

「タフィンラー®」「メキニスト®」併用療法のBRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫に係る効能追加及び小児用剤形の製造販売承認を取得

Sep 24, 2024

プレスリリース

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

ノバルティス

ファーマ株式会社本社：東京都港区、代表取締役社長：レオ・リー、以下「ノバルティスファーマ」は、本日、BRAF阻害剤「タフィンラー[®]カプセル 50mg・75mg」(一般名：ダブラフェニブメシル酸塩、以下「タフィンラー」)とMEK阻害剤「メキニスト[®]錠 0.5mg・2mg」(一般名：トラメチニブジメチルスルホキシド付加物、以下「メキニスト」)の併用療法について、「BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」に対する効能又は効果の追加承認を取得しました。また、小児用剤形である「タフィンラー[®]小児用分散錠 10mg」と「メキニスト[®]小児用ドライシロップ 4.7mg」の承認*を取得しましたので、併せてお知らせします。

* 小児用剤形の効能又は効果：

- ・ 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(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

脳腫瘍は小児で最も多くみられる固形悪性腫瘍であり、神経膠腫は、この小児脳腫瘍全体で最も多く約半分を占めています。そのうち、BRAF遺伝子変異陽性を有する小児低悪性度神経膠腫(LGG)の患者さんは年間で数名から十数名程度診断されると推定されています。小児LGGの患者さんにおける標

準治療は外科

的切除ですが、術後に全身

治療を必要としている患者さんが半数以上で¹

、全摘出が困難な患者さんにおいても化学療法が必要となります。またBRAF

²⁻⁵、新たな治療選択肢が求められています。

神経膠腫以外の小児においても、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)やエルドハイム・チェスター病(ECD)に代表される組織球症、及び稀ではありますが悪性黒色腫、甲状腺乳頭がん、若年性

黄色肉芽腫、乳頭状頭蓋咽頭腫、腭芽腫、後腎性腺腫、腎芽腫、血液腫瘍でBRAF遺伝子変異は報告されており⁶⁻¹⁴

、ほとんどの場合で再発又は難治性の状況で利用可能な治療選択肢がないことから、高いアンメットニーズが存在すると考えられています。

2023年11月24日に承認を取得しているBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍結腸・直腸癌を除く代表的な小児腫瘍である神経膠腫やLCHの好発年齢が乳幼児期であることから、今回の小児用剤形の承認により、より低年齢の患者さんが服用しやすくなることが期待されています。

この度の承認は、G2201試験のデータに基づいています。G2201試験は、BRAF V600遺伝子変異を有するLGG及び再発又は難治性の高悪性度神経膠腫(HGG)の1歳以上18歳未満の小児患者さんを対象とした国際共同第II相試験で、タフィンラー/メキニスト併用療法が主要評価項目の奏効率(ORR)において、有効性を示しました。

今回の承認について、ノバルティスファーマの代表取締役社長であるレオ・リーは、次のように述べています。「BRAF遺伝子変異を有する小児の患者さんはこれまで診断を受けても、治療選択肢が限られていることで、大きな不安を抱えておられたかと思います。今回の小児の患者さんに対する効能効果の追加承認、並びに小児の患者さんが服用しやすい小児用剤形の追加が、より多くの患者さんとそのご家族の負担の軽減と希望につながることを期待しています。」

今回承認された効能を含めすべての剤形における効能は厚生労働省より希少疾病用医薬品オーファンドラッグに指定されています。

G2201試験について

本試験はLGGとHGGの2つのコホートから構成された国際共同第II相試験で、主要評価項目は中央判定に基づくORRです。

<LGGコホート>

切除不能かつ進行性のBRAF V600遺伝子変異を有する1歳以上18歳未満のLGG患者n=110、日本人患者6例を含むを対象に、タフィンラー/メキニスト併用療法群とカルボプラチン・ビンクリスチン併用療法群化学療法群を2対1に割付けを行い両群の有効性を比較しました。主要評価項目のORR95%CIの結果は、タフィンラー/メキニスト併用療法群で46.6% $\{$ 4.8-58.6 $\}$ 、化学療法群で10.8% $\{$ 0-25.4 $\}$ とタフィンラー/メキニスト併用療法が優位に高い結果を示しました。副作用発現頻度はタフィンラー/メキニスト併用療法群93.2%、化学療法群97.0%でした。主な副作用は発熱タフィンラー/メキニスト併用療法群47.9%、化学療法群12.1%、以下同順、皮膚乾燥 $\{$ 21.9%、3.0% $\}$ 、疲労20.5%、24.2%でした。

<HGGコホート>

再発又は難治性のBRAF V600遺伝子変異を有する1歳以上18歳未満のHGG患者n=41、日本人患者11例を含むを対象にしたタフィンラー/メキニスト併用療法の有効性を評価しました。主要評価項目のORR95%CI/80%CIの結果は、56.1% $\{$ 39.7-71.5/44.9-66.8 $\}$ で、ORRの80%CIの下限が事前に規定した閾値奏効率タフィンラー単剤療法のORR 32%を上回ったことから、タフィンラー単剤療法を上回るタフィンラー/メキニスト併用療法の有効性が示されました。副作用発現頻度は85.4%で、主な副作用は発熱36.6%、皮膚乾24.4%、発疹17.1%でした。

