

審査報告書

令和 6 年 8 月 20 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] ①メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg
②メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 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 6 年 1 月 31 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 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
②1 ボトル中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 5.3 mg (トラメチニブとして 4.7 mg) を含有するドライシロップ剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R4 薬) 第 535 号、令和 4 年 3 月 29 日付け薬生薬審発 0329 第 1 号)
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、**BRAF** 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫に対するダブラフェニブ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一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。また、ダブラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の小児用製剤について、標準的な治療が困難な **BRAF** 遺伝子変異を有する固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く) に対する有効性は期待でき、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小児用製剤の有効性について、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]

① **BRAF** 遺伝子変異を有する悪性黒色腫

BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

（下線部追加）

② 標準的な治療が困難な **BRAF** 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）

BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

[用法及び用量]

① <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、低悪性度神経膠腫>

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	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

（下線部追加）

② <固形腫瘍、低悪性度神経膠腫>

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体重に合わせて次の用量を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満
投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg

体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg

[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 6 年 7 月 11 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] (1) タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg
(2) タフィンラー小児用分散錠 10 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 6 年 1 月 31 日
- [剤形・含量] (1) 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
(2) 1 錠中にダブラフェニブメシル酸塩 11.85 mg (ダブラフェニブとして 10 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

- (1) ***BRAF*** 遺伝子変異を有する悪性黒色腫
BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
標準的な治療が困難な ***BRAF*** 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）
BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病
BRAF 遺伝子変異を有する小児低悪性度神経膠腫
(下線部追加)
- (2) 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小児低悪性度神経膠腫

[申請時の用法・用量]

- (1) 〈悪性黒色腫〉
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〉
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、小児低悪性度神経膠腫〉
トラメチニブとの併用において、通常、ダブラフェニブとして以下の用量を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 成人には、1 回 150 mg
 - 小児には、体重に合わせて次の用量

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

(下線部追加)

(2) 〈固形腫瘍、小児低悪性度神経膠腫〉

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

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

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

② [販 売 名]

(1) メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg

(2) メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 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 6 年 1 月 31 日

[剤形・含量]

- (1) 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
- (2) 1 ボトル中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 5.3 mg (トラメチニブとして 4.7 mg) を含有するドライシロップ剤

[申請時の効能・効果]

(1) ***BRAF*** 遺伝子変異を有する悪性黒色腫

BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

BRAF 遺伝子変異を有する小児低悪性度神経膠腫

(下線部追加)

(2) 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小児低悪性度神経膠腫

[申請時の用法・用量]

(1) 〈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、小児低悪性度神経膠腫〉

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	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

(下線部追加)

(2) 〈固形腫瘍、小児低悪性度神経膠腫〉

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体重に合わせて次の用量を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満
投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg

体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg

[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	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
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	52
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	53

[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 の既承認製剤は、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」、③2023 年 11 月に「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」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小児 LGG に対する DAB/TRA 投与の臨床開発として、申請者により、BRAF V600 変異を有する小児の神経膠腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（G2201 試験）が 2017 年 12 月から実施された。なお、G2201 試験においては既承認製剤（DAB のカプセル剤及び TRA の錠剤）に加え、小児用製剤（DAB の分散錠及び TRA のドライシロップ剤）が用いられた。

①米国及び②EU では、それぞれ①既承認製剤及び小児用製剤、並びに②小児用製剤について、G2201 試験を主要な試験成績として、*BRAF* 遺伝子変異を有する小児 LGG に対する DAB/TRA 投与に係る承認申請が行われ、承認された（表 1）。

表 1 DAB 及び TRA の米国及び EU における LGG に係る申請・承認状況

	申請製剤	申請・承認年月	承認された効能・効果
米国	既承認製剤 小児用製剤	申請： 2022 年 8 月 承認： 2023 年 3 月	DAB： TAFINLAR is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of pediatric patients 1 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy. TRA： MEKINIST is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of pediatric patients 1 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy.
EU	小児用製剤	申請： 2022 年 9 月 承認： 2023 年 11 月 (DAB) 2024 年 1 月 (TRA)	DAB： Finlee in combination with trametinib is indicated for the treatment of paediatric patients aged 1 year and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy. TRA： Spexotras in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of paediatric patients aged 1 year and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy.

また、米国では、DAB 及び TRA の小児用製剤について、2023 年 5 月に標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍に係る効能・効果を追加する承認申請が行われ、2023 年 8 月に承認された。

なお、2024 年 6 月時点において、DAB 及び TRA の既承認製剤及び小児用製剤は、*BRAF* 遺伝子変異を有する小児 LGG に係る効能・効果にて、それぞれ 8 及び 7 の国又は地域で承認されている。また、2024 年 6 月時点において、DAB 及び TRA の小児用製剤は標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍に係る効能・効果にて 2 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、G2201 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、G2201 試験を主要な試験成績として、以下の申請が行われた。

- *BRAF* 遺伝子変異を有する小児 LGG の効能・効果及び用法・用量に係る DAB 及び TRA の既承認製剤の一変申請
- *BRAF* 遺伝子変異を有する小児 LGG 及び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）の効能・効果及び用法・用量に係る DAB 及び TRA の小児用製剤の承認申請

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るが、DAB 及び TRA の小児用製剤については、剤形追加に係る医薬品としての申請もされており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、いずれも明らかな問題は認められなかった。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 新添加剤について

DAB の小児用製剤には、新添加剤として、経口投与製剤において使用前例のないベリーフレーバーが含まれる。

TRA の小児用製剤には、新添加剤として、経口投与製剤において使用前例のない SBECD 及びストロベリーフレーバー、並びに使用前例量を超えるスクラローズが含まれる。なお、SBECD については、他の既承認の薬剤に使用されている SBECD と同一である（MF 登録番号 ）。。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ベリーフレーバー、SBECD 及びストロベリーフレーバーについて、提出された資料等に基づき、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。また、スクラローズについて、医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、ベリーフレーバー、ストロベリーフレーバー及びスクラローズについて、提出された資料に基づき、申請された製剤の使用量において安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

申請者は、SBECD の安全性について、以下のように説明している。

SBECD は、特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加剤であり、経口投与製剤における使用前例はない。下記の点を踏まえると、TRA 小児用製剤に含有される SBECD による重大なリスクを示唆する変化は認められず、高用量投与により軟便又は下痢が発現する可能性があるものの、適応疾患の重篤性を考慮すると、TRA 小児用製剤における SBECD の使用は許容可能と考える。

- SBECD の反復投与毒性試験において高用量で軟便又は下痢が認められているものの、毒性ではないと判断されていること
- 経口投与時の全身吸収は非常に低く、全身曝露によるリスクは低いと考えること
- G2201 試験において、既承認製剤が投与された患者と比較して小児用製剤が投与された患者において、軟便及び下痢の発現割合が顕著に高い傾向は認められなかったこと¹⁾

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、TRA の小児用製剤が用いられた臨床試験において下痢等が発現していることを考慮すると、SBECD は添加剤の使用前例としては取り扱わないことが適切と考える。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時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。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

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 は錠剤及びドライシロップ剤があり、当該製剤を用いて DAB 及び TRA の PK 等が検討された（表 2）。なお、DAB のカプセル剤及び TRA の錠剤は既承認製剤であり、本申請において DAB の分散錠及び TRA のドライシロップ剤が小児用製剤として新たに申請された。

¹⁾ G2201 試験において①小児用製剤が投与された集団及び②既承認製剤が投与された集団において、下痢はそれぞれ① 34.1%（14/41 例）、② 25.4%（15/59 例）に認められ、G2201 試験において軟便の発現は認められなかった。

表 2 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)	海外第 I / II a 相試験 (A2102 試験 ^{*1})、海外第 I / II 相試験 (X2101 試験)、 海外第 I 相試験 (G2101 試験 ^{*2})、国際共同第 II 相試験 (G2201 試験)
	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)
	分散錠 ^{*3} (10 mg)	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)、国際共同第 II 相試験 (G2201 試験)
TRA	錠剤 (0.5 及び 2 mg)	海外第 I / II 相試験 (X2101 試験 ^{*4})、海外第 I 相試験 (115892 試験 ^{*5})、 国際共同第 II 相試験 (G2201 試験)
	ドライシロップ剤 ^{*6}	海外第 I / II 相試験 (X2101 試験)、海外第 I 相試験 (115892 試験)、 国際共同第 II 相試験 (G2201 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 試験では臨床試験用製剤及び市販予定製剤、A2102 試験、X2101 試験及び G2201 試験では市販予定製剤のみが用いられた（臨床試験用製剤と市販予定製剤は、添加剤のヒプロメロースの置換度及び粘度のみが異なる）、^{*4}: 0.125 mg 錠も用いられた、^{*5}: 2 mg 錠が用いられた、^{*6}: X2101 試験及び 115892 試験では臨床試験用製剤、G2201 試験では市販予定製剤が用いられた（臨床試験用製剤と市販予定製剤は甘味剤及び香料の分量のみが異なる）

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/mL²⁾ であった。

DAB のカプセル剤と分散錠との間の相対的 BA を検討することを目的とした相対 BA 試験 (G2101 試験)、及び TRA の錠剤とドライシロップ剤との間の相対的 BA を検討することを目的とした相対 BA 試験 (115892 試験) は DAB 及び TRA の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係る効能・効果の追加に関する一変申請時に評価済みである。DAB のカプセル剤と分散錠（臨床試験用製剤及び市販予定製剤）及び TRA の錠剤とドライシロップ剤の製剤間の生物学的同等性は示されていない（6.R.1、「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 タフィニラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）。

6.2 臨床薬理試験

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 : G2201 試験<2017 年 12 月～2023 年 4 月>)

BRAF V600 変異を有する神経膠腫患者（1 歳以上 18 歳未満）151 例（LGG コホート：110 例、HGG コホート：41 例）（PK 解析対象は LGG コホートの DAB/TRA 群：69 例、HGG コホート：39 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臨床試験が実施された。用法・用量は、以下のとおり（既承認製剤及び小児用製剤に対して設定された体重別の用量は表 29 及び表 30 参照）とされ、血漿中 DAB 濃度及び TRA 濃度が検討された。

- 1 歳以上 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

各コホートの第 15 日目における DAB 及び TRA の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

²⁾ TRA の定量下限は、X2101 試験及び 115892 試験で 0.1 ng/mL、A2102 試験、X2101 試験、G2101 試験及び G2201 試験で 0.25 ng/mL であった。

表3 DAB及びTRAのPKパラメータ

コホート	薬剤	例数	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	C _{ave} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
LGG	DAB	54	4,870 (60.3)	4,910 (54.0) *1	409 (54.0) *1	1,330 (93.5)	46.0 (125.1)
	TRA	55	328 (33.4)	339 (22.2) *2	14.1 (22.2) *2	22.7 (41.1)	9.82 (30.1)
HGG	DAB	34	4,330 (44.7)	4,300 (44.7)	359 (44.7)	1,520 (65.9)	38.0 (162.0)
	TRA	36	282 (53.7)	307 (22.8) *3	12.8 (22.8) *3	21.3 (36.3)	8.73 (72.7)

幾何平均値（幾何変動係数%）*1：47例、*2：44例、*3：33例

また、既承認製剤及び小児用製剤投与時の定常状態における用量補正したDAB及びTRAのPKパラメータは、表4のとおりであった。

表4 定常状態における用量補正したDAB及びTRAのPKパラメータ

薬剤	剤形	C _{max,ss} /用量 [ng/mL/ (mg/kg)]		AUC _{tau,ss} /用量 [ng・h/mL/ (mg/kg)]	
DAB	既承認製剤	61例	606 (80)	56例	2,060 (55)
	小児用製剤	27例	580 (103)	25例	1,771 (69)
TRA	既承認製剤	53例	880 (29)	46例	13,035 (25)
	小児用製剤	36例	791 (73)	29例	10,704 (62)

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.2.2 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50mg、同カプセル75mg」及び「平成28年1月21日付け審査報告書 メキニスト錠0.5mg、同錠2mg」参照）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）で得られた18歳未満の小児患者におけるDAB及びTRAのPKデータ（DAB：243例、2,185測定時点、TRA：244例、1,943測定時点）³⁾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、②Vc/F、③Q/F、④CL_{ind ss}/F及び⑤相対的BAに対する共変量として、それぞれ①体重、性別及び年齢、②体重及び年齢、③体重、④TRAとの併用及び剤形、並びに⑤剤形が、TRAの⑥CL/F、⑦Vc/F、Vp/F及びQ/F、⑧相対的BA並びに⑨k_aに対する共変量として、それぞれ⑥体重及び性別、⑦体重、⑧DABとの併用及び剤形、並びに⑨剤形が検討された。

その結果、最終モデルにおいて、DABでは、(i) CL/F、(ii) Vc/F及びQ/F、並びに(iii) CL_{ind ss}/Fに対する共変量として、それぞれ(i) 体重及び性別、(ii) 体重、並びに(iii) TRAとの併用及び剤形が、TRAでは、(iv) CL/F、(v) Vc/F、Vp/F及びQ/F、(vi) 相対的BA、並びに(vii) k_aに対する共変量として、それぞれ(iv) 体重及び性別、(v) 体重、(vi) DABとの併用及び剤形、並びに(vii) 剤形が組み込まれた。

申請者は、上記の結果について以下のように説明している。

- DABのCL/F、Vc/F及びQ/F、並びにTRAのCL/F、Vc/F、Vp/F及びQ/Fに対する有意な共変量として体重が選択されたこと等から、小児患者に対するDAB及びTRAの用量を体重のみに基づいて設定することが適切と考える。

³⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（平均値（最小値，最大値））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。
DABについて、体重：42.94 (7.8, 155.6) kg、年齢：9.81 (1, 17) 歳、性別：男性122例、女性121例、TRAとの併用の有無：あり158例、なし85例、剤形：カプセル剤149例、懸濁剤51例、分散錠43例、TRAについて、体重：39.03 (6.08, 155.6) kg、性別：男性119例、女性125例、DABとの併用の有無：あり158例、なし86例、剤形：錠剤128例、ドライシロップ剤116例

- TRA の相対的 BA 及び k_a に対する有意な共変量として剤形が選択されたものの、G2201 試験において製剤間で同程度の曝露量を示したことから（6.2.1.1 参照）、臨床的に重要な共変量ではないと考える。
- DAB 及び TRA の CL/F に対する有意な共変量として性別が選択され、DAB 及び TRA のクリアランスの推定値は、小児の男性患者と比較して女性患者で、それぞれ約 7 及び 14% 低かったものの、性別の影響は軽微であったことから、臨床的には重要ではないと考える。

6.2.3 小児患者における PK の国内外差

申請者は、小児患者における PK の国内外差について、以下のように説明している。

G2201 試験での日本人患者と外国人患者における G2201 試験の第 15 日目における定常状態の曝露量は表 5 のとおりであり、G2201 試験に組み入れられた日本人の患者数は限られているものの、日本人小児患者と外国人小児患者の間で概ね類似していた。また、成人患者において、DAB 及び TRA の PK について明確な国内外差は認められなかったこと（「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）を踏まえると、小児においても DAB 及び TRA の PK プロファイルに明確な国内外差が認められる可能性は低いと考える。

表 5 日本人及び外国人における DAB 及び TRA の PK パラメータ

コホート	薬剤	対象集団	例数	AUC _{tau} (ng・h/mL)	C _{ave} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
LGG	DAB	日本人	3	4,250 (1,710, 10,000)	354 (143, 836)	1,380 (409, 3,290)	40.8 (19.7, 58.7)
		外国人	51	4,960 (1,190, 12,900) *1	414 (99.3, 1,070) *1	1,320 (208, 4,870)	46.3 (2.96, 387)
	TRA	日本人	3	315 (288, 372)	13.1 (12.0, 15.5)	24.2 (19.2, 27.5)	9.74 (8.66, 10.9)
		外国人	52	341 (209, 480) *2	14.2 (8.69, 20.0) *2	22.7 (8.27, 49.0)	9.82 (3.91, 18.8)
HGG	DAB	日本人	9	3,800 (2,040, 5,340)	316 (170, 445)	1,500 (382, 3,190)	14.4 (1.27, 62.0)
		外国人	25	4,500 (2,080, 15,200)	375 (173, 1,270)	1,530 (346, 4,630)	53.9 (7.12, 246)
	TRA	日本人	9	285 (214, 400) *3	11.9 (8.92, 16.6) *3	20.3 (9.80, 38.9)	6.32 (0.272, 12.7)
		外国人	27	314 (225, 475) *4	13.1 (9.39, 19.8) *4	21.7 (7.56, 37.8)	9.73 (5.97, 15.7)

幾何平均値（最小値, 最大値）、*1 : 44 例、*2 : 41 例、*3 : 8 例、*4 : 25 例

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、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

なお、DAB 及び TRA の用法・用量については、「7.R.5.1 DAB 及び TRA の用法・用量について」の項に記載する。

6.R.1 既承認製剤と小児用製剤の相対的 BA について

申請者は、DAB 及び TRA の既承認製剤と小児用製剤の相対的 BA について、以下のように説明している。

DAB 及び TRA の既承認製剤と小児用製剤の相対的 BA について、既承認製剤投与時に対する小児用製剤⁴⁾ 投与時における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、DAB で 0.515 [0.443, 0.599] 及び 0.800 [0.734, 0.871]、TRA で 1.71 [1.23, 2.37] 及び 1.12 [1.00, 1.24] であり、DAB 及び TRA のいずれにおいても生物学的同等性は示されていない (6.1 参照)。しかしながら、下記の点を考慮すると、DAB 及び TRA の既承認製剤と小児用製剤の曝露量の差は、DAB 及び TRA の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

