

審議結果報告書

平成 28 年 2 月 24 日

医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] タフィンラーカプセル50mg、同カプセル75mg
[一 般 名] ダブラフェニブメシル酸塩
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

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

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

[承認条件]

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

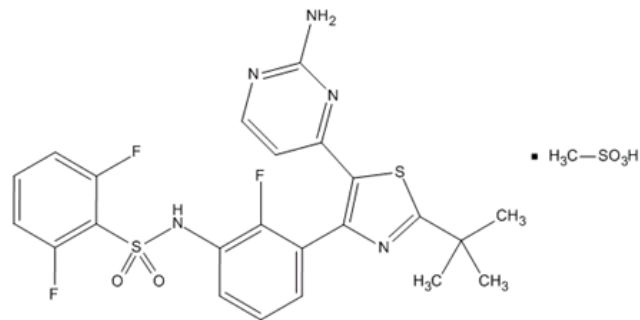
審査報告書

平成 28 年 1 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	タフィンラーカプセル 50mg、同カプセル 75mg
[一 般 名]	ダブラフェニブメシル酸塩
[申 請 者 名]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 27 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にダブラフェニブメシル酸塩 59.25mg 又は 88.88mg (ダブラフェニブとして 50mg 又は 75mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式： $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

分子量：615.67

化学名：

(日本名) *N*-{3-[5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド モノメタンスルホン酸塩

(英 名) *N*-{3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号：(25 薬) 第 318 号、平成 27 年 4 月 22 日付け薬食審査発 0422 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 28 年 1 月 21 日

〔販 売 名〕 タフィンラーカプセル 50mg、同カプセル 75mg

〔一 般 名〕 ダブラフェニブメシル酸塩

〔申 請 者 名〕 ノバルティスファーマ株式会社

〔申請年月日〕 平成 27 年 4 月 27 日

〔審 査 結 果〕

提出された資料から、本薬の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、二次性悪性腫瘍、心臓障害、肝機能障害、発熱及び眼障害については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

〔効能・効果〕 *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

〔用法・用量〕 通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔承認条件〕

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

審査報告 (1)

平成 27 年 11 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タフィンラーカプセル 50mg、同カプセル 75mg
〔一 般 名〕	ダブラフェニブメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 4 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にダブラフェニブメシル酸塩 59.25mg 又は 88.88mg (ダブラフェニブとして 50mg 又は 75mg) を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150mg を 1 日 2 回経口 投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

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

ダブラフェニブメシル酸塩（以下、「本薬」）は、英国 GlaxoSmithKline 社により創製された低分子化合物であり、BRAF V600 変異型のセリン/スレオニンキナーゼを阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、英国 GlaxoSmithKline 社により、BRAF V600 変異を有する進行固形癌患者を対象とした、本薬単独投与の第 I 相試験（BRF112680 試験）が 2009 年 5 月から実施された。その後、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として、本薬単独投与とダカルバジン単独投与を比較する第 III 相試験（BRF113683 試験）が 2011 年 2 月から実施された。

また、英国 GlaxoSmithKline 社により、BRAF V600 変異を有する進行固形癌及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした、本薬とトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、「TRA」）との併用（以下、「本薬/TRA」）投与の第 I / II 相試験（BRF113220 試験）が 2010 年 3 月から実施された。その後、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として、本薬/TRA 投与と本薬単独投与を比較する第 III 相試験（MEK115306 試験）及び本薬/TRA 投与とベムラフェニブ単独投与を比較する第 III 相試験（MEK116513 試験）が、それぞれ 2012 年 5 月及び 2012 年 6 月から実施された。

本薬単独投与に関しては、米国及び EU では、BRF113683 試験を主要な試験成績として、2012 年 7 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2013 年 5 月に「TAFINLAR is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation

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

本邦において、申請者により、BRAF V600 変異を有する進行固形癌患者を対象とした、本薬単独投与の第Ⅰ相試験 (BRF116056 試験) が 2012 年 5 月から実施された。また、BRAF V600 変異を有する進行固形癌及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした本薬/TRA 投与の第Ⅰ/Ⅱ相試験 (MEK116885 試験) が 2013 年 8 月から実施された。

なお、本薬は「BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」を予定される効能・効果として、2015 年 4 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（25 薬）第 318 号）。

＜提出された資料の概略＞

1) 特性

原薬は白色～淡黄白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、pH、分配係数及び粒子径について検討されている。原薬は無水物であり、無水物に結晶多形は認められていない。ダブラフェニブメシル酸塩[]及びダブラフェニブメシル酸塩と3種類の溶媒（[]、[]及び[]）との溶媒和物もそれぞれ結晶を形成するが、ダブラフェニブメシル酸塩の合成工程において[]の[]を使用すること、並びに[]工程において[]、[]及び[]は使用されないことから、実生産においては無水物のみが生成される。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/VIS」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（ ^1H -及び ^{13}C -NMR）及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

原薬は

及び β -グルコシドとして合成される。

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

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

*1 :
*2 :
*3 :
*4 :
*5 :

重要工程として、
の工程、
の工程、
の工程、
からへの工程及び
の工程が設定されており、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、
*1、
*2、
、及び
（
）が管理されている。

*1 :
*2 :

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 又はラマン分光法）、純度試験（類縁物質（高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分、強熱残分、
及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

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

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	30℃	65%RH	ポリエチレン袋	48 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れて室温保存するとき、
カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 59.25 又は 88.88mg（それぞれダブラフェニブとして 50 又は 75mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は■■■■混合、■■■■混合、カプセル充てん及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、主に以下の検討が行われている。

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

重要工程として、■■■■工程が設定され、■■■■工程及び■■■■工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（UV/VIS）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

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

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	30℃	75%RH	ポリエチレンボトル/アルミニウムラミネートフィルム付ポリプロピレンキャップ（乾燥剤入り）	24 カ月
加速試験	実生産スケール： 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、ポリエチレンボトルに入れ、乾燥剤を同梱してアルミニウムラミネートフィルム付ポリプロピレンキャップで栓をして、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■■■■カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

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

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験では、ダブラフェニブメシル酸塩（以下、「本薬」）及び本薬の遊離塩基（以下、「本薬（遊離塩基）」）が用いられた。なお、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける試験

1) v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（BRAF）等のキナーゼに対するリン酸化阻害作用（報告書 UH2008/00147/01、UH2010/00028/02、2011N111729_00、2012N139510_00、2012N1533146_00、2008/00132/02）

v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」）遺伝子がコードするタンパクはセリン/スレオニンキナーゼであり、BRAF の下流には細胞外シグナル調節キナーゼ（以下、「ERK」）及び分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ（以下、「MAPK」）/ERK

キナーゼ（以下、「MEK」）が位置する。BRAF 野生型及び変異型（コドン 600 のアミノ酸であるバリニン（V）がグルタミン酸（E）、リシン（K）又はアスパラギン酸（D）に変異したそれぞれ V600E、V600K 又は V600D）、並びに恒常的に活性化した CRAF カルボキシル末端（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、MEK のアデノシン三リン酸（以下、「ATP」）分解酵素活性を指標として検討された（下表、左）。また、RAF 以外の 287 種類のキナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用が検討され、本薬又は本薬（遊離塩基）300nmol/L で 75%以上の阻害作用を示したキナーゼ 14 種類に対する本薬（遊離塩基）のリン酸化阻害作用が、時間分解蛍光-蛍光共鳴エネルギー転移法又は蛍光標識したキナーゼの蛍光偏光を定量することにより検討された（下表、右）。その結果、IC₅₀ 値が 100nmol/L 未満であったキナーゼの IC₅₀ 値は、下表のとおりであった。

各種キナーゼに対する本薬のリン酸化阻害作用

RAF キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	RAF 以外のキナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
BRAF 野生型	4	3.2±0.7	ALK5	1	17
BRAF V600E	3	0.8±0.07	BRK	1	79
	2	0.70、0.60	CK1*2	1	41
BRAF V600K	2	0.51、0.50	LIMK1	1	15
BRAF V600D	2	1.83、1.85	NEK11	1	20
CRAF*1	4	5.0±0.6	PKD2	1	57
			SIK	1	27
			SIK2	1	76

平均値±標準偏差（n=1 又は 2 の場合は個別値）、*1：恒常的に活性化した CRAF カルボキシル末端、*2：酵母由来

本薬は ALK5 に対する阻害作用を有すること（上表）から、ALK5 の下流の細胞内シグナル伝達分子である Smad2/3 のリン酸化に対する本薬（遊離塩基）の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、Smad2/3 に対する本薬の IC₅₀ 値は 3,900nmol/L であった。

14 種類のヒトキナーゼのリン酸化に対する本薬（遊離塩基）及び BRAF 阻害作用を有するベムラフェニブ（以下、「Vem」）の阻害作用が、蛍光標識したキナーゼの蛍光偏光を指標として検討された。その結果、CRAF に対する本薬及び Vem の IC₅₀ 値はいずれも 100nmol/L 未満であった。また、LIMK1、NEK11、PERK、SIK 及び TIE（R849W）に対する本薬及び Vem の IC₅₀ 値は、それぞれ 84nmol/L 以下及び 391nmol/L 以上であった。C-KIT、ACK1、BRK 及び LCK に対する本薬及び Vem の IC₅₀ 値は、それぞれ 336nmol/L 以上及び 90nmol/L 以下であった。

ラット、イヌ及びサルの BRAF 野生型（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬（遊離塩基）の阻害作用が、MEK の ATP 分解酵素活性を指標として検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 4.3、4.0 及び 4.1nmol/L であった。

2) RAF に対する作用（報告書 UH2008/00147/01）

BRAF に対する本薬（遊離塩基）の結合阻害作用が、BRAF の ATP 結合部位に結合する蛍光標識したリガンドを反応させた後に本薬を添加し、蛍光標識したリガンドの蛍光偏光を指標として検討された。その結果、BRAF に対する本薬の阻害は、ATP 結合部位における ATP との競合的阻害であることが確認された。

CRAF に対する本薬（遊離塩基）の結合阻害作用が、³³P 標識した ATP を用いた MEK1 のリン酸化を指標として検討された。その結果、CRAF に対する本薬の阻害は、ATP 結合部位における ATP との競合的阻害であることが確認された。

3) MEK 及び ERK に対するリン酸化阻害作用（報告書 UH2008/00132/02、UH2008/00145/03）

BRAF 変異型（BRAF V600E 変異）を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株（悪性黒色腫由

来 A375PF11 及び SK-MEL-28 細胞株、卵巣癌由来 ES-2 細胞株等) 及び BRAF 野生型を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株 (悪性黒色腫由来 SK-MEL-2 細胞株、結腸癌由来 HCT116 細胞株、肝臓癌由来 HepG2 細胞株等) を用いて、ERK のリン酸化に対する本薬 (遊離塩基) の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、検討したすべての BRAF V600E 変異型を発現するヒト悪性腫瘍細胞株において、本薬の阻害作用が認められた。一方、BRAF 野生型を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株において、本薬の阻害作用は認められなかった。

ES-2 細胞株を用いて、MEK 及び ERK のリン酸化に対する本薬 (遊離塩基) の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬の阻害作用が認められた。

A375P F11 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) に本薬 (遊離塩基) 0.3~300mg/kg が単回経口投与され、腫瘍内の ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、酵素免疫測定法 (ELISA) により検討された。その結果、本薬投与の阻害作用が認められた。

SK-MEL-28 細胞株を用いて、ERK のリン酸化に対する本薬 (遊離塩基) の阻害作用の持続性及び可逆性が、本薬 300nmol/L で処理し、本薬除去から 0、0.5、2、4、6 及び 24 時間後の ERK リン酸化量をウエスタンブロット法で測定することにより検討された。その結果、本薬除去から 6 時間後には本薬による阻害作用は認められず、ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用は可逆的であった。

4) 細胞周期の停止及びアポトーシス誘導に対する作用 (報告書 UH2008/0132/02)

BRAF V600E 変異型を発現する A375P F11 及び SK-MEL-28 細胞株、並びに BRAF 野生型を発現するヒト正常包皮線維芽細胞由来 HFF 細胞株を用いて、細胞周期に及ぼす本薬 (遊離塩基) の影響が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、A375PF11 及び SK-MEL-28 細胞株において、本薬による G0/G1 期での細胞周期の停止が認められた。一方、HFF 細胞株では細胞周期に及ぼす本薬の影響は認められなかった。

BRAF V600E 変異型を発現する A375P F11、SK-MEL-28 及びヒト結腸癌由来 Colo205 細胞株、並びに BRAF 野生型を発現する HFF 及びヒト頭頸部扁平上皮癌由来 HN5 細胞株を用いて、本薬 (遊離塩基) のアポトーシス誘導作用が、カスパーゼ 3 及び 7 の活性化を指標として検討された。その結果、A375P F11、SK-MEL-28 及び Colo205 細胞株で本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。一方、HFF 及び HN5 細胞株では本薬によるアポトーシス誘導作用は認められなかった。

5) ヒト悪性腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 UH2008/00132/02、2011N116394_00、2011N116395_00、UH2008/00145/03、2011N120928_00)

i) *in vitro*

①ヒト悪性黒色腫由来細胞株

BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 11 株を用いて、高密度及び低密度の細胞株培養条件下における、本薬 (遊離塩基) の増殖抑制作用が、細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

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

悪性黒色腫由来細胞株	BRAF 変異型	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		高細胞密度	低細胞密度
MALME-3M	V600E	1	1
UACC-62		1	1
C32TG		1	2
SK-MEL-1		—	2
M14		2	3
SK-MEL-28		2	3
A375		3	6
SK-MEL-3		3	11
UACC-257		5	6
SH-4		6	10
WM-115	V600D	3	7

n=1、—：検討せず

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

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

悪性黒色腫由来細胞株	BRAF 変異型	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
UACC-257	V600E	12	10±2
SK-MEL-1		7	17±5
COLO-829		14	23±12
A101D		10	42±23
SK-MEL-24		4	151±111
SK-MEL-5		8	171±119
SK-MEL-3		7	>10,000
A2058		14	>10,000
SK-MEL-28		4	10±3
UACC-62		11	12±6
A375P F11		13	43±23
WW165	V600K	6	5±1
IGR-1		6	>10,000
YUMAC		8	7±2
YULAC		4	18±11
YUSIT1		4	14±3
WM-115	V600D	≥2	65*

平均値±標準偏差、*：平均値

②悪性黒色腫以外のヒト悪性腫瘍由来細胞株

BRAF V600 変異型を発現する悪性黒色腫以外のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬（遊離塩基）の増殖抑制作用が、細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

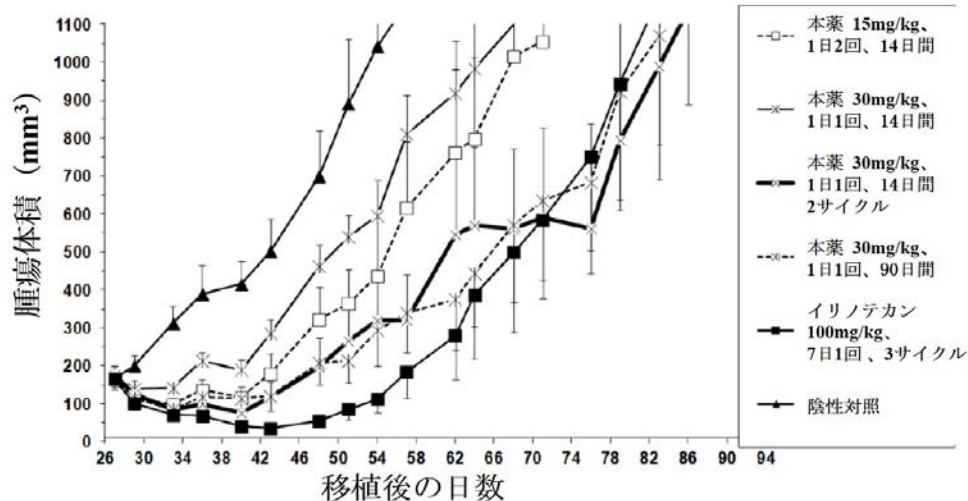
**BRAF V600 変異型を発現する
悪性黒色腫以外のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用**

細胞株	癌腫	BRAF 変異型	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
			高細胞密度	低細胞密度
Colo205	結腸・直腸癌	V600E	4	9
SW 1417			158	—
RKO			2,142	2,901
DU-4475	乳癌		6	4
ES-2	卵巣癌		31	91
SW 872	脂肪肉腫		—	439
A673	Ewing 肉腫		>10,000	>10,000
HT-29	結腸・直腸癌	T119S、V600E	1,956	66
NCI-H292	肺癌	T119S、V600E	>10,000	>10,000

n=1、—：検討せず

ii) in vivo

A375P F11 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬（遊離塩基）の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 150～200mm³ となった移植後約 4 週目から、①本薬 15mg/kg、1 日 2 回（以下、「**BID**」）で 14 日間連続経口投与、②本薬 30mg/kg、1 日 1 回（以下、「**QD**」）で 14 日間連続経口投与、③本薬 30mg/kg、**QD** で 90 日間連続経口投与、及び④本薬 30mg/kg、**QD** で 14 日間連続経口投与後、投与を中止し、腫瘍体積が約 500mm³ に達した時点で本薬 30mg/kg、**QD** で 14 日間連続投与し、腫瘍体積が算出された。なお、陰性対照（0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、「**HPMC**」）、0.2%モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（以下、「**Tween80**」）及び対照薬としてイリノテカン塩酸塩水和物 100mg/kg、1 週間間隔で計 3 回、腹腔内投与された。その結果、陰性対照群と比較してすべての本薬投与群で腫瘍増殖抑制作用が認められた。



A375P F11 細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用
平均値±標準誤差、n=7～8

6) 本薬の代謝物の薬理作用（報告書 UH2010/00045/02、2011N111729_00、2012N139510_00、2013N178509_00、2012N147468_00、UH2009/00016/01）

ヒト血漿中における本薬（遊離塩基）の主要代謝物である M4（カルボン酸体）、M7（水酸化体）及び M8（脱メチル体）（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 国内臨床試験」及び「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 海外臨床試験」の項参照）の薬理作用について検討され、以下の結果が得られた。

- ヒト BRAF 野生型、BRAF 変異型（V600E、V600K 及び V600D）及び恒常的に活性化

した CRAF カルボキシル末端（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬の代謝物（M4、M7 及び M8）の阻害作用が、MEK の ATP 分解酵素活性を指標として検討された。その結果、各代謝物の IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

RAF に対する本薬の代謝物のリン酸化阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	本薬（遊離塩基）	M4	M7	M8
BRAF 野生型	2.8、1.7	77.8、136.1	12.7、12.2	3.5、2.9
BRAF V600E 変異型	0.70、0.60	15.1、18.0	1.8、2.0	1.3、1.0
BRAF V600K 変異型	0.51、0.50	6.0、6.6	1.3、1.3	0.55、0.58
BRAF V600D 変異型	1.83、1.85	51.3、48.8	6.44、6.32	2.9、2.7
CRAF*	2.9、2.2	37.3、72.1	15.0、14.6	3.8、2.5

n=2、個別値、*：恒常的に活性化した CRAF カルボキシル末端

- SK-MEL-28 細胞株を用いて、ERK のリン酸化に対する本薬の代謝物（M4、M7 及び M8）の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬（遊離塩基）、M7、M8 及び M4 の IC₅₀ 値はそれぞれ 9、7、8 及び 156nmol/L であった。
- BRAF V600 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 11 株を用いて、本薬の代謝物（M4、M7 及び M8）の増殖抑制作用が、細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、本薬（遊離塩基）による増殖抑制作用（IC₅₀ 値：5～166nmol/L）が認められた 8 株（YUMAC、UACC-257、COLO-829、WM-115、A101D、SK-MEL-5、A375P F11 及び SK-MEL-24 細胞株）に対する M7 及び M8 の IC₅₀ 値は 10～308nmol/L であった。また、M4 の IC₅₀ 値は 1,000nmol/L 超であった。

(2) 副次的薬理試験（報告書 UH2009/00010/00、UH2008/00132/02）

30 種類の受容体、イオンチャンネル、トランスポーター、キナーゼ及び酵素の活性化等に対する本薬（遊離塩基）の作用が、細胞内カルシウムイオン濃度測定法等により検討された。本薬は、α₂C-アドレナリン受容体に対してアゴニスト作用を示し、50%有効濃度（EC₅₀ 値）は 300nmol/L であった。また、LCK、GSK3β 及び Aurora B に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 600、800 及び 3,200nmol/L であった。

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（以下、「HUEVC」）を用いて、本薬（遊離塩基）による増殖抑制作用が、血管内皮細胞増殖因子（以下、「VEGF」）の非存在下及び存在下で細胞内の ATP を定量することにより検討された。その結果、本薬は VEGF 非存在下では HUEVC の増殖に影響を及ぼさなかった（IC₅₀ 値：>20,000nmol/L）一方、VEGF 存在下では弱い増殖抑制作用を示した（IC₅₀ 値：276nmol/L）。

ヒト骨髓細胞をヒト組換え GM-CSF 存在下で培養し、コロニー形成に及ぼす本薬（遊離塩基）の影響が、CFU-GM コロニー形成法により検討された。その結果、CFU-GM コロニー形成に対する本薬の IC₅₀ 値は 3,600nmol/L であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 VD2008/00869/00）

ラット（8 例/群）に本薬（遊離塩基）（5、20 及び 200mg/kg）が単回経口投与され、体温及び神経行動に対する本薬の影響が検討された。その結果、中枢神経系に及ぼす本薬の影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

i) ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子カリウム電流に及ぼす影響（報告書 FD2008/00376/00、UH2010/00045/02 [非 GLP 試験]）

ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（以下、「hERG」）を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に及ぼす本薬（遊離塩基）（1.5～30μmol/L）の影響が検

討された。その結果、本薬は 5 μ mol/L (2.6 μ g/mL) 以上で hERG カリウム電流を阻害し、IC₅₀ 値は 30 μ mol/L 超であった。また、本薬の代謝物 (M4、M7 及び M8) の IC₅₀ 値はいずれも 30 μ mol/L 超であった。

ii) ラット及びイヌの心血管系に及ぼす影響 (報告書 CD2008/01717/00 [非 GLP 試験]、CD2008/001280/00)

ラット (4 例/群) に本薬 (遊離塩基) (5、20 及び 200mg/kg) をラテン方格法により単回経口投与し、動脈圧、心拍数及び体温に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、用量依存的に軽度から中等度の心拍数の増加 (最大で 18%) が認められた。イヌ (4 例/群) に本薬 (遊離塩基) 1、5 及び 50mg/kg をラテン方格法により単回経口投与し、血圧、心拍数、心電図及び体温に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 50mg/kg 投与で軽度の心拍数の増加及び PR 間隔の短縮が認められた。

iii) ウサギ左心室壁冠動脈灌流標本に及ぼす影響 (報告書 UD2009/00043/00 [非 GLP 試験])

ウサギ左心室壁冠動脈灌流標本 (4 例) を用いて、QT 間隔、QRS 間隔、貫壁性再分極相のばらつき (以下、「Tp-e」) 間隔及びトルサード・ド・ポアント (以下、「TdP」) スコアが検討された。その結果、本薬 (遊離塩基) は 1~30 μ mol/L の濃度で QT 間隔を濃度依存的に短縮したものの、QRS 間隔に対する影響は認められなかった。また、30 μ mol/L で約 47% の Tp-e 間隔の短縮が認められたものの、TdP スコアは陰性 (-1.3~2 点) であった。さらに、30 μ mol/L で最大 64% の心筋収縮力の低下が認められた。

なお、本薬投与による心臓障害及び QT/QTc 間隔延長の発現リスクについては、臨床試験の結果も踏まえ、「4. (iii) <審査の概略> (3) 3) 心臓障害」及び「4. (iii) <審査の概略> (3) 9) ④QT/QTc 間隔延長」の項に記載する。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (報告書 CD2008/01279/00)

ラット (4 例/群) に本薬 (遊離塩基) (5、20 及び 200mg/kg) をラテン方格法により単回経口投与し、呼吸数、1 回換気量、分時換気量、気道抵抗及び体温に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、呼吸器系に及ぼす本薬の影響は認められなかった。

4) その他 (報告書 2013N159876_00、2013N160976_00、2012N153974_00)

本薬の臨床試験において、発熱が認められたこと (「4. (iii) <審査の概略> (3) 5) 発熱」の項参照) から、プロスタノイド受容体及びサイトカインの遊離に対する本薬 (遊離塩基) の作用について検討され、以下の結果が得られた。

- ヒトプロスタノイド受容体 (EP1、EP2、EP3 及び EP4) に対する本薬の作用がカルシウム流入アッセイ等により検討され、本薬は当該受容体に対してアゴニスト及びアンタゴニスト作用を示さなかった。
- ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を用いて、9 種類のサイトカイン (IFN- α 、IFN- γ 、IP-10、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70 及び TNF- α) の遊離に対する本薬 (遊離塩基) の影響が電気化学発光免疫測定法により検討され、本薬は当該サイトカインの遊離に対して影響を及ぼさなかった。

(4) 薬力学的薬物学的相互作用試験

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

i) *in vitro*

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

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

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

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

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

ii) *in vivo*

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

A375P F11 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、腫瘍体積が 100～300mm³ となった移植後約 4 週目から、本薬（30 又は 300mg/kg）及び TRA 0.3mg 単独、並びに本薬 30mg/kg と TRA 0.3mg/kg との併用で、QD で 90 日間連続経口投与し、腫瘍体積が算出された。その結果、統計学的な検討は実施していないものの、本薬又は TRA 群と比較して、本薬/TRA 群で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

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

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

<審査の概略>

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

本薬の作用機序及び有効性について

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

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

本薬は、BRAF V600 変異型のキナーゼ活性を阻害することにより、下流の MEK 及び ERK のリン酸化を阻害し、BRAF V600 変異型を発現する腫瘍細胞の増殖を抑制する（「<提出された資料の概略>（1）3）MEK 及び ERK リン酸化阻害作用」及び「<提出された資料の概略>（1）5）ヒト悪性腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）と考える。なお、悪性黒色腫における BRAF 遺伝子変異のうち、V600E 及び V600K 遺伝子変異はそれぞれ約 80～90 及び 10～20%と考えられ、V600E 及び V600K 遺伝子変異が大部分であること（J Translational Med 2010; 8: 67）等から、本薬は BRAF V600 変異型を発現する悪性黒色腫に対して有効性が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。なお、*in vivo* 試験において、特記しない限り本薬及び本薬（遊離塩基）は微粉化して用いられた。

（1）吸収

1) 単回投与

雄性マウス、ラット、イヌ及びサルに、それぞれ本薬（遊離塩基）10、4、0.7 及び 1mg/kg を絶食下で単回経口投与、又はそれぞれ本薬（遊離塩基）2.5、2、0.6 及び 0.5mg/kg を単回静脈内投与し、血液中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬（遊離塩基）を経口投与した際のバイオアベイラビリティは、それぞれ 70、77、82 及び 46%であった。マウス、ラット、イヌ及びサルの血液クリアランスは、それぞれ肝血流量（それぞれ 90.0、55.2、30.9 及び 43.6mL/min/kg（Pharm Res 1993; 10: 1093-5））の 48、32、12 及び 52%であった。イヌの血液クリアランスが最も低値を示した理由について、①イヌにおいては血漿中本薬未変化体及び本薬の代謝物（以下、「本薬関連物質」）のうち、未変化体の比率が大きかったこと（「（3）2）*in vivo* 代謝」の項参照）、②肝代謝酵素に種差が報告されていること（Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006; 2: 875-94 等）並びに③本薬の尿中排泄率に明確な種差が認められていないこと（「（4）排泄」の項参照）から、イヌは他

