荷用量レジメン；負荷用量を 1 又は 2 日間投与後に QD 反復投与及び QD 反復投与レジメン）について評価した。PK は投与 1 日目（単回投与後）及び 15 日目（反復投与後）に評価

した。1 日目の PK 用検体はほとんどの被験者で投与後 24 時間まで採取した。これ以外に、サイクル 1 の 3～5、8 及び 22 日目の投与前に検体を採取し、それ以後のサイクル中の投与前にも採取した。パート 2 では、悪性黒色腫を含む固形癌患者を対象にして、トラメチニブの安全性を更に検討した。このパートはトラメチニブの 2 及び 2.5 mg の QD 投与を評価した。パート 3 では、腫瘍組織中の PD マーカー（2.7.2.2.2.2.1.1.）を評価した。このパートでは、1～15 日目にトラメチニブの 2.5 mg 以下を QD 反復投与し、その後は 2 又は 2.5 mg の QD 反復投与を継続した。

結果：本試験には、合計 206 例を組み入れた（パート 1：55 例、パート 2：112 例、パート 3：39 例）。0.125～10 mg の単回投与（負荷用量を含む）及び 0.125～4 mg の QD 反復投与で MTD は 3 mg の 1 日 1 回と決定されたことから、第 II 相臨床試験での推奨用量は 2 mg の 1 日 1 回とした。トラメチニブの主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-9 に要約する。

トラメチニブは単回経口投与後に速やかに吸収され、tmax（中央値）は概ね 1～3 時間であった。曝露量の用量比例性をパワーモデルで解析した結果、AUC(0-24)の傾きの平均値（90% CI）は 1.30（1.08, 1.52）であり、AUC(0-24)は投与量増加の割合を上回って増加したが、Cmax の傾きの平均値（90% CI）は 1.08（0.90, 1.25）であり、概ね投与量に比例して増加した。反復投与後の tmax（中央値）は概ね 1.25～2.05 時間であった。15 日目の AUC(0-24)及び Cmax は 0.125～4 mg QD の範囲で概ね投与量増加の割合に比例して増加した。反復投与後の Cmax 及び AUC の CVb%は各々28～49 及び 22～41%であった。反復投与でトラメチニブは蓄積し、2 mg QD 投与時の AR は平均 5.97 であった。AR から算出した有効半減期（t1/2, eff）は 90.2 時間（約 4 日）であった。予定臨床用量（2 mg QD）での 15 日目の Cmax、Cmin 及び AUC(0-tau)の幾何平均値（CVb%）は各々22.2 ng/mL（28%）、12.1 ng/mL（19%）及び 370 ng.hr/mL（22%）であり、CL/F の幾何平均値は 5.4 L/hr であった。また、消失が遅いことから反復投与後の Cmax/Cmin 比は 2 mg QD 投与で平均 1.77 と小さくなったと考えられた。このように、2 mg QD 投与での平均血漿中濃度は 24 時間の投与間隔を通して前臨床試験のデータから設定されたである約 10.4 ng/mL（メキニスト CTD 2.6.2.2.1.5.3.）を上回って推移した。パート 2 では、トラメチニブの 2 及び 2.5 mg の用量で各々19 及び 18 サイクル投与し、トラフ時（投与前）のデータを得た。トラメチニブの 2 及び 2.5 mg 反復投与におけるトラフ濃度の平均値は最初の 10 サイクルで各々11.9～15.3 及び 9.95～13.8 ng/mL であった。これらの結果から、2 及び 2.5 mg のいずれの用量でも投与サイクルを通してトラフ濃度は比較的一定であることが示された。パート 3 でのサイクル 1 の 15 日目の Cmin の平均値は 0.5、1.0 及び 2.0 mg の用量で各々3.69、10.7 及び 14.1 ng/mL であった。本試験での腫瘍バイオマーカー及び QTc に関する結果は 2.7.2.2.2.2.1.1.及び 2.7.2.2.2.2.1.2.1.に記載する。また、トラメチニブの代謝物に関しては 2.7.2.3.2.1.3.に記載する。

結論：

- トラメチニブは経口投与後に速やかに吸収され、tmax（中央値）は単回投与後では 1.0～3.0 時間、反復投与後では 1.25～2.05 時間であった。
- トラメチニブは反復投与による蓄積性が確認され、有効半減期は約 4 日であった。

- 反復投与後の Cmax 及び AUC は投与量増加の割合に比例して増加した。単回投与後の AUC(0-24)は投与量増加の割合を上回って増加した。
- 反復投与後の Cmax/Cmin 比は低く、Cmax 及び AUC の被験者間変動は小さかった。

2.7.2.2.1.2.2.2.　MEK113709 試験（食事の影響試験；単回投与の PK）

治験の標題：An Open-Label, Two-Period, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of the MEK Inhibitor, GSK1120212, in Subjects with Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.1.1（生物薬剤学試験）

試験デザイン：本試験は食事の影響試験であり、固形癌患者を対象に、第 I 相、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー法で実施したが、投与期の間の休薬期間は 7 日間とした。第 1 及び 2 期とも採血期間は 7 日間であり、2 mg 単回投与後の PK パラメータを推定したが、AUC の外挿部分が大きかった。トラメチニブの t1/2 が長く、7 日間の休薬期間では不十分であったため、第 2 期の PK パラメータは、第 1 期から持ち越された血漿中トラメチニブ濃度を補正して算出した（2.7.1.）。

結果：食事の影響に関する結果は 2.7.1.に要約した。2 mg 錠を空腹時に単回投与したときのトラメチニブの PK パラメータ（n=22）の要約を表 2.7.2.2-9 に示す。

表 2.7.2.2-9　トラメチニブ錠 2 mg を空腹時に単回投与後の血漿中 PK パラメータ（MEK113709 試験）

Tmax (hr)	Cmax[1] (ng/mL)	AUC(0-t)[1] (ng.hr/mL)	AUC(0-inf)[1] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
1.5 [1.0, 4.0]	9.13 (57.8) [1.52, 17.1]	260 (32.1) [114, 444]	415 (32.3) [174, 648]	127 (26.4) [80.6, 215]

幾何平均値 (CVb%) [最小値, 最大値]；Tmax は中央値 [最小値, 最大値]
1.　第 2 期の PK パラメータは、第 1 期から持ち越された血漿中トラメチニブ濃度を補正して算出
Data Source: MEK113709, CSR, Table 12

結論：

- トラメチニブ錠を空腹時に単回経口投与後の tmax は 1.5 時間であった。
- トラメチニブ錠の単回投与後の t1/2 は約 5.3 日間（127 時間）であった（単回投与後 7 日間の採血期間の場合）。
- 単回投与後の被験者間変動は Cmax で約 58%、AUC(0-inf)で約 32%であった。

2.7.2.2.1.2.2.3.　MEK114784 試験（国内の第 I 相；単回及び反復投与の PK）

治験の標題：A phase I trial of GSK1120212 and GSK1120212 in combination with Gemcitabine in Japanese subjects with solid tumors

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：本試験は 2 つのパートからなる第 I 相、非盲検、非無作為化、多施設試験であった。

- パート 1（単剤）：固形癌患者を対象として、トラメチニブの単回及び反復投与による安全性、忍容性、PK 並びに有効性を用量漸増により検討した。
- パート 2（ゲムシタビンとの併用）：非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌及び尿路上皮癌等のゲムシタビンの 4 週間隔投与スケジュールが承認されている癌腫の患者を対象として、パート 1 で得られたトラメチニブの推奨用量を用いて、ゲムシタビンを併用した際の安全性、忍容性、PK 及び有効性を検討した。

本項では、パート 1 の日本人患者にトラメチニブ単剤投与後の PK について要約する。

パート 1 では、トラメチニブの 0.25、0.5 又は 1 mg 錠を用いて、1、2 及び 3 mg QD の 3 用量のコホートで単回及び反復経口投与した。

パート 1 では、トラメチニブを空腹時に単回投与後の PK を検討する期間（サイクル 0；7 日間）及び 28 日間を 1 サイクルとして連日反復投与する期間（サイクル 1 以降）とした。サイクル 0 では、1 日目（Day -7）に単回投与を行い、2～7 日目は休薬した。

PK 用の経時的な採血は単回投与時には投与前～投与 96 時間後まで、反復投与時にはサイクル 1 の 15 日目における投与前～投与 24 時間後まで実施した。その他に、サイクル 1 の開始前（単回投与の 168 時間後）とサイクル 1 の 8 及び 22 日目の投与前（C24；前日の投与の 24 時間後）にも採血し、血漿中トラメチニブ濃度を測定した。

結果：トラメチニブの主な PK パラメータは付録の表 2.7.2.4-9 に要約する。また、2.7.2.3.2.4.1（日本人及び外国人におけるトラメチニブの PK の比較）にも記載する。パート 1 でトラメチニブを投与した被験者は合計 13 例であった（1 mg QD：4 例、2 mg QD：6 例、3 mg QD：3 例）。トラメチニブは単回経口投与後に速やかに吸収され、tmax（中央値）は 1.5～2.0 時間であった。単回投与後の t1/2（幾何平均値）は約 5.8～7.7 日間（約 139～184 時間）であった。パワーモデルで解析した結果、AUC(0-24)及び Cmax の傾きの平均値（90 %CI）は各々0.605（0.180, 1.030）及び 0.649（-0.063, 1.030）であり、90% CI の幅は大きかったが、いずれも 1 を含んだことから、1～3 mg の範囲で線形性を示すと考えられた。

サイクル 1 での 15 日目の tmax（中央値）は 1.75～4.08 時間であった。反復投与後の Cmax は 1 mg QD と 2 mg QD の間では、投与量増加に伴って上昇したが、2 mg QD と 3 mg QD の間ではほとんど増加しなかった。一方、反復投与後の AUC(0-24)は 1 mg QD～3 mg QD の投与範囲で投与量増加に伴い上昇した。反復投与時の PK パラメータの CVb%はすべての投与レジメンを通して、Cmax で約 34～42%、AUC(0-24)で約 21～30%であった。反復投与により、トラメチニブは蓄積性を示し、予定臨床用量（2 mg QD）の投与時の AR は約 8.30 であり、1 mg QD 及び 3 mg QD 投与時の AR も約 7.8 及び 8.4 で同程度であった。有効半減期（effective t1/2）は 3 用量ともに約 120～130 時間（約 5 日）であった。2 mg QD 投与の 15 日目の Cmax、Cmin 及び AUC(0-tau)の幾何平均値（CVb%）は各々約 25.5 ng/mL（36%）、約 11.7 ng/mL（15%）及び約 375 ng.hr/mL（21%）であった。また、サイクル 1

の 8、15 及び 22 日目における C24 から、各用量とも反復投与 15 日目までに定常状態に達したと考えられた。

結論：

- トラメチニブは経口投与後に速やかに吸収され、tmax は単回投与後では 1.5～2.0 時間、反復投与後では 1.75～4.08 時間であった。
- 単回投与後の t1/2 は約 5.8～7.7 日間（約 139～184 時間）であった（単回投与後 7 日間の採血期間の場合）。
- トラメチニブは反復投与による蓄積性が確認され、有効半減期は約 5 日であった。
- 単回投与後の AUC 及び Cmax は 1～3 mg の投与量範囲で線形性があると考えられた。また、反復投与後の Cmax は 1 mg QD～2 mg QD の間、AUC(0-24)は 1 mg QD～3 mg QD の間で投与量増加に伴い増加した。

2.7.2.2.1.2.2.4.　MEK113708 試験（ADME／マスバランス）

治験の標題：An Open-Label Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination of a Single Oral Dose of MEK Inhibitor [^{14}C]GSK1120212 in Male Subjects with Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.3.2

試験デザイン：本試験は、固形癌の男性患者を対象にした、第 I 相、非盲検、非無作為化、単回投与試験であり、[^{14}C]トラメチニブ溶液を単回経口投与したときの ADME を検討した。2 例の被験者が組み入れられ、試験 1 日目に[^{14}C]トラメチニブ 2 mg（約 79 μCi）の溶液（5 mL）を経口投与し、血漿中未変化体濃度、並びに血液及び血漿中の放射能を投与後 24 時間まで測定した。また、投与後 240 時間（10 日間）まで尿糞を採取して、[^{14}C]トラメチニブ経口投与後の放射能の総回収率を評価した。なお、本試験は 2 例の被験者で打ち切られた。その理由は薬物関連物質の t1/2 が長期であり、被験者の放射線曝露が予想より増加したこと（リスクレベルの増加）及び予定した 10 日間の回収期間では放射能の回収が不十分であったことによる。本試験の被験者は悪性腫瘍の患者であったことから、放射能の回収期間の延長は不可能と判断された。

結果：トラメチニブの PK パラメータは付録の表 2.7.2.4-9 に要約する。

2 例での放射能の回収率は 10 日間の回収期間が経過しても低かった（48.2 及び 37.1%）。放射能の主排泄経路は糞中であり、糞中回収率は投与した放射能の 39.2 及び 35.0%（総回収量の 81.3 及び 94.3%）であった。一方、放射能の尿中回収率は投与放射能の 9.0 及び 2.1%（総回収量の 18.6 及び 5.6%）であった。放射能の血液/血漿比は投与後 3 時間には、プラトー（約 3）に達したことから、薬物関連物質は赤血球に移行すると考えられた。血漿中放射能の AUC(0-t)に占めるトラメチニブ（未変化体）の割合は約 20 及び 50%であった。なお、放射能の回収率が低かった原因としては、放射能の t1/2 が長いこと（全血で最長 523 時間）

及び回収期間が不足したことが考えられた。本試験でのトラメチニブの代謝物の成績は2.7.2.3.2.1.3.に要約する。

結論：

- [^{14}C]トラメチニブ溶液を経口投与後の放射能の t1/2 は長期であった。そのため、被験者での放射線曝露が増加するとともに投与後 10 日までの放射能の回収率は低かった。
- [^{14}C]トラメチニブの経口投与後（2 例）の放射能の総回収率は投与後 10 日間で 48.2 及び 37.1%であった。
- 放射能の主排泄経路は糞中であり、糞中回収率は総回収率の 81.3 及び 94.3%（投与量の 39.2 及び 35.0%）であった。
- 放射能の尿中回収率は総回収率の 18.6 及び 5.6%（投与量の 9.0 及び 2.1%）であった。
- 放射能の血液/血漿比は投与後 3 時間から 240 時間までほぼ一定（約 3）であったことから、薬物関連物質の赤血球移行性が高いことが示された。
- 血漿中放射能の AUC(0-t)に占める未変化体の割合は約 20 及び 50%であったことから、血漿中薬物関連物質の大部分は代謝物と考えられた。

2.7.2.2.1.2.2.5.　MEK115064 試験（絶対的 BA 試験；経口及び静脈内投与の PK）

治験の標題：Determination of the Absolute Bioavailability of GSK1120212 Following a Single Oral Dose Co-Administered with an Intravenous Radiolabelled Microdose of GSK1120212 in Subjects with Solid Tumors

報告書の添付場所：5.3.1.1（生物薬剤学試験）

試験デザイン：本試験は固形癌患者を対象にした第 I 相、単施設、非盲検試験であり、1 つの投与期に単回の経口投与と静脈内投与を実施した。2 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与し、その 1.5 時間後に[^{14}C]トラメチニブをマイクロドーズ（5 μg）で単回静脈内投与した。PK 用検体は投与後 240 時間まで採取した（2.7.1.）。本項では、経口及び静脈内投与後の PK パラメータについて示す。

結果：4 例が組み入れられ、経口及び静脈内の両方の投与を受けた。経口及び静脈内投与後のトラメチニブの最終消失相の t1/2（幾何平均値）は各々264 時間（約 11 日間）及び 229 時間（約 9.5 日間）であった。静脈内投与後の CL の幾何平均値は 3.21 L/hr であり、血液/血漿比が約 3.4 であることを考慮すると、血液 CL は 0.94 L/hr に相当し、肝血流量の約 1%であることからトラメチニブの肝除去率は低いと考えられた。静脈内投与後の Vd は 1060 L と高かった。血漿中の放射能に占める未変化体の割合（幾何平均値の比）は、Cmax で約 89%、AUC(0-t)で約 51%であった（2.7.1.2.2.1.）。

結論：

- トラメチニブ静脈内投与後の CL は 3.21 L/hr であり、肝血流量の約 1%に相当した。
- 静脈内投与後の Vd は 1060 L と高かった。

- 経口投与後の t1/2 は約 11 日間と推定された（単回投与後 10 日間の採血期間）。

2.7.2.2.1.2.3.　適用対象の患者集団におけるトラメチニブの薬物動態

2.7.2.2.1.2.3.1.　海外の悪性黒色腫患者の試験（トラメチニブ単剤）

海外の BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者におけるトラメチニブ単剤投与での PK を MEK113583 試験（第 II 相）及び MEK114267 試験（第 III 相）で評価した。各試験における結果を以下に要約する。また、これら 2 試験の血漿中トラメチニブ濃度のデータを FTIH 試験（MEK111054 試験）のデータと併合して母集団 PK 解析した（2.7.2.3.2.1.5.）。

2.7.2.2.1.2.3.1.1.　MEK113583 試験（第 II 相）

治験の標題：An Open-Label, Multi-Center Study to Investigate the Objective Response Rate, Safety, and Pharmacokinetics of GSK1120212, a MEK inhibitor, in BRAF Mutation-Positive Melanoma Subjects Previously Treated either with or without a BRAF Inhibitor

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン：本試験は BRAF 阻害薬又は BRAF 阻害薬以外による治療歴がある BRAF 変異陽性の悪性黒色腫患者を対象にした、第 II 相、非盲検、多施設試験であり、トラメチニブ 2 mg を QD 経口投与したときの奏効率（ORR）を評価するようデザインした。その他の有効性の評価項目として、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間及び全生存期間（OS）も検討した。投与 15 日目及び投与 4、8 及び 12 週に投与前の PK 用検体を採取した。投与 15 日目には、投与前以外にも投与後 0.5～2 時間、2～4 時間及び 4～8 時間の時間枠を設けて、1 時間以上の間隔をあけた経時的な PK 用検体を採取した。

結果：97 例が 2 つのコホートに組み入れられ、その内訳は BRAF 阻害薬による治療歴がある 40 例（コホート A）及び化学療法／免疫療法による治療歴はあるが BRAF 阻害薬による治療歴がない 57 例（コホート B）であった。PK 解析対象集団（コホート A：39 例、コホート B：57 例）における血漿中トラメチニブ濃度の投与前値（平均値）は試験期間全体で 11.6～12.6 ng/mL であり、コホート間で明らかな差はみられず、12 週間の採血期間を通じた傾向もみられなかった。投与後 2～4 時間の検体の血漿中濃度は他の時間の検体よりも高く、この所見はトラメチニブの tmax が約 2 時間であるこれまでの PK 成績を支持した。投与 15 日目の各採血時間枠の平均濃度の最高（投与後 2～4 時間）/最低（投与前）比は約 1.8 であった。

結論：

- 血漿中トラメチニブ濃度の投与前値は投与 12 週までほぼ一定であり、非臨床薬理試験で設定した標的濃度（10.4 ng/mL）を上回った。

2.7.2.2.1.2.3.1.2.　MEK114267 試験（第 III 相）

治験の標題：MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma

報告書の添付場所：5.3.5.1

試験デザイン：本試験は無作為化、2 群、非盲検、多施設、国際共同の第 III 相試験であり、トラメチニブ単剤の有効性及び安全性を化学療法剤（ダカルバジン又はパクリタキセルのいずれか）と比較して評価する試験であった。試験に組み入れる被験者は、トラメチニブ 2 mg QD 投与群（PK 解析集団は 205 例）又は次の 2 種の化学療法剤のうちの 1 種（ダカルバジン 1000 mg/m^2 又はパクリタキセル 175 mg/m^2）を 3 週間間隔で投与する群のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けた。血漿中トラメチニブ濃度を測定する PK 用検体はサイクル 2、5 及び 8 の投与開始前（すなわち、3、12 及び 21 週間の投与後）に採取した（但し、一部の被験者では朝の投与後 4～8 時間の間に採取）。

結果：各採血日の午前中の来院時（前回の投与後 12～36 時間）に採取した検体の血漿中トラメチニブ濃度（平均値±SD）はサイクル 2、5 及び 8 の各投与開始前で各々14.5±4.63、13.3±3.62 及び 13.2±4.30 ng/mL であった。

結論：

- 血漿中トラメチニブ濃度の投与前値はサイクル 8 までほぼ一定であり、非臨床薬理試験で設定した標的濃度（10.4 ng/mL）を上回った。

2.7.2.2.1.2.4.　トラメチニブの薬物相互作用試験

トラメチニブを他剤と併用投与したときの薬物相互作用は MEK112111 試験（ゲムシタビンとの併用）及び BRF113220 試験（ダブラフェニブとの併用）の 2 試験を実施したが、本項では、MEK112111 試験についてのみ要約し、BRF113220 試験については、「2.7.2.2.1.3. ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の薬物動態」中に記載する。なお、MEK112111 試験は膵癌を適応症とする開発で実施したトラメチニブとゲムシタビンの併用投与試験である。

2.7.2.2.1.2.4.1.　MEK112111 試験（ゲムシタビンとの併用）

治験の標題：A Phase IB combination study of MEK inhibitor GSK1120212 with gemcitabine in subjects with solid tumors

報告書の添付場所：5.3.3.4

試験デザイン：本試験は固形癌患者を対象とする、後期第 I 相、非盲検、単一群、用量漸増、多施設、非無作為化試験であり、トラメチニブ経口投与とゲムシタビン静脈内投与を併用した。本試験は膵癌に対する併用療法のために実施した。本試験の主要目的は固形癌患者を対象にトラメチニブとゲムシタビンの併用投与での安全性及び忍容性を評価し、その推奨用

量・用法を検討することであった。副次目的は固形癌患者を対象として、トラメチニブ及びゲムシタビン反復投与後の定常状態における PK を解析すること、並びにトラメチニブ及びゲムシタビンの併用投与の臨床効果を探索的に検討することであった。血漿中トラメチニブ及びゲムシタビン濃度を測定する PK 用検体は投与 15 日目に投与後 6 時間まで採取した。

結果：トラメチニブの 1、2 及び 2.5 mg QD 投与の各サイクルの 1、8 及び 15 日目にゲムシタビン 1000 mg/m^2 を併用投与したときの血漿中濃度は 26 例で測定した。トラメチニブの 2 mg QD 投与にゲムシタビンを併用した被験者では、投与 15 日目のトラメチニブの Cmax 及び AUC(0-t)（t=6 時間）の幾何平均値は各々13.0 ng/mL 及び 69.7 ng.hr/mL であった。トラメチニブの 1～2 mg の QD 投与での AUC(0-t)及び Cmax の CVb%は各々44.0～121 及び 58.0～196%と被験者間変動は中等度～高度であった。血漿中ゲムシタビン濃度はデータ数が少なく、概ね投与後 1 及び 2 時間でのみ定量可能であった。トラメチニブの 1 mg（n=3）、2 mg（n=11）及び 2.5 mg（n=2）と併用したゲムシタビンの Cmax（投与後 1 時間の濃度）の平均値は各々1950、1550 及び 1320 ng/mL であった。

結論：

- トラメチニブをゲムシタビン（1000 mg/m^2）と併用投与したときのトラメチニブの曝露量はいずれの用量でもトラメチニブの FTIH 試験（MEK111054 試験）における曝露量と同程度であった。
- トラメチニブをゲムシタビンと併用投与した際に反復投与後のトラメチニブの Cmax 及び AUC は 1～2.5 mg の範囲で概ね投与量増加の割合に比例して増加した。しかし、被験者間変動が大きかったことから、これらの結果の解釈は慎重に行う必要がある。
- トラメチニブ併用時の投与後 1 及び 2 時間の血漿中ゲムシタビン濃度の平均値は同用量のゲムシタビン単剤投与と同程度であった。

2.7.2.2.1.3.　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の薬物動態

2.7.2.2.1.3.1.　臨床薬物動態試験

ダブラフェニブとトラメチニブ併用時のヒト PK はがん患者を対象に実施した。

2.7.2.2.1.3.1.1.　BRF113220 試験（パート A、B 及び D；第 I 相）

治験の標題：An Open-Label, Dose-Escalation, Phase IB/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Combination with the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with BRAF Mutant Metastatic Melanoma (Parts ABD)

BRF113220 試験は A～D の 4 パートからなり、パート A、B 及び D（以下、パート ABD）は第 I 相、パート C は第 II 相に相当する。本項ではパート ABD の PK 成績について要約し、第 II 相のパート C の PK 成績については、2.7.2.2.1.3.2.1.1.に要約する。なお、BRF113220 試験のパート ABD の報告書とパート C の報告書は別に作成した。

報告書の添付場所：5.3.5.2（パート ABD）

試験デザイン：BRF113220 試験は第 I/II 相の非盲検、用量漸増試験であり、主として BRAF 変異陽性で転移性の悪性黒色腫患者にダブラフェニブ及びトラメチニブを併用投与したときの安全性、PK、PD 及び臨床効果を検討した。

パート A：

パート A は非盲検試験であり、ダブラフェニブのゼラチンカプセル剤を単回投与時の PK に及ぼすトラメチニブ反復投与の影響を評価した。トラメチニブは in vitro 試験において CYP2C8 に対して高い阻害能（IC50：0.34 μM）を示したことから、このパートを含めた。臨床使用時のトラメチニブの曝露量はこの IC50 よりも低いため、CYP2C8 で代謝される薬物とトラメチニブを併用した際に薬物相互作用が発現するリスクは低いと考えられた。しかし、in vitro 試験でダブラフェニブの酸化的代謝には CYP2C8 が関与することから、ダブラフェニブが CYP2C8 を阻害する可能性は否定できないと考えられた。

被験者には、ダブラフェニブゼラチンカプセル剤の 75 mg 単剤を単回投与（1 日目）した後に 2～15 日目にトラメチニブ 2 mg を QD 反復投与、15 日目にダブラフェニブ 75 mg を併用で単回投与した。1 及び 15 日目のダブラフェニブの各単回投与後 24 時間まで採血した。

パート A には 8 例を組み入れた。ダブラフェニブ 75 mg 単回投与後のダブラフェニブの曝露量はトラメチニブ 2 mg QD 反復投与の影響を受けなかった。すなわち、ダブラフェニブの曝露量の併用投与/単剤投与比の幾何平均値（90% CI）は Cmax が 1.03（0.79, 1.34）、AUC(0-t)が 1.01（0.85, 1.19）、AUC(0-inf)が 0.94（0.82, 1.08）であり、AUC 比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。Cmax については、症例数が少なく CVb%が大きかったため、比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲をわずかに逸脱したが、比は 1 付近であった。ダブラフェニブの tmax の中央値は単剤投与時で約 2.5 時間、トラメチニブ併用投与時で約 2.0 時間と同

程度であった（表 2.7.2.4-10）。ダブラフェニブの代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）の PK パラメータも 1 日目と 15 日目で同程度であった（表 2.7.2.4-11～表 2.7.2.4-13）。

パート B：

パート B は非盲検、用量漸増、反復投与試験であり、BRAF 変異陽性の悪性黒色腫患者を対象として、ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用投与の耐用量を決定するために、以下の 4 コホートを実施した。最初の併用用量（コホート B-1）は各単剤の推奨用量の半量とし、その後、ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤）の 150 mg BID 投与とトラメチニブの 1、1.5 又は 2 mg QD 投与の併用を漸増的に実施した。

- コホート B-1：ダブラフェニブ 75 mg BID + トラメチニブ 1 mg QD
- コホート B-2：ダブラフェニブ 150 mg BID + トラメチニブ 1 mg QD
- コホート B-3：ダブラフェニブ 150 mg BID + トラメチニブ 1.5 mg QD
- コホート B-4：ダブラフェニブ 150 mg BID + トラメチニブ 2 mg QD

パート B では、用量の漸増を各単剤の推奨用量（ダブラフェニブ 150 mg BID、トラメチニブ 2 mg QD）まで進めた結果、コホート B-4 の 1 例で好中球性脂肪織炎の DLT が発現した。本コホートでは 79 例に投与したが、上記以外に DLT は認められなかった。

ダブラフェニブ：ダブラフェニブゼラチンカプセル剤の 150 mg BID 投与をトラメチニブの 1、1.5 又は 2 mg QD 投与と併用したときのダブラフェニブの AUC(0-tau)の幾何平均値は 15 日目（n=13）で 3539～5187 ng.hr/mL、21 日目（n=28）で 4528～5518 ng.hr/mL であった（付録の表 2.7.2.4-10）。一方、ダブラフェニブ単剤投与の BRF112680 試験（FTIH 試験；2.7.2.2.1.1.2.1.）では、ダブラフェニブゼラチンカプセル剤の 150 mg BID 投与の 15 日目における AUC(0-tau)の幾何平均値は 2619 ng.hr/mL であった（付録の表 2.7.2.4-4）。これらの試験間の比較から、ダブラフェニブの曝露量はトラメチニブとの併用反復投与後にはダブラフェニブ単剤投与時に比べて増加する可能性が示された。

HPMC カプセル剤を用いたダブラフェニブ単剤投与及びトラメチニブ併用投与におけるダブラフェニブの PK については、以下のパート D の項に記載する。

トラメチニブ：トラメチニブの 1、1.5 又は 2 mg QD 投与（ダブラフェニブと併用）におけるトラメチニブの AUC(0-8)、AUC(0-tau)、Cmax 及び Ctau の幾何平均値は 15 日目（n=20）及び 21 日目（n=35）のいずれも投与量増加の割合に比例して増加した。トラメチニブの PK パラメータはいずれの用量でも 15 日目と 21 日目で同程度であったことから、15 日目までに定常状態に達したと考えられた。トラメチニブ 2 mg QD 投与の 15 日目における Cmax、AUC(0-tau)及び Ctau の幾何平均値（CVb%）は各々22.4 ng/mL（30%）、394 ng.hr/mL（35%）及び 12.4 ng/mL（42%）であった。一方、トラメチニブ単剤投与の MEK111054 試験（FTIH 試験；2.7.2.2.1.2.2.1.）では、トラメチニブ 2 mg QD 投与の 15 日目の Cmax、AUC(0-tau)及び Cmin（Ctau）の幾何平均値（CVb%）は各々22.2 ng/mL（28%）、370 ng.hr/mL（22%）及び 12.1 ng/mL（19%）であった。これらの PK パラメータはダブラフ

ェニブとの併用投与時の成績と概ね一致しており、ダブラフェニブによる CYP 誘導は血漿中トラメチニブの曝露量に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられた。

パート D：

パート D では、ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を単回及び反復投与したときの PK を、ダブラフェニブ単剤投与及びトラメチニブ併用投与で検討した。被験者は以下の 4 つのコホートに無作為に割り付けた。

- コホート D-1：ダブラフェニブ 75 mg BID（単剤投与）
- コホート D-2：ダブラフェニブ 150 mg BID（単剤投与）
- コホート D-3：ダブラフェニブ 75 mg BID + トラメチニブ 2 mg QD（併用投与）
- コホート D-4：ダブラフェニブ 150 mg BID + トラメチニブ 2 mg QD（併用投与）

1 日目の単回投与後及び 21 日目の反復投与後に経時的に採血した。ダブラフェニブの BID 投与は 2 日目から開始した。

ダブラフェニブ：ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与後のダブラフェニブ（未変化体）の AUC(0-tau)は初回投与時よりも低下し、AUC(0-tau)の 21 日目/1 日目比はダブラフェニブ単剤投与及びトラメチニブ 2 mg 併用投与で各々0.65 及び 0.73 であった。ダブラフェニブの水酸化体でも未変化体と同様の結果が得られ、トラメチニブ 2 mg 併用投与における水酸化体の AUC(0-tau)の 21 日目/1 日目比は 0.59 であった。一方、カルボン酸体及び脱メチル体は各々2.0 及び 10.6 であり、反復投与に伴う蓄積が認められた。

ダブラフェニブの投与量間の比較（75 mg vs 150 mg）の結果、150 mg BID 投与でのダブラフェニブ及び代謝物の Cmax 及び AUC は 1 日目（水酸化体を除く）及び 21 日目とも 75 mg BID 投与の 2 倍未満であった。ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与後の曝露量に及ぼすトラメチニブ併用の影響は小さく、21 日目のダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-tau)の併用投与/単剤投与比の幾何平均値（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、各代謝物に関するこれらの比は 0.81～1.33 の範囲内であった。

トラメチニブ：ダブラフェニブ 150 mg BID とトラメチニブ 2 mg QD の併用投与において、トラメチニブの AUC(0-tau)の 21 日目/1 日目比は 7.2 であり、トラメチニブの蓄積が認められた。この結果はこれまで確認されているトラメチニブの t1/2 は長いことと一致した。トラメチニブの PK パラメータは併用したダブラフェニブの用量が 75 mg BID の場合と 150 mg BID の場合で同程度であった（付録の表 2.7.2.4-14）。

ゼラチンカプセル剤と HPMC カプセル剤の比較（パート B 及び D）：

ダブラフェニブの PK について、パート B のゼラチンカプセル剤とパート D の HPMC カプセル剤のデータを比較した。比較には、カプセルの種類（HPMC 又はゼラチン）、ダブラフェニブの用量（75 mg BID 又は 150 mg BID）、カプセルの種類×投与量の交互作用、採血日（15 又は 21 日目）及びトラメチニブの用量（0、1、1.5 又は 2 mg）を固定効果としたプ

ール解析を用いた。また、ダブラフェニブ 150 mg BID とトラメチニブ 2 mg QD を併用投与したコホートの 21 日目のデータのみの解析も実施した。

その結果、ダブラフェニブ 150 mg BID 投与では、ダブラフェニブの曝露量（Cmax 及び AUC(0-tau)）の HPMC カプセル剤（n=51）/ゼラチンカプセル剤（n=47）比の幾何平均値（90% CI）は Cmax で 1.51（1.10, 2.08）、AUC(0-tau)で 1.10（0.84, 1.44）であった。75 mg BID 投与の成績、並びに水酸化体の成績は概ね上記と同程度であった。150 mg BID 投与でのカルボン酸体及び脱メチル体の曝露量（Cmax 及び AUC(0-tau)）に関する HPMC カプセル剤/ゼラチンカプセル剤比は概ね 1（範囲：0.88～1.05）であった。

ダブラフェニブ 150 mg BID とトラメチニブ 2 mg QD を併用投与したコホートの 21 日目のデータのみを用いた解析結果（HPMC カプセル剤；n=12、ゼラチンカプセル剤；n=8）も上記の成績と同程度であった。

結論：

- ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用投与は各薬物の単剤投与と比べて、トラメチニブ又はダブラフェニブの曝露量に臨床的に有意な影響を及ぼさなかった。
- トラメチニブとの併用でダブラフェニブの HPMC カプセル剤の投与時には、ゼラチンカプセル剤の投与時と比べて、ダブラフェニブの Cmax は上昇したが AUC(0-tau)は同程度であった。

2.7.2.2.1.3.1.2.　MEK116885 試験（国内第 I/II 相）

治験の標題：BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌（第 I 相部分）及び皮膚悪性黒色腫（第 II 相部分）を有する患者を対象に GSK2118436 と GSK1120212 の併用療法の安全性、忍容性、PK 及び有効性を検討する日本での非盲検第 I/II 相臨床試験

報告書の添付場所：5.3.5.2

試験デザイン（第 I 相部分）：MEK116855 試験の第 I 相部分では、日本人の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌患者を対象として、ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を用いた 150 mg BID 投与とトラメチニブの 2 mg 錠を用いた 2 mg QD 投与（いずれも空腹時投与）の併用療法を実施した。第 I 相部分には 6 例を組み入れた。なお、組入れ例の癌腫はすべて悪性黒色腫であった。第 I 相部分は 28 日間を 1 サイクルとして安全性評価を行い、病勢進行あるいは許容できない有害事象が確認されるまで連日反復投与するデザインであり、最初の 21 日間を DLT の評価期間とした。

初回投与日（Day 1）には、ダブラフェニブ 150 mg 及びトラメチニブ 2 mg の併用の 1 日 1 回投与（単回投与）を実施し、投与後 24 時間の経時的 PK 用採血を行った。投与 2 日目からはダブラフェニブの BID 投与（朝夕）とトラメチニブの QD 投与（朝）を継続し、投与 21 日目（Week 3）に朝の投与後 12 時間の経時的 PK 用採血を行った。また、Day 8、Day 15、Week 8、Week 16 及び Week 24 の朝の投与前（トラフ時）及び腫瘍の進行が確認されたとき

にも各 1 回 PK 用採血をすることとした。本項では、第 I 相部分における日本人患者でのダブラフェニブ及びトラメチニブの併用投与時の PK 成績について要約する。

結果：ダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物の主な PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-10～表 2.7.2.4-13 の MEK116885 の欄に要約する。トラメチニブの主な PK パラメータは付録の表 2.7.2.4-14 の MEK116885 の欄に要約する。また、2.7.2.3.3.3.1.（日本人及び外国人におけるダブラフェニブ及びトラメチニブ併用時 PK の比較）にも記載する。

本試験でのダブラフェニブ及びトラメチニブの PK 評価例数は 6 例であった。ダブラフェニブ 150 mg とトラメチニブ 2 mg の併用投与において、ダブラフェニブは経口投与後に速やかに吸収され、血漿中ダブラフェニブの tmax（中央値）は単回及び 21 日間 BID 反復投与後ともに約 2 時間であった。血漿中ダブラフェニブの曝露量に関しては、BID 反復投与後の AUC(0-12)の幾何平均値は単回投与時と比べて低下しており、代謝の自己誘導が示唆された。150 mg 単回投与時における血漿中ダブラフェニブの 3 種の代謝物の AUC(0-inf)の幾何平均値は、未変化体の AUC(0-inf)と比べて水酸化体が約 1.0 倍、カルボン酸体が約 9.3 倍、脱メチル体が約 0.3 倍であり、カルボン酸体の曝露量が未変化体よりも高かった。同様に、ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与後の 3 種の代謝物の AUC(0-12)の幾何平均値は未変化体の AUC(0-12)と比べて水酸化体が約 0.4 倍、カルボン酸体が約 11.2 倍、脱メチル体が約 0.3 倍であった。150 mg 単回投与時の t1/2（幾何平均値）はダブラフェニブの約 5 時間、水酸化体の約 6 時間に対し、カルボン酸体及び脱メチル体では約 17 時間以上と長かった。血漿中のダブラフェニブ及び代謝物のトラフ濃度は、Week 6 以降のばらつきが大きかったものの、Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

一方、ダブラフェニブ 150 mg とトラメチニブ 2 mg の併用投与において、トラメチニブも経口投与後に速やかに吸収され、血漿中トラメチニブの tmax（中央値）は、単回投与時及び 21 日間 QD 反復投与後とも約 1 時間であった。血漿中トラメチニブの曝露量に関して、QD 反復投与後の AUC(0-24)及び Cmax の各幾何平均値は単回投与時よりも各々約 5.4 及び約 4.2 倍高値であり、反復投与による曝露量の増加が考えられた。これは、トラメチニブ 2 mg の単回投与時の t1/2（幾何平均値）が約 83 時間で投与間隔（24 時間）に比べて長いことと合致した。また、血漿中トラメチニブは Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

結論：

- ダブラフェニブ HPMC カプセル剤 150 mg を 1 日 2 回反復投与及びトラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回反復併用投与したときのダブラフェニブ及びトラメチニブの吸収は速やかであった。
- 反復投与後の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は単回投与時よりも減少し、ダブラフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。
- 血漿中のダブラフェニブ及び代謝物のトラフ濃度は Week 6 以降のばらつきが大きいものの、Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。
- 血漿中トラメチニブは Week 3 までに定常状態に達すると考えられた。

2.7.2.2.1.3.2.　適用対象の患者集団における薬物動態（ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用）

2.7.2.2.1.3.2.1.　海外の悪性黒色腫患者での第 II 相及び第 III 相臨床試験

2.7.2.2.1.3.2.1.1.　BRF113220 試験（パート C；第 II 相）

治験の標題：An Open-Label, Dose-Escalation, Phase IB/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Combination with the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with BRAF Mutant Metastatic Melanoma (Part C)

報告書の添付場所：5.3.5.1（パート C）

試験デザイン：BRF113220 試験のパート C は無作為化、第 II 相、非盲検試験であり、被験者は以下の 3 つの群に無作為に割り付けた。

- ダブラフェニブ 150 mg BID の単剤療法
- ダブラフェニブ 150 mg BID + トラメチニブ 1 mg QD の併用療法
- ダブラフェニブ 150 mg BID + トラメチニブ 2 mg QD の併用療法（推奨用量）

パート C では、ダブラフェニブはゼラチンカプセル剤を用いたが、一部の被験者には限定された期間のみ HPMC カプセル剤を投与した（表 2.7.1.1-2）。血漿中のダブラフェニブ及び代謝物、トラメチニブの濃度を測定するための採血を第 2 週（15 日目）、第 8 週及びその後 8 週間ごとに最長第 56 週まで行った（ダブラフェニブの朝の投与前、投与後又は午後に採血したが、いずれも投与前として集計した）。

結果：血漿中ダブラフェニブ及び代謝物の投与前値の中央値は各群とも同程度であり、試験期間を通して同様であった。第 2～56 週の血漿中濃度の投与前値の中央値は、カルボン酸体（2700～4411 ng/mL）>脱メチル体（171～289 ng/mL）>水酸化体（62.5～264 ng/mL）>未変化体（40.6～229 ng/mL）の順序であった。全パートの血漿中ダブラフェニブ濃度を母集団 PK で併合解析した結果は 2.7.2.3.3.1.2.1.に要約する。

第 2～56 週の血漿中トラメチニブ濃度の投与前値の中央値は概ね投与量と相関し、トラメチニブ 2 mg QD 併用群（9.35～10.3 ng/mL）では、トラメチニブ 1 mg QD 併用群（5.77～9.90 ng/mL）よりも高かった。また、投与前値の中央値は試験期間を通して概ね一定であった。BRF113220 試験の全パートの血漿中トラメチニブ濃度を母集団 PK で併合解析した結果は 2.7.2.3.3.1.2.1.に要約する。曝露量-反応（有効性及び安全性）関係の解析結果は 2.7.2.3.3.2.に要約する。

結論：

- 血漿中ダブラフェニブ及び代謝物の投与前値の中央値は各群とも同程度であり、第 2～56 週を通して同様であった。
- 血漿中トラメチニブの投与前値の中央値は投与量に相関しており、試験期間（第 2～56 週）を通して概ね一定であった。

2.7.2.2.1.3.2.1.2.　MEK115306 試験（COMBI-D；第 III 相）

治験の標題：A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma

報告書の添付場所：5.3.5.1

試験デザイン：本試験は、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性で切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象として、ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法とダブラフェニブの単剤療法を比較する第 III 相、無作為化、二重盲検試験であった。治験薬の投与量は、ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）は 150 mg BID、トラメチニブは 2 mg QD であった。併用療法群には 211 例、単剤療法群には 212 例の被験者が組み入れられ、PK 解析対象集団は併用療法群では 203 例、単剤療法群で 194 例であった。

PK 用採血は少数回採血法で行い、第 8 週には 3 回（投与前、投与後 1～3 時間の間、4～6 時間の間）、第 16 及び 24 週には各 1 回採血した（第 16 及び 24 週には来院時間により投与後に採血した場合もあったが、投与前として集計）。血漿中ダブラフェニブ、その代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）及びトラメチニブ濃度を測定し、投与群、来院時期及び採血時間ごとに要約統計量を算出した。

また、経口投与後の CL/F、V/F、CL/F に対する併用療法の影響を評価項目とする母集団 PK を検討した（2013N184875_00）。更に、母集団 PK に基づく各群の曝露量と主要な有効性／安全性評価項目との関連性（曝露量-反応関係）を探索的に検討した。

結果：併用療法群における血漿中トラメチニブの投与前値の中央値は約 10 ng/mL であり、投与後 1～3 及び 4～6 時間の濃度が高かった。この結果はトラメチニブの既知の PK プロファイルと合致した。投与前値の中央値は第 8、16 及び 24 週を通して概ね一定であった。

ダブラフェニブ及びその各代謝物の濃度は単剤療法群と併用療法群で同程度であり、トラメチニブはダブラフェニブの曝露量に影響を及ぼさないことが確認された。また、血漿中ダブラフェニブの投与前値の中央値は 29.9～44.7 ng/mL であり、投与後 1～3 及び 4～6 時間では高かった。ダブラフェニブ及び代謝物の投与前値の中央値は第 8、16 及び 24 週を通して概ね一定であり、カルボン酸体>脱メチル体>水酸化体>ダブラフェニブ（未変化体）の順で高かった。これらは、ダブラフェニブの既知の PK プロファイルと一致した。なお、MEK115306 試験における母集団 PK 解析結果は 2.7.2.3.3.1.2.2.に、曝露量-反応関係の解析結果は 2.7.2.3.3.2.1.4.に記載する。

2.7.2.2.1.3.3.　　ダブラフェニブ及びトラメチニブの薬物相互作用

ダブラフェニブとトラメチニブの併用時の薬物相互作用は BRF113220 試験のパート A、B 及び D の成績を 2.7.2.2.1.3.1.1.に要約した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの各単剤の薬物相互作用試験については、各々2.7.2.2.1.1.4.及び 2.7.2.2.1.2.4.に要約した。

2.7.2.2.2.　　薬力学

2.7.2.2.2.1.　　ダブラフェニブの薬力学

2.7.2.2.2.1.1.　　関連する非臨床薬理データ

ダブラフェニブの非臨床薬理試験データを以下に要約した（タフィンラー CTD 2.4.2.）。ダブラフェニブのヒト変異型 BRAF（V600E、V600K 及び V600D）に対する IC50 は 0.5～1.84 nM であった（タフィンラー CTD 2.4.2.）。また、非臨床試験でダブラフェニブの 3 種の代謝物の薬理活性を検討し、未変化体と比較した（表 2.7.2.3-2）。脱メチル体及び水酸化体の活性は GSK2118436 と同程度又はやや弱く、カルボン酸体の活性はそれよりも弱かった（タフィンラー CTD 2.6.2.2.3.1.）。BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫 A375P F11 細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、ダブラフェニブは 30 mg/kg/日の経口投与で腫瘍増殖抑制作用を示し、その時の血漿中 AUC(0-24)は 1604.8～2954 ng.hr/mL であった（タフィンラー CTD 2.6.2.6.1.）。更に、ダブラフェニブを持続的静脈内投与したときに腫瘍を退縮させる最小有効量は 3 mg/kg/日であり、その時の AUC は 624 ng.hr/mL であった (4.2.1.1.の UH2008/00145/03)。

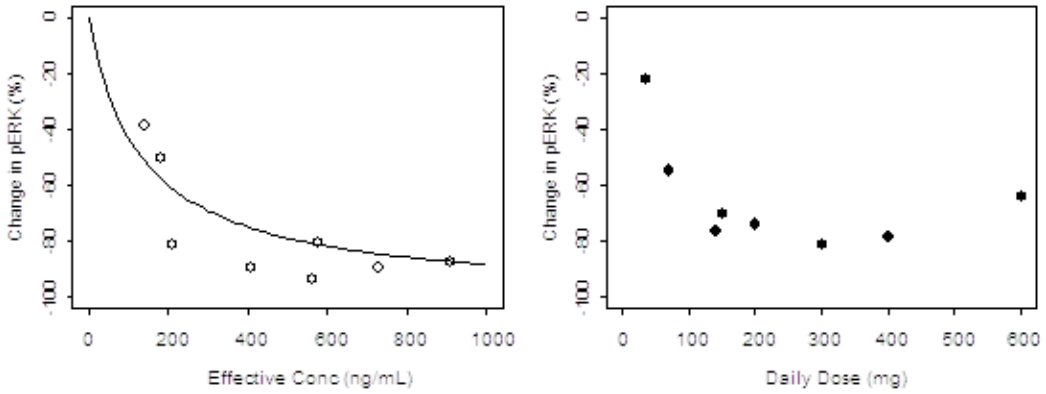
2.7.2.2.2.1.2.　　臨床薬力学データ

2.7.2.2.2.1.2.1.　　腫瘍バイオマーカー（pERK 阻害率；BRF112680 試験）

ERK リン酸化（pERK）の変化は RAS/RAF/MEK/ERK 経路の下流のバイオマーカーであり、BRAF 変異を有する腫瘍モデルでの臨床反応と関連する[Bollag, 2010]。

BRF112680 試験（2.7.2.2.1.1.2.1.）では、ベースライン及び投与 1～2 週に腫瘍組織を免疫組織化学的に検査した。その際、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者 8 例に 70～200 mg BID 投与したときの pERK 阻害率（pERK のベースラインからの減少率）の中央値（範囲）は 83.9%（38.0～93.3%）であり、RAS/RAF/MEK/ERK に関わる酵素経路の阻害が認められた。また、8 例中 6 例の阻害率は 80%以上であった。

未変化体及び各代謝物の推定効力比に基づき、有効成分濃度を（ダブラフェニブ×1）+（水酸化体×2）+（脱メチル体/8）として算出し、最大阻害率を 100%、IC50 を 134 ng/mL（95% CI：92.7, 155）に設定した Emax モデルを用いて、全身血中の有効成分濃度と pERK 阻害率との関係を解析した（図 2.7.2.2-5；左）。また、15 日目の投与前値の平均値に基づく 1 日用量別の pERK 阻害率を予測した（図 2.7.2.2-5；右）。ダブラフェニブの 1 日用量が 200 mg（100 mg BID）を下回ると pERK 阻害率は用量依存的に低下し、200 mg を超えるとプラトーに達すると予測された。この Emax モデルから、150 mg BID の投与量における pERK 阻害率の平均値は最大阻害率の予測値（約 80%）に近いと推定された。



左：○は pERK のベースラインからの変化率の被験者別の実測値（実線は予測反応曲線）
右：●はダブラフェニブ、水酸化体及び脱メチル体の 15 日目の投与前値（平均値）に基づく予測値

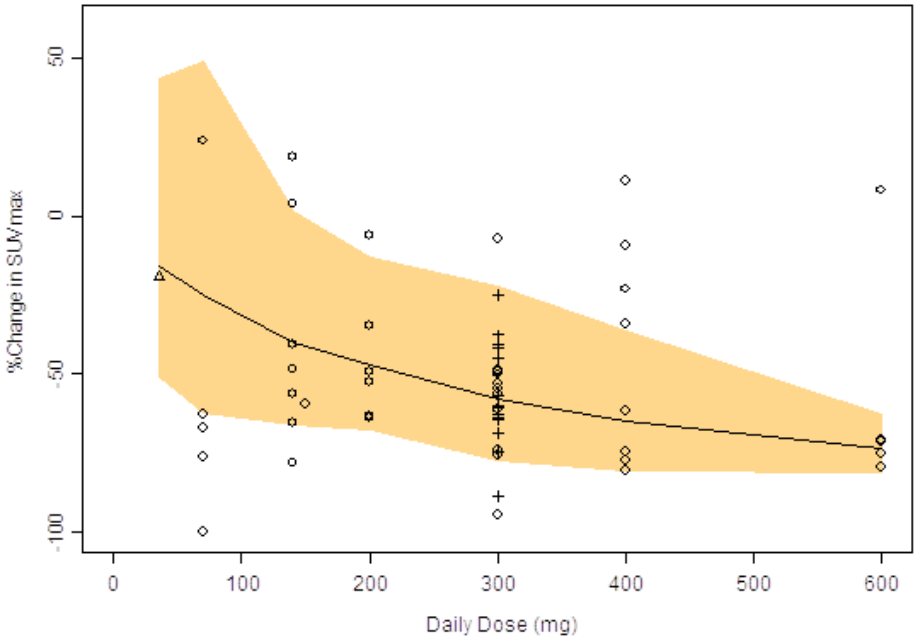
図 2.7.2.2-5　pERK 阻害率（ベースラインからの変化%）の実測値及び予測値と有効成分濃度との関係（左）、曝露量に基づく 1 日用量別の pERK 阻害率（ベースラインからの変化%）の予測値（右）（BRF112680 試験）

Data Source: BRF112680, CSR, Figure 2

2.7.2.2.2.1.2.2.　FDG-PET 撮像（BRF112680 試験）

FDG-PET の画像撮影は BRF112680 試験（2.7.2.2.1.1.2.1.）のパート 1 の用量漸増コホートの被験者（35 mg QD～300 mg BID）を対象に、スクリーニング時及び 2 週目に実施した。

56 例中 53 例で最大標準集積率（SUVmax）の平均値の減少が認められ、全用量コホートを通した減少率の中央値は 60%（ベースラインからの変化率：-100～+19%）であった。SUVmax の合計のベースラインからの減少は概ね投与量に依存し、ベースラインからの平均変化率は-19～-58%であった。FDG-PET での SUVmax の低下は阻害型 Emax モデルを用いた解析で 1 日用量と概ね相関した（図 2.7.2.2-6）。最大反応の 50%（ED50）を生じる 1 日用量の中央値（95% bootsrap CI）は 214 mg（168, 312）であった。なお、TID 投与法では BID 投与法と比べて明らかな有益性は確認されなかった。



○：BID 投与、＋：TID 投与、△：QD 投与
実線はモデルによる解析の中央値、着色部は個別別反応の 90%予測区間

図 2.7.2.2-6　BRAF V600 変異陽性で転移性の悪性黒色腫患者（BRAF 又は MEK 阻害薬の未使用例）における 1 日用量別の SUVmax のベースラインからの変化率の個別の実測値（シンボル）及び予測値（実線）（BRF112680 試験、パート 1）

Data Source: BRF112680, CSR, Figure 3

2.7.2.2.2.1.2.3.　奏効率（BRF112680 試験）

パート 1：BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者の用量漸増コホートにおける 9 週目（用量漸増前）の奏効率（完全奏効[CR]＋部分奏効[PR]）を表 2.7.2.2-10 に示す。150 mg BID 投与での奏効率は 50%（95% CI：24.7, 75.3）であった。200 mg BID 投与での奏効率は 38%（95% CI：15.2, 64.6）と低く、300 mg BID 投与での奏効率は 90%（95% CI: 55.5, 99.7）と高かった。なお、35 mg BID 投与による奏効率は 60%（95% CI：14.7, 94.7）であったが、ベースライン時における標的病変の最長径の和の中央値はこのコホートが最も小さかった。1 日 300 mg 投与では、ダブラフェニブの TID 投与法（100 mg TID）が BID 投与法（150 mg BID）を上回る有益性は得られなかった。これらのデータを併合解析した曝露量-反応関係の要約は 2.7.2.3.1.2.2.に記載する。

表 2.7.2.2-10　　9 週目の用量コホート別の奏効率（95% CI）（BRF112680 試験）

ダブラフェニブの用量	n	奏効例数（奏効率%）	奏効率の 95% CI
≤ 35 mg QD	3	0	-
35 mg BID	5	3 (60)	14.7, 94.7
70 mg BID	14	3 (21)	4.7, 50.8
100 mg BID	9	4 (44)	13.7, 78.8
100 mg TID	14	4 (29)	8.4, 58.1
150 mg BID	16	8 (50)	24.7, 75.3
200 mg BID	16	6 (38)	15.2, 64.6
300 mg BID	10	9 (90)	55.5, 99.7

奏効：完全奏効[CR]＋部分奏効[PR]
Data Source: BRF112680, CSR, Table 16

パート 2：BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者にダブラフェニブ 150 mg BID を投与したコホート A での確定奏効率は、未治療の脳転移巣のない患者で 55%（95% CI: 31.5, 76.9）、無症候性で未治療の脳転移巣のある患者で 40%（95% CI: 12.2, 73.8）であった。

本試験では、低用量のコホート（50 mg BID）も設定した。BRAF V600 変異陽性の患者の中間解析時点で確定 PR と判定された被験者は最初の組み入れ例 15 例中の 3 例のみであった（奏効率 20%）。なお、この成績は本コホートの継続に必要な確定奏効例数（n＝4）に達しなかったため、以後の組み入れを中止した。

2.7.2.2.2.1.3.　　曝露量と QTc の関係

2.7.2.2.2.1.3.1.　　BRF112680 試験（FTIH）

BRF112680 試験（2.7.2.2.1.1.2.1.）において、独立した心電図評価者が計測した QTc 間隔と時間を対応させた血漿中ダブラフェニブ及び代謝物濃度の曝露量-反応関係を非線形混合効果モデルで解析した。本試験のパート 1 で 1 日用量として 12～600 mg のダブラフェニブを投与した 108 例からデータ（869 時点）が得られた。ベースラインのデータについて、Fridericia の補正式で補正した QT 間隔（QTcF）と心拍数（PR 間隔）の関係は有意であり、Fridericia の補正法では QT 間隔に対する心拍数の影響の補正が不完全であったことから、QTc と心拍数（RR 間隔）の関係をより適切に補正するために本試験の集団固有の補正べき数の推定値（0.399）で QT を補正した値（QTcP）を用いた。

本解析の結果、ダブラフェニブの曝露量と QTcP との関係は有意でなく、傾きの 95% CI は 0 を含んだ。QTcF を従属変数とした場合も同様であった。また、推奨用量（150 mg BID）及び本試験の最高用量（300 mg BID）を投与時のダブラフェニブの Cmax における QTcP のベースラインからの変化量（中央値）は 0.5 msec 以下と予測された（表 2.7.2.2-11）。これらのデータはダブラフェニブが QTcP に影響を及ぼさなかったことを示している。更に、QTcP とダブラフェニブの各代謝物との関係についても解析した。QTcP とダブラフェニブの各代謝物の曝露量-反応関係の傾き（中央値）は 3 種のいずれの代謝物も正の値であり、5～95th パーセンタイルは 0 を含まなかったが（表 2.7.2.2-11）、推奨用量（150 mg BID）及び本試験の最高用量（300 mg BID）を投与したときの代謝物の Cmax（幾何平均値）での QTcP の変化量（中央値）の予測値は 5.5 msec 以下であった。BRF112680 試

験では、184 例中 2 例で QTcF 間隔が 500 msec 超、4 例で 60 msec 超のベースラインからの延長が認められた。

表 2.7.2.2-11　ダブラフェニブ及び代謝物の曝露量と QTcP の関係の傾きの係数及び、150 及び 300 mg BID での Cmax の QTcP のベースラインからの予測変化量（BRF112680 試験）

測定薬物	曝露量と QTcP との関係の傾きの係数 中央値 (5th, 95th パーセンタイル)	Cmax [a] での QTcP の予測変化量 (msec) [b]	
		150 mg BID 投与	300 mg BID 投与
ダブラフェニブ	0.000122 (-0.00124, 0.00144)	0.2 (-1.7, 1.9) (1353 ng/mL)	0.2 (-1.8, 2.1) (1456 ng/mL)
水酸化体	0.00388 (0.00174, 0.00653)	3.0 (1.4, 5.1) (785 ng/mL)	3.6 (1.6, 6.0) (915 ng/mL)
カルボン酸体	0.000844 (0.000469, 0.00132)	5.0 (2.8, 7.8) (5944 ng/mL)	4.9 (2.7, 7.6) (5772 ng/mL)
脱メチル体	0.0187 (0.0124, 0.0253)	5.5 (3.7, 7.5) (296 ng/mL)	5.4 (3.6, 7.3) (287 ng/mL)

a. 1、8 又は 15 日目のいずれかの Cmax (幾何平均値)を QTcP の予測変化量の算出に用いた。
b. 中央値 (90% CI)
Data Source: BRF112680, CSR, Table 45

2.7.2.2.2.1.3.2.　BRF116056 試験（国内第 I 相）

BRF116056 試験（2.7.2.2.1.1.2.4.）において、独立した心電図評価者が計測した QTc 間隔と時間を対応させた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。本試験では、BRAF V600 変異陽性の固形癌を有する日本人患者 12 例にダブラフェニブの 75～150 mg を経口投与したときの Cmax（87 時点）と Bazett の補正式で補正した QT 間隔（QTcB）の関係を検討した。なお、本試験では、-7 及び 21 日目の 12 例からデータ（174 時点）が得られた。

本解析の結果、ダブラフェニブ及び水酸化体の曝露量と QTcB との関係は有意でなく、傾きの 95% CI は 0 を含んだ（表 2.7.2.2-12）。t1/2 の長いカルボン酸体及び脱メチル体では、血漿中濃度の増加に伴い QTcB が延長する傾向が確認された。しかしながら、Cmax 時点での ΔQTcB の予測値は 9.1 msec 以下であった。

以上のことから、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。

表 2.7.2.2-12　BRAF V600 変異陽性の固形癌を有する日本人患者にダブラフェニブを投与したときの Cmax 時点での QTcB 及び ΔQTcB の予測値

測定薬物	切片	傾き	QTcB [ΔQTcB]	
			Cmax 時点 [1]	最高濃度の時点 [2]
ダブラフェニブ	427.29 (422.12, 432.45)	-0.0035 (-0.00797, 0.000966)	418.8 [-8.41]	415.5 [-11.8]
水酸化体	427.05 (421.55, 432.56)	-0.00476 (-0.0124, 0.002883)	421.1 [-6.0]	416.3 [-10.7]
カルボン酸体	421.00 (414.95, 427.05)	0.000893 (-0.00021, 0.001998)	429.3 [8.3]	433.5 [12.5]
脱メチル体	421.50(416.46, 426.54)	0.016335 (0.00016, 0.032511)	430.6 [9.1]	438.6 [17.1]

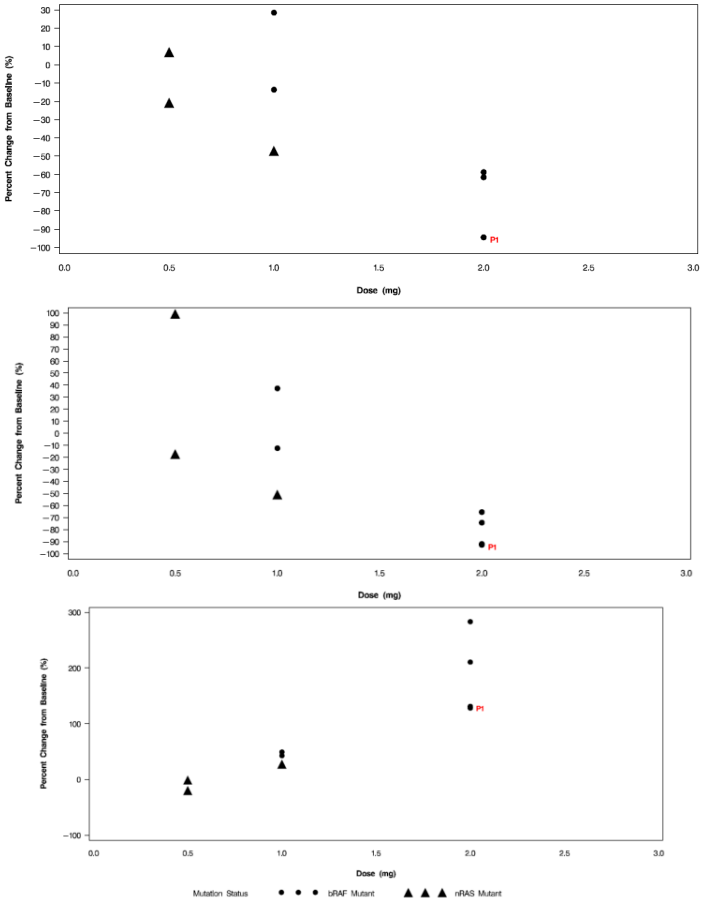
1: -7 及び 21 日目の Cmax の幾何平均値, 2: 最高濃度
Data Source: 2015N233752_00 の Table 2 - Table 4

2.7.2.2.2.　　トラメチニブの薬力学

2.7.2.2.2.1.　　用量／曝露量-反応関係

2.7.2.2.2.1.1.　　腫瘍バイオマーカー（MEK111054 試験）

MEK111054 試験（2.7.2.2.1.2.2.1.）でトラメチニブの 0.5、1 又は 2 mg を QD 投与した 23 例でベースライン及び投与 15 日目に腫瘍組織の免疫組織化学的検査を行った。免疫組織化学的検査では、MAP キナーゼ経路の阻害、腫瘍細胞の増殖及びアポトーシスの誘導を示すバイオマーカー（各々pERK、Ki67 及び p27）について染色の大きさ及び強さに基づき複合スコア（H-スコア）を判定した。その結果、投与量及び曝露量の増加に伴い反応（ベースラインからの変化率）が増加した。BRAF 及び NRAS 変異陽性の悪性黒色腫の被験者における投与量と腫瘍バイオマーカー（pERK、Ki67 及び p27）の関係を図 2.7.2.2-7 に示す。部分集団で 2.0 mg QD 投与時の変化率（中央値）は pEPK 阻害率が 62%（n=3）、Ki67 阻害率が 83%（n=4）、p27 増加率が 171%（n=4）であり、MAPK/ERK 経路の阻害が確認された。



P1＝パート 1 の 6/6/2 mg 投与群（最初の 2 日間は 6 mg の負荷用量）の BRAF 変異陽性の被験者

図 2.7.2.2-7　　BRAF 及び NRAS 変異陽性の悪性黒色腫の被験者におけるトラメチニブの投与量と pERK（上）、Ki67（中）及び p27（下）に関する H-スコア合計のベースラインからの変化率（MEK111054 試験）

Data Source: MEK111054, CSR, Figure 5 - 7

2.7.2.2.2.1.2.　曝露量と QTc の関係

2.7.2.2.2.1.2.1.　MEK111054 試験（FTIH）

MEK111054 試験において、独立した心電図評価者が計測した QTc 間隔と血漿中トラメチニブ濃度との間の曝露量-反応関係について非線形混合効果モデルで解析した。本試験のパート 1 の心電図データを血漿中トラメチニブ濃度推移のデータと対応させた後に解析した。なお、データは 50 例から得られ、血漿中濃度に対応する QTc のデータ数は 498 であった。

QTcF と RR 間隔の傾きは有意であり、Fridericia の補正法では QT 間隔に対する心拍数の影響の補正が不完全であったことから、QTc と RR 間隔の関係をより適切に補正するため、本試験の集団固有の補正べき数の推定値 0.429 で QT を補正した値（QTcP）を用いた。

QTcP とトラメチニブの曝露量の傾きの推定値の 95% CI は 0 を含み（推定値：0.0987 [95%CI: -0.0000840, 0.197]）、曝露量と QTcP の関係は統計学的に有意ではなかった。QTcF でも同様の結果が確認された（推定値：0.0932 [95%CI: -0.00421, 0.191]）。

QTcP の予測変化量（bootstrap 法）を表 2.7.2.2-13 に示す。トラメチニブ 2 mg QD 投与の定常状態における Cmax 平均値（22.2 ng/mL）での QTcP 予測変化量の中央値（90% CI）は 2.2 msec（0.2, 4.0）であった。同用量を投与時の Cmax の最高値（32.9 ng/mL）での QTcP 予測変化量の中央値は 3.2 msec であった。これらのデータから、トラメチニブ 2 mg QD 投与は QTc に関して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2.2-13　トラメチニブの曝露量と QTcP の予測変化量（bootstrap 法）の関係の傾き、及び 2 mg QD 投与時の血漿中トラメチニブの Cmax の平均値及び最高値における QTcP の予測変化量（MEK111054 試験）

QTc の種類	曝露量と QTcP との関係の傾きの係数 中央値 (5th, 95th パーセンタイル)	2 mg QD 投与の Cmax の平均値 (22.2 ng/mL)での QTcP の予測変化量 (msec)	2 mg QD 投与の Cmax の最高値 (32.9 ng/mL)での QTcP の予測変化量 (msec)
QTcP	0.0973 (0.00789, 0.182)	2.2 (0.2, 4.0) [a]	3.2 (0.3, 6.0) [a]

a.中央値 (90% CI)
Data Source: MEK111054, CSR, Table 63 (Attachment 2 の Table 4)

2.7.2.2.2.1.3.　MEK114784 試験（国内第 I 相）

MEK114784 試験（2.7.2.2.1.2.2.3.）において、独立した心電図評価者が計測した QTc 間隔と時間を対応させた血漿中トラメチニブの曝露量-反応関係を線形回帰モデルで解析した。本試験では、BRAF V600 変異陽性の固形癌を有する日本人患者 13 例にダブラフェニブの 1～3 mg を経口投与したときの Cmax と Bazett の補正式で補正した QTcB の関係を検討した。なお、本試験では、-7 及び 15 日目の 13 例からデータ（250 時点）が得られた。

本解析の結果、トラメチニブの曝露量と QTcB との関係は有意でなく、傾きの 95% CI は 0 を含んだ（表 2.7.2.2-14）。

以上のことから、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。

表 2.7.2.2-14　BRAF V600 変異陽性の固形癌を有する日本人患者にトラメチニブを投与したときの血漿中トラメチニブと QTcB の関係

測定薬物	切片	傾き
トラメチニブ	431.09 (426.81, 435.36)	-0.17898 (-0.52207, 0.164119)

Data Source: 2015N233753_00 の Table 2

2.7.2.2.2.3.　ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用の薬力学

2.7.2.2.2.3.1.　非臨床薬理データ

ダブラフェニブ及びトラメチニブを併用した非臨床の薬理試験のデータの概要は、タフィンラー／メキニスト併用 CTD 2.6.2.に記載している。In vitro におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の薬理試験では、各単剤に感受性のある BRAF 変異細胞株に対して相乗的な効果を示した。更に、in vivo 試験で BRAF 変異陽性のヒト悪性黒色腫をマウスに異種移植したモデルにおいて、両薬の併用は各単剤と比べて、これらの異種移植組織の増殖抑制期間を延長し、腫瘍の成長を遅延させた。

2.7.2.2.2.3.2.　臨床薬力学データ

ダブラフェニブ及びトラメチニブを併用投与したときの奏効率及び腫瘍サイズに関する曝露量-反応関係は 2.7.2.3.3.2.1.に要約する。

2.7.2.2.2.3.3.　曝露量と QTc の関係

ダブラフェニブ及びトラメチニブを併用投与したときの曝露量と QTc との関係を評価する試験は実施していないが、各単剤を投与時の曝露量と QTc の関係の成績は 2.7.2.2.2.1.3.及び 2.7.2.2.2.2.1.2.に要約した。

2.7.2.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1.　ダブラフェニブ

2.7.2.3.1.1.　薬物動態

2.7.2.3.1.1.1.　吸収

ダブラフェニブの生物薬剤学的特性は 2.7.1.に記載した。ダブラフェニブ 150 mg（75 mg HPMC カプセル剤×2）を経口投与時の絶対的 BA は高かった（94.5%）。ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を空腹時に単回投与した時のダブラフェニブは投与後約 2 時間に最高血漿中濃度となった。ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を高脂肪・高カロリー食後に単回投与すると Cmax 及び AUC(0-inf)は空腹時投与と比較して各々51 及び 31%減少した。ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を単回投与時の BA はゼラチンカプセル剤よりも高く、Cmax 及び AUC(0-inf)の幾何平均値に関する HPMC カプセル剤/ゼラチンカプセル剤比（90% CI）は各々2.02（1.42, 2.87）及び 1.80（1.32, 2.46）であった。なお、反復投与では、HPMC カプセル剤とゼラチンカプセル剤の曝露量の差は単回投与時よりも低下傾向を示した（表 2.7.2.3-1 及び 2.7.2.3.1.1.5.）。

ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与後の PK パラメータに関する試験間の比較を表 2.7.2.3-1 に示す。なお、単回投与時の試験間の比較は 2.7.1.に記載した。BRF112680 試験（FTIH）におけるダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与（ゼラチンカプセル剤）では、8 日目の曝露量は 15 日目よりも高かった。これは、150 mg BID 反復投与後の定常状態到達時間は母集団 PK 解析（2.7.2.3.1.1.5.）で 14 日と推定されたことと一致した。即ち、ダブラフェニブの定常状態到達時間は t1/2 に依存せず、CYP 酵素の誘導により新たな定常状態に到達すると考えられた。また、BRF113771 試験のパート D（2.7.2.2.1.1.2.3.）においても反復投与による曝露量が減少し、AUC(0-12)の 18 日目/1 日目比は 0.73 であった。

表 2.7.2.3-1　ダブラフェニブ 150 mg BID 反復投与後の PK パラメータの要約（BRF112680、BRF113683 及び BRF113771 試験）

試験	PK 時期	カプセル	n	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-tau) (ng.hr/mL)	Ctau (ng/mL)
BRF112680 (FTIH)	8 日目	ゼラチン	11	2.0 (1.0-2.2)	1353 (57)	4189 (47)	80.2 (66)
	15 日目	ゼラチン	7	1.8 (1.0-3.0)	806 (95)	2619 (77)	96.1 (99)
BRF113683	6 週目	HPMC	17	1.9 (0.9-6.0)	1478 (37)	4341 (38)	26.1 (119)
BRF113771	18 日目	HPMC	11	1.5 (1.0-2.1)	2458 (73)	6545 (61) [a]	31.1 (12.9-120.5) [a]

幾何平均値 (CVb%)、tmax 及び BRF113771 試験の Ctau は中央値 (範囲)
a. n=10
Data Source: BRF112680, CSR, Table 48、BRF113683, CSR, Table 54、BRF113771, CSR, Table 46

2.7.2.3.1.1.2.　分布

非臨床試験において、ヒト血漿中の蛋白結合率はダブラフェニブが 99.7%、ダブラフェニブの代謝物である水酸化体が 96.3%、カルボン酸体が 99.5%、脱メチル体が 99.9%であった。ダブラフェニブ濃度の血液/血漿比は 0.54 であり、赤血球への移行性は低く、BRF113463 試験で認められた放射能の血液/血漿比（0.48～0.69）と一致した。

In vitro において、ダブラフェニブはトランスポーターである P-gp 及びマウス Bcrp1 の基質であることが示され、水酸化体及び脱メチル体はいずれも P-gp の基質であったが、カルボン酸体は P-gp の基質ではなかった。

ヒトでダブラフェニブのマイクロドーズを静脈内投与した時の Vdss は 45.5 L と比較的小さく、総体液量と同程度であった。ダブラフェニブ及び代謝物には脂溶性に差があり、そのことが各種組織への分布に影響する可能性があると考えられた。ダブラフェニブ、そのカルボン酸体及び水酸化体の異種移植腫瘍組織中濃度は血漿中濃度に比べて一貫して低かったのに対して、脱メチル体は異種移植腫瘍中濃度の方が血漿中濃度に比べて高かった（タフィンラー CTD 2.6.5.5.1.3.）。但し、組織検体処理中におけるカルボン酸体からの脱メチル体の生成の可能性も完全には否定できない。

正常な血液脳関門の通過については、ラット及びブタを用いた非臨床試験で検討した。ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー試験及び[^{18}F]ダブラフェニブ投与後のブタ脳の PET 画像から、ダブラフェニブは単回投与で脳へ移行しないことが示された（タフィンラー CTD 2.6.4.4.1.）。一方、BRF113929 試験で BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の脳転移患者でダブラフェニブは効果を示したこと（2.7.3.3.2.3.1.3.）から、脳転移に起因する血液脳関門の破綻による二次的な結果として、ダブラフェニブ又は代謝物が脳内へ分布した可能性も考えられる。

未変化体及び代謝物の組織分布について、腎臓及び肝臓の組織を用いて検討した。肝組織では、ダブラフェニブ及び水酸化体は肝臓全体に分布し、カルボン酸体及び大部分の脱メチル体は総胆管周囲にのみ分布した。これらのデータは、これら 2 種の代謝物が胆汁中に排泄されることと一致している。また、腎臓組織では、カルボン酸体は髄質に局在し、脱メチル体は主に皮質に分布した。以上のことから、カルボン酸体は、その極性によって血漿にのみ分布し、組織中には広く分布しないことが示唆された。また、カルボン酸体は効力が弱いため、濃度は高くても作用しないことが考えられた。

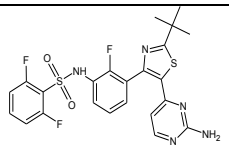
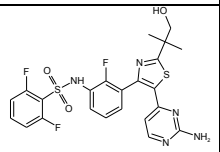
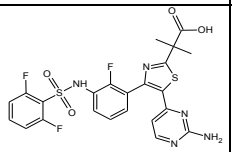
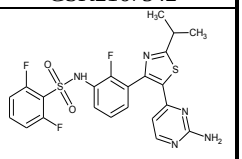
2.7.2.3.1.1.3.　　代謝

ダブラフェニブは主に t-ブチル基が酸化され、一酸素添加により水酸化体を生成する。水酸化体への代謝は主に肝臓で CYP2C8 及び 3A4 により行われる。水酸化体は CYP3A4 を介して更に酸化されて、カルボン酸体を生成する。水酸化体のごくわずかが O-グルクロン酸抱合体の M3（尿中のみで検出）を生成する。ダブラフェニブのカルボン酸体は糞中（胆汁排泄を介して）又は尿中に排泄される。カルボン酸体は非酵素的な過程で脱カルボン酸化され、脱メチル体を形成する。脱メチル体は CYP3A4 で代謝される。

薬物関連物質のほとんどは、ダブラフェニブ及び 3 種の代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体）として存在し、これらは血漿中放射能の 76%を占めた。これらの代謝物特性を表 2.7.2.3-2 に要約する。代謝物と未変化体の AUC 比（M/P 比）は水酸化体については単回投与と反復投与で同程度であるが、カルボン酸体及び脱メチル体については反復投与の方が高かったことから、ダブラフェニブ代謝が誘導される可能性が考えられた。水酸化体の生成速度は律速であり、カルボン酸体の動態は消失速度が律速である。ラットでは脱メチル

体は速やかに消失することが示されているため（タフィンラー CTD 2.6.4.）、脱メチル体の長い半減期はカルボン酸体の半減期が長いことに関連する可能性も考えられる。

表 2.7.2.3-2　　ダブラフェニブ及び代謝物の特性

測定物質	ダブラフェニブ GSK2118436	水酸化体 GSK2285403	カルボン酸体 GSK2298683	脱メチル体 GSK2167542
構造				
臨床 PK パラメータ				
tmax (SD) (hr)	2.0 (1.0-4.0)	4.0 (2.0-10.0)	10.0 (6.0-24.0)	36.2 (10.0-72.2)
t1/2 (SD) (hr)	8.4 (113)	9.7 (85)	20.9 (29)	22.2 (43)
AUCm/p Ratio (SD)	NA	0.9 (23)	7.0 (71)	0.5 (65)
Cmax (RD) (ng/mL)	1478 (37)	1009 (36)	6153 (33)	347 (40)
AUC(0-tau) (RD) (ng.hr/mL)	4341 (38)	4067 (38)	51485 (39)	3068 (35)
Cτ (RD) (ng/mL)	26.1 (119)	46.3 (124)	2805 (46)	235 (45)
AUC M/P 比 (RD)	NA	0.9	11.2	0.7
代謝データ				
代謝・消失	CYP2C8, 3A4	CYP3A4, グルクロン酸抱合	胆汁中, 尿中排泄	CYP3A4
CYP3A4 阻害による曝露量への影響	↑ (57%)	↑ (48%)	↓ (33%)	↑ (61%)
蛋白結合率 (%)	99.7	96.3	99.5	99.9
薬理学データ：IC50 又は gIC50 [nM] (未変化体に対する倍数)				
BRAF V600E	0.65 (NA)	1.9 (2.9 倍)	16.6 (25.5 倍)	1.1 (1.7 倍)
pERK	9 (NA)	7 (0.8 倍)	156 (17.3 倍)	8 (0.9 倍)

SD=単回投与 (BRF113468 試験)；RD=反復投与 (BRF113683 試験)
代謝データ (in vitro データ[タフィンラー CTD 2.4.3.及び BRF113771 試験)
薬理学データ（タフィンラー CTD 2.4.2.及びタフィンラー CTD 2.6.2.)
FBS=ウシ胎仔血清；NA=該当せず
臨床 PK パラメータは幾何平均値 (CVb%)、tmax は中央値 (範囲)

海外臨床試験でダブラフェニブ単剤を投与したときの血漿中未変化体及び代謝物を母集団 PK で評価した結果を図 2.7.2.3-1 に示す。ダブラフェニブ濃度（横軸）と水酸化体濃度（縦軸）の間に強い関連が認められた（図 2.7.2.3-1 の左上図）。また、カルボン酸体濃度（横軸）と脱メチル体濃度（縦軸）の間にも弱いながらも関連がみられた（図 2.7.2.3-1 の右上図）。PK、分布及び効力のデータから、ダブラフェニブ、水酸化体及び脱メチル体が臨床での有効性に寄与すると考えられた。脱メチル体の長い半減期は 12 時間の投与間隔の終了時点（次回投与の直前）における効果に寄与する可能性があると考えられた。

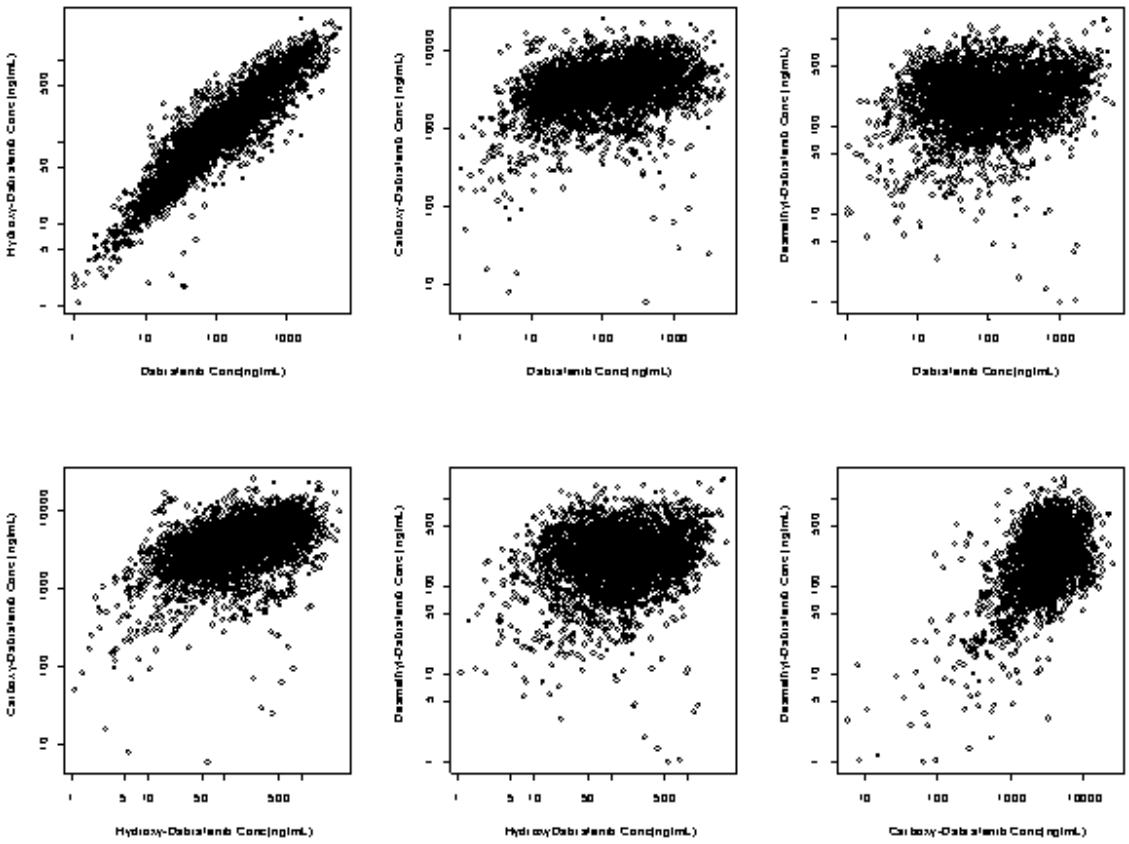


図 2.7.2.3-1　　ダブラフェニブ及び代謝物の血漿中濃度の関連性（母集団 PK）

2.7.2.3.1.1.4.　　排泄

[^{14}C]ダブラフェニブの懸濁液を単回経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞中（投与放射能の 71.1%）であり、尿中回収率は投与量の 22.7%であった（2.7.2.2.1.1.2.5.）。尿中放射能の主な成分はカルボン酸体（投与量の 7%）であったが、1 例では M28 及び M29 が多く存在した（合算：投与量の 6%）。また、尿中に水酸化体、脱メチル体、M3、M26 及び M30 も検出されたが（いずれも投与量の 2.1%以下）、ダブラフェニブは検出されなかった。

BRF112680 試験（2.7.2.2.1.1.2.1.）で 200 mg BID 反復投与 15 日目のダブラフェニブ及び代謝物の尿中回収率は投与量の約 4.1%であった。未変化体は 1 例でわずかに尿中に検出されたものの、その他は尿中から検出されず、単回投与時と同様に尿中主成分はカルボン酸体であり（2.5%）、水酸化体及び脱メチル体の尿中回収率は各々0.6 及び 0.3%であった（投与量に対する割合）。反復投与後の尿中回収率（約 4%；BRF112680 試験）は単回投与時（約 23%；BRF113463 試験）と比べて低かった。その原因としては、①外来患者を対象とした場合に完全な採尿が困難であること、②反復投与での CYP3A4 誘導による排泄の変化が考えられる。糞中排泄については、[^{14}C]ダブラフェニブの懸濁液を投与した時、未変化体が投与量の 21.8%と最も多く、脱メチル体、カルボン酸体及び水酸化体は各々投与量の 14.4、9.5 及び 4.5%であった。このことから、腸管内で脱メチル体が生成される可能性が高いと考え

られる（2.7.2.3.1.1.3.）。他の代謝物（M26、M28／M29 及び M30）が糞中に検出された被験者は 1 例のみ（いずれの代謝物も投与量の 2.1～3.1%）であった。

ダブラフェニブは肝除去率の低い薬物であり、マイクロドーズを静脈内投与後の CL（12.0 L/hr）は低かった（BRF113479 試験）。単回経口投与（BRF113468 試験）でも HPMC カプセル剤 150 mg 投与後のダブラフェニブの AUC(0-inf)の平均値は 12120 ng.hr/mL であり、CL/F（投与量/AUC）は 12.4 L/hr であった。これは、ダブラフェニブの絶対的 BA が 94.5%と高いことを支持した。また、HPMC カプセル剤 150 mg を BID 反復経口投与（BRF113683 試験；第 III 相）したときのダブラフェニブの AUC(0-tau)の平均値は 4341 ng.hr/mL であることから、CL/F は 34.6 L/hr と算出された。この値は単回投与時よりも高く、母集団 PK 解析による総 CL/F の予測値 34.3 L/hr（2.7.2.3.1.1.5.）とほぼ一致した。

静脈内投与後のダブラフェニブの最終消失相の t1/2 はクリアランスが低いにもかかわらず 2.6 時間と短かった。ダブラフェニブの CL は低い（12 L/hr）が、分布容積が小さい（45.5 L）ために半減期は短いと考えられる。単回経口投与後のダブラフェニブの t/2 は試験を通して概ね 4.2～8.4 時間であるが、採血期間が長い（4 日）BRF113468 試験での値が最も長かった。

2.7.2.3.1.1.5.　　適用対象の患者集団における母集団薬物動態

ダブラフェニブ単剤の FTIH、第 II 相及び第 III 相臨床試験（BRF112680、BRF113710、BRF113929 及び BRF113683）のデータで母集団 PK を解析した（2011N113667_00）。本解析の目的は、① 固形癌患者におけるダブラフェニブの母集団 PK の予測モデルを構築して評価すること（母集団パラメータ、モデルパラメータの被験者間変動及びダブラフェニブ濃度の被験者内変動の推定）、② 種々の人口統計学的因子／ダブラフェニブの PK の共変量である可能性のある因子の影響を検討すること、③ 個別の PK パラメータの post hoc 推定値を求めることであった。

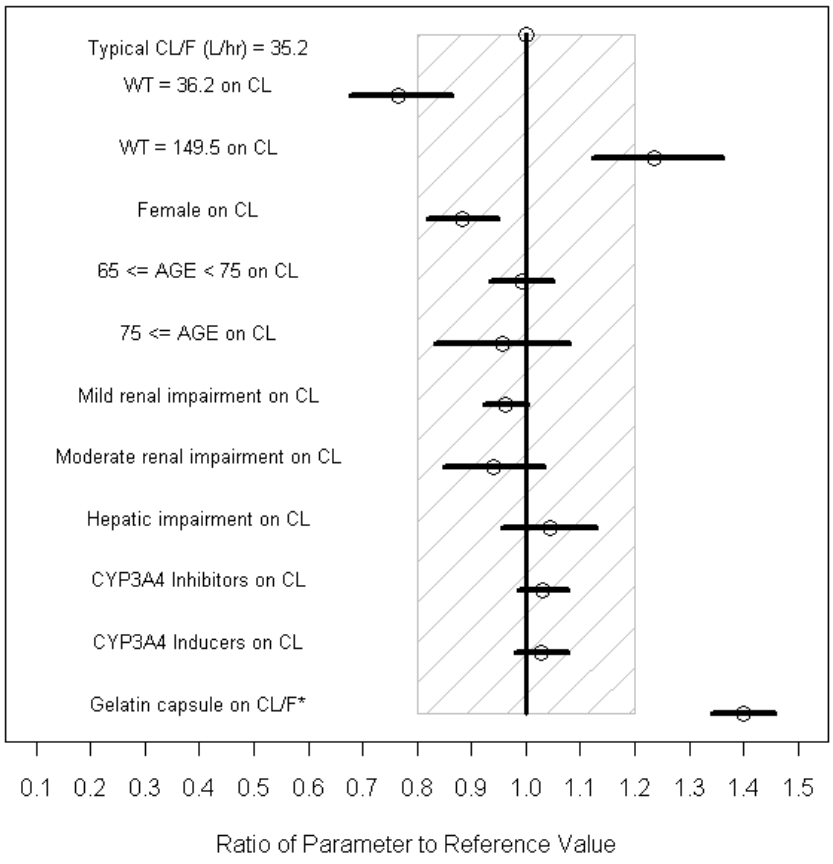
みかけのクリアランス（CL/F）、みかけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）、みかけの末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F）、みかけのコンパートメント間の分布クリアランス（Q/F）、誘導されるクリアランス（CLind）、バイオアベイラビリティ（F）及び吸収速度定数（Ka）の PK パラメータに対する共変量をフルモデルアプローチで以下のように検討した。

CL/F：体重、性別、年齢群（<65 歳、≥65 歳かつ<75 歳、≥75 歳）、軽度肝機能低下（ビリルビンが正常値の上限[ULN]以下で AST が ULN を超える、又は、AST 値に関わらずビリルビンが ULN の 1 倍超～1.5 倍）、腎機能が正常、軽度低下及び中等度低下（各々糸球体ろ過量[GFR (mL/min/1.73 m^2)]が≥90、≥60 かつ<90、≥30 かつ<60）、CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬の併用、及びカプセルの種類の影響
Vc/F：体重及び性別の影響
Vp/F：体重の影響
Q/F：体重の影響
F 及び Ka：カプセルの種類の影響

他の共変量はグラフを用いて検討した。

595 例の血漿中濃度データ（データ数 n＝3787）を最終データセットとした。これらの被験者の大部分（569 例；95.6%）は BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者であった。年齢は中央値が 54 歳（20～93 歳）、体重は中央値が 78 kg（36～150 kg）であった。解析集団の過半数（61.0%）は男性であった。白人以外の被験者は 9 例（1.5%）であり、ヒスパニック系又はラテン系は 21 例（3.5%）のみであった。そのため、人種及び民族は共変量として検討しなかった。腎機能低下の被験者は、軽度が 233 例（39.2%）、中等度が 30 例（5.0%）であった（解析対象全体の GFR：39.7～247.6 mL/min/1.73 m^2）。軽度の肝機能低下者は合計 65 例（10.9%）であったが、中等度の肝機能低下者は 3 例（0.5%）のみであったため、これら 3 例は軽度の肝機能低下者と合算して解析した。重度の腎機能又は肝機能低下者はいなかった。軽度の CYP3A4 阻害薬の服用者は 148 例（24.9%）、軽度の CYP3A4 誘導薬の服用者は 92 例（15.5%）であった。8 例（1.3%）で強力な CYP3A4 阻害薬を服用していたが、被験者数が少なかったため、これら 8 例は軽度の CYP3A4 阻害薬の服用者と合算で解析した。

ダブラフェニブの PK は 1 次吸収（Ka）及び吸収のラグタイム（tlag）を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、消失はみかけの初期クリアランス（誘導されない）（CL_0/F）、定常状態におけるみかけの誘導クリアランス（CLind,ss/F；用量及び定常状態に達するまでの時間に応じて上昇する）及びクリアランス誘導の半減期（T50）で表された。母集団 PK のフルモデルにおけるクリアランス（CL/F 又は CL で表示）に対する共変量の影響を図 2.7.2.3-2 に示す。体重、性別及びカプセルの種類は有意な共変量であった。カプセルの種類はバイオアベイラビリティ（F）対する共変量であった。性別及び体重のクリアランスに対する影響は有意であり、体重は Vc/F 及び Q/F に対しても有意な共変量であった。年齢、腎機能、肝機能、並びに CYP3A4 誘導薬及び阻害薬の併用はダブラフェニブの PK に有意な影響を及ぼさなかった。



○：各共変量における PK パラメータの相対値、横バー：95% CI、斜線エリア：±20%の差の範囲
WT：データセット中の体重の最小値 (32.6 kg) 又は最大値 (149.5 kg) における影響

図 2.7.2.3-2　　ダブラフェニブのクリアランスに対する共変量の影響（母集団 PK のフルモデル）

Data Source: 2011N113667_00, Figure 2

母集団 PK パラメータの推定値を付録の表 2.7.2.4-15 に示す。典型的な被験者（体重 80 kg の男性）に HPMC カプセル剤で 150 mg BID 投与すると、総 CL/F は 34.3 L/hr［誘導されない CL_0/F（17.0 L/hr）と誘導される CLind,ss/F（17.3 L/hr）の合算］であり、Vc/F は 70.3 L であった。T50 が約 67 時間と推定されたことから、投与開始後 14 日以内に定常状態に達すると予測された。投与量別のトラフ濃度（Ctau）の予測値の推移を図 2.7.2.3-3 に示す。また、ダブラフェニブの 150 mg（HPMC カプセル剤）BID 投与の定常状態での AUC(0-12)及び Cmax を単回投与での値と比較すると代謝酵素の誘導によって比は各々0.50 及び 0.88 であった。投与 1 日目及び定常状態における AUC(0-12)の用量比例性を図 2.7.2.3-3 に示す。

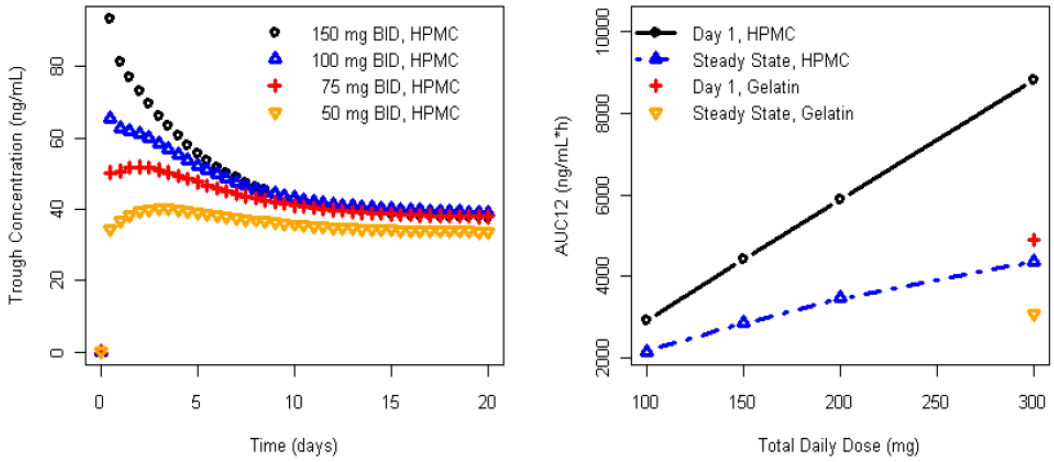


図 2.7.2.3-3　　ダブラフェニブの投与量とトラフ濃度の推移（左）及び投与量と定常状態での AUC(0-12)との関係（右）（体重 80 kg の男性における予測値）