- 成人患者における曝露-反応解析において、DAB 及び TRA の AUC から算出される C_{ave} が奏効率及び一部の有害事象の発現と関連するパラメータであることが示唆されているものの (「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」等参照)、相対的 BA 試験における既承認製剤と小児用製剤の AUC_{inf} の差異 (DAB : 20%、TRA : 12%) については、以下の理由から臨床的な意義はないと考えること
- DAB : G2201 試験における DAB の小児用製剤投与時の AUC_{inf} の患者間変動 (34.8%) の範囲内であったこと
- TRA : 差異が軽微であったこと
- 以下の検討において、DAB については小児用製剤と既承認製剤の曝露量は同程度と推定され、TRA については小児用製剤で曝露量が高くなる傾向が認められたものの G2201 試験における既承認製剤及び小児用製剤投与時の用量補正した定常状態の AUC_{tau} 及び C_{max} は類似していたこと (表 4 参照)
 - PPK モデル (6.2.2 参照) を用いて、小児患者を対象とした臨床試験 (A2102 試験、X2101 試験及び G2201 試験) における共変量を復元抽出かつ無作為抽出することにより曝露量のシミュレーション⁵⁾ を行った結果、既承認製剤投与時に対する小児用製剤投与時の AUC_{tau} 及び C_{max} の比の推定値の中央値 (5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値) は、DAB で 1.024 (0.979, 1.069) 及び 1.047 (0.955, 1.139)、TRA で 1.273 (1.234, 1.315) 及び 1.352 (1.285, 1.414) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G2201 試験の PK の結果等からは、DAB 及び TRA の既承認製剤と小児用製剤について、著しい曝露量の差異は認められていないと考える。しかしながら、両製剤間で生物学的同等性は示されていないことから、製剤間の有効性及び安全性の差異については、臨床試験における有効性及び安全性に関する成績も踏まえて評価する必要があると考える。したがって、生物学的同等性が示されていない製剤の使用にあたって必要な注意喚起については、「7.R.5.1 DAB 及び TRA の用法・用量について」の項で引き続き議論する。

7. 臨床的有效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及び参考資料として、表 6 に示す試験が提出された。

⁴⁾ DAB は市販予定製剤、TRA は臨床試験用製剤を用いて検討された。

⁵⁾ 200 例の仮想患者について、1,000 回のシミュレーションが実施された。

表 6 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*	主な 評価項目
評価	国際 共同	G2201	II	BRAF V600 変異を有する①LGG 又は②治療歴のある HGG 患者 (1 歳以上 18 歳未満)	151 ①110 i) 73 ii) 37 ②41	① LGG コホート i) DAB/TRA 群 : 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 ii) CBDCA/VCR 群 : CBDCA は、6 週間を 1 サイクルとして、175 mg/m ² を第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与、VCR は、最初の 10 週間 1.5 mg/m ² を QW で静脈内投与し、2 週間休薬した後、6 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 1.5 mg/m ² を静脈内投与 ② HGG コホート 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 PK
参考	海外	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経口投与	PK
		115892	I	進行固形癌患者 (18 歳以上)	16	TRA の錠剤又はドライシロップ剤 2 mg をクロスオーバーで単回経口投与	PK
		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

* : 用いられた製剤については、表 2 参照

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

なお、G2101 試験、115892 試験、A2102 試験及び X2101 試験については、DAB 及び TRA の既承認製剤の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係る効能・効果の追加に関する一変申請時に評価済みであることから、当該試験成績の記載は省略する（「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 タフィニラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）。

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 : G2201 試験＜2017 年 12 月～2023 年 4 月＞）

BRAF V600 変異を有する⁶⁾ 神経膠腫患者（1 歳以上 18 歳未満）を対象とした、以下の二つのコホートからなる試験が、本邦を含む 20 カ国・地域、58 施設で実施された。

⁶⁾ 腫瘍組織検体を用いて、中央検査又は治験実施施設において BRAF V600 変異が確認された患者が対象とされた。

- LGG コホート：

初回化学療法に適応となる⁷⁾ LGG⁸⁾ 患者（目標症例数：102 例⁹⁾（DAB/TRA 群 68 例及び CBDCA/VCR 群 34 例）を対象に、DAB/TRA 投与と CBDCA/VCR 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験

- HGG コホート：

初回治療¹⁰⁾後に増悪した HGG¹¹⁾ 患者（目標症例数：約 40 例¹²⁾）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

用法・用量は、以下のように設定された。

- LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホート：

DAB 2.625 mg/kg（12 歳未満）又は 2.25 mg/kg（12 歳以上）を BID、TRA 0.032 mg/kg（6 歳未満）又は 0.025 mg/kg（6 歳以上）を QD 経口投与し、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。ただし、DAB 及び TRA の 1 回用量は、それぞれ 150 及び 2 mg を超えない。

- LGG コホートの CBDCA/VCR 群：

CBDCA は、6 週間を 1 サイクルとして 175 mg/m² を第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与、VCR は、最初の 10 週間 1.5 mg/m²（体重 12 kg 未満の場合 0.05 mg/kg）を QW で静脈内投与し、2 週間休薬した後、6 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に 1.5 mg/m²（体重 12 kg 未満の場合 0.05 mg/kg）を QW で静脈内投与する。ただし、VCR の 1 回用量は、2.0 mg を超えない。疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続し、疾患進行が確認された場合は DAB/TRA 投与への切替えを可能とする。

本試験の LGG コホート及び HGG コホートにおいては、以下の時点で各解析を実施することとされ、本申請では、2021 年 8 月 23 日及び 2023 年 4 月 28 日をそれぞれデータカットオフとする主要解析及び最終解析の成績が提示されている。

- 主要解析：すべての患者が治療中止又は 32 週以上の治療を受けた時点
- 最終解析：すべての患者が治療開始から 2 年以上経過した時点

なお、HGG コホートでは、最初に登録された 16 例の患者が治療中止又は 20 週以上の治療を受けた時点で無益性に係る中間解析を実施することとされ、中間解析の結果、当該 16 例の奏効率（37.5%）が無益性の基準とされた 25%を上回ったこと等から試験は継続された。

LGG コホートに登録された 110 例全例（DAB/TRA 群 73 例、CBDCA/VCR 群 37 例）が、有効性の解

⁷⁾ 切除後に進行した又は切除の適応のない患者であり、疾患進行に伴う神経学的障害のために化学療法を開始することが適切と判断された患者

⁸⁾ WHO 分類（改訂 2016 年）に基づいて Grade I 又は II の神経膠腫と診断された患者

⁹⁾ DAB/TRA 群における奏効率を 50%、CBDCA/VCR 群における奏効率を 20%と仮定し、DAB/TRA 群及び CBDCA/VCR 群への割付比を 2：1、有意水準片側 0.025、検出力 80%として目標症例数が算出された。なお、DAB/TRA 群及び CBDCA/VCR 群の奏効率に関する仮定は、それぞれ G2201 試験開始時点で参照可能であった A2102 試験の LGG コホートの DAB 群の奏効率 41.7%（「令和 5 年 10 月 12 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）、及び BRAF V600E 変異陽性の小児の LGG 患者における化学療法の奏効率 23%（J Clin Oncol 2017; 35: 2934-41）に基づき設定された。

¹⁰⁾ 外科的切除と放射線療法又は化学療法による補助療法等

¹¹⁾ WHO 分類（改訂 2016 年）に基づいて Grade III 又は IV の神経膠腫と診断された患者

¹²⁾ 仮説検定の考え方に基づいて設定されていない。

析対象とされた（うち、日本人患者は DAB/TRA 群 4 例、CBDCA/VCR 群 2 例）。このうち治験薬が投与されなかった CBDCA/VCR 群の 4 例を除く 106 例（DAB/TRA 群 73 例、CBDCA/VCR 群 33 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は DAB/TRA 群 4 例、CBDCA/VCR 群 2 例）。

HGG コホートに登録された 41 例全例が治験薬の投与を受け、有効性及び安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 11 例）。

有効性について、HGG コホートの主要評価項目は、試験開始時点では、治験担当医師判定による奏効率¹³⁾とされていたものの、バイアスを低減することを目的に中央判定による奏効率に変更された（2020 年 10 月 1 日付け治験実施計画書第 3 版）。LGG コホート及び HGG コホートにおける主要評価項目とされた RANO 基準¹⁴⁾に基づく中央判定による奏効率は、それぞれ表 7 及び表 8 のとおりであった。LGG コホートにおいて、CBDCA/VCR 群と比較して DAB/TRA 群の奏効率は統計学的に有意に高かった。

表 7 LGG コホートの最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性の解析対象、2021 年 8 月 23 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	DAB/TRA 群 73 例	CBDCA/VCR 群 37 例
CR	2 (2.7)	1 (2.7)
PR	32 (43.8)	3 (8.1)
SD ^{*1}	30 (41.1)	15 (40.5)
PD	8 (11.0)	12 (32.4)
不明	1 (1.4)	6 (16.2)
奏効 (CR+PR)	34	4
(奏効率 [95%CI] ^{*2} (%))	(46.6 [34.8, 58.6])	(10.8 [3.0, 25.4])
オッズ比 [95%CI] ^{*3}	7.19 [2.3, 22.4]	
p 値 ^{*4}	<0.001	

*1: MR の基準を満たす場合は SD として集計された、*2: Clopper-Pearson 法、*3: 投与群のみを共変量としたロジスティック回帰モデル、*4: Mantel-Haenszel カイ二乗検定、有意水準片側 0.025

表 8 HGG コホートの最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性の解析対象、2021 年 8 月 23 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	41 例
CR	12 (29.3)
PR	11 (26.8)
SD	5 (12.2)
PD	10 (24.4)
不明	3 (7.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] [*] (%))	23 (56.1 [39.7, 71.5])

*: Clopper-Pearson 法

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、LGG コホートの①DAB/TRA 群、②CBDCA/VCR 群では認められず、③DAB/TRA への切替え集団¹⁵⁾で 1/12 例 (8.3%)、④HGG コホートで 6/41 例 (14.6%) に認められた（うち、日本人患者における死亡は HGG コホートで 2 例）。疾患

¹³⁾ HGG コホートにおける治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) の結果は、58.5 [42.1, 73.7] であった。

¹⁴⁾ LGG コホート及び HGG コホートにおいて、それぞれ RANO-LGG 基準 (J Clin Oncol 2017; 35: 2439-49 等) 及び RANO-HGG 基準 (J Clin Oncol 2010; 28: 1963-72) が用いられた。

¹⁵⁾ CBDCA/VCR 群のうち DAB/TRA 投与に切り替えた患者について、切替え後に認められた死亡が集計された。

進行による死亡（③1例、④4例）を除く死因は、④で脳脊髄炎¹⁶⁾ 及び頭蓋内圧上昇¹⁷⁾ 各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（うち、日本人患者における疾患進行による死亡（1例）を除く死因は脳脊髄炎であった）。

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、*BRAF* 遺伝子変異を有する LGG に対する DAB/TRA 投与の有効性及び安全性については、G2201 試験の LGG コホートの結果を中心に評価する方針とし、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、G2201 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）に対する DAB 及び TRA の小児用製剤の有効性及び安全性については、標準的な治療が困難な固形腫瘍である初回治療後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する HGG 患者を対象とした G2201 試験の HGG コホートの結果に加えて、PK、既承認製剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績等も踏まえて検討する方針とした。

また、申請者は、G2201試験で使用された既承認製剤及び小児用製剤の生物学的同等性は示されていないことを踏まえ（6.R.1参照）、G2201試験において生物学的同等性が示されていない複数の剤形を使用したことが、DAB/TRA投与の有効性評価に影響を及ぼした可能性について、以下のように説明している。

G2201 試験における製剤別の奏効率及び有害事象の発現状況について検討した結果は、表 9、表 10 及び表 11 のとおりであった。なお、いずれも既承認製剤が投与された集団及びいずれも小児用製剤が投与された集団の間で発現割合に 2%以上の差異が認められた死亡に至った有害事象は認められなかった。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が認められ、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったことから、G2201 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。

¹⁶⁾ 1歳（男児）、DAB/TRA 投与開始後 10 日目に脳脊髄炎と診断され、12 日目に死亡した。なお、水頭症に対する脳脊髄液ドレナージを実施中であった。

¹⁷⁾ 1歳（男児）、DAB/TRA 投与開始後 318 日目に頭蓋内圧上昇（Grade 2）が認められた。その後頭部 CT において病巣の増大が認められ、第 322 日目に疾患進行により治験薬の投与中止、第 342 日目に頭蓋内圧上昇により死亡した。

表 9 製剤別の奏効率 (G2201 試験、中央判定、2021 年 8 月 23 日データカットオフ)

コホート	製剤	例数	奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] * (%))
LGG	DAB 及び TRA : 既承認製剤	30	11 (36.7 [19.9, 56.1])
	DAB : 既承認製剤、TRA : 小児用製剤	9	4 (44.4 [13.7, 78.8])
	DAB : 小児用製剤、TRA : 既承認製剤	1	1 (100 [2.5, 100])
	DAB 及び TRA : 小児用製剤	33	18 (54.5 [36.4, 71.9])
HGG	DAB 及び TRA : 既承認製剤	29	16 (55.2 [35.7, 73.6])
	DAB : 既承認製剤、TRA : 小児用製剤	4	2 (50.0 [6.8, 93.2])
	DAB : 小児用製剤、TRA : 既承認製剤	0	—
	DAB 及び TRA : 小児用製剤	8	5 (62.5 [24.5, 91.5])

* : Clopper-Pearson 法、— : 該当なし

表 10 製剤別の安全性の概要 (G2201 試験*1、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	DAB 及び TRA : 既承認製剤	DAB : 既承認製剤 TRA : 小児用製剤	DAB : 小児用製剤 TRA : 既承認製剤	DAB 及び TRA : 小児用製剤
	59 例	13 例	1 例	41 例
全有害事象	59 (100)	13 (100)	1 (100)	41 (100)
Grade 3 以上の有害事象	38 (64.4)	5 (38.5)	0	26 (63.4)
死亡に至った有害事象	2 (3.4)	1 (7.7)	0	0
重篤な有害事象	32 (54.2)	7 (53.8)	1 (100)	22 (53.7)
投与中止に至った有害事象*2	4 (6.8)	0	0	2 (4.9)
休薬に至った有害事象*2	46 (78.0)	8 (61.5)	1 (100)	33 (80.5)
減量に至った有害事象*2	10 (16.9)	1 (7.7)	0	6 (14.6)

*1 : LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートの併合、*2 : いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

表 11 DAB 及び TRA の既承認製剤と小児用製剤が投与された集団の間で
発現割合に一定の差異が認められた有害事象 (G2201 試験、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	DAB 及び TRA : 既承認製剤	DAB 及び TRA : 小児用製剤
	59 例	41 例
全 Grade の有害事象*1		
COVID-19	14 (23.7)	16 (39.0)
鼻出血	7 (11.9)	11 (26.8)
頭痛	35 (59.3)	18 (43.9)
ざ瘡	11 (18.6)	3 (7.3)
末梢性浮腫	6 (10.2)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
水頭症	1 (1.7)	3 (7.3)
AST 増加	3 (5.1)	0
重篤な有害事象		
水頭症	1 (1.7)	3 (7.3)
嘔吐	0	3 (7.3)
無呼吸	1 (1.7)	2 (4.9)
扁桃炎	1 (1.7)	2 (4.9)
処置合併症	0	2 (4.9)
発熱	10 (16.9)	2 (4.9)
頭痛	4 (6.8)	0
頭蓋内圧上昇	2 (3.4)	0

*1 : 発現割合に 10%以上の差異が認められた事象、*2 : 発現割合に 5%以上の差異が認められた事象

機構は、申請者の説明を了承し、G2201 試験の LGG コホート及び HGG コホートについて、DAB 及び TRA の既承認製剤及び小児用製剤を投与された患者を纏めて評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BRAF V600E 変異を有する小児の LGG 患者に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと判断した。また、標準的な治療が困難な BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者に対して、DAB 及び TRA の小児用製剤投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 BRAF 遺伝子変異を有する小児の LGG に対する DAB/TRA 投与の有効性について

7.R.2.1.1 対照群について

申請者は、G2201 試験の LGG コホートにおける対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

G2201 試験が計画された当時、海外において小児の LGG 患者に対する化学療法として CBDCA/VCR 投与が推奨されていたこと（J Clin Oncol 2012; 30: 2641-7、Eur J Cancer 2017; 81: 206-25）、本邦において、CBDCA/VCR 投与は LGG に対して承認されていないものの、小児の LGG 患者に対する治療選択肢として標準的に使用されていたこと（脳神経外科速報 2016; 62: 1177-85、J Neurosurg 1997; 86: 747-54）から、当該試験の LGG コホートの対照群として CBDCA/VCR 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