の動物種と比較して、本薬が代謝され難いことが考えられる、と申請者は説明している。

各動物種における本薬未変化体の PK パラメータ

動物種	投与量 (投与経路)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	AUC _t (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CLb (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)
マウス	2.5mg/kg (静脈内)	3.11 ±0.33	—	1.23 ±0.20	1.21 ±0.19	0.3 ±0.1	43.5 ±6.8	1.0 ±0.1
	10mg/kg ^{*2} (経口)	3.91 ±0.82	0.3 (0.3, 0.5)	—	2.51 ^{*3}	—	—	—
ラット	2mg/kg (静脈内)	1.42 ±0.29	—	2.13 ±0.46	2.10 ±0.47	0.7 ±0.1	17.6 ±4.3	1.0 ±0.1
	4mg/kg (経口)	1.21 ±0.09	0.7 (0.3, 1.0)	3.18 ±0.29	3.13 ±0.28	0.8 ±0.2	—	—
イヌ	0.6mg/kg (静脈内)	1.20 ±0.15	—	2.71 ±0.20	2.70 ±0.20	2.8 ±0.7	3.6 ±0.3	0.4 ±0.1
	0.7mg/kg (経口)	0.90 ±0.13	1.0 (0.7, 1.0)	2.74 ±0.20	2.72 ±0.20	3.0 ±0.5	—	—
サル	0.5mg/kg (静脈内)	0.37 ±0.05	—	0.42 ±0.05	0.41 ±0.05	0.3 ±0.1	22.5 ±1.8	0.5 ±0.1
	1mg/kg (経口)	0.22 ±0.04	0.7 (0.7, 1.0)	0.33 ±0.01	0.32 ±0.13	1.0 ±0.2	—	—

n=3、平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=21、*3：平均値、CLb：血液クリアランス

雌雄ラットに非絶食下で非微粉化の本薬 20～600mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。本薬未変化体の曝露量に明確な性差は認められなかった。

本薬未変化体の PK パラメータ（雌雄ラット、単回経口投与）

投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h) *		AUC _t (μg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	1.73±0.40	1.70±0.38	2.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	8.70±2.51	6.61±2.22
200	2.67±0.59	2.39±0.43	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 2.0)	29.4±15.0	28.8±14.6
400	4.20±0.89	3.58±0.25	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 24.0)	48.0±26.9	42.3±21.0
600	9.69±1.47	16.9±4.8	1.0 (0.5, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	49.3±2.2	81.6±15.7

n=3、平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

雄性イヌに非絶食下で本薬（遊離塩基）及び本薬をそれぞれ 10mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された。その結果、本薬（遊離塩基）及び本薬投与時の C_{max} はそれぞれ 2.87±1.16 及び 6.65±3.39μg/mL、AUC_t はそれぞれ 17.5±8.3 及び 26.8±13.5μg·h/mL であった。

2) 反復投与

雌雄ラットに非絶食下で本薬（遊離塩基）20、200 及び 400mg/kg を QD、13 週間反復経口投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。本薬未変化体の曝露量に明確な性差は認められなかった。検討したすべての用量において、投与 1 日目と比較して投与 28 日目で本薬未変化体の曝露量が低下した。投与 91 日目における曝露量は投与 1 日目と概ね同程度であった。本薬による代謝酵素誘導の可能性及び吸収の飽和の可能性について検討したものの、投与 28 日目と比較して、投与 91 日目で曝露量が上昇していることから、投与 1 日目と比較して投与 28 日目で本薬未変化体の曝露量が低下した理由については不明である、と申請者は説明している。

本薬未変化体の PK パラメータ (雌雄ラット、13 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg/日)	測定日 (日)	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h) *		AUC _t (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	1	1.42±0.06	1.78±0.35	4.0 (1.0, 4.0)	1.0 (1.0, 4.0)	11.7±3.1	11.2±4.9
	28	0.84±0.17	1.48±0.22	2.0 (1.0, 4.0)	1.0 (0.5, 1.0)	4.54±1.66	6.32±2.05
	91	1.16±0.32	1.93±0.42	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	6.32±3.11	10.1±1.9
200	1	1.46±0.19	1.95±0.53	4.0 (4.0, 8.0)	4.0 (1.0, 8.0)	14.5±0.6	17.3±2.1
	28	0.92±0.17	1.36±0.22	2.0 (0.5, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	6.41±1.06	7.39±3.13
	91	1.94±0.25	5.83±2.61	1.0 (1.0, 2.0)	0.5 (0.5, 1.0)	18.4±4.0	21.2±9.9
400	1	1.76±0.62	1.76±0.60	4.0 (2.0, 8.0)	2.0 (1.0, 4.0)	31.5±11.2	24.6±16.3
	28	0.82±0.24	1.75±0.52	4.0 (4.0, 8.0)	1.0 (1.0, 1.0)	8.64±2.03	12.6±7.4
	91	1.69±0.06	3.19±0.47	1.0 (1.0, 2.0)	0.5 (0.5, 1.0)	16.8±1.6	26.8±8.4

n=3、平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

雌雄イヌに非絶食下で本薬（遊離塩基）1、5 及び 50mg/kg QD を 4 週間反復経口投与し、血漿中本薬未変化体濃度が検討された（下表）。本薬未変化体の曝露量に明確な性差は認められなかった。

本薬（遊離塩基）の PK パラメータ (雌雄イヌ、4 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg/日)	n	測定日 (日)	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h) *		AUC _t (μg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	3	1	1.13±0.40	1.21±0.78	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	4.47±0.76	5.83±4.90
		28	0.89±0.26	0.84±0.10	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	4.10±0.69	4.48±2.57
5	3	1	3.69±1.68	3.23±2.06	2.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	19.2±4.2	17.3±12.6
		28	2.73±1.19	2.62±0.96	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	10.5±3.4	14.0±7.0
50	5	1	8.87±4.81	6.58±1.74	1.0 (0.5, 4.0)	1.0 (1.0, 2.0)	48.9±22.9	35.7±13.3
		28	8.41±2.66	6.85±1.87	1.0 (1.0, 4.0)	1.0 (1.0, 1.0)	40.2±8.2	45.2±25.3

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

ラット及びイヌを用いた検討において、本薬未変化体の曝露量は用量比を下回って増加した。当該結果が得られた理由について、用量の増加に伴い本薬の溶解性が低下し、消化管における本薬の吸収が低下したことに起因すると考えられる、と申請者は説明している。

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト P-糖タンパク（以下、「P-gp」）を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株（以下、「P-gp 発現 MDCK II 細胞株」）を用いて、本薬並びに本薬の代謝物である M4（カルボン酸体）、M7（水酸化体）及び M8（脱メチル体）の消化管膜透過性が検討された。P-gp 阻害剤である GF120918 (2μmol/L) 存在下において、本薬、M4、M7 及び M8（それぞれ 5μmol/L）の頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数（以下、「P_{app A→B}」）は、それぞれ 14.8×10^{-6} 、 0.2×10^{-6} 、 7.7×10^{-6} 及び 37.4×10^{-6} cm/sec であった。高透過性の薬剤であるアンブレナビル (5μmol/L) の GF120918 (2μmol/L) 存在下における P_{app A→B} は、 11.0×10^{-6} cm/sec であったこと等を考慮すると、本薬、M7 及び M8 の膜透過性は高く、M4 の膜透過性は低いと考える、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雌雄有色ラットに ¹⁴C 標識した本薬（以下、「¹⁴C 標識体」）（遊離塩基）10mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより放射能の組織分布が検討された。

雄において、経口投与後、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において組織内放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示した。組織内放射能濃度の最高値は肝臓 (12.87μg Eq./g)、腎臓 (1.26μg Eq./g)、褐色脂肪 (0.89μg Eq./g) 及び腸管粘膜 (盲腸 (173.56μg

Eq./g)、大腸 (79.19 μ g Eq./g)、小腸 (11.93 μ g Eq./g) 及び胃 (2.27 μ g Eq./g)) において、血液中 (0.86 μ g Eq./g) と比較して高値を示した。脳内において放射能は検出されなかった。組織内放射能濃度は、メラニン含有組織 (ブドウ膜、髄膜及び有色部皮膚) を含む大部分の組織において、投与 24 時間後までに定量下限値 (0.040 μ g Eq./g) 未満となった。また、雌における放射能の組織分布は雄と類似していた。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と、本薬又は本薬の代謝物 (M4、M7 及び M8 (サルは M7 のみ)) (それぞれ 2 μ g/mL) を 37°C で 4 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬及び本薬の代謝物の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率 (平均値) は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて、それぞれ 99.5、99.7、99.0、98.4 及び 98.6% であった。また、代謝物の血漿タンパク結合率はマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて、M4 ではそれぞれ 93.3、99.3、95.1、不明及び 99.2%、M7 ではそれぞれ 97.2、98.1、94.9、95.7 及び 96.3%、M8 ではそれぞれ 99.2、99.7、99.2、不明及び 99.9% であった。

ヒトの血漿と、本薬 (0.1~5 μ g/mL) 又は本薬の代謝物 (M4 (0.25~20 μ g/mL)、M7 (0.1~5 μ g/mL) 及び M8 (4~10 μ g/mL)) を 37°C で 10 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬及び本薬の代謝物の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬、M4、M7 及び M8 の血漿タンパク結合率は検討された本薬の濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 99.6~99.7、99.5、96.3 及び 99.9% であった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と本薬又は本薬の代謝物 (M4、M7 及び M8 (サルは M7 のみ)) (それぞれ 2 μ g/mL) を 37°C で 30 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。本薬の血液/血漿中放射能濃度比 (平均値) (マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト、以下、同順) は、それぞれ 0.63、0.58、0.49、0.53 及び 0.54 であった。また、代謝物の血液/血漿中放射能濃度比は、M4 ではそれぞれ 0.57、0.52、0.52、不明及び 0.51、M7 ではそれぞれ 0.61、0.66、0.50、0.64 及び 0.55、M8 ではそれぞれ 0.53、0.45、0.71、不明及び 0.56 であった。いずれの動物種においても、本薬及び本薬の代謝物の血球移行性は低いと考えられた、と申請者は説明している。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

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

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

¹⁴C 標識体 20 μ mol/L をマウス、ラット、イヌ、サル、ウサギ及びヒトの肝細胞と 37°C で 24 時間 (サルにおいては 6 又は 24 時間) インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトの肝細胞においても、M7 及び M4 が検出された。また、M6 (*t*-ブチル基の二酸化体) は動物のみ、M3 (酸化及びグルクロン酸抱合体) はマウス以外の動物種で、M8 はイヌ以外の動物種で、M5 (*N*-グルクロン酸抱合体) はマウス及びサル以外の動物種で検出された。なお、ヒト肝細胞では、1/3 例に M14 (ヘキソース抱合体)、M10 及び M13 (酸化体のヘキソース抱合体) 並びに M11 (*N*-グルクロン酸抱合体) が検出され、これらの代謝物は他の動物種では検出されなかった。

ヒトにおける本薬の代謝に関与するシトクロム P450 (以下、「CYP」) 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には主には CYP2C8 及び 3A4 が関与することが考えられる、と申請者は説明している。

- 本薬 0.5 μ mol/L をヒト肝ミクロソーム又は CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株の膜小胞と 30 分間インキュベートした結果、本薬は CYP2C8、CYP3A4 及び CYP2C9 発現系において代謝され、固有クリアランスから算出された各 CYP 分子種の本薬の代謝における寄与率はそれぞれ 56、23 及び 10%であった。
- ^{14}C 標識体 5 μ mol/L を CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び CYP3A 阻害剤存在下でヒト肝ミクロソームと 8 分間インキュベートした結果、CYP2C8 阻害剤 (モンテルカストナトリウム) 及び CYP3A 阻害剤 (azamulin) により本薬の M7 への代謝は、阻害剤非存在下と比較して、それぞれ 35 及び 20%阻害された。一方、その他の CYP 分子種の阻害剤は本薬の代謝に対して顕著な阻害作用を示さなかった。

本薬の代謝物 (M4、M7 及び M8) の代謝について、以下の検討が行われた。

- M4、M7 及び M8 (それぞれ 0.5 μ mol/L) をヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株の膜小胞と 30 分間インキュベートした結果、M7 及び M8 は CYP3A4 発現系において代謝され、M8 は CYP2C9 及び 2C19 発現系においても代謝された。M4 はいずれの CYP 分子種発現系においても代謝されなかった。
- M7 の代謝におけるアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素の寄与を検討することを目的として、M7 (10 又は 20 μ mol/L) をヒト肝サイトゾルと 180 分間インキュベートした結果、ヒト肝サイトゾルにおいて M7 は代謝されなかった。

2) *in vivo* 代謝

雌性マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ及び胆管カニューレを施した雄性ラットに、それぞれ ^{14}C 標識体 (遊離塩基) 30、10、10 及び 10mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物について、以下の検討が行われ、マウス、ラット及びイヌの血漿中にはそれぞれ M4、M7 及び未変化体が主であった、と申請者は説明している。

- 雌性マウスにおいて、血漿中における投与 0.5 時間後の未変化体、M4、M8 及び M7 の割合 (本薬関連物質の総量に対する割合、以下、同様) は、それぞれ 26.8、41.6、11.7 及び 11.3%であり、投与 24 時間後にはいずれも定量下限値未満となった。
- 雌雄ラットにおいて、投与 2 時間後の血漿中には主に未変化体及び M7 が認められ (雄 : 23.3 及び 51.7%、雌 : 26.2 及び 62.5%)、その他に M4 及び M8 も検出された。投与 24 時間後の血漿中には主に M7 及び M4 が認められた (雄 : 51.0 及び 11.7%、雌 : 69.0 及び 8.9%)。また、投与 48 時間後まで (雌 3 匹中 1 匹は 72 時間後まで) の未変化体、M4、M7 及び M8 の糞中排泄率 (本薬の投与量に対する割合) は、雄ではそれぞれ 59、2.0、12 及び 13%、雌ではそれぞれ 58、1.5%、12 及び 8.0%であった。さらに、雌において投与 24 時間後までの尿中に M4、M7、M6 及び M26 が検出され (本薬の投与量に対する割合はいずれも 3%未満)、未変化体は検出されなかった。
- 雌雄イヌにおいて、血漿中には主に未変化体が認められ、投与 2 及び 24 時間後における未変化体の割合は、雄では、それぞれ 72.0 及び 63.9%、雌では、それぞれ 80.4 及び 39.9%であった。雄及び雌のいずれにおいても血漿中の主な代謝物は M7 であり、その他に M4 及び M26 も検出された。また、投与 48 時間後まで (雌雄 3 匹中それぞれ 1 匹ずつは 24 時間後まで) の糞中には主に未変化体が検出され、未変化体の糞中排泄率 (本薬の投与量に対する割合) は、雄及び雌でそれぞれ 92 及び 95%であった。雄及び雌のいずれにおいても投与 48 時間後までの糞中に M4、M7 及び M8 が検出された。
- 雄性胆管カニューレを施したラットにおいて、投与 24 時間後まで (3 匹中 1 匹は 48 時間後まで) において、M4、M8、M1 (酸化、脱フッ素化及びグルタチオン抱合体)、M3、M5 及び M6 が検出され、胆汁中排泄率 (本薬の投与量に対する割合) は、それ

ぞれ 8.3、2.0、1.3、5.7、1.7 及び 3.6%であった。胆汁中に未変化体は検出されなかった。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ並びに胆管カニューレを施した雄性マウス及びラットに、それぞれ ^{14}C 標識体（ラット及びイヌは遊離塩基、マウスは本薬）100、10、10、100 及び 10mg/kg を単回経口投与し、尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）について、以下の検討が行われ、本薬の主要な排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であると考え、と申請者は説明している。

- 雌雄マウスにおいて、投与 96 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄では、それぞれ 3.4 及び 95.2%、雌では、それぞれ 3.3 及び 90.7%であり、明確な性差は認められなかった。
- 雌雄ラットにおいて、投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄では、それぞれ 0.8 及び 92.9%、雌では、それぞれ 3.1 及び 90.2%であり、明確な性差は認められなかった。
- 雌雄イヌにおいて、投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄では、それぞれ 0.6 及び 101%、雌では、それぞれ 0.5 及び 103%であり、明確な性差は認められなかった。
- 胆管カニューレを施した雄性マウスにおいて、投与 96 時間後までの尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 1.9、18.3 及び 79.0%であった。
- 胆管カニューレを施した雄性ラットにおいて、投与 96 時間後までの尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 3.4、64.4 及び 32.2%であった。

2) 乳汁中排泄

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

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬^{*1} (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$)、本薬（遊離塩基）(0.05~25 又は 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ ^{*2})、M4 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$)、M7 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) 又は M8 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で、CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質^{*3}をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に及ぼす本薬及び本薬代謝物の影響について、以下の検討が行われた。

*1：本薬については CYP1A2、2C9、2C19 及び 2D6 基質について検討された。

*2：CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A 基質について、0.05~25 $\mu\text{mol/L}$ の範囲で検討され、CYP2A6、2B6、2C8 及び 3A 基質について、0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ の範囲で検討された。

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

- 本薬は、CYP1A2、2C9 及び 2C19 に対して阻害作用を示した（ IC_{50} 値：87、7.2 及び 22.4 $\mu\text{mol/L}$ ）。検討された最高濃度において、CYP2D6 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- 本薬（遊離塩基）は、CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A に対して阻害作用を示した（ IC_{50} 値：8.2、10.9、11 及び 15.6~32 $\mu\text{mol/L}$ ）。検討された最高濃度において、CYP1A2、2A6、2B6 及び 2D6 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

- M4 は、検討された最高濃度において、検討したいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な阻害作用を示さなかった。
- M7 は、CYP1A2、2C9 及び 3A に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 83、29 及び 44 µmol/L)。検討された最高濃度において、CYP2A6、2B6、2C8、2C19 及び 2D6 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- M8 は、CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 78、47、6.3、36 及び 17~28 µmol/L)。検討された最高濃度において、CYP1A2、2A6 及び 2D6 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

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

日本人固形癌患者に本薬 150mg を BID で反復経口投与した際の本薬、M4、M7 及び M8 の C_{max} は、それぞれ 4.0、16.9、2.2 及び 1.1 µmol/L であったこと (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 国内臨床試験」の項参照) から、臨床使用時に本薬及び本薬の代謝物が CYP1A2、2A6、2B6 及び 2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える。また、本薬は、CYP2C9 及び 3A に対する阻害作用を示したものの、本薬と CYP2C9 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用試験において、本薬と CYP2C9 又は 3A 基質との併用投与により、CYP2C9 及び 3A 基質の曝露量が低下した (「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 薬物相互作用試験」の項参照) ことから、臨床使用時に本薬は CYP2C9 及び 3A を誘導すると考える。

2) 酵素誘導

本薬 (0.1~100 µmol/L) 存在下で、ヒト肝細胞を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の誘導に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、CYP2B6 及び 3A4 の mRNA は本薬の濃度依存的に増加し、本薬 30 µmol/L 投与群は本薬非処置群に対して、CYP2B6 及び 3A4 の mRNA をそれぞれ 32 及び 30 倍増加させた。検討された本薬の最高濃度において、CYP1A2 の mRNA の増加は認められなかった。

以上から、本薬の臨床使用時ににおいて CYP2B6 及び 3A4 が誘導される可能性がある、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

以下の検討結果に基づき、①本薬は P-gp 及び乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) の基質であり、有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 1、有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1A2、1B1、1B3 及び 2B1 の基質ではないこと、②M4 は有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1 及び 3、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質であり、P-gp の基質ではないこと、並びに③M7 及び M8 は P-gp の基質であり、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質ではないことが示された、と申請者は説明している。

- P-gp 発現 MDCK II 細胞株を用いて、本薬、M4、M7 又は M8 (5 µmol/L) の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、本薬、M4、M7 及び M8 の吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比 (以下、「efflux ratio」) は、P-gp 阻害剤 (GF120918 2 µmol/L) 存在下では、それぞれ 1.0、1.3、1.0 及び 0.9 であり、P-gp 阻害剤非存在下では、それぞれ 36、1.8、121 及び 21 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株 (以下、「BCRP 発現 MDCK II 細胞株」) を用いて、本薬 (3 µmol/L) の BCRP を介した輸送が検討された。その結果、BCRP 阻害剤 (GF120918 5 µmol/L) 存在下及び非存在下における本薬の efflux ratio は、それぞれ 3.1 及び 22 であった。

- ヒト OAT1 又は 3 を発現させたマウス近位尿細管由来 S2 細胞株を用いて、M4 (0.5～100 μ mol/L) の OAT1 又は 3 を介した輸送が検討された。その結果、M4 10 及び 100 μ mol/L において、M4 の取込みが認められた。
- ヒト肝細胞切片を用いて、本薬 (0.3 及び 1 μ mol/L)、M4 (1～100 μ mol/L)、M7 (0.1～30 μ mol/L) 又は M8 (0.1～30 μ mol/L) の OCT1、又は OATP1B1、1B3 若しくは 2B1 を介した本薬、M4、M7 及び M8 の輸送が検討された。その結果、OCT1 (キニジン)、OATP1B1 及び 1B3 (リファマイシン) 並びに OATP2B1 (モンテルカスト) 阻害剤 (それぞれ 10 μ mol/L) 存在下において、本薬の細胞内への取込みは阻害されなかった一方で、M4、M7 及び M8 の細胞内への取込みは阻害された。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、M4 (1～100 μ mol/L)、M7 (1 μ mol/L) 又は M8 (1 μ mol/L) の OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び 1B3 阻害剤 (リファマイシン 10 μ mol/L) 存在下において、M7 及び M8 の輸送は阻害されなかった一方で、M4 の輸送は阻害された。
- ヒト OATP1A2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、本薬 (0.3 μ mol/L)、M4 (0.5～50 μ mol/L)、M7 (0.3 及び 3 μ mol/L) 又は M8 (0.3 μ mol/L) の OATP1A2 を介した輸送が検討された。その結果、OATP1A2 阻害剤 (ケトコナゾール 10 μ mol/L) 存在下において、本薬、M7 及び M8 の輸送は阻害されなかった一方で、M4 の輸送は阻害された。

また、以下の検討結果及び日本人固形癌患者に本薬 150mg を BID、反復経口投与した際の本薬、M4、M7 及び M8 の C_{max} は、それぞれ 4.0、16.9、2.2 及び 1.1 μ mol/L であり (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 国内臨床試験」の項参照)、血漿タンパク非結合率がそれぞれ 1%未満、1%未満、3.7%及び 1%未満であること (「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照) を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び本薬の代謝物による P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 1B3、OAT1 及び 3、並びに OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- P-gp 発現 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した 3H 標識したジゴキシン (30nmol/L) の輸送に対する本薬 (0.3～30 μ mol/L)、M4 (0.08～80 μ mol/L)、M7 (0.1～100 μ mol/L) 及び M8 (0.1～100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M4、M7 及び M8 は、検討された最高濃度において、P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- BCRP 発現 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した ^{14}C 標識したシメチジン (0.1 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (0.3～30 μ mol/L)、M4 (0.6～200 μ mol/L)、M7 (0.6～200 μ mol/L) 及び M8 (0.6～200 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、M7 及び M8 は、それぞれ BCRP 基質の輸送に対する阻害作用を示した (IC_{50} 値 : 82 及び 5.4 μ mol/L)。また、検討された濃度範囲の低濃度側で阻害作用が認められず IC_{50} 値は算出されなかったものの、本薬 (10 及び 30 μ mol/L) 及び M4 (200 μ mol/L) においても、BCRP 基質の輸送に対する阻害作用を示した。
- ヒト OATP1B1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO 細胞株) 及びヒト OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 又は 1B3 を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬 (0.1～30 μ mol/L) の阻害作用が検討された。また、ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する M4、M7 及び M8 (0.01～100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M4、M7 及び M8 は、OATP1B1 基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値 : 1.4、18、4.3 及び 0.83 μ mol/L)。また、本薬、M4、M7 及び M8 は、OATP1B3 の輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値 : 4.7、20、23 及び 4.3 μ mol/L)。
- ヒト OAT1 又は 3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT1 又は 3 を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬、M4、M7 及び M8 (いずれも 0.027～

100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬、M7 及び M8 は、OAT1 基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値 : 6.9、29 及び 10 μ mol/L)。本薬、M4、M7 及び M8 は OAT3 の輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値 : 3.4、9.0、7.3 及び 3.4 μ mol/L)。また、IC₅₀ 値は算出されなかったものの、M4 (100 μ mol/L) も OAT1 に対する阻害作用を示した。

- ヒト OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OCT2 を介した ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 μ mol/L) の輸送に対する本薬、M4、M7 及び M8 (いずれも 0.003~50 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び M8 は、OCT2 の輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値 : 9.3 及び 27.9 μ mol/L)。一方、M4 及び M7 は検討された最高濃度において、OCT2 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

* : OATP1B1 及び IB3 の基質として、³H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド (0.02 μ mol/L)、OAT1 及び 3 の基質として、6-carboxyfluorescein (5 μ mol/L) が用いられた。

<審査の概略>

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

薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、本薬は、①CYP2C8 及び 2C19 を阻害すること (「<提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項参照)、②CYP2B6 を誘導すること (「<提出された資料の概略> (5) 2) 酵素誘導」の項参照)、並びに③P-gp 及び BCRP の基質であること (「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照) が示唆された。申請者は、臨床使用時における本薬と、2C8、2C19 及び CYP2B6 基質並びに P-gp 及び BCRP 阻害薬との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

- 臨床試験における CYP2C8 及び 2C19 基質との併用例について、相互作用が原因とされる有害事象は報告されておらず、臨床使用時において CYP2C8 及び 2C19 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。
- ①CYP2B6 基質であるエファビレンツが、臨床において本薬と併用される可能性は低いこと、及び②臨床試験において併用された CYP2B6 基質であるメサドン塩酸塩については、患者状態に応じて適宜増量されることから、臨床使用時において CYP2B6 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。
- ①本薬の膜透過性が高いこと (「<提出された資料の概略> (1) 3) *in vitro* での膜透過性」の項参照) 及びヒトにおける本薬のバイオアベイラビリティが 94.5%であったこと (「4. (i) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照)、並びに②臨床試験における P-gp 阻害薬との併用例について、相互作用が原因とされる有害事象は報告されておらず、臨床使用時において、本薬と P-gp 阻害剤の薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。
- 臨床試験における BCRP 阻害薬との併用例について、相互作用が原因とされる有害事象は報告されておらず、臨床使用時において本薬と BCRP 阻害剤の薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

また、申請者は、*in vitro* 試験の結果、本薬は、主に CYP3A4 及び 2C8 で代謝されることが示された (「<提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照) ことを踏まえ、本薬と CYP3A 及び CYP2C8 誘導薬 (リファンピシン) との併用投与が本薬の PK に及ぼす影響を検討する試験 (200072 試験) を実施中であり、20 年第 四半期に試験成績が得られる予定である旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と CYP2B6、2C8 及び 2C19 基質、並びに P-gp 及び BCRP 阻害薬との薬物動態学的

