

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤

BRAF阻害剤

ダブラフェニブメシル酸塩カプセル

	50mg	75mg
承認番号	22800AMX00372000	22800AMX00373000
販売開始	2016年6月	2016年6月

タフィンラー[®]カプセル 50mg

タフィンラー[®]カプセル 75mg

Tafinlar[®] Capsules

劇薬、処方箋医薬品

(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

 NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

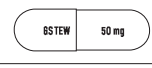
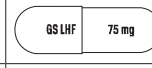
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タフィンラーカプセル50mg	タフィンラーカプセル75mg
有効成分	1カプセル中 ダブラフェニブメシル酸塩 59.25mg (ダブラフェニブとして50mg)	1カプセル中 ダブラフェニブメシル酸塩 88.88mg (ダブラフェニブとして75mg)
添加剤	セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸カプセル本体にヒプロメロース、三二酸化鉄、酸化チタン含有	

3.2 製剤の性状

販売名	タフィンラーカプセル50mg	タフィンラーカプセル75mg
性状	暗赤色不透明の2号硬カプセル	暗紅白色不透明の1号硬カプセル
識別コード	GS TEW 50mg	GS LHF 75mg
外形		
大きさ (約)	長径：18.0mm 短径：6.4mm 質量：0.242g	長径：19.4mm 短径：6.9mm 質量：0.346g

4. 効能又は効果

- BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫
- BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈非小細胞肺癌〉

- 5.3 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。

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈非小細胞肺癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]
7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

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

注1) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

用量調節の目安

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

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。
8.2 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）、新たな原発性悪性黒色腫があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1参照]
8.3 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[11.1.2参照]
8.4 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.5 ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.6 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3.1、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

本剤の曝露量が増加する可能性がある。[8.6、11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤はCYP2C8及び3A4の基質となる。また、本剤はCYP2C9及び3A4を誘導することが示されている。[16.7.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール（経口剤は国内未承認） クラリスロマイシン リトナビル等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認）等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP2C8阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。	これらの薬剤がCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A及びCYP2C8誘導剤 リファンピシン等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、CYP3A及びCYP2C8誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A及びCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A基質 ミダゾラム 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等） デキサメタゾン等 [16.7.2参照]	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9基質 ワルファリン等 [16.7.2参照]	CYP2C9により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
OATP1B1及びOATP1B3基質 HMG-CoA還元酵素阻害剤（ロスバスタチン）等 [16.7.2参照]	OATP1B1及びOATP1B3の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がOATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用^{注1)}、^{注2)}、^{注3)}

11.1.1 有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌（0.5%、1.6%）、ケラトアカントーマ（0.3%、3.7%）、ポーエン病（0.5%、頻度不明）があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.2 悪性腫瘍（二次発癌）

原発性悪性黒色腫（0.1%、1.1%）等の悪性腫瘍（二次発癌）があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.3 心障害

心不全（0.1%、0.5%）、左室機能不全（0.2%、1.4%）、駆出率減少（5.7%、4.7%）等の重篤な心障害があらわれることがある。[8.4、9.1.1参照]

11.1.4 肝機能障害

ALT（10.9%、1.6%）、AST（10.2%、0.5%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6、9.3.1参照]

11.1.5 静脈血栓塞栓症（0.3%、頻度不明）

11.1.6 脳血管障害

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

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

11.2 その他の副作用

トラメチニブとの併用時^{注2)}

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	-	毛包炎、膿疱性皮膚疹	蜂巣炎、尿路感染、鼻咽頭炎、爪囲炎	-
血液	-	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症	-	-
代謝	-	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症	高血糖	-
神経系	頭痛	浮動性めまい	-	-
眼	-	霧視、ぶどう膜炎	視力障害、網膜色素上皮剥離、網脈絡膜症、網膜剥離、眼窩周囲浮腫	-
心・血管	-	高血圧、低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc間隔延長	心拍数減少
呼吸器	-	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎	間質性肺炎
消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	睪炎	-
肝胆道系	-	ALP増加、γ-GTP増加	-	-
皮膚	発疹、皮膚乾燥	そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎、皮膚亀裂、光線過敏症	-	-

	10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
筋骨格系	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中CK増加	横紋筋融解症	-
腎	-	-	腎炎、腎不全、尿細管間質性腎炎、急性腎障害	-
全身	発熱 (51.6%)、疲労、悪寒 (30.1%)、無力症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症	顔面浮腫	-
その他	-	脂漏性角化症	乳頭腫、アクロコルドン	過敏症