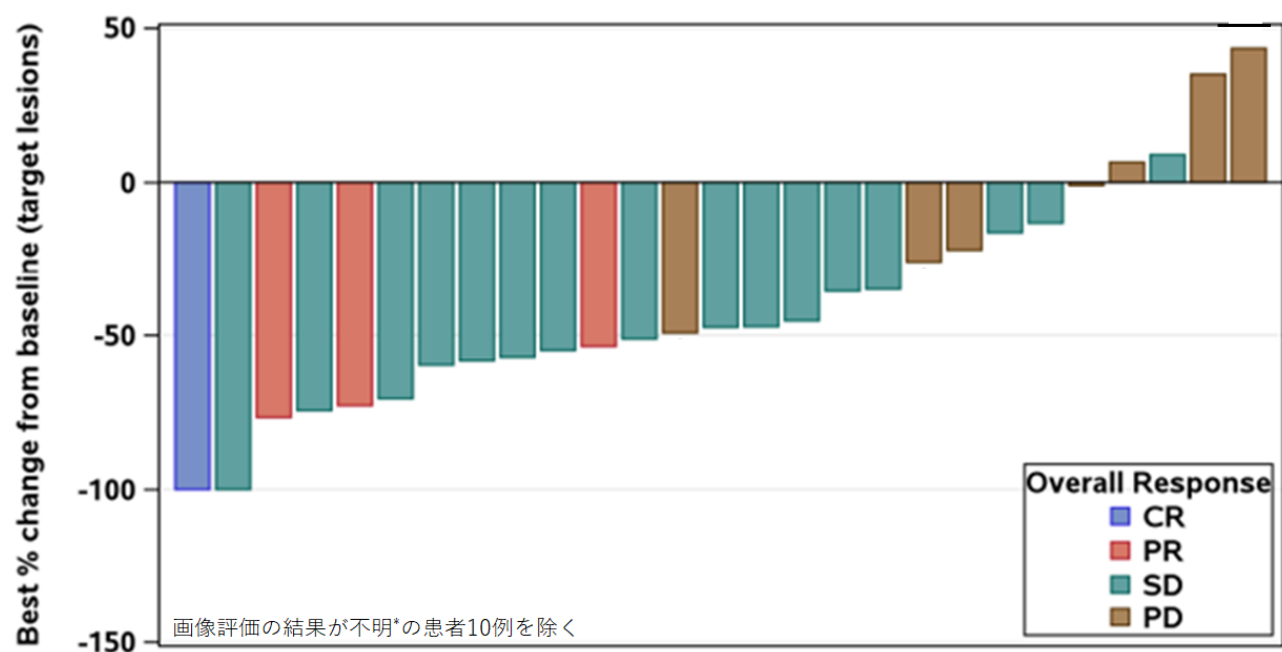
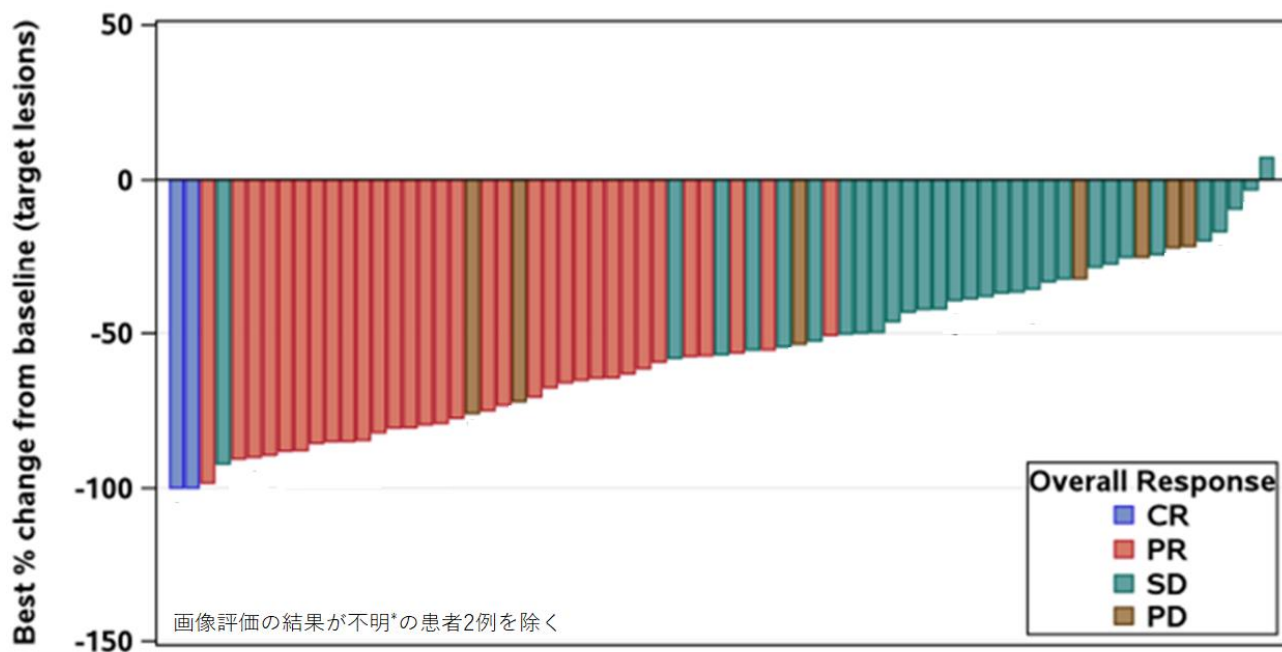
7.R.2.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、G2201 試験の LGG コホートの対象患者に対する DAB/TRA 投与の有効性について、以下のように説明している。

LGG 患者において、奏効が得られることは、腫瘍による圧排及び浸潤を介した神経症状の改善が期待できると考えること等から、G2201 試験の LGG コホートにおける主要評価項目として奏効率を設定した。また、奏効の基準については、LGG は造影剤による造影効果が乏しいことから、MRI の T2 強調 FLAIR 画像に基づく画像所見を中心に評価する RANO-LGG 基準（Lancet Oncol 2011; 12: 583-93）を用いることとした。

G2201 試験の結果、LGG コホートにおいて主要評価項目とされた RANO-LGG 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、DAB/TRA 群で 46.6 [34.8, 58.6] であり、CBDCA/VCR 群と比較して統計学的に有意に高かった（表 7 参照）。

なお、RANO-LGG 基準に基づく中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 1 のとおりであった。また、中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月)（範囲）は、DAB/TRA 群 20.3 [12.0, 推定不可]、CBDCA/VCR 群 推定不可 [6.6, 推定不可] であった。



* : ベースライン時点又はベースライン以降のいずれの時点にも有効な腫瘍評価の画像データが得られていない

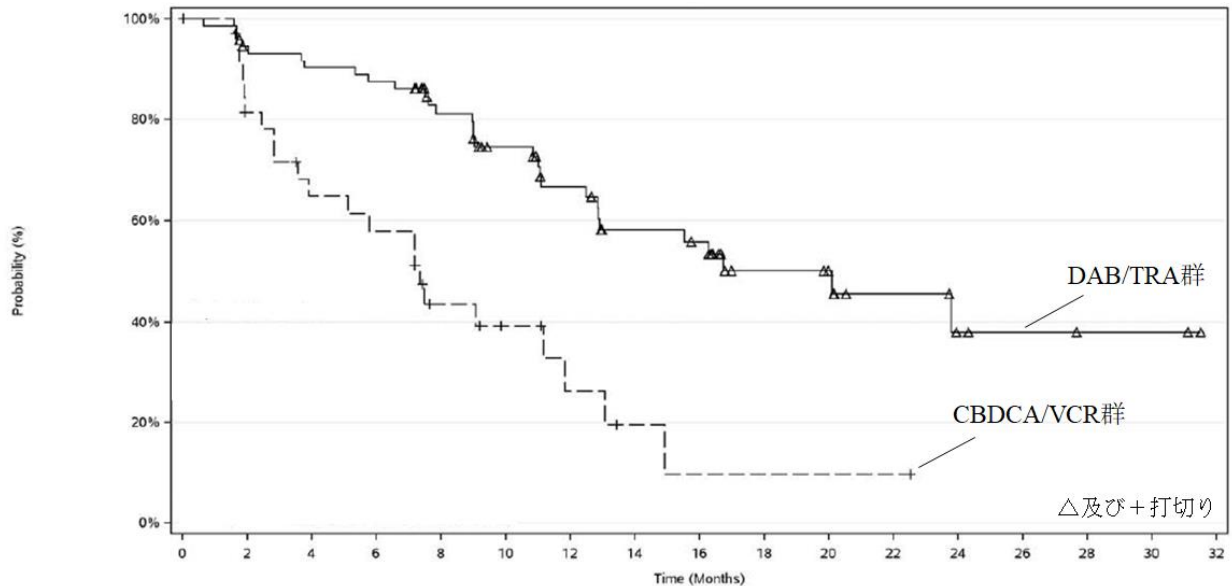
図1 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
 (G2201 試験、LGG コホート、有効性の解析対象、中央判定、2021 年 8 月 23 日データカットオフ、
 上図 : DAB/TRA 群、下図 : CBDCA/VCR 群)

また、G2201 試験の LGG コホートにおける主要解析時点の中央判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 2 のとおりであった。

(G2201 試験、LGG コホート、有効性の解析対象、中央判定、2021 年 8 月 23 日データカットオフ)

	DAB/TRA 群	CBDCA/VCR 群
例数	73	37
イベント数 (%)	30 (41.1)	22 (59.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.1 [12.8, NE]	7.4 [3.6, 11.8]
ハザード比 [95%CI] *	0.31 [0.17, 0.55]	

* : Cox 比例ハザードモデルにより算出

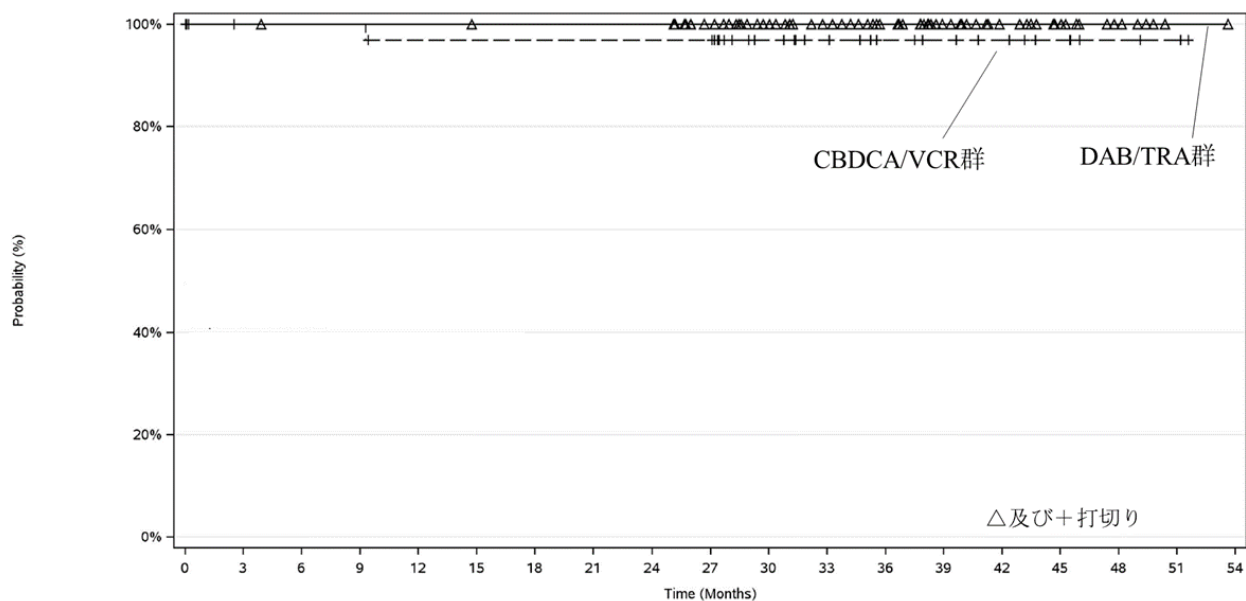


At risk数

DAB/TRA群	73	67	64	62	49	40	33	25	23	13	11	7	4	3	2	2	0
CBDCA/VCR群	37	25	19	17	10	7	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0

図2 PFSのKaplan-Meier曲線
(G2201試験、LGGコホート、有効性の解析対象、中央判定、2021年8月23日データカットオフ)

なお、G2201 試験の LGG コホートにおける最終解析時点の OS の中央値 [95%CI] (カ月) は、DAB/TRA 群及び CBDCA/VCR 群いずれも未達であり、OS の Kaplan-Meier 曲線は、図 3 のとおりであった。



At risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
DAB/TRA群	73	73	72	72	72	71	71	71	71	64	54	46	38	27	19	13	7	1	0
CBDCA/VCR群	37	32	32	32	30	30	30	30	30	30	21	17	13	11	9	6	3	2	0

図3 OSのKaplan-Meier曲線
(G2201試験、LGGコホート、有効性の解析対象、2023年4月28日データカットオフ)

日本人患者に対するDAB/TRA投与の有効性について、G2201試験のLGGコホートに登録された日本人患者のRANO-LGG基準に基づく中央判定による最良総合効果の結果は、DAB/TRA群4例において、SD 3例、PD 1例、CBDCA/VCR群2例において、CR及びPD各1例であり、DAB/TRA群の日本人患者において奏効は認められなかったものの、中央判定に基づく腫瘍径（標的病変）の最良変化率において、4例全例でベースラインからの腫瘍縮小が認められた（図4）。

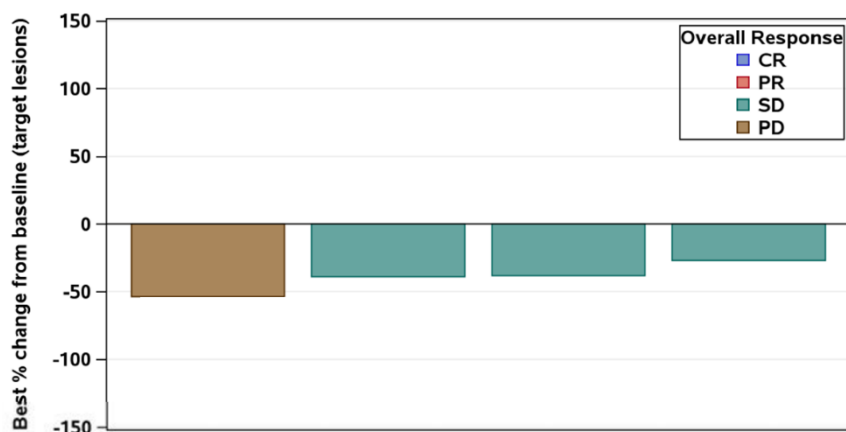


図4 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
(G2201試験、LGGコホート、有効性の解析対象（日本人）、中央判定、2021年8月23日データカットオフ)

なお、G2201試験では、BRAF V600変異を有する患者の組入れが許容されていたものの、BRAF V600E以外のBRAF V600変異を有することが確認された患者は組み入れられなかった。

以上より、日本人患者を含め BRAF V600E 変異を有する小児の LGG に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと考える。

機構は、G2201 試験における病理組織型別の 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。

G2201 試験における病理組織型別の奏効率の結果は、表 13 のとおりであった。病理組織型ごとの患者数は限られていることから考察に限界はあるものの、ほとんどの病理組織型において CBDCA/VCR 群と比較して DAB/TRA 群の奏効率が高い傾向が認められたことを踏まえると、LGG の病理組織型にかかわらず、DAB/TRA 投与の有効性は期待できると考える。

表 13 主な病理組織型別の最良総合効果及び奏効率
(G2201 試験、LGG コホート、2021 年 8 月 23 日データカットオフ)

病理組織型	治療群	例数	奏効 (CR+PR) 率 (%)
毛様細胞性星細胞腫	DAB/TRA 群	22	9 (40.9)
	CBDCA/VCR 群	12	1 (8.3)
神経節膠腫	DAB/TRA 群	21	8 (38.1)
	CBDCA/VCR 群	9	0
LGG NOS	DAB/TRA 群	14	12 (85.7)
	CBDCA/VCR 群	6	1 (16.7)
多形黄色星細胞腫	DAB/TRA 群	6	2 (33.3)
	CBDCA/VCR 群	4	0
その他	DAB/TRA 群*1	10	3 (30.0)
	CBDCA/VCR 群*2	6	2 (33.3)

*1：線維形成性乳児星細胞腫、グリア神経細胞腫瘍 NOS 及びびまん性神経膠腫 NOS 各 2 例、星細胞腫、びまん性星細胞腫及び線維形成性乳児神経節膠腫各 1 例、並びに不明 1 例、*2：星細胞腫、線維形成性乳児星細胞腫、線維形成性星細胞腫 NOS、びまん性星細胞腫、グリア神経細胞腫瘍 NOS 及び未分化神経外胚葉性腫瘍各 1 例

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

奏効率の結果を基に、小児の LGG 患者に対する DAB/TRA 投与の有効性を評価することには限界があるものの、上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、日本人患者を含め、BRAF V600E 変異を有する小児の LGG 患者に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 腫瘍の増大を制御し、腫瘍による症状の増悪を抑制することは、LGG に対する治療の目的の一つであり、G2201 試験の LGG コホートの DAB/TRA 群において認められた PFS の延長効果には、臨床的意義があると考えること
- G2201 試験の LGG コホートに登録された日本人患者数は限られていることから、当該コホートの結果のみに基づいて日本人患者に対する有効性を検討することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても DAB/TRA 投与の有効性は期待できると考えること
 - DAB/TRA 投与時における DAB 及び TRA の PK (6.2.3、「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)、並びに小児の LGG の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと
 - DAB 及び TRA の既承認の効能・効果において、DAB 又は TRA の有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「令和 5 年 10 月 12 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」、「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」等参照)

7.R.2.2 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) に対する DAB 及び TRA の小児用製剤の有効性について

申請者は、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) に対する DAB 及び TRA の小児用製剤の有効性について、以下のように説明している。

G2201 試験の HGG コホートの対象患者である、外科的切除と放射線療法又は化学療法による補助療法等の初回治療後に増悪した HGG 患者に対して標準的な治療は確立されていない (J Radiat Oncol; 7: 7-15 等)。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) に対する DAB 及び TRA の小児用製剤の有効性については、下記の①小児用製剤が用いられた G2201 試験の HGG コホートの成績に加え、②既承認製剤の臨床試験成績、小児用製剤及び既承認製剤の PK 等に基づき説明できると考えた。