相互作用については、現時点までに実施された臨床試験において、当該相互作用に起因すると考えられる臨床上的重大な懸念は認められていないと考える。しかしながら、薬物代謝酵素やトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、今後も情報収集を行い、200072 試験成績を含め、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

in vivo 試験において、特記しない限り、溶媒として 0.5%HPMC 及び 0.1%Tween80 が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験 (参考資料)

ラット (SD、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒)、20、200、400 及び 600mg/kg が単回経口投与された。

死亡例は認められず、20mg/kg 以上の群で 2 日目に体重減少が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 600mg/kg 超と判断された。

2) イヌ最大耐量試験 (参考資料)

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 例/群) に本薬 2.5、20、40 及び 80mg/kg/日がそれぞれ 1、8、15 及び 36 日目に漸増経口投与された後、43 日目に 80mg/kg が単回経口投与され、58 日目に 20mg/kg が約 8 時間間隔で 1 日 2 回投与された。

死亡例は認められず、2.5mg/kg 以上の用量投与後に摂餌量減少 (雌) 及び体重減少 (雌)、20mg/kg (1 日 2 回) 及び 80mg/kg 投与後に嘔吐が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 80mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 26 週間反復経口投与毒性試験

マウス (ICR、雌雄各 22 例/群) に本薬 0 (溶媒 : 0.5%HPMC 含有 25mmol/L クエン酸溶液)、15、50 及び 150mg/kg/日が反復経口投与された。投与期間は、13 (雌雄各 10 例/群) 及び 26 週間 (雌雄各 12 例/群) とされた。

本薬投与に関連する死亡例は認められなかった。

13 週間投与において、15mg/kg/日以上以上の群で、好酸球数の高値、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) の高値、肝臓の肥大・退色・硬化及び壊死・炎症、脾臓の肥大、脾臓における髄外造血増加、鼻腔における呼吸上皮の好酸性小体、様々な組織における血管・血管周囲の炎症及び血管壁の壊死、50mg/kg/日以上以上の群で、肝細胞肥大、肝臓のクッパー細胞肥大・過形成及び有糸分裂像増加、骨髄の細胞密度増加、舌、食道及び前胃における粘膜上皮過形成・角化亢進、精巣の精子細胞の滞留、150mg/kg/日群で、体重低値、白血球数、好中球数、リンパ球数及び好塩基球数の高値、グルコース及びアルブミンの低値、肝臓及び脾臓重量の高値、胸腺重量の低値、前胃壁肥厚、舌、食道及び胃の炎症、胆管周囲炎、胆嚢の炎症、下顎及び腸管膜リンパ節の炎症及び壊死、胸腺のリンパ球減少、気道上皮内の好酸性小体が認められた。

26 週間投与において、15mg/kg/日以上以上の群で、白血球数、好中球数、リンパ球数、好酸球数及び好塩基球数の高値、グルコースの低値、骨髄の細胞密度増加、脾臓における髄外造血増加、舌、食道、及び前胃における粘膜上皮過形成・角化亢進、胃の炎症、鼻腔における呼吸上皮の好酸性小体、下顎リンパ節の炎症、精巣の精子細胞滞留及び細胞残渣、

50mg/kg/日以上以上の群で、前胃壁肥厚、肝臓の壊死・炎症及び有糸分裂像増加、肝細胞肥大、食道の炎症、様々な組織における血管・血管周囲の炎症及び血管壁の壊死、腸管膜リンパ節の炎症、150mg/kg/日群で、体重増加量の減少傾向、ALT 及び AST の高値、アルブミンの低値、肝臓及び脾臓重量の高値、胸腺重量の低値、下顎及び腸管膜リンパ節等のリンパ節の肥大、脾臓の肥大、肝臓の癒着・肥大・退色、肝臓のクッパー細胞肥大・過形成、胆管周囲炎、胆嚢の炎症、舌の炎症、食道の潰瘍、精巣網拡張、気道上皮内の好酸性小体、細気管支上皮肥大が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 15mg/kg/日未満と判断された。なお、15mg/kg/日における AUC_{0-24h} (5.44~9.6 μ g·h/mL) は、臨床曝露量*の約 0.5~0.8 倍であった。

*：国内第 I 相試験 (BRF116056 試験) において、日本人固形癌患者に本薬 150mg を BID で反復経口投与した際の AUC_{0-12h} から算出された AUC_{0-24h} は 11.8 μ g·h/mL であった。

2) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 10~16 例/群) に本薬の遊離塩基 0 (溶媒)、5、20 及び 200mg/kg/日が 4 週間経口投与され、0 及び 200mg/kg 群の雌雄各 6 例/群については投与終了後、2 週間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

200mg/kg/日群の雄 1/16 例が状態悪化により切迫屠殺されたが、後肢の腫脹、顔面の痂皮、趾骨周囲に慢性炎症、表皮に小胞及び出血が認められたことから、状態悪化の原因は闘争等による外傷と判断された。なお、当該動物において、限局性の肝動脈変性及び精巣上体の精子肉芽腫が認められたが、本試験の他の動物では認められていないこと、及び認められた所見は、いずれも同系統のラットの背景値 (10~20%) の範囲内であること (Toxicologic Pathol 1998; 26: 843) から、本薬投与に関連した所見ではないと判断された。

5mg/kg/日以上以上の群でトリグリセリドの低値、前胃・腺胃境界縁上皮の限局性角化細胞変性、下顎及び頸部リンパ節の赤血球増加、精巣の伸長精子細胞変性及び精子細胞滞留、精巣上体の細胞残屑、20mg/kg/日以上以上の群の雄で心筋症の発現頻度増加、200mg/kg/日群で、体重及び摂餌量低値、脾臓重量の高値、前胃・腺胃境界縁の限局性の赤色化及び表面不整が認められた。体重及び摂餌量低値は衰弱を示唆する一般状態変化を伴わないこと、胃の所見については粘膜上皮及び粘膜下層に影響が認められなかったこと、下顎及び頸部リンパ節の赤血球増加は所見の程度に用量相関性がないこと、トリグリセリドの低値及び脾臓重量の高値については関連した病理組織学的所見が認められなかったこと等から、これらの所見はいずれも毒性学的意義は低いと判断された。

また、20mg/kg/日以上以上の群の雄で心筋症の発現頻度増加が認められたものの、以下の点等から本薬投与に関連した所見である可能性は低く、毒性学的意義は低いと判断された。

- ラットにおいて心筋症は自然発生所見として雄で高頻度に認められることが報告されており、本試験の 20 及び 200mg/kg/日群の発現頻度 (40 及び 60%) は、試験実施施設の背景データ (最大 50%) 又は週齢が同程度であるラットの背景データ (最大 100%) の範囲内であること (Pathobiology of the Aging Rat. Washington DC: ILSI Press 1992、Toxicol Pathol 2013; 41: 1126-36)。なお、本試験の媒体対照群及び 5mg/kg/日においても心筋症が認められている (いずれも発現率 20%)。
- 本試験で認められた心筋症は自然発生性の心筋症 (散在性の単核細胞浸潤、ときに心筋細胞の変性・壊死を伴う) と病理組織学的に差異が認められないこと (Toxicol Pathol 2013; 41: 1126-36)。
- 本試験で認められた心筋症はいずれも軽微であり、本薬の投与量増加による程度の悪化は認められていないこと。
- ラット 13 週間反復投与毒性試験 (「(2) 3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照) においては、自然発生性の心筋症を示すと考えられる所見 (混合細胞浸潤) は認められたものの、本薬投与群で媒体対照群と比較して発現頻度及び程度の増強は認められていないこと。

回復期間終了後において、200mg/kg/日群で投与期間終了後に認められた精巣及び精巣上体の所見に加えて、精巣で伸長精子細胞減少及び精細管萎縮が認められたが、精巣及び精巣上体以外の所見はいずれも回復性が認められた。

以上より、雄ではすべての投与群で精巣の所見が認められたことから、本試験の無毒性量は、雄では 5mg/kg/日未満、雌では 200mg/kg/日と判断された。

3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 12~18 例/群) に本薬の遊離塩基 0 (溶媒)、20、200 及び 400mg/kg/日が 13 週間経口投与され、0、200 及び 400mg/kg 群の雌雄各 6 例/群については投与終了後、4 週間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

20mg/kg/日以上以上の投与群で、試験 1 週目から回復期間終了後まで皮膚病変 (乾燥、剥離、腫脹及び発赤) が認められ、数例は皮膚病変に対する補助治療が実施された。また、400mg/kg/日群の雌で、削瘦及び脱水症状が認められたため、補助飼料給餌及び給水ボトル個別設置がなされた結果、試験 4 週目までに概ね回復した。

20mg/kg/日以上以上の群で、リンパ球数の高値、リンの低値、トリグリセリド及び総タンパクの低値、前肢及び後肢の足蹠部及び趾間の皮膚の表皮肥厚・角化亢進、前胃の隆起・肥厚、前胃の粘膜上皮過形成、混合性炎症細胞浸潤及び粘膜上皮の粘膜筋板への下層増殖、脾リンパ節過形成、脾臓重量の高値、自然発生性の心筋症を示すと考えられる所見 (混合細胞浸潤)、精巣の精母細胞、円形精子細胞、伸長精子細胞及び精子細胞の変性・減少、精巣の精子細胞滞留、精細管萎縮、精巣上体の精子数減少・無精子、200mg/kg/日以上以上の群で、アルブミンの低値、精巣重量の低値、小葉中間帯肝細胞空胞化、400mg/kg/日群で、前肢及び後肢における足蹠部及び趾間の皮膚の混合性細胞浸潤・痂皮・肥厚・潰瘍・結節が認められた。なお、20mg/kg/日以上以上の群で、脾臓重量の高値が認められたものの、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。また、20mg/kg/日以上以上の群で、自然発生性の心筋症を示すと考えられる所見 (混合細胞浸潤) が認められたものの、本薬投与群で媒体対照群と比較して発現頻度及び程度の増強は認められていないことから毒性学的意義は低いと判断された。

回復期間終了後に 200mg/kg/日以上以上の群で、精巣及び精巣上体の所見がほぼ全例に認められたが、それ以外の所見は回復性又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 20mg/kg/日未満と判断された。なお、20mg/kg/日における AUC_{0-4} ($6.32 \sim 10.1 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) は、臨床曝露量*の約 0.5~0.9 倍であった。

*: 国内第 I 相試験 (BRF116056 試験) において、日本人固形癌患者に本薬 150mg を BID で反復経口投与した際の AUC_{0-12h} から算出された AUC_{0-24h} は $11.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

4) イヌ 7 日間反復経口投与毒性試験 (参考資料)

イヌ (ビーグル、雌雄各 1 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、100 及び 300mg/kg/日が 7 日間経口投与された。

300mg/kg/日群の雌が 7 日目に状態悪化のため切迫屠殺され、右心房及び乳頭筋の冠動脈変性・壊死及び心筋変性・壊死、並びに胸腺のリンパ球減少が認められた。

10mg/kg/日以上以上の群で、体重減少、右心房の出血及び心筋の炎症性細胞浸潤、胸腺のリンパ球減少、100mg/kg/日以上以上の群で、網状赤血球数の減少、嘔吐、異常便 (黄褐色、粘液便、水様便)、300mg/kg/日群で、右心房の変性及び心筋炎が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。

5) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雄各 3~5 例/群) に本薬の遊離塩基 0 (空のゼラチンカプセル)、1、5 及び 50mg/kg/日が 4 週間経口投与された。0 及び 50mg/kg/日群の雌雄各 2 例/群については、投与終了後、2 週間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

死亡例は認められなかった。

50mg/kg/日群で、鼻口部及び顎部の皮膚の褐色化・隆起、顎及び耳の皮膚における有茎性腫瘍、外耳の肥厚・結節、鼻口部及び外耳の限局性表皮肥厚、外耳の皮膚の角化亢進、皮膚の潰瘍を伴う乳頭腫、心臓の三尖弁の肥厚及び限局性出血が認められた。

回復期間終了後において、いずれの所見についても回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。なお、皮膚病変について、電子顕微鏡検査及びリアルタイム PCR 法によるウイルス DNA の検出を実施した結果、電子顕微鏡検査においてウイルス粒子に一致する構造は認められず、イヌパピローマウイルス DNA は検出されなかったことから、皮膚病変はイヌパピローマウイルス感染によるものではない、と申請者は説明している。

6) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 4～7 例/群）に本薬 0（空のゼラチンカプセル）、5、20、60（雄のみ）及び 100（雌のみ）mg/kg/日（0、2.5、10、30 及び 50mg/kg を 1 日 2 回投与）がカプセルに充填され、最長 13 週間反復経口投与された。0mg/kg/日群の雌雄各 3 例並びに 60 及び 100mg/kg 群/日の各 3 例/群は、投与終了後 4 週間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

雄の 60mg/kg/日及び雌の 100mg/kg/日群で、体重減少、食欲不振、消瘦、脱水症状、歯肉発赤、歯肉炎、液状便、嘔吐等が認められたため、14 又は 15 日目に投与が中止され、補助療法が実施されたものの、体調不良を呈したことから、22 又は 23 日目（休薬期間が設定された動物では 46 又は 47 日目）に剖検された。

5mg/kg/日以上群で、皮膚の丘疹、発赤、痂皮形成、四肢腫脹及び耳漏が認められたことから、補助的治療が実施された。

5mg/kg/日以上群で、嘔吐、脱水症状、歯肉発赤及び異常便（液状便、黒色便）の発現頻度増加、胸腺重量の低値、皮膚の表皮肥厚、角化亢進、混合性炎症細胞浸潤、びらん及び痂皮、膝窩リンパ節の肥大及び形質細胞・赤血球増加・赤血球貪食像増加、精巣の精上皮変性・消失、精巣上体の精子数減少、無精子及び細胞残屑、20mg/kg/日群で、努力性呼吸・浅呼吸、振戦、好中球数及び単球数の高値、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の高値、尿素、クレアチニン、アルブミン、コレステロール及びカリウムの低値、リンの低値（20mg/kg/日群のみ）、胸腺小型化、肺の癒着・退色・暗色化・硬化、胸膜の肥厚、膝窩リンパ節の暗色化、胸腺のリンパ球減少、骨髓過形成、気管支・肺胞の炎症、右心房の肥大を伴う右心房壁の線維血管性増殖、雄の 60mg/kg/日及び雌の 100mg/kg/日群で、網状赤血球数、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、ナトリウム、クロール及びリンの高値、総タンパクの低値、尿比重及び尿 pH の低値、肝細胞空胞化、口腔の亜急性炎症が認められた。なお、右心房壁の所見が認められた動物において、心電図及び心エコー検査では異常は認められなかった。

雄 60mg/kg/日において、回復期間終了後に右心房の線維血管性増殖並びに精巣及び精巣上体の所見が認められたが、当該所見を除き、投与期間終了後に認められた所見は回復性が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 5mg/kg/日未満と判断された。なお、5mg/kg/日における AUC_{0-t} （13.4～28.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）は、臨床曝露量*の約 1.1～2.4 倍であった。

*：国内第 I 相試験（BRF116056 試験）において、日本人固形癌患者に本薬 150mg を BID で反復経口投与した際の AUC_{0-12h} から算出された AUC_{0-24h} は 11.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、本薬を被験物質とした細菌を用いた復帰突然変異試験、並びに本薬の遊離塩基を被験物質とした細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた小核試験が実施された。いずれの試験においても遺伝毒性は示さ

れなかった。なお、ラットを用いた小核試験の最高用量（100mg/kg/日群）における本薬未変化体の曝露量は 223 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ と推定^{*1}され、臨床曝露量^{*2}の約 18.9 倍であった。

*1：ラット 10 日間反復投与毒性試験の 1,000mg/kg/日群における試験 1 日の雄の AUC から推定。

*2：国内第 I 相試験（BRF116056 試験）において、日本人固形癌患者に本薬 150mg を BID で反復経口投与した際の AUC_{0-12h} から算出された AUC_{0-24h} は 11.8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

以上の結果、及びマウスを用いた小核試験においてメシル酸に遺伝毒性は示されていないこと（US EPA 2015、米国環境保護庁データベース）*から、本薬の臨床用量（300mg/日）において、遺伝毒性の懸念は極めて低い、と申請者は説明している。

*：検討されている最高用量（500mg/kg）は、ヒトに本薬 300mg/日を投与したときのメシル酸の投与量（55.5mg/日）の 450 倍であった。

(4) がん原性試験

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

なお、BRAF 阻害剤は、MAPK シグナル伝達経路を活性化することにより細胞増殖を促進すると考えられること（Nature 2010; 464: 431-5、PLoS One 2013; 8: e67583、N Engl J Med 2012; 366: 207-15）から、本薬投与により皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍が発現する可能性がある、と申請者は説明している。なお、臨床使用時の二次性悪性腫瘍（皮膚有棘細胞癌及び扁平上皮癌等）の発現については、「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 二次性悪性腫瘍」の項に記載した。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットを用いた雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験が実施された。

1) 雄受胎能に関する評価

雄受胎能に関する試験は実施されていないものの、申請者は、以下の点から、本薬は雄受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。

- マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項、参照）において、精巣への影響（伸長精子細胞、円形精子細胞及び精母細胞の変性・減少、精細管萎縮、精巣上体の精子数減少・細胞残渣等）が認められたこと。
- BRAF タンパクは減数分裂後の生殖細胞に発現しており、精子形成期の細胞分化に重要な役割を担っている可能性が示唆されていること（J Biol Chem 1995; 270: 23381-9）。
- マウスにおいて、BRAF タンパクは円形精子細胞及び伸長精子細胞に発現しており（Exp Cell Res 2000; 257: 172-9）、本薬の反復投与毒性試験において認められた伸長精子細胞変性等には、本薬の薬理作用が関与している考えること。
- 精子尾形成不全を示す *hop* 及び *hop^{hyp}* 遺伝子変異を有するマウスの精巣では、BRAF キナーゼの活性が低下していること（Mamm Genome 1998; 9: 905-6）。

2) ラット雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

雌性ラット（SD、25 例/群）に本薬の遊離塩基 0（溶媒）、5、20 及び 300mg/kg/日が交配 15 日前から妊娠 17 日目まで反復経口投与された。

300mg/kg/日群の 1/25 例で、体重減少、嗜眠、脱水症状及び接触過敏反応が認められたことから、6 日目に切迫屠殺された。

母動物において、20mg/kg/日以上群で、妊娠 0～18 日目の体重増加量の低値及び子宮重量の低値、300mg/kg/日群で、投与開始 2 日目より体重減少、黄体数及び着床数の低値、並びに着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められたが、いずれの投与群においても性周期、交尾及び受胎率には影響は認められなかった。

胚・胎児において、20mg/kg/日以上群で、胎児体重の低値、胸腺変形及び胸椎体不完

全骨化、300mg/kg/日群で、胸腺分離、中手骨・胸骨分節未骨化、波状・ノブ状肋骨及び心室中隔欠損（膜性）が認められた。心室中隔欠損の発現率（2.42%）が試験実施施設における背景値（0.54～0.79%）を上回っていたことから、本薬は催奇形性を有すると判断された。

以上より、本試験における母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は5mg/kg/日、また雌受胎能に対する無毒性量は20mg/kg/日と判断された。

母動物及び胚・胎児毒性に対する無毒性量（5mg/kg/日）における AUC_{0-4} （ $2.62\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床曝露量*の約0.2倍であった。

*：国内第Ⅰ相試験（BRF116056試験）において、日本人固形癌患者に本薬150mgをBIDで反復経口投与した際の $AUC_{0-12\text{h}}$ から算出された $AUC_{0-24\text{h}}$ は $11.8\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

以上の結果及び以下の公表論文を踏まえ、本薬は雌受胎能に悪影響を及ぼす可能性及びヒトにおいて催奇形性を含む胚胎児毒性を示す可能性がある、と申請者は説明している。

- BRAF 欠損マウスでは胚致死が認められ、BRAF 欠損胚において血管への影響、神経変性、成長遅延並びに肝臓、脳及び心臓のアポトーシス異常が報告されていること（Nat Genet 1997; 16: 293-7、Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 1325-30）。
- BRAF 欠損マウスでは胎盤異常が確認されており、正常な胎盤形成及び胚発生に BRAF タンパクが重要であることが示唆されていること（Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 1325-30）。

3) 幼若動物を用いた試験

本承認申請において、幼若動物を用いた試験の成績は提出されていない。

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

幼若ラット（生後7～35日）に本薬の遊離塩基を投与した試験（以下、「本試験」）が実施されており、本試験において、成長への影響（体重増加抑制及び大腿骨・頸骨短縮）、精巣への影響（精細管変性・萎縮・拡張等）、腎臓への影響（尿細管好塩基性化、沈着物、間質線維化、腎盂拡張等）、外陰皮膚及び膣上皮の過形成及び角化亢進を伴う膣開口の早期化が認められた旨、並びに膣開口の早期化は本薬の性成熟への影響によるものではなく、本薬の上皮への影響（角化亢進）に伴った変化であることが示唆された旨（Birth Defect Research Part A 2015; 103: 390等）が報告されている。なお、本試験の無毒性量は最低用量未満であり、最低用量における AUC （ $2.03\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は臨床曝露量*未満であった。

*：国内第Ⅰ相試験（BRF116056試験）において、日本人固形癌患者に本薬150mgをBIDで反復経口投与した際の $AUC_{0-12\text{h}}$ から算出された $AUC_{0-24\text{h}}$ は $11.8\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

以上より、小児に対して本薬が投与された場合には、幼若ラットで認められた成長への影響等の安全性上の懸念があると考えられることから、18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨について、添付文書等を用いて情報提供する予定である。また、本薬のヒト乳汁中への移行は不明であることから、乳汁を介して小児が本薬に曝露される可能性を考慮すると、授乳婦に本薬を投与する際には、授乳を中止させる必要があると考える。なお、上記の幼若動物を用いた試験成績は、資材等を用いて情報提供する予定である。

(6) その他の毒性試験

1) 光毒性試験

本薬は波長 290～700nm の光を吸収し、331nm に極大吸収を有することから、本薬の光毒性が検討された。

i) Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み試験

マウス線維芽細胞由来 Balb/c 3T3 細胞株に本薬 0.316～1,000 $\mu\text{g/mL}$ を投与し、光毒性が

検討された。UV-A 照射及び非照射時における細胞致死作用の IC₅₀ 値（UV-A 照射時：0.316µg/mL 未満、非照射時：26.076µg/mL）から算出された photo irritation factor（UV-A 非照射群の IC₅₀/UV-A 照射群の IC₅₀）は 83 超であり、陽性基準である 5 を上回ったことから、本薬は光毒性を有する可能性が示唆された。

ii) ヘアレスマウスを用いた光毒性試験

雄性ヘアレスマウス（SKH1-hr、10 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5%HPMC 含有 25mmol/L クエン酸溶液）、10、30、100 及び 300mg/kg が単回経口投与された後、UV-A/B が単回照射され、光毒性が検討された。100mg/kg 群の 1/10 例で、皮膚の光沢及び皺、300mg/kg 群の全例で、浮腫、紅斑、剥離等の光毒性反応が認められたことから、光毒性に対する無影響量は 30mg/kg と判断された。

なお、臨床使用時の光毒性に起因する有害事象の発現については、「4. (iii) <審査の概略> (3) 7) 皮膚障害」の項に記載した。

2) 本薬及び TRA のイヌ 4 週間併用経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 3 例/群）に本薬/TRA が 0/0（空のゼラチンカプセル/溶媒：5% マンニトール、0.2% ラウリル硫酸ナトリウム含有 1.5%HPMC）、5/0.0075 及び 20/0.0225mg/kg/日が 4 週間反復併用経口投与された。なお、TRA は QD で投与され、本薬はゼラチンカプセルに充填して BID で投与された。

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

5/0.0075mg/kg/日群の雌 1/3 例及び 20/0.0225mg/kg/日群の雌全例で、体重減少が認められたことから、投与 12 又は 15 日以降に補助食品が与えられた結果、投与期間終了時において、当該群の雌の体重は対照群と同程度となった。

5/0.0075mg/kg/日以上群で、体重減少、食欲不振、異常便（暗赤又は黒色の軟便及び液状便）、嘔気、嘔吐、胸腺重量の減少、胃幽門部粘膜上皮において肉芽腫性炎症、腸間膜リンパ節における組織球症及び組織球内異物、胸腺のリンパ球減少、精巣上皮変性、20/0.0225mg/kg/日群で、鼻口部の皮膚赤色化、耳介の痂皮、白血球数、好中球数及び単球数の高値、ALP の高値、アルブミンの低値、精巣上体の精子数減少及び管腔内変性精子細胞が認められた。

本薬/TRA により、本薬又は TRA 単独投与でも認められた所見のうち、全身毒性並びに結腸及び直腸の好中球性炎症の増強が認められた。一方、本薬の反復投与毒性試験（「2）反復投与毒性試験」の項参照）で発現率が高い皮膚病変は認められなかった。

また、単独投与では認められなかった腸間膜リンパ節における組織球症・組織球内異物及び胃幽門部粘膜上皮の肉芽腫性炎症が認められており、当該所見について、申請者は以下のように説明している。

- 腸間膜リンパ節における組織球症及び組織球内異物蓄積について、発現機序は不明であるものの、下記の理由から、本薬の臨床使用時において、当該所見に関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
 - 異物に対する反応が生じた際に観察される所見であり、腸管膜リンパ節では通常観察される所見であること。
 - 本試験で認められた所見は軽微であったこと。
- 胃の肉芽腫性炎症について、①TRA の反復投与毒性試験で認められた胃腸管の病理組織学的変化と組織学的に異なっていること、及び②病変に伴って認められた異物について特定されていないことから、発現機序は不明である。したがって、当該所見のヒトへの外挿性を考察することは困難であると考え。しかし、下記の理由から、本薬

の臨床使用時において、当該所見に関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- 本試験で認められた所見は軽微であったこと等から、一般状態の悪化を引き起こす所見ではないと考えること
- 臨床試験 (MEK115306 試験) において (「4. (iv) (9) 海外第Ⅲ相試験 (MEK115306 試験)」の項参照)、本薬/TRA により、本薬単独投与と比較して、胃炎との関連が示唆される悪心及び嘔吐の発現率の明確な増加は認められなかったこと。

3) 不純物の安全性評価

申請者は、原薬中に、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」(平成14年12月16日付け医薬審査発第1216001号)において安全性の確認が必要とされる閾値以上含有されている不純物である A*及び本薬の製造工程において含まれる可能性がある、潜在的な遺伝毒性不純物であるメタンスルホン酸アルキルの安全性について、以下のように説明している。

- ・ A*について、本薬のマウス、ラット及びイヌ反復投与毒性試験^{*1} (「(2) 反復投与毒性試験」の項参照) における最大耐量投与時及び本薬の小核試験における陰性用量での A* 一推定投与量は、臨床使用時の 不純物A* の投与量^{*2}を上回っていたことから、安全性は確認されたと考える。
- ・ メタンスルホン酸アルキルについて、①メタンスルホン酸アルキルは製造工程中で除去可能であること、並びに②アセトン中のアルコール含量及びメタンスルホン酸中のメタンスルホン酸アルキル含量の管理値を設定することにより、製造工程を通して Threshold of Toxicological Concern である 1.5µg/日 (ICH M7 Harmonized Tripartite Guideline (ICH, 2014 年)) 未満に管理可能であることから、本薬の臨床使用時にメタンスルホン酸アルキルによる遺伝毒性が発現するリスクは低いと考える。

