

dabrafenib mesilate (JAN)

## ダブラフェニブメシル酸塩

抗悪性腫瘍剤・BRAF阻害剤

429

## 【基本電子添文】 タフィンラーカプセル・小児用分散錠2024年9月改訂

【製品】 規制等: [劇] [処方], [保険通知] 《タフィンラーカプセル50・75mg 2016.03.28承認》

タフィンラー Tafinlar カプセル50・75mg 小児用分散錠10mg (ノバルティス)

【組成】 ダブラフェニブとして

〔カプセル〕 : 1カプセル中50mg, 75mg

〔小児用分散錠〕 1錠中10mg

ダブラフェニブメシル酸塩11.85mgはダブラフェニブ10mgに相当

【効能・効果】 ①〔カプセル〕 BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫 ②〔カプセル〕 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 ③標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固体腫瘍（結腸・直腸癌を除く） ④〔カプセル〕 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 ⑤BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

**効能関連注意** ①効能共通: 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与する。検査にあたっては、承認された診断用医薬品又は医療機器を用いる。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、PMDAのウェブサイトから入手可能である ②悪性黒色腫: 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（臨床成績①②～④⑤参照） ③非小細胞肺癌 ④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（臨床成績③参照） ⑤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固体腫瘍 ⑦組織球症患者は本剤の投与対象となり得る ⑧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（臨床成績④⑤～⑦参照） ⑨1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（特定背景関連注意⑥、臨床成績④⑨参照） ⑩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 ⑪有毛細胞白血病: 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本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（臨床成績④⑩参照） ⑫低悪性度神経膠腫 ⑬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（臨床成績⑤参照） ⑭1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（特定背景関連注意⑥、臨床成績⑤参照） ⑮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（臨床成績⑤参照）

【用法・用量】 ダブラフェニブとして ①〔カプセル〕 悪性黒色腫: 1回150mgを1日2回、空腹時経口投与。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。患者の状態により適宜減量 ②〔カプセル〕 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、1回150mgを1日2回、空腹時経口投与。患者の状態により適宜減量 ③固体腫瘍、低悪性度神経膠腫 ④〔カプセル〕 トラメチニブとの併用において、次の用量を1日2回、空腹時経口投与。患者の状態により適宜減量 ⑤成人: 1回150mg ⑥小児: 1回投与量は体重に合わせて、26kg以上38kg未満 75mg, 38kg以上43kg未満 100mg, 43kg以上51kg未満 125mg, 51kg以上 150mg ⑦〔小児用分散錠〕 トラメチニブとの併用において、小児には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経口投与。8kg以上10kg未満 20mg, 10kg以上14kg未満 30mg, 14kg以上18kg未満 40mg, 18kg以上22kg未満 50mg, 22kg以上26kg未満 60mg, 26kg以上30kg未満 70mg, 30kg以上34kg未満 80mg, 34kg以上38kg未満 90mg, 38kg以上42kg未満 100mg, 42kg以上46kg未満 110mg, 46kg以上51kg未満 130mg, 51kg以上 150mg

**用法関連注意** ①効能共通 ②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 ③食後に本剤を投与した場合、C<sub>max</sub>及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避ける（薬物動態②参照） ④本剤により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、次記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止する。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できる（用法関連注意①④参照）

《休薬、減量及び中止基準》

NCI-CTCAE※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段階減量して再開
Grade 4	原則中止。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段階減量して再開

※ : NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

⑦カプセルの場合

《用量調節の目安（成人）》

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

<sup>#</sup>: 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增量可

《用量調節の目安（小児）》

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

#：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增量可

### ①小児用分散錠の場合

### 《用量調節の目安（小児）》

用量調節段階 <sup>#</sup>	体重	通常投与量/1段階減量/2段階減量/3段階減量/4段階減量
1回投与量 (1日2回)	8kg以上10kg未満	20mg/10mg/中止/-/-
	10kg以上14kg未満	30mg/20mg/10mg/中止/-
	14kg以上18kg未満	40mg/30mg/20mg/10mg/中止
	18kg以上22kg未満	50mg/30mg/20mg/10mg/中止
	22kg以上26kg未満	60mg/40mg/30mg/20mg/中止
	26kg以上30kg未満	70mg/50mg/40mg/20mg/中止
	30kg以上34kg未満	80mg/50mg/40mg/30mg/中止
	34kg以上38kg未満	90mg/60mg/50mg/30mg/中止
	38kg以上42kg未満	100mg/70mg/50mg/30mg/中止
	42kg以上46kg未満	110mg/70mg/60mg/40mg/中止
	46kg以上51kg未満	130mg/90mg/70mg/40mg/中止
	51kg以上	150mg/100mg/80mg/50mg/中止

④38.0°C以上の発熱が認められた場合には、休薬する。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。38.0°C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休薬を検討する。必要に応じて、用法関連注意①④の用量調節の目安を参考に、減量する。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、本剤を中止する（用法関連注意①④、重要な基本的注意①参照）② 固形腫瘍、低悪性度神経膠腫 ④8kg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

**【警告】** 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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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

**【禁忌】** ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②  
妊娠又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意  
④参照）

【重要な基本的注意】 ①発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行い、感染症等の有無を評価する。解熱剤で効果が不十分な場合には、経口ステロイド剤の投与を検討する（用法闇済注意①④参照） 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現れることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認する。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（重大な副作用④参照）③皮膚以外の部位に悪性腫瘍が現れることが

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（重大な副作用⑥参照）④心障害が現れること

があるので、投与開始前には、患者の心機能を確認する。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 (特定背景関連注意① 重大な副作用(⑥参照) ⑤ じどう嘔吐 (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。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 ⑥肝機能障害が現れるところがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行

旨が現れることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行いう（特定背景関連注意②、重大な副作用④参照）【特定背景関連注意】●合併症：胆管狭窄の有無（特に、胆石症による胆管狭窄）

【連注意】①合併症・既往歴等のめる患者 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（重要な基本的注

息④、重篤な副作用(⑤参照) ④**肝機能障害患者** 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（重要）

な基本的注意⑥、重大な副作用(⑦参照) ③生殖能を有する者  
④妊娠可能な女性には、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（特定背景関連注意④参照） ⑤パートナーが妊娠する可能性のある男性には、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。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（その他の注意

②③④参照) ④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。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、聴覚数・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 (禁忌②, 特定背景関連注意③④a参照)。授乳婦: 治療上の有効性及び母乳栄養の有効性を考慮し、授

③授乳婦 信原上り有蓋性疾患(乳癌)有蓋性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒトの乳汁中への移行は不明である。④小児等 ⑤要性黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌

病：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑥ 固形腫瘍：妊娠期間腫瘍、妊娠中の手術、妊娠中期に腫瘍

傷、低悪性度腫瘍・低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない（効能関連注意④⑥⑦参照）

⑦高齢者：患者の状態を観察しながら注意して投与する。一般に生理機能が低下している

## 併用注意

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 (薬物動態⑦⑮参照)	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。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 (薬物動態⑦⑮参照)	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	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

	る。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	され、血中濃度が上昇するおそれがある
CYP3A及びCYP2C8誘導剤 ・リファンビシン等 (薬物動態⑦⑥参照)	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	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 (薬物動態⑦⑥参照)	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある
CYP2C9基質 ・ワルファリン等 (薬物動態⑦⑥参照)	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 (薬物動態⑦⑥参照)	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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