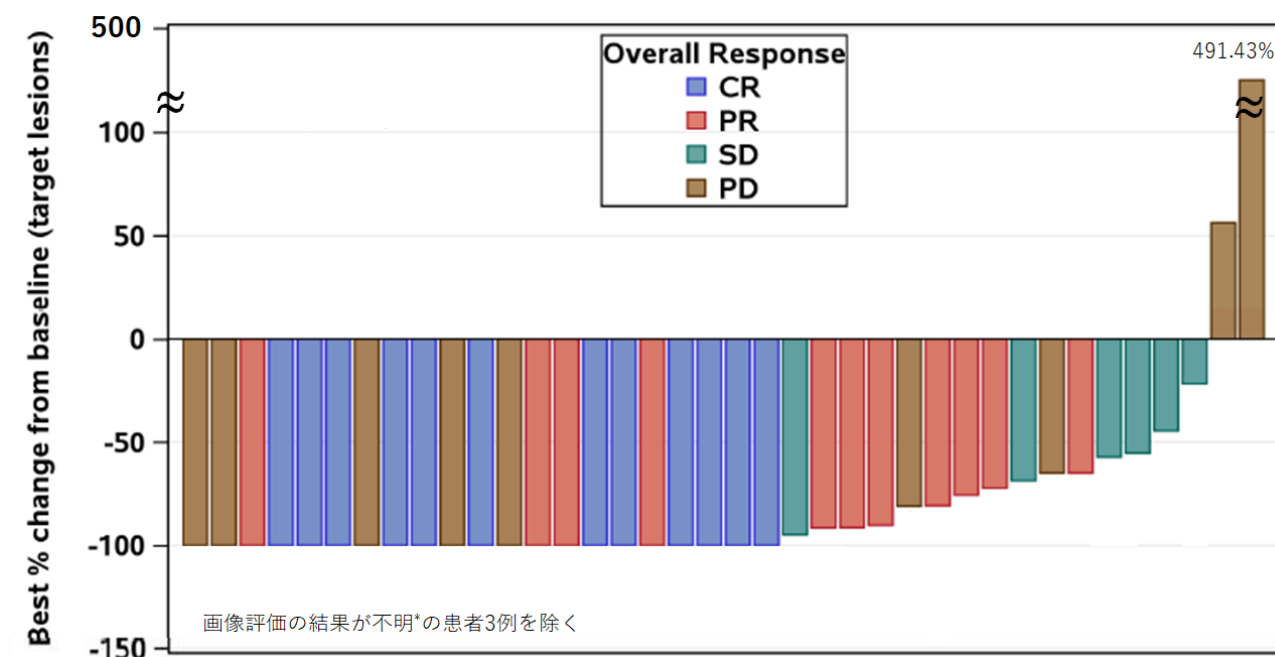
① G2201 試験の HGG コホートの成績について：

HGG 患者において、奏効が得られることは腫瘍の浸潤等による神経症状の改善が期待できると考えること等から、G2201 試験の HGG コホートにおける主要評価項目として、RANO-HGG 基準 (J Clin Oncol 2010; 28: 1963-72) に基づく奏効率を設定した。

その結果、G2201 試験の HGG コホートにおける奏効率 [95%CI] (%) は、56.1 [39.7, 71.5] であり、以下の点等を考慮すると、当該結果には臨床的意義があると考ええる。

- 進行・再発の小児の HGG 患者を対象としたテモゾロミドの奏効率が 12%であったこと (J Clin Oncol 2002; 20: 4684-91)
- G2201 試験の HGG コホートの対象患者において標準的な治療は確立していないこと

なお、RANO-HGG 基準に基づく中央判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は図 5 のとおりであった。また、中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、22.2 [7.6, 推定不可] であった。



* : ベースライン時点又はベースライン以降のいずれの時点にも有効な腫瘍評価の画像データが得られていない

図5 腫瘍径（標的病変）の最良変化率

（G2201 試験、HGG コホート、有効性の解析対象、中央判定、2021 年 8 月 23 日データカットオフ）

G2201 試験の HGG コホートに登録された日本人患者の中央判定における最良総合効果の結果は、DAB/TRA 投与 11 例において、CR 1 例、PR 3 例、SD 1 例、PD 4 例、不明 2 例であった。

なお、G2201 試験では、BRAF V600 変異を有する患者の組入れが許容されていたものの、BRAF V600E 以外の BRAF V600 変異を有することが確認された患者は組み入れられなかった。

したがって、標準的な治療が困難な BRAF V600E 変異を有する HGG 患者に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと考える。

② 既承認製剤の臨床試験成績、小児用製剤及び既承認製剤の PK 等について：

上記①の臨床試験成績に加え、以下の点等を踏まえると、DAB 及び TRA の小児用製剤について、既承認製剤と同様に、標準的な治療が困難な BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者に対する投与の有効性が期待できると考える。

- 既承認製剤と小児用製剤の生物学的同等性は示されていないものの、G2201 試験において小児用製剤が投与された患者における DAB 及び TRA の曝露量は、既承認製剤が投与された患者における DAB 及び TRA の曝露量と類似しており（6.R.1 参照）、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が認められたこと（7.R.1 参照）
- 既承認製剤は、BRAF V600E 変異を有する成人及び小児の固形腫瘍の種々のがん種（神経膠腫以外を含む）に対して有効性が期待できる臨床試験成績が得られていること（「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 タフィナーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）

- 神経膠腫以外の BRAF V600 変異を有する進行・再発の固形腫瘍の小児患者として、X2101 試験では、LCH 患者 8 例及び若年性黄色肉芽腫患者 1 例に G2201 試験と同一の用法・用量で DAB 及び TRA の小児用製剤が投与された患者の第 15 日目における PK パラメータ（表 14）は、G2201 試験における PK パラメータ（6.2.1.1 参照）と概ね類似していたこと

表 14 神経膠腫以外的小児患者における小児用製剤投与時の DAB 及び TRA の PK パラメータ（X2101 試験）

薬剤	例数	AUC _{tau} (ng・h/mL)	C _{ave} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
DAB	8	4,471.2 (3,143.5, 6,106.0)	372.6 (262.0, 508.8)	1,946.9 (1,450.0, 3,200.0)	5.51 (1.2, 112.3)
TRA	6	187.6 (156.1, 252.7)	7.82 (6.5, 10.5)	18.2 (8.9, 32.4)	3.09 (1.6, 6.0)

幾何平均値（最小値，最大値）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①及び②の申請者の説明について、一定の理解は可能である。したがって、標準的な治療が困難な BRAF V600E 変異を有する HGG 患者に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されており、DAB 及び TRA の小児用製剤について、標準的な治療が困難な BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者に対する投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、BRAF V600E 変異を有する小児の LGG 患者及び標準的治療が困難な 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 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（「令和 5 年 10 月 12 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、間質性肺疾患、脳血管障害（脳出血、脳血管発作等）、腎機能障害（「令和 5 年 10 月 12 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と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、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、G2201 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。

G2201 試験における安全性の概要は表 15 のとおりであった。なお、LGG コホートの CBDCA/VCR 群のうち DAB/TRA 投与に切り替えられた患者については、切替え後に認められた有害事象を「DAB/TRA への切替え集団」として集計した。

表 15 安全性の概要 (G2201 試験、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	LGG コホート			HGG コホート
	DAB/TRA 群	CBDCA/VCR 群	DAB/TRA への切替え集団	DAB/TRA 投与
	73 例	33 例	12 例	41 例
全有害事象	73 (100)	33 (100)	11 (91.7)	41 (100)
Grade 3 以上の有害事象	39 (53.4)	31 (93.9)	6 (50.0)	30 (73.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	3 (7.3)
重篤な有害事象	34 (46.6)	14 (42.4)	4 (33.3)	28 (68.3)
投与中止に至った有害事象*	4 (5.5)	8 (24.2)	0	2 (4.9)
休薬に至った有害事象*	60 (82.2)	22 (66.7)	9 (75.0)	28 (68.3)
減量に至った有害事象*	11 (15.1)	17 (51.5)	1 (8.3)	6 (14.6)

*: いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った事象

G2201 試験の LGG コホートにおいて、CBDCA/VCR 群と比較して DAB/TRA 群で発現割合が高かった有害事象は、表 16 のとおりであった。なお、DAB/TRA 群で発現割合が 3%以上高かった減量に至った有害事象は認められなかった。

表 16 CBDCA/VCR 群と比較して DAB/TRA 群で発現割合が高かった有害事象
(G2201 試験、LGG コホート、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	DAB/TRA 群 73 例	CBDCA/VCR 群 33 例
全有害事象* ¹		
発熱	55 (75.3)	6 (18.2)
COVID-19	26 (35.6)	0
頭痛	40 (54.8)	9 (27.3)
皮膚乾燥	20 (27.4)	1 (3.0)
爪囲炎	17 (23.3)	0
鼻出血	17 (23.3)	1 (3.0)
下痢	27 (37.0)	6 (18.2)
湿疹	13 (17.8)	0
斑状丘疹状皮疹	13 (17.8)	0
紅斑	12 (16.4)	0
体重増加	12 (16.4)	0
上気道感染	16 (21.9)	2 (6.1)
ざ瘡	10 (13.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	10 (13.7)	0
皮膚乳頭腫	10 (13.7)	0
上腹部痛	13 (17.8)	2 (6.1)
発疹	14 (19.2)	3 (9.1)
Grade 3 以上の有害事象* ²		
発熱	10 (13.7)	1 (3.0)
体重増加	6 (8.2)	0
重篤な有害事象* ³		
扁桃炎	3 (4.1)	0
嘔吐	3 (4.1)	0
無呼吸	2 (2.7)	0
水頭症	2 (2.7)	0
処置合併症	2 (2.7)	0
痙攣発作	2 (2.7)	0
尿路感染	2 (2.7)	0

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	DAB/TRA 群 73 例	CBDC/VCR 群 33 例
投与中止に至った有害事象*3		
発熱	2 (2.7)	0
休薬に至った有害事象*2		
発熱	43 (58.9)	0
COVID-19	8 (11.0)	0
下痢	4 (5.5)	0
頭痛	4 (5.5)	0
悪寒	3 (4.1)	0
扁桃炎	3 (4.1)	0
嘔吐	7 (9.6)	2 (6.1)

*1: DAB/TRA で発現割合が 10%以上高かった事象、*2: DAB/TRA 群で発現割合が 3%以上高かった事象、*3: DAB/TRA 群で発現割合が 2%以上高かった事象

G2201 試験の HGG コホートにおける安全性の概要は表 17 のとおりであった。

表 17 安全性の概要 (G2201 試験、HGG コホート、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)
	41 例
全有害事象	
発熱	22 (53.7)
頭痛	19 (46.3)
皮膚乾燥	14 (34.1)
嘔吐	12 (29.3)
悪心	11 (26.8)
下痢	10 (24.4)
上気道感染	10 (24.4)
発疹	9 (22.0)
咳嗽	7 (17.1)
好中球減少症	7 (17.1)
便秘	6 (14.6)
疲労	6 (14.6)
COVID-19	6 (14.6)
体重増加	6 (14.6)
鼻出血	6 (14.6)
口腔咽頭痛	6 (14.6)
ざ瘡	6 (14.6)
斑状丘疹状皮疹	6 (14.6)
腹痛	5 (12.2)
白血球数減少	5 (12.2)
痙攣発作	5 (12.2)
蕁麻疹	5 (12.2)
湿疹	5 (12.2)
紅斑	5 (12.2)
Grade 3 以上の有害事象*1	
頭痛	4 (9.8)
痙攣発作	4 (9.8)
嘔吐	2 (4.9)
水頭症	2 (4.9)
頭蓋内圧上昇	2 (4.9)
好中球数減少	2 (4.9)
死亡に至った有害事象*2	
無呼吸	1 (2.4)
脳脊髄炎	1 (2.4)
頭蓋内圧上昇	1 (2.4)
重篤な有害事象	
発熱	3 (7.3)

PT	例数 (%)
(MedDRA ver.26.0)	41 例
頭痛	3 (7.3)
水頭症	2 (4.9)
頭蓋内圧上昇	2 (4.9)
痙攣発作	2 (4.9)
重篤な有害事象 (因果関係あり)	
発熱	2 (4.9)
投与中止に至った有害事象	
発疹	2 (4.9)
休薬に至った有害事象 ^{*3}	
発熱	16 (39.0)
頭痛	3 (7.3)

*1：2 例以上に認められた事象、*2：いずれも因果関係は否定された、*3：5%以上に認められた事象

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 投与の安全性について、以下のように説明している。

G2201 試験に登録された BRAF V600E 変異を有する神経膠腫患者 (LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートを併合した集団) と、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験 (標準的な治療選択肢のない悪性腫瘍患者等を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (ROAR 試験の進行・再発の固形腫瘍患者の集団)、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 (DRB436E2201 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 (DRB436F2301 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 18 のとおりであった。

表 18 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 (%)				
	神経膠腫の小児患者 ^{*1}	進行・再発の固形腫瘍患者 ^{*2}	根治切除不能な悪性黒色腫患者 ^{*2}	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ^{*2}	悪性黒色腫の術後患者 ^{*2}
	114 例	141 例	559 例	93 例	435 例
全有害事象	114 (100)	137 (97.2)	546 (97.7)	92 (98.9)	422 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	69 (60.5)	86 (61.0)	286 (51.2)	61 (65.6)	181 (41.6)
死亡に至った有害事象	3 (2.6)	6 (4.3)	8 (1.4)	6 (6.5)	1 (0.2)
重篤な有害事象	62 (54.4)	57 (40.4)	218 (39.0)	56 (60.2)	155 (35.6)
投与中止に至った有害事象 ^{*3}	6 (5.3)	14 (9.9)	68 (12.2)	19 (20.4)	114 (26.2)
休薬に至った有害事象 ^{*3}	88 (77.2)	70 (49.6)	310 (55.5)	50 (53.8)	255 (58.6)
減量に至った有害事象 ^{*3}	17 (14.9)	57 (40.4)	174 (31.1)	33 (35.5)	163 (37.5)

*1：LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートの併合、*2：成人患者が対象とされ、既承認の成人患者に係る用法・用量で投与された、*3：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った事象

既承認の効能・効果の対象患者のいずれと比較しても神経膠腫患者で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、COVID-19 (神経膠腫患者：32 例 (28.1%)、進行・再発の固形腫瘍患者：1 例 (0.7%)、根治切除不能な悪性黒色腫患者：0 例、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者：0 例、悪性黒色腫の術後患者：0 例、以下、同順) であった。同様に、発現割合が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、発熱 (59 例 (51.8%)、27 例 (19.1%)、159 例 (28.4%)、22 例 (23.7%)、180 例 (41.4%))、COVID-19 (10 例 (8.8%)、0 例、0 例、0 例、0 例) であった。同様に、発現割合が 2%以上高かった死

亡に至った有害事象、並びに発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

さらに、申請者は、G2201 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。

G2201 試験に登録された日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 日本人患者及び外国人患者における安全性の概要
(G2201 試験、LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートの併合、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人集団 15 例	外国人集団 99 例
全有害事象	15 (100)	99 (100)
Grade 3 以上の有害事象	9 (60.0)	60 (60.6)
死亡に至った有害事象	1 (6.7)	2 (2.0)
重篤な有害事象	7 (46.7)	55 (55.6)
投与中止に至った有害事象*	0	6 (6.1)
休薬に至った有害事象*	13 (86.7)	75 (75.8)
減量に至った有害事象*	4 (26.7)	13 (13.1)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 20 のとおりであった。なお、日本人患者で 2 例以上に認められ、発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 20 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(G2201 試験、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人集団 15 例	外国人集団 99 例
全 Grade の有害事象*		
COVID-19	6 (40.0)	26 (26.3)
湿疹	4 (26.7)	14 (14.1)
口内炎	3 (20.0)	6 (6.1)
節足動物咬傷	3 (20.0)	2 (2.0)
陥入爪	3 (20.0)	2 (2.0)
口角口唇炎	2 (13.3)	3 (3.0)
接触皮膚炎	2 (13.3)	3 (3.0)
不規則月経	2 (13.3)	3 (3.0)
節足動物刺傷	2 (13.3)	1 (1.0)
手皮膚炎	2 (13.3)	1 (1.0)
休薬に至った有害事象*		
COVID-19	5 (33.3)	5 (5.1)
発熱	10 (66.7)	49 (49.5)

*：日本人集団で発現割合が 10%以上高かった事象

機構は、本申請において、①26 kg 未満の小児に係る用法・用量が新たに申請されていること、②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）が認められたこと（「令和 5 年 10 月 12 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「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）を

踏まえ、①体重区分別及び年齢区分別の DAB/TRA 投与時の安全性、並びに②DAB/TRA 投与の成長発達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。

① 体重区分別及び年齢区分別の DAB/TRA 投与時の安全性：

G2201 試験における DAB/TRA 投与時の体重区分別の安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

表 21 体重区分別の安全性の概要
(G2201 試験・LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートの併合、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	26 kg 未満 30 例	26 kg 以上 84 例
全有害事象	30 (100)	84 (100)
Grade 3 以上の有害事象	17 (56.7)	52 (61.9)
死亡に至った有害事象	0	3 (3.6)
重篤な有害事象	17 (56.7)	45 (53.6)
投与中止に至った有害事象*	1 (3.3)	5 (6.0)
休薬に至った有害事象*	25 (83.3)	63 (75.0)
減量に至った有害事象*	4 (13.3)	13 (15.5)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った事象

体重 26 kg 以上の患者と比較して体重 26 kg 未満の患者において、発現割合が高かった有害事象は、表 22 のとおりであった。なお、2%以上発現割合が高かった死亡に至った有害事象、並びに 5%以上発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 22 体重 26 kg 以上の患者と比較して体重 26 kg 未満の患者で発現割合が高かった有害事象
(G2201 試験、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	体重 26 kg 未満 30 例	体重 26 kg 以上 84 例
全 Grade の有害事象*1		
COVID-19	12 (40.0)	20 (23.8)
上気道感染	10 (33.3)	16 (19.0)
嘔吐	13 (43.3)	26 (31.0)
貧血	7 (23.3)	11 (13.1)
咳嗽	7 (23.3)	11 (13.1)
節足動物咬傷	4 (13.3)	1 (1.2)
聴力低下	3 (10.0)	0
低アルブミン血症	3 (10.0)	0
重篤な有害事象*2		
扁桃炎	2 (6.7)	1 (1.2)
休薬に至った有害事象*2		
発熱	18 (60.0)	41 (48.8)
COVID-19	5 (16.7)	5 (6.0)
上咽頭炎	3 (10.0)	0
咽頭炎	2 (6.7)	0
痙攣発作	2 (6.7)	0
減量に至った有害事象*2		
斑状丘疹状皮疹	2 (6.7)	0

*1：体重 26 kg 未満の患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：体重 26 kg 未満の患者で発現割合が 5%以上高かった事象

また、G2201 試験の結果に基づく DAB/TRA 投与時の年齢区分別の安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

