

## 審議結果報告書

令和5年10月25日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] タフィンラーカプセル50mg、同カプセル75mg  
[一般名] ダブラフェニブメシル酸塩  
[申請者名] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月15日

### [審議結果]

令和5年10月23日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和 5 年 10 月 12 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] 令和 5 年 3 月 15 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: (R4 薬) 第 534 号、令和 4 年 3 月 29 日付け薬生薬審発 0329 第 1 号、及び (R5 薬) 第 581 号、令和 5 年 9 月 15 日付け医薬薬審発 0915 第 4 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、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メシル酸塩とトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物との併用投与の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、成長発達障害及び *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍に対する有効性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

*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

(下線部追加)

[用法及び用量]

＜悪性黒色腫の場合＞

通常、成人にはダブラフェニブとして1回 150 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。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、有毛細胞白血病の場合＞

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。

＜固形腫瘍＞

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 150 mg
- 小児には、体重に合わせて次の用量

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

(下線部追加、取消線部削除)

[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)

令和5年9月6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] 令和5年3月15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  
BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (標準的な治療が困難な場合に限る)

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] 悪性黒色腫の場合  
 通常、成人にはダブラフェニブとして1回 150 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。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、固形腫瘍の場合  
 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。  
固形腫瘍の場合  
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1回 75~150 mg を1日2回、空腹時に経口投与する。1回あたりの投与量は体重に基づき、下表により設定する。

<u>体重 (kg)</u>	<u>26~37</u>	<u>38~50</u>	<u>≥51</u>
<u>投与量 (mg)</u>	<u>75</u>	<u>100</u>	<u>150</u>

(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] 令和5年3月15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  
*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (標準的な治療が困難な場合に限る)

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。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。固形腫瘍の場合

ダブラフェニブとの併用において、通常、小児にはトラメチニブとして 1～2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。1 回あたりの投与量は体重に基づき、下表により設定する。

<u>体重 (kg)</u>	<u>26～37</u>	<u>38～50</u>	<u>≥51</u>
<u>投与量 (mg)</u>	<u>1</u>	<u>1.5</u>	<u>2</u>

(下線部追加)

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
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 .....	9
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 .....	13
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 .....	58
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	58

## [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 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、①2016 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」、②2018 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。また、2018 年 7 月に上記①の効能・効果が「*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に変更されている。

### 1.2 開発の経緯等

*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍及び *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 DAB/TRA 投与の臨床開発として、申請者により、標準的な治療選択肢のない BRAF V600E 変異陽性の悪性腫瘍患者等を対象とした国際共同第 II 相試験 (ROAR 試験) が 2014 年 3 月から実施された。また、海外において、申請者により、BRAF V600 変異を有する進行・再発の LCH を含む小児固形腫瘍患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (X2101 試験) が 2015 年 1 月から実施された。

米国では、ROAR 試験、X2101 試験等を主要な試験成績として、2021 年 9 月に BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍に対する DAB/TRA 投与に係る DAB 及び TRA の承認申請が行われ、2022 年 6 月にそれぞれ以下の効能・効果で承認された。

- TAFINLAR is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of adult and pediatric patients 6 years 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. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).
- MEKINIST is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of adult and pediatric patients 6 years 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. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

なお、2023 年 7 月時点において、DAB 及び TRA について、*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍に係る効能・効果に関しては、5 の国又は地域で承認されており、*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係る効能・効果に関しては、承認されている国又は地域はない。

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

今般、ROAR 試験及び X2101 試験を主要な試験成績として、*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍及び *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<sup>1)</sup>に係る DAB/TRA 投与の効能・効果及び用法・用量を追加する DAB 及び TRA の申請が行われた。

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）」を予定される効能・効果として、2022 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R4 薬）第 534 号、第 535 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 甲状腺未分化癌由来細胞株に対する増殖抑制作用

##### 3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1)

*BRAF* V600E 変異を有するヒト甲状腺未分化癌由来 8505C、8305C 及び B-CPAP 細胞株に対する DAB 若しくは TRA の単独投与又は DAB/TRA 投与の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果は表 1 のとおりであった。

表 1 *BRAF* V600E 変異を有する各種ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株に対する DAB/TRA 投与の増殖抑制作用

細胞株	DAB 濃度 (nmol/L)	TRA 濃度 (nmol/L)	細胞増殖抑制率 (%) *
8505C	167	—	33±0.52
	1,500	—	50±0.78
	—	56	58±0.052
	—	500	66±0.61
	167	56	64±1.0
	1,500	500	83±0.35
8305C	167	—	28±1.4
	1,500	—	42±1.2
	—	56	36±2.3
	—	500	77±1.8
	167	56	50±1.7
	1,500	500	84±0.83
B-CPAP	167	—	19±3.9
	1,500	—	32±1.1
	—	56	11±9.9
	—	500	23±6.8
	167	56	25±5.2
	1,500	500	44±4.4

平均値±標準偏差、n=3、\*：細胞増殖抑制率 (%) = 100 - {対照 (DMSO) 群を 100% としたときの各種細胞株の生存率}

<sup>1)</sup> 本申請後に申請者より、「*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する再発難治性ヘアリーセル白血病」を効能・効果に追加する旨が説明された。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 BRAF 遺伝子変異を有する固形腫瘍及び有毛細胞白血病に対する有効性について

申請者は、以下の点等を考慮すると、*BRAF* 遺伝子変異を有する組織球症を含む固形腫瘍及び有毛細胞白血病に対する DAB/TRA 投与の有効性は期待できる旨を説明している。

- DAB 及び TRA はそれぞれ単独で *BRAF* 遺伝子変異を有するヒト甲状腺未分化癌由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、これらの薬剤を併用することにより増殖抑制作用の増強が認められたこと (3.1.1.1 参照)
- 初回承認時等に *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性腫瘍に対する DAB/TRA 投与の増殖抑制作用が確認されていること (「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」、「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」等参照)
- *BRAF* 遺伝子変異を有する組織球症及び有毛細胞白血病では、*BRAF* 遺伝子変異を有する固形癌と同様に、MAPK 経路の活性化が認められていること (J Am Acad Dermatol 2018; 78: 579-90、N Engl J Med 2011; 364: 2305-15 等) に加え、DAB/TRA 投与は、有毛細胞白血病患者由来初代培養細胞に対して増殖抑制作用を示したこと (Blood 2015; 125: 1207-16) 等を考慮すると、*BRAF* 遺伝子変異を有する組織球症及び有毛細胞白血病に対する DAB/TRA 投与の有効性が期待できると考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

#### 5.1 DAB

##### 5.1.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた DAB の反復投与毒性試験が実施された (表 2)。成熟動物を用いた DAB 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、腔開口早期化、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 DAB 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。当該用量を反復投与時の生後 35 日における DAB の  $AUC_{0-24h}$  は  $2.03 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>2)</sup> の 0.17 倍であった。

<sup>2)</sup> 国内第 I 相試験 (BRF116056 試験) において、日本人患者に DAB 150 mg を BID で経口投与した際の DAB の  $AUC_{0-24h}$  は  $11.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった (「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」参照)。



表 2 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量*1 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 幼若 ラット (Sprague- Dawley)	経口	生後 7～ 35 日 (QD) +回復 6 週間	0/0*2、1/3、 10/20、0/20、 0/200	生後 7～35 日投与： ≥1/3：体重・体重増加量低値、摂餌量 低値、腎臓好塩基性尿細管・尿細管沈 着物（雌雄）、胸腺重量低値、腎臓腎盂 拡張（雄）、脛骨短縮、胸腺リンパ球ア ポトーシス（雌） 10/20：大腿骨短縮、腎臓皮質嚢胞・腎 盂拡張・尿細管拡張・腎盂移行上皮過 形成、胃非腺部粘膜過形成・過角化（雌 雄）、脛骨短縮、腎臓間質線維化・炎症 （雄）、腔開口早期化、胸腺重量低値、 腎臓腎盂拡張、骨端軟骨肥大（雌） 1/3：腎臓線維化・炎症（雌）  生後 22～35 日投与： ≥0/20：体重・体重増加量低値、摂餌 量低値、胸腺重量低値、腎臓好塩基性 尿細管、胃非腺部粘膜過形成・過角化 （雌雄）、腔開口早期化、腎臓尿細管 沈着物、胃好中球性炎症、胸腺リンパ 球アポトーシス（雌） 0/200：大腿骨短縮、腎臓腎盂拡張・尿 細管沈着物（雄） 0/20：胸腺リンパ球アポトーシス（雄）、 脛骨短縮、腎臓尿細管沈着物（雌）  回復期間終了時： 精巣精上皮変性・萎縮・精細管拡張、 精巣上体精子減少（雄）	<1/3	4.2.3.5.4-3

\*1：生後 7～21 日の投与量/生後 22～35 日の投与量として記載、\*2：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース K15M  
及び 0.1%ポリソルベート 80 水溶液

5.1.2 毒性の発現機序に関する試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた腔開口の早期化（5.1.1 参照）の発現機序を検討することを目的とした探索的試験が実施された（表 3）。その結果、DAB 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。

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた腎毒性（5.1.1 参照）について、感受性のある年齢範囲を特定するとともに、腎尿細管沈着物の特性を明らかにすることを目的とした探索的試験が実施された（表 3）。その結果、DAB 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。

表 3 毒性の発現機序に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ラット (Sprague Dawley)	生後 7～21 日に 10 mg/kg/日、生後 22～35 日に 20 mg/kg/日の用量で DAB を投与し、腔開口、性周期及び生殖器の病理組織学的検査を実施	腔開口早期化、外陰部皮膚肥厚、脛上皮過形成・角化	4.2.3.5.4-5 (参考)
雄ラット (Sprague Dawley)	生後 7～21 日では 10 mg/kg/日、生後 22～35 日では 20 mg/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 DAB 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	生後 7～13 日投与： 体重増加抑制、腎臓重量高値、血中尿素高値、尿中 RPA-1・クラスタリン・NGAL・KIM-1・NAG・アルブミン・総タンパク高値、尿細管沈着物・拡張・変性、集合管拡張、皮質嚢胞、化膿性炎症、腎盂上皮過形成  生後 14～21 日投与： 腎臓重量高値、尿中 RPA-1・クラスタリン・NGAL・KIM-1・NAG・アルブミン高値、尿細管沈着物・拡張・変性、集合管拡張、皮質嚢胞、化膿性炎症  生後 22～27 日投与： 尿中 RPA-1 高値、尿細管変性・拡張  生後 28～35 日投与： 尿中 RPA-1 高値、尿細管変性  生後 7～35 日投与： 尿中 RPA-1 高値、尿細管沈着物、集合管拡張、皮質嚢胞	4.2.3.5.4-6 (参考)

### 5.1.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、幼若動物を用いた毒性試験において認められた成長発達への影響を除き、小児に対する DAB の臨床使用に関する新たな問題は認められていないと判断した。成長発達への影響については、「7.R.5.2 小児患者に対する DAB 及び TRA の用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」において議論する。

#### 5.1.R.1 腎臓に対する DAB の影響について

申請者は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において認められた腎毒性のヒトでの影響について、以下のように説明している。

幼若ラットで認められた腎毒性は、尿細管沈着物に続発した閉塞性障害が関与する可能性が考えられる。腎毒性の重篤度は、特に生後 22 日未満に DAB を投与したラットで高く、ヒトとラット間の腎臓の成熟期間の差異<sup>3)</sup> (Kidney Int 2006; 69: 114-22) を考慮すると、DAB の腎毒性に対する感受性はヒトと比較してラットにおいて高い可能性がある。また、小児患者に対して DAB/TRA 投与を行った臨床試験において、6 歳未満の患者で腎機能に対する影響は示唆されなかったことから、DAB の臨床使用時に小児で腎毒性が問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、乳児に対して腎毒性の潜在的なリスクを有すると考えることから、製造販売後においても情報収集を継続する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

<sup>3)</sup> ヒトでは出生前に腎形成は完了する一方、ラットでは少なくとも生後 1 週間は未熟である。

## 5.2 TRA

### 5.2.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた TRA の反復投与毒性試験が実施された (表 4)。成熟動物を用いた TRA の毒性試験において認められなかった特有の毒性所見として、成長への影響、性成熟遅延、乳腺発達遅延、心臓重量高値、角膜鉍質沈着及び角膜ジストロフィーが認められた。申請者は、認められた毒性所見について、以下の旨を説明している。

- 心臓重量高値について、心臓の病理組織学的変化は認められておらず、毒性学的意義は不明であるものの、製造販売後においても情報収集を継続する予定である。
- 小児患者に対して DAB/TRA 投与を行った臨床試験において、角膜鉍質沈着及び角膜ジストロフィーは認められなかったことから、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において認められた角膜の異常が TRA の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験における TRA の無毒性量は生後 7~21 日投与で 0.0125 mg/kg/日未満、生後 22~45 日投与で 0.08 mg/kg/日未満と判断された。当該用量を反復投与時の生後 45 日における TRA の AUC<sub>0-24h</sub> は 107 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>4)</sup> の 0.29 倍であった。

表 4 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量*1 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量*1 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 幼若 ラット (Sprague- Dawley)	経口	生後 7~ ~45 日 (QD) +回復 6 週間	0/0*2 0.0125/0.08、 0.025/0.17、 0.05/0.35	<p>≥0.0125/0.08: リンパ球数低値、血中無機リン高値、肝臓重量低値、大腿骨遠位端拡大・骨端肥厚、大腿骨一次海綿骨壊死・骨吸収促進、胃・眼(角膜又は結膜)・鼻腔・副鼻腔鉍質沈着、リンパ節形質細胞増加、鼻腔・副鼻腔炎症・変性(雌雄)、大腿骨短縮、大腿骨骨端変性、腸管膜リンパ節出血(雄)、血中アルブミン低値、卵巣重量低値、胸腺壊死、骨髄細胞増加・壊死(雌)</p> <p>≥0.025/0.17: 体重増加量低値、全身性皮膚痂皮、好中球数・単球数高値、血中総タンパク・Ca・トリグリセリド低値、血中 AST・ALT 高値、胸腺重量低値、リンパ節拡大、脛骨関節拡大、大腿骨軟骨細胞残存、大腿骨及び脛骨の骨端部肥大・骨端肥厚、腺胃変性・拡張、腎臓鉍質沈着、副腎皮質肥大、皮膚表皮肥厚・潰瘍・びらん・炎症、胸腺リンパ球枯渇(雌雄)、体重・摂餌量低値、角膜ジストロフィー、ヘモグロビン低値、血中アルブミン低値、大腿骨短縮、脛骨一次海綿骨壊死・骨吸収促進、胸腺壊死、骨髄細胞増加・壊死、膀胱鉍質沈着(雄)、フィブリノーゲン・赤血球分布幅高値、血中尿素高値、血中グルコース低値、副腎重量高値、大腿骨骨端変性、腎臓尿管細管変性、肝臓肝細胞壊死、脾臓リンパ球枯渇・髓外造血亢進、乳腺発達遅延(雌)</p>	< 0.0125/0.08	4.2.3.5.4-4

<sup>4)</sup> 国内第 I 相試験 (MEK114784 試験) において、日本人患者に TRA 2 mg を 1 日 1 回経口投与した際の TRA の AUC<sub>0-24h</sub> は 375 µg・h/mL であった (「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)。

				<p>0.05/0.35：粗毛、閉眼、性成熟遅延、ヘマトクリット・MCHC 低値、心臓重量高値、肝臓暗色化、脛骨骨端変性、脛骨・胸骨一次海綿骨軟骨細胞残存、角膜炎症、顎下リンパ節過形成・壊死、肺泡マクロファージ集簇、十二指腸陰窩壊死（雌雄）、フィブリノーゲン・赤血球分布幅高値、血中尿素高値、血中グルコース・コレステロール低値、精巣重量高値、前立腺重量低値、前立腺・精嚢小型化、腎臓尿細管変性、肝臓肝細胞壊死、肝臓・空腸・顎下リンパ節・大動脈弓鈣質沈着、肝臓類洞内皮細胞活性化、脾臓・腸管関連リンパ組織リンパ球枯渇、脾臓髓外造血亢進、リンパ節血栓（雄）、前肢・後肢赤色化、体重低値、角膜ジストロフィー、ヘモグロビン低値、尿中クレアチニン補正タンパク高値、大腿骨短縮、脛骨一次海綿骨壊死・骨吸収促進、前眼領域滲出液、副腎・気管鈣質沈着、腸管膜リンパ節出血、卵巣黄体数減少、子宮粘膜上皮肥厚、ハーダー腺萎縮（雌）</p> <p>0.025/0.17： 胸腺鈣質沈着（雄）、肝臓類洞内皮細胞活性化（雌）</p> <p>回復期間終了時： 心臓重量高値、大腿骨及び脛骨骨端菲薄化・骨端変性・一次海綿骨吸収促進・一次海綿骨軟骨細胞残存・骨端部肥大、胃・眼（角膜及び結膜）・大動脈弓・腎臓・鼻腔・副鼻腔・気管・肝臓鈣質沈着</p>		
--	--	--	--	--	--	--

\*1：生後 7～21 日の投与量/22～45 日の投与量として記載、\*2：1.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、5%マンニトール及び 0.2%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液

## 5.2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、幼若動物を用いた毒性試験において認められた成長発達への影響を除き、小児に対する TRA の臨床使用に関する新たな問題は認められていないと判断した。成長発達への影響については、「7.R.5.2 小児患者に対する DAB 及び TRA の用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」において議論する。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

DAB 及び TRA の経口製剤として、DAB はカプセル剤、分散錠及び懸濁剤、TRA は錠剤及び粉末を溶解して調製された経口服液剤があり、当該製剤を用いて DAB 及び TRA の PK 等が検討された（表 5）。なお、DAB の既承認製剤はカプセル剤、TRA の既承認製剤は錠剤であり、本申請において新たな剤形の追加はない。

表 5 各臨床試験で使用された製剤

	製剤	試験名
DAB	カプセル剤 (50 及び 75 mg)	国際共同第 II 相試験 (ROAR 試験)、海外第 I / II a 相試験 (A2102 試験 <sup>*1</sup> )、海外第 I / II 相試験 (X2101 試験)、海外 II 相試験 (NCI-MATCH 試験)、海外第 I 相試験 (G2101 試験 <sup>*2</sup> )
	分散錠 <sup>*3</sup> (10 mg) 又は懸濁剤	海外第 I / II a 相試験 (A2102 試験)、海外第 I / II 相試験 (X2101 試験)、海外第 I 相試験 (G2101 試験 <sup>*4</sup> )
TRA	錠剤 (0.5 及び 2 mg)	国際共同第 II 相試験 (ROAR 試験)、海外第 I / II 相試験 (X2101 試験 <sup>*5</sup> )、海外 II 相試験 (NCI-MATCH 試験)、海外第 I 相試験 (115892 試験 <sup>*6</sup> )
	経口液剤	海外第 I / II 相試験 (X2101 試験)、海外第 I 相試験 (115892 試験)

\*1 : 試験開始当初、10 及び 25 mg カプセル剤も用いられた、\*2 : 50 mg カプセル剤が用いられた、\*3 : G2101 試験では Variant A 及び Variant B、A2102 試験及び X2101 試験では Variant B のみが用いられた。なお、Variant A と Variant B は、使用された添加剤の [REDACTED] のみが異なる (Variant A の [REDACTED] : [REDACTED]、[REDACTED]、Variant B の [REDACTED] : [REDACTED]、[REDACTED])、\*4 : 10 mg 分散錠が用いられた、\*5 : 0.125 mg 錠も用いられた、\*6 : 2 mg 錠が用いられた

ヒト血漿中における DAB 及び TRA の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限は DAB で 1 ng/mL、TRA で 0.1 又は 0.25 ng/mL<sup>5)</sup> であった。

## 6.1.1 海外臨床試験

### 6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : G2101 試験 <20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 >)

健康成人 26 例 (PK 解析対象は 22 例)<sup>6)</sup> を対象に、DAB のカプセル剤と分散錠 (Variant A 及び Variant B) との間の相対的 BA を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、カプセル剤、分散錠 (Variant A) 又は分散錠 (Variant B) を用いて、DAB 100 mg を空腹時<sup>7)</sup> に単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

その結果、カプセル剤投与時に対する分散錠 (Variant A) 投与時における DAB の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.494 [0.424, 0.574] 及び 0.750 [0.688, 0.817] であった。また、カプセル剤投与時に対する分散錠 (Variant B) 投与時における DAB の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.515 [0.443, 0.599] 及び 0.800 [0.734, 0.871] であった。

### 6.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : 115892 試験 <20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 ~ 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 >)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、TRA の錠剤と経口液剤<sup>8)</sup> との間の相対的 BA を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、錠剤又は経口液剤を用いて、TRA 2 mg を空腹時<sup>9)</sup> に単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 7 日間とされた。

その結果、錠剤投与時に対する経口液剤投与時における TRA の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.71 [1.23, 2.37] 及び 1.12 [1.00, 1.24] であった。

<sup>5)</sup> TRA の定量下限は、X2101 試験及び 115892 試験で 0.25 ng/mL、ROAR 試験で 0.1 ng/mL であった。

<sup>6)</sup> 目標症例数は 24 例 (PK 解析対象は 18 例) と設定された。なお、3 期すべてが完了しなかった 4 例は PK 解析対象から除外された。

<sup>7)</sup> 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与された。

<sup>8)</sup> TRA の粉末を水に溶解した経口液剤 (0.05 mg/mL)。

<sup>9)</sup> 8 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

## 6.2 臨床薬理試験

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

### 6.2.1 国際共同臨床試験

#### 6.2.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : ROAR 試験<2014年3月~2021年12月>)

18歳以上の標準的な治療の選択肢のない BRAF V600E 変異を有する悪性腫瘍患者等 206 例 (PK 解析対象は 195 例) を対象に、DAB 及び TRA の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与することとされた。

DAB 及び TRA の PK パラメータ<sup>10)</sup> は表 6 のとおりであった。

表 6 DAB 及び TRA の PK パラメータ

薬剤	例数	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (ng/mL)	例数	C <sub>trough</sub> <sup>*2</sup> (ng/mL)
DAB	145	1,330 (9, 6,080)	40	64 (0, 1,710)
TRA	137	20 (5, 48)	42	11 (1, 31)

中央値 (最小値, 最大値)、\*1: 投与 4 週目における DAB/TRA 投与 1~3 時間後の血漿中濃度、\*2: 投与 8 週目における DAB/TRA 投与前の血漿中濃度

