

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/BRAF阻害剤 ダブラフェニブメシル酸塩製剤

タフィンラー[®]カプセル50mgタフィンラー[®]カプセル75mgタフィンラー[®]小児用分散錠10mgTafinlar[®]Capsules Tafinlar[®]Dispersible tablets for Pediatric

剤形	タフィンラーカプセル50mg、カプセル75mg：硬カプセル剤 タフィンラー小児用分散錠10mg：素錠（分散錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	タフィンラーカプセル 50mg：1カプセル中ダブラフェニブメシル酸塩59.25mg （ダブラフェニブとして50mg）を含有 タフィンラーカプセル 75mg：1カプセル中ダブラフェニブメシル酸塩88.88mg （ダブラフェニブとして75mg）を含有 タフィンラー小児用分散錠10mg：1錠中ダブラフェニブメシル酸塩11.85mg （ダブラフェニブとして10mg）を含有
一般名	和名：ダブラフェニブメシル酸塩（JAN） 洋名：Dabrafenib Mesilate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：タフィンラーカプセル50mg、75mg 2016年 3月28日 タフィンラー小児用分散錠10mg 2024年 9月24日 薬価基準収載年月日：タフィンラーカプセル50mg、75mg 2016年 5月25日 タフィンラー小児用分散錠10mg 2024年11月20日 販売開始年月日：タフィンラーカプセル50mg、75mg 2016年 6月 1日 タフィンラー小児用分散錠10mg 2024年11月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当 者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本IFは2024年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGSIバーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)1498743369334

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 — (2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	(2)包装	13
I-1 開発の経緯	1	(3)予備容量	13
I-2 製品の治療学的特性	3	(4)容器の材質	13
I-3 製品の製剤学的特性	4	IV-11 別途提供される資材類	13
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	5	IV-12 その他	13
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6	V. 治療に関する項目	14
(1)承認条件	6	V-1 効能又は効果	14
(2)流通・使用上の制限事項	6	V-2 効能又は効果に関連する注意	15
I-6 RMPの概要	6	V-3 用法及び用量	16
II. 名称に関する項目	7	(1)用法及び用量の解説	16
II-1 販売名	7	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	17
(1)和名	7	V-4 用法及び用量に関連する注意	20
(2)洋名	7	V-5 臨床成績	22
(3)名称の由来	7	(1)臨床データパッケージ	22
II-2 一般名	7	(2)臨床薬理試験	25
(1)和名(命名法)	7	(3)用量反応探索試験	30
(2)洋名(命名法)	7	(4)検証的試験	31
(3)ステム	7	1)有効性検証試験	31
II-3 構造式又は示性式	7	2)安全性試験	51
II-4 分子式及び分子量	7	(5)患者・病態別試験	51
II-5 化学名(命名法)又は本質	7	(6)治療的使用	51
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	7	1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	51
III. 有効成分に関する項目	8	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	51
III-1 物理化学的性質	8	(7)その他	52
(1)外観・性状	8	VI. 薬効薬理に関する項目	53
(2)溶解性	8	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	53
(3)吸湿性	8	VI-2 薬理作用	53
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	8	(1)作用部位・作用機序	53
(5)酸塩基解離定数	8	(2)薬効を裏付ける試験成績	54
(6)分配係数	8	(3)作用発現時間・持続時間	70
(7)その他の主な示性値	8	VII. 薬物動態に関する項目	71
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	8	VII-1 血中濃度の推移	71
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	9	(1)治療上有効な血中濃度	71
IV. 製剤に関する項目	10	(2)臨床試験で確認された血中濃度	71
IV-1 剤形	10	(3)中毒域	76
(1)剤形の区別	10	(4)食事・併用薬の影響	76
(2)製剤の外観及び性状	10	VII-2 薬物速度論的パラメータ	78
(3)識別コード	10	(1)解析方法	78
(4)製剤の物性	10	(2)吸収速度定数	78
(5)その他	10	(3)消失速度定数	78
IV-2 製剤の組成	10	(4)クリアランス	78
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	10	(5)分布容積	78
(2)電解質等の濃度	11	(6)その他	78
(3)熱量	11	VII-3 母集団(ポピュレーション)解析	78
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	11	(1)解析方法	78
IV-4 力価	11	(2)パラメータ変動要因	78
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	11	VII-4 吸収	79
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	11	VII-5 分布	80
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	12	(1)血液-脳関門通過性	80
IV-8 他剤との配合変化(物理化学的变化)	12	(2)血液-胎盤関門通過性	80
IV-9 溶出性	12	(3)乳汁への移行性	80
IV-10 容器・包装	13		
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	13		

(4) 髄液への移行性	80	X-4 取扱い上の注意	108
(5) その他の組織への移行性	80	X-5 患者向け資材	108
(6) 血漿蛋白結合率	81	X-6 同一成分・同効薬	108
VII-6 代謝	81	X-7 国際誕生日	108
(1) 代謝部位及び代謝経路	81	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	109
(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	82	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	109
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	82	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	109
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	83	X-11 再審査期間	109
VII-7 排泄	85	X-12 投薬期間制限に関する情報	110
VII-8 トランスポーターに関する情報	85	X-13 各種コード	110
VII-9 透析等による除去率	86	X-14 保険給付上の注意	110
VII-10 特定の背景を有する患者	86		
VII-11 その他	86		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	87	XI. 文献	111
VIII-1 警告内容とその理由	87	XI-1 引用文献	111
VIII-2 禁忌内容とその理由	87	XI-2 その他の参考文献	113
VIII-3 効能又は効果に關連する注意とその理由	87	XII. 参考資料	114
VIII-4 用法及び用量に關連する注意とその理由	87	XII-1 主な外国での発売状況	114
VIII-5 重要な基本的注意とその理由	88	XII-2 海外における臨床支援情報	118
VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意	89	XIII. 備考	122
(1) 合併症・既往歴等のある患者	89	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	122
(2) 腎機能障害患者	89	(1) 粉碎	122
(3) 肝機能障害患者	89	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	122
(4) 生殖能を有する者	90	XIII-2 その他の関連資料	122
(5) 妊婦	90		
(6) 授乳婦	91	【別紙】	
(7) 小児等	91	<トラメチニブとの併用時の副作用>	
(8) 高齢者	91	1) BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者及び根治 切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国内第I/II相臨 床試験(MEK116885試験、n=12)における副作用の種類 別発現状況一覧	123
VIII-7 相互作用	91	2) BRAF V600E/K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相臨床試験(MEK116513試 験及びMEK115306試験、n=559)における副作用の種類 別発現状況一覧	124
(1) 併用禁忌とその理由	91	3) BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫 の術後患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(F2301 試験、n=435)における副作用の種類別発現状況一覧	130
(2) 併用注意とその理由	92	4) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細 胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(E2201 試験、n=93)における副作用の種類別発現状況一覧	135
VIII-8 副作用	94	5) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の希少 癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験(X2201試験、 n=196)における副作用の種類別発現状況一覧	140
(1) 重大な副作用と初期症状	94	6) 海外第I/II相臨床試験(小児X2101試験、n=48)における副 作用の種類別発現状況一覧	144
(2) その他の副作用	96	7) 国際共同第II相臨床試験(G2201試験、HGGコホートn=41 及びLGGコホートn=73)における副作用の種類別発現状 況一覧	148
VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響	98	<本剤単独投与時の副作用>	
VIII-10 過量投与	98	1) BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者を対象と した国内第I相臨床試験(BRF116056試験、n=12)におけ る副作用の種類別発現状況一覧	151
VIII-11 適用上の注意	99	2) BRAF V600E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相臨床試験(BRF113683試験、 n=187)における副作用の種類別発現状況一覧	152
VIII-12 その他の注意	99		
(1) 臨床使用に基づく情報	99		
(2) 非臨床試験に基づく情報	100		
IX. 非臨床試験に関する項目	101		
IX-1 薬理試験	101		
(1) 薬効薬理試験	101		
(2) 安全性薬理試験	101		
(3) その他の薬理試験	102		
IX-2 毒性試験	103		
(1) 単回投与毒性試験	103		
(2) 反復投与毒性試験	103		
(3) 遺伝毒性試験	106		
(4) がん原性試験	106		
(5) 生殖発生毒性試験	106		
(6) 局所刺激性試験	107		
(7) その他の特殊毒性	107		
X. 管理的事項に関する項目	108		
X-1 規制区分	108		
X-2 有効期間	108		
X-3 包装状態での貯法	108		

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(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
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	-
CI	combination index / confidence interval	コンビネーションインデックス/信頼区間
CL/F	-	みかけの経口クリアランス
Cmax	-	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMFS	distant metastasis-free survival	無遠隔転移生存期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%有効濃度
EOHSA	Excess Over Highest Single Agent	-
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	-
FFR	freedom from relapse	無再発期間
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	-
HGG	high grade glioma	高悪性度神経膠腫(WHO grade 3又は4の神経膠腫)
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell	ヒト臍帯静脈血管内皮細胞
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
LGG	low grade glioma	低悪性度神経膠腫(WHO grade 1又は2の神経膠腫)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
MEK	Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase	マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MTV	metabolic tumor volume	腫瘍体積中央値
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立癌研究所-有害事象共通用語規準
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	病勢進行
pERK	phosphorylated Extracellular signal-regulated kinase	ERKリン酸化
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
QTc	–	補正QT間隔
RAS	rat sarcoma virus	–
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	–
RFS	relapse-free survival	無再発生存期間
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended phase 2 dose	第II相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
Tmax	–	最高血漿中濃度到達時間
T _{1/2}	–	消失半減期

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

タフィンラーの有効成分であるダブラフェニブメシル酸塩（以下、ダブラフェニブ）は、グラクソ・スミスクライン社において創製されたB-Raf proto-oncogene serine/threonine-kinase (BRAF) 阻害剤であり、BRAF変異型（V600E、V600K及びV600D変異陽性）のキナーゼ活性を阻害し、RAS/RAF/MEK/ERK（MAPK：Mitogen-activated protein kinase、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ）シグナル伝達経路を阻害することにより*BRAF*遺伝子変異陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する。*BRAF*遺伝子変異は種々のがん腫において高頻度に認められており、またドライバー変異であることが示されている。*BRAF*遺伝子変異の多くはMAPKシグナル伝達経路のMEK及びERKを恒常的に活性化して腫瘍細胞の増殖を促進すると考えられている。一方、BRAF阻害剤の単剤療法に対する耐性の主な機序として、MAPK経路の再活性化が報告されているが、BRAFとMEKは同一経路にあり、MEKは活性化されたBRAFの基質であることから、両タンパク質をそれぞれ単独で阻害するよりも同時に阻害するほうが、より優れた有効性が期待できる。そのため、ダブラフェニブはMEK阻害剤であるトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、トラメチニブ）と併用することにより、MAPK経路のBRAF及びMEKを同時に阻害し、強力かつ持続的な抗腫瘍効果を示す。さらに安全性の観点でも併用投与により良好な安全性プロファイルを得られると考えられる。

タフィンラーカプセル50mg、75mg（以下、カプセル剤）は、「*BRAF* V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫」の治療薬として、単剤療法が米国で2013年5月、欧州で同年8月に、メキニスト（一般名 トラメチニブ）との併用療法がそれぞれ2014年1月及び2015年8月に承認され、日本においても2016年3月に単剤療法及びトラメチニブとの併用療法として「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。本邦ではトラメチニブとの併用療法として、*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する術後補助療法の有用性が確認され、2018年7月に「*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫」とする効能又は効果の一部変更が承認された。その後もトラメチニブとの併用療法として、成人では「*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」（2018年3月）及び「*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」（2023年11月）、また、体重26kg以上の小児及び成人における「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」（2023年11月）の効能又は効果が追加された。海外でも本邦同様複数の適応を有し、カプセル剤は世界80の国や地域で承認されている。

タフィンラー小児用分散錠10mgは、カプセル剤の嚥下が困難な1歳以上の小児患者に適切な用量を投与するために開発された。アンメットメディカルニーズが高い小児の*BRAF*遺伝子変異を有する進行又は再発の固形腫瘍及び低悪性度神経膠腫に対してもダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性が期待できると考えられ、ダブラフェニブのカプセル剤及び小児用分散錠と、トラメチニブ（錠剤及び小児用ドライシロップ）を用いた国際共同第II相臨床試験（G2201試験）が実施された。その結果、臨床的有用性が確認されたことから、米国では2023年3月にカプセル剤及び小児用分散錠について「*BRAF* V600E遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果を、同年8月に小児用分散錠について「*BRAF* V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性固形腫瘍」の効能又は効果を取得した。日本においても、カプセル剤について「*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果追加の製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに小児用分散錠について「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」及び「*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2024年9月に承認された。

<タフィンラーの開発の経緯>

カプセル剤

年	月	地域	
2009年	5月	海外	固形癌に対する第I相臨床試験（BRF112680試験）開始
2012年	5月	国内	固形癌に対する第I相臨床試験（BRF116056試験）開始
2013年	5月	米国	単剤療法として、「 <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫」の効能又は効果にて承認
	8月	欧州	
2014年	1月	米国	「 <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫」*の効能又は効果追加が承認
2015年	8月	欧州	
2016年	3月	国内	単剤療法及びトラメチニブとの併用療法として、「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の効能又は効果にて承認
2017年	3月	欧州	「 <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌」*の効能又は効果追加が承認
	6月	米国	
2018年	3月	国内	「 <i>BRAF</i> 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」*の効能又は効果追加が承認
	4月	米国	
	5月	米国	
	7月	国内	
	8月	欧州	
2022年	6月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性固形腫瘍」*の効能又は効果追加が承認
2023年	3月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」*の効能又は効果追加の一部変更承認
	11月	国内	
2024年	9月	国内	「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」*の効能又は効果追加の一部変更承認

*：トラメチニブとの併用療法

小児用分散錠

年	月	地域	
2023年	3月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」*の効能又は効果追加の一部変更承認
	8月	米国	
	11月	欧州	
2024年	9月	国内	小児での「標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」*及び「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」*の効能又は効果で製造販売承認を取得

*：トラメチニブとの併用療法

I -2. 製品の治療学的特性

1. ダブラフェニブは、BRAF変異型（V600E、V600K及びV600D）のキナーゼ活性を阻害するBRAF阻害剤である。（「VI-2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）
2. ダブラフェニブは、BRAF V600E、V600K又はV600D変異型を発現する各種ヒト悪性黒色腫由来細胞株、BRAF V600E変異型を発現するヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株、及びBRAF V600E変異型を発現するヒト甲状腺未分化癌由来8505C細胞株並びに8305C細胞株の増殖を抑制した（*in vitro*）。（「VI-2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. ダブラフェニブを、MEK1及びMEK2阻害剤であるトラメチニブと併用することにより、BRAF V600変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株、BRAF V600E変異型を発現するヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株、及びBRAF V600E変異型を発現するヒト甲状腺未分化癌由来細胞株に対する増殖抑制作用は各薬剤単独処理と比較して増強した（*in vitro*）。（「VI-2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
4. タフィンラー・メキニスト併用療法は、以下の臨床試験において有効性が確認された。
 - ・ BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象としたMEK116513試験において、主要評価項目である全生存期間（OS）をベムラフェニブに対し有意に延長した（ハザード比0.69 [95%CI（信頼区間）：0.53-0.89]、 $p=0.005$ 、層別log-rank検定）（外国人のデータ）。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）
 - ・ BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象としたMEK115306試験において、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）をタフィンラー単剤療法に対し有意に延長した（ハザード比0.75 [95%CI：0.57-0.99]、 $p=0.035$ 、層別log-rank検定）（外国人のデータ）。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）
 - ・ BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象としたF2301試験において、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）をプラセボ群に対し有意に延長した（ハザード比0.47 [95%CI：0.39-0.58]、 $p=1.53 \times 10^{-14}$ 、層別log-rank検定）。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）
 - ・ BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたE2201試験において、主要評価項目である奏効率（ORR）は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療歴のある患者において63.2%（95%CI：49.3-75.6）、化学療法歴のない患者において61.1%（95%CI：43.5-76.9）であった。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）
 - ・ 標準的な治療選択肢のないBRAF V600E変異を有する固形腫瘍患者、BRAF V600E変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病患者を対象としたX2201試験において、主要評価項目である奏効率（ORR）は①甲状腺未分化癌56%（95%CI：38.1-72.1）、②胆道癌53%（95%CI：37.7-68.8）、③消化管間質腫瘍0%、④WHO grade 1又は2の神経膠腫69%（95%CI：38.6-90.9）、⑤WHO grade 3又は4の神経膠腫33%（95%CI：20.0-49.0）、⑥小腸癌67%（95%CI：9.4-99.2）、及び⑦有毛細胞白血病89%（95%CI：77.8-95.9）であった。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）

・ BRAF V600 変異を有する初回治療後に増悪した高悪性度神経膠腫（HGG）を有する小児患者（1歳以上18歳未満）を対象としたG2201試験において、主要評価項目である奏効率（ORR）は56.1%（95%CI：39.7-71.5）であった。

（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）

・ BRAF V600変異を有する初回化学療法の適用となる低悪性度神経膠腫（LGG）を有する小児患者（1歳以上18歳未満）を対象としたG2201試験において、主要評価項目である奏効率（ORR）は、カルボプラチン+ビンクリスチン併用療法と比較し有意に改善した（オッズ比7.19 [95%CI：2.3-22.4]、片側 $p < 0.001$ 、Mantel-Haenszelカイ二乗検定、有意水準：片側0.025）。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）

5. タフィンラー単剤療法は、BRAF V600E変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象としたBRF113683試験において、主要評価項目であるPFSをダカルバジンに対し有意に延長した（ハザード比0.30（95%CI：0.18-0.51）、 $p < 0.0001$ 、層別log-rank検定（外国人のデータ））。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）

6. 重大な副作用として、有棘細胞癌、悪性腫瘍（二次発癌）、心障害、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、脳血管障害が認められている。

（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

I -3. 製品の製剤学的特性

小児用分散錠は、カプセル剤の嚥下が困難な小児でも水に分散することで服用でき、錠剤を分割することなく体重毎に用量調節が可能である。

（「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）

I-4. 適正使用に関して
周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	「I-6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド(<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫)、適正使用ガイド(<i>BRAF</i> 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)、適正使用ガイド(標準的な治療が困難な<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫) (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照) ・患者向け資料：メラノーマ(悪性黒色腫)でタフィンラーとメキニストを服用される方へ ぜひ知っておいていただきたいこと、非小細胞肺がんがんでタフィンラーとメキニストを服用される方へ ぜひ知っておいていただきたいこと、タフィンラーとメキニストを服用される方とご家族へ ぜひ知っておいていただきたいこと 標準的な治療が困難な<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)/<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病/<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫 (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

希少疾病用医薬品指定について

本剤は「*BRAF* V600遺伝子変異を有する悪性黒色腫」、「*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」、「*BRAF* V600遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(悪性黒色腫、非小細胞肺癌及び結腸・直腸癌を除く)」及び「*BRAF* V600 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」を予定効能・効果として、各々平成27年4月22日、平成28年9月27日、令和4年3月29日及び令和5年9月15日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定[指定番号：(25薬)第318号、(28薬)第389号、(R4薬)第534号及び(R5薬)第581号]を受けている。なお、「*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」並びに小児用製剤における「標準的な治療が困難な*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)」も、上記「*BRAF* V600 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(悪性黒色腫、非小細胞肺癌及び結腸・直腸癌を除く)」を予定効能・効果とした希少疾病用医薬品の指定範囲に含まれる。

I-5. 承認条件及び
流通・使用上の
制限事項
(1) 承認条件

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(理由)

・RMPに関しては「I-6. RMPの概要」の項参照

(2) 流通・使用上の
制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

RMPの概要 (2024年11月)

1.1 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】
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣毒性 ・QT/QTc間隔延長 ・膵炎 ・脳血管障害 (脳出血、脳卒中等) ・深部静脈血栓症及び肺塞栓症 ・成長発達障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害を有する患者における安全性
1.2. 有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) に対する有効性 		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動	通常 of リスク最小化活動
追加 of 医薬品安全性監視活動	追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) 患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布 (<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する悪性黒色腫、<i>BRAF</i>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、標準的な治療が困難な<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く)、<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病、<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫) ・患者向け資材 (メラノーマ (悪性黒色腫) でタフィンラーとメキニストを服用される方へ、非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ、タフィンラーとメキニストを服用される方とご家族へ) の作成及び配布
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
<ul style="list-style-type: none"> ・<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) 患者を対象とした特定使用成績調査 	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

Ⅱ-1. 販売名

(1) 和名

タフィンラーカプセル50mg
タフィンラーカプセル75mg
タフィンラー小児用分散錠10mg

(2) 洋名

Tafinlar® Capsules
Tafinlar® Dispersible tablets for Pediatric

(3) 名称の由来

特になし

Ⅱ-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ダブラフェニブメシル酸塩 (JAN)

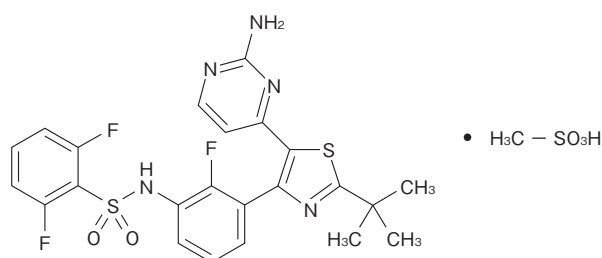
(2) 洋名 (命名法)

Dabrafenib Mesilate (JAN)
dabrafenib (r-INN)

(3) ステム

Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) kinase inhibitors : -rafenib

Ⅱ-3. 構造式又は示性式



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₃H₂₀F₃N₅O₂S₂·CH₄O₃S
分子量 : 615.67

Ⅱ-5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-[3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl]-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate (IUPAC)

Ⅱ-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

記号番号(開発コード) : GSK2118436

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (37℃)

溶媒	溶解度(μg/mL)	溶解性
人工胃液	43	ほとんど溶けない
人工腸液(摂食)	6.8	ほとんど溶けない
人工腸液(絶食)	6.2	ほとんど溶けない
水	1.4	ほとんど溶けない
0.1mol/L塩酸	81	ほとんど溶けない
pH2の緩衝液	5.0	ほとんど溶けない
pH4の緩衝液	0.8	ほとんど溶けない
pH6の緩衝液	1.2	ほとんど溶けない
pH8の緩衝液	4.8	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性はないと考えられる。

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点：約250℃(分解を伴う)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.6、2.2及び-1.5

(6) 分配係数

logP=2.9

(7) その他の主な示 性値

該当しない

Ⅲ-2. 有効成分の各種条 件下における安定 性

タフィンラーカプセル50mg、75mg

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	30℃/65%RH	ポリエチレン袋	48ヵ月	48ヵ月まで 規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	6ヵ月まで 規格内であった
光安定性試験	蛍光ランプ	無包装	120～180万lux・h 200～300W・h/m ²	規格内であった

タフィンラー小児用分散錠10mg

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋	3、6、9、12、18、 24、36、48ヵ月	48ヵ月まで 規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	1、3、6ヵ月	6ヵ月まで 規格内であった
光安定性試験	—	無包装	120万lux・h ≥200W・h/m ²	光に対して 安定であった
苛酷試験	60℃/<30%RH 60℃/75%RH	無包装	1ヵ月	1ヵ月まで 安定であった

測定項目：性状、含量、類縁物質等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（ATR法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目



IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別



タフィンラーカプセル50mg、75mg：硬カプセル剤
 タフィンラー小児用分散錠10mg：素錠（分散錠）

(2) 製剤の外観及び性状

タフィンラーカプセル50mg

性状	外形		大きさ(約)
暗赤色不透明の 2号硬カプセル			長径：18.0mm 短径：6.4mm 質量：0.242g

タフィンラーカプセル75mg

性状	外形		大きさ(約)
暗紅白色不透明の 1号硬カプセル			長径：19.4mm 短径：6.9mm 質量：0.346g

タフィンラー小児用分散錠10mg

性状	外形			大きさ(約)
白色～微黄色の 素錠				直径：6.0mm 厚さ：2.6mm 質量：80.0mg

香料によりベリー様の風味をつけている。

(3) 識別コード

タフィンラーカプセル50mg：カプセル表面に「GS TEW 50mg」と印字
 タフィンラーカプセル75mg：カプセル表面に「GS LHF 75mg」と印字
 タフィンラー小児用分散錠10mg：錠剤表面に「NVR」、錠剤裏面に「D」と刻印

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	タフィンラー カプセル50mg	タフィンラー カプセル75mg	タフィンラー 小児用分散錠10mg
有効成分	1カプセル中 ダブラフェニブメシル 酸塩59.25mg (ダブラフェニブとし て50mg)	1カプセル中 ダブラフェニブメシル 酸塩88.88mg (ダブラフェニブとし て75mg)	1錠中 ダブラフェニブメシル 酸塩11.85mg (ダブラフェニブとし て10mg)
添加剤	セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水 ケイ酸 カプセル本体にヒプロメロース、三二酸化鉄、 酸化チタン含有		D-マンニトール、セルロース、 クロスポビドン、ヒプロメ ロース、アセスルファムカ リウム、ステアリン酸マグ ネシウム、香料、プロピレ ングリコール、無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度 該当しない

(3) 熱量 該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない

IV-4. 力価 該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物 原薬由来の類縁物質が混入する可能性がある。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性 タフィンラーカプセル50mg、75mg

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	シリカゲル乾燥剤入り ポリエチレン容器	36ヵ月	36ヵ月まで 規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	シリカゲル乾燥剤入り ポリエチレン容器	6ヵ月	6ヵ月まで 規格内であった
苛酷試験	蛍光ランプ	無包装	120万lux・h以上 200W・h/m ² 以上	規格内であった
	80°C	ガラス容器(密栓)	2週間	2週間まで 規格内であった
	80°C/75%RH	ガラス容器(開栓)	2週間	2週間まで 規格内であった

測定項目：性状、含量、類縁物質等

タフィンラー小児用分散錠10mg

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	HDPE容器	3、6、9、12、 18、24ヵ月	24ヵ月まで 規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	HDPE容器	3、6ヵ月	6ヵ月まで 規格内であった
光安定性試験	—	無包装	120万lux・h、 ≥200W・h/m ²	光に対して 安定であった
開封後の 安定性試験	25°C/60%RH	HDPE容器	4、6週間	開封後6週間まで 規格内であった

測定項目：性状等

HDPE：High-Density Polyethylene

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

タフィンラー小児用分散錠10mg

調製法：患者又は保護者等に対して以下の注意点を指導すること。

(1) 保存時

- ・使用直前まで乾燥剤の入った元の容器で保管し、使用の都度密栓すること。

(2) 服用時

- ・本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用すること。
- ・専用の計量カップに水を入れ、これに本剤を加えて分散すること。水の量は本剤の投与量が10～40mgの場合は5mL、50～150mgの場合は10mLとすること。
- ・分散後は30分以内に服用すること。30分以上経過した場合は服用せずに廃棄すること。
- ・計量カップの底に本剤が残った場合は、5mLの水を追加し、分散して服用すること。

「タフィンラー〔小児用分散錠〕とメキニスト〔小児用ドライシロップ〕による治療を受ける方へ 正しく調製・服用いただくためのガイド」参照

(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

溶解後の安定性：該当資料なし

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

タフィンラーカプセル50mg、75mg：該当しない

タフィンラー小児用分散錠10mg：該当資料なし

IV-9. 溶出性

タフィンラーカプセル50mg、75mg

溶出試験法（パドル法）

試験液：ヘキサデシルトリメチルアンモニウム臭化物を0.2%含有する0.1mol/L塩酸
900mL

回転数：65回転/分

測定方法：紫外可視吸光度測定法

タフィンラー小児用分散錠10mg

溶出試験法（パドル法）

試験液：0.075mol/L塩酸溶液 500mL

回転数：75回転/分

測定方法：紫外可視吸光度測定法

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

容器内には乾燥剤(シリカゲル)を入れ、キャップには小児誤飲防止機能を付与している。キャップを押しながら時計と反対回りに回して開け、閉める時はキャップをボトルにかぶせ、押さずにそのまま時計回りにまわすこと。

(2) 包装

タフィンラーカプセル50mg：28カプセル（プラスチックボトル、乾燥剤入り）
タフィンラーカプセル75mg：28カプセル（プラスチックボトル、乾燥剤入り）
タフィンラー小児用分散錠10mg：28錠（プラスチックボトル、乾燥剤入り）
計量カップを同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

タフィンラーカプセル50mg、75mg
ボトル：ポリエチレン
キャップ：アルミニウムラミネートフィルム付ポリプロピレン
乾燥剤：シリカゲル

タフィンラー小児用分散錠10mg
ボトル：ポリエチレン
キャップ：インダクションシールライナー付ポリプロピレン

IV-11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV-12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈カプセル〉

- *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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- *BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- *BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- *BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

(解説)

〈カプセル〉

- ・ *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ダブラフェニブ単独投与時の有効性は主に海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683試験）の成績に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験及びMEK115306試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）の成績に基づいて評価した。また、*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法としてのダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）の成績に基づいて評価した。
- ・ *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は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）の結果に基づいて評価した。
- ・ 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）及び*BRAF*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対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験）、海外第Ⅱ相臨床試験（XUS35T試験）、及び海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（A2102試験及びX2101試験）の結果に基づいて評価した。
- ・ *BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫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は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験 LGGコホート）の結果に基づいて評価した。

〈小児用分散錠〉

- ・ 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）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は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験 HGGコホート）の結果に基づいて評価するとともに、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（A2102試験及びX2101試験）の結果も参考とした。
- ・ *BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫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は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験 LGGコホート）の結果に基づいて評価した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5. 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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

〈悪性黒色腫〉

5. 2 「17. 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。[17. 1. 1 - 17. 1. 5参照]

〈非小細胞肺癌〉

5. 3 「17. 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。[17. 1. 6参照]

5. 4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈固形腫瘍〉

5. 5 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。

5. 6 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17. 1. 7 - 17. 1. 9参照]

5. 7 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9. 7、17. 1. 9参照]

5. 8 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈有毛細胞白血病〉

5. 9 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17. 1. 7参照]

〈低悪性度神経膠腫〉

5. 10 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「17. 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。[17. 1. 10参照]

5. 11 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9. 7、17. 1. 10参照]

5. 12 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。[17.1.10参照]

(解説)

5. 1 ダブラフェニブの作用機序及び臨床試験成績から、本剤により期待される効果を得るためには、*BRAF*遺伝子変異を適切な検査により確認することが必要であるため設定した。
5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 9、5. 10 本剤の「*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫」の効能又は効果は、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験)、海外第III相臨床試験 (MEK116513試験)、海外第III相臨床試験 (MEK115306試験)、国際共同第III相臨床試験 (F2301試験)、ダブラフェニブ単剤療法の海外第III相臨床試験 (BRF113683試験)の結果に基づき、「*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」の効能又は効果は、国際共同第II相臨床試験 (E2201試験)の結果に基づき、「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く)」及び「*BRAF*遺

伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」の効能又は効果は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（A2102試験及びX2101試験）、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験HGGコホート）の結果に基づき、「*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験LGGコホート）の結果に基づき、それぞれ設定したことから、本剤の適応患者の選択に際し、これらの臨床試験の結果を熟知し、本剤の対象集団、有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え、使用上の注意として注意喚起することとした。

- 5. 4 非小細胞肺癌の場合においては、術後補助療法における有効性及び安全性に関するデータが得られていないことから設定した。
- 5. 5 審査期間中、医療ニーズを鑑みランゲルハンス細胞組織球症等の組織球症が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「組織球症を含む」ことを設定した。
- 5. 7、5. 11 1歳未満の小児患者において、ダブラフェニブ・トラメチニブを用いた臨床試験を実施していないことから設定した。
- 5. 8 *BRAF* V600E遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍における手術の補助療法としてダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性に関するデータが得られていないことから設定した。
- 5. 12 低悪性度神経膠腫の試験は切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象に実施したことから設定した。

V-3. 用法及び用量
(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

カプセル

〈悪性黒色腫〉

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。ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

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。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

トラメチニブとの併用において、通常、ダブラフェニブとして以下の用量を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。

- ・成人には、1回150mg
- ・小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26kg以上38kg未満	38kg以上43kg未満	43kg以上51kg未満	51kg以上
1回投与量	75mg	100mg	125mg	150mg

小児用分散錠

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

トラメチニブとの併用において、通常、小児にはダブラフェニブとして体重に合わせて次の用量を1日2回、用時、水に分散して空腹時に経口投与する。

体重	8kg以上 10kg未満	10kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満	26kg以上 30kg未満
1回 投与量	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg	70mg
体重	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上
1回 投与量	80mg	90mg	100mg	110mg	130mg	150mg

(解説)

*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する本剤（カプセル）の用法及び用量は、ダブラフェニブ単剤療法の海外第Ⅰ相臨床試験（*BRAF*112680試験）、海外第Ⅲ相臨床試験（*BRAF*113683試験）、国内第Ⅰ相臨床試験（*BRAF*116056試験）、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（*BRF*113220試験）、海外第Ⅲ相臨床試験（*MEK*115306試験及び*MEK*116513試験）、国際共同第Ⅲ相臨床試験（*F2301*試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（*MEK*116885試験）の成績に基づいて設定した。

非小細胞肺癌に対しては、国際共同第Ⅱ相臨床試験（*E2201*試験）の結果、*BRAF* V600E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患者に対するダブラフェニブ・トラメチニブの有効性が示され、安全性プロファイルも悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり、非小細胞肺癌患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、悪性黒色腫におけるトラメチニブとの併用療法の用法及び用量と同一とした。

固形腫瘍及び有毛細胞白血病に対しては、既承認適応症のダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の用法及び用量による、成人を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（*X2201*試験）及び海外第Ⅱ相臨床試験（*XUS35T*試験）の成績に基づいて、成人患者に対する用法及び用量を設定した。小児患者における本剤の用法及び用量は、ダブラフェニブ単剤及びダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（*A2102*試験及び*X2101*試験）の成績に基づいて設定した。

低悪性度神経膠腫に対するカプセル及び小児用分散錠の用法及び用量、並びに固形腫瘍に対する小児用分散錠の用法及び用量は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（*G2201*試験）の成績に基づいて設定した。

また、食事の影響を避けるため空腹時経口投与に設定した（「Ⅶ-1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）。

(2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠

・海外第Ⅰ相臨床試験（*BRF*112680試験）において、*BRAF*遺伝子変異を有する進行固形癌患者184例を対象にダブラフェニブを反復経口投与（12～35mgを1日1回投与、1回35～300mgを1日2回投与、1回100mgを1日3回投与）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。その結果、最大耐量（MTD）には到達しなかったが、1回200mgを1日2回反復は1回150mgを1日2回反復投与と比べて曝露量に明確な増加が認められなかったこと、腫瘍バイオマーカー（pERK）の解析では、1回150mgを1日2回投与で目標阻害率（>80%）に達し、その際の阻害率は高用量投与時と同程度であったこと、1回150mgを1日2回投与のORRは投与9週目（用量漸増前）で50%で、1回200mgを1日2回投与のORRは38%であっ

たこと、グレード3及び4の有害事象の発現率は1回100mgを1日3回、1回150mg、200mg及び300mgを1日2回投与の各コホートでは、低用量コホートと比べて高かったものの、これら各用量間でグレード3及び4の有害事象の発現率に明らかな差はみられなかったこと等から、ダブラフェニブとして1回150mgを1日2回経口投与がダブラフェニブの推奨用量として決定された。その後、海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683試験）において、*BRAF* V600E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に、ダブラフェニブ1回150mgを1日2回投与の有効性及び忍容性が確認された。また、国内第Ⅰ相臨床試験（BRF116056試験）では、ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与したときの忍容性が確認された。

- ・海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（BRF113220試験）：本試験の用量漸増試験パートでは、*BRAF* V600遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者、結腸直腸癌患者又は他の悪性腫瘍患者135例を対象に、ダブラフェニブ1回75mgの1日2回経口投与とトラメチニブ1mgの1日1回経口投与、又はダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与とトラメチニブ1mg、1.5mg又は2mgの1日1回経口投与の4つの用法・用量の組み合わせにおける安全性及び忍容性が評価された。その結果、ダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与とトラメチニブ1日1回2mgの併用において良好な忍容性が確認された。更に本試験の第Ⅱ相無作為化比較試験パートにおいて、*BRAF* V600E/K/D遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象に2レジメンの併用療法（ダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与とトラメチニブ1日1回1mg又は2mgの経口投与との併用）の有効性についてダブラフェニブ単剤療法（ダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与）と比較した結果、ダブラフェニブ単剤療法と比較してトラメチニブとの併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意なPFSの延長が認められたが、ダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与にトラメチニブ1日1回1mgを併用したときと比べ、トラメチニブ1日1回2mgを併用したときの方が、総じて有効性が優れている傾向が認められた。
- ・海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験及びMEK115306試験）：ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法（ダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与とトラメチニブ2mgの1日1回経口投与）は、併用療法群において、ベムラフェニブ群と比較して統計学的に有意なOSの延長が確認された（ $p=0.005$ 、層別log-rank検定）。また、ダブラフェニブ単剤療法群と比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた（ $p<0.001$ 、層別log-rank検定）。
- ・国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）では、ダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与とトラメチニブ2mgの1日1回経口投与の併用の良好な忍容性と管理可能な安全性プロファイル及び有効性が確認され、薬物動態に日本人と外国人の間に明らかな民族差は確認されなかった。
- ・*BRAF* V600遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法に対しては、国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）において、*BRAF* V600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ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法と同一の用法・用量を用い、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を12ヵ月間投与した際の有効性・安全性を検討した。F2301試験の結果、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性が示され、安全性プロファイルも根治切除不能な悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり、悪性黒色腫の術後補助療法に特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、根治切除不能な悪性黒色腫の用法・用量と同一とした。
- ・非小細胞肺癌に関しては、国際共同第Ⅱ相試験（E2201試験）の結果、*BRAF* V600E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患者に対するダブラフェニブ・トラメチニブの有効性が示され、安全性プロファイルも悪性黒色腫を対象と

した臨床試験成績と同様であり、非小細胞肺癌患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、悪性黒色腫におけるトラメチニブとの併用療法の用法及び用量と同一とした。

- ・成人の固形腫瘍に関しては、成人を対象に国内外の既承認適応症と同じ用法及び用量で実施した国際共同第II相臨床試験（X2201試験）において、*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の希少癌で患者が3例以上登録されたすべての癌種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が認められ、海外第II相臨床試験（XUS35T試験）でも良好な抗腫瘍効果が確認された。安全性プロファイルも、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を対象とした臨床試験成績と同様であり、希少癌患者に特有の安全性上の懸念、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、成人患者に対する本剤の用法及び用量は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌におけるトラメチニブとの併用療法の用法及び用量と同一とした。
- ・小児の固形腫瘍及び低悪性度神経膠腫に関しては、小児を対象とした海外第I/II相臨床試験（A2102試験及びX2101試験）において、成人用量に基づき算出した年齢区別の用法及び用量について検討し、試験内パートでダブラフェニブ及びトラメチニブのRP2Dを決定した後、そのRP2Dを用いたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を検討した結果、小児の再発又は難治性の*BRAF* V600遺伝子変異を有する神経膠腫（高悪性度神経膠腫、低悪性度神経膠腫）及びランゲルハンス細胞組織球症患者に対する良好な有効性が示された。さらに、A2102試験及びX2101試験の結果に基づき国際共同第II相臨床試験（G2201試験）の用法及び用量を設定した。各臨床試験では、体重及び年齢の2つの区分を用いて用法及び用量を定めていたが、これら小児を対象とした試験（A2102試験、X2101試験、G2201試験）のデータを併合した母集団薬物動態解析の結果、体重が臨床的に重要で統計学的に有意な共変量であり、年齢は臨床上及び統計学的に有意な共変量ではなくダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露量に影響しないことが判明した。そこで、小児に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の用法及び用量は、体重のみに基づいて、各体重区分に属する小児患者が目標平均血漿中薬物濃度を達成するように設定した。低悪性度神経膠腫に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法におけるダブラフェニブカプセルの臨床推奨用量は、固形腫瘍と同様に、成人の定常状態での目標平均血漿中薬物濃度（ダブラフェニブ300ng/mL、トラメチニブ10ng/mL）を達成する各体重区分における用法及び用量を予測した。38～50kgの区分のうち、43～50kgの小児患者では、ダブラフェニブ100mgを投与した場合の曝露量の推定値と比較して、ダブラフェニブ125mgを投与した場合の曝露量の推定値の方が、X2101試験における43～50kgの小児患者の曝露量の実測値に近似していることを考慮し、異なる含量規格を組合せて投与することに伴う投与過誤の防止策を適切に講じた上で、43～50kgの小児患者に対するダブラフェニブの用量は125mgと設定した。小児用分散錠での臨床推奨用量は、同じく母集団薬物動態解析を用いて、分散錠で調整可能な用量（10mg単位）が、各体重における用量〔体重51kg以上の患者に対しては150mg 1日2回（5.9mg/kg/日以下に相当）、体重51kg未満の患者に対しては2.5mg/kg 1日2回（5mg/kg/日）〕に最も近くなるよう設定した。また、A2102試験、X2101試験、G2201試験のダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法群に組み入れられた小児患者の体重の最小値（7.8kg）に基づき、8kg以上の体重区分の患者について設定した。
- ・副作用発現時の用量調節に関しては、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

V-4. 用法及び用量に
関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 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。
- 7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax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。[16.2.1参照]
- 7.3 本剤投与により副作用（発熱を除く）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。[7.4参照]

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

カプセルの場合

用量調節の目安（成人）

用量調節段階 ^{注2)}	1回投与量(1日2回)
通常投与量	150mg
1段階減量	100mg
2段階減量	75mg
3段階減量	50mg
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

用量調節の目安（小児）

用量調節段階 ^{注2)}	1回投与量(1日2回)			
通常投与量	75mg	100mg	125mg	150mg
1段階減量	50mg	75mg	100mg	100mg
2段階減量	投与中止	50mg	75mg	75mg
3段階減量	—	投与中止	50mg	50mg
4段階減量	—	—	投与中止	投与中止

小児用分散錠の場合

用量調節の目安（小児）

用量調節段階 ^{注2)}	1回投与量(1日2回)					
体重	8kg以上 10kg未満	10kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満	26kg以上 30kg未満
通常投与量	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg	70mg
1段階減量	10mg	20mg	30mg	30mg	40mg	50mg
2段階減量	投与中止	10mg	20mg	20mg	30mg	40mg
3段階減量	—	投与中止	10mg	10mg	20mg	20mg
4段階減量	—	—	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

用量調節 段階 ^{注2)}	1回投与量(1日2回)					
	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上
通常投与量	80mg	90mg	100mg	110mg	130mg	150mg
1段階減量	50mg	60mg	70mg	70mg	90mg	100mg
2段階減量	40mg	50mg	50mg	60mg	70mg	80mg
3段階減量	30mg	30mg	30mg	40mg	40mg	50mg
4段階減量	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

- 7.4 38.0℃以上の発熱が認められた場合には、本剤を休薬すること。発熱の回復後、24時間以上発熱がない場合には、休薬前と同一の用量で投与を再開すること。38.0℃未満の発熱又は悪寒、戦慄、寝汗、インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状の再発が認められた時点で本剤の休薬を検討すること。必要に応じて、7.3項の用量調節の目安を参考に、本剤を減量すること。本剤を休薬しても4週間以内に発熱がGrade 1以下又はベースラインに軽快しない場合は、本剤の投与を中止すること。[7.3、8.1参照]

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

- 7.5 8kg未満の小児患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 7.6 カプセルと小児用分散錠の生物学的同等性は示されていない。カプセルと小児用分散錠の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

(解説)

- 7.1 トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用療法についての臨床試験は実施しておらず、他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ため、適正使用の観点から記載した。
- 7.2 本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した海外第I相臨床試験（BRF113468試験）の結果、本剤の曝露量が食後投与時に低下したことから、それ以降に実施した臨床試験では、本剤を食事の1時間前又は食後2時間以降に投与した。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必要があり、本剤の服用時間に関する注意喚起が必要であるため設定した。
- 7.3 国内外臨床試験では、治験薬との因果関係が示唆される有害事象が認められた場合、必要に応じて治験薬の休薬（投与中断）又は減量を段階的に行った。これらの段階的な用量調節により有害事象が管理可能であったことから、副作用により本剤を休薬、減量又は中止する場合に参考とすべき基準、用量調節の目安を設定した。小児においても利用可能な製剤の規格に合わせ、成人患者におけるカプセル剤の確立されたアルゴリズムに従い最大で3段階の減量を行い、開始用量から約33%（成人では150mg 1日2回から100mg1日2回に）、50%（成人では75mg1日2回に）及び66%（成人では50mg1日2回に）減量する用量調節の目安を設定した。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認められた場合、これまでの臨床試験における経験から、休薬（投与中断）又は減量することなく、主に外科的切除による治療で管理可能であることから、休薬、減量することなく治療継続可能とした。
- 7.4 国際共同第Ⅲb相試験（F2410試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CPDR001F2301試験）において、発熱の早期発見及び発熱発現時のダブラフェニブ・トラメチニブ両剤の早期休薬等の処置により発熱関連の有害事象の良好な管理が認められたことから、発熱の管理方法を追記した。

7.5 臨床試験においてダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が投与された小児患者の体重の最小値が7.8kgであったことから、ダブラフェニブ及びトラメチニブの推奨用法・用量を体重8kg以上の小児患者で設定した。そのため、「8kg未満の小児患者における有効性及び安全性は確立していない」を用法及び用量に関連する注意として設定した。

7.6 本剤のカプセルと小児用分散錠の生物学的同等性は検証されていないため、適正使用の観点からカプセルと小児用分散錠の切替えを検討される場合についての注意喚起を設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ

パッケージ

1) 悪性黒色腫

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用						
試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国内 第I/II相	MEK 116885	第I相 固形癌：6例 第II相 悪性黒色腫：6例 BRAF V600E/K	非盲検 非対照	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ダブラフェニブ(経口投与)と トラメチニブ(経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	◎
海外 第I/II相	BRF 113220	パート A 悪性黒色腫：8例 BRAF V600E/K/D	非盲検 非対照	薬物動態	1日目ダブラフェニブ75mg(単回経口投与)、2日目 から15日目までトラメチニブ2mg(1日1回反復経口 投与)、15日目に併用でダブラフェニブ75mg(単回 経口投与)	○
		パート B 悪性黒色腫又は結 腸直腸癌：135例 BRAF V600E/K/D	非盲検 非対照	安全性 忍容性 薬物動態 有効性	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・75mg(1日2回)/1mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/1mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/1.5mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	○
海外 第I/II相	BRF 113220	パート C 悪性黒色腫： 162例 BRAF V600E/K/D	非盲検 無作為化	有効性 安全性 忍容性	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/1mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回) 対照：ダブラフェニブ150mg(1日2回経口投与)	◎
		パート D 悪性黒色腫： 110例 BRAF V600E/K	非盲検 無作為化	薬物動態 安全性 忍容性 有効性	ダブラフェニブ(経口投与) ・75mg(1日2回) ・150mg(1日2回) ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・75mg(1日2回)/2mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	○
海外 第III相	MEK 115306 (COMBI-d)	悪性黒色腫： 423例 BRAF V600E/K	二重盲検 無作為化	有効性 安全性	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回) 対照：ダブラフェニブ150mg(1日2回経口投与)/ト ラメチニブのプラセボ(1日1回経口投与)	◎

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用						
試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
海外第Ⅲ相	MEK116513 (COMBI-v)	悪性黒色腫： 704例 BRAF V600E/K	非盲検 無作為化	有効性 安全性	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ(経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回) 対照：ベムラフェニブ960mg(1日2回経口投与)	◎
国際共同第Ⅲ相	F2301 (COMBI-AD)	悪性黒色腫術後患者： 870例 BRAF V600E/K	二重盲検 無作為化	有効性 安全性 薬物動態	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ(経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回) 対照：ダブラフェニブのプラセボ(1日2回経口投与)/トラメチニブのプラセボ(1日1回経口投与)	◎
ダブラフェニブ単剤						
試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国内第Ⅰ相	BRF116056	固形癌：12例 BRAF V600E/K	非盲検 非対照	安全性 忍容性 薬物動態 有効性	ダブラフェニブ75mg、100mg、150mg (1日2回経口投与)	◎
海外第Ⅰ相	BRF112680	固形癌：184例 BRAF変異 (変異型の指定なし)	非盲検 非対照	安全性 忍容性 薬物動態 有効性	ダブラフェニブ12～35mg (1日1回経口投与)、 35～300mg(1日2回経口投与)、 100mg(1日3回経口投与)	○
海外第Ⅱ相	BRF113710	悪性黒色腫： 92例 BRAF V600E/K	非盲検 非無作為化	有効性 安全性	ダブラフェニブ150mg (1日2回経口投与)	○
海外第Ⅱ相	BRF113929	悪性黒色腫： 172例 BRAF V600E/K	非盲検 非無作為化	有効性 安全性	ダブラフェニブ150mg (1日2回経口投与)	○
海外第Ⅲ相	BRF113683 (BREAK-3)	悪性黒色腫： 250例 BRAF V600E	非盲検 無作為化	有効性 安全性	ダブラフェニブ150mg (1日2回経口投与) 対照：ダカルバジン1000mg/m ² (3週毎静脈内投与)	◎