表 23 年齢区分別の安全性の概要
(G2201 試験、LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートの併合、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	1 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満
	25 例	35 例	54 例
全有害事象	25 (100)	35 (100)	54 (100)
Grade 3 以上の有害事象	15 (60.0)	18 (51.4)	36 (66.7)
死亡に至った有害事象	0	0	3 (5.6)
重篤な有害事象	16 (64.0)	15 (42.9)	31 (57.4)
投与中止に至った有害事象*	1 (4.0)	2 (5.7)	3 (5.6)
休薬に至った有害事象*	22 (88.0)	28 (80.0)	38 (70.4)
減量に至った有害事象*	4 (16.0)	5 (14.3)	8 (14.8)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った事象

1 歳以上 6 歳未満の年齢区分において他の年齢区分のいずれと比較しても発現割合が高かった有害事象は、表 24 のとおりであった。なお、2%以上発現割合が高かった死亡に至った有害事象、10%以上発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 24 1 歳以上 6 歳未満の年齢区分において他の年齢区分のいずれと比較しても発現割合が高かった有害事象 (G2201 試験、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	1 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満
	25 例	35 例	54 例
全 Grade の有害事象*1			
上気道感染	10 (40.0)	4 (11.4)	12 (22.2)
貧血	7 (28.0)	4 (11.4)	7 (13.0)
重篤な有害事象*2			
水頭症	2 (8.0)	1 (2.9)	1 (1.9)
扁桃炎	2 (8.0)	0	1 (1.9)
投与中止に至った有害事象			
体重増加	1 (4.0)	0	0
休薬に至った有害事象*3			
上咽頭炎	3 (12.0)	0	0

*1：1 歳以上 6 歳未満の年齢区分において発現割合が 15%以上高かった事象、*2：1 歳以上 6 歳未満の年齢区分において発現割合が 5%以上高かった事象、*3：1 歳以上 6 歳未満の年齢区分において発現割合が 10%以上高かった事象

② 成長発達に及ぼす影響：

下記の点を踏まえると、小児患者において体重の増加傾向が示唆されたものの、現時点において身長及び性成熟に対する明確な影響は認められていないと考える。ただし、身長及び性成熟を含めた成長発達に対する DAB/TRA 投与の長期的な影響は不明であり、引き続き情報収集が必要と考える。

- G2201 試験における BMI 及び身長の標準偏差スコア（平均値）推移（表 25）から、DAB/TRA 投与の身長に対する明確な影響は認められなかったものの、DAB/TRA 投与による BMI の増加傾向が認められたこと

- DAB/TRA 併合解析¹⁸⁾ の結果、DAB/TRA 投与により思春期早発¹⁹⁾ 及び思春期遅発²⁰⁾ が認められた患者は、それぞれ 61 例²¹⁾ 中 3 例及び 9 例²²⁾ 中 0 例であり、限定的であったこと

表 25 体重及び身長における標準偏差スコアの推移 (G2201 試験)

	LGG コホート						HGG コホート		
	DAB/TRA 群			CBDCA/VCR 群					
	例数	BMI*	身長*	例数	BMI*	身長*	例数	BMI*	身長*
ベースライン	73	1.12±2.18	0.16±2.14	33	1.35±1.30	0.73±1.46	40	0.24±1.99	0.12±1.42
6 カ月時	70	1.30±1.49	0.37±1.27	21	0.98±1.17	0.67±1.47	36	0.78±2.07	0.15±1.41
12 カ月時	69	1.37±1.58	0.32±1.26	17	1.03±1.01	0.45±1.46	30	1.19±2.03	-0.07±1.41
24 カ月時	60	1.23±1.51	0.31±1.14	0	—	—	22	1.46±2.09	0.01±1.44
36 カ月時	34	1.01±1.54	0.26±1.00	0	—	—	17	1.57±2.02	0.08±1.18

*: 平均値の標準偏差スコア±標準偏差

また、G2201 試験における体重増加として、MedDRA PT「体重増加」を集計した結果は、表 26 のとおりであった。なお、死亡に至った体重増加及び重篤な体重増加は認められなかった。

表 26 体重増加の発現状況 (G2201 試験、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)							
	LGG コホート						HGG コホート	
	DAB/TRA 群 73 例		CBDCA/VCR 群 33 例		DAB/TRA への 切替え集団 12 例		DAB/TRA 投与 41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体重増加	12 (16.4)	6 (8.2)	0	0	0	0	6 (14.6)	1 (2.4)

体重増加の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、G2201 試験の LGG コホートの DAB/TRA 群 95.0 (8、494)、HGG コホート 221.5 (57、389) であった。

臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、DAB/TRA 投与により認められた因果関係が否定できない体重増加を発現した小児患者の詳細は表 27 のとおりであった。

¹⁸⁾ G2201 試験 (LGG コホート DAB/TRA 群 73 例、LGG コホート DAB/TRA への切替え集団 12 例、HGG コホート 41 例) 及び X2101 試験パート C 及び D (LGG 患者 36 例、LCH 患者 12 例) で DAB/TRA 投与を受けた小児患者が併合された。

¹⁹⁾ 男児では 9 歳未満、女児では 8 歳未満で、Tanner 分類 2 度に達していることと定義された。

²⁰⁾ 男児では 14 歳、女児では 13 歳までに Tanner 分類 2 度に達していないことと定義された。

²¹⁾ ベースライン時点で、男児では 9 歳未満、女児では 8 歳未満であり、かつ Tanner 分類 2 度に達していない患者

²²⁾ ベースライン時点で、男児では 14 歳未満、女児では 13 歳未満 (データカットオフ時点ではそれぞれ 14 歳以上及び 13 歳以上となる患者) であり、かつ Tanner 分類 2 度に達していない患者

表 27 因果関係が否定できない体重増加を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	体重 (kg)	疾患	DAB 用法・用量	TRA 用法・用量	Grade	重篤度	発現時期 (日)	持続期間 (日)	DAB/TRA の処置	転帰
G2201	■	男	3■.8	LGG	90 mg BID	0.75 mg QD	3	非重篤	50	1251	増量	未回復
	■	男	2■.0	LGG	朝 75 mg、夕 100 mg	0.75 mg QD	3	非重篤	330	621	不変	回復中
	1■	男	9■.0	HGG	150 mg BID	2 mg QD	3	非重篤	975	192	不変	未回復
	1■	女	6■.8	LGG	150 mg BID	2 mg QD	3	非重篤	194	634	不変	回復
	■	女	1■.1	LGG	40 mg BID	0.5 mg QD	3	非重篤	220	199	中止	未回復
	■	女	2■.3	LGG	70 mg BID 0 mg	0.75 mg QD 0 mg	3 3	非重篤 非重篤	190 162	955 29	減量 休薬	未回復 回復
X2101	■	女	1■.1	神経膠腫	—	0.5 mg QD	3	非重篤	281	330	—/不変	未回復
	1■	男	3■.2	LCH	200 mg BID	1.25 mg QD	3	非重篤	289	758	不変	未回復
	■	男	1■.4	神経膠腫	—	0.53 mg	3	非重篤	200	15	—/不変	回復
製造販売後	■	女	1■.1	脳幹 神経膠腫	50 mg	0.48 mg QD	不明	重篤	44	不明	増量/休薬	悪化

—：該当なし

DAB/TRA 投与による体重増加の発現割合は、既承認の効能・効果の対象患者と比較して、小児の神経膠腫患者において高い傾向が認められた²³⁾。小児脳腫瘍患者における視床下部下垂体機能障害は体重増加の原因となり得ることを示唆する報告がある（J Clin Oncol 2021; 39: 1264-73）ことから、原疾患の影響も考えられ、現時点で DAB/TRA 投与による体重増加の機序は不明である。G2201 試験の LGG コホートにおいて、CBDCA/VCR 群と比較して DAB/TRA 群において体重増加の発現割合が高かったこと等から、小児患者を対象とした臨床試験において体重増加が多く認められた旨を添付文書において注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G2201 試験の LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートの患者において発現割合が高かった有害事象、Grade 3 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、概ね既知の有害事象であったこと等を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師により、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、26 kg 未満の小児も含めた BRAF V600E 変異を有する LGG 及び標準的治療が困難な BRAF V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）患者においても DAB/TRA 投与は忍容可能と判断した。また、日本人の小児患者に対する DAB/TRA の投与経験は限られているものの、G2201 試験における有害事象の発現状況に加え、DAB 及び TRA の既承認の効能・効果の対象患者において安全性プロファイルに明確な国内外差が認められていないことを考慮すると、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。

G2201 試験における年齢区分間及び体重区分間で、発現割合が異なる有害事象が一部認められたものの、重篤な有害事象には明確な差異は認められていないこと等から、年齢及び体重区分間で安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。また、提出された臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、小児患者における体重増加が認められているものの、DAB/TRA 投与との因果関係が否定できない重篤な体重増加の発現例数は限られていること等を踏まえると、現時点において特段の注意喚起は不要と判断した。ただし、G2201 試験における体重増加の発現割合については、本薬を投与す

²³⁾ 小児の神経膠腫患者：18 例（15.8%）、進行・再発の固形腫瘍患者：10 例（7.1%）、根治切除不能な悪性黒色腫患者：16 例（2.9%）、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者：9 例（9.7%）、悪性黒色腫の術後患者：6 例（1.4%）

る上で参考となる情報と考えることから、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。さらに、DAB/TRA 投与による小児患者における体重増加以外の成長発達への影響について、現時点で検討された症例数及び観察期間は限られており、結論付けることは困難である。したがって、小児患者における体重増加を含む成長発達への影響については、製造販売後調査等において引き続き情報収集を行うことが適切と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本申請に係る DAB 及び TRA の効能・効果及び効能・効果に関連する注意について、下表のように設定されていた(既承認製剤については現行の内容から下線部追加、小児用製剤については本申請で設定)。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
〈既承認製剤〉 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (CRC を除く) <u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する小児 LGG</u> 〈小児用製剤〉 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (CRC を除く) <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する小児 LGG	〈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、<i>BRAF</i> 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、本薬以外の利用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。 <u>1 歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。</u> - 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。 〈小児 LGG〉 <u>「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。</u> <u>1 歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。</u> <u>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。</u>

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、本一変申請に係る 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(既承認製剤については現行の内容から下線部追加、小児用製剤については本申請で設定)。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
〈既承認製剤〉 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く） <u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する LGG</u> 〈小児用製剤〉 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く） <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する LGG	〈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、<i>BRAF</i> 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、本薬以外の利用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。 <u>1 歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。</u> - 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。 〈LGG〉 - 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、<u>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。</u> <u>1 歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。</u> <u>切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。</u>

7.R.4.1 *BRAF* 遺伝子変異を有する LGG に係る DAB/TRA の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な教科書及び診療ガイドラインにおける、LGG に対する DAB 又は TRA に関する記載内容は以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）（v.1.2023）：
BRAF V600E 変異を有する成人の毛様細胞性星細胞腫、神経節膠腫/グリア神経細胞腫瘍及び多形黄色星細胞腫（Grade 2）に対する術後残存病変等に対する治療、並びに進行・再発の限局性膠腫（circumscribed glioma）に対する治療として、DAB/TRA 投与は選択肢の一つである。
- NCI-PDQ（2024 年 6 月 17 日版）：
BRAF V600E 変異を有する小児の LGG 患者に対する治療として、DAB/TRA 投与は選択肢の一つである。
- 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第 3 版（日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本小児血液・がん学会編 2022 年 2 月）：
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。

＜教科書＞

- Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology 8th edition（Wolters Kluwer, 2020, USA）：
LGG において、完全切除に至る例はまれであり、疾患安定のために化学療法が実施されることが多い。*BRAF* 阻害薬及び MEK 阻害薬を含む MAPK 経路阻害薬を評価する臨床試験が実施されている。
- 小児血液・腫瘍学改訂第 2 版（日本小児血液・がん学会編）：
BRAF V600E 変異を有する LGG に対して、*BRAF* 阻害薬の臨床試験が行われている。

申請者は、G2201 試験の LGG コホートの結果を踏まえ、DAB/TRA の投与対象、効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

小児の LGG は、腫瘍全摘出によって長期生存が期待できることから外科的切除が標準的治療とされているものの、外科的切除に伴う脳機能障害のリスクから腫瘍全摘出が困難な場合も多い。腫瘍の全摘出が困難な場合、又は外科的切除後に再発した場合には、放射線治療及び化学療法が治療選択肢とされているものの（Neuro Oncol 2024; 26: 25-37）、小児に対する放射線治療は、二次性悪性腫瘍、認知機能障害、内分泌機能障害等の晩期合併症が問題となること、本邦において小児の LGG に対して承認されている抗悪性腫瘍剤はないことから、G2201 試験の LGG コホートの対象患者に対する治療選択肢は極めて限られている。以上の状況において、G2201 試験の LGG コホートで DAB/TRA 投与の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、DAB/TRA 投与は当該コホートの対象患者に対する治療選択肢になると考える。

その上で、下記の検討に基づいて、添付文書の臨床成績の項に G2201 試験の LGG コホートの対象患者が初回化学療法の適応となる LGG 患者であったことを記載した上で、DAB 及び TRA の LGG に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定した。

- 小児及び成人の LGG の間では、術後放射線治療の位置付け、術後残存病変に対する化学療法、外科的切除後に再発した患者に対して推奨される化学療法等の治療体系が異なることを踏まえ、効能・効果を「小児」に限定した。
- 現時点では、DAB/TRA 投与の手術の補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法としての DAB/TRA 投与は推奨されないと考える。

<効能・効果>

BRAF 遺伝子変異を有する小児 LGG

<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。
- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G2201 試験の LGG コホートの対象患者に対する DAB/TRA 投与の臨床的位置付けについて、申請者の説明を了承した。また、LGG に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の設定については、下記のように判断した。

- BRAF V600E 変異を有する成人の LGG 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（ROAR 試験）の LGG コホートにおける DAB/TRA 投与の奏効率（69%）は、G2201 試験の LGG コホートにおける奏効率（表 7 参照）と比較して劣る傾向は認められていないこと（「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 タフィニラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）、小児に多く認められる病理組織型の LGG が成人患者で認められることもあること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に G2201 試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について記載し、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に

組み入れられた患者の年齢、病理組織型等を理解した上で適応患者の選択を行う旨を注意喚起することを前提として、効能・効果を小児に限定する必要性は低い。

- DAB/TRA の推奨される投与対象は、G2201 試験の LGG コホートの対象患者である、切除後に進行した又は切除の適応とならない患者と考えることから、効能・効果に関連する注意において、当該内容を注意喚起することが適切である。
- LGG の診療ガイドライン等において術前補助療法又は完全切除後の術後補助療法は推奨されていないことから、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の注意喚起を設定する必要性は低い。

以上より、添付文書の臨床成績の項に G2201 試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について記載した上で、DAB 及び TRA の LGG に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定することが適切と判断した。

＜効能・効果＞

BRAF 遺伝子変異を有する LGG

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「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。
- 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。

7.R.4.2 DAB 及び TRA の小児用製剤の投与対象及び効能・効果について

申請者は、DAB 及び TRA 小児用製剤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。

G2201 試験の HGG コホート、X2101 試験の成績等から DAB 及び TRA の小児用製剤について、既承認製剤と同様に、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）に対する有効性は期待でき（7.R.2.2 参照）、既承認製剤と小児用製剤の間で安全性に明確な差異は認められず、いずれも忍容可能であった（7.R.1 及び 7.R.3 参照）。

以上より、DAB 及び TRA の小児用製剤について、LGG に係る効能・効果（7.R.4.1 参照）に加え、以下の既承認製剤と同一の固形腫瘍に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意を設定した。

＜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）

＜効能・効果に関連する注意＞

- 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.3 1歳未満の患者に対する DAB/TRA 投与について

申請者は、1歳未満の患者に対する DAB/TRA 投与について、以下のように説明している。

DAB の幼若動物を用いた毒性試験において、乳児の腎臓に対するリスクが示唆されたこと²⁴⁾を踏まえ、G2201 試験及び X2101 試験では、1歳未満の患者を除外した。1歳未満の① BRAF 遺伝子変異を有する LGG 患者及び② 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）患者に対する DAB/TRA 投与は推奨されないと考えることから、DAB 及び TRA の上記①及び②に係る効能・効果に関連する注意の項において、1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.4 BRAF 遺伝子検査について

申請者は、以下の点を考慮すると、LGG 患者又は標準的な治療が困難な CRC を除く進行・再発の固形腫瘍患者に対する DAB/TRA 投与にあたって、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をする旨を説明している。

- G2201 試験では、BRAF V600E 以外の BRAF V600 変異を有する患者の組入れが許容されていたものの、BRAF V600E 以外の BRAF V600 変異を有することが確認された患者は組み入れられなかった²⁵⁾ことを考慮すると BRAF V600E 以外の BRAF 遺伝子変異を有する患者に対する DAB/TRA 投与は推奨されないこと
- G2201 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 V600 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、神経膠腫を含む悪性腫瘍由来の検体を使用して、「THxID BRAF キット」と「MEBGEN BRAF 3 キット」の同等性が検討された結果、BRAF V600E の有無に関する判定一致率は 100%であったこと（「令和 5 年 10 月 12 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「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）
- G2201 試験において、中央検査で BRAF V600E 変異を有すると判定された患者における奏効率は、LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートでそれぞれ 43%（21/49 例）及び 61%（22/36 例）であり、主要解析における奏効率と明確な差異は認められなかったこと（7.1.1.1 参照）
- 「MEBGEN BRAF 3 キット」（株式会社医学生物学研究所）では、BRAF V600E 変異の有無以外は判定されないこと

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。

²⁴⁾ 幼若動物を用いた試験において DAB 投与後に腎尿細管損傷のリスクが増大することが示唆された（「令和 5 年 10 月 12 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）。

²⁵⁾ LGG コホートの DAB/TRA 群及び CBDCA/VCR 群で各 1 例について BRAF V600 変異のない患者が組み入れられ、当該患者を除外した奏効率（中央検査又は治験実施施設で陽性が確認された患者における奏効率）は、それぞれ 47%（34/73 例）及び 11%（4/35 例）であった。HGG コホートでは全例が V600E 変異を有することが確認された。

