

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] タフィンラーカプセル50 mg、同カプセル75 mg
[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 28 年 12 月 5 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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 30 年 2 月 13 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 50 mg、同カプセル 75 mg
[一 般 名] ダブラフェニブメシル酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 12 月 5 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にダブラフェニブメシル酸塩 59.25 mg 又は 88.88 mg（ダブラフェニブとして 50 mg 又は 75 mg）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 389 号、平成 28 年 9 月 27 日付け薬生薬審発 0927 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の **BRAF** 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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、心臓障害及び横紋筋融解症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

1. BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2. BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

悪性黒色腫の場合

通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、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。

非小細胞肺癌の場合

トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、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。

(下線部追加)

[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 29 年 12 月 22 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- ① [販 売 名] タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg
[一 般 名] ダブラフェニブメシル酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 5 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にダブラフェニブメシル酸塩 59.25 mg 又は 88.88 mg (ダブラフェニブとして 50 mg 又は 75 mg) を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果] 1. BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2. BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
(下線部追加)
[申請時の用法・用量] 悪性黒色腫の場合
通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、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。
非小細胞肺癌の場合
トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、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。
(下線部追加)
- ② [販 売 名] メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 5 日
[剤形・含量] 1 錠中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635 mg 又は 2.254 mg (トラメチニブとして 0.5 mg 又は 2 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果] 1. BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2. BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
(下線部追加)
[申請時の用法・用量] ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 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	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

BRAF V600 変異は、NSCLC の約 2% に認められることが報告されている（J Clin Oncol 2011; 29: 3574-9、Clin Cancer Res 2013; 19: 4532-40）。BRAF は、V600 変異により恒常的に活性化され、ERK 及び MEK を活性化することで、細胞の異常増殖等を引き起こすと考えられている。

DAB は、英国 GlaxoSmithKline 社により創製された低分子化合物であり、BRAF のキナーゼ活性を阻害することにより、BRAF V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

TRA は、日本たばこ産業株式会社により創製された低分子化合物であり、MEK1 及び MEK2 のキナーゼ活性を阻害することにより、BRAF V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、DAB 及び TRA は、2016 年 3 月に「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

NSCLC に対する DAB 及び TRA の臨床開発として、海外において、申請者により、BRAF V600E 変異を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（E2201 試験）が 2011 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、E2201 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 9 月及び 2016 年 7 月に DAB 及び TRA の NSCLC に係る承認申請が行われ、米国では 2017 年 6 月に「TAFINLAR is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.」及び「MEKINIST is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.」、EU では 2017 年 3 月に「Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.」及び「Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.」を効能・効果として承認された。

なお、2017 年 11 月時点において、DAB 及び TRA は NSCLC に関する効能・効果にて、38 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、E2201 試験への患者登録が 2013 年 12 月から開始された。

今般、E2201 試験を主要な試験成績として、NSCLC に関する効能・効果及び用法・用量を追加する DAB 及び TRA の一変申請が行われた。

なお、DAB 及び TRA は「BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として、2016 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（28 薬）第 389 及び 390 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用等（CTD 4.2.1.1-1）

BRAF 遺伝子変異を有するヒト NSCLC 由来細胞株を用いて、DAB 又は TRA 単独及び DAB/TRA の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する DAB 及び TRA の IC₅₀ 値は表 1 のとおりであった。また、ヒト NSCLC 由来 MV522 細胞株における DAB/TRA のコンビネーションインデックス値¹⁾ は 0.89 ± 0.12 であり、併用による相乗効果²⁾ が認められた。

表 1 BRAF 遺伝子変異を有するヒト NSCLC 由来細胞株に対する DAB 及び TRA の増殖抑制作用

細胞株	BRAF 遺伝子変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
		DAB	TRA	DAB/TRA	
				DAB* ¹	TRA* ²
MV522	V600E	4.3 ± 1.5	1.3 ± 0.5	2.3 ± 0.2	0.2 ± 0.0
NCI-H1395	G469A	>10,000、>10,000	>1,000、>1,000	>10,000、>10,000	>1,000、>1,000
NCI-H1755	G469A	>10,000、>10,000	43、75	114、173	11、17

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、n=2 又は 4、*1：DAB 及び TRA を 10：1 のモル濃度比で併用した際の DAB の IC₅₀ 値、*2：DAB 及び TRA を 10：1 のモル濃度比で併用した際の TRA の IC₅₀ 値

MV522 細胞株を用いて、MAPK 経路の下流シグナル分子である MEK、ERK 及び S6 のリン酸化に対する DAB 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、DAB は MEK、ERK 及び S6 のリン酸化に対して濃度依存的な阻害作用を示した。

MV522 細胞株を用いて、DAB 又は TRA 単独及び DAB/TRA のアポトーシス誘導作用及び細胞周期停止作用が、ウエスタンブロット法による切断型 PARP、p27 及びサイクリン D1 の発現量を指標に検討された。その結果、DAB 及び TRA 単独と比較して、DAB/TRA によりアポトーシス誘導作用及び細胞周期停止作用の増強が認められた。

3.R 機構における審査の概略

機構は、初回承認時に BRAF V600 変異を有する悪性腫瘍に対する DAB/TRA 投与の増殖抑制作用が確認されていること（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）等に加えて、本申請において提出された資料及び以下の検討から、BRAF V600 変異を有する NSCLC に対する DAB/TRA 投与の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 BRAF V600 変異を有する NSCLC に対する有効性について

申請者は、BRAF V600 変異を有する NSCLC に対する DAB/TRA 投与の有効性について、以下のよう

に説明している。

CCSP 遺伝子のプロモーターによりドキシサイクリン投与時に肺胞上皮細胞に BRAF V600E 変異を発現するトランスジェニックマウスにおいて、ドキシサイクリン投与 16 週間後までに肺癌形成が認められたこと（Cancer Res 2007; 67: 4933-9）等から、BRAF V600E 変異は、BRAF V600E 変異を有する NSCLC の発癌（形質転換）に重要な原因（ドライバー変異）であると考えられる。また、BRAF V600E 変異に

¹⁾ Chou & Talalay の方法（Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27-55）に基づき算出した。

²⁾ コンビネーションインデックス値<0.9 を相乗効果ありと定義した。

よる発癌（形質転換）機序としては、BRAF のアミノ酸変異により MAPK 経路が恒常的に活性化し、細胞増殖の亢進が引き起こされると考えられている（Science 2013; 339: 1546-58 等）。

BRAF V600E 変異による発癌機序、DAB 及び TRA はそれぞれ単独で BRAF V600E 変異を有するヒト NSCLC 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、併用により相乗効果が認められたこと（3.1.1 参照）等を考慮すると、BRAF V600 変異を有する NSCLC に対する DAB/TRA 投与の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における DAB 及び TRA の PK は、マウスにおいて検討された。また、DAB の代謝物のトランスポーターに関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 分布