**①重大な副作用**※1, ※2, ※3 ②有棘細胞癌：皮膚有棘細胞癌（0.4%, 1.6%）、ケラトアカントーマ（0.2%, 3.7%）、ボエン病（0.4%, 頻度不明）が現れることがある。臨床試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも有棘細胞癌の発現頻度に高い傾向が認められた〔皮膚有棘細胞癌（5.5%, 頻度不明）、扁平上皮癌（5.5%, 頻度不明）〕※4  
(重要な基本的注意②参照) ③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）が現れることがある。臨床試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも悪性腫瘍（二次発癌）の発現頻度に高い傾向が認められた〔基底細胞癌（12.7%, 頻度不明）〕※4  
(重要な基本的注意③参照) ④心障害：心不全（0.1%, 0.5%）、左室機能不全（0.1%, 1.4%）、駆出率減少（5.8%, 4.7%）等の重篤な心障害が現れることがある（重要な基本的注意④、特定背景関連注意①参照） ⑤肝機能障害：ALT（11.2%, 1.6%）、AST（11.2%, 0.5%）等の上昇を伴う肝機能障害が現れることがある（重要な基本的注意⑥、特定背景関連注意②参照） ⑥静脈血栓塞栓症（0.3%, 頻度不明）  
⑦脳血管障害：脳出血（0.1%, 頻度不明）、脳卒中（いずれも頻度不明）等の脳血管障害が現れることがある。※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。※2：トラメチニブとの併用時の副作用頻度は臨床試験（MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験、E2201試験、X2201試験及びG2201試験）に基づき記載。※3：本剤単独投与時の副作用頻度は海外臨床試験（BRF113683試験）に基づき記載。※4：X2201試験の有毛細胞白血病患者（55例）で発現した副作用頻度に基づき記載

## ②その他の副作用 ③トラメチニブとの併用時※1

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		毛包炎、膿疱性皮疹、爪廻炎	蜂巣炎、尿路感染、上咽頭炎	
血液		好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症		
代謝		食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リソ血症、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）	リノバ浮腫、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	膀胱炎	
肝胆道系		AI-P増加、γ-GTP増加		
皮膚	発疹、皮膚乾燥	瘙痒症、痤瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎、皮膚亀裂、光線過敏症		急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）
筋骨格系	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙攣、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	無力症、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、体重増加	顔面浮腫	
その他		脂漏性角化症	乳頭腫、アクロコルドン、過敏症	

## ④本剤単独投与時※2

	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、低リソ血症		
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	恶心, 嘔吐, 下痢, 便秘	膵炎		
皮膚	発疹, 過角化(34%), 脱毛症, 手掌・足底発赤知覚不全症候群	瘙痒症, 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

※1：トラメチニブとの併用時の副作用頻度は臨床試験

(MEK115306試験, MEK116513試験, F2301試験, E2201試験, X2201試験及びG2201試験)に基づき記載。※2：本剤単独投与時の副作用頻度は海外臨床試験(BRF113683試験)に基づき記載

【適用上の注意】〔小児用分散錠〕薬剤交付時の注意 ①乾燥剤の入った元の容器の状態で患者に交付する ②患者又は保護者等に対して次の注意点を指導する ③保存時：使用直前まで乾燥剤の入った元の容器で保管し、使用の都度密栓する ④服用時 ⑦本剤を噛み碎いたり、丸ごと飲み込んだりせず、水に分散させて服用する ⑧専用の計量カップに水を入れ、これに本剤を加えて分散する。水の量は本剤の投与量が10～40mgの場合は5mL, 50～150mgの場合は10mLとする ⑨分散後は30分以内に服用する。30分以上経過した場合は服用せずに廃棄する ⑩計量カップの底に本剤が残った場合は、5mLの水を追加し、分散して服用する 〔その他の注意〕 ①臨床使用に基づく情報：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 ②非臨床試験に基づく情報 ③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 ④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(特定背景関連注意③④参照) ⑤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 ⑥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 ⑦in 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(C<sub>max</sub>)の約31倍〕以上の群で光毒性反応がみられた ⑧幼若ラットにおいて、成長・発達への影響(骨長の短縮、歯開口の早期化)が1mg/kg/日/3mg/kg/日(生後7～21日の投与量/生後22～35日の投与量)(成人の臨床曝露量(AUC)の約0.2倍)以上の群でみられた。また、同