- 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について、本申請後に申請者により下表のように設定する旨が説明された(既承認製剤については現行の内容から下線部追加、小児用製剤については本申請で設定)。

表 28 DAB 及び TRA の申請者の提示する用法・用量及び用法・用量に関連する注意

	用法・用量					用法・用量に関連する注意		
DAB	(既承認製剤) 〈固形腫瘍、小児 LGG〉 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。 - 成人には、1 回 150 mg - 小児には、体重に合わせて次の用量					〈効能共通〉 - 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。 - 食事の影響について - 副作用発現時（発熱を除く）の休薬、減量及び中止の目安について - 発熱時の休薬、減量及び中止の目安について 〈固形腫瘍、小児 LGG〉 <u>カプセルの場合</u> 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。 <u>小児用分散錠の場合</u> 8 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。		
	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			
	(小児用製剤) 〈固形腫瘍、小児 LGG〉 TRA との併用において、通常、小児には DAB として体重に合わせて次の用量を 1 日 2 回、用時、水に分散して空腹時に経口投与する。							
	体重	8 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満		22 kg 以上 26 kg 未満	26 kg 以上 30 kg 未満
	1 回 投与量	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg		60 mg	70 mg
	体重	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	
	1 回 投与量	80 mg	90 mg	100 mg	110 mg	130 mg	150 mg	

	用法・用量				用法・用量に関連する注意			
TRA	(既承認製剤) 〈固形腫瘍、小児 LGG〉 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。 - 成人には、2 mg - 小児には、体重に合わせて次の用量				〈効能共通〉 - 食事の影響について - 副作用発現時（発熱を除く）の休薬、減量及び中止の目安について - 発熱時の休薬、減量及び中止の目安について - 錠剤の含量規格間の生物学的同等性について			
	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	
	(小児用製剤) 〈固形腫瘍、小児 LGG〉 DAB との併用において、通常、小児には TRA として体重に合わせて次の用量を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。				〈固形腫瘍、小児 LGG〉 <u>錠の場合</u> 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。 <u>小児用ドライシロップの場合</u> 8 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。			
	体重		8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満
投与量		0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg
体重		26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量		0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本申請に係る用法・用量に関連する注意を以下のように設定した上で、用法・用量については「小児 LGG」を「LGG」に整備し、上記の申請者の設定とすることが適切と判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

＜DAB＞

〈効能共通〉

- ・ 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。
- ・ 食事の影響について
- ・ 副作用発現時（発熱を除く）の休薬、減量及び中止の目安について
- ・ 発熱時の休薬、減量及び中止の目安について

〈固形腫瘍及び LGG〉

- ・ 8 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。
- ・ カプセルと小児用分散錠の生物学的同等性は示されていない。カプセルと小児用分散錠の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

＜TRA＞

〈効能共通〉

- ・ 食事の影響について
- ・ 副作用発現時（発熱を除く）の休薬、減量及び中止の目安について
- ・ 発熱時の休薬、減量及び中止の目安について
- ・ 錠剤の含量規格間の生物学的同等性について

〈固形腫瘍及び低悪性度神経膠腫〉

- 8 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。
- 錠と小児用ドライシロップの生物学的同等性は示されていない。錠と小児用ドライシロップの切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

7.R.5.1 DAB 及び TRA の用法・用量について

申請者は、DAB 及び TRA の小児用製剤の用法・用量について、以下のように説明している。

X2101 試験の成績（「令和 5 年 10 月 12 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「令和 5 年 10 月 12 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg」参照）に基づき設定された DAB 及び TRA の RP2D である下記の用法・用量を設定した G2201 試験において、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、G2201 試験における製剤ごとの用法・用量は、年齢区分別及び体重区分別に表 29 及び表 30 のように設定した。

- DAB：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
- TRA：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

表 29 G2201 試験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	1 回投与量 (mg)	用法
DAB ^{*1}	12 歳未満	16～23.5 kg	50	BID
		23.6～33.5 kg	75	
		33.6～42.5 kg	100	
		42.6～52.5 kg	125	
		52.6 kg 以上	150	
	12 歳以上	19～27.5 kg	50	
		27.5～38.5 kg	75	
		38.6～50.5 kg	100	
		50.6～61.5 kg	125	
		61.6 kg 以上	150	
TRA ^{*2}	6 歳未満	26～39.5 kg	1	QD
		39.6～54.5 kg	1.5	
		54.6 kg 以上	2.0	
	6 歳以上	33～49.5 kg	1	
		49.6～69.5 kg	1.5	
		69.6 kg 以上	2.0	

*1：12 歳未満かつ 7 kg 以上 16 kg 未満の患者及び 12 歳以上かつ 10 kg 以上 19 kg 未満の患者は小児用製剤を使用することとされた、*2：6 歳未満かつ 7 kg 以上 26 kg 未満の患者及び 6 歳以上かつ 10 kg 以上 33 kg 未満の患者は小児用製剤を使用することとされた。

表 30 G2201 試験において小児用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	1 回投与量 (mg)	用法
DAB	12 歳未満	7～9.5 kg	20	BID
		9.6～13.5 kg	30	
		13.6～17.5 kg	40	
		17.6～20.5 kg	50	
		20.6～24.5 kg	60	
		24.6～28.5 kg	70	
		28.6～32.5 kg	80	
		32.6～36.5 kg	90	
		36.6～40.5 kg	100	
		40.6～43.5 kg	110	
		43.6～47.5 kg	120	
		47.6～51.5 kg	130	
		51.6～55.5 kg	140	
		55.6 kg 以上	150	
	12 歳以上	10～11.5 kg	20	
		11.6～17.5 kg	30	
		17.6～20.5 kg	40	
		20.6～24.5 kg	50	
		24.6～28.5 kg	60	
		28.6～32.5 kg	70	
		32.6～36.5 kg	80	
		36.6～40.5 kg	90	
		40.6～43.5 kg	100	
		43.6～47.5 kg	110	
		47.6～51.5 kg	120	
TRA	6 歳未満	7～9.9 kg	0.25	QD
		10～12.5 kg	0.375	
		12.6～16.5 kg	0.5	
		16.6～24.5 kg	0.625	
		24.6～35 kg	0.875	
		35.1～45 kg	1.25	
		45.1～55 kg	1.5	
		55.1 kg 以上	2.0	
	6 歳以上	10～12.5 kg	0.25	
		12.6～16.5 kg	0.375	
		16.6～24.5 kg	0.5	
		24.6～35 kg	0.75	
		35.1～45 kg	1.0	
		45.1～55 kg	1.25	
		55.1～68 kg	1.5	
		68.1～72 kg	1.75	
		72 kg 以上	2.0	

G2201 試験における DAB 及び TRA 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、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（6.2.2 参照）から、PPK 解析²⁶⁾に

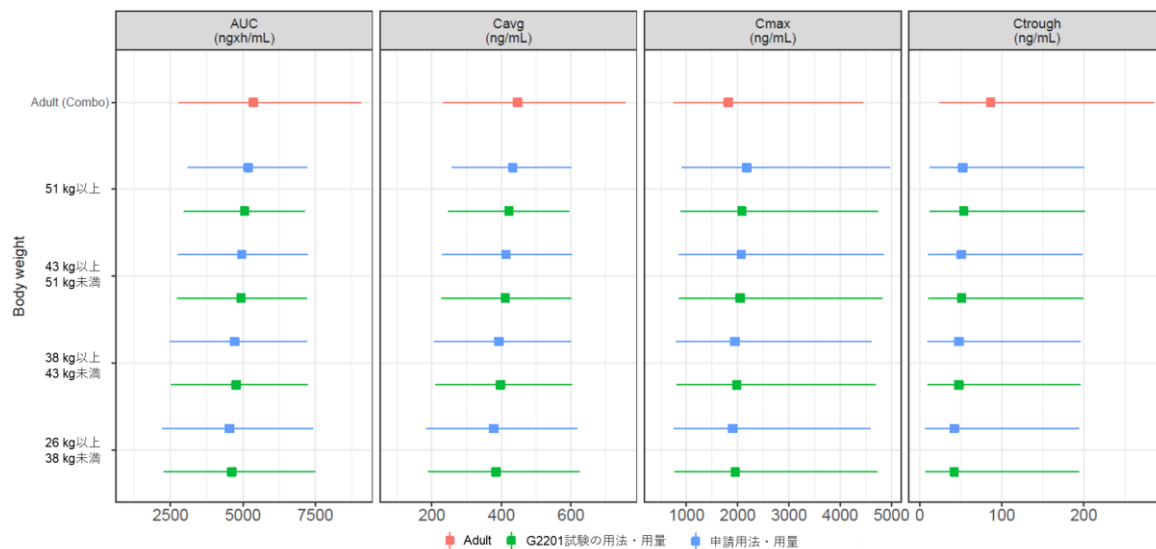
²⁶⁾ 米国 CDC が公開している成長曲線のデータから、1～18 歳の小児患者の体重値をランダムにサンプリングし 1,000 例の仮想患者を生成し、G2201 試験で使用した用法・用量又は申請用法・用量で、DAB 及び TRA の小児用製剤を生成した仮想患者に投与した場合のシミュレーションを各条件で 500 回繰り返した。

に基づき（i）既承認製剤及び（ii）小児用製剤で投与可能な用法・用量をそれぞれ下記のとおり検討した。

（i）既承認製剤の用法・用量

DAB 及び TRA の既承認製剤については、既承認の小児に対する用法・用量と同一の用法・用量で投与した際の、PPK 解析による曝露量の体重区分別の推定値は、PPK 解析による成人患者における既承認の用法・用量、及び G2201 試験の用法・用量で投与した時の DAB 及び TRA の推定曝露量と同程度であったこと等から（図 6 及び図 7）、LGG に対する用法・用量として当該用法・用量を設定した。

<12 歳未満>



<12 歳以上>

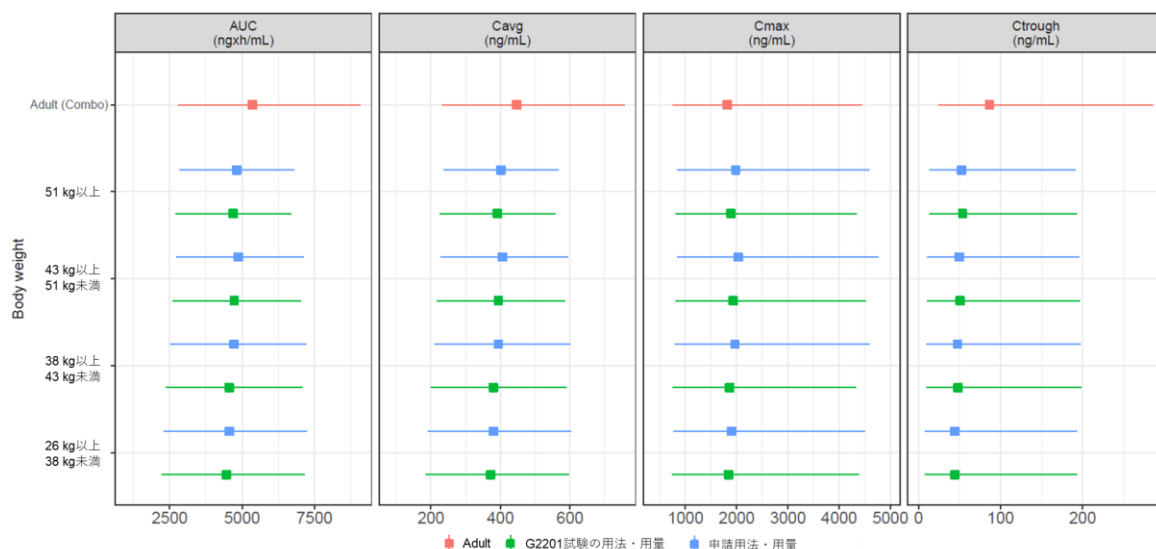
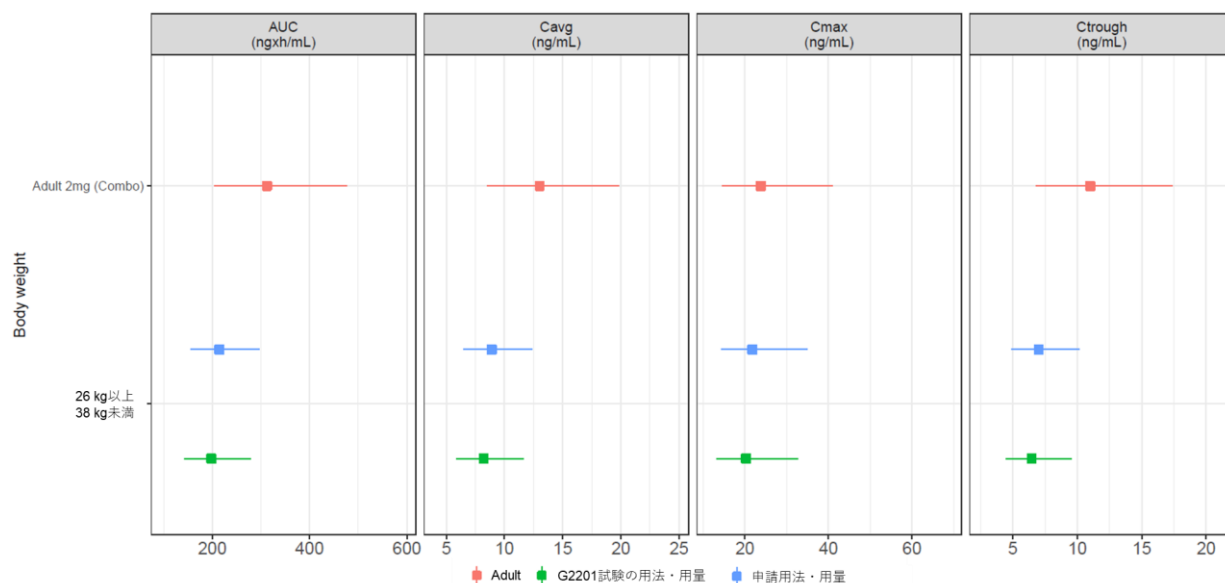


図 6 申請用法・用量における体重区分ごとに
既承認製剤を G2201 試験の用法・用量又は申請用法・用量で投与したときの DAB の曝露量の推定値
上図：12 歳未満、下図：12 歳以上
(マーカー：幾何平均値、棒：5 パーセントイル値から 95 パーセントイル値)

<6 歳未満>



<6 歳以上>

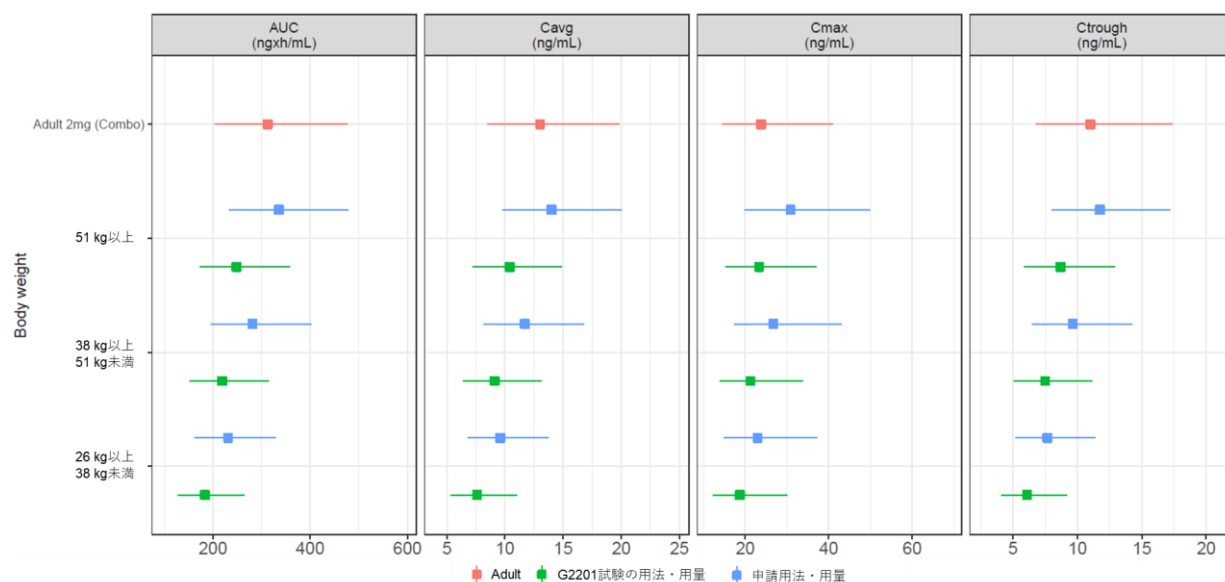


図7 申請用法・用量における体重区分ごとに既承認製剤を
G2201 試験の用法・用量及び申請用法・用量で投与したときの TRA の曝露量の推定値
上図：6 歳未満、下図：6 歳以上
(マーカー：幾何平均値、棒：5 パーセントイル値から 95 パーセントイル値)

(ii) 小児用製剤の用法・用量

DAB 及び TRA について、それぞれ既承認の効能・効果に係る成人患者と同程度の曝露量（目標 C_{avg} ：300 ng/mL (DAB)、10 ng/mL (TRA)) が得られる用量として、以下の用量に最も近くなる用量を、小児用製剤の規格等²⁷⁾ を考慮した上で検討し、DAB は BID、TRA は QD の用法での 1 回投与量を体重区分別²⁸⁾ にそれぞれ表 31 及び表 32 のとおり設定した。