Data Source: 2011N113667_00, Figure 3

CL_0/F、Vc/F、Q/F 及び Ka の被験者間変動は大きく、CV は各々59、53、99 及び 160%であった。また、CL_0/F と Vc/F は高い相関（R=0.941）を示した。残差誤差の比例誤差項の CV は 53%と残差誤差の変動も大きかった（付録の表 2.7.2.4-15；σ^2_{prop}）。

ゼラチンカプセル剤を投与時のダブラフェニブの BA は HPMC カプセル剤の 55.5%（95%CI: 48.8, 62.2）であった（付録の表 2.7.2.4-15；F_{GEL}）。単回投与時の Cmax 及び AUC(0-12)の HPMC/ゼラチン（カプセル剤）比はいずれも 1.80 であったが、反復投与による誘導後の比は Cmax が 1.66、AUC(0-12)が 1.42 まで低下した。定常状態における Ctau の予測値には、HPMC とゼラチンの間で差がなく（比 0.98）、これは Ctau の予測値に用量比例性がないことと合致した。

女性でのダブラフェニブの CL/F は男性よりも 9%低かった（付録の表 2.7.2.4-15；CL_{SEX}）が、この差に臨床的な意義はないと考えられた。体重は CL/F、Vc/F 及び Q/F に対する有意な共変量であった。体重が低値（50 kg）又は高値（140 kg）の患者における PK パラメータ（Cmax、AUC(0-12)及び Ctau）を予測した結果、いずれも体重 80 kg の典型的な患者の値の±20%の範囲内であったことから、この差は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.2.3.1.1.6.　　代謝物の曝露量に対する共変量

ダブラフェニブの母集団 PK 解析の一環として、BRF112680、BRF113710、BRF113929 及び BRF113683 試験で得られたダブラフェニブの代謝物の定常状態における投与前値を基に共変量解析を実施した（2011N130818）。ダブラフェニブのカルボン酸体及び脱メチル体は半減期が長いこと、ピーク/トラフ比が小さいこと及び定常状態における濃度推移から、定常状態での代謝物の生成及び消失は平衡状態にあると考えられた。一方、ダブラフェニブ及び水酸化体の半減期が短く、投与前値は採血のタイミングの影響を受けやすいことから、CL/F を反映し難いと考えられた。本解析では、投与後 6～18 時間に採血した血漿中濃度を投与前値と定義して、ダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物の投与前値について検討した。

本解析は合計 380 例（血漿中濃度数 1128）の固形癌患者を対象とし、61.6%が男性であった。軽度の CYP3A4 阻害薬の服用者は 71 例（18.7%）、軽度の CYP3A4 誘導薬の服用者は 45 例（11.8%）であった。また、腎機能低下者は、軽度が 151 例（39.7%）、中等度が 21 例（5.5%）であった。軽度の肝機能低下者は 32 例（8.4%）であった。

本解析の結果、投与前値（Ctau）の中央値はダブラフェニブが 46.6 ng/mL、水酸化体が 69.3 ng/mL、カルボン酸体が 3436 ng/mL、脱メチル体が 291 ng/mL であった。被験者間変動の CV%は、ダブラフェニブ（83.5%）及び水酸化体（64.1%）で大きく、カルボン酸体（14.7%）及び脱メチル体（17.2%）で小さかった。残差誤差の CV%も同様の傾向を示し、ダブラフェニブ（61.4%）及び水酸化体（54.2%）で高く、カルボン酸体（30.4%）及び脱メチル体（35.8%）で低かった。

有意であった共変量は以下のとおりであった。

脱メチル体：体重（負の相関がみられ、最低又は最高体重の被験者と典型例との濃度差は <35%）、年齢 75 歳以上（濃度が 42%上昇）、ゼラチンカプセル（濃度が 19%低下）
カルボン酸体：年齢 75 歳以上（濃度が 41%上昇）、ゼラチンカプセル（濃度が 12%低下）、CYP3A4 誘導薬の併用（濃度が 14%低下）
水酸化体：体重（正の相関がみられ、最低又は最高体重の被験者と典型例との濃度差は <36%）、CYP3A4 阻害薬の併用（濃度が 31%上昇）
ダブラフェニブ：CYP3A4 阻害薬の併用（濃度が 23%上昇）

腎機能、肝機能及び性別は、いずれの測定物質の投与前値に対しても有意な影響を及ぼさなかった。ダブラフェニブの用量と投与前値の間に関連性がないことから予測されたように、カプセルの種類はダブラフェニブの経口 BA には影響するものの、ダブラフェニブ及び水酸化体の投与前値の有意な共変量でなかった。

2.7.2.3.1.1.7.　　特別な集団における薬物動態

2.7.2.3.1.1.7.1.　　腎機能低下の影響

ダブラフェニブの PK に及ぼす腎機能低下の影響を評価するための臨床試験は実施していない。BRF113463 試験（マスバランス）の結果、投与放射能の 22.7%がダブラフェニブの関連物質として尿中から回収された。単回投与時（BRF113463 試験）及び反復投与時

（BRF112680 試験）の尿中では、未変化体は定量下限未満であった。この試験において、カルボン酸体の尿中排泄率は投与量の約 7%（糞中 9.5%）であり、水酸化体及び脱メチル体は約 2%以下であった。このように、尿中排泄率が低いことから、腎機能低下はダブラフェニブ又は代謝物の PK に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられる。母集団 PK 解析（2011N113667_00）においても腎機能低下者は軽度（GFR が 60～<90 mL/min/1.73 m^2）が 233 例（39%）、中等度（30～<60 mL/min/1.73 m^2）が 30 例（5%）であった。ダブラフェニブの CL/F に対する腎機能の低下の影響は小さく、両集団とも腎機能正常者との差は<6%であり、臨床的に重要ではないと考えられた。更に、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（2.7.2.3.1.1.5 及び 2.7.2.3.1.1.6）。なお、重度の腎機能低下者のデータは得られていない。

2.7.2.3.1.1.7.2.　肝機能低下の影響

ダブラフェニブの PK に及ぼす肝機能低下の影響を評価するための臨床試験は実施していない。ダブラフェニブは CYP 酵素で代謝されるため、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。母集団 PK 解析では、65 例（10.9%）が軽度の肝機能低下に分類された（2011N113667_00）。ダブラフェニブの PK には、これらの肝機能低下者と肝機能正常者の間で有意差は認められなかった（2.7.2.3.1.1.5）。また、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かった（2.7.2.3.1.1.6）。しかし、中等度～重度の肝機能低下の患者にダブラフェニブを投与する場合には注意する必要がある。

2.7.2.3.1.1.7.3.　年齢の影響

母集団 PK 解析において、<65 歳（n=468 [78.7%]）、≥65 歳かつ<75 歳（n=95 [16.0%]）及び≥75 歳（n=32 [5.4%]）の年齢の層別化により、ダブラフェニブの CL/F に対する年齢の影響を検討した（2.7.2.3.1.1.5.）。<65 歳と比較した CL/F の比（95% CI）は、≥65 歳かつ<75 歳では 0.993（0.935, 1.05）、≥75 歳では 0.956（0.833, 1.08）であり、CL/F に及ぼす年齢の影響は有意でなかった（2.7.2.3.1.1.6.）。代謝物濃度を解析した結果、年齢が≥75 歳（n=21）はカルボン酸体及び脱メチル体の濃度の有意な予測因子であり、≥75 歳では曝露量が 41～42%上昇した（2.7.2.3.1.1.6.）。

2.7.2.3.1.1.7.4.　相互作用

他の薬物に対するダブラフェニブの影響：

ダブラフェニブは in vitro における CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加と一致して、in vivo で CYP3A4 を中等度に誘導することが示された。即ち、BRF112680 試験（FTIH 試験）で CYP3A4 基質であるミダゾラムを単回投与した時の曝露量はダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤を使用）の併用により Cmax は 61%減少、AUC(0-inf)は 74%減少した。その他に BRF113929 試験（第 II 相、脳転移）の一部のコホートで CYP3A4 基質のデキサメタゾンに及ぼすダブラフェニブの影響を検討する計画であったが、本コホートでの被験者募集は困難であった。組み入れた 2 例の PK データでは、ダブラフェニブ併用時にデキサメタゾン濃度の低下が示され、CYP3A4 の誘導と合致した。また、BRF113771 試験のパート D では、

ダブラフェニブの BID 反復投与後の AUC(0-12)が 1 日目よりも減少（蓄積比 0.73）し、代謝酵素の自己誘導が示唆された。なお、本資料作成時にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤を使用）とミダゾラムの相互作用の検討を含む臨床 PK 試験（200919 試験）が海外で実施中である。

ダブラフェニブの in vitro 試験における CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現誘導は遺伝子発現の調整因子である転写因子ファミリーに属する核内受容体である pregnane X receptor（PXR）及び constitutive androstane receptor（CAR）とダブラフェニブの相互作用を示唆している。そのため、これらの条件下ではダブラフェニブが PXR 及び CAR と結合することで CYP2C ファミリーを誘導する可能性がある。また、ダブラフェニブは in vitro で CYP2C8、2C9 及び 2C19 に対して阻害作用を示し、IC50 はそれぞれ 8.2、7.2 及び 22 μM であった。

BRF113771 試験のパート A（2.7.2.2.1.1.4.2.）でダブラフェニブの反復投与後にワルファリンを単回併用投与したときの血漿中 S-ワルファリン（CYP2C9 基質）の AUC(0-inf)はワルファリン単剤投与時と比べて 37%低下し、CYP2C9 が誘導される可能性が示された。

以上のことから、ダブラフェニブを CYP3A4、2B6 及び 2C 酵素の基質と併用する際は、これらの併用薬の血漿中濃度が低下して効果が減弱する可能性がある。このような薬物との併用が必要な場合は、患者をモニターする又は代替薬の使用を検討するべきである。

In vitro において、ダブラフェニブ及び代謝物の水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 及び BCRP を阻害したが、臨床使用においてはいずれのトランスポーターも阻害しないと考えられた（タフィンラー CTD 2.6.4.9.2.）。また、in vitro においてダブラフェニブ及びその 3 種の代謝物は、P-gp を阻害しなかった（2.7.2.2.1.1.1.）。

ダブラフェニブに対する他の薬物の影響：

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（表 2.7.2.3-2）。ダブラフェニブを反復投与した時の未変化体及び代謝物の PK に及ぼすケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬）の影響については、BRF113771 試験のパート B に要約した（2.7.2.2.1.1.4.2.）。予想通り CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールの併用によりダブラフェニブの AUC(0-tau)は 71%増加した。本試験でのダブラフェニブの曝露量増加は CYP3A4 で代謝される水酸化体及び脱メチル体の増加（68～82%）と同程度であった。また、胆汁中排泄されるカルボン酸体については、曝露量が 16%減少した。

BRF113220 試験のパート B において、ダブラフェニブの投与期間中の 1 例でフェニトイン（CYP3A 等の誘導作用を有する薬剤）を使用した。同一コホートの他の被験者における 21 日目のダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-tau)の幾何平均値が各々1263 ng/mL 及び 4656 ng.hr/mL であったのに対し、フェニトイン服用者では各々290 ng/mL 及び 1778 ng.hr/mL と低かった。フェニトインを服用した患者での代謝物の曝露量もいくぶん低く、同一コホートの他の被験者の AUC(0-tau)の幾何平均値は、水酸化体が 3257 ng.hr/mL、カルボン酸体が 47911 ng.hr/mL、脱メチル体が 3609 ng.hr/mL であったのに対し、フェニトインを服用した患者の水酸化体が 2251 ng.hr/mL、カルボン酸体が 41096 ng.hr/mL、脱メチル

体が 1350 ng.hr/mL であった。本症例 1 例で得られた酵素誘導のデータは、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験で得られた酵素阻害のデータを（減少と増加とが逆）支持しており、ダブラフェニブ、水酸化体及び脱メチル化体の曝露量は減少し、カルボン酸体の曝露量には大きな変化はみられなかった。

CYP3A4 及び 2C8 の強力な阻害薬又は誘導薬はダブラフェニブの曝露量を増加又は減少させる可能性があるため、併用する場合には注意する必要があると考えられた。

ダブラフェニブは in vitro でヒト P-gp 及びマウス Bcrp1 の基質である。しかし、経口 BA は高く（94.5%）、代謝クリアランス値も高いことから、これらの排出型トランスポーターによる経口 BA への影響及び未変化体の消失へ関与は小さいと考えられる。したがって、P-gp 及び BCRP の阻害薬がダブラフェニブの消失に及ぼし得る影響は小さいが、これらの薬物はダブラフェニブ及び代謝物の組織分布に影響する可能性があり、特に脳組織においてその可能性が考えられる。

2.7.2.3.1.2.　用量-反応関係／濃度-反応関係

2.7.2.3.1.2.1.　第 II 及び III 相臨床試験での用量の選択

BRF112680 試験のパート 1（5.3.5.2.）の結果に基づきパート 2 では、150 mg BID を選択した。150 mg BID（ゼラチンカプセル剤）はパート 1 の 200 mg BID までの漸増データに基づき選択し、その後の臨床試験で高い効果がみられ、良好な忍容性も確認された。

BRF112680 試験のパート 2 の推奨用量として 150 mg BID を選択する根拠としたパート 1 の主な結果を以下に要約する。

- 反復投与後の曝露量は投与量増加の割合を下回って増加した。200 mg BID 反復投与後の曝露量は 150 mg BID 投与と比べて明確な増加が認められなかった。
- BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者における pERK 阻害率の中央値（範囲）は 83.9%（38.0～93.3%）であり、RAS/RAF/MEK/ERK に関わる酵素経路の阻害が示された（2.7.2.2.2.1.2.1.）。腫瘍バイオマーカー（pERK）の解析では、150 mg BID 投与で目標阻害率（> 80%）に達し、その際の阻害率は高用量投与時と同程度であった。
- FDG-PET 検査では、1 日用量に基づく解析で曝露量-反応関係が確認され、ED50 の中央値（95% bootsrap CI）は 214 mg（168, 312）であった（2.7.2.2.2.1.2.2.）。150 mg BID 投与で FDG-PET の SUVmax のベースラインからの変化率の予測値の中央値（90%予測区間）は-58%（-64, -52）であり、ベースラインからの変化率の実測値の中央値は-55%であった。
- 150 mg BID の奏効率は投与 9 週目（用量漸増前）で 50%（95% CI: 24.7, 75.3）であった（2.7.2.2.2.1.2.3.）。200 mg BID の奏効率は 38%（95% CI: 15.2, 64.6）であった。
- 投与の最初 9 週間（用量漸増前）のグレード 3 及び 4 の有害事象の発現率は 100 mg TID、150 mg BID、200 mg BID 及び 300 mg BID の各コホートでは、低用量コホートと比べて高かった。しかし、100 mg TID、150 mg BID、200 mg BID 及び 300 mg BID の各用量間でグレード 3 及び 4 の有害事象の発現率に明らかな差はみられなかった。最

初の 9 週間で最も多く報告されたグレード 3 又は 4 の有害事象は扁平上皮癌（SSC）であり、70 mg BID 以上の用量コホートで報告された。

- 投与の最初 9 週間（用量漸増前）で 100 mg BID 超のコホート及び 75/150 mg BID のコホート（75 mg BID の最短で 15 日間投与後に 150 mg BID 投与を開始）において、投与中断に至る発熱が報告された。発熱の発現率は 150 及び 300 mg BID で最も高かった。

パート 2 の推奨用量を選択してパート 2 を開始した後でも、MTD を決定するパート 1 の用量漸増を継続して 300 mg BID を評価した。しかし、300 mg BID でも MTD に達せず、用量漸増を中止した。用量-効果関係を明確にするためにパート 2 では更に低用量のコホート（50 mg BID）を設定したが、確定 PR が得られた被験者は最初に組み入れた 15 例中 3 例のみ（奏効率：20%）であり、早期に中止した。用量選択の根拠を更に明確にするため、全用量及び複数の試験データを併合した曝露量-反応関係の解析を実施した（2.7.2.3.1.2.2.）。

2.7.2.3.1.2.2.　　海外の第 I 相、II 及び第 III 相臨床試験に基づく曝露量-反応関係の解析

海外の BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者における有効性及び安全性データ（BRF112680、BRF113710、BRF113929 及び BRF113683 試験）に基づきダブラフェニブの曝露量と反応の関係を解析した（2011N120468_00）。本解析の目的を以下に記す。

- ダブラフェニブの曝露量と有効性の関係について、BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者で 3 種類の有効性評価項目（無増悪生存期間[PFS]、奏効率及び腫瘍サイズ）を検討する。
- 曝露量と有効性の関係に影響を及ぼす可能性のある共変量を特定する（被験者の人口統計学的特性、疾患特性及び試験／薬剤の特性など）。
- 第 II 及び III 相臨床試験に組み入れた BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブの曝露量と有害事象（AE）の関係を探索的に検討する。

曝露量-反応関係の解析は推奨用量の根拠を補助するとともにダブラフェニブ及び代謝物の曝露量と反応との関係、並びに有効性に影響を及ぼすカプセルの種類について更に理解するために行った。有効性評価項目の解析には、FTIH（BRF112680）試験、第 II 相（BRF113710）試験及び第 III 相（BRF113683）試験の併合データを用いた。安全性評価項目の解析には、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の脳転移患者を対象とした第 II 相（BRF113929）試験のデータを上記に加えた。

曝露量の指標としては、ダブラフェニブの平均用量（150 mg BID／150 mg BID 未満）、ダブラフェニブの平均濃度の予測値（Cavg）、並びにダブラフェニブの水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体の各投与前値（Cmin）について評価し、ダブラフェニブの有効性に及ぼす代謝物の寄与を検討した。ダブラフェニブの投与前値（実測値又は予測値）についても評価した。予測値は母集団 PK モデルにより算出した。Cavg は AUC(0-tau)を投与間隔で除すことで算出され、ダブラフェニブの曝露量の最も適切な代表値であることから、Cavg を Cmin 及び in vitro の IC50 と比較した。

2.7.2.3.1.2.2.1.　　無増悪生存期間（PFS）

第 II 相臨床試験（BRF113710；ゼラチンカプセル剤、87 例）及び第 III 相臨床試験（BRF113683；HPMC カプセル剤、182 例）での PFS をダブラフェニブの Cavg で層別（中央値よりも高い／低い）した図を図 2.7.2.3-4 に示す。Cavg の中央値は第 III 相臨床試験の方が第 II 相臨床試験よりも高かった（374 ng/mL vs 286 ng/mL）が、これはカプセルの種類の違いによるものと考えられる。ダブラフェニブの平均濃度及び代謝物の Cmin による PFS への影響について Cox Proportional Hazards（CPH）回帰分析で検討した結果（表 2.7.2.3-3）、第 II 及び III 相臨床試験ともに曝露量（中央値より高い vs 低い）と PFS の間に有意な関連性は認められなかったことから、被験者の大半が曝露量-反応関係の最大反応付近に位置した可能性が考えられる。

乳酸脱水素酵素（LDH；悪性黒色腫患者の既知の予後マーカー）及び BRAF 変異（V600K、第 II 相臨床試験のみ）を共変量としてモデルに含めてダブラフェニブの Cavg 及び各代謝物の Cmin の実測値と PFS との関連性を CPH 解析した結果を表 2.7.2.3-3 に示す。いずれのハザード比も 95% CI が 1 を含み統計学的な有意差は認められなかった。

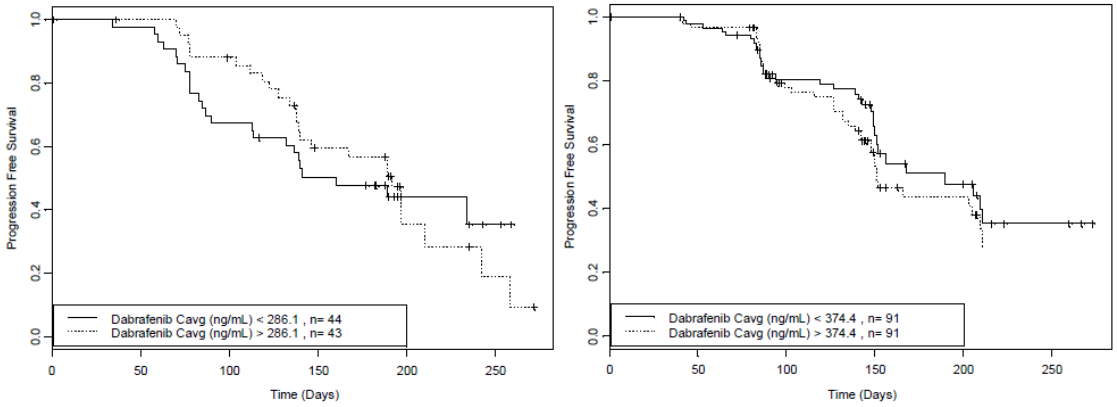


図 2.7.2.3-4　　ダブラフェニブの PFS の Kaplan-Meier 推定図（第 II 相臨床試験（BRF113710；左）及び第 III 相臨床試験（BRF113683；右））

Cavg (中央値より高い/低い)で層別した。
Data Source: 2011N120468_00, Figure 1

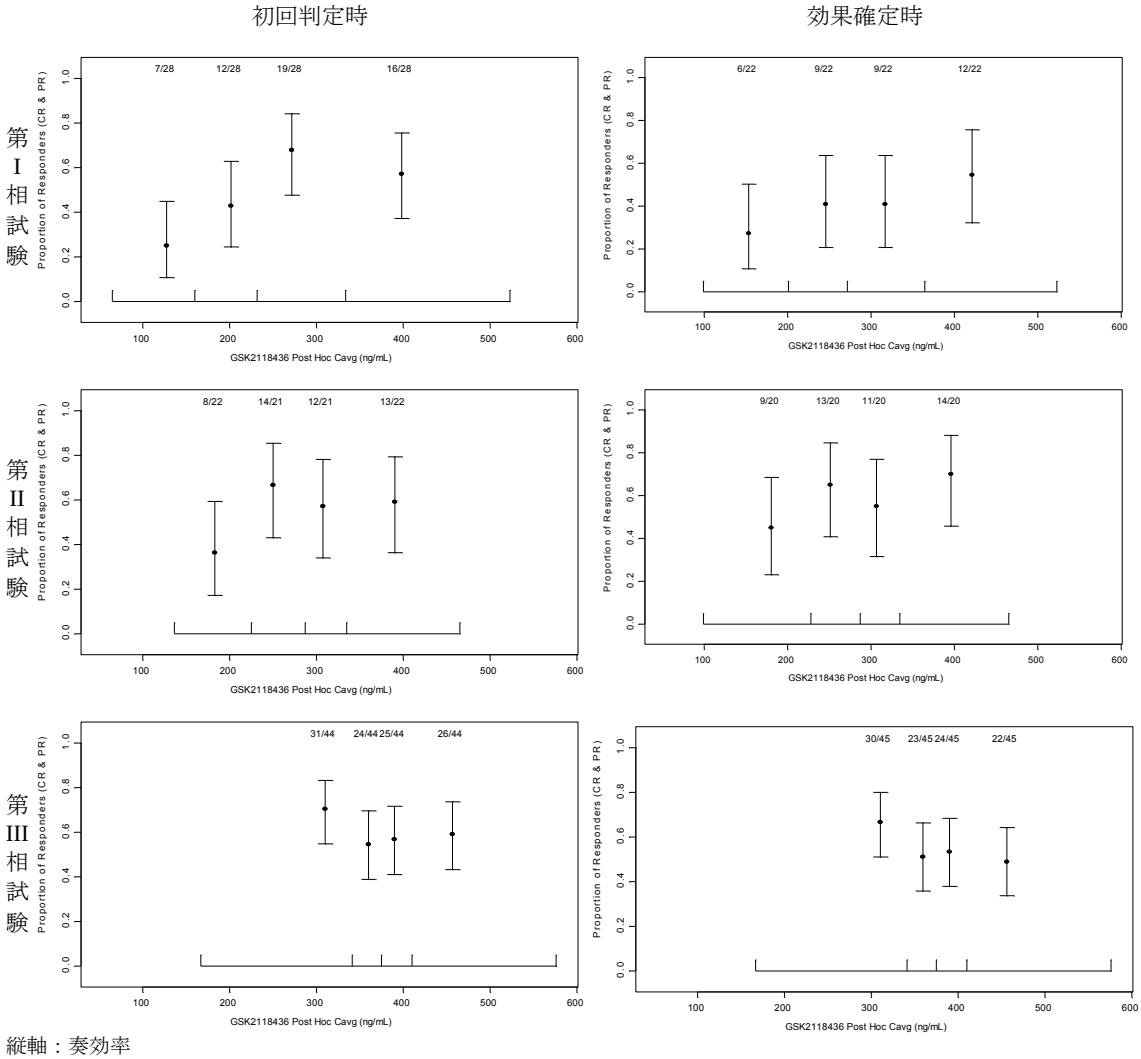
表 2.7.2.3-3　ダブラフェニブ及び代謝物の曝露量と PFS との関連性に関する CPH 解析の結果（第 II 相臨床試験；BRF113710、第 III 相臨床試験；BRF113683）

曝露量のパラメータ	BRF113710 試験（第 II 相）		BRF113683 試験（第 III 相）	
	HR	95% CI	HR	95% CI
平均用量（150 mg BID vs 150 mg BID 未満）	1.04	0.59, 1.85	1.13	0.69, 1.86
ダブラフェニブの Cavg（中央値より高い vs 低い）	0.81	0.45, 1.46	1.36	0.86, 2.17
水酸化体の Cmin（中央値より高い vs 低い）	0.97	0.53, 1.75	1.21	0.73, 2.00
カルボン酸体の Cmin（中央値より高い vs 低い）	0.67	0.36, 1.26	1.27	0.76, 2.11
脱メチル体の Cmin（中央値より高い vs 低い）	0.92	0.50, 1.69	1.08	0.65, 1.78

HR：ハザード比
BRF113710 試験では LDH 及び BRAF V600 変異を、BRF113683 試験では LDH のみを共変量とした。
Data Source: 2011N120468_00, Table 9

2.7.2.3.1.2.2.2.　奏効率（初回判定時及び効果確定時）

奏効率について、初回判定時（ダブラフェニブの用量：35 mg BID～300 mg BID）又は効果確定時（ダブラフェニブの用量：50 mg BID～300 mg BID）の成績を解析した。判定結果が奏効（CR/PR）、安定（SD）又は進行（PD）の確率を順序カテゴリカルデータのロジスティック回帰モデルでモデル化した（図 2.7.2.3-5）。その結果、試験を通してダブラフェニブの Cavg が概ね 200 ng/mL に達するまで曝露量が増加すると奏効率も上昇し、200 ng/mL 付近の Cavg で奏効率は最大となった。第 I 及び II 相臨床試験では、曝露量-反応関係が確認されたが、これらの試験での曝露量は比較的低かった。奏効率はダブラフェニブの Cavg と関連しており、Emax モデルでの EC50 の推定値（95% CI）は初回判定時で 68.9 ng/mL（14.9, 159）、効果確定時で 77.4 ng/mL（21.4, 176）であった。これらの EC50 の 95% CI の幅は大きかったものの、これはダブラフェニブの低濃度の Cavg がないことに起因する可能性が高いと考えられた。また、データセット中のダブラフェニブの Cavg の最小値は 64.8 ng/mL であり、モデル推定した EC50 と同程度であった。奏効率の最大反応は初回判定時には 80%、効果確定時には 83%と予測された。BRAF V600K 変異陽性又は LDH が基準値上限以上の被験者がモデルに含まれたが、BRAF V600E 変異陽性又は LDH が正常及び基準値以下の被験者と比べて、奏効率は低かった。



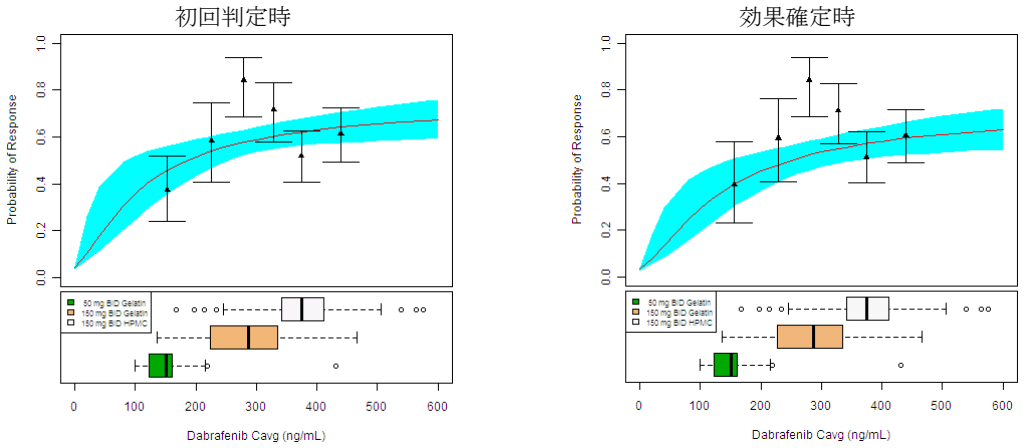
縦軸：奏効率
横軸：ダブラフェニブの Cavg 予測値(ng/mL)
横バーの区分：ダブラフェニブの曝露量（Cavg 予測値）の四分位の範囲
●及び縦バー：曝露量の各四分位の範囲における奏効率の中央値及び 95% CI
グラフ上部の数値：曝露量の各四分位の範囲における奏効例数/被験者例数

図 2.7.2.3-5　平均ダブラフェニブ濃度と奏効率の関係（第 I 相試験：BRF112680、第 II 相試験：BRF113710 及び第 III 相試験：BRF113683）（初回判定時；左、効果確定時；右）

Data Source: 2011N120468_00, Figure 2

BRAF V600E の変異陽性患者での曝露量-反応関係を図 2.7.2.3-6 に示す。この図では、ゼラチンカプセル剤の 50 及び 150 mg BID 投与、並びに HPMC カプセル剤の 150 mg BID 投与での Cavg の範囲も示した。ほぼ全ての被験者で曝露量は効果確定時の奏効率の解析で推定された EC50（77.4 ng/mL）を上回った。最大反応に近い効果が得られる標的濃度（EC80［最大反応の 80%超を生じる濃度］）を 300 ng/mL と仮定した時に、この濃度を上回る被験者は 50 mg BID（ゼラチンカプセル剤）投与例で 6%、150 mg BID（ゼラチンカプセル剤）投与例で 38%、150 mg BID（HPMC カプセル剤）投与例で 88%であった。

150 mg BID（HPMC カプセル剤）投与での奏効率の中央値（62.0%）は 75 mg BID（HPMC カプセル剤）投与例（53.6%）よりも 8.4%高かった。



：150 mg BID（HPMC カプセル）投与の曝露量（Cavg）
：150 mg BID（ゼラチンカプセル）投与の曝露量（Cavg）
：　50 mg BID（ゼラチンカプセル）投与の曝露量（Cavg）
曲線：モデルによる予測、青色部分：95%CI
▲及び縦バー：Cavg が<200、200～<250、250～<300、300～<350、350～400 及び≥400 ng/mL の範囲での奏効率の実測値及び 95% CI

図 2.7.2.3-6　BRAF V600E 変異陽性の患者でのダブラフェニブの Cavg 別の奏効率の予測値及び実測値（初回判定時；左、効果確定時：右）

Data Source: 2011N120468_00, Figure 3

2.7.2.3.1.2.2.3.　腫瘍サイズ

腫瘍サイズの変化及びダブラフェニブの効果を検討するために病変の最長径の和の時間推移を記述するモデルを構築した。本モデルでは、ベースラインの腫瘍サイズ（BSL）、腫瘍の成長速度定数（KL）、腫瘍の成長に対するダブラフェニブの効果（腫瘍縮小）の速度定数（KD）及び病勢進行／薬物耐性の速度定数（λ）のパラメータを用いた。

ダブラフェニブを投与した 373 例（BRF112683 試験；102 例、BRF113710 試験；89 例、BRF113683 試験；182 例）及びダカルバジン（DTIC）を投与した 58 例（BRF113683 試験）を解析対象とした。奏効率の解析結果と同様に、ダブラフェニブの Cavg は腫瘍サイズの変化の有意な予測因子であった。BSL は標的病変の数が多いほど大きく、ECOG パフォーマンスステータスが 1 以上の患者で大きく、LDH が基準値上限を超える患者（LDH 高値）で大きかった。ダブラフェニブの Cavg はλに対する有意な影響因子であり、Cavg が高い場合には病勢進行が遅延した（Cavg の 100 ng/mL 増加によりλが 11%低下）。KD は BRAF V600K 変異陽性の患者では BRAF V600E 変異陽性の患者に比べて 43%低かった。また、病期 M1c の患者では他の病期の患者に比べて 23%低く、ECOG パフォーマンスステータスが 1 以上の患者では 0 の患者に比べて 30%高かった。

更に、用量、カプセルの種類及び BRAF 変異型が腫瘍サイズの変化に及ぼす影響について評価するためにシミュレーションを実施した（図 2.7.2.3-7）。腫瘍サイズの縮小は用量が高いほど長期間持続し、BRAF V600E 変異陽性の患者では BRAF V600K 変異陽性の患者より

も長期間持続した。カプセルの種類による差は小さく、腫瘍縮小率が 30%を超えた患者の割合はゼラチンカプセル剤で 51%、HPMC カプセル剤で 54%であった。

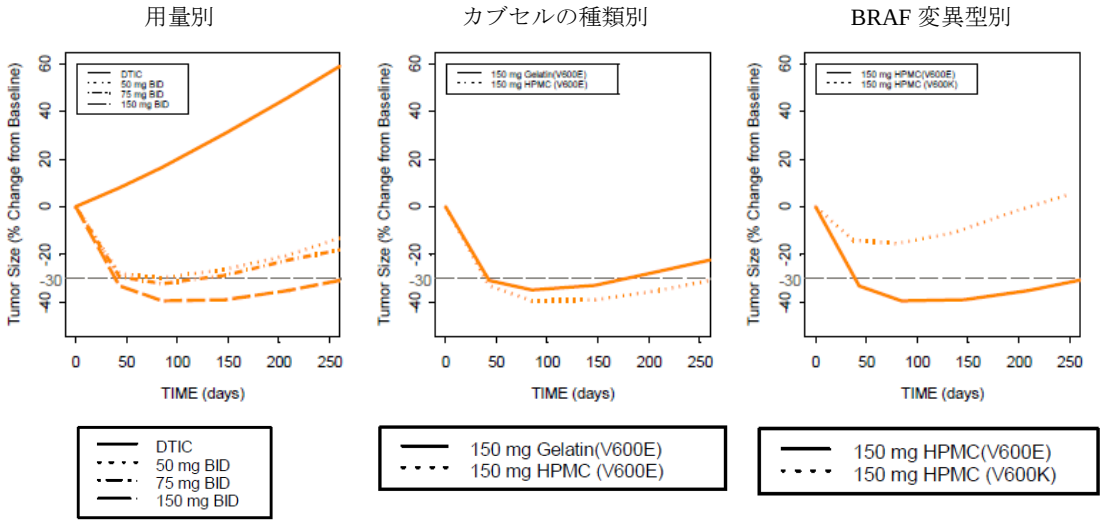


図 2.7.2.3-7　　腫瘍サイズの時間推移（ベースラインからの変化率）
（用量別、カプセルの種類別及び BRAF 変異型別）

Data Source: 2011N120468_00, Figure 6

2.7.2.3.1.2.2.4.　　有害事象

過角化、発熱、関節痛、扁平上皮癌及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPE）の有害事象と曝露量との関係について、安全性データをダブラフェニブ及び代謝物の曝露量の四分位ごとに集計したグラフを用いて検討した。これらの有害事象は発熱を除き評価したいずれの曝露量のパラメータとも強い関連は認められなかったが、発熱の発現率はダブラフェニブ及び水酸化体の曝露量が大きいほど高かった。PPE はこれらの曝露量との弱い関連性がみられた（PPE の発現率は第 II 相の BRF113710 試験で低かった）。発熱及び PPE に関する結果を図 2.7.2.3-8 に示す。ダブラフェニブの Cavg の中央値は BRF113710 試験（ゼラチンカプセル剤）で 286 ng/mL、BRF113929 試験（HPMC カプセル剤）で 370 ng/mL、BRF113683 試験（HPMC カプセル剤）で 374 ng/mL であった。安全性データの解析結果を 2.7.4.に示す。

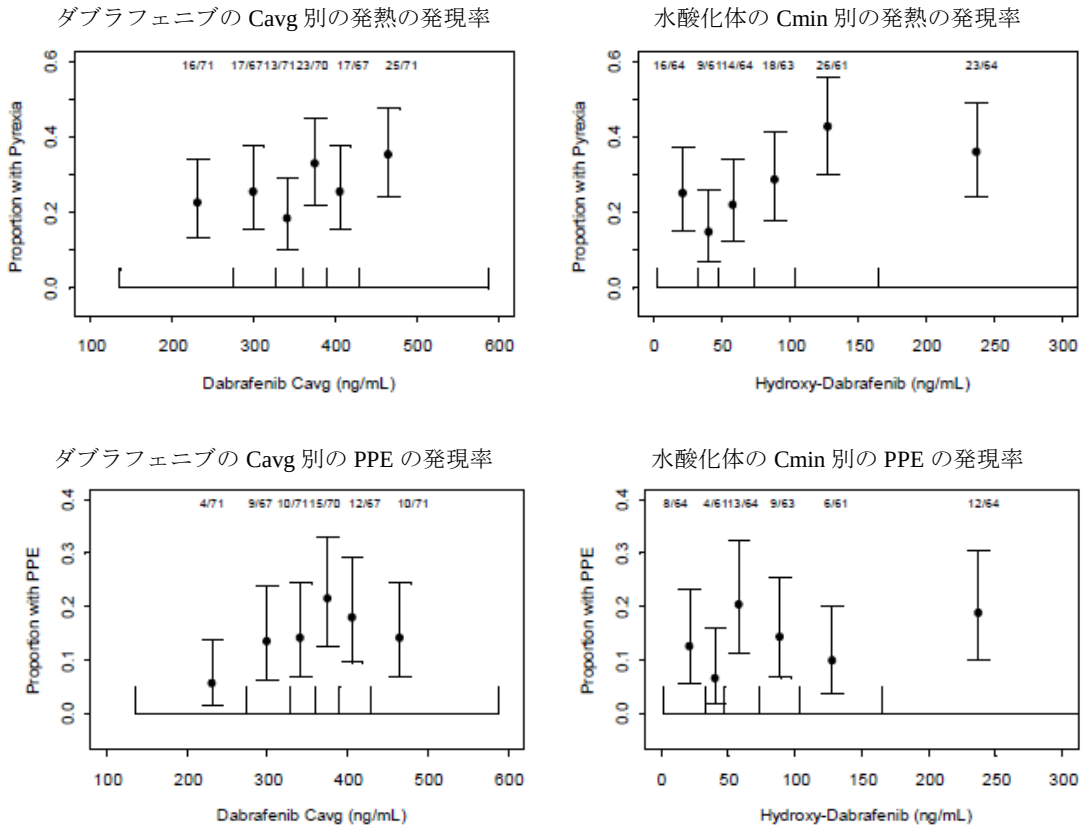


図 2.7.2.3-8　　発熱及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPE）の発現率
（ダブラフェニブの Cavg 別及び水酸化体の Cmin 別）
（BRF113710、BRF113929 及び BRF113683 試験の併合データ）

Data Source: 2011N120468_00, Figure 7 及び Figure 8

2.7.2.3.1.2.3.　　ゼラチンカプセル及び HPMC カプセルの影響

母集団 PK 解析において、ダブラフェニブを HPMC カプセルで反復投与した時の曝露量ははゼラチンカプセル投与と比べて 42%高かった。ダブラフェニブをゼラチンカプセルで 150 mg BID 投与するとほとんどの被験者で十分な曝露量が得られるものの、一部の被験者では、曝露量が低いことで臨床効果が低下する可能性があると考えられた。一方、ダブラフェニブ HPMC カプセル剤を 150 mg BID 投与時の曝露量は大半の被験者で曝露量-反応曲線の最大反応付近の効果が得られると考えられた。これらのデータは HPMC カプセルでダブラフェニブ 150 mg BID 投与することを支持するものと考えられた。

2.7.2.3.1.3.　　民族的影響

海外のダブラフェニブ単剤療法の母集団 PK 解析では、解析対象患者のほとんどは白人（98.5%）であったため、ダブラフェニブの PK に及ぼす人種／民族的影響は評価していない。以下に、日本人及び外国人の患者でのダブラフェニブの第 I 相臨床試験の PK 成績を比較する。

2.7.2.3.1.3.1.　　日本人及び外国人におけるダブラフェニブの PK の比較

単回経口投与

ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を用いた、日本人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（BRF116056 試験；2.7.2.2.1.1.2.4.）及び外国人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（BRF113220 試験のパート D；2.7.2.2.1.3.1.1.）と食事の影響試験（BRF113468 試験のレジメン C；2.7.1.2.1.3.2.）におけるダブラフェニブの 75 mg 又は 150 mg の空腹時単回経口投与後の血漿中ダブラフェニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-4 に要約する。また、これらの単回経口投与後のダブラフェニブの曝露量（Cmax 及び AUC(0-inf)）の個別値のプロットを図 2.7.2.3-9 に示す。

表 2.7.2.3-4　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を空腹時に単回経口投与後の血漿中ダブラフェニブ（GSK2118436）の PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
BRF116056	75	3	1390 (673, 2873)	3.98 (3.00-4.02)	4628 (1962, 10916)	5374 (2302, 12546)	15.2 (0.03, 7119) [d]
	150	6	2412 (1609, 3616)	2.47 (0.98-4.00)	9239 (6837, 12485)	10369 (7089, 15169) [a]	5.1 (2.9, 8.8) [a]
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D	75	15	1117 (914, 1365)	2.00 (1.00-3.00)	3593 (3008, 4293)	3982 (3325, 4770) [c]	3.8 (3.4, 4.4) [c]
	150	14	1669 (1059, 2631)	2.00 (1.00-6.00)	6507 (4288, 9872) [b]	7291 (4830, 11005) [b]	4.1 (3.7, 4.7) [b]
BRF113468 レジメン C	150	14	2160 (1601, 2914)	2.03 (1.00-4.00)	算出せず	12120 (9138, 16076) [b]	8.4 (4.8, 14.5) [b]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: n=5, b: n=13, c: n=14
d: 個別値は 3.6 , 3.7 及び 264.9 hr
Data source: BRF116056, CSR, Table 8.05 及び Listing 8.05; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22; BRF113468, CSR, Table 11.10

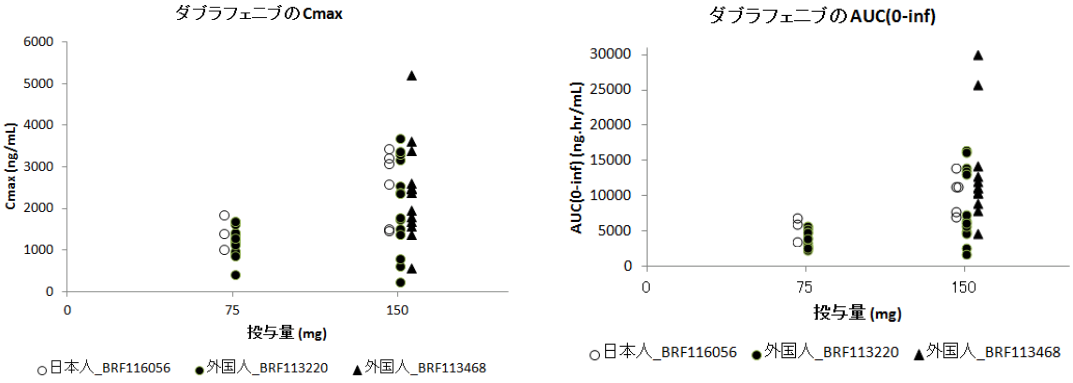


図 2.7.2.3-9　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を空腹時に単回経口投与後の血漿中ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-inf)の個別値のプロット図

Data source: BRF116056, CSR, Listing 8.05; BRF113220 Parts ABD, CSR, Listing 11.12; BRF113468, CSR, Listing 56

単回投与時におけるダブラフェニブの 3 種の代謝物の PK パラメータを、表 2.7.2.3-5～表 2.7.2.3-7 に要約する

表 2.7.2.3-5　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を空腹時に単回経口投与後の血漿中水酸化体（GSK2285403）の PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
BRF116056	75	3	706 (351, 1420)	4.00 (3.98-4.02)	3715 (2346, 5881)	4357 (2969, 6392)	7.5 (0.4, 143)
	150	6	1255 (783, 2010)	4.02 (1.93-5.95)	6516 (4354, 9752)	7749 (5339, 11247)	10.8 (2.7, 42.7)
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D	75	15	525 (429, 643)	3.00 (1.50-4.00)	3134 (2533, 3877)	3963 (3147, 4990) [b]	4.3 (4.0, 4.6) [b]
	150	14	1055 (705, 1579)	3.51 (2.00-6.18)	5950 (4045, 8753) [a]	7415 (4991, 11015) [a]	4.3 (3.9, 4.8) [a]
BRF113468 レジメン C	150	14	1009 (740, 1376)	4.00 (2.00-9.95)	算出せず	10812 (7948, 14707) [a]	9.7 (6.2, 15.2) [a]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: n=13, b: n=14
Data source: BRF116056, CSR, Table 8.06; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22; BRF113468, CSR, Table 11.12

表 2.7.2.3-6　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を空腹時に単回経口投与後の血漿中カルボン酸体（GSK2298683）の PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg)	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
BRF116056	75	3	2785 (1103, 7036)	8.00 (7.97-9.92)	18419 (5715, 59365)	75074 (32366, 174133)	21.7 (16.9, 27.9)
	150	6	4064 (2498, 6612)	8.02 (8.00-9.98)	29624 (16894, 51947)	100304 (58722, 171333)	21.4 (13.8, 33.2)
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D	75	15	1475 (1249, 1741)	10.00 (5.98-10.05)	10396 (8388, 12885) [a]	ND	ND
	150	14	2268 (1595, 3223)	8.93 (4.00-24.00)	15952 (10532, 24160)	ND	ND
BRF113468 レジメン C	150	14	2394 (1708, 3355)	9.99 (6.00-24.02)	算出せず	83346 (62273, 111549)	20.9 (17.7, 24.6)

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: n=14
ND: 投与後 24 時間まで採血期間からは算出できず
Data source: BRF116056, CSR, Table 8.07; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22; BRF113468, CSR, Table 11.16

表 2.7.2.3-7　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を空腹時に単回経口投与後の血漿中脱メチル体（GSK2167542）の PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg)	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
BRF116056	75	3	56 (19, 162)	24.08 (23.97-47.80)	133 (49, 362)	2383 (910, 6243)	29.2 (6.9, 122.7)
	150	6	119 (71, 199)	23.98 (9.98-24.05)	287 (111, 744)	5120 (3382, 7752)	22.0 (14.4, 33.7)
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D	75	15	50 (30, 84)	24.00 (8.00-24.08)	132 (79, 219) [a]	ND	ND
	150	13	69 (36, 129)	24.00 (6.00-24.60)	190 (101, 356) [a]	ND	ND
BRF113468 レジメン C	150	14	114 (85, 153)	36.15 (10.00-72.22)	算出せず	6721 (4861, 9294) [b]	22.2 (14.4, 34.2) [b]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: n=12, b: n=6
ND: 投与後 24 時間まで採血期間からは算出できず
Data source: BRF116056, CSR, Table 8.08; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22; BRF113468, CSR, Table 11.14

反復経口投与

ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を用いた日本人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（BRF116056 試験）及び外国人の固形癌患者を対象とした第 I 相試験（BRF113220 試験のパート D）におけるダブラフェニブの 75 mg 及び 150 mg BID 反復経口投与後（Week 3

又は Day 21）の血漿中ダブラフェニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-8 に要約する。また、これらの反復経口投与後のダブラフェニブの曝露量の個別値を図 2.7.2.3-10 に示す。

表 2.7.2.3-8　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を 1 日 2 回 21 日間反復経口投与後の血漿中ダブラフェニブ（GSK2118436）の PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg)	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)
日本人						
BRF116056	75	3	1429 (269, 7586)	3.00 (1.53-4.03)	2852 (1059, 7679)	27.3 (11.9, 62.4)
	150	5	2083 (1336, 3249)	1.47 (1.00-2.98)	5902 (3946, 8829)	30.3 (18.8, 48.9)
外国人（主に白人）						
BRF113220 パート D	75	14	1050 (811, 1358)	1.50 (1.0～2.0)	3020 (2390, 3816)	28.0 (14.1, 55.5)
	150	11	1746 (1344, 2269)	1.55 (1.0～3.0)	4663 (3511, 6194)	77.4 (32.0, 187.3)

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
Data source: BRF116056, CSR, Table 8.05; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

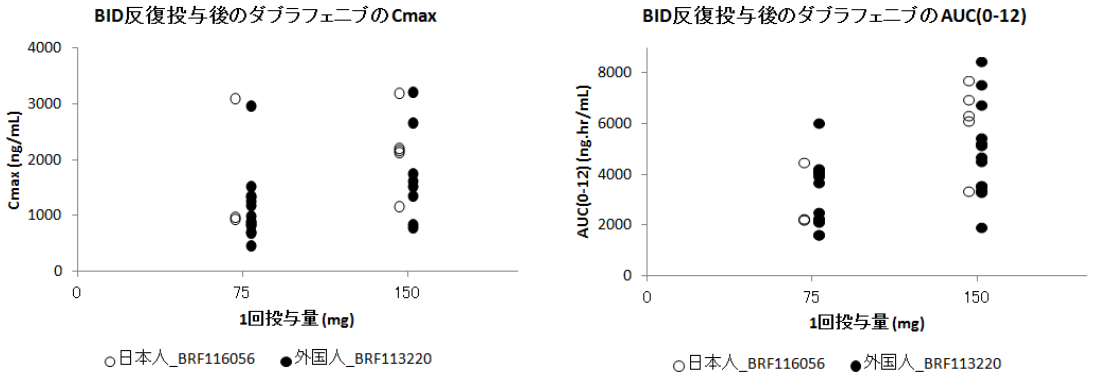


図 2.7.2.3-10　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を 1 日 2 回 21 日間反復経口投与後の血漿中ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-12)の個別値のプロット図

Data source: BRF116056, CSR, Listing 8.05; BRF113220 Parts ABD, CSR, Listing 11.12

反復投与後（Week 3 又は 21）におけるダブラフェニブの 3 種の代謝物の PK パラメータを、表 2.7.2.3-9～表 2.7.2.3-11 に要約する

表 2.7.2.3-9　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を 1 日 2 回 21 日間反復経口投与後の血漿中水酸化体（GSK2285403）の PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg)	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)
日本人					
BRF116056	75	3	944 (385, 2316)	3.00 (1.53-4.03)	2549 (1997, 3253)
	150	5	1184 (681, 2059)	2.97 (1.00-3.98)	4462 (2924, 6808)
外国人（主に白人）					
BRF113220 パート D	75	14	596 (501, 709)	2.00 (1.50-3.00)	2568 (2099, 3143)
	150	11	1203 (906, 1599)	2.00 (1.42-3.00)	4262 (3007, 6040)

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値(範囲)
Data source: BRF116056, CSR, Table 8.06; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

表 2.7.2.3-10　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を 1 日 2 回 21 日間反復経口投与後の血漿中カルボン酸体（GSK2298683）の PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg)	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)
日本人					
BRF116056	75	3	7316 (4356, 12287)	5.97 (4.00-6.03)	65215 (33833, 125705)
	150	5	9309 (6516, 13299)	4.00 (3.05-6.00)	84090 (58724, 120413)
外国人（主に白人）					
BRF113220 パート D	75	14	3637 (3119, 4242)	5.00 (3.00-8.00)	34283 (29189, 40266)
	150	11	6743 (5133, 8859)	4.00 (3.00-6.00)	59340 (44595, 78960)

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値(範囲)
Data source: BRF116056, CSR, Table 8.07; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

表 2.7.2.3-11　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 及び 150 mg を 1 日 2 回 21 日間反復経口投与後の血漿中脱メチル体（GSK2167542）の PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg)	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)
日本人					
BRF116056	75	3	356 (33, 3835)	2.00 (0.00-9.97)	2472 (798, 7650)
	150	5	556 (283, 1093)	4.00 (3.05-12.12)	4410 (2312, 8412)
外国人（主に白人）					
BRF113220 パート D	75	14	210 (154, 285)	0.75 (0.00-10.00)	1775 (1225, 2570)
	150	11	355 (268, 470)	2.00 (0.50-10.00)	2707 (2106, 3481)

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値(範囲)
Data source: BRF116056, CSR, Table 8.08; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

これらの成績では、ダブラフェニブの臨床推奨用量を単回及び反復経口投与後の血漿中ダブラフェニブ及び代謝物の PK パラメータは個人間変動が大きかったものの、日本人と外国人との間で PK に明らかな民族差は確認されなかった。

2.7.2.3.1.4.　　ダブラフェニブの臨床薬理のまとめ

吸収：

- ダブラフェニブは HPMC カプセル剤の経口投与により、速やかに体内に吸収され、高い BA を示した。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く、また、食後投与では低下した。このため、ダブラフェニブは空腹時（食事の 1 時間以上前又は 2 時間後以降）に投与する必要があると考えられた。単回投与時の曝露量は投与量増加の割合に比例して増加したが、反復投与後では投与量増加の割合を下回って増加した。反復投与時にはダブラフェニブ代謝の自己誘導により、曝露量が減少した。更に、150 mg BID 反復投与では投与 14 日目には定常状態に達すると考えられた。

分布：

- In vitro 試験におけるダブラフェニブのヒト血漿蛋白結合率は 99.7%と高かった。マイクロドーズで静脈内投与後のダブラフェニブの Vd は約 46 L と小さく、総体液量と一致した。

排泄・消失：

- ダブラフェニブをマイクロドーズで静脈内投与後の最終消失相の t1/2 は 2.6 時間であった。ダブラフェニブを臨床用量で単回経口投与した際には、最終消失相が延長するため、投与後 96 時間まで採血した試験での最終消失相の t1/2 は約 8 時間と算出された。また、静脈内投与後のクリアランスは約 12 L/hr であった。

- [^{14}C]ダブラフェニブの懸濁液を単回経口投与した際に放射能は約 71%が糞中に、約 23%が尿中に排泄された。

代謝：

- ダブラフェニブは主に水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体の 3 種の代謝物に代謝される。水酸化体の半減期は未変化体と同程度であるが、カルボン酸体及び脱メチル体の半減期はそれより長かった。曝露量及び臨床効果から、ダブラフェニブの臨床効果に水酸化体及び脱メチル体は寄与する可能性があるものの、カルボン酸体が寄与する可能性は低いと考えられる。
- 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 CYP3A4 の基質である。一方、カルボン酸体は非酵素的に脱カルボン酸化され、脱メチル体を生成すると考えられる。なお、カルボン酸体は胆汁及び尿中に排泄される。

相互作用：

- ダブラフェニブ反復投与後には、ワルファリン単回投与時の S-ワルファリン（CYP2C9 基質）及び R-ワルファリン（CYP3A4 及び 1A2 基質）の AUC を減少させ、Cmax をわずかに増加させた。
- ダブラフェニブをケトコナゾール（CYP3A4 の強力な阻害薬）と併用投与したときの血漿中ダブラフェニブ、水酸化体及び脱メチル体の曝露量が増加し、カルボン酸体の曝露量は減少した。ダブラフェニブを gemfibrozil（CYP2C8 の強力な阻害薬）と併用投与したときの血漿中ダブラフェニブの曝露量は増加したが、代謝物の曝露量に明らかな変化はみられなかった。CYP3A4 及び 2C8 の強力な阻害薬又は誘導薬はダブラフェニブの曝露量を増加又は減少させる可能性があるため、これらの薬剤との併用については注意すること。
- ダブラフェニブは CYP3A4 及び 2C9 代謝を誘導する可能性があると考えられる。また、CYP2C8、2C19 及び 2B6 などの他の酵素も影響を受ける可能性がある。そのため、これらの酵素で代謝される薬剤はダブラフェニブとの併用により血中濃度が変化する可能性があると考えられる。これらの薬物につ図いては代替薬を用いるか、併用が不可避なら患者においては効果をモニターする必要があると考えられる。
- 母集団 PK 解析により、性別及び体重はダブラフェニブの曝露量に影響を及ぼす可能性があるものの、影響の程度は臨床的に重要ではないと考えられた。年齢、腎・肝機能、CYP3A4 活性に影響を及ぼす薬剤との併用はダブラフェニブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった。

曝露量-反応関係：

- ダブラフェニブを 150 mg BID 投与したときの血漿中濃度は標的腫瘍の pERK に対する十分な阻害（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は認められず、この結果は半減期の長い活性代謝物である脱メチル体の存在と合致した。各試験を併

合した解析では、奏効率は曝露量との間に関連がみられ、血漿中ダブラフェニブ濃度の平均値が 300 ng/mL を超えると効果はプラトーに達した。第 II 相臨床試験（ゼラチンカプセル剤）及び第 III 相臨床試験（HPMC カプセル剤）における曝露量は、各々 33 及び 88%の被験者で最大反応に近い効果が生じる曝露量を上回った。第 II 及び III 相臨床試験のデータでは、曝露量が中央値（第 II 相臨床試験：286 ng/mL、第 III 相臨床試験：374 ng/mL）を上回る被験者集団の無増悪生存期間（PFS）は中央値を下回る被験者集団の PFS と同程度であった。このデータから、ダブラフェニブ 150 mg BID（HPMC カプセル剤）投与において、大半の被験者で十分な曝露量が得られることが示唆された。ゼラチンカプセル剤を用いてダブラフェニブ 150 mg BID 投与した場合も多くの被験者では十分な曝露量に達するが、一部の被験者の曝露量では、効果が減弱する可能性がある。

- ダブラフェニブの FTIH 試験（BRF112680 試験）での血漿中濃度と QTc の解析では、試験でのダブラフェニブ濃度が QTc 間隔を変化させる可能性は低いと考えられた。代謝物濃度と QTc 補正値（QTcP）の関係は正の傾きを示したものの、300 mg BID（ゼラチンカプセル剤）まで投与したときの代謝物の Cmax（平均値）での QTcP の最大変化量は 5.5 msec 以下と予測された。BRF112680 試験でゼラチンカプセル剤を用いて 150 又は 300 mg BID を投与した際のダブラフェニブ及び代謝物の Cmax の平均値（表 2.7.2.2-11）は HPMC カプセル剤を使用した第 III 相臨床試験（BRF113683 試験）の第 6 週での Cmax（表 2.7.2.2-2）と同程度であった。

日本人と外国人の PK データの比較：

- ダブラフェニブの臨床用量を単回及び反復経口投与後の血漿中ダブラフェニブ及び代謝物の PK パラメータは個人間変動が大きいものの、日本人と外国人の間で PK に明らかな民族差は認められなかった。

2.7.2.3.2.　トラメチニブ

2.7.2.3.2.1.　薬物動態

2.7.2.3.2.1.1.　吸収

トラメチニブ錠の生物薬剤学的特性は 2.7.1.に記載している。トラメチニブ 2 mg 錠の絶対的経口 BA は 72.3%である。トラメチニブ錠を空腹時に単回経口投与したときには速やかに吸収され、tmax は 1.5 時間であった。トラメチニブ錠を高脂肪・高カロリー食後に単回投与したときの Cmax は空腹時投与に比べて約 70%減少し、AUC(0-inf)は 10%減少した。トラメチニブの PK パラメータは試験間で概ね一致した。

トラメチニブの FTIH 試験（MEK111054 試験）及びダブラフェニブ併用投与試験（BRF113220 試験）でトラメチニブ 2 mg QD を反復投与後のトラメチニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-12 に要約する。MEK111054 試験（0.125～4 mg）及び BRF113220 試験でのトラメチニブの AUC(0-tau)は Ctau との間に関係性があると考えられた（図 2.7.2.3-11）。

表 2.7.2.3-12　トラメチニブ 2 mg QD 反復投与後の PK パララメータの要約（MEK111054 試験、BRF113220 試験）

試験	n	PK 検体採取時期	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24) (ng.hr/mL)	Ctau (ng/mL)
MEK111054（FTIH）[1]	13	15 日目	1.8 (1.0-3.0)	22.2 (28)	370 (22)	12.1 (19)
BRF113220 パート B（併用）[2]	4	15 日目	1.5 (1.0-2.0)	22.4 (30)	394 (35)	12.4 (42)
BRF113220 パート B（併用）[2]	12	21 日目	2.0 (1.0-8.2)	22.6 (36)	351 (34)	10.8 (34)
BRF113220 パート D（併用）[2]	13	21 日目	2.0 (1.5-4.0)	22.6 (25)	356 (19)	10.9 (23)

幾何平均値 (CVb%)、tmax は中央値 (最小値-最大値)
1. 負荷用量を含む
2. ダブラフェニブ 150 mg BID との併用投与

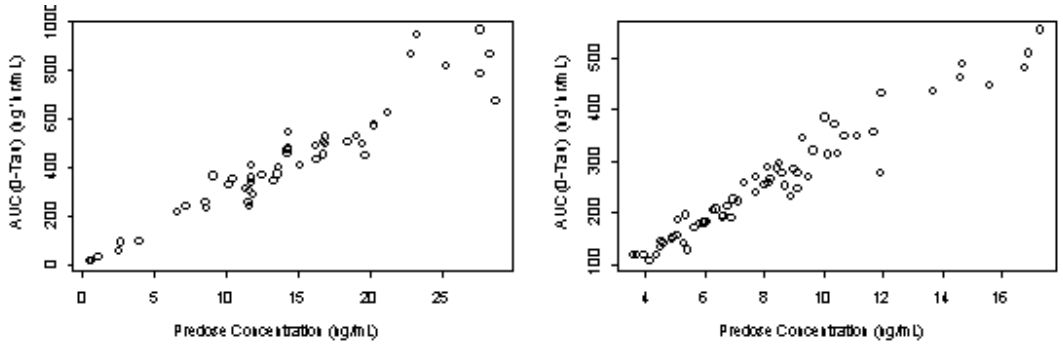


図 2.7.2.3-11　トラメチニブの AUC(0-tau)と Cmin の関係（MEK111054 試験（左）及び BRF113220 試験（右））

トラメチニブを長期反復投与中の血漿中トラメチニブの t1/2 は長く、ピーク/トラフ比は小さかったことから、血漿中濃度は投与前値に基づき評価した。トラメチニブ 2 mg QD の長期反復投与中の血漿中トラメチニブの投与前値は概ね一定であった（表 2.7.2.3-13）。

表 2.7.2.3-13　　トラメチニブ 2 mg QD の長期反復投与中の血漿中トラメチニブの Cmin（第 I 相～第 III 相臨床試験）

試験	採血時期	n	平均値 (SD) [最小-最大] (ng/mL)
MEK111054（第 I 相；FTIH）			
パート 2 及び 3	15 日目	61	17.9 (8.65) [5-50]
	サイクル 2	62	13.1 (7.96) [0.4-37]
	サイクル 3	39	13.6 (6.97) [0.9-34]
	サイクル 4	31	13.5 (7.80) [0-33]
	サイクル 5	18	12.9 (5.50) [2-22]
	サイクル 6	15	12.9 (6.44) [0.5-24]
	サイクル 7	14	11.9 (6.27) [0-25]
	サイクル 8	10	14.2 (8.44) [2-31]
	サイクル 9	7	13.2 (6.64) [0.9-22]
	サイクル 10	6	15.3 (8.13) [10-31]
BRF113220（第 I 相；ダブラフェニブとの併用投与）			
パート B	15 日目	58	11.5 (4.54) [2-25]
	21 日目	18	11.6 (3.19) [6-17]
	第 8 週	23	9.7 (5.81) [0-24]
	第 16 週	12	10.1 (5.53) [0-22]
	第 24 週	10	9.6 (3.44) [4-15]
	第 32 週	6	9.1 (3.13) [4-12]
	第 40 週	4	11.6 (3.80) [8-16]
MEK113583（第 II 相）			
	15 日目	71	11.9 (4.90) [6-37]
	第 4 週	65	11.6 (4.03) [5-24]
	第 8 週	50	11.8 (5.65) [5-38]
	第 12 週	37	12.6 (5.85) [5-34]
MEK114267（第 III 相）			
	サイクル 2	132	14.5 (4.63) [6-34]
	サイクル 5	80	13.3 (3.62) [5-24]
	サイクル 8	41	13.2 (4.30) [3-25]

Data Source: MEK111054, CSR, Table 11.8；BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.10；MEK113583, CSR, Table 11.1；MEK114267, CSR, Table 11.2

2.7.2.3.2.1.2.　　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高く、0.5 μg/mL 濃度における結合率は 97.4%であった（メキニスト CTD 2.6.4.4.2.1.1.）。トラメチニブを 1、10 及び 50 ng/mL の濃度で健康成人の血液に添加したときの血球移行率は、各々83、82 及び 48%であり、男性患者から採取した血液を用いた場合の血球移行率（各々92、86 及び 49%）と同程度であった（メキニスト CTD 2.6.4.4.3.1.）。

In vitro 試験において、トラメチニブはヒト P-gp の基質であったが、ヒト BCRP の基質ではないと考えられた（メキニスト CTD 2.4.3.）。

MEK115064 試験でマイクロドーズを静脈内投与した時のトラメチニブの Vd は 1060 L と高かった。

2.7.2.3.2.1.3.　　代謝

トラメチニブの代謝経路については、一連の in vitro 及び in vivo 試験で検討している。トラメチニブは脱アセチル化を受けて M5（脱アセチル化のみの代謝物）が、また、一酸素原子添加反応（以下、酸化と記載）と脱アセチル化を受けて M7（酸化体及び脱アセチル体）が生成される。M5 は、更に N-グルクロン酸抱合を受けて M6（M5 の N-グルクロン酸抱合体）が生成される。一方、M7 は O-グルクロン酸抱合を受けて M9（M7 の O-グルクロン酸抱合体）が生成されるが、ヒトでは主要経路でない。

トラメチニブは CYP 酵素を介さず主に脱アセチル化のみ又は酸化と脱アセチル化を受けて代謝され、脱アセチル化の後にグルクロン酸抱合される。この代謝酵素は同定されていないが、脱アセチル化はカルボキシルエステラーゼやアミダーゼ等の加水分解を起こすエステラーゼを介すると考えられる（メキニスト CTD 2.4.3.）。

MEK113708 試験（2.7.2.2.1.2.2.4.）で 2 例に[^{14}C]トラメチニブを単回経口投与したときの投与後 2～48 時間の血漿中代謝物を検討した（2012N136011_00）。血漿中には、未変化体、M5、M6 及び M7 が検出された。血漿中放射能に占める未変化体の割合は各々約 26 及び 72%であり、M5 及び M7 の割合は各々11 及び 15%未満であった。M6（M5 の N-グルクロン酸抱合体）の割合は各々10 及び 24%未満であった。これらのデータは MEK115064 試験（2.7.2.2.1.2.2.5.）で 4 例にマイクロドーズを静脈内投与したときの投与後 240 時間までの未変化体の AUC(0-t)が放射能の約 51%であったことと一致する。

ADME 試験で血液/血漿比が高かったことから、血液中放射能も検討した結果、血液中の主な薬物関連物質は未変化体（75%超）であった。その他の薬物関連物質は M5（7%未満）であった。また、FTIH 試験（MEK111054 試験；2.7.2.2.1.2.2.1.）でも固形癌患者にトラメチニブ（非標識体）を 15 日間反復経口投与したときの代謝物を検討した（2012N134931_00）。トラメチニブを負荷用量 10 mg で 2 日間投与し、その後は 3 mg を 1 日 1 回投与した 2 例の被験者から 15 日目に採取した血漿をプールして分析した。その結果、血漿中に検出された薬物関連物質は 75%以下が未変化体であり、約 10%は M5 及び M7 であったが、M6 は検出されなかった。上記 2 試験間で代謝物の割合が異なった理由は不明である。血漿中薬物関連物質に占める未変化体の割合は反復投与で 75%以下であったが、単回投与で約 50%であった。M6 は反復投与には検出されなかったが、単回投与では血漿中の薬物関連物質の 10～24%程度であった。これらの差異は患者が少数であったこと、投与薬物の違い（非標識体と[^{14}C]標識体）又は投与回数の違い（単回と反復）と関連する可能性が考えられる。

代謝物の 1 つである M5 は薬効に関与する可能性が考えられる。非臨床薬理試験での M5 の薬理活性はトラメチニブ（未変化体）と同程度であった（メキニスト CTD 2.4.2.1.1.1.）。しかしながら、反復投与後の M5 の曝露量は未変化体よりもわずか（10%）であったことから、M5 が臨床効果に対して明らかに関与する可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.2.1.4.　　排泄／消失

MEK113708 試験（2.7.2.2.1.2.2.4.）では、[^{14}C]トラメチニブを単回経口投与後に 10 日間の放射能回収期間を設けたものの、放射能の回収率は低かった（投与量の 50%未満）。経口投与後の主排泄経路は糞中であり（総回収量の 80%超）、糞中には未変化体、M5 及び M7 が

検出された。一方、放射能の尿中回収率は 19%未満であった。尿中に未変化体、M5、M7 及び M9 が検出されたが、未変化体及び M9 はいずれも総回収量の 0.1%未満であった。これらのデータは腎機能とトラメチニブの CL/F との間に関係がないとの母集団 PK 解析の結果と合致する（2.7.2.3.2.1.5.）。MEK115064 試験でトラメチニブは静脈内投与後の血漿 CL が低く（3.21 L/hr）、肝血流量の約 1%に相当したことから、肝除去率の低い薬物であると考えられた（2.7.2.2.1.2.2.5.）。このことから、トラメチニブの消失は血流量ではなく、代謝酵素活性に影響されると考えられた。また、MEK111054 試験で経口投与後の CL/F は 5.4 L/hr であった（2.7.2.2.1.2.2.1.）。トラメチニブの最終消失相の t1/2 は MEK113709 試験（食事の影響）の空腹時の単回投与後で約 5.3 日間であった（2.7.2.2.1.2.2.2.）。複数の試験で算出した血漿中トラメチニブの t1/2 の推定値は採血期間で異なり、10 日間の採血期間の試験（MEK113708 及び MEK115064 試験）での t1/2 は約 13 日間であり、7 日間の採血期間の MEK113709 試験の約 5.3 日間よりも長かった。MEK111054 試験（FTIH）での投与 15 日目の蓄積係数に基づき算出した有効半減期（t1/2,eff）は 90.2 時間（約 4 日間）となり（2.7.2.2.1.2.2.1.）、この値は後述の母集団 PK 解析モデルによる t1/2 推定値（3.9～4.8 日間）とほぼ一致した。t1/2 を約 5.3 日間とした場合に反復投与開始後 21～27 日（半減期の 4～5 倍）以内に定常状態に達すると予測された。一方、BRF113220 試験のパート B（2.7.2.2.1.3.1.1.）では、投与 15 及び 21 日目の間でトラメチニブの Ctau、Cmax 及び AUC(0-t)にほとんど差は認められなかったことから、15 日目までに定常状態に達したと考えられた。

2.7.2.3.2.1.5.　　適用対象の患者集団における母集団薬物動態

トラメチニブの FTIH 試験（MEK111054）並びに BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした第 II 相臨床試験（MEK113583）及び第 III 相臨床試験（MEK114267）のデータを併合して、母集団 PK 解析を行った（2011N120486_00）。この目的は母集団 PK 解析モデルを構築し、悪性腫瘍患者での 1 日 1 回経口投与後のトラメチニブの PK を明らかにすること、PK パラメータの変動要因を検討すること及び曝露量に対する共変量の影響の臨床的重要性を明らかにすることであった。

CL/F、Vc/F 及び Q/F に対する共変量を以下のように検討した。

CL/F：体重（連続変数）、性別、年齢群（65 歳未満；65 歳以上、75 歳未満；75 歳以上）、軽度肝機能低下（ビリルビンが正常値上限[ULN]以下で AST が ULN を超える又は AST の値に関わらずビリルビンが ULN の 1 倍超～1.5 倍）、腎機能が正常、軽度低下及び中等度低下（GFR が 90 以上；60 以上、90 未満；30 以上、60 未満 (mL/min/1.73 m^2)）

Vc/F：体重（連続変数）、性別及び年齢群（65 歳未満；65 歳以上、75 歳未満；75 歳以上）

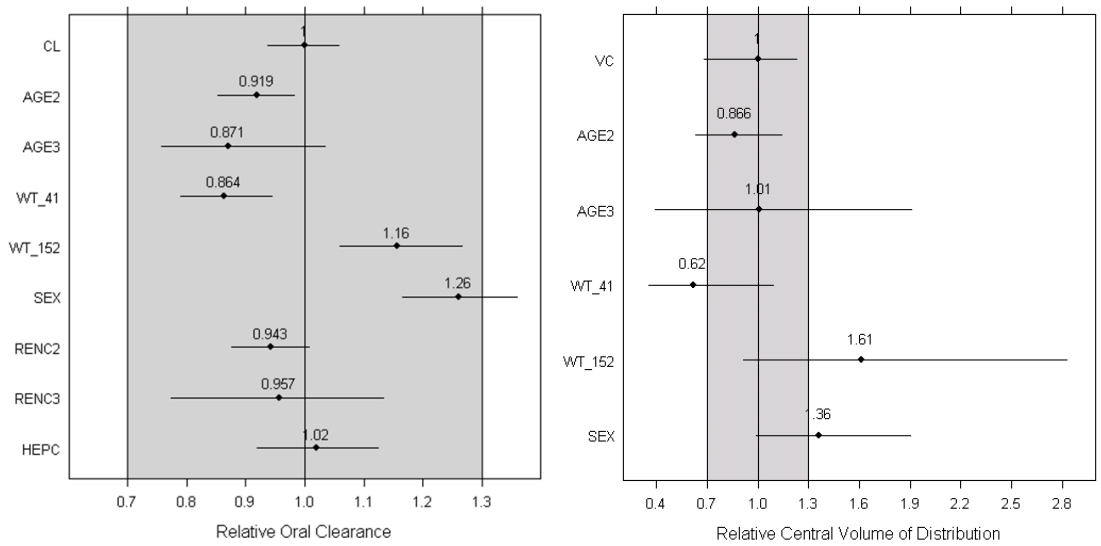
Q/F：体重（連続変数）及び性別

他の共変量はグラフを用いて検討した。

悪性腫瘍患者 493 例［男性 290 例（59%）、女性 203 例（41%）］の血漿中濃度データを解析対象とした。被験者の大半（97%）は白人であったため、上記のモデルで人種の影響は検討しなかった。なお、被験者の年齢は 19～92 歳、体重は 41.2～152 kg の範囲であった。MEK111054 試験、MEK113583 試験及び MEK114267 試験で合計 3120 の血漿中濃度データ

［各々、2218（n=200 例）、525（n=96 例）及び 377（n=197 例）］が得られた。解析対象集団の 75.7%は悪性黒色腫患者であった。年齢群別には、65 歳未満が 351 例（71.2%）、65 歳以上、75 歳未満が 114 例（23.1%）、75 歳以上が 28 例（5.7%）であった。また、データセット中の軽度肝機能低下例は 64 例（13.0%）、軽度及び中等度の腎機能低下例は各々223 例（45.2%）及び 35 例（7.1%）であった。

単回及び反復経口投与後のトラメチニブの PK は 2 相性の一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。CL/F 及び Vc/F に対する共変量の影響を図 2.7.2.3-12 に示す。体重及び性別は CL/F の有意な予測因子であり、体重は Q/F の有意な予測因子であった。年齢、軽度及び中等度の腎機能低下、並びに軽度の肝機能低下は CL/F に有意は影響を及ぼさず、年齢、体重及び性別は Vc/F の有意な予測因子ではなかったが、一部のパラメータは推定の精度が低く、95% CI が広かった。



◆は各共変量における PK パラメータへの影響の相対値；横バーは 95%CI；灰色部は±30%の差の範囲；AGE2 は≥65 歳かつ<75 歳；AGE3 は≥75 歳；REN2 は GFR が≥60 かつ<90 (mL/min/1.73 m^2)、REN3 は GFR が≥30 かつ<60 (mL/min/1.73 m^2)；HEPC は軽度肝機能低下；WT はデータセット中の体重の最小値（41 kg）又は最大値（152 kg）

図 2.7.2.3-12　母集団 PK のフルモデルにおけるトラメチニブの経口クリアランス（CL/F）及びみかけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）に対する共変量の影響

Data Source: 2011N120486_00, Figure 4 及び Figure 5

母集団 PK パラメータの推定値を付録の表 2.7.2.4-16 に示す。トラメチニブの CL/F は低く（体重が中央値の 79 kg の女性で 4.91 L/hr）、性別及び体重の影響を受けた。体重が中央値の場合、男性での CL/F は女性を約 26%上回り（6.19 L/hr vs 4.91 L/hr）、体重が最低値及び最高値の CL/F の概ね±15%であった。また、体重が最低値又は最高値の女性又は男性での AUC 及び Cmax の予測値は体重が中央値の場合の概ね±15%及び±30%であった。したがって、体重の影響が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。体格が小さい女性では体重の重い男性に比べて曝露量が高くなる傾向があるが、このような集団に対して用量を調整する

必要はないと考えられた。トラメチニブの Vc/F 及び Vp/F の母集団推定値は各々214 L 及び 568 L であった。また、体重は Q/F の変動の重要な因子であった。男女での最終消失相の $t1/2_{\beta}$ は各々92.5 時間（3.9 日）及び 115.2 時間（4.8 日）であった。被験者間変動は CL/F では約 24%と小さかったが、Vc/F、Q/F 及び Ka1 で各々約 77、215 及び 96%と大きかった。

2.7.2.3.2.1.6.　特別な集団における薬物動態

2.7.2.3.2.1.6.1.　腎機能低下の影響

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試験は実施していない。しかし、MEK113708 試験（マスバランス）（2.7.2.2.1.2.2.4.）の結果、トラメチニブ関連物質の尿中回収量は放射能の総回収量の 19%未満（投与放射能の 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（2.7.2.3.2.1.4.）。トラメチニブの絶対的 BA は 72.3%（2.7.1.）であったことから、腎機能低下がトラメチニブの PK に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。この結果は前述の母集団 PK 解析の結果からも支持された。トラメチニブの母集団 PK 解析では、対象被験者の GFR は 41.5～226 mL/min/1.73 m^2 であり、軽度の腎機能低下者（GFR：60 以上、90 未満）及び中等度の腎機能低下者（GFR：30 以上、60 未満）として各々223 例（45.2%）及び 35 例（7.1%）が解析に含まれた。トラメチニブの CL/F に対する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は 6%未満であり（図 2.7.2.3-12）、臨床的に重要で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。

2.7.2.3.2.1.6.2.　肝機能低下の影響

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試験は実施していない。現在、米国[redacted]で重度に肝機能が低下した悪性腫瘍患者にトラメチニブを投与する PK 試験（MEC116354 試験）が進行中である。肝機能低下はトラメチニブの PK を変化させる可能性があると考えられる。母集団 PK 解析では、64 例（13.0%）が軽度の肝機能低下（NCI 分類に基づく）に分類された。これらのトラメチニブの CL/F では肝機能正常例と比べて有意差は認められなかった（2%の差；図 2.7.2.3-12）。しかし、中等度～重度の肝機能低下を有する患者へのトラメチニブの投与は注意して行う必要があると考えられた。

2.7.2.3.2.1.6.3.　年齢の影響

母集団 PK 解析において、65 歳未満（n=351 例 [71.2%]）、65 歳以上、75 歳未満（n=114 例 [23.1%]）及び 75 歳以上（n=28 例 [5.7%]）の年齢の層別化でトラメチニブの CL/F 及び Vc/F に及ぼす年齢の影響を検討した（図 2.7.2.3-12）。65 歳未満の被験者と比較した CL/F の比（95% CI）は 65 歳以上、75 歳未満では 0.919（0.853, 0.982）、75 歳以上では 0.871（0.758, 1.03）であり、臨床的に重要な年齢の影響はないと考えられた。Vc/F については、65 歳未満と比較した高年齢層での比は 0.866 又は 1.01 で、年齢による明らかな影響はみられなかったが、個人差が大きく、比の 95% CI は 0.7～1.3 を逸脱した。

2.7.2.3.2.1.7.　　相互作用

薬物代謝酵素及び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 のデータから、トラメチニブが他の薬剤の PK に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆される。In vitro 試験（メキニスト CTD 2.4.3.）に基づくと、トラメチニブは CYP1A2、2A6、2B6、2D6 及び 3A4 に対して阻害作用を示さない。In vitro 試験で CYP2C19 及び 2C9 に対する IC50 は各々5.0 及び 4.1 μM であったが、トラメチニブの 2 mg QD 反復投与後の Cmax の幾何平均値（蛋白結合体を含む総濃度で 22 ng/mL [0.04 μM]、遊離体濃度で 0.6 ng/mL [0.9 nM]）との比較から、トラメチニブは臨床使用時に CYP2C19 及び CYP2C9 に対して阻害作用を示さないと考えられる。

In vitro でトラメチニブは CYP2C8 に対して強力な酵素阻害作用が認められ、その IC50 は 0.34 μM であった。しかし、この値は上述のトラメチニブの総濃度及び遊離体濃度の Cmax と比べて、各々8.5 及び 378 倍高い。また、BRF113220 試験でトラメチニブを反復投与した際のダブラフェニブ（CYP2C8 及び 3A4 基質）の PK に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.1.3.1.1.）。一方、BRF1137110 試験でダブラフェニブは CYP2C8 の阻害作用を示す gemfibrozil と併用した際に曝露量の増加が認められている（2.7.2.2.1.1.4.2.）。これらのデータから、in vivo でトラメチニブが CYP2C8 活性を阻害する可能性は低いと考えられる。

トラメチニブは in vitro において CYP3A4 の誘導薬として作用し、最大反応の 50%を示す濃度（EC50）は 1.7 μM であった。トラメチニブは in vitro において、OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP のトランスポーターを阻害し、IC50 は各々1.3、0.94、5.5 及び 1.1 μM であった。これらの IC50 と前述のトラメチニブの 2 mg QD 反復投与後 Cmax の比較から、トラメチニブは in vivo でこれらのトランスポーターに明らかな阻害作用を示さないと考えられる。

トラメチニブに及ぼす他の薬物の影響：

In vivo 及び in vitro のデータから、トラメチニブの PK が他の薬物による影響を受ける可能性は低いことが示唆された。トラメチニブの代謝には、一部 CYP3A4 が関与しているが、CYP に依存しない代謝経路も存在する。排出トランスポーターである Pgp の基質であるものの、受動的膜透過性は高く、F も大きかった。トラメチニブは加水分解酵素のエステラーゼによって脱アセチル化されると考えられる。In vitro でのヒト肝細胞を用いた[^{14}C]トラメチニブの代謝データ及び in vivo データに基づくと、脱アセチル化は M5（脱アセチル化のみの代謝物）、M6（M5 の N-グルクロン酸抱合体）、M7（M5 の酸化体）及び M9（M7 のグルクロン酸抱合体、in vivo でのみ検出）の生成に主要な役割を果たした。脱アセチル化には、これらの酵素は概して薬物相互作用のリスクを伴わない（メキニスト CTD 2.4.3.）。

組換えヒト CYP 酵素又はヒト肝ミクロソームを用いた[^{14}C]トラメチニブの別の in vitro 試験では、CYP3A4 は M7 の生成に関係した（メキニスト CTD 2.4.3.）。しかし、M7 の生成は M5 が生成された後であるため、脱アセチル化の後に酸化が起きると考えられる。したがって、トラメチニブの代謝に関する CYP3A4 の影響は小さいと判断される。加えて、in vivo 試験におけるトラメチニブの曝露量は CYP3A4 の誘導作用を示すダブラフェニブ併用の影響を受けなかった（BRF113220 試験；2.7.2.2.1.3.1.1.）。なお、CYP3A4 の基質であるミダゾ

ラムを単回投与後の Cmax 及び AUC(0-inf)はダブラフェニブの 150 mg BID 反復投与との併用で減少し、併用/単剤比の平均値（90% CI）は各々0.39（0.24, 0.63）及び 0.26（0.21, 0.32）であった（BRF112680 試験：2.7.2.2.1.1.4.1.）。

トラメチニブは in vitro において P-gp の基質であるが、受動的膜透過性が高く、また F も大きいことから P-gp 阻害薬の影響を受けにくいと考えられた。また、BCRP の基質ではなかった。したがって、P-gp 又は BCRP の阻害薬をトラメチニブと併用しても薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.2.2.　用量-反応関係／濃度-反応関係

2.7.2.3.2.2.1.　第 II 相及び第 III 相臨床試験での用量の選択

トラメチニブ単剤療法の第 II 相及び第 III 相臨床試験で投与する用量は MEK111054 試験（固形癌患者にトラメチニブを 0.125～4 mg で QD 投与）の結果に基づき選択した。即ち、忍容性、腫瘍生検組織中の PD マーカーに関する曝露量-反応関係及び臨床効果に基づき 2 mg QD を選択した。MTD は 3 mg QD と決定された。2 mg QD を選択した根拠を以下に要約する。

- トラメチニブの 2 mg QD 投与は 2.5 mg QD 及び 3 mg QD の投与と比較して、次の点でより好ましい安全性プロファイルを示した（(i) グレード 3 以上の AE の総発現率、(ii) 発疹又はグレード 2 以上の皮膚関連毒性の発現率、(iii) 眼科系の AE の発現率（2.5 mg QD 投与との比較）、(iv) 減量に至った AE の発現率）。
- MAP キナーゼ経路の阻害には、腫瘍バイオマーカーの変化からみて用量依存性が確認された（2.7.2.2.2.2.1.1.）。即ち、PD を評価した中で最高用量の 2　mg QD 投与時に最大の阻害が認められた。また、2 mg QD 投与後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、非臨床試験で設定した標的濃度である 10.4 ng/mL（メキニスト CTD 2.6.2.6.1.1.）を超えており、MEK 経路の持続的な阻害が示された。
- トラメチニブ 2.5 mg 投与では、2 mg 投与よりも有意な有効性を示さなかった。BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者に 2.5 mg 以上のトラメチニブを投与しても 2 mg 投与時よりも高い臨床効果は得られず、2.0 mg QD 投与時の奏効率（PR+CR）は 44%（7/16 例）であったのに対し、2.5 mg QD 投与では 36%（5/14 例）であった。

2.7.2.3.2.3.　海外の第 II 相及び第 III 相臨床試験に基づく曝露量-反応関係の解析

海外の BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者を対象としたトラメチニブの単剤療法の第 II 及び III 相臨床試験（MEK113583 及び MEK114267 試験）のデータに基づいて、曝露量-反応関係の解析を実施した（2011N130902_00）。この解析では、トラメチニブの曝露量と有効性評価項目（無増悪生存期間、奏効率、腫瘍サイズ）及び安全性の結果との関係を検討した。これら 2 試験では、同一用量を投与した。曝露量は投与前の血漿中濃度の実測値（Cmin, obs）と予測値（Cmin, pred）及び投与間隔 24 時間における平均血漿中濃度の予測値（Cavg）として表した。なお、予測値は母集団 PK の基礎モデルから求めた。

解析結果を以下に要約する。これらの結果は、① BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者に対する推奨用量を 2 mg QD とすること、② これより低用量では効果が低下する可能性を支持するものであった。

2.7.2.3.2.3.1.1.　　無増悪生存期間（PFS）

PFS の解析は MEK113583 試験（第 II 相）のコホート B（BRAF 阻害薬で未治療）の 57 例及び MEK114267 試験（第 III 相）の 211 例を対象に実施した。PFS について、MEK113583 及び MEK114267 試験における Cavg 予測値を層別（中央値より高い又は低い）にプロットした図を図 2.7.2.3-13 に示す。

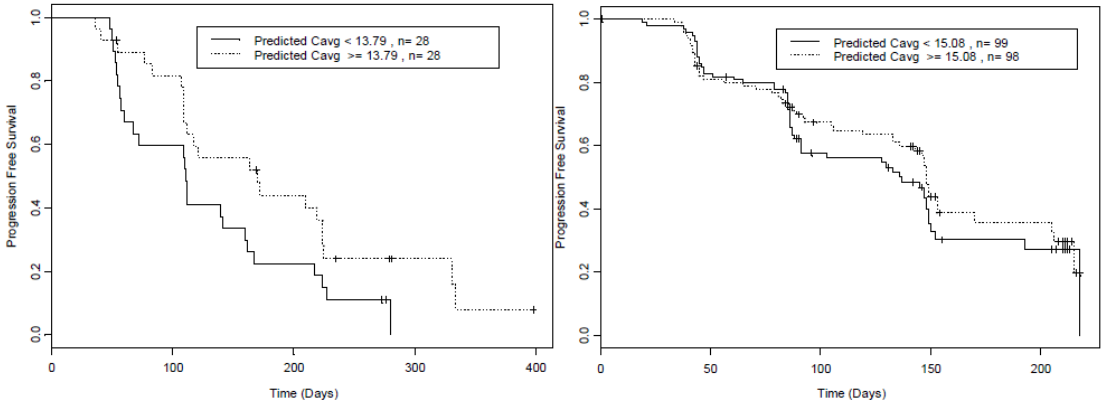


図 2.7.2.3-13　　第 II 相臨床試験（MEK113583；左）及び第 III 相臨床試験（MEK114267；右）におけるトラメチニブの Cavg 層別の PFS の Kaplan-Maier 推定図

Data Source: 2011N130902_00, Figure 1

各種の曝露量パラメータについて、Cox 比例ハザード（CPH）モデルで解析を実施した結果を表 2.7.2.3-14 に示す。モデルに共変量に悪性黒色腫の既知の予後マーカーである乳酸脱水素酵素（LDH）を含めた。曝露量が中央値を上回る層では、下回る層と比較して PFS が延長され、ハザード比（HR）は 1 未満であった。この効果は第 II 相臨床試験の方が顕著であったが、これは第 II 相臨床試験の被験者の曝露量は第 III 相臨床試験と比較して低かった（約 10～28%低い）ことと関係する可能性が考えられる。即ち、第 II 相臨床試験では曝露量が低かったために、曝露量-反応関係の比較的直線的な部分の反応を示している可能性がある。一方、第 III 相臨床試験では、Cavg の層別間の PFS の差はわずかであったことからみて、曝露量-反応関係はプラトーになり始めてデータに差が生じにくいことが示唆される。

表 2.7.2.3-14　　トラメチニブの曝露量パラメータと PFS との関係についての CPH 解析（共変量として LDH を含む）の結果（MEK113583、MEK114267）

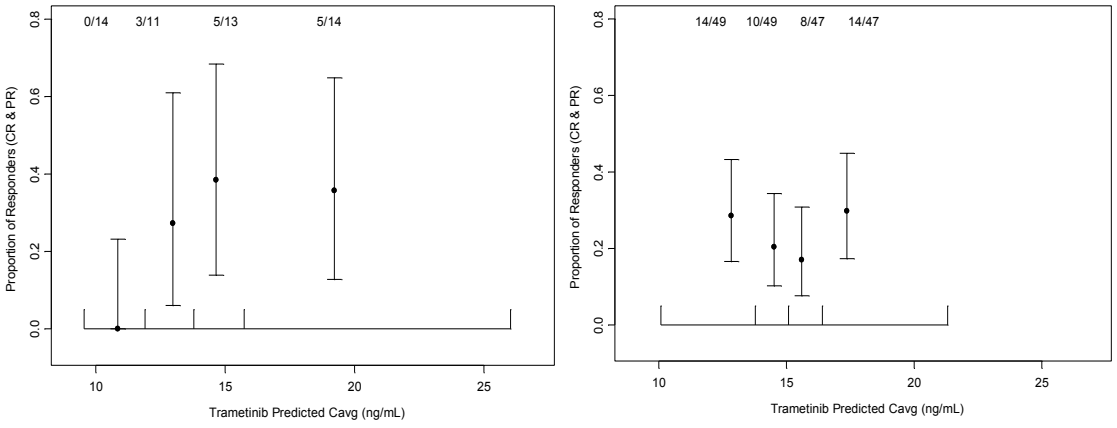
曝露量パラメータ	MEK113583 試験（第 II 相）		MEK114267 試験（第 III 相）	
	HR	95% CI	HR	95% CI
平均用量（2 mg vs 2 mg 超）	0.74	0.41, 1.33	0.76	0.52, 1.11
Cmin,obs（中央値より高い vs 中央値より低い）	0.41	0.21, 0.82	0.94	0.60, 1.47
Cmin,pred（中央値より高い vs 中央値より低い）	0.44	0.23, 0.86	0.63	0.43, 0.92
Cavg（中央値より高い vs 中央値より低い）	0.39	0.21, 0.75	0.79	0.54, 1.15

HR：ハザード比
LDH を共変量として含む (LDH に関する HR は各解析で 2.12～3.15 の範囲)
Data Source: 2011N130902_00, Table 8

2.7.2.3.2.3.1.2.　　奏効率

MEK113583 試験（第 II 相）のコホート B（BRAF 阻害薬で未治療）の 53 例及び MEK114267 試験（第 III 相）の 204 例の合計 257 例での奏効率と曝露量の関係を解析した。トラメチニブの Cavg の四分位別の奏効率を図 2.7.2.3-14 に示す。第 II 相臨床試験のデータでは、Cavg が 13 ng/mL を超えると効果はプラトーに達した。曝露量（Cmin,obs、Cmin,pred、Cavg）を共変量として解析モデルに加えると目的関数が低下し、モデルの適合性が改善された。なお、適合性は統計学的な有意差を示さなかった（p=0.1）。

また、悪性黒色腫の病期分類（M1c 期 vs それ以外）は効果に関する有意な予測因子であり、M 期のうちの M1c 期の被験者はその他の被験者と比較して奏効を示す確率が低かった。



縦軸：奏効率
横軸：トラメチニブの Cavg 予測値 (ng/mL)
横バーの区分：トラメチニブの曝露量（Cavg 予測値）の四分位の範囲
●及び縦バー：曝露量の各四分位の範囲における奏効率の点推定値及び 95% CI
グラフ上部の数値：曝露量の各四分位の範囲における奏効例数/被験者数

図 2.7.2.3-14　　第 II 相（MEK113583；左）及び第 III 相（MEK114267；右）試験におけるトラメチニブの Cavg 予測値 vs 奏効率

Data Source: 2011N130902_00, Figure 2

2.7.2.3.2.3.1.3.　　腫瘍サイズ

MEK113583 試験（第 II 相）のコホート B（BRAF 阻害薬で未治療）の 55 例、MEK114267 試験（第 III 相）の化学療法群の 91 例及びトラメチニブ群の 202 例の計 348 例（腫瘍サイズデータの 1167 件）を最終解析対象とした。腫瘍の変化及びトラメチニブの効果について示すために腫瘍サイズに基づくモデルを開発した。このモデルにより、ベースラインの腫瘍サイズ（BSL）、指数関数的な腫瘍の成長速度（KL）、腫瘍の成長に対するトラメチニブの効果（腫瘍縮小）の速度（KD）、及び病勢進行／薬物耐性の速度（λ）を表すことができた。

上記の被験者集団における BSL は 64.0 mm と推定され、病変の総数、ECOG パフォーマンスステータス及び LDH 値と関連した。即ち、BSL は標的病変が多いほど大きく、ECOG パフォーマンスステータスが 1 の被験者では 0 の被験者より大きく、LDH が基準値上限を超える被験者（LDH 高値）では LDH が低値又は正常の被験者より大きかった。個別の被験者の腫瘍サイズの変化には、縮小、拡大又は不変があった。LDH 高値の被験者では、LDH が低値又は正常の被験者と比べて、腫瘍の成長速度（KL）は 2.46 倍速かった。トラメチニブによる KD の推定値は 0.00801/日、λ は 0.0343/日であった。曝露量はλに対して有意であり、Cmin が高値の被験者では低値の被験者と比べて奏効期間が長かった。

