

審査報告書

平成 30 年 5 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg
[一 般 名] ダブラフェニブメシル酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 11 月 17 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にダブラフェニブメシル酸塩 59.25 mg 又は 88.88 mg (ダブラフェニブとして 50 mg 又は 75 mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (25 薬) 第 318 号、平成 27 年 4 月 22 日付け薬食審査発 0422 第 1 号)
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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

(取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成 30 年 3 月 23 日付けで追加)

[用法及び用量]

悪性黒色腫の場合

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

非小細胞肺癌の場合

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

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成30年3月23日付けで追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年3月29日

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

申請品目

- ① [販売名] タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg
 [一般名] ダブラフェニブメシル酸塩
 [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成29年11月17日
 [剤形・含量] 1カプセル中にダブラフェニブメシル酸塩 59.25 mg 又は 88.88 mg (ダブラフェニブとして 50 mg 又は 75 mg) を含有するカプセル剤
 [申請時の効能・効果] **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
 (取消線部削除)
 [申請時の用法・用量] 通常、成人にはダブラフェニブとして1回 150 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助化学療法の場合には、トラメチニブと併用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 (下線部追加)
- ② [販売名] メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg
 [一般名] トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
 [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
 [申請年月日] 平成29年11月17日
 [剤形・含量] 1錠中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635 mg 又は 2.254 mg (トラメチニブとして 0.5 mg 又は 2 mg) を含有する錠剤
 [申請時の効能・効果] **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
 (取消線部削除)
 [申請時の用法・用量] ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 (変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	17
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

BRAF V600 変異は、悪性黒色腫の約 50%に認められることが報告されている (Nature 2002; 417: 949-54)。BRAF は、V600 変異により恒常的に活性化され、ERK 及び MEK を活性化することで、細胞の異常増殖等を引き起こすと考えられている。

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

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

本邦において、DAB 及び TRA は、2016 年 3 月に「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」、今回の一変申請後の 2018 年 3 月に「*BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

悪性黒色腫に対する術後補助療法としての DAB 及び TRA の臨床開発として、海外において、英国 GlaxoSmithKline 社により、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (F2301 試験) が 2013 年 1 月から実施された。

米国及び EU では、F2301 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 10 月及び 11 月に、DAB 及び TRA の悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2018 年 2 月時点において、DAB 及び TRA が悪性黒色腫に対する術後補助療法に関する効能・効果にて承認されている国又は地域はない。

本邦においては、F2301 試験への患者登録が 2017 年 11 月から開始された。

今般、F2301 試験を主要な試験成績として、悪性黒色腫の術後補助療法に関する効能・効果及び用法・用量を追加する DAB 及び TRA の一変申請が行われた。

なお、DAB 及び TRA は「*BRAF*^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」を予定される効能・効果として、2015 年 4 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(25 薬) 第 318 及び 317 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	F2301	Ⅲ	BRAF V600 変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者	870 ①438 ②432	①DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD 経口投与 ②DAB 及び TRA のプラセボをそれぞれ BID 及び QD 経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : F2301 試験<2013年1月～実施中 [データカットオフ日 : 2017年6月30日] >)

BRAF V600 変異を有する¹⁾ 再発ハイリスク²⁾ の悪性黒色腫の術後患者³⁾ を対象に、DAB/TRA とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 25 カ国、169 施設で実施された。

用法・用量は、DAB/TRA 群では DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD を経口投与、プラセボ群では DAB 及び TRA のプラセボをそれぞれ BID 及び QD 経口投与することとされ、再発又は治験中止基準に該当しない限り最長 12 カ月間まで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 870 例 (DAB/TRA 群 : 438 例、プラセボ群 432 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 3 例を除く 867 例 (DAB/TRA 群 : 435 例、プラセボ群 : 432 例) が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による RFS⁴⁾ と設定され、467 件のイベントが観察された時点で解析を実施することが計画された。しかしながら、試験計画時の予想よりもイベントの集積が

¹⁾ 中央検査施設において、bioMérieux 社の THxID BRAF 検査 (本邦既承認) により、BRAF V600E 又は V600K 変異を有することが確認された。