※：◎評価資料、○参考資料

2) 非小細胞肺癌

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用						
試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国際共同第Ⅱ相	E2201	コホートB* ¹ 非小細胞肺癌： 59例* ² BRAF V600E	非盲検 非対照	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ(経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	◎
		コホートC* ³ 非小細胞肺癌：34例 BRAF V600E		有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ(経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	◎
		コホートA* ¹ 非小細胞肺癌：84例 BRAF V600E		有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ダブラフェニブ150mg (1日2回経口投与)	◎

※：◎評価資料

*1：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療歴のある患者

*2：内2名が化学療法歴のない患者であり、コホートCの解析対象集団として扱うこととした

*3：化学療法歴のない患者

3) 固形腫瘍及び有毛細胞白血病

試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国際共同第Ⅱ相	X2201 (ROAR)	18歳以上の成人希少癌：141例 BRAF V600E	非盲検 非対照	有効性 安全性	ダブラフェニブとトラメチニブの併用(経口投与) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	◎
海外第Ⅱ相	XUS35T (NCI-MATCH)	18歳以上の成人希少癌：33例 BRAF V600E	非盲検		ダブラフェニブとトラメチニブの併用(経口投与) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	○
海外第Ⅰ/Ⅱa相	A2102	パート1 1歳以上18歳未満の小児進行固形腫瘍：27例 BRAF V600	非盲検 用量漸増	安全性 忍容性	ダブラフェニブカプセル/懸濁用粉末/分散錠(経口投与) ・3mg/kg/日(1日2回) ・3.75mg/kg/日(1日2回) ・4.5mg/kg/日(1日2回) ・5.25mg/kg/日(1日2回)	◎#
		パート2 1歳以上18歳未満の小児進行固形腫瘍：58例 BRAF V600		安全性 忍容性 薬物動態 有効性	ダブラフェニブカプセル/懸濁用粉末/分散錠(経口投与) 12歳未満：5.25mg/kg/日(1日2回) 12歳以上：4.5mg/kg/日(1日2回)	
海外第Ⅰ/Ⅱ相	X2101	パートC 1歳以上18歳未満の小児再発又は難治性固形腫瘍：18例 BRAF V600	非盲検 用量漸増	安全性 薬物動態 薬力学 有効性	ダブラフェニブカプセル/懸濁用粉末/分散錠とトラメチニブ錠/粉末の併用(経口投与) 6歳未満： ・2.63mg/kg/日(1日2回)/0.032mg/kg/日(1日1回) ・5.25mg/kg/日(1日2回)/0.032mg/kg/日(1日1回) 6歳以上12歳未満： ・2.63mg/kg/日(1日2回)/0.025mg/kg/日(1日1回) ・5.25mg/kg/日(1日2回)/0.025mg/kg/日(1日1回) 12歳以上18歳未満： ・2.25mg/kg/日(1日2回)/0.025mg/kg/日(1日1回) ・4.5mg/kg/日(1日2回)/0.025mg/kg/日(1日1回)	◎#
		パートD 1歳以上18歳未満の小児再発又は難治性固形腫瘍：30例 BRAF V600		安全性 薬物動態 薬力学 有効性	ダブラフェニブカプセル/懸濁用粉末/分散錠とトラメチニブ錠/粉末の併用(経口投与) 6歳未満： ・2.63mg/kg/日(1日2回)/0.032mg/kg/日(1日1回) 6歳以上12歳未満： ・5.25mg/kg/日(1日2回)/0.025mg/kg/日(1日1回) 12歳以上18歳未満： ・4.5mg/kg/日(1日2回)/0.025mg/kg/日(1日1回)	
国内	NCCH1901	16～77歳の固形腫瘍：55例 BRAF V600	非盲検 非対照	有効性 安全性	ダブラフェニブとトラメチニブの併用(経口投与) 150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	○
国際共同第Ⅱ相	G2201 HGGコホート	1歳以上18歳未満の再発又は難治性高悪性度神経膠腫：41例 BRAF V600	非盲検 非対照	有効性 安全性 薬物動態	ダブラフェニブカプセル/分散錠とトラメチニブ錠/粉末の併用(経口投与) ダブラフェニブ 12歳未満：5.25mg/kg/日(1日2回) 12歳以上：4.5mg/kg/日(1日2回) トラメチニブ 6歳未満：0.032mg/kg/日(1日1回) 6歳以上：0.025mg/kg/日(1日1回)	◎

※：◎評価資料、○参考資料

#：小児用分散錠の承認申請時の参考資料

4) 低悪性度神経膠腫

試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国際共同 第II相	G2201 LGGコホー ト	1歳以上18歳未満の 初回化学療法の適用 となる低悪性度神経 膠腫：110例 BRAF V600	非盲検 無作為化	有効性 安全性 薬物動態	ダブラフェニブカプセル/分散錠とトラメチニブ錠/ 粉末の併用(経口投与) ダブラフェニブ 12歳未満：5.25mg/kg/日(1日2回) 12歳以上：4.5mg/kg/日(1日2回) トラメチニブ 6歳未満：0.032mg/kg/日(1日1回) 6歳以上：0.025mg/kg/日(1日1回)	◎

※：◎評価資料

注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

(2) 臨床薬理試験

1) ダブラフェニブ・トラメチニブ併用

海外第I/II相臨床試験 (BRF113220試験、外国人のデータ)¹⁾

本試験は、パートA～Dの4パートからなる第I/II相試験である。パートB、Cについて記載する。

〈試験デザイン〉

多施設共同、非盲検、非対照 (パートB第I相)/無作為化 (パートC第II相) 試験

〈対象〉

パートB：BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫又は結腸直腸癌患者135例

パートC：BRAF遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫の患者162例

〈試験方法〉

パートB：

B-1：ダブラフェニブ1回75mg1日2回/トラメチニブ1mg1日1回併用投与

B-2：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ1mg1日1回併用投与

B-3：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ1.5mg1日1回併用投与

B-4：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ2mg1日1回併用投与

パートC：

C-1：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ1mg1日1回併用投与

C-2：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ2mg1日1回併用投与

C-対照：ダブラフェニブ1回150mg1日2回連日投与

〈試験結果〉

パートBでは、135例全例に少なくとも1件の有害事象が発現した。主な有害事象 (合計の発現率40%超) は発熱、疲労、悪寒及び悪心であった。127/135例 (94%) に、副作用が1件以上発現した。

コホートB-4(79例)の1例にDLTに該当するGrade 1の好中球性脂肪織炎が認められた。

パートCでは、162例を対象に2レジメンの併用療法 (C-1群及びC-2群) の有効性及

び安全性についてダブラフェニブ単剤投与（C-対照）と比較した。主要評価項目のPFSの解析の結果、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ/トラメチニブの併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意なPFSの延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定した中央値：C-1群9.2ヵ月、C-2群9.4ヵ月、C-対照群5.8ヵ月、ハザード比（C-1群とC-対照群）0.56（95%CI：0.37～0.87）、両側log-rank検定 $p=0.0057$ 、ハザード比（C-2群とC-対照群）0.39（95%CI：0.25～0.62）、両側log-rank検定 $p<0.0001$]。安全性について、治験薬の減量/投与中断/投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、副作用、死亡に至った重篤な有害事象の発現率は、C-対照群と比較して併用療法の2群の方が高かった。併用療法の2群の比較では、いずれのカテゴリーの有害事象の発現率もC-2群の方が高かった。併用療法の2群で認められた主な有害事象は、C-1群では発熱、疲労、悪心、悪寒、関節痛及び頭痛、C-2群では発熱、悪寒、疲労、悪心、嘔吐及び下痢であった。C-対照群で認められた主な有害事象は疲労、発疹、関節痛、脱毛症及び頭痛であり、このうち発疹及び脱毛症の発現率は併用療法の2群よりも高かった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

2) ダブラフェニブ単剤療法

① 国内第 I 相臨床試験 (BRF116056試験)²⁾

〈試験デザイン〉

多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験

〈対象〉

標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない*BRAF* V600E/K遺伝子変異を有する進行固形癌の日本人患者12例

(ダブラフェニブ75mg群3例、100mg群3例、150mg群6例)

〈試験方法〉

ダブラフェニブを1回75mg、100mg又は150mg1日2回経口投与した。

〈試験結果〉

試験期間中にダブラフェニブの投与を受けた12例全例で有害事象が発現し、全例に副作用が発現した。重篤な有害事象は2例に発現し、このうち1例で発現した事象は本剤との因果関係があると判断された。有害事象により死亡した患者はいなかった。

主な副作用（4/12例以上）は、脱毛症、発熱、関節痛が各6例（50%）、白血球減少症5例（42%）、過角化4例（33%）であった。

DLT評価期間（単回投与後7日間及び連日投与開始後21日間）中、DLTの発現は認められなかった。本試験では、MTDは特定されなかった。

注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

○*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・再発の非小細胞肺癌

○標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)

○*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

○*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

○標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)

○*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

②海外第I相臨床試験 (BRF112680試験、外国人のデータ)^{3, 4)}

〈試験デザイン〉

多施設共同、非盲検、用量漸増試験

〈対象〉

*BRAF*遺伝子変異を有する進行固形癌患者184例 (パート1: 114例、パート2: 70例)

〈試験方法〉

パート1 (用量漸増期):

ダブラフェニブ12mg1日1回投与から1回300mg1日2回投与まで、順次漸増した(10コホート)。薬物動態/薬力学を検討するため必要に応じて各コホートに症例を追加した。コホート1~8では、9週後に同一患者での用量漸増を可能とした。

パート2 (コホート拡大期):

パート2の推奨用量であるダブラフェニブ1回150mg1日2回投与又は推奨用量より低用量のダブラフェニブ1回50mg1日2回投与とした。(推奨用量はパート1で良好な効果と忍容性プロファイルを示した用法・用量を選択した。)

〈試験結果〉

- ・パート1及びパート2で、ダブラフェニブの投与を少なくとも1回以上受けた患者(ATS集団)では、184例中182例(99%)に有害事象が発現し、重篤な有害事象が66例(36%)に認められた。投与中止に至った有害事象及び死亡に至った重篤な有害事象の発現はなかった。また、ATS集団で副作用は166例(90%)に認められ、ほとんどは、Grade 1又は2であった。主な副作用(発現率20%超)は、疲労(26%)、過角化(24%)及び皮膚乳頭腫(22%)であった。
- ・パート1の9週までに、108/114例(95%)に有害事象が発現した。重篤な有害事象は24/114例(21%)に発現し、300mg1日2回投与群では5/10例(50%)に認められ、各コホートの中で最も発現率が高かった。最も発現率が高かった重篤な有害事象は皮膚の扁平上皮癌(9例、8%)であった。
- ・DLTは、パート1の本剤投与開始後21日(サイクル1)以内に200mg1日2回投与群でGrade 3の失神、300mg1日2回投与群でGrade 4の低ナトリウム血症が認められた。また、薬物動態/薬力学拡大コホートでは、本剤投与開始後21日以内に200mg1日2回投与群でGrade 2の発熱及びGrade 3の扁平上皮癌、300mg1日2回投与群でGrade 3の扁平上皮癌が認められた。
- ・パート1において、300mg1日2回投与(ゼラチンカプセル)まで用量漸増を行ったが、MTDには達しなかった。
- ・*BRAF* V600変異を有する転移性悪性黒色腫患者8例にダブラフェニブ1回70~200mgを1日2回投与したときのpERK阻害率の中央値は83.9% (範囲: 38.0~93.3%)

であり、RAS/RAF/MEK/ERKに関わる酵素経路の阻害が認められた。また、8例中6例の阻害率は80%以上であった。

・曝露量－反応関係を検討するため、補正QT間隔（QTc）とダブラフェニブ及びその代謝物それぞれの血漿中濃度の関係性を、非線形混合効果モデルを用いて検討した。試験集団固有のべき数（0.399）を用いたQT間隔の心拍補正（QTcP）を行ったところ、QTcPとダブラフェニブ曝露量の傾きは95%CIに0が含まれており、統計学的に有意ではなかった。パート2の推奨用量での最大のCmax及び最高投与量（ダブラフェニブ1回300mg1日2回投与）でのQTcPの予測変化量中央値は0.5msec以下であった。以上のデータから、ダブラフェニブ濃度がQTcを変化させる可能性は低いと考えられた。また、代謝物濃度とQTc補正值（QTcP）の関係は正の傾きを示したものの、1回300mgを1日2回（ゼラチンカプセル剤）まで投与したときの代謝物のCmax（平均値）でのQTcPの最大変化量は5.5msec以下と予測された。184例中2例でFridericiaの補正式で補正したQT間隔（QTcF）が500msec超、4例で60msec超のベースラインからの延長が認められた。

注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

3)小児における成績

①海外第I/IIa相臨床試験（小児A2102試験、外国人のデータ）⁵⁾

〈試験デザイン〉

多施設共同、非盲検、用量漸増試験

〈対象〉

BRAF V600遺伝子変異を有する進行固形腫瘍を有する小児患者（1歳以上18歳未満）85例（パート1：27例、パート2：58例）

〈試験方法〉

パート1（用量漸増期）：

ダブラフェニブ*の開始用量は体重80kgで換算した成人用量（1回150mg 1日2回）の80%、1日用量は成人用量である300mgを超えないことと設定し、3mg/kg/日（1日2回投与）から開始して3.75、4.5、及び5.25mg/kg/日（1日2回投与）まで順次漸増し（4コホート、各コホート3例以上最大6例を登録）、パート2（第IIa相部分）で評価する第II相試験推奨用量（RP2D）を決定した。

パート2（拡大期）：

パート2の推奨用量であるダブラフェニブ*5.25mg/kg/日（12歳未満）又は4.5mg/kg/日（12歳以上）で、1日用量は成人用量を超えない量を、1日2回に分割し空腹時に投与した。

*ダブラフェニブカプセルの嚥下が困難又は窒息のリスクがある患者では、経口液剤（懸濁用粉末、又は分散錠）を使用

<試験結果>

- ・パート1において、成人のBRAF V600変異陽性の悪性黒色腫患者で有効性が示された曝露量と同程度の曝露量が得られた用量でも最大耐量（MTD）には到達しなかったことから、安全かつ忍容で成人の定常状態での平均血漿中薬物濃度（300ng/mL）に達する用量として、RP2Dは12歳未満で5.25mg/kg/日、12歳以上で4.5mg/kg/dayとした。
- ・RP2Dを投与された患者（パート1+パート2）での、治験担当医師判定に基づく奏効率（ORR）は、WHO grade 1又は2の神経膠腫24例で70.8%（95%CI：48.9-87.4）、WHO grade 3又は4の神経膠腫28例で25%（95%CI：10.7-44.9）、ランゲルハンス細胞組織球症13例で72.7%（95%CI：39.0-94.0）であった。
- ・パート1において、27/27例（100%）に有害事象が発現し、副作用は26例（96.3%）であった。重篤な有害事象は13例（48.1%）に認められ、主なものは発熱4例（14.8%）、肺炎、痙攣発作各3例（11.1%）、頭痛、低酸素症各2例（7.4%）であった。投与中止に至った有害事象は2例（7.4%）に認められ、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫、頭蓋内出血各1例（3.7%）で、いずれも本剤との因果関係なしと判断された。死亡に至った重篤な有害事象は1例（意識レベルの低下）報告されたが、本剤との関連なしと判断された。
- ・パート2において、56/58例（96.6%）に有害事象が発現し、副作用は53例（91.4%）であった。重篤な有害事象は26例（44.8%）に認められ、主なものは発熱10例（17.2%）、頭痛5例（8.6%）、血液培養陽性、医療機器関連感染、嘔吐各3例（5.2%）、水頭症、痙攣発作、上気道感染症各2例（3.4%）であった。重篤な有害事象のうち、発熱2例、嘔吐、ブドウ球菌感染、偶発的過量投与、駆出率減少、腫瘍出血、頭痛、傾眠、腎不全、ばら色秕糠疹各1例（1.7%）は、本剤との関連ありと判断された。投与中止に至った有害事象は4例（6.9%）に、過敏症、血中クレアチニン増加、腫瘍出血、関節痛、結節性紅斑が各1例（1.7%）認められ、いずれも本剤との関連ありと判断された。有害事象により死亡した患者はいなかった。

②海外第I/II相臨床試験（小児X2101試験、外国人のデータ）⁶⁾

（トラメチニブ単剤投与のパートA及びパートBを除く）

<試験デザイン>

多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>

1歳以上18歳未満のBRAF V600遺伝子変異を有する再発又は難治性固形腫瘍の患者（パートC）、及びWHO grade 1又は2の神経膠腫、又はランゲルハンス細胞組織球症の患者（パートD）（パートC：18例、パートD：30例）

<試験方法>

パートC（ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法用量漸増パート）：

ダブラフェニブ*は、12歳未満では5.25mg/kg/日を1日2回、12歳以上では4.5mg/kg/日を1日2回投与した。なお、ダブラフェニブ*の開始用量は50%（それぞれ2.63mg/kg/日、2.25mg/kg/日）とした。トラメチニブはパートAで決定されたRP2D（6歳未満では0.032mg/kg/日、6歳以上では0.025mg/kg/日を1日1回）を投与した。

パートD（組織型別コホートでのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法拡大パート）：
パートCで決定されたダブラフェニブ*／トラメチニブ併用療法のRP2D（6歳未満：ダブラフェニブ2.63mg/kgを1日2回連日投与＋トラメチニブ0.032mg/kgを1日1回連日投与、6歳以上12歳未満：ダブラフェニブ2.63mg/kgを1日2回連日投与＋トラメチニブ0.025mg/kgを1日1回連日投与、12歳以上18歳未満：ダブラフェニブ2.25mg/kgを1日2回連日投与＋ト

ラメチニブ0.025mg/kgを1日1回連日投与)を28日間1 Cycleとして反復投与した。

* ダブラフェニブカプセルの嚥下が困難又は窒息のリスクがある患者では、経口液剤(懸濁用粉末、又は分散錠)を使用

<試験結果>

- ・パートCにおいて、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法では、用量制限毒性(DLT)は認められず、MTDに到達しなかった。ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法のRP2Dは、6歳未満ではダブラフェニブ5.25mg/kg/日(1日2回)+トラメチニブ0.032mg/kg/日(1日1回)、6歳以上12歳未満ではダブラフェニブ5.25mg/kg/日(1日2回)+トラメチニブ0.025mg/kg/日(1日1回)、12歳以上18歳未満ではダブラフェニブ4.5mg/kg/日(1日2回)+トラメチニブ0.025mg/kg/日(1日1回)と決定された。
- ・パートC及びパートDにおいて、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法での治験担当医師判定に基づくORRは、BRAF V600変異陽性の神経膠腫(WHO grade 1又は2の神経膠腫34例、WHO grade 3又は4の神経膠腫2例、計36例)で52.8%(95%CI: 35.5-69.6)、ランゲルハンス細胞組織球症(12例)で58.3%(95%CI: 27.7-84.8)であった。
- ・パートCにおいて、18/18例(100%)に有害事象が発現した。重篤な有害事象は8例(44.4%)に認められ、主なものは発熱4例(22.2%)、嘔吐、駆出率減少、脱水各2例(11.1%)であった。重篤な有害事象のうち、脱水、駆出率減少各2例、悪心、発熱、嘔吐各1例は、治験薬との関連ありと判断された。投与中止に至った有害事象は4例(22.2%)に認められた。内訳は、虹彩毛様体炎、嘔吐、ALT増加、駆出率減少、脂肪織炎各1例であった。有害事象により死亡した患者はいなかった。
- ・BRAF V600変異を有するWHO grade 1又は2の神経膠腫及びランゲルハンス細胞組織球症患者(1歳以上18歳未満)を対象に、ダブラフェニブ(12歳未満: 2.625mg/kg、12歳以上: 2.25mg/kgを1日2回連日投与)*とトラメチニブ(6歳未満: 0.032mg/kg、6歳以上: 0.025mg/kgを1日1回連日投与)の併用投与(①WHO grade 1又は2の神経膠腫: 20例、②ランゲルハンス細胞組織球症: 10例)を検討する第I/II相非盲検非対照試験を実施した。奏効率** (%)はそれぞれ①25.0(95%CI: 8.7-49.1)及び②60.0(95%CI: 26.2-87.8)であった。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、100%であった。主な副作用は発熱16/30例(53.3%)、疲労11/30例(36.7%)、皮膚乾燥11/30例(36.7%)であった。

* 小児に対する本剤の承認用法・用量は、体重26 kg以上38kg未満の患者は75mg、38kg以上43kg未満の患者は100mg、43kg以上51kg未満の患者は125mg、51kg以上の患者は150mgを1回投与量とし、1日2回経口投与である。

** ①はRANO LGG(2011)基準による独立画像判定に基づく判定(CR+PR)、②はHistiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines(Apr.2009)(Minkov et al. 2009)による治験責任医師に基づく判定(CR+Regressive disease)。

(3) 用量反応探索試験

「V-5. (2)臨床薬理試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証
試験

① 根治切除不能な悪性黒色腫

〈ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法〉

i) 国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験)⁷⁾

目的：BRAF V600E又はV600K変異を有する^{注1)} 進行固形癌（第I相パート）及び皮膚悪性黒色腫（第II相パート）を有する患者を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を検討する。

注1) 第I相パートはダイレクトシーケンス法、第II相パートはコンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
実施国	日本
対象	BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者(第I相パート)6例 BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者(第II相パート)6例
主な登録基準	<p>〈第I相パート〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・組織診又は細胞診により進行固形癌と確定診断され、BRAF V600E又はV600K陽性腫瘍であることが確認された20歳以上の患者 ・標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない腫瘍をもつ患者 <p>〈第II相パート〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・組織診又は細胞診により皮膚悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E又はV600K陽性腫瘍であることが確認された20歳以上の患者 ・切除不能(III期)又は転移性(IV期)の腫瘍をもつ患者 ・進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴がある被験者の登録は認められないが、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした ・測定可能病変を有する患者 <p>第I相及び第II相パート共にECOGの評価尺度に基づくPS(ECOG PS)が0又は1の患者</p>
主な除外基準	<p>〈第I相/第II相パート共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BRAF阻害薬(ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、LGX818、XL281/BMS-908662等)又は、MEK阻害薬(トラメチニブ、AZD6244、RDEA119等)による治療歴を有する患者。なお、第I相パートではBRAF阻害薬又はMEK阻害薬による治療歴があっても、それによって起因する重要な毒性(significant toxicity)を発現したことがない患者の登録は許容した(すなわち、治療の中止が必要となった毒性、Grade 3又は4の毒性、BRAF阻害薬と関連する有棘細胞癌及びケラトア坎トーマの既往がある場合は除外することとした。BRAF阻害薬又はMEK阻害薬の治療の効果が不十分であった場合は登録を許容することとした)。 ・治験薬投与開始前28日以内又は半減期の5倍以内の期間(最小14日間)に他の抗癌剤治験薬を使用した患者 ・前治療の抗癌療法に起因する毒性(脱毛症を除く)が軽快せず、CTCAE version 4.0(CTCAE v4.0)でGrade 2以上である患者 ・心血管系リスクの既往又は合併症を有する患者[Bazettの補正式を用いたQTcが480 msec以上の患者、臨床的に問題のあるコントロール不良の不整脈の既往又は合併症を有する患者、治験薬投与開始前6ヵ月以内の急性冠動脈症候群、冠動脈形成術又はステント留置術の既往のある患者、NYHA分類クラスII～IVの心不全の既往又は合併症を有する患者、コントロール不良の高血圧の患者、植込み型除細動器又は心臓ペースメーカーを使用中の患者、心臓転移がある患者、Grade 2以上の形態学的/機能的な心臓弁膜異常を有する患者等とした] ・網膜静脈閉塞の既往又は合併症のある患者 <p>〈第II相パートのみ〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・III期(切除不能)又はIV期(転移性)悪性黒色腫病変に対する全身抗癌療法(化学療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法、又は治験薬による治療)歴を有する患者。ただし、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした。

試験方法	ダブラフェニブ1回150mgを1日2回/トラメチニブ2mgを1日1回経口投与。第I相パートではDLTの評価も行った。第II相パートへの移行は、第I相パートにおける利用可能な安全性、忍容性及びPKデータの評価に基づき決定した。	
主要評価項目	〈第I相パート〉 有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの変化、理学的検査、各種検査によって評価される安全性及び忍容性 〈第II相パート〉 確定ORR：RECIST ver 1.1ガイドラインに基づきCR又はPR（治験責任医師判定に基づく判定）が確定した被験者の割合（%）	
副次評価項目	〈第II相パート〉 有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの変化、理学的検査、各種検査によって評価される安全性及び忍容性	
結果 (データカット オフ：2014年 9月)	有効性	〈第II相パートの主要評価項目〉 治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）は6例中2例（33%）がCR、3例（50%）がPR、1例（17%）がSDであり、確定ORRは83%（90%CI：41.8～99.1、95%CI：35.9～99.6）であった。
	安全性	〈第I相パートの主要評価項目、第II相パートの副次評価項目〉 副作用発現率は、第I相パートでは6/6例（100%）、第II相パートでは6/6例（100%）であった。 試験全体で見られた主な副作用（30%以上）は、発熱8/12例（66.7%）、AST増加及び末梢性浮腫各6/12例（50.0%）、口内炎及び頭痛各5/12例（42%）、ALP増加、ざ瘡様皮膚炎、紅斑及び斑状丘疹状皮疹各4/12例（33%）であった。 本試験において有害事象による死亡例は認められなかった。 重篤な有害事象は、第I相パートの1例に発現し（Grade 2の肺臓炎）、副作用と判断された。第II相パートでは重篤な有害事象は認められなかった。 投与中止に至った有害事象は、第I相パートの1例1件（Grade 3のALP増加）及び第II相パートの1例1件（Grade 3のぶどう膜炎）に発現し、いずれの事象も副作用と判断された。第I相パートのDLT評価期間（治験薬投与開始後21日間）中に、DLT評価対象集団の全5例にDLTの発現は認められなかった。
	薬物動態	〈第I相パート部分〉 ダブラフェニブ150mgを1日2回反復投与及びトラメチニブ2mgを1日1回反復併用投与した時のダブラフェニブ及びトラメチニブの吸収は速やかであった。 反復投与時の血漿中ダブラフェニブのAUC _{0-12h} は単回投与時よりも減少し、ダブラフェニブが自己代謝酵素を誘導する結果を支持した。 血漿中のダブラフェニブ及び代謝物濃度はWeek8以降のばらつきが大きいものの、Week3までに定常状態に達すると考えられた。 血漿中トラメチニブはWeek3までに定常状態に達すると考えられた。

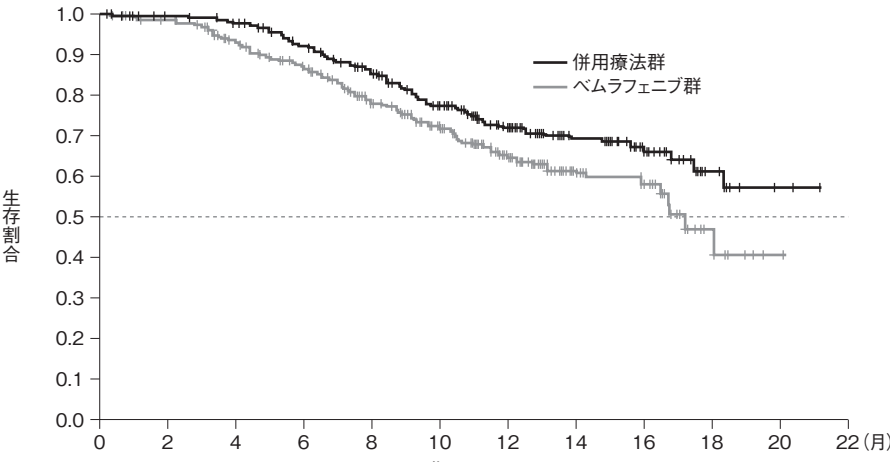
ii) 海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験、COMBI-v、外国人のデータ）^{8, 9)}

目的：BRAF V600E又はBRAF V600K変異を有する^{注1)}切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、OSを指標としてベムラフェニブ単剤療法に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の優越性を検証する。

注1)コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

試験デザイン	非盲検、無作為化、比較試験
実施国	28カ国
対象	BRAF V600E又はBRAF V600K遺伝子変異を有する進行性又は転移性の悪性黒色腫患者704例

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織学的に進行性(切除不能Ⅲc期)又は転移性(Ⅳ期)の皮膚悪性黒色腫と確定診断された BRAF V600E/K変異を有する18歳以上の患者。 ・ RECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を有する患者 ・ 抗悪性腫瘍療法の治療歴に関連したすべての毒性が、CTCAE v4に基づきグレード1以下である患者 ・ ECOG PSが0~1の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ BRAF阻害剤(ダブラフェニブ、ベムラフェニブ等)又はMEK阻害剤(トラメチニブ等)の治療歴を有する患者 ・ 進行性(切除不能Ⅲc期)又は転移性(Ⅳ期)の悪性黒色腫に対する抗悪性腫瘍剤による全身療法(化学療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法又は治験薬による治療)の治療歴を有する患者。但し、術後補助療法としての抗悪性腫瘍剤による全身療法は許容される(ただし、イピリマブによる治療は組入れ8週前までに終了することとした)。 ・ 他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、無病期間が3年以上の場合(例:二次癌が indolentな場合、又は3年以上前に二次癌が完全に治療されていた場合)又は悪性黒色腫以外の皮膚癌で完全に切除されていた場合は組入れ可とした。 ・ 脳転移のある患者。ただし、以下の場合は組入れ可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ すべての脳転移病変が手術又は定位放射線(術後治療としての全脳照射も可)で完全に治療されている場合 ・ 連続2回(6週間を超える間隔)のMRI又はCTで、脳転移病変が無作為化前12週間以上安定(病変が拡大していない等)であることが確認されており、かつ無作為化前4週間以上コルチコステロイド投与をしなくとも無症候性であり、かつ無作為化前4週間以上酵素誘導性抗癌薬を用いていない場合 ・ 下記のいずれかの心血管系リスク又は既往のある患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 左室駆出率(LVEF)値が基準値下限より低い ・ 心電図上のBazett's formula補正QT間隔(QTcB)が480msec以上 ・ 高血圧治療薬による血圧コントロール不良の患者(収縮期血圧が140mmHg超及び/又は拡張期血圧が90mmHg超) ・ 管理不能な電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症)、QT延長症候群又はQT間隔を延長する作用が知られている医薬品を服薬中の患者 ・ 網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症を有する又は既往のある患者
試験方法	<p>患者を1:1の割合で併用療法群とベムラフェニブ群に無作為化割り付けした。</p> <p>併用療法群: ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mg1日1回経口投与</p> <p>ベムラフェニブ群: ベムラフェニブ1回960mg1日2回経口投与</p>
主要評価項目	OS
副次評価項目	PFS、ORR、安全性
結果 (データカット オフ:2014年 4月)	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 合計704例の患者が1:1の割合で併用療法群(352例)とベムラフェニブ群(352例)に無作為割り付けされた。 <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ OSの中間解析において、OSの中央値は併用療法群で未到達、ベムラフェニブ群で17.2ヵ月、ハザード比は0.69(95%CI:0.53-0.89)であり、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群における統計学的に有意なOSの延長が確認された(p=0.005、層別log-rank検定)。

<p>結果 (データカット オフ：2014年 4月)</p>	<p>有効性</p>	<p>OSのKaplan-Meier曲線 (MEK116513試験ITT集団、2014年4月17日カットオフ)</p>  <table border="1" data-bbox="478 772 1380 851"> <thead> <tr> <th>〈リスク数〉</th> <th colspan="12">期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用療法群</td> <td>352</td><td>342</td><td>336</td><td>310</td><td>283</td><td>232</td><td>157</td><td>85</td><td>46</td><td>15</td><td>2</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>ベムラフェニブ群</td> <td>352</td><td>341</td><td>315</td><td>285</td><td>247</td><td>204</td><td>122</td><td>63</td><td>31</td><td>7</td><td>1</td><td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PFSの中央値は、併用療法群で11.4ヵ月、ベムラフェニブ群で7.3ヵ月であり、ハザード比は0.56 (95%CI：0.46-0.69)であり、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群において統計学的に有意なPFSの延長が認められた (p<0.001、層別log-rank検定)。 ・ 治験責任医師判定に基づく確定ORRは、併用療法群で64%、ベムラフェニブ群で51%であり、併用療法群とベムラフェニブ群のORRに統計学的に有意な差が認められた (ORRの差13%、95%CI：5.7-20.2、p=0.0005、χ^2検定)。 ・ 治験責任医師判定に基づく確定奏効期間 (DOR)の中央値は、併用療法群で13.8ヵ月、ベムラフェニブ群で7.5ヵ月であった。 ・ 本中間結果を受け独立データモニタリング委員会 (IDMC)が有効中止を勧告したため、本治験では治験実施計画書を改訂し、ベムラフェニブ群の患者の併用療法へのクロスオーバーを認め、OS等の追跡調査が行われている。 	〈リスク数〉	期間												併用療法群	352	342	336	310	283	232	157	85	46	15	2	0	ベムラフェニブ群	352	341	315	285	247	204	122	63	31	7	1	0
〈リスク数〉	期間																																								
併用療法群	352	342	336	310	283	232	157	85	46	15	2	0																													
ベムラフェニブ群	352	341	315	285	247	204	122	63	31	7	1	0																													
<p>安全性</p>	<p>安全性</p>	<p>副作用は併用療法群の320/350例 (91%)、ベムラフェニブ群の342/349例 (98%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱163例 (47%)、悪寒98例 (28%)、悪心81例 (23%)等、ベムラフェニブ群では関節痛162例 (46%)、発疹146例 (42%)、脱毛症136例 (39%)等であった。本試験において副作用による死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、併用療法群の131例 (37%)、ベムラフェニブ群の122例 (35%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱49例 (14%)、駆出率減少24例 (7%)、悪寒13例 (4%)等、ベムラフェニブ群では扁平上皮癌33例 (9%)、ケラトアクトーマ21例 (6%)、皮膚有棘細胞癌17例 (5%)等であった。投与中止に至った有害事象は、併用療法群の44例 (13%)、ベムラフェニブ群の41例 (12%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱12例 (3%)、駆出率減少10例 (3%)等、ベムラフェニブ群では関節痛7例 (2%)、AST増加5例 (1%)、ALT増加4例 (1%)等であった。</p>																																							

iii) 海外第Ⅲ相臨床試験 (MEK115306試験、COMBI-d、外国人のデータ)¹⁰⁻¹²⁾

目的：BRAF V600E又はBRAF V600K変異を有する^{注1)} 切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、PFSを指標としてダブラフェニブ単剤療法に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の優越性を検証する。

注1) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブラフェニブ対照、並行群間</p>
<p>実施国</p>	<p>14カ国 (アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、オランダ、ロシア、スペイン、スウェーデン、ウクライナ、英国、米国)</p>

対象	進行あるいは転移病変に対する全身抗腫瘍療法歴のないBRAF V600E/K変異を有する転移性悪性黒色腫患者423例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的に進行性(切除不能Ⅲc期)又は転移性(Ⅳ期)の悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E又はV600K変異を有する18歳以上の患者。ただし、眼及び粘膜悪性黒色腫の患者は除外。 ・組入れ時にRECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を有する患者 ・進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する全身性抗腫瘍療法歴を有する患者は登録不可としたが、術後補助療法として全身性抗腫瘍療法の投与を受けた患者は登録可能。 ・前治療(抗腫瘍療法)に関連した毒性(脱毛症及び治験実施計画書に定める臨床検査値は除く)は、CTCAE v4.0で無作為化割付け時Grade 1以下。 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・BRAF又はMEK阻害剤による治療歴がある患者 ・他の悪性腫瘍の既往のある患者 ・網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往又は疑いのある患者 ・脳転移のある患者 	
試験方法	患者を1：1の割合で併用療法群と単剤療法群に無作為化割り付けした。 併用療法群: ダブラフェニブ150mg/回1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回空腹時に経口投与 単剤療法群: ダブラフェニブ150mg/回1日2回及びプラセボ1日1回空腹時に経口投与	
主要評価項目	PFS	
副次評価項目	OS, ORR	
結果 (データカット オフ：2013年 8月)	有効性	<p>・合計423例の患者が1：1の割合で併用療法群(211例)と単剤療法群(212例)に無作為割り付けされた。</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、併用療法群で9.3ヵ月、単剤療法群で8.8ヵ月であり、ハザード比は0.75(95%CI：0.57-0.99)であった。併用療法群において、単剤療法群に比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた(p=0.035、層別log-rank検定)。 ・〈フォローアップ〉予め計画された解析ではなかったが、治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、併用療法群で11.0ヵ月、単剤療法群で8.8ヵ月であり、ハザード比は0.67(95%CI：0.53-0.84)であった。併用療法群において、単剤療法群に比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた(p<0.001、層別log-rank検定)。<small>[データカットオフ：2015年1月]</small> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・OSの中央値は、併用療法群で25.1ヵ月、単剤療法群で18.7ヵ月であり、ハザード比は0.71(95%CI：0.55-0.92)であった。併用療法群において、単剤療法群に比較して統計学的に有意なOSの延長が認められた(p=0.011、層別log-rank検定)。<small>[データカットオフ：2015年1月]</small> ・治験責任医師判定に基づくORRは、併用療法群で67%、単剤療法群で51%であり、併用療法群と単剤療法群のORRに統計学的に有意な差が認められた(ORRの差15%、95%CI：5.9-24.5、p=0.0015、χ^2検定)。
	安全性	<p>副作用は併用療法群の179/209例(86%)、単剤療法群の186/211例(88%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱98例(47%)、悪寒57例(27%)、疲労52例(25%)等、単剤療法群では過角化63例(30%)、疲労56例(27%)、脱毛症52例(25%)等であった。</p> <p>本試験において副作用による死亡例は認められなかった。</p> <p>重篤な有害事象は、併用療法群の73例(35%)、単剤療法群の64例(30%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱31例(15%)、悪寒8例(4%)、駆出率減少6例(3%)、低血圧6例(3%)等、単剤療法群では発熱14例(7%)、皮膚有棘細胞癌10例(5%)、基底細胞癌8例(4%)、扁平上皮癌8例(4%)等であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、併用療法群の19例(9%)、単剤療法群の11例(5%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱5例(2%)、駆出率減少3例(1%)、ALT増加及び錯乱状態各2例(<1%)等、単剤療法群では駆出率減少3例(1%)、発熱2例(<1%)等であった。</p>

〈ダブラフェニブ単剤療法〉

海外第Ⅲ相臨床試験 (BRF113683試験、BREAK-3、外国人のデータ)^{13、14)}

目的：BRAF V600E変異を有する^{注1)} 進行性又は転移性悪性黒色腫の被験者においてPFSを指標としたダカルバジンに対するダブラフェニブの優越性を検証する。

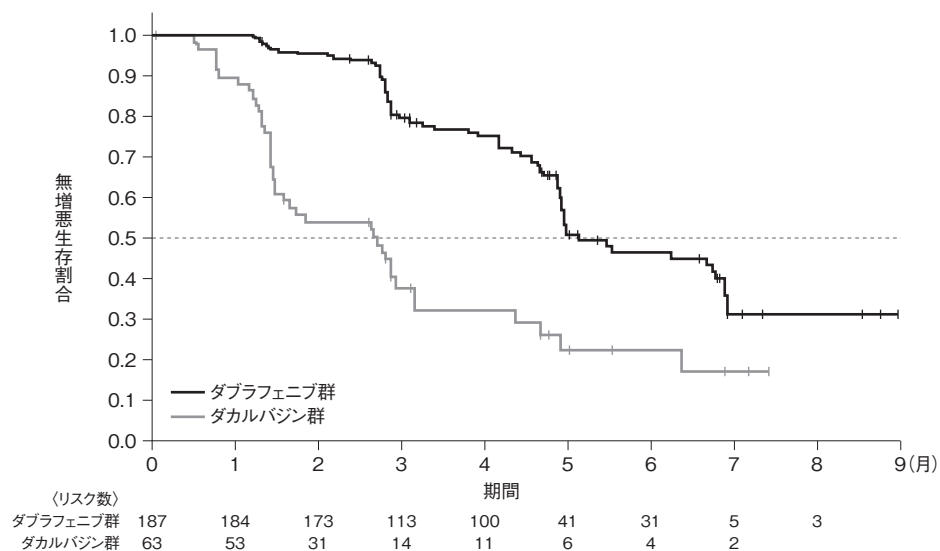
注1)中央測定機関でResponse Genetics, Inc (RGI) IUO assayを用いて検査された。当該検査法との同等性が確認されたTHxID BRAFキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

試験デザイン	非盲検、無作為化、比較試験
実施国	12ヵ国(オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、米国)
対象	BRAF V600E遺伝子変異を有する進行性又は転移性の悪性黒色腫患者250例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的に確定診断された進行性(切除不能Ⅲ期)又は転移性(Ⅳ期)のBRAF V600E変異を有する悪性黒色腫の18歳以上の患者。 ・進行性/転移性悪性黒色腫に対して未治療である(但し、IL-2、手術又は放射線療法による治療例は組入れ可とした)。 ・RECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を有する。 ・ECOG PSが組入れ時点で0又は1である。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球悪性黒色腫又は原発性粘膜悪性黒色腫の患者 ・心転移又は活動性の中樞神経系疾患の既往歴又は所見が認められる患者 ・過去5年以内に悪性黒色腫以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者 ・抗悪性腫瘍療法を受けている患者又は組入れ前4週間以内に他の治験薬、放射線療法、免疫療法もしくは手術(major surgery)による治療を受けた患者 ・QTcが480msec以上の患者。過去24週間以内に急性冠動脈症候群の既往歴、冠動脈血管形成術の施行歴、心不整脈の既往歴もしくはステント留置術の施行歴を有する患者。心臓弁膜の形態異常が認められる患者又はNYHA分類でクラスⅡ～Ⅳの心不全が認められる患者
試験方法	患者を3：1の割合でダブラフェニブ群とダカルバジン群に無作為化割り付けした。 ダブラフェニブ群： ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与 ダカルバジン群： ダカルバジン1日1回1000mg/m ² (体表面積)を3週毎に静脈内投与
主要評価項目	PFS
副次評価項目	OS、ORR、DOR、安全性、忍容性

結果
(データカット
オフ：2011年
12月)

有効性
 ・ 合計250例の患者が3：1の割合でダブラフェニブ群(187例)とダカルバジン群(63例)に無作為化割り付けされた。
 主要評価項目
 ・ 治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、ダブラフェニブ群で5.1ヵ月、ダカルバジン群で2.7ヵ月であり、ハザード比は0.30(95%CI：0.18-0.51)であった。ダブラフェニブ群において、ダカルバジン群に比べ統計学的に有意なPFSの延長が認められた。(p<0.0001、層別log-rank検定)

PFSのKaplan-Meier曲線 (BRF113683試験ITT集団、2011年12月19日カットオフ)



副次評価項目
 ・ OSの調査期間の中央値は4.9ヵ月(範囲：0-9.9ヵ月)であり、死亡は30例であった。両投与群ともOSの中央値を算出できる期間及び例数には達していなかったが、OSの解析によるハザード比は0.61(95%CI：0.25-1.48)であり、ダブラフェニブ群はダカルバジン群と比べてOSが延長する傾向が示された。
 ・ 治験責任医師判定に基づく確定ORRは、ダブラフェニブ群で53%、ダカルバジン群で19%であり、ダブラフェニブ群とダカルバジン群のORRの差(95%CI)は34%(19.8-47.6)であった。
 ・ 治験責任医師判定に基づく確定DORの中央値は、ダブラフェニブ群で5.6ヵ月、ダカルバジン群での奏効例のうちPDが認められたのはDORが5.0ヵ月であった1例のみであった。

安全性
 副作用はダブラフェニブ群の164/187例(88%)、ダカルバジン群の43/59例(73%)に認められた。主なものは、ダブラフェニブ群では過角化63例(34%)、皮膚乳頭腫40例(21%)、脱毛症37例(20%)等、ダカルバジン群では悪心21例(36%)、疲労13例(22%)、嘔吐12例(20%)等であった。本試験において副作用による死亡例は認められなかった。
 重篤な有害事象は、ダブラフェニブ群の43例(23%)、ダカルバジン群の13例(22%)に認められた。主なものは、ダブラフェニブ群では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%)、ダカルバジン群では腹痛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。
 投与中止に至った有害事象は、ダブラフェニブ群の5例(3%)、ダカルバジン群の2例(3%)に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダブラフェニブ群で肝臓痛、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。

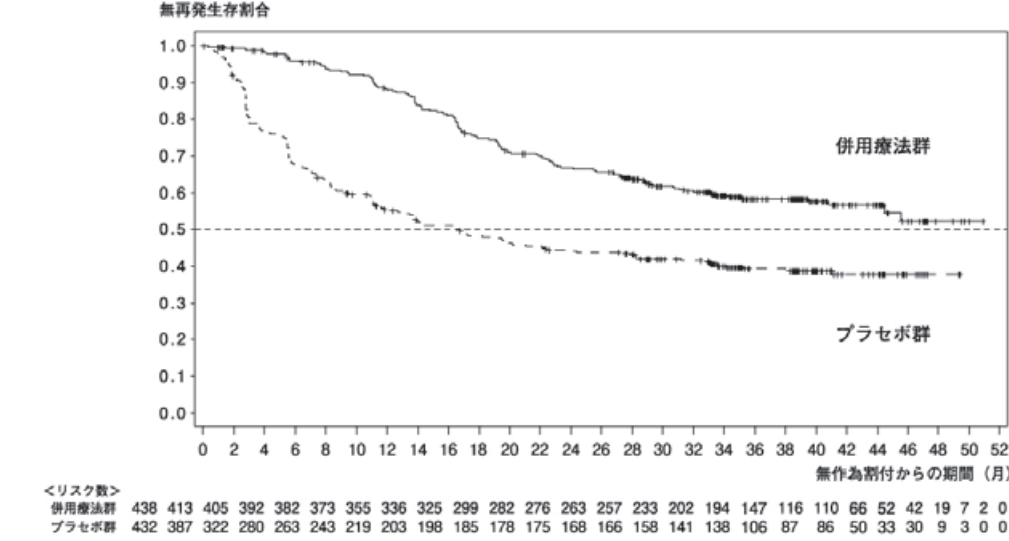
②悪性黒色腫の術後補助療法

国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験、COMBI-AD）^{15、16}

目的：BRAF V600E/K変異を有する^{注1}再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象に、RFSを指標としてプラセボ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について比較評価する。

注1)コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

試験デザイン	多施設共同、国際共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照
実施国	日本、アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、イギリス、米国
対象	BRAF V600遺伝子変異を有する、病期Ⅲの再発ハイリスクの組織学的に確認された皮膚悪性黒色腫で、腫瘍が完全に切除された患者870例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ BRAF V600E/K遺伝子変異を有する、再発ハイリスク[病期Ⅲa(リンパ節転移1mm超)、Ⅲb、又はⅢc]の組織学的に確認された皮膚悪性黒色腫で腫瘍が完全に切除された18歳以上の患者。病期I又はIIの悪性黒色腫と診断された後に、切除可能なリンパ節の再発がみられた患者は適格とみなす。なお、病期等が不明の原発性悪性黒色腫患者は組入れ対象としない。 ・ 無作為化前12週間以内に外科的切除(直近の手術日と定義)により無病状態となった患者。 ・ 根治的外科手術から回復している患者。 ・ ECOG PSが0又は1の患者。 ・ 十分な臓器機能を有する患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 粘膜又は眼の悪性黒色腫、あるいは切除不能なin-transit転移を有する患者。 ・ スクリーニング評価で遠隔転移巣が認められた患者。 ・ 悪性黒色腫に対して放射線療法を含む抗癌治療歴(化学療法歴、免疫療法歴、生物学的製剤による治療歴、ワクチン療法歴、又は治験薬投与歴)のある患者。なお、悪性黒色腫に対する手術歴を有する患者は組入れ可能とする。 ・ 以下に該当する患者を除く、悪性黒色腫を含む別の悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者。病期Ⅲの悪性黒色腫の既往歴のある患者又は検査時期を問わずRAS活性化変異が確認された悪性腫瘍の既往歴のある患者は組入れ対象としない。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 無病期間が5年以上であれば、RAS活性化変異が確認された場合を除き、悪性腫瘍の既往歴のある患者は組入れ可能とする。 ・ 完全に切除された悪性黒色腫以外の皮膚癌(例、基底細胞癌、扁平上皮癌等)の既往歴のある患者は切除時点からの経過期間を問わず、組入れ可能とする。 ・ 治療が成功した上皮内癌の患者は組入れ可能とする。 ・ 多発性原発性悪性黒色腫の患者はそれらの病変が同時性である場合に限り、組入れ可能とする。同時性の多発性原発性悪性黒色腫が遠隔部位に認められる患者は、各々の病変が限局性病変又は切除可能な局所病変と判定されれば、組入れ可能とする。 ・ 心血管リスクの既往歴又は合併症のある患者。 ・ 網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往歴、合併症又はリスクのある患者。 ・ 臨床的に重要な又は活動性間質性肺疾患又は肺臓炎の既往歴のある患者。
試験方法	患者を1：1の割合で併用療法群とプラセボ群に無作為化割付けし、治療期間は12ヵ月間とした。併用療法群 ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mg1日1回経口投与 プラセボ群 ダブラフェニブのプラセボを1日2回経口投与及びトラメチニブのプラセボを1日1回経口投与
主要評価項目	RFS
副次評価項目	OS、無遠隔転移生存期間(DMFS)、無再発期間(FFR)、安全性