2.7.2.3.2.3.1.4.　　有害事象

MEK113583 試験（第 II 相）及び MEK114267 試験（第 III 相）のデータに基づき曝露量と有害事象（心イベント、下痢、視力障害、高血圧、皮膚障害、肝障害及び肺炎）の関係を視覚的に検討した。なお、第 III 相臨床試験の採血スケジュールでは、Cmax が適切に推定されていない可能性があるため、曝露量は投与前値又は Cavg を用いた。その結果、検討したいずれの有害事象についても曝露量-反応関係は認められなかった。

トラメチニブの高用量を投与した FTIH 試験（MEK111054 試験）では 3 例に網脈絡膜症が報告された。これらの事象はトラメチニブの初期負荷用量の投与を受けた 2 例（6/6/2 mg 又は 10/10/3 mg のレジメン）又は本試験での最高維持用量である 4 mg QD 投与の 1 例に認められた。このことから、これら 3 例の眼科系事象はトラメチニブの曝露量（Cmax 等）と関連する可能性が示唆される。なお、トラメチニブ以外の MEK 阻害薬の臨床試験で眼毒性が報告されている[Adjei, 2008; LoRusso, 2010]。

2.7.2.3.2.4.　　民族的影響

海外のトラメチニブ単剤療法の母集団 PK 解析では、解析対象被験者のほとんどは白人であったため、トラメチニブの PK に及ぼす民族的影響は評価されていない。以下に日本人又は外国人の患者を対象としたトラメチニブの第 I 相臨床試験の間で PK 成績を比較する。

2.7.2.3.2.4.1.　　日本人及び外国人におけるトラメチニブの PK の比較

- 単回経口投与

トラメチニブ錠を用いた日本人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（MEK114784 試験；2.7.2.2.1.2.2.3.）及び外国人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（MEK111054 試験；2.7.2.2.1.2.2.1.）と食事の影響試験（MEK113709 試験；2.7.2.2.1.2.2.2.）でトラメチニ

ブの 1、2 又は 3 mg の空腹時単回経口投与後の血漿中トラメチニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-15 に要約する。また、これらの単回経口投与後のトラメチニブの曝露量（Cmax、AUC(0-24)、AUC(0-inf)）の個別値を図 2.7.2.3-15 に示す。

表 2.7.2.3-15　　日本人又は外国人の固形癌患者にトラメチニブ 1、2 又は 3 mg を空腹時に単回経口投与後の血漿中トラメチニブの PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg)	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-24) (ng･hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
MEK114784	1	4	3.91 (1.97, 7.76)	1.50 (0.92-2.00)	30.3 (21.5, 42.6)	235 (147, 375)	184 (121, 279)
	2	6	7.23 (3.52, 14.9)	2.01 (0.98-3.02)	47.6 (32.6, 69.4)	384 (319, 462)	178 (116.5, 273.0)
	3	3	7.40 (1.54, 35.6)	2.00 (1.53-4.00)	57.9 (15.2, 221)	386 (133, 1118)	139 (112, 172)
外国人（主に白人）							
MEK111054	1	2	1.83 (0.75, 4.45)	1.50 (1.50-1.50)	12.8 (7.1, 22.8)	ND	ND
	2	3	6.68 (3.59, 12.4)	1.50 (1.50-2.00)	54.4 (25.4, 117)	ND	ND
	3	12	9.30 (5.91, 14.6)	1.25 (0.50-3.00)	64.9 (46.9, 89.7) [a]	ND	ND
MEK113709 空腹時投与 Period 1	2	10	8.93 (5.35, 14.9)	1.50 (1.00-4.00)	62.1 (47.3, 81.5)	409 (349, 479)	134 (111, 162)

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: n=11
ND: 投与後 24 時間の採血期間では算出できず
Data source: MEK114784, CSR, 表 67; MEK111054 Table 11.4; MEK113709 Table 11.2

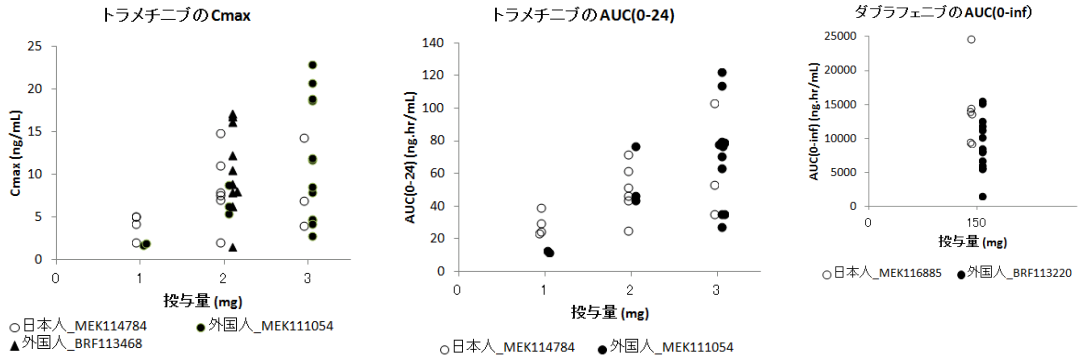


図 2.7.2.3-15　　日本人又は外国人の固形癌患者にトラメチニブ 1、2 又は 3 mg を空腹時に単回経口投与後の血漿中トラメチニブの Cmax、AUC(0-24)及び AUC(0-inf)の個別値

Data source: MEK114784, CSR, Listing 8.02 MEK111054, CSR, Listing 11.3; MEK113709, CSR, Listing 7

- 反復経口投与

トラメチニブ錠を用いた日本人の固形癌患者を対象とした第 I 相試験（MEK114784 試験）及び外国人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（MEK111054 試験）におけるト

ラメチニブ 1、2 又は 3 mg の 15 日間 QD 反復経口投与後の血漿中トラメチニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-16 に要約する。また、これらの反復経口投与後のダブラフェニブの曝露量（Cmax、AUC(0-24)）の個別値を図 2.7.2.3-16 に示す。

表 2.7.2.3-16　日本人又は外国人の固形癌患者にトラメチニブ 1、2 又は 3 mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与後の血漿中トラメチニブの PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg)	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-24) (ng.hr/mL)	有効半減期 (hr)
日本人						
MEK114784	1	4	15.0 (8.87, 25.3)	1.75 (1.50-2.98)	236 (158, 354)	121 (97.6, 151)
	2	5	25.5 (16.5, 39.4)	2.00 (1.00-4.02)	375 (291, 484)	129 (90.5, 185)
	3	3	26.4 (9.63, 72.5)	4.08 (3.02-5.98)	487 (233, 1018)	131 (34.7, 492)
外国人（主に白人）						
MEK111054	1	2	11.2 (0.15, 862)	1.13 (0.75-1.50)	153 (0.38, 61478)	189 (0.65, 54989)
	2 [c]	12	22.2 (18.7, 26.4)	1.75 (1.00-3.00)	370 (320, 427) [a]	90.2 (71.3, 114) [a]
	3 [d]	14	33.4 (26.7, 41.9)	2.05 (0.50-10.00)	540 (437, 668)	86.1 (51.0, 145) [b]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: n=11, :b: n=13
c: 2 mg (21/7), 6/6/2 mg QD 及び 6/2 mg QD のコホートを合算
d: 3 mg QD 及び 10/10/3 mg QD のコホートを合算
Data source: MEK114784, CSR, 表 69; MEK111054, CSR, Table 11.11

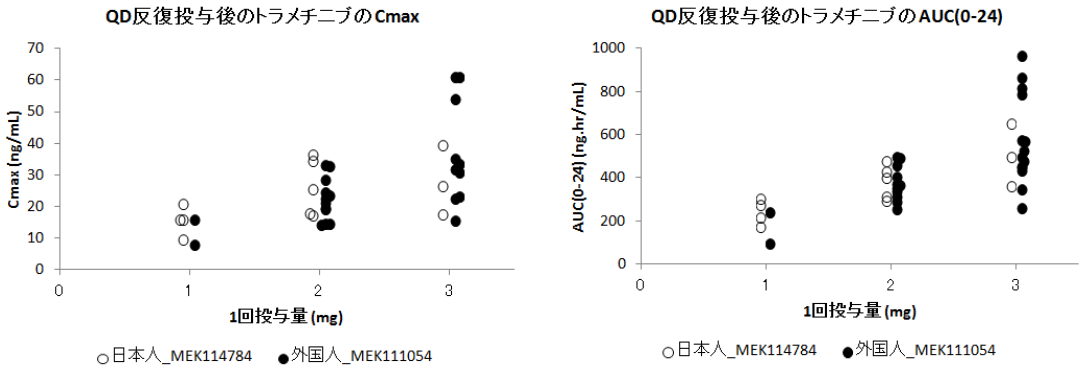


図 2.7.2.3-16　日本人又は外国人の固形癌患者にトラメチニブ 1、2 又は 3 mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与後の血漿中トラメチニブの Cmax 及び AUC(0-24)の個別値

Data source: MEK114784, CSR, Listing 8.02 MEK111054, CSR, Listing 11.3

以上のことから、トラメチニブの 1～3 mg を単回又は反復経口投与後の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いものの、日本人と外国人の間で PK に明らかな民族差は認められなかった。

2.7.2.3.2.5.　　トラメチニブの臨床薬理のまとめ

吸収：

- トラメチニブの錠剤を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中トラメチニブ濃度は概ね投与後 1.5～2 時間に最高値に達した。トラメチニブ錠を高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、トラメチニブの Cmax は 70%減少し、AUC(0-inf)は 10%減少した。マイクロドーズの静脈内投与と比較して求めたトラメチニブ 2 mg 錠の絶対的 BA は約 72%で、吸収の程度は中等度～高度であった（2.7.1.）。
- トラメチニブを 0.125～4 mg の用量範囲で 1 日 1 回反復投与した結果、反復投与後のトラメチニブの Cmax は用量比例的に増加し、24 時間の投与間隔の AUC(0-tau)も用量比例的に増加した。ダブラフェニブ 150 mg BID と併用投与した場合には、1～2 mg の用量範囲で用量に比例した増加が認められた。
- トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回反復投与した結果、Cmax、AUC(0-tau)、及び投与前の血漿中濃度（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。トラメチニブ 2 mg の 1 日 1 回反復投与後における Cmax：Cmin の比は平均で約 1.8 であった。これらのパラメータの被験者間変動は比較的小さかった（28%以下）。

分布：

- In vitro におけるトラメチニブの血漿蛋白結合率は 97.4%と高かった。In vitro における血液：血漿分配比は濃度依存的であり、10 ng/mL 濃度での平均値は 3.4 であった。また、in vitro においてトラメチニブは P-gp 又は BCRP のトランスポーターの基質ではなかった。
- マイクロドーズの静脈内投与後に求めたトラメチニブの分布容積は 1060 L と高い値であった。

排泄／消失：

- トラメチニブの静脈内投与後の血漿クリアランスは 3.21 L/hr で、肝血流量の約 1%に相当する値であったことから、トラメチニブは肝除去率が低い薬物と考えられる。
- トラメチニブの最終消失相の t1/2 は長く（平均 5.3 日）、1 日 1 回の反復投与による蓄積がみられた。反復投与期間中の Cmin、Cmax 及び AUC(0-24)は投与 15 日目と 21 日目で同程度であったことから、投与 15 日目までに定常状態に達したと考えられる。
- トラメチニブの放射標識体を溶液で単回経口投与後の 10 日間の回収期間における放射能回収率は低かった（50%未満）。[^{14}C]トラメチニブの経口投与後における放射能の主要排泄経路は糞中であり、その糞中排泄率は放射能回収量の 80%を超えていた（放射能投与量の 35.0～39.2%）が、尿中排泄率は放射能回収量の 19%未満（放射能投与量の 10%未満）であった。

代謝：

- トラメチニブは主に脱アセチル化（CYP を介さず）、又は酸化と脱アセチル化を受けて代謝され、また、脱アセチル化の後にグルクロン酸抱合される。脱アセチル化はカルボキシルエステラーゼやアミダーゼ等の加水分解を起こすエステラーゼを介すると考えられる。
- [^{14}C]トラメチニブを単回静脈内投与又は経口投与した結果、循環血漿中の放射能の約50%は未変化体として存在した。一方、トラメチニブの反復経口投与後のデータは限定的であるが、血漿中の薬物関連物質の 75%以上は未変化体であった。

相互作用：

- 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ことが示唆された。In vitro 試験に基づくと、トラメチニブは CYP1A2、2A6、2B6、2D6 及び 3A4 を阻害する可能性は低い。一方、トラメチニブは in vitro で CYP2C8、2C9 及び 2C19 の阻害薬、CYP3A4 の誘導薬、並びに、トランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP の阻害薬であることが認められた。しかし、トラメチニブの治療有効量は低用量であり、in vitro 試験でこれらの阻害作用や誘導作用を示す濃度（≥0.34 μM）と比較して、推奨臨床用量での全身曝露量は低い（Cmax は 0.04 μM）ことから、臨床使用時にこれらの酵素やトランスポーターの阻害薬として作用しないと考えられ、相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。
- In vitro 試験のデータから、トラメチニブの PK が他の薬物の影響を受ける可能性は低いことが示唆される。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、これらの酵素は概して薬物相互作用のリスクを伴わない。トラメチニブは排出トランスポーターである P-gp の基質であるが、受動的膜透過性が高く、また F も大きいことから P-gp 阻害薬の影響を受けにくい。また、トラメチニブは BCRP の基質ではない。
- トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与しても CYP2C8 及び 3A4 の基質であるダブラフェニブ単回投与後の Cmax 及び AUC に影響を及ぼさなかった。ダブラフェニブは CYP3A4 誘導薬でもあり、トラメチニブをダブラフェニブ併用で反復投与したとき（BRF113220 試験のパート B）の Cmax 及び AUC はトラメチニブ単剤の反復投与時の曝露量（MEK111054 試験）と概ね一致したことから、CYP3A4 誘導薬はトラメチニブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。
- 母集団 PK 解析の結果、性別及び体重はトラメチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性があるものの、その程度は臨床的に重要ではないと考えられる。年齢、軽度及び中等度の腎機能低下、並びに軽度の肝機能低下はトラメチニブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった。

曝露量-反応関係：

- トラメチニブの 0.5 mg、1 mg 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 経路の阻害が確認された。2 mg QD 投与後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、非臨床試験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。
- トラメチニブの 2 mg QD 投与の第 II 相及び第 III 相臨床試験で悪性黒色腫患者の既知の予後マーカーである LDH の影響を考慮した際に、曝露量（平均血漿中濃度の予測値）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較して PFS が長く、HR は 1 未満であった。この曝露量と PFS との関係は第 III 相臨床試験よりも第 II 相試験の方が顕著であり、これは第 II 相臨床試験の被験者での曝露量が第 III 相臨床試験の被験者より低かったことと関係する可能性が考えられる。すなわち、第 III 相臨床試験では曝露量が高値となったことから、曝露量-薬物反応はプラトーになり始めて、曝露量の違いによる反応の差が生じにくかった可能性が示唆される。
- 奏効率と曝露量の間には明確な関係は認められず、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-反応関係モデルの適合性が改善されたが、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.1）。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 期の患者における奏効率は低かった。
- 腫瘍サイズに対するトラメチニブの効果が認められ、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示された。Cmin が高値の患者では低値の患者に比べて奏効期間が長いと予測される。
- 評価したいずれの有害事象についても曝露量との間に明確な関係は認められなかった。
- FTIH 試験での血漿中濃度-QTc 関係の解析では、トラメチニブ濃度が QTc 間隔を変化させる可能性は確認されなかった。推奨用量である 2 mg を 1 日 1 回投与したときの平均 Cmax の実測値での QTc 延長の中央値（90%CI）は 2.2 msec（0.2, 4.0）であった。

日本人と外国人の PK データの比較：

- トラメチニブの 1～3 mg を単回又は反復経口投与後の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、日本人と外国人の間で PK に明らかな民族差は認められなかった。

2.7.2.3.3.　ダブラフェニブとトラメチニブ併用投与

2.7.2.3.3.1.　薬物動態

2.7.2.3.3.1.1.　吸収／排泄

ダブラフェニブ

BRF113220 試験（パート ABD）を通した、ダブラフェニブ 150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD 併用群での単回及び反復投与におけるダブラフェニブの PK パラメータの要約を表

2.7.2.3-17 に示す。パート B 及び D でダブラフェニブをトラメチニブと併用投与したときのダブラフェニブの tmax（中央値）は約 1.5～2 時間、単回投与後の最終消失相の t1/2（幾何平均値）は 3.6 時間であった。ダブラフェニブの単剤投与のデータと一致して、ダブラフェニブの BID 反復投与後における曝露量は単回投与と比べて減少した。

表 2.7.2.3-17　ダブラフェニブ 150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD 併用群での単回投与及び反復投与におけるダブラフェニブの PK パラメータの要約（BRF113220 試験、パート ABD）

パート	PK 時期	カプセル	n	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-tau) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
単回投与の PK							
パート D	1 日目	HPMC	15	1.50 (1.0-10.0)	2289 (69)	8152 (62) [a]	3.6 (36)
反復投与の PK							
パート B	15 日目	ゼラチン	4	1.50 (1.0-2.0)	1046 (43)	4114 (67)	NA
パート B	21 日目	ゼラチン	8	2.04 (1.0-4.0)	1391 (41)	5518 (50)	NA
パート D	21 日目	HPMC	12	1.50 (1.0-3.0)	2052 (56)	5886 (40)	NA

NA：該当せず
幾何平均値 (CVb%)、tmax は中央値 (範囲)
a. 1 日目の単回投与後の AUC(0-inf)
Data Source: BRF113220, Parts ABD, CSR, Table 44 及び Table 88

トラメチニブ

BRF113220 試験（パート ABD）を通した、ダブラフェニブ 150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD 併用群での単回及び反復投与におけるトラメチニブの PK パラメータの要約を表 2.7.2.3-18 に示す。パート B 及び D でトラメチニブをダブラフェニブと併用投与したとき、トラメチニブ単剤投与のデータと類似して、トラメチニブの tmax（中央値）は 1.5～2 時間であり、曝露量に反復投与による蓄積がみられた。

トラメチニブの投与前値は曝露量の指標として有用であり、BRF113220 試験のパート C での上記と同用量の投与期間中の投与前値（範囲：9.15～10.3 ng/mL）はパート B 及び D における Ctau とほぼ一致した。

表 2.7.2.3-18　ブラフェニブ 150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD 併用群での単回投与及び反復投与におけるトラメチニブの PK パラメータの要約（BRF113220 試験、パート ABD）

パート	PK 時期	n	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-tau) (ng.hr/mL)	Ctau (ng/mL)
単回投与の PK						
パート D	1 日目	14	1.5 (1.0-8.0)	6.6 (86)	50.7 (47)	NA
反復投与の PK						
パート B	15 日目	4	1.5 (1.0-2.0)	22.4 (30)	394 (35)	12.4 (42)
パート B	21 日目	12	2.0 (1.0-8.2)	22.6 (36)	351 (34)	10.8 (34)
パート D	21 日目	13	2.0 (1.5-4.0)	22.6 (25)	356 (19)	10.9 (23)

NA：該当せず
幾何平均値 (CVb%)、tmax は中央値 (範囲)
Data Source: BRF113220, Parts ABD, CSR, Table 45 及び Table 93

2.7.2.3.3.1.2.　適用対象の患者集団における母集団薬物動態

2.7.2.3.3.1.2.1.　BRF113220 試験（全パートの併合）

ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の母集団 PK 解析（2012N144949_02）では、BRF113220 試験の全パートの濃度データ（ダブラフェニブの被験者数；n=349、トラメチニブの被験者数；n=295）を以前の単剤療法のデータ（ダブラフェニブの被験者数；n=606、トラメチニブの被験者数；n=493）と併合解析した（濃度データ数の合計はダブラフェニブ；6192、トラメチニブ；4467）。本解析では、ダブラフェニブ及びトラメチニブの各単剤療法の PK モデル及び共変量を用いた。PK パラメータに及ぼす併用療法の影響はダブラフェニブ又はトラメチニブの CL/F 及び F を NONMEM 法で解析した。

ダブラフェニブ：

ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法での母集団 PK 解析におけるダブラフェニブの最終モデルの PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-17 に示す。トラメチニブ併用による影響でダブラフェニブの定常状態における誘導されるみかけのクリアランス（$CL_{IND,SS}/F$）は減少し、併用による影響の比（CL_{COMBO}）の推定値（90% CI）は 0.625（0.586, 0.664）であった。$CL_{IND,SS}/F$ は全 CL/F の約半分を占めた（$CL_{IND,SS}/F$ は 18.6 L/hr、みかけの初期クリアランス（CL_0/F）は 16.7 L/hr）。ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-tau)に及ぼす併用療法の影響は小さく、単剤療法（HPMC カプセル剤使用時）と比べて各々9 及び 25%の増加であった。

ダブラフェニブの単剤療法の母集団 PK 解析の結果（2.7.2.3.1.1.5.）と同様に、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法でも HPMC カプセル剤ではゼラチンカプセル剤と比べてダブラフェニブの曝露量が高く、Cmax 及び AUC(0-tau)は各々59 及び 41%高値であった。

本モデルでは、ダブラフェニブの PK に影響を及ぼす共変量として、CL/F については体重及び性別、Vc/F 及び Q/F については体重が認められ、単剤療法の母集団 PK 解析の結果と一致したが、これらは臨床的に重要ではないと考えられる。

軽度の肝機能低下又は軽度～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、単剤療法での解析結果と同様に小さく（11%未満の減少；2.7.2.3.3.1.3.1.参照）、臨床的に重要ではないと考えられる。

トラメチニブ：

ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の母集団 PK 解析におけるトラメチニブの最終モデルの PK パラメータを付録の表 2.7.2.4-18 に示す。ダブラフェニブ併用による影響でトラメチニブの F が低下し、併用による影響の比（F1 COMBO）の推定値（90% CI）は 0.876（0.847, 0.905）であった。トラメチニブの CL/F の推定値は 5.07 L/hr であり、性別及び体重の影響を受けた。男性における標準的な CL/F は女性よりも 24%高かった。体重が最低値及び最高値の被験者の CL/F の値は CL/F の母集団推定値の±16%内であった。したがって、体格の小さい女性では体重の重い男性よりも曝露量が高くなる傾向が予測されるが、これらの集団における用量の調整を必要とするものではない。軽度の肝機能低下又は軽度～中等度の

腎機能低下がトラメチニブの CL/F に及ぼす影響は単剤療法での解析結果と同様に小さく（9%未満の減少；2.7.2.3.3.1.3.1.参照）、臨床的に重要ではないと考えられる。

2.7.2.3.3.1.2.2.　MEK115306 試験（COMBI-D；第 III 相）

MEK115306 試験（COMBI-D）の概要は 2.7.2.2.1.3.2.1.2.に記載した。本試験のデータのみによる探索的な母集団 PK 解析（2013N184875_00）の結果の要約を以下に記す。

ダブラフェニブ：

ダブラフェニブの CL/F 及び Vc/F の幾何平均値は単独群では、各々38.9 L/hr 及び 68.2 L、併用群では、各々35.9 L/h 及び 78.5 L と両群で同程度であった。これらの結果はダブラフェニブとトラメチニブの間で臨床的に重要な薬物相互作用は認められていないことと合致した。

トラメチニブ：

併用群におけるトラメチニブの CL/F 及び Vc/F の幾何平均値は各々6.06 L/hr 及び 163 L であった。これらの値は以前に実施したトラメチニブ単剤療法の母集団 PK 解析（2.7.2.3.2.1.5.）での推定値（CL/F；男性 6.19 L/hr、女性 4.91 L/h、Vc/F；214 L）と同程度であった。

2.7.2.3.3.1.3.　特別な集団における薬物動態

前述のダブラフェニブ及びトラメチニブ併用の母集団 PK 解析（2.7.2.3.3.1.2.）では、性別及び体重の影響も検討したが、これらの因子による臨床的に重要な影響はないと考えられた。

2.7.2.3.3.1.3.1.　腎及び肝機能低下の影響

ダブラフェニブとトラメチニブを併用した際のダブラフェニブの母集団 PK の解析対象とした BRF113220 試験においては、被験者の 87.1%（349 例）は肝機能正常者であり、12.6%（44 例）は軽度の肝機能低下者、0.3%（1 例）は中等度の肝機能低下者であった。また、55.3%（193 例）が腎機能正常者であり、39.5%（138 例）が軽度の腎機能低下者、5.2%（18 例）が中等度の腎機能低下者であった。これらでの糸球体ろ過率（GFR）の推定値（MDRD 法）は 33.6～205 mL/min/1.73 m^2 であった。軽度の肝機能低下、軽度又は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 11%未満であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

併用時のトラメチニブの母集団 PK の解析対象とした BRF113220 試験の 87.1%（295 例）は肝機能正常者であり、12.5%（37 例）が軽度の肝機能低下者、0.3%（1 例）が中等度の肝機能低下者であった。また、55.6%（164 例）が腎機能正常であり、38.6%（114 例）が軽度の腎機能低下者、5.8%（17 例）が中等度の腎機能低下者であった。これらの被験者の GFR の推定値は 33.6～200 mL/min/1.73 m^2 であった。軽度の肝機能低下、軽度又は中等度の腎機能低下がトラメチニブの CL/F に及ぼす影響は 9%未満であり、臨床的に重要ではないと考えられた。なお、本資料作成時には、重度の腎又は肝機能低下の BRAF V600 変異陽性の腫

瘍患者でのダブラフェニブの PK 試験（BRA115947 試験）、重度の肝機能低下の腫瘍患者におけるトラメチニブの PK 試験（MEC116354 試験）が米国[redacted]で実施中である。

2.7.2.3.3.1.3.2.　ダブラフェニブのカプセルの種類の影響（ゼラチン vs HPMC）

単剤療法：

BRF113220 試験のパート C（第 II 相）では、ダブラフェニブは主にゼラチンカプセル剤を使用したが、市販用の製剤は HPMC カプセル剤である。ダブラフェニブ（単剤）を単回投与後の Cmax 及び AUC(0-inf)は HPMC カプセル剤の方が高く、これらの平均値に関する HPMC/ゼラチン比（90% CI）は各々2.02（1.42, 2.87）及び 1.80（1.32, 2.46）であった（表 2.7.2.3-19）。ダブラフェニブを反復投与すると曝露量は代謝の自己誘導で減少する。ダブラフェニブの HPMC カプセル剤又はゼラチンカプセル剤を単剤で反復投与したときの曝露量の差を母集団 PK 解析で評価した結果、HPMC/ゼラチン比は Cmax が 1.66、AUC(0-tau)が 1.42 であった（表 2.7.2.3-19）。

併用療法：

ダブラフェニブのカプセル剤をトラメチニブと併用投与したときのカプセルの種類の影響は BRF113220 試験の一部（2.7.2.2.1.3.1.1.）と母集団 PK 解析（2.7.2.3.3.1.2.）で評価した。BRF113220 試験のパート B（ゼラチンカプセル）及びパート D（HPMC カプセル）の比較の結果、ダブラフェニブの曝露量は HPMC カプセル剤の方がゼラチンカプセル剤よりも高く、Cmax 及び AUC(0-tau)に関する HPMC/ゼラチン比は各々1.51 及び 1.10 であった（表 2.7.2.3-19）。BRF113220 試験の全パートのデータを併合した母集団 PK 解析の結果、ダブラフェニブ単剤投与のデータと同様に、ダブラフェニブの曝露量は HPMC カプセル剤の方が高く、Cmax 及び AUC(0-tau)に関する比は各々1.59 及 1.41 であった（表 2.7.2.3-19）。

表 2.7.2.3-19　ダブラフェニブ単剤又はトラメチニブとの併用での単回及び反復投与におけるダブラフェニブの曝露量の HPMC カプセル剤：ゼラチンカプセル剤の比

投与	Cmax[a]	AUC(0-tau)又は AUC(0-inf)[a]
単剤の単回投与 (BRF113468 試験)	2.02 (1.42, 2.87)	1.80 (1.32, 2.46)
単剤の反復投与 (母集団 PK 解析)	1.66 (NA)	1.42 (NA)
併用の反復投与 (BRF113220 試験のパート B 及び D)	1.51 (1.10, 2.08)	1.10 (0.84, 1.44)
併用の反復投与 (母集団 PK 解析；2012N144949_02)	1.59 (NA)	1.41 (NA)

NA: 算出せず
a. HPMC カプセル剤/ゼラチンカプセル剤比 (95% CI)

BRF113220 試験の併用療法でダブラフェニブの HPMC カプセル剤を使用した場合はゼラチンカプセル剤よりも曝露量が高かったが、このことが安全性に影響する可能性の検討結果は 2.7.4.に要約する。また、ダブラフェニブの HPMC カプセル剤の曝露量がゼラチンカプセル剤よりも高いことが腫瘍サイズに影響する可能性の検討結果は 2.7.2.3.3.2.1.2.に要約する。

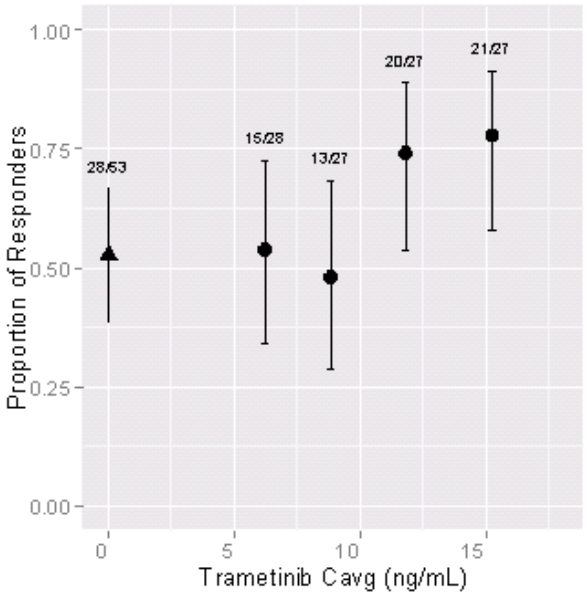
2.7.2.3.3.2.　用量-反応関係／濃度-反応関係

2.7.2.3.3.2.1.　曝露量-反応関係の解析

BRF113220 試験で奏効率と曝露量の関係を探索的に解析した。また、ダブラフェニブとトラメチニブ併用時の腫瘍サイズを指標とした曝露量-反応関係、発熱に関する曝露量-反応関係も探索的に解析した（2012N144949_02）。

2.7.2.3.3.2.1.1.　奏効率

BRF113220 試験のパート C で各被験者の曝露量を四分位に集計したグラフを用いて、奏効率と曝露量の関係を探索的に解析した。トラメチニブの曝露量（平均血漿中濃度の予測値）が高い（10 ng/mL 以上）被験者で確定奏効率が上昇した（図 2.7.2.3-17）。この結果はダブラフェニブとトラメチニブ 2 mg 併用群の奏効率（95% CI）が 76%（62, 87）であり、ダブラフェニブとトラメチニブ 1 mg 併用群の 50%（36, 64）及びダブラフェニブ単剤療法群の 54%（40, 67）よりも高かったことと合致する。一方、ダブラフェニブ単剤投与及びダブラフェニブとトラメチニブの併用投与でダブラフェニブ又はダブラフェニブの代謝物の曝露量と奏効率の間に一定した関連性は確認できなかった。ダブラフェニブ単剤療法での曝露量と奏効率の解析では関連性がみられた（2.7.2.3.1.2.2.2.）ものの、曝露量の範囲は今回よりも広く BRF113220 試験（ダブラフェニブ用量は 150 mg BID のみ）の曝露量は曝露量-反応曲線の最大反応付近に相当した可能性があると考えられた。



●及び縦バー：曝露量の各四分位範囲における奏効率の中央値及び 95% CI
▲：ダブラフェニブ単剤療法群
グラフ上部の数値：曝露量の各四分位範囲における奏効例数/被験者数
ダブラフェニブ 150 mg BID 群の 1 例は、実際にはダブラフェニブ 150 mg BID + トラメチニブ 2 mg を投与されたため、本例はこの併用群に含めて解析した。

図 2.7.2.3-17　トラメチニブの曝露量と奏効率（BRF113220 試験；パート C）

Data Source: 2012N144949_02, Figure 5

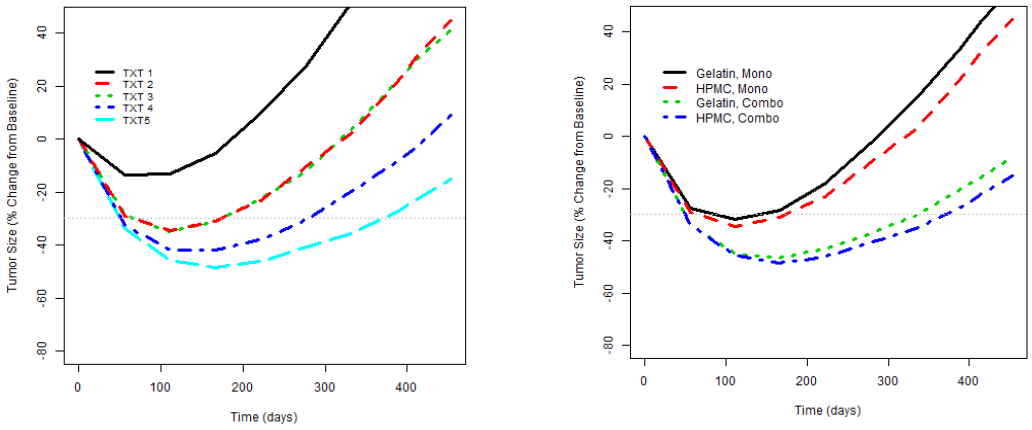
2.7.2.3.3.2.1.2.　　腫瘍サイズ

各単剤療法におけるモデルを基に併用の最終モデルを構築、試験期間を通した腫瘍サイズの変化に関する曝露量-反応関係を解析した。この解析では、併用による相互作用の係数を推定して相加効果又は相乗効果を評価し、腫瘍サイズに及ぼすカプセルの種類の影響及びダブラフェニブの曝露量の上昇の影響を評価するためにシミュレーションを実施した。本解析では、BRF113320 試験のパート C の 160 例（腫瘍サイズ測定数 900）のデータを単剤療法での解析データと併合した。

試験期間を通した腫瘍サイズの解析には、初期の腫瘍縮小のパラメータ（DST）と腫瘍の成長／耐性発現のパラメータ（GST）の 2-パラメータモデル用いた。GST パラメータ（値が低い場合は腫瘍の成長又は耐性発現が遅い）はダブラフェニブの Cavg 及びトラメチニブの Cmin（投与前値）と逆相関した。トラメチニブの曝露量が GST に及ぼす影響の直線の傾きはダブラフェニブ併用療法でトラメチニブ単剤療法よりも 1.6 倍大きく（0.0254 vs 0.0154）、併用療法の優位性（腫瘍の成長／耐性発現の阻害の増強）が示された。このことは、相互作用の係数（β）が 0.52（95% CI = -0.22, 1.25）であったことと一致する。

シミュレーションの結果を図 2.7.2.3-18 に示す。腫瘍サイズへの効果に関して、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法は各単剤療法に優ることが示された（図 2.7.2.3-18 の左）。また、ダブラフェニブの単剤療法について、ダブラフェニブの曝露量がトラメチニブとの併用試験と同程度になるように調整（少量の増加）しても（TXT3）、調整しない場合（TXT2）と同様の結果であり、ダブラフェニブとトラメチニブの併用でみられる効果の増強をダブラフェニブの曝露量の増加（2.7.2.3.3.1.2.1.）のみでは説明できなかった。

ダブラフェニブのカプセルの種類による腫瘍サイズの変化への影響を図 2.7.2.3-18 の右に示す。HPMC カプセルの方がゼラチンカプセルよりも良好であったが、差は小さかった。



縦軸：腫瘍サイズのベースラインからの変化率 [Tumor size (% change from Baseline)]
横軸：試験期間 [Time (days)]
TXT1 = トラメチニブ 2 mg QD
TXT2 = ダブラフェニブ 150 mg BID（HPMC カプセル剤）
TXT3 = ダブラフェニブ 150 mg BID（HPMC カプセル剤）[トラメチニブ併用時と同程度の曝露量に調整]
TXT4 = ダブラフェニブ 150 mg BID（HPMC カプセル剤）+トラメチニブ 1 mg QD 併用
TXT5 = ダブラフェニブ 150 mg BID（HPMC カプセル剤）+トラメチニブ 2 mg QD 併用
各ラインは 200 回のシミュレーションの中央値の推移

図 2.7.2.3-18　腫瘍サイズのベースラインからの変化率（シミュレーション）の中央値の推移：用法・用量別（左）、カプセルの種類別（右）

Data Source: 2012N144949_02, Figure 10

ダブラフェニブの 75 mg BID 又は 150 mg BID（HPMC カプセル剤）とトラメチニブ 2 mg QD を併用投与した場合の腫瘍サイズのベースラインからの変化率をシミュレーションした結果を図 2.7.2.3-19 に示す。これらのことから、トラメチニブ併用でダブラフェニブの 150 mg BID は 75 mg BID よりも効果を軽度に増強すると考えられた。

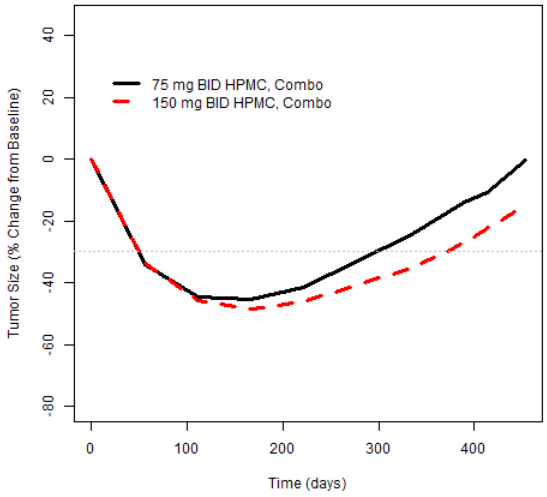


図 2.7.2.3-19　　ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）75 mg 又は 150 mg BID とトラメチニブ 2 mg QD の併用投与における腫瘍サイズのベースラインからの変化率（シミュレーション）の中央値の推移

Data Source: 2012N144949_02, Figure 11

2.7.2.3.3.2.1.3.　　有害事象（発熱）

発熱と曝露量との関連性について、発熱の発現率を曝露量の三分位ごとに集計したグラフを用いて探索的に解析した（2012N144949_02）。なお、本解析で有害事象（AE）は発熱についてのみ検討した。これは、各単剤療法での AE と曝露量の解析において、発熱以外に曝露量との関連性が示されなかったこと（2.7.2.3.1.2.2.4.及び 2.7.2.3.2.3.1.4.）及び BRF113220 試験のパート C で併用群の発熱の発現率（69 又は 71%）はダブラフェニブ単剤群（26%）よりも高かったことに基づく。ダブラフェニブとトラメチニブの併用群における発熱の発現率はダブラフェニブ単剤群よりも高かったが、発熱がトラメチニブの濃度と関連するという証拠は確認されなかった。

BRF113220 試験のパート C のダブラフェニブ 150 mg BID+トラメチニブ 2 mg QD 併用群における発熱の発現率とダブラフェニブ又は代謝物の曝露量との関連性を図 2.7.2.3-20 に示す。この群では、発熱の発現率は特に水酸化体代謝物の曝露量と関連する傾向がみられた。また、ダブラフェニブ 150 mg BID の単剤投与群でもこの傾向がみられた。BRF113220 試験のパート D では、トラメチニブ 2 mg QD とダブラフェニブ 75 mg BID 併用群（コホート D-3）又はトラメチニブ 2 mg QD とダブラフェニブ 150 mg BID 併用群（コホート D-4）において発熱を生じた被験者の比率は各々46%（19/41）及び 56%（22/39）であった。

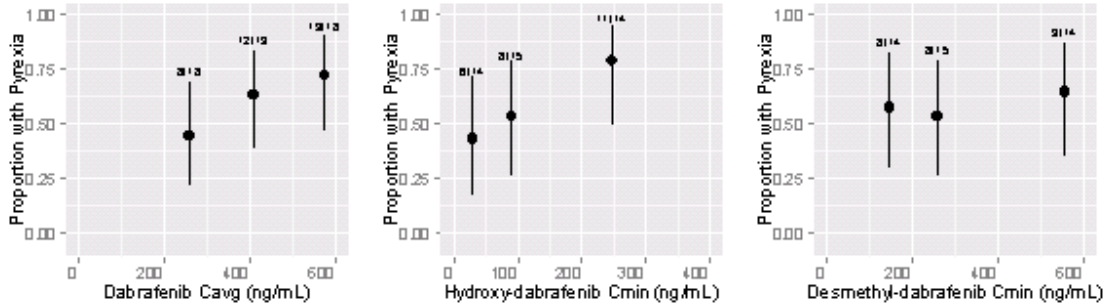


図 2.7.2.3-20　ダブラフェニブ 150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD 併用群における発熱の発現率とダブラフェニブ又は代謝物（水酸化体及び脱メチル体）の曝露量との関連性（BRF113220 試験；パート C）

Data Source: 2012N144949_02, Figure 13

2.7.2.3.3.2.1.4.　MEK115306 試験（COMBI-D；第 III 相）

MEK115306 試験の母集団 PK データに基づく曝露量-反応関係の解析において、各被験者の曝露量を四分位に集計して探索的に検討した結果、ダブラフェニブ単剤群では、ダブラフェニブの曝露量の予測値と PFS との間に明らかな関連性はみられなかった（2013N184875_00）。一方、併用群では、ダブラフェニブの曝露量が最高の四分位の被験者で PFS 値が低い傾向を示した。併用群でのトラメチニブの曝露量の予測値と PFS との間に明らかな関連性は確認されなかった。発熱の発現率は併用群（51%；107/209）の方が単剤群（28%；59/211）より高かった。各被験者の曝露量を四分位に集計して探索的に検討した結果、両群ともにダブラフェニブの水酸化体の曝露量が高いほど発熱の発現率が高かった。同様の傾向は程度は低いものの、ダブラフェニブの曝露量についてもみられた。併用群では、トラメチニブの曝露量が高いほど発熱の発現率が高い傾向を示した。

2.7.2.3.3.2.2.　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の推奨用量

本申請において、BRAF V600 変異陽性で切除不能又は転移性の悪性黒色腫の治療を適応としたダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法で予定する用量及び用法は海外の第 III 相臨床試験での用量及び用法と同じく、ダブラフェニブ 150 mg の BID 投与及びトラメチニブ 2 mg の QD 投与である。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の第 III 相臨床試験での推奨用量は各単剤療法での腫瘍バイオマーカーの反応、奏効率及び PFS に関する効果が最大となる用量を基に選択した。

BRF113220 試験のパート C（第 II 相試験）でダブラフェニブ 150 mg BID の単剤投与群、トラメチニブ 1 mg との併用群及びトラメチニブ 2 mg との併用群における確定奏効率（95% CI）は各々54%（40, 67）、50%（36, 64）及び 76%（62, 87）であった。奏効率に関するトラメチニブの用量反応性はトラメチニブの曝露量-反応関係（Cavg が 10 ng/mL 以上で奏効率が上昇）と一致した（図 2.7.2.3-17）。これらの群での発熱の発現率は各々26%（14/53）、69%（37/54）及び 71%（39/55）であり、ダブラフェニブとトラメチニブ併用例ではダブラ

フェニブ単剤投与と比べて発熱の発現率が高かったが、発熱とトラメチニブ濃度との間に明らかな関連性は認められなかった。

ダブラフェニブ 75 mg BID とトラメチニブの試験期間を通した腫瘍サイズのシミュレーション（図 2.7.2.3-18）では、ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の 150 mg BID の併用投与は投与期間が長くなると、低用量の 75 mg BID の併用投与と比べて腫瘍サイズが縮小／成長阻害の効果が優ることが示された（いずれもトラメチニブ 2 mg と併用）。

BRF113220 試験では、ダブラフェニブの水酸化体代謝物の濃度が高い場合に発熱の発現率が高い傾向がみられた（図 2.7.2.3-19）。

推奨用量を用いた第 III 相の MEK115306 試験（COMBI-D）での発熱の発現率はダブラフェニブ 150 mg BID とトラメチニブ 2 mg の併用群の方がダブラフェニブ 150 mg BID 単剤群より高かった。また、両群ともにダブラフェニブの水酸化体代謝物の曝露量が高いほど発熱の発現率が高かった。同様の傾向は程度は低いものの、ダブラフェニブの曝露量についてもみられた。併用群では、トラメチニブの曝露量が高いほど発熱の発現率が高い傾向を示した。

2.7.2.3.3.3.　民族的影響

海外におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法の母集団 PK 解析では、解析対象の被験者のほとんどが白人であったため、PK に及ぼす人種／民族的影響は評価されていない。そのため、以下に日本人又は外国人の患者を対象としたダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の第 I 相臨床試験の間で PK 成績を比較する。

2.7.2.3.3.3.1.　日本人及び外国人におけるダブラフェニブ及びトラメチニブ併用時 PK の比較

ダブラフェニブの PK

- 併用単回経口投与

ダブラフェニブとトラメチニブの併用による日本人の固形癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験；2.7.2.2.1.3.1.2.）の第 I 相部分、外国人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（BRF113220 試験のパート D；2.7.2.2.1.3.1.1.）のコホート D-4 において、投与 1 日目にはダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を空腹時に 1 日 1 回経口投与（併用単回投与）し、24 時間後まで経時的に PK 用採血した。

血漿中ダブラフェニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-20 に要約する。また、これらの併用単回投与時のダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-inf)の個別値を図 2.7.2.3-21 に示す。

表 2.7.2.3-20　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を併用で空腹時に単回経口投与後の血漿中ダブラフェニブの PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
MEK116885	150	6	2497 (1290, 4834)	2.43 (1.43-3.85)	11415 (7524, 17317)	13486 (9265, 19629)	4.9 (3.1, 7.7)
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	150	15	2289 (1622, 3231)	1.50 (1.00-10.00)	7331 (5355, 10037)	8152 (5860, 11341) [b]	3.6 (2.9, 4.4) [b]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: ダブラフェニブの投与量、b: n=14
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.020; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

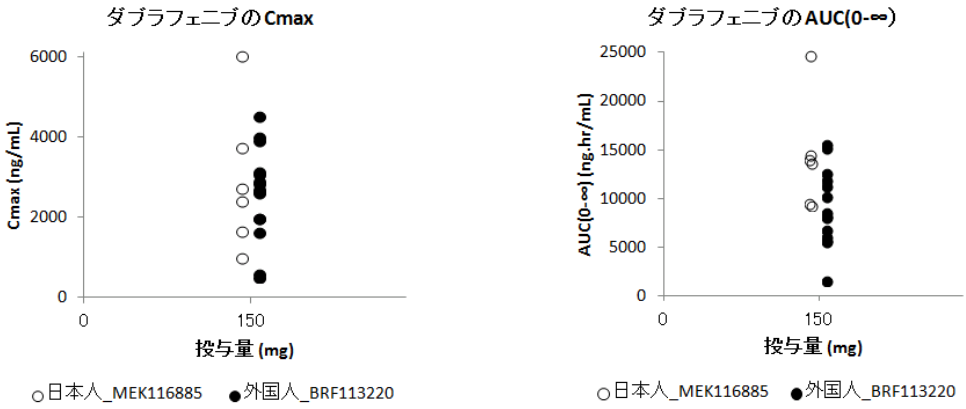


図 2.7.2.3-21　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を併用で空腹時に単回経口投与後の血漿中ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-∞)の個別値

Data source: MEK116885, CSR, Liting 8.020; BRF113220 Parts ABD, CSR, Listing 11.12

また、これらの単回投与時におけるダブラフェニブの 3 種の代謝物の PK パラメータを表 2.7.2.3-21～表 2.7.2.3-23 に要約する。

表 2.7.2.3-21　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を併用で空腹時に単回経口投与後のダブラフェニブの血漿中水酸化体の PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
MEK116885	150	6	1336 (689, 2594)	3.41 (2.93-11.93)	7930 (4277, 14700)	13904 (7285, 26536)	6.4 (2.1, 19.6)
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	150	15	1363 (900, 2066)	2.07 (1.50-10.00)	6524 (4520, 9416)	7907 (5434, 11506) [b]	4.0 (3.6, 4.4) [b]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: ダブラフェニブの投与量、b: n=14
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.021; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

表 2.7.2.3-22　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を併用で空腹時に単回経口投与後のブラフェニブの血漿中カルボン酸体の PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
MEK116885	150	6	3689 (1823, 7466)	9.84 (7.92-23.82)	18964 (4268, 84262)	125749 (76380, 207027)	15.7 (12.0, 20.5) [b]
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	150	15	2551 (1756, 3707)	8.00 (4.07-24.00)	20935 (12430, 1935259) [c]	算出せず	算出せず

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: ダブラフェニブの投与量、b: n=5、c: n=13
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.022 BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

表 2.7.2.3-23　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を併用で空腹時に単回経口投与後のブラフェニブの血漿中脱メチル体の PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
MEK116885	150	6	50 (16, 157)	23.89 (11.65-24.28)	116 (25, 534)	(個別値) [b] 4628	(個別値) [b] 55.9
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	150	15	86 (48, 155)	24.00 (10.00-24.25)	354 (228, 549) [c]	算出せず	算出せず

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: ダブラフェニブの投与量、b: n=1、c: n=12
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.023 BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

- 併用反復経口投与

ダブラフェニブとトラメチニブの併用による日本人の固形癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）の第 I 相部分及び、外国人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（BRF113220 試験のパート D）のコホート D-4 において、投与 2 日目以降にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の 150 mg BID（朝夕）及びトラメチニブの 2 mg QD（朝）の併用反復経口投与を実施した。投与 21 日目（Week 3 又は Day 21）には、朝投与後 12 時間まで（BRF113220 試験では投与後 10 時間まで）経時的に PK 用採血した。

血漿中ダブラフェニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-24 に要約する。また、これらの併用反復投与後のダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-12)の個別値を図 2.7.2.3-22 に示す。

表 2.7.2.3-24　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD の 21 日間併用反復経口投与後の血漿中ダブラフェニブ（GSK2118436）の PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)
日本人						
MEK116885	150	6	3431 (3028, 3888)	1.69 (0.97-1.97)	10138 (7230, 14216)	78.1 (25.1, 243.5)
外国人（主に白人）						
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	150	12	2052 (1472, 2860)	1.50 (1.00-3.00)	5886 (4608, 7517) [b]	72.1 (41.6, 125.0)

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: ダブラフェニブの投与量
b: BRF113220 試験（投与後 10 時間まで採血）では、AUC(0-12)の算出に投与 12 時間後濃度を投与前値で代替
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.020; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22;

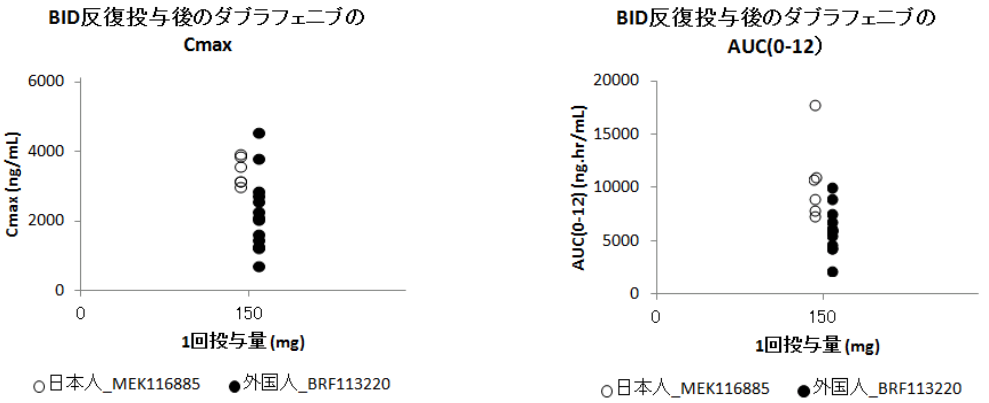


図 2.7.2.3-22　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD の 21 日間併用反復経口投与後の血漿中ダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-12)の個別値

Data source: MEK116885, CSR, Listing 8.020; BRF113220 Parts ABD, CSR, Listing 11.12

また、反復投与後におけるダブラフェニブの 3 種の代謝物の PK パラメータを表 2.7.2.3-25～表 2.7.2.3-27 に要約する。

表 2.7.2.3-25　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD の 21 日間併用反復経口投与後のダブラフェニブの血漿中水酸化体（GSK2285403）の PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)
日本人					
MEK116885	150	6	1196 (1710, 2329)	1.95 (1.47-2.93)	4462 (2924, 6808) [c]
外国人（主に白人）					
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	150	12	1120 (725, 1730)	2.00 (1.00-3.98)	4215 (2986, 5951) [b]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値(範囲)
a: ダブラフェニブの投与量
b: BRF113220 試験（投与後 10 時間まで採血）では、AUC(0-12)の算出に投与 12 時間後濃度を投与前値で代替
c: n=5
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.021; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

表 2.7.2.3-26　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD の 21 日間併用反復経口投与後のダブラフェニブの血漿中カルボン酸体（GSK2298683）の PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)
日本人					
MEK116885	150	6	12303 (8827, 17150)	4.96 (2.75-5.98)	113205 (77888, 164537)
外国人（主に白人）					
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	150	12	6319 (4725, 8450)	4.00 (3.00-6.08)	52712 (40084, 69318) [b]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値(範囲)
a: ダブラフェニブの投与量
b: BRF113220 試験（投与後 10 時間まで採血）では、AUC(0-12)は投与 12 時間後の濃度を投与前値で代替
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.022; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.2

表 2.7.2.3-27　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD の 21 日間併用反復経口投与後のダブラフェニブの血漿中脱メチル体（GSK2167542）の PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (ng.hr/mL)
日本人					
MEK116885	150	6	324 (152, 689)	4.51 (1.97-9.92)	2755 (603, 12592) [b]
外国人（主に白人）					
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	150	12	440 (303, 637)	1.75 (0.00-9.92)	3632 (2529, 5216) [c]

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値(範囲)
a: ダブラフェニブの投与量、b: n=4
c: BRF113220 試験（投与後 10 時間まで採血）では、AUC(0-12)は投与 12 時間の後濃度を投与前値で代替
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.023; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.22

トラメチニブの PK

- 併用単回経口投与

ダブラフェニブとトラメチニブの併用による日本人の固形癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）の第 I 相部分及び、外国人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（BRF113220 試験のパート D）のコホート D-4 において、投与 1 日目にはダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を空腹時に 1 日 1 回経口投与（併用単回投与）し、24 時間後まで経時的に PK 用採血した。

血漿中トラメチニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-28 に要約する。また、これらの併用単回投与時のトラメチニブの Cmax 及び AUC(0-24)の個別値を図 2.7.2.3-23 に示す。

表 2.7.2.3-28　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を併用で空腹時に単回経口投与後の血漿中トラメチニブの PK パラメータ

試験番号	投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-24) (ng.hr/mL)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)
日本人							
MEK116885	2	6	7.8 (3.0, 20.2)	0.97 (0.92-23.82)	82.5 (62.2, 109.5) [b]	376 (283, 499) [b]	82.9 (47.7, 144.0) [b]
外国人（主に白人）							
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	2	14	6.6 (4.3, 10.1)	1.50 (1.00-8.00)	50.7 (39.2, 65.5)	NA	NA

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: トラメチニブの投与量、b: n=5
NA: 消失相のデータが不十分なため評価せず
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.024; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.23

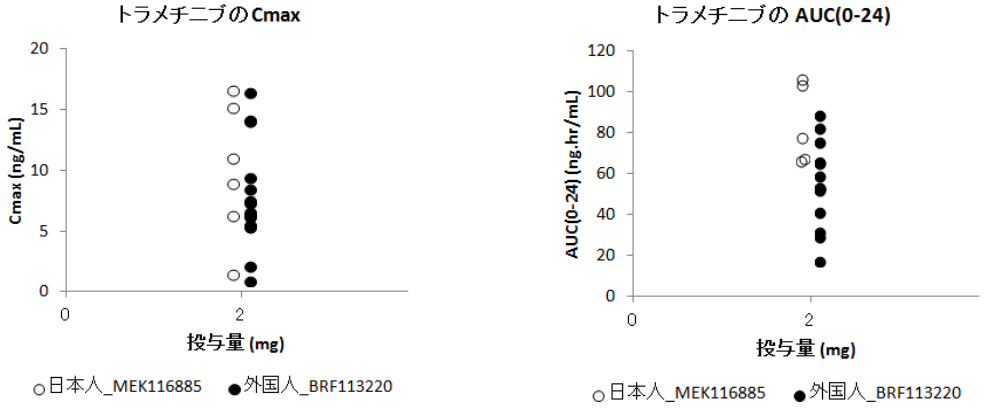


図 2.7.2.3-23　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg 及びトラメチニブ 2 mg を併用で空腹時に単回経口投与後の血漿中トラメチニブの Cmax 及び AUC(0-24)の個別値

Data source: MEK116885, CSR, Listing 8.024; BRF113220 Parts ABD, CSR, Listing 11.13

- 併用反復経口投与

ダブラフェニブとトラメチニブの併用による日本人の固形癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）の第 I 相部分及び、外国人の固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（BRF113220 試験のパート D）のコホート D-4 において、投与 2 日目以降に、ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の 150 mg BID（朝夕）及びトラメチニブの 2 mg QD（朝）の併用反復経口投与を実施した。投与 21 日目（Week 3 又は Day 21）には、MEK116885 試験では朝の投与後 12 時間まで、BRF113220 試験では朝の投与後 10 時間まで、経時的に PK 用採血した。

血漿中トラメチニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-29 に要約する。また、これらの併用反復投与後のトラメチニブの Cmax 及び AUC(0-24)の個別値を図 2.7.2.3-24 に示す。

表 2.7.2.3-29　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD の 21 日間併用反復経口投与後の血漿中トラメチニブの PK パラメータ

試験番号	1 回投与量 (mg) [a]	評価例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-24) [b] (ng.hr/mL)	トラフ濃度 (ng/mL)
日本人						
MEK116885	2	6	32.5 (26.4, 40.1)	1.21 (0.92-5.93)	448 (344, 583)	13.8 (10.6, 18.0)
外国人（主に白人）						
BRF113220 パート D (Cohort D-4)	2	13	22.6 (19.5, 26.2)	2.00 (1.50-3.98)	356 (318, 400)	10.9 (9.5, 12.4)

幾何平均値 (95% CI), Tmax は中央値 (範囲)
a: トラメチニブの投与量
b: MEK116885 試験（投与後 12 時間まで採血）では、投与後 12～24 時間の AUC を外挿。BRF113220 試験（投与後 10 時間まで採血）では、投与 24 時間後濃度を投与前値で代替して AUC(0-24)を算出。
Data source: MEK116885, CSR, Table 8.024; BRF113220 Parts ABD, CSR, Table 11.23

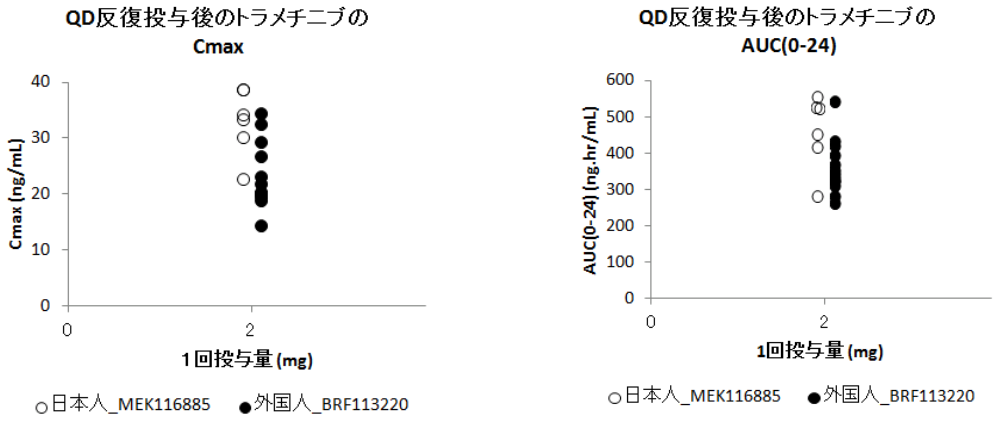


図 2.7.2.3-24　　日本人又は外国人の固形癌患者にダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）150 mg BID 及びトラメチニブ 2 mg QD の 21 日間併用反復経口投与後の血漿中トラメチニブの Cmax 及び AUC(0-24)の個別値

Data source: MEK116885, CSR, Listing 8.024; BRF113220 Parts ABD, CSR, Listing 11.13

これらの成績では、ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の 150 mg をトラメチニブ 2 mg と併用で単回及び反復経口投与後の血漿中ダブラフェニブ及び代謝物、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、日本人と外国人の間で PK に明らかな民族差は認められなかった。

2.7.2.3.3.4.　　ダブラフェニブとトラメチニブの併用の臨床薬理のまとめ

薬物相互作用：

- ダブラフェニブとトラメチニブの併用投与では、各薬剤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に重要な影響は認められなかった。
- ダブラフェニブの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で単回投与したときの PK パラメータは同程度であった（BRF113220 試験のパート A）。
- ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の 150 mg BID 反復投与後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、代謝物の比は 0.81～1.33 の範囲内であった（BRF113220 試験のパート D）。
- 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)の母集団推定値に関する併用療法/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の反復投与後には、トラメチニブの蓄積が認められ、トラメチニブの半減期が長いことと合致した。ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の 75 又は 150 mg BID との併用で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（BRF113220 試験のパート D）、また、以前のトラメチニブの

単剤療法での値と概ね一致した。母集団 PK 解析のデータでは、トラメチニブの F はダブラフェニブ併用時の方がわずかに（約 12%）低かった。

カプセルの種類の影響：

- ダブラフェニブの HPMC カプセル剤を投与したときの曝露量はゼラチンカプセル剤投与と比べて高かった。
- BRF113220 試験のパート B（ゼラチンカプセル剤）とパート D（HPMC カプセル剤）の PK データに基づくと HPMC カプセル剤ではゼラチンカプセル剤と比べてダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-tau)は各々1.51 及び 1.10 倍高かった。
- BRF113220 試験の全データを併合した母集団 PK 解析に基づくと HPMC カプセル剤ではゼラチンカプセル剤と比べてダブラフェニブの Cmax 及び AUC(0-tau)は各々1.59 及び 1.41 倍高く、以前の単剤療法のデータと概ね一致した。

内因性要因：

- ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の母集団 PK 解析結果では、性別及び体重はこれらの曝露量に対する共変量であり、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）がみられ、単剤療法での解析と一致した。

曝露量-反応関係：

- 曝露量-反応関係の解析結果は併用療法における推奨用量としてダブラフェニブ 150 mg の 1 日 2 回（BID）投与とトラメチニブ 2 mg の 1 日 1 回（QD）投与を支持した。
- 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 BID とトラメチニブ 2 mg 併用群の奏効率がダブラフェニブ 150 mg BID とトラメチニブ 1 mg 併用群よりも高いことと一致した（BRF113220 試験のパート C）。これらのデータは併用療法でのトラメチニブ 2 mg の 1 日 1 回投与を支持した。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代謝物の曝露量と奏効率の間に一定した関連性は確認できなかった。
- 試験期間を通した腫瘍サイズの変化に関する曝露量-反応関係の解析では、併用療法の方が単剤療法よりも効果が優ることが示された。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差は小さく、ダブラフェニブの 150 mg BID 投与は 75 mg BID 投与よりも効果を軽度に増強すると予測された。
- 発熱の有害事象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。BRF113220 試験のパート C におけるダブラフェニブ 150 mg BID とトラメチニブ 2 mg との併用では、特にダブラフェニブの水酸化体の

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 BID の単剤療法でも同様であった。しかし、併用の第 III 相臨床試験（MEK115306 試験）の結果からは、ダブラフェニブの水酸化体濃度、未変化体濃度及びトラメチニブ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。

日本人と外国人の PK データの比較：

- ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の 150 mg をトラメチニブ 2 mg と併用で単回及び反復経口投与後の血漿中ダブラフェニブ及び代謝物、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かったものの、日本人と外国人の間で PK に明らかな民族差は認められなかった。

2.7.2.4. 付録

表 2.7.2.4-1 ダブラフェニブ（単剤）の臨床薬理試験の一覧表

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
BRF112680 (FTIH)	ダブラフェニブの安全性及び忍容性の検討, 第 II 相試験での推奨用量及び用法の決定 単回及び反復投与後のダブラフェニブ及び代謝物の PK 特性の検討 腫瘍におけるダブラフェニブの PD の評価 PK と PD／臨床評価項目の関連性の探索 臨床抗腫瘍効果の探索 反復投与による酵素誘導能の評価 ダブラフェニブの代謝プロファイルの検討 サブスタディ：ミダゾラム（CYP3A4 のプローブ基質）の単回投与時の PK に及ぼすダブラフェニブの反復投与の影響 食事の影響の予備的検討	第 I 相, FTIH, 非盲検, 反復投与, 漸増, 非無作為化, 非対照, 2 パート **パート 1：** 3+3 法の加速用量漸増投与（PK/PD 評価を含む） **パート 2：** パート 1 で選択した推奨用量（150 mg BID）及び低用量（50 mg BID）の投与 **DDI サブスタディ**（パート 2 のコホート A 及び B）**：** ミダゾラムの単回投与（Day -1, Day 15）+ダブラフェニブの 150 mg BID 反復投与（Day 2～Day 15） **食事の影響サブスタディ**（パート 1 のコホート 3 及び 4）： Day 8 又は Day 15 にはダブラフェニブを空腹時又は中等度の脂肪・カロリー食後に投与	**パート 1：** 固形癌患者（組み入れた被験者の大半は BRAF V600 変異陽性の腫瘍） **パート 2：** BRAF V600 変異陽性の固形癌患者 コホート A: BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫 コホート B: BRAF V600 変異陽性の固形癌（悪性黒色腫以外） コホート C: BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫	**パート 1：** 114 (70/44) 50.2 (21-83)歳 **パート 2：** 70 (39/31) 55.8 (22-83)歳 **DDI サブスタディ:** 12 (6/6) 49.3 (32-62)歳 **食事の影響サブスタディ:** 8 (7/1) 50.1 (35-69)歳	**パート 1：** ダブラフェニブ **コホート 1**: 12 mg/ゼラチンカプセル/経口/QD **コホート 2**: 35 mg/ゼラチンカプセル/経口/QD **コホート 3**: 35 mg/ゼラチンカプセル/経口/BID **コホート 4**: 70 mg/ゼラチンカプセル/経口/BID **コホート 5**: 100 mg/ゼラチンカプセ錠/経口/BID **コホート 6**: 100 mg/ゼラチンカプセ錠/経口/TID **コホート 7**: 150 mg/ゼラチンカプセ錠/経口/BID **コホート 8**: 200 mg/ゼラチンカプセ錠/経口/BID **コホート 9**: 300 mg/ゼラチンカプセ錠/経口/BID **コホート 10**: 75 mg/ゼラチンカプセ錠/経口/BID **パート 2：** ダブラフェニブ **コホート A**: 150 mg/ゼラチンカプセル/経口/BID **コホート B**: 150 mg/ゼラチンカプセル/経口/BID **コホート C**: 50 mg/ゼラチンカプセル/経口/BID	完了 5.3.5.2

Apr 13 2015 09:28:53

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
BRF112680 (FTIH) （続き）					**DDI サブスタディ：** ミダゾラム/3 mg/溶液/経口/単回/空腹時 ミダゾラム/3 mg/溶液/経口/ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル）の 150 mg BID 14 日間経口投与後に併用で単回/空腹時 **食事の影響サブスタディ：**ダブラフェニブ **コホート 3**: 35 mg/ゼラチンカプセル/経口/BID/ **コホート 4**: 70 mg/ゼラチンカプセル/経口/BID Day 8 又は 15 の空腹時又は食後投与	完了 5.3.5.2
BRF113468 (食事／粒子径の影響) (生物薬剤学)	コホート 1： ダブラフェニブ単回投与時の相対的 BA に及ぼす粒子径の影響の評価 コホート 2： ダブラフェニブ単回投与時の未変化体及び代謝物（水酸化体, カルボン酸体及び脱メチル体）の PK に及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響の評価	第 I 相, 多施設, 非盲検, 無作為化, 単回投与, 2 期クロスオーバー, 2 コホート コホート 1： 微粉化又は非微粉化のダブラフェニブのゼラチンカプセル剤を空腹時に投与 コホート 2： 微粉化のダブラフェニブの HPMC カプセル剤を空腹時及び高脂肪・高カロリー食後に投与	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 1： 14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 コホート 2： 14 (12/2) 60.1 (50-74)歳	**コホート 1：** **レジメン A**: ダブラフェニブ（微粉化）/150 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/空腹時 **レジメン B**: ダブラフェニブ（非微粉化）/150 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/空腹時 **コホート 2：** **レジメン C**: ダブラフェニブ（微粉化）/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/空腹時 **レジメン D**: ダブラフェニブ（微粉化）/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/高脂肪・高カロリー食後	完了 5.3.1.1

Apr 13 2015 09:28:53

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
BRF113463 (ADME／マスバランス)	放射能の総回収率及び尿糞中排泄率の測定 血漿及び尿糞中でのダブラフェニブの代謝物の同定及び定量（別報で報告） 血漿蛋白との共有結合の評価（別報で報告） 血液及び血漿中の総放射能の比較 ダブラフェニブ及び循環血中の既知の代謝物の血漿中 PK の測定	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 非無作為化, 非対照, 単施設	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	4 (3/1) 44.3 (23-57)歳	[^{14}C]ダブラフェニブ/95 mg（約 80 µCi）/懸濁液/経口/単回	完了 5.3.3.2
BRF113479 (絶対的 BA) (生物薬剤学)	ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の絶対的 BA の測定 ダブラフェニブの単回経口及び静脈内投与後の PK の測定	第 I 相, 単施設, 非盲検, 単回投与	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	4 (2/2) 59.8 (55-66)歳	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回 [^{14}C]ダブラフェニブ/約 50 µg（200 nCi）/溶液/静脈内/単回（15 分間点滴）	完了 5.3.1.1

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
BRF113771 (DDI 及び反復投与の PK)	**パート A :** ワルファリン単回投与時の S-ワルファリンの PK に及ぼすダブラフェニブ反復投与の影響の評価 **パート B :** ケトコナゾール反復投与がダブラフェニブ反復投与時の PK に及ぼす影響の評価 **パート C :** Gemfibrozil の反復投与がダブラフェニブ反復投与時の PK に及ぼす影響の評価 **パート D :** ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単回及び反復投与時のダブラフェニブ及び代謝物の PK の評価	第 I 相, 非盲検, 固定順序, 4 パート	BRAF V600 変異陽性の固形癌患者 パート A の被験者は CYP2C9 の遺伝子型が *1/*1（野生型）, *1/*2 又は*1/*3	**パート A :** 14 (7/7) 58.8 (32-81)歳 **パート B :** 16 (10/6) 58.6 (34-79)歳 **パート C :** 17 (11/6) 54.4 (21-88)歳 **パート D :** 13 (6/7) 52.0 (25-83)歳	**パート A :** ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 8～29 ワルファリン/15 mg/錠/経口/単回（2 回）/Day 1（単独）及び Day 22（ダブラフェニブ併用） **パート B :** ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 1～22 ケトコナゾール/400 mg/錠/経口/QD/4 日間（Day 19～22） **パート C :** ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 1～22 Gemfibrozil/600 mg/錠/経口/BID/4 日間（Day 19～22） **パート D :** ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1 ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 2～18	完了 5.3.3.4
BRF116056 (国内第 I 相)	日本人患者でのダブラフェニブ HPMC カプセル剤の単回投与における PK, 反復投与における安全性, 忍容性, PK 及び有効性の検討	第 I 相, 非盲検, 非対照, 用量漸増	日本人の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	12 (6/6) 49.4 (27-31)歳	ダブラフェニブ/75, 100 又は 150 mg/HPMC カプセル/経口/単回及び BID/継続 各用量とも単回投与（Day -7）の 168 時間後（Day 1）から BID 投与を開始	完了 5.3.5.2

ADME = 吸収・分布・代謝・排泄, BA = バイオアベイラビリティ, DDI = 薬物相互作用, FTIF = ヒトへの初回投与
HPMC = ヒプロメロース, PD = 薬力学, PK = 薬物動態, BID = 1 日 2 回, QD = 1 日 1 回

Apr 13 2015 09:28:54

表 2.7.2.4-2　　トラメチニブ（単剤）の臨床薬理試験の一覧表

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
MEK111054 (FTIH)	トラメチニブの MTD の決定 単回及び反復投与後のトラメチニブの PK の検討 腫瘍に対するトラメチニブの PD の評価 PK と PD／臨床評価項目の関連性の探索 臨床抗腫瘍効果の探索	第 I 相, FTIH, 非盲検, 用量漸増, 多施設, 3 パート **パート 1 :** FTIH, 単回及び反復, 漸増投与 **パート 2 :** 拡大コホート（2 又は 2.5 mg QD） **パート 3 :** PD 評価用の用量漸増	**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, 結腸直腸癌, 非小細胞性肺癌又は BRAF 変異陽性のその他の癌の患者（結腸直腸癌は KRAS 又は BRAF 変異陽性であること） **パート 3 :** 腫瘍の生検が可能であることが必要	206 (112/94) 58.0 (19-92)歳	**パート 1, パート 2 :** トラメチニブ/錠/経口/QD/継続 **21/7 レジメン:** 0.125, 0.25, 0.5, 1 又は 2 mg の 21 日間 QD 投与の後に 7 日間休薬 **負荷用量レジメン:** 1 日又は 2 日間の負荷用量（LD）投与の後に QD 投与 (LD/QD レジメン: 6/2 mg LD/LD/QD レジメン: 6/6/2 mg, 8/8/2.5 mg 及び 10/10/3 mg) **QD レジメン:** 2.5, 3 又は 4 mg の QD 投与を継続 **パート 3 :** **QD/QD レジメン:** 2.5 mg 以下の 15 日間 QD 投与の後に 2 又は 2.5 mg の QD 投与	完了 5.3.5.2

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
MEK113708 (ADME／マスバランス)	放射能の総回収率及び尿糞中排泄率の測定 血液及び血漿中の放射能（薬物関連物質）と血漿中未変化体濃度の比較 トラメチニブの代謝物の同定 血漿中トラメチニブの PK パラメータの測定 トラメチニブの安全性及び忍容性の評価	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 無作為化	固形癌の男性患者	2 (2/0) 54 及び 66 歳	[^{14}C]トラメチニブ/2 mg（約 79 μCi）/溶液（2 mg/5 mL）/経口/単回	完了 5.3.3.2
MEK113709 (食事の影響／単回投与の PK) (生物薬剤学)	トラメチニブの単回投与時の PK に及ぼす食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） トラメチニブの単回投与時の PK の測定	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 2 期クロスオーバー, 無作為化（不完全な休薬期間）	固形癌患者	24 (10/14) 61.0 (38-76)歳	トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回/空腹時 トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回/食後	完了 5.3.1.1
MEK115064 (絶対的 BA) (生物薬剤学)	トラメチニブ錠の絶対的 BA の測定 単回経口及び静脈内投与時の PK の検討	第 I 相, 非盲検, 単回投与, トラメチニブ錠経口, マイクロドーズ静注, 単施設	固形癌患者	4 (2/2) 65.0 (47-76)歳	トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 [^{14}C]トラメチニブ/5 μg（200 nCi）/溶液/静注/単回（1 分間急速静注）	完了 5.3.1.1
MEK112111 (ゲムシタビンとの併用)	トラメチニブとゲムシタビン併用時の安全性, 忍容性及び第 II 相試験の推奨用量の検討 トラメチニブとゲムシタビン併用時の定常状態における PK の検討	後期第 I 相, 非盲検, 非無作為化, 多施設, 用量漸増, トラメチニブとゲムシタビンの併用	固形癌患者	31 (13/18) 57.9 (25-76)歳	トラメチニブ/1, 2 及び 2.5 mg/錠/経口/QD/継続 ゲムシタビン/1000 mg/m^2/溶液/静脈内/各サイクル（28 日間）の Day 1, 8 及び 15 に 30 分間点滴	完了 5.3.3.4

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
MEK114784 (国内第 I 相)	**パート 1 :** 日本人患者でのトラメチニブの単回投与における PK の検討, 反復投与における安全性, 忍容性, PK 及び有効性の検討, パート 2 のトラメチニブの推奨用量の検討 **パート 2 :** 日本人患者にトラメチニブとゲムシタビンを併用したときの安全性, 忍容性, PK 及び有効性の検討	第 I 相, 多施設, 非盲検, 非無作為化, 用量漸増	日本人の固形癌患者	**パート 1 :** 13 (9/4) 58.8 (39-74)歳 **パート 2 :** 5 (5/0) 64.0 (43-74)歳	**パート 1 :** トラメチニブ/1, 2 又は 3 mg/錠/経口/単回及び QD/継続 各用量とも単回投与（Day -7）の 168 時間後（Day 1）から QD 反復投与を開始 **パート 2 :** トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD/継続 + ゲムシタビン/1000 mg/溶液/静脈内/単回（30 分間）/各サイクル（28 日間）の Day 1, 8 及び 15/継続	完了 5.3.5.2

ADME = 吸収・分布・代謝・排泄, BA = バイオアベイラビリティ, DDI = 薬物相互作用, FTIF = ヒトへの初回投与, MTD = 最大耐量, PD = 薬力学, PK = 薬物動態, QD = 1 日 1 回

表 2.7.2.4-3　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の臨床薬理試験の一覧表

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート A：** ダブラフェニブ単独単回投与及びトラメチニブ反復投与の併用単回投与時におけるダブラフェニブとその代謝物の PK の検討 トラメチニブの定常状態における曝露量の確認	第 I 相, 非盲検, 非無作為化, 薬物相互作用	BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	8 (6/2) 52.8 (30-77)歳	ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1（単独）及び Day 15（トラメチニブ併用） トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD（Day 2～15）	完了 5.3.5.2
	パート B： （PK の目的） ダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態における PK の検討	第 I 相, 非盲検, 非無作為化, 反復投与, 用量漸増, ダブラフェニブとトラメチニブの併用	BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	経時的 PK の対象: 66 (35/31) 52.5 (25-78)歳	**コホート B-1：** ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD **コホート B-2：** ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD **コホート B-3：** ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1.5 mg/錠/経口/QD **コホート B-4：** ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD	

試験番号 (試験の種類)	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲)	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	試験の進行状況 試験報告書添付場所
BRF113220 パート ABD （続き） (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート D：** ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単剤又はトラメチニブ併用での単回投与時、並びに反復投与の定常状態におけるダブラフェニブ及びその代謝物の PK 特性の検討	第 I 相, 非盲検, 無作為化, ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単剤及びトラメチニブとの併用, 単回及び反復投与	BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者	経時的 PK の対象: 60 (33/27) 53.2 (23-91)歳	**コホート D-1：** ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID **コホート D-2：** ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID **コホート D-3：** ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/経口/QD **コホート D-4：** ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD いずれのコホートも Day 1 の投与は 1 日 1 回のみ（単剤又は併用での単回投与）	完了 5.3.5.2
MEK116885 (併用の国内第 I/II 相) (第 I 相部分のみ記載)	(PK 目的) 日本人患者でのダブラフェニブ HPMC カプセル剤とトラメチニブの併用による単回及び反復投与の定常状態におけるダブラフェニブとその代謝物及びトラメチニブの PK の検討	第 I 相, 非盲検, 無作為化, ダブラフェニブ HPMC カプセル剤とトラメチニブの併用, 単回及び反復投与	日本人の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性固形癌の患者	第 I 相部分 6 (1/5) 52.2 (21-76)歳	ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD Day 1 の投与は 1 日 1 回のみ（併用での単回投与）	完了 5.3.5.2

HPMC = ヒプロメロース, BID = 1 日 2 回, QD = 1 日 1 回

表 2.7.2.4-4　ダブラフェニブ（単剤）の臨床試験におけるダブラフェニブの血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH)	**パート 1：** 第 I 相, 非盲検, 漸増, 単回及び反復投与 ダブラフェニブの漸増, 単回及び反復投与の PK	パート 1 114 (70/44) 50.2 (21-83)歳 固形癌患者	コホート 1: ダブラフェニブ /12 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=1)	37.5	4.00	ND	ND	5.3.5.2
			コホート 1: ダブラフェニブ /12 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/QD/Day 8 (n=1)	34.7	4.00	429	ND	
			コホート 2: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=3)	349 (293, 417)	2.00 (1.00-3.02)	1681 (1412, 2001)	6.55 (3.20, 13.4)	
			コホート 2: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/QD/Day 8 (n=3)	339 (95.5, 1206)	3.00 (1.00-3.00)	1515 (966, 2375)	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=4)	254 (117, 551)	2.00 (1.03-3.00)	1247 (809, 1922)	5.23 (3.27, 8.37)	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=7)	280 (174, 452)	2.00 (1.02-6.00)	1038 (657, 1640)	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=1)	182	2.07	492	ND	
			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=4)	611 (389, 958)	1.00 (1.00-3.00)	2736 (1900, 3940)	6.16 (3.71, 10.2)	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) （続き）			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=12)	528 (384, 727)	1.82 (0.00-3.03)	2045 (1662, 2517)	ND	5.3.5.2
			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=1)	404	3.03	1669	ND	
			コホート 5: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	484 (195, 1200)	1.55 (0.50-8.00)	4668 (1659, 13138)	3.99 (2.27, 7.03)	
			コホート 5: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=10)	763 (562, 1037)	2.04 (0.50-4.00)	2646 (2037, 3437)	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	900 (611, 1326)	2.04 (1.92-6.00)	4462 (3002, 6633)	6.13 (4.68, 8.04)	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/TID/Day 8 (n=12)	854 (604, 1208)	2.00 (0.50-2.12)	2568 (1945, 3391)	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/TID/Day 15 (n=2)	406, 421 (個体値)	1.95, 2.00 (個体値)	1203, 2630 (個体値)	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=11)	986 (635, 1531)	2.00 (1.00-10.0)	4943 (3558, 6866)	4.99 (3.86, 6.43)	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=11)	1353 (947, 1932)	2.00 (1.00-2.17)	4189 (3099, 5661)	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=7)	806 (383, 1693)	1.83 (1.00-3.00)	2619 (1396, 4911)	ND	

Apr 13 2015 09:28:56

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) （続き）			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=7)	1508 (832, 2734)	2.00 (1.00-2.05)	8164 (4462, 14934)	6.46 4.33, 9.65	5.3.5.2
			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=2)	1824, 2439 (個体値)	2.00, 2.92 (個体値)	5369, 6134 (個体値)	ND	
			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=15)	850 (641, 1126)	2.00 (0.93-4.00)	2994 (2294, 3909)	ND	
			コホート 9: ダブラフェニブ /300 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=10)	1456 (737, 2877)	2.00 (1.00-8.02)	9980 (6869, 14499)	5.07 (3.88, 6.64)	
			コホート 9: ダブラフェニブ /300 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=6)	1126 (534, 2374)	1.53 (1.03, 3.00)	3744 (2148, 6526)	ND	
			コホート 10: ダブラフェニブ /75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	665 (382, 1158)	2.50 (1.00-4.00)	3821 (2015, 7246)	6.76 (4.60, 9.93)	
			コホート 10: ダブラフェニブ /75 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=6)	583 (389, 873)	2.00 (1.00-3.00)	2062 (1520, 2798)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113468 (食事／粒子径の影響)	第 I 相, 非盲検, 2 期クロスオーバー, 単回投与, 2 コホート コホート 1: 粒子径の影響の評価 コホート 2: 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及びその代謝物の PK の検討	コホート 1: 14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 1: レジメン A ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/微粉化原薬/経口/単回/空腹時	1068 (778, 1467)	2.5 (1.5-8.1)	6793 (5199, 8875)	11.8 (7.28, 19.3)	5.3.1.1
			コホート 1: レジメン B ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/非微粉化原薬/経口/単回/空腹時	1522 (1002, 2312)	3.5 (1.0-4.0)	9858 (7508, 12944)	9.7 (5.2, 18.3)	
		コホート 2: 14 (12/2) 60.1 (50-74)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 2: レジメン C ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/空腹時	2160 (1601, 2914)	2.0 (1.0-4.0)	12120 (9138, 16076)	8.4 (4.8, 14.5)	
			コホート 2: レジメン D ダブラフェニ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/高脂肪・高カロリー食後	1066 (813, 1398)	6.0 (2.0-10.0)	8474 (6621, 10845)	10.6 (6.3, 17.8)	
BRF113463 (ADME／マスバランス)	第 I 相, 非盲検, 単回投与, 無作為化, 非対照 ADME	4 (3/1) 44.3 (23-57)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/95 mg（約 80 μCi）/懸濁液/経口/単回	1662 (1023, 2702)	1.03 (0.57, 2.00)	6535 (4197, 10172)	5.3 (3.4, 8.2)	5.3.3.2
BRF113479 (絶対的 BA)	第 I 相, 非盲検, 単回投与 HPMC カプセル剤の絶対的 BA の測定 単回経口及び静脈内投与時の PK の検討	4 (2/2) 59.8 (55-66)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回	2527 (1318, 4845)	2.04 (1.97-4.00)	10751 (6996, 16523)	4.81 (3.03, 7.62)	5.3.1.1
			ダブラフェニブ/50 μg（200 nCi）/溶液/静脈内/単回/15 分間点滴	3332 (1628, 6822) pg/mL	0.25 (0.22-0.32)	4157 (3186, 5425) pg.hr/mL	2.62 (1.85, 3.72)	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113771 (DDI 及び反復投与の PK)	第 I 相, 非盲検, 固定順序 **パート B :** ケトコナゾールの反復投与がダブラフェニブの反復投与時の PK に及ぼす影響の評価	16 (10/6) 58.6 (34-79)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	952 (699, 1297)	1.8 (0.5-10.1)	3941 (3003, 5172)	3.6 (3.0, 4.3)	5.3.3.4
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル経口/BID/Day 18	966 (783, 1192)	1.1 (1.0-3.0)	2966 (2484, 3542)	ND	
			ケトコナゾール/400 mg/錠/経口/QD/4 日間(Day 19-22) + ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 22	1252 (1083, 1447)	2.0 (0.5-4.0)	4867 (4140, 5722)	ND	
	パート C : Gemfibrozil の反復投与がダブラフェニブの反復投与時の PK に及ぼす影響の評価	17 (11/6) 54.4 (21-88)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	1203 (994, 1457)	2.0 (1.0-10.0)	5087 (4118, 6284)	4.2 (3.6, 5.0)	
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	1137 (923, 1399)	1.7 (1.0-4.0)	3288 (2610, 4141)	ND	
			Gemfibrozil/600 mg/錠/経口/QD/4 日間(Day 19-22) + ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 22	1117 (848, 1472)	2.0 (0-4.1)	4904 (4009, 5999)	ND	
	パート D : ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単回及び反復投与時のダブラフェニブ及び代謝物の PK の評価	13 (6/7) 52.0 (25-83)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	2521 (1849, 3435)	2.0 (0.5-3.1)	9626 (7342, 12622)	4.15 (3.07, 5.61)	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	2458 (1583, 3818)	1.50 (1.0-2.1)	6545 (4383, 9771)	2.13 (1.61, 2.81)	
BRF113683 (BREAK-III) (第 III 相)	第 III 相, PK サブセット ダブラフェニブの反復投与時の PK の測定	19 (15/4) 58.9 (34-76)歳 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Week 6	1478 (1229, 1777)	1.93 (0.92-6.00)	4341 (3599, 5235)	ND	5.3.5.1

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF116056 (国内第 I 相)	第 I 相, 非盲検, 漸増, 単回及び反復投与 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の漸増, 単回及び反復投与の PK	12 (6/6) 49.4 (27-31)歳 日本人の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=3)	1390 (673, 2873)	3.98 (3.00-4.02)	5374 (2302, 12546)	15.2 (0.03, 7119)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=3)	1429 (269, 7586)	3.00 (1.53-4.03)	2852 (1059, 7679)	ND	
			ダブラフェニブ/100 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=3)	3806 (1744, 8305)	1.00 (0.93-1.95)	12275 (4353, 34616)	13.1 (3.64, 47.5)	
			ダブラフェニブ/100 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=3)	2899 (1687, 4981)	0.98 (0.93-2.00)	6017 (3931, 9210)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=6)	2412 (1609, 3616)	2.47 (0.98-4.00)	10369 (7089, 15169) (n=5)	5.07 (2.91, 8.83) (n=5)	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=5)	2083 (1336, 3249)	1.54 (1.00-2.98)	5902 (3946, 8829)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与(Day 1 又は Day -7)は AUC(0-inf), 反復投与後は AUC(0-tau), QD では AUC(0-24), BID では AUC(0-12), TID では AUC(0-8)
QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, TID = 1 日 3 回, ND = 算出せず

Apr 13 2015 09:28:58

表 2.7.2.4-5　ダブラフェニブ（単剤）の臨床試験におけるダブラフェニブの水酸化体代謝物の血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH)	パート 1 : 第 I 相, 非盲検, 漸増, 単回及び反復投与 ダブラフェニブの漸増, 単回及び反復投与の PK	パート 1 114 (70/44) 50.2 (21-83)歳 固形癌患者	コホート 1: ダブラフェニブ /12 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=1)	33.6	8.00	ND	ND	5.3.5.2
			コホート 1: ダブラフェニブ /12 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/QD/Day 8 (n=1)	26.5	10.00	436	ND	
			コホート 2: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=3)	150 (120, 187)	3.02 (3.00-4.00)	1471 (1026, 2108)	8.85 (4.63, 19.9)	
			コホート 2: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/QD/Day 8 (n=3)	174 (134, 226)	3.00 (3.00-6.00)	1615 (1211, 2154)	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=4)	164 (87.8, 307)	3.04 (2.05-6.00)	1214 (996, 1480)	4.94 (3.00, 8.15)	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=7)	191 (140, 261)	2.03 (2.00-6.00)	960 (665, 1386)	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=1)	121	2.07	477	ND	
			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=4)	312 (176, 555)	3.56 (3.08-6.08)	2745 (2219, 3397)	5.95 (4.35, 8.15)	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) （続き）			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=12)	419 (310, 566)	2.02 (0.00, 3.05)	2104 (1691, 2617)	ND	5.3.5.2
			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=1)	337	3.03	2200	ND	
			コホート 5: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	300 (111, 810)	4.54 (3.00-8.00)	5560 (662, 46673)	5.03 (3.44, 7.35)	
			コホート 5: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=10)	506 (353, 727)	2.06 (1.00-6.00)	2992 (2012, 4449)	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	418 (292, 599)	3.04 (1.92-8.00)	3632 (2163, 6100)	6.01 (4.46, 8.10)	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/TID/Day 8 (n=12)	513 (391, 674)	2.02 (1.97-4.00)	2093 (1617, 2709)	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/TID/Day 15 (n=2)	208, 263 (個体値)	2.00, 4.00 (個体値)	1047, 1389 (個体値)	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=11)	504 (357, 710)	3.00 (1.92-10.0)	4341 (3320, 5676)	5.53 (4.33, 7.06)	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=11)	785 (570, 1083)	2.03 (1.00-3.08)	3490 (2509, 4856)	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=7)	516 (268, 992)	2.00 (1.83-4.00)	2323 (1250, 4318)	ND	

Apr 13 2015 09:28:58

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) （続き）			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=7)	814 (491, 1348)	3.00 (2.00-4.00)	6783 (4311, 10672)	6.44 (4.66, 8.89)	5.3.5.2
			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=2)	1026, 1333 (個体値)	2.92, 3.00 (個体値)	3906, 5411 (個体値)	ND	
			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=15)	638 (502, 812)	2.00 (1.00-4.00)	3070 (2530, 3725)	ND	
			コホート 9: ダブラフェニブ /300 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=10)	915 (467, 1790)	3.48 (2.00-10.0)	9357 (6114, 14318)	4.82 (4.04, 5.75)	
			コホート 9: ダブラフェニブ /300 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=6)	681 (288, 1610)	2.58 (2.00-3.03)	3807 (3202, 4528)	ND	
			コホート 10: ダブラフェニブ /75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	313 (181, 540)	4.00 (3.00-4.10)	2974 (1701, 5200)	6.11 (4.83, 7.72)	
			コホート 10: ダブラフェニブ /75 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=6)	381 (236, 615)	2.50 (2.00-4.00)	1669 (1183, 2356)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113468 (食事／粒子径の影響)	第 I 相, 非盲検, 2 期クロスオーバー, 単回投与, 2 コホート コホート 1: 粒子径の影響の評価 コホート 2: 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及びその代謝物の PK の検討	コホート 1: 14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 1: レジメン A ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/微粉化原薬/経口/単回/空腹時	525 (382, 721)	4.01 (3.00-10.02)	6162 (4251, 8931)	13.3 (8.5, 21.0)	5.3.1.1
			コホート 1: レジメン B ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/非微粉化原薬/経口/単回/空腹時	864 (567, 1316)	4.05 (3.00-8.02)	7950 (4866, 12991)	12.8 (7.0, 23.4)	
		コホート 2: 14 (12/2) 60.1 (50-74)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 2: レジメン C ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/空腹時	1009 (740, 1376)	4.00 (2.00-9.95)	10812 (7948, 14707)	9.7 (6.2, 15.2)	
			コホート 2: レジメン D ダブラフェニ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/高脂肪・高カロリー食後	599 (499, 718)	6.96 (2.98, 10.00)	8308 (6136, 11249)	11.2 (7.4, 16.8)	
BRF113463 (ADME／マスバランス)	第 I 相, 非盲検, 単回投与 ADME	4 (3/1) 44.3 (23-57)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/95 mg（約 80 μCi）/懸濁液/経口/単回	666 (421, 1052)	3.01 (2.00-4.00)	5022 (3111, 8108)	5.7 (3.4, 9.7)	5.3.3.2

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113771 (DDI 及び反復投与の PK)	第 I 相, 非盲検, 固定順序 **パート B :** ケトコナゾールの反復投与がダブラフェニブの反復投与時の PK に及ぼす影響の評価	16 (10/6) 58.6 (34-79)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	443 (352, 557)	3.0 (1.5-10.1)	2580 (2072, 3213)	4.0 (3.7, 4.4)	5.3.3.4
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	478 (382, 596)	2.0 (0-4.0)	2181 (1737, 2738)	ND	
			ケトコナゾール/400 mg/錠/経口/QD/4 日間(Day 19-22) + ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 22	600 (519, 694)	4.0 (1.0-6.0)	3831 (3136, 4680)	ND	
	パート C : Gemfibrozil の反復投与がダブラフェニブの反復投与時の PK に及ぼす影響の評価	17 (11/6) 54.4 (21-88)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	479 (420, 548)	4.0 (2.0-10.0)	3041 (2684, 3446)	4.8 (4.2, 5.4)	
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	526 (464, 596)	3.0 (1.5-4.0)	2425 (2014, 2920)	ND	
			Gemfibrozil/600 mg/錠/経口/QD/4 日間(Day 19-22) + ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 22	472 (387, 575)	2.3 (0-4.1)	2746 (2180, 3458)	ND	
	パート D : ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単回及び反復投与時のダブラフェニブ及び代謝物の PK の評価	13 (6/7) 52.0 (25-83)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	975 (734, 1294)	3.8 (1.5-11.7)	5592 (4569, 6846)	4.11 (3.66, 4.62)	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	1084 (816, 1440)	1.5 (1.5-2.1)	3687 (2882, 4717)	2.60 (1.89, 3.57)	
BRF113683 (BREAK-III) (第 III 相)	第 III 相, PK サブセット ダブラフェニブの反復投与時の PK の測定	19 (15/4) 58.9 (34-76)歳 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Week 6	1009 (845, 1205)	2.00 (1.00-6.00)	4067 (3370, 4909)	ND	5.3.5.1