### 6.2.2 海外臨床試験

#### 6.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験の用量拡大パート (CTD 5.3.5.2-2 : A2102 試験<2013年5月~2020年12月>)

1歳以上 18歳未満の BRAF V600 変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者 58 例<sup>11)</sup> (PK 解析対象は 58 例) を対象に、DAB の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおり (ただし、150 mg BID を超えないこと) とされ、血漿中 DAB 濃度が検討された。

- 12歳未満: DAB 2.625 mg/kg を BID で経口投与
- 12歳以上 18歳未満: DAB 2.25 mg/kg を BID で経口投与

第 15 日目における DAB の PK パラメータは表 7 のとおりであった。12歳未満の患者に対する DAB 2.625 mg/kg BID 投与と、12歳以上の患者に対する DAB 2.25 mg/kg BID 投与との間で、DAB の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> に明確な差異は認められなかった。

表 7 DAB の PK パラメータ

年齢区分	投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (µg·h/mL)
1歳以上 2歳未満	2.625	2	0.605, 1.34	1.00, 2.00	1.57, 4.37
2歳以上 6歳未満	2.625	11	1.45 (40.5)	2.00 (1.00, 3.00)	3.70 (31.4)
6歳以上 12歳未満	2.625	16	1.28 (54.2)	2.00 (1.00, 4.00)	4.33 (41.6)
12歳以上	2.25	26	1.45 (57.8)	2.00 (1.00, 6.00)	4.40 (31.6)

幾何平均値 (幾何変動係数%) (2 例の場合は個別値)、\*: 中央値 (最小値, 最大値)

<sup>10)</sup> ROAR 試験では AUC 及び C<sub>avg</sub> は算出されていない。

<sup>11)</sup> 組み入れられた患者の年齢 (中央値 (最小値, 最大値)) は、11.0 (1.8, 17.0) 歳であった。

### 6.2.2.2 海外第 I / II 相試験のパート D (CTD 5.3.5.2-3 : X2101 試験<2015 年 1 月~2020 年 12 月>)

1 歳以上 18 歳未満の BRAF V600 変異を有する進行・再発の LGG 患者又は再発・難治性の LCH 患者 30 例<sup>12)</sup> (PK 解析対象は 29 例) を対象に、DAB 及び TRA の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおり (ただし、DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD を超えないこと) とされ、血漿中 DAB 濃度及び TRA 濃度が検討された。

- 6 歳未満 : DAB 2.625 mg/kg を BID 及び TRA 0.032 mg/kg を QD で経口投与
- 6 歳以上 12 歳未満 : DAB 2.625 mg/kg を BID 及び TRA 0.025 mg/kg を QD で経口投与
- 12 歳以上 18 歳未満 : DAB 2.25 mg/kg を BID 及び TRA 0.025 mg/kg を QD で経口投与

第 15 日目における DAB 及び TRA の PK パラメータはそれぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。12 歳未満の患者に対する DAB 2.625 mg/kg BID 投与と、12 歳以上の患者に対する DAB 2.25 mg/kg BID 投与との間で、DAB の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  に明確な差異は認められなかった。また、6 歳未満の患者に対する TRA 0.032 mg/kg QD 投与と、6 歳以上の患者に対する TRA 0.025 mg/kg QD 投与との間で、TRA の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  に明確な差異は認められなかった。

表 8 DAB の PK パラメータ

年齢区分*1	投与量 (mg/kg)	例数	$C_{max}$ (µg/mL)	$t_{max}$ *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)

表 9 TRA の PK パラメータ

年齢区分*1	投与量 (mg/kg)	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ *2 (h)	$AUC_{tau}$ (ng·h/mL)
2 歳以上 6 歳未満	0.032	5	25.9 (35.8)	1.00 (1.00, 1.00)	228 (33.1)
6 歳以上 12 歳未満	0.025	11	22.2 (35.3)	1.00 (1.00, 2.00)	299 (24.3)
12 歳以上	0.025	10	17.8 (39.2)	2.00 (1.00, 4.00)	273 (33.2)

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)

### 6.2.3 PPK 解析

成人患者を対象とした DAB 及び TRA の PPK モデル (「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」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) を用いて、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)<sup>13)</sup> で得られた 6 歳以上 18 歳未満の小児患者における DAB 及び TRA の PK デー

<sup>12)</sup> 組み入れられた患者の年齢 (中央値 (最小値, 最大値)) は、9.0 (2.0, 16.0) 歳であった。

<sup>13)</sup> BRAF V600E 変異を有する小児 (1 歳以上 18 歳未満) の神経膠腫患者が対象とされた。

タ（DAB：109例、1,161測定時点、TRA：95例、852測定時点）に基づきパラメータを再推定したPPKモデルを用いて、PPK解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。

本解析では、DABの①CL/F、Vc/F及びQ/F並びに②CL<sub>ind ss</sub>/Fに対する共変量として、それぞれ①体重及び②TRAとの併用が、TRAの③CL/F、④Vc/F、Vp/F及びQ/F、⑤相対的BA並びに⑥k<sub>a</sub>に対する共変量として、それぞれ③体重及び性別、④体重、⑤DABとの併用、並びに⑥剤形が検討された。その結果、DABでは、（i）CL/F及びVc/F及び（ii）CL<sub>ind ss</sub>/Fに対する共変量として、それぞれ（i）体重及び（ii）TRAとの併用が、TRAでは、（iii）CL/F及び（iv）相対的BAに対する共変量として、それぞれ（iii）体重及び性別、並びに（iv）DABとの併用が選択された。

申請者は、DABのCL/F及びVc/F、並びにTRAのCL/Fに対する有意な共変量として体重が選択されたこと、体重と年齢との間に強い相関が認められたこと等から、小児患者に対するDAB及びTRAの用量を体重に基づいて設定することが適切と考える旨を説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、DAB及びTRAの臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

なお、小児患者に対するDAB及びTRAの用法・用量については、「7.R.5.2 小児患者に対するDAB及びTRAの用法・用量について」に記載する。

## 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10に示す国際共同第II相試験1試験、及び海外第I/II相試験2試験が提出された。また、参考資料として、国内試験1試験、海外第II相試験1試験及び海外第I相試験2試験が提出された。



表 10 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	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
評価	国際共同	ROAR	II	BRAF V600E 変異を有する進行悪性腫瘍患者等 (18 歳以上)	206	DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	A2102	I / II	BRAF V600 変異を有する進行固形腫瘍患者 (1 歳以上 18 歳未満)	85	DAB 1.5、1.875、2.25 又は 2.625 mg/kg を BID で経口投与	安全性 忍容性 PK
		X2101	I / II	BRAF V600 変異を有する進行悪性腫瘍患者等 (生後 1 カ月以上 18 歳未満)	139	パート A : TRA 0.0125、0.025、0.032 又は 0.04 mg/kg を QD で経口投与 パート B : TRA 0.025 又は 0.032 mg/kg を QD で経口投与 パート C : DAB 1.125、1.315、2.25 又は 2.625 mg/kg を BID 及び TRA 0.025 又は 0.032 mg/kg を QD で経口投与 パート D : DAB 2.25 又は 2.625 mg/kg を BID 及び TRA 0.025 又は 0.032 mg/kg を QD で経口投与	有効性 安全性 忍容性 PK
参考	国内	NCCH1901	—*2	BRAF 遺伝子変異を有する進行固形腫瘍患者等 (年齢は問わない)	57	DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	NCI-MATCH (コホート H)	II	BRAF V600 変異を有する進行悪性腫瘍患者等 (18 歳以上)	35	DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
		G2101	I	健康成人	26	DAB の分散錠又はカプセル剤 100 mg をクロスオーバーで単回投与	PK
		115892	I	進行固形癌患者 (18 歳以上)	16	TRA の錠剤又は経口液剤 2 mg をクロスオーバーで単回経口投与	PK

\*1 : 用いられた製剤については、表 5 参照、\*2 : 患者申出療養として実施

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : ROAR 試験<2014 年 3 月~2021 年 12 月>)

標準的な治療選択肢のない BRAF V600E 変異陽性<sup>14)</sup> の悪性腫瘍患者等 (表 11) (18 歳以上) (目標症例数 (主要解析コホート) : 225 例、各がん種 : 25 例) を対象に、DAB/TRA 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 14 カ国、41 施設で実施された。

<sup>14)</sup> 腫瘍組織検体を用いて、中央検査機関又は治験実施施設において BRAF V600E 変異が確認された患者が対象とされた。

表 11 ROAR 試験の各がん種の対象患者

がん種	対象患者
甲状腺未分化癌	根治切除不能な甲状腺未分化癌患者
胆道癌	ゲムシタピン塩酸塩を含む化学療法に不応又は不耐の治癒切除不能な胆道癌患者
GIST	イマチニブメシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩等の TKI に不応又は不耐の進行・再発の GIST 患者
小腸癌	1つの化学療法後に増悪した、進行・再発の小腸癌患者、十二指腸乳頭癌患者又は十二指腸乳頭周囲癌患者
LGG	初診時に症状を有する等の状況を踏まえ、神経腫瘍医による検討会議により適切と判断された WHO Grade 1、又は化学療法の適応がないと判断された WHO Grade 2 の進行・再発の LGG 患者
HGG	放射線療法及び化学療法による治療歴のある WHO Grade 3 又は 4 の進行・再発の HGG 患者
非セミノーマ胚細胞腫瘍・非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍	高用量化学療法による救済療法後の再発若しくは不応、シスプラチンを含む救済療法中に不応、又は高用量化学療法若しくはシスプラチンを含む救済療法に適応のない非セミノーマ胚細胞腫瘍患者又は非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍患者
有毛細胞白血病	プリンアナログによる一次治療に不応若しくは当該治療の 1 年以内に再発した、又は 2 つ以上の治療後に増悪した有毛細胞白血病患者
多発性骨髄腫	2 つ以上の治療歴があり、直近の治療に不応又は不耐の多発性骨髄腫患者

用法・用量は、DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

試験開始当初の目標症例数は、135 例、各がん種 15 例と設定され、各がん種について 10 例以上が登録された時点でベイズ流解析に基づいて、類似した有効性を示した他がん種のコホートの情報を借用した上で、がん種毎に設定された閾値（表 13）を上回る奏効率の事後確率が 95%超と判断された場合に、該当するがん種への登録を早期中止することとされた（2013 年 7 月 9 日付け治験実施計画書初版）。しかしながら、より多くの患者で検討することを目的に目標症例数が最大 225 例、各がん種 25 例に変更され（2015 年 4 月 28 日付け治験実施計画書改訂第 5 版）、2016 年 1 月 5 日付け治験実施計画書改訂第 6 版において、最大 225 例、各がん種 25 例を主要解析コホートとし、主要解析コホートの結果に基づき早期中止されたがん種については、拡大コホートとして登録を継続することが可能とされた。当該規定に基づいて、甲状腺未分化癌、胆道癌、HGG 及び有毛細胞白血病については拡大コホートへの患者登録が行われた。一部のがん種については目標症例数に到達していないものの、2018 年 5 月に米国において DAB 及び TRA の甲状腺未分化癌に係る効能・効果が承認されたことを踏まえ、2018 年 6 月までに登録された 206 例で患者登録を終了することとされた（2019 年 2 月 12 日付け治験実施計画書改訂第 9 版）。

本試験に登録された 206 例全例が DAB/TRA 投与を受け、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、多発性骨髄腫については、近年複数の医薬品が承認され既存の標準的治療が大きく変化していること等を考慮し本申請の効能・効果に含まれていないことから、以下、有効性に関しては、多発性骨髄腫（10 例）以外の成績を記載する。

本試験における主要評価項目は、コホートごとに予め設定された基準（RECIST ver.1.1、RANO 基準又は Consensus Resolution Criteria（Leukemia 1987; 4: 405-6）を改変した基準（表 12）<sup>15)</sup>）に基づく担当医判定による奏効率とされた。

<sup>15)</sup> 各がん種に対して用いられた基準は、表 13 の注釈参照

表 12 有毛細胞白血病の効果判定に用いられた Consensus Resolution Criteria を改変した基準の概略

最良総合効果	判断基準
CR ±MRD	以下の1~3をすべて満たす。 1. 末梢血及び骨髄において通常染色及びHE染色法により白血病細胞が認められない 2. 肝腫大、脾腫及びリンパ節腫大がない（リンパ節最小径2cm未満） 3. 末梢血（4週以上輸血及び造血因子製剤の投与がない） - 好中球： $1.5 \times 10^9/L$ 以上 - 血小板： $100 \times 10^9/L$ 以上 - ヘモグロビン：11 g/dL以上 ※血液検体を用いたフローサイトメトリー法により白血病細胞陽性又は骨髄生検検体を用いたIHC法により白血病細胞陽性の場合にMRD陽性とする。
PR	以下の1~4をすべて満たす。 1. 末梢血における毛様細胞がリンパ球の5%以下 2. 骨髄浸潤の50%以上の減少 3. 疾患に関連した臓器腫大の50%以上の縮小 - 治療開始前にリンパ節腫大が認められた場合には、長径と短径の積の和の50%以上の減少又は正常化 - 治療開始前に肝脾腫が認められた場合には、長径と短径の積の和の50%以上の減少又は正常化 4. 末梢血（4週以上輸血及び造血因子製剤の投与がない） - 好中球： $1.5 \times 10^9/L$ 以上又はベースラインからの50%以上の上昇 - 血小板： $100 \times 10^9/L$ 以上又はベースラインからの50%以上の上昇 - ヘモグロビン：11 g/dL以上又はベースラインからの50%以上の上昇（治療開始前に輸血依存状態であった場合は、4週間以上輸血及び造血因子製剤の投与なく、9 g/dL以上が維持されている） - 治療開始前にリンパ球増大が認められた場合には、リンパ球数の50%以上の減少又は正常化（ $5.0 \times 10^9/L$ 未満）
MR	以下の1及び2をすべて満たす。 1. 末梢血における毛様細胞の50%以上の減少 2. 好中球、血小板又はヘモグロビン値の少なくとも一つの改善
SD	CR、PR、MR及びPDのいずれにも該当しない
PD	以下の1~6のいずれかを満たす。 1. 2つ以上のリンパ節の長径と短径の積の和が50%以上増大（2週間以上の間隔で実施された連続する検査において評価） 2. 新たな触知可能なリンパ節の出現 3. 末梢血中のリンパ球数の50%以上の上昇（2週間以上の間隔で実施された連続する検査においてリンパ球数増大あり） 4. 末梢血中の好中球数が25%以上減少し、かつ $1.5 \times 10^9/L$ 未満 5. 末梢血中の血小板数が25%以上減少し、かつ $100 \times 10^9/L$ 未満 6. 末梢血のヘモグロビン値が25%以上減少し、かつ10 g/dL未満

本試験においては、随時有効性及び安全性に関する中間解析が可能とされた。また、最終解析は、試験開始時点では、以下のように規定されていた（2013年7月9日付け治験実施計画書初版）。

- 主要評価項目とされた奏効率：すべての患者が治療中止又は6か月以上治療を受けた時点
- その他の副次評価項目：70%の患者において死亡又はPFSイベントが認められた時点

しかしながら、中間解析の時点において得られた生存率が良好であったことを踏まえ、最終解析の時点は、以下のように変更された。

- 主要評価項目：すべての患者が治療中止又は8か月以上治療を受けた時点（2019年2月12日付け治験実施計画書改訂第9版）
- その他の副次評価項目：すべての患者が3年以上の追跡調査を終了した時点（2020年6月4日付け治験実施計画書改訂第11版）

なお、最終解析においては、ベイズ流解析に基づいて、類似した有効性を示した他がん種のコホートの情報を借用した上で、がん種毎に設定された閾値（表13）を上回る奏効率の事後確率が92%超と判断された場合に、当該がん種に対する有効性が示されたと判断することとされた。

すべての患者で3年以上の追跡調査が終了した時点（2021年12月10日）における、本試験の主要評価項目とされた、RECIST ver.1.1、RANO 基準又は Consensus Resolution Criteria を改変した基準に基づく担当医判定による奏効率は表13のとおりであった。なお、胚細胞腫瘍患者は登録されなかった。

表13 最良総合効果及び奏効率  
(有効性の解析対象、主要解析コホート及び拡大コホートの併合、担当医判定、2021年12月10日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)						
	甲状腺未分化癌*1 36例	胆道癌*1 43例	GIST*1 1例	LGG*2 13例	HGG*3 45例	小腸癌*1 3例	有毛細胞白血病*4 55例
CR	3 (8)	0	0	1 (8)	3 (7)	0	36 (65) *5
PR	17 (47)	23 (53)	0	6 (46)	12 (27)	2 (67)	13 (24)
MR	—	—	—	2 (15)	—	—	4 (7)
SD	11 (31)	16 (37)	1 (100)	3 (23)	10 (22)	0	0
PD	4 (11)	3 (7)	0	1 (8)	20 (44)	1 (33)	1 (2)
NE	1 (3)	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
奏効 (CR+PR (+MR*6)) (奏効率 [95%CI*7] (%))	20 (56 [38.1, 72.1])	23 (53 [37.7, 68.8])	0	9 (69 [38.6, 90.9])	15 (33 [20.0, 49.0])	2 (67 [9.4, 99.2])	49 (89 [77.8, 95.9])
閾値*8 (%)	15	10	10	10	10	10	10

\*1 : RECIST ver.1.1、\*2 : RANO-LGG (Lancet Oncol 2011; 12: 583-93)、\*3 : RANO-HGG (J Clin Oncol 2010; 28: 1963-72)、\*4 : Consensus Resolution Criteria を改変した基準、\*5 : 10例 (18%) が CR without MRD、26例 (47%) が CR with MRD であった、\*6 : LGGのみ MR が奏効率に含まれる、\*7 : Clopper-Pearson 法、\*8 : 有効な治療選択肢のない対象であることを考慮し設定された

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、以下のとおりであり、治験薬との因果関係が否定されなかった死亡、及び日本人患者における有害事象による死亡は認められなかった。

- 甲状腺未分化癌患者で6/36例 (16.7%) に認められ、疾患進行による死亡3例を除く死因は、肺炎/胸水/敗血症、肺塞栓症及び消化管出血各1例であった。
- 胆道癌患者で6/43例 (14.0%) に認められ、疾患進行による死亡4例を除く死因は、敗血症2例であった。
- LGG患者で1/13例 (7.7%) に認められ、死因は疾患進行であった。
- HGG患者で2/45例 (4.4%) に認められ、いずれも死因は疾患進行であった。
- 有毛細胞白血病患者で4/55例 (7.3%) に認められ、疾患進行による死亡2例を除く死因は、肺炎/敗血症及び心停止に至った特発性小脳血腫各1例であった。
- 多発性骨髄腫患者で1/10例 (10.0%) に認められ、死因は肝転移を伴う結腸癌<sup>16)</sup>であった。

## 7.1.2 海外試験

### 7.1.2.1 海外第I/II相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : A2102 試験<2013年5月~2020年12月>)

BRAF V600 変異を有する<sup>17)</sup> 進行・再発の固形腫瘍患者 (1歳以上18歳未満) (目標症例数: 用量漸増パート6~18例、拡大パート65例) を対象に、DABの安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外19施設で実施された。

<sup>16)</sup> 有害事象として報告されておらず治験薬との因果関係は評価されていない。

<sup>17)</sup> 腫瘍組織検体を用いて、CLIAによる認定を受けた検査機関又はこれに準じる検査機関において BRAF V600 変異が確認された患者が対象とされた。

用法・用量は、用量漸増パートでは 1.5、1.875、2.25 又は 2.625 mg/kg、拡大パートでは 12 歳未満の場合は 2.625 mg/kg、12 歳以上の場合は 2.25 mg/kg の DAB を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 85 例（用量漸増パート 27 例、拡大パート 58 例）全例に DAB が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートにおいて、治験薬投与開始後 28 日間は DLT 評価期間とされた。その結果、2.25 mg 群で 1/8 例に DLT（Grade 3 の斑状丘疹状皮疹）が認められたものの、MTD には達しなかった。年齢区分ごとの DAB の曝露量の結果を踏まえ、拡大パートの用法・用量は 12 歳未満の場合 2.625 mg/kg、12 歳以上の場合 2.25 mg/kg の DAB を BID で経口投与と決定された。

DAB 投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、用量漸増パートの 2.625 mg/kg BID 群で 1/6 例（16.7%）に認められ、死因は意識レベルの低下であり、DAB との因果関係は否定された。

### 7.1.2.2 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-3 : X2101 試験<2015 年 1 月～2020 年 12 月>）

BRAF V600 変異を有する<sup>18)</sup> 進行悪性腫瘍患者等（生後 1 カ月以上 18 歳未満）（目標症例数：パート A：48 例、パート B：40 例以上、パート C：18 例、パート D：30 例（進行・再発の LGG 患者 20 例、再発又は難治性の LCH 患者 10 例））を対象に、TRA 単独投与又は DAB/TRA 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、各パートについて以下の用法・用量で投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

- パート A：TRA を 0.0125、0.025、0.032 又は 0.04 mg/kg QD 経口投与
- パート B：TRA を 0.032 mg/kg（6 歳未満）又は 0.025 mg/kg（6 歳以上）QD 経口投与
- パート C：DAB を 1.315 若しくは 2.625 mg/kg（12 歳未満）又は 1.125 若しくは 2.25 mg/kg（12 歳以上）BID、及び TRA を 0.032 mg/kg（6 歳未満）又は 0.025 mg/kg（6 歳以上）QD 経口投与
- パート D：DAB を 2.625 mg/kg（12 歳未満）又は 2.25 mg/kg（12 歳以上）BID、及び TRA を 0.032 mg/kg（6 歳未満）又は 0.025 mg/kg（6 歳以上）QD 経口投与

本試験に登録された 139 例（パート A：50 例、パート B：41 例、パート C：18 例、パート D：30 例）全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

パート A 及び C において、治験薬投与開始後 28 日間は DLT 評価期間とされた。パート A の TRA 0.025 mg/kg 群で 3/19 例（Grade 3 の低ナトリウム血症 1 例、Grade 2 及び Grade 3 の粘膜の炎症各 1 例）、0.04 mg/kg 群で 5/15 例（Grade 3 の骨盤膿瘍 1 例、Grade 2 のざ瘡様皮膚炎 1 例、Grade 3 の粘膜の炎症 1 例、Grade 4 の低ナトリウム血症/Grade 4 の低血圧 1 例、Grade 3 の ALT 増加/Grade 3 の AST 増加 1 例）に DLT が認められ、TRA 0.04 mg/kg は忍容性が認められないと判断された。年齢区分ごとの TRA の曝露量の結果も踏まえ、パート B の TRA 単独投与の用法・用量は 6 歳未満の場合は 0.032 mg/kg、6 歳以上の場合は 0.025 mg/kg を QD で経口投与と決定された。パート C ではいずれの用量レベルでも DLT は認められなかったことから、パート D における用法・用量は、DAB については 12 歳未満の場合は 2.625 mg/kg、12 歳以上の場合は 2.25 mg/kg を BID、TRA については 6 歳未満の場合は 0.032 mg/kg、6 歳以上の場合は 0.025 mg/kg を QD で、それぞれ経口投与することとされた。