用量群で成熟動物では認められなかった腎臓への影響(尿細管変性等)等がみられた 〔保存等〕 室温保存。有効期間：〔カプセル〕3年, 〔小児用分散錠〕2年 〔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

【薬物動態】(ダブラフェニブとして) ①血中濃度 単回及び反復投与：日本人固形癌患者12例に75～150mg(ヒプロメロースカプセル)を空腹時に単回経口投与時、血漿中濃度は投与1.0～4.0時間後に最大。その後、血漿中濃度は二相性を示して低下し、消失半減期は約5～15時間。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0\_12h</sub>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。反復投与後の血漿中のAUC<sub>0\_12h</sub>は単回投与時と比べて約40%減少し、代謝の自己誘導が示唆された。血漿中濃度は、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、150mgを単回経口投与時の、<sup>14</sup>C-ダブラフェニブ50μgを単回静注に対する絶対的バイオアベイラビリティは94.5%

投与量 [例数]	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0_12h</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
1日目： 75mg [3例]	1.39 (29.9)	4.0 (3.0-4.0)	4.63 (35.6)	15.2 (2,140.1)
1日目： 100mg [3例]	3.81 (32.2)	1.0 (0.9-2.0)	11.4 (42.9)	13.1 (55.4)
1日目： 150mg [6例]	2.41 (40.1)	2.5 (1.0-4.0)	9.24 (29.3)	5.07 (47.0) [5例]
21日目： 75mg [3例]	1.43 (75.5)	3.0 (1.5-4.0)	2.85 (41.5)	-
21日目： 100mg [3例]	2.90 (22.1)	1.0 (0.9-2.0)	6.02 (17.3)	-
21日目： 150mg [5例]	2.08 (37.0)	1.5 (1.0-3.0)	5.90 (33.3)	-

幾何平均値(変動係数%)、T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)

②吸収 食事の影響：外国人固形癌患者14例に150mgを高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与時、AUC及びC<sub>max</sub>は絶食下に比べてそれぞれ約31及び51%低下。また、食後のT<sub>max</sub> (6時間)は絶食下(2時間)に比べて遅延(用法関連注意①④参照) ③分布：ヒト血漿蛋白結合率は99.7% (in vitro) ④代謝 ⑤in vitro：本剤は主に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 ⑥in 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)。その他にはt-ブチル基が酸化された水酸化体、脱カルボン酸化された脱メチル体が検出された(外国人及び日本人) ⑦排泄：外国人固形癌患者4例に<sup>14</sup>C-ダブラフェニブの95mg(懸濁液)を単回経口投与時、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 ⑧特定の背景を有する患者：小児 ⑨海外第I相試験(A2102試験及びX2101試験)及び国際共同第II相試験(G2201試験)に組み入れられた109例(6歳以上18歳未満)のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、それぞれ1日2回反復経口投与時の、本剤のC<sub>max</sub> (μg/mL)及びAUC<sub>0\_12h</sub> (μg·hr/mL)の中央値は次のとおり推定された ⑩26kg以上38kg未満の患者に75mg投与時、1.29及び4.35 ⑪38kg以上