4.1.1 DAB

ヒト悪性黒色腫由来 A375P F11 細胞株を皮下移植した雌性マウスに DAB 30 mg/kg QD が 22 日間反復経口投与され、投与 22 日目における DAB 及び DAB の代謝物（M4（カルボン酸体）、M7（水酸化体）及び M8（脱メチル体））の組織分布が検討された。検討されたいずれの組織においても、DAB 及び DAB の代謝物のうち、M4 の組織中濃度が最も高値を示した。DAB、M4、M7 及び M8 は肝臓、腎臓及び腫瘍に多く分布し、肺及び脳では DAB、M4 及び M8 がわずかに検出された。

雌雄マウスに DAB 150 mg/kg QD を 14 日間反復経口投与し、投与 14 日目における DAB 及び DAB の代謝物（M4、M7 及び M8）の組織分布が検討された。検討されたいずれの組織においても、雄における DAB の組織中濃度は雌と比較して高値を示した一方、M4、M7 及び M8 濃度に明確な性差は認められなかった。

4.2 代謝

4.2.1 DAB

雌雄マウス及び胆管カニューレを挿入した雄性マウスに ¹⁴C 標識 DAB 100 mg/kg が単回経口投与され、血漿、肝臓、尿、糞及び胆汁中代謝物について検討された。

雌雄マウスにおいて、投与 30 分後の血漿中には主に未変化体（雄及び雌における血漿中放射能に対する割合、以下、同様：38.0 及び 42.5%）が、投与 24 時間後の血漿中には主に M4（68.7 及び 78.9%）がそれぞれ検出された。肝臓においても血漿と同様に、投与 30 分後では主に未変化体が、投与 24 時間後では主に M4 がそれぞれ検出された。投与 48 時間後までの糞中には主に M4（雄及び雌における投与放射能に対する割合、以下、同様：24.6 及び 29.5%）及び M8（24.3 及び 17.9%）が検出された。投与 24 時間後までの尿中には主に M4（1.63 及び 1.64%）が検出され、未変化体は検出されなかった。

胆管カニューレを挿入した雄性マウスにおいて、投与後 48 時間まで（6 匹中 2 匹は 24 時間後まで、1 匹は 72 時間後まで）の胆汁中には主に M4（投与放射能に対する割合：52.5%）が検出され、未変化体は検出されなかった。

4.2.2 TRA

雌雄マウスに ^{14}C 標識 TRA 0.3 mg/kg が単回経口投与され、血漿及び糞中代謝物について検討された。血漿中には主に未変化体が検出され、投与後 2～24 時間における血漿中放射能に対する未変化体の割合は、雄及び雌でそれぞれ 73.1～90.3 及び 61.8～89.6%であった。雄及び雌のいずれにおいても血漿中に TRA の代謝物として M5 (脱アセチル体) 及び M7 (M5 の酸化体) が検出された。投与 120 時間後までの糞中には主に未変化体 (雄及び雌における投与放射能に対する割合: 63.3 及び 47.6%) が検出され、TRA の代謝物として M5 及び M7 が検出された。

4.3 薬物動態学的相互作用

4.3.1 DAB

以下の検討結果から、M7 及び M8 は BCRP の基質であり、OCT1 及び OATP2B1 の基質ではないこと、並びに M4 は BCRP の基質ではないことが示された。

- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、M4、M7 及び M8 (5 $\mu\text{mol/L}$) の BCRP を介した輸送が検討された。その結果、M4、M7 及び M8 の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (GF120918 2 $\mu\text{mol/L}$) 存在下ではそれぞれ 1.1、1.3 及び 1.3 であり、BCRP 阻害剤非存在下ではそれぞれ 0.70、13 及び 6.6 であった。
- ヒト肝細胞を用いて、M7 (0.35 $\mu\text{mol/L}$) 及び M8 (0.06 $\mu\text{mol/L}$) の OCT1 を介した輸送が検討された。その結果、OCT1 阻害剤 (イミプラミン 100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下において、M7 及び M8 の細胞内への取込みは阻害されなかった。
- ヒト OATP2B1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK-MSR II 細胞株を用いて、M7 及び M8 (1 $\mu\text{mol/L}$) の OATP2B1 を介した輸送が検討された。その結果、OATP2B1 阻害剤 (モンテルカスト 10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下において、M7 及び M8 の細胞内への取込みは阻害されなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、DAB 及び TRA の分布、代謝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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

E2201 試験における BRAF V600E 変異の判定には、各施設で任意の遺伝子検査法が用いられた。なお、ライフテクノロジーズジャパン社の「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」が、NSCLC に対する DAB/TRA 投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、平成 29 年 5 月 29 日に製造販売承認申請された。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における DAB の PK は、DAB 単独投与時、DAB/TRA 投与時、及び DAB とラベプラゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。また、ロスバスタチンの PK に及ぼす DAB の影響等が検討された。

がん患者における TRA の PK は、DAB/TRA 投与時について検討された。

6.2.1 薬物相互作用試験

6.2.1.1 DAB とラベプラゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1：A2103 試験＜2013 年 12 月～2016 年 3 月＞）

BRAF V600 変異を有する進行固形癌患者 23 例（PK 解析対象は 17 例）を対象に、DAB の PK に及ぼすラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）又はリファンピシン（CYP3A 及び 2C8 誘導剤）の影響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、DAB 150 mg BID を第 1～29 日目に経口投与するとともに、ラベプラゾール 40 mg QD を第 16～19 日目に経口投与し、リファンピシン 600 mg QD を第 20～29 日目に経口投与することとされた。

DAB 単独投与時（第 15 日目）に対するラベプラゾール併用投与時（第 19 日目）における DAB の C_{max} 及び AUC_{tau} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.88 [0.67, 1.15] 及び 1.03 [0.87, 1.23] であった。また、DAB 単独投与時（第 15 日目）に対するリファンピシン併用投与時（第 29 日目）における DAB の C_{max} 及び AUC_{tau} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.73 [0.55, 0.97] 及び 0.66 [0.55, 0.78] であった。

申請者は、上記の結果を基に、以下のように説明している。

DAB とプロトンポンプ阻害剤等との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えることから、DAB とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用について注意喚起は不要である。また、DAB と CYP3A 及び 2C8 誘導剤との併用により、DAB の曝露量が低下したことから、DAB と CYP3A 及び 2C8 誘導剤との併用について注意喚起が必要である。

6.2.1.2 DAB とロスバスタチン及びミダゾラムとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-2：A2104 試験＜2015 年 3 月～2016 年 8 月＞）

BRAF V600 変異を有する進行がん患者 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、ロスバスタチン（OATP1B1 及び 1B3 基質）及びミダゾラム（CYP3A 基質）の PK に及ぼす DAB の影響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、ロスバスタチン 10 mg 及びミダゾラム 3 mg を第 1、8 及び 22 日目に単回経口投与するとともに、DAB 150 mg BID を第 8～23 日目に経口投与することとされた。なお、ミダゾラムの PK に及ぼす DAB の影響に関する成績については、DAB の初回承認時に評価した内容と同様であったことから、記載を省略する（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」参照）。

ロスバスタチン単独投与時（第 1 日目）に対する DAB 併用投与時（第 8 日目）におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.94 [1.65, 2.27] 及び 1.22 [1.07, 1.38] であった。また、ロスバスタチン単独投与時（第 1 日目）に対する DAB 併用投与時（第 22 日目）におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.56 [2.18, 3.01] 及び 1.07 [0.93, 1.22] であった。