<sup>18)</sup> BRAF V600 変異を有する患者が対象とされたパート C 及び D 等では、腫瘍組織検体を用いて、CLIA による認定を受けた検査機関又はこれに準じる検査機関において BRAF V600 変異が確認された患者が対象とされた。

本試験のパート D においては、*BRAF* V600 変異を有する LGG 患者及び LCH 患者に対する DAB/TRA 投与の奏効率を評価することとされ、副次評価項目として RANO 基準及び Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines (2009 年版)<sup>19)</sup> に基づく担当医判定による奏効率が設定された。

有効性について、本試験のパート D の副次評価項目とされた、RANO 基準及び Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines (2009 年版) に基づく担当医判定による奏効率は表 14 のとおりであった (2020 年 12 月 29 日データカットオフ)。

表 14 最良総合効果及び奏効率  
(パート D、担当医判定、2020 年 12 月 29 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	LGG* <sup>1</sup> 20 例	LCH* <sup>2</sup> 10 例
CR	2 (10.0)	3 (30.0)
PR	9 (45.0)	—
REG	—	3 (30.0)
SD	8 (40.0)	3 (30.0)
PD	0	0
NE	1 (5.0)	1 (10.0)
奏効* <sup>3</sup>	11	6
(奏効率 [95%CI* <sup>4</sup> ] (%))	(55.0 [31.5, 76.9] )	(60.0 [26.2, 87.8] )

\*1 : RANO-HGG、\*2 : Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines (2009 年版)、\*3 : LGG では CR+PR、LCH では CR+REG、\*4 : 正確法

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

健康成人又は進行固形腫瘍患者を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され(6.1.1.1 及び 6.1.1.2 参照)、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

#### 7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : G2101 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

#### 7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : 115892 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

### 7.2.2 国内試験

#### 7.2.2.1 国内試験 (CTD 5.3.5.4 : NCCH1901 試験<2019 年 9 月~実施中 [データカットオフ : 20■■年■■月■■日] >)

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<sup>20)</sup> (年齢は問わない<sup>21)</sup>) (目標症例数:測定可能病変を有する患者 50 例、測定可能病変を有しない患者 30 例)を対象に、DAB/TRA 投与等の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が患者申出療養として、国内 12 施設で実施された。本申請では、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者を対象とした DAB/TRA コホートの結果のみが提出された。

用法・用量は、DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は

<sup>19)</sup> 当該ガイドラインの基準に加え、REG については RECIST ver.1.1 に基づく CR 又は PR を満たすことも条件とされた。

<sup>20)</sup> 他の薬剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした他の遺伝子異常を有する患者を対象としたコホートも設定された。

<sup>21)</sup> DAB/TRA コホートに登録されたのは 16~77 歳の患者であった。

中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験の DAB/TRA コホートに登録された 57 例（測定可能病変を有する患者 50 例、測定可能病変を有しない患者 7 例）全例が DAB/TRA 投与を受け有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験における主要評価項目とされた、治療開始後 16 週までの、測定可能病変を有する患者における RECIST ver.1.1 に基づく担当医判定による奏効率は表 15 のとおりであった（データカットオフ：20 年 月 日）。

表 15 最良総合効果及び奏効率  
(測定可能病変を有する患者集団、担当医判定、20 年 月 日データ固定)

最良総合効果	例数 (%)
	固形腫瘍 50 例
CR	0
PR	14 (28.0)
SD	28 (56.0)
PD	6 (12.0)
NE	2 (4.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	14 (28.0 [16.2, 42.5] )

\* : Clopper-Pearson 法

治験薬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が否定された。

## 7.2.3 海外試験

### 7.2.3.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-4: NCI-MATCH 試験 (コホート H) <2016 年 1 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日] >)

化学療法歴のある、かつ標準的な治療の選択肢のない BRAF V600 変異陽性<sup>22)</sup>の進行悪性腫瘍患者等<sup>23)</sup>（18 歳以上）（目標症例数：35 例）を対象に、DAB/TRA 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 33 施設で実施された。

用法・用量は、DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験のコホート H には、35 例（固形腫瘍患者 33 例、多発性骨髄腫患者 2 例）が登録され、本申請の効能・効果の対象である固形腫瘍患者 33 例全例が DAB/TRA 投与を受け有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験のコホート H における主要評価項目とされた、RECIST ver.1.1 又は RANO 基準<sup>24)</sup> に基づく担

<sup>22)</sup> BRAF V600E、V600K、V600R 又は V600D 変異陽性が確認された患者が対象とされた。登録された患者はいずれも BRAF V600E を有していた。

<sup>23)</sup> 試験開始時点においては、悪性黒色腫、甲状腺乳頭癌及び CRC を除く固形腫瘍、リンパ腫及び多発性骨髄腫の患者が対象とされたが、本試験開始後に、米国において BRAF V600E 変異を有する NSCLC に係る効能・効果で DAB/TRA が承認されたことから、NSCLC も対象患者から除外することとされた（治験実施計画書改訂第 13 版（2018 年 5 月 16 日付け））。

<sup>24)</sup> LGG については RECIST ver.1.1、HGG については RECIST ver.1.1 又は RANO-HGG に基づいて評価することとされた。

当医判定による奏効率は表 16 のとおりであった<sup>25)</sup>。

表 16 最良総合効果及び奏効率  
(固形腫瘍患者の集団、担当医判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	固形腫瘍 33 例
CR	1 (3.0)
PR	12 (36.4)
SD	14 (42.4)
PD	4 (12.1)
NE	2 (6.1)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	13 (39.4 [22.9, 57.9] )

\* : Clopper-Pearson 法

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、死因は疾患進行であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍、及び再発又は難治性の有毛細胞白血病に対する DAB/TRA 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、標準的な治療選択肢のない BRAF V600E 変異を有する進行悪性腫瘍患者等 (18 歳以上) を対象に、DAB/TRA の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験 (ROAR 試験) 及び BRAF V600 変異を有する進行・再発の LGG 患者及び再発又は難治性の LCH 患者 (生後 1 カ月以上 18 歳未満) を対象に、DAB/TRA 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 I / II 相試験 (X2101 試験) のパート D であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、ROAR 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

また、X2101 試験で使用された既承認製剤 (DAB : カプセル剤、TRA : 錠剤) 及び小児用製剤 (DAB : 分散錠及び懸濁剤、TRA : 経口服液剤) の BA は異なる傾向が示されていたことから (6.1.1.1 及び 6.1.1.2 参照)、機構は、X2101 試験において BA の異なる製剤を使用したことにより、DAB/TRA 投与の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

X2101 試験で RP2D が投与された患者集団において投与された製剤別の奏効率 (表 17) 及び有害事象の発現状況 (表 18) について検討した結果、投与された製剤別の患者数は限られており考察に限界はあるものの、既承認製剤が投与された患者及び小児用製剤が投与された患者のいずれにおいても一定の奏効

<sup>25)</sup> 独立画像判定による、脳腫瘍以外の固形腫瘍患者における RECIST ver.1.1 に基づく奏効率は 42.9% (12/28 例)、HGG 患者における RANO-HGG 基準に基づく奏効率は 50% (2/4 例)、LGG 患者における RANO-LGG 基準に基づく奏効率は 0% (0/1 例) であった。



が認められ、忍容可能であったことから、X2101試験においてBAの異なる製剤を使用したことがDAB/TRA投与の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表 17 製剤別の有効性  
(X2101 試験、担当医判定、2020 年 12 月 29 日データカットオフ)

製剤	がん種	例数	奏効 (奏効率 [95%CI] (%) ) *
DAB 及び TRA : 既承認製剤	LGG	18	9 (50.0 [26.0, 74.0] )
	LCH	3	3 (100 [29.2, 100] )
	HGG	1	0
DAB : 既承認製剤	LGG	1	0
TRA : 小児用製剤	LCH	0	0
DAB : 小児用製剤	LGG	1	1 (100 [2.5, 100] )
TRA : 既承認製剤	LCH	0	0
DAB 及び TRA : 小児用製剤	LGG	10	7 (70.0 [34.8, 93.3] )
	LCH	9	4 (44.4 [13.7, 78.8] )

\* : 奏効の基準及び CI の算出法は表 14 参照

表 18 製剤別の安全性の概要 (X2101 試験)

	例数 (%)		
	全有害事象	Grade 3 以上の有害事象	重篤な有害事象
DAB 及び TRA : 既承認製剤	22 (100)	15 (68.2)	8 (36.4)
DAB : 既承認製剤 TRA : 小児用製剤	1 (100)	1 (100)	0
DAB : 小児用製剤 TRA : 既承認製剤	1 (100)	0	0
DAB 及び TRA : 小児用製剤	19 (100)	12 (63.2)	11 (57.9)

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

なお、小児患者における有効性及び安全性については、小児患者に対する用法・用量と合わせて議論する (7.R.5.2 参照)。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、標準的な治療選択肢のない BRAF V600E 変異を有する進行・再発の組織球症を含む固形腫瘍 (CRC を除く) 患者及び 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に対して、DAB/TRA 投与の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2.1 有効性の解析について

機構は、ROAR試験の主要評価項目とされた奏効率に関する最終解析について、すべての患者が治療を中止又は8カ月以上治療を受けた時点で実施する旨が規定されていたこと、及び他のがん種の情報を借用したベイズ流解析が計画されていたことを踏まえ、(i) 事前に規定された最終解析時点における奏効率の結果、及び(ii) 実施されたベイズ流解析における第一種の過誤確率の制御について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

(i) 事前に規定された最終解析の結果：

ROAR 試験において治験実施計画書において事前に規定された最終解析時点における主要評価項目とされた奏効率の結果は、表 19 のとおりであった。

表 19 ROAR 試験における事前に規定された最終解析時点の奏効率  
(主要解析コホート及び拡大コホートの併合、担当医判定、20 年 月 日データカットオフ)

がん種 (例数)	甲状腺 未分化癌 (36)	胆道癌 (43)	GIST (1)	LGG (13)	HGG (45)	小腸癌 (3)	有毛細胞 白血病 (55)
奏効率 (%) [95%CI] *	56 [38.1, 72.1]	51 [35.5, 66.7]	0	62 [31.6, 86.1]	29 [16.4, 44.3]	67 [9.4, 99.2]	84 [71.2, 92.2]

\*：奏効の基準及び CI の算出法は表 13 参照

(ii) ベイズ流解析における第一種の過誤確率の制御：

ROAR 試験において計画したベイズ流解析の性能を評価したシミュレーションにおいて、①奏効率がすべてのがん種で類似しているシナリオ及び②がん種により奏効率に差異が認められるシナリオについて検討した結果、第一種の過誤確率はそれぞれ、①4%以下及び②3～14%と算出された。したがって、当該ベイズ流解析において第一種の過誤確率が 5%以下に制御されていたとは考えていない。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

ROAR 試験における事前に規定された最終解析時点の奏効率 (表 19) は、本申請において提示されたすべての患者で 3 年以上の追跡調査が終了した時点の奏効率 (表 13) と明確に異なる傾向は認められていないことから、すべての患者で 3 年以上の追跡調査が終了した時点の奏効率に基づいて有効性を評価することは可能と判断した。ただし、下記の点等を考慮すると ROAR 試験の成績について統計学的な解釈を行うことは困難であると考えことから、得られた結果の臨床的意義を考慮した上で、DAB/TRA 投与の有効性について検討する必要があると判断した。

- ROAR 試験において事前に規定されたベイズ流解析においては第一種の過誤確率が適切に制御されていないこと
- ROAR 試験において、複数のコホートで事前に規定された患者数が登録されていないこと

### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

機構は、ROAR 試験及び X2101 試験のパート D の対象患者に対する DAB/TRA 投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮し、ROAR 試験及び X2101 試験の対象患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えたことから、当該試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

- LCH を含む進行・再発の固形腫瘍患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う呼吸困難、疼痛、麻痺等の臨床症状及び QOL の改善が期待できることが報告されていること (J Clin Oncol 2000; 18: 2395-405、J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7 等)
- 有毛細胞白血病患者において、奏効が得られることは、腫瘍量の減少を意味し、それに伴う随伴症状の改善、次治療又は脾摘を開始するまでの期間の延長が期待されること

成人患者が対象とされた ROAR 試験において、複数例組み入れられたがん種 (①甲状腺未分化癌、②胆道癌、③LGG、④HGG、⑤小腸癌及び⑥有毛細胞白血病) における担当医判定による奏効率は、当該

がん種の対象患者における既存治療の成績を考慮すると、臨床的に意義のある結果であった（表 20）。なお、ROAR 試験における組入れが 1 例のみであった、GIST 患者における最良総合効果は SD であり、当該患者における治療継続期間は 30 カ月であった。

表 20 ROAR 試験における担当医判定による奏効率及び既存治療の成績

がん種	①甲状腺未分化癌	②胆道癌	③LGG	④HGG	⑤小腸癌	⑥有毛細胞白血病
ROAR 試験	56 [38.1, 72.1]	53 [37.7, 68.8]	69 [38.6, 90.9]	33 [20.0, 49.0]	67 [9.4, 99.2]	89 [77.8, 95.9]
既存治療	3~24*1	8~23*2	—*3	23*4	—*3	40%*5

ROAR 試験は奏効率 (%) [95%CI] (奏効の基準及び CI の算出法は表 13 参照)、既存治療は奏効率 (%)、\*1: レンパチニブメシル酸塩 (Future Oncol 2019; 15: 717-26, J Clin Oncol 2021; 39: 2359-66 等)、\*2: S-1 (Invest New Drugs 2012; 30: 708-13, Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71: 1141-6)、\*3: ROAR 試験の対象患者において既承認薬なし、\*4: ベバシズマブ (遺伝子組換え) (JAMA Oncol 2020; 6: 1003-10)、\*5: インターフェロン α (臨床血液 1988; 29: 2029-36)

また、ROAR 試験の上記①~⑤のがん種における独立画像判定による奏効率 [95%CI] (%) は①53 [35.5, 69.6]、②47 [31.2, 62.3]、③62 [31.6, 86.1]、④31 [18.2, 46.6] 及び⑤67 [9.4, 99.2] であり、担当医判定の結果と明確な差異は認められなかった。なお、有毛細胞白血病においては、独立判定は行われなかった。

日本人患者における検討症例数は限られているものの、ROAR 試験に登録された日本人患者 7 例における担当医判定の最良総合効果は甲状腺未分化癌患者で CR 1 例、PR 1 例、胆道癌患者で PR 2 例、LGG 患者で CR 1 例、MR 1 例、HGG 患者で SD 1 例であり、複数のがん種において奏効が認められた。

なお、ROAR 試験における上記①、②、③及び④のがん種における RECIST ver.1.1 又は RANO 基準に基づく担当医判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は図 1~図 4 のとおりであった。また、奏効期間<sup>26)</sup> の中央値 [95%CI] (カ月) (範囲) は、それぞれ①14.4 [7.4, 推定不可]、②8.9 [5.6, 13.7]、③未達 [5.6, 推定不可]、④31.2 [7.4, 44.2] であった。

<sup>26)</sup> 奏効が確定された患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。奏効の定義は LGG 以外では CR 又は PR、LGG では CR、PR 又は MR とされた。

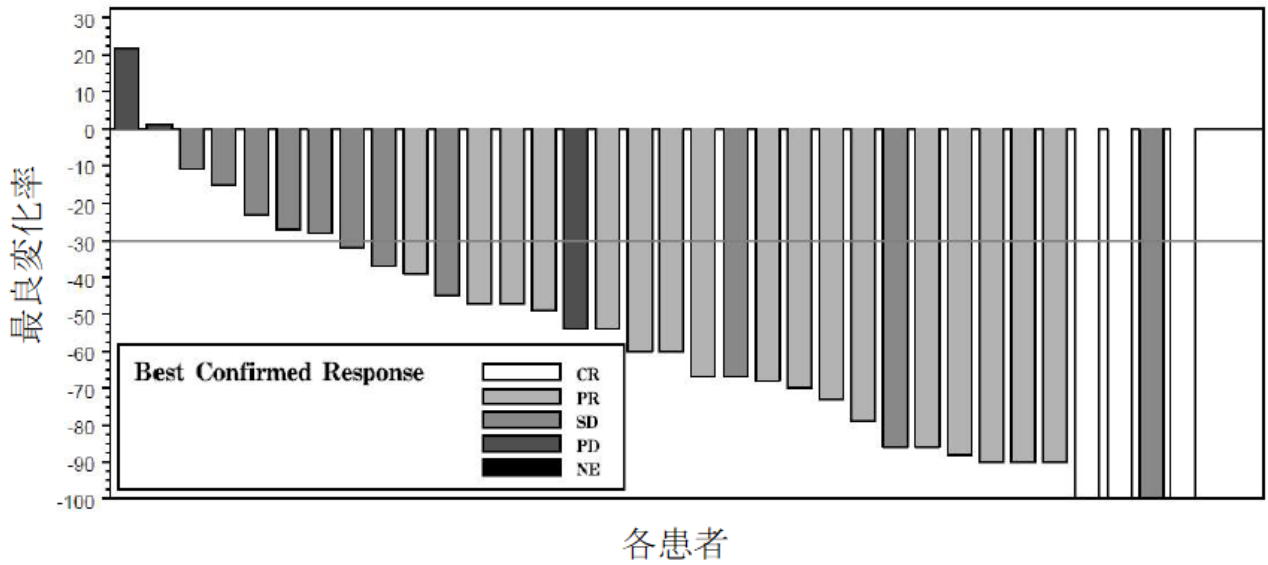


図1 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
 (RECIST ver.1.1、ROAR 試験、甲状腺未分化癌、有効性の解析対象、  
 担当医判定、2021年12月10日データカットオフ)

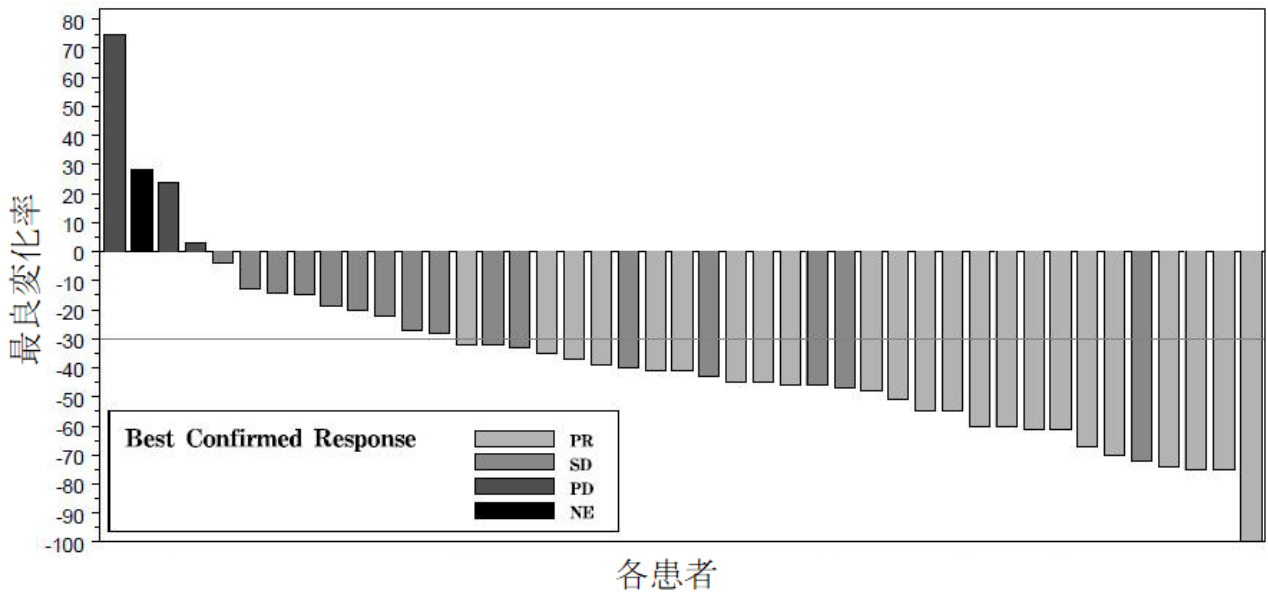


図2 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
 (RECIST ver.1.1、ROAR 試験、胆道癌、有効性の解析対象、  
 担当医判定、2021年12月10日データカットオフ)

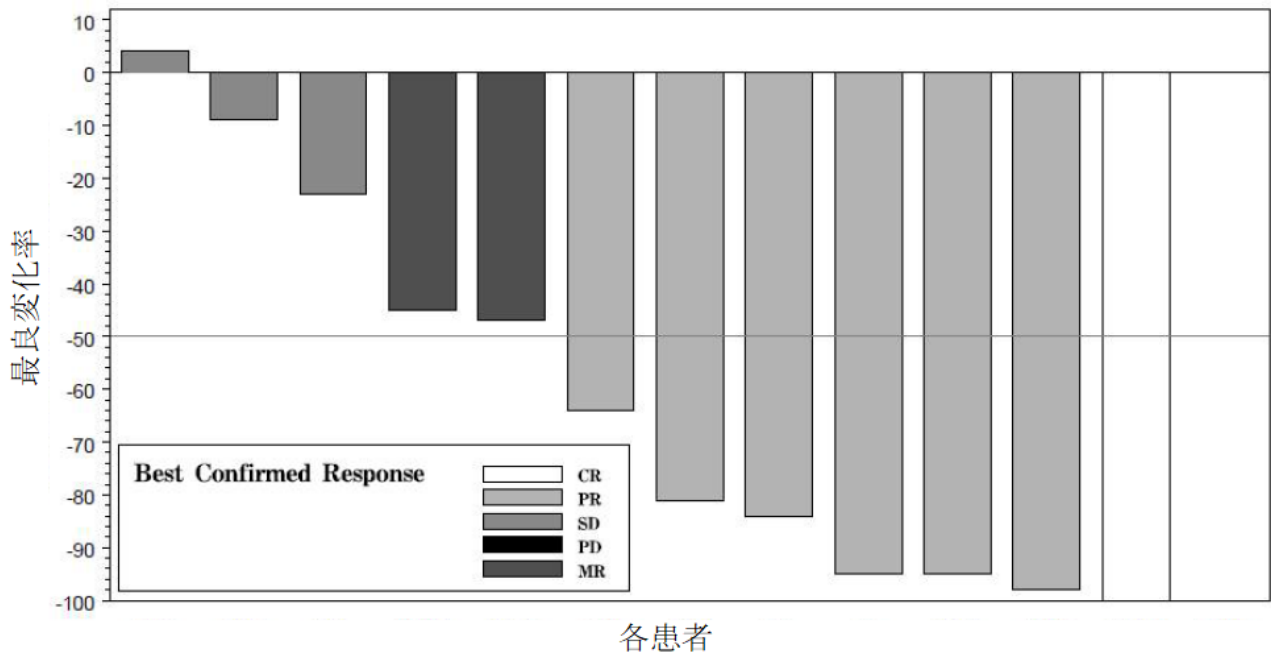


図3 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
 (RANO-LGG 基準、ROAR 試験、LGG、有効性の解析対象、  
 担当医判定、2021 年 12 月 10 日データカットオフ)