<p>結果 (データカット オフ：2017年 6月)</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 合計870例の患者が1:1の割合で併用療法群(438例)とプラセボ群(432例)に無作為割付けされた。 <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師判定に基づくRFSの中央値は、併用療法群で未到達、プラセボ群で16.6ヵ月であり、ハザード比は0.47(95%CI:0.39-0.58)であった。併用療法群において、プラセボ群に比較して統計学的に有意なRFSの延長が認められた($p=1.53 \times 10^{-14}$、層別log-rank検定)。 <p>RFSのKaplan-Meier曲線 (2017年6月30日カットオフ)</p>  <table border="1" data-bbox="422 996 1396 1064"> <thead> <tr> <th><リスク数></th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> <th>28</th> <th>30</th> <th>32</th> <th>34</th> <th>36</th> <th>38</th> <th>40</th> <th>42</th> <th>44</th> <th>46</th> <th>48</th> <th>50</th> <th>52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用療法群</td> <td>438</td> <td>413</td> <td>405</td> <td>392</td> <td>382</td> <td>373</td> <td>355</td> <td>336</td> <td>325</td> <td>299</td> <td>282</td> <td>276</td> <td>263</td> <td>257</td> <td>233</td> <td>202</td> <td>194</td> <td>147</td> <td>116</td> <td>110</td> <td>66</td> <td>52</td> <td>42</td> <td>19</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>432</td> <td>387</td> <td>322</td> <td>280</td> <td>263</td> <td>243</td> <td>219</td> <td>203</td> <td>198</td> <td>185</td> <td>178</td> <td>175</td> <td>168</td> <td>166</td> <td>158</td> <td>141</td> <td>138</td> <td>106</td> <td>87</td> <td>86</td> <td>50</td> <td>33</td> <td>30</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 両投与群ともOSの中央値に到達しなかった。OSの解析によるプラセボ群に対する併用療法群のハザード比は0.57(95%CI:0.42-0.79、層別log-rank検定$p=6 \times 10^{-4}$、両側)であり、p値は低かったが、中間解析の統計学的有意差の限界値を$p=1.9 \times 10^{-5}$(p値基準)、ハザード比0.50(ハザード比基準)と設定していたことから、統計学的有意差は認められなかった。 ・ 両投与群ともDMFSの中央値に到達しなかった。DMFSの解析によるプラセボ群に対する併用療法群のハザード比は0.51(95%CI:0.40-0.65)であった。併用療法群において、プラセボ群に比較して統計学的に有意なDMFSの延長が認められた($p<0.001$、層別log-rank検定)。 ・ FFRの中央値は、併用療法群で未到達、プラセボ群で16.6ヵ月であり、ハザード比は0.47(95%CI:0.39-0.57)であった。併用療法群において、プラセボ群に比較して統計学的に有意なFFRの延長が認められた($p<0.001$、層別log-rank検定)。 	<リスク数>	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	併用療法群	438	413	405	392	382	373	355	336	325	299	282	276	263	257	233	202	194	147	116	110	66	52	42	19	7	2	0	プラセボ群	432	387	322	280	263	243	219	203	198	185	178	175	168	166	158	141	138	106	87	86	50	33	30	9	3	0	0
<リスク数>	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52																																																										
併用療法群	438	413	405	392	382	373	355	336	325	299	282	276	263	257	233	202	194	147	116	110	66	52	42	19	7	2	0																																																										
プラセボ群	432	387	322	280	263	243	219	203	198	185	178	175	168	166	158	141	138	106	87	86	50	33	30	9	3	0	0																																																										
<p>安全性</p>	<p>副作用は併用療法群の398/435例(91.5%)、プラセボ群の272/432例(63.0%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱244例(56.1%)、疲労170例(39.1%)、悪寒155例(35.6%)等、プラセボ群では疲労85例(19.7%)、悪心52例(12.0%)、頭痛50例(11.6%)等であった。</p> <p>本試験において副作用による死亡例は認められなかった。</p> <p>重篤な有害事象は、併用療法群の155例(35.6%)、プラセボ群の44例(10.2%)に認められた。いずれかの群で発現率1%以上の重篤な有害事象は、併用療法群では発熱67例(15.4%)、悪寒及び駆出率減少各13例(3.0%)、丹毒8例(1.8%)、低血圧6例(1.4%)、蜂巣炎及び網脈絡膜症各5例(1.1%)、プラセボ群では駆出率減少5例(1.2%)、発熱4例(0.9%)、丹毒及び蜂巣炎各1例(0.2%)であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、併用療法群の114例(26.2%)、プラセボ群の12例(2.8%)に認められた。いずれかの群で発現率1%以上の投与中止に至った有害事象は、併用療法群では発熱38例(8.7%)、悪寒16例(3.7%)、疲労8例(1.8%)、ALT増加7例(1.6%)、頭痛6例(1.4%)、関節痛、AST増加、悪心及び好中球減少症各5例(1.1%)、プラセボ群では悪心1例(0.2%)であった。</p>																																																																																				

③非小細胞肺癌

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2201試験)¹⁷⁻¹⁹⁾

目的：BRAF V600E変異を有する^{注1)} 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ORRを指標としてダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法及びダブラフェニブ単剤療法の効果を検証する。

注1) 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任意の遺伝子検査法を用いて検査された。当該検査法との同等性が確認されたオンコマイン Dx Target Test CDxシステムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検
実施国	フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、イギリス、米国、日本、韓国、台湾
対象	BRAF V600E 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患者93例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ BRAF V600E遺伝子変異を有することが確認され、組織学的又は細胞学的にIV期非小細胞肺癌と確定診断された、測定可能病変を有する、ECOG PS 0～2、18歳以上の男性又は女性 ・ コホートA：進行又は転移性非小細胞肺癌に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を1ライン以上受けた後にPDが確認された患者(2次治療以降) ・ コホートB：進行又は転移性非小細胞肺癌に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を1ライン以上受けた後にPDが確認され、かつ全身性抗腫瘍療法による前治療が3ライン以下の患者(2～4次治療) ・ コホートC：転移性非小細胞肺癌に対して全身性抗腫瘍療法を受けていない患者(1次治療) ・ コホートA及びBでは、白金製剤ベースの化学療法に対して不耐容、又は不適応の場合は、他の化学療法で代替することは可能とした。 ・ 組入れ時に十分量の保存又は新鮮腫瘍組織検体が得られた患者 ・ CLIA認定又は同等の検査機関で、肺癌組織におけるEGFR遺伝子変異及びALK転座の有無が確認され、それぞれEGFR阻害剤又はALK阻害剤による前治療を受けた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ BRAF又はMEK阻害剤による前治療を受けた患者 ・ 治験薬の投与開始前14日以内に化学療法、放射線治療、免疫療法、生物学的療法、大手術を含む抗腫瘍療法を受けた患者 ・ 治験薬の投与開始前14日以内又は半減期の5倍以内(少なくとも14日)の期間に他の抗癌剤治験薬の投与を受けた患者 ・ 活動性の消化器疾患又は薬物の吸収を著しく妨げる疾患に罹患している患者 ・ 不安定な脳転移を有する患者 ・ 網膜静脈閉塞の既往歴又は合併症を有する患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ コホートA：ダブラフェニブ150mg/回、1日2回連日経口投与 減量は、100mg/回1日2回、75mg/回1日2回、50mg/回1日2回の3段階とした。 ・ コホートB及びC：ダブラフェニブ150mg/回、1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回連日経口投与 減量は、原則2剤同時とし、100mg/回1日2回/1.5mg1日1回、75mg/回1日2回/1mg1日1回、50mg/回1日2回/1mg1日1回の3段階とした。 発熱、ぶどう膜炎の発現時：ダブラフェニブのみ減量 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、左室駆出率減少、肺臓炎、間質性肺疾患の発現時：トラメチニブのみ減量 <p>有害事象が管理できた場合は、メディカルモニターの承認をえたうえで、減量前の用量まで増量できることとした。</p>
主要評価項目	治験責任医師判定に基づくORR[RECIST ver 1.1ガイドラインに基づく判定(CR+PR)]
副次評価項目	PFS、DOR、OS、安全性、薬物動態

結果	<ul style="list-style-type: none"> ・コホートAの結果は割愛した。 ・コホートBに組み入れられた59例のうち2例は未治療の患者であった。そのため、この2例を除く57例を2～4次治療例、コホートCに組み入れられた34例にコホートBの未治療の2例を加えた36例を1次治療例の解析対象集団とした。
有効性※1	<p>2～4次治療例 (57例)</p> <p>主要評価項目：治験責任医師判定に基づくORR (95%CI) は63.2% (49.3-75.6) であり、最良総合効果でCRは2例 (4%)、PRは34例 (60%) であった。治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変が認められ、かつベースライン後に少なくとも1回の適切な腫瘍評価が行われた54例中48例 (88.9%) で標的病変が縮小し、39例 (72.2%) で30%以上の縮小が認められ、5例 (9.3%) で標的病変が消失した。</p> <p>副次評価項目：DORの中央値 (95%CI) は9.0 (6.9, 18.3) ヶ月、PFSの中央値 (95%CI) は9.7 (6.9, 19.6) ヶ月、OSの中央値 (95%CI) は17.6 (14.3, NE) ヶ月であった。</p> <p>1次治療例 (36例)</p> <p>主要評価項目：治験責任医師判定に基づくORR (95%CI) は61.1% (43.5-76.9) であり、最良総合効果でCRは2例 (6%)、PRは20例 (56%) であった。治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変が認められ、かつベースライン後に少なくとも1回の適切な腫瘍評価が行われた34例中33例 (97.1%) で標的病変が縮小し、26例 (76.5%) で30%以上の縮小が認められ、6例 (17.6%) で標的病変が消失した。</p> <p>副次評価項目：DOR及びPFSの中央値は推定できなかった。OSの中央値 (95%CI) は24.6 (11.7, NE) ヶ月であった。</p>
安全性※2	<p>副作用発現率は、2～4次治療例では51/57例 (89.5%)、1次治療例では32/36例 (88.9%) であった。主な副作用は、2～4次治療例では発熱25例 (43.9%)、悪心21例 (36.8%)、嘔吐及び皮膚乾燥が各17例 (29.8%) 等、1次治療例では発熱21例 (58.3%)、悪心15例 (41.7%)、嘔吐、下痢、悪寒、皮膚乾燥が各8例 (22.2%) 等であった。</p> <p>本試験においては死亡に至った副作用は2～4次治療例及び1次治療例ともに認められなかった。重篤な有害事象は、2～4次治療例の35例 (61.4%)、1次治療の21例 (58.3%) に認められた。主なものは、2～4次治療例では発熱9例 (15.8%)、駆出率減少4例 (7.0%)、貧血及び悪心各3例 (5.3%) 等、1次治療では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%) 等であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、2～4次治療の12例 (21.1%)、1次治療は7例 (19.4%) に認められた。主なものは、2～4次治療では駆出率減少及び呼吸窮迫各2例 (3.5%) 等、1次治療では発熱2例 (5.6%) 等であった。</p>

※1 有効性のデータカットオフ：2～4次治療例 主要解析 2015年10月
1次治療例 主要解析 2016年8月

※2 安全性のデータカットオフ：2～4次治療例/1次治療例 2016年8月

④固形腫瘍及び有毛細胞白血病

i) 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験、ROAR) ²⁰⁾

目的：BRAF V600E変異陽性の希少癌患者を対象に、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を検証する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、バスケット試験
実施国	日本、オーストリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、韓国、オランダ、ノルウェー、米国、スウェーデン、スペイン

対象	18歳以上の <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の希少癌患者206例（日本人7例） ①甲状腺未分化癌（ATC）：36例（日本人2例） ②胆道癌（BTC）：43例（日本人2例） ③消化管間質腫瘍（GIST）：1例 ④WHO grade 1又は2の神経膠腫（LGG）：13例（日本人2例） ⑤WHO grade 3又は4の神経膠腫（HGG）：45例（日本人1例） ⑥小腸癌（ASI）：3例 ⑦有毛細胞白血病（HCL）：55例 ⑧多発性骨髄腫（MM）：10例																																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有することが確認され、治験担当医師により使用可能な標準治療及び他の治療の選択肢がないと判断された18歳以上の進行性腫瘍を有する患者 ・進行性腫瘍は次の9つの組織型とし、組織学的または細胞学的に確認されていること 甲状腺未分化癌、胆道癌、消化管間質腫瘍、WHO grade 1又は2の神経膠腫、WHO grade 3又は4の神経膠腫、小腸癌、非セミノーマ胚細胞腫瘍/非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍、有毛細胞白血病、多発性骨髄腫 ・甲状腺未分化癌、胆道癌、消化管間質腫瘍、小腸癌、非セミノーマ胚細胞腫瘍/非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍は、RECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を1つ以上有すること ・ECOG PSが2以下の患者 																																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>BRAF</i>又は<i>MEK</i>阻害剤による前治療を受けた患者 ・活性化<i>RAS</i>変異が確認された悪性腫瘍の既往を有する患者 ・症候性の脳転移（神経膠腫は除く）、症候性又は未治療の髄膜又は脊髄圧迫、間質性肺疾患又は肺臓炎、左室駆出率が基準値下限を下回っている患者を含む心血管系リスクの既往又は所見を有する患者 																																
試験方法	ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mgを1日1回経口投与。毒性が発現した場合には減量又は休薬を可とし、許容できない毒性の発現、病勢進行、同意撤回又は死亡に至るまで投与を継続した。 なお、本試験では9つの組織型の主要解析コホートに登録した後（最大各25例）、無益性又は有効性が認められた場合は主要解析コホートを早期中止とし、有効中止の場合は当該組織型の拡大コホートを開始して追加登録を行った。																																
主要評価項目	治験担当医師判定に基づくORR* *抗腫瘍効果は甲状腺未分化癌、胆道癌、消化管間質腫瘍及び小腸癌ではRECIST ver 1.1、WHO grade 1又は2の神経膠腫ではRANO LGG（2011）基準、WHO grade 3又は4の神経膠腫ではRANO HGG（2010）基準に基づく判定。有毛細胞白血病はNCCNのガイドライン、Consensus Resolution Criteria及び過去の臨床試験の定義から改変した基準、多発性骨髄腫はInternational Myeloma Working Groupの統一効果判定規準に基づき評価。																																
副次評価項目	DOR、PFS、OS、安全性、薬物動態																																
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・206例*（主要解析コホート108例、拡大コホート98例）が登録され、全員にダブラフェニブ及びトラメチニブが投与された。 ・組織型コホート別では、非セミノーマ胚細胞腫瘍/非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍を除くすべてのコホートに1例以上の患者が登録された。 *<i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異が実施医療機関では確認されたものの、中央検査機関では確認されなかった20例を含む 																																
有効性	<p>多発性骨髄腫（10例）を除く196例の結果を示す。</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験担当医師判定に基づくORRは下表のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>癌種</th> <th>評価例数</th> <th>奏効例数</th> <th>ORR (95%CI)、%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>甲状腺未分化癌</td> <td>36</td> <td>20 (CR3, PR17)</td> <td>56% (38.1-72.1)</td> </tr> <tr> <td>胆道癌</td> <td>43</td> <td>23 (CR0, PR23)</td> <td>53% (37.7-68.8)</td> </tr> <tr> <td>消化管間質腫瘍</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 1又は2の神経膠腫</td> <td>13</td> <td>9 (CR1, PR6, MR2)</td> <td>69% (38.6-90.9)</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 3又は4の神経膠腫</td> <td>45</td> <td>15 (CR3, PR12)</td> <td>33% (20.0-49.0)</td> </tr> <tr> <td>小腸癌</td> <td>3</td> <td>2 (CR0, PR2)</td> <td>67% (9.4-99.2)</td> </tr> <tr> <td>有毛細胞白血病</td> <td>55</td> <td>49 (CR49, PR0)</td> <td>89% (77.8-95.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MR：minor response</p>	癌種	評価例数	奏効例数	ORR (95%CI)、%	甲状腺未分化癌	36	20 (CR3, PR17)	56% (38.1-72.1)	胆道癌	43	23 (CR0, PR23)	53% (37.7-68.8)	消化管間質腫瘍	1	0	0	WHO grade 1又は2の神経膠腫	13	9 (CR1, PR6, MR2)	69% (38.6-90.9)	WHO grade 3又は4の神経膠腫	45	15 (CR3, PR12)	33% (20.0-49.0)	小腸癌	3	2 (CR0, PR2)	67% (9.4-99.2)	有毛細胞白血病	55	49 (CR49, PR0)	89% (77.8-95.9)
癌種	評価例数	奏効例数	ORR (95%CI)、%																														
甲状腺未分化癌	36	20 (CR3, PR17)	56% (38.1-72.1)																														
胆道癌	43	23 (CR0, PR23)	53% (37.7-68.8)																														
消化管間質腫瘍	1	0	0																														
WHO grade 1又は2の神経膠腫	13	9 (CR1, PR6, MR2)	69% (38.6-90.9)																														
WHO grade 3又は4の神経膠腫	45	15 (CR3, PR12)	33% (20.0-49.0)																														
小腸癌	3	2 (CR0, PR2)	67% (9.4-99.2)																														
有毛細胞白血病	55	49 (CR49, PR0)	89% (77.8-95.9)																														

結果	有効性	<p>副次評価項目</p> <p>・ 治験担当医師判定に基づくDOR中央値及びPFS中央値、ならびにOS中央値は下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>癌腫</th> <th>評価例数</th> <th>DOR中央値 (95%CI)、週</th> <th>PFS中央値 (95%CI)、週</th> <th>OS中央値 (95%CI)、週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>甲状腺未分化癌</td> <td>36</td> <td>62.4 (32.1-NE)</td> <td>29.1 (20.3-59.9)</td> <td>62.9 (29.6-100.9)</td> </tr> <tr> <td>胆道癌</td> <td>43</td> <td>38.9 (24.3-59.4)</td> <td>39.0 (24.1-41.0)</td> <td>58.9 (45.4-76.6)</td> </tr> <tr> <td>消化管間質腫瘍</td> <td>1</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 1又は2の神経膠腫</td> <td>13</td> <td>未達 (24.1-未達)</td> <td>未達 (32.1-未達)</td> <td>未達 (50.4-未達)</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 3又は4の神経膠腫</td> <td>45</td> <td>135.7 (32.0-192.0)</td> <td>24.0 (8.0-59.4)</td> <td>76.4 (41.1-139.9)</td> </tr> <tr> <td>小腸癌</td> <td>3</td> <td>33.4 (NE-NE)</td> <td>41.3 (NE-NE)</td> <td>94.6 (14.9-NE)</td> </tr> <tr> <td>有毛細胞白血病</td> <td>55</td> <td>未達</td> <td>未達</td> <td>未達</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE：評価不能</p>	癌腫	評価例数	DOR中央値 (95%CI)、週	PFS中央値 (95%CI)、週	OS中央値 (95%CI)、週	甲状腺未分化癌	36	62.4 (32.1-NE)	29.1 (20.3-59.9)	62.9 (29.6-100.9)	胆道癌	43	38.9 (24.3-59.4)	39.0 (24.1-41.0)	58.9 (45.4-76.6)	消化管間質腫瘍	1	—	—	—	WHO grade 1又は2の神経膠腫	13	未達 (24.1-未達)	未達 (32.1-未達)	未達 (50.4-未達)	WHO grade 3又は4の神経膠腫	45	135.7 (32.0-192.0)	24.0 (8.0-59.4)	76.4 (41.1-139.9)	小腸癌	3	33.4 (NE-NE)	41.3 (NE-NE)	94.6 (14.9-NE)	有毛細胞白血病	55	未達	未達	未達
	癌腫	評価例数	DOR中央値 (95%CI)、週	PFS中央値 (95%CI)、週	OS中央値 (95%CI)、週																																					
甲状腺未分化癌	36	62.4 (32.1-NE)	29.1 (20.3-59.9)	62.9 (29.6-100.9)																																						
胆道癌	43	38.9 (24.3-59.4)	39.0 (24.1-41.0)	58.9 (45.4-76.6)																																						
消化管間質腫瘍	1	—	—	—																																						
WHO grade 1又は2の神経膠腫	13	未達 (24.1-未達)	未達 (32.1-未達)	未達 (50.4-未達)																																						
WHO grade 3又は4の神経膠腫	45	135.7 (32.0-192.0)	24.0 (8.0-59.4)	76.4 (41.1-139.9)																																						
小腸癌	3	33.4 (NE-NE)	41.3 (NE-NE)	94.6 (14.9-NE)																																						
有毛細胞白血病	55	未達	未達	未達																																						
安全性	<p>副作用発現頻度は、174/196例 [88.8% (日本人患者7例を含む)] であった。主な副作用は、発熱82/196例 (41.8%)、疲労53/196例 (27.0%)、悪寒51/196例 (26.0%) であった。本試験において有毛細胞白血病コホートでダブラフェニブの副作用による死亡例が1例 (出血性卒中) 認められた。</p> <p>重篤な有害事象は93/206例 (45.1%) に認められた。主なものは、発熱23/206例 (11.2%)、肺炎13/206例 (6.3%)、尿路感染8/206例 (3.9%)、嘔吐7/206例 (3.4%)、敗血症5/206例 (2.4%) 等であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は28/206例 (13.6%) に認められた。主なものは、悪心3/206例 (1.5%)、呼吸困難、駆出率減少、頭痛、胸水、肺炎、発熱、敗血症各2/206例 (1.0%) 等であった。</p>																																									

ii) 国内医師主導患者申出療養研究 (NCCH1901研究)

目的：標準的な治療選択肢のない*BRAF*遺伝子変異を有する進行固形腫瘍患者等を対象に、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を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、患者申出療養研究
実施国	日本 (がんゲノム医療中核拠点病院12施設)
対象	<p>標準的な治療選択肢のない<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する進行固形腫瘍患者57例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺癌：15例 ・ 星細胞系腫瘍：15例 (中枢神経13例、脳神経・末梢神経・自律神経2例) ・ 結腸腺癌：4例 ・ 肝内胆管癌：3例 ・ 膵腺癌：2例 ・ 膵腺房細胞癌、胆嚢と肝外胆管の腺癌、肝臓と肝内胆管の腺癌、卵巣腺癌、小腸癌、中枢神経の胎児性腫瘍、乳腺化生癌及び他の泌尿生殖器の軟部肉腫：各1例 ・ その他：6例 ・ 分類欠測：4例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ <i>BRAF</i>遺伝子変異を有することが確認され、担当医師により使用可能な標準治療及び他の治療の選択肢がないと判断された進行性腫瘍を有する患者 ・ 年齢は問わない
試験方法	ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mgを1日1回経口投与。疾患進行又は中止基準に該当するまで投与を継続した。
主要評価項目	標的病変 (測定可能病変) を有する患者における治療開始後16週までのRECIST ver.1.1に基づく担当医師判定によるORR
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 57例が登録され、全例にダブラフェニブ及びトラメチニブが投与された。 ・ <i>BRAF</i>遺伝子変異は、V600Eが54例、V600R、G466A及びN486_P490delが各1例であった。 ・ 患者の年齢は中央値53歳 (範囲16~77歳) であった。

結果	有効性	<p>測定可能病変を有する患者50例の結果を示す。</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・担当医師判定に基づくORRは下表のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>最良総合効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>14 (28.0%)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>28 (56.0%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>6 (12.0%)</td> </tr> <tr> <td>NE</td> <td>2 (4.0%)</td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR)</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>ORR (95%CI)、%</td> <td>28.0% (16.2 - 42.5)</td> </tr> </tbody> </table>		例数 (%)	評価例数	50	最良総合効果		CR	0	PR	14 (28.0%)	SD	28 (56.0%)	PD	6 (12.0%)	NE	2 (4.0%)	奏効 (CR+PR)	14	ORR (95%CI)、%	28.0% (16.2 - 42.5)
		例数 (%)																				
評価例数	50																					
最良総合効果																						
CR	0																					
PR	14 (28.0%)																					
SD	28 (56.0%)																					
PD	6 (12.0%)																					
NE	2 (4.0%)																					
奏効 (CR+PR)	14																					
ORR (95%CI)、%	28.0% (16.2 - 42.5)																					
安全性	<p>有害事象は43/57例 (75.4%) に認められた。主な有害事象 (発現率10%以上) は、発熱15例 (26.3%)、貧血7例 (12.3%)、好中球数減少6例 (10.5%) であった。</p> <p>重篤な有害事象は、15/57例 (26.3%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行4例 (7.0%)、発熱2例 (3.5%) であった。</p> <p>治験薬の投与中止に至った有害事象は3/57例 (5.3%) 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なかった。</p> <p>副作用は28/57例 (49.1%) に認められた。主な副作用 (発現率10%以上) は、発熱14例 (24.6%)、好中球数減少5例 (8.8%)、ざ瘡様皮膚炎及び発疹各4例 (7.0%) であった。2例以上に認められた重篤な副作用は、発熱2例 (3.5%) であった。</p> <p>投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は7/57例 (12.3%) に認められ、疾患進行による死亡4例を除く死因は、低酸素症1例、心停止1例及び腫瘍出血1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。</p>																					

iii) 海外第Ⅱ相臨床試験 (XUS35T試験、NCI-MATCH試験)²¹⁾

目的：BRAF V600E/K/D/R変異陽性の固形腫瘍、リンパ腫又は多発性骨髄腫患者を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、プラットフォーム試験
実施国	米国
対象	18歳以上のBRAF V600E/K/D/R遺伝子変異を有する固形腫瘍、リンパ腫又は多発性骨髄腫患者35例 (WHO grade 1又は2の神経膠腫1例、WHO grade 3又は4の神経膠腫4例、その他の固形腫瘍28例、多発性骨髄腫2例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・BRAF V600E/K/D/R変異陽性の固形腫瘍、リンパ腫又は多発性骨髄腫と診断された18歳以上の患者 ・標準治療を1ライン以上受け、標準的な治療選択肢がない患者 ・ECOG PSが0又は1の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・BRAF又はMEK阻害剤による前治療を受けた患者 ・悪性黒色腫、甲状腺乳頭癌、結腸・直腸癌を有する患者、NSCLC、胆管癌及び低悪性度漿液性卵巣癌を有する患者
試験方法	ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mgを1日1回経口投与。許容できない毒性の発現、病勢進行、あるいは試験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点まで投与を継続した。
主要評価項目	<p>試験担当医師判定によるORR*</p> <p>*抗腫瘍効果はWHO grade 3又は4の神経膠腫4例のうち2例ではRANO 2010基準、他の2例、ならびにWHO grade 1又は2の神経膠腫及びその他の固形腫瘍ではRECIST ver 1.1に基づき評価</p>
副次評価項目	PFS、DOR、OS等

結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 35例が登録され、多発性骨髄腫を除く33例を解析対象集団とした。 ・ 33例全例にダブラフェニブ及びトラメチニブが投与された。 																																																													
有効性	<p>多発性骨髄腫を除く有効性解析対象集団33例の結果を示す。</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 試験担当医師判定に基づくORRは下表のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価例数</th> <th>奏効例数</th> <th>ORR (95%CI)、%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全例</td> <td>33</td> <td>13 (CR1, PR12)</td> <td>39.4% (22.9-57.9)</td> </tr> <tr> <td>固形腫瘍</td> <td>28</td> <td>11 (CR1, PR10)</td> <td>39.3% (21.5-59.4)</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 1又は2の神経膠腫</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 3又は4の神経膠腫</td> <td>4</td> <td>2 (CR0, PR2)</td> <td>50.0% (6.8-93.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 試験担当医師判定に基づくPFS中央値及びDOR中央値、ならびにOS中央値は下表のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">PFS</th> <th colspan="2">DOR</th> <th colspan="2">OS</th> </tr> <tr> <th>評価例数</th> <th>中央値 (95%CI)、月</th> <th>評価例数</th> <th>中央値 (95%CI)、月</th> <th>評価例数</th> <th>中央値 (95%CI)、月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全例</td> <td>33</td> <td>11.4 (6.1-15.7)</td> <td>13</td> <td>NE (7.6-NE)</td> <td>33</td> <td>25.2 (12.8-NE)</td> </tr> <tr> <td>固形腫瘍</td> <td>28</td> <td>9.4 (4.3-15.7)</td> <td>11</td> <td>16.9 (7.4-NE)</td> <td>28</td> <td>20.8 (7.4-29.7)</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 1又は2の神経膠腫</td> <td>1</td> <td>6.1 (NE-NE)</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 3又は4の神経膠腫</td> <td>4</td> <td>NE (7.3-NE)</td> <td>2</td> <td>NE (NE-NE)</td> <td>4</td> <td>NE (28.4-NE)</td> </tr> </tbody> </table>		評価例数	奏効例数	ORR (95%CI)、%	全例	33	13 (CR1, PR12)	39.4% (22.9-57.9)	固形腫瘍	28	11 (CR1, PR10)	39.3% (21.5-59.4)	WHO grade 1又は2の神経膠腫	1	0	0	WHO grade 3又は4の神経膠腫	4	2 (CR0, PR2)	50.0% (6.8-93.2)		PFS		DOR		OS		評価例数	中央値 (95%CI)、月	評価例数	中央値 (95%CI)、月	評価例数	中央値 (95%CI)、月	全例	33	11.4 (6.1-15.7)	13	NE (7.6-NE)	33	25.2 (12.8-NE)	固形腫瘍	28	9.4 (4.3-15.7)	11	16.9 (7.4-NE)	28	20.8 (7.4-29.7)	WHO grade 1又は2の神経膠腫	1	6.1 (NE-NE)	0	-	1	-	WHO grade 3又は4の神経膠腫	4	NE (7.3-NE)	2	NE (NE-NE)	4	NE (28.4-NE)
	評価例数	奏効例数	ORR (95%CI)、%																																																											
全例	33	13 (CR1, PR12)	39.4% (22.9-57.9)																																																											
固形腫瘍	28	11 (CR1, PR10)	39.3% (21.5-59.4)																																																											
WHO grade 1又は2の神経膠腫	1	0	0																																																											
WHO grade 3又は4の神経膠腫	4	2 (CR0, PR2)	50.0% (6.8-93.2)																																																											
	PFS		DOR		OS																																																									
	評価例数	中央値 (95%CI)、月	評価例数	中央値 (95%CI)、月	評価例数	中央値 (95%CI)、月																																																								
全例	33	11.4 (6.1-15.7)	13	NE (7.6-NE)	33	25.2 (12.8-NE)																																																								
固形腫瘍	28	9.4 (4.3-15.7)	11	16.9 (7.4-NE)	28	20.8 (7.4-29.7)																																																								
WHO grade 1又は2の神経膠腫	1	6.1 (NE-NE)	0	-	1	-																																																								
WHO grade 3又は4の神経膠腫	4	NE (7.3-NE)	2	NE (NE-NE)	4	NE (28.4-NE)																																																								
安全性	<p>有害事象は33例全例（100%）に認められた。主な有害事象（全体で発現率50%以上）は、疲労28例（84.8%）、悪寒23例（69.7%）、悪心21例（63.6%）、発熱20例（60.6%）であった。</p> <p>副作用は33例全例（100%）に認められた。主な副作用（発現率50%以上）は、疲労27例（81.8%）、悪寒及び発熱各19例（57.6%）、悪心17例（51.5%）であった。</p> <p>重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。</p> <p>治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、1/33例（3.0%）に認められ、病勢進行による死亡であった。</p>																																																													

iv) 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験HGGコホート）²²⁾

目的：BRAF V600変異陽性の再発又は難治性の高悪性度神経膠腫（HGG）患者（1歳以上18歳未満）を対象に、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を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス、米国
対象	BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の高悪性度神経膠腫小児患者41例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1歳以上18歳未満で、6歳未満は登録時の体重が7kg以上、6歳以上は登録時の体重が10kg以上の患者 ・ BRAF V600遺伝子変異を有することが確認され、WHO 2016年分類に基づき組織学的診断でHGGと判定された患者（退形成性多形黄色星細胞腫及び退形成性神経節膠腫を含む） ・ 標準治療後に再発又は進行したか、無効であった患者 ・ Karnofsky/Lansky尺度によるPerformance Status スコアが50%以上の患者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ BRAF、MEK又はERK阻害剤による前治療を受けたことがある患者 ・ 試験薬の初回投与前3週間以内に抗腫瘍療法、3ヵ月以内に幹細胞移植を受けた患者 ・ 重大な安全性のリスクを示す心疾患の既往を有する患者 																																													
試験方法	<p>ダブラフェニブは1日2回、トラメチニブは1日1回（ダブラフェニブの各日の初回投与時）、以下の用量で経口投与し、疾患進行、許容できない毒性の発現、新たな抗腫瘍療法の開始、同意撤回、死亡又は試験中止等に至るまで投与を継続した。</p> <p>ダブラフェニブ：12歳未満1回2.625mg/kg、12歳以上1回2.25mg/kg（1日投与量は最大300mg、1回150mgまで）</p> <p>トラメチニブ：6歳未満1回0.032mg/kg、6歳以上1回0.025mg/kg（1日投与量は最大2mgまで）</p> <p>試験薬としてダブラフェニブはカプセル（50mg、75mg）又は小児用分散錠（10mg）、トラメチニブは錠（0.5mg、2mg）又は小児用ドライシロップ（5mg）を用いた。ダブラフェニブについては、12歳未満で体重16kg未満並びに12歳以上で体重19kg未満の患者には小児用分散錠（経口服液）を、トラメチニブについては、6歳未満で体重26kg未満並びに6歳以上で体重10kg以上33kg未満の患者には小児用ドライシロップ（経口服液）を投与しなければならないこととした。</p>																																													
主要評価項目	<p>RANO 2010基準に基づくIR判定によるORR（最良総合効果がCR+PR）</p> <p>※試験薬の投与を受けたすべての患者が32週間以上の投与を完了又は早期に中止した時点で主要解析を、試験薬の投与を受けたすべての患者が追跡調査を少なくとも2年間受けた時点又は試験が早期中止となった時点で最終解析を実施</p>																																													
副次評価項目	治験担当医師判定によるORR、DOR、PFS、OSなど																																													
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 41例が登録され、全員にダブラフェニブ及びトラメチニブが投与された。 ・ 患者の年齢中央値は13.0歳（範囲2～17歳）で、1歳以上6歳未満が5例（12.2%）、6歳以上12歳未満が10例（24.4%）、12歳以上18歳未満が26例（63.4%）であった。 ・ 初回診断時、WHO grade 4が48.8%、WHO grade 3が31.7%であり、7例（17.1%）は初回診断時にWHO grade 1又は2と診断された後試験登録前にHGGに悪性転化した。 																																													
有効性	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要解析におけるIR判定に基づくORRは下表のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数 (%)</th> <th>(95%CI/80%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>41</td> <td></td> </tr> <tr> <td>最良総合効果</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>12 (29.3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>11 (26.8%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>5 (12.2%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>10 (24.4%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>3 (7.3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR) ORR</td> <td>23 (56.1%)</td> <td>(39.7-71.5)/(44.9-66.8)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最終解析におけるIR判定に基づくORRも、主要解析時と同様56.1%（95%CI：39.7-71.5%）であった。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最終解析における治験担当医師判定に基づくORR、DOR中央値、PFS中央値、ならびにOSは下表のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価例数</th> <th>41例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治験担当医師判定に基づくORR (95%CI)、%</td> <td>61.0% (44.5-75.8)</td> </tr> <tr> <td>IR判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月</td> <td>27.4ヵ月 (9.2-NE)</td> </tr> <tr> <td>治験担当医師判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月</td> <td>32.7ヵ月 (14.9-NE)</td> </tr> <tr> <td>IR判定に基づくPFS中央値 (95%CI)、月</td> <td>9.0ヵ月 (5.3-20.1)</td> </tr> <tr> <td>OS中央値 (95%CI)、月</td> <td>推定不能</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月OS率 (95%CI)、%</td> <td>77.0% (60.4-87.3)</td> </tr> <tr> <td>24ヵ月OS率 (95%CI)、%</td> <td>61.0% (43.8-74.4)</td> </tr> <tr> <td>48ヵ月OS率 (95%CI)、%</td> <td>55.1% (37.9-69.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE：評価不能</p>		例数 (%)	(95%CI/80%CI)	評価例数	41		最良総合効果			CR	12 (29.3%)		PR	11 (26.8%)		SD	5 (12.2%)		PD	10 (24.4%)		不明	3 (7.3%)		奏効 (CR+PR) ORR	23 (56.1%)	(39.7-71.5)/(44.9-66.8)	評価例数	41例	治験担当医師判定に基づくORR (95%CI)、%	61.0% (44.5-75.8)	IR判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月	27.4ヵ月 (9.2-NE)	治験担当医師判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月	32.7ヵ月 (14.9-NE)	IR判定に基づくPFS中央値 (95%CI)、月	9.0ヵ月 (5.3-20.1)	OS中央値 (95%CI)、月	推定不能	12ヵ月OS率 (95%CI)、%	77.0% (60.4-87.3)	24ヵ月OS率 (95%CI)、%	61.0% (43.8-74.4)	48ヵ月OS率 (95%CI)、%	55.1% (37.9-69.4)
	例数 (%)	(95%CI/80%CI)																																												
評価例数	41																																													
最良総合効果																																														
CR	12 (29.3%)																																													
PR	11 (26.8%)																																													
SD	5 (12.2%)																																													
PD	10 (24.4%)																																													
不明	3 (7.3%)																																													
奏効 (CR+PR) ORR	23 (56.1%)	(39.7-71.5)/(44.9-66.8)																																												
評価例数	41例																																													
治験担当医師判定に基づくORR (95%CI)、%	61.0% (44.5-75.8)																																													
IR判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月	27.4ヵ月 (9.2-NE)																																													
治験担当医師判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月	32.7ヵ月 (14.9-NE)																																													
IR判定に基づくPFS中央値 (95%CI)、月	9.0ヵ月 (5.3-20.1)																																													
OS中央値 (95%CI)、月	推定不能																																													
12ヵ月OS率 (95%CI)、%	77.0% (60.4-87.3)																																													
24ヵ月OS率 (95%CI)、%	61.0% (43.8-74.4)																																													
48ヵ月OS率 (95%CI)、%	55.1% (37.9-69.4)																																													

結果	有効性	部分集団解析 ・製剤別のIR判定に基づくORRは下表のとおりであった。																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ錠</th> <th>ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ小児用 ドライシロップ</th> <th>ダブラフェニブ小児用 分散錠+トラメチニブ 小児用ドライシロップ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>29</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>最良総合効果、例 (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>9 (31.0%)</td> <td>1 (25.0%)</td> <td>2 (25.0%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>7 (24.1%)</td> <td>1 (25.0%)</td> <td>3 (37.5%)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>5 (17.2%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>6 (20.7%)</td> <td>1 (25.0%)</td> <td>3 (37.5%)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>2 (6.9%)</td> <td>1 (25.0%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR)、例 ORR (95%CI)、%</td> <td>16 55.2% (35.7-73.6)</td> <td>2 50.0% (6.8-93.2)</td> <td>5 62.5% (24.5-91.5)</td> </tr> </tbody> </table>		ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ錠	ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ小児用 ドライシロップ	ダブラフェニブ小児用 分散錠+トラメチニブ 小児用ドライシロップ	評価例数	29	4	8	最良総合効果、例 (%)				CR	9 (31.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)	PR	7 (24.1%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)	SD	5 (17.2%)	0	0	PD	6 (20.7%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)	不明	2 (6.9%)	1 (25.0%)	0	奏効 (CR+PR)、例 ORR (95%CI)、%	16 55.2% (35.7-73.6)	2 50.0% (6.8-93.2)	5 62.5% (24.5-91.5)
			ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ錠	ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ小児用 ドライシロップ	ダブラフェニブ小児用 分散錠+トラメチニブ 小児用ドライシロップ																																	
		評価例数	29	4	8																																	
		最良総合効果、例 (%)																																				
		CR	9 (31.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)																																	
		PR	7 (24.1%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)																																	
		SD	5 (17.2%)	0	0																																	
		PD	6 (20.7%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)																																	
		不明	2 (6.9%)	1 (25.0%)	0																																	
奏効 (CR+PR)、例 ORR (95%CI)、%	16 55.2% (35.7-73.6)	2 50.0% (6.8-93.2)	5 62.5% (24.5-91.5)																																			
安全性	最終解析において、有害事象は41/41例（100%）に認められた。主な有害事象（発現率20%以上）は、発熱22例（53.7%）、頭痛19例（46.3%）、皮膚乾燥14例（34.1%）、嘔吐12例（29.3%）、悪心11例（26.8%）、下痢及び上気道感染各10例（各24.4%）、発疹9例（22.0%）であった。																																					
	重篤な有害事象は、28/41例（68.3%）に認められた。主な重篤な有害事象（発現率5%以上）は、頭痛及び発熱各3例（各7.3%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2/41例（4.9%）に認められ、内訳は発疹2例であった。																																					
	副作用は35/41例（85.4%）に認められた。主な副作用（発現率10%以上）は、発熱15例（36.6%）、皮膚乾燥10例（24.4%）、発疹7例（17.1%）、斑状丘疹状皮疹及び好中球減少症各5例（各12.2%）であった。重篤な副作用は7/41例（17.1%）で報告され、内訳は発熱2例、胃腸出血、肺炎、インフルエンザ様疾患、構語障害、激越、錯乱状態、子宮出血、結節性紅斑、発疹及び低血圧各1例であった。治験薬の投与中止に至った副作用は1例（発疹）に認められた。																																					
	投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は17/41例（41.5%）に認められ、このうち15例は疾患進行により死亡した。その他2例の死因は、脳脊髄炎1例、頭蓋内圧上昇1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。																																					

⑤低悪性度神経膠腫

国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験LGGコホート）^{22, 23)}

目的：BRAF V600変異陽性の切除不能かつ進行性の低悪性度神経膠腫（LGG）患者（1歳以上18歳未満）を対象に、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をカルボプラチン・ビンクリスチン併用療法と比較検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス、米国
対象	BRAF遺伝子変異を有する初回化学療法を要する低悪性度神経膠腫小児患者110例（日本人6例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1歳以上18歳未満で、6歳未満は登録時の体重が7kg以上、6歳以上は登録時の体重が10kg以上の患者 ・BRAF V600遺伝子変異を有することが確認され、WHO 2016年分類に基づき組織学的診断でLGGと判定された患者 ・切除後に進行した又は切除の適応のない患者であり、疾患進行に伴う神経学的障害のために化学療法を開始することが適切と判断された患者 ・Karnofsky/Lansky尺度によるPerformance Status スコアが50%以上の患者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ BRAF、MEK又はERK阻害剤による前治療を受けたことがある患者 ・ 登録前に全身抗腫瘍療法（化学療法、免疫療法、生物学的治療又はワクチン療法）又は治験治療を受けた患者 ・ 試験薬の初回投与前3ヵ月以内に幹細胞移植を受けた患者 ・ アレルギー反応若しくはカルボプラチン又はビンクリスチンの禁忌がある患者 ・ 重大な安全性のリスクを示す心疾患の既往を有する患者
試験方法	<p>患者をダブラフェニブ+トラメチニブ併用投与群（D+T群）、又はカルボプラチン+ビンクリスチン併用投与群（C+V群）に2：1の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>D+T群： ダブラフェニブは1日2回、トラメチニブは1日1回（ダブラフェニブの各日の初回投与時）、以下の用量で経口投与し、疾患進行、許容できない毒性の発現、新たな抗腫瘍療法の開始、同意撤回、死亡又は試験中止等に至るまで投与を継続した。 ダブラフェニブ：12歳未満1回2.625mg/kg、12歳以上1回2.25mg/kg（1日投与量は最大300mg、1回150mgまで） トラメチニブ：6歳未満1回0.032mg/kg、6歳以上1回0.025mg/kg（1日投与量は最大2mgまで）</p> <p>試験薬としてダブラフェニブはカプセル（50mg、75mg）又は小児用分散錠（10mg）、トラメチニブは錠（0.5mg、2mg）又は小児用ドライシロップ（5mg）を用いた。ダブラフェニブについては、12歳未満で体重16kg未満並びに12歳以上で体重19kg未満の患者には小児用分散錠（経口服液）を、トラメチニブについては、6歳未満で体重26kg未満並びに6歳以上で体重10kg以上33kg未満の患者には小児用ドライシロップ（経口服液）を投与しなければならないこととした。</p> <p>C+V群： カルボプラチンとビンクリスチンを、寛解導入療法1サイクル（10週間の化学療法と2週間の休薬期間）、その後、維持化学療法を8サイクル（1サイクルは6週間）実施した。化学療法の予定投与期間は約60週間とした。 なお、C+V群の患者は、RANO基準によるIR判定でPDが確認された後、ダブラフェニブ+トラメチニブ併用投与にクロスオーバーできることとした。</p>
主要評価項目	<p>RANO 2017基準（RANO-LGG 2011基準と同一）に基づくIR判定によるORR（最良総合効果がCR+PR）</p> <p>※試験薬の投与を受けたすべての患者が32週間以上の投与を完了、又は早期に中止した時点で主要解析を（2021年8月23日カットオフ）、試験薬の投与を受けたすべての患者が追跡調査を少なくとも2年間受けた時点又は試験が早期中止となった時点で最終解析を実施。なお、仮説検定は主要解析時のみで実施した。</p>
副次評価項目	<p>治験担当医師判定によるORR、IR判定によるDOR、PFS、OSなど</p>
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 110例が登録され、D+T群（73例）、C+V群（37例）に無作為割付けされた。 ・ 110例全例が有効性の解析対象（FAS）となり、C+V群の4例は試験薬投与前に試験を中止したため、これらを除く計106例（D+T群73例、C+V群33例）が安全性の解析対象（SAF）となった。 ・ 患者の年齢中央値は9.5歳（範囲1～17歳）で、1歳以上6歳未満が34例（30.9%）、6歳以上12歳未満が36例（32.7%）、12歳以上18歳未満が40例（36.4%）であった。 ・ 各群に組み入れられた患者の組織型〔WHO分類（改訂2016年）〕は、以下のとおりであった。 D+T群：毛様細胞性星細胞腫22例、神経節膠腫21例、LGG・非特定型14例、多形黄色星細胞腫6例、線維形成性乳児星細胞腫、グリア神経細胞腫瘍・非特定型及びびまん性神経節腫・非特定型各2例、並びに星細胞腫、びまん性星細胞腫及び線維形成性乳児神経節腫各1例 C+V群：毛様細胞性星細胞腫12例、神経節膠腫9例、LGG・非特定型6例、多形黄色星細胞腫4例、並びに星細胞腫、線維形成性乳児星細胞腫、線維形成性星細胞腫・非特定型、びまん性星細胞腫、グリア神経細胞腫瘍・非特定型及び未分化神経外胚葉性腫瘍各1例

結果

有効性

主要評価項目

・主要解析におけるIR判定に基づくORRは下表のとおりであった。IR判定に基づくORRは、C+V群に比べD+T群で有意に高いことが示された。

	D+T群	C+V群
評価例数	73	37
最良総合効果、例 (%)		
CR	2 (2.7%)	1 (2.7%)
PR	32 (43.8%)	3 (8.1%)
SD	30 (41.1%)	15 (40.5%)
PD	8 (11.0%)	12 (32.4%)
不明	1 (1.4%)	6 (16.2%)
奏効 (CR+PR)、例	34	4
ORR (95%CI) *1、%	46.6% (34.8-58.6)	10.8% (3.0-25.4)
オッズ比 (95%CI) *2	7.19 (2.3-22.4)、片側p<0.001 *3	

*1: 正確な二項分布に基づく95%CI (Clopper and Pearson 1934)

*2: オッズ比 (D+T群 vs C+V群) とその95%CIは、投与群のみを共変量としたロジスティック回帰により算出

*3: Mantel-Haenszel カイ二乗検定 (有意水準: 片側0.025)

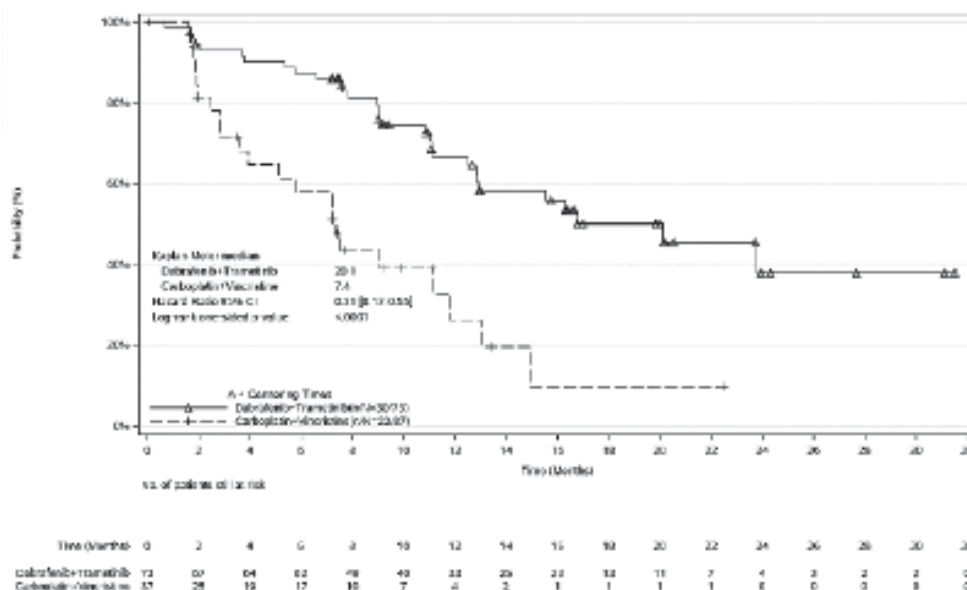
・最終解析におけるIR判定に基づくORR (95%CI) は、D+T群54.8% (42.7-66.5) 、C+V群16.2% (6.2-32.0) であり、D+T群で臨床的に意味のあるORRの改善が認められた (オッズ比6.26、95%CI: 2.3-16.8) 。