以上より、DAB との併用により、OATP1B1 及び 1B3 基質の曝露量が増加したことから、DAB と OATP1B1 及び 1B3 基質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。

6.2.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

E2201 試験のコホート A 及び B の結果を基に、奏効判定前 6 週間における DAB 及び TRA の C_{avg} ³⁾ と奏効率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、コホート A 及び B における DAB の C_{avg} 、並びにコホート B における TRA の C_{avg} と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

悪性黒色腫患者において DAB 及び TRA の曝露量の増加に伴い発熱の発現率が増加することが示唆された（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）ことから、E2201 試験のコホート A、B 及び C の結果を基に、発熱発現前における DAB 及び TRA の C_{max} ³⁾ と当該事象の発現までの期間との関連について、Cox 比例ハザード回帰分析により検討された。その結果、コホート A、B 及び C における DAB の C_{max} 、並びにコホート B 及びコホート C における TRA の C_{max} と発熱の発現までの期間との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、DAB 及び TRA の PK に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す海外第 I 相試験 2 試験が提出された。

³⁾ 国際共同第 II 相試験（E2201 試験）のコホート A、B 及び C で得られた DAB（146 例、536 測定時点）及び TRA（71 例、255 測定時点）の PK データを用いて実施された PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）に基づく推定値。本解析で使用された①DAB 及び②TRA のモデルは、それぞれ以下のとおりであった。

①悪性黒色腫患者の PK データで構築された一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（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」参照）。

②悪性黒色腫患者と NSCLC 患者の PK データを併合し、CL/F 及び Vc/F に試験間の影響を組み込んで再構築された 2 相性の一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル。

表 2 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	例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国際共同	E2201	II	コホート A、B： 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある BRAF V600E 変異を有する NSCLC 患者 コホート C： 化学療法歴のない BRAF V600E 変異を有する NSCLC 患者	コホート A： 84 コホート B： 59 コホート C： 34	コホート A： DAB 150 mg BID 経口投与 コホート B、C： DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD 経口投与	有効性 安全性
参考	海外	A2103	I	BRAF V600 変異を有する進行固形癌患者	23	DAB 150 mg BID を第 1～29 日目に経口投与、及びラベプラゾール 40 mg QD を第 16～19 日目に経口投与後、リファンピシン 600 mg QD を第 20～29 日目に経口投与	PK
		A2104	I	BRAF V600 変異を有する進行がん患者	16	ロスバスタチン 10 mg 及びミダゾラム 3 mg を第 1、8 及び 22 日目に単回経口投与、並びに DAB 150 mg BID を第 8～23 日目に経口投与	PK

各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、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2：E2201 試験＜2011 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：2014 年 4 月 30 日（コホート A）、2015 年 10 月 7 日（コホート B）、●●●年●月●日（コホート C）〕）

化学療法歴のない又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある BRAF V600E 変異を有する⁴⁾ 進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：3 コホートから構成され、コホート A 60 例⁵⁾、コホート B 40 例、コホート C 25 例）を対象とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 11 カ国、69 施設で実施された。各コホートの目的はそれぞれ以下のとおりとされた。

コホート A：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象に DAB 単独投与の有効性及び安全性の検討

コホート B：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象に DAB/TRA 投与の有効性及び安全性の検討

コホート C：化学療法歴のない患者を対象に DAB/TRA 投与の有効性及び安全性の検討

用法・用量は、コホート A では、DAB 150 mg BID を経口投与、コホート B 及びコホート C では、DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD を経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、コホート A に組み入れられた患者については、疾患進行が認められ、

⁴⁾ 米国の Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）認定又は同等と考えられる検査機関で検査された。

⁵⁾ 奏効率の評価をより高い精度で行うため、目標症例数が 40 例から 60 例に変更された（治験実施計画書改訂第●版（2013 年 4 月 16 日付け））。

かつDAB 単独投与に忍容性が認められている場合に限り、DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD の投与が可能とされた。

本試験に登録された 177 例（コホート A 84 例、コホート B 59 例、コホート C 34 例）全例が、有効性の解析対象集団とされた。また、177 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

ただし、コホート A には、目標症例数の増加に伴い化学療法歴のない患者も組入れ可能とされた（治験実施計画書 第 2 版（2013 年 4 月 16 日付け））ことから、化学療法歴のない患者が 6 例登録されたものの、有効性の解析対象については、試験計画どおり白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者と設定され、当該 6 例を除外した 78 例とされた。また、コホート B に登録された 2 例は化学療法歴のない患者であったことから、コホート C の有効性及び安全性の解析対象集団として扱うこととされ、コホート B 及びコホート C の有効性及び安全性の解析対象集団は、それぞれ 57 例及び 36 例とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率⁶⁾の結果は、表 3 のとおりであった。また、治験実施計画書に規定された評価方法⁷⁾に基づき有効性を評価した結果、コホート A 及び B に最初に登録された 40 例における奏効例はそれぞれ 15 例及び 27 例、コホート C に最初に登録された 25 例における奏効例は 16 例であり、いずれのコホートにおいても事前に規定された有効性判断基準を上回った。

表 3 最良総合効果及び奏効率（RECIST ver1.1、有効解析対象集団、治験責任医師判定、データカットオフ：2014 年 4 月 30 日（コホート A）、2015 年 10 月 7 日（コホート B）、2015 年 10 月 7 日（コホート C））

最良総合効果	例数 (%)				
	全体集団			日本人集団 ^{*1}	
	コホート A 78 例	コホート B 57 例	コホート C 36 例	コホート A 2 例	コホート B 1 例
CR	0	2 (3.5)	2 (5.6)	0	0
PR	25 (32.1)	34 (59.6)	20 (55.6)	2 (100)	0
SD	19 (24.4)	9 (15.8)	5 (13.9)	0	0
PD	23 (29.5)	7 (12.3)	5 (13.9)	0	0
NE	11 (14.1)	5 (8.8)	4 (11.1)	0	1 (100)
奏効 (CR+PR)	25	36	22	2	0
(奏効率 [95%CI ^{*2}] (%))	(32.1 [21.9, 43.6])	(63.2 [49.3, 75.6])	(61.1 [43.5, 76.9])	(100 [15.8, 100.0])	(0 [0.0, 97.5])

*1：コホート C に日本人患者は組み入れられなかった、*2：Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 30/177 例（16.9%）に認められた。疾患進行による死亡例（コホート A 13 例、コホート B 6 例、コホート C 3 例）を除く患者の死因は、