*1: イヌ13週間試験 (「(2) 6) イヌ13週間反復経口投与毒性試験」の項参照) を除く試験

*2: 不純物A*の規格値 (上限量) を基に、ヒトに本薬300mg/日を投与した際に含まれ得る不純物A*の最大量を算出。

<審査の概略>

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

(1) 心血管系への影響について

機構は、本薬のマウス、ラット及びイヌ反復投与毒性試験 (「<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照) で認められた心臓及び血管の所見に関して、本薬の臨床使用時に同様の心血管系への影響が認められる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

イヌ反復投与毒性試験では、心臓の所見として右心房の心筋の炎症性細胞浸潤及び出血、右心房及び乳頭筋の冠動脈変性・壊死、心筋変性・壊死、三尖弁の肥厚及び限局性出血 (粘液腫様基質の増加及び多巣性の重度の血管新生を特徴とする)、並びに右心房壁の線維血管性増殖が認められ、右心房壁の線維血管性増殖については回復性が確認できなかった。また、ラット反復投与毒性試験では、肝臓の血管周囲に炎症性細胞浸潤を伴った動脈変性の発現頻度増加及び腸間膜に血管周囲炎、マウス反復投与毒性試験では、様々な組織における血管・血管周囲炎及び血管壁の壊死が認められた。なお、マウス及びラットの血管病変については、イヌの右心房の冠動脈変性・壊死と動物種間で発現組織は異なるものの、いずれも動脈変性・壊死、炎症及び出血を特徴としていることから、同質所見の可能性が考えられる。

動物で認められた上記の心血管系病変の発現機序に関する検討は行っていないものの、マウスBRAF欠損胚では、心血管系への影響として血管拡張、出血及び血管内皮でのアポト

一シス異常が報告されていること（Nat Genet 1997; 16: 293-7）を考慮すると、心血管系病変に本薬のBRAF阻害作用が関与している可能性はあると考えられる。

以上に加えて、心血管系病変を発現した用量又は無影響量における曝露量が臨床曝露量と同程度であることも考慮すると、本薬の臨床使用時に同様の心血管系病変が発現する可能性はあると考えており、本薬の毒性試験において心血管系病変が認められた旨について、添付文書等を用いて情報提供する予定である。

なお、本薬の臨床試験における心血管系の有害事象の発現状況は下記のとおりであり、毒性試験で認められた心血管病変との関連は不明である。

- ・ 海外第Ⅲ相試験（BRF113683試験）において、駆出率異常に関する治験薬の投与中断基準に本薬群の3/187例（2%）が該当し（内訳は、Grade2のLVEF低下が2例及びGrade3の心筋梗塞が1例）、その他に治験薬の投与中止基準に該当しないGrade3のLVEF低下及び心臓弁膜異常が3/187例（2%）に4件認められた。
- ・ MEK115306試験及びMEK116513試験において、本薬とTRA併用投与時に駆出率低下等の心臓関連の有害事象がそれぞれ12及び29例に認められた。

機構は、申請者の説明を了承した。

（2）肺胞の炎症について

機構は、イヌ 13 週間反復投与毒性試験（「＜提出された資料の概略＞（2）6）イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）において認められた肺胞の炎症に関して、本薬の臨床使用時に当該所見に関連する呼吸器系の有害事象が認められる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

イヌ 13 週間反復投与毒性試験では、肺胞の炎症、浅呼吸及び努力呼吸が認められ、当該所見の発現機序は不明である。なお、本薬の臨床試験において、肺胞の炎症に関連すると考えられる呼吸器系の有害事象の発現は認められていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床使用時に肺胞の炎症に関連する呼吸器系の有害事象が発現する可能性があることから、添付文書等を用いて、イヌ反復投与毒性試験で認められた肺胞の炎症について情報提供する必要があると考える。

（3）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与に関して、承認申請時に提出された添付文書（案）において、妊婦への投与を禁忌と設定しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

動物実験において、本薬の投与により生殖発生毒性及び催奇形性が認められていること（「＜提出された資料の概略＞（5）生殖発生毒性試験」の項参照）から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は避けるべきと考える。しかしながら、本薬の適応対象である悪性黒色腫は予後不良な疾患であるため、治療上の有益性及び危険性を患者個々に評価した上で、妊婦においても本薬の投与が必要と判断される場合もあると考え、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌として設定しなかった。ただし、動物実験において認められた所見を記載した上で、適切な避妊を行うよう指導する必要があること、及び妊娠した場合の胎児に対する危険性を患者に説明する必要があることについて、添付文書を用いて注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

胚・胎児発生に関する試験において催奇形性が認められたこと、及び胚胎児に対する無毒性量における曝露量が臨床曝露量を下回ったこと（「＜提出された資料の概略＞（5）2）

ラット雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験」の項参照)を考慮すると、臨床用量での胚・胎児への危険性が高いと考えることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌として設定する必要があると判断した。

4. 臨床に関する資料

ダブラフェニブメシル酸塩（以下、「本薬」）の投与量は、遊離塩基換算量で記載する。

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬の経口製剤として、ゼラチンカプセル剤及びヒプロメロース（以下、「HPMC」）カプセル剤があり、両製剤を用いて、薬物動態（以下、「PK」）等が検討された（下表）。HPMCカプセル剤 50mg 及び 75mg の製剤間の処方変更水準は「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 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）の「A 水準」に相当し、当該製剤間での生物学的同等性は溶出試験により確認されている。なお、市販予定製剤は、臨床試験で使用された HPMC カプセル剤 50mg 及び同 75mg と同一の処方である。

各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
ゼラチンカプセル剤 (1、5、25、50、75 及び 100mg)	海外第 I 相試験 (BRF112680 試験及び BRF113468 試験 ^{*1})、海外第 I / II 相試験 (BRF113220 試験 ^{*2})、海外第 II 相試験 (BRF113710 試験)
HPMC カプセル剤 (50 及び 75mg)	国内第 I 相試験 (BRF116056 試験)、国内第 I / II 相試験 (MEK116885 試験)、海外第 I 相試験 (BRF113468 試験 ^{*1} 、BRF113479 試験及び BRF113771 試験)、海外第 I / II 相試験 (BRF113220 試験 ^{*2})、海外第 II 相試験 (BRF113929 試験)、海外第 III 相試験 (BRF113683 試験、MEK115306 試験及び MEK116513 試験)

*1：本薬の PK に及ぼす食事の影響の検討では、HPMC カプセル剤が使用された。*2：本薬単独による反復投与時と本薬とトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物との併用による反復投与時の PK の比較検討では HPMC カプセル剤が使用された。その他の検討ではゼラチンカプセル剤が使用され、一部の患者では、投与期間中に HPMC カプセル剤 50mg に変更された。

（1）分析法

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

各臨床試験で使用された検査法

検査法	試験名
LSI メディサイエンス社のダイレクトシーケンス法	国内第 I 相試験 (BRF116056 試験)、国内第 I / II 相試験 (MEK116885 試験 (第 I 相パート))
Response Genetics 社の対立遺伝子特異的 PCR 法	海外第 II 相試験 (BRF113929 試験、BRF113710 試験)、海外第 III 相試験 (BRF113683 試験)
シスメックス・バイオメリュー社の「THxID BRAF キット」を用いたリアルタイム PCR 法	国内第 I / II 相試験 (MEK116885 試験 (第 II 相パート))、海外第 III 相試験 (MEK115306 試験、MEK116513 試験)
検査法を特定せず実施	海外第 I 相試験 (BRF112680 試験、BRF113468 試験、BRF113479 試験、BRF113771 試験)、海外第 I / II 相試験 (BRF113220 試験)

PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

(2) 定量法

ヒト血漿及び尿中における本薬並びに本薬の主要な代謝物である M4（カルボン酸体）、M7（水酸化体）及び M8（脱メチル体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、血漿及び尿中のいずれにおいても本薬、並びに本薬の代謝物 M4、M7 及び M8 の定量下限値は、それぞれ 1、5、1 及び 1ng/mL であった。

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1 : BRF113479 試験<2011 年 6 月～2011 年 9 月>)

BRAF V600 変異を有する固形癌患者 4 例を対象に、本薬の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 150mg を単回経口投与し、経口投与 1.75 時間後に ^{14}C 標識した本薬（以下、「 ^{14}C 標識本薬」）0.05mg を単回静脈内投与することとされた。

その結果、本薬の AUC_{inf} から算出した絶対的 BA [90%信頼区間（以下、「CI」）] (%) は 94.5 [81.3, 109.7] であった。絶対的 BA が高値を示したこと、及び静脈内投与時の本薬の血液クリアランス（以下、「CL」）（約 24.0L/h*）は肝血流量（約 81L/h）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して低値を示したことから、本薬の代謝における肝初回通過効果の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

*：本薬の血漿 CL (12.0L/h) 及びヒトにおける本薬の血液/血漿比（約 0.5）（「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照）に基づき算出。

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1 : BRF113468 試験<2010 年 10 月～2011 年 5 月>)

BRAF V600 変異を有する固形癌患者 14 例（PK 解析対象は 14 例）を対象に、本薬の PK に及ぼす粒子径の影響の検討を目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、微粉化原薬によるゼラチンカプセル剤及び非微粉化原薬によるゼラチンカプセル剤を用いて、本薬 150mg を空腹時（一晚絶食後の本薬投与、本薬投与後 4 時間絶食）に単回経口投与することとされた。

微粉化原薬によるゼラチンカプセル剤と比較して非微粉化原薬によるゼラチンカプセル剤で、本薬の t_{max} が遅延した。また、微粉化原薬によるゼラチンカプセル剤に対する非微粉化原薬によるゼラチンカプセル剤における、本薬の C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 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、BRAF V600 変異を有する固形癌患者 14 例（PK 解析対象は 14 例）を対象に、食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬（HPMC カプセル剤）150mg を空腹時（一晚絶食後に本薬を投与し、本薬投与後 4 時間絶食）又は高脂肪・高カロリー食（総カロリー 1,020kcal のうち脂質 51～66%）摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、1 期と 2 期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

本薬の t_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して高脂肪・高カロリー食後投与で遅延し、また、空腹時投与に対する高脂肪・高カロリー食後投与における本薬の C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90% CI] は、それぞれ 0.49 [0.35, 0.69]、0.70 [0.58, 0.85] 及び 0.69 [0.57, 0.85] であった（下表）。当該結果が得られた理由について、①食事摂取により胃内容排泄速度が低下し、吸収部位への本薬の到達が遅れたため、本薬の吸収速度が低下し、血漿中本薬濃度の上昇が緩やかになったこと、及び②食事摂取により胃内 pH が上昇し、本薬の溶解度が低下することで BA が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

上記の空腹時投与における検討の結果、微粉化原薬によるゼラチンカプセル剤に対する HPMC カプセル剤における本薬の C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.02 [1.42, 2.87]、1.81 [1.36, 2.41] 及び 1.80 [1.32, 2.46] であった。

空腹時又は食後投与した際の本薬のPKパラメータ

投与条件	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (μg・h/mL)	AUC _{inf} (μg・h/mL)
空腹時	2.16 (56)	2.0 (1.0, 4.0)	8.4 (113) ^{*2}	11.8 (49)	12.1 (49) ^{*2}
高脂肪・高カロリー食後	1.07 (50)	6.0 (2.0, 10.0)	10.6 (104) ^{*2}	8.33 (41)	8.47 (43)

n=14、幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=13

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

BRF113468 試験の結果、本薬の曝露量は食事摂取により低下することが示唆されたこと（「<提出された資料の概略>（4）海外第Ⅰ相試験」の項参照）、及び海外第Ⅲ相試験（BRF113683 試験及び MEK115306 試験）等において、本薬の投与時期を「食事の1時間前又は食事の2時間後」と規定することにより、本薬の有効性及び安全性が示された。したがって、本薬は食事の1時間前から食後2時間までの間の投与を避ける必要がある旨を、添付文書を用いて、医療現場に適切に注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響について

機構は、プロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）の投与等に伴う胃内pHの上昇が、本薬のPKに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の溶解度は、pHにより変化することから、低胃酸状態、PPIの投与等に伴う胃内pHの上昇により本薬のPKが影響を受ける可能性はあると考える。また、空腹時投与と比較して食後投与により本薬の血漿中濃度の低下が認められており（「<提出された資料の概略>（4）海外第Ⅰ相試験」の項参照）、その一因として、食事摂取による胃内pHの上昇により本薬の溶解度が低下したことが考えられる。したがって、添付文書等を用いて、胃内pHに影響を及ぼす薬剤との併用に関する注意喚起を行う予定である。なお、本薬のPKに及ぼすPPI（ラベプラゾールナトリウム）併用投与の影響を検討することを目的とした臨床試験（200072 試験）が実施中であり、2014年第Ⅳ四半期に成績が得られる予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。また、200072 試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供することが適切であると考ええる。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

がん患者における本薬のPKは、本薬単独投与時及び本薬とTRA、ケトコナゾール及びゲムフィブロジルとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラム及びワルファリンナトリウム（以下、「ワルファリン」）のPKに及ぼす本薬の影響が検討された。

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相試験（5.3.5.2：BRF116056 試験<2012年5月～実施中[データカットオフ：2014年8月1日]>）

BRAF V600変異を有する固形癌患者12例（PK解析対象は12例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬75、100又は150mgを空腹時に単回経口投与し、6日間休薬した後、本薬75、100又は150mgを1日2回（以下、「BID」）、反復経口投与することとされ、血漿中本薬並びに本薬の代謝物（M4、M7

及びM8) 濃度が検討された (下表)。

本薬75、100及び150mg単回投与時のCL/F (幾何平均値) は、それぞれ14.0、8.1及び14.5L/hであった。単回投与時において、本薬の曝露量は用量比を下回って増加した。当該結果が認められた理由について、海外第Ⅰ相試験 (BRF112680試験) において、用量比例性が認められたこと (「(2) 1) 海外第Ⅰ相試験」の項参照) を考慮すると、個体間変動による影響であると考えられる、と申請者は説明している。また、いずれの用量においても単回投与時と比較して反復投与時で、本薬のAUC_{0-12h}が低値を示した理由について、本薬が主にシトクロムP450 (以下、「CYP」) 3A4により代謝されること (「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro*代謝」の項参照) 及び本薬はCYP3A誘導作用を有すること (「(3) 1) ミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項参照) を考慮すると、本薬による代謝酵素の自己誘導が示唆される、と申請者は説明している。

本薬及び本薬の代謝物 (M4、M7及びM8) のPKパラメータ

測定日	投与量 (mg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
単回投与後	75	本薬	1,390 (29.9)	4.0 (3.0, 4.0)	5,374 (35.1)	4,628 (35.6)	15.2 (2140)
		M4	2,785 (38.6)	8.0 (8.0, 9.9)	75,073 (34.9)	18,419 (49.9)	21.7 (10.2)
		M7	705 (28.7)	4.0 (4.0, 4.0)	4,357 (15.5)	3,715 (18.7)	7.5 (176)
		M8	55.7 (45.1)	24.1 (24.0, 47.8)	2,383 (40.3)	133 (42.1)	29.2 (63.0)
	100	本薬	3,806 (32.2)	1.0 (0.9, 2.0)	12,275 (43.6)	11,417 (42.9)	13.1 (55.4)
		M4	3,937 (27.5)	10.0 (6.1, 11.7)	102,250 (40.9)	30,164 (18.6)	19.3 (31.0)
		M7	1,542 (33.7)	2.9 (1.6, 4.0)	9,458 (56.1)	7,829 (49.1)	12.1 (51.6)
		M8	147 (42.9)	23.9 (23.9, 24.8)	6,242 (26.2)	266 (48.9)	20.0 (55.0)
	150	本薬	2,412 (40.1)	2.5 (1.0, 4.0)	10,369 (31.4) ^{*2}	9,239 (29.3)	5.1 (47.0) ^{*2}
		M4	4,064 (49.0)	8.0 (8.0, 10.0)	100,304 (54.5)	29,624 (57.6)	21.4 (43.7)
		M7	1,255 (47.3)	4.0 (1.9, 6.0)	7,749 (36.6)	6,516 (39.9)	10.8 (213)
		M8	119 (52.1)	24.0 (10.0, 24.1)	5,120 (41.1)	287 (113.1)	22.0 (42.3)
反復投与 21日目	75	本薬	1,429 (75.5)	3.0 (1.5, 4.0)	—	2,852 (41.5)	—
		M4	7,316 (21.1)	6.0 (4.0, 6.0)	—	65,215 (26.9)	—
		M7	944 (37.3)	3.0 (1.5, 4.0)	—	2,549 (9.8)	—
		M8	356 (122)	2.0 (0, 10.0)	—	2,472 (47.9)	—
	100	本薬	2,899 (22.1)	1.0 (0.9, 2.0)	—	6,017 (17.3)	—
		M4	9,881 (41.8)	2.9 (2.8, 4.2)	—	85,211 (52.9)	—
		M7	1,423 (41.3)	1.0 (0.9, 2.0)	—	4,384 (32.1)	—
		M8	515 (31.2)	3.8 (2.8, 4.2)	—	3,942 (34.2)	—
	150	本薬	2,083 (37.0)	1.5 (1.0, 3.0)	—	5,902 (33.3)	—
		M4	9,309 (29.3)	4.0 (3.1, 6.0)	—	84,090 (29.5)	—
		M7	1,184 (46.8)	3.0 (1.0, 4.0)	—	4,462 (35.0)	—
		M8	556 (58.7)	4.0 (3.1, 12.1)	—	4,410 (55.7)	—

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

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

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

本薬及び TRA の血漿中トラフ濃度 (以下、「C_{min}」) (幾何平均値) を検討した結果、投与 3 週目から 24 週目において、それぞれ 78.1～121.85 及び 13.5～14.5ng/mL と概ね一定であり、いずれも投与 3 週目に定常状態に達すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬及び本薬の代謝物（M4、M7及びM8）のPKパラメータ

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

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

TRA の PK パラメータ

測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1 日目	7.82 (112)	1.0 (0.9, 23.8)	376 (23.1) ^{*2}	82.5 (23.1) ^{*2}	82.9 (46.8) ^{*2}
21 日目	32.5 (20.2)	1.2 (0.9, 5.9)	—	448 (25.5)	—

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

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験（5.3.3.2：BRF113463 試験＜2011 年 1 月～2011 年 4 月＞）

BRAF V600変異を有する固形癌患者4例（PK解析対象は4例）を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は¹⁴C標識本薬95mgを含む懸濁液を空腹時に単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度、並びに血漿中本薬及び代謝物（M4、M7及びM8）濃度が検討された。

血漿及び血液中における放射能、並びに血漿中における本薬及び本薬の代謝物のPKパラメータは下表のとおりであった。投与216時間後までの放射能の血液/血漿濃度比は投与後0.48～0.69で推移した。本薬のAUC_{inf}は血漿中放射能のAUC_{inf}の約11%であった。血漿中において、本薬の代謝物では、M4が最も多く、血漿中放射能の約54%であった。投与10日後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%、以下、同様）はそれぞれ22.7及び71.1%であった。

本薬、本薬の代謝物及び放射能のPKパラメータ

測定対象	測定試料	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
放射能	血液	1,616 (27) ^{*2}	5.0 (2.0, 8.0)	37,028 (53) ^{*3}	20.8 (56)
	血漿	2,364 (18) ^{*2}	3.0 (2.0, 8.0)	59,447 (48) ^{*3}	26.4 (44)
本薬	血漿	1,662 (31)	1.0 (0.6, 2.0)	6,535 (28)	5.3 (28)
M4	血漿	1,283 (23)	10.0 (6.1, 12.0)	33,948 (57)	17.5 (36)
M7	血漿	666 (29)	3.0 (2.0, 4.0)	5,022 (31)	5.7 (34)
M8	血漿	36 (87)	30.0 (12.0, 36.0)	1,674 (59)	20.4 (21)

n=4、幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：ng/g、*3：ng・h/g

2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1：BRF113683 試験＜2011 年 2 月～実施中 [2011 年 12 月 19 日 データカットオフ]＞）

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 187 例（PK 解析対象は 183 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 150mg BID を反復経口投与することとされ、血漿中本薬及び本薬の代謝物（M4、M7 及び M8）濃度が検討された。

投与 6 週目における本薬及び本薬の代謝物の PK パラメータは下表のとおりであった。

投与3週目から投与24週目までの本薬、M4、M7及びM8のC_{min}は、それぞれ30～49、2,856～3,562、48～67及び282～316 ng/mLであり、概ね一定であった、と申請者は説明している。

本薬及び本薬の代謝物のPKパラメータ

測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	C _{min} (ng/mL)
本薬	1,478 (37)	1.9 (0.9, 6.0)	4,341 (38)	26.1 (119)
M4	6,153 (33)	5.9 (2.0, 8.0)	51,485 (39)	2,805 (46)
M7	1,009 (36)	2.0 (1.0, 6.0)	4,067 (38)	46.3 (124)
M8	347 (40)	4.0 (0, 8.0)	3,068 (35)	235 (45)

n=17、幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）

3) 海外第I相試験（5.3.5.2：BRF112680試験＜2009年5月～2012年3月＞）

BRAF変異を有する固形癌患者114例（PK解析対象は114例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量漸増期においては、本薬12mg QD、35mg QD、35mg BID、70mg BID、100mg BID、100mg 1日3回（以下、「TID」）、150mg BID、200mg BID、300mg BID又は75/150mg BID*を反復経口投与することとされ、拡大期においては、本薬50又は150mg BIDを反復経口投与するとされ、血漿及び尿中における本薬及び本薬の代謝物濃度が検討された。

用量漸増期におけるPKパラメータは下表のとおりであった。検討されたいずれの用量においても、本薬の蓄積性は認められなかった。単回投与時では検討された用量範囲において、本薬のC_{max}及びAUCは概ね用量比例性を示した一方で、反復投与時では、本薬のC_{max}及びAUCは用量比を下回って増加した。当該結果が認められた理由について、本薬が主にCYP3A4により代謝されること（「3.（ii）＜提出された資料の概略＞（3）1）*in vitro*代謝」の項参照）及び本薬にCYP3A誘導作用を有すること（「（3）1）ミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項参照）を考慮すると、低用量と比較して高用量で、CYP3A4がより強く誘導されたことに起因すると考える、と申請者は説明している。本薬200mg BID投与15日目の尿中において、未変化体は認められず、最も高濃度の代謝物はM4であった。

*：15日目までは75mg BID反復投与で、その後150mg BIDに増量可能であった。

本薬のPKパラメータ

用法・用量	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
12mg QD	1 日目	1	37.5	4.0	—	—
	8 日目	1	34.7	4.0	429	—
35mg QD	1 日目	3 ^{*3}	349 (7.1)	2.0 (1.0, 3.0)	1,658、1,704 ^{*10}	6.2、6.9 ^{*10}
	8 日目	3	339 (54.5)	3.0 (1.0, 3.0)	1,515 (18.3)	—
35mg BID	1 日目	4 ^{*4}	254 (51.8)	2.0 (1.0, 3.0)	1,247 (27.7)	5.2 (30.2)
	8 日目	7	280 (55.4)	2.0 (1.0, 6.0)	1,038 (45.7) ^{*11}	—
	15 日目	1	182	2.1	492	—
70mg BID	1 日目	4 ^{*5}	611 (28.9)	1.0 (1.0, 3.0)	2,736 (23.2)	6.2 (32.7)
	8 日目	12	528 (53.7)	1.8 (0, 3.0)	2,045 (31.7) ^{*12}	—
	15 日目	1	404	3.0	1,669	—
75mg BID	1 日目	6	665 (56.7)	2.5 (1.0, 4.0)	3,821 (55.2) ^{*13}	6.8 (31.8) ^{*13}
	15 日目	6	583 (39.9)	2.0 (1.0, 3.0)	2,062 (29.7)	—
100mg BID	1 日目	6 ^{*6}	484 (106)	1.6 (0.5, 8.0)	4,668 (43.5) ^{*14}	4.0 (23.1) ^{*14}
	8 日目	10	763 (44.8)	2.0 (0.5, 4.0)	2,646 (37.8)	—
100mg TID	1 日目	6 ^{*7}	900 (38.2)	2.0 (1.9, 6.0)	4,462 (39.2)	6.1 (26.3)
	8 日目	12	854 (58.9)	2.0 (0.5, 2.1)	2,568 (45.9)	—
	15 日目	2	406、421	2.0、2.0	1,224、2,630	—
150mg BID	1 日目	11 ^{*8}	986 (73.2)	2.0 (1.0, 10.0)	4,943 (36.7) ^{*15}	5.0 (28.1) ^{*15}
	8 日目	11	1,353 (57.1)	2.0 (1.0, 2.2)	4,189 (47.2)	—
	15 日目	7	806 (95.1)	1.8 (1.0, 3.0)	2,619 (76.7)	—
200mg BID	1 日目	7 ^{*9}	1,508 (71.6)	2.0 (1.0, 2.1)	8,164 (51.7) ^{*13}	6.5 (33.2) ^{*13}
	8 日目	2	1,824、2,439	2.0、2.9	5,369、6,134	—
	15 日目	15	850 (54.2)	2.0 (0.9, 4.0)	2,994 (51.1)	—
300mg BID	1 日目	8	1,456 (121)	2.0 (1.0, 8.0)	9,980 (47.0) ^{*13}	5.1 (33.1) ^{*13}
	15 日目	6	1,126 (81.1)	1.5 (1.0, 3.0)	3,744 (56.9)	—

幾何平均値（変動係数%）（n=1 又は 2 の場合は個別値）、—：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：1 日目及び 8 又は 15 日目について、それぞれ AUC_{inf}及び AUC_τ、*3：1 例をパラメータの算出から除外、*4：5 例をパラメータの算出から除外、*5：10 例をパラメータの算出から除外、*6：4 例をパラメータの算出から除外、*7：14 例をパラメータの算出から除外、*8：9 例をパラメータの算出から除外、*9：13 例をパラメータの算出から除外、*10：n=2、*11：n=6、*12：n=11、*13：n=5、*14：n=3、*15：n=7

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

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

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

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

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

ばさなかった、と申請者は説明している。

本薬及び本薬の代謝物の PK パラメータ

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

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

TRA の PK パラメータ

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

幾何平均値 (変動係数%)、*: 中央値 (範囲)

(3) 薬物相互作用試験

1) ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (5.3.5.2: BRF112680 試験<2009 年 5 月~2012 年 3 月>)

BRAF 変異を有する固形癌患者 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、ミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 1 回 150mg BID を第 2~16 日目に経口投与するとともに、第

1 及び 16 日目にミダゾラム 3mg を単回経口投与することとされ、ミダゾラムの PK が検討された。

ミダゾラム単独投与時（第 1 日目）に対する本薬とミダゾラムとの併用投与時（第 16 日目）における、ミダゾラムの $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.39 [0.24, 0.63] 及び 0.26 [0.21, 0.32] であった。

以上より、本薬は臨床使用時に CYP3A を誘導することが示唆されたことから、CYP3A で代謝される薬剤との併用に対する注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

2) ワルファリンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4 : BRF113771 試験<2011 年 7 月～2012 年 11 月>）

BRAF 変異を有する固形癌患者 14 例（PK 解析対象は 14 例）を対象に、ワルファリン（S 体：CYP2C9 基質、R 体：CYP3A 及び 1A2 基質）の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 1 回 150mg BID を第 8～29 日目に経口投与するとともに、第 1 及び 22 日目にワルファリン 15mg を単回経口投与することとされ、ワルファリンの PK が検討された。