・C+V群からD+T群にクロスオーバーした患者 (n=12) では、IR判定に基づくORR (95%CI) は41.7% (15.2-72.3) であった。

副次評価項目

・主要評価項目であるORRについて投与群間で統計学的な有意差が認められたことから、階層の手順を用いて副次評価項目であるPFSについて仮説検定を実施した (有意水準: 片側0.025) 。その結果、IR判定に基づくPFS中央値 (95%CI) は、D+T群20.1ヵ月 (12.8-NE) 、C+V群7.4ヵ月 (3.6-11.8) で、D+T群においてC+V群と比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた (ハザード比0.31、95%CI: 0.17-0.55、片側log-rank検定、p<0.001) 。

IR判定に基づくPFSのKaplan-Meier 曲線 (主要解析: 2021年8月23日カットオフ)



結果	有効性	<p>・最終解析における治験担当医師判定に基づくORR、IR判定に基づくPFS中央値及びDOR中央値は下表のとおりであった。なお、死亡はD+T群では認められず、C+V群では1例であり、OS中央値は推定できなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>D+T群</th> <th>C+V群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>73</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>治験担当医師判定に基づくORR (95%CI)、%</td> <td>58.9% (46.8-70.3)</td> <td>18.9% (8.0-35.2)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比 (95%CI)</td> <td colspan="2">6.14 (2.4-15.8)</td> </tr> <tr> <td>IR判定に基づくPFS中央値 (95%CI)、月</td> <td>24.9 (12.9-31.6)</td> <td>7.2 (2.8-11.2)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比 (95%CI)</td> <td colspan="2">0.36 (0.22-0.59)</td> </tr> <tr> <td>IR判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月</td> <td>30.0 (16.6-NE)</td> <td>19.4 (6.6-NE)</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE：評価不能</p> <p>部分集団解析</p> <p>・製剤別のIR判定に基づくORRは下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ錠</th> <th>ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ小児用 ドライシロップ</th> <th>ダブラフェニブ小児用 分散錠 +トラメチニブ錠</th> <th>ダブラフェニブ小児用 分散錠+トラメチニブ 小児用ドライシロップ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>30</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>最良総合効果、 例 (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>1 (3.3%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3.0%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>10 (33.3%)</td> <td>4 (44.4%)</td> <td>1 (100.0%)</td> <td>17 (51.5%)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>12 (40.0%)</td> <td>5 (55.6%)</td> <td>0</td> <td>13 (39.4%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>7 (23.3%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3.0%)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3.0%)</td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR)、 例 ORR (95%CI)、%</td> <td>11 36.7% (19.9-56.1)</td> <td>4 44.4% (13.7-78.8)</td> <td>1 100% (2.5-100)</td> <td>18 54.5% (36.4-71.9)</td> </tr> </tbody> </table>		D+T群	C+V群	評価例数	73	37	治験担当医師判定に基づくORR (95%CI)、%	58.9% (46.8-70.3)	18.9% (8.0-35.2)	オッズ比 (95%CI)	6.14 (2.4-15.8)		IR判定に基づくPFS中央値 (95%CI)、月	24.9 (12.9-31.6)	7.2 (2.8-11.2)	ハザード比 (95%CI)	0.36 (0.22-0.59)		IR判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月	30.0 (16.6-NE)	19.4 (6.6-NE)		ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ錠	ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ小児用 ドライシロップ	ダブラフェニブ小児用 分散錠 +トラメチニブ錠	ダブラフェニブ小児用 分散錠+トラメチニブ 小児用ドライシロップ	評価例数	30	9	1	33	最良総合効果、 例 (%)					CR	1 (3.3%)	0	0	1 (3.0%)	PR	10 (33.3%)	4 (44.4%)	1 (100.0%)	17 (51.5%)	SD	12 (40.0%)	5 (55.6%)	0	13 (39.4%)	PD	7 (23.3%)	0	0	1 (3.0%)	不明	0	0	0	1 (3.0%)	奏効 (CR+PR)、 例 ORR (95%CI)、%	11 36.7% (19.9-56.1)	4 44.4% (13.7-78.8)	1 100% (2.5-100)	18 54.5% (36.4-71.9)
		D+T群	C+V群																																																																	
評価例数	73	37																																																																		
治験担当医師判定に基づくORR (95%CI)、%	58.9% (46.8-70.3)	18.9% (8.0-35.2)																																																																		
オッズ比 (95%CI)	6.14 (2.4-15.8)																																																																			
IR判定に基づくPFS中央値 (95%CI)、月	24.9 (12.9-31.6)	7.2 (2.8-11.2)																																																																		
ハザード比 (95%CI)	0.36 (0.22-0.59)																																																																			
IR判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月	30.0 (16.6-NE)	19.4 (6.6-NE)																																																																		
	ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ錠	ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ小児用 ドライシロップ	ダブラフェニブ小児用 分散錠 +トラメチニブ錠	ダブラフェニブ小児用 分散錠+トラメチニブ 小児用ドライシロップ																																																																
評価例数	30	9	1	33																																																																
最良総合効果、 例 (%)																																																																				
CR	1 (3.3%)	0	0	1 (3.0%)																																																																
PR	10 (33.3%)	4 (44.4%)	1 (100.0%)	17 (51.5%)																																																																
SD	12 (40.0%)	5 (55.6%)	0	13 (39.4%)																																																																
PD	7 (23.3%)	0	0	1 (3.0%)																																																																
不明	0	0	0	1 (3.0%)																																																																
奏効 (CR+PR)、 例 ORR (95%CI)、%	11 36.7% (19.9-56.1)	4 44.4% (13.7-78.8)	1 100% (2.5-100)	18 54.5% (36.4-71.9)																																																																
安全性	<p>最終解析において、有害事象はD+T群で73/73例 (100%)、C+V群で33/33例 (100%)に認められた。主な有害事象 (発現率30%以上) は、D+T群が発熱55例 (75.3%)、頭痛40例 (54.8%)、下痢及び嘔吐各27例 (各37.0%)、COVID-19 26例 (35.6%)、疲労25例 (34.2%)、C+V群が貧血20例 (60.6%)、悪心及び嘔吐各17例 (各51.5%)、好中球数減少16例 (48.5%)、便秘及び白血球数減少各12例 (各36.4%)、疲労、好中球減少症及び血小板数減少各10例 (各30.3%)であった。</p> <p>重篤な有害事象はD+T群で34/73例 (46.6%)、C+V群で14/33例 (42.4%)に認められた。主な重篤な有害事象 (いずれかの投与群で2%以上) は、D+T群が発熱 (16.4%)、扁桃炎及び嘔吐 (各4.1%)、無呼吸、水頭症、処置合併症、痙攣発作及び尿路感染 (各2.7%)、C+V群で発熱 (18.2%)であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、D+T群で4/73例 (5.5%)、C+V群で8/33例 (24.2%)に認められた。D+T群で最も発現率が高かった投与中止に至った有害事象は発熱2例 (2.7%)で、2例とも副作用と判定された。</p> <p>副作用は、D+T群で68/73例 (93.2%)、C+V群で32/33例 (97.0%)に認められた。主な副作用 (発現率20%以上) は、D+T群が発熱35例 (47.9%)、皮膚乾燥16例 (21.9%)、疲労15例 (20.5%)、C+V群が貧血19例 (57.6%)、悪心16例 (48.5%)、嘔吐15例 (45.5%)、好中球数減少14例 (42.4%)、便秘及び白血球数減少各11例 (各33.3%)、好中球減少症及び血小板数減少各10例 (各30.3%)、疲労及び脱毛症各8例 (各24.2%)、ALT増加及び食欲減退各7例 (各21.2%)であった。</p> <p>重篤な副作用は、D+T群で11/73例 (15.1%)で、C+V群で9/33例 (27.3%)で報告され、最も発現率が高かった重篤な副作用は両群とも発熱で、D+T群8例 (11.0%)、C+V群4例 (12.1%)であった。</p> <p>投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は報告されなかった。C+V群の1例がクロスオーバー期 (ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与開始から156日後、かつ最終投与から23日後) に死亡し、死因は疾患進行であった。</p>																																																																			

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査
(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

・ **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特定使用成績調査(全例調査)：終了

調査目的	<i>BRAF</i> 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にタフィニラー及び(又は)メキニストを使用実態下で使用した際の安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	全例調査、中央登録方式
対象患者(必要な時のみ)	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者
症例数	調査票回収症例数357例(目標症例数200例)
調査期間等	調査期間：2016年6月～2022年3月、観察期間：1年間
主な評価項目	安全性：副作用及び感染症発現状況、重篤な有害事象、安全性検討事項、臨床検査値 有効性：医師による最良総合効果、無増悪生存期間
調査結果	調査票が収集された357例のうち転院症例2例を紐付けた355例を調査票固定症例とした。このうち、安全性解析対象除外症例29例を除外した326例を安全性解析対象症例、安全性解析対象症例から有効性判定不能症例8例を除外した318例を有効性解析対象症例とした。 安全性 <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現割合は72.39%(236/326例)であった。主な副作用(5%以上)は、発熱が45.71%(149例)、発疹が8.59%(28例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が8.28%(27例)、肝機能異常が7.98%(26例)、倦怠感が5.52%(18例)、及び横紋筋融解症が5.21%(17例)であった。 重篤な副作用発現割合は20.55%(67/326例)であった。主な重篤な副作用(2.00%以上)は発熱が7.36%(24例)、悪性黒色腫が2.45%(8例)、及び横紋筋融解症が2.15%(7例)であった。 安全性検討事項の副作用は、発熱が45.71%(149/326例)、肝機能障害が15.95%(52例)、横紋筋融解症が12.58%(41例)、心臓障害が4.60%(15例)、眼障害が3.07%(10例)であった。

調査結果	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性解析対象症例318例のうち、医師判定による固形がんの効果判定基準（RECIST ver1.1）に基づく奏効割合は58.18%（185/318例）であった。 ・有効性解析対象症例318例での、90日、180日、及び360日の無増悪生存率（95%CI）はそれぞれ88.14%（84.00、91.26）、69.53%（63.85、74.50）、及び52.07%（45.71、58.03）であった。
------	---

・**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特定使用成績調査（全例調査）：終了

*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患者を対象にタフィンラー及びメキニストを使用実態下で使用した際の安全性及び有効性を評価する。

・**BRAF**遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査（中央登録方式）：実施中

*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象に小児ではタフィンラー及びメキニストを使用実態下で使用した際の安全性及び有効性、成人では有効性を評価する。

(7) その他

・完全切除後の病期Ⅲの**BRAF V600**変異陽性悪性黒色腫の術後補助療法としてトラメチニブとダブラフェニブ併用療法を検討する製造販売後臨床試験（F2410試験）：終了

BRAF V600E/K変異陽性の再発ハイリスクの皮膚悪性黒色腫完全切除後の患者を対象に、術後補助療法としてトラメチニブとダブラフェニブ併用療法を実施した際に最適な発熱の有害事象対処法を用いれば、過去に実施した臨床試験と比較して、グレード3/4の発熱、発熱による入院又は発熱による治療中止の発生率を低下させることができるかどうかを評価する。（国際共同第Ⅲb相、非盲検、介入試験）

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase (BRAF) 阻害剤

一般名：ベムラフェニブ、エンコラフェニブ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

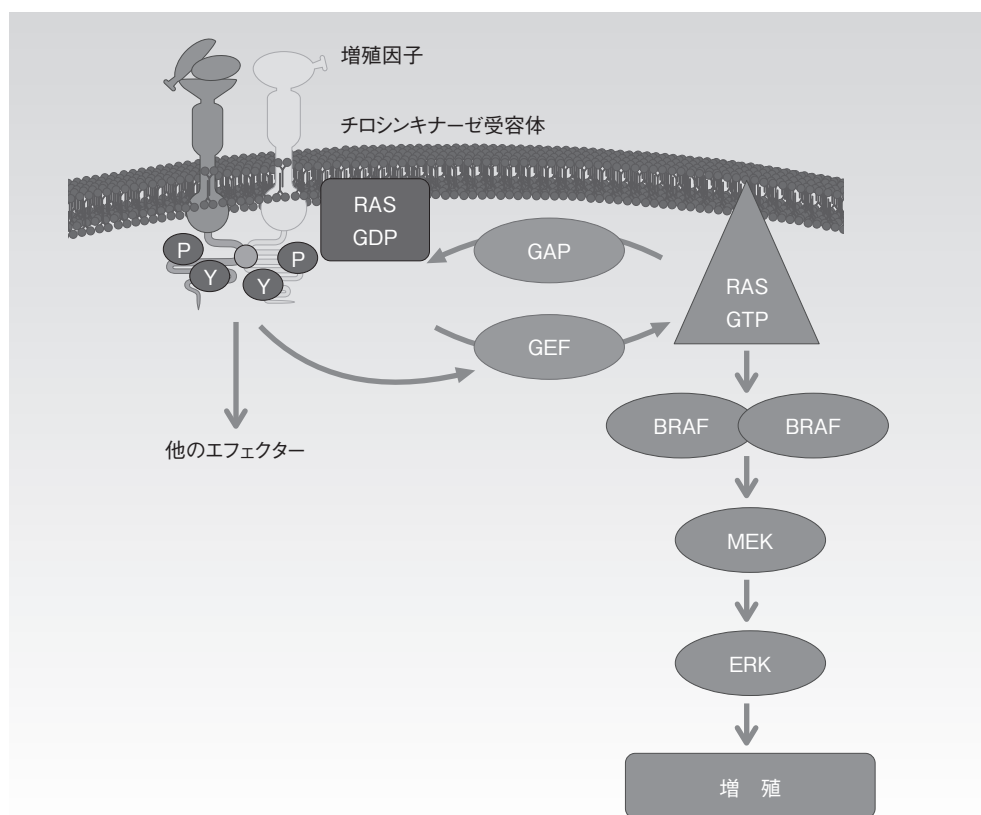
(1)作用部位・作用機序

RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) 経路は、正常細胞及び種々のがん細胞の分化・増殖において重要なシグナル伝達経路である。RAFには3種類 (A、B及びC) のサブタイプが知られており、2量体を形成して下流のMEKへシグナルを伝達させるが、種々のがんにおいて*BRAF*遺伝子変異が高頻度に認められている。また、V600変異陽性のBRAFは野生型と比較し高い活性を持つこと、及びRASの活性化に関係なく恒常的にMEK/ERKを活性化することが知られている。

MEK/ERKの恒常的な活性化は、サイクリンD1等の細胞周期促進因子のアップレギュレーション及び細胞周期のG1期停止のマーカーであるp27等の細胞周期抑制因子のダウンレギュレーションを誘導してがん細胞の増殖を促進させ、またアポトーシス関連因子の発現及び機能を調節することによりアポトーシスを抑制することから、細胞の増殖を促進させると考えられている。

ダブラフェニブは、BRAF変異型 (V600E、V600K及びV600D) のキナーゼ活性を阻害し、MAPK経路を阻害することによりBRAF V600変異陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

増殖因子受容体を介した細胞内シグナル伝達 (MAPK経路)



GDP : guanosine diphosphate (グアノシン二リン酸)、GTP : guanosine triphosphate (グアノシン三リン酸)
GAP : GTPase activating proteins、GEF : guanine-nucleotide exchange factor

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) 各種キナーゼに及ぼす影響

① ヒト野生型BRAF、切断型CRAF及びV600変異を有するBRAFに対する阻害活性
(*in vitro*)^{24, 25)}

ダブラフェニブはキナーゼ阻害アッセイにおいて、ヒト変異型BRAF (V600E、V600K及びV600D) に対して強力な阻害作用を示し、IC₅₀はそれぞれ0.65~0.8、0.5及び1.84nMであった。同様にヒト野生型BRAF及び切断型CRAFに対しても強力な阻害作用を示し、IC₅₀はそれぞれ3.2及び5.0nMであった。

ダブラフェニブのヒトRAFに対する阻害作用

酵素	IC ₅₀ (nM)	
	試験1	試験2
野生型BRAF	3.2	-
切断型CRAF	5.0	-
BRAF V600E	0.8	0.65
BRAF V600K	-	0.5
BRAF V600D	-	1.84

n=3~4 (試験1)、n=2 (試験2)、-:実施せず

方法：バキュロウイルスに発現させたヒト野生型BRAF、切断型CRAF (アミノ酸306番目以降) 及び変異型BRAF (V600E、V600K又はV600D) を精製し、ダブラフェニブ並びにMEK1及びATPを含む緩衝液を添加して反応させ、RAFのシグナル伝達の下流に位置するMEK ATPaseの活性を反映するNADHの酸化反応を吸光度法で測定し、RAFに対する阻害活性を算出した。

② RAF以外のキナーゼに対する阻害作用（ヒトキナーゼパネルを用いた選択性の検討）
*(in vitro)*²⁶⁾

ダブルフェニブはRAF以外の多くのキナーゼに対してはほとんど阻害活性を示さず、阻害活性（IC₅₀が100nM未満）が認められたのは10種類のキナーゼ（ヒトALK5、SIK、SIK2、BRK、LIMK1、NEK11、PKD2、PERK及び変異型Tie2（R849W）並びにyeast CK1）のみであり、RAFキナーゼに対する選択性が示された。

BRAF以外のキナーゼに対するダブルフェニブの阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ (nM)
BRK	79
CaMKI	117
CK1	41
CRAF	770
EGFR (L861Q)	3511
EGFR (T790M,L858R)	5188
LIMK1	15
NEK11	20
PKC μ	131
PKD2	57
PTK5	368
SIK	27
Tie2 (R849W)	123
Yes	1633

BRK : Breast tumor kinase
 (protein tyrosine kinase 6)
 CaMKI : Calcium/calmodulin-
 dependent protein
 kinase I
 CK1 : Casein kinase 1
 EGFR : 上皮増殖因子受容体
 LIMK : LIM kinase
 PKC μ : Protein kinase C μ
 PKD2 : Protein kinase D2
 SIK : Salt-inducible kinase

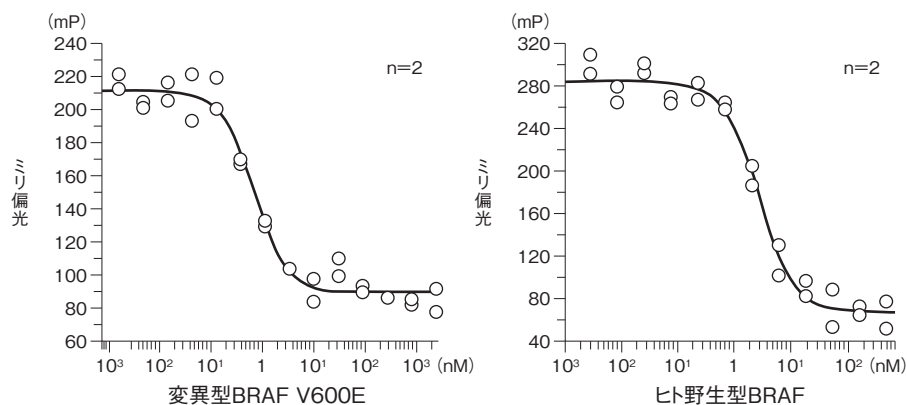
n=1、CK1はyeast由来、その他はヒトキナーゼ

方法：ダブルフェニブ0.3 μ Mの濃度で75%以上の阻害率を示した15種類中14種類のキナーゼに対して追加試験を実施してIC₅₀を算出した。

③ 野生型BRAF及び変異型BRAF (V600E) におけるRAF阻害様式の検討 (*in vitro*)²⁷⁾

ダブラフェニブは野生型BRAF及び変異型BRAF V600EのATP結合ポケットに結合するリガンドGSK369717Aの結合を濃度依存的に阻害した(それぞれ $IC_{50}=0.7$ 及び $2.7nM$)。RAFに対する阻害様式は、ATP結合ポケットにおけるATPとの競合的阻害であることが示唆された。

ヒト野生型又は変異型BRAF V600EへのGSK369717A結合に対するダブラフェニブの阻害作用



方法：精製したヒト野生型BRAF又は変異型BRAF V600Eにローダミンググリーン標識GSK369717A (BRAFのATP結合ポケットに結合するリガンド) 1nMを添加して15分間プレインキュベートした後、ダブラフェニブ (0.001~2000nM) を添加して更に120分間インキュベートした。蛍光分光装置を用いて種々の濃度のダブラフェニブ存在下での偏光度を測定し、RAFに対する阻害様式を検討した。

④各種組織由来のヒト腫瘍細胞株におけるERKリン酸化阻害作用 (*in vitro*)²⁸⁾

ダブラフェニブは由来組織にかかわらずBRAF V600E変異陽性のすべての細胞株においてERKリン酸化を強力に阻害したのに対し、野生型BRAFを有する細胞株においては、RAS変異の有無にかかわらず、ERKリン酸化阻害作用を示さなかった。

野生型又は変異型BRAFを有するヒト腫瘍由来細胞株におけるダブラフェニブのERKリン酸化阻害作用

腫瘍細胞株	由来組織	BRAF遺伝子	KRAS遺伝子	IC ₅₀ (nM)	n
A375P F11	皮膚	BRAF V600E	野生型	4	5
SK-MEL-28	皮膚	BRAF V600E	野生型	5	13
ES-2	卵巣	BRAF V600E	野生型	4	1
Colo205	結腸直腸	BRAF V600E	野生型	3	6
RKO	結腸直腸	BRAF V600E	野生型	<120	2
HCT116	結腸直腸	野生型	KRAS G13D	>3333	1
HepG2	肝臓	野生型	KRAS Q61L	>370 ^b	1
SK-MEL-2	皮膚	野生型	KRAS Q61R	>1111	1
HN5	頭頸部	野生型	野生型	>2500	2
HFF ^a	包皮	野生型	野生型	>3597	5
HeLa	子宮頸部	野生型	野生型	>10000	1
LNCaP	前立腺	野生型	野生型	>10000	1

a: ヒト正常包皮線維芽由来細胞株

b: ダブラフェニブ存在下で45分間インキュベートし、TGF- β を添加して更に60分間インキュベートした。

方法：野生型BRAFあるいは変異型BRAF（V600E変異陽性）又は野生型あるいは変異型RASのいずれかを有する各種組織由来のヒト腫瘍細胞株をダブラフェニブとともにインキュベートした後、in-cell Western、Meso-Scale Discovery technologyを利用した電気化学発光免疫測定法又はウエスタンブロット法によりリン酸化ERK量を測定した。

2) 悪性黒色腫に対する作用

① BRAF変異陽性 (V600E、V600K又はV600D) ヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (IC₅₀値) (*in vitro*)²⁹⁾

17種類のBRAF V600変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株について、ダブラフェニブ又はトラメチニブの単独、あるいはダブラフェニブ及びトラメチニブの併用 (モル濃度比10:1) による腫瘍増殖抑制作用を評価した。ダブラフェニブ単独では17株中14株 (BRAF V600E変異陽性細胞11株中9株、BRAF V600K変異陽性細胞5株中4株、及びBRAF V600D変異陽性細胞1株) が感受性を示した。ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれに対しても感受性を示すBRAF V600E、V600K又はV600D変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株をダブラフェニブ及びトラメチニブ存在下で培養したところ、14株中13株で併用効果が認められた。一方、両被験物質の単独処理に対して感受性を示さなかった2株では、併用処理しても増殖抑制作用に変化はみられなかった。

BRAF V600変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用

腫瘍細胞株	BRAF アミノ酸変異	IC ₅₀ (nM)			CI	EOHSA (ppt)	
		ダブラフェニブ	トラメチニブ	併用 [†]			
UACC-257	V600E	11±1	4.1±6.5	5±2	0.75±0.13	25.0±9.5	
SK-MEL-1		18±7	2.3±0.6	5±2	0.53±0.06	25.4±4.0	
COLO-829		26±11	4.3±1.4	9±2	0.66±0.16	24.5±4.5	
A101D		33±7	5.3±1.2	10±2	0.56±0.09	14.4±1.5	
SK-MEL-24		78±72	5.8±2.8	10±3	0.40±0.20	15.5±0.6	
SK-MEL-5		188±174	3.5±1.6	11±4	0.57±0.37	18.8±5.8	
SK-MEL-3		>10000	>1000	>10000	NA	NA	
A2058 ^a		>10000	>1000	>10000	NA	NA	
SK-MEL-28 ^b		10	1.4	4	0.76	24.3	
UACC-62		11±2	2.6±2.6	5±2	0.87±0.06	14.4±3.9	
A375P F11		49	6.3	16	0.65	14.1	
WW165		V600K	5	0.3	2	1.18	16.5
IGR-1 ^c			>10000	45.4	96	NA	10.2
YUMAC	7		0.5	2	0.91	29.6	
YULAC	17		0.8	4	0.90	29.6	
YUSIT1	13		0.7	3	0.83	22.2	
WM-115	V600D	41±6	6.4±4.1	14±4	0.64±0.03	13.7±4.1	

平均値±標準偏差 (n=4~8)

ただし、SK-MEL-28、WW165、IGR-1、YUMAC、YULAC及びYUSIT1細胞株 (n=2) 並びにA375P F11細胞株 (n≥2) については平均値を示す

†: ダブラフェニブ及びトラメチニブを10:1のモル濃度比で併用したときのダブラフェニブ成分のIC₅₀

NA: 単独処理時のIC₅₀が検討した濃度範囲外であったため、CIは算出できず

a: MEK1 P124S, RB1 Q93*変異陽性、b: CDK4 R24C変異陽性、c: MEK2 E66_K68del変異陽性

方法: BRAF V600変異陽性 (V600E、V600K又はV600D) の17種類のヒト悪性黒色腫由来細胞株にダブラフェニブ又はトラメチニブの単独、あるいはダブラフェニブ及びトラメチニブの併用 (モル濃度比10:1) 処理の条件下で72時間培養した。CellTiter Gloアッセイにより生細胞数を計測し、併用処理したときの細胞増殖抑制作用を単独処理した場合と比較した。

②BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株より単離した

ダブラフェニブ耐性細胞クローンに対する腫瘍増殖抑制作用 (IC₅₀値) (*in vitro*)³⁰⁾

ダブラフェニブに対する耐性を獲得したBRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来の細胞クローンをダブラフェニブ及びトラメチニブの併用下で培養したところ、検討したすべての耐性細胞クローンにおいて併用効果が認められた。

A375P F11細胞株より単離したダブラフェニブ耐性細胞クローンにおけるダブラフェニブ及びトラメチニブの併用効果

細胞株	獲得変異		IC ₅₀ (nM)			CI	EOHSA (ppt)
	NRAS	MEK1	ダブラフェニブ	トラメチニブ	併用 ^a		
A375P F11 (親細胞株) [#]	WT	WT	28±16	5±3	7±5	0.49±0.28	19±1
12R5-3	A146T	WT	>10000	107±46	252±70	NA	28±5
12R8-1	A146T	WT	>10000	62±31	266±136	NA	29±8
12R8-3	A146T	WT	>10000	82±30	178±182	NA	27±1
16R6-3	A146T	P387S	>10000	147±64	280±123	NA	36±9
16R5-5 [#]	Q61K	P387S	>10000	121±42	268±72	NA	36±3
16R6-2	Q61K	P387S	>10000	123±65	242±57	NA	28±8
16R6-4 [#]	Q61K A146T	P387S	>10000	>900	380±169	NA	>50
12R5-1	WT	K59del	>10000	>1000	392±149	NA	19±1
12R5-5 [#]	WT	K59del	>10000	>900	383±101	NA	46±12

平均値±標準偏差 (n≥3)

NA: 単独処理時のIC₅₀が検討した濃度範囲外であったため、CIは算出できず

a: ダブラフェニブ及びトラメチニブを10:1のモル濃度比で併用したときのダブラフェニブ成分のIC₅₀

#: シグナル伝達に及ぼす影響についても検討

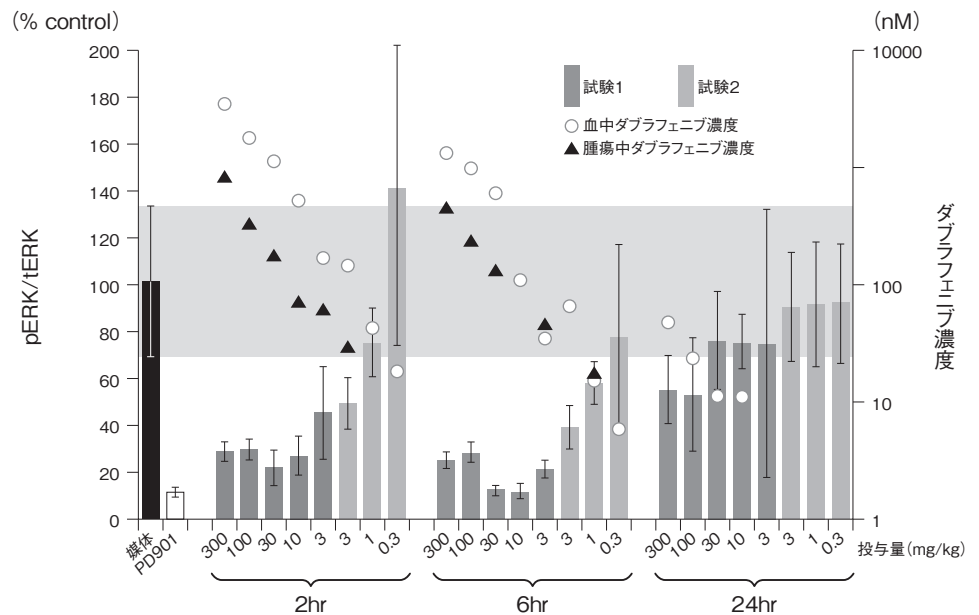
方法: ダブラフェニブ耐性細胞クローンの増殖に対するトラメチニブの単独及びダブラフェニブとの併用効果を検討するために、高濃度のダブラフェニブでの1週間以上の培養により耐性を獲得した9種類のサブクローンにダブラフェニブ又はトラメチニブの単独、あるいはダブラフェニブ及びトラメチニブの併用 (モル濃度比10:1) 処理の条件下で72時間培養し、増殖抑制作用のIC₅₀、CI及びEOHSAを算出し、A375P F11細胞株 (親細胞株) に対する作用と比較した。

③BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫異種移植モデルにおける腫瘍中ERKリン酸化阻害作用（マウス）³¹⁾

i) 単回投与試験

BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を移植したマウスにダブラフェニブを単回投与したところ、ダブラフェニブの血中濃度及び腫瘍中濃度は投与量に比例して増加した。ダブラフェニブの投与2時間後に、3mg/kgで約50%、30mg/kgでほぼ最大に達する用量依存的な媒体群における総ERK量（tERK）に対するリン酸化ERK（pERK）量の比（pERK/tERK）の低下作用が認められ、腫瘍中のERKリン酸化阻害作用を示した。投与6時間後には、1~30mg/kgでは2時間後よりも強いERKリン酸化阻害作用が認められた。投与24時間後では、いずれの投与量においても作用が減弱し、30mg/kg以下ではERKリン酸化阻害作用はほとんど消失した。腫瘍中ダブラフェニブ濃度と血中ダブラフェニブ濃度及びERKリン酸化阻害作用との間には関連性が認められ、約30~500nMの腫瘍中ダブラフェニブ濃度の範囲で濃度依存的なERKリン酸化阻害作用が示された。

A375P F11細胞株移植マウスにダブラフェニブを単回投与したときのERKリン酸化阻害作用



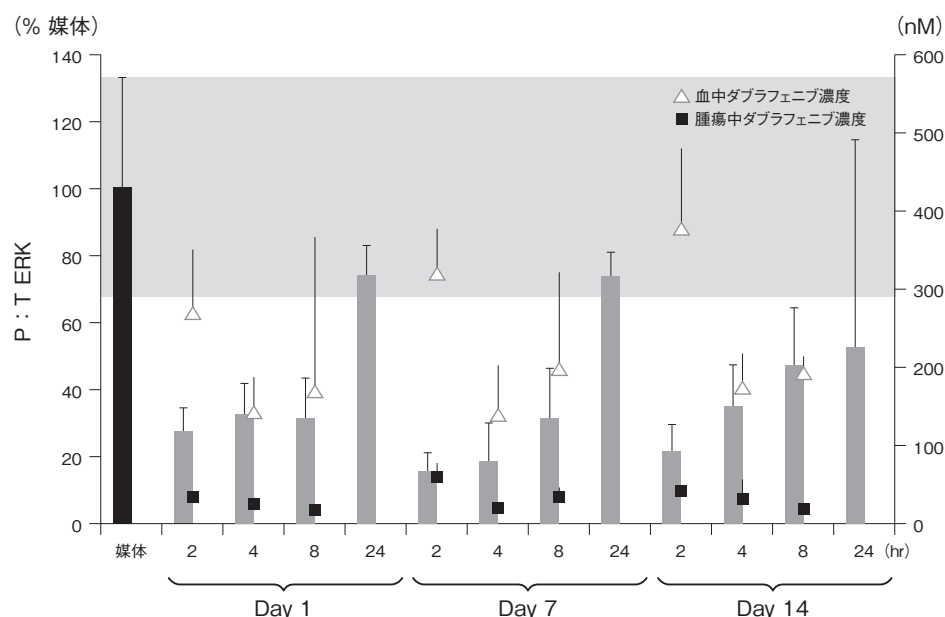
試験1：ダブラフェニブ 3~300mg/kgを投与 試験2：ダブラフェニブ 0.3~3mg/kgを投与
 2, 6, 24hr：それぞれ投与2, 6及び24時間後に測定した結果 媒体：0.5% HPMC-0.2% Tween 80溶液
 PD901（陽性対照）：MEK阻害剤PD0325901の10mg/kgを経口投与し、2時間後に腫瘍サンプルを採取してpERK量を測定
 平均値±標準偏差（n=7~8）、図の網掛け部分は、媒体群におけるばらつきの範囲を示している。

方法：BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を8~10週齢の雌CD-1ヌードマウスの皮下に移植し、約2~4週間後に腫瘍が定着して一定の大きさ（約150~200mm³）に増殖した時点で、ダブラフェニブ（試験1：3~300mg/kg、試験2：0.3~3mg/kg）を単回経口投与した。投与2, 6及び24時間後に血液及び腫瘍サンプルを採取し、血中及び腫瘍中ダブラフェニブ濃度並びに腫瘍中リン酸化ERK量をELISAキットを用いて測定した。ERKリン酸化に及ぼす影響は、媒体群における総ERK量（tERK）に対するリン酸化ERK（pERK）量の比（pERK/tERK）に対する相対値（%）で示した。

ii) 反復投与試験

BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を移植したマウスにダブラフェニブ3、10及び30mg/kg/日を1、7及び14日間反復経口投与したところ、各最終投与の2、4及び8時間後では腫瘍中のERKリン酸化が阻害され、24時間後ではその作用はほとんど消失した。投与1、7及び14日の同一時点間で血中及び腫瘍中ダブラフェニブ濃度は同程度で、各投与24時間後では血中及び腫瘍中でダブラフェニブは検出されなかった。また、3、10及び30mg/kg/日投与群において、血中ダブラフェニブの曝露量は投与量増加に伴い増加し、腫瘍中のERKリン酸化阻害作用も増大した。

A375P F11細胞株移植マウスにダブラフェニブ30mg/kg/日を反復経口投与したときのERKリン酸化阻害作用



媒体：0.5% HPMC-0.2% Tween 80溶液

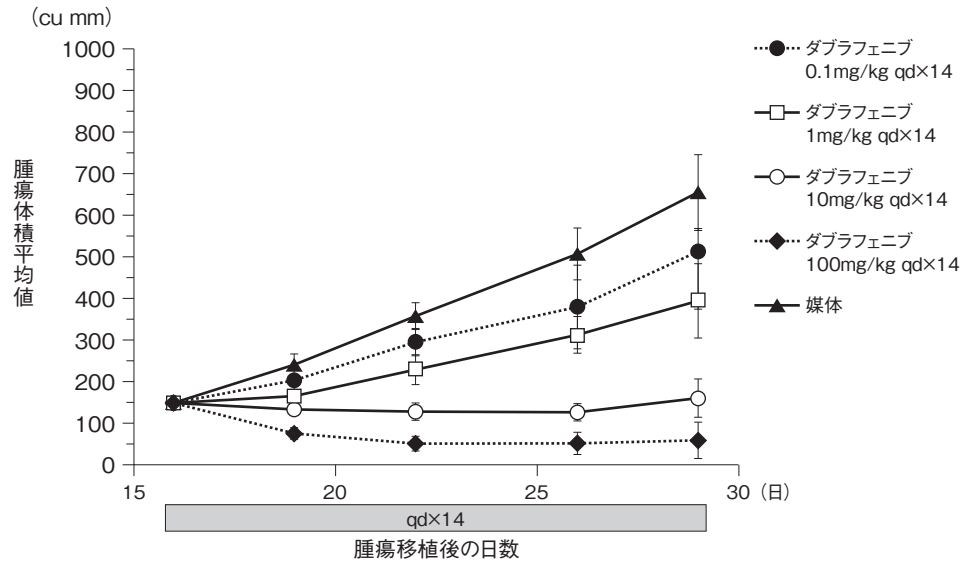
平均値±標準偏差 (n=7~8)、図の網掛け部分は、媒体群におけるばらつきの範囲を示している。

方法：BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を移植したマウスにダブラフェニブ3、10及び30mg/kg/日を1日1回14日間経口投与し、投与1、7及び14日の2、4、8及び24時間後に血液及び腫瘍サンプルを採取し、血中及び腫瘍中ダブラフェニブ濃度並びに腫瘍中ERKリン酸化レベルをELISAキットを用いて測定した。ERKリン酸化に及ぼす影響は、媒体群における総ERK量 (tERK) に対するリン酸化ERK (pERK) 量の比 (pERK/tERK) に対する相対値 (%) で示した。

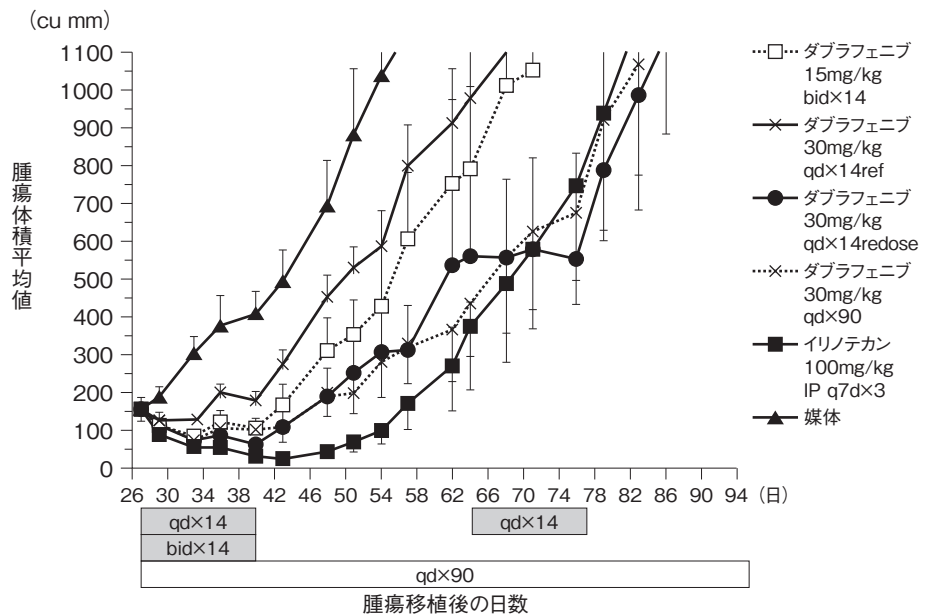
④ BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス)^{32, 33)}

BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を移植したマウスにダブラフェニブ0.1~100mg/kg/日を経口投与したところ、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用が認められた。30mg/kgを1日1回90日間経口投与した試験では、投与14日目に腫瘍の退縮がみられ (腫瘍増殖抑制率TGI>100%)、それ以後腫瘍は再び増殖した。

A375P F11細胞株移植マウスにおける腫瘍増殖曲線



媒体 : 0.5% HPMC-0.2% Tween 80溶液 平均値±標準誤差 (n=8)、qd : 1日1回



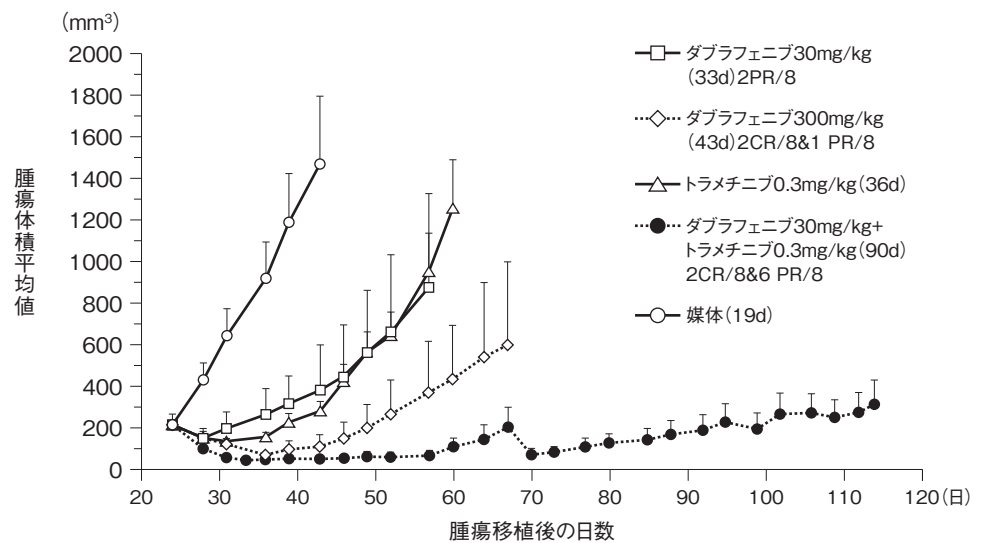
媒体 : 0.5% HPMC-0.2% Tween 80溶液 対照薬として、イリノテカンの100mg/kgを週1回計3回腹腔内投与した。平均値±標準誤差 (n=7~8)、bid : 1日2回

方法 : BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を8~11週齢の雌CD-1ヌードマウスの皮下に移植し、約2~4週間後に腫瘍が定着して一定の大きさ (約150~200mm³) に増殖した後、媒体又はダブラフェニブを経口投与した。腫瘍の長径及び短径を週に2回測定して腫瘍体積(長径×短径²×0.5)を算出した。

⑤BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用（マウス）²⁵⁾

BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、ダブラフェニブ及びトラメチニブを最大効果発現用量未満の用量で90日間併用投与したところ、腫瘍増殖抑制作用は各被験物質の単独投与と比較して増強され、長期間持続した。

A375P F11細胞株移植マウスにダブラフェニブ又はトラメチニブを最長90日間単独又は併用投与したときの腫瘍増殖曲線（試験の一部）



媒体：0.5% HPMC-0.2% Tween 80溶液

平均値±標準誤差 (n=8)

用量の後に記載されている括弧内の数字は、投与日数

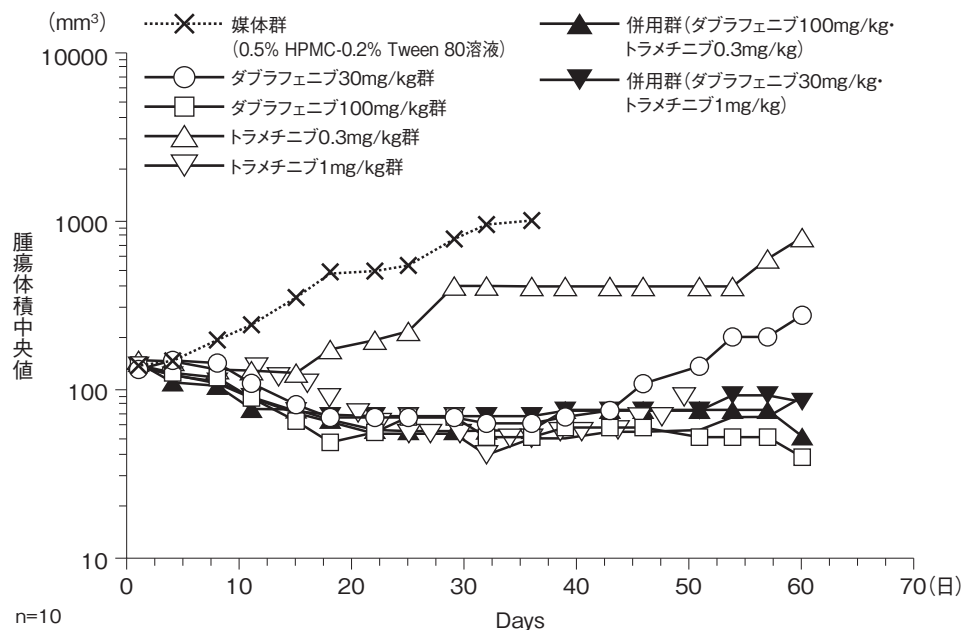
(平均腫瘍体積が1200mm³に達するか又は死亡がみられた場合、投与を中止した)

方法：A375P F11細胞株を9～10週齢の雌CD-1ヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が定着して一定の大きさ（約108～221mm³；各群の平均150～154mm³）に増殖した移植21日後に、ダブラフェニブ（10、30及び300mg/kg）、トラメチニブ（0.1、0.3mg/kg）の単独又は併用（ダブラフェニブ/トラメチニブ：10/0.1、10/0.3、30/0.1及び30/0.3mg/kg/日）を1日1回90日間経口投与し、投与期間中に腫瘍体積が1200mm³に達した場合はその時点で投与を終了した。週に2回、腫瘍の長径及び短径を測定して腫瘍体積を算出（長径×短径²×0.5）した。

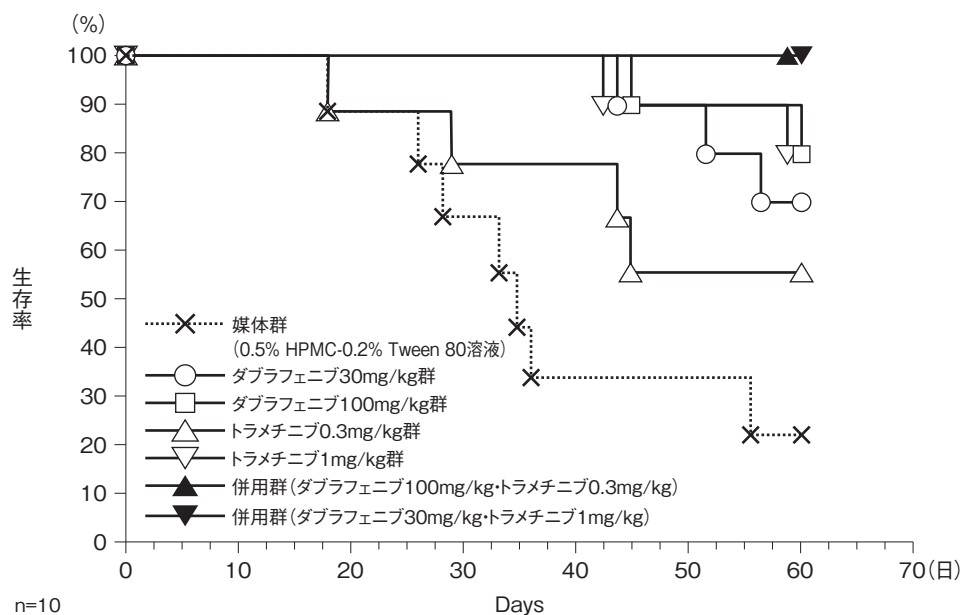
⑥BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス)³⁴⁾

媒体群では移植直後から持続的な腫瘍体積の増加がみられたのに対して、すべての薬剤投与群で腫瘍増殖は抑制された。トラメチニブ0.3mg/kg単独投与群では増殖抑制期間は短く、投与後16日目以降に腫瘍の再増殖が見られた。試験29日目に算出した腫瘍体積中央値 (MTV) 及び生存曲線に媒体群との有意差はみられなかった。ダブラフェニブ30mg/kg単独投与群では、投与約42日目以降に腫瘍の再増殖がみられたが、試験29日目に算出したMTVは媒体群と比較して有意に低く、生存曲線においても媒体群との間に有意差がみられた ($p < 0.05$ vs 媒体群 : log-rank検定)。ダブラフェニブ100mg/kg単独投与群及びトラメチニブ1mg/kg単独投与群では試験期間を通して腫瘍体積は増加せず、十分な腫瘍増殖抑制作用が認められるとともに、各単独投与群と媒体群の生存曲線の間に有意差がみられた ($p < 0.01$ vs 媒体群 : log-rank検定)。一方、併用群(ダブラフェニブ/トラメチニブ : 100/0.3及び30/1mg/kg/日)における腫瘍増殖抑制作用はダブラフェニブ100mg/kg単独投与群及びトラメチニブ1mg/kg単独投与群と同程度であったが、生存に関しては、各単独投与群では試験終了までに10例中2~5例が死亡したのに対し、いずれの併用投与群も試験終了時点まで全例が生存し、媒体群と各併用群の生存曲線の間に有意差がみられた ($p < 0.001$ vs 媒体群 : log-rank検定)。すべての薬剤投与群において、良好な忍容性が示された。