- ⁶⁾ コホート A、B 及び C の閾値奏効率は、以下の理由から、それぞれ 10、30 及び 30%と設定された。
 コホート A：化学療法歴のある進行・再発の NSCLC 患者を対象としたペメトレキセドナトリウム水和物等の臨床試験（J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97 等）を参考に設定された。
 コホート B：コホート A の期待奏効率（30%）を上回ることを期待して設定された。
 コホート C：化学療法歴のない進行・再発の NSCLC 患者を対象とした白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の臨床試験（N Engl J Med 2006; 355: 2542-50 等）を参考に設定された。
- ⁷⁾ 治験実施計画書に規定された有効性の評価方法は、以下のとおりであった。
 コホート A：2 段階デザインが用いられ、ステージ 1 では、20 例の患者を組み入れ、3 例以上に奏効がみられた場合にステージ 2 へ移行し、40 例まで患者を追加して、8 例以上に奏効が認められた場合に有効性が期待できると判断することとされた。このデザインは、有意水準片側 3.8%で評価することに相当する。
 コホート B：2 段階デザインが用いられ、ステージ 1 では、20 例の患者を組み入れ、6 例以上に奏効がみられた場合にステージ 2 へ移行し、40 例まで患者を追加して、18 例以上に奏効が認められた場合に有効性が期待できると判断することとされた。このデザインは、有意水準片側 3.2%で評価することに相当する。
 コホート C：片側有意水準 5%の二項検定に基づき、25 例中 12 例以上に奏効が認められた場合に有効性が期待できると判断することとされた。

コホート A で安楽死 2 例、頭蓋内出血及び不明各 1 例、コホート B で後腹膜出血、肺感染及びくも膜下出血各 1 例、コホート C で心停止 1 例であり、うちコホート A の頭蓋内出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

BRAF V600 変異を有する進行がん患者を対象とした臨床薬理試験 2 試験が提出された（6.2 参照）。治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、A2103 試験において 1 例に認められ、死因は疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1：A2103 試験＜2013 年 12 月～2016 年 3 月＞）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2：A2104 試験＜2015 年 3 月～2016 年 8 月＞）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者に対して、DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、E2201 試験における主要評価項目及び BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者に対する DAB/TRA 投与の有効性について、以下のように説明している。

BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（J Thorac Oncol 2008; 3: 30-6、JAMA 2003; 290: 2149-58 等）、臨床的に意義があると考えることから、E2201 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、E2201 試験のコホート C で得られた DAB/TRA 投与の奏効率（61.1 [43.5, 76.9] %）の 95%CI の下限値は、進行・再発の NSCLC 患者における標準的な一次治療の奏効率を基に設定された閾値奏効率を上回った。また、E2201 試験のコホート B で得られた DAB/TRA 投与の奏効率（63.2 [49.3, 75.6] %）の 95%CI の下限値は、進行・再発の NSCLC 患者における標準的な二次治療以降の奏効率及びコホート A における DAB 単独投与の期待奏効率を基に設定された閾値奏効率を上回った（7.1.1.1 参照）。さらに、感度分析として実施された独立画像判定機関判定による一次治療及び二次治療以降の奏効率 [95%CI] は、それぞれ 61.1 [43.5, 76.9] % 及び 63.2 [49.3, 75.6] % であり、治験責任医師判定による奏効率の結果を支持するものであった。

上記の結果に加え、下記の点等を考慮すると、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者に対する DAB/TRA 投与の有効性は期待できると考える。

- BRAF V600E 変異を有する NSCLC においては、BRAF V600E 変異が NSCLC の発癌に重要な原因遺伝子（ドライバ変異）であると考えられていること（3.R.1 参照）。
- E2201 試験で得られた DAB/TRA 投与の奏効率は、DAB 単独投与の奏効率よりも高く、また、臨床的に意義のある結果であったと考えられること。

また、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC の患者数は極めて限られており、E2201 試験に組み入れられた日本人の患者数は 3 例（うち、DAB/TRA 投与されたコホート B は 1 例、コホート C は 0 例）に留まったため、DAB/TRA 投与により奏効例は認められなかったものの、申請者は、以下の理由等を考慮すると、日本人の BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者においても DAB/TRA 投与の有効性は期待できる旨を説明している。

- DAB/TRA 投与時における DAB 及び TRA の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）。
- BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する DAB/TRA 投与の有効性に、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められていないこと（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）。
- BRAF V600E 変異を有する NSCLC では「BRAF V600E 変異」がドライバー変異と考えられており（3.R.1 参照）、そのような悪性腫瘍においては、ドライバー変異を標的とする抗悪性腫瘍剤であるか否かが治療効果に大きな影響を及ぼし、また抗悪性腫瘍剤の有効性に人種差は認められていないと考えられること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントは OS であるが、奏効と OS との関係は明らかではなく、E2201 試験の主要評価項目の結果を基に、当該患者における DAB/TRA 投与の延命効果に関する評価を行うことは困難である。しかしながら、DAB/TRA 投与の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、加えて下記の点も考慮すると、E2201 試験の奏効率等から、日本人患者を含め、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者に対して、DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- E2201 試験のコホート A の結果、日本人の BRAF V600E 変異を有する NSCLC 患者において、DAB 単独投与でも 2 例に PR が認められていること。
- BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC を含め、NSCLC の治療体系に明確な国内外差はないこと。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 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、BRAF V600 変異を有する進行・再発の NSCLC に対して DAB/TRA 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である 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する承認時において注意が必要と判断された事象（二次性悪性腫瘍、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害及び横紋筋融解症）（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）であり、DAB/TRA 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、DAB/TRA 投与時には上記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、DAB 及び TRA の用量調節等の適切な対

応がなされるのであれば、BRAF V600 変異を有する進行・再発の NSCLC においても DAB/TRA 投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 DAB/TRA 投与の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、E2201 試験において認められた DAB/TRA 投与の安全性情報を基に、DAB/TRA 投与の安全性プロファイルについて、以下のとおり説明している。

E2201 試験のコホート B 及びコホート C における安全性の概要及びいずれかのコホートで発現率が 15%以上の有害事象は表 4 及び 5 のとおりであった。

表 4 安全性の概要 (E2201 試験)

	例数 (%)	
	コホート B	コホート C
	57 例	36 例
全有害事象	56 (98.2)	36 (100)
Grade 3 以上の有害事象	40 (70.2)	21 (58.3)
死亡に至った有害事象	4 (7.0)	1 (2.8)
重篤な有害事象	35 (61.4)	21 (58.3)
投与中止に至った有害事象	12 (21.1)	7 (19.4)
DAB	11 (19.3)	7 (19.4)
TRA	12 (21.1)	7 (19.4)
減量に至った有害事象	22 (38.6)	11 (30.6)
DAB	22 (38.6)	11 (30.6)
TRA	19 (33.3)	10 (27.8)
休薬に至った有害事象	37 (64.9)	25 (69.4)
DAB	37 (64.9)	24 (66.7)
TRA	33 (57.9)	22 (61.1)

表 5 いずれかのコホートで発現率が 15%以上の有害事象 (E2201 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 19.0)	例数 (%)			
	コホート B		コホート C	
	57 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	56 (98.2)	40 (70.2)	36 (100)	21 (58.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	28 (49.1)	1 (1.8)	23 (63.9)	4 (11.1)
無力症	20 (35.1)	2 (3.5)	4 (11.1)	1 (2.8)
末梢性浮腫	20 (35.1)	0	12 (33.3)	0
悪寒	13 (22.8)	1 (1.8)	9 (25.0)	0
胸痛	10 (17.5)	0	1 (2.8)	0
疲労	10 (17.5)	2 (3.5)	11 (30.6)	0
胃腸障害				
悪心	24 (42.1)	0	19 (52.8)	0
嘔吐	23 (40.4)	0	11 (30.6)	3 (8.3)
下痢	18 (31.6)	1 (1.8)	13 (36.1)	1 (2.8)
便秘	10 (17.5)	0	5 (13.9)	0
皮膚及び皮下組織障害				
皮膚乾燥	19 (33.3)	1 (1.8)	11 (30.6)	0
発疹	13 (22.8)	0	7 (19.4)	1 (2.8)
そう痒症	9 (15.8)	0	4 (11.1)	1 (2.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	15 (26.3)	0	6 (16.7)	0
呼吸困難	13 (22.8)	3 (5.3)	6 (16.7)	2 (5.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	12 (21.1)	0	3 (8.3)	0
臨床検査				