本剤単独投与時^{注3)}

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

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

15.2.2 マウス、ラット及びイヌにおいて精巣/精巣上体に悪影響 (精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少等) が5mg/kg/日 (臨床曝露量 (AUC) の約0.2倍) 以上の群でみられ、ラット及びイヌでは休薬後においても回復性は認められなかった。[9.4.2参照]

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

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

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

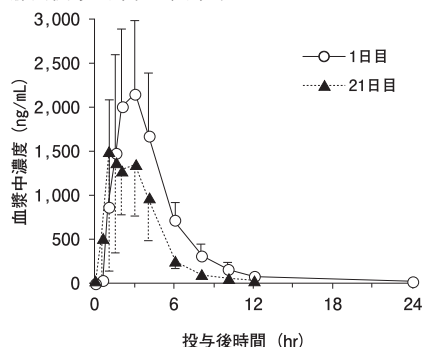
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人固形癌患者12例にダブラフェニブ75~150mg (ヒプロメロースカプセル) を空腹時に単回経口投与した時、血漿中ダブラフェニブ濃度は投与1.0~4.0時間後に最大となった²⁾。その後、血漿中ダブラフェニブ濃度は二相性を示して低下し、消失半減期は約5~15時間であった。Cmax及びAUC_{0-12h}は75mg群と100mg群の間では投与量増加に

伴い増加したが、100mg群と150mg群は同程度であった。反復投与後の血漿中ダブラフェニブのAUC_{0-12h}は単回投与時と比べて約40%減少し、ダブラフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。血漿中ダブラフェニブ濃度は、投与開始後21日目までには定常状態に達すると考えられた。外国人固形癌患者4例のマイクロドーズ試験で、ダブラフェニブ150mgを単回経口投与した時の、^[14C]ダブラフェニブ50 μ gを単回静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは94.5%であった³⁾。



日本人固形癌患者にダブラフェニブ150mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブ濃度推移 (平均値+標準偏差、1日目: n=6、21日目: n=5)

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

	投与量 (mg)	例数 (n)	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (μ g·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1日目	75	3	1.39 (29.9)	4.0 (3.0-4.0)	4.63 (35.6)	15.2 (2, 140.1)
	100	3	3.81 (32.2)	1.0 (0.9-2.0)	11.4 (42.9)	13.1 (55.4)
	150	6	2.41 (40.1)	2.5 (1.0-4.0)	9.24 (29.3)	5.07 (47.0) ^a
21日目	75	3	1.43 (75.5)	3.0 (1.5-4.0)	2.85 (41.5)	-
	100	3	2.90 (22.1)	1.0 (0.9-2.0)	6.02 (17.3)	-
	150	5	2.08 (37.0)	1.5 (1.0-3.0)	5.90 (33.3)	-

幾何平均値 (変動係数%)、Tmaxは中央値 (最小値-最大値)
a: n=5

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人固形癌患者14例にダブラフェニブ150mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した時、AUC及びCmaxは絶食下に比べてそれぞれ約31及び51%低下した。また、食後のTmax (6時間) は絶食下 (2時間) に比べて遅延した⁴⁾。[7.2参照]

16.3 分布

ダブラフェニブのヒト血漿蛋白結合率は99.7%であった⁵⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

16.4.1 *In vitro*

ダブラフェニブは主にCYP2C8及び3A4により水酸化体に代謝され、更にCYP3A4によりカルボン酸体に代謝された。また、カルボン酸体は非酵素的に脱メチル化された⁶⁾。

16.4.2 *In vivo*

血漿中には、主にカルボン酸体が検出された (血中放射能の約54%) (外国人)⁷⁾。その他には α -ブチル基が酸化された水酸化体、脱カルボン酸化された脱メチル体が検出された^{2,7)} (外国人及び日本人)。

16.5 排泄

外国人固形癌患者4例に^[14C]ダブラフェニブの95mg (懸濁液) を単回経口投与した時、尿糞中には投与量の93.8%が回収された (投与後240時間)。放射能の主排泄経路は糞中 (投与量の約71.1%) であり、尿中には22.7%が回収された⁷⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*

ダブラフェニブはCYP2B6及び3A4を誘導した⁸⁾。また、ダブラフェニブはCYP2C8及び2C19を阻害した (IC₅₀値: それぞれ8.2及び22.4 μ mol/L)⁹⁾。ダブラフェニブはPgp及びBCRPの基質であった¹⁰⁾。[10.参照]

16.7.2 In vivo

(1) ケトコナゾール

外国人固形癌患者16例にCYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤は国内未承認）400mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ75mg^{注1)}の1日2回反復経口投与と併用したときのダブラフェニブのAUC及びCmaxは、ダブラフェニブ単独投与に比べてそれぞれ約71及び33%増加した¹¹⁾。[10.2参照]