A375P F11細胞株移植マウスの腫瘍増殖に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの併用効果 (MTV)



A375P F11細胞株移植マウスの生存に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの併用効果



A375P F11細胞株移植マウスのMTVに及ぼす影響

被験物質	投与量 (mg/kg)	MTV (mm ³) (試験29日目に算出)
媒体	—	726
ダブラフェニブ	30	69*
	100	66*
トラメチニブ	0.3	405
	1	56**
ダブラフェニブ・トラメチニブ 併用	100/0.3	56**
	30/1	69**

n=9~10

媒体: 0.5% HPMC-0.2% Tween 80溶液

*: p < 0.01, **: p < 0.001 vs 媒体群 (Kruskal-Wallis Dunn's test)

方法: A375P F11細胞株を9~10週齢の雌CD-1ヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が定着して一定の大きさに増殖した (約108~221mm³; 各群の平均150~154mm³) 移植21日後に、ダブラフェニブ (30及び100mg/kg)、トラメチニブ (0.3及び1mg/kg) の単独又は両被験物質 (ダブラフェニブ/トラメチニブ: 100/0.3及び30/1mg/kg/日) を1日1回60日間経口投与し、投与期間中に腫瘍体積が1000mm³に達した場合はその時点で投与を終了した。週に2回、腫瘍の長径及び短径を測定して腫瘍体積を算出 (長径×短径²×0.5) し、試験29日目の腫瘍体積からMTVを算出した。また、試験終了時に生存率及びMTVを算出した。試験29日目のMTV及び生存曲線について、媒体群との間で統計解析を行った (それぞれKruskal-Wallis Dunn's test及びlog-rank検定)。

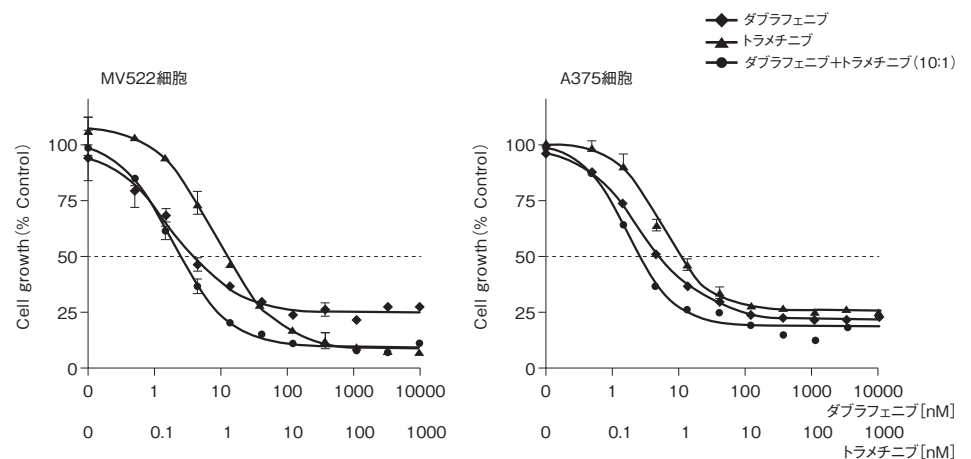
3) 非小細胞肺癌に対する作用

① *BRAF* V600E遺伝子変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (IC₅₀値) (*in vitro*)³⁵⁾

BRAF V600E遺伝子変異を有する腫瘍細胞に対するダブラフェニブの抗腫瘍効果を *BRAF* V600E遺伝子変異陽性のヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株及び *BRAF* V600E遺伝子変異陽性悪性黒色腫由来A375細胞株、*BRAF* G469A遺伝子変異陽性非小細胞肺癌由来細胞株 (NCI-H1395、NCI-H1755細胞株) を用いて *in vitro* で検討したところ、MV522細胞株、A375細胞株に対して増殖抑制作用を示し、そのIC₅₀はそれぞれ4.3nM、5.8nMであった。一方、NCI-H1395細胞株、NCI-H1755細胞株に対してはいずれも増殖抑制作用を示さなかった (IC₅₀はそれぞれ>1,000nM、>10,000nM)。ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用 (モル濃度比10:1) では、MV522細胞株に対して単独より強い増殖抑制作用を示し、そのIC₅₀はダブラフェニブとして2.3nM、トラメチニブとして0.2nMであった。コンビネーションインデックス (CI) 法*を用いてダブラフェニブ及びトラメチニブ併用時の細胞増殖抑制作用をそれぞれの単独処理時と比較評価したところ、ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用によるCIはIC₅₀、IC₇₀でそれぞれ0.89、0.42であり、相加的又は相乗的な効果を示した。また、A375細胞株に対しても同程度の増殖抑制作用を示し、そのIC₅₀はそれぞれダブラフェニブとして2.7nM及びトラメチニブとして0.3nM、ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用によるCIはIC₅₀、IC₇₀でそれぞれ0.84、0.35であった。

*CI<0.9 (相乗効果)、0.9~1.1 (相加効果) 及びCI>1.1 (拮抗作用) と定義した。

BRAF V600E遺伝子変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株及びヒト悪性黒色腫由来A375細胞株に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの増殖抑制作用 (併用効果)

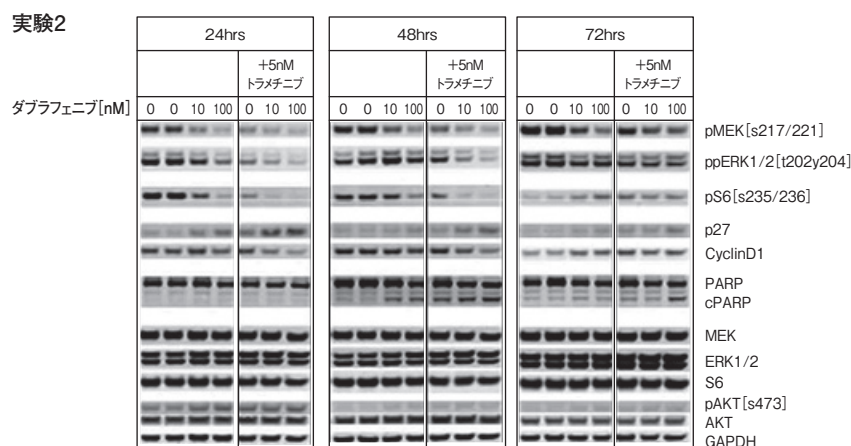
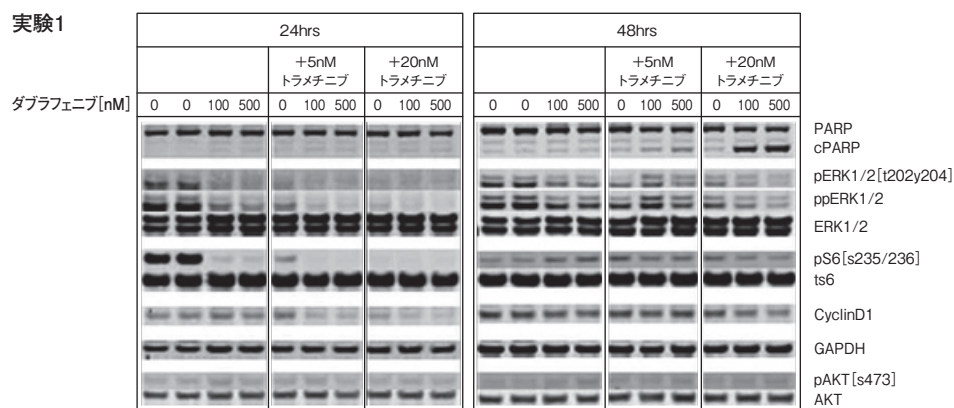


方法：MV522細胞株及びA375細胞株をダブラフェニブ及びトラメチニブ存在下で72時間培養後、CellTiterGloアッセイにより生細胞数を計測し、増殖抑制作用のIC₅₀及びIC₇₀を算出した。点線は溶媒 (DMSO) 対照群の50%細胞数を示す。図は代表的なデータの一例を示す。

② *BRAF* V600E 遺伝子変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来 MV522 細胞株における MAPK 経路分子および PI3K 経路分子発現に及ぼす影響³⁵⁾

ダブラフェニブは MV522 細胞株及び A375 細胞株に対して、MAPK 経路の MEK 及び ERK、その下流に位置する S6 のリン酸化を濃度依存的に抑制した。また、アポトーシスの指標である切断型 PARP が誘導され、その作用は併用でより顕著であった。さらに、MV522 細胞株に対してはダブラフェニブ及びトラメチニブの併用において、A375 細胞株に対してはダブラフェニブ及びトラメチニブの単独又は併用において細胞周期抑制因子 p27 の発現が亢進し、細胞周期促進因子サイクリン D1 の発現が低下した。一方で、単独、併用のいずれにおいても PI3K シグナル経路の下流に位置する AKT のリン酸化レベルにほとんど影響はみられなかった。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌由来 MV522 細胞株におけるダブラフェニブ及びトラメチニブの MAPK 経路分子又は PI3K 経路分子発現に及ぼす影響



方法

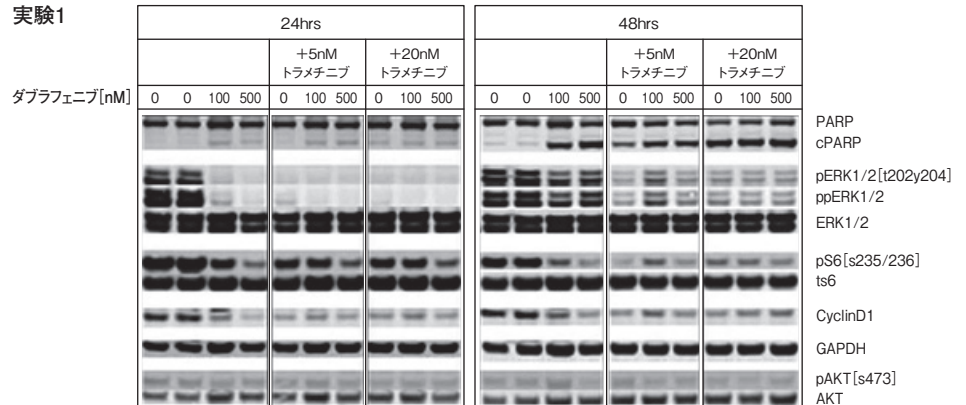
実験1：ダブラフェニブ（0、100又は500nM）及びトラメチニブ（5又は20nM）の単独及び併用下で MV522 細胞株を 24、48 時間培養した。

実験2：ダブラフェニブ（0、10又は100nM）及びトラメチニブ（5nM）の単独及び併用下で MV522 細胞株を 24、48、72 時間培養した。

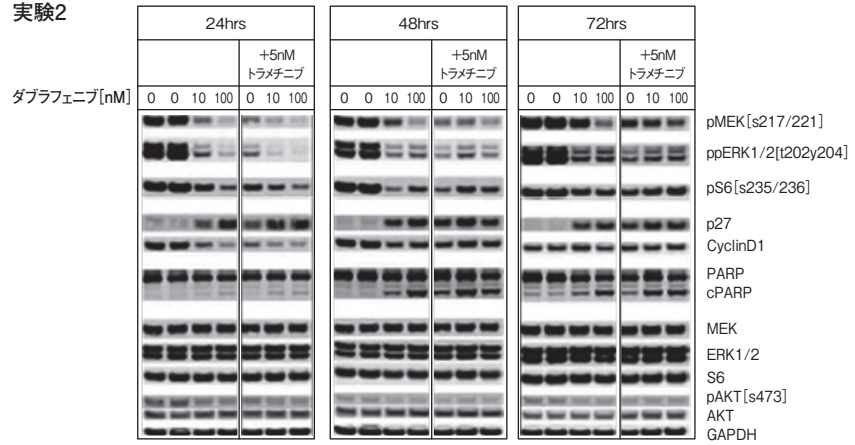
ウエスタンブロット法により各分子のタンパクレベルを測定した。

BRAF V600E遺伝子変異陽性悪性黒色腫由来A375細胞株におけるダブラフェニブ及びトラメチニブのMAPK経路分子又はPI3K経路分子発現に及ぼす影響

実験1



実験2



方法

実験1：ダブラフェニブ（0、100又は500nM）及びトラメチニブ（5又は20nM）の単独及び併用下でA375細胞株を24、48時間培養した。

実験2：ダブラフェニブ（0、10又は100nM）及びトラメチニブ（5nM）の単独及び併用下でA375細胞株を24、48、72時間培養した。

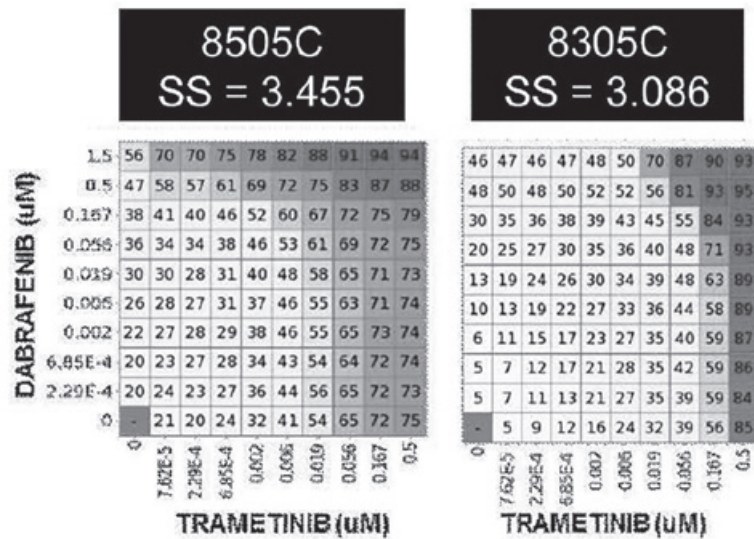
ウエスタンブロット法により各分子のタンパクレベルを測定した。

4) 固形腫瘍に対する作用

① BRAF V600E遺伝子変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株に対する抗腫瘍効果 (in vitro)³⁶⁾

BRAF V600E遺伝子変異を有するヒト甲状腺未分化癌由来8505C及び8305C細胞株を用いて抗腫瘍効果を検討したところ、ダブラフェニブ及びトラメチニブはいずれも単独で8505C及び8305C細胞株に対して増殖抑制作用を示した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用時にはより強い増殖抑制作用が認められた。

BRAF V600E遺伝子変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来8505C及び8305C細胞株に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの増殖抑制作用（併用効果）

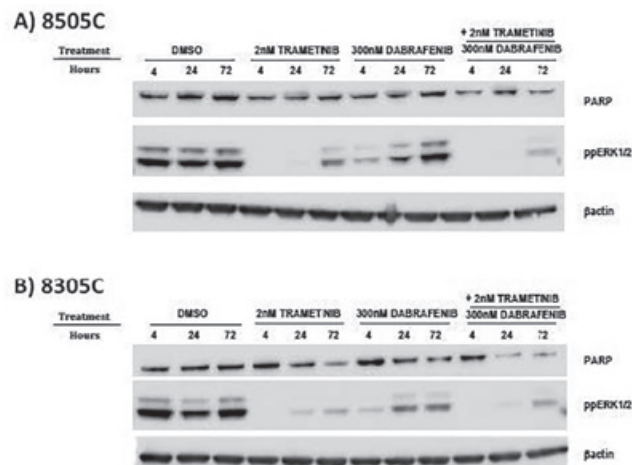


方法：8505C及び8305C細胞株に各濃度のダブラフェニブ及びトラメチニブを添加し、添加直後（Day 0）及び144時間培養後に、CellTiter-Glo アッセイにより生細胞数を計測した。Day 0での生細胞数との比較で調整後、溶媒（DMSO）群を比較対照とした。

② *BRAF* V600E遺伝子変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株におけるMAPK経路分子発現及びアポトーシスに及ぼす影響 (*in vitro*)³⁶⁾

ダブラフェニブ及びトラメチニブは、いずれも単独で8505C及び8305C細胞株に対して、MAPK経路のERKのリン酸化を抑制した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用時には、より持続的なリン酸化抑制作用が認められた。特に8305C細胞株に対しては、併用によりアポトーシス誘導の指標である完全長PARPの減少がみられた。

BRAF V600E遺伝子変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来8505C及び8305C細胞株に対するダブラフェニブ及びトラメチニブのMAPK経路分子発現及びアポトーシスに及ぼす影響



方法：ダブラフェニブ（300nM）及びトラメチニブ（2nM）の単独及び併用において8505C及び8305C細胞株を4、24、72時間培養した。ウエスタンブロット法によりリン酸化ERK及びPARPのタンパクレベルを測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI-2. (2) 2) ③ *BRAF* V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫異種移植モデルにおける腫瘍中ERKリン酸化阻害作用（マウス）」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

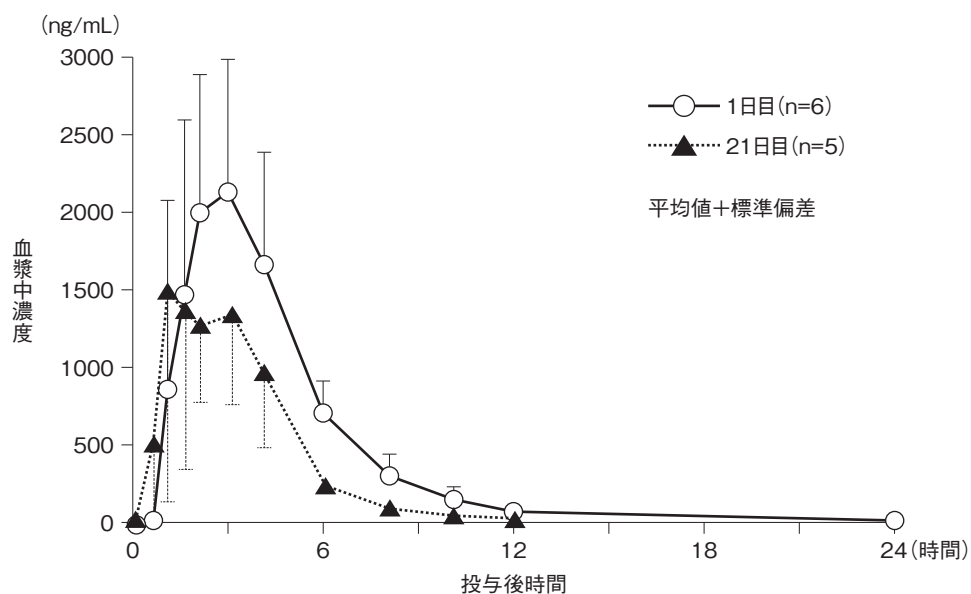
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単剤試験

① BRF116056試験³⁷⁾

日本人固形癌患者12例にダブラフェニブ75～150mg（ヒプロメロースカプセル）を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中ダブラフェニブ濃度は投与1.0～4.0時間後に最大となった。その後、血漿中ダブラフェニブ濃度は、二相性を示して低下し、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は約5～15時間であった。Cmax及びAUC_{0-12h}は75mg群と100mg群の間では投与量増加に伴い増加したが、100mg群と150mg群は同程度であった。反復投与後の血漿中ダブラフェニブのAUC_{0-12h}は単回投与時と比べて約40%減少し、ダブラフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。血漿中ダブラフェニブ濃度は、投与開始後21日目までには定常状態に達すると考えられた。

日本人固形癌患者にダブラフェニブ150mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブ濃度推移



注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

日本人固形癌患者にダブラフェニブ75～150mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数 (n)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 日 目	75	3	1390 (29.9)	3.98 (3.00-4.02)	4630 (35.6)	15.2 (2140.1)
	100	3	3810 (32.2)	1.00 (0.93-1.95)	11400 (42.9)	13.1 (55.4)
	150	6	2410 (40.1)	2.47 (0.98-4.00)	9240 (29.3)	5.07 (47.0) ^a
21 日 目	75	3	1430 (75.5)	3.00 (1.53-4.03)	2850 (41.5)	—
	100	3	2900 (22.1)	0.98 (0.93-2.00)	6020 (17.3)	—
	150	5	2080 (37.0)	1.47 (1.00-2.98)	5900 (33.3)	—

幾何平均値（変動係数%）、Tmaxは中央値（範囲）

a: n=5

②BRF113683試験（外国人のデータ）¹³⁾

海外のBRAF V600E変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者にダブラフェニブ150mgを1日2回、反復投与し6週目に経時的採血により薬物動態パラメータを算出したところ、血漿中ダブラフェニブ濃度は1.9時間後に最大となり、AUC_{0-12h}及びCmaxの幾何平均値(%CV)は、それぞれ4341ng·hr/mL(38%)及び1478ng/mL(37%)であった。

外国人悪性黒色腫患者にダブラフェニブ150mgを反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数 (n)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)
150	17	1478 (37)	1.93 (0.92-6.00)	4341 (38)

幾何平均値（変動係数%）、Tmaxは中央値（範囲）

19例中2例は6週目に1日量200mgが投与されたため要約統計量より除外した。

注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

2) 併用試験

① 国内第 I / II 相臨床試験 (MEK116885 試験)⁷⁾

ダブラフェニブ150mgとトラメチニブ2mgの併用投与において、ダブラフェニブは経口投与後に速やかに吸収され、血漿中ダブラフェニブのTmax (中央値) は単回及び21日間1日2回反復投与後ともに約2時間であった。反復投与時の血漿中ダブラフェニブのAUC_{0-12h}は単回投与時よりも減少したことから、ダブラフェニブは自己代謝酵素を誘導する可能性が示唆された。血漿中のダブラフェニブのトラフ濃度は3週までに定常状態に達すると考えられた。

日本人固形癌患者にダブラフェニブ150mg1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回を単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

日	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	6	2497 (69.7)	2.4 (1.4, 3.9)	11415 (41.3)	13486 (36.9)	4.9 (45.2)
21	6	3431 (12.0)	1.7 (1.0, 2.0)	10138 (33.1)	—	—

Tmaxは中央値 (範囲)、それ以外は幾何平均値 (変動係数%) を表示 (n=1の場合は個別値)

②海外第I/II相臨床試験 (BRF113220試験、外国人のデータ)³⁸⁾

BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者110例にダブラフェニブ75~150mg1日2回単剤又はダブラフェニブ75~150mg1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回を反復投与した。

ダブラフェニブ150mgBID反復投与後のダブラフェニブのAUC_{tau} (投与間隔である12時間までのAUC) は初回投与時よりも低下し、AUC_{tau}の21日目/1日目比はダブラフェニブ単剤投与及びトラメチニブ2mg併用投与で各々0.65及び0.73であった。

ダブラフェニブ単剤もしくはダブラフェニブとトラメチニブを併用投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

ダブラフェニブ用量		75mg1日2回	75mg1日2回	150mg1日2回	150mg1日2回
トラメチニブ用量		—	2mg1日1回	—	2mg1日1回
1日目	n	15	15	14	15
	T _{max} (hr)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-6.00)	1.50 (1.00-10.0)
	C _{max} (ng/mL)	1117(37.5)	1277(63.7)	1669(92.7)	2289(68.8)
	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	3593(33.0)	4618(51.8)	6507(78.1) ^a	7331(61.6)
	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	3982(32.0) ^b	5321(41.1) ^a	7291(76.9) ^a	8152(62.2) ^b
	T _{1/2} (hr)	3.8(23.3) ^b	3.9(21.0) ^a	4.1(19.9) ^a	3.6(36.4) ^b
21日目	n	14	14	11	12
	T _{max} (hr)	1.50 (1.00-2.00)	1.75 (1.00-3.00)	1.55 (0.98-3.00)	1.50 (1.00-3.00)
	C _{max} (ng/mL)	1050(47.0)	1217(57.2)	1746(40.5)	2052(56.0)
	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	3020(42.2)	3434(45.1)	4663(44.2)	5886(40.0)
	C _{trough} (ng/mL)	28.0(175)	63.3(149)	77.4(215)	72.1(106)
21日目/ 1日目比	AUC _{tau}	0.85(38.6)	0.71(34.6)	0.65(79.5)	0.73(42.7)

幾何平均値 (変動係数%)、T_{max}は中央値 (範囲)

a : n=13

b : n=14

③海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験、外国人のデータ）¹⁰⁾

BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者にダブラフェニブを単剤もしくはダブラフェニブとトラメチニブを併用投与した。ダブラフェニブは150mgを1日2回、トラメチニブは2mgを1日1回反復投与した。併用療法群には211例、単剤療法群には212例の被験者が組み入れられ、薬物動態解析対象集団は併用療法群では203例、単剤療法群で194例であった。

ダブラフェニブ及びその各代謝物の濃度は、単剤療法群と併用療法群でおおむね同程度であり、トラメチニブはダブラフェニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。血漿中ダブラフェニブの投与前濃度の中央値は29.9～44.7ng/mLであり、投与後1～3時間及び4～6時間では濃度が高かった。

悪性黒色腫患者にダブラフェニブ150mg1日2回を単剤もしくはトラメチニブ2mg1日1回を併用で反復投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

来院時期	採血時	ダブラフェニブ／トラメチニブ 併用療法群	ダブラフェニブ 単剤療法群
8週	0時間(投与前)	33.8[176]	22.9[170]
8週	1～3時間	1195.0[176]	1275.0[176]
8週	4～6時間	375.0[173]	390.0[171]
16週	投与前 ^a	44.7[179]	40.2[162]
24週	投与前 ^a	39.4[157]	33.3[130]

a: 一部の検体は投与後の採血データは中央値 (ng/mL) [n]

④国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）¹⁵⁾

BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者において、ダブラフェニブ150mgを1日2回とトラメチニブ2mgを1日1回併用投与した場合の血漿中濃度を測定した。

投与開始後1、3、6、9及び12ヵ月のダブラフェニブの投与前濃度の中央値は、22.9～104ng/mLであった。

悪性黒色腫の術後患者にダブラフェニブ150mg1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回を併用で反復経口投与したときのダブラフェニブの血漿中濃度

投与開始後時点	時間	例数(n)	濃度(ng/mL) ^{a)}
1ヵ月	投与前	3	74.0(60.8-1310)
3ヵ月	投与前	2	104(75.9-132)
6ヵ月	投与前	5	22.9(8.84-154)
9ヵ月	投与前	7	60.7(15.5-314)
12ヵ月	投与前	11	76.3(5.18-611)

a) 中央値 (最小値-最大値)

⑤国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2201試験)¹⁷⁻¹⁹⁾

BRAF V600E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患者において、ダブラフェニブ150mgを1日2回とトラメチニブ2mgを1日1回併用投与（コホートB：組み入れ例数59例、日本人1例含む）したときの血漿中濃度を、ダブラフェニブ150mgを1日2回投与（コホートA：組み入れ例数84例、日本人2例含む）したときの血漿中濃度と比較した。

ダブラフェニブ150mg1日2回投与時のダブラフェニブの血漿中濃度の中央値（最小値-最大値）は、コホートB及びコホートAにおいて、3週時の投与前で70.2（15-3340）ng/mL及び40.4（7-230）ng/mL、投与後1～3時間で1640.0（412-4140）ng/mL及び2038.3（16-4433）ng/mLであり、コホートB及びAにおける濃度範囲は同程度であった。

非小細胞肺癌患者にダブラフェニブ150mgを1日2回反復経口投与したときのダブラフェニブの血漿中濃度 (ng/mL)

時点	時間	ダブラフェニブ+トラメチニブ (コホートB)		ダブラフェニブ (コホートA)	
		中央値(n)	最小値-最大値	中央値(n)	最小値-最大値
3週	投与前	70.2(19)	15-3340	40.4(20)	7-230
	投与後1～3時間	1640.0(37)	412-4140	2038.3(63)	16-4433
6週	投与前	46.3(3)	33-217	64.4(34)	12-1506
	投与後	936.0(25)	55-3200	336.6(14)	18-1707
12週	投与前	115.3(2)	61-170	45.4(19)	16-177
	投与後	518.0(27)	128-2700	254.6(12)	8-2128
18週	投与前	83.5(3)	61-87	42.5(16)	7-205
	投与後	546.0(27)	10-2980	149.6(11)	17-1787

注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)
- BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3.用法及び用量」を参照すること。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

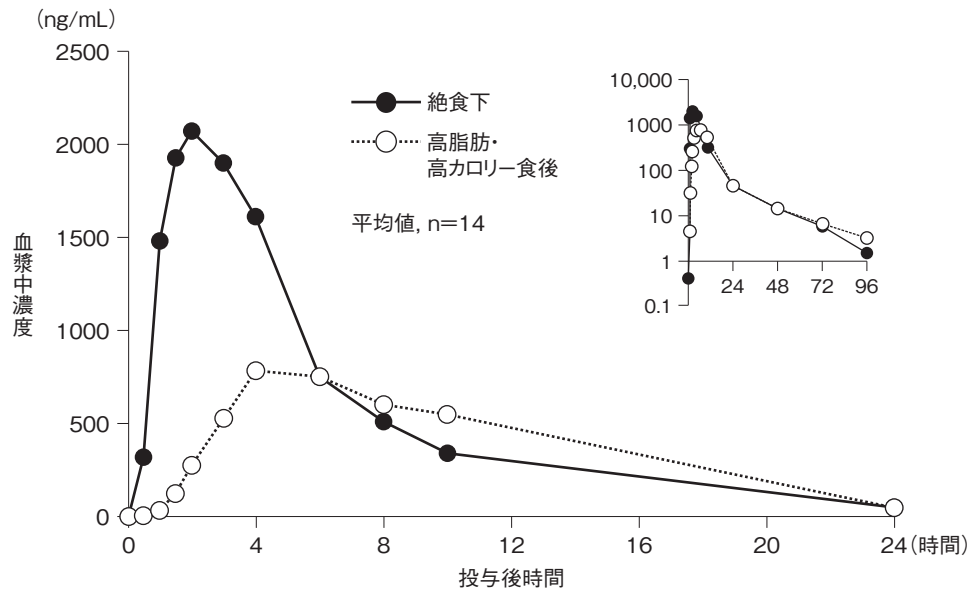
1) 食事の影響

〈カプセル〉

BRF113468試験 (外国人のデータ)³⁹⁾

外国人固形癌患者14例にダブラフェニブ150mgを高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時、AUC及びCmaxは絶食下に比べてそれぞれ約31及び51%低下した。また、食後のTmax（6時間）は絶食下（2時間）に比べて遅延した。

外国人固形癌患者にダブラフェニブ150mgを絶食下または高脂肪・高カロリー食摂食後に単回投与したときの血漿中ダブラフェニブ濃度推移



外国人固形癌患者にダブラフェニブ150mgを絶食下または高脂肪・高カロリー食摂食後に単回投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	絶食下	高脂肪・高カロリー食後	比率 (90%CI)
Cmax (ng/mL)	2160(56)	1066(50)	0.49 (0.35-0.69)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	11842(49)	8329(41)	0.70 (0.58-0.85)
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	12120(49)*	8474(43)*	0.69 (0.57-0.85)
Tmax (hr)	2.0(1.0-4.0)	6.0(2.0-10.0)	3.65 (2.39-5.01)
T _{1/2} (hr)	8.4(113)*	10.6(104)*	—

幾何平均値 (% CV)、Tmaxは中央値 (範囲) n=14、*n=13
比率は高脂肪・高カロリー食摂食後/絶食下、Tmaxは中央値の差

2) 併用薬の影響

併用により影響を及ぼす薬剤については「Ⅷ-7. 相互作用」の項を参照すること。

①トラメチニブ (外国人のデータ)³⁹⁾

外国人固形癌患者17例にトラメチニブ2mgの1日1回反復経口投与とダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与を併用した時、血漿中ダブラフェニブのCmax及びAUCは、ダブラフェニブ単独投与時に比べて、それぞれ約16%及び23%増加した。

②ラベプラゾール (プロトンポンプ阻害剤、外国人のデータ)⁴⁰⁾

外国人固形癌患者17例にラベプラゾール40mgの1日1回反復経口投与とダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与を併用したとき、ダブラフェニブ単独投与時に比べて血漿中ダブラフェニブのCmaxは12%減少し、AUC_{tau}は3%増加した。Tmax、CL_{ss}/F、C_{tau} (投与間隔終了時の投与前トラフ値) 及びダブラフェニブと代謝物のAUC_{tau}比はダブラフェニブ単独投与時とダブラフェニブとラベプラゾールの併用投与時とで類似していた。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法	ノンコンパートメントモデル (台形法)
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	日本人固形癌患者12例にダブラフェニブ75~150mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中ダブラフェニブの消失速度定数は0.0456~0.137 1/hrであった ³⁷⁾ 。
(4) クリアランス	BRF113479試験 (外国人のデータ)⁴¹⁾ 外国人固形癌患者4例に ^[14C] ダブラフェニブ50 μ gを単回静脈内投与したときの血漿クリアランスは12.0L/hrであった。
(5) 分布容積	BRF113479試験 (外国人のデータ)⁴¹⁾ 外国人固形癌患者4例に ^[14C] ダブラフェニブ50 μ gを単回静脈内投与したときの分布容積は45.5Lであった。
(6) その他	特になし

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法	1次吸収及び吸収のラグタイムを伴う2-コンパートメントモデル
(2) パラメータ変動要因	1) 成人悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験の併合解析 (外国人のデータ)⁴²⁾ 外国人固形癌患者595例 [ダブラフェニブ単剤の第I相臨床試験 (BRF112680試験)、第II相及び第III相臨床試験 (BRF113710、BRF113929 及びBRF113683試験)] の血漿中濃度データ (n=3787) を用いて母集団薬物動態解析を実施した。 ・ 体重及び性別 女性患者のダブラフェニブの経口クリアランス (CL/F) は男性患者よりも9%低かった。また、体重はダブラフェニブのCL/Fに影響を及ぼすものの、体重が低値 (50kg) 又は高値 (140kg) の患者における薬物動態パラメータ (C _{max} 、AUC _{0-12h} 及びC _{tau}) を予測した結果、いずれも体重80kgの典型的な患者の \pm 20%以内であった。このことから、体重及び性別がダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた。 ・ 年齢 年齢を65歳未満 (n=468)、65歳以上かつ75歳未満 (n=95) 及び75歳以上 (n=32) の3群に層別化して母集団薬物動態を検討したところ、ダブラフェニブの曝露量に年齢は有意な影響を及ぼさず、CL/Fの群間差 (65歳未満の群との比較) は5%未満であった。このことから、年齢がダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた。 ・ 肝機能障害及び腎機能障害 軽度及び中等度の腎機能低下、軽度の肝機能低下はダブラフェニブのCL/F及び血漿中代謝物濃度に影響を及ぼさなかった。

2) 小児悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験の併合解析 (日本人、外国人のデータ)

成人患者の母集団薬物動態モデルを基に、小児を対象としたA2102試験、X2101試験、G2201試験の3試験でダブラフェニブ (単剤又はトラメチニブとの併用) が投与された18歳未満の小児患者計243例から得られた血漿中薬物濃度データ (n=2185) を用い、小児の母集団薬物動態解析を実施した。

その結果、体重が臨床的に重要で統計学的に有意な共変量であり、年齢は临床上及び統計上有意な共変量ではなくダブラフェニブの曝露量に影響しないと判明した。性別は、成人患者の母集団薬物動態解析においてダブラフェニブの曝露量に影響を及ぼし、小児患者の母集団薬物動態解析においても女性小児患者では男性に比べクリアランスがわずかに低下する傾向が観察された。しかし、成人患者における解析と同様、性別がダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響は臨床的には重要ではないと考えられた。

また、ダブラフェニブの製剤 (カプセル、分散錠) は薬物動態に有意な影響を与える共変量とならなかった。

A2102試験、X2101試験及びG2201試験の各試験では体重及び年齢の2つの区分を用いて用法・用量を定めていたが、小児の母集団薬物動態解析より体重のみに基づいて小児における用法・用量を設定することとした。

VII-4. 吸収

絶対的バイオアベイラビリティ

〈カプセル〉

BRF113479試験 (外国人のデータ)⁴¹⁾

外国人固形癌患者4例のマイクロドーズ試験で、ダブラフェニブ150mgを単回経口投与した時の、^[14C]ダブラフェニブ50 μ gの単回静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは94.5%であった。

〈小児用分散錠〉

小児用分散錠について絶対的バイオアベイラビリティを評価する試験は実施していない。分散錠の既承認製剤 (カプセル) に対する相対的バイオアベイラビリティ (分散錠でAUCinfが20.0%減少) を考慮すると、分散錠の絶対的バイオアベイラビリティは76%と推定された。

吸収部位、吸収率、腸管循環：該当資料なし

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ

正常な血液脳関門の通過については、ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィ試験及び $[^{18}\text{F}]$ ダブラフェニブの1.6mg/kgを単回静脈内投与後のブタ脳のPET画像から、ダブラフェニブは脳内へ移行しないことが示された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ

雌雄の有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ ダブラフェニブ10mg/kgを単回経口投与したときの組織内濃度を検討した。雄では薬物関連物質は広く組織に分布したが、消化管粘膜（最高173.563 $\mu\text{g eq./g}$ ）及び肝臓（最高12.872 $\mu\text{g eq./g}$ ）を除き組織内濃度が2 $\mu\text{g eq./g}$ を超える組織はなく、肝臓、腎臓、褐色脂肪及び腸管を除き概して組織内濃度は血液中よりも低かった。薬物関連物質はほとんどの組織で投与4時間後に最も高く、その後メラニン含有組織（ぶどう膜、髄膜及び有色部皮膚）を含む多くの組織では投与24時間後までに定量下限（0.040 $\mu\text{g eq./g}$ ）未満となり、投与35日後までにはすべての組織で定量下限未満となった。また、脳内濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満であった。雌での組織内分布もおおむね雄と同様であり、明らかな性差はみられなかった。

<参考>動物データ

雌のA375P F11細胞株移植マウスにダブラフェニブ30mg/kg/日を5日間反復経口投与したときの腫瘍中のダブラフェニブ及び代謝物について濃度及び腫瘍への移行をそれぞれ検討した。腫瘍中に未変化体、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体が確認され、 AUC_{0-t} はそれぞれ1250、7180、221及び3370 $\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

<参考>動物データ

雌の担癌CD-1マウスにダブラフェニブ30mg/kg/日を22日間経口投与したときのダブラフェニブ及び代謝物（カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体）の組織内分布について、LC-MS（定量的）及びMALDI-IMS（半定量的）を用いて検討した。LC-MSの結果から、検討したすべての組織において、組織中の最高薬物濃度（ C_{max} ）はカルボン酸体が最も高かった。ダブラフェニブ及び代謝物の腫瘍組織中 C_{max} は、血漿中に比べて0.3～1.8倍であった。肝臓及び腎臓では、ダブラフェニブ及び代謝物のいずれも高濃度で存在していた。一方、肺や脳では、ダブラフェニブ、カルボン酸体及び脱メチル体は低濃度であり、水酸化体は定量できなかった。脳内において、ダブラフェニブ、カルボン酸体及び脱メチル体が検出されたが、これは脳組織内に残存した血液の影響と考えられた。

MALDI-IMSの結果については、カルボン酸体を除き、LC-MSと同様の結果が得られた。腎臓において、カルボン酸体（測定過程の中で脱カルボキシル化が生じるため測定したのは脱メチル体）は主に皮髄境界部に、ダブラフェニブ及び水酸化体は主に皮質に局在していた。

(6) 血漿蛋白結合率

*In vitro*のデータ⁴³⁾

ダブラフェニブのヒト血漿蛋白結合率は99.7%であった。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

主として肝臓

2) 代謝経路

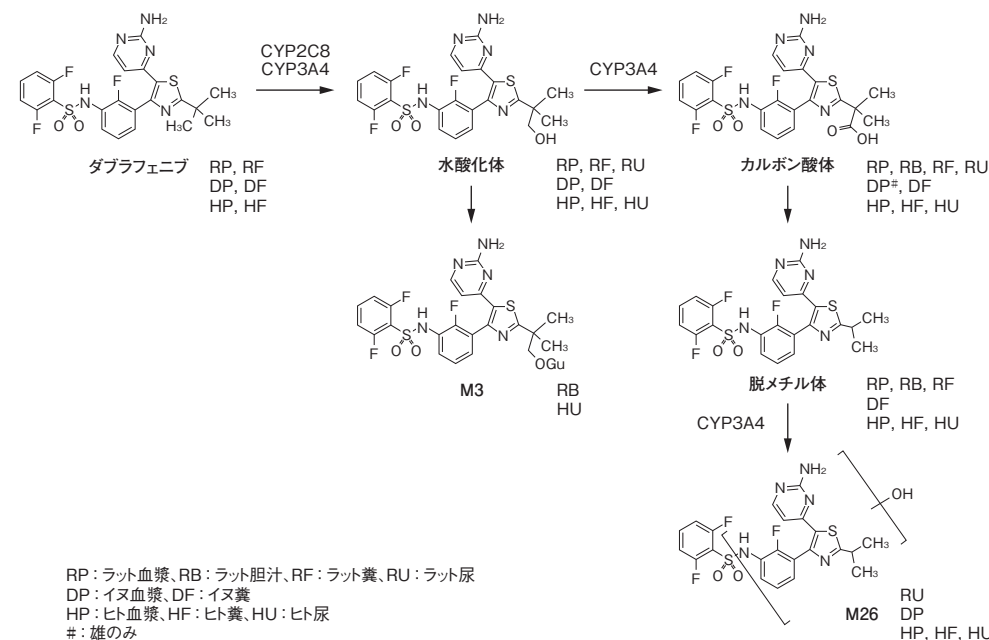
① BRF113771試験 (*in vitro*)⁴⁴⁾

ダブラフェニブは主にCYP2C8及び3A4により水酸化体に代謝され、更にCYP3A4によりカルボン酸体に代謝された。また、カルボン酸体は非酵素的に脱メチル化され、脱メチル体はCYP3A4により代謝された。

② 外国人及び日本人のデータ

血漿中には、主にカルボン酸体が検出された（血中放射能の約54%）（外国人）⁴⁵⁾。その他には α -ブチル基が酸化された水酸化体、脱カルボン酸化された脱メチル体が検出された（外国人及び日本人）^{37, 45)}。

推定代謝経路



(2) 代謝に關与する
酵素 (CYP等) の
分子種、寄与率

1) 代謝酵素 (*in vitro*)⁴⁴⁾

*In vitro*において、ダブラフェニブはCYP2C8、3A4及び2C9により代謝され、各酵素の寄与率はそれぞれ約56、23及び10%であった。また、水酸化体はCYP3A4により代謝され、脱メチル体は主にCYP3A4により、一部はCYP2C9及び2C19により代謝された。カルボン酸体はいずれのCYP発現系でも代謝されなかった。

2) 代謝酵素阻害作用 (*in vitro*)⁴⁶⁾

ヒト肝ミクロソームにおけるダブラフェニブのCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4阻害作用について検討した。ダブラフェニブはCYP1A2、2C8、2C9、2C19及び3A4を阻害した。

肝ミクロソームにおけるカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体のCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4阻害作用について検討した。カルボン酸体はいずれのCYPも阻害しなかった。水酸化体はCYP1A2、2C9及び3A4を阻害した。脱メチル体はCYP2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4を阻害した。

3) 代謝酵素誘導作用 (*in vitro*)⁴⁷⁾

ヒト肝細胞にダブラフェニブ0.1~100 μ Mを添加し、48時間インキュベートしたときのCYP1A2、2B6及び3A4のmRNA量を測定し、CYP誘導作用について検討した。

ダブラフェニブは30 μ MでCYP2B6及び3A4のmRNA量をそれぞれ32及び30倍に増加させ、その誘導は陽性対照であるフェニトイン及びリファンピシンのそれぞれ3.2及び1.5倍であった。CYP1A2に対しては最高濃度の100 μ Mでも誘導はみられなかった。以上のことから、ダブラフェニブは臨床においてもCYP2B6及び3A4を誘導する可能性が考えられた。

(3) 初回通過効果の
有無及びその割
合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

BRF113463試験 (外国人のデータ)^{45, 48)}

BRAF V600変異を有する腫瘍患者に [¹⁴C] ダブラフェニブの95mg (80 μCi) を懸濁液で経口投与したとき、血漿中の主な薬物関連物質はダブラフェニブ未変化体及び3種の代謝物 (水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体) であり、これらは血漿中放射能の76%を占めた。ダブラフェニブ未変化体は血漿中放射能の約11%を占めたが、血漿中ではカルボン酸体が最も多く検出された (血漿中の薬物関連物質の約54%)。各代謝物のAUC_{0-inf}の未変化体に対する割合 (M/P比) は水酸化体で約0.75、カルボン酸体で約4.9、脱メチル体で約0.26であった⁴⁵⁾。

BRAF V600E変異、BRAF V600K変異及びpERKに対するIC₅₀値を測定した結果、代謝物のうち水酸化体と脱メチル体は活性を有する可能性が示唆された⁴⁸⁾。

ダブラフェニブ及び代謝物の薬理活性

測定物質	IC ₅₀ [nM]			
	ダブラフェニブ	水酸化体	カルボン酸体	脱メチル体
BRAF V600E ^a	0.65	1.9	16.6	1.1
BRAF V600K ^a	0.50	1.3	6.3	0.56
pERK ^b	9	7	156	8

a: n=2, b: n=1~2

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く)
- BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く)
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

BRF116056試験³⁷⁾

日本人固形癌患者12例にダブラフェニブ75~150mgを空腹時に単回及び反復経口投与したときの血漿中代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人固形癌患者にダブラフェニブ75~150mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

		投与量 (mg)	例数 (n)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
単回	水酸化体	75	3	706 (28.7)	4.00 (3.98-4.02)	3710(18.7)	7.52 (175.6)
		100	3	1540 (33.7)	2.92 (1.57-3.97)	7830(49.1)	12.1 (51.6)
		150	6	1250 (47.3)	4.02 (1.93-5.95)	6520(39.9)	10.8 (213.3)
	カルボン酸体	75	3	2790 (38.6)	8.00 (7.97-9.92)	18400(49.9)	21.7 (10.2)
		100	3	3940 (27.5)	10.0 (6.07-11.7)	30200(18.6)	19.3 (31.0)
		150	6	4060 (49.0)	8.02 (8.00-9.98)	29600(57.6)	21.4 (43.7)
	脱メチル体	75	3	55.7 (45.1)	24.1 (23.9-47.8)	133(42.1)	29.2 (63.0)
		100	3	147 (42.9)	23.9 (23.9-24.8)	266(48.9)	20.0 (55.0)
		150	6	119 (52.1)	24.0 (10.0-24.1)	287(113.1)	22.0 (42.3)
反復	水酸化体	75	3	944 (37.3)	3.00 (1.53-4.03)	2550(9.8)	—
		100	3	1420 (41.3)	0.98 (0.93-2.00)	4380(32.1)	—
		150	5	1180 (46.8)	2.97 (1.00-3.98)	4460(35.0)	—
	カルボン酸体	75	3	7320 (21.1)	5.97 (4.00-6.03)	65200(26.9)	—
		100	3	9880 (41.8)	2.92 (2.78-4.15)	85200(52.9)	—
		150	5	9310 (29.3)	4.00 (3.05-6.00)	84100(29.5)	—
	脱メチル体	75	3	356 (122.4)	2.00 (0.00-9.97)	2470(47.9)	—
		100	3	515 (31.2)	3.83 (2.78-4.15)	3940(34.2)	—
		150	5	556 (58.7)	4.00 (3.05-12.1)	4410(55.7)	—

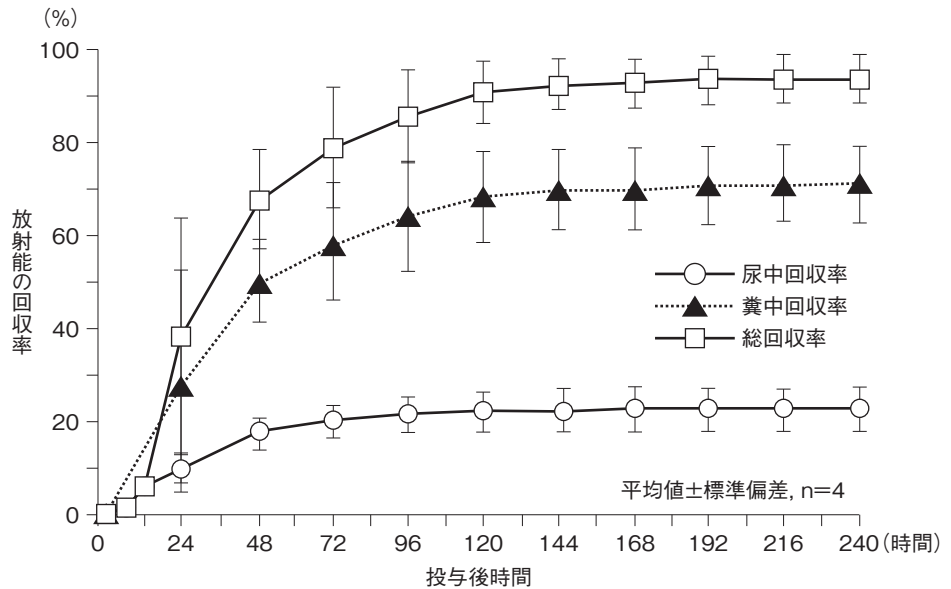
幾何平均値 (変動係数%)、Tmaxは中央値 (範囲)

Ⅶ-7. 排泄

BRF113463試験（外国人のデータ）⁴⁵⁾

外国人固形癌患者4例に¹⁴C]ダブラフェニブの95mg（懸濁液）を単回経口投与した時、尿糞中には投与量の93.8%が回収された（投与後240時間）。放射能の主要排泄経路は糞中（投与量の約71.1%）であり、尿中には22.7%が回収された。