²⁾ ①転移リンパ節が 1 mm を超える病期ⅢA、②病期ⅢB 及び③病期ⅢC が「再発ハイリスク」と定義された。

³⁾ 手術により腫瘍が完全に切除された患者。

⁴⁾ 無作為化された日から、①局所再発、遠隔転移若しくは二次性悪性黒色腫の発現又は②死亡のいずれか早い日までの期間と定義された。

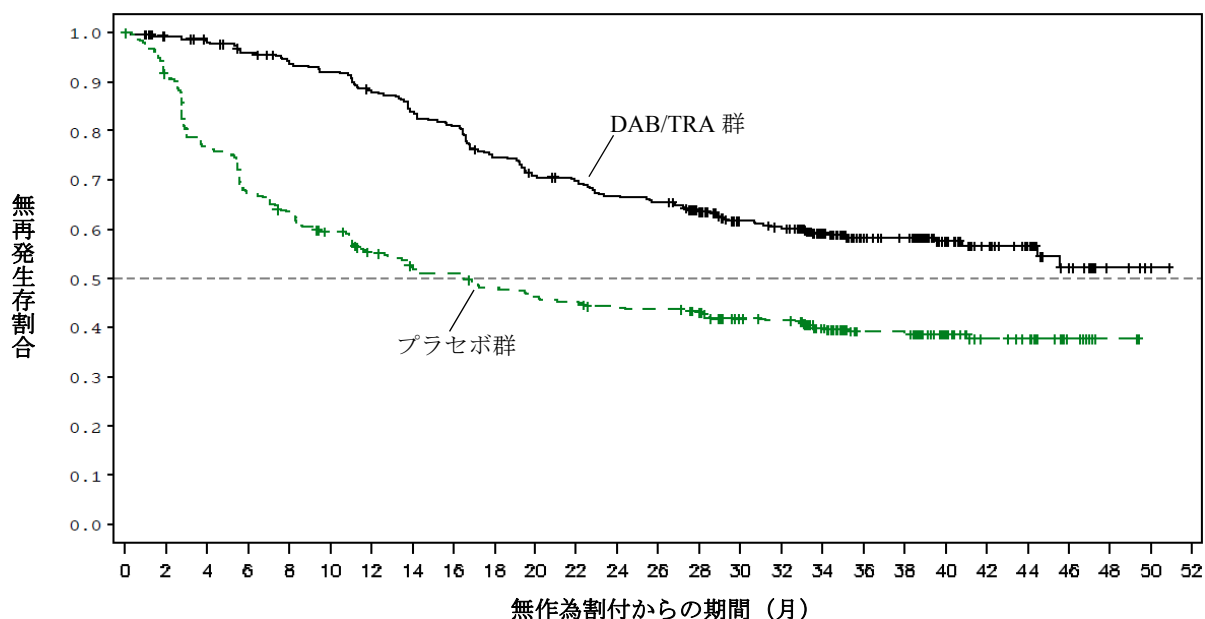
遅れていたことから、約 410 件のイベントが観察されると予測された時点で、解析を実施するよう治験実施計画書が改訂された（治験実施計画書改訂第 7 版（2017 年 5 月 31 日付け））。

有効性について、RFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであった。

表 2 RFS の結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 6 月 30 日データカットオフ）

	DAB/TRA 群	プラセボ群
例数	438	432
イベント数 (%)	166 (37.2)	248 (57.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [44.5, NE]	16.6 [12.7, 22.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.47 [0.39, 0.58]	
p 値 (両側) *2	1.53 × 10 ⁻¹⁴	

*1 : Pike 推定量、*2 : 病期 (ⅢA、ⅢB、ⅢC) 及び BRAF 変異 (V600E、V600K) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05



DAB/TRA 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

図 1 RFS の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2017 年 6 月 30 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、DAB/TRA 群で 4/435 例 (0.9%)、プラセボ群で 1/432 例 (0.2%) に認められた。疾患進行による死亡例 (DAB/TRA 群 3 例、プラセボ群 1 例) を除く患者の死因は、DAB/TRA 群で肺炎 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者に対して、DAB/TRA 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、F2301 試験計画時の NCCN ガイドライン (v.3.2012) 等において、F2301 試験の対象患者に対する標準的な治療として推奨された治療法はなかったことから、F2301 試験の対照群としてプラセボを設定した旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、F2301 試験における主要評価項目として RFS を設定したことの適切性について、以下のよう

に説明している。

F2301 試験における主要評価項目とされた RFS について、①局所再発、遠隔転移、若しくは二次性悪性黒色腫の発現又は②死亡をイベントとして取り扱う旨が規定された。また、悪性黒色腫以外の新たな原発癌（扁平上皮癌及びケラトアカントーマを含む）の発現については、扁平上皮癌及びケラトアカントーマが簡便に治癒切除可能であること等から RFS のイベントには含めないこととされた。

BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者において、上記①及び②のイベントが含まれる RFS が延長することは、再発までの期間が延長することにより、患者の身体機能及び生活の質の維持につながり、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目として RFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BRAF V600変異を有する悪性黒色腫の術後患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、F2301試験の主要評価項目としてはOSを設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者におけるRFSの延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、F2301試験におけるOSの結果を確認した上で、主要評価項目とされたRFSの結果に基づいてDAB/TRA投与の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.1.3 有効性の評価結果について

F2301 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による RFS について、プラセボ群に対する DAB/TRA 群の優越性が示された（7.1.1.1 参照）。また、副次評価項目の一つとされた OS について、RFS の解析時に実施された中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。なお、OS について、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、両側有意水準 0.05 で検定を実施することが計画されており、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan and DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

表 3 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2017 年 6 月 30 日データカットオフ)

	DAB/TRA 群	プラセボ群
例数	438	432
イベント数 (%)	60 (13.7)	93 (21.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1		0.57 [0.42, 0.79]
p 値 (両側) *2		6.0×10^{-4}

*1 : Pike 推定量、*2 : 病期 (ⅢA、ⅢB、ⅢC) 及び BRAF 変異 (V600E、V600K) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 1.9×10^{-5}

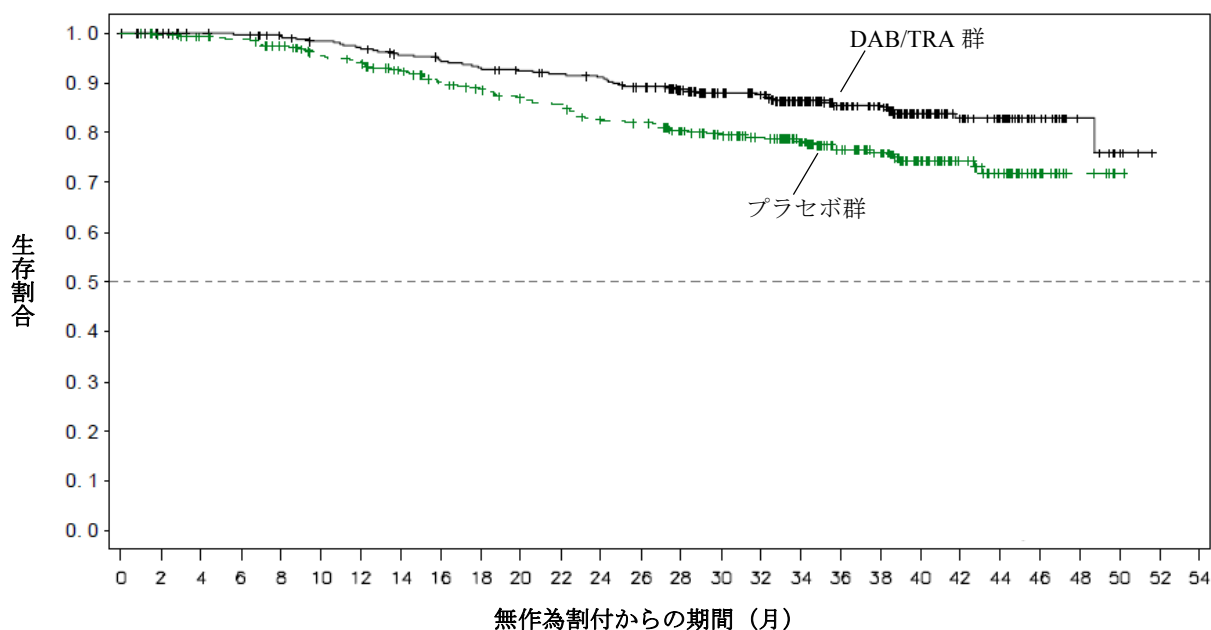


図2 OSの解析時点でのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2017年6月30日データカットオフ)

また、日本人患者5例 (DAB/TRA群3例、プラセボ群2例) におけるRFSの結果 (2017年6月30日データカットオフ) は以下のとおりであった。

- DAB/TRA群において、1例は26.8カ月で再発し、残りの2例はそれぞれ33.4カ月及び33.1カ月で打ち切られた。
- プラセボ群において、1例は8.6カ月で再発し、残りの1例は13.9カ月で打ち切られた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、BRAF V600変異を有する悪性黒色腫の術後患者に対して、DAB/TRA投与の有効性は示されたと判断した。

