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悪性黒色腫，BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療薬として承認されている。また，米国では，2018 年 5 月に BRAF V600E 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性の甲状腺未分化癌，2022 年 6 月に BRAF V600E 遺伝子変異陽性の固形腫瘍に対する治療薬として承認を取得した。本申請は，本邦での「BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）」を追加効能とした一変申請，並びに，小児患者においても，BRAF V600E 遺伝子変異を有する固形腫瘍に対しダブラフェニブ及びトラメチニブ併用投与が可能となるよう小児用法・用量を追加する一変申請である。

BRAF V600E 変異を有する細胞では，細胞外刺激に依存することなく MAPK カスケードが恒常的に亢進することで，原発臓器を問わないドライバー変異として癌の発生及び進展に寄与していると考えられる。BRAF V600E 変異は広範ながん種にわたって検出されているが，検出頻度はがん種によって異なる。また，その多くは希少がんであり，かつ低頻度の BRAF V600E 陽性率である。腫瘍の増大により，甲状腺未分化癌では気道圧迫や上大静脈症候群及び疼痛，胆道癌では胆汁の排泄障害，神経膠腫では頭蓋内圧亢進症状や局所症状等が生じる。いずれも QOL が著しく低下し，生命予後は不良である。限られたがん種での報告ではあるものの，BRAF 遺伝子変異により腫瘍の悪性転化が報告されており，標準的な治療が困難な BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者は極めて予後不良である。本邦では NSCLC，悪性黒色腫，結腸・直腸癌を除き，BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍を効能・効果とした治療薬は承認されていない。BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍は，多くのがん種で確立された治療体系は存在せず，原発部位に応じた標準的な治療が実施される。しかしながらほとんどの場合で効果は限定的であり，高いアンメットメディカルニーズが存在する。

今般，成人及び小児の BRAF V600E 遺伝子変異を有する固形腫瘍患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから，本邦において上記の一変申請を行うこととした。

審査期間中，国内の BRAF V600E 遺伝子変異を有する再発難治性 HCL の治療環境や医療ニーズを鑑み，本申請適応症の範囲に血液腫瘍である HCL を含めること，また LCH 等の組織球症が本申請適応症の範囲に含まれることを明確化する必要性が生じたため，申請効能・効果を「BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（組織球症を含む）（標準的な治療が

困難な場合に限る）」，及び「BRAF V600E 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」に変更した。