ワルファリン単独投与時（第 1 日目）に対する本薬とワルファリンとの併用投与時（第 22 日目）における、ワルファリン S 体の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.18 [1.02, 1.37] 及び 0.63 [0.59, 0.68] であり、ワルファリン R 体の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.19 [1.08, 1.31] 及び 0.67 [0.62, 0.71] であった。

以上より、本薬は臨床使用時において CYP2C9 を誘導することが示唆されたこと、及び *in vitro* において本薬は CYP1A2 の誘導作用を有さないことが示されていること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 2) 酵素誘導」の項参照）から、CYP2C9 で代謝される薬剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

3) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（5.3.3.4 : BRF113771 試験<2011 年 7 月～2012 年 11 月>）

BRAF 変異を有する固形癌患者 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 1 回 75mg BID を第 1～22 日目に経口投与するとともに、ケトコナゾール 1 回 400mg QD を第 19～22 日目に経口投与することとされ、本薬の PK が検討された。

本薬単独投与時（第 18 日目）に対する本薬とケトコナゾールとの併用投与時（第 22 日目）における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.33 [1.14, 1.55] 及び 1.71 [1.55, 1.90] であった。

以上より、CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が上昇することが示されたことから、本薬と CYP3A 阻害剤の併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

4) ゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験（5.3.3.4 : BRF113771 試験<2011 年 7 月～2012 年 11 月>）

BRAF 変異を有する固形癌患者 17 例（PK 解析対象は 17 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害剤）の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された（下表）。

用法・用量は、本薬 1 回 75mg BID を第 1～22 日目に経口投与するとともに、ゲムフィブロジル 1 回 600mg BID を第 19～22 日目に経口投与することとされ、本薬の PK が検討された。

その結果、本薬単独投与時（第 18 日目）に対する本薬とゲムフィブロジルとの併用投与時（第 22 日目）における、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それ

ぞれ 0.98 [0.75, 1.29] 及び 1.47 [1.20, 1.80] であった。

以上より、CYP2C8 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が上昇することが示されたことから、本薬と CYP2C8 阻害剤の併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

(4) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

申請者は、以下の点を踏まえると、本薬及び本薬の代謝物が QT 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。なお、本薬投与による QT/QTc 間隔延長の発現リスクについては、海外第 I 相試験 (BRF112680 試験) 及び国内第 I / II 相試験 (BRF116056 試験) 以外の臨床試験における QT/QTc 間隔延長の発現状況等も確認し、「(iii) < 審査の概略 > (3) 9) ④ QT/QTc 間隔延長」の項に記載する。

- 海外第 I 相試験 (BRF112680 試験) において、本薬の曝露量と集団固有の補正べき数の推定値 (0.399) で補正した QT 間隔 (以下、「QTcP」) との間に明確な関連は認められなかったこと。また、本薬 150mg BID 投与時の本薬、M4、M7 及び M8 の C_{max} における推定された QTcP の変化量 (中央値 [90%CI]) はそれぞれ 0.2 [-1.7, 1.9]、5.0 [2.8, 7.8]、3.0 [1.4, 5.1] 及び 5.5 [3.7, 7.5] msec であり、90%CI の上限はいずれも 10msec 未満であったこと。
- 国内第 I / II 相試験 (BRF116056 試験) において、本薬及び M7 の曝露量と Bazett の補正式で補正した QT 間隔 (以下、「QTcB」) との間に明確な関連は認められなかった。また、M4 及び M8 については曝露量の増加に伴い QTcB が延長する傾向が認められたものの、本薬 150mg BID 投与時の本薬、M4、M7 及び M8 の C_{max} における推定された QTcB の変化量はそれぞれ -8.4、8.3、-6.0 及び 9.1 msec であり、いずれも 10msec 未満であったこと。

(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

海外臨床試験 (BRF112680 試験、BRF113710 試験、BRF113929 試験及び BRF113683 試験) で得られた本薬の PK データ (595 例、3,787 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.2.0) (以下、「本薬単独投与時の PPK 解析」)。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程及び吸収の遅延を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL/F、みかけの中心コンパートメント分布容積 (以下、「Vc/F」)、みかけの末梢コンパートメント分布容積 (以下、「Vp/F」)、みかけのコンパートメント間クリアランス (以下、「Q/F」)、相対的 BA (以下、「F」)、及び吸収速度定数 (以下、「Ka」) に対する下表の共変量の影響が検討された。

検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL/F	体重、性別、年齢、肝機能障害*1、腎機能障害*2、CYP3A 阻害剤の併用、CYP3A 誘導薬の併用、カプセルの種類
Vc/F	体重、性別
Vp/F、Q/F	体重
F、Ka	カプセルの種類

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

その結果、CL/F に対する有意な共変量として、体重及び性別が選択された。また、体重は Vc/F 及び Q/F に対しても、有意な共変量として選択され、カプセルの種類は BA に対する有意な共変量として選択された。申請者は、当該結果を踏まえ、体重、性別及びカプセルの種類が本薬の PK に及ぼす影響について、それぞれ以下のように説明している。

- 体重が 50、80、110 及び 140kg の男性患者における定常状態の C_{max} 並びに AUC_{0-12h} は

それぞれ 1,576、1,324、1,175 及び 1,072ng/mL 並びに 5,115、4,378、3,940 及び 3,638ng・h/mL と推定され、体重間における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12h} の差異は、CL/F の個体間変動（変動係数 59%）の範囲内であったことから、体重が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える。

- 女性に本薬を投与した際の CL/F は男性に本薬を投与した際の CL/F よりも 9%低値を示すことが推定されたが、最終モデルにおける CL/F の個体間変動（変動係数%）が 59%であることを考慮すると、性別が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考える。
- ゼラチンカプセル剤投与時の本薬の F は HPMC カプセル剤投与時の 55.5%と推定され、海外第 I 相試験（BRF113468）においてゼラチンカプセル剤投与時に対する HPMC カプセル剤投与時における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比がそれぞれ 2.02 及び 1.80 であったこと（「(i) <提出された資料の概略> (4) 海外第 I 相試験」の項参照）と概ね一致しており、カプセルの種類は本薬の PK に影響を及ぼすと考える。

また、海外臨床試験（BRF112680 試験、BRF113710 試験、BRF113929 試験及び BRF113683 試験）で得られた本薬及び本薬の代謝物の PK データ（380 例、1,128 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version VII）。

本解析では、本薬、M4、M7 及び M8 の投与前濃度*に対する体重、性別、腎機能障害、肝機能障害、CYP3A 阻害剤の併用、CYP3A 誘導薬の併用及びカプセルの種類の影響が検討された。

*：投与後 6～18 時間後が投与前濃度として取り扱われた。

その結果、①体重、②年齢、③カプセルの種類、④CYP3A 誘導薬の併用及び⑤CYP3A 阻害薬の併用は、それぞれ①M7 及び M8、②M4 及び M8、③M4 及び M8、④M4 並びに⑤本薬及び M7 の投与前濃度に対する有意な共変量として選択された。当該結果について、申請者は以下のように説明している。

- 体重は M7 の投与前濃度と正の相関が認められた一方で、体重は M8 の投与前濃度と負の相関が認められた。当該機序について、上記の本薬単独投与時の PPK 解析と同様に、本薬の CL/F に体重の影響が示唆されていることに起因すると考える。
- 年齢が 75 歳超の患者では、75 歳以下の患者と比較して M7 及び M8 の投与前濃度がそれぞれ 41 及び 42%高値を示すことが推定された。当該機序について、加齢に伴う肝臓容積及び肝血流量の低下（Current Drug Metabolism 2011; 12: 601-10）に起因する可能性があると考ええる。
- ゼラチンカプセル剤投与時の M4 及び M8 の投与前濃度は、HPMC カプセル投与時と比較して、それぞれ 12 及び 19%低下することが推定され、カプセルの種類は本薬の代謝物の PK に影響を及ぼすと考える。
- CYP3A 誘導薬の併用により M4 の投与前濃度は 14%低下することが推定され、CYP3A 阻害薬の併用により本薬及び M7 の投与前濃度は非併用時と比較してそれぞれ 23 及び 31%上昇することが推定された。当該機序について、本薬及び M7 の代謝に CYP3A4 が関与すること（「3 (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）に起因すると考える。

海外臨床試験（BRF113220 試験）で得られた本薬（349 例、2,405 測定時点）及び TRA（295 例、1,513 測定時点）の PK データを、本薬及び TRA のそれぞれの単独投与時の PPK 解析に用いた PK データと併合し、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.2.0）（以下、「本薬/TRA 投与時の PPK 解析」）。当該 PPK 解析では、本薬及び TRA のそれぞれの単独投与時の PPK 解析で構築されたモデル（「平成 27 年 11 月 13 日付け審査報告（1）メキニスト錠 0.5mg、同錠 2mg」参照）が

使用された。

本解析では、本薬及び TRA の PK に対する体重、性別、腎機能障害、肝機能障害、CYP3A 阻害剤の併用、CYP3A 誘導剤の併用及びカプセルの種類の影響が検討された。

その結果、①体重並びに②性別が、それぞれ本薬の①CL/F、Vc/F 及び Q/F 並びに②CL/F に対する有意な共変量として選択された。しかしながら、選択された共変量は、上記の本薬単独投与時の PPK 解析と一致し、選択された共変量が本薬及び TRA の PK に及ぼす影響は小さいと考えられた、と申請者は説明している。

(6) 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。なお、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした海外臨床試験 (BRF115947 試験) が医師主導治験として実施中であり、20 年第 Ⅳ 半期に成績が得られる予定である。

- BRF113463 試験の結果、本薬及び本薬の代謝物の尿中排泄率 (放射能に対する%) は 22.7% であり (「(2) 1) 海外第 I 相試験」の項参照)、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること。
- 本薬の絶対的 BA は 94.5% であったこと (「(i) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照)。
- 本薬の PPK 解析において、軽度及び中等度の腎機能障害患者がそれぞれ 233 例及び 30 例 (それぞれ全体の 39.2 及び 5.0%) 解析対象に含まれたものの、腎機能障害は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかったこと (「(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。

(7) 本薬単独投与時の曝露量と有効性及び安全性の関連

海外第 I 相試験 (BRF112680 試験)、海外第 II 相試験 (BRF113710 試験及び BRF113629 試験) 及び海外第 III 相試験 (BRF113683 試験) から得られたデータに基づき、本薬の定常状態の平均血漿中濃度 (以下、「 C_{avg} 」) 及び本薬の代謝物 (M4、M7 及び M8) の C_{min} と有効性及び安全性の関連が検討された。なお、当該検討に用いられた C_{avg} の個別値は、本薬単独投与時の PPK 解析 (「(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) を用いて推定された AUC_{tau} を投与間隔で除すことで算出された。

1) 曝露量と有効性との関連

海外第 II 相試験 (BRF113710 試験) 及び海外第 III 相試験 (BRF113683 試験) における本薬の C_{avg} 及び本薬の代謝物の C_{min} と無増悪生存期間 (以下、「PFS」) との関連について、Cox 比例ハザード回帰分析を用いて検討された。その結果、本薬及び本薬の代謝物の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

海外第 I 相試験 (BRF112680 試験)、海外第 II 相試験 (BRF113710 試験) 及び海外第 III 相試験 (BRF113683 試験) における本薬の C_{avg} と奏効率 (初回判定時及び効果確定時) との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の上昇に伴い奏効率が増加することが示唆され、 E_{max} モデルでの E_{max} の 50% となる C_{avg} は、初回判定時及び効果確定時の奏効率について、それぞれ 68.9 及び 77.4ng/mL であった。

2) 曝露量と安全性との関連

海外第 I 相試験 (BRF112680 試験)、海外第 II 相試験 (BRF113710 試験及び BRF113629 試験) 及び海外第 III 相試験 (BRF113683 試験) における本薬の C_{avg} 及び本薬の代謝物の C_{min} と当該臨床試験において発現率が高かった有害事象である過角化、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 (以下、「PPES」) の発現率との関連について、それぞれ検討された。その結果、発熱及び PPES は本薬及び M7 の曝露量の上昇に伴い発現

率が増加することが示唆された。その他の有害事象について、本薬の C_{avg} 及び本薬の代謝物の C_{min} と明確な関連は認められなかった。

(8) 本薬/TRA 投与時の曝露量と有効性及び安全性の関連

海外第Ⅲ相試験 (MEK115306 試験) から得られたデータに基づき、本薬と TRA との併用投与時における、本薬の C_{avg} 、代謝物 (M4、M7 及び M8) の C_{min} 及び TRA の C_{min} と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた C_{avg} 及び C_{min} の個別値は、上記の本薬/TRA 投与時の PPK 解析 (「(5) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) を用いて推定された。

1) 曝露量と有効性との関連

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

2) 曝露量と安全性との関連

本薬の C_{avg} 、代謝物 (M4、M7 及び M8) の C_{min} 及び TRA の C_{min} の四分位点で 4 群に分割し、曝露量と発熱の発現率との関連について検討された。その結果、発熱の発現率は、本薬、M7 及び TRA の曝露量の上昇に伴って増加することが示唆された。

(9) PK の国内外差について

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

- 海外第Ⅰ相試験 (BRF113220 試験)、海外第Ⅰ相試験 (BRF113468 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (BRF116056) で得られた本薬を空腹時に単回経口投与した際の本薬及び代謝物 (M4、M7 及び M8) の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (「(i) <提出された資料の概略> (4) 海外第Ⅰ相試験」、「(1) 1) 国内第Ⅰ相試験」及び「(2) 4) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照)。
- 海外第Ⅰ相試験 (BRF113220 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (BRF116056 試験) で得られた本薬 75 又は 150mg BID を反復経口投与した際の本薬及び代謝物 (M4、M7 及び M8) の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと (「(1) 1) 国内第Ⅰ相試験」及び「(2) 4) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照)。
- 海外第Ⅰ相試験 (BRF113220 試験) 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (MEK116885 試験) の結果、臨床試験間で本薬 150mg 及び TRA 2mg 併用投与時の本薬、代謝物 (M4、M7 及び M8) 及び TRA の PK に明確な差異は認められなかったこと (「(1) 2) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験」及び「(2) 4) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照)。

<審査の概略>

(1) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

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

下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える。しかしながら、本薬の代謝には CYP3A4 及び 2C8 が関与することが示されていること (「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照)、並びに本薬は主に糞中に排泄されること (「<提出された資料の概略> (2) 1) 海外第Ⅰ相試験」の項参照) から、肝機能障害により本薬及び本薬の代謝物の PK が影響を受ける可能性がある。また、中等度及び重度の肝機能障害患者への本薬の投与経験が限られていることも考慮すると、

肝機能障害患者に対して本薬を投与する際には注意が必要である。なお、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした海外臨床試験（BRF115947 試験）が医師主導治験として実施中であり、20 年第 四半期に成績が得られる予定である。

- 本薬の PPK 解析において、軽度及び中等度の肝機能障害患者がそれぞれ 65 例及び 3 例（それぞれ全体の 10.9 及び 0.5%）解析対象に含まれたものの、肝機能障害は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかったこと（「＜提出された資料の概略＞（5）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。
- 臨床試験において、軽度の肝機能障害患者に対しては、肝機能正常患者と比較して有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、実施中の BRF115947 試験の成績については、得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（2）本薬と TRA との薬物動態学的相互作用について

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

- 海外第 I / II 相試験（BRF113220 試験）において、本薬/TRA は本薬の PK に影響を及ぼさなかったこと（「＜提出された資料の概略＞（2）4）海外第 I / II 相試験」の項参照）。
- 海外第 I / II 相試験（BRF113220 試験）及び国内第 I / II 相試験（MEK116885 試験）における本薬（150mg BID）/TRA（2mg QD）群と、海外第 I 相試験（MEK111054 試験）及び国内第 I 相試験（MEK114784 試験）における TRA（2mg QD）群との間で TRA の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（「＜提出された資料の概略＞（1）2）国内第 I / II 相試験」及び「＜提出された資料の概略＞（2）4）海外第 I / II 相試験」の項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I / II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 4 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 3 試験の計 10 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第 I 相試験 1 試験、第 I / II 相試験 1 試験及び第 II 相試験 2 試験の計 4 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	BRF116056	I	BRAF V600 変異を有する固形癌患者	12	本薬 75、100 又は 150mg BID 経口投与	安全性 有効性 PK
	国内	MEK116885	I / II	BRAF V600 変異を有する固形癌及び根治切除不能な悪性黒色腫患者	12 I 相：6 II 相：6	本薬 150 mg BID 及び TRA 2mg QD 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	BRF113479	I	BRAF V600 変異を有する固形癌患者	4	本薬 150mg 単回経口投与及び ¹⁴ C 標識本薬 0.05mg 単回静脈内投与	PK 安全性
	海外	BRF113468	I	BRAF V600 変異を有する固形癌患者	28	空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に本薬（ゼラチンカプセル又は HPMC カプセル）150mg 単回経口投与	PK 安全性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
	海外	BRF113463	I	BRAF V600 変異を有する固形癌患者	4	¹⁴ C 標識本薬 95mg を含む懸濁液単回経口投与	PK 安全性
	海外	BRF113771	I	BRAF V600 変異を有する固形癌患者	60 ①14 ②16 ③17 ④13	①本薬 150mg BID を第 8 日目から 22 日間連続経口投与、並びにワルファリン 15mg を第 1 及び 22 日目に単回経口投与 ②本薬 75mg を第 1 日目に単回経口投与後、本薬 75mg BID を第 2 日目から 21 日間連続経口投与、並びにケトコナゾール 400mg QD を第 19 日目から 4 日間連続経口投与 ③本薬 75mg を第 1 日目に単回経口投与後、本薬 75mg BID を第 2 日目から 21 日間連続経口投与、並びにゲムフィブロジル 600mg を BID で第 19 日目から 4 日間連続経口投与 ④本薬 150mg を第 1 日目に単回経口投与後、本薬 150mg BID を第 2 日目から 17 日間連続経口投与	PK 安全性
	海外	BRF113220 (第 II 相部分)	I / II	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	162	本薬 150mg BID 及び TRA 1 若しくは 2mg QD、又は本薬 150mg BID 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	BRF113683 (BREAK-3)	III	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	250 ①187 ② 63	①本薬 150 mg BID 経口投与 ②ダカルバジン 1,000mg/m ² を 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	MEK115306 (COMBI-D)	III	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	423 ①211 ②212	本薬 150mg BID 及び①TRA 2mg 又は②プラセボ QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	MEK116513 (COMBI-V)	III	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	704 ①352 ②352	①本薬 150 mg BID 及び TRA 2mg QD 経口投与 ②ベムラフェニブ 960mg BID 経口投与	有効性 安全性
参考	海外	BRF112680	I	固形癌患者	184 ①114 ② 70 ③ 12	①本薬 12～300mg QD、BID 又は TID 連日経口投与 ②本薬 50 又は 150mg BID 経口投与 ③本薬 150mg BID を第 2 日目から 15 日間連続経口投与及びミダゾラム 3mg を第 1 及び 16 日目に単回経口投与	安全性 PK
	海外	BRF113220 (第 I 相部分)	I / II	①②BRAF V600 変異を有する固形癌患者 ③BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者	253 ① 8 ②135 ③110	①本薬（ゼラチンカプセル剤）75mg を第 1 及び 15 日目に経口投与及び TRA 2mg QD を第 2 日目から 14 日間連続経口投与 ②本薬（ゼラチンカプセル剤）75 又は 150mg BID 及び TRA 1、1.5 又は 2mg QD で経口投与 ③本薬（HPMC カプセル剤）75 又は 150mg BID 及び TRA 2mg QD 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	BRF113929	II	脳転移を伴う BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者	172	本薬 150mg BID 経口投与	有効性 安全性
	海外	BRF113710	II	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	92	本薬 150mg BID 経口投与	有効性 安全性

特に記載のない限り、本薬は市販予定製剤が使用された。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

BRAF V600 変異を有する固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 4 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において、治験期間中に病勢進行以外の死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1 : BRF113479 試験<2011 年 6 月～2011 年 9 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1 : BRF113468 試験<2010 年 10 月～2011 年 5 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2 : BRF113463 試験<2011 年 1 月～2011 年 4 月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4 : BRF113771 試験<2011 年 7 月～2012 年 11 月>)

(2) 国内臨床試験

- 1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2 : BRF116056 試験<2012 年 5 月～実施中 [データカットオフ : 2014 年 8 月 1 日] >)

BRAF V600 変異*を有する固形癌患者（目標症例数：最大 18 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で行われた。

*：ダイレクトシーケンス法を用いて測定。

用法・用量は、本薬 75、100 又は 150mg を単回経口投与し、6 日間休薬した後、本薬 75、100 又は 150mg BID を経口投与することとされ、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継続することとされた。

本試験に登録された 12 例（本薬 75mg 群 3 例、100mg 群 3 例、150mg 群 6 例）全例に治験薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

最高用量である本薬 150mg 群まで用量制限毒性（以下、「DLT」）は認められず、最大耐用量（以下、「MTD」）には到達しなかった。

有効性について、悪性黒色腫患者における RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率は、6/11 例（54.5%）であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 14 日以内の死亡は、1/12 例（8.3%）に認められた。死因は病勢進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

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

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

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

*²：試験開始当時、本邦未承認。

用法・用量は、第 1 日目に本薬 150mg 及び TRA 2mg を単回経口投与、第 2 日目以降は本薬 150mg BID 及び TRA 2mg QD をそれぞれ経口投与し、病勢進行、死亡又は許容できな

い有害事象が発現するまで投与を継続することとされた。

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

第 I 相部分において、DLT の評価対象とされた 5 例^{*1}について、DLT の発現は認められなかった。第 II 相部分における有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率^{*2}の結果は、下表のとおりであった。

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

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

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

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

*：二項検定、有意水準（片側）0.05

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

(3) 海外臨床試験

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

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

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

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

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

*：本薬単独群に割付けられた 1 例が、TRA 2mg 併用群として治験薬の投与を受けたため、TRA 2mg 併用群として取り扱われた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 14 日以内に死亡に至った有害事象^{*1}は、TRA 1mg 併用群 1/54 例（1.9%）、TRA 2mg 併用群 4/55 例（7.3%）及び本薬単独群 5/53 例（9.4%）に認められた。死因は、TRA 1mg 併用群で敗血症 1 例、TRA 2mg 併用群で脳幹出血/脳出血^{*2}、脳血管発作^{*3}、頭蓋内出血^{*4}及び肺塞栓症^{*5}各 1 例であり、いずれも治験薬

との因果関係は否定された。病勢進行による死亡は、TRA 1mg 併用群 28 例、TRA 2mg 併用群 28 例、本薬単独群 5 例に認められた。

- *1：治験責任医師の判断により、最終投与後 15 日以降に報告された事象を含む。
- *2：55 歳女性。高血圧症等の既往歴あり。本薬の投与開始後 261 日目（本薬の最終投与日）に、胸痛及び呼吸不全のため入院した。頭部 CT では、脳転移は認められず、脳幹出血及び脳出血を認めた。輸血等が実施されたが、262 日目に脳幹出血/脳出血のため死亡した。
- *3：57 歳男性。高血圧症の既往歴あり。本薬の投与開始後 955 日目（本薬の最終投与日は 944 日目）に、脳血管発作のため入院し、961 日目に脳血管発作のため死亡した。
- *4：74 歳男性。本薬の投与開始後 335 日目に肺塞栓症（Grade 3）を発現し、ヘパリン等の投与により 340 日目に回復した。375 日目（本薬の最終投与日は 372 日目）に、視力及び精神状態の変化のため入院した。頭部 CT では、脳転移は認められず、脳室へ穿破する頭蓋内出血を認めた。浸透圧利尿剤投与、輸血等が実施されたが、376 日目に頭蓋内出血のため死亡した。
- *5：67 歳男性。肺塞栓症、深部静脈血栓症等の既往歴あり。本薬の投与開始後 124 日目（本薬の最終投与日は 107 日目）に急性腎不全、低酸素血症、頻脈のため入院した。精査の結果、肺塞栓症と診断された。生理食塩水、抗生剤、利尿剤等が投与されたが、127 日目に肺塞栓症のため死亡した。

2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1：BRF113683（BREAK-3）試験＜2011 年 2 月～実施中〔データカットオフ：2011 年 12 月 19 日〕＞）

BRAF V600 変異*を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：200 例）を対象に、本薬群と DTIC 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 70 施設で実施された。

*：PCR 法を用いて測定。

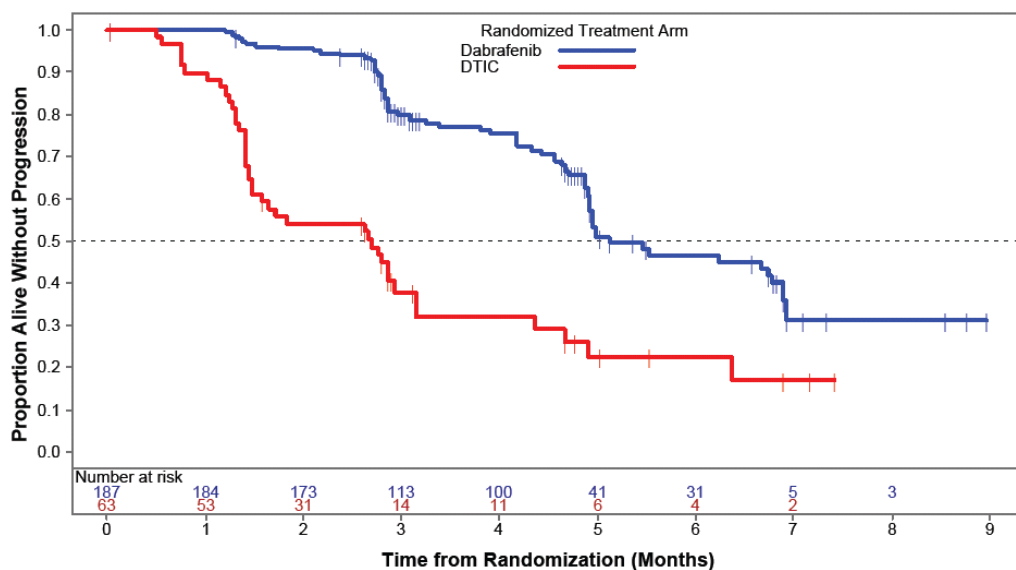
用法・用量は、本薬群では、本薬 150mg BID を経口投与、DTIC 群では、DTIC 1,000mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、病勢進行、死亡又は試験中止まで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 250 例（本薬群 187 例、DTIC 群 63 例）全例が、ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が 1 回以上投与された 246 例（本薬群 187 例、DTIC 群 59 例）が安全性の解析対象とされた。

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

PFS の解析結果（ITT 集団、治験責任医師判定、2011 年 12 月 19 日データカットオフ）		
	本薬群	DTIC 群
例数	187	63
死亡又は増悪数（%）	77 (41.2)	41 (65.1)
中央値 [95%CI]（カ月）	5.1 [4.9, 6.9]	2.7 [1.5, 3.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.30 [0.18, 0.51]	
p 値（両側）*2	<0.0001	

*1：Pike 推定量、*2：層別 log-rank 検定（病期により層別）、有意水準（両側）0.05



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、治験責任医師判定、2011 年 12 月 19 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、本薬群 1/187 例 (0.5%) に認められた。死因は安楽死 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。病勢進行による死亡は、本薬群 20 例、DTIC 群 9 例に認められた。