43kg未満の患者に100mg投与時、1.48及び5.20 ⑦43kg以上51kg未満の患者に125mg投与時、1.65及び6.05 ⑧51kg以上の患者に150mg投与時、1.50及び5.25 ⑨海外第I相試験(A2102試験及びX2101試験)及び国際共同第II相試験(G2201試験)に組み入れられた243例(0歳以上18歳未満)のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、それぞれ1日2回反復経口投与時の、本剤のC<sub>max</sub>(μg/mL)及びAUC<sub>0-12h</sub>(μg·hr/mL)の中央値は次のとおり推定された ⑩17kg未満の患者に2.5mg/kg投与時、1.25及び3.70 ⑪17kg以上26kg未満の患者に2.5mg/kg投与時、1.37及び4.41 ⑫26kg以上38kg未満の患者に2.5mg/kg投与時、1.42及び4.77 ⑬38kg以上51kg未満の患者に2.5mg/kg投与時、1.47及び4.97 ⑭51kg以上の患者に150mg投与時、1.38及び4.90 ⑮薬物相互作用 ⑯in vitro:本剤はCYP2B6及び3A4を誘導。また、CYP2C8及び2C19を阻害(IC<sub>50</sub>値:それぞれ8.2及び22.4 μmol/L)。本剤はPgp及びBCRPの基質(相互作用参照) ⑰in vivo(※:承認用法・用量は、1回150mgを1日2回、空腹時経口投与) ⑱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回反復経口投与を本剤75mg※の1日2回反復経口投与と併用時、ダラフェニブのAUC及びC<sub>max</sub>は、本剤単独投与に比べて、それぞれ約71及び33%増加(相互作用参照) ⑲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回反復経口投与を本剤75mg※の1日2回反復経口投与と併用時、本剤単独投与時に比べて、ダラフェニブのAUCは約47%増加したものの、C<sub>max</sub>は変化なし(相互作用参照) ⑳ワルファリン:外国人固形癌患者14例に本剤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時、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。また、ワルファリンのC<sub>max</sub>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(相互作用参照) ㉑ミダゾラム:外国人固形癌患者12例に本剤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時、ミダゾラムのAUC及びC<sub>max</sub>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(相互作用参照) ㉒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回反復経口投与を本剤150mgの1日2回反復投与と併用時、本剤単独投与に比べて、ダラフェニブのC<sub>max</sub>は27%，AUCは34%減少(相互作用参照) ㉓ロスバスタチン:外国人癌患者16例にロスバスタチン(OATP1B1及びOATP1B3の基質)10mgの単回経口投与を本剤150mgの1日2回経口投与と併用時、本剤非併用投与に比べて、ロスバスタチンのC<sub>max</sub>は94%，AUCは22%増加。また、本剤150mgを1日2回14日間反復投与後にロスバスタチン10mgを単回経口投与時、本剤非併用投与に比べて、ロスバスタチンのC<sub>max</sub>は156%増加、AUCは7%増加(相互作用参照) ㉔その他の薬剤(1)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回反復経口投与と本剤150mgの1日2回反復経口投与を併用時、血漿中ダラフェニブのC<sub>max</sub>及びAUCは、本剤単独投与時に比べて、それぞれ約16及び23%増加 (2)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回反復経口投与を本剤150mgの1日2回反復経