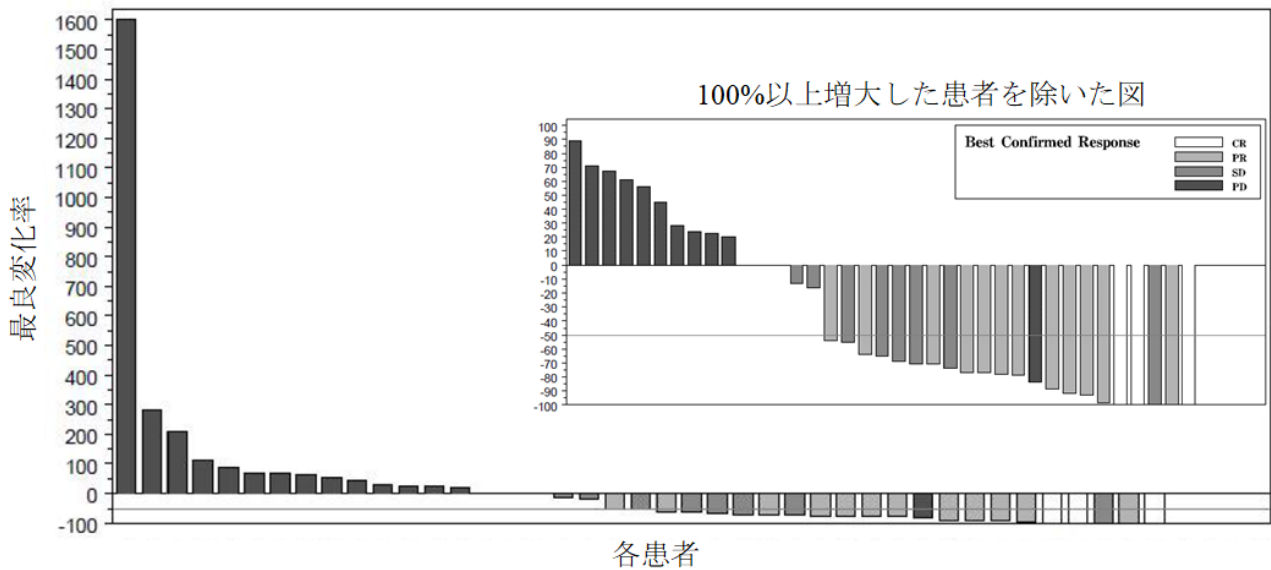


図4 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
 (RANO-HGG 基準、ROAR 試験、HGG、有効性の解析対象、  
 担当医判定、2021 年 12 月 10 日データカットオフ)

X2101 試験のパート D に登録された BRAF V600 変異を有する再発又は難治性の LCH 患者における Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines に基づく担当医判定による奏効率（表 14）は、当該患者に対して標準的な治療が確立していない<sup>27)</sup> ことを考慮すると臨床的意義のある結果であると考えられる。なお、LCH については奏効の判定基準に自覚症状等に対する担当医評価が含まれることから、独立判定

<sup>27)</sup> 米国 NCI-PDQ (2023 年 4 月 19 日版)

は行われなかった。また、LCH 患者における観察期間中央値 [範囲] (日) は 669.5 [82, 1092] であり、CR 又は REG が認められた 6 例はいずれも奏効を維持していた。

一方で、X2101 試験のパート D に登録された LGG 患者における RANO-HGG 基準に基づく担当医判定による奏効率 (表 14) は、独立画像判定による奏効率 [95%CI] (%) (20.0 [5.7, 43.7] (RANO-HGG 基準) 及び 25.0 [8.7, 49.1] (RANO-LGG 基準)) と差異が認められた。LGG は造影剤による造影効果が弱く、担当医判定において用いられた RANO-HGG 基準に基づく評価に限界があったと考える。このため、X2101 試験の LGG 患者における有効性は、造影剤を必要としない画像所見を中心に評価する RANO-LGG 基準が用いられた独立画像判定の結果に基づいて評価することが適切と考える。その上で、下記の点を考慮すると、RANO-LGG 基準に基づく独立画像判定による奏効率 25.0% は臨床的に意義のある結果であったと考える。

- BRAF V600 変異を有する小児 LGG 患者を対象とした国際共同無作為化比較第 II 相試験において、主要評価項目とされた RANO-LGG 基準に基づく奏効率について、カルボプラチンとビンクリスチンとの併用投与<sup>28)</sup> 群の結果は 11% であったこと (J Clin Oncol 2022; 40 (17 suppl): 2002)

なお、X2101 試験のパート D のうち LGG 患者における、RANO-LGG 基準に基づく独立画像判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は図 5 のとおりであった。また、観察期間中央値 [範囲] (日) は 834 [239, 1178] であり、RANO-LGG 基準に基づく奏効期間<sup>29)</sup> の中央値 [95%CI] (カ月) は、未達であった。

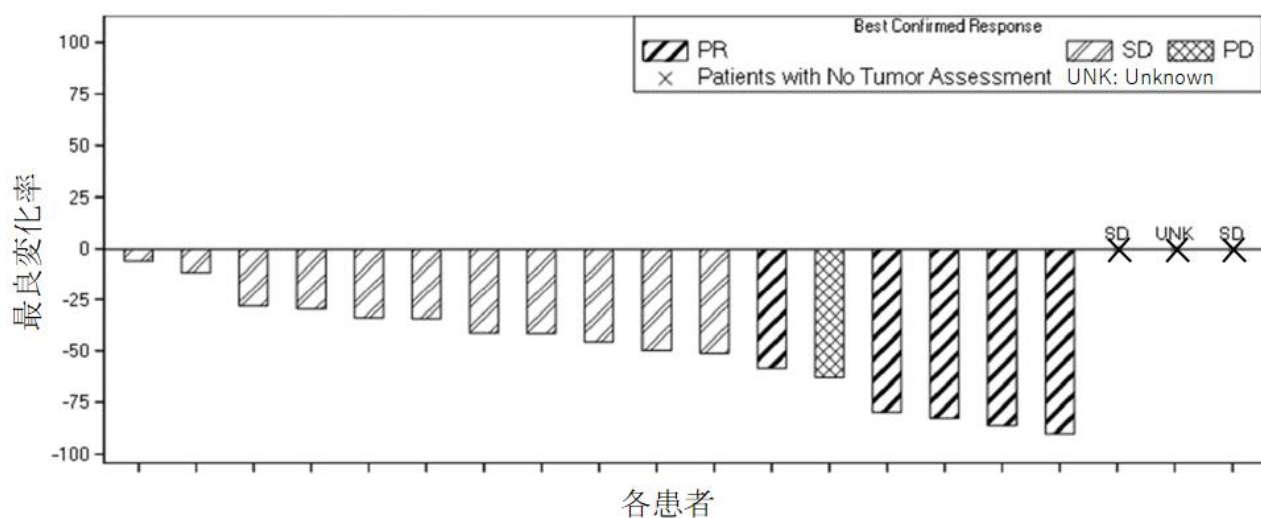


図 5 腫瘍径 (標的病変) の最良変化率  
(RANO-LGG、X2101 試験、LGG 患者、有効性の解析対象、  
独立画像判定、2020 年 12 月 29 日データカットオフ)

以上より、ROAR 試験及び X2101 試験のパート D の対象患者に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性が示されたと考える。

<sup>28)</sup> 海外のガイドライン (NCI-PDQ (2022 年 4 月 19 日版)) において治療選択肢の一つとされている。

<sup>29)</sup> 奏効が確定された患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。奏効の定義は LGG 以外では CR 又は PR、LGG では CR、PR 又は MR とされた。

機構は、(i) ROAR 試験及び X2101 試験において対象とされていないがん種を含めた BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍に対する有効性、及び (ii) ROAR 試験及び X2101 試験において一部の固形腫瘍では化学療法歴のない患者の組入れも許容されていたことを踏まえ、化学療法歴の有無が DAB/TRA 投与の有効性に及ぼす影響について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

(i) がん種を問わない固形腫瘍に対する有効性について：

公表論文等で報告されている各がん種（DAB 及び TRA の既承認の効能・効果の対象である悪性黒色腫及び NSCLC を除く）における BRAF V600E 変異の陽性率は表 21 のとおりであり（Br J Cancer 2007; 96: 1549-53、Acta Neuropathol 2011; 121: 397-405 等）、ROAR 試験及び X2101 試験において対象とされていないがん種においても BRAF V600E 変異は認められる。

表 21 公表論文等で報告されている各がん種における BRAF V600E 変異の陽性率

がん種	BRAF V600E 変異の陽性率	がん種	BRAF V600E 変異の陽性率
甲状腺乳頭癌	78.5%	GIST	2.8%
ECD	78%	高異型度漿液性卵巣癌	2%
LCH	21%	胚細胞腫瘍	1%
甲状腺未分化癌	20%	胆のう癌	0.5%
低異型度漿液性卵巣癌	12.3%	膵腺癌	0.4%
脳腫瘍 (LGG)	7% (17%)	悪性軟部腫瘍	0.3%
CRC	6.2%	膀胱癌	0.2%
肝内胆管癌	3%	乳癌	0.1%
小腸癌	2.9%	子宮体癌	0.1%

ROAR 試験に NCI-MATCH 試験（コホート H）の成績を統合した、固形腫瘍（NSCLC を除く）における、がん種別の RECIST ver.1.1 又は RANO 基準に基づく独立画像判定による奏効率は表 22 のとおりであった。

表 22 ROAR 試験及び NCI-MATCH 試験 (コホート H) に組み入れられたがん種別の最良総合効果及び奏効率 (RECIST ver.1.1 又は RANO 基準、独立画像判定、2021 年 12 月 10 日及び 20 年 月 日データカットオフ)

がん種	例数	最良総合効果						奏効率*1 [95%CI*2] (%)
		CR	PR	MR	SD	PD	NE	
胆道癌	48	1	21	—	18	6	2	45.8 [31.4, 60.8]
HGG	48	3	13	—	6	21	5	33.3 [20.4, 48.4]
膠芽腫	32	0	8	—	4	16	4	25.0 [11.5, 43.4]
退形成性多形黄色星細胞腫	6	3	1	—	1	1	0	66.7 [22.3, 95.7]
退形成性星細胞腫	5	0	1	—	0	3	1	20.0 [0.5, 71.6]
星芽腫	2	0	2	—	0	0	0	100 [15.8, 100]
未分化神経膠腫	1	0	1	—	0	0	0	100 [2.5, 100]
退形成性神経節膠腫	1	0	0	—	1	0	0	0
退形成性乏突起膠腫	1	0	0	—	0	1	0	0
甲状腺未分化癌	36	2	17	—	8	8	1	52.8 [35.5, 69.6]
LGG	14	1	6	1	3	0	3	57.1 [28.9, 82.3]
神経節膠腫	4	0	3	0	1	0	0	75.0 [19.4, 99.4]
星細胞腫	4	0	1	0	0	0	3	25.0 [0.6, 80.6]
多型性黄色星細胞腫	2	1	0	0	1	0	0	50.0 [1.3, 98.7]
毛様細胞性星細胞腫	2	0	0	1	1	0	0	50.0 [1.3, 98.7]
脈絡叢乳頭腫	1	0	1	0	0	0	0	100 [2.5, 100]
神経節細胞腫/神経節膠腫	1	0	1	0	0	0	0	100 [2.5, 100]
低異型度漿液性卵巣癌	5	1	3	—	1*3	0	0	80.0 [28.4, 99.5]
小腸癌	4	1	1	—	0	1	1	50.0 [6.8, 93.2]
膵癌	3	0	0	—	1	2	0	0
混合型腺神経内分泌癌	2	0	0	—	1	0	1	0
神経内分泌癌 (結腸)	2	0	0	—	1	1	0	0
エナメル上皮腫 (下顎)	1	0	1	—	0	0	0	100 [2.5, 100]
混合型小細胞扁平上皮癌 (肺)	1	0	1	—	0	0	0	100 [2.5, 100]
腹膜癌	1	0	1	—	0	0	0	100 [2.5, 100]
肛門腺癌	1	0	0	—	1	0	0	0
GIST	1	0	0	—	1	0	0	0
組織球肉腫	1	0	0	—	1*3	0	0	0

\*1: LGG 以外では CR 又は PR、LGG では CR、PR 又は MR が奏効、\*2: Clopper-Pearson 法、\*3: Non-CR/Non-PD

加えて、公表論文において報告されている、*BRAF* 遺伝子変異を有する固形腫瘍患者を対象として DAB/TRA 投与の有効性等を検討した臨床試験の結果は、表 23 のとおりであった。

表 23 *BRAF* 遺伝子変異陽性固形腫瘍を対象とした DAB/TRA 投与の有効性が検討された臨床試験に関する公表論文

文献番号	標題	公表論文等	対象患者 / 試験デザイン	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
1	Dabrafenib and trametinib as potential therapy in BRAF V600E positive Erdheim Chester disease (ECD): Preliminary results.	Pediatr Blood Cancer 2016; 63: s61	ECD / 非対照単群試験	5	DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与	奏効率: 80%
2	Dabrafenib versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial.	Thyroid 2022; 32: 1184-92	分化型甲状腺癌 / 無作為化比較試験	①26 ②27	①DAB 150 mg を BID で経口投与 ②DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与	奏効率: ①35% ②30% PFS: ①10.7カ月 ②15.1カ月

以上のように ROAR 試験及び X2101 試験のパート D において対象となったがん種以外のがん種においても、組織球症を含む様々な固形腫瘍において、奏効が認められていることに加え、下記の腫瘍生物学的な背景を考慮すると、DAB/TRA 投与は、がん種にかかわらず組織球症を含む固形腫瘍に対して有効性が期待できると考える。



- V600E変異を有するBRAFは、下流のシグナル伝達を恒常的に活性化することにより (Oncogene 2007; 26: 3279-90)、複数のがん種において腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与している旨が報告されていること (Cancer Res 2005; 65: 4238-45、Cancer Res 2007; 67: 4933-9等)

ただし、BRAF V600E 変異を有する CRC は、BRAF を阻害した際に EGFR が活性化される機序により BRAF 阻害剤に対して耐性を有すると考えられており (Nature 2012; 483: 100-3)、CRC に対する DAB/TRA 投与の有効性は明らかではないと考える。なお、CRC 以外で EGFR の発現が認められるがん種 (甲状腺乳頭癌、甲状腺未分化癌、胆道癌及び神経膠腫) においては DAB/TRA 投与の有効な治療成績が得られていること (7.1.1.1 及び表 23)、CRC と原発部位が類似する小腸癌においては DAB/TRA 投与により一定の奏効例 (2/4 例、50%) が認められていること (表 22) 等を考慮すると、上記耐性機構は CRC に特有であると考えられる。

(ii) 固形腫瘍患者における化学療法歴の有無別の有効性について：

ROAR 試験において化学療法歴の有無別に一定数の患者が組み入れられた①甲状腺未分化癌及び③LGG における、化学療法歴の有無別の奏効率 [95%CI] (%) の結果は、①化学療法歴なし：61.9 [38.4, 81.9]、化学療法歴あり：46.7 [21.3, 73.4]、③化学療法歴なし：75.0 [34.9, 96.8]、化学療法歴あり：60.0 [14.7, 94.7] であり、有効性に明確な差異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。

BRAF V600E 変異を有する進行・再発の組織球症を含む固形腫瘍及び 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における真のエンドポイントは OS であり、奏効率と OS との関係は明らかではないことから、奏効率の結果を基に、当該患者における DAB/TRA 投与の延命効果に関する評価を行うことは困難である。また、ROAR 試験の成績について統計学的な解釈を行うことは困難である (7.R.2.1 参照)。しかしながら、DAB/TRA 投与の有効性に関する上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、標準的な治療選択肢のない BRAF V600E 変異を有する進行・再発の組織球症を含む固形腫瘍 (CRC を除く) 患者及び 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に対する DAB/TRA 投与の有効性は期待できると判断した。

- BRAF V600E 変異は、当該変異を有する組織球症を含む固形腫瘍、及び有毛細胞白血病において、MAPK 経路を活性化することにより、腫瘍の増殖に寄与していると考えられること (3.R.1 参照)
- ROAR 試験及び X2101 試験のパート D において示された各がん種における奏効率について、当該試験では標準的な治療選択肢のない患者が対象とされたことも踏まえると、臨床的意義があると考えられること
- ROAR 試験に登録された日本人患者において複数のがん種で奏効が認められたことに加え、DAB/TRA 投与時における DAB 及び TRA の PK に明確な国内外差は認められていないこと (「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照)

### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者及び 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に対する DAB/TRA 投与時に特に注意を要する有害事象は、①DAB 及び②TRA の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された下記の事象であり、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。

- ① 有棘細胞癌、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍、眼障害、発熱、肝機能障害、心臓障害、精巣毒性、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（「平成 30 年 5 月 11 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」等参照）。
- ② 心臓障害、眼障害、肝機能障害、横紋筋融解症、発熱、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、間質性肺炎、脳血管障害（脳出血、脳血管発作等）、腎機能障害（「平成 30 年 5 月 11 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」等参照）。

また、機構は、DAB/TRA 投与にあたっては、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、DAB/TRA 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.1 DAB/TRA 投与の安全性プロファイルについて

申請者は、ROAR 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。

ROAR 試験における全体集団、固形腫瘍患者<sup>30)</sup> 及び有毛細胞白血病患者における安全性の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要（ROAR 試験、全体集団、固形腫瘍患者及び有毛細胞白血病患者）

	例数 (%)		
	全体集団 206 例	固形腫瘍患者 141 例	有毛細胞白血病患者 55 例
全有害事象	201 (97.6)	137 (97.2)	55 (100)
Grade 3 以上の有害事象	131 (63.6)	86 (61.0)	37 (67.3)
死亡に至った有害事象	9 (4.4)	6 (4.3)	3 (5.5)
重篤な有害事象	93 (45.1)	57 (40.4)	32 (58.2)
投与中止に至った有害事象	28 (13.6)	14 (9.9)	13 (23.6)
休薬に至った有害事象	116 (56.3)	70 (49.6)	40 (72.7)
減量に至った有害事象	91 (44.2)	57 (40.4)	29 (52.7)

ROAR 試験に登録された固形腫瘍患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、発熱 68 例 (48.2%)、疲労 55 例 (39.0%)、悪心 54 例 (38.3%)、頭痛 45 例 (31.9%)、嘔吐 41 例 (29.1%)、発疹 38 例 (27.0%)、貧血 36 例 (25.5%)、便秘及び下痢各 31 例 (22.0%)、食欲減退 30 例 (21.3%)、悪寒及び AST 増加各 29 例 (20.6%) であった。発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は、肺炎及び低ナトリウム血症各 9 例 (6.4%)、疲労 8 例 (5.7%)、貧血及び GGT 増加各 7 例 (5.0%)、好中球減少症及び好中球数減少各 6 例 (4.3%)、発熱、AST 増加、白血球数減少及び高血圧各 5 例 (3.5%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は、敗血症 3 例 (2.1%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、発熱 12 例 (8.5%)、肺炎 9 例 (6.4%)、嘔吐及び尿路感染各 5 例 (3.5%)、敗血症及び痙攣発作各 4 例 (2.8%)、悪心、胆管炎、急性腎障害及び胸水各 3 例 (2.1%) であった。発現率が 3%以上の休薬に至った有害事象は、発熱 27 例 (19.1%)、悪心及び嘔吐各 7 例 (5.0%)、悪寒及び AST