- F2301試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定によるRFSについて、プラセボ群に対するDAB/TRA群の優越性が示され、また、副次評価項目の一つとされたOSについて、プラセボ群と比較してDAB/TRA群で延長する傾向が示唆されたこと。
- F2301試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人患者におけるDAB/TRA投与の有効性を評価することは困難であると考えられるものの、上記の結果に加えて、以下の点を考慮すると、日本人患者に対するDAB/TRA投与の有効性は期待できると考えること。
 - DAB/TRA投与時におけるDAB及びTRAのPKに明確な国内外差は認められていないこと。
 - DAB及びTRAの既承認の効能・効果であるBRAF V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者において、DAB/TRA投与の有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「平成28年1月21日付け審査報告書 タフィンラーカプセル50mg、同カプセル75mg」及び「平成28年1月21日付け審査報告書 メキニスト錠0.5mg、同錠2mg」参照)。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者に対して DAB/TRA 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する承認時において注意が必要と判断された事象（二次性悪性腫瘍、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害及び横紋筋融解症）（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）であり、DAB/TRA 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、DAB/TRA 投与時には上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、DAB 及び TRA の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者においても DAB/TRA 投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、F2301 試験において認められた安全性情報を基に、DAB/TRA 投与の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

F2301 試験における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

表 4 安全性の概要（F2301 試験）

	例数 (%)	
	DAB/TRA 群 435 例	プラセボ群 432 例
全有害事象	422 (97.0)	380 (88.0)
Grade 3 以上の有害事象	181 (41.6)	61 (14.1)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	0
重篤な有害事象	155 (35.6)	44 (10.2)
投与中止に至った有害事象	114 (26.2)	12 (2.8)
DAB	109 (25.1)	12 (2.8)
TRA	104 (23.9)	12 (2.8)
休薬に至った有害事象	289 (66.4)	65 (15.0)
DAB	285 (65.5)	62 (14.4)
TRA	237 (54.5)	59 (13.7)
減量に至った有害事象	167 (38.4)	11 (2.5)
DAB	152 (34.9)	7 (1.6)
TRA	102 (23.4)	7 (1.6)

F2301 試験において、プラセボ群と比較して DAB/TRA 群で発現率が 10% 以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（DAB/TRA 群：273 例（62.8%）、プラセボ群：47 例（10.9%）、以下、同順）、疲労（204 例（46.9%）、122 例（28.2%））、悪心（172 例（39.5%）、88 例（20.4%））、頭痛（170 例（39.1%）、102 例（23.6%））、悪寒（161 例（37.0%）、19 例（4.4%））、下痢（144 例（33.1%）、65 例（15.0%））、嘔吐（122 例（28.0%）、43 例（10.0%））、関節痛（120 例（27.6%）、61 例（14.1%））、発疹（106 例（24.4%）、47 例（10.9%））、ALT 増加（67 例（15.4%）、6 例（1.4%））、AST 増加（63 例（14.5%）、7 例（1.6%））及びざ瘡様皮膚炎（54 例（12.4%）、10 例（2.3%））であった。プラセボ群と比較して DAB/TRA 群で発現率が 3% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（25 例（5.7%）、8 例（1.9%））、発熱（23 例（5.3%）、2 例（0.5%））、疲労（19 例（4.4%）、1 例（0.2%））、好中球減少症（18 例（4.1%）、0 例）、AST 増加（16 例（3.7%）、1 例（0.2%））

及びALT増加（16例（3.7%）、1例（0.2%））であった。プラセボ群と比較してDAB/TRA群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（67例（15.4%）、4例（0.9%））及び悪寒（13例（3.0%）、0例）であった。プラセボ群と比較してDAB/TRA群で発現率が3%以上高かった投与中止に至った有害事象は発熱（38例（8.7%）、0例）及び悪寒（16例（3.7%）、0例）であった。プラセボ群と比較してDAB/TRA群で発現率が3%以上高かった減量に至った有害事象は、発熱（81例（18.6%）、1例（0.2%））及び悪寒（17例（3.9%）、0例）であった。プラセボ群と比較してDAB/TRA群で発現率が3%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱（194例（44.6%）、14例（3.2%））、悪寒（65例（14.9%）、0例）、疲労（27例（6.2%）、1例（0.2%））、頭痛（25例（5.7%）、4例（0.9%））、嘔吐（23例（5.3%）、5例（1.2%））、悪心（22例（5.1%）、4例（0.9%））、インフルエンザ様疾患（20例（4.6%）、1例（0.2%））、関節痛（16例（3.7%）、2例（0.5%））、AST増加（16例（3.7%）、0例）、ALT増加（16例（3.7%）、0例）、発疹（14例（3.2%）、1例（0.2%））、筋肉痛（13例（3.0%）、0例）及び好中球減少症（13例（3.0%）、0例）であった。なお、プラセボ群と比較してDAB/TRA群で発現率が1%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者と、既承認の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者及び BRAF V600 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者との間での DAB/TRA 投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