Apr 13 2015 09:28:59

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF116056 (国内第 I 相)	第 I 相, 非盲検, 漸増, 単回及び反復投与 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の漸増, 単回及び反復投与の PK	12 (6/6) 49.4 (27-31)歳 日本人の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=3)	706 (351, 1420)	4.00 (3.98-4.02)	4357 (2969, 6392)	7.52 (0.40, 143)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=3)	944 (385, 2316)	3.00 (1.53-4.03)	2549 (1997, 3253)	ND	
			ダブラフェニブ/100 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=3)	1542 (683, 3480)	2.92 (1.57-3.97)	9458 (2579, 34687)	12.1 (3.62, 40.4)	
			ダブラフェニブ/100 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=3)	1423 (531, 3813)	0.98 (0.93-2.00)	4384 (2015, 9539)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=6)	1255 (783, 2010)	4.02 (1.93-5.95)	7749 (5339, 11247)	10.8 (2.74, 42.7)	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=5)	1184 (681, 2059)	2.97 (1.00, 3.98)	4462 (2924, 6808)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与(Day 1 又は Day -7)は AUC(0-inf), 反復投与後は AUC(0-tau), QD では AUC(0-24), BID では AUC(0-12), TID では AUC(0-8)
QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, TID = 1 日 3 回, ND = 算出せず

表 2.7.2.4-6　ダブラフェニブ（単剤）の臨床試験におけるダブラフェニブのカルボン酸体代謝物の血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH)	パート 1 : 第 I 相, 非盲検, 漸増, 単回及び反復投与 ダブラフェニブの漸増, 単回及び反復投与の PK	パート 1 114 (70/44) 50.2 (21-83)歳 固形癌患者	コホート 1: ダブラフェニブ /12 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=1)	117	10.00	ND	ND	5.3.5.2
			コホート 1: ダブラフェニブ /12 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/QD/Day 8 (n=1)	345	24.00	7847	ND	
			コホート 2: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=3)	406 (318, 519)	10.0 (8.00-12.0)	ND	ND	
			コホート 2: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/QD/Day 8 (n=3)	848 (441, 1630)	10.1 (8.00-12.0)	15892 (6651, 37971)	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=4)	614 (336, 1121)	9.46 (6.08, 11.7)	ND	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=7)	1531 (1249, 1878)	6.00 (3.92-8.00)	15870 (12992, 19384)	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=1)	1259	0.00	10580	ND	
			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=4)	667 (389, 1145)	9.00 (6.08-11.3)	ND	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) （続き）			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=12)	2992 (2193, 4082)	3.88 (0.00-8.00)	30521 (22600, 41216)	ND	5.3.5.2
			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=1)	2393	7.95	25624	ND	
			コホート 5: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	685 (267, 1760)	11.1 (10.0-22.3)	ND	ND	
			コホート 5: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=10)	3200 (2111, 4851)	4.08 (0.00-8.00)	32577 (20834, 50940)	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	1351 (868, 2103)	9.07 (8.00-24.1)	ND	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/TID/Day 8 (n=12)	4680 (3011, 7276)	4.00 (0.00-6.00)	28848 (18576, 44800)	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/TID/Day 15 (n=2)	1523, 4446 (個体値)	0.00, 8.00 (個体値)	9845, 32219 (個体値)	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=11)	1373 (905, 2082)	11.5 (6.08-24.0)	ND	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=11)	4915 (3609, 6694)	4.00 (0.00-6.00)	44158 (33123, 58870)	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=7)	5944 (3445, 10256)	3.02 (0.00-8.00)	50877 (30935, 83675)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) （続き）			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=7)	2035 (1287, 3218)	8.08 (8.00-10.0)	ND	ND	5.3.5.2
			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=2)	7467, 8137 (個体値)	4.00, 5.92 (個体値)	67370, 77391 (個体値)	ND	
			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=15)	5304 (3550, 7925)	4.25 (0.00-10.0)	52323 (35544, 77025)	ND	
			コホート 9: ダブラフェニブ /300 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=10)	3666 (2362, 8765692)	8.00 (6.00-24.1)	ND	ND	
			コホート 9: ダブラフェニブ /300 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=6)	5772 (3322, 10030)	3.54 (0.00-4.05)	47999 (27090, 85046)	ND	
			コホート 10: ダブラフェニブ /75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	1215 (690, 2139)	10.0 (8.00-24.0)	ND	ND	
			コホート 10: ダブラフェニブ /75 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=6)	3741 (2435, 5749)	4.05 (0.00-8.00)	36520 (24582, 54254)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113468 (食事／粒子径の影響)	第 I 相, 非盲検, 2 期クロスオーバー, 単回投与, 2 コホート コホート 1: 粒子径の影響の評価 コホート 2: 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及びその代謝物の PK の検討	コホート 1: 14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 1: レジメン A ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/微粉化原薬/経口/単回/空腹時	1157 (812, 1649)	10.01 (6.02-24.6)	46717 (31349-69619)	20.9 (17.2, 25.4)	5.3.1.1
			コホート 1: レジメン B ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/非微粉化原薬/経口/単回/空腹時	2106 (1506, 2945)	9.97 (7.98-24.3)	69569 (48951, 98872)	20.8 (17.6, 24.5)	
		コホート 2: 14 (12/2) 60.1 (50-74)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 2: レジメン C ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/空腹時	2394 (1708, 3355)	9.99 (6.00-24.0)	83346 (62273, 111549)	20.9 (17.7, 24.6)	
			コホート 2: レジメン D ダブラフェニ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/高脂肪・高カロリー食後	1428 (913,2232)	23.69 (8.00-48.4)	59976 (37492, 95942)	20.5 (18.1, 23.3)	
BRF113463 (ADME／マスバランス)	第 I 相, 非盲検, 単回投与 ADME	4 (3/1) 44.3 (23-57)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/95 mg（約 80 μCi）/懸濁液/経口/単回	1283 (891, 1848)	10.01 (6.10-12.0)	33948 (14553, 79191)	17.5 (10.0, 30.7)	5.3.3.2

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113771 (DDI 及び反復投与の PK)	第 I 相, 非盲検, 固定順序 **パート B :** ケトコナゾールの反復投与がダブラフェニブの反復投与時の PK に及ぼす影響の評価	16 (10/6) 58.6 (34-79)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	1628 (1349, 1964)	11.8 (8.0-23.9)	10283 (8130, 13006)	ND	5.3.3.4
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	4242 (3118, 5771)	6.0 (3.0-8.0)	40165 (29271, 55112)	ND	
			ケトコナゾール/400 mg/錠/経口/QD/4 日間(Day 19-22) + ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 22	3201 (2346, 4368)	8.0 (2.0-10.0)	32140 (23460, 44031)	ND	
	パート C : Gemfibrozil の反復投与がダブラフェニブの反復投与時の PK に及ぼす影響の評価	17 (11/6) 54.4 (21-88)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	1496 (1263, 1771)	11.8 (8.0-25.1)	8442 (6392, 11149)	ND	
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	4291 (3459, 5323)	6.0 (3.0-10.1)	42269 (33900, 52704)	ND	
			Gemfibrozil/600 mg/錠/経口/QD/4 日間(Day 19-22) + ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 22	4674 (3664, 5961)	6.1 (0-11.8)	47418 (37129, 60557)	ND	
	パート D : ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単回及び反復投与時のダブラフェニブ及び代謝物の PK の評価	13 (6/7) 52.0 (25-83)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	3150 (2426, 4091)	9.8 (6.0-24.4)	20210 (13528, 30192)	13.0 (8.00, 21.1)	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	8016 (6109, 10518)	4.0 (2.0-6.0)	66251 (51283, 85587)	7.65 (6.20, 9.44)	
BRF113683 (BREAK-III) (第 III 相)	第 III 相, PK サブセット ダブラフェニブの反復投与時の PK の測定	19 (15/4) 58.9 (34-76)歳 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Week 6	6153 (5206, 7272)	5.93 (2.00-8.00)	51485 (42487, 62387)	ND	5.3.5.1

Apr 13 2015 09:29:01

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF116056 (国内第 I 相)	第 I 相, 非盲検, 漸増, 単回及び反復投与 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の漸増, 単回及び反復投与の PK	12 (6/6) 49.4 (27-31)歳 日本人の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=3)	2785 (1103, 7036)	8.00 (7.97-9.92)	75074 (32366, 174133)	21.7 (16.9, 27.9)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=3)	7316 (4356, 12287)	5.97 (4.00-6.03)	65215 (33833, 125705)	ND	
			ダブラフェニブ/100 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=3)	3937 (2012, 7703)	10.0 (6.07-11.7)	102250 (38489, 271635)	19.3 (9.08, 40.8)	
			ダブラフェニブ/100 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=3)	9881 (3645, 26789)	2.92 (2.78-4.15)	85211 (24790, 292901)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=6)	4064 (2498, 6612)	8.02 (8.00-9.98)	100304 (58722, 171333	21.4 (13.8, 33.2)	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=5)	9039 (6516, 13299)	4.00 (3.05-6.00)	84090 (58724, 120413)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与(Day 1 又は Day -7)は AUC(0-inf), 反復投与後は AUC(0-tau), QD では AUC(0-24), BID では AUC(0-12), TID では AUC(0-8)
QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, TID = 1 日 3 回, ND = 算出せず

表 2.7.2.4-7　ダブラフェニブ（単剤）の臨床試験におけるダブラフェニブの脱メチル体代謝物の血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH)	パート 1 : 第 I 相, 非盲検, 漸増, 単回及び反復投与 ダブラフェニブの漸増, 単回及び反復投与の PK	パート 1 114 (70/44) 50.2 (21-83)歳 固形癌患者	コホート 1: ダブラフェニブ /12 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=1)	2.35	10.00	ND	ND	5.3.5.2
			コホート 1: ダブラフェニブ /12 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/QD/Day 8 (n=1)	24.9	24.00	480	ND	
			コホート 2: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=3)	22.4 (4.74, 105)	48.0 (47.7-48.0)	ND	ND	
			コホート 2: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/QD/Day 8 (n=3)	51.4 (16.1, 164)	3.00 (1.00-12.0)	948 (285, 3152)	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=4)	15.1 (6.04, 37.8)	24.0 (24.0-24.2)	ND	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=7)	104.4 (68.4, 160)	2.02 (0.00-11.3)	836 (605, 1155)	ND	
			コホート 3: ダブラフェニブ /35 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=1)	79.4	2.07	471	ND	
			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=4)	43.1 (22.3, 83.2)	24.3 (24.0-24.5)	ND	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) （続き）			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=12)	159 (125, 203)	2.48 (0.00-10.0)	1426 (1111, 1831)	ND	5.3.5.2
			コホート 4: ダブラフェニブ /70 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=1)	160	0.00	1519	ND	
			コホート 5: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	14.2 (2.48, 81.7)	16.3 (8.00-24.0)	ND	ND	
			コホート 5: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=10)	241 (188, 310)	3.08 (0.00-9.75)	2140 (1684, 2721)	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	34.4 (13.7, 86.1)	24.1 (24.0-24.2)	ND	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/TID/Day 8 (n=12)	241 (172, 340)	2.06 (0.00-4.13)	1419 (1016-1980)	ND	
			コホート 6: ダブラフェニブ /100 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/TID/Day 15 (n=2)	132, 284 (個体値)	0.00, 0.00 (個体値)	957, 1630 (個体値)	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=11)	47.9 (26.5, 86.7)	24.0 (9.75-24.3)	ND	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=11)	275 (174, 434)	2.03 (0.00-4.00)	2340 (1392, 3934)	ND	
			コホート 7: ダブラフェニブ /150 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=7)	296 (222, 395)	1.00 (0.00-11.0)	2458 (1825, 3312)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) （続き）			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=7)	50.3 (30.5, 83.0)	24.0 (11.3-24.1)	ND	ND	5.3.5.2
			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 8 (n=2)	95.4, 393 (個体値)	3.00, 7.92 (個体値)	885, 3502 (個体値)	ND	
			コホート 8: ダブラフェニブ /200 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=15)	224 (169, 298)	4.00 (0.00-10.0)	1959 (1512, 2537)	ND	
			コホート 9: ダブラフェニブ /300 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=10)	105 (50.6, 218)	24.0 (10.0-24.3)	ND	ND	
			コホート 9: ダブラフェニブ /300 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=6)	287 (216, 381)	3.42 (3.00-8.05)	2497 (1913, 3260)	ND	
			コホート 10: ダブラフェニブ /75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 1 (n=6)	42.5 (23.5, 76.9)	24.0 (23.6-24.4)	ND	ND	
			コホート 10: ダブラフェニブ /75 mg/ゼラチンカプセル/経口/反復/BID/Day 15 (n=6)	265 (179, 393)	3.50 (0.00-8.00)	2405 1662, 3481	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113468 (食事／粒子径の影響)	第 I 相, 非盲検, 2 期クロスオーバー, 単回投与, 2 コホート コホート 1: 粒子径の影響の評価 コホート 2: 食事の影響の評価（高脂肪・高カロリー食） ダブラフェニブ及びその代謝物の PK の検討	コホート 1: 14 (8/6) 52.6 (33-72)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 1: レジメン A ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/微粉化原薬/経口/単回/空腹時	63.3 (38.3, 104.6)	36.02 (23.67-96.20)	2539 (877, 7349)	19.8 (13.6, 28.9)	5.3.1.1
			コホート 1: レジメン B ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/非微粉化原薬/経口/単回/空腹時	89.3 (59.0, 135.3)	24.21 (8.00-48.48)	4725 (2451, 9109)	19.7 (14.4, 27.0)	
		コホート 2: 14 (12/2) 60.1 (50-74)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	コホート 2: レジメン C ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/空腹時	114 (85.1, 152.9)	36.15 (10.00-72.22)	6721 (4861, 9294)	22.2 (14.4, 34.2)	
			コホート 2: レジメン D ダブラフェニ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/高脂肪・高カロリー食後	85.1 (55.8, 129.9)	48.13 (23.75-94.83)	6138 (2044, 18433)	18.0 (12.6, 25.6)	
BRF113463 (ADME／マスバランス)	第 I 相, 非盲検, 単回投与 ADME	4 (3/1) 44.3 (23-57)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/95 mg (約 80 μCi)/懸濁液/経口/単回	36.0 (10.9, 119)	30.00 (12.00-36.00)	1674 (705, 3975)	20.4 (14.6, 28.7)	5.3.3.2

Apr 13 2015 09:29:03

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113771 (DDI 及び反復投与の PK)	第 I 相, 非盲検, 固定順序 **パート B :** ケトコナゾールの反復投与がダブラフェニブの反復投与時の PK に及ぼす影響の評価	16 (10/6) 58.6 (34-79)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	49.1 (33.9, 71.1)	24.0 (12.0-24.3)	80.3 (46.3, 139)	ND	5.3.3.4
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	239 (171, 333)	4.0 (0-12.0)	1920 (1354, 2724)	ND	
			ケトコナゾール/400 mg/錠/経口/QD/4 日間(Day 19-22) + ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 22	398 (275, 577)	3.0 (0.5-12.0)	3130 (2128, 4603)	ND	
	パート C : Gemfibrozil の反復投与がダブラフェニブの反復投与時の PK に及ぼす影響の評価	17 (11/6) 54.4 (21-88)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	49.2 (35.5, 68.2)	24.0 (9.9-25.1)	74.2 (52.2, 105)	ND	
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	266 (211, 337)	3.0 (0-12.0)	2203 (1718, 2823)	ND	
			Gemfibrozil/600 mg/錠/経口/QD/4 日間(Day 19-22) + ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 22	282 (232, 343)	2.0 (0-11.8)	2281 (1853, 2809)	ND	
	パート D : ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単回及び反復投与時のダブラフェニブ及び代謝物の PK の評価	13 (6/7) 52.0 (25-83)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day 1	135 (88.0, 206)	24.2 (11.8-24.9)	212 (116, 387)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Day 18	629 (437, 906)	2.0 (0-4.1)	4834 (3235, 7222)	8.89 (4.65, 17.0)	
BRF113683 (BREAK-III) (第 III 相)	第 III 相, PK サブセット ダブラフェニブの反復投与時の PK の測定	19 (15/4) 58.9 (34-76)歳 BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫患者	ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/Week 6	347 (284, 423)	4.00 (0.00-8.00)	3068 (2578, 3651)	ND	5.3.5.1

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF116056 (国内第 I 相)	第 I 相, 非盲検, 漸増, 単回及び反復投与 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の漸増, 単回及び反復投与の PK	12 (6/6) 49.4 (27-31)歳 日本人の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=3)	55.7 (19.1, 162)	24.1 (24.0-47.8)	2383 (910, 6243)	29.2 (6.93, 123)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=3)	356 (33.0, 3835)	2.00 (0.00-9.97)	2472 (798, 7650)	ND	
			ダブラフェニブ/100 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=3)	147 (52.7, 407)	23.9 (23.9-24.8)	6242 (3294, 11827)	20.0 (5.59, 71.8)	
			ダブラフェニブ/100 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=3)	515 (242, 1098)	3.83 (2.78-4.15)	3942 (1726, 9004)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回/Day -7 (n=6)	119 (71.2, 199)	24.0 (23.9-24.8)	5120 (3382, 7752	22.0 (14.4, 33.7)	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/反復/Day 21 (n=5)	556 (283, 1093)	4.00 (3.05-12.1)	4410 (2312, 8412)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与(Day 1 又は Day -7)は AUC(0-inf), 反復投与後は AUC(0-tau), QD では AUC(0-24), BID では AUC(0-12), TID では AUC(0-8)
QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, TID = 1 日 3 回, ND = 算出せず

表 2.7.2.4-8　ダブラフェニブによる他剤（トラメチニブ以外）への影響を検討する臨床薬理試験における血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ミダゾラム、S-ワルファリン又は R-ワルファリン				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF112680 (FTIH) (ミダゾラム DDI サブスタディ)	DDI 試験 ダブラフェニブの反復投与がミダゾラムの単回投与時の**ミダゾラム**の PK に及ぼす影響の評価	12 (6/6) 49.3 (32-62)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ミダゾラム/3 mg/溶液/経口/単回/空腹時	16.4 (13.1, 20.7)	0.50 (0.33-1.00)	49.4 (34.7, 70.4)	4.54 (1.55, 6.89)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg/ゼラチンカプセル/経口/BID/14 日間投与後にミダゾラム/3 mg/溶液/経口/単回/空腹時	6.38 (3.61, 11.3)	0.50 (0.25-4.00)	13.1 (8.96, 19.1)	2.23 (0.65, 3.03)	
BRF13771 パート A (ワルファリンに及ぼす影響)	第 I 相, 非盲検, 固定順序 ダブラフェニブ反復投与がワルファリンの単回投与時の **S-ワルファリン**の PK に及ぼす影響の評価	14 (7/7) 58.8 (32-81)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ワルファリン/15 mg/経口/単回/Day 1	807 (655, 995)	1.0 (1.0-24.2)	28201 (23781, 33442)	40.6 (34.2, 48.2)	5.3.3.4
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/14 日間(Day 8-22) + ワルファリン/15 mg/経口/単回/Day 22	957 (817, 1122)	1.0 (1.0-2.0)	17815 (14592, 21750)	31.7 (28.3, 35.6)	
	ダブラフェニブ反復投与がワルファリンの単回投与時の **R-ワルファリン**の PK に及ぼす影響の評価	14 (7/7) 58.8 (32-81)歳 BRAF V600 変異陽性の固形癌患者	ワルファリン/15 mg/経口/単回/Day 1	828 (702, 976)	1.0 (1.0-24.2)	57335 (49717, 66120)	63.1 (54.1, 73.6)	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/BID/14 日間(Day 8-22) + ワルファリン/15 mg/経口/単回/Day 22	991 (859, 1144)	1.0 (1.0-2.0)	38660 (33748, 44287)	44.9 (40.4, 49.9)	

1. tmax は中央値（範囲）

BID = 1 日 2 回

表 2.7.2.4-9　トラメチニブ（単剤）の臨床薬理試験におけるトラメチニブの血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) [1]	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) トラメチニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [2] (hr)	AUC [3] (ng.hr/mL)	t1/2 [4, 5] (hr)	
MEK111054 (FTIH)	第 I 相, FTIH, 非盲検, 用量漸増, 多施設, 3 パート パート 1：FTIH, 単回及び反復, 漸増投与 パート 2：拡大コホート パート 3：PD 評価用の用量漸増 トラメチニブの MTD の決定 単回及び反復投与後のトラメチニブの PK 特性の検討 腫瘍に対するトラメチニブの PD の評価 PK と PD／臨床評価項目の関連性の探索 臨床抗腫瘍効果の探索	206 (112/94) 58.0 (19-92)歳 固形癌又はリンパ腫の患者	トラメチニブ/0.125 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=1)	0.622	0.50	ND	ND	5.3.5.2
			トラメチニブ/0.125 mg QD/錠/経口/反復/Day 15 (n=2)	1.21, 1.58 （個体値）	1.00, 1.50 （個体値）	14.6, 17.8 （個体値）	ND	
			トラメチニブ/0.25 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=1)	0.339	1.03	ND	ND	
			トラメチニブ/0.25 mg QD/錠/経口/反復/Day 15 (n=1)	2.08	1.50	31.1	ND	
			トラメチニブ/0.50 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=2)	0.85, 1.21 （個体値）	1.50, 1.50 （個体値）	ND, 9.69 （個体値）	ND	
			トラメチニブ/0.50 mg QD/錠/経口/反復/Day 15 (n=2)	3.91, 5.38 （個体値）	1.00, 2.08 （個体値）	60.2, 98.9 （個体値）	eff t1/2 ND,161 （個体値）	
			トラメチニブ/1 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=2)	1.71, 1.96 （個体値）	1.50, 1.50 （個体値）	12.2, 13.4 （個体値）	ND	
			トラメチニブ/1 mg QD/錠/経口/反復/Day 15 (n=2)	7.96, 15.8 （個体値）	0.75, 1.50 （個体値）	95.1, 245 （個体値）	eff t1/2 121, 296 （個体値）	
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=3)	6.68 (3.59, 12.4)	1.50 (1.50-2.00)	54.4 (25.4, 117)	ND	
			トラメチニブ/2 mg QD, 6/2 mg QD 及び 6/6/2 mg QD/錠/経口/反復/Day 15 (n=13)	22.2 (18.7, 26.4)	1.75 (1.00-3.00)	370 (320, 427)	eff t1/2 90.2 (71.3, 114)	
			トラメチニブ/2.5 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=9)	9.32 (7.47, 11.6)	1.50 (1.00-2.00	66.4 (52.5, 84.1)	ND	
			トラメチニブ/2.5 mg QD 及び 8/8/2.5 mg QD/錠/経口/反復/Day 15 (n=16)	24.1 (18.9, 30.9)	2.00 (1.00-10.2)	410 (332, 507)	eff t1/2 57.6 (31.8, 104)	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) [1]	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) トラメチニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [2] (hr)	AUC [3] (ng.hr/mL)	t1/2 [4, 5] (hr)	
MEK111054 (FTIH) （続き）			トラメチニブ/3 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=12)	9.30 (5.91, 14.6)	1.25 (0.50-3.00)	64.9 (46.9, 89.7)	ND	5.3.5.2
			トラメチニブ/3 mg QD 及び 10/10/3 mg QD/錠/経口/反復/Day 15 (n=16)	33.4 (26.7, 41.9)	2.05 (0.50, 10.0)	540 (437, 668)	eff t1/2 86.1 (51.0, 145)	
			トラメチニブ/4 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=3)	25.8 (9.46, 70.3)	1.00 (1.00-1.00)	218 (117, 405)	ND	
			トラメチニブ/4 mg QD/錠/経口/反復/Day 15 (n=3, PK パラメータは 2 例)	43.8, 62.8 （個体値）	1.00, 1.50 （個体値）	546, 946 （個体値）	eff t1/2 30.9, 48.8 （個体値）	
			トラメチニブ/6 mg /錠/経口/単回/Day 1 (n=10)	20.1 (13.2, 30.8)	1.50 (1.05-8.08)	178 (127, 251)	ND	
			トラメチニブ/8 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=7)	11.9 (6.07, 23.5)	3.00 (1.00-24.0)	139 (81.4, 239)	ND	
			トラメチニブ/10 mg/錠/経口/単回/Day 1 (n=4)	78.2 (62.8, 97.3)	1.50 (1.00-2.00)	880 (724, 1070)	ND	
MEK113708 (ADME／マスバランス)	第 I 相, 非盲検, 単回 血漿中トラメチニブの PK パラメータの測定	2 (2/0) 54 及び 66 歳 固形癌の男性患者	トラメチニブ/2 mg（約 79 μCi）/溶液（2 mg/5 mL）/経口/単回	12.5, 12.6 （個体値）	0.5, 1.0 （個体値）	230, 792 （個体値）	152, 303 （個体値）	5.3.3.2

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) [1]	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) トラメチニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [2] (hr)	AUC [3] (ng.hr/mL)	t1/2 [4, 5] (hr)	
MEK112111 (ゲムシタビンとの併用)	後期第 I 相, 非盲検, 非無作為化, 多施設, 用量漸増, トラメチニブとゲムシタビンの併用 トラメチニブとゲムシタビンの併用での安全性, 忍容性及び第 II 相試験の推奨用量の検討 トラメチニブとゲムシタビンの併用での定常状態における PK の検討	31 (13/18) 57.9 (25-76)歳 固形癌患者	トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD/反復/Day 15 (n=5) ゲムシタビン/1000 mg/m^2/静脈内/各サイクル（28 日間）の Day 1, 8 及び 15 に 30 分間点滴	9.76 (5.00, 19.1)	4.00 (2.00-5.97)	ND	ND	5.3.3.4
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD/反復/Day 15 (n=19) ゲムシタビン/1000 mg/m^2/静脈内/各サイクル（28 日間）の Day 1, 8 及び 15 に 30 分間点滴	13.0 (6.82, 24.8)	2.00 (0-6.10)	ND	ND	
			トラメチニブ/2.5mg/錠/経口/QD/反復/Day 15 (n=2) ゲムシタビン/1000 mg/m^2/静脈内/各サイクル（28 日間）の Day 1, 8 及び 15 に 30 分間点滴	23.4, 47.2 （個体値）	2.05, 2.10 （個体値）	ND	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) [1]	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) トラメチニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [2] (hr)	AUC [3] (ng.hr/mL)	t1/2 [4, 5] (hr)	
MEK114784 (国内第 I 相)	第 I 相, 多施設, 非盲検, 非無作為化, 用量漸増 **パート 1 :** 日本人患者でのトラメチニブの単回投与における PK の検討, 反復投与における安全性, 忍容性 PK 及び有効性の検討, パート 2 のトラメチニブの推奨用量の検討	13 (9/4) 58.8 (39-74)歳 日本人の固形癌患者	トラメチニブ/1 mg/錠/経口/単回/Day -7 (n=4)	3.91 (1.97, 7.76)	1.50 (0.92-2.00)	235 (147, 375)	184 (121, 279)	5.3.5.2
			トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD 反復/Day 15 (n=4)	15.0 (8.87, 25.3)	1.75 (1.50-2.98)	236 (158, 354)	eff t1/2 121 (97.6, 151)	
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回/Day -7 (n=6)	7.23 (3.52, 14.9)	2.01 (0.98-3.02)	384 (319, 462)	178 (117, 273)	
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD 反復/Day 15 (n=5)	25.5 (16.5, 39.4)	2.00 (1.00-4.02)	375 (291, 484)	eff t1/2 129 (90.5, 185)	
			トラメチニブ/3 mg/錠/経口/単回/Day -7 (n=3)	7.40 (1.54, 35.6)	2.00 (1.53-4.00)	386 (133, 1118)	139 (112, 172)	
			トラメチニブ/3 mg/錠/経口/QD 反復/Day 15 (n=3)	26.4 (9.63, 72.5)	4.08 (3.02-5.98)	487 (233, 1018)	eff t1/2 131 (34.7, 492)	
	パート 2 : 日本人患者にトラメチニブとゲムシタビンを併用したときの安全性, 忍容性, PK 及び有効性の検討	5 (5/0) (PK 解析は 4 例) 64.0 (43-74)歳 日本人の固形癌患者	トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD/反復/Day 15 (n=4)（投与後 6 時間までの採血） +ゲムシタビン/1000 mg/溶液/静脈内/単回（30 分間）/Day 1, 8 及び 15	32.7 (24.4, 43.9)	2.52 (2.00-5.95)	AUC(0-6),(n=3) 165 (101, 269)	投与後 6 時間までのデータ (n=3) 10.6 (5.11, 21.8)	

1. MEK111054 試験の反復投与初期に負荷用量(LD)を投与するレジメンでは 1 日(Day 1)又は 2 日間(Day 1 及び 2)の LD 投与の後に維持用量の QD 投与（記載例；6/2 mg QD, 6/6/2 mg QD）
2. tmax は中央値（範囲）
3. AUC: 単回投与(Day 1 又は-7)は AUC(0-inf), QD 反復投与後は AUC(0-24)
4. MEK111054 試験の Day 1 の単回投与後の採血期間(24 時間）に最終消失相を確認できないため t1/2 は算出せず。反復投与後の t1/2 は蓄積比を基に算出した有効半減期(eff. t1/2)。
5. MEK114784 試験のパート 1 では Day -7 の単回投与後の t1/2 は採血期間(168 時間)中の最終消失相を算出した半減期を表示した。パート 1 の反復投与後の t1/2 は蓄積比を基に算出した有効半減期(eff. t1/2)を表示。

QD = 1 日 1 回, ND = 算出せず, eff t1/2= 蓄積比から算出した有効半減期

Apr 13 2015 09:29:05

表 2.7.2.4-10　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の臨床薬理試験におけるダブラフェニブの血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間)；PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート A：** 非盲検, 固定順序 ダブラフェニブの単回投与時の PK に及ぼすトラメチニブの反復投与の影響の検討	8 (6/2) 52.8 (30-77)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回；Day 1	509 (379, 685)	2.54 (1.00-6.00)	3099 (2503, 3838)	6.26 (4.11, 9.52)	5.3.5.2
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD/反復/Day 2-15 + ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 15；Day 15	524 (372, 738)	2.04 (1.08-4.00)	2949 (2400,3622)	6.00 (4.46, 8.06)	
	パート B： 多施設, 非無作為化, 非盲検, 単一群, 用量漸増 ダブラフェニブとトラメチニブの併用におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態の PK の検討	経時的 PK の対象: 66 (35/31) 52.5 (25-78)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD；Day 15 (n=6)	640 (390, 1048)	2.00 (1.03-2.00)	2466 (1458, 4171)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD；Day 15 (n=4)	906 (221, 3717)	2.00 (1.03-6.00)	3539 (1634, 7666)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID (1 日 300 mg)/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD；Day 21 (n=8)	1263 (863, 1848)	1.54 (1.00-2.00)	4656 (3901, 5557)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID (1 日 300 mg)/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1.5 mg/錠/経口/QD；Day 15 (n=5)	1306 (700, 2437)	2.00 (1.00-2.10)	5187 (3737, 7199)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD （続き）	（パート B）		ダブラフェニブ/150 mg BID (1 日 300 mg)/ゼラチンカプセル/経口/BID +トラメチニブ /1.5 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=12)	1346 (997, 1817)	1.53 (1.00-2.03)	4528 (3602, 5692)	ND	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg BID (1 日 300 mg)/ゼラチンカプセル/経口/BID +トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=4)	1046 (545, 2011)	1.50 (1.00-2.00)	4114 (1560, 10848)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID (1 日 300 mg)/ゼラチンカプセル/経口/BID +トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=8)	1391 (1002, 1932)	2.04 (1.00-4.03)	5518 (3732, 8158)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート D :** 無作為化, 非盲検 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単剤及びトラメチニブとの併用による単回及び反復投与時の PK の検討	経時的 PK の対象: 60 (33/27) 53.2 (23-91)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	1117 (914, 1365)	2.00 (1.00-3.00)	3982 (3325, 4770)	3.8 (3.4, 4.4)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID ; Day 21 (n=14)	1050 (811, 1358)	1.50 (1.00-2.00)	3020 (2390, 3816)	ND	
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	1277 (924, 1764)	2.00 (1.00-3.00)	5321 (4192, 6755)	3.9 (3.5, 4.5)	
			ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=14)	1217 (895, 1654)	1.75 (1.00-3.00)	3434 (2679, 4403)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=14)	1669 (1059, 2631)	2.00 (1.00-6.00)	7291 (4830, 11005)	4.1 (3.7, 4.7)	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID ; Day 21 (n=11)	1746 (1344, 2269)	1.55 (0.98-3.00)	4663 (3511, 6194)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	2289 (1622, 3231)	1.50 (1.00-10.0)	8152 (5860, 11341)	3.6 (2.9, 4.4)	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/ BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=12)	2052 (1472, 2860)	1.50 (1.00-3.00)	5886 (4608, 7517)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
MEK116885 (併用の国内第 I/II 相) (第 I 相部分のみ記載)	第 I 相, 非盲検, 無作為化 (PK の目的) 日本人患者でのダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）とトラメチニブの併用による単回投与時及び反復投与の定常状態におけるダブラフェニブとその代謝物及びトラメチニブの PK の検討	第 I 相部分 6 (1/5) 52.2 (21-76)歳 日本人の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性固形癌の患者	ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=6)	2497 (1290, 4834)	2.43 (1.43-3.85)	13486 (9265, 19628)	4.9 (3.1, 7.7)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Week 3 (n=6)	3431 (3028, 3888)	1.69 (0.97-1.97)	10138 (7230, 14216)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与は AUC(0-inf), BID 反復投与後は AUC(0-12)

QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, ND = 算出せず

表 2.7.2.4-11　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の臨床薬理試験におけるダブラフェニブの水酸化体代謝物の血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート A :** 非盲検, 固定順序 ダブラフェニブの単回投与時の PK に及ぼすトラメチニブの反復投与の影響の検討	8 (6/2) 52.8 (30-77)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回 ; Day 1	259 (190, 352)	4.00 (3.00-8.00)	2819 (2231, 3562)	6.14 (4.74, 7.95)	5.3.5.2
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD/反復/Day 2-15 + ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 15 ; Day 15	255 (196, 331)	3.50 (3.00-6.00)	2497 (2097, 2974)	5.91 (4.83, 7.24)	
	パート B : 多施設, 非無作為化, 非盲検, 単一群, 用量漸増 ダブラフェニブとトラメチニブの併用におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態の PK の検討	経時的 PK の対象: 66 (35/31) 52.5 (25-78)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=6)	399 (265, 601)	2.00 (2.00-2.03)	2120 (1366, 3290)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=4)	418 (146, 1201)	2.00 (1.03-8.00)	2163 (1267, 3694)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=8)	775 (441, 1364)	1.97 (0.00-2.00)	3257 (2162, 4957)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1.5 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=5)	597 (300, 1186)	2.00 (2.00-4.03)	3136 (2501, 3932)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD （続き）	（パート B）		ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1.5 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=12)	668 (507, 882)	2.00 (1.00-2.03)	2989 (2545, 3510)	ND	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=4)	630 (411, 964)	2.00 (2.00-2.00)	3180 (1389, 7283)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=8)	722 (502, 1039)	2.07 (1.00-6.00)	3632 (2364, 5581)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート D :** 無作為化, 非盲検 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単剤及びトラメチニブとの併用による単回及び反復投与時の PK の検討	経時的 PK の対象: 60 (33/27) 53.2 (23-91)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	525 (429, 643)	3.00 (1.50-4.00)	3963 (3147, 4990)	4.3 (4.0, 4.6)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID ; Day 21 (n=14)	596 (501, 709)	2.00 (1.50-3.00)	2568 (2099, 3143)	ND	
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 +トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	597 (474, 752)	3.00 (2.00-6.02)	5026 (3934, 6422)	4.7 (4.2, 5.3)	
			ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=14)	696 (551, 880)	2.00 (1.47-4.00)	2919 (2296, 3711)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=14)	1055 (705, 1579)	3.51 (2.00-6.18)	7415 (4991, 11015)	4.3 (3.9, 4.8)	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/ BID ; Day 21 (n=11)	1203 (906, 1599)	2.00 (1.42-3.00)	4262 (3007, 6040)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	1363 (900, 2066)	2.07 (1.50-10.0)	7907 (5434, 11506)	4.0 (3.6, 4.4)	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/ BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=12)	1120 (725, 1730)	2.00 (1.00, 3.98)	4216 (2986, 5951)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの水酸化体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
MEK116885 (併用の国内第 I/II 相) (第 I 相部分のみ記載)	第 I 相, 非盲検, 無作為化 (PK の目的) 日本人患者でのダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）とトラメチニブの併用による単回投与時及び反復投与の定常状態におけるダブラフェニブとその代謝物及びトラメチニブの PK の検討	第 I 相部分 6 (1/5) 52.2 (21-76)歳 日本人の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性固形癌の患者	ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=6)	1336 (689, 2593)	3.41 (2.93-11.93)	13903 (7275, 26536)	6.4 (2.1, 19.6)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Week 3 (n=6)	1996 (1710, 2329)	1.95 (1.47-2.93)	7273 (5315, 9952)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与は AUC(0-inf), BID 反復投与後は AUC(0-12)

QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, ND = 算出せず

Apr 13 2015 09:29:08

表 2.7.2.4-12　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の臨床薬理試験におけるダブラフェニブのカルボン酸体代謝物の血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート A :** 非盲検, 固定順序 ダブラフェニブの単回投与時の PK に及ぼすトラメチニブの反復投与の影響の検討	8 (6/2) 52.8 (30-77)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回 ; Day 1	724 (595, 879)	9.00 (8.00-10.00)	AUC(0-t) 12761 (10347, 15738)	ND	5.3.5.2
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD/反復/Day 2-15 + ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 15 ; Day 15	747 (587, 951)	9.50 (8.00-10.00)	AUC(0-t) 13053 (10475, 16266)	ND	
	パート B : 多施設, 非無作為化, 非盲検, 単一群, 用量漸増 ダブラフェニブとトラメチニブの併用におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態の PK の検討	経時的 PK の対象: 66 (35/31) 52.5 (25-78)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=6)	3757 (2385, 5916)	6.00 (4.00-8.00)	37159 (22389, 61673)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=4)	4545 (3817, 5411)	4.96 (0.00-6.30)	40634 (30329, 54441)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=8)	5301 (3392, 8286)	4.00 (1.00-6.00)	47911 (30643, 74909)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1.5 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=5)	4636 (3258, 6598)	4.17 (1.00-8.02)	43727 (31486, 60727)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD （続き）	（パート B）		ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1.5 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=12)	5416 (4163, 7048)	4.00 (1.00-6.00)	49939 (39219, 63589)	ND	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=4)	7098 (4914, 10254)	4.10 (4.00-8.00)	68528 (42444, 110642)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=8)	6257 (4937, 7931)	4.02 (2.00-8.07)	59965 (45117, 79699)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート D :** 無作為化, 非盲検 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単剤及びトラメチニブとの併用による単回及び反復投与時の PK の検討	経時的 PK の対象: 60 (33/27) 53.2 (23-91)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	1475 (1249, 1741)	10.0 (5.98-10.05)	AUC(0-t) 20048 (15383, 26125)	ND	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/75 mg BID (1 日 150 mg) /HPMC カプセル/経口/BID ; Day 21 (n=14)	3637 (3119, 4242)	5.00 (3.00-8.00)	34283 (29189, 40266)	ND	
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	1478 (1197, 1824)	10.0 (6.00-24.00)	AUC(0-t) 22692 (18398, 27988)	ND	
			ダブラフェニブ/75 mg BID (1 日 150 mg)/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=14)	4158 (3136, 5514)	5.98 (2.00-10.00)	39672 (29504, 53343)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=14)	2268 (1595, 3223)	8.93 (4.00-24.00)	AUC(0-t) 35206 (24970, 49639)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID (1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/ BID ; Day 21 (n=11)	6743 (5133, 8859)	4.00 (3.00-6.00)	59340 (44595, 78960)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	2551 (1756, 3707)	8.00 (4.07-24.00)	AUC(0-t) 31666 (18474, 54277)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/ BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=12)	6319 (4725, 8450)	4.00 (3.00-6.08)	52712 (40084, 69318)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブのカルボン酸体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
MEK116885 (併用の国内第 I/II 相) (第 I 相部分のみ記載)	第 I 相, 非盲検, 無作為化 (PK の目的) 日本人患者でのダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）とトラメチニブの併用による単回投与時及び反復投与の定常状態におけるダブラフェニブとその代謝物及びトラメチニブの PK の検討	第 I 相部分 6 (1/5) 52.2 (21-76)歳 日本人の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性固形癌の患者	ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=6)	3689 (1823, 7466)	9.84 (7.92-23.82)	(AUC0-inf) 125749 (76380, 207027)	15.7 (12.0, 20.5) (n=5)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Week 3 (n=6)	12303 (8826, 17150)	4.96 (2.75-5.98)	113205 (77888, 164537)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与は MEK116885 試験では AUC(0-inf), その他の試験では AUC(0-t), BID 反復投与後は AUC(0-12)

QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, ND = 算出せず

表 2.7.2.4-13　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の臨床薬理試験におけるダブラフェニブの脱メチル体代謝物の血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート A :** 非盲検, 固定順序 ダブラフェニブの単回投与時の PK に及ぼすトラメチニブの反復投与の影響の検討	8 (6/2) 52.8 (30-77)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回 ; Day 1	8.37 (4.82, 14.5)	10.00 (8.00-10.00)	AUC(0-t) 270 (188, 390)	ND	5.3.5.2
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD/反復/Day 2-15 + ダブラフェニブ/75 mg/ゼラチンカプセル/経口/単回/Day 15 ; Day 15	8.16 (5.68, 11.7)	10.00 (6.00-10.00)	AUC(0-t) 276 (230, 332)	ND	
	パート B : 多施設, 非無作為化, 非盲検, 単一群, 用量漸増 ダブラフェニブとトラメチニブの併用におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態の PK の検討	経時的 PK の対象: 66 (35/31) 52.5 (25-78)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=6)	300 (157, 572)	0.00 (0.00-4.17)	2859 (1568, 5216)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=4)	355 (114, 1108)	2.94 (0.00, 8.00)	2961 (1206, 7270)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=8)	543 (298, 989)	2.00 (1.00-2.32)	3609 (2279, 5714)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ /1.5 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=5)	523 (251, 1091)	4.17 (1.00-8.02)	4156 (2802, 6165)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD （続き）	（パート B）		ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/1.5 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=12)	373 (248, 562)	1.01 (0.00-8.00)	2995 (1891, 4743)	ND	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 15 (n=4)	460 (190, 1113)	1.52 (0.00-2.00)	3746 (1992, 7043)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=8)	430 (226, 818)	1.50 (0.00-8.15)	3961 (2361, 6645)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート D :** 無作為化, 非盲検 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単剤及びトラメチニブとの併用による単回及び反復投与時の PK の検討	経時的 PK の対象: 60 (33/27) 53.2 (23-91)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者	ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=13)	50.1 (29.8, 84.3)	24.00 (8.00-24.08)	AUC(0-t) 500 (271, 925)	ND	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID ; Day 21 (n=14)	210 (154, 285)	0.75 (0.00-10.00)	1775 (1225, 2570)	ND	
			ダブラフェニブ/75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	61.2 (41.2, 90.9)	24.00 (23.50-24.95)	AUC(0-t) 614 (415, 906)	ND	
			ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=14)	289 (201, 416)	2.00 (1.00-10.00)	2508 (1793, 3507)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=13)	68.6 (36.5, 129)	24.00 (6.00, 24.60)	AUC(0-t) 737 (385, 1410)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID ; Day 21 (n=11)	355 (268, 470)	2.00 (0.50-10.00)	2707 (2106, 3481)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg/HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	86.3 (48.1, 155)	24.00 (10.00-24.25)	AUC(0-t) 1316 (824, 2103)	ND	
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/ BID + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD ; Day 21 (n=12)	440 (303, 637)	1.75 (0.00-9.92)	3632 (2529, 5216)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) ダブラフェニブの脱メチル体				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
MEK116885 (併用の国内第 I/II 相) (第 I 相部分のみ記載)	第 I 相, 非盲検, 無作為化 (PK の目的) 日本人患者でのダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）とトラメチニブの併用による単回投与時及び反復投与の定常状態におけるダブラフェニブとその代謝物及びトラメチニブの PK の検討	第 I 相部分 6 (1/5) 52.2 (21-76)歳 日本人の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性固形癌の患者	ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 + トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 ; Day 1 (n=6)	50.4 (16.2, 157)	23.89 (11.65-24.28)	(AUC0-inf) 個体値 4628 (n=1)	個体値 55.9 (n=1)	5.3.5.2
			ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID + トラメチニブ /2 mg/錠/経口/QD ; Week 3 (n=6)	324 (152, 689)	4.51 (1.97-9.92)	2755 (603, 12592) (n=4)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与は MEK116885 試験では AUC(0-inf), その他の試験では AUC(0-t), BID 反復投与後は AUC(0-12)を表示

QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, ND = 算出せず

表 2.7.2.4-14　ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用の臨床薬理試験におけるトラメチニブの血漿中 PK パラメータの要約

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) トラメチニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート B :** 多施設, 非無作為化, 非盲検, 単一群, 用量漸増 ダブラフェニブとトラメチニブの併用におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの定常状態の PK の検討	経時的 PK の対象: 66 (35/31) 52.5 (25-78)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫又は結腸直腸癌の患者	トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID ; Day 15 (n=6)	10.2 (7.18, 14.4)	2.00 (1.03-1.00)	169 (113, 252)	ND	5.3.5.2
			トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID ; Day 15 (n=5)	8.08 (5.06, 12.9)	2.00 (1.00-8.00)	147 (101, 212)	ND	
			トラメチニブ/1 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID ; Day 21 (n=10)	10.2 (8.50, 12.1)	2.00 (0.93-8.00)	169 (146, 194)	ND	
			トラメチニブ/1.5 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID ; Day 15 (n=5)	11.5 (6.16, 21.5)	2.00 (1.00-8.00)	217 (139, 338)	ND	
			トラメチニブ/1.5 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/150 mg BID (1 日 300 mg)/ゼラチンカプセル/経口/BID ; Day 21 (n=13)	18.0 (14.9, 21.7)	2.00 (1.00-2.00)	269 (238, 304)	ND	
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID ; Day 15 (n=4)	22.4 (14.0, 35.6)	1.52 (1.00-2.00)	394 (229, 679)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) トラメチニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
BRF113220 パート ABD （続き）	（パート B）		トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/ゼラチンカプセル/経口/BID ; Day 21 (n=12)	22.6 (18.1, 28.2)	2.00 (1.00-8.15)	351 (284, 432)	ND	5.3.5.2
BRF113220 パート ABD (ダブラフェニブとトラメチニブの併用の第 I/II 相試験の第 I 相パート)	**パート D :** 無作為化, 非盲検 ダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）の単剤及びトラメチニブとの併用による単回及び反復投与時の PK の検討	経時的 PK の対象: 60 (33/27) 53.2 (23-91)歳 BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者	トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 + ダブラフェニブ /75 mg/HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=15)	6.77 (4.68, 9.79)	2.00 (1.00-3.00)	AUC(0-t) 49.3 (35.6, 68.3)	ND	5.3.5.2
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/75 mg BID（1 日 150 mg）/HPMC カプセル/経口/BID ; Day 21 (n=14)	24.1 (20.4, 28.6)	2.00 (1.00-4.00)	366 (305, 439)	ND	
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 + ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=14)	6.55 (4.27, 10.1)	1.50 (1.00-8.00)	AUC(0-t) 49.0 (36.8, 65.3)	ND	
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID ; Day 21 (n=13)	22.6 (19.5, 26.2)	2.00 (1.50-3.98)	356 (318, 400)	ND	

試験番号 (試験の種類)	試験のデザイン 及び目的	被験者数 (男/女) 年齢: 平均 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬/用量/剤形/経路/頻度/期間) ; PK 採血日	PK パラメータ 幾何平均値 (95% CI) トラメチニブ				試験報告書 添付場所
				Cmax (ng/mL)	tmax [1] (hr)	AUC [2] (ng.hr/mL)	t1/2 (hr)	
MEK116885 (併用の国内第 I/II 相) (第 I 相部分のみ記載)	第 I 相, 非盲検, 無作為化 (PK の目的) 日本人患者でのダブラフェニブ（HPMC カプセル剤）とトラメチニブの併用による単回投与時及び反復投与の定常状態におけるダブラフェニブとその代謝物及びトラメチニブの PK の検討	第 I 相部分 6 (1/5) 52.2 (21-76)歳 日本人の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行性固形癌の患者	トラメチニブ/2 mg/錠/経口/単回 + ダブラフェニブ/150 mg /HPMC カプセル/経口/単回 ; Day 1 (n=6)	7.82 (3.04, 20.2)	0.97 (0.92-23.82)	(AUC0-inf) 376 (283, 499) (n=5)	82.9 (47.7, 144 (n=5)	5.3.5.2
			トラメチニブ/2 mg/錠/経口/QD + ダブラフェニブ/150 mg BID（1 日 300 mg）/HPMC カプセル/経口/BID ; Week 3 (n=6)	32.5 (26.4, 40.1)	1.21 (0.92-5.93)	448 (344, 583)	ND	

1. tmax は中央値（範囲）
2. AUC: 単回投与は MEK116885 試験では AUC(0-inf), その他の試験では AUC(0-t), QD 反復投与後は AUC(0-24)を表示

QD = 1 日 1 回, BID = 1 日 2 回, ND = 算出せず

表 2.7.2.4-15　海外臨床試験におけるダブラフェニブ（単剤）のダブラフェニブの母集団 PK パラメータ（最終モデル）

パラメータ		母集団推定値	%RSE	95% CI	被験者間変動	Shrinkage
CL_0/F (L/hr)	θ_1	17.0	6.00	15 - 19		
Vc/F (L)	θ_2	70.3	5.48	62.7 - 77.8		
Vp/F (L)	θ_3	154	9.55	125 - 183		
Q/F (L/hr)	θ_4	3.30	7.32	2.82 - 3.77		
Ka (1/hr)	θ_5	1.88	10.2	1.5 - 2.25		
Tlag (hr)	θ_6	0.482	0.451	0.478 - 0.486		
$CL_{IND,\ SS}$/F (L/hr)	θ_7	17.3	3.05	16.2 - 18.3		
Alpha	θ_8	0.927	4.67	0.842 - 1.01		
T_{50} (hr)	θ_9	67.3	15.2	47.2 - 87.3		
F_{GEL}	θ_{10}	0.555	6.14	0.488 - 0.622		
CL_{WT}	θ_{11}	0.331	22.1	0.188 - 0.474		
CL_{SEX}	θ_{12}	0.914	2.24	0.874 - 0.954		
Vc_{WT}	θ_{13}	0.384	31.1	0.15 - 0.617		
Q_{WT}	θ_{14}	1.22	24.4	0.637 - 1.8		
ω^2_{CL0}	Ω(1,1)	0.343	11.1	0.268 - 0.418	CV=58.6%	24.5%
Covar ω_{CL}, ω_{Vc}	Ω(1,2)	0.292	11.5	0.226 - 0.358	R =0.941	
ω^2_{Vc}	Ω(2,2)	0.281	13.0	0.209 - 0.352	CV=53.0%	28.7%
ω^2_{Q}	Ω(3,3)	0.980	13.0	0.729 - 1.23	CV=99.0%	32.6%
ω^2_{Ka}	Ω(4,4)	2.57	9.74	2.08 - 3.06	CV=160%	29.4%
σ^2_{prop}	Σ(1,1)	0.28	3.27	0.262 - 0.298	CV=53.0%	9.6%
σ^2_{add} (ng/mL)	Σ(2,2)	17.6	13.5	13 - 22.3	SD=4.2	9.3%

%RSE= 相対標準誤差, CI=信頼区間; SD=標準偏差; CV=変動係数, R=相関係数; CL_0/F = みかけの初期クリアランス; Vc/F = みかけの中央コンパートメントの分布容積; Vp/F = みかけの末梢コンパートメントの分布容積; Q/F = みかけのコンパートメント間のクリアランス; Ka =吸収速度定数; Tlag =吸収のタグタイム; $CL_{IND,SS}$/F = 定常状態でのみかけの誘導されるクリアランス; Alpha = $CL_{IND,SS}$ パラメータの吸収薬物量 (LDOS*FGEL) 項に係る指数; LDOS = 最終投与時の投与量; F_{GEL} = ゼラチンカプセル剤に対する HPMC カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ; T_{50} = クリアランス誘導の半減期; $\omega^2_{CL0,}$ ω^2_{Vc}, ω^2_{Q}, ω^2_{Ka} = 各パラメータにおける個体間変動の分散; Covar = 共分散; σ^2_{prop} =残差誤差モデルの比例誤差項の分散; σ^2_{add} = 残差誤差モデルの等誤差項の分散

（報告書番号：2011N113667_00）

表 2.7.2.4-16　　海外臨床試験におけるトラメチニブ（単剤）のトラメチニブの母集団 PK パラメータ（最終モデル）

パラメータ	母集団推定値 (%RSE)	ブートストラップ推定値 (95% CI)	被験者間変動(%)
CL/F (L/hr)	4.91 (3.0)	4.90 (4.64, 5.18)	23.9
Vc/F (L)	214 (13.7)	208 (143, 264)	76.9
Q/F (L/hr)	60.0 Fixed	60 Fixed	215.4
Vp/F (L)	568 (9.1)	551 (466, 672)	15.0 Fixed
Ka_1 (1/hr)	0.142 (26.8)	0.169 (0.101, 0.282)	96.1
Ka_2 (1/hr)	2.05 (28.4)	2.07 (1.03, 3.42)	15.0 Fixed
MTIME (hr)	0.400 (4.1)	0.410 (0.382, 0.456)	15.0 Fixed
共変量の影響			
Weight on CL/F	0.211 (37.9)	0.216 (0.0402, 0.360)	-
Sex on CL/F (male)	1.26 (3.4)	1.25 (1.17, 1.33)	-
Weight on Q/F	5.90 (31.4)	5.43 (2.67, 9.43)	-

CI=信頼区間; CL/F= みかけのクリアランス; Ka_1= 一次吸収速度定数; Ka_2= MTIME 後の一次吸収速度定数; MTIME= 吸収速度が変化する時間; Q/F= みかけの分布クリアランス; RSE= 相対標準誤差; Vc/F= みかけの中央コンパートメントの分布容積; Vp/F= みかけの末梢コンパートメントの分布容積
（報告書番号：2011N120486_00）

表 2.7.2.4-17　海外臨床試験におけるダブラフェニブとトラメチニブ併用時のダブラフェニブの母集団 PK パラメータ（最終モデル；Model 05）

パラメータ		母集団推定値	%RSE	95% CI	90% CI
CL_0/F (L/hr)	θ_1	16.7	4.30	15.3, 18.1	15.5, 17.9
Vc/F (L)	θ_2	58.5	4.24	53.6, 63.4	54.4, 62.6
Vp/F (L)	θ_3	197	4.96	178, 216	181, 213
Q/F (L/hr)	θ_4	4.63	5.27	4.15, 5.11	4.23, 5.03
Ka (1/hr)	θ_5	1.22	6.55	1.06, 1.38	1.09, 1.35
Tlag (hr)	θ_6	0.415	0.212	0.413, 0.417	0.414, 0.416
$CL_{IND,SS}$/F (L/hr)	θ_7	18.6	2.36	17.7, 19.5	17.9, 19.3
Alpha	θ_8	1.02	3.65	0.947, 1.09	0.959, 1.08
T_{50} (hr)	θ_9	60.7	16.2	41.5, 79.9	44.5, 76.9
F_{GEL}	θ_{10}	0.586	4.37	0.536, 0.636	0.544, 0.628
CL_{WT}	θ_{11}	0.300	19.5	0.185, 0.415	0.204, 0.396
CL_{SEX}	θ_{12}	0.899	1.94	0.865, 0.933	0.870, 0.928
Vc_{WT}	θ_{13}	0.593	17.7	0.387, 0.799	0.420, 0.766
Q_{WT}	θ_{14}	1.06	19.2	0.662, 1.46	0.725, 1.39
CL_{COMBO}	θ_{15}	0.625	3.81	0.578, 0.672	0.586, 0.664
ω^2_{CL0}	Ω(1,1)	0.362	7.93	0.306, 0.418	0.315, 0.409
Covar ω_{CL}, ω_{Vc}	Ω(1,2)	0.304	8.78	0.252, 0.356	0.260, 0.348
ω^2_{Vc}	Ω(2,2)	0.298	11.0	0.234, 0.362	0.244, 0.352
ω^2Q	Ω(3,3)	0.760	9.32	0.621, 0.899	0.643, 0.877
ω^2_{Ka}	Ω(4,4)	1.18	8.05	0.994, 1.37	1.02, 1.34
σ^2_{prop}	Σ(1,1)	0.298	2.45	0.284, 0.312	0.286, 0.310
σ^2_{add} (ng/mL)	Σ(2,2)	1 (FIX)	-	-	-

%RSE= 相対標準誤差, CI=信頼区間; CL_0/F = みかけの初期クリアランス; Vc/F = みかけの中央コンパートメントの分布容積; Vp/F = みかけの末梢コンパートメントの分布容積; Q/F = みかけの分布クリアランス; Ka = 吸収速度定数; Tlag =吸収のラグタイム; $CL_{IND,SS}$/F = 定常状態でのみかけの誘導されるクリアランス; Alpha =$CL_{IND,SS}$ パラメータの吸収薬物量 (LDOS*FGEL) 項に係る指数; LDOS = 最終投与時の投与量; F_{GEL} = ゼラチンカプセル剤に対する HPMC カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ; T_{50} = クリアランス誘導の半減期; CL_{WT} = CL/F への体重の影響; CL_{SEX} = CL/F への性別の影響; Vc_{WT} = Vc/F への体重の影響; Q_{WT} = Q/F への体重の影響; CL_{COMBO} = $CL_{IND,ss}$/F へのトラメチニブ併用の影響; ω^2_{CL0}, ω^2_{Vc}, ω^2_{Vp}, ω^2_{Q}, ω^2_{Ka} = 各パラメータにおける個体間変動の分散; Covar = 共分散; σ^2_{prop} = 残差誤差モデルの比例誤差項の分散; σ^2_{add} = 残差誤差モデルの等誤差項の分散

（報告書番号：2012N144949_02）

表 2.7.2.4-18　海外臨床試験におけるダブラフェニブとトラメチニブ併用時のトラメチニブの母集団 PK パラメータ（最終モデル；Model 05）

パラメータ		母集団推定値	%RSE	95% CI	90% CI
CL/F (L/hr)	θ_1	5.07	2.52	4.82, 5.32	4.86, 5.28
Vc/F (L)	θ_2	184	7.28	158, 210	162, 206
Q/F (L/hr)	θ_3	60.0	0		
Vp/F (L)	θ_4	433	8.04	365, 501	376, 490
Ka_1 (1/hr)	θ_5	0.134	22.5	0.075, 0.193	0.0844, 0.184
Ka_2 (1/hr)	θ_6	1.55	16.6	1.05, 2.05	1.13, 1.97
MTIME (hr)	θ_7	0.404	7.52	0.344, 0.464	0.354, 0.454
WTCL	θ_{10}	0.194	29.4	0.0820, 0.306	0.100, 0.288
SEXCL	θ_{11}	1.24	2.57	1.18, 1.30	1.19, 1.29
WTQ	θ_{19}	3.30	18.5	2.11, 4.49	2.30, 4.30
F1COMBO	θ_{21}	0.876	2.02	0.841, 0.911	0.847, 0.905
M	θ_{22}	0.1	0		
ω^2_{CL}	Ω(1,1)	0.0603	8.97	0.0497, 0.0709	0.0514, 0.0692
ω^2_{Vc}	Ω(2,1)	0.124	21.5	0.0717, 0.176	0.0801, 0.168
Covar ω_{CL}, ω_{Vc}	Ω(2,2)	0.809	20.4	0.486, 1.13	0.538, 1.08
ω^2Q	Ω(3,3)	1.48	18.0	0.957, 2.00	1.04, 1.92
ω^2_{Vp}	Ω(4,4)	0.0225	0		
ω^2_{Ka1}	Ω(5,5)	0.941	28.6	0.414, 1.47	0.498, 1.38
ω^2_{Ka2}	Ω(6,6)	0.0225	0		
ω^2_{MTIME}	Ω(7,7)	0.0225	0		
$\sigma^2_{first,deem}$	Σ(1,1)	0.0472	22.7	0.0262, 0.0682	0.0296, 0.0648
$\sigma^2_{second,deem}$	Σ(2,2)	143	66.3	-42.8, 329	-13.0, 299

CI=信頼区間; CL/F = みかけのクリアランス; Vc/F = みかけの中央コンパートメントの分布容積; Vp/F = みかけの末梢コンパートメントの分布容積; Q/F = みかけの分布クリアランス; Ka_1/ Ka_2 = 吸収速度定数; WTCL= CL/F への体重の影響; SEXCL= CL/F への性別の影響; WTQ= Q/F への体重の影響; F1COMBO= 経口吸収率（F1）に対するダブラフェニブ併用投与の影響; M= 二重指数誤差モデルの分散パラメータ; ω^2_{CL}, ω^2_{Vc}, ω^2_{Vp}, ω^2_{Q}, ω^2_{Ka1}, ω^2_{Ka2}, ω^2_{MTIME} = 各パラメータにおける個体間変動の分散; Covar = 共分散; $\sigma^2_{first,deem}$ = 二重指数誤差モデルの第 1 項の近似分散; $\sigma^2_{second,deem}$ = 二重指数誤差モデルの第 2 項の近似分散.
（報告書番号：2012N144949_02）

2.7.3 及び 2.7.4 の略号等一覧

略号（略称）	定義・省略されていない名称
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
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS 集団	All Treated Subject population/All Treated population
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	1 日 2 回
BIRC	盲検下独立判定委員会
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase
CCDS	企業中核安全性データシート
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CR	完全奏効
CRC	結腸直腸癌
CRF	症例報告書
CTCAE	有害事象共通用語基準
CYP	チトクローム P450
DLT	用量制限毒性
DTIC	ダカルバジン
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	欧州医薬品庁
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5D
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GSK	GlaxoSmithKline
H2-受容体	ヒスタミン H2-受容体
HLGT	高位グループ用語
HPMC	ヒプロメロース
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
INR	プロトロンビン時間の国際標準比
INV	治験責任医師判定
IRC	独立判定
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-treat
IUO assay	Investigational Use Only assay
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LD	初期負荷投与
LDH	乳酸脱水素酵素
LS	最小二乗
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
MID	最小の差異
MRI	磁気共鳴画像法
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
NC	Not calculable
NCI	米国国立癌研究所
NE	評価不能
NEC	Not elsewhere classified
NR	到達せず
NSCLC	非小細胞肺癌
QD	1 日 1 回
OS	全生存期間
PD	病勢進行
PDGFR	血小板由来増殖因子受容体
PFS	無憎悪生存期間
PK	薬物動態
PR	部分奏効
PS	一般状態
PT	基本語
QT	心電図上の QRS 群の始まりから T 波の終わりまでの時間（再分極時間）
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
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	安定
SE	標準誤差
SOC	器官別大分類
TNM 分類	悪性腫瘍の病期分類（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

2.7.3.　臨床的有効性

2.7.3.1.　背景及び概観

B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase（BRAF）V600 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫を対象とするダブラフェニブメシル酸塩（以下、ダブラフェニブ）／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）併用療法の臨床的有効性は、以下に示す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臨床試験結果に基づき評価した。

以下の有効性の評価及び参考に用いた臨床試験の一覧は表 2.7.3.6-1 に示す。

本申請の臨床試験データパッケージは、以下のダブラフェニブ単剤療法の 5 試験、トラメチニブ単剤療法の 4 試験、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の 4 試験で構成される。

<table>
<tr><td>ダブラフェニブ単剤療法（5 試験）
＜評価資料＞
• 国内
BRF116056（国内第 I 相試験）
• 海外
BRF113683（海外第 III 相試験）
＜参考資料＞
• 海外
BRF113929（海外第 II 相試験）
BRF113710（海外第 II 相試験）
BRF112680（海外第 I 相試験）</td><td>トラメチニブ単剤療法（4 試験）
＜評価資料＞
• 国内
MEK114784（国内第 I 相試験）
• 海外
MEK114267（海外第 III 相試験）
＜参考資料＞
• 海外
MEK113583（海外第 II 相試験）
MEK111054（海外第 I 相試験）</td></tr>
<tr><td colspan="2">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（国内第 I/II 相試験）
• 海外
MEK116513（海外第 III 相試験）
MEK115306[a]（海外第 III 相試験）
BRAF113220 パート C（海外第 II 相試験）
＜参考資料＞
BRAF113220 パート A/B/D（海外第 I 相試験）</td></tr>
</table>

a. ダブラフェニブ単剤療法の評価にも利用した

2.7.3.1.1.　試験デザイン

2.7.3.1.1.1.　ダブラフェニブ単剤療法

臨床データパッケージに含まれる BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫に対するダブラフェニブ単剤療法の臨床試験は、国内 1 試験（BRF116056 試験）及び海外 4 試験（BRF113683

試験、BRF113929 試験、BRF113710 試験及び BRF112680 試験）であった。それぞれの試験デザインを以下に示す。

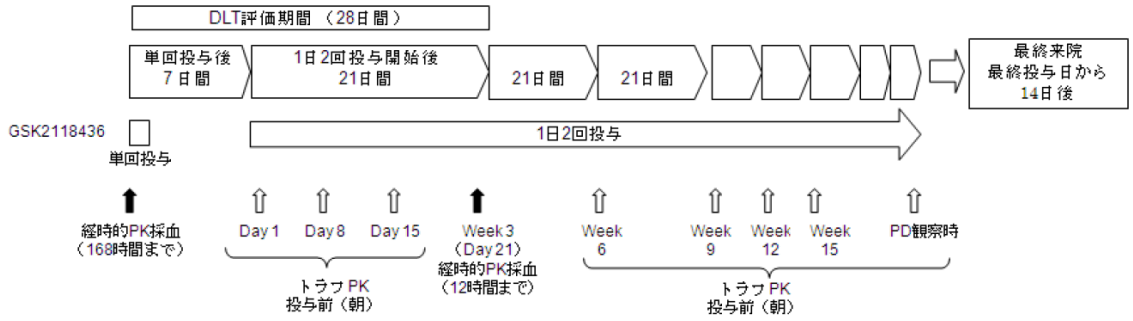
なお、ダブラフェニブ単剤療法の開発初期の海外試験（BRF113710 試験及び BRF112680 試験）で用いたダブラフェニブの治験薬の剤形は、ゼラチンカプセルであった。その他の海外試験（BRF113929 試験及び BRF113683 試験）及び国内試験（BRF116056 試験）では、安定性に優れ有効期限の長いヒプロメロース（HPMC）カプセルを用いた。

2.7.3.1.1.1.1.　国内 BRF116056 試験

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、第 I 相試験であった。

BRF116056 試験の評価スケジュールを図 2.7.3.1-1 に示す。

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。



GSK2118436; ダブラフェニブ

図 2.7.3.1-1　評価スケジュール（BRF116056 試験）

主要な組入れ基準

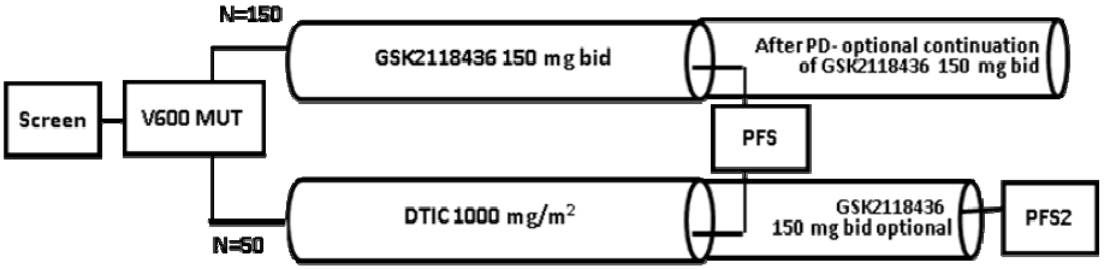
- 組織診又は細胞診により固形腫瘍と確定診断され、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない BRAF V600E/K 変異陽性の腫瘍がある 20 歳以上の患者。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異は、治験実施医療機関の検査室又は臨床検査会社によってダイレクトシークエンス法を用いて検出された結果を組入れ基準の判定に使用した（ただし、スクリーニング前に既にダイレクトシークエンス法による腫瘍組織の BRAF 変異検査が実施されており、結果が利用可能な場合は、その解析結果を組入れ基準の判定に使用できることとした）。

2.7.3.1.1.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験は、未治療の BRAF V600E 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、ダブラフェニブとダカルバジン（DTIC）を比較する 2 群、非盲検、無作為化、第 III 相試験であった。

BRF113683 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示す。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 対 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。ダブラフェニブ群の被験者は、治験責任医師により病勢進行と判定されてもダブラフェニブの投与継続が有益であると判断された場合は投与継続を可能とした。DTIC 群の被験者では、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（クロスオーバー投与）可能とした。



GSK2118436: ダブラフェニブ、DTIC: ダカルバジン
bid：1 日 2 回投与
V600 MUT: V600 変異陽性、PFS2: クロスオーバー投与における PFS

図 2.7.3.1-2　　試験デザイン（BRF113683 試験）

主要な組入れ基準

- 組織学的に確定診断された進行性（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。

2.7.3.1.1.1.3.　　海外 BRF113929 試験

BRF113929 試験は、BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の脳転移病変を有する未治療又は既治療の患者を対象とした非盲検、2 コホート、第 II 相試験であった。

BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫被験者をコホート A（脳転移に対する局所治療歴がない被験者）又はコホート B（脳転移に対する局所治療歴がある被験者）に組み入れ、病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまでダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与）を投与可能なデザインであった。病勢進行後も、有益な場合はダブラフェニブの投与継続が可能であった。

治験薬投与中又は追跡期間中に死亡した被験者を完了例とみなした。死亡していないが追跡不能となった被験者、同意を撤回した被験者、治験責任医師の判断で追跡を中止した被験者又は試験完了となった場合に継続中の被験者を中止例とみなした。

本試験は、コホート A の被験者の 70%及びコホート B の被験者の 70%が死亡した時点で完了とした。

主要な組入れ基準

コホート A 及びコホート B 共通

- 組織診で転移性悪性黒色腫（IV 期）と確定診断され、BRAF V600E/K 変異陽性が検出された腫瘍を有する患者。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は中央測定機関で Response Genetics, Inc（RGI）BRAF IUO assay を用いて実施した。
- 頭蓋外の転移性悪性黒色腫に対する前治療の全身療法（化学療法、サイトカイン療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法）が 2 レジメン以内の患者。
- 測定可能な脳転移病変を有する患者。
- BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤による治療歴がない患者。
- 脳転移病変による神経症状がない患者。

コホート A のみ

- 脳転移に対する局所治療歴がない患者。
- 抗てんかん薬の治療（予防投与も含む）を受けていない患者。

コホート B のみ

- 脳転移に対する局所治療（脳手術、全脳照射又は定位放射線手術脳手術以外も可）を 1 種類以上受けたことがある患者。
- 抗てんかん薬の治療（予防投与も含む）を受けている患者も組入れ可能とした。

2.7.3.1.1.1.4.　海外 BRF113710 試験

BRF113710 試験は、BRAF 遺伝子変異陽性悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブを投与する非盲検、単群、第 II 相試験であった。

本試験は、IV 期の転移性悪性黒色腫患者を組み入れ、病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまでダブラフェニブ（1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与）を投与可能なデザインであった。試験完了後も、臨床的に有益と治験責任医師は判断した場合は継続試験（BRF114144 試験）に移行しダブラフェニブの投与継続が可能であった。治験薬投与中止後も、死亡まで追跡調査を行うこととした。

主要な組入れ基準：

- 組織診断により BRAF V600E/K 変異陽性の転移性悪性黒色腫（IV 期）と確定診断された 18 歳以上の患者（眼球悪性黒色腫又は原発性粘膜悪性黒色腫の患者は除く）。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は中央測定機関で RGI 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
- BRAF 又は MEK 阻害剤による治療歴のない患者

2.7.3.1.1.1.5.　海外 BRF112680 試験

BRF112680 試験は、BRAF 遺伝子変異陽性固形癌患者を対象に、ダブラフェニブの安全性、薬物動態及び薬力学を検討する非盲検、用量漸増、第 I 相試験であった（First time in human study）。

BRF112680 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。本試験は、2 パート（パート 1 及び 2）で構成された。パート 1 は用量漸増フェーズであり、Accelerated titration 法、標準的な 3+3 法に従って用量を漸増し、薬物動態／薬力学を検討するため必要に応じて各コホートに症例を追加するデザインであった（薬物動態／薬力学拡大コホート）。ダブラフェニブは 12 mg（1 日 1 回経口投与）から 1 回 300 mg（1 日 2 回経口投与）まで順次漸増（10 コホート）した。コホート 1～8 では、Week 9 後に同一患者での用量漸増が可能であった。また、21 日間の治療サイクルを 3 サイクル完了する前に病勢進行が認められた被験者でも、同一患者での用量漸増が可能であった。

パート 2 はコホート拡大フェーズであり、3 種類の拡大コホートに性質の異なる癌腫を有する患者を登録した（コホート A：BRAF V600 遺伝子変異陽性悪性黒色種、コホート B：BRAF V600 遺伝子変異陽性のその他の癌腫、コホート C：BRAFV600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫）。パート 2 の用法・用量は、パート 1 の安全性、薬物動態及び薬力学のデータから、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与（パート 2 の推奨用量、コホート A 及び B）とした。コホート C では、用量と抗腫瘍効果（有効性）との関係をより明確にするため、パート 2 の推奨用量より低用量であるダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回を投与した。コホート A では脳転移病変のある部分集団、コホート A 又はコホート B ではミダゾラムとの相互作用を検討した部分集団を設定した。

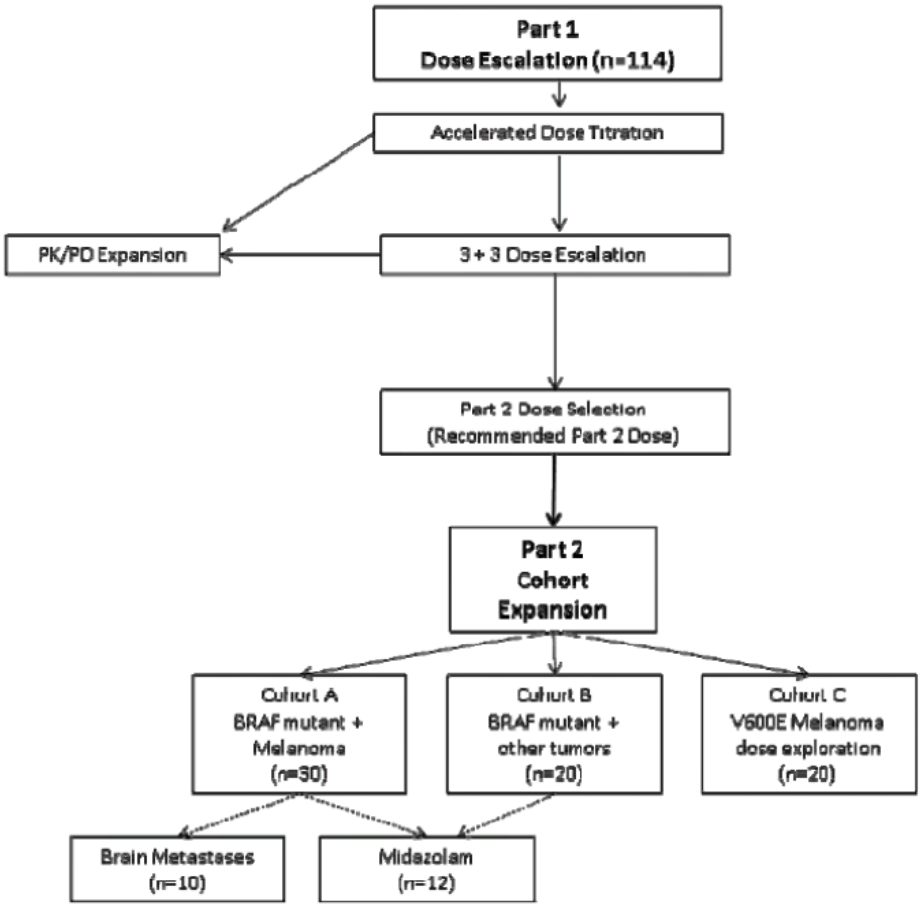


図 2.7.3.1-3　　試験デザイン（BRF112680 試験）

主要な組入れ基準

- 組織診又は細胞診により固形癌と確定診断され、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腫瘍を有する 18 歳以上の患者。
  - パート 1：固形癌の患者（当初、BRAF V600 変異陽性の腫瘍又は BRAF V600 変異陽性を有することが知られている癌腫を有する患者としていたが、7 回目の治験実施計画書の変更で、BRAF V600 変異陽性の腫瘍を有する患者に限定した）
  - パート 2：BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者（コホート A 及びコホート C、ただしコホート C は BRAF V600E 変異陽性のみ）。悪性黒色腫以外の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者（コホート B）。

  組入れ時点での腫瘍組織における BRAF V600 変異の検出は各実施医療機関で実施した。
- BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤による治療歴のない患者（治療歴があった場合は、治験依頼者のメディカルモニターの承認が得られれば組入れ可能とした）

2.7.3.1.1.2.　　トラメチニブ単剤療法

臨床データパッケージに含まれる BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫に対するトラメチニブ単剤療法の臨床試験は、国内 1 試験（MEK114784 試験）及び海外 3 試験（MEK114267 試

験、MEK113583 試験及び MEK111054 試験）であった。それぞれの試験デザインを以下に示す。

2.7.3.1.1.2.1.　国内 MEK114784 試験

MEK114784 試験は、日本人固形癌患者を対象に 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（図 2.7.3.1-4）。

MEK114784 試験のパート 1（単剤療法）は、標準的な 3+3 法に従って用量（1.0 mg、2.0 mg 又は 3.0 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、病勢進行等の治験薬の投与中止基準に該当するまで可能とした。



GSK1120212：トラメチニブ

図 2.7.3.1-4　試験デザイン（MEK114784 試験パート 1）

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）。

2.7.3.1.1.2.2.　海外 MEK114267 試験

MEK114267 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-5 に示す。

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。乳酸脱水素酵素（LDH）［基準値上限（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（あり又は無し）で層別し、無作為化割付けをした。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。

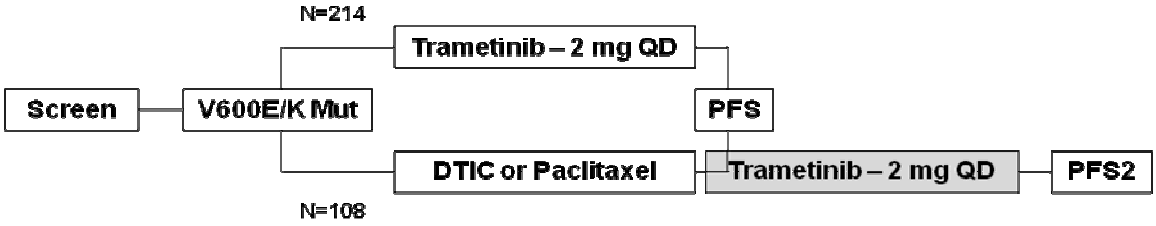


図 2.7.3.1-5　　試験デザイン（MEK114267 試験）

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、主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（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。

2.7.3.1.1.2.3.　　海外 MEK113583 試験

MEK113583 試験は、BRAF 変異陽性悪性黒色腫患者（BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者及び治療歴がない被験者）を対象にトラメチニブの奏効率、安全性、薬物動態を検討する非盲検、第 II 相試験であった。

MEK113583 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-6 に示す。MEK113583 試験は、被験者を前治療歴別にコホート A（BRAF 阻害剤の治療歴がある）又はコホート B（BRAF 阻害剤の治療歴がなく、標準療法による治療歴がある）に割り付け、病勢進行等の治験薬投与中止基準

に該当するまでトラメチニブ（トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与）の投与継続が可能なデザインであった。

本試験では Green-Dahlberg の 2 段階法を採用し、第 1 段階で奏効が得られた被験者が各コホートの最初の 30 例中 3 例に達しない場合は無益性による試験中止とし、第 1 段階で奏効が 3 例以上に認められた場合は第 2 段階で各コホート 55 例まで組入れを拡大することとした。

治験薬投与中止又は追跡調査期間中に死亡した被験者及び試験終了時点まで追跡調査を継続していた被験者を試験完了例と定義した。生存していた被験者のうち、追跡不能となった被験者、同意を撤回した被験者又は治験責任医師の判断で追跡調査が打ち切られた被験者を試験中止例と定義した。

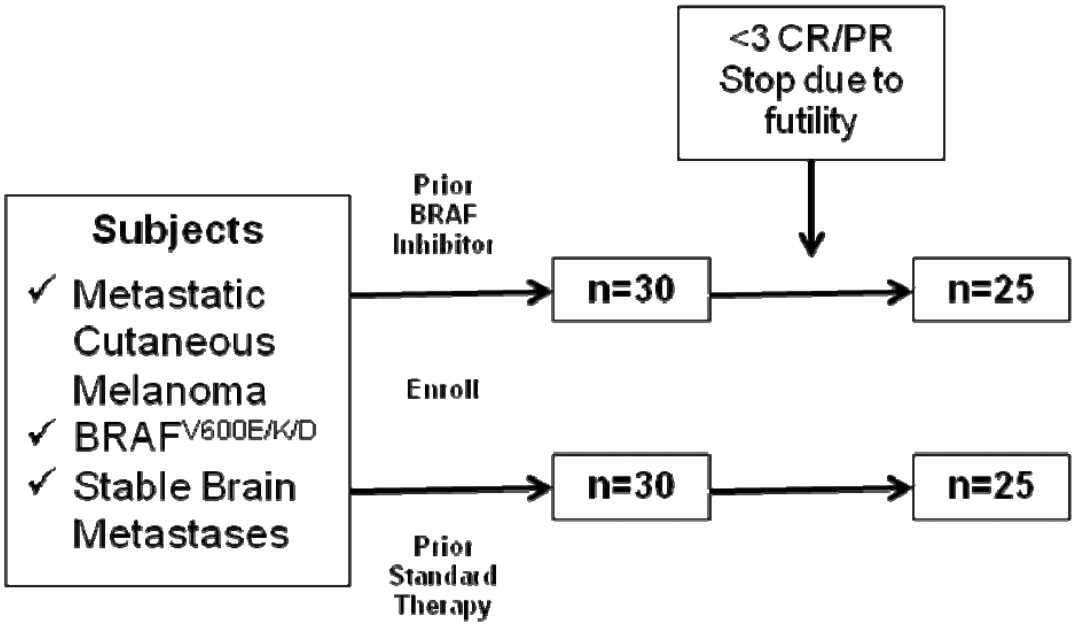


図 2.7.3.1-6　　試験デザイン（MEK113583 試験）

治験実施計画書の重要な改訂

治験実施計画書の改訂第 1 版（2009 年 12 月 22 日）において下記の改訂を行った。

- BRAF 阻害剤の治療歴がなく標準療法（化学療法、免疫療法）のみの治療歴を有する BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者で構成されるコホート（コホート B）を追加し、奏効率を評価することとした。
- Green-Dahlberg の 2 段階法による中間解析を実施するため、データ解析と統計学的考察を更新した。

主要な組入れ基準

- 組織診又は細胞診により BRAF 遺伝子変異陽性の転移性皮膚悪性黒色腫と確定診断され、以下の治療歴がある 18 歳以上の患者。BRAF 遺伝子変異陽性（V600E、V600K 又は V600D 変異）は、試験実施医療機関においてスクリーニング時に確認することとした。

- コホート A：ダブラフェニブの治療歴がある（その他の前治療の有無は問わない）。ダブラフェニブ以外の BRAF 阻害剤（PLX4032、ベムラフェニブ等）の治療歴がある患者は、GSK メディカルモニターの承認が得られれば、組入れ可能とした。
- コホート B：少なくとも 1 種類の化学療法又は免疫療法による治療歴があり、BRAF 阻害剤の治療歴がない患者。

- RECIST 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者。
- 脳転移病変を有する患者については、脳転移病変に対する手術又は定位放射線治療の治療歴があり、脳転移病変が少なくとも 8 週間にわたり安定している（病変の大きさが増大していない）ことが確認された患者。軟髄膜転移又は転移性脊髄圧迫の既往歴がない患者。

2.7.3.1.1.2.4.　　海外 MEK111054 試験

MEK111054 試験は、固形癌又はリンパ腫の患者を対象にトラメチニブの安全性、薬物動態、薬力学を検討する非盲検、用量漸増、第 I 相試験であった（First time in human study）。

MEK111054 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-7 に示す。本試験は、3 パート（パート 1/2/3）で構成された。

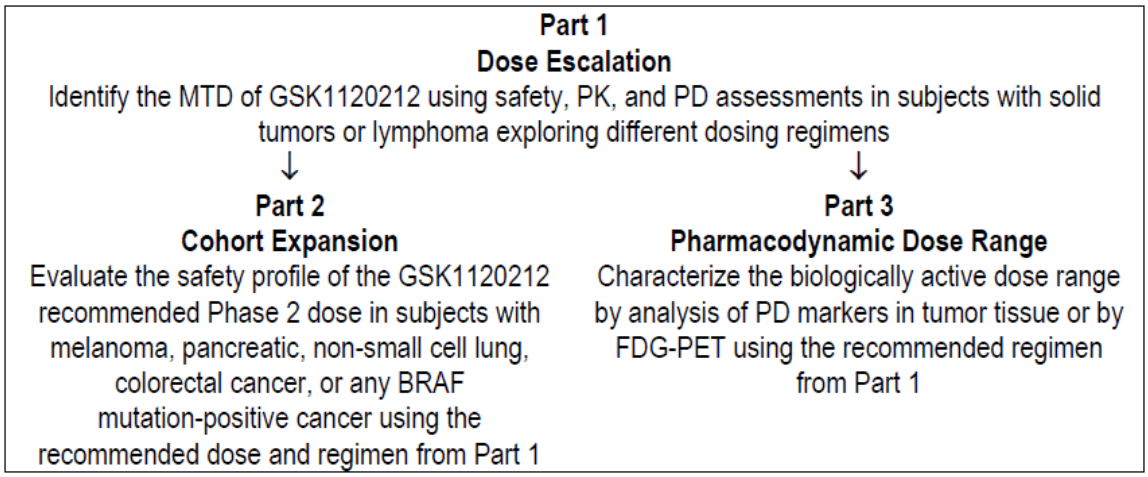


図 2.7.3.1-7　　試験デザイン（MEK111054 試験）

パート 1（用量漸増コホート）では、固形癌腫瘍又はリンパ腫の患者を対象に異なるレジメンの投与を行い、安全性、薬物動態及び薬力学的評価に基づいて最大耐量（MTD）を決定した。MTD は、最初の投与サイクルにおける用量制限毒性（DLT）の発現が 6 例中 1 例以下であった最高の用量段階とした。DLT の評価期間は治験薬の投与開始から 28 日間とした。

パート 2（拡大コホート）では、膵癌、悪性黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog（KRAS）又は BRAF 変異陽性の結腸直腸癌（CRC）又は BRAF 変異陽性のその他の腫瘍の患者を対象に、パート 1 の結果をもとに決定された用量での安全性プロファイルを検討した。組入れ例数は最高 120 例で、各腫瘍について少なくとも

12 例とした。BRAF 及び KRAS の遺伝子検査を実施し、各腫瘍で遺伝子のサブタイプの割合が同程度となるようにした。上記以外の腫瘍を有する患者も BRAF 変異陽性であれば組み入れ可能とした。

パート 3（薬力学的用量設定コホート）では、固形癌の被験者から生検採取した腫瘍組織における薬力学的マーカーの解析又は Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography（FDG-PET）検査に基づき、生物学的に活性を示す用量範囲を検討した。

治験薬の用法・用量については、表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　　各パートの治験薬の用法・用量（MEK111054 試験）

＜パート 1（用量漸増コホート）及びパート 2（拡大コホート）＞		
21 日間投与／7 日間休薬レジメン（21/7 レジメン）	用量漸増コホート 1	トラメチニブ 0.125 mg 投与（21 日間）/7 日間休薬
	用量漸増コホート 2	トラメチニブ 0.25 mg 投与（21 日間）/7 日間休薬
	用量漸増コホート 3	トラメチニブ 0.5 mg 投与（21 日間）/7 日間休薬
	用量漸増コホート 4	トラメチニブ 1 mg 投与（21 日間）/7 日間休薬
	用量漸増コホート 5	トラメチニブ 2 mg 投与（21 日間）/7 日間休薬
初期負荷投与レジメン（LD レジメン）	用量漸増コホート 6	トラメチニブ 10 mg の LD 投与（2 日間）＋トラメチニブ 3 mg QD 連日投与（10/10/3 mg レジメン）
	用量漸増コホート 7	トラメチニブ 6 mg の LD 投与（2 日間）＋トラメチニブ 2 mg QD 連日投与（6/6/2 mg レジメン）
	用量漸増コホート 8	トラメチニブ 8 mg の LD 投与（2 日間）＋トラメチニブ 2.5 mg QD 連日投与（8/8/2.5 mg レジメン）
	用量漸増コホート 9	トラメチニブ 6 mg の LD 投与（1 日）＋トラメチニブ 2 mg QD 連日投与（6/2 mg レジメン）
1 日 1 回連日投与レジメン（QD レジメン）	用量漸増コホート 10	トラメチニブ 3 mg QD 連日投与
	用量漸増コホート 11	トラメチニブ 4 mg QD 連日投与
	用量漸増コホート 12	トラメチニブ 2.5 mg QD 連日投与
＜パート 3（薬力学的用量設定コホート）＞		
1 日 1 回連日投与/1 日 1 回連日投与レジメン（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 回連日投与後、トラメチニブ 2 mg 又は 2.5 mg を 1 日 1 回連日投与	

LD: 初期負荷投与量, QD: 1 日 1 回連日投与

主要な組入れ基準

パート 1（用量漸増コホート）

- 組織診又は細胞診により固形癌又はリンパ腫と確定診断され、標準治療が奏効しない患者又は既承認の治療薬もしくは根治的治療法がない 18 歳以上の患者

パート 2（拡大コホート）

- 組織診又は細胞診により悪性黒色腫、膵癌、CRC、NSCLC、又は BRAF 変異陽性のその他の腫瘍と確定診断された患者。なお、CRC 患者は KRAS 又は BRAF 変異陽性とした。

パート 3（薬力学的用量設定コホート）

- 腫瘍組織が生検可能で、治験薬の投与開始前及び開始後の腫瘍組織検体の提供に同意する患者

2.7.3.1.1.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

臨床データパッケージに含まれる BRAF V600 変異陽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試験は、国内 1 試験（MEK116885 試験）及び海外 3 試験（MEK115306 試験、MEK116513 試験、BRF113220 試験）であった。それぞれの試験デザインを以下に示す。

なお、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の開発初期の海外試験（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。その他の海外試験（BRF113220 試験パート D、MEK115306 試験及び MEK116513 試験）及び国内試験（MEK116885 試験）では、安定性に優れ有効期限の長い HPMC カプセルを用いた。

2.7.3.1.1.3.1.　国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験は、非盲検、非対照の第 I/II 相試験であった。MEK116885 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-8 に示す。

MEK116885 試験は第 I 相部分（BRAF V600E/K 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/K 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/K 変異陽性の進行固形癌患者 6 例を組み入れ、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 I 相部分では DLT も評価した。DLT 評価期間は初回投与日から 21 日間とした。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 相部分は、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を対象に、転移病変に対する一次療法としてのダブラフェニブ（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）の併用療法の確定奏効率を主として評価した。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の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 相部分には評価可能例として 6 例を登録することとした。

第 I 相、II 相部分いずれも治験薬は連日投与し、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の継続を可能とした。

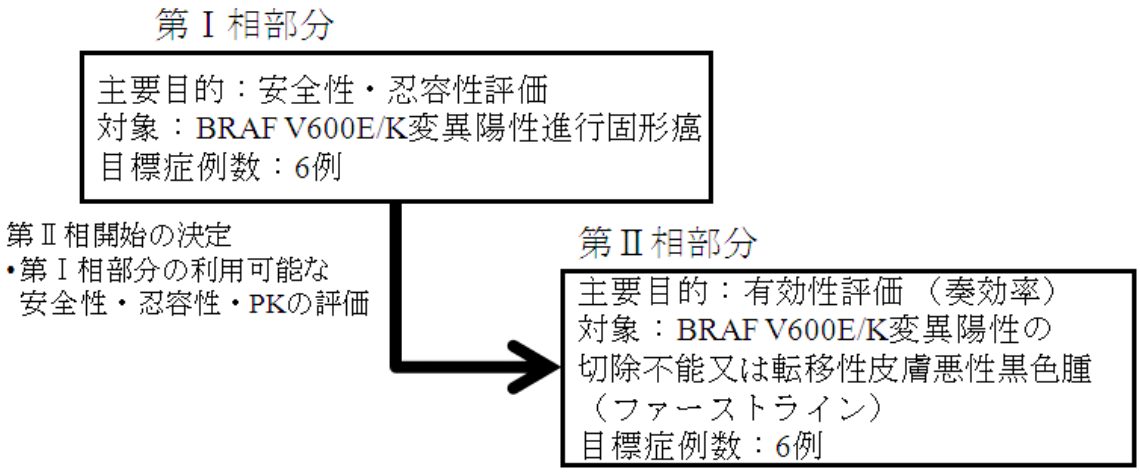


図 2.7.3.1-8　　試験デザイン（MEK116885 試験）

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。
- 進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴のない被験者。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。
- RECIST 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者。

2.7.3.1.1.3.2.　　海外 MEK116513 試験

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。MEK116513 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-9 に示す。

組織学的に診断された切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫患者を対象に適格性を確認した。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は、スクリーニング時に中央測定機関で bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いて実施した。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 960 mg 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。202 例の死亡が確認された時点で、中間解析のカットオフ日を 2014 年 4 月 17 日と決定した。カットオフ時点の死亡例数は 222 例（最終解析に要する死亡例数の 77%）に達していた。試験の中止基準は、中間解析時点での実際の情報量に基づき、治験実施計画書で事前に指定した方法で適切に調整した。

生存及び後治療（治験薬投与中止後に新たに実施された抗悪性腫瘍療法）に関する追跡調査は、すべての被験者が死亡、同意を撤回又は追跡不能となった時点又はすべての被験者が追跡 5 年以上となった時点のいずれか早い時点まで継続することとし、その時点を試験終了とした。

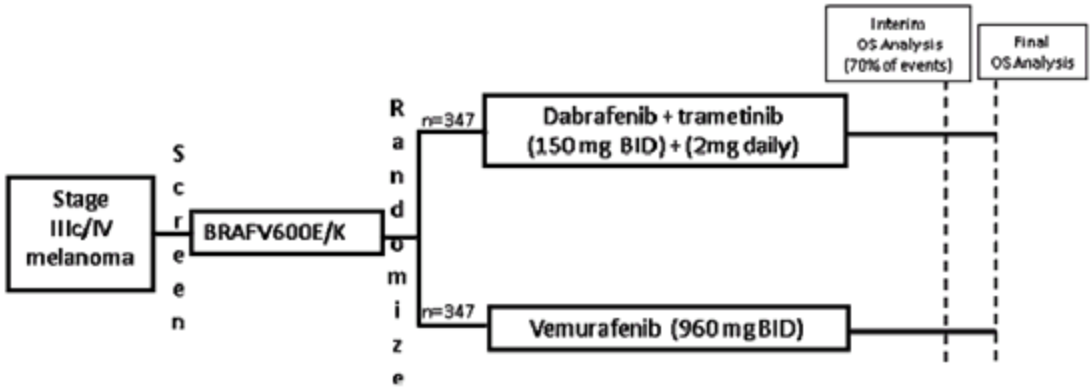


図 2.7.3.1-9　　試験デザイン（MEK116513 試験）

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 阻害剤又は MEK 阻害剤の治療歴のない患者。

2.7.3.1.1.3.3.　海外 MEK115306 試験

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。

MEK115306 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-10 に示す。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 の割合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 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。