<sup>30)</sup> 甲状腺未分化癌、胆道癌、GIST、LGG、HGG 及び小腸癌患者

増加各 6 例 (4.3%)、好中球数減少及び白血球数減少各 5 例 (3.5%) であった。発現率が 3%以上の減量に至った有害事象は、発熱 19 例 (13.5%)、好中球数減少 6 例 (4.3%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ROAR 試験に登録された有毛細胞白血病患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、発熱 42 例 (76.4%)、悪寒 31 例 (56.4%)、咳嗽 30 例 (54.5%)、疲労 29 例 (52.7%)、悪心及び末梢性浮腫各 27 例 (49.1%)、高血糖 26 例 (47.3%)、筋肉痛 25 例 (45.5%)、便秘 24 例 (43.6%)、ざ瘡様皮膚炎 22 例 (40.0%)、AST 増加、関節痛及び頭痛各 21 例 (38.2%)、四肢痛、浮動性めまい及び鼻閉各 20 例 (36.4%)、下痢及び斑状丘疹状皮疹各 19 例 (34.5%)、ALT 増加及び皮膚乾燥各 18 例 (32.7%)、血中 ALP 増加 16 例 (29.1%)、上気道感染及び基底細胞癌各 15 例 (27.3%)、嘔吐、霧視及び呼吸困難各 14 例 (25.5%)、洞性徐脈、血中クレアチニン増加及び背部痛各 13 例 (23.6%)、腹痛 12 例 (21.8%)、低リン血症、口腔咽頭痛及び発疹各 11 例 (20.0%) であった。発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び高血糖各 5 例 (9.1%)、発熱及び肺炎各 4 例 (7.3%)、高血圧、AST 増加、ALT 増加、下痢、貧血、基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌各 3 例 (5.5%) であった。発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、発熱 10 例 (18.2%)、悪寒、肺炎、基底細胞癌、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 4 例 (7.3%)、回転性めまい、嘔吐、蜂巣炎、感染、尿路感染及び膀胱新生物各 2 例 (3.6%) であった。発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、発熱 20 例 (36.4%)、悪寒 14 例 (25.5%)、疲労 7 例 (12.7%)、下痢、悪心、駆出率減少及び斑状丘疹状皮疹各 4 例 (7.3%)、回転性めまい、霧視、便秘、嘔吐、ALT 増加、AST 増加、頭痛及びざ瘡様皮膚炎各 3 例 (5.5%) であった。発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、発熱 18 例 (32.7%)、悪寒 14 例 (25.5%)、疲労 6 例 (10.9%)、斑状丘疹状皮疹 4 例 (7.3%)、悪心、嘔吐、末梢性浮腫及び筋肉痛各 3 例 (5.5%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ROAR 試験に登録された多発性骨髄腫を除く各がん種における二次性悪性腫瘍の発現状況及び観察期間等は表 25 のとおりであった。有毛細胞白血病患者において、他のがん種と比較して二次性悪性腫瘍の発現率が高い傾向があったものの、他のがん種と比較して観察期間が長い傾向が認められたこと、二次性悪性腫瘍が既知の副作用であるクラドリビンの前治療歴のある患者が 96%であったこと等を考慮すると、ROAR 試験の成績に基づき、他のがん種と比較して有毛細胞白血病患者において DAB/TRA 投与による二次性悪性腫瘍のリスクが高まると判断することは困難である。なお、各がん種において認められた二次性悪性腫瘍は、甲状腺未分化癌：膀胱移行上皮癌及び気管癌各 1 例、胆道癌：基底細胞癌及び舌新生物各 1 例、HGG：子宮頸部腺癌、基底細胞癌及び浸潤性乳癌各 1 例、有毛細胞白血病患者：基底細胞癌 15 例、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 4 例、膀胱新生物及びボーエン病各 2 例、膵腺癌、慢性リンパ性白血球病、結腸癌、GIST、ホジキン病、リンパ腫、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、前立腺癌及び移行上皮癌各 1 例 (重複あり) であった。

表 25 がん種別の二次性悪性腫瘍の発現状況及び観察期間 (ROAR 試験)

	甲状腺 未分化癌 36 例	胆道癌 43 例	GIST 1 例	LGG 13 例	HGG 45 例	小腸癌 3 例	有毛細胞 白血病 55 例
年齢 (歳) *1	71 [47, 85]	57 [26, 77]	77	33 [18, 58]	42 [18, 72]	57 [56, 62]	66 [40, 89]
化学療法歴のある患者の例数 (%) *2	15 (42)	42 (98)	0	5 (38)	42 (93)	3 (100)	55 (100)
投与期間 (月) *1	7 [1, 63]	8 [2, 42]	30	28 [1, 82]	6 [1, 64]	8 [1, 12]	46 [1, 84]
上段: DAB	7	8	30	28	6	9	45
下段: TRA	[1, 63]	[2, 42]	30	[1, 82]	[1, 64]	[1, 12]	[1, 84]
観察期間 (週) *1	48.3 [3.9, 370]	48.9 [15.4, 248]	170.9	184 [3.6, 356]	55.1 [4.6, 275]	94.6 [14.9, 155]	234 [0.6, 371]
二次性悪性腫瘍	2 (5.6)	2 (4.7)	0	0	3 (6.7)	0	22 (40.0)
上段: 発現例数 (%)	551	113.5	—	—	971	—	1062.5
下段: 発現時期 (日) *1	[514, 588]	[106, 121]	—	—	[245, 1498]	—	[27, 2212]

\*1: 中央値 [最小値, 最大値]、\*2: 各がん種における主な化学療法による前治療は、甲状腺未分化癌でパクリタキセル 8 例、ヨウ化ナトリウム (<sup>131</sup>I) 7 例、ドキソルビシン 6 例等、胆道癌でゲムシタピン 43 例、シスプラチン 28 例、オキサリプラチン 16 例、カペシタピン 13 例等、LGG でテモゾロミド 3 例等、HGG でテモゾロミド 42 例、lomustine 10 例等、小腸癌でオキサリプラチン 3 例、フルオロウラシル 3 例等、有毛細胞白血病でクラドリビン 53 例、ペントスタチン 17 例等

また、申請者は、既承認の効能・効果の対象患者と比較した、本申請の対象患者における DAB/TRA の安全性について、以下のように説明している。

ROAR 試験に登録された BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者と、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験 (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 群を併合した集団)、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (E2201 試験のコホート B 及びコホート C を併合した集団) 及び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 試験の DAB/TRA 群) における有害事象の発現状況を比較した結果は表 26 のとおりであった。

表 26 既承認の効能・効果の対象患者と比較した安全性の概要

	例数 (%)			
	進行・再発の 固形腫瘍患者 141 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	悪性黒色腫の 術後患者 435 例
全有害事象	137 (97.2)	546 (97.7)	92 (98.9)	422 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	86 (61.0)	286 (51.2)	61 (65.6)	181 (41.6)
死亡に至った有害事象	6 (4.3)	8 (1.4)	6 (6.5)	1 (0.2)
重篤な有害事象	57 (40.4)	218 (39.0)	56 (60.2)	155 (35.6)
投与中止に至った有害事象	14 (9.9)	68 (12.2)	19 (20.4)	114 (26.2)
休薬に至った有害事象	70 (49.6)	269 (48.1)	50 (53.8)	255 (58.6)
減量に至った有害事象	57 (40.4)	170 (30.4)	33 (35.5)	163 (37.5)

根治切除不能な悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、悪性黒色腫の術後患者のいずれと比較しても進行・再発の固形腫瘍患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少 (進行・再発の固形腫瘍患者: 24 例 (17.0%)、根治切除不能な悪性黒色腫患者: 18 例 (3.2%)、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者: 1 例 (1.1%)、悪性黒色腫の術後患者: 10 例 (2.3%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎 (9 例 (6.4%)、5 例 (0.9%)、1 例 (1.1%)、1 例 (0.2%)) であった。同様に、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (9 例 (6.4%)、7 例 (1.3%)、3 例 (3.2%)、3 例 (0.7%)) 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、好中球数減少(5例(3.5%)、3例(0.5%)、0例、2例(0.5%))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、好中球数減少(6例(4.3%)、1例(0.2%)、0例、1例(0.2%))であった。同様に、発現率が3%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

さらに申請者は、ROAR試験の安全性情報を基に、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。

ROAR試験に登録された固形腫瘍患者における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表27のとおりであった。

表27 日本人患者及び外国人患者における安全性の概要 (ROAR試験、固形腫瘍患者)

	例数 (%)	
	日本人患者 7例	外国人患者 134例
全有害事象	7 (100)	130 (97.0)
Grade 3以上の有害事象	3 (42.9)	83 (61.9)
死亡に至った有害事象	0	6 (4.5)
重篤な有害事象	0	57 (42.5)
投与中止に至った有害事象	1 (14.3)	13 (9.7)
休薬に至った有害事象	2 (28.6)	68 (50.7)
減量に至った有害事象	2 (28.6)	55 (41.0)

ROAR試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高く、かつ日本人患者において2例以上に認められた全Gradeの有害事象は、発熱(日本人患者:5例(71.4%)、外国人患者:63例(47.0%)、以下、同順)、上咽頭炎(5例(71.4%)、10例(7.5%))、白血球数減少(4例(57.1%)、20例(14.9%))、斑状丘疹状皮疹(4例(57.1%)、5例(3.7%))、貧血(3例(42.9%)、33例(24.6%))、好中球数減少(3例(42.9%)、15例(11.2%))、皮膚乾燥(2例(28.6%)、14例(10.4%))、末梢性浮腫(2例(28.6%)、13例(9.7%))、膀胱炎(2例(28.6%)、1例(0.7%))であった。同様に、発現率が5%以上高く、かつ日本人患者において2例以上に認められたGrade3以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象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。

ROAR試験に登録された固形腫瘍患者及びHCL患者において発現率が高かった有害事象、Grade3以上の有害事象及び重篤な有害事象については、DAB/TRA投与時に発現する可能性があり、注意する必要があるものの、大部分は既知の有害事象であった。また、ROAR試験における固形腫瘍と有毛細胞白血病との比較、及びROAR試験の固形腫瘍患者の結果と既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験の結果との比較において、重篤な有害事象等の発現率に明確な差異は認められていないことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、DAB及びTRAの用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、BRAF V600E変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者及び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においてもDAB/TRA投与は忍容可能と判断した。

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

#### 7.R.4 効能・効果について

今般の申請に係る DAB 及び TRA の効能・効果は「*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意は、以下の旨が設定されていた。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 「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。
- CRC における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬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。

また、申請者は、本申請後に ROAR 試験成績を踏まえ、「*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する再発難治性ヘアリーセル白血病」を効能・効果に追加する旨を説明している。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、今般の申請に係る DAB 及び TRA の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

〈効能・効果〉

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（CRC 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

〈効能・効果に関連する注意〉

〈効能共通〉

- 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。

〈固形腫瘍〉

- 組織球症患者は本薬の投与対象となり得る。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、本薬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。
- 本薬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〉

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

##### 7.R.4.1 DAB/TRAの投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドラインにおいて記載が認められた、*BRAF* V600E 変異を有する各がん種に対する DAB 又は TRA に係る内容は、表 28 のとおりであった。

表 28 国内外の代表的な診療ガイドラインにおける記載

がん種	診療ガイドライン	記載内容
甲状腺癌	NCCN ガイドライン (甲状腺癌) (v.2.2023)	BRAF V600E 変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌患者における一次治療として DAB/TRA 投与が推奨される。 BRAF V600E 変異を有する根治切除不能な甲状腺乳頭部癌、濾胞癌及び oncocytic carcinoma 患者において DAB/TRA 投与は他に有効な治療選択肢のない二次治療以降の選択肢の一つである。
胆道癌	NCCN ガイドライン (胆道癌) (v.2.2023)	BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な胆道癌患者において DAB/TRA 投与は二次治療の選択肢の一つである。
神経膠腫	NCCN ガイドライン (中枢神経系腫瘍) (v.1.2023)	BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の神経膠腫患者において DAB/TRA 投与は一次治療の選択肢の一つである。
	NCCN ガイドライン (小児中枢神経系腫瘍) (v.2.2023)	BRAF V600E 変異を有する切除不能な再発・進行の高悪性度びまん性神経膠腫患者における一次治療として DAB/TRA 投与が推奨される。
GIST	NCCN ガイドライン (GIST) (v.1.2023)	BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の GIST 患者において DAB/TRA 投与は一次治療の選択肢の一つである。
胃癌	NCCN ガイドライン (胃癌) (v.1.2023)	BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者において DAB/TRA 投与は二次治療の治療選択肢の一つである。
食道及び食道胃接合部癌	NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌) (v.2.2023)	BRAF V600E 変異を有する根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において DAB/TRA 投与は二次治療の選択肢の一つである。
唾液腺癌	NCCN ガイドライン (頭頸部癌) (v.2.2023)	BRAF V600E 変異を有する根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者において DAB/TRA 投与は一次治療の選択肢の一つである。
神経内分泌腫瘍	NCCN ガイドライン (神経内分泌腫瘍及び副腎腫瘍) (v.2.2022)	BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の神経内分泌癌患者において DAB/TRA 投与は一次治療の選択肢の一つである。
卵巣癌	NCCN ガイドライン (卵巣癌) (v.2.2023)	BRAF V600E 変異を有する再発卵巣癌患者において DAB/TRA 投与は選択肢の一つである。
膵癌	NCCN ガイドライン (膵癌) (v.1.2023)	BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な膵腺癌患者において DAB/TRA 投与は一次治療又は二次治療の選択肢の一つである。
組織球症	NCCN ガイドライン (組織球症) (v.1.2022)	以下に該当する BRAF V600E 変異を有する LCH 及び ECD 患者において DAB 単独投与は一次治療又は二次治療の治療選択肢の一つである。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCH：多臓器病変若しくは中枢神経系病変を有する有症状の患者、又は肺病変を有する患者</li> <li>• ECD：有症状又は再発若しくは難治性の患者</li> </ul> 以下に該当する遺伝子変異の有無に関わらない LCH 及び ECD 患者において TRA 単独投与は一次治療又は二次治療の治療選択肢の一つである。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCH：多臓器病変若しくは中枢神経系病変を有する有症状の患者、又は肺病変を有する患者</li> <li>• ECD：有症状又は再発若しくは難治性の患者</li> </ul>
	Erdheim-Chester disease: consensus recommendations (Blood 2020; 135: 1929-45)	BRAF V600E 変異を有する ECD 患者 (心病変、神経系病変又は臓器障害を有する場合) における一次治療として DAB 単独投与が推奨される。 BRAF V600E 変異を有する ECD 患者 (臓器障害を有しない場合) において DAB 単独投与は一次治療の治療選択肢の一つである。 DAB 単独投与の有効性が十分でない場合、又は皮膚毒性の管理が困難な場合には、DAB/TRA 投与が治療選択肢となる。

また、国内診療ガイドライン (臓器横断的) (2022 年 2 月版) において、以下の旨が記載されている。

- BRAF 遺伝子変異は多くのがん種において横断的に認められ、BRAF V600E 変異を有する CRC 以外のがん種において BRAF 阻害剤や MEK 阻害剤の有効性が示されている。

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

ROAR 試験、X2101 試験のパート D 及びその他の臨床試験の成績等に基づき確認された DAB/TRA 投与の有効性 (7.R.2.2 参照) 並びに ROAR 試験における DAB/TRA 投与の安全性 (7.R.3 参照) を考慮すると、DAB/TRA 投与は、下記の患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- 標準的な治療選択肢のない BRAF V600E 変異を有する進行・再発の組織球症を含む固形腫瘍（CRC を除く）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

BRAF V600E 変異を有する固形腫瘍には、標準的な治療選択肢のあるがん種があり、当該治療選択肢と比較した DAB/TRA 投与の検証的な臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、DAB/TRA の投与対象は標準的な治療選択肢のない患者であると考えことから、当該内容を効能・効果において明記することが適切と考える。また、「7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について」の項における検討を踏まえ、BRAF V600E 変異を有する固形腫瘍患者のうち CRC 患者に対して、DAB/TRA 投与は推奨されないと考えることから、CRC における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と考える。加えて、手術の補助療法としての DAB/TRA 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、DAB/TRA 投与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旨を注意喚起することが適切と考える。

また、組織球症について、X2101 試験において検討された LCH に加え、公表論文において ECD に対する DAB/TRA 投与の有効性も報告されていること（7.R.2.2 参照）等を踏まえると、DAB/TRA 投与は、LCH 以外の組織球症患者に対しても推奨されると考える。組織球症は造血器由来の腫瘍であるものの、骨、皮膚等に腫瘤を形成し、切除術の適応となる場合もある等、固形腫瘍の特徴を併せ持つことから、X2101 試験に LCH 患者が組み入れられたことを添付文書の臨床成績の項で情報提供した上で、組織球症を「固形腫瘍」に含めることは可能と考える。

なお、有毛細胞白血病に対する標準的な治療選択肢として、プリンアナログが存在するものの（NCCN ガイドライン（有毛細胞白血病）（v.1.2023））、再発又は難治性の患者に対する標準的な治療は確立していないことを考慮すると、有毛細胞白血病に係る効能・効果において、標準的な治療選択肢のない患者を対象とする旨を記載する必要性は低いと考える。

以上より、DAB 及び TRA の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定する。なお、添付文書の臨床成績の項では、ROAR 試験及び X2101 試験の結果、医療従事者向けの資料では、NCCH1901 試験及び NCI-MATCH 試験の結果について情報提供する予定である。

<効能・効果>

**BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）**

**BRAF V600E 遺伝子変異を有する再発難治性ヘアリーセル白血病**

<効能・効果に関連する注意>

- 「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。
- CRC における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬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。

機構は、DAB及びTRAを併用する意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

BRAF V600E変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者を対象とした臨床試験における、DAB投与、TRA投与及びDAB/TRA投与の結果は、表29のとおりであり、DAB/TRA投与の有効性が認められている。限



られた症例数の臨床試験成績に基づき併用意義について検討することには限界があるものの、BRAF V600E変異を有する甲状腺未分化癌由来の細胞株において、DAB/TRA投与はDAB又はTRAの単独投与と比較して高い腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.1.1参照）、悪性黒色腫及びNSCLCに対して、DAB単独投与と比較してDAB/TRA投与の高い有効性が示されていること（「平成28年1月21日付け審査報告書タフィンラーカプセル50 mg、同75 mg」等参照）等も踏まえると、BRAF V600E変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者及び有毛細胞白血病患者に対して、DAB及びTRAを併用する意義はあると考える。

表 29 BRAF 変異を有する悪性腫瘍患者に対する DAB、TRA 又は DAB/TRA の有効性

がん種	奏効率 (%)		
	DAB 投与	TRA 投与	DAB/TRA 投与
LGG <sup>*1</sup>	41.7 [10/24 例] <sup>*2</sup>	15.4 [2/13 例] <sup>*3</sup>	25.0 [9/36 例] <sup>*3</sup> 46.6 [34/73 例] <sup>*4</sup>
HGG <sup>*5</sup>	42.9 [12/28 例] <sup>*2</sup>	—	56.1 [23/41 例] <sup>*4</sup>
LCH <sup>*6</sup>	72.7 [8/11 例] <sup>*2</sup>	—	58.3 [7/12 例] <sup>*3</sup>
分化型甲状腺癌 <sup>*7</sup>	35 [9/26 例] (PFS 中央値 10.7 カ月)	—	30 [8/27 例] (PFS 中央値 15.1 カ月)

\*1：RANO-LGG に基づく中央判定、\*2：A2102 試験、\*3：X2101 試験、\*4：BRAF V600 変異を有する小児 LGG 及び HGG 患者を対象とした国際共同無作為化比較第Ⅱ相試験、\*5：RANO-HGG に基づく中央判定、\*6：Histiocyte Society Evaluations and Treatment Guidelines に基づく担当医判定、\*7：RECIST ver.1.1 に基づく担当医判定、Thyroid 2022; 32: 1184-92

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DAB 及び TRA の既承認のがん種を除く BRAF V600E 変異を有する固形腫瘍患者について、がん種ごとの患者数は極めて少数であり（7.R.2.2 参照）、臨床試験においてすべてのがん種でがん種ごとに DAB/TRA 投与の有効性を評価することは困難であること等も考慮し、標準的治療が困難な BRAF V600E 変異を有する固形腫瘍及び BRAF V600E 変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病に係る効能・効果を設定する旨の申請者の説明を了承した。ただし、下記の点に対応することが適切と判断した。

- 「7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について」の項における検討を踏まえ、CRCがDAB/TRA投与の対象ではない旨については、効能・効果において明確にすること
- 組織球症を「固形腫瘍」に含める旨については、一定の理解は可能であるものの、組織球症が固形腫瘍に含まれるとする解釈が一般的であるとまでは言えないと考えることから、効能・効果に関連する注意の項において、組織球症がDAB/TRA投与の対象となり得る旨を記載すること
- 固形腫瘍について、ROAR試験及びX2101試験のパートDにおいて検討されたがん種及び奏効率の情報は重要であることから、当該内容を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、臨床試験の対象となったがん種等の情報を熟知し、DAB/TRA投与以外の治療の実施を慎重に検討した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起すること
- 再発又は難治性の有毛細胞白血病患者に対する標準的な治療は確立していないものの、プリンアナログによる治療後に増悪した場合には、プリンアナログの再投与が治療選択肢とされていること（NCCNガイドライン（有毛細胞白血病）（v.1.2023））も考慮すると、ROAR試験において対象とされた有毛細胞白血病患者の前治療歴について添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、DAB/TRA投与の適応患者の選択を行う旨を注意喚起すること
- 「ヘアリーセル白血病」については、国内診療ガイドラインの記載等を踏まえ、「有毛細胞白血病」とすること

なお、DAB/TRA投与の対象となる遺伝子異常について、固形腫瘍患者等に対するDAB/TRA投与は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって行われること、DAB/TRA投与の適応患者の選択にあたってはコンパニオン診断薬が用いられること（7.R.4.2参照）を考慮すると、DAB及びTRAの既承認の効能・効果と同様に、遺伝子変異の種類（V600E）を記載する必要はないと考える。

以上より、DAB及びTRAの効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定した上で、効能・効果を「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」と設定することが適切と判断した。

〈効能共通〉

- 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。

〈固形腫瘍〉

- 組織球症患者は本薬の投与対象となり得る。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、本薬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。
- 本薬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〉

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

#### 7.R.4.2 *BRAF*遺伝子検査について

申請者は、以下の点を考慮すると、DAB/TRA投与にあたっては、株式会社医学生物学研究所の「MEBGEN *BRAF* 3 キット」を用いて *BRAF* V600E 変異を有する患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する旨を説明している。

- DAB/TRA投与の臨床的有用性が示された ROAR 試験では、「THxID *BRAF* キット」を用いた中央検査が実施されたものの、治験実施施設で行われた検査結果に基づき *BRAF* V600E 変異を有すると判定された患者の登録も許容された。その後、ROAR 試験等に組み入れられたがん種を含む悪性腫瘍由来の検体を使用して、中央検査機関で用いられた「THxID *BRAF* キット」と「MEBGEN *BRAF* 3 キット」の同等性が検討された結果、判定一致率は 100%であった。
- ROAR 試験のうち、THxID *BRAF* キットを用いて *BRAF* V600E 変異を有すると判定された集団<sup>31)</sup>における担当医判定による奏効率 [95%CI] (%) は、①甲状腺未分化癌 (61 [42.1, 77.1])、②胆道癌 (54 [37.2, 69.9])、③GIST (0)、④LGG (63 [24.5, 91.5])、⑤HGG (36 [21.6, 52.0])、⑥小腸癌 (67 [9.4, 99.2]) 及び⑦有毛細胞白血病 (90 [78.2, 96.7]) であり、全体集団の結果 (表 13) と同様であった。なお、ROAR 試験の治験実施施設で行われた *BRAF* V600E 検査法別の奏効率の結果は、

<sup>31)</sup> ①甲状腺未分化癌 33 例、②胆道癌 39 例、③GIST 1 例、④LGG 8 例、⑤HGG 42 例、⑥小腸癌 3 例及び⑦有毛細胞白血病 50 例