²⁷⁾ DAB：10 mg 単位、TRA：ドライシロップ剤から調製される投与液 0.05 mg/mL の 1 mL 単位

²⁸⁾ G2201 試験に組み入れられた患者の最低体重（7.8 kg）を踏まえ下限を 8 kg と設定した。

表 31 PPK 解析に基づいて設定された DAB の 1 回投与量

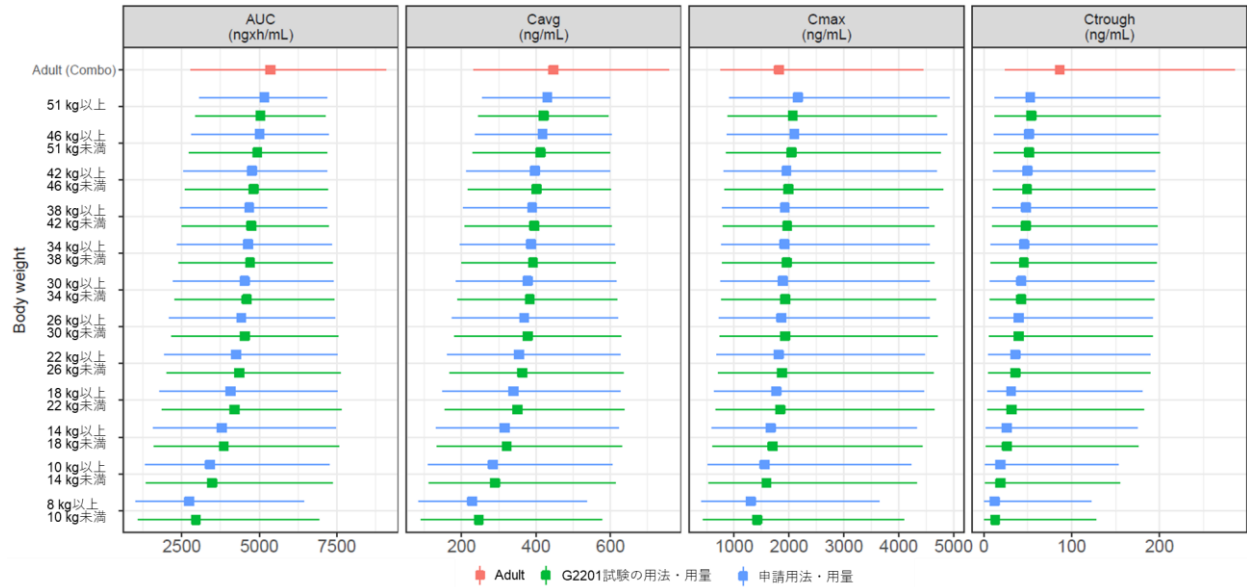
体重	8 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg	80 mg	90 mg	100 mg	110 mg	130 mg	150 mg

表 32 PPK 解析に基づいて設定された TRA の 1 回投与量

体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg

その上で、PPK 解析による成人患者における既承認の用法・用量、G2201 試験の用法・用量、及び PPK 解析に基づき設定した体重区分別の用法・用量で投与したときの DAB 及び TRA の推定曝露量はそれぞれ図 8 及び図 9 のとおりであり、成人患者における既承認の用法・用量及び PPK 解析に基づき設定した体重区分別の用法・用量で投与したときの推定曝露量はいずれも G2201 試験の用法・用量で投与したときの推定曝露量と同程度であったこと等から、上記の PPK 解析に基づき設定した体重区分別の投与量を小児用製剤の申請用法・用量とした。

<12 歳未満>



<12 歳以上>

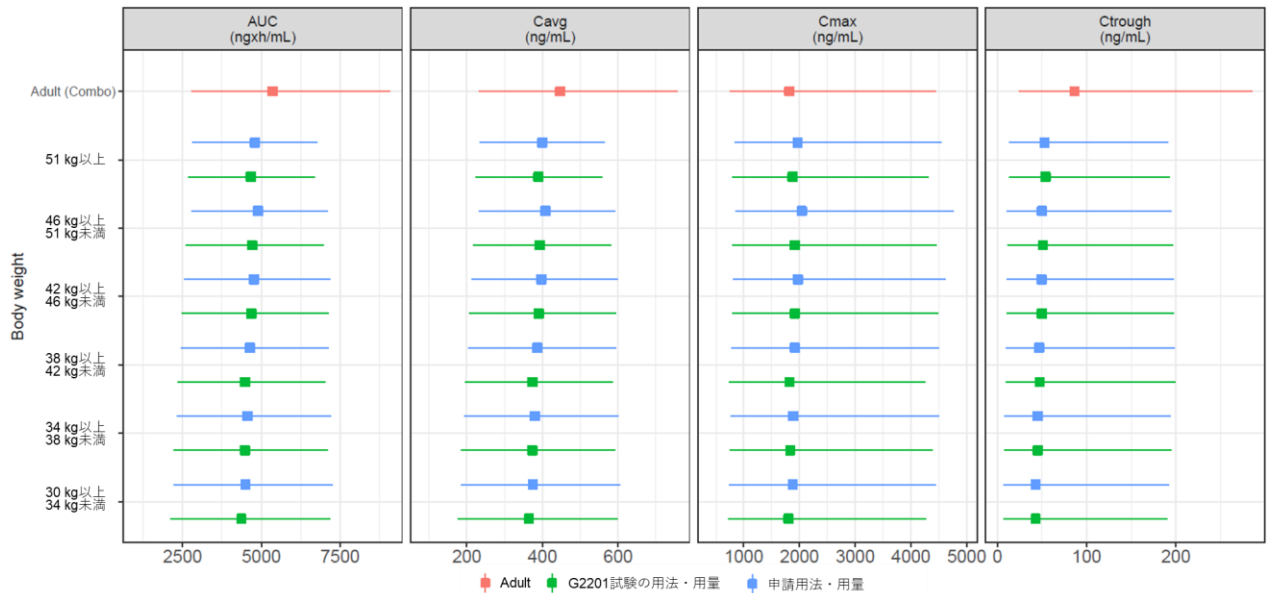
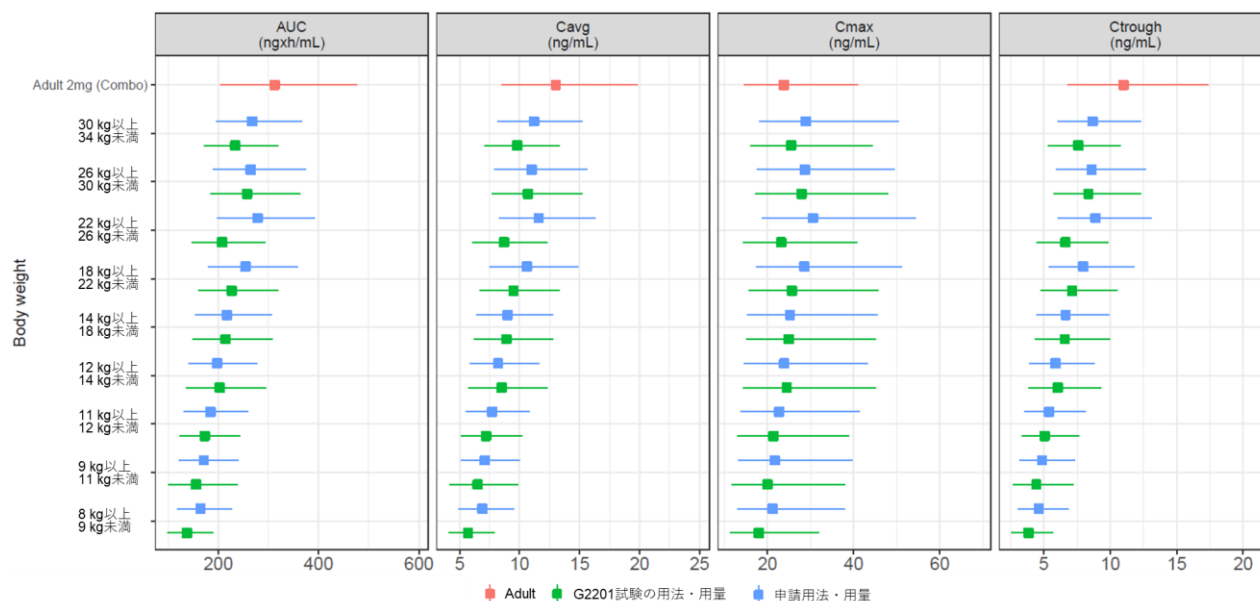


図 8 申請用法・用量における体重区分ごとに
小児用製剤を G2201 試験の用法・用量又は申請用法・用量で投与したときの DAB の曝露量の推定値
上図：12 歳未満、下図：12 歳以上
(マーカー：幾何平均値、棒：5 パーセンタイル値から 95 パーセンタイル値)

<6 歳未満>



<6 歳以上>

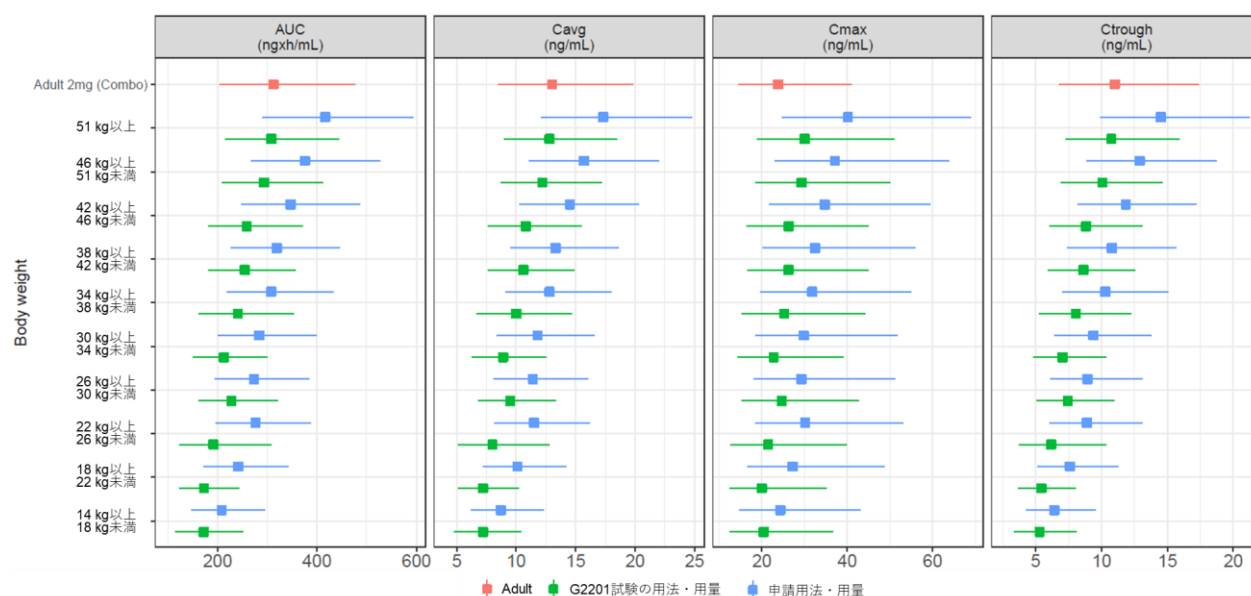


図9 申請用法・用量における体重区分ごとに
小児用製剤を G2201 試験の用法・用量又は申請用法・用量で投与したときの TRA の曝露量の推定値
上図：6 歳未満、下図：6 歳以上
(マーカー：幾何平均値、棒：5 パーセントイル値から 95 パーセントイル値)

なお、既承認製剤及び小児用製剤のいずれについても低体重の小児患者に G2201 試験の用法・用量又は申請用法・用量で投与したときの推定曝露量は、成人患者における DAB 及び TRA の推定曝露量と比較して低い傾向が認められているものの、曝露量の範囲は概ね重なっており、G2201 試験における体重区分別の奏効率について低体重の患者において低くなる傾向は認められなかったこと（表 33）も考慮すると、申請用法・用量は適切と考える。

表 33 体重区分別の奏効率
(G2201 試験、LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホート、2021 年 8 月 23 日データカットオフ)

	17 kg 未満	17 kg 以上 26 kg 未満	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
LGG コホート	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	40.7%
DAB/TRA 投与群	(6 例/12 例)	(6 例/12 例)	(7 例/14 例)	(4 例/8 例)	(11 例/27 例)
HGG コホート	66.7%	100%	50.0%	36.4%	62.5%
	(2 例/3 例)	(3 例/3 例)	(4 例/8 例)	(4 例/11 例)	(10 例/16 例)

以上より、本申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を表 28 のように設定した（既承認製剤については現行の内容から下線部追加、小児用製剤については本申請で設定）。

機構は、DAB 及び TRA の小児用製剤と既承認製剤を切り替えて投与することに関して注意喚起を行う必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

G2201 試験において、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が認められ、忍容可能であった（7.R.1 参照）。また、G2201 試験において、小児用製剤と既承認製剤の切替えを行った患者は限られており、解釈に注意が必要であるものの、製剤の切替えを行った患者と切替えを行わなかった患者の間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった（表 34）。なお、製剤の切替えから 14 日以内に認められた有害事象は、発熱 2 例（いずれも小児用製剤から既承認製剤に切り替えを行った患者であり、非重篤）であった。

表 34 切替え投与の有無別の安全性の概要
(G2201 試験、LGG コホートの DAB/TRA 群及び HGG コホートの併合、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	小児用製剤から既承認製剤 23 例	既承認製剤から小児用製剤 3 例	切替えなし 88 例
全有害事象	23 (100)	3 (100)	88 (100)
Grade 3 以上の有害事象	12 (52.2)	2 (66.7)	55 (62.5)
死亡に至った有害事象	0	0	3 (3.4)
重篤な有害事象	10 (43.5)	3 (100)	49 (55.7)
投与中止に至った有害事象*	0	0	6 (6.8)
休薬に至った有害事象*	16 (69.6)	3 (100)	69 (78.4)
減量に至った有害事象*	3 (13.0)	0	14 (15.9)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った事象

以上より、既承認製剤と小児用製剤を切り替えて投与することについて、注意喚起を行う必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- 既承認製剤の用法・用量に関する申請者の説明を了承した。
- 小児用製剤の用法・用量について、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・用量の設定は理解可能である。
- 申請用法・用量で投与された場合の推定曝露量は G2201 試験の用法・用量で投与された場合の推定曝露量と類似していること
- 小児用製剤と既承認製剤との生物学的同等性は示されていないこと（6.R.1 参照）、臨床試験におい

て既承認製剤から小児用製剤に切り替えて投与された患者数が極めて限られていることを踏まえると、小児用製剤と既承認製剤の切替えは慎重に行う必要がある。

- 小児用製剤について、26 kg 未満の患者に対する用法・用量が設定されることを考慮すると、既承認製剤について 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旨を注意喚起する意義は低い。

以上より、本申請に係る DAB 及び TRA の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、下記のように設定することが適切であると判断した（既承認製剤及び用法・用量に関連する注意については、既承認の内容から取消線部削除、下線部追加、小児用製剤の用法・用量は本申請で設定）。

	用法・用量					用法・用量に関連する注意																																						
DAB	(既承認製剤) 〈固形腫瘍、LGG〉 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。 - 成人には、1 回 150 mg - 小児には、体重に合わせて次の用量 <table><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> (小児用製剤) 〈固形腫瘍、LGG〉 TRA との併用において、通常、小児には DAB として体重に合わせて次の用量を 1 日 2 回、用時、水に分散して空腹時に経口投与する。 <table><tr><td>体重</td><td>8 kg 以上 10 kg 未満</td><td>10 kg 以上 14 kg 未満</td><td>14 kg 以上 18 kg 未満</td><td>18 kg 以上 22 kg 未満</td><td>22 kg 以上 26 kg 未満</td><td>26 kg 以上 30 kg 未満</td></tr><tr><td>1 回 投与量</td><td>20 mg</td><td>30 mg</td><td>40 mg</td><td>50 mg</td><td>60 mg</td><td>70 mg</td></tr></table> <table><tr><td>体重</td><td>30 kg 以上 34 kg 未満</td><td>34 kg 以上 38 kg 未満</td><td>38 kg 以上 42 kg 未満</td><td>42 kg 以上 46 kg 未満</td><td>46 kg 以上 51 kg 未満</td><td>51 kg 以上</td></tr><tr><td>1 回 投与量</td><td>80 mg</td><td>90 mg</td><td>100 mg</td><td>110 mg</td><td>130 mg</td><td>150 mg</td></tr></table>					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	体重	8 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満	26 kg 以上 30 kg 未満	1 回 投与量	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg	体重	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上	1 回 投与量	80 mg	90 mg	100 mg	110 mg	130 mg	150 mg	〈効能共通〉 - 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。 - 食事の影響について - 副作用発現時（発熱を除く）の休薬、減量及び中止の目安について - 発熱時の休薬、減量及び中止の目安について 〈固形腫瘍、LGG〉 826 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。 - カプセルと小児用分散錠の生物学的同等性は示されていない。カプセルと小児用分散錠の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。
	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																																							
	体重	8 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満	26 kg 以上 30 kg 未満																																					
	1 回 投与量	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg																																					
	体重	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上																																					
	1 回 投与量	80 mg	90 mg	100 mg	110 mg	130 mg	150 mg																																					

	用法・用量				用法・用量に関連する注意			
TRA	(既承認製剤) 〈固形腫瘍、LGG〉 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。 ・成人には、2 mg ・小児には、体重に合わせて次の用量				〈効能共通〉 ・食事の影響について ・副作用発現時（発熱を除く）の休薬、減量及び中止の目安について ・発熱時の休薬、減量及び中止の目安について ・錠剤の含量規格間の生物学的同等性について			
	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				
	(小児用製剤) 〈固形腫瘍、LGG〉 DAB との併用において、通常、小児には TRA として体重に合わせて次の用量を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。				〈固形腫瘍、LGG〉 ・826 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。 ・錠と小児用ドライシロップの生物学的同等性は示されていない。錠と小児用ドライシロップの切替えを行う場合は、 <u>患者の状態をより慎重に観察すること。</u>			
	体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満
	投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg
	体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
	投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg

7.R.5.2 DAB 及び TRA の用量調節について

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

G2201 試験では、DAB 及び TRA の現行の添付文書と同様の副作用（発熱を含む）発現時の休薬・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 投与の臨床的有用性が認められたことから、小児用製剤及び本申請で設定する既承認製剤の効能・効果に対しても、既承認製剤の現行の用量調節基準と同一の内容を設定した。