「タフィンラー」「メキニスト」併用療法について

世界的な分子標的療法の治療薬として患者さんに届けられたタフィンラー/メキニスト併用療法は

様々な種類のがんの増殖に關与するBRAF及びMEKキナーゼに關連するシグナルを阻害して腫瘍の増殖を抑制する可能性があります¹⁵⁻¹⁶

。タフィンラー/メキニスト併用療法は、実施中及び完了した20以上の試験で6,000例以上のBRAF遺伝子変異陽性患者さんを対象に検討され、世界中で20万例以上の患者さんに処方されています。

BRAF V600遺伝子変異について

BRAF V600遺伝子変異は広範ながん種で認められており、その多くは希少がんであり、検出頻度はがん種によって異なります。BRAF遺伝子変異は、様々な固形腫瘍のがん増殖の促進因子とされており、BRAF V600E遺伝子変異は最もよくみられる種類のBRAF遺伝子変異であり、BRAF遺伝子変異がんの最大90%を占めます¹⁶。

小児神経膠腫について

神経膠腫は

、最も多い小児中枢神

経系腫瘍で、小児脳腫瘍全体の約半分を占めています¹⁷⁻¹⁹

。神経膠腫は、低悪性度WHO分類でグレード1及び2又は高悪性度WHO分類でグレード3及び4)いずれかに分類されます¹⁸。BRAF V600変異陽性の小児低悪性度神経膠腫は、生存転帰全生存期間/無増悪生存期間の不良と関連し、小児LGGの約15% - 20%に認められます^{5,20}。

ノバルティス ファーマ株式会社について

ノバルティス ファーマ株式会社は、スイス・バーゼル市に本拠を置く革新的医薬品のグローバル製薬企業、ノバルティスの日本法人です。ノバルティスは、より充実した健やかな毎日のために、「ともに、医薬の未来を描く(Reimagining Medicine, together)」ことを追求しています。

詳細はホームページをご覧ください。 <https://www.novartis.co.jp>

ノバルティス ファーマ株式会社のソーシャルメディアもご覧ください。 Facebook LinkedIn Instagram

以上

参考文献

1. Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, et al. (2021) Pediatric Glioma: An Update of Diagnosis, Biology, and Treatment. *Cancers (Basel)*; 13(4):758.
2. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. (2012) Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*; 30(21):2641-7.
3. Ryall S, Tabori U, Hawkins C (2020) Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun*; 8(1):30.
4. Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V, et al. (2020) Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated With Targeted BRAF Inhibition. *JCO Precis Oncol*; 4:561-71.
5. Lassaletta A, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:2934-2941
6. 小児慢性特定疾病情報センター2014a 24. ランゲルハンス(Langerhans)細胞組織球症 概要
7. Henke LE, Perkins SM, Pfeifer JD, et al. (2014) BRAF V600E mutational status in pediatric thyroid cancer. *Pediatr Blood Cancer*; 61(7):1168-72.

8. Techavichit P, Sosothikul D, Chaichana T, et al. (2017) BRAF V600E mutation in pediatric intracranial and cranial juvenile xanthogranuloma. Hum Pathol; 69:118-22.
9. Schlafler SM, Buchfelder M, Stoehr R, et al. (2018) Rathke's Cleft Cyst as Origin of a Pediatric Papillary Craniopharyngioma. Front Genet; 9:49.
10. Borrill R, Cheesman E, Stivaros S, et al. (2019) Papillary craniopharyngioma in a 4-year-old girl with BRAF V600E mutation: a case report and review of the literature. Childs Nerv Syst; 35(1):169-73.
11. Wobker SE, Matoso A, Pratilas CA, et al. (2019) Metanephric Adenoma-Epithelial Wilms Tumor Overlap Lesions: An Analysis of BRAF Status. Am J Surg Pathol; 43(9):1157-69
12. Obasaju P, Shahab S, Dunn E, et al. (2020) BRAF V600E-mutated metastatic pediatric Wilms tumor with complete response to targeted RAF/MEK inhibition. Cold Spring Harb Mol Case Stud; 6(2):a004820.
13. Hanna M, Pacheco M, Leavey P (2021) Using targeted therapy to achieve tumor control in a patient with relapsed pancreatoblastoma. American Society of Pediatric Hematology/Oncology (ASPHO) 2021 Paper and Poster Abstracts. Pediatr Blood Cancer; 68 Suppl 3:poster 285.
14. Rankin A, Johnson A, Roos A, et al. (2021) Targetable BRAF and RAF1 Alterations in Advanced Pediatric Cancers. Oncologist; 26(1):e153-63.
15. Pratilas C, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2012;355:82-98.
16. Turski ML, et al. Mol Cancer Ther. 2016;15:533-547.
17. Ostrom QT, et al. Neuro Oncol. 2021;23(12 suppl 2):iii1-iii105
18. ESMO/Anticancer Fund. Glioma Guide for Patients
19. Louis DN, et al. Acta Neuropathol. 2016;131:803-82
20. Mistry M, et al. J Clin Oncol. 2015;33:1015-1022.