[¹⁴C]ダブラフェニブの懸濁液95mgを単回経口投与したときの [¹⁴C]ダブラフェニブの回収率



注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報

1) トランスポーターによる輸送 (*in vitro*)⁴⁹⁾

ダブラフェニブはP-糖蛋白質 (Pgp) 及びマウスbreast cancer resistance protein (BCRP) 1の基質であったが、organic cation transporter (OCT) 1、organic anion transporting polypeptide (OATP) 1A2、OATP1B1、OATP1B3及びOATP2B1の基質ではなかった。

2) トランスポーター阻害作用 (*in vitro*)⁵⁰⁾

ダブラフェニブはPgpを阻害しなかったが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2を10 μM未満のIC₅₀で阻害し、BCRPを200 μMの最高濃度でのみ阻害した。カルボン酸体はOATP1B1、OATP1B3及びOAT3を、水酸化体はBCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1及びOAT3を、並びに脱メチル体はBCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びOCT2を阻害した。

Ⅶ-9. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者

小児

①小児X2101試験（外国人のデータ）

1歳以上18歳未満の*BRAF* V600遺伝子変異を有する再発又は難治性WHO grade 1又は2の神経膠腫、又はランゲルハンス細胞組織球症の患者を対象としたX2101試験（パートD）において、6歳未満（6例）にはダブラフェニブ5.25mg/kg/日（1日2回）／トラメチニブ0.032 mg/kg/日（1日1回）併用療法、6～11歳にはダブラフェニブ5.25mg/kg/日（1日2回）／トラメチニブ0.025 mg/kg/日（1日1回）併用療法、12～17歳にはダブラフェニブ4.5mg/kg/日（1日2回）／トラメチニブ0.025 mg/kg/日（1日1回）併用療法を、28日間1サイクルとして反復投与したときの第1サイクル第15日目の定常状態におけるダブラフェニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

小児癌患者にダブラフェニブとトラメチニブを併用で反復経口投与したときのダブラフェニブの薬物動態パラメータ（X2101試験、パートD）

年齢区分*1	投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax*2 (h)	AUC _{tau} (μg·h/mL)
2歳以上 6歳未満	2.625	6	1.84 (35.2)	1.00 (1.00, 3.00)	4.15 (30.2)
6歳以上 12歳未満	2.625	11	1.63 (54.8)	1.00 (1.00, 3.00)	4.57 (39.4)
12歳以上	2.25	10	0.995 (73.0)	2.00 (1.00, 3.00)	3.43 (52.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）

*1：2歳未満の患者は組み入れられなかった

*2：中央値（最小値、最大値）

②母集団薬物動態解析

海外第I相試験（A2102試験及びX2101試験）及び国際共同第II相試験（G2201試験）に組み入れられた109例（6歳以上18歳未満）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①26kg以上38kg未満の患者に75mg、②38kg以上43kg未満の患者に100mg、③43kg以上51kg未満の患者に125mg、④51kg以上の患者に150mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、ダブラフェニブのCmax (μg/mL) 及びAUC_{0-12h} (μg·hr/mL) の中央値は、①1.29及び4.35、②1.48及び5.20、③1.65及び6.05並びに④1.50及び5.25と推定された。

また、海外第I相試験（A2102試験及びX2101試験）及び国際共同第II相試験（G2201試験）に組み入れられた243例（0歳以上18歳未満）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①17kg未満の患者に2.5mg/kg、②17kg以上26kg未満の患者に2.5mg/kg、③26kg以上38kg未満の患者に2.5mg/kg、④38kg以上51kg未満の患者に2.5mg/kg、⑤51kg以上の患者に150mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、ダブラフェニブのCmax (μg/mL) 及びAUC_{0-12h} (μg·hr/mL) の中央値は、①1.25及び3.70、②1.37及び4.41、③1.42及び4.77、④1.47及び4.97並びに⑤1.38及び4.90と推定された。

Ⅶ-11. その他

特になし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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、本剤の投与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説明し、同意を得てから投与すること。

(解説)

本剤の投与は、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があることから設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し有効性と危険性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始するよう記載した。

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与しないよう記載した。
- 2.2 動物実験において催奇形性が報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与すべきでないことから設定した。(「VIII-6. (5)妊婦」の項参照)

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意 とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行い、感染症等の有無を評価すること。解熱剤で効果が不十分な場合には、経口ステロイド剤の投与を検討すること。[7.4参照]
- 8.2 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）、新たな原発性悪性黒色腫があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11. 1. 1参照]
- 8.3 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[11. 1. 2参照]
- 8.4 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。[9. 1. 1、11. 1. 3参照]
- 8.5 ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 8.6 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9. 3. 1、11. 1. 4参照]

（解説）

- 8.1 臨床試験において、発熱が高頻度に認められた。発熱が認められた患者の約半数で投与開始1ヵ月以内に初回の発熱がみられ、その発現頻度と重症度はトラメチニブとの併用により増加する傾向が認められた。重度の脱水、低血圧を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬や解熱剤を投与するなど適切な処置を行うよう設定した。
- 8.2 臨床試験において、有棘細胞癌及び新たな原発性悪性黒色腫が認められた。定期的に皮膚の状態を観察し、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する必要があることから設定した。（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.3 臨床試験において、皮膚以外の部位に悪性腫瘍が認められた。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう設定した。（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.4 臨床試験において、心障害（心不全、左室機能不全、駆出率減少等）が認められたことから、投与開始前に患者の心機能を確認するよう設定した。また、投与中は適宜心エコー等の心機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう設定した。（「VIII-6. (1)合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5 臨床試験において、ぶどう膜炎等の眼障害が認められた。投与中は定期的に眼科検査を行い、視野の変化、羞明、眼痛等の眼の異常が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する必要があることから設定した。
- 8.6 臨床試験において、肝酵素上昇を伴う肝機能障害が認められたことから、投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を確認するよう設定した。（「VIII-6. (3)肝機能障害患者」及び「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

(解説)

臨床試験において、心障害（心不全、左室機能不全、駆出率減少等）が認められている。心疾患又はその既往歴のある患者では症状が悪化する可能性があるため、十分注意する必要があることから設定した。（「VIII-5.重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

本剤の曝露量が増加する可能性がある。[8.6、11.1.4参照]

(解説)

本剤の主な消失経路は肝臓での代謝と胆汁排泄である。また、本剤の臨床試験には軽度肝機能障害患者（総ビリルビン値 \leq 正常値上限 $\times 1.5$ ）しか含まれておらず、中等度及び重度肝機能障害患者における成績は得られていない。これらの患者では、本剤の曝露量が増加する可能性があり、十分注意する必要があることから設定した。（「VIII-5.重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。マウス、ラット及びビヌでは雄性生殖器に悪影響が認められている。[15.2.2参照]

(解説)

- 9.4.1 動物実験において母動物及び胎児毒性が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する必要があることから設定した。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後、目安として少なくとも2週間 [ダブラフェニブの活性代謝物が投与72時間後に検出されており、その活性代謝物が体内からほぼ消失すると考えられる72時間の5倍] は適切な避妊を行うよう指導すること。メキニストを併用している場合にはメキニスト投与中及びメキニスト投与終了後、目安として少なくとも4ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔Ⅷ-6. (5) 妊婦〕及び〔Ⅸ-2. (5) 生殖発生毒性試験〕の項参照)
- 9.4.2 動物実験 (マウス、ラット及びビヌ) において精巣/精巣上体の病理組織学的変化が認められており、男性患者にも避妊を行うよう指導する必要があることから記載した。男性患者には、本剤投与中及び投与終了後、目安として少なくとも16週間 (精子形成サイクルに基づく) は適切な避妊を行うよう指導すること。〔Ⅷ-12. その他の注意〕及び〔Ⅸ-2. (2) 反復投与毒性試験〕の項参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量・胎児体重の低値、骨化遅延が20mg/kg/日 (臨床曝露量 (AUC) の約0.3倍) 以上の群でみられ、黄体数・着床数の低値、着床前・後死亡率の高値、生存胎児数の低値、心室中隔欠損及び胸腺分離が300mg/kg/日 (臨床曝露量 (AUC) の約1.9倍) 群で認められている。[2.2、9.4.1参照]

(解説)

ラットの雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、20mg/kg/日 (臨床曝露量 (AUC) の約0.3倍) 以上の群で母動物の体重増加量の低値、並びに胎児の体重低値及び骨化遅延がみられ、300mg/kg/日 (臨床曝露量 (AUC) の約1.9倍) 群で黄体数及び着床数の低値、着床前及び着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値、並びに催奇形性を示唆する心室中隔欠損及び胸腺分離が認められた。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。〔Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由〕及び〔Ⅷ-6. (4) 生殖能を有する患者〕、〔Ⅸ-2. (5) 生殖発生毒性試験〕の項参照)

(6) 授乳婦

9. 6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

(解説)

乳汁移行を検討する臨床試験は実施しておらず、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(7) 小児等

9. 7 小児等

〈悪性黒色腫、非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[5. 7、5. 11 参照]

(解説)

悪性黒色腫、非小細胞肺癌及び有毛細胞白血病の小児等に対する臨床試験での使用経験はない。固形腫瘍及び低悪性度神経膠腫の低出生体重児、新生児及び乳児に対する臨床試験での使用経験はない。

なお、生後7～35日の幼若ラットを用いた毒性試験において、本剤の成人での臨床曝露量（AUC）の約0.2倍に相当する1/3mg/kg/日（生後7～21日/22～35日の投与量）以上の群で、雌雄で成長への影響（体重増加抑制、大腿骨及び脛骨短縮）、精巣・精巣上体への影響（精細管変性/萎縮/拡張等）、膈開口の早期化、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）が認められている。（「IX-2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(8) 高齢者

9. 8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者は一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与する必要があることから設定した。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はCYP2C8及び3A4の基質となる。また、本剤はCYP2C9及び3A4を誘導することが示されている。[16. 7. 1参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール(経口剤は国内未承認) クラリスロマイシン リトナビル等 [16. 7. 2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2C8阻害剤 ゲムフィプロジル(国内未承認)等 [16. 7. 2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。	これらの薬剤がCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A及びCYP2C8誘導剤 リファンピシン等 [16. 7. 2参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、CYP3A及びCYP2C8誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A及びCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A基質 ミダゾラム 経口避妊薬(ソルエチステロン・エチニルエストラジオール等) デキサメタゾン等 [16. 7. 2参照]	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9基質 ワルファリン等 [16. 7. 2参照]	CYP2C9により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
OATP1B1及びOATP1B3基質 HMG-CoA還元酵素阻害剤(ロスバスタチン)等 [16. 7. 2参照]	OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がOATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

- ・トラメチニブとラベプラゾールについては「Ⅶ-1. (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項参照。
- ・本剤はCYP3A4及び2C8の基質であるため、CYP3A又は2C8阻害剤と併用した場合に本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
 - ・CYP3A阻害剤(ケトコナゾール、外国人のデータ)^{51, 52)}
固形癌患者(16例)を対象とした試験において、ケトコナゾール(経口剤は国内未承認)400mgの1日1回反復経口投与をダブルラフェニブ75mgの1日2回反復経口投与と併用したとき

のダブラフェニブのAUC及びCmaxは、ダブラフェニブ単独投与に比べてそれぞれ約71及び33%増加した。

- ・CYP2C8阻害剤（ゲムフィブロジル、外国人のデータ）^{52, 53)}

固形癌患者（17例）を対象とした試験において、ゲムフィブロジル（国内未承認）600mgの1日2回反復経口投与をダブラフェニブ75mgの1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べてダブラフェニブのAUCは約47%増加したものの、Cmaxは変化しなかった。

- ・CYP3A及びCYP2C8誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。

- ・CYP3A及びCYP2C8誘導剤（リファンピシン、外国人のデータ）⁴⁰⁾

固形癌患者（17例）を対象とした試験において、リファンピシン600mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回反復投与と併用したときのダブラフェニブのCmax及びAUCは、ダブラフェニブ単独投与に比べてそれぞれ27%及び34%減少した。

- ・本剤はCYP3A及び2C9を誘導するため、CYP3A又は2C9で代謝される薬剤と併用した場合、それらの血中濃度が低下する可能性がある。

- ・CYP3A基質（ミダゾラム、外国人のデータ）⁵⁴⁾

固形癌患者（12例）を対象とした試験において、ダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与とミダゾラム3mgの単回経口投与を併用したときのミダゾラムのAUC及びCmaxは、ミダゾラム単独投与に比べてそれぞれ約74及び61%減少した。

- ・CYP2C9基質（ワルファリン、外国人のデータ）^{52, 55)}

固形癌患者（14例）を対象とした試験において、ダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与とワルファリン（S体：CYP2C9の基質、R体：CYP3A4及びCYP1A2の基質）15mg単回経口投与を併用したときのワルファリンのAUCは、ワルファリン単独投与に比べて、S体で約37%、R体で約33%減少した。また、ワルファリンのCmaxはワルファリン単独投与に比べて、S体で約18%、R体で約19%増加した。

- ・本剤はOATP1B1及びOATP1B3を阻害するため、OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤と併用した場合、それらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

- ・OATP1B1及びOATP1B3基質（ロスバスタチン、外国人のデータ）⁵⁶⁾

がん患者（16例）を対象とした試験において、ロスバスタチン10mgの単回経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回経口投与と併用したときのロスバスタチンのCmax及びAUCは、ダブラフェニブ非併用投与に比べてそれぞれ94%及び22%増加した。また、ダブラフェニブ150mgを1日2回14日間反復投与した後にロスバスタチン10mgを単回経口投与したときのロスバスタチンのCmax及びAUCは、ダブラフェニブ非併用投与に比べてそれぞれ156%及び7%増加した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈カプセル〉

○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・再発の非小細胞肺癌

○標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）

○BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

○BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

○標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）

○BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

本剤の承認されている用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照すること。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1 重大な副作用^{注1)、注2)、注3)}

11. 1. 1 有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌 (0.4%、1.6%)、ケラトア坎トーマ (0.2%、3.7%)、ボーエン病 (0.4%、頻度不明) があらわれることがある。臨床試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも有棘細胞癌の発現頻度に高い傾向が認められた (皮膚有棘細胞癌 (5.5%、頻度不明)、扁平上皮癌 (5.5%、頻度不明))^{注4)}。[8. 2参照]

11. 1. 2 悪性腫瘍 (二次発癌)

原発性悪性黒色腫 (0.1%、1.1%) 等の悪性腫瘍 (二次発癌) があらわれることがある。臨床試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも悪性腫瘍 (二次発癌) の発現頻度に高い傾向が認められた (基底細胞癌 (12.7%、頻度不明))^{注4)}。[8. 3参照]

11. 1. 3 心障害

心不全 (0.1%、0.5%)、左室機能不全 (0.1%、1.4%)、駆出率減少 (5.8%、4.7%) 等の重篤な心障害があらわれることがある。[8. 4、9. 1. 1参照]

11. 1. 4 肝機能障害

ALT (11.2%、1.6%)、AST (11.2%、0.5%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8. 6、9. 3. 1参照]

11. 1. 5 静脈血栓塞栓症 (0.3%、頻度不明)

11. 1. 6 脳血管障害

脳出血 (0.1%、頻度不明)、脳卒中 (いずれも頻度不明) 等の脳血管障害があらわれることがある。

注1) 重大な副作用の発現頻度は、トラメチニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

(解説)

重大な副作用及びその他の副作用は、本剤との関連性が疑われ、臨床上重要と考えられる事象を臨床試験 (MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験、E2201試験、X2201試験及びG2201試験) における発現頻度に基づき記載した。これらの試験で認められていない副作用は頻度不明とした。

11. 1. 1 有棘細胞癌

有棘細胞癌が報告されており、発現時期(中央値)は本剤/トラメチニブ併用投与群で22週、本剤単剤投与群で8週であった (MEK115306試験)。これを踏まえ、本剤投与開始前、投与中及び投与終了後は、定期的に皮膚の状態を確認するなど、観察を十分に行うよう設定した。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導するよう記載した。なお、有棘細胞癌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。〔VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由〕、〔VIII-5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照)

11. 1. 2 悪性腫瘍（二次発癌）

有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍が報告されており、新たな原発性悪性黒色腫は本剤投与開始5ヵ月以内に認められた。これを踏まえ、本剤投与中及び投与終了後は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう設定した。なお、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。（「Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11. 1. 3 心障害

心不全、左室機能不全、駆出率減少等の心障害が報告されていることから、本剤投与開始前に患者の心機能を確認し、心疾患又はその既往歴のある患者では、症状が悪化するおそれがあるため、注意して投与すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、左室駆出率（LVEF）の変動を含む患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴のある患者」の項参照）

11. 1. 4 肝機能障害

ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害が報告されていることから、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

11. 1. 5 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症、肺塞栓症が報告されていることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1. 6 脳血管障害

脳出血、脳卒中等の脳血管障害が報告されていることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

トラメチニブとの併用時^{注2)}

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	-	毛包炎、膿疱性皮膚疹、爪囲炎	蜂巣炎、尿路感染、上咽頭炎	-
血液	-	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症	-	-
代謝	-	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン血症、高血糖	-	-
神経系	頭痛	浮動性めまい	-	-
眼	-	霧視、ぶどう膜炎、視力障害	網膜色素上皮剥離、網脈絡膜症、網膜剥離、眼窩周囲浮腫	-
心・血管	-	高血圧、低血圧、出血(鼻出血、歯肉出血等)	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc間隔延長	心拍数減少
呼吸器	-	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎、間質性肺炎	-
消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	腭炎	-
肝胆道系	-	ALP増加、 γ -GTP増加	-	-
皮膚	発疹、皮膚乾燥	そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎、皮膚亀裂、光線過敏症	-	急性熱性好中球性皮膚症(Sweet症候群)
筋骨格系	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中CK増加	横紋筋融解症	-
腎	-	-	腎炎、腎不全、尿細管間質性腎炎、急性腎障害	-
全身	発熱(49.6%)、疲労、悪寒	無力症、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、体重増加	顔面浮腫	-
その他	-	脂漏性角化症	乳頭腫、アクトロルドン、過敏症	-

本剤単独投与時^{注3)}

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	－	鼻咽頭炎	－	－
代謝	－	高血糖、食欲減退、低リン酸血症	－	－
神経系	頭痛	－	－	－
心・血管	－	－	－	QT/QTc間隔延長
眼	－	－	－	ぶどう膜炎
呼吸器	－	咳嗽	－	－
消化器	－	悪心、嘔吐、下痢、便秘	腓炎	－
皮膚	発疹、過角化(34%)、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群	そう痒症、皮膚乾燥、日光角化症、皮膚病変、紅斑、光線過敏症	－	脂肪織炎
筋骨格系	関節痛	筋肉痛、四肢痛	－	－
腎	－	－	－	腎不全、急性腎障害、尿細管間質性腎炎
全身	疲労、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患	－	－
その他	－	乳頭腫、アクロコルドン、脂漏性角化症	－	過敏症

注2) トラメチニブとの併用時の副作用頻度は臨床試験 (MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験、E2201試験、X2201試験及びG2201試験) に基づき記載した。

注3) 本剤単独投与時の副作用頻度は海外臨床試験 (BRF113683試験) に基づき記載した。

注4) X2201試験の有毛細胞白血病患者 (55例) で発現した副作用頻度に基づき記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<トラメチニブとの併用時の副作用>

- 1) BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験、n=12) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 2) BRAF V600E/K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相臨床試験 (MEK116513試験及びMEK115306試験、n=559) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 3) BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (F2301試験、n=435) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 4) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (E2201試験、n=93) における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

- 5) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の希少癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験、n=196）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 6) 海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（小児X2101試験、n=48）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 7) 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験、HGGコホートn=41及びLGGコホートn=73）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

＜本剤単独投与時の副作用＞

- 1) BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（BRF116056試験、n=12）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 2) BRAF V600E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相臨床試験（BRF113683試験、n=187）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

Ⅷ-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ-10. 過量投与

設定されていない

〈参考〉

米国添付文書においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdosage of TAFINLAR. Since dabrafenib is highly bound to plasma proteins, hemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with TAFINLAR.

米国添付文書（TAFINLAR[®]（dabrafenib）capsules, for oral use、TAFINLAR[®]（dabrafenib）tablets for oral suspension、2024年7月版）

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

〈小児用分散錠〉

14. 1 薬剤交付時の注意

14. 1. 1 乾燥剤の入った元の容器の状態で患者に交付すること。

14. 1. 2 患者又は保護者等に対して以下の注意点を指導すること。

(1) 保存時

・使用直前まで乾燥剤の入った元の容器で保管し、使用の都度密栓すること。

(2) 服用時

・本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用すること。

・専用の計量カップに水を入れ、これに本剤を加えて分散すること。水の量は本剤の投与量が10～40mgの場合は5mL、50～150mgの場合は10mLとすること。

・分散後は30分以内に服用すること。30分以上経過した場合は服用せずに廃棄すること。

・計量カップの底に本剤が残った場合は、5mLの水を追加し、分散して服用すること。

(解説)

14. 1. 1 湿気を避けるため元の容器で保存する必要があることから設定した。

14. 1. 2 本剤を交付する際には、保存方法や調製方法、服用時の注意点を指導する必要があることから設定した。

・服用に関して、本剤は分散錠であるため、噛み砕いたり丸ごと飲んだりせず、水に分散して服用する必要があることから設定した。

・常温（約23℃）の水を用いた調製後の安定性試験の結果より、30分以内に服用するように設定した。

・残薬がある場合、調製を繰り返して全量を服用する必要があることから設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 臨床試験において、RAS遺伝子変異を有する腫瘍の発現が報告されている。

(解説)

臨床試験ではRAS遺伝子変異を有する腫瘍の発現が報告されている。本剤がRAS遺伝子変異を有する悪性腫瘍を増悪させる可能性があるため、RAS遺伝子変異を有する悪性腫瘍の併発又は既往歴のある患者に本剤を投与する場合は十分に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. 2 非臨床試験に基づく情報

15. 2. 1 変異型RASを伴う野生型BRAF細胞をBRAF阻害剤で処理することにより、MAPKシグナル伝達の活性化が示されている。

15. 2. 2 マウス、ラット及びイヌにおいて精巣／精巣上体に悪影響（精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少等）が5mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群でみられ、ラット及びイヌでは休薬後においても回復性は認められなかった。[9. 4. 2参照]

15. 2. 3 マウス、ラット及びイヌにおいて心臓又は血管への悪影響（冠動脈の変性／壊死、出血、房室弁の肥大／出血、心房の線維血管性増殖、肝動脈の変性、血管／血管周囲炎等）が15mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5倍）以上の群でみられた。

15. 2. 4 イヌにおいて気管支肺胞の炎症が20mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約8.4倍）以上の群でみられた。

15. 2. 5 *In vitro* 3T3光毒性試験で陽性を示し、また、ヘアレスマウスを用いた*in vivo*試験で100mg/kg（臨床曝露量（Cmax）の約31倍）以上の群で光毒性反応がみられた。

15. 2. 6 幼若ラットにおいて、成長・発達への影響（骨長の短縮、膈開口の早期化）が1mg/kg/日／3mg/kg/日（生後7～21日の投与量／生後22～35日の投与量）（成人の臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群でみられた。また、同用量群で成熟動物では認められなかった腎臓への影響（尿細管変性等）等がみられた。

(解説)

15. 2. 1 BRAF阻害剤による変異型RASを伴う野生型BRAF細胞のMAPKシグナル伝達の活性化が報告されている⁵⁷⁾。
15. 2. 2 マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、精巣で精子細胞の変性、滞留、細胞残渣増加、精上皮変性／消失及び精巣上体精子数の減少が認められた（最小毒性量：5mg/kg/日（ラット；臨床曝露量（AUC）の約0.2倍））。回復性を検討したラット及びイヌ試験では、4週間の休薬後においても精巣への影響が認められた。男性には生殖能へのリスクの可能性があると考えられるため、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導する必要があることから設定した。（「Ⅷ-6. (4) 生殖能を有する者」、 「Ⅸ-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）
15. 2. 3 心血管系への影響として、イヌ7日間投与毒性試験では心房冠動脈の変性／壊死、イヌ4週間投与毒性試験では心臓三尖弁の弁肥厚／出血、イヌ13週間投与毒性試験では心房の線維血管性増殖が一部の個体でみられ、さらに、ラット10日間投与毒性試験では肝動脈の変性、ラット4週間投与毒性試験で心筋症の発現頻度増加、マウス26週間投与毒性試験では種々の組織における血管及び血管周囲の炎症が認められた（最小毒性量：15mg/kg/日（マウス；臨床曝露量（AUC）の約0.5倍））。 （「Ⅸ-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）
15. 2. 4 イヌ13週間投与毒性試験の20mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約8.4倍）以上の群で気管支肺胞の炎症が観察された。（「Ⅸ-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）
15. 2. 5 *In vitro* 光毒性試験（3T3 NRU PT）で陽性反応（PIF>83）がみられ、ヘアレスマウスを用いた*in vivo*光毒性試験では、100mg/kg（臨床曝露量（Cmax）の約31倍）以上の群で光毒性を示唆する反応が認められた。現在までの臨床試験における光線過敏症反応の発現頻度は低く、重篤な事象は認められていないことから、臨床使用により重篤な光線過敏症が発現するリスクは低いと考えられる。（「Ⅸ-2. (7) その他の特殊毒性」の項参照）
15. 2. 6 幼若ラットを用いた毒性試験において、本剤の成人での臨床曝露量の約0.2倍に相当する用量で、成長（骨長の短縮）、腎臓、精巣、膈（膈開口の早期化）への影響が毒性所見として認められたことから設定した。（「Ⅸ-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

Ⅹ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ダブラフェニブ単独

試験の種類	動物種、系統、性別(n/群)	投与方法	用量及び濃度	結果
中枢神経系に及ぼす影響	雄SD ラット (各8)	経口	5, 20, 200mg/kg	体温並びに中枢及び末梢神経系に関する神経行動学的影響なし
心血管系に及ぼす影響				
hERGアッセイ	hERG cDNA 導入HEK293 細胞 (3~6)	<i>in vitro</i>	1.5, 5, 15, 30 μ M	IC ₂₅ : 11.7 μ M (6.1 μ g/mL)、IC ₅₀ 及びIC ₇₅ : 30 μ M (>15.6 μ g/mL) 超
hERGアッセイ (3種類の代謝物)	hERG cDNA 導入HEK293 細胞 (4~13)	<i>in vitro</i>	各種濃度のダブラフェニブ、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル体	hERG電流に影響なし (IC ₅₀ : >30 μ M)
ウサギ左心室 ウェッジ標本における影響	雌ウサギ 左心室 ウェッジ標本 (4)	<i>in vitro</i>	1, 3, 10, 30 μ M	1~30 μ M : QT間隔の濃度依存的な短縮 (30 μ M : 約30%短縮) 及びTp-eの濃度依存的な短縮 (30 μ M : 約47%短縮)、TdPスコア陰性、濃度依存的な心筋収縮力の低下 (30 μ M : 最大64%低下)
ラットの心血管系に及ぼす影響	雄SD ラット (各4)	経口	5, 20, 200mg/kg	用量依存的な軽度~中程度の心拍数増加 (9~48bpm (最大18%) 増加) 5mg/kg : 投与2~7時間後まで持続 20mg/kg以上 : 投与2~24時間後まで持続動脈圧及び体温に影響なし
イヌの心血管系に及ぼす影響	雄ビーグル犬 (各4)	経口	1, 5, 50mg/kg	50mg/kg : 軽度で可逆的な心拍数の増加 (最高28%増加)、軽度 (最大7%短縮) で可逆的なPR間隔の短縮、心電図の波形異常及び不整脈はみられず動脈圧及び体温に影響なし
呼吸系に及ぼす影響	雄SD ラット (各4)	経口	5, 20, 200mg/kg	呼吸数、1回換気量、分時換気量、気道抵抗及び体温に影響なし

(続く)

(続き)

試験の種類	動物種、系統、性別(n/群)	投与方法	用量及び濃度	結果
体温に及ぼす影響				
プロスタノイド受容体に対する作用(ダブラフェニブ及び3種類の代謝物)	ヒトEP1, EP2, EP3及びEP4受容体(1)	<i>in vitro</i>	~10 μ M	アゴニスト作用及びアンタゴニスト作用なし
サイトカイン遊離に及ぼす影響(ダブラフェニブ及び3種類の代謝物)	ヒトPBMC(3)	<i>in vitro</i>	~30 μ M	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)遊離量に影響なし
	ヒト全血(10)	<i>in vitro</i>	0.03~9.1 μ g/mL	血漿中の6種類のサイトカイン(IFN α 2、IFN γ 、IP-10、IL-1 β 、IL-6及びTNF- α)濃度に影響なし

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用

試験の種類	試験系(n/群)	投与方法	濃度	結果
サイトカイン遊離に及ぼす影響(併用効果)	ヒトPBMC(3)	<i>in vitro</i>	ダブラフェニブ及び3種類の代謝物並びにトラメチニブを種々の濃度で組み合わせて実施	PBMCからのサイトカイン遊離量を上昇させず
	ヒト全血(10)	<i>in vitro</i>		血漿中サイトカイン濃度を上昇させず

(3) その他の薬理試験

参考情報

試験の種類	試験系	投与方法	結果
各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、キナーゼ及び酵素に対する作用	各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター、酵素及びキナーゼ	<i>in vitro</i>	ダブラフェニブ及び3種類のヒト血漿中主代謝物は、270種類を超えるプロテインキナーゼ及び脂質キナーゼに対してほとんど影響を示さなかった。 ダブラフェニブは、26種類の受容体、酵素、イオンチャネル、キナーゼ及びトランスポーターを含む各種蛋白に対しては影響を及ぼさなかった(XC ₅₀ >5000nM)。
ヒト正常細胞の増殖に及ぼす影響			
HUVECの増殖に及ぼす影響	HUVEC	<i>in vitro</i>	HUVECに対するIC ₅₀ は>20000nM、ヒト骨髄前駆細胞に対するIC ₅₀ は3600nMであった。
骨髄前駆細胞の増殖に及ぼす影響	ヒト骨髄前駆細胞	<i>in vitro</i>	

HUVEC：正常ヒト臍帯静脈血管内皮細胞

Ⅸ-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
単回 SD ラット ^{a)} (雌各2、雄各3)	経口	0, 20, 200, 400, 600	>600	死亡なし 全投薬群：体重減少
漸増 ビーグル犬 ^{a)} (雌各2、雄各2)	経口	2.5, 20, 40, 80 (単回漸増) 20(1日2回)	>80	死亡なし 2.5,20,40mg/kg： 体重/摂餌量減少 20mg/kg(1日2回)初回投与及び80mg/kg投与後： 嘔吐

a) ダブラフェニブ（メシル酸塩）を投与

(2) 反復投与毒性試験

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
26週間 CD-1マウス ^{a)} (雌各12、雄各12)	経口	15, 50, 150	<15	<p>≥15mg/kg/日： 肝臓の壊死/炎症、肝細胞肥大、クッパー細胞肥大/過形成、胆管周囲炎、色素沈着又は有糸分裂像増加、骨髓細胞密度増加、食道/前胃/舌の粘膜上皮過形成/角化亢進や炎症又は潰瘍、脾臓髓外造血増加、血管壁壊死、血管/血管周囲炎、気道上皮内好酸性小体、細気管支上皮肥大</p> <p>≥50mg/kg/日： リンパ節の炎症/壊死、胸腺リンパ球減少</p> <p>150mg/kg/日： アルブミン低値、肝臓及び脾臓重量の高値、胆嚢の混合性炎症細胞浸潤及び上皮肥大/過形成</p> <p>-----</p> <p><雌のみ></p> <p>≥15mg/kg/日： 好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球又は白血球数の高値、グルコースの低値、ALT又はASTの高値</p> <p>≥50mg/kg/日： 前胃壁肥厚</p> <p>150mg/kg/日： 体重増加量低値、胸腺重量の低値</p> <p>-----</p> <p><雄のみ></p> <p>≥15mg/kg/日： 精巣の精子細胞滞留又は細胞残渣増加、精巣網拡張</p> <p>≥50mg/kg/日： ALT又はASTの高値</p> <p>150mg/kg/日： 体重低値、好中球、好酸球又は白血球数の高値</p>

(続く)

(続き)

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
4週間 SD ラット ^{b)} (雌各10、雄各 10)	経口	5, 20, 200	雄：<5 雌：200	<p>≥5mg/kg/日： 前胃/腺胃境界縁上皮の角化細胞変性、下顎/頸部リンパ節の赤血球増加</p> <p>200mg/kg/日： 体重減少/摂餌量低値</p> <p>-----</p> <p><雌のみ></p> <p>≥5mg/kg/日： トリグリセリド低値</p> <p>200mg/kg/日： 脾臓重量の高値</p> <p>-----</p> <p><雄のみ></p> <p>≥5mg/kg/日： 精巣の伸長精子細胞変性/滞留、精巣上体の細胞残屑</p> <p>≥20mg/kg/日： 心筋症</p> <p>-----</p> <p><回復期></p> <p>200mg/kg/日群の精巣で両側性に軽度～中等度の伸長精子細胞変性及び滞留、軽度の伸長精子細胞減少、中等度の精細管萎縮、精巣上体では軽度～重度の細胞残屑がみられたが回復性はみられなかった。その他の変化は休薬により回復</p>
				回復期 2週間
13週間 SD ラット ^{b)} (雌各12、雄各 12)	経口	20, 200, 400	<20	<p>≥20mg/kg/日： 体重減少、体重増加量/摂餌量低値、皮膚病変(乾燥、剥離、腫脹、発赤)、リンパ球数高値、リン低値、脾臓相対重量の高値、前・後肢足蹠部/趾間皮膚の表皮肥厚/角化亢進</p> <p>≥200mg/kg/日： 好酸球数高値、総蛋白の低値、トリグリセリドの低値、小葉中間帯肝細胞空胞化</p> <p>400mg/kg/日： 皮膚混合性炎症細胞浸潤、皮膚病変(痂皮、肥厚、潰瘍、結節等)</p> <p>-----</p> <p><雌のみ></p> <p>≥200mg/kg/日： アルブミンの低値、小葉中間帯肝細胞空胞化</p> <p>400mg/kg/日： 削瘦及び脱水症状、好中球・単球数の高値</p> <p>-----</p> <p><雄のみ></p> <p>≥20mg/kg/日： 精上皮変性/消失、精巣上体中の精子数減少/無精子</p> <p>≥200mg/kg/日： 精巣の絶対/相対重量の低値</p> <p>400mg/kg/日： 小葉中間帯肝細胞空胞化</p> <p>-----</p> <p><回復期></p> <p>精巣の絶対/相対重量の低値への影響は回復せず、その他の変化は休薬により回復又はおおむね回復</p>
				回復期 4週間

(続く)

(続き)

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
4週間 ビーグル犬 ^{b)} (雌各3、雄各3)	経口	1, 5, 50	5	≥ 1 mg/kg/日： 摂餌量低値、異常便(粘液/軟/水様/変色便) 50 mg/kg/日： 皮膚の隆起、顎/耳有茎性腫瘍、表皮肥厚・角化亢進 <雌のみ> 50 mg/kg/日： 皮膚潰瘍を伴う乳頭腫 <雄のみ> 50 mg/kg/日： 三尖弁の肥厚・出血
回復期 (雌各2、雄各2) 50 mg/kg/日 のみ2週間				<回復期> 皮膚の隆起、有茎性腫瘍は回復 (他の事象は剖検群のため、回復の確認は出来ず)
13週間 ビーグル犬 ^{a)} (雌各4、雄各4)	経口	5, 20, 雄60/雌100	<5	≥ 5 mg/kg/日： 皮膚病変(丘疹、発赤、痂皮形成)、四肢腫脹又は耳漏、 嘔吐、脱水症状、歯肉発赤、胸腺相対及び絶対重量低 値、液状/黒色便、皮膚(表皮肥厚、角化亢進、混合性炎 症細胞浸潤、びらん、痂皮)、膝窩リンパ節の形質細胞増 加又は赤血球増加/赤血球貪食像増加 ≥ 20 mg/kg/日： 体重・摂餌量減少、好中球・単球数の高値、ALP高値、 尿素・クレアチニン・アルブミン・コレステロール・リン・カリウム の低値、胸骨骨髓過形成、胸腺のリンパ球減少、気管支 肺胞炎症 $60/100$ mg/kg/日： 重度の一般状態悪化(体重減少、食欲不振、消瘦、脱水 症状、液状便、嘔吐)のため試験14/15日に投与中止 <雌のみ> ≥ 20 mg/kg/日： 右心房壁の線維血管性増殖 <雄のみ> ≥ 5 mg/kg/日： 精巢の精上皮変性/消失、精巢上体の精子数減少/無 精子/細胞残渣 ≥ 20 mg/kg/日： 努力呼吸、浅呼吸、振戦
回復期 (雌各3、雄各3) 雄60/雌 100 mg/kg/日 のみ4週間				<回復期> 精巢(軽微～軽度の精上皮変性/精子数減少)、精巢上 体(軽度の精子数減少/無精子、軽微～軽度の精巢上 体管内細胞残渣)に関連した変化のみ、一部が依然とし て認められた。

a) ダブラフェニブ (メシル酸塩) を投与 b) ダブラフェニブ (遊離塩基) を投与

「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII-12. (2) 非臨床試験に基づく
情報」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性 (in vitro、ラット)

ダブラフェニブ (遊離塩基) 及びダブラフェニブ (メシル酸塩) の細菌を用いる復帰突然変異試験並びにダブラフェニブ (遊離塩基) のマウスリンフォーマTK試験及びラットを用いる小核試験において、いずれも結果は陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 (雌ラット)

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
交配前15日から妊娠17日 ラット (雌各25)	経口	0, 5, 20, 300	母動物：5 雌受胎能：20 胚・胎児発生：5

ダブラフェニブ (遊離塩基) 300mg/kg/日群で交配前に体重減少、20mg/kg/日以上群で妊娠0～18日に体重増加量の低値が認められた。交尾及び受胎率への影響は認められなかったが、300mg/kg/日群では黄体数及び着床数の低値、着床後死亡率の高値並びに生存胎児数の低値が認められた。また、20mg/kg/日以上群では胎児体重の低値がみられた。胚・胎児発生への影響として、20mg/kg/日以上群で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/胸骨分節未骨化及び波状/ノブ状肋骨の発現頻度増加が認められた。また、300mg/kg/日群で心室中隔欠損 (膜性) がみられ (胎児3例、発現頻度：2.42%)、その発現頻度は試験施設における背景値 (0.54～0.79%) を上回っていた。 (「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)

2) 幼若動物を用いた反復投与毒性試験 (ラット)

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
生後7～35日 (1日1回) +回復6週間 雌雄幼若ラット、各30	経口	0/0, 1/3, 10/20, 0/20, 0/200	<1/3

成熟動物を用いたダブラフェニブの毒性試験において認められなかった特有な毒性所見として、成長への影響 (骨長の短縮)、膈開口早期化、並びに腎臓の尿細管変性・炎症、腎盂拡張及び移行上皮過形成が認められた。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験におけるダブラフェニブの無毒性量は生後7～21日投与で1 mg/kg/日未満、生後22～35日投与で3 mg/kg/日未満と判断された。

a) 生後7～21日の投与量/生後22～35日の投与量として記載

3) 幼若動物を用いた毒性の発現機序に関する試験 (雌ラット)

SD系幼若雌ラット36例に対して、生後7～21日に10mg/kg/日、生後22～35日に20mg/kg/日の用量でダブラフェニブを投与し、膈開口及び性周期を評価した。また、膈開口直前、初回発情時、及び2回目の発情時に剖検して生殖器の病理組織学的検査を実施した。主な所見として、膈開口早期化、外陰部皮膚肥厚、膈上皮過形成・角化亢進がみられた。ダブラフェニブの上皮への影響 (角化亢進) が関与する可能性が示唆されたものの、性周期への影響は認められなかった。

4) 幼若動物を用いた腎毒性の発現機序に関する試験 (雄ラット)

SD系幼若雄ラット各10例に対して、生後7～21日では10mg/kg/日、生後22～35日では20mg/kg/日の用量で、生後7～13日、生後14～21日、生後22～27日、生後28～35日又は生後7～35日にダブラフェニブを投与し、血液生化学的検査、尿検査、腎臓の重量測定及び病理組織学的検査、尿細管沈着物のマトリクス支援レーザー脱離/イオン化質量分析等を実施した。

ダブラフェニブを生後7～21日に反復投与した場合により強い腎毒性が認められた。また、腎尿細管沈着物は主にカルシウム、リン酸、カリウム、脂質等の混合物であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の 特殊毒性

1) 皮膚病変に関する検討 (イヌ)

イヌ4週間投与毒性試験の対照群及びダブラフェニブ (遊離塩基) 50mg/kg/日群において皮膚病変が観察された動物から採取した皮膚サンプルを用いて、PCR法によりイヌパピローマウイルスDNAの有無を確認した結果、いずれの皮膚サンプルについても陰性であった。

2) 発熱に関する検討 (マウス)

マウスにダブラフェニブ (遊離塩基) の1000mg/kg/日までを29日間投与しても体温への影響は認められなかった。

3) 光安全性 (*in vitro*、マウス)

マウスBalb/c3T3線維芽細胞にダブラフェニブ (メシル酸塩) を処理したニュートラルレッド取込み法による*in vitro*試験において、光毒性係数(PIF)は83超であったことから、ダブラフェニブは光毒性を示すと考えられた。

ヘアレスマウスにダブラフェニブ (メシル酸塩) の300mg/kgまでを10例に単回経口投与して、UV-A/Bを単回照射した結果、100mg/kgの1例で光沢及び皺、300mg/kgの全例で皮膚反応 (浮腫、紅斑、剥離等) が認められた。

無影響量は30mg/kgであった。(「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

4) トラメチニブ (MEK 阻害剤) との併用投与による影響 (イヌ)

イヌにダブラフェニブ (メシル酸塩) 及びトラメチニブを4週間併用経口投与したときに観察された主要所見について、各薬物を単独で投与したときの所見と比較した。

ダブラフェニブ/トラメチニブの20/0.0225mg/kg/日群の切迫屠殺例 (1例) では、ダブラフェニブで既知の貫壁性・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、トラメチニブの単独投与で既知の結腸及び直腸粘膜の好中球性炎症、並びに両薬物の単独投与で既知の胸腺リンパ球減少がみられた。

5/0.0075mg/kg/日以上群の生存例では、ダブラフェニブの単独投与で既知の精巢上皮変性並びに精巢上体における精子数減少及び管腔内変性精巢胚細胞がみられた。しかしながら、胃幽門部粘膜上皮の肉芽腫性炎症 (ときに好酸球浸潤及び多核巨細胞内異物蓄積を伴う) 並びに腸間膜リンパ節の組織球症及び組織球内異物蓄積は、併用投与時にのみ発現したもので、20/0.0225mg/kg/日では白血球数、好中球数及び単球数の高値を伴っていた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：タフィンラーカプセル50mg、75mg タフィンラー小児用分散錠10mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ダブラフェニブメシル酸塩 劇薬
X-2. 有効期間	カプセル：3年 分散錠：2年
X-3. 包装状態での貯法	室温保存
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り 患者向け資材：「メラノーマ（悪性黒色腫）でタフィンラーとメキニストを服用される方へ～ぜひ知っておいていただきたいこと～」 「非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ～ぜひ知っておいていただきたいこと～」 「タフィンラーとメキニストを服用される方とご家族へ～ぜひ知っておいていただきたいこと～ 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）/ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病/ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」 (RMPのリスク最小化活動のために作成された資材) 「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」、 「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照 「タフィンラー〔小児用分散錠〕とメキニスト〔小児用ドライシロップ〕による治療を受ける方へ 正しく調製・服用いただくためのガイド」 「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：ベムラフェニブ、エンコラフェニブ
X-7. 国際誕生年月日	2013年5月29日（米国）

**X-8. 製造販売承認年月日
及び承認番号、薬
価基準収載年月日、
販売開始年月日**

製造販売承認年月日：
 タフィンラーカプセル50mg：2016年3月28日
 タフィンラーカプセル75mg：2016年3月28日
 タフィンラー小児用分散錠10mg：2024年9月24日
 承認番号：
 タフィンラーカプセル50mg：22800AMX00372000
 タフィンラーカプセル75mg：22800AMX00373000
 タフィンラー小児用分散錠10mg：30600AMX00239000
 薬価基準収載年月日：
 タフィンラーカプセル50mg：2016年5月25日
 タフィンラーカプセル75mg：2016年5月25日
 タフィンラー小児用分散錠10mg：2024年11月20日
 販売開始年月日：
 タフィンラーカプセル50mg：2016年6月1日
 タフィンラーカプセル75mg：2016年6月1日
 タフィンラー小児用分散錠10mg：2024年11月20日

**X-9. 効能又は効果追加、
用法及び用量変更
追加等の年月日及び
その内容**

タフィンラーカプセル50mg、75mg

承認年月日	内容
2018年 3月23日	「 <i>BRAF</i> 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」の効能又は効果、用法及び用量の追加
2018年 7月 2日	「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に効能又は効果の一部変更、悪性黒色腫の用法及び用量の一部変更
2023年11月24日	「標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」及び「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」の効能又は効果、用法及び用量の追加
2024年 9月24日	「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果、用法及び用量の追加

タフィンラー小児用分散錠10mg

承認年月日：2024年9月24日

内容：「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」及び「*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果、用法及び用量の追加

**X-10. 再審査結果、再評
価結果公表年月日
及びその内容**

該当しない

X-11. 再審査期間

悪性黒色腫：2016年3月28日～2026年3月27日（希少疾病用医薬品）
 非小細胞肺癌：2018年3月23日～2028年3月22日（希少疾病用医薬品）
 固形腫瘍：2023年11月24日～2033年11月23日（希少疾病用医薬品）
 有毛細胞白血病：2023年11月24日～2033年11月23日（希少疾病用医薬品）
 低悪性度神経膠腫：2024年9月24日～2033年11月23日（希少疾病用医薬品）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理 コード
タフィンラーカプセル50mg	4291046M1020	4291046M1020	124849401	622484901
タフィンラーカプセル75mg	4291046M2027	4291046M2027	124850001	622485001
タフィンラー小児用分散錠10mg	4291046X1027	4291046X1027	129746101	622974601

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

XI -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) 社内資料：海外第 I / II 相臨床試験 (BRF113220 試験)
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF113220 試験) | 〔20160386〕 |
| 2) 社内資料：国内第 I 相臨床試験 (BRF116056 試験)
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRAF116056 試験) | 〔20160387〕 |
| 3) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (BRF112680 試験)
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF112680 試験) | 〔20160388〕 |
| 4) Falchook, G.S. et al. : Lancet 2012; 379(9829): 1893-1901
(PMID : 22608338) | 〔20160389〕 |
| 5) 社内資料：海外第 I / II a 相臨床試験 (小児 A2102 試験)
(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.2) | 〔20230077〕 |
| 6) 社内資料：海外第 I / II 相臨床試験 (小児 X2101 試験)
(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.3) | 〔20230078〕 |
| 7) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験 (MEK116885 試験)
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116885 試験) | 〔20160215〕 |
| 8) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK116513 試験、COMBI-v)
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116513 試験 (COMBI-v 試験)) | 〔20160216〕 |
| 9) Robert, C. et al. : N. Engl. J. Med. 2015; 372(1): 30-39
(PMID : 25399551) | 〔20160382〕 |
| 10) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK115306 試験、COMBI-d)
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK115306 試験 (COMBI-d 試験)) | 〔20160217〕 |
| 11) Long, G.V. et al. : N. Engl. J. Med. 2014; 371(20): 1877-1888
(PMID : 25265492) | 〔20160383〕 |
| 12) Long, G.V. et al. : Lancet 2015; 386(9992): 444-451 (PMID : 26037941) | 〔20160384〕 |
| 13) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (BRF113683 試験)
(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF113683 試験) | 〔20160218〕 |
| 14) Hauschild, A. et al. : Lancet 2012; 380(9839): 358-365
(PMID : 22735384) | 〔20160385〕 |
| 15) 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験 (F2301 試験)
(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.4.1.1.) | 〔20180229〕 |
| 16) Long, G.V. et al. : N. Engl. J. Med. 2017; 377(19): 1813-1823
(PMID : 28891408) | 〔20180231〕 |
| 17) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (E2201 試験)
(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4.2.1.) | 〔20170555〕 |
| 18) Planchard, D. et al. : Lancet Oncol. 2016; 17(7): 984-993
(PMID : 27283860) | 〔20170559〕 |
| 19) Planchard, D. et al. : Lancet Oncol. 2017; 18(10): 1307-1316
(PMID : 28919011) | 〔20180136〕 |
| 20) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (X2201 試験)
(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.1) | 〔20230079〕 |
| 21) 社内資料：海外第 II 相臨床試験 (XUS35T、NCI-MATCH)
(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.4) | 〔20230100〕 |
| 22) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (G2201 試験) | 〔20240167〕 |
| 23) Bouffet, E. et al. : N. Engl. J. Med. 2023; 389(12): 1108-1120
(PMID : 37733309) | 〔20240193〕 |