また、小児用製剤の減量時の用量について、TRA は G2201 試験における減量時の用量レベルと同様の用量を設定した。一方で、DAB については、G2201 試験において 2 段階以上の減量が必要な場合には投与を中止する旨が規定されていたものの、既承認製剤の小児の用法・用量における減量時には、成人患者における減量方法を参考に、製剤の含量規格により設定可能な場合には最大 3 つの減量段階を設定していることを踏まえ、成人患者における減量時の用量レベルと類似した用量となる DAB の小児用製剤の減量用量を設定した。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、DAB 及び TRA の用量調節について、以下のように設定することが適切と判断した。なお、既承認製剤の用量調節の目安については現行の内容から変更する必要はないと考えることから記載を省略する。

<DAB>

〈効能共通〉

- 本薬投与により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本薬を休薬、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 ^{注1)} による Grade 判定	処置
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開

注 1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

カプセルの場合

(省略)

小児用分散錠の場合

用量調節の目安（小児）

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

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

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

<TRA>

〈効能共通〉

- 本薬投与により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本薬を休薬、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 注1) による Grade 判定	処置
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開

注 1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

錠の場合

(省略)

小児用ドライシロップの場合

用量調節の目安（小児）

用量調節段階注2)	1 回投与量（1 日 1 回）						
体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満
通常投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg
1 段階減量	0.25 mg	0.25 mg	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.55 mg	0.65 mg
2 段階減量	0.15 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.25 mg	0.3 mg	0.35 mg	0.45 mg
3 段階減量	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	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

用量調節段階注2)	1 回投与量（1 日 1 回）						
体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
通常投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg
1 段階減量	0.7 mg	0.75 mg	0.85 mg	0.95 mg	1.05 mg	1.2 mg	1.5 mg
2 段階減量	0.45 mg	0.5 mg	0.6 mg	0.65 mg	0.7 mg	0.8 mg	1 mg
3 段階減量	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

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

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。

G2201 試験における有害事象の発現状況等を考慮すると、*BRAF* V600E 変異を有する小児の LGG 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、*BRAF* 遺伝子変異を有する小児患者は極めて限られており、成長発達障害の観察・評価には可能な限り多くの患者を登録する必要があると考えること等から、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を目的に実施中の *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査に、G2201 試験の LGG コホートの対象患者及び小児用製剤が投与された患者を登録することを計画している。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、G2201 試験の LGG コホートの対象患者に対する DAB/TRA 投与の有効性については、一定の検討がなされていることから（7.R.2.1 参照）、当該患者を上記②の有効性に関する調査の対象に含める必要はないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅱ相試験（G2201 試験）

7.2.1.1 LGG コホート

有害事象は、DAB/TRA 群で全例、CBDCA/VCR 群で全例、DAB/TRA への切替え集団で 11/12 例（91.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、DAB/TRA 群で 68/73 例（93.2%）、CBDCA/VCR 群で 32/33 例（97.0%）、DAB/TRA への切替え集団で 9/12 例（75.0%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象
(G2201 試験、LGG コホート、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)					
	DAB/TRA 群 73 例		CBDCA/VCR 群 33 例		DAB/TRA への切替え集団 12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	73 (100)	39 (53.4)	33 (100)	31 (93.9)	11 (91.7)	6 (50.0)
血液およびリンパ系障害						
貧血	14 (19.2)	0	20 (60.6)	8 (24.2)	0	0
好中球減少症	10 (13.7)	7 (9.6)	10 (30.3)	10 (30.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
胃腸障害						
嘔吐	27 (37.0)	1 (1.4)	17 (51.5)	1 (3.0)	6 (50.0)	0
下痢	27 (37.0)	0	6 (18.2)	2 (6.1)	2 (16.7)	0
悪心	21 (28.8)	0	17 (51.5)	0	3 (25.0)	0
便秘	10 (13.7)	0	12 (36.4)	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	55 (75.3)	10 (13.7)	6 (18.2)	1 (3.0)	7 (58.3)	1 (8.3)
疲労	25 (34.2)	0	10 (30.3)	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症						
COVID-19	26 (35.6)	1 (1.4)	0	0	3 (25.0)	0
臨床検査						
好中球数減少	11 (15.1)	4 (5.5)	16 (48.5)	16 (48.5)	2 (16.7)	1 (8.3)
白血球数減少	9 (12.3)	0	12 (36.4)	5 (15.2)	1 (8.3)	0
血小板数減少	4 (5.5)	0	10 (30.3)	3 (9.1)	0	0
神経系障害						
頭痛	40 (54.8)	1 (1.4)	9 (27.3)	1 (3.0)	7 (58.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
口腔咽頭痛	10 (13.7)	0	7 (21.2)	0	4 (33.3)	0

重篤な有害事象は DAB/TRA 群で 34/73 例（46.6%）、CBDCA/VCR 群で 14/33 例（42.4%）、DAB/TRA への切替え集団で 4/12 例（33.3%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、DAB/TRA 群で発熱 12 例（16.4%）、扁桃炎 3 例（4.1%）、嘔吐 3 例（4.1%）、CBDCA/VCR 群で発熱 6 例（18.2%）、DAB/TRA への切替え集団で発熱 2 例（16.7%）であり、うち、DAB/TRA 群の発熱 8 例、CBDCA/VCR 群の発熱 4 例、DAB/TRA への切替え集団の発熱 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 DAB/TRA 群で 4/73 例（5.5%）、CBDCA/VCR 群で 8/33 例（24.2%）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、DAB/TRA 群で発熱 2 例（2.7%）、CBDCA/VCR 群で過敏症及び注入に伴う反応各 2 例（6.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 HGG コホート

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は、35/41 例（85.4%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 発現割合が 20%以上の有害事象
(G2201 試験、HGG コホート、2023 年 4 月 28 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (100)	30 (73.2)
胃腸障害		
嘔吐	12 (29.3)	2 (4.9)
悪心	11 (26.8)	0
下痢	10 (24.4)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	22 (53.7)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	10 (24.4)	0
神経系障害		
頭痛	19 (46.3)	4 (9.8)
皮膚および皮下組織障害		
皮膚乾燥	14 (34.1)	0
発疹	9 (22.0)	1 (2.4)

重篤な有害事象は 28/41 例（68.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱及び頭痛各 3 例（7.3%）、水頭症、頭蓋内圧上昇及び痙攣発作各 2 例（4.9%）であり、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 2/41 例（4.9%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は発疹 2 例（4.9%）であり、うち、1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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（CTD 5.3.5.2-1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、*BRAF* 遺伝子変異を有する LGG に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、DAB 及び TRA の小児用製剤について、標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する固形腫瘍（CRC を除く）に対する有効性は期待でき、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。小児用製剤を含む DAB/TRA 投与は *BRAF* 遺伝子変異を有する LGG 及び標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する固形腫瘍（CRC を除く）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。機構は、DAB 及び TRA の効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本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 6 年 8 月 19 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、同小児用分散錠 10 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 6 年 1 月 31 日 |
| | |
| ② [販 売 名] | メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg、同小児用ドライシロップ 4.7 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 6 年 1 月 31 日 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

1.1.1 BRAF 遺伝子変異を有する小児の LGG に対する DAB/TRA 投与の有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2.1 BRAF 遺伝子変異を有する小児の LGG に対する DAB/TRA 投与の有効性について」の項における検討の結果、初回化学療法に適応となる BRAF V600 変異を有する LGG 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (G2201 試験) の LGG コホートにおける以下の成績等を考慮すると、BRAF V600E 変異を有する小児の LGG 患者に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 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、CBDCA/VCR 群と比較して、DAB/TRA 群で統計学的に有意に高かったこと
- 腫瘍の増大を制御し、腫瘍による症状の増悪を抑制することは、LGG に対する治療の目的の一つであり、G2201 試験の LGG コホートの DAB/TRA 群において認められた PFS の延長効果には、臨床的意義があると考えること

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。

1.1.2 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）に対する DAB 及び TRA の小児用製剤の有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2.2 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）に対する DAB 及び TRA の小児用製剤の有効性について」の項における検討の結果、以下の点等を踏まえ、標準的な治療が困難な *BRAF* V600E 変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）に対する DAB 及び TRA の小児用製剤の投与の有効性が期待できると判断した。

- 標準的な治療が困難な固形腫瘍である初回治療後に増悪した *BRAF* V600 変異を有する HGG 患者を対象とした G2201 試験の HGG コホートにおいて得られた主要評価項目とされた RANO-HGG 基準に基づく奏効率の結果には臨床的意義があり、初回治療後に増悪した *BRAF* V600E 変異を有する HGG 患者に対する DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと考えること
- 既承認製剤と小児用製剤の生物学的同等性は示されていないものの、G2201 試験において小児用製剤が投与された患者における DAB 及び TRA の曝露量は、既承認製剤が投与された患者における DAB 及び TRA の曝露量と類似しており、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が認められたこと
- 既承認製剤は、*BRAF* V600E 変異を有する成人及び小児の固形腫瘍の種々のがん種（神経膠腫以外を含む）に対して有効性が期待できる臨床試験成績が得られていること
- 神経膠腫以外の *BRAF* V600 変異を有する進行・再発の固形腫瘍の小児患者に DAB 及び TRA の小児用製剤が投与された患者の PK パラメータは、G2201 試験における PK パラメータと概ね類似していたこと

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。

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 変異を有する小児の LGG 患者及び標準的な治療が困難な *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 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・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（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、DAB/TRA 投与にあたっては、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、患者の観察、有害事象の管理、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。

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 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、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（既承認製剤については現行の内容から下線部追加、小児用製剤については本申請で設定）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
〈既承認製剤〉 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く） <u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する LGG</u> 〈小児用製剤〉 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く） <u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する LGG</u>	〈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、<i>BRAF</i> 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、本薬以外の利用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。 <u>1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。</u> - 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。 〈LGG〉 <u>臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「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。</u> <u>1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。</u> <u>切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。</u>

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、用法・用量及び用法・用量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（既承認製剤については現行の内容から下線部追加・取消線部削除、小児用製剤については本申請で設定）。

	用法・用量					用法・用量に関連する注意
DAB	（既承認製剤） 〈固形腫瘍、<u>LGG</u>〉 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。 - 成人には、1 回 150 mg - 小児には、体重に合わせて次の用量					〈効能共通〉 - 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。 - 食事の影響について - 副作用発現時（発熱を除く）の休薬、減量及び中止の目安について - 発熱時の休薬、減量及び中止の目安について
	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	
	（小児用製剤） 〈固形腫瘍、LGG〉					〈固形腫瘍、<u>LGG</u>〉 <u>826 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。</u>

	TRA との併用において、通常、小児には DAB として体重に合わせて次の用量を 1 日 2 回、用時、水に分散して空腹時に経口投与する。							カプセルと小児用分散錠の生物学的同等性は示されていない。カプセルと小児用分散錠の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。	
	体重	8 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満	26 kg 以上 30 kg 未満		
	1 回 投与量	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg		
	体重	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上		
	1 回 投与量	80 mg	90 mg	100 mg	110 mg	130 mg	150 mg		
TRA	(既承認製剤) 〈固形腫瘍、LGG〉 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。 - 成人には、2 mg - 小児には、体重に合わせて次の用量							〈効能共通〉 - 食事の影響について - 副作用発現時（発熱を除く）の休薬、減量及び中止の目安について - 発熱時の休薬、減量及び中止の目安について - 錠剤の含量規格間の生物学的同等性について 〈固形腫瘍、LGG〉 326 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。 - 錠と小児用ドライシロップの生物学的同等性は示されていない。錠と小児用ドライシロップの切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。	
	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			
	(小児用製剤) 〈固形腫瘍、LGG〉 DAB との併用において、通常、小児には TRA として体重に合わせて次の用量を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。								
	体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満		22 kg 以上 26 kg 未満
	投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg		0.85 mg
	体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満		51 kg 以上
	投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg		2 mg

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、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を目的に実施中の *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象とした特定使用成績調査に、G2201 試験の LGG コホートの対象患者及び小児用製剤が投与された患者を登録することを計画している。

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、G2201 試験の LGG コホートの対象患者に対する DAB/TRA 投与の有効性について一定の検討がなされていることから、当該患者を上記②の有効性に関する調査の対象に含める必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、上記②の有効性に関する調査について、G2201 試験の LGG コホートの対象患者を調査対象から除外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。

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 37 及び表 39 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 38 及び表 40 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 37 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
- 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 - 肺炎 - 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 - 成長発達障害	肝機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下における標準的な治療が困難な BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）に対する有効性		

今般の一変申請及び承認申請において変更なし

表 38 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
BRAF 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	BRAF 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*2	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・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、*2：非小細胞肺癌、悪性黒色腫及び LGG は対象としない

表 39 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
- 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 - 受胎能の低下 - 胚・胎児発生に対する影響 - 成長発達障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における標準的な治療が困難な BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（CRC を除く）に対する有効性		

今般の一変申請及び承認申請において変更なし

表 40 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
• <u>BRAF 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</u>	• <u>BRAF 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*2</u>	• 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・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、*2：非小細胞肺癌、悪性黒色腫及び LGG は対象としない

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、がん化学療法に対して十分な知識・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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 15 年 11 月 23 日まで）、TRA の小児用製剤は劇薬に該当すると判断する。

（タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg、同小児用分散錠 10 mg）

[効能・効果]

〈カプセル〉

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫

BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

（下線部追加）

〈小児用分散錠〉

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

BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

[用法・用量]

カプセル

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 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〉

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、低悪性度神経膠腫〉

トラメチニブとの併用において、通常、ダブラフェニブとして以下の用量を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 成人には、1 回 150 mg
- 小児には、体重に合わせて次の用量

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

(下線部追加)

小児用分散錠

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

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

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

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

[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. 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。
- ~~87.~~ 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〉

- ~~98.~~ 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。

〈低悪性度神経膠腫〉

10. 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「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。
11. 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。
12. 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和6年4月1日付けで変更）

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

休薬、減量及び中止基準

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

注 1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

カプセルの場合

用量調節の目安（成人）

用量調節段階 ^{注2)}	1回投与量（1日2回）
通常投与量	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 ^{注2)}	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

小児用分散錠の場合

用量調節の目安（小児）

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

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

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

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

54. 826 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。
5. カプセルと小児用分散錠の生物学的同等性は示されていない。カプセルと小児用分散錠の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

(メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg、同小児用ドライシロップ 4.7 mg)

[効能・効果]

〈錠〉

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫

BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

(下線部追加)

〈小児用分散錠〉

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

BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

[用法・用量]

錠

〈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、低悪性度神経膠腫〉

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	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

(下線部追加)

小児用ドライシロップ

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

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体重に合わせて次の用量を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満
投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg

体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg

[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. 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。

87. 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〉

98. 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。

〈低悪性度神経膠腫〉

10. 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「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。
11. 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。
12. 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和6年4月1日付けで変更）

〈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（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

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

注1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

錠の場合

用量調節の目安（成人）

用量調節段階 ^{注2)}	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 ^{注2)}	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

小児用ドライシロップの場合

用量調節の目安（小児）

用量調節段階 ^{注2)}	1回投与量（1日1回）						
体重	8 kg 以上 9 kg 未満	9 kg 以上 11 kg 未満	11 kg 以上 12 kg 未満	12 kg 以上 14 kg 未満	14 kg 以上 18 kg 未満	18 kg 以上 22 kg 未満	22 kg 以上 26 kg 未満
通常投与量	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.45 mg	0.55 mg	0.7 mg	0.85 mg
1段階減量	0.25 mg	0.25 mg	0.3 mg	0.35 mg	0.4 mg	0.55 mg	0.65 mg
2段階減量	0.15 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.25 mg	0.3 mg	0.35 mg	0.45 mg
3段階減量	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	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

用量調節段階 ^{注2)}	1回投与量（1日1回）						
体重	26 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 34 kg 未満	34 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 42 kg 未満	42 kg 以上 46 kg 未満	46 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
通常投与量	0.9 mg	1 mg	1.15 mg	1.25 mg	1.4 mg	1.6 mg	2 mg
1段階減量	0.7 mg	0.75 mg	0.85 mg	0.95 mg	1.05 mg	1.2 mg	1.5 mg
2段階減量	0.45 mg	0.5 mg	0.6 mg	0.65 mg	0.7 mg	0.8 mg	1 mg
3段階減量	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

3. 38.0℃以上の発熱が認められた場合には、本剤を休薬すること。発熱の回復後、24 時間以上発熱がない場合には、休薬前と同一の用量で投与を再開すること。38.0℃未満の発熱又は悪寒、戦慄、寝汗、インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状の再発が認められた時点で本剤の休薬を検討すること。必要に応じて、用量調節の目安を参考に、本剤を減量すること。本剤を休薬しても4週間以内に発熱がGrade 1 以下又はベースラインに軽快しない場合は、本剤の投与を中止すること。
43. 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、低悪性度神経膠腫〉
54. ~~826~~ 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。
6. 錠と小児用ドライシロップの生物学的同等性は示されていない。錠と小児用ドライシロップの切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	bis in die	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	
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
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/VCR		CBDCA と VCR との併用
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _{ind ss} /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
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
HGG	high grade glioma	高悪性度神経膠腫
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
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	minor response	最小奏効
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	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NOS	not otherwise specified	非特定型
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存率
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
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回

略語	英語	日本語
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
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
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	
RP2D	recommended Phase II dose	第Ⅱ相パートの推奨用量
SBECD	sulfobutylether-beta-cyclodextrin sodium	スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
WHO	World Health Organization	世界保健機関
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
VCR	vincristine sulfate	ビンクリスチン硫酸塩
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
TRA	trametinib dimethyl sulfoxide	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
既承認製剤		タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg、メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg
115892 試験		MEK115892 試験
A2102 試験		CDRB436A2102 試験
COMBI-D 試験		MEK115306 試験
COMBI-V 試験		MEK116513 試験
X2101 試験		CTMT212X2101 試験
G2101 試験		CDRB436G2101 試験
G2201 試験		CDRB436G2201 試験
ROAR 試験		CDRB436X2201 試験
承認申請		製造販売承認申請