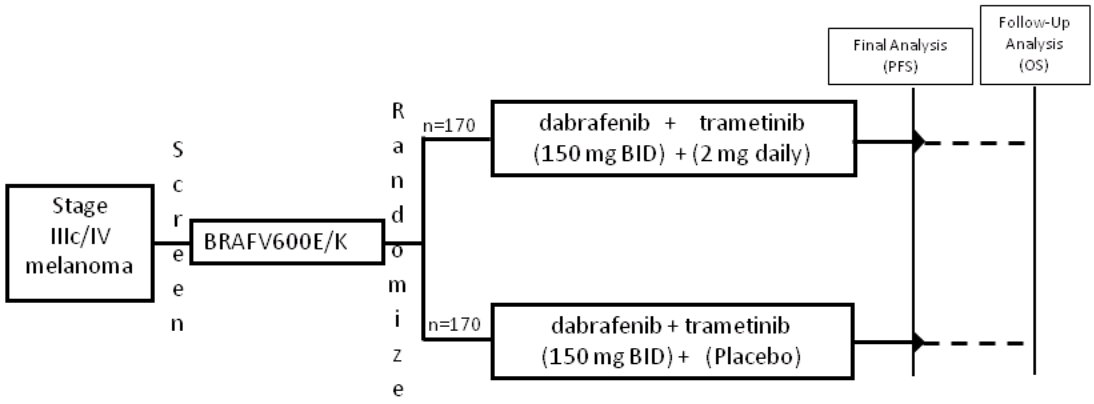


図 2.7.3.1-10　試験デザイン（MEK115306 試験）

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/K 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^{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。

2.7.3.1.1.3.4.　　BRF113220 試験

BRF113220 試験は、BRAF 変異陽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の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討した非盲検、用量漸増、第 I/II 相試験であった。

BRF113220 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-11 に示す。本試験は、4 パート（パート A/B/C/D）で構成された。パート A、B 及び D を第 I 相部分、パート C を無作為化第 II 相部分とした。

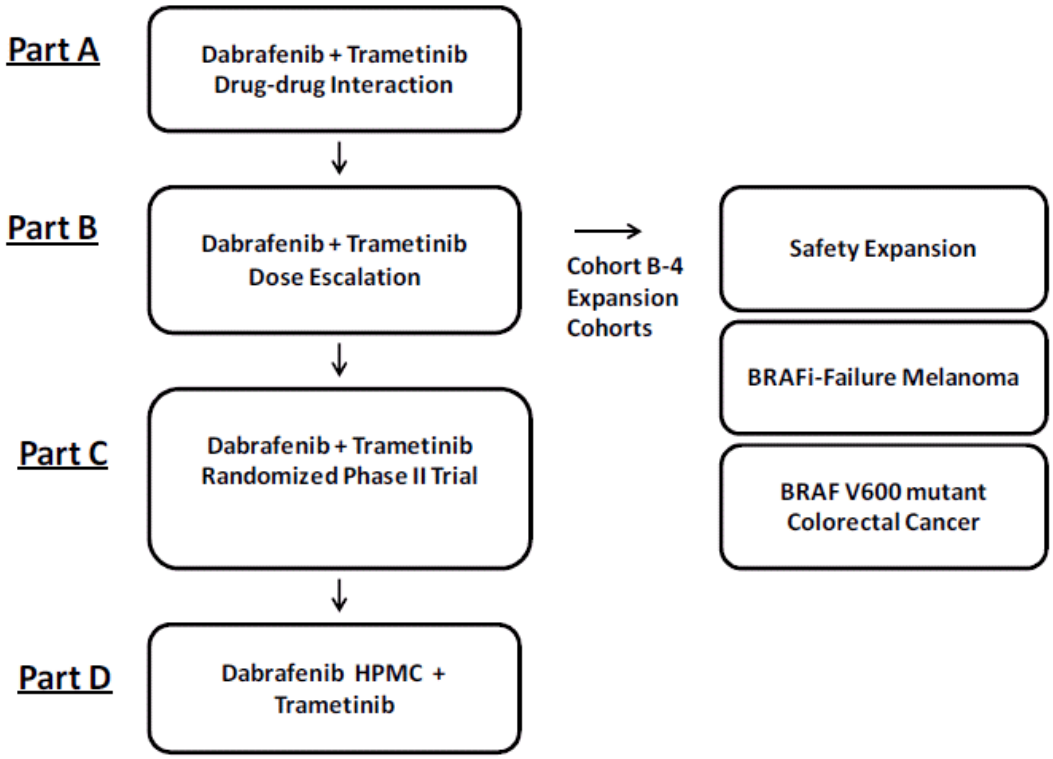


図 2.7.3.1-11　　試験デザイン（BRF113220 試験）

パート A（薬物相互作用の検討）

パート A のデザインを図 2.7.3.1-12 に示す。パート A では、ダブラフェニブ 1 回 75 mg（ゼラチンカプセル剤）を単回投与し（Day 1）、その後トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した（Day 2～15）。Day 15 にはダブラフェニブ 75 mg をトラメチニブ 2 mg と併用で単回投与した。薬物動態用採血は Day 1 及び Day 15 に経時的に実施した。Day 16～28 までは休薬期間とした。Day 29 にダブラフェニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回投与し、Day30 以降はダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与した。パート B で併用療法の用量が確立した後にダブラフェニブとトラメチニブを併用で投与することとした。

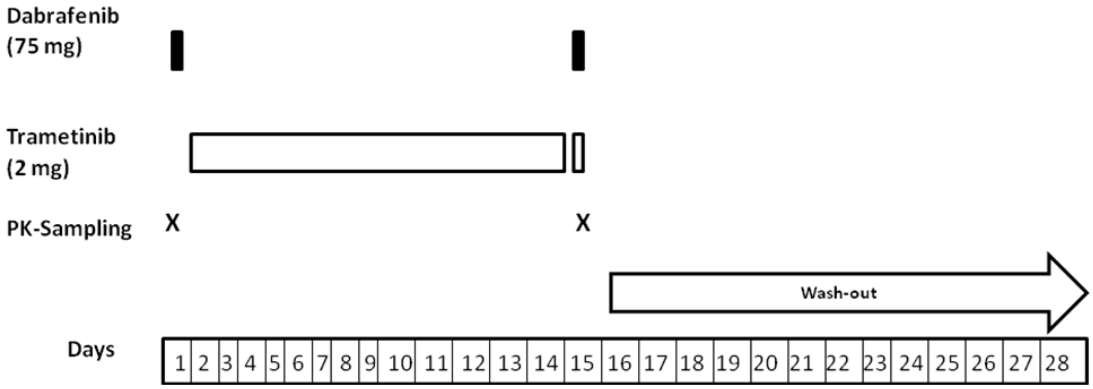
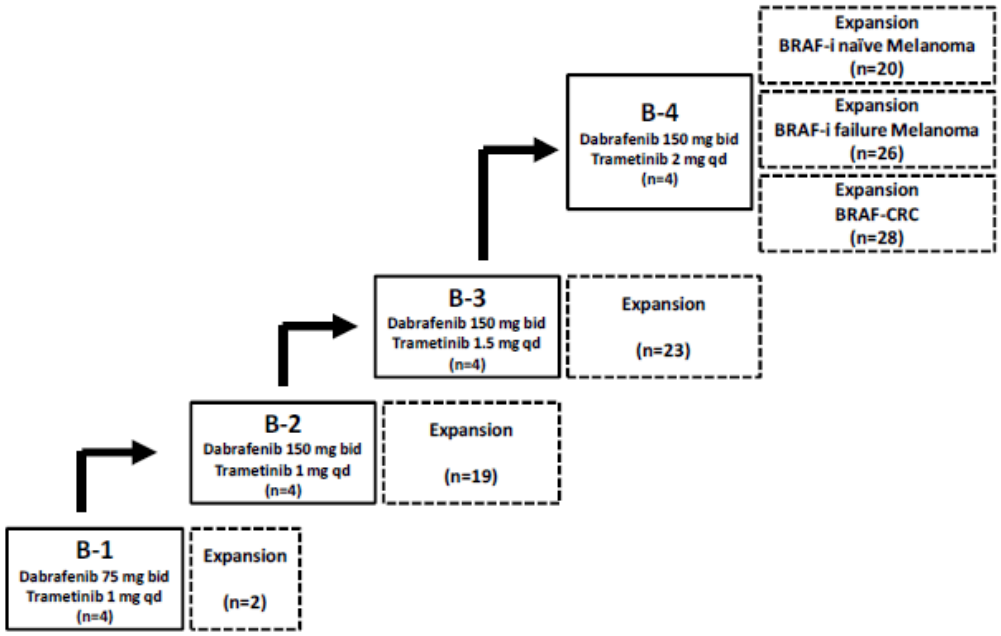


図 2.7.3.1-12　　パート A のデザイン（BRF113220 試験）

パート B（用量漸増パート）

パート B のデザインを図 2.7.3.1-13 に示す。パート B では、耐用量の範囲を決定するため、ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤）及びトラメチニブの用量漸増コホートに標準的な 3+3 法で被験者を組み入れた（ただし、本パートは 4 施設で実施したため、実際には各用量につき 4 例まで組入れ可能であった）。各治験薬の推奨用量の半分（ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与）から投与を開始し、各コホートの最初の 4 例の評価可能例で得られた薬物動態、安全性及び他のデータに基づき増量の可否を判断した。また、増量には少なくとも 3 例が 3 週間の治験薬投与を完了することとした。DLT の評価期間は、治験薬投与開始後 3 週間とした。

用量漸増の終了後、コホート B-4 には、予定した拡大コホート（BRAF 阻害剤の治療歴のない悪性黒色腫）に加え、更に 2 つの拡大コホート（BRAF 阻害剤が無効な BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫、BRAF V600 変異陽性の CRC）を追加した。



bid: 1 日 2 回、qd: 1 日 1 回

図 2.7.3.1-13　　パート B のデザイン（BRF113220 試験）

パート C（無作為化第 II 相部分）

パート C は、BRAF V600 変異陽性転移性黒色腫の患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 は、パート B の安全性データの解析終了後に開始することとした。パート C の用量は、パート A 及びパート B の薬物動態、薬力学及び忍容性データに基づき設定した。

パート C では、以下の 3 群に 1：1：1 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）併用療法にクロスオーバー可能とした（クロスオーバー期）。OS データを得るため、治験薬最終投与後も死亡まで 3 ヵ月ごとに被験者を追跡することとした（追跡調査期）。

パート D（ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討）

パート D のデザインを図 2.7.3.1-14 に示す。

パート D は、ダブラフェニブの剤形をゼラチンカプセル剤から HPMC カプセル剤に変更したときのダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。パート D では、ダブラフェ

ニブ（HPMC カプセル剤）を単剤及びトラメチニブ併用で投与した。治験薬投与開始後 3 週間を DLT の評価期間とした（コホート D-4）。薬物動態用採血は、Day 1（ダブラフェニブ単剤又はトラメチニブ併用での単回投与）及び Day 21（ダブラフェニブ 1 日 2 回での反復投与期間中）に経時的に行った。Day 1 の投与後 24 時間まで単回投与後の薬物動態用採血を行い、Day 2 から反復投与を開始した。

ダブラフェニブ単剤投与を受けた被験者（コホート D-1 及び D-2）は、Day 21 の経時的薬物動態採血を完了した後も同量のダブラフェニブ投与を可能とした。Day 29 からはダブラフェニブの投与に加えて、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回の併用投与も可能とした。



bid: 1 日 2 回、qd: 1 日 1 回

図 2.7.3.1-14　　パート D のデザイン（BRF113220 試験）

主要な組入れ基準

パート A/B/D

- BRAF 変異陽性の悪性黒色腫又は CRC 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）。
  - パート A 及び B では、BRAF 変異陽性のその他の悪性腫瘍の患者も GSK のメディカルモニターの承認により組入れ可能とした。また、BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤による治療歴がある場合は、GSK メディカルモニターの承認を必要とした。
  - パート B の拡大コホートでは、BRAF 阻害剤による治療歴がある BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者又は BRAF 変異陽性の CRC の患者も組入れ可能とした。
  - パート D では BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の患者のみ組入れ可能とした。また、BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤による治療歴がない患者を対象とした。

パートC

- 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

2.7.3.1.2.　BRAF 変異検査

本承認申請は、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を対象としたダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法の承認申請である。本併用療法に適用の判定のためには BRAF V600 遺伝子変異陽性の検出が必要である。癌組織から抽出した DNA 中の BRAF 遺伝子変異（V600E 又は V600K）の検出を使用目的としたコンパニオン診断薬である THxID™ BRAF キットの承認申請をシスメックス・ビオメリュー株式会社より予定している。本薬の承認申請パッケージに含まれる臨床試験において、被験者の組入れ時のスクリーニングに用いた BRAF 変異検査方法及びコンパニオン診断薬の開発バリデーションの状況を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　　スクリーニング時に使用の BRAF 変異検査及び開発バリデーションの状況

試験番号（試験の相）	実施場所（評価／参考）	組入れ基準における BRAF 遺伝子変異のタイプ	被験者のスクリーニング時に使用された BRAFV600 遺伝子変異検査	コンパニオン診断薬 bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay のバリデーションへの検体提供
ダブラフェニブ単剤療法				
BRF116056（第 I 相）	国内（評価）	V600E 又は V600K	LSI 社でダイレクトシークエンス法による検査（ダイレクトシークエンス法の結果が別途存在する場合は検査は不要）	組み入れられた被験者の腫瘍検体を対象に、bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いた retrospective study を実施した。
BRF113683（第 III 相）	海外（評価）	V600E	中央測定機関で RGI IUO assay を用いて検査（allele-specific polymerase chain reaction 法）	実施
BRF113929（第 II 相）	海外（参考）	V600E 又は V600K	中央測定機関で RGI IUO assay を用いて検査（allele-specific polymerase chain reaction 法）	実施
BRF113710（第 II 相）	海外（参考）	V600E 又は V600K	中央測定機関で RGI IUO assay を用いて検査（allele-specific polymerase chain reaction 法）	実施
BRF112680（第 I 相）	海外（参考）	V600 変異（パート 2 コホート C のみ V600E）	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）	NA
トラメチニブ単剤療法				
MEK114784（第 1 相）	国内（評価）	対象被験者が、固形癌（BRAF 変異を問わない）のため該当せず		
MEK114267（第 III 相）	海外（評価）	V600E 又は V600K	RGI 社による中央検査（allele-specific polymerase chain reaction 法）	実施
MEK113583（第 II 相）	海外（参考）	V600E、V600K 又は V600D	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）	NA
MEK111054（第 I 相）	海外（参考）	パート 2 のみ BRAF 変異	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）	NA
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法				
MEK116885（第 I/II 相）	国内（評価）	V600E 又は V600K	第 I 相部分：LSI 社でダイレクトシークエンス法による中央検査	スクリーニングした被験者の腫瘍検体を対象に bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いた retrospective study を実施
			第 II 相部分：bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いて LSI 社で中央検査	スクリーニングした被験者の腫瘍検体を対象にダイレクトシークエンス法を用いた retrospective study を実施
MEK116513（第 III 相）	海外（評価）	V600E 又は V600K	中央測定機関で bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いて検査	NA
MEK115306（第 III 相）	海外（評価）	V600E 又は V600K	中央測定機関で bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いて検査	NA
BRF113220（第 I/II 相）	海外（評価／参考）	V600 変異	適切な遺伝子変異検査法を用いて実施（測定機関又は検査法を特定しなかった）	NA

RGI 社：Response Genetics, Inc; Los Angeles, CA, USA、bMx 社：bioMérieux SA、LSI 社：株式会社 LSI メディエンス（旧三菱化学メディエンス株式会社）（日本）、IUO assay：Investigational Use Only assay、NA：該当せず

2.7.3.1.3.　有効性の評価項目

本申請パッケージに含まれる臨床試験における有効性の評価項目について以下に示す。なお、特に試験ごとの定義がない限り、下記のとおり定義した。

- PFS：無作為化割付け時点から PD 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。
- OS：無作為化割付け時点から死亡（死亡原因は問わない）までの期間と定義した。
- 奏効率：RECIST 1.1 に基づく完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた被験者の割合と定義した。
- 奏効期間：確定 CR 又は確定 PR が得られた被験者を評価の対象とし、最初に PR 又は CR と評価された時点から PD 又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い時点までの期間と定義した。

また、BRF112680 試験及び MEK111054 試験は RECIST 1.0 に基づき、それ以外の試験は RECIST 1.1 に基づき抗腫瘍効果を評価した。

2.7.3.1.3.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.1.3.1.1.　国内 BRF116056 試験

副次的評価項目として、RECIST 1.1 に基づき腫瘍縮小効果を検討した。

2.7.3.1.3.1.2.　海外 BRF113683 試験

主要評価項目

- PFS

副次評価項目

- OS
- クロスオーバー後の PFS（PFS2）：DTIC 群で PD によりダブラフェニブへクロスオーバーした被験者へのダブラフェニブ初回投与時点から、PD 又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い時点までの期間と定義した。
- 奏効率
- 奏効期間
- DTIC 群でダブラフェニブにクロスオーバーした被験者における奏効率、奏効期間。

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 version3（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。

2.7.3.1.3.1.3.　海外 BRF113929 試験

主要評価項目

- コホート A 又はコホート B において BRAFV600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者を対象に、治験責任医師によって判定された脳転移病変に対する奏効率（確定 CR 又は確定 PR の被験者の割合）

副次評価項目

- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団における全病変に対する奏効率（確定 CR 又は確定 PR の被験者の割合）。ただし、全病変に対する奏効率は、脳転移病変及び頭蓋外病変に対する確定奏効をもとに算出した。
- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団における奏効期間（脳転移病変及び全病変）。脳転移病変に対する奏効期間は、脳転移病変に対する CR 又は PR が最初に確認された時点から脳転移病変の PD が最初に確認された時点又は原因を問わない死亡までの期間と定義した。全病変に対する奏効期間は、全病変に対する CR 又は PR が最初に確認された時点から病勢進行が最初に確認された時点又は原因を問わない死亡までの期間と定義した。
- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団における奏効率（脳転移病変及び全病変）
- BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団における奏効期間（脳転移病変及び全病変）
- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団及び BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団における PFS。PFS は、治験薬の投与開始日から病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。
- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団及び BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団における OS。OS は、治験薬の投与開始日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。

改編 RECIST 1.1

試験期間を通じて脳転移病変の評価は、造影 MRI を用いた画像評価のみとした。脳転移病変の測定可能病変は、最長径が 5 mm 以上と定義した。標的病変として 5 病変まで選択可能とし、5 病変を超える場合は非標的病変に分類した。

2.7.3.1.3.1.4.　海外 BRF113710 試験

主要評価項目

- BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者における奏効率

副次的評価項目

- BRAF V600K 変異陽性転移性悪性黒色腫の被験者における奏効率
- PFS：治験薬投与開始時点から病勢進行又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い方の時点までの期間と定義した。
- 奏効期間

- OS：治験薬投与開始時点から死亡（死亡原因は問わない）までの期間と定義した。

2.7.3.1.3.1.5.　海外 BRF112680 試験

副次的評価項目として、RECIST 1.0 に基づき腫瘍縮小効果を検討した。

2.7.3.1.3.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.1.3.2.1.　国内 MEK114784 試験

副次的評価項目として、RECIST 1.1 に基づき腫瘍縮小効果を検討した。

2.7.3.1.3.2.2.　海外 MEK114267 試験

主要評価項目

- 治験責任医師判定に基づく PFS［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）を主要な解析対象とした］

副次評価項目

- OS
- 奏効率
- 奏効期間

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。

2.7.3.1.3.2.3.　海外 MEK113583 試験

主要評価項目

- 奏効率

副次評価項目

- 奏効期間
- PFS：治験薬投与開始日から臨床的な病勢進行（RECIST に基づかない病勢進行）の判定日もしくは画像判定（RECIST 1.1 に基づく PD の判定）による病勢進行の判定日又は死亡日（死亡原因は問わない）のいずれか早い方までの期間とした。
- OS：治験薬投与開始日から死亡（死亡原因は問わない）までの期間とした。

2.7.3.1.3.2.4.　海外 MEK111054 試験

副次的評価項目として、RECIST 1.0 に基づき腫瘍縮小効果を検討した。

2.7.3.1.3.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.1.3.3.1.　国内 MEK116885 試験

第 I 相部分

- 確定奏効率：RECIST 1.1 に基づき、CR 又は PR が確定した被験者の割合（%）と定義した。

- 未確定奏効率：RECIST 1.1 に基づき、CR 又は PR がいずれかの時点で判定された被験者の割合（%）と定義した。
- PFS：治験薬投与開始日から病勢進行日もしくは死亡日（原因は問わない）までの期間
- 奏効期間

第 II 相部分

- 確定奏効率（主要評価項目）
- 未確定奏効率
- PFS
- 奏効期間

2.7.3.1.3.3.2.　海外 MEK116513 試験

主要評価項目

- OS

副次評価項目

- PFS
- 奏効率
- 奏効期間

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。

2.7.3.1.3.3.3.　海外 MEK115306 試験

主要評価項目

- PFS

副次評価項目

- OS
- 奏効率
- 奏効期間

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。

2.7.3.1.3.3.4.　海外 BRF113220 試験パート C

主要評価項目

- BRAF 変異陽性転移性悪性黒色腫の被験者におけるダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の奏効率
- 奏効期間

- PFS

副次評価項目

- OS

2.7.3.1.3.3.5.　海外 BRF113220 試験パート A/B/D

パート A では有効性の評価は行わなかった。

パート B（用量漸増パート）及びパート D（ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討）では、副次評価項目として、RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果及び OS を評価した。

2.7.3.1.4.　統計手法

2.7.3.1.4.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.1.4.1.1.　国内 BRF116056 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

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。

解析対象集団

少なくとも 1 回以上、治験薬の投与を受けたすべての被験者を All Treated Subject 集団（ATS 集団）とし、有効性の解析対象集団とした。

有効性の解析

臨床所見及び RECIST 1.1 に基づき、抗腫瘍効果を評価した。各被験者における最良総合効果（CR、PR、SD 又は PD）を用量コホートごとに集計した。奏効率は確定 CR 又は PR が得られた被験者の割合と定義し、正確な 95%信頼区間とともに提示した。また、腫瘍病変のベースラインの長径和及び最小の長径和と比較した変化率を被験者ごとに求めて一覧にした。

2.7.3.1.4.1.2.　海外 BRF113683 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

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。

中間解析

有効性及び無益性を検討するための中間解析は実施しなかった。

解析対象集団

有効性の解析対象集団は Intent-to-Treat（ITT）集団及びクロスオーバー集団を用いた。

- ITT 集団：無作為化割付けされたすべての被験者で構成される集団で、治験薬の投与の有無は問わない。すなわち、本集団は無作為化割付けされた投与群に基づく集団とした。無作為化番号が割り当てられている被験者は無作為化されたとした。
- クロスオーバー集団：DTIC 群に無作為化割付けされた被験者のうち、PD 判定後にダブラフェニブへの切り替え（クロスオーバー）を選択し、ダブラフェニブの投与を 1 回以上受けた被験者の集団とした。

有効性の解析

PFS は ITT 集団を対象として評価され、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 対 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。

OS は ITT 集団を対象として PFS と同様の方法で解析した。

奏効率は治験責任医師判定と独立判定の双方に基づいて算出し、奏効は確定及び未確定の判定に基づいた。ダブラフェニブ群及び DTIC 群の奏効率は、ITT 集団を解析対象集団とし、クロスオーバー投与を受けた被験者の奏効率はクロスオーバー集団を解析対象集団とした。Fisher の直接確率検定を用いて、ダブラフェニブ群及び DTIC 群の奏効率を比較した。奏効率の投与群間の差の 95%信頼区間も算出した。

奏効期間は、ITT 集団については治験責任医師判定及び独立判定の双方に基づく奏効期間を集計し、一覧した。また、クロスオーバー集団については治験責任医師判定に基づく奏効期間を集計し、一覧した。奏効例数が十分な場合には、奏効期間の中央値を Kaplan-Meier 法により算出した。

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。

PFS の感度分析

下記の感度分析を、ITT 集団を対象として行うことを計画していた。PFS の感度分析においては治験責任医師判定のみを使用した。

- 症状進行をイベントに含める
- 長期の追跡不能及び新規抗癌療法の開始を考慮しない
- 予後因子を共変量としたステップワイズ Cox 回帰比例モデルによる解析

部分集団解析

ITT 集団のうち、以下の部分集団について PFS の部分集団解析を行い、ハザード比及び 95%信頼区間を示す計画であった。

- 性別
- 年齢（スクリーニング時の年齢が 65 歳以上、65 歳未満）
- スクリーニング時の病期（IIIC 期、IV 期 M1a、IV 期 M1b、IV 期 M1c）
- 年齢（スクリーニング時の年齢が 40 歳以下、41～54 歳、55～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）
- 人種：白人、アフリカ系アメリカ人／アフリカ系、アジア人、その他
- 脳転移歴の有無

また、OS 及び奏効率の部分集団解析は、十分な被験数の部分集団である場合に行うこととした。

QOL の解析

EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態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法（ANCOVA）で解析した。混合効果モデルを使用した。SAS の Proc Mixed を用いて解析した。最終解析の共分散モデルは測定値に基づくこととし、無構造の共分散行列を選択した。両投与群について各来院日（6 週目及び 12 週目）のベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均及び標準誤差（SE）を示した。更に、投与群間の差、95%信頼区間及び p 値を示した。

ベースライン時、6 週時、12 週時、15 週時、PD が認められた来院日及びその 4 週後の来院日の 15 ドメインのスコアの要約統計量を示し、15 ドメインのスコアのベースラインからの変化量の要約統計量も示した。

EQ-5D の 5 項目及び視覚尺度による評価について平均スコア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 ANCOVA で解析した。両投与群について 6 週目及び 12 週目のベースラインからの変化量の LS 平均及び SE を示した。加えて、投与群間の差、95%信頼区間、p 値及び要約統計量を示した。

2.7.3.1.4.1.3.　海外 BRF113929 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

目標症例数は、各コホートで BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者 60 例とした。これは、ヒストリカルな奏効率に関して脳転移病変に対する奏効率の仮説上の改善に基づき設定した。脳転移病変に対する奏効率が 10%以下であれば既存の治療法と比較し臨床的有益性はなく、脳転移病変に対する奏効率が 30%であれば臨床的に意義があると判断することとした。本試験では被験者数の再推定は予定しなかった。帰無仮説の棄却には、主要評価項目の最終解析時に少なくとも 11 例の被験者で脳転移病変に対する奏効（奏効率 18.3%）が必要であった。

中間解析

BRF113929 試験では、統計学的判定を伴う正式な中間解析は計画しなかった。

主要解析（第１回データカットオフ）

主要解析は、両コホートの全被験者が治験薬投与開始から 4 ヵ月以上経過し、ベースライン後の病変評価を 2 回実施した時点で行うこととした。

主要評価項目である BRAF V600E 変異陽性の被験者における脳病変に対する奏効率等、有効性の評価項目に関する解析を行った。

試験終了時

コホート A 及びコホート B の被験者の 70%の被験者が死亡又は追跡不能となった時点を試験終了とした。試験終了時点における有効性の評価項目の解析を行った。

解析計画の重要な変更

BRF113929 試験では、目標症例数に達した時点でも、同意取得後のスクリーニング検査を受けていた被験者は治験薬の投与を開始できることとした（スクリーニング脱落を除く）。このため、目標症例数以上の被験者が組み入れられた。主要解析対象として、治験実施計画書では BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者 120 例（各コホートに 60 例）を組み入れることとしていたが、実際には BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者 139 例（コホート A で 74 例、コホート B で 65 例）が組み入れられた。当初の試験計画では BRAF V600E 変異陽性患者 60 例で脳転移病変に対する奏効が 11 例認められた場合、帰無仮説（脳転移病変に対する奏効率が 10%以下）を棄却できることとなっていた。このとき、片側第 I 種過誤率は 0.025 で、検出力は 98.2%であった。被験者数の増加に伴い帰無仮説の棄却には、脳転移病変に対する奏効例がコホート A で 13 例（17.57%）、コホート B で 12 例（18.46%）必要となった。この基準では治験責任医師判定に基づく第 I 種の過誤は 0.025 に維持され、統計学的検出力がコホート A で 99.3%、コホート B で 98.7%とやや高くなる。両コホートの主要評価項目である BRAF V600E 変異陽性集団での脳転移病変に対する治験責任医師判定に基づく奏効率の信頼区間は、より有用な区間推定値である正確な両側 95%信頼区間とした。

解析対象集団

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者全例を有効性及び安全性の評価対象とみなし、All Treated Subjects（ATS）集団とした。
- 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者全例を BRAF V600E 変異陽性集団とした。治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫患者全例を BRAF V600K 変異陽性集団とした。

有効性の解析

脳転移病変に対する奏効率は、RECIST 1.1 に基づく脳転移病変における確定 CR 又は PR の被験者の割合と定義した。NE 又は評価欠測の被験者は、非奏効例とした。治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率を主要解析項目とした。コホート別に BRAF V600E 変異陽性集団の脳転移病変に対する奏効率及び正確な両側 95%信頼区間を示した。

全病変に対する奏効率は、RECIST 1.1 に基づいて判定された確定 CR 又は PR の被験者の割合と定義した。全病変に対する奏効率は、脳転移病変及び頭蓋外病変に対する確定奏効から算出した。NE 又は評価欠測の被験者は奏効例とはしなかった。点推定値に加え両側 95%信頼区間も算出した。

脳転移病変に対する奏効期間は、脳転移病変に対する CR 又は PR が最初に確認された時点から脳転移病変の病勢進行が最初に確認された時点又は原因を問わない死亡までの期間と定義し、コホート別に算出した。全病変に対する奏効期間は、全病変に対する CR 又は PR が最初に確認された時点から病勢進行が最初に確認された時点又は原因を問わない死亡までの期間と定義し、コホート別に算出した。脳転移病変及び全病変に対する奏効期間は、Kaplan-Meier 推定値の四分位点及びその両側 95%信頼区間を用いて、要約した。

PFS は、治験薬の投与開始日から病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。PFS の要約統計量として、Kaplan-Meier 推定値の四分位点及びその両側 95%信頼区間を算出した。

OS は、治験薬の投与開始日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。OS の要約統計量として、Kaplan-Meier 推定値の四分位点及びその両側 95%信頼区間を算出した。解析時点で生存していた被験者は、最終連絡日を OS の打切りに用いた。

2.7.3.1.4.1.4.　海外 BRF113710 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

有効性欠如による試験中止を可能とするため、第 II 相試験用の Green-Dahlberg の 2 段階デザインを用いて奏効率の中間解析を行うこととした。

BRAF V600E 変異陽性被験者の最初の 30 例を対象に、ベースライン後に最低 2 回の画像評価が完了した時点又はベースライン後の 2 回の評価実施前に試験中止した時点のうち、いずれか早い方の時点に中間解析を行うこととした。試験継続には、少なくとも 30 例中 7 例（23%）の奏効を必要とした。

帰無仮説の棄却には、最終解析で 85 例中 29 例（34.1%）の奏効が必要であった。この場合、第 I 種の過誤は 0.037、検出力は 88.2%であった。

解析対象集団

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- ダブラフェニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を All Treated Subjects 集団（ATS 集団）とした。安全性の解析及び有効性の部分集団解析の対象集団とした。
- ATS 集団の被験者のうち BRAF V600E 変異を有する被験者を、Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）とした。主要評価項目を含む有効性評価項目の解析対象集団とした。
- ATS 集団の被験者のうち BRAF V600K 変異を有する被験者を、Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）とした。有効性の副次評価項目の解析対象集団とした。

有効性の解析

有効性の主要解析は、Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）を対象とした治験責任医師判定による最良総合効果に基づく奏効率の解析であった。確定最良総合効果において CR、PR、安定（SD）、進行（PD）及び評価不能（NE）と判定された被験者の一覧を作成、集計した。また、各被験者の腫瘍病変の最長径（合計）のベースラインからの最大縮小率を Waterfall plot で示した。Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）を対象とした奏効率も別途集計した。奏効率は独立判定に基づく評価も行った。独立判定に基づく抗腫瘍効果も、治験責任医師判定と同様の方法で解析した。治験責任医師判定及び独立判定に基づく抗腫瘍効果を比較した。

PFS、OS 及び奏効期間は Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）と Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）を対象に、それぞれ Kaplan-Meier 法により記述統計量及びグラフを用いて要約した。また、解析に十分な件数の病勢進行又は死亡が認められた場合には、PFS 及び OS の中央値及び 25%点と 75%点の Kaplan-Meier 推定値を 95%信頼区間の近似値とともに提示することとした。PFS 及び OS に関して、Greenwood の公式を用いて、Kaplan-Meier 曲線より求めた推定値の標準誤差も算出した。独立判定に基づく PFS 及び奏効期間も集計した。奏効率、奏効期間、PFS 及び OS の解析は最終の被験者の組入れから 5 ヵ月後に行った。

2.7.3.1.4.1.5.　海外 BRF112680 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

パート 1 の症例数は用量選択基準（試験デザイン）に基づくものであり、統計学的検討に基づくものではなかった。パート 2（コホート拡大フェーズ）の追加被験者（約 80 例）からは、追加の安全性及び忍容性の情報、更に精度の良い奏効率が得られると考えられた。

パート 2 のコホート C は、十分な臨床効果が得られない場合の早期試験中止を可能とするため、Green-Dahlberg の 2 段階デザインを採用した。帰無仮説は、ダブラフェニブの 1 回 50 mg 1 日 2 回投与が無効（奏効率 25%以下）であることとし、対立仮説はダブラフェニブの 1 回 50 mg 1 日 2 回投与が有効（奏効率 50%以上）であることとした。最初の腫瘍縮小効果の判定前に中止した被験者又はベースライン後に腫瘍縮小効果の判定を少なくとも 1 回行った被験者が 15 例となった時点で試験継続の可否を判断した。中間解析において試験継続のためには、15 例中少なくとも 4 例の奏効が必要であった。最終解析において、30 例で 12 例以上の奏効が認められた場合は、対立仮説を支持するものとした。この設定により、第 I 種の過誤は 0.05、検出力は 90%であった。

中間解析

パート 1 及び 2 のコホート A／コホート B では、正式な中間解析は計画していなかった。

パート 2 コホート C では正式な中間解析を計画していた。中間解析ではコホート C の 15 例が腫瘍病変の評価前に中止又はベースライン以降に 1 回以上の腫瘍病変の評価を完了した時点のどちらかの時点で行い、未確定の最良総合効果を要約することとした。

解析対象集団

- 有効性解析対象集団
  ベースライン時に RECIST に基づく測定可能病変があり、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF V600 変異陽性（V600E/K/G/D、各実施医療機関での検査結果又は過去のデータに基づく）悪性黒色腫の被験者。

有効性の解析

パート 1 及び 2 のいずれにおいても、治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効率、奏効期間、PFS を算出することとした。パート 2 のコホート A では、ベースライン時に治験責任医師評価に基づく 3 mm 以上の脳転移病変（標的病変）が認められた被験者を対象に RECIST 1.0 を用いて評価した。PFS は、Kaplan-Meier 法により推定した。

2.7.3.1.4.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.1.4.2.1.　国内 MEK114784 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

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、被験者数はパート 1 では最大で 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り、統計学的検討に基づくものではなかった。

解析対象集団

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- 有効性解析対象集団
  少なくとも 1 回、治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成される集団とした。

有効性の解析

各被験者における最良総合効果（CR、PR、SD 及び PD）を用量コホートごとに集計した。また、腫瘍病変のベースラインの長径和及び最小の長径和と比較した変化率を被験者ごとに求めて一覧にした。

2.7.3.1.4.2.2.　海外 MEK114267 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

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

進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する化学療法歴別の各部分集団において十分な検出力を付与するように考慮した。

最終解析は、各部分集団において、PFS について 133%の改善（ハザード比 0.4286）を少なくとも検出力 87%で検出できるように、必要なイベント数が生じたときに実施する。

ハザード比 0.4286 は、化学療法群とトラメチニブ群の PFS の中央値をそれぞれ 3 ヵ月と 7 ヵ月と仮定することに相当する。

それぞれの部分集団で十分なイベント数を確保するために、被験者全体の 40%（120 例）は各部分集団（化学療法歴の有無別）に組み入れることとし、最終解析はそれぞれの部分集団で 60 件の PFS イベント（病勢進行又は死亡）が得られた時点で行うこととした。

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
- 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。

各部分集団での 60 件の病勢進行又は死亡のイベントは、片側第 I 種の過誤確率 2.5%で、87%の検出力を有する。副次的、補完的解析と考えられるため、これらの部分集団での比較に関して、多重性の調整は行わないこととし、主要評価項目の検定において統計的に有意な場合のみ比較を行うこととした。

各部分集団での 60 件の病勢進行又は死亡は、PFS の 71%の改善（ハザード比 0.5839；トラメチニブ群の PFS 中央値を 5.14 ヵ月、化学療法群の PFS 中央値を 3 ヵ月）を統計学的に有意に検出できる。

【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】

第 II 相試験（MEK113583 試験）の結果に基づき、本試験の治験実施計画書第 3 版にて、主要な解析対象集団を脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性の被験者集団に変更した。

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。

また、本試験は、Primary Efficacy 集団からの部分集団である、進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴別の各部分集団においても、133%の PFS の改善について 87%以上の検出力を有する。

具体的には、最終解析は各部分集団において少なくとも 60 件の PFS イベントが生じたときに実施する。

Primary Efficacy 集団における 120 件のイベントは、片側第 I 種の過誤確率 2.5%で 99%の検出力を有し、同様に各部分集団で 60 件のイベントは 87%の検出力を有する。
各部分集団における 60 件の PFS イベントは、71%の改善（ハザード比 0.5839）を、統計学的に有意に検出できる[Carroll, 2009]。

なお、Primary Efficacy 集団における 120 件の PFS イベントは、46%の改善（ハザード比 0.6838）を統計学的に有意に検出できる。

中間解析

有効性及び無益性を検討するための中間解析は実施しなかった。

解析対象集団

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- Primary Efficacy 集団は脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者とした。
- ITT 集団は治験薬投与の有無に関わらず、すべての無作為化被験者とし、割り付けられた治療群に基づくこととした。
- クロスオーバー集団は化学療法群に無作為化割り付けされた被験者のうち、病勢進行後にトラメチニブの投与（クロスオーバー）に切替えた被験者で、かつトラメチニブの投与を 1 回以上受けた被験者とした。

有効性の解析

PFS は Kaplan-Meier 法により、記述的に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、記述的に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き、それぞれ集計した。

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

＜有効性の Post-hoc 解析＞

解析計画書で計画した解析を完了後、有効性の結果を更に探索するため以下の Post-hoc 解析を行った。

- 悪性黒色腫の重要な予後因子を考慮した以下の PFS の部分集団解析を行った。
  - ECOG PS が 0 である被験者と ECOG PS が 1 である被験者
  - LDH が ULN 以上である被験者と LDH が ULN を下回っている被験者
  - 病期が IV 期 M1c の被験者と IIIC 期、IV 期 M1a、IV 期 M1b 又は IV 期 M1c 被験者

PFS の感度分析

PFS に関して下記の感度分析を行った。

- 独立判定に基づく解析
- 病状悪化をイベントに含めた解析
- 新たな治療開始又は長期追跡不能を打切りとしない解析
- Cox 回帰分析
- 規定来院時点に基づく解析（Post-hoc 解析）

健康関連 QOL の解析

健康関連 QOL の評価は EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D のベースラインからの変化量とした。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。混合効果モデルを使用し、解析した。

2.7.3.1.4.2.3.　海外 MEK113583 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

Green-Dahlberg の 2 段階法を用いて、目標症例数（全体及び中間）を設定した。Green-Dahlberg 法による仮説（p=10%対 p=25%）の検証では、第 1 段階として奏効が各コホート最初の 30 例中 3 例に達することが試験継続条件であった。また、各コホート 55 例を組入れた場合、第 I 種の過誤は 5%未満、検出力は 90%超と想定された。

中間解析

各コホートにおいて、30 例が 8 週時点に規定された最初の腫瘍病変の評価を完了後、中間解析を行った。無益性に基づいた早期中止の境界の解析を本中間解析の評価項目とした。

Green-Dahlberg 法により、30 例中 3 例以上の奏効（CR 又は PR）が認められた場合は試験継続し、30 例中 10 例以上の奏効がどちらか 1 つのコホートに認められれば、そのコホートにおける開発を更に進める計画であった。しかしながら、より正確な奏効率を推定するため、1 コホート当たり最大 55 例の組入れを許容した。

主要解析

奏効率に関する主要な解析は、いずれかのコホートで、すべての被験者が治験薬による治療を少なくとも 12 週間受けるか、又は治験薬の投与を中止した時点で実施することとした。

試験終了時の解析（OS の最終解析）

最後の被験者の組入れから 2 年後又は 70%の被験者でイベント（死亡）が認められた時点のいずれか早い時点まで追跡調査を行い、集積された安全性と OS について試験終了時の解析を行うこととした。

各解析対象集団とその定義

有効性の解析は、All Treated Population（ATS 集団）を解析対象集団とした。

ATS 集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。有効性の解析は、コホート別に実施した。

有効性の解析

主要解析項目は確定奏効率（最良総合効果）とした。確定奏効率は、ATS 集団の被験者のうち、RECIST 1.1 に基づく確定 CR 又は PR が得られた被験者の割合と定義した。判定の確定には、PR 又は CR の初回判定 28 日後以降に腫瘍病変の再評価を行うことを必須とした。SD の判定には、ベースライン後の腫瘍病変の評価結果が治験薬投与開始 1 日後以降に SD の判定基準を 1 回満たしており、Day 51 以降に SD と判定されていなくてはならないこととした。また、未確定の奏効率も算出した。

最終解析を実施するにあたり、確定奏効率は有用でない（10%以下）という帰無仮説と、今後の開発は有用である（25%以上）という対立仮説を設定した。確定奏効率の最終解析は有意水準 0.05 とする片側検定にて行った。各コホートの被験者 55 例のうち少なくとも 10 例で奏効が認められた場合、帰無仮説が棄却される。なお、いずれのコホートも単群であるため、治療群間比較は行わなかった。

次の被験者で構成される部分集団についても奏効率を算出した。

1） 脳転移歴のある被験者
2） 脳転移歴のない被験者
3） BRAF V600E 変異陽性の被験者
4） BRAF V600E 変異陽性で脳転移歴のない被験者
5） BRAF V600K 変異陽性の被験者（コホート A は V600K 変異陽性例がごく少数であったため、コホート B のみを対象とした）

コホート A では、前治療の BRAF 阻害剤の投与期間が 24 週間以上と 24 週間未満の部分集団で最良総合効果に基づく未確定の奏効率を求めた。この最良総合効果に基づく未確定の奏効率は、前治療の BRAF 阻害剤の種類別（ダブラフェニブとベムラフェニブ）にも集計した。PFS はコホート A 及び B、上記の 1)～5)の部分集団についても解析した。奏効期間及び未確定の最良効果が得られた時点の腫瘍病変の最長径の合計のベースラインからの最大減少率（治験責任医師の評価に基づく）を算出した。また、発疹の発現と抗腫瘍効果との相関関

係に関する探索的解析も実施した。また、算出可能な場合、Kaplan-Meier 推定値に基づく OS の中央値並びに 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の生存率の中間集計も行うこととした。

2.7.3.1.4.2.4.　海外 MEK111054 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

被験者数は、用量選択及び探索的な抗腫瘍効果の解析に必要な例数を設定し、統計学的検討に基づくものではなかった。

中間解析

正式な中間解析は計画しなかった。

解析対象集団

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- All Treated Population（ATS 集団）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成される集団とした。安全性、試験対象集団及び抗腫瘍効果／有効性に関するデータの評価にあたっては、ATS 集団を解析対象集団とした。

有効性の解析

臨床所見及び RECIST 1.0 に基づき、抗腫瘍効果を評価した。

PFS も算出し、必要に応じて腫瘍の種類別に集計した。なお、PFS は、治験薬初回投与日から臨床所見又は画像検査に基づく病勢進行日まで、又は死亡日（理由を問わない）までのいずれか早い方までの期間とした。

2.7.3.1.4.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.1.4.3.1.　国内 MEK116885 試験

被験者数の設定根拠

第 I 相部分の被験者数は、統計学的検討に基づくものではなかった。被験者数は、実施する用量レベルに依存するものであった。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 例となると見込まれた。

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 週毎に静脈内投与］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。

解析対象集団

- All Treated Subject（ATS）集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者から構成される集団とした。安全性、有効性及び人口統計学的データは本集団に基づき評価した。

中間解析

第 II 相部分のすべての被験者が、本試験を中止するか又は Week 24 における腫瘍縮小効果（確定）の結果が得られた後、データカットオフを実施した。すべての被験者で最良総合効果の確定の基準が満たされていた。本試験は、データカットオフ後も継続中である。この他に正式な中間解析は行われていない。

有効性の解析

- 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。確定奏効率は RECIST 1.1 に従って確定 CR 又は確定 PR と判定された被験者の割合（%）と定義した。評価不能（NE）と判定された被験者は効果なし（non-responder）として扱われ、奏効率を計算する際の分母に含まれた。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。独立判定は、治験薬に対する予備的な知識を与えないで実施された。独立判定の結果を用いて、確定奏効率の解析を実施した。

- 副次的な解析

未確定奏効率は RECIST 1.1 に従って未確定 CR 又は未確定 PR と判定された被験者の割合（%）と定義した。同様に、正確な 90%及び 95%信頼区間を推定した。

PFS 及び奏効期間の一覧表を作成した。可能ならば、PFS 及び奏効期間について、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約することとした。PFS は各被験者の治験薬投与開始日から病勢進行日もしくは死亡日のいずれか早い日までの期間と定義した。病勢進行日又は死亡日よりも早く次治療（抗癌療法）が開始された場合、次治療開始前に実施された最終の適切な評価日で打切りとして扱った。更に、病勢進行日又は死亡日が記録されていない場合も、最終の適切な評価日で打切りとして扱った。奏効期間は、効果（CR 又は PR）が確定した被験者を対象として算出した。

2.7.3.1.4.3.2.　海外 MEK116513 試験

目標症例数及び被験者数の設定根拠

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両側 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、それ以降の 9 ヵ月間は 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。

解析対象集団

- Intent-to-Treat（ITT）集団：治験薬投与の有無にかかわらず、無作為化割付けされたすべての被験者から構成された。無作為化された投与群に基づいた本集団は、有効性の主要解析対象集団とした。割付け番号が付与された被験者は、無作為化割付けされたものとみなした。

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 2.7.3.1-3 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。

表 2.7.3.1-3　　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

解析計画の重要な変更

解析計画書においては、片側 p 値を用いて試験中止の検討を行うこととしていたが、本報告書においては、両側 p 値を用いて試験中止の検討を行った。

独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告

2014 年 7 月 9 日及び 14 日に開催された独立データモニタリング委員会（IDMC）において、有効性に基づく試験中止の勧告を受けた。よって、本中間解析が、OS の最終解析結果となった。

有効性の解析方法

OS は死亡理由にかかわらず、無作為化割付けされた日から死亡日までの期間とした。解析時点で生存していた被験者は、生存の最終確認日を OS の打切り日とした。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 は無作為化割付けされた日から、治験責任医師が放射線学的検査に基づき PD と判定した日又は死亡日のいずれか早い日付までの期間と定義した。

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。

以下の PFS の感度解析を実施することを計画していた。

- 病状悪化をイベントに含める。
- 後治療（新たに実施された抗悪性腫瘍療法）の開始をイベントに含める。
- 追跡調査不能後又は後治療（抗悪性腫瘍療法）開始後の放射線学的検査に基づく PD をイベントに含める。
- 治験責任医師の病変評価に基づいて機械的に総合効果を求め、PFS を算出する。

奏効率の解析については、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 χ 2 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）。PD 又は理由に係わらず死亡した被験者数が十分な数に達した場合には、25%点及び 75%点も 95%信頼区間と共に算出した。

健康関連 QOL の解析

健康関連 QOL の評価は、EORTC QLQ-C30、EQ-5D 及び FACT-M を用いた。

各質問票における以下のスコアに関して、ベースラインスコアを共変量に用いて、平均スコアの変化量を反復測定の ANCOVA で解析した。

- EORTC QLQ-C30：15 ドメインのスコア
- EQ-5D：効用値及び視覚評価法スコア
- FACT-M：悪性黒色腫サブスケールスコア

2.7.3.1.4.3.3.　海外 MEK115306 試験

目標症例数及び症例数の設定根拠

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%

中間解析

主要評価項目である PFS の有効性又は無益性の確認を目的とする中間解析は行わなかった。

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。

独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告

主要評価項目が目標を達成した後に独立データモニタリング委員会（IDMC）に結果を報告した結果、試験内容を変更せず試験を継続するよう勧告を受けた。

解析対象集団

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- Intent-to-Treat（ITT）集団は、治験薬投与の有無にかかわらず、すべての無作為化割付けされた被験者から構成された。ITT 集団は、無作為化割付けされた投与群に基づくものとし、有効性の主要解析対象集団とした。割付け番号が付与された被験者を無作為化割付けされたものと見なした。

有効性の解析

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。また、以下の PFS の感度分析も行った。

- 病状悪化をイベントに含める。
- 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開始を打切りとせず、放射線学的進行をイベントとする。

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

健康関連QOLの評価はEORTC QLQ-C30及びEQ-5Dを用いて行った。平均スコアの経時的変化は、ベースラインスコアを共変量とし、混合効果モデルを用いた反復測定のANCOVAで解析した。全項目を群間で比較した。

2.7.3.1.4.3.4.　海外BRF113220試験パートC

目標症例数及び症例数の設定根拠

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。

解析対象集団

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- Intent-to-Treat（ITT）集団
  治験薬の投与の有無に関係なく、無作為化割付けされたすべての被験者を対象とした。本集団を被験者の内訳及び有効性の主要な解析対象集団とした。ITT集団の投与群は、無作為化割付けにしたがって分類した。ただし、スクリーニングで脱落した被験者が誤って無作為化割付けされた場合、ITT集団に含めないこととした。
- クロスオーバー集団
  ダブラフェニブ単剤療法群に無作為化割付けされてダブラフェニブの投与を1回以上受けた被験者のうち、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した被験者を対象とした。本集団は、クロスオーバー期の主要な解析対象集団とした。

第 1 回データカットオフ及び試験終了時の解析

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。

試験終了は少なくとも 75%の被験者が死亡又は追跡不能となった時点と定義し、その時点で試験終了時の解析を行うこととした。

解析計画の重要な変更

パート C での結果を有用な承認申請データとするため、治験実施計画書に規定された中間解析結果と規制当局との相談経緯に基づき、最終解析に複数の解析（独立判定のための解析を含む）を追加した。これらの追加解析は主に偏りの潜在的要因を検討及び評価する（特に PFS）ことを主目的とした。

有効性の解析

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

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。PFS の推移は図でも示した。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 推定量を 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

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

奏効期間の要約は、奏効が確定した被験者のみを対象とした。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

クロスオーバー期を含めたすべての死亡を、OS の算出に用いた。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 推定量を 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。

2.7.3.1.4.3.5.　海外 BRF113220 試験パート A/B/D

目標症例数及び症例数の設定根拠

パート A、B 及び D の被験者数は統計学的手法で正式に算出したものではなく、実施可能性及び薬物動態の変動を考慮して設定した。

解析対象集団

有効性の解析対象集団を以下に示す。

- Intent-to-Treat（ITT）集団
  治験薬の投与の有無に関係なく、無作為化割付けされたすべての被験者を対象とした。本集団を治験対象集団のデータ及びパート D の有効性データの主要解析対象集団とした。ITT 集団の投与コホートは、無作為化割付けに従って分類した。ただし、スクリーニングで脱落した被験者が誤って無作為化割付けされた場合、ITT 集団に含めないこととした。
- All Treated（ATS）集団
  ダブラフェニブ又はトラメチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。本集団を全パートの安全性データ及びパート B の有効性データの主要な解析対象集団とした。ATS 集団の投与コホートは、実際に投与を受けた治験薬に従って分類した。

有効性の解析

有効性の解析は、以下の被験者集団ごとに行った。

- パート B の BRAF 阻害剤の治療歴のない（BRAF 阻害剤未治療）BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者
- パート B の BRAF 阻害剤の治療歴のある BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者
- パート D の BRAF 阻害剤の治療歴のない BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者

2.7.3.2.　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.2.1.1.　国内 BRF116056 試験

BRF116056 試験は、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 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、第 I 相試験であった。

本試験は、標準的な 3+3 デザインに従って用量コホートを漸増（ダブラフェニブ 75 mg、100 mg 又は 150 mg、いずれも 1 回用量で 1 日 2 回経口投与）するデザインであった。いずれの用量コホートも単回投与後 7 日間と連日投与の 1 サイクル 21 日間で構成され、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治験薬の投与を可能とした。

本試験に組み入れた被験者 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）に治験薬が投与された。

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。スクリーニング時の病期は、IV 期が 10 例（83%）、IVb 期が 2 例（17%）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。

DLT は、ダブラフェニブ 75 mg 群、100 mg 群又は 150 mg 群のいずれにおいても認められなかった。有害事象は、治験薬の投与を受けた 12 例全例で発現した。よく見られた有害事象（12 例中 4 例以上で発現）は、脱毛症 7 例（58%）、発熱 6 例（50%）、関節痛 6 例（50%）、白血球減少症 6 例（50%）、過角化 4 例（33%）及び悪心 4 例（33%）であった。死亡に至った重篤な有害事象は見られなかった。治験薬の投与を受けた被験者における死亡以外の重篤な有害事象が、2 例（気管支炎が 1 例、心筋虚血が 1 例）に見られた。

最良総合効果判定の結果、12 例中 7 例（58%）が PR であった。PR 例の原発巣の癌腫の内訳は、甲状腺癌の 1 例及び悪性黒色腫の 6 例であった。BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者は 12 例中 11 例であったため、悪性黒色腫の被験者における奏効率は 55%（6/11 例）であった。

2.7.3.2.1.2.　海外 BRF113683 試験

BRF113683 試験は、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被験者を対象とした、ダブラフェニブの経口投与と DTIC の静脈内投与を比較する 2 群、非盲検、無作為化、第 III 相試験であった。

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 の 1 回 1000 mg/m^2 を 3 週間に 1 回ごとの点滴静注）のいずれかに 3 対 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 対 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。

有効性の主要評価項目は、治験責任医師判定に基づく PFS であった。副次評価項目は、OS、クロスオーバー後の PFS（PFS2）、奏効率、奏効期間等とした。

250 例が組み入れられ、ダブラフェニブ群（187 例）と DTIC 群（63 例）に無作為化割付けされた。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。

本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 は、DTIC 群に比べて、ダブラフェニブ群の統計学的に有意な 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）。PFS の中央値はダブラフェニブ群で 5.1 ヵ月、DTIC 群で 2.7 ヵ月であった。独立判定に基づく PFS も同様であり、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。

OS の調査期間の中央値は 4.9 ヵ月（範囲：0～9.9）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。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。また、

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。

2.7.3.2.1.3.　海外 BRF113929 試験

BRF113929 試験は、組織診により確定診断された IV 期の BRAF V600E 又は V600K 変異陽性悪性黒色腫の脳転移病変を有する患者を対象とした国際多施設共同、非盲検、単群、2 コホート、第 II 相試験であった。被験者をコホート A（脳転移病変に対する局所治療歴がない患者）又はコホート B（脳転移病変に対する局所治療歴がある患者）に組み入れた。

ダブラフェニブ 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与し、病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまで投与した。

コホート A の被験者の 70%及びコホート B の被験者の 70%が死亡した時点で試験完了とした。

BRF113929 試験には、172 例（BRAF V600E 変異陽性 139 例、V600K 変異陽性 33 例）を組み入れた。コホート別の内訳は、コホート A が 89 例、コホート B が 83 例であった。被験者の年齢の中央値は 52.5 歳であった。ほとんどの被験者が 65 歳未満（82%）であり、男性が多く（70%）、全例が白人であった。

主要評価項目である、治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する BRAF V600E 変異陽性集団における奏効率は、第 1 回データカットオフ時点でコホート A で 39%（95%信頼区間：28.0～51.2）、コホート B で 31%（95%信頼区間：19.9～43.4）であった。脳転移病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 20.1 週間（95%信頼区間：12.0～NR）、コホート B で 28.1 週間（95%信頼区間：20.1～28.1）であった（第 1 回データカットオフ時点）。治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 38%（95%信頼区間：26.8～49.9）、コホート B で 31%（95%信頼区間：19.9～43.4）であった。

試験終了時点での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 16.1 週間、コホート B で 18.3 週間であった。また、OS の中央値（BRAF V600E 変異陽性集団）はコホート A で 6.8 ヵ月、コホート B で 7.6 ヵ月と、いずれも 6 ヵ月を超えていた。

BRAF V600K 変異陽性集団については、第 1 回データカットオフ時点において、治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）はコホート A で 7%（95%信頼区間：0.2～31.9）、コホート B で 22%（95%信頼区間：6.4～47.6）であった。また、治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）は、コホート A で 0%（95%信頼区間：0.0～21.8）、コホート B で 28%（95%信頼区間：9.7～53.5）であった。

BRF113929 試験の安全性の結果は（2.7.6. BRF113929 試験 13.3 及び 14.3）に示す。

2.7.3.2.1.4.　海外 BRF113710 試験

BRF113710 試験は、非盲検、単群、国際多施設共同の第 II 相試験であった。組織診断により転移性悪性黒色腫（IV 期）と確定診断され、RECIST 1.1 に基づく測定可能病変を有す

る患者を対象とした。BRAF V600E 又は V600K 変異の検出は、スクリーニング時に allele-specific polymerase chain reaction 法を用いた RGI BRAF IUO assay による中央検査で検出した。なお、転移性悪性黒色腫に対する治療歴（化学療法歴、免疫療法歴、分子標的治療歴等）の有無は問わなかった。主要評価項目は、BRAF V600E 変異陽性転移性悪性黒色腫の被験者集団（Primary Efficacy 集団）を対象とした治験責任医師判定に基づく奏効率とした。

ダブラフェニブのゼラチンカプセルを 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与し、病勢進行、死亡又は忍容できない有害事象の発現に至るまで投与を継続することとした。本試験は被験者の 70%が死亡した時点で試験を完了することとした。

BRF113710 試験には 92 例を組み入れた。その内訳は、BRAF V600E 変異陽性の転移性悪性黒色腫の被験者（Primary Efficacy 集団）が 76 例、BRAF V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫の被験者（Secondary Efficacy 集団）が 16 例であった。データカットオフ時点で 92 例中 59 例（64%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止理由は病勢進行が最も多かった。被験者の年齢の中央値は 55.5 歳で、被験者の約半数は男性（53%）であり、ほとんどの被験者が白人（99%）であった。腫瘍病変が 3 部位以上の臓器・器官にある被験者が約半数（52%）であった。

主要評価項目である Primary Efficacy 集団での治験責任医師判定に基づく確定奏効率は 59%（95%信頼区間：48.2～70.3）であった。治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は 22.4 週間（95%信頼区間：17.1～NC）であり、PFS の中央値は 27.4 週間（95%信頼区間：19.9～33.4）であった。

また、Secondary Efficacy 集団において、確定奏効が得られたのは 2 例であり、奏効率は 13%（95%信頼区間：0.0～28.7%）であった。

BRF113710 試験の安全性の結果は（2.7.6. BRF113710 試験 15.）に示す。

2.7.3.2.1.5.　海外 BRF112680 試験

BRF112680 試験は BRAF 阻害剤ダブラフェニブの First-time-in-human 試験であり、固形癌患者を対象とした非盲検、反復投与、用量漸増、第 I 相試験として実施した。2 パートから構成され、パート 1 は用量漸増フェーズであり、Accelerated titration 法、3+3 法により用量を漸増し、安全性、忍容性及び薬物動態／薬力学を検討した（薬物動態／薬力学拡大コホート）。パート 2 はコホート拡大フェーズであり、3 種類の拡大コホートに異なる癌種の被験者を組み入れた（コホート A：BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫、コホート B：BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫以外の癌腫、コホート C：BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫）。

パート 1（全 10 コホート）では、ダブラフェニブ 12 mg 1 日 1 回投与からダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回までコホートごとに漸増投与した。パート 2 ではダブラフェニブ 1 回 150 mg1 日 2 回投与（コホート A 及び B）又はダブラフェニブ 1 回 50 mg1 日 2 回投与（コホート C）した。

パート 1 及び 2 合計で 184 例（パート 1 で 114 例、パート 2 で 70 例）の被験者を組み入れた。このうちダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者（ATS 150 mg BID 集団）は、70 例であった。データカットオフ時点で 57 例が試験を継続しており、127 例が試験を中止していた。試験中止の主な理由は病勢進行であった。

パート 1（用量漸増期）の治験薬投与開始後 21 日間（サイクル 1）内に報告された DLT は用量コホート全体で 2 件であり、その内訳はコホート 8（ダブラフェニブ 1 回 200 mg 1 日 2 回投与）での Grade 3 の失神及びコホート 9（ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）での Grade 4 の低ナトリウム血症であった。薬物動態／薬力学拡大コホートでは、治験薬投与開始後 21 日以内に 3 件の DLT が発現した。その内訳は、コホート 8（ダブラフェニブ 1 回 200 mg 1 日 2 回投与）での Grade 2 の発熱及び Grade 3 の扁平上皮癌、コホート 9（ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与）での Grade 3 の扁平上皮癌であった。

パート 1 での良好な効果及び忍容性プロファイルを示したダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与をパート 2 の用法・用量に選択した。設定した用法・用量でパート 2 を開始した後も、MTD を決定するためにパート 1 ではダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回投与（ゼラチンカプセル）まで同一被験者での用量漸増を行った。しかし、MTD に達しなかったため用量漸増は中止した。

パート 2 のコホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与）で、治験薬投与開始後 21 日間で 1 例（被験者 5206）に DLT に該当する有害事象（Grade 3 の発熱）が発現し、治験薬投与を中断した。

有害事象は、ほとんどの被験者に発現した。有害事象の約半数は Grade 1 又は 2 であった。よく見られた有害事象（発現率 30%以上）は疲労、発熱、悪心及び頭痛であった。治験薬投与中止に至った有害事象及び死亡に至った重篤な有害事象の発現はなかった。

有効性の評価項目は副次評価項目であり、RECIST 1.0 に基づく抗腫瘍効果であった。

パート 1 の治験責任医師判定に基づく Week 9 の未確定奏効率は、コホート 7（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）で 50%（95%信頼区間：24.7～75.3）であった。

コホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回の投与を受けた BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団）の治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、脳転移病変のない集団で 55%（95%信頼区間：31.5～76.9）、脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団で 40%（95%信頼区間：12.2～73.8）であった。

BRF112680 試験の安全性の結果は（2.7.6. BRF112680 試験 13.4 及び 14.3）に示す。

2.7.3.2.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.2.2.1.　国内 MEK114784 試験

MEK114784 試験は、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患者を対象とした、2 パートからなる非盲検、非無作為化、多施設共同、国内第 I 相臨床試験であった。以下、パート 1（単剤療法）の結果のみ示す。

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（1.0 mg、2.0 mg 又は 3.0 mg を 1 日 1 回経口投与）を漸増し、DLT を評価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、病勢進行等の治験薬の投与中止基準に該当するまで可能とした。

パート 1 では、13 例（トラメチニブ 1.0 mg 投与群 4 例、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 6 例、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 3 例）に治験薬を投与した。

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。また、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。

DLT はトラメチニブ 1.0 mg 投与群の 3 例では認められなかったが、トラメチニブ 2.0 mg 投与群の 6 例中 1 例に認められた。海外での単剤療法の MTD であるトラメチニブ 3.0 mg 投与群の 3 例では DLT は認められなかった。

パート 1 では、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。よく見られた有害事象（上位 5 事象）は、発疹 11 例（85%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10 例（77%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 例（54%）、下痢 6 例（46%）、口内炎 5 例（38%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群で 5 例（38%）及び血中アルカリフォスファターゼ増加で 5 例（38%）であった。有害事象により死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 13 例中 3 例（23%）に発現した。いずれの重篤な有害事象も、転帰は回復であった。

有効性の評価項目は、副次評価項目であり、RECIST 1.1 による腫瘍縮小効果であった。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。

2.7.3.2.2.2.　海外 MEK114267 試験

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。切除不能（IIIC 期）又は転移性（IV 期）の皮膚悪性黒色腫と組織学的に確定診断され、かつ中央測定機関により BRAF V600E/K 変異陽性と判定された患者を対象とし、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歴が 1 レジメンまでの患者を対象とした。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（あり又は無し）で層別し、無作為化割付けをした。被験者を 2 対 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（DTIC1000 mg/m^2 を 3 週間に 1 回投与又はパクリタキセル 175 mg/m^2 を 3 週間に 1 回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。

化学療法と比較したトラメチニブの有効性は、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（Primary Efficacy 集団）における治験責任医師判定による PFS を主要評価項目とした。感度分析として、独立判定に基づく PFS を評価した。その他の有効性の評価項目として OS、奏効率及び奏効期間を評価した。

本試験には 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。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全般的に

両群でほぼ同様であった。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。

主要評価項目である Primary Efficacy 集団における治験責任医師判定に基づく PFS は、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。

また、ITT 集団における治験責任医師判定に基づく PFS の中央値はトラメチニブ群で 4.8 ヵ月（95%信頼区間：4.3～4.9）、化学療法群で 1.5 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）であり、ハザード比は 0.45 であった（95%信頼区間：0.33～0.63、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。

データカットオフ時点での OS の中間解析においては、トラメチニブ群では化学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（Primary Efficacy 集団：ハザード比 0.53、95%信頼区間 0.30～0.94、p=0.0181 及び ITT 集団：ハザード比 0.54、95%信頼区間 0.32～0.92、p=0.0136）。6 ヵ月時点における全生存率は、Primary Efficacy 集団においては、トラメチニブ群では 81%（95%信頼区間：73～87）であり、化学療法群では 67%（95%信頼区間：53～77）であった。

化学療法群と比べたトラメチニブ群の治験責任医師判定に基づく奏効率では、統計学的に有意な差が認められた［Primary Efficacy 集団：奏効率の差 17%（95%信頼区間：5.4～29.1）、p=0.0030］。治験責任医師判定に基づく確定奏効期間の中央値は、Primary Efficacy 集団において、トラメチニブ群では 5.5 ヵ月（95%信頼区間：4.9～5.9）であり、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。

2.7.3.2.2.3.　海外 MEK113583 試験

MEK113583 試験は、BRAF 変異陽性悪性黒色腫患者（BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者及び治療歴がない被験者）を対象にトラメチニブの奏効率、安全性、薬物動態を検討する非盲検、第 II 相試験であった。

主要な組入れ基準は、組織診又は細胞診により転移性皮膚悪性黒色腫と確定診断され、BRAF 遺伝子変異陽性（V600E、V600K 又は V600D 変異）が確認され、RECIST 1.1 に基づく測定可能病変を有する患者とした。

被験者を前治療歴別にコホート A（BRAF 阻害剤の治療歴がある）又はコホート 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）に割り付け、治験薬投与中止基準に該当するまでトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与の投与を継続した。

Green-Dahlberg の 2 段階法を採用し、第 1 段階で奏効が得られた被験者が各コホートの最初の 30 例中 3 例に達しない場合は無益性による試験中止とし、第 1 段階で奏効が 3 例以上に認められた場合は第 2 段階で各コホート 55 例まで組入れを拡大することとした。

主要評価項目は奏効率とし、副次評価項目として、奏効期間、PFS 及び OS をコホートごとに評価した。

コホート A については、Green-Dahlberg 法の第 1 段階にあたる中間解析でコホート A に組み入れられた最初の 30 例を対象に、30 例目の治験薬投与開始から約 12 週間経過した時

点のデータに基づき中間解析を行った。この 30 例のうち CR 又は PR が得られた被験者はいなかった。従って、無益性の基準に該当するため、コホート A では被験者のさらなる組入れは実施しなかった。奏効率の最終解析時点で、コホート A に組み入れられていた被験者は 40 例であった。このうち、確定 CR 又は PR が得られた被験者はいなかった。

コホート B については、Green-Dahlberg 法の第 1 段階にあたる中間解析でコホート B に組み入れられた最初の 30 例を対象に、30 例目の治験薬投与開始から約 13 週間経過した時点のデータに基づき中間解析を行った。この 30 例のうち 6 例で PR が認められたため、コホート B では、被験者の組入れ拡大基準は満たされた。このため目標症例数を 55 例として被験者の組入れを継続した。コホート B の奏効率の最終解析時点で、コホート B に組み入れられた被験者は 57 例であり、確定奏効率は 25%（95%信頼区間：14.1～37.8）で、帰無仮説は棄却され、対立仮説である化学療法／免疫療法の治療歴がある被験者を対象に今後もトラメチニブの開発を進めるために有用とされた奏効率（25%以上）を支持するものであった（p=0.0012）。また、コホート B の脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の部分集団の確定奏効率は解析した部分集団のうちで最も高く、28%（95%信頼区間：14.2～45.2）であった。

コホート B の CR 又は PR が得られた被験者 14 例における、治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は 5.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7～9.2）であった。第 1 回データカットオフにおけるコホート B の PFS の中央値は 4.0 ヵ月（95%信頼区間：3.6～5.6 ヵ月）であった。また、試験終了時点での OS の中央値は 14.3 ヵ月（95%信頼区間：11.3～24.4 ヵ月）であった。

MEK113583 試験の安全性の結果は（2.7.6. MEK113583 試験 13.3 及び 14.3）に示す。

2.7.3.2.2.4.　海外 MEK111054 試験

MEK111054 試験は、非盲検、第 I 相のトラメチニブをヒトに投与する最初の試験であり、トラメチニブの MTD の決定及びトラメチニブの単剤療法の第 II 相試験での推奨用量・用法の検討のために実施した。本試験は多施設共同試験であり、3 つのパート（パート 1～3）で構成された。

パート 1（用量漸増コホート）では、固形癌又はリンパ腫の患者を対象として、いくつかの異なるレジメンの投与を行い、これらの被験者における安全性、薬物動態及び薬力学的評価に基づいて MTD を決定した。

パート 2（拡大コホート）では、膵癌、悪性黒色腫、NSCLC、KRAS 又は BRAF 変異陽性の CRC、又は BRAF 変異陽性のその他の腫瘍の患者を対象として、パート 1 で決定された推奨用量・用法におけるトラメチニブの安全性プロファイルを検討した。

パート 3（薬力学的用量設定コホート）では、固形癌の被験者から生検採取した腫瘍組織における薬力学的マーカーの解析又は FDG-PET 検査に基づき、生物学的に活性を示す用量範囲を検討した。

パート 1 で得られた安全性及び忍容性データに基づき、3.0 mg 1 日 1 回投与がトラメチニブの MTD と決定した。しかし、この MTD より低用量ではあるが有効性が示唆される 2.0 mg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルを更に評価するため、トラメチニブの第 II 相試験

での推奨用法・用量の候補としてトラメチニブ 2.0 mg の 1 日 1 回投与を選択することとした。

MEK111054 試験の全被験者 206 例のうち悪性黒色腫の被験者（BRAF 変異は問わない）は 81 例であり、このうち奏効は 17 例で認められた（確定奏効は 14 例）。

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部分集団 30 例では、2 例で CR、10 例で PR が認められ、未確定の奏効率は 40%（95%信頼区間：22.7～59.4）であった。この奏効例 12 例中 10 例は確定奏効となり、確定奏効率は 33%（95%信頼区間：17.3～52.8）であった。また、この 10 例における奏効期間の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：5.5～11.1）であった。

試験全体での安全性については、有害事象は、治験薬の投与を受けたすべての被験者に認められた。各用量群で多く認められた有害事象は発疹、下痢及び疲労であった。Grade 3 以上の有害事象が発現したのは全被験者（206 例）の 53%であり、全 206 例中 64 例（31%）で重篤な有害事象が認められ、うち 4 例（2%）では、死亡に至った重篤な有害事象が発現した（2.7.6. MEK111054 試験.15）。

2.7.3.2.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.2.3.1.　国内 MEK116885 試験

MEK116885 試験は、非盲検、非対照の第 I/II 相試験であり、第 I 相部分及び第 II 相部分で構成された。

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 6 例を組み入れ、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 I 相部分では DLT も評価した。

第 II 相部分は、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対象に、転移病変に対する一次療法としてのダブラフェニブ（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）の併用療法の確定奏効率を主として評価した。

BRAF V600E 又は V600K 変異の陽性／陰性は、第 I 相部分においてはダイレクトシークエンス法で、第 II 相部分においては bioMérieux THxID^{TM} BRAF IUO Assay で決定した。

第 I 相、II 相部分いずれも治験薬は連日投与し、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、治験薬による治療の継続を可能とした。

第 I 相部分では有効性の評価項目は副次評価項目であり、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。

試験全体で 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た。

まず、第 I 相部分に被験者 6 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けて DLT 評価期間を終了した。第 I 相部分に最初に組み入れられた 3 例の DLT 評価期間が終了した時点で症例検討会を実施した。この 3 例で DLT の発現は認められず、安全性及び忍容性を検討した結

果、治験実施計画書に基づき第 II 相部分の開始は可能と判断した。第 II 相部分に新たな被験者 6 例が組み入れられ、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いた。試験継続中の 4 例のうち 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。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の投与を中止していた。

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 V600E 変異陽性であった。

第 I 相部分では、治験責任医師判定に基づく確定奏効率は 83%（90%信頼区間：41.8～99.1、95%信頼区間：35.9～99.6）であった。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。また、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。

第 II 相部分では、主要評価項目である治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、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）。データカットオフ時点でイベント（PD）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。データカットオフ時点でイベント（PD）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病勢進行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）無増悪であった。

2.7.3.2.3.2.　海外 MEK116513 試験

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。腫瘍組織における BRAF V600E/K 変異の検出は、スクリーニング時に中央測定機関で bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いて実施した。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。

合計で 694 例（各群 347 例）の被験者の組入れ、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 対 1 の割合で無作為化割付けする計画であった。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。PD、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。

主要評価項目は OS とし、有効性の副次評価項目は PFS、奏効率及び奏効期間とした。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。

全体で 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（2014 年 4 月 17 日）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。

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。全体では、IV 期 M1c の被験者が大半（全体で 61%）であり、LDH の ULN 以下の被験者が 67%であった。被験者の大部分（629 例）が BRAF V600E 変異陽性集団であった。

データカットオフ時点での OS の中間解析においては、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）。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。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。

データカットオフ時点における 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 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。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）。

確定奏効率は、ベムラフェニブ単剤療法群の 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では 64%（95%信頼区間：59.1～69.4）であり、その差 13%は統計学的に有意であった（差の 95%信頼区間：5.7～20.2、p＝0.0005）。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。

2.7.3.2.3.3.　海外 MEK115306 試験

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）の皮膚悪性黒色腫の患者の適格性を確認した。BRAF 変異（V600E 又は V600K）は、bioMérieux THxID™ BRAF IUO Assay を用いて中央判定した。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 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。主要評価項目は、治験責任医師判定に基づくPFSとした。盲検下独立判定委員会（BIRC）の独立判定に基づく感度分析も行った。

合計で423例（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）が組み入れられた。全般的に、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。

データカットオフ時点における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。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）。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。また、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。

第1回データカットオフ時点ではOSの中間解析を行った（全体で95例が死亡）。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。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。

治験責任医師判定に基づく奏効率では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群［奏効率67%（95%信頼区間：59.9～73.0）］でダブラフェニブ単剤療法群［奏効率51%（95%信頼区間：44.5～58.4）］と比べた統計学的に有意な差が認められた（奏効率の差15%、95%信頼区間：5.9～24.5、p＝0.0015）。治験責任医師判定と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。

2.7.3.2.3.4.　海外BRF113220試験パートC

BRF113220試験パートCは、BRAF V600変異陽性の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は、パートBの安全性データの解析終了後に開始することとした。パートCの用量は、パートA及びパートBの薬物動態、薬力学及び忍容性データに基づき設定した。

パートCでは、以下の3群に1：1：1の割合で被験者を無作為化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）。

有効性の主要評価項目は、BRAF 変異陽性転移性悪性黒色腫におけるダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の奏効率、奏効期間及び PFS であった。これらは、第 1 回データカットオフ時点の解析が主要解析であった。有効性の副次評価項目は、OS であった。

第 1 回データカットオフ時点における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）併用療法群の 76%（95%信頼区間：62.4～86.5）で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）。独立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（2 mg）併用療法群の 61%（95%信頼区間：46.9～74.1）に対し、ダブラフェニブ単剤療法群では 46%（95%信頼区間：32.6～60.4）であり、統計学的有意差は認められなかった。

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）に対し、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）であった。独立判定に基づく奏効期間の中央値は、ダブラフェニブ単剤療法群で 7.6 ヵ月（95%信頼区間：5.5～NR）、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）、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）であった。

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。同様に、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（1 mg）併用療法群で統計学的及び臨床的に有意に長く（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。

独立判定に基づく PFS は、事前に規定した感度分析であった。独立判定に基づく 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）。

第 2 回データカットオフ時点の 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／トラメチニブ（2 mg）併用療法を受けた被験者では死亡リスクを 21%低下させ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 54 例中 45 例（83%）］も含まれている。

2.7.3.2.3.5.　海外 BRF113220 試験パート A/B/D

海外 BRF113220 試験パート A/B/D は、BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の患者を対象にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する第 I 相試験であった。

パート A では、薬物間相互作用の検討を行った。有効性の評価は行われなかった。

パート B では用量漸増パートとし、ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル剤）及びトラメチニブの以下の 4 コホートに被験者を組み入れ、標準的な 3+3 法で用量漸増を行った。

パート B	用法用量	
コホート B-1	ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回	トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回
コホート B-2	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
コホート B-3	ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回	トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回
コホート B-4	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

パート B では、コホート B-4 の 1 例に DLT が認められた。コホート B-4 の用量レベルは各々の単剤での推奨用量（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）であることから、コホート B-4 のレベルを超える用量の増量は行わなかった。

パート B の BRAF 阻害剤の治療歴のない悪性黒色腫の被験者集団 77 例での奏効率は 57%（95%信頼区間：45.4～68.4）であり、奏効期間の中央値は、11.3 ヵ月（95%信頼区間：9.2～16.9）であった。データカットオフ時点での PFS の中央値は 7.4 ヵ月（95%信頼区間：5.5～11.0）であった。また、パート B の BRAF 阻害剤の治療歴のある（BRAF 阻害剤無効）BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の 26 例（コホート B-4 のみ）での治験責任医師判定に基づく確定奏効率は 15%（95%信頼区間：4.4～34.9）であった。PFS の中央値は 3.6 ヵ月（95%信頼区間：1.9～5.2）であった。

パート D は、ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討を目的とし、ダブラフェニブの剤形をゼラチンカプセル剤から HPMC カプセル剤に変更したときのダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を主に評価した。

パート D 全体（110 例）の確定奏効率は 70%（95%信頼区間：60.5～78.4）であり、確定奏効期間の中央値は 7.4 ヵ月（95%信頼区間：5.6～8.5）であった。データカットオフ時点でのパート D の PFS の中央値は 7.6 ヵ月（95%信頼区間：7.2～10.3）であった。

BRF113220 試験パート A/B/D の安全性の結果は（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 15.）に示す。

文献リスト（後ほど削除します）

Carroll KJ. *Back to Basics: Explaining Sample size in Outcome Trials, AreStatisticians Doing a Thorough Job?*. :Pharm Stat; 2009.

2.7.3.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1.　試験対象集団

2.7.3.3.1.1.　被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1.　ダブラフェニブ単剤療法

####### 2.7.3.3.1.1.1.1.　BRF116056 試験

BRF116056 試験のデータカットオフ時点の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に、治験薬の投与状況を表 2.7.3.3-2 に示す。

BRF116056 試験に組み入れた被験者 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）に治験薬が投与された。

DLT 評価期間中、すべての被験者で DLT 評価を完遂し、12 例全例を完了例とみなした。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（BRF116056 試験：ATS 集団）

	ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
治験の完了又は中止				
完了	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
中止	0	0	0	0

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.01
注：治験の完了例は、DLT の評価を完遂した被験者とした

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。

表 2.7.3.3-2　治験薬の投与状況（BRF116056 試験：ATS 集団）

	ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
治験薬投与状況				
投与継続（データカットオフ時）	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
投与中止	3 (100)	2 (67)	5 (83)	10 (83)
投与中止の主な理由				
病勢進行	3 (100)	2 (67)	5 (83)	10 (83)

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.02

####### 2.7.3.3.1.1.1.2.　BRF113683 試験

BRF113683 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示す。

全体で 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全体で

30 例が死亡しており、ダブラフェニブ群で 21 例（11%）、DTIC 群で 9 例（14%）が死亡していた。

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、DTIC 群では 14 例（22%）であったのに対して、ダブラフェニブ群では 106 例（57%）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。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（2.7.6. BRF113683 試験　表 2）。

表 2.7.3.3-3　　被験者の内訳（BRF113683 試験：ITT 集団）

	無作為化治療期	
	ダブラフェニブ群 (N=187) n (%)	DTIC 群 (N=63) n (%)
被験者の状況		
死亡	21 (11)	9 (14)
試験継続中	160 (86)	49 (78)
治験薬投与継続中（無作為化治療期）	106 (57)	14 (22)
治験薬投与中止、追跡調査中	54 (29)	14 (22)
治験薬投与継続中（クロスオーバー期）	NA	21 (33)
試験中止	6 (3)	5 (8)
試験中止の理由		
追跡不能	2 (1)	1 (2)
治験責任医師の判断	2 (1)	1 (2)
同意撤回	2 (1)	3 (5)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.1101, Table 6.1102
NA: 該当なし

2.7.3.3.1.1.1.3.　　BRF113929 試験

第 1 回データカットオフ

BRF113929 試験には、全体で 6 ヵ国の 24 医療機関で BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者 172 例（BRAF V600E 変異陽性 139 例、V600K 変異陽性 33 例）を組み入れた。コホート別の内訳は、コホート A が 89 例、コホート B が 83 例であった。

第 1 回データカットオフ（2011 年 11 月 28 日）時点で治験薬の投与を中止していた被験者は 119 例（コホート A：71%、コホート B：67%）であり、最も多かった投与中止理由は病勢進行（コホート A：69%、コホート B：55%）であった。両コホート合わせて試験を中止した被験者は 14 例（8%）であり、最も多かった試験中止理由は同意撤回であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 1, 2.7.6. BRF113929 試験　表 2）。

試験終了時

試験終了（2013 年 4 月 8 日）時点で、すべての被験者が治験薬の投与を中止又は継続試験（BRF114144 試験）に移行していた。試験終了（被験者の約 70%が死亡）時点に治験薬の投与を継続していた被験者には、BRF114144 試験（ダブラフェニブの非盲検試験）に移行

し治験薬の継続投与を受ける選択肢を提示した。その結果、コホートAの5例（6%）及びコホートBの8例（10%）の被験者がBRF114144試験に移行した。コホートAの1例の被験者は、試験終了の際には既に治験薬の投与を中止することが決定していたため、BRF114144試験には移行しなかった。

治験薬投与中止の主な理由は病勢進行であった（コホートAで87%、コホートBで80%）。試験を中止した被験者は42例（24%）であり、このうち32例は試験打切りによる中止（試験終了）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 18, 2.7.6. BRF113929 試験　表 19）。

2.7.3.3.1.1.1.4.　　BRF113710 試験

BRF113710試験における予定被験者数であった100例（このうちBRAF V600E変異陽性の悪性黒色腫の被験者85例）の組入れは達成されなかった。本試験開始当初、予測よりもBRAF V600E又はV600K変異を有する被験者数が多く、BRAF遺伝子変異検査によるスクリーニング脱落率は低かった。組入れ例数が100例を超える見通しから、スクリーニング検査対象に211例が登録された時点でスクリーニング登録を終了した。しかし、遺伝子変異検査以降の検査によるスクリーニング脱落率は予測よりも高く、スクリーニング検査を行った211例のうち本試験への組入れが適格と判定された被験者は92例であった。

本試験に組み入れられた92例の内訳は、BRAF V600E変異陽性の転移性悪性黒色腫の被験者が76例、BRAF V600K変異陽性の転移性悪性黒色腫の被験者が16例であった。データカットオフ時点で59例（64%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止理由は病勢進行（60%）が最も多かった（2.7.6. BRF113710 試験　表 2）。また、6例（7%）が試験を中止し、29例（32%）が死亡していた（2.7.6. BRF113710 試験　表 1）。

2.7.3.3.1.1.1.5.　　BRF112680 試験

第1回データカットオフ

パート1及び2合計（試験全体）で184例（パート1で114例、パート2で70例）の被験者を組み入れた。すべての被験者がATS集団に含まれた。データカットオフ時点でATS集団の184例のうち57例が試験を継続しており、127例が試験を中止していた。

ATS集団のうちダブラフェニブ1回150 mg 1日2回投与を受けた被験者集団（ATS 150 mg BID集団）は70例であった。ATS集団及びATS 150 mg BID集団共に、試験中止の主な理由は病勢進行であった（2.7.6. BRF112680 試験　表 4）。

パート2コホートA（BRAF V600変異陽性の悪性黒色腫の被験者でダブラフェニブ1回150 mg 1日2回投与を受けた被験者集団）は、合計で30例［脳転移病変のない集団20例、脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団10例］であった（2.7.6. BRF112680 試験　表 6）。

試験終了時

試験終了時ではATS集団の全例（184例）が試験を中止した。主な中止理由は病勢進行であった（2.7.6. BRF112680 試験　表 20）。

2.7.3.3.1.1.2. トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.1.1.2.1. MEK114784 試験

パート 1（単剤療法）

MEK114784 試験のパート 1 では、13 例（トラメチニブ 1.0 mg 投与群 4 例、トラメチニブ 2.0 mg 投与群 6 例、トラメチニブ 3.0 mg 投与群 3 例）に治験薬を投与した。DLT 評価期間中に中止したトラメチニブ 1.0 mg 投与群の 1 例を除き、12 例で DLT が適切に評価されたため、治験実施計画書の定義に基づき本試験の完了例とみなした。

DLT 評価期間中に中止したトラメチニブ 1.0 mg 投与群の 1 例を除き、残り 12 例は DLT 評価期間を完了後に治験薬の投与を中止した。投与中止の理由は、トラメチニブ 1.0 mg 投与群では全例が PD、トラメチニブ 2.0 mg 投与群では 4 例（67%）が PD、1 例（17%）が有害事象、1 例（17%）が被験者の希望、トラメチニブ 3.0 mg 投与群では全例が PD であった（2.7.6. MEK114784 試験 図 3）。

2.7.3.3.1.1.2.2. MEK114267 試験

MEK114267 試験の被験者の内訳（ITT 集団）を表 2.7.3.3-4 に示す。

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（2011 年 10 月 26 日）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。

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 65 例（60%）と比べてトラメチニブ群 169 例（79%）が高かった。

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。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、化学療法群の 6 例（6%）に比べてトラメチニブ群の 21 例（10%）が高かった（2.7.6. MEK114267 試験 表 2）。

表 2.7.3.3-4 被験者の内訳（MEK114267 試験：ITT 集団）

	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
被験者の状況, n (%)		
死亡	35 (16)	29 (27)
継続中	169 (79)	65 (60)
治験薬投与継続中	65 (30)	13 (12)
治験薬投与中止、追跡調査・観察中	104 (49)	35 (32)
クロスオーバー期の治験薬投与中	0	17 (16)
試験中止	10 (5)	14 (13)
試験中止の理由		
追跡不能	2 (<1)	1 (<1)
治験責任医師の判断	2 (<1)	3 (3)
同意撤回	6 (3)	10 (9)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 6.3

2.7.3.3.1.1.2.3.　MEK113583 試験

第 1 回データカットオフ

MEK113583 試験には全体で 97 例の被験者が組み入れられた。その内訳は、コホート A が 40 例、コホート B が 57 例であった。第 1 回データカットオフ時点で、全体の 97 例中 51 例（53%）が試験を完了していた（死亡が 50 例、治験実施計画書逸脱による試験完了が 1 例）。97 例中 42 例（43%）が試験継続中であり、このうち 12 例は治験薬投与継続中であった。試験中止は 4 例（4%）であり、その内訳は追跡不能が 3 例、病勢進行（治験責任医師の判断）が 1 例であった（2.7.6. MEK113583 試験　表 1）。

試験終了時

MEK113583 試験の試験終了時点で、97 例中 71 例（73%）が試験を完了（全例が死亡）し、26 例（27%）が試験を中止していた。試験を中止した 26 例のうち、6 例は追跡不能、1 例は治験責任医師の判断による中止であった。試験終了時点で 19 例が生存していたが、試験終了に伴い追跡調査は終了となり試験中止例として取り扱った。

2.7.3.3.1.1.2.4.　MEK111054 試験

MEK111054 試験には 206 例の被験者が組み入れられた。206 例のうち、200 例（97%）は本試験を中止した。主な試験中止理由は病勢進行であった。有害事象による試験の中止は 18 例（9%）であった（2.7.6. MEK111054 試験　表 2）。

2.7.3.3.1.1.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.1.1.3.1.　MEK116885 試験

MEK116885 試験のデータカットオフ時点における被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 に示す。

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、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）の併用療法を受けた。

まず、第 I 相部分に被験者 6 例が組み入れられた。第 II 相部分の開始を検討するため、第 I 相部分に最初に組み入れられた 3 例の DLT 評価期間が終了した時点で症例検討会を実施した。この 3 例で DLT の発現は認められず、安全性及び忍容性を検討した結果、治験実施計画書に基づき第 II 相部分の開始は可能と判断した。第 II 相部分に新たな被験者 6 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。

第 I 相部分では、治験実施計画書に定めた試験完了の定義に基づき、DLT 評価期間を終了し安全性及び忍容性の評価が可能であった 6 例全例を完了例とみなした。DLT 評価期間終後も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、6 例中 2 例は試験を終了していた。試験継続中の 4 例のうち 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。

第 II 相部分では、データカットオフ時点で治験実施計画書の試験完了の定義を満たす完了例はいなかった。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。

表 2.7.3.3-5　　被験者の内訳（MEK116885 試験：ATS 集団）

	被験者数（%）		
	第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
被験者の状況			
試験完了	2 (33)	0	2 (17)
試験継続	4 (67)[a]	5 (83)[b]	9 (75)
試験中止	0	1 (17)	1 (8)
中止の主な理由[c]			
有害事象	0	1 (17)	1 (8)

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 5.010

注 試験完了の定義は、第 I 相部分と第 II 相部分で異なる。第 I 相部分の治験完了例の定義は、治験薬投与開始後 21 日間の DLT 評価期間を経過し、安全性及び忍容性の評価が可能な被験者とした。第 II 相部分の治験完了例の定義は、治験薬投与中又は追跡調査期間中に死亡もしくは病勢進行があった被験者とした。

a. 本表では、第 I 相部分の試験完了例 6 例のうち DLT 評価期間終了後も試験を継続している 4 例（治験薬投与終了後の 2 例を含む）を試験継続に含めた

b. 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）の 1 例を含む

c. 中止例 1 例につき 1 件のみ選択可能であった

第 I 相部分では、データカットオフ時点で 6 例中 2 例がダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続しており、4 例が両治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止の主な理由は両治験薬共に病勢進行であった。

第 II 相部分では、データカットオフ時点で 6 例中 4 例がダブラフェニブ／トラメチニブの併用投与を継続しており、2 例が両治験薬の投与を中止していた。投与中止の主な理由は、両治験薬共に病勢進行が 1 例及び有害事象が 1 例であった（2.7.6. MEK116885 試験 表 2）。

2.7.3.3.1.1.3.2.　　MEK116513 試験

MEK116513 試験のデータカットオフ時点における被験者の内訳を表 2.7.3.3-6 に示す。

MEK116513 試験には全体で 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、ベムラフェニブ単剤療法群 122 例（35%）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 100 例（28%）の死亡例数は少なかった。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／トラメチニブ群 16 例（5%）、ベムラフェニブ単剤療法群 28 例（8%）］。

データカットオフ時点で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では 89 例（26%）であり、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で両治験薬共に 169 例（48%）であった。治験薬の投与中止の理由は、両群共に病勢進行が最も多かった（2.7.6. MEK116513 試験 表 4）。

表 2.7.3.3-6　　被験者の内訳（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) n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群 (N=352) n (%)
被験者数		
死亡	100 (28)	122 (35)
試験継続中	236 (67)	202 (57)
治験薬投与継続中	174 (49)	89 (25)
追跡調査中	62 (18)	113 (32)
試験中止	16 (5)	28 (8)
試験中止の主な理由		
追跡不能	4 (1)	9 (3)
治験責任医師の判断	2 (<1)	1 (<1)
同意撤回	10 (3)	18 (5)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.1110

2.7.3.3.1.1.3.3.　MEK115306 試験

MEK115306 試験のデータカットオフ時点における被験者の内訳を表 2.7.3.3-7 に示す。

全体で 423 例を組み入れた（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。

表 2.7.3.3-7　　被験者の内訳（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)
被験者の状況, n (%)		
死亡	40 (19)	55 (26)
試験継続中	154 (73)	147 (69)
治験薬投与継続中	111 (53)	90 (42)
追跡調査中	43 (20)	57 (27)
試験中止	17 (8)	10 (5)
試験中止の主な理由, n (%)		
追跡不能	4 (2)	3 (1)
治験責任医師の判断	2 (<1)	2 (<1)
同意撤回	11 (5)	5 (2)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.1110

データカットオフ時点でダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の 47%及びダブラフェニブ単剤療法群の 57%が治験薬投与を中止しており、最もよく見られた中止理由は両群ともに病勢進行であった。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、ダブラフェニブ単剤療法群 10 例（5%）に比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群［ダブラフェニブの投与投与中止 18 例（9%）、トラメチニブ又はプラセボの投与中止 17 例（8%）］が多かった（2.7.6. MEK115306 試験　表 2, 2.7.6. MEK115306 試験　表 3）。

2.7.3.3.1.1.3.4.　BRF113220 試験パート C

第 1 回データカットオフ

BRF1133220 試験パート C の第 1 回データカットオフにおける被験者の内訳を表 2.7.3.3-8 に示す。

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。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の 4 例（7%）が同意撤回により試験を中止した。全体で 51 例が死亡した。

表 2.7.3.3-8　被験者の内訳
（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

	被験者数（%）			
	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）	合計（N=162）
被験者の状況				
死亡	19 (35)	18 (33)	14 (26)	51 (31)
試験継続中	35 (65)	32 (59)	40 (74)	107 (66)
治験薬投与継続中	16 (30)	23 (43)	23 (43)	62 (38)
追跡調査中	19 (35)	9 (17)	17 (31)	45 (28)
試験中止	0	4 (7)	0	4 (2)
試験中止の主な理由 [a]				
同意撤回	0	4 (7)	0	4 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.3
注: 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. 1 被験者当たり主な理由は 1 つとした

BRF113220 試験パート C の第 1 回データカットオフ時点の治験薬の投与状況を表 2.7.3.3-9 に示す。

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。有害事象による中止は、ダブラフェニブ単剤療法群（2%）と比べ併用療法の 2 群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 3 例（6%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 7 例（13%）］で多かった。

表 2.7.3.3-9　　治験薬の投与状況
（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ATS 集団）

	被験者数（%）			
	ダブラフェニブ単剤療法群（N=53[a]）	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=55[a]）	合計（N=162）
治験薬投与状況				
治験薬投与継続中	3 (6)	23 (43)	23 (42)	49 (30)
治験薬投与継続中（クロスオーバー期）	43 (81)	NA	NA	43 (27)
治験薬投与中止	7 (13)	31 (57)	32 (58)	70 (43)
治験薬投与中止の主な理由[b]				
病勢進行	5 (9)	26 (48)	25 (45)	56 (35)
有害事象	1 (2)	3 (6)	7 (13)	11 (7)
被験者又は代諾者の判断	1 (2)	2 (4)	0	3 (2)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.4
a. ダブラフェニブ単剤療法群に割り付けられたが、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用投与群の治療を受けた 1 例があった。本表では、実際に投与された治験薬に従いダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群に含めて集計した
b. 1 被験者当たり主な理由は 1 つとした
NA: 該当せず