- 24) 社内資料：BRAF阻害作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1.1.） [20160222]
- 25) King, A.J. et al. : PLoS One 2013; 8(7): e67583 (PMID : 23844038) [20160221]
- 26) 社内資料：タフィンラーカプセル RAF以外のキナーゼに対する阻害作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2.1.） [20160392]
- 27) 社内資料：野生型BRAF及び変異型BRAF（V600E）におけるRAF阻害様式の検討（*in vitro*）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3.2.） [20160390]
- 28) 社内資料：各種組織由来のヒト腫瘍細胞株におけるERKリン酸化阻害作用（*in vitro*）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.4.1.1.） [20160391]
- 29) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.5.） [20160219]
- 30) 社内資料：ダブラフェニブ耐性細胞クローンに対する腫瘍増殖抑制作用（*in vitro*）（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.1.4.1.1.） [20160395]
- 31) 社内資料：BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫異種移植モデルにおける腫瘍中ERKリン酸化阻害作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.） [20160393]
- 32) 社内資料：マウスにおけるヒト悪性黒色腫由来細胞の増殖抑制作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1.2.） [20160220]
- 33) Rheault, T.R. et al. : ACS. Med. Chem. Lett. 2013; 4(3): 358-362 (PMID : 24900673) [20160394]
- 34) 社内資料：BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.） [20160396]
- 35) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.1.1.） [20170556]
- 36) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響（2023年11月24日承認、CTD2.6.2.2.1.1.） [20230080]
- 37) 社内資料：国内第I相試験におけるダブラフェニブの薬物動態（2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF116056試験） [20160201]
- 38) 社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブの薬物相互作用（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3.） [20160210]
- 39) Ouellet, D. et al. : J. Pharm. Sci. 2013; 102(9): 3100-3109 (PMID : 23608920) [20160203]
- 40) 社内資料：リファンピシン又はラベプラゾールとの薬物相互作用（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.1.） [20170557]
- 41) Denton, C.L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2013; 53(9): 955-961 (PMID : 23846776) [20160202]
- 42) 社内資料：タフィンラーカプセル 母集団薬物動態解析（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.3.1.1.5.） [20160397]
- 43) 社内資料：血漿蛋白結合（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1.） [20160204]
- 44) 社内資料：*In vitro*代謝（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.5.） [20160205]
- 45) Bershas, D.A. et al. : Drug Metab. Dispos. 2013; 41(12): 2215-2224 (PMID : 24097902) [20160206]
- 46) 社内資料：CYPに対する*in vitro*阻害作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.7.2.2.） [20160208]
- 47) 社内資料：CYPに対する*in vitro*誘導作用（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.7.1.） [20160207]

- 48) 社内資料：タフィンラーカプセル 代謝物の薬理活性 [20160398]
 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3.1.1.)
- 49) 社内資料：トランスポーターによる *in vitro* 輸送 [20160209]
 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.5.)
- 50) 社内資料：トランスポーター阻害作用 [20160399]
 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.5.)
- 51) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 [20160211]
 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.)
- 52) Suttle, A.B. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2015; 55(4): 392-400 [20170561]
 (PMID : 25449654)
- 53) 社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物相互作用 [20160212]
 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.)
- 54) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 [20160214]
 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.1.)
- 55) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用 [20160213]
 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.)
- 56) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用 [20170558]
 (2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.2.)
- 57) Hatzivassiliou, G. et al. : Nature 2010; 464(7287): 431-435 [20160200]
 (PMID : 20130576)

XI -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2024年9月現在、タフィンラーカプセルは米国、欧州の他にオーストラリア、カナダ等80カ国以上で承認されている。また、2024年6月現在、小児用分散錠は米国、欧州、オーストラリア等30カ国以上で承認されている。本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

〈カプセル〉

- 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・再発の非小細胞肺癌
- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- BRAF遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

〈小児用分散錠〉

- 標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

6. 用法及び用量

カプセル

〈悪性黒色腫〉

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。ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

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。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

トラメチニブとの併用において、通常、ダブラフェニブとして以下の用量を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。

- ・成人には、1回150mg
- ・小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26kg以上38kg未満	38kg以上43kg未満	43kg以上51kg未満	51kg以上
1回投与量	75mg	100mg	125mg	150mg

小児用分散錠

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

トラメチニブとの併用において、通常、小児にはダブラフェニブとして体重に合わせて次の用量を1日2回、用時、水に分散して空腹時に経口投与する。

体重	8kg以上10kg未満	10kg以上14kg未満	14kg以上18kg未満	18kg以上22kg未満	22kg以上26kg未満	26kg以上30kg未満
1回投与量	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg	70mg

体重	30kg以上34kg未満	34kg以上38kg未満	38kg以上42kg未満	42kg以上46kg未満	46kg以上51kg未満	51kg以上
1回投与量	80mg	90mg	100mg	110mg	130mg	150mg

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2024年9月時点）

国名	米国								
販売名	TAFINLAR								
剤形・規格	硬カプセル剤：50mg、75mg 分散錠：10mg								
承認年月	単剤療法：2013年5月承認 併用療法：2014年1月承認								
効能又は効果 (抜粋)	<p>BRAF V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫 単剤療法として、FDA承認の検査法により検出されたBRAF V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫の治療に用いる。</p> <p>BRAF V600E又はBRAF V600K遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫 trametinibとの併用療法として、FDA承認の検査法により検出されたBRAF V600E又はV600K遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に用いる。</p> <p>BRAF V600E遺伝子又はV600K遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法 trametinibとの併用療法として、FDA承認の検査法により検出されたBRAF V600E又はV600K遺伝子変異並びにリンパ節転移を有する悪性黒色腫患者の完全切除後の術後補助療法に用いる。</p> <p>BRAF V600E遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌 trametinibとの併用療法として、FDA承認の検査法により検出されたBRAF V600E遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌の治療に用いる。</p> <p>BRAF V600E遺伝子変異を有する局所進行性又は転移性未分化甲状腺癌 trametinibとの併用療法として、十分な局所治療の選択肢がないBRAF V600E遺伝子変異を有する局所進行性又は転移性未分化甲状腺癌の治療に用いる。</p> <p>BRAF V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性固形腫瘍 trametinibとの併用療法として、成人及び1歳以上の小児で、前治療で進行が認められ他の治療オプションがないBRAF V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の固形腫瘍の治療に用いる。本適応は全奏効率と奏効期間に基づき迅速承認を受けている。検証的試験で臨床的ベネフィットが検証されることによって、本適応に対する継続的な承認が見込まれる。</p> <p>BRAF V600E遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫 trametinibとの併用療法として、BRAF V600E変異を有する低悪性度神経膠腫の1歳以上の小児患者の治療に用いる。</p> <p>使用の制限 BRAF阻害に対する固有耐性が知られているため、結腸直腸癌患者の治療には適応とならない。野生型BRAFの固形腫瘍の治療には適応とならない。</p>								
用量 (抜粋)	<p>成人では、150mgを1日2回、経口投与する。 体重26g以上の小児に対するタフィンラーカプセルの投与量は、体重に基づいて決定する。体重26kg未満の患者に対するタフィンラーカプセルの推奨投与量は確立していない。</p> <p>表1 小児に対するタフィンラーカプセルの投与量(体重補正用量)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>推奨投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>26-37kg</td> <td>75mgを1日2回経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>38-50kg</td> <td>100mgを1日2回経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>51kg以上</td> <td>150mgを1日2回経口投与する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>タフィンラー分散錠 タフィンラー分散錠の体重に基づいた投与量は、表2の通りである。</p>	体重	推奨投与量	26-37kg	75mgを1日2回経口投与する。	38-50kg	100mgを1日2回経口投与する。	51kg以上	150mgを1日2回経口投与する。
体重	推奨投与量								
26-37kg	75mgを1日2回経口投与する。								
38-50kg	100mgを1日2回経口投与する。								
51kg以上	150mgを1日2回経口投与する。								

用量 (抜粋)	表2 分散錠の投与量(体重補正用量)	
	体重	推奨投与量
	8-9kg	20mgを1日2回経口投与する。
	10-13kg	30mgを1日2回経口投与する。
	14-17kg	40mgを1日2回経口投与する。
	18-21kg	50mgを1日2回経口投与する。
	22-25kg	60mgを1日2回経口投与する。
	26-29kg	70mgを1日2回経口投与する。
	30-33kg	80mgを1日2回経口投与する。
	34-37kg	90mgを1日2回経口投与する。
	38-41kg	100mgを1日2回経口投与する。
	42-45kg	110mgを1日2回経口投与する。
	46-50kg	130mgを1日2回経口投与する。
	51kg以上	150mgを1日2回経口投与する。
用法 (抜粋)	<p>切除不能又は転移性の悪性黒色腫もしくは固形腫瘍、転移性の非小細胞肺癌又は局所進行性もしくは転移性の甲状腺未分化癌の患者に対する推奨投与期間は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでとする。</p> <p>悪性黒色腫の術後補助療法の場合には、再発又は許容できない毒性がなければ投与期間は1年間までとする。</p> <p>低悪性度神経膠腫の小児に対する推奨投与期間は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでとする。</p> <p>trametinibの推奨投与量については、trametinibの添付文書を参照すること。</p>	
	<p>12時間ごとに毎日同じ時間に服用すること。</p> <p>食事の1時間前から食後2時間までを避けて服用すること。</p> <p>飲み忘れた場合、次の服用までに6時間を切っている場合には、服用しない。</p> <p>タフィンラー投与後に嘔吐した場合、追加投与しないこと。次回の服用時間に1回分を服用すること。</p> <p>カプセルを開けたり、粉砕したり、壊したりして服用しないこと。</p> <p>分散錠は使用する前に適切な用量と服用方法について介助者に説明すること。</p> <p>分散錠をそのまま服用したり、なめたり、噛んだりしないこと。</p>	

(2024年7月改訂)

国名	欧州
販売名	Tafinlar
剤形・規格	硬カプセル剤：50mg、75mg
承認年月	単剤療法：2013年8月承認 併用療法：2015年8月承認
効能又は効果 (抜粋)	<p>悪性黒色腫 単剤療法又はtrametinibとの併用療法として、<i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療に用いる。</p> <p>悪性黒色腫の術後補助療法 trametinibとの併用療法として、ステージⅢの<i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する悪性黒色腫の成人患者の完全切除後の術後補助療法に用いる。</p> <p>非小細胞肺癌 trametinibとの併用療法として、<i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌の成人患者の治療に用いる。</p>

<p>用法及び用量 (抜粋)</p>	<p>dabrafenibの投与を開始する前は、バリデートされた検査法により患者の腫瘍に<i>BRAF</i> V600遺伝子変異が確認されなければならない。 野生型<i>BRAF</i>悪性黒色腫、非小細胞肺癌に対する有効性及び安全性は確立していないため、これらに対しては適応されない。</p> <p>投与量 単剤療法及びtrametinibとの併用療法のいずれにおいても、150mg(75mgカプセル剤2カプセル)を1日2回(1日投与量として300mg)投与する。 併用療法でのtrametinibの推奨用量は、2mg1日1回投与である。</p> <p>治療期間 有益性を得られなくなるまで、又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続すべきである。 悪性黒色腫の術後補助療法の場合には、再発または許容できない毒性がないかぎり、12ヵ月間は投与する。</p> <p>飲み忘れた場合の対応 飲み忘れた場合、次の服用までに6時間を切っている場合には服用しない。併用するtrametinibを飲み忘れた場合、次の服用まで12時間以上ある場合にのみ服用する。</p> <p>投与方法 水で服用し、カプセルを噛んだり開けて中身を食物や飲料に混ぜたりして服用しないこと。 空腹時(食事の1時間以上前又は食後2時間以上後)に服用する。 毎日同じ時刻に服用し、服用間隔は約12時間空けることが推奨される。 服用後に嘔吐した場合は、再服用せず、予定されている次の服用を行う。</p>
------------------------	--

(2024年8月改訂)

<p>国名</p>	<p>欧州</p>
<p>販売名</p>	<p>Finlee</p>
<p>剤形・規格</p>	<p>分散錠：10mg</p>
<p>承認年月</p>	<p>2023年11月</p>
<p>効能又は効果 (抜粋)</p>	<p>低悪性度神経膠腫 trametinibとの併用療法として、全身療法を必要とする<i>BRAF</i> V600E遺伝子変異陽性の低悪性度神経膠腫(LGG)を有する1歳以上の小児患者の治療を適応とする。</p> <p>高悪性度神経膠腫 trametinibとの併用療法として、過去に1回以上の放射線療法及び/又は化学療法を受けた<i>BRAF</i> V600E遺伝子変異陽性の高悪性度神経膠腫(HGG)を有する1歳以上の小児患者の治療を適応とする。</p>

用法及び用量 (抜粋)	Finleeの投与前に、認証を取得した体外診断用医療機器を用いて、 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異が確認されていないなければならない。認証を取得した体外診断用医療機器が利用できない場合は、バリデートされた別の検査によって <i>BRAF</i> V600Eの遺伝子変異を評価する。 Finleeはtrametinibのドライシロップと併用する。 Finleeは他のdabrafenib製剤との生物学的同等性が示されていないため、他のdabrafenib製剤に置き換えないこと。		
	投与量 体重によって定められた投与量(以下表参照)を1日2回投与する。		
	体重*	推奨投与量(mg)	推奨投与量(10mg錠剤数)
	8-9kg	20mg	2
	10-13kg	30mg	3
	14-17kg	40mg	4
	18-21kg	50mg	5
	22-25kg	60mg	6
	26-29kg	70mg	7
	30-33kg	80mg	8
	34-37kg	90mg	9
	38-41kg	100mg	10
	42-45kg	110mg	11
	46-50kg	130mg	13
51kg以上	150mg	15	
* 必要な場合、体重は四捨五入してkg単位にする。 体重8kg未満の患者に対する推奨用量は確立されていない。			
治療期間 Finleeの投与は、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで継続する。18歳を超える神経膠腫患者のデータは限られているため、成人期まで治療を継続するかどうかは、医師の判断に基づき、個々の患者のベネフィットとリスクに基づいて判断すること。			
飲み忘れた場合の対応 飲み忘れた場合は、次の服用予定時間まで6時間以上ある場合にのみ服用すること。服用後に嘔吐した場合は、追加投与は行わず、次回予定時刻に次回分を服用すること。			
投与方法 空腹時(食事の1時間以上前又は2時間以上後)に経口投与する。 患者が絶食状態に耐えられない場合は、必要に応じて授乳及び/又は調製乳を与えてもよい。 毎日同じ時刻に服用し、服用間隔は約12時間空けることが推奨される。 trametinibの1日1回投与は、Finleeの朝の投与又は夜の投与のいずれかと毎日同じ時刻に服用する。 患者が飲み込むことができず、経鼻胃管が留置されている場合は、経鼻胃管から投与することができる。			

(2024年8月改訂)

XII-2. 海外における臨床 支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。
本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。マウス、ラット及びイヌでは雄性生殖器に悪影響が認められている。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量・胎児体重の低値、骨化遅延が20mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群でみられ、黄体数・着床数の低値、着床前・後死亡率の高値、生存胎児数の低値、心室中隔欠損及び胸腺分離が300mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約1.9倍）群で認められている。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの乳汁中への移行は不明である。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年7月改訂)	<p>5.12 Embryo-Fetal Toxicity Based on findings from animal studies and its mechanism of action, TAFINLAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Dabrafenib was teratogenic and embryotoxic in rats at doses three times greater than the human exposure at the recommended adult clinical dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise female patients of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception, since TAFINLAR can render hormonal contraceptives ineffective, during treatment with TAFINLAR and for 2 weeks after the last dose [see <i>Drug Interactions (7.2), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)</i>].</p> <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal reproduction studies and its mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], TAFINLAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There is insufficient data in pregnant women exposed to TAFINLAR to assess the risks. Dabrafenib was teratogenic and embryotoxic in rats at doses three times greater than the human exposure at the recommended clinical dose of 150 mg twice daily (<i>see Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In a combined female fertility and embryo-fetal development study in rats conducted during the period of organogenesis, developmental toxicity consisted of embryo-lethality, ventricular septal defects, and variation in thymic shape at a dabrafenib dose of 300 mg/kg/day [approximately three times the human exposure at the recommended adult dose based on area under the curve (AUC)]. At doses of 20 mg/kg/day or greater (equivalent to the human exposure at the recommended adult dose based on AUC), rats demonstrated delays in skeletal development and reduced fetal body weight.</p>

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年7月改訂)	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of dabrafenib in human milk, or the effects of dabrafenib on the breastfed child, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with TAFINLAR and for 2 weeks following the last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TAFINLAR. <u>Contraception</u> Based on data from animal studies and its mechanism of action, TAFINLAR can cause fetal harm when administered to pregnant women [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><i>Females</i> Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAFINLAR and for 2 weeks after the last dose. Counsel patients to use a non-hormonal method of contraception since TAFINLAR can render hormonal contraceptives ineffective [see <i>Drug Interactions (7.2)</i>].</p> <p><i>Males</i> To avoid potential drug exposure to pregnant partners and female partners of reproductive potential, advise male patients (including those who have had vasectomies) with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with TAFINLAR and for 2 weeks after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u> <i>Females</i> Advise female patients of reproductive potential that TAFINLAR may impair fertility. A reduction in fertility was observed in female rats at dose exposures equivalent to the human exposure at the recommended adult dose. A reduction in the number of corpora lutea was noted in pregnant rats at dose exposures approximately three times the human exposure at the recommended adult dose [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><i>Males</i> Advise male patients of the potential risk for impaired spermatogenesis which may be irreversible. Effects on spermatogenesis have been observed in animals treated with dabrafenib at dose exposures up to three times the human exposure at the recommended adult dose [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D(2024年9月)

<参考>オーストラリアの分類の概要 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2)小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

〈悪性黒色腫、非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。[5.7、5.11 参照]

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年7月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p><u>BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Solid Tumors and LGG</u></p> <p>The safety and effectiveness of TAFINLAR in combination with trametinib have been established in pediatric patients 1 year of age and older with unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation who have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options; or with LGG with BRAF V600E mutation who require systemic therapy. Use of TAFINLAR in combination with trametinib for these indications is supported by evidence from studies X2101 and G2201 that enrolled 171 patients (1 to < 18 years) with BRAF V600 mutation-positive advanced solid tumors, of which 4 (2.3%) patients were 1 to < 2 years of age, 39 (23%) patients were 2 to < 6 years of age, 54 (32%) patients were 6 to < 12 years of age, and 74 (43%) patients were 12 to < 18 years of age [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.6, 14.7)].</p> <p>The safety and effectiveness of TAFINLAR in combination with trametinib have not been established for these indications in pediatric patients less than 1 year old.</p> <p>The safety and effectiveness of TAFINLAR as a single agent in pediatric patients have not been established.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>In a repeat-dose toxicity study in juvenile rats, an increased incidence of kidney cysts and tubular deposits were noted at doses as low as 0.2 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC.</p> <p>Additionally, forestomach hyperplasia, decreased bone length, and early vaginal opening were noted at doses as low as 0.8 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC.</p>

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に 際して臨床判断を 行うにあたっての 参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性 及び経管投与 チューブの通 過性

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XIII-2. その他の関連資料

1) RMPの追加のリスク最小化活動として作成されている資料

①医療従事者向け資料

- ・「適正使用ガイド（*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫）」
- ・「適正使用ガイド（*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）」
- ・「適正使用ガイド（標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）/*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病/*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫）」

URL：https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/tafmek/tafinlar_document/

②患者向け資料

- ・「メラノーマ（悪性黒色腫）でタフィンラーとメキニストを服用される方へ ～ぜひ知っておいていただきたいこと～」
- ・「非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ ～ぜひ知っておいていただきたいこと～」
- ・「タフィンラーとメキニストを服用される方とご家族へ ～ぜひ知っておいていただきたいこと～ 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）/*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病/*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」

URL：<https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/tafmek/>

2) その他の関連資料

タフィンラー〔小児用分散錠〕とメキニスト〔小児用ドライシロップ〕による治療を受ける方へ 正しく調製・服用いただくためのガイド

	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
胆汁うっ滞	5(<1%)	0
肝細胞損傷	4(<1%)	1(<1%)
肝機能異常	1(<1%)	1(<1%)
肝毒性	1(<1%)	0
高トランスアミナーゼ血症	1(<1%)	1(<1%)
傷害,中毒および処置合併症	7(1%)	0
サンバーン	3(<1%)	0
創傷出血	2(<1%)	0
リコール現象	1(<1%)	0
熱傷	1(<1%)	0
生殖系および乳房障害	7(1%)	0
無月経	3(<1%)	0
萎縮性外陰陰炎	1(<1%)	0
月経困難症	1(<1%)	0
勃起不全	1(<1%)	0
血性乳頭滲出液	1(<1%)	0
性機能不全	1(<1%)	0
内分泌障害	4(<1%)	0
甲状腺機能低下症	2(<1%)	0
甲状腺機能亢進症	1(<1%)	0
性腺機能低下	1(<1%)	0
先天性,家族性および遺伝性障害	3(<1%)	0
毛包性角化症	3(<1%)	0
免疫系障害	1(<1%)	0
複合アレルギー	1(<1%)	0

データカットオフ：2014年4月(MEK116513試験)
2013年8月(MEK115306試験)

3) BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (F2301試験、n=435) における副作用の種類別発現状況一覧

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
発現例数	398(91.5%)	136(31.3%)	結節性紅斑	13(3.0%)	2(0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	326(74.9%)	41(9.4%)	脂肪織炎	12(2.8%)	1(0.2%)
発熱	244(56.1%)	21(4.8%)	過角化	11(2.5%)	0
疲労	170(39.1%)	16(3.7%)	全身性そう痒症	11(2.5%)	1(0.2%)
悪寒	155(35.6%)	6(1.4%)	光線過敏性反応	9(2.1%)	0
インフルエンザ様疾患	45(10.3%)	2(0.5%)	光線角化症	8(1.8%)	0
無力症	43(9.9%)	0	湿疹	7(1.6%)	0
末梢性浮腫	38(8.7%)	1(0.2%)	毛質異常	7(1.6%)	0
倦怠感	13(3.0%)	0	全身性皮疹	7(1.6%)	0
粘膜の炎症	5(1.1%)	0	蕁麻疹	7(1.6%)	1(0.2%)
疼痛	5(1.1%)	0	皮膚炎	6(1.4%)	0
乾燥症	5(1.1%)	0	紅斑性皮疹	6(1.4%)	0
末梢腫脹	3(0.7%)	0	皮膚亀裂	6(1.4%)	0
嚢胞	2(0.5%)	0	全身紅斑	5(1.1%)	0
低体温	2(0.5%)	0	丘疹性皮疹	5(1.1%)	0
粘膜乾燥	2(0.5%)	0	皮膚病変	5(1.1%)	0
小結節	2(0.5%)	0	毛孔性角化症	4(0.9%)	0
口渇	2(0.5%)	0	皮膚疼痛	4(0.9%)	0
腋窩痛	1(0.2%)	0	掌蹠角皮症	4(0.9%)	0
胸痛	1(0.2%)	0	乾癬	4(0.9%)	0
不快感	1(0.2%)	0	顔面腫脹	4(0.9%)	0
顔面浮腫	1(0.2%)	0	尋常性白斑	4(0.9%)	0
熱感	1(0.2%)	0	冷汗	3(0.7%)	0
体温変動感	1(0.2%)	0	爪の障害	3(0.7%)	0
不明確な障害	1(0.2%)	0	丘疹	3(0.7%)	0
治癒不良	1(0.2%)	0	脂漏性皮膚炎	3(0.7%)	0
炎症	1(0.2%)	0	皮膚障害	3(0.7%)	0
局所腫脹	1(0.2%)	0	皮膚腫瘤	3(0.7%)	0
限局性浮腫	1(0.2%)	0	皮膚局面	3(0.7%)	0
乳頭炎	1(0.2%)	0	多形紅斑	2(0.5%)	0
全身性炎症反応症候群	1(0.2%)	1(0.2%)	間擦疹	2(0.5%)	0
体温調節障害	1(0.2%)	0	そう痒性皮疹	2(0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	284(65.3%)	10(2.3%)	皮膚肥厚	2(0.5%)	0
発疹	98(22.5%)	0	皮膚反応	2(0.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	50(11.5%)	2(0.5%)	日光皮膚炎	2(0.5%)	0
皮膚乾燥	47(10.8%)	0	光線性弾性線維症	1(0.2%)	0
紅斑	35(8.0%)	0	円形脱毛症	1(0.2%)	0
そう痒症	29(6.7%)	0	アンドロゲン性脱毛症	1(0.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	29(6.7%)	1(0.2%)	血性水疱	1(0.2%)	0
脱毛症	23(5.3%)	0	皮膚サルコイドーシス	1(0.2%)	0
多汗症	23(5.3%)	0	水疱性皮膚炎	1(0.2%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23(5.3%)	1(0.2%)	薬疹	1(0.2%)	0
寝汗	19(4.4%)	0	斑状出血	1(0.2%)	0
斑状皮疹	16(3.7%)	2(0.5%)	毛髪成長異常	1(0.2%)	0
ざ瘡	13(3.0%)	0	過敏性血管炎	1(0.2%)	0
			貧毛症	1(0.2%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
斑	1(0.2%)	0	消化器痛	1(0.2%)	0
睫毛眉毛脱落症	1(0.2%)	0	血便排泄	1(0.2%)	0
汗疹	1(0.2%)	0	腸間膜脂肪織炎	1(0.2%)	0
爪ジストロフィー	1(0.2%)	0	口腔内出血	1(0.2%)	0
爪毒性	1(0.2%)	0	非感染性歯肉炎	1(0.2%)	0
結節性発疹	1(0.2%)	1(0.2%)	嚙下痛	1(0.2%)	0
爪痛	1(0.2%)	0	口腔知覚不全	1(0.2%)	0
爪甲剥離症	1(0.2%)	0	口腔内痛	1(0.2%)	0
紫斑	1(0.2%)	0	腭毒性	1(0.2%)	1(0.2%)
小水疱性皮疹	1(0.2%)	0	歯の知覚過敏	1(0.2%)	0
酒さ	1(0.2%)	0	歯の障害	1(0.2%)	0
脂腺過形成	1(0.2%)	0	筋骨格系および結合組織障害	173(39.8%)	7(1.6%)
皮膚萎縮	1(0.2%)	0	関節痛	98(22.5%)	2(0.5%)
皮膚色素脱失	1(0.2%)	0	筋肉痛	55(12.6%)	1(0.2%)
皮膚腫脹	1(0.2%)	1(0.2%)	四肢痛	30(6.9%)	0
日光黒子	1(0.2%)	0	筋痙縮	21(4.8%)	0
胃腸障害	242(55.6%)	12(2.8%)	背部痛	9(2.1%)	0
悪心	140(32.2%)	4(0.9%)	関節腫脹	9(2.1%)	0
下痢	101(23.2%)	3(0.7%)	筋骨格痛	8(1.8%)	0
嘔吐	95(21.8%)	4(0.9%)	頸部痛	4(0.9%)	0
口内乾燥	30(6.9%)	0	筋力低下	3(0.7%)	1(0.2%)
便秘	25(5.7%)	0	筋骨格硬直	3(0.7%)	0
腹痛	16(3.7%)	0	横紋筋融解症	3(0.7%)	2(0.5%)
上腹部痛	16(3.7%)	0	関節炎	2(0.5%)	0
口内炎	16(3.7%)	1(0.2%)	骨痛	2(0.5%)	0
消化不良	12(2.8%)	0	ミオパチー	2(0.5%)	1(0.2%)
口腔内潰瘍形成	11(2.5%)	0	関節障害	1(0.2%)	0
胃食道逆流性疾患	5(1.1%)	1(0.2%)	骨病変	1(0.2%)	0
腹部膨満	4(0.9%)	0	側腹部痛	1(0.2%)	0
アフタ性潰瘍	4(0.9%)	0	四肢不快感	1(0.2%)	0
口唇炎	3(0.7%)	0	筋骨格系胸痛	1(0.2%)	0
大腸炎	3(0.7%)	1(0.2%)	多発性関節炎	1(0.2%)	0
鼓腸	3(0.7%)	0	リウマトイド結節	1(0.2%)	0
胃炎	2(0.5%)	0	滑膜炎	1(0.2%)	0
歯肉出血	2(0.5%)	0	腱痛	1(0.2%)	0
舌痛	2(0.5%)	0	神経系障害	169(38.9%)	16(3.7%)
痔核	2(0.5%)	0	頭痛	120(27.6%)	6(1.4%)
レッチング	2(0.5%)	0	浮動性めまい	24(5.5%)	2(0.5%)
腹部不快感	1(0.2%)	0	味覚異常	24(5.5%)	0
下腹部痛	1(0.2%)	0	嗜眠	7(1.6%)	1(0.2%)
腹部硬直	1(0.2%)	0	片頭痛	6(1.4%)	1(0.2%)
腹部圧痛	1(0.2%)	0	錯感覚	5(1.1%)	2(0.5%)
呼気臭	1(0.2%)	0	失神	5(1.1%)	2(0.5%)
慢性咬頬	1(0.2%)	0	振戦	5(1.1%)	0
齲歯	1(0.2%)	0	注意力障害	4(0.9%)	0
嚙下障害	1(0.2%)	0	末梢性ニューロパチー	4(0.9%)	0
変色便	1(0.2%)	0	記憶障害	3(0.7%)	0
胃腸障害	1(0.2%)	0	失神寸前の状態	3(0.7%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
健忘	2(0.5%)	0	血中リン減少	1(0.2%)	0
顔面麻痺	2(0.5%)	2(0.5%)	血中カリウム増加	1(0.2%)	0
知覚過敏	2(0.5%)	0	血中ナトリウム減少	1(0.2%)	0
感覚鈍麻	2(0.5%)	0	血中甲状腺刺激ホルモン	1(0.2%)	0
神経痛	2(0.5%)	0	血中トリグリセリド増加	1(0.2%)	0
下肢静止不能症候群	2(0.5%)	0	腎クレアチニン・クリアランス増加	1(0.2%)	0
感覚障害	2(0.5%)	0	心電図QT延長	1(0.2%)	1(0.2%)
視野欠損	2(0.5%)	0	心電図T波逆転	1(0.2%)	0
味覚消失	1(0.2%)	0	糸球体濾過率異常	1(0.2%)	0
前向き健忘	1(0.2%)	0	ヘモグロビン減少	1(0.2%)	0
平衡障害	1(0.2%)	0	国際標準比増加	1(0.2%)	0
灼熱感	1(0.2%)	0	腸通過時間延長	1(0.2%)	0
認知障害	1(0.2%)	0	眼圧上昇	1(0.2%)	0
脱髄性多発ニューロパチー	1(0.2%)	1(0.2%)	肝機能検査値上昇	1(0.2%)	1(0.2%)
構語障害	1(0.2%)	0	リンパ球百分率増加	1(0.2%)	0
筋緊張亢進	1(0.2%)	0	単球百分率増加	1(0.2%)	0
意識消失	1(0.2%)	1(0.2%)	腓酵素増加	1(0.2%)	0
髄膜神経根炎	1(0.2%)	1(0.2%)	トロポニン増加	1(0.2%)	1(0.2%)
嗅覚錯誤	1(0.2%)	0	体重増加	1(0.2%)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.2%)	0	眼障害	78(17.9%)	6(1.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.2%)	0	霧視	22(5.1%)	2(0.5%)
痙攣発作	1(0.2%)	1(0.2%)	眼乾燥	16(3.7%)	0
傾眠	1(0.2%)	0	眼痛	7(1.6%)	0
緊張性頭痛	1(0.2%)	0	ぶどう膜炎	6(1.4%)	1(0.2%)
臨床検査	132(30.3%)	40(9.2%)	羞明	5(1.1%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57(13.1%)	15(3.4%)	網脈絡膜症	4(0.9%)	1(0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51(11.7%)	14(3.2%)	眼充血	4(0.9%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	28(6.4%)	2(0.5%)	視力低下	4(0.9%)	1(0.2%)
駆出率減少	20(4.6%)	0	眼瞼浮腫	3(0.7%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	17(3.9%)	0	視神経乳頭浮腫	3(0.7%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(2.8%)	7(1.6%)	網膜剥離	3(0.7%)	1(0.2%)
C-反応性蛋白増加	11(2.5%)	0	硝子体浮遊物	3(0.7%)	0
好中球数減少	10(2.3%)	2(0.5%)	結膜充血	2(0.5%)	0
白血球数減少	9(2.1%)	2(0.5%)	眼の障害	2(0.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(1.8%)	2(0.5%)	眼部腫脹	2(0.5%)	0
体温上昇	8(1.8%)	0	虹彩炎	2(0.5%)	1(0.2%)
体重減少	8(1.8%)	0	黄斑浮腫	2(0.5%)	1(0.2%)
血小板数減少	5(1.1%)	1(0.2%)	光視症	2(0.5%)	0
肝酵素上昇	4(0.9%)	0	硝子体剥離	2(0.5%)	0
血中クレアチニン増加	3(0.7%)	0	眼瞼炎	1(0.2%)	0
血圧上昇	3(0.7%)	1(0.2%)	失明	1(0.2%)	0
リンパ球数減少	3(0.7%)	2(0.5%)	脈絡網膜障害	1(0.2%)	0
リパーゼ増加	2(0.5%)	2(0.5%)	黄斑網膜色素上皮剥離	1(0.2%)	0
血小板数増加	2(0.5%)	0	網膜色素上皮剥離	1(0.2%)	0
トランスアミナーゼ上昇	2(0.5%)	1(0.2%)	異常3色覚	1(0.2%)	0
アミラーゼ増加	1(0.2%)	1(0.2%)	眼球浮腫	1(0.2%)	0
血中アルブミン減少	1(0.2%)	0	眼そう痒症	1(0.2%)	0
血中ブドウ糖増加	1(0.2%)	1(0.2%)	眼の異物感	1(0.2%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
緑内障	1(0.2%)	0	感染症および寄生虫症	66(15.2%)	5(1.1%)
虹彩毛様体炎	1(0.2%)	0	毛包炎	16(3.7%)	0
涙液分泌低下	1(0.2%)	0	膿疱性皮膚疹	12(2.8%)	0
流涙増加	1(0.2%)	0	結膜炎	5(1.1%)	0
黄斑円孔	1(0.2%)	0	インフルエンザ	5(1.1%)	0
高眼圧症	1(0.2%)	0	爪囲炎	5(1.1%)	0
網膜変性	1(0.2%)	0	尿路感染	4(0.9%)	0
網膜出血	1(0.2%)	0	口腔ヘルペス	3(0.7%)	0
網膜肥厚	1(0.2%)	0	上気道感染	3(0.7%)	0
網膜症	1(0.2%)	0	蜂巣炎	2(0.5%)	1(0.2%)
網膜分離症	1(0.2%)	0	胃腸炎	2(0.5%)	0
網膜下液	1(0.2%)	0	歯肉炎	2(0.5%)	0
視力障害	1(0.2%)	0	下気道感染	2(0.5%)	1(0.2%)
呼吸器,胸郭および縦隔障害	78(17.9%)	3(0.7%)	鼻炎	2(0.5%)	0
咳嗽	29(6.7%)	0	口角口唇炎	1(0.2%)	0
鼻出血	23(5.3%)	0	皮膚皮下組織炎	1(0.2%)	1(0.2%)
呼吸困難	15(3.4%)	0	丹毒	1(0.2%)	0
口腔咽頭痛	11(2.5%)	0	熱性感染症	1(0.2%)	1(0.2%)
労作性呼吸困難	5(1.1%)	0	真菌感染	1(0.2%)	0
鼻漏	4(0.9%)	0	せつ	1(0.2%)	0
発声障害	3(0.7%)	1(0.2%)	消化管感染	1(0.2%)	0
鼻閉	2(0.5%)	0	ヘリコバクター感染	1(0.2%)	0
鼻の炎症	2(0.5%)	0	帯状疱疹	1(0.2%)	0
鼻潰瘍	2(0.5%)	0	麦粒腫	1(0.2%)	0
喉頭の炎症	1(0.2%)	0	限局性感染	1(0.2%)	0
鼻部不快感	1(0.2%)	0	爪感染	1(0.2%)	0
鼻乾燥	1(0.2%)	0	鼻咽頭炎	1(0.2%)	0
呼吸時疼痛	1(0.2%)	0	好中球減少性感染	1(0.2%)	1(0.2%)
咽頭紅斑	1(0.2%)	0	口腔カンジダ症	1(0.2%)	0
肺塞栓症	1(0.2%)	1(0.2%)	咽頭炎	1(0.2%)	0
肺肉芽腫	1(0.2%)	0	肺炎	1(0.2%)	0
肺高血圧症	1(0.2%)	0	気道感染	1(0.2%)	0
呼吸系ガス交換障害	1(0.2%)	1(0.2%)	網膜炎	1(0.2%)	0
副鼻腔うっ血	1(0.2%)	0	皮膚感染	1(0.2%)	0
副鼻腔痛	1(0.2%)	0	足部白癬	1(0.2%)	0
喘鳴	1(0.2%)	0	歯膿瘍	1(0.2%)	0
代謝および栄養障害	72(16.6%)	13(3.0%)	外陰腔真菌感染	1(0.2%)	0
食欲減退	43(9.9%)	2(0.5%)	血管障害	55(12.6%)	19(4.4%)
低リン酸血症	8(1.8%)	3(0.7%)	高血圧	27(6.2%)	15(3.4%)
高血糖	7(1.6%)	4(0.9%)	低血圧	11(2.5%)	3(0.7%)
低カリウム血症	7(1.6%)	2(0.5%)	潮紅	7(1.6%)	0
低ナトリウム血症	6(1.4%)	3(0.7%)	リンパ浮腫	6(1.4%)	1(0.2%)
脱水	4(0.9%)	0	ほてり	5(1.1%)	0
低カルシウム血症	2(0.5%)	0	レイノー現象	2(0.5%)	0
高カリウム血症	1(0.2%)	0	起立性低血圧	1(0.2%)	0
低アルブミン血症	1(0.2%)	0	血管閉塞	1(0.2%)	0
低マグネシウム血症	1(0.2%)	0	血液およびリンパ系障害	53(12.2%)	23(5.3%)
多飲症	1(0.2%)	0	好中球減少症	34(7.8%)	18(4.1%)

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
白血球減少症	13(3.0%)	2(0.5%)	卵巣嚢胞	1(0.2%)	0
血小板減少症	13(3.0%)	1(0.2%)	女性外陰部潰瘍	1(0.2%)	1(0.2%)
貧血	12(2.8%)	1(0.2%)	耳および迷路障害	13(3.0%)	0
リンパ球減少症	11(2.5%)	2(0.5%)	回転性めまい	9(2.1%)	0
発熱性好中球減少症	2(0.5%)	2(0.5%)	耳鳴	2(0.5%)	0
白血球増加症	1(0.2%)	0	耳痛	1(0.2%)	0
リンパ節痛	1(0.2%)	0	聴力低下	1(0.2%)	0
リンパ節症	1(0.2%)	0	腎および尿路障害	13(3.0%)	3(0.7%)
リンパ系障害	1(0.2%)	0	頻尿	3(0.7%)	0
汎血球減少症	1(0.2%)	1(0.2%)	蛋白尿	2(0.5%)	0
良性,悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	27(6.2%)	4(0.9%)	急性腎障害	1(0.2%)	1(0.2%)
脂漏性角化症	10(2.3%)	0	着色尿	1(0.2%)	0
基底細胞癌	5(1.1%)	1(0.2%)	排尿困難	1(0.2%)	0
アクロコルドン	3(0.7%)	0	血尿	1(0.2%)	0
メラノサイト性母斑	3(0.7%)	0	腎結石症	1(0.2%)	1(0.2%)
皮膚乳頭腫	3(0.7%)	0	ネフローゼ症候群	1(0.2%)	1(0.2%)
扁平上皮癌	3(0.7%)	2(0.5%)	夜間頻尿	1(0.2%)	0
ポーエン病	2(0.5%)	0	乏尿	1(0.2%)	0
棘細胞腫	1(0.2%)	0	腎不全	1(0.2%)	0
異形成母斑	1(0.2%)	0	尿路痛	1(0.2%)	0
子宮内膜腺癌	1(0.2%)	1(0.2%)	心臓障害	9(2.1%)	0
ケラトアカントーマ	1(0.2%)	1(0.2%)	心房細動	2(0.5%)	0
前立腺癌	1(0.2%)	1(0.2%)	動悸	2(0.5%)	0
皮膚有棘細胞癌	1(0.2%)	1(0.2%)	頻脈	2(0.5%)	0
精神障害	26(6.0%)	1(0.2%)	第二度房室ブロック	1(0.2%)	0
錯乱状態	6(1.4%)	0	右室不全	1(0.2%)	0
不眠症	6(1.4%)	0	心室性期外収縮	1(0.2%)	0
うつ病	4(0.9%)	1(0.2%)	傷害,中毒および処置合併症	8(1.8%)	0
気分変化	3(0.7%)	0	挫傷	2(0.5%)	0
不安	2(0.5%)	0	造影剤反応	1(0.2%)	0
睡眠障害	2(0.5%)	0	角膜擦過傷	1(0.2%)	0
抑うつ気分	1(0.2%)	0	眼の熱傷	1(0.2%)	0
リビドー減退	1(0.2%)	0	鼻部損傷	1(0.2%)	0
リビドー障害	1(0.2%)	0	紫液腫	1(0.2%)	0
持続性抑うつ障害	1(0.2%)	0	皮膚擦過傷	1(0.2%)	0
人格変化	1(0.2%)	0	サンバーン	1(0.2%)	0
落ち着きのなさ	1(0.2%)	0	肝胆道系障害	6(1.4%)	3(0.7%)
生殖系および乳房障害	15(3.4%)	2(0.5%)	肝細胞損傷	2(0.5%)	0
勃起不全	4(0.9%)	1(0.2%)	薬物性肝障害	1(0.2%)	1(0.2%)
月経困難症	2(0.5%)	0	肝毒性	1(0.2%)	1(0.2%)
腔の炎症	2(0.5%)	0	高ビリルビン血症	1(0.2%)	1(0.2%)
無月経	1(0.2%)	0	高トランスアミナーゼ血症	1(0.2%)	0
亀頭包皮灸	1(0.2%)	0	先天性,家族性および遺伝性障害	1(0.2%)	0
乳房痛	1(0.2%)	0	毛包性角化症	1(0.2%)	0
子宮頸部上皮異形成	1(0.2%)	0	免疫系障害	1(0.2%)	0
子宮内膜肥厚	1(0.2%)	0	季節性アレルギー	1(0.2%)	0
月経過多	1(0.2%)	0			
希発月経	1(0.2%)	0			

データカットオフ：2017年6月

4) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験 (E2201試験、n=93) における副作用の種類別発現状況一覧

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	32	88.9	13	36.1	51	89.5	21	36.8	83	89.2	34	36.6
血液およびリンパ系障害	7	19.4	3	8.3	16	28.1	7	12.3	23	24.7	10	10.8
貧血	4	11.1	0		7	12.3	1	1.8	11	11.8	1	1.1
好中球減少症	1	2.8	1	2.8	10	17.5	5	8.8	11	11.8	6	6.5
白血球減少症	1	2.8	0		4	7	2	3.5	5	5.4	2	2.2
血小板減少症	0		0		4	7	1	1.8	4	4.3	1	1.1
発熱性好中球減少症	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
リンパ球減少症	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
汎血球減少症	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
心臓障害	1	2.8	0		4	7	1	1.8	5	5.4	1	1.1
徐脈	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
左室機能不全	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
左室肥大	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
洞性頻脈	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
心室性期外収縮	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
心室細動	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
耳および迷路障害	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
回転性めまい	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
眼障害	9	25	0		9	15.8	1	1.8	18	19.4	1	1.1
眼乾燥	0		0		4	7	0		4	4.3	0	
視力低下	1	2.8	0		3	5.3	0		4	4.3	0	
視力障害	1	2.8	0		2	3.5	1	1.8	3	3.2	1	1.1
眼痛	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
流涙増加	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
眼充血	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
眼窩周囲浮腫	2	5.6	0		0		0		2	2.2	0	
光視症	2	5.6	0		0		0		2	2.2	0	
網膜色素上皮剥離	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
上強膜炎	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
眼の異常感覚	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
眼そう痒症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
眼部腫脹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
網膜剥離	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
網膜ジストロフィー	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
霧視	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
胃腸障害	20	55.6	2	5.6	32	56.1	1	1.8	52	55.9	3	3.2
悪心	15	41.7	0		21	36.8	0		36	38.7	0	
嘔吐	8	22.2	1	2.8	17	29.8	0		25	26.9	1	1.1
下痢	8	22.2	1	2.8	12	21.1	1	1.8	20	21.5	2	2.2
便秘	3	8.3	0		4	7	0		7	7.5	0	
上腹部痛	0		0		5	8.8	0		5	5.4	0	
腹痛	3	8.3	0		1	1.8	0		4	4.3	0	
口内乾燥	2	5.6	0		1	1.8	0		3	3.2	0	
下腹部痛	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
消化不良	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼓腸	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
胃障害	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
胃腸毒性	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
胃食道逆流性疾患	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
嚥下痛	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
口腔障害	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
急性膵炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	27	75	3	8.3	37	64.9	2	3.5	64	68.8	5	5.4
発熱	21	58.3	3	8.3	25	43.9	1	1.8	46	49.5	4	4.3
末梢性浮腫	7	19.4	0		11	19.3	0		18	19.4	0	
悪寒	8	22.2	0		8	14	1	1.8	16	17.2	1	1.1
無力症	3	8.3	0		13	22.8	0		16	17.2	0	
疲労	6	16.7	0		6	10.5	1	1.8	12	12.9	1	1.1
倦怠感	3	8.3	0		2	3.5	0		5	5.4	0	
粘膜の炎症	1	2.8	0		3	5.3	0		4	4.3	0	
乾燥症	0		0		4	7	0		4	4.3	0	
インフルエンザ様疾患	2	5.6	0		1	1.8	0		3	3.2	0	
高熱	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
浮腫	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
嚢胞	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
冷感	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
全身性浮腫	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
炎症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
疼痛	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
全身性炎症反応症候群	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
口渇	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
肝胆道系障害	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
肝細胞損傷	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
感染症および寄生虫症	0		0		9	15.8	0		9	9.7	0	
毛包炎	0		0		3	5.3	0		3	3.2	0	
蜂巣炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
結膜炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
ヘルペスウイルス感染	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
肺炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
膿疱性皮疹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
鼻炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	2.8	0		3	5.3	0		4	4.3	0	
創傷	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
眼の熱傷	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
熱傷	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
臨床検査	7	19.4	4	11.1	28	49.1	8	14	35	37.6	12	12.9
駆出率減少	3	8.3	2	5.6	5	8.8	2	3.5	8	8.6	4	4.3
血中アルカリホスファターゼ増加	1	2.8	0		6	10.5	0		7	7.5	0	
体重減少	1	2.8	0		6	10.5	0		7	7.5	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	8.3	2	5.6	3	5.3	1	1.8	6	6.5	3	3.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	5.6	1	2.8	4	7	1	1.8	6	6.5	2	2.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2.8	0		5	8.8	0		6	6.5	0	