(2) ゲムフィブロジル

外国人固形癌患者17例にCYP2C8の阻害作用を有するゲムフィブロジル（国内未承認）600mgの1日2回反復経口投与をダブラフェニブ75mg^{注1)}の1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べてダブラフェニブのAUCは約47%増加したものの、Cmaxは変化しなかった¹²⁾。[10.2参照]

(3) ワルファリン

外国人固形癌患者14例にダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与とワルファリン（S体：CYP2C9の基質、R体：CYP3A4及びCYP1A2の基質）15mg単回経口投与を併用したときのワルファリンのAUCは、ワルファリン単独投与に比べて、S体で約37%、R体で約33%減少した。また、ワルファリンのCmaxはワルファリン単独投与に比べて、S体で約18%、R体で約19%増加した¹³⁾。[10.2参照]

(4) ミダゾラム

外国人固形癌患者12例にダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与とミダゾラム（CYP3Aの基質）3mgの単回経口投与を併用したときのミダゾラムのAUC及びCmaxは、ミダゾラム単独投与に比べてそれぞれ約74及び61%減少した¹⁴⁾。[10.2参照]

(5) リファンピシン

外国人固形癌患者17例にCYP3A及びCYP2C8の誘導作用を有するリファンピシン600mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回反復投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べて、ダブラフェニブのCmaxは27%、AUCは34%減少した¹⁵⁾。[10.2参照]

(6) ロスバスタチン

外国人がん患者16例にロスバスタチン（OATP1B1及びOATP1B3の基質）10mgの単回経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンのCmaxは94%、AUCは22%増加した。また、ダブラフェニブ150mgを1日2回14日間反復投与した後にロスバスタチン10mgを単回経口投与したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンのCmaxは156%増加、AUCは7%増加した¹⁶⁾。[10.2参照]

(7) その他の薬剤

トラメチニブ

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

ラベプラゾール

外国人固形癌患者17例にラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150mgの1日2回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べてダブラフェニブのAUCは3%増加し、Cmaxは12%減少した¹⁵⁾。

注) 単剤の承認用法・用量は、ダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）

BRAF V600E/K変異を有する^{注1)}①進行固形癌患者（第I相パート）及び②根治切除不能な悪性黒色腫患者（第II相パート）（症例数：①6例及び②6例）を対象にダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日

投与）を併用する第I/II相非盲検非対照試験を実施した。第II相パートにおける奏効率^{注2)}は83%（5/6例）であった¹⁸⁾。

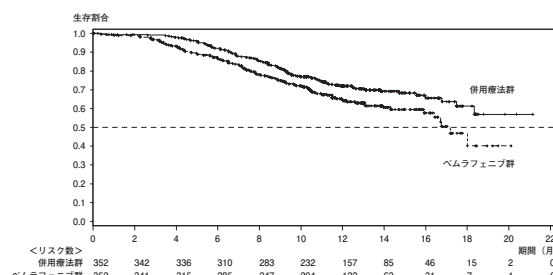
副作用発現頻度は、100%（12/12例）であった。主な副作用は、発熱66.7%（8/12例）、AST増加及び末梢性浮腫各50.0%（6/12例）であった。

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

注2) RECIST（ver 1.1）ガイドラインによる治験責任医師判定に基づく判定（CR+PR）

17.1.2 海外第III相臨床試験（MEK116513試験、COMBI-v）

BRAF V600E/K変異を有する^{注1)}根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）を併用する群（併用療法群352例）とベムラフェニブ（1回960mgを1日2回連日投与）を投与する群（ベムラフェニブ群352例）と比較した第III相非盲検無作為化比較試験を実施した。全生存期間（OS）の中間解析において、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた〔Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群未到達、ベムラフェニブ群17.2ヵ月、ハザード比0.69（95%信頼区間：0.53-0.89）、層別log-rank検定 p=0.005〕¹⁹⁾。



全生存期間（OS）のKaplan-Meier曲線

（MEK116513試験ITT集団、2014年4月17日カットオフ）

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、91%（320/350例）であった。主な副作用は、発熱47%（163/350例）、悪寒28%（98/350例）及び悪心23%（81/350例）であった。