F2301 試験の DAB/TRA 群において認められた有害事象について、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（COMBI-D 試験及び COMBI-V 試験）の DAB/TRA 群の併合解析及び BRAF V600 変異を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（E2201 試験のコホート B 及びコホート C）における発現状況と比較した結果は表 5 のとおりであった。

表 5 悪性黒色腫の術後患者、根治切除不能な悪性黒色腫患者及び進行・再発の NSCLC 患者の安全性の概要

	例数 (%)		
	悪性黒色腫の 術後患者 435 例	根治切除不能な 悪性黒色腫患者 559 例	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 93 例
全有害事象	422 (97.0)	548 (98.0)	92 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	181 (41.6)	321 (57.4)	61 (65.6)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	10 (1.8)	6 (6.5)
重篤な有害事象	155 (35.6)	257 (46.0)	56 (60.2)
投与中止に至った有害事象	114 (26.2)	88 (15.7)	19 (20.4)
DAB	109 (25.1)	76 (13.6)	18 (19.4)
TRA	104 (23.9)	76 (13.6)	19 (20.4)
休薬に至った有害事象	289 (66.4)	334 (59.7)	62 (66.7)
DAB	285 (65.5)	329 (58.9)	61 (65.6)
TRA	237 (54.5)	279 (49.9)	55 (59.1)
減量に至った有害事象	167 (38.4)	189 (33.8)	33 (35.5)
DAB	152 (34.9)	172 (30.8)	33 (35.5)
TRA	102 (23.4)	127 (22.7)	29 (31.2)

根治切除不能な悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者のいずれと比較しても悪性黒色腫の術後患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労（悪性黒色腫の術後患者：46.9%、根治切除不能な悪性黒色腫患者：34.5%、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者：22.6%、以下、同順）であった。同様に発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象及び 3%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。同様に発現率が 3%以上高かった投与中止に至

った有害事象は、発熱（8.7%、3.6%、2.2%）であった。同様に発現率が3%以上高かった休薬に至った有害事象は、発熱（44.6%、34.2%、28.0%）、悪寒（14.9%、10.0%、7.5%）及び頭痛（5.7%、2.7%、0%）であった。同様に発現率が3%以上高かった減量に至った有害事象は、発熱（18.6%、15.0%、11.8%）であった。

以上より、根治切除不能な悪性黒色腫患者及び切除不能な進行・再発の NSCLC 患者と比較して、悪性黒色腫の術後患者で特有の安全性上の懸念は認められなかった。

さらに、申請者は、F2301 試験において認められた安全性情報を基に、DAB/TRA 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

日本人患者で2例以上に認められた全 Grade の有害事象は、発熱（日本人：3例（100%）、外国人：270例（62.5%）、以下、同順）、頭痛（3例（100%）、167例（38.7%））、AST 増加（2例（66.7%）、61例（14.1%））、鼻出血（2例（66.7%）、39例（9.0%））及び口腔咽頭痛（2例（66.7%）、37例（8.6%））であった。また、日本人患者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱（1例（33.3%）、22例（5.1%））及び好中球減少症（1例（33.3%）、17例（3.9%））であった。日本人患者のみで認められた有害事象は、Grade 2 以下の血中トリグリセリド増加及び多発性関節炎各1例（33.3%）であった。なお、日本人患者で重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人患者は3例のみであり、症例数が非常に限られているため、F2301 試験結果に基づき安全性の国内外差を比較考察することには限界があるものの、日本人患者で複数例に発現が認められた有害事象は外国人患者においても複数例で発現が認められており、日本人患者において特に注意が必要な有害事象の発現は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①F2301 試験において、プラセボ群と比較して DAB/TRA 群で発現率が高かった有害事象、並びに②既承認の根治切除不能な悪性黒色腫患者及び切除不能な進行・再発の NSCLC 患者と比較して BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下又は DAB/TRA 投与時の既知の有害事象であり、休薬又は減量等の対応を行うことで管理可能であったことから、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、DAB 及び TRA の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者においても DAB/TRA 投与は忍容可能と判断した。