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

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

* : THxID BRAF キットを用いて測定。

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

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

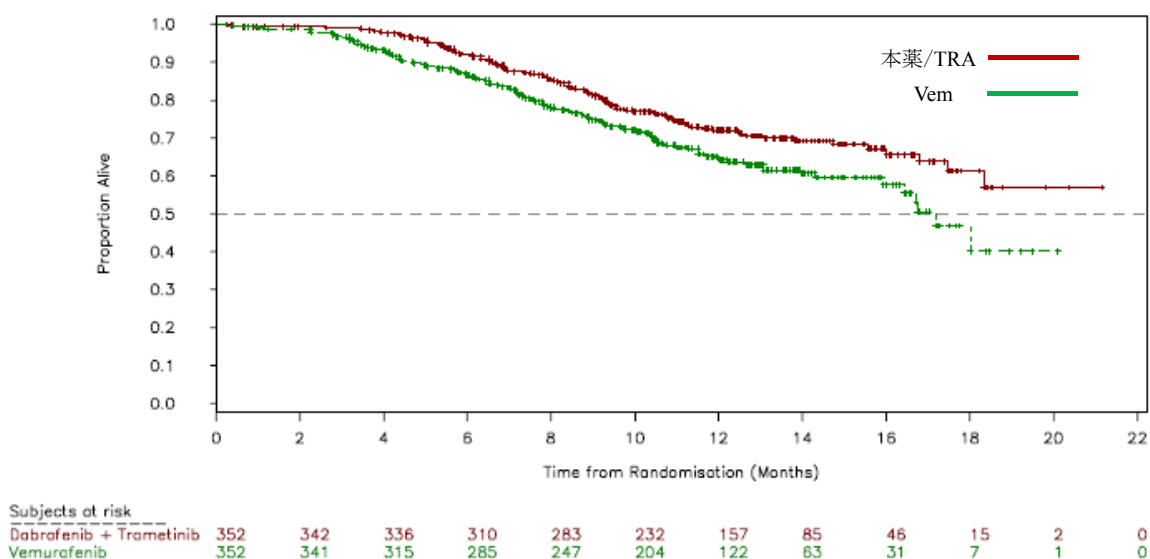
本試験の主要評価項目は全生存期間 (以下、「OS」) と設定され、202 件 (目標イベント数の 70%) の OS イベントが認められた時点で有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画された。OS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用することとされた。

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

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

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

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



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

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

- *1 : 42 歳男性。高血圧症等の既往歴あり。本薬の投与開始後 148 日目 (本薬の最終投与日) にふらつき、片麻痺のため入院した。頭部 CT では、新たな脳転移巣からの出血を認め、ステロイド、抗生剤等が投与された。156 日目に脳転移巣に対して外科的切除を行ったが、166 日目に脳出血のため死亡した。
- *2 : 66 歳男性。本薬の投与開始後 320 日目に白血球数増加と肺塞栓症 (Grade 3) を認めて入院した。急性骨髄性白血病と診断され、化学療法が開始された。334 日目 (本薬の最終投与日は 321 日目) にふらつきのため転倒した。頭部 CT では、脳転移は認められず、脳出血を認め、同日に脳出血のため死亡した。脳出血の原因は不明であった。
- *3 : 71 歳女性。本薬の投与開始後 236 日目 (本薬の最終投与日は 235 日目) に右半身不全、嘔吐等のため入院した。心電図では心房細動、凝固検査では活性化部分トロンボプラスチン時間延長、頭部 CT では、脳幹出血を認めた。プロタミン硫酸塩等の投与が行われたが、同日に脳幹出血のため死亡した。剖検の結果、脳転移巣、脳血管異常等の所見はなく、脳幹出血の原因は不明であった。

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

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

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

*：THxID BRAF キットを用いて測定。

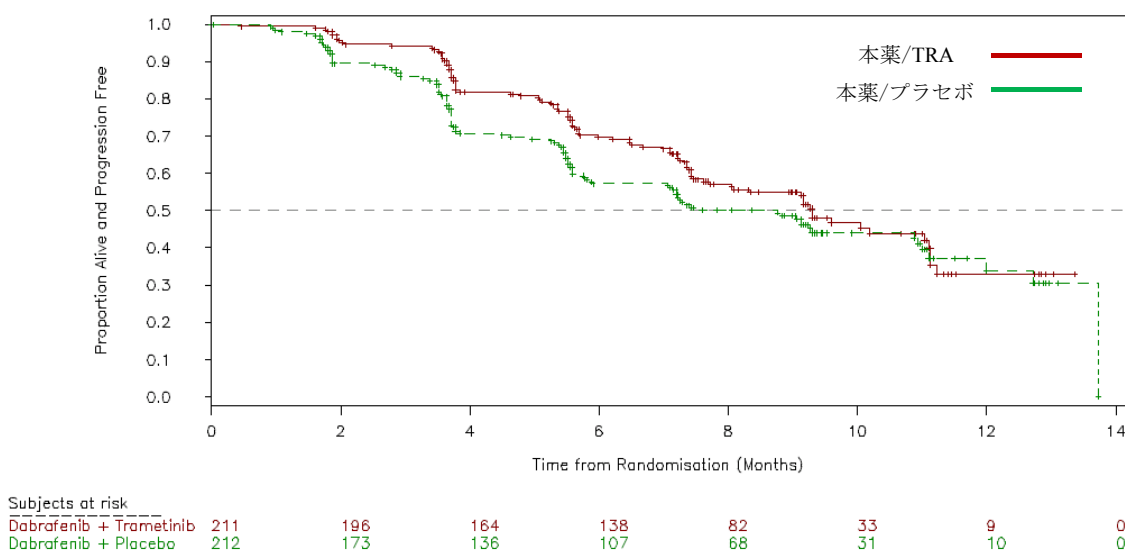
本試験に登録され無作為化された 423 例（本薬/TRA 群 211 例、本薬/プラセボ群 212 例）全例が、ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が 1 回以上投与された 420 例（本薬/TRA 群 209 例、本薬/プラセボ群 211 例）が安全性の解析対象とされた。

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

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

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

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



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

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

*1：治験責任医師の判断により、最終投与後 31 日以降に報告された事象を含む。

*2：67 歳女性。高血圧の既往歴あり。本薬の投与開始後 124 日目（本薬の最終投与日は 121 日目）に嘔吐のため入院した。精査の結果、脳転移は認められず、脳出血を認め、126 日目に脳出血のため死亡した。

*3：75 歳男性。高血圧の既往歴あり。本薬の投与開始後 85 日目に高血糖を認め、92 日目に経口血糖降下薬が投与開始された。144 日目（本薬の最終投与日は 145 日目）に、脳出血のため入院した。頭部 CT では、脳転移は認められず、広範な脳出血を認め、154 日目に脳出血のため死亡した。

た。

- *4：61 歳女性。脂質異常症及び大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の既往歴があり、抗凝固薬等を投与されていた。本薬の投与開始後 126 日目（本薬の最終投与日は 127 日目）に脳血管発作が疑われ入院した。活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間の延長を認め、血圧は 190/90mmHg であった。頭部 CT では、脳出血を認め、146 日目に脳血管発作のため死亡した。
- *5：55 歳男性。狭心症に対する冠動脈ステント留置術、脂質異常症等の既往歴あり。本薬の投与開始後 758 日目に駆出率減少を認め、759 日目より本薬の投与が中止された。761 日目に外出先で死亡しているところを発見された。
- *6：データカットオフ日以降に死亡が確認された。

<参考資料>

(1) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2：BRF112680 試験<2009 年 5 月～2012 年 3 月>)

固形癌患者（目標症例数：約 70 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が 1 回以上投与された 184 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 14 日以内に死亡に至った有害事象は、認められなかった。病勢進行による死亡は、33 例に認められた。

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

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

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

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

*1：77 歳男性。陳旧性心筋梗塞及び左室血栓の既往歴があり、抗凝固剤を投与されていた。本薬の投与開始後 259 日目に直腸出血を認めたため、260 日目に本薬が中止された。262 日目に房室ブロックに対して、ペースメーカーの植え込みが行われた。処置中に Grade 2 の痙攣を認め、その後意識障害を認めたため、264 日目に頭部 CT を撮影したところ脳出血を認めた。270 日目に再度痙攣を認め、272 日目に痙攣のため死亡した。

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

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

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2 : BRF113929 試験<2011 年 2 月～2013 年 4 月>)

脳転移を伴う BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者 (目標症例数: 120 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 24 施設で行われた。

本試験に登録され、治験薬が 1 回以上投与された 172 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、5/172 例 (2.9%) に認められた。死因は、脳出血^{*1*}2 例、心停止/肺塞栓症/急性腎不全/尿路感染 1 例、髄膜転移 1 例、頭蓋内出血^{*3}1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。病勢進行による死亡は、128 例に認められた。

*1 : 32 歳女性。本薬の投与開始後 47 日目に、頭痛、悪心等のため入院した。48 日目 (本薬の最終投与日) に意識障害を認めた。精査の結果、脳出血を認め、49 日目に、脳出血のため死亡した。

*2 : 65 歳女性。本薬の投与後 66 日目及び 67 日目に、脳転移に対して放射線照射が行われた。97 日目 (本薬の最終投与日) に、意識障害のため入院した。精査の結果、脳転移による出血を認め、103 日目に脳出血及び原病の増悪のため死亡した。

*3 : 56 歳女性。肺塞栓の既往歴あり。本薬の投与開始前日に、肺塞栓症に対して enoxaparin sodium の投与が開始された。本薬の投与開始後 4 日目に、頭痛及び徐々に増悪する疲労を自覚し、5 日目に悪心及び嘔吐のため入院した。精査の結果、頭蓋内出血を認め、10 日目に、頭蓋内出血及び原病の増悪のため死亡した。

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2 : BRF113710 試験<2010 年 8 月～実施中 [データカットオフ : 2011 年 7 月 7 日] >)

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 21 施設で行われた。

本試験に登録され、治験薬が 1 回以上投与された 92 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は認められなかった。病勢進行による死亡は、28 例に認められた。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした、2 つの海外第Ⅲ相試験 (BRF113683 試験 (BREAK-3 試験) 及び MEK116513 試験 (COMBI-V 試験)) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者等を対象として実施された国内第Ⅰ相試験 (BRF116056 試験) 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (MEK116885 試験) を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

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

1) 対照群の設定について

申請者は、BREAK-3 試験及び COMBI-V 試験における対照群の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

BREAK-3 試験について、当該試験の開始時 (2011 年 2 月) において、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、DTIC は標準的な治療とされていたこと (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma

(以下、「NCCN ガイドライン」) (2009)、European Society for Medical Oncology clinical recommendations for diagnosis, treatment, and follow up, 2009) から、BREAK-3 試験の対照群として DTIC 群を設定した。

COMBI-V 試験について、当該試験の開始時 (2012 年 6 月) において、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する標準的な治療は Vem とされていたこと (NCCN ガイドライン (v.3.2012) から、COMBI-V 試験の対照群として Vem 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

申請者は、BREAK-3 試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

BREAK-3 試験の対象患者である BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者において、PFS を延長することは腫瘍増悪までの期間を延長することにより、患者の QOL の改善が期待でき、臨床的に意義があると考えられたこと等から、BREAK-3 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは妥当であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療目的は延命であることから、当該患者における本薬の有効性を評価する上で、BREAK-3 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。一方、PFS は、その効果の大きさ等によっては、臨床的に一定の意義が認められる場合もあると考える。したがって、BREAK-3 試験については、主要評価項目として設定された PFS に加え、副次評価項目として設定された OS の結果についても確認し、総合的に評価する必要があると判断した。また、COMBI-V 試験の主要評価項目として OS が設定されたことは適切であったと考える。

3) 有効性の評価結果について

①BREAK-3 試験について

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

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

PFS の解析結果 (ITT 集団、独立判定、2011 年 12 月 19 日データカットオフ)		
	本薬群	DTIC 群
例数	187	63
PD 又は死亡数 (%)	68 (36.4)	32 (50.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.7 [5.0, 6.9]	2.9 [1.7, 4.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.35 [0.20, 0.61]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

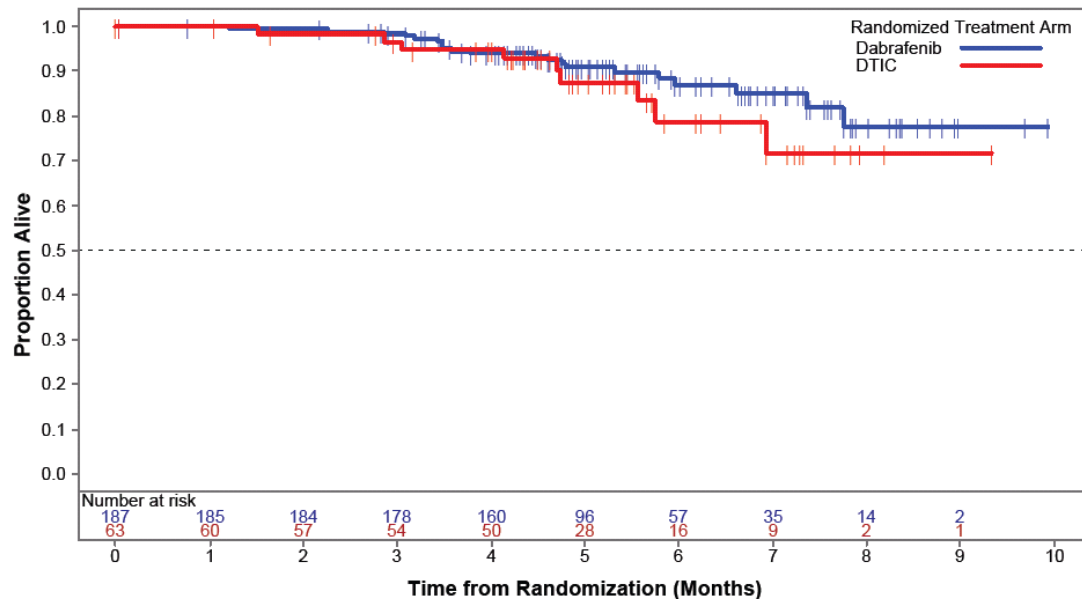
*1 : Pike 推定量、*2 : 層別 log-rank 検定 (病期により層別)

さらに、副次評価項目の一つとされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、OS の解析時において、DTIC 群の 28/63 例 (44.4%) がクロスオーバーにより本薬が投与されていた。

OS の解析結果 (ITT 集団、2011 年 12 月 19 日データカットオフ)

	本薬群	DTIC 群
例数	187	63
死亡数 (%)	21 (11.2)	9 (14.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE	NE
ハザード比 [95%CI] *1	0.61 [0.25, 1.48]	
p 値 (両側) *2	0.2147	

NE : 推定不能、*1 : Pike 推定量、*2 : 層別 log-rank 検定 (病期により層別)



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2011 年 12 月 19 日データカットオフ)

②COMBI-V 試験について

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

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

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

- BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、TRA 単独投与と治験担当医師選択による治療 (DTIC 又はパクリタキセル) (以下、「化学療法」) の有効性及び安全性を比較した海外第Ⅲ相試験 (MEK114267 試験、以下、「METRIC 試験」) において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、化学療法群に対する TRA 群の優越性が示されたこと (N Engl J Med 2012; 367: 107-14)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BREAK-3 試験において、①主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、DTIC 群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があるものであったこと、及び②OS の結果について、DTIC 群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと等から、BRAF

V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

また、COMBI-V 試験において、主要評価項目とされた OS について、Vem 群に対する本薬/TRA 群の統計学的に有意な延長が示されたことに加え、BREAK-3 試験及び METRIC 試験の結果、本薬及び TRA 単独投与の有効性がそれぞれ示されたことを考慮すると、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬/TRA 投与の有効性は示されたと判断した。

4) 日本人患者における有効性について

BRAF V600 変異を有する固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (BRF116056 試験) において、本薬が単独投与された根治切除不能な悪性黒色腫患者のうち、6/11 例 (54.5%) に奏効が認められた (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照)。

また、国内第 I / II 相試験 (MEK116885 試験) の第 II 相部分において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] は 83.3% [35.9%, 99.6%] であり、95%CI の下限値は、事前に設定した閾値 (10%) を上回った (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 2) 国内第 I / II 相試験」の項参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BRF116056 試験及び MEK116885 試験における日本人患者数は極めて限られており、日本人患者における本薬の有効性の評価には限界があるものの、上記の結果から、当該患者に対する本薬単独及び本薬/TRA の有効性は期待できると判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、二次性悪性腫瘍、心臓障害、肝機能障害、発熱及び眼障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの事象の発現に注意すべきであると考ええる。

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

1) 本薬の安全性プロファイルについて

① 本薬単独投与の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬単独投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

BREAK-3 試験において、本薬群及び DTIC 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（BREAK-3 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 187 例	DTIC 群 59 例
全有害事象	185 (98.9)	54 (91.5)
Grade 3 以上の有害事象	63 (33.7)	25 (42.4)
死亡に至った有害事象	1 (0.5)	0
重篤な有害事象	43 (23.0)	13 (22.0)
投与中止に至った有害事象	5 (2.7)	2 (3.4)
休薬に至った有害事象	51 (27.3)	16 (27.1)
減量に至った有害事象	34 (18.2)	10 (16.9)

DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬群、DTIC 群、以下、同順）は、過角化（36.9%、0%）、脱毛症（21.9%、1.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（19.8%、1.7%）、発疹（16.6%、0%）、発熱（27.8%、10.2%）、関節痛（27.3%、1.7%）、頭痛（31.6%、8.5%）、皮膚乳頭腫（24.1%、1.7%）及び筋肉痛（10.7%、0%）であり、2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（2.1%、0%）、発熱（3.2%、0%）、背部痛（2.7%、0%）及び扁平上皮癌（3.2%、0%）であった。また、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（3.7%、0%）及び扁平上皮癌（3.7%、0%）であり、2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められず、2%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱（10.7%、0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（3.2%、0%）及び悪寒（2.7%、0%）、2%以上高かった減量に至った有害事象は、発熱（8.6%、0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（3.2%、0%）、悪寒（2.7%、0%）及び疲労（2.1%、0%）であった。

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

日本人患者を対象とした BRF116056 試験、並びに外国人患者を対象とした BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

国内外の安全性の概要（BRF116056 試験、BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験）

	例数 (%)	
	日本人患者 (BRF116056 試験)	外国人患者 (BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験)
	本薬群 12 例	本薬群及び本薬/プラセボ群 398 例
全有害事象	12 (100)	390 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	1 (8.3)	169 (42.4)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.5) *
重篤な有害事象	2 (16.6)	121 (30.4)
投与中止に至った有害事象	0	19 (4.7)
休薬に至った有害事象	2 (16.6)	129 (32.4)
減量に至った有害事象	0	63 (15.8)

*：データカットオフ以降に死亡が確認された 1 例を含む。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、脱毛症（58.3%、25.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加（25.0%、4.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（25.0%、3.3%）、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加（25.0%、2.8%）、関節痛（50.0%、29.4%）、白血球減少症（50.0%、0.5%）及びであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上

の有害事象は認められなかった。なお、日本人患者でのみ認められ、外国人患者で認められなかった有害事象（蛋白尿、活動状態低下、血栓性痔核、過剰肉芽組織、血中アルブミン減少、爪変色/頭蓋内出血/擦過傷及び心筋虚血）は、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

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

②本薬/TRA 投与の安全性プロファイルについて

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

安全性の概要（COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験）				
	例数 (%)			
	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/TRA 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/TRA 群 209 例	本薬/プラセボ群 211 例
全有害事象	343 (98.0)	345 (98.9)	203 (97.1)	205 (97.2)
Grade 3 以上の有害事象	186 (53.1)	224 (64.2)	100 (47.8)	106 (50.2)
死亡に至った有害事象	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (2.4)	0
重篤な有害事象	131 (37.4)	122 (35.0)	88 (42.1)	78 (37.0)
投与中止に至った有害事象	44 (12.6)	41 (11.7)	24 (11.5)	14 (6.6)
休薬に至った有害事象	192 (54.9)	197 (56.4)	118 (56.5)	78 (37.0)
減量に至った有害事象	115 (32.9)	136 (39.0)	59 (28.2)	29 (13.7)

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

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

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

いる。

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

ただし、BREAK-3 試験において、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が高かった事象（過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、発熱、関節痛、頭痛、皮膚乳頭腫及び筋肉痛）については、当該事象の発現状況を、添付文書等により医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、COMBI-D 試験及び COMBI-V 試験において、対照群と比較して本薬/TRA 群で発現率が高かった事象（発熱、悪寒、嘔吐、末梢性浮腫及び下痢）についても、当該事象の発現状況を、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、日本人患者に対して本薬が投与された患者数は極めて限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、臨床試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象（脱毛症、発熱、関節痛、白血球減少症、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、末梢性浮腫、鼻咽頭炎及び口内炎）が認められていることから、日本人患者における有害事象の発現状況についても、添付文書等を用いて、医療現場に適切

に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に BREAK-3 試験、COMBI-D 試験、COMBI-V 試験、BRF116056 試験及び MEK116885 試験での安全性の結果を基に、対照群と比較して本薬群又は本薬/TRA 群で発現率が高かった有害事象、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象、及び本剤と同様の作用機序を有する薬剤で注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

2) 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、①皮膚有棘細胞癌(以下、「cuSCC」)、及び②cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍に分けて、それぞれ以下のように説明している。

①cuSCC

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群における、本薬単独投与による cuSCC*の発現状況は下表のとおりであった。なお、BRF116056 試験において、本薬投与による cuSCC の発現は認められなかった。

*: BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で扁平上皮癌、cuSCC 及びケラトアkantoma、COMBI-D 試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、扁平上皮癌、cuSCC 及びケラトアkantoma に該当する事象。

cuSCC の発現状況 (BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験)						
基本語	例数 (%)					
	BREAK-3 試験 (MedDRA ver 14.1/J14.1)				COMBI-D 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)	
	本薬群 187 例		DTIC 群 59 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
cuSCC	14 (7.5)	8 (4.3)	0	0	22 (10.4)	22 (10.4)
扁平上皮癌	7 (3.7)	6 (3.2)	0	0	9 (4.3)	9 (4.3)
cuSCC	3 (1.6)	3 (1.6)	0	0	11 (5.2)	11 (5.2)
ケラトアkantoma	5 (2.7)	0	0	0	4 (1.9)	4 (1.9)

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群において、死亡に至った cuSCC 及び cuSCC により投与中止、休薬又は減量に至った患者は認められず、重篤な cuSCC は、それぞれ 9/187 例 (4.8%) 及び 19/211 例 (9.0%) に認められた。

また、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/TRA 投与による cuSCC*の発現状況は下表のとおりであった。なお、MEK116885 試験において、本薬/TRA 投与による cuSCC の発現は認められなかった。

*: MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、ケラトアkantoma、扁平上皮癌、ボーエン病及び cuSCC に該当する事象。

cuSCC の発現状況 (COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)

	例数 (%)			
	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/TRA 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/TRA 群 209 例	本薬/プラセボ群 211 例
全有害事象	5 (1.4)	63 (18.1)	6 (2.9)	22 (10.4)
Grade 3 以上の有害事象	5 (1.4)	62 (17.8)	6 (2.9)	22 (10.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (1.4)	55 (15.8)	5 (2.4)	19 (9.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	1 (0.3)	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0

cuSCC の発現時期について、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験の本薬/TRA 群において、初回発現までの期間の中央値（範囲）は 222 日（56～510 日）であった。

②cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群における、本薬単独投与による cuSCC 以外の二次悪性腫瘍*の発現状況は下表のとおりであった。なお、BRF116056 試験において、本薬投与による cuSCC 以外の二次悪性腫瘍の発現は認められなかった。

*：BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で悪性黒色腫及び菌状息肉症第 1 期、COMBI-D 試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、悪性黒色腫、表皮内悪性黒色腫、表在拡大型黒色腫、病期不明、胃腺癌、胆管腺癌、乳癌、眼瞼腫瘍、ホジキン病、浸潤性乳管癌、新生物及び移行上皮癌に該当する事象。

cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍の発現状況 (BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験)

基本語	例数 (%)					
	BREAK-3 試験 (MedDRA ver 14.1/J14.1)				COMBI-D 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)	
	本薬群 187 例		DTIC 群 59 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍	4 (2.1)	2 (1.1)	0	0	11 (5.2)	5 (2.3)
悪性黒色腫	3 (1.6)	2 (1.1)	0	0	2 (1.0)	0
菌状息肉症第 1 期	1 (0.5)	0	0	0	0	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (0.5)	0
表在拡大型黒色腫、病期不明	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腺癌	0	0	0	0	1 (0.5)	0
胆管腺癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
乳癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼瞼腫瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0
ホジキン病	0	0	0	0	1 (0.5)	0
浸潤性乳管癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
新生物	0	0	0	0	1 (0.5)	0
移行上皮癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群において、死亡に至った cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍及び cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍により休薬に至った患者は認められず、重篤な cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍、cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍により投与中止又は減量に至った患者は、それぞれ 3/187 例（1.6%）及び 9/211 例（4.2%）、0 例

及び 2/221 例 (0.9%) 並びに 0 例及び 1/211 例 (0.5%) に認められたが、BRF116056 試験においては、いずれも認められなかった。

また、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験における、本薬/TRA 投与による cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍*の発現状況は下表のとおりであった。なお、MEK116885 試験において、本薬/TRA 投与による cuSCC 以外の二次悪性腫瘍の発現は認められなかった。

*: MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、悪性黒色腫、表皮内悪性黒色腫、表在拡大型黒色腫第 3 期、急性骨髄性白血病、卵巣新生物、乳頭様甲状腺癌、悪性褐色細胞腫、前立腺癌及び肺腺癌に該当する事象。

cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍の発現状況 (COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験)

	例数 (%)			
	COMBI-V 試験		COMBI-D 試験	
	本薬/TRA 群 350 例	Vem 群 349 例	本薬/TRA 群 209 例	本薬/プラセボ群 211 例
全有害事象	5 (1.4)	9 (2.6)	4 (1.9)	11 (5.2)
Grade 3 以上の有害事象	5 (1.4)	8 (2.3)	3 (1.4)	5 (2.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (1.1)	9 (2.6)	4 (1.9)	9 (4.2)
投与中止に至った有害事象	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.9)
休薬に至った有害事象	1 (0.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
減量に至った有害事象	0	0	0	0

BREAK-3 試験の本薬群、COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群並びに COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験の本薬/TRA 群において、cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍を発現した患者は下表のとおりであった。