第 2 回データカットオフ

第 1 回データカットオフ（2012 年 5 月 31 日）以降、新たに組み入れられた被験者はいなかった。第 2 回データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]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［ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）では 54 例中 32 例（59%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）では 54 例中 31 例（57%）、ダブラフェニブ単剤療法群では 54 例中 36 例（67%）が死亡であった］（2.7.6. BRF113220 試験パート C 表 39）。

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のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行した。有害事象による中止は、ダブラフェニブ単剤療法群 1 例（2%）と比べ併用療法の 2 群［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 3 例（6%）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 8 例（15%）］で多かった（2.7.6. BRF113220 試験パート C 表 40）。

2.7.3.3.1.1.3.5.　BRF113220 試験パート ABD

BRF113220 試験のパート B 及びパート D の被験者の内訳及び治験薬の投与状況を以下に示す（パート A は有効性の評価が行われなかった）。

パート B

BRF113220 試験パート B には合計で 135 例が組み入れられた。データカットオフ（2012 年 5 月 25 日）時点で、組み入れられた 135 例のうち 36 例（27%）が治験薬投与を継続していた。61 例（45%）の被験者が死亡し、死亡した被験者の割合はいずれのコホートでも同程度であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 4）。

治験薬投与中止の主な理由は病勢進行が最も多く、89 例（66%）であった。5 例（4%）が有害事象により治験薬投与を中止し、いずれもコホート B-4 の被験者であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 5）。

パート D

BRF113220 試験パート D には合計で 110 例が組み入れられた。データカットオフ（2012 年 9 月 25 日）時点で、組み入れられた 110 例のうち 53 例（48%）が治験薬の投与を継続していた。17 例（15%）が死亡し、ダブラフェニブの用量にかかわらず（コホート D-3 とコホート D-4 を比較）同程度の割合であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 6）。

最も多かった治験薬の投与中止理由は、病勢進行 40 例（36%）であった。12 例（11%）が有害事象により治験薬投与を中止した。治験薬投与中止理由の割合はコホート D-3 とコホート D-4 で類似しており、ダブラフェニブの用量に基づく傾向はみられなかった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 7）。

2.7.3.3.1.2.　解析対象集団

2.7.3.3.1.2.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.1.2.1.1.　BRF116056 試験

BRF116056 試験の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.3-10 に示す。治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者 12 例を ATS 集団とし、有効性の解析対象集団とした。

表 2.7.3.3-10　解析対象集団（BRF116056 試験）

	ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
ATS 集団	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.03

2.7.3.3.1.2.1.2.　BRF113683 試験

BRF113683 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3-11 に示す。

ダブラフェニブ群又はDTIC群に無作為化割付けされた250例の被験者全例をITT集団とした。安全性解析対象集団は治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者とした。なお、ITT集団のダブラフェニブ群の被験者1例とITT集団のDTIC群の被験者3例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外された。また、DTIC群に無作為化割付けされた1例はダブラフェニブの投与のみを受けたため、ダブラフェニブの安全性解析対象集団として解析した。

DTIC群に無作為化割付けされた被験者のうち、クロスオーバー期に移行してダブラフェニブの投与を受けた28例をクロスオーバー集団とした。

表 2.7.3.3-11　　解析対象集団（BRF113683 試験）

	被験者数		
	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)	合計 (N=250)
ITT 集団 [a]	187	63	250
安全性解析対象集団 [b]	187	59	246
クロスオーバー集団 [c]	0	28	28

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.0001

a. ITT 集団は投与群に無作為化割付けされた被験者で構成され、治験薬の投与を受けたか否かは問わなかった

b. 安全性解析対象集団は、投与群に無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で構成された

c. クロスオーバー集団は、DTIC 群に無作為化割付けされた被験者のうち、DTIC 投与中の PD 判定後にダブラフェニブに切り替えた被験者で構成された

2.7.3.3.1.2.1.3.　　BRF113929 試験

BRF113929試験の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.3-12 に示す。

172例全例が治験薬の投与を1回以上受けたため、ATS集団に含まれた。BRAF V600E変異陽性集団が139例（81%）であり、このうちコホートAが74例、コホートBが65例であった。BRAF V600K変異陽性集団が33例（19%）であり、このうちコホートAが15例、コホートBが18例であった。

表 2.7.3.3-12　　解析対象集団（BRF113929 試験）

	被験者数		
	コホート A (N=89)	コホート B (N=83)	合計 (N=172)
ATS 集団 [a]	89	83	172
BRAF V600E 変異陽性集団 [b]	74	65	139
BRAF V600K 変異陽性集団 [c]	15	18	33

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 6.0001

a. 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者

b. 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者

c. 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者

2.7.3.3.1.2.1.4.　　BRF113710 試験

BRF113710試験の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.3-13 に示す。

表 2.7.3.3-13　　解析対象集団（BRF113710 試験）

	ダブラフェニブ (N=92)
ATS 集団 [a]	92
Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）[b]	76
Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）[c]	16

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 6.1
a. ダブラフェニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者
b. 有効性の主要解析対象集団であり、ATS 集団の被験者のうち BRAF V600E 変異を有する被験者
c. 有効性の副次的解析対象集団であり、ATS 集団の被験者のうち BRAF V600K 変異を有する被験者

2.7.3.3.1.2.1.5.　　BRF112680 試験

BRF112680 試験の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.3-14（パート 1）、表 2.7.3.3-15（パート 1 及び 2）に示す。

表 2.7.3.3-14　　有効性の解析対象集団（BRF112680 試験パート 1）

解析対象集団		被験者数
有効性解析対象集団（用量漸増・抗腫瘍効果・悪性黒色腫集団）	本試験のパート 1 でベースライン時に測定可能病変（RECIST に基づく）があり、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫（V600E/K/G）[a] の被験者で構成される集団	92
ATS 集団	パート 1 において治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者で構成される集団	114

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.1
a. BRAF 変異については、各実施医療機関での検査結果／中央判定機関の RGI 社での検査結果（保存又は新鮮腫瘍組織を提出）に基づいて判定した

表 2.7.3.3-15　　有効性の解析対象集団（BRF112680 試験パート 2）

解析対象集団				被験者数
有効性解析対象集団 [a, b]	コホート A	BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者で、パート 2 においてダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者で構成される集団。内訳は以下のとおりとした。		30
		脳転移病変のない集団	スクリーニング時に脳転移病変がなく脳転移に対する治療歴もない被験者で構成される集団	20
		脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団	スクリーニング時に無症候性の脳転移を有し、かつ治療歴がない脳転移病変を少なくとも一つ有する被験者で構成される集団	10
	コホート C	BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者で、パート 2 においてダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者集団		18[c]
	コホート B	悪性黒色腫以外の BRAF V600 変異陽性の固形癌の被験者で、パート 2 においてダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与を受けた被験者集団		18[d]

Data source: CSR (RM2009/00673/00) Table 1.2
a. ベースライン時に、RECIST に基づく測定可能病変があり、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF V600E/K/G 変異陽性腫瘍を有する被験者を有効性の評価が可能な被験者とした
b. BRAF 変異については、各実施医療機関での検査結果／中央判定機関の RGI 社での検査結果（保存又は新鮮腫瘍組織を提出）に基づいて判定した
c. コホート C の 2 例は、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤の治療歴があったため有効性解析対象集団から除外された
d. コホート B の 2 例は、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤の治療歴があったため有効性解析対象集団から除外された

2.7.3.3.1.2.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.1.2.2.1.　MEK114784 試験

MEK114784 試験のパート 1 の有効性の解析対象集団を、表 2.7.3.3-16 に示す。

表 2.7.3.3-16　解析対象集団（MEK114784 試験パート 1）

	トラメチニブ 1.0 mg 投与群 (N=4) n (%)	トラメチニブ 2.0 mg 投与群 (N=6) n (%)	トラメチニブ 3.0 mg 投与群 (N=3) n (%)	合計 (N=13) n (%)
有効性解析対象集団	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)

Data source: CSR (2012N155372_01) Table 5.0401

2.7.3.3.1.2.2.2.　MEK114267 試験

MEK114267 試験の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.3-17 に示す。

表 2.7.3.3-17　解析対象集団（MEK114267 試験）

	トラメチニブ群	化学療法群	合計
ITT 集団	214	108	322
安全性解析対象集団	211	99	310
Primary Efficacy 集団	178	95	273
V600E 変異陽性集団（脳転移歴あり 8 例含む）	184	97	281
脳転移歴なし／化学療法歴あり	64	33	97
脳転移歴なし／化学療法歴なし	114	62	176
V600K 変異陽性集団（脳転移歴あり 2 例含む）	29	11	40
クロスオーバー集団	51	0	51

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 6.1
注: BRAF V600E/K 変異陽性で脳転移歴のある 1 例は、ITT 集団には含まれたが、Primary Efficacy 集団からは除外された

2.7.3.3.1.2.2.3.　MEK113583 試験

MEK113583 試験の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.3-18 に示す。

有効性の解析対象集団は、ATS 集団とした。

表 2.7.3.3-18　解析対象集団（MEK113583 試験 第 1 回データカットオフ）

	被験者数（%）		
	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=97)
ATS 集団			
解析対象	40 (100)	57 (100)	97 (100)

Data Source: CSR(2011N123011_00) Table 9.1

2.7.3.3.1.2.2.4.　MEK111054 試験

MEK111054 試験の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.3-19 に示す。

表 2.7.3.3-19　　解析対象集団（MEK111054 試験）

解析対象集団	合計 (N=206) n
ATS 集団 [a]	206

Data Source: CSR (RM2008/00524/00) Table 9.4
a. ATS 集団は安全性、試験対象集団、抗腫瘍効果／有効性を解析する対象集団である

2.7.3.3.1.2.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.1.2.3.1.　MEK116885 試験

MEK116885 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3-20 に示す。

表 2.7.3.3-20　　解析対象集団（MEK116885 試験）

ATS 集団			PK 解析対象集団	DLT 評価対象集団
第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)	第 I 相部分 (N=6)	第 I 相部分 (N=6)
6 (100)	6 (100)	12 (100)	6 (100)	5 (83)

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 5.030

2.7.3.3.1.2.3.2.　MEK116513 試験

MEK116513 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3-21 に示す。

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。

表 2.7.3.3-21　　解析対象集団（MEK116513 試験）

	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)	合計 (N=704)
ITT 集団 [a]	352	352	704
安全性解析対象集団 [b]	350	349	699
BRAF V600E 変異陽性集団 [c]	312	317	629
BRAF V600K 変異陽性集団 [c]	34	34	68

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.0010
a. 治験薬の投与にかかわらず、無作為化された被験者集団を ITT 集団とした
b. 無作為化割付けされ 1 回以上治験薬を投与した被験者集団を安全性解析対象集団とした
c. ITT 集団の部分集団として、BRAF V600E 又は BRAF V600K 変異陽性が認められた被験者から、それぞれ BRAF V600E 変異陽性集団及び BRAF V600K 変異陽性集団を構成した。BRAF V600E 及び BRAF V600K の両方に変異陽性が認められた被験者はこの解析対象集団から除外した

2.7.3.3.1.2.3.3.　MEK115306 試験

MEK115306 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3-22 に示す。

無作為化割付けされた 423 例全例を ITT 解析対象集団とした。

治験薬を服用しなかった被験者（3 例）は安全性解析対象集団から除外した。このうち 2 例（ダブラフェニブ単剤療法群の被験者 102 及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者 3604）は誤って無作為化割付けされたため治験責任医師の判断により治験薬を服

用せず、本試験を中止した。また、1 例（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の被験者 1689）は治験責任医師の判断により治験薬を服用せず、本試験を中止した。

ITT 集団のうち、ダブラフェニブ単剤療法群の 1 例（被験者 102）では、BRAF 変異が不明であったため、BRAF V600E 変異陽性の対象集団にも BRAF V600K 変異陽性の対象集団にも含めなかった。

表 2.7.3.3-22　解析対象集団（MEK115306 試験）

解析対象集団	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	ダブラフェニブ単剤療法群	合計
ITT 集団	211	212	423
安全性解析対象集団	209	211	420
BRAF V600E 変異陽性集団 [a]	179	181	360
BRAF V600K 変異陽性集団 [b]	32	30	62

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.0010
a. ITT 集団の被験者のうち、BRAF V600E 変異陽性が認められた被験者で構成される部分集団とした
b. ITT 集団の被験者のうち、BRAF V600K 変異陽性が認められた被験者で構成される部分集団とした。BRAF V600E 変異陽性及び BRAF V600K 変異陽性の両方を示した 1 例は、BRAF V600K 変異陽性集団として集計した

2.7.3.3.1.2.3.4.　BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C の第 1 回データカットオフ時点の解析対象集団の要約を表 2.7.3.3-23 に示す。

無作為化割付けされた 162 例全例を ITT 集団とした。無作為化割付けされた被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 162 例を ATS 集団とし、安全性の解析対象とした（実際に受けた治験薬の治療に従って分類）。ダブラフェニブ単剤療法群で治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者のうち、病勢進行後にクロスオーバー期に移行した 43 例をクロスオーバー集団とした。

表 2.7.3.3-23　解析対象集団
（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ）

	被験者数（%）			
	ダブラフェニブ単剤療法群	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／トラメチニブ（2 mg）併用療法群	合計
ATS 集団	53	54	55[a]	162
ITT 集団	54[a]	54	54	162
クロスオーバー集団	43	NA	NA	43

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.1
a. 被験者 1061 はダブラフェニブ単剤療法群に割り付けられたが、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用投与を受けた。この被験者は、安全性の解析では ATS 集団のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群として、有効性の解析では ITT 集団のダブラフェニブ単剤療法群として取り扱った
NA：該当せず

第 2 回データカットオフ時点の解析対象集団を表 2.7.3.3-24 に示す。

第 1 回目データカットオフ以降、新たにダブラフェニブ単剤療法群の 2 例がクロスオーバー期のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行した。これにより、ダブラフ

ェニブ単剤療法群の被験者のうち、病勢進行後にダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法に移行した被験者は、45 例となった。

表 2.7.3.3-24　　解析対象集団
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ）

	被験者数（%）			
	ダブラフェニブ単剤療法群	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／トラメチニブ（2 mg）併用療法群	合計
ATS 集団	53	54	55[a]	162
ITT 集団	54[a]	54	54	162
クロスオーバー集団	45	NA	NA	45

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.1
a. 被験者 1061 はダブラフェニブ単剤療法群に割り付けられたが、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法の治療を受けた。この被験者は、安全性の解析では ATS 集団のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群として、有効性の解析では ITT 集団のダブラフェニブ単剤療法群として取り扱った
NA: 該当せず

2.7.3.3.1.2.3.5.　　BRF113220 試験パート ABD

パート B

BRF113220 試験パート B の解析対象集団を表 2.7.3.3-25 に示す。

コホート B-4 は複数の異なる被験者集団で構成され、癌の種類も異なっていた。臨床効果は悪性黒色腫の被験者（103 例）を対象としてデータを集計し、更に悪性黒色腫に対する治療歴のある被験者のうち BRAF 阻害剤の治療歴のない被験者集団（77 例）と BRAF 阻害剤の治療歴のある被験者集団（26 例）に分けて集計した。

表 2.7.3.3-25　　解析対象集団（BRF113220 試験パート B：ATS 集団）

	全被験者	悪性黒色種		結腸直腸癌	その他の癌
		BRAF 阻害剤の治療歴なし	BRAF 阻害剤の治療歴あり		
コホート B-1	6	6	0	0	0
コホート B-2	23	22	0	0	1
コホート B-3	27	25	0	0	2
コホート B-4	79	24	26	28	1
合計	135	77	26	28	4

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.56, Table 9.60, Table 9.96, Listing 9.8
コホート B-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-2=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
コホート B-3=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 1.5 mg 1 日 1 回併用投与
コホート B-4=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

パート D

BRF113220 試験パート D の解析対象集団を表 2.7.3.3-26 に示す。

有効性に関する解析対象集団は ITT 集団であった。なお、3 例は無作為割り付けされた投与と異なる投与を受けた。このうち、2 例（被験者 2916 と被験者 2551）はコホート D-3 に無作為割り付けされたが、実際に受けた投与はコホート D-1 の用法・用量であった。また、

1 例（被験者 2917）はコホート D-2 に無作為割り付けされたが、実際に受けた投与はコホート D-1 の用法・用量であった。

表 2.7.3.3-26　　解析対象集団（BRF113220 試験パート D）

	コホート D-1	コホート D-2	コホート D-3	コホート D-4	合計
ITT 集団	12	16	43	39	110
ATS 集団	15	15	41	39	110

Data Source: CSR (2012N143155_01) Table 9.100
コホート D-1=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-2=ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与→（Day 29 以降）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
コホート D-3=ダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回併用投与
コホート D-4=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

2.7.3.3.1.3.　人口統計学的特性及び疾患特性

2.7.3.3.1.3.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.1.3.1.1.　BRF116056 試験

BRF116056 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-27 に示す。

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。

表 2.7.3.3-27　　人口統計学的及び他の基準値の特性（BRF116056 試験：ATS 集団）

		ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6)	合計 (N=12)
スクリーニング時の年齢（歳）	平均値±標準偏差	34.7±10.69	55.3±8.02	53.8±13.39	49.4±13.91
	中央値	37.0	56.0	50.5	47.5
	最小値-最大値	23-44	47-63	39-71	23-71
性別, n (%)	女性	2 (67)	2 (67)	2 (33)	6 (50)
	男性	1 (33)	1 (33)	4 (67)	6 (50)
体重(kg)	平均値±標準偏差	63.67±25.377	53.53±4.405	60.43±7.914	59.52±12.807
	中央値	50.80	52.00	58.90	55.95
	最小値-最大値	47.3-92.9	50.1-58.5	53.4-75.3	47.3-92.9
身長(cm)	平均値±標準偏差	164.7±8.02	156.0±4.00	165.7±6.15	163.0±7.06
	中央値	164.0	156.0	165.5	163.5
	最小値-最大値	157-173	152-160	156-174	152-174
人種	日本人	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
癌腫, n (%)	悪性黒色腫	3 (100)	2 (67)	6 (100)	11 (92)
	甲状腺癌	0	1 (33)	0	1 (8)
診断日からの期間（日）	n	1	3	4	8
	中央値	878.0	2050.0	730.5	913.0
	最小値-最大値	878-878	948-3360	442-1080	442-3360
組織型, n (%)	乳頭癌	0	1 (33)	0	1 (8)
	悪性黒色腫 NOS	0	0	1 (17)	1 (8)
	表在拡大型黒色腫	0	0	1 (17)	1 (8)
	結節性黒色腫	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
	その他	0	0	1 (17)	1 (8)
	不明	2 (67)	2 (67)	2 (33)	6 (50)
組織学的異型度, n (%)	欠測	3 (100)	2 (67)	5 (83)	10 (83)
	評価不能	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
スクリーニング時の病期, n (%)	IV	2 (67)	2 (67)	6 (100)	10 (83)
	IVb	1 (33)	1 (33)	0	2 (17)
BRAF 遺伝子変異, n (%)	V600E 1799T>A	3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.04, Table 5.05, Table 5.06, Table 5.07

2.7.3.3.1.3.1.2.　　BRF113683 試験

BRF113683 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-28 に示す。

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。クロスオーバー集団の人口統計学的特性は無作為化割付けされた投与群の人口統計学的特性と同様であった。

表 2.7.3.3-28　　人口統計学的特性（BRF113683 試験：ITT 集団）

	無作為化治療期		クロスオーバー集団 (N=28)
	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)	
年齢（歳）			
平均値	53.5	51.6	50.8
標準偏差	13.76	14.22	14.39
中央値	53.0	50.0	50.0
最小	22	21	24
最大	93	82	75
性別, n (%)			
女性	75 (40)	26 (41)	12 (43)
男性	112 (60)	37 (59)	16 (57)
民族, n (%)			
ヒスパニック／ラテン民族	7 (4)	0	0
ヒスパニック／ラテン民族ではない	180 (96)	63 (100)	28 (100)
人種			
n	186	63	28
白人	186 (100)	63 (100)	28 (100)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.2001, Table 6.2002, Table 6.2003

ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-29 に示す。

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。

表 2.7.3.3-29　　ベースラインの疾患特性（BRF113683 試験：ITT 集団）

	被験者数（%）	
	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)
初回診断時の原発巣の癌腫		
悪性黒色腫	187 (100)	63 (100)
初回診断時の腫瘍分類		
皮膚型	165 (88)	56 (89)
非皮膚型	6 (3)	2 (3)
その他	3 (2)	0
不明	13 (7)	5 (8)
スクリーニング時の病期		
IIIa	0	1 (2)
IIIb	1 (<1)	1 (2)
IIIc	6 (3)	2 (3)
IV	180 (96)	59 (94)
スクリーニング時の遠隔転移の TNM 分類		
M0	6 (3)	1 (2)
M1a	23 (12)	10 (16)
M1b	34 (18)	12 (19)
M1c	124 (66)	40 (63)
スクリーニング時の転移病変		
内臓転移のみ	22 (12)	8 (13)
非内臓転移	50 (27)	20 (32)
内臓内外に転移あり	115 (61)	35 (56)
ベースラインの ECOG PS		
0	124 (66)	44 (70)
1 以上	62 (33)	16 (25)
不明	1 (<1)	3 (5)
ベースラインの LDH		
ULN 以下	119 (64)	43 (68)
ULN 超	67 (36)	19 (30)
不明	1 (<1)	1 (2)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.2101, Table 6.2102, Table 7.0005
LDH: 乳酸脱水素酵素
注：スクリーニング時の病期と遠隔転移との不整合が生じているが、症例報告書で報告されたデータを記載した

2.7.3.3.1.3.1.3.　　BRF113929 試験

BRF113929 試験に組み入れられた被験者（172 例）年齢の中央値は 52.5 歳であった。ほとんどの被験者が 65 歳未満（82%）であり、男性が多く（70%）、1 例を除く全例が白人であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 4）。

ベースラインの疾患特性においては全被験者 172 例のうち、ほとんどの被験者（81%）が BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫であり、約半数の被験者（54%）がベースラインの LDH が ULN を上回っていた。

BRF113929 試験では測定可能な脳転移病変を 1 病変以上有することを組入れ基準としていた。ベースライン時、全被験者に測定可能な脳転移病変があった。脳転移病変の数は、BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者の 99 例（71%）が 1～2 病変、40 例（29%）が 3 病変以上であった。BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫の被験者では、22 例（67%）が 1～2 病変、11 例（33%）が 3 病変以上であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 5）。

2.7.3.3.1.3.1.4.　BRF113710 試験

BRF113710 試験に組入れられた被験者 92 例の年齢の中央値は 55.5 歳で、被験者の約半数は男性（53%）であり、ほとんどの被験者が白人（99%）であった。腫瘍病変が 3 部位以上の臓器・器官にある被験者が約半数（52%）であり、よく見られた病変部位はリンパ節（61%）、肺（47%）、皮下組織（36%）及び肝臓（34%）であった（2.7.6. BRF113710 試験 表 4, 2.7.6. BRF113710 試験 表 5）。

2.7.3.3.1.3.1.5.　BRF112680 試験

BRF112680 試験では ATS 集団に 184 例、ATS 150 mg BID 集団に 70 例が組み入れられた。被験者の過半数は男性［ATS 集団の 109 例（59%）、ATS 150 mg BID 集団の 37 例（53%）］であり、白人［ATS 集団で 180 例（98%）、ATS 150 mg BID 集団で 67 例（96%）］であった。アフリカ系アメリカ人はごく少数であった（いずれの集団でも 1%以下）。組み入れられた被験者の癌種は悪性黒色腫が最も多かった［ATS 集団で 156 例（85%）、ATS 150 mg BID 集団で 48 例（69%）］（2.7.6. BRF112680 試験 表 9, 2.7.6. BRF112680 試験 表 10）。

2.7.3.3.1.3.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.1.3.2.1.　MEK114784 試験

パート 1（単剤療法）

MEK114784 試験のパート 1 の合計 13 例の平均年齢（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。また、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。組織型は、腺癌が 5 例（38%）、管状腺癌が 3 例（23%）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）（2.7.6. MEK114784 試験 表 4）。

2.7.3.3.1.3.2.2.　MEK114267 試験

MEK114267 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-30 に示す。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全般的に両群でほぼ同様であった。本試験に組み入れられた悪性黒色腫患者の年齢の中央値は 54.0 歳であり、被験者の 22%は 65 歳以上であった。被験者の 64%は IV 期 M1c の悪性黒色腫であった。また、37%は LDH 高値であった。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。

しかし、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（58%）に比べてトラメチニブ群（67%）で高く、男性の割合は化学療法群（49%）に比べてトラメチニブ群（56%）で高いなど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。

表 2.7.3.3-30　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（MEK114267 試験：ITT 集団）

	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)	合計 (N=322)
年齢（歳）			
中央値（範囲）	54.5 (23-85)	54.0 (21-77)	54.0 (21-85)
年齢, n (%)			
65 歳未満	165 (77)	86 (80)	251 (78)
65 歳以上	49 (23)	22 (20)	71 (22)
75 歳超	9 (4)	3 (3)	12 (4)
性別, n (%)			
男性	120 (56)	53 (49)	173 (54)
女性	94 (44)	55 (51)	149 (46)
ベースラインの LDH, n (%)			
ULN 以下	134 (63)	66 (61)	200 (62)
ULN 超	77 (36)	42 (39)	119 (37)
不明	3 (1)	0	3 (<1)
化学療法歴, n (%)			
なし	143 (67)	70 (65)	213 (66)
あり	71 (33)	38 (35)	109 (34)
ベースラインの ECOG PS, n (%)			
0	136 (64)	69 (64)	205 (64)
1 以上	78 (36)	39 (36)	117 (36)
スクリーニング時の病期, n (%)			
III, IV M1a, 又は IV M1b	69 (32)	45 (42)	114 (35)
IV M1c	144 (67)	63 (58)	207 (64)
不明	1 (<1)	0	1 (<1)
ベースラインの内臓転移, n (%)			
なし	36 (17)	23 (21)	59 (18)
あり	178 (83)	85 (79)	263 (82)
ベースラインの病変部位数, n (%)			
3 以上	123 (57)	56 (52)	179 (56)
3 未満	91 (43)	52 (48)	143 (44)
BRAF 変異, n (%)			
V600E	184 (86)	97 (90)	281 (87)
V600K	29 (14)	11 (10)	40 (12)
V600E/V600K	1 (<1)	0	1 (<1)
脳転移の既往歴, n (%)			
なし	205 (96)	106 (98)	311 (97)
あり	9 (4)	2 (2)	11 (3)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 6.9, Table 7.12

2.7.3.3.1.3.2.3.　MEK113583 試験

MEK113583 試験のコホート A 及びコホート B いずれも被験者の大半は男性［コホート A で 40 例中 25 例（63%）、コホート B で 57 例中 43 例（75%）］であり、ほとんどが 65 歳未満［コホート A で 40 例中 25 例（63%）、コホート B で 57 例中 46 例（81%）］であった。また、全被験者（97 例）のうち 96 例（99%）は白人／白色人種／ヨーロッパ人であった。ベースライン時の ECOG PS は、スクリーニング時及び治験薬投与開始 1 日後に 2 であった 1 例（コホート A）を除き、すべての被験者で 0 又は 1 であった（2.7.6. MEK113583 試験 表 3）。

97 例全例の原発性腫瘍は、悪性黒色腫であった。スクリーニング時の病期は、III 期であった 1 例を除き全例が IV 期であり、97 例中 72 例（74%）の被験者が最も進行した M 期（M1c 期）であった。病変部位が 3 ヵ所以上の被験者は 97 例中 59 例（61%）であった。転移の指標となるベースライン時の LDH が ULN を超えていた被験者の割合は、コホート A で 40 例中 22 例（55%）、コホート B で 57 例中 24 例（42%）であった。脳転移歴を有する被験者の割合は、コホート A で 40 例中 5 例（13%）、コホート B で 57 例中 12 例（21%）であった。悪性黒色腫と初めて診断されてから治験薬投与開始までの日数の中央値は、コホート A で 1024.0 日、コホート B で 921.5 日であった（2.7.6. MEK113583 試験 表 4）。

BRAF 遺伝子変異は BRAF V600E 変異陽性が 97 例中 79 例（81%）であり、BRAF V600K 変異陽性が 97 例中 12 例（12%）であった（2.7.6. MEK113583 試験 表 5）。

2.7.3.3.1.3.2.4.　MEK111054 試験

MEK111054 試験には 206 例の被験者を組み入れた。年齢の中央値は 58.5 歳であった。男性が 112 例（54%)であり、女性が 94 例（46%）であった。また、白人が 193 例（94%）であった（2.7.6. MEK111054 試験 表 4）。

被験者の悪性腫瘍の主な内訳は、悪性黒色腫 81 例（39%）、NSCLC が 30 例（15%）、CRC が 28 例（14%）及び膵臓癌 26 例（13%）であった。2 例を除く全例にスクリーニング時に転移病変があった。1 例を除く全例のベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であった（2.7.6. MEK111054 試験 表 5）。

2.7.3.3.1.3.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.1.3.3.1.　MEK116885 試験

MEK116885 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-31 に示す。

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 V600E 変異陽性であった。

表 2.7.3.3-31　　人口統計学的及び他の基準値の特性（MEK116885 試験：ATS 集団）

		第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	52.2±19.83	59.0±10.99	55.6±15.70
	中央値	52.5	54.0	54.0
	最小値-最大値	21-76	49-77	21-77
性別, n (%)	女性	5 (83)	2 (33)	7 (58)
	男性	1 (17)	4 (67)	5 (42)
体重(kg)	平均値±標準偏差	61.77±6.855	63.40±5.590	62.58±6.024
	中央値	61.65	65.10	63.55
	最小値-最大値	52.8-71.0	55.9-69.3	52.8-71.0
身長(cm)	平均値±標準偏差	158.9±8.22	163.8±10.39	161.4±9.30
	中央値	160.8	167.6	163.0
	最小値-最大値	145-170	144-171	144-171
人種, n (%)	日本人	6 (100)	6 (100)	12 (100)
癌腫, n (%)	悪性黒色腫	6 (100)	6 (100)	12 (100)
診断日からの期間（日）	n	6	4	10
	中央値	822.5	1192.5	822.5
	最小値-最大値	513-2373	154-4128	154-4128
組織型, n (%)	悪性黒色腫 NOS	1 (17)	5 (83)	6 (50)
	表在拡大型黒色腫	1 (17)	1 (17)	2 (17)
	結節性黒色腫	1 (17)	0	1 (8)
	その他	1 (17)	0	1 (8)
	不明	2 (33)	0	2 (17)
組織学的異型度 [a], n (%)	評価不能	4 (67)	-	4 (33)
	中分化	2 (33)	-	2 (17)
スクリーニング時の病期, n (%)	IIIC 期	1 (17)	0	1 (8)
	IV 期	5 (83)	6 (100)	11 (92)
BRAF 遺伝子変異 [b], n (%)	n	6	6	12
	V600E 陽性	6 (100)	6 (100)	12 (100)
	V600K 陽性	0	0	0

Data Source: CSR (2014N196181_00) Table 5.040, Table 5.050, Table 5.070, Table 5.080

a. 組織学的異型度は第 I 相部分でのみ収集

b. BRAF 遺伝子変異は、第 I 相部分ではダイレクトシークエンス法、第 II 相部分ではコンパニオン BRAF 診断薬として開発中の bioMérieux THxIDTM BRAF IUO Assay を用いて検出した

2.7.3.3.1.3.3.2.　　MEK116513 試験

MEK116513 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-32 に示す。

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、ベースラインの病変部位が 3 部位以上である被験者が多かった。

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。

表 2.7.3.3-32　　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

（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)	合計 (N=704)
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	54.1 (13.83)	54.3 (14.06)	54.2 (13.94)
中央値（範囲）	55.0 (18, 91)	54.0 (18, 88)	54.5 (18,91)
年齢, n (%)			
65 歳未満	274 (78)	264 (75)	538 (76)
65 歳以上	78 (22)	88 (25)	166 (24)
性別, n (%)			
女性	144 (41)	172 (49)	316 (45)
男性	208 (59)	180(51)	388 (55)
人種, n (%)			
白人	340 (97)	339 (96)	679 (96)
アジア人	8 (2)	8 (2)	16 (2)
東アジア人	8 (2)	8 (2)	16 (2)
日本人	0	0	0
白人及びアフリカ系アメリカ人／アフリカ人	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)
アフリカ系アメリカ人／アフリカ人	0	1 (<1)	1 (<1)
アメリカ系インディアン／アラスカ人	0	1 (<1)	1 (<1)
白人及びアメリカ系インディアン／アラスカ人	0	1 (<1)	1 (<1)

	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)	合計 (N=704)
ベースライン時の測定可能病変, n (%)			
あり	351 (>99)	350 (>99)	701 (>99)
なし	0	2 (<1)	2 (<1)
免疫療法歴（補助療法）, n (%)			
あり	10 (3)	18 (5)	28 (4)
なし	342 (97)	334 (95)	676 (96)
ベースライン時の ECOG PS, n (%)			
1	102 (29)	104 (30)	206 (29)
0	248 (70)	248 (70)	496 (70)
BRAF 遺伝子変異 [a, b], n (%)			
V600E	312 (89)	317 (90)	629 (89)
V600K	34 (10)	34 (10)	68 (10)
V600E 及び V600K	5 (1)	1 (<1)	6 (<1)
スクリーニング時の病期, n (%)			
IVM1c	221 (63)	208 (59)	429 (61)
IIIC／IVM1a／IVM1b	130 (37)	143 (41)	273 (39)
スクリーニング時の M 分類, n (%)			
M0	14 (4)	26 (7)	40 (6)
M1a	55 (16)	50 (14)	105 (15)
M1b	61 (17)	67 (19)	128 (18)
M1c	221 (63)	208 (59)	429 (61)
不明	0	1 (<1)	1 (<1)
ベースライン時 LDH [a], n (%)			
ULN 超	118 (34)	114 (32)	232 (33)
ULN 以下	233 (66)	238 (68)	471 (67)
ベースライン時の内臓病変, n (%)			
あり	278 (79)	271 (77)	549 (78)
なし	73 (21)	81 (23)	154 (22)
ベースライン時の病変数, n (%)			
3 病変未満	177 (50)	201 (57)	378 (54)
3 病変以上	174 (49)	151 (43)	325 (46)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.2010, Table 1.2020, Table 1.2030, Table 1.3220, Table 2.0020

a. 本表では症例報告書のデータを用いて集計した。層別因子のカテゴリーについては、無作為化割付けオーダーリングシステムで使用したカテゴリーに基づいた。ベースライン時の LDH 及び BRAF 遺伝子変異については症例報告書に記録された情報を用いて集計した

b. 野生型 BRAF を有する 1 例（試験者 10642）はこの要約には含めず、BRAF 遺伝子変異の全ての部分集団解析から除外した

2.7.3.3.1.3.3.3.　MEK115306 試験

MEK115306 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-33 に示す。

全般的に、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（78%）の方がダブラフェニブ単剤療法群（68%）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

表 2.7.3.3-33　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（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)	合計 (N=423)
年齢（歳）			
平均値　（標準偏差）	55.1 (13.33)	55.3 (13.75)	55.2 (13.52)
中央値（範囲）	55.0 (22, 89)	56.5 (22, 86)	56.0 (22, 89)
年齢, n (%)			
65 歳未満	154 (73)	151 (71)	305 (72)
65 歳以上	57 (27)	61 (29)	118 (28)
性別, n (%)			
女性	100 (47)	98 (46)	198 (47)
男性	111 (53)	114 (54)	225 (53)
ベースライン時の測定可能病変, n (%)			
あり	210 (>99)	210 (>99)	420 (>99)
なし	0	1 (<1)	1 (<1)
免疫療法歴（補助療法）, n (%)			
あり	56 (27)	61 (29)	117 (28)
なし	155 (73)	151 (71)	306 (72)
ベースライン時の ECOG PS, n (%)			
1	55 (26)	61 (29)	116 (27)
0	155 (73)	150 (71)	305 (72)
BRAF 遺伝子変異 [a], n (%)			
V600E	179 (85)	181 (85)	360 (85)
V600K[b]	32 (15)	30 (14)	62 (15)
スクリーニング時の病期, n (%)			
IVM1c	142 (67)	138 (65)	280 (66)
IIIC、 IVM1a 又は IVM1b	69 (33)	73 (34)	142 (34)
スクリーニング時の M 分類, n (%)			
M0	5 (2)	10 (5)	15 (4)
M1a	19 (9)	31 (15)	50 (12)
M1b	45 (21)	32 (15)	77 (18)
M1c	142 (67)	138 (65)	280 (66)
ベースライン時の LDH[a], n (%)			
ULN 超	77 (36)	71 (33)	148 (35)
ULN 以下	133 (63)	140 (66)	273 (65)
ベースライン時の内臓病変, n (%)			
あり	165 (78)	145 (68)	310 (73)
なし	46 (22)	66 (31)	112 (26)
ベースライン時の病変部位数, n (%)			
3 部位未満	109 (52)	119 (56)	228 (54)
3 部位以上	101 (48)	92 (43)	193 (46)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.3220, Table 2.0020

a. データは電子症例報告書を使用し、層別因子のカテゴリーについては、無作為化割付けオーダーリングシステムで使用したカテゴリーに基づいた

b. 1 例で BRAF V600E 変異陽性及び BRAF V600K 変異陽性の両方を示したが、BRAF V600K 変異陽性集団として集計した

2.7.3.3.1.3.3.4.　BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-34 に示す。

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。原発腫瘍は 99%の被験者が悪性黒色腫であった。すべての被験者のうち、BRAF V600E 変異陽性は 85%であり、BRAF V600K 変異陽性は 15%であった。一般的な転移性悪性黒色腫患者集団と同様に、被験者の多くが IV 期 M1c であった（67%）。また、LDH が ULN を超えていた被験者は 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、スクリーニング時の 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。

表 2.7.3.3-34　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（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）	合計（N=162）
年齢（歳）				
平均（標準偏差）	51.8 (15.19)	49.9 (14.70)	55.9 (11.85)	52.5 (14.13)
中央値（範囲）	49.5 (18, 82)	49.0 (23, 85)	57.5 (27, 79)	53.0 (18, 85)
年齢, n (%)				
65 歳未満	42 (78)	46 (85)	43 (80)	131 (81)
65 歳以上	12 (22)	8 (15)	11 (20)	31 (19)
75 歳未満	51 (94)	51 (94)	52 (96)	154 (95)
75 歳以上	3 (6)	3 (6)	2 (4)	8 (5)
性別, n (%)				
女性	25 (46)	24 (44)	20 (37)	69 (43)
男性	29 (54)	30 (56)	34 (63)	93 (57)
ECOG PS, n (%)				
0	34 (63)	38 (70)	35 (65)	107 (66)
1	20 (37)	16 (30)	19 (35)	55 (34)
BRAF 変異, n (%)				
V600E	45 (83)	45 (83)	47 (87)	137 (85)
V600K	9 (17)	9 (17)	7 (13)	25 (15)
原発腫瘍（初回診断時）, n (%)				
悪性黒色腫	53 (98)	53 (98)	54 (100)	160 (99)
不明	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
病期, n (%)				
IIIC[a]	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
IV	53 (98)	53 (98)	54 (100)	160 (99)
転移病期, n (%)				
M0[a]	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
M1a	11 (20)	9 (17)	6 (11)	26 (16)
M1b	5 (9)	11 (20)	10 (19)	26 (16)
M1c	37 (69)	33 (61)	38 (70)	108 (67)
LDH, n (%)				
ULN 以下	27 (50)	29 (54)	32 (59)	88 (54)
ULN 超	27 (50)	25 (46)	22 (41)	74 (46)
脳転移病変の既往歴, n (%)				
なし	50 (93)	47 (87)	52 (96)	149 (92)
あり	4 (7)	7 (13)	2 (4)	13 (8)
病変部位数, n (%)				
3 臓器以上	34 (63)	27 (50)	28 (52)	89 (55)
3 臓器未満	20 (37)	27 (50)	26 (48)	73 (45)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.7, Table 9.10, Table 9.11, Table 9.12, Table 12.1
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a.被験者 964 及び 1158 は IIICM0 期に分類

2.7.3.3.1.3.3.5.　BRF113220 試験パート ABD

パート B

パート B の全被験者 135 例のうち 131 例（97%）が白人で、年齢の中央値は 52.0 歳であった。全コホート合計で、BRAF 阻害剤の治療歴のない BRAF 変異陽性悪性黒色腫が 77 例、

BRAF 阻害剤の治療歴のある BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者は 26 例であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 11）。

パート B の BRAF 阻害剤の治療歴のない BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者 77 例のうち、ほとんどの被験者［70 例（91%）］が V600E 変異陽性であった。全例が進行性又は転移性の悪性黒色腫で、63 例（82%）が IV 期 M1c であった。22 例（29%）に脳転移の既往があった。ベースラインの LDH は、約半数の 39 例（51%）の被験者が ULN を超えていた。55 例（71%）の被験者が 3 部位以上の病変部位を有していた（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 12）。

パート D

パート D の被験者の全例が白人で、年齢の中央値は 54.0 歳であった。全例が BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者であり、その大半の 97 例（88%）が BRAF V600E 変異陽性であった。ベースラインの LDH は、約半数の 49 例（45%）の被験者が ULN を超えていた。被験者の多く［75 例（68%）］は IV 期 M1c の進行性の悪性黒色腫であったが、ECOG PS は被験者の約 3 分の 2 である 71 例（65%）で 0 であった。61 例（55%）の被験者が 3 病変以上の転移性病変部位を有していた（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 13）。

2.7.3.3.1.4.　前治療

2.7.3.3.1.4.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.1.4.1.1.　BRF116056 試験

BRF116056 試験の原疾患に対する前治療の要約及びレジメン数を表 2.7.3.3-35 に示す。

すべての被験者が本試験参加前に原疾患に対する治療を受けており、その内訳は外科的治療 11 例、化学療法 10 例、免疫療法 10 例、ホルモン療法 4 例、生物学的療法 2 例、低分子標的治療 2 例、放射線療法 2 例、放射性ヨウ素治療 1 例であった。

各療法のレジメン数は 1 レジメン又は未実施がほとんどであり、3 レジメン以上実施された療法は化学療法及び免疫療法のみであった。

前治療で投与された抗悪性腫瘍薬は、DTIC が 12 例中 10 例と最も多く、次いでニムスチン及びビンクリスチンがそれぞれ 7 例、インターフェロンが 6 例であった。また、BRAF 阻害剤のベムラフェニブも 2 例で使用されていた。

表 2.7.3.3-35　　前治療の要約とレジメン数（BRF116056 試験：ATS 集団）

		ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3) n (%)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6) n (%)	合計 (N=12) n (%)
前治療実施例数		3 (100)	3 (100)	6 (100)	12 (100)
生物学的療法		2 (67)	0	0	2 (17)
レジメン数	0	1 (33)	3 (100)	6 (100)	10 (83)
	1	1 (33)	0	0	1 (8)
	2	1 (33)	0	0	1 (8)
	≥3	0	0	0	0
化学療法		3 (100)	1 (33)	6 (100)	10 (83)
レジメン数	0	0	2 (67)	0	2 (17)
	1	2 (67)	1 (33)	3 (50)	6 (50)
	2	0	0	2 (33)	2 (17)
	≥3	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
ホルモン療法		1 (33)	0	3 (50)	4 (33)
レジメン数	0	2 (67)	3 (100)	3 (50)	8 (67)
	1	1 (33)	0	3 (50)	4 (33)
	2	0	0	0	0
	≥3	0	0	0	0
免疫療法		3 (100)	1 (33)	6 (100)	10 (83)
レジメン数	0	0	2 (67)	0	2 (17)
	1	1 (33)	0	3 (50)	4 (33)
	2	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
	≥3	2 (67)	0	2 (33)	4 (33)
放射性ヨウ素治療		0	1 (33)	0	1 (8)
レジメン数	0	3 (100)	2 (67)	6 (100)	11 (92)
	1	0	1 (33)	0	1 (8)
	2	0	0	0	0
	≥3	0	0	0	0
低分子標的治療		1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
レジメン数	0	2 (67)	3 (100)	5 (83)	10 (83)
	1	1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
	2	0	0	0	0
	≥3	0	0	0	0
放射線療法		1 (33)	0	1 (17)	2 (17)
外科的治療		3 (100)	3 (100)	5 (83)	11 (92)

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.09, Table 5.10

2.7.3.3.1.4.1.2.　　BRF113683 試験

BRF113683 試験の前治療の要約を表 2.7.3.3-36 に示す。

両群のほとんどの被験者で前治療歴（外科療法、免疫療法、放射線療法、生物療法を含む）があった。ダブラフェニブ群の 1 例及び DTIC 群の 4 例には、術後補助療法としての化学療法歴があった。

最もよく見られた前治療薬剤（5%以上）はインターフェロンであり、両投与群で大きな違いはなかった。術後補助療法として DTIC による治療歴があったのは、ダブラフェニブ群で 1 例、DTIC 群で 3 例であった。進行性又は転移性病変に対するインターフェロンの投与を受けたダブラフェニブ群の 3 例及び DTIC 群の 1 例、インターロイキンの投与を受けたダブラフェニブ群の 1 例を除き、すべての抗悪性腫瘍療法の前治療は術後補助療法としてであった。

表 2.7.3.3-36　　前治療の要約（BRF113683 試験：ITT 集団）

	被験者数（%）	
	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)
抗悪性腫瘍療法歴, n (%)	181 (97)	62 (98)
外科療法	179 (96)	61 (97)
免疫療法	52 (28)	15 (24)
放射線療法	37 (20)	10 (16)
生物療法（モノクローナル抗体、ワクチン）	3 (2)	3 (5)
化学療法（細胞毒性、非細胞毒性）	1 (<1)	4 (6)
ホルモン療法	0	1 (2)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.4001

2.7.3.3.1.4.1.3.　　BRF113929 試験

BRF113929 試験のほとんどの被験者（98%）に抗悪性腫瘍療法による治療歴があった。最も多かったのは悪性腫瘍に対する外科手術であり（コホート A：92%、コホート B：96%）、コホート A と比べてコホート B では放射線療法、化学療法又は免疫療法の治療歴がある被験者が多かった。コホート A では、脳転移に対する局所治療歴がないことを治験実施計画書の組入れ基準としていた。進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する全身療法又は放射線療法の治療歴がある被験者は、コホート A と比べてコホート B で多かった。

2.7.3.3.1.4.1.4.　　BRF113710 試験

BRF113710 試験のすべての被験者が悪性腫瘍に対する前治療（外科療法、放射線療法、その他の生物学的療法、免疫療法、ホルモン療法、低分子標的薬による治療等）を受けていた。化学療法歴を有する被験者は 74 例（80%）であった。また、外科療法歴があったのは 98%であった。前治療で最も多く投与されていた悪性腫瘍に対する薬剤は DTIC（46%）であり、次いでインターフェロン（24%）とテモゾロミド（24%）であった。

2.7.3.3.1.4.1.5.　　BRF112680 試験

BRF112680 試験の ATS 集団及び ATS 150 mg BID 集団においては、1 例を除き、悪性腫瘍に対する前治療歴があった。外科手術及び化学療法が最もよく見られた前治療法であった。ほとんど半数の被験者では前治療の化学療法のレジメン数は 1 又は 2 であった。

2.7.3.3.1.4.2.　　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.1.4.2.1.　　MEK114784 試験

パート 1（単剤療法）

MEK114784 試験のすべての被験者（13 例）が治験参加前に原疾患に対する治療を受けており、その内訳は化学療法 12 例、外科的治療 11 例、生物学的療法 5 例、免疫療法 2 例、放射線療法 2 例、低分子標的治療 1 例、不明 1 例であった。

化学療法のレジメン数は、5 レジメン以上が 2 例、4 レジメンが 1 例、3 レジメンが 4 例、2 レジメンが 3 例、1 レジメンが 2 例、未実施が 1 例であった。

2.7.3.3.1.4.2.2. MEK114267 試験

トラメチニブ単剤療法の海外 3 試験の前治療の要約を表 2.7.3.3-37 に示す。

MEK114267 試験の ITT 集団では、301 例（93%）で抗悪性腫瘍療法の前治療歴があり、113 例（35%）に化学療法歴があった。抗悪性腫瘍療法の種類は 2 治療群間で類似していた。両治療群とも DTIC による抗悪性腫瘍療法を受けた被験者が最も多かった。
また、MEK113583 試験及び MEK111054 試験では組入れ基準における前治療のレジメン数の制限がなかったため、MEK114267 試験よりも抗悪性腫瘍療法歴のある被験者が多かった。

表 2.7.3.3-37 トラメチニブ海外臨床試験の前治療の要約
（MEK114267 試験、MEK113583 試験、MEK111054 試験）

	MEK114267 試験（ITT 集団）		MEK113583 試験（ATS 集団）		MEK111054 試験（ATS 集団）
	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)	コホート A (N=40)	コホート B (N=57)	合計 (N=201)[a]
抗悪性腫瘍療法歴, n (%)	200 (93)	101 (94)	40 (100)	57 (100)	201 (100)
外科手術	193 (90)	98 (91)	38 (95)	56 (98)	-
化学療法（細胞毒性、非細胞毒性）	74 (35)	39 (36)	25 (63)	49 (86)	176 (88)
免疫療法	68 (32)	30 (28)	17 (43)	31 (54)	36 (18)
放射線療法	53 (25)	21 (19)	17 (43)	32 (56)	123 (61)
生物療法（モノクローナル抗体、ワクチン）	16 (7)	13 (12)	8 (20)	8 (14)	84 (42)
ホルモン療法	1 (<1)	0	0	0	4 (2)
低分子標的療法	0	1 (<1)	40 (100)	1 (2)	82 (41)
欠損	NA	NA	NA	NA	1 (<1)[b]

Data Source: CSR (2011N125978_00), Table 6.25; CSR (2011N123011_00) Table 9.11; CSR (RM2008/00524/00) Table 9.19
NA：該当なし
a. MEK111054 試験では何らかの抗悪性腫瘍療法歴のある被験者 201 例に対するそれぞれの前治療を受けた被験者の割合を示した。外科手術歴のある被験者数は集計しなかった
b. 被験者 1 例が受けた抗悪性腫瘍療法による前治療のうち 1 つ（他社の治験で投与された薬剤）を治験責任医師が電子症例報告書に記入しなかったため、本表では「欠損」とした

2.7.3.3.1.4.2.3. MEK113583 試験

すべての被験者が前治療としての抗悪性腫瘍療法を受けていた。治験実施計画書の組入れ基準のとおり、コホート A のすべての被験者（100%）が BRAF 阻害剤（ダブラフェニブ又はベムラフェニブのいずれか）の治療歴があり、コホート B では BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者はいなかった。コホート A の被験者のほぼ半数は BRAF 阻害剤の投与期間が 24 週間未満であり、残りの半数は BRAF 阻害剤の投与期間が 24 週間以上であった。コホート A で化学療法歴がある被験者の割合は 63%、免疫療法歴がある被験者の割合は 43%であった。コホート B では、化学療法歴がある被験者の割合は 86%、免疫療法歴がある被験者の割合は 54%であった（表 2.7.3.3-37）。

2.7.3.3.1.4.2.4.　MEK111054 試験

MEK111054 試験に組み入れられた 206 例のうち、201 例に悪性腫瘍に対する前治療歴があった（表 2.7.3.3-37）。

2.7.3.3.1.4.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.1.4.3.1.　MEK116885 試験

MEK116885 試験の原疾患に対する前治療の要約を表 2.7.3.3-38 に示す。

第 I 相部分及び第 II 相部分の 12 例全例が、試験参加前に原疾患に対する何らかの治療を受けていた。

第 I 相部分の 6 例全例が前治療として外科的治療を受けていた。また、化学療法及び免疫療法も 6 例全例が受けていた。前治療として生物学的療法又は低分子の分子標的治療を受けた被験者は、各 2 例（33%）であった。前治療としてホルモン療法、放射線療法及び放射性薬剤による治療を受けた被験者はいなかった。前治療として、1 被験者に 2 レジメン以上実施された全身薬物療法は、化学療法［2 レジメンが 1 例（17%）］及び免疫療法［2 レジメンが 4 例（67%）］であった。前治療薬の内訳は、インターフェロン β 及び DTIC が 6 例全例、ビンクリスチン（ビンクリスチン硫酸塩を含む）及びニムスチン（塩酸ニムスチンを含む）が各 4 例（67%）、センダイウイルス粒子（hemagglutinating virus of Japan envelope）及び抗腫瘍ワクチン（MAGE-A3 抗原特異的がん免疫療法剤）が各 1 例（17%）であった。また、PD-1 抗体のニボルマブ、BRAF 阻害剤のダブラフェニブ（単剤投与）及びベムラフェニブの投与歴がある被験者も各 1 例（17%）いた。

第 II 相部分でも、6 例全例が前治療として外科療法を受けていた。また、除外基準に従い全身抗癌療法（化学療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法、又は治験薬による治療）歴がある被験者はいなかった。術後補助治療歴として、1 例（17%）がインターフェロン β による免疫療法を 1 レジメン受けていた。

表 2.7.3.3-38　　前治療の要約（MEK116885 試験：ATS 集団）

	レジメン数	被験者数（%）		
		第 I 相部分 (N=6)	第 II 相部分 (N=6)	合計 (N=12)
前治療実施例数		6 (100)	6 (100)	12 (100)
外科的治療		6 (100)	6 (100)	12 (100)
化学療法	合計	6 (100)	0	6 (50)
	0	0	6 (100)	6 (50)
	1	5 (83)	0	5 (42)
	2	1 (17)	0	1 (8)
	≥3	0	0	0
免疫療法	合計	6 (100)	1 (17)	7 (58)
	0	0	5 (83)	5 (42)
	1	2 (33)	1 (17)	3 (25)
	2	4 (67)	0	4 (33)
	≥3	0	0	0
生物学的療法	合計	2 (33)	0	2 (17)
	0	4 (67)	6 (100)	10 (83)
	1	2 (33)	0	2 (17)
	2	0	0	0
	≥3	0	0	0
低分子の分子標的治療	合計	2 (33)	0	2 (17)
	0	4 (67)	6 (100)	10 (83)
	1	2 (33)	0	2 (17)
	2	0	0	0
	≥3	0	0	0
ホルモン療法	合計	0	0	0
放射線療法	合計	0	0	0
放射性薬剤による治療	合計	0	0	0

Data source: CSR (2014N196181_00) Table 5.100, Table 5.110

2.7.3.3.1.4.3.2.　　MEK116513 試験

MEK116513 試験の前治療の要約を表 2.7.3.3-39 に示す。

被験者の 704 例中 627 例（89%）に、転移性病変に対するものではない、悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍療法の前治療歴があった。全身療法はすべて、組入れ基準に従い術前又は術後の補助療法であった。試験全体で 612 例（87%）の被験者が外科的治療を受けていた。免疫療法を除き、前治療歴は両群でほぼ同様であった。免疫療法歴のある被験者は、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単剤療法群で多かった。

抗悪性腫瘍療法を受けた被験者のうち、179 例（25%）の被験者が前治療薬の投与を受けていた。イピリムマブの投与歴のある患者はほとんどいなかったが（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 2 例、ベムラフェニブ単剤療法群 5 例）、インターフェロン（インターフェロン、インターフェロン α、インターフェロン α-2b 及びインターフェロン γ）の投与歴のある被験者は試験全体で 142 例（20%）（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 16%、ベムラフェニブ単剤療法群 24%）であった。

表 2.7.3.3-39　　前治療の要約（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)	合計 (N=704)
抗悪性腫瘍療法の前治療歴のある被験者, n (%)	309 (88)	318 (90)	627 (89)
化学療法	13 (4)	6 (2)	19 (3)
免疫療法	61 (17)	93 (26)	154 (22)
生物療法	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
外科手術	302 (86)	310 (88)	612 (87)
放射線療法	53 (15)	61 (17)	114 (16)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.7023

2.7.3.3.1.4.3.3.　　MEK115306 試験

MEK115306 試験の前治療の要約を表 2.7.3.3-40 に示す。

全被験者 423 例のうち、404 例（96%）に手術又は放射線療法を含む抗悪性腫瘍療法の前治療歴があった。全身療法は、術前又は術後補助療法であった。また、399 例（94%）の被験者に悪性腫瘍に対する手術歴があった。

全被験者 423 例のうち、132 例（31%）の被験者が抗癌剤の投与を受けていた。イピリムマブの治療歴のある患者はほとんどなく（各群 1 例）、43 例（10%）の被験者にインターフェロンの治療歴があった［ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 18 例（9%）、ダブラフェニブ単剤療法群 25 例（12%）］。

表 2.7.3.3-40　　前治療の要約（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)	合計 (N=423)
抗悪性腫瘍療法歴 [a], n (%)	199 (94)	205 (97)	404 (96)
化学療法	8 (4)	13 (6)	21 (5)
免疫療法	56 (27)	61 (29)	117 (28)
ホルモン療法	0	1 (<1)	1 (<1)
生物療法	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
外科手術	196 (93)	203 (96)	399 (94)
放射線療法	29 (14)	43 (20)	72 (17)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.4010
a. 2 種類以上の抗悪性腫瘍療法を受けた被験者も含まれる

2.7.3.3.1.4.3.4.　　BRF113220 試験パート C

第 1 回データカットオフ時点における前治療の要約を表 2.7.3.3-41 に示す。

3 群共にほとんど全ての被験者は、何らかの抗悪性腫瘍療法を受けていた。全被験者 162 例中 131 例（81%）の被験者では、進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍療法歴はなかった。進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する化学療法歴のある被験者は少なかった［ダブラフェニブ単剤療法群で 7%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 17%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 11%であった］。

表 2.7.3.3-41　　前治療の要約（BRF113220 試験パート C：ITT 集団）

	被験者数 (%)			
	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)	合計 (N=162)
何らかの抗悪性腫瘍療法歴 [a], n (%)	53 (98)	50 (93)	53 (98)	156 (96)
外科手術	53 (98)	50 (93)	53 (98)	156 (96)
放射線療法	14 (26)	13 (24)	20 (37)	47 (29)
免疫療法	8 (15)	16 (30)	13 (24)	37 (23)
化学療法（細胞毒性、非細胞毒性）	12 (22)	15 (28)	7 (13)	34 (21)
生物療法（モノクローナル抗体、ワクチン）	11 (20)	9 (17)	12 (22)	32 (20)
低分子標的療法	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
不明	1 (2)	0	0	1 (<1)
進行性又は転移性悪性腫瘍に対する前治療のレジメン数, n (%)				
0	47 (87)	42 (78)	42 (78)	131 (81)
1	4 (7)	10 (19)	11 (20)	25 (15)
2 [b]	3 (6)	1 (2)	0	4 (2)
3 [b]	0	1 (2)	0	1 (<1)
4 [b]	0	0	1 (2)	1 (<1)
進行性又は転移性悪性腫瘍に対する化学療法のレジメン数 n (%)				
0	50 (93)	45 (83)	48 (89)	143 (88)
1	4 (7)	7 (13)	6 (11)	17 (10)
2	0	2 (4)	0	2 (1)
進行性又は転移性悪性腫瘍に対する免疫療法又は生物療法のレジメン数, n (%)				
0	50 (93)	46 (85)	47 (87)	143 (88)
1	3 (6)	7 (13)	6 (11)	16 (10)
2	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
4	0	0	1 (2)	1 (<1)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 9.15, Table 9.16
注：レジメンに関して詳細が不明の場合は、1 つの独立したレジメンとみなした
a. 前治療としてホルモン療法歴のある被験者はいなかった
b. 進行性又は転移性の治療レジメンと容易に分類できない抗悪性腫瘍療法をうけた被験者は 6 例であった

2.7.3.3.1.4.3.5.　　BRF113220 試験パート ABD

パート B

パート B では、BRAF 阻害剤による治療歴のない被験者が 77 例、BRAF 阻害剤による治療歴がある被験者が 26 例組み入れられた。

BRAF 阻害剤による治療歴のない被験者（77 例）のうち、1 例を除く全ての被験者で何らかの抗悪性腫瘍療法歴があった。約半数（47%）の被験者では進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍療法はなかった。進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する化学療法の前治療歴があったのは 32%であった。

BRAF 阻害剤による治療歴がある被験者（26 例）のうち、すべての被験者で何らかの抗悪性腫瘍療法歴（化学療法、免疫療法、生物療法又は低分子標的療法等）があった。26 例中 14 例（54%）では進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する化学療法歴があり、26 例中 7 例（27%）では進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する免疫療法歴があった。

パート D

ほとんどの全ての被験者（>99%）が何らかの抗悪性腫瘍療法を受けていた。大部分（81%）の被験者では、進行性又は転移性の悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍療法ではなかった。

2.7.3.3.1.5.　治験薬投与中止後の抗悪性腫瘍療法（後治療）

2.7.3.3.1.5.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.1.5.1.1.　BRF113683 試験

BRF113683 試験の後治療の要約を表 2.7.3.3-42 に示す。

データカットオフ時点で DTIC 群（ダブラフェニブのクロスオーバー投与を受けた被験者を含まず）の 7 例（23%）及びダブラフェニブ群の 28 例（15%）の被験者が治験薬投与中止後の治療（後治療）を受けていた。DTIC 群の 28 例が病勢進行後、ダブラフェニブのクロスオーバー投与を受けた。このうち、ダブラフェニブ投与後に更なる後治療を受けていた被験者は 4 例（14%）であった。

表 2.7.3.3-42　後治療の要約（BRF113683 試験：ITT 集団及びクロスオーバー集団）

	無作為化治療期		クロスオーバーダブラフェニブ (N=28)
	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 [a] (N=31)	
抗悪性腫瘍療法の有無, n (%)			
なし	159 (85)	24 (77)	24 (86)
あり	28 (15)	7 (23)	4 (14)
抗悪性腫瘍療法の種類, n (%)			
化学療法	12 (6)	2 (6)	0
生物療法	6 (3)	1 (3)	3 (11)
外科手術	6 (3)	0	1 (4)
免疫療法	6 (3)	0	0
低分子標的療法	1 (<1)	5 (16)	0
不明	1 (<1)	0	0
治験薬の投与中止から最初の抗悪性腫瘍療法の開始までの期間（日）			
n	28	7	4
最小値	-70	29	2
25%点	7.0	44.0	2.5
中央値	10.0	48.0	6.0
75%点	32.0	61.0	10.5
最大値	51	85	12

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 6.4201, Table 6.4202

a. DTIC 群に無作為化割付けされた被験者のうち、クロスオーバーのダブラフェニブの投与を受けなかった被験者

2.7.3.3.1.5.1.2.　BRF113929 試験

試験終了時点で、大半の被験者（コホート A の 63%、コホート B の 64%）が後治療を受けていなかった。後治療を受けた被験者の割合はコホート A で 37%、コホート B で 36%であった。治験薬の投与中止から最初の抗悪性腫瘍療法開始までの期間の中央値はコホート A で 10.0 日、コホート B で 13.0 日であった。放射線療法を受けた被験者の割合はコホート B

（17%）と比べてコホートA（24%）で多かった。外科手術を受けた被験者の割合はコホートA（8%）と比べてコホートB（13%）で多かった。

2.7.3.3.1.5.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.1.5.2.1.　MEK114267 試験

化学療法群で病勢進行後にトラメチニブのクロスオーバー投与を受けた被験者は、51 例（47%）であった。

ITT 集団において、治験薬投与中止後に抗悪性腫瘍療法を受けた被験者は、化学療法群 10 例（9%）よりトラメチニブ群 46 例（21%）の方が多かった（化学療法群のトラメチニブへのクロスオーバー投与は含まない）。トラメチニブへのクロスオーバーを含め、無作為化割付けされた治験薬の最終投与から後治療としての抗悪性腫瘍療法を開始するまでの期間の中央値はトラメチニブ群で 21.0 日、化学療法群で 34.0 日であった。ITT 集団での後治療としての抗悪性腫瘍薬剤として最もよく見られたのは、トラメチニブ群ではベムラフェニブ 18 例（8%）及びイピリムマブ 10 例（5%）、化学療法群ではベムラフェニブ 7 例（6%）であった。

Primary Efficacy 集団（脳転移歴のない V600E 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団）における後治療としての抗悪性腫瘍療法は ITT 集団と大きな違いは見られなかった。

2.7.3.3.1.5.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.1.5.3.1.　MEK116513 試験

治験薬投与期間中及び治験薬投与中止後の抗悪性腫瘍療法の要約を表 2.7.3.3-43 に示す。

治験薬投与期間中は、放射線療法及び外科手術は GSK メディカルモニターとの相談の上、許容されていた。病勢進行後に抗悪性腫瘍療法を受けた被験者の割合は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群と比べて、ベムラフェニブ単剤療法群の方が高かった。

表 2.7.3.3-43　治験薬投与期間中及び治験薬投与中止後の抗悪性腫瘍療法の要約（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)
抗悪性腫瘍療法の有無, n (%)		
あり	99 (28)	178 (51)
なし	253 (72)	174 (49)
抗悪性腫瘍療法の分類, n (%)		
化学療法	22 (6)	52 (15)
免疫療法	46 (13)	96 (27)
低分子標的療法	25 (7)	50 (14)
外科手術	17 (5)	43 (12)
放射線療法	49 (14)	73 (21)
治験薬の投与中止から最初の抗悪性腫瘍療法の開始までの期間（週）[a]		
n	98	173
最小値	-70	-54
25%点	0.3	0.3
中央値	1.9	1.6
75%点	4.1	4.3
最大値	16	35

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.7025

a. 治験薬投与中止前から抗悪性腫瘍療法を開始した場合は、期間がマイナス表示される

いずれかの群で 2%以上に投与された後治療の薬剤の要約を表 2.7.3.3-44 に示す。

データカットオフ時点において、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は、治験薬投与中止後に全身抗悪性腫瘍療法を受けた被験者の割合は少なかった。全身抗悪性腫瘍療法は、治験薬投与中止後のみ可能であった。両群で後治療で最もよく投与された薬剤はイピリムマブであったが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方がベムラフェニブ単剤療法群と比べて投与された被験者の割合は低かった。後治療としてベムラフェニブの投与を受けた被験者の割合は両群で同程度であった。pembrolizumab の投与を受けた被験者の割合は両群共に低かったが、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単剤療法群の方が高かった。

表 2.7.3.3-44　　いずれかの群で 2%以上に投与された後治療の薬剤の要約
（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)
治験薬投与中止後に後治療の薬剤投与を受けた被験者, n (%)	72 (20)	152 (43)
イピリムマブ	41 (12)	78 (22)
ベムラフェニブ	18 (5)	26 (7)
DTIC	11 (3)	29 (8)
ダブラフェニブ	9 (3)	28 (8)
テモゾロミド	3 (<1)	12 (3)
Pembrolizumab	4 (1)	10 (3)
カルボプラチン	6 (2)	6 (2)
フォテムスチン	5 (1)	6 (2)
シスプラチン	1 (<1)	8 (2)
トラメチニブ	3 (<1)	6 (2)
ロムスチン	0	6 (2)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 1.4230

2.7.3.3.1.5.3.2.　　MEK115306 試験

治験薬投与期間中及び治験薬投与中止後の抗悪性腫瘍療法の要約を表 2.7.3.3-45 に、いずれかの群で 2%以上に投与された後治療の薬剤の要約を表 2.7.3.3-46 に示す。

データカットオフ時点において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後治療を受けていた被験者の割合は、低かった。後治療として最もよく投与された薬剤は、両群ともにイピリムマブであった。イピリムマブの投与を受けた被験者の割合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低かった。ベムラフェニブの投与を受けた被験者の割合は両群で同程度であった。

表 2.7.3.3-45　治験薬投与期間中及び治験薬投与中止後の抗悪性腫瘍療法の要約（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)
抗悪性腫瘍療法の有無, n (%)		
あり	56 (27)	90 (42)
なし	155 (73)	122 (58)
抗悪性腫瘍療法の分類, n (%)		
化学療法	18 (9)	31 (15)
免疫療法	20 (9)	32 (15)
生物療法	1 (<1)	9 (4)
低分子標的療法	11 (5)	12 (6)
外科手術	7 (3)	16 (8)
放射線療法	21 (10)	30 (14)
治験薬の投与中止から最初の抗悪性腫瘍療法の開始までの期間（週）[a]		
n	56	86
最小値	-47	-50
25%点	0.3	-0.6
中央値	1.8	1.0
75%点	3.4	2.3
最大値	22	23

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.4210
a. 治験薬投与中止前から抗悪性腫瘍療法を開始までの期間は PFS の打切りの規則に沿ったものである

表 2.7.3.3-46　いずれかの群で 2%以上に投与された後治療の薬剤の要約（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)
何らかの薬剤投与を受けた被験者, n (%)	43 (20)	65 (31)
イピリムマブ	19 (9)	32 (15)
DTIC	10 (5)	16 (8)
ベムラフェニブ	12 (6)	13 (6)
パクリタキセル	4 (2)	10 (5)
シスプラチン	4 (2)	7 (3)
カルボプラチン	3 (1)	4 (2)
ベバシズマブ	0	5 (2)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 1.4230

2.7.3.3.1.5.3.3.　BRF113220 試験パート C

第 2 回データカットオフ時点における治験薬投与中止後の抗悪性腫瘍療法の要約を表 2.7.3.3-47 に示す。

治験薬投与中止後の抗悪性腫瘍療法（後治療）を受けた被験者は、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（43%）及びダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（41%）と比べて、ダブラフェニブ単剤療法群の被験者（91%）が多かった（ダブラフェニブ単剤療法群で病勢進行後にダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法のクロスオーバー投与を受けた 45 例も含まれる）。クロスオーバー投与を除くと、治験薬投与中止後

の治療を受けた被験者の割合は群間で大きな違いはなかった［単剤療法群で 54%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 43%、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で 41%］。

表 2.7.3.3-47　治験薬投与中止後の抗悪性腫瘍療法の要約
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ITT 集団）

	被験者数（%）		
	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）
抗悪性腫瘍療法の有無; n (%)			
なし	5 (9)	31 (57)	32 (59)
あり	49 (91)	23 (43)	22 (41)
抗悪性腫瘍療法の種類, n (%)			
低分子標的療法 [a]	47 (87)	9 (17)	12 (22)
免疫療法	16 (30)	11 (20)	9 (17)
放射線療法	14 (26)	11 (20)	11 (20)
外科手術	8 (15)	7 (13)	9 (17)
化学療法	6 (11)	8 (15)	5 (9)
生物療法	5 (9)	4 (7)	3 (6)
不明	0	1 (2)	0
治験薬の投与中止から最初の抗悪性腫瘍療法の開始までの期間（日）[b]			
25%点	2.0	11.0	17.0
中央値（最小値-最大値）	2.0 (1-14)	24.0 (5-74)	35.5 (1-201)
75%点	2.0	33.0	89.0

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.18
a. ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法へのクロスオーバー投与を含む
b. 単剤療法群では、治験薬の投与中止は無作為化治療期における治験薬の投与中止時点とした

第 2 回データカットオフ時点における合計で 2%以上に投与された治験薬投与中止後の悪性腫瘍に対する薬剤を表 2.7.3.3-48 に示す。

治験薬投与中止後の治療で最もよく用いられた薬剤は、3 群共にイピリムマブ及びベムラフェニブであった。

表 2.7.3.3-48　合計で 2%以上に投与された治験薬投与中止後の悪性腫瘍に対する薬剤（BRF113220 試験パート C：ITT 集団）

	被験者数(%)			
	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)	合計 (N=162)
薬剤投与を受けた被験者; n (%)	25 (46)[a]	21 (39)	18 (33)	64 (40)
イピリムマブ	15 (28)	14 (26)	10 (19)	39 (24)
ベムラフェニブ	6 (11)	6 (11)	9 (17)	21 (13)
Lambrolizumab	4 (7)	2 (4)	2 (4)	8 (5)
インターロイキン-2	3 (6)	0	4 (7)	7 (4)
パクリタキセル	1 (2)	3 (6)	3 (6)	7 (4)
カルボプラチン	1 (2)	1 (2)	3 (6)	5 (3)
ダブラフェニブ	1 (2)	1 (2)	3 (6)	5 (3)
Lenvatinib mesilate	1 (2)	1 (2)	3 (6)	5 (3)
フォテムスチン	0	1 (2)	2 (4)	3 (2)
テモゾロミド	2 (4)	1 (2)	0	3 (2)

Data Source: CSR (2014N194662_00) Table 9.121
a. 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投与は含まない

2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1.　PFS

2.7.3.3.2.1.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.2.1.1.1.　BRF113683 試験

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 を表 2.7.3.3-49 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示す。

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）。ダブラフェニブ群は DTIC 群と比べて病勢進行又は死亡のリスクが 70%低減することを示した。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。

表 2.7.3.3-49　　治験責任医師判定に基づく PFS（BRF113683 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)
被験者の状態, n (%)		
PD 又は死亡（イベント）	77 (41)	41 (65)
打切り、追跡調査終了	7 (4)	5 (8)
打切り、追跡調査継続	103 (55)	17 (27)
PFS の Kaplan-Meier 推定値（月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	4.2 (2.9, 4.7)	1.4 (1.2, 1.5)
中央値（95%信頼区間）	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)
75%点（95%信頼区間）	NR (6.9, NR)	4.9 (2.9, NR)
調整ハザード比（95%信頼区間）[b]	0.30 (0.18, 0.51)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.1015
NR: 到達せず
a. Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. 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 に比べてダブラフェ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 値はスクリーニング時の病期で調整した

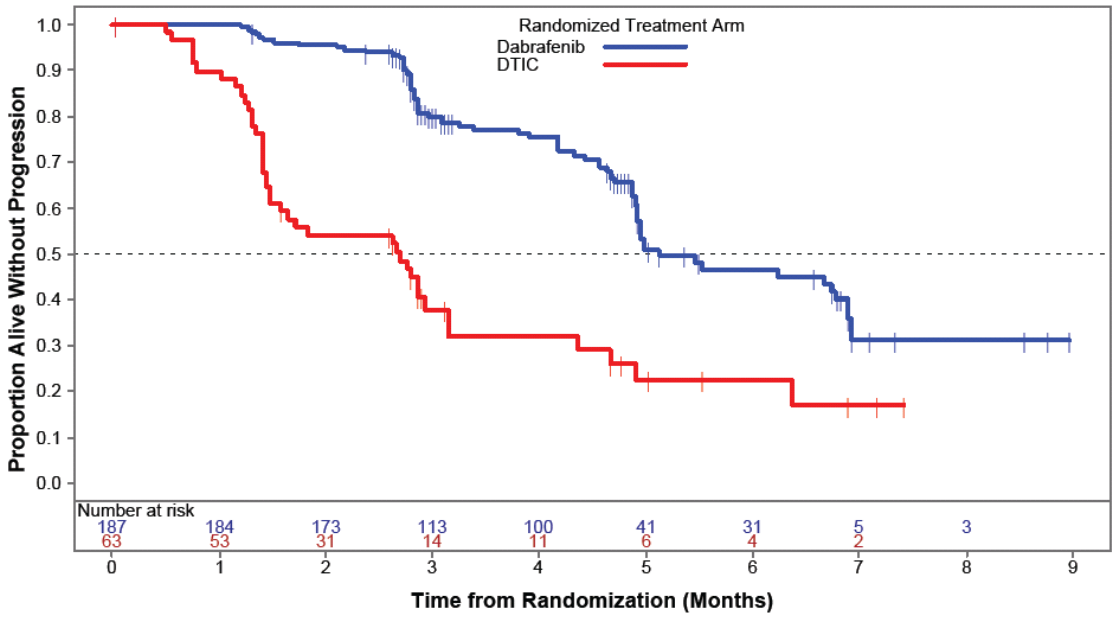


図 2.7.3.3-1　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（BRF113683 試験：ITT 集団）

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

独立判定に基づく PFS を表 2.7.3.3-50 及び図 2.7.3.3-2 に示す。

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（95%信頼区間：5.0～6.9）、DTIC 群で 2.9 ヵ月（95%信頼区間：1.7～4.9）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（ハザード比：0.30、95%信頼区間：0.18～0.51）は独立判定に基づく PFS と同様であることが確認された。治験責任医師判定及び独立判定に基づく

PFS のハザード比の 95%信頼区間はそれぞれ 1 未満であり、ダブラフェニブのベネフィットが示唆された。

治験責任医師判定に基づく PFS と独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値は類似していた（図 2.7.3.3-2）。独立判定と治験責任医師判定に基づく PFS 推定値の中央値に差が見られるが、この差はダブラフェニブ群の早期打切りに対する評価が分かれたためと考えられる。

表 2.7.3.3-50　独立判定に基づく PFS（BRF113683 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)
被験者の状態, n (%)		
PD 又は死亡（イベント）	68 (36)	32 (51)
打切り、追跡調査終了	22 (12)	15 (24)
打切り、追跡調査継続	97 (52)	16 (25)
PFS の Kaplan-Meier 推定値（月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	4.6 (3.1, 4.9)	1.4 (1.3, 1.8)
中央値（95%信頼区間）	6.7 (5.0, 6.9)	2.9 (1.7, 4.9)
75%点（95%信頼区間）	8.8 (6.9, 8.8)	NR (4.7, NR)
調整ハザード比（95%信頼区間）[b]	0.35 (0.20, 0.61)	

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.1002
NR: 到達せず
a. Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
b. 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の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 値はスクリーニング時の病期で調整した

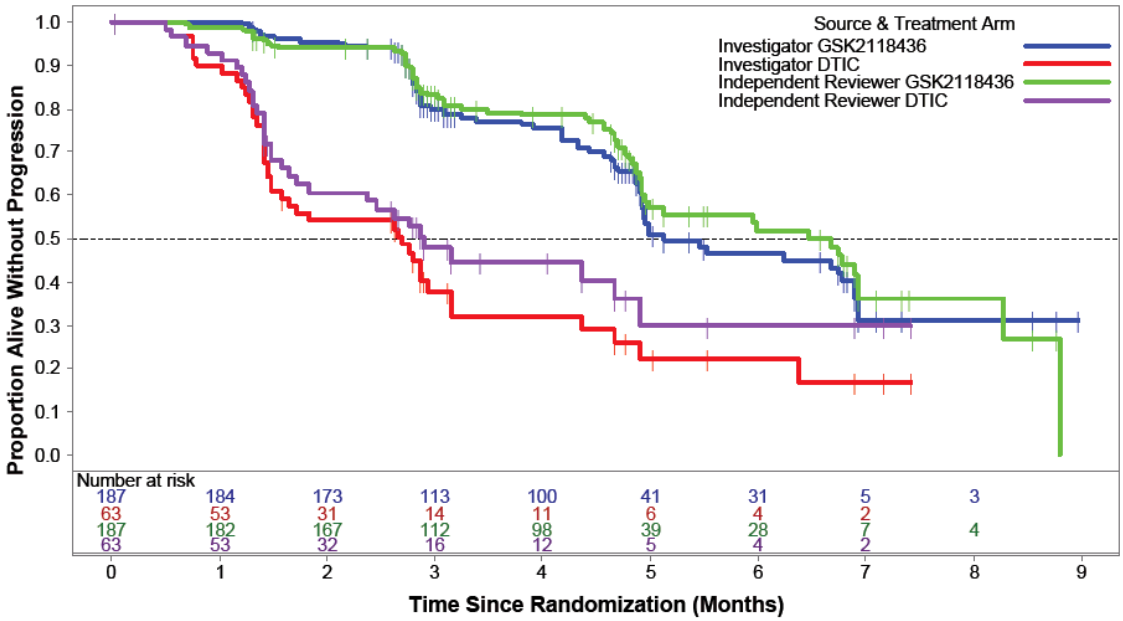


図 2.7.3.3-2　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（BRF113683 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.1010
Investigator: 治験責任医師判定, Independent Reviewer: 独立判定, GSK2118436: ダブラフェニブ, DTIC: ダカルバジン

PFS の感度分析

BRF113683 試験においては、治験責任医師の評価に基づく PFS の結果の頑健性について検討するために、下記の PFS の感度分析を行った。

- 病状悪化をイベントとして含める
- 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。
- Cox 回帰比例ハザードモデルによる解析（影響力のある人口統計学的特性及びベースライン特性を考慮した）

PFS の感度分析の結果を図 2.7.3.3-3 に示す。

PFS の感度分析の結果も、PFS の主要解析結果と一貫性があった。症状悪化をイベントとして含める感度分析では、主要解析と同様の結果が得られた。また、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においても主要解析と大きな違いは認められなかった。PFS の打ち切り規則に関する感度分析解析では、主要解析結果との違いは認められなかった。

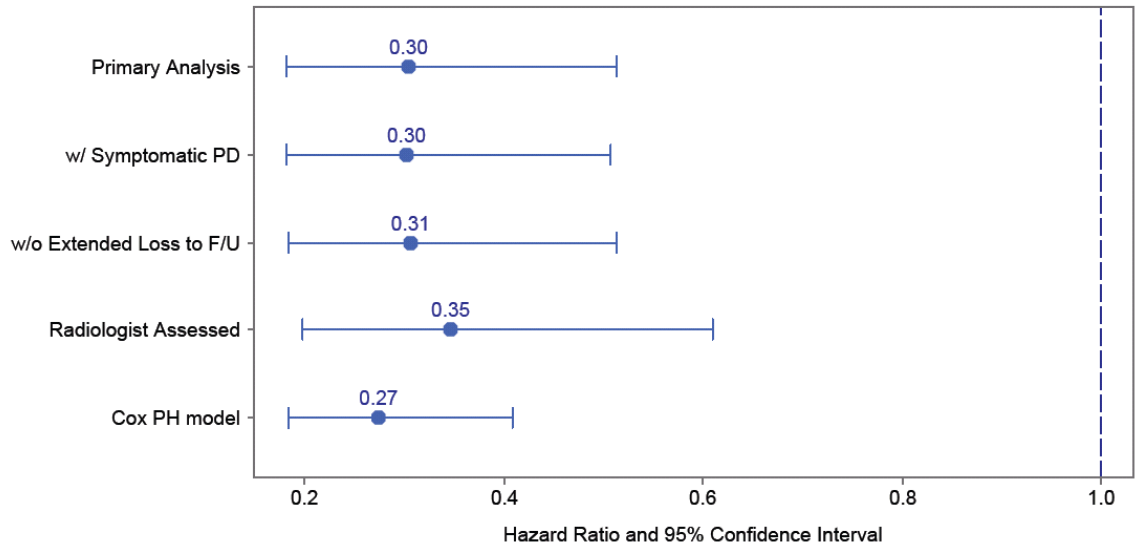


図 2.7.3.3-3　PFS の感度分析におけるハザード比及び 95%信頼区間（BRF113683 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.1008
Primary Analysis：主要解析、w/ Symptomatic PD：病状悪化をイベントとして含める、w/o Extend Loss to F/U：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、Radiologist Assessed：独立判定、Cox PH model：Cox 比例ハザードモデルによる解析
注：ハザード比は、病期に基づく部分集団を除き、スクリーニング時の病期で調整した 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。ステップワイズ変数選択（Stepwise Selection）による Cox モデルにはベースライン因子［年齢、性別、LDH（ULN 超と ULN 未満）、ECOG PS（0 と 1 以上）、内臓病変（ありとなし）及び病変部位数（3 ヵ所未満と 3 ヵ所以上）］を含めた。

2.7.3.3.2.1.1.2.　BRF113929 試験

第 1 回データカットオフ

BRF113929 試験の第 1 回データカットオフ（主要解析）での、BRAF V600E 変異陽性集団における治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95%信頼区間）はコホート A（脳転移に

対する局所治療歴がない被験者集団）で 16.1 週間（15.7～21.9）、コホート B（脳転移に対する局所治療歴のある被験者集団）で 16.6 週間（15.9～23.7）であった。独立判定に基づく PFS の中央値はコホート A で 15.7 週間（11.3～22.6）、コホート B で 16.0 週間（15.4～16.6）であった。いずれのコホートでも治験責任医師判定と類似していた（2.7.6. BRF113929 試験 表 9）。

BRAF V600K 変異陽性集団における治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95%信頼区間）はコホート A で 8.1 週間（3.1～16.1）、コホート B で 15.9 週間（7.9～22.4）であった。独立判定に基づく PFS の中央値はコホート A で 7.9 週間（3.1～8.4）、コホート B で 15.3 週間（8.1～24.4）であり、いずれのコホートでも治験責任医師判定と類似していた（2.7.6. BRF113929 試験 表 10）。

2.7.3.3.2.1.1.3.　BRF113710 試験

Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 27.4 週間（95%信頼区間：19.9～33.4）であった。76 例中 30 例（39%）の被験者は追跡調査中であり、多くの被験者が PFS 中央値の前後で打切りとなっているため、データの集積は不十分であった。

Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 19.7 週間（95%信頼区間：11.1～27.0）であった（2.7.6. BRF113710 試験 表 10）。

Primary Efficacy 集団での独立判定に基づく PFS の中央値は 26.7 週間（95%信頼区間：20.0～NR）であり、Secondary Efficacy 集団での独立判定に基づく PFS の中央値は 19.7 週間（95%信頼区間：11.1～27.0）であった（2.7.6. BRF113710 試験 表 10）。

2.7.3.3.2.1.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.2.1.2.1.　MEK114267 試験

MEK114267 試験の Primary Efficacy 集団における治験責任医師判定に基づく PFS を表 2.7.3.3-51（Kaplan-Meier 推定値）及び図 2.7.3.3-4（Kaplan-Meier 曲線）に示す。

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。

表 2.7.3.3-51　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)
被験者の状態, n (%)		
進行又は死亡（イベント）	96 (54)	68 (72)
打切り、追跡調査終了	8 (4)	8 (8)
打切り、追跡調査継続	74 (42)	19 (20)
調整ハザード比 [a]	0.44	
推定値（95%信頼区間）	(0.31, 0.64)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月） [b]		
25%点（95%信頼区間）	2.6 (1.5, 2.8)	1.2 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	4.8 (3.5, 4.9)	1.4 (1.4, 2.7)
75%点（95%信頼区間）	7.2 (5.0, -)	4.7 (2.8, 5.1)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.3
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
b. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

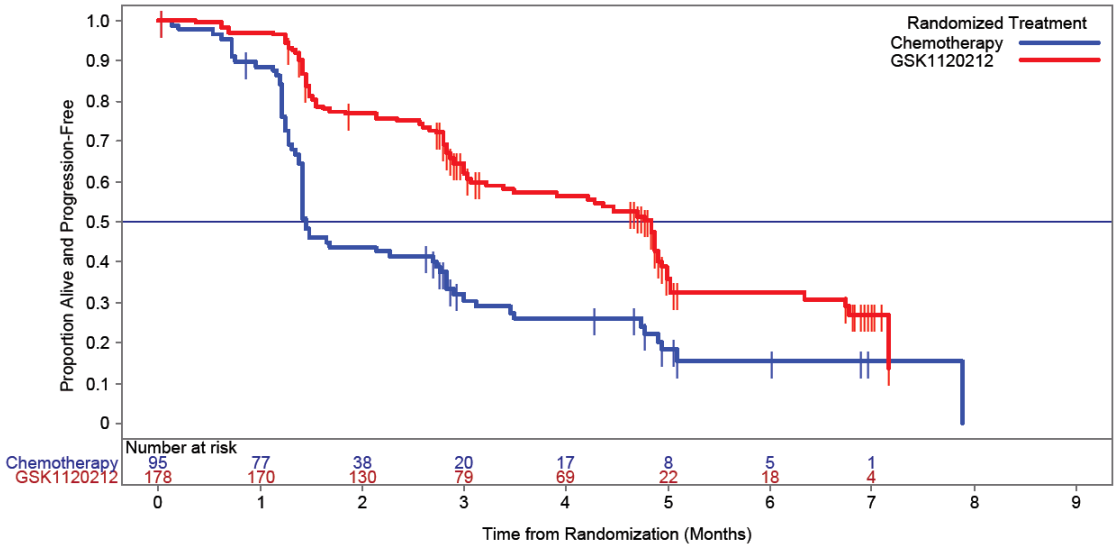


図 2.7.3.3-4　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

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

独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値を表 2.7.3.3-52 に示す。

Primary Efficacy 集団における独立判定に基づく PFS は、治験責任医師判定に基づく 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、化学療法群で 1.6 ヵ月であり、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）。

表 2.7.3.3-52　独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値
（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)
被験者の状態, n (%)		
進行又は死亡（イベント）	82 (46)	67 (71)
打切り、追跡調査終了	37 (21)	12 (13)
打切り、追跡調査継続	59 (33)	16 (17)
調整ハザード比 [a]	0.41	
推定値（95%信頼区間）	(0.29, 0.60)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月） [b]		
25%点（95%信頼区間）	2.8 (1.8, 3.0)	1.2 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	4.9 (4.5, 5.1)	1.6 (1.4, 2.8)
75%点（95%信頼区間）	7.0 (6.7, 7.2)	4.9 (2.9, 5.1)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.5
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
b. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示す。

Primary Efficacy 集団における独立判定及び治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線は、ほぼ一致していた。

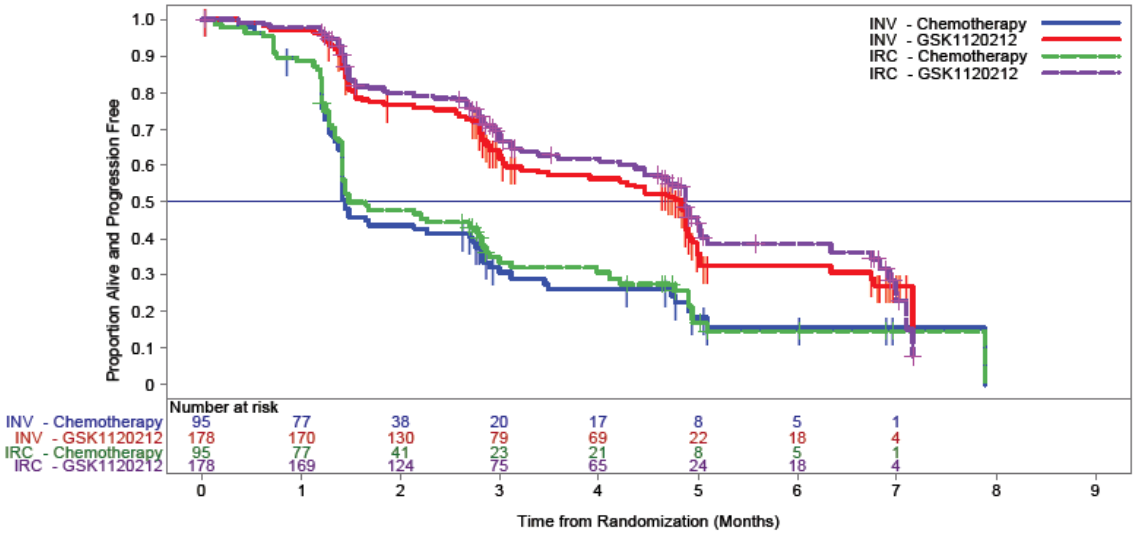


図 2.7.3.3-5　治験責任医師判定と及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.51
Chemotherapy：化学療法群、GSK1120212：トラメチニブ群、INV: 治験責任医師判定、IRC: 独立判定
注：縦棒は打切りとなった被験者を示す

ITT 集団における PFS（副次的評価項目）

ITT 集団における治験責任医師判定に基づく PFS を表 2.7.3.3-53（Kaplan-Meier 推定値）及び図 2.7.3.3-6（Kaplan-Meier 曲線）に示す。

ITT 集団においても、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。ITT 集団における治験責任医師判定に基づく PFS の中央値はトラメチニブ群で 4.8 ヵ月（95%信頼区間：4.3～4.9）、化学療法群で 1.5 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）であり、ハザード比は 0.45 であった（95%信頼区間：0.33～0.63、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。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 55%低減した。

表 2.7.3.3-53　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値（MEK114267 試験：ITT 集団）

	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
被験者の状態,　n (%)		
進行又は死亡（イベント）	118 (55)	77 (71)
打切り、追跡調査終了	9 (4)	10 (9)
打切り、追跡調査継続	87 (41)	21 (19)
調整ハザード比 [a]	0.45	
推定値（95%信頼区間）	(0.33, 0.63)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月） [b]		
25%点（95%信頼区間）	2.7 (1.7, 2.8)	1.2 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
75%点（95%信頼区間）	7.1 (5.0, -)	4.8 (2.8, 6.9)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.4

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

b. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

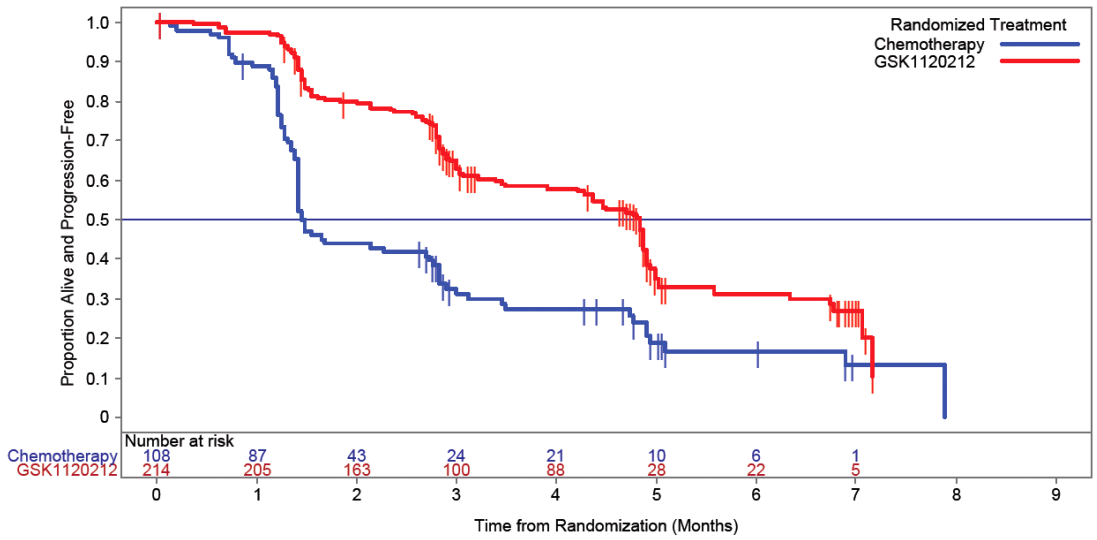


図 2.7.3.3-6　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（MEK114267 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.2
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

ITT 集団における、独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値を表 2.7.3.3-54 に示す。

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、化学療法群で 1.5 ヵ月であり、ハザード比は 0.42 であった（95%信頼区間：0.29～0.59、p<0.0001、層別 log-rank 検定）。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 58%低減した。

表 2.7.3.3-54　　独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定値
（MEK114267 試験：ITT 集団）

	トラメチニブ群 (N=214)	化学療法群 (N=108)
被験者の状態, n (%)		
進行又は死亡（イベント）	100 (47)	76 (70)
打切り、追跡調査終了	44 (21)	14 (13)
打切り、追跡調査継続	70 (33)	18 (17)
調整ハザード比 [a]	0.42	
推定値（95%信頼区間）	(0.29, 0.59)	
層別 log-rank 検定、p 値	<0.0001	
PFS の Kaplan Meier 推定値（ヵ月） [b]		
25%点（95%信頼区間）	2.8 (2.6, 3.0)	1.3 (1.2, 1.4)
中央値（95%信頼区間）	4.9 (4.6, 5.0)	1.5 (1.4, 2.8)
75%点（95%信頼区間）	7.0 (6.7, 7.2)	4.9 (3.0, 4.9)

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.6
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
b. 四分位の推定値は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

PFS の感度分析

病状悪化をイベントに含めた解析

Primary Efficacy 集団及び ITT 集団を対象に病状悪化をイベントに含めた PFS の解析を行った結果、Primary Efficacy 集団ではハザード比 0.44（p<0.0001）、ITT 集団ではハザード比 0.45（p<0.0001）であり、病状悪化を含めない PFS の解析とほぼ同様の結果が示された。なお、病状悪化が認められた被験者は各群で 1 例であった。