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

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

DAB 及び TRA の申請効能・効果は、悪性黒色腫に係る既承認の効能・効果である「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を「*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

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

行うこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、悪性黒色腫に係る DAB 及び TRA の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を申請どおり設定することは可能と判断した。

7.R.3.1 DAB/TRA 投与の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者に対する DAB/TRA 投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v2.2018) :
病期Ⅲかつセンチネルリンパ節転移が 1 mm 超の、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫に対する術後補助療法の一つとして、DAB/TRA 投与を強く推奨する。
- 米国 NCI PDQ (2018 年 2 月 2 日版) :
F2301 試験の結果、BRAF V600 変異を有する病期Ⅲの悪性黒色腫の術後補助療法として DAB/TRA 投与の有効性が示された。

機構は、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者における DAB/TRA 投与の投与対象及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

F2301 試験の結果に基づき、F2301 試験の対象とされた、BioMérieux 社の「THxID BRAF 検査」により BRAF V600 変異を有することが確認された再発ハイリスクの悪性黒色腫患者に対する術後補助療法として DAB/TRA 投与は推奨されると考える。

また、F2301 試験に組み入れられなかった病期の悪性黒色腫患者のうち一部に対しては術後補助療法を実施することが想定されるものの、当該患者に対して、現時点で DAB/TRA 投与の術後補助療法としての臨床的有用性を示した臨床成績が得られていないことから、DAB/TRA 投与は推奨されないと考える。ただし、DAB 及び TRA はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって使用されること等を考慮すると、効能・効果において DAB/TRA 投与の対象となる病期等について注意喚起する必要性は乏しく、添付文書の臨床成績の項において、F2301 試験の対象となった患者の病期等について情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、既承認の効能・効果である「**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を「**BRAF** 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に変更することとした。

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 用法・用量について

BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫に係る DAB 及び TRA の申請用法・用量は、それぞれ下表のように設定されていた（悪性黒色腫に係る既承認の用法・用量に下線部追加）。また、*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する用法・用量に関連する使用上の注意の項において下表の旨が設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
DAB	通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。 <u>ただし、術後補助化学療法の場合には、トラメチニブと併用する。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。
TRA	ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg 投与時には、0.5 mg 錠を使用しないこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、DAB 及び TRA の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下表のように設定することが適切であると判断した（悪性黒色腫に係る既承認の用法・用量に下線部追加）。

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
DAB	通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。 <u>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 カ月間までとする。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。
TRA	ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。 <u>ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg 投与時には、0.5 mg 錠を使用しないこと。

7.R.4.1 DAB 及び TRA の用法・用量について

申請者は、*BRAF* V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者に対する DAB 及び TRA の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

進行固形癌を対象とした海外第 I 相試験（BRF112680 試験及び MEK111054 試験）及び *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者等を対象とした海外第 I / II 相試験（BRF113220 試験）の結果等（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）を基に、F2301 試験における DAB 及び TRA の用法・用量を、DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD 経口投与と設定した。その結果、*BRAF* V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者に対する DAB/TRA 投与の臨床的有用性が示された。

また、DAB 又は TRA と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、DAB 又は TRA と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について検討した臨床試験成績は得られていないことから推奨されないと考える。

機構は、F2301 試験において、DAB/TRA 投与の投与期間が最長 12 カ月間と設定されていたことを踏まえ、DAB 及び TRA の用法・用量等において DAB/TRA 投与の投与期間を設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

F2301 試験計画時点で、悪性黒色腫の術後補助療法に係る臨床試験（E1684 試験⁵⁾等）における治療期間が 12 カ月と設定されていたこと等から、DAB/TRA 投与の投与期間を最長 12 カ月間と設定した。悪性黒色腫の術後患者に対して、12 カ月を超えて DAB/TRA 投与した際の臨床試験成績は得られていないものの、下記の理由等から、用法・用量等において DAB/TRA 投与の投与期間を最長 12 カ月間に限定する必要はないと考える。

- BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（COMBI-D 試験）において、12 カ月間を超えて DAB/TRA 投与をした際に、12 カ月までの安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念が認められなかったこと。
- F2301 試験において、DAB/TRA 投与の投与期間が最長 12 カ月間と設定されていた旨について、添付文書の臨床成績の項で情報提供すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量を DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD 経口投与と設定することについては、申請者の説明を了承した。一方、DAB/TRA 投与の投与期間については、12 カ月を超えて DAB/TRA 投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことに加えて、F2301 試験の対象患者に対する手術は根治が期待できる治療であり、12 カ月間の術後補助療法が終了した患者に対して漫然と本薬が投与されることを回避することが適切であることを考慮すると、用法・用量で明確にする必要があると判断した。

以上より、DAB 及び TRA の用法・用量をそれぞれ下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<DAB>

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

<TRA>

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は 12 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.4.2 DAB 及び TRA の用量調節について

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

⁵⁾ 病期ⅡB 及びⅢの悪性黒色腫を対象に、高用量と低用量のインターフェロン α-2b の有効性等を比較することを目的とした第Ⅲ相試験（J Clin Oncol 2000; 18: 2444-58）。

DAB 及び TRA の副作用発現時の用量調節基準については、既承認の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（COMBI-D 試験及び COMBI-V 試験）と同様の用量調節基準が F2301 試験において設定され、当該基準に従うことにより DAB/TRA 投与の有効性及び安全性が示された。以上より、DAB 及び TRA の用法・用量に関連する使用上の注意の項において既承認の根治切除不能な悪性黒色腫患者と同一の用量調節基準を設定する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本申請において新たに特定された安全性検討事項はなく、現時点では、悪性黒色腫の術後患者を対象とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- F2301 試験における DAB/TRA 投与時の安全性プロファイルと既承認の効能・効果で認められた DAB/TRA 投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められなかったこと（7.R.2.1 参照）。
- F2301 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.2.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（F2301 試験）

有害事象は DAB/TRA 群で 422/435 例（97.0%）、プラセボ群で 380/432 例（88.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は DAB/TRA 群で 398/435 例（91.5%）、プラセボ群で 272/432 例（63.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	DAB/TRA 群 435 例		プラセボ群 432 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	422 (97.0)	181 (41.6)	380 (88.0)	61 (14.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	273 (62.8)	23 (5.3)	47 (10.9)	2 (0.5)
疲労	204 (46.9)	19 (4.4)	122 (28.2)	1 (0.2)
悪寒	161 (37.0)	6 (1.4)	19 (4.4)	0
インフルエンザ様疾患	67 (15.4)	2 (0.5)	29 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	106 (24.4)	0	47 (10.9)	1 (0.2)
胃腸障害				
悪心	172 (39.5)	4 (0.9)	88 (20.4)	0
下痢	144 (33.1)	4 (0.9)	65 (15.0)	1 (0.2)
嘔吐	122 (28.0)	4 (0.9)	43 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	120 (27.6)	4 (0.9)	61 (14.1)	0
筋肉痛	70 (16.1)	1 (0.2)	40 (9.3)	0
神経系障害				
頭痛	170 (39.1)	6 (1.4)	102 (23.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	73 (16.8)	0	33 (7.6)	0
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	67 (15.4)	16 (3.7)	6 (1.4)	1 (0.2)

重篤な有害事象は DAB/TRA 群で 155/435 例 (35.6%)、プラセボ群で 44/432 例 (10.2%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、DAB/TRA 群で発熱 67 例 (15.4%)、悪寒及び駆出率減少各 13 例 (3.0%) であり、うち、発熱 66 例、悪寒及び駆出率減少各 13 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は DAB/TRA 群で 114/435 例 (26.2%)、プラセボ群で 12/432 例 (2.8%) に認められた。各群で 10 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、DAB/TRA 群で発熱 38 例 (8.7%)、悪寒 16 例 (3.7%) であり、うち、発熱 38 例、悪寒 16 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法に対する DAB/TRA 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。DAB/TRA 投与は、*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請に係る申請品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 5 月 10 日

申請品目

- ① [販 売 名] タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg
[一 般 名] ダブラフェニブメシル酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 17 日
- ② [販 売 名] メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、BRAF V600 変異を有する⁶⁾ 再発ハイリスク⁷⁾ の悪性黒色腫の術後患者⁸⁾ を対象に、DAB/TRA とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (F2301 試験) において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による RFS⁹⁾ について、プラセボ群に対する DAB/TRA 群の優越性が示されたこと等から、F2301 試験の対象患者に対する DAB/TRA 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者に対する DAB/TRA 投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果で

⁶⁾ 中央検査施設において、bioMérieux 社の THxID BRAF 検査 (本邦既承認) により、BRAF V600E 又は V600K 変異を有することが確認された。

⁷⁾ ①転移リンパ節が 1 mm を超える病期ⅢA、②病期ⅢB 及び③病期ⅢC が「再発ハイリスク」と定義された。

⁸⁾ 手術により腫瘍が完全に切除された患者。

⁹⁾ 無作為化された日から、①局所再発、遠隔転移若しくは二次性悪性黒色腫の発現又は②死亡のいずれか早い日までの期間と定義された。

ある BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する承認時において注意が必要と判断された事象(二次性悪性腫瘍、心臓障害、肝機能障害、発熱、眼障害及び横紋筋融解症)であり、DAB/TRA 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、DAB/TRA 投与時には上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、DAB 及び TRA の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫の術後患者においても DAB/TRA 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において F2301 試験の対象となった患者の病期等について情報提供し、効能・効果に関する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、DAB 及び TRA の悪性黒色腫に係る既承認の効能・効果である「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」から「*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に変更することは可能と判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従った上で、NSCLC に対する効能・効果に関連する使用上の注意の項の記載について、「術後補助化学療法」を「術後補助療法」と記載整備する旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、DAB 及び TRA の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した(悪性黒色腫に係る既承認の用法・用量に下線部追加)。

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
DAB	通常、成人にはダブラフェニブとして1回150 mgを1日2回、空腹時に経口投与する。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カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。
TRA	ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2 mgを1日1回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。 本薬の休薬、減量及び中止基準、並びに適切な処置により副作用が管理可能な場合には、減量時と逆の段階を経て増量が可能である旨。 0.5 mg 錠と2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg 投与時には、0.5 mg 錠を使用しないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、DAB/TRA投与が行われた悪性黒色腫の術後患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動にて安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表7及び9に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表8及び10に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表7 DABの医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<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、脳血管発作等） 深部静脈血栓症及び肺塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<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根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表 8 DAB の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性
監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（F2301 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • <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とした特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 9 TRA の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 心臓障害 • 眼障害 • 肝機能障害 • 横紋筋融解症 • 発熱 	<ul style="list-style-type: none"> • 深部静脈血栓症及び肺塞栓症 • 間質性肺疾患 • 脳血管障害（脳出血、脳血管発作等） • 腎機能障害 • 受胎能の低下 • 胚・胎児発生に対する影響 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<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根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表 10 TRA の医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性
監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（F2301 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • <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とした特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、DAB 及び TRA の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、が

ん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（DAB 及び TRA とともに平成 38 年 3 月 27 日まで）と設定する。

（タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg）

[効能・効果]（取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成 30 年 3 月 23 日付けで追加）

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

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本承認申請後の平成 30 年 3 月 23 日付けで追加）

悪性黒色腫の場合

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

非小細胞肺癌の場合

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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に説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成 30 年 3 月 23 日付けで追加）

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

[用法・用量に関連する使用上の注意]（変更なし）

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

休薬、減量及び中止基準

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

注1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

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

注2) 適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

(メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg)

[効能・効果] (取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成30年3月23日付けで追加)

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

[用法・用量] (下線部追加)

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2 mgを1日1回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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に説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本承認申請後の平成30年3月23日付けで追加)

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。
- 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本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。
- 非小細胞肺癌の場合、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (二重線部は本承認申請後の平成30年3月23日付けで追加)

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

休薬、減量及び中止基準

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

注1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

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

注2) 適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

- 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg を投与する際には、0.5 mg 錠を使用しないこと。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1日2回
BRAF V600 変異		コドン 600 のアミノ酸であるバリンが他のアミノ酸に置換された BRAF
BRAF V600E 変異		コドン 600 のアミノ酸であるバリンがグルタミン酸に置換された BRAF
BRAF V600K 変異		コドン 600 のアミノ酸であるバリンがリシンに置換された BRAF
<i>BRAF</i> 遺伝子		v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1 遺伝子
CI	confidence interval	信頼区間
DAB	Dabrafenib mesilate	ダブラフェニブメシル酸塩
DAB/TRA		DAB と TRA との併用
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinase kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma	
NCI PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not estimated	推定不可
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	quaque die	1日1回
RFS	relapsed free survival	無再発生存期間
TRA	Trametinib dimethyl sulfoxide	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
COMBI-D 試験		MEK115306 試験
COMBI-V 試験		MEK116513 試験
E2201 試験		DRB436E2201 試験
F2301 試験		DRB436F2301 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 日本皮膚悪性腫瘍学会編 第2版