表 30 のとおりであり、各検査法が用いられた患者数は限られており考察に限界はあるものの、いずれの検査法においても奏効例が認められた。

**表 30 ROAR 試験における治験実施施設での BRAF V600E 検査の種類別の例数及び奏効率**  
(有効性の解析対象、主要解析コホート及び拡大コホートの併合、  
担当医判定、2021 年 12 月 10 日データカットオフ)

検査法	奏効率* (該当する検査法で陽性であった例数)						
	甲状腺 未分化癌 36 例	胆道癌 43 例	GIST 1 例	LGG 13 例	HGG 45 例	小腸癌 3 例	有毛細胞 白血病 55 例
サンガー	45% (11)	75% (4)	— (0)	100% (2)	13% (8)	100% (1)	88% (8)
IHC	80% (5)	44% (9)	— (0)	40% (5)	13% (8)	— (0)	89% (35)
NGS	0% (4)	80% (5)	— (0)	75% (4)	43% (7)	— (0)	100% (1)
PCR	69% (16)	45% (22)	0% (1)	100% (1)	58% (12)	0% (1)	91% (11)
その他	— (0)	67% (3)	— (0)	100% (1)	30% (10)	100% (1)	— (0)

\*: 奏効率の基準は、表 13 参照

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 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用医薬品又は医療機器を用いること。

#### 7.R.5 用法・用量について

今般の申請に係る DAB 及び TRA の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、下表のように設定されていた。

	用法・用量				用法・用量に関連する注意
DAB	TRA との併用において、通常、成人には DAB 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。				<ul style="list-style-type: none"> <li>TRA 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。</li> <li>食事の影響について</li> <li>副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について</li> <li>小児において 26 kg 未満の患者への有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>
	TRA との併用において、通常、小児には DAB として 1 回 75~150 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。1 回あたりの投与量は体重に基づき、下表により設定する。				
	体重 (kg)	26~37	38~50	≥51	
	投与量 (mg)	75	100	150	
TRA	DAB との併用において、通常、成人には TRA 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"> <li>食事の影響について</li> <li>副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について</li> <li>小児において 26 kg 未満の患者への有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>製剤間の生物学的同等性について。</li> </ul>
	DAB との併用において、通常、小児には TRA として 1~2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。1 回あたりの投与量は体重に基づき、下表により設定する。				
	体重 (kg)	26~37	38~50	≥51	
	投与量 (mg)	1	1.5	2	

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、今般の申請に係る DAB 及び TRA の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意										
DAB	<p>〈固形腫瘍〉 TRA との併用において、通常、DAB 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人には、1 回 150 mg</li> <li>小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td>体重</td> <td>26 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>38 kg 以上 43 kg 未満</td> <td>43 kg 以上 51 kg 未満</td> <td>51 kg 以上</td> </tr> <tr> <td>1 回 投与量</td> <td>75 mg</td> <td>100 mg</td> <td>125 mg</td> <td>150 mg</td> </tr> </table> <p>〈有毛細胞白血病〉 TRA との併用において、通常、成人には DAB 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。</p>	体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 43 kg 未満	43 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	1 回 投与量	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TRA 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。</li> <li>食事の影響について</li> <li>副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について</li> </ul> <p>〈固形腫瘍〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>26 kg 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。</li> </ul>
体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 43 kg 未満	43 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上								
1 回 投与量	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg								
TRA	<p>〈固形腫瘍〉 DAB との併用において、通常、TRA として以下の用量を 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人には、2 mg</li> <li>小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td>体重</td> <td>26 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>38 kg 以上 51 kg 未満</td> <td>51 kg 以上</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>1 mg</td> <td>1.5 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> </table> <p>〈有毛細胞白血病〉 DAB との併用において、通常、成人には TRA 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。</p>	体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>食事の影響について</li> <li>製剤間の生物学的同等性について</li> <li>副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について</li> </ul> <p>〈固形腫瘍〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>26 kg 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。</li> </ul>		
体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上									
投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg									

### 7.R.5.1 成人患者に対するDAB及びTRAの用法・用量について

申請者は、本申請に係る、成人患者に対する 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。

既承認の NSCLC と同一の用法・用量が設定された ROAR 試験において、BRAF V600E 変異を有する悪性腫瘍患者に対する DAB/TRA の臨床的有用性が示されたことから、ROAR 試験の設定に基づき、DAB 及び TRA の成人患者に対する申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、用法・用量の記載については、小児患者に対する用法・用量と纏めて、整備して設定することが適切と考える（7.R.5.2 参照）。

### 7.R.5.2 小児患者に対するDAB及びTRAの用法・用量について

申請者は、小児患者に対する DAB/TRA 投与の (i) 有効性、(ii) 安全性及び (iii) 用法・用量について、以下のように説明している。

(i) 有効性：

「7.R.2 有効性について」における下記の点を踏まえると、標準的な治療選択肢のない小児の BRAF V600E 変異を有する組織球症を含む進行・再発の固形腫瘍患者に対しても DAB/TRA 投与の有効性は期待できると考える。

- X2101 試験のパート D において小児の BRAF V600 変異を有する LGG 患者及び LCH 患者に対する DAB/TRA 投与の臨床的意義のある奏効率が得られたこと
- 成人患者を対象とした臨床試験成績及び公表論文の内容に基づき、がん種によらない固形腫瘍(CRC を除く)に対する DAB/TRA 投与の有効性が期待できること

なお、本申請において DAB 及び TRA の小児患者に対する用法・用量で投与された日本人の臨床試験成績を提出していないものの、X2101 試験のパート D と同一の用法・用量で DAB/TRA 投与が行われた臨床試験及び患者申出療養における日本人の小児患者に対する DAB/TRA 投与の有効性の結果は表 31 のとおりであった。

表 31 日本人小児患者における最良総合効果

試験	年齢	がん種	最良総合効果 <sup>*1</sup>
G2201 試験 <sup>*2</sup>	1	LGG	SD
	1	LGG	SD
	1	LGG	SD
	1	LGG	PD
	1	HGG	CR
	1	HGG	PR
	1	HGG	PR
	1	HGG	PR
	1	HGG	SD
	1	HGG	PD
	1	HGG	PD
	1	HGG	PD
	1	HGG	PD
	1	HGG	不明
jRCTs071210071 <sup>*3</sup>	1	HGG	不明
	1	HGG	SD
	1	HGG	SD
	1	LGG	SD
jRCTs011220017 <sup>*4</sup>	1	LGG	SD
	1	LGG	未評価
	1	LGG	未評価

\*1：G2201 試験については RANO 2011 基準に基づく独立中央判定の結果、jRCTs071210071 については RANO 基準に基づく担当医判定の結果、jRCTs011220017 については 20 年 月 時点以最良総合効果の情報が得られていない、\*2：BRAF V600 変異を有する LGG 又は HGG の小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験、\*3：BRAF V600 変異を有する小児神経膠腫患者を対象とした患者申出療養、\*4：BRAF V600 変異を有する小児固形腫瘍患者を対象とした患者申出療養

(ii) 安全性

ROAR 試験の成人固形腫瘍患者 141 例及び X2101 試験においてパート D と同一の用法・用量で DAB/TRA 投与が行われた小児患者 43 例における有害事象の発現状況を比較した結果は表 32 のとおりであった。

表 32 ROAR 試験の成人固形腫瘍患者、X2101 試験の小児患者の安全性の概要

	例数 (%)	
	成人患者 141 例	小児患者 43 例
全有害事象	137 (97.2)	43 (100)
Grade 3 以上の有害事象	86 (61.0)	28 (65.1)
死亡に至った有害事象	6 (4.3)	0
重篤な有害事象	57 (40.4)	19 (44.2)
投与中止に至った有害事象	14 (9.9)	10 (23.3)
休薬に至った有害事象	70 (49.6)	33 (76.7)
減量に至った有害事象	57 (40.4)	11 (25.6)

成人患者と比較して小児患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（小児患者：34 例（79.1%）、成人患者：68 例（48.2%）、以下、同順）、嘔吐（23 例（53.5%）、41 例（29.1%））、皮膚乾燥（20 例（46.5%）、16 例（11.3%））、咳嗽（19 例（44.2%）、25 例（17.7%））、腹痛（15 例（34.9%）、13 例（9.2%））、上気道感染（14 例（32.6%）、6 例（4.3%））、斑状丘疹状皮疹（13 例（30.2%）、9 例（6.4%））、ざ瘡様皮膚炎（13 例（30.2%）、12 例（8.5%））、鼻閉（11 例（25.6%）、3 例（2.1%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱（8 例（18.6%）、5 例（3.5%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（10 例（23.3%）、12 例（8.5%））、駆出率減少（3 例（7.0%）、2 例（1.4%））、発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は発熱（26 例（60.5%）、27 例（19.1%））、嘔吐（9 例（20.9%）、7 例（5.0%））であった。成人患者と比較して小児患者で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

小児患者のみで認められた重篤な有害事象は、上肢骨折、水痘、落ち着きのなさ/呼吸窮迫、肺障害、扁桃炎、可逆性後白質脳症候群、耳下腺炎、レンサ球菌性咽頭炎及びアデノウイルス感染各 1 例であり、このうち、可逆性後白質脳症候群 1 例<sup>32)</sup> は DAB/TRA 投与との因果関係が否定されなかった。

X2101 試験のパート D における用法・用量は年齢区分別に設定された（7.1.2.2 参照）。X2101 試験においてパート D と同一の用法・用量で DAB/TRA が投与された患者における年齢区分別の有害事象の概要は表 33 のとおりであった。

表 33 年齢区分別の安全性の概要（X2101 試験）

	例数 (%)		
	1 カ月以上 6 歳未満 14 例	6 歳以上 12 歳未満 14 例	12 歳以上 18 歳未満 15 例
全有害事象	14 (100)	14 (100)	15 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (57.1)	9 (64.3)	11 (73.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	6 (42.9)	8 (57.1)	5 (33.3)

また、1 カ月以上 6 歳未満の年齢区分において他のいずれの年齢区分と比較しても発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は ALT 増加（1 カ月以上 6 歳未満：2 例（14.3%）、6 歳以上 12 歳未満：0 例、12 歳以上 18 歳未満：0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。

<sup>32)</sup> 14 歳の LGG 患者で、治療開始から 273 日目に Grade 3 の可逆性後白質脳症候群を発症。有害事象の持続期間は 15 日間。DAB/TRA の休薬後、DAB のみ再投与され、事象の再発は認めていない。

6歳以上12歳未満の年齢区分において他のいずれの年齢区分と比較しても発現率が20%以上高かった全Gradeの有害事象は、爪囲炎(6歳以上12歳未満:5例(35.7%)、1カ月以上6歳未満:1例(7.1%)、12歳以上18歳未満:2例(13.3%))であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade3以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

12歳以上18歳以下の年齢区分において他のいずれの年齢区分と比較しても発現率が20%以上高かった全Gradeの有害事象は、ざ瘡様皮膚炎(12歳以上18歳以下:9例(60.0%)、1カ月以上6歳未満:1例(7.1%)、6歳以上12歳未満:3例(21.4%)、以下、同順)、悪心(9例(60.0%)、3例(21.4%)、4例(28.6%))、浮動性めまい(6例(40.0%)、0例、2例(14.3%))、駆出率減少、背部痛、呼吸困難及び紅斑(3例(20.0%)、0例、0例))、であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade3以上の有害事象は、腹痛(2例(13.3%)、0例、0例)、発現率が10%以上高かった重篤な有害事象は駆出率減少(3例(20.0%)、0例、0例)であった。

なお、小児神経膠腫患者を対象とした国際共同第II相試験(G2201試験)のDAB/TRA投与群の日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表34のとおりであった。

表34 安全性の概要 (G2201試験、DAB/TRA投与群)

	例数 (%)	
	日本人患者 15例	外国人患者 99例
全有害事象	15 (100)	99 (100)
Grade 3以上の有害事象	8 (53.3)	54 (54.5)
死亡に至った有害事象	1 (6.7)	2 (2.0)
重篤な有害事象	6 (40.0)	48 (48.5)

幼若ラットを用いた毒性試験において、DAB又はTRAの投与により成長発達障害(骨長の短縮、性成熟の遅れ等)が低用量から認められたことから(5.1.1及び5.2.1参照)、小児患者を対象とした臨床試験において成長発達への影響に関する情報を収集しており、X2101試験において、骨端線の早期閉鎖が認められた患者<sup>33)</sup>が認められ、思春期前の患者においてタナー段階の変化は認められなかった。X2101試験において検討された症例数及び観察期間は限られており、当該試験成績に基づきDAB/TRA投与の成長発達への影響を結論付けることには限界があると考えことから、製造販売後調査等において成長発達障害に関する有害事象について情報収集する予定である。

(iii) 用法・用量:

下記の臨床試験成績を基に設定されたDAB及びTRAのRP2Dで、X2101試験のパートDを実施し、上記(i)及び(ii)のとおり当該試験の対象患者に対するDAB/TRA投与の臨床的有用性が示された。なお、X2101試験のパートDにおいては、DABについては既承認製剤(カプセル剤)及び小児用製剤(分散錠及び懸濁剤)、TRAについては既承認製剤(錠剤)及び小児用製剤(経口服液剤)をそれぞれ使用し(6.1参照)、既承認製剤を使用する場合の用法・用量は、年齢区分別及び体重区分別に表35のように設定した。

- A2102試験の結果、小児患者に対するDAB単独投与のRP2Dは、12歳未満の場合は2.625 mg/kg、12歳以上の場合は2.25 mg/kgをBIDで経口投与と決定された(7.1.2.1参照)。

<sup>33)</sup> TRA単独投与を受けた9歳男性及びDAB/TRA投与を受けた8歳男性の2例であった。

- X2101 試験のパート A の結果、小児患者に対する TRA 単独投与の RP2D は、6 歳未満の場合は 0.032 mg/kg、6 歳以上の場合は 0.025 mg/kg QD で経口投与と決定された（7.1.2.2 参照）。
- X2101 試験のパート C の結果、小児患者に対する DAB/TRA 投与の DAB 及び TRA の RP2D は、それぞれの単独投与の RP2D と同一の用法・用量と決定された（7.1.2.2 参照）。

表 35 X2101 試験のパート D において既承認製剤を使用する場合の DAB 及び TRA の用法・用量

	年齢区分	体重区分	投与量 (mg)	用法
DAB	12 歳未満 <sup>*1</sup>	16～23 kg	50	BID
		24～33 kg	75	
		34～42 kg	100	
		43～52 kg	125	
		53 kg 以上	150	
	12 歳以上 <sup>*2</sup>	19～27 kg	50	
		28～38 kg	75	
		39～50 kg	100	
		51～61 kg	125	
		61 kg 以上	150	
TRA	6 歳未満 <sup>*3</sup>	26～39.5 kg	1	QD
		39.6～54.5 kg	1.5	
		54.6 kg 以上	2.0	
	6 歳以上 <sup>*4</sup>	33～49.5 kg	1	
		49.6～69.5 kg	1.5	
		69.6 kg 以上	2.0	

- \*1：16 kg 未満の患者は小児用製剤、16 kg 以上の患者は既承認製剤又は小児用製剤を使用することとされた、  
 \*2：19 kg 未満の患者は小児用製剤、19 kg 以上の患者は既承認製剤又は小児用製剤を使用することとされた、  
 \*3：26 kg 未満の患者は小児用製剤、26 kg 以上の患者は既承認製剤又は小児用製剤を使用することとされた、  
 \*4：33 kg 未満の患者は小児用製剤、33 kg 以上の患者は既承認製剤又は小児用製剤を使用することとされた

A2102 試験及び X2101 試験の用法・用量は、年齢区分別及び体重区分別に設定したものの、PPK 解析の結果、DAB 及び TRA の曝露量に対する有意な共変量として体重が選択され、小児患者に対する DAB 及び TRA の用法・用量は体重のみに基づいて設定することが適切と考えたこと（6.2.3 参照）から、PPK 解析に基づき既承認製剤（DAB：50 mg 及び 75 mg カプセル、TRA：0.5 mg 及び 2 mg 錠）で投与可能な用法・用量を検討した。

DAB 及び TRA についてそれぞれ下記の用量を超えず、かつ成人患者と同程度の曝露量（目標  $C_{avg}$ ：300 ng/mL 以上（DAB）、10 ng/mL 以上（TRA）<sup>34)</sup> が得られ、1 つの含量規格のみで投与可能な DAB 及び TRA の用法・用量を検討し、DAB は BID、TRA は QD での 1 回投与量を体重区分別（17～25 kg、26～37 kg、38～50 kg 及び 51 kg 以上）に表 36 のとおり設定した。

- DAB：12 歳以上の RP2D である 2.25 mg/kg に PK の個体間変動（30%）を踏まえた上限 2.95 mg/kg
- TRA：忍容性の認められなかった用量である 0.04 mg/kg（7.1.2.2 参照）

表 36 体重区分別の DAB 及び TRA の 1 回投与量

体重 (kg)	17～25	26～37	38～50	≥51
DAB の投与量 (mg)	50	75	100	150
TRA の投与量 (mg)	0.5	1	1.5	2

その上で、PPK 解析による成人患者の申請用法・用量での推定曝露量及び小児患者の体重区分別の PPK 解析に基づき設定した用法・用量での推定曝露量は図 6 及び図 7 のとおりであり、成人患者の推定曝露

<sup>34)</sup> 成人患者において、当該目標  $C_{avg}$  以上で平坦な有効性の曝露－反応関係が示されていることを踏まえ設定された。



量と 26 kg 以上の小児患者の推定曝露量は同程度であったこと、検討された体重区分のうち、17~25 kg については TRA の適切な用量を設定することが困難<sup>35)</sup>であったこと等から、申請用法・用量の対象となる体重区分は 26 kg 以上とし、PPK 解析に基づき設定した体重 26 kg 以上の場合の体重区分別の用法・用量を DAB 及び TRA の小児患者の申請用法・用量とした。

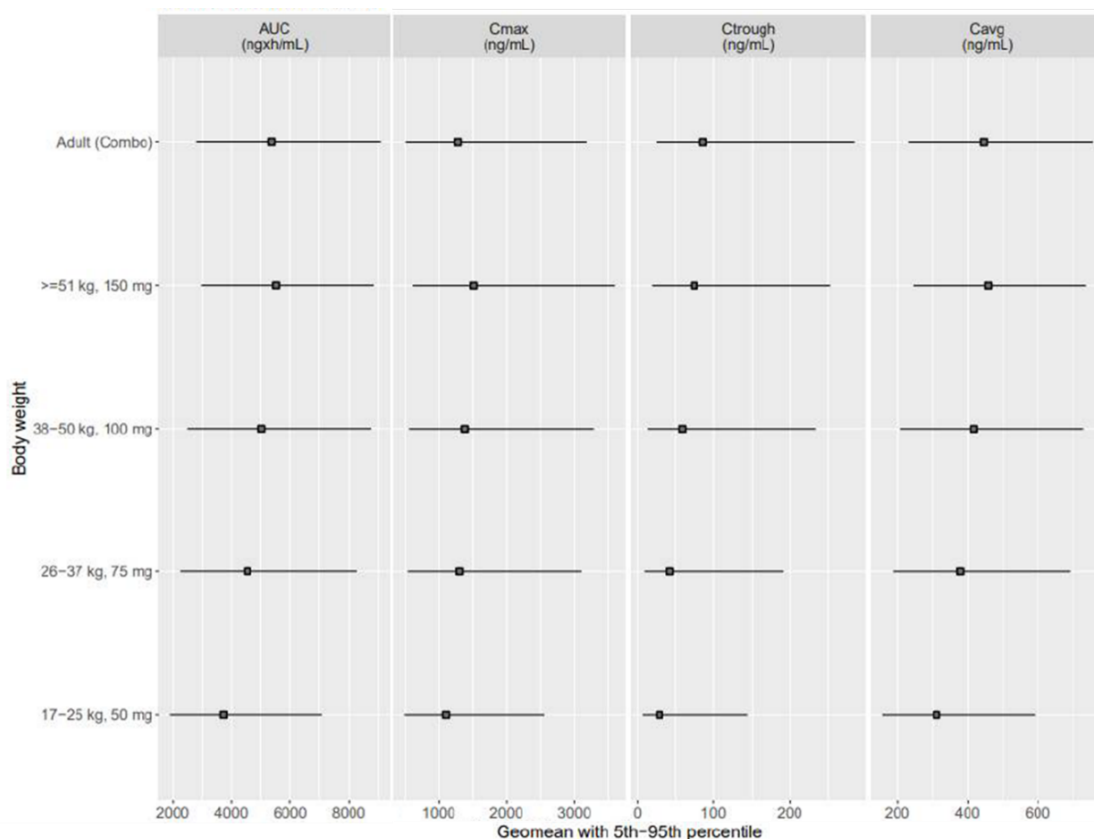


図 6 DAB の PPK 解析に基づく成人患者の推定曝露量及び小児患者の体重区分別の推定曝露量

<sup>35)</sup> 0.5 mg 投与時には目標  $C_{avg}$  を達成しないと推定され、1.0 mg は忍容性が確認されていない 0.04 mg/kg 以上の用量となる。