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 19.0)	例数 (%)			
	コホート B 57 例		コホート C 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (17.5)	0	1 (2.8)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	17 (29.8)	0	9 (25.0)	0
低ナトリウム血症	9 (15.8)	7 (12.3)	4 (11.1)	1 (2.8)
神経性障害				
頭痛	8 (14.0)	0	7 (19.4)	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	12 (21.1)	6 (10.5)	1 (2.8)	1 (2.8)
貧血	11 (19.3)	3 (5.3)	4 (11.1)	1 (2.8)
血管障害				
低血圧	8 (14.0)	1 (1.8)	6 (16.7)	2 (5.6)

E2201 試験のコホート B において、発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、発熱 9 例 (15.8%)、駆出率減少 4 例 (7.0%)、貧血及び悪心各 3 例 (5.3%)、並びに背部痛、錯乱状態、食欲減退、咯血、高カルシウム血症、低血圧、肺感染、腎不全、呼吸窮迫、皮膚有棘細胞癌、尿細管間質性腎炎及び嘔吐各 2 例 (3.5%) であった。発現率が 3%以上の投与中止に至った有害事象は、駆出率減少及び呼吸窮迫各 2 例 (3.5%) であった。発現率が 3%以上の減量に至った有害事象は、発熱 8 例 (14.0%)、下痢 3 例 (5.3%)、並びに血中クレアチニン増加、悪寒、食欲減退、悪心、好中球減少症、尿細管間質性腎炎及び嘔吐各 2 例 (3.5%) であった。発現率が 3%以上の休薬に至った有害事象は、発熱 14 例 (24.6%)、嘔吐 8 例 (14.0%)、悪寒及び好中球減少症各 6 例 (10.5%)、駆出率減少及び悪心各 4 例 (7.0%)、血中クレアチニン増加及び腎不全各 3 例 (5.3%)、並びに貧血、無力症、錯乱状態、食欲減退、下痢、疲労、低血圧、肺感染、倦怠感及び尿細管間質性腎炎各 2 例 (3.5%) であった。

E2201 試験のコホート C において、発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、ALT 増加及び発熱各 4 例 (11.1%)、AST 増加及び駆出率減少各 3 例 (8.3%)、並びに低血圧及び嘔吐各 2 例 (5.6%) であった。発現率が 3%以上の投与中止に至った有害事象は、発熱 2 例 (5.6%) であった。発現率が 3%以上の減量に至った有害事象は、発熱 3 例 (8.3%)、並びに腹痛、悪心及び嘔吐各 2 例 (5.6%) であった。発現率が 3%以上の休薬に至った有害事象は、発熱 12 例 (33.3%)、嘔吐 5 例 (13.9%)、腹痛、ALT 増加及び悪心各 3 例 (8.3%)、並びに AST 増加、下痢、駆出率減少及び倦怠感各 2 例 (5.6%) であった。

また、申請者は、BRAF V600 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者と既承認の効能・効果である BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者との間での DAB/TRA 投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

E2201 試験において DAB/TRA が投与された患者に認められた有害事象について、海外第Ⅲ相試験 (COMBI-D 試験及び COMBI-V 試験) で DAB/TRA が投与された 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おける発現状況を比較した (表 6)。

表 6 NSCLC 患者及び悪性黒色腫患者の安全性の概要

	例数 (%)	
	NSCLC 患者 93 例	悪性黒色腫患者 559 例
全有害事象	92 (98.9)	548 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	61 (65.6)	321 (57.4)
死亡に至った有害事象	5 (5.4)	10 (1.8)
重篤な有害事象	56 (60.2)	259 (46.3)
投与中止に至った有害事象	19 (20.4)	88 (15.7)
DAB	18 (19.4)	76 (13.6)
TRA	19 (20.4)	76 (13.6)
休薬に至った有害事象	62 (66.7)	335 (59.9)
DAB	61 (65.6)	330 (59.0)
TRA	55 (59.1)	280 (50.1)
減量に至った有害事象	33 (35.5)	189 (33.8)
DAB	33 (35.5)	172 (30.8)
TRA	29 (31.2)	127 (22.7)

悪性黒色腫患者と比較して、NSCLC 患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、末梢性浮腫（NSCLC 患者：32 例（34.4%）、悪性黒色腫患者：102 例（18.2%）、以下、同順）、皮膚乾燥（30 例（32.3%）、63 例（11.3%））、食欲減退（26 例（28.0%）、75 例（13.4%））、呼吸困難（19 例（20.4%）、47 例（8.4%））、低血圧（14 例（15.1%）、27 例（4.8%））及び低ナトリウム血症（13 例（14.0%）、22 例（3.9%））であった。悪性黒色腫患者と比較して、NSCLC 患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低ナトリウム血症（8 例（8.6%）、20 例（3.6%））であった。悪性黒色腫患者と比較して、NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、ALT 増加（5 例（5.4%）、9 例（1.6%））及び AST 増加（4 例（4.3%）、4 例（0.7%））であった。悪性黒色腫患者と比較して、NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、嘔吐（13 例（14.0%）、32 例（5.7%））及び好中球減少症（7 例（7.5%）、25 例（4.5%））、であった。悪性黒色腫患者と比較して、NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事象は、下痢（4 例（4.3%）、7 例（1.3%））、悪心（4 例（4.3%）、7 例（1.3%））及び嘔吐（4 例（4.3%）、5 例（0.9%））であった。悪性黒色腫患者と比較して、NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上から、悪性黒色腫患者と比較して、NSCLC 患者で新たに認められた有害事象、発現率の高かった有害事象が認められたものの、いずれも既知の有害事象であり、悪性黒色腫と NSCLC との間で DAB/TRA 投与の安全性に差異はないと考える。

さらに、申請者は、E2201 試験において確認された安全性情報を基に、DAB/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。

E2201 試験において、DAB/TRA が投与された日本人患者 3 例（コホート A の DAB/TRA 投与移行例 2 例及びコホート B 1 例）と、コホート B 及びコホート C に組み入れられた外国人患者 92 例における安全性を検討した。

日本人患者で 2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、悪心及び食欲減退各 2/3 例（66.7%）であり、外国人患者ではそれぞれ 42/92 例（45.7%）及び 26/92 例（28.3%）で認められた。また、日本人患者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、食欲減退、低ナトリウム血症及びくも膜下出血各 1/3 例（33.3%）であり、外国人患者ではそれぞれ 0 例、7/92 例（7.6%）及び 0 例に認められた。日本人患者のみで認められた有害事象は、Grade 5 のくも膜下出血 1 例であり、DAB/TRA 投与との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