本薬投与により cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧

治療群	年齢	性別	基本語*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	治療薬	治療内容	本薬との 因果関係	転帰
BREAK-3 試験 本薬群	40	女	悪性黒色腫	3	36	1	変更なし	切除	あり	回復
	64	男	悪性黒色腫	3	65	1	変更なし	切除	あり	回復
	64	男	悪性黒色腫	2	144	6	変更なし	切除	なし	回復
	67	男	菌状息肉症	1	44	-	変更なし	不明	あり	未回復
COMBI-D 試験 本薬/プラセボ群	58	男	悪性黒色腫	1	57	17	変更なし	切除	あり	回復
	32	男	悪性黒色腫	2	56	29	変更なし	切除	あり	回復
	47	男	悪性黒色腫	2	80	31	変更なし	切除	あり	回復
	31	男	表在拡大型黒色腫 病期不明	3	240	1	変更なし	切除	あり	回復
	59	男	胃腺癌	1	53	17	変更なし	不明	なし	回復
	71	男	胆管腺癌	3	160	-	中止	不明	あり	未回復
	60	女	乳癌	3	504	52	変更なし	不明	あり	回復
	69	男	眼瞼腫瘍 新生物	1	112	37	変更なし	不明	なし	回復
	66	男	ホジキン病	2	357	-	中止	不明	なし	未回復
	62	女	浸潤性乳管癌	3	145	53	変更なし	不明	あり	回復
COMBI-V 試験 本薬/TRA 群	53	男	表在拡大型黒色腫 第3期	3	245	29	変更なし	切除	あり	回復
	48	女	悪性黒色腫	3	323	1	変更なし	切除	なし	回復
			悪性黒色腫	3	366	1	変更なし	切除	なし	回復
	65	男	急性骨髄性白血病	4	320	-	中止	不明	あり	未回復
	72	男	肺腺癌	3	239	-	休薬	不明	なし	未回復
COMBI-D 試験 本薬/TRA 群	40	女	卵巣新生物	3	119	1	変更なし	不明	なし	未回復
	76	男	悪性黒色腫	3	110	46	休薬	切除	あり	回復
	35	女	悪性褐色細胞腫	3	862	-	変更なし	不明	なし	未回復
	57	男	乳頭様甲状腺癌	2	182	1	変更なし	不明	あり	回復
	66	男	前立腺癌	3	330	-	変更なし	不明	あり	未回復

* : BREAK-3 試験では MedDRA 14.1/J14.1、COMBI-D 及び COMBI-V 試験では MedDRA 17.0/J17.0。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による二次性悪性腫瘍について、i) BREAK-3 試験において DTIC 群と比較して本薬群で発現率が高かったこと、ii) 重篤な二次性悪性腫瘍の発現が認められたこと、iii) 非臨床試験の結果から、細胞分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ（以下、「MAPK」）シグナル伝達経路を活性化することにより二次性悪性腫瘍の発現が認められる可能性が示唆されていること（「3. (iii) <提出された資料の概略> (4) がん原性試験」の項参照）から、本薬及び本薬/TRA 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、本薬投与時には定期的に患者の状態を観察し、二次性悪性腫瘍が発現した場合には、適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

3) 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害に関して、以下のように説明している。

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群における、本薬単独投与による心臓障害*の発現状況は下表のとおりであった。なお、BRF116056 試験において、本薬投与による心臓障害の発現は認められなかった。

*: BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、心不全、駆出率減少及びうっ血性心不全に該当する事象、COMBI-D 試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、心不全及び駆出率減少に該当する事象。

心臓障害の発現状況 (BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験)						
基本語	例数 (%)					
	BREAK-3 試験 (MedDRA ver 14.1/J14.1)				COMBI-D 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)	
	本薬群 187 例		DTIC 群 59 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	5 (2.7)	2 (1.1)	0	0	10 (4.7)	4 (1.9)
心不全	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.4)	0
駆出率減少	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	7 (3.3)	4 (1.9)
うっ血性心不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群において、死亡に至った心臓障害は認められず、重篤な心臓障害はそれぞれ 3/187 例 (1.6%) 及び 7/211 例 (3.3%) に認められ、心臓障害により投与中止、休薬又は減量に至った患者はそれぞれ 0 例及び 2/211 例 (0.9%)、1/187 例 (0.5%) 及び 6/211 例 (2.8%) 並びに 0 例及び 2/211 例 (0.9%) であった。

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

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

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

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

- ① 心臓障害の発現時期について、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験の本薬/TRA 群において、初回発現までの期間の中央値 (範囲) は 145 日 (15~758 日) であり、発現時期に特定の傾向は認められなかった。
- ② 心機能に関するモニタリングとして、定期的に心臓超音波検査が実施された。
- ③ COMBI-V 試験等の臨床試験では、心臓疾患 (急性冠動脈症候群、心不全、コントロール不良の高血圧、心臓弁膜異常等) の既往又は合併症を有する患者は除外され、心臓関連疾患 (コントロール可能な高血圧、脂質異常症、不整脈、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患等) の既往を有する患者は組入れられたものの、COMBI-V 試験では駆出率減少が認められた患者の 21/29 例 (72.4%) で心臓に影響を及ぼす疾患の既往を有していた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

4) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のよう説明している。

BRF116056 試験、BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群における、本薬単独投与による肝機能障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*：BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、肝臓痛、高ビリルビン血症及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加に該当する事象、BRF116056 試験及び COMBI-D 試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝臓痛、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、腹水、肝機能検査異常、肝腫大に該当する事象。

肝機能障害の発現状況（BRF116056 試験、BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験）

基本語	例数 (%)							
	BRF116056 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)		BREAK-3 試験 (MedDRA ver 14.1/J14.1)				COMBI-D 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)	
	本薬群 12 例		本薬群 187 例		DTIC 群 59 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	6 (50.0)	0	14 (7.5)	6 (3.2)	4 (6.8)	2 (3.4)	25 (11.8)	4 (1.9)
ALT 増加	3 (25.0)	0	7 (3.7)	3 (1.6)	0	0	12 (5.7)	1 (0.5)
AST 増加	3 (25.0)	0	4 (2.1)	1 (0.5)	0	0	9 (4.3)	2 (1.0)
血中 ALP 増加	3 (25.0)	0	3 (1.6)	0	2 (3.4)	0	8 (3.8)	0
γ-GTP 増加	0	0	4 (2.1)	3 (1.6)	2 (3.4)	1 (1.7)	5 (2.4)	2 (1.0)
肝臓痛	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.0)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0
腹水	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝腫大	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0

γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群において、死亡に至った肝機能障害は認められず、重篤な肝機能障害は 1/187 例（0.5%）及び 0 例に認められ、肝機能障害により投与中止、休薬又は減量に至った患者はそれぞれ 1/187 例（0.5%）及び 0 例、3/187 例（1.6%）及び 4/211 例（1.9%）並びに 1/187 例（0.5%）及び 1/211 例（0.5%）であったが、BRF116056 試験においては、いずれも認められなかった。

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

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

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

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

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

なお、BRF116056 試験、MEK116885 試験、BREAK-3 試験、COMBI-D 試験及び COMBI-V 試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

5) 発熱

申請者は、本薬投与による発熱関連事象について、以下のように説明している。

BRF116056 試験、BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群における、本薬単独投与による発熱関連事象*の発現状況は下表のとおりであった。

*: BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、体温上昇及び発熱に該当する事象、BRF116056 試験及び COMBI-D 試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、体温上昇、インフルエンザ様疾患、高熱及び発熱に該当する事象。

発熱関連事象の発現状況（BRF116056 試験、BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験）

基本語	例数 (%)							
	BRF116056 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)		BREAK-3 試験 (MedDRA ver 14.1/J14.1)				COMBI-D 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)	
	本薬群 12 例		本薬群 187 例		DTIC 群 59 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱関連事象	6 (50.0)	0	53 (28.3)	6 (3.2)	6 (10.2)	0	79 (37.4)	4 (1.9)
発熱	6 (50.0)	0	52 (27.8)	6 (3.2)	6 (10.2)	0	69 (32.7)	4 (1.9)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	11 (5.2)	0
高熱	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
体温上昇	0	0	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.4)	0

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群において、重篤な発熱関連事象は 7/187 例 (3.7%) 及び 15/211 例 (7.1%) に認められ、発熱関連事象により投与中止、休薬又は減量に至った患者はそれぞれ 0 例及び 2/211 例 (0.9%)、20/187 例 (10.7%) 及び 29/211 例 (13.7%) 並びに 16/187 例 (8.6%) 及び 6/211 例 (2.8%) であった。また、BRF116056 試験において、死亡に至った発熱関連事象、重篤な発熱関連事象及び発熱関連事象により投与中止又は減量に至った患者は認められず、発熱関連事象により休薬に至った患者は 1/12 例 (8.3%) であった。

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

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による発熱について、①BREAK-3 試験において DTIC 群と比較して本薬群で発熱の発現率が高かったこと、②COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、対照群と比較して本薬/TRA 群で、全 Grade 及び重篤な発熱の発現率が高かったことから、本薬及び本薬/TRA 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供が必要であると考え。加えて、本薬投与時には定期的に患者の状態を観察し、発熱が

発現した場合には、適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

6) 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群における、本薬単独投与による高血圧*の発現状況は下表のとおりであった。なお、BRF116056 試験において、本薬/TRA 投与による高血圧の発現は認められなかった。

*: BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、血圧上昇及び高血圧に該当する事象、COMBI-D 試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、拡張期血圧上昇、血圧上昇、高血圧及び拡張期高血圧に該当する事象。

高血圧の発現状況 (BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験)						
基本語	例数 (%)					
	BREAK-3 試験 (MedDRA ver 14.1/J14.1)				COMBI-D 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)	
	本薬群 187 例		DTIC 群 59 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	7 (3.7)	2 (1.1)	2 (3.4)	1 (1.7)	36 (17.1)	13 (6.2)
血圧上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0
高血圧	6 (3.2)	1 (0.5)	2 (3.4)	1 (1.7)	33 (15.6)	13 (6.2)
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.5)	0
拡張期高血圧	0	0	0	0	1 (0.5)	0

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群において、重篤な高血圧及び高血圧により投与中止、休薬又は減量に至った患者は認められなかった。

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による高血圧について、臨床試験において重篤な高血圧の発現は限定的であったものの、COMBI-V 試験において Vem 群と比較して本薬/TRA 群で Grade 3 以上の高血圧の発現率が高かったことから、本薬及び本薬/TRA 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書

等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、製造販売後も引き続き本薬投与時の高血圧の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

7) 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

BRF116056 試験、BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群における、本薬単独投与による皮膚障害*の発現状況は下表のとおりであった。

*: BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、斑状丘疹状皮疹、水疱性皮膚炎、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹状皮疹、皮膚剥脱、水疱、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚反応、膿疱性皮疹及び口腔内潰瘍形成に該当する事象、BRF116056 試験及び COMBI-D 試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、斑状丘疹状皮疹、水疱性皮膚炎、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹状皮疹、皮膚剥脱、水疱、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、膿疱性皮疹、ざ瘡、そう痒性皮疹、掌蹠角皮症、多形紅斑及び小水疱性皮疹に該当する事象。

皮膚障害の発現状況 (BRF116056 試験、BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験)

基本語	例数 (%)							
	BRF116056 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)		BREAK-3 試験 (MedDRA ver 14.1/J14.1)				COMBI-D 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)	
	本薬群 12 例		本薬群 187 例		DTIC 群 59 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	5 (41.7)	0	82 (43.9)	4 (2.1)	3 (5.1)	0	112 (53.1)	4 (1.9)
PPES	2 (16.7)	0	37 (19.8)	4 (2.1)	1 (1.7)	0	39 (18.5)	1 (0.5)
発疹	2 (16.7)	0	31 (16.6)	0	0	0	46 (21.8)	2 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (16.7)	0	2 (1.1)	0	0	0	8 (3.8)	1 (0.5)
水疱性皮膚炎	1 (8.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (8.3)	0	14 (7.5)	0	1 (1.7)	0	16 (7.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	3 (1.6)	0	0	0	8 (3.8)	0
丘疹性皮疹	0	0	3 (1.6)	0	0	0	3 (1.4)	0
皮膚剥脱	0	0	3 (1.6)	0	0	0	4 (1.9)	0
水疱	0	0	2 (1.1)	0	0	0	4 (1.9)	0
紅斑性皮疹	0	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (1.0)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
斑状皮疹	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
皮膚反応	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	7 (3.7)	0	0	0	5 (2.4)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	3 (1.6)	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
掌蹠角皮症	0	0	0	0	0	0	25 (11.8)	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
小水疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

PPES: 手掌・足底発赤知覚不全症候群

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群において、重篤な皮膚障害及び皮膚障害により投与中止に至った患者は認められず、皮膚障害により休薬又は減量に至った患者は、それぞれ 6/187 例 (3.2%) 及び 12/211 例 (5.7%)、並びに 6/187 例 (3.2%) 及び 11/211 例 (5.2%) であったが、BRF116056 試験においては、いずれも認められなかった。

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

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

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

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

なお、光毒性試験において、本薬が光毒性を有する可能性が示唆されたこと（「3. (iii) <提出された資料の概略> (6) 1) 光毒性試験」の項参照）から、本薬の臨床試験では、不必要な日光の曝露を避ける旨が規定されており、当該規定に従うことによって、本薬の忍容は可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

8) 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

BRF116056 試験、BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群における、本薬単独投与による骨髄抑制*の発現状況は下表のとおりであった。

*：BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少、貧血、好中球減少症、白血球減少症及び血小板減少症に該当する事象、BRF116056 試験及び COMBI-D 試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で白血球減少症、リンパ球減少症、白血球数減少、発熱性好中球減少症、血小板減少症、血小板数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、貧血及び好中球減少症に該当する事象。

骨髄抑制の発現状況（BRF116056 試験、BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験）

基本語	例数 (%)							
	BRF116056 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)		BREAK-3 試験 (MedDRA ver 14.1/J14.1)				COMBI-D 試験 (MedDRA ver 17.0/J17.0)	
	本薬群 12 例		本薬群 187 例		DTIC 群 59 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	8 (66.7)	1 (8.3)	11 (5.9)	4 (2.1)	18 (30.5)	11 (18.6)	37 (17.5)	19 (9.0)
白血球減少症	6 (50.0)	0	1 (0.5)	0	6 (10.2)	2 (3.4)	1 (0.5)	0
リンパ球減少症	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	4 (1.9)	3 (1.4)
白血球数減少	0	0	0	0	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (1.0)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.0)	2 (1.0)
血小板減少症	2 (16.7)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (8.5)	3 (5.1)	3 (1.4)	1 (0.5)
血小板数減少	0	0	0	0	5 (8.5)	0	4 (1.9)	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	3 (5.1)	0	5 (2.4)	4 (1.9)
ヘモグロビン減少	1 (8.3)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
貧血	1 (8.3)	0	7 (3.7)	1 (0.5)	7 (11.9)	2 (3.4)	20 (9.5)	9 (4.3)
好中球減少症	1 (8.3)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	10 (16.9)	8 (13.6)	4 (1.9)	1 (0.5)

BREAK-3 試験の本薬群及び COMBI-D 試験の本薬/プラセボ群において、死亡に至った骨髄抑制は認められず、重篤な骨髄抑制は、それぞれ 1/187 例 (0.5%) 及び 5/211 例 (2.4%) に認められ、骨髄抑制により投与中止、休薬又は減量に至った患者はそれぞれ 0 例及び 1/211 例 (0.5%)、2/187 例 (1.1%) 及び 12/211 例 (5.7%) 並びに 0 例及び 5/211 例 (2.4%) であったが、BRF116056 試験においては、いずれも認められなかった。

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

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による骨髄抑制について、臨床試験において重篤な骨髄抑制の発現は限定的であったものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高いこと、及び COMBI-V 試験において Vem 群と比較して本薬/TRA 群で Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率が高かったことから、本薬及び本薬/TRA 投与時には当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、製造販売後も引き続き本薬投与時

の骨髄抑制の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

9) その他

申請者は、臨床試験において複数の死亡例が認められた有害事象及び海外の添付文書において注意喚起されている有害事象について、それぞれ以下の①～⑦のように説明している。

①深部静脈血栓症及び肺塞栓症*

*：BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、肺塞栓症、静脈血栓症及び四肢静脈血栓症に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び静脈血栓症に該当する事象。

BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験において、本薬単独投与により 3/187 例 (1.6%) 及び 2/211 例 (0.9%) に深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が認められ、BREAK-3 試験の 1/187 例 (0.5%) 及び COMBI-D 試験の 1/211 例 (0.5%) は Grade 3 以上であり、BREAK-3 試験の 1/187 例 (0.5%) 及び COMBI-D 試験の 2/211 例 (0.9%) が重篤と判断された。

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

なお、BRF113220 試験の第 I 相部分及び第 II 相部分において、肺塞栓症により死亡に至った患者がそれぞれ 1 例認められた (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 1) 海外第 I / II 相試験」及び「<提出された資料の概略><参考資料> (1) 2) 海外第 I / II 相試験」の項参照)。

②脳血管障害*

*：BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、脳出血、脳幹出血、脳血管発作、頸動脈狭窄、硬膜下血腫、頭蓋内出血、一過性脳虚血発作、脳梗塞及びくも膜下出血に該当する事象。

BRF116056 試験、BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験において、本薬単独投与により、それぞれ 1/12 例 (8.3%)、2/187 例 (1.1%) 及び 2/211 例 (0.9%) に脳血管障害の発現が認められたが、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

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

③眼障害*

*：BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、硝子体浮遊物、霧視、虹彩炎、羞明、視力低下及び複視に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、失明、脈絡網膜障害、脈絡網膜炎、嚢胞様黄斑浮腫、眼の障害、虹彩毛様体炎、羞明、光視症、網膜剥離、網膜侵出物、網膜裂孔、網膜炎、ブドウ膜炎、霧視、視力低下、複視、視野欠損、視力障害、硝子体剥離、網膜出血、眼乾燥及び硝子体浮遊物に該当する事象。

BRF116056 試験、BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験において、本薬単独投与により、それぞれ 1/12 例 (8.3%)、5/187 例 (2.7%) 及び 23/211 例 (10.9%) に眼障害の発現が認め

られたが、いずれも Grade 2 以下であり、COMBI-D 試験の 3/211 例（1.4%）が重篤と判断された。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/TRA 投与により、それぞれ 3/12 例（25.0%）、39/350 例（11.1%）及び 27/209 例（12.9%）に眼障害の発現が認められ、MEK116885 試験の 1/12 例（8.3%）、COMBI-V 試験の 2/350 例（0.6%）及び COMBI-D 試験の 3/209 例（1.4%）は Grade 3 以上であり、COMBI-V 試験の 3/350 例（0.9%）及び COMBI-D 試験の 3/209 例（1.4%）が重篤と判断された。

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

④QT/QTc 間隔延長*

*：MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、心電図再分極異常及び心電図 QT 延長に該当する事象。

BRF116056 試験及び COMBI-D 試験において、本薬単独投与により、それぞれ 1/12 例（8.3%）及び 5/211 例（2.4%）に QT/QTc 間隔延長の発現が認められ、COMBI-D 試験の 2/211 例（0.9%）は Grade 3 以上であったが、非重篤と判断された。

また、MEK116885 試験及び COMBI-V 試験において、本薬/TRA 投与により、それぞれ 1/12 例（8.3%）及び 6/350 例（1.7%）に QT/QTc 間隔延長の発現が認められ、COMBI-V 試験の 2/350 例（0.6%）は Grade 3 以上であった。

⑤脾炎*

*：BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、脾炎、リパーゼ増加及び高リパーゼ血症に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA17.0/J17.0 基本語で、アミラーゼ増加、脾炎及びリパーゼ増加に該当する事象。

BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験において、本薬単独投与により、それぞれ 2/187 例（1.1%）及び 1/211 例（0.5%）に脾炎の発現が認められ、いずれも Grade 3 以上であり、BREAK-3 試験の 2/187 例（1.1%）が重篤と判断された。

また、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/TRA 投与により、それぞれ 2/350 例（0.6%）及び 1/209 例（0.5%）に脾炎の発現が認められ、COMBI-V 試験の 2/350 例（0.6%）は Grade 3 以上であったが、いずれも非重篤と判断された。

⑥出血*

*：BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、鼻出血、ヘモグロビン減少、口腔内出血、過長過多不規則月経及び挫傷に該当する事象、その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、歯肉出血、肛門出血、血便排泄、ヘマトクリット減少、血尿、血腫、処置後血腫、ヘモグロビン減少、喀血、出血、紫斑、直腸出血、赤血球数減少、痔出血、肝血腫、脳幹出血、前房出血、内出血発生の増加傾向、脳出血、国際標準比増加、腹腔内血腫、皮下血腫、硬膜下血腫、メレナ、月経過多、結膜出血、挫傷、不正子宮出血、外傷性血腫、筋肉内出血、出血性十二指腸潰瘍、耳出血、血性乳頭浸出液、斑状出血、鼻出血、膣出血、フィブリン D ダイマー増加、血管破裂、血管穿刺部位血腫、出血性胃炎、骨挫傷、血精液症、創傷出血、出血性卵巣嚢胞、血胸、喉頭出血、腹膜出血、肺出血、血腫感染、尿中血陽性、出血性関節症、皮下出血及び血尿に該当する事象。

BRF116056 試験、BREAK-3 試験、COMBI-D 試験において、本薬単独投与により、それぞれ 3/12 例（25.0%）、12/187 例（6.4%）及び 32/211 例（15.2%）に出血の発現が認められ、BREAK-3 試験の 1/187 例（0.5%）及び COMBI-D 試験の 4/211 例（1.9%）は Grade 3 以上であり、BREAK-3 試験の 2/187 例（1.1%）及び COMBI-D 試験の 4/211 例（1.9%）が重篤と判断された。

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

⑦高血糖*

*: BREAK-3 試験では、MedDRA 14.1/J14.1 基本語で、高血糖、糖尿病、コントロール不良の糖尿病及び血中ブドウ糖増加に該当する事象。その他の臨床試験では、MedDRA 17.0/J17.0 基本語で、高血糖、血中ブドウ糖増加、糖尿病、2 型糖尿病及び尿中ブドウ糖陽性に該当する事象。

BREAK-3 試験及び COMBI-D 試験において、本薬単独投与により、それぞれ 10/187 例 (5.3%) 及び 7/211 例 (3.3%) に高血糖の発現が認められ、BREAK-3 試験の 5/187 例 (2.7%) 及び COMBI-D 試験の 1/211 例 (0.5%) は Grade 3 以上であり、BREAK-3 試験の 2/187 例 (1.1%) 及び COMBI-D 試験の 1/211 例 (0.9%) が重篤と判断された。

また、MEK116885 試験、COMBI-V 試験及び COMBI-D 試験において、本薬/TRA 投与により、それぞれ 2/12 例 (16.7%)、23/350 例 (6.6%) 及び 15/209 例 (7.2%) に高血糖の発現が認められ、COMBI-V 試験の 9/350 例 (2.6%) 及び COMBI-D 試験の 6/209 例 (2.9%) は Grade 3 以上であり、COMBI-V 試験の 1/350 例 (0.3%) 及び COMBI-D 試験の 1/209 例 (0.5%) が重篤と判断された。

機構が考察した内容は、それぞれ以下のとおりである。

上記の①～⑤に関しては、それぞれ下記のように考えることから、臨床試験における当該事象の発現状況について添付文書を用いて適切に情報提供する必要があると考える。また、⑥及び⑦に関しては、臨床試験における当該事象の発現は限定的であったものの、それぞれ重篤な出血の発現も認められたこと、及び BREAK-3 試験において DTIC 群と比較して本薬群で高血糖の発現率が高い傾向が認められたことから、製造販売後も引き続き本薬投与時の出血及び高血糖の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

- ① BRF113220 試験において肺塞栓症により死亡に至った患者が認められたこと等から、本薬及び本薬/TRA 投与時には深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現に注意が必要であると考え。
- ② COMBI-V 試験、COMBI-D 試験及び BRF113220 試験において脳血管障害により死亡に至った患者が複数例認められたこと等から、本薬及び本薬/TRA 投与時には脳血管障害の発現に注意が必要であると考え。
- ③ 臨床試験において重篤な眼障害の発現が認められたこと等から、本薬及び本薬/TRA 投与時には眼障害の発現に注意が必要であると考え。また、本薬投与時には定期的に眼の異常の有無を確認し、眼障害が発現した場合に適切な対処がなされるよう、添付文書及び資材を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。
- ④ 本薬投与による QT/QTc 間隔延長について、臨床試験における当該事象の発現は限定的であるものの、COMBI-V 試験において投与中止に至った QT/QTc 間隔延長の発現が認められたこと等から、本薬及び本薬/TRA 投与時には QT/QTc 間隔延長の発現に注意が必要であると考え。
- ⑤ 臨床試験における当該事象の発現は限定的であったものの、BREAK-3 試験において重篤な肺炎を発現した患者も認められたこと等から、本薬及び本薬/TRA 投与時には肺炎の発現に注意が必要であると考え。

(4) 臨床的位置付けについて

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

<診療ガイドライン>

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

<教科書>

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

申請者は、本薬及び本薬/TRA の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

BREAK-3 試験及び COMBI-V 試験の結果、本薬及び本薬/TRA は、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

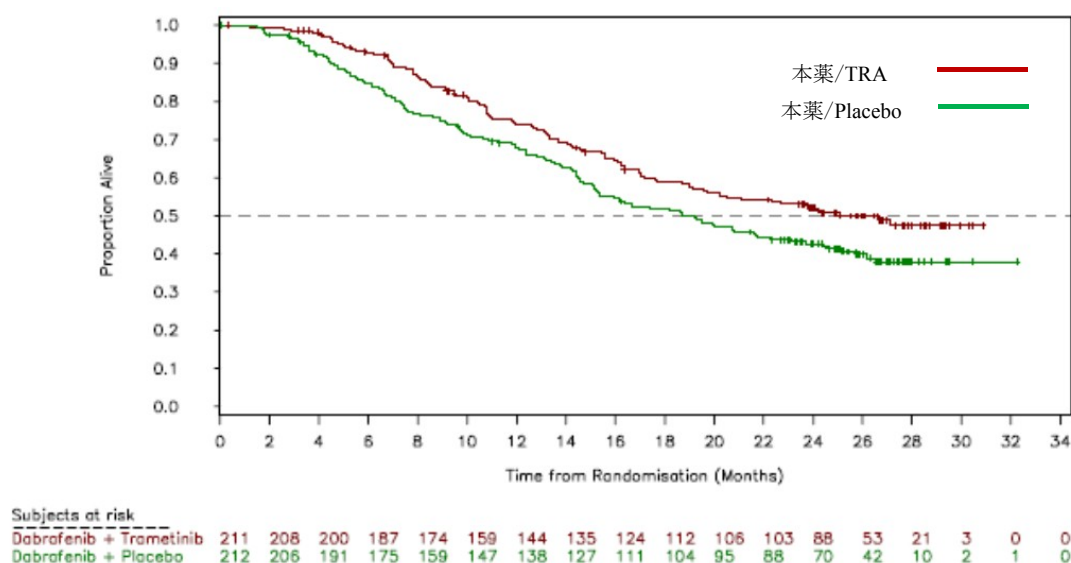
また、申請者は、本薬及び本薬/TRA の使い分けについて、以下のように説明している。

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬/TRA 群と本薬/プラセボ群の有効性及び安全性を比較した COMBI-D 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、本薬/プラセボ群に対する本薬/TRA 群の優越性が示された (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 4) 海外第Ⅲ相試験」の項参照)。加えて、副次評価項目の一つとされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであり、本薬/プラセボ群と比較して本薬/TRA 群で統計学的に有意な延長が認められた。

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

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

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



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

また、安全性について、本薬/TRA 投与時に注意を要する有害事象の発現が認められるものの、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/TRA は忍容可能であると考えられた（「(3) 安全性について」の項参照）。

以上より、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対しては、本薬単独投与と比較して本薬/TRA 投与が推奨されると考える。一方、下記の理由等から、TRA に対する忍容性が低いと判断される等、本薬/TRA 投与が推奨されない患者においては、本薬単独投与を考慮する場合もあると考える。