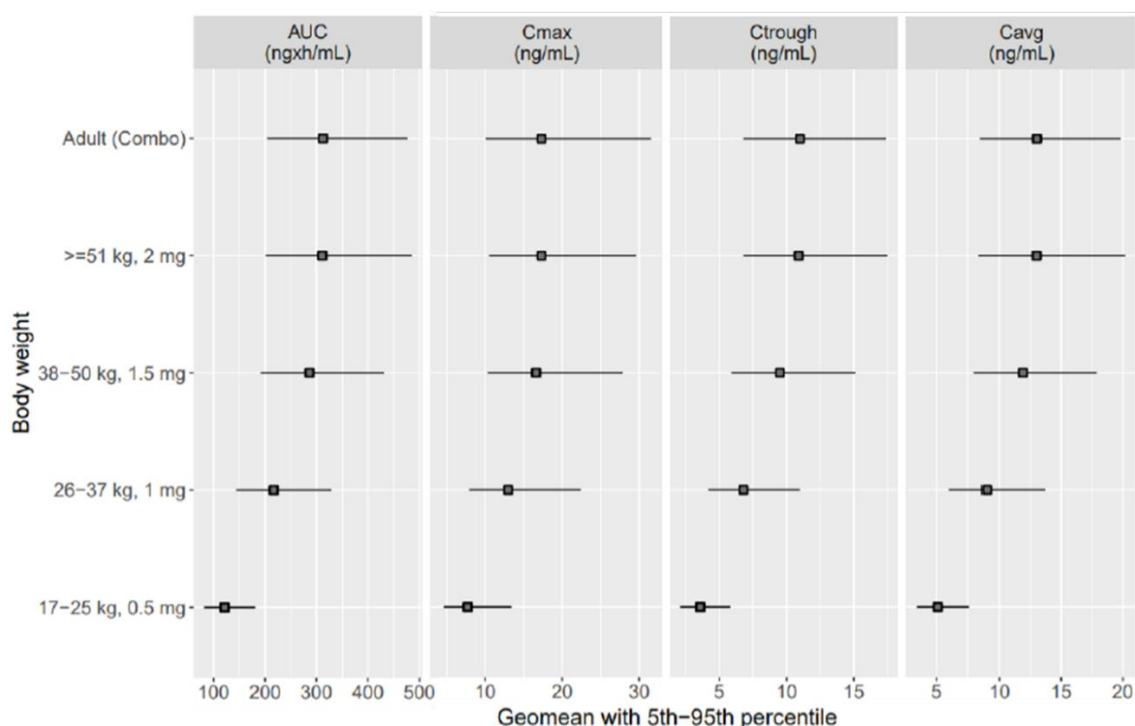


図7 TRAのPPK解析に基づく成人患者の推定曝露量及び小児患者の各体重区分別の推定曝露量

上記の検討に加え、申請用法・用量でDAB及びTRAを投与した際の、PPK解析による曝露量の体重区分別の推定値は、X2101試験においてRP2Dが投与された患者の曝露量の実測値と同程度であったこと（表37）、6歳以上12歳未満の小児患者及び12歳以上の小児患者におけるPPK解析による曝露量の推定値は同程度であったこと（表38）も考慮すると、小児患者に対する申請用法・用量は適切と考える。なお、6歳前後の小児の体格<sup>36)</sup>を考慮すると、26kg以上の患者に対する用量を設定することにより、本邦における小児患者に対するDAB/TRA投与の対象は主に6歳以上となると考える。

表37 DAB及びTRAのPKパラメータ

	実測値又は推定値	体重区分	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)
DAB	実測値 (X2101試験)	—	1,615 (252, 4,500)	4,100 (1,846, 10,210)
	推定値 (PPK解析)	26~37 kg	1,285 (291, 4,374)	4,350 (1,330, 9,408)
		38~50 kg	1,374 (291, 4,867)	4,889 (1,422, 10,175)
		51 kg 以上	1,497 (304, 5,570)	5,248 (1,585, 10,263)
TRA	実測値 (X2101試験)	—	22.5 (8.1, 37.5)	207.3 (62.9, 454.2)
	推定値 (PPK解析)	26~37 kg	15.3 (6.5, 41.3)	256.4 (121.8, 542.5)
		38~50 kg	19.8 (8.4, 52.5)	345.1 (160.6, 731.8)
		51 kg 以上	21.1 (8.3, 57.3)	381.5 (164.7, 865.5)

中央値（最小値，最大値）、—：体重区分にかかわらない全体集団の結果

<sup>36)</sup> 令和3年度学校保健統計調査において、5歳児の体重の97パーセンタイル値及び6歳児の体重の90パーセンタイル値は、ともに25kgと報告されている。

表 38 小児患者に対する申請用法・用量での年齢区分別の推定曝露量

	年齢区分	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)
DAB	6 歳以上 12 歳未満	1,387 (263, 5,178)	4,755 (1,242, 10,194)
	12 歳以上	1,440 (278, 5,544)	5,164 (1,439, 10,480)
TRA	6 歳以上 12 歳未満	17.7 (6.7, 51.5)	302.7 (124.4, 738.2)
	12 歳以上	20.1 (7.4, 58.4)	357.6 (142.1, 860.6)

中央値 (最小値, 最大値)

機構は、体重38～50kgの患者におけるDABの推定曝露量が、成人患者におけるDABの推定曝露量と比較して低い傾向があること (図6) を踏まえ、小児患者に対するDABの用量として75 mg、100 mg及び150 mgに加えて、125 mgを設定することで、小児患者に対するより適切なDABの用量を設定できる可能性について説明を求め、申請者は下記のように回答した。

43～50 kg の小児患者に DAB 100 mg 又は 125 mg を投与した場合の、PPK 解析による曝露量の推定値は表 39 のとおりであり、以下の点を考慮すると、小児患者に対する DAB の用量として 125 mg を設定しない場合でも、X2101 試験において RP2D が投与された患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考えることから、申請用法・用量とした DAB の体重区分別の用量は適切と考える。

- 43～50 kg の小児患者に DAB 100 mg を投与した場合の曝露量の推定値と比較して、43～50 kg の小児患者に DAB 125 mg を投与した場合の曝露量の推定値の方が、X2101 試験において RP2D が投与された 43～50 kg の小児患者の曝露量の実測値に近似しているものの、概ね同程度であること
- 異なる含量規格の組合せを回避することにより、薬剤交付時及び服用時の過誤 (50 mg カプセル及び 75 mg カプセルを 1 カプセルずつ服用すべきところ、50 mg カプセルを 2 カプセル服用する等) のリスクを低減できると考えること

表 39 43～50 kg の小児患者における DAB の PK パラメータ

	用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)
実測値 (X2101 試験)	100 mg 又は 125 mg*	2,460 (1,190, 4,500)	6,706 (3,275, 8,820)
推定値 (PPK 解析)	100 mg	1,382 (386, 4,103)	5,332 (1,848, 9,858)
	125 mg	1,622 (467, 4,880)	6,054 (2,232, 10,438)

中央値 (最小値, 最大値)、\*: 12 歳未満では 125 mg、12 歳以上では 100 mg が投与された

以上より、小児患者におけるDAB及びTRAの用法・用量を下表のように設定した (成人に関する記載、成人と重複する記載は除く)。

	用法・用量				用法・用量に関連する注意
DAB	TRA との併用において、通常、小児には DAB として 1 回 75～150 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。1 回あたりの投与量は体重に基づき、下表により設定する。				
	体重 (kg)	26～37	38～50	≥51	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 小児において 26 kg 未満の患者への有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>
	投与量 (mg)	75	100	150	
TRA	DAB との併用において、通常、小児には TRA として 1～2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。1 回あたりの投与量は体重に基づき、下表により設定する。				
TRA	体重 (kg)	26～37	38～50	≥51	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 小児において 26 kg 未満の患者への有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>
	投与量 (mg)	1	1.5	2	

なお、本申請において小児用製剤の追加はないものの、小児の神経膠腫患者を対象としてDAB/TRA投与の有効性及び安全性等を検討することを目的とした国際共同第II相試験 (G2201試験) を実施中であ

り、当該試験成績に基づく申請時に、小児用製剤の製造販売承認申請を行うことを計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DAB 及び TRA の  $C_{avg}$  と有効性及び安全性との関連は必ずしも明確ではないことから、 $C_{avg}$  の目標濃度に基づき DAB 及び TRA の用法・用量を設定することには限界があると考えられるものの、下記の点を考慮すると、上記の DAB 及び TRA の申請用法・用量の設定は概ね理解可能である。

- BRAF V600E 変異を有する進行・再発の小児固形腫瘍の患者数は極めて限られていること
- X2101 試験において BRAF V600E 変異を有する LGG 患者及び LCH 患者において臨床的に意義のある奏効率が認められ、忍容可能な安全性プロファイルが認められたこと
- 申請用法・用量で投与された場合の推定曝露量は X2101 試験において RP2D が投与された患者の曝露量の実測値と類似していること

ただし、DAB の用量に関して、43～50 kg の小児患者において、DAB 100 mg を投与した場合の曝露量の推定値と比較して、DAB 125 mg 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 43～50 kg 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すると、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、43～50 kg の小児患者に対する DAB の用量は 125 mg と設定することが適切と判断した。

また、小児患者に対する用法・用量の設定根拠とされた PPK モデルは 6 歳以上の患者の PK データに基づき構築されていること等を考慮すると、6 歳未満の小児患者に対する検討は十分ではないと考えることから、添付文書の小児等の項において当該内容を注意喚起することが適切である。

以上より、成人及び小児に係る DAB 及び TRA の用法・用量について、以下のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意										
DAB	<p>〈固形腫瘍〉 TRA との併用において、通常、DAB 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人には、1 回 150 mg</li> <li>• 小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td>体重</td> <td>26 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>38 kg 以上 43 kg 未満</td> <td>43 kg 以上 51 kg 未満</td> <td>51 kg 以上</td> </tr> <tr> <td>1 回 投与量</td> <td>75 mg</td> <td>100 mg</td> <td>125 mg</td> <td>150 mg</td> </tr> </table> <p>〈有毛細胞白血病〉 TRA との併用において、通常、成人には DAB 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。</p>	体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 43 kg 未満	43 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	1 回 投与量	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRA 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。</li> <li>• 食事の影響について</li> <li>• 副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について</li> </ul> <p>〈固形腫瘍〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 26 kg 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。</li> </ul>
体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 43 kg 未満	43 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上								
1 回 投与量	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg								
TRA	<p>〈固形腫瘍〉 DAB との併用において、通常、TRA として以下の用量を 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人には、2 mg</li> <li>• 小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td>体重</td> <td>26 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>38 kg 以上 51 kg 未満</td> <td>51 kg 以上</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>1 mg</td> <td>1.5 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> </table> <p>〈有毛細胞白血病〉 DAB との併用において、通常、成人には TRA 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。</p>	体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 食事の影響について</li> <li>• 製剤間の生物学的同等性について</li> <li>• 副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について</li> </ul> <p>〈固形腫瘍〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 26 kg 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。</li> </ul>		
体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上									
投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg									

### 7.R.5.3 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。

成人について、ROAR 試験では、既承認の DAB 及び TRA の添付文書と同様の休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより DAB/TRA の臨床的有用性が認められたことから、既承認の DAB 及び TRA と同じ用量調節基準を設定した。

小児について、X2101 試験では、DAB/TRA 投与の忍容性を評価すること等を主要な目的としていたことから、2 段階以上の減量を要する場合には投与を中止する旨を規定していた。しかしながら、小児患者に対しても DAB/TRA 投与の臨床的有用性が示されたことから、成人と同一の休薬、減量及び中止の基準を設定した上で、製剤の含量規格を考慮した用量調節の目安を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、43 kg 以上 51 kg 未満の小児患者に対する DAB の通常投与用量を 1 回 125 mg と設定すること（7.R.5.2 参照）に対応した用量調節の目安を設定した上で、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

<DAB>

- 本薬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、本薬を休薬、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 <sup>注1)</sup> 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（成人）

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

<TRA>

- 本薬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、本薬を休薬、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 <sup>注1)</sup> 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（成人）

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量（1 日 1 回）
通常投与量	2 mg
1 段階減量	1.5 mg
2 段階減量	1 mg
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

### 用量調節の目安（小児）

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量（1日1回）		
通常投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg
1段階減量	0.5 mg	1 mg	1.5 mg
2段階減量	投与中止	0.5 mg	1 mg
3段階減量	—	投与中止	投与中止

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

ROAR 試験及び X2101 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍及び再発又は難治性の有毛細胞白血病患者に対する DAB/TRA 投与について、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。しかしながら、下記の点等を踏まえ、安全性検討事項を「18歳未満の患者における長期安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む）」、有効性に関する検討事項を「BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）に対する使用実態下での有効性」と設定した製造販売後調査の実施を計画している。なお、日本人の 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に対する DAB/TRA 投与に係る臨床試験成績は得られていないことから、上記の調査において当該患者に対する有効性及び安全性について検討する予定である。

- 幼若ラットを用いた毒性試験において、DAB 又は TRA の投与により低用量から成長発達遅延（骨長の短縮、性成熟の遅れ等）が認められたものの（5.1.1 及び 5.2.1 参照）、小児患者に対して DAB/TRA を長期間投与した際の臨床試験成績は限られていること。
- 臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種が投与対象となり得ること。

小児患者について、DAB/TRA の投与対象となる患者数は極めて限られることから、目標症例数は設定せず、可能な限り多くの患者を登録することとし、観察期間は、可能な限り長期間の情報を収集するため、DAB/TRA 投与開始から本申請に対する承認取得後 8 年までと設定する。

成人患者について、目標症例数は、ROAR 試験における奏効率を考慮して 70 例、観察期間は、ROAR 試験における奏効が得られるまでの期間等を考慮して DAB/TRA 投与開始後 1 年と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を踏まえ、小児患者に対する安全性並びに成人及び小児の BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者に対する有効性の検討を目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- ① 小児患者に対する DAB/TRA 投与の投与経験は限られており、成長発達（骨成長及び性成熟）への影響は不明であること
- ② BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍について、臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種が投与対象となり得ること

本調査の安全性検討事項については、「7.R.5.2 小児患者に対する DAB 及び TRA の用法・用量について」の項における検討を踏まえ、「小児患者における成長発達障害」と設定することが適切と判断した。

その上で、臨床試験における小児患者の検討例数は限られていることから、当該調査において成長発達障害以外の事象を含む安全性情報等も収集する必要があると考える。

本調査の有効性に関する検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。ただし、上記②を踏まえ、成人患者における有効性に係る調査に際しては、臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種の患者が中心となるよう検討すべきと考える。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅱ相試験（ROAR 試験）

有害事象は、①固形腫瘍<sup>37)</sup>患者で 137/141 例（97.2%）、②有毛細胞白血病患者で 55/55 例（100%）、③多発性骨髄腫患者で 9/10 例（90.0%）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① 122/141 例（86.5%）、②52/55 例（94.5%）、③7/10 例（70.0%）に認められた。いずれかのがん種で発現率が 30%以上の有害事象は、表 40 のとおりであった。

---

<sup>37)</sup> 甲状腺未分化癌、胆道癌、GIST、LGG、HGG 及び小腸癌



表 40 いずれかのがん種で発現率が 30%以上の有害事象 (ROAR 試験)

SOC PT (MedDRA/J Ver.24.1)	例数 (%)					
	固形腫瘍患者 141 例		有毛細胞白血病患者 55 例		多発性骨髄腫患者 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	137 (97.2)	86 (61.0)	55 (100)	37 (67.3)	9 (90.0)	8 (80.0)
血液およびリンパ系障害						
貧血	36 (25.5)	7 (5.0)	10 (18.2)	3 (5.5)	3 (30.0)	3 (30.0)
好中球減少症	15 (10.6)	6 (4.3)	6 (10.9)	5 (9.1)	4 (40.0)	4 (40.0)
血小板減少症	15 (10.6)	0	3 (5.5)	1 (1.8)	3 (30.0)	1 (10.0)
胃腸障害						
悪心	54 (38.3)	2 (1.4)	27 (49.1)	1 (1.8)	5 (50.0)	1 (10.0)
嘔吐	41 (29.1)	3 (2.1)	14 (25.5)	1 (1.8)	3 (30.0)	0
便秘	31 (22.0)	0	24 (43.6)	0	3 (30.0)	0
下痢	31 (22.0)	2 (1.4)	19 (34.5)	3 (5.5)	4 (40.0)	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	68 (48.2)	5 (3.5)	42 (76.4)	4 (7.3)	3 (30.0)	1 (10.0)
疲労	55 (39.0)	8 (5.7)	29 (52.7)	1 (1.8)	3 (30.0)	1 (10.0)
悪寒	29 (20.6)	0	31 (56.4)	1 (1.8)	2 (20.0)	0
末梢性浮腫	15 (10.6)	0	27 (49.1)	0	2 (20.0)	0
臨床検査						
AST 増加	29 (20.6)	5 (3.5)	21 (38.2)	3 (5.5)	0	0
ALT 増加	23 (16.3)	2 (1.4)	18 (32.7)	3 (5.5)	0	0
代謝および栄養障害						
高血糖	20 (14.2)	4 (2.8)	26 (47.3)	5 (9.1)	0	0
食欲減退	30 (21.3)	1 (0.7)	7 (12.7)	0	3 (30.0)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	25 (17.7)	1 (0.7)	21 (38.2)	0	2 (20.0)	0
筋肉痛	19 (13.5)	1 (0.7)	25 (45.5)	0	1 (10.0)	0
四肢痛	10 (7.1)	0	20 (36.4)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
神経系障害						
頭痛	45 (31.9)	3 (2.1)	21 (38.2)	0	0	0
浮動性めまい	16 (11.3)	2 (1.4)	20 (36.4)	0	1 (10.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	25 (17.7)	0	30 (54.5)	0	1 (10.0)	0
鼻閉	3 (2.1)	0	20 (36.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	38 (27.0)	1 (0.7)	11 (20.0)	1 (1.8)	3 (30.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	12 (8.5)	0	22 (40.0)	1 (1.8)	0	0
皮膚乾燥	16 (11.3)	0	18 (32.7)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	9 (6.4)	1 (0.7)	19 (34.5)	2 (3.6)	0	0

重篤な有害事象は、①57/141 例 (40.4%)、②32/55 例 (58.2%)、③4/10 例 (40.0%) に認められた。各がん種で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①発熱 12 例 (8.5%)、肺炎 9 例 (6.4%)、嘔吐及び尿路感染各 5 例 (3.5%)、敗血症及び痙攣発作各 4 例 (2.8%)、悪心、胆管炎、急性腎障害及び胸痛各 3 例 (2.1%)、貧血、白血球減少症、好中球減少症、血便排泄、大腿骨頸部骨折、駆出率減少、好中球数減少、脱水、浮動性めまい、頭痛及び肺塞栓症各 2 例 (1.4%)、②発熱 10 例 (18.2%)、悪寒、肺炎、基底細胞癌、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 4 例 (7.3%)、回転性めまい、嘔吐、蜂巣炎、感染、尿路感染及び膀胱新生物各 2 例 (3.6%) であった (③は該当なし)。このうち、①発熱 11 例、白血球減少症、嘔吐及び好中球数減少各 2 例、貧血、好中球減少症、悪心、駆出率減少、頭痛、急性腎障害及び肺塞栓症各 1 例、②発熱 7 例、基底細胞癌、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 3 例、悪寒 2 例、尿路感染及び膀胱新生物各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①14/141例(9.9%)、②13/55例(23.6%)、③1/10例(10.0%)に認められた。各がん種で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、①駆出率減少、呼吸困難及び胸水各2例(1.4%)であった(②及び③は該当なし)。このうち、①駆出率減少2例、胸水1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 海外第I/II相試験(A2102試験)

#### 7.3.2.1 用量漸増パート

有害事象は全例に認められ、DABとの因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各群で発現率が40%以上の有害事象は、①1.5 mg/kg BID群で発熱3例(100%)、貧血、嘔吐、疲労、咽頭炎及び低リン酸血症各2例(66.7%)、②1.875 mg/kg BID群で頭痛8例(80.0%)、疲労及び皮膚乾燥各6例(60.0%)、嘔吐、悪心、発熱及び咳嗽各5例(50.0%)、腹痛、ALT増加、関節痛、四肢痛及び発疹各4例(40.0%)、③2.25 mg/kg BID群で発熱7例(87.5%)、嘔吐及び上気道感染各5例(62.5%)、下痢、低リン酸血症、蛋白尿、咳嗽及び丘疹性皮疹各4例(50.0%)④2.625 mg/kg BID群で発熱5例(83.3%)、嘔吐、食欲減退及び皮膚乾燥各4例(66.7%)、貧血、下痢、疲労、低リン酸血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、咳嗽、鼻漏、発疹及び皮膚病変各3例(50.0%)であった。

重篤な有害事象は、①0例、②5/10例(50.0%)、③5/8例(62.5%)、④3/6例(50.0%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、②発熱2例(20.0%)であり(③及び④は該当なし)、いずれもDABとの因果関係が否定されなかった。

DABの投与中止に至った有害事象は、①0例、②0例、③2/8例(25.0%)、④0例に認められた。各群で2例以上に認められたDABの投与中止に至った有害事象はなかった。

#### 7.3.2.1 拡大パート

有害事象は、①LGGコホートで17/17例(100%)、②HGGコホートで26/28例(92.9%)、③LCHコホートで11/11例(100%)、④その他コホートで2/2例(100%)に認められ、DABとの因果関係が否定できない有害事象は①17/17例(100%)、②26/28例(92.9%)、③11/11例(100%)、④2/2例(100%)に認められた。各コホートで発現率が30%以上の有害事象は、①発熱11例(64.7%)、頭痛9例(52.9%)、皮膚乾燥7例(41.2%)、嘔吐、下痢、疲労及び発疹各6例(35.3%)、②発熱、疲労及び頭痛各11例(39.3%)、嘔吐10例(35.7%)、皮膚乾燥9例(32.1%)、③嘔吐9例(81.8%)、発熱7例(63.6%)、咳嗽6例(54.5%)、上気道感染、血中クレアチニン増加、低リン酸血症及び皮膚乾燥各5例(45.5%)、下痢、悪心、便秘、結膜炎、白血球数減少、メラノサイト性母斑及び頭痛各4例(36.4%)④発熱2例(100%)、鼻炎、耳感染及び低リン酸血症各1例(50.0%)であった。

重篤な有害事象は、①7/17例(41.2%)、②13/28例(46.4%)、③6/11例(54.5%)、④0例に認められた。各コホートで2例以上に認められた重篤な有害事象は、②発熱4例(14.3%)、頭痛3例(10.7%)、嘔吐、水頭症及び痙攣発作各2例(7.1%)、③発熱5例(45.5%)、血液培養陽性及び医療機器関連感染各2例(18.2%)であった(①は該当なし)。このうち、②発熱1例、③発熱1例はDABとの因果関係が否定されなかった。

DABの投与中止に至った有害事象は、①2/17例(11.8%)、②1/28例(3.6%)、③1/11例(9.1%)、④0例に認められた。各コホートで2例以上に認められたDABの投与中止に至った有害事象はなかった。

### 7.3.3 海外第 I / II 相試験 (X2101 試験)

#### 7.3.3.1 パート A

有害事象は全例に認められ、TRA との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、①0.0125 mg/kg 群で食欲減退及び斑状丘疹状皮疹各 2 例 (66.7%) ②0.025 mg/kg 群で、下痢 17 例 (89.5%)、爪囲炎 16 例 (84.2%)、嘔吐 13 例 (68.4%)、皮膚乾燥 12 例 (63.2%)、発熱、食欲減退及び頭痛各 11 例 (57.9%)、疲労及び発疹各 10 例 (52.6%)、貧血及び鼻出血 9 例 (47.4%)、腹痛、便秘、AST 増加及び湿疹各 8 例 (42.1%)、③0.032 mg/kg 群で下痢、爪囲炎及び皮膚乾燥各 10 例 (83.3%)、嘔吐及び疲労各 9 例 (75.0%)、発熱 8 例 (66.7%)、腹痛 7 例 (58.3%)、貧血、便秘、低アルブミン血症及び咳嗽各 6 例 (50.0%)、低カルシウム血症、発疹及び湿疹各 5 例 (41.7%)、④0.04 mg/kg 群で爪囲炎 12 例 (75.0%)、発熱及びざ瘡様皮膚炎各 10 例 (62.5%)、下痢及び湿疹各 9 例 (56.3%)、鼻出血及び発疹各 8 例 (50.0%)、貧血、嘔吐及び AST 増加各 7 例 (43.8%) であった。