E2201 試験において、既承認の効能・効果である **BRAF** 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者と比較して、**BRAF V600** 変異を有する NSCLC 患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、**DAB** 及び **TRA** の既知の有害事象であったこと、**Grade 3** 以上の有害事象の発現率には明確な差異がなかったこと等から、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、**DAB** 及び **TRA** の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、**BRAF V600** 変異を有する NSCLC 患者においても **DAB/TRA** 投与は忍容可能と判断した。また、E2201 試験の結果より、コホート C（未治療）と比較してコホート B（既治療）で全 **Grade**、**Grade 3** 以上ともに発現率が 5%以上高い有害事象として、好中球減少症が認められたものの、重篤な有害事象の発現状況に明確な差異は見られず、前治療歴の有無により **DAB/TRA** 投与の安全性に明確な差異は認められていないと判断した。

さらに、日本人患者に対する **DAB/TRA** の投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

DAB 及び **TRA** の申請効能・効果は「**BRAF V600** 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」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ついては、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** 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等を用いること。
- 「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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、E2201 試験では **BRAF V600E** 変異を有する患者が対象とされた旨を記載し、**DAB** 及び **TRA** の効能・効果に関連する使用上の注意の項を上記の申請どおり設定した上で、効能・効果を「**BRAF** 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

7.R.3.1 **DAB/TRA** 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について

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記載のある、**BRAF** 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する **DAB/TRA** 投与の記載内容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.6.2017）：
 - **BRAF V600E** 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、**DAB/TRA** 投与が推奨される。

申請者は、**DAB/TRA** の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

E2201 試験のコホート B 及びコホート C の結果等から、DAB/TRA 投与は化学療法歴の有無にかかわらず BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、NSCLC では、BRAF V600 変異について、V600E 以外の変異はほとんど報告されていないこと (J Clin Oncol; 29: 3574-9) から、E2201 試験の対象患者を BRAF V600E 変異を有する患者に限定したが、DAB は BRAF V600E 以外の BRAF V600 変異を有する腫瘍に対しても増殖抑制作用を示したこと（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」参照）を考慮すると、作用機序等の観点からは BRAF V600E 以外の BRAF V600 変異を有する患者に対しても DAB/TRA 投与の有効性が期待できると考える。

さらに、ライフテクノロジーズジャパン社の「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」をコンパニオン診断薬等として BRAF V600 変異を有することが確認された患者に DAB/TRA 投与を限定する必要があると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に E2201 試験に組み入れられた患者は BRAF V600E 変異を有する患者であった旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、DAB 及び TRA の申請効能・効果を「**BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**」と設定した。

- 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等を用いること。
- 「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。

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、NSCLC 患者に対する DAB/TRA 投与は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって行われること、DAB/TRA 投与の適応患者の選択にあたってはコンパニオン診断薬等として「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」が用いられること等を考慮すると、既承認の悪性黒色腫の効能・効果と同様に、NSCLC に係る効能・効果を「**BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**」と設定することが適切であると判断した。

7.R.4 用法・用量について

NSCLC に係る DAB 及び TRA の申請用法・用量は、それぞれ下表のように設定されていた。また、NSCLC に対する用法・用量に関連する使用上の注意の項において下表の旨が設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
DAB	トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして1回150 mgを1日2回、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。	- 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。 - 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。
TRA	ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2 mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 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。 - 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。 0.5 mg 錠と2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg 投与時には、0.5 mg 錠を使用しないこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、DAB 及び TRA 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申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.4.1 DAB 及び TRA の用法・用量について

申請者は、BRAF V600 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者に対する DAB 及び TRA の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

進行固形癌を対象とした海外第 I 相試験（BRF112680 試験及び MEK111054 試験）及び 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海外第 I / II 相試験（BRF113220 試験）の結果等（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）を基に、E2201 試験における DAB 及び TRA の用法・用量を、DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD 経口投与と設定した。その結果、BRAF V600 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する DAB/TRA 投与の臨床的有用性が示された。

また、①DAB の単独投与、②TRA の単独投与、及び③DAB 又は TRA と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、それぞれ下記の点を考慮するといずれも推奨されないと考える。

以上より、DAB 及び TRA の申請用法・用量を上記のように設定した。

- ① E2201 試験において、DAB 単独投与と比較して DAB/TRA 投与で高い奏効率が得られ、重篤な有害事象等の発現率が明確に高くなる傾向は認められなかったこと。
- ② NSCLC 患者に対する TRA 単独投与の臨床試験成績が極めて限られている（Ann Oncol 2015; 26: 894-901）こと。
- ③ DAB 又は TRA と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について検討した臨床試験成績は得られていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 用量調節等について

申請者は、DAB 及び TRA の用量調節について、以下のように説明している。

DAB の副作用発現時の用量調節基準については、既承認の効能・効果である *BRAF* 遺伝子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 COMBI-D 試験及び COMBI-V 試験と同様の用量調節基準が E2201 試験において設定され、当該基準に従うことにより DAB の有効性及び安全性が示された。以上より、DAB の用法・用量に関連する使用上の注意の項において既承認の効能・効果である *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫と同一の用量調節基準を設定する予定である。

一方、TRA の用法調節基準については、DAB と同様に、既承認の効能・効果である *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫と同様の用量調節基準を設定する予定であるが、以下の理由から、副作用が発現して TRA を減量した後に、適切な処置により副作用が管理可能であった場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨を新たに設定する予定である。

- TRA の再増量の規定については、既承認の効能・効果である *BRAF* 遺伝子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海外第Ⅲ相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）で設定されていた。しかしながら、TRA の初回承認時点の CCDS には当該設定が記載されていなかったことから、現行の添付文書でも当該規定を記載しなかった。しかし、最新の CCDS には当該設定が記載され、また、E2201 試験においても同一の設定がなされていたことから、当該規定を TRA の添付文書案に記載することとしたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 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 DAB/TRA 投与の安全性等を検討することを目的として、DAB/TRA 投与されたすべての *BRAF* V600 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項について、E2201 試験における DAB/TRA 投与時の安全性プロファイルと既承認効能・効果で認められた DAB/TRA 投与時の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.2.1 参照）から、既承認効能・効果に係る製造販売後調査において安全性検討事項として設定されている事象⁸⁾を設定した。また、これまでに実施された国内外の臨床試験及び製造販売後における発現状況を考慮し、出血も安全性検討事項として設定した。

目標症例数については、E2201 試験で DAB/TRA 投与された患者における安全性検討事項に設定した事象の発現率等を考慮し、50 例と設定した。

観察期間については、E2201 試験で DAB/TRA 投与された患者において、安全性検討事項に設定した事象が概ね DAB/TRA 投与開始後 1 年以内に発現したこと等から、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。

①日本人の *BRAF* V600 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者に対する DAB/TRA 投与時の安全性情報は極めて限られていること、及び②実施中の既承認の効能・効果に係る製造販売後調査の結果が得られていないことから、製造販売後の一定期間は DAB/TRA 投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する