- BREAK-3 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS の結果について、DTIC 群に対する本薬群の優越性が示されたこと（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞ (3) 2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。
- BRF116056 試験において、本薬が投与された日本人の BRAF 変異陽性の悪性黒色腫患者で、6/11 例 (54.5%) に奏効が認められ、本薬単独投与は忍容可能と考えられたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 効能・効果について

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

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

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けにつ

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

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

1) 本薬の投与対象及び効能・効果について

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

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

また、**BRAF** 野生型の悪性黒色腫患者に対する本薬の投与について、①当該患者を対象とした本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと、②本薬は **BRAF** 変異型と比較して、**BRAF** 野生型で阻害作用が低いこと（「3. (i) (1) 1) v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (**BRAF**) 等のキナーゼに対するリン酸化阻害作用」の項参照）等から、推奨されないと考える。なお、BREAK-3 試験に登録され、PCR 法で **BRAF** V600 変異陽性と判定された患者のうち、280/287 例で THxID **BRAF** 変異検査で陽性と判定され、PCR 法で **BRAF** V600 変異陰性と判断された患者のうち、247/256 例で THxID **BRAF** 変異検査で陰性と判定された。

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

2) 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

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

注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 使用に際しては「臨床成績」の項、及び TRA の添付文書を参照すること。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間以上前又は食後2時間以降に投与すること。
- 本薬の用量調節に関する基準。
- 服用を忘れた場合は、次の服用まで6時間以上ある場合のみ服用するよう患者に指導すること。
- 適切な処置により副作用が十分に管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量を考慮してもよいが、本薬の用量は1回150mg 1日2回経口投与を超えないこと。

機構は、「(i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」及び「(iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の用法・用量については、「通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- TRA以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。ただし、cuSCC又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

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

* : NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階*	投与量
通常投与量	1回150mg (1日2回)
1段階減量	1回100mg (1日2回)
2段階減量	1回75mg (1日2回)
3段階減量	1回50mg (1日2回)
4段階減量	投与中止

* : 適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

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

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

BREAK-3 試験の結果等から、本薬単独投与は、BRAF V600 変異を有する根治切除不能

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬/プラセボ群と比較して本薬/TRA 群において、PFS の延長が示された COMBI-D 試験等の結果について、添付文書の臨床成績の項において記載した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- TRA 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

2) 本薬の用法・用量について

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

固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (BRF112680 試験) の用量漸増期において、DLT は、本薬 200mg BID 群で 1/6 例 (失神)、本薬 300mg BID 群で 1/6 例 (低ナトリウム血症) に認められたが、MTD には到達しなかった。また、本薬 150mg BID 投与群及び本薬 200mg BID 群の奏効率は、それぞれ 50.0% (8/16 例) 及び 37.5% (6/16 例) であった。以上より、以後の臨床試験における本薬単独投与の推奨用法・用量は 150mg BID とされた。当該用法・用量により BREAK-3 試験が実施され、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬の有効性及び安全性が示された。

一方、本薬/TRA 投与における本薬の用量については、BRF113220 試験において、本薬及び TRA 単独投与における推奨用量 (本薬 150mg BID 及び TRA 2mg QD) の有効性及び安全性が示唆され（「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 1) 海外第 I/II 相試験」の項参照）、当該用法・用量により COMBI-D 試験及び COMBI-V 試験が実施され、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬/TRA 投与の臨床的有用性が示されたことから、上記の試験における設定に基づき申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 用量調節等について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

COMBI-V 試験、COMBI-D 試験及び MEK116885 試験では、発現した有害事象の重症度等による本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該基準を参考とした用量調節基準を設定した。また、左室駆出率低下、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離並びに間質性肺炎/肺臓炎は TRA に特徴的な有害事象であり、当該事象が発現した場合、本薬の用量調節は不要であると考えられること、並びに 38℃以上の発熱及びぶどう膜炎は本薬に特徴的な有害事象であり、当該事象が発現した場合、TRA の用量調節は必要ないと考えられることから、本薬又は TRA のみ用量調節する副作用について、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する（下表）。

本薬又は TRA のみを休薬、減量又は中止する副作用

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。

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

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

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

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

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

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

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

(1) 国内第 I 相試験（BRF116056 試験）

有害事象は 75mg 群 3/3 例 (100%)、100mg 群 3/3 例 (100%) 及び 150mg 群 6/6 例 (100%)

に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 3/3 例（100%）、3/3 例（100%）及び 6/6 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)					
	75mg 群 3 例		100mg 群 3 例		150mg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	3 (100)	0	6 (100)	1 (17)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	1 (33)	0	1 (33)	0	4 (67)	0
疲労	3 (100)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	2 (67)	0	2 (67)	0	3 (50)	0
過角化	2 (67)	0	0	0	2 (33)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	2 (67)	0	0	0
臨床検査						
ALT 増加	2 (67)	0	1 (33)	0	0	0
AST 増加	1 (33)	0	2 (67)	0	0	0
血中 ALP 増加	0	0	2 (67)	0	1 (17)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	0	0	3 (100)	0	3 (50)	0
血液及びリンパ系障害						
白血球減少症	2 (67)	0	2 (67)	0	2 (33)	0
胃腸障害						
悪心	3 (100)	0	0	0	1 (17)	0
便秘	2 (67)	0	0	0	1 (17)	0

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

重篤な有害事象は、100mg 群の 1/3 例（33%）、150mg 群の 1/6 例（17%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、100mg 群で気管支炎 1 例（33%）、150mg 群で心筋虚血 1 例（17%）であった。このうち、150mg 群の心筋虚血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第 I / II 相試験 (MEK116885 試験)

1) 第 I 相部分

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

発現率が 40%以上の有害事象

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

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

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

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

2) 第Ⅱ相部分

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

発現率が 40%以上の有害事象は、発熱及び末梢性浮腫各 4/6 例（67%）、AST 増加及び口内炎各 3/6 例（50%）であった。このうち、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、認められなかった。

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

(3) 海外第Ⅰ相試験（BRF113479 試験）

有害事象は 3/4 例（75%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/4 例（75%）に認められた。

発現した有害事象は、潮紅 2 例（50%）、腹痛、疲労、上気道感染及び多汗症各 1 例（25%）であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 海外第Ⅰ相試験（BRF113468 試験）

有害事象は、コホート 1（粒子サイズの影響を検討）11/14 例（79%）、コホート 2（食事の影響を検討）11/14 例（79%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象

は、それぞれ 9/14 例（64%）及び 5/14 例（36%）に認められた。いずれかのコホートで発現率 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかのコホートで発現率 10%以上の有害事象				
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver14.0)	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	14 例		14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	11 (79)	0	11 (79)	2 (14)
胃腸障害				
嘔吐	3 (21)	0	0	0
下痢	2 (14)	0	0	0
悪心	2 (14)	0	1 (7)	0
腹痛	1 (7)	0	2 (14)	0
皮膚及び皮下組織障害				
皮膚乾燥	2 (14)	0	0	0
発疹	2 (14)	0	1 (7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	2 (14)	0	4 (29)	0
疲労	1 (7)	0	2 (14)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	2 (14)	0	0	0
神経系障害				
味覚異常	2 (14)	0	0	0

重篤な有害事象は、コホート 1 の 0/14 例（0%）、コホート 2 の 1/14 例（7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 2 で腹痛及び貧血 1 例（7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験（BRF113463 試験）

有害事象は 4 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/4 例（25%）に認められた。

発現した有害事象は、下痢 2 例（50%）、咳嗽後嘔吐、疲労、咽頭炎、脱水、頭痛、鼻閉及び発疹各 1 例（25%）であった。このうち、脱水 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験（BRF113771 試験）

1) パート A（ワルファリンとの薬物相互作用試験）

有害事象は 12/14 例（86%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11/14 例（79%）に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は、発疹 7 例（50%）、関節痛 4 例（29%）、頭痛及び潮紅各 3 例（21%）、そう痒症、上腹部痛、口内乾燥、悪心、嘔吐、悪寒、疲労、末梢性浮腫、発熱、背部痛、高血糖及び皮膚乳頭腫各 2 例（14%）に認められた。このうち、高血糖 2 例、頭痛及び皮膚乳頭腫各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、1/14 例（7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 1 例（7%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) パート B (ケトコナゾールとの薬物相互作用試験)

有害事象は 14/16 例 (88%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、12/16 例 (75%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は、発熱及び皮膚乳頭腫各 5 例 (31%)、下痢、悪心、発疹及び頭痛各 4 例 (25%)、疲労及び四肢痛各 3 例 (19%)、消化不良、筋肉痛、咳嗽、鼻咽頭炎、ほてり及び低カリウム血症各 2 例 (13%) であり、Grade 3 以上の事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、2/16 例 (13%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、下部消化管出血、敗血症及び心嚢液貯留各 1 例 (6%) であった。このうち、敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/16 例 (6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、敗血症 1 例 (6%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

3) パート C (ゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験)

有害事象は 15/17 例 (88%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10/17 例 (59%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は、皮膚乳頭腫 4 例 (24%)、疲労 3 例 (18%)、関節痛、筋肉痛、腹痛、悪心、嘔吐、末梢性浮腫、アクロコドン、脂漏性角化症、発疹及び不眠症各 2 例 (12%) であった。このうち、疲労 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、2/17 例 (12%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、呼吸困難及び発熱各 1 例 (6%) であった。このうち、発熱 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4) パート D (HPMC カプセル剤を反復投与した際の薬物動態を検討した試験)

有害事象は 13 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、11/13 例 (85%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver15.1)	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬 (HPMC カプセル) 群 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13 (100)	2 (15)
皮膚及び皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (31)	0
発疹	4 (31)	0
そう痒症	3 (23)	0
皮膚疼痛	2 (15)	0
胃腸障害		
悪心	3 (23)	0
嘔吐	3 (23)	0
下痢	2 (15)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
悪寒	2 (15)	0
疲労	2 (15)	0
発熱	2 (15)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	4 (31)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver15.1)	例数 (%)	
	本薬 (HPMC カプセル) 群 13 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
筋肉痛	3 (23)	0
背部痛	2 (15)	0
筋骨格痛	2 (15)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)		
皮膚乳頭腫	7 (54)	0
神経系障害		
頭痛	2 (15)	0

重篤な有害事象は、2/13 例 (15%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞及び心房粗動各 1 例 (8%) であった。このうち、心房粗動 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

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

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

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

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

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

(8) 海外第Ⅲ相試験 (BRF113683 試験)

有害事象は本薬群 185/187 例 (99%) 及びダカルバジン群 54/59 例 (92%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 164/187 例 (88%) 及び 43/59 例 (73%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver14.1)	いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 187 例		ダカルバジン群 59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	185 (99)	63 (34)	54 (92)	25 (42)
皮膚及び皮下組織障害				
過角化	69 (37)	2 (1)	0	0
脱毛症	41 (22)	0	1 (2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	37 (20)	4 (2)	1 (2)	0
発疹	31 (17)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	52 (28)	6 (3)	6 (10)	0
疲労	36 (19)	2 (1)	14 (24)	0
無力症	33 (18)	1 (<1)	9 (15)	1 (2)
胃腸障害				
悪心	35 (19)	1 (<1)	30 (51)	0
嘔吐	23 (12)	2 (1)	15 (25)	0
便秘	21 (11)	3 (2)	8 (14)	0
下痢	20 (11)	1 (<1)	7 (12)	0
腹痛	7 (4)	1 (<1)	8 (14)	1 (2)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	51 (27)	2 (1)	1 (2)	0
背部痛	22 (12)	5 (3)	4 (7)	0
筋肉痛	20 (11)	0	0	0
四肢痛	16 (9)	1 (<1)	7 (12)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver14.1)	例数 (%)			
	本薬群 187 例		ダカルバジン群 59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害				
頭痛	59 (32)	0	5 (8)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)				
皮膚乳頭腫	45 (24)	0	1 (2)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	19 (10)	0	2 (3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	23 (12)	0	3 (5)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	7 (4)	1 (<1)	7 (12)	2 (3)
好中球減少症	2 (1)	1 (<1)	10 (17)	8 (14)
白血球減少症	1 (<1)	0	6 (10)	2 (3)

重篤な有害事象は、本薬群の 43/187 例 (23%)、ダカルバジン群の 13/59 例 (22%) に認められた。各群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱及び扁平上皮癌各 7 例 (4%)、皮膚有棘細胞癌及び悪性黒色腫各 3 例 (2%)、嘔吐、心房細動、駆出率減少及び低血圧各 2 例 (1%)、ダカルバジン群で腹痛 2 例 (3%)、嘔吐、貧血、便秘、肝臓痛、悪心、肺塞栓症、狭心症、うつ病、眼瞼浮腫、発熱性好中球減少症、消化管感染、血尿、多汗症、嗜眠、好中球減少症、疼痛、敗血症、脾破裂及び白血球数減少各 1 例 (2%) であった。このうち、本薬群の扁平上皮癌 7 例、発熱 5 例、皮膚有棘細胞癌 3 例、駆出率減少 2 例、悪性黒色腫 2 例、嘔吐、心房細動及び低血圧各 1 例、ダカルバジン群の悪心、嘔吐、嗜眠、好中球減少症及び白血球数減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 5/187 例 (3%)、ダカルバジン群の 2/59 例 (3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肝臓痛、便秘、僧帽弁疾患、筋力低下、心筋梗塞及び三尖弁疾患各 1 例 (<1%)、ダカルバジン群で肝臓痛、腹痛、血尿及び亜イレウス各 1 例 (2%) であった。このうち、本薬群の僧帽弁疾患、筋力低下、心筋梗塞及び三尖弁疾患各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅲ相試験 (MEK115306 試験)

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

いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象				
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)			
	本薬/TRA 群 209 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	203 (97)	100 (48)	205 (97)	106 (50)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	119 (57)	15 (7)	69 (33)	4 (2)
疲労	81 (39)	5 (2)	79 (37)	3 (1)
悪寒	64 (31)	0	35 (17)	1 (<1)
末梢性浮腫	44 (21)	2 (<1)	19 (9)	1 (<1)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	56 (27)	0	46 (22)	2 (<1)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)			
	本薬/TRA 群 209 例		本薬/プラセボ群 211 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚乾燥	26 (12)	0	34 (16)	0
脱毛症	18 (9)	0	59 (28)	0
過角化	15 (7)	0	74 (35)	1 (<1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11 (5)	1 (<1)	39 (18)	1 (<1)
胃腸障害				
悪心	72 (34)	1 (<1)	56 (27)	3 (1)
下痢	63 (30)	3 (1)	33 (16)	2 (<1)
嘔吐	52 (25)	2 (<1)	30 (14)	1 (<1)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	54 (26)	2 (<1)	66 (31)	0
四肢痛	32 (15)	3 (1)	36 (17)	2 (<1)
背部痛	26 (12)	2 (<1)	34 (16)	5 (2)
神経系障害				
頭痛	69 (33)	1 (<1)	63 (30)	3 (1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	44 (21)	0	44 (21)	0
血管障害				
高血圧	52 (25)	12 (6)	33 (16)	13 (6)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
皮膚乳頭腫	4 (2)	0	46 (22)	0

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/TRA 群の 24/209 例 (11%)、本薬/プラセボ群の 14/211 例 (7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/TRA 群で発熱 5 例 (2%)、駆出率減少 3 例 (1%)、本薬/プラセボ群で駆出率減少 3 例 (1%) であった。このうち、本薬/TRA 群の発熱 5 例、駆出率減少 3 例、本薬/プラセボ群の駆出率減少 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 海外第Ⅲ相試験 (MEK116513 試験)

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

いずれかの群で発現率が15%以上の有害事象

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

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬/TRA 群の 131/350 例 (37%)、Vem 群の 122/349 例 (35%) に認められた。各群で4例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/TRA 群で発熱49例 (14%)、駆出率減少24例 (7%)、悪寒13例 (4%)、脱水8例 (2%)、嘔吐7例 (2%)、尿路感染6例 (2%)、ALT 増加、低ナトリウム血症及び低血圧各5例 (1%)、丹毒、肝酵素上昇、悪心、肺塞栓症及び腎不全各4例 (1%)、Vem 群で扁平上皮癌33例 (9%)、ケラトアkantoma 21例 (6%)、皮膚有棘細胞癌17例 (5%)、ALT 増加8例 (2%)、発熱、血中ビリルビン増加及び肝酵素上昇各6例 (2%)、AST 増加5例 (1%)、心房細動、悪性黒色腫、心膜炎及び肺炎各4例 (1%) であった。このうち、本薬/TRA 群の発熱47例、駆出率減少21例、悪寒12例、脱水8例、嘔吐6例、低血圧5例、ALT 増加及び低ナトリウム血症各4例、肝酵素上昇、悪心及び腎不全各3例、尿路感染2例、Vem 群の扁平上皮癌33例、ケラトアkantoma 21例、皮膚有棘細胞癌16例、ALT 増加7例、血中ビリルビン増加6例、発熱、AST 増加及び肝酵素上昇各5例、心房細動及び悪性黒色腫各3例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

(11) 海外第 I 相試験 (BRF112680 試験)

1) 用量漸増期

有害事象はコホート 1/2 (本薬 12 又は 35mg QD) 5/5 例 (100%)、コホート 3 (本薬 35mg BID) 9/9 例 (100%)、コホート 4 (本薬 70mg BID) 14/14 例 (100%)、コホート 5 (本薬 100mg BID) 9/10 例 (90%)、コホート 6 (本薬 100mg TID) 20/20 例 (100%)、コホート 7 (本薬 150mg BID) 20/20 例 (100%)、コホート 8 (本薬 200mg BID) 20/20 例 (100%)、コホート 9 (本薬 300mg BID) 10/10 例 (100%) 及びコホート 10 (本薬 75/150mg BID) 5/6 例 (83%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 4/5 例 (80%)、7/9 例 (78%)、13/14 例 (93%)、9/10 例 (90%)、18/20 例 (90%)、17/20 例 (85%)、18/20 例 (90%)、10/10 例 (100%) 及び 5/6 例 (83%) に認められた。

重篤な有害事象は、コホート 1/2 の 3/5 例 (60%)、コホート 3 の 2/9 例 (22%)、コホート 4 の 7/14 例 (50%)、コホート 5 の 1/10 例 (10%)、コホート 6 の 6/20 例 (30%)、コホート 7 の 8/20 例 (40%)、コホート 8 の 10/20 例 (50%)、コホート 9 の 8/10 例 (80%)、コホート 10 の 2/6 例 (33%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 4 で扁平上皮癌 2 例 (14%)、コホート 6 で扁平上皮癌 5 例 (25%)、肺炎 2 例 (10%)、コホート 7 で扁平上皮癌 3 例 (15%)、発熱 3 例 (15%)、コホート 8 で扁平上皮癌 4 例 (20%)、発熱 2 例 (10%)、コホート 9 で扁平上皮癌 2 例 (20%) であった。このうち、コホート 4 の扁平上皮癌 2 例、コホート 6 の扁平上皮癌 5 例、コホート 7 の扁平上皮癌 3 例、発熱 2 例、コホート 8 の扁平上皮癌 4 例、発熱 2 例、コホート 9 の扁平上皮癌 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) コホート拡大期

有害事象は、コホート A (悪性黒色腫を対象に本薬 150 mg BID) 30 例、コホート B (悪性黒色腫以外の固形癌を対象に本薬 150mg BID) 20 例及びコホート C (悪性黒色腫を対象に本薬 50mg BID) 20 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 30/30 例 (100%)、17/20 例 (85%) 及び 18/20 例 (90%) に認められた。

重篤な有害事象は、コホート A の 7/30 例 (23%)、コホート B の 7/20 例 (35%)、コホート C の 5/20 例 (25%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート A で発熱 3 例 (10%)、疲労、脱水及び失神各 2 例 (7%)、コホート C で扁平上皮癌 2 例 (10%) であった。このうち、コホート A の発熱 3 例、疲労 1 例、コホート C の扁平上皮癌 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

1) パート A

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

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

重篤な有害事象は、5/8 例 (63%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、悪心 2

例（25%）、蜂巣炎、痙攣、複視、嚥下障害、頭蓋内出血、頭痛、頸部痛、心膜炎、直腸出血、扁平上皮癌、上気道閉塞、霧視、嘔吐及び創傷感染各1例（13%）であった。このうち、扁平上皮癌1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

2) パート B

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

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

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

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

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

3) パート D

有害事象は本薬 75mg BID 投与群（以下、「D-1 群」）15/15 例（100%）、本薬 150mg BID 投与群（以下、「D-2 群」）15/15 例（100%）、本薬 75mg BID と TRA2mg QD との併用投与群（以下、「D-3 群」）41/41 例（100%）、及び本薬 150mg BID と TRA2mg QD との併用投与群（以下、「D-4 群」）38/39 例（97%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 15/15 例（100%）、15/15 例（100%）、39/41 例（95%）及び 37/39 例（95%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

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

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

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

(13) 海外第Ⅱ相試験 (BRF113929 試験)

有害事象は、コホート A (脳転移に対する局所治療歴がない患者) 81/89 例 (91%) 及びコホート B (脳転移に対する局所治療歴のある患者) 79/83 例 (95%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 73/89 例 (82%) 及び 68/83 例 (82%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.0)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)			
	コホート A 89 例		コホート B 83 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	81 (91)	38 (43)	79 (95)	43 (52)
皮膚及び皮下組織障害				
過角化	24 (27)	0	23 (28)	1 (1)
発疹	18 (20)	0	16 (19)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	26 (29)	0	23 (28)	1 (1)
疲労	19 (21)	0	27 (33)	2 (2)
神経系障害				
頭痛	30 (34)	2 (2)	23 (28)	1 (1)
胃腸障害				
悪心	19 (21)	2 (2)	27 (33)	2 (2)
嘔吐	20 (22)	1 (1)	18 (22)	3 (4)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	18 (20)	0	14 (17)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)				
皮膚乳頭腫	18 (20)	0	11 (13)	0

重篤な有害事象は、コホート A の 26/89 例 (29%)、コホート B の 31/83 例 (37%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート A で扁平上皮癌 6 例 (7%)、発熱 4 例 (4%)、駆出率減少 3 例 (3%)、頭蓋内出血、頭痛、脳出血、心房細動、好中球減少症及び肺塞栓症各 2 例 (2%)、コホート B で発熱 9 例 (11%)、扁平上皮癌 7 例 (8%)、頭蓋内出血及び低血圧各 3 例 (4%)、頭痛、悪寒、痙攣、疲労、汎血球減少症及び嘔吐各 2 例 (2%) であった。このうち、コホート A の扁平上皮癌 6 例、発熱 3 例、駆出率減少 2 例、頭痛及び好中球減少症各 1 例、コホート B の扁平上皮癌及び発熱 7 例、悪寒、低血圧、汎血球減少症及び嘔吐各 2 例、痙攣及び疲労各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A の 3/89 (3%)、コホート B の 3/83 例 (4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A の脳出血、駆出率減少及びてんかん各 1 例 (1%)、コホート B の汎血球減少症、頭蓋内腫瘍出血及びリンパ球減少症各 1 例 (1%) であった。このうち、コホート A の駆出率減少 1 例、コホート B の汎血球減少症及びリンパ球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験 (BRF113710 試験)

有害事象は、86/92 例 (93%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、79/92 例 (86%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が15%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver14.0)	例数 (%)	
	本薬群 92 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	86 (93)	33 (36)
皮膚及び皮下組織障害		
過角化	25 (27)	1 (1)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	30 (33)	1 (1)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	22 (24)	0
疲労	20 (22)	1 (1)
胃腸障害		
悪心	18 (20)	1 (1)
嘔吐	14 (15)	1 (1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
皮膚乳頭腫	14 (15)	0
神経系障害		
頭痛	19 (21)	2 (2)

重篤な有害事象は、25/92 例（27%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、基底細胞癌 4 例（4%）、扁平上皮癌 4 例（4%）、皮膚有棘細胞癌 4 例（4%）、貧血及び発熱各 3 例（3%）、非心臓性胸痛及び嘔吐各 2 例（2%）であった。このうち、基底細胞癌、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 4 例、貧血、発熱及び非心臓性胸痛各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/92 例（1%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、汎血球減少症 1 例（1%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

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

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」）遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する有効性は示され、認め

られたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、**BRAF V600** 変異型のセリン/スレオニンキナーゼを阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する新有効成分含有医薬品であり、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 1 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タフィンラーカプセル 50mg、同カプセル 75mg
〔一 般 名〕	ダブラフェニブメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 4 月 27 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、以下の 2 つの海外第Ⅲ相試験成績等より、コドン 600 のバリンが変異した、v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」）（以下、「BRAF V600 変異」）を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブメシル酸塩（以下、「本薬」）単独及び本薬とトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、「TRA」）との併用（以下、「本薬/TRA」）投与の有効性は示されたと判断した。

- BRF113683 試験（BRAKE-3 試験）：
BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬の有効性及び安全性をダカルバジン（以下、「DTIC」）と比較することを目的とした試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）について、DTIC 群に対する本薬群の優越性が示された。
- MEK116513 試験（以下、「COMBI-V 試験」）：
BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬/TRA の有効性及び安全性をベムラフェニブ（以下、「Vem」）と比較することを目的とした試験において、主要評価項目とされた全生存期間（以下、「OS」）について、Vem 群に対する本薬/TRA 群の優越性が示された。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、二次性悪性腫瘍、心臓障害、肝機能障害、発熱及び眼障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」

の項における検討の結果、本薬及び本薬/TRA は BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。また、本薬及び本薬/TRA の使い分けについては、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした本薬/TRA の有効性及び安全性を本薬と比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験（MEK115306 試験、以下、「COMBI-D 試験」）の結果から、当該患者に対しては、本薬単独投与と比較して本薬/TRA 投与が推奨されると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

（4） 効能・効果について

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

（5） 用法・用量について

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

<用法・用量>

通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- TRA 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

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

*：NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階	投与量
通常投与量	1 回 150mg (1 日 2 回)
1 段階減量	1 回 100mg (1 日 2 回)
2 段階減量	1 回 75mg (1 日 2 回)
3 段階減量	1 回 50mg (1 日 2 回)
4 段階減量	投与中止

*：適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

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

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

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

- 重点調査項目について、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害、有棘細胞癌、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍及び横紋筋融解症と設定する。
- 調査予定症例数について、海外臨床試験における本薬/TRA 群と同規模の症例数として 200 例（本薬/TRA 投与例）と設定する。
- 観察期間について、海外臨床試験における、重点調査項目に設定した事象の発現時期を考慮し、1 年間と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

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

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 有棘細胞癌 - 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍 - 眼障害 - 発熱 - 肝機能障害 - 心臓障害	- 精巢毒性 - QT/QTc 間隔延長 - 脾炎 - 脳血管障害（脳出血、脳血管発作等） - 深部静脈血栓症及び肺塞栓症	肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

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

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

特定使用成績調査計画の骨子（案）

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

Ⅲ. 総合評価

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

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

〔用法・用量〕 通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

[警告]

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

- [禁忌]
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

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

- [用法・用量に関連する使用上の注意]
1. トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
 2. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
 3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

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

注 1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階 ^{注2)}	投与量
通常投与量	1 回 150mg (1 日 2 回)
1 段階減量	1 回 100mg (1 日 2 回)
2 段階減量	1 回 75mg (1 日 2 回)
3 段階減量	1 回 50mg (1 日 2 回)
4 段階減量	投与中止

注2) 適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可