口投与と併用時、本剤単独投与に比べてダラフェニブのAUCは3%増加し、C<sub>max</sub>は12%減少 ㉕【臨床成績】【ダラフェニブとして】\*: 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) 有効性及び安全性に関する試験 ①根治切除不能な悪性黒色腫 ②国内第I/II相臨床試験(MEK116885試験): BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者(第I相パート)6例及び根治切除不能な悪性黒色腫患者(第II相パート)6例を対象に本剤(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 ③第II相パートにおける奏効率\*は83%(5/6例) ④副作用発現頻度は、100%(12/12例)。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)(効能関連注意②参照) ⑤海外第III相臨床試験(MEK116513試験、COMBI-v): BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、本剤(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 ⑥全生存期間(OS)の中間解析で、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群で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:併用療法群で未到達、ベムラフェニブ群で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]。全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、リスク数は期間別(併用療法群、ベムラフェニブ群の順)に、0ヵ月(352, 352), 2ヵ月(342, 341), 4ヵ月(336, 315), 6ヵ月(310, 285), 8ヵ月(283, 247), 10ヵ月(232, 204), 12ヵ月(157, 122), 14ヵ月(85, 63), 16ヵ月(46, 31), 18ヵ月(15, 7), 20ヵ月(2, 1), 22ヵ月(0, 0)(MEK116513試験ITT集団、2014年4月17日カットオフ) ⑦トラメチニブと本剤併用療法群の副作用発現頻度は、91%(320/350例)。主な副作用は、発熱47%(163/350例)、悪寒28%(98/350例)及び恶心23%(81/350例)(効能関連注意②参照) ⑧海外第III相臨床試験(MEK115306試験、COMBI-d): BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、本剤(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、本剤(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 ⑨無増悪生存期間(PFS)の解析で、単剤療法群と比較して併用療法群で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:併用療法群で9.3ヵ月、単剤療法群で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]。なお、OSの最終解析で、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[ハザード比0.71(95%信頼区間:0.55-0.92)] ⑩本剤とトラメチニブ併用療法群の副作用発現頻度は、併用療法群では、86%(179/209例)。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)。単剤療法群では、88%(186/211例)。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)(効能関連注意②参照) ⑪海外第III相臨床試験(BRF113683試験、BREAK-3): BRAF V600E変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者250例を対象に、本剤(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/m<sup>2</sup>（体表面積）を3週毎に静注する群（63例）を比較した第III相非盲検無作為化比較試験を実施 ⑦PFSの解析で、ダカルバジン群と比較して本剤群で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：本剤群で5.1ヶ月、ダカルバジン群で2.7ヶ月、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]。無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、リスク数は期間別（本剤群、ダカルバジン群の順）に、0ヶ月（187, 63）、1ヶ月（184, 53）、2ヶ月（173, 31）、3ヶ月（113, 14）、4ヶ月（100, 11）、5ヶ月（41, 6）、6ヶ月（31, 4）、7ヶ月（5, 2）、8ヶ月（3, -）（BRF113683試験ITT集団、2011年12月19日カットオフ） ④本剤群の副作用発現頻度は、88%（164/187例）。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）（効能関連注意②参照） ②悪性黒色腫の術後補助療法 国際共同第III相臨床試験（F2301試験、COMBI-AD）：BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスク（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、本剤（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。併用療法もしくはプラセボの投与期間は12ヶ月間とした ④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ヶ月、ハザード比0.47（95%信頼区間：0.39-0.58）、層別log-rank検定p=1.53×10<sup>-14</sup>]。