⁸⁾ 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、心臓障害及び横紋筋融解症

必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、本邦での DAB 及び TRA の初回承認以降に、国内外の臨床試験及び製造販売後で認められた重要な出血は、DAB 及び TRA 以外の要因の影響も否定できないこと等を考慮すると、現時点で安全性検討事項として出血を設定する必要性は低く、既承認効能・効果に係る製造販売後調査において設定されている事象を設定することで差し支えないと判断した。目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

7.3 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「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国際共同第Ⅱ相試験（E2201 試験）

7.3.1.1 コホート A

7.3.1.1.1 DAB 単独投与時

有害事象は 83/84 例（98.8%）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 77/84 例（91.7%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 7 のとおりであった。

表 7 発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 18.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	83 (98.8)	41 (48.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	31 (36.9)	2 (2.4)
無力症	26 (31.0)	5 (6.0)
疲労	25 (29.8)	1 (1.2)
皮膚及び皮下組織障害		
過角化	25 (29.8)	1 (1.2)
皮膚乾燥	21 (25.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (22.6)	2 (2.4)
脱毛症	18 (21.4)	0
胃腸障害		
悪心	24 (28.6)	1 (1.2)
嘔吐	18 (21.4)	1 (1.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	24 (28.6)	0
呼吸困難	17 (20.2)	3 (3.6)
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	23 (27.4)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	24 (28.6)	1 (1.2)

重篤な有害事象は 36/84 例（42.9%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、皮膚有棘細胞癌 8 例（9.5%）、発熱 5 例（6.0%）及び基底細胞癌 4 例（4.8%）であった。このうち、皮膚有棘細胞癌 8 例、発熱及び基底細胞癌各 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 6/84 例（7.1%）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、水疱、悪寒、全身健康状態低下、頭蓋内出血、倦怠感及び手掌・足底発赤知覚不全

症候群各 1 例（1.2%）であった。このうち、水疱、悪寒、頭蓋内出血、倦怠感及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例は治験薬との関連が否定されなかった。

7.3.1.1.2 DAB/TRA 投与時

有害事象は 15/16 例（93.8%）に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 13/16 例（81.3%）に認められた。3 例以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 3 例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 18.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (93.8)	8 (50.0)
胃腸障害		
悪心	8 (50.0)	0
嘔吐	6 (37.5)	0
便秘	3 (18.8)	1 (6.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	5 (31.3)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	5 (31.3)	1 (6.3)
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛	3 (18.8)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	4 (25.0)	1 (6.3)

重篤な有害事象は 3/16 例（18.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛、腹水、血中クレアチニン増加、便秘、ウイルス性胃炎、吐血、高カリウム血症、黄斑円孔、黄斑浮腫及び頻脈各 1 例（6.3%）であった。このうち、黄斑円孔及び黄斑浮腫各 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 2/16 例（12.5%）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、腹水、血中クレアチニン増加、黄斑円孔及び黄斑浮腫各 1 例（6.3%）であった。このうち、黄斑円孔及び黄斑浮腫各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 コホート B

有害事象は 56/57 例（98.2%）に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 51/57 例（89.5%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 19.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	56 (98.2)	40 (70.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	28 (49.1)	1 (1.8)
無力症	20 (35.1)	2 (3.5)
末梢性浮腫	20 (35.1)	0
悪寒	13 (22.8)	1 (1.8)
胃腸障害		
悪心	24 (42.1)	0
嘔吐	23 (40.4)	0
下痢	18 (31.6)	1 (1.8)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 19.0)	例数 (%) 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚及び皮下組織障害		
皮膚乾燥	19 (33.3)	1 (1.8)
発疹	13 (22.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	15 (26.3)	0
呼吸困難	13 (22.8)	3 (5.3)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	12 (21.1)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	17 (29.8)	0
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	12 (21.1)	6 (10.5)

重篤な有害事象は 35/57 例 (61.4%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 9 例 (15.8%)、駆出率減少 4 例 (7.0%)、貧血及び悪心各 3 例 (5.3%) であった。このうち、発熱 8 例、駆出率減少 4 例、貧血 2 例、悪心 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 12/57 例 (21.1%) 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、駆出率減少及び呼吸窮迫各 2 例 (3.5%) 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。

7.3.1.3 コホート C

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 32/36 例 (88.9%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 19.0)	例数 (%) 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (100)	21 (58.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	23 (63.9)	4 (11.1)
末梢性浮腫	12 (33.3)	0
疲労	11 (30.6)	0
悪寒	9 (25.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
皮膚乾燥	11 (30.6)	0
胃腸障害		
悪心	19 (52.8)	0
下痢	13 (36.1)	1 (2.8)
嘔吐	11 (30.6)	3 (8.3)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	9 (25.0)	0

重篤な有害事象は 21/36 例 (58.3%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、ALT 増加及び発熱各 4 例 (11.1%)、AST 増加及び駆出率減少各 3 例 (8.3%) であった。このうち、発熱 4 例、ALT 増加及び駆出率減少各 3 例、AST 増加 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 7/36 例 (19.4%) 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、発熱 2 例 (5.6%) 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。

7.3.2 海外第 I 相試験 (A2103 試験)

有害事象は、DAB 単独投与時で 18/23 例 (78.3%)、ラベプラゾール併用投与時で 5/17 例 (29.4%)、リファンピシン併用投与時で 3/16 例 (18.8%) 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 DAB 単独投与時で 13/23 例 (56.5%)、ラベプラゾール併用投与時で 3/17 例 (17.6%)、リファンピシン併用投与時で 1/16 例 (6.3%) に認められた。各投与時で発現率が 10%以上の有害事象は、DAB 単独投与時で嘔吐、疲労及び関節痛各 4 例 (17.4%)、悪心、発熱、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び食欲減退各 3 例 (13.0%)、ラベプラゾール併用投与時で皮膚乾燥 2 例 (11.8%) であった。

重篤な有害事象は、DAB 単独投与時で 1/23 例 (4.3%)、ラベプラゾール併用投与時で 2/17 例 (11.8%)、リファンピシン併用投与時で 1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、DAB 単独投与時で大腸穿孔及び尿路感染各 1 例 (4.3%)、ラベプラゾール併用投与時で小腸閉塞及び胆管炎各 1 例 (5.9%)、リファンピシン併用投与時で認知障害 1 例 (6.3%) であり、いずれも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、DAB 単独投与時で 4/23 例 (17.4%)、リファンピシン併用投与時で 2/16 例 (12.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、DAB 単独投与時で疲労 2 例 (8.7%)、高リパーゼ血症、関節痛及び尿路感染各 1 例 (4.3%)、リファンピシン併用投与時で認知障害及び嘔吐各 1 例 (6.3%) であった。このうち、DAB 単独投与時の疲労 2 例、高リパーゼ血症及び関節痛各 1 例、リファンピシン併用投与時の嘔吐 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (A2104 試験)

有害事象は、DAB 非併用投与時で 5/16 例 (31.3%)、DAB 併用投与時で 12/16 例 (75.0%) 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 DAB 非併用投与時で 4/16 例 (25.0%)、DAB 併用投与時で 11/16 例 (68.8%) に認められた。各投与時で 2 例以上に認められた有害事象は、DAB 非併用投与時で傾眠 3 例 (18.8%)、DAB 併用投与時で傾眠及び発熱各 4 例 (25.0%)、頭痛及び疲労各 3 例 (18.8%)、過角化 2 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象は DAB 併用投与時で 2/16 例 (12.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、失神寸前の状態、発熱、低ナトリウム血症及び低血圧各 1 例 (6.3%) であった。このうち、失神寸前の状態、発熱及び低血圧各 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 DAB 併用投与時で 2/16 例 (12.5%) 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、失神寸前の状態、発熱及び低血圧各 1 例 (6.3%) 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。

8. 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

8.1 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。

8.2 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（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、*BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。DAB/TRA 投与は、*BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 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、有効性等については、さらに検討が必要と考える。

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、本申請に係る申請品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 13 日

申請品目

- | | |
|-----------|------------------------------|
| ① [販 売 名] | タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg |
| [一 般 名] | ダブラフェニブメシル酸塩 |
| [申 請 者] | ノバルティスファーマ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 28 年 12 月 5 日 |
| | |
| ② [販 売 名] | メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg |
| [一 般 名] | トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 |
| [申 請 者] | ノバルティスファーマ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 28 年 12 月 5 日 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、*BRAF* V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (E2201 試験) における以下のコホート B 及び C の結果等から、当該患者に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象としたコホート B の主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は 63.2 [49.3, 75.6] であり、奏効率の 95%CI の下限値が閾値奏効率 (30%) を上回ったこと。
- 化学療法歴のない患者を対象としたコホート C の主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は 61.1 [43.5, 76.9] であり、奏効率の 95%CI の下限値が閾値奏効率 (30%) を上回ったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、*BRAF* V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者に対する DAB/TRA 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である *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する承認時において注意が必

要と判断された事象（二次性悪性腫瘍、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害及び横紋筋融解症）であり、DAB/TRA 投与にあたっては、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、DAB/TRA 投与時には上記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、DAB 及び TRA の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC においても DAB/TRA 投与は忍容可能と判断した。

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。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・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、E2201 試験では BRAF V600E 変異を有する患者が対象とされた旨を記載し、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を注意喚起した上で、DAB 及び TRA の効能・効果をともに「*BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」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等を用いること。
- 「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。

なお、NSCLC に対する DAB/TRA 投与のコンパニオン診断薬等として製造販売承認申請されたライフテクノロジーズジャパン社の「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」は、販売名を「オンコマイン Dx Target Test CDx システム」へ変更することとされた。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、DAB 及び TRA の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、申請どおりそれぞれ下表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	用法・用量に関連する使用上の注意
DAB	トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、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。	- 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。 - 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。
TRA	ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 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。 - 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg 投与時には、0.5 mg 錠を使用しないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項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。

1.5 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 DAB/TRA 投与の安全性等を検討することを目的として、DAB/TRA 投与されたすべての BRAF V600 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とする、予定症例数 50 例、観察期間 1 年間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 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、製造販売後の一定期間は DAB/TRA 投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、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、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、既承認効能・効果に係る製造販売後調査において設定されている有棘細胞癌、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、心臓障害及び横紋筋融解症を設定することが適切である。
- 予定症例数及び観察期間については、申請者が設定した内容で差し支えない。

専門協議において、専門委員より、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- DAB/TRA 投与の期間が 1 年以上となることが想定されることから、観察期間をより長期にするのも一案である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

E2201 試験で DAB/TRA 投与された患者において、安全性検討事項に設定した事象の発現は概ね DAB/TRA 投与開始後 1 年以内に認められていること等から、現時点で本調査の観察期間は 1 年間で設定することで差し支えないと判断した。ただし、上記の専門委員の意見も考慮し、医薬品安全性監視活動において新たに懸念すべき安全性上の問題が認められた場合には、新たな追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討することが適当であると判断した。

機構は、以上の検討に基づき、本調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

本調査の安全性検討事項については、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、心臓障害及び横紋筋融解症を設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、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、表 11 及び 13 に示す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、並びに表 12、14 及び 15 に示す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。

表 11 DAB の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 - 膵炎 - 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（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

表 12 DAB の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
<u>BRAF 遺伝子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特定使用成績調査（全例調査）</u> <u>BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u>	<u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 13 TRA の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 心臓障害 - 眼障害 - 肝機能障害 - 横紋筋融解症 - 発熱	- 深部静脈血栓症及び肺塞栓症 - 間質性肺疾患 - 脳血管障害（脳出血、脳血管発作等） - 腎機能障害 - 受胎能の低下 - 胚・胎児発生に対する影響	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（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

表 14 TRA の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
<u>BRAF 遺伝子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特定使用成績調査（全例調査）</u> <u>BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u>	<u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 15 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における DAB/TRA 投与の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	DAB/TRA 投与されたすべての <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	DAB/TRA 投与例として 50 例
主な調査項目	安全性検討事項：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、心臓障害及び横紋筋融解症 上記以外の主な調査項目：患者背景、DAB 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

2. 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、DAB 及び TRA 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、承認申請された効能・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。本申請に係る申請品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

（タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg）

〔効能・効果〕（下線部追加）

1. *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2. *BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〔用法・用量〕（下線部追加）

悪性黒色腫の場合

通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、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。

非小細胞肺癌の場合

トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、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〕（変更なし）

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] (変更なし)

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] (下線部追加)

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等を用いること。
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] (変更なし)

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 150 mg (1日2回)
1段階減量	1回 100 mg (1日2回)
2段階減量	1回 75 mg (1日2回)
3段階減量	1回 50 mg (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

(メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

1. **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2. **BRAF** 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量] (変更なし)

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

[警告]（変更なし）

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]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

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等を用いること。
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]（下線部追加）

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

休薬、減量及び中止基準

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

注1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階 ^{注2)}	投与量
通常投与量	2 mg (1 日 1 回)
1 段階減量	1.5 mg (1 日 1 回)
2 段階減量	1 mg (1 日 1 回)
3 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

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BRAF V600 変異		コドン 600 のアミノ酸であるバリニンが別のアミノ酸に置換された BRAF
BRAF V600E 変異		コドン 600 のアミノ酸であるバリニンがグルタミン酸に置換された BRAF
BRAF 遺伝子		v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 遺伝子
C _{avg}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CCSP	Clara cell secretory protein	クララ細胞分泌タンパク
CI	confidence interval	信頼区間
COMBI-D 試験	MEK115306 試験	
COMBI-V 試験	MEK116513 試験	
CR	complete response	完全奏効
DAB	Dabrafenib mesilate	ダブラフェニブメシル酸塩
DAB/TRA		DAB と TRA との併用
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼ
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP リボース) ポリメラーゼ
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	quaque die	1 日 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン

SD	stable disease	安定
S6	ribosomal protein S6	
TRA	Trametinib dimethyl sulfoxide	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
Vc/F	apparent volume of distribution of the central compartment	みかけの中央コンパートメント分布容積
¹⁴ C 標識 DAB		¹⁴ C 標識した DAB
¹⁴ C 標識 TRA		¹⁴ C 標識した TRA
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編 2016 年版
ラベプラゾール		ラベプラゾールナトリウム
ロスバスタチン		ロスバスタチンカルシウム