17.1.3 海外第III相臨床試験（MEK115306試験、COMBI-d）

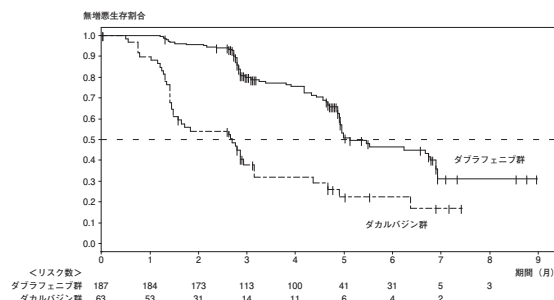
BRAF V600E/K変異を有する^{注1)}根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）を併用する群（併用療法群211例）と、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を投与する群（単剤療法群212例）を比較した第III相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間（PFS）の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた〔Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8ヵ月、ハザード比0.75（95%信頼区間：0.57-0.99）、層別log-rank検定 p=0.035〕²⁰⁾。なお、OSの最終解析において、Kaplan-Meier法で推定した中央値は併用療法群で25.1ヵ月、単剤療法群で18.7ヵ月であった〔ハザード比0.71（95%信頼区間：0.55-0.92）〕。

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、併用療法群では、86%（179/209例）であった。主な副作用は、発熱47%（98/209例）、悪寒27%（57/209例）及び疲労25%（52/209例）であった。単剤療法群では、88%（186/211例）であった。主な副作用は、過角化30%（63/211例）、疲労27%（56/211例）及び脱毛症25%（52/211例）であった。

17.1.4 海外第III相臨床試験（BRF113683試験、BREAK-3）

BRAF V600E変異を有する^{注3)}根治切除不能な悪性黒色腫患者250例を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を投与する群（187例）とダカルバジン1,000mg/m²（体表面積）を3週毎に静脈内投与する群（63例）を比較した第III相非盲検無作為化比較試験を実施した。PFSの解析において、ダ

カルバジン群と比較してダブラフェニブ投与群における統計学的に有意な延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定した中央値：ダブラフェニブ投与群5.1ヵ月、ダカルバジン群2.7ヵ月、ハザード比0.30 (95%信頼区間：0.18-0.51)、層別log-rank検定 $p < 0.0001$] ²¹⁾。



無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線 (BRF113683試験ITT集団、2011年12月19日カットオフ)

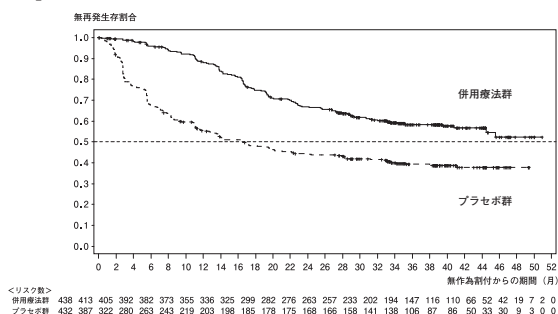
ダブラフェニブ投与群における副作用発現頻度は、88% (164/187例) であった。主な副作用は、過角化34% (63/187例)、皮膚乳頭腫21% (40/187例)、脱毛症20% (37/187例) であった。

注3) 中央測定機関でResponse Genetics, Inc (RGI) IUO assayを用いて検査された。当該検査法との同等性が確認されたTHxID BRAFキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

〈悪性黒色腫の術後補助療法〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (F2301試験、COMBI-AD)

BRAF V600E/K変異を有する^{注1)}再発ハイリスク (American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma of the Skin Staging version 7に基づく病期Ⅲa：リンパ節転移1mm超、Ⅲb、Ⅲc) の悪性黒色腫の術後患者870例 (日本人患者5例を含む) を対象に、ダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) とトラメチニブ (2mgを1日1回連日投与) を併用する群 (併用療法群438例) とプラセボ群 (432例) を比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。併用療法もしくはプラセボの投与期間は12ヵ月間とした。無再発生存期間 (RFS) の解析において、プラセボ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定したRFSの中央値：併用療法群未到達、プラセボ群16.6ヵ月、ハザード比0.47 (95%信頼区間：0.39-0.58)、層別log-rank検定 $p = 1.53 \times 10^{-14}$] ²²⁾。



無再発生存期間 (RFS) のKaplan-Meier曲線 (2017年6月30日カットオフ)

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、91.5% (398/435例 (日本人患者3例を含む)) であった。主な副作用は、発熱56.1% (244/435例)、疲労39.1% (170/435例)、悪寒35.6% (155/435例) であった。

〈非小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2201試験)

BRAF V600E変異を有する^{注4)}切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) とトラメチニブ (2mgを1日1回連日投与) の併用投与 (①白

金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者57例 (日本人患者1例を含む)、②化学療法歴のない患者36例) を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率^{注2)} (%) はそれぞれ①63.2 (95%信頼区間：49.3-75.6) 及び②61.1 (95%信頼区間：43.5-76.9) であった²³⁾。