新たな治療開始又は長期追跡不能以外を打切りとしない解析

Primary Efficacy 集団の PFS の解析は、病勢進行及び死亡に至らなかった被験者について、最終の画像検査（治験責任医師判定）が得られた時点を打切りとする解析を行った（長期追跡不能又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとしない）。この解析による PFS（ハザード比 0.44、p<0.0001）は長期追跡不能又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始による打切りとした場合の解析結果とほぼ一致していた。なお、長期追跡不能とは、死亡又は PD に至る前の評価が 2 回以上欠測データとなっている場合と定義した。

Cox 回帰

Cox 比例ハザードモデルにより、ハザード比は 0.43（95%信頼区間：0.31～0.60、p<0.0001）と推定され、化学療法群と比べてトラメチニブ群の PFS は統計学的に有意な改善が示された。同一モデルを用い、Primary Efficacy 集団での PFS に及ぼすベースラインの予後因子の影響を検討した。ベースラインの人口統計学的特性（表 2.7.3.3-30）を段階的なモデル構築法により検討した結果、ベースラインの LDH 及び病期が治療下の PFS に影響を及ぼす予後因子であると特定された。

ITT 集団についても、Cox 比例ハザードモデルで Primary Efficacy 集団と同一の予後因子が特定され、化学療法群と比べてトラメチニブ群の統計学的に有意な治療効果も示された。

規定来院時点に基づく解析

有効性の評価時期がばらつくと、PFS の評価に偏りが生じる可能性がある。特に化学療法群において早期段階の評価時期の偏りを避けるため、クロスオーバー前に独立評価を行い PD を確定させることとした。更に予定外の病変評価来院による影響を明らかにするため、感度分析として Post-hoc 解析を実施した。

ITT 集団を対象に規定来院時点に基づく感度分析を行った結果、化学療法群と比べてトラメチニブ群で治験責任医師判定に基づく統計学的に有意な PFS の延長が認められた。この感度分析での PFS の中央値はトラメチニブ群で 4.8 ヵ月、化学療法群で 1.4 ヵ月であり、ハザード比は 0.53（95%信頼区間：0.38～0.73；p<0.0001）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 47%低減した。

2.7.3.3.2.1.2.2.　MEK113583 試験

第 1 回データカットオフ

コホート A（BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者集団）

MEK113583 試験の第 1 回データカットオフ時点におけるコホート A の PFS の推定値の中央値は 1.8 ヵ月（95%信頼区間：1.8～2.0）であった（2.7.6. MEK113583 試験 表 8）。

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被験者集団）

MEK113583 試験の第 1 回データカットオフ時点におけるコホート B の PFS の推定値の中央値は 4.0 ヵ月（95%信頼区間：3.6～5.6）であった。コホート B のうち脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性の被験者集団（36 例）の PFS の中央値がコホート B の部分集団の中では最も長く、5.3 ヵ月（95%信頼区間：3.6～7.4）であった（2.7.6. MEK113583 試験 表 10）。

2.7.3.3.2.1.2.3.　MEK111054 試験

MEK111054 試験の全 206 例のうち、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は 30 例であった。この被験者集団の PFS の中央値は 5.7 ヵ月（95%信頼区間：4.0～7.4）であった（2.7.6. MEK111054 試験 表 7）。

2.7.3.3.2.1.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.2.1.3.1.　MEK116885 試験

第 I 相部分

MEK116885 試験の第 I 相部分の治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の一覧を表 2.7.3.3-55 に示す。

治験責任医師判定に基づく PFS の評価において、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 PFS の範囲は 16～48.3 週間であり、4 例の PFS が 24 週間を超えていた。

独立判定に基づく PFS の評価においても、データカットオフ時点でイベントが観察された被験者は 6 例中 5 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。独立判定に基づく PFS の範囲は 9～48.3 週であり、3 例の PFS が 24 週間を超えていた。治験責任医師判定でイベントが観察された 5 例では、独立判定でもイベントが観察された。打切り例も含め、独立判定と治験責任医師判定で PFS の評価が一致した被験者は 6 例中 3 例であった。

表 2.7.3.3-55　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の一覧
（MEK116885 試験 第 I 相部分：ATS 集団）

被験者番号	治験責任医師判定		独立判定	
	被験者の状態	PFS（週）	被験者の状態	PFS（週）
1	PD 又は死亡（イベント）	48.3	PD 又は死亡（イベント）	48.3
7	PD 又は死亡（イベント）	40.1	PD 又は死亡（イベント）	40
2	PD 又は死亡（イベント）	32.3	PD 又は死亡（イベント）	23.3
202	PD 又は死亡（イベント）	20.4	PD 又は死亡（イベント）	20.4
9	PD 又は死亡（イベント）	16	PD 又は死亡（イベント）	9
203	打切り、追跡調査継続中	(40.1)	打切り、追跡調査継続中	(40.1)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 6.080, Listing 6.081
括弧内は打切り時点での週数を示す

第 II 相部分

MEK116885 試験の第 II 相部分の治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の一覧を表 2.7.3.3-56 に示す。

治験責任医師判定に基づく PFS の評価において、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 2 例であり、残りの 4 例はイベントが観察されなかったためデータカットオフによる打切り例として取り扱った。このため、治験責任医師判定に基づく PFS について成熟したデータは得られていない。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（被験者 6）及び 19 週間（被験者 11）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。

独立判定に基づく PFS の評価においても、データカットオフ時点でイベントが観察された被験者は 6 例中 2 例であり、残りの 4 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。このため、独立判定に基づく PFS についても成熟したデータは得られていない。治験責任医師判定でイベントが観察された 2 例では独立判定でもイベントが観察された。打切り例も含め、独立判定と治験責任医師判定で PFS の評価が一致した被験者は 6 例中 5 例であった。

表 2.7.3.3-56　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の一覧
（MEK116885 試験 第 II 相部分：ATS 集団）

被験者番号	治験責任医師判定		独立判定	
	被験者の状態	PFS（週）	被験者の状態	PFS（週）
6	PD 又は死亡（イベント）	39.1	PD 又は死亡（イベント）	33
11	PD 又は死亡（イベント）	19	PD 又は死亡（イベント）	19
10	打切り、追跡調査継続中	(40.7)	打切り、追跡調査継続中	(40.7)
8	打切り、追跡調査継続中	(32.1)	打切り、追跡調査継続中	(32.1)
12	打切り、追跡調査継続中	(24)	打切り、追跡調査継続中	(24)
14	打切り、追跡調査継続中	(25)	打切り、追跡調査継続中	(25)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 6.080, Listing 6.081
括弧内は打切り時点での週数を示す

2.7.3.3.2.1.3.2.　MEK116513 試験

MEK116513 試験の治験責任医師判定に基づく PFS の要約を表 2.7.3.3-57 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 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 2.7.3.3-57　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、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

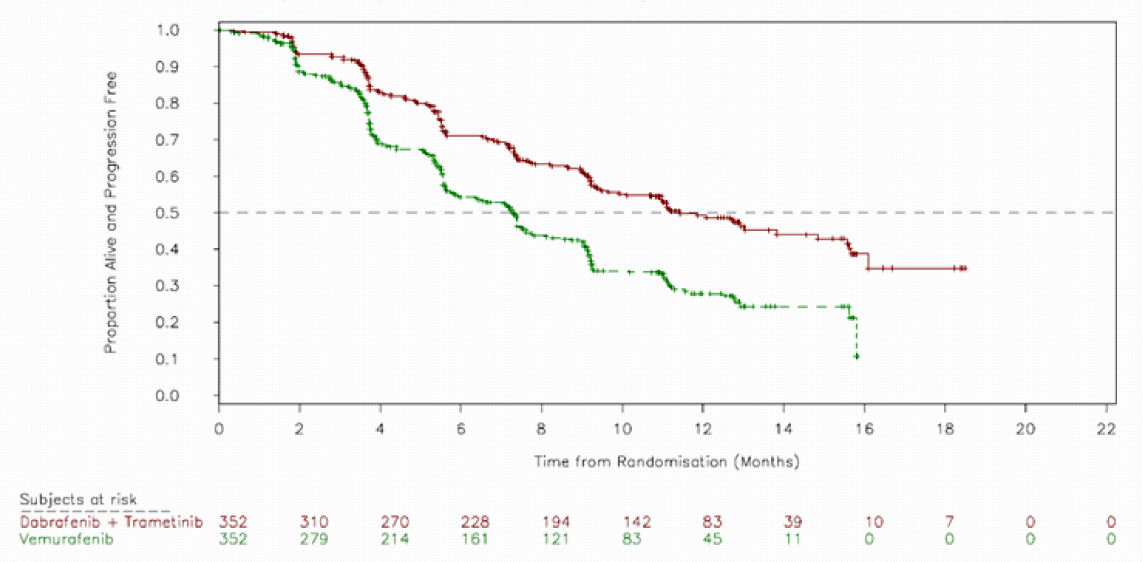


図 2.7.3.3-7　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（MEK116513 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.1010

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫を対象とした、DTIC とベムラフェニブの比較対照海外第 III 相試験（BRIM-3 試験）における、ベムラフェニブ群の PFS の中央値は 6.9 ヵ月［95%信頼区間：6.1～7.0、n=337、ベムラフェニブ群の調査期間の中央値 12.5 ヵ月（25%点～75%点：7.7～16.0）］との報告がある[McArthur , 2014]。また、同じく BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫を対象としたベムラフェニブの海外第 II 相試験におけるベムラフェニブ投与を受けた被験者の独立判定に基づく PFS の中央値は 6.8 ヵ月［95%信頼区間：5.6～8.1、n=132、調査期間の中央値 12.9 ヵ月（範囲：0.6～20.1）］との報告がある[Sosman, 2012]。

MEK116513 試験におけるベムラフェニブ単剤療法群の PFS の中央値 7.3 ヵ月（95%信頼区間：5.8～7.8）もこれらの報告と大きな違いは見られなかった。

PFS の感度分析

MEK116513 試験においては下記に関する PFS の感度分析を行った。

- 病状悪化をイベントに含める。
- 後治療（新たに実施された抗悪性腫瘍療法）の開始をイベントに含める。
- 追跡調査不能後又は後治療（抗悪性腫瘍療法）開始後の放射線学的検査に基づく PD をイベントに含める。
- Cox 比例ハザード回帰分析
- 治験責任医師の病変評価に基づいて機械的に総合効果を求め、PFS を算出する。

PFS の感度分析におけるハザード比は 0.53～0.57 の範囲であり、上記の解析結果と一致していた（図 2.7.3.3-8）。

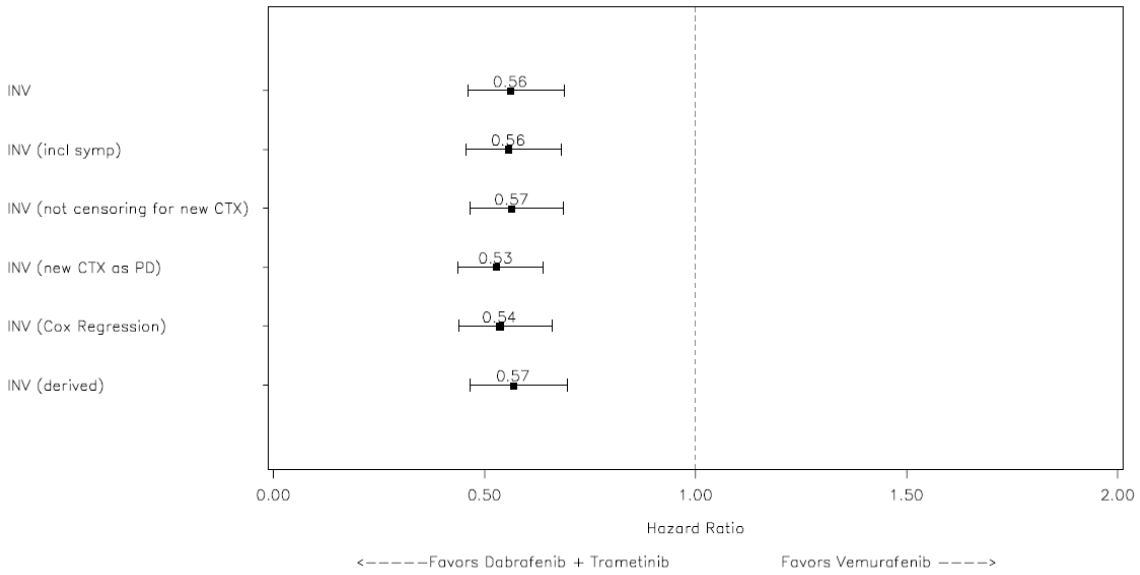


図 2.7.3.3-8　　PFS の感度分析におけるハザード比及び 95%信頼区間
（MEK116513 試験：ITT 集団）

INV: 治験責任医師判定（主要解析）, INV (incl symp): 病状悪化をイベントに含める， INV (not censoring for new CTX): 後治療（新たに実施された抗悪性腫瘍療法）の開始をイベントに含める, INV (new CTX as PD): 追跡調査不能後又は抗悪性腫瘍療法開始後の放射線学的検査に基づく PD をイベントに含める, INV (Cox Regression): Cox 比例ハザード回帰分析, INV (derived): 治験責任医師の病変評価に基づいて機械的に総合効果を求め、PFS を算出する。
Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.2010

2.7.3.3.2.1.3.3.　　MEK115306 試験

MEK115306 試験の主要評価項目は、PFS であった。治験責任医師判定に基づく PFS の要約を表 2.7.3.3-58 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-9 に示す。

PD 又は死亡（イベント）が認められたのは、各群の被験者の約半数であり、治験責任医師判定に基づく PFS は解析された。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 2.7.3.3-58 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 (%)		
PD 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（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、PD 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

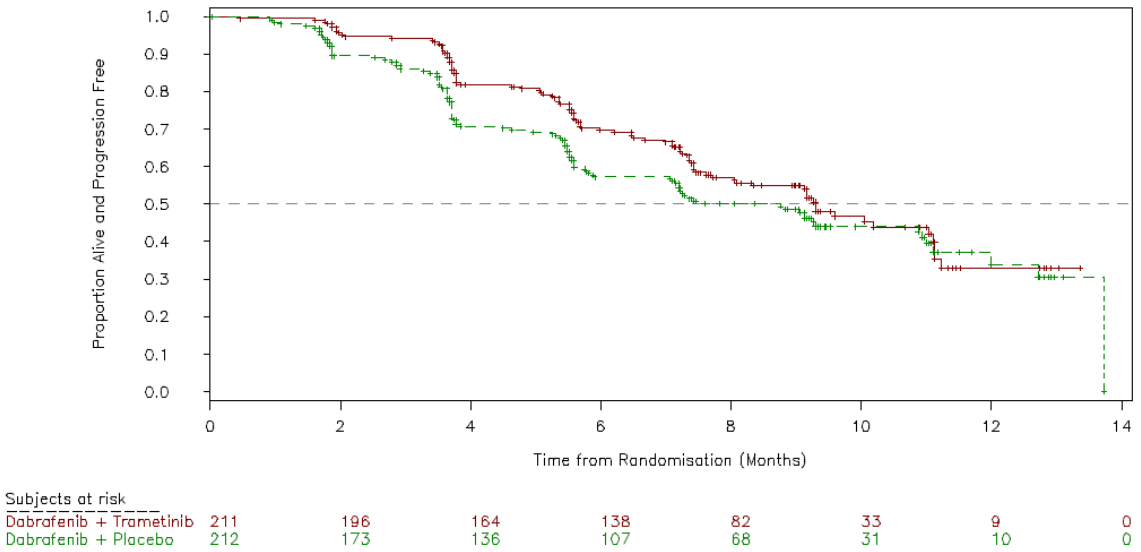


図 2.7.3.3-9 治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（MEK115306 試験：ITT 集団）

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 2.7.3.3-59 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 2.7.3.3-59　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 (%)						
PD 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、PD 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 の要約を表 2.7.3.3-60 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。独立判定に基づく PD は、両群において 44%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。

表 2.7.3.3-60　　独立判定に基づく 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 (%)		
PD 又は死亡（イベント）	93 (44)	94 (44)
打切り、追跡調査終了	24 (11)	40 (19)
打切り、追跡調査継続中	94 (45)	78 (37)
PFS の推定値（ヵ月）[a]		
25%点（95%信頼区間）	5.6 (5.3, 7.1)	4.6 (3.7, 5.5)
中央値（95%信頼区間）	10.1 (8.3, 11.8)	9.5 (7.3, 12.7)
75%点（95%信頼区間）	13.2 (11.8, 13.2)	13.9 (12.7, 13.9)
調整ハザード比[b]		
推定値（95%信頼区間）	0.78 (0.59, 1.04)	
p 値（層別 log-rank 検定）	0.084	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.1050
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、PD 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、無作為化時の割付け層別因子（ベースライン時の LDH 及び BRAF 変異型）で調整した

2.7.3.3.2.1.3.4.　　BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C の第 1 回データカットオフ時点における治験責任医師判定に基づく PFS を表 2.7.3.3-61 に、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-10 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、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（1 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 0.56、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。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（1 mg）併用療法群では 26%（95%信頼区間：15～39）であった。

表 2.7.3.3-61　　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, -)	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
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
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 推定量を用いて推定した。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

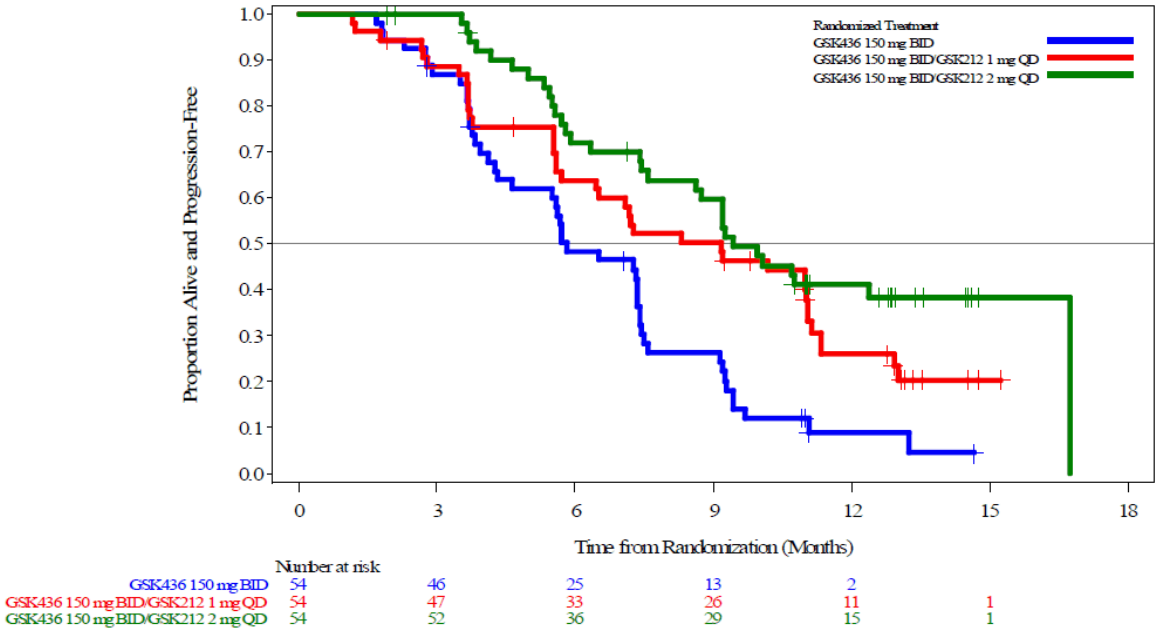


図 2.7.3.3-10　　治験責任医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（BRF113220 試験パート C　第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

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

独立判定に基づく PFS を表 2.7.3.3-62 に示す。

独立判定に基づく PFS は、事前に規定した感度分析であった。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）。この結果は、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、病勢進行又は死亡リスクが 46%低減したことを示している。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。

一方、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（1 mg）併用療法群の PFS の比較では、治験責任医師判定で統計学的有意差が認められていたが、独立判定で統計学的有意差は認められなかった（ハザード比 0.73、95%信頼区間：0.45～1.19、p=0.1721）。独立判定に基づくダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の PFS の中央値は 8.3 ヵ月であった。

表 2.7.3.3-62　　独立判定に基づく 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）	32 (59)	36 (67)	28 (52)
打切り、追跡調査終了	17 (31)	6 (11)	6 (11)
打切り、追跡調査継続	5 (9)	12 (22)	20 (37)
ハザード比 [a]			
推定値（95%信頼区間）	-	0.73 (0.45, 1.19)	0.54 (0.32, 0.91)
log-rank 検定、p 値	-	0.1721	0.0121
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月） [b]			
25%点（95%信頼区間）	3.7 (3.2, 5.6)	3.8 (3.6, 5.6)	7.1 (4.6, 8.5)
中央値（95%信頼区間）	7.3 (5.5, 9.4)	8.3 (5.6, 11.3)	9.2 (7.6, NR)
75%点（95%信頼区間）	9.7 (7.5, NR)	14.8 (11.1, NR)	NR (12.4, NR)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.40
NR：到達せず
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
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 推定量を用いて推定した。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

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 2.7.3.3-11 に示す。

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。

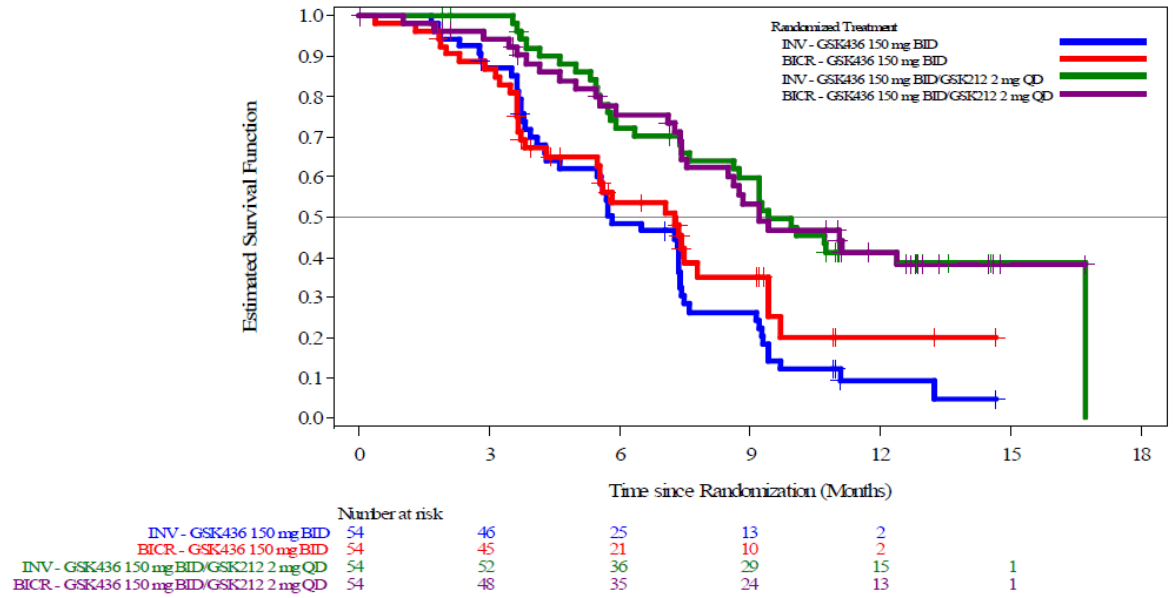


図 2.7.3.3-11　治験責任医師判定及び独立判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

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: ダブラフェニブ単剤療法群, 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

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、以下の感度分析を実施した。

- 新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS
- 長期の追跡調査不能を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS
- 臨床症状の悪化をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS
- すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS
- 予定来院時の腫瘍評価の欠測を考慮した、治験責任医師判定に基づく PFS
- すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS
- Informative censoring の調整として次回予定来院時に PD に至ると推定した場合をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS
- 独立判定に基づく PFS

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%信頼区間を図 2.7.3.3-12 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。

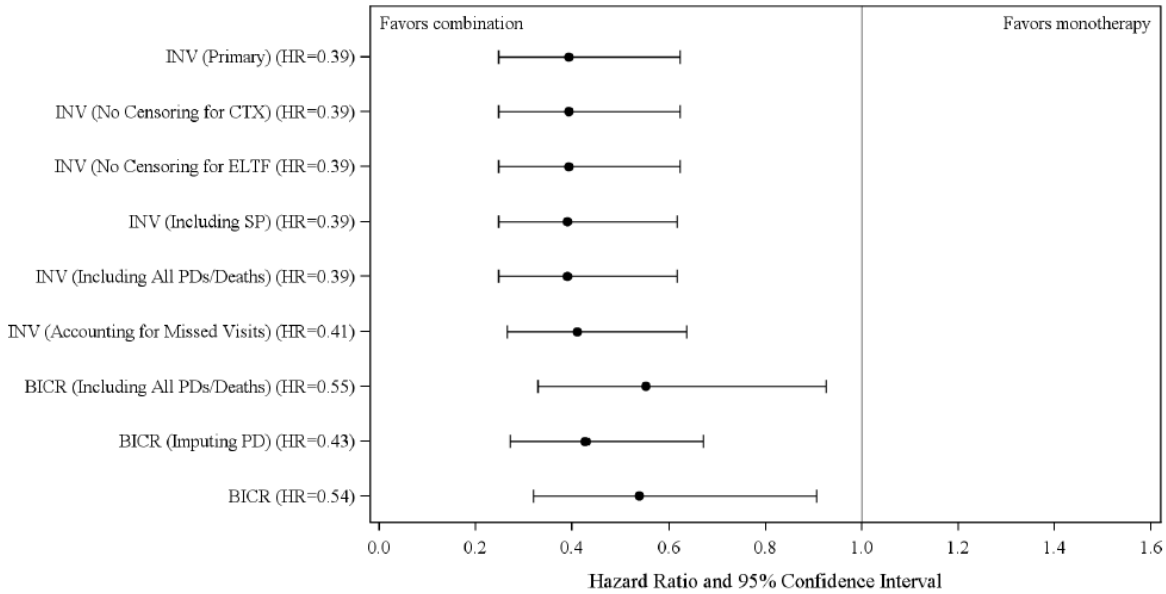


図 2.7.3.3-12　PFS の感度分析のハザード比及び 95%信頼区間：ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の比較（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.1
INV (Primary): 治験責任医師判定（主要解析）に基づく PFS、INV (No Censoring for CTX): 新たな抗悪性腫瘍療法の開始を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (No Censorin for ELTF): 長期の追跡調査不能を打切りとしない、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Including SP): 臨床症状の悪化をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Including All PDs/Deaths): すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、治験責任医師判定に基づく PFS、INV (Accounting for Missed Visits）: 予定来院時の腫瘍評価の欠測を考慮した、治験責任医師判定に基づく PFS、BICR (Including All PDs/Deaths): すべての PD 及び死亡をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS、BICR (Imputing PD): Informative censoring の調整として次回予定来院時に PD に至ると推定した場合をイベントに含めた、独立判定に基づく PFS、BICR: 独立判定に基づく PFS

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比較に関する PFS の感度分析においては、各分析項目でのダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群の結果は主解析と整合していた。しかし、独立判定に基づく治療効果は、感度分析ではやや低かった（2.7.6. BRF113220 試験パート C 図 5）。

2.7.3.3.2.1.3.5.　BRF113220 試験パート ABD

パート B

データカットオフ時点で、BRAF 阻害剤の治療歴のない悪性黒色腫の被験者の 77 例中 59 例が病勢進行又は死亡していた。PFS の中央値は、全体 77 例では 7.4 ヵ月（95%信頼区間：5.5～11.0）であり、各コホートでは 5.4～10.8 ヵ月の範囲であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 16）。

また、BRAF 阻害剤の治療歴のある（BRAF 阻害剤治療を脱落した）BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の 26 例（コホート B-4 のみ）での治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 3.6 ヵ月（95%信頼区間：1.9～5.2）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 17）。

パート D

データカットオフ時点で、110 例中 53 例が病勢進行又は死亡していた。BRF113220 試験パート D の全体 110 例における PFS の中央値は、7.6 ヵ月（95%信頼区間：7.2～10.3）であった。コホート D-4（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）では病勢進行又は死亡に至った被験者は 39 例中 12 例（31%）であり、PFS の中央値は算出できなかった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 20）。

2.7.3.3.2.2.　全生存期間（OS）

2.7.3.3.2.2.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.2.2.1.1.　BRF113683 試験

BRF113683 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-13 に示す。

OS の調査期間の中央値は 4.9 ヵ月（範囲：0～9.9 ヵ月）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 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。

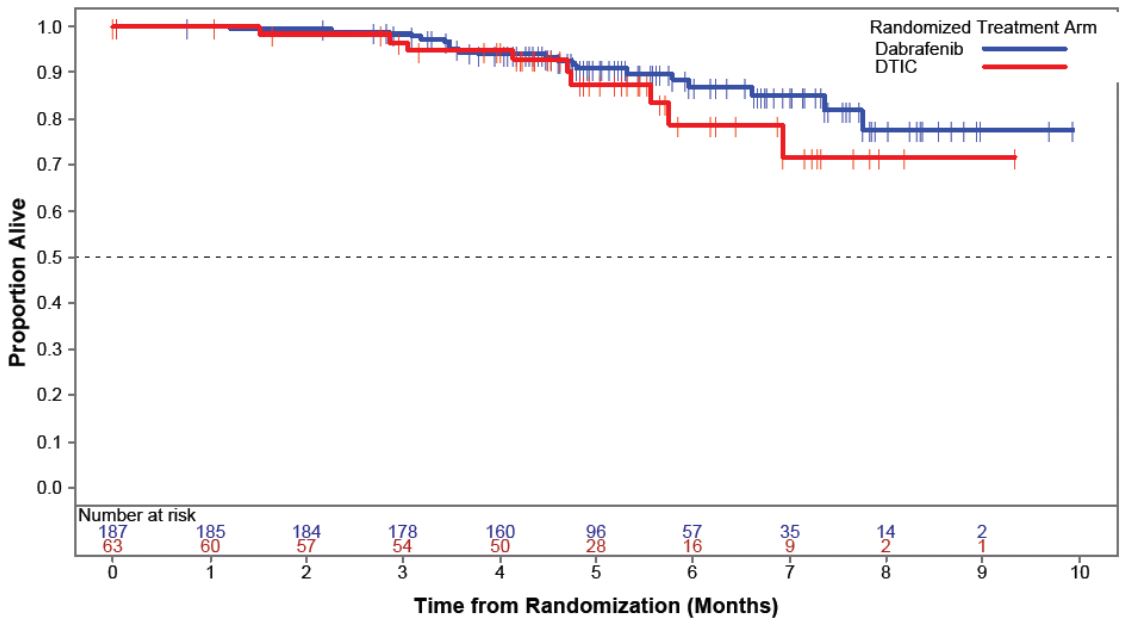


図 2.7.3.3-13　　OS の Kaplan-Meier 曲線（BRF113683 試験：ITT 集団）

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

2.7.3.3.2.2.1.2.　　BRF113929 試験

試験終了時点の BRAF V600E 変異陽性集団における、OS の中央値（95%信頼区間）は、コホート A（脳転移に対する局所治療歴がない被験者集団）で 6.8 ヵ月（6.1～9.2）、コホート B（脳転移に対する局所治療歴のある被験者集団）で 7.6 ヵ月（6.3～10.6）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 21）。また、BRAF V600K 変異陽性集団における OS の中央値（95%信頼区間）はコホート A で 3.7 ヵ月（1.6～5.2）、コホート B で 5.0 ヵ月（3.1～11.9）であり、いずれのコホートの結果も BRAF V600E 変異陽性集団と比べて短かった（2.7.6. BRF113929 試験　表 22）。

2.7.3.3.2.2.1.3.　　BRF113710 試験

BRF113710 試験における OS の追跡期間の中央値は 6.5 ヵ月であった。データカットオフ時点で生存していた被験者の割合は、Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）で 76 例中 53 例（70%）、Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）で 16 例中 10 例（63%）であった。OS のデータは未だ集積が不十分であるため、データカットオフ時点での OS 推定値の中央値の算出はできなかった。

2.7.3.3.2.2.2.　　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.2.2.2.1.　　MEK114267 試験

MEK114267 試験における、OS の Kaplan-Meier 推定値を表 2.7.3.3-63 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-14（Primary Efficacy 集団：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）及び図 2.7.3.3-15（ITT 集団）に示す。

無作為化割付け時点から死因を問わない死亡までの期間を OS と定義した。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イベント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 2.7.3.3-63　　OS の要約
（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

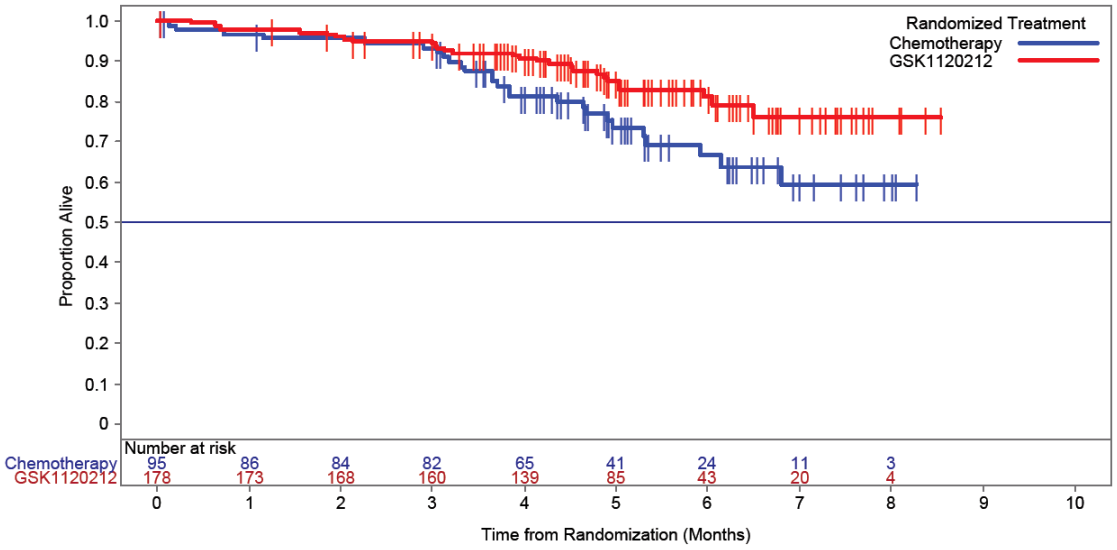


図 2.7.3.3-14　　OS の Kaplan-Meier 曲線（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

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

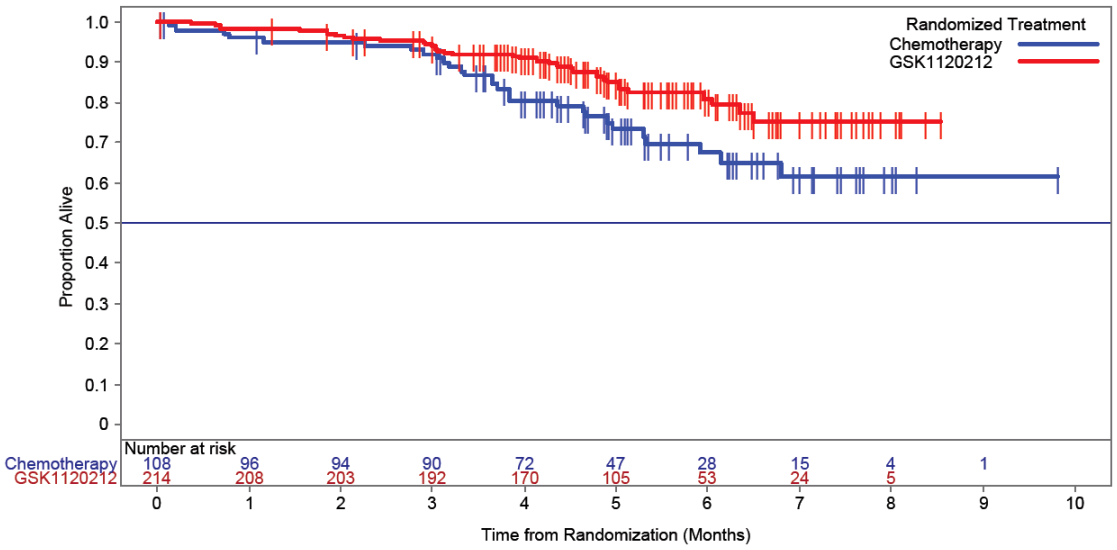


図 2.7.3.3-15　　OS の Kaplan-Meier 曲線（MEK114267 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Figure 17.21
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

2.7.3.3.2.2.2.2.　MEK113583 試験

試験終了時

コホート A（BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者集団）

MEK113583 試験の試験終了時点（OS の最終解析時）でコホート A の 40 例中 35 例（88%）が死亡しており、OS の推定値の中央値は 5.5 ヵ月（95%信頼区間：3.5～9.0）であった（2.7.6. MEK113583 試験 表 27）。

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被験者集団）

試験終了時点でコホート B の 57 例中 36 例（63%）が死亡しており、OS の推定値の中央値は 14.3 ヵ月（95%信頼区間：11.3～24.4）であった（2.7.6. MEK113583 試験　表 28）。

2.7.3.3.2.2.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.2.2.3.1.　MEK116513 試験

MEK116513 試験の主要評価項目である OS の要約を表 2.7.3.3-64 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-16 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 2.7.3.3-64　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. 四分位数の推定値は 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、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

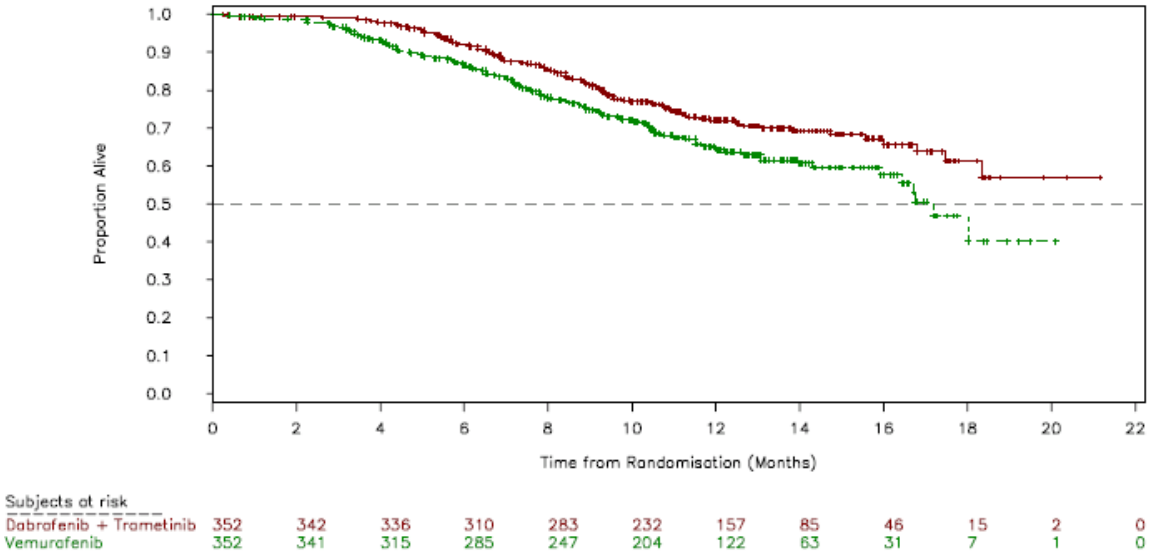


図 2.7.3.3-16　　OS の Kaplan-Meier 曲線（MEK116513 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.0010

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫を対象とした、DTIC とベムラフェニブの比較対照海外第 III 相試験（BRIM-3 試験）における、ベムラフェニブ群の OS の中央値（クロスオーバー時点で打切りとする）は、13.6 ヵ月［95%信頼区間：12.0～15.2、n=337、ベムラフェニブ群の調査期間の中央値 12.5 ヵ月（25%点～75%点：7.7～16.0）］との報告がある[McArthur , 2014]。また、同じく BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫を対象としたベムラフェニブの海外第 II 相試験におけるベムラフェニブ投与を受けた被験者の OS の中央値は 15.9 ヵ月［95%信頼区間：11.6～18.3、n=132、調査期間の中央値 12.9 ヵ月（範囲：0.6～20.1）］との報告がある[Sosman, 2012]。

MEK116513 試験におけるベムラフェニブ単剤療法群の OS の中央値 17.2 ヵ月（95%信頼区間：16.4～NR）はこれらの報告と比べて長かった。

2.7.3.3.2.2.3.2.　　MEK115306 試験

MEK115306 試験のデータカットオフ時点における OS の要約を表 2.7.3.3-65 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-17 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 2.7.3.3-65 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（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

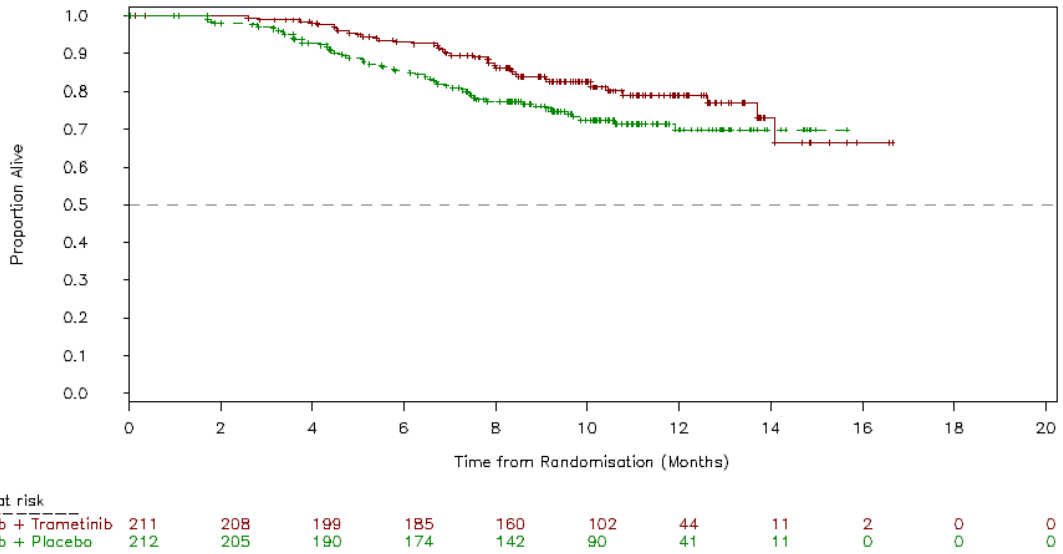


図 2.7.3.3-17 OS の Kaplan-Meier 曲線（MEK115306 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 12.1010

2.7.3.3.2.2.3.3. BRF113220 試験パート C

第 2 回データカットオフ（OS の最終解析）

BRF113220 試験パート C の第 2 回データカットオフにおける OS の要約を表 2.7.3.3-66、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-18 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、

150 mg／2 mg 併用療法を受けた被験者では死亡リスクを 21%低下させ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（ダブラフェニブ単剤療法群に無作為化割付け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 2.7.3.3-66　　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
NR：到達せず
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
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 推定量を用いて推定した。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

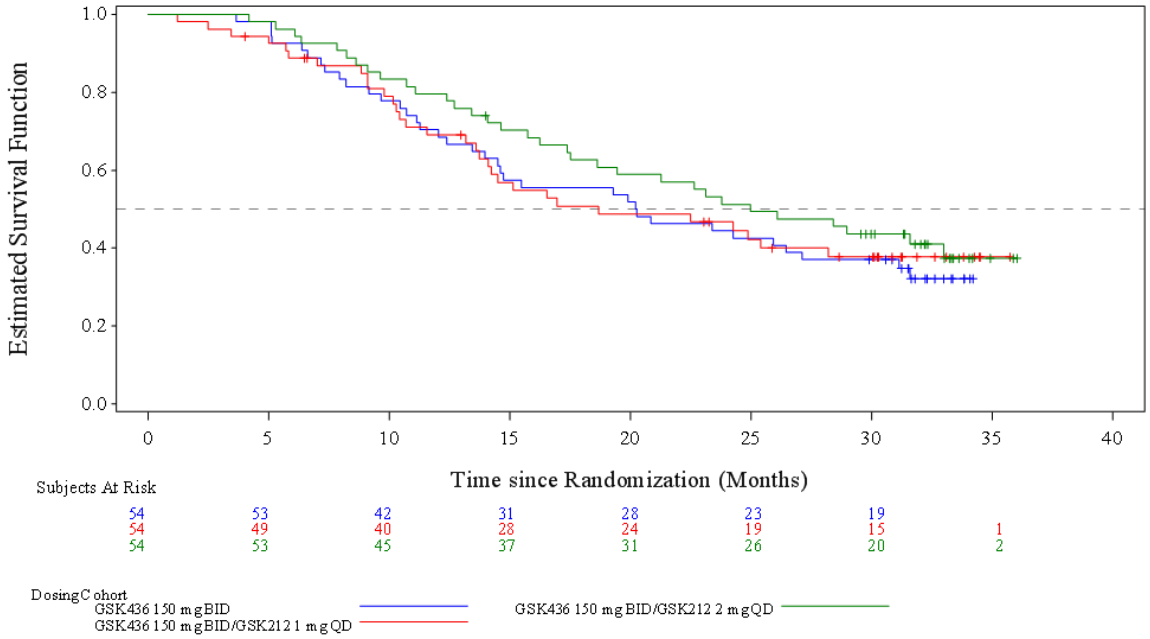


図 2.7.3.3-18　　OS の Kaplan-Meier 曲線
（BRF113220 試験パート C 第 2 回データカットオフ：ITT 集団）

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

2.7.3.3.2.3.　抗腫瘍効果

2.7.3.3.2.3.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.2.3.1.1.　BRF116056 試験

BRF116056 試験の最良総合効果の要約を表 2.7.3.3-67 に示す。

最良総合効果判定の結果、12 例中 7 例（58%）が PR であった。PR 例の原発巣の癌腫の内訳は、甲状腺癌の 1 例及び悪性黒色腫の 6 例であった。SD の 2 例（17%）は、いずれも悪性黒色腫であった。PD は 3 例（25%）であった。

BRF116056 試験は、BRAF 遺伝子変異陽性の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。

表 2.7.3.3-67 最良総合効果及び奏効率（BRF116056 試験：ATS 集団）

	ダブラフェニブ 75 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 100 mg 群 (N=3)	ダブラフェニブ 150 mg 群 (N=6)	合計 (N=12)
最良総合効果, n (%)				
CR	0	0	0	0
PR	3 (100)	2 (67)	2 (33)	7 (58)
SD	0	1 (33)	1 (17)	2 (17)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	0
PD	0	0	3 (50)	3 (25)
評価不能	0	0	0	0
奏効率				
CR+PR, n (%)	3 (100)	2 (67)	2 (33)	7 (58)
95%信頼区間	(29.2, 100.0)	(9.4, 99.2)	(4.3, 77.7)	(27.7, 84.8)

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 6.01

2.7.3.3.2.3.1.2. BRF113683 試験

奏効率

BRF113683 試験における治験責任医師判定による最良総合効果及び奏効率を表 2.7.3.3-68 に示す。

治験責任医師判定による最良総合効果に基づく未確定奏効率はダブラフェニブ群において 72%（95%信頼区間：64.6～78.0）、DTIC 群において 24%（95%信頼区間：14.0～36.2）であった。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。

独立判定による確定奏効率は、ダブラフェニブ群では 50%（95%信頼区間：42.4～57.1）であり、DTIC 群では 6%（95%信頼区間：1.8～15.5）であった（2.7.6. BRF113683 試験 表 8）。

表 2.7.3.3-68 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率（BRF113683 試験：ITT 集団）

	未確定		確定	
	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)
最良総合効果, n (%)				
CR	17 (9)	4 (6)	6 (3)	0
PR	117 (63)	11 (17)	93 (50)	12 (19)
SD	41 (22)	16 (25)	75 (40)	19 (30)
Non-CR/non-PD (SD)	0	0	1 (<1)	0
PD	8 (4)	28 (44)	8 (4)	28 (44)
評価不能	4 (2)	4 (6)	4 (2)	4 (6)
奏効率				
CR+PR, n (%)	134 (72)	15 (24)	99 (53)	12 (19)
95%信頼区間 [a]	(64.6, 78.0)	(14.0, 36.2)	(45.5, 60.3)	(10.2, 30.9)
奏効率の差 (%)	48		34	
差の 95%信頼区間 [a]	(34.2, 60.6)		(19.8, 47.6)	

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.3003, Table 7.3008

a. 正確な両側 95%信頼区間を算出した

BRF113683 試験における奏効期間を表 2.7.3.3-69 に示す。

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は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：4.8 ヵ月～NR）であった。DTIC 群の奏効例のうち PD が認められたのは、奏効期間が 5 ヵ月であった 1 例のみであった。

表 2.7.3.3-69　　奏効期間の要約（BRF113683 試験：ITT 集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)	ダブラフェニブ群 (N=187)	DTIC 群 (N=63)
評価被験者数, n (%)	99	12	93	4
PD 又は死亡（イベント）	26 (26)	1 (8)	25 (27)	0
打切り、追跡調査終了	1 (1)	0	8 (9)	0
打切り、追跡調査継続	72 (73)	11 (92)	60 (65)	4 (100)
奏効期間（月）				
25%点（95%信頼区間）	3.5 (3.5, 5.4)	5.0 (5.0, NR)	3.5 (3.4, 5.3)	NR (NR, NR)
中央値（95%信頼区間）	5.6 (4.8, NR)	NR (5.0, NR)	5.5 (5.0, 6.7)	NR (NR, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (5.7, NR)	NR (5.0, NR)	6.7 (5.7, 7.4)	NR (NR, NR)

Data Source: CSR (2011N119043_00) Table 7.4005, Table 7.4003
NR: 到達せず（奏効期間を算出するために十分な期間及びイベント数に至っていない）

2.7.3.3.2.3.1.3.　　BRF113929 試験

第 1 回データカットオフ

BRAF V600E 変異陽性集団における抗腫瘍効果

脳転移病変に対する奏効率

BRF113929 試験　第 1 回データカットオフにおける治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）を表 2.7.3.3-70 に示す。

治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率は BRF113929 試験の主要評価項目であり、第 1 回データカットオフ時点が主要解析であった。治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A（脳転移に対する局所治療歴がない被験者集団）で 39%（95%信頼区間：28.0～51.2）、コホート B（脳転移に対する局所治療歴のある患者）で 31%（95%信頼区間：19.9～43.4）であった。

表 2.7.3.3-70　治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する最良総合効果及び奏効率（BRF113929 試験 第 1 回データカットオフ：BRAF V600E 変異陽性集団）

	コホート A (N=74)	コホート B (N=65)
最良総合効果, n (%)		
CR	2 (3)	0
PR	27 (36)	20 (31)
SD	31 (42)	38 (58)
PD	9 (12)	5 (8)
NE[a]	5 (7)	2 (3)
奏効率		
CR+PR, n (%)	29 (39)	20 (31)
95%信頼区間 [b]	(28.0, 51.2)	(19.9, 43.4)
p 値 [c]	<0.0001	<0.0001

Data Source: CSR (2011N113653_00) Table 7.0002
a. ベースラインの標的病変が小さく測定不能であったため、試験中の最良総合効果は判定不能であった
b. 正確な両側 95%信頼区間
c. p 値が 0.025 以下の場合、帰無仮説が棄却される

独立判定

独立判定に基づく脳転移病変に対する奏効率は、コホート A で 20%（95%信頼区間：11.8～31.2）、コホート B で 18%（95%信頼区間：9.9～30.0）であった。いずれのコホートでも、脳転移病変に対する奏効率は治験責任医師判定と比べて独立判定で低かった。（2.7.6. BRF113929 試験 表 7）。

脳転移病変に対する奏効期間

治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 49 例（コホート A：29 例、コホート B：20 例）であり、脳転移病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 20.1 週間（95%信頼区間：12.1～NR）、コホート B で 28.1 週間（95%信頼区間：20.1～28.1）であった。カットオフ時点で、奏効例の過半数（コホート A：52%、コホート B：70%）は追跡中であった。

独立判定に基づく脳転移病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 27 例（コホート A：15 例、コホート B：12 例）であり、脳転移病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 20.3 週間（95%信頼区間：19.4～28.1）、コホート B で 20.1 週間（95%信頼区間：18.1～20.1）であった。カットオフ時点で、奏効例の約半数（コホート A：47%、コホート B：67%）は追跡中であった。

全病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 38%（95%信頼区間：26.8～49.9）、コホート B で 31%（95%信頼区間：19.9～43.4）であり、いずれのコホートでも治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率と類似していた。

独立判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）はコホート A で 28%（95%信頼区間：18.5～40.1）、コホート B で 23%（95%信頼区間：13.5～35.2）であった。

全病変に対する奏効期間

治験責任医師判定で全病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 48 例（コホート A：28 例、コホート B：20 例）であり、全病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 22.1 週間（95%信頼区間：16.1～NR）、コホート B で 20.1 週間（95%信頼区間：20.0～28.1）であった。カットオフ時点で、全病変に対する奏効例のうちコホート A の 57%及びコホート B の 50%は追跡中であった。

独立判定で全病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 36 例（コホート A：21 例、コホート B：15 例）であり、全病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 20.1 週間（95%信頼区間：18.6～NR）、コホート B で 20.1 週間（95%信頼区間：12.3～NR）であった。カットオフ時点で、全病変に対する奏効例のうちコホート A の 57%及びコホート B の 40%は追跡中であった。

BRAF V600K 変異陽性集団における抗腫瘍効果

脳転移病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する確定奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）はコホート A で 7%（95%信頼区間：0.2～31.9）、コホート B で 22%（95%信頼区間：6.4～47.6）であった。

独立判定に基づく脳転移病変に対する確定奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）はコホート A で 0%（95%信頼区間：0.0～21.8）、コホート B で 11%（95%信頼区間：1.4～34.7）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 10）。

全病変に対する奏効率

治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）は、コホート A で 0%（95%信頼区間：0.0～21.8）、コホート B で 28%（95%信頼区間：9.7～53.5）であった。

独立判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）はコホート A で 0%（95%信頼区間：0.0～21.8）、コホート B で 11%（95%信頼区間：1.4～34.7）であり、コホート B では治験責任医師判定と比べて低かった（2.7.6. BRF113929 試験　表 10）。

試験終了時

BRAF V600E 変異陽性集団における抗腫瘍効果

試験終了時における BRAF V600E 変異陽性集団における抗腫瘍効果を以下に示す。

脳病変に対する奏効率

主要評価項目（BRAF V600E 変異陽性集団での、治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率）は主要解析である第 1 回データカットオフ（2011 年 11 月 28 日）時点の結果で達成されている。その後、更に 16 ヵ月間の治験薬投与及び被験者の追跡調査を継続した試験終了（2013 年 4 月 8 日）時点の BRAF V600E 変異陽性集団での治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率は、コホート A で 41%（95%信頼区間：29.3～52.6）、コホート B で 37%（95%信頼区間：25.3～49.8）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 20）。

脳転移病変に対する奏効期間

試験終了時の治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 54 例（コホート A で 30 例、コホート B で 24 例）であり、脳転移病変に対する奏効期間の中央値は、コホート A で 24.1 週間（95%信頼区間：16.1～30.3）、コホート B で 28.1 週間（95%信頼区間：24.1～44.1）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 21）。

全病変に対する奏効率

試験終了時における治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600E 変異陽性集団）は、コホート A で 41%（95%信頼区間：29.3～52.6）、コホート B で 35%（95%信頼区間：23.9～48.2）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 21）。

全病変に対する奏効期間

試験終了時に治験責任医師判定で全病変に対する奏効が認められた被験者（BRAF V600E 変異陽性集団）は 53 例（コホート A：30 例、コホート B：23 例）であり、全病変に対する奏効期間の中央値はコホート A で 27.6 週間（95%信頼区間：16.6～32.4）、コホート B で 23.7 週間（95%信頼区間：20.1～28.1）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 21）。主要解析である第 1 回データカットオフ時と比べて、いずれのコホートの全病変に対する奏効期間も延長した。

BRAF V600K 変異陽性集団における抗腫瘍効果

試験終了時における BRAF V600K 変異陽性集団における抗腫瘍効果を以下に示す。

脳転移病変に対する奏効率

試験終了時における治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）は、コホート A で 7%（95%信頼区間：0.2～31.9）、コホート B で 22%（95%信頼区間：6.4～47.6）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 22）。

全病変に対する奏効率

試験終了時における治験責任医師判定に基づく全病変に対する奏効率（BRAF V600K 変異陽性集団）は、コホート A で 0%（95%信頼区間：0.0～21.8）、コホート B で 28%（95%信頼区間：9.7～53.5）であった（2.7.6. BRF113929 試験　表 22）。

2.7.3.3.2.3.1.4.　BRF113710 試験

Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）における治験責任医師判定に基づく奏効率（主要評価項目）

Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）における治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率を表 2.7.3.3-71 に示す。

本試験の主要目的である、Primary Efficacy 集団での治験責任医師判定に基づく最良総合効果による確定奏効率は 59%（95%信頼区間：48.2～70.3）であった。

表 2.7.3.3-71　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率（BRF113710 試験：Primary Efficacy 集団）

	ダブラフェニブ (N=76) n (%)
最良総合効果	
CR	5 (7)
PR	40 (53)
SD	12 (16)
PD	12 (16)
NE	7 (9)
奏効率	
CR+PR, n (%)	45 (59)
95%信頼区間	(48.2, 70.3)

Data Source: CSR (2010N110758_00) Table 7.1

副次的評価項目

Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）における奏効率

Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）における奏効率は 13%（95%信頼区間：0.0～28.7）であった（2.7.6. BRF113710 試験 表 7）。

独立判定に基づく奏効率

独立判定では、Primary Efficacy 集団で確定奏効が得られた被験者は 31 例であり、奏効率は 41%（95%信頼区間：29.7～51.8）であった。Secondary Efficacy 集団で確定奏効が得られた被験者は 4 例であり、奏効率は 25%（95%信頼区間：3.8～46.2）であった（2.7.6. BRF113710 試験 表 8）。

奏効期間

Primary Efficacy 集団での治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、22.4 週間（95%信頼区間：17.1～NR）であった。なお、奏効が得られた被験者（45 例）のうち、24 例（53%）は追跡調査中であるため、データの集積は未だ不十分であった。

Secondary Efficacy 集団の治験責任医師判定に基づく奏効は 2 例で PR が得られ、この 2 例の奏効期間はそれぞれ 16.1 週間及び 29.6 週間であった。

Primary Efficacy 集団で独立判定に基づく奏効が得られた被験者における奏効期間の中央値は 26.9 週間（95%信頼区間：22.1～NR）であった。奏効が得られた被験者（31 例）のうち、16 例（52%）は追跡調査中であり、データの集積は未だ不十分であった。

Secondary Efficacy 集団の独立判定に基づく奏効期間の中央値は、21.7 週間（95%信頼区間：14.9～NR）であった（2.7.6. BRF113710 試験 表 9）。

2.7.3.3.2.3.1.5.　BRF112680 試験

BRF112680 試験における BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者にダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回投与されたコホートでの抗腫瘍効果について以下に示す。

第 1 回データカットオフ

パート 1　コホート 7（Week 9）

ベースライン時に測定可能病変があり、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫集団における、治験責任医師判定に基づく Week 9 の未確定奏効率は、コホート 7（1 回 150 mg 1 日 2 回投与）の 16 例で 50%（95%信頼区間：24.7～75.3）であった（2.7.6. BRF112680 試験 表 11）。

パート 2　コホート A

BRF112680 試験のパート 2 のコホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回の投与を受けた BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団）の治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、脳転移病変のない集団（20 例）で 55%（95%信頼区間：31.5～76.9）、脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団（10 例）で 40%（95%信頼区間：12.2～73.8）であった（2.7.6. BRF112680 試験 表 12）。

試験終了時

パート 2　コホート A

BRF112680 試験の試験終了時のパート 2 のコホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回の投与を受けた BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団）の治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、脳転移病変のない集団（20 例）で 60%（95%信頼区間：36.1～80.9）、脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団（10 例）で 40%（95%信頼区間：12.2～73.8）であった（2.7.6. BRF112680 試験 表 21）。

また、パート 2 のコホート A のうち確定 CR 又は PR が得られた被験者を対象とし、算出した治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は、脳転移病変（無症候性で未治療）のある 4 例で 4.75 ヵ月（95%信頼区間：2.14～8.34）、脳転移病変のない 12 例で 3.93 ヵ月（95%信頼区間：2.20～6.44）であった（2.7.6. BRF112680 試験 表 23）。

2.7.3.3.2.3.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.2.3.2.1.　MEK114784 試験

パート 1（単剤療法）

MEK114784 試験のパート 1 のトラメチニブ 2 mg 投与群における奏効率は 17%（1/6 例）であった（2.7.6. MEK114784 試験 表 6）。

MEK114784 試験は、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 mg 投与群、トラメチニブ 3 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。

2.7.3.3.2.3.2.2.　MEK114267 試験

奏効率

MEK114267 試験における最良総合効果及び奏効率を表 2.7.3.3-72（治験責任医師判定）及び表 2.7.3.3-73（独立判定）に示す。

Primary Efficacy 集団（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）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%（95%信頼区間：18.1～31.1）及び化学療法群 7%（95%信頼区間：3.0～14.6）、独立判定でトラメチニブ群 19%（95%信頼区間：13.1～25.0）及び化学療法群 3%（95%信頼区間：0.7～9.0）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おける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 PR 及び CR が 24%であり、SD が 52%であったのに対して、化学療法群では PR が 7%（CR はなし）及び SD が 33%であった。

表 2.7.3.3-72　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率
（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)
最良総合効果,　n (%)		
CR	4 (2)	0
PR	39 (22)	7 (7)
SD	92 (52)	31 (33)
PD	35 (20)	45 (47)
評価不能 [a]	8 (4)	12 (13)
奏効率		
CR+PR, n (%)	43 (24)	7 (7)
95%信頼区間	(18.1, 31.1)	(3.0, 14.6)
奏効率の差(%)		
差	17	
95%信頼区間 [b]	(5.4, 29.1)	
p 値 [b]	0.0030	

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.98
a. 有効性の初回評価前に同意撤回、治験責任医師の判断による試験中止、死亡又は新たな抗悪性腫瘍療法を開始した被験者
b. Fisher の直接確率検定

表 2.7.3.3-73　独立判定に基づく最良総合効果及び奏効率
（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

	トラメチニブ群 (N=178)	化学療法群 (N=95)
最良総合効果, n (%)		
PR	33 (19)	3 (3)
SD	90 (51)	32 (34)
non-CR/non-PD[a]	12 (7)	6 (6)
PD	30 (17)	42 (44)
評価不能 [b]	11 (6)	12 (13)
該当なし [c]	2 (1)	0
奏効率		
CR+PR, n (%)	33 (19)	3 (3)
95%信頼区間	(13.1, 25.0)	(0.7, 9.0)
奏効率の差 (%)		
差	15	
95%信頼区間	(5.0, 27.2)	
p 値 [d]	0.0027	

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.100
a. ベースライン時に非標的病変のみを有する被験者
b. 有効性の初回評価前に同意撤回、治験責任医師の判断による試験中止、死亡又は新たな抗悪性腫瘍療法を開始した被験者
c. ベースライン時に標的病変が確認できず、初回評価時点で新病変の出現も認められなかった被験者
d. Fisher の直接確率検定

化学療法歴別の奏効率

Primary Efficacy 集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果を、化学療法歴別に表 2.7.3.3-74 に示す。

Primary Efficacy 集団のトラメチニブ群における奏効率は、化学療法歴のない部分集団と化学療法歴のある部分集団でほぼ同程度であった。

表 2.7.3.3-74　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率：化学療法歴別（MEK114267 試験：Primary Efficacy 集団）

	化学療法歴なし		化学療法歴あり	
	トラメチニブ群 (N=114)	化学療法群 (N=62)	トラメチニブ群 (N=64)	化学療法群 (N=33)
最良総合効果, n (%)				
CR	3 (3)	0	1 (2)	0
PR	24 (21)	7 (11)	15 (23)	0
SD	61 (54)	14 (23)	31 (48)	17 (52)
PD	21 (18)	35 (56)	14 (22)	10 (30)
評価不能	5 (4)	6 (10)	3 (5)	6 (18)
奏効率				
CR+PR, n (%)	27 (24)	7 (11)	16 (25)	0
95%信頼区間	(16.2, 32.6)	(4.7, 21.9)	(15.0, 37.4)	(0.0, 10.6)
奏効率の差 (%)				
差	12		25	
95%信頼区間 [a]	(-2.7, 28.3)		(4.8, 46.3)	
p 値 [a]	0.1098		0.0144	

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.103, Table 7.104
a. Fisher の直接確率検定

BRAF 変異別の奏効率

ITT 集団における治験責任医師判定に基づく最良総合効果を、BRAF 変異別に表 2.7.3.3-75 に示す。

トラメチニブ群の奏効率は、V600K 変異陽性集団（10%）と比べて V600E 変異陽性集団（24%）が高かった。しかし、V600K 変異陽性集団における SD の割合は 76%、PD の割合は 10%であり、トラメチニブは BRAF V600K 変異陽性悪性黒色腫に対しても抗腫瘍効果を有することが示唆された。

ITT 集団の V600E 変異陽性集団における奏効率は、化学療法群（7%）と比べてトラメチニブ群（24%）で高かった。トラメチニブ群では V600E 変異陽性集団の約半数である 53%が SD と判定された。また、トラメチニブ群の V600E 変異陽性集団の 22%が PR と判定された。

表 2.7.3.3-75　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率：BRAF 変異別（MEK114267 試験：ITT 集団）

	BRAF V600E 変異陽性		BRAF V600K 変異陽性	
	トラメチニブ群 (N=184)	化学療法群 (N=97)	トラメチニブ群 (N=29)	化学療法群 (N=11)
最良総合効果, n (%)				
CR	4 (2)	0	0	0
PR	40 (22)	7 (7)	3 (10)	2 (18)
SD	97 (53)	32 (33)	22 (76)	2 (18)
PD	35 (19)	45 (46)	3 (10)	5 (45)
評価不能	8 (4)	13 (13)	1 (3)	2 (18)
奏効率				
CR+PR, n (%)	44 (24)	7 (7)	3 (10)	2 (18)
95%信頼区間	(17.9, 30.7)	(3.0, 14.3)	(2.2, 27.4)	(2.3, 51.8)
奏効率の差 (%)				
差	17		-8	
95%信頼区間 [a]	(5.5, 28.9)		(-49.2, 25.9)	
p 値 [a]	0.0026		0.6700	

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.105, Table 7.106
a. Fisher の直接確率検定

奏効期間

奏効期間を解析対象集団別に表 2.7.3.3-76 に示す。

Primary Efficacy 集団において、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）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。

ITT 集団のうち脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性で化学療法歴のない部分集団における奏効期間の中央値はトラメチニブ群で 5.5 ヵ月であり、Primary Efficacy 集団におけるトラメチニブ群（5.5 ヵ月）と同様であった。

一方、脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性で化学療法歴のある部分集団におけるトラメチニブ群の奏効期間の中央値は 4.9 ヵ月であり、Primary Efficacy 集団のトラメチニブ群（5.5 ヵ月）と比べて短かった。

表 2.7.3.3-76　　解析対象集団別の奏効期間の要約（MEK114267 試験）

解析対象集団	奏効期間（月）			
	治験責任医師判定		独立判定	
	トラメチニブ群	化学療法群	トラメチニブ群	化学療法群
Primary Efficacy 集団, n	43	7	33	3
中央値	5.5	NR	5.6	NR
95%信頼区間	(4.9, 5.9)	(3.5, NR)	(3.8, 5.9)	(3.5, NR)
ITT 集団, n	47	9	41	5
中央値	5.5	NR	5.6	NR
95%信頼区間	(4.1, 5.9)	(5.0, NR)	(4.1, 5.9)	(3.5, NR)
脳転移歴なし BRAF V600E 陽性化学療法歴なし, n	27	7	NA	NA
中央値	5.5	NR	NA	NA
95%信頼区間	(5.4, 5.9)	(3.5, NR)	NA	NA
脳転移歴なし BRAF V600E 陽性化学療法歴あり, n	16	0	NA	NA
中央値	4.9	NA	NA	NA
95%信頼区間	(3.4, NR)	NA	NA	NA
V600E 陽性, n	44	7	NA	NA
中央値	5.5	NR	NA	NA
95%信頼区間	(4.9, 5.9)	(3.5, NR)	NA	NA
V600K 陽性, n	3	2	NA	NA
中央値	4.1	NR	NA	NA
95%信頼区間	(NR, NR)	(NR, NR)	NA	NA

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.129, Table 7.130, Table 7.131, Table 7.132, Table 7.133, Table 7.134, Table 7.135, Table 7.136
NR：到達せず
NA: 該当せず

2.7.3.3.2.3.2.3.　MEK113583 試験

奏効率

MEK113583 試験の主要評価項目は、奏効率であり、第 1 回データカットオフにおけるコホートごとの結果を以下に示す。

コホート A（BRAF 阻害剤の治療歴がある被験者集団）

中間解析（第 1 段階）

Green-Dahlberg 法の第 1 段階にあたる中間解析として、治験薬投与開始 8 週後の奏効率を評価した。コホート A に組み入れられた最初の 30 例を対象に、30 例目の治験薬投与開始から約 12 週間経過した時点のデータに基づき中間解析を行った。この 30 例のうち CR 又は PR が得られた被験者はいなかった。従って、無益性の基準に該当するため、コホート A では被験者のさらなる組入れは実施しなかった。

なお、中間解析を行った時点で、コホート A には 40 例の被験者が組み入れられていた。

最終解析（主要解析）

奏効率の最終解析（主要解析）時点で、コホート A に組み入れられていた被験者は 40 例であった。このうち、確定 CR 又は PR が得られた被験者はいなかった。未確定の最良総合効果は CR 1 例（3%）及び PR 1 例（3%）であり、未確定の奏効率は 5%（95%信頼区間：

0.6～16.9）であった。これら 2 例の奏効例は BRAF 阻害剤の前治療中に PR 及び SD が得られていたが、BRAF 阻害剤の投与を中止していた。その中止理由は病勢進行ではなく、BRAF 阻害剤との因果関係がある有害事象であった。なお、コホート A における有効性が認められなかったため、部分集団解析で有益な情報は得られなかった（2.7.6. MEK113583 試験表 6）。

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被験者集団）

中間解析（第 1 段階）

Green-Dahlberg 法の第 1 段階にあたる中間解析として、治験薬投与開始 8 週後の奏効を評価した。コホート B に組み入れられた最初の 30 例を対象に、30 例目の治験薬投与開始から約 13 週間経過した時点のデータに基づき中間解析を行った。この 30 例のうち 6 例で PR が認められたため、コホート B では、被験者の組入れ拡大基準は満たされた。このため目標症例数を 55 例として被験者の組入れを継続した。なお、55 例の組入れを確実にするために 2 例追加し、合計 57 例の被験者を組み入れた。

最終解析（主要解析）

奏効率の最終解析（主要解析）時点で、コホート B に組み入れられた被験者は 57 例であった。このうち、確定の最良総合効果において CR が 1 例（2%）、確定 PR が 13 例（23%）であった。確定の奏効率は 25%（95%信頼区間：14.1～37.8）であり、帰無仮説は棄却され、対立仮説である化学療法／免疫療法の治療歴がある被験者を対象に今後もトラメチニブの開発を進めるために有用とされた奏効率（25%以上）を支持するものであった（p=0.0012）。

脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫の部分集団（36 例）の確定奏効率はコホート B の部分集団のうちで最も高く、28%（95%信頼区間：14.2～45.2）であった（2.7.6. MEK113583 試験 表 7）。

奏効期間

CR 又は PR が得られたコホート B の被験者 14 例における、治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値は 5.7 ヵ月（95%信頼区間：3.7～9.2）であった（2.7.6. MEK113583 試験 表 9）。

2.7.3.3.2.3.2.4.　MEK111054 試験

MEK111054 試験の全被験者 206 例のうち悪性黒色腫の被験者（BRAF 変異は問わない）は 81 例であり、このうち奏効は 17 例で認められた（確定奏効は 14 例）。

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部分集団 30 例では、2 例で CR、10 例で PR が認められ、未確定の奏効率は 40%（95%信頼区間：22.7～59.4）であった。この奏効例 12 例中 10 例は確定奏効となり、確定奏効率は 33%（95%信頼区間：17.3～52.8）であった。また、この 10 例における奏効期間の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：5.5～11.1）であった。この 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（21/7 レジメンの被験者は除く）では、5 例で PR（未確定 2 例を含む）、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 野生型の悪性黒色腫の被験者 39 例のうち 4 例で PR が認められ、奏効率は 10%であった（すべて確定）。この 39 例における PFS の中央値は 2.0 ヵ月であった（2.7.6. MEK111054 試験 表 7）。

なお、BRAF 阻害剤による治療歴を有する BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の部分集団（6 例）では、1 例で未確定の奏効が認められた。

2.7.3.3.2.3.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.2.3.3.1.　MEK116885 試験

第 I 相部分

奏効率

MEK116885 試験の第 I 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 2.7.3.3-77 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 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。独立判定でベースラインに標的病変なしと判断された 2 例は、最良総合効果で Non-CR/Non-PD と評価された。

表 2.7.3.3-77　治験責任医師判定及び独立判定に基づく最良総合効果及び奏効率（MEK116885 試験 第 I 相部分：ATS 集団）

	第 I 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	0	0
PR	5 (83)	3 (50)
SD	1 (17)	0
Non-CR/Non-PD	0	2 (33)
PD	0	1 (17)
評価不能	0	0
確定奏効率		
CR+PR, n (%)	5 (83)	3 (50)
90%信頼区間 [a]	(41.8, 99.1)	(15.3, 84.7)
95%信頼区間 [b]	(35.9, 99.6)	(11.8, 88.2)
p 値	<0.0001	0.0158

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

奏効期間

MEK116885 試験の第 I 相部分の治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間の一覧を表 2.7.3.3-78 に示す。

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。

独立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 3 例のうちデータカットオフ時点でイベントが観察された被験者は 2 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。奏効が認められた 3 例での奏効期間の範囲は 32.1～45 週であり、3 例全例が 24 週間を超えていた。独立判定でイベントが観察された 2 例の奏効期間は治験責任医師判定と一致していた。また独立判定で打切り例として取り扱った 1 例は治験責任医師判定でも打切り例として取り扱われており、奏効期間は一致していた。

表 2.7.3.3-78　治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間の一覧
（MEK116885 試験 第 I 相部分：ATS 集団）

被験者番号	治験責任医師判定		独立判定	
	被験者の状態	奏効期間（週）	被験者の状態	奏効期間（週）
1	PD 又は死亡（イベント）	45	PD 又は死亡（イベント）	45
7	PD 又は死亡（イベント）	32.1	PD 又は死亡（イベント）	32.1
2	PD 又は死亡（イベント）	29.3	（標的病変なし）	-
202	PD 又は死亡（イベント）	17.4	（標的病変なし）	-
203	打切り、追跡調査継続中	(32.1)	打切り、追跡調査継続中	(32.1)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 6.090, Listing 6.091
括弧内は打切り時点での週数を示す

第 II 相部分

奏効率

MEK116885 試験の第 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 2.7.3.3-79 に示す。

治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、第 II 相部分の主要評価項目であった。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 2.7.3.3-79　治験責任医師判定及び独立判定に基づく最良総合効果及び奏効率（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

奏効期間

第 II 相部分の治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間の一覧を表 2.7.3.3-80 に示す。

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 1 例であり、残りの 4 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。このため、治験責任医師判定に基づく奏効期間について成熟したデータは得られていない。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。

独立判定に基づく奏効期間の評価においても、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が観察された被験者は 1 例であり、残りの 4 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。このため、独立判定に基づく奏効期間についても成熟したデータは得られていない。治験責任医師判定でイベントが観察された 1 例（被験者 11）では、独立判定でもイベントが観察された。打切り例も含め、独立判定と治験責任医師判定で奏効期間の評価が一致した被験者は 5 例中 3 例であった。

表 2.7.3.3-80　治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間の一覧
（MEK116885 試験 第 II 相部分：ATS 集団）

被験者番号	治験責任医師判定		独立判定	
	被験者の状態	奏効期間（週）	被験者の状態	奏効期間（週）
11	PD 又は死亡（イベント）	16	PD 又は死亡（イベント）	11.1
10	打切り、追跡調査継続中	(32.4)	打切り、追跡調査継続中	(32.4)
14	打切り、追跡調査継続中	(22.1)	打切り、追跡調査継続中	(22.1)
12	打切り、追跡調査継続中	(21.1)	打切り、追跡調査継続中	(21.1)
8	打切り、追跡調査継続中	(15.1)	打切り、追跡調査継続中	(29.1)

Data Source: CSR (2014N196181_00) Listing 6.090, Listing 6.091
括弧内は打切り時点での週数を示す

2.7.3.3.2.3.3.2.　MEK116513 試験

奏効率

MEK116513 試験の治験責任医師判定に基づく確定奏効率を表 2.7.3.3-81 に示す。

測定可能病変を有した被験者の確定奏効率は、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。

表 2.7.3.3-81　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率
（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=351）n (%)	ベムラフェニブ単剤療法群（N=350）n (%)
最良総合効果（確定）		
CR	47 (13)	27 (8)
PR	179 (51)	153 (44)
SD	92 (26)	106 (30)
PD	22 (6)	38 (11)
NE	11 (3)	26 (7)
奏効率（確定）		
CR+PR	226 (64)	180 (51)
95%信頼区間	(59.1, 69.4)	(46.1, 56.8)
奏効率の差（%）		
CR+PR	13	
差の 95%信頼区間	(5.7, 20.2)	
p 値	0.0005	

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.3010

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の転移性悪性黒色腫を対象とした、DTIC とベムラフェニブの比較対照海外第 III 相試験（BRIM-3 試験）における、ベムラフェニブ群（n=337）の独立判定に基づく奏効率は 57%との報告がある[McArthur , 2014]。また、同じく BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫を対象としたベムラフェニブの海外第 II 相試験におけるベムラフェニブ投与を受けた被験者（n=132）の独立判定に基づく奏効率は 53%（95%信頼区

間：44～62）であり、治験責任医師判定に基づく奏効率は 57%との報告がある[Sosman, 2012]。

MEK116513 試験におけるベムラフェニブ単剤療法群の治験責任医師判定に基づく奏効率 51%（95%信頼区間：46.1～56.8）もこれらの報告と大きな違いは見られなかった。

奏効期間

MEK116513 試験の治験責任医師判定に基づく奏効期間を表 2.7.3.3-82 に示す。

奏効期間は治験責任医師判定に基づく奏効が認められた被験者を対象に評価した。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。

表 2.7.3.3-82　治験責任医師判定に基づく奏効期間の要約（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 (%)		
n	226	181
進行又は死亡（イベント）	89 (39)	93 (51)
打切り、追跡調査終了	3 (1)	12 (7)
打切り、追跡調査継続中	134 (59)	76 (42)
奏効期間（月）		
25%点（95%信頼区間）	7.1 (5.6, 7.6)	5.6 (4.6, 5.7)
中央値（95%信頼区間）	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 2.4010
NR: 到達せず

BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫を対象としたベムラフェニブの海外第 II 相試験におけるベムラフェニブ投与を受けた被験者 132 例のうち奏効が得られた 70 例の独立判定に基づく奏効期間の中央値は 6.7 ヵ月（95%信頼区間：5.6～8.6）との報告がある。

MEK116513 試験におけるベムラフェニブ単剤療法群の治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値 7.5 ヵ月（95%信頼区間：7.3～9.3）もこの報告との大きな違いは見られなかった。

2.7.3.3.2.3.3.3.　MEK115306 試験

奏効率

治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効率を表 2.7.3.3-83 に示す。

治験責任医師判定に基づく奏効率で、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群に統計学的に有意なダブラフェニブ単剤療法群との差が認められた（奏効率の差 15%、95%信頼区間：5.9～24.5、p＝0.0015）。治験責任医師判定と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。

治験責任医師判定と独立判定の奏効率の一致率は、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で 78%、ダブラフェニブ単剤療法群で 81%であった。

表 2.7.3.3-83　治験責任医師判定及び独立判定に基づく最良総合効果及び奏効率（MEK115306 試験：ITT 集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	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／トラメチニブ併用療法群 (N=210)	ダブラフェニブ単剤療法群 (N=210)
最良総合効果, n (%)				
CR	22 (10)	18 (9)	26 (12)	28 (13)
PR	118 (56)	90 (43)	103 (49)	70 (33)
SD	54 (26)	69 (33)	44 (21)	59 (28)
Non-CR/Non-PD	-	-	10 (5)	16 (8)
PD	13 (6)	19 (9)	16 (8)	16 (8)
評価不能	3 (1)	14 (7)	3 (1)	15 (7)
該当せず	-	-	8 (4)	6 (3)
奏効率				
CR+PR, n (%)	140 (67)	108 (51)	129 (61)	98 (47)
95%信頼区間	(59.9, 73.0)	(44.5, 58.4)	(54.5, 68.0)	(39.8, 53.7)
奏効率の差				
CR+PR (%)	15		15	
差の 95%信頼区間	(5.9, 24.5)		(5.3, 24.2)	
p 値 [a]	0.0015		0.0024	

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.3010, Table 2.3020
a. p 値の算出には $\chi 2$ 乗検定を用いた

奏効期間

治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間を表 2.7.3.3-84 に示す。

治験責任医師判定に基づく奏効が得られた多くの被験者（59%以上）が、データカットオフ時点で奏効を持続していた。独立判定に基づく奏効が得られた被験者でも同様に 56%以上で奏効が持続していた。治験責任医師判定に基づく奏効期間の中央値及び独立判定に基づく奏効期間の中央値は、約 9～10 ヵ月であった。

表 2.7.3.3-84　　治験責任医師判定及び独立判定に基づく奏効期間の要約
（MEK115306 試験：ITT 集団）

	治験責任医師判定		独立判定	
	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 (%)				
奏効例	140	109	129	99
PD 又は死亡（イベント）	53 (38)	39 (36)	44 (34)	35 (35)
打切り、追跡調査終了	4 (3)	4 (4)	11 (9)	9 (9)
打切り、追跡調査継続中	83 (59)	66 (61)	74 (57)	55 (56)
奏効期間（ヵ月）				
25%点（95%信頼区間）	5.6 (4.6, 6.7)	5.6 (4.2, 7.4)	5.6 (5.3, 7.2)	5.6 (3.7, 7.3)
中央値（95%信頼区間）	9.2 (7.4, NR)	10.2 (7.5, NR)	9.3 (8.3, NR)	9.2 (7.4, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (10.2, NR)	NR (9.9, NR)	NR (10.9, NR)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.4010, Table 2.4020
NR: 到達せず

2.7.3.3.2.3.3.4.　　BRF113220 試験パート C

奏効率

BRF113220 試験パート C の第 1 回データカットオフにおける治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）を表 2.7.3.3-85 に示す。

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）併用療法群の 76%（95%信頼区間：62.4～86.5）で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）。

表 2.7.3.3-85　　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率（確定）
（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）
最良総合効果, n (%)			
CR	2 (4)	3 (6)	5 (9)
PR	27 (50)	24 (44)	36 (67)
SD	22 (41)	24 (44)	13 (24)
PD	3 (6)	2 (4)	0
NE	0	1 (2)	0
奏効率			
CR+PR, n (%)	29 (54)	27 (50)	41 (76)
95%信頼区間 [a]	(39.6, 67.4)	(36.1, 63.9)	(62.4, 86.5)
奏効率の差			
差, %	-	-4	22
差の 95%信頼区間 [a]	-	(-23.1, 15.9)	(2.5, 40.7)
p 値 [a]	-	0.7730	0.0264

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.19
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行、NE：評価不能
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注：被験者 555（ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群、V600E 変異陽性、脳転移病変の既往歴なし）は治験薬投与開始後最初の評価の前に死亡したため評価不能とした
a. p 値と 95%信頼区間は条件付けしない正確法で算出した

治験責任医師判定に基づくベースラインからの最大腫瘍縮小効果の累積分布を図 2.7.3.3-19 に示す。

統計学的な有意差は示されなかったが、ダブ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（2 mg）併用療法群で、大きな腫瘍縮小効果が一貫して認められた。

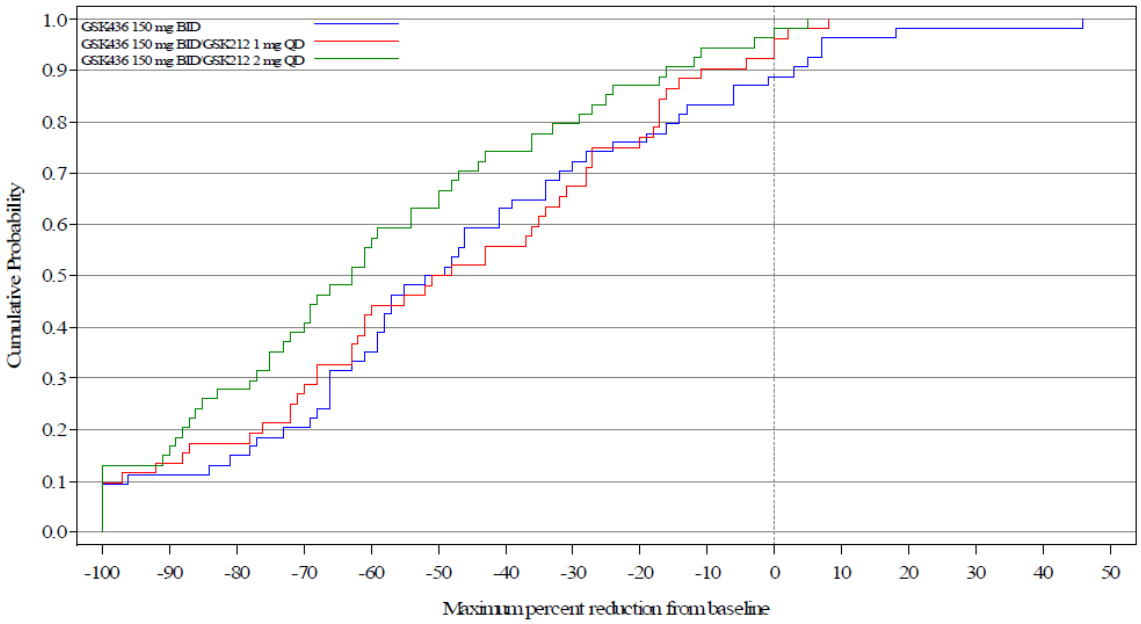


図 2.7.3.3-19　治験責任医師判定に基づくベースラインからの最大腫瘍縮小効果の累積分布
（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.60
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

第 1 回データカットオフにおける独立判定に基づく最良総合効果（確定）を表 2.7.3.3-86 に示す。

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に比べダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群で高かったが、統計学的有意差は認められなかった。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。独立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（2 mg）併用療法群の 61%（95%信頼区間：46.9～74.1）に対し、ダブラフェニブ単剤療法群では 46%（95%信頼区間：32.6～60.4）であった。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。

表 2.7.3.3-86　　独立判定に基づく最良総合効果及び奏効率（確定）
（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）
最良総合効果, n (%)			
CR	4 (7)	4 (7)	7 (13)
PR	21 (39)	17 (31)	26 (48)
SD	20 (37)	26 (48)	13 (24)
Non-CR/Non-PD	3 (6)	3 (6)	4 (7)
PD	6 (11)	2 (4)	3 (6)
NE	0	2 (4)	1 (2)
奏効率			
CR+PR, n (%)	25 (46)	21 (39)	33 (61)
95%信頼区間 [a]	(32.6, 60.4)	(25.9, 53.1)	(46.9, 74.1)
奏効率の差			
差, %	-	-7	15
差の 95%信頼区間 [a]	-	(-26.7, 12.3)	(-5.0, 33.7)
p 値 [a]	-	0.5008	0.1486

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.23
CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 安定、PD: 進行、NE: 評価不能
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
注: 被験者 555［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群、V600E 変異陽性、脳転移病変の既往歴なし］は治験薬投与開始後最初の評価の前に死亡したため評価不能とした。被験者 37［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群、V600E 変異陽性、脳転移病変の既往歴なし］は非標的病変の追跡調査が不十分であったため評価不能とした。被験者 967（ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群、V600K 変異陽性、脳転移病変の既往歴なし）はベースラインにおいて病変がなかったため評価不能とした
a. 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

第 1 回データカットオフにおける治験責任医師判定に基づく奏効期間を表 2.7.3.3-87 に示す。

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）であり、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）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）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。

表 2.7.3.3-87　　治験責任医師判定に基づく奏効期間の要約
（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 (%)			
評価対象	29	27	41
進行又は死亡（イベント）	25 (86)	15 (56)	21 (51)
打切り、追跡調査終了	0	1 (4)	1 (2)
打切り、追跡調査継続	4 (14)	11 (41)	19 (46)
奏効期間（ヵ月）[a]			
25%点（95%信頼区間）	3.9 (3.7, 5.5)	5.5 (3.7, 9.2)	6.3 (3.7, 8.1)
中央値（95%信頼区間）	5.6 (4.5, 7.4)	9.5 (7.4, NR)	10.5 (7.4, 14.9)
75%点（95%信頼区間）	7.6 (5.6, 11.3)	NR (9.5, NR)	14.9 (NR, NR)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.63
NR：到達せず
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

第 1 回データカットオフにおける独立判定に基づく奏効期間を表 2.7.3.3-88 に示す。

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）、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）、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）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。

表 2.7.3.3-88　　独立判定に基づく奏効期間の要約
（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 (%)			
評価対象	25	21	33
進行又は死亡（イベント）	12 (48)	11 (52)	14 (42)
打切り、追跡調査終了	10 (40)	3 (14)	2 (6)
打切り、追跡調査継続	3 (12)	7 (33)	17 (52)
奏効期間（ヵ月）[a]			
25%点（95%信頼区間）	4.1 (3.7, 7.6)	5.8 (4.7, 9.5)	5.6 (3.7, 7.4)
中央値（95%信頼区間）	7.6 (5.5, NR)	11.3 (6.2, NR)	7.6 (6.9, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (7.6, NR)	NR (11.3, NR)	NR (NR, NR)

Data Source: CSR (2012N143453_01) Table 12.67
ダブラフェニブは 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、トラメチニブは 1 又は 2 mg 1 日 1 回投与
a. 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した

2.7.3.3.2.3.3.5.　　BRF113220 試験パート ABD

パート B

BRAF 阻害剤の治療歴のない BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の部分集団

BRF113220 試験パート B のうち、BRAF 阻害剤の治療歴のない BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の部分集団（77 例）では 44 例に奏効が認められ、奏効率は 57%（95%信頼区間：45.4～68.4）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 14）。この部分集団の奏効が認められた 44 例における奏効期間の中央値は 11.3 ヵ月（95%信頼区間：9.2～16.9）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 15）。
また、このうちコホート B-4（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）では、24 例中 15 例に奏効が認められ、奏効率は 63%（95%信頼区間：40.6～81.2）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 14）。この 15 例の奏効期間は、11.3 ヵ月（9.1～16.9）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 15）。

BRAF 阻害剤の治療歴のある悪性黒色腫の部分集団

パート B の BRAF 阻害剤の治療歴のある（BRAF 阻害剤治療を脱落した）BRAF 変異陽性の悪性黒色腫の 26 例（コホート B-4 のみ）での治験責任医師判定に基づく確定奏効率は 15%（95%信頼区間：4.4～34.9）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 17）。

パート D

パート D 全体（110 例）では 77 例に奏効が認められ、確定奏効率は 70%（95%信頼区間：60.5～78.4）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 18）。また、確定の奏効期間の中央値は、7.4 ヵ月（95%信頼区間：5.6～8.5）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 19）。
パート D のコホート D-4（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 回併用投与を受けた 39 例）においては、奏効率は 67%（95%信頼区間：49.8～80.9）であった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 18）。奏効期間の中央値を算出するのに十分な例数は集積されていなかった（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 表 19）。

2.7.3.3.2.4.　　健康関連 QOL

BRF113683 試験、MEK114267 試験及び MEK115306 試験においては、EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D を用いて健康関連 QOL を評価した。MEK116513 試験においては、EORTC QLQ-C30、EQ-5D 及び FACT-M を用いて評価した。
EORTC QLQ-C30 における臨床的に意義のある変化／対象者が有効な変化があったと感じる最小の差異（MID）は、「small」で約 5～10、「moderate」で約 10～20、「large」で 20 超との報告がある[Osoba, 1998]。EQ-5D においては、効用値では 0.08 ポイント、視覚評価法スコアでは 7 ポイントの変化がある場合、臨床的に意義のある変化と考えられるとの報告がある[Pickard, 2007]。FACT-M においては悪性黒色腫サブスケール 2～4 の変化で臨床的に意義のある変化と考えられるとの報告がある[Askew, 2009]。

2.7.3.3.2.4.1.　ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.2.4.1.1.　BRF113683 試験

EORTC QLQ C-30 のベースラインからの変化については、治験薬投与開始後 6 週及び 12 週間時点で、ダブラフェニブ群では機能スケール（情緒、社会及び全般的 QOL が主に改善した）並びに症状スケール（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。一方、DTIC 群では機能スケール（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。しかし、投与群間の差は統計学的に有意ではなく、臨床的に意義のある差とは考えられなかった。

PD 判定時では、ダブラフェニブ群と比較して DTIC 群では機能スケールの低下及び睡眠障害以外の症状スケールの悪化が認められ、役割、社会及び倦怠感のスケールで 2 群間におよそ 16～25 点の差があり、臨床的に意義のある差であった（2.7.6. BRF113683 試験 表 26）。

DTIC 群で PD 判定後にダブラフェニブのクロスオーバー投与を受けた被験者（DTIC の投与開始時より状態が良くないと考えられる）では、クロスオーバーのダブラフェニブの投与開始後 6～12 週間で全般的 QOL、すべての機能スケール（役割、社会及び身体が主に改善した）及びすべての症状スケール（倦怠感、呼吸困難、嘔気嘔吐、食欲不振及び下痢が主に改善した）で臨床的に意義のある改善が認められた。これらの結果は、DTIC 群の被験者と比べて、ダブラフェニブ群の被験者及びクロスオーバーのダブラフェニブ投与を受けた被験者の方が健康関連 QOL の機能及び症状が改善することを示唆している。

EQ-5D の 5 項目法のうち「痛み／不快感」及び「不安感／ふさぎ込み」はダブラフェニブ群及び DTIC 群ともに「問題がない」と回答した被験者の割合が Week 6 及び Week 12 で増加した。病勢進行時には、5 項目法の全般にわたってダブラフェニブ群及び DTIC 群ともに「いくらか問題がある」又は「問題がある」と回答した被験者の割合が増加した。
視覚評価法スコアの Week 6 における群間差は認められなかった。

2.7.3.3.2.4.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.2.4.2.1.　MEK114267 試験

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、機能の悪化が少なく、健康状態の低下もわずかで、症状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変化が認められなかった。

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「問題がない」と回答した被験者の割合がベースラインと比較して増加した。その他の項目では、大きな変化は見られなかった。

2.7.3.3.2.4.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.2.4.3.1.　MEK116513 試験

MEK116513 試験においては、健康関連 QOL を EORTC QLQ-C30、EQ-5D 及び FACT-M を用いて評価した。

評価を完了した被験者の割合（それぞれの時点で評価可能な被験者数に基づき算出）は、両群ともにベースライン時で 95%超、Week 56 までの全評価時で 80%超、病勢進行時の評価で 70%以上であった。

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 の全般的 QOL のベースラインからの変化を図 2.7.3.3-20 に示す。

全般的 QOL のスコアは、Week 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時に、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)。

機能スケールの身体、役割、社会に対する調整平均スコアは、ベムラフェニブ単剤療法群（Week 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時にベースライン時と比べて低下）と比べてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群（Week 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時にベースライン時と比べて改善）で高かった。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より良好であり、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（身体 5.6～9.2、役割 7.4～14.7、社会 8.5～11.8）。

両群の情緒のスコアは、病勢進行時のベムラフェニブ単剤療法群でのスコアを除きベースライン時より高く、情緒の改善を示した。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方がより良好であり、Weeks 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時に統計学的に有意な群間差が、Weeks 16、32、48 及び病勢進行時に臨床的に意義のある群間差が示された（群間差が 5.4～6.3）。