無再発生存期間（RFS）のKaplan-Meier曲線は添付文書参照、リスク数は無作為割付からの期間別（併用療法群、プラセボ群の順）に、0ヶ月（438, 432）、2ヶ月（413, 387）、4ヶ月（405, 322）、6ヶ月（392, 280）、8ヶ月（382, 263）、10ヶ月（373, 243）、12ヶ月（355, 219）、14ヶ月（336, 203）、16ヶ月（325, 198）、18ヶ月（299, 185）、20ヶ月（282, 178）、22ヶ月（276, 175）、24ヶ月（263, 168）、26ヶ月（257, 166）、28ヶ月（233, 158）、30ヶ月（202, 141）、32ヶ月（194, 138）、34ヶ月（147, 106）、36ヶ月（116, 87）、38ヶ月（110, 86）、40ヶ月（66, 50）、42ヶ月（52, 33）、44ヶ月（42, 30）、46ヶ月（19, 9）、48ヶ月（7, 3）、50ヶ月（2, 0）、52ヶ月（0, 0）（2017年6月30日カットオフ） ⑤本剤とトラメチニブ併用療法群の副作用発現頻度は、91.5%〔398/435例（日本人患者3例を含む）〕。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）（効能関連注意②参照） ③非小細胞肺癌 国際共同第II相臨床試験（E2201試験）：BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者〔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）及び化学療法歴のない患者36例〕を対象に、本剤（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）の併用投与を検討する第II相非盲検非対照試験を実施 ④奏効率\*（%）はそれぞれ63.2（95%信頼区間：49.3-75.6）及び61.1（95%信頼区間：43.5-76.9） ⑤本剤とトラメチニブ併用療法群の副作用発現頻度は、89.2%〔83/93例（日本人患者1例を含む）〕。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）（効能関連注意③参照） ④固形腫瘍、有毛細胞白血病 ④国際共同第II相臨床試験（X2201試験、ROAR）：標準的な治療選択肢のないBRAF V600E変異を有する固形腫瘍患者、BRAF V600E変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病患者※1等（18歳以上）を対象に、本剤（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）の併用投与を検討する第II相非盲検非対照試験を実施 ⑦癌種別〔例数（日本人患者数）〕の奏効率（95%信頼区間）は、甲状腺未分化癌\*〔36（2）〕56（38.1-72.1）、胆道癌\*〔43（2）〕53（37.7-68.8）、消化管間質腫瘍\*〔1（0）〕0、WHO grade 1又は2の神経膠腫（LGG）※2〔13（2）〕69（38.6-90.9）、WHO grade 3又は4の神経膠腫（HGG）※3〔45（1）〕33（20.0-49.0）、小腸癌\*〔3（0）〕67（9.4-99.2）、有毛細胞白血病※4〔55（0）〕89（77.8-95.9）。※1：プリンアナログによる一次治療に不応若しくは当該治療の1年以内に再発した、又は2つ以上の治療後に増悪した有毛細胞白血病患者が対象とされた。※2：RANO LGG（2011）基準による治験責任医師に基づく判定（CR+PR+MR）。※3：RANO HGG（2010）基準による治験責任医師に基づく判定（CR+PR）。※4：NCCNのガイドライン、Consensus Resolution Criteria、及び過去の臨床試験の定義から改変した基準による治験責任医師に基づく判定（微小残存病変を伴う又は伴わないCR+PR） ④本剤とトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、88.8%〔174/196例（日本人患者7例を含む）〕。主な副作用は、発熱41.8%（82/196例）、疲労27.0%（53/196例）、悪寒26.0%（51/196例）（効能関連注意④⑤⑥参照） ⑤海外第I/II相試験（小児X2101試験、パートD）：BRAF V600E変異を有するLGG及びランゲルハンス細胞組織球症（LCH）患者（1歳以上18歳未満）を対象に、本剤（12歳未満：2.625mg/kg、12歳以上：2.25mg/kgを1日2回連日投与）※1とトラメチニブ（6歳未満：0.032mg/kg、6歳以上：0.025mg/kgを1日1回連日投与）の併用投与を検討する第I/II相非盲検非対照試験を実施 ⑦奏効率※2（95%信頼区間）は、LGG（20例）で25.0（8.7-49.1）、LCH（10例）で60.0（26.2-87.8）。※1：小児の承認用法・用量は、体重のみに基づいて設定されている。※2：LGGはRANO LGG（2011）基準による独立画像判定に基づく判定（CR+PR）、LCHはHistiocytose Society Evaluations and Treatment Guidelines（Apr.2009）（Minkov et al.2009）による治験責任医師に基づく判定（CR+Regressive disease） ④本剤とトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、100%。主な副作用は発熱53.3%（16/30例）、疲労36.7%（11/30例）、皮膚乾燥36.7%（11/30例）（効能関連注意④⑤⑥参照） ⑤国際共同第II相臨床試験（G2201試験、HGGコホート）：BRAF V600E変異を有する初回治療後に増悪したHGG患者41例〔1歳以上18歳未満（日本人患者11例を含む）〕を対象に本剤（12歳未満：2.625mg/kg、12歳以上：2.25mg/kgを1日2回連日投与）※1とトラメチニブ（6歳未満：0.032mg/kg、6歳以上：0.025mg/kgを1日1回連日投与）の併用投与を検討する第II相非盲検非対照試験を実施 ⑦奏効率〔RANO HGG（2010）基準による中央判定（CR+PR）〕は56.1%（95%信頼区間：39.7-71.5）。※1：小児の承認用法・用量は、体重のみに基づいて設定されている ④本剤とトラメチニブ併用療法群における副作用発現頻度は、85.4%〔35/41例（日本人患者11例を含む）〕。