トラメチニブとダブラフェニブ併用療法群における副作用発現頻度は、89.2% (83/93例 (日本人患者1例を含む)) であった。主な副作用は、発熱49.5% (46/93例)、悪心38.7% (36/93例)、嘔吐及び皮膚乾燥26.9% (25/93例) であった。

注4) 米国のClinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認定又は同等と考えられる検査機関で任意の遺伝子検査法を用いて検査された。当該検査法との同等性が確認されたオンコマイン Dx Target Test CDx システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダブラフェニブは、BRAF変異型 (V600E、V600K及びV600D) のキナーゼ活性を阻害した²⁴⁾。また、ダブラフェニブは、A375P F11細胞株を移植したマウスの腫瘍組織において、RAFシグナル経路下流のERKのリン酸化を阻害した²⁵⁾。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

(1) ダブラフェニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829等) 及びヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株、BRAF V600K変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (WW165、YUMAC、YULAC及びYUSIT1) 並びにBRAF V600D変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来WM-115細胞株の増殖を抑制した^{26、27)}。

(2) ダブラフェニブを、MEK1及びMEK2阻害薬であるトラメチニブと併用することにより、UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829、MV522細胞株等に対する増殖抑制作用は各薬剤単独処理と比較して増強した^{26、27)}。

18.2.2 *In vivo*

ダブラフェニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した²⁸⁾。また、ダブラフェニブとトラメチニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ダブラフェニブメシル酸塩 (Dabrafenib Mesilate)

化学名

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

分子式

$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$

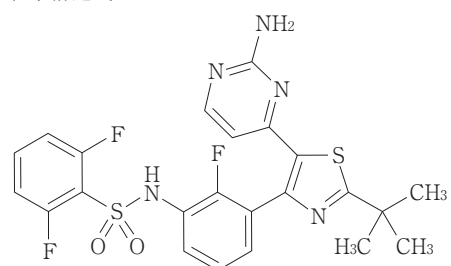
分子量

615.67

性状

白色～淡黄白色の粉末である。

化学構造式



• H₃C-SO₃H

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈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〉

21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈タフィンラーカプセル50mg〉

28カプセル [プラスチックボトル、乾燥剤入り]

〈タフィンラーカプセル75mg〉

28カプセル [プラスチックボトル、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) Hatzivassiliou, G. et al. : Nature. 2010 ; 464 (7287) :431-435 [20160200]
- 2) 社内資料：国内第 I 相試験におけるダブラフェニブの薬物動態 (2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF116056試験) [20160201]
- 3) Denton, C.L. et al. : J.Clin.Pharmacol. 2013;53 (9) :955-961 [20160202]
- 4) Ouellet, D. et al. : J.Pharm.Sci. 2013;102 (9) :3100-3109 [20160203]
- 5) 社内資料：血漿蛋白結合 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1.) [20160204]
- 6) 社内資料：In vitro代謝 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.5.) [20160205]
- 7) Bershas, D.A. et al. : Drug Metab. Dispos. 2013;41 (12) :2215-2224 [20160206]
- 8) 社内資料：CYPに対するin vitro誘導作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.7.1.) [20160207]
- 9) 社内資料：CYPに対するin vitro阻害作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.7.2.2.) [20160208]
- 10) 社内資料：トランスポーターによるin vitro輸送 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.5.) [20160209]
- 11) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.) [20160211]
- 12) 社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物相互作用 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.) [20160212]
- 13) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.) [20160213]
- 14) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1.4.1.) [20160214]
- 15) 社内資料：リファンピシン又はラベプラゾールとの薬物相互作用 (2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.1.) [20170557]
- 16) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用 (2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.2.) [20170558]
- 17) 社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブの薬物相互作用 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3.) [20160210]
- 18) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験 (MEK116885試験) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116885試験) [20160215]
- 19) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK116513試験、COMBI-v) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116513試験 (COMBI-v試験)) [20160216]

- 20) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK115306試験、COMBI-d) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK115306試験 (COMBI-d試験)) [20160217]
- 21) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (BRF113683試験) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF113683試験) [20160218]
- 22) 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験 (F2301試験) (2018年7月2日承認、CTD2.7.6.4.1.1.) [20180229]
- 23) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (E2201試験) (2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4.2.1.) [20170555]
- 24) 社内資料：BRAF阻害作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1.1.) [20160222]
- 25) King, A.J. et al. : PLoS One. 2013;8 (7) :e67583 [20160221]
- 26) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株の増殖に及ぼす影響 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.5.) [20160219]
- 27) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響 (2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1.1.) [20170556]
- 28) 社内資料：マウスにおけるヒト悪性黒色腫由来細胞の増殖抑制作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1.2.) [20160220]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

(07)

6200000051575