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチニン増加	1	2.8	0		3	5.3	1	1.8	4	4.3	1	1.1
体重増加	1	2.8	1	2.8	4	7	1	1.8	5	5.4	2	2.2
アミラーゼ増加	0		0		2	3.5	1	1.8	2	2.2	1	1.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		2	3.5	2	3.5	2	2.2	2	2.2
リパーゼ増加	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
血中尿素増加	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
リンパ球数減少	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
好中球数減少	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
血小板数減少	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
白血球数減少	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
代謝および栄養障害	10	27.8	3	8.3	15	26.3	4	7	25	26.9	7	7.5
食欲減退	7	19.4	0		10	17.5	0		17	18.3	0	
低ナトリウム血症	4	11.1	1	2.8	1	1.8	1	1.8	5	5.4	2	2.2
脱水	2	5.6	1	2.8	2	3.5	2	3.5	4	4.3	3	3.2
低カリウム血症	2	5.6	0		1	1.8	0		3	3.2	0	
低リン酸血症	2	5.6	1	2.8	1	1.8	0		3	3.2	1	1.1
高血糖	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
高カルシウム血症	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
低マグネシウム血症	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
食欲亢進	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
筋骨格系および結合組織障害	9	25	1	2.8	13	22.8	0		22	23.7	1	1.1
筋肉痛	4	11.1	0		5	8.8	0		9	9.7	0	
関節痛	1	2.8	0		6	10.5	0		7	7.5	0	
筋痙縮	3	8.3	0		4	7	0		7	7.5	0	
四肢痛	2	5.6	1	2.8	1	1.8	0		3	3.2	1	1.1
関節炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
関節硬直	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
変形性関節症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	5.6	0		3	5.3	1	1.8	5	5.4	1	1.1
皮膚乳頭腫	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
線維性組織球腫	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
メラノサイト性母斑	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
脂漏性角化症	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
扁平上皮癌	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
皮膚有棘細胞癌	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
神経系障害	7	19.4	1	2.8	9	15.8	1	1.8	16	17.2	2	2.2
浮動性めまい	1	2.8	0		4	7	0		5	5.4	0	
味覚異常	1	2.8	0		4	7	0		5	5.4	0	
頭痛	2	5.6	0		3	5.3	0		5	5.4	0	
片頭痛	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
平衡障害	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
末梢性ニューロパチー	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
末梢性感覚ニューロパチー	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
失神	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
振戦	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
精神障害	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
錯乱状態	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
うつ病	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
腎および尿路障害	1	2.8	0		3	5.3	2	3.5	4	4.3	2	2.2
尿細管間質性腎炎	0		0		2	3.5	2	3.5	2	2.2	2	2.2
排尿困難	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
血尿	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
膀胱出血	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	8.3	0		7	12.3	0		10	10.8	0	
咳嗽	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
鼻出血	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
呼吸困難	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
鼻閉	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
鼻乾燥	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
肺臓炎	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
湿性咳嗽	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
上気道の炎症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
皮膚および皮下組織障害	23	63.9	1	2.8	33	57.9	2	3.5	56	60.2	3	3.2
皮膚乾燥	8	22.2	0		17	29.8	1	1.8	25	26.9	1	1.1
発疹	5	13.9	0		8	14	0		13	14	0	
そう痒症	4	11.1	1	2.8	6	10.5	0		10	10.8	1	1.1
紅斑	4	11.1	0		4	7	0		8	8.6	0	
脱毛症	1	2.8	0		6	10.5	0		7	7.5	0	
過角化	0		0		6	10.5	1	1.8	6	6.5	1	1.1
全身性皮疹	1	2.8	0		4	7	1	1.8	5	5.4	1	1.1
光線角化症	3	8.3	0		1	1.8	0		4	4.3	0	
湿疹	1	2.8	0		2	3.5	0		3	3.2	0	
結節性紅斑	1	2.8	0		2	3.5	1	1.8	3	3.2	1	1.1
毛質異常	0		0		3	5.3	0		3	3.2	0	
多汗症	1	2.8	0		2	3.5	0		3	3.2	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	2.8	0		2	3.5	0		3	3.2	0	
全身性そう痒症	0		0		3	5.3	1	1.8	3	3.2	1	1.1
丘疹性皮疹	2	5.6	0		1	1.8	0		3	3.2	0	
爪の障害	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
丘疹	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
斑状皮疹	2	5.6	0		0		0		2	2.2	0	
酒さ	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
脂漏性皮膚炎	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
皮膚病変	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
ざ瘡	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
皮膚症	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
毛髪変色	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
多毛症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
特発性滴状色素減少症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
嵌入爪	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
毛孔性角化症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
睫毛眉毛脱落症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
稗粒腫	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
結節性発疹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
爪痛	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
爪破損	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
爪甲脱落症	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
皮膚疼痛	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
手掌紅斑	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
痒疹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
乾癬	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
紫斑	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
斑状丘疹状皮疹	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
皮膚剥脱	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
皮膚亀裂	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
皮膚腫瘍	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
蕁麻疹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
血管障害	4	11.1	2	5.6	5	8.8	0		9	9.7	2	2.2
低血圧	3	8.3	2	5.6	2	3.5	0		5	5.4	2	2.2
潮紅	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
血腫	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
ほてり	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
血管炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	

データカットオフ：2016年8月

5) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の希少癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験、n=196)における副作用の種類別発現状況一覧

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
発現例数	174(88.8)	65(33.2)	眼部不快感	1(0.5)	0
血液およびリンパ系障害	46(23.5)	15(7.7)	眼精疲労	1(0.5)	0
好中球減少症	15(7.7)	8(4.1)	眼出血	1(0.5)	0
貧血	20(10.2)	2(1.0)	胃腸障害	95(48.5)	5(2.6)
白血球減少症	10(5.1)	2(1.0)	悪心	47(24.0)	2(1.0)
血小板減少症	12(6.1)	0	下痢	29(14.8)	2(1.0)
リンパ球減少症	1(0.5)	1(0.5)	嘔吐	24(12.2)	3(1.5)
リンパ節症	3(1.5)	0	口内乾燥	21(10.7)	0
骨髄肉芽腫	2(1.0)	0	便秘	15(7.7)	0
縦隔リンパ節腫脹	1(0.5)	1(0.5)	腹痛	5(2.6)	0
自己免疫性溶血性貧血	1(0.5)	1(0.5)	上腹部痛	2(1.0)	0
心臓障害	13(6.6)	1(0.5)	口内炎	8(4.1)	0
頻脈	2(1.0)	0	消化不良	4(2.0)	0
心房細動	1(0.5)	0	胃食道逆流性疾患	5(2.6)	0
動悸	1(0.5)	0	腹部膨満	2(1.0)	0
伝導障害	1(0.5)	0	歯肉出血	1(0.5)	0
徐脈	1(0.5)	0	口腔知覚不全	1(0.5)	0
心筋症	2(1.0)	0	口腔内出血	1(0.5)	0
心嚢液貯留	1(0.5)	0	非感染性歯肉炎	1(0.5)	0
洞性徐脈	1(0.5)	0	口腔内痛	1(0.5)	0
心室性不整脈	2(1.0)	0	口の錯感覚	1(0.5)	0
心室性期外収縮	1(0.5)	0	歯周病	2(1.0)	0
第一度房室ブロック	2(1.0)	0	排便困難	1(0.5)	0
心筋炎	2(1.0)	1(0.5)	痔出血	1(0.5)	0
期外収縮	1(0.5)	0	メナ	1(0.5)	0
耳および迷路障害	3(1.5)	0	直腸出血	1(0.5)	0
回転性めまい	2(1.0)	0	一般・全身障害および投与部位の状態	119(60.7)	15(7.7)
耳痛	1(0.5)	0	発熱	82(41.8)	7(3.6)
内分泌障害	3(1.5)	0	悪寒	51(26.0)	1(0.5)
甲状腺機能低下症	1(0.5)	0	疲労	53(27.0)	5(2.6)
アンドロゲン欠乏症	1(0.5)	0	無力症	9(4.6)	1(0.5)
甲状腺障害	1(0.5)	0	末梢性浮腫	25(12.8)	0
眼障害	28(14.3)	1(0.5)	インフルエンザ様疾患	4(2.0)	0
霧視	12(6.1)	0	倦怠感	6(3.1)	0
ドライアイ	4(2.0)	0	粘膜の炎症	7(3.6)	0
視力障害	4(2.0)	0	疼痛	1(0.5)	0
羞明	3(1.5)	0	乾燥症	2(1.0)	0
ぶどう膜炎	3(1.5)	1(0.5)	冷感	2(1.0)	0
流涙増加	1(0.5)	0	小結節	2(1.0)	0
硝子体浮遊物	2(1.0)	0	浮腫	1(0.5)	0
光視症	1(0.5)	0	口渇	1(0.5)	0
結膜出血	3(1.5)	0	顔面浮腫	1(0.5)	0
眼瞼浮腫	1(0.5)	0	体温変動感	1(0.5)	0
虹彩炎	1(0.5)	0	脂肪壊死	1(0.5)	1(0.5)
黄斑浮腫	1(0.5)	0	非心臓性胸痛	2(1.0)	0
眼刺激	1(0.5)	0	温度変化不耐症	1(0.5)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
顔面痛	1(0.5)	0	心電図QT延長	7(3.6)	1(0.5)
歩行障害	1(0.5)	0	トランスアミナーゼ上昇	3(1.5)	3(1.5)
肝胆道系障害	4(2.0)	1(0.5)	血中ビリルビン増加	4(2.0)	1(0.5)
肝細胞融解	1(0.5)	1(0.5)	血中尿素増加	1(0.5)	0
高ビリルビン血症	3(1.5)	0	リパーゼ増加	2(1.0)	1(0.5)
免疫系障害	1(0.5)	0	血中テストステロン減少	3(1.5)	0
過敏症	1(0.5)	0	グリコヘモグロビン増加	3(1.5)	0
感染症および寄生虫症	29(14.8)	3(1.5)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1(0.5)	0
毛包炎	8(4.1)	0	血中リン減少	1(0.5)	0
膿疱性皮疹	3(1.5)	0	血中尿酸増加	2(1.0)	0
結膜炎	4(2.0)	0	好中球数増加	2(1.0)	0
尿路感染	2(1.0)	1(0.5)	血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.5)	0
爪囲炎	2(1.0)	0	血中エストロゲン減少	1(0.5)	0
口腔カンジダ症	1(0.5)	0	血中尿酸減少	1(0.5)	0
上気道感染	2(1.0)	0	呼吸数減少	1(0.5)	0
膿疱	1(0.5)	0	白血球数増加	1(0.5)	0
上咽頭炎	1(0.5)	0	代謝および栄養障害	63(32.1)	10(5.1)
カンジダ感染	1(0.5)	0	食欲減退	19(9.7)	0
蜂巣炎	2(1.0)	0	高血糖	31(15.8)	5(2.6)
真菌感染	1(0.5)	0	低ナトリウム血症	7(3.6)	3(1.5)
感染	1(0.5)	0	低リン血症	7(3.6)	3(1.5)
気管支炎	1(0.5)	0	低カリウム血症	1(0.5)	0
膀胱炎	1(0.5)	0	低アルブミン血症	6(3.1)	0
熱性感染症	1(0.5)	0	低カルシウム血症	2(1.0)	0
菌感染	2(1.0)	1(0.5)	低マグネシウム血症	4(2.0)	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頸管炎	1(0.5)	0	高カルシウム血症	1(0.5)	0
耳下腺炎	1(0.5)	0	高カリウム血症	1(0.5)	0
癩風	1(0.5)	1(0.5)	糖尿病	1(0.5)	1(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3(1.5)	0	食欲障害	1(0.5)	0
挫傷	2(1.0)	0	カルシウム欠乏	1(0.5)	0
転倒	1(0.5)	0	体液貯留	1(0.5)	0
臨床検査	94(48.0)	26(13.3)	高尿酸血症	1(0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36(18.4)	5(2.6)	低血糖	1(0.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27(13.8)	4(2.0)	マグネシウム欠乏	1(0.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	20(10.2)	2(1.0)	筋骨格系および結合組織障害	61(31.1)	3(1.5)
駆出率減少	14(7.1)	1(0.5)	関節痛	23(11.7)	1(0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(4.1)	3(1.5)	筋肉痛	30(15.3)	1(0.5)
白血球数減少	21(10.7)	3(1.5)	四肢痛	13(6.6)	0
好中球数減少	16(8.2)	8(4.1)	筋痙縮	6(3.1)	0
体重減少	3(1.5)	0	背部痛	4(2.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(2.6)	0	関節腫脹	2(1.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	5(2.6)	0	筋力低下	2(1.0)	0
血中クレアチニン増加	5(2.6)	0	筋骨格痛	2(1.0)	0
血小板数減少	6(3.1)	0	頸部痛	1(0.5)	0
C-反応性蛋白増加	1(0.5)	1(0.5)	関節炎	1(0.5)	0
リンパ球数減少	4(2.0)	2(1.0)	横紋筋融解症	1(0.5)	1(0.5)
肝酵素上昇	1(0.5)	0	腱痛	1(0.5)	0
体重増加	4(2.0)	0	関節可動域低下	2(1.0)	0
			頸部腫瘍	1(0.5)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
足底筋膜炎	1(0.5)	0	生殖系および乳房障害	1(0.5)	0
軟部組織腫瘍	1(0.5)	0	不規則月経	1(0.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	17(8.7)	5(2.6)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25(12.8)	1(0.5)
脂漏性角化症	2(1.0)	0	咳嗽	10(5.1)	0
基底細胞癌	7(3.6)	2(1.0)	鼻出血	6(3.1)	0
皮膚乳頭腫	2(1.0)	0	呼吸困難	5(2.6)	1(0.5)
扁平上皮癌	3(1.5)	0	口腔咽頭痛	1(0.5)	0
メラノサイト性母斑	1(0.5)	0	肺臓炎	1(0.5)	0
皮膚有棘細胞癌	3(1.5)	2(1.0)	鼻閉	1(0.5)	0
線維腫	1(0.5)	0	発声障害	1(0.5)	0
線維性組織球腫	1(0.5)	0	鼻乾燥	1(0.5)	0
子宮頸部腺癌	1(0.5)	0	肺塞栓症	1(0.5)	1(0.5)
膀胱新生物	1(0.5)	1(0.5)	肺水腫	1(0.5)	0
慢性リンパ性白血病	1(0.5)	1(0.5)	喉頭の炎症	1(0.5)	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1(0.5)	1(0.5)	筋肉芽腫	1(0.5)	0
神経系障害	40(20.4)	3(1.5)	気管支障害	1(0.5)	0
頭痛	25(12.8)	1(0.5)	間質性肺疾患	1(0.5)	0
浮動性めまい	6(3.1)	0	肺障害	1(0.5)	0
味覚不全	5(2.6)	0	胸水	1(0.5)	0
振戦	2(1.0)	0	皮膚および皮下組織障害	110(56.1)	7(3.6)
錯感覚	1(0.5)	0	発疹	41(20.9)	2(1.0)
失神	1(0.5)	1(0.5)	皮膚乾燥	26(13.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3(1.5)	0	ざ瘡様皮膚炎	34(17.3)	1(0.5)
末梢性ニューロパチー	2(1.0)	0	そう痒症	16(8.2)	0
失神寸前の状態	2(1.0)	0	紅斑	6(3.1)	0
注意力障害	1(0.5)	0	斑状丘疹状皮膚疹	26(13.3)	2(1.0)
異常感覚	1(0.5)	0	脱毛症	8(4.1)	0
健忘	1(0.5)	0	多汗症	5(2.6)	0
意識消失	1(0.5)	0	寝汗	9(4.6)	0
嗅覚錯誤	1(0.5)	0	手掌・足底発赤知覚不全症候群	5(2.6)	0
末梢性運動ニューロパチー	2(1.0)	0	過角化	3(1.5)	0
失語症	1(0.5)	0	光線過敏性反応	6(3.1)	0
てんかん	1(0.5)	0	ざ瘡	4(2.0)	0
ギラン・バレー症候群	1(0.5)	1(0.5)	光線角化症	2(1.0)	1(0.5)
頭蓋内出血	1(0.5)	0	湿疹	3(1.5)	0
多発ニューロパチー	1(0.5)	0	結節性紅斑	4(2.0)	0
精神障害	9(4.6)	2(1.0)	脂肪織炎	3(1.5)	1(0.5)
不眠症	2(1.0)	0	紅斑性皮膚疹	1(0.5)	0
錯乱状態	2(1.0)	1(0.5)	皮膚病変	1(0.5)	0
リビドー減退	4(2.0)	0	丘疹性皮膚疹	1(0.5)	0
譫妄	1(0.5)	0	皮膚亀裂	2(1.0)	0
幻覚	1(0.5)	1(0.5)	丘疹	2(1.0)	0
腎および尿路障害	15(7.7)	0	皮膚炎	1(0.5)	0
頻尿	5(2.6)	0	皮膚腫瘍	2(1.0)	0
蛋白尿	5(2.6)	0	斑	2(1.0)	0
腎不全	1(0.5)	0	紫斑	2(1.0)	0
排尿困難	2(1.0)	0	皮膚局面	1(0.5)	0
急性腎障害	2(1.0)	0	爪破損	1(0.5)	0
			皮膚萎縮	3(1.5)	0

	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.5)	0
間擦疹	1(0.5)	0
水疱性皮膚炎	1(0.5)	0
爪線状隆起	1(0.5)	0
手掌紅斑	1(0.5)	0
足底紅斑	1(0.5)	0
皮膚色素過剰	1(0.5)	0
皮膚硬結	1(0.5)	0
肉芽腫性皮膚炎	1(0.5)	0
汗腺炎	1(0.5)	0
爪成長異常	1(0.5)	0
毛孔性皮疹	1(0.5)	0
脂腺障害	1(0.5)	1(0.5)
皮膚脆弱性	1(0.5)	0
慢性蕁麻疹	1(0.5)	0
血管障害	12(6.1)	3(1.5)
高血圧	6(3.1)	3(1.5)
低血圧	1(0.5)	0
潮紅	2(1.0)	0
ほてり	2(1.0)	0
リンパ浮腫	2(1.0)	0

6) 海外第I/II相臨床試験（小児X2101試験、n=48）における副作用の種類別発現状況一覧

	パートC (n=18)		パートD					
			合計 (n=30)		WHO グレード1又は 2の神経膠腫 (n=20)		ランゲルハンス細胞 組織球症 (n=10)	
	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計
発現例数	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血液およびリンパ系障害	0	4(22.2)	4(13.3)	7(23.3)	3(15.0)	5(25.0)	1(10.0)	2(20.0)
貧血	0	4(22.2)	1(3.3)	4(13.3)	0	2(10.0)	1(10.0)	2(20.0)
好中球減少症	0	0	3(10.0)	3(10.0)	3(15.0)	3(15.0)	0	0
心臓障害	0	5(27.8)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
洞性頻脈	0	2(11.1)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
第一度房室ブロック	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
僧帽弁疾患	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
頻脈	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
徐脈	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
眼障害	1(5.6)	4(22.2)	0	5(16.7)	0	2(10.0)	0	3(30.0)
眼そう痒症	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
眼充血	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	0	0	2(20.0)
ぶどう膜炎	1(5.6)	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
囊下白内障	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
結膜充血	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
胃腸障害	2(11.1)	13(72.2)	1(3.3)	18(60.0)	1(5.0)	10(50.0)	0	8(80.0)
下痢	0	6(33.3)	1(3.3)	10(33.3)	1(5.0)	5(25.0)	0	5(50.0)
嘔吐	1(5.6)	6(33.3)	0	9(30.0)	0	6(30.0)	0	3(30.0)
悪心	1(5.6)	5(27.8)	0	8(26.7)	0	5(25.0)	0	3(30.0)
腹痛	1(5.6)	4(22.2)	0	8(26.7)	0	4(20.0)	0	4(40.0)
腹部膨満	1(5.6)	1(5.6)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
口角口唇炎	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
口唇炎	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
便秘	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
口唇乾燥	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
肛門発疹	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
口唇症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
口唇紅斑	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
口腔内痛	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
口内炎	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2(11.1)	14(77.8)	3(10.0)	21(70.0)	3(15.0)	15(75.0)	0	6(60.0)
発熱	2(11.1)	9(50.0)	2(6.7)	16(53.3)	2(10.0)	10(50.0)	0	6(60.0)
疲労	0	6(33.3)	0	11(36.7)	0	8(40.0)	0	3(30.0)
悪寒	0	2(11.1)	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	2(11.1)	0	3(10.0)	0	1(5.0)	0	2(20.0)
無力症	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
冷感	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	1(5.6)	1(3.3)	1(3.3)	1(5.0)	1(5.0)	0	0

	パートC (n=18)		パートD					
			合計 (n=30)		WHO グレード1又は 2の神経膠腫 (n=20)		ランゲルハンス細胞 組織球症 (n=10)	
	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
疼痛	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
胸痛	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
限局性浮腫	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
免疫系障害	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
過敏症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
感染症および寄生虫症	0	4(22.2)	0	11(36.7)	0	8(40.0)	0	3(30.0)
爪囲炎	0	2(11.1)	0	7(23.3)	0	6(30.0)	0	1(10.0)
膿疱性皮疹	0	2(11.1)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
粘膜感染	0	0	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
毛包炎	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
真菌感染	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
歯肉炎	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
耳下腺炎	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚感染	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
臨床検査	4(22.2)	11(61.1)	6(20.0)	18(60.0)	2(10.0)	11(55.0)	4(40.0)	7(70.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	5(27.8)	1(3.3)	5(16.7)	0	4(20.0)	1(10.0)	1(10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5(27.8)	2(6.7)	2(6.7)	1(5.0)	1(5.0)	1(10.0)	1(10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(5.6)	3(16.7)	1(3.3)	4(13.3)	0	3(15.0)	1(10.0)	1(10.0)
血中クレアチニン増加	0	3(16.7)	0	2(6.7)	0	0	0	2(20.0)
好中球数減少	2(11.1)	3(16.7)	4(13.3)	8(26.7)	1(5.0)	3(15.0)	3(30.0)	5(50.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(5.6)	2(11.1)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
駆出率減少	0	2(11.1)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
白血球数減少	0	2(11.1)	0	4(13.3)	0	3(15.0)	0	1(10.0)
心電図QT延長	1(5.6)	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1(5.6)	1(3.3)	2(6.7)	0	1(5.0)	1(10.0)	1(10.0)
体重減少	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
体重増加	0	1(5.6)	1(3.3)	3(10.0)	0	2(10.0)	1(10.0)	1(10.0)
血小板数減少	0	0	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
血中コレステロール増加	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
肺拡散能検査値低下	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
平均赤血球容積増加	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
代謝および栄養障害	0	6(33.3)	1(3.3)	9(30.0)	1(5.0)	7(35.0)	0	2(20.0)
低アルブミン血症	0	5(27.8)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
脱水	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
低マグネシウム血症	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
低リン酸血症	0	1(5.6)	0	4(13.3)	0	3(15.0)	0	1(10.0)
高血糖	0	0	1(3.3)	3(10.0)	1(5.0)	3(15.0)	0	0
食欲減退	0	0	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0

	パートC (n=18)		パートD					
			合計 (n=30)		WHO グレード1又は2の神経膠腫 (n=20)		ランゲルハンス細胞組織球症 (n=10)	
	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
低蛋白血症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	5(27.8)	0	7(23.3)	0	4(20.0)	0	3(30.0)
筋肉痛	0	3(16.7)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
関節痛	0	2(11.1)	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
四肢痛	0	0	0	3(10.0)	0	0	0	3(30.0)
背部痛	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
筋痙縮	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
メラノサイト性母斑	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
神経系障害	0	5(27.8)	1(3.3)	11(36.7)	1(5.0)	8(40.0)	0	3(30.0)
浮動性めまい	0	2(11.1)	0	5(16.7)	0	4(20.0)	0	1(10.0)
頭痛	0	2(11.1)	0	6(20.0)	0	5(25.0)	0	1(10.0)
錯感覚	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
痙攣発作	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
運動機能障害	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1(3.3)	1(3.3)	1(5.0)	1(5.0)	0	0
視野欠損	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
精神障害	0	0	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
激越	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
気分変化	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
腎および尿路障害	0	3(16.7)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
蛋白尿	0	3(16.7)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
血尿	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
月経困難症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3(16.7)	0	7(23.3)	0	2(10.0)	0	5(50.0)
口腔咽頭痛	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	0	0	3(30.0)
鼻出血	0	1(5.6)	0	4(13.3)	0	2(10.0)	0	2(20.0)
呼吸困難	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
皮膚および皮下組織障害	1(5.6)	17(94.4)	1(3.3)	29(96.7)	1(5.0)	20(100)	0	9(90.0)
発疹	0	11(61.1)	1(3.3)	4(13.3)	1(5.0)	2(10.0)	0	2(20.0)
皮膚乾燥	0	9(50.0)	0	11(36.7)	0	7(35.0)	0	4(40.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	6(33.3)	0	9(30.0)	0	8(40.0)	0	1(10.0)
脱毛症	0	2(11.1)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
過角化	0	2(11.1)	0	2(6.7)	0	0	0	2(20.0)
脂肪織炎	1(5.6)	2(11.1)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)

	パートC (n=18)		パートD					
			合計 (n=30)		WHO グレード1又は 2の神経膠腫 (n=20)		ランゲルハンス細胞 組織球症 (n=10)	
	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
そう痒症	0	2(11.1)	0	4(13.3)	0	2(10.0)	0	2(20.0)
斑状丘疹状皮疹	0	2(11.1)	0	10(33.3)	0	6(30.0)	0	4(40.0)
皮膚炎	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
毛髪変色	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
毛質異常	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
手掌紅斑	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
足底紅斑	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	3(15.0)	0	0
斑状皮疹	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
脂漏性皮膚炎	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚色素過剰	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
蕁麻疹	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	3(15.0)	0	0
ざ瘡	0	0	0	3(10.0)	0	3(15.0)	0	0
紅斑	0	0	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
結節性紅斑	0	0	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
丘疹	0	0	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
多毛症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
毛孔性皮疹	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚脆弱性	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
皮膚色素減少	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
皮膚腫瘤	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
血管障害	1(5.6)	2(11.1)	2(6.7)	4(13.3)	1(5.0)	2(10.0)	1(10.0)	2(20.0)
低血圧	1(5.6)	2(11.1)	1(3.3)	1(3.3)	0	0	1(10.0)	1(10.0)
蒼白	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	1(3.3)	3(10.0)	1(5.0)	2(10.0)	0	1(10.0)
ほてり	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
高血圧	0	0	1(3.3)	1(3.3)	1(5.0)	1(5.0)	0	0

7) 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201試験、HGGコホートn=41及びLGGコホートn=73) における副作用の種類別発現状況一覧

	LGGコホート		HGGコホート			LGGコホート		HGGコホート	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数	68(93.2)	23(31.5)	35(85.4)	12(29.3)	腸炎	1(1.4)	1(1.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	13(17.8)	4(5.5)	5(12.2)	0	胃腸出血	0	0	1(2.4)	1(2.4)
好中球減少症	4(5.5)	4(5.5)	5(12.2)	0	舌炎	1(1.4)	0	0	0
貧血	8(11.0)	0	2(4.9)	0	唾液腺腫大	1(1.4)	0	0	0
白血球減少症	1(1.4)	0	1(2.4)	0	一般・全身障害および投与部位の状態	42(57.5)	8(11.0)	18(43.9)	1(2.4)
血小板減少症	0	0	1(2.4)	0	発熱	35(47.9)	8(11.0)	15(36.6)	0
リンパ球減少症	0	0	2(4.9)	0	悪寒	4(5.5)	0	1(2.4)	0
リンパ節痛	1(1.4)	0	0	0	疲労	15(20.5)	0	2(4.9)	0
心臓障害	0	0	1(2.4)	0	無力症	1(1.4)	0	2(4.9)	0
頰脈	0	0	1(2.4)	0	末梢性浮腫	1(1.4)	0	3(7.3)	0
耳および迷路障害	3(4.1)	1(1.4)	0	0	インフルエンザ様疾患	1(1.4)	0	1(2.4)	1(2.4)
回転性めまい	1(1.4)	0	0	0	倦怠感	1(1.4)	0	1(2.4)	0
耳鳴	1(1.4)	0	0	0	疼痛	1(1.4)	0	1(2.4)	0
内耳の炎症	1(1.4)	1(1.4)	0	0	乾燥症	1(1.4)	0	0	0
内分泌障害	1(1.4)	0	0	0	非心臓性胸痛	2(2.7)	0	0	0
内分泌障害	1(1.4)	0	0	0	治癒不良	0	0	1(2.4)	0
眼障害	15(20.5)	2(2.7)	5(12.2)	0	異常高熱	1(1.4)	0	0	0
霧視	2(2.7)	0	0	0	免疫系障害	0	0	1(2.4)	0
ドライアイ	4(5.5)	0	2(4.9)	0	造影剤アレルギー	0	0	1(2.4)	0
ぶどう膜炎	4(5.5)	2(2.7)	1(2.4)	0	感染症および寄生虫症	23(31.5)	1(1.4)	8(19.5)	1(2.4)
視力障害	1(1.4)	0	0	0	毛包炎	1(1.4)	0	0	0
眼痛	3(4.1)	0	0	0	膿疱性皮疹	4(5.5)	0	0	0
羞明	1(1.4)	0	0	0	爪囲炎	14(19.2)	0	2(4.9)	0
虹彩毛様体炎	1(1.4)	0	0	0	結膜炎	0	0	2(4.9)	0
視神経乳頭浮腫	0	0	1(2.4)	0	尿路感染	1(1.4)	1(1.4)	0	0
網膜色素上皮剥離	1(1.4)	0	0	0	上気道感染	1(1.4)	0	1(2.4)	0
角膜炎	1(1.4)	0	0	0	胃腸炎	1(1.4)	0	0	0
複視	0	0	1(2.4)	0	鼻炎	1(1.4)	0	0	0
瞬目過多	1(1.4)	0	0	0	真菌感染	1(1.4)	0	0	0
点状角膜炎	1(1.4)	0	0	0	皮膚真菌感染	3(4.1)	0	0	0
胃腸障害	33(45.2)	1(1.4)	12(29.3)	3(7.3)	消化管感染	1(1.4)	0	0	0
悪心	10(13.7)	0	3(7.3)	0	麦粒腫	2(2.7)	0	0	0
下痢	11(15.1)	0	4(9.8)	1(2.4)	爪感染	1(1.4)	0	0	0
嘔吐	11(15.1)	0	3(7.3)	0	皮膚感染	1(1.4)	0	0	0
便秘	4(5.5)	0	2(4.9)	0	伝染性軟属腫	0	0	1(2.4)	0
腹痛	7(9.6)	0	1(2.4)	0	皮膚カンジダ	0	0	1(2.4)	0
上腹部痛	4(5.5)	0	0	0	ウイルス感染	0	0	1(2.4)	1(2.4)
口内炎	5(6.8)	0	1(2.4)	0	ブドウ球菌性創感染	0	0	1(2.4)	0
胃食道逆流性疾患	1(1.4)	0	0	0	傷害、中毒および処置合併症	3(4.1)	0	1(2.4)	0
口唇炎	1(1.4)	0	1(2.4)	0	期限切れの製品使用	2(2.7)	0	0	0
嚥下痛	1(1.4)	0	0	0	転倒	1(1.4)	0	0	0
口角口唇炎	1(1.4)	0	1(2.4)	0	靱帯捻挫	0	0	1(2.4)	0
歯の知覚過敏	0	0	1(2.4)	0					
睽炎	1(1.4)	0	1(2.4)	1(2.4)					

	LGGコホート		HGGコホート			LGGコホート		HGGコホート	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
臨床検査	31(42.5)	11(15.1)	16(39.0)	5(12.2)	背部痛	2(2.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(9.6)	1(1.4)	3(7.3)	1(2.4)	筋炎	1(1.4)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(9.6)	1(1.4)	4(9.8)	1(2.4)	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	5(6.8)	0	1(2.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4(5.5)	0	2(4.9)	0	皮膚乳頭腫	3(4.1)	0	0	0
駆出率減少	2(2.7)	0	3(7.3)	1(2.4)	メラノサイト性母斑	1(1.4)	0	1(2.4)	0
白血球数減少	9(12.3)	0	4(9.8)	0	血管腫	1(1.4)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	0	2(4.9)	0	神経系障害	16(21.9)	1(1.4)	7(17.1)	1(2.4)
好中球数減少	9(12.3)	3(4.1)	2(4.9)	2(4.9)	頭痛	14(19.2)	0	3(7.3)	0
体重減少	2(2.7)	0	1(2.4)	0	浮動性めまい	2(2.7)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(4.1)	2(2.7)	0	0	嗜眠	0	0	1(2.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(1.4)	0	0	0	運動失調	0	0	1(2.4)	0
血中クレアチニン増加	1(1.4)	0	0	0	構語障害	0	0	1(2.4)	0
血小板数減少	2(2.7)	0	1(2.4)	1(2.4)	脳浮腫	0	0	1(2.4)	1(2.4)
体重増加	8(11.0)	5(6.8)	3(7.3)	1(2.4)	視神経周囲炎	1(1.4)	1(1.4)	0	0
C-反応性蛋白増加	1(1.4)	0	1(2.4)	1(2.4)	部分発作	1(1.4)	0	0	0
リンパ球数減少	4(5.5)	0	1(2.4)	0	精神障害	2(2.7)	0	3(7.3)	1(2.4)
体温上昇	1(1.4)	0	0	0	不眠症	0	0	1(2.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	1(1.4)	0	0	0	錯乱状態	0	0	1(2.4)	1(2.4)
血中ビリルビン増加	1(1.4)	0	0	0	うつ病	0	0	1(2.4)	0
リパーゼ増加	0	0	1(2.4)	1(2.4)	激越	1(1.4)	0	1(2.4)	1(2.4)
アミラーゼ増加	2(2.7)	1(1.4)	1(2.4)	1(2.4)	易刺激性	1(1.4)	0	0	0
アニオンギャップ増加	0	0	1(2.4)	0	腎および尿路障害	2(2.7)	1(1.4)	2(4.9)	0
血中重炭酸塩増加	0	0	1(2.4)	0	蛋白尿	0	0	1(2.4)	0
血中コレステロール増加	0	0	1(2.4)	0	血尿	1(1.4)	0	1(2.4)	0
血液浸透圧上昇	0	0	1(2.4)	0	腎仙痛	1(1.4)	1(1.4)	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	1(2.4)	0	生殖系および乳房障害	2(2.7)	0	3(7.3)	1(2.4)
骨密度減少	1(1.4)	0	0	0	不規則月経	2(2.7)	0	2(4.9)	0
心電図異常T波	1(1.4)	0	0	0	子宮出血	0	0	1(2.4)	1(2.4)
平均赤血球容積増加	0	0	1(2.4)	0	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10(13.7)	0	3(7.3)	0
尿蛋白	0	0	1(2.4)	0	鼻出血	9(12.3)	0	3(7.3)	0
代謝および栄養障害	5(6.8)	1(1.4)	4(9.8)	0	呼吸困難	0	0	1(2.4)	0
食欲減退	2(2.7)	0	2(4.9)	0	口腔咽頭痛	2(2.7)	0	0	0
低ナトリウム血症	1(1.4)	1(1.4)	0	0	鼻漏	1(1.4)	0	0	0
低リン血症	0	0	1(2.4)	0	皮膚および皮下組織障害	51(69.9)	2(2.7)	28(68.3)	1(2.4)
低マグネシウム血症	1(1.4)	0	0	0	発疹	10(13.7)	0	7(17.1)	1(2.4)
高トリグリセリド血症	0	0	1(2.4)	0	皮膚乾燥	16(21.9)	0	10(24.4)	0
肥満	1(1.4)	0	0	0	ざ瘡様皮膚炎	8(11.0)	0	4(9.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	6(8.2)	0	5(12.2)	0	そう痒症	6(8.2)	0	2(4.9)	0
関節痛	3(4.1)	0	1(2.4)	0	斑状丘疹状皮膚疹	10(13.7)	1(1.4)	5(12.2)	0
筋肉痛	2(2.7)	0	2(4.9)	0	紅斑	8(11.0)	0	3(7.3)	0
四肢痛	3(4.1)	0	2(4.9)	0	脱毛症	2(2.7)	0	1(2.4)	0
筋痙攣	0	0	1(2.4)	0	多汗症	1(1.4)	0	0	0
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(1.4)	0	0	0

	LGGコホート		HGGコホート	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
過角化	2(2.7)	0	0	0
湿疹	8(11.0)	0	3(7.3)	0
ざ瘡	5(6.8)	0	4(9.8)	0
結節性紅斑	6(8.2)	0	4(9.8)	0
光線過敏性反応	2(2.7)	0	0	0
斑状皮疹	1(1.4)	0	0	0
脂肪織炎	6(8.2)	0	0	0
皮膚病変	4(5.5)	0	2(4.9)	0
紅斑性皮疹	2(2.7)	0	2(4.9)	0
丘疹性皮疹	4(5.5)	0	0	0
蕁麻疹	2(2.7)	0	1(2.4)	0
丘疹	1(1.4)	0	0	0
皮膚炎	2(2.7)	0	0	0
毛孔性角化症	1(1.4)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	1(2.4)	0
皮膚剥脱	2(2.7)	0	1(2.4)	0
多形紅斑	2(2.7)	0	2(4.9)	0
皮膚障害	1(1.4)	0	0	0
手皮膚炎	2(2.7)	0	1(2.4)	0
陥入爪	1(1.4)	0	1(2.4)	0
接触皮膚炎	1(1.4)	0	1(2.4)	0
足底紅斑	1(1.4)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1(2.4)	0
薬疹	1(1.4)	0	0	0
汗疹	0	0	1(2.4)	0
皮膚変色	1(1.4)	0	0	0
皮膚毒性	1(1.4)	1(1.4)	1(2.4)	0
敏感肌	0	0	1(2.4)	0
皮膚色素減少	1(1.4)	0	0	0
皮膚線条	1(1.4)	0	0	0
血管障害	3(4.1)	0	3(7.3)	2(4.9)
高血圧	0	0	2(4.9)	1(2.4)
低血圧	0	0	1(2.4)	1(2.4)
潮紅	1(1.4)	0	0	0
レイノー現象	1(1.4)	0	0	0
充血	1(1.4)	0	0	0

<本剤単独投与時の副作用>

1) BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者を対象とした国内第I相臨床試験 (BRF116056試験、n=12) における副作用の種類別発現状況一覧

	75mg 1日2回 投与群 (n=3)	100mg 1日2回 投与群 (n=3)	150mg 1日2回 投与群 (n=6)	合計 (n=12)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数	3(100)	3(100)	6(100)	12(100)
皮膚および皮下組織障害	3(100)	3(100)	4(67)	10(83)
脱毛症	1(33)	2(67)	3(50)	6(50)
過角化	2(67)	0	2(33)	4(33)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2(67)	0	2(17)
発疹	1(33)	1(33)	0	2(17)
斑状丘疹状皮疹	0	0	2(33)	2(17)
水疱性皮膚炎	0	0	1(17)	1(8)
紅斑	0	1(33)	0	1(8)
過剰肉芽組織	0	1(33)	0	1(8)
爪変色	0	0	1(17)	1(8)
皮膚硬結	0	1(33)	0	1(8)
蕁麻疹	0	1(33)	0	1(8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(100)	2(67)	4(67)	9(75)
発熱	1(33)	1(33)	4(67)	6(50)
疲労	3(100)	0	0	3(25)
小結節	0	1(33)	0	1(8)
活動状態低下	1(33)	0	0	1(8)
臨床検査	2(67)	3(100)	4(67)	9(75)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2(67)	1(17)	3(25)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(33)	1(33)	0	2(17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(67)	0	2(17)
体重減少	1(33)	0	1(17)	2(17)
血中アルブミン減少	0	0	1(17)	1(8)
血中クレアチニン増加	0	1(33)	0	1(8)
心電図 QT 延長	0	1(33)	0	1(8)
ヘモグロビン減少	0	0	1(17)	1(8)
総蛋白減少	0	0	1(17)	1(8)
筋骨格系および結合組織障害	0	3(100)	4(67)	7(58)
関節痛	0	3(100)	3(50)	6(50)
関節可動域低下	0	0	1(17)	1(8)
筋肉痛	0	0	1(17)	1(8)
血液およびリンパ系障害	2(67)	2(67)	1(17)	5(42)
白血球減少症	2(67)	2(67)	1(17)	5(42)
血小板減少症	1(33)	1(33)	0	2(17)
好中球減少症	0	0	1(17)	1(8)

	75mg 1日2回 投与群 (n=3)	100mg 1日2回 投与群 (n=3)	150mg 1日2回 投与群 (n=6)	合計 (n=12)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
胃腸障害	3(100)	0	0	3(25)
悪心	3(100)	0	0	3(25)
消化不良	1(33)	0	0	1(8)
嘔吐	1(33)	0	0	1(8)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1(33)	2(33)	3(25)
皮膚乳頭腫	0	0	2(33)	2(17)
脂漏性角化症	0	1(33)	0	1(8)
神経系障害	0	1(33)	2(33)	3(25)
頭痛	0	0	2(33)	2(17)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1(33)	0	1(8)
心臓障害	0	0	1(17)	1(8)
心筋虚血	0	0	1(17)	1(8)
眼障害	0	0	1(17)	1(8)
硝子体浮遊物	0	0	1(17)	1(8)
代謝および栄養障害	0	1(33)	0	1(8)
低リン酸血症	0	1(33)	0	1(8)
腎および尿路障害	1(33)	0	0	1(8)
蛋白尿	1(33)	0	0	1(8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(33)	0	1(8)
鼻閉	0	1(33)	0	1(8)
血管障害	0	1(33)	0	1(8)
潮紅	0	1(33)	0	1(8)

データカットオフ：2014年8月

2) BRAF V600E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相臨床試験（BRF113683試験、n=187）における副作用の種別発現状況一覧

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
発現例数	164(88%)	40(21%)	類天疱瘡	1(<1%)	1(<1%)
皮膚および皮下組織障害	133(71%)	7(4%)	光線性皮膚症	1(<1%)	0
過角化	63(34%)	2(1%)	痒疹	1(<1%)	0
脱毛症	37(20%)	0	全身性そう痒症	1(<1%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	35(19%)	4(2%)	全身性皮疹	1(<1%)	0
発疹	29(16%)	0	皮膚障害	1(<1%)	0
皮膚乾燥	15(8%)	0	皮膚肥厚	1(<1%)	0
日光角化症	12(6%)	0	皮膚色素減少	1(<1%)	0
紅斑	10(5%)	0	皮膚臭異常	1(<1%)	0
皮膚病変	9(5%)	0	皮膚反応	1(<1%)	0
毛質異常	5(3%)	0	皮膚のつっぱり感	1(<1%)	0
多汗症	5(3%)	0	尋常性白斑	1(<1%)	0
皮膚変色	5(3%)	0	一般・全身障害および投与部位の状 態	83(44%)	10(5%)
掌蹠角化症	4(2%)	0	疲労	32(17%)	2(1%)
そう痒症	4(2%)	0	発熱	28(15%)	5(3%)
湿疹	3(2%)	0	無力症	26(14%)	0
多孔性角化症	3(2%)	0	悪寒	13(7%)	0
丘疹	3(2%)	0	インフルエンザ様疾患	5(3%)	2(1%)
光線過敏性反応	3(2%)	0	熱感	3(2%)	0
丘疹性皮疹	3(2%)	0	倦怠感	3(2%)	0
皮膚剥脱	3(2%)	0	嚢胞	2(1%)	0
休止期脱毛	2(1%)	0	局所腫脹	2(1%)	0
水疱	2(1%)	0	末梢性浮腫	2(1%)	0
皮脂欠乏性湿疹	2(1%)	0	乾燥症	2(1%)	0
寝汗	2(1%)	0	腋窩痛	1(<1%)	0
皮膚疼痛	2(1%)	0	胸部不快感	1(<1%)	0
紅斑性皮疹	2(1%)	0	胸痛	1(<1%)	0
斑状丘疹状皮疹	2(1%)	0	全身健康状態低下	1(<1%)	1(<1%)
皮膚灼熱感	2(1%)	0	限局性浮腫	1(<1%)	0
皮膚色素過剰	2(1%)	0	粘膜過形成	1(<1%)	0
皮膚硬結	2(1%)	0	小結節	1(<1%)	0
一過性棘融解性皮膚症	2(1%)	0	疼痛	1(<1%)	0
後天性指被角線維症	1(<1%)	0	胃腸障害	48(26%)	3(2%)
光線性弾性線維症	1(<1%)	0	悪心	18(10%)	0
頭部批棘疹	1(<1%)	0	下痢	13(7%)	1(<1%)
ざ瘡様皮膚炎	1(<1%)	0	嘔吐	8(4%)	0
薬疹	1(<1%)	0	便秘	7(4%)	1(<1%)
毛髪障害	1(<1%)	0	上腹部痛	6(3%)	0
毛髪成長異常	1(<1%)	0	消化不良	4(2%)	0
間擦疹	1(<1%)	0	腹部不快感	2(1%)	0
苔癬様角化症	1(<1%)	0	腹痛	2(1%)	0
斑	1(<1%)	0	放屁	2(1%)	0
睫毛眉毛脱落症	1(<1%)	0	下腹部痛	1(<1%)	0
爪の不快感	1(<1%)	0	変色便	1(<1%)	0
爪の障害	1(<1%)	0	口唇痛	1(<1%)	0
爪成長異常	1(<1%)	0	口腔内潰瘍形成	1(<1%)	0
不全角化	1(<1%)	0			

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
口腔障害	1(<1%)	0	関節滲出液	1(<1%)	1(<1%)
腭炎	1(<1%)	1(<1%)	四肢不快感	1(<1%)	0
口内炎	1(<1%)	0	筋痙縮	1(<1%)	0
舌苔	1(<1%)	0	筋骨格系胸痛	1(<1%)	0
菌痛	1(<1%)	0	筋骨格硬直	1(<1%)	0
良性,悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	69(37%)	10(5%)	腱鞘炎	1(<1%)	0
皮膚乳頭腫	40(21%)	0	代謝および栄養障害	21(11%)	4(2%)
乳頭腫	11(6%)	0	食欲減退	14(7%)	0
脂漏性角化症	10(5%)	0	低リン酸血症	3(2%)	2(1%)
アクロコルドン	9(5%)	0	高血糖	2(1%)	0
扁平上皮癌	7(4%)	6(3%)	低カリウム血症	2(1%)	1(<1%)
メラノサイト母斑	5(3%)	0	脱水	1(<1%)	0
基底細胞癌	4(2%)	1(<1%)	コントロール不良の糖尿病	1(<1%)	1(<1%)
ケラトアカントーマ	4(2%)	0	低ナトリウム血症	1(<1%)	1(<1%)
皮膚有棘細胞癌	3(2%)	3(2%)	食欲亢進	1(<1%)	0
異形成母斑	2(1%)	0	血液およびリンパ系障害	8(4%)	3(2%)
悪性黒色腫	2(1%)	2(1%)	貧血	3(2%)	0
化膿性肉芽腫	2(1%)	0	好中球減少症	2(1%)	1(<1%)
棘細胞腫	1(<1%)	0	低色素血	1(<1%)	0
乳房の良性新生物	1(<1%)	0	鉄欠乏性貧血	1(<1%)	0
眼瞼乳頭腫	1(<1%)	0	白血球減少症	1(<1%)	0
血管腫	1(<1%)	0	リンパ球増加症	1(<1%)	1(<1%)
菌状息肉症第1期	1(<1%)	0	血小板減少症	1(<1%)	1(<1%)
神経系障害	52(28%)	0	臨床検査	13(7%)	4(2%)
頭痛	32(17%)	0	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2%)	3(2%)
錯感覚	6(3%)	0	体重減少	4(2%)	0
味覚異常	3(2%)	0	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(2%)	1(<1%)
知覚過敏	3(2%)	0	血中アルカリホスファターゼ増加	3(2%)	0
灼熱感	2(1%)	0	駆出率減少	3(2%)	1(<1%)
浮動性めまい	2(1%)	0	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(<1%)	0
異常感覚	2(1%)	0	血中ブドウ糖増加	1(<1%)	0
嗜眠	2(1%)	0	血中リン減少	1(<1%)	0
末梢性ニューロパシー	2(1%)	0	血中ナトリウム減少	1(<1%)	1(<1%)
意識レベルの低下	1(<1%)	0	体温上昇	1(<1%)	0
記憶障害	1(<1%)	0	眼障害	12(6%)	1(<1%)
末梢性感覚ニューロパシー	1(<1%)	0	眼乾燥	2(1%)	0
失神寸前の状態	1(<1%)	0	眼充血	2(1%)	0
傾眠	1(<1%)	0	霧視	2(1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	53(28%)	3(2%)	眼瞼痙攣	1(<1%)	0
関節痛	30(16%)	1(<1%)	白内障	1(<1%)	1(<1%)
筋肉痛	16(9%)	0	眼脂	1(<1%)	0
四肢痛	10(5%)	0	眼痛	1(<1%)	0
筋骨格痛	6(3%)	0	眼そう痒症	1(<1%)	0
背部痛	3(2%)	0	眼部腫脹	1(<1%)	0
関節腫脹	2(1%)	0	眼瞼浮腫	1(<1%)	0
筋力低下	2(1%)	1(<1%)	虹彩炎	1(<1%)	0
関節炎	1(<1%)	0	流涙増加	1(<1%)	0
単徑部痛	1(<1%)	0	羞明	1(<1%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
硝子体浮遊物	1(<1%)	0	乳頭痛	1(<1%)	0
感染症および寄生虫症	16(9%)	0	外陰腔乾燥	1(<1%)	0
毛包炎	6(3%)	0	精神障害	3(2%)	0
膿疱性皮疹	5(3%)	0	不安	1(<1%)	0
鼻咽頭炎	2(1%)	0	不眠症	1(<1%)	0
口腔ヘルペス	2(1%)	0	睡眠障害	1(<1%)	0
四肢膿瘍	1(<1%)	0	肝胆道系障害	1(<1%)	0
中耳炎	1(<1%)	0	高ビリルビン血症	1(<1%)	0
化膿性分泌物	1(<1%)	0	データカットオフ：2011年12月		
上気道感染	1(<1%)	0			
呼吸器,胸郭および縦隔障害	10(5%)	1(<1%)			
咳嗽	5(3%)	0			
呼吸困難	3(2%)	0			
湿性咳嗽	2(1%)	0			
口腔咽頭痛	1(<1%)	0			
胸膜痛	1(<1%)	0			
肺高血圧症	1(<1%)	0			
肺水腫	1(<1%)	1(<1%)			
呼吸窮迫	1(<1%)	0			
心臓障害	9(5%)	2(1%)			
動悸	3(2%)	0			
不整脈	1(<1%)	0			
心房細動	1(<1%)	1(<1%)			
僧帽弁疾患	1(<1%)	0			
僧帽弁閉鎖不全症	1(<1%)	0			
心筋梗塞	1(<1%)	1(<1%)			
洞性徐脈	1(<1%)	0			
頰脈	1(<1%)	0			
三尖弁疾患	1(<1%)	0			
傷害,中毒および処置合併症	7(4%)	0			
熱傷	2(1%)	0			
挫傷	1(<1%)	0			
肉離れ	1(<1%)	0			
処置後合併症	1(<1%)	0			
サンバーン	1(<1%)	0			
血管損傷	1(<1%)	0			
血管障害	7(4%)	0			
潮紅	2(1%)	0			
ほてり	2(1%)	0			
リンパ浮腫	2(1%)	0			
高血圧	1(<1%)	0			
低血圧	1(<1%)	0			
生殖系および乳房障害	7(4%)	0			
乳房分泌	1(<1%)	0			
乳房腫脹	1(<1%)	0			
過長過多不規則月経	1(<1%)	0			
月経障害	1(<1%)	0			
不規則月経	1(<1%)	0			

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333