む)】。主な副作用は発熱36.6% (15/41例), 皮膚乾燥24.4% (10/41例), 発疹17.1% (7/41例) (効能関連注意④⑥⑦参照) ⑤低悪性度神経膠腫 国際共同第II相臨床試験 (G2201試験, LGGコホート) : BRAF V600変異を有する初回化学療法の適用※1となるLGG患者※2 (1歳以上18歳未満) を対象に, 本剤 (12歳未満: 2.625mg/kg, 12歳以上: 2.25mg/kgを1日2回連日投与) ※3とトラメチニブ (6歳未満: 0.032mg/kg, 6歳以上: 0.025mg/kgを1日1回連日投与) の併用投与 [D+T群73例 (日本人患者4例を含む)] とカルボプラチニン (6週間を1サイクルとして, 175mg/m<sup>2</sup>を第1, 8, 15及び22日目に静注) とビンクリスチン (最初の10週間1.5mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で静注し, 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1.5mg/m<sup>2</sup>を静注) の併用投与 [C+V群37例 (日本人患者2例を含む)] を比較した第II相無作為化非盲検比較試験を実施 ⑥奏効率 [RANO LGG (2011) 基準による中央判定 (CR+PR)] は, D+T群で46.6% (95%信頼区間: 34.8-58.6), C+V群で10.8% (95%信頼区間: 3.0-25.4) であり, C+V群と比較してD+T群で統計学的に有意に高かった (片側p値<0.001, Mantel-Haenszelカイ二乗検定)。※1: 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。※2: G2201試験の各群に組み入れられた患者の組織型 [WHO分類 (改訂2016年)] は, (1)D+T群; 毛様細胞性星細胞腫22例, 神経節膠腫21例, LGG・非特定型14例, 多形黄色星細胞腫6例, 線維形成性乳児星細胞腫, グリア神経細胞腫瘍・非特定型及びびまん性神経膠腫・非特定型各2例, 並びに星細胞腫, びまん性星細胞腫及び線維形成性乳児神経節膠腫各1例, (2)C+V群; 毛様細胞性星細胞腫12例, 神経節膠腫9例, LGG・非特定型6例, 多形黄色星細胞腫4例, 並びに星細胞腫, 線維形成性乳児星細胞腫, 線維形成性星細胞腫・非特定型, びまん性星細胞腫, グリア神経細胞腫瘍・非特定型及び未分化神経外胚葉性腫瘍各1例。※3: 小児の承認用法・用量は, 体重のみに基づいて設定されている ⑦D+T群における副作用発現頻度は, 93.2% [68/73例 (日本人患者4例を含む)]。主な副作用は発熱47.9% (35/73例), 皮膚乾燥21.9% (16/73例), 疲労20.5% (15/73例) (効能関連注意⑥⑦参照) 【薬効葉

理】 (ダブルフェニブとして) ①作用機序: BRAF変異型 (V600E, V600K及びV600D) のキナーゼ活性を阻害。また, A375P F11細胞株を移植したマウスの腫瘍組織で, RAFシグナル経路下流のERKのリン酸化を阻害 ②抗腫瘍効果 ③in vitro ⑦BRAF 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), ヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株及びヒト甲状腺未分化癌由来細胞株 (8505C 及び8305C), 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 ④MEK1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, 8505C, 8305C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 ⑤in vivo: 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で, 腫瘍増殖を抑制。また, 本剤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

【性状】 ダブラフェニブメシル酸塩は白色～淡黄白色の粉末である

【備考】再審査期間中（悪性黒色腫について2016年3月28日から10年。非小細胞肺癌について2018年3月23日から10年。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について2023年11月24日から10年。BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫について2033年11月23日まで）

【保険通知】平成28年5月24日保医発第0524第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について（平成30年3月26日保医発0326第8号により改正済） タフィンラーカプセル50mg及び同75mg 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「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。」とされているので、*BRAF*遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること