2.2 緒言

1 緒 言

ダブラフェニブメシル酸塩（以下，ダブラフェニブ）は，GlaxoSmithKline 社で開発された強力かつ選択的な BRAF キナーゼ阻害剤であり，アデノシン三リン酸との競合阻害により，その作用を発揮する。また，トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下，トラメチニブ）は，日本たばこ産業株式会社で創製された MEK1/MEK2 の活性化及び同キナーゼ活性に対する可逆的かつ高い選択性を有するアロステリック阻害剤である。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，国内外ともに，BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療薬としての承認を取得しており，本申請は，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（NSCLC）に対する効能・効果追加の製造販売承認事項一部変更承認申請である。

肺癌は，気管，気管支，肺胞に発生する上皮細胞由来の悪性腫瘍であり，悪性腫瘍の中でも罹患者数及び死亡者数の多い癌種である。小細胞肺癌と NSCLC の 2 つに大別され，近年，NSCLC での腫瘍化及び腫瘍細胞増殖に関与する要因として，EGFR，EML4-ALK，KRAS，PIK3CA 及び HER2 等の遺伝子変異又は増幅が報告されている。細胞増殖シグナル伝達経路である RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路（MAPK 経路）の BRAF V600 遺伝子変異もその 1 つであり，ドライバー遺伝子変異であることが示された。日本人 NSCLC 患者における BRAF V600E 遺伝子変異陽性率は 0.3%～1.6%との報告から，日本人の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者数は約 430 名～2040 名と推定され，BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者についてはさらに限定される。

BRAF 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する治療薬は，現時点ではいずれの国においても承認されておらず，BRAF 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する標準的な 1 次治療は白金製剤をベースとした化学療法，2 次治療はペメトレキセド，ドセタキセル，ニボルマブ（遺伝子組換え）が使用されている。BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の予後や治療効果は，野生型 NSCLC 患者と比べて良好な報告もあるものの，その予後や治療効果は十分ではなく，EGFR や EML4-ALK を分子標的とした治療薬と同様に，BRAF を分子標的とすることで治療効果の高い，新たな治療薬を早期に臨床現場に提供されることが切望されている。

今般，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者を対象とした E2201 試験の結果から，治療ラインによらず，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の高い抗腫瘍効果が ORR で示された。また，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念はみられず，良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから，「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」に対する効能・効果追加の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。