<参考資料>

タフィンラー[®]カプセル 50mgと同カプセル75mg, タフィンラー[®]小児用分散錠 10mgの製品概要

製品名下線部が今回追加)

- 「タフィンラー[®]カプセル 50mg」 (AFINLAR[®] Capsules 50mg)
- 「タフィンラー[®]カプセル 75mg」 (AFINLAR[®] Capsules 75mg)
- 「タフィンラー[®]小児用分散錠 10mg」 (AFINLAR[®] dispersible tablets for Pediatric 10mg)

一般名:

ダブラフェニブメシル酸塩
(dabrafenib Mesilate)

効能又は効果*下線部が今回追加)

タフィンラーカプセル

- 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

タフィンラー小児用分散錠

- 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

用法及び用量又は使用方法*下線部が今回追加)

タフィンラーカプセル

- BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫
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カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 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
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。
- 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
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150mg
小児には、体重に合わせて次の用量
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
- 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
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。
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫
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150mg
小児には、体重に合わせて次の用量
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

タフィンラー小児用分散錠

- 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
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。
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
- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫
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。
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

承認取得日：
2024年9月24日

製造販売：
ノバルティス ファーマ株式会社

メキニスト[®]錠 0.5mgと同錠2mg、メキニスト[®]小児用ドライシロップ 4.7mgの製品概要
製品名：

- 「メキニスト[®]錠 0.5mg」MEKINIST[®] Tablets 0.5mg)
- 「メキニスト[®]錠 2mg」MEKINIST[®] Tablets 2mg)
- 「メキニスト[®]小児用ドライシロップ 4.7mg」MEKINIST[®] Dry syrup for Pediatric 4.7mg)

一般名：
トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
(Trametinib Dimethyl Sulfoxide)

効能又は効果*下線部が今回追加)
メキニスト錠

- 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

メキニスト小児用ドライシロップ

- 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

用法及び用量又は使用方法*下線部が今回追加)
メキニスト錠

- BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫
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2mg 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。
- 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

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2mg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。

- 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)

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、2mg

小児には、体重に合わせて次の用量

26kg以上38kg未満：1mg、38kg以上51kg未満：1.5mg、51kg以上：2mg

- 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

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2mg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。

- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

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、2mg

小児には、体重に合わせて次の用量

26kg以上38kg未満：1mg、38kg以上51kg未満：1.5mg、51kg以上：2mg

メキニスト小児用ドライシロップ

- 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)

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。

8kg以上9kg未満：0.3mg、9kg以上11kg未満：0.35mg、11kg以上12kg未満：0.4mg、12kg以

上14kg未満：0.45mg、14kg以上18kg未満：0.55mg、18kg以上22kg未満：0.7mg、22kg以上

26kg未満：0.85mg、26kg以上30kg未満：0.9mg、30kg以上34kg未満：1mg、34kg以上38kg

未満：1.15mg、38kg以上42kg未満：1.25mg、42kg以上46kg未満：1.4mg、46kg以上51kg未

満：1.6mg、51kg以上：2mg

- BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

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。

8kg以上9kg未満：0.3mg、9kg以上11kg未満：0.35mg、11kg以上12kg未満：0.4mg、12kg以

上14kg未満：0.45mg、14kg以上18kg未満：0.55mg、18kg以上22kg未満：0.7mg、22kg以上

26kg未満：0.85mg、26kg以上30kg未満：0.9mg、30kg以上34kg未満：1mg、34kg以上38kg

未満：1.15mg、38kg以上42kg未満：1.25mg、42kg以上46kg未満：1.4mg、46kg以上51kg未

満：1.6mg、51kg以上：2mg

承認取得日：

2024年9月24日

製造販売：

ノバルティス ファーマ株式会社

*「効能又は効果に関連する注意」、ならびに「用法及び用量に関連する注意」の詳細については、電子化された添付文書電子添文をご覧ください。

印刷するには以下の印刷ボタンをクリックし、次のページで右クリックの上、メニューの「印刷」を選択してください。
また、この文章は印刷ページにも表示されます。

Source URL: <https://prod1.novartis.com/jp-ja/news/media-releases/prkk20240924-2>

List of links present in page

- <https://prod1.novartis.com/jp-ja/jp-ja/news/media-releases/prkk20240924-2>
- <https://www.novartis.co.jp/>
- <https://www.facebook.com/novartisjapan>
- <https://www.linkedin.com/company/novartis-japan/>
- <https://www.instagram.com/novartisjapan/>