両群の認知のスコアは、Week 8、16、24、32、40，48 及び病勢進行時に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。統計学的に有意な群間差（臨床的意義はない）は Weeks 8、16、32 及び病勢進行時でのみ示された。病勢進行時のスコアは、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良好であった。

症状スケールのうち痛み、睡眠障害及び食欲不振では、ベースライン値を下回るスコア（症状の改善を示す）がダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で示された。ベムラフェニブ単剤療法群の Week 8、16、24、32、40，48 及び病勢進行時では、調整平均スコアはベースラインと比べて高い（症状悪化を意味する）又はわずかな低下であった。ベムラフェニブ単剤療法群と比べてダブラフェニブ併用療法群で良好であり、群間差は統計学的有意で臨床的に意義のある差であった（痛み 8.1～13.2、睡眠障害 6.2～13.8、食欲不振 7.4～14.3）。

倦怠感及び下痢の項目における調整平均スコアは、両群（下痢における併用療法群の Week 48 を除く）共にベースラインと比べて高くなったが（症状の悪化を意味する）、ベムラフェニブ単剤療法群でより悪化が認められ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群の方が良好であり、群間差は統計学的有意であり、臨床的に意義のある差であった（倦怠感 4.3～9.9、下痢 8.8～16.8）。その他の症状スコア（嘔気嘔吐、呼吸困難及び経済）は全般的

にベースラインからの変化なし又は悪化を示したが、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群でベムラフェニブ単剤療法群と比べて良好であった。

便秘のスコアはダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではベースラインと比べて若干高いかもしくは低下したが、両群ともに評価時点の全般にわたって、ベースラインからスコアは低下した（症状の改善を意味する）。ベムラフェニブ単剤療法群で Weeks 8, 16, 32 及び 40 において、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群よりも改善が認められ、群間差は統計学的に有意であったが臨床的な意義はなかった。

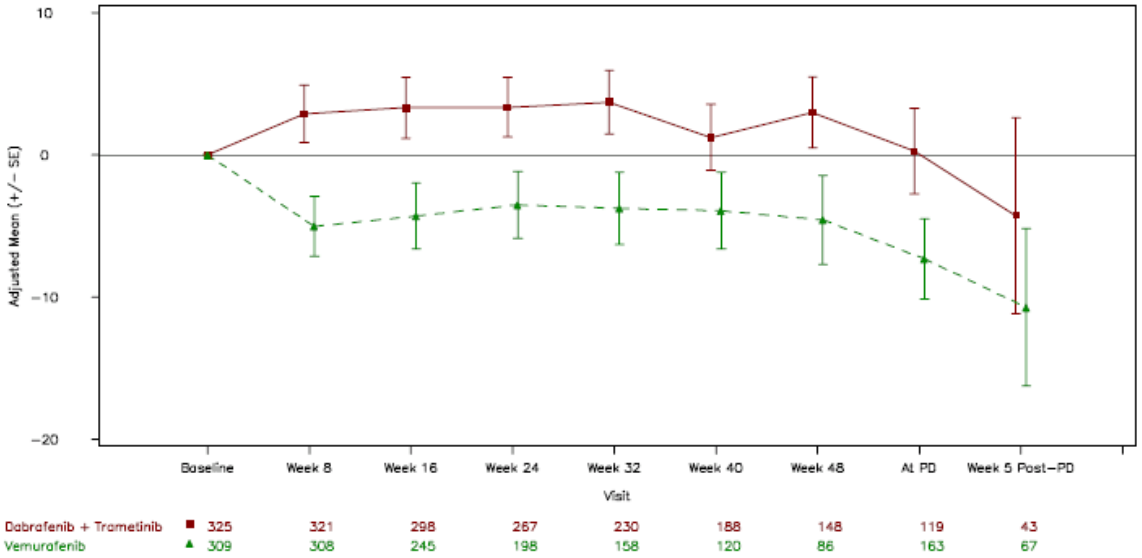


図 2.7.3.3-20　　EORTC QLQ-C30 の全般的 QOL のベースラインからの変化（ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 14.0001
全般的 QOL のベースラインからの変化は、Week 5 Post-PD を除くすべての時点において、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統計学的に有意であった

EQ-5D

EQ-5D の視覚評価法スコア及び効用値のベースラインからの変化を表 2.7.3.3-89 に示す。

視覚評価法スコアの調整平均は、Weeks 8、16、24、32、40、48 及び病勢進行時にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群ではベースラインと比べ高くなり、健康状況の改善を示した。一方、ベムラフェニブ単剤療法群では低下し、健康状況の悪化を示した。効用値もダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、病勢進行時も含むすべての追跡評価でベースライン時より改善した。一方、ベムラフェニブ単剤療法群での効用値は Weeks 8、16 及び 24 に下がったか又はベースライン時と同程度に留まり、Weeks 32、40、48 及び病勢進行時にはわずかに下がった。

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有意かつ臨床的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）。

表 2.7.3.3-89　EQ-5D の視覚評価法スコア及び効用値のベースラインからの変化（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)		群間差	差の 95%信頼区間	差の p 値
		n	補正平均値	n	補正平均値			
視覚評価法スコア	Week 8	306	4.99	302	-2.97	7.96	(5.14, 10.79)	<0.001
	Week 16	286	5.99	232	-2.06	8.05	(5.06, 11.04)	<0.001
	Week 24	254	4.23	195	-2.61	6.83	(3.82, 9.85)	<0.001
	Week 32	217	8.68	159	-2.85	11.53	(3.29, 19.76)	0.006
	Week 40	179	4.91	117	-2.51	7.41	(3.96, 10.87)	<0.001
	Week 48	141	6.39	87	-2.69	9.08	(4.96, 13.20)	<0.001
	病勢進行時	118	4.84	156	-5.67	10.51	(6.79, 14.23)	<0.001
効用値	Week 8	307	0.08	302	-0.01	0.09	(0.06, 0.12)	<0.001
	Week 16	286	0.08	235	-0.00	0.09	(0.05, 0.12)	<0.001
	Week 24	255	0.07	191	-0.02	0.08	(0.05, 0.12)	<0.001
	Week 32	218	0.06	157	-0.05	0.10	(0.06, 0.14)	<0.001
	Week 40	179	0.07	116	-0.04	0.11	(0.07, 0.15)	<0.001
	Week 48	139	0.07	85	-0.04	0.11	(0.06, 0.15)	<0.001
	病勢進行時	115	0.06	154	-0.05	0.11	(0.06, 0.16)	<0.001

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 4.1140, Table 4.1150

FACT-M 悪性黒色腫サブスケール

FACT-M 悪性黒色腫サブスケールスコアのベースラインからの変化を表 2.7.3.3-90 に示す。

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。

表 2.7.3.3-90　FACT-M 悪性黒色腫サブスケールスコアのベースラインからの変化（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)		群間差	差の 95%信頼区間	差の p 値
	n	補正平均値	n	補正平均値			
Week 8	308	1.61	300	-2.01	3.62	(2.54, 4.71)	<0.001
Week 16	289	1.96	234	-0.97	2.93	(1.81, 4.05)	<0.001
Week 24	257	1.65	196	-0.81	2.45	(1.32, 3.58)	<0.001
Week 32	219	2.10	154	-1.29	3.39	(2.23, 4.55)	<0.001
Week 40	180	2.03	115	-0.82	2.85	(1.67, 4.03)	<0.001
Week 48	139	1.98	85	-1.02	3.00	(1.52, 4.48)	<0.001
病勢進行時	119	1.93	157	-1.75	3.68	(2.39, 4.96)	<0.001

Data Source: CSR (2014N210212_00) Table 4.2030

2.7.3.3.2.4.3.2. MEK115306 試験

EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D を用いた健康関連 QOL 評価の完了率（それぞれの時点で評価可能な被験者数に基づき算出）は、両群ともにベースライン時、Week 8、16、24 及び 32 の時点で 90%を上回った。

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 の全般的 QOL のベースラインからの変化を図 2.7.3.3-21 に示す。

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（有意差：Week 8、16、及び 24）。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（身体：Week 16 及び 40、役割：Week 24 及び 32、社会：Week 32 及び 40、認知：Week 40）や臨床的に意義のある改善（small）（役割：Week 24、32、40 及び病勢進行時、認知：Week 40、社会：Week 32、40）が見られたスコアもあった。このうち、評価期間中に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。

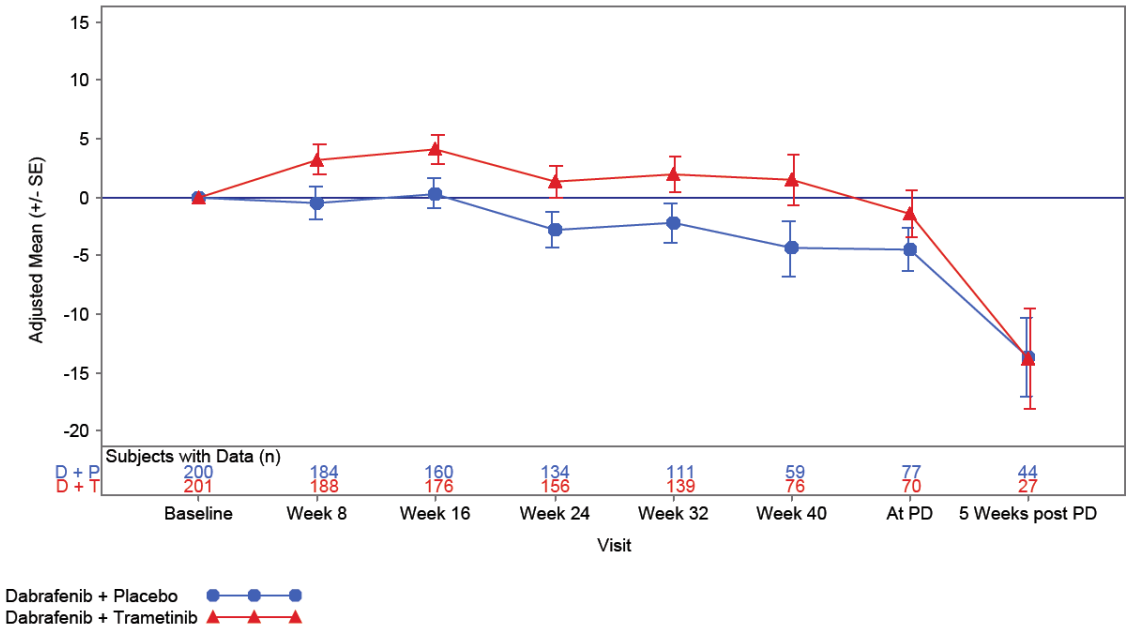


図 2.7.3.3-21 EORTC QLQ-C30 の全般的 QOL のベースラインからの変化（MEK115306 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 98.1

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。

EQ-5D

EQ-5D の視覚評価法スコア及び効用値のベースラインからの変化を表 2.7.3.3-91 に示す。

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）に視覚評価法スコアの上昇が見られたが、後期には減少が認められた。病勢進行の 5 週間後、両群の視覚評価法スコアの減少が見られたが、ダブラフェニブ単剤療法群の方がより大きな減少を示した（病勢進行時：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 1.0 ポイント減少、ダブラフェニブ単剤療法群 2.8 ポイント減少、病勢進行の 5 週間後：ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群 5.5 ポイント減少、ダブラフェニブ単剤療法群 9.6 ポイント減少）。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群では、病勢進行時の来院を含む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、Week 8、16、24 の時点で上昇が見られ、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の方が良好であり、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）。

表 2.7.3.3-91　EQ-5D の視覚評価法スコア及び効用値のベースラインからの変化（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)			2 群間の差	差の 95% 信頼区間	差の p 値
		n	補正平均値	標準誤差	n	補正平均値	標準誤差			
視覚評価法スコア	Week 8	188	2.47	1.383	181	0.20	1.414	2.26	(-1.63, 6.15)	0.254
	Week 16	173	3.63	1.274	158	1.30	1.325	2.33	(-1.28, 5.94)	0.206
	Week 24	156	1.73	1.292	131	1.64	1.368	0.09	(-3.61, 3.79)	0.964
	Week 32	139	1.49	1.403	106	0.65	1.532	0.83	(-3.25, 4.92)	0.689
	Week 40	73	3.26	1.826	54	-2.62	2.042	5.88	(0.51, 11.25)	0.032[a]
	病勢進行時	71	-1.91	1.540	78	-0.20	1.561	-1.71	(-6.01, 2.60)	0.436
効用値	Week 8	186	0.06	0.013	184	0.03	0.013	0.04	(-0.00, 0.07)	0.051
	Week 16	173	0.07	0.014	161	0.01	0.014	0.05	(0.01, 0.09)	0.007[a]
	Week 24	155	0.05	0.015	134	0.01	0.015	0.04	(-0.00, 0.08)	0.072
	Week 32	141	0.03	0.016	109	0.00	0.018	0.03	(-0.02, 0.07)	0.261
	Week 40	72	0.01	0.024	57	-0.05	0.026	0.06	(-0.01, 0.13)	0.069
	病勢進行時	68	0.04	0.021	77	-0.01	0.021	0.05	(-0.01, 0.11)	0.110

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 4.1140, Table 4.1150

a. 混合モデル反復測定解析（p<0.05）

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1. ダブラフェニブ単剤療法

2.7.3.3.3.1.1. BRF113683 試験

PFS の部分集団解析

BRF113683 試験の PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間を図 2.7.3.3-22 に示す。

臨床的に重要な因子として考慮した以下の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。

- 転移部位数（3 部位未満、3 部位以上）
- ECOG PS（0、1 以上）
- ベースラインの LDH（ULN 以下、ULN 超）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 性別
- 病期（III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b、IV 期 M1c）

部分集団解析の結果、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

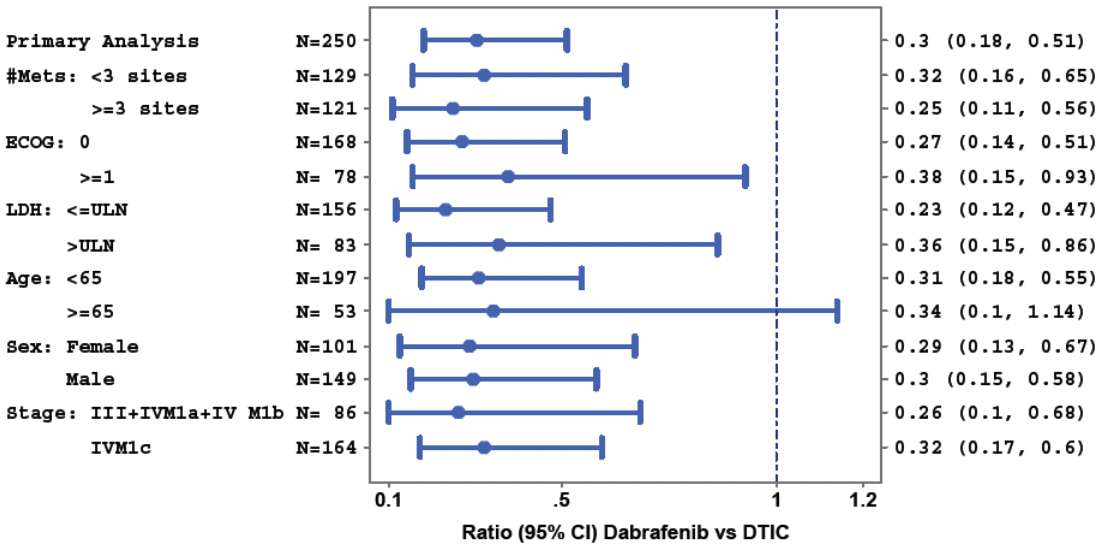


図 2.7.3.3-22 PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間（BRF113683 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N119043_00) Figure 17.1011
DTIC: ダカルバジン
注：ハザード比は病期に基づく部分集団を除き、スクリーニング時の病期で調整した 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 に比べてダブラフェニブのリスクが低いことを示している

2.7.3.3.3.2.　トラメチニブ単剤療法

2.7.3.3.3.2.1.　MEK114267 試験

PFS の部分集団解析

MEK114267 試験の PFS の部分集団解析（治験責任医師判定）におけるハザード比及び 95%信頼区間を図 2.7.3.3-23 に示す。

以下の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。

- Primary Efficacy 集団（脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団）のうち、化学療法歴（あり、なし）
- BRAF 変異別（BRAF V600E 変異陽性、BRAF V600K 変異陽性）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 性別
- ECOG PS（0、1 以上）
- 病期（III 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b、IV 期 M1c）
- ベースラインの LDH（ULN 以下、ULN 超）

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（脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団）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。

副次的目的である、Primary Efficacy 集団のうち進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴がない部分集団においても、化学療法群と比べてトラメチニブ群では統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.44、95%信頼区間：0.28～0.69、p<0.0001、log-rank 検定）。

同じく副次的目的である Primary Efficacy 集団のうち進行性又は転移性悪性黒色腫に対する化学療法歴のある部分集団においても、化学療法群と比べてトラメチニブ群では統計学的に有意な PFS の延長が認められた（ハザード比 0.52、95%信頼区間：0.29～0.93、p=0.0091、log-rank 検定）。

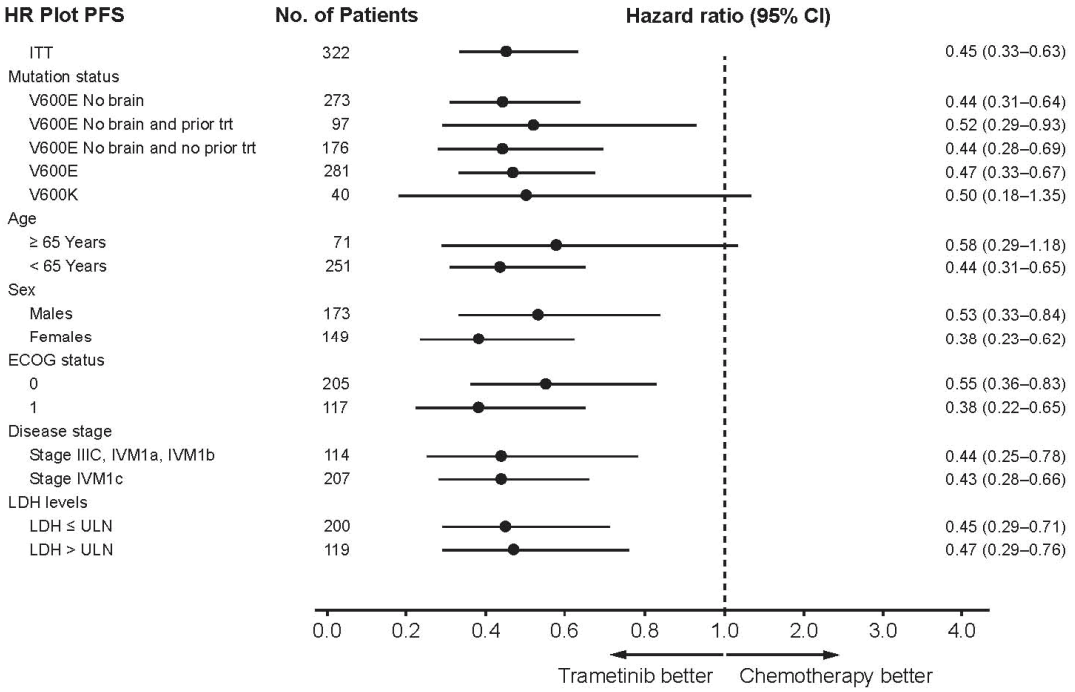


図 2.7.3.3-23　　PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間
（MEK114267 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2011N125978_00) Table 7.3, Table 7.4, Table 7.17, Table 7.18, Table 7.19, Table 7.20, Table 7.21, Table 7.22, Table 7.23, Table 7.24,Table 7.118, Table 7.119, Table 7.120, Table 7.121, Table 7.122, Table 7.123.
ITT: ITT 集団, brain: 脳転移歴, prior trt: 化学療法歴, ULN: 基準値上限

OS の部分集団解析

MEK114267 試験のデータカットオフ時点における OS のデータは成熟していなかったが、以下の部分集団における OS の解析を行った。

- Primary Efficacy 集団（脳転移歴のない BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫の被験者集団）のうち、化学療法歴（あり、なし）
- BRAF 変異別（BRAF V600E 変異陽性、BRAF V600K 変異陽性）
- 性別
- 年齢別（65 歳未満、65 歳以上）

上記の部分集団における化学療法群に対するトラメチニブ群の OS のハザード比の点推定値の範囲は 0.39～0.76 であり、各部分集団における化学療法群に対するトラメチニブ群の OS の延長が示された。

奏効率の部分集団解析

MEK114267 試験における奏効率の部分集団解析の結果は 2.7.3.3.2.3.2.2.に示す。

2.7.3.3.3.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

2.7.3.3.3.1.　MEK116513 試験

OS の部分集団解析

MEK116513 試験の OS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間を図 2.7.3.3-24 に示す。

MEK116513 試験では以下の部分集団について、OS の部分集団解析を行った。

- BRAF 変異別（BRAF V600E 変異陽性、BRAF V600K 変異陽性）
- 性別
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ベースラインの LDH 値（ULN 以下、ULN 超）
- 病期（IIIC 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b、IV 期 M1c）
- ECOG PS（0、1）
- 内臓病変（あり、なし）
- 病変部位数（3 病変以上、3 病変未満)
- 免疫療法の前治療歴（あり、なし）

OS の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良好であった。

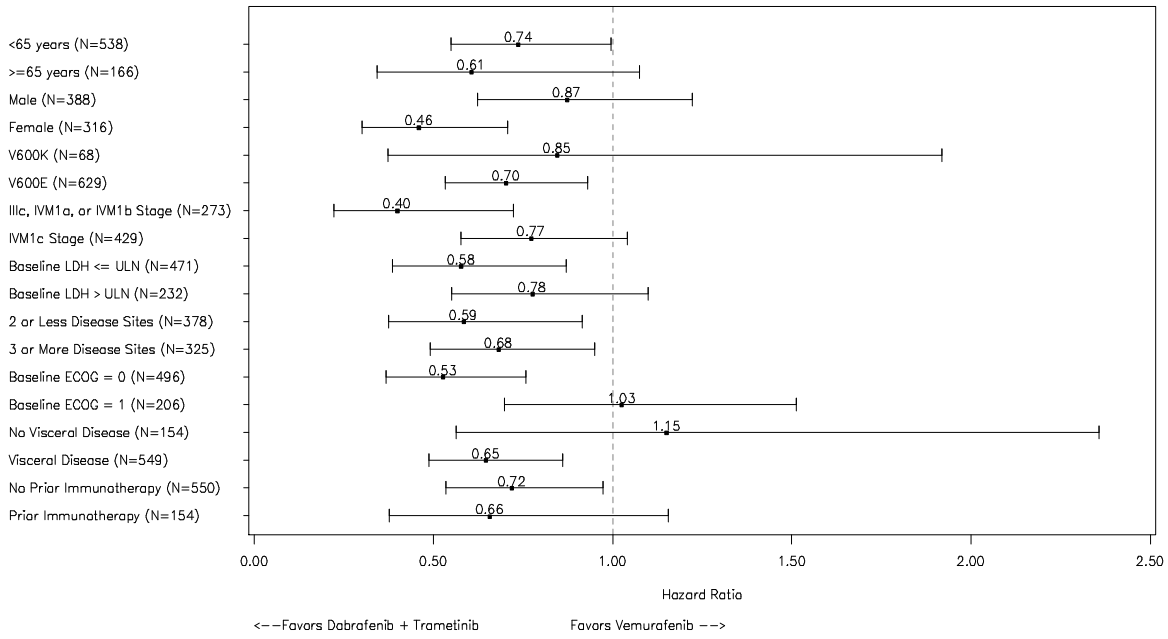


図 2.7.3.3-24　OS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間（MEK116513 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.2014

PFS の部分集団解析

MEK116513 試験の PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間を図 2.7.3.3-25 に示す。

MEK116513 試験では、以下の部分集団での PFS の部分集団解析を行った。

- BRAF 変異別（BRAF V600E 変異陽性、BRAF V600K 変異陽性）
- 性別
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ベースラインの LDH 値（ULN 以下、ULN 超）
- 病期（IIIC 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b、IV 期 M1c）
- ECOG PS（0、1）
- 内臓病変（あり、なし）
- 病変部位数（3 病変以上、3 病変未満）
- 免疫療法の前治療歴（あり、なし）

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ベダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群で優位であった。

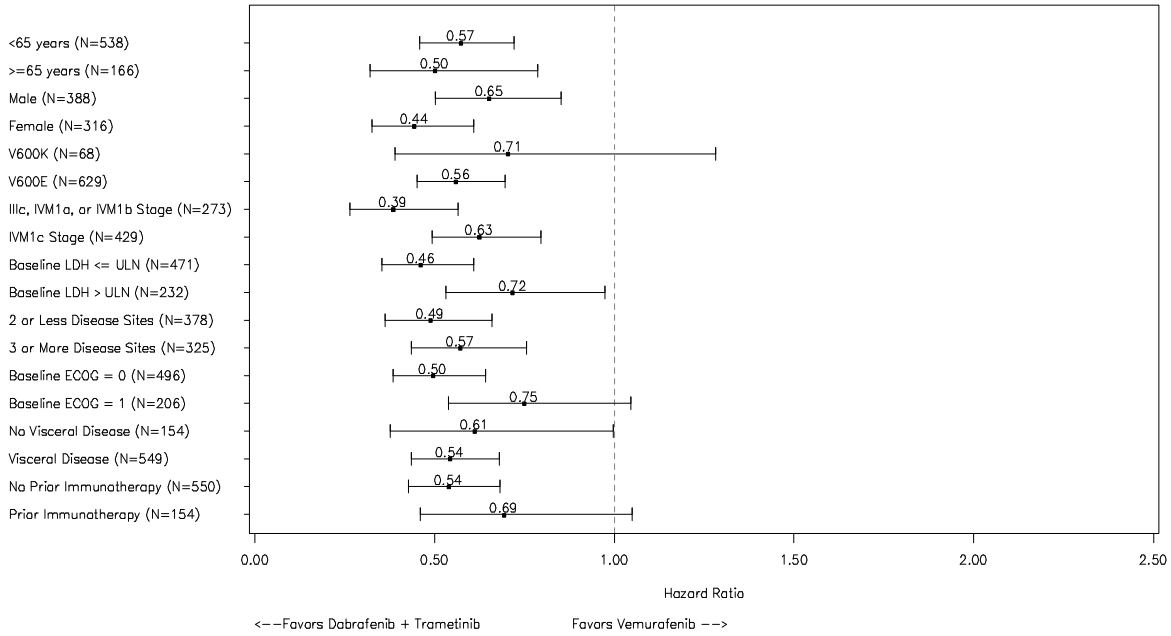


図 2.7.3.3-25　PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間（MEK116513 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2014N210212_00) Figure 12.2015

2.7.3.3.3.3.2.　MEK115306 試験

PFS の部分集団解析

MEK115306 試験の PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間を図 2.7.3.3-26 に示す。

MEK115306 試験では以下の部分集団での、PFS の部分集団解析を行った。

- BRAF 変異別（BRAF V600E 変異陽性、BRAF V600K 変異陽性）
- ベースラインの LDH 値（ULN 以下、ULN 超）
- 病期（IIIC 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b、IV 期 M1c）
- ECOG PS（0、1）
- 内臓病変（あり、なし）
- 病変部位数（3 部位以上、3 部位未満）

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数が 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。

予後が良好と予測されるほとんどの部分集団では、ハザード比は 1 未満であったが、被験者数が少ないため 95%信頼区間は広く、1 を含んでいた。

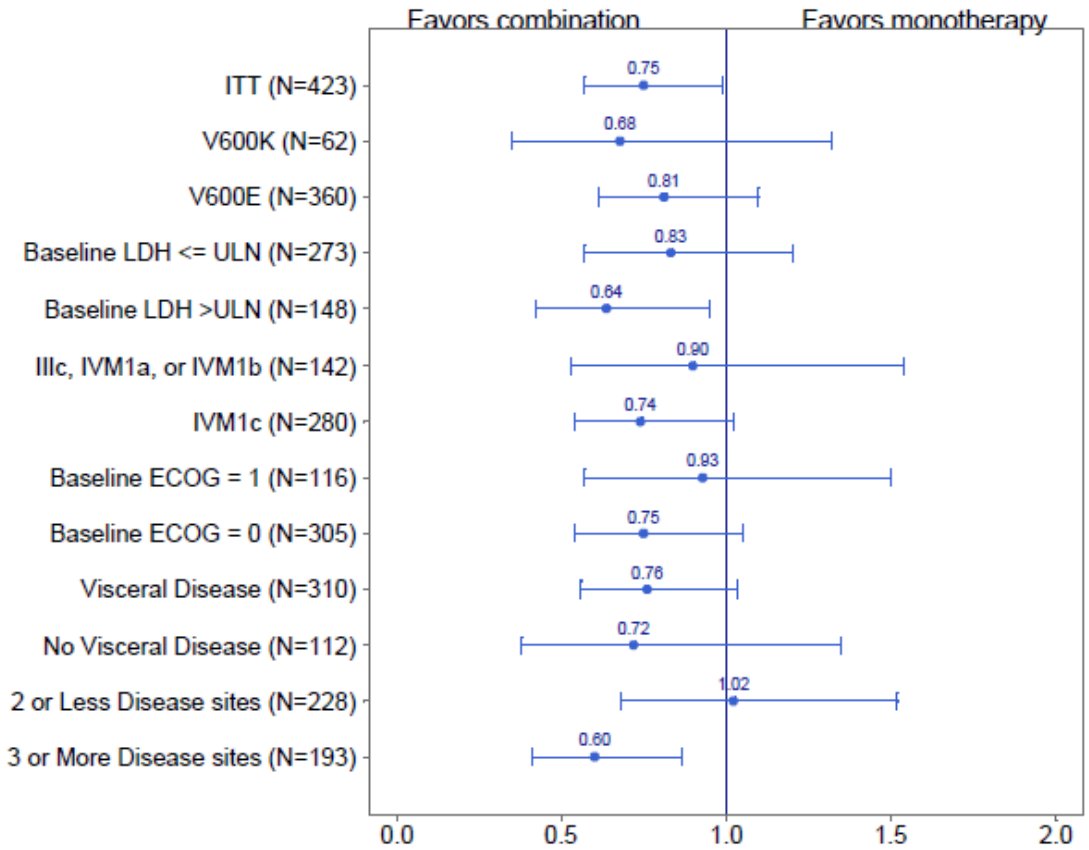


図 2.7.3.3-26　　PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間
（MEK115306 試験：ITT 集団）

Data Source: CSR (2013N176386_00) Figure 97.1
Visceral Disease: 内臓病変、Disease site: 病変部位の数

奏効率の部分集団解析

MEK115306 試験の治験責任医師判定に基づく奏効率を BRAF 変異型別に表 2.7.3.3-92 に示す。

BRAF V600E 及び V600K 変異陽性のいずれの部分集団でも、治験責任医師判定に基づく奏効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で高かった。BRAF 変異型別の独立判定に基づく奏効率も、治験責任医師判定と同様であった。

表 2.7.3.3-92　治験責任医師判定に基づく奏効率の部分集団解析：BRAF 変異型別（MEK115306 試験：ITT 集団）

	ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群	ダブラフェニブ単剤療法群
奏効率（CR+PR）, n/N (%)		
ITT 集団	140/210 (67)	108/210 (51)
BRAF V600E 変異陽性集団	121/179 (68)	96/180 (53)
BRAF V600K 変異陽性集団	19/31 (61)	12/30 (40)

Data Source: CSR (2013N176386_00) Table 2.3030, Table 2.3060, Table 2.3061

2.7.3.3.3.3.　BRF113220 試験パート C

BRF113220 試験パート C では、以下の部分集団を対象として PFS、奏効率及び奏効期間の部分集団解析を行った。

- BRAF 変異別（BRAF V600E 変異陽性又は BRAF V600K 変異陽性）
- 脳転移歴のない被験者集団
- 性別
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- ベースラインの ECOG PS（0、1）
- 病期（IIIC 期+IV 期 M1a+IV 期 M1b、IV 期 M1c）
- ベースラインの LDH 値（ULN 以下、ULN 超）

PFS

BRF113220 試験の第 1 回データカットオフでの PFS の部分集団解析［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 のハザード比及び 95%信頼区間を図 2.7.3.3-27 に示す。

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を比較した PFS のハザード比は、いずれの部分集団でも 0.19～0.63 の範囲内であり、ITT 集団での結果と整合していた。

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性悪性黒色腫の部分集団の有効性は同様であった。BRAF V600E 変異陽性の部分集団の 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 10.0 ヵ月、ダブラフェニブ単剤療法群で 6.5 ヵ月であった（ハザード比 0.43、95%信頼区間：0.27～0.71、p=0.0004）。BRAF V600K 変異陽性の部分集団の 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 9.3 ヵ月、ダブラフェニブ単剤療法群で 4.3 ヵ月であった（ハザード比 0.19、95%信頼区間：0.05～0.66、p=0.0014）。

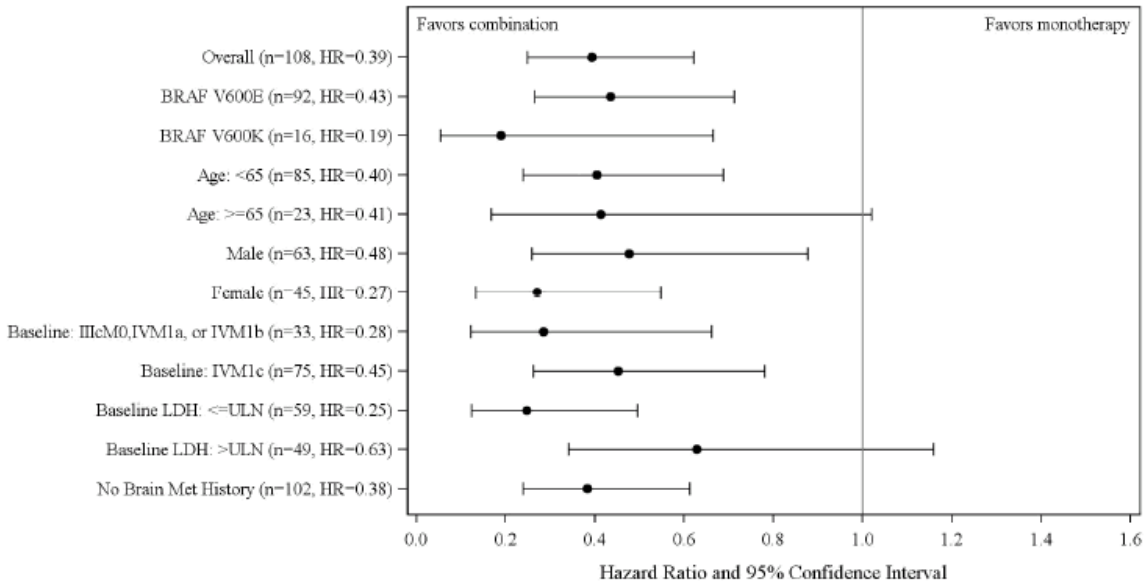


図 2.7.3.3-27　PFS の部分集団解析におけるハザード比及び 95%信頼区間－ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の比較－（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.2
Met: 転移,　ULN: 基準値上限

奏効率

BRF113220 試験の第 1 回データカットオフでの奏効率の部分集団解析［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］における確定奏効率の差及び 95%信頼区間を図 2.7.3.3-28 に示す。

各部分集団で、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）併用療法群での奏効率は高かった。ただし、ベースライン時の病期が IIIC 期 M0＋IV 期 M1a+IV 期 M1b の部分集団の奏効率では 2 群間に差は見られなかった。

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（1 mg）併用療法群の奏効率の比較では、各部分集団で大きな差は見られなかった。ただし、一部の部分集団（65 歳以上、女性、ベースライン時の病期が IIIc 期 M0＋IV 期 M1a+IV 期 M1b 等）の奏効率は、ダブラフェニブ単剤療法群の方が高かった（2.7.6. BRF113220 試験パート C 図 11）。

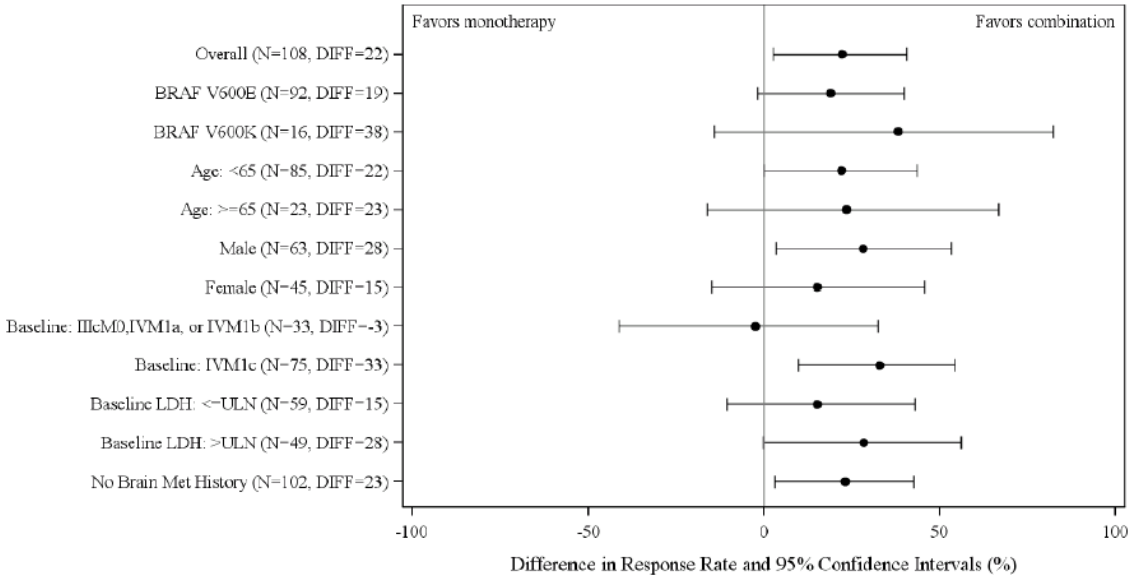


図 2.7.3.3-28　奏効率の部分集団解析における奏効率の差及び 95%信頼区間－ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ単剤療法群の比較－（BRF113220 試験パート C 第 1 回データカットオフ：ITT 集団）

Data Source: CSR (2012N143453_01) Figure 12.63
Met: 転移,　ULN: 基準値上限

奏効期間

BRAF V600E 変異陽性の部分集団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（2 mg）併用療法群で 10.5 ヵ月（95%信頼区間：7.6～14.9）、ダブラフェニブ単剤療法群で 5.6 ヵ月（95%信頼区間：4.5～7.4）であり、ITT 集団での結果と整合していた。BRAF V600K 変異陽性の被験者は少なく、奏効期間の解析は困難であった。

2.7.3.4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本承認申請は、BRAF V600 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫を対象とするダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のデータパッケージに基づくダブラフェニブ及びトラメチニブの承認申請である。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おける推奨用量の検討について以下に示す。

2.7.3.4.1.　ダブラフェニブ単剤療法

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性黒色腫患者の治療における推奨用法・用量は、以下よりダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与と考えられる。

予定されている市販用製剤は、ダブラフェニブ 50 mg 及び 75 mg の HPMC カプセルであり、推奨用法・用量であるダブラフェニブ 150 mg の 1 日 2 回経口投与（及び用量変更時）に準じている。ダブラフェニブの開発初期はゼラチンシェルを用いてダブラフェニブをカプセル化した。BRF112680 試験（海外第 I 相試験）及び BRF113710 試験（海外第 II 相試験）では、ゼラチンカプセルが使用された。ゼラチンカプセルでは経時的な溶出率の低下が認め

られたことから、その後 HPMC カプセルに変更された。HPMC カプセルは BRF113929 試験（海外第 II 相試験）、BRF113683 試験（海外第 III 相試験）及び BRF116056 試験（国内第 I 相試験）において使用された。HPMC カプセルとして反復投与時の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 42%高いことが示された（2.7.2.3.1.2.3.）。

BRF112680 試験における腫瘍バイオマーカーの検討の結果、ダブラフェニブ 1 回 150 mg（ゼラチンカプセル）を 1 日 2 回投与した被験者の腫瘍において pERK の阻害（80%超の阻害）が確認された。

腫瘍 pERK は、BRAF 変異陽性の腫瘍モデルにおいて臨床効果との関連が示されている RAS/RAF/MEK/ERK 経路の下流バイオマーカーである[Bollag, 2010]。

A375P F11s 腫瘍異種移植モデルにおいて腫瘍縮小をもたらす血中濃度は、3 mg/kg/日投与後の 26 ng/mL（血漿中濃度：48 ng/mL）であった（2.7.2.2.2.1.1.）。ダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回投与する臨床試験において典型的にみられるダブラフェニブの投与前濃度の中央値は 46.6 ng/mL であり（2.7.2.3.1.1.6.）、腫瘍異種移植モデルのデータに基づく目標曝露量より低値である。ダブラフェニブの臨床効果は、ダブラフェニブの活性代謝物（水酸化体等）や半減期が長い活性代謝物である脱メチル体によって維持されている可能性が高い。

BRF112680 試験では、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者によって構成される複数の小規模コホートを対象として、ダブラフェニブ 12 mg 1 日 1 回投与からダブラフェニブ 300 mg 1 日 2 回投与（ゼラチンカプセル）までの用量における臨床効果（FDG-PET、腫瘍サイズ、奏効率により測定）を評価した。高用量を投与された集団の方が、概してより高い有効性が認められた。ダブラフェニブ 1 回 300 mg 1 日 2 回までの用量では MTD に到達しなかった（2.7.6. BRF112680 試験 13.4.2.）。BRF112680 試験のパート 2 のコホート A（ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回の投与を受けた BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団）の治験責任医師判定に基づく確定奏効率は、脳転移病変のない集団で 55%（95%信頼区間：31.5～76.9）であった。コホート C（ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与）では、有効性解析対象集団のうち治験薬の投与を受けた最初の 15 例中 3 例のみが確定 PR であり、低用量（ダブラフェニブ 1 回 50 mg 1 日 2 回投与）ではベネフィットが得られないことが裏付けられた（2.7.6. BRF112680 試験 13.3.2.）。

奏効率は、最大効果に近い効果をもたらす曝露量（ダブラフェニブ平均曝露量 300 ng/mL 超）と関連があると考えられた。BRF113710 試験（ゼラチンカプセル）及び BRF113683 試験（HPMC カプセル）におけるダブラフェニブの曝露量に基づくと、BRF113710 試験の被験者の 38%及び BRF113683 試験の被験者の 88%において、最大効果に近い効果をもたらす曝露量を超えていた。このことから、最大のベネフィットが得られる被験者の割合は、HPMC カプセルを投与された被験者の方がゼラチンカプセルを投与された被験者より高いことが示唆された。この閾値を超えた被験者の割合は、ゼラチンカプセル 50 mg を 1 日 2 回投与された被験者では 6%に過ぎず、この用量における奏効率が低いことと一致していた（2.7.2.3.1.2.2.2.）。

PFS に対する曝露量の影響を評価するために、Cox 比例ハザード回帰分析を実施した。BRF113710 試験（ゼラチンカプセル剤）及び BRF113683 試験（HPMC カプセル剤）における曝露量の中央値より高い又は低いで各被験者を分類し、解析を行った。BRF113683 試験で

は、平均曝露量の中央値（374.4 ng/mL）を上回る被験者の PFS は、中央値（374.4 ng/mL）を下回る被験者の PFS と大きな違いは見られなかった。これらのデータから、BRF113683 試験におけるダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与によって、大部分の被験者において十分な曝露量がもたらされたことが示唆される。また、検討された曝露量の範囲では、PFS は各群間で大きな違いは認められなかった（2.7.2.3.1.2.2.1.）。

BRAF V600 変異陽性の進行性（切除不能 III 期）又は転移性黒色腫患者を対象とした複数の臨床試験において、ダブラフェニブ 150 mg 1 日 2 回投与の臨床上のベネフィットが示されており、この用量レベルは忍容性良好かつ管理可能な安全性が示されている（2.7.4.）。

また、日本人の BRAF V600 変異陽性の固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験である BRF116056 試験においてもダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回投与を受けた被験者 6 例において DLT 評価期間内に DLT は認められなかった。BRF116056 試験の日本人患者における薬物動態についても海外臨床試験と大きな違いが認められず、ダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回投与は日本人においても良好な忍容性及び安全性を示すものと考えられた。なお、本試験に参加した BRAF V600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者 11 例中 6 例で奏効（奏効率 55%）が認められており（2.7.3.3.2.3.1.1.）、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。BRF116056 試験では HPMC カプセルが使用された。

以上より、BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性黒色腫患者の治療における推奨用法・用量は、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与と考えられた。

2.7.3.4.2.　　トラメチニブ単剤療法

トラメチニブ単剤療法における BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する用法・用量は、トラメチニブ 2 mg の 1 日 1 回の経口投与であると以下より考えられる。

トラメチニブの開発初期に、BRAF 変異陽性悪性黒色腫細胞系を用いた前臨床 in vitro 試験に基づいてトラメチニブの目標血漿中濃度は 10.4 ng/mL と設定した。MEK111054 試験（海外第 I 相試験）のトラメチニブ 2 mg 投与のデータより投与期間全体を通じて平均血漿中濃度は目標濃度を上回っていた。腫瘍 PD バイオマーカーの変化で示されたように MAP キナーゼ経路の阻害は用量依存的であると考えられた。トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与で最大の阻害が認められた。高用量のトラメチニブ 2.5 mg 1 日 1 回投与では、有効性は増大しなかったが治験薬の減量に至った被験者の割合が多かった。減量の必要性を最小限に抑え、忍容性のある最高用量を投与するため、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与を以降の臨床試験では推奨用量として選択した。トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与では悪性黒色腫を対象とした海外臨床試験で一貫した臨床効果が認められ、この用量の忍容性は良好で、管理可能な安全性があると考えられた（2.7.4.）。

また、日本人の固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験である MEK114784 試験のパート 1（単剤療法）ではトラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与まで用量を漸増したが、MTD に到達せず、日本人においても良好な忍容性が示された。また、薬物動態も海外臨床試験と大きな違

いが見られなかったことから、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の日本人における忍容性も良好であると考えられた。

MEK111054 試験（海外第 I 相試験）ではトラメチニブ 2 mg 以上の投与（全治療群で 2 mg 以上）を受けた BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者集団において、33%の確定奏効率が認められた。MEK111054 試験ではトラメチニブ 2.5 mg を投与された被験者においては、トラメチニブ 2 mg を投与された被験者との奏効率の比較からそれ以上の効果は示唆されなかった。MEK113583 試験（海外第 II 相試験）のコホート B（BRAF 阻害剤による治療歴なし）ではトラメチニブ 2 mg はあらゆる評価項目で臨床効果を示した。

また、MEK114267 試験（海外第 III 相試験）ではトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与は PFS、OS、奏効率及び奏効期間を含むすべての評価項目で一貫した有効性を示した。トラメチニブ群の 1 日平均投与量（標準偏差）は 1.83 mg（0.285）であり、ほとんどの被験者が 2 mg に対して忍容性があり、治験薬の用量変更が必要であった被験者でも治験実施計画書の規定範囲内の減量であったことが示唆された。治験薬の減量に至った被験者は半数に満たず（27%）、治験薬の減量を必要としなかった被験者と比較した奏効率の解析は意味がないと考えられた。

トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の臨床効果は化学療法の治療歴の有無にかかわらず、また検討したすべての変異型（BRAF V600E 及び V600K）で同様であった。また、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の臨床効果は既知の予後及び人口統計学的因子を含むすべての部分集団でも認められた。なお、MEK114267 試験における治験責任医師判定に基づく PFS に関しては、わずかな性差が認められ、女性の方が PFS の中央値は長かった［女性の PFS の中央値：4.9 ヵ月（95%信頼区間：4.5～6.8）、男性の PFS の中央値：4.4 ヵ月（95%信頼区間：2.9～4.9］。母集団 PK 解析では、男性被験者では女性被験者と比較してトラメチニブの経口クリアランスが約 26%高く、その結果、トラメチニブ濃度が高かった。この結果がわずかな性差をもたらした可能性も考えられる。認められた性差がトラメチニブの血漿中濃度の差に関係するものか、ばらつきによるものかは不明であり、女性患者における用量調整は推奨されない。

曝露量に対する効果の解析から、トラメチニブの曝露量が高い被験者の方が低い被験者より高い有効性が得られる可能性が示唆された（2.7.2.3.2.3.）。これらのデータからトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与は有効性が期待され、より低用量ではベネフィットが低くなる可能性があることが支持された。

以上より、BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する推奨用法・用量はトラメチニブ 2 mg の 1 日 1 回の経口投与であると考えられる。

なお、日本人の BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するトラメチニブ単剤療法の使用経験はない。

2.7.3.4.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性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において推奨される用法・用量はダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の併用であると考えた根拠を以下に示す。市販予定の

製剤はダブラフェニブ HPMC カプセル 50 mg 及び 75 mg、並びにトラメチニブ錠 0.5 mg 及び 2 mg であり、推奨用量を投与し、用量調整に対応できるものとした。

ダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の推奨用量はそれぞれを単剤療法として投与する場合と同じ用量を選択した。ダブラフェニブ及びトラメチニブ両剤の用量は、各単剤療法においては腫瘍バイオマーカーの反応、奏効率及び PFS 等に基づいて設定したが、併用においては BRAF V600 変異陽性の進行性（切除不能Ⅲ期）又は転移性悪性黒色腫を有する被験者を対象とした複数の臨床試験で優れた臨床効果を示し、忍容性及び安全性は単剤療法と大きな違いはないと考えられたため、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の併用が、併用療法の推奨用量として選択された。

BRF113220 試験パート C（海外第 II 相試験）では、ダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与とトラメチニブ 1 mg 1 日 1 回［ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群］及びダブラフェニブ 1 回 150 mg 1 日 2 回投与とトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回［ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群］の 2 用量段階の有効性を評価した。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群と比較して臨床効果の高かったダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群を選択した。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（2 mg）併用療法群で 76%（95%信頼区間：62.4～86.5）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群で 50%（95%信頼区間：36.1～63.9）、奏効期間の中央値はそれぞれ 10.5 ヵ月（95%信頼区間：7.4～14.9）及び 9.5 ヵ月（95%信頼区間：7.4～NR）であった。更に、ダブラフェニブ単剤療法群と比較した PFS の改善はダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群（ハザード比 0.56）よりダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（ハザード比 0.39）の方が大きかったが、PFS の中央値は同程度であった［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）］。これらのデータを総合すると、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の方が臨床的な有効性が高いと考えられ、前臨床試験でのデータと一貫性があった（タフィンラー／メキニスト併用 2.6.2.2.2.）。

海外第 II 相試験である BRF113220 試験パート C では主にゼラチンカプセルを用いて試験を実施した。なお、市販予定の製剤は HPMC カプセルである。ダブラフェニブ単剤療法における知見に基づいてダブラフェニブの曝露量は HPMC カプセルの方が大きく、HPMC カプセルによるダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法に対する影響は少ないと予測された。BRF113220 試験パート D のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（HPMC カプセル）の確定奏効率は 67%（95%信頼区間：49.8～80.9）であり、パート C のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群（ゼラチンカプセル）の確定奏効率は 76%（95%信頼区間：62.4～86.5）であり、大きな違いは認められなかった。

BRF113220 試験パート D ではコホート D-3 として HPMC カプセルを用いたダブラフェニブ 1 回 75 mg 1 日 2 回投与及びトラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の併用投与（以下、ダブラフェニブ 75 mg／トラメチニブ 2 mg 併用療法群）も検討した。ダブラフェニブ 75 mg／トラメチニブ 2 mg 併用療法群の確定奏効率は 74%（95%信頼区間：58.8～86.5）、PFS の中央値は 7.5 ヵ月（95%信頼区間：6.4～10.3）であった。BRF113220 試験パート D（HPMC カプセ

ル）のダブラフェニブ 75 mg／トラメチニブ 2 mg 併用療法群とパート C（ゼラチンカプセル）のダブラフェニブ 150 mg／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の奏効率は同程度であったが（それぞれ 74%及び 76%）、PFS の中央値はダブラフェニブ 75 mg／トラメチニブ 2 mg 併用療法群で 7.5 ヵ月（95%信頼区間：6.4～10.3）であり、BRF113220 試験パート C（ゼラチンカプセル）のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の 9.4 ヵ月（95%信頼区間：8.6～16.7）と比べて短かった。一方、ダブラフェニブ 75 mg／トラメチニブ 2 mg 併用療法群と追跡調査期間は同程度であるが、パート D（HPMC カプセル）のダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群の PFS は中央値に到達しなかった（95%信頼区間：7.0～NR）（2.7.6. BRF113220 試験パート A/B/D 14.2.）。用量反応性は更に曝露量反応解析からも支持され、ダブラフェニブ 150 mg／トラメチニブ（2 mg）併用療法群はダブラフェニブ 75 mg／トラメチニブ 2 mg 併用療法群よりも腫瘍サイズの縮小において効果を軽度に増強すると考えられた（2.7.2.3.3.2.1.2.）。

ダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回投与／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の併用療法の臨床効果は国内外の複数の臨床試験で実証された。更に、併用療法のこの用量の忍容性は良好で安全であると考えられ、安全性プロファイルは 2.7.4.に要約した。

また、日本人の BRAF V600E/K 変異陽性の固形癌患者を対象としたダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験である MEK116885 試験の第 I 相部分では、ダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回投与／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の併用療法を 6 例の被験者に対して行い、忍容性は良好であり、薬物動態も海外臨床試験と大きな違いが見られなかった。更に MEK116885 試験の第 II 相部分では、ダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回投与／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与の併用療法が実施された被験者 6 例中 5 例で奏効［奏効率 83%（95%信頼区間：35.9～99.6）］が認められたことから、日本人患者においても外国人患者と同様の臨床効果が期待された。

以上より、BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性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推奨用法・用量は、ダブラフェニブ 1 回 150mg 1 日 2 回投与／トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与であると考えられる。

2.7.3.5.　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1.　ダブラフェニブ単剤療法

海外第 III 相試験の BRF113683 試験では、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（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）。ダブラフェニブ群は DTIC 群と比べて病勢進行又は死亡のリスクが 70%低減することを示した。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。BRF113683 試験での DTIC 群の PFS の中央値は、ベムラフェニブと DTIC の比較対照第 III 相試験における DTIC 群の PFS の中央値 1.6 ヵ月よりも長かった[Chapman, 2011]。

また、副次的評価項目の OS の解析においては、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 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。DTIC と比べて腫瘍進行の遅延及び生存期間の延長は明らかにダブラフェニブで高いと考えられた。

以上の通り、ダブラフェニブ単剤療法は DTIC 療法と比べた効果の持続が認められたが、持続期間は限定的であり、効果が永久に持続するものではない。ダブラフェニブにおける耐性のメカニズムが報告されており、2.7.3.5.3.にて詳述する。

2.7.3.5.2.　　トラメチニブ単剤療法

海外第 III 相試験の MEK114267 試験では、化学療法と比較してトラメチニブを投与した BRAF 変異陽性悪性黒色腫の被験者に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。IV 期の転移性悪性黒色腫に対する標準的な全身化学療法の標準値としての PFS の中央値は 1.7 ヵ月であると算出されたメタアナリシスの報告があり[Korn, 2008]、同様の患者集団を対象とした DTIC とベムラフェニブの比較対照第 III 相試験の DTIC 群の PFS の中央値 1.6 ヵ月との報告がある[Chapman, 2011]。MEK114267 試験の化学療法群の PFS の中央値［Primary Efficacy 集団：1.4 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）、ITT 集団：1.5 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）］はこれらの報告と同程度であった。Primary Efficacy 集団におけるトラメチニブ群の PFS の中央値は 4.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～4.9）、ハザード比は 0.44（95%信頼区間：0.31～0.64、p<0.0001）であった。化学療法群と比較してトラメチニブ群で病勢進行又は死亡のリスクが 56%低下することを示している。

データカットオフ時点で死亡した被験者の割合は約 20%であったが、トラメチニブ群では化学療法群と比べて統計学的に有意な生存期間の延長が認められた。OS のハザード比は 0.53（95%信頼区間：0.30～0.94、p=0.0181）であり、化学療法群は病勢進行後にトラメチニブのクロスオーバー投与を可能としたにもかかわらず、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%低下することが示された。病勢進行までの延長及び生存期間の延長は明らかにトラメチニブの効果と考えられた。生存期間の延長がどこまで持続するか不明である。最終的には悪性黒色腫は進行するため、各被験者におけるトラメチニブの効果は永久に持続するものではない。悪性黒色腫の進行はトラメチニブ 2 mg に対する耐性が関与している可能性は少なく、むしろ癌ドライバー遺伝子の増幅が介在する耐性の獲得によるものである可能性を示す報告もある[Little, 2011]。高用量の投与で耐性を克服できる可能性は少ないと考えられる。

2.7.3.5.3.　ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法

MAP キナーゼ経路の阻害剤（ベムラフェニブ、ダブラフェニブ及びトラメチニブ）の単剤療法は BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫の治療に意義のある進歩をもたらすことが示されたが、BRAF 阻害剤の投与を受けた被験者の 50%で投与開始後 5～7 ヵ月以内に病勢が進行することが報告されている[Sosman, 2012, Hauschild, 2012]。

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認められることが報告されている[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[Fedorenko, 2011, Alcalá, 2012]の結果をもとに、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（addiction）」が残っていることを示す。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 RAF1 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[Alcalá, 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。

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。

BRAF阻害剤の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臨床効果について以下に考察する。

MEK116513試験（ベム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の比較試験）のPFSの解析より、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。

MEK115306試験（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の比較試験）のPFSの解析より、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。

また、BRF113220試験パートCにおけるダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群ではダブラフェニブ単剤療法群と比較して治験責任医師判定によるPFSに統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（ハザード比0.39、95%信頼区間：0.25～0.62、p<0.0001）（2.7.3.3.2.1.3.4.）。

BRAF V600変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫の治療は、他の治療法と同様に病勢進行まで継続されると考えられる。BRAF阻害剤の単剤療法と比較したダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のPFSにおける臨床効果を考慮すると、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。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による治療期間は現行の治療（化学療法、BRAF阻害剤等）より長くなる可能性があると考えられる。

2.7.3.6.　付録

Reference

Alcalá AM, Flaherty K. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: Trials and mechanisms of resistance. *Clin Cancer Res.* 2012;18:33-9.

Askew RL, Xing Y, Palmer JL, et al. Evaluating Minimal Important Differences for the FACT-Melanoma Quality of Life Questionnaire. *Value Health.* 2009;12(8):1144-50.

Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature.* 2010;467(7315):596-9.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-16.

Emery CM, Vijayendran KG, Zipser MC, et al. MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(48):20411-6.

Fedorenko IV, Paraiso KHT, Smalley KSM. Acquired and intrinsic BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E mutant melanoma. *Biochem Pharmacol.* 2011;82:201-9.

Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multi-centre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:358-65.

Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature.* 2010;16;468(7326):968-72.

Korn E, Liu P-Y, Lee SJ, et al. Meta-analysis of Phase II Cooperative Group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future Phase II trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:527-34.

Little AS, Balmanno K, Sale MJ, et al. Amplification of the driving oncogene, KRAS or BRAF, underpins acquired resistance to MEK1/2 inhibitors in colorectal cancer cells. *Sci Signal.* 2011;4:1-14.

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(3):323-32.

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 Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma.* Version 4.2014 ed. www.nccn.org/patients:NCCN.org; 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.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. Interpreting the significance of changes in health related quality of life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1)::139–44.

Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.

Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF Inhibition in Melanomas. *N Engl J Med.* 2011;364:772-4.

Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366(8):707-14.

Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS-mutaions in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* 2012a;366:207-15.

Villanueva J, Vultur A, Herlyn M. Resistance to BRAF inhibitors: Unraveling mechanisms and future treatment options. *Clin 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.

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 実施場所	試験の 目的	試験 デザイン	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時 被験者数 [d]	主要評価 項目	試験の進行状況 データカットオフ日 報告書の種類 報告書添付場所
ダブラフェニブ単剤療法の臨床試験							
BRF116056 国内	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	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、100 mg 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。 病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまで治験薬の投与を継続する。	12 例 （ダブラフェニブ 75 mg 群：3 例、100 mg 群：3 例、150 mg 群：6 例）	安全性 忍容性	継続中 2014 年 8 月 1 日 治験総括報告書 5.3.5.2
BRF113683 海外	有効性 安全性 忍容性 薬物動態 QOL	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：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。 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。	ダブラフェニブ群：187 例 DTIC 群：63 例 （クロスオーバー期：28 例）	PFS	継続中 [a] 2011 年 12 月 19 日 治験総括報告書 5.3.5.1
BRF113929 海外	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	第 II 相、 非盲検	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。 病勢進行、死亡又は許容できない有害事象が発現するまで治験薬の投与を継続する。 コホート A：脳転移に対する局所治療歴がない患者 コホート B：脳転移に対する局所治療歴がある患者	172 例 （コホート A：89 例、コホート B：83 例）	脳転移病変に対する奏効率	完了 （第 1 回）2011 年 11 月 28 日 （第 2 回）2013 年 4 月 8 日 治験総括報告書 5.3.5.2
BRF113710 海外	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	第 II 相、 非盲検	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。 病勢進行、死亡又は忍容できない有害事象の発現まで治験薬の投与を継続する。	92 例	奏効率	継続中 [a] 2011 年 7 月 7 日 治験総括報告書 5.3.5.2

試験番号 実施場所	試験の 目的	試験 デザイン	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時 被験者数 [d]	主要評価 項目	試験の進行状況 データカットオフ日 報告書の種類 報告書添付場所
BRF112680 海外	ヒトへの初回投与安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	第 I 相、非盲検、用量漸増	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） 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 1 日 1 回～1 回 300 mg 1 日 2 回経口投与。1 サイクル 21 日間。 パート 2（コホート拡大フェーズ） 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）］及びコホート B（その他の腫瘍）：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（BRAF V600E 変異陽性のみ） 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。 いずれのコホートも病勢進行、死亡又は許容できない有害事象発現まで治験薬の投与継続が可能。 パート 2 のコホート A 又は B 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。	パート 1：114 例 パート 2：70 例（コホート A：30 例、コホート B：20 例、コホート C：20 例）［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）］	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	完了 （第 1 回）2011 年 3 月 25 日 （第 2 回）2012 年 3 月 19 日 治験総括報告書 5.3.5.2

Apr 13 2015 15:10:55

試験番号 実施場所	試験の 目的	試験 デザイン	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時 被験者数 [d]	主要評価 項目	試験の進行状況 データカットオフ日 報告書の種類 報告書添付場所
トラメチニブ単剤療法の臨床試験							
MEK114784 国内	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	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、2 mg、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 週間連続して併用で点滴静注。 治験薬の投与中止基準 [b] に該当するまで、トラメチニブ及びゲムシタビンを投与する。	パート 1：13 例 （トラメチニブ 1 mg 1 日 1 回投与群：4 例、トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回投与群：6 例、トラメチニブ 3 mg 1 日 1 回投与群：3 例） パート 2：5 例	安全性 忍容性	完了 2013 年 7 月 8 日 治験総括報告書 5.3.5.2
MEK114267 海外	有効性 安全性 薬物動態 薬力学 QOL	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 又は V600K 変異陽性皮膚悪性黒色腫の患者	トラメチニブ群：トラメチニブ 2 mg 1 日 1 回経口投与。 化学療法群：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。 病勢進行、死亡又は試験中止まで治験薬投与を継続する。	トラメチニブ群：214 例 化学療法群：108 例	PFS	継続中 [a] 2011 年 10 月 26 日 治験総括報告書 5.3.5.1
MEK113583 海外	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	第 II 相、非盲検	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。 治験薬の投与中止基準 [b] に該当するまで治験薬の投与を継続する。 コホート A：BRAF 阻害剤の治療歴がある患者 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	コホート A：40 例 コホート B：57 例	奏効率	完了 （第 1 回）2011 年 7 月 25 日 （第 2 回）2013 年 1 月 17 日 治験総括報告書 5.3.5.2

Apr 13 2015 15:10:56

試験番号 実施場所	試験の 目的	試験 デザイン	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時 被験者数 [d]	主要評価 項目	試験の進行状況 データカットオフ日 報告書の種類 報告書添付場所
MEK111054 海外	最大耐量 有効性 安全性 薬物動態 薬力学	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 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。 パート 2 トラメチニブ 2 又は 2.5 mg 1 日 1 回投与。 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 mg 又は 2.5 mg 1 日 1 回経口投与。 治験薬の投与中止基準 [b] に該当するまで、トラメチニブ及びゲムシタビンを投与する。	206 例 （パート 1：55 例、パート 2：112 例、パート 3：39 例）	最大耐量	完了 2011 年 6 月 7 日 治験総括報告書 5.3.5.2
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床試験							
MEK116885 国内	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／II 相、非盲検	第 I 相：BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の進行固形癌患者 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。 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、治験薬の投与を継続する。	第 I 相部分：6 例 第 II 相部分：6 例	第 I 相： 安全性、忍容性 第 II 相： 確定奏効率	継続中 [a] 2014 年 9 月 18 日 治験総括報告書 5.3.5.2

試験番号 実施場所	試験の 目的	試験 デザイン	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時 被験者数 [d]	主要評価 項目	試験の進行状況 データカットオフ日 報告書の種類 報告書添付場所
MEK116513 海外	有効性 安全性 QOL	第 III 相、非盲検、無作為化、群間比較	BRAF V600E 又 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。 ベムラフェニブ単剤療法群：ベムラフェニブ 1 回 960 mg 1 日 2 回を経口投与。 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いずれの治験薬の投与を継続する。	704 例 （各群 352 例）	OS	継続中 [a] 2014 年 4 月 17 日 治験総括報告書 5.3.5.1
MEK115306 海外	有効性 安全性 薬物動態 QOL	第 III 相、無作為化、二重盲検、群間比較	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。 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する。	423 例 （併用療法群：211 例、ダブラフェニブ単剤療法群：212 例）	PFS	継続中 [a] 2013 年 8 月 26 日 治験総括報告書 5.3.5.1
BRF113220 パート C 海外	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	第 II 相、非盲検、無作為化、群間比較	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）群：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル [c]）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）群：ダブラフェニブ（ゼラチンカプセル [c]）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 [c]）1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与。 治験薬投与の中止基準 [b] に該当するまで、治験薬の投与を継続する。	162 例 （各群 54 例）	PFS 奏効率 奏効期間 安全性	継続中 [a] （第 1 回）2012 年 5 月 31 日 （第 2 回）2014 年 1 月 15 日 治験総括報告書 5.3.5.1

試験番号 実施場所	試験の 目的	試験 デザイン	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	登録時 被験者数 [d]	主要評価 項目	試験の進行状況 データカットオフ日 報告書の種類 報告書添付場所
BRF113220 パート ABD 海外	薬物相互作用 有効性 安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	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（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、Day 30 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 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。 パート D（ダブラフェニブ HPMC カプセル剤の検討、以下 HPMC カプセルを投与） 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。 いずれのパートも中止基準 [b] に該当するまで投与を継続する。	パート A：8 例 パート B：135[d] 例 パート D：110 例	忍容性 安全性 薬物動態	継続中 [a] パート A 及び B： 2012 年 5 月 25 日 パート D：2012 年 9 月 25 日 治験総括報告書 5.3.5.2

略語　DTIC：ダカルバジン、HPMC：ヒプロメロース

a. 主要評価項目の解析完了

b.病勢進行、治験薬の継続を妨げる併発疾患の発症、治験責任（分担）医師又は医学専門家が治験薬投与を完全に中止する必要があると判断する有害事象の発現、被験者の同意撤回等

c. 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

d. 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

Apr 13 2015 15:10:56

表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
ダブラフェニブ単剤療法の臨床試験								
BRF116056	ダブラフェニブ群	ATS 集団	12/12 75 mg 群: 3 100 mg 群: 3 150 mg 群: 6	-	-	-	奏効率	58%[a]
BRF113683	ダブラフェニブ群	ITT 集団	187/187	PFS[b]（治験責任医師判定）	5.1 ヵ月	調整ハザード比 [c] 0.30 (95% CI: 0.18, 0.51) 層別 log-rank 検定 [c] p 値: <0.0001	PFS[b]（独立判定）	6.7 ヵ月
							OS	NR
							奏効率	53%、50%[d]
							奏効期間	5.6 ヵ月、5.5 ヵ月 [d]
		クロスオーバー集団 [e]	28/28	-	-	-	クロスオーバー後の PFS[f]	4.1 ヵ月 [a]
							奏効率	46%（未確定）[a]
							奏効期間	10.3 週 [a]
	DTIC 群	ITT 集団	63/63	PFS[b]（治験責任医師判定）	2.7 ヵ月	調整ハザード比 [c] 0.30 (95%CI: 0.18, 0.51) 層別 log-rank 検定 [c] p 値: <0.0001	PFS[b]（独立判定）	2.9 ヵ月
							OS	NR
							奏効率	19%、6%[d]
							奏効期間	NR、NR[d]
BRF113929 第 1 回データカットオフ: 2011 年 11 月 28 日 第 2 回データカットオフ: 2013 年 4 月 8 日	ダブラフェニブ群	BRAF V600E 変異陽性集団のうち脳転移に対する局所治療歴がない被験者（コホート A）	74/74	治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率	39% （第 1 回） 41% （第 2 回）	95% CI: 28.0, 51.2 p 値: <0.0001 （第 1 回） 95% CI: 29.3, 52.6 p 値: <0.0001 （第 2 回）	脳転移病変に対する奏効率（独立判定）	20%（第 1 回）
							全病変に対する奏効率	38%, 28%（第 1 回）[d] 41%（第 2 回）[a]
							脳転移病変に対する奏効期間 [g]	20.1 週, 20.3 週（第 1 回）[d] 24.1 週（第 2 回）[a]
							全病変に対する奏効期間	22.1 週, 20.1 週（第 1 回）[d] 27.6 週（第 2 回）[a]
							PFS	16.1 週, 15.7 週（第 1 回）[d] 16.1 週（第 2 回）[a]
							OS	33.1 週（第 1 回） 6.8 ヵ月（第 2 回）

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
BRF113929 第 1 回データカットオフ: 2011 年 11 月 28 日 第 2 回データカットオフ: 2013 年 4 月 8 日	ダブラフェニブ群	BRAF V600E 変異陽性集団のうち脳転移に対する局所治療歴のある被験者（コホート B）	65/65	治験責任医師判定に基づく脳転移病変に対する奏効率	31% （第 1 回） 37% （第 2 回）	95% CI: 19.9, 43.4 p 値: <0.0001 （第 1 回） 95% CI: 25.3, 49.8 p 値: <0.0001 （第 2 回）	脳転移病変に対する奏効率 (独立)	18%（第 1 回）
							全病変に対する奏効率	31%, 23%（第 1 回）[d] 35%（第 2 回）[a]
							脳転移病変に対する奏効期間[g]	28.1 週, 20.1 週（第 1 回）[d] 28.1 週（第 2 回）[a]
							全病変に対する奏効期間	20.1 週, 20.1 週（第 1 回）[d] 23.7 週（第 2 回）[a]
							PFS	16.6 週, 16.0 週（第 1 回）[d] 18.3 週（第 2 回）[a]
							OS	31.4 週（第 1 回） 7.6 ヵ月（第 2 回）
		BRAF V600K 変異陽性集団のうち脳転移に対する局所治療歴がない被験者（コホート A）	15/15	-	-	-	脳転移病変に対する奏効率	7%, 0%（第 1 回）[d] 7%（第 2 回）[a]
							全病変に対する奏効率	0%, 0%（第 1 回）[d] 0%（第 2 回）[a]
							脳転移病変に対する奏効期間[g]	12.4 週, -（第 1 回）[d]
							全病変に対する奏効期間	-
							PFS	8.1 週, 7.9 週（第 1 回）[d] 8.1 週（第 2 回）[a]
							OS	16.3 週（第 1 回） 3.7 ヵ月（第 2 回）
		BRAF V600K 変異陽性集団のうち脳転移に対する局所治療歴がある被験者（コホート B）	18/18	-	-	-	脳転移病変に対する奏効率	22%, 11%（第 1 回）[d] 22%（第 2 回）[a]
							全病変に対する奏効率	28%, 11%（第 1 回）[d] 28%（第 2 回）[a]
							脳転移病変に対する奏効期間[g]	16.6 週, NR（第 1 回）[d]
							全病変に対する奏効期間	13.6 週, NR（第 1 回）[d]

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
BRF113929	ダブラフェニブ群						PFS	15.9 週, 15.3 週（第 1 回）[d] 15.6 週（第 2 回）[a]
							OS	21.9 週（第 1 回） 5.0 ヵ月（第 2 回）
BRF113710	ダブラフェニブ群	Primary Efficacy 集団（BRAF V600E 変異陽性）	76/76	奏効率（治験責任医師判定）	59%	95% CI: 48.2, 70.3	奏効率（独立）	41%
							奏効期間	22.4 週, 26.9 週 [d]
							PFS	27.4 週, 26.7 週 [d]
							OS	NR
		Secondary Efficacy 集団（BRAF V600K 変異陽性）	16/16	-	-	-	奏効率	13%, 25%[d]
							奏効期間	22.9 週, 21.7 週 [d]
							PFS	19.7 週, 19.7 週 [d]
							OS	NR
BRF112680 第 1 回データカットオフ: 2011 年 3 月 25 日	ダブラフェニブ 150 mg BID 群（パート 1 コホート 7）	有効性解析対象集団 [h]	16/16	-	-	-	奏効率（Week 9 未確定）	50%（第 1 回）
							奏効率（確定）	44%, 50%（第 1 回）[d]
							奏効期間	6.41 ヵ月, 6.24 ヵ月（第 1 回）[d]
							PFS	4.17 ヵ月 [a]
  第 2 回データカットオフ: 2012 年 3 月 19 日	ダブラフェニブ 150 mg BID 群（パート 2 コホート A）	脳転移病変のない集団 [i]	20/20	-	-	-	奏効率	55%, 35%（第 1 回）[d] 60%（第 2 回）[a]
							奏効期間	4.17 ヵ月, NR（第 1 回）[d] 3.93 ヵ月（第 2 回）[a]
							PFS	6.31 ヵ月 [a]
		脳転移病変（無症候性で未治療）のある集団 [j]	10/10	-	-	-	奏効率	40%, 30%（第 1 回）[d] 40%（第 2 回）[a]
							奏効期間	6.14 ヵ月, NR（第 1 回）[d] 4.75 ヵ月（第 2 回）[a]
							PFS	4.21 ヵ月 [a]

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
トラメチニブ単剤療法の臨床試験								
MEK114784	トラメチニブ群	有効性解析対象集団[k]	13/13	-	-	-	奏効率	8%[a]
	トラメチニブ 2 mg 群	有効性解析対象集団[k]	6/6	-	-	-	奏効率	17%[a]
MEK114267	トラメチニブ群	Primary Efficacy 集団（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）	178/178	PFS[b]（治験責任医師判定）	4.8 ヵ月	調整ハザード比[l] 0.44 (95% CI: 0.31, 0.64) 層別 log-rank 検定[l] p 値: <0.0001	PFS（独立）	4.9 ヵ月
							OS	NR
							奏効率	24%, 19%[d]
							奏効期間	5.5 ヵ月, 5.6 ヵ月[d]
		Primary Efficacy 集団のうち, 化学療法歴のない被験者集団	114/114	-	-	-	PFS[b]	4.8 ヵ月[a]
							奏効率	24%[a]
							奏効期間	5.5 ヵ月[a]
		Primary Efficacy 集団のうち, 化学療法歴のある被験者集団	64/64	-	-	-	PFS[b]	4.8 ヵ月[a]
							奏効率	25%[a]
							奏効期間	4.9 ヵ月[a]
		ITT 集団	214/214	-	-	-	PFS[b]	4.8 ヵ月, 4.9 ヵ月[d]
							OS	NR
							奏効率	22%, 19%[d]
							奏効期間	5.5 ヵ月, 5.6 ヵ月[d]
		ITT 集団のうち BRAF V600E 変異陽性	184/184	-	-	-	奏効率	24%[a]
							奏効期間	5.5 ヵ月[a]
		ITT 集団のうち BRAF V600K 変異陽性	29/29	-	-	-	奏効率	10%[a]
							奏効期間	4.1 ヵ月[a]
		クロスオーバー集団[m]	51/51	-	-	-	PFS[b]	2.6 ヵ月[a]
							奏効率	8%[a]
							奏効期間	NR[a]
	化学療法群	Primary Efficacy 集団（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）	95/95	PFS[b]（治験責任医師判定）	1.4 ヵ月	調整ハザード比[l] 0.44 (95% CI: 0.31, 0.64) 層別 log-rank 検定[l] p 値: <0.0001	PFS（独立）	1.6 ヵ月
							OS	NR
							奏効率	7%, 3%[d]
							奏効期間	NR, NR[d]

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
MEK114267	化学療法群	Primary Efficacy 集団のうち、化学療法歴のない被験者集団	62/62	-	-	-	PFS[b]	1.4 カ月 [a]
							奏効率	11%[a]
							奏効期間	NR[a]
		Primary Efficacy 集団のうち、化学療法歴のある被験者集団	33/33	-	-	-	PFS[b]	2.7 カ月 [a]
							奏効率	0%[a]
							奏効期間	NA
		ITT 集団	108/108	-	-	-	PFS[b]	1.5 カ月, 1.5 カ月 [d]
							OS	NR
							奏効率	8%, 5%[d]
							奏効期間	NR, NR[d]
		ITT 集団のうち BRAF V600E 変異陽性	97/97	-	-	-	奏効率	7%[a]
							奏効期間	NR[a]
		ITT 集団のうち BRAF V600K 変異陽性	11/11	-	-	-	奏効率	18%[a]
							奏効期間	NR[a]
MEK113583 第 1 回データカットオフ: 2011 年 7 月 25 日 第 2 回データカットオフ: 2013 年 1 月 17 日	トラメチニブ群コホート A（BRAF 阻害剤の治療歴がある）	ATS 集団	40/40	奏効率（治験責任医師判定）	0%（第 1 回）	-	PFS[b]	1.8 カ月（第 1 回）[a]
							奏効期間 [b]	-（第 1 回）
							OS	5.8 カ月（第 1 回） 5.5 カ月（第 2 回）
	トラメチニブ群コホート 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）	ATS 集団	57/57	奏効率（治験責任医師判定）	25%（第 1 回）	95% CI: 14.1, 37.8	PFS[b]	4.0 カ月（第 1 回）[a]
							奏効期間 [b]	5.7 カ月（第 1 回）[a]
							OS	NR（第 1 回） 14.3 カ月（第 2 回）
		ATS 集団のうち脳転移歴がある集団	12/12		17%（第 1 回）	95% CI: 2.1, 48.4	PFS[b]	3.0 カ月（第 1 回）[a]
		ATS 集団のうち脳転移歴がない集団	45/45		27%（第 1 回）	95% CI: 14.6, 41.9		4.6 カ月（第 1 回）[a]
		ATS 集団のうち BRAF V600E 変異陽性の被験者集団	46/46		26%（第 1 回）	95% CI: 14.3, 41.1		4.6 カ月（第 1 回）[a]
		ATS 集団のうち BRAF V600E 変異陽性で脳転移歴がない	36/36		28%（第 1 回）	95% CI: 14.2, 45.2		5.3 カ月（第 1 回）[a]

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
MEK113583	トラメチニブ群 コホート B	ATS 集団のうち BRAF V600K 変異陽性の被験者集団	8/8		0% （第 1 回）	-		3.7 ヵ月（第 1 回）[a]
MEK111054	トラメチニブ群	ATS 集団[n]	30/30	-	-	-	奏効率	33%[a]
							奏効期間	5.6 ヵ月[a]
							PFS	5.7 ヵ月[a]
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床試験								
MEK116885	第 I 相部分	ATS 集団	6/6	-	-	-	奏効率	83%, 50%[d]
							PFS	16~48.3 週, 9~48.3 週[d]
							奏効期間	17.4～45 週, 32.1～45 週[d]
	第Ⅱ相部分	ATS 集団	6/6	奏効率（治験責任医師判定）	83%	95% CI: 35.9, 99.6 p 値: <0.0001[o]	奏効率（独立）	83%
							PFS[p]	19～39.1 週, 19～33 週[d]
							奏効期間[q]	16 週, 11.1 週[d]
MEK116513	ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法群	ITT 集団	352/352	OS[b]	NR	調整ハザード比[r] 0.69 (95% CI: 0.53, 0.89) 層別 log-rank 検定[r] 両側 p 値: 0.005	PFS[b]	11.4 ヵ月[a]
							奏効率	64%[a]
							奏効期間	13.8 ヵ月[a]
		BRAF V600E 変異陽性集団[s]	312/312		NR	調整ハザード比[r] 0.70 (95% CI: 0.53, 0.93)	PFS[b]	12.1 ヵ月[a]
							奏効率	64%[a]
		BRAF V600K 変異陽性集団[s]	34/34		NR	調整ハザード比[r] 0.85 (95% CI: 0.37, 1.92)	PFS[b]	9.2 ヵ月[a]
							奏効率	65%[a]
	ベムラフェニブ単剤療法群	ITT 集団	352/352		17.2 ヵ月	調整ハザード比[r] 0.69 (95% CI: 0.53, 0.89) 層別 log-rank 検定[r] 両側 p 値: 0.005	PFS[b]	7.3 ヵ月[a]
							奏効率	51%[a]
							奏効期間	7.5 ヵ月[a]
		BRAF V600E 変異陽性集団[s]	317/317		17.2 ヵ月	調整ハザード比[r] 0.70 (95% CI: 0.53, 0.93)	PFS[b]	7.3 ヵ月[a]
							奏効率	52%[a]
		BRAF V600K 変異陽性集団[s]	34/34		16.4 ヵ月	調整ハザード比[r] 0.85 (95% CI: 0.37, 1.92)	PFS[b]	7.4 ヵ月
							奏効率	44%[a]

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
MEK115306	ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法群	ITT 集団	211/211	PFS[b]（治験責任医師判定）	9.3 ヵ月	調整ハザード比 [t] 0.75 (95% CI: 0.57, 0.99) 層別 log-rank 検定 [t] p 値: 0.035	PFS（独立）	10.1 ヵ月
							OS[b]	NR
							奏効率	67%, 61%[d]
							奏効期間	9.2 ヵ月, 9.3 ヵ月 [d]
		ITT 集団のうち BRAF V600E 変異陽性	179/179		9.3 ヵ月	調整ハザード比 [t] 0.81 (95% CI: 0.61, 1.10)	奏効率	68%[a]
		ITT 集団のうち BRAF V600K 変異陽性 [u]	32/32		7.4 ヵ月	調整ハザード比 [t] 0.68 (95% CI: 0.35, 1.32)	奏効率	61%[a]
	ダブラフェニブ単剤療法群	ITT 集団	212/212		8.8 ヵ月	調整ハザード比 [t] 0.75 (95% CI: 0.57, 0.99) 層別 log-rank 検定 [t] p 値: 0.035	PFS（独立）	9.5 ヵ月
							OS[b]	NR
							奏効率	51%, 47%[d]
							奏効期間	10.2 ヵ月, 9.2 ヵ月 [d]
		ITT 集団のうち BRAF V600E 変異陽性	181/181		8.8 ヵ月	調整ハザード比 [t] 0.81 (95% CI: 0.61, 1.10)	奏効率	53%[a]
		ITT 集団のうち BRAF V600K 変異陽性 [u]	30/30		5.6 ヵ月	調整ハザード比 [t] 0.68 (95% CI: 0.35, 1.32)	奏効率	40%[a]
BRF113220 パート C 第 1 回データカットオフ: 2012 年 5 月 31 日 第 2 回データカットオフ: 2014 年 1 月 15 日	ダブラフェニブ/トラメチニブ（2 mg）併用療法群	ITT 集団	54/54	奏効率（治験責任医師判定）	76% （第 1 回）	95% CI: 62.4, 86.5[v] p 値: 0.0264[v]	OS[b]	NR（第 1 回） 25.0 ヵ月（第 2 回）
				奏効期間 [b]（治験責任医師判定）	10.5 ヵ月 （第 1 回）	95% CI: 7.4, 14.9	-	-
				PFS[b]（治験責任医師判定）	9.4 ヵ月 （第 1 回）	ハザード比 [w] 0.39 (95% CI: 0.25, 0.62) log-rank 検定 [w] p 値: <0.0001	-	-
		ITT 集団のうち BRAF V600E 変異陽性の被験者	47/47	奏効率（治験責任医師判定）	77% （第 1 回）	95% CI: 62.0, 87.7[v] p 値: 0.0776[v]	-	-
				奏効期間 [b]（治験責任医師判定）	10.5 ヵ月 （第 1 回）	95% CI: 7.6, 14.9	-	-
				PFS[b]（治験責任医師判定）	10.0 ヵ月 （第 1 回）	調整ハザード比 [w]0.43 (95% CI: 0.27, 0.71) log-rank 検定 [w] p 値: 0.0004	-	-

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
BRF113220 パート C 第 1 回データカットオフ: 2012 年 5 月 31 日 第 2 回データカットオフ: 2014 年 1 月 15 日	ダブラフェニブ/トラメチニブ（2 mg）併用療法群	ITT 集団のうち BRAF V600K 変異陽性の被験者	7/7	奏効率（治験責任医師判定）	71% （第 1 回）	95% CI: 29.0, 96.3[v] p 値: 0.1630[v]	-	-
				奏効期間[b]（治験責任医師判定）	NR （第 1 回）	95% CI: 7.4, NR	-	-
				PFS[b]（治験責任医師判定）	9.3 ヵ月 （第 1 回）	調整ハザード比[w] 0.19 (95% CI: 0.05, 0.66) log-rank 検定[w] p 値: 0.0014	-	-
		クロスオーバー集団[x]	43/43	奏効率（治験責任医師判定）	9% （第 1 回）	95% CI: 2.6, 22.1	-	-
				PFS[b]（治験責任医師判定）	3.6 ヵ月 （第 1 回）	95% CI: 1.8, 3.9	-	-
	ダブラフェニブ単剤療法群	ITT 集団	54/54	奏効率（治験責任医師判定）	54% （第 1 回）	95% CI: 39.6, 67.4[v]	OS[b]	NR（第 1 回） 20.2 ヵ月（第 2 回）
				奏効期間[b]（治験責任医師判定）	5.6 ヵ月 （第 1 回）	95% CI: 4.5, 7.4	-	-
				PFS[b]（治験責任医師判定）	5.8 ヵ月 （第 1 回）	ハザード比[w] 0.39 (95% CI: 0.25, 0.62) log-rank 検定[w] p 値: <0.0001	-	-
		ITT 集団のうち BRAF V600E 変異陽性	45/45	奏効率（治験責任医師判定）	58% （第 1 回）	95% CI: 42.2, 72.3[v]	-	-
				奏効期間[b]（治験責任医師判定）	5.6 ヵ月 （第 1 回）	95% CI: 4.5, 7.4	-	-
				PFS[b]（治験責任医師判定）	6.5 ヵ月 （第 1 回）	調整ハザード比[w] 0.43 (95% CI: 0.27, 0.71) log-rank 検定[w] p 値: 0.0004	-	-
		ITT 集団のうち BRAF V600K 変異陽性	9/9	奏効率（治験責任医師判定）	33% （第 1 回）	95% CI: 7.5, 70.1[v]	-	-

試験番号	治療群	対象集団	被験者数 登録／解析時	主要評価項目			副次的評価項目	
BRF113220 パート C	ダブラフェニブ 単剤療法群	ITT 集団のうち BRAF V600K 変異陽性		奏効期間 [b]（治験責任医師判定）	5.5 ヵ月 （第 1 回）	95% CI: 3.7, 5.8	-	-
				PFS[b]（治験責任医師判定）	4.3 ヵ月 （第 1 回）	調整ハザード比 [w] 0.19 (95% CI: 0.05, 0.66) log-rank 検定 [w] p 値: 0.0014	-	-
BRF113220 パート ABD	ダブラフェニブ/ トラメチニブ 150 mg/2 mg 併用 パート B コホート B-4	ATS 集団のうち、BRAF 阻害剤の治療歴のない BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫の被験者	24/24	-	-	-	PFS[b]	10.8 ヵ月 [a]
				-	-	-	奏効率	63%[a]
				-	-	-	奏効期間	11.3 ヵ月 [a]
		ATS 集団のうち、BRAF 阻害剤の治療歴のある BRAF 変異陽性黒色腫の被験者	26/26	-	-	-	PFS[b]	3.6 ヵ月 [a]
				-	-	-	奏効率	15%[a]
	ダブラフェニブ/ トラメチニブ 150 mg/2 mg 併用 パート D コホート D-4	ITT 集団	39/39	-	-	-	PFS[b]	NR[a]
				-	-	-	奏効率	67%[a]
				-	-	-	奏効期間	NR[a]

Data source: CSR (2014N196180_00) Table 5.03, Table 6.01, CSR (2011N119043_00) Table 6.0001, Table 7.1001, Table 7.1002, Table 7.1005, Table 7.1015, Table 7.2001, Table 7.3005, Table 7.3008, Table 7.3009, Table 7.4003, Table 7.4004, Table 7.4005, CSR (2011N113653_00) Table 6.0001, Table 7.0002, Table 7.1002, Table 7.1003, Table 7.2001, Table 7.2002, Table 7.3001, Table 7.3002, Table 7.8001, Table 7.8002, Table 7.9001, Table 7.4002, Table 7.4003, Table 7.5002, Table 7.5003, Table 7.6001, Table 7.6002, Table 7.7001, Table 7.7002, Table 7.8003, Table 7.8004, Table 7.9002, CSR (2011N113653_02) Table 7.0002, Table 7.003, Table 7.1002, Table 7.2001, Table 7.3001, Table 7.8001, Table 7.9009, Table 7.4002, Table 7.5002, Table 7.8003, Table 7.9010, CSR (2010N110758_00) Table 6.1, Table 7.1, Table 7.2,Table 7.10, Table 7.11, Table 7.16, Table 7.17, Table 7.18, Table 7.19, Table 7.20, Table 7.21, Table 7.24, Table 7.25, Table 7.26, Table 7.27, CSR (RM2009/00673/00) Table 1.1, Table 1.2, Table 5.7,Table 5.8,Table 5.9, Table 5.12, Table 5.13, Table 5.16, Table 5.18, Table 5.19, Table 5.23, Table 5.24, Table 5.26, Table 5.27, CSR (RM2009/00673/01) Table 5.75, Table 5.76, CSR (2012N155372_01) Table 5.0401, Table 6.0101, CSR (2011N125978_00) Table 6.1, Table 7.3, Table 7.4, Table 7.5, Table 7.6, Table 7.16, Table 7.17, Table 7.18, Table 7.27, Table 7.30, Table 7.98, Table 7.99, Table 7.100, Table 7.101, Table 7.102, Table 7.103, Table 7.104, Table 7.105, Table 7.106, Table 7.129, Table 7.130, Table 7.131, Table 7.132, Table 7.133, Table 7.134, Table 7.135, Table 7.136, Table 7.137, CSR (2011N123011_00) Table 9.1, Table 13.2, Table 13.3, Table 13.12, Table 13.13, Table 13.14, Table 13.19, Table 13.25, Table 13.26, Table 13.27, Table 13.28, Table 13.32, Table 13.51, Table 13.52, Table 13.53, Table 13.57, Table 13.58, Table 13.62, Table 13.63, CSR (2013N181431_00) Table 13.1, Table 13.2, CSR (RM2008/00524/00) Table 13.13, Table 13.14, Table 13.37, CSR (2014N196181_00) Table 5.030, Table 6.010, Table 6.011, Listing 6.080, Listing 6.081, Listing 6.090, Listing 6.091, CSR (2014N210212_00) Table 1.0010, Table 2.1010, Table 2.1020, Table 2.1021, Table 2.2010, Table 2.2050, Table 2.2051, Table 2.3010, Table 2.4010, Table 2.5010, Table 2.5011, CSR (2013N176386_00) Table 1.0010, Table 2.1010, Table 2.1050, Table 2.1060, Table 2.1061, Table 2.2010, Table 2.3010, Table 2.3020, Table 2.3060, Table 2.3061, Table 2.4010, Table 2.4020, CSR (2012N143453_01) Table 9.1, Table 12.1, Table 12.19, Table 12.20, Table 12.21, Table 12.32, Table 12.33, Table 12.34, Table 12.63, Table 12.64, Table 12.65, Table 12.71, Table 12.113, Table 12.117, CSR (2014N194662_00) Table 12.71, CSR (2012N143155_01) Table 9.51, Table 9.60, Table 9.100, Table 12.79, Table 12.83, Table 12.90, Table 12.99, Table 12.103, Table 12.128, Table 12.132, Table 12.194

ATS 集団: All Treated Subject 集団 治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者で構成される集団とした。ITT 集団: Intention-to-Treat 集団 無作為化割付けされた被験者で構成される集団とした。NA: 該当せず。NR: 到達せず
注：奏効率は RECIST 1.1(MEK111054 及び BRF112680 試験は RECIST 1.0)に基づく CR 及び PR が得られた被験者の割合と定義した。PFS、OS 及び奏効期間は中央値を示した。
a. 治験責任医師判定
b. 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した
c. 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 に比べてダブラフェ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 値はスクリーニング時の病期で調整した
d. 治験責任医師判定、独立判定の順に記載
e. DTIC 群に無作為化割付けされた被験者のうち、病勢進行後にダブラフェニブへの切り替え（クロスオーバー）を選択した被験者で構成される集団であり、ダブラフェニブの投与を 1 回以上受けた被験者とした
f. DTIC 群で病勢進行によりダブラフェニブへクロスオーバーした被験者へのダブラフェニブ初回投与時点から、病勢進行又は死亡（死亡原因は問わない）までのいずれか早い時点までの期間
g. 脳転移病変に対する CR 又は PR が最初に確認された時点から脳転移病変の PD が最初に確認された時点又は原因を問わない死亡までの期間
h. ベースライン時に RECIST に基づく測定可能病変があり、MEK 阻害剤又は BRAF 阻害剤による治療歴がない BRAF V600 変異陽性（V600E/K/G/D、各実施医療機関での検査結果又は過去のデータに基づく）悪性黒色腫の被験者
i. 有効性解析対象集団のうち、スクリーニング時に脳転移病変がなく脳転移に対する治療歴もない被験者で構成される集団
j. 有効性解析対象集団のうち、スクリーニング時に無症候性の脳転移を有し、かつ治療歴がない脳転移病変を少なくとも一つ有する被験者で構成される集団
k: 少なくとも 1 回、トラメチニブの投与を受けたすべての被験者（1 mg 群: 4 例、2 mg 群: 6 例、3 mg 群: 3 例）の集団
l. 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
m. 化学療法群に無作為化割付けされた被験者のうち、病勢進行後にトラメチニブの投与（クロスオーバー）に切替えた被験者で、かつトラメチニブの投与を 1 回以上受けた被験者
n. 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のうち、トラメチニブ 2 mg 以上の投与を受けた全被験者の集団
o. 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
p. 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 2 例の PFS
q. 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 1 例の奏効期間
r. 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、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
s. ITT 集団の部分集団として、BRAF V600E 又は BRAF V600K 変異陽性が認められた被験者から、それぞれ BRAF V600E 変異陽性集団及び BRAF V600K 変異陽性集団を構成した。BRAF V600E 及び BRAF V600K の両方に変異陽性が認められた被験者はこの解析対象集団から除外した
t. 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、PD 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
u. BRAF V600E 変異陽性及び BRAF V600K 変異陽性の両方を示した 1 例は、BRAF V600K 変異陽性集団として集計した
v. p 値と 95%信頼区間は条件付けしない正確法で算出した
w. ハザード比は Pike 推定量を用いて推定した。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
x. ダブラフェニブ単剤療法群に無作為化割付けされてダブラフェニブの投与を 1 回以上受けた被験者のうち、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した被験者