重篤な有害事象は、①1/3 名 (33.3%)、②8/19 例 (42.1%)、③3/12 例 (25.0%)、④11/16 例 (68.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②発熱、肺炎、ウイルス感染及び胃腸炎各 2 例 (10.5%)、④痙攣発作 3 例 (18.8%) であった (①及び③は該当なし)。このうち、②発熱及びウイルス感染各 1 例は TRA との因果関係が否定されなかった。

TRA の投与中止に至った有害事象は、①1/3 例 (33.3%)、②4/19 例 (21.1%)、③1/12 例 (8.3%)、④6/16 例 (37.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた TRA の投与中止に至った有害事象は、②発疹 2 例 (10.5%)、④ざ瘡様皮膚炎 2 例 (12.5%) であり (①及び③は該当なし)、いずれも TRA との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.3.2 パート B

有害事象は全例に認められ、TRA との因果関係が否定できない有害事象は①神経芽腫コホートで 10/11 例 (90.9%)、②LGG コホートで 10/10 例 (100%)、③蔓状神経線維腫コホートで 10/10 例 (100%)、④固形腫瘍コホートで 10/10 例 (100%) に認められた。各コホートで発現率が 40%以上の有害事象は、①発熱 7 例 (63.6%)、貧血及び下痢各 6 例 (54.5%)、血中クレアチニン増加 5 例 (45.5%)、②皮膚乾燥 7 例 (70.0%)、下痢 6 例 (60.0%)、便秘、腹痛、発熱、発疹、脱毛症及び湿疹各 5 例 (50.0%)、口内炎、爪囲炎、頭痛、咳嗽、ざ瘡様皮膚炎及び斑状丘疹状皮疹各 4 例 (40.0%)、③爪囲炎 7 例 (70.0%)、発熱及び発疹各 6 例 (60.0%)、下痢、咳嗽及び皮膚乾燥各 5 例 (50.0%)、貧血、頭痛及び脱毛症各 4 例 (40.0%)、④爪囲炎 7 例 (70.0%)、下痢、便秘、嘔吐、疲労、AST 増加及び皮膚乾燥各 6 例 (60.0%)、貧血及び発熱各 5 例 (50.0%)、咳嗽、ざ瘡様皮膚炎及び丘疹性皮疹各 4 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、①6/11 例 (54.5%)、②6/10 例 (60.0%)、③6/10 例 (60.0%)、④5/10 例 (50.0%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①発熱 2 例 (18.2%)、③発熱 2 例 (20.0%)、④発熱及び医療機器関連感染各 2 例 (20.0%) であった (②は該当なし)。このうち、④医療機器関連感染 1 例は TRA との因果関係が否定されなかった。

TRA の投与中止に至った有害事象は、①4/11 例 (36.4%)、②1/10 例 (10.0%)、③1/10 例 (10.0%)、④5/10 例 (50.0%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた TRA の投与中止に至った有害事象はなかった。

### 7.3.3.3 パート C

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各群で発現率が40%以上の有害事象は、①TRA 0.025 mg/kg+50% DAB RP2D 群で発疹3例(100%)、下痢、疲労、爪囲炎、皮膚乾燥及びび瘡様皮膚炎各2例(66.7%) ②TRA 0.025 mg/kg+100% DAB PR2D 群で発熱7例(77.8%)、発疹6例(66.7%)、皮膚乾燥5例(55.6%)、貧血、嘔吐、悪心、疲労、低アルブミン血症、低カルシウム血症、関節痛、頭痛、血尿、咳嗽及びび瘡様皮膚炎各4例(44.4%)、③TRA 0.032 mg/kg+100% DAB RP2D 群で発熱5例(83.3%)、嘔吐4例(66.7%)、下痢、AST増加及び皮膚乾燥各3例(50.0%)であった。

重篤な有害事象は、①1/3例(33.3%)、②5/9例(55.6%)、③2/6例(33.3%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、②発熱3例(33.3%)、嘔吐及び駆出率減少各2例(22.2%)であった(①及び③は該当なし)。このうち、②駆出率減少2例、発熱及び嘔吐各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①0例、②3/9例(33.3%)、③1/6例(16.7%)であった。各群で2例以上に認められた治験薬の中止に至った有害事象はなかった。

### 7.3.3.4 パート D

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各がん種で発現率が30%以上の有害事象は、LGG患者で発熱16例(80.0%)、嘔吐、疲労及び頭痛各9例(45%)、悪心、咳嗽、皮膚乾燥及びび瘡様皮膚炎各8例(40.0%)、下痢7例(35.0%)、腹痛、上気道感染、爪囲炎及び斑状丘疹状皮疹各6例(30.0%)、LCH患者で発熱8例(80.0%)、嘔吐7例(70.0%)、咳嗽6例(60.0%)、下痢、上気道感染、好中球数減少、皮膚乾燥及び斑状丘疹状皮疹各5例(50.0%)、腹痛、疲労及び四肢痛各4例(40.0%)、悪心、インフルエンザ様疾患、鼻閉、鼻出血及びそう痒症各3例(30.0%)であった。

重篤な有害事象は、LGG患者で8/20例(40.0%)、LCH患者で6/10例(60.0%)に認められた。各がん種で2例以上に認められた重篤な有害事象は、LGG患者で発熱4例(20.0%)、LCH患者で発熱4例(40.0%)であった。このうち、LGG患者の発熱4例、LCH患者の発熱3例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、LGG患者で5/20名(25.0%)、LCH患者1/10例(10.0%)に認められた。各がん種で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。

## 7.3.4 海外第 I 相試験 (G2101 試験)

有害事象は10/26例(38.5%)に認められ、DABとの因果関係が否定できない有害事象は8/26例(30.8%)に認められた。発現率が5%以上の有害事象は、浮動性めまい及び頭痛各2例(7.7%)であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

DABの投与中止に至った有害事象は2/26例(7.7%)に認められた。認められたDABの投与中止に至った有害事象は、そう痒性皮疹及びリパーゼ増加各1例(3.8%)であり、いずれもDABとの因果関係が否定されなかった。

### 7.3.5 海外第 I 相試験 (115892 試験)

有害事象は 10/16 例 (62.5%) に認められ、TRA との因果関係が否定できない有害事象は 5/16 例 (31.3%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は、疲労 4 例 (25.0%)、脱水 3 例 (18.8%)、鼓腸、筋力低下及び鼻閉各 2 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象及び TRA の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.6 国内試験 (NCCH1901 試験)

有害事象は 43/57 例 (75.4%) 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 28/57 例 (49.1%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は、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。

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。このうち、発熱 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 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。

### 7.3.7 海外第 II 相試験 (NCI-MATCH 試験、コホート H)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40% 以上の有害事象は、疲労 28 例 (84.8%)、悪寒 23 例 (69.7%)、悪心 21 例 (63.6%)、発熱 20 例 (60.6%)、血中 ALP 増加 16 例 (48.5%)、嘔吐 15 例 (45.5%)、貧血、末梢性浮腫、AST 増加及び低ナトリウム血症各 14 例 (42.4%) であった。

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。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.2-1) 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。

## 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、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 (CRC 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 DAB/TRA 投与の有効性は期待でき、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 (CRC 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治療選択肢の一つとして、臨床的意義がある

と考える。また機構は、DAB 及び TRA の効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項については、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 5 年 10 月 11 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] 令和 5 年 3 月 15 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] 令和 5 年 3 月 15 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。

なお、2023 年 9 月に DAB 及び TRA は「*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」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定された(指定番号：(R5 薬) 第 581 号及び第 582 号)。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点を踏まえると、標準的な治療選択肢のない *BRAF V600E* 変異を有する進行・再発の組織球症を含む固形腫瘍(CRC を除く)患者及び *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に対する DAB/TRA 投与の有効性は期待できると判断した。

- *BRAF V600E* 変異は、当該変異を有する組織球症を含む固形腫瘍及び有毛細胞白血病において、MAPK 経路を活性化することにより、腫瘍の増殖に寄与していると考えられること(3.R.1 参照)
- 標準的な治療選択肢のない *BRAF V600E* 変異を有する進行悪性腫瘍患者等を対象とした国際共同第 II 相試験(ROAR 試験)並びに *BRAF V600* 変異を有する進行・再発の LGG 及び *BRAF V600* 変異を有する再発又は難治性の LCH の小児患者を対象とした海外第 I / II 相試験(X2101 試験)のパート D において組み入れられた各がん種(①甲状腺未分化癌、②胆道癌、③LGG、④HGG、⑤小腸癌、⑥有毛細胞白血病、⑦小児 LGG 及び⑧小児 LCH)で得られた奏効率[95%CI] (%)の結果(①56 [38.1, 72.1] \*1、②53 [37.7, 68.8] \*1、③69 [38.6, 90.9] \*1、④33 [20.0, 49.0] \*1、⑤67 [9.4, 99.2]

\*1、⑥89 [77.8, 95.9] \*1、⑦25.0 [8.7, 49.1] \*2及び⑧60.0 [26.2, 87.8] \*3) は、既存治療の成績（表 20 等参照）を踏まえると、臨床的に意義があると考えること

- 上記以外の臨床試験及び公表論文においても、組織球症を含む様々な固形腫瘍において DAB/TRA 投与によって奏効が認められていること（表 22 及び表 23 参照）
- CRC は BRAF 阻害剤に対して耐性を有すると考えられていること（7.R.2.2 参照）

\*1：奏効の基準は表 13 参照、\*2：RANO-LGG 基準、\*3：奏効の基準は表 14 参照

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.3 安全性について」の項における検討の結果、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者及び 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に対する DAB/TRA 投与時に特に注意を要する有害事象は、①DAB 及び②TRA の既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象（①有棘細胞癌、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍、眼障害、発熱、肝機能障害、心臓障害、精巣毒性、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、②心臓障害、眼障害、肝機能障害、横紋筋融解症、発熱、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、間質性肺疾患、脳血管障害（脳出血、脳血管発作等）、腎機能障害）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、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 V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍患者及び 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にも DAB/TRA 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.4 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以下の点を情報提供した上で、DAB 及び TRA の効能・効果及び効能・効果に関連する注意について、下記のように設定することが適切と判断した。

- 固形腫瘍について、ROAR 試験及び X2101 試験のパート D において検討されたがん種及び奏効率
- 有毛細胞白血病について、ROAR 試験において対象とされた有毛細胞白血病患者の前治療歴

<効能・効果>

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（CRC 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



< 効能・効果に関連する注意 >

〈効能共通〉

- 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。

〈固形腫瘍〉

- 組織球症患者は本薬の投与対象となり得る。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、本薬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。
- 本薬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〉

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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・用量に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意										
DAB	<p>〈固形腫瘍〉 TRA との併用において、通常、DAB 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人には、1 回 150 mg</li> <li>• 小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td>体重</td> <td>26 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>38 kg 以上 43 kg 未満</td> <td>43 kg 以上 51 kg 未満</td> <td>51 kg 以上</td> </tr> <tr> <td>1 回 投与量</td> <td>75 mg</td> <td>100 mg</td> <td>125 mg</td> <td>150 mg</td> </tr> </table> <p>〈有毛細胞白血病〉 TRA との併用において、通常、成人には DAB 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。</p>	体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 43 kg 未満	43 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	1 回 投与量	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRA 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。</li> <li>• 食事の影響について</li> <li>• 副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について</li> </ul> <p>〈固形腫瘍〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 26 kg 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。</li> </ul>
体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 43 kg 未満	43 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上								
1 回 投与量	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg								
TRA	<p>〈固形腫瘍〉 DAB との併用において、通常、TRA として以下の用量を 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人には、2 mg</li> <li>• 小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td>体重</td> <td>26 kg 以上 38 kg 未満</td> <td>38 kg 以上 51 kg 未満</td> <td>51 kg 以上</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>1 mg</td> <td>1.5 mg</td> <td>2 mg</td> </tr> </table> <p>〈有毛細胞白血病〉 DAB との併用において、通常、成人には TRA 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。</p>	体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 食事の影響について</li> <li>• 製剤間の生物学的同等性について</li> <li>• 副作用発現時の休薬、減量及び中止の目安について</li> </ul> <p>〈固形腫瘍〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 26 kg 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。</li> </ul>		
体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上									
投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg									

#### <DAB の休薬、減量及び中止の目安>

- 本薬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、本薬を休薬、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 <sup>注1)</sup> 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（成人）

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

<TRAの休薬、減量及び中止の目安>

- 本薬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、本薬を休薬、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 <sup>注1)</sup> 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（成人）

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量（1日1回）
通常投与量	2 mg
1段階減量	1.5 mg
2段階減量	1 mg
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

用量調節の目安（小児）

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量（1日1回）		
通常投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg
1段階減量	0.5 mg	1 mg	1.5 mg
2段階減量	投与中止	0.5 mg	1 mg
3段階減量	—	投与中止	投与中止

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・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍及び再発又は難治性の有毛細胞白血病患者を対象とした DAB/TRA 投与に係る製造販売後調査について、以下のように計画している。

【安全性検討事項】18 歳未満の患者における長期安全性（骨格成熟及び性成熟に対する潜在的リスクを含む）

【有効性検討事項】BRAF V600E 遺伝子変異を有する進行・再発の腫瘍\*（標準的な治療が困難な場合に限る）に対する使用実態下での有効性

【調査予定症例数】（小児）可能な限り多くの患者、（成人）70 例

【観察期間】（小児）DAB/TRA 投与開始から本申請に対する承認取得後 8 年、（成人）DAB/TRA 投与開始から 1 年間

\*：有毛細胞白血病患者も対象に含まれる

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 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、以下の理由から、小児患者に対する安全性並びに成人及び小児の BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者に対する有効性の検討を目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- ① 幼若ラットを用いた毒性試験において、DAB 又は TRA の投与により低用量から成長発達遅延（骨長の短縮、性成熟の遅れ等）が認められたものの、小児患者に対する DAB/TRA 投与の投与経験は限られており、成長発達（骨成長及び性成熟）への影響は不明であること
- ② BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍について、臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種が投与対象となり得ること

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 調査予定症例数及び観察期間について、申請者の計画した内容で差し支えない。
- 小児患者に対する安全性評価について：
  - 安全性検討事項について、「小児患者における成長発達障害」と設定することが適切である。
  - 臨床試験における小児患者の検討例数は限られていることから、当該調査において成長発達障害以外の事象を含む安全性情報等も収集することが適切である。
- 対象患者について：
  - 上記②を踏まえ、臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種の患者を中心とすることが適切である。
  - ROAR 試験において有毛細胞白血病患者に対する有効性について一定の検討がなされていることを踏まえると、当該患者を調査対象に含める必要はない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は、安全性評価項目及び対象患者について、それぞれ以下の設定とする旨を回答した。

- 安全性検討事項について、「小児患者における成長発達障害」と設定する。

- 対象患者については、有毛細胞白血病患者を調査対象から除外し、臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種の患者を可能な限り組み入れる。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における DAB 及び TRA の医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 及び表 42 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 43、表 44 及び表 45 に示す追加の医薬品安全性監視活動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 41 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"> <li>有棘細胞癌</li> <li>有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍</li> <li>眼障害</li> <li>発熱</li> <li>肝機能障害</li> <li>心臓障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>精巣毒性</li> <li>QT/QTc 間隔延長</li> <li>睇炎</li> <li>脳血管障害（脳出血、脳血管発作等）</li> <li>深部静脈血栓症及び肺塞栓症</li> <li>成長発達障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害を有する患者における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における標準的な治療が困難な <b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）に対する有効性</li> </ul>		

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して追加する事項

**表 42 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"> <li><b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li><b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者を対象とした使用成績調査*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者を対象とした使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動、\*：小児患者のみを対象として実施

**表 43 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"> <li>心臓障害</li> <li>眼障害</li> <li>肝機能障害</li> <li>横紋筋融解症</li> <li>発熱</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>深部静脈血栓症及び肺塞栓症</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>脳血管障害（脳出血、脳血管発作等）</li> <li>腎機能障害</li> <li>受胎能の低下</li> <li>胚・胎児発生に対する影響</li> <li>成長発達障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における標準的な治療が困難な <b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）に対する有効性</li> </ul>		

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して追加する事項

表 44 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"> <li>• <b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>• <b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者を対象とした使用成績調査*1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者を対象とした使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>• 患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動、\*1：小児患者のみを対象として実施

表 45 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	DAB/TRA 投与の使用実態下における、①小児患者での成長発達障害等の発現状況の把握、並びに②成人及び小児患者での有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	DAB/TRA が投与された <b>BRAF</b> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者
観察期間	① DAB/TRA 投与開始から本申請に対する承認取得後 8 年まで ② DAB/TRA 投与開始から 1 年間
調査予定症例数	① 可能な限り多くの患者 ② (成人) 70 例、(小児) 可能な限り多くの患者
主な調査項目	安全性検討事項：小児患者における成長発達障害 有効性に関する検討事項：使用実態下での有効性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、がん種、病期分類、原疾患に対する治療歴、既往歴、合併症等）、DAB/TRA の投与状況等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、DAB 及び TRA の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、DAB 及び TRA は「**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」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていること等から、今回追加される効能・効果に対して DAB 及び TRA の再審査期間はそれぞれ 10 年と設定することが適切と判断する。

（タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg）

〔効能・効果〕（下線部追加）

**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

〔用法・用量〕（下線部追加、取消線部削除）

＜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、有毛細胞白血病の場合＞

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。

＜固形腫瘍＞

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150 mg
- 小児には、体重に合わせて次の用量

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

[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)

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。

[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女性

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

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薬等を用いること。

〈悪性黒色腫〉

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。

〈非小細胞肺癌〉

3. 「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。

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. 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。

6. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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。
7. 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〉
8. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈効能共通〉

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<sub>max</sub> 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 <sup>注1)</sup> 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 (成人)**

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

〈固形腫瘍〉

4. 26 kg 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。



(メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

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

[用法・用量] (下線部追加)

<悪性黒色腫>

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。

<非小細胞肺癌、有毛細胞白血病>

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。

<固形腫瘍>

ダブラフェニブとの併用において、通常、トラメチニブとして以下の用量を 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。

- 成人には、2 mg
- 小児には、体重に合わせて次の用量

体重	<u>26 kg 以上</u> <u>38 kg 未満</u>	<u>38 kg 以上</u> <u>51 kg 未満</u>	<u>51 kg 以上</u>
投与量	<u>1 mg</u>	<u>1.5 mg</u>	<u>2 mg</u>

[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)

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。

[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

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

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薬等を用いること。

〈悪性黒色腫〉

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。

〈非小細胞肺癌〉

3. 「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。

43. 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. 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。

6. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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。

7. 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〉

8. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈効能共通〉

- 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 <sup>注1)</sup> 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 (成人)

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量 (1日1回)
通常投与量	2 mg
1段階減量	1.5 mg
2段階減量	1 mg
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

用量調節の目安（小児）

<u>用量調節段階<sup>注2)</sup></u>	<u>投与量（1日1回）</u>		
<u>通常投与量</u>	<u>1 mg</u>	<u>1.5 mg</u>	<u>2 mg</u>
<u>1段階減量</u>	<u>0.5 mg</u>	<u>1 mg</u>	<u>1.5 mg</u>
<u>2段階減量</u>	<u>投与中止</u>	<u>0.5 mg</u>	<u>1 mg</u>
<u>3段階減量</u>	<u>二</u>	<u>投与中止</u>	<u>投与中止</u>

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

〈固形腫瘍〉

4. 26 kg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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
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
<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
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL <sub>ind ss</sub> /F	apparent inducible clearance at steady state	定常状態における見かけの誘導クリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
DAB	dabrafenib mesilate	ダブラフェニブメシル酸塩
DAB/TRA		DAB と TRA との併用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECD	Erdheim-Chester Disease	エルドハイム・チェスター病
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
GGT	$\gamma$ -glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
HE	hematoxylin eosin	ヘマトキシリン・エオジン
HGG	high grade glioma	高悪性度神経膠腫
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IR	independent radiology review	
k <sub>a</sub>	absorption rate constant	吸収速度定数
KIM-1	kidney injury molecule 1	
LCH	Langerhans cell histiocytosis	ランゲルハンス細胞組織球症
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LGG	low grade glioma	低悪性度神経膠腫
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積

略語	英語	日本語
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
MR	minimal response	最小奏効
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NAG	N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase	N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ
NCCN ガイドライン (GIST)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastrointestinal Stromal Tumors	
NCCN ガイドライン (胃癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NCCN ガイドライン (甲状腺癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma	
NCCN ガイドライン (小児中枢神経系腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Central Nervous System Cancers	
NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NCCN ガイドライン (神経内分泌腫瘍及び副腎腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors	
NCCN ガイドライン (膵癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma	
NCCN ガイドライン (組織球症)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Histiocytic Neoplasms	
NCCN ガイドライン (中枢神経系腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers	
NCCN ガイドライン (頭頸部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers	
NCCN ガイドライン (胆道癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Biliary Tract Cancers	
NCCN ガイドライン (有毛細胞白血病)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hairy Cell Leukemia	
NCCN ガイドライン (卵巣癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer Primary Peritoneal Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin	好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応

略語	英語	日本語
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	quaque die	1日1回
Q/F	apparent inter-compartment clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QOL	quality of life	生活の質
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	
RANO-HGG	Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group	
RANO-LGG	RANO response criteria for low-grade glioma	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
REG	regressive disease	
RPA-1	renal pappilary antigen 1	腎乳頭抗原
RP2D	recommended Phase II dose	第II相パートの推奨用量
S-1		テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
SD	stable disease	安定
WHO	World Health Organization	世界保健機関
TRA	Trametinib dimethyl sulfoxide	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
Vp/F	apparent volume of distribution of peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメント分布容積
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（臓器横断的）		臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 2022年2月版 日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会編
115892 試験		MEK115892 試験
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
NCI-MATCH 試験		XUS35T 試験
ROAR 試